Expert | CONSULT

WWW.ELSEVIER.COM.BR/EXPERTCONSULT

GOLDMAN CECIL MEDICINA

Coordenação da Revisão e Adaptação à Realidade Brasileira: Milton de Arruda Martins, MD

LEE GOLDMAN
ANDREW I. SCHAFER

VOLUME 1

Tradução da 24ª EDIÇÃO

AREND
ARMITAGE
CLEMMONS
DRAZEN
GRIGGS
LANDRY
LEVINSON
RUSTGI
SCHELD

SAUNDERS

ELSEVIER

Cecil

Goldman Cecil Medicina

24ª EDIÇÃO

Lee Goldman, MD

Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine
Executive Vice President for Health and Biomedical Sciences
Harold and Margaret Hatch Professor of the University
Professor of Medicine and of Epidemiology
Columbia University
New York, New York

Andrew I. Schafer, MD

Chairman, Department of Medicine
The E. Hugh Luckey Distinguished Professor of Medicine
Weill Cornell Medical College
Physician-in-Chief
New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center
New York, New York

SAUNDERS
ELSEVIER

Sumário

Instruções para acesso on-line

Capa

Folha de rosto

Copyright

Revisão científica e adaptação para o Brasil

Responsáveis pela revisão da tradução e adaptação para o Brasil

Editores associados

Colaboradores

Prefácio à edição brasileira

Prefácio

Conteúdos dos vídeos

Seção I: Questões sociais e éticas na medicina

Capítulo 1: Abordagem à medicina, ao paciente e à profissão médica: medicina como uma profissão humana e aprendida

Abordagem à medicina

Abordagem ao paciente

Abordagem à profissão médica

Capítulo 2: Bioética na prática médica

Relação médico-paciente: consentimento informado

Suspensão das intervenções médicas

Suicídio assistido e eutanásia

Conflitos de interesses financeiros

Perspectivas futuras

Capítulo 3: Cuidado a pacientes terminais e às suas famílias

Domínios de cuidados paliativos

Capítulo 4: Contexto cultural em medicina

Disparidades no acesso e na qualidade em cuidados de saúde

Competência cultural em cuidados de saúde

Resumo

Capítulo 5: Aspectos socioeconômicos da medicina

Aspectos sociais e sua influência na saúde

Aspectos econômicos na oferta de cuidados à saúde

Seção II: Princípios da avaliação e tratamento

Capítulo 6: Abordagem do paciente: anamnese e exame clínico

Introdução

A anamnese

Exame físico

Resumo dos achados para os pacientes

Perspectivas futuras

Capítulo 7: Abordagem ao paciente com sinais vitais alterados

A importância dos sinais vitais

Medindo os sinais vitais

O papel dos sinais vitais na abordagem do paciente

Capítulo 8: Interpretação estatística dos dados

O papel da estatística

Amostra: selecionando participantes para um estudo

Descrevendo a amostra

Inferindo valores populacionais a partir de uma amostra

Capítulo 9: Usando a informação para tomada de decisões clínicas

É preciso solicitar algum exame?

Qual o melhor teste?

Escolhendo uma estratégia

Capítulo 10: Avaliando a saúde e a assistência médica

Medidas da assistência à saúde

Padronização de medidas

Tipos de medidas

Fontes de dados para medir saúde e assistência médica

Delineamento dos estudos de mensuração

Tendências na medida de resultados

Capítulo 11: Qualidade dos cuidados e segurança do paciente

Qualidade

Segurança do paciente

Valor: aliando segurança e qualidade ao custo

Capítulo 12: Tratamento abrangente da doença crônica

As metas de tratamento de cuidados crônicos

Satisfazer as necessidades do paciente e a prestação de atendimento médico

Transformação da prática

Seção III: Prevenção e questões ambientais

Capítulo 13: Aconselhamento para mudança comportamental

Modelos de aconselhamento para alteração comportamental no consultório

Capítulo 14: O exame periódico de saúde

Anamnese e avaliação de riscos

Rastreamento de doença precoce ou fatores de risco assintomáticos

Intervenções comportamentais

Imunizações

Quimioprevenção

Perspectivas futuras

Capítulo 15: Atividade física

Capítulo 16: Medicina da adolescência

Crescimento e desenvolvimento físico normais

Desenvolvimento psicossocial normal

Estatísticas vitais

Abordagem ao paciente adolescente

Saúde reprodutiva

Transtornos alimentares na adolescência

Abuso de substâncias

Doenças crônicas

Capítulo 17: Imunização

Características gerais da imunização

Agentes imunobiológicos específicos

Vacinas a serem utilizadas em pessoas em viagens internacionais

Vacinas contra possíveis agentes de bioterrorismo

Outras vacinas

Capítulo 18: Princípios de medicina ocupacional e ambiental

Princípios da doença ocupacional e ambiental

Doenças ocupacionais e ambientais comuns na prática médica

Exposições perigosas comuns que ocorrem no ambiente ocupacional e circundante

Resumo

Capítulo 19: Lesão por radiação

Lesão por radiação ionizante

Lesão por radiação não ionizante

Capítulo 20: Bioterrorismo

Armas biológicas

Antraz

Varíola

Peste

Botulismo

Tularemia

Febre hemorrágica viral

Capítulo 21: Intoxicação crônica: oligometais e outros

Outros metais tóxicos

Seção IV: Envelhecimento e medicina geriátrica

Capítulo 22: Epidemiologia do envelhecimento: implicações do envelhecimento da sociedade

Revolução demográfica: transição para uma sociedade em envelhecimento

Saúde dos idosos

Capítulo 23: Avaliação geriátrica

Estado funcional

Prognóstico

Metas do paciente

Componentes de avaliação geriátrica

Serviços preventivos

Avaliações não médicas

Abordagem estratégica para avaliação geriátrica para a prática médica

Capítulo 24: Sequelas clínicas comuns do envelhecimento

Efeitos do envelhecimento sobre órgãos e sistemas específicos

Capítulo 25: Incontinência urinária

Capítulo 26: Aspectos neuropsiquiátricos do envelhecimento

Capítulo 27: Delirium ou alteração aguda do estado mental no paciente idoso

Delirium

Seção V: Farmacologia clínica

Capítulo 28: Fundamentos da terapia com drogas

Fundamentos de farmacocinética

Aplicando princípios de farmacocinética

Monitoração da concentração de droga como um guia terapêutico

Ajustando dose de droga à doença

Abordagem à dose excessiva de drogas

Uso de fármacos em idosos

Interações entre drogas

Reações adversas a drogas

Capítulo 29: Dor

Capítulo 30: Biologia do vício

Fatores de risco para o vício

Circuito de recompensa: o substrato neural do vício

Propriedades das drogas viciantes

Plasticidade neural relevante ao vício induzida por drogas

Capítulo 31: Nicotina e tabaco

Capítulo 32: Abuso e dependência de álcool

Capítulo 33: Abuso e dependência de drogas

Principais drogas de abuso

Conclusão e instruções futuras

Capítulo 34: Medicamentos imunossupressores incluindo corticosteroides

Medicamentos imunossupressores

Capítulo 35: Agentes biológicos

Inibidores do fator de necrose tumoral-α

Inibidores de interleucina-1

Inibidores de interleucina-6

Anticorpo contra a interleucina-12 e a interleucina-23

Inibidores de angiogênese

Inibidores dos fatores de crescimento tumorais

Outros inibidores de tirosina quinase

Agentes biológicos direcionados aos linfócitos T

Agentes biológicos direcionados aos linfócitos B

Conclusões

Capítulo 36: Prostanoides, aspirina e compostos correlatos

Biossíntese e ação dos prostanoides

Medições da via da sintase da prostaglandina H

Farmacologia clínica de inibição da sintase da prostaglandina H

Capítulo 37: Terapia antitrombótica

Agentes farmacológicos

Capítulo 38: Medicina complementar e alternativa

Intervenções complementares e integrativas

A importância das crenças, expectativas e culturas dos pacientes

Sistemas médicos indígenas e práticas tradicionais de cura

Medicina tradicional versus moderna: a mente e o corpo

A conexão mente-corpo

Por que os pacientes buscam intervenções integrativas?

Seção VI: Aspectos genéticos

Capítulo 39: Princípios da genética

Contribuição genética para a doença

Conclusão

Capítulo 40: Desordens gênicas, genômicas e cromossômicas

O genoma humano

Gene

Variação genética

Cromossomos

Mutação

Padrões de herança genética

Analisando a variação genética

Conclusão

Capítulo 41: Bases hereditárias das doenças comuns

Hereditariedade: variação herdada para desenvolver a doença

Heterozigose: variação herdada na sequência genômica

A busca por genes subjacentes a doenças monogênicas

A investigação genética das doenças comuns

Estudos de associação: dos genes candidatos aos estudos de associação pangenômica

Das variantes comuns aos genomas individuais

Implicações e futuros direcionamentos

Capítulo 42: Aplicação das tecnologias moleculares à medicina clínica

Tecnologias moleculares ao longo do continuum da saúde à doença

Genes, genomas, doença e tratamento

O genoma expresso

Compondo a informação molecular para tomada de decisão clínica

Capítulo 43: Terapias celular e gênica

Terapia celular

Terapia gênica

Seção VII: Princípios da imunologia e inflamação

Capítulo 44: Sistemas imunológicos inato e adaptativo

Princípios gerais do sistema imunológico

Sistema imunológico inato

Sistema imunológico adaptativo

Capítulo 45: Complexo principal de histocompatibilidade

Antígenos leucocitários humanos

Capítulo 46: Mecanismos do dano tissular mediado pelo sistema imunológico

A resposta imune adaptativa

Reações de hipersensibilidade

Capítulo 47: Mecanismos da inflamação e da regeneração tissular

A resposta inflamatória

Capítulo 48: Imunologia dos transplantes

Definição

Antígenos em transplante

Mecanismos de rejeição e doença do enxerto contra hospedeiro

Estratégias para prevenir a doença enxerto versus hospedeiro

Estratégias para prevenir a rejeição do aloenxerto

Capítulo 49: Complemento na saúde e na doença

Ativação do complemento

Inibidores do complemento

Seção VIII: Doença cardiovascular

Capítulo 50: Abordagem ao paciente com possível doença cardiovascular

Usando o histórico clínico para a detecção dos sintomas cardiovasculares

Exame físico para detecção dos sinais de doença cardiovascular

Resumo

Capítulo 51: Epidemiologia da doença cardiovascular

Doença cardiovascular

Prevenção primária e secundária

Fatores de risco para a doença cardiovascular

Novos biomarcadores de lesão ou doença subclínica

Capítulo 52: Função cardíaca e controle circulatório

Estrutura do coração

Anatomia do coração

Fisiologia do coração e controle circulatório

Respostas cardiovasculares aos estressores

Capítulo 53: Radiologia do coração

Anatomia radiológica

Tamanho do coração

Aumento das câmaras

Calcificação

Derrame pericárdico

Vasculatura pulmonar

O coração e os aparelhos portáteis de raios X

Capítulo 54: Eletrocardiografia

Função normal e eletrocardiograma

Interpretação do eletrocardiograma

Capítulo 55: Ecocardiografia

Imagens ecocardiográficas

Ecocardiografia com Doppler

Abordagem ecocardiográfica

Medidas da função cardíaca

Exame ecoardiográfico

Integração dos achados clínicos e ecocardiográficos

Capítulo 56: Imagens cardíacas por métodos não invasivos

Cardiologia nuclear

Tomografia computadorizada cardíaca

Ressonância magnética cardiovascular

Capítulo 57: Cateterismo e angiografia

Indicações e contraindicações para o cateterismo cardíaco

Técnica do cateterismo

Complicações do cateterismo cardíaco

Dados hemodinâmicos obtidos durante o cateterismo cardíaco

Angiografia coronariana

Procedimentos adicionais realizados no cateterismo laboratorial

Capítulo 58: Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico

Insuficiência cardíaca

Capítulo 59: Insuficiência cardíaca: tratamento e prognóstico

Avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca

Estágios da insuficiência cardíaca

Considerações do fim da vida

Perspectivas

Capítulo 60: Doenças do miocárdio e do endocárdio

Doenças do miocárdio

Doenças do endocárdio

Tumores cardíacos

Capítulo 61: Princípios de eletrofisiologia

Eletrofisiologia cardíaca

Capítulo 62: Abordagem ao paciente com suspeita de arritmia

Capítulo 63: Abordagem à parada cardíaca e arritmias que ameaçam a vida

Taquicardias predisponentes com complexo QRS-largo

Tratamento geral da parada cardíaca

Tratamento de paradas cardíacas taquiarrítmicas

Tratamento da parada cardíaca causada por assistolia, bradiarritmias ou atividade elétrica sem pulso

Ações terapêuticas complementares

Tratamento a longo prazo

Capítulo 64: Arritmias cardíacas com origem supraventricular

Anatomia e eletrofisiologia normal

Bradiarritmias

Capítulo 65: Arritmias ventriculares

Tipos de arritmias ventriculares

Extrassístoles ventriculares e taquicardia ventricular não sustentada

Ritmos idioventriculares

Taquicardia ventricular monomórfica sustentada

Taquicardia ventricular polimórfica

Fibrilação ventricular

Taquicardia ventricular incessante e tempestade elétrica

Arritmias ventriculares em pacientes com desfibriladores implantáveis

Medicamentos antiarrítmicos para arritmias ventriculares

Capítulo 66: Procedimentos intervencionistas eletrofisiológicos e cirurgias

Marca-passos

Cardioversão e desfibrilação transtorácicas

Cardioversores-desfibriladores implantáveis

Ablação por cateter de radiofrequência

Cirurgia para arritmias

Capítulo 67: Hipertensão arterial

Capítulo 68: Hipertensão pulmonar

Capítulo 69: Doença cardíaca congênita em adultos

Lesões simples

Lesões complexas específicas

Capítulo 70: Aterosclerose, trombose e biologia vascular

Fatores de risco para aterosclerose

Formação das lesões ateroscleróticas

Crescimento, morte e progressão da doença

Ativação da placa, trombose e infarto

Princípios da terapia antiaterosclerótica

Capítulo 71: Angina pectoris e doença cardíaca isquêmica estável

Capítulo 72: Síndrome coronariana aguda: angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

Capítulo 73: Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST e complicações do infarto do miocárdio

Capítulo 74: Tratamento cirúrgico e intervencionista da doença arterial coronariana

Intervenções coronarianas percutâneas

Angioplastia coronariana versus tratamento clínico

Cirurgia da artéria coronária

Indicações para a cirurgia de revascularização

Intervenção coronariana percutânea versus revascularização cirúrgica do miocárdio

Capítulo 75: Doença valvar cardíaca

Estenose aórtica

Estenose mitral

Insuficiência mitral

Prolapso da valva mitral

Insuficiência aórtica

Insuficiência tricúspide

Estenose pulmonar

Capítulo 76: Endocardite infecciosa

Capítulo 77: Doenças pericárdicas

Pericardite aguda

Efusão e tamponamento cardíaco

Constrição pericárdica

Formas específicas da doença pericárdica

Capítulo 78: Doenças da aorta

Aneurismas da aorta

Hematoma intramural aórtico e dissecção aórtica

Arterite de Takayasu

Arterite por células gigantes

Capítulo 79: Doença arterial aterosclerótica periférica

Capítulo 80: Outras doenças arteriais periféricas

Livedo reticularis

Embolização ateromatosa

Tromboangeíte obliterante (doença de Buerger)

Doenças vasoespásticas e doenças vasculares associadas a alterações nas temperaturas ambientais

Eritromelalgia

Síndrome do aprisionamento da artéria poplítea

Doença cística da adventícia

Displasia fibromuscular dos membros

Capítulo 81: Doenças venosas periféricas

Trombose venosa profunda

Tromboflebite superficial

Síndrome pós-trombótica

Úlceras venosas

Capítulo 82: Transplante cardíaco

População de pacientes

O procedimento de transplante cardíaco

Tratamento pós-operatório

Vasculopatia do transplante

Resultado do transplante

Perspectivas futuras em transplante cardíaco

Seção IX: Doenças pulmonares

Capítulo 83: Avaliação do paciente com doença respiratória

Avaliação do paciente com tosse

Avaliação do paciente com sibilo

Avaliação do paciente com dispneia

Avaliação do paciente com hemoptise

Capítulo 84: Imageamento na doença pulmonar

Imageamento dos pulmões, mediastino e parede torácica

Capítulo 85: Estrutura e função respiratórias: mecanismos e avaliação

Estrutura e função respiratórias

Avaliação da função ventilatória pulmonar

Capítulo 86: Transtornos do controle ventilatório

Síndromes de hipoventilação

Capítulo 87: Asma

Capítulo 88: Doença pulmonar obstrutiva crônica

Capítulo 89: Fibrose cística

Doença pulmonar

Doença gastrointestinal

Envolvimento de outros órgãos

Capítulo 90: Bronquiectasia, atelectasia, cistos e transtornos localizados do pulmão

Bronquiectasia

Atelectasia

Doenças císticas congênitas do tórax

Capítulo 91: Transtornos de enchimento alveolar

Proteinose alveolar pulmonar

Pneumonia intersticial aguda

Hemorragia alveolar difusa

Carcinoma bronquioloalveolar

Capítulo 92: Doença pulmonar intersticial

Tipos específicos de doença pulmonar intersticial

Capítulo 93: Doença respiratória ocupacional

Doenças pulmonares ocupacionais específicas

Doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional

Pneumonite por hipersensibilidade

Beriliose crônica

Doenças relacionadas ao asbesto

Silicose e outras pneumoconioses

Síndromes febris agudas

Câncer pulmonar ocupacional

Capítulo 94: Lesões físicas e químicas do pulmão

Incidentes de submersão: afogamento

Doenças de alta altitude

Doença de descompressão: enfermidade de descompressão, barotrauma e embolia gasosa arterial

Inalação de fumaça

Intoxicação pelo oxigênio

Lesão pulmonar

Capítulo 95: Sarcoidose

Capítulo 96: Bronquite e traqueíte agudas

Capítulo 97: Visão geral da pneumonia

Pneumonia adquirida na comunidade

Pneumonia de aspiração

Pneumonia hospitalar, pneumonia associada ao ventilador e pneumonia em pacientes sob tratamento de saúde

Capítulo 98: Embolia pulmonar

Embolia pulmonar trombótica

Embolia pulmonar não trombótica

Capítulo 99: Doenças do diafragma, parede torácica, pleura e mediastino

Diafragma

Fraqueza e paralisia do diafragma

Distúrbios diversos do diafragma

Parede torácica

Cifoescoliose

Pectus excavatum

Tórax instável

Espondilite anquilosante

Obesidade

Pleura

Derrame pleural

Mesotelioma

Pneumotórax

Mediastino

Massas mediastinais

Mediastinite

Pneumomediastino

Capítulo 100: Apneia obstrutiva do sono

Capítulo 101: Abordagens intervencionistas e cirúrgicas na doença pulmonar

Broncoscopia

Cirurgia para a doença pulmonar benigna

Cirurgia para doenças pulmonares avançadas: cirurgia de redução do volume pulmonar

Tratamento endoscópico do enfisema

Transplantes de pulmão

Seção X: Medicina de cuidados críticos

Capítulo 102: Abordagem ao paciente no cenário de tratamento intensivo

A equipe multidisciplinar liderada pela intensivista

Reposição de líquidos

Sedação, analgesia e estudos clínicos de respiração espontânea

Prognósticos a longo prazo para sobreviventes

Aplicação de evidências para a prevenção de complicações de doenças críticas

Prognóstico, preferências e cuidados paliativos

Capítulo 103: Monitoração respiratória em terapia intensiva

Exame físico

Análise da gasometria arterial sistêmica

Oximetria de pulso

Monitoramento de dióxido de carbono: capnometria e medição de dióxido de carbono transcutâneo

Conteúdo arterial de oxigênio e oferta sistêmica de oxigênio

Medidas de ventilação: ventilação minuto e ventilação alveolar

Medição da produção de dióxido de carbono

Medição de complacência respiratória

Medição do drive respiratório

Medição da força muscular respiratória

Medição do trabalho respiratório

Capítulo 104: Insuficiência respiratória aguda

Insuficiência respiratória aguda

Síndromes específicas de insuficiência respiratória aguda

Capítulo 105: Ventilação mecânica

Tipos de respiradores mecânicos

Complicações

Tratamento específico em situações comuns

Adjuntos

Desmame da ventilação mecânica

Capítulo 106: Abordagem ao paciente em choque

Capítulo 107: Choque cardiogênico

Capítulo 108: Síndromes de choque relacionado à sepse

Capítulo 109: Transtornos decorrentes do calor e do frio

Regulação da temperatura

Transtornos pelo calor

Lesões provocadas pelo frio

Hipotermia terapêutica e hipertermia

Capítulo 110: Envenenamento agudo

Capítulo 111: Lesão elétrica

Lesão pela corrente elétrica

Lesão por raio

Capítulo 112: Aspectos clínicos do tratamento do trauma e das queimaduras

Aspectos clínicos do trauma

Aspectos clínicos das queimaduras

Capítulo 113: Picadas de cobras venenosas

Capítulo 114: Venenos de organismos marinhos

- Organismos marinhos venenosos
- Organismos marinhos tóxicos

Capítulo 115: Rabdomiólise

Seção XI: Doenças renais e geniturinárias

Capítulo 116: Abordagem do paciente com doença renal

- Principais síndromes renais

Capítulo 117: Estrutura e função dos rins

- O rim regula o volume de fluido extracelular ao regular seu teor de sódio
- O rim regula a osmolaridade do fluido corporal ao regular seu teor de água
- O rim regula o pH do plasma ao regular o teor de HCO3
- O rim regula o potássio plasmático pela excreção e controle do pH extracelular
- O rim regula o PO4 e CA2+ no plasma pela excreção e síntese de vitamina D3

Capítulo 118: Distúrbios da homeostase do sódio e da água

- Homeostase do sódio e da água
- Distúrbios referentes ao balanço do sódio
- Distúrbios referentes ao balanço hídrico

Capítulo 119: Distúrbios do potássio

Capítulo 120: Distúrbios do equilíbrio ácido-base

- Acidose metabólica
- Alcalose metabólica
- Acidose respiratória

Alcalose respiratória

Capítulo 121: Distúrbios de magnésio e fósforo

Metabolismo do magnésio

Metabolismo do fósforo

Capítulo 122: Lesão renal aguda

Capítulo 123: Doenças glomerulares e síndromes nefróticas

Doenças glomerulares

A síndrome nefrótica

Glomerulonefrite aguda e síndrome nefrítica

Doenças glomerulares associadas A defeitos genéticos

Capítulo 124: Doenças tubulointersticiais

Nefrite tubulointersticial

Nefrite intersticial aguda

Nefrite intersticial crônica

Capítulo 125: Uropatia obstrutiva

Capítulo 126: Diabetes melito e rim

Capítulo 127: Distúrbios vasculares do rim

Artérias

Arteríolas e microvasculatura

Transtornos sistêmicos afetando a microsvasculatura renal

Veias renais

Capítulo 128: Nefrolitíase

Capítulo 129: Doenças císticas do rim

Doença renal policística autossômica dominante

Doença renal policística autossômica recessiva

Nefronoftise

Doença renal cística medular

Rim esponjoso medular

Outras síndromes císticas hereditárias

Doença renal cística adquirida

Capítulo 130: Nefropatias hereditárias e anomalias de desenvolvimento do trato urinário

Nefropatias hereditárias

Desenvolvimento do rim e do trato urinário

Anormalidades do trato urinário

Capítulo 131: Hiperplasia benigna da próstata e prostatite

Hiperplasia prostática benigna

Prostatite

Capítulo 132: Doença renal crônica

Capítulo 133: Tratamento da insuficiência renal irreversível

Indicações para a terapia de reposição renal

Hemodiálise

Diálise peritoneal

Transplante renal

Seção XII: Doenças gastrointestinais

Capítulo 134: Abordagem ao paciente com doença gastrointestinal

Abordagem geral aos pacientes com sinais e sintomas gastrointestinais

Dor abdominal

Gases e inchaço

Perda de peso involuntária

Náusea e vômito

Outras queixas gastrointestinais

Capítulo 135: Métodos de diagnóstico por imagem em gastroenterologia

Radiografia convencional

Procedimentos fluoroscópicos

Ultrassonografia

Tomografia computadorizada

Imagens por ressonância magnética

Procedimentos de intervenção

Medicina nuclear (cintilografia com radionuclídeo)

Capítulo 136: Endoscopia gastrointestinal

Importância e uso da endoscopia

Instrumentos e procedimentos (tabela 136-1)

Complicações e preparo pré-endoscópico

Indicações específicas

Endoscopia pancreatobiliar

Técnicas em evolução e direções futuras

Capítulo 137: Hemorragia gastrointestinal e sangramento gastrointestinal oculto

Hemorragia gastrointestinal

Sangramento gastrointestinal oculto e obscuro

Capítulo 138: Distúrbios da motilidade gastrointestinal

Doenças do estômago e intestino delgado de esvaziamento lento

Doenças do estômago e intestino delgado de esvaziamento rápido

Distúrbios da motilidade do cólon

Capítulo 139: Distúrbios gastrointestinais funcionais: síndrome do intestino irritável, dispepsia funcional e dor torácica de origem esofágica presumida

Distúrbios gastrointestinais funcionais

Síndrome do intestino irritável

Dispepsia funcional

Dor torácica de origem esofágica presumida

Capítulo 140: Doenças do esôfago

Anatomia e fisiologia normais

Doença do refluxo gastroesofágico

Esofagite

Distúrbios motores esofágicos

Anormalidades estruturais

O esôfago em doenças sistêmicas

Infecções esofágicas

Outras condições esofágicas

Capítulo 141: Doença ácido-péptica

Capítulo 142: Abordagem ao paciente com diarreia e má absorção

Diarreia aguda

Diarreia crônica

Diarreia Aquosa

Diarreias secretórias verdadeiras

Diarreias inflamatórias

Capítulo 143: Doença inflamatória intestinal

Capítulo 144: Doenças inflamatórias e anatômicas do intestino, peritôneo, mesentério e omento

Apendicite

Diverticulites do cólon

Outras condições inflamatórias

Desordens Peritoneais

Doenças Diversas do Mesentério e do Omento

Doenças anatômicas e mecânicas

Capítulo 145: Doenças vasculares do trato gastrointestinal

Isquemia intestinal

Vasculite

Distúrbios vasculares hemorrágicos

Doença vascular hepática e esplênica

Capítulo 146: Pancreatite

Pancreatite aguda

Pancreatite crônica

Capítulo 147: Doenças do reto e do ânus

Condições específicas anorretais

Seção XIII: Doenças do fígado, vesícula e ductos biliares

Capítulo 148: Abordagem do paciente com doença hepática

Histórico clínico

Fatores de risco para doença hepática

Avaliação da duração da doença hepática

Revisão de outros sistemas de órgãos

Histórico familiar

Exame físico

Estudos de testes diagnósticos (Tabela 148-1)

Capítulo 149: Abordagem do paciente com icterícia ou exames laboratoriais hepáticos alterados

Icterícia

Abordagem do paciente com hiperbilirrubinemia

Distúrbios do metabolismo da bilirrubina

Doença hepática e das vias biliares

Métodos diagnósticos para avaliação de doença hepática

Abordagem do paciente com icterícia ou com exames laboratoriais hepáticos alterados

Abordagem do paciente assintomático com exames laboratoriais hepáticos alterados

Capítulo 150: Hepatite viral aguda

Introdução

Características gerais da hepatite viral aguda

Hepatite A

Hepatite B aguda

Hepatite C aguda

Hepatite D aguda ou delta

Hepatite E aguda

Outros tipos de hepatite viral aguda

Capítulo 151: Hepatites crônicas virais e hepatite autoimune

Hepatite B crônica

Hepatite c crônica

Hepatite D crônica

Hepatite E crônica

Hepatite autoimune

Doença hepática crônica criptogênica

Capítulo 152: Doença hepática induzida por drogas e toxinas

Capítulo 153: Doenças hepáticas hereditárias e metabólicas

Doenças hepáticas hereditárias

Doenças hepáticas metabólicas

Doença hepática na gravidez

Doença hepática induzida por nutrição parenteral total

Capítulo 154: Doenças hepáticas bacterianas, parasitárias, fúngicas e granulomatosas

Infecções do fígado

Candidíase hepatoesplênica

Infecções hepáticas por parasitos, protozoários e helmintos

Infecções helmínticas

Doenças granulomatosas do fígado

Capítulo 155: Esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica

Doença hepática alcoólica

Doença hepática gordurosa não alcoólica

Capítulo 156: Cirrose e suas sequelas

Capítulo 157: Insuficiência hepática e transplante de fígado

Indicações e critérios de seleção para o transplante de fígado

O procedimento do transplante

Controle pós-transplante

Capítulo 158: Doenças da vesícula e dos ductos biliares

Sistema biliar

Colestase

Doenças do trato biliar

Colelitíase

Colecistite acalculosa aguda

Colecistite acalculosa crônica

Câncer da vesícula biliar

Distúrbios da ampola de vater

Seção XIV: Doenças hematológicas

Capítulo 159: Hematopoese e fatores de crescimento hematopoéticos

Células-tronco hematopoéticas e progenitoras

Expansão das células hematopoéticas – Fatores de Crescimento Hematopoéticos

Usos clínicos de células hematopoéticas e fatores de crescimento

Capítulo 160: Esfregaço de sangue periférico

Motivos para a realização do esfregaço de sangue

O esfregaço de sangue no diagnóstico diferencial de anemia

Avaliação de trombocitopenia, trombocitose e morfologia plaquetária

Leucocitose e leucopenia (capítulo 170)

Leucemias e linfomas

A detecção incidental de anormalidades clinicamente significativas

Conclusão

Capítulo 161: Abordagem das anemias

Anemia devido à perda de sangue

Anemias devido à produção diminuída de eritrócitos

Anemias hemolíticas

Abordagem para o tratamento da anemia

Capítulo 162: Anemias microcíticas e hipocrômicas

Anemia por deficiência de ferro

Anemia da doença crônica e inflamação

Anemias sideroblásticas

Capítulo 163: Anemias hemolíticas intravasculares e autoimunes

Anemias hemolíticas autoimunes

Outras causas de hemólise intravascular

Capítulo 164: Anemias hemolíticas: defeitos da membrana e do metabolismo dos eritrócitos

Membrana eritrocitária

Distúrbios da membrana eritrocitária

Metabolismo eritrocitário

Distúrbios do metabolismo eritrocitário

Capítulo 165: Talassemias

Hemoglobinopatias instáveis

Capítulo 166: Doença falciforme e outras hemoglobinopatias

Doença falciforme

Outras hemoglobinopatias

Capítulo 167: Anemias megaloblásticas

Capítulo 168: Anemia aplástica e condições de insuficiência da medula óssea relacionadas

Capítulo 169: Policitemias, trombocitemia essencial e mielofibrose primária

Capítulo 170: Leucocitose e leucopenia

Dinâmica neutrofílica normal

Neutrofilia

Neutropenia

Capítulo 171: Abordagem ao paciente com linfadenopatia e esplenomegalia

Esplenomegalia

Capítulo 172: Distúrbios da função fagocítica

Neutrófilos

Defeitos na adesão leucocitária

Defeitos na quimiotaxia neutrofílica

Doenças da desgranulação neutrofílica

Distúrbios da eliminação bacteriana dependente de oxigênio

Anomalias relacionadas aos macrófagos

Avaliando a função fagocítica: fazendo o diagnóstico

Capítulo 173: Síndromes eosinofílicas

Capítulo 174: Abordagem ao paciente com hemorragia e trombose

Mecanismos de hemostasia e trombose

Avaliação do paciente com um possível distúrbio hemorrágico

Avaliação do paciente assintomático com testes anormais de coagulação

Avaliação do paciente em pré-operatório

Avaliação do paciente com um possível estado de hipercoagulabilidade

Capítulo 175: Trombocitopenia

Mecanismos gerais de trombocitopenias

Transfusões de plaquetas

Causas específicas da trombocitopenia

Capítulo 176: Doença de von willebrand e anormalidades hemorrágicas de função plaquetária e vascular

Doença de von willebrand

Síndrome de von willebrand adquirida

Sangramento em função das doenças plaquetárias qualitativas

Distúrbios vasculares hemorrágicos

Capítulo 177: Distúrbios hemorrágicos: deficiências dos fatores de coagulação

Deficiências de coagulação

Capítulo 178: Doenças hemorrágicas: coagulação intravascular, insuficiência hepática e deficiência de vitamina K

Disseminação intravascular coagulação

Insuficiência hepática

Deficiência de vitamina K

Capítulo 179: Distúrbios trombóticos: estados de hipercoagulabilidade

Estados de hipercoagulabilidade primária

Estados de hipercoagulabilidade secundária

Capítulo 180: Medicina transfusional

Desenvolvimento da medicina transfusional

O especialista em medicina transfusional

Transfusão

Segurança da transfusão

Questões emergentes e evolução de tecnologias

Capítulo 181: Transplante de células-tronco hematopoéticas

Transplante alogênico e singênico

Transplante autólogo de medula óssea

Indicações do transplante

Complicações

Perspectivas futuras

Seção XV: Oncologia

Capítulo 182: Abordagem ao paciente com câncer

Capítulo 183: Epidemiologia do câncer

Epidemiologia

Perspectivas futuras

Capítulo 184: Genética do câncer

Câncer é uma doença genética

Síndromes do câncer hereditário

Diagnóstico das síndromes de câncer familiar

Uso da genética na terapia do câncer

Capítulo 185: Biologia do câncer

Biologia da genética do câncer

Biologia especial do câncer

Capítulo 186: Manifestações endócrinas dos tumores: produção hormonal “ectópica”

Hipercalcemia humoral da malignidade

Secreção ectópica do hormônio adrenocorticotrópico

Produção de gonadotrofina coriônica humana

Hipoglicemia associada ao câncer

Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético

Síndromes de hormônios ectópicos raros

Capítulo 187: Síndromes paraneoplásicas e outros efeitos não neoplásicos do câncer

Síndromes paraneoplásicas neurológicas

Síndromes paraneoplásicas dermatológicas

Síndromes paraneoplásicas reumatológicas

Síndromes paraneoplásicas renais

Hepatopatia

Febre e caquexia

Capítulo 188: Síndrome mielodisplásica

Capítulo 189: Leucemias agudas

Capítulo 190: As leucemias crônicas

Leucemia mieloide crônica

Leucemia mielomonocítica crônica

Leucemia de células pilosas

Leucemia linfocítica crônica

Capítulo 191: Linfomas não Hodgkin

Tipos específicos de linfomas não hodgkin

Situações clínicas especiais

Capítulo 192: Limfoma de Hodgkin

Capítulo 193: Distúrbios das células plasmáticas

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Gamopatias biclonais

GSMI de cadeia leve e proteinúria idiopática de bence jones

Mieloma múltiplo

Formas variantes de mieloma múltiplo

Macroglobulinemia de waldenström (macroglobulinemia primária)

Síndrome da hiperviscosidade

Doença de cadeias pesadas

Crioglobulinemia

Capítulo 194: Amiloidose

Capítulo 195: Tumores do sistema nervoso central e hipertensão e hipotensão intracraniana

Tumores intracranianos

Tipos específicos de tumores cerebrais

Hipertensão e hipotensão intracranianas

Capítulo 196: Câncer de cabeça e pescoço

Capítulo 197: Câncer de pulmão e outras neoplasias pulmonares

Câncer pulmonar broncogênico

Outras neoplasias pulmonares

Capítulo 198: Neoplasias do esôfago e do estômago

Neoplasias do esôfago

Neoplasias do estômago

Capítulo 199: Neoplasias dos intestinos delgado e grosso

Neoplasias do intestino delgado

Neoplasias do intestino grosso

Conclusão

Capítulo 200: Câncer de pâncreas

Capítulo 201: Tumores endócrinos pancreáticos

Síndromes de tumor endócrino pancreático funcional

Capítulo 202: Tumores do fígado e trato biliar

Avaliação das lesões expansivas do fígado

Tumores benignos comuns do fígado

Tumores malignos primários do fígado e trato biliar

Capítulo 203: Tumores do rim, bexiga, ureteres e pelve renal

Carcinoma de células renais

Câncer da bexiga

Cânceres da pelve renal e dos ureteres

Capítulo 204: Câncer de mama e distúrbios mamários benignos

Câncer de mama

Lesões mamárias benignas

Capítulo 205: Tumores ginecológicos

Câncer cervical

Câncer de endométrio

Câncer de ovário epitelial

Malignidades ovarianas não epiteliais

Tumores ovarianos estromais

Câncer da vulva

Câncer vaginal

Fibroides uterinos

Capítulo 206: Câncer de testículo

Capítulo 207: Câncer de próstata

Capítulo 208: Lesões malignas ósseas primárias e metastáticas

Tumores ósseos primários

Principais tumores ósseos malignos

Tumores metastáticos nos ossos

Capítulo 209: Sarcomas dos tecidos mole e ósseo e outras neoplasias

Capítulo 210: Tumores cutâneos melanomas e não melanomas

Melanoma

Câncer de pele basocelular e escamoso

Capítulo 211: Tumor primário de origem desconhecida

Seção XVI: Doenças metabólicas

Capítulo 212: Abordagem dos erros inatos do metabolismo

Erros em proteínas que causam doenças

Capítulo 213: Distúrbios do metabolismo lípidico

Componentes do transporte de lipídios

Metabolismo exógeno dos lipídios

Metabolismo endógeno dos lipídios

Transporte reverso de colesterol e o metabolismo da lipoproteína de alta densidade

Receptores nucleares ativados por lipídios e o metabolismo dos lipídios

Distúrbios clínicos importantes do metabolismo lipídico

Avaliação e terapia dos distúrbios lipídicos

Prevenção primária

Capítulo 214: Doenças do depósito de glicogênio

Capítulo 215: Doenças de depósito lisossômico

Doença de gaucher

Doença de fabry

Outros distúrbios lisossômicos frequentemente encontrados em adultos

Capítulo 216: Homocistinúria e hiper-homocisteinemia

Capítulo 217: As porfirias

As porfirias mais comuns

Porfirias menos comuns

Diagnóstico laboratorial das porfirias

Capítulo 218: Doença de Wilson

Capítulo 219: Sobrecarga de ferro (hemocromatose)

Seção XVII: Doenças nutricionais

Capítulo 220: Interface da nutrição com a saúde e a doença

Antigos e novos paradigmas na ciência da nutrição

Influência da nutrição na mortalidade e morbidade

Transformando a evidência em modificações dietéticas

Capítulo 221: Avaliação nutricional

Objetivos e importância da avaliação nutricional

Avaliação clínica nutricional

Terapia nutricional e sua avaliação

Capítulo 222: Desnutrição proteico-calórica

Resposta metabólica ao jejum

Alterações induzidas pela desnutrição nos tecidos e em suas funções

Morte por jejum

Capítulo 223: Nutrição enteral

Processo fisiológico benéfico da alimentação enteral

Consequências de não fornecer alimentação enteral

Nutrição enteral

Complicações da alimentação enteral

Conclusão

Capítulo 224: Nutrição parenteral

Indicações e rastreamento nutricional

Nutrição parenteral

Vias de nutrição parenteral

Monitoração e complicações metabólicas da nutrição parenteral

Capítulo 225: Vitaminas, elementos-traço, minerais e outros micronutrientes

Micronutrientes na ciência da nutrição

Tipos e funções dos micronutrientes

Condições que aumentam a necessidade de ingestão dietética

Fatores fisiopatológicos e farmacológicos

Avanços na ciência nutricional

Capítulo 226: Distúrbios alimentares

Anorexia nervosa

Bulimia nervosa

Transtorno da compulsão alimentar periódica

Transtorno alimentar não específico

Capítulo 227: Obesidade

Seção XVIII: Doenças endócrinas

Capítulo 228: Abordagem ao paciente com doença endócrina

Sintomas comuns da doença endocrinológica

Exame físico

Avaliação laboratorial

Avaliação genética

Avaliação da resposta de uma doença endócrina para tratamento

Capítulo 229: Princípios de endocrinologia

Regulação do sistema endócrino

Transporte hormonal na circulação geral

Capítulo 230: Neuroendocrinologia e sistema neuroendócrino

Regulação neuroendócrina

Doença neuroendócrina

Capítulo 231: Hipófise anterior

Anatomia e embriologia

Radiologia da hipófise

Regulação do eixo hipofisário

Hipopituitarismo

Tumores hipofisários

Hormônio do crescimento

Deficiência do hormônio do crescimento

Excesso do hormônio de crescimento: acromegalia e gigantismo

Prolactina

Deficiência de prolactina

Hiperprolactinemia

Hormônio adrenocorticotrópico

Deficiência do hormônio adrenocorticotrófico: hipocortisolismo secundário

Doença de cushing

Síndrome de nelson

Gonadotrofinas (hormônio folÍculo-estimulante e hormônio luteinizante)

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Tumores produtores de hormônio folÍculo-estimulante e de hormônio luteinizante

Hormônio tireoestimulante

Hipotireoidismo central

Tumores secretores de hormônio tireoestimulante

Tumores hipofisários clinicamente não funcionantes

Capítulo 232: Hipófise posterior

Anatomia e síntese hormonal

Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético

Diabetes insípido

Capítulo 233: Tireoide

Fisiologia

Hipotireoidismo

Tireotoxicose

Tireoidite

Bócios

Nódulos tireoidianos

Câncer de tireoide

Capítulo 234: Córtex suprarrenal

Função

Distúrbios da função suprarrenal

Capítulo 235: Medula adrenal, catecolaminas e feocromocitoma

Medula adrenal e catecolaminas

Feocromocitoma e paraganglioma

Feocromocitoma e paraganglioma malignos

Feocromocitoma na gravidez

Capítulo 236: Diabetes melito tipo 1

Diabetes melito tipo 1

Complicações metabólicas agudas

Complicações crônicas do diabetes

Capítulo 237: Diabetes melito tipo 2

Complicações metabólicas agudas

Hipoglicemia

Complicações crônicas do diabetes

Capítulo 238: Hipoglicemia e distúrbios das células das ilhotas pancreáticas

Hipoglicemia

Tumores de células das ilhotas

Capítulo 239: Distúrbios poliglandulares

Síndromes neoplásicas

Síndromes autoimunes

Capítulo 240: Síndrome carcinoide

Neoplasias

Capítulo 241: Distúrbios do desenvolvimento sexual

Defeitos de diferenciação sexual

Condições maternas que atingem o feto

Síndromes de insensibilidade a hormônios e outras deficiências hormonais

Outras condições genéticas

Tratamento de indivíduos com distúrbios de desenvolvimento sexual: identidade e papel sexual (de gênero)

Capítulo 242: Testículos e função sexual masculina

Fisiologia

Hipogonadismo masculino

Infertilidade masculina

Disfunção sexual

Capítulo 243: Ovários e desenvolvimento

Anormalidades no desenvolvimento puberal

Capítulo 244: Endocrinologia reprodutiva e infertilidade

O ciclo menstrual normal

Alterações cíclicas em órgãos-alvo

Anormalidades dos anos reprodutivos

Anovulação crônica

Função e disfunção sexual

Seção XIX: Saúde da mulher

Capítulo 245: Abordagem à saúde da mulher

- Grupos etários
- Disparidades da saúde entre mulheres
- Causas comuns de mortalidade em mulheres
- Causas comuns de morbidade em mulheres
- Saúde reprodutiva

Capítulo 246: Contracepção

- Uso e eficácia de contraceptivos
- Tipos de contraceptivos

Capítulo 247: Problemas clínicos comuns na gravidez

- Introdução
- Princípios básicos
- Distúrbios hipertensivos da gravidez
- Pré-eclâmpsia
- Trombose, embolia pulmonar e trombofilia (Caps. 81, 98 e 179)
- Asma (Capítulo 87)
- Diabetes (Caps. 236 e 237)
- Resumo

Capítulo 248: Menopausa

- Sintomas da menopausa

Capítulo 249: Violência por parceiro íntimo

Seção XX: Doenças do metabolismo ósseo e mineral

Capítulo 250: Homeostase óssea e mineral

Sistemas homeostáticos de cálcio, magnésio e fosfato

Capítulo 251: Osteoporose

Osteoporose induzida por glicocorticoide

Osteoporose em homens

Capítulo 252: Osteomalacia e raquitismo

Capítulo 253: As glândulas paratireoides, hipercalcemia e hipocalcemia

Cálcio e metabolismo do cálcio

Hipercalcemia

Hipocalcemia

Capítulo 254: Carcinoma medular da tireoide e calcitonina

Carcinoma medular da tireoide

Capítulo 255: Doença óssea de Paget

Capítulo 256: Osteonecrose, osteoesclerose/ hiperostose e outros distúrbios ósseos

Osteonecrose

Osteosclerose/hiperostose

Osteosclerose com hiperostose

Osteosclerose focal/hiperostose

Outros distúrbios do osso

Seção XXI: Doenças alérgicas e imunologia clínica

Capítulo 257: Abordagem ao paciente com doenças alérgicas ou imunológicas

Doença alérgica

Doença imunológica

Capítulo 258: Imunodeficiências primárias

Defeitos no sistema imune inato: deficiências de fagócitos e complementos

Deficiências de imunidade de células T

Imunodeficiências de linfócitos B

Doenças de desregulação imune e imunodeficiência

Imunodeficiência comum variável

Deficiência de imunoglobulina A

Deficiências de subclasses de imunoglobulina G e deficiência seletiva de anticorpos

Capítulo 259: Rinite alérgica e sinusite

Capítulo 260: Urticária e angioedema

Urticária

Angioedema hereditário e doenças relacionadas

Capítulo 261: Anafilaxia sistêmica, alergia alimentar e alergia a ferroadas de insetos

Capítulo 262: Alergia a drogas

Capítulo 263: Mastocitose

Seção XXII: Doenças reumáticas

Capítulo 264: Abordagem do paciente com doença reumatológica

Capítulo 265: Análise laboratorial nas doenças reumáticas

Marcadores de inflamação

Avaliação laboratorial da doença musculoesquelética

Avaliação laboratorial da doença inflamatória sistêmica

Capítulo 266: Estudos por imagem nas doenças reumáticas

Radiografia

Imagem por ressonância magnética

Ultrassom

Tomografia computadorizada

Artrografia

Cintilografia

Capítulo 267: Estrutura e função do tecido conjuntivo

Proteínas e macromoléculas do tecido conjuntivo

Estruturas especializadas de tecido conjuntivo

Degradação do tecido conjuntivo

Capítulo 268: Doenças hereditárias do tecido conjuntivo

Mucopolissacaridoses

Síndrome de marfan

Síndromes de Ehlers-Danlos

Síndromes de osteogênese imperfeita

Pseudoxantoma elástico

Capítulo 269: Doenças autoinflamatórias sistêmicas

Síndromes de febre recorrente hereditárias

Outras doenças autoinflamatórias sistêmicas hereditárias

Capítulo 270: Osteoartrite

Capítulo 271: Bursite, tendinite e outras síndromes periarticulares, e medicina esportiva

Lesões na medicina esportiva

Lesões da região do ombro

Distúrbios da região do cotovelo

Distúrbios do punho e da mão

Distúrbios da região do quadril

Distúrbios da região do joelho

Distúrbios da região do tornozelo e do pé

Capítulo 272: Artrite reumatoide

Capítulo 273: Espondiloartropatias

Características comuns das espondiloartropatias

Suscetibilidade genética

Subdivisões clínicas das espondiloartropatias

Capítulo 274: Lúpus eritematoso sistêmico

Capítulo 275: Esclerose sistêmica (esclerodermia)

Fibrose sistêmica nefrogênica

Capítulo 276: Síndrome de Sjögren

Capítulo 277: Polimiosite e dermatomiosite

Capítulo 278: Vasculites sistêmicas

Capítulo 279: Polimialgia reumática e arterite temporal

Capítulo 280: Infecções de bursas, articulações e ossos

Infecções das bursas

Infecção das articulações

Osteomielite

Capítulo 281: Doenças por depósito de cristais

Gota e hiperuricemia

Doença de depósito de CPPD

Artropatia associada a apatita (fosfato básico de cálcio)

Capítulo 282: Fibromialgia e síndrome de fadiga crônica

Fibromialgia

Síndrome de fadiga crônica

Dores miofasciais

Capítulo 283: Doenças sistêmicas nas quais a artrite é uma característica

Hepatite autoimune

Cirrose biliar primária

Doença de Whipple

Enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca)

Síndrome artrítica pancreática

Hemofilia

Hemoglobinopatias

Hipogamaglobulinemia

Diabetes melito

Transtornos tireoidianos

Doenças da paratireoide

Acromegalia

Hiperlipoproteinemia

Doença de Paget

Osteoartropatia hipertrófica

Leucemia e linfoma

Poliartrite carcinomatosa

Síndrome de fasciite palmar e artrite

Hemocromatose

Retículo-histiocitose multicêntrica

Sarcoidose

Alcaptonúria (ocronose)

Doença de Fabry

Policondrite recidivante

Fibrose cística

Sinovite vilonodular pigmentada

Perspectivas futuras

Capítulo 284: Fibroesclerose multifocal idiopática

Capítulo 285: Tratamento cirúrgico das doenças articulares

Considerações pré-operatórias

Anestesia no paciente ortopédico

Tratamento cirúrgico

Procedimentos ortopédicos

Procedimentos ortopédicos em outras articulações

Questões de tratamento em pacientes com artrite submetidos a cirurgia

Seção XXIII: Doenças infecciosas

Capítulo 286: Introdução às doenças microbianas: interações hospedeiro-patógeno

Capítulo 287: Princípios da terapia anti-infecciosa

Selecão da terapia antimicrobiana direcionada ao patógeno

Selecionando a terapia antimicrobiana apropriada para infecção e paciente

Combinações antimicrobianas

Considerações na administração de antimicrobianos

Monitoração de concentrações antimicrobianas

Aspectos administrativos relacionados da terapia antimicrobiana

Capítulo 288: Abordagem à febre ou à infecção suspeita no hospedeiro normal

Fisiopatologia da infecção e da febre

Abordagem da enfermidade febril nos pacientes em ambulatório e hospitalizados

Abordagem sindrômica: febre e exantema

Abordagem sindrômica: febre e queixas musculoesqueléticas

Abordagem sindrômica: febre e linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia

Abordagem à febre de origem desconhecida

Tratamento inicial de suspeita de infecção em ambulatório

Tratamento inicial de suspeita de infecção nosocomial

Conclusão

Capítulo 289: Abordagem à febre e suspeita de infecção em hospedeiros comprometidos

Abordagem para o paciente

Febre durante a neutropenia: considerações e avaliação diagnóstica

Febre durante a neutropenia: tratamento

Síndromes cutâneas

Síndromes respiratórias

Síndromes gastrointestinais

Síndromes neurológicas

Conclusão

Capítulo 290: Prevenção e controle de infecções associadas aos cuidados à saúde

Importância das infecções nosocomiais

Reservatórios e transmissão das infecções nosocomiais

Infecções resistentes a antibióticos

Estratégias gerais eficazes na prevenção da propagação da resistência em hospitais

Categorias das infecções associadas aos cuidados à saúde

Programas de controle de infecção

Infecções ocupacionais e nosocomiais em profissionais da saúde

Capítulo 291: Abordagem ao paciente com suspeita de infecção entérica

Capítulo 292: Abordagem do paciente com infecção no trato urinário

Capítulo 293: Abordagem do paciente com doença sexualmente transmissível

Doenças sexualmente transmissíveis

Síndromes

Rumo a uma estratégia de manejo abrangente

Capítulo 294: Abordagem do viajante pré e pós-viagem

Assistência médica pré-viagem e avaliação dos riscos

Prevenção e redução do risco

Cuidados após a viagem

Capítulo 295: Quimioterapia antibacteriana

Escolha do antibiótico, dose do antibiótico e programação para otimizar o resultado clínico

Cultura e coloração de gram

Suscetibilidade

Determinando a dose “correta” do medicamento

Emergência de resistência

Supressão do surgimento da resistência

Mecanismo de ação

Mecanismos de resistência

Efeitos das mudanças farmacocinéticas

Classes de medicamentos e suas propriedades

Toxicidades

Duração do tratamento

Falha da terapia antibacteriana

Capítulo 296: Infecções estafilocócicas

O patógeno

Staphylococcus aureus

Estafilococos coagulase-negativos

Capítulo 297: Pneumonia pneumocócica

Capítulo 298: Infecções estreptocócicas não pneumocócicas, febre reumática

Os patógenos

Streptococcus pyogenes (estreptococos do grupo A)

Streptococcus agalactiae (estreptococos do grupo B)

Streptococcus dysgalactiae subespécie equisimilis (estreptococos humanos dos grupos C E D)

Estreptococos do grupo viridans

Estreptococos zoonóticos

Capítulo 299: Infecções enterocócicas

Capítulo 300: Difteria e outras infecções por corinebactérias

Difteria

Outra espécie de corinebactérias

Capítulo 301: Listeriose

Capítulo 302: Antraz

Capítulo 303: Infecções por erysipelothrix

Capítulo 304: Infecções por clostrídios

Infecção por clostridium difficile

Infecção necrosante de tecidos por clostridios

Infecções por clostrídios neurotóxicos

Outras infecções por clostrídios

Capítulo 305: Doenças por bactérias anaeróbicas não esporuladas

Capítulo 306: Infecções por neisseria meningitidis

Capítulo 307: Infecções por neisseria gonorrhoeae

Síndromes clínicas

Capítulo 308: Infecções por haemophilus e moraxella

Infecções por haemophilus

Infecções por moraxella

Capítulo 309: Cancroide

Capítulo 310: Cólera e outras infecções por vibrio

Cólera

Outras infecções por vibrio

Capítulo 311: Infecções por Campylobacter

Outras espécies de Campylobacter

Capítulo 312: Infecções entéricas por Escherichia coli

Capítulo 313: Infecções devido a outros membros da família enterobacteriaceae, incluindo tratamento de cepas multifármacos resistentes

Capítulo 314: Infecções por Pseudomonas e bacilos gram-negativos relacionados

Capítulo 315: Doenças provocadas pelas espécies de Acinetobacter e Stenotrophomonas

Espécies de Acinetobacter

Stenotrophomonas maltophilia

Capítulo 316: Infecções por Salmonella (incluindo febre tifoide)

Capítulo 317: Shigelose

Capítulo 318: Brucelose

Capítulo 319: Tularemia e outras infecções por Francisella

Capítulo 320: Peste e outras infecções por Yersinia

Yersinia pestis

Yersinias enteropatogênicas

Capítulo 321: Coqueluche e outras infecções por Bordetella

Capítulo 322: Infecções por Legionella

Capítulo 323: Infecções por Bartonella

Infecção dos glóbulos vermelhos: febre de oroya e febre das trincheiras

Doença da arranhadura do gato

Endocardite

Doença vasculoproliferativa: verruga peruana, angiomatose bacilar e peliose hepática

Capítulo 324: Granuloma inguinal (donovanose)

Capítulo 325: Infecções por Mycoplasma

Capítulo 326: Doenças causadas por clamídias

Doenças causadas por clamídias

Capítulo 327: Sífilis

Capítulo 328: Treponematoses não sifilíticas

Capítulo 329: Doença de Lyme

Capítulo 330: Febre recorrente e outras infecções por Borrelia

Capítulo 331: Leptospirose

Capítulo 332: Tuberculose

Capítulo 333: Micobactérias não tuberculosas

Capítulo 334: Hanseníase (lepra)

Capítulo 335: Infecções por riquétsias

Riquetsioses (doenças causadas por espécies de Rickettsia e orientia tsutsugamushi)

Erliquiose e anaplasmose

Febre Q

Capítulo 336: Zoonoses

Capítulo 337: Actinomicose

Capítulo 338: Nocardiose

Capítulo 339: Agentes antifúngicos sistêmicos

Preparações à base de anfotericina B

Flucitosina

Antifúngicos azólicos

Agentes antifúngicos equinocandinas

Outros agentes

Capítulo 340: Histoplasmose

Capítulo 341: Coccidioidomicose

Capítulo 342: Blastomicose

Capítulo 343: Paracoccidioidomicose

Capítulo 344: Criptococose

Capítulo 345: Esporotricose

Capítulo 346: Candidíase

Capítulo 347: Aspergilose

Capítulo 348: Mucormicose

Capítulo 349: Pneumonia por Pneumocystis

Capítulo 350: Micetoma

Capítulo 351: Infecções por fungos demácios (micoses cutâneas não dermatofíticas)

Capítulo 352: Terapia antiparasitária

Tratamento anti-hemíntico

Tratamento de doenças por protozoários

Doença de chagas, tripanossomíase africana e leishmaniose

Capítulo 353: Malária

Capítulo 354: Doença do sono africana

Capítulo 355: Doença de chagas

Capítulo 356: Leishmaniose

Leishmaniose visceral

Leishmaniose cutânea

Capítulo 357: Toxoplasmose

Capítulo 358: Criptosporidiose

Capítulo 359: Giardíase

Capítulo 360: Amebíase

Amebas de vida livre

Capítulo 361: Babesiose e outras doenças por protozoários

Babesiose

Protozoários diversos

Capítulo 362: Cestódeos

Infecções por tênias intestinais

Infecções por cestódeos teciduais (cistos)

Capítulo 363: Esquistossomose (bilharziose)

Capítulo 364: Infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares

Patógenos

Fasciolíase

Clonorquíase e opistorquíase

Capítulo 365: Infecções intestinais por nematoides

Ascaridíase

Ancilostomíase

Tricuríase

Enterobíase

Estrongiloidíase

Nematodíase intestinal incomum

Capítulo 366: Infecções teciduais por nematoides

Toxocaríase

Bailisascaríase

Triquinelose

Angiostrongilíase

Gnatostomíase

Filarioses

Dracunculíase

Capítulo 367: Artrópodes e carrapatos

Artrópodes

Sanguessugas e outros anelídeos

Capítulo 368: Terapia antiviral (não HIV)

Mecanismo de ação

Antivirais para infecções por herpesvírus

Antivirais para infecções por vírus influenza

Antivirais para infecções por vírus de hepatite

Outros antivirais

Capítulo 369: Resfriado comum

Capítulo 370: Vírus sincicial respiratório

Capítulo 371: Doenças do vírus da parainfluenza

Capítulo 372: Influenza

Capítulo 373: Doenças causadas por adenovírus

Doença em hospedeiros normais

Doença em hospedeiros imunocomprometidos

Capítulo 374: Coronavírus

Capítulo 375: Sarampo

Capítulo 376: Rubéola (sarampo alemão)

Capítulo 377: Caxumba

Capítulo 378: Citomegalovírus, vírus epstein-barr e infecções virais crônicas do sistema nervoso central

Infecção por citomegalovírus

Infecção pelo vírus epstein-barr

Infecções virais crônicas do sistema nervoso central

Capítulo 379: Parvovírus

Capítulo 380: Varíola, monkeypox e outras infecções por poxvírus

Capítulo 381: Papilomavírus

Capítulo 382: Infecções por herpes-vírus simples

Infecções por vírus herpes simples em hospedeiros imunocomprometidos

Encefalite por herpes simples

Infecção neonatal pelo vírus herpes simples

Capítulo 383: Vírus varicela-zóster (catapora, herpes-zóster, varicela)

Capítulo 384: Citomegalovírus

Capítulo 385: Infecção pelo vírus epstein-barr

Capítulo 386: Outros retrovírus diferentes do vírus da imunodeficiência humana

Leucemia/linfoma de células t do adulto

Mielopatia e paraparesia espástica tropical associadas ao HTLV

Outras doenças associadas ao HTLV

Capítulo 387: Enterovírus

Síndromes clínicas específicas

Capítulo 388: Rotavírus, norovírus e outros vírus gastrointestinais

Capítulo 389: Febres virais hemorrágicas

Capítulo 390: Arbovírus causando febre e síndromes exantemáticas

Febre do carrapato do colorado

Dengue

Vírus da febre do Oeste do Nilo

Febre do flebótomo

Febre do Vale Rift

Febre Chikungunya

Febre o'nyong-nyong

Febre Mayaro

Vírus da febre do Rio Ross (poliartrite febril epidêmica)

Sindbis

Capítulo 391: Arbovírus que afetam o sistema nervoso central

Encefalite equina oriental

Encefalite equina ocidental

Encefalite equina venezuelana

Encefalite japonesa

Febre e encefalite do Oeste do Nilo

Encefalite de St. Louis

Encefalite do Vale do rio Murray e encefalite do rocio

Encefalite transmitida por carrapato

Encefalite pelo sorogrupo Califórnia

Seção XXIV: HIV e a síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 392: Epidemiologia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Perspectiva histórica

Estatísticas globais

Impacto demográfico, social e econômico do HIV e da AIDS

A resposta Global

Epidemias regionais

Capítulo 393: Imunopatogenia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Infecção primária

Imunidade específica para o HIV-1

O efeito da replicação de HIV-1 no sistema imunológico

Consequências clínicas da infecção por HIV

Capítulo 394: Biologia do vírus da imunodeficiência humana

A descoberta do vírus da imunodeficiência humana

Vírus da imunodeficiência humana tipo 1

Vírus da imunodeficiência humana tipo 2

Capítulo 395: Prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Modos de transmissão e prevenção do HIV

Intervenções de prevenção para indivíduos HIV-positivos

Desenvolvimento da vacina

Capítulo 396: Tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Terapia antirretroviral

Prevenção de infecções oportunistas associadas ao HIV

Controle de infecções oportunistas associadas ao HIV

Síndromes de reconstituição imune

Controle das neoplasias associadas ao HIV

Gravidez e infecção por HIV

Capítulo 397: Manifestações gastrointestinais do vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Introdução

Doenças gastrointestinais encontradas com contagens de CD4+ superiores a 200 a 500 células/µl

Doenças gastrointestinais mais comumente vistas com contagens de CD4+ inferiores a 200 células/µl

Abordagem das doenças gastrointestinais

Capítulo 398: Manifestações pulmonares da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 399: Manifestações cutâneas nos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Manifestações infecciosas

Tumores

Manifestações inflamatórias

Manifestações metabólicas

Capítulo 400: Hematologia e oncologia em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Hematologia

Oncologia do HIV

Doenças linfoproliferativas relacionadas ao HHV-8

Perspectivas futuras

Capítulo 401: Complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Distúrbios neurocognitivos associadas ao HIV

Mielopatia por HIV

Neuropatia periférica do HIV

Miopatia do HIV

Capítulo 402: Síndrome da reconstituição inflamatória imune

Seção XXV: Neurologia

Capítulo 403: Abordagem do paciente com doença neurológica

Distúrbios neurológicos agudos que exigem diagnóstico e tratamento imediatos

Exame neurológico

Queixas comuns de possível origem neurológica

Procedimentos diagnósticos neurológicos

Capítulo 404: Os transtornos psiquiátricos na prática clínica

Considerações Gerais

Transtorno depressivo maior

Transtorno bipolar

Outros transtornos do humor

Transtornos de ansiedade

Transtornos psicóticos

Transtornos somatoformes

Transtornos de personalidade

Suicídio e avaliação de risco de suicídio

Quando encaminhar um paciente para avaliação psiquiátrica

Capítulo 405: Cefaleias e outras dores de cabeça

Enxaqueca

Cefaleia do tipo tensional

Cefaleia em salvas e outras cefalalgias trigêmino-autonômicas

Cefaleia crônica diária

Cefaleia relacionada aos seios da face

Causas secundárias de cefaleia

Capítulo 406: Traumatismos cranioencefálico e raquimedular

Capítulo 407: Lesões mecânicas e outras lesões da coluna, raízes nervosas e medula espinal

Distúrbios da coluna

Distúrbios das raizes nervosas

Doenças da medula espinal

Capítulo 408: Disfunção cerebral focal: funções nervosas superiores

Memória e transtornos amnésicos

As afasias

Distúrbios corticais da função visual e negligência hemiespacial

Disfunção executiva e do controle do comportamento

Capítulo 409: Doença de alzheimer e outras demências

Demência

Comprometimento cognitivo leve

Doença de Alzheimer

Demência vascular

Demência com corpúsculos de Lewy

Degeneração lobar frontotemporal

Capítulo 410: As epilepsias

Capítulo 411: Coma, estado vegetativo e morte encefálica

Coma

O estado vegetativo

O estado minimamente consciente

A síndrome do cativeiro (locked-in)

Morte encefálica

Capítulo 412: Transtornos do sono

Transtornos específicos do sono

Capítulo 413: Abordagem das doenças cerebrovasculares

Isquemia cerebral

Hemorragia cerebral

Edema cerebral

Capítulo 414: Doença vascular cerebral isquêmica

Causas incomuns de AVE

Capítulo 415: Doença vascular cerebral hemorrágica

Hemorragia subaracnóidea

Causas específicas e seu tratamento e prognóstico

Hemorragia intracerebral primária

Encefalopatia hipertensiva

Capítulo 416: Parkinsonismo

Doença de parkinson

Outras causas de parkinsonismo

Capítulo 417: Outros distúrbios do movimento

Tremor

Coreia

Distonia

Tiques

Mioclonia

Hiperexplexia

Outros distúrbios do movimento

Capítulo 418: Esclerose lateral amiotrófica e outras doenças dos neurônios motores

Esclerose lateral amiotrófica

Atrofia muscular espinal

Atrofia muscular espinobulbar/doença de Kennedy

Capítulo 419: Esclerose múltipla e doenças dismielinizantes do sistema nervoso central

Esclerose múltipla

Outras doenças da mielina

Capítulo 420: Meningites: bacteriana, viral e outras

Meningite bacteriana

Meningite viral

Outras meningites

Capítulo 421: Abscesso cerebral e infecções parameníngeas

Abscesso cerebral

Abscesso epidural espinhal

Empiema subdural

Trombose de seio venoso secundária à infecção

Complicações neurológicas da endocardite infecciosa

Capítulo 422: Encefalite viral aguda

Vírus específicos selecionados

Capítulo 423: Poliomielite

Capítulo 424: Doenças priônicas

Capítulo 425: Transtornos neurológicos relacionados com a nutrição e o álcool

Deficiência de vitaminas solúveis em água

Deficiência de vitaminas lipossolúveis

Deficiência de elementos e nutrientes diversos

Distúrbios relacionados com o álcool

Capítulo 426: Distúrbios congênitos, do desenvolvimento e neurocutâneos

Distúrbios congênitos

Distúrbios de desenvolvimento

Distúrbios neurocutâneos

Capítulo 427: Transtornos autonômicos e seu tratamento

Distúrbios cerebrais

Distúrbios da medula espinal

Ganglionopatia periférica e neuropatias

Capítulo 428: Neuropatias periféricas

Abordagem às neuropatias periféricas

Neuropatias hereditárias

Neuropatias inflamatórias e imunológicas

Neuropatias paraneoplásicas

Neuropatias por vasculite

Neuropatia do doente crítico

Neuropatia diabética e outras neuropatias metabólicas

Neuropatias infecciosas

Síndromes tóxicas e deficiência

Capítulo 429: Doenças musculares

Doenças musculares específicas

Distrofia muscular de Duchenne e Becker

Doenças inflamatórias musculares

Capítulo 430: Distúrbios da transmissão neuromuscular

Doenças autoimunes

Neuromiotonia adquirida

Síndromes miastênicas genéticas

Seção XXVI: Doenças dos olhos, ouvidos, nariz e garganta

Capítulo 431: Doenças do sistema visual

Condições clínicas comuns

Afecções inflamatórias do olho

Afecções oculares infecciosas

Alterações estruturais e advindas com o envelhecimento

Doenças sistêmicas com sintomas oculares durante a vida adulta

Anormalidades vasculares do olho

Desordens idiopáticas inflamatórias e autoimunes

Doenças geneticamente determinadas que poderão se tornar sintomáticas durante a vida adulta

As doenças pediátricas ou adolescentes que podem persistir na idade adulta

Tumores do olho

Capítulo 432: Neuro-oftalmologia

Visão

Controle pupilar

Controle oculomotor

Capítulo 433: Doenças da boca e das glândulas salivares

Doenças da mucosa oral

Tumores dos tecidos moles orais

Doenças das glândulas salivares

Capítulo 434: Abordagem ao paciente com desordens de nariz, seios paranasais e ouvido

Queixas nasais e sinusais

Dor de ouvido

Capítulo 435: Olfato e paladar

Capítulo 436: Audição e equilíbrio

Distúrbios do sistema auditivo

Capítulo 437: Distúrbios da garganta

Doenças da faringe

Seção XXVII: Interconsulta

Capítulo 438: Princípios da interconsulta

Introdução à interconsulta

Tópicos específicos de interconsultas em diversos contextos

Estratégias para uma interconsulta efetiva

Situações consultivas especiais

Responsabilidades do consultor

Impacto das interconsultas no resultado do paciente

Capítulo 439: Avaliação pré-operatória

Avaliação pré-operatória

Capítulo 440: Considerações gerais sobre anestesia

Avaliação pré-operatória

Anafilaxia no período perioperatório

Gestão Intraoperatória

Anestesia geral versus regional

Náuseas e vômitos

Capítulo 441: Cuidados e complicações pós-operatórias

Cuidados pós-operatórios

Complicações

Capítulo 442: A interconsulta em psiquiatria

O estado de saúde do paciente psiquiátrico

Avaliação médica em ambientes psiquiátricos

Avaliação da queixa principal

Complicações clínicas dos tratamentos psiquiátricos

Seção XXVIII: Doenças cutâneas

Capítulo 443: Estrutura e função da pele

Funções básicas da pele

Estrutura da pele

Aspectos especializados da estrutura e função da pele

Capítulo 444: Exame da pele e abordagem diagnóstica das doenças cutâneas

Exame da pele

Diagnóstico das lesões de pele

Capítulo 445: Princípios de tratamento das terapias cutâneas

Princípios da terapia tópica

Agentes anti-inflamatórios

Antimicrobianos

Antipruriginosos ou anestésicos

Agentes que melhoram funções de superfície (lubrificação, escama)

Terapias imunólogicas

Outras terapias

Capítulo 446: Eczemas, fotodermatoses, doenças papulodescamativas (incluindo as doenças fúngicas) e eritemas figurados

Eczema

Fotodermatoses

Doenças papulodescamativas (incluindo as doenças fúngicas)

Eritemas figurados

Capítulo 447: Doenças maculosas, papulosas, vesicobolhosas e pustulosas

Exantemas maculosos e papulosos

Doenças vesicobolhosas

Erupções pustulares

Capítulo 448: Urticária, reações de hipersensibilidade a drogas, nódulos e tumores e doenças atróficas

Urticária

Farmacodermias

Pápulas benignas, nódulos e tumores

Lesões atróficas e escleróticas

Capítulo 449: Infecções, hiper e hipopigmentação, dermatologia regional e lesões distintas na pele negra

Infecções, incluindo celulite

Distúrbios de hipopigmentação e hiperpigmentação

Lesões distintas na pele negra

Dermatoses regionais

Capítulo 450: Doenças capilares e ungueais

Distúrbios do cabelo

Eflúvio telógeno

Alopecia difusa

Alopecia em flocos

Distúrbios capilares em crianças

Diferenças raciais

Crescimento excessivo de cabelos

Distúrbios ungueais

Distúrbios ungueais

Apêndice: Intervalos e valores de referência laboratoriais

Apêndice: Intervalos e valores de referência laboratoriais

Índice

IBC

Copyright

ISBN: 978-85-352-5677-2
ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-6899-7
ISBN (plataformas digitais): 978-85-352-6976-5

This edition of Goldman's Cecil medicine, 24th, edited by Lee Goldman and Andrew I. Schafer is published by arrangement with Elsevier Inc.
ISBN: 978-1-4377-2788-3

Capa
Aline Haluch – Studio Creamcrackers

Editoração Eletrônica
Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras
Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ
Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com
Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ
C384
24. ed.
v. 1
Cecil medicina / editado por Lee Goldman, Andrew I. Schafer ; tradução Angela Freitas , Cyro Festa Neto, Fábio Fernandes Morato Castro. - 24. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2014.
il. ; 28 cm.
Tradução de: Goldman's Cecil Medicine 24th Edition
Inclui apêndice
Inclui bibliografia e índice

Acompanhado de vídeos
ISBN 978-85-352-5677-2
1. Medicina interna. I. Cecil, Russell L. (Russell La Fayette), 1881-1965. II. Goldman, Lee. III. Schafer, Andrew I.
14-10127 CDD: 616
CDU: 616

Revisão científica e adaptação para o Brasil

Coordenação-Geral

MÍLTON DE ARRUDA MARTINS

Professor Titular de Clínica Médica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Diretor do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Coordenadores das Seções

Seção I – Aspectos Sociais e Éticos da Medicina

Isabela Judith Martins Benseñor

Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Seção II – Princípios da Avaliação e de Conduta dos Pacientes

Isabela Judith Martins Benseñor

Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Seção III – Questões de Prevenção e Ambientais

Mário Ferreira Júnior

Coordenador do Centro de Promoção da Saúde do Serviço de Clínica Geral do HCFMUSP e Médico do Trabalho da Superintendência Regional do Ministério do Trabalho em São Paulo

Seção IV – Envelhecimento e Medicina Geriátrica

Milton Luiz Gorzoni

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica, Coordenador das Disciplinas de Geriatria e Fundamentos de Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP), Coordenador do Setor de Geriatria e Chefe da Área III do Serviço de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Wilson Jacob Filho

Professor Titular de Geriatria da FMUSP e Diretor do Serviço de Geriatria do HCFMUSP

Seção V – Farmacologia Clínica

José Antonio Atta

Médico Assistente do Serviço de Clínica Médica do HCFMUSP e Coordenador da Clínica Geral do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP)

Seção VI – Genética

Carlos Alberto Moreira Filho

Professor Assistente Doutor do Departamento de Pediatria da FMUSP

Seção VII – Princípios de Imunologia e Inflamação

Fábio Fernandes Morato Castro

Professor Associado de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP e Supervisor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP

Seção VIII – Doença Cardiovascular

Bruno Caramelli

Professor Associado do Departamento de Cardio-Pneumologia da FMUSP e Diretor da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração do HCFMUSP (InCor)

Seção IX – Doenças Respiratórias

Alberto Cukier

Professor Livre-docente de Pneumologia da FMUSP e do Serviço de Pneumologia do HCFMUSP (InCor)

José Roberto Lapa e Silva

Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Seção X – Medicina Intensiva

Francisco Garcia Soriano

Professor Associado de Emergências Clínicas da FMUSP e Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP)

Clara Batista Lorigados

Médica Supervisora da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Seção XI – Doenças Renais e Geniturinárias

Luis Yu

Professor Associado de Nefrologia da FMUSP e Médico Supervisor do Serviço de Nefrologia do HCFMUSP

Maristela Carvalho Costa

Doutora em Nefrologia pela FMUSP e Médica Supervisora da Unidade de Terapia Intensiva de Nefrologia do HCFMUSP

Seção XII – Doenças Gastrointestinais

Flair José Carrilho

Professor Titular de Gastroenterologia da FMUSP e Diretor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Tomás Navarro Rodriguez

Professor Livre-docente do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Seção XIII – Doenças do Fígado, Vesícula e Ductos Biliares

Alberto Queiroz Farias

Médico Assistente Doutor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP e Hepatologista do Serviço de Transplante Hepático do HCFMUSP

Flair José Carrilho

Professor Titular de Gastroenterologia da FMUSP e Diretor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Seção XIV – Doenças Hematológicas

Auro del Giglio

Professor Titular de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC, Onco-hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Nelson Hamerschlak

Doutor pela FMUSP e Coordenador Médico do Instituto Einstein de Oncologia e Hematologia do HIAE

Rafael Kaliks

Oncologista Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein

Seção XV – Oncologia

Jorge Sabbaga

Chefe do Serviço de Oncologia Gastrointestinal do ICESP e Oncologista do Centro Oncológico do Hospital Sírio Libanês

Paulo Hoff

Professor Titular de Oncologia da FMUSP e Diretor do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e do Centro Oncológico do Hospital Sírio Libanês

Seção XVI – Doenças Metabólicas

Gilda Porta

Professora Livre-docente pela FMUSP e Chefe da Unidade de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição do Instituto da Criança do HCFMUSP

Seção XVII – Doenças Nutricionais

Isabela Judith Martins Benseñor

Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Seção XVIII – Doenças Endócrinas

Mário José Abdalla Saad

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Mauro A. Czepielewski

Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Ticiana da Costa Rodrigues

Doutora em Endocrinologia pela UFRGS e Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna da UFRGS

Seção XIX – Saúde da Mulher

Mauro Sancovski

Doutor em Medicina pela FMUSP, Professor Regente de Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC, Diretor Técnico do Hospital da Mulher de Santo André e Gerente de Ensino do Hospital Maternidade Interlagos

Seção XX – Doenças Ósseas e Metabolismo Mineral

Rosa Maria Rodrigues Pereira

Professora Associada da Disciplina de Reumatologia da FMUSP, Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Chefe do Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

Seção XXI – Doenças Alérgicas e Imunologia Clínica

Fábio Fernandes Morato Castro

Professor Associado de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP e Supervisor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP

Seção XXII – Doenças Reumáticas

Ricardo Fuller

Médico Assistente e Chefe do Ambulatório do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Doutor pela FMUSP

Seção XXIII – Doenças Infecciosas

Eliana Battaggia Gutierrez

Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP, Doutora pela FMUSP e Coordenadora do Programa Municipal de DST/AIDS do Município de São Paulo

Seção XXIV – Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Eliana Battaggia Gutierrez

Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP, Doutora pela FMUSP e Coordenadora do Programa Municipal de DST/AIDS do Município de São Paulo

Seção XXV – Neurologia

Eduardo Genaro Mutarelli

Professor Assistente Doutor do Departamento de Neurologia da FMUSP, neurologista da Clínica DFVNEURO e do Hospital Sírio-Libanês

Seção XXVI – Doenças dos Olhos, Ouvidos, Nariz e Garganta

Ricardo Ferreira Bento

Professor Titular de Otorrinolaringologia da FMUSP

Suzana Matayoshi

Professora Associada da Disciplina de Oftalmologia da FMUSP

Seção XXVII – Interconsulta

José Antonio Atta

Médico Assistente do Serviço de Clínica Geral do HCFMUSP e Coordenador da Clínica Geral do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP)

Seção XXVIII – Doenças da Pele

Cyro Festa Neto

Professor Titular de Dermatologia da FMUSP e Chefe da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP

Responsáveis pela revisão da tradução e adaptação para o Brasil

Acary Souza Bulle Oliveira (Cap. 418)
Professor Adjunto do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

Adérson Omar Mourão Cintra Damião (Cap. 143)
Médico Assistente Doutor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Alberto Queiroz Farias (Caps. 148 e 156)
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Alexandre de Sousa Carlos (Cap. 143)
Médico Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Alice de Queiroz Constantino Miguel (Caps. 32 e 33)
Médica Preceptora do Serviço de Clínica Geral do HCFMUSP e Médica Assistente da Santa Casa de São Paulo

Alice Tung Wan Song (Caps. 299, 303, 306, 309, 312, 318)
Médica Assistente da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas do HCFMUSP e Doutora pela FMUSP

Amanda Nazareth Lara (Caps. 288, 294 a 296, 349)
Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias e do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais e Ambulatório dos Viajantes do HCFMUSP

Ana Clara Kneese Virgilio do Nascimento (Cap. 176)
Médica Assistente da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo

Ana Cristina de Sá Teixeira (Caps. 136 e 146)
Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Ana Oliveira Hoff (Cap. 254) Chefe da Unidade de Endocrinologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da FMUSP (ICESP)

Ana Paula de Souza Borges (Cap. 37)
Médica Preceptora do Serviço de Clínica Geral do HCFMUSP e Médica Assistente do Hospital Universitário da Universidade Federal de Uberlândia

André Assis Lopes do Carmo (Caps. 61, 64 a 66)
Especialista em Eletrofisiologia pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas e Eletrofisiologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

André Coelho Marques (Cap. 75)
Doutor em Cardiologia pela FMUSP e Médico Pesquisador da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do InCor do HCFMUSP

André Zonetti de Arruda Leite (Cap. 145)
Médico Assistente Doutor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP
Andreza Ribeiro (Cap. 178)
Gerente Médica do Centro Einstein de Oncologia e Hematologia do HIAE, Mestre em Hematologia pela UNIFESP/EPM e Doutora em Ciências da Saúde pela FMUSP
Angela Freitas (Caps. 304, 307, 308, 310)
Médica Assistente da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas do HCFMUSP e Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
Angela Naomi Atomiya (Caps. 317 e 355)
Mestre pela FMUSP e Médica Assistente do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP
Antonio Zambom (Cap. 430)
Doutor em Neurologia pela FMUSP
Araci M. Sakashita (Cap. 219)
Hematologista e Hemoterapeuta do Hospital Israelita Albert Einstein e Mestre pela FMUSP
Auro Del Giglio Perini (Cap. 171)
Professor Titular de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC e Onco-hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)
Bernardo Bitelman (Cap. 144)
Médico Assistente Doutor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP
Bruno Caramelli (Caps. 52, 56, 60, 82)
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP e Diretor da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração do HCFMUSP (InCor)
Bruno Ferraz de Souza (Cap. 252)
Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP e Pesquisador do Laboratório de Investigação Médica (LIM-18) da FMUSP
Carla Gonçalves Schahin Saad (Caps. 266 e 273)
Médica Assistente do Serviço de Reumatologia, Responsável pelo Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo do HCFMUSP e Doutora pela FMUSP
Carlos Alberto Moreira Filho (Caps. 39 a 43)
Professor Assistente Doutor do Departamento de Pediatria da FMUSP
Carolina Kassab Wroclawski (Caps. 175 e 177)
Hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo e Professora Assistente da Disciplina de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC
Célio Roberto Gonçalves (Caps. 266 e 273)
Médico Assistente e Responsável pelo Grupo de Espondiloartrites do Serviço de Reumatologia do Hospital do HCFMUSP e Doutor pela FMUSP
Christina Terra Gallafrio Novaes (Caps. 325 e 326)
Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP
Clara Batista Lorigados (Caps. 102 a 105; 114 a 115)
Médica Supervisora da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Ortopedia e

Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Cláudia Goldenstein Schainberg (Caps. 270, 273 e 281)

Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Doutora pela FMUSP

Claudia Mac Donald Bley do Nascimento (Cap. 162)

Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira (Cap. 155)

Professora Associada do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Claudio Galvão de Castro Júnior (Cap. 173)

Hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Cyro Festa Neto (Caps. 443 a 450)

Professor Titular de Dermatologia da FMUSP e Chefe da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP

Daniel Antunes Silva Pereira (Caps. 94 e 95)

Médico Colaborador do Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais da Divisão de Pneumologia do InCor do HCFMUSP

Daniel Fernandes Saragiotto (Caps. 203 a 211)

Oncologista do ICESP e do Centro Oncológico do Hospital Sírio Libanês

Daniel Ferraz de Campos Mazo (Cap. 149)

Médico Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP com Doutorado pela FMUSP

Daniela Calderaro (Caps. 76 e 79)

Professora Colaboradora do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP e Médica Assistente da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do InCor do HCFMUSP

Daniela Otilia Rabenschlag Pellegrino (Caps. 292, 293, 327, 329, 332, 335)

Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP e do Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Danielle Menosi Gualandro (Caps. 70 e 71)

Doutora em Cardiologia pela FMUSP e Médica Assistente da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do InCor do HCFMUSP

Darwin Luiz Martins de Oliveira (Caps. 53, 62, 63 e 81)

Médico Assistente do Setor de Lipides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Doutorando em Cardiologia pela UNIFESP

Davimar Borducchi (Cap. 160)

Professora Assistente e Coordenadora da Residência de Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC

Debora Raquel Benedita Terrabuio (Cap. 157)

Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP e Mestre pela FMUSP

Denise Tessariol Hachul (Cap. 427)

Doutora em Cardiologia pela FMUSP e Coordenadora da Unidade de Síncope do InCor do HCFMUSP

Diogo Souza Domiciano (Cap. 267)
Médico Assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP
Eduardo Ferreira Borba Neto (Cap. 274)
Professor Associado da Disciplina de Reumatologia da FMUSP e Responsável pelo Grupo de Lúpus do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP
Eduardo Genaro Mutarelli (Cap. 403)
Professor Assistente Doutor do Departamento de Neurologia da FMUSP e Neurologista da Clínica DFVNEURO e do Hospital Sírio-Libanês
Eduardo Luiz Rachid Cançado (Cap. 151)
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP
Egberto Reis Barbosa (Cap. 218)
Professor Livre-Docente da FMUSP
Eli Faria Evaristo (Caps. 413 a 415)
Médico Assistente da Divisão de Neurologia do HCFMUSP e Neurologista da Clínica DFVNEURO e do Hospital Sírio-Libanês
Eliana Battaggia Gutierrez (Caps. 321 a 324, 328, 330, 331, 333, 334, 343, 346 a 348, 350 a 352, 364 a 391; 392 a 402)
Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP, Doutora pela FMUSP e Coordenadora do Programa Municipal de DST/AIDS do Município de São Paulo
Eliana Garzon (Cap. 410)
Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP e Coordenadora da Seção de Eletroencefalografia da Divisão de Neurologia do HCFMUSP
Eloisa Bonfá (Caps. 265 e 274)
Professora Titular da Disciplina de Reumatologia da FMUSP
Elvira Deolinda R P Velloso (Cap. 167)
Doutora em Hematologia pela FMUSP e Médica Assistente do Serviço de Hematologia do HCFMUSP e do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)
Eneas Martins de Oliveira Lima (Caps. 57, 67, 77, 78)
Doutor em Cardiologia do InCor do HCFMUSP e Médico Intensivista do Hospital Nove de Julho
Fábio Fernandes Morato Castro (Caps. 44 a 49 e 257 a 263) Professor Associado de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP e Supervisor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP
Fábio de Rezende Pinna (Caps. 433 a 437)
Médico Assistente da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP
Fabio Pires dos Santos (Cap. 159)
Hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)
Fabio R. Kerbauy (Cap. 181)
Hematologista dos Serviços de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein e da Universidade Federal de São Paulo
Fernanda Capareli (Caps. 195 a 202)
Oncologista do ICESP e do Centro Oncológico do Hospital Sírio Libanês

Fernanda Rodrigues Lima (Cap. 271)

Médica Assistente e Responsável pelo Grupo de Medicina Esportiva e pelo Laboratório de Condicionamento Físico para Pacientes Reumatológicos do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP

Fernando Henrique Carlos de Souza (Cap. 264)

Médico Assistente do Serviço de Reumatologia e do Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo do HCFMUSP

Florencia Comello (Caps. 291, 311, 314, 316, 358)

Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP

Francisco Garcia Soriano (Caps. 102 e 106 a 115)

Professor Associado de Emergências Clínicas da FMUSP e Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP)

Gabriel Assis Lopes do Carmo (Caps. 54, 55, 58, 59 e 80)

Médico Assistente do InCor do HCFMUSP

Gabriel Trova Cuba (Cap. 289, 302, 305 e 319)

Médico Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP e Mestrando da Disciplina de Infectologia da UNIFESP

Getúlio Daré Rabello (Cap. 405 e 411)

Doutor em Neurologia da FMUSP

Gilda Porta (Caps. 212 a 216)

Professora Livre-Docente pela FMUSP e Chefe da Unidade de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição do Instituto da Criança do HCFMUSP

Guilherme Fleury Perini (Cap. 171)

Médico Hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Guilherme Henrique Henklain Fonseca (Caps. 161 e 164)

Médico Assistente do Serviço de Hematologia do HCFMUSP e Mestre em Hematologia pela FMUSP

Helena Borges Martins da Silva Paro (Caps. 248 e 249)

Professora Adjunta de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia

Helio A. G. Teive (Cap. 416)

Professor Associado de Neurologia da Universidade Federal do Paraná e Coordenador do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Ieda Maria Magalhães Laurindo (Cap. 272)

Médica Assistente e Responsável pelo Grupo de Artrite Reumatoide do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Doutora pela FMUSP

Isabel Chateaubriand Diniz de Salles (Cap. 423)

Médica da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) e Coordenadora do Serviço de Reabilitação do Hospital Sírio-Libanês

Isabela de Carlos Back Giuliano (Caps. 68 e 69)

Professora Adjunta III do Departamento de Pediatria e do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Vice-diretora do

Centro de Ciências da Saúde da UFSC

Isabela Judith Martins Benseñor (Caps. 1 a 12 e 220 a 227)

Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da FMUSP

Jacyr Pasternak (Cap. 172)

Doutor em Medicina pela FMUSP e Médico do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Jaime Natan Eisig (Cap. 141)

Médico Assistente Doutor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Jairo J. Nascimento Sobrinho (Caps. 168 e 181)

Hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e do Centro Paulista de Oncologia

Jerusa Smid (Cap. 424)

Neurologista do Hospital de Infectologia Emílio Ribas e do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Divisão de Neurologia do HCFMUSP

João Carlos de Campos Guerra (Caps. 175 e 177)

Hematologista do Departamento de Patologia Clínica, Responsável pelo Setor de Técnicas Especiais em Coagulação do HIAE e Hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo

Jorge Sabbaga (Caps. 187 a 194)

Chefe do Serviço de Oncologia Gastrointestinal do ICESP e Oncologista do Centro Oncológico do Hospital Sírio Libanês

José Antonio Atta (Caps. 28 a 31; 34 a 36; 438 a 442)

Médico Assistente do Serviço de Clínica Geral do HCFMUSP e Coordenador da Clínica Geral do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP)

José Gallucci Neto (Cap. 217)

Mestre em Psiquiatria pela FMUSP e Chefe da Unidade Metabólica do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP

José Mauro Kutner (Cap. 180)

Doutor em Hematologia da FMUSP e Gerente Médico de Hemoterapia e Terapia Celular do Hospital Israelita Albert Einstein

José Roberto Lapa e Silva (Caps. 83 a 91)

Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Juliana Foloni Fernandes (Cap. 168)

Hemato-oncologista Pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Juliana Todaro (Caps. 163 e 170)

Hematologista da Consultórios Integrados de Oncologia e Hematologia (CLIOH) e Professora Assistente da Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC

Júlio César Bertacini de Moraes (Cap. 268)

Médico Assistente do Serviço de Reumatologia e Responsável pelo Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo do HCFMUSP e Doutor pela FMUSP

Karina Bonfiglioli (Cap. 282)

Médica Assistente do Serviço de Reumatologia e do Centro de Dispensação de

Medicamentos de Alto Custo do HCFMUSP

Ligia Castellon Figueiredo Gryninger (Caps. 297, 298, 300, 301, 353, 354, 356, 359 a 363)

Médica Infectologista da Prefeitura Municipal de Florianópolis

Ligia de Fátima Nóbrega Reato (Cap. 16)

Doutora pela FMUSP e Professora Titular de Hebiatria da Faculdade de Medicina do ABC

Lúcia Cláudia Barcellos Kunen (Cap. 136)

Médica Pós-graduanda do Programa de Ciências em Gastroenterologia da FMUSP

Lucia Iracema Zanotto de Mendonça (Cap. 408)

Doutora em Neurologia pela FMUSP, Neurologista Responsável pelo Ambulatório de Neurolinguística da Divisão de Neurologia do HCFMUSP e Professora do Curso de Fonoaudiologia da FMUSP

Luciana Lofego Gonçalves (Cap. 153)

Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Vitória, Médica Gastroenterologista e Hepatologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo, Doutora pela FMUSP

Luciana Parente Costa Seguro (Cap. 275)

Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Doutora pela FMUSP

Luciana Savoy Fornari (Caps. 50 e 51)

Doutora em Cardiologia pela FMUSP e Pós-doutora em Cardiologia pelo InCor do HCFMUSP

Luis dos Ramos Machado (Caps. 420 a 422)

Professor Assistente Doutor do Departamento de Neurologia da FMUSP e do Laborátorio Spina França

Luis Yu (Caps. 116 a 133)

Professor Associado de Nefrologia da FMUSP e Médico Supervisor do Serviço de Nefrologia do HCFMUSP

Luiz Eduardo de Paula (Cap. 283)

Médico Assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP

Luiz Henrique de Souza Fontes (Caps. 138 e 140)

Médico Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Luiz Roberto Millan (Cap. 404)

Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Psiquiatra do Grupo de Assistência Psicológica ao Aluno da FMUSP (GRAPAL)

Marcus Zulian Teixeira (Cap. 38)

Doutor pela FMUSP e Médico Especialista em Homeopatia

Margarete Paganotti Vicentine (Caps. 17, 320, 344, 345, 357)

Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP

Maria Cecilia Nieves Teixeira Maiorano (Caps. 93 e 99)

Médica Colaboradora do Grupo de Doenças Obstrutivas da Divisão de Pneumologia do InCor do HCFMUSP

Mariana Gioielli Waisberg (Cap. 284)

Médica Assistente do Serviço de Reumatologia e do Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo do HCFMUSP

Mariana Hausen Pinna (Caps. 433 a 437)

Médica Assistente da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP

Mario Augusto Taricco (Caps. 406 e 407)

Professor Assistente Doutor do Departamento de Neurologia da FMUSP e Neurocirurgião da Clínica DFVNEURO e do Hospital Sírio-Libanês

Mário Ferreira Júnior (Caps. 13 a 15 e 18 a 21)

Coordenador do Centro de Promoção da Saúde do Serviço de Clínica Geral do HCFMUSP e Médico do Trabalho da Superintendência Regional do Ministério do Trabalho em São Paulo

Mário Guimarães Pessoa (Cap. 150)

Médico Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP com Pós-doutorado na Universidade da Califórnia, São Francisco, EUA

Mário José Abdalla Saad (Caps. 229, 236 a 239, 242 a 244) Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Maristela Carvalho Costa (Caps. 116 a 133)

Doutora em Nefrologia pela FMUSP e Médica Supervisora da Unidade de Terapia Intensiva de Nefrologia do HCFMUSP

Mariza Aparecida Mota (Cap. 163)

Médico Hemoterapeuta, Doutor em Clínica Médica pela Universidade de Campinas - Unicamp, Médico do Departamento de Hemoterapia e Terapia Celular do Hospital Israelita Albert Einstein

Marjorie Paris Colombini (Cap. 160)

Patologista Clínica do Laboratório do HIAE, Coordenadora Médica do Laboratório de Hematologia e Coagulação do HIAE, Doutora em Medicina pela FMUSP

Mateus Saito (Cap. 285)

Médico Assistente do Grupo de Cirurgia da Mão e Microcirurgia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP e Doutor pela FMUSP

Mauro A. Czepielewski (Caps. 228, 230 a 232, 234, 235, 240 e 241)

Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Mauro Sancovski (Caps. 245 a 247) Doutor em Medicina pela FMUSP, Professor Regente de Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC, Diretor Técnico do Hospital da Mulher de Santo André e Gerente de Ensino do Hospital Maternidade Interlagos

Max Igor Banks Ferreira Lopes (Caps. 286, 287, 313 e 315)

Médico Assistente e Supervisor do Ambulatório da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP

Milton Luiz Gorzoni (Caps. 22 a 27)

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica e Coordenador das Disciplinas de Geriatria e Fundamentos de Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa

Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP), Coordenador do Setor de Geriatria e Chefe da Área III do Serviço de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Mônica Santoro Haddad (Cap. 417)

Neurologista do Grupo de Distúrbios do Movimento da Divisão de Neurologia do HCFMUSP

Nelson Hamerschlak (Caps. 165, 169, 179)

Doutor pela FMUSP e Coordenador Médico do Instituto Einstein de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Nydia Strachman Bacal (Cap. 176)

Hematologista e Patologista Clínica do Departamento de Patologia Clínica, Responsável pelo Setor de Citometria de Fluxo do HIAE e Hematologista e Patologista Clínica do Centro de Hematologia de São Paulo

Olívia Meira Dias (Caps. 92 e 101)

Médica Assistente da Divisão de Pneumologia do InCor do HCFMUSP

Osvaldo J. M. Nascimento (Cap. 428)

Professor Titular de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) e Coordenador de Pesquisa e Pós-Graduação em Neurologia da UFF

Pai Ching Yu (Caps. 72 a 74)Doutora em Cardiologia pela FMUSP e Médica Pesquisadora da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do InCor do HCFMUSP

Patricia Weinschenker Bollman (Caps. 169 e 170)

Hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e Médica Assistente de Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC

Paulo Augusto Achucarro Silveira (Caps. 161e 164)

Hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE); Doutor em Hematologia pela FMUSP

Paulo Hoff (Caps. 182 a 186)

Professor Titular de Oncologia da FMUSP e Diretor do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e do Centro Oncológico do Hospital Sírio Libanês

Pedro Henrique Silveira Corrêa (Cap. 253)

Chefe da Unidade de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP

Rafael Oliveira Ximenes (Cap. 158)

Médico Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Reijane Alves de Assis (Cap. 174)

Hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Ricardo Correa Barbuti (Cap. 139)

Médico Assistente Doutor do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP

Ricardo de Paula Vasconcelos (Caps. 336 a 339)

Médico Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP

Ricardo Fuller (Caps. 270, 280 e 281)

Médico Assistente e Chefe do Ambulatório do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP

e Doutor pela FMUSP

Ricardo Helman (Cap. 166)

Hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

Ricardo Ferreira Bento (Caps. 433 a 437)

Professor Titular de Otorrinolaringologia da FMUSP

Rodrigo Abensur Athanazio (Caps. 96 e 97)

Médico Assistente da Divisão de Pneumologia do InCor do HCFMUSP

Rosa Maria Rodrigues Pereira (Caps. 250, 251, 255, 256, 269, 278 e 280)

Professora Associada da Disciplina de Reumatologia da FMUSP, Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Chefe do Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

Samia Zahi Rached (Caps. 98 e 100)

Médico Assistente da Divisão de Pneumologia do InCor do HCFMUSP

Samuel Katsuyuki Shinjo (Caps. 277 e 279)

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

Sandra Fátima Menosi Gualandro (Cap. 167)

Professora Assistente Doutora da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FMUSP

Sandra Gofinet Pasoto (Cap. 276)

Médica Assistente e Responsável pelo Grupo de Síndrome de Sjögren do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP e Doutora pela FMUSP

Sonia M. D. Brucki (Cap. 409)

Médica Assistente do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Divisão de Neurologia do HCFMUSP e do Hospital Santa Marcelina

Stella Tavares (Cap. 412)

Neurologista responsável pelo Serviço de Polissonografia do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e do Serviço de Polissonografia da Divisão de Neurologia do HCFMUSP

Suzana Matayoshi (Caps. 431 e 432)

Professora Associada da Disciplina de Oftalmologia da FMUSP

Suzane Kioko Ono-Nita (Cap. 152)

Professora Associada do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Tarso Adoni (Caps. 419 e 425)

Doutor em Neurologia pela FMUSP e Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Heliópolis

Ticiana da Costa Rodrigues (Caps. 228, 230 a 232, 234, 235, 240 e 241)

Doutora em Endocrinologia pela UFRGS e Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna da UFRGS

Tomás Navarro Rodriguez (Caps. 134, 135, 137 a 140, 142)

Professor Livre-Docente do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Umbertina Conti Reed (Caps. 426 e 429)

Professora Titular da Disciplina de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da FMUSP

Vanise Dalla Vecchia (Cap. 147)
Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP
Vilma dos Santos Trindade Viana (Cap. 265)
Pesquisadora da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP, Mestre em Imunologia pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP e Doutora pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP
Vivian Avelino-Silva (Caps. 290 e 340 a 342)
Médica Assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP
Wanda Regina Caly (Cap. 154)
Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da USP e Doutora pela FMUSP
Wilson Jacob Filho (Caps. 22 a 27)
Professor Titular de Geriatria da FMUSP e Diretor do Serviço de Geriatria do HCFMUSP
Tradutores
Adriana Pittella Sudré
Doutora em Ciências pela Universidade Federal Rural do RJ (UFRRJ)
Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF-RJ)
Professora Adjunta da Disciplina de Parasitologia da UFF
Alcimar Dias Fernandes
Médico Graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade do Brasil (hoje UFRJ)
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia
Ex-Médico do Staff do Instituto Estadual de Cardiologia do Rio de Janeiro e do Hospital Souza Aguiar
Aldacilene Souza da Silva
Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas (USP)
Mestre em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas (USP)
Alexandre Vianna Aldinghieri Soares
Médico Graduado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em Clínica Médica e Endocrinologia pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE - RJ)
Aline Santana da Hora
Médica Veterinária graduada pela Universidade do Estado de Santa Catarina (CAV - UDESC)
Mestre em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ - USP)
Doutoranda pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ - USP)
Ana Katyucha Viana Gomide
Médica Veterinária Graduada pela Universidade Federal de Viçosa (UFV)
Professora da Sociedade Brasileira de Cultura Inglesa de Juiz de Fora – MG
Ana Kemper
Graduada em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Anicet Okinga

Cirurgião-dentista pela Universidade Gama Filho (UGF)

Farmacêutico pela Universidade Gama Filho (UGF)

Mestre em Ciências – Fisiopatologia Clínica e Experimental – pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Professor das Disciplinas de Farmacologia e Biofísica na Universidade Gama Filho (UGF)

Anna Beatriz Aranha

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP)

Antonio Francisco Dieb Paulo

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Especialista em Medicina Interna (CFM) e Medicina do Trabalho pela Universidade Gama Filho (UGF)

Antonio Tavares

Graduado em Medicina pela FCM-UERJ

Bárbara de Alencar

Médica Oncologista

Barbara de Alencar Leão Martins

Oncologista

Camila da Silva Moulin

Residente em Pediatria do Hospital Adventista Silvestre – RJ

Cíntia Raquel Bombardieri

Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas (USP)

Pós-doutoranda do Departamento de Genética, Erasmus University, Roterdam, Holanda

Claudia Coanna

Bacharel em Letras (Habilitação Tradutor e Intérprete - português/inglês) pelo Centro Universitário Ibero-Americano (UNIBERO)

Claudia Reali

Tradutora e intérprete formada pelo Centro Universitário Ibero-Americano (UNIBERO)

Clineu de Mello Almada Filho

Professor Doutor da Disciplina de Geriatria da UNIFESP/EPM

Cristiane Matsuura

Pós-doutoranda pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Doutora em Atividade Física e Desempenho Humano pela Universidade Gama Filho (UGF)

Cristina Monsanto Clare

Coordenadora de Ensino do Hospital Pró-Cardíaco

Mestre em Cardiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Débora Milagres Ferreira

Mestre em Morfologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Doutoranda em Odontologia (Periodontia) pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Débora Omena Futuro

Farmacêutica Industrial pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Mestre em Botânica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Doutora em Química de Produtos Naturais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Deniza Omena Futuro

Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Diego Alfaro

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Pós-graduação em Acupuntura pelo Instituto de Acupuntura do Rio de Janeiro

Douglas Futuro

Médico Ortopedista

Edda Palmeiro

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Fellowship em Alergia e Imunologia pela Creighton University, Omaha, Nebraska, EUA

Edianez Chimello

Tradutora

Eduardo Ponzio

Médico Residente de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ)

Elaine Cristina Soares

Doutora e Mestre em Clínica Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP)

Ez2translate Empresa especializada em traduções técnicas

Fabiana Conti Rosé

Mestre em Clínica Médica/Hematologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Hemoterapeuta do Serviço de Hemoterapia da Gávea (Hospital Samaritano)

Fernando Gomes do Nascimento

Mestre em Patologia Experimental no Departamento de Patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (Niterói – RJ)

Fernando Loula

Graduado em Medicina pela FCM-UERJ

Fernando Mundim

Professor Adjunto do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Frank Silva Bezerra

Mestre em Morfologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Doutorando em Morfologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Professor Assistente da Disciplina de Anatomia e Fisiologia Humanas na Universidade Severino Sombra (USS)

Henrique de Castro Contreiras de Carvalho

Graduado em Medicina pela FCM-UERJ

Irma Fioravanti

Pediatra aposentada

Júlia Carvalho

Médica da Família – RJ

Karina Penedo Carvalho

Biólogia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Mestre em Morfologia e Doutora em Biologia Humana e Experimental pela Pós-graduação em Biologia Humana e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Luciane Faria de Souza Pontes

Especialista em Histocompatibilidade pela ABH

Doutora em Ciências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Professora do Curso de Especialização em Biologia Molecular Humana da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Luciane Pontes

Farmacêutica

Doutora em Ciências

Márcia Gonçalves Ribeiro

Professora-Adjunta de Genética Clínica pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Docente Permanente do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Chefe da Divisão de Pesquisa do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (UFRJ)

Marco Antonio Costa de Araujo

Cardiologista

Médico Intensivista

Marcos Adriano da Rocha Lessa

Pesquisador-Assistente do Laboratório de Investigação Cardiovascular - Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Doutor em Farmacologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Médico Especialista em Anestesiologia (SBA) e Medicina Intensivista (AMIB)

Maria Angelica Borges dos Santos

Médica graduada pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Especialista em tradução inglês-português pela Pontifícia Universidade Católica (PUC-Rio)

Mestre em Saúde Pública (FIOCRUZ)

Maria da Conceição Zacharias

Mestre em Anatomia Patológica pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Professora de Patologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Assistente da Coordenação de Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Maria Helena Lucatelli

Médica Veterinária graduada pela FMVZ-USP

Residência em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais pela FMVZ-USP

Maria Inês Corrêa Nascimento

Bacharel em Letras (tradução bilíngue) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ)

Nelson Gomes de Oliveira

Médico do Trabalho (Apos.) da Petrobras

Nicolle Gilda Teixeira de Queiroz Hazarbassanov

Médica Veterinária graduada pela Universidade de São Paulo (USP)

Mestranda em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente/Hospital A. C. Camargo e Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer

Patricia Lydie Voeux

Graduada em Biologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Raimundo Rodrigues Santos

Médico Especialista em Neurologia e Neurocirurgia Mestre em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de

Janeiro (UERJ)

Edda Palmeiro

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Fellowship em Alergia e Imunologia pela Creighton University, Omaha, Nebraska, EUA

Edianez Chimello

Tradutora

Eduardo Ponzio

Médico Residente de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ)

Elaine Cristina Soares

Doutora e Mestre em Clínica Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP)

Fabiana Conti Rosé

Mestre em Clínica Médica/Hematologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Hemoterapeuta do Serviço de Hemoterapia da Gávea (Hospital Samaritano)

Fernando Gomes do Nascimento

Mestre em Patologia Experimental no Departamento de Patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (Niterói – RJ)

Fernando Loula

Graduado em Medicina pela FCM-UERJ

Fernando Mundim

Professor Adjunto do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Frank Silva Bezerra

Mestre em Morfologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Doutorando em Morfologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Professor Assistente da Disciplina de Anatomia e Fisiologia Humanas na Universidade Severino Sombra (USS)

Henrique de Castro Contreiras de Carvalho

Graduado em Medicina pela FCM-UERJ

Irma Fioravanti

Pediatra aposentada

Júlia Carvalho

Médica da Família – RJ

Karina Penedo Carvalho

Biólogia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Mestre em Morfologia e Doutora em Biologia Humana e Experimental pela Pós-graduação em Biologia Humana e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Luciane Faria de Souza Pontes

Especialista em Histocompatibilidade pela ABH

Doutora em Ciências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Professora do Curso de Especialização em Biologia Molecular Humana da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Luciane Pontes

Farmacêutica

Doutora em Ciências

Márcia Gonçalves Ribeiro

Professora-Adjunta de Genética Clínica pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Chefe da Divisão de Pesquisa do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (UFRJ)

Marco Antonio Costa de Araujo

Cardiologista

Médico Intensivista

Marcos Adriano da Rocha Lessa

Pesquisador-Assistente do Laboratório de Investigação Cardiovascular - Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Doutor em Farmacologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Médico Especialista em Anestesiologia (SBA) e Medicina Intensivista (AMIB)

Maria Angelica Borges dos Santos

Médica graduada pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Especialista em tradução inglês-português pela Pontifícia Universidade Católica (PUC-Rio)

Mestre em Saúde Pública (FIOCRUZ)

Maria da Conceição Zacharias

Mestre em Anatomia Patológica pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Professora de Patologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Assistente da Coordenação de Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Maria Helena Lucatelli

Médica Veterinária graduada pela FMVZ-USP

Residência em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais pela FMVZ-USP

Maria Inês Corrêa Nascimento

Bacharel em Letras (tradução bilíngue) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ)

Nelson Gomes de Oliveira

Médico do Trabalho (Apos.) da Petrobras

Nicolle Gilda Teixeira de Queiroz Hazarbassanov Médica Veterinária graduada pela Universidade de São Paulo (USP)

Mestranda em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente/Hospital A. C. Camargo e Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer

Patricia Lydie Voeux

Graduada em Biologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Raimundo Rodrigues Santos

Médico Especialista em Neurologia e Neurocirurgia

Mestre em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Renan Victor Kumpel Schmidt Lima

Graduando da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP)

Renata Scavone de Oliveira

Médica Veterinária graduada pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (USP)

Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas (USP)

Ricardo Kerti Mangabeira Albernaz

Diretor Técnico de Divisão de Saúde da Central de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde

Médico da Divisão Bioindustrial do Instituto Butantan

Ricardo Lemos Cotta Pereira

Cirurgião da 6ª Enfermaria no Hospital Universitário Gafrée & Guinle

Cirurgião e Coordenador de Cirurgia da Emergência do Hospital Geral do Andaraí (HGA)

Membro do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Roberto Luís Rezende

Médico Dermatologista

Segundo Tenente Médico Dermatologista do Exército Brasileiro

Rodrigo Melo do Nascimento

Graduado em Odontologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (*Cum Laude*)

Pós-graduado em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Sabine Wohlres Viana

Mestre em Genética e Biotecnologia pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Bióloga Graduada pelo Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora (CES/JF)

Savitri G. Aguiar

Graduado em Infectologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Médico Residente no programa de Internal Medicine do Carraway Methodist Medical Center, Birmingham, Alabama (EUA)

Sílvia Barbosa Learth Cunha

Médica Veterinária Graduada pela Faculdade de Medicina

Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP)

Mestranda do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP)

Silvia Mariangela Spada

Bacharel em Letras pela Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências

Humanas da Universidade de São Paulo (USP)

Especialização em Tradução pela Universidade de São Paulo (USP)

Tatiana Ferreira Robaina

Odontóloga pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)

Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) Doutoranda em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Tiago Fontes Saboga Cardoso

Tradutor

Vilma Varga

Graduada em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas-SP

Residência Médica em Neurologia Clínica no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Vitor Mello Neto

Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Residência Médica em Psiquiatria no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE-UERJ)

Viviane Tiemi Hotta

Médica Assistente do Setor de Ecocardiografia do Instituto do Coração (FMUSP)

Doutoranda da Disciplina de Cardiopneumologia do Instituto do Coração (FMUSP)

Editores associados

William P. Arend, MD, Distinguished Professor Emeritus
Arend Endowed Chair in Rheumatology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

James O. Armitage, MD, The Joe Shapiro Professor of Medicine
University of Nebraska College of Medicine
Section of Oncology and Hematology
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska

David R. Clemmons, MD, Kenan Professor of Medicine
University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina

Jeffrey M. Drazen, MD
Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Brigham and Women's Hospital
Editor-in-Chief
New England Journal of Medicine
Boston, Massachusetts

Robert C. Griggs, MD, FAAN, Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, and Pathology and Laboratory Medicine
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York

Donald W. Landry, MD, PhD, Samuel Bard Professor and Chair, Department of Medicine
Columbia University College of Physicians and Surgeons
New York, New York

Wendy Levinson, MD, Sir John and Lady Eaton Professor and Chair
Department of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Anil K. Rustgi, MD, T. Grier Miller Professor of Medicine and Genetics
Chief of Gastroenterology
American Cancer Society Research Professor
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

W. Michael Scheld, MD, Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases
Director
Pfizer Initiative in International Health

Department of Medicine
University of Virginia Health System
Charlott esville, Virginia

Colaboradores

Charles S. Abrams, MD, *Professor of Medicine, Associate Chief, Hematology-Oncology, Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania*

Trombocitopenia

Frank J. Accurso, MD, *Professor of Pediatrics, University of Colorado Denver School of Medicine, Denver, Colorado*

Fibrose cística

Nezam H. Afdhal, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Chief of
Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Doenças da vesícula e dos ductos biliares

Cem Akin, MD, PhD
Lecturer, Harvard Medical School
Department of Internal Medicine,
Division of Rheumatology, Immunology and Allergy, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Mastocitose

Allen J. Aksamit, Jr., MD
Professor, Department of Neurology, Mayo Medical School
Consultant,
Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Encefalite viral aguda; Poliomelite

Qais Al-Awqati, MB ChB, *Robert F. Loeb Professor, Department of Medicine and Department of Physiology and Cellular Biophysics, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York*

Estrutura e função dos rins

Ban Mishu Allos, MD, *Assistant Professor of Medicine and Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee*

Infecções por campylobacter

David Altshuler, MD, PhD
Professor of Genetics and Medicine, Harvard Medical School
Department of Molecular Biology and Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Deputy Director and Chief Academic Offi cer, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts

Bases hereditárias das doenças comuns

Michael J. Aminoff, MD, DSc, *Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco,*

School of Medicine, San Francisco, California

Abordagem do paciente com doença neurológica

Jeffrey L. Anderson, MD, MACP
Professor, Department of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City
Associate Chief of Cardiology, Intermountain Medical Center, Murray, Utah

Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST e complicações do infarto do miocárdio

Karl E. Anderson, MD, *Professor of Preventive Medicine and Community Health and Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas*

As porfirias

Larry J. Anderson, MD, *Professor and Co-Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia*

Coronavírus

Karen H. Antman, MD, *Provost, Boston University Medical Campus, and Dean, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts*

Lesões malignas ósseas primárias e metastáticas

Asok C. Antony, MD, *Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana*

Anemias megaloblásticas

Gerald B. Appel, MD
Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons
Director of Clinical Nephrology, Department of Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York

Doenças glomerulares e síndromes nefróticas

Frederick R. Appelbaum, MD
Professor and Head, Division of Oncology, University of Washington School of Medicine
Director, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington

Leucemias agudas

William P. Arend, MD, *Arend Endowed Chair in Rheumatogy and Distinguished Professor Emeritus, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado*

Abordagem do paciente com doença reumatológica

Paul Arguin, MD, *Chief, Domestic Malaria Unit, Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia*

Abordagem do viajante pré e pós-viagem

James O. Armitage, MD, *The Joe Shapiro Professor of Medicine, University of Nebraska College of Medicine, Section of Oncology and Hematology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska*

Picadas de cobras venenosas; Abordagem ao paciente com linfadenopatia e esplenomegalia
Linfomas não Hodgkin

Cheryl A. Armstrong, MD
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Arkansas for Medical Sciences
Section Chief, Dermatology Section, Central Arkansas Veterans Healthcare System, Litt le Rock, Arkansas

Exame da pele e abordagem diagnóstica das doenças cutâneas

M. Amin Arnaout, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School
Physician and Chief, Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Doenças císticas do rim

Robert Arnold, MD, *Leo H. Criep Chair in Patient Care, Department of Medicine, Section of Palliative Care and Medical Ethics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania*

Cuidado a pacientes terminais e às suas famílias

David Atkins, MD, MPH, *Director, Quality Enhancement Research Initiative, Office of Research and Development, Department of Veterans Affairs, Washington, DC*

O exame periódico de saúde

William L. Atkinson, MD, MPH, *Medical Epidemiologist, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia*

Imunização

Dennis Ausiello, MD
Jackson Professor of Clinical Medicine, Harvard Medical School
Physicianin-Chief, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Distúrbios da homeostase do sódio e da água

Bruce R. Bacon, MD, *James F. King MD Endowed Chair in Gastroenterology, Professor of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri*

Doenças hepáticas hereditárias e metabólicas; Sobrecarga de ferro (hemocromatose)

Grover C. Bagby, MD
Professor, Department of Medicine, Department of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health & Science University
Staff Physician, Hematology/Oncology, Portland Veterans Aff airs Medical Center, Portland, Oregon

Anemia aplástica e condições de insuficiência da medula óssea relacionadas

Barbara J. Bain, MB ChB
Professor in Diagnostic Haematology, Imperial College London
Consultant Haematologist, St Mary's Hospital, London, England

Esfregaço de sangue periférico

Dean F. Bajorin, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College

Att ending Physician, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kett ering Cancer Center, New York, New York

Tumores do rim, bexiga, ureteres e pelve renal

Mark Ballow, MD, *Professor of Pediatrics, Chief, Division of Allergy and Clinical Immunology, University at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, Women & Children's Hospital of Buffalo, Buffalo, New York*

Imunodeficiências primárias

Robert W. Baloh, MD, *Professor of Neurology and Surgery (Head and Neck), David Geff en School of Medicine at UCLA, University of California, Los Angeles, California*

Neuro-oftalmologia; Olfato e paladar; Audição e equilíbrio

Jonathan Barasch, MD, PhD, *Associate Professor of Medicine, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, New York*

Estrutura e função dos rins

Richard L. Barbano, MD, PhD

Professor of Neurology, University of Rochester
Chief of Neurology and
Physical Medicine and Rehabilitation, Rochester General Hospital,
Rochester, New York

Lesões mecânicas e outras lesões da coluna, raízes nervosas e medula espinal

Murray G. Baron, MD, *Professor of Radiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia*

Radiologia do coração

Elizabeth Barrett-Connor, MD, *Distinguished Professor and Chief, Division of Epidemiology, Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California*

Menopausa

Michael J. Barry, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School
Medical Director, John D.
Stoeckle Center for Primary Care Innovation, Massachusetts General
Hospital, Boston, Massachusetts

Hiperplasia benigna da próstata e prostatite

Bruce A. Barshop, MD, PhD, *Professor, B. L. Maas Chair in Inherited Metabolic Disease, Department of Pediatrics, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California*

Homocistinúria e hiper-homocisteinemia

John G. Bartlett, MD, *Stanhope Bayne-Jones Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland*

Bioterrorismo

Mary Barton, MD, MPP, *Scientific Director, U.S. Preventive Services Task Force, Center for Primary Care, Prevention and Clinical Partnerships, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland*

O exame periódico de saúde

Robert C. Basner, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians & Surgeons
Director, Cardiopulmonary Sleep and Ventilatory

Disorders Center, Columbia University Medical Center, New York, New York

Apneia obstrutiva do sono

Stephen G. Baum, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine
Senior Associate Dean for Students, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

Infecções por mycoplasma

Daniel G. Bausch, MD, MPH & TM, *Associate Professor, Department of Tropical Medicine and Section of Adult Infectious Diseases, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana*

Febres virais hemorrágicas

Arnold S. Bayer, MD

Professor of Medicine, David Geff in School of Medicine at UCLA
Associate Chief, Adult Infectious Diseases, Senior Investigator, LA Biomedical Research Institute, Los Angeles, California

Endocardite infecciosa

Hasan Bazari, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Program Director, Internal Medicine Residency, Clinical Director, Nephrology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Abordagem do paciente com doença renal

John H. Beigel, MD, *Medical Scientist, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland*

Terapia antiviral (não HIV)

George A. Beller, MD, *Ruth C. Heede Professor of Cardiology, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia*

Imagens cardíacas por métodos não invasivos

Robert M. Bennett, MD, *Professor of Medicine and Nursing, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon*

Fibromialgia e síndrome de fadiga crônica

Joseph R. Berger, MD, *Ruth L. Works Professor and Chairman, Department of Neurology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky*

Citomegalovírus, vírus epstein-barre infecções virais crônicas do sistema nervoso central; Complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Abscesso cerebral e infecções parameníngeas

Paul Berk, MD, *Professor, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York*

Abordagem do paciente com icterícia ou exames laboratoriais hepáticos alterados

Nancy Berliner, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School
Chief, Division of Hematology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital,

Boston, Massachusetts

Leucocitose e leucopenia

James L. Bernat, MD
Louis and Ruth Frank Professor of Neuroscience, Professor of Neurology and Medicine, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire
Attending Neurologist, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire

Coma, estado vegetativo e morte encefálica

Philip J. Bierman, MD, *Professor, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska*

Linfomas não Hodgkin

Bruce R. Bistrian, MD, PhD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School
Chief, Clinical Nutrition, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Avaliação nutricional

Joseph J. Biundo, MD, *Clinical Professor of Medicine, Tulane Health Science Center, New Orleans, Louisiana*

Bursite, tendinite e outras síndromes periarticulares e medicina esportiva

Charles D. Blanke, MD
Professor and Head, Medical Oncology, University of British Columbia
Vice President, Systemic Therapy, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada

Neoplasias dos intestinos delgado e grosso; Vídeos

Joel N. Blankson, MD, PhD, *Associate Professor, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland*

Imunopatogenia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Martin J. Blaser, MD
Frederick H. King Professor of Internal Medicine and Chair, Department of Medicine
Professor of Microbiology, New York University Langone Medical Center, New York, New York

Doença ácido-péptica

William A. Blattner, MD, *Professor and Associate Director, Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland*

Outros retrovírus diferentes do vírus da imunodeficiência humana

Thomas P. Bleck, MD
Professor of Neurological Sciences, Neurosurgery, Medicine, and Anesthesiology and Assistant Dean, Rush Medical College
Associate
Chief Medical Officer for Critical Care, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

Arbovírus que afetam o sistema nervoso central

William E. Boden, MD
Clinical Chief, Division of Cardiovascular Medicine, Professor of Medicine and Preventive Medicine, University at Buffalo Schools of Medicine and Public Health
Medical Director, Cardiovascular Services, Kaleida Health, Chief of Cardiology, Buffalo General and Millard Fillmore

Hospitals,
Buffalo, New York

Angina pectoris e doença cardíaca isquêmica estável

C. Richard Boland, MD
Chief, Division of Gastroenterology
Director, GI Cancer Research
Laboratory, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas

Genética do câncer

Jean Bolognia, MD, *Professor, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut*

Infecções, hiper e hipopigmentação, dermatologia regional e lesões distintas na pele negra

Robert Bonomo, MD
Professor of Medicine, Pharmacology, and Molecular Biology and
Microbiology, Case Western Reserve University School of Medicine
Director, VISN 10 GRECC, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs
Medical Center, Cleveland, Ohio

Doenças provocadas pelas espécies de acinetobacter e stenotrophomonas

Larry Borish, MD, *Professor of Medicine, Asthma and Allergic Disease Center, University of Virginia, Charlottesville, Virginia*

Rinite alérgica e sinusite; Vídeos

Patrick J. Bosque, MD
Associate Professor, Department of Neurology, University of Colorado
Denver School of Medicine, Aurora, Colorado
Neurologist, Division of
Neurology, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado

Doenças priônicas

Randall Brand, MD
Professor of Medicine and Academic Director, GI Division Shadyside
Director, GI Malignancy Early Detection, Diagnosis and Prevention,
University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

Câncer de pâncreas

Itzhak Brook, MD, MSc, *Professor, Department of Pediatrics and Medicine, Georgetown University, Washington, DC*

Doenças por bactérias anaeróbicas não esporuladas Actinomicose

Enrico Brunetti, MD
Assistant Professor of Infectious Diseases, University of Pavia
Attending
Physician, Division of Infectious and Tropical Diseases, IRCCS San
Matteo Hospital Foundation
Co-Director, WHO Collaborating Centre for Clinical Management of Cystic Echinococcosis, Pavia, Italy

Cestódeos

David M. Buchner, MD, MPH, *Professor, Department of Kinesiology and Community Health, University of Illinois at Urbana-Champaign, Champaign, Illinois*

Atividade física

Pierre A. Buffet, MD, PhD, *Assistant Professor, Department of Parasitology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris 6 University, Institut Pasteur, Paris, France*

Leishmaniose

H. Franklin Bunn, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School
Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Abordagem das anemias

Peter A. Calabresi, MD
Professor of Neurology, Director, Johns Hopkins Multiple Sclerosis Center
Director, Division of Neuroimmunology and Neuroinfectious Diseases,
Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

Esclerose múltipla e doenças dismielinizantes do sistema nervoso central

David P. Calfee, MD, MSc, *Associate Professor of Medicine and Public Health, Chief Hospital Epidemiologist, New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center, New York, New York*

Prevenção e controle de infecções associadas aos cuidados à saúde

Hugh Calkins, MD, *Professor of Medicine, Director of Electrophysiology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland*

Princípios de eletrofisiologia

Douglas Cameron, MD, MBA, *Emeritus Professor, Department of Ophthalmology, Mayo Medical School, Rochester, Minnesota*

Doenças do sistema visual

Michael Camilleri, MD
Atherton and Winifred W. Bean Professor and Professor of Medicine and Physiology, Mayo Medical School
Consultant in Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Distúrbios da motilidade gastrointestinal

Grant W. Cannon, MD
Professor of Medicine, Division of Rheumatology, University of Utah School of Medicine
Associate Chief of Staff for Academic Affi liations, George E. Wahlen Veterans Affairs Medical Center, Salt Lake City, Utah

Medicamentos imunossupressores incluindo corticosteroides

Maria Domenica Cappellini, MD, *Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Universit à di Milano-Policlinico " Ca Granda " Foundation IRCCS, Milano, Italy*

Talassemias

Blase A. Carabello, MD
Professor of Medicine, Baylor College of Medicine
Chief of Medicine,
Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas

Doença valvar cardíaca

Edgar M. Carvalho, MD, PhD, *Professor of Clinical Medicine, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, Brazil*

Esquistossomose (bilharziose)

Agustin Castellanos, MD, *Professor of Medicine, Director, Clinical Electrophysiology, Division of Cardiovascular Medicine, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida*

Abordagem à parada cardíaca e arritmias que ameaçam a vida

Naga P. Chalasani, MD, *Professor of Medicine and Cellular and Integrative Physiology, Director, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana*

Esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica

Henry Chambers, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine
Chief, Division of Infectious Diseases, San Francisco General Hospital, San Francisco, California

Infecções estafilocócicas

Mary Charlson, MD, *William T. Foley Distinguished Professor of Medicine, Chief, Division of Epidemiology and Evaluative Sciences Research, Executive Director of Center for Integrative Medicine, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York*

Medicina complementar e alternativa

William P. Cheshire, Jr., MD, *Professor of Neurology, Director of Clinical Neurophysiology Laboratory, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida*

Transtornos autonômicos e seu tratamento

Patrick F. Chinnery, MB BS
Director and Professor of Neurogenetics, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University
Honorary Consultant Neurologist, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Doenças musculares

David C. Christiani, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School
Elkan Blout Professor of Environmental Genetics, Environmental Health, Harvard School of Public Health
Physician, Pulmonary and Critical Care Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Lesões físicas e químicas do pulmão

David R. Clemmons, MD, *Kenan Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina*

Abordagem ao paciente com doença endócrina; Princípios de endocrinologia

Jeffrey Cohen, MD, *Chief, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland*

Vírus varicela-zóster (catapora, herpes-zóster, varicela)

Myron S. Cohen, MD
J. Herbert Bate Distinguished Professor, Departments of Medicine, Microbiology and Public Health
Associate Vice Chancellor and Director, Institute of Global Health and Infectious Diseases, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina

Abordagem do paciente com doença sexualmente transmissível

Steven P. Cohen, MD
Associate Professor, Department of Anesthesiology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland
Professor and Director of Pain
Research, Department of Surgery, Walter Reed Army Medical Center,
Washington, DC
Colonel, Medical Corps, U.S. Army Reserve

Dor

Steven L. Cohn, MD
Clinical Professor of Medicine, SUNY Downstate
Director, Medical
Consultation Service, Kings County Hospital Center, Brooklyn, New York

Avaliação pré-operatória

Robert Colebunders, MD, PhD
Professor, Department of Clinical Sciences, Institute of Tropical Medicine
Department of Epidemiology and Social Medicine, University of Antwerp,
Antwerp, Belgium

Síndrome da reconstituição inflamatória imune

Joseph M. Connors, MD
Clinical Professor, Division of Medical Oncology, Department of Medicine, University of British Columbia
Clinical Director, Centre for Lymphoid Cancer, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada

Linfomas de Hodgkin

Deborah J. Cook, MD, MSc, *Professor, Department of Medicine, Clinical Epidemiology, and Biostatistics,*
Academic Chair, Critical Care Medicine, McMaster University, Hamilton,
Ontario, Canada

Abordagem ao paciente no cenário de tratamento intensivo

C. Ralph Corey, MD
Gary Hock Distinguished Professor of Global Health, Director, Infectious Disease Research, Duke Clinical Research Institute
Director, Hubert/Yeargan Center for Global Health
Professor of Medicine and Pathology,
Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

Picadas de cobras venenosas

Kenneth H. Cowan, MD, PhD
Director, Eppley Cancer Center, University of Nebraska Medical Center
Director, Eppley Institute for Research in Cancer, University of Nebraska
Medical Center, Omaha, Nebraska

Biologia do câncer

William A. Craig, MD, *Professor Emeritus, Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin*

Quimioterapia antibacteriana

Simon L. Croft, PhD, *Professor of Parasitology, Head, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, England*

Leishmaniose

Mary K. Crow, MD
Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine, Chief,
Rheumatology Division, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College
Physician-in-Chief and Chair, Rheumatology Division, Hospital for Special Surgery, New York, New York

Lúpus eritematoso sistêmico

John A. Crump, MB ChB
Associate Professor of Medicine and Pathology, Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University Medical Center
Director, Duke Tanzania Operations, Duke Global Health Institute, Duke University, Durham, North Carolina

Infecções por salmonella (incluindo febre tifoide)

Mark R. Cullen, MD, *Professor of Medicine, Chief, Division of General Medical Disciplines, Stanford University School of Medicine, Stanford, California*

Princípios de medicina ocupacional e ambiental

Gary C. Curhan, MD, ScD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Associate
Professor of Epidemiology, Harvard School of Public Health
Physician,
Renal Division and Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Nefrolitíase

Inger K. Damon, MD, PhD, *Chief, Poxvirus and Rabies Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia*

Varíola, monkeypox e outras infecções por poxvírus

Troy E. Daniels, DDS, MSc
Professor, Department of Orofacial Sciences, University of California, San Francisco, School of Dentistry
Professor, Department of Pathology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

Doenças da boca e das glândulas salivares

Nancy Davidson, MD
Professor of Medicine and Pharmacology and Chemical Biology, University of Pitt sburgh School of Medicine
Director, University of Pitt sburgh Cancer Institute and UPMC Cancer Centers, Pitt sburgh, Pennsylvania

Câncer de mama e distúrbios mamários benignos

Lisa M. DeAngelis, MD
Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College
Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kett ering Cancer Center, New York, New York

Tumores do sistema nervoso central e hipertensão e hipotensão intracranianas

Malcolm M. DeCamp, MD
Fowler McCormick Professor of Surgery and Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chief, Division of
Thoracic Surgery, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Abordagens intervencionistas e cirúrgicas na doença pulmonar Vídeo

Carlos Del Rio, MD
Hubert Professor and Chair, Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health of Emory University
Professor of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

George D. Demetri, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Director, Ludwig Center at Dana-Farber Cancer Institute

Senior Vice President for Experimental Therapeutics, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

Sarcomas dos tecidos mole e ósseo e outras neoplasias dos tecidos conjuntivos

Robert H. Demling, MD

Professor of Surgery, Harvard Medical School
Director of Education and
Research, Department of Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Aspectos clínicos do tratamento do trauma e das queimaduras

Patricia A. Deuster, PhD, MPH, *Professor and Scientific Director, Consortium for Health and Military Performance, Department of Military and Emergency Medicine,*
Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

Rabdomiólise

Robert B. Diasio, MD

William J. and Charles H. Mayo Professor, Departments of Molecular
Pharmacology and Experimental Therapeutics and Oncology, Mayo
Medical School
Director, Mayo Clinic Cancer Center, Rochester,
Minnesota

Fundamentos da terapia com drogas

David J. Diemert, MD

Assistant Professor, Department of Microbiology, Immunology and Tropical Medicine, George Washington University
Director of Clinical Trials, Albert B. Sabin Vaccine Institute, Washington, DC

Infecções intestinais por nematódeos; Infecções teciduais por nematoides

Kathleen B. Digre, MD, *Professor of Neurology and Ophthalmology, Adjunct Professor of Obstetrics and Gynecology, Director, Headache Clinic, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah*

Cefaleias e outras dores de cabeça

John M. Douglas, Jr., MD, *Chief Medical Officer, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD,*
and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta,
Georgia

Papilomavírus

Jeffrey M. Drazen, MD

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical
School
Senior Physician, Division of Pulmonary and Critical Care
Medicine, Brigham and Women's Hospital
Editor-in-Chief, New England

Journal of Medicine, Boston, Massachusetts

Asma; Vídeo

Prefácio à edição brasileira

O *Goldman – Cecil Medicina* é um dos livros de Medicina de maior importância em todo o mundo. Trata-se de fonte de estudo e consulta em Clínica Médica para estudantes de medicina e médicos das mais diversas especialidades. Ao longo de várias décadas, editores e autores veem atualizando os diversos capítulos do livro e aperfeiçoando a forma de apresentação do texto. O *Goldman – Cecil Medicina* tem sido recomendado por professores de clínica médica na maioria das escolas médicas do Brasil como bibliografia fundamental para estudo e consulta.

A cada nova edição em inglês, faz-se a tradução quase imediata para várias línguas, incluindo o português. Entretanto, por ser um livro estrangeiro, faltavam a ele dados brasileiros. Para completar essas informações, a Editora Elsevier, com a aprovação dos editores da versão original do *Goldman – Cecil Medicina*, decidiu realizar um projeto único na história das 23 edições do livro: fazer, além da tradução, uma adaptação à realidade brasileira. Esse projeto foi realizado na 23ª edição e obteve grande sucesso.

Nesta 24ª edição do *Goldman – Cecil Medicina*, continuamos e aperfeiçoamos esse projeto. Apresentamos a tradução do texto original, com todos os capítulos revisados por especialistas de escolas médicas e hospitais brasileiros, em especial da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, acrescida, pela segunda vez, de uma adaptação à realidade brasileira em mais de 200 capítulos.

Este formato do *Goldman – Cecil Medicina* em português certamente é ainda mais útil para todos aqueles que desejam se aprofundar na ciência e na arte da Medicina.

MILTON DE ARRUDA MARTINS

A bandeira do Brasil ao fim de um capítulo indica o início da adaptação referente à realidade brasileira.

Prefácio

A 24ª edição do *Goldman–Cecil Medicina* simboliza uma época de avanços extraordinários na medicina e nas inovações tecnológicas para a disseminação da informação. Ele incorpora o conhecimento médico mais atualizado em formatos elaborados para agradar estudantes que preferem acessar informações de diversas maneiras.

O conteúdo do *Goldman–Cecil Medicina* manteve-se fiel à tradição de um livro de medicina abrangente que explica cuidadosamente o *porquê* (a fisiologia normal e a fisiopatologia das doenças, agora nos níveis celular e molecular, assim como ao nível dos órgãos) e o *como* (atualmente, baseada em evidências de Grau A obtidas com estudos aleatórios controlados). As descrições da fisiologia e fisiopatologia incluem a apresentação dos últimos avanços genéticos em um formato prático, útil para os não especialistas. A medicina entrou em uma era em que a agudeza da doença e o tempo limitado disponível para avaliar um paciente diminuíram a habilidade dos médicos de satisfazerem sua curiosidade intelectual. Em decorrência disso, a aquisição de informações, que é facilmente obtida nos dias de hoje, é frequentemente confundida com conhecimento. Tentamos contrapor essa tendência com um livro que, além de informar, também estimula novos questionamentos e fornece uma breve visão do caminho futuro para novos conhecimentos. As evidências do Grau A são claramente marcadas no texto e mencionadas ao final de cada capítulo. Além da informação no livro, o site do *Goldman–Cecil Medicina* também oferece conteúdo ampliado e funcionalidade. Em muitos casos, os artigos completos apresentados em cada capítulo podem ser acessados no site do livro.

As seções para cada sistema orgânico começam com um capítulo que resume uma abordagem aos pacientes com os principais sintomas, sinais ou anormalidades laboratoriais associados com a disfunção daquele sistema orgânico. Como resumido na Tabela 1-1, o texto especificamente oferece informações claras e concisas sobre como o médico deve assimilar mais de 100 sintomas, sinais e anormalidades laboratoriais comuns, normalmente com um fluxograma, tabela, ou ambos, para uma referência fácil. Dessa forma, o *Goldman–Cecil Medicina* permanece com um texto abrangente para guiar o diagnóstico e a terapia, não apenas para os pacientes com suspeita ou doenças conhecidas, mas também para os pacientes que podem ter anormalidades não diagnosticadas que exigem uma avaliação inicial.

Assim como cada edição traz novos autores, ela também nos lembra de nossa gratidão aos editores e autores anteriores. Os editores anteriores do *Goldman–Cecil Medicina* incluem um pequeno, mas impressionante grupo de líderes da medicina norte-americana: Russell Cecil, Paul Beeson, Walsh McDermott, James Wyngaarden, Lloyd H. Smith, Jr., Fred Plum, J. Claude Bennett e Dennis Ausiello. Ao mesmo tempo em que

damos as boas-vindas a novos Editores Associados–Wendy Levinson, Donald W. Landry, Anil Rustgi e W. Michael Scheld–também gostaríamos de expressar nossa gratidão a Nicholas LaRusso e outros editores associados de edições passadas, que serviram de base para a continuação do nosso trabalho. Nossos editores associados que estão de volta–William P. Arend, James O. Armitage, David Clemmons, Jeffrey M. Drazen e Robert C. Griggs–continuam a fazer contribuições críticas para a seleção de autores e para a revisão e aprovação de todos os manuscritos. Os editores, contudo, são completamente responsáveis pelo livro, assim como pela integração entre os capítulos.

É uma tradição do *Goldman–Cecil Medicina* que todos os capítulos sejam escritos por renomados profissionais de cada especialidade. Também somos gratos pelo auxílio editorial de Theresa Considine e Silva Sergenian, de Nova York. Todos mostraram extraordinária dedicação e equilíbrio ao trabalharem com autores e editores, gerenciando um fluxo infindável de manuscritos, figuras e permissões. Também agradecemos à Faten Aberra, Reza Akari, Robert C. Brunham, Ivan Ciric, Seema Daulat, Gregory F. Erikson, Kevin Ghassemi, Jason H. Huang, Caron Jacobson, Lisa Kachnic, Bryan T. Kelly, Karen Krok, Heather Lehman, Keiron Leslie, Luis Marcos, Michael Overman, Eric Padron, Bianca Maria Piraccini, Don W. Powell, Katy Ralston, James M. Swain, Tania Thomas, Kirsten Tillisch, Ali Turabi, Mark Whiteford e Y. Joseph Woo, que contribuíram em diversos capítulos. Na Elsevier, agradecemos à Dolores Meloni e Linda McKinley, e também a Cathy Carroll, Taylor Ball, Virginia Wilson, Linda Van Pelt, Suzanne Fannin e Steve Stave, que foram essenciais com o planejamento e processo de produção sob a direção de Mary Gatsch. Diversas fotografias clínicas foram fornecidas por Charles D. Forbes e William F. Jackson, autores do *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, Terceira Edição, publicado em 2003 pela Elsevier Science Ltd. Agradecemos a eles por terem permitido a inclusão dessas fotografias em nosso livro. Durante a nossa vida fomos expostos a médicos extraordinários e gostaríamos de agradecer a orientação e apoio de muitos que exemplificam esse paradigma–Robert H. Gifford, Lloyd H. Smith, Jr., Frank Gardner e William Castle. Finalmente, gostaríamos de agradecer nossas famílias–Jill, Jeff, Abgail, Daniel e Robyn Goldman, assim como a família Schafer–Pauline, Eric, Pam, John, Evan e Kate– por sua compreensão pelo tempo e o foco necessário para editar um livro que tenta manter a tradição de seus predecessores e atender às necessidades dos médicos de hoje.

Lee Goldman, MD

Andrew I. Schafer, MD

Conteúdos dos vídeos

Este ícone indica capítulos que têm vídeo disponível em http://www.elsevier.com.br/site/expertconsult.

ENVELHECIMENTO E MEDICINA GERIÁTRICA

- Método de Avaliação da Confusão Mental (CAM)
  - Capítulo 26, Vídeo 1 – SHARON K. INOUYE

FARMACOLOGIA CLÍNICA

- Injeção Epidural Interlaminar de Esteroides
  - Capítulo 29, Vídeo 1 – ALI TURABI

DOENÇA CARDIOVASCULAR

- Visualizações Ecocardiográficas-Padrão
  - Capítulo 55, Vídeo 1 – CATHERINE M. OTTO
- Ecocardiografia Transtorácica Versus Transesofágica
  - Capítulo 55, Vídeo 2 – CATHERINE M. OTTO
- Ecocardiografia com Contraste
  - Capítulo 55, Vídeo 3 – CATHERINE M. OTTO
- Ecocardiografia de Esforço
  - Capítulo 55, Vídeo 4 – CATHERINE M. OTTO
- Cardiomiopatia Dilatada
  - Capítulo 55, Vídeo 5 – CATHERINE M. OTTO
- Derrame Pericárdico Moderado (DP)
  - Capítulo 55, Vídeo 6 – CATHERINE M. OTTO
- Defeito do Septo Atrial Tipo Ostium Secundum
  - Capítulo 69, Vídeo 1 – ARIANE J. MARELLI
- Defeito do Septo Ventricular Perimembranoso
  - Capítulo 69, Vídeo 2 – ARIANE J. MARELLI
- Colocação de Stent Coronário
  - Capítulo 74, Vídeo 1 – PAUL S. TEIRSTEIN
- Passagem do Fio-guia
  - Capítulo 74, Vídeo 2 – PAUL S. TEIRSTEIN
- Instalando o Stent
  - Capítulo 74, Vídeo 3 – PAUL S. TEIRSTEIN
- Inflando o Stent
  - Capítulo 74, Vídeo 4 – PAUL S. TEIRSTEIN
- Resultado Final

Capítulo 74, Vídeo 5 – PAUL S. TEIRSTEIN

Procedimento de Stent na Artéria Femoral Superficial (SFA)

Capítulo 79, Vídeo 1 – CHRISTOPHER J. WHITE

Transplante Cardíaco

Capítulo 82, Vídeo 1 – Y. JOSEPH WOO

DOENÇAS PULMONARES

Sibilos

Capítulo 87, Vídeo 1 – JEFFREY M. DRAZEN

Ressecção do Wedge VATS

Capítulo 101, Vídeo 1 – MALCOLM M. DECAMP

MEDICINA DE CUIDADOS CRÍTICOS

Recrutamento de Pulmão em um Pulmão de Rato

Capítulo 105, Vídeo 1 – ARTHUR S. SLUTSKY

DOENÇAS RENAIS E GENITURINÁRIAS

Stent na Arterial Renal

Capítulo 127, Vídeo 1 – THOMAS D. DUBOSE, JR. E RENATO M. SANTOS

ONCOLOGIA

Visualização Endoscópica do Câncer Retal

Capítulo 199, Vídeo 1 – CHARLES D. BLANKE E DOUGLAS O. FAIGEL

Ultrassonografia Endoscópica

Capítulo 199, Vídeo 2 – CHARLES D. BLANKE E DOUGLAS O. FAIGEL

DOENÇAS NUTRICIONAIS

Bypass Gástrico em Y de Roux Laparoscópico

Capítulo 227, Vídeo 1 – JAMES M. SWAIN

DOENÇAS ENDÓCRINAS

Cirurgia de Hipófise

Capítulo 231, Vídeo 1 – IVAN CIRIC

DOENÇAS ALÉRGICAS E IMUNOLOGIA CLÍNICA

Endoscopia Nasal

Capítulo 259, Vídeo 1 – LARRY BORISH

Teste Cutâneo

Capítulo 259, Vídeo 2 – LARRY BORISH

DOENÇAS REUMÁTICAS

Osteocondroplastia Artroscópica de Quadril

Capítulo 285, Vídeo 1 – BRYAN T. KELLY

NEUROLOGIA

Provocação Cervical

Capítulo 407, Vídeo 1 – RICHARD L. BARBANO

Manobra de Spurling

Capítulo 407, Vídeo 2 – RICHARD L. BARBANO

Teste de Distração Cervical

Capítulo 407, Vídeo 3 – RICHARD L. BARBANO

Elevar a Perna Reta

Capítulo 407, Vídeo 4 – RICHARD L. BARBANO
Elevar a Perna Reta Contralateral
Capítulo 407, Vídeo 5 – RICHARD L. BARBANO
Elevar a Perna Reta Sentado
Capítulo 407, Vídeo 6 – RICHARD L. BARBANO
Discectomia
Capítulo 407, Vídeo 7 – JASON H. HUANG
Doença de Parkinson Precoce
Capítulo 416, Vídeo 1 – ANTHONY E. LANG
Congelamento da Marcha na Doença de Parkinson
Capítulo 416, Vídeo 2 – ANTHONY E. LANG
Marcha de "Pistoleiro" na Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP)
Capítulo 416, Vídeo 3 – ANTHONY E. LANG
Paralisia Supranuclear do Olhar na PSP
Capítulo 416, Vídeo 4 – ANTHONY E. LANG
Sinal de Aplauso no PSP
Capítulo 416, Vídeo 5 – ANTHONY E. LANG
Apraxia da Abertura Palpebral (AAP) na PSP
Capítulo 416, Vídeo 6 – ANTHONY E. LANG
Distonia Craniana na Atrofia de Múltiplos Sistemas
Capítulo 416, Vídeo 7 – ANTHONY E. LANG
Anterocólis na Atrofia de Múltiplos Sistemas
Capítulo 416, Vídeo 8 – ANTHONY E. LANG
Estridor na Atrofia de Múltiplos Sistemas
Capítulo 416, Vídeo 9 – ANTHONY E. LANG
Fenômeno do Membro Alienígena na Síndrome Corticobasal
Capítulo 416, Vídeo 10 – ANTHONY E. LANG
Mioclonia na Síndrome Corticobasal
Capítulo 416, Vídeo 11 – ANTHONY E. LANG
Discinesia Induzida pela Levodopa na Doença de Parkinson
Capítulo 416, Vídeo 12 – ANTHONY E. LANG
Tremor Essencial
Capítulo 417, Vídeo 1 – ANTHONY E. LANG
Doença de Huntington
Capítulo 417, Vídeo 2 – ANTHONY E. LANG
Hemibalismo
Capítulo 417, Vídeo 3 – ANTHONY E. LANG
Blefarospasmo
Capítulo 417, Vídeo 4 – ANTHONY E. LANG
Distonia Oromandibular
Capítulo 417, Vídeo 5 – ANTHONY E. LANG
Distonia Cervical
Capítulo 417, Vídeo 6 – ANTHONY E. LANG

Câimbra do Escrivão
Capítulo 417, Vídeo 7 – ANTHONY E. LANG
Distonia de Embocadura
Capítulo 417, Vídeo 8 – ANTHONY E. LANG
Truque Sensorial na Distonia Cervical
Capítulo 417, Vídeo 9 – ANTHONY E. LANG
Distonia Generalizada
Capítulo 417, Vídeo 10 – ANTHONY E. LANG
Tiques
Capítulo 417, Vídeo 11 – ANTHONY E. LANG
Discinesia Tardia
Capítulo 417, Vídeo 12 – ANTHONY E. LANG
Espasmo Hemifacial
Capítulo 417, Vídeo 13 – ANTHONY E. LANG
Sintomas e Sinais de Membro
Capítulo 418, Vídeo 1 – PAMELA J. SHAW
Sintomas e Sinais Bulbares
Capítulo 418, Vídeo 2 – PAMELA J. SHAW
Deglutição Normal
Capítulo 418, Vídeo 3 – PAMELA J. SHAW
Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) exame e marcha
Capítulo 428, Vídeo 1 – MICHAEL E. SHY

SEÇÃO I

Questões sociais e éticas na medicina

OUTLINE

Capítulo 1: Abordagem à medicina, ao paciente e à profissão médica: medicina como uma profissão humana e aprendida

Capítulo 2: Bioética na prática médica

Capítulo 3: Cuidado a pacientes terminais e às suas famílias

Capítulo 4: Contexto cultural em medicina

Capítulo 5: Aspectos socioeconômicos da medicina

1

Abordagem à medicina, ao paciente e à profissão médica: medicina como uma profissão humana e aprendida

Lee Goldman and Andrew I. Schafer

Abordagem à medicina

A medicina é uma profissão que incorpora a ciência e o método científico à arte de ser médico. A arte de cuidar dos doentes é tão antiga quanto à própria humanidade. Mesmo em eras modernas, a arte de cuidar e confortar, guiada por milênios de aplicação do bom senso e por uma abordagem sistemática mais recente da ética médica (Capítulo 2), continua a ser a viga mestra da medicina. Sem essas qualidades humanísticas, a aplicação da ciência moderna à medicina fica aquém do ideal, é inútil e pode ser até deletéria.

Cuidadores de épocas antigas e de culturas pré-modernas tentavam diversas intervenções para ajudar os aflitos. Algumas de suas poções continham o que percebemos hoje serem ingredientes ativos, que constituem a base de medicamentos comprovados (Capítulo 28). Outros (Capítulo 38) persistiram até a era atual, apesar da inexistência de evidências convincentes. A medicina moderna não deve descartar a possibilidade de que abordagens sem comprovação possam ter utilidade, mas deve adotar como princípio diretor que todas as intervenções, sejam elas tradicionais ou recém-desenvolvidas, precisam ser submetidas a testes eficazes, na expectativa de explorar mais a fundo os efeitos benéficos e determinar sua base científica.

Comparativamente a essa história longa, e de um modo geral distinta, de cuidado e conforto, a base científica da medicina é extremamente recente. Além de um entendimento da anatomia humana e, posteriormente, da descrição, bastante contestada na época, da fisiologia normal do sistema circulatório, praticamente toda a medicina moderna baseia-se em descobertas realizadas em torno dos últimos 150 anos. Até o final do século XIX, é possível que bons exemplos da pobreza do conhecimento médico fossem os hospitais e os cuidados hospitalares. Embora os hospitais oferecessem cuidados que qualquer pessoa, exceto as mais abastadas, não obteria em outro lugar, praticamente não existem evidências de que eles melhorassem os desfechos de saúde. O termo *hospitalismo* não diz originalmente respeito a cuidados hospitalares, mas ao agregado de males iatrogênicos induzidos pelo próprio hospital.

As qualidades humanísticas essenciais ao cuidado e conforto pouco podem fazer se não forem associadas à compreensão de como a ciência médica pode e deve ser aplicada

a pacientes com doenças diagnosticadas ou suspeita de doenças. Sem esse conhecimento, confortar pode ser uma atitude inadequada e enganosa, e cuidar pode ser uma abordagem ineficaz ou contraproducente se impedir que a pessoa doente tenha acesso às informações científicas apropriadas. O *Cecil Tratado de Medicina Interna*, de Goldman, tem por objeto a disciplina da *medicina interna*, da qual a neurologia e a dermatologia, também de modo substancial neste livro, são os ramos evolutivos relativamente mais recentes. O termo *medicina interna*, frequentemente mal compreendido pelo público leigo, surgiu na Alemanha no século XIX. A *Inneren Medizin* distinguia-se da medicina clínica por valorizar a fisiologia e a química da doença, e não apenas o padrão e a progressão das manifestações clínicas. O *Cecil Tratado de Medicina Interna* de Goldman segue sua tradição, ao demonstrar como alterações fisiopatológicas causam sinais e sintomas e ao enfatizar como os tratamentos são capazes de alterar positivamente a fisiopatologia da doença e fazer com que o paciente se sinta melhor.

A medicina moderna evoluiu rapidamente, progredindo da fisiologia orgânica para uma compreensão cada vez mais detalhada de mecanismos celulares, subcelulares e genéticos. Por exemplo, o conhecimento da patogenia microbiana e de muitas doenças inflamatórias (Capítulo 264) baseia-se em uma compreensão detalhada do sistema imunológico humano e de suas respostas a antígenos estranhos (Caps. 44 a 48).

A saúde, a doença e a interação do indivíduo com o ambiente também são substancialmente determinadas pela genética. Além das várias afecções que podem ser determinadas por um único gene (Capítulo 40), a ciência médica cada vez mais compreende as doenças determinadas por complexos genéticos (Capítulo 41). No futuro, a decodificação não tão distante do genoma humano encerra a promessa de que o alvo da assistência à saúde pode ser personalizado de acordo com o perfil genético do indivíduo, em termos de triagem e tratamento específico para a doença pré-sintomática, assim como em termos de medicamentos e seus ajustados esquemas de dosagem. Hoje, o conhecimento da estrutura e das formas físicas de proteínas ajuda a explicar doenças tão diversas quanto a anemia falciforme (Capítulo 166) e doenças relacionadas aos príons (Capítulo 424). A descrição do genoma humano e as tentativas em andamento para desvendar a proteômica (que é a expressão normal e a expressão alterada de proteínas desses genes) são promessas extraordinárias para o futuro da saúde e da medicina.

Concomitantemente a esses progressos na biologia humana básica, ocorreram modificações drásticas nos métodos usados para avaliar a aplicação dos avanços científicos ao paciente individual e às populações. O ensaio clínico controlado randomizado, que às vezes envolve milhares de pacientes em várias instituições, substituiu o relato de caso como método preferencial para mensurar os benefícios e usos de intervenções diagnósticas ou terapêuticas (Capítulo 9). Com o progresso das pesquisas, de métodos que evidenciavam o efeito biológico para aquelas que elucidam esquemas posológicos e de toxicidade e, finalmente, para formas de avaliar o benefício clínico real, a mensuração dos desfechos também evoluiu a partir das impressões subjetivas do médico e do paciente para medidas válidas de morbidade, qualidade de vida, situação funcional e outros desfechos observados no paciente (Capítulo 10). Esses avanços notáveis na metodologia científica da investigação clínica provocaram

modificações extraordinárias na prática clínica, como a terapia de revascularização no infarto agudo do miocárdio (Capítulo 73), e mostraram que confiar em desfechos secundários, como a redução de arritmias ventriculares assintomáticas por determinados fármacos, pode, de modo surpreendente, aumentar em vez de reduzir a mortalidade. Da mesma forma que o médico do século XXI precisa entender os avanços dos fundamentos da biologia, precisa também entender os fundamentos do desenho de pesquisas clínicas e de sua aplicação a intervenções diagnósticas e terapêuticas. A compreensão da genética humana também contribuirá para estratificar e refinar a abordagem nos estudos clínicos ao ajudar os pesquisadores a selecionar um número menor de pacientes com padrão mais homogêneo de uma doença para estudar a eficácia de uma intervenção.

A explosão do conhecimento médico provocou uma onda de especialidades e subespecialidades, inicialmente definidas pelos sistemas orgânicos e, mais recentemente, pelo local de atividade principal (enfermaria *versus* ambulatório), dependência de habilidades manuais (intervencionistas *versus* não intervencionistas) ou participação em pesquisas. Entretanto, vem-se tornando evidente que mecanismos moleculares e genéticos idênticos aplicam-se amplamente a todos os sistemas orgânicos e que a metodologia científica dos ensaios randomizados e a observação clínica cuidadosa cobrem todos os aspectos da medicina.

O advento de modernas abordagens para lidar com dados fornece a justificativa para o uso de tecnologia de informação da saúde. Os prontuários médicos computadorizados, muitas vezes compartilhados com os pacientes em um formato portátil, podem evitar a duplicação de testes e garantir que o atendimento seja coordenado entre o paciente e vários prestadores de cuidados em saúde.

Abordagem ao paciente

Os pacientes muito comumente nos chegam com queixas (sintomas). Esses sintomas podem ou não estar acompanhados de alterações ao exame clínico (sinais) ou em testes laboratoriais. Por outro lado, pacientes assintomáticos podem apresentar sinais ou alterações laboratoriais, e essas alterações laboratoriais podem ocorrer sem que existam sinais e sintomas.

Os sintomas e sinais comumente definem *síndromes*, que podem ser a via final comum de uma ampla gama de alterações fisiopatológicas. O fundamento básico na medicina interna é que o diagnóstico deve elucidar a fisiopatologia de sintomas e sinais para que o tratamento possa ter impacto sobre a alteração de base, e não apenas tentar suprimir os sinais e sintomas anormais.

Quando os pacientes chegam ao médico, podem apresentar manifestações ou exacerbações de doenças conhecidas ou ter sinais e sintomas que sugiram disfunção de um sistema orgânico específico. Às vezes, o padrão dos sinais e sintomas é altamente sugestivo (ou até mesmo patognomônico) de um processo patológico específico. Nessas situações, em que o médico concentra-se em uma doença específica, sempre foi fácil utilizar o *Cecil Tratado de Medicina Interna* de Goldman, que oferece de maneira didática, embora prática, todas as abordagens para as manifestações, a fisiopatologia, o

diagnóstico, o tratamento e prognóstico no infarto agudo do miocárdio (Capítulo 73), na doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88), na uropatia obstrutiva (Capítulo 125), na doença inflamatória intestinal (Capítulo 143), no cálculo biliar (Capítulo 158), na artrite reumatoide (Capítulo 272), no hipotireoidismo (Capítulo 233), na tuberculose (Capítulo 332) ou praticamente em qualquer afecção clínica conhecida em adultos.

Entretanto, são muitos os pacientes que manifestam sintomas, sinais e/ou alterações laboratoriais sem diagnóstico, que não podem ser atribuídos de imediato a uma doença ou causa específica. Independentemente de a manifestação inicial ser dor torácica (Capítulo 50), diarreia (Capítulo 142), cefaleia ou lombalgia (Capítulo 407) ou uma variedade de mais de cem sintomas, sinais e alterações laboratoriais comuns, o *Cecil Tratado de Medicina Interna*, de Goldman também apresenta tabelas, figuras e capítulos inteiros dedicados a orientar o diagnóstico ou tratamento (E-Tabela 1-1 ou a tabela no final do livro). Em função desta abordagem dupla, envolvendo doenças conhecidas e alterações ainda sem diagnóstico, este livro, como a moderna prática da medicina, aplica-se diretamente aos pacientes, independentemente do tipo de manifestação ou do grau de avaliação prévia.

A interação médico-paciente ocorre ao longo de várias etapas do raciocínio clínico e do processo de tomada de decisões. A interação inicia-se com um levantamento das queixas ou preocupações, seguido de perguntas ou de uma avaliação que aborde essas preocupações com um grau cada vez maior de precisão. O processo em geral exige a realização de uma anamnese ou de um exame clínico cuidadoso, a solicitação de testes diagnósticos, a correlação dos achados clínicos e resultados dos testes, a compreensão de riscos e benefícios das possíveis atitudes a serem tomadas e uma conversa cuidadosa com o paciente e a família para desenvolver um planejamento para o futuro. Os médicos cada vez mais recorrem à crescente literatura da medicina baseada em evidências para orientar esse processo, na tentativa de maximizar os benefícios e de preservar o respeito a variações individuais entre diferentes pacientes. O *Cecil Tratado de Medicina Interna*, de Goldman destaca, em todo o seu conteúdo, a melhor evidência atual, com referências de primeiro grau que podem ser acessadas diretamente na versão eletrônica.

A disponibilidade crescente de evidências a partir de ensaios clínicos aleatórios para orientar o diagnóstico e a terapêutica não deve ser confundida com "um livro de receitas" de medicina. A evidência e as diretrizes derivadas desses estudos enfatizam abordagens comprovadas em pacientes com características específicas. É necessário um grau substancial de julgamento clínico para determinar se as evidências e diretrizes são aplicáveis a pacientes específicos e reconhecer as ocasionais exceções. Um grau de discernimento ainda maior é necessário nas várias situações em que inexiste evidência ou em que a evidência é inconclusiva. A evidência também deve ser ponderada segundo as preferências do paciente, embora seja responsabilidade do médico enfatizar as evidências, apresentando-lhe opções alternativas. A adesão de um paciente a um esquema terapêutico específico provavelmente melhora quando o mesmo também compreende os fundamentos e as evidências subjacentes à opção recomendada.

Para cuidar de um paciente como indivíduo o médico precisa compreendê-lo como pessoa. Esse preceito fundamental do ser médico inclui compreender a situação social do

paciente, questões familiares, preocupações financeiras e preferências por tipos diferentes de cuidado e desfechos, que variam desde prolongar a vida ao máximo até o alívio da dor e do sofrimento (Caps. 2 e 3). Quando o médico não leva em consideração e nem aborda esses aspectos, a ciência da medicina está sendo aplicada de modo inadequado, e até mesmo o médico mais sábio não conseguirá alcançar bons resultados.

Mesmo que os médicos se mantenham atualizados em relação às novas descobertas, os pacientes são capazes de obter informações de forma independente de uma variedade de fontes, algumas delas de confiabilidade questionável. O uso crescente de terapias alternativas e complementares (Capítulo 38) é um exemplo da frequente insatisfação dos pacientes com a terapia médica prescrita. Os médicos devem manter a mente aberta em relação a opções não comprovadas, embora devam orientar com cuidado os pacientes se essas opções puderem comportar qualquer grau de riscos potenciais, inclusive de serem utilizadas como substitutos para formas de abordagem comprovadas. É fundamental para o médico manter um diálogo aberto com o paciente e a família com relação à ampla gama de opções que qualquer um deles possa considerar.

O médico não existe no vácuo, mas representa parte de um sistema complicado e amplo de cuidados médicos e de saúde pública. Em épocas pré-modernas, e até mesmo atuais em alguns países em desenvolvimento, as formas mais importantes de promover a saúde e reduzir a doença são higiene básica, água tratada e nutrição adequada. Em países desenvolvidos, a adoção de estilos de vida saudáveis, que incluem uma dieta saudável (Capítulo 220), e a prática de exercícios apropriada (Capítulo 15) são as vigas mestras para a redução da epidemia da obesidade (Capítulo 227), da doença coronariana (Capítulo 70) e do diabetes (Capítulo 237). Intervenções de saúde pública para garantir imunização (Capítulo 17) e reduzir lesões e uso de tabaco (Capítulo 31), drogas ilícitas (Capítulo 33) e ingestão excessiva de álcool (Capítulo 32) podem, em conjunto, trazer mais benefícios à saúde do que praticamente qualquer outra intervenção imaginável.

Abordagem à profissão médica

Em uma profissão, o profissional coloca o bem-estar do cliente ou paciente acima do seu próprio bem-estar. Profissionais têm obrigações que podem ser consideradas como um contrato com a sociedade. O American Board of Internal Medicine e a European Federation of Internal Medicine, em conjunto, enfatizaram três princípios fundamentais no profissionalismo médico: primazia do bem-estar do paciente, autonomia do paciente e justiça social. À medida que a medicina moderna incorpora um grande número de opções diagnósticas e terapêuticas, as interações do médico com o paciente e a sociedade tornam-se mais complexas e potencialmente repletas de dilemas éticos (Capítulo 2). Para ajudar a fornecer um paradigma moral cuja base não repouse apenas na tradição, mas também seja adaptável às épocas modernas, a primazia do bem-estar do paciente enfatiza o princípio fundamental de uma profissão. O altruísmo do médico, que gera a confiança do paciente, deve ser impermeável às pressões econômicas, burocráticas e políticas com que o médico e o paciente se deparam (Capítulo 5).

O princípio da autonomia do paciente explicita que os médicos podem fazer

recomendações, mas que as decisões finais são do paciente. O médico é um consultor especialista que tem como dever informar e "esclarecer" o paciente, permitindo que ele decida com base em dados científicos e como esses dados podem e devem ser integrados a suas preferências.

A importância da justiça social simboliza que a interação médica com o paciente não existe no vazio. O médico tem responsabilidades em relação ao paciente individualmente e à sociedade como um todo no sentido de promover o acesso e garantir a equidade na saúde e no atendimento à saúde.

Para promover esses princípios fundamentais, foi sugerida uma série de responsabilidades profissionais (Tabela 1-1). Essas responsabilidades específicas representam traços práticos e cotidianos, que beneficiam os pacientes de cada médico e a sociedade como um todo. Os médicos que usam esses e outros atributos para melhorar a satisfação de seus pacientes em relação aos cuidados prestados estão não só promovendo o profissionalismo, mas também reduzindo a prática de atos irresponsáveis e a má prática da medicina.

Tabela 1-1

Responsabilidades profissionais

Compromisso com:
Competência profissional
Honestidade com os pacientes
Sigilo médico
Manter relações adequadas com os pacientes
Melhorar a qualidade dos cuidados
Melhorar o acesso aos cuidados
Justa distribuição de recursos finitos
Conhecimento científico
Manter a confiança pela gestão de conflitos de interesse
Responsabilidades profissionais

De Brennan T, Blank L, Cohen J, et al. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med.* 2002;1136:243-246.

Um aspecto novo e interessante do profissionalismo é a confiança crescente aos cuidados clínicos por meio de uma equipe, como exemplificado por médicos cujos papéis são definidos pelo local de prática da sua atividade — historicamente na unidade de terapia intensiva ou no pronto-socorro e, mais recentemente, no ambiente hospitalar geral com pacientes internados. O cuidado com a qualidade exige coordenação e comunicação efetivas entre os médicos que acompanham o paciente na enfermaria e nos ambulatórios nos seus horários de trabalho. Essa transição da confiança em um único médico sempre disponível para uma equipe, se possível com um coordenador, representa novos desafios aos médicos, ao sistema de cuidados médicos e à profissão médica.

O envolvimento de mudanças no atendimento médico dá cada vez mais importância a padrões, resultados e à responsabilidade. À medida que os seguros de saúde passam a ser cada vez mais considerados como um valor em vez de apenas um custo (Capítulo 11), os resultados que vão desde as taxas de realização de mamografias para rastreamento

(Capítulo 204) até taxas de mortalidade por enxerto de pontes nas artérias coronárias (Capítulo 74) transformam-se na mensuração que orienta escolhas racionais. As diretrizes clínicas e as condutas em consequência de ensaios clínicos controlados, randomizados e da medicina baseada em evidências têm o potencial de gerar atenção mais efetiva em termos de custo e desfechos.

As enormes mudanças pelas quais passam muitos sistemas de saúde ocidentais comportam importantes riscos e preocupações. Se o conceito de restringir as opções de médicos, provedores de serviços e produtos tiver como base medidas objetivas de qualidade e resultado, o direcionamento de pacientes para provedores melhores é a definição razoável de uma seleção mais competente e de uma competição saudável. Se a restrição de opções tiver como base principal o custo em vez de medidas de qualidade, desfechos e satisfação do paciente, é provável que a histórica relação entre o paciente e o verdadeiro profissional médico seja comprometida em seus fundamentos.

Outro risco vem a ser o fato de a mesma informação genética que poderia levar à medicina mais personalizada e eficiente ser usada contra as próprias pessoas que deveria beneficiar — criando um estigma, aumentando os custos do seguro saúde ou até levando alguém à situação de "não segurável". A abordagem ética à medicina (Capítulo 2), à genética e ao aconselhamento genético (Capítulo 39) fornece meios de proteção contra esse efeito adverso do progresso científico.

Neste novo ambiente, o médico muitas vezes tem dupla responsabilidade: em relação ao sistema de saúde, como o especialista que define padrões, resultados, diretrizes clínicas e mecanismos para garantir uma atenção de alta qualidade e com boa relação custo-benefício para cada paciente que confiar seu bem-estar ao médico, para cuidar de seus interesses em relação ao que é oferecido pelo sistema. Um sistema de seguros de saúde que enfatize a relação custo-benefício, que atribua a médicos e provedores de assistência a responsabilidade pela saúde de uma população — junto com os recursos necessários para atingir esses objetivos, que precise existir em um ambiente competitivo, no qual os pacientes possam optar por alternativas quando não estiverem satisfeitos com seu atendimento, e que dê cada vez mais destaque à educação e à prevenção em saúde, pode ter efeitos positivos. Entretanto, nesse tipo de ambiente, os médicos devem ficar atentos a pressões evidentes ou sutis capazes de induzi-los a atender mal os pacientes e a abrir mão de suas responsabilidades profissionais, ao colocar a compensação financeira pessoal acima do bem-estar dos pacientes. A responsabilidade do médico de representar os melhores interesses do paciente e, simultaneamente, evitar conflitos financeiros ao racionalizar o atendimento nos sistemas mais modernos de atenção por capitação impõe desafios específicos diferentes, mas um dilema moral análogo ao do sistema americano tradicional, em que o médico era financeiramente recompensado pelas intervenções.

No ambiente atual de sistemas de saúde, médicos e estagiários devem reduplicar seu compromisso com o profissionalismo. Ao mesmo tempo, o desafio de cada médico no sentido de reter e expandir sua base de conhecimento científico e processar o vasto acervo de novas informações disponíveis é sempre instigante. É nesse espírito, de profissão com base na ciência e no cuidado, que o *Cecil Tratado de Medicina Interna de* Goldman procura oferecer uma abordagem abrangente à moderna medicina interna.

Leituras sugeridas

Ioannidis, J. P. Expectations, validity, and reality inomics. *J Clin Epidemiol*. 2010; 63:945–949. *Perspectivas de como as medidas e os ensaios biológicos modernos podem individualizar o cuidado à saúde se validados apropriadamente.*

Mostaghimi, A., Crotty, B. H. Professionalism in the digital age. *Ann Intern Med*. 2011; 154:560–562. *Comentário prático.*

Qaseem, A., Snow, V., Gosfield, A., et al. Pay for performance through the lens of medical professionalism. *Ann Intern Med*. 2010; 152:366–369. *Explora como essas duas ideias podem coexistir de maneira bem-sucedida.*

Rogers, W., Ballantyne, A. Towards a practical definition of professional behavior. *J Med Ethics*. 2010; 36:250–254. *Enfatiza a importância da responsabilidade; relações com pacientes e respeito por eles; probidade e honestidade; autoconsciência e capacidade de reflexão.*

No Brasil

Como em outros lugares do mundo, a medicina no Brasil é vista como ciência e arte: o que se exige do médico é uma parceria entre o conhecimento científico aplicado de forma crítica e custo-efetiva associado à capacidade de ouvir, acolher e consolar. A base do diagnóstico clínico é estabelecida pela anamnese e pelo exame clínico que, em ambulatório de clínica médica geral de média complexidade, foi responsável por 70% dos diagnósticos, além de ser fundamental na orientação das hipóteses diagnósticas dos 30% restantes, somente elucidados após investigação diagnóstica utilizando na maior parte dos casos exames bastante simples. O momento da anamnese é extremamente importante, porque cria um elo, entre médico e paciente, que não pode ser alcançado de outra maneira. A valorização do ensino da anamnese e do exame clínico diminui custos e aumenta a resolutividade nos ambulatórios gerais, ao mesmo tempo em que fortalece esse elo.

Há uma busca, nas últimas décadas, pela prática de uma medicina baseada em dados científicos, que usa como princípio para o tratamento os resultados de ensaios clínicos recentes, além das evidências sobre fatores de risco e de proteção vindas dos estudos de coorte e caso-controle, que agora começam a ser produzidas por estudos nacionais na área da epidemiologia. Mas nada substitui o contato humano entre o médico e seu paciente.

Além do diagnóstico das doenças, grande parte do atendimento clínico nos ambulatórios da atenção primária se concentra sobre sintomas como dispepsia, cefaleia, lombalgias, dores articulares, tontura, fadiga e outros sintomas muitas vezes inespecíficos que, em vários serviços, correspondem a mais de 50% da demanda clínica. Muitos desses sintomas vão levar ao diagnóstico de síndromes funcionais somáticas diagnosticadas por critérios sem que haja um sinal do exame clínico ou um exame padrão-ouro que confirme o diagnóstico. Muitas vezes também os sintomas do paciente não permitem que se feche um diagnóstico, principalmente na atenção primária.

Vive-se um momento de inversão de parâmetros: se a perspectiva há 30 anos era de que o tratamento da úlcera péptica implicasse procedimentos cirúrgicos e na presença de uma doença que marcaria toda a vida da pessoa, em contraposição a uma simples “gastrite”, hoje os novos conhecimentos sobre as causas da úlcera péptica e a

facilidade de prescrição do tratamento para o *Helicobacter pylori* fazem com que a úlcera seja uma doença facilmente tratável, ao contrário da velha "gastrite", atualmente dispepsia funcional não ulcerosa, que acompanhará o paciente pelo restante da sua vida. O conflito entre o diagnóstico das doenças orgânicas *versus* as síndromes funcionais somáticas ainda é grande, com muitos profissionais sentindo-se mais amparados pelo diagnóstico da doença orgânica do que da síndrome funcional somática, ainda olhada com preconceito e insegurança. É importante valorizar as queixas do paciente mesmo que o exame físico seja normal, porque eles podem se encaixar no diagnóstico de uma síndrome funcional somática.

Nos últimos anos surge a conscientização da importância do diagnóstico psiquiátrico na prática clínica. Dados de vários estudos no mundo e no Brasil mostram uma alta frequência de diagnósticos psiquiátricos em ambulatórios de clínica médica geral e de atenção primária, o que trouxe um impressionante avanço na prática clínica ao incluir o diagnóstico dos transtornos mentais comuns e dos transtornos depressivos e ansiosos ao dia a dia do médico clínico: não se pode ser clínico sem entender também dos transtornos psiquiátricos mais frequentes. E já se observa um número crescente de profissionais com formação nas duas áreas.

Aumentou muito nos últimos anos a divulgação da importância do rastreamento de doenças e da promoção da saúde. O desafio atualmente é acoplar o tratamento da doença crônica, dos sintomas que são a queixa do paciente, o rastreamento de doenças e a promoção da saúde em um mesmo paciente. Em vez de se pensar em todas essas dimensões como conceitos estanques, misturá-los dentro do espaço de uma mesma consulta clínica.

Houve nos últimos anos, também, várias iniciativas de humanização do cuidado em hospitais e serviços de saúde em geral.

Bibliografia

Benseñor, I. M., Hatanaka, V. M.A. Diagnóstico clínico. In: Benseñor I.M., et al, eds. *Medicina em Ambulatório*. 1ª edição. São Paulo: Editora Sarvier; 2005:10.

2

Bioética na prática médica

Ezekiel J. Emanuel

É comum argumentar que os modernos avanços da tecnologia médica, os antibióticos, a diálise, o transplante e as unidades de cuidados intensivos criaram dilemas bioéticos com os quais se defrontam os médicos do século XXI. Entretanto, as preocupações sobre aspectos éticos são tão antigas quanto a prática da própria medicina. O juramento de Hipócrates, composto por volta de 400 a.C., atesta a necessidade dos médicos gregos antigos de disporem de orientação sobre como abordar os muitos dilemas bioéticos com os quais se deparavam. O juramento aborda assuntos como confidencialidade, aborto, eutanásia, relações sexuais entre médico e paciente, conflito de interesses e, pelo menos implicitamente, atendimento caritativo e execuções. Outros trabalhos de Hipócrates abordam questões como a suspensão do tratamento em pacientes em estado terminal e a importância de falar a verdade. Quer concordemos com a orientação fornecida ou não, o ponto importante é que muitas questões bioéticas não são criadas pela tecnologia, e sim são intrínsecas à prática médica. A tecnologia pode intensificar a frequência dessas questões mais comuns e modificar o contexto em que surgem, mas há aspectos bioéticos subjacentes que parecem atemporais, sendo inerente à prática da medicina.

Muitos médicos conhecem os quatro princípios fundamentais a serem invocados ao abordar dilemas bioéticos: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. A autonomia compreende a ideia de que as pessoas devem ter o direito e a liberdade de escolher, perseguir e rever seus próprios planos de vida. O princípio de não lesar é a ideia de que as pessoas não devem ser lesionadas ou feridas conscientemente; esse princípio está encerrado no dizer, muito repetido, de que o médico tem, em primeiro lugar, a obrigação de "não fazer o mal" — *primum non nocere*. Esse enunciado não está formulado no juramento de Hipócrates e nem em outros trabalhos desse autor; a única frase de Hipócrates parecida, porém não idêntica, é "na pior das hipóteses, não fazer mal". Considerando que o princípio de não fazer o mal tenha relação com evitar danos, o princípio de fazer o bem é relacionado a ações positivas que o médico deve empreender para promover o bem-estar de seus pacientes. Na prática clínica, essa obrigação costuma basear-se nos compromissos implícitos e explícitos das promessas que cercam a relação médico-paciente. Finalmente, existe o princípio da justiça, que é a justa distribuição de benefícios e ônus.

Embora ajudem a esboçar um arcabouço inicial, esses princípios têm valor limitado. São amplos demais e neles se encaixam interpretações diversas e conflitantes. Além disso, como fica claro para o princípio da justiça, frequentemente não são muito

desenvolvidos. Em qualquer caso mais difícil, os princípios tendem a entrar em conflito. Princípios éticos conflitantes correspondem, exatamente, aos dilemas bioéticos. Os princípios isoladamente não oferecem diretrizes sobre como devem ser ponderados ou direcionados no sentido de resolver dilemas. Esses princípios focados no contexto individual médico-paciente não ajudam muito quando as questões bioéticas são institucionais e sistêmicas, como casos de alocação de vacinas, transplante de órgãos ou pesar os riscos e benefícios para a realização de mamografias nas mulheres com menos de 50 anos. Finalmente, esses quatro princípios não são abrangentes. Existem outros princípios éticos e valores fundamentais, tais como solidariedade comunitária, obrigações em relação a gerações futuras, confiança e integridade pessoal importantes na bioética, mas que não estão contidos nesses quatro princípios.

Não existem fórmulas ou um pequeno conjunto de princípios éticos que, de uma forma mecânica ou mágica, forneçam respostas aos dilemas bioéticos. Em vez disso, quem pratica a medicina deve recorrer a um processo de análise sistemático. Em primeiro lugar, é preciso colher os fatos relevantes para a situação. Em segundo, é preciso delinear a questão bioética básica. Em terceiro lugar, é importante identificar todos os princípios e valores cruciais relacionados ao caso e à forma como podem ser conflitantes. O quarto passo é que em função de muitos dilemas éticos terem sido previamente analisados e frequentemente submetidos a estudos empíricos, quem pratica medicina deve examinar a literatura pertinente, seja ela composta de comentários ou pesquisas em periódicos médicos, casos legais ou livros. Seguindo-se a essas análises, o dilema específico deve ser reexaminado. Este processo pode induzir a uma reformulação da questão, com identificação de novos valores e novas perspectivas sobre valores vigentes. De posse dessas informações, é importante distinguir, em uma quinta etapa, práticas claramente antiéticas de uma gama de ações eticamente permissíveis. Finalmente, é importante não só chegar a uma conclusão para o caso, como também enunciar com clareza os motivos subjacentes à decisão; ou seja, a interpretação dos princípios usados e como os valores foram ponderados. Embora unanimidade e consenso possam ser ideais desejáveis, pessoas razoáveis discordam com frequência sobre como resolver dilemas éticos e, nem por isso, são antiéticas ou malévolas.

A multiplicidade de dilemas bioéticos derivados da medicina inclui questões genéticas, opções reprodutivas e a suspensão do tratamento. Na prática clínica de rotina, os aspectos mais comuns abrangem o consentimento informado, a suspensão de tratamento de suporte à vida, eutanásia e suicídio assistido por médico e os conflitos de interesse.

Relação médico-paciente: consentimento informado

Histórico

É muito comum acreditar que a necessidade de consentimento informado seja um fenômeno recente. Entretanto, é possível identificar sugestões sobre a necessidade do consentimento informado do paciente já em Platão. O primeiro caso jurídico registrado que envolveu um consentimento informado data de 1767. Trata-se de um caso inglês, do

processo *Slater versus Baker e Stapleton*, no qual dois cirurgiões refraturaram a perna de um paciente após uma consolidação viciosa. O paciente alegou que não tinha sido consultado. O tribunal sentenciou:

> *Depreende-se da evidência do cirurgião que foi impróprio desunir a calcificação sem consentimento; portanto, nesse aspecto específico, trata-se de ignorância e imperícia contrariar a regra da profissão, o que nenhum cirurgião está justificado a fazer.*

Embora tenha havido algum ceticismo sobre a extensão da informação revelada ou a exata natureza do consentimento obtido, o que chama a atenção é que um tribunal do século XVIII tenha declarado que a obtenção de consentimento prévio do paciente não só era a prática usual, como também uma obrigação ética e legal dos cirurgiões. O fato de não obter esse consentimento é considerado como incompetência e imperdoável. Em épocas contemporâneas, o caso *Salgo vs. Leland Stanford Junior University Board of Trustees*, de 1957, constitui um marco ao sentenciar que os médicos têm obrigação legal de revelar informações sobre riscos, benefícios e opções de tratamento alternativo aos pacientes; esta decisão ficou conhecida pelo termo *consentimento informado.*

Definição e Justificativa

O consentimento informado corresponde à autorização espontânea de uma pessoa a um médico para empreender intervenções diagnósticas ou terapêuticas nela própria. Nesse sentido, o paciente compreende que assume a responsabilidade pela decisão e autoriza outra pessoa, o médico, a implementá-la. No entanto, nem todo acordo em relação a uma opção de tratamento médico é qualificado como um consentimento informado.

Há quatro requisitos fundamentais para o consentimento informado válido: capacidade mental, divulgação, compreensão e voluntariedade. O consentimento informado pressupõe que as pessoas tenham pleno juízo para tomar decisões; doenças, fases do desenvolvimento ou medicamentos podem comprometer a capacidade mental dos pacientes para dar seu consentimento informado. Tecnicamente, pessoas maiores de 18 anos de idade são consideradas legalmente capazes para tomar decisões médicas, e a definição de incapacidade de uma pessoa para tomar decisões médicas é uma decisão legal. Na prática, os médicos em geral decidem se o paciente tem competência ou não com base na sua capacidade de compreender a informação fornecida, apreciar sua importância para sua própria situação e empregar o raciocínio lógico e consistente para a tomada de decisão. Incompetência para tomar uma decisão médica não implica que a pessoa seja incompetente para qualquer tipo de tomada de decisão e vice-versa. A informação crucial relevante para a decisão deve ser fornecida ao paciente, geralmente pelo médico. O paciente precisa compreender a informação e suas repercussões sobre seus interesses e objetivos na vida. Finalmente, o paciente precisa tomar uma decisão voluntária (i. e., sem coerção ou manipulação por parte do médico). É um erro encarar o consentimento informado como um acontecimento semelhante à assinatura de um formulário. O consentimento informado deve ser concebido, de forma mais precisa,

como um processo que evolui ao longo do diagnóstico e do tratamento.

Geralmente, a autonomia do paciente é o valor invocado para justificar o consentimento informado. Outros valores, como a integridade corporal e o princípio de fazer o bem, também são citados, principalmente em jurisprudências mais antigas.

Dados Empíricos

O consentimento informado tem sido objeto de um corpo relativamente extenso de pesquisas. De um modo geral, esses estudos demonstram que é comum os médicos não comunicarem ao paciente toda a informação pertinente para uma tomada de decisão informada. Em um estudo com fitas de áudio de 1.057 entrevistas ambulatoriais, os médicos só mencionaram estratégias alternativas em 11,3% dos casos, enumeraram prós e contras das intervenções em apenas 7,8% das situações e avaliaram a compreensão que o paciente teve da informação em somente 1,5% das decisões. Quanto mais complexas as decisões médicas, maior a probabilidade de os elementos do consentimento informado serem atendidos. E o mais importante, os dados sugerem que no ambiente das pesquisas clínicas o acesso à informação é fundamental, tanto em termos dos documentos de consentimento informado quanto das discussões a serem realizadas. Por exemplo, em interações registradas entre pesquisadores e participantes, os principais elementos da pesquisa, como o fato do tratamento ser experimental e os riscos e benefícios associados, foram discutidos em mais de 80% dessas interações. Nesse ambiente, a maior divulgação pode ser a consequência de se exigir um documento de consentimento informado por escrito. Alguns sugeriram que para intervenções médicas comuns, como a cirurgia eletiva, documentos referentes ao consentimento informado padronizado devem incluir os riscos e benefícios como quantificados em estudos clínicos aleatórios controlados, bem como listar alternativas aceitáveis.

Frequentemente, pacientes costumam não se lembrar de informações cruciais fornecidas pelo médico, embora possam achar que dispuseram de informações suficientes para tomar a decisão. Não está claro se os pacientes não conseguem lembrar-se de informações fundamentais por estarem saturados de informação ou porque não consideram que grande parte delas influencie suas decisões. O aspecto central é o grau de entendimento dos pacientes no momento em que tomam a decisão, e não do que se lembram depois.

No ambiente clínico, estudos voltados ao aperfeiçoamento do consentimento informado sugerem que a mídia interativa, como os vídeos, pode melhorar a compreensão por parte dos pacientes. Por outro lado, dados do ambiente de pesquisa sugerem que a mídia interativa não melhora a compreensão dos participantes, enquanto a interação mais pessoal, seja por meio de uma chamada telefônica pela enfermeira de pesquisa ou de uma reunião pessoal, reforça essa compreensão.

Um dos resultados mais importantes das pesquisas empíricas sobre consentimento informado é a lacuna entre informação e tomada de decisão. Vários estudos evidenciam que a maior parte dos pacientes deseja informação, mas que um número muito menor prefere ter autoridade para tomar as decisões. Uma das pesquisas mostrou que a maioria

dos pacientes deseja informação, mas que apenas cerca de um terço gostaria de ter autoridade para tomar decisões, e que o fato de o paciente querer poder tomar decisões não se correlacionava com suas preferências de busca de informação. Diversos pesquisadores verificaram que a postura de querer ter autoridade para tomar decisões é mais comum entre aqueles de maior nível educacional e diminui com o avançar da idade. O dado mais importante é que quanto mais grave a doença, maior a probabilidade de os pacientes preferirem que os médicos tomem as decisões. Diversos estudos sugerem que os pacientes que não fazem questão de ter de decidir em geral ficam mais satisfeitos com a forma como essas decisões são tomadas.

Considerações Práticas

A aplicação do consentimento informado cria questionamentos quanto à extensão da informação a ser transmitida e às exceções a esse pré-requisito geral. Que tipo de informação transmitir e de que forma é um tema impregnado de grande discordância ética e legal. Como uma questão prática, os médicos devem divulgar, pelo menos, seis elementos fundamentais de informação aos pacientes: (1) o diagnóstico e o prognóstico, (2) a natureza da intervenção proposta, (3) as alternativas de intervenção, (4) os riscos associados a cada alternativa, (5) os benefícios de cada alternativa e (6) os prováveis desfechos dessas alternativas (Tabela 2-1). Uma vez que a principal preocupação dos médicos costuma ser o risco, em geral recomenda-se informar o paciente sobre (1) a natureza dos riscos, (2) sua magnitude, (3) a probabilidade de ocorrência de cada risco e (4) em que momento essa consequência pode ocorrer. Alguns autores argumentam que riscos triviais não precisam ser informados. De um modo geral, todos os riscos graves como morte, paralisia, derrame ou dor crônica, mesmo quando raros, devem ser informados, da mesma forma que os riscos mais comuns.

Tabela 2-1

Elementos fundamentais para as informações divulgadas aos pacientes

Elementos fundamentais para as informações divulgadas aos pacientes
Diagnóstico e prognóstico
Natureza da intervenção proposta
Alternativa razoável de intervenções
Riscos associados a cada alternativa de intervenção
Benefícios associados a cada alternativa de intervenção
Resultados prováveis de cada alternativa de intervenção

O problema central é que o médico deve fornecer essa informação detalhada em um período de tempo razoável, sem assoberbar os pacientes com informações complexas em

linguagem técnica. Com isso, vêm sendo gerados diversos padrões legais que definem a quantidade de informação a ser fornecida. O padrão *médico* ou *costumeiro* adaptado para atender à legislação de má prática (erro médico) nos Estados Unidos, recomenda que o médico forneça informações "que alguém que pratique a medicina de forma razoável forneceria em circunstâncias equivalentes ou semelhantes". Por outro lado, padrões orientados para *pessoas razoáveis* ou *leigas* estabelecem que os médicos devem revelar toda e qualquer informação que "uma pessoa razoável, nas circunstâncias do paciente, consideraria fundamental para" sua decisão. O parâmetro dos médicos é factual e pode ser determinado empiricamente, mas o padrão orientado pelo paciente, que visa a vincular os médicos aos pacientes, é hipotético. Atualmente, cada um desses padrões é usado por cerca de metade dos estados norte-americanos.

Existem raras exceções quanto aos pré-requisitos do consentimento informado. Em situações de emergência, deve-se presumir a existência de consentimento, pois os interesses do paciente estão concentrados na sobrevivência e na retenção máxima do funcionamento físico e mental; como resultado, pessoas razoáveis optariam pelo tratamento. Em algumas circunstâncias, os médicos podem acreditar que o processo de consentimento informado poderia representar uma séria ameaça psicológica. Em casos raros, o "privilégio terapêutico" da promoção do bem-estar do paciente contrapõe-se à autonomia, mas os médicos devem tomar cuidado para não recorrer a essa exceção com muita facilidade.

Quando os pacientes são considerados incompetentes, geralmente são escolhidos membros da família — iniciando-se com cônjuges, filhos, pais, irmãos e, depois, parentes mais distantes — para agir como representantes ou procuradores da pessoa. Apesar disso, existem muitas preocupações com conflitos de interesse e em relação ao conhecimento e desejo dos pacientes. Na relativamente rara circunstância em que o paciente já tenha designado um procurador, esta pessoa é quem está autorizada a tomar decisões.

Os padrões de *julgamento substituto* enunciam que esse procurador deve optar da mesma forma que o paciente o faria se sua condição de competência estivesse preservada. O padrão dos *melhores interesses* afirma que o procurador deve optar pelo que for melhor para o paciente. Com frequência, não fica clara qual teria sido a opção do paciente, pois a situação não foi sequer discutida com ele e ele também não se preocupou em formular recomendações por escrito. Da mesma forma, o que é de fato melhor para o paciente é controverso, pois geralmente existem perdas e ganhos relacionados à qualidade de vida e à sobrevida envolvidos nas decisões. Esses problemas são exacerbados porque é muito difícil predizer questões ligadas à qualidade de vida dos pacientes; representantes tendem a subestimar as condições funcionais e a satisfação dos pacientes. Da mesma forma, vontades externadas por representantes também se mostravam incorretas quando as questões eram opções em relação a medidas de manutenção da vida quando o próprio paciente é mentalmente incapacitado para resolver; as famílias tendem a concordar com os pacientes em menos de 70% das ocasiões em relação à instituição de manobras de reanimação cardiopulmonar se o paciente estivesse demenciado. As chances de concordância ao acaso seriam de 50%. Essa

confusão sobre como decidir em nome de pacientes incapacitados pode gerar conflitos entre membros da família ou entre a família e os provedores médicos. Nessas circunstâncias, pode valer a pena solicitar um parecer ético.

Suspensão das intervenções médicas

Histórico

Desde os primórdios da medicina, era considerado ético não administrar tratamento médico a pacientes com doenças terminais, deixando-se "que a natureza seguisse seu rumo". Hipócrates argumentava que os médicos deveriam "recusar-se a tratar daqueles [pacientes] que já estivessem excessivamente subjugados por sua doença". No século XIX, eminentes médicos americanos defendiam a não administração de "tratamento" catártico e emético a doentes terminais, usando-se, em vez disso, o éter para aliviar a dor do final da vida. Em 1900, os editores do *The Lancet* argumentavam que os médicos deveriam intervir no sentido de minorar a dor da morte, mas não tinham obrigação de prolongar uma vida claramente terminal. O debate contemporâneo sobre a atenção a pacientes terminais iniciou-se em 1976, com o caso *Quinlan*, no qual a Suprema Corte de New Jersey concluiu que os pacientes tinham o direito de recusar intervenções de suporte à vida, com base no direito à privacidade, e que a família poderia exercer esse direito pelo paciente que estivesse em coma persistente.

Definição e Justificativa

Existe um consenso de que qualquer paciente tem o direito de recusar intervenções médicas. Do ponto de vista ético, esse direito baseia-se na autonomia do paciente e está implícito na doutrina do consentimento informado. Do ponto de vista legal, tribunais estaduais norte-americanos lançam mão dos argumentos do direito à privacidade, direito à integridade corporal ou à legislação comum para justificar o direito à recusa de tratamento médico. No caso *Cruzan*, de 1990, e em casos posteriores de suicídio assistido por médicos, a Suprema Corte dos Estados Unidos afirmou existir "um direito protegido pela Constituição à recusa, à hidratação e à nutrição de suporte à vida". A Corte concluiu que "[O] interesse na liberdade [baseado na 14ª Emenda] para recusar tratamento médico não desejado pode ser inferido a partir de nossas decisões prévias". Todos os pacientes têm direito constitucional e ético de recusar intervenções médicas. Esses regulamentos formaram a base das regras coerentes das cortes estadual e federal de permissão ao marido para suspender a nutrição e a hidratação artificiais no caso *Schiavo*.

Dados Empíricos

Os dados evidenciam que a suspensão de tratamento médico hoje é a norma. Mais de 85% dos norte-americanos morrem sem receber manobras de reanimação cardiopulmonar (RCP), e mais de 90% das pessoas que morrem em unidades de cuidados intensivos não vêm recebendo RCP. Entre os que morrem nesses locais, 90% o fazem após

a suspensão ou ausência de implementação de tratamentos médicos, com uma média de 2,6 intervenções suspensas ou não implementadas em cada óbito. Desde a década de 1990, a tendência é a de interromper intervenções com mais frequência.

Apesar do amplo apoio público ao uso de diretrizes de cuidados avançados e da aprovação do Patient Self-Determination Act, que obriga instituições de saúde a informarem os pacientes de seu direito de elaborar esse tipo de documento, apenas 47% dos norte-americanos tomam esse tipo de iniciativa. Os dados sugerem que mais de 40% dos pacientes necessitaram tomar uma decisão ativa sobre tratamentos médicos em seus últimos dias, mas que para 70% faltaram capacidade para tomar as decisões, enfatizando-se assim a importância de diretrizes antecipadas. Os esforços para aumentar a adesão à elaboração de diretrizes para cuidados avançados individuais vêm gerando resultados mistos. Infelizmente, mesmo esforços-piloto bem-sucedidos não foram adotados ou facilmente escalados. Um problema comum é que, mesmo quando o paciente consegue elaborar suas diretrizes pessoais para cuidados avançados, o documento com frequência não é encontrado, os médicos não sabem que ele existe ou a documentação tende a ser geral ou vaga demais para orientar decisões. O uso disseminado de registros eletrônicos de saúde deve criar a possibilidade de que diretrizes antecipadas estarão disponíveis quando o paciente queixa-se a um prestador de cuidados de saúde.

Da mesma forma que os procuradores nem sempre determinam bem os desejos do paciente, os dados mostram que os médicos provavelmente são piores julgadores das preferências do paciente em relação a tratamentos de suporte à vida. Em muitos casos, o tratamento é mantido até mesmo quando os pacientes ou seus procuradores desejam que seja interrompido; por outro lado, a maior parte dos médicos suspende ou nem inicia intervenções de modo unilateral, sem o conhecimento ou consentimento dos pacientes ou de seus procuradores em relação a essas decisões. Essas discrepâncias enfatizam a importância de envolver os pacientes precocemente no tratamento em decisões sobre preferências terapêuticas.

Considerações Práticas

Existem muitas considerações de ordem prática para o exercício desse direito (Tabela 2-2). Em primeiro lugar, os pacientes têm direito de recusar toda e qualquer intervenção médica, desde transfusões de sangue e antibióticos até respiradores, hidratação artificial e nutrição. Embora a realização de manobras de RCP tenha sido o núcleo dos primeiros casos discutidos judicialmente, o ideal é encarar esse aspecto como apenas mais uma das muitas intervenções médicas que podem ser interrompidas ou nem chegar a serem administradas. As tentativas de diferenciar tratamentos comuns dos extraordinários ou heroicos não ajudam muito a determinar que tipo de tratamento interromper.

Tabela 2-2

Considerações práticas de suspensão de tratamentos médicos

QUESTÃO PRÁTICA	RESPOSTA
Há direitos legais de recusar intervenções médicas?	Sim. A Suprema Corte dos Estados Unidos declarou que as pessoas têm o direito protegido pela Constituição de recusar tratamentos médicos indesejados com base na 14ª Emenda.
Quais intervenções podem ser legal e eticamente interrompidas?	Quaisquer e todas as intervenções (incluindo respiradores, hidratação e antibióticos intravenosos ou nutrição enteral) podem ser legal e eticamente interrompidas.
Há diferença entre não administrar intervenções de suporte à vida e retirá-las?	Não. O consenso é que não há diferença ética ou legal entre não administrar e retirar as intervenções médicas. Uma vez iniciado, interromper um tratamento é tão ético como se ele nunca tivesse iniciado.
Qual ponto de vista sobre o encerramento das intervenções de suporte à vida prevalece se houver um conflito entre o paciente e a família?	Prevalece o ponto de vista de um paciente adulto competente. É o corpo e a vida do paciente.
Quem decide sobre o encerramento das intervenções de suporte à vida, se o paciente for incompetente?	Se o paciente designou um procurador ou substituto quando competente, esta pessoa é legalmente habilitada para tomar decisões sobre o encerramento dos cuidados. Se nenhum procurador foi nomeado, há uma hierarquia designada legalmente, geralmente (1) cônjuge, (2) filhos adultos, (3) pais (4), irmãos e (5) parentes disponíveis.
Existem diretrizes de cuidados avançados legalmente exigíveis?	Sim. Como uma clara expressão da vontade do paciente, eles são um método constitucional de proteger os pacientes para exercer o seu direito de recusar tratamentos médicos. Em quase todos os estados, declarações orais claras e explícitas são legal e eticamente suficientes para decisões sobre manter ou retirar intervenções médicas.

Em segundo lugar, não existe diferença ética ou legal entre não administrar uma intervenção e suspendê-la. Se o uso de um respirador ou outro tratamento já tiver sido iniciado e os médicos não tiverem certeza sobre o que o paciente desejaria que fosse feito, é sempre possível interromper a medida mais tarde, quando alguma informação esclarecer melhor os desejos do paciente. Embora médicos e enfermagem possam ter mais dificuldade psicológica para interromper um tratamento do que para iniciá-lo, nos Estados Unidos a interrupção é ética e legalmente permitida — e exigida — quando estiver de acordo com o desejo do paciente.

Em terceiro lugar, pacientes em pleno juízo e, portanto, legalmente aptos têm o direito exclusivo de decisão sobre a suspensão de seu próprio tratamento. Se houver conflitos entre esse paciente e o desejo da família, prevalece a vontade do paciente. Recusar tratamento é direito do paciente, não de sua família. No caso de pacientes legalmente inaptos, a situação é mais complexa; caso o paciente tenha deixado indicações claras de seus desejos, sejam elas declarações verbais ou diretrizes escritas sobre cuidados avançados, sua vontade deve ser respeitada. Os médicos não devem ter uma preocupação excessiva com a forma exata como os pacientes exprimiram sua vontade; uma vez que os pacientes nos Estados Unidos têm um direito constitucional de recusar tratamento, a preocupação real é se os desejos estão claros e são pertinentes naquela situação específica. Caso um paciente legalmente inapto não tenha deixado indicações explícitas de sua vontade ou designado um procurador para defini-la, o médico deve identificar um

procurador e confiar nas opções dessa pessoa, mesmo tendo consciência dos problemas potenciais a serem observados.

Em quarto lugar, o direito a recusar tratamento médico não se traduz, em contrapartida, em um direito de exigir qualquer tipo de tratamento, especialmente aqueles sem fundamentação fisiopatológica, que já não funcionaram ou que são sabidamente lesivos. A inutilidade se tornou uma justificativa para permitir que os médicos suspendam ou retirem tratamentos unilateralmente, apesar de pedidos da família. Alguns estados, como o Texas, têm leis decretadas, que prescrevem procedimentos pelos quais os médicos podem recorrer ao critério da inutilidade do tratamento tanto para a transferência de um paciente como para interromper intervenções. No entanto, o princípio da inutilidade não é fácil de se implementar na prática médica. De início, alguns autores consideravam uma intervenção como inútil se a probabilidade de sucesso fosse igual ou menor do que 1%. Embora esse limite pareça ser em dados empíricos, trata-se de um julgamento de valor velado. Como a declaração de inutilidade do tratamento visa a justificar determinações unilaterais por parte dos médicos, de um modo geral ela é encarada como uma linha de argumento de defesa inadequada, que compromete a comunicação médico-paciente e viola o princípio de tomada de decisão compartilhada. A exemplo da distinção entre ordinário e extraordinário, a inutilidade vem sendo crescentemente considerada um conceito que obscurece mais do que esclarece e que se deve recorrer cada vez menos.

Suicídio assistido e eutanásia

Histórico

Desde Hipócrates, a eutanásia e o suicídio assistido por médico são tópicos controversos. Em 1905, foi apresentado um projeto de lei em Ohio no sentido de legalizar a eutanásia, que foi derrotado. Em meados da década de 1930, projetos semelhantes foram apresentados e derrotados no Parlamento Britânico e na Câmara Legislativa de Nebrasca. Desde 2010, o suicídio assistido por médico é legal nos estados de Oregon e Washington, com base em um referendo público, e a eutanásia e o suicídio assistido por médico são legais na Holanda, Bélgica, Luxemburgo e Suíça. Recentemente, a Suprema Corte dos EUA de Montana não reconheceu um direito constitucional de suicídio assistido por médico, porém determinou que a lei que permite o término do tratamento de sustentação da vida proteja os médicos caso eles ajudassem a acelerar a morte de um paciente terminal racional e consciente.

Definição e Justificativa

Os termos de *eutanásia* e *suicídio assistido por médico* necessitam de uma cuidadosa definição (Tabela 2-3). As chamadas eutanásia passiva e a indireta não são consideradas como formas de eutanásia, sendo ambas consideradas como éticas e legais.

Tabela 2-3

Definições do suicídio assistido e da eutanásia

TERMO	DEFINIÇÃO
Eutanásia ativa voluntária	Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente com o consentimento informado do paciente.
Eutanásia ativa involuntária em paciente competente	Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente quando este for competente para dar consentimento, mas não o fez (p. ex., o paciente pode não ter sido questionado).
Eutanásia ativa involuntária em paciente mentalmente incapaz	Administração intencional de medicamentos ou outras intervenções para causar a morte do paciente quando este for incompetente e mentalmente incapaz de dar seu consentimento (p. ex., o paciente poderia estar em coma).
Eutanásia passiva	Suspensão ou ausência de implementação de tratamentos médicos para sustentação da vida de um paciente para deixar que ele morra (suspensão de tratamentos de suporte à vida).
Eutanásia indireta	Administração de narcóticos ou outros medicamentos para aliviar a dor com incidental consequência de causar depressão respiratória suficiente para resultar na morte do paciente.
Suicídio assistido por médico	O médico fornece medicamentos ou outras intervenções para um paciente com a compreensão de que o paciente pode usá-los para cometer suicídio.

Existem quatro argumentos contra a permissão da eutanásia e do suicídio assistido por médico. Em primeiro lugar, Kant e Mill consideravam que a autonomia não permitia a abolição voluntária das condições necessárias para a manutenção da autonomia e, como consequência, os dois filósofos eram contra a servidão e o suicídio voluntários. Consequentemente, o exercício da autonomia não pode incluir dar fim à vida, pois isso significaria dar fim à possibilidade do exercício da autonomia. Em segundo lugar, muitos pacientes em estado terminal encontram-se em situação de dor e sofrimento por não estarem recebendo tratamento apropriado. Sendo assim, é possível que uma atenção adequada aliviasse grande parte dessa dor e sofrimento (Capítulo 3). Embora alguns pacientes ainda possam continuar padecendo de dores e sofrimento incoercíveis, apesar de estarem recebendo a melhor atenção possível, não é sensato recorrer à situação desses raros pacientes como justificativa para permitir a eutanásia ou o suicídio assistido por médico em qualquer paciente em estado terminal. Em terceiro lugar, existe uma distinção clara entre dar intencionalmente fim à vida e tratamentos de suporte à vida em pacientes terminais. As ações efetivas são diferentes — injetar uma medicação que interrompa a vida, como um relaxante muscular, ou fornecer uma prescrição para esse tipo de substância não é o mesmo que suspender ou não iniciar uma intervenção médica invasiva. Finalmente, devem ser contempladas as consequências adversas da permissão da eutanásia e do suicídio assistido por médico. Existem relatos perturbadores de eutanásia involuntária na Holanda e uma grande preocupação sobre a eventual pressão exercida sobre pacientes de alto custo ou que demandam muitos cuidados para concordarem com a realização de eutanásia ou suicídio assistido por médico. A permissão da eutanásia e do suicídio assistido por médico provavelmente levará a uma intrusão ainda maior de advogados, tribunais e legislação na relação médico-paciente.

Existem quatro argumentos paralelos a favor da permissão da eutanásia e do suicídio

assistido por médico. Em primeiro lugar, argumenta-se que a autonomia justifica a eutanásia e o suicídio assistido por médico. Respeitar a autonomia pressupõe permitir que os indivíduos decidam o melhor momento de dar fim a suas vidas pela eutanásia ou pelo suicídio assistido por médico. O segundo ponto é que o princípio de fazer o bem — a garantia do bem-estar dos indivíduos — sustenta a permissão de eutanásia e suicídio assistido por médico. Em alguns casos, viver pode provocar mais dor e sofrimento do que morrer; dar fim a uma vida imersa em dor alivia mais sofrimento e, portanto, gera mais bem. A mera tranquilidade de ter a opção de eutanásia ou do suicídio assistido por médico, mesmo para a pessoa que não a use, pode oferecer "alento psicológico" e ser benéfica para as pessoas. O terceiro ponto é que a eutanásia e o suicídio assistido por médico não diferem da suspensão de tratamentos de suporte à vida, que é reconhecida como eticamente justificada. Nos dois casos, o paciente consente em morrer; nos dois casos, o médico tem a intenção de interromper a vida do paciente e adota alguma atitude para fazê-lo; e, nos dois casos, o resultado final é idêntico: a morte do paciente. Se não há diferença no consentimento do paciente, na intenção do médico ou no resultado final, não pode haver diferença na justificativa ética. O quarto argumento é que é improvável que surjam problemas éticos em decorrência da permissão para a eutanásia e do suicídio assistido por médico. A ideia de que a permissão de eutanásia e suicídio assistido por médico poderia comprometer a relação médico-paciente e induzir eutanásias forçadas é pura especulação, não respaldada pelos dados disponíveis.

Em suas decisões de 1997, a Suprema Corte dos Estados Unidos concluiu que não existe direito constitucional à eutanásia e ao suicídio assistido por médico, mas que também não há proibição constitucional contra a legalização pelos estados dessas intervenções. Consequentemente, a legalização do suicídio assistido por médico no Oregon e em Washington era constitucional.

Dados Empíricos

As atitudes e as práticas em relação à eutanásia e ao suicídio assistido por médico foram objeto de extensos estudos. Em primeiro lugar, as pesquisas realizadas indicam que 60% a 70% do público americano e britânico apoiam a legalização da eutanásia e o suicídio assistido por médico em pacientes terminalmente enfermos que sofrem de dor intratável. No entanto, o apoio público cai significativamente para a eutanásia e o suicídio assistido por médico em outras circunstâncias. Médicos americanos e britânicos, entretanto, tendem a apoiar muito menos a eutanásia e o suicídio assistido por médico, sendo os oncologistas, médicos de cuidados paliativos e geriatras os que menos apoiam. O segundo ponto é que aproximadamente 18% a 25% dos médicos americanos já receberam solicitações de eutanásia ou suicídio assistido por médico; 43% a 63% dos oncologistas já receberam esse tipo de solicitação. Em terceiro lugar, múltiplos estudos indicam que menos de 5% dos médicos norte-americanos já realizaram eutanásia ou suicídio assistido por médico. Entre os oncologistas, 4% realizaram eutanásia e 11% realizaram o suicídio assistido por médico ao longo de suas carreiras. Em quarto lugar, em vários casos, as salvaguardas são violadas. Uma das pesquisas constatou que, em 54% dos casos de

eutanásia, foi a família que fez a solicitação; em 39% das eutanásias e em 19% dos suicídios assistidos por médico o paciente estava deprimido; em apenas metade dos casos a solicitação foi repetida novamente.

Na Holanda e na Bélgica, onde a eutanásia e o suicídio assistido por médico são legais, menos de 2% de todas as mortes são por essas medidas, com 0,4 a 1,8% de todas as mortes como resultado de eutanásia sem o consentimento do paciente. No Oregon, cerca de 0,2% de todas as mortes ocorrem por suicídio assistido por médico.

De forma contraintuitiva, os dados mostram que a principal motivação para solicitar eutanásia ou suicídio assistido por médico não é a dor, mas a angústia psicológica, em especial depressão e sentimento de desesperança. As entrevistas com os médicos e os pacientes com esclerose lateral amiotrófica, câncer ou infecção por vírus da imunodeficiência humana mostram que a dor não está associada ao interesse na eutanásia ou suicídio assistido por médico; os fatores preditivos mais fortes desse interesse são depressão e desesperança. Estudos de pacientes na Austrália e na Holanda confirmam a importância da depressão como fator motivador para pedidos de eutanásia. O desejo de evitar a dependência e a perda de dignidade são as motivações fundamentais.

Finalmente, dados da Holanda e dos Estados Unidos sugerem a existência de problemas significativos na realização de eutanásia e suicídio assistido por médico. Os pesquisadores holandeses referem que o suicídio assistido por médico causa complicações em 7% dos casos e que, em 15% dos casos, os pacientes não morreram, acordaram do coma ou o paciente vomitou a medicação. Em última instância, em quase 20% dos casos de suicídio assistido por médico este termina injetando no paciente uma medicação que interrompe a vida, convertendo o suicídio assistido em eutanásia. Esses dados levantam graves questionamentos sobre como abordar as complicações do suicídio assistido por médico em circunstâncias em que a eutanásia for ilegal ou inaceitável.

Considerações Práticas

Existe um consenso disseminado de que se a eutanásia e o suicídio assistido por médico forem usados, só devem ser considerados depois de esgotadas todas as tentativas de tratamento físico e psicológico. Uma série de salvaguardas foi desenvolvida e incorporada nos procedimentos realizados no Oregon (Estados Unidos) e na Holanda, como segue: (1) o paciente deve estar no seu pleno juízo e solicitar a eutanásia ou suicídio assistido por médico de forma repetida e voluntária; (2) o paciente deve estar sendo alvo de dor e sofrimento que não respondem a intervenções paliativas ideais; (3) deve-se prever um período de latência, que garanta que o desejo do paciente de eutanásia ou suicídio assistido por médico seja consistente e sincero; e (4) o médico deve solicitar uma segunda opinião de um médico independente. Os estados de Washington e Oregon colocam como pré-requisito que os pacientes sejam doentes terminais, enquanto Holanda, Bélgica e Suíça não têm essa restrição. Embora tenha havido alguns processos nos Estados Unidos contra médicos e outras pessoas que participaram de procedimentos de eutanásia e suicídio assistido por médico, não existe histórico de condenações — salvo

a do Dr. Kevorkian.

Conflitos de interesses financeiros

Histórico

A preocupação com a forma como o pagamento e os honorários afetam as decisões médicas não é um assunto novo. Em 1899, um médico referiu que mais de 60% dos cirurgiões de Chicago se dispunham a oferecer uma comissão de 50% a médicos que lhes encaminhassem pacientes. Posteriormente, foi considerado que, em alguns casos, esse compartilhamento dos honorários poderia conduzir a procedimentos cirúrgicos desnecessários. Um estudo feito em 1912 pela American Medical Association confirmou que compartilhar honorários era uma prática comum. A venda da patente de medicamentos e de instrumentos cirúrgicos era outro procedimento que gerava conflitos de interesses financeiros que contribuíram para desacreditar médicos no século passado. Na década de 1990, a ética do pagamento de serviços médicos por comissão e de prescrições farmacêuticas e pagamentos feitos pela indústria farmacêutica e de biotecnologia a pesquisadores clínicos gerou questionamentos sobre conflitos de interesse financeiro.

Definição e Justificativa

É comum o argumento de que os médicos têm certos interesses principais: (1) a promoção do bem-estar de seus pacientes, (2) o avanço da pesquisa biomédica, (3) a formação de futuros médicos e, de forma mais controversa, (4) a promoção da saúde pública (Tabela 2-4). Os médicos também têm outros interesses, secundários, como auferir alguma renda, ter família e se dedicar a interesses externos à sua vocação. Esses interesses secundários não estão incorretos — são legítimos e recomendáveis. Um conflito de interesse ocorre quando um interesse secundário compromete o alcance do interesse primário, principalmente se este for o bem-estar do paciente.

Tabela 2-4

Interesses primários de médicos

Interesses primários de médicos
Promoção da saúde e bem-estar de seus pacientes
Avanço do conhecimento biomédico através de pesquisas
Educação de futuros médicos e prestadores de cuidados de saúde
Promoção da saúde pública

Os conflitos de interesses são problemáticos, pois podem de fato ou aparentemente

comprometer a capacidade de julgamento do médico, afetando o bem-estar do paciente. Um conflito de interesses pode induzir o médico a fazer algo — realizar um procedimento, deixar de solicitar um exame ou distorcer dados — que não atenderia aos interesses mais legítimos do paciente. Esses conflitos podem comprometer a confiança dos pacientes e do público, não só em relação àquele médico específico, mas em relação a toda a categoria médica. O surgimento de conflitos de interesse pode gerar muitos danos, pois é difícil para os pacientes e para o público "determinar quais motivos influenciaram a decisão profissional". A ênfase nos conflitos de interesses financeiros não se deve ao fato de serem piores do que outros tipos de conflitos, mas de serem mais prevalentes e mais fáceis de identificar e regular comparativamente a outros conflitos. Desde os tempos antigos, a norma ética de conflitos tem sido clara: a obrigação primária do médico é para com o bem-estar do paciente, e o bem-estar financeiro pessoal do médico não deve comprometer esse dever.

Dados Empíricos

Os conflitos financeiros não são raros. Na Flórida, estima-se que quase 40% dos médicos tinham interesses, como sócios, em instituições para as quais encaminhavam pacientes. Estudos datados do início da década de 1990 demonstraram, de forma sistemática, que médicos que encaminhavam doentes para si mesmos solicitavam mais serviços, costumavam cobrar mais por cada serviço e encaminhavam pacientes com indicações mais discutíveis. Em um dos estudos, médicos que encaminhavam pacientes para si mesmos solicitavam 4 a 4,5 vezes mais exames de imagens do que aqueles que encaminhavam seus pacientes a radiologistas. Da mesma forma, pacientes encaminhados a estabelecimentos de fisioterapia em que os profissionais tinham sociedade realizavam, em média, 16 sessões, comparativamente a 11 sessões em estabelecimentos comuns. O que mais causava preocupação é que os fisioterapeutas de estabelecimentos em sociedade gastaram cerca de 28 minutos com cada paciente por consulta, comparativamente a 48 minutos em instituições de outra natureza. Não existem dados semelhantes que permitam avaliar a influência do pagamento de comissões no julgamento clínico dos médicos.

Diversos estudos mostraram, ainda, que a interação com representantes da indústria farmacêutica pode induzir a prescrição de drogas novas, de prescrições irracionais e a redução do uso de genéricos pelos médicos. O financiamento da educação médica continuada pela indústria, com pagamento de viagens para simpósios e congressos, aumenta a prescrição da droga patrocinadora.

Quanto aos conflitos de interesse dos pesquisadores, os dados disponíveis sugerem que o financiamento corporativo não compromete o desenho e a metodologia da pesquisa clínica; na verdade, uma pesquisa clínica financiada comercialmente pode ser mais rigorosa, em termos metodológicos, que aquela com suporte do governo ou de uma fundação. Por outro lado, há dados a sugerir que os interesses financeiros realmente distorcem a interpretação dos dados por parte dos pesquisadores. O impacto mais importante desses interesses financeiros, porém, parece ser sobre a disseminação de

estudos de pesquisa. Crescem as evidências que sugerem a supressão ou a publicação seletiva de dados desfavoráveis aos patrocinadores corporativos, mas não a publicação repetida de resultados favoráveis.

Considerações Práticas

Em primeiro lugar, é importante reconhecer que conflitos de interesses financeiros são intrínsecos a qualquer profissão quando o profissional aufere sua renda da prestação de um serviço. Em segundo lugar, os conflitos assumem vários formatos, desde o pagamento legítimo por serviços prestados até investimentos em laboratórios e instituições clínicas, passando por jantares de companhias farmacêuticas e financiamento para comparecimento a congressos ou conferências, pagamentos para a inscrição de pacientes em ensaios de pesquisa clínica e pareceres para as indústrias farmacêuticas.

Em terceiro lugar, ao considerar como abordar os conflitos é importante observar que as pessoas são maus juízes de seus próprios conflitos potenciais. Os indivíduos com frequência não conseguem distinguir as diversas influências que orientam seus julgamentos, não se consideram maus e não imaginam que o pagamento possa influenciar seu julgamento. Os médicos tendem a ter reações defensivas em relação a acusações de conflito de interesse. Além disso, os conflitos costumam ter uma ação insidiosa, subitamente modificando padrões de prática que passam, então, a assumir a aparência de condutas justificáveis.

Em quarto lugar, as regras — leis, regulamentos ou padrões profissionais — para regular conflitos de interesse são baseadas em duas considerações: (1) a probabilidade de o pagamento ou outros interesses secundários criarem conflito e (2) a magnitude do dano potencial se a capacidade de julgamento ficar comprometida. As regras tendem a ser de três tipos: (1) dar transparência aos conflitos, (2) administrar os conflitos e (3) proibição clara. A legislação federal nos Estados Unidos proíbe determinados tipos de encaminhamento do médico para si mesmo no programa Medicare. A American Medical Association e a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America definiram regras conjuntas, que permitem aos médicos aceitar brindes de valor mínimo, obrigando-os, porém, a "recusar presentes substanciais de companhias farmacêuticas, como pagamento de viagens, acomodação e outras despesas pessoais para o comparecimento a conferências ou congressos".

Em quinto lugar, embora a transparência dos conflitos seja muito enfatizada e usada em publicações, não se sabe ao certo se essa é uma restrição adequada em situações clínicas. A divulgação pode simplesmente aumentar a preocupação dos pacientes. Os pacientes podem não dispor de um contexto para avaliar a informação ou avaliar a recomendação clínica do médico, ficando com poucas opções de médico ou de serviços de atendimento, principalmente em situações agudas. Além disso, as informações muitas vezes são incompletas, mesmo quando necessárias.

Finalmente, alguns conflitos podem ser evitados pela própria atuação do médico. Os médicos podem recusar-se a fazer investimentos pessoais em estabelecimentos médicos

ou aceitar presentes de companhias farmacêuticas a um custo pessoal relativamente pequeno. Em outras circunstâncias, os conflitos podem ser institucionalizados, e só seria possível minimizá-los pela mudança da forma com que as organizações estruturam os incentivos de reembolso. O pagamento de comissões estimula os médicos a restringirem a oferta de serviços médicos, e é provável que os efeitos dessa dinâmica de atendimento devam ser administrados por regras institucionais, e não por decisões pessoais.

Perspectivas futuras

Num futuro próximo, quando a genética sair do campo da pesquisa e chegar à clínica, os médicos provavelmente se depararão com questões ligadas à realização de testes, orientações e tratamentos de base genética. O uso de testes genéticos sem uma ampla orientação, tão comum em estudos clínicos, poderia alterar a natureza das questões na bioética. Como esses testes têm sérias implicações para os pacientes e outras pessoas, é preciso dedicar uma escrupulosa atenção ao consentimento informado. As questões bioéticas levantadas pelos testes genéticos para pesquisa de alterações em células somáticas, como testes comumente usados na pesquisa do diagnóstico de câncer e na estratificação de riscos, não diferem das questões levantadas pelo uso de qualquer teste laboratorial ou radiológico.

Em alguns casos, serviços de parecer ético podem ajudar a resolver dilemas bioéticos, embora dados atuais sugiram que esses serviços são acionados, principalmente, quando surgem problemas em casos individuais e não para resolver problemas mais institucionais ou ligados à formulação de políticas.

Leituras sugeridas

Brezis, M., Wiist, W. H. Vulnerability of health to market forces. *Med Care*. 2011; 49:232–239. *Explora a tensão entre o capitalismo e as metas da justiça social e saúde pública.*

Education in Palliative and End-of-life Care. http://www.epec.net; 2010. Acesso em 27 de março de 2011. *Site frequentemente atualizado.*

Okike, K., Kocher, M. S., Wei, E. X., et al. Accuracy of conflict-of-interest disclosures reported by physicians. *N Engl J Med*. 2009; 361:1466–1474. *As informações são, muitas vezes, notavelmente incompletas.*

Partnership for Caring. http://www.partnershipforcaring.org; 2010. Acesso em 27 de março de 2011. *Site frequentemente atualizado.*

No Brasil

Embora haja relatos antigos sobre questões ligadas à autonomia dos pacientes, somente na última década o respeito à autonomia dos pacientes com a implantação do consentimento livre e esclarecido para a realização de procedimentos, internação hospitalar e na pesquisa clínica tornou-se rotina no Brasil, normalizado pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e pelas Diretrizes Internacionais de Saúde CIOMS/OMS na diretriz de número 1.

No Brasil, o princípio da autonomia dos pacientes apresenta limitações: há uma impossibilidade de dispor livremente do próprio corpo e suas partes, sendo a disposição sobre a integridade corporal limitada às finalidades terapêuticas: ninguém pode consentir em ser "mutilado" sem que haja uma finalidade terapêutica envolvida. As cirurgias plásticas e as de mudança de sexo seriam classificadas como terapêuticas, partindo-se do conceito clássico de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS) que implica bem-estar físico, psíquico e social. Ninguém pode autorizar a doação de um órgão que seja vital a si próprio, nem se admite a eutanásia.

O médico tem o dever de informar o paciente acerca dos riscos dos seus atos e dos medicamentos que forem prescritos; o médico tem responsabilidade civil, penal e disciplinar sobre seus atos, devendo essa responsabilidade ser avaliada em cada caso; o chamado "termo de consentimento esclarecido" tem como finalidade "formalizar" ou "documentar" o médico e, também, o paciente sobre as consequências que poderão advir do ato médico; o termo de consentimento esclarecido cumpre finalidade ético-jurídica e pode ser apreciado como "prova" da lisura do procedimento médico, e o "termo de consentimento esclarecido" jamais será impositivo, devendo ser escrito em linguagem acessível e simples para entendimento do paciente, que assinará em concordância.

O poder de decisão em qualquer momento do relacionamento é do paciente, que escolherá a alternativa que lhe parecer melhor. Porém, o médico não precisa aceitar uma decisão que contrarie suas convicções éticas e científicas, por isso poderá encaminhar o paciente a outro médico. Só se exige a assinatura obrigatória do consentimento em voluntários em pesquisa clínica.

Em relação ao conhecimento da informação por parte dos pacientes, no Brasil muitos familiares tentam influenciar o médico sobre o tipo de informação que deve ser repassada ao paciente. Entretanto, estudo realizado em 363 pacientes avaliados em um ambulatório e enfermaria de um hospital universitário mostrou que 96% dos homens e 93% das mulheres mostraram desejo de serem informados do diagnóstico de câncer; 88% dos homens e 84% das mulheres desejavam que suas famílias também fossem informadas; 94% dos homens e 91% das mulheres afirmaram querer saber o diagnóstico de AIDS; 86% das mulheres e 77% dos homens mostraram desejo de serem informados das opções terapêuticas em caso de tumor abdominal, mas apenas 59% das mulheres e 40% dos homens desejavam optar em relação ao tipo de tratamento. O desejo de participar das decisões terapêuticas foi menor nos homens, nas pessoas com mais de 60 anos e em quem estava internado. O estudo conclui que a maior parte dos pacientes que procuram um serviço universitário deseja que ele próprio e suas famílias sejam informados sobre suas condições de saúde, mesmo que o diagnóstico seja de uma doença grave.

Bibliografia

Disponível em: http://www.cfm.org.br. Acessado em 30/04/2009.

Disponível em: http://www.cremesp.org.br. Acessado em 30/04/2009.

Faria, S. L., Souhami, L. Communication with the cancer patient: information and truth in Brazil. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 809:383–392.

Gulinelli, A., Aisawa, R.K., Konno, S.N., Morinaga, C.V., Costardi, W.L., Antonio, R.O., Dumarco, R.B., Moino, R.M., Katz, M., Giavarotti, S., Skarbnik, A.P.Z., Forcione, C.S., Chiba, T., Martins, M.A. *Rev Assoc Med Bras*. 2004 jan-mar; 50(1):41–47.

3

Cuidado a pacientes terminais e às suas famílias

Robert Arnold

Estima-se que até 2030 cerca de 20% da população dos Estados Unidos terá mais de 65 anos. Devido à saúde pública e ao sucesso da medicina, muitas dessas pessoas viverão os últimos anos de suas vidas com doenças crônicas, como cirrose, estágio final da doença renal, insuficiência cardíaca e demência. Mesmo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e muitos cânceres, uma vez considerados terminais, são atualmente avaliados como doenças crônicas.

A carga associada a essas doenças é alta. Vários pacientes relatam sintomas físicos e psicológicos que reduzem a qualidade de vida. As pressões econômicas associadas a cuidados médicos podem afetar adversamente o estado socioeconômico do paciente e causar estresse familiar. Além disso, essas doenças crônicas são incuráveis e, por fim, muitas vezes contribuem para, ou resultam em morte.

A disciplina de cuidado paliativo foi desenvolvida para diminuir a carga associada à doença crônica. O recente Projeto de Consenso Nacional define cuidado paliativo como se segue:

> *O objetivo do cuidado paliativo é prevenir e aliviar o sofrimento e apoiar a melhor qualidade de vida possível para os pacientes e suas famílias. O cuidado paliativo é operacionalizado por meio de tratamento eficaz da dor e de outros sintomas angustiantes, ao mesmo tempo incorporando cuidados psicossociais e espirituais com a consideração da família e as necessidades do paciente, preferências valores, crenças e cultura. Os cuidados paliativos confirmam a vida oferencendo suporte ao paciente e aos objetivos da família para o futuro, incluindo suas esperanças para a cura ou prolongamento da vida, bem como suas esperanças para paz e dignidade durante todo o curso da doença, o processo de morte e a morte.*

Quatro pontos merecem ênfase especial. Em primeiro lugar, os cuidados paliativos podem ser oferecidos em qualquer momento durante o curso de uma doença e geralmente são realizados concomitantemente com a terapia de prolongamento da vida focada na doença. Esperar que um paciente esteja morrendo para oferecer um tratamento paliativo é um erro grave. O prognóstico é uma ciência exata. Além disso, apesar de a maioria dos pacientes idosos com doenças incuráveis crônicas estar nos últimos 10 anos de suas vidas, eles não consideram que estão morrendo. Se o cuidado paliativo deve ter impacto na vida do paciente, ele deve ser oferecido mais cedo no decorrer da doença e

em conjunto com outros tratamentos.

Em segundo, o cuidado paliativo se concentra principalmente sobre a carga de doença, em vez de tratar a doença em si. Uma vez que estas incidências podem ser físicas, psicológicas, espirituais ou sociais, a boa assistência médica paliativa requer uma abordagem multidisciplinar.

Em terceiro, os cuidados paliativos consideram a unidade familiar como o foco central de cuidados. Os planos de tratamento devem ser elaborados para o paciente e a família.

Finalmente, o tratamento paliativo reconhece que os tratamentos clínicos não são uniformemente bem-sucedidos e que os pacientes morrem. Em algum ponto na doença, os tratamentos podem causar mais prejuízo do que benefícios. O cuidado paliativo reconhece esta realidade e começa com uma discussão sobre os objetivos do paciente e o desenvolvimento de um plano de tratamento individualizado.

Muitas pessoas confundem assistência paliativa com casas de repouso — uma confusão compreensível porque as casas de repouso também utilizam a filosofia de cuidados paliativos. Os dois, no entanto, são diferentes. Nos Estados Unidos, as casas de repouso oferecem cuidados paliativos, principalmente em domicílio, para pacientes que têm uma expectativa de vida de seis meses ou menos e que estão dispostos a renunciar a tratamentos que prolongam a vida. Entretanto, a necessidade de que os pacientes devam ter uma expectativa de vida de menos de seis meses limita a disponibilidade de casas de repouso, porque este grau de prognóstico é difícil de ser obtido para muitas doenças. Além disso, os médicos e os pacientes frequentemente são relutantes em cessar potencialmente tratamentos que prolongam a vida até muito tarde no curso da doença e, portanto, a maioria dos pacientes não é rotineiramente matriculada em asilos até um mês antes da morte.

O cuidado paliativo, tanto como uma filosofia de tratamento como uma subespecialidade, agora inclui o treinamento de estudantes de medicina e residentes. Embora todo médico deva ter conhecimento básico sobre cuidado paliativo, a criação da nova subespecialidade de medicina paliativa permite que um número crescente de médicos seja capaz de auxiliar com questões difíceis para o paciente, educar outros médicos e expandir a base de conhecimento de cuidados paliativos.

Domínios de cuidados paliativos

Cuidado paliativo é uma disciplina holística com domínios físicos, psicológicos, espirituais, existenciais, sociais e éticos. Ao cuidar de pacientes com doenças crônicas que limitam a vida, a boa assistência médica paliativa requer que as perguntas a seguir sejam respondidas:

O Paciente Está Fisicamente Confortável?

Em muitas condições crônicas, os pacientes têm um grande número de sintomas físicos tratados inadequadamente (Tabela 3-1). As razões são multifatoriais e variam desde educação médica inadequada, a crenças sociais sobre a inevitabilidade do sofrimento na

doença crônica, à preocupação pública a respeito de opioides.

Tabela 3-1

Abordagens para o tratamento de sintomas físicos e psicológicos

SINTOMAS	AVALIAÇÃO	TRATAMENTO
Dor	O quão grave é o sintoma (conforme avaliado com o uso de instrumentos validados) e como ele interfere na vida do paciente? Qual é a etiologia da dor? A dor é supostamente neuropática ou somática? O que o paciente usou no passado (calcular a dose dos dias anteriores de analgésico)?	Prescrever medicações para serem administradas de modo contínuo ou regular se a dor é frequente. Para dor leve: use acetaminofeno ou um agente anti-inflamatório não esteroide (Tabela 29-3 no Capítulo 29). Para a dor moderada: use opioides de ação curta (Tabela 29-4 no Capítulo 29). Para dor grave: rapidamente titule a dose de opioide de ação curta até que a dor seja aliviada ou os efeitos colaterais sejam intoleráveis; início de opiáceos de ação prolongada uma vez que a dor esteja controlada. Liberação imediata: prescrever doses de resgate opioides – 10% do total de 24 horas, a cada hora, opiáceos (oral) ou a cada 30 minutos (parenteral), conforme necessário. Analgésicos concomitantes (p. ex., corticosteroides, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e bifosfonatos) devem ser usados quando necessário (particularmente para dor neuropática). Considere medicina alternativa e tratamentos de intervenção para a dor.
Constipação	O paciente recebeu opioides? O paciente tem impactação fecal?	Prescrever laxantes para todos os pacientes em uso de opiáceos. Se ineficaz, adicionar drogas de várias classes (p. ex., estimulantes, laxantes osmóticos e enemas). Prescrever a metilnaltrexona se ainda permanecerem obstipados.
Falta de ar	Peça ao paciente para avaliar a gravidade da falta de ar. O sintoma tem causas reversíveis?	Prescrever oxigênio para tratar a hipóxia induzida pela dispneia, exceto se o paciente não estiver em hipóxia. Opioides para aliviar a dispneia sem mensuráveis reduções na saturação de oxigênio ou na frequência respiratória; doses efetivas são, frequentemente, mais baixas do que aquelas usadas para tratar a dor. Os opiáceos não aerossolizados não funcionam. Ventiladores ou ar frio pode funcionar por meio de um ramo do nervo trigêmeo. Considerar os ansiolíticos (p. ex., doses baixas de benzodiazepínicos) e o uso de reafirmação, relaxamento, distração e massagem terapêutica.
Fadiga	O paciente está muito cansado para as atividades da vida diária? É a fadiga secundária à depressão? É um processo de doença que causa o sintoma ou é secundária a causas reversíveis?	Providencie treinamento cognitivo sobre como conservar o uso de energia. Tratamento apropriado de condições subjacentes.
Náusea	Qual mecanismo está causando o sintoma (p. ex., estimulação da zona de gatilho do quimiorreceptor, estimulação gástrica, esvaziamento gástrico	Prescrever um medicamento direcionado para a causa subjacente (Capítulo 134). Se persistentes, fornecer antiemético o dia todo. Pode ser necessário o uso de vários medicamentos direcionados para vários receptores ou mecanismos.

	retardado ou síndrome do "estômago achatado", obstrução intestinal, processos intracranianos ou vertigem vestibular)? O paciente está obstipado?	
Anorexia/caquexia	É um processo de doença que causa o sintoma, ou é secundário a outros sintomas (p. ex., náuseas e obstipação), que pode ser tratado? O paciente se incomoda com o sintoma ou a família está preocupada sobre o que significa não se alimentar?	Uma nutricionista pode ajudar a encontrar os alimentos mais apetitosos (Capítulo 220). Fornecer aconselhamento sobre as implicações prognósticas da anorexia (Capítulo 226).
Delírio	A confusão é aguda, ao longo de horas a dias? A consciência aparece e desaparece? Há distúrbios comportamentais, marcados por uma redução na nitidez do paciente em relação à consciência do seu meio ambiente, por exemplo, um problema de atenção? O paciente apresenta pensamento desorganizado? O paciente tem um nível alterado de consciência – ou está agitado ou sonolento? Há uma razão reversível para o delírio? **D:** Medicamentos (opioides, anticolinérgicos, sedativos, benzodiazepínicos, esteroides, quimioterapias e imunoterapias, alguns antibióticos) **E:** Olhos e ouvidos (má visão e audição, isolamento) **L:** Estados de baixo fluxo (hipóxia, IM, ICC, DPOC, choque) **I:** Infecções **R:** Retenção (urina/fezes), Contenção **I:** Intracraniano (metástases no SNC, convulsões, subdural, AVC, encefalopatia hipertensiva) **U:** Sub-hidratação, subnutrição, sono insuficiente **M:** Distúrbios metabólicos (sódio, glicose, tireoide, hepático, deficiências de vitamina B_{12}, folato, niacina e tiamina) e tóxicas (chumbo, manganês, mercúrio, álcool)	Identificar as causas subjacentes e administrar os sintomas (Capítulo 27). Recomendar terapias comportamentais, incluindo a ausência de estimulação excessiva, reorientação frequente e tranquilidade. Garantir a presença dos cuidadores familiares e explicar os delírios. Prescrever haloperidol, risperidona ou olanzapina.
Depressão	Você está se sentindo abatido, deprimido ou sem esperanças a	Recomendar a psicoterapia de apoio, abordagens cognitivas, técnicas comportamentais, terapias farmacológicas (Tabela 404-5 no

	maior parte do tempo ao longo das últimas duas semanas? Você acha que pouca coisa lhe trouxe prazer ou alegria ao longo das últimas duas semanas? (Sintomas somáticos não são indicadores confiáveis de depressão nesta população)	Capítulo 404), ou uma combinação destas intervenções; prescrever psicoestimulantes para o tratamento rápido dos sintomas (dentro de dias) ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina, o que pode requerer de três a quatro semanas para surtir efeito; antidepressivos tricíclicos são relativamente contraindicados por causa de seus efeitos colaterais.
Ansiedade (aplicável também para os membros da família)	O paciente apresenta inquietação, agitação, insônia, taquicardia, hiperventilação ou preocupação excessiva? O paciente está deprimido? Existe uma preocupação espiritual ou existencial subjacente à ansiedade?	Recomendar o aconselhamento de apoio e considerar prescrever benzodiazepínicos.
Angústia espiritual	Você está em paz?	Informe-se sobre apoio espiritual.

Modificada de Morrison RS, Meier DE. Cuidado paliativo *N Engl J Med.* 2004;350:2582-2590.

O primeiro passo para melhorar o tratamento dos sintomas é uma avaliação completa. Instrumentos padronizados, como o Inventário Breve de Dor (Fig. 3-1), medem os sintomas do paciente e o efeito sobre suas vidas. O uso de instrumentos padronizados assegura que os médicos identificarão sintomas não percebidos ou subvalorizados, e, como resultado, aumentarão a satisfação do paciente e da família.

Número de identificação do estudo ________ | Número de identificação do hospital ________

Não escreva acima desta linha

Breve inventário da dor (Formulário curto)

Data: ____/____/____ Horário: ____

Nome: ____________ ____________ ____________
Último Primeiro Inicial do nome do meio

1. Ao longo de nossas vidas, a maioria de nós sentiu dor de vez em quando (como dores leves de cabeça, entorses e dores de dente). Você já sentiu alguma dor além dessas hoje?

1. Sim 2. Não

2. No diagrama, pinte as áreas onde sente dor. Coloque um X na área que mais dói.

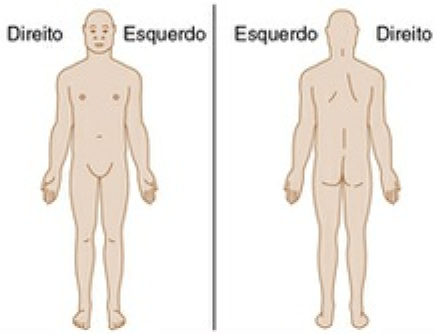

3. Por favor, classifique sua dor circulando o número que melhor descreve sua dor em seu **pior** momento nas últimas 24 horas.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor										A pior dor que você possa imaginar

4. Por favor, classifique sua dor circulando o número que melhor descreve sua dor em seu **melhor** momento nas últimas 24 horas.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor										A pior dor que você possa imaginar

5. Por favor, classifique sua dor circulando o número que melhor descreve sua dor na **média**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor										A pior dor que você possa imaginar

6. Por favor, classifique sua dor circulando o número que indica a dor que está sentindo **agora**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor										A pior dor que você possa imaginar

7. Quais tratamentos ou medicamentos você está recebendo para sua dor?

---

8. Nas últimas 24 horas, quanto alívio os tratamentos e medicamentos para dor ofereceram? Por favor, circule a porcentagem que mostre melhor quanto **alívio** você obteve.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Sem dor										Alívio completo

9. Circule um número que descreva como, durante as últimas 24 horas, a dor interferiu em seu/sua:

A. Atividade geral

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

B. Humor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

C. Capacidade de andar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

D. Trabalho normal (inclui trabalho fora de casa e trabalho doméstico)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

E. Relações com outras pessoas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

F. Sono

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

G. Apreciação da vida

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não interfere										Interfere completamente

FIGURA 3-1 Breve Inventário da Dor (forma abreviada).

As evidências científicas para o tratamento da fase terminal continuam a melhorar os sintomas. Atualmente, os médicos podem usar terapias comprovadas para controlar a dor (Capítulo 29), a dispneia (Caps. 50 e 83) e a depressão (Capítulo 404). O uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides e os opioides podem resultar em eficácia no tratamento da dor em mais de 75% dos pacientes com câncer.[1] Avanços como bombas intratecais e bloqueios neurais são úteis para os 25% restantes. Opioides são eficazes em pacientes com dispneia, e o oxigênio é útil para alívio em curto prazo da hipoxemia.[1] A depressão pode ser tratada efetivamente com medicamentos e psicoterapia.[1]

O Paciente Sofre Psicologicamente?

Os pacientes podem estar fisicamente confortáveis, mas ainda em sofrimento. Os sintomas psicológicos e as síndromes como depressão, delírio e ansiedade são comuns em pacientes com doenças crônicas ou limitantes. Pode ser difícil determinar se o aumento da morbidade e a mortalidade são causados pelos efeitos físicos da doença ou pelos efeitos psicológicos de depressão e ansiedade sobre a energia, o apetite ou o sono. Perguntas de triagem com foco no humor (p. ex., “Você já se sentiu abatido, deprimido ou desesperançado na maioria das vezes nas últimas duas semanas?”) e anedonia (p. ex., “Você tem encontrado pouco prazer ou alegria nas últimas duas semanas?”) foram mostradas para ajudar no diagnóstico de depressão nesta população.

Para os pacientes e as famílias, diante de mortalidade, são comuns as questões espirituais e existenciais. A doença progressiva muitas vezes levanta a questão de amor, legado, perda e significado. O papel do médico não é responder a essas perguntas ou proporcionar tranquilidade, mas sim entender as preocupações do paciente, como o paciente lida com a situação, e quais recursos podem ser úteis. A espiritualidade frequentemente é uma fonte de conforto, e os médicos podem avaliar as crenças de um paciente usando um instrumento breve, como a ferramenta de avaliação espiritual FICA (Tabela 3-2). Uma única questão do rastreamento, como “Você está em paz?”, pode identificar os pacientes que estão em angústia espiritual e encaminhá-los ao capelão do hospital.

Tabela 3-2

Ferramenta de avaliação espiritual fica

F—Qual é a sua **fé**/religião? Você se considera uma pessoa espiritualista ou religiosa? O que você acredita que dá significado/importância à vida?

I—**Importância** e **influência** da fé. A sua fé/religião é importante para você? Como suas crenças influenciam o modo como você cuida de si mesmo? Quais são suas esperanças mais importantes? Qual o papel que suas crenças desempenham na recuperação da sua saúde? O que faz a vida valer mais a pena para você? Como a sua doença pode afetar isto?

C—Você faz parte de uma **comunidade** espiritual ou religiosa? Como é este apoio para você? Há uma pessoa que você realmente amou ou é muito importante para você? Como sua família lida com a doença? Quais são as suas reações/expectativas?

A—Como você gostaria que eu **abordasse** essas questões em seus cuidados de saúde? O que poderia ser deixado de lado se você estivesse para morrer hoje? Dada a gravidade ou a cronicidade da sua doença, o que é mais importante para você alcançar? Gostaria que eu falasse sobre as questões espirituais/religiosas com alguém?

De Puchalski C, Romer A. Taking a spiritual history. *J Palliat Med*. 2000;3:129-137.

A Família Está Sofrendo?

As famílias são uma importante fonte de apoio para a maioria dos pacientes. Famílias fornecem prestação de cuidados informais, muitas vezes à custa de sua própria saúde psicológica, física e econômica. Cuidados paliativos exigem uma compreensão de como a família está lidando com o caso e buscar uma maneira de fornecer aos familiares os recursos sociais ou clínicos de que necessitam para melhorar seu bem-estar. Intervenções abrangentes e individualmente dirigidas podem reduzir os encargos dos cuidadores, embora os benefícios absolutos sejam relativamente pequenos.[1]

Como os pacientes em cuidados paliativos muitas vezes morrem, a equipe de cuidados paliativos deve abordar o luto. Uma carta de condolências ou um telefonema de acompanhamento para o parente mais próximo após a morte de um paciente é respeitoso e oferece a oportunidade de esclarecer dúvidas sobre os cuidados do paciente. Alguns membros da família sofrem de um luto complicado — uma síndrome recentemente descrita associada à separação e ao desconforto traumáticos, com sintomas que persistem por mais de seis meses. Os médicos de cuidados primários, que apresentem relacionamentos com os entes queridos, e unidades especiais, que fornecem os serviços relacionados ao luto por um ano após a morte do paciente, podem avaliar se os sintomas persistirem ou se agravarem.

Os Cuidados com o Paciente São Consistentes com os Desejos do Paciente?

O *sine qua non* para o cuidado paliativo é garantir que o plano de tratamento seja consistente com os valores do paciente. A maioria dos idosos, doentes graves, não está focada em viver tanto tempo quanto possível. Em vez disso, eles querem manter uma sensação de controle, aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida, evitar ser um fardo para suas famílias e ter uma relação mais próxima com seus entes queridos.

Garantir que o tratamento seja consistente com os objetivos do paciente requer boa capacidade de comunicação (Tabela 3-3). As abordagens para dar más notícias, discutir objetivos do tratamento, e o fato de conversar sobre a negativa em relação ao tratamento de sustentação da vida possuem estruturas semelhantes (Fig. 3-2). Em primeiro lugar, o paciente precisa compreender os aspectos básicos sobre o diagnóstico, possível tratamento e prognóstico. A capacidade de comunicação que ajuda os médicos a transmitirem a informação é *Pergunte-Diga-Pergunte* — explorando o que o paciente sabe ou quer saber, depois explicando ou respondendo às perguntas e, em seguida, oferecendo uma oportunidade para o paciente fazer mais perguntas. No hospital, onde a descontinuidade de atendimento é comum e há frequentes mal-entendidos, é importante

determinar o que o paciente já sabe antes de dar mais informações, de modo a manter todos bem coordenados. Ao dar más notícias, estar ciente do que o paciente já sabe permite ao médico prever sua reação. Finalmente, a informação deve ser titulada com base nas preferências do paciente. Embora a maior parte dos pacientes deseje ouvir tudo sobre sua doença, uma minoria prefere não saber. Não há maneira infalível para averiguar o que qualquer paciente quer saber a não ser pedindo.

Tabela 3-3

Habilidades de comunicação centrais

HABILIDADE RECOMENDADA	EXEMPLO
A. IDENTIFICAR PREOCUPAÇÕES E RECONHECER ESTÍMULOS	
Levantar preocupações:	
Perguntas abertas	“Há algo que você queira falar comigo hoje?”
Audição ativa	Permitir ao paciente falar sem interrupção, permitir as pausas para encorajar o paciente a falar
Reconhecer sugestões	
Preocupações informativas	Paciente: “Eu não tenho certeza sobre as opções de tratamento”
Preocupações emocionais	Paciente: “Estou preocupado com isso”
B. RESPOSTA ÀS PREOCUPAÇÕES INFORMATIVAS	
“Pergunte-diga-pergunte”	Tópico: comunicar informações sobre o estágio do câncer
Pergunte	“Algum dos outros médicos falou sobre qual é o estágio do câncer?”
Diga	“É isso mesmo, este é um estágio IV de câncer, também é chamado de câncer metastático...”
Pergunte	“Você tem perguntas sobre o estadiamento?”
C. RESPOSTA ÀS PREOCUPAÇÕES EMOCIONAIS	
S-O-L-E-R empatia não verbal:	
S	Olhe para o paciente **D**iretamente
O	Adotar uma postura corporal **R**eceptiva
L	**I**nclinar-se para o paciente
E	Usar o contato **V**isual
R	Manter uma postura corporal **R**elaxada
N-U-R-S-E empatia verbal	
N	**N**omeie a emoção: “Você parece preocupado”
U	**E**ntenda a emoção: “Eu vejo por que você está preocupado com isto”
R	**R**espeite a emoção: “Você mostrou uma grande força”
S	**A**poio ao paciente: “Quero que você saiba que eu ainda serei seu médico se você fizer ou não a quimioterapia”
E	**E**xplorar a emoção: “Fale mais sobre o que está preocupando você”

De Back AL, Arnold RM, Tulsky JA. *Discutindo Prognósticos*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2008.

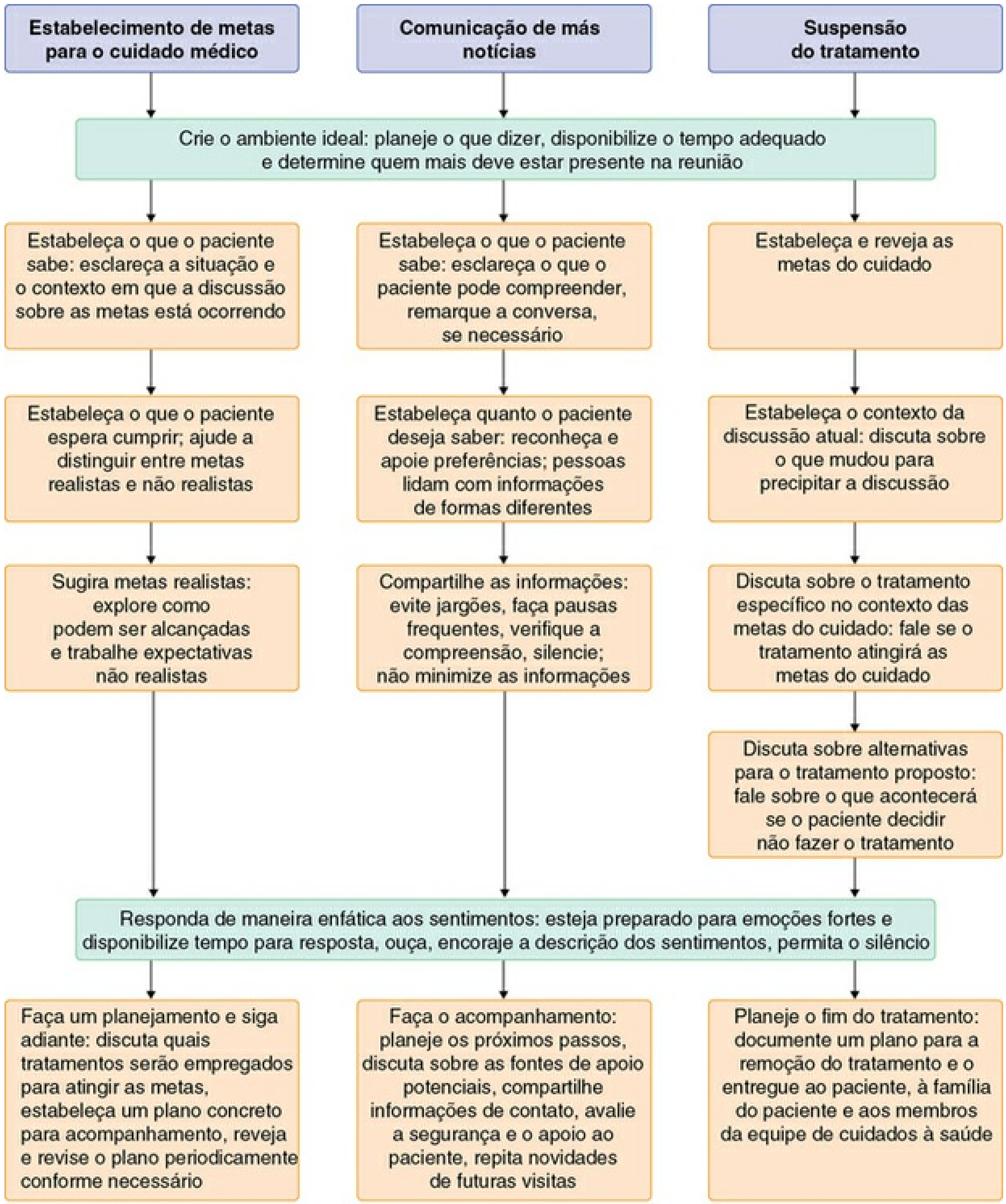

FIGURA 3-2 Um modelo para discutir os diferentes cuidados paliativos tópicos. Protocolos para Comunicar ao Paciente sobre os Tópicos Principais em Cuidados Paliativos. (Adaptado de the EPEC Project: Education on Palliative and End-of-Life Care. Cited in Morrison, RS, Meier DE. Palliative care *N Engl J Med*. 2004; 350:2582-2590; acesso em 4 de janeiro de 2010 de http://www.epec.net.)

Ao informar os pacientes, é importante dividir a informação em etapas, não usar jargão e verificar a compreensão do paciente. Dar informações é como a dosagem de um medicamento: alguém dá a informação, verifica a compreensão e, então, fornece mais informações baseadas no que o paciente entendeu.

Após assegurar que médico e paciente tenham uma compreensão dos fatos médicos compartilhados, o médico deve se envolver em uma conversa aberta sobre os objetivos a serem alcançados pelo paciente à medida que a doença progride. Esta estratégia exige que o paciente seja questionado sobre os medos e as esperanças. Alguém pode

perguntar: "o que faz a vida valer a pena para você?" "Se o seu tempo é limitado, quais são as coisas mais importantes para conseguir?" "Quais são os seus maiores medos ou preocupações?" "O que você considera ser um destino pior do que morrer?" O médico pode usar uma compreensão desses objetivos para fazer as recomendações a respeito de quais tratamentos oferecer e quais não seriam úteis. Como resultado, o cuidado paliativo inicial pode melhorar a qualidade de vida, o humor, e até mesmo a sobrevida.[2]

Os médicos acham difícil falar sobre o prognóstico particularmente difícil por duas razões: primeiro, é difícil predizer com precisão o futuro; e segundo, eles temem que essa informação vá "tirar a esperança dos pacientes". Assim, eles muitas vezes evitam conversar sobre esses assuntos com os pacientes, a menos que especificamente solicitados. Embora alguns pacientes não queiram ouvir informações prognósticas, para muitos outros pacientes essa informação ajuda nos planos de suas vidas. Dado que não podemos adivinhar a quantidade de informações a prestar, o médico pode começar essas conversas perguntando, "Você é o tipo de pessoa que quer ouvir sobre o que poderia acontecer no futuro com a sua doença, ou seria melhor levá-la dia a dia?" Se o paciente opta pela última opção, o médico pode acompanhar perguntando se há alguém com quem ele possa falar sobre o prognóstico. Em segundo lugar, antes de dar informações prognósticas, é útil questionar sobre as preocupações do paciente para fornecer informações mais úteis. Finalmente, é apropriado quando se discute informações prognósticas reconhecer a incerteza: "A evolução deste câncer pode ser bastante imprevisível, e os médicos não têm uma bola de cristal. Acho que o senhor deve ter consciência da possibilidade de uma rápida deterioração da sua saúde e planejar de acordo com essa perspectiva. Provavelmente estamos falando de semanas a meses, embora alguns pacientes respondam melhor, e alguns apresentem uma pior evolução. Com o passar do tempo, a evolução pode ficar mais clara e, se o senhor desejar, talvez eu consiga ser um pouco mais preciso em relação à doença que estamos enfrentando."

O médico deve discutir esses temas de uma maneira empática. Conversas sobre cuidados paliativos incluem tanto emoções quanto fatos. Conversar sobre a progressão da doença ou a morte pode provocar emoções negativas, como ansiedade, tristeza ou frustração. Essas emoções diminuem a qualidade de vida do paciente e interferem com a capacidade de ouvir informações factuais. Respostas empáticas reforçam a relação médico-paciente, aumentam a satisfação do paciente e fazem o paciente mais suscetível de revelar outras preocupações. O primeiro passo é reconhecer quando o paciente é a expressão de emoções. Uma vez que o médico reconheça a emoção sendo expressa, ele pode responder empaticamente.

Também é importante que os médicos reconheçam suas próprias reações emocionais nessas conversas. As reações emocionais do médico colorem impressões do prognóstico do paciente, desse modo tornando difícil ouvir o paciente, levando o médico a ser ambíguo em relação às más notícias. O médico deve tornar-se consciente de suas próprias reações emocionais para assegurar que a conversa se concentre sobre as necessidades do paciente, em vez de sobre as necessidades do cuidador.

Além de boas habilidades de comunicação, o cuidado paliativo exige um conhecimento básico da ética médica e da lei. Por exemplo, os pacientes têm direito moral e legal de

recusar qualquer tratamento, mesmo se a recusa resultar em sua morte. Não há diferença legal entre não administrar intervenções de suporte à vida e retirá-las. Quando confrontados em áreas de ambiguidade, o médico deve saber como se informar sobre os cuidados paliativos ou conseguir um parecer ético.

Durante os últimos 10 anos houve um esforço da sociedade para encorajar os pacientes a designar procuradores para decidirem ou constituírem documentos de planejamento de cuidados avançados, em que expressa seus desejos em relação à manutenção da vida. Esses documentos têm por objetivo resguardar os pacientes de tratamentos indesejados e assegurar que, como eles estão morrendo, suas vontades sejam respeitadas. Infelizmente, existem poucos dados empíricos mostrando que esses documentos realmente mudam a prática. Ainda assim, as discussões dos documentos com os profissionais de saúde e familiares costumam estimular conversas importantes sobre as decisões dos cuidados no fim da vida e pode ajudar a acalmar família, uma vez que estão respeitando os desejos de seu ente querido.

O Paciente Morrerá no Local Escolhido?

A maioria dos pacientes diz que quer morrer em casa. Infelizmente, a maioria dos pacientes morre em hospitais ou instituições – casas de repouso. Bons cuidados paliativos requerem o estabelecimento de um sistema de comunicação regular para minimizar os erros de transição. Um assistente social que sabe sobre os recursos da comunidade é importante no desenvolvimento de um plano de disposição que respeite os desejos do paciente.

Programas de cuidados paliativos são uma forma importante de permitir que os pacientes morram em casa. Esse tipo de cuidado, denominado *hospice* nos Estados Unidos, diz respeito a uma forma específica de cuidado no final da vida, regulamentado pelo governo, oferecido pelo Medicare desde 1982 e, posteriormente, adotado pelo Medicaid e por muitas companhias de seguro. Cuidados paliativos são geralmente administrados em domicílio, numa unidade de cuidados agudos, ou casas de repouso especializadas. Os cuidados são prestados por uma equipe interdisciplinar, que geralmente inclui médico, enfermeiro, assistente social, capelão, voluntários, alguém que auxilie e oriente nas questões ligadas ao luto e assistentes domiciliares, todos eles trabalhando com o médico assistente, o paciente e a família. Os serviços relacionados ao luto são oferecidos à família por um ano após o óbito.

Unidades especiais são pagas em diárias e são obrigadas a cobrir todos os custos relacionados à doença que limitam a vida do paciente. Devido a isto e ao fato de seu enfoque ser sobre o conforto em vez de prolongamento da vida, muitas unidades especiais não cobrirão tratamentos caros como agentes inotrópicos na insuficiência cardíaca ou quimioterapia no câncer, mesmo que tenham um efeito paliativo. Esta pode ser uma das razões pelas quais os médicos hesitam em encaminhar os pacientes até muito tarde no curso da doença, e os pacientes e as famílias podem entender o *hospice* como a morte. Muitos *hospices* estão experimentando diferentes modelos de serviço na tentativa de matricular pacientes no início do curso da sua doença aumentando o acesso

aos seus serviços.

Grau A

1. Lorenz, K. A., Lynn, J., Dy, S. M., et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2008; 148:147–159.
2. Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., et al. Early palliative care for patients with metastatic non- small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:733–742.

Leituras sugeridas

End of Life/PalliativeEducation Resource Center. http://www.eperc.mcw.edu. Acesso em 27 de marzo de 2011. *Materiais instrucionais e de avaliação analisados por colegas sobre os cuidados no fim da vida, recursos essenciais para educadores e oportunidades para treinamento e financiamento.*

Kane, R. L. Finding the right level of posthospital care: "We didn't realize there was any other option for him. " *JAMA*. 2011; 305:284–293. *Análise.*

Pallimed. A hospice and palliative medicine blog. http://www.pallimed.org. Acesso em 27 de marzo de 2011. *Analisa artigos científicos recentes e promove uma discussão sobre a política pública. Veja também http://www.eperc.mcw.edu/ para pesquisas breves de tópicos-chave.*

Silveira, M. J., Kim, S. Y., Langa, K. M. Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. *N Engl J Med*. 2010; 362:1211–1218. *Diretrizes avançadas normalmente resultam em pacientes recebendo os cuidados desejados.*

No Brasil

Nas últimas duas décadas, surgiu no Brasil uma tendência crescente à criação de serviços específicos ao atendimento de pacientes terminais em grandes centros médicos e nos hospitais de ensino. O Programa de Saúde da Família também possibilitou, nos últimos anos, o atendimento ao paciente terminal na comunidade. O objetivo é oferecer ao paciente e sua família acompanhamento e suporte nessa fase difícil, com enfoque no controle da dor e na melhora da qualidade de vida. O cuidado ao paciente terminal pode ser realizado em ambulatório específico, em que o paciente e sua família devem se locomover até o hospital, ou esse atendimento pode ser prestado no próprio domicílio como parte de programas de atendimento domiciliar. No Brasil, a portaria nº 19, de 3/01/2002, do Ministério da Saúde instituiu no Sistema Único da Saúde o Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos.

O atendimento ao paciente terminal no Brasil é realizado por equipe multiprofissional que inclui médico, enfermeiro, psicólogo, farmacêutico, assistente social, nutricionista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, além de familiares e voluntários. Outros profissionais podem participar dessa equipe, conforme necessário. Geralmente, um dos fatores que mais assusta as famílias na questão de a morte ocorrer no domicílio é a dificuldade de se conseguir um atestado de óbito, obrigando à realização de autópsia. Nos serviços de atendimento domiciliar e a pacientes terminais a garantia da emissão do atestado de óbito, independentemente de a morte ocorrer nos finais de semana ou à noite, costuma tranquilizar as famílias em relação a essa que é

uma das principais angústias.

Uma dificuldade especial nessa área é o controle da dor. A maior parte dos pacientes em cuidados paliativos no Brasil é de pacientes com câncer, e o principal sintoma a ser controlado é a dor. A melhora da qualidade de vida nesses pacientes se associa ao melhor controle da dor. Frequentemente há um preconceito contra a prescrição de analgésicos opioides em nosso meio, baseado no conceito de que eles levam à dependência. A prescrição de opioides no Brasil é feita no receituário controlado, sendo muito poucos os estabelecimentos em que estão disponíveis. Além disso, muito poucas farmácias vendem esses medicamentos, mesmo nos grandes centros. O custo dos opioides é barato em nosso meio; o problema é o acesso à medicação. Em relação ao profissional que cuida do paciente terminal, estudo de 2004 mostra a necessidade de suporte psicológico e de melhor treinamento e preparo em relação à comunicação com esses pacientes e suas famílias. Outro ponto importante é que estudo realizado em hospital de ensino mostra que a maior parte dos pacientes que procuram um serviço universitário deseja que ele próprio e suas famílias sejam informados sobre suas condições de saúde, mesmo que o diagnóstico seja de uma doença grave.

O Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou em novembro de 2006 resolução que permite ao médico suspender tratamentos e procedimentos que prolonguem a vida de doentes terminais e sem chances de cura, também conhecido como ortotanásia, desde que a família ou o paciente concordem com a decisão. Isso deve constar no prontuário médico do paciente. Essa é uma norma aprovada para efeito interno, que não isenta o profissional de ser responsabilizado criminalmente.

Bibliografia

Chiba, T.Benseñor, et al, eds. Medicina em Ambulatório. 1ª edição. Editora Sarvier, São Paulo, 2005:1161.

De Araújo, M. M., da Silva, M. J., Francisco, M. C. Nursing the dying: essential elements in the care of terminally ill patients. *Int Nurs Rev*. 2004 Sep; 51(3):149–158.

Gulinelli, A., Aisawa, R.K., Konno, S.N., Morinaga, C.V., Costardi, W.L., Antonio, R.O., Dumarco, R.B., Moino, R.M., Katz, M., Giavarotti, S., Skarbnik, A.P.Z., Forcione, C.S., Chiba, T., Martins, M.A. *Rev Assoc Med Bras*. 2004 jan-mar; 50(1):41–47.

Fratezi, F. R., Gutierrez, B. A. Family caregiver of elderly patients in palliative care: the process of dying at home. *Cien Saude Colet*. 2011 Jul; 16(7):3241–3248.

4

Contexto cultural em medicina

Victoria M. Taylor

De acordo com o Censo de 2000 nos Estados Unidos, havia no país mais de 36 milhões de americanos de ascendência africana (13% da população), quase 12 milhões de asiáticos (4% da população), mais de quatro milhões de índios americanos e nativos do Alasca e quase um milhão de havaianos nativos e outros habitantes das ilhas do Pacífico. Além disso, mais de 35 milhões de norte-americanos eram descendentes de espanhóis ou de latinos (13% da população). Mais de um décimo (11%) da população total, 69% de asiáticos e 40% de latinos, era de estrangeiros. Os residentes dos Estados Unidos hoje falam mais de 300 idiomas, e 47 milhões falam mais de um idioma além do inglês materno. Em 2000, dois quintos de asiáticos (40%) e de hispânicos (41%) tinham proficiência limitada em inglês (*i. e.,* não falavam bem ou fluentemente o inglês), e as proporções eram muito maiores entre alguns subgrupos asiáticos.

Durante as duas últimas décadas, boa parte da literatura documentou disparidades significativas na situação da saúde, algumas com base sobre a situação socioeconômica (Capítulo 5), mas muitas baseadas em etnia ou outras características. Por exemplo, os homens de raça negra apresentam índice substancialmente mais alto de câncer de próstata associado à idade em relação aos caucasianos (240 por 100.000 *versus* 153 por 100.000). Os norte-americanos de origem mexicana e os índios americanos apresentam probabilidade duas vezes maior de contrair diabetes que os caucasianos não latinos da mesma faixa etária. Em comparação à população geral, a infecção crônica pela hepatite B é 25 a 75 vezes mais comum entre os nativos de Samoa e entre os imigrantes do Camboja, Laos e Vietnã. Diversos estudos documentaram índices elevados de comportamento suicida entre os homossexuais de ambos os sexos, em comparação aos heterossexuais. O programa Healthy People 2010 teve como objetivo principal eliminar as diferenças entre os subgrupos da população para quadros passíveis de prevenção e de tratamento, como câncer, doença cardiovascular, diabetes, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida, entre outros.

Podemos definir cultura como um sistema compartilhado de valores, crenças e padrões de comportamento, e não simplesmente como raça ou classificação étnica. A cultura também pode ser moldada por fatores como país e região de origem, aculturação, linguagem, religião e orientação sexual. Por exemplo, a população negra da região Nordeste dos Estados Unidos inclui indivíduos que se mudaram dos estados do sul há décadas, assim como imigrantes recém-chegados da Etiópia. À medida que a população dos Estados Unidos se torna cada vez mais diversificada e as diferenças acentuadas nas

condições de saúde continuam presentes, a consideração sobre o contexto cultural da medicina está se transformando em uma prioridade nacional.

Disparidades no acesso e na qualidade em cuidados de saúde

Entre os componentes do acesso aos cuidados de saúde estão a capacidade de entrar no sistema de saúde, assim como de obter os cuidados apropriados uma vez dentro do sistema. A disponibilidade de provedores desses cuidados que atendam às necessidades do paciente individual é outro componente essencial desse acesso. Os cuidados de saúde de qualidade se baseiam em evidência científica (*i. e.*, são efetivos), evitam causar lesão ao paciente (*i. e.*, são seguros), minimizam demoras prejudiciais (*i. e.*, são rápidos), respondem às necessidades individuais do paciente (*i. e.*, é centrado no paciente), não variam em função de características pessoais (*i. e.*, são justos) e evitam desperdício (*i. e.*, são eficientes) (Capítulo 11).

Acesso e Comunicação

Os grupos de minoria racial e étnica, especialmente os latinos, são representados desproporcionalmente entre aqueles com problemas de acesso a cuidados de saúde. A proporção de latinos sem seguro saúde ou sem uma fonte regular de cuidados médicos é mais do que o dobro das proporções entre os caucasianos não latinos (Tabela 4-1). Os latinos têm probabilidade significativamente maior de informar problemas na obtenção de cuidados de saúde para doenças ou lesões, assim como de encaminhamento a especialistas, que os caucasianos não latinos, mesmo levando-se em consideração as diferenças em educação, renda e cobertura de seguro. As mulheres negras heterossexuais apresentam níveis substancialmente mais altos de cobertura de seguro saúde que as lésbicas ou bissexuais da mesma raça.

Tabela 4-1

Cobertura do seguro saúde entre adultos de 18 anos ou mais por raça/etnia – Califórnia

RAÇA/ETNIA	ATUALMENTE NÃO SEGURADOS, % (IC a 95%)
Branco	9,6 (9,0-10,3)
Preto	13,0 (10,9-15,5)
Índios americanos/nativos do Alasca	18,9 (14,6-24,2)
Americano de origem asiática	15,0 (13,5-16,7)
Chinês	12,3 (10,1-14,7)
Filipino	11,6 (8,4-15,7)
Coreano	33,6 (28,6-39,1)
Sul da Ásia	11,9 (8,0-17,4)
Vietnamita	17,9 (13,8-22,8)
Latino	28,6 (27,1-30,1)
Nascido fora dos Estados Unidos	36,1 (34,1-38,0)
Nascido nos Estados Unidos	14,3 (12,6-16,1)
Mexicano	28,7 (27,1-30,3)
Centro-americano	33,2 (28,5-38,3)
Outros Latinos	21,3 (17,3-26,0)

IC = Intervalo de Confiança.

De Holtby S, Zahnd E, Chia YJ, et al. *Health of California's Adults, Adolescents, and Children: Findings from CHIS 2005 and CHIS 2003.* Los Angeles: UCLA Center for Health Policy Research; 2008.

Foi observado que a comunicação entre pacientes e médicos é mais problemática entre os membros de grupos de minoria racial e étnica que entre os caucasianos. Em uma pesquisa, 33% de latinos, 27% de asiáticos, 23% de negros e 16% de caucasianos informaram um ou mais dos seguintes problemas com a comunicação: o médico não prestou atenção em nada do que foi dito, eles não compreenderam totalmente o que o médico disse ou eles tinham perguntas que não foram feitas durante a consulta. Além disso, os latinos que falavam espanhol como língua materna (43%) apresentavam um ou mais problemas de comunicação que aqueles que falavam o inglês como idioma materno (26%).

Os negros (23%) e os latinos (26%) têm menos probabilidade que os caucasianos (82%) de receberem cuidados médicos de profissionais de sua própria raça e etnia. A pesquisa mostrou que a concordância racial entre médicos e pacientes pode melhorar os processos e os resultados do cuidado. Os pacientes atendidos por médicos de sua própria etnia, por exemplo, têm um estilo de tomada de decisão muito mais participativo e inclusivo do que aqueles de etnia diferente. Além disso, as consultas com profissionais da mesma etnia são mais prolongadas do que as outras com profissionais de etnia diferente.

Qualidade dos Cuidados de Saúde

Pesquisas nacionais confirmam as disparidades populacionais na qualidade tanto de cuidados preventivos quanto no tratamento de doenças crônicas. Os índios americanos/nativos do Alasca ou latinos com 50 ou mais anos de idade têm muito menos probabilidade de serem submetidos a rastreamento de forma regular para o câncer colorretal (Capítulo 199) do que os membros de outros grupos raciais/étnicos (Tabela 4-2). Em comparação aos adultos diabéticos, os adultos negros e latinos com diabetes têm 30% menos probabilidade de receberem serviços de prevenção e de serem submetidos aos rastreamentos recomendados (Capítulo 236) ou de receber esses serviços mesmo após ajuste em suas coberturas de seguro.

Tabela 4-2

Níveis de triagem de câncer colorretal entre indivíduos entre 50 anos ou mais por raça/etnia - Estados no United States, 2002, 2004, and 2006.

RAÇA/ETNIA	PSOF ÚLTIMO ANO OU ENDOSCOPIA DIGESTIVA BAIXA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS% (IC 95%)
Branco	62,6 (62,1-63,0)
Negro	59,0 (57,3-60,6)
Índios americanos/nativos do Alasca	48,4 (43,5-53,2)
Americanos de origem asiática/Ilhas do Pacífico	55,9 (51,0-60,7)
Latino	47,2 (44,5-49,9)

PSOF = pesquisa de sangue oculto nas fezes.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:253-258.

As disparidades raciais e étnicas foram encontradas em situações clínicas específicas, como a prescrição de um analgésico para controle da dor (os negros recebem menos medicamentos analgésicos do que os caucasianos para casos de fratura das extremidades), o tratamento cirúrgico do câncer (os negros têm menos probabilidade do que os caucasianos de se submeterem à cirurgia potencialmente curativa para câncer de pulmão de células não pequenas em estágio I ou II) e tratamento de doença renal terminal (os negros têm menos probabilidade do que os caucasianos de entrarem em uma lista para transplante). E mais, disparidades na qualidade dos cuidados são também encontradas até mesmo quando são levadas em consideração as variações nesses fatores, como situação do seguro, renda, idade e condições de comorbidade.

Disparidades em qualidade de serviços de saúde existem até em sistemas geralmente considerados como oferecendo acesso igual. Nas instalações da Veterans Health Administration (Estados Unidos), por exemplo, os pacientes negros que seriam candidatos ideais para receber terapia trombolítica (Capítulo 73) na internação tinham menor probabilidade de receber esse tratamento em comparação aos pacientes caucasianos. Os pacientes negros também apresentaram probabilidade

significativamente menor de receberem cirurgia de enxerto de revascularização miocárdica durante a hospitalização inicial ou dentro dos 90 dias após episódio de infarto do miocárdio, mesmo após ajuste para as características clínicas e diferenças nas preferências dos pacientes. Da mesma forma, nos planos de saúde geridos pelo Medicare (nos Estados Unidos) os pacientes negros tinham menor probabilidade do que os caucasianos de serem submetidos à avaliação da retinopatia, de uso de β-bloqueadores após infarto e de receberem acompanhamento pós-hospitalização para doença mental após ajuste para as características clínicas e equiparação dos planos de saúde.

Competência cultural em cuidados de saúde

As disparidades de saúde podem ser reduzidas ou, talvez, até mesmo eliminadas mantendo-se sistemas de cuidados de saúde adequados em termos culturais. A competência cultural pode ser definida como um conjunto de atitudes congruentes, comportamentos e políticas que atuam em conjunto tanto entre os profissionais quanto dentro de sistemas para permitir o alcance das metas mesmo em situações de cruzamento de culturas (Fig. 4-1). Esforços em andamento para melhorar a competência cultural no sistema de cuidados de saúde nos Estados Unidos visam às barreiras organizacionais, estruturais e clínicas. Essas iniciativas visam à integração das ações para reduzir diferenças na qualidade de cuidados, reforçar a satisfação e aumentar a confiança dos pacientes.

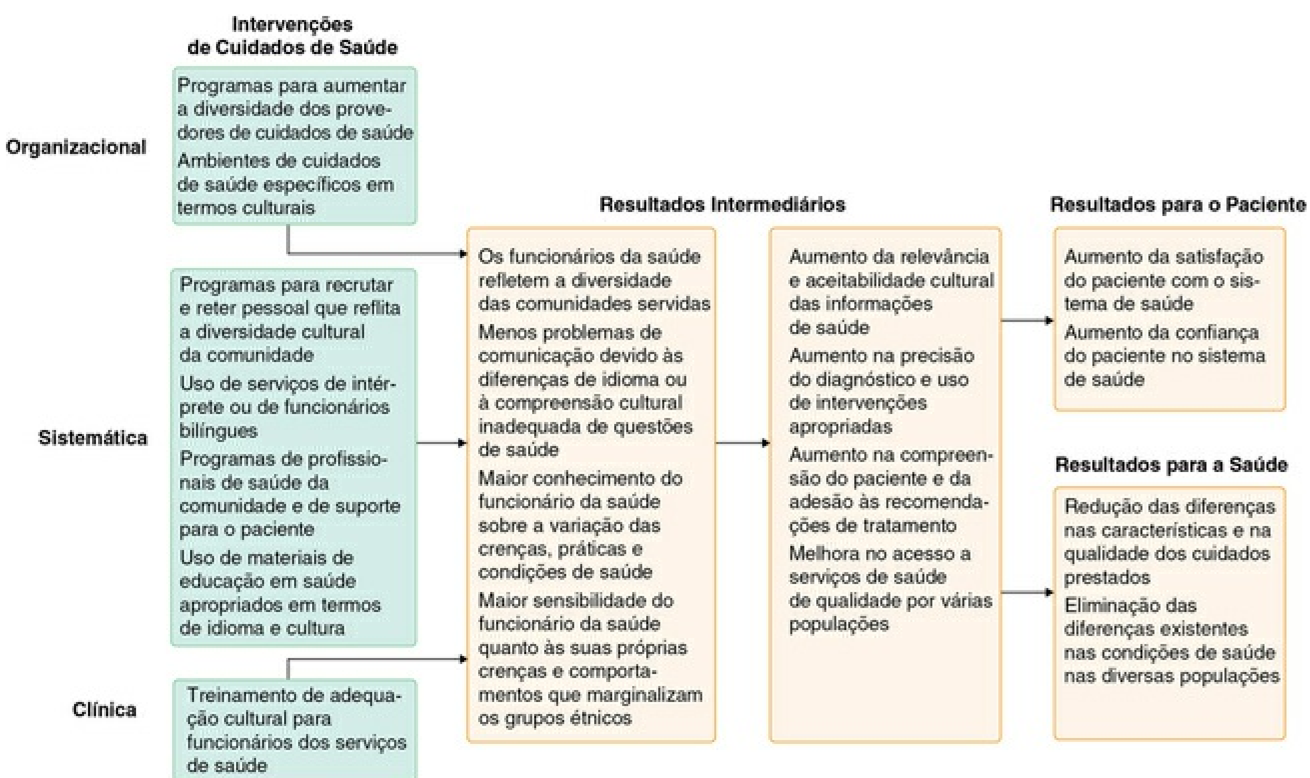

FIGURA 4-1 Estruturas analíticas para avaliar a eficácia de intervenções de cuidados de saúde para aumentar a competência cultural. (De Anderson LM, Scrimshaw SC, Fullilove MT, et al, for the Task Force on Community Preventive Services. Culturally competent healthcare systems: a systemic review. *Am J Prev Med.* 2003;24[Suppl]:68-79.)

Barreiras e Intervenções Organizacionais

Os médicos das minorias raciais e étnicas têm mais probabilidade do que seus colegas caucasianos de trabalhar em comunidades com piores condições de saúde. Além disso, eles têm melhor compreensão das barreiras aos cuidados de saúde (como horas de consultório que não combinam com os padrões de trabalho da comunidade, processos burocráticos de atendimento que criam o medo de deportação entre a população sem documentos legais e tempos de espera longos para conseguir uma consulta e, na chegada ao consultório, para manter essa consulta). Por fim, os médicos que atendem as minorias têm uma percepção das diferenças sutis entre as necessidades dos diversos grupos de pacientes e as compartilha por meio da crítica ao papel de modelo e pelo ensino. No entanto, apenas 6% dos médicos generalistas são negros, indígenas americanos ou latinos, e apenas 15% de candidatos da escola médica são de um desses grupos.

A maioria dos pacientes (cerca de dois terços) que recebem cuidados em centros de saúde comunitários financiados pelo governo federal em áreas clinicamente mal servidas é de membros de grupos de minoria racial e étnica. Além disso, a proporção de pacientes do centro de saúde comunitário com proficiência limitada em inglês é de 30% e tem crescido rapidamente desde 2000. O modelo de centro de saúde comunitário comprovou ser eficiente não só para aumentar o acesso aos cuidados, mas também para melhorar a continuidade do atendimento e dos desfechos em saúde. Um estudo descobriu, por exemplo, que as comunidades clinicamente mal atendidas por centros de saúde comunitários de qualificação federal tiveram 5,8 menos hospitalizações evitáveis por cada 1.000 pessoas durante três anos em comparação a comunidades similares sem centros de saúde. Consequentemente, os esforços para aumentar a capacidade dos centros de saúde comunitários provavelmente ajudarão a reduzir disparidades na saúde.

Barreiras e Intervenções Estruturais

O Departamento de Saúde criou serviços padronizados do ponto de vista cultural e de linguística para orientar os provedores. Entretanto, os serviços de intérprete frequentemente permanecem *ad hoc*, com os membros da família e funcionários não clínicos e sem treinamento atuando como intérpretes. O uso desses serviços tem consequências clínicas potencialmente negativas, incluindo violação da confidencialidade do paciente e comunicação nem sempre adequada entre as partes. Um dos grandes obstáculos à execução de programas com intérpretes profissionais é a falta de reembolso; o programa Medicare e a maioria das seguradoras privadas não paga por serviços de interpretação e afins (como tradução ou uso de serviços em outro idioma), e apenas alguns estados americanos pagam por esses serviços no programa Medicaid.

O acúmulo de evidências sugere que os intérpretes profissionais treinados e os funcionários bilíngues podem afetar positivamente a satisfação dos pacientes e a qualidade dos cuidados entre os indivíduos com proficiência limitada em inglês. Em uma organização de manutenção de saúde, por exemplo, a introdução de serviços de intérprete profissional para pacientes que falam português e espanhol aumentou o uso

dos serviços de prevenção recomendados, as consultas clínicas e o número de prescrições emitidas e atendidas.

A assistência com “suporte” representa outro modelo promissor para permitir que pacientes de minorias raciais e étnicas se utilizem efetivamente do sistema de saúde e estejam ativamente envolvidas na tomada de decisão sobre seus planos de saúde. Os programas de “suporte” confiam em guias pessoais para orientar os pacientes menos favorecidos e portadores de doenças crônicas na oferta dos cuidados padronizados. Os orientadores ajudam os pacientes e suas famílias a “navegarem” pelo processo de tratamento, orientando-os nos obstáculos que possam limitar seu acesso a cuidados de qualidade. Por exemplo, orientadores (que podem ser enfermeiros, assistentes sociais ou voluntários familiarizados com o sistema de cuidados de saúde) ajudam os pacientes a escolher médicos e avaliar opções de tratamento. Atualmente, estão em andamento três programas mais importantes de “navegação” (National Cancer Institute, American Cancer Society e Center for Medicare and Medicaid Services) para abordar as necessidades de pacientes com câncer clinicamente mal atendidos.

Os profissionais de saúde das comunidades estão sendo cada vez mais usados na tentativa de integrar as várias populações de minoria racial e étnica. Em geral, esses profissionais moram nas localidades e compartilham o idioma e a cultura da população de pacientes atendidos. O pessoal de saúde leigo exerce várias funções essenciais na comunidade; eles fornecem mediação cultural entre as comunidades e o sistema de cuidados de saúde, educação e informação sobre saúde culturalmente apropriada e acessível, ajudam as pessoas a obterem os serviços médicos de que precisam, fornecem aconselhamento informal e suporte social e defendem os indivíduos perante o sistema de cuidados de saúde. O maior sistema que usa formalmente a capacidade de profissionais de saúde da comunidade é o Indian Health Service, que tem hoje cerca de 1.400 representantes de saúde da comunidade trabalhando com programas geridos pelas tribos ou em programas dessa entidade em mais de 550 nações de índios americanos/nativos do Alasca.

Na literatura sobre triagem para câncer cervical e de mama encontramos evidências da eficácia do trabalho oferecido pelos profissionais de saúde das comunidades. Por exemplo, mulheres americanas de origem vietnamita randomizadas para receber educação profissional em grupo de saúde têm uma probabilidade significativamente maior de conseguir realizar o Papanicolaou do que as mulheres que não participaram dos grupos.[1,2]

Barreiras e Intervenções Clínicas

Os pacientes de grupos de minoria racial e étnica geralmente compreendem os conceitos de saúde e doença (*i. e.*, modelo de explanação) de modo diferente daquele da população geral. Muitos vietnamitas, por exemplo, acreditam que a doença é causada por um desequilíbrio entre as forças humorais de yin e yang. Quando adoecem, eles geralmente usam a medicina herbária chinesa, assim como as práticas dos indígenas conhecidas como a medicina do sul para restaurar esse equilíbrio. Além disso, os vietnamitas às

vezes consideram a medicina ocidental forte demais, a ponto de afetar o seu equilíbrio interno. Consequentemente, um paciente hipertenso, por exemplo, pode usar os medicamentos a base de ervas de origem chinesa (Capítulo 38) em vez dos medicamentos anti-hipertensivos prescritos. De forma alternativa, ele poderá ingerir doses mais baixas do medicamento prescrito pelo médico.

O treinamento em competência cultural para os prestadores de cuidados de saúde inclui, em geral, o cruzamento equilibrado de conhecimentos e capacidades de comunicação ensinados para evitar estereótipos. Os exemplos incluem o efeito do preconceito sobre a população homossexual (gays e lésbicas) e como esse preconceito molda as interações dessas populações com o sistema de saúde, e as práticas espirituais comuns que podem interferir nas terapias prescritas (como a prática de jejum do Ramadã, quando observada por pacientes diabéticos muçulmanos). A capacidade de comunicação pode se transformar em treinamento de competência cultural incluindo abordagens para obter modelos explicativos para os pacientes e o uso de tratamentos tradicionais, assim como métodos para negociação de estilos diferentes de comunicação e níveis de participação familiar na tomada de decisão. Em geral, há boas evidências de que a competência cultural de treinamento melhora as atitudes e capacidades dos profissionais de saúde, bem como a satisfação do paciente, mas há menos evidências de que ela melhore os desfechos clínicos.[3]

Recentemente o treinamento em diversidade cultural se tornou parte do programa das escolas de medicina, geralmente por "tecer" o multiculturalismo dentro do currículo, em vez de ensiná-lo como um curso separado. Os componentes do programa podem incluir visitas domiciliares que permitam aos estudantes ouvir históricos dos pacientes sobre a doença e o tratamento (e aprender sobre cuidado centrado no paciente) bem como discussões de casos clínicos que permitem explorar questões relacionadas às disparidades da saúde, acesso aos cuidados de saúde e tratamento desigual.

Resumo

A expectativa de vida média dos americanos aumentou em mais de 30 anos entre 1900 e 2000. Entretanto, alguns grupos não têm sido beneficiados completamente nessas conquistas clínicas e de saúde pública do último século. Embora existam correlações já demonstradas entre histórico racial e étnico e a situação socioeconômica (Capítulo 5), a pobreza não pode explicar todas as disparidades na saúde e nos cuidados à saúde existentes entre as minorias e os caucasianos. Embora as disparidades tenham sido inicialmente documentadas entre os negros nos Estados Unidos, as evidências crescentes indicam que os latinos, que constituem a população das minorias que mais cresce no mundo, e outros grupos minoritários, assim como os gays, as lésbicas e os bissexuais, também sofrem de problemas significativos no acesso aos serviços de saúde, com destaque para os de alta qualidade especialmente quando não são fluentes em inglês.

Os esforços para melhorar a competência cultural nos cuidados a saúde, sejam eles usados isoladamente ou em conjunto com iniciativas socioeconômicas (Capítulo 5), parecem desempenhar papel importante na redução dessas disparidades entre os

subgrupos da população envolvida. A disseminação de intervenções bem-sucedidas por meio de associações com os usuários, os elaboradores de políticas, os grupos de provedores de serviços, as organizações comunitárias e a mídia têm importância fundamental.

Grau A

1. Mock, J., McPhee, S. J., Nguyen, T., et al. Effective lay health worker outreach and media-based education for promoting cervical cancer screening among Vietnamese American women. *Am J Public Health*. 2007; 97:1693–1700.
2. Taylor, V. M., Jackson, J. C., Yasui, Y., et al. Evaluation of a cervical cancer control intervention using lay health workers for Vietnamese American women. *Am J Public Health*. 2010; 100:1924–1929.
3. Sequist, T. D., Fitzmaurice, G. M., Marshall, R., et al. Cultural competency training and performance reports to improve diabetes care for black patients: a cluster randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152:40–46.

Leituras sugeridas

http://www.commonwealthfund.org/Publications/View-All.aspx?topic=Health +Care+Disparities *Site incluindo artigos fundamentais sobre as disparidades de saúde.*

Walker, R., St. Pierre-Hansen, N., Cromarty, H., et al. Measuring cross-cultural patient safety: identifying barriers and developing performance indicators. *Healthc Q*. 2010; 13:64–71. *Análise.*

No Brasil

O debate sobre a determinação social dos indicadores de saúde é antigo no Brasil, mas somente agora há quantidade suficiente de estudos com rigor epidemiológico e abrangência nacional que permitam avaliar as diferenças de indicadores de saúde de acordo com variáveis socioeconômicas. Dentre os marcadores socioeconômicos têm sido mais utilizados renda e, principalmente, escolaridade. Recentemente, a questão racial e étnica ganhou contornos no país, com a criação das cotas, mas com dificuldades na aferição da cor da pele pelo elevado grau de miscigenação da população brasileira.

O Censo de 2010 mostrou que 43,1% dos brasileiros se declararam pardos, 7,6% negros, 47,8% brancos, 1,1% de origem oriental (japoneses, chineses, coreanos) e 0,4% de origem indígena A análise dos dados de mortalidade mostra que para as doenças crônicas existe um gradiente de mortalidade com os valores mais elevados entre os negros seguidos pelos pardos e brancos. O câncer é uma exceção com valores mais elevados entre os brancos, talvez como consequência de um viés de sobrevida. As taxas de mortalidade pela doença cerebrovascular são muito mais elevadas entre negros do que brancos. Em relação à mortalidade infantil, houve uma queda de 47% no período

de 2000 a 2010 em todo o país, caindo de 29,7 para 15,6 por 1.000 crianças nascidas vivas. A maior queda aconteceu no Nordeste em que os números caíram de 44,7 para 18,5 por 1.000 nascidos vivos.

A escolaridade formal é uma variável sociodemográfica frequentemente utilizada. Dados do censo de 2010 mostraram que o nível de instrução na população aumentou entre 2000 e 2010 na faixa etária com 10 anos de idade ou mais. A porcentagem de pessoas nessa faixa etária sem instrução ou somente com fundamental incompleto caiu de 65,1 para 50,2. Em comparação, o número de pessoas com pelo menos curso superior aumentou de 4,4 para 7,9%. O percentual de jovens que não frequentavam escola na faixa de 7 a 14 anos caiu de 5,5 para 3,1%, sendo as quedas mais expressivas na Região Norte, com queda de 11,2% para 5,6%, e na Região Nordeste com queda de 7,1% para 3,2%. Aproximadamente 33% das pessoas recebem até 1 salário mínimo.

O rendimento médio mensal de todas as pessoas que trabalham foi de R$ 1.345,00 em 2010 comparado a R$ 1.275,00 em 2000, mostrando um ganho real de 5,5%. Enquanto o rendimento médio real dos homens passou de R$ 1.450 para R$ 1.510, de 2000 para 2010, o das mulheres foi de R$ 982 para R$ 1.115. O ganho real foi de 13,5% para as mulheres e 4,1% para os homens. A mulher passou a ganhar 73,8% do rendimento médio de trabalho do homem; em 2000, esse percentual era 67,7%.

O censo de 2010 mostrou que pelo menos 45,6 milhões de pessoas apresentavam pelo menos uma das deficiências investigadas (visual, auditiva, motora e mental), representando 23,9% da população. A pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio mostrou em 2010 que entre 2003 e 2008 cresceu de 24,5% (2003) para 26,3% (2008) o número de pessoas com algum tipo de plano de saúde no país. Um quinto dos planos de saúde é bancado integralmente por empregadores. Já na área rural, o percentual de segurados cai para 6,7%, contra 29,7% nas cidades. Quase 60.000.000 de pessoa têm pelo menos uma doença crônica.

Bibliografia

www.ibge.gov.br

5

Aspectos socioeconômicos da medicina

Steven A. Schroeder

Todas as nações — ricas e pobres — empenham-se em melhorar a saúde pública, agregar o melhor valor possível aos serviços médicos e restringir o aumento das despesas com saúde. Muitos países mais desenvolvidos também lutam contra o paradoxo de que seus cidadãos nunca foram tão sadios ou tão infelizes com as condições de saúde. Apesar da realidade de que apenas 10% das mortes prematuras resultam de cuidados médicos inadequados, o foco da atenção profissional e política se concentra em como obter e pagar pelos cuidados médicos mais modernos. Por comparação, 40% das mortes prematuras são consequência de comportamentos pouco saudáveis — incluindo tabagismo (cerca de 44%; Capítulo 31); consumo excessivo ou imprudente de álcool (cerca de 11%; Capítulo 32); obesidade e atividade física insuficiente (cerca de 15%, porém estima-se um aumento substancial nos próximos anos; Caps. 15 e 227); uso de drogas ilícitas (cerca de 2%; Capítulo 33); e comportamento sexual imprudente (cerca de 3%; Capítulo 293) (E-Fig. 5-1). A genética (Capítulo 39) é responsável por mais 30%; os fatores sociais — discutidos a seguir — respondem por outros 15%; e os fatores ambientais (Capítulo 18) por mais 5%. Das principais causas comportamentais de mortes prematuras (Fig. 5-1), o uso de tabaco (Capítulo 31) é, de longe, o mais importante, embora os recentes aumentos na obesidade (Capítulo 227) e a inatividade física (Capítulo 15) também sejam alarmantes.

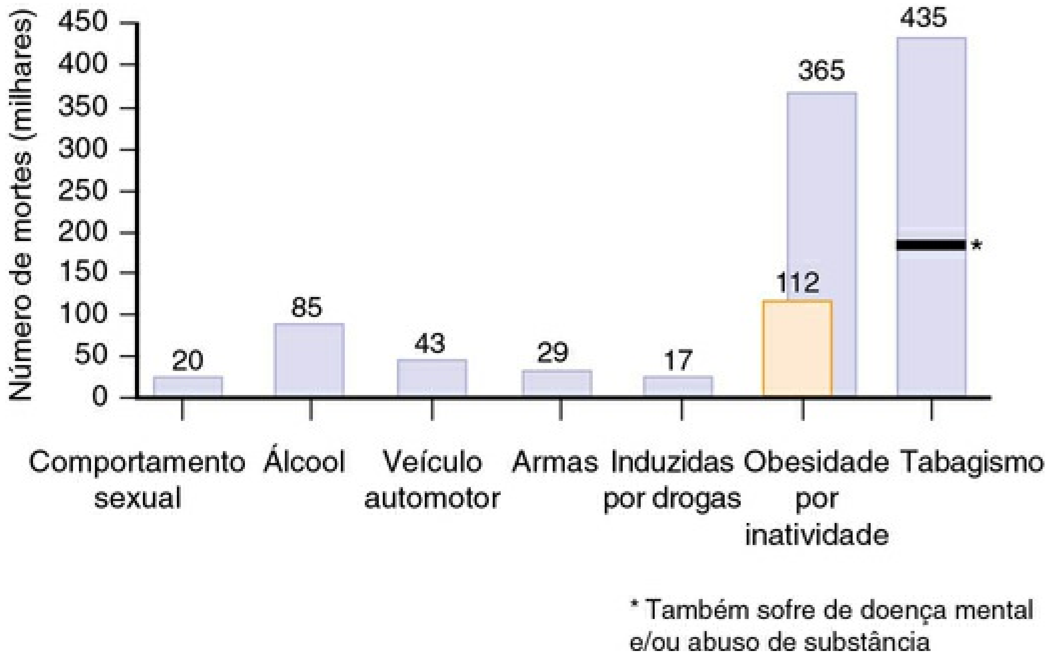

FIGURA 5-1 Número de mortes nos Estados Unidos por causas comportamentais. (Dados de Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA.* 2004;291:1238-1245; Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Correction: actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA.* 2005;293:293-294; Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2005;293:1861-1867. Adaptado de Schroeder SA. Shattuck lecture: we can do better — improving the health of the American People. *N Engl J Med.* 2007;357: 1221-1228.)

Aspectos sociais e sua influência na saúde

A situação socioeconômica, ou a classe social, é composta de vários fatores diferentes, incluindo renda, lucro líquido, educação, ocupação e vizinhança em que o indivíduo mora. Em geral, as pessoas nas classes mais baixas são menos sadias e morrem mais cedo do que aquelas nas classes mais altas, criando um gradiente verdadeiro do mais pobre para o mais rico. Nos Estados Unidos, a associação entre saúde e classe social é normalmente discutida em termos de disparidades raciais e étnicas; mas, de fato, a raça e a classe social estão independentemente associadas ao estado de saúde, podendo-se argumentar que a classe social é o fator mais importante. Por exemplo, as disparidades raciais nos Estados Unidos em relação à prevalência do tabagismo em adultos são relativamente pequenas entre brancos, negros e hispano-americanos (Fig. 5-2), considerando-se que existem enormes diferenças entre as taxas de tabagismo por nível educacional (Fig. 5-3). Entre os médicos dos Estados Unidos a prevalência do tabagismo foi reduzida para menos de 1%.

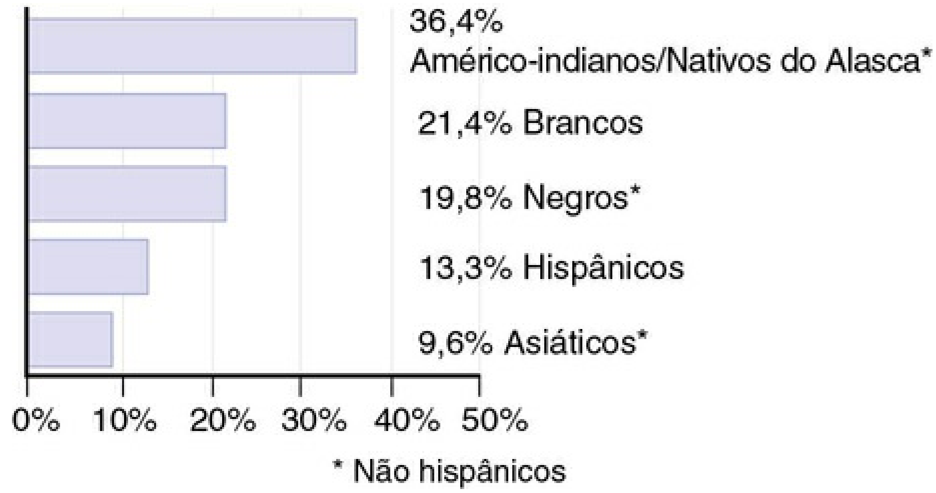

FIGURA 5-2 A prevalência de adultos tabagistas por raça/etnia, Estados Unidos, 2007. (De Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults — United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:1221-1226.)

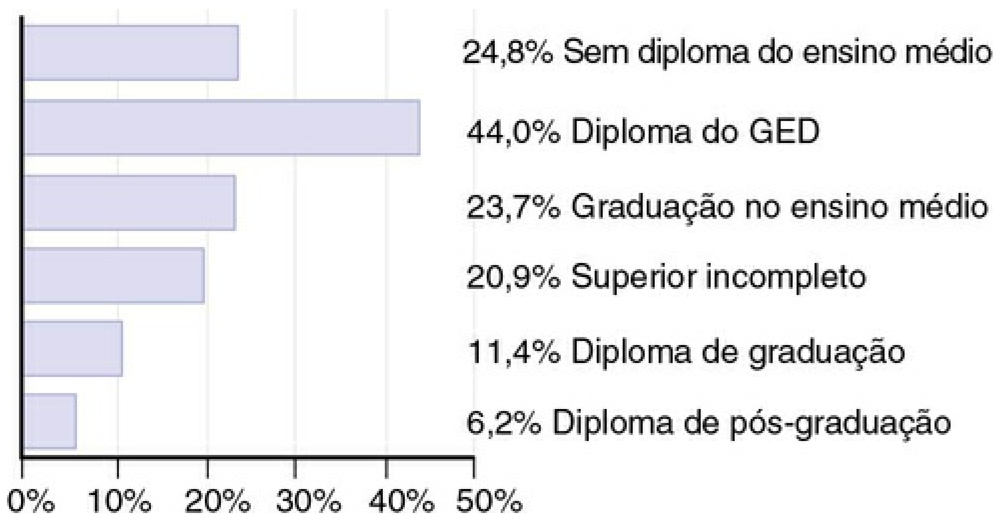

FIGURA 5-3 Prevalência ajustada pela idade de tabagistas em 2007, entre pessoas de 25 anos de idade ou mais, de acordo com o nível educacional.
GED = General Education Development test. (De Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults — United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:1221-1226.)

Em parte, a relação entre classe social e saúde é mediada pelos altos índices de comportamentos pouco saudáveis entre a população pobre, como a relação inversa entre nível educacional e tabagismo; mas os comportamentos pouco saudáveis não explicam totalmente a saúde precária dos indivíduos nas classes sociais mais baixas. Mesmo quando o estilo de vida é adequado, a população das classes socioeconômicas mais baixas tem mais probabilidade de morrer prematuramente que aquelas das classes mais altas. Não se esclareceu qual dos componentes da classe social — educação, renda (seja riqueza absoluta ou desigualdade social), ocupação ou vizinhança — exerce o impacto maior sobre a saúde de uma pessoa. Muito provavelmente, trata-se de uma combinação de todos os fatores. O estresse constante de pertencer a uma classe social mais baixa — falta de controle sobre as circunstâncias de vida, isolamento social e a ansiedade resultante da baixa autoestima pelo baixo status social — estão ligados à saúde precária. Esse estresse pode impulsionar várias respostas neuroendócrinas úteis para a adaptação em curto prazo, que trazem consequências prejudiciais à saúde em longo prazo.

O que os médicos podem fazer com essa informação? Obviamente, é impossível prescrever mais renda, melhor escolaridade, morar em locais melhores ou um trabalho melhor, mas os médicos podem buscar formas de estimular comportamentos saudáveis. Essa informação é importante em momentos-chave de transição, como no planejamento da alta hospitalar de pacientes internados, quando os médicos precisam atentar para as circunstâncias sociais do paciente. Em pacientes que tendem a ser socialmente isolados, os clínicos devem estimular ou providenciar interações com a família, vizinhos e/ou organizações religiosas ou agências comunitárias, para aumentar a probabilidade de um desfecho favorável. Além disso, os médicos deverão identificar e eliminar todos os aspectos de racismo em instituições de saúde. Por fim, em seu papel de defensores da sociedade, os médicos podem promover metas como vizinhança segura, melhores escolas e políticas tributárias mais justas.

Aspectos econômicos na oferta de cuidados à saúde

A atenção à saúde hoje está em rota de colisão. Uma base científica em expansão permanente gera, continuamente, novas drogas e tecnologias que prometem ampliar e melhorar a vida. Um público cada vez mais sofisticado, com acesso a informações veiculadas pela imprensa e pela Internet, anseia pelos melhores e mais modernos cuidados médicos; além disso, há uma indústria médica de base sólida, ansiosa em atender a essa demanda, ficando fácil entender por que os custos sobem demais. Por outro lado, as organizações que arcam com os custos da saúde, como as medicinas de grupo, governo (federal, estadual e local) e empregadores, cada vez mais relutam em absorver os custos dos cuidados médicos.

Os Estados Unidos lideram os gastos mundiais com atenção à saúde (Fig. 5-4). Em 2008, a atenção à saúde consumiu cerca de 2,4 trilhões de dólares, o que corresponde a cerca de 17% do PIB (produto interno bruto) norte-americano. Acredita-se que essas despesas continuarão a subir, chegando a 20% em 2014. A maioria dos analistas políticos afirma que essa taxa de aumento das despesas de assistência médica é insustentável, mas isso vem sendo dito por muitos anos. Outros poucos países atingem dois dígitos com despesas relativas à saúde, mas nenhum deles apresenta cifras acima de 15% (Fig. 5-4). O motivo pelo qual os Estados Unidos lideram os gastos com atenção médica no mundo reside em uma potente combinação de oferta e demanda. Em relação à oferta, os Estados Unidos ultrapassam muito outros países em relação ao uso de tecnologias diagnósticas caras, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (E-Fig. 5-2). Os Estados Unidos têm o quádruplo de *scanners* de ressonância magnética e de tomografia computadorizada *per capita* em relação ao Canadá. Padrões similares existem para outros procedimentos e condutas terapêuticas, como a angiografia coronariana, a quimioterapia para o câncer ou próteses para as articulações. Essas diferenças são mais evidentes nos idosos. Por exemplo, na faixa etária de 65 a 69 anos, os Estados Unidos realizam 1,95 vezes mais endarterectomias da carótida *per capita* do que o Canadá, e essa taxa aumenta para 8,7 nos grupos acima de 80 anos de idade.

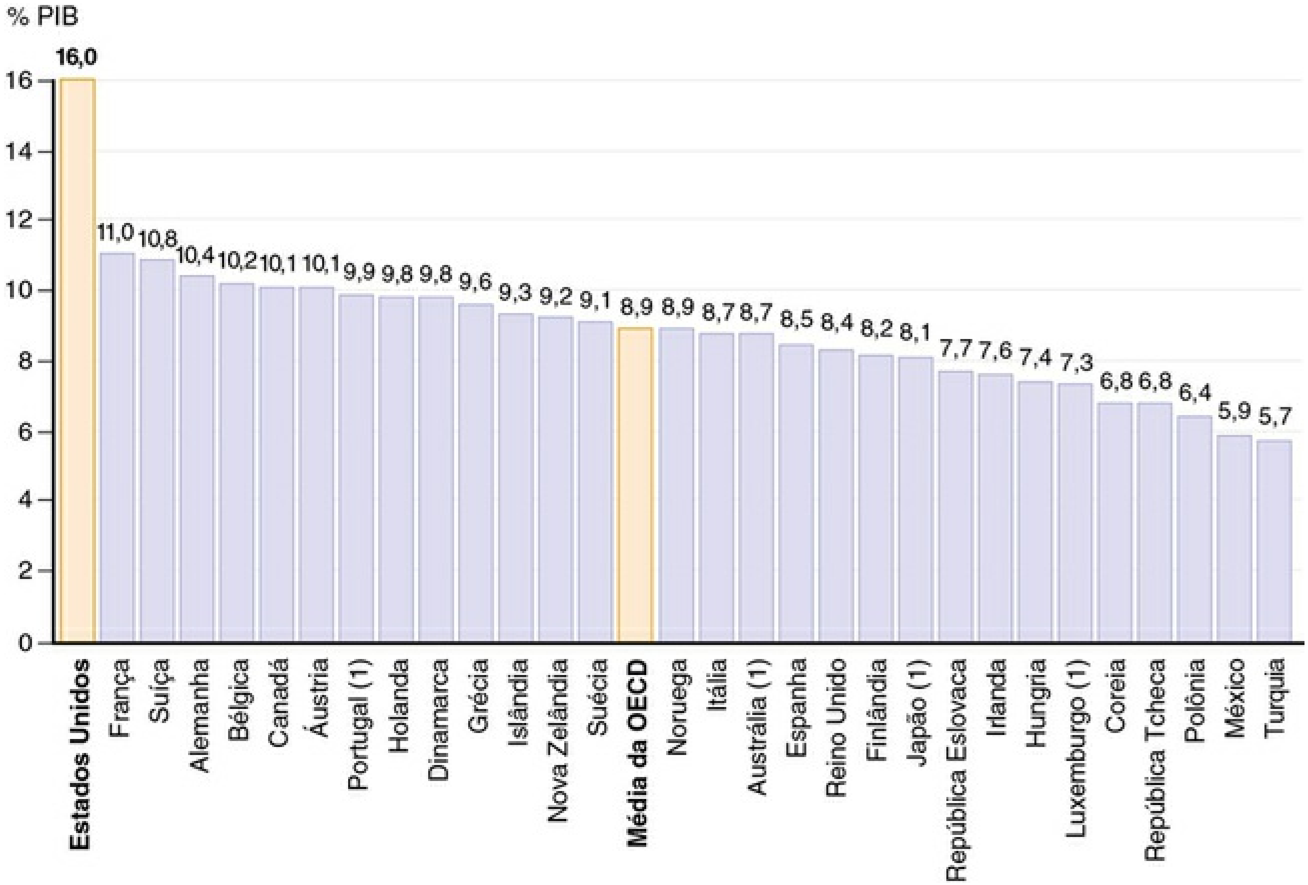

FIGURA 5-4 Despesas de saúde em porcentagem do produto interno bruto (PIB), 2007. OECD = Organisation for Economic Co-operation and Development. (Dados da Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento da Saúde, 2009.)

Outros fatores do lado da oferta que contribuem para os elevados custos médicos nos Estados Unidos incluem um sistema de pagamento de honorários por serviços prestados que remunera os médicos muito mais pelo uso de tecnologia dispendiosa do que quando eles não o fazem; a força de trabalho dos médicos apresenta uma renda que é muito mais alta em relação à população de outros países e que dá mais ênfase à especialização que à clínica geral; o desenvolvimento acelerado de medicamentos novos e caros comercializados diretamente aos consumidores; custos administrativos muito mais elevados; níveis elevados de fraude e abuso; e a prática de uma medicina defensiva por medo de processos por erro médico. Os fatores de oferta que não parecem ser peculiares aos Estados Unidos são o número de médicos ou de hospitais. Muitos outros países desenvolvidos possuem uma força de trabalho médico muito maior em relação às suas populações, bem como uma proporção muito mais elevada de médicos da atenção primárias em relação aos especialistas. O número de hospitais e leitos hospitalares, a frequência de internações e o tempo de internação hospitalar são relativamente baixos nos Estados Unidos, apesar de não ter uma proporção muito maior de leitos de cuidados intensivos. Por fim, análises recentes sugerem que um determinante essencial das altas despesas com cuidados de saúde nos Estados Unidos é representado pelos preços muito mais altos cobrados por unidade de serviço, em comparação ao de outros países desenvolvidos.

Os fatores de demanda também orientam os gastos médicos. A extensão em que a mídia destaca “revoluções” na medicina é impressionante e tendenciosa. Novos

tratamentos promissores merecem manchetes na primeira página, ao passo que resultados decepcionantes ficam escondidos no meio do jornal ou são simplesmente ignorados. O resultado cumulativo disso é aumentar o apetite dos pacientes americanos por tecnologia, deixando-os com a impressão de que a cura depende apenas de encontrar o médico mais bem informado. A mesma busca por uma saúde melhor explica a popularidade dos tratamentos médicos alternativos, pelos quais os pacientes estão dispostos a pagar mais de 34 bilhões de dólares anuais dos seus próprios bolsos (Capítulo 38).

Seria possível argumentar que as despesas crescentes em cuidados médicos não são algo ruim, pois o que poderia ser mais importante que a máxima garantia da saúde? Há várias réplicas para esse argumento. Em primeiro lugar, ainda não está esclarecido se o dinheiro gasto em cuidados médicos agrega o valor apropriado de saúde nos Estados Unidos, dado que as estatísticas de saúde do país são virtualmente piores que aquelas de todos os outros países desenvolvidos. Em segundo lugar, existem diferenças regionais substanciais na oferta e no uso de tratamentos médicos, como o dobro da oferta de leitos hospitalares de cuidados agudos entre regiões metropolitanas dos Estados Unidos, mesmo quando realizados ajustes para doenças, idade e sexo. Também existe uma diferença regional de até quatro vezes na probabilidade de ser internado em unidade de cuidados intensivos ao final da vida. Existem variações regionais semelhantes para a realização de procedimentos cirúrgicos como prostatectomia transuretral, histerectomia ou cirurgia de revascularização coronariana. Entretanto, não existem evidências de que, em nível regional, "quanto mais, melhor". Alguns dados indicam que áreas geográficas com maior consumo de procedimentos médicos possam ter desfechos piores para algumas doenças, como o infarto agudo do miocárdio.

O dinheiro gasto em cuidados médicos representa menos gastos em outras prioridades sociais — escolas, meio ambiente, criação de empregos e concorrência com fabricantes estrangeiros que gastam menos em cuidados de saúde. Além disso, muitos negócios estão reduzindo suas contribuições de seguro saúde aos funcionários e aposentados, transferindo esse custo para os beneficiários. Consequentemente, a cobertura de seguro saúde se transformou na questão mais importante nas negociações trabalhistas e nas greves. Além disso, os aumentos nas despesas com cuidados de saúde estão desgastando os programas públicos como o Medicare, o Medicaid, o sistema de saúde Veterans Administration e os hospitais municipais, com orçamento que ultrapassam a base tributária de onde sai o dinheiro. Gastos na área da saúde são de longe a causa mais importante de falência. Por fim, à medida que os negócios e o governo diminuem sua capacidade de arcar com as despesas de cuidados de saúde, o número de pessoas sem seguro saúde continuará a crescer.

Desde meados de 1970, estratégias para conter as despesas crescentes em cuidados médicos tiveram sucesso limitado. Essas estratégias tentaram restringir o fornecimento de tecnologia médica altamente dispendiosa, assim como a formação de médicos, particularmente de especialistas; promover os planos de saúde que incentivam gastos menores; racionar indiretamente, limitando a cobertura de seguro saúde; instituir pagamento prospectivo por cuidados hospitalares; usar pagamentos de comissão ou

programas de reembolso dos médicos; introduzir mecanismos de *gatekeeper* (triagem) para reduzir o acesso a cuidados dispendiosos; colocar os pacientes em situação de risco por causa dos custos da sua própria saúde; alterar a jurisprudência sobre erro médico; reduzir despesas administrativas; e encorajar cuidados menos agressivos a pacientes terminais. As mais recentes sugestões para reduzir o uso desnecessário de eficácia comparativa — tecnologia, prontuários eletrônicos para evitar a duplicação de testes e o pagamento por desempenho — mantêm a promessa de melhorar a qualidade, mas seu potencial para substancial redução de custo é apenas teórico, atualmente. Fundamentalmente, todas essas estratégias falharam porque faltou vontade política para investir nessas medidas. Os norte-americanos — pelo menos aqueles com seguro médico — resistem fortemente a limitar sua escolha de cuidados médicos, e o poder combinado de hospitais, profissionais médicos e indústrias farmacêuticas, de aparelhos médicos e de seguro supera as forças escassas que pressionam a contenção de custos. Acrescente-se a isso a produção contínua de novas tecnologias e de novas drogas, além da avidez do público pelas mais recentes inovações, e é fácil ver por que os custos médicos continuam crescendo. Como resultado, até os custos dos planos de seguro saúde mais modestos são um desafio para a maioria dos operários e para muitas famílias de classe média.

Pagamento por cuidados médicos varia de país para país. A cobertura por seguros de saúde nos Estados Unidos é uma colcha de retalhos, composta de programas patrocinados pelo governo para as pessoas idosas (Medicare), as pessoas pobres (Medicaid) e os veteranos, acrescida de cobertura vinculada às empresas para os trabalhadores e suas famílias. O Medicare cobre atendimento de urgência nos hospitais e nos consultórios médicos, mas cobre apenas parcialmente os custos com remédios e no acompanhamento ambulatorial de longa duração. Mais da metade dos segurados do Medicare adquire também seguros complementares, que ajudam a custear outros tipos de cuidados não cobertos pelo programa. O Medicaid cobre mais serviços do que o Medicare, mas, em muitos estados, paga tão pouco a médicos e hospitais que os pacientes têm opções de atendimento muito restritas. Mais de 46 milhões de norte-americanos continuam sem plano de saúde, e 70 milhões ficam sem plano de saúde em algum momento durante o ano. Além disso, milhões de trabalhadores imigrantes também não são segurados. Os não segurados dependem, essencialmente, de caridade, frequentemente nas chamadas instituições de rede de segurança, como clínicas comunitárias e hospitais públicos. Como consequência, é comum não receberem o tratamento necessário na íntegra ou ficarem sujeitos a atrasos potencialmente perigosos no atendimento, para doenças como a asma, o diabetes, a hipertensão e o câncer, em que os pacientes só chegam a ter acesso ao sistema em fases tardias.

A 2010 Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA) contém medidas de reforma do seguro saúde que tiveram efeito em 2010 e 2011, bem como a expansão da cobertura que começa em 2014. Cerca de 32 milhões de pessoas sem seguro serão seguradas, cerca de 50% em serviços privadas e 50% na Medicaid. Disposições geradoras de receitas são divididas quase igualmente entre as reduções de gastos e a contenção de custos. Em contraste com a passagem do Medicare e Medicaid em 1965, a PPACA não recebeu apoio bipartidário, e é difícil predizer se algumas das suas propostas

sobreviverão.

Como a assistência médica é tão valorizada e tão cara, é inevitável que os médicos de todos os lugares, inevitavelmente, se envolvam cada vez mais em aspectos econômicos da medicina. À medida que pressões de contenção de custos forçam os pacientes a assumirem uma parcela maior das despesas com seu atendimento, os pacientes passarão a ter mais consciência desse custo e ser mais exigentes em relação ao valor e ao preço dos serviços. A tomada de decisões clínicas baseadas na informação exigirá que os médicos disponham de mais dados sobre os riscos e os benefícios de uma enorme quantidade de intervenções médicas na área da saúde

Leituras sugeridas

Aaron, H. J., Ginsburg, P. B. Is health care spending excessive? If so, what can we do about it? *Health Affairs*. 2009; 28:1260–1276. *Analisa as razões pelas quais os Estados Unidos gastam tanto mais em assistência médica.*

Cubbin, C., Vesely, S. K., Braveman, P. A., et al. Socioeconomic factors and health risk behaviors among adolescents. *Am J Health Behav*. 2011; 35:28–39. *Mostra a forte ligação em adolescentes.*

Hajat, A., Kaufman, J. S., Rose, K. M., et al. Long-term effects of wealth on mortality and self-rated health status. *Am J Epidemiol*. 2011; 173:192–200. *Detalha a forte relação inversa da riqueza com um estado de saúde ruim e mortalidade.*

Marmot, M. for the Commission on Social Determinants of Health. Achieving health equity: from root causes to fair outcomes. *Lancet*. 2007; 370:1153–1163. *A qualidade da saúde e dos serviços de saúde dentro e entre os países corresponde aos resultados da saúde.*

Schroeder, S. A. Shattuck lecture: we can do better—improving the health of the American People. *N Engl J Med*. 2007; 357:1221–1228. *Analisa por que, apesar de suas altas despesas, os Estados Unidos têm um mal desempenho em questões de saúde.*

Seligman, H. K., Schillinger, D. Hunger and socioeconomic disparities in chronic disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:6–9. *Perspectiva.*

No Brasil

Como em outros países do mundo, no Brasil os aspectos socioeconômicos têm grande importância na determinação dos fatores de risco, nas doenças e seus desfechos. Usando-se como exemplo a doença cardiovascular, responsável por 40% das mortes no Brasil (excluindo-se os óbitos mal definidos), é possível observar que na cidade de São Paulo, dividida em quatro estratos socioeconômicos, a morbimortalidade por doença cardiovascular foi muito mais elevada nas regiões mais pobres quando comparadas às mais ricas; a mortalidade por doença cardiovascular foi 40% maior no grupo de mais baixa renda, quando comparado ao grupo de mais alta renda. Estudo em 94 municípios do Brasil mostrou uma correlação inversa entre fatores socioeconômicos e mortalidade cardiovascular precoce.

A elevada morbimortalidade associada ao acidente vascular cerebral no Brasil apresenta uma correlação direta com o índice de exclusão social, ou seja, quanto maior a exclusão, maior será o risco de morte pela doença cerebrovascular. Embora as principais causas de morte no Brasil sejam as doenças cardiovasculares, como nos Estados Unidos, é importante lembrar que nesse país os indivíduos morrem da doença em idades mais avançadas do que no Brasil, que ainda apresenta uma elevada

mortalidade precoce (abaixo dos 50 anos).

Em termos de fatores de risco cardiovascular, a hipertensão arterial tem taxas de prevalência maiores entre os mais pobres e menos instruídos. O mesmo padrão ocorre na obesidade entre mulheres. O tabagismo apresenta taxas cada vez menores, porém a prevalência ainda é maior entre os mais pobres.

Nas regiões mais pobres do Brasil predomina a mortalidade por acidente vascular cerebral em relação às regiões mais ricas, onde predomina a doença coronariana.

Além da carga de doença maior entre os mais pobres e menos instruídos — uma situação universal — há também acesso diferenciado aos diversos níveis de atenção, desde o primário até o terciário, de acordo com a situação socioeconômica. O estabelecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) pela Constituição Federal de 1988 foi marco importante na redução efetiva das diferenças de acesso, com as políticas de estado de municipalização e com o modelo assistencial expresso no Programa Saúde da Família.

Bibliografia

Aikawa, V. N., Bambirra, A. P., Seoane, L. A., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. *Neuroepidemiology*. 2005; 24(4):209–213.

De Godoy, M. F., de Lucena, J. M., Miquelin, A. R., Paiva, F. F., Oliveira, D. L., Augustin, J. L., Jr., Chiaravalloti Neto, F. Cardiovascular mortality and its relation to socioeconomic levels among inhabitants of São José do Rio Preto, São Paulo state, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(2):200–206.

Drummond, M., Barros, M. B.A. Social Inequalities in Adult Mortality in São Paulo City. *Rev Bras Epidemiol*. 1999; 2(1/2):34–49.

Ishitani, L. H., Franco Gda, C., Perpétuo, I. H., França, E. Socioeconomic inequalities and premature mortality due to cardiovascular diseases in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40(4):684–691.

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Social Exclusion and Stroke Mortality. *Stroke*. 2005; 36:506.

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003). *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(4):1008–1011.

Lotufo, P. A. Coffee, Samba, Football and. Social Inequalities: Reflections on Mortality in São Paulo, Brazil. *São Paulo Med. J*. 2001; 119(3):94–96.

SEÇÃO II

Princípios da avaliação e tratamento

OUTLINE

Capítulo 6: Abordagem do paciente: anamnese e exame clínico

Capítulo 7: Abordagem ao paciente com sinais vitais alterados

Capítulo 8: Interpretação estatística dos dados

Capítulo 9: Usando a informação para tomada de decisões clínicas

Capítulo 10: Avaliando a saúde e a assistência médica

Capítulo 11: Qualidade dos cuidados e segurança do paciente

Capítulo 12: Tratamento abrangente da doença crônica

Abordagem do paciente: anamnese e exame clínico

David L. Simel

Introdução

Médicos podem ter múltiplos objetivos com diferentes graus de importância em seus encontros com os pacientes. Entre esses objetivos estão: a tradução de sintomas e sinais em diagnósticos, a avaliação da estabilidade ou da mudança de quadros clínicos, o fornecimento de informações e orientações para prevenção futura e a manutenção ou substituição de intervenções terapêuticas, mas eles não se restringem a isso.

A interação entre o paciente e o médico não é só um relacionamento científico, mas também um ritual social centrado em uma situação de controle e preenchimento de expectativas recíprocas. Os pacientes podem não conseguir expressar plenamente suas necessidades e temer perder o controle sobre a capacidade de determinar seu próprio futuro médico. Por outro lado, os médicos têm expectativas: a necessidade de sentir que não deixaram de registrar algo importante ao se depararem com desafios diagnósticos, a necessidade de limitar o tempo dedicado a cada interação e a necessidade de manter a objetividade para que sua avaliação e suas recomendações não sofram a interferência de sentimentos e emoções desencadeados pelo paciente. Quando o paciente precisa estabelecer a presença de saúde ou o diagnóstico de um sintoma, a perícia de um médico é expressa através da realização e interpretação de um exame clínico racional.

O Exame Clínico Começa na Anamnese

É quase impossível considerar a anamnese como um componente distinto do exame clínico, pois o exame clínico inicia-se logo que o médico vê ou ouve o paciente. Os céticos afirmam que a capacidade de fazer o diagnóstico usando o exame clínico perdeu importância porque muitos diagnósticos são feitos durante a anamnese e depois confirmados por um exame de laboratório ou uma radiografia. O problema pode ser a falta de prática na detecção de alterações do exame físico com grande acurácia. Mesmo os defensores do exame clínico hoje exigem a comprovação de reprodutibilidade e acurácia razoáveis antes de aceitarem o valor de componentes específicos da anamnese e do exame físico.

Princípios Quantitativos do Exame Clínico

Os dados sobre sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança (RV) e variabilidade dos componentes do exame clínico podem ser obtidos por uma pesquisa na literatura para a avaliação de uma doença específica (p. ex., melanoma) ou um achado clínico (p. ex., esplenomegalia) (Tabela 6-1). Para cada componente da anamnese e do exame clínico, existe uma sensibilidade associada (percentual de pacientes com uma doença que apresenta o achado alterado), uma especificidade (percentual de pacientes sem uma doença que apresenta o achado normal) e medidas de precisão (concordância além do acaso entre dois observadores) (Capítulo 9). As pesquisas atuais sobre exame clínico utilizam a razão de verossimilhança [RV] (do inglês, *likelihood ratio*, LR), que informa os clínicos sobre quantas vezes é mais provável observarem um achado específico em um paciente com uma doença determinada comparado a um paciente sem essa doença. Um paciente com alteração do reflexo glabelar tem uma RV de 4,5 para a doença de Parkinson (Capítulo 416), o que significa que o risco de parkinsonismo é 4,5 vezes maior em comparação a um paciente com o risco padrão. Da mesma forma, um paciente que insiste que ele ou ela não tem tremores nos membros superiores tem uma RV de 0,25 para doença de Parkinson (a menor possibilidade de ter a doença em comparação ao risco padrão). Avaliação da precisão do exame usa a estatística kappa (κ) para descrever a concordância além do acaso (0 = concordância aleatória; +1= concordância perfeita).

Tabela 6-1

Estratégia de busca no medline para identificar informações quantitativas utilizando o sistema de busca OVID*

1. exp physical examination/or physical exam$.mp
2. medical history taking.mp
3. professional competence.mp
4. (sensitivity and specificity).mp or (sensitivity and specificity).tw
5. (reproducibility of results or observer variation).mp
6. diagnostic tests, routine/
7. (decision support techniques or Bayes theorem).mp
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9. limit 8 to (Ovid full text available and human and English language)
10. exp melanoma
11. 9 and 10
12. exp splenomegaly
13. 9 and 12

*OVID Technologies, Inc. Uma condição e um achado físico são apresentados como exemplos. Abreviações ou pesquisas dos termos abreviados são as seguintes: “exp” indica que o tema é “explodiu” para incluir todos os subtítulos para o tópico. O “$” é um designador curinga, por isso “exame$” incluiria as palavras *exame, examinando* e *examinador.* “MP” procura por palavra ou frase no título, resumo, número de registro, ou pedalos do título. A etapa 9 limita a busca a estudos que envolvam somente seres humanos estando o manuscrito completo disponível *online*, escrito em inglês. Se a pesquisa produz tópicos muito reduzidos, a limitação de texto completo disponível pode ser removida e a busca repetida. Se muitos resultados são obtidos, alguns dos itens a partir da etapa 8 podem ser eliminados.

A anamnese

A história começa ao se pedir aos pacientes para descrever, em suas próprias palavras, a razão que levou à procura de assistência médica (Tabela 6-2). Embora os pacientes possam ter vários motivos para marcar uma consulta médica, devem ser estimulados a optar por uma ou duas de suas preocupações mais importantes. O médico deve tranquilizar o paciente que ele/ela não vai ignorar outras preocupações, mas quer entender o que é mais importante para o paciente.

Tabela 6-2

Histórico médico do paciente

Descrição do paciente
Idade, sexo, origem étnica, ocupação
Principal razão para a procura de cuidados médicos
Referir a finalidade da avaliação (geralmente nas palavras do paciente)
Outros médicos envolvidos no cuidado do paciente
Incluir o clínico que o paciente identifica como seu principal prestador de serviço ou o médico que encaminhou o paciente. Registrar as informações de contato para todos os médicos que devam receber informações sobre a visita
História da queixa que motivou a procura por atendimento médico
Determinar a evolução da queixa que motivou a consulta e depois a queixa principal de forma cronológica. É melhor tentar descobrir a queixa que motivou a procura por atendimento e não o que o médico finalmente acredita que é mais importante
Tenha cuidado para evitar o "fechamento prematuro do diagnóstico", antes que todas as informações sejam coletadas
História clínica e cirúrgica pregressa
Listar outras doenças e cirurgias anteriores não relacionadas ao problema atual
Listar todos os medicamentos prescritos e disponíveis com a dose
Lembre-se de perguntar sobre suplementos vitamínicos e fitoterápicos
Alergias e reações adversas
Listar reações alérgicas a medicamentos e alimentos. Registre a reação específica (p. ex., urticária). Distinguir as alergias decorrentes de efeitos colaterais ou intolerância à medicação (p. ex., dispepsia decorrente do uso de anti-inflamatórios não esteroidais)
História social e profissional
Descrever a família atual do paciente e um dia típico na sua vida. A história ocupacional deve se concentrar no emprego atual e no passado, pois pode estar relacionada ao problema atual. Para os veteranos, informações sobre sua história militar, incluindo a exposição ao combate, anos de serviço, e as áreas

em que serviu.
Fatores de risco
Incluir história de tabagismo, uso de drogas ilegais e fatores de risco para doenças sexualmente transmissíveis (incluindo o vírus da imunodeficiência humana e hepatites)
Histórico familiar
História de quaisquer doenças em parentes de primeiro grau e uma lista de membros da família com todas as situações que poderiam ser fatores de risco para o paciente (p. ex., doenças cardiovasculares em uma idade jovem, neoplasia, distúrbios genéticos conhecidos, longevidade)
Revisão dos sistemas (Tabela 6-3)

História da Queixa Atual

Perguntas abertas facilitam descrições de problemas nas palavras do próprio paciente. Posteriormente, as questões específicas preencherão as lacunas e esclarecerão pontos importantes. As perguntas devem seguir uma ordem ditada pela história contada pelo paciente e selecionadas para ajustar-se ao problema específico. Quando o paciente apresentar uma doença aguda, o médico deve limitar o tempo dedicado a perguntas abertas, passando prontamente aos aspectos mais importantes, que permitam uma rápida avaliação e definição da conduta. De um modo geral, a história da queixa atual inclui os seguintes passos:

- Descrição do início e da sequência.
- Localização dos sintomas.
- Características (qualidade) dos sintomas.
- Intensidade.
- Fatores desencadeantes, agravantes e de alívio.
- Investigação sobre a ocorrência da queixa ou problemas similares antes e, em caso positivo, sobre qual o diagnóstico definido na ocasião.

Finalmente, muitas vezes vale a pena pedir ao paciente para opinar sobre o que ele acredita ser a causa do problema ou externar sua maior preocupação. Esta estratégia costuma desvendar outros fatores pertinentes e reforça a percepção do médico em atender às necessidades do paciente.

História Clínica e Cirúrgica Pregressa

Um médico astuto sabe que os pacientes podem não relatar todos os seus problemas anteriores, porque eles podem se esquecer, podem supor que os eventos anteriores não estão relacionados ao problema atual, ou simplesmente podem não querer discutir eventos passados. Frases abertas, do tipo “Fale-me de todas as suas outras doenças que ainda não discutimos” e “Conte-me sobre as operações que você sofreu” induzem o

paciente a considerar os outros itens. O médico deve perguntar ao paciente sobre cicatrizes inexplicáveis cirúrgicas ou traumáticas.

A lista dos medicamentos usados deve incluir não só os obtidos por prescrição médica, mas também os adquiridos sem prescrição, como vitaminas e fitoterápicos. Os pacientes que não recordam os nomes dos medicamentos devem trazer todos os frascos de medicamentos para a próxima visita. Os pacientes podem não considerar medicamentos tópicos (p. ex., preparações cutâneas e gotas oftálmicas) importantes e sua relevância deve ser esclarecida.

Informação sobre alergias (Capítulo 262) são particularmente importantes, mas difíceis de obter. Os pacientes podem atribuir reações adversas ou intolerâncias a alergias, mas muitas reações supostamente alérgicas não são de fato alergias a medicamentos. Menos de 20% dos pacientes que alegam alergia à penicilina são alérgicos nas provas cutâneas. A descrição da resposta efetiva do paciente aos medicamentos ajuda a determinar se a resposta foi de fato uma reação alérgica.

História Social e Ocupacional e Fatores de Risco

A história social não só visa à coleta de dados importantes, mas também ajuda a compreender valores pessoais, sistemas de apoio e situação social do paciente. A história social deve ser adaptada ao paciente específico e deve permitir que o médico faça perguntas e que o paciente expresse seus valores e suas preocupações.

Dados que possam influenciar fatores de risco para doenças devem ser perguntados, incluindo uma avaliação imparcial de dependência a drogas. A história de tabagismo deve incluir uso de rapé, das formas mascáveis de tabaco e de charutos e cigarros (Capítulo 31). O uso de álcool deve ser avaliado em termos quantitativos e de seu efeito sobre a vida do paciente (Capítulo 32). O uso atual ou pregresso de substâncias ilícitas, analgésicos, sedativos vendidos com prescrição ou drogas intravenosas também deve ser avaliado (Capítulo 33). A história sexual deve abordar a orientação sexual e atividade sexual atual e passada (incluindo o número de parceiros). A história ocupacional abrange emprego atual e história ocupacional prévia, serviço militar e qualquer atividade de lazer. Veteranos de guerra devem ser questionados sobre sua história de combate, anos de serviço, e as áreas em que serviu.

Em função do impacto desses fatores sobre o atendimento do paciente, o médico também deve colher informações sobre a situação socioeconômica, seguro e capacidade de adquirir ou obter medicamentos, barreiras prévias ou atuais ao atendimento à saúde devido ao seu impacto no cuidado ao paciente (Capítulo 5). A situação conjugal e a situação de vida (*i. e.,* com quem o paciente vive, estressores significativos para esse paciente) são importantes como fatores de risco para doença e para determinar qual a melhor forma de cuidar de um paciente. A cultura e os valores do paciente (Capítulo 4) devem ser conhecidos, inclusive as diretrizes avançadas para situações terminais (Capítulo 3). O médico deve explorar e registrar explicitamente informações sobre: herdeiros; pessoas responsáveis para tomar decisões em caso de necessidade; contatos de emergência; sistemas de apoio social; e apoios financeiro, emocional e físico disponíveis

para o paciente.

História Familiar

A história familiar nunca é diagnóstica, mas permite estratificar riscos, o que afeta a probabilidade pré-teste de um número cada vez maior de doenças (p. ex., cardiopatia, câncer de mama ou doença de Alzheimer). Nas doenças comuns, como doença cardíaca, deve-se aprofundar a investigação, de forma a incluir a idade de início da doença em parentes de primeiro grau e de óbito atribuído à doença (Capítulo 51). Quando um paciente relata que um parente de primeiro grau teve um infarto do miocárdio, isso representa uma RV de 19 em relação ao paciente sem história familiar de infarto do miocárdio. Os pacientes podem não dispor de informações adequadas sobre a ausência de doença; no entanto, a falta de uma história familiar de infarto do miocárdio reduz a probabilidade a apenas um terço. De um modo geral, a especificidade da história familiar relatada ultrapassa em muito sua sensibilidade; por exemplo, apenas dois terços dos pacientes com tremor essencial (Capítulo 417) referem história familiar, mas 95% desses pacientes têm parentes em primeiro grau com tremor. A ampliação dos conhecimentos sobre doenças genéticas (Capítulo 39) pressupõe não só que os clínicos melhorem sua capacidade de obter a história familiar, mas também o desenvolvimento de métodos que confirmem a informação obtida. Por exemplo, pacientes que relatam que um parente em primeiro grau teve câncer de cólon (RV 25), mama (RV 14), ovários (RV 34) ou próstata (RV 12) geralmente estão oferecendo informações precisas.

Revisão de Sistemas

A revisão de sistemas corresponde à avaliação estrutural de cada um dos principais sistemas do corpo. Em geral, concentra-se em tópicos não cobertos pela história da doença atual e permite que o examinador utilize uma metodologia padronizada para pesquisar sintomas diferentes ou que tenham passado despercebidos na história da moléstia atual. Na prática, a revisão dos sistemas pode ser realizada com perguntas diretas (Tabela 6-3) ou por um questionário preenchido pelo paciente antes da consulta. Quando essa revisão é obtida diretamente, os médicos não devem usar perguntas abertas, mas sim utilizar perguntas diretas, como “Houve alguma mudança recente na sua visão?” ou “Você recentemente teve falta de ar, chiado, ou tosse?” O valor relativo dessas estratégias não foi pesquisado a fundo, mas restringir os sintomas a um período de tempo mais curto evita a repetição da história completa. Uma das estimativas existentes refere que a revisão dos sistemas gera um diagnóstico novo importante em cerca de 10% das ocasiões.

Tabela 6-3

Revisão dos sistemas*

FOCO todas as questões em um período de tempo específico (p. ex., no "mês" passado ou "agora") e em itens não abordados durante o exame clínico
Alteração no peso ou no apetite
Alterações visuais
Alterações auditivas
Lesões novas ou mudança nas lesões de pele
Desconforto no peito ou sensação de palpitação
Falta de ar, dispneia de esforço
Desconforto abdominal, obstipação, melena, hematoquezia, diarreia
Dificuldade em urinar
Alterações na menstruação
Desconforto muscular ou nas articulações não mencionado anteriormente
Problemas com o sono
Dificuldades com a função sexual
Exposição a drogas ou medicamentos não mencionados anteriormente
Depressão (sentimento "para baixo, deprimido ou sem esperança", perda de interesse ou prazer em fazer as coisas)
A sensação de instabilidade ao caminhar, em pé ou ao se levantar de uma cadeira

*Os clínicos podem começar com esta lista básica e adaptar os itens para os seus pacientes, considerando fatores como idade, sexo, medicamentos e problemas identificados durante o exame. O processo é facilitado pelo desenvolvimento de uma abordagem de rotina pessoal para estas perguntas, geralmente passando pelos sistemas da "cabeça aos pés."

Exame físico

Acompanhantes

Quando sondados em inquéritos, a maioria dos pacientes de ambos os sexos e qualquer idade relata não ter preferências em relação a acompanhantes; não está claro se essa resposta expressa um sentimento genuíno ou um desejo de responder "corretamente" à pergunta. Não obstante, muitas mulheres adultas (29%) e moças adolescentes (46%) referem preferir estar acompanhadas durante o exame mamário, pélvico ou retal realizado por um médico do sexo masculino (especialmente durante o primeiro exame). Os examinadores devem oferecer aos pacientes a opção de estarem acompanhados, e a presença de um acompanhante deve ser sempre considerada quando o clínico e o paciente forem de sexos diferentes. Muitos examinadores preferem realizar o exame na presença de algum acompanhante, reduzindo sua própria ansiedade em relação à diferença de sexo ou para se sentirem protegidos caso o paciente fique preocupado durante o procedimento.

Sinais Vitais

Os sinais vitais incluem frequência de pulso, pressão arterial, frequência respiratória, temperatura corporal e a avaliação quantitativa de dor pelo paciente. Alterações importantes exigem uma avaliação rápida e concentrada que pode ter precedência em relação à abordagem estruturada típica no restante da avaliação (Capítulo 7).

No pulso, devem ser registrados não só frequência, mas também o ritmo. Os médicos preferem iniciar o exame segurando a mão do paciente e, simultaneamente, palpando seu pulso. Esse contato inicial não ameaçador com o paciente permite que o médico determine se o ritmo está regular ou irregular.

Quando a pressão arterial está alterada (Capítulo 67), a medida deve ser repetida, assegurando que o tamanho da braçadeira seja apropriado. Muitos adultos necessitam de um manguito adulto grande, uma vez que usar um manguito estreito pode alterar a pressão arterial sistólica/diastólica de −8 para + 10/ + 2 para + 8 mm Hg. A ausculta de sons repetidos (sons de Korotkoff, fase 1) indica a pressão sistólica. (Registre o valor arredondado para cima para o próximo 2 mm Hg.) Após a insuflação do manguito 20 a 30 mm Hg acima do desaparecimento do pulso palpado, os sons de Korotkoff ficam abafados e desaparecem com o desaparecimento da pressão (fase 5). O nível em que os sons desaparecem representa a pressão diastólica.

A respiração deve ser avaliada sem que o paciente perceba que está sendo observado. O examinador precisa decidir se o paciente tem taquipneia (frequência respiratória alta) ou hipopneia (uma frequência respiratória lenta e superficial). A taquipneia nem sempre se associa à hiperventilação, que é definida pelo aumento da ventilação alveolar com redução dos níveis do gás carbônico arterial (Capítulo 103). Ao avaliar pacientes com suspeita de pneumonia, os examinadores concordam quanto à presença de taquipneia apenas em 63% das ocasiões. A sensação subjetiva de dispneia (Capítulo 83) é causada por um aumento do trabalho respiratório.

A temperatura corporal de adultos em geral é medida com um termômetro elétrico oral. Termômetros retais registram com precisão temperaturas 0,4 ° C mais elevada do que os termômetros orais. O termômetro timpânico pode variar muito em comparação aos termômetros orais (-1,2 ° a +1,6 ° C comparado à temperatura oral) para ser confiável em pacientes hospitalizados.

Como parte da medida de sinais vitais, os pacientes deveriam relatar dor em uma escala de 0 a 10 (nenhuma dor para pior dor) (Capítulo 29). No entanto, a validade, a utilidade e o valor desta abordagem como ferramenta de triagem para o diagnóstico clínico são incertos.

Cabeça e Pescoço

Face

O examinador pode simplificar a avaliação com cuidado a julgar pela simetria facial. Aspectos assimétricos da face devem ser registrados e explicados. Exemplos de assimetria incluem lesões de pele (Capítulo 444), paralisias de pares cranianos (Capítulo 403), aumento da parótida (Capítulo 433) ou ptose palpebral da síndrome de Horner (Capítulo 432). Diversos transtornos podem causar fácies alteradas, embora simétricas,

como, por exemplo, a acromegalia (Capítulo 231), a síndrome de Cushing (Capítulo 234) e a doença de Parkinson (Capítulo 416).

Ouvidos

Os médicos podem não reconhecer a deficiência auditiva do paciente (Capítulo 436). A incapacidade de ouvir a voz sussurrada aumenta a probabilidade de perda auditiva (RV 6). A avaliação otoscópica das membranas timpânicas deve evidenciar uma membrana translúcida, com um cone de luz evidente refletido no local onde o tímpano encontra o maléolo (Fig. 434-6). Cerume impactado é uma causa facilmente tratada de redução da audição.

Nariz

É comum os pacientes apresentarem sintomas nasais autodiagnosticados, como sinusite (Capítulo 434) ou roncos (Capítulo 412). As narinas devem ser examinadas para pesquisar a presença de pólipos, que aparecem como massas mucosas brilhantes e obstrutivas. A transiluminação realizada em um ambiente escuro tem utilidade no diagnóstico da sinusite, principalmente quando combinada à detecção de secreção purulenta, ao relato do paciente de resposta insatisfatória a descongestionantes ou anti-histamínicos, dor de dente na região maxilar e presença de rinorreia amarelada (Capítulo 434). Estes pacientes têm uma RV acima de 6 para a rinossinusite.

Boca

A qualidade da dentição do paciente afeta diretamente sua nutrição. Clínicos gerais podem indicar com tranquilidade atendimento odontológico para o paciente se forem detectadas doença periodontal ou cáries dentárias (RV Positiva (RVP) > 4,0). Lesões orais pré-malignas (p. ex., leucoplasia [Fig. 196-1], nódulos, ulcerações) detectadas por clínicos gerais habitualmente são confirmadas pelos dentistas (RVP > 6,5) (Capítulo 433). Pacientes que usam produtos à base de tabaco sem fumaça evidenciam um risco significativamente aumentado de lesões orais pré-malignas e malignas (Capítulo 31). A palpação bimanual da região malar e do assoalho da boca facilita a identificação de lesões potencialmente malignas (Capítulo 433).

Olhos

O exame ocular começa com uma inspeção visual simples, para pesquisar simetria das pálpebras, movimentos extraoculares, tamanho e reatividade pupilares, e se existe ou não vermelhidão (Caps. 431 e 432). Alterações de movimentos extraoculares devem ser classificadas como não causadas (geralmente crônicas, de início na infância) ou causadas por paralisias (paralisia de terceiro, quarto e sexto pares cranianos). As alterações pupilares podem ser simétricas ou assimétricas (anisocoria). A vermelhidão ocular deve ser classificada segundo padrão de hiperemia ciliar, presença de dor, alterações visuais e pupilares. Quando o exame ocular é realizado de modo sistemático, o clínico geral consegue avaliar a probabilidade de conjuntivite, episclerite ou esclerite, irite e glaucoma

agudo.

A avaliação da acuidade visual pelo médico geral pode ajudar a confirmar ou refutar o relato de diminuição da acuidade visual por parte do paciente, mas não substitui a avaliação oftalmológica formal em pacientes com queixas oculares (Capítulo 431). Cataratas podem ser detectadas por oftalmoscopia direta, mas a capacidade do clínico geral para realizar esse exame é pouco conhecida.

Após identificar a papila no exame de fundoscopia, o examinador deve observar a borda da papila, pesquisando nitidez, coloração e tamanho da escavação central em relação ao diâmetro total (em geral, menos de metade do diâmetro da papila). Um observador atento pode ver normalmente pulsações venosas espontâneas que indicam a pressão intracraniana normal, mas cerca de 10% dos pacientes com pressão intracraniana normal não terá pulsações espontâneas. As alterações da papila incluem atrofia óptica (papila esbranquiçada), papiledema (Fig. 431-27) (borramento das margens com a papila de coloração rósea hiperemiada) e glaucoma (uma escavação grande e pálida com vasos retinianos que mergulham por debaixo dela e podem ficar deslocados no sentido nasal). O exame do clínico geral pode não ser suficiente para detectar alterações precoces do glaucoma, e, portanto, pacientes de alto risco devem ser rotineiramente submetidos a exames oftalmológicos para glaucoma.

Após a inspeção da papila, o examinador deve inspecionar os quadrantes nasais superior e inferior, pesquisando o aspecto dos vasos e a presença de hemorragias (Fig. 431-24) ou lesões retinianas. Manter uma sequência de exame sistemática desde os quadrantes nasais até os quadrantes temporais reduz o risco de constrição pupilar pela luz brilhante focalizada sobre a fóvea. A dilatação das pupilas melhora a qualidade do exame. Pacientes com diabetes (Capítulo 236) devem ser submetidos a exame de rotina por especialistas de oftalmologia porque a sensibilidade do exame de um clínico geral não é adequada para excluir a retinopatia diabética ou o monitor ao longo do tempo.

Pescoço

Pulsos Carotídeos

Os pulsos carotídeos devem ser palpados, pesquisando-se sua amplitude e sequência temporal em relação aos batimentos cardíacos. Alterações na amplitude do pulso carotídeo refletem alterações cardíacas subjacentes (p. ex., estenose aórtica), mas costumam só ser valorizadas após a detecção de um impulso cardíaco alterado ou presença de sopros. (Capítulo 50).

Muitos médicos pesquisam sopros sobre as artérias carótidas, em função de sopros carotídeos assintomáticos estarem associados a uma maior incidência de eventos cerebrovasculares e cardíacos em pacientes idosos (Caps. 413 e 414). Em pacientes assintomáticos, a presença de um sopro carotídeo aumenta a probabilidade de lesão estenótica de 70% a 90% (RVP de 4 a 10), mas a ausência de sopro é de difícil interpretação. Infelizmente, os dados clínicos não oferecem informações adequadas para se avaliar a importância de detectar sopros em pacientes assintomáticos.

Tireoide

A melhor forma de apalpar a glândula tireoide é ficando de pé por trás do paciente e usando as duas mãos para palpar com cuidado a glândula (Capítulo 233). A palpação da tireoide é facilitada pela ingestão de goles de água pelo paciente, o que permite o deslizamento da tiroide por baixo dos dedos. Quando vista de perfil, a proeminência lateral da tiroide entre a cartilagem cricoide e a fúrcula indica tireomegalia. O clínico geral deve estimar se a glândula tireoide está normal ou aumentada; a impressão de aumento da tireoide por um clínico geral tem uma RVP de quase 4,0, ao passo que uma avaliação da glândula com tamanho normal torna o aumento da glândula menos provável (RV Negativa (RVN) de 0,4).

Sistema Linfático

Ao palpar a tireoide, o examinador pode identificar, ainda, aumento dos gânglios linfáticos cervicais (Capítulo 171). Os gânglios linfáticos também podem ser palpados na área supraclavicular, axilar, epitroclear e na região inguinofemoral. Linfadenomegalia simples confinada a uma região é comum e geralmente não representa nada grave. Um aumento grosseiro e inesperado dos gânglios linfáticos em uma única região ou o aumento difuso dos gânglios linfáticos de várias regiões são mais importantes. Pacientes com doenças febris, neoplasias ou doenças inflamatórias devem ser submetidos rotineiramente a exames de cada uma das áreas mencionadas anteriormente, para pesquisa de linfadenomegalia.

Tórax

A inspeção da postura do paciente pode revelar curvaturas laterais das costas (escoliose) ou cifose, que podem se associar à perda da altura vertebral por osteoporose (Capítulo 251). Quando os pacientes apresentam dor nas costas, a coluna e os músculos paravertebrais devem ser palpados para facilitar a localização de espasmo e sensibilidade (Capítulo 407). O paciente pode ser submetido a manobras que avaliem a perda de mobilidade associada à espondilite anquilosante (Capítulo 273), mas história de perda da mobilidade lateral pode ser tão efetiva quanto o exame clínico nos estágios iniciais da espondilite.

Pulmões

O exame dos pulmões começa com a inspeção de deformidades torácicas. Um tórax em barril é típico da doença obstrutiva das vias aéreas e está presente apenas em pacientes com acometimento grave (Caps. 83 e 88). O valor adicional da palpação e da percussão do tórax para suplementar a anamnese, a ausculta e uma eventual radiografia de tórax é pouco conhecido. Alunos de medicina são mais sistemáticos do que especialistas em pulmão no registro de alterações da ausculta. A presença ou ausência de ruídos adventícios (sibilos, estertores ou atritos) tem uma boa confiabilidade interobservadores (κ = 0,30 a 0,70). A melhor informação para aumentar a probabilidade de doença

pulmonar obstrutiva crônica é uma história de mais de 40 maços/anos de tabagismo (RVP de 19). A presença de sibilos ou o deslocamento da laringe até 4 cm abaixo do externodo esterno (distância entre o topo da cartilagem tireoide e a incisura jugular) aumenta a probabilidade de doença pulmonar obstrutiva (RVP 4 para ambos). Sibilos auscultados são sons contínuos. Crepitações (anteriormente chamadas de estertores) são sons de pulmão descontínuos ouvidos em condições que criam endurecimento do pulmão (insuficiência cardíaca, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva).

Coração

O paciente deve ser examinado nas posições sentada e deitada (Capítulo 50). A palpação do ictus em decúbito lateral esquerdo ajuda a detectar um impulso apical deslocado e pode mostrar a palpação da B_3 em ritmo de galope. Quando o impulso apical é lateral à linha médio-clavicular, é provável encontrar sinais de cardiomegalia na radiografia (RV de 3,5) e fração de ejeção inferior a 50% (RV de 6). A maioria dos examinadores ausculta na sequência área aórtica, área pulmonar, borda esternal esquerda e ápice. Primeiro, o médico deve auscultar bulhas e sopros cardíacos e concentrar-se na sequência temporal, na intensidade e nos eventuais desdobramentos com a respiração. O diafragma é melhor para auscultar a primeira e a segunda bulha cardíaca, além de atritos pericárdicos. A campânula é ideal para a ausculta de galopes (B_3 e B_4). Sopros agudos e sopros graves são detectados com a mudanças do diafragma para a campânula (Quadro 50-6). A localização, a sequência temporal, a intensidade, os padrões de irradiação e as alterações com a respiração dos sopros devem ser registrados. Em geral, não é necessário realizar manobras especiais durante a ausculta (p. ex., Valsalva, mudanças de decúbito súbitas) quando o exame precordial rotineiro está totalmente normal.

A confiabilidade e a acurácia do exame cardíaco são motivos de considerável preocupação. Nos exames com pacientes (em simuladores cardíacos), a confiabilidade das B_3 ou B_4 detectadas não é superior ao acaso e a concordância quanto ao achado entre os examinadores não parece melhorar com a experiência do examinador. Não obstante, a presença de uma B_3 em qualquer exame tem utilidade para a detecção de disfunção ventricular esquerda sistólica (RVP > 4,0 para a identificação de pacientes com fração de ejeção < 30%). A presença de um frêmito sistólico (sopro palpável, RVP de 12) ou de um sopro holossistólico aumenta a probabilidade de estenose aórtica moderada a grave ou regurgitação mitral. Sopros sistólicos de baixa intensidade (RVN de 0,08) têm baixa probabilidade de representar alterações cardíacas importantes. Um sopro diastólico precoce bem audível (RVP de 4) ou um sopro diastólico associado a uma B_3 sugere regurgitação aórtica grave.

Mama

Os determinantes mais importantes da acurácia de um exame mamário são a duração do exame, a posição da paciente, a avaliação cuidadosa dos limites da mama, o padrão de exame e a posição, movimento e pressão dos dedos do examinador (Capítulo 204). A

variabilidade interobservadores é substancial (κ em torno de 0,3 a 0,6), pois esses aspectos do exame variam de acordo com o médico. Para garantir uma sensibilidade maior, o exame precisa levar de 5 a 10 minutos, mas poucos clínicos gerais realizam exames com essa duração. É preciso reconhecer que esse é um exame que às vezes deixa os médicos (ou a paciente) desconfortáveis — a presença de um acompanhante pode restabelecer a confiança para realizar um exame mais minucioso.

A paciente deve ser examinada em decúbito dorsal, com as polpas digitais, mantendo-se primeiramente a mão da paciente sobre a testa (para achatar a borda lateral da mama) e depois no ombro (para achatar a borda medial). O examinador deve realizar pequenos movimentos circulares com os dedos, movimentando-os para cima e para baixo em fileiras paralelas de modo a cobrir a totalidade da mama — desde a clavícula até a linha do sutiã. Nódulos mamários cancerosos são difíceis de diferenciar de nódulos mamários benignos ao exame, mas a presença de uma massa fixa, ou com mais de 2 cm de diâmetro, tem uma RVP em torno de 2 a 2,5 para câncer.

Abdome

Quando os pacientes apresentam potenciais sintomas abdominais e a anamnese sugere um grave problema, o exame deve focar inicialmente na identificação de pacientes que podem necessitar de tratamento cirúrgico. Palpação e percussão do abdome de pacientes com sintomas ou fatores de risco para uma doença abdominal raramente revelam alterações importantes (Capítulo 134), exceto para dilatação assintomática da aorta abdominal em pacientes mais velhos (RV, de 16 para detectar aneurismas> 4 cm de diâmetro). No entanto, a palpação perde uma proporção substancial de aneurismas pequenos a médios (Capítulo 78). Após treinamento específico em técnicas de palpação, clínicos gerais apresentam boas concordâncias quanto à ausência ou presença de aneurisma aórtico (κ = 0,53).

A presença de ruídos intestinais em pacientes com sintomas agudos pode ser falsamente tranquilizadora porque os sons intestinais podem estar presentes, na presença de um íleo, e pode estar aumentada no início de uma obstrução. Nos pacientes sem sintomas gastrointestinais ou alterações à palpação, é importante pesquisar sopros na ausculta, com o intuito fundamental de detectar sopros renais em pacientes com hipertensão (Caps. 67 e 127). A presença de um sopro abdominal auscultado na sístole e na diástole em um paciente hipertenso sugere fortemente hipertensão renovascular (RVP de 40).

Fígado

A detecção de hepatopatia depende, principalmente, da anamnese e de avaliações laboratoriais (Capítulo 148). Quando aparecem os sinais ao exame físico, o paciente costuma já ter doença hepática avançada. As primeiras alterações do exame físico associadas a doenças hepáticas são as extra-hepáticas. O clínico deve pesquisar a presença de ascite, edema periférico, icterícia ou esplenomegalia como sinais de

hepatopatia. Se houver hepatomegalia, deve-se iniciar a palpação na borda hepática. Entretanto, a presença de uma borda palpável abaixo da margem costal aumenta muito discretamente a probabilidade de hepatomegalia (RVP de 1,7). A borda superior do fígado pode ser detectada por percussão, e um diâmetro inferior a 12 cm reduz a probabilidade de hepatomegalia. Na ausência de um diagnóstico conhecido pertinente (p. ex., um hepatoma, que pode provocar um sopro hepático), a ausculta do fígado dificilmente tem utilidade.

Baço

A pesquisa de esplenomegalia em pacientes sem suspeita de uma doença associada à esplenomegalia quase sempre nada revela (Capítulo 171). Aproximadamente 3% dos adolescentes saudáveis podem ter baços palpáveis. A pesquisa de esplenomegalia inicia-se com a percussão do quadrante superior esquerdo para detectar macicez. A percussão é realizada sobre a parte mais baixa da linha axilar anterior esquerda na inspiração e expiração, com o paciente em decúbito dorsal. Quando não é observada macicez, os resultados da palpação nem definem nem excluem a presença de esplenomegalia, sendo necessários exames radiológicos (ultrassonografia ou cintilografia). A presença da borda esplênica palpável em pacientes com macicez à percussão e com suspeita clínica de esplenomegalia confirma o aumento. A palpação pode ser realizada por qualquer um das seguintes três abordagens (κ cerca de 0,2 a 0,4): palpação com a mão direita, aplicando-se contrapressão com a mão esquerda por trás do baço; palpação com uma das mãos sem contrapressão (com paciente em decúbito lateral direito em ambas as técnicas); ou posicionando-se o paciente em decúbito dorsal, com punho esquerdo sob o ângulo costovertebral esquerdo e o examinador tentando palpar, com a mão em garra, o baço do paciente.

Sistema Musculoesquelético

O exame musculoesquelético de pacientes adultos quase sempre é direcionado pelos sintomas (Caps. 264 e 271). A maioria dos pacientes tem dor nas costas em algum momento de suas vidas (Capítulo 407). A dor nas costas só perde para as doenças das vias aéreas superiores como motivo de procura de atendimento ambulatorial. O desconforto musculoesquelético na maioria dos pacientes será autolimitado. A anamnese do paciente ajuda a avaliar a probabilidade de uma doença sistêmica de base (idade, história de neoplasia maligna, perda ponderal inexplicada, duração da dor, resposta à terapia prévia, uso de drogas intravenosas, infecção urinária ou febre). Todos os achados mais importantes do exame físico de hérnias discais lombares em pacientes com ciática têm excelente confiabilidade, inclusive a dor provocada pela elevação ipsilateral da perna esticada, a dor causada por elevação da perna contralateral e a paresia à dorsiflexão do tornozelo ou hálux (todos com $\kappa > 0,6$).

No paciente adulto com desconforto no joelho, o clínico geral deve avaliar a presença de laceração de meniscos ou ligamentos. As melhores manobras para evidenciar uma

laceração do ligamento cruzado anterior são o sinal da gaveta anterior e a manobra de Lachman, nas quais o examinador detecta a ausência da anteriorização da tíbia quando ela é empurrada em direção ao examinador com o fêmur do paciente estabilizado. Diversas manobras que avaliam dor, estalidos ou rangidos ao longo da articulação entre o fêmur e a tíbia são usadas para pesquisar lacerações de menisco. Como nas várias doenças musculoesqueléticas, nenhum achado isolado tem a acurácia do exame do ortopedista, que elabora suas hipóteses a partir da anamnese e de diversos achados clínicos.

O exame do ombro visa avaliar a amplitude dos movimentos, as manobras que geram desconforto e a incapacitação funcional. A osteoartrite de quadril é detectada por evidências de restrição da rotação interna e abdução do quadril afetado. Clínicos gerais frequentemente solicitam radiografias para determinar a necessidade de encaminhamento a ortopedistas, mas radiografias simples são desnecessárias no início da evolução da doença no ombro ou no quadril. O grau de dor e a incapacidade experimentados pelo paciente podem solicitar a confirmação do diagnóstico e o encaminhamento.

As mãos e os pés podem demonstrar sinais de osteoartrite (local ou como parte de um processo sistêmico) (Capítulo 270), artrite reumatoide (Capítulo 272), gota (Capítulo 281) ou outras doenças do tecido conjuntivo. Além das alterações musculoesqueléticas regionais, como a síndrome do túnel do carpo, diversas afecções clínicas e neurológicas pressupõem a realização rotineira do exame das extremidades distais para prevenir complicações (p. ex., diabetes [neuropatia ou úlceras] ou neuropatia sensitivo-motora hereditária [deformidade em garra dos artelhos]).

Pele

A pele deve ser examinada de forma sistemática e sob boa iluminação (Capítulo 444). O ideal é pedir ao paciente que indique manchas e pintas na pele que o preocupem. A concordância de examinadores em relação a algumas das características mais importantes do melanoma (assimetria, cor variável, irregularidade das bordas) é de regular a moderada (Capítulo 210). É improvável que uma lesão simétrica, com bordas regulares, de uma só cor, medindo 6 mm ou menos ou cujo tamanho não tenha aumentado, represente um melanoma (RVP de 0,07). Entretanto, um número maior de achados aumenta bastante a probabilidade de melanoma (RVP de 2,6 para dois ou mais achados e RVP de 98 para a presença de todos os cinco achados) (Capítulo 210).

Os carcinomas basocelulares e os carcinomas espinocelulares podem ocorrer numa frequência ainda maior do que melanomas (Capítulo 210). Essas lesões podem ser detectadas em exames de rotina com atenção cuidadosa a regiões do nariz, rosto, antebraços e mãos, expostas ao sol.

Exame Neurológico

Detalhes completos do exame neurológico são fornecidos no Capítulo 403.

Avaliação Psiquiátrica

A maior parte da avaliação psiquiátrica (inclusive da cognição) é realizada no exame geral, durante a anamnese e a revisão dos sistemas (Capítulo 404). A observação de maneirismos, afeto, expressão facial e comportamentos do paciente pode sugerir transtornos psiquiátricos. Quando for aplicado um questionário de rastreamento e de revisão de sistemas preenchido pelo paciente, o clínico deve rever as respostas com cuidado para determinar se o paciente apresenta sintomas de depressão. Em qualquer paciente adulto, está indicado indagar especificamente sobre sintomas de depressão. Veteranos de guerra devem ser avaliados em relação ao transtorno do estresse pós-traumático e possíveis lesões cerebrais traumáticas anteriores que possam afetar seu comportamento. Delirium (Capítulo 27) é comum em pacientes médicos e cirúrgicos e é reconhecido pelo estado mental flutuante.

Exame dos Genitais e do Reto

Exame Pélvico

Um exame completo inclui descrições da genitália externa, aspecto da vagina e do colo uterino observado por espéculo e palpação bimanual do útero e dos ovários (Caps. 205 e 245). A precisão do exame pélvico é incerta. Em situações de emergência, o consenso entre médicos residentes e emergencistas sobre a presença de dor à movimentação cervical, hipersensibilidade uterina, hipersensibilidade anexial e massas anexiais é baixo (κ 0,2 a 0,25) (Capítulo 293). Entre os ginecologistas, a avaliação das dimensões do útero por exame evidencia uma correlação bastante boa com a medida na ultrassonografia pélvica. Entre mulheres assintomáticas, 10% a 15% têm alguma alteração ao exame e 1,5% tem alterações nos ovários. O rastreamento para câncer de ovário é limitado pela baixa sensibilidade do exame clínico na detecção dos estágios iniciais do carcinoma ovariano (Capítulo 205).

Genitália Masculina

O exame da genitália masculina começa com uma descrição da presença de circuncisão e de lesões cutâneas visíveis (p. ex., úlceras ou verrugas). A palpação deve confirmar a presença bilateral de testículos na bolsa escrotal. O epidídimo e os testículos devem ser palpados, pesquisando-se a presença de nódulos. A baixa incidência de carcinoma testicular implica que a maioria dos nódulos é benigna (Capítulo 206).

A próstata deve ser examinada em todos os quadrantes, com atenção especial a irregularidades de superfície ou diferenças da consistência ao longo do tecido prostático (Capítulo 207). A estimativa das dimensões da próstata pode ser influenciada pelo tamanho dos dedos do examinador. Pode ser melhor estimar o tamanho da próstata em centímetros de largura e altura.

Reto

Os pacientes podem ser examinados deitados de lado, embora essa posição deixe o examinador em uma postura desconfortável (Caps. 134 e 147). O exame retal nas mulheres pode ser feito durante o exame bimanual, com o indicador na vagina e o terceiro dedo no reto, o que permite a palpação da cúpula retovaginal. Os homens podem ficar de pé e se inclinar sobre a mesa de exame, ou, como outra alternativa, podem ser examinados em decúbito dorsal com os quadris e joelhos fletidos. Essa última manobra não é usada com frequência, embora possa facilitar o exame da próstata, que fica na posição do dedo do examinador.

O exame retal começa com a inspeção da região perianal, com a pesquisa de lesões cutâneas. O examinador introduz um dedo enluvado e bem lubrificado no ânus do paciente e, aplicando uma leve pressão, pede ao paciente que faça força para baixo como se estivesse evacuando. Essa manobra facilita a introdução do dedo no reto. Uma resposta normal inclui a contração do esfíncter anal em torno do dedo. O examinador deve realizar a palpação circunferencial por toda a extensão do dedo introduzido, pesquisando massas. Ao retirar o dedo enluvado, o dedo deve passar sobre um cartão para perda aguda de sangue nas fezes. Como teste de rastreamento para carcinoma colorretal (Capítulo 199), o toque retal não substitui a pesquisa de sangue oculto nas fezes colhidas pelo paciente (ou o uso de estratégias de rastreamento alternativas, como sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia).

Resumo dos achados para os pacientes

O médico deve resumir os achados positivos e negativos pertinentes para o paciente e não se constranger em expressar incertezas, contanto que as mesmas se acompanhem de um plano de ação (p. ex., “Voltarei a examiná-lo na próxima consulta”). O motivo para a solicitação de testes laboratoriais, de imagens e de outras naturezas deve ser explicado. Além disso, é preciso programar o retorno e o esclarecimento dos resultados para o paciente, principalmente se houver possibilidade de dar más notícias ao paciente. Alguns médicos perguntam ao paciente se desejam que “algo mais” seja discutido. Pacientes que expressam novas preocupações adicionais no final da visita podem ter tido medo de enfrentá-los mais cedo (p. ex., “só para informar, doutor, eu tive muita dor no peito”); quando os problemas não são urgentes, é aceitável para tranquilizar o paciente prometer avaliá-los em um telefonema de acompanhamento ou na próxima visita.

Perspectivas futuras

A crença muito comum de que a capacidade diagnóstica do clínico está se deteriorando não tem um fundamento rigoroso. Existe evidência considerável de que uma abordagem científica sobre o que vale ou não a pena realizar no exame clínico identifica um conjunto central de habilidades necessárias ao diagnóstico clínico. Como a garantia de um bom desfecho para o paciente a custo razoável depende basicamente da qualidade da informação obtida na anamnese e no exame físico, a insistência na aplicação de princípios científicos à anamnese e ao exame físico tende a contribuir para melhorar a

capacidade diagnóstica.

Leituras sugeridas

Boulware, L., Marinopoulos, S., Phillips, K., et al. Systematic review: the value of the periodic health evaluation. *Ann Intern Med*. 2007; 146:289–300. *Um exame de saúde periódico melhora a entrega de alguns serviços preventivos recomendados e pode amenizar a preocupação do paciente.*

Society of General Internal Medicine. Website for Clinical Examination Research and Education Group. http://www.sgim.org/index.cfm?pageId=588. Facili*ta pesquisas bibliográficas pessoais para tópicos sobre o exame clínico e uma bibliografia de* Rational Clinical Examination Series, *publicado em* Journal of the American Medical Asso*ciation*.

No Brasil

A base do diagnóstico clínico é estabelecida pela anamnese e pelo exame clínico. Em estudo realizado em ambulatório de clínica médica geral de hospital universitário brasileiro, a anamnese isolada foi responsável pelo diagnóstico completo de 40,4% dos pacientes; a anamnese associada ao exame clínico fez 29,4% dos diagnósticos; e a anamnese associada a exame clínico e exames complementares fez mais 29,5% dos diagnósticos. Em 1,1% dos casos, o diagnóstico final foi obtido somente durante o seguimento ambulatorial. A melhor estratégia para uma boa anamnese é o método hipotético-dedutivo com a realização de hipóteses que são confirmadas ou excluídas a todo instante até que se obtenha a hipótese definitiva.

Os dados da anamnese também precisam ser avaliados de forma crítica. Por exemplo, uma pergunta ensinada nos cursos de semiologia é se o paciente nadou ou não em lagoa de coceira. Estudo brasileiro mostrou que os pacientes não sabem identificar quais lagoas são lagoas de coceira e quais não são, ou seja, é uma pergunta inútil. É importante, então, saber se a pergunta que está sendo feita é compreendida pelo paciente.

A anamnese é fundamental no diagnóstico das síndromes funcionais somáticas, que, como os transtornos psiquiátricos, é feita com base em critérios diagnósticos, sem alterações do exame clínico e sem testes diagnósticos padrão ouro. Nesses casos, o diagnóstico é feito somente pela anamnese, e o exame clínico é realizado para confirmação da ausência de sinais. Por exemplo, em uma paciente com história de artralgia, a ausência de artrite observada no exame clínico é crucial para o direcionamento do diagnóstico: se houver presença de artrite, o diagnóstico será de alguma doença inflamatória; a ausência de artrite sugere um leque diferente de doenças, incluindo a depressão como possibilidade diagnóstica.

O exame clínico isolado é importante no diagnóstico da hipertensão arterial, nos casos dermatológicos e em alguns diagnósticos como derrame pleural ou pericárdico, por exemplo. Como a medida da pressão arterial é o procedimento mais custo-efetivo em termos de rastreamento de doenças, o diagnóstico da hipertensão só pode ser feito pela medida da pressão arterial. Essa é uma parte do exame clínico que deve ser

obrigatoriamente realizada em toda consulta. O peso da hipertensão arterial como fator de risco para doença cardiovascular, e principalmente para o acidente vascular cerebral, que apresenta taxas de morbimortalidade muito elevadas no Brasil, só confirmam a importância da medida da pressão arterial a cada dois anos.

Em relação ao exame clínico qualitativo, geralmente ensinado na forma de cruzes que variam de 1+ a 4+, estudos realizados no Brasil mostraram que, à medida que a experiência do médico aumenta, ele tende a abandonar o uso das cruzes e passa a pensar de forma dicotômica como sinal presente ou ausente. No caso específico do diagnóstico de anemia, há uma tendência maior ao acerto quando o médico estima um valor específico para a hemoglobina do que quando ele faz sua estimativa na forma de graus de descoramento expressos em cruzes. Em estudo brasileiro, encontrou-se uma razão de verossimilhança positiva associada à estimativa da hemoglobina de 3,9 (IC 95% 2,0-7,5), usando-se como padrão ouro o hemograma. Outro problema importante da avaliação em cruzes é sua subjetividade com falta de reprodutibilidade interobservadores.

A resolutividade do médico que atua na atenção primária, secundária e terciária depende em muito da sua capacidade de realizar uma anamnese e exame clínico adequados. A capacidade de fazer um exame neurológico completo evita um encaminhamento desnecessário ao neurologista. Logo, o investimento no ensino da anamnese e do exame clínico, considerando-os como testes diagnósticos com cálculo da sua sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo e razões de verossimilhança positiva e negativa, é fundamental.

Bibliografia

Barreto, M. Use of risk factors obtained by questionnaires in the screening for Schistosoma mansoni infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1993; 48(6):742–747.

Benseñor, I. M., Calich, A. L., Brunoni, A. R., do Espírito-Santo, F. F., Mancini, R. L., Drager, L. F., Lotufo, P. A. Accuracy of anemia diagnosis by physical examination. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125(3):170–173.

Drager, L. F., Abe, J. M., Martins, M. A., Lotufo, P. A., Benseñor, I. J. Impact of clinical experience on quantification of clinical signs at physical examination. *J Intern Med*. 2003; 254(3):257–263.

7

Abordagem ao paciente com sinais vitais alterados

David L. Schriger

Os cuidados ao paciente são orientados pela integração de queixa principal, história, sinais vitais e achados do exame clínico (Capítulo 6). Os médicos deverão estar muito atentos aos sinais vitais do paciente, mas raramente torná-los a peça central da avaliação.

A importância dos sinais vitais

A importância dos sinais vitais no atendimento médico representa um enigma para os defensores de uma abordagem baseada em evidências aos cuidados do paciente. Nenhum médico experiente cuidaria de seus pacientes sem considerar os sinais vitais, muito embora uma avaliação formal da utilidade dos sinais vitais para diagnósticos específicos concluísse que eles não são particularmente úteis, já que suas razões de verossimilhança são muito baixas para diferenciar pacientes com e sem uma doença (Capítulo 6). No caso de afecções incomuns, seu valor preditivo é ainda menor. Por exemplo, o risco de taquicardia em um paciente com uma crise tireotóxica é elevado, embora o risco de crise tireotóxica em um paciente com taquicardia isolada seja baixo. Esta aplicação do teorema de Bayes (Capítulo 9) demonstra por que não se justifica pedir testes da função tireoidiana para todos os pacientes taquicárdicos e por que tentativas de dizer "Quando o sinal vital *x* estiver alto [baixo], faça *y*" são falhas. Cada um dos sinais vitais pode estar normal ou alterado em quase todas as afecções agudas (Tabela 7-1), e podem estar temporariamente alterados em indivíduos sadios. Um fluxograma para diagnóstico e tratamento em resposta a sinais vitais alterados seria de utilidade muito vaga e complexa.

Tabela 7-1

Faixas normal e níveis de alarme dos sinais vitais essenciais em adultos[*]

	NORMAL	NÍVEIS DE ALARME
Temperatura	36°-38° C (96,8°-100,4° F)	40° C (104° F)
Pulso	60-100 batimentos por minuto	<45 batimentos por minuto, > 130 batimentos/min.
Respiração	12-20 respirações por minuto	<10 respirações por minuto, > 26 respirações por minuto
Saturação de oxigênio	95-100%	<90%
Pressão arterial sistólica	90-130 mm Hg	<80 mm Hg, >200 mm Hg
Pressão arterial diastólica	60-90 mm Hg	<55 mm Hg, >120 mm Hg

[*]Os valores normais são para adultos saudáveis. Valores fora desses intervalos são comuns em pacientes que estão doentes ou estão ansiosos em relação ao seu estado de saúde. Valores de alarme exigem a atenção do prestador de cuidados de saúde em qualquer paciente adulto. Esses valores são específicos (raramente presentes em pacientes saudáveis), mas não são sensíveis (os sinais vitais da maioria dos pacientes doentes não incluirá valores de alarme). Todos os sinais vitais devem ser interpretados no contexto da apresentação do paciente (ver texto).

Valor Preditivo

Como é possível que os sinais vitais sejam maus preditores de diagnóstico, mas essenciais à prática médica? Em primeiro lugar, embora os sinais vitais sejam insuficientemente preditivos para serem úteis em fluxogramas rígidos, estes algoritmos são tão somente uma das diversas regras do raciocínio científico usadas pelos médicos para diagnosticar e tratar os pacientes. O reconhecimento de padrões e o modelo hipotético-dedutivo são parte do raciocínio científico que se baseia não nas tendências médias de um único fator (p. ex., a hipotensão está presente em *x*% dos casos de choque séptico) ou em um pequeno número de fatores (hipotensão e taquicardia estão presentes em *y*% dos casos de choque séptico), mas na interação complexa de múltiplos fatores (p. ex., como este paciente é um homem idoso com aparência doente, com a próstata aumentada e história de infecções do trato urinário, que se encontra taquicárdico e hipotenso, com pulmões limpos e uma próstata aumentada, mas não dolorosa, além de uma saturação de oxigênio de 97%, ele deverá receber tratamento para sepse originada das vias urinárias [Capítulo 292] enquanto são aguardados os resultados do exame da cultura de urina). Assim, os sinais vitais podem ter uma função importante na tomada de decisões clínicas, muito embora suas razões de verossimilhança não sejam expressivas. Num estudo, por exemplo, os 16% de pacientes da ala médica e cirúrgica com sinais vitais alterados tinham uma probabilidade 20 vezes mais alta de transferência para um nível mais elevado de cuidados, parada cardíaca, ou morte em comparação a pacientes com sinais vitais persistentemente normais.

Sinais Vitais como Sintomas

Sinais vitais alterados raramente constituem o problema fisiopatológico fundamental.

No choque (Capítulo 106), a hipotensão e a taquicardia são manifestações de processos fisiopatológicos que ocorrem nos níveis celulares e moleculares. Dadas as ligações tortuosas da doença clínica com a fisiopatologia fundamental para sinais vitais alterados, não é surpreendente que as relações entre os estados de doença e os sinais vitais não sejam tão fortes. Até que novas tecnologias permitam a medida direta de processos patológicos primários, os sinais vitais continuam a ser medidas importantes, embora imperfeitas.

Os cinco sinais vitais essenciais são temperatura, pulso, pressão arterial, frequência respiratória e saturação de oxigênio (oximetria de pulso). A oximetria de pulso está incluída porque se encontra amplamente disponível em locais de atendimento de emergência, é uma medida não invasiva e de custo relativamente baixo, e proporciona informações importantes da frequência respiratória. Outros sugerem que dor, tabagismo e peso devam ser considerados como sinais vitais de rotina; embora possa haver uma base legítima para cada um, não serão considerados aqui. Os clínicos nunca devem esquecer de que o sinal vital mais importante é como o paciente se apresenta; a aparência geral é um sinal que orienta a intensidade e a urgência da avaliação.

Medindo os sinais vitais

Embora a obtenção dos sinais vitais geralmente seja direta e objetiva, a validade e a confiabilidade da medida dependem da técnica apropriada e, no caso da pressão arterial e da oximetria de pulso, da manutenção adequada do equipamento. As temperaturas orais e retais geralmente são precisas (Capítulo 288), embora temperaturas orais possam estar falsamente subestimadas em pacientes que respiram pela boca. A temperatura axilar não é confiável e não deverá ser usada. Há uma enorme variação na validade e confiabilidade de medidas obtidas com termômetros timpânicos. Um termômetro de hipotermia é preferível em pacientes com suspeita de hipotermia, e a temperatura central deve ser medida com um termômetro esofágico, de bexiga ou retal em pacientes com hipotermia ou hipertermia grave (Capítulo 109).

A pressão arterial precisa ser medida com um manguito de tamanho adequado (Capítulo 67). Esfigmomanômetros automáticos às vezes geram resultados falsos, e valores questionáveis devem ser confirmados por ausculta manual ou obtenção em outros membros. O pulso é obtido idealmente por palpação porque esta técnica permite avaliar a regularidade e o nível; devem-se contar as pulsações por tempo suficiente para obter uma frequência acurada (pelo menos 15 segundos). É preciso confirmar frequências cardíacas elevadas na leitura de um monitor cardíaco por palpação porque esses monitores podem contar ondas P falsamente grandes, ondas T ou picos de marca-passo como ondas R, relatando, assim, uma frequência cardíaca duas vezes maior que a frequência verdadeira. A verificação de sinais vitais ortostáticos — a comparação entre pressão arterial e pulso nas posições supina, sentada e de pé — é defendida por alguns profissionais, mas provou-se insensível e inespecífica para hipovolemia.

Como a frequência respiratória típica fica entre 12 e 20 e há uma variação considerável entre o número de inspirações, a frequência respiratória deve ser verificada por pelo

menos 30 segundos, de preferência por um minuto. A saturação de oxigênio depende da tecnologia, portanto é essencial conhecer as idiossincrasias do aparelho usado; é improvável que se obtenham medidas válidas a menos que haja uma boa correlação entre a leitura do pulso do aparelho e o pulso do paciente. A sonda deve ser colocada em uma parte do corpo quente e bem perfundida. Oxímetros de pulso comparam a absorção de luz em dois comprimentos de onda, de maneira que as leituras podem ser falsamente altas sob condições que alterem a cor da hemoglobina oxigenada ou desoxigenada, incluindo intoxicação por monóxido de carbono (Capítulo 94), metemoglobinemia (Capítulo 164) e algumas das hemoglobinopatias menos comuns.

O papel dos sinais vitais na abordagem do paciente

É preciso refazer as medidas na presença de sinais vitais que estejam alterados. Algumas alterações demandam avaliação imediata (Tabela 7-2). Outras alterações dos sinais vitais devem ser reavaliadas posteriormente, a menos que tenham sido previamente observadas, caso em que se pode iniciar uma avaliação completa orientada pela história pregressa do paciente e pelos achados do exame clínico. É essencial que o médico sempre "trate o paciente, não o sinal vital".

Tabela 7-2

Alterações que exigem avaliação rápida em pacientes assintomáticos

Um pulso irregular e rápido (se não for crônico) deve levar a uma avaliação do ritmo do paciente de modo que a fibrilação atrial possa ser identificada, avaliada e tratada (Capítulo 64), diminuindo assim o risco do paciente de acidente vascular cerebral.

A frequência cardíaca acima de 130 batimentos por minuto pede um eletrocardiograma para determinar o ritmo do paciente e o diagnóstico diferencial da taquicardia (anemia e doenças da tireoide em particular).

A pressão arterial diastólica marcadamente elevada (p. ex, >115 mm Hg) deve estimular uma avaliação de urgência hipertensiva (Capítulo 67). Note-se que a hipertensão, na ausência de sinais de danos finais agudos ao órgão, não requer tratamento agudo, que pode reduzir a pressão intracraniana de perfusão e levar ao acidente vascular cerebral. A doentes com pressão arterial elevada deve ser oferecida uma avaliação padrão e de tratamento para hipertensão arterial crônica (Capítulo 67).

Pulso fraco ou pressão arterial baixa em pacientes que recebem medicamentos cardioativos indicam a confirmação de que o paciente é verdadeiramente assintomático, além de avaliação da dosagem desses medicamentos e uma reavaliação do regime terapêutico.

Pulso marcadamente baixo em pacientes idosos que não estão recebendo

medicamentos e que precisam de controle dos níveis séricos indicam a necessidade de avaliação do sistema cardíaco do paciente.
Saturação de oxigênio abaixo de 93% na ausência de problemas pulmonares conhecidos indica investigação do sistema respiratório do paciente.

Pacientes sem Queixas Sistêmicas

No caso de pacientes que se apresentam para uma avaliação de rotina ou com uma queixa não sistêmica (p. ex., dor no joelho), uma alteração em um sinal vital raramente indicará uma doença aguda. O mais comum é ser uma leitura falsa ou um achado transitório devido à variação aleatória ou ansiedade que não requer avaliação ou tratamento e pode ser confirmada depois. Em certos casos, será a única manifestação ou a mais aparente de uma doença crônica ou de um fator de risco. A medida de uma pressão arterial elevada levando a um diagnóstico de hipertensão é um exemplo clássico do valor dos sinais vitais nesses pacientes.

Pacientes Que se Queixam de Doença Sistêmica, mas não Parecem Doentes

Os sinais vitais servem a duas outras funções em pacientes sintomáticos que não parecem particularmente doentes. Em primeiro lugar, alterações nos sinais vitais proporcionam informações que podem sugerir ou confirmar uma doença. A temperatura elevada em um paciente com tosse produtiva, falta de ar, estertores localizados e egofonia corroboram um diagnóstico de pneumonia. Os sinais vitais podem também ter um papel na definição da terapia e da triagem. Por exemplo, diretrizes para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (Capítulo 97) incorporam formalmente os sinais vitais.

A segunda função dos sinais vitais no paciente sintomático estável é indicar que o paciente está mais enfermo do que aparenta. Por exemplo, a presença de hipotensão em um paciente que parece estar bem e com suspeita de pielonefrite pode indicar sepse ou hipovolemia. Para que os sinais vitais sejam úteis, o médico precisa estar atento a eles e incorporá-los explicitamente ao processo racional que considera os diagnósticos mais graves quando há uma alteração dos sinais vitais. O médico precisa então decidir se a probabilidade de cada diagnóstico perigoso é alta o bastante para merecer uma avaliação específica. Infelizmente, não há regras rápidas e fáceis que diferenciem alterações falsas que indiquem exames ou tratamentos adicionais. O que se pode dizer é que o médico bem treinado está atento à presença de sinais vitais alterados e disposto a considerar uma mudança no tratamento em função da alteração nos sinais vitais, com menos chances de cometer erros.

Alguns pontos específicos merecem ser mencionados. Primeiro, para a maioria dos sinais vitais, o conceito de “normal” é relativo. É preciso interpretar a pressão arterial no

contexto do paciente. Por exemplo, uma pressão arterial de 88/64 mm Hg pode ser razoável em uma mulher jovem pesando 50 kg e sadia, mas deve ser preocupante em um homem de meia-idade pesando 90 kg. Da mesma maneira, uma pressão arterial de 128/80 mm Hg seria normal em um homem de 60 anos de idade, mas preocupante em uma gestante de 34 anos de idade. Em segundo lugar, na medida em que os sinais vitais são medidas insensíveis de doença, sinais vitais normais não devem dissuadir o médico de investigar diagnósticos potencialmente críticos. Por exemplo, adultos jovens em boas condições físicas podem manter sinais vitais normais na vigência de um choque.

O Uso dos Sinais Vitais em Pacientes Que Aparentam Estar Doentes

Para alguns pacientes, espera-se a presença de sinais vitais alterados com base na sua aparência e nos seus sintomas. No caso de pacientes de alto risco (in extremis), deve-se ter cuidado em proceder de acordo com as diretrizes estabelecidas, tais como o Suporte Cardíaco Avançado de Vida (Capítulo 63) e o Suporte Avançado à Vida no Trauma (Caps. 107 e 108). Para outros pacientes que pareçam enfermos, é preciso que ocorram dois processos. No primeiro, o médico, armado com o conhecimento do diagnóstico diferencial de cada sinal vital alterado e com a capacidade de obter uma história completa e fazer um exame clínico apropriado, reduz a lista de diagnósticos em potencial e decide quais são suficientemente prováveis para merecer avaliação. Enquanto isso, o médico considera a lista de opções de tratamento para todos os diagnósticos associados à alteração do sinal vital e, antes de estabelecer um diagnóstico, inicia aqueles tratamentos para os quais o benefício potencial da pronta administração compense os riscos em potencial. Por exemplo, antibióticos para pacientes febris em risco de infecção bacteriana, hidrocortisona para pacientes hipotensos em risco de insuficiência adrenal e tiamina para pacientes hipotérmicos em risco de encefalopatia de Wernicke podem melhorar o resultado e é improvável que causem danos mesmo se o paciente não tiver de fato a afecção suspeita. Embora o tratamento precoce provável possa salvar a vida de alguns pacientes, não se deve abusar deles; os médicos devem evitar respostas impulsivas que possam causar danos.

Diagnóstico Diferencial e Opções de Tratamento

Sinais Vitais Anormais Únicos

Como os sinais vitais podem estar alterados em quase todos os processos patológicos, nenhum diagnóstico diferencial pode ser abrangente. O médico deve concentrar-se inicialmente nas doenças comuns e em doenças que demandem tratamento específico. O processo racional deve começar com a queixa principal e o histórco do paciente, e então incorporar informações a respeito dos sinais vitais e o restante do exame clínico.

Múltiplos Sinais Vitais Alterados

Pacientes gravemente enfermos são passíveis de apresentar vários sinais vitais alterados. Embora determinados padrões de alterações dos sinais vitais predominem em doenças específicas (p. ex., hipotensão, taquicardia e hipotermia na sepse grave), nenhum padrão pode ser considerado patognômico. O objetivo do médico é trabalhar no sentido de estabelecer um diagnóstico enquanto simultaneamente prescreve tratamentos cujos benefícios compensem os riscos em potencial.

A febre geralmente é acompanhada de taquicardia, com a regra geral estabelecida de que a frequência cardíaca aumentará 10 batimentos por minuto para cada aumento de 1 °C na temperatura. A ausência de taquicardia com febre é conhecida como dissociação pulso-temperatura e é relatada na febre tifoide (Capítulo 316), na legionelose (doença dos legionários) (Capítulo 322), na babesiose (Capítulo 361), na febre Q (Capítulo 335), na infecção por *Rickettsia* sp. (Capítulo 335), na malária (Capítulo 353), na leptospirose (Capítulo 331), na pneumonia causada por *Chlamydia* sp. (Capítulo 326) e em infecções virais como a dengue (Capítulo 390), a febre amarela (Capítulo 389) e nas febres hemorrágicas (Capítulo 389), embora não se conheça o valor preditivo deste achado.

É possível descobrir muitas coisas comparando-se a frequência respiratória à oximetria de pulso. Hiperventilação na presença de uma saturação de oxigênio elevada sugere um processo do sistema nervoso central ou acidose metabólica, em vez de um processo cardiopulmonar. Frequências respiratórias baixas na presença de níveis baixos de saturação de oxigênio sugerem hipoventilação central, que pode responder a antagonistas de narcóticos.

Hipertensão e bradicardia no paciente obnubilado ou comatoso são conhecidas como reflexo de Cushing, um sinal relativamente tardio de pressão intracraniana elevada. Os médicos devem se esforçar para diagnosticar e tratar essa condição antes que o reflexo de Cushing se desenvolva.

Abordagem de Alterações Específicas dos Sinais Vitais

Temperatura Elevada

A temperatura normal é com frequência citada como 37 °C (98,6 ° F), mas há uma variação diurna significativa, além de variação entre indivíduos, de maneira que 38 °C é o limiar para febre mais comumente citado. A febre que se considera devida à infecção deve ser tratada com antipiréticos e antimicrobianos apropriados (Capítulo 288). A importância de administrar precocemente antibióticos a pacientes potencialmente sépticos não pode ser exagerada (Caps. 108 e 288). A hipertermia (temperatura acima de 40 °C) deve ser tratada com medidas de resfriamento tais como bolsas de gelo, névoa fria em frente a ventiladores, lavagem gástrica fria e, para síndromes medicamentosas, fármacos como dantrolene (Capítulo 109). A maioria dos serviços de anestesia dos hospitais conta com um *kit* específico para tratar hipertermia maligna (Caps. 440 e 442).

Temperatura Baixa

O tratamento da hipotermia é orientado pela sua causa (Capítulo 109). A temperatura

corporal diminui quando a perda de calor excede sua produção. Todos os mecanismos logicamente possíveis para que isso ocorra devem ser avaliados. A queda na produção de calor pode resultar de hipofunção endócrina (p. ex., doença de Addison [Capítulo 234], hipopituitarismo [Capítulo 231], hipotireoidismo [Capítulo 233]) e perda da capacidade de apresentar calafrios (p. ex., paralisia neurológica ou medicamentosa ou distúrbios neuromusculares). O malfuncionamento do sistema regulador hipotalâmico pode dever-se à hipoglicemia (Capítulo 236) e a uma variedade de alterações do sistema nervoso central (encefalopatia de Wernicke [Capítulo 425], acidente vascular cerebral [Capítulo 414], tumores [Capítulo 195] e trauma [Capítulo 406]). O reajuste do ponto de ajuste da temperatura pode ocorrer com a sepse. A maior perda de calor pode dever-se à exposição, a alterações comportamentais e físicas que impedem o paciente de sentir ou responder ao frio, a alterações cutâneas que diminuem a capacidade da pele de reter calor, e a vasodilatadores (incluindo etanol). Uma história e um exame clínico cuidadosos devem esclarecer quais destas possibilidades são mais prováveis.

Várias considerações merecem ênfase. A coluna vertebral de um paciente hipotérmico obnubilado encontrado "caído" deve ser protegida e avaliada porque a paralisia devida a uma queda pode ter impedido o paciente de buscar socorro e pode ter diminuído sua capacidade de produzir calor. O médico não pode se esquecer de administrar antibióticos a pacientes que possam estar sépticos (Capítulo 108), tiamina àqueles que possam apresentar encefalopatia de Wernicke (Capítulo 425), hidrocortisona a pacientes que possam estar com insuficiência adrenal (Capítulo 234) e hormônio da tireoide aos que possam estar em coma mixedematoso (Capítulo 233). Pacientes gravemente hipotérmicos devem ser tratados cuidadosamente porque qualquer estímulo pode desencadear arritmias ventriculares (Capítulo 109); mesmo na ausência de pulsos, deve-se iniciar reanimação cardiopulmonar apenas em pacientes com fibrilação ventricular ou assistolia.

Frequência Cardíaca Elevada

A frequência, o ritmo e o eletrocardiograma diferenciam taquicardia sinusal de taquiarritmias (Caps. 62 a 65). As taquiarritmias podem ser instigadas por alterações que necessitam de tratamento específico (p. ex., sepse [Capítulo 108], alterações eletrolíticas [Caps. 118, 119 e 120], alterações endócrinas [Capítulo 233] e intoxicações [Caps. 21 e 110]) antes de ser possível resolver a arritmia. No caso da taquicardia sinusal, é sempre fundamental tratar a causa subjacente. Os tratamentos podem incluir antipiréticos (para febre); ansiolíticos; hidratação oral ou intravenosa (para hipovolemia); nitratos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e diuréticos (para insuficiência cardíaca e sobrecarga hídrica [Capítulo 59]); oxigênio (para hipóxia); α-bloqueadores (para superdosagem de estimulantes); β-bloqueadores (para síndromes coronarianas agudas [Caps. 72 e 73] ou crise tireotóxica [Capítulo 233]); e anticoagulantes (para embolia pulmonar [Capítulo 98]). A taquicardia é com frequência uma resposta apropriada a uma condição clínica e não deve ser tratada como rotina a menos que esteja causando, ou seja, passível de causar problemas secundários.

Pulso Baixo

A bradicardia pode ser fisiológica (atletas e outras pessoas com tônus vagal aumentado), pode dever-se a medicações cardíacas prescritas (p. ex., β-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, digoxina), superdosagens (p. ex., colinérgicos, inotrópicos negativos), doença do sistema de condução cardíaca, alterações eletrolíticas (hipercalemia grave) e infarto do miocárdio de parede inferior (Caps. 64 e 73). Pacientes assintomáticos não precisam de tratamento imediato. O objetivo da terapia é produzir uma frequência cardíaca suficiente para perfundir os tecidos e aliviar os sintomas (Capítulo 63). As intoxicações devem ser tratadas com antídotos específicos (Capítulo 110). Alterações endócrinas devem ser tratadas com terapia de reposição. Em pacientes com síndrome coronariana aguda (Capítulo 72), o objetivo é restaurar a perfusão e aliviar a isquemia. Pacientes com bradicardia ou hipotensão grave podem precisar de agentes cronotrópicos para melhorar a perfusão mesmo que eles possam aumentar a demanda de oxigênio. Em pacientes normotensos com bradicardia mais leve, os agentes cronotrópicos só devem ser usados quando não for possível resolver os sintomas e a isquemia por outros meios. A atropina é a terapia primária para a bradicardia; isoproterenol e estimulação cardíaca estão reservados para os não respondentes (Capítulo 63).

Pressão Arterial Elevada

A pressão arterial elevada não requer tratamento agudo na ausência de sintomas ou sinais de dano a órgãos vitais (Capítulo 67). Em doentes cuja pressão arterial é nitidamente superior ao seu padrão, o histórico e o exame físico devem avaliar as condições que definem a "emergência hipertensiva" Capítulo: evidência de encefalopatia, hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral isquêmico, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, síndrome coronariana aguda, dissecção da aorta, insuficiência renal e pré-eclâmpsia. Na ausência dessas condições, o tratamento deverá consistir em reiniciar ou ajustar as medicações de pacientes com hipertensão conhecida e instituir um programa de verificação da pressão arterial e avaliação apropriada daqueles que não apresentam história de hipertensão (Capítulo 67).

O paciente com uma emergência hipertensiva verdadeira deve receber tratamento com medicamentos apropriados a cada situação específica. Como quedas rápidas na pressão arterial podem ser tão prejudiciais quanto o próprio estado hipertensivo, é preferível usar agentes intravenosos com meias-vidas breves, como nitroprussiato de sódio, labetalol, nitroglicerina e esmolol (Capítulo 67).

Pressão Arterial Baixa

É preciso avaliar a pressão arterial no contexto dos sintomas, da aparência geral e dos achados do exame clínico do paciente. O tratamento depende do contexto. O mesmo valor de pressão arterial pode demandar agentes inotrópicos intravenosos para um paciente e nenhum tratamento para outro.

Em pacientes taquicárdicos hipotensos, o médico precisa integrar rapidamente todas as evidências disponíveis para determinar sua volemia, função cardíaca, capacitância vascular e a etiologia primária (Capítulo 106). Nem todos os pacientes com hipotensão e

taquicardia estão em choque, e nem todos os pacientes em choque terão hipotensão e taquicardia. Pacientes em choque devem ser tratados com base na sua causa (Caps. 106 a 108).

Pacientes hipotensos sintomáticos com suspeita de depleção de volume intravascular devem receber reanimação hídrica intravenosa com cristaloide ou sangue, dependendo de seu nível de hemoglobina (Capítulo 106). Em pacientes com doença cardíaca conhecida, pacientes que são frágeis ou idosos, pacientes cuja volemia é incerta, pequenos *bolus* de líquidos (p. ex., 250 mL de solução salina normal), cada um deles seguido de reavaliação, são preferidos de modo a que a insuficiência cardíaca iatrogênica possa ser evitada. O suporte inotrópico deve ser reservado a pacientes que não respondem à reanimação hídrica. Deve-se ter em mente a insuficiência cardíaca de alto débito em pacientes com possível crise tireotóxica ou superdosagem de estimulantes.

Frequência Respiratória Aumentada

A taquipneia é uma resposta normal à hipovolemia (mais adiante). O tratamento da taquipneia na ausência de hipóxia é direcionado à causa subjacente, muitas vezes a dor (Capítulo 29). Ansiolíticos (p. ex., diazepam, 5 a 10 mg VO ou IV; lorazepam, 1 a 2 mg VO, IM ou IV) ou uma atitude tranquilizadora conseguem acalmar pacientes com causas comportamentais de hiperventilação. Respirar dentro de um saco de papel mostrou ser um tratamento ineficaz. A embolia pulmonar (Capítulo 98) necessariamente não reduz a saturação de oxigênio ou causa uma PO_2 baixa, e sempre é uma condição a ser considerada em paciente de alto risco com taquipneia inexplicada.

Frequência Respiratória Reduzida

Qualquer perturbação do centro respiratório pode diminuir o impulso respiratório (Capítulo 86). Narcóticos e outros sedativos, além de doenças neurológicas, são causas comuns de queda na frequência respiratória. O tratamento primário da apneia é a ventilação mecânica (Capítulo 105), mas se pode tentar a administração de antagonistas de narcóticos a pacientes com uma história ou achados de exame clínico (miose, sinais de injeção, adesivos transdérmicos de opiáceos) sugestivos de uso ou abuso de narcóticos (Capítulo 33). Em pacientes que ainda respiram espontaneamente, a ventilação mecânica é indicada para os que estejam respirando muito lentamente para manter uma saturação de oxigênio aceitável e para pacientes que estejam retendo dióxido de carbono em quantidades suficientes para deprimir a função mental. Pacientes incapazes de manter a ventilação devem ser intubados. Deve-se administrar oxigênio a todos os pacientes hipopneicos (veja anteriormente). Pacientes com hipoventilação crônica (Capítulo 86) podem ter retido HCO_3^- para compensar uma PCO_2 elevada e, portanto, podem depender da hipóxia para manter o estímulo respiratório; nesses pacientes, a administração superagressiva de oxigênio pode diminuir a frequência respiratória, aumentar a PCO_2 e piorar o nível de consciência (Capítulo 104).

Saturação de Oxigênio Reduzida

Em pacientes hipopneicos, deve-se tentar inicialmente aumentar a frequência respiratória (veja anteriormente) e o volume corrente. Independentemente da etiologia, o oxigênio, em quantidades adequadas para restaurar a saturação de oxigênio (PO_2 > 60 mm Hg, saturação de oxigênio > 90%), é o esteio da terapia. Quando só o oxigênio não surtir efeito, é preciso empregar métodos não invasivos para melhorar a ventilação ou fazer intubação traqueal (Capítulo 104). O oxigênio deverá aumentar a PO_2 em todos os pacientes, exceto nos que sofrem de *shunt* direita-esquerda grave (Capítulo 69). O tratamento de condições que causam hipoxemia inclui antibióticos (pneumonia), broncodilatadores (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica), diuréticos e vasodilatadores (edema pulmonar), anticoagulantes (embolia pulmonar), oxigênio hiperbárico (intoxicação por monóxido de carbono), azul de metileno (metemoglobinemia, sulfemoglobinemia) e transfusão (anemia).

Leituras sugeridas

Glickman, S. W., Cairns, C. B., Otero, R. M., et al. Disease progression in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with sepsis. *Acad Emerg Med*. 2010; 17:383–390. *Cerca de 25% dos pacientes com sepse e sinais de progresso vital inicialmente normal entram em choque dentro de 72 horas.*

Lighthall, G. K., Markar, S., Hsiung, R. Abnormal vital signs are associated with an increased risk for critical events in US veteran inpatients. *Resuscitation*. 2009; 80:1264–1269. *Enfatiza que os sinais vitais anormais implicam um risco aumentado em 20 vezes para posterior deterioração importante entre os pacientes clínicos e cirúrgicos em geral.*

No Brasil

Entre os sinais apresentados — temperatura, pulso, frequência respiratória, saturação de oxigênio e pressão arterial —, somente a medida de saturação de oxigênio é recente na prática hospitalar brasileira. Mesmo assim, já está disponível em hospitais e em alguns locais na atenção primária. As demais foram incorporadas no atendimento ambulatorial, de emergência e, principalmente, em pacientes internados. Elas se encontram entre os procedimentos padronizados do processo de enfermagem no Brasil. A periodicidade das medidas depende da avaliação conjunta de médico e enfermeiro e dos protocolos específicos de conduta de cada instituição.

Tal como apresentado no texto, as escolas médicas e de enfermagem brasileiras também enfatizam que os valores obtidos de sinais vitais devem ser vistos caso a caso, de acordo com a situação do paciente ou do participante de exame periódico. Valores iguais podem ser interpretados de forma diferente de acordo com idade, sexo, queixa e histórico clínico. Uma crítica adotada há vários anos é da conduta dirigida a uma única alteração sem avaliação geral do paciente. O exemplo mais importante é o da medida isolada da pressão arterial sem considerar queixa, anamnese e exame clínico. O uso de hipotensores potentes em pacientes com pressão arterial elevada em uma única medida em vários ambientes trouxe risco e quase nenhum benefício, o que motivou o Conselho Regional de Medicina de São Paulo, em 2004, a normatizar a conduta e

contraindicar o uso do nifedipina sublingual.

A pressão arterial é o único sinal vital utilizado nos exames indicados a pessoas aparentemente sadias por vários motivos. A legislação trabalhista brasileira obriga que todo empregador submeta o trabalhador a exame admissional, demissional e exame periódico de acordo com o risco ocupacional. A medida da pressão arterial nessas condições propiciará o diagnóstico de hipertensão arterial. Esse diagnóstico na maioria dos casos não impedirá o acesso ao trabalho no exame de admissão ou processo trabalhista por parte do empregado no caso de demissão, porém permitirá que o indivíduo seja diagnosticado precocemente e submetido ao controle e tratamento indicados. Considerando a importância das doenças cardiovasculares no Brasil, a medida da pressão arterial nesse momento reveste-se da atitude preventiva com a melhor relação de custo-efetividade. Em 2002-03, pesquisa nacional revelou que em torno de 90% dos brasileiros tiveram ao menos uma medida da pressão arterial mensurada nos dois anos anteriores.

Para a medida da pressão arterial é preciso verificar se o manguito está adequado ao diâmetro do braço. O uso de um manguito normal para um paciente obeso resulta em um falso diagnóstico de hipertensão arterial pela superestimação da medida. O equipamento mais utilizado ainda é o esfigmomanômetro aneroide, principalmente depois da proibição ao uso dos esfigmomanômetros de coluna de mercúrio no estado de São Paulo e em outros locais do país. No entanto, pela facilidade de medida e pela confiabilidade, ambos estão sendo substituídos pelos aparelhos automáticos que evitam o cansaço por parte do aferidor.

Bibliografia

Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis no Brasil, 17 capitais e Distrito Federal 2002-2005. Acesso em http://www.inca.gov.br/inquerito/docs/hipertensaoarterial.pdf.

Lotufo, P. A. Hipertensão arterial sistêmica. In: Bensenor I.M., ed. *Semiologia Clínica*. 1a edição. Editora Sarvier: São Paulo; 2001:434.

8

Interpretação estatística dos dados

Thomas B. Newman and Charles E. Mcculloch

O papel da estatística

Grande parte da medicina é inerentemente probabilística. Nem todos com hipercolesterolemia tratados com uma estatina estarão livres de sofrer um infarto do miocárdio, e nem todos não tratados sofrerão um infarto, mas as estatinas reduzem a *probabilidade* de um infarto do miocárdio nesses pacientes. Na medida em que grande parte da medicina baseia-se em probabilidades, é preciso fazer estudos em *grupos* de pessoas para estimar essas probabilidades. As três tarefas da estatística são (1) selecionar uma amostra de indivíduos para estudo, (2) descrever os dados dessa amostra e (3) extrair inferências daquela amostra para uma população maior de interesse.

Amostra: selecionando participantes para um estudo

O objetivo da pesquisa é produzir conhecimento generalizável, de maneira que medidas obtidas por pesquisadores em amostras de indivíduos sirvam para extrair inferências para um grupo maior de pessoas do que o estudado. A capacidade de extrair tais inferências depende de como os participantes do estudo (a amostra) foram selecionados.

Amostragem

A *amostra pretendida* é o grupo de pessoas elegíveis para estar no estudo com base no atendimento a *critérios de inclusão* e não atendem aos *critérios de exclusão*. Por exemplo, para um estudo da obesidade, a amostra pretendida (critérios de inclusão) seriam homens e mulheres acima de 18 anos de idade, que tenham um IMC igual ou superior a 30 kg/m^2. Os critérios de exclusão incluiriam incapacidade de falar inglês ou espanhol.

Em alguns casos, a amostra pretendida é uma amostra *aleatória* da população-alvo. Uma *amostra aleatória simples* é uma amostra na qual todos os membros da população-alvo têm uma chance conhecida e igual de serem selecionados. Amostras aleatórias simples são mais fáceis de lidar estatisticamente, mas, com frequência, são impraticáveis. Uma alternativa é obter uma amostra aleatória de "conglomerados" (p. ex., características específicas do censo ou áreas geográficas) e então tentar estudar todos os indivíduos em cada conglomerado.

Independentemente do método usado para selecionar a amostra que se deseja, a *amostra real* quase sempre difere em aspectos importantes. Os métodos estatísticos

abrangem apenas algumas das questões envolvidas na extração de inferências de uma amostra para uma população-alvo. Estimar os efeitos das diferenças entre a amostra pretendida e a amostra verdadeira depende do conhecimento sobre a distribuição de fatores associados entre elas.

Descrevendo a amostra

Tipos de Variáveis

Um aspecto importante da estatística é descrever dados da amostra. Os métodos de descrição dependem do *tipo de variável*. *Variáveis categóricas* consistem nas características nominais, enquanto variáveis *numéricas* descrevem os dados com números. As variáveis categóricas podem ser divididas ainda em variáveis *dicotômicas*, que só podem admitir dois valores possíveis (p. ex., vivo/ morto); variáveis *nominais* que podem admitir mais de dois valores, mas não têm nenhum ordenamento intrínseco (p. ex., raça); e variáveis *ordinais* que têm mais de dois valores e um ordenamento intrínseco dos valores (p. ex., estágio do tumor). Variáveis *numéricas* incluem variáveis *contáveis* (p. ex., número de vezes que uma mulher engravidou), variáveis *contínuas* (as que têm uma ampla faixa de valores possíveis como peso e altura) e variáveis de *tempo até o evento* (p. ex., o tempo desde o tratamento inicial até a recidiva do câncer de mama).

Estatísticas Univariadas para Variáveis Contínuas: Média, Mediana e Desvio Padrão

Ao descrever dados em uma amostra, é uma boa ideia começar com uma estatística *univariada* (uma variável por vez). Para variáveis contínuas, a estatística univariada mede tipicamente *tendência central* e *dispersão.* As medidas mais comuns da tendência central são a *média* (*i. e.,* a soma das observações dividida pelo número de observações) e a *mediana* (ou 50° percentil).

Uma das medidas mais comumente usadas da variabilidade é o *desvio padrão* (DP). Uma propriedade útil do DP é que se a distribuição da variável se der sob a forma conhecida de um sino, também chamada de distribuição *normal* ou *gaussiana*, cerca de 68% das observações estarão dentro de 1 DP da média, cerca de 95% dentro de 2. Mesmo quando a distribuição não é normal, essas regras com frequência são aproximadamente verdadeiras.

Para variáveis que não estejam normalmente distribuídas, a média e o DP não são tão úteis para resumir os dados. Neste caso, a mediana pode ser a melhor medida da tendência central já que não é influenciada por observações muito abaixo ou muito acima do centro. Da mesma maneira, a faixa e os pares de percentis, tais como o 25º e o 75º percentis ou o 15º e o 85º percentis, oferecerão uma descrição melhor da distribuição dos dados do que o DP.

Estatística Univariada para Variáveis Categóricas:

Proporções, Taxas e Razões

Para as variáveis categóricas, a estatística univariada principal é a *proporção* de indivíduos com cada valor da variável. Variáveis ordinais com muitas categorias podem ser resumidas empregando-se proporções ou medianas e percentis, como em dados contínuos que não estejam normalmente distribuídos.

Vale a pena distinguir *proporções, taxas* e *razões*, pois esses termos são confundidos com frequência. *Proporções* não são inteiras, estando sempre entre 0 e 1, e expressam a fração de indivíduos que tem ou desenvolve uma característica ou um resultado em particular. Mais precisamente, *taxas* representam unidades de tempo inverso; expressam a proporção de indivíduos nos quais uma característica ou um resultado em particular desenvolve-se ao longo de um período de tempo específico. Entretanto, o termo é com frequência mal utilizado. Por exemplo, o termo *taxa de falsos-positivos* é amplamente usado para expressar a proporção de indivíduos sem doença, mas com um resultado de exame positivo, muito embora seja uma proporção, e não uma taxa. *Razões* são quocientes entre dois números; elas podem ficar entre zero e o infinito. Por exemplo, a razão homem-para-mulher de pessoas com uma doença seria 3:1. Como regra, se uma razão puder ser expressa como uma proporção (p. ex., 75% dos homens), fica mais concisa e mais fácil entender.

Incidência e Prevalência

Dois termos comumente usados (e mal usados) em medicina e saúde pública são *incidência* e *prevalência*. *Incidência* é o número de indivíduos que *contrai* a doença em um *determinado período* de tempo dividido pela população em risco. A incidência geralmente é expressa como uma taxa (p. ex., 7 por 1.000 por ano), mas às vezes pode ser uma proporção se a variável tempo for entendida de outra forma ou se for nula, como no caso da incidência de câncer de mama ao longo da vida ou a incidência de diabetes durante a gestação. *Prevalência* é o número dos que *têm* a doença em um *ponto no tempo* dividido pela população em risco; é sempre uma proporção. Em qualquer ponto no tempo, a prevalência da doença depende de quantas pessoas a contraíram e do tempo de duração da doença: = incidência × duração.

Estatísticas Bivariadas

Estatísticas bivariadas resumem a relação entre duas variáveis. Na pesquisa clínica, frequentemente é desejável distinguir variáveis *preditoras* de *variáveis de desfecho*. Entre as variáveis preditoras estão os tratamentos recebidos, as variáveis demográficas ou os resultados de testes que supostamente podem prever ou causar a *variável de desfecho*, que é a doença, ou evento (geralmente negativo), ou o desfecho que o teste deve predizer ou o tratamento evitar/prevenir.

Variáveis Preditoras e de Desfecho Dicotômicas

Um caso comum e simples é quando o preditor e as variáveis do resultado são

dicotômicos e os resultados podem, assim, ser resumidos em uma tabela 2 × 2. As estatísticas bivariadas também são chamadas *medidas de associação*.

Risco Relativo

O *risco relativo* ou *razão de risco* (RR) é a razão entre a proporção de indivíduos no grupo exposto que apresentaram o desfecho pelo total de pessoas no grupo exposto dividida pela proporção de indivíduos no grupo não exposto que apresentaram o desfecho pelo total de pessoas no grupo não exposto. Por exemplo, no ensaio randomizado Women's Health Initiative (WHI), o uso de estrogênio equino conjugado estava associado a um risco maior de acidente vascular cerebral (RR = 1,37) e a um risco menor de fratura de quadril (RR = 0,61).

Redução do Risco Relativo

A *redução do risco relativo* (RRR) é calculada como 1 − RR. No exemplo do WHI mencionado anteriormente, o estrogênio tinha um RR de 0,61 para fratura de quadril, de maneira que a RRR seria 1 − 0,61 = 0,39, ou 39%. A redução do risco relativo é comumente expressa como uma porcentagem.

Redução do Risco Absoluto

A *diferença do risco* ou *redução do risco absoluto* (RRA) é a diferença no risco entre os grupos, definida anteriormente. No WHI, o risco de fratura de quadril era de 0,11% ao ano com estrogênio, e 0,17% ao ano com placebo, portanto, a RRA = 0,06% ao ano, ou 6 por 10.000 ao ano.

Número Necessário para Tratar

O *número necessário para tratar* (NNT) é calculado como 1/RRA. Para entender o porquê, considere o grupo placebo do WHI e imagine tratar 10.000 pacientes por um ano. Todos exceto 17 não teriam sofrido uma fratura de quadril de qualquer forma porque a taxa de fraturas era de 0,17% ao ano, e 11 indivíduos sofreriam uma fratura a despeito do tratamento porque a taxa de fraturas no grupo do estrogênio era de 0,11% ao ano. Assim, com o tratamento de 10.000 pacientes por um ano, 17 – 11 = 6 fraturas são prevenidas, ou uma fratura é prevenida para cada 1.667 pacientes tratados.

Diferença de Risco

Quando o tratamento *aumenta* o risco de um resultado negativo, a diferença no risco entre pacientes tratados e não tratados ainda deverá ser calculada, o que é normalmente chamado de diferença de risco, em vez de RRA (porque a "redução" seria negativa).

Razões de Chance (em inglês, "Odds Ratio")

Outra medida de associação comumente usada é a *razão de chance* (RC). A RC é a razão das chances dos *desfechos* nos dois grupos, onde a definição de chances de um resultado é $p/(1 - p)$, onde p é a probabilidade do resultado. A partir dessa definição, fica claro que quando p é muito pequeno, $1 - p$ ficará próximo de 1, de maneira que $p/(1 - p)$ será

próximo de *p* e o RC se aproximará muito do RR. Quando *p* não é pequeno, as chances (*odds*) e a probabilidade serão bem diferentes, e RCs e RRs não serão valores próximos.

Medidas Absolutas versus Relativas

A escolha por medidas *absolutas* em comparação a *medidas relativas* da associação depende do uso da medida. Como observado anteriormente, RRs são mais úteis como medidas sumárias do efeito por serem muitas vezes mais generalizáveis para uma grande variedade de populações. Os RRs são também mais úteis para entendermos causalidade. Entretanto, os riscos absolutos são mais importantes para questões relativas à decisão clínica por estarem relacionados diretamente às escolhas entre riscos e benefícios — especificamente, o NNT, bem como custos e efeitos colaterais que precisam ser ponderados em relação aos benefícios em potencial. As RRRs são usadas com frequência na propaganda da indústria farmacêutica por serem mais impactantes do que as RRAs. Infelizmente, a distinção entre riscos relativos e absolutos pode não ser compreendida pelos médicos, levando, assim, a estimativas mais altas dos benefícios em potencial dos tratamentos quando as RRs ou as RRRs são usadas.

Razões de Risco versus Razões de Chance

A escolha entre RRs e RCs é mais fácil: RRs são preferíveis porque elas são mais fáceis de entender. Como as RCs que não são iguais a 1 estão sempre mais distantes de 1 do que a RR correspondente, podem superestimar a importância percebida de um fator. Entretanto, as RCs são usadas tipicamente em duas circunstâncias. Primeiro, em estudos de caso-controle (Capítulo 10), nos quais a amostragem de participantes com e sem a doença é feita separadamente, a RR não pode ser calculada diretamente. Segundo, em estudos observacionais que usam um tipo de análise multivariada denominada *regressão logística* (mais adiante), é conveniente usar a RC porque é esse parâmetro que é modelado na análise.

Variável Preditora Dicotômica, Variável de Desfecho Contínua

Muitas variáveis de desfecho são naturalmente contínuas em vez de dicotômicas. Por exemplo, em estudo sobre um novo tratamento para obesidade, o resultado seria a mudança no peso ou no IMC. A maioria das medidas é apresentada em unidades (p. ex., kg, mm Hg), de maneira que as diferenças entre os grupos terão as mesmas unidades e não farão sentido sem elas. Se as unidades de medida forem familiares (p. ex., kg ou mm Hg), a diferença entre os grupos será significativa sem outras avaliações. Para medidas em unidades não familiares, como um escore de um novo instrumento de qualidade de vida, a utilização de algum tipo de padrão é útil para ajudar a julgar se a diferença entre os grupos é grande ou pequena. O que se faz tipicamente nesses casos é expressar a diferença em relação à distribuição dos valores no estudo, como medido pelo DP. Neste caso, a *diferença média padronizada* (DMP) é a diferença entre os dois meios divididos pelo DP da medição.

Variável Preditora Contínua

Quando as variáveis preditoras são contínuas, o investigador pode agrupar os valores em duas ou mais categorias e calcular as diferenças médias ou DMPs entre os grupos, conforme mencionado anteriormente, ou usar um *modelo* para resumir o grau em que as mudanças na variável preditora estão associadas às mudanças na variável desfecho. O uso de um modelo pode descrever de maneira mais compacta os efeitos de interesse, mas envolve premissas a respeito de como variáveis preditoras e de desfecho estão relacionadas. Talvez o modelo mais simples seja assumir uma relação linear entre a variável desfecho e a variável preditora. Por exemplo, pode-se assumir que a relação entre pressão arterial sistólica (mm Hg) e ingestão de sal (g/dia) seja linear ao longo da faixa estudada:

$$\text{PAS}_i = a + (b \times \text{SAL}_i) + \varepsilon_i$$

onde PAS_i é a pressão arterial sistólica do participante do estudo *i*, SAL_i é a ingestão de sal daquele participante e ε_i é o resíduo que deve ser diferente de zero para todos os participantes do estudo. Neste modelo, *a* é uma constante, o *intercepto,* e a força da relação entre a variável desfecho e a variável preditora pode ser resumida pela inclinação *b*, que apresenta unidades iguais às unidades da PAS divididas pelas unidades de SAL, ou mm Hg por grama de sal por dia neste exemplo.

É importante ter em mente que o uso de um modelo para resumir uma relação entre duas variáveis pode não ser apropriado se o modelo não for adequado. No exemplo anterior, a premissa é que a ingestão de sal e a pressão arterial tinham uma relação linear, com a inclinação igual a 1 mm Hg/g de sal/dia (o valor aproximado para hipertensos). Naquele caso, se a faixa de ingestão de sal de interesse é de 1 a 10 g/dia, o aumento previsto na pressão arterial será de 1 mm Hg como resultado de um aumento de 1 g/dia na ingestão de sal, seja tal aumento de 1 para 2 g/dia ou de 9 para 10 g/ dia. Se o efeito de uma mudança de 1 g/dia na ingestão de sal fosse diferente em indivíduos que adotam dietas pobres ou ricas em sal, o modelo não seria adequado e levaria a conclusões equivocadas.

Quando a variável desfecho é dicotômica, uma relação com a variável preditora contínua é frequentemente modelada por um modelo *logíst*ico:

$$\Pr\left\{Y_i = 1\right\} = \frac{1}{1 + e^{-(a+bx_i)}}$$

onde o resultado Y_i é codificado 0 ou 1 para o participante do estudo *i*, e x_i é o valor da variável preditora daquele participante. Mais uma vez, *a* é uma constante, neste caso

relacionada à probabilidade da doença quando o preditor é igual a zero, e *b* resume a força da associação; neste caso, é o logaritmo natural da RC em vez da inclinação. A RC é a RC *por unidade de mudança* na variável preditora. Por exemplo, em um estudo de câncer de pulmão, uma RC de 1,06 por anos-maço de tabagismo indicaria que as chances de câncer de pulmão aumentam em 6% para cada aumento de anos-maço de tabagismo.

Análise Multivariada

Em muitos casos, os pesquisadores estão interessados nos efeitos de múltiplas variáveis preditoras sobre o resultado. Particularmente em estudos observacionais, nos quais os investigadores não podem atribuir valores a uma variável preditora experimentalmente, será interessante estimar os efeitos de uma variável preditora de interesse *independente* dos efeitos de outras variáveis. Por exemplo, ao estudar se exercícios regulares diminuem o risco de doenças cardiovasculares, os investigadores concluiriam que os que praticam exercícios podem ser diferentes de diversas maneiras dos que não praticam exercícios e tentar considerar diferenças de raça, gênero, tabagismo, pressão arterial e colesterol. Tentar subdividir os dados por raça, gênero, *status* de tabagismo, pressão arterial e colesterol demandaria uma série imensa de dados e demandaria vários testes múltiplos (veja o Cap. 8 em www.elsevier.com.br/site/expertconsult). Mais uma vez, geralmente se utilizam modelos por serem capazes de resumir as informações sobre preditores individuais usando uma série completa de dados. Esses modelos são semelhantes aos descritos anteriormente, mas incluem termos para as variáveis adicionais.

Inferindo valores populacionais a partir de uma amostra

A próxima etapa depois de descrever os dados é extrair inferências a partir de uma amostra para a população da qual se obteve a amostra. As estatísticas basicamente quantificam erros aleatórios, que surgem ao acaso, porque mesmo uma amostra selecionada aleatoriamente a partir de uma população pode não ser exatamente igual à população da qual se extraiu a amostra. Amostras selecionadas aleatoriamente de populações podem não ser representativas devido a *vieses*, e a estatística não é capaz de resolver esse tipo de erro sistemático (não aleatório).

Inferências de Amostras Médias: Desvio Padrão *versus* Erros Padrão

O caso mais simples de inferência de uma amostra a uma população envolve estimar a média da população a partir de uma média da amostra. Em termos intuitivos, quanto maior a amostra, *N*, mais provável que a média da amostra se aproxime da média da população, ou seja, se aproxime da média que seria calculada se todos os membros da população fossem estudados. Quanto mais variabilidade houver dentro da amostra, menos provável que a estimativa da média da população seja precisa. Para fazer inferências sobre uma média populacional de uma média da amostra, o *erro padrão da*

média (EPM), que leva ambos os fatores em consideração, é como se segue:

$$EPM = \frac{DP}{\sqrt{N}}$$

Intervalos de Confiança

O EPM tem uma interpretação em relação às médias que faz um paralelo em relação aos DP das observações individuais. Assim como se espera que cerca de 95% das *observações* em uma população esteja dentro de ± 1,96 DP da média, espera-se que 95% das *médias da amostra* esteja dentro de 1,96 EPM da média da população, gerando, assim, o intervalo de confiança (IC) de 95%, que é a faixa de valores para a média da população compatível com o que foi observado daquela amostra.

Pode-se também calcular ICs de outras quantidades estimadas a partir de amostras, incluindo proporções, RCs, RRs, coeficientes de regressão e razões de risco. Em cada caso, os ICs proporcionam uma faixa de valores para o parâmetro na população compatível com o que se observou no estudo.

Testes de Significância e o Cálculo de P

O cálculo do *P* começa com o cálculo de um *teste estatístico* a partir da amostra que tem uma distribuição conhecida sob determinadas premissas, mais comumente do que a *hipótese nula*, que afirma não haver associação entre as variáveis. O *P* responde à pergunta "Se a hipótese nula fosse verdadeira, qual seria a probabilidade de se obter, somente ao acaso, um valor da estatística do teste maior (sugerindo uma associação entre grupos desta força ou mais fortes)?"

Há uma série de armadilhas comuns na interpretação de valores de *P*. A primeira é que pelo fato de os valores de *P* serem menores que 0,05 eles são habitualmente descritos como "estatisticamente significativos", a descrição dos resultados com os valores de *P* menores que 0,05, por vezes, fica reduzida a "significativo", quando na verdade os resultados podem não ser nem um pouco clinicamente significativos (*i. e.,* importantes). Essa situação surge quando os estudos têm um tamanho grande de amostragem.

Uma segunda armadilha é concluir que não existe nenhuma associação simplesmente porque o valor de *P* é maior que 0,05. Esse problema é particularmente provável se o tamanho da amostra for pequeno. Em seguida, é melhor observar o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para ver se um efeito clinicamente significativo pode ter sido perdido.

Por fim, uma concepção incorreta a respeito do *P* é que ele indica a probabilidade de que a hipótese nula seja verdadeira (p. ex., que não há nenhuma associação entre as variáveis). O cálculo dos valores de *P baseia-se no pressuposto* de que a hipótese nula é verdadeira. A probabilidade de uma associação ser real depende não só da probabilidade

da sua ocorrência sob a hipótese nula, mas também da probabilidade de outras bases para tal associação (ver adiante) — uma premissa que depende de informações externas ao estudo, às vezes denominadas *probabilidade prévia*.

Leituras sugeridas

Harvey, B. J., Lang, T. A. Hypothesis testing, study power, and sample size. *Chest*. 2010; 138:734–737. *Revisão.*

Newman, T. B., Kohn, M. A. *Evidence-based diagnosis*. New York: Cambridge University Press; 2009. *Teste prático para os médicos.*

No Brasil

A utilização da estatística em medicina se faz por meio de uma disciplina: a epidemiologia. O instrumental próprio da estatística apresentado no capítulo somente consegue ser aplicado por pesquisadores e lido por médicos com conhecimento dos principais delineamentos de estudo em epidemiologia. No Brasil, os estudos epidemiológicos encontram-se em estágio diferenciado quando comparados aos Estados Unidos, Canadá, Europa e Japão, mas superior ao do restante da América Latina. Os delineamentos epidemiológicos com base individual são o estudo transversal ou de prevalência; o caso-controle; a coorte; e o ensaio clínico. A seguir estão alguns exemplos de estudos brasileiros que aplicaram esses tipos de delineamento.

O estudo transversal tem como objetivo estabelecer a prevalência de uma doença ou fator de risco na população. Na maioria dos estudos, a população de estudo é escolhida aleatoriamente em uma determinada área ou em todo país. A Pesquisa Mundial de Saúde foi realizada em 2003 com 5.000 indivíduos com mais de 18 anos de idade, com estratificação por setor censitário em todo o país. Entre várias informações foi possível determinar a prevalência de tabagismo no Brasil: 14,4% nas mulheres e 22,5% nos homens. Além de verificar a prevalência, os estudos transversais podem estabelecer associações entre duas variáveis; por exemplo, nesse estudo foi possível verificar a associação entre situação econômica e autoavaliação da saúde. A rigor, duas leituras são possíveis: pessoas mais pobres ficam mais doentes, e pessoas quando ficam doentes empobrecem. Por isso, os estudos transversais não conseguem estabelecer relação de causa-efeito.

O estudo caso-controle é realizado principalmente em ambientes hospitalares, escolhendo-se primeiro um paciente doente e depois comparando-o a um participante controle sem doença para estudar uma determinada exposição. Na cidade de São Paulo, para estudar a relação entre dieta e câncer da cavidade oral e da faringe, foram avaliados 366 pacientes com câncer confirmado e 469 controles. Entre outros resultados mostrou-se que o consumo elevado de feijão reduz em 60% o risco da doença. Também se comparou a resposta sobre ingestão de alimentos em pacientes com câncer e outros sem câncer e, nesse caso, o fato de estar mais gravemente doente pode influenciar a

resposta.

Esse fato não se verifica nos estudos de coorte, também chamados estudos longitudinais. Neles a exposição é determinada antes do desfecho. Por exemplo, na cidade de Pelotas, desde 1982 há seguimento das crianças, depois adolescentes, hoje adultos que nasceram naquele ano. Por exemplo, foi possível identificar que crianças que nascem prematuras têm risco maior de morte no primeiro ano quando comparadas àquelas de termo com o mesmo peso ao nascer. Recentemente foi publicado o desenho do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA-Brasil – estudo de coorte prospectivo com o objetivo de avaliar os fatores associados à doença cardiovascular e o diabetes em amostra de 15.105 funcionários públicos de seis centros no Brasil que completou sua linha de base em 2010 e já está no quarto ano de seguimento.

Outra forma de análise longitudinal são os estudos de sobrevida que partem de indivíduos com a doença e verificam os fatores que reduzem a sobrevida. Na cidade de Goiânia, acompanharam-se por oito anos 424 pacientes com miocardiopatia chagásica, com 130 óbitos. Criou-se então um escore com os fatores de risco, entre outros complexos QRS de baixa voltagem no eletrocardiograma para predizer mortalidade nessa coorte.

Uma forma particular de estudo de coorte são os ensaios clínicos, nos quais o pesquisador introduz na população em estudo um fator que estará aleatoriamente presente (grupo intervenção ou grupo tratamento) ou não (grupo-controle ou grupo placebo). Há poucos estudos originados no Brasil, mas muitos realizados em forma cooperativa, coordenados por centros no exterior. Entretanto, começam a despontar estudos brasileiros como o SELECT – TDCS (Ensaio clínico da Setralina *versus* estimulação elétrica no tratamento da depressão), um ensaio clínico randomizado controlado em 120 pacientes com depressão moderada a grave sem uso de medicamento com um desenho fatorial 2 x 2 em que os pacientes eram randomizados para sertralina ou placebo, ou estimulação elétrica ou placebo da estimulação. Os resultados mostraram que a combinação da estimulação elétrica com a sertralina aumentou a eficácia no tratamento da depressão e que a eficácia e a segurança da sertralina e da estimulação isoladas não foram diferentes.

Bibliografia

Marchioni, D. M., Fisberg, R. M., Gois Filho, J. F., Kowalski, L. P., Carvalho, M. B., Abrahão, M., Latorre M do, R., Eluf Neto, J., Wunsch-Filho, V. Fatores dietéticos e câncer oral: estudo caso-controle na Região Metropolitana de São Paulo. *Brasil. Cad Saúde Pública*. 2007; 23:553–564.

Rassi, A., Jr., Rassi, A., Rassi, S. G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007; 6(115):1101–1108.

Theme-Filha, M. M., Landmann-Szwarcwald, C., Souza-Jr, P. R. Medidas de morbidade referida e inter-relações com dimensões de saúde Rev. *Saúde Pública*. 2008; 42:73–81.

Victora, C. G., Barros, F. C. Cohort Profile: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*. 2006; 35:237–242.

Aquino, E. M., Barreto, S. M., Bensenor, I. M., Carvalho, M. S., Chor, D., Duncan, B. B., Lotufo, P. A., Mill, J. G., Molina Mdel, C., Mota, E. L., Passos, V. M., Schmidt, M. I., Szklo, M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health

(ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012 Feb 15; 175(4):315–324. [Epub 2012 Jan 10].

Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, Oliveira JF, Goulart A, Boggio PS, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F. The Sertraline *versus* Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Trial (SELECT TDCS): Results from a factorial, randomized, controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2012, in press.

9

Usando a informação para tomada de decisões clínicas

Thomas H. Lee

As funções básicas na vida profissional de qualquer médico são a coleta e a análise de dados clínicos. As decisões devem basear-se nesses dados, inclusive qual a estratégia terapêutica mais apropriada para o paciente ou se é necessário coletar mais informações antes de escolher a melhor estratégia. Esse processo de tomada de decisão é uma mistura de ciência e arte na qual o médico precisa sintetizar várias questões, inclusive qual o desfecho mais provável para o paciente diante de diversas estratégias de conduta, qual o pior desfecho possível para o paciente e quais as preferências do paciente entre as várias estratégias.

Dificilmente o médico usufrui de uma certeza verdadeira em relação a qualquer um desses aspectos. Assim, é natural que os médicos busquem o máximo de informações antes de tomar decisões. Esta conduta não leva em conta os riscos inerentes à coleta de informações. Alguns deles são diretos, como o risco de acidente vascular cerebral associado a uma angiografia coronariana. Outros perigos são atrasados, tais como o risco de uma doença maligna devido à exposição à radiação a partir de testes diagnósticos.

Outro aspecto a ser considerado é o custo da coleta de informações, que inclui os custos diretos dos próprios testes e os custos indiretos advindos das decisões tomadas com bases nos resultados dos testes. Dados substanciais demonstram variação acentuada no uso de testes entre médicos de diferentes regiões e até mesmo dentro da prática do mesmo grupo. Os padrões do profissionalismo médico endossam a necessidade do médico de orientar-se no sentido de minimizar a ineficiência, mas esse desafio torna-se cada vez mais complexo à medida que o progresso na medicina leva à proliferação de estratégias alternativas.

Para o médico, há três questões fundamentais nesta sequência: Devo pedir um teste para melhorar a minha avaliação em relação ao diagnóstico ou ao prognóstico? Qual o melhor teste? Qual a estratégia mais apropriada neste paciente?

É preciso solicitar algum exame?

A decisão de solicitar algum teste ou exame depende da disposição do paciente e do médico para definir uma estratégia de conduta com o grau de incerteza existente naquele momento. A decisão é influenciada por diversos fatores, inclusive a atitude do paciente

em relação às intervenções diagnósticas e terapêuticas propostas (p. ex., um paciente com claustrofobia pode preferir ser submetido a uma angiografia a fazer exame de ressonância magnética) e a informação fornecida pelo próprio teste. A tolerância pessoal do paciente e do médico à incerteza muitas vezes também influencia suas atitudes em relação à solicitação de testes. A decisão de esperar e observar no lugar de solicitar um teste específico também deve ser considerada uma forma alternativa de colher informações, pois a informação obtida enquanto o paciente está em observação muitas vezes reduz as incertezas sobre o diagnóstico e o desfecho. Em outras palavras, o "teste do tempo" deveria ser reconhecido como um dos mais úteis quando não parecer muito arriscado.

A maioria dos testes e exames não proporciona uma resposta definitiva a respeito do diagnóstico ou do prognóstico, mas, sim, reduz a incerteza. Portanto, o impacto da informação obtida a partir dos testes costuma ser expresso como uma *probabilidade* (Tabela 9-1). Uma probabilidade de 1,0 implica que é certa a ocorrência de um evento, ao passo que uma probabilidade de zero implica que é impossível que o evento ocorra. Quando é atribuída uma probabilidade a todos os eventos possíveis em um paciente, a soma das estimativas deve ser 1,0.

Tabela 9-1

Definições*

Probabilidade	Um número entre 0 e 1 que expressa a estimativa da probabilidade de um evento
Chance	A razão de [a probabilidade de um evento] para [a probabilidade de o evento não ocorrer]
CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO DE UM TESTE	
Sensibilidade	Porcentagem de pacientes com doença que têm um resultado do teste alterado
Especificidade	Porcentagem de pacientes sem doença que têm um resultado do teste normal
O valor preditivo positivo	Porcentagem de pacientes com teste alterado que têm a doença
O valor preditivo negativo	Porcentagem de pacientes com teste normal, que não têm a doença
ANÁLISE BAYESIANA	
Probabilidade pré-teste (ou antes)	A probabilidade da doença antes da informação ser adquirida
Pós-teste de probabilidade (ou posterior)	A probabilidade da doença após nova informação ser adquirida
Chance pré-teste (ou antes)	(Probabilidade pré-teste de doença) / (1 − probabilidade pré-teste da doença)
Razão de verossimilhança	(Probabilidade de resultado em pessoas doentes)/ (probabilidade de resultado em pessoas não doentes)

**Doença* pode significar uma condição, como a doença arterial coronariana, ou um resultado, como complicações cardíacas.

Muitas vezes vale a pena utilizar a *chance* (*odds*) para quantificar a incerteza, no lugar da probabilidade. Uma chance de 1:2 sugere que a probabilidade de um evento ocorrer é apenas metade da probabilidade de aquele evento não ocorrer. A relação entre chance e probabilidade é expressa pela seguinte fórmula:

$$\text{Odds} = P / (1 - P)$$

onde P é a probabilidade de um evento.

Características de Desempenho

Sensibilidade e *especificidade* são termos-chave para descrever o desempenho de um teste. Esses parâmetros descrevem o teste e, em teoria, são verdadeiros, independentemente da população à qual o teste é aplicado. As pesquisas que descrevem o desempenho de um teste, entretanto, costumam ser baseadas em populações de pacientes altamente selecionadas; o desempenho do teste pode deteriorar quando os testes são aplicados à prática clínica. O resultado de um teste para doença coronariana, como a tomografia computadorizada com feixes de elétrons, dificilmente estará alterado se for avaliada uma população de baixo risco, como estudantes secundaristas. Resultados alterados falso-positivos secundários à calcificação coronariana na ausência de doença coronariana obstrutiva são comuns quando o mesmo teste é realizado em pessoas de meia-idade e idosos.

Embora os pesquisadores tenham interesse no desempenho dos testes, o foco real dos processos de decisão clínica é o paciente. O interesse principal dos médicos são as implicações do resultado de um teste sobre a probabilidade de um paciente apresentar uma doença ou um desfecho específico, ou seja, os valores preditivos de resultados positivos ou negativos dos testes. Esses valores preditivos são extremamente sensíveis à população das quais são derivados (Tabela 9-2; veja também Tabela 9-1). Um rastreamento pulmonar alterado em um paciente assintomático tem um valor preditivo positivo muito mais baixo do que o resultado desse mesmo teste em um paciente com dispneia e redução da saturação de oxigênio. O teorema de Bayes (mais adiante) fornece o arcabouço conceitual para a análise da interação entre os resultados dos testes e a probabilidade pré-teste de um paciente ter uma doença.

Tabela 9-2

Exemplo de formas de razões de probabilidades do teorema de Bayes

Questão: Qual é a probabilidade de doença coronariana para um paciente com uma probabilidade pré-teste de 50% de doença coronária que se submete a um teste de esforço, se o paciente apresenta (a) ausência de alterações do segmento ST, (b) 1 mm de depressão do segmento ST ou (c) 2 mm de depressão do segmento ST?

Etapa 1. Calcule as chances pré-teste da doença:

$$P/(1-P) = 0.5/(1-0.5) = 0.5/0.5 = 1$$

Etapa 2. Calcule as razões de probabilidade para os resultados do teste diferentes, usando o RV fórmula = sensibilidade / (1 − especificidade). (Os dados da literatura reunidas.)

PRESULTADOS DO TESTE	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA
Não alterações do segmento ST	0,34	0,15	0,4
1-mm depressão do segmento ST	0,66	0,85	4,4
2-mm depressão do segmento ST	0,33	0,97	11

Etapa 3. Calcule as chances pós-teste de doença e converta essa chance para probabilidade pós-teste:

RESULTADOS DO TESTE	CHANCES PRÉ-TESTE	RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA	CHANCES PÓS-TESTE	PROBABILIDADE PÓS-TESTE
Sem alterações do segmento ST	1	0,4	0,4	0,29
1-mm depressão do segmento ST	1	4,4	4,4	0,81
2-mm depressão do segmento ST	1	11	11	0,92

Independentemente da utilidade das características de desempenho, elas podem ser limitadas pelo fato de poucos testes fornecerem resultados verdadeiramente dicotômicos (positivo ou negativo). Testes como a prova de esforço englobam diversos parâmetros (p. ex., desvio de seguimento ST, duração de exercício, resposta hemodinâmica) que fornecem percepções sobre as condições do paciente, e a faixa de variação normal de vários testes laboratoriais (p. ex., dosagem do PSA) flutua bastante, dependendo da idade da população testada e da disposição que se tenha de “deixar de detectar” pacientes com a doença. Testes que exigem interpretação humana (p. ex., exames radiológicos) são particularmente sujeitos à variabilidade nos resultados relatados.

Teorema de Bayes

O impacto do resultado de um teste sobre a probabilidade de o paciente ter uma doença

foi inicialmente quantificado por Bayes, um clérigo inglês do século XVIII que desenvolveu uma fórmula para a probabilidade de existir uma doença em presença de um teste com resultado positivo. A apresentação clássica do teorema de Bayes é complexa e difícil de usar. Uma forma mais simples desse teorema é conhecida como *razão de chances*, que descreve o impacto da chance (*odds*) (Tabela 9-1) de um diagnóstico ou desfecho para um paciente específico.

Para calcular a chance pós-teste de uma doença, a chance pré-teste é multiplicada pela *razão de verossimilhança* — RV (*likelihood ratio* — LR) para um resultado específico do teste. A apresentação matemática dessa forma do teorema de Bayes é a seguinte:

$$\text{Pós} - \text{teste} = (\text{Pré} - \text{teste}) \times \text{RV}$$

A RV é a probabilidade de um resultado de teste específico em paciente com a doença dividida pela probabilidade do mesmo resultado de teste em pacientes sem a doença. Em outras palavras, a RV é a sensibilidade do resultado do teste dividida pela taxa de falso-positivos. Um teste sem valor (p. ex., jogar cara ou coroa e chamar "coroa" de resultado alterado) teria uma RV de 1,0, pois metade dos pacientes com a doença teria resultados positivos no teste e a outra metade sem a doença também. Esse teste não teria impacto na chance de doença do paciente. Quanto mais afastada a RV de 1,0, mais aquele resultado de teste eleva a probabilidade de doença no paciente. Para RVs inferiores a 1,0, quanto mais próxima a RV for de zero, mais ela reduz a probabilidade de doença do paciente.

Quando exibido graficamente (Fig. 9-1), um teste sem valor (*linha pontilhada*) não muda a probabilidade pré-teste, ao passo que o resultado alterado ou normal de um teste útil desloca a probabilidade para cima ou para baixo. Para pacientes com a probabilidade pré-teste de doença elevada, um resultado de teste alterado muda muito pouco a probabilidade de o paciente ter a doença, mas o resultado do teste negativo gera uma acentuada redução na probabilidade de doença. Da mesma forma, em um paciente com baixa probabilidade pré-teste de doença, um resultado de teste normal tem pouco impacto, mas um resultado alterado eleva acentuadamente a probabilidade de doença.

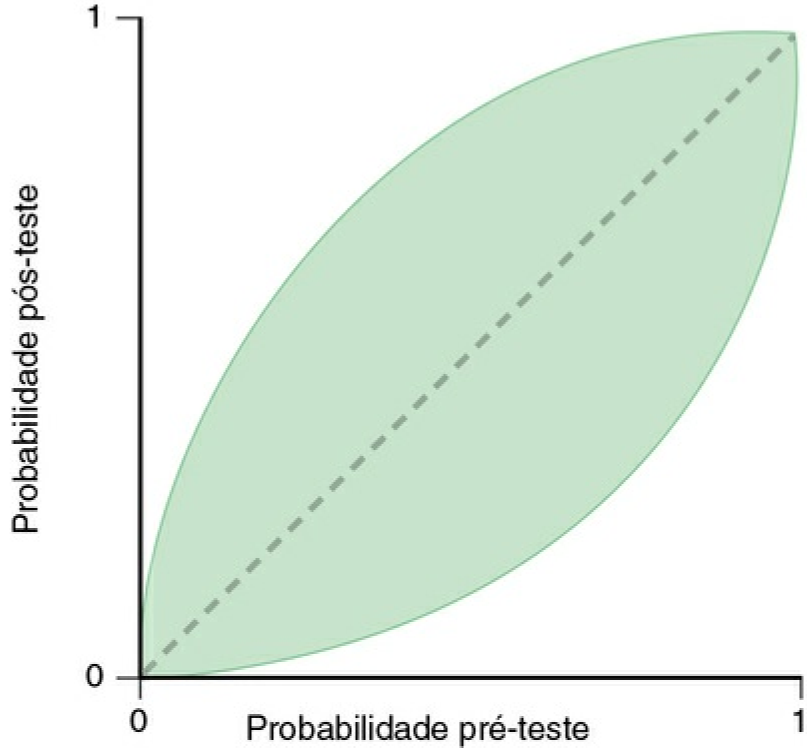

FIGURA 9-1 Impacto dos resultados de vários testes sobre a probabilidade do paciente apresentar a doença.
O eixo x representa a probabilidade de um paciente ter a doença antes do teste. Se o teste não tem nenhum valor, a probabilidade pós-teste *(linha pontilhada)* não é diferente da probabilidade pré-teste. Um resultado do teste alterado aumenta a probabilidade pós-teste de doença, como representado pelo arco côncavo para baixo, ao passo que o resultado do teste normal diminui a probabilidade.

Considere, agora, como os diversos resultados da prova de esforço influenciam a probabilidade de um paciente ter doença coronariana (Tabela 9-2). Para um paciente cuja história clínica, exame físico e achados eletrocardiográficos sugerem uma probabilidade de 50% da doença, as chances pré-teste da doença são de 1,0. As RV para os resultados dos testes são calculadas agrupando vários dados da literatura. A sensibilidade de um teste de esforço com quaisquer alterações no segmento ST é a proporção desse resultado de teste em pacientes com doença coronariana, e a especificidade é a porcentagem de pacientes sem doença coronariana que *não* têm esse resultado de teste. A RV é menor que 1 quando não há alteração no segmento ST, enquanto a RV para os pacientes com alterações no segmento ST é maior que 1 (Tabela 9-2). Quando as RVs para diversos resultados de teste são multiplicadas pelas chances pré-teste para calcular as chances pós-teste, as chances diminuem em pacientes sem alterações do segmento ST, mas aumentam para pacientes com alterações de 1 a 2 mm no segmento ST. A chance pós-teste pode ser convertida em probabilidade pós-teste pela fórmula a seguir:

$$\text{Probabilidade} = \text{Odds} / (1 + \text{odds})$$

Os cálculos quantificam como a ausência de alterações no segmento ST reduz a probabilidade de doença, ao passo que a depressão do segmento ST aumenta a

probabilidade de doença.

O formato do teorema de Bayes tem utilidade para mostrar como a probabilidade pós-teste da doença é influenciada pela probabilidade pré-teste de doença do paciente. Se os dados clínicos de um paciente sugerem uma *probabilidade* de doença coronária de apenas 0,1, a probabilidade *pré-teste* de doença seria apenas 0,11. Para tal paciente de baixo risco, um teste de exercício sem alterações do segmento ST conduziria a probabilidade pós-teste de doença coronária de 4%, enquanto alterações de 1 ou 2-mm do segmento ST conduziriam a uma probabilidade pós-teste de doença de 33 ou 55%.

Mesmo que os clínicos dificilmente realizem os cálculos descritos no teorema de Bayes, existem lições importantes a serem aprendidas com esse teorema que são pertinentes para os princípios de solicitação de testes (Tabela 9-3). A mais crucial dessas lições é que a interpretação de resultados de testes deve incorporar informações sobre o paciente. Um resultado alterado de um teste em um paciente de baixo risco pode não ser um indicador verdadeiro de doença. Da mesma forma, um resultado de teste normal em um paciente de alto risco não seria considerado evidência de ausência de doença.

Tabela 9-3

Princípios para solicitação e interpretação dos testes

A interpretação dos resultados dos testes depende do que já se sabe sobre o paciente.
Nenhum teste é perfeito; os médicos devem estar familiarizados com o seu desempenho diagnóstico (Tabela 9-1) e nunca acreditar que um teste “force” o médico a prosseguir em uma estratégia de gestão específica.
Os testes devem ser solicitados se eles podem fornecer informação *adicional* para além de que já está disponível.
Os testes devem ser solicitados se existe uma possibilidade razoável de que os dados irão influenciar o tratamento do paciente.
Dois testes que fornecem informações semelhantes não devem ser solicitados.
Ao escolher entre dois testes que fornecem resultados semelhantes, utilizar o teste que tem custos mais baixos e/ou provoca menos desconforto e inconveniente para o paciente.
Os clínicos devem buscar toda a informação que um teste fornece, não apenas um resultado alterado ou normal.
A custo-eficácia de estratégias que utilizam testes não invasivos deve ser considerada de um modo semelhante ao das estratégias terapêuticas.

A Figura 9-2 fornece um exemplo de probabilidade pós-teste para resultados positivos

e negativos para um teste com uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 90% (p. ex., uma cintilografia com tálio para diagnóstico de doença coronariana). Em uma população de alto risco com uma prevalência de 90% da doença, o valor preditivo positivo de um teste alterado é de 0,99, comparado a 0,31 para este mesmo resultado de teste alterado em uma população de baixo risco, com ocorrência de 5% de doença. Da mesma forma, o valor preditivo negativo de um resultado de teste normal é maior em uma população de baixo risco do que em uma população de alto risco.

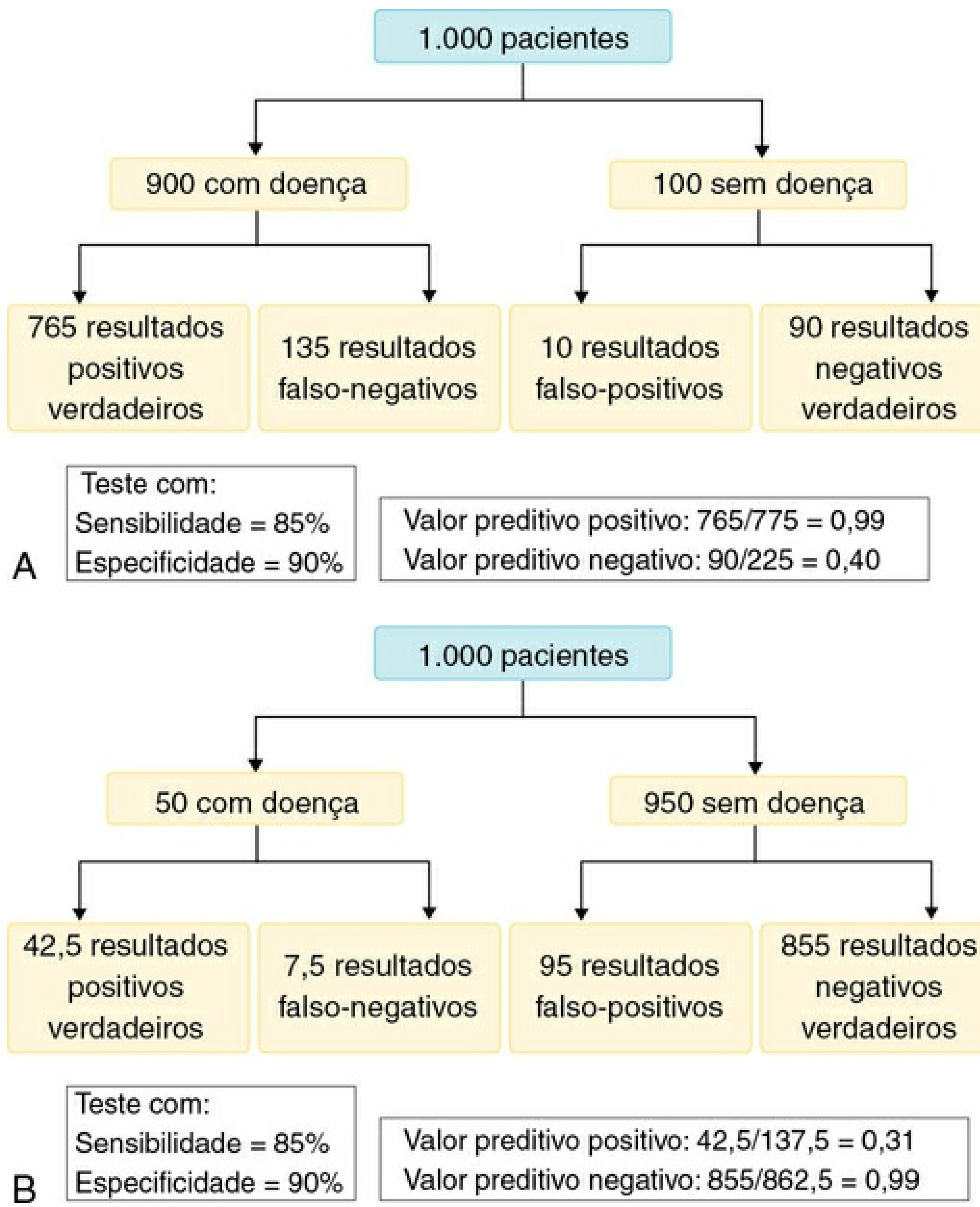

FIGURA 9-2 Interpretação dos resultados dos testes em pacientes de alto risco e baixo risco. **A**, população de alto risco (prevalência de 90% da doença). **B,** população de baixo risco (prevalência de 5% da doença).

Testes Múltiplos

Os clínicos com frequência solicitam mais de um teste para verificar um mesmo aspecto e, às vezes, são confrontados com resultados conflitantes. Se esses testes forem, de fato,

independentes (*i. e.*, os testes não apresentam a mesma base fisiopatológica), pode valer a pena empregar a probabilidade pós-teste fornecida pela realização de um dos testes como probabilidade pré-teste para a análise do impacto do resultado do segundo teste.

Se os testes não forem independentes, essa estratégia de interpretação sequencial dos resultados pode gerar equívoco. Suponha que um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica e uma história vagamente sugestiva de embolia pulmonar apresente uma cintilografia ventilação-perfusão pulmonar alterada. A obtenção do mesmo resultado do teste não aumentaria cada vez mais a probabilidade de que o paciente tenha embolia pulmonar. Neste caso extremo, os testes são idênticos; a repetição sequencial não acrescentaria informações. O mais comum é os clínicos se depararem com resultados de testes relacionados, mas sem bases idênticas em termos fisiopatológicos, como é o caso da cintilografia ventilação-perfusão e da angiografia pulmonar.

Mesmo que os testes sejam independentes, a realização de múltiplos testes aumenta a probabilidade de um paciente sem doença apresentar um resultado de teste alterado. Se uma bateria química inclui 20 testes e a faixa de normalidade para cada teste foi desenvolvida para incluir 95% dos indivíduos saudáveis, a chance de um paciente saudável apresentar um resultado normal em qualquer teste específico é 0,95. No entanto, a probabilidade de que todos os 20 testes sejam normais é $(0{,}95)^{20}$, ou 0,36. Pode-se esperar que a maioria das pessoas saudáveis apresentasse pelo menos um resultado alterado. A menos que os perfis de rastreamento sejam usados com cuidado, resultados falso-positivos podem sujeitar o paciente a testes e procedimentos desnecessários.

A Abordagem Limítrofe na Tomada de Decisão

Mesmo quando um teste fornece informações, essas informações podem não modificar a conduta para um determinado paciente. A radiografia da coluna lombar em uma paciente que não se disponha a ser submetida à cirurgia pode revelar a gravidade de uma doença, mas expor a paciente a uma radiação desnecessária. Da mesma forma, um teste que simplesmente confirme um diagnóstico que já foi feito é um desperdício de recursos (Tabela 9-3).

Antes de solicitar um teste ou exame, os clínicos devem considerar se o resultado do teste iria modificar sua conduta. Essa abordagem é denominada a *abordagem limítrofe da tomada de decisão médica* e exige que o médico consiga estimar uma probabilidade limítrofe, na qual uma boa estratégia seria escolhida em detrimento de outra. O tratamento de um paciente clinicamente estável com uma alta probabilidade de doença coronária não pode ser alterado por qualquer das probabilidades pós-teste mostradas na Tabela 9-2. Se esse paciente não apresentou alterações do segmento ST, a probabilidade pós-teste de 0,29 ainda seria alta demais para um médico considerar o paciente livre da doença. Um resultado de teste positivo que fortalecesse o diagnóstico de doença coronariana também poderia não mudar a conduta, a menos que os resultados alterados sugerissem uma maior gravidade da doença que justificasse outra estratégia de conduta.

Testes para Garantir a Paz de Espírito

Os médicos com frequência solicitam testes mesmo que sejam pequenas as chances de os resultados fornecerem novas informações qualitativas sobre o diagnóstico ou prognóstico do paciente ou alterarem a conduta. Nesses casos, o objetivo declarado para o teste pode ser aumentar a paz de espírito do paciente. Embora o menor grau de incerteza possa melhorar a qualidade de vida em muitos pacientes, indivíduos com hipocondria e transtornos de somatização dificilmente se sentem melhores com resultados de testes normais; em vez disso, suas queixas são projetadas em um novo sistema e eles passam a concentrar suas demandas em outros testes. Para esses pacientes, recomenda-se a utilização de estratégias de gestão de consultas frequentes e técnicas cognitivas.

Qual o melhor teste?

Se um clínico decidir que são necessárias mais informações para reduzir a incerteza e for possível que os testes gerem mudanças nas estratégias, a pergunta que deve ser feita é: qual o teste mais apropriado? Note-se que só porque a diretriz de desenvolvimento de um comitê concluiu que um teste específico é “apropriado” em dado contexto clínico, isto não significa que esse teste seja a opção *mais* adequada. Vários fatores influenciam a escolha entre estratégias de diagnóstico, incluindo as preferências do paciente, os custos e riscos associados aos testes, e o desempenho diagnóstico dos testes alternativos.

O desempenho diagnóstico de um teste costuma ser resumido em termos de sensibilidade e especificidade, mas, como mostra o exemplo na Tabela 9-2, esses parâmetros dependem do limiar utilizado (p. ex., alteração de 1 mm do segmento ST *versus* alteração de 2 mm). Um limiar baixo para definir um teste como alterado pode gerar uma excelente sensibilidade na detecção de doença, mas à custa de uma maior taxa de falso-positivos. Por outro lado, um limiar que gere poucos resultados falso-positivos pode induzir o clínico a não perceber vários casos reais da doença.

A curva ROC (*receiver operating characteristic* — característica de operação do receptor) é uma forma gráfica de descrever perdas e ganhos que se constitui em um método para comparar o desempenho de um teste (Fig. 9-3). Cada ponto na curva ROC descreve a sensibilidade e a taxa de falso-positivo para um limiar diferente de alteração (ponto de corte) estabelecido para um teste. Um teste sem valor geraria uma curva ROC com um trajeto na linha pontilhada, ao passo que um teste que gerasse confusão seria descrito por uma curva côncava no sentido posterior (não mostrada).

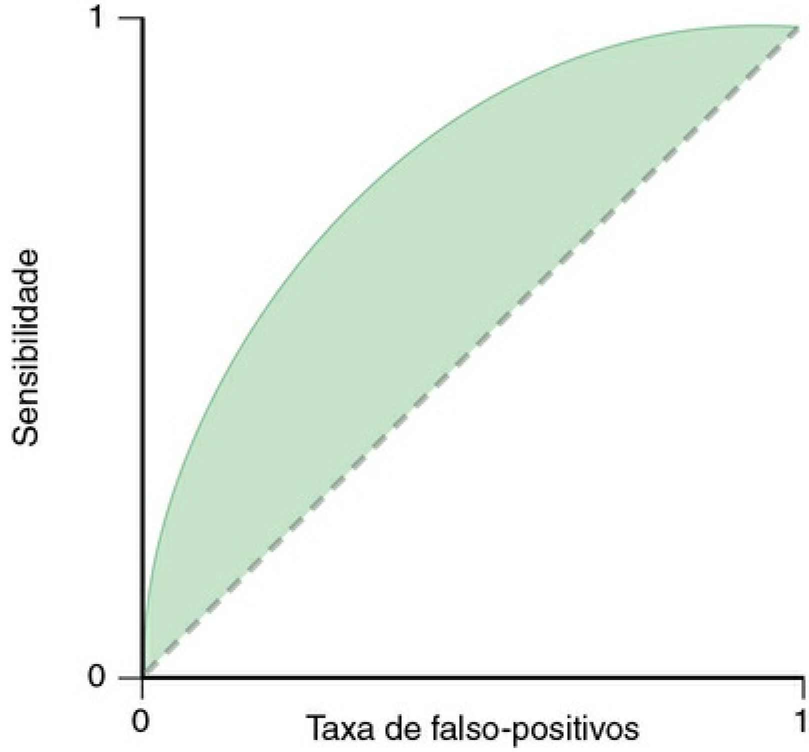

FIGURA 9-3 Curva ROC.
Os pontos da curva refletem a sensibilidade e falso-positivos (1 − especificidade) de um teste em vários limiares. Como o limite é alterado para produzir uma maior sensibilidade para detectar o desfecho de interesse, a taxa de falso-positivo sobe. O melhor teste, mais próximo da curva, vem para o canto superior esquerdo. Um teste sem valor (p. ex., lançando uma moeda) conduziria a uma curva com o curso da *linha pontilhada.* A área sob a curva é usada muitas vezes para comparar estratégias alternativas.

Quanto mais acurado o teste, mais próxima sua curva ROC fica do canto superior esquerdo do gráfico, o que indicaria um limiar de teste com uma excelente sensibilidade e uma baixa taxa de falso-positivos. Quanto mais próxima a curva ROC fica do canto superior esquerdo, maior a área sob a curva. A área sob a curva ROC pode ser usada para comparar a informação fornecida por dois testes.

Mesmo quando um teste é superior a outro, conforme evidenciado por uma área maior sobre sua curva ROC, continua a existir a dúvida sobre que valor o teste deve ter para ser considerado alterado. A escolha do limiar depende do objetivo do teste e das consequências de um diagnóstico falso-positivo ou falso-negativo. Se o objetivo for rastrear a população para uma doença potencialmente fatal e potencialmente curável, vale a pena utilizar um limiar com excelente sensibilidade, mesmo que ele gere frequentes resultados falso-positivos. Ao contrário, se o teste é usado para confirmar um diagnóstico que tem probabilidade de ser tratado por um procedimento invasivo, é preferível um limiar com alta especificidade. Uma depressão de apenas 1 mm do segmento ST pode ser um limiar apropriado se o teste ergométrico for usado para avaliar a possibilidade de doença coronariana em um paciente com dor torácica. Se a questão for realizar a angiografia coronariana em um paciente com angina estável para pesquisar uma doença coronariana grave que justifique a realização de revascularização, um limiar de 2 mm a mais seria mais apropriado.

Escolhendo uma estratégia

Médicos e pacientes precisam, em última instância, usar a informação clínica para tomar decisões. As opções em geral são feitas após serem considerados diversos fatores, inclusive informações derivadas da avaliação clínica, preferências dos pacientes e desfechos inesperados com as várias estratégias de conduta. A percepção do impacto dessas considerações pode melhorar com a realização de uma análise de decisão (Tabela 9-4).

Tabela 9-4

Passos da análise de decisão

Enquadre a questão.
Crie a árvore de decisão.
 Identifique as estratégias alternativas.
 Relacione os resultados possíveis para cada uma das estratégias alternativas.
 Descreva a sequência de eventos como uma série de nós de decisão e nós de acaso.
Escolha um horizonte de tempo para a análise.
Determine a probabilidade de cada resultado.
Atribua um valor para cada resultado.
Calcule a utilidade esperada para cada estratégia.
Faça a análise de sensibilidade.

A primeira etapa de uma análise de decisão é definir com clareza o problema; esta etapa costuma exigir a clara enunciação da questão para que ela possa ser avaliada quanto à ambiguidade. Quando o problema é definido, a etapa seguinte é definir as estratégias alternativas.

Considere a questão de qual teste é mais apropriado para examinar os pacientes de câncer de mama: mamografia com ou sem realização de ressonância magnética da mama — uma tecnologia mais recente altamente sensível para detectar câncer de mama, porém mais dispendiosa e menos específica. Os desfechos esperados de tais estratégias dependem da sensibilidade e especificidade de cada exame para detectar câncer de mama, o que, por sua vez, é influenciado por outros fatores, como a frequência com que o exame é feito. Os desfechos para os pacientes também são influenciados pelo seu risco subjacente em desenvolver câncer de mama e pela probabilidade de que a detecção mais precoce de tumores reduza o risco de óbito.

Cada uma dessas variáveis precisa ser conhecida ou estimada para podermos calcular a expectativa de vida prevista com cada estratégia e os custos médicos diretos. Os

desfechos costumam ser diferentes para pacientes de idades diferentes, histórico médico, histórico familiar e presença ou ausência de marcadores genéticos como mutações do gene *BRCA*. As estratégias ideais tendem a não ser as mesmas em pacientes idosos, com uma expectativa de vida curta e risco baixo de câncer, e pacientes mais jovens, com mutações hereditárias do gene *BRCA1* ou *BRCA2*, indicando um risco acumulado de desenvolver câncer de mama ao longo da vida de 50% a 85% (Capítulo 204).

A credibilidade da análise de decisão depende da credibilidade dessas estimativas. Relatos publicados não costumam fornecer informações sobre os desfechos de interesse para subgrupos específicos de pacientes ou pode não haver força estatística suficiente dentro dos subgrupos de pacientes para que os achados sejam estatisticamente significativos. Dados de ensaios clínicos randomizados são pertinentes às populações incluídas no ensaio; a extensão desses achados ao outro sexo, raça e faixas etárias exige a formulação de pressupostos pelos indivíduos que realizam a análise. E, em diversos assuntos, é necessária a opinião de especialistas para derivar uma estimativa razoável do desfecho.

Em várias doenças, os desfechos potenciais são mais complexos do que a saúde perfeita ou o óbito. Nas doenças crônicas, os pacientes podem viver vários anos em uma situação entre esses dois extremos e o objetivo das intervenções médicas pode ser melhorar a qualidade de vida mais do que aumentar a sobrevida. O valor da vida na saúde imperfeita deve estar refletido nas análises de decisão. Esses valores, por convenção, são expressos em uma escala de zero a 100, onde zero indica o pior desfecho e 100 o melhor desfecho possível.

As estimativas de expectativa de vida e qualidade de vida são combinadas em várias análises de decisão para calcular *os anos de vida ajustados para a qualidade (quality-adjusted life years).* Uma estimativa que gere uma expectativa de vida de 10 anos com uma incapacitação tão intensa que a qualidade de vida fica muito comprometida e pode ser apenas metade da observada em uma pessoa com saúde perfeita corresponderia a uma expectativa de vida ajustada para a qualidade de cinco anos. Com esses ajustes nos dados de expectativa de vida, o impacto de intervenções que melhorem a qualidade de vida, mas não prolonguem a vida, pode ser comparado a intervenções que prolonguem a vida, mas não melhorem sua qualidade.

Após terem sido estimados o valor e a probabilidade dos diversos desfechos, a utilidade esperada de cada estratégia pode ser calculada. Ao comparar diferentes estratégias disponíveis em cada módulo decisório, a análise em geral seleciona a opção com a maior utilidade esperada. Nos módulos de acaso, a utilidade esperada é a média ponderada da utilidade das diversas ramificações possíveis.

Após a realização da análise segundo os pressupostos básicos, devem ser realizadas *análises de sensibilidade*, nas quais esses pressupostos são submetidos a variações ao longo de uma faixa razoável. Essas análises podem revelar quais os pressupostos com mais influência sobre as conclusões e identificar probabilidades limítrofes nas quais as conclusões poderiam mudar. Por exemplo, é provável que o limiar no qual a imagem por ressonância magnética da mama deveria ser acrescentada à mamografia seja influenciado pelo custo da ressonância magnética e pela acurácia dos radiologistas que interpretam as

imagens.

Análises de Custo-Benefício e Custo-Efetividade

Para clínicos e formuladores de políticas de saúde, as opções a serem feitas transcendem escolhas contidas em qualquer análise isolada de decisão. Uma vez que os recursos disponíveis para atendimento à saúde são restritos, os formuladores de políticas podem ter de fazer escolhas entre vários “investimentos” concorrentes em saúde. Embora essas decisões costumem ser tomadas com base em considerações políticas, análises de custo-benefício e custo-efetividade podem ser informativas para a realização dessas escolhas.

A metodologia dessas técnicas é semelhante à da análise de decisão, exceto pela necessidade de calcular também os custos dos diversos desfechos e estratégias possíveis. *O desconto* é utilizado para ajustar o valor de benefícios e custos futuros, pois recursos poupados ou gastos na atualidade valem mais do que recursos poupados ou gastos no futuro. Nas análises de *custo-benefício*, todos os benefícios são expressos em termos de impacto econômico. Aumentos na expectativa de vida são traduzidos em dólares pela estimativa de valor social ou produtividade econômica.

Tendo-se em vista o desconforto ético associado à expressão de benefícios à saúde em termos financeiros, *as análises de custo-efetividade* são usadas mais comumente do que as análises de custo-benefício. Nessas análises é calculada a relação entre custos e benefícios à saúde; um método muitas vezes utilizado para avaliar uma estratégia é calcular o custo por ano de vida ajustado para a qualidade (*cost-per-quality-adjusted life year*). Estas estimativas podem ser utilizadas para comparar estratégias e identificar cenários em que essas estratégias que são mais caras, porém mais eficazes (p. ex., a angiografia coronária) pode “comprar” anos de qualidade de vida ajustados a um custo menor do que estratégias menos agressivas, mas também menos estratégias eficazes (p. ex., o uso de tomografia por emissão de pósitrons para diagnosticar a doença coronária) (Tabela 9-5).

Tabela 9-5

Custo-efetividade estimado das intervenções de saúde comuns

CATEGORIA DE DOENÇA	INTERVENÇÃO *VERSUS* COMPARAÇÃO NA POPULAÇÃO-ALVO	CUSTO POR QUALIDADE-ANO DE VIDA AJUSTADO*
Circulatória	Angiografia coronária versus tomografia por emissão de pósitrons (PET) em mulheres com 55 anos de idade com dor torácica e fatores de risco que estimam probabilidade pré-teste intermediário (25-75%) de doença arterial coronariana	Redução de custos
	Angiografia *versus* teste de esforço (ECG) em pacientes sem história de infarto do miocárdio, com dor torácica leve (angina típica) que são capazes de passar por teste ergométrico	$47.000
	Tomografia computadorizada por emissão de fótons de esforço (SPECT) *versus* teste de esforço em pacientes sem história de infarto do miocárdio, com dor torácica leve (angina típica) que são	$52.000

	capazes de passar por um teste ergométrico	
	Angiografia *versus* teste de esforço em pacientes sem história de infarto do miocárdio, com dor torácica leve (angina atípica) que são capazes de passar por um teste ergométrico	$89.000
	Em pacientes após primeiro acidente vascular cerebral ou episódio isquêmico transitório, os pacientes com doença cardíaca farão ecocardiograma transesofágico e todos os outros receberão tratamento médico padrão *versus* todos receberão tratamento médico padrão.	$240.000
	Alta dose terapêutica de estatinas *versus* dose terapêutica convencional de estatinas em uma coorte de indivíduos de 60 anos de idade com síndrome coronária aguda (SCA)	$14.000
	Implante profilático de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) *versus* terapia de controle em pacientes que estão em risco de morte súbita devido à disfunção sistólica ventricular esquerda (Ensaio Clínico de morte súbita cardíaca na Insuficiência Cardíaca (SCD HeFT) população (https://research.tufts-nemc.org/cear/search/detail.aspx?ArticleId=2005-01-01184&id=2005-01-01184-08C)	$77.000
	Terapia de ressincronização cardíaca (CRT-P), mais a terapia médica *versus* a terapia médica em um paciente de 60 anos com insuficiência cardíaca e dissincronia cardíaca com sintomas moderados ou graves (https://research.tufts-nemc.org/cear/search/detail.aspx?ArticleId=2007-01-02351&id=2007-01-02351-13C)	$9,900
Endócrina	Rastreamento do hormônio estimulante da tireoide (TSH) *versus* nenhuma ausência de rastreamento TSH em mulheres submetidas a cinco anos de exames periódicos de saúde, começando em 35 anos	$13.000
	Rastreamento anual da retinopatia no diabético *versus* ausência de rastreamento; em pacientes diabéticos que recebem cuidados médicos de rotina até se tornarem cegos em pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2, com idade de 30 anos ou mais anos, passando por rastreamento de visão (https://research.tufts- nemc.org/cear/search/detail.aspx?ArticleId=2008-01-03569&id=2008-01-03569-01C)	Redução de custos
	Intervenção intensiva no estilo de vida intensivo *versus* tratamento usual em indivíduos com mais de 60 anos de idade com tolerância diminuída à glicose que participam de estudo de coorte	Redução de custos
	Automonitorização da glicose no sangue (AMGS) *versus* não ausência de AMGS em pacientes com diabetes tipo 2 recebendo só insulina (https://research.tufts-nemc.org/cear/search/detail.aspx?ArticleId=2006-01-02649&id=2006-01-02649-03C)	$9.600
	Controle intensivo da glicemia para deixar a HbA1c (A1C) em 7,2% *versus* controle glicêmico convencional para deixar a HbA1c (A1C) em 10% em pacientes com diabetes tipo 2 entre 60-65 anos de idade	$200.000
Sistema digestivo	Estratégia de vigilância endoscópica *versus* nenhum tratamento em homem com biópsia endoscópica mostrando esôfago de Barrett e idade de 55 anos	$150.000
	Rastreamento colonoscópico para câncer colorretal em idade 60-64 anos contra qualquer rastreamento em homens > 40 anos	Redução de custos
Infecciosa	Triagem rápida de infecção por HIV *versus* não rastreamento em comunidades norte-americanas com baixa a moderada prevalência de HIV (0,05% a 1,0%) e incidência anual (0,0084% a 0,12%)	$35.000
	Tratamento de pacientes com peginterferon alfa-2b e ribavirina *versus* nenhum tratamento em paciente com 55 anos de idade, do sexo masculino, virgem de tratamento com os genótipos 1, 2 e 3 da hepatite C vírus (HCV)	Redução de custos
	Fornecimento de vacina contra a gripe *versus* não prestação do serviço (sem vacina) nos EUA em população com 50 anos e mais velhos	$7.300
Trauma	*Airbag* do motoristar *versus* nenhuma *airbag* na população que dirige (e em passageiros)	$36.000
	Airbag duplo *versus airbag* do motorista na população que dirige (e em passageiros)	$91.000
Obstetrícia	Repetição eletiva de cesariana *versus* parto normal (tentativa de parto) em pacientes de 30 anos de	$140.000

	idade que tiveram uma cesariana anterior transversal baixa	
	Cesariana eletiva *versus* parto normal em pacientes de 25 anos de idade infectadas pelo HIV com RNA do HIV detectável	Redução de custos
Oncologia	A quimioterapia adjuvante mais trastuzumab *versus* quimioterapia isolada em pacientes com *HER2*-câncer de mama precoce do sistema de saúde dos EUA	$21.000
	Ressonância magnética (RM) *versus* mamografia em mulheres de 40-49 anos, com mutações do *BRCA1*	$16.000

HIV = vírus da imunodeficiência humana; RNA = ácido ribonucleico; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

*Em dólares americanos, 2008.

Centro para a Avaliação de Valor e Risco em Saúde. O Registro de Análise de Custo-efetividade [Internet]. Boston: Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. http://www.cearegistry.org 2009. Acessado em 8 de agosto de 2009.

As análises de custo-efetividade fornecem vislumbres importantes sobre o grau relativo de atratividade de diferentes estratégias de conduta e podem auxiliar formuladores de políticas em suas decisões sobre que tecnologias devem ser disponibilizadas rotineiramente. Nenhuma intervenção médica pode ter uma relação custo-efetividade atraente se sua efetividade não tiver sido comprovada. A relação custo-efetividade de uma intervenção depende muito da população de pacientes à qual é aplicada. Uma intervenção barata teria uma relação custo-efetividade desfavorável se fosse usada em uma população de baixo risco, com poucas probabilidades de se beneficiar dela. Ao contrário, uma tecnologia cara pode ter uma relação custo-efetividade interessante se for utilizada em pacientes com alta probabilidade de se beneficiarem dela. A Tabela 9-5 mostra estimativas de custo-efetividade da literatura publicadas para algumas intervenções médicas e não médicas comuns. Essas estimativas só devem ser usadas se ficar bem claro a que população elas se aplicam.

Leituras sugeridas

Bonow, R. O. Should coronary calcium screening be used in cardiovascular prevention strategies? *N Engl J Med*. 2009; 361:990–997. *Análise de seu valor potencial para melhorar a estratificação e tratamento de risco.*

CEA Registry. http://www.tufts-nemc.org/cearegistry; 2010. Accessed Nov. 11, 2010. *Através deste site, o Harvard Center for Risk Analysis oferece todas as relações de custo-efetividade publicadas, classificadas por área de doença e padronizadas de acordo com o dólar de 2008.*

Esserman, L., Shieh, Y., Thompson, I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA*. 2009; 302:1685. *Avaliação do impacto decepcionante da triagem do câncer de mama e de próstata, com chamadas para novas abordagens.*

Kelly, M., Morgan, A., Ellis, S., et al. Evidence based public health: a review of the experience of the National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) of developing public health guidance in England. *Soe Sci Med*. 2010; 71:1056–1062. *Exemplo de como os dados podem orientar as decisões políticas de saúde.*

Wald, N. J., Morris, J. K. Assessing risk factors as potential screening tests: A simple assessment tool. *Arch Intern Med*. 2011; 171:286–291. *Mostra quando a fatores de risco são e provavelmente não são formas úteis para a triagem na probabilidade de determinada doença.*

10

Avaliando a saúde e a assistência médica

Stephan D. Fihn

A crescente ênfase na medida e na melhoria da qualidade da assistência médica nos Estados Unidos e em outros países do mundo baseia-se em diversas questões fundamentais. Primeiro, há uma clara evidência de que o sistema de assistência médica nos Estados Unidos não oferece a melhor qualidade de assistência possível. Em um estudo com aproximadamente 4.600 adultos selecionados aleatoriamente em 12 cidades norte-americanas, apenas um pouco mais da metade deles recebia a assistência preventiva, aguda ou crônica recomendada. Em segundo lugar, ainda havia disparidades substanciais na assistência médica e nos resultados ou desfechos, sendo que as mulheres (Capítulo 245), os pobres (Capítulo 5) e as minorias étnicas (Capítulo 4) recebiam tipicamente menos do que os outros. Em terceiro lugar, há uma preocupação crescente de que a assistência médica às vezes cause danos, conforme refletido nas estatísticas que indicam que uma em cada 6,5 hospitalizações sofre complicações por erro na administração ou na prescrição de medicações, que 1 em cada 20 prescrições ambulatoriais é errada, ou que erros envolvendo pacientes internados podem causar de 44.000 a 98.000 óbitos anualmente (Capítulo 11). Em quarto lugar, a assistência médica é extremamente dispendiosa, representando um gasto anual de mais de US$ 2 trilhões (cerca de 7.500 dólares por habitante), consumindo quase 17% do produto interno bruto dos Estados Unidos (Capítulo 5). Se os prêmios de seguros saúde crescerem à taxa nacional de crescimento projetada, o custo da cobertura familiar vai dobrar a partir da média de 2008 de US$ 12.298 para US$ 24.000 ou até mesmo valores superiores até 2020. Além disso, existe evidência substancial de que o sistema de prestação de serviços é ineficiente e desperdiça recursos. Gastos per capita para cuidados de saúde variam até 250% entre as comunidades de tamanho similar, sem qualquer evidência de que gastos maiores levem a melhores resultados. De fato, dados observacionais do Medicare sugerem que existe realmente uma relação inversa entre as despesas globais em saúde e a melhora da qualidade.

Descobertas como essas têm alimentado as demandas do governo, empregadores e grupos de consumidores para uma maior responsabilização e melhor qualidade. Em resposta a esse cenário, as informações coletadas para medir a saúde e a assistência médica vêm crescendo expressivamente. Médicos e outros profissionais de saúde são muitas vezes confrontados com esses dados em quase todas as esferas de atendimento, incluindo atendimento clínico, educação e pesquisa. Para interpretar e aplicar essas informações corretamente, os prestadores de serviços de assistência médica devem

entender os princípios básicos da medição do processo e dos desfechos em assistência à saúde.

Medidas da assistência à saúde

O paradigma básico que orienta a avaliação da qualidade inclui três domínios principais: estrutura, processo e resultado. *Estrutura* refere-se a elementos estáveis que perfazem o sistema de assistência médica, tais como as instalações físicas, organizações administrativas e qualificação dos profissionais. Na medida em que as características estruturais, tais como a limpeza do chão ou a certificação dos médicos pelos conselhos de medicina, geralmente são os aspectos mais fáceis de observar e medir na assistência médica, elas eram o foco principal dos primeiros esforços para melhorar a qualidade. Com o passar do tempo, entretanto, foi ficando cada vez mais claro que um ambiente limpo e profissionais qualificados são essenciais, mas insuficientes para garantir um alto padrão de qualidade a menos que o processo de assistência seja efetivo.

Processo refere-se a como a assistência é feita, incluindo intervenções médicas e interações interpessoais. Assim, é importante saber, por exemplo, se o médico certo fez o procedimento certo no paciente certo da maneira certa e na hora certa. Entretanto, documentar esses achados em um grande número de pacientes pode ser dispendioso, difícil e subjetivo pela possibilidade de haver várias abordagens aceitáveis a um determinado problema clínico. Além disso, os pacientes tendem a preocupar-se mais em conseguir os melhores resultados possíveis do atendimento, tais como a cura de doenças, o alívio de sintomas ou a melhora de funções, do que como os resultados são atingidos.

Resultados ou desfechos representam os resultados prováveis da assistência que é oferecida. O conceito de desfechos ou resultados em saúde abrange uma ampla série de indicadores clínicos que incluem óbito, eventos clínicos adversos, persistência ou recorrência da doença, incapacidade, desconforto e dor. Os resultados a partir da perspectiva do paciente incluem o autorrelato da saúde, a capacidade funcional, o ônus imposto pela doença e a satisfação com a assistência. Além disso, pode haver também perspectivas sociais, tais como razão de custo-efetividade e custo-benefício (Capítulo 9). Julgar cuidados com base em resultados é um desafio, pois pode ser difícil de medir os resultados de forma confiável porque os estudos muitas vezes não conseguem identificar uma relação entre escores elevados nos processos de medição e resultados melhores, como uma menor mortalidade intra-hospitalar. Na verdade, estudos recentes da qualidade da assistência médica demonstram que é importante selecionar medidas adequadamente especificadas e oferecer uma ligação “estreita” entre processo e resultado.

Padronização de medidas

Independentemente de qual aspecto da assistência à saúde está sendo avaliado, as medidas usadas devem satisfazer a padrões que ajudem a assegurar que os dados gerados sejam confiáveis. Esses padrões incluem especificação adequada, confiabilidade,

validade e responsividade, e interpretabilidade. Uma medida que está *devidamente especificada* tem um numerador bem definido que descreve explicitamente pacientes que preenchem os critérios relevantes (p. ex., pacientes cuja pressão arterial é <140/90 mm Hg ou que são acompanhados dentro de duas semanas), um denominador bem definido (p. ex., pacientes com hipertensão ou com insuficiência cardíaca), e uma descrição clara dos pacientes que são excluídos do cálculo (p. ex., pacientes com menos de 18 anos, que não tiveram nenhuma consulta nos últimos 18 meses, ou para quem só estão sendo recebendo cuidados relacionados ao conforto).

Uma medida *confiável* gera resultados consistentes quando repetida sob circunstâncias semelhantes. Embora seja impossível eliminar os erros aleatórios, o que se espera, por exemplo, é que dois revisores examinando os mesmos prontuários médicos classifiquem os resultados ou desfechos da mesma maneira em todos, excetuando-se uma pequena minoria dos casos. O nível de confiabilidade pode ser comparado a procedimentos diagnósticos comuns em medicina, muitos dos quais demonstram uma confiabilidade apenas moderada. Por exemplo, métodos comuns para determinar ecocardiograficamente a fração de ejeção variam até 24% (Capítulo 55), o coeficiente intraclasse de testes ergométricos feitos com um dia de diferença é de apenas 0,70 e a correlação interobservadores para determinar a presença de estenose coronariana por especialistas altamente treinados é de aproximadamente 0,75 (Capítulo 57).

Validade refere-se à medida precisa de um efeito ou um resultado pretendido. No caso de medidas fisiológicas, tais como o diagnóstico de doenças coronarianas com tomografia computadorizada por emissão de elétrons (Capítulo 56), a validade seria indicada pela probabilidade de estenoses coronarianas demonstradas angiograficamente. Na realidade, estenoses coronarianas demonstráveis estão presentes em apenas 55 a 84% dos pacientes que têm um resultado positivo na tomografia computadorizada por emissão de elétrons, tornando-a uma medida de desfecho relativamente inválida. A validade para medidas de resultados subjetivos, tais como a dor, é tipicamente documentada através da correlação com outras medidas relacionadas, tais como o uso de medicações analgésicas ou a limitação das atividades.

Responsividade reflete a sensibilidade de uma medida a alterações clinicamente significativas no quadro. Enquanto um paciente com piora de osteoartrite registraria não haver mudanças em um instrumento que avalia atividades como tomar banho ou vestir-se, esse mesmo paciente teria contagens piores em uma medida voltada para atividades mais vigorosas.

Esses princípios de mensuração aplicam-se tanto a estudos quanto a pesquisas de melhoria da qualidade, embora os padrões usados em pesquisa geralmente sejam mais rigorosos. As medidas são tipicamente desenvolvidas inicialmente para uso em pesquisas e, quando mostram um desempenho aceitável, são aplicadas em atividades rotineiras de melhoria da qualidade.

Os critérios adicionais devem ser aplicados à medida que estão sendo considerados para uso de rotina em um ambiente clínico (Tabela 10-1), incluindo se uma medida é *interpretável*, *baseada em evidências*, *acionável*, *viável* e *relevante*. Uma medida interpretável pode ser entendida e aplicada em ambientes clínicos. Por exemplo, embora a maioria dos

médicos entendam as implicações clínicas de uma mudança no pH arterial de 7,42 para 7,30, eles poderiam não ter a mesma apreciação de uma mudança de 20 pontos em uma escala de 100 pontos que mede a função física ou satisfação. Além disso, a medida deve estar estreitamente relacionada a uma intervenção que tem o potencial de melhorar os resultados que estão ligados ao ônus da doença na população.

Tabela 10-1

Critérios para avaliar a adequação de uma medida de desempenho clínico

1. As características de desempenho da medida são bem estabelecidas, isto é, válidas e confiáveis?

   A medida parece medir o que se pretende (validade de contexto).
   A medida reflete os aspectos mais significativos do cuidado (validade de conteúdo).
   A medida é reprodutível ao longo do tempo e em vários contextos organizacionais (confiabilidade).
2. A medida é devidamente especificada?

   Numerador: definição de pacientes com a medida (p. ex., pacientes com pressão arterial < 140/90 mm Hg ou acompanhados por até duas semanas).
   Denominador: definição de pacientes elegíveis para a medida (p. ex., pacientes com hipertensão).
   Populações incluídas.
   Populações excluídas.
3. É provável que a medida seja útil para melhorar os desfechos dos pacientes?

   A base científica para a medida é bem estabelecida.
   Os resultados da medida são interpretáveis pelo(s) indivíduo(s) que é (são) responsável(is) pela atividade em questão.
   A medida pode ser acionada, isto é, dirige-se a uma atividade ou função que está sob o controle do(s) indivíduo(s) que é(são) responsável(is) e que é passível de mudança.
   A aplicação da medida está prevista para promover a adoção de intervenções que têm o potencial de melhorar os desfechos do paciente substancialmente.
   O ônus da(s) condição(ções) clínica(s) relacionado aos indicadores na população afetada é suficiente para justificar a mensuração e a intervenção correspondente.
   Os atuais níveis de desempenho relacionados aos indicadores no sistema de saúde mostram oportunidades substanciais de desempenho.
4. Os indicadores podem ser adequadamente implementados?

   Os dados necessários para os indicadores são possíveis de serem obtidos com esforço razoável, a um custo razoável, e dentro de um prazo razoável.
   Os dados para os indicadores podem ser coletados automaticamente, quando possível.
   Os indicadores foram submetidos a testes de campo adequados.
5. A medida é relevante para os objetivos estratégicos do sistema de saúde.

Tipos de medidas

Com o incentivo em grande parte dos trabalhos feitos para comparar o desempenho de profissionais e diferentes sistemas de assistência médica, tem-se empreendido um esforço considerável para padronizar as medidas em nível nacional. Os exemplos incluem o Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS), que é um conjunto de medidas de desempenho padronizado concebidas para ajudar os compradores e consumidores ao comparar o atendimento ao serviço prestado por mais de 90% dos planos de saúde nos Estados Unidos. Outra é ORYX, um conjunto de

medições de qualidade hospitalar nacionais recolhidos pela Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (E-Tabela 10-1). A maioria delas são medidas de processo, embora algumas medidas estruturais e medidas de resultados imediatos (mais adiante) estejam incluídas. O National Quality Forum (NQF), que é uma organização semipública, com mais de 375 membros de diversos setores do sistema de saúde, avalia e emite aprovações para medidas de desempenho propostas por diversas organizações.

Ligação entre Processo e Desfecho

Medidas de processo são de grande valor quando existe uma associação forte, ou uma ligação estreita, entre um processo ou uma ação e um resultado ou desfecho. Vários ensaios clínicos, por exemplo, têm mostrado uma redução substancial na mortalidade quando pacientes com hipercolesterolemia e doença cardíaca isquêmica recebem um inibidor da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatina) para reduzir os níveis do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) (Capítulo 213). Assim, o uso de estatinas em pacientes com indicação é comumente usado como um indicador de qualidade em organizações de cuidados à saúde. Entretanto, há limitações ao uso de LDL-colesterol medido em um único ponto no tempo porque talvez exista uma razão legítima para o nível estar acima da faixa ideal em pelo menos metade dos pacientes que de outra forma pareceriam ter recebido um atendimento de qualidade inferior. Essas razões incluem início de uso recente de estatinas quando a dosagem do medicamento ainda está sendo acertada, ter recusado a terapia, ter um nível de LDL-colesterol elevado a despeito da terapia máxima ou ter sofrido um efeito colateral das estatinas.

Resultados Intermediários e Combinados

Na medida em que muitos resultados ou desfechos de interesse, como óbito ou ocorrência de eventos colaterais graves, podem ser relativamente infrequentes, resultados *intermediários* são às *vezes medidos* no lugar do verdadeiro desfecho de interesse. Resultados imediatos são com frequência variáveis fisiológicas, tais como pressão arterial, nível de colesterol ou concentração de hemoglobina A_{1c}. Por exemplo, a justificativa primária para tratar o diabetes é evitar complicações como cegueira, amputação de membros ou insuficiência renal, e a eficácia do tratamento deverá ser, no final, determinada por uma redução no risco dessas complicações. Embora importante na fisiopatologia do diabetes, uma alteração no nível de hemoglobina A_{1c} só é significativa como uma medida de desfecho (particularmente para o paciente) se refletir uma redução no risco promovida pelo tratamento. Em oposição à medida fisiológica padrão, outros resultados intermediários refletem doença subclínica, por exemplo, microalbuminúria, que indica doença renal subclínica no diabetes (Capítulo 236). Resultados intermediários são interessantes por serem com frequência familiares aos médicos e poderem ser medidos pronta e repetidamente na maioria ou em todos os pacientes, enquanto o

desfecho de interesse (p. ex., amputação) é um evento relativamente infrequente em pacientes tratados por diabetes. Entretanto, usar desfechos intermediários pode ser ilusório, particularmente quando a ligação com o desfecho de interesse verdadeiro é fraca. A presença de microalbuminúria em um paciente com diabetes tipo 2 (Capítulo 237), por exemplo, está associada a um aumento de duas vezes e meia no risco de óbito em um período de seis anos, quando comparado a pacientes diabéticos que não apresentam proteína na urina. Esse aumento mensurável no risco relativo, entretanto, traduz-se em um aumento relativamente pequeno no risco absoluto para qualquer indivíduo em um determinado ano. Assim, mudanças na qualidade, medidas de acordo com os níveis de microalbuminúria, provavelmente não refletiriam nos desfechos como incidência de eventos cardiovasculares ou insuficiência renal, exceto em populações extremamente grandes. Além disso, é possível que o tratamento tenha um efeito salutar sobre o desfecho substituto, mas um efeito deletério global. Tal foi o caso das dihidropiridinas de ação curta como a nifedipina, que efetivamente reduziu a pressão arterial em pacientes hipertensos, mas dobrou a incidência de infarto do miocárdio.

Outra estratégia adotada quando eventos de desfecho são infrequentes é o uso de desfechos combinados. Um exemplo seria a incidência de eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita. Tal abordagem pode melhorar o poder estatístico de um estudo, mas tende a exagerar a eficácia percebida de uma intervenção em particular e pode obscurecer efeitos específicos, por exemplo, se uma intervenção reduzir a frequência de acidente vascular cerebral mais do que de infarto do miocárdio.

Medidas Orientadas ao Paciente

Muito embora medidas fisiológicas e clínicas padronizadas sejam importantes, a avaliação dos desfechos a partir da perspectiva do paciente tem sido cada vez mais reconhecida como sendo de importância igual ou até mesmo superior, especialmente ao se avaliarem tratamentos voltados para aliviar sintomas ou melhorar funções em vez de melhorar a sobrevida. Abordagens que dependem da percepção do médico da condição do paciente, tais como a Canadian Cardiovascular Society Classification de sintomas cardíacos (Capítulo 50), são limitadas porque frequentemente os médicos tendem a subestimar os sintomas ou a incapacidade do paciente, dificultando a padronização dessas avaliações. O autorrelato da saúde e da função pelos próprios pacientes através de questionários padronizados resolve esses problemas. A terminologia usada para descrever as centenas de questionários disponíveis atualmente está evoluindo e, por vezes, provocando confusão, mas as escalas resultantes geralmente tratam de vários aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde — um conceito multidimensional e complexo. As facetas ou subescalas da qualidade de vida podem incluir a gravidade dos sintomas, dor, função física, função social, percepções gerais da saúde, ônus global da doença, bem-estar emocional e enfrentamento, entre outros.

Medidas gerais do estado de saúde ou da qualidade de vida relacionada à saúde, tais como o Short-Form 36 (SF-36), não enfatizam uma doença ou condição específica, mas

procuram avaliar a saúde e o funcionamento global da pessoa. Entretanto, medidas gerais podem ser insensíveis a uma alteração específica, embora clinicamente significativas, nos sintomas relacionados a uma determinada condição. Por este motivo, mais de 1.000 escalas *de condições específicas* estão agora disponíveis. Considerando que a pontuação de um paciente em um questionário que lida com a saúde em geral não pode mudar em resposta a um tratamento bem-sucedido de uma condição específica, tal como o refluxo gastroesofágico, a pontuação em um questionário direcionado especificamente aos sintomas de azia poderia registrar uma mudança substancial.

Antigamente, medidas de autorrelato da saúde eram criticadas por serem "indulgentes" e excessivamente subjetivas. Na verdade, muitas medidas gerais e específicas de doenças demonstram confiabilidade e validade iguais ou superiores às de muitas medidas fisiológicas ou clínicas comumente usadas em pesquisa ou na prática clínica. Por exemplo, em pacientes submetidos à revascularização coronariana (Capítulo 74), uma redução de 10 pontos no funcionamento físico autorrelatado (em uma escala de 100 pontos) aumenta o risco de óbito pela mesma magnitude que a presença de diabetes ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

Uma desvantagem de quase todas as medidas de resultado ou desfecho que não o óbito é que é difícil ou impossível usar tais medidas para comparar tratamentos alternativos, a menos que sejam aplicadas exatamente da mesma maneira. No caso da hipertensão (Capítulo 67), por exemplo, fármacos diferentes exibiriam efeitos diferenciais no risco de acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca e também no risco de eventos adversos como fadiga, hepatoxicidade ou insuficiência renal. *Medidas de utilidade,* derivadas da teoria econômica e decisória, buscam oferecer um método padrão para comparar tais resultados discrepantes. *Utilidade* é o valor ou a preferência de um indivíduo considerando-se uma determinada condição ou estado de saúde. A utilidade é classificada de 0 (geralmente equivalente ao óbito) a 1,0 (saúde ideal). Multiplicar as utilidades individuais em diferentes estados de saúde pelas suas probabilidades de ocorrência permite computar a utilidade global de um tratamento ou intervenção e possibilita comparar alternativas terapêuticas através da técnica de análise decisória. Quando combinada com a probabilidade de sobrevida, pode-se usar a utilidade para calcular os anos de vida ajustados para qualidade, outra maneira de comparar resultados ou desfechos de diferentes estratégias de tratamento (Capítulo 9). Entretanto, fora do âmbito de pesquisa, a utilidade ainda não é usada de maneira disseminada por ser difícil envolver os pacientes.

As experiências dos pacientes com cuidados de saúde são comumente medidas através de questionários padronizados, tais como a Avaliação do Consumidor de Prestadores de Saúde e Sistemas (CAHPS), família de inquéritos, que foram desenvolvidos através de uma parceria público-privada e incluem instrumentos utilizados nas configurações ambulatorial e institucional. Assim como a qualidade de vida relacionada à saúde, a satisfação é um conceito amplo que pode incorporar uma série de dimensões diferentes, incluindo satisfação com a assistência médica em geral, sistemas de assistência, atendimento hospitalar, atendimento ambulatorial, tipos específicos de tratamentos, profissionais de saúde individuais, prazeres e outros aspectos. Uma vez que a percepção

dos pacientes sobre os cuidados não pode ser altamente correlacionada com outros aspectos dos processos e desfechos dos cuidados, os resultados devem ser interpretados no contexto dessas outras medidas.

Medidas de Uso de Custos e Recursos

Considerando-se os gastos cada vez maiores da assistência médica, os custos são com frequência mensurados. Devido à complexidade do mercado de assistência médica, incluindo acordos contratuais e fórmulas de reembolso complicadas, as despesas e os honorários (preços) raramente representam o custo subjacente real dos serviços. Portanto, é preciso considerar cuidadosamente os métodos que determinem corretamente os custos. Como esses métodos podem ser trabalhosos e caros, a *utilização* dos serviços de assistência médica, tais como o período médio de internação ou o número de dias em unidades de tratamento intensivo, geralmente é medida como um indicador dos custos. Quando os custos atuais são medidos, os custos avaliados geralmente são aqueles caracterizados como *diretos*, ou como as despesas fixas e variáveis verdadeiras de trabalho, materiais e equipamentos necessários para oferecer um determinado serviço clínico. Como esses custos tipicamente são de responsabilidade das seguradoras e dos sistemas de saúde, as análises que utilizam custos diretos assumem seu ponto de vista. Quando mais perspectivas globais são incorporadas, incluindo as dos pacientes, é preciso também medir os *custos indiretos*, tais como a perda de tempo e inconveniências sofridas pelos pacientes ou os ônus sociais da incapacidade ou da perda de produtividade. Naturalmente, medir os custos indiretos é ainda mais difícil e dispendioso do que medir os custos diretos.

A partir de uma perspectiva que envolva políticas e tomadas de decisões, as informações relativas aos custos são mais úteis quando permitem comparações de alternativas como fármacos diferentes para tratar hipertensão. A análise de *custo-benefício* tenta resumir todos os custos de tratamento e todos os benefícios em potencial meramente em termos monetários. Esta abordagem é controversa e não é aplicada com frequência, já que requer atribuir um custo em dólares a resultados como óbito ou incapacidade. A análise de *custo-efetividade* é feita com mais frequência porque os resultados são expressos em termos clínicos mais compreensíveis, tais como custo por vida salva ou por anos de vida ajustados para qualidade (usando as utilidades descritas anteriormente). Quando um novo tratamento é avaliado, é desejável calcular seu *custo-efetividade marginal*, que descreve os custos e benefícios em relação a um tratamento-padrão existente.

Fontes de dados para medir saúde e assistência médica

Em circunstâncias ideais, os dados que tentam medir os cuidados à saúde são coletados prospectivamente com técnicas e instrumentos projetados especificamente para a população de pacientes e o problema a ser avaliado. Na verdade, o tempo e os gastos necessários para desenvolver ou identificar medidas e coletar os dados primários

geralmente são proibitivos por diversas razões importantes. Nesses casos, talvez seja vantajoso usar informações coletadas para fins administrativos ou de faturamento (cobrança) e que reflitam o processo de assistência à saúde. Tais fontes secundárias de dados têm sido cada vez mais aplicadas a uma ampla gama de tópicos, incluindo o uso e os desfechos de todos os tipos de serviços médicos.

Fontes de Dados Governamentais

Historicamente, os governos federais e estaduais coletam dados relacionados à saúde pública, como a ocorrência de doenças transmissíveis ou causas de óbitos. Com a expansão dos programas de saúde com financiamento público, como o Medicare e o Medicaid, o aumento das doenças crônicas como uma das principais causas de morbidade e mortalidade, e o advento de programas para promover a qualidade e a sensibilização dos consumidores através da divulgação pública de dados de desempenho, as agências governamentais mantêm agora uma ampla gama de bancos de dados, muitos dos quais podem ser acessados via Internet (E-Tabela 10-2). Esses bancos de dados disponibilizam grandes quantidades de informações a respeito da incidência e prevalência de diversas condições médicas, características de pacientes e dados de assistência médica, tipos de serviços de assistência à saúde utilizados, ônus e custos das doenças e outros tipos de informação de saúde.

Dados Clínicos e de Qualidade

Até a última parte do século XX, a maioria das estatísticas sobre a prestação de cuidados de saúde e sobre a saúde dos grupos de pacientes (com exceção de cada um dos registros médicos) foi mantida por agências governamentais. Hoje, existem centenas de entidades públicas e privadas que coletam, processam, analisam e divulgam essa informação. A consolidação de sistemas de assistência médica nos mercados e o uso disseminado de registros eletrônicos de saúde levaram à criação de bancos de dados clínicos enormes e ricos que podem ser um excelente substrato para a monitoração e a melhoria da qualidade da assistência. Essas fontes de dados podem oferecer detalhes clínicos a respeito da gravidade e da evolução clínica de doenças que não seriam obtidos a partir de bancos de dados administrativos.

Outra fonte emergente de dados são os sistemas de medida da qualidade desenvolvidos por organizações de revisão interpares (*peer review*), organizações de assistência médica, planos de saúde, cooperativas profissionais, organizações de consumidores e órgãos credenciadores. Em diversos sentidos, todos esses grupos desenvolveram sistemas para medir e avaliar o desempenho de prestadores de serviços e sistemas de assistência médica. Esses dados podem ser coletados através da extração de dados de fontes secundárias, abstração manual de prontuários médicos físicos ou eletrônicos, ou coleta de dados por funcionários clínicos e administrativos. Mesmo a um custo relativamente baixo, uma pronta disponibilidade e uma grande quantidade de dados de fontes secundárias, existem sérias limitações em potencial ao seu uso (Tabela

10-2).

Tabela 10-2

Limitações potenciais de dados secundários

CARACTERÍSTICA	LIMITAÇÕES POTENCIAIS
Exatidão e precisão dos dados	Informações básicas sobre as características dos pacientes, diagnósticos e procedimentos podem ser classificados de forma errada
	Os dados geralmente são disponíveis apenas para pessoas que utilizam os serviços ou acessam o sistema de cuidados de saúde durante o período de interesse
	Os pacientes podem ser contados de forma inadequada se eles têm vários locais de residência ou se foram submetidos a procedimentos em mais de um sistema de atendimento
Dimensão de amostra	Amostras grandes podem levar à significância estatística, sem significado clínico ou político
Caracterização dos pacientes	Os pacientes não estão completamente caracterizados; os principais dados clínicos sobre os processos e os desfechos podem faltar
Caracterização dos provedores	As características dos provedores podem faltar, ser classificadas de forma errada ou ser preservadas de modo inconsistente
Caracterização das intervenções	Serviços ou procedimentos podem ser codificados de forma imprecisa ou errônea
Apuração dos desfechos	Desfechos de maior relevância não podem ser capturados (p. ex., alívio dos sintomas, qualidade de vida, eventos extra-hospitalares, nível de satisfação)
Integralidade do seguimento	Somente os dados sobre episódios distintos de cuidados podem ser codificados; o acompanhamento longitudinal requer a ligação com bancos secundários, o que pode não ser possível

Adaptado de Huston P, Naylor CD. Pesquisa sobre os serviços de saúde: relatórios sobre os estudos que utilizam fontes de dados secundários. *Can Med Assoc J.* 1996;155:1697-1702.

Delineamento dos estudos de mensuração

Os dados utilizados para avaliar a estrutura, o processo e os desfechos ligados à assistência à saúde podem ser obtidos de diversas maneiras. Pesquisadores engajados em pesquisas orientadas por hipóteses diagnósticas geralmente usam métodos de mensuração e modelos de pesquisa mais rigorosos, enquanto os que avaliam a qualidade da assistência oferecida nos planos de saúde tendem a basear-se em estudos observacionais ou de fontes secundárias de dados (*i. e.*, dados inicialmente coletados para uma finalidade diferente, tais como atendimento clínico ou processamento de queixas). Entretanto, a sobreposição progressiva nos métodos usados e a proliferação de fontes de dados computadorizados começaram a diminuir as fronteiras entre determinados tipos de estudos e a melhoria da sua qualidade.

Estudos Experimentais

A avaliação dos efeitos de tratamento em desfechos clínicos deve ser feita geralmente em

ensaios clínicos controlados randomizados nos quais a intervenção seja aleatoriamente designada para garantir que os pacientes que a recebem (participantes) e os que não a recebem (controles) sejam o mais parecido possível. Em estudos duplo-cegos, não só o paciente, mas também o médico do paciente e alguns membros da equipe de investigação são mantidos desinformados sobre a atribuição de tratamento. A manutenção do cegamento é mais difícil em estudos de outras intervenções que não medicamentosas, mas até mesmo estudos de cirurgia e acupuntura, por exemplo, podem ter controles submetidos ao procedimento simulado. Em estudos que avaliam intervenções mais complexas, tais como uma equipe para manejar o diabetes ou a insuficiência cardíaca, o cegamento muitas vezes é impraticável. Para ajudar a manter a equivalência nesses casos, os pacientes que servem de controle podem receber um programa educativo menos intensivo para ajudar a garantir que qualquer diferença observada nos desfechos de saúde entre os grupos intervenção e controle decorram de efeitos genuínos do tratamento em vez de efeitos inespecíficos de uma atenção maior.

Em ensaios de intervenção aplicados diretamente aos pacientes, tais como medicações ou procedimentos, a alocação do tratamento experimental geralmente é randômica por paciente, e os resultados são analisados no nível do paciente. Por outro lado, em ensaios clínicos com intervenções que visam melhorar a prestação de assistência, a unidade de randomização e análise pode ser o prestador de serviços médicos ou até mesmo todo o sistema de assistência, dependendo do nível em que a intervenção é administrada. Ao estudar os efeitos clínicos de um programa educacional para médicos, por exemplo, os médicos participantes devem ser selecionados aleatoriamente em conjunto com seus grupos de pacientes porque os efeitos nos pacientes dentro de um grupo não seriam independentes. Da mesma maneira, em um estudo de uma nova forma de organizar profissionais para tratar depressão, a unidade correta de randomização e análise seriam todas as práticas em conjunto.

Muito embora os ensaios clínicos controlados randomizados sejam o método mais rigoroso de avaliar efeitos de tratamento, esta abordagem apresenta diversas desvantagens. Para se conseguir uma equivalência entre grupos de tratamento e de controle em relação a características demográficas e clínicas essenciais, a elegibilidade muitas vezes é restrita a uma faixa limitada de indivíduos que atendem a critérios rígidos. Embora tal abordagem aumente a validade interna dos resultados de um ensaio clínico, a aplicabilidade dos resultados a grupos de pacientes que seriam considerados inelegíveis para o ensaio (geralmente pacientes idosos e cronicamente enfermos) permanece duvidosa. Além disso, para ajudar a garantir que os pacientes sigam completamente o tratamento que está sendo testado, a equipe do estudo geralmente dá muito mais apoio e assistência aos participantes em ensaios clínicos randomizados do que pacientes semelhantes receberiam no âmbito clínico normal. Essas diferenças muitas vezes levantam preocupações sobre a *validade externa* ou generalização dos resultados. Por esta razão, geralmente se consideram ensaios clínicos randomizados rigidamente controlados para estabelecer a *eficácia* de uma intervenção, especificamente o benefício em potencial de uma intervenção sob condições ideais. Para estabelecer se uma intervenção é bem-sucedida em pacientes mais tipicamente atendidos na prática de

rotina, os investigadores podem conduzir um *ensaio clínico de efetividade,* também conhecido como ensaio *clínico de conduta* ou *pragmático.*

Outras desvantagens de ensaios clínicos randomizados são o longo período necessário para planejar e executar, custos elevados e um baixo poder estatístico para avaliar resultados infrequentes, especialmente em estudos nos quais os prestadores de assistência médica ou os sistemas de saúde sejam randomizados. Para compensar em parte esses problemas, *ensaios clínicos randomizados* com amostra de conglomerados são elaborados visando a permitir a randomização ao nível do prestador ou do sistema, mas usando técnicas estatísticas sofisticadas para fazer análises ao nível do paciente de forma a preservar o poder estatístico. Essa abordagem atende particularmente bem a ensaios de efetividade, que frequentemente envolvem o teste de estratégias ou programas clínicos. Outras novas abordagens são métodos sequenciais, tais como *resposta sequencial de grupo* e modelos de *ensaios clínicos adaptados*, que oferecem uma oportunidade de terminar um estudo, ajustar o tamanho de amostra esperada ou modificar a intervenção à medida que o ensaio clínico progride com base em análises interinas em pontos predeterminados do tempo. Essas abordagens, especialmente atraentes quando os dados preliminares são limitados, podem aumentar a eficiência ao interromper ensaios clínicos com resultados positivos ou negativos mais cedo do que seriam terminados quando se utiliza apenas estimativas do tamanho da amostra inicial.

Modelos não Experimentais

Apesar de ensaios clínicos randomizados ainda serem a melhor abordagem para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas, projetos de estudo, tais como estudos *observacionais* ou *caso-controle*, são muitas vezes utilizados em determinadas circunstâncias. Os estudos de *coorte* são um tipo de estudo de observação em que um ou mais grupos de pacientes são selecionados porque eles foram ou não expostos a uma condição particular ou intervenção. Exposições podem ser genericamente definidas e incluir: a presença de uma doença ou condição particular (p. ex., pneumonia ou insuficiência cardíaca), a prescrição de um tipo de medicação, o fornecimento de um serviço de uso médico (p. ex., procedimento cirúrgico) ou um conjunto de serviços (p. ex., cuidado por um médico especialista ou a inscrição em um determinado tipo de plano de saúde), ou a exposição a um conjunto de condições (p. ex., ter seguro de saúde). Estudos de coorte têm inúmeras características interessantes, incluindo a capacidade de oferecer uma estimativa direta do risco absoluto de um desfecho em pacientes expostos. A responsabilidade principal dessas abordagens é que qualquer diferença observada nos resultados pode ser devida a diferenças inerentes entre os pacientes que fazem e não recebem a intervenção, porque não há randomização. Este dilema pode ser tratado geralmente utilizando-se métodos estatísticos de ajuste do *perfil de casos* (descritos na próxima seção). Entretanto, em algumas circunstâncias, até mesmo grandes ajustes são inadequados, como, por exemplo, no caso de haver *viés de indicação.* Este problema ocorre no estudo de uma relação entre uma exposição (p. ex., uma medicação como bloqueador do canal de cálcio de curta ação) e um desfecho (p. ex., infarto do miocárdio) quando a indicação para a medicação é o

tratamento diretamente relacionado ao desfecho (*i. e.*, angina *pectoris*). Uma solução para tal problema é eliminar pacientes para os quais é provável que o viés esteja presente. Neste exemplo mencionado, um risco maior de infarto do miocárdio em pacientes que usam bloqueadores do canal de cálcio de curta ação foi demonstrado inicialmente em um estudo restrito a pessoas com hipertensão, mas sem doença cardiovascular conhecida.

Em um *estudo de coorte prospectivo*, os participantes são identificados no momento da exposição e acompanhados prospectivamente no tempo de acordo com um protocolo predefinido e com medidas padronizadas. Estudos de coorte prospectivos geralmente permitem o recrutamento de um número maior de participantes do que seria possível em ensaios clínicos randomizados e podem ser conduzidos sob circunstâncias que não seriam praticáveis nos estudos randomizados por razões éticas ou logísticas. Assim como os ensaios clínicos randomizados, os estudos de coorte prospectivos proporcionam um meio de assegurar que a exposição sob estudo de fato precede o resultado de interesse. As limitações dos estudos de coorte prospectivos incluem a necessidade de recrutar grandes números de pacientes (especialmente ao se avaliarem resultados raros), a perda frequente de participantes durante o acompanhamento e o alto custo, geralmente relacionados à duração do acompanhamento.

Em um *estudo de coorte retrospectivo*, a exposição é tipicamente definida utilizando-se dados secundários (p. ex., um diagnóstico de admissão de infarto agudo do miocárdio ou um código de procedimento de fusão espinhal no resumo da alta hospitalar) em algum ponto do passado, e os pacientes são acompanhados prospectivamente no tempo utilizando-se dados de resultados coletados previamente (p. ex., óbito, reoperação ou readmissão). Antes, os estudos de coorte retrospectivos eram de tempo e escopo limitados porque se baseavam na extração manual e muitas vezes entediante de dados de prontuários médicos. Com a proliferação de fontes secundárias de dados eletrônicos, essa abordagem tornou-se extremamente popular e tem várias vantagens, principalmente a oportunidade de se estudar um grande número de pacientes com baixo custo, incluindo aqueles com condições relativamente raras. A codificação padronizada de muitas variáveis, como diagnósticos e procedimentos, ajuda a reduzir a variabilidade introduzida pela extração humana de dados. Além disso, os registros eletrônicos são muito menos passíveis de serem incompletos ou de estarem indisponíveis do que os prontuários em papel. No entanto, estudos de coorte retrospectivos estão sujeitos a um número de falhas potencialmente graves. Geralmente, são geradas hipóteses e os estudos são elaborados bem depois da coleta de dados, que muitas vezes foram reunidos com finalidades muito diferentes. Assim, a confiabilidade e a validade dos dados frequentemente são desconhecidas e estão fora do controle do investigador. Este problema, por sua vez, pode levar à classificação equivocada tanto de exposições como de resultados. Por exemplo, um diagnóstico de pneumonia codificado para fins de faturamento pode não satisfazer aos critérios rigorosos usados em pesquisa. Embora o prontuário eletrônico completo de um paciente raramente se perca, a ausência de dados nesses registros é comum. Diferentemente dos estudos prospectivos, talvez seja difícil ter certeza de que uma exposição precedeu a um resultado. Por exemplo, um paciente pode ter tido doença subclínica, no momento de uma determinada exposição,

conduzindo assim a impressão errada de uma sequência temporal, quando a doença foi reconhecida clinicamente. Independentemente das limitações metodológicas, o volume de dados completos disponível encoraja os investigadores a conduzirem diversas análises, geralmente sem hipóteses predeterminadas. Comparações múltiplas feitas com tamanhos de amostras muito grandes levam a conclusões erradas de que associações aleatórias são clinicamente significativas por serem de significância estatística marginal.

Estudos de caso-controle diferem de estudos de coorte no sentido que os grupos de caso e de controle são definidos com base em terem sofrido ou não o desfecho, e não com base na exposição. Dados de registros existentes ou reunidos por entrevistas (ou ambos) são então usados para determinar a proporção de pacientes-caso e pacientes-controle que sofreram a exposição de interesse. Assim como nos estudos de coorte, as exposições podem ser definidas de maneira abrangente, incluindo uma medicação, um tipo de evento clínico ou o recebimento de um serviço. Estudos de caso-controle são interessantes em diversos contextos, pois exigem menos pacientes do que os estudos prospectivos para se conseguir um mesmo nível de poder estatístico. Este atributo os torna especialmente úteis para investigar resultados incomuns. Por exemplo, farmacoepidemiologistas geralmente usam estudos de caso-controle para identificar efeitos adversos graves de medicações quando os eventos são muito raros para serem estudados com ensaios clínicos ou estudos de coorte. Estudos de caso-controle estão, contudo, sujeitos a uma série de vieses em potencial. Assim como nos estudos de coorte, as limitações de dados de fontes secundárias podem levar à má classificação da exposição ou do desfecho. Quando a exposição é determinada por entrevista, a entrevista diferencial dos casos e controles pode introduzir vieses. Talvez seja ainda mais difícil determinar que uma exposição ocorreu de fato antes do desfecho do que em estudos de coorte retrospectivos. Assim, os resultados de estudos de caso-controle não geram estimativas de risco absoluto, como fazem os ensaios clínicos randomizados e os estudos de coorte, mas sim as razões de chance (*odds*) de um desfecho nos casos em relação aos controles. A razão de chances *relativas* apenas se aproxima do risco relativo (razão de risco) nos casos em relação aos controles.

Estudos de corte transversal são feitos quando os dados de um ou mais grupos de pacientes são coletados em um único ponto do tempo. Muito embora tal abordagem tenha custo baixo e possa proporcionar estimativas da prevalência de uma doença ou de um desfecho, está altamente sujeita a quase todos os vieses mencionados anteriormente e é um método inadequado para avaliar se uma exposição em particular causa diretamente um determinado desfecho.

Ajuste do Perfil de Casos (*Case Mix*)

Somente em ensaios clínicos prospectivos randomizados é possível controlar quais pacientes recebem e não recebem um tratamento específico e, mesmo assim, talvez não seja possível garantir a equivalência de todas as características que afetam os desfechos entre os que estão nos grupos controle e experimental. Em todos os modelos de pesquisa não experimentais, a alocação da intervenção experimental não é randômica, mas sim em

função das características pessoais e clínicas dos pacientes e das características do sistema. Sem considerarmos tais diferenças, é impossível diferenciar os efeitos genuínos de uma intervenção dos vieses relacionados à alocação da intervenção a determinados tipos de pacientes. Técnicas estatísticas modernas que conseguem ajustar tais diferenças são efetivas quando muitas das características dos pacientes que possam exercer uma influência importante nos resultados foram elucidadas e estão disponíveis. Por exemplo, os principais fatores que preveem a mortalidade pós-infarto agudo do miocárdio incluem dor no peito prolongada, taquicardia, hipotensão, elevação do segmento ST no eletrocardiograma de admissão, comprometimento da função ventricular esquerda e medidas laboratoriais iniciais que indiquem um grande infarto, como elevação do nível de troponina. Assim, ao comparar os resultados de pacientes tratados em diferentes sistemas de atendimento, é fundamental usar métodos estatísticos multivariados para ajustar esses fatores. Se não, diferenças observadas entre sistemas que de fato se devam a populações de pacientes discrepantes seriam equivocadamente atribuídas a diferenças na qualidade dos cuidados. Um método relacionado é o *escore de propensão*, que aplica os resultados de equações de modelagem que preveem a probabilidade de uma pessoa ter recebido uma intervenção ou outra com base em características pessoais e clínicas. Mesmo com os ajustes sofisticados, no entanto, estudos de tratamentos que dependem do julgamento de médicos ou da preferência dos pacientes são suscetíveis de ter preconceitos que não podem ser abordados por meio de modelagem estatística e requerem ensaios clínicos randomizados.

Tendências na medida de resultados

Nos últimos anos, os temas de estudos que avaliam os resultados das intervenções de cuidados de saúde se expandiram significativamente. Além de avaliar tratamentos específicos, tais como fármacos ou procedimentos, as avaliações vão mais além, comparando diversos tipos de programas clínicos, sistemas de atendimento, tipos de prestadores de serviços, mecanismos de financiamento, segurança do paciente, disparidades entre grupos étnicos e variações geográficas nos padrões de cuidados (Tabela 10-3). Recentemente, a atenção do público tem sido focada na *eficácia comparativa*, o que reflete a necessidade de avaliar novas terapias mais caras em relação às mais antigas, e bem estabelecidas, ao contrário da prática comum de apenas compará-las a placebo ou regimes claramente menos eficazes. A informação proveniente de estudos é essencial para identificar as terapias mais custo-efetivas.

Tabela 10-3

Áreas ampliadas de estudo para a qualidade dos serviços de saúde e desfechos

ÁREA DE ESTUDO GERAL	EXEMPLO DE INTERVENÇÃO OU DESFECHO AVALIADO
Eficácia dos programas clínicos	Programas de tratamento de doenças, clínicas especializadas, serviços consultivos
Organização da assistência médica	Medicina de grupo *versus* clínica privada
Efeitos de diferentes mecanismos de financiamento	Capitação *versus* pagamento por serviço; diferentes níveis de pagamentos de farmácia
Os resultados de diferentes tipos de provedores	Generalistas *versus* especialistas
As disparidades entre os grupos étnicos	Recebimento por serviços preventivos ou procedimentos sofisticados
A segurança do paciente	Ocorrência de efeitos adversos de medicamentos ou erros médicos
Variações geográficas nos padrões de cuidados	Utilização de procedimentos dispendiosos

É seguro prever que estudos sobre processos e desfechos em assistência médica se tornarão cada vez mais onipresentes com a disponibilidade cada vez maior de dados eletrônicos, técnicas estatísticas cada vez mais sofisticadas e uma demanda maior do público por confiabilidade.

Leituras sugeridas

Fonarow, G. C., Peterson, E. D. Heart failure performance measures and outcomes: real or illusory gains. *JAMA*. 2009; 302:792–794. *De 2002 a 2007, as medidas de desempenho para a insuficiência cardíaca melhoraram de 15 para 250%, mas mortalidade, readmissões hospitalares e custos mantiveram-se constantes*

Nyweide, D. J., Weeks, W. B., Gottlieb, D. J., et al. Relationship of primary care physicians' patient caseload with measurement of quality and cost performance. *JAMA*. 2009; 302:2444–2450. *Poucos médicos de cuidados primários têm um número suficiente de pacientes para detectar com segurança a diferença relativa de 10% sobre as medidas de desempenho.*

Stulberg, J. J., Delaney, C. P., Neuhauser, D. V., et al. Adherence to surgical care improvement project measures and the association with postoperative infections. *JAMA*. 2010; 303:2479–2485. *A adesão foi associada com menos infecções pós-operatórias.*

No Brasil

No Brasil, os dados referentes à saúde e assistência médica podem ser acessados em páginas eletrônicas de órgãos federais, estaduais e municipais.

1. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em http://ibge.gov.br, fornece informações sobre dinâmica populacional e inquéritos alimentares e nutricionais.
2. O Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em http://datasus.gov.br, é a melhor fonte de informação não somente na área da saúde, mas também em toda a área de serviços públicos. Nessa página eletrônica publica-se anualmente o Indicador de Dados Básicos (IDB), com destaque para aspectos demográficos, epidemiológicos, produção assistencial e cobertura de serviços.

O IDB publica dados consolidados que permitem a aquisição imediata da informação, mas não permitem a comparação entre os estados e municípios. Para análise mais detalhada, há nesta página eletrônica a possibilidade de se recolherem dados em períodos históricos diversos do país, estados e municípios. O método utilizado é o *tabwin*, que permite tabulação em forma de colunas e linhas que podem ser objeto de análise em aplicativos tipo planilhas. O *site* do Datasus é dividido em seis partes: (1) em assistência à saúde, é possível verificar internações, produção ambulatorial, cobertura de imunizações, ações do Programa Saúde da Família e vigilância nutricional; (2) na rede assistencial, é possível conhecer todos os prestadores de serviço ao Sistema Único de Saúde; (3) em morbidade, há informação de diagnósticos de internação, doenças de notificação compulsória (como AIDS e hanseníase) e programas de saúde bucal, hipertensão e diabetes; (4) em estatística vital, o destaque é o sistema de informação de mortalidade; (5) em demografia e dados socioeconômicos, há informação sobre cobertura de água e esgoto, alfabetização e escolaridade; (6) informações dos usuários do sistema de saúde suplementar com dados originados na agência controladora de convênios e planos de saúde privados.

3. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em http://www.anvisa.gov.br, na área de profissionais de saúde, informa sobre bulas de medicamento, relação de medicamentos genéricos, descreve a denominação comum brasileira dos fármacos, apresenta dados de avaliação tecnológica em saúde com enfoque em medicamentos recém-lançados no país, além de alertas de segurança.
4. A Fundação Nacional de Saúde, em http://www.funasa.gov.br, apresenta informação detalhada sobre saneamento e sobre saúde indígena.
5. A Secretaria de Vigilância da Saúde, em http://www.saude.gov.br/svs, disponibiliza todas as notícias sobre doenças de notificação compulsória que foram diagnosticadas no Brasil, apresenta os programas de controle das principais endemias — hanseníase, tuberculose, malária e febre amarela — e todos os dados do programa nacional de imunização, incluindo os calendários de vacinação preconizados para crianças, adolescentes, adultos e idosos.
6. O Instituto Nacional do Câncer, em http://www.inca.gov.br, apresenta informação completa sobre programas de prevenção de neoplasias malignas — o programa antitabagismo é destaque — e dados de incidência do câncer previstos para os próximos anos.
7. A Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por inquérito telefônico (Vigitel) apresenta dados consolidados sobre obesidade, atividade física e consumo de álcool em brochura que pode ser carregada na própria página do Ministério da Saúde (http://www.saude.gov.br)

11

Qualidade dos cuidados e segurança do paciente

Robert M. Wachter

Durante as duas últimas décadas, os estudos vêm demonstrando que a qualidade e a segurança da assistência médica moderna deixam muito a desejar, apesar de a maioria dos médicos ser bem treinada e trabalhar muito. Ainda assim, as evidências são inegáveis, com clara documentação de impressionantes variações nos padrões de cuidados que não são corroboradas por evidências nem justificadas por resultados, grandes hiatos entre as melhores práticas baseadas em evidências e a prática corrente, e um número impressionante de erros médicos graves. O reconhecimento desses problemas de qualidade e segurança catalisou uma grande transformação em pensamento e prática, com novas tecnologias, controles, modelos de treinamento, sistemas de incentivo e outros.

Apreciar o problema e saber como tratá-lo requer uma compreensão das medidas e da melhoria da qualidade, da segurança dos pacientes e do valor, que é a confluência de segurança, qualidade e custo.

Qualidade

Definição

A qualidade dos cuidados foi definida pelo Instituto de Medicina como “o grau em que os serviços de saúde para indivíduos e populações aumentam a probabilidade de desfechos de saúde desejados e são consistentes com o conhecimento profissional atual.” Isso inclui seis objetivos para um sistema de assistência médica de qualidade, enfatizando que a qualidade envolve mais do que a prestação de cuidados com base em evidências (Tabela 11-1). Contudo, a medicina baseada em evidências (Capítulo 9) proporciona grande parte do suporte para melhoria dos indicadores e da qualidade. Antes, a ausência de evidências clínicas e o modelo de aprendizagem do treinamento médico promoviam um estilo idiossincrático de prática pelo qual um generalista sênior ou um centro médico suntuoso determinavam o padrão de atendimento — uma tradição às vezes chamada hoje de *medicina baseada em eminência*. Sem descontar o valor da experiência e do julgamento clínico maduro, o paradigma moderno para determinar a prática ideal mudou, orientada pela explosão na pesquisa clínica durante os últimos 30 anos; por exemplo, a quantidade de ensaios clínicos randomizados cresceu de 350 por

ano em 1970 para 18.000 por ano em 2008. Essas pesquisas têm ajudado a definir "as melhores práticas" em muitas áreas da medicina, desde estratégias preventivas para um paciente ambulatorial sadio de 62 anos de idade (Caps. 13 e 14) até o tratamento do paciente com infarto agudo do miocárdio e choque cardiogênico (Caps. 73 e 107).

Tabela 11-1

O instituto de seis metas da medicina

Segurança do paciente
Centrado no paciente
Efetividade
Rendimento
Oportunidade
Equidade

Do Commitee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm. A New Health System for thew 21 st Century.* Washington DC: National Academy Press, 2001.

A tríade de Donabedian, que divide medidas de qualidade em *estrutura* (como o cuidado é organizado), *processo* (o que é feito) e *desfechos* (o que acontece ao paciente), representa a fórmula mais popular de mensuração da qualidade. Cada elemento da tríade tem vantagens e desvantagens importantes como uma mensuração da qualidade (Tabela 11-2). A maioria das medidas de qualidade usadas amplamente são medidas de processo em que a pesquisa clínica estabeleceu o elo entre tais processos e desfechos melhores. Um exemplo é a frequência em que aspirina e β-bloqueadores são administrados a pacientes com infarto do miocárdio antes da alta hospitalar (Capítulo 73). Entretanto, quando os processos são menos relevantes e a ciência do ajuste (*case mix*) é apropriadamente avançada (p. ex., cirurgia de revascularização cardíaca; Capítulo 74), a medida do desfecho muitas vezes é utilizada. Em outras áreas nas quais os processos são complexos, são usadas medidas estruturais para qualidade; aqui, os exemplos incluem a presença de intensivistas em unidades de cuidados críticos, uma unidade especializada em acidente vascular cerebral e sistemas de pedido de exames pelo médico computadorizados (SPEMC).

Tabela 11-2

Comparação das três medidas de qualidade clínica: a tríade de Donabedian

MEDIÇÃO	DEFINIÇÃO SIMPLES	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Estrutura	Como foi organizado o cuidado?	Pode ser altamente relevante em um sistema de saúde complexo	Não consegue captar a qualidade do atendimento por médicos individuais
			Difícil determinar o "padrão ouro"
Processo	O que foi feito?	Mais facilmente mensuráveis atuando nos desfechos	Um substituto para os resultados
			Nem todos concordam sobre os processos "padrão ouro"
		Podem não necessitar de um ajuste *case-mix*	Promove a medicina "livro de receitas", especialmente se os médicos e sistemas de saúde tentam "jogar" o seu desempenho
		Nenhum lapso de tempo pode ser medido quando os cuidados são prestados	
		Pode refletir diretamente a qualidade (se cuidadosamente escolhido)	
Perspectivas Futuras	O que aconteceu com o paciente?	Com o que realmente nos preocupamos	Pode levar anos para ocorrer
			Podem não refletir a qualidade do atendimento
			Requer ajuste *case-mix* e outros para evitar comparações de "maçãs com laranjas"

Modificado de Donabedian A. The quality of care. Como ela pode ser avaliada? *JAMA.* 1988;270:1743-1748; e Shojania KG, Showstack J, Wachter R. Avaliação da qualidade hospitalar: *Eff Clin Pract.* 2001;4:82-90.

Problemas Relacionados à Epidemiologia da Qualidade

Hoje já se sabe bem que existem variações grandes e clinicamente injustificáveis no atendimento entre as cidades. Além disso, a prática nos Estados Unidos segue as melhores evidências em apenas um pouco mais do que 50% das vezes, mesmo quando se sabe que tal adesão está correlacionada a desfechos clínicos da melhor qualidade.

Alavancas para Mudanças

Para médicos, responsáveis por elaboração de políticas, administradores e pacientes, essa evidência de grandes problemas de qualidade tem levado ao reconhecimento de problemas estruturais que impedem o aporte da maior qualidade em assistência. Esses problemas incluem a falta de informações relativas ao desempenho de um prestador de

serviços ou de uma instituição, a ausência de incentivos para melhoria da qualidade, o desafio dos médicos de se manterem atualizados na medicina moderna baseada em evidências e a ausência de um sistema de apoio à tecnologia de informação para qualidade.

O primeiro passo na melhoria da qualidade é a criação de procedimentos padronizados que permitam a mensuração da qualidade. Pontuações para essas medidas foram promulgadas por diversas organizações, incluindo contribuintes (como os centros de serviços do Medicare e do Medicaid), credenciadores (como a Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) e sociedades médicas. Essas medidas identificaram muitas oportunidades de melhoria entre médicos, práticas e hospitais.

Considerando-se o volume da nova literatura publicada a cada ano, é impossível para um médico acompanhar todos os avanços baseados em evidências em seus respectivos campos. As *diretrizes da prática*, como as voltadas para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (Capítulo 97) ou a profilaxia para trombose venosa profunda (Capítulo 81), pretendem sintetizar as melhores práticas baseadas em evidências em uma série de recomendações resumidas. Embora as preocupações sobre "medicina como livro de receitas" permaneçam, há um consenso crescente de que as melhores práticas devem ser conectadas (*hardwired*) se possível. Os principais desafios são atualizar as diretrizes à medida que novos conhecimentos se acumulam e reconhecer a complexidade das diretrizes quando os pacientes tiverem múltiplas afecções potencialmente sobrepostas. A padronização dos processos de cuidado (*clinical pathways*) é semelhante às diretrizes, mas tentam codificar uma série de etapas, geralmente de acordo com o tempo (no 1° dia, faça o seguinte; no dia 2, faça o seguinte; e assim por diante), tornando-os mais úteis para os processos padronizados, como o manejo pós-operatório de pacientes após cirurgia para colocação de prótese no quadril.

Embora o profissionalismo (Capítulo 1) deva ser um incentivo suficiente para os médicos prestarem cuidados de alta qualidade, atingir essa meta depende tipicamente de um sistema organizado que traduza pesquisa em prática e que promova os cuidados adequados o tempo todo. Esse sistema requer investimentos significativos na educação (médicos, contratação de gerentes de casos clínicos ou farmacêuticos, construção de sistemas de informação e desenvolvimento de orientações). O sistema de pagamento histórico, que compensa médicos e hospitais igualmente, seja a qualidade ótima ou terrível, não oferece incentivos para os investimentos necessários.

O Ambiente em Transformação para a Qualidade

O recente reconhecimento de grandes hiatos na qualidade e da necessidade de mudanças sistêmicas para melhorar a qualidade levou a uma série de iniciativas para catalisar a melhoria da qualidade. Todos os passos envolvidos: definição de medidas de qualidade razoável (medidas baseadas em evidências; capturar estruturas adequadas, processos ou resultados), medindo o desempenho dos prestadores ou dos sistemas, e usar esses resultados para promover a mudança. Este imperativo final gera o maior grau de incerteza e experimentação.

Embora se esperasse que simplesmente informar os médicos sobre o desempenho anterior fosse gerar uma melhora significativa, essa estratégia só gera, na melhor das hipóteses, uma mudança modesta. Cada vez mais se adota uma estratégia mais agressiva e transparente, como divulgar os resultados das medidas de qualidade aos gestores principais. Em alguns casos, a transparência simples é a principal estratégia; a lógica sendo que os provedores vão considerar a exposição de suas falhas na qualidade embaraçosa o suficiente para motivar melhoria. Embora haja pouca evidência de que os pacientes usem esses dados para escolher médicos ou hospitais, a própria transparência em si tem resultado em grandes melhorias em algumas medidas da qualidade divulgadas publicamente.

A mais nova estratégia nos Estados Unidos é condicionar os pagamentos por serviços ao desempenho em termos de qualidade (pagamento por desempenho, ou P4P). Uma série de programas de P4P está em andamento, e os primeiros resultados indicam que o pagamento diferencial leva a ganhos modestos para além das melhorias alcançadas pela transparência simples. O P4P também levanta uma série de questões, incluindo se os dados de qualidade capturados hoje são corretos e precisos, se os pagamentos devem ir para os de melhor desempenho ou para os que atingirem as maiores melhorias, se as medidas existentes medem adequadamente a qualidade em pacientes com doenças complexas, e se o P4P criará um foco indevido em determinadas práticas mesuráveis e uma desatenção relativa a outros processos importantes que não estejam sendo compensados. Uma variação recente sobre o tema P4P é o "não pagar por eventos adversos" do programa Medicare, em que os pagamentos hospitalares são retidos para certos eventos adversos "evitáveis". Tal como acontece com P4P mais geral, os avaliadores ainda ficam de fora em relação ao impacto desses programas na qualidade e segurança.

Estratégias de Melhoria da Qualidade

Não importa a motivação, seja profissionalismo, constrangimento ou razões econômicas, a próxima questão é como realmente melhorar a qualidade da assistência. Não há uma resposta simples; instituições e médicos bem-sucedidos têm usado diversas estratégias. Em termos gerais, a maioria usa uma variação de um ciclo "Planejar, Fazer, Estudar, Agir" (PDSA, no acrônimo em inglês), reconhecendo que atividades voltadas para a melhoria da qualidade devem ser planejadas e implementadas cuidadosamente, que é preciso medir seu impacto, e que os resultados dessas atividades muitas vezes serão imperfeitos e deverão ser reavaliados.

Além do ciclo PDSA, diversos outros tipos de atividades são úteis. Para práticas de melhoria da qualidade que requerem repetição previsível, esforços para "solidificar" a prática ou usar estratégias alternativas que enfatizem a atividade muitas vezes são benéficas. Por exemplo, a melhor estratégia para aumentar a taxa de vacinação pneumocócica (Capítulo 17) de pacientes hospitalizados com pneumonia é implantá-la em um conjunto de pedidos-padrão, seja em papel ou computadorizado. Outro exemplo é a remoção dos sapatos do paciente pela enfermagem antes de o paciente ser examinado pelo médico, o que aumentaria a frequência de exames de pés diabéticos nos consultórios

e/ou ambulatórios (Capítulo 236).

Contudo, em algumas áreas, a melhoria da qualidade envolve atividades muito mais complexas e interdependentes. Nessas circunstâncias, reunir equipes para examinar suas práticas e participar em um ciclo PDSA é a trilha mais provável de sucesso. Por exemplo, um grupo de cirurgiões cardíacos no nordeste dos Estados Unidos participou de um experimento como este, no qual observavam as práticas de cada um, concordavam sobre as melhores práticas e mensuravam os desfechos uns dos outros; o resultado foi uma redução de 24% na mortalidade por cirurgia cardíaca.

Segurança do paciente

Epidemiologia

O conceito de "em primeiro lugar, não causar danos" começou 2 mil anos atrás. E muitos hospitais há muito tempo realizam fóruns periódicos (p. ex., conferências sobre morbidade e mortalidade) para discutir erros. Entretanto, até recentemente, havia pouco conhecimento a respeito da natureza dos erros médicos, investimentos em pesquisas clínicas, regulamentação de padrões de segurança ou ênfase em melhorias da segurança a despeito das estimativas de que entre 44.000 e 98.000 americanos morrem a cada ano por erros médicos — o equivalente a um acidente com um avião jumbo por dia. Esses óbitos estão relacionados a erros de medicação, falhas no processo de alta, problemas de comunicação em unidades de terapia intensiva, compressas cirúrgicas esquecidas dentro de pacientes — ou seja, quase todos os aspectos da medicina moderna. Além disso, evidências clínicas e estatísticas detalhadas de segurança subótima foram reforçadas por vários erros graves e inquietantes, às vezes aparentemente relacionados à supervisão inadequada e horas de serviço prolongado de estagiários. Esses erros incluem o paciente errado recebendo um grande procedimento, o membro errado que está sendo operado, *overdoses*, quimioterapia, mastectomias equivocadas e muito mais.

Como os pacientes podem sofrer danos a despeito de receberem uma assistência perfeita (*i. e.,* por uma complicação aceitável de uma cirurgia ou em efeito colateral de uma medicação), é importante distinguir *eventos adversos* de *erros.* A literatura sobre segurança do paciente define comumente um erro como "um ato de omissão que leva a um desfecho imprevisto e indesejável ou a um ato potencialmente significativo para a ocorrência de tal desfecho". Os eventos adversos, em contraste, são lesões devido a tratamento médico em vez de doença subjacente do paciente. Essa distinção é crucial. Por exemplo, quando um paciente que foi devidamente prescrito com varfarina para fibrilação atrial crônica (Capítulo 64) desenvolve um sangramento gastrointestinal, apesar de um INR (índice internacional normalizado), ocorreu um evento adverso, e não um erro médico. Por outro lado, se o INR estava muito elevado, acima da faixa terapêutica, porque o médico prescreveu uma nova medicação sem checar as possíveis interações medicamentosas, teria ocorrido então um erro médico.

A Abordagem Moderna para a Segurança do Paciente

A abordagem histórica a erros médicos muitas vezes tem sido a de culpar o fator que estava mais próximo de quem realizou a cirurgia, instalou a medicação intravenosa ou preparou a quimioterapia. Hoje já se reconhece que tal abordagem não leva em conta que a maioria dos erros é cometida por indivíduos bem treinados, e que é improvável que tais erros sejam evitados através de recomendação para que as pessoas sejam mais cuidadosas ou constrangendo-as e processando-as. Em vez disso, a abordagem moderna, conhecida como *raciocínio sistêmico* (*systems thinking*), afirma que os seres humanos erram inevitavelmente e que a segurança depende de criar sistemas que antecipem os erros e os previnam ou os identifiquem antes de causarem danos. Uma abordagem como esta tem sido a pedra angular de melhorias na qualidade em outras indústrias de alto risco há tempos.

O modelo "queijo suíço" de acidentes, retirado das inúmeras investigações de acidentes, por exemplo, na aviação comercial e relacionada à energia nuclear, enfatiza que erros simples cometidos por uma pessoa que trabalha em um sistema consciente da segurança em termos gerais raramente causam danos. Por outro lado, esses erros precisam penetrar nas múltiplas camadas incompletas de proteção ("camadas de queijo suíço") para causarem danos terríveis. A lição é enfocar não a meta infrutífera de se ter um comportamento humano perfeito, mas sim criar múltiplas camadas sobrepostas de proteção que diminuam a probabilidade de que os buracos no queijo suíço se alinhem um dia e deixem um erro, um lapso, atravessar.

Como Melhorar a Segurança do Paciente

A partir desses modelos, o pensamento moderno enfatiza esforços para elaborar e implementar sistemas que previnam ou prontamente identifiquem esses erros. Por exemplo, erros em comportamentos rotineiros podem ser mais bem prevenidos observando-se redundâncias e checagens cruzadas na forma de listas de checagem, releituras e reverificações e outros procedimentos de segurança padronizados, tais como contagem de compressas cirúrgicas na sala de cirurgia, confirmação do local da cirurgia antes do procedimento, ou perguntar o nome do paciente antes de administrar uma medicação. Em anos recentes, a utilização de listas de verificação para a colocação de linhas centrais e para preparar os pacientes de cirurgia resultou em reduções notáveis em morbidade e mortalidade. Uma maneira de diminuir os erros na interface pessoa-máquina é usar "funções forçadas", soluções engenhosas que diminuem a probabilidade de erro humano. O exemplo clássico fora do âmbito da medicina é a modificação dos sistemas de frenagem de um automóvel para impossibilitar engrenar a marcha-ré em um carro quando o pé do motorista estiver fora do freio. Na assistência médica, funções forçadas incluem mudar os bocais e os conectores de gases de maneira que os anestesistas não troquem inadvertidamente os gases, como nitrogênio no lugar de oxigênio. Considerando-se a complexidade sempre crescente da medicina moderna, instalar tais funções em bombas intravenosas, desfibriladores, ventiladores mecânicos e sistemas de entrada de pedidos computadorizados será crucial para a segurança.

Além de melhorar os sistemas, é preciso melhorar a comunicação e o trabalho em

equipe. Todos os pilotos comerciais precisam fazer cursos de “gerenciamento de recursos de tripulação”, nos quais são treinados para lidar com emergências em conjunto com outros membros da tripulação, aprendem a lidar com hierarquias que possam comprometer a comunicação aberta, aprendem a comunicar- se claramente com uma linguagem padrão e a usar listas de checagem e outras abordagens sistêmicas. Evidências recentes comprovam que tal intervenção nos cuidados médicos pode levar a menos erros e melhores resultados. O objetivo é uma “cultura de segurança”, um ambiente no qual o trabalho em equipe, a comunicação clara e a abertura sobre os erros, tanto com outros profissionais de saúde como com os pacientes, é a norma. Um grupo personalizado de serviços de descarga, enfatizando tanto a melhoria dos processos e uma melhor colaboração entre os fornecedores, pode reduzir significativamente reinternações hospitalares,[1] um programa de prevenção multidisciplinar pode reduzir quedas em pacientes hospitalizados.[2]

Outro princípio fundamental na segurança dos pacientes é aprender a partir dos erros. Sistemas seguros têm uma cultura na qual os erros são discutidos abertamente, geralmente em conferências sobre “morbidade e mortalidade”. Para ser mais útil, esses debates deverão ser interdisciplinares (envolvendo médicos e outros profissionais de saúde), identificar quando os erros ocorrem e destacar sistemas de resolução de problemas e de soluções; eles também não devem ser punitivos. Além da discussão aberta durante as conferências, organizações seguras elaboram mecanismos para ouvir os erros da equipe de frente, muitas vezes através de “sistemas de relato de incidente”, e para fazer análises detalhadas da “causa principal” da maioria dos erros ou “eventos sentinela” em um esforço para definir todas as camadas do “queijo suíço” que necessitam de melhoria. A importância de uma comunicação aberta também se estende a pacientes. A divulgação de erros é agora exigida pela Comissão Mista. Pacientes e familiares valorizam essa abertura, e as evidências preliminares indicam que a divulgação de erros pode diminuir a chance de um processo por imperícia.

Por fim, cada vez mais se considera a importância de uma força de trabalho bem treinada, com bons profissionais e bem descansada para prestar uma assistência de qualidade. Uma razão menor de enfermeiros-por-paciente, longas horas de trabalho dos residentes e a falta de certificação/credenciamento pelos conselhos de medicina são fatores ligados a resultados negativos para os pacientes. Não é possível criar sistemas mais seguros se os profissionais estão sobrecarregados, mal treinados ou mal supervisionados.

Na ausência de evidências comparativas e à luz do alto custo das intervenções, tais como a melhoria das equipes, entradas de pedidos computadorizados e treinamento das equipes de trabalho, até mesmo instituições comprometidas com a segurança precisam às vezes fazer mudanças difíceis. Considerando-se a tendência natural de voltar-se para práticas que sejam mensuráveis, divulgadas publicamente e compensadas, instituições e médicos tenderão a enfocar primeiro nas áreas sujeitas à regulamentação ou em iniciativas, como a informatização, com múltiplos benefícios em potencial. Na medida em que é difícil melhorar e regulamentar a cultura, há dúvidas de que isto não seja tão prioritário quanto deveria ser. Além disso, uma cultura de segurança depende de

equilibrar o imperativo de melhorar os sistemas com a necessidade de definir e impor a responsabilização. O domínio da segurança é cada vez mais enfatizado na fiscalização ativa das políticas que tratam de problemas como comportamento inadequado por clínicos e falta em aderir às práticas baseadas em evidência de segurança.

Valor: aliando segurança e qualidade ao custo

Fora do âmbito da assistência médica, grande parte das decisões a respeito de aquisições baseia-se no valor percebido: (qualidade + segurança) ÷ custo. Historicamente, as decisões relativas à assistência médica não têm sido feitas assim, em parte por causa da capacidade limitada de pacientes e contribuintes de fazerem julgamentos racionais a respeito de qualidade e segurança de um determinado profissional ou sistema, e em parte porque o seguro de assistência médica isola os pacientes do custo total da assistência. Grande parte da pressão recente no sentido de medir e melhorar a qualidade e a segurança deve ser vista como parte de um esforço mais amplo para permitir que pacientes e contribuintes façam julgamentos racionais a respeito do valor e que escolham seus médicos com base em tais julgamentos. Considerando-se os interesses, será de importância vital que médicos e outros profissionais de saúde participem de esforços para medir e melhorar a qualidade e a segurança da assistência, levando em consideração o custo.

Grau A

1. Jack, B. W., Chetty, V. K., Anthony, D., et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalizations: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:178–187.
2. Dykes, P. C., Carroll, D. L., Hurley, A., et al. Fall prevention in acute care hospitals: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304:1912–1918.

Leituras sugeridas

Kachalia, A., Kaufman, S. R., Boothman, R., et al. Liability claims and costs before and after implementation of a medical error disclosure program. *Ann Intern Med*. 2010; 153:213–221. *Um antes e depois demonstrando menores custos de responsabilidade após a implementação de um programa de divulgação e, se for o caso, ofertas de liquidação.*

Neily, J., Mills, P. D., Young-Xu, Y., et al. Association between implementation of a medical team training program and surgical mortality. *JAMA*. 2010; 304:1693–1700. *Um programa de treinamento da equipe foi associado com uma redução de 18% na mortalidade cirúrgica.*

Wachter, R. M. Why diagnostic errors don’t get any respect—and what can be done about them. *Health Aff (Millwood)*. 2010; 29:1605–1610. *Enfatiza estratégias potencialmente eficazes para resolver os erros de diagnóstico.*

No Brasil

No Brasil, a epidemiologia da qualidade é uma disciplina nascente. Torna-se ainda

necessário diferenciar problemas de qualidade de atendimento na perspectiva de Donabedian (estrutura, processo e resultado) de atos profissionais danosos ao paciente como imperícia, imprudência ou negligência. A negligência é a falta de cuidado na execução do ato médico. A imprudência é decorrente de atitudes precipitadas, sem ter cautela. A imperícia ocorre quando o médico revela falta de conhecimentos técnicos da profissão. Essas acusações podem ser apresentadas para apuração e julgamento em três instâncias distintas do Estado brasileiro: ético-profissional, cível e criminal. A queixa ético-profissional deve ser apresentada ao Conselho Regional de Medicina, que é autarquia federal; a cível, para fins de indenização; e a criminal, para enquadramento a um tipo penal, na justiça civil e criminal, respectivamente, de jurisdição estadual. No entanto, erro médico deve ser considerado quando determinado por atitude própria do indivíduo, ou seja, dentro do princípio do livre-arbítrio do homem.

Em contraposição a essa abordagem mais individualista, há necessidade de avaliar a qualidade dos serviços de saúde dentro dos princípios de estrutura, processo e resultados. No Brasil, há tentativas recentes de propiciar regras claras do exercício profissional e, principalmente, de regulação de equipamentos diagnósticos e de procedimentos terapêuticos. Ao nível do governo federal há instituições que trabalham dentro do princípio do estabelecimento de qualidade, como a Secretaria de Vigilância Sanitária, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Instituto de Controle da Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz. Nos níveis estadual e municipal há os órgãos de vigilância sanitária. Entre as organizações não governamentais há a Organização Nacional de Acreditação (ONA) e o Compromisso com a Qualidade Hospitalar (CQH), ambas com processos de acreditação, e a iniciativa do QualiHosp da Fundação Getúlio Vargas de São Paulo. Além desses, o Consórcio Brasileiro de Acreditação representa no país a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*. Entre os órgãos estatais, a preocupação maior é com a segurança dos produtos, não havendo ainda capacidade instalada de avaliar processos. Destaca-se a Anvisa, que organiza o Notivisa, um sistema informatizado que reúne notificações oriundas de médicos e farmacêuticos de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas a medicamentos, vacinas e imunoglobulinas; artigos médico-hospitalares; equipamentos médico-hospitalares; uso de sangue ou componentes.

12

Tratamento abrangente da doença crônica

Edward H. Wagner

Embora não haja uma definição clara de doença crônica, o termo refere-se geralmente a condições degenerativas de longa duração, de origem não infecciosa. No entanto, infecções crônicas como infecção pelo HIV ou hepatite C, e muitos distúrbios mentais e comportamentais, também duram meses, anos ou por toda a vida. Independentemente da causa ou fisiopatologia, condições crônicas requerem atenção contínua e ajustes pelos pacientes e seus entes queridos e cuidados profissionais. Pacientes com uma grande variedade de problemas crônicos de saúde têm necessidades semelhantes para minimizar a morbidade e melhorar a qualidade de vida (Tabela 12-1). Devido a essas necessidades serem compartilhadas entre as várias condições, o tratamento clínico dessas doenças aparentemente distintas requer capacidades práticas e funções similares. Por exemplo, o projeto e a organização de cuidados que conduzem a melhores resultados são muito semelhantes para doenças clinicamente diferentes como diabetes, depressão e infecção pelo HIV.

Tabela 12-1

Necessidades comuns de pacientes com doença crônica

- Apoio e informação que orienta os pacientes de forma eficiente sobre o autocontrole de sua saúde e doença
- Tratamento clínico e comportamental eficaz que mantém a doença sob controle e melhora o estado de saúde
- Tratamento de prevenção eficaz para reduzir o risco de complicações e outras morbidades
- Monitoração contínua da condição do paciente para detectar e resolver problemas em seu estágio inicial
- Intensificação do tratamento e apoio durante períodos de alto risco
- Coordenação do tratamento para aprimorar a eficiência e a eficácia das referências e prevenir os contratempos que ocorrem normalmente durante as transições de tratamento

Para viver de forma eficaz com as suas condições de saúde e gerir os seus tratamentos, os pacientes devem ter acesso às informações necessárias, capacidades e encorajamento. Eles também devem receber terapia baseada em evidências e cuidados preventivos para melhorar o controle da doença e reduzir o risco de complicações e exacerbações. A gravidade da maioria das condições crônicas e a eficácia da terapia contínua aumentam e diminuem ao longo do tempo. Como consequência, o monitoramento regular e a reavaliação são requeridos por pacientes e médicos também. Quando os pacientes portadores de doença crônica passam por períodos de aumento da gravidade e de risco, eles se beneficiam de um tratamento e de apoio intensivo. Cuidados para os pacientes portadores de doença crônica geralmente envolvem vários profissionais de saúde e

ambientes de cuidados clínicos, em que as transições devem ser coordenadas.

As metas de tratamento de cuidados crônicos

As metas de tratamento de cuidados crônicos são para atender às necessidades anteriormente mencionadas de pacientes com doença crônica rotineira e eficientemente, oferecendo atendimento em um sistema organizado para fazê-lo. Condições crônicas, sejam médicas ou psiquiátricas, apresentam desafios muito diferentes para os pacientes e seus cuidadores do que as doenças agudas ou lesões. Raramente curada e muitas vezes mudando de intensidade ao longo do tempo, a doença crônica necessita de acompanhamento contínuo e ajustes por parte dos pacientes (autotratamento) e também dos cuidadores.

As decisões tomadas e os comportamentos assumidos pelos pacientes ao lidar com sua doença, geralmente chamado de *autotratamento*, influenciam, de grande forma, o andamento e os resultados da maioria das doenças. Os pacientes tomam decisões e agem em lidar com os sintomas, adaptando-se com os impactos sociais e emocionais da doença, monitorando a sua condição, tomando medicamentos, ajustando o estilo de vida e interagindo com o sistema de saúde. A maioria dos pacientes precisa de treinamento e suporte contínuo de seus prestadores clínicos para monitorar, de forma eficiente, a própria saúde e doença. A competência e a confiança com que os pacientes cuidam da sua doença geram um grande impacto no resultado. Por exemplo, os participantes em programas de treinamento em autotratamento de diabetes ou hipertensão geralmente vivenciam reduções clinicamente significativas nos níveis de hemoglobina A_{1c} ou níveis de pressão arterial sem grandes mudanças na terapia medicamentosa.[1] O autotratamento pode ser melhorado em pacientes de todos os grupos socioeconômicos, por meio de capacitação, treinamento e apoio. O suporte de autotratamento moderno é uma colaboração em vez de um processo didático que busca concordância entre as perspectivas dos prestadores e pacientes sobre as metas do tratamento e as ações necessárias para atingi-las.

Considerando que os objetivos primários do tratamento de doença aguda são a cura e a recuperação, a cura não é uma opção para a maioria das doenças crônicas que são frequentemente caracterizadas pela deterioração lenta e progressiva, mesmo com excelente tratamento. No entanto, o controle das alterações metabólicas ou fisiológicas ou sintomas resultantes dos processos fisiopatológicos subjacentes (controle de doenças) agora é possível para muitas doenças crônicas. Assim, um objetivo importante para o manejo de muitas doenças crônicas é o tratamento clínico eficaz de acordo com a melhor evidência científica. Medicações, modificação de estilo de vida e outras terapias tentam minimizar a morbidade, limitar os danos em órgãos, reduzir o risco de exacerbações e complicações e manter a qualidade de vida. As anormalidades metabólicas ou fisiológicas ou sintomas utilizados para avaliar o controle da doença muitas vezes servem como alvos clínicos para orientar a terapia e como indicadores de desempenho para monitorar o progresso e a qualidade dos tratamentos para as populações de pacientes (p. ex., a porcentagem de pacientes diabéticos com pressão arterial <130/80 mm Hg). O

controle de doença é eficientemente alcançado através da utilização sistemática de protocolos de tratamento baseados em evidências que cuidadosamente aumentam ou intensificam o tratamento até os objetivos clínicos serem atingidos.

O monitoramento e a avaliação de pacientes portadores de doença crônica, incluindo a garantia de que eles não estarão abandonados durante o acompanhamento, são essenciais para otimizar a terapia. A avaliação regular de atividades de autotratamento reforça a sua importância para o paciente e para o tratamento geral da doença. Exacerbações graves e complicações de doenças crônicas comuns são potencialmente evitáveis, se forem identificadas no seu estágio inicial e tratadas adequadamente (p. ex., a recorrência de depressão maior, infecção oportunista em pacientes portadores de HIV, amputação de membros inferiores em pacientes diabéticos). A periodicidade das avaliações deve alterar à medida que a gravidade da doença aumenta e diminui ao longo do tempo.

Uma meta cada vez mais importante do tratamento eficaz de cuidados crônicos é fornecer monitoramento e tratamento mais intensivos durante os períodos de alto risco, tais como transições do hospital à comunidade ou exacerbações. O atendimento clínico ou tratamento de casos por enfermeiros, farmacêuticos ou outros profissionais da saúde, permite um acompanhamento mais próximo dos pacientes, contribui com o ajuste de medicação, fornece suporte de autotratamento e facilita a coordenação do atendimento médico. Programas eficazes de tratamento podem reduzir a probabilidade de reinternações hospitalares para pacientes com doenças crônicas e alta do hospital, reduzir os atendimentos de emergência e hospitalizações de multiproblemas ambulatoriais em adultos mais velhos e melhorar o controle da doença.

Pacientes portadores de doenças crônicas recebem serviços médicos e de apoio de vários fornecedores com diferentes especializações em diferentes áreas. Sem uma boa coordenação, há grande possibilidade de falhas, pouca eficiência e sofrimento do paciente. A coordenação efetiva do tratamento pode prevenir ou reduzir readmissões hospitalares devido a falhas de tratamento pós-alta, falha de encaminhamentos, referências sem informações adequadas do prestador de cuidados de saúde primários, visitas especiais sem o envio de informação para o prestador de cuidados de saúde primário, testes duplicados, e assim por diante. Sem a assistência de seus principais fornecedores, os pacientes ou seus entes queridos, muitas vezes, devem assumir a responsabilidade pela difícil tarefa de coordenar os cuidados.

Satisfazer as necessidades do paciente e a prestação de atendimento médico

Pacientes ambulatoriais portadores de doenças como diabetes, hipertensão e depressão profunda foram avaliados para receber intervenções baseadas em evidências em apenas cerca de metade do tempo, e menos da metade alcança o controle ideal da doença. Quando as práticas individuais são auditadas, a falta de tratamento baseado em evidências aparece quase aleatoriamente através de diferentes intervenções e entre os pacientes dentro de uma prática, sugerindo que estas omissões estão relacionadas às

falhas nos sistemas de tratamento, em vez de lacunas cognitivas.

Outras metas de tratamento de cuidados crônicos são atendidas com menos frequência visto que os sistemas de cuidados ambulatoriais são amplamente organizados para reagir a problemas agudos, e não para atender às necessidades decorrentes de pacientes portadores de doença crônica. O foco em fazer um diagnóstico e iniciar o tratamento para o problema em questão deixa pouco tempo para atender às necessidades menos urgentes, tais como ajuste da medicação, apoio de autotratamento e cuidados preventivos. Sistemas de reembolso que favorecem múltiplos encontros curtos agravam o problema.

Falta de atenção ao autotratamento do paciente e ao tratamento medicamentoso inadequado por médicos ou pacientes são, em grande parte, responsáveis pelo controle indevido da doença crônica. A evidência abundante indica que a adesão a protocolos de tratamento baseados em evidências aumenta substancialmente a proporção de pacientes que atingiram alvos terapêuticos e reduz o risco de morbidade e mortalidade. Os protocolos para a maioria das condições crônicas incluem recomendações para acelerar ou intensificar a terapêutica quando os objetivos clínicos não são atingidos. A não intensificação do tratamento em pacientes que não atingiram alvos terapêuticos, chamada de *inércia clínica*, foi encontrada em uma grande porcentagem de pacientes com diabetes não controlado, hipertensão, depressão e outras doenças crônicas. Os médicos têm uma relutância compreensível para aumentar as doses de medicamentos ou adicionar novos medicamentos, mas as preocupações sobre a toxicidade ou a não adesão do paciente podem ser atenuadas se as práticas organizarem abordagens para intensificar o tratamento e monitorar seu impacto.

Deficiências na infraestrutura de prática e no ambiente profissional compõem as dificuldades de atender às necessidades de pacientes portadores de doença crônica. A maioria dos ambulatórios na América do Norte ainda não possui sistema de prontuário eletrônico, programa de medição de desempenho ou o acesso aos cols. treinados para fornecer apoio de autotratamento ou tratamento de cuidados clínicos. Médicos da atenção primária estão cada vez mais menos envolvidos ou desinformados quando seus pacientes estão hospitalizados. Comunicações dos especialistas e do apoio dos profissionais da atenção básica têm se deteriorado devido a requisitos complexos da rede do provedor. Os esforços para melhorar a qualidade do tratamento da doença crônica devem ser concentrados no aprimoramento dos sistemas de infraestrutura e prática que os médicos em atendimento requerem para atender às necessidades de seus pacientes.

Intervenções que Melhorem o Atendimento e Resultados de Doenças Crônicas

Uma grande variedade de intervenções pode melhorar o atendimento e os resultados das principais doenças crônicas, alterando a organização e funcionamento do sistema de prestação de cuidados, independentemente da condição específica. Essas mudanças se encaixam em quatro categorias gerais. *Intervenções dirigidas ao paciente* tentam mudar o conhecimento do paciente, aumentar a sua participação no tratamento e alterar seu

comportamento. *Intervenções dirigidas ao provedor* disponibilizam *feedback* aos fornecedores sobre a qualidade do seu atendimento e tem como objetivo mudar o conhecimento dos prestadores de serviços e comportamento através da educação e lembretes. *Mudanças organizacionais* geralmente focam na composição e no funcionamento da equipe de tratamento, da organização de visitas de consultório (p. ex., visitas de grupo) e outros encontros (p. ex., abordagem telefônica). *Intervenções da Tecnologia da Informação (TI)* incluem o uso de lembretes de computador e outros programas de suporte de decisão, bem como o uso de registros populacionais e tratamento do paciente. A evidência crescente sugere que o uso de registros para medir o desempenho, a identificação de indivíduos que necessitam de tratamento e um plano de tratamento individual ao paciente podem ser a função de tecnologia da informação que mais contribui para a melhoria do tratamento de pacientes portadores de doença crônica.

Intervenções dirigidas ao provedor, especialmente programas educacionais, geralmente demonstram efeitos ineficientes. Por outro lado, as intervenções que alteram a composição ou funcionamento da equipe de prática têm os efeitos mais salutares.[2,3] Em diferentes condições, a atribuição de responsabilidades de tratamento dos pacientes para os membros não médicos das equipes de prática leva a grandes aprimoramentos no controle de doenças e em outros resultados. Pacientes bem informados têm melhores resultados quando recebem o tratamento de mais prestadores de serviços informados que são apoiados por uma equipe clínica bem organizada e de tecnologia da informação apropriada.

O Modelo de Tratamento Crônico

O modelo de tratamento crônico identifica características de um sistema de saúde que incentivam o tratamento de alta qualidade de doença crônica: apoio de autotratamento, projeto do sistema de entrega, suporte à decisão, sistemas de informação clínica, organização de saúde e recursos da comunidade. Mudanças baseadas em evidências nestas seis áreas promovem interações produtivas entre os pacientes informados, que tomam parte ativa em seu tratamento e prestadores com recursos e experiência.[4]

Esta abordagem pressupõe que os pacientes com uma ou mais doenças crônicas têm um médico de tratamento primário que assume a responsabilidade de gerir os seus cuidados e coordenar as atividades de outros médicos e instituições que fornecem avisos e serviços. Ele postula que resultados importantes dos pacientes, tais como a prevenção da morbidade, mortalidade e atendimentos de emergência e internações evitáveis podem ser afetados por cuidados médicos produtivos.

Interações produtivas são mais prováveis de ocorrer quando os pacientes participam ativamente nos tratamentos. Para isso, os pacientes precisam ser informados, isto é, eles devem ter a informação relevante e capacidade para tratar sua doença. Os pacientes também devem ser estimulados a ter um papel ativo na sua saúde. Pacientes mais ativos são mais propensos a se envolver em determinados comportamentos de autotratamento e usar cuidados de saúde de forma mais eficaz. Um número de grupos e intervenções individuais aumenta a probabilidade de que os pacientes tenham compreensão

suficiente de sua doença e de seu tratamento e a capacidade e a confiança para um autocontrole eficiente.

O outro sócio nas interações produtivas é o médico da atenção primária e a equipe de visita. Antes de visitas a pacientes portadores de doença crônica, as equipes de visita devem rever as informações acessíveis para determinar quais serviços são necessários, se têm atribuições claras ou ordens permanentes para a prestação desses serviços, e incluir uma equipe treinada para realizá-las. Apesar de todos os seis elementos do modelo de tratamento crônico contribuir para um sistema de entrega que pode gerir de modo eficiente a doença crônica, mudanças em duas categorias — projeto do sistema de entrega e apoio de autotratamento — são essenciais para melhorar o controle da doença e reduzir a morbidade e a mortalidade.

Apoio de autotratamento

Somente a educação didática do paciente tem demonstrado ter pouco ou nenhum impacto sobre o comportamento do paciente ou controle da doença. Para alterar seu estilo de vida, tomar os medicamentos conforme as instruções, lidar com os sintomas e estresse, e lidar com os outros desafios de viver com doença crônica, os pacientes precisam participar ativamente do tratamento, entender e concordar com a avaliação clínica dos problemas e recomendações, aprender as habilidades necessárias para realizar as recomendações, desenvolver metas e um plano de ação para orientar a mudança de comportamento, e rever o seu progresso regularmente com a equipe de cuidados primários.

Essas necessidades podem ser atendidas em grupo ou sessões individuais que envolvem desenvolvimento de habilidades, discussão e negociação relacionados a recomendações, metas, barreiras para atingir objetivos, e ações para superar as divergências. Apesar dos cursos de autotratamento facilitados pelos líderes de pares ou profissionais melhorarem o controle da doença na hipertensão, diabetes e outras doenças crônicas, os seus efeitos diminuem após o término do programa. Acompanhamento regular e reforço são essenciais.

O apoio de autotratamento é realizado da melhor forma pela equipe de tratamento primário no contexto do tratamento da doença crônica em curso. Embora o conselho e o incentivo de um médico sejam importantes, a maioria dos médicos da atenção primária não tem tempo nem a formação para ajudar os pacientes a estabelecer metas comportamentais e desenvolver planos de ação e acompanhamento por telefone ou *e-mail*. O corpo clínico de enfermeiros ou assistentes médicos com boas habilidades de comunicação e formação adicional em métodos de aconselhamento pode e deve desempenhar essas funções.

Projeto de Sistema de Entrega

Equipe de Tratamento

O objetivo do projeto do sistema de entrega é para coincidir com a organização da

prestação de assistência médica às necessidades dos portadores de doença crônica. Sem a ajuda de uma equipe, é improvável que, durante uma visita de 15 a 20 minutos, os médicos possam administrar os problemas intercorrentes, rever e ajustar o tratamento, fornecer avaliações e cuidados preventivos recomendados, discutir as metas e os planos de autotratamento, e planejar o acompanhamento. Montar uma equipe de tratamento eficaz começa com uma avaliação de várias tarefas necessárias para atender às necessidades de pacientes portadores de doenças crônicas e garantir a adesão às orientações. Algumas dessas tarefas, como o aconselhamento de autotratamento ou reconciliação de medicamentos, são genéricas, outras são específicas da doença. As principais tarefas são atribuídas aos membros mais apropriados da equipe de prática. O envolvimento de rotina da equipe em visitas de pacientes é facilitado por meio de protocolos e/ou ordens permanentes que guiam a ação independente pela equipe não médica. Reuniões breves, frequentemente chamadas de *conferências*, antes de sessões clínicas permitem que as equipes de prática revisem os dados principais (muitas vezes de registros) em pacientes agendados para identificar e planejar a entrega de serviços necessários. A meta é maximizar a produtividade de cada interação com o paciente.

Interações Planejadas

Grande parte do tratamento de cuidados crônicos envolve tratamento preventivo previsível ou atividades de tratamento de doenças, que são muitas vezes adiadas quando os pacientes portadores de doenças crônicas iniciam tratamento para um problema agudo. A disponibilidade dos dados principais do paciente fornece às equipes de visita a oportunidade de atualizar o tratamento de doenças crônicas, mesmo durante as visitas para problemas mais urgentes. Visitas programadas iniciadas pela equipe podem se concentrar em pacientes que são incompatíveis com as diretrizes, que não conseguiram atingir as metas de tratamento ou que foram perdidos para o acompanhamento. A prática tenta agendar visitas mais longas que são planejadas para atender às necessidades desses pacientes. Outro formato para a prestação de tratamento planejado é a visita do grupo, no qual os pacientes recebem os cuidados médicos primários juntos como um grupo. Sessões de grupo incluem geralmente o mesmo *check-in* de avaliações que ocorrem durante uma visita individual seguido de breves comunicações individuais entre o prestador de assistência médica e cada paciente, oportunidades para consultas particulares, e uma sessão educacional com ampla oportunidade de interação entre pares. Cerca de 30 a 50% preferem as visitas de grupo para receber grande parte do tratamento nesse ambiente.

Acompanhamento e Manejo de Casos

Acompanhamento adaptado às necessidades do paciente e à gravidade clínica da doença é um componente crítico do tratamento crônico eficaz. Tradicionalmente, o acompanhamento consiste em visitas periódicas com presença médica cuja frequência é limitada pelo custo e conveniência. Indivíduos com doença crônica muitas vezes vivenciam períodos em que o monitoramento mais intensivo poderia ser mais útil, por exemplo, durante as exacerbações ou doenças intercorrentes, seguida de alta hospitalar,

ou enquanto os medicamentos estão sendo alterados. Ampla evidência indica que o acompanhamento por telefone, *e-mail* ou a telemedicina podem ser rentáveis e muito mais flexíveis do que visitas de retorno pessoais. Membros não médicos da equipe, guiados por protocolos com critérios de referência claros, podem gerir eficazmente o acompanhamento eletrônico. Automonitorização pelos pacientes é um componente importante dos planos de acompanhamento para muitas doenças crônicas e é especialmente útil quando os pacientes usam os resultados para ajustar a sua terapia,[5] bem como para informar a sua equipe de visita. Coleta de automonitoramento de dados com o único objetivo de trazê-los para o consultório do médico parece ser muito menos eficaz. Um pequeno número de pacientes portadores de doença crônica com alto risco de hospitalização, vagas de clínica para idosos, complicações grandes ou morte precisam de serviços mais intensivos de manejo clínico dos casos. O manejo de caso clínico parece ser eficaz para pacientes com doenças crônicas de alta hospitalar; multiproblema, pacientes idosos de alto risco na prática da comunidade; pacientes de alto risco com diabetes tipo 2 e outras doenças; e pacientes com depressão profunda e outros distúrbios crônicos psiquiátricos.

Programas de manejo de doenças têm proliferado na última década. Estes geralmente envolvem enfermeiros gerentes de casos que têm limitado qualquer envolvimento com os médicos dos pacientes ou seus cuidados médicos. Este sistema de manejo de caso desconectado é relativamente ineficaz, a menos que o gerente de caso colabore estreitamente com o médico da atenção primária, influencie o regime de medicação, direta ou indiretamente, e analise a sua carga de trabalho regularmente com o especialista médico relevante.

Apoio à Decisão

Os esforços para educar os profissionais de saúde têm um impacto muito limitado sobre o desempenho clínico quando comparado à inserção de informação e alertas diretamente para o fluxo de tomada de decisão. Mesmo as diretrizes cuidadosamente desenvolvidas com base em evidências não terão impacto na prática, se não forem integradas no manejo clínico por meio de modelos de computador, alertas, protocolos, ordens permanentes e outros esforços para padronizar a prática.

Muitos pacientes com doença crônica que são tratados por generalistas beneficiam-se do aconselhamento e envolvimento de especialistas médicos. Canais de comunicação entre generalistas e especialistas (Capítulo 438) podem ser melhorados através da criação de sistemas em que os consultores respondem a perguntas em tempo real por meio de mensagens seguras dentro de um sistema de prontuário eletrônico ou revendo o número de casos de gestores de cuidados de enfermagem.

Envolver pacientes na tomada de decisão melhora a satisfação do paciente com seu tratamento, a adesão à terapêutica e mesmo alguns resultados de saúde. Para apoiar o seu papel em crescimento, uma grande variedade de auxílio a decisões tem sido desenvolvida para os pacientes.

Sistemas Clínicos de Informação

Registros bem mantidos que são independentes ou integrados num prontuário eletrônico permitem práticas para identificar os pacientes que precisam de serviços adicionais, elaborar resumos rápidos dos principais dados clínicos e serviços de encontros com pacientes futuros, e medida do desempenho clínico. Os registros permitem práticas para monitorar e gerenciar suas populações com doenças crônicas. Por exemplo, indivíduos atrasados para importantes intervenções preventivas ou que deixam de manter os compromissos, podem ser eficientemente identificados e contatados.

Comunicações de duas vias eletrônicas entre pacientes e profissionais possuem um papel importante no tratamento de doença crônica. Portais Telessaúde e da Internet permitem que os prestadores de serviços obtenham e respondam aos dados clínicos dos pacientes, e deem aos pacientes um mecanismo eficiente para lidar com suas questões e preocupações.

Recursos da Comunidade

Programas e organizações das comunidades locais dos pacientes podem efetivamente cumprir muitas das suas necessidades. Tais necessidades incluem transporte, serviços domésticos, abandono ao tabagismo (Capítulo 31), exercício (Capítulo 15), controle de peso (Capítulo 227), apoio dos pares, cuidador de apoio e descanso, treinamento de autocontrole, aconselhamento financeiro e assistência. Para os serviços normalmente necessários, as práticas devem pelo menos serem capazes de fornecer informações para aconselhar os doentes sobre as suas melhores opções.

Transformação da prática

Medidas de controle de doenças e outros indicadores da qualidade do tratamento crônico começam a melhorar apenas quando as práticas fazem as alterações por todo o sistema na maioria dos elementos do modelo de tratamento crônico, de forma que o atendimento de rotina de todos os pacientes de doença crônica seja afetado. Rotinas de prática e cultura devem mudar na maneira quando são inicialmente diferentes e desconfortáveis para muitos praticantes. Assistência de equipe significa mais reuniões, novos papéis e formação complementar para os funcionários. Para ter registros úteis e prestação de cuidados pró-ativa, práticas dinâmicas devem definir sua população de pacientes e aprender a manipular o *software* e os dados para obter as informações de que eles precisam. Algumas das mudanças podem exigir um investimento financeiro adicional. Por essas razões e outras, melhorar o manejo do tratamento crônico requer médicos altamente motivados e práticas que contribuam ativamente na melhoria contínua da qualidade. A prática deve desenvolver abordagens que se adequam à sua população de pacientes, recursos e estilo de prática, e devem aperfeiçoar e adaptar os métodos de melhorias rápidas de ciclo.

Organização de Saúde

Muitas práticas que cuidam de pessoas com doenças crônicas fazem parte de grandes

organizações de saúde que podem incentivar e promover a melhoria dos cuidados de tratamento crônico ou enfraquecê-lo. Organizações prestativas promovem a melhoria contínua da qualidade, incorporam um sistema de mensuração de desempenho confiável e oferecem incentivos financeiros e/ou não financeiros para a alta qualidade.

Grau A

1. Chodosh, J., Morton, S. C., Mojica, W., et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med*. 2005; 143:427–438.
2. Shojania, K. G., Ranji, S. R., McDonald, K. M., et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. *JAMA*. 2006; 296:427–440.
3. Walsh, J. M., McDonald, K. M., Shojania, K. G., et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. *Med Care*. 2006; 44:646–657.
4. Coleman, K., Austin, B. T., Brach, C., et al. Evidence on the chronic care model in the new millennium. *Health Aff (Millwood)*. 2009; 28:75–85.
5. Green, B. B., Cook, A. J., Ralston, J. D., et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:2857–2867.

Leituras sugeridas

Ahmed, S., Gogovor, A., Kosseim, M., et al. Advancing the chronic care road map: a contemporary overview. *Healthc Q*. 2010; 13:72–79. *Análise.*

Hill, M. N., Miller, N. H., DeGeest, S., American Society of Hypertension Writing Group. ASH position paper: Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Clin Hypertens*. 2010; 12:757–764. *Como usar o modelo de atenção crônica para administrar medicamentos em pacientes hipertensos.*

Improving Chronic Care website. http://www.improvingchroniccare.org/index.php?p=Toolkit&s=244. *Conselhos para uma implementação eficiente e sustentável do modelo de atenção crônica, com cópia para download e links para uma variedade de ferramentas recomendadas.*

No Brasil

O cuidado à doença crônica na atenção primária

A criação do Programa de Saúde da Família (PSF) instituiu uma equipe que cuida do paciente com doença crônica utilizando várias estratégias que incluem a consulta na unidade de saúde, a visita do agente de saúde da família ao paciente, as visitas domiciliares e os grupos de tratamento ou com atividades preventivas. A equipe de saúde da família recebe o suporte de outros profissionais como parte do Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF). O NASF deve ser constituído por equipes compostas por profissionais de diferentes áreas de conhecimento, para atuarem em conjunto com os profissionais das equipes do Programa de Saúde da Família,

auxiliando no suporte aos pacientes na área do PSF.

Existem duas modalidades de NASF: o NASF 1 que é composto por no mínimo cinco das profissões de nível superior (Psicólogo; Assistente Social; Farmacêutico; Fisioterapeuta; Fonoaudiólogo; Profissional da Educação Física; Nutricionista; Terapeuta Ocupacional; Médico Ginecologista; Médico Homeopata; Médico Acupunturista; Médico Pediatra; e Médico Psiquiatra) e vinculado a entre oito e 20 equipes do PSF; e o NASF 2 que deverá ser composto por no mínimo três profissionais de nível superior de ocupações não coincidentes (Assistente Social; Profissional de Educação Física; Farmacêutico; Fisioterapeuta; Fonoaudiólogo; Nutricionista; Psicólogo; e Terapeuta Ocupacional), sendo vinculado a no mínimo três equipes de saúde da família. A definição dos profissionais que irão compor os núcleos é de responsabilidade dos gestores municipais, seguindo os critérios de prioridade identificados localmente além da disponibilidade de profissionais de cada uma das diferentes ocupações. A construção de um sistema de referência e contrarreferência em nível secundário e terciário é fundamental. Essa referência pode ser escalonada sendo a primeira linha composta por médicos generalistas das áreas de clínica médica, pediatria e ginecologia-obstetrícia e só em um segundo momento envolver a participação do especialista.

Bibliografia

www.dab.saude.gov.br

SEÇÃO III

Prevenção e questões ambientais

OUTLINE

Capítulo 13: Aconselhamento para mudança comportamental

Capítulo 14: O exame periódico de saúde

Capítulo 15: Atividade física

Capítulo 16: Medicina da adolescência

Capítulo 17: Imunização

Capítulo 18: Princípios de medicina ocupacional e ambiental

Capítulo 19: Lesão por radiação

Capítulo 20: Bioterrorismo

Capítulo 21: Intoxicação crônica: oligometais e outros

13

Aconselhamento para mudança comportamental

F. Daniel Duffy

A maioria das visitas ao consultório termina com uma breve conversa sobre o diagnóstico e a recomendação de tratamento, frequentemente incluindo mudanças nos comportamentos de longa duração. Para os clínicos, essas conversas são rotina, mas para os pacientes, essas recomendações podem desafiar crenças antigas sobre o bem-estar e desencadear ciclos repetidos de sucesso e falha na substituição de hábitos não saudáveis por outros saudáveis. Para pacientes com doença crônica, esses hábitos tipicamente incluem monitoração diária e medicamentos por toda a vida.

Aconselhamento para a mudança de comportamento é terapia interpessoal que muda modelos mentais de saúde e sistemas motivacionais internos visando a recompensar os hábitos saudáveis e extinguir os não saudáveis. A teoria do aconselhamento para mudança de comportamento é baseada em terapia cognitivo-comportamental, terapia centrada na pessoa e teoria sócio-cognitiva. Sob condições experimentais e na prática, o aconselhamento para mudança comportamental oferecido por aconselhadores treinados é eficaz na sustentação de dietas saudáveis, atividade física, abstinência de tabagismo, redução do consumo de álcool, sexo seguro e rotinas de autocuidados diários, incluindo adesão aos medicamentos.[1] A tradução do aconselhamento em mudança de comportamento em uma breve consulta ambulatorial é um desafio, devido aos longos intervalos entre consultas e aos recursos limitados para aconselhamento. Evidência empírica limitada mostra que aconselhamento breve no consultório, usando métodos motivacionais centrados no paciente e realizado por clínicos treinados reduz, com sucesso, o tabagismo [2] e o uso arriscado de bebida alcoólica.[3] Um sucesso modesto pode ser alcançado com aconselhamento breve em consultório para adesão à medicação, adoção de práticas sexuais seguras, mudança na dieta e início de atividade física.[4] A combinação de aconselhamento direto pelo médico e uma equipe do consultório bem preparada, que dê suporte aos autocuidados do paciente, produz resultados mais efetivos. No mínimo, o aconselhamento motivacional melhora a satisfação dos pacientes e médicos, fortalece relações terapêuticas e influencia mudanças modestas nos hábitos de saúde do paciente.

Modelos de aconselhamento para alteração comportamental no consultório

Aconselhamento de mudança comportamental eficiente pode ser organizado de acordo com o modelo transteórico de mudança (Fig. 13-1), que circula através de cinco estágios de experiências cognitivas (*pré-contemplação, contemplação, determinação, ação e manutenção)* e muitas vezes através de um sexto estágio (recaída). Muitos pacientes circulam e recirculam através dos estágios várias vezes antes de estabelecer um novo hábito comportamental.

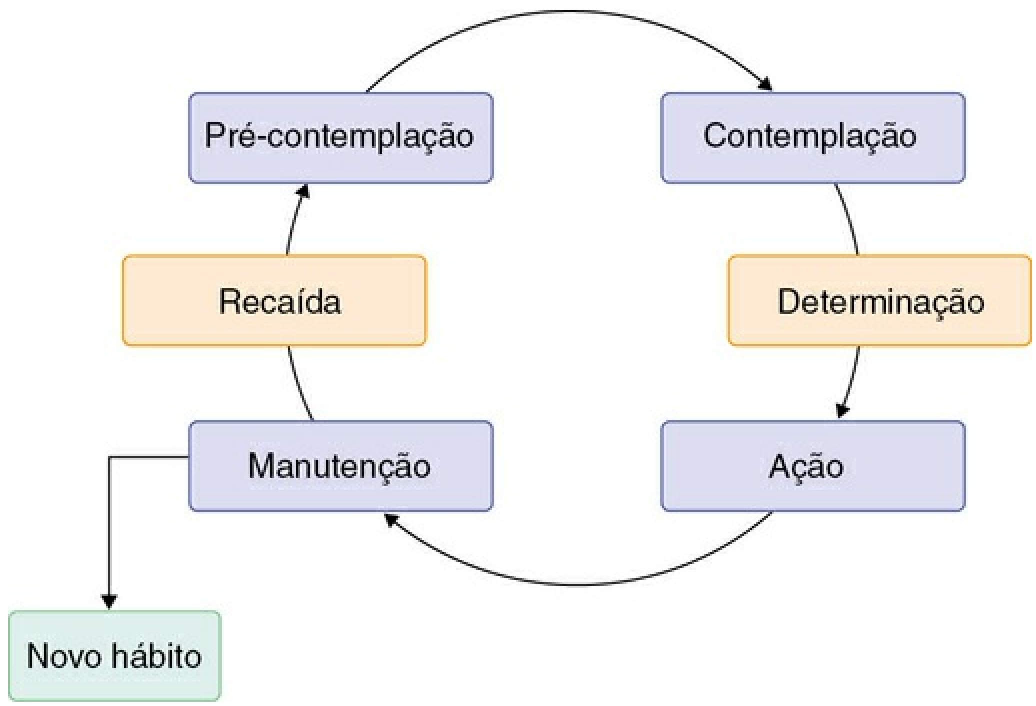

FIGURA 13-1 Ciclo de mudança de estágios.

Identificando o estágio de mudança, os médicos podem escolher as estratégias de aconselhamento eficientes. Para aqueles que não estão prontos para mudar (pré-contemplação, contemplação), orientação, educação e aconselhamento motivacional funcionam melhor (Tabela 13-1). Para aqueles que estão prontos (determinação e ação), o aconselhamento cognitivo-comportamental baseado na teoria da autodeterminação funciona. Para aqueles que já estão mudando (manutenção e recaída), intervenções baseadas na teoria sócio-cognitiva são uma boa abordagem. Uma adaptação dos "5 As" (*assess, advise, agree, assist, and arrange*) do Grupo de Trabalho para Aconselhamento e Interveções Comportamentais da U.S. Preventive Services Task Force guia o aconselhamento para mudança de comportamento em situações gerais de cuidados à saúde.

Tabela 13-1

Caracteríticas dos estágios de mudança

ESTÁGIO DE MUDANÇA	RESPOSTA DO PACIENTE	TAREFAS DO PACIENTE PARA ENFRENTAMENTO	TAREFAS DE ACONSELHAMENTO DO MÉDICO	RECURSOS DE ACONSELHAMENTO
Pré-contemplação	Surpresa Não pensa em mudar Desmoralizado se apresentou recaída	Aprender sobre os riscos do comportamento Desenvolver autoconsciência	Refletir Aconselhar Informar	Mídia informativa Agenda ou diário de registros de autoavaliação
Contemplação	Ambivalência Dá motivos para preocupação com o comportamento Racionaliza a despreocupação com o comportamento	Distúrbio emocional Autorreavaliação Aumentar a convicção Aumentar a confiança	Demonstrar empatia com a ambivalência do paciente Evitar discutir Evidenciar discrepâncias Acompanhar a resistência	Escala de Convicção-Confiança Balanço decisório Relatório de *feedback* ao paciente Pessoas-Modelo de comportamento Encaminhamento para grupo de treinamento
Determinação	Eu devo mudar Eu posso fazê-lo	Aumentar a convicção Aumentar a confiança Desenvolver plano de ação Escolher data de início Partilhar e prosseguir	Apoiar a autoeficácia Negociar plano de ação Antecipar problemas Juntar-se à rede de apoio social	Leque de opções Encaminhamento para aconselhamento formal Lista de pessoas-modelo de comportamento
Ação	Que vou fazer? Quem ou o que pode ajudar? Quais problemas posso ter?	Dar passos ativos no sentido da mudança Tratar a abstinência do vício	Dar dicas sobre o velho hábito Alertar sobre a consequência do novo comportamento Adicionar recompensas Tratar a abstinência	Plano escrito Lista de dicas Lista de consequências Lista de recompensas Encaminhamento para aconselhamento
Manutenção	Está satisfeito com seu novo eu Fala, espontaneamente, sobre o sucesso e dificuldades	Manejar dicas sobre o comportamento antigo Manejar os efeitos ruins do comportamento novo Buscar e usar apoio social Transformar-se em pessoa-modelo para outros	Discutir sinais e momentos de perigo para recaída Discutir o perigo do “pensamento de recaída” Enaltecer os novos hábitos de estilo de vida	Pessoa-modelo para outros Suporte social frequente Encaminhamento para aconselhamento de manutenção
Recaída	Afirma que pensar no comportamento antigo não é mais preocupante Perda de controle Desmoralização	Aprender com os antecedentes de recaída Reconhecer os “pensamentos de recaída” Não esconder que recaiu	Fazer com que a recaída se torne uma lição valiosa Evocar a autoeficácia Mover, rapidamente, de volta para o estágio de ação	Encaminhamento para aconselhamento formal para recaída Contatar lista de pessoas-modelo, que recaíram e se recuperaram. Acompanhamento frequente

		Pedir ajuda		

Assess – Avaliar o Risco de Comportamentos não Saudáveis

Enquanto estiverem fazendo um histórico de doenças crônicas (Capítulo 6), os médicos devem perguntar sobre automonitoramento, adesão a medicações e barreiras ao autocuidado e suas soluções. Como antecedentes pessoais e sociais, os médicos devem perguntar sobre o uso de tabaco, bebida alcoólica, atividade física, dieta e riscos sexuais. Nos antecedentes familiares, os médicos descobrem riscos genéticos e familiares. A revisão de um questionário autoadministrado, por uma equipe treinada, pode ajudar, eficientemente, o médico a obter uma avaliação de risco à saúde

Advise – Aconselhar a Mudar Comportamentos não Saudáveis e Adotar os Saudáveis

Há fortes evidências de que orientação elaborada direta, clara e sem juízo de valores, fornecida por médico pessoal durante uma curta visita ao consultório, pode ajudar alguns pacientes a parar de fumar ou a reduzir o consumo arriscado de bebida alcoólica.[4] Infelizmente, os dados também mostram que os médicos raramente fornecem informações e conselhos sobre comportamentos de risco, a menos que a mudança de comportamento seja a agenda específica de uma consulta ou o tratamento para uma condição de saúde.

Se o paciente expressar o interesse e o tempo permitir, os médicos devem dar orientação personalizada. Se o tempo é curto, o médico deve providenciar uma conversa de aconselhamento para o futuro próximo. A forma pela qual é dada a orientação influencia a motivação interna e a autoeficácia. Por exemplo, pedir permissão antes de dar um conselho e adiar a conversa se o paciente rejeitar demonstra respeito pela autonomia do paciente e reconhece que a motivação para mudança é inteiramente um processo interno.

Se o paciente concorda, o clínico começa não por dar informação a respeito de comportamentos e risco, mas solicitando ao paciente que compartilhe seus valores e crenças sobre o comportamento não saudável. Perguntar, *"O que você gosta mais sobre…?"*, seguido de *"O que o preocupa mais…?"* muda o foco do aconselhamento para mudança de comportamento de um simples tratamento para a compreensão dos valores e crenças do paciente. A sequência da conversa deve explorar a percepção do paciente sobre as vantagens de manter comportamentos, pensamentos sobre a mudança e a sua confiança na habilidade para fazê-la. O médico acrescenta informações à conversa, frequentemente fazendo perguntas de sondagem. Essa técnica cria uma oportunidade de empatia com os conflitos dos pacientes e, deliberadamente, eleva suas convicções de que a mudança é importante para alcançar os objetivos pessoais desejados e aumenta a autoconfiança na sua habilidade para fazê-la.

Com base na conversa, os clínicos diagnosticam o estágio de mudança do paciente a fim de acordar sobre as metas para prosseguir através do ciclo de mudança. Uma ferramenta de diagnóstico, a Escala de *Convicção-Confiança* (Fig. 13-2), ajuda a avaliar a motivação interna para a mudança. O número que o paciente escolhe sugere seu estágio de mudança.

Escala de Convicção – Confiança		
Em uma escala de 1-10, quanto você está convicto de que é importante para você mudar... *(Nome do comportamento)*...?		
Nada convicto	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Totalmente convicto
Em uma escala de 1-10, quanto você está confiante de que você tem a habilidade para mudar... *(Nome do comportamento)*...?		
Nada confiante	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Totalmente confiante

FIGURA 13-2 Ajuda ao aconselhamento motivacional.

Pacientes que selecionam um número baixo (0 a 2) de convicção e confiança estão no estágio de pré-contemplação. Se eles selecionam escores baixos de convicção e confiança, expressam ambivalência ou angústia emocional acerca do aconselhamento para mudar e não pretendem mudar logo, então eles estão no estágio de contemplação.

Pacientes que escolhem um escore intermediário de convicção e confiança (3 a 7) e afirmam a sua intenção de mudar dentro do próximo mês, podem estar no estágio de determinação. Quando eles selecionam um escore alto para convicção (8 a 10) e outro moderado a alto para confiança (5 a 9) ou relatam já estar fazendo tentativas de mudança, estão na fase de ação.

Pacientes em estágio de manutenção selecionam números altos para convicção e confiança. Eles relatam experiência bem-sucedida com o comportamento saudável e formas eficazes para lidar com o problema em resposta a situações em que o comportamento não saudável parece atraente ou seguro a ser repetido, nem que seja só mais uma vez. No estágio de recaída, os pacientes relatam um período de sucesso com um novo comportamento, mas então regridem. Sentimentos de baixa autoeficácia e uma expectativa irreal de obter benefícios positivos com o comportamento antigo predominam sobre a sua intenção de manter a mudança. Desapontados e desencorajados, tais pacientes selecionam um baixo número para confiança. Se não estiverem desmoralizados, eles selecionam um alto número para convicção; caso contrário, o número para convicção também é baixo, ao mesmo tempo em que retornam ao estágio de pré-contemplação resistente.

Agree – Acordar Metas Apropriadas ao Estágio de Mudança

Nesta etapa, os médicos extraem e refinam as metas autodeterminadas pelos pacientes, articulam seus próprios objetivos e encontram um terreno comum ou negociam um compromisso. O resultado é um acordo sobre metas claras, realistas e alcançáveis, apropriadas ao estágio de mudança do paciente (Tabela 13-2). Infelizmente, tal acordo sobre metas é raro após consultas médicas habituais. Poucos pacientes estão na fase de determinação ou de ação, de modo que o uso do aconselhamento para mudança de comportamento baseado apenas na ação muitas vezes é ineficaz e frustrante. Pacientes que estão nos estágios de pré-contemplação ou contemplação e não estão prontos para uma meta de mudança, podem concordar em aprender mais. Muitos pacientes estão na fase de manutenção ou recaída, com experiências de sucesso e de fracasso; nestas situações, o aconselhamento que suporta a autorregulação é mais efetivo e eficiente.

Tabela 13-2

Metas sugeridas para cada estágio de mudança

ESTÁGIO DA MUDANÇA	EXEMPLO DE METAS PARA COMPORTAMENTOS VITAIS
Pré-contemplação	Aprender sobre o risco de continuar o comportamento não saudável
Contemplação	Reavaliar os objetivos de vida no contexto do comportamento não saudável
Determinação/ação	Definir uma data para iniciar/parar e adotar comportamentos vitais
Manutenção	Automonitorar comportamento, sucesso e aprendizagem
Recaída/recuperação	Intensificar o suporte social e comportamento autorregulação

Assist – Ajudar o Paciente a Desenvolver um Plano Autodeterminado e Apropriado ao Estágio de Mudança

Esta etapa envolve um aconselhamento específico por estágio de mudança que pode requerer treinamento para ser eficaz. Quando os médicos não têm tempo suficiente ou treinamento, eles podem encaminhar os pacientes para especialistas em aconselhamento para mudança de comportamento da sua clínica ou em outro local da comunidade.

O aconselhamento de pacientes no estágio de pré-contemplação aumenta a sua convicção pessoal de que a mudança é necessária para atingir suas metas de vida e de saúde. Esse aconselhamento desencadeia o compromisso do paciente em procurar a informação com membros da família, amigos ou pessoas que tenham sido bem-sucedidas em fazer mudanças similares de comportamento e como pode ser a mudança. Esta exploração cognitiva, emocional e de atitude, clarifica o conflito interno entre o comportamento atual e objetivos na vida ou valores morais. A pré-contemplação não é influenciada por argumentação ou debate profissional.

A entrevista motivacional, que é mais bem conduzida durante as consultas marcadas especificamente para fins de aconselhamento para a mudança de comportamento, é eficaz para pacientes em contemplação, especialmente para aqueles com vício/dependência. A entrevista motivacional ajuda os pacientes a explorarem e

resolverem a ambivalência acerca da mudança. Usando perguntas abertas, como *"O que você gosta acerca de... (o comportamento não saudável)...?"* os médicos questionam com genuíno interesse em revelar as vantagens percebidas pelo paciente a respeito do hábito ou comportamento não saudável. Mudando o assunto para o comportamento saudável, o médico com interesse pergunta *"O que preocupa você acerca de fazer ...?"* para esclarecer quais os pacientes acreditam que sejam os riscos e os benefícios de adotar comportamentos vitais. Uma *tabela de balanço decisório* (Tabela 13-3) pode exibir as razões dos pacientes para manter o comportamento atual em comparação àquelas para adotar o saudável. Os aconselhadores devem ouvir as declarações dos pacientes, repetindo as palavras exatas a fim de provocar afirmações de automotivação. Guiando os pacientes a examinar ambos os lados da sua ambivalência, a resistência pode ser reduzida e a prontidão para mudança pode ser avaliada, sem tentativa de mudança prematura.

Tabela 13-3

Balanço decisório

COMPORTAMENTO	RAZÕES PARA NÃO MUDAR	RAZÕES PARA MUDAR
Não saudável	O que você gosta nesse comportamento?	Quais são suas preocupações sobre esse comportamento?
Saudável	Quais são suas preocupações sobre esse comportamento?	O que você gosta nesse comportamento?

Para ajudar os pacientes a "pensar alto" sobre suas razões conflitantes para mudar e suas racionalizações para não mudar, a entrevista motivacional amplifica o desconforto com a ambivalência e motiva a mudança. Por exemplo, uma escala de convicção e confiança pode esclarecer em relação aos valores e conhecimentos do paciente sobre o comportamento, permitindo deste modo que o aconselhador pergunte, *"Por que 4 e não menos?"* Perguntar "Do *que precisaria para aumentar o seu nível de convicção?"* ajuda pacientes a verbalizarem seus valores e crenças e a compreenderem suas forças e recursos.

Quando os pacientes manifestam resistência à mudança, a entrevista motivacional recomenda que os aconselhadores não questionem e, em vez disso, façam afirmações empáticas para demonstrar sua compreensão da dolorosa ambivalência, crenças e sentimentos do paciente, que racionalizam uma baixa convicção sobre os benefícios da mudança. Usando a escala de convicção e confiança, os médicos podem estimular a autorreflexão de um paciente, perguntando *"O que faz o seu compromisso ou confiança ser '2' e não '0'?* Se pacientes relatam um zero para o compromisso ou confiança, o aconselhador pode perguntar, *"Zero ... é o escore mais baixo possível ... O que precisaria acontecer para torná-lo 1?"*

O aconselhamento para os estágios de *determinação/ação* usa métodos cognitivo-comportamentais para ajudar os pacientes a desenvolverem um plano escrito de mudança de comportamentos do estilo de vida e a adicionarem o automonitoramento e estratégias de enfrentamento para prevenir recaída. O plano, que identifica os novos

comportamentos que os pacientes adotarão para substituir aqueles não saudáveis, incluem mudanças das situações sociais que estimulam a fissura pelos efeitos dos hábitos antigos, e o uso de lembretes e recompensas para adotar o novo comportamento. Quando a mudança requer pôr um fim a um vício/dependência, o plano deve incluir tratamentos para tratar a abstinência e a fissura. O plano prevê a convocação de parceiros e outros que estão fazendo mudanças similares a apoiarem. O aconselhamento ajuda os pacientes a anteciparem os desafios para sustentar a mudança e a desenvolverem soluções de enfrentamento para prevenir e se recuperarem de recaídas. Os planos funcionam melhor quando os pacientes identificam, eles mesmos, as pessoas, os recursos e as estratégias de enfrentamento. A exploração de experiência prévia com a mudança pode ajudar a identificar estratégias que foram, pelo menos temporariamente, bem-sucedidas. Por outro lado, a identificação do que deu errado após um período de sucesso esclarece como lidar com situações de recaída.

Equipes multidisciplinares de enfermeiros educadores, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos e farmacêuticos podem compartilhar a educação, o aconselhamento e o treinamento de habilidades. Encaminhamento é geralmente necessário para a cessação de vícios/dependências e o autocuidado da doença crônica.

A fase de manutenção requer que o aconselhamento em estratégias de enfrentamento lide com a atração ou a segurança percebida do comportamento não saudável, especialmente durante os primeiros meses da mudança. O aconselhamento visa aumentar a capacidade de resposta de enfrentamento pelo automonitoramento dos efeitos positivos de comportamentos saudáveis, evitando situações em que o comportamento não saudável se torna mais atraente, e o desenvolvimento de uma rede social forte, que suporte novas respostas de enfrentamento.

As conversas de aconselhamento de manutenção exploram sucessos, utilizando questões como *"O que tem funcionado?"* e recaídas, usando perguntas como *"A maioria das pessoas tem dificuldade; como foi essa mudança para você?"* É útil perguntar, especificamente, sobre pensamento de recaída: *"Muitas pessoas começam a pensar que, após um tempo é seguro... (retornar ao velho hábito), nem que seja só mais uma vez; como você tem lidado com tais pensamentos?"* Com relação à obtenção de apoio social, os aconselhadores podem perguntar ,*"Quem ou o que tem ajudado você a manter o novo comportamento?"* O planejamento para a recuperação de uma recaíca pode ser iniciado por perguntar, *"Caso você escorregue, o que você fará, ou quem você chamará?"*

Se ocorrer a recaída, os aconselhadores devem lembrar aos pacientes que ela, por definição, é uma sequência do sucesso, o que comprova que a mudança é possível. A recaída deve se tornar uma oportunidade de aprendizagem, para rever o pensamento pré-recaída e desenvolver um novo plano de ação.

Arrange – Acompanhar e Encaminhar para Aconselhamento Formal

No momento da conclusão do aconselhamento, os aconselhadores pedem aos pacientes para repetir verbalmente o plano, e declarar a sua confiança em estar apto para executá-

lo. Escores de confiança menores que 7 podem ser insuficientes para empreender e sustentar comportamentos vitais. Providenciar aconselhamento em data futura visa a identificar e resolver barreiras até que o nível de confiança do paciente seja pelo menos 7, ou a renegociar uma meta, com um nível de confiança de pelo menos 7.

Esta etapa envolve agendamento de consultas futuras dentro de um intervalo de tempo apropriado para o estágio de mudança. Consultas de aconselhamento mais longas dentro de poucos meses são apropriadas para os estágios de pré-contemplação e contemplação. O acompanhamento por meio de consulta ou por telefone, dentro de uma semana ou duas, é útil para aconselhamento nos estágios de determinação/ação. Para a fase de manutenção, o acompanhamento do aconselhamento em consultório deve ser tão frequente quanto possível, geralmente mensal, e, de maneira ideal, combinado com contato quase diário com outras pessoas de apoio ou que sirvam de modelo. Quando o aconselhamento intensivo for necessário, os aconselhadores devem providenciar encaminhamento para aconselhamento em aulas educativas, para profissionais do aconselhamento comportamental, ou para grupos de autoajuda, a fim de monitorar a efetividade do aconselhamento da mudança do comportamento de interesse.

Grau A

1. Schedlbauer, A., Davies, P., Fahey, T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2010. [CD004371].
2. Mccambridge, J., Slym, R. L., Strang, J. Randomized controled Trial of motivat interviewing compared with drug information and advice for early intervention among young canabis users. *Addiction*. 2008; 103:1809–1818.
3. Solberg, L. I., Maciosek, M. V., Edwards, N. M. Primary care intervention to reduce alcohol misuse ranking its health impact ans cost effectiveness. *Am J Prev Med*. 2008; 34:143–152.
4. Goldstein, M. G., Whitlock, P. P.E., DePue, E. Multiple bahavioral risk factor interventions in primary care: summary of research evidence. *Am J Prev Med*. 2004; 27:61–79.

Leituras sugeridas

Gardner, B., Whittington, C., McAteer, J., et al. Using therory to synthesize evidence from behavior change interventions: the example on audit and feedback. *Soc Sci Med*. 2010; 70:1618–1625. *Enfatiza o valor do exame e acompanhamento para a mudança de comportamento.*

Novack DH, Clark WD, Saizow CR, et al, eds. doc.com—Na interactive leraning resource for healthcare communication. [Internet]: American Academy on Communication in Healthcare/Drexel University College of Medicine, 2005. http://www.aachonline.org. Acessado em 29 de novembro de 2010.

No Brasil

O aconselhamento médico para a mudança de hábitos ou comportamentos não

saudáveis, visando a promover saúde e prevenir doenças, é iniciativa recente em todo o mundo, principalmente, no cenário da atenção primária à saúde. No Brasil, práticas dessa natureza começaram a ser implementadas, em maior escala, a partir da criação do PSF – Programa de Saúde da Família –, mas a sua incorporação definitiva na rotina das consultas médicas esbarra em diversos fatores, dos quais deve ser ressaltada a formação médica insuficiente nesse campo. Desde o início dos anos 2000, diante do relevante papel dos hábitos não saudáveis de estilo de vida como determinantes de doenças de alta morbimortalidade, algumas faculdades de medicina brasileiras vêm incluindo, em seus currículos, aulas teóricas e treinamento prático de aconselhamento para assuntos, como: cessação do tabagismo, atividade física, alimentação saudável e controle de peso, uso controlado da bebida alcoólica, abandono das drogas, uso correto de medicamentos, prevenção de DST/Aids, controle do estresse, exposição solar controlada, prevenção de acidentes e violência, dentre outros. As bases teóricas e conceituais do ensino do aconselhamento para hábitos saudáveis, adaptado às características socioculturais da população brasileira, são, fundamentalmente, as mesmas descritas neste capítulo, com algumas pequenas diferenças nos termos usados, por exemplo: o estágio de determinação do modelo transteórico, em nosso meio, tem sido denominado de preparação; os 5 As, da língua inglesa, foram traduzidos pelo acrônimo PANPA, que significa, Pergunte-Aconselhe-Negocie-Prepare-Acompanhe. Assim como em outros países, aqui no Brasil, a ênfase no uso do modelo transteórico, do PANPA, da entrevista motivacional, do balanço decisório, do conceito de autoeficácia, e, sobretudo, no estímulo à formação de uma sólida rede social de apoio, facilitadora da mudança comportamental, norteia a ampliação do treinamento de médicos para que possam aprimorar o aconselhamento de seus pacientes. Trata-se de uma forma de alinhar o ensino médico voltado à prática clínica da promoção da saúde e prevenção de doenças aos objetivos das politicas públicas e dos programas preventivos de saúde.

O exame periódico de saúde

David Atkins and Mary Barton

As prevenções primária e secundária é uma parte essencial do cuidado primário e do tratamento médico domiciliar centrado no paciente (Capítulo 12). Os serviços apropriados e sua frequência variam segundo idade, gênero e fatores de risco individuais de cada paciente. Um exame médico periódico focando a prevenção aumenta a realização de rastreamento apropriado e aconselhamento sobre estilo de vida. As recomendações preventivas mais abrangentes são aquelas produzidas pela U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), um grupo permanente de especialistas patrocinado pela Agency for Healthcare Research and Quality, dos Estados Unidos (http://uspreventiveservicestaskforce.org).

As recomendações da USPSTF são adotadas pelos principais grupos de subespecialistas em atenção primária, por vários planos de saúde e organizações que desenvolvem medidas para avaliar a qualidade do cuidado. A USPSTF baseia suas recomendações sobre dois fatores: uma estimativa dos *benefícios líquidos* (benefícios menos danos) de um serviço, e uma avaliação *do grau de certeza* da estimativa, com base nos estudos que a sustentam. As recomendações de grau A possuem alto nível de certeza de benefício líquido substancial, demonstrado, mais frequentemente, a partir de grandes estudos prospectivos controlados que medem a morbidade ou a mortalidade. As recomendações da USPSTF são mais conservadoras do que as recomendações de algumas organizações de subespecialidades, que podem dar mais peso para evidência indireta, como a detecção mais precoce da doença, e menor peso para os riscos potenciais das intervenções. Os médicos podem tirar várias conclusões gerais de uma abordagem baseada em evidências para a prevenção: devemos ser seletivos em nosso uso de testes de rastreamento e envolver os pacientes em decisões sobre serviços específicos para os quais uma pequena chance de benefício deve ser pesada contra possível dano.

Anamnese e avaliação de riscos

A história e a avaliação de riscos são ferramentas importantes para identificar indivíduos que possam beneficiar-se de outros testes de rastreamento ou imunizações, de um modo geral não recomendados para sua faixa etária, ou que possam beneficiar-se de aconselhamento específico para comportamentos não saudáveis. Questionários padronizados para avaliações formais dos riscos à saúde deverm estar ligados a um sistema para fornecimento de *feedback* específico e intervenções dirigidas. A avaliação de

riscos deve abordar o seguinte:

- Uso de tabaco, álcool e outras drogas (principalmente drogas injetáveis) (Caps. 31, 32 e 33).
- Dieta (Capítulo 220)
- Atividade física (Capítulo 15).
- Comportamento sexual que possa aumentar o risco de doenças sexualmente transmissíveis (Caps. 293, 392 e 395) ou gravidez indesejada
- Histórico familiar de câncer e cardiopatia.
- Local de residência (risco comunitário de doenças infecciosas).
- Presença de doenças crônicas, como, diabetes, e de outros fatores de risco cardiovascular (Capítulo 51).

Rastreamento de doença precoce ou fatores de risco assintomáticos

Todos os anos são introduzidos e propagados novos testes de rastreamento com base em sua capacidade de detecção de doenças ainda não manifestas ou de fatores de riscos para doenças. Outras condições, contudo, precisam ser preenchidas para que valha a pena incorporar um teste de rastreamento à rotina (Tabela 14-1). Os benefícios do rastreamento devem ser ponderados contra os prejuízos potenciais, inclusive resultados falso-positivos, e os riscos e custos de procedimentos ou tratamentos que os acompanhem. Mesmo quando os testes apresentam alta especificidade, a maioria dos resultados positivos será falso-positiva se o teste for utilizado para rastrear afecções pouco comuns, como o câncer, em populações saudáveis (Capítulo 9). Há evidências crescentes de que o rastreamento de câncer pode levar a *overdiagnosis* – detecção de tumores de crescimento lento que nunca teriam causado sintomas clínicos em toda a vida do paciente. O *overdiagnosis* sujeita pacientes a efeitos colaterais do tratamento com nenhum benefício. O número de testes de rastreamento comprovadamente benéficos para a população geral é relativamente pequeno (Tabela 14-2), embora outros testes possam ser indicados para populações específicas de maior risco (Tabela 14-3). Muitos testes comumente utilizados não são recomendados pela USPSTF (Tabela 14-4), porque eles fornecem pouco benefício ou faltam evidências suficientes para provar ou contestar seu valor.

Tabela 14-1

Requisitos para um teste de rastreamento efetivo

A doença a ser rastreada é causa importante de morbidade e mortalidade.
O rastreamento pode detectar doença em fase pré-sintomática precoce.
O rastreamento e o tratamento de pacientes com doença inicial ou fatores de risco produzem melhores resultados para a saúde do que o tratamento dos

pacientes quando eles já se apresentam com sintomas.
O teste de rastreamento é aceitável para pacientes e médicos — seguro, conveniente, taxa de falso-positivos e custos aceitáveis.
Os benefícios da detecção e tratamento precoces são suficientes para justificar os riscos em potencial e os custos do rastreamento.

Tabela 14-2

Recomendações preventivas para a população geral: da u.s. preventive services task force e outras fontes

RASTREAMENTO
Altura, peso e cálculo do índice de massa corporal (IMC): periodicamente
Pressão arterial: pelo menos a cada dois anos
Rastreamento para problema com bebida alcoólica
Rastreamento rápido para depressão*
Colesterol total e HDL colesterol no sangue: a cada cinco anos para homens e mulheres ≥ 20 anos de idade com fatores de risco de DAC e homens ≥ 35 anos de idade sem fatores de risco de DAC
Rastreamento de câncer colorretal: idade ≥ 50 anos de idade (veja o texto para as opções)
Mamografia (± exame clínico da mama): pelo menos a cada dois anos para mulheres ≥ 50 anos de idade; discutir o rastreamento com mulheres de 40 a 49 anos de idade
Teste de Papanicolaou (Papa): pelo menos a cada três anos para mulheres sexualmente ativas com idade entre 21–65 anos
Clamídia: mulheres sexualmente ativas ≤ 24 anos de idade, e mulheres mais velhas com risco
Medida da densidade mineral óssea: mulheres com mais de 65 anos de idade e mulheres de alto risco com menos de 65 anos
ACONSELHAMENTO
Uso de substâncias
 Cessação do tabagismo
 Redução do consumo de risco ou abusivo de bebida alcoólica,
Dieta e exercício físico
 Limitar gordura saturada; manter o balanço calórico; enfatizar a alimentação à base de grãos, frutas e vegetais‡
 Atividade física regular†
Comportamento sexual
 Gravidez indesejada; métodos de contracepção
 Prevenção de DST: evitar comportamento de alto risco, uso de preservativos

ou método de barreira em mulheres, com espermicida[†]
Prevenção de lesões por acidentes
Cintos de segurança para os ombros e o colo
Capacetes para motocicleta, bicicleta, e veículos motorizados para todo tipo de estrada[†]
Detector de fumaça [†]
Saúde bucal
Visitas regulares ao dentista[†]
Fio dental e escovação diária[†]
IMUNIZAÇÕES
Vacina pneumocóccica (uma vez, idade ≥65 anos)
Vacina antigripal (anual ≥50 anos de idade)
Tétano-difteria (dT) (reforço a cada 10 anos)
Sarampo, caxumba, rubéola (SCR) (adultos suscetíveis com idades entre 19-49 anos)[§]
Varicela (duas doses, adultos suscetíveis com idade entre 30-49 anos)[§]
Papilomavírus humano (HPV) (três doses, mulheres ≤26 anos)
QUIMIOPREVENÇÃO
Suplemento multivitamínico com ácido fólico (mulheres que planejem ou são capazes de engravidar)
Discutir os benefícios e riscos da aspirina para prevenir doença vascular em adultos de meia-idade e outros com risco elevado de doença vascular

DAC = doença arterial coronariana; HDL = lipoproteína de alta densidade; DST = doença sexualmente transmissível.

[*]O rastreamento da depressão é mais eficaz onde existem sistemas de saúde montados para o seu controle e tratamento.

[†]A capacidade de o aconselhamento clínico influenciar esse comportamento é incerta.

[‡]O aconselhamento alimentar é mais eficaz quando ele é direcionado para grupos de risco.

[§]A imunossuscetibilidade pode ser verificada por exames sorológicos, histórico confirmado da doença, ou vacinação.

Tabela 14-3

Recomendações de rastreamento e intervenções para populações de alto risco

INTERVENÇÃO POTENCIAL	POPULAÇÃO
O exame de ultrassom para aneurisma de aorta abdominal	Homens fumantes atuais ou antigos com 65 a 75 anos
Teste de HIV	Comportamento sexual de alto risco ou uso de drogas injetáveis; considerar a epidemiologia local*
Sífilis (RPR, VDRL)	Comportamento sexual de alto risco; considerar epidemiologia local*
Rastreamento para gonorreia	Comportamento sexual de alto risco; considerar epidemiologia local*
PPD	Grupos específicos de imigrantes, prisioneiros, pacientes com HIV
Vacina da hepatite B	Exposição a derivados de sangue; uso de drogas injetáveis; comportamento sexual de alto risco; viajantes a áreas de alto risco
Vacina da hepatite A	Pessoas que vivem ou que viajam a áreas de alto risco; pessoas institucionalizadas e trabalhadores dessas instituições; portadores de certas condições médicas crônicas
Vacina antimeningocócica	Estudantes que vivem em alojamentos estudantis; recrutas militares; portadores de asplenia; viajantes a áreas de alto risco
Vacina da varicela	Adultos nascidos após 1980 sem evidências de que estejam imunizados
Quimioprevenção do câncer de mama	As mulheres em risco aumentado para câncer de mama e com baixo risco de complicações tromboembólicas
Rastreamento para Diabetes	Pessoas com pressão arterial elevada

HIV = vírus da imunodeficiência humana; PPD = derivado proteico purificado; RPR = reagina plasmática rápida; VDRL = laboratório de pesquisa de doença venérea.

*O rastreamento de rotina pode ser indicado em comunidades ou situações nas quais a infecção é prevalente.

Tabela 14-4

Intervenções não recomendadas para uso rotineiro em adultos assintomáticos sem alto risco *

Eletrocardiograma de repouso ou teste ergométrico ou TC helicoidal para doença coronariana assintomática
Ultrassonografia para doença assintomática de artéria carotídea
Radiografia de tórax
Exames de sangue de rotina para anemia
Exames de urina de rotina
Exames de sangue e ultrassonografia para câncer ovariano
Tomografia computadorizada de corpo inteiro
Testes rápidos para avaliar o estado mental
Suplementação vitamínica

Testes sanguíneos para infecção por vírus da hepatite C
Nível sanguíneo da proteína C reativa para predizer risco coronariano
Antígeno prostático específico (PSA) para câncer de próstata

TC = tomografia computadorizada.

[*]Esses testes não são recomendados para uso de rotina porque há poucas evidências de que eles melhoram os resultados clínicos ou porque os danos excedem os benefícios na população geral. Alguns desses testes podem ser apropriados para pacientes selecionados com base na avaliação clínica, e alguns estão em pesquisa para o uso mais difundido.

Depressão

A depressão é comum, e com frequência não é detectada na consulta de atenção primária (Capítulo 404). Instrumentos de rastreamento simples, incluindo as duas perguntas seguintes – "Durante as duas últimas semanas, você se sentiu abatido, deprimido ou desesperançado?" E: "Durante as duas últimas semanas, você sentiu pouco interesse ou prazer ao fazer as coisas?" – aumentam a detecção de depressão maior. Entretanto, para melhorar os resultados, o rastreamento de depressão precisa estar vinculado a um sistema de saúde organizado, com pessoal profissional de suporte, para garantir o acompanhamento e o tratamento.[1]

Hipertensão Arterial Sistêmica, Dislipidemia e Outros Fatores de Risco Coronarianos

A pressão arterial deve ser medida pelo menos a cada dois anos (Capítulo 67). A USPSTF recomenda dosar o colesterol total e as lipoproteínas de alta densidade (HDL) do colesterol, o que pode ser feito em amostras colhidas com ou sem jejum, a partir da meia-idade ou antes, se existirem outros fatores de risco cardiovascular. As diretrizes do National Cholesterol Education Program recomendam dosar lipoproteínas em jejum desde os 20 anos de idade (Capítulo 213). Qualquer uma dessas estratégias detectará os pacientes de alto risco que necessitam de terapia redutora dos lipídios. As decisões de tratamento de níveis elevados de lipídios plasmáticos e da pressão arterial devem ser baseadas nas estimativas de risco de doença cardíaca coronariana (Capítulo 51). Embora os fatores, como proteína C reativa, homocisteína e calcificação coronariana, conforme avaliados por tomografia computadorizada (TC), estejam associados a um risco aumentado de doença cardíaca, a USPSTF não encontrou evidência suficiente para a recomendação de seu uso rotineiro no rastreamento.[2]

Aneurisma de Aorta Abdominal

Entre 5 e 9% dos homens acima de 65 anos de idade têm um aneurisma de aorta abdominal (Capítulo 78). O risco é mais alto em fumantes e substancialmente mais baixo em mulheres. A USPSTF recomenda o rastreamento, pelo menos uma vez na vida, com

ultrassonografia em homens entre 65 e 75 anos de idade, que são atuais ou ex-fumantes, com base em ensaios clínicos que demonstraram taxa de mortalidade por ruptura de aneurisma de aorta abdominal até 40% menor em homens submetidos a rastreamento.[3]

Câncer Colorretal

O rastreamento pode reduzir a incidência e a mortalidade por câncer de cólon e reto. As opções de rastreamento em homens e mulheres acima de 50 anos incluem a pesquisa anual de sangue oculto nas fezes (ou teste imunoquímico fecal), sigmoidoscopia flexível a cada cinco a 10 anos ou colonoscopia a cada 10 anos (Capítulo 199). A colonoscopia combina a detecção com a oportunidade para biopsiar e remover lesões, de modo que é preferida em algumas diretrizes. Entretanto, ela carrega maiores custos e riscos, e nenhuma estratégia isoladamente provou ser mais efetiva ou custo-efetiva que as alternativas.[4] Em um ensaio clínico controlado e randomizado, um único rastreamento por sigmoidoscopia flexível entre 55 e 64 anos de idade reduziu a incidência de câncer colorretal em 33% e a mortalidade por câncer colorretal em 43% após 11 anos de acompanhamento de pessoas que foram rastreadas.[5] As evidências ainda não são suficientes para suportar tecnologias mais recentes, como a colonografia com tomografia computadorizada ou testes fecais para marcadores de DNA de neoplasia. A USPSTF recomenda descontinuar o rastreamento de rotina quando o paciente atinge 75 anos de idade.

Câncer de Mama

Em grandes ensaios clínicos, o rastreamento por mamografia (em intervalos de um a dois anos, com ou sem exame clínico da mama) reduziu a mortalidade por câncer mamário de 15 a 30% (Capítulo 204). A maioria dos ensaios, mas não todos, sugere que as mulheres rastreadas ao longo da década dos 40 anos podem beneficiar-se do rastreamento, mas os benefícios são menores, e os riscos de resultados falso-positivos são mais elevados, do que em mulheres de 50 a 70 anos. [6] Nenhum estudo fornece dados sobre os benefícios de rastrear mulheres com 75 anos ou mais. Em um estudo colaborativo, seis modelos independentes demonstraram que uma média de 80% do benefício da mamografia poderia ser conseguida com mamografias bienais em vez de anuais, ao mesmo tempo em que os dados da vigilância nacional de mamografias dos Estados Unidos indicam que os resultados falso-positivos e outros riscos do rastreamento seriam reduzidos pela metade, se as mulheres fossem rastreadas a cada dois anos em vez de anualmente. Embora muitos cânceres sejam descobertos pelas pacientes, ensinar às mulheres a realização do autoexame da mama aumenta a probabilidade de que uma mulher seja submetida a avaliações adicionais por conta de achados sem importância, e isso não melhora os resultados. Rastreamento generalizado para *BRCA1* ou *BRCA2*, mutações herdadas que aumentam o risco de câncer de mama, não é recomendado, mas as mulheres com um histórico familiar sugestivo (várias parentes em primeiro grau com câncer de mama ou de ovário) devem ser encaminhadas para aconselhamento genético.

Câncer Cervical

O rastreamento colpocitológico por meio do esfregaço de Papanicolaou é altamente eficaz para prevenção de câncer cervical invasivo, mas muitas mulheres de baixo risco nos Estados Unidos são submetidas a rastreamento mais frequente do que o necessário. A USPSTF e o American College of Obstetrics and Gynecology aprovam retardar o rastreamento até 21 anos de idade e rastrear apenas a cada dois ou três anos, em vez de uma vez por ano, as mulheres com resultados de testes previamente normais (Capítulo 205), e oferecer às mulheres de baixo risco a opção de suspender o rastreamento após os 65 anos de idade. O rastreamento não é indicado em mulheres que foram submetidas a uma histerectomia por doença benigna. Amostras de citologia em líquidos não melhoram significativamente os resultados clínicos, mas podem permitir o teste para papilomavírus humano (Caps. 205 e 381), o que pode ajudar a interpretar as citologias limítrofes, como as que apresentam células escamosas atípicas. Rastreamento primário para papilomavírus humano, embora sensível para neoplasia cervical, não é recomendado para uso de rotina, porque identifica muitas mulheres mais jovens com infecção transitória. Ainda é desconhecido se mulheres que receberam a vacina contra o papilomavírus humano (Capítulo 17) necessitam de rastreamento menos frequente.

Câncer de Próstata

O rastreamento com o antígeno prostático específico (PSA) pode aumentar a detecção de câncer de próstata confinado ao órgão, mas dois grandes ensaios clínicos forneceram resultados conflitantes quanto ao fato de o rastreamento reduzir a morbidade ou a mortalidade pelo câncer da próstata (Capítulo 207). Um ensaio clínico americano não encontrou benefício do teste anual do PSA, mas a interpretação desse resultado foi dificultada por uma alta taxa de homens submetidos a rastreamento, no grupo controle. Um estudo europeu relatou que homens escolhidos aleatoriamente para fazer rastreamento a cada quatro anos tiverem 20% menos risco de morte por câncer de próstata após nove anos; para cada morte por câncer de próstata prevenida, 48 homens adicionais eram tratados por câncer de próstata e 1.068 homens tinham de se submeter a rastreamento. Devido à morbidade significativa associada ao *overdiagnosis* e *overtreatment*, incluindo incontinência e impotência, a USPSTF não recomenda rastreamento com PSA de rotina, mas a American Cancer Society e outros grupos de especialistas recomendam discutir o rastreamento por meio do PSA a homens que tenham expectativa de vida de, no mínimo, 10 anos.

Osteoporose

Testes de densidade mineral óssea podem identificar homens e mulheres com alto risco de fraturas por osteoporose e que podem beneficiar-se de medicamentos que comprovadamente reduzem riscos de fraturas (Capítulo 251). A USPSTF recomenda rastreamento para osteoporose em mulheres com mais de 65 anos de idade ou mais cedo na presença de fatores de risco para a osteoporose. O fator preditivo mais preciso do

risco de fratura no quadril é a densidade mineral óssea do quadril avaliada pela medida da absorção de raios X (densitometria óssea). Uma ferramenta desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (http://www.shef.ac.uk/FRAX/) incorpora a densidade mineral óssea e outros fatores de risco, como idade e histórico de fratura, para orientar as decisões de tratamento.

Doença da Tireoide

Testes tireoidianos de rotina podem identificar pacientes com hipotireoidismo sintomático ainda sem diagnóstico (Capítulo 233), mas, com mais frequência, o rastreamento detecta hipotireoidismo subclínico, um transtorno marcado por elevações do hormônio tireoestimulante com níveis normais de tiroxina livre. Como os benefícios de tratar hipotireoidismo subclínico permanecem incertos, a USPSTF não recomenda o teste rotineiro da tireoide na ausência de sintomas. Os clínicos devem estar alerta aos sinais sutis de doença da tireoide e estarem predispostos a testar pacientes dos grupos de alto risco, incluindo mulheres no pós-parto e na pós-menopausa.

Diabetes

O rastreamento de rotina para diabetes começando aos 45 anos de idade é recomendado por alguns grupos, mas a USPSTF recomenda rastreamento apenas em pacientes com pressão arterial elevada (Capítulo 237). Embora o controle rigoroso da glicemia possa reduzir a incidência de doença microvascular, os benefícios da detecção precoce de retinopatia, neuropatia e nefropatia, provavelmente, são pequenos. Os benefícios da detecção precoce de diabetes são muito maiores em pessoas com hipertensão, pois um tratamento mais agressivo da pressão arterial em pacientes com diabetes demonstrou reduzir os eventos cardiovasculares em cinco anos de seguimento.

Infecção por HIV

A USPSTF recomenda rastrear todas as gestantes e adolescentes e adultos de alto risco para a infecção por HIV. Entretanto, em um esforço para reduzir os estimados 25% de pacientes infectados que ainda não tiveram a infecção diagnosticada, os Centros de Controle e Prevenção de recomendam que todos os adolescentes e adultos com idade de 13 a 64 anos façam pelo menos um teste de HIV, e testes anuais em caso de situação de alto risco.

Doenças Sexualmente Transmissíveis

O rastreamento de clamídia (Capítulo 326) é recomendado para todas as mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos e em mulheres mais velhas com risco. Testes de amplificação de ácido nucleico podem ser realizados em amostras de urina ou muco cervical. A detecção precoce pode reduzir a ocorrência de doença inflamatória pélvica

(Capítulo 293), um fator de risco de infertilidade e gravidez ectópica. Benefícios semelhantes tendem a ocorrer com o rastreamento de gonorreia em mulheres (Capítulo 307), mas o risco de infecção por gonorreia é mais concentrado nas populações de alto risco, urbanas e rurais do sudeste americano.

Visão e Audição

Problemas de visão e audição ainda não diagnosticados, mas passíveis de correção, são comuns em adultos mais velhos e podem ser detectados ao se perguntar sobre tais problemas e por meio de testes simples de acuidade visual e de audição. O teste regular de acuidade visual é recomendado para idosos por muitas entidades, mas um grande ensaio clínico não encontrou quaisquer benefícios duradouros do rastreamento, apesar da detecção de muitas causas corrigíveis de problemas de visão.

Intervenções comportamentais

Fatores de estilo de vida contribuem para uma grande proporção de óbitos evitáveis nos Estados Unidos. Intervenções breves são efetivas para alguns comportamentos, como tabagismo e problemas com bebida alcoólica, mas a mudança de outros comportamentos costuma exigir intervenções mais intensivas. O esquema dos 5 A's – *avaliar, aconselhar, acordar, auxiliar, acompanhar* – desenvolvido a partir da pesquisa sobre cessação do tabagismo, fornece um esquema útil de aconselhamento (Capítulo 13).

Tabagismo

Intervenções breves são capazes de produzir pequenos, porém clinicamente importantes, aumentos nas taxas de abandono do tabagismo. Os efeitos aumentam com aconselhamento e suporte mais intensivos, inclusive com uso de medicamentos (Capítulo 31).

Problemas com Bebida

Diversos instrumentos para rastreamento conseguem detectar pacientes com problemas por causa do álcool e aqueles com padrões de risco de abuso no consumo de bebida alcoólica. Intervenções breves conseguem reduzir com sucesso o consumo de álcool em bebedores de risco (Capítulo 32).

Dieta

A orientação dietética pode reduzir o consumo de gorduras saturadas e aumentar o consumo de frutas e vegetais. Os efeitos são mais consistentes com aconselhamento mais intensivo (múltiplas sessões com aconselhadores treinados) e nos pacientes de maior risco (p. ex., pacientes com hiperlipidemia) (Capítulo 220).

Atividade Física

A atividade física moderada reduz o risco de obesidade, diabetes e doença coronariana, entre outros benefícios. Entretanto, os estudos em situações de atenção primária mostraram efeitos inconsistentes do aconselhamento sobre os níveis de atividade física no longo prazo (Capítulo 15).

Prevenção de Lesões por Acidentes

Lesões por veículo motorizado são a principal causa de anos perdidos de vida antes dos 65 anos de idade. Em pessoas mais velhas, a principal causa de lesão não intencional são as quedas, que podem ser reduzidas por intervenções focais (Capítulo 24).

Imunizações

As recomendações sobre imunização (Tabelas 14-2 e 14-3) são regularmente atualizadas pelo Advisory Committe on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov/vaccines) (Capítulo 17). A imunização anual contra a gripe é eficaz em todos os adultos, porém é mais importante em pacientes com mais de 50 anos e em outros indivíduos de alto risco como consequência de afecções crônicas ou imunodeficiência. A imunização com pelo menos uma dose de vacina antipneumocócica é recomendável em todos os adultos a partir dos 65 anos e em adultos mais jovens com asplenia, doença cardíaca ou pulmonar crônica, e outros transtornos do sistema imunológico. A revacinação não costuma ser recomendada, a menos que a imunização inicial tenha sido realizada antes dos 65 anos ou se os pacientes tenham fatores de risco ligados à imunidade. Duas doses de vacina da varicela são recomendadas para todos os adultos nascidos nos Estados Unidos após 1980, sem outras evidências de que já estejam imunizados, e uma dose de vacina contra o herpes-zóster é recomendada para todos os americanos adultos com 60 anos de idade. Os adultos deveriam ser revacinados uma vez com a vacina tríplice (tétano, difteria e coqueluche acelular) e, em seguida, a cada 10 anos, com dT (dupla-adulto), primariamente para manter níveis de imunidade contra difteria.

Quimioprevenção

Aspirina, reposição hormonal e drogas para quimioprevenção do câncer mamário comportam benefícios e riscos. As decisões precisam levar em consideração os prováveis benefícios (que aumentam segundo o risco da doença de base a ser evitada), a probabilidade de efeitos lesivos e as preferências individuais de cada paciente.

Aspirina

Em homens e mulheres sem doença vascular conhecida, a aspirina reduz o risco combinado de infarto do miocárdio, AVC e outros eventos cardiovasculares graves em

12%, mas também aumenta o risco de AVC hemorrágico e hemorragia gastrointestinal grave e não reduz significativamente a mortalidade cardiovascular. [7] Os indivíduos e seus médicos precisam avaliar se os benefícios, que aumentam com o risco de doença vascular, superam os riscos de sangramento, que aumentam com a idade (Capítulo 37).

Quimioprevenção do Câncer Mamário

O tamoxifeno e o raloxifeno são capazes de reduzir a incidência de câncer mamário invasivo em quase 50% nas mulheres com risco aumentado, porém os dois agentes aumentam o risco de ocorrências tromboembólicas (inclusive AVC) e agravam os sintomas de menopausa; o tamoxifeno também aumenta o risco de câncer de endométrio (Capítulo 204). O equilíbrio entre riscos e benefícios é mais favorável nas mulheres com menos de 60 anos que tenham risco aumentado de câncer mamário como consequência de histórico familiar.

Terapia Hormonal Pós-menopausa

A estrogenoterapia reduz o risco de fratura, mas aumenta o risco de tromboembolismo e doença da vesícula biliar (Capítulo 248). Quando dado com progestina, o estrogênio pós-menopausa aumenta modestamente o risco de doença cardíaca, acidente vascular cerebral (principalmente em mulheres acima de 60 anos de idade), câncer de mama e demência.[8] Terapia de reposição de hormônios é uma opção razoável para mulheres com sintomas de menopausa persistentes e preocupantes, mas não deve ser feita rotineiramente para fins de prevenção.

Suplementação Vitamínica

A USPSTF não recomenda suplementação vitamínica de rotina porque vários grandes ensaios clínicos não demonstraram benefícios da vitamina A, C ou E ou ácido fólico contra doença cardíaca ou câncer. Vários estudos sugeriram que o β-caroteno pode aumentar o risco de câncer de pulmão em fumantes, e uma metanálise sugeriu que a suplementação com ácido fólico pode aumentar o risco de câncer.

Perspectivas futuras

Como a compreensão dos fatores genéticos que modificam o risco de doença está crescendo, os clínicos logo estarão aptos a direcionar o rastreamento, os tratamentos preventivos e as intervenções para mudança de estilo de vida nos indivíduos de maior risco. O valor de usar testes atualmente disponíveis para rastear indivíduos de risco médio é limitado por lacunas de compreensão sobre o valor preditivo de genótipos específicos na população geral, o efeito incerto dessa informação sobre decisões clínicas e a preocupação com possíveis efeitos adversos do rastreamento (p. ex., ansiedade ou “rotulagem”, falsa sensação de segurança, discriminação).

Com a atual epidemia de obesidade nos Estados Unidos e suas consequências no longo prazo sobre a saúde, ferramentas de aconselhamento e estratégias eficazes podem ser mais importantes nas próximas décadas do que o aprimoramento do rastreamento e de ferramentas de detecção precoce. Ajudar os pacientes a escolher uma dieta saudável, aumentar a sua atividade física e manter um peso saudável é difícil, mas as lições de controle do tabagismo ao longo dos últimos 30 anos sugerem que uma combinação de aconselhamento clínico consistente e encorajamento, complementada por mensagens de saúde pública e estratégias da comunidade pode ter um impacto importante na saúde.

Grau A

1. O'Connor, E. A., Whitlock, E. P., Beil, T. L., et al. Screening for depression in adult patients in primary care settings: a systematic evidence review. *Ann Intern Med*. 2009; 151:793–803.
2. U.S.Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151:474–482.
3. Fleming, C., Whitlock, E. P., Beil, T. L., et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best- evidence systematic review. *Ann Intern Med*. 2005; 142:203–211.
4. Whitlock, E. P., Lin, J. S., Liles, E., et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008; 149:638–658.
5. Atkin, W. S., Edwards, R., Kralj-Hans, I., et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:1624–1633.
6. Nelson, H. D., Tyne, K., Naik, A., et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 151:727–737.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009; 373:1849–1860.
8. Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Manson, J. E., et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297:1465–1477.

Leituras sugeridas

Canadian Task Force on Preventive Health Care. http://www.canadiantaskforce.ca. *Uma equivalente canadense da USPSTF oferece uma perspectiva independente sobre intervenções de saúde preventiva.*

National Guideline Clearinghouse. http://www.guidelines.gov. *Descrições padronizadas de mais de 1.700 diretrizes, com acesso a texto completo para muitas delas. As diretrizes podem ser localizadas por condição (p. ex., doença, fator de risco), intervenção ou instituição, e o site construirá uma comparação das diferentes diretrizes sobre um determinado tópico.*

U.S. Preventive Services Task Force. http://uspreventiveservicestaskforce.org. *Esse site inclui todas as revisões de sustentação e as recomendações da USPSTF.*

No Brasil

O exame periódico de saúde, que inclui aconselhamento para hábitos saudáveis, rastreamento precoce de doenças e quimioprofilaxia por vacinas e medicamentos, usando diretrizes baseadas em evidências científicas de boa qualidade, é ainda incipiente em nosso país. Ao contrário de outros países (p. ex., Estados Unidos e Canadá), nos quais foram criados grupos multidisciplinares de peritos independentes, que, com o apoio governamental, elaboram revisões sistemáticas, meta-análises de pesquisas e recomendações sobre procedimentos preventivos, no Brasil, nenhuma entidade de nível nacional foi criada ou encarregada de tarefa semelhante.

O Ministério da Saúde, dentre outras publicações, lançou, em 2010, o Caderno de Atenção Primária 29 - Rastreamento, com orientações básicas sobre esse assunto (http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad29.pdf) e mantém diretrizes para vacinação de crianças (http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21462), adultos e idosos (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizartexto.cfm?idtxt=21464). É importante frisar que as diretrizes vacinais brasileiras são diferentes das de outros países, por questões epidemiológicas, e que, mesmo internamente, elas podem ser adaptadas às especificidades regionais do país.

Quanto ao rastreamento e seu impacto na saúde, internacionalmente, há grande preocupação em conter o crescimento atual do *overdiagnosis* e *overtreatment*, que são os termos usados em inglês para designar o excesso de diagnósticos e tratamentos de alterações de saúde incipientes (às vezes, apenas resultados laboratoriais anormais) que nunca acarretariam problemas clinicamente relevantes para as pessoas, caso não fossem diagnosticadas. No Brasil, discussões a esse respeito restringem-se ao meio acadêmico, sem grande repercussão na mídia geral, na prática clínica da maioria dos médicos ou nas políticas públicas de assistência preventiva à saúde.

Apesar de já ter sido implantado há anos, no Programa de Saúde da Família, que, assim como o atual *patient-centered medical home*, dos Estados Unidos, prevê um sistema gerenciado de atenção global à saúde centrado no paciente e sua inserção sociocultural-ambiental, o que se faz em matéria de prevenção e promoção da saúde em nível clínico ainda não é objeto de controle coordenado. Iniciativas nesse sentido dependem, principalmente, da adesão voluntária dos profissionais de saúde às recomendações do "Projeto Diretrizes" (a seguir), a condutas propostas por sociedades ou especialistas de renome, ou a recomendações de instituições acadêmicas, que aproveitam experiências individuais, pontuais ou internacionais, uma vez que o nível de pesquisa nacional nessa área, envolvendo grupos comunitários ou populações, é ainda muito carente.

Recentemente, usando o modelo metodológico da medicina baseada em evidências, a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina passaram a divulgar "consensos" sobre diversos procedimentos preventivos de saúde dentro do "Projeto Diretrizes". Algumas diretrizes, disponíveis em material impresso e *lin*ks online (http://www.projetodiretrizes.org.br), podem ajudar o profissional de saúde nas suas condutas práticas. Entretanto, a aplicação das mesmas é condicionada às

peculiaridades de seu contexto (p. ex., pessoas da população geral, usuários de uma unidade básica de saúde, pacientes de consultório), o que implica uma visão crítica, pois podem sofrer influência exagerada da experiência de especialistas que trabalham com grupos específicos de pessoas.

15

Atividade física

David M. Buchner

Definições

Atividade física é definida como movimento do corpo, que é produzido pelos músculos esqueléticos, e que gasta energia. Quando se discutem os benefícios da atividade à saúde, é útil dividir movimentos corporais em duas categorias. *Atividade basal* refere-se às atividades da vida diária de leve intensidade, como permanecer em pé, andar lentamente e levantar objetos leves. *Atividade física que aumenta o nível da saúde* é atividade que quando adicionada à basal produz importantes benefícios para a saúde e, em geral, envolve grandes grupos musculares do corpo e substancial gasto de energia. Neste caso, atividade física refere-se àquela que aumenta o nível da saúde. *Exercício* refere-se ao subconjunto da atividade física que envolve um programa estruturado para melhorar o condicionamento físico.

A atividade física regular *melhora o condicionamento físico relacionado à saúde* —componentes fisiológicos do condicionamento que influenciam o risco de doença, limitações funcionais, incapacidade e mortalidade prematura. Esses componentes incluem resistência cardiorrespiratória (capacidade aeróbica); a força, a potência e a resistência da musculatura esquelética; a composição corporal e a força óssea; o equilíbrio, a flexibilidade e o tempo de reação.

Os atributos principais da atividade física são *tipo* (modo), *frequência, duração* e *intensidade*. Os tipos de atividade física (p. ex., marcha, natação, musculação com pesos, alongamento) são agrupados de acordo com os seus principais efeitos fisiológicos em categorias bem conhecidas: *aeróbicos (ou* "cardiorrespiratórios"), *fortalecimento muscular*, *flexibilidade* e *equilíbrio.* Intensidade é o nível de esforço durante a atividade. No caso da atividade aeróbica, *a intensidade absoluta* é medida em equivalentes metabólicos (METs), com 1 MET sendo a taxa metabólica de repouso — um consumo de oxigênio de cerca de 3,5 mL/kg/minuto. A *intensidade relativa*, que é a porcentagem da reserva de captação de oxigênio (capacidade aeróbica) requerida para executar uma atividade, varia de 0 a 100%. Na prática, a frequência cardíaca é usada para monitorar a intensidade relativa, em virtude da relação geralmente linear entre frequência cardíaca e porcentagem de captação de oxigênio. *O volume* (ou quantidade) da atividade é o produto da frequência, duração e intensidade. A quantidade pode ser medida como gasto energético relacionado à atividade (p. ex., kcal/semana) ou como MET-minutos por semana (soma da intensidade em METs de todas as atividades multiplicada pelos minutos de cada atividade realizada).

Níveis de Atividade Física

Dados sobre as tendências de longo prazo do nível de atividade física entre adultos são limitados. Mesmo assim, é altamente provável que o nível de atividade física dos americanos tem diminuído desde a década de 1950. Níveis de atividade domiciliar, ligada ao trabalho e transporte têm aparentemente declinado nos últimos 50 anos. As tendências na atividade física de lazer estão estáveis ou levemente crescentes

Em inquéritos nacionais, que rastreiam atividade física doméstica, no tempo de lazer, e no transporte, usando questionários, cerca de 45% dos adultos americanos são ativos em níveis recomendados. Usando medidas objetivas (um acelerômetro), no entanto, menos de 5% dos adultos atingem os níveis recomendados de atividade física, sugerindo que a falta de atividade física é um problema de saúde pública maior do que previamente estimado.

Os níveis de atividade física declinam com a idade, e os homens relatam mais atividade que as mulheres. Níveis mais altos de renda e educação são associados à maior atividade física. Os americanos brancos relatam níveis mais altos de atividade física do que outros grupos raciais e étnicos.

Benefícios Preventivos à Saúde em Adultos

Há fortes evidências de que a atividade física regular, moderada ou vigorosa (Tabela 15-1), reduz o risco de mortalidade prematura e doença arterial coronariana (Capítulo 51), acidente vascular cerebral (Capítulo 413), hipertensão arterial (Capítulo 67), perfil lipídico adverso (Capítulo 213), diabetes melito tipo 2 (Capítulo 237), síndrome metabólica, osteoporose (Capítulo 251), câncer do cólon (Capítulo 199), câncer de mama (Capítulo 204) e obesidade (Capítulo 227). A atividade física também reduz o risco de quedas, perda muscular relacionada à idade, disfunção cognitiva em adultos mais velhos e depressão (Caps. 24 e 404). Há boa evidência de que a atividade física moderada reduz o risco de fratura do quadril, câncer pulmonar, câncer endometrial e distúrbios do sono. Alguma evidência sugere que a atividade física reduz o risco de problemas de sono, osteoartrite e lombalgia. Estudos observacionais relatam constantemente que a atividade física retarda as limitações funcionais relacionadas à idade e à perda de independência (autonomia).

Tabela 15-1

Exemplos de atividades de intensidade moderada e de intensidade vigorosa

INTENSIDADE MODERADA

Caminhada rápida (5 km/hora ou mais rápido, mas não corrida a pé)
Hidroginástica
Pedalar abaixo de 16 km/hora
Tênis (em duplas)
Dança de salão
Jardinagem
INTENSIDADE VIGOROSA
Marcha atlética, corrida cadenciada ou corrida plena
Braçadas de natação
Tênis
Pular corda
Jardinagem pesada (cavar ou capinar continuamente com aumento da frequência cardíaca)
Escalar subidas íngremes ou com uma mochila pesada

Do U.S. Department of Health and Human Services. *2008 Physical Activities Guidelines for Americans.* Acessado em: http://www.health.gov/paguidelines.

Os benefícios da atividade física são independentes de outros fatores de risco. Por exemplo, um fumante obeso sedentário obtém benefícios à saúde pelo exercício, mesmo se persistirem o tabagismo e a obesidade.

Estudos epidemiológicos relatam que baixos níveis de atividade são associados a maior risco de problemas de saúde, incluindo aumento de até 52% na mortalidade global, duplicação da mortalidade por doença cardiovascular e aumento de 29% na mortalidade por câncer. Quando uma dieta saudável, atividade regular e abstinência de fumo são consideradas simultaneamente, o efeito é substancial. Por exemplo, um estudo atribuiu 82% dos eventos coronarianos em mulheres à falta de adesão a um estilo de vida sadio.

O principal fator determinante dos benefícios da atividade física para a saúde é a quantidade. Benefícios substanciais à saúde começam a ocorrer com uma quantidade de 500 a 1.000 MET-minutos/semana. Um adulto pode acumular 500 MET-minutos por caminhar a cerca de 5 Km/h (uma atividade de 3,3-MET) em cinco dias por semana por 30 minutos (3,3 METs × 5 × 30 minutos = aproximadamente 500 MET-minutos). Quando medida por gasto calórico, esta quantidade de caminhada em um adulto (75 kg) gasta 430 kcal acima das 190 kcal que teriam sido despendidas sob condições de repouso.

A relação dose-resposta entre a quantidade e os benefícios da atividade física para a saúde parece ser curvilínea, na qual o benefício adicional da atividade física em níveis mais baixos é grande, diminuindo com níveis mais altos de atividade. Os dados do estudo observacional Women's Health Initiative (Tabela 15-2) fornecem um exemplo de efeito dose-resposta. Em comparação às mulheres menos ativas, o risco de doença cardiovascular foi 19% menor nas mulheres que faziam em média de 600 MET-minutos/semana, mas apenas 28% menor nas mulheres que faziam em média 1.968 MET-

minutos/semana. Efeitos dose-resposta também são encontrados em estudos de intervenção. Por exemplo, um ensaio clínico randomizado de duas doses de exercício (doses equivalentes a correr, cadenciadamente, 19 e 32 km/semana) observou que mesmo uma quantidade mais baixa de exercício melhorou significativamente as lipoproteínas plasmáticas, mas a quantidade mais alta de exercício teve maiores efeitos benéficos.

Tabela 15-2

Risco relativo de doença cardiovascular de acordo com o estudo observacional da iniciativa da saúde da mulher (n = 73.743)

MEDIANA DE MET-MINUTOS/SEMANA	RISCO RELATIVO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR AJUSTADO POR MÚLTIPLAS VARIÁVEIS
0	1,0
252	0,89
600	0,81
1.050	0,78
1.968	0,72

Dados de Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking comapared with vigorous exercises for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002;347:716-725.

Tratamento

Benefícios Terapêuticos à Saúde em Adultos

As diretrizes para a prática clínica atribuem um papel terapêutico substancial à atividade física em pacientes com doença de artéria coronária (Capítulo 51), hipertensão arterial (Capítulo 67), diabetes tipo 2 (Capítulo 237), obesidade (Capítulo 227), osteoporose (Capítulo 251), osteoartrite (Capítulo 270), claudicação (Capítulo 79) e doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88). A atividade física também desempenha um papel no controle da depressão e dos transtornos de ansiedade, níveis elevados de colesterol, dor, insuficiência cardíaca, síncope, derrame cerebral, profilaxia de tromboembolismo venoso, lombalgia, demência e obstipação.

Atividade física se opõe eficazmente à perda de condicionamento e a limitações funcionais relacionadas à idade. Ensaios clínicos controlados e randomizados demonstram que o exercício feito por adultos mais velhos sedentários melhora o condicionamento físico relacionado à saúde (p. ex., exercício aeróbico melhora a capacidade aeróbica) e tem efeitos benéficos sobre limitações funcionais, como uma baixa velocidade de marcha.[2] De um modo geral, os benefícios são mais demonstráveis em adultos mais velhos com limitações funcionais clinicamente importantes. Atividade física, especialmente treinamento de equilíbrio, previne quedas em idosos com risco aumentado de quedas, como aqueles com marcha e equilíbrio prejudicados.[3] É provável que a atividade física melhore a capacidade de viver de modo independente

(autônomo), mas a evidência a partir de estudos randomizados é incompleta.

Riscos da Atividade Física para a Saúde

Atividade física e exercícios apresentam riscos. Lesões musculoesqueléticas são, de longe, o tipo mais comum de evento adverso relacionado à atividade. O risco de lesão depende do tipo e da quantidade da atividade. Colisão e esportes de contato impõem maior risco de lesão do que atividades sem contato, como andar, que é associada a cerca de uma lesão musculoesquelética para cada 1.000 horas de caminhada. A quantidade semanal de atividade está diretamente relacionada ao risco de lesões musculoesqueléticas, mas quando são seguidas as diretrizes de saúde pública, que envolvem a participação em cerca de 500 a 1.000 MET-minutos/semana, o risco de lesão é baixo. O risco de lesão está diretamente relacionado ao ritmo do aumento da quantidade de atividade: os aumentos mais rápidos cursam com maior risco. Lesões musculoesqueléticas prévias e baixo condicionamento também aumentam o risco de lesão.

No geral, a atividade física regular diminui o risco de morte súbita cardíaca e infarto do miocárdio; adultos ativos têm risco cerca de 70% menor de morte súbita. Entretanto, atividade física vigorosa aumenta agudamente o risco desses eventos em adultos ativos e inativos. Cerca de 5% a 10% dos infartos do miocárdio são associados a atividade vigorosa. Morte súbita é um evento raro durante exercício, com taxas publicadas na faixa de uma morte por ano em 18.000 homens absolutamente sadios e uma morte por 2,6 milhões de sessões de treinamento em academias.

Diretrizes para Atividade Física de Adultos

Recentemente, o *Departamento de Saúde e Serviços Humanos norte-americano* estabeleceu diretrizes nacionais sobre atividade física: o chamado Principais diretrizes de atividade física para adultos (Tabela 15-3).

Tabela 15-3

Principais diretrizes de atividade física para adultos

Todos os adultos devem evitar a inatividade. Alguma atividade física é melhor do que nenhuma, e adultos que fazem atividade física de qualquer quantidade ganham alguns benefícios para a saúde.

Para obter benefícios substanciais à saúde, os adultos devem fazer pelo menos 150 minutos (2,5 horas)/semana de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos (1,25 hora) /semana de atividade aeróbica de vigorosa intensidade, ou uma combinação equivalente de atividade aeróbica vigorosa e moderada

Atividade aeróbica deve ser realizada em períodos que duram pelo menos 10 minutos e deve ser espalhada ao longo da semana.

Para benefícios adicionais e mais extensos à saúde, os adultos devem aumentar a sua atividade física aeróbica a 300 minutos (5 horas)/semana de intensidade moderada ou 150 minutos (2,5 horas)/semana de atividade física aeróbica vigorosa, ou uma equivalente combinação de atividade vigorosa e moderada. Benefícios adicionais à saúde são obtidos por engajamento em atividade física além desta quantidade.

Adultos também devem fazer atividades de fortalecimento muscular, que sejam de moderada ou alta intensidade, e envolvam todos os principais grupos musculares, dois ou mais dias por semana, uma vez que essas atividades fornecem benefícios adicionais à saúde.

Fonte: *Departamento de Saúde e Serviços Humanos norte-americano*: 2008 Principais diretrizes de atividade física para adultos. Acessado em: http://www.health.gov/paguidelines.

Quantidades Recomendadas de Atividade Aeróbica para Prevenção

Para obter substanciais benefícios à saúde pela atividade física, os adultos devem realizar pelo menos 150 minutos por semana de atividade aeróbica de moderada intensidade ou 75 minutos por semana de atividade de intensidade vigorosa. Atividade de intensidade leve é menor que 3,0 METs, atividade de moderada intensidade está na faixa de 3,0 a 5,9 METs, e atividade vigorosa é de 6,0 METs ou mais. Há evidências insuficientes para determinar se os benefícios à saúde dos 30 minutos de atividade, cinco dias por semana, diferem dos benefícios à saúde de 50 minutos de atividade, três dias por semana. As pessoas adultas também podem fazer uma combinação da atividade vigorosa com a moderada utilizando, como regra geral, que um minuto de atividade de vigorosa intensidade equivale a dois minutos da atividade de intensidade moderada.

Quantidades Recomendadas de Atividade de Fortalecimento Muscular para Prevenção

Os adultos devem realizar atividades que fortaleçam os principais grupos musculares do corpo em pelo menos dois dias de cada semana. Os principais grupos musculares são as pernas, quadris, dorso, peito, abdome, ombros e braços.

Atividade de Flexibilidade

Atividades de flexibilidade são uma parte aceitável de um esquema de atividade física, mas há evidência insuficiente de que atividades de flexibilidade tragam qualquer benefício à saúde, mesmo para a prevenção de lesões. O treinamento de flexibilidade melhora a flexibilidade e isto pode facilitar a prática de atividades físicas com benefícios à saúde. Se assim for, o treinamento de flexibilidade é mais importante para pessoas com flexibilidade reduzida, como adultos mais velhos que sofrem de limitações na amplitude dos movimentos, relacionadas à idade e a doenças.

Atividade de Equilíbrio

Treinamento de equilíbrio é atualmente recomendado apenas para adultos em risco aumentado de quedas, geralmente adultos com mais de 65 anos de idade, com marcha ou equilíbrio prejudicado ou quedas frequentes. Exemplos de exercícios de equilíbrio incluem: caminhar lateralmente, para trás, deambulação com apoio no calcanhar, e ficar em pé usando uma base estreita de suporte. Programas de *Tai chi* incluem exercícios para melhorar o equilíbrio. A melhor frequência e duração, e o tipo de treinamento ótimo para o equilíbrio, são desconhecidos. Preferencialmente, adultos em risco de quedas deve fazer treinamento de equilíbrio pelo menos três dias/semana e seguir um programa baseado em evidências, que se tenha demonstrado ser capaz de reduzir o risco de quedas.

A Inatividade *versus* Tempo Sentado

Adultos inativos são aqueles que não se engajam em atividades que contam para satisfazer as diretrizes. Fazer alguma atividade física é claramente preferível à inatividade. Outra questão é se o maior tempo gasto sentado tem um efeito adverso sobre a saúde, independentemente da quantidade de atividade física moderada a vigorosa da pessoa. Parece provável que mais tempo gasto em atividade basal de leve intensidade e menos tempo sentado tem um efeito benéfico independente sobre a saúde. Certamente, atividades de intensidade leve gastam calorias e podem ser recomendadas como parte de um plano para atingir e manter um peso saudável. Entretanto, os dados atualmente disponíveis são insuficientes para tecer diretrizes sobre quantidades e padrões de tempo sentado, que causem efeitos adversos à saúde em adultos.

As Diretrizes para Controle de Peso

A quantidade de atividade necessária para manter um peso corporal saudável varia amplamente entre os adultos (Capítulo 227). Para alguns adultos, os níveis de atividade física que são recomendados nas diretrizes irão resultar em um peso corporal saudável e estável. Muitos adultos, no entanto, necessitam de níveis mais altos de atividade para atingir um peso saudável. Esses indivíduos devem restringir a ingestão calórica e gradualmente aumentar a sua atividade física a cada semana, até chegar ao ponto efetivo para alcançar e manter um peso corporal saudável para eles.

Outras Diretrizes para Idosos

Em adição ao treinamento de equilíbrio, as diretrizes de 2008 contêm outras recomendações específicas para os adultos mais velhos. Idosos que não podem realizar 150 minutos por semana de atividade de moderada intensidade devem tentar ser tão ativos quanto suas habilidades e condições permitirem. Treinamento de força resistiva progressiva melhora a função física em idosos.[4] Os idosos devem determinar seu nível de atividade física por meio de intensidade relativa e não intensidade absoluta. Esta última diretriz procura evitar altos níveis indevidos de esforço em adultos mais velhos com baixo condicionamento físico.

Recomendação da Atividade Física em Contextos Clínicos

Promover atividade física em contextos clínicos envolve essencialmente os mesmos passos dos 5A's usados para a cessação do tabagismo: *avaliar, aconselhar, acordar, auxiliar, acompanhar*. (1) Avaliar a quantidade de atividade física que um paciente realiza habitualmente a cada semana, por questionário ou entrevista. (2) Aconselhar todos os pacientes a fazer pelo menos uma quantidade moderada de atividade física por semana. Aconselhar os pacientes que não cumprem as recomendações a aumentar a sua atividade física gradualmente até um nível mínimo especificado, e adaptar as recomendações de acordo com as suas condições médicas. (3) Acordar o passo ou os passos seguintes que um paciente necessita dar para se tornar mais ativo. (4) Auxiliar o paciente para dar esses passos. (5) Acompanhar os esforços para aumentar a atividade.

Os prestadores de serviços de saúde devem perguntar e aconselhar os pacientes sobre atividade física, regularmente. Uma medida de qualidade da assistência à saúde é avaliar se perguntar e aconselhar estão sendo feitos, pelo menos, uma vez por ano aos adultos mais velhos. Alguns recomendam que a atividade física deve ser como um "sinal vital" a ser avaliado em cada consulta. Estudos relatam de forma consistente que adultos (especialmente idosos) identificam o seu médico como uma fonte importante de aconselhamento sobre atividade física.

A *U.S. Preventive Services Task Force* revisou a efetividade do aconselhamento na atenção primária (*i. e.,* negociar e auxiliar), pela última vez, em 2002. Os protocolos de aconselhamento variam entre os estudos de pesquisa; alguns têm sido eficazes, e outros não. Ao final, a força-tarefa concluiu que a evidência era insuficiente para recomendar a favor ou contra o aconselhamento. Em pacientes relativamente saudáveis, uma abordagem razoável é aconselhar pacientes selecionados que solicitam informações sobre a atividade física, usando-se um protocolo que tenha sido avaliado e tenha se mostrado eficaz. Por exemplo, um ensaio clínico randomizado demonstrou que a prescrição de um programa de exercícios aumentou a atividade física e a qualidade de vida em mulheres de 40 a 76 anos de idade, ao longo de um período de dois anos, embora quedas e lesões também tenham aumentado.[5]

Prescrição do Exercício

Para os pacientes que queiram exercitar-se, o clínico pode fazer uma prescrição de exercício. A prescrição inclui (1) tipo, frequência, duração e intensidade de exercício aeróbico; (2) os movimentos do exercício (p. ex., levantamento de pesos com o dorso apoiado em um banco), repetições e séries de exercícios contra resistência; (3) outros exercícios, como alongamento, exercícios de equilíbrio, aquecimento e esfriamento; e (4) estratégias de gerenciamento de riscos, como aumentar os níveis de atividade gradualmente ao longo do tempo.

Uma prescrição de exercício aeróbico vigoroso geralmente inclui uma frequência de pelo menos três dias por semana, uma duração mínima de 20 minutos e uma intensidade de 70% a 85% da frequência cardíaca máxima (FC_{max}). Uma prescrição para exercício de intensidade moderada deve especificar uma intensidade de 40 a 60% da

reserva de captação de oxigênio (ou 50% a 69% da FC_{max}) três ou mais dias/semana para alcançar uma quantidade adequada. Treinamento nos limites superiores da intensidade vigorosa (85% a 89% da FC_{max}) é desaconselhado por causa da preocupação com lesão e adesão (intensidades mais altas de exercício são comumente vistas como menos agradáveis).

Uma prescrição para treinamento contra resistência geralmente especifica oito a 10 exercícios separados que treinem os principais grupos musculares, com pelo menos um conjunto de oito a 12 repetições de cada exercício em dois ou três dias/semana. Alguns recomendam que adultos idosos façam 10 a 15 repetições em uma série.

Prescrição de Estilo de Vida

Uma *prescrição de estilo de vida* refere-se a abordagens que integram atividade física na vida diária. Por exemplo, em vez de andar especificamente para exercitar-se, uma pessoa caminha para o trabalho ou caminha por prazer, como uma atividade recreacional. Maneiras comuns para integrar atividade física na vida diária são andar ou pedalar como forma de transporte, e a realização de trabalho doméstico em quintal e jardinagem.

Recomendação Personalizada

As recomendações precisam ser adaptadas de acordo com as capacidades individuais, preferências individuais, condições médicas e técnicas comportamentais que melhorem a adesão. Ensaios randomizados mostram que programas para serem executados em casa são superiores a programas desenvolvidos em locais específicos para esse fim, em termos de adesão de longo prazo.[6] Embora programas executados em locais diferentes da própria residência sejam preferidos por alguns, na maioria dos casos eles servem para uma finalidade de curto prazo, como ajudar adultos a iniciar exercício regular.

Uma meta de nível de atividade física abaixo das recomendações preventivas é apropriada para adultos com muito baixo condicionamento, uma grande carga de doença crônica (como doença pulmonar obstrutiva crônica grave) ou grandes limitações funcionais. Uma avaliação da natureza da limitação da atividade e da capacidade e as preferências da pessoa podem determinar a meta e outros detalhes da recomendação de atividade. Muitas vezes, promover a atividade física nesses adultos depende da assistência à saúde e de recursos da comunidade destinados a pessoas com limitações preexistentes, como reabilitação cardíaca, reabilitação pulmonar e aulas de exercícios para adultos com artrite.

Gerenciamento de Riscos

As estratégias para reduzir lesões incluem o aumento da atividade física gradualmente ao longo do tempo, a seleção de atividades na qual colisão ou contato com pessoas ou objetos seja pouco usual, aumento do condicionamento físico, uso apropriado de roupas e equipamentos esportivos (p. ex., capacetes para bicicleta), prática das atividades em

ambientes seguros e obediência a regras de segurança e políticas básicas. Atividades populares como caminhada, ciclismo, natação, jardinagem, têm um baixo risco de lesão. Quando se aumenta o nível de atividade física, as diretrizes recomendam usar a intensidade relativa para determinar o nível de esforço, começando com atividade de intensidade relativamente moderada, aumentando então a duração e a frequência primeiramente, e a intensidade, por último. Em geral, a adição de cinco a 15 minutos de atividade de moderada intensidade, por sessão, duas a três vezes por semana, às atividades habituais de uma pessoa, acarreta um baixo risco de lesão musculoesquelética e nenhum risco conhecido de morte cardíaca súbita.

Não há evidência do valor de proteção de uma consulta médica em pessoas saudáveis de qualquer idade que procuram aumentar seu nível de atividade física. A Força Tarefa americana de serviços preventivos recomendou contra o rastreamento de rotina para doença coronariana em adultos de baixo risco e concluiu que em adultos com alto risco para doença coronariana, não há evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o rastreamento com eletrocardiografia de repouso, teste ergométrico ou tomografia computadorizada por feixe de elétrons.

Coordenação entre a Assistência Médica e a Comunidade

Muitos fatores que afetam os níveis de atividade física são difíceis de se influenciar em contextos da assistência médica, como as características do ambiente da comunidade (p. ex., parques e instalações recreativas) e do ambiente social (p. ex., crime e apoio social). Intervenções no nível da comunidade que lidem com essas características são essenciais para promover atividade física. Intervenções eficazes baseadas na comunidade incluem educação física na escola, intervenções de suporte social, campanhas de amplo âmbito comunitário, ampliação do acesso a lugares nos quais a prática da atividade física é possível e intervenções que envolvam planejamento urbano, como melhorar as conexões de ruas e as condições para deslocamento a pé das vizinhanças. A assistência médica e os esforços da comunidade devem ser sinérgicos e suportarem-se mutuamente. Por exemplo, os planos de saúde devem manifestar-se a favor de intervenções comunitárias baseadas em evidência. Programas da comunidade devem servir de recursos para atividade terapêutica baseada em evidência para certos adultos cronicamente enfermos, como aulas de exercícios destinados a reduzir o risco de quedas.

Grau A

1. Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002; 347:1483–1492.
2. Pahor, M., Blair, S. N., Espeland, M., et al. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot (LIFE-) study. *J Gerontol Series A*. 2006; 61:1157–1165.
3. Gillespie, L. D., Robertson, M. C., Gillespie, W. J., et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst*

Revx. 2, 2009. [CD0007146].

4. Liu, C. J., Latham, N. K. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2009. [CD002759].
5. Lawton, B. A., Rose, S. B., Elley, C. R., et al. Exercise on prescription for women age 40-74 recruited through primary care: two year randomized controlled trial. *Br J Sports Med*. 2009; 43:120–123.
6. Ashworth, N. L., Chad, K. E., Harrison, E. L., et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2005. [CD004017].

Leituras sugeridas

Artinian, N. T., Fletcher, G. F., Mozaffarian, D., et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults; a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122:406–441. *Diretrizes a partir de consensos.*

Katzmarzyk, T. P., Church, E. T., Craig, C. L., et al. Sitting times and mortality from all causes, cardiovascular diseases and câncer. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41:998–1005. *Mostraram uma relação dose-resposta entre tempo sentado e a mortalidade por todas as causas, independentemente do efeito da atividade física de intensidade moderada a vigorosa.*

Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Part G. Section 10. Adverse Events. In Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Disponível em: www.health.gov/paguidelines. Acessado em Dec. 4, 2010. *Reviu os determinantes dos eventos adversos relacionados à atividade física e abordagens para reduzir o risco de lesões.*

No Brasil

No Brasil, há um forte movimento no sentido de aumentar o nível de atividade física das pessoas.

Nascido no Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul, o projeto “Agita São Paulo” ganhou popularidade, cresceu em todo o país e ultrapassou as fronteiras nacionais, propagando-se pelo mundo (http://www.portalagita.org.br). Com uma mensagem simples (acumular pelo menos 30 minutos de atividades físicas moderadas todos os dias da semana), uma forte influência das melhores pesquisas científicas sobre o assunto e um competente sistema de comunicação de massa, o projeto “Agita” leva à população os conhecimentos necessários para uma saudável prática espontânea de atividade física.

Em paralelo, outros projetos originaram-se por demanda e iniciativa comunitária. Um deles, o “Academia da Cidade”, que consiste, basicamente, na disponibilização e conservação de espaços públicos de boa infraestrutura e aulas abertas (gratuitas) de educação física com profissionais capacitados, já teve sua efetividade estudada e comprovada. Visando à sua expansão, o MS lançou, em 2011, o projeto “Academia da Saúde” – AS (http://www.blog.saude.gov.br/wp-content/uploads/2012/07/PhysAct_complete_reduced.pdf). Por meio de incentivo financeiro, o MS pretende levar o projeto AS a cerca de 80% dos municípios brasileiros, até 2015, com ações integradas à atenção primária à saúde.

Diante dessa nova iniciativa de porte nacional, fica mais evidente que os profissionais de saúde brasileiros serão cada vez mais solicitados a incorporar o aconselhamento estruturado para uma prática física mais saudável em suas consultas, e basear suas condutas nas recomendações científicas mais modernas, endossadas por entidades renomadas, como a própria Organização Mundial da Saúde (http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/).

16

Medicina da adolescência

Debra K. Katzman and Lawrence S. Neinstein

A adolescência, período de transição entre a infância e a idade adulta, é marcada por modificações críticas nas áreas biológica, psicológica, social e cognitiva. Durante esta etapa única de desenvolvimento singular são estabelecidos padrões de comportamento e escolhas de estilo de vida que influenciam a saúde atual e futura, podendo surgir problemas clínicos e psicológicos. Os profissionais que propiciam atenção à saúde de adultos desempenham um papel fundamental no envolvimento dos jovens em sua própria saúde e na prestação de cuidados de saúde para adolescentes e adultos jovens.

Crescimento e desenvolvimento físico normais

O crescimento e o desenvolvimento biológico em adolescentes são desencadeados pelo início da puberdade (Capítulo 243), que varia temporalmente entre indivíduos e explica porque adolescentes da mesma idade cronológica podem variar muito na aparência física. Geralmente, o primeiro sinal visível de puberdade nas mulheres é a telarca, ou desenvolvimento dos brotos mamários, que ocorre em média aos 10,5 anos em meninas brancas e 1 ano mais cedo em meninas afro-americanas (Capítulo 243).

A menarca ocorre 2 a 4 anos após o surgimento inicial das mamas e dos pelos pubianos. A idade média da menarca é 12,9 anos para meninas brancas e 12,2 anos para as afro-americanas. Os ciclos menstruais nem sempre são regulares durante os primeiros 2 anos após a menarca. Nesta fase, apenas 20% dos ciclos são ovulatórios, podendo demorar até 4 anos para que 80% dos ciclos se tornem ovulatórios. O tempo médio para a conclusão da puberdade no sexo feminino é de 4 anos (variação de 1,5 a 8,0 anos).

A puberdade começa cerca de 2 anos mais tarde nos meninos em relação às meninas. O primeiro sinal físico de puberdade em meninos, o aumento testicular e o afinamento da pele do escroto, ocorre aos 11,5 anos. A adrenarca ocorre 6 meses mais tarde, em uma idade média de 12,0 a 12,5 anos (Capítulo 242). Os pelos faciais surgem cerca de 3 anos após o aparecimento dos pelos pubianos. A conclusão da puberdade em homens pode levar uma média de 3 anos (varia de 2 a 5 anos).

O ganho de peso é responsável por cerca de metade do peso corporal adulto médio de uma pessoa. Ao pico de ganho de peso se segue o estirão de crescimento linear, por 3 a 6 meses em meninas adolescentes e por cerca de 3 meses nos meninos. A média de ganho de peso durante a puberdade entre adolescentes do sexo feminino é de 7 a 25 kg (média de 17,5 kg). Em geral, os adolescentes do sexo masculino ganham de 7 a 30 kg durante a

puberdade (média de 23,7 kg).

Os níveis de gordura corporal nos meninos diminuem durante a adolescência, havendo um decréscimo de 12% desse componente ao final da puberdade. Em média, a massa corporal magra de garotas adolescentes cai de 80% a 75% até o final da adolescência, apesar de os níveis de gordura corporal aumentarem de 16% para 27%. Por ocasião da adolescência, meninas com 16 anos e meninos com 18 anos de idade acumulam mais de 90% de sua massa esquelética. A *classificação da maturação sexual* (SMR), também conhecida como estadiamento de Tanner, é utilizada para descrever a progressão das características sexuais secundárias que ocorrem em adolescentes, independentemente da idade cronológica. Essa classificação se baseia no desenvolvimento dos seios e pelos pubianos nas meninas (Fig. 16-1) e no desenvolvimento testicular e do pênis e pelos pubianos nos meninos (Fig. 16-2). O estágio 1 corresponde ao estágio pré-puberal, quando a puberdade não foi iniciada e não há nenhum desenvolvimento sexual. Os estágios 2 a 5 indicam a progressão da puberdade para a idade adulta. Quando os jovens alcançam o estágio 5 eles apresentam características sexuais secundárias totalmente desenvolvidas. A maturação sexual se correlaciona com crescimento linear, modificações no peso e na composição corporal e alterações hormonais. A classificação da maturação sexual constitui um importante instrumento para o acompanhamento da progressão da puberdade normal ou para identificação de desenvolvimento puberal anormal.

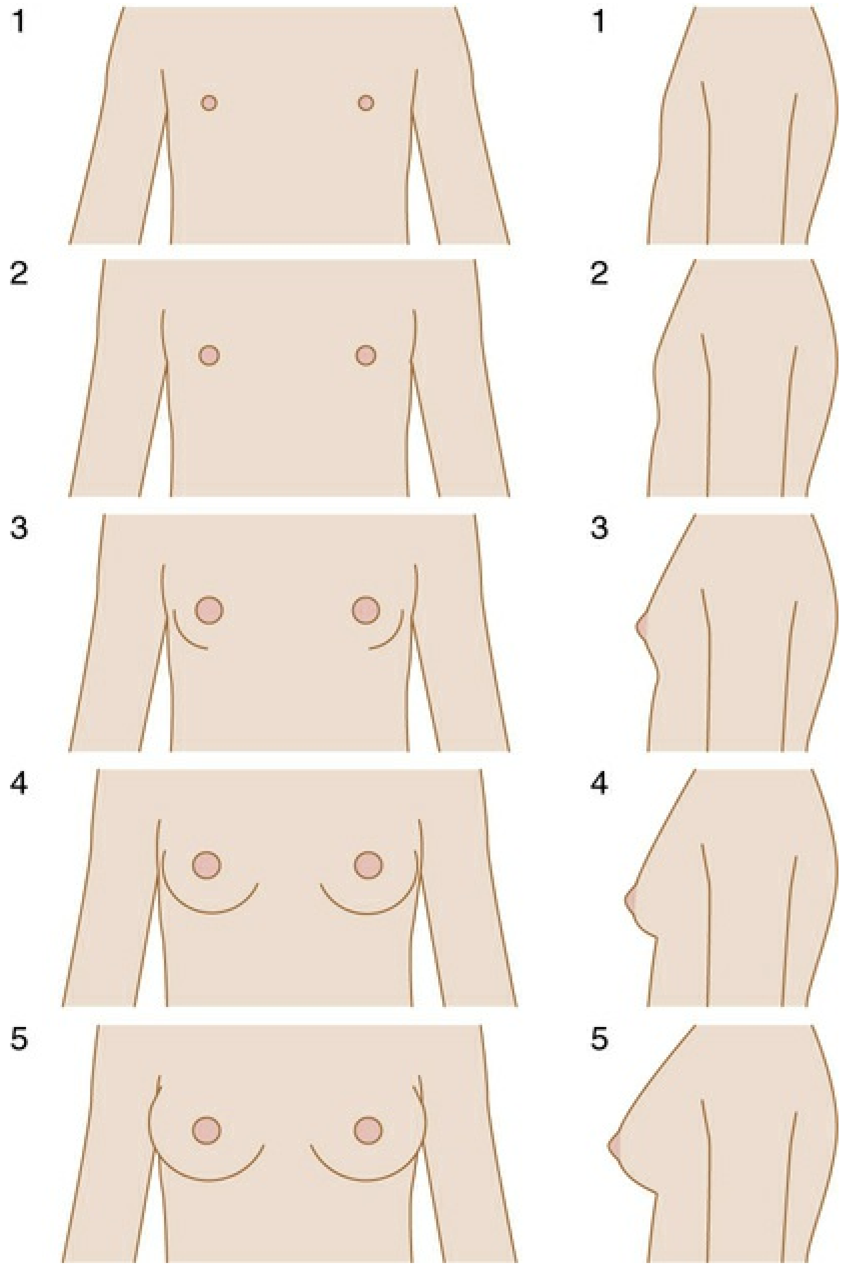

FIGURA 16-1 Desenvolvimento da mama feminina.
Classificação da maturação sexual (SMR). Estágio SMR1: 1 mamas pré-adolescentes; nenhum tecido glandular. Aréola e papila: aréola adaptada à linha de tórax. *Estágio SMR2:* aparecimento do broto mamário e aumento do diâmetro da aréola. *Estágio SMR3:* aumento progressivo da mama e da aréola sem separação dos contornos. *Estágio SMR4:* aumento da mama, projeção da aréola e da papila formando uma elevação secundária. *Estágio SMR5:* mama adulta; o mamilo não mais se projeta separadamente do restante da mama. (Retirado de Daniel WA, Paulshock BZ. Aphysician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care*. 1979;30:122. Ilustração original de Paul Singh-Roy.)

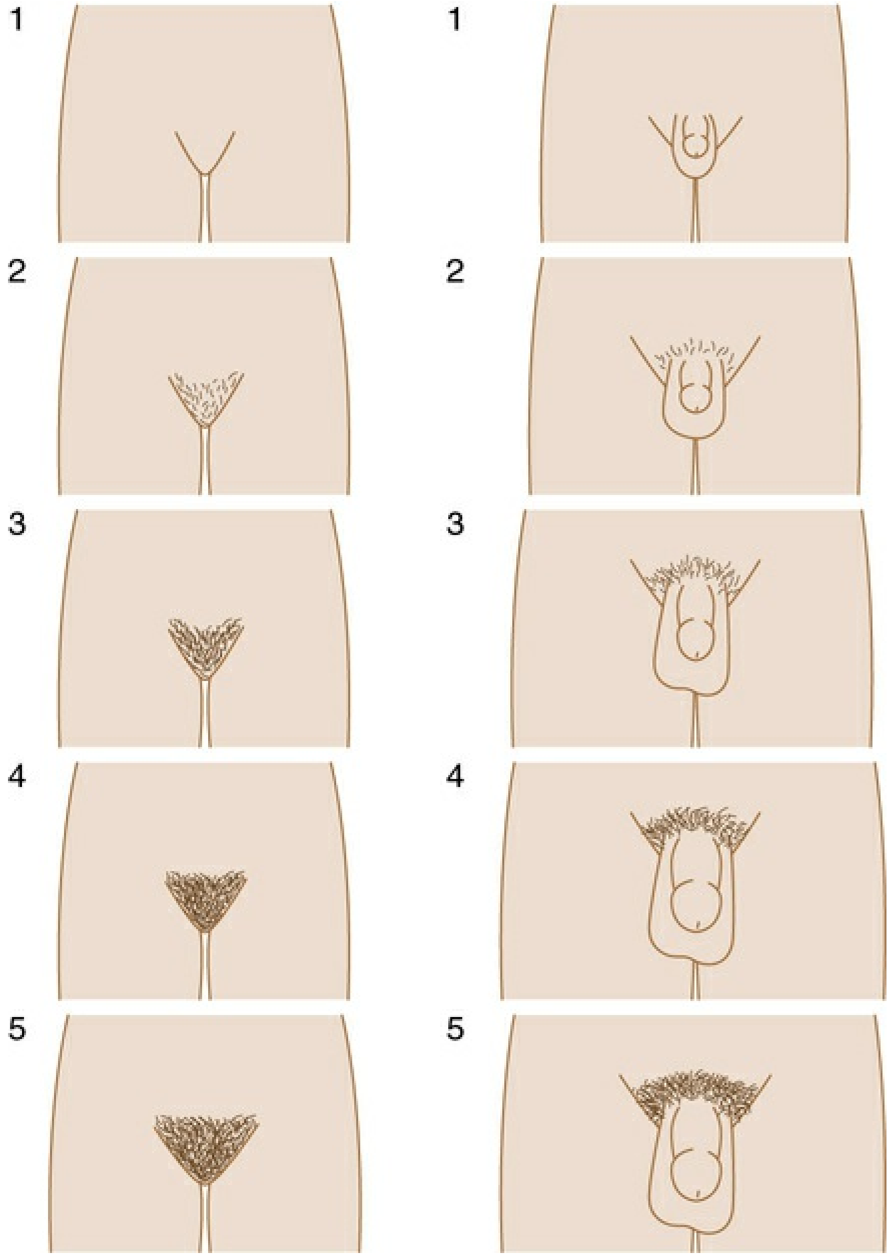

FIGURA 16-2 Desenvolvimento genital masculino.
Estágio SMR1: pênis pré-adolescente. Volume testicular menor que 4 mL. *Estágio SMR2:* aumento do pênis discreto ou ausente; aumento dos testículos: volume testicular de 4 a 8 mL; pele escrotal mais fina e avermelhada. *Estágio SMR3:* aumento do pênis em comprimento. Volume testicular de 10 a 15 mL. Alargamento adicional do escroto. *Estágio SMR4:* aumento do pênis em largura, desenvolvimento da glande. Testículos e escroto quase adultos; volume testicular de 12-20 mL. *Estágio SMR5*: pênis do tamanho adulto, volume testicular maior que 25 mL. **Desenvolvimento de pelos pubianos nos sexos feminino e masculino.** *Classificação de maturação sexual Estágio SMR1*: Pré-puberal; ausência de pelos pubianos. *Estágio SMR2:* quantidade escassa de pelos longos, levemente pigmentados, ao longo da base do escroto e do pênis no sexo masculino e na borda medial dos grandes lábios, no sexo feminino. *Estágio SMR3:* pelos mais escuros, grosseiros, que começam a se encaracolar, em pequena quantidade, que se estendem lateralmente. *Estágio SMR4:* pelos ásperos, encaracolados, semelhantes aos do adulto, mas que não se estendem até a superfície interna das coxas. *Estágio SMR5:* padrão do tipo adulto, pelos abundantes que se estendem para a região das coxas. (Retirado de Daniel WA, Palshock BZ. Aphysician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care*. 1979;30:122. Ilustração original de Paul Singh-Roy.)

Desenvolvimento psicossocial normal

A adolescência é frequentemente dividida em três fases de desenvolvimento psicossocial:

adolescência inicial (11 a 13 anos de idade), adolescência média (14 a 16 anos de idade) e adolescência final (17 a 21 anos). Na etapa inicial os adolescentes começam a se separar dos pais e a estabelecer uma identidade individual. Como se afastam dos pais em busca de sua própria identidade, o grupo passa a assumir um significado importante e especial.

No início da adolescência as habilidades cognitivas são dominadas pelo pensamento concreto. Os jovens desenvolvem raciocínio abstrato, adquirem habilidades para resolver problemas e se tornam capazes de avaliar como os comportamentos atuais podem afetar o estado de saúde futura.

A adolescência média se caracteriza pelo crescimento emocional, aumentando a separação da família, e desenvolvimento da autonomia. O grupo desempenha um papel primordial, e os adolescentes se envolvem cada vez mais em relacionamentos que incluem "o ficar", a experimentação sexual e comportamentos de risco à saúde, como tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas e sedentarismo. O raciocínio abstrato propicia o surgimento de habilidades, entretanto, ao serem confrontados com situações estressantes os adolescentes acabam regredindo ao pensamento concreto. Esses adolescentes começam a compreender a relação entre os hábitos e as condições futuras de saúde, mas a pressão dos pares torna difícil fazer escolhas de saúde adequadas.

No período final da adolescência, os jovens se tornam cada vez mais econômica e emocionalmente independentes. Os valores do grupo adquirem uma importância menor e eles despendem mais tempo nas relações com uma pessoa. O último estágio da adolescência se caracteriza pelo desenvolvimento de uma forte identidade individual. O raciocínio abstrato e as habilidades se expandem, e adolescentes mais velhos se tornam aptos para a resolução de problemas, capacidades estas necessárias para ajudá-los a superar os desafios e possibilitar mudanças comportamentais.

Estatísticas vitais

Embora os adolescentes sejam geralmente percebidos como saudáveis, a morbidade e a mortalidade nesta faixa etária é resultado de comportamentos de risco e problemas sociais (Tabela 16-1). Adolescentes se envolvem em comportamentos de risco progressivamente, a cada ano da adolescência, especialmente entre as idades de 11 a 16 anos. Traumatismo não intencional, homicídio e suicídio são as principais causas de morte em jovens de 15 a 24 anos de idade, e são responsáveis por 71% de todas as mortes de adolescentes e adultos jovens. Cerca de 75% das causas de morte e lesões são evitáveis.

Tabela 16-1

Principais causas de morte em adolescentes americanos

CAUSA	PORCENTAGEM DE MORTES EM JOVENS COM IDADE ENTRE 15 E 24 ANOS
Lesão não intencional	47
Homicídio	16
Suicídio	12
Doenças malignas	5
Doenças cardíacas	3
Anomalias congênitas	1,3
Doença cerebrovascular	0,6
Vírus da imunodeficiência humana	0,6
Gripe e pneumonia	0,5
Complicação da gravidez	0,5
Todas as outras	14

De U.S. Census Bureau, *2008 National Population Projections*, realizado em agosto de 2008.

Lesões Intencionais e não Intencionais

As lesões acidentais são responsáveis por 44% das mortes por lesões em crianças e adolescentes. Para cada morte ocasionada por lesão correspondem 34 hospitalizações e 1.000 visitas ao setor de emergência. As principais causas de lesões não intencionais em adolescentes são colisões com veículos a motor, cortes e quedas. Os fatores que contribuem para lesões em adolescentes incluem aspectos socioeconômicos (crianças pobres apresentam maior risco de lesão), fatores ambientais (perigos, como todos os veículos terrestres, piscinas no quintal, armas de fogo, aquecedores a querosene e atividades de gangues), ambiente escolar e fatores relacionados ao desenvolvimento.

Cerca de 20% de todos os adolescentes, especialmente meninas em relações heterossexuais, relatam ter sofrido violência física ou psicológica de um parceiro. Cerca de 20 a 30% dos escolares estão envolvidos em *bullying*, como vítimas ou agentes agressores. Para adolescentes mais jovens o *bullying* pode levar a um risco significativamente maior de problemas psicossomáticos.

O homicídio é a segunda principal causa de morte na população de 15 a 24 anos e a principal causa de morte entre homens afro-americanos de 15 a 24 anos de idade. Cerca de 75% dos homicídios em adolescentes mais velhos e adultos jovens envolvem armas de fogo.

O suicídio (Capítulo 404) é a terceira principal causa de morte entre adolescentes e adultos jovens com 10 a 24 anos de idade. Os indígenas americanos e os jovens brancos de 15 a 24 anos apresentam as maiores taxas de suicídios, enquanto jovens afro-americanos de 15 a 19 anos e asiáticos de 20 a 24 anos de idade têm a taxa mais baixa. A

taxa estimada de tentativas de suicídios e suicídios concretizados entre adolescentes varia entre 50:1 e 100:1. Os métodos mais comuns utilizados na tentativa são abuso de drogas ou álcool, enquanto sufocação, enforcamento ou uso de armas de fogo está associado aos suicídios concluídos. As taxas de morte causadas por armas de fogo são oito vezes maiores em meninos adolescentes do que em meninas.

Prevenção de Lesões

Os médicos devem discutir o impacto do uso de álcool e drogas na direção de veículos e enfatizar a importância da utilização rotineira de cintos de segurança. Os médicos devem discutir também medidas de segurança durante atividades esportivas, como o uso de capacetes para andar de bicicleta e equipamentos de proteção relacionados ao esporte.

Outras Doenças

Excluindo-se as lesões não intencionais e intencionais, o câncer é a principal causa de morte de adolescentes e a principal causa de morte por doença. Os tipos de câncer com incidência aumentada na adolescência incluem doença de Hodgkin (Capítulo 192), tumores de células germinativas (Capítulo 206), tumores do sistema nervoso central (Capítulo 195), linfoma não Hodgkin (Capítulo 191), câncer de tireoide (Capítulo 233), melanoma maligno (Capítulo 210) e leucemia linfoblástica aguda (Capítulo 189). O vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua a ser uma das 10 principais causas de morte entre pessoas de 15 a 24 anos de idade.

Abordagem ao paciente adolescente

Ao entrevistar pacientes nessa faixa etária o médico deve considerar o estágio de desenvolvimento físico, cognitivo e psicossocial do adolescente, sua crescente autonomia, responsabilização pela própria saúde e bem-estar e sua progressão da infância até a idade adulta. Baseando-se apenas na idade cronológica não se pode inferir que todos os adolescentes se encontram no mesmo estágio de desenvolvimento físico, cognitivo e psicossocial. O médico deve oferecer cuidados à saúde do adolescente em uma atenção sensível, flexível, com manejo desenvolvimental e culturalmente apropriado.

O médico pode atender o adolescente sozinho, no primeiro momento, para transmitir ao mesmo a mensagem de que ele é o paciente e que o médico está disponível para ouvir o que o adolescente tem para dizer. Por outro lado, o médico também pode atender o adolescente e seus pais ou responsáveis em conjunto, na parte inicial da entrevista, e depois atender o adolescente isoladamente; esta abordagem permite ao clínico desenvolver uma compreensão do motivo da consulta na perspectiva do adolescente e de seus pais ou responsáveis, valorizando a participação de ambos. Esta abordagem proporciona também uma oportunidade para o médico observar a interação entre eles. Ao finalizar a entrevista o médico cumprimenta o adolescente e sua família, podendo solicitar uma reunião com os pais ou tutores isoladamente. Esta conduta possibilita que

os pais ou responsáveis possam discutir suas preocupações a respeito do filho adolescente quando não se sentem confortáveis para fazê-lo na presença do mesmo. O acesso a essa informação pode inclusive melhorar o foco da consulta. Quando se opta por este tipo de abordagem o encontro com os pais ou responsáveis é, então, seguido pelo encontro do médico com o adolescente isoladamente. Neste tipo de estrutura de entrevista é importante que o adolescente esteja presente do início até o final da visita, de modo que não se caracterize uma quebra de confidencialidade.

Confidencialidade

Questões como confidencialidade e consentimento são aspectos centrais na relação médico-adolescente. Adolescentes apreciam médicos nos quais eles possam acreditar e que lhes assegurem confidencialidade. Quando a confidencialidade é garantida, os adolescentes são mais propensos a procurar assistência médica, a fornecer informações delicadas e confiar em seu médico. Nestas circunstâncias, a maioria dos adolescentes aceita o envolvimento dos pais em seu atendimento. Os pais valorizam o esclarecimento sobre confidencialidade e reconhecem a importância de permitir ao adolescente a oportunidade de conversar a sós com o seu médico. Confidencialidade também é um aspecto importante para os clínicos. Para se fazer um diagnóstico acurado e providenciar tratamento adequado, o médico precisa obter todas as informações relevantes do adolescente. Se o adolescente tiver medo de que as informações não sejam mantidas sob sigilo ele pode omitir os subsídios necessários.

Tanto a confidencialidade como a definição de seus limites devem ser discutidos com os adolescentes e seus pais ou responsáveis no início da entrevista. Eles precisam estar cientes de que o médico intervirá caso verifique que as ações do adolescente, ou de outra pessoa para com ele ou ela, possam causar dano significativo. Exemplos de situações em que o médico não pode manter a confidencialidade quando lida com pessoas jovens incluem evidências de abuso sexual atual ou passado, intenção suicida atual e evidências de intenção homicida.

Aqueles que trabalham com pessoas jovens devem ter um entendimento claro de consentimento e confidencialidade, e devem se certificar de que os adolescentes estão esclarecidos a respeito das políticas e práticas de confidencialidade. O dever do sigilo não exclui encorajar os adolescentes a conversar com seus pais ou tutores e, assim, possibilitar que eles discutam importantes questões de saúde. A definição legal de confidencialidade varia, dependendo da localização geográfica. Portanto, é responsabilidade legal do médico se familiarizar com as questões de sigilo (em relação ao adolescente e seus pais ou responsáveis) em sua localidade.

Outro objetivo da entrevista é construir uma boa relação com o adolescente e seus pais ou responsáveis. Os médicos podem estabelecer um bom relacionamento com o adolescente, propiciando um ambiente de suporte sem intimidações nem pré-julgamentos. O interesse genuíno do médico é de capital importância, constituindo-se em uma estratégia eficaz para incentivar o adolescente a conversar sobre si mesmo, seus *hobbies*, amigos e escola. O médico deve ouvir atentamente as declarações do adolescente

e seus sentimentos. Sensibilidade e compreensão do estágio de desenvolvimento e características culturais são importantes ao entrevistar o adolescente para que se possa interpretar as respostas de forma adequada. O médico deve respeitar a necessidade do adolescente de ser independente, assim como seu desejo de ser tratado como uma pessoa com características próprias. Disponibilizar tempo para adquirir confiança é a chave para o médico envolver o adolescente na discussão sobre seus problemas pessoais de saúde.

Cuidados Preventivos de Saúde

Cuidados preventivos de saúde para adolescentes (Caps. 14 e 17) devem estimular a promoção da saúde biopsicossocial e dos aspectos relacionados ao crescimento e ao desenvolvimento. Os comportamentos positivos, como atividade física (Capítulo 15) e orientação nutricional (Capítulo 220) devem ser incentivados, e comportamentos de risco, como direção perigosa, uso do tabaco (Capítulo 31), práticas sexuais inseguras e abuso de álcool (Capítulo 32), devem ser desestimulados. Como os hábitos a serem adotados durante toda a vida são estabelecidos na adolescência, essa fase constitui um período valioso para ações preventivas e promoção da saúde.

Componentes da Consulta Médica do Adolescente

Histórico

Perguntas abertas, sem censura, apropriadas ao desenvolvimento, e questões neutras sobre sexo facilitam a abordagem ao adolescente e produzem respostas esclarecedoras (Capítulo 14). Além de uma história médica padrão, a anamnese deve incluir o histórico psicossocial do adolescente, seja por meio de um questionário de rastreamento ou durante a entrevista com o adolescente isoladamente. A avaliação denominada HEEADSSS é uma ferramenta valiosa para a obtenção de um histórico psicossocial abrangente, sendo composta dos seguintes tópicos:

- **H (*house*) casa:** membros da família, condições de moradia, relacionamentos
- **E (Education/Employment) educação/emprego:** escolaridade, trabalho, orientação vocacional, projetos para o futuro
- **E (Eating) alimentação:** hábitos alimentares, preocupações com o peso ou imagem corporal, atitudes e comportamentos alimentares inadequados
- **A (Activities)** atividades: recreativas, lazer, namoros e relacionamentos
- **D (drugs)** drogas: tabagismo, etilismo, drogas ilícitas, esteroides anabolizantes e dirigir sob efeito de substâncias
- **S (sexuality)** sexualidade: orientação, atividade e abuso sexual
- **S (suicide)** suicídio (saúde mental): sentimentos de tristeza, solidão, depressão ou pensamentos suicidas
- **S (safety)** segurança: risco de lesão não intencional ou violência, brigas ou porte de armas

Exame Físico

Geralmente, o exame físico do adolescente ocorre sem a presença dos pais ou responsáveis. Em algumas situações é perguntado ao adolescente se ele ou ela prefere ter um dos pais na sala durante o exame físico. Um médico do sexo masculino deve solicitar a presença de uma profissional de saúde durante o exame físico de uma paciente do sexo feminino, especialmente durante o exame genital e de mama. Teoricamente, uma médica deve providenciar a presença de um profissional de saúde do sexo masculino durante o exame genital de um homem.

Alguns cuidados devem ser tomados para assegurar a privacidade do adolescente. É importante fornecer um avental que cubra o tronco e a área genital durante o exame. Conversar com o adolescente durante o exame também ajuda a aumentar o conforto; explicar os procedimentos e comentar sobre os resultados são procedimentos que auxiliam. Um exame físico abrangente (Capítulo 14) deve incluir a avaliação antropométrica do adolescente, mensuração de seu peso e altura, cálculo do índice de massa corporal, marcação dessas medidas nas tabelas padronizadas de crescimento e a classificação da maturação sexual do adolescente.

Mulheres jovens que têm HIV ou que são imunossuprimidas (p. ex., aquelas que foram submetidas à quimioterapia ou que sofreram transplante) devem fazer um esfregaço básico de Papanicolaou 3 anos após sua primeira relação sexual. Outras indicações para um exame pélvico nas adolescentes incluem sintomas de infecção vaginal ou uterina, irregularidades menstruais (p. ex., amenorreia, sangramento uterino disfuncional, menorragia, e dismenorreia grave), dor pélvica e abdominal não diagnosticada, massa tumoral, trauma, abuso sexual ou agressão. Uma história cuidadosa, revisão dos sintomas e amostras de urina ou coleta de material para exame obtidas da paciente podem ser uma alternativa para o exame pélvico.

Conclusão da Consulta

No momento da conclusão da consulta de saúde do adolescente o clínico deve discutir os achados encontrados com o adolescente e falar sobre a conduta a ser seguida. Esta discussão não deve ser apressada; é importante que o adolescente tenha oportunidade de fazer perguntas, pedir esclarecimentos, fazer comentários e responder a sugestões. O médico deve estabelecer com o adolescente que tipo de informação irá permanecer confidencial. Finalmente, o médico deve então se reunir com o adolescente e seus pais ou responsáveis (caso estejam acompanhando o adolescente na consulta) para explicar os resultados e discutir as questões não confidenciais.

Imunizações

Os adolescentes devem estar com todas as imunizações recomendadas atualizadas (Capítulo 17).

Saúde reprodutiva

Cuidados de saúde reprodutiva na adolescência incluem questões relacionadas a desenvolvimento sexual, comportamentos sexuais, gravidez e contracepção. Nos Estados Unidos, aproximadamente 50% dos meninos e meninas cursando o segundo grau tiveram intercurso vaginal (50% dos homens, 46% das mulheres) pelo menos uma vez. Este número aumenta de 27% nas mulheres e 38% nos homens e chega a 65% até a conclusão do colegial. Além disso, 4% das mulheres e 10% dos homens têm relações sexuais antes de completar 13 anos de idade, 14% dos adolescentes tiveram quatro ou mais parceiros sexuais durante suas vidas e 38% dos estudantes do ensino médio sexualmente ativos não usaram preservativos na última relação sexual. Cerca de 60% das meninas adolescentes que tinham 13 anos de idade ou menos quando ocorreu o primeiro intercurso sexual informam ter tido relações não consentidas. Os adolescentes são mais propensos a se envolver em sexo oral do que vaginal, porque identificam o sexo oral como uma prática significativamente menos arriscada (menores consequências de saúde, sociais e emocionais), mas aqueles que praticam sexo oral também são mais propensos a se engajar no sexo vaginal.

A cada ano, cerca de 800 mil gestações ocorrem em mulheres de 15 a 19 anos de idade nos Estados Unidos. Aproximadamente 50% dessas gestações resultam em nascidos vivos, em torno de 35% terminam em aborto e cerca de 15% constituem uma miscelânea de abortos, abortamentos espontâneos ou natimortos. A taxa de natalidade nas mães de 15 a 27 anos de idade diminuiu de 38,6 em 1991 para 22,1 em 2004 devido ao aumento do uso de contracepção eficaz e diminuição da atividade sexual. A gravidez em adolescentes é mais comum entre mulheres negras e hispânicas, assim como naquelas procedentes de famílias de baixa renda.

Resultados positivos de gestações em adolescentes são conseguidos por intermédio de um bom pré-natal, com início e consultas sequenciais de acompanhamento adequado, aconselhamento nutricional, apoio aos aspectos psicossociais e orientação sobre abuso de substâncias. Adolescentes com menos de 15 anos de idade constituem um grupo de risco para prematuridade e lactentes de baixo peso ao nascimento, enquanto aquelas com mais de 15 anos que tenham pré-natal adequado não apresentam maior risco para resultados adversos.

Contracepção

Os métodos contraceptivos mais utilizados em adolescentes são as pílulas anticoncepcionais orais e os preservativos, embora novas opções hormonais, como sistemas transdérmicos, anéis vaginais e implantes sejam convenientes e eficazes (Capítulo 246).

Doenças Sexualmente Transmissíveis

A cada ano, cerca de 4 milhões de adolescentes nos Estados Unidos adquirem uma doença sexualmente transmissível (Capítulo 293), o que representa 25% do total de casos de doenças sexualmente transmissíveis diagnosticados anualmente. *Chlamydia*

trachomatis, que é a doença bacteriana sexualmente transmitida mais frequente, é reportada anualmente em cerca de 2,8% das adolescentes do sexo feminino de 15 a 19 anos e 0,5% dos adolescentes do sexo masculino na mesma idade. A incidência anual de gonorreia está em torno de 0,6% para adolescentes do sexo feminino de 15 a 19 anos e 0,4% para homens da mesma idade. Em adolescentes, o HIV (Capítulo 395) é contraído principalmente como uma doença sexualmente transmissível, e adolescentes e adultos jovens de 15 a 24 anos de idade representam 14% de todos os casos novos de HIV diagnosticados nos Estados Unidos. Papilomavírus humano (Capítulo 381), que é a mais comum de todas as doenças sexualmente transmissíveis entre 15 e 24 anos de idade, tem uma prevalência de cerca de 20% em garotas adolescentes de 14 a 17 anos de idade.

Adolescentes possuem maior potencial de risco para contrair doenças sexualmente transmissíveis, pois têm mais probabilidade de se envolverem em relações sexuais sem proteção com parceiros que tenham outros múltiplos parceiros. Meninas adolescentes podem apresentar um epitélio vaginal do tipo colunar persistente, que é mais suscetível para *Neiseria gonorrhoeae, C. trachomatis* e HPV do que o epitélio escamoso, assim como possuem níveis mais baixos de imunoglobulina A no seu muco cervical. O tratamento pode ser adiado pela dificuldade de acesso a serviços de saúde confiáveis, falta de cobertura de planos de saúde, pobreza, uso e tráfico de drogas.

Infecções por *Chlamydia* (Capítulo 326), frequentemente assintomáticas ou minimamente sintomáticas em mulheres, geralmente se apresentam como um corrimento vaginal em adolescentes do sexo feminino. Por outro lado, as apresentações clínicas e os tratamentos de doenças sexualmente transmissíveis (Capítulo 293) em adolescentes são semelhantes aos dos adultos.

Em torno de 20% dos adolescentes que recebem prescrição para tratamento de uma doença sexualmente transmissível falham no seguimento da prescrição. Portanto, quando disponível, é recomendada a terapia com dose única. Além disso, o tratamento imediato do parceiro (EPT), que é o tratamento de parceiros sexuais sem a necessidade de uma avaliação clínica pregressa ou aconselhamento, reduz o índice de recorrência melhor do que o tratamento padrão. Os médicos devem considerar o uso de EPT para parceiros expostos dentro de 60 dias, no caso de homens heterossexuais e mulheres infectados com clamídia ou gonorreia, quando avaliações ou tratamentos individualizados forem improváveis.

Transtornos alimentares na adolescência

Transtornos alimentares (Capítulo 226) geralmente se iniciam durante a adolescência. Neste período o reconhecimento precoce e o tratamento agressivo da anorexia nervosa, da bulimia nervosa e de outros distúrbios alimentares são essenciais para um resultado bem-sucedido. As complicações dos transtornos alimentares em adolescentes incluem retardo do crescimento, atraso puberal, baixa densidade mineral óssea e alterações na estrutura cerebral e na função cognitiva. Essas complicações, que ocorrem no início do processo da doença, podem não ser completamente reversíveis, daí a necessidade de tratamento precoce e agressivo.

O objetivo do tratamento é restaurar a saúde física, mental e estabelecer padrões normais de comportamento alimentar, assim como reduzir o impacto do distúrbio alimentar na qualidade de vida. Para conseguir resultados são utilizadas estratégias em adolescentes portadores de distúrbios alimentares que incluem: a restauração do estado nutricional e fisiológico normal, o envolvimento da família e a incorporação de uma equipe interdisciplinar no tratamento. Os jovens devem ser tratados em um serviço especializado, onde os profissionais de saúde tenham experiência com transtornos alimentares e com o acompanhamento de adolescentes.

Abuso de substâncias

Aproximadamente metade dos adolescentes experimenta uma droga ilícita (Capítulo 33) até o final do ensino médio. Em torno de 75% dos adolescentes consomem álcool (Capítulo 32) ao término do ensino médio, e cerca de metade relata ter ficado embriagada pelo menos uma vez durante sua vida. Adolescentes que começam a utilizar álcool ou drogas antes dos 15 anos de idade são cinco vezes ou mais propensos a desenvolver adição posteriormente, em comparação àqueles em que o primeiro uso de álcool ocorreu aos 21 anos de idade. Cerca de 45% dos adolescentes usam maconha, e 20% dos escolares do ensino médio são fumantes.

Os adolescentes começam a usar drogas ou álcool principalmente em função das pressões sociais, mas eles relatam continuar utilizando essas substâncias para se sentir bem ou para lidar com as dificuldades. Meninos tendem a iniciar o uso de álcool e drogas em idades menores do que as meninas, porém uma vez que as meninas começam a usar elas se comportam como os meninos em relação ao uso de drogas. Os meninos são mais propensos a consumir maconha, esteroides e cigarros, enquanto as meninas tendem mais ao abuso de anfetaminas e metanfetaminas.

Adolescentes com baixa autoestima, baixa motivação e baixo desempenho escolar têm maior propensão para abuso de álcool e drogas do que aqueles com autoestima positiva. Adolescentes com um membro da família com história de abuso de álcool ou outras drogas apresentam maior potencial de risco. Adolescentes são menos propensos a sucumbir à pressão externa para o uso de droga quando possuem uma forte ligação com pais que manifestam claramente sua desaprovação.

Sinais e sintomas sugestivos de abuso de substâncias incluem má higiene, alterações na aparência física ou vestuário, usar camisas com mangas longas para esconder cicatrizes em locais de injeção, tosse persistente ou bronquite, dificuldade para dormir, súbita perda ou ganho de peso, alterações repentinas na personalidade, comportamento agressivo, irritabilidade, nervosismo, vertigem, mudanças no grupo de amigos, aumento do afastamento da família ou isolamento, depressão, perda de interesse em atividades favoritas, declínio no desempenho escolar ou no trabalho, esquecimento, aumento de segredos, desparecimento de dinheiro ou objetos de valor e consumo muito rápido de medicamentos prescritos.

Um questionário de triagem validado para abuso de álcool e drogas (Tabela 16-2) pode ser utilizado em adolescentes. Os adolescentes que responderem "sim" a uma das seis

questões devem receber aconselhamento a respeito dos efeitos adversos do abuso de substâncias psicoativas. Aqueles que respondem “sim” a duas ou mais perguntas estão em alto risco e necessitam de maior avaliação ou encaminhamento (Caps. 32 e 33). A pesquisa de substâncias na urina tem baixa sensibilidade para detectar o uso de drogas, e não há consenso sobre sua importância para a triagem de abuso em adolescentes.

Tabela 16-2

Triagem mnemônica para uso de drogas e álcool em adolescentes

O adolescente é orientado: “Por favor, responda honestamente às seguintes perguntas. Suas respostas serão mantidas sob sigilo.

Durante os últimos 12 meses, você...”

Ingeriu qualquer tipo de bebida alcoólica (mais que alguns goles)?

Fumou maconha ou haxixe?

Utilizou qualquer outra coisa para “ficar alto”?

Se o adolescente responder “Não” para as três perguntas iniciais, o profissional precisa apenas questionar o adolescente a respeito da primeira pergunta – a questão CAR. Se o adolescente responder “Sim” para uma ou mais das três iniciais, o profissional solicita que ele responda a todas as seis questões CRAFFT.

C – Você alguma vez andou em um Carro (CAR) dirigido por alguém (inclusive você) que estivesse “alto” ou usado álcool ou drogas?

R – Em algum momento você faz uso de álcool ou drogas para Relaxar (RELAX), sentir-se melhor ou se adaptar?

A – Você alguma vez usou álcool ou drogas enquanto estava sozinho, ALONE?

F – Você alguma vez esqueceu (FORGET) coisas que fez quando usou álcool ou drogas?

F – Sua família ou amigos (FRIENDS) alguma vez lhe disseram que você devia diminuir o consumo de bebida ou o uso de drogas?

T – Você alguma vez se envolveu em problemas (TROUBLE) quando usou álcool ou drogas?

CRAFFT mnemônico é um acrônimo das primeiras letras de palavras-chave em seis perguntas de triagem. As perguntas devem ser feitas exatamente como estão escritas.

O uso de drogas na adolescência pode comprometer o desenvolvimento psicológico e social, causar problemas comportamentais e predispor a uma série de situações de alto risco. O abuso de álcool e drogas contribui para mais de 40% das mortes de adolescentes por colisões de veículos a motor até tentativas de suicídio, além de implicar um risco aumentado para problemas correlacionados a seu uso subsequente na idade adulta.

Historicamente, o tratamento para abuso de drogas se baseou na abstinência. Mais recentemente, a abordagem para redução de danos ganhou aceitação. Adolescentes descontinuam o uso de drogas e álcool principalmente em virtude da preocupação com seus efeitos negativos, e intervenções em grupo podem ser eficazes. Para reduzir o abuso de álcool ao longo do tempo, intervenções individuais têm um impacto maior do que as familiares.

Doenças crônicas

A prevalência de doenças crônicas em adolescentes aumentou significativamente, porque os avanços na tecnologia médica e nos tratamentos melhoraram a taxa de sobrevida de pessoas jovens com doenças da infância antes consideradas letais. Cerca de 15% dos adolescentes nos Estados Unidos vivem com uma doença crônica. As doenças crônicas podem comprometer o desenvolvimento do adolescente, ou o desenvolvimento do

adolescente pode afetar a doença crônica. Por exemplo, a fibrose cística (Capítulo 89) pode retardar a puberdade e prejudicar o desenvolvimento normal. A puberdade pode exacerbar o diabetes melito (Capítulo 236). O aumento dos comportamentos de risco em adolescentes com diabetes, asma ou insuficiência renal crônica pode dificultar sua adesão ao esquema terapêutico.

Qualquer doença crônica pode limitar atividades apropriadas à idade e à etapa de desenvolvimento. Adolescentes com uma doença crônica devem ter acesso a métodos eficazes de contracepção e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.

Adolescentes em geral, e particularmente aqueles com necessidades especiais de atendimento à saúde, necessitam de um acompanhamento contínuo, coordenado, específico e adequado, além de uma transição apropriada para o sistema de cuidados de saúde do adulto. As barreiras para uma transição bem-sucedida incluem falta de médicos de adultos com experiência no controle de condições crônicas da infância (p. ex., cardiopatias congênitas, Capítulo 69); pacientes, famílias e especialistas pediátricos despreparados para finalizar relações de longa duração; e pacientes e famílias mal orientados para encontrar seu espaço no sistema de cuidados de saúde do adulto.

À medida que os adolescentes se aproximam da idade de transferência, os profissionais devem fornecer informações adequadas e habilitá-los para que tanto eles como suas famílias sejam capazes de negociar com o sistema de cuidados de saúde do adulto.

É interessante que o adolescente seja beneficiado com uma consulta introdutória com o clínico de adultos antes de deixar o sistema de atendimento à saúde pediátrica. A consulta deve dar ao adolescente uma ideia clara sobre seu papel como um novo paciente adulto, especialmente sobre as expectativas em torno da tomada de decisão, consentimento e o papel da família em seu atendimento. Os pacientes familiares e os sistemas de atendimento à saúde pediátrica e adulta devem compreender a transição como uma parte natural do processo de desenvolvimento da atenção à saúde para todos os adolescentes.

Grau A

1. Oesterle, S., Hawkins, J. D., Fagan, A. A., et al. Testing the universality of the effects of the communities that care prevention system for preventing adolescent drug use and delinquency. *Prev Sci*. 2010; 11:411–423.
2. Tripodi, S. J., Bender, K., Litschge, C., et al. Interventions for reducing adolescent alcohol abuse: a meta-analytic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164:85–91.

Leituras sugeridas

Peter, N. G., Forke, C. M., Ginsburg, K. R., et al. Transition from pediatric to adult care: internists' perspectives. *Pediatrics*. 2009; 123:417–423. *Enfatiza como internistas poderiam ser mais bem treinados em relação ao início das manifestações na infância*

http://www.cdc.gov/growthcharts. *Gráficos de crescimento on-line.*

http://brightfutures.aap.org/web. Guidelines for prevention visits for children and adolescents. *Um recurso útil.*

http://www.adolescenthealth.org. Position papers from the Society for Adolescent Medicine. *Um catálogo de ensaios importantes.*

No Brasil

No nosso meio, o primeiro sinal de puberdade nas meninas (telarca = aparecimento do broto mamário) ocorre, em média, aos 9,7 anos, podendo variar de 8 a 13 anos. Quanto à primeira menstruação (menarca), manifestação que surge aproximadamente 2 anos e meio após a telarca e geralmente no estágio M4, acontece em média no Brasil aos 12,2 anos, podendo variar de 9 a 16 anos.

No sexo masculino, o início da puberdade, evidenciado pelo aumento do volume testicular, ocorre em média aos 10,9 anos, podendo variar de 9 a 14 anos. A mensuração do volume testicular pode ser realizada por intermédio do orquidômetro de Prader, no qual valores iguais ou superiores a 4 mL indicam o início do desenvolvimento puberal. O surgimento dos pelos axilares e faciais costuma ocorrer 2 anos após o aparecimento dos pelos pubianos. A ejaculação e a espermatogênese aparecem geralmente no penúltimo estágio de maturação sexual dos meninos, em *SMR*4.

Bibliografia

Colli, A. C. *Crescimento e Desenvolvimento Pubertário de Crianças e Adolescentes Brasileiros*. São Paulo: Editora Brasileira de Ciências; 1988.

Colli, A. S., Coates, V., Guimarães, B. E.M. Monitorização do Crescimento e Desenvolvimento Físico. In Coates V., Beznos G.W., Françoso L.A., eds.: *Medicina do Adolescente*, 2ª. ed, São Paulo: Sarvier, 2003.

Coutinho, M. F.G., Freitas, I. C.F., Crescimento e PuberdadeTratado de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria. Barueri, SP: Manole, 2007.

Crespin, J. Monitorização do Crescimento e Desenvolvimento Físico. In: Crespin J., Reato L.F.N., eds. *Hebiatria: Medicina da Adolescência*. São Paulo: Roca, 2007.

Silva, L. E., Leal, M. M. Crescimento e Desenvolvimento Puberal. In Saito M.I., Silva L.E., Leal M.M., eds.: *Adolescência, Prevenção e Risco*, 2ª ed, São Paulo: Atheneu, 2008.

17

Imunização

Walter A. Orenstein and William L. Atkinson

A imunização é uma das melhores formas de relação custo-efetividade para prevenir morbi-mortalidade por doenças infecciosas. A imunização de rotina, principalmente em crianças, gerou reduções de 90% ou mais nos casos notificados de sarampo, caxumba, rubéola, síndrome de rubéola congênita, poliomielite, tétano, doença invasiva por *Haemophilus influenzae* e difteria. Em muitas circunstâncias, a imunização não só previne morbidade e mortalidade, como também, a longo prazo, reduz os custos da atenção à saúde.

Características gerais da imunização

A imunização protege contra as doenças ou suas sequelas mediante a administração de um agente imunobiológico — vacinas, toxoides, preparados de imunoglobulinas e antitoxinas. A proteção induzida pela imunização pode ser ativa ou passiva.

Imunização Ativa

A administração de uma vacina ou toxoide induz o corpo a produzir uma resposta imunológica contra o agente infeccioso ou suas toxinas. As vacinas consistem em suspensões de micro-organismos vivos (em geral, atenuados) ou inativados ou de suas frações. Os toxoides são toxinas bacterianas modificadas que mantêm as propriedades imunogênicas, porém não apresentam toxicidade. A imunização ativa costuma produzir imunidade por longos períodos, embora o início da proteção possa demorar, em função do tempo necessário ao organismo para responder. Com as vacinas de micro-organismos vivos atenuados, pequenas quantidades deles se multiplicam no receptor até que uma resposta imunológica aborte a replicação. Ao contrário, vacinas de micro-organismos inativados e de toxoides contêm grandes quantidades de antígeno. Na maioria dos receptores, uma dose única de vacina viva costuma induzir uma resposta imunológica que simula muito bem a infecção natural e induz imunidade por longos períodos. As vacinas de organismos inativadas, ao contrário, costumam exigir a aplicação de várias doses.

Imunização Passiva

Na imunização passiva, que utiliza imunoglobulinas e antitoxinas, administram-se anticorpos pré-formados para fornecer imunidade temporária. As imunoglobulinas

obtidas do sangue humano podem conter anticorpos contra uma variedade de agentes, dependendo do pool de plasma humano a partir do qual são preparadas. As imunoglobulinas específicas, como a imunoglobulina tetânica, são fabricadas a partir do plasma de doadores com altos níveis de anticorpos contra esses agentes específicos. A maioria das imunoglobulinas deve ser administrada por via intramuscular, embora também haja preparações intravenosas disponíveis. As antitoxinas são soluções de anticorpos derivadas de animais imunizados com antígenos específicos (p. ex., a antitoxina da difteria). A imunização passiva costuma ser indicada para proteger indivíduos imediatamente antes de uma exposição ou logo após uma exposição conhecida ou suspeita a um agente infeccioso (Tabela 17-1), quando não tiver sido possível administrar imunização ativa ou sua administração prévia não tiver sido adequada.

Tabela 17-1

Imunizações passivas para adultos

DOENÇA	NOME DO MATERIAL	COMENTÁRIOS E USO
Tétano	Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)	Administração em pessoas com ferimentos que poderão levar a tétano, quando sem imunização ativa adequada prévia e nem tratamento do tétano.
Citomegalovírus	Imunoglobulina contra o citomegalovírus, intravenosa	Profilaxia para os receptores transplante de medula óssea e de rins.
Difteria	Soro anti-diftérico, equina	Tratamento da doença já estabelecida, possui elevada frequência de reações a soro de origem não humana; nos Estados Unidos, disponível apenas a partir do CDC.
Raiva	Imunoglobulina humana anti-rábica (IGHAR)	Profilaxia pós-exposição a mordidas de animais.
Sarampo	Imunoglobulina humana	Prevenção ou atenuação de doença em contatos de casos, não serve para controle de surtos.
Hepatite A	Imunoglobulina humana	Profilaxia pré e pós-exposição para os viajantes e outros que precisam de proteção antes de adquirir imunidade pela vacina para hepatite A.
Hepatite B	Imunoglobulina humana anti-hepatite B (HBIG ou IGHAHB)	Profilaxia para acidentes com picada de agulha ou contato com membrana mucosa de pessoas HBsAg-positivas, para os parceiros sexuais de pessoas com hepatite B aguda ou portadores de hepatite B, para crianças nascidas de mães portadoras de HBsAg, para crianças cujas mães ou responsáveis primários têm hepatite B aguda.
Varicela	Imunoglobulina humana anti-varicela-zoster (VZIG ou IGHVAZ)	As pessoas com comorbidades e em risco de complicações de varicela, que não tiveram varicela nem receberam vacina para a varicela e que foram expostas a varicela; pode ser administrada após a exposição em adultos conhecidamente suscetíveis, particularmente se não portam anticorpo contra a doença. VZIG está disponível sob IND.
Vaccínia	Vaccínia imunoglobulina	Tratamento de eczema vacinal, vaccínia progressiva (*necrosum vaccinia*), e graves inoculações inadvertidas, tais como vaccínia ocular após a vacinação contra

		varíola. Disponível apenas a partir do CDC.
Eritroblastose fetal	Imunoglobulina Rh	Mulheres Rh-negativas que tiveram bebês Rh-positivos ou que abortaram.
Hipogamaglobulinemia	Imunoglobulina intravenosa	Terapia de manutenção.
Púrpura trombocitopênica idiopática	Imunoglobulina intravenosa	Terapia para episódios agudos.
Botulismo	Antitoxina (soro anti-botulínico) bivalente A e B, equina	Tratamento de botulismo; disponível através CDC.
Picada de cobra	Soro anti-elapídico, equina (soro anti cobra coral norte-americana)	Específico para acidentes com cobra coral norte-americana, *Micrurus fulvius.*
	Soro anti Crotalidae, polivalente	Efetivo para aciedentes botrópicos e crotálicos, incluindo picadas de jararaca, jararacussu, cascavel, incluindo cobra cabeça de cobre, e cobra mocassim.
Picada de aranha	Soro anti-aracnídico, equino	Específico para aranha viúva-negra, *Latrodectus mactans,* e outros membros do gênero

CDC = Centers for Disease Control and Prevention; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; IND = Nova droga sob investigação.

Vias e Cronograma de Vacinação

Cada imunobiológico tem uma via e um local preferencial de administração. Nos adultos, as vacinas que contêm adjuvantes devem ser injetadas por via intramuscular, de preferência no músculo deltoide. Na maioria dos adultos, as injeções intramusculares devem ser aplicadas com uma agulha de calibre 22 a 25 e comprimento de 2,5 a 4 cm. A aplicação na região glútea não é recomendada, salvo se for necessário aplicar grandes volumes, em função da potencial lesão do nervo ciático e da resposta imunológica diminuída a algumas vacinas, como a da hepatite B, provavelmente por causa de injeção em gordura, em vez de dentro do músculo. As vacinas subcutâneas também costumam ser administradas na região tricipital. Em geral, vacinas inativadas e toxoides podem ser aplicados simultaneamente em locais diferentes. Vacinas de organismos vivos e inativados em geral podem ser administradas em uma mesma ocasião. A vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) pode ser administrada na mesma ocasião da vacina de poliomielite inativada e da vacina de varicela viva atenuada. Em geral, vacinas de organismos vivos injetadas ou administradas por via intranasal não aplicadas no mesmo dia devem ser separadas por pelo menos quatro semanas para evitar interferências. Vacinas de organismos vivos administradas por via oral, como a vacina oral para tifoide, podem ser administradas com qualquer intervalo antes ou depois de vacinas de organismos vivos injetadas ou intranasais. As imunoglobulinas também podem interferir na replicação dos organismos atenuados de vacinas. Idealmente, a

maioria das vacinas de organismos vivos deve ser administrada pelo menos duas semanas antes ou três a 11 meses após a imunoglobulina. A imunoglobulina não interfere na resposta à vacina de febre amarela, e não se acredita que interfira com vacinas de vírus vivos administradas por via oral ou intranasal.

Reações Adversas

Não existe vacina completamente segura ou totalmente efetiva. A hipersensibilidade a componentes da vacina, como proteínas animais, antibióticos, conservantes e estabilizantes, pode provocar reações locais e sistêmicas, que variam de leves a graves. Reações leves são comuns, mas ensaios clínicos randomizados previnem que os medicamentos antipiréticos profiláticos no momento da vacinação reduzem as reações imunológicas humorais e não devem ser administrados de maneira rotineira. [1] A proteína do ovo que há em vacinas produzidas nos ovos de galinha (vacinas contra influenza e febre amarela) podem provocar reações em pessoas severamente alérgicas a ovos. De um modo geral, pessoas sem reações do tipo anafilático a ovos podem ser vacinadas com essas vacinas sem problemas, mas pessoas com reações anafiláticas a ovos não devem recebê-las, salvo quando absolutamente necessário e apenas segundo protocolos estabelecidos e seguido por médicos com experiência nessas situações. Embora as vacinas de sarampo e caxumba sejam desenvolvidas em culturas de tecidos de embrião de frango, o risco de anafilaxia, mesmo em pessoas com intensa sensibilidade a ovos, é baixo; assim, essas pessoas podem ser vacinadas sem a realização de testes prévios. Suspeitas de ocorrências adversas temporalmente relacionadas com vacinas nos Estados Unidos são notificadas ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos (Vaccine Adverse Events Reporting System: 1-800-822-7967 ou www.vaers.*hhs.gov*).

Considerações Gerais

O principal grupo que faz recomendações abrangentes e detalhadas sobre a imunização de adultos é o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), que publica suas informações no *Morbidity and Mortality Weekly Report* (também disponíveis no http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm#print). A imunização em adultos depende de idade, estilo de vida, ocupação e condições médicas. Dois esquemas de imunização para adultos estão disponíveis nos Estados Unidos, uma com base na faixa etária (Fig. 17-1 e E-Tabela 17-1) e uma com base no risco subjacente (Fig. 17-2 e Tabela 17-2). Todos os adultos devem receber uma série primária de toxoides tetânico e diftérico, com reforços dos toxoides combinados (dT) a cada dez anos. Todos os adultos devem ter uma dose única de vacina combinada com toxoides tetânico e diftérico e vacina pertussis acelular (dTpa), seguido de dT a cada dez anos. Pessoas nascidas em ou depois de 1957 devem ter provas de imunidade ao sarampo, caxumba e rubéola (por exemplo, documentação de vacinação ou a presença de anticorpos considerados compatíveis com a proteção). A vacinação contra a varicela de adolescentes e adultos suscetíveis é desejável. A vacina polissacarídica pneumocócica (PPSV23) é indicada para todos os adultos com 65 anos de idade ou mais e adultos mais jovens com certas condições médicas que os colocam em alto risco de

complicações. Vacinação contra a influenza também é recomendada anualmente para todas as pessoas com seis meses de idade ou mais velhos. Os profissionais de saúde expostos a sangue ou hemoderivados devem receber a vacina para hepatite B. Profissionais de saúde que possam entrar em contato com pessoas que transmitam sarampo, caxumba, rubéola ou varicela devem ser imunizados contra essas doenças.

Tabela 17-2

Agentes imunizantes selecionados indicados para adultos*

DOENÇA	AGENTE IMUNIZANTE	INDICAÇÕES	CRONOGRAMA	CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES IMPORTANTES	COMEN
Antraz	Vacina para o antraz, adsorvida, uma vacina inativada	Profilaxia pré-exposição de pessoas com alto risco de exposição (por exemplo, militares, trabalhadores de determinados laboratórios) Deve ser considerada com antibióticos para profilaxia pós-exposição	Dose de 0,5-ml intramuscular nas semanas 0, 4 e 6, e aos 12 e 18 meses. Fabricante recomenda reforço anual. Se for utilizado após a exposição, 3 doses nas semanas 0, 2 e 4,com antibióticos para, pelo menos, 7-14 dias após a terceira dose	Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior. Doença aguda moderada ou grave é uma precaução a ser tomada antes de vacinar.	A efetividad exposiçã aerossol principa partir de obtidos Dados li sobre os do uso p exposiçã
Difteria	Toxoides tetânico e diftérico combinados	Todos os adultos	Duas doses IM afastadas 4 semanas, terceira dose de 6-12 meses após a segunda dose para a série principal Reforço a cada 10 anos Não há necessidade de repetir doses se a programação for interrompida	Histórico de reação neurológica após uma dose anterior Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada ou grave é uma precaução a ser tomada antes de vacinar.	Toxoides dif tetânico combina vacina p acelular deve ser em uma de reforç anos de
Hepatite A	Vacina inativada contra a hepatite A	Viajantes a países de endemias médias a altas. Homens que fazem sexo com homens Usuários de drogas ilegais (injetáveis ou não) Pessoas que trabalham com primatas infectados	Duas doses, afastadas pelo menos 6 meses, para pessoas com idade ≥ 1 ano	Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada ou grave é uma precaução a ser tomada antes de vacinar.	Recomenda todas as Deve ser consider controle

		com hepatite A ou que fazem pesquisas com o vírus Pessoas com doença hepática crônica Receptores de fatores de coagulação			
Hepatite B	Vacina inativada contra a hepatite B, a partir de subunidade do vírus contendo HBsAg	Adolescentes Profissionais de saúde e trabalhadores de segurança pública, potencialmente expostos a sangue Clientes e funcionários de instituições para portadores de deficiência mental Pacientes em hemodiálise Homens que fazem sexo com homens Usuários de drogas injetáveis ilícitas Receptores de fatores de coagulação Contatos domésticos e sexuais de portadores de HBV Os presos de longo prazo em estabelecimentos penitenciários Heterossexuais tratados para doenças sexualmente transmissíveis ou com múltiplos parceiros sexuais Viajantes com contato próximo durante ≥ 6 meses com populações com alta prevalência de portadores de HBV	Três doses IM a 0, 1 e 6 meses	Reação alérgica grave a um componente de vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada ou grave é uma precaução a ser tomada antes de vacinar	A gravidez contrain Os profis saúde qu contato paciente sangue, sexuais com hep crônica, em hemo outras p imunoss e recepto fator de concentr ser testa meses ap vacinaçã determi resposta
Papiloma vírus humano	Proteínas inativadas do capsídeo L1 dos tipos 6, 11, 16 e 18 (quadrivalente) e dos tipos 16 e 18 (bivalente)	Mulheres entre 11-12 anos; podendo ser feita atrasada até os 26 anos Homens de 9 a 26 anos para as verrugas genitais	Três doses de 0,5 mL IM em 0, 1 a 2, e 6 meses	Reação alérgica grave a um componente de vacina ou a uma dose prévia A vacina não é recomendada para mulheres grávidas	A vacina nã contra i existente Como os vacina n responsa cerca de infecçõe associad câncer c

					rastrean o câncer ocorrer as mulhe vacinada
Influenza	Vacina de vírus inativados	Todos os adultos, com prioridade para os ≥65 anos de idade, pessoas com comorbidades, mulheres grávidas, profissionais de saúde, e pessoas com contato íntimo com crianças <5 anos de idade	Vacinação anual; ver recomendação anual da ACIP	Reação alérgica grave a um componente de vacina (incluindo ovos) ou após uma dose anterior Doença aguda moderada ou grave é uma precaução a ser tomada antes da vacina Síndrome de Guillain-Barré dentro de 6 semanas após a dose da vacina da gripe	Momento id vacinaçã é outubr novemb No entar vacinaçã ocorrer e Dezembr isso, particula para os trabalha saúde e alto risco complica não fora vacinado anterior Apenas de vacin gripe po tempora recomen adultos
	Vírus vivos atenuados da gripe	Pessoas 2 a 49 anos sem comorbidades que os coloquem sob alto risco de complicações da gripe	Vacinação anual; ver a declaração anual da ACIP Administrada por via intranasal	Pessoas<2 anos ou≥50 anos Comorbidades que os coloquem sob alto risco de complicações da gripe Histórico de Síndrome de Guillain-Barré até 6 semanas de dose anterior da vacina para gripe As mulheres grávidas Hipersensibilidade a ovo ou componentes da vacina	Pode ser usa contatos domicili trabalha saúde qu de pacien imunoss grave
Encefalite japonesa	Vacina de vírus inativados da encefalite japonesa	Viajantes para Ásia que passarão pelo menos um mês em áreas endêmicas durante a temporada de transmissão	Duas doses de 0,5 mL IM nos dias 0 e 28 para pessoas de pelo menos 18 anos de idade	Gestação	
Sarampo	Vacina de vírus vivos	Todos os adultos nascidos depois de 1956, sem história de vacina no primeiro aniversário ou após ele, sem diagnóstico	Uma dose é suficiente para a maioria dos adultos, mas devem ser administradas duas doses	Imunidade alterada (por exemplo, leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia	Pessoas com anafiláti podem s vacinada texto) A vacina

		clínico de sarampo, e sem anticorpos contra o sarampo detectáveis Pessoas nascidas antes de 1957 podem ser consideradas imunes	afastadas pelo menos um mês para pessoas ao ingressar na faculdade ou emprego em centro médico, para quem viajará para o exterior, ou estará em risco de sarampo durante surtos	imunossupressora) Receber imunoglobulina ou outros produtos do sangue 3-11 meses previamente contra indica a dose de vacina para sarampo, dependendo da dose de imunoglobulina ou do produto sanguíneo recebido Tuberculose não tratada Anafilaxia à neomicina ou gelatina Gestação Trombocitopenia	adminis pessoas infecção assinton deve ser consider os pacier aqueles c imunoss grave
Doença meningocócica (2 vacinas)	1. Vacinas conjugadas meningocócicas contendo polissacarídeos do sorogrupos A, C, W135 e Y (idade 2-55 anos) 2. Vacina polissacarídica tetravalente A, C, W135 e Y (idade de 56 anos ou mais)	Todas as pessoas de 11 a 18 anos de idade e todas as pessoas com deficiências do complemento, asplenia anatômica ou funcional, pessoas que viajarão para áreashiperendêmicas ou epidêmicas, os trabalhadores de certos laboratórios; a vacina pode ser útil durante surtos localizados	Uma dose de revacinação na idade de 16 anos para pessoas que receberam a vacina conjugada entre 11 e 12 anos de idade e a cada cinco anos para pessoas sob alto risco	1. Reações alérgicas a um componente da vacina, incluindo toxoide da difteria e látex	Vacina conj preferív polissaca para pes idades d anos
Caxumba	Vacina de vírus vivos	Todos os adultos nascidos depois de 1956, sem história de vacina no primeiro aniversário ou após ele, sem diagnóstico clínico de caxumba ou parotidite e ausência de anticorpos detectáveis Pessoas nascidas antes de 1957 podem ser geralmente consideradas imunes	Uma dose é suficiente para a maioria dos adultos; duas doses afastadas pelo menos um mês são indicadas para pessoas ao ingressar na faculdade ou emprego em centro médico e para quem viajará para o exterior	Imunidade alterada (por exemplo, leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressora) Receber imunoglobulina ou outros produtos do sangue de 3-11 meses previamente contra indica a dose de vacina para caxumba Anafilaxia à neomicina ou gelatina Gestação Trombocitopenia, se administrado com a vacina para sarampo	Embora as p nascidas são gera imunes, pode ser adminis adultos e idades e particula indicada indivídu consider suscetív masculir após a p Pessoas c anafiláti podem s vacinada
Coqueluche	Preparação de antígenos de pertussis	Todos de 11 a 12 anos de idade Pode ser realizada	Uma dose	Reação alérgica grave a um componente de vacina ou após uma	Duas prepar estão dis uma lice

	combinados com toxoides tetânico e diftérico para adultos (dTpa)	uma vez para todas as pessoas de 13-64 anos de idade que não receberam entre 11 e 12 anos. Intervalo preferido de 5 anos a partir da dose prévia de dT, mas pode ser administrada após intervalo mais curto se o risco de doença é elevado		dose anterior Doença aguda moderada ou grave é uma precaução a ser tomada antes de vacinar	para 10 a… de idade… para 11 a… de idade… Adminis… dose par… com 65 a… idade ou… velhos q… recebera… previam… que terã… com cria… menores… de idade…
Doença pneumocócica	Vacina 23-valente polissacarídica	Adultos com doença cardiovascular, doença pulmonar (incluindo asma), diabetes mellitus, etilismo, cirrose, fístula liquórica, asplenia anatômica ou funcional, doença de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiplo, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, imunossupressão, infecção pelo HIV, fumantes com 19 anos ou mais Populações de alto risco, tais como certos nativos americanos e todos os adultos ≥ 65 anos	Uma dose IM ou SC, uma segunda dose deve ser considerada ≥5 anos mais tarde, para adultos com alto risco de doença (por exemplo, pacientes asplênicos) e aqueles que perdem rapidamente anticorpos (por exemplo, síndrome nefrótica, insuficiência renal, transplantados) Revacinar adultos que receberam a primeira dose quando <65 anos que agora estão com ≥65 anos e que receberam a sua vacina pelo menos 5 anos mais cedo	Reação alérgica grave a um componente de vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada ou grave é uma precaução a ser tomada antes de vacinar	Vacina pneu… conjuga… indicada… adultos
Poliomielite	Vacina de poliovírus inativado (VIP)	Alguns adultos que estão sob maior risco de exposição ao poliovírus selvagem do que a população em geral, incluindo os viajantes para países onde a poliomielite é epidêmica ou endêmica ou populações específicas	Para adultos não vacinados, duas doses SC afastadas 4 semanas e uma terceira dose de 6-12 meses após a segunda; se <4 semanas estão disponíveis até a proteção ser necessária, uma dose única de VPI Para os adultos	Em base teórica, as mulheres grávidas não devem receber VIP, mas se a proteção imediata é necessária, IPV pode ser usada Reação alérgica grave a um componente da vacina ou após uma dose anterior Doença aguda moderada ou grave é uma precaução a ser	

		apresentam a doença causada pelo poliovírus selvagem	incompletamente imunizados, completar série primária, que consiste em três doses de VIP ou VOP (na infância), sem necessidade de reiniciar série interrompida Uma dose única de VIP pode ser dada a adultos que receberam previamente uma série primária e agora estão sob alto risco, tal como de viagem para uma área endémica	tomada antes de vacinar	
Raiva	Vacina inativada, HDCV ou PCEC	Pessoas sob alto risco, incluindo tratadores de animais, trabalhadores de laboratórios selecionados e trabalhadores de campo, e pessoas que viajarão por ≥1 mês para as áreas com alto risco de raiva	Profilaxia de pré-exposição: três doses de 1 ml IM nos dias 0, 7 e 21 ou 28	Histórico de reações de hipersensibilidade grave	Mais doses s necessár exposiçã
Rubéola	Vacina de vírus vivos	Adultos, particularmente as mulheres em idade fértil, que não têm histórico de vacina para a rubéola e nem anticorpos específicos detectáveis no soro Homens e mulheres em instituições onde surtos de rubéola podem ocorrer, tais como hospitais, forças armadas, e faculdades Pessoas nascidas antes de 1957, exceto as mulheres que podem engravidar, geralmente podem ser considerados imunes	Uma dose SC	Gestação, imunidade alterada (por exemplo, leucemia, linfoma, doença maligna generalizada, imunodeficiência congênita, terapia imunossupressora) Receber imunoglobulina ou outros produtos do sangue dentro do 3-11 meses antes da vacinação contra indica a vacinação Anafilaxia à neomicina A administração de produtos sanguíneos não deve contraindicar a vacinação pós-parto Trombocitopenia, se administrado com a	As mulhere ser acon evitar a por um r vacinaçã

				vacina para sarampo	
Varíola	Vírus vivo vaccinia	As pessoas que trabalham com vírus Orthopox Membros da saúde pública e equipes de saúde de resposta rápida	Uma dose intracutaneamente com uma agulha fendida Reforços para todas as pessoas a cada 10 anos, e talvez a cada 3 anos para quem trabalha com vírus Orthopox virulentos	Histórico ou presença de eczema ou outra condição aguda, crônica ou esfoliativa da pele Imunossupressão ou gravidez em paciente ou um familiar próximo ou contato íntimo História de doença cardíaca Amamentação Idade <1 ano A alergia a um componente da vacina Não há contraindicações se houver exposição à varíola	Algumas co da vacin tratáveis imunogl anti vac Vacina é 3-4 dias exposiçã e talvez tempo p prevenir modifica evolução Eventos graves s mas sign incluind vacinal, progress mioperic autoinoc encefalit Vaccínia transmis
Tétano	Toxoides tetânico e diftérico combinados	Todos os adultos	São necessárias três doses IM para uma série primária completa: duas doses IM afastadas 4 semanas, terceira dose de 6-12 meses após a segunda dose para a série principal Reforço a cada 10 anos; sem necessidade de repetir se programação é interrompida	Histórico de problemas neurológicos ou grave reação alérgica após dose prévia	Recomenda especiais tratamen feridas (Pessoas Síndrom Guillain primeira semanas imuniza principa adultos recebera uma sér provave devem s revacina Toxoides diftérico combina pertussi (dTpa) é preferida reforço n 11-12 an Um dose reforço d para pes 64 anos
Febre tifoide	Vacina de	Viajantes para áreas	Vacina injetável	Reação local ou sistêmica	Eficácia ape

	polissacarídeo capsular inativado, injetável Vacina oral de vírus vivos atenuados, Ty21a	onde o risco de exposição prolongada à água e alimentos contaminados é elevada Pode ser considerada para familiares e contatos íntimos de portadores e para funcionários de laboratórios que trabalham com *Salmonella typhi*	polissacarídica: uma dose IM de 0.5 mL, reforços a cada 2 anos Vacina oral: quatros doses em dias alternados, repetir a série a cada 5 anos se o risco continuar	grave a uma dose prévia Vacina Ty21a não deve ser administrada a pessoas com imunidade alterada ou a pessoas em uso de antimicrobianos	77% Essencia precauç aliment
Varicela	Vacina com cepa Oka atenuada do vírus da varicela	Todas as pessoas sem evidência de imunidade contra varicela, especialmente os profissionais de saúde, mulheres em idade reprodutiva, e pessoas com família ou outro tipo de contato com pessoas de alto risco de complicações da varicela (por exemplo, pessoas imunossuprimidas suscetíveis)	Duas doses de 0,5 mL SC afastadas 4-8 semanas, para pessoas de ≥13 anos A segunda dose é recomendada para todas as pessoas que já receberam uma dose	Comprometimento imunológico Gestação Alergia a componentes da vacina	Adultos con de varic diagnost clinicam podem s consider imunes Vírus va raramer transmit contatos vacinad saudáve quais se desenvo erupçõe As mulh recebem não deve engravic 1 mês
Varicela zoster	Vacina com cepa atenuada Oka do vírus da varicela, aproximadamente 14 vezes mais potente do que a vacina da varicela	Pessoas com ≥60 de idade	Uma dose de 0,65 ml SC	Comprometimento imunológico Gestação Alergia a componentes da vacina	Pode ser adı indepen de histór de vesícu
Febre amarela	Vacina de vírus vivos atenuados (cepa 17D)	Pessoas que vivem em áreas onde a febre amarela existe ou que viajarão a essas áreas	Uma dose, com reforço a cada 10 anos	Pessoas imunocomprometidas Histórico de reação anafilática a ovos Gravidez, em base teórica, embora possa ser administrada se o risco for alto	Febre, icterí falência múltipl (doença viscerot foram ra relatado pessoas recebera de 17D p primeira Vacinar pessoas

					para áre endêmic febre am

ACIP = Comitê Consultivo em Práticas de Imunização; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; HBV =vírus da hepatite B; HDCV =vacina célula humana diploide para a raiva; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IM = intramuscular; VIP = vacina inativada de poliovírus; SCR= vacina para sarampo, caxumba e rubéola; VOP =vacina de poliovírus vivo trivalente oral; PCEC= vacina purificada contra a raiva a partir de cultura de célula de embrião de galinha ; SC =subcutâneo.

*Deve haver o rastreamento para hemacromatose em pessoas mais velhas com níveis séricos de saturação de transferrina e ferritina.

Esquema Recomendado de Vacinação para Adultos
ESTADOS UNIDOS 2011

Nota: Estas recomendações *devem* ser lidas com as notas que se seguem contendo o número de doses, intervalos entre as doses, e outras informações importantes.

Esquema de imunização recomendado para adultos, por vacina e por faixa etária.

<table>
<tr><th>Vacina ↓ Faixa etária →</th><th>19-26 anos</th><th>27-49 anos</th><th>50-59 anos</th><th>60-64 anos</th><th>≥ 65 anos</th></tr>
<tr><td>Influenza [1,*]</td><td colspan="5">1 dose anualmente</td></tr>
<tr><td>Tétano, difteria, coqueluche (dT/dTpa) [2,*]</td><td colspan="4">Substituir uma dose de dT por dTpa reforço, em seguida, reforços com dT a cada 10 anos</td><td>dT reforço a cada 10 anos</td></tr>
<tr><td>Varicela [3,*]</td><td colspan="5">2 doses</td></tr>
<tr><td>Papilomavírus humano (HPV) [4,*]</td><td>3 doses (mulheres)</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>Zóster [5]</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">1 dose</td></tr>
<tr><td>Sarampo, caxumba, rubéola (SCR) [6,*]</td><td colspan="2">1 ou 2 doses</td><td colspan="3">1 dose</td></tr>
<tr><td>Pneumocócica (polissacarídica) [7,8]</td><td colspan="4">1 ou 2 doses</td><td>1 dose</td></tr>
<tr><td>Meningocócica [9,*]</td><td colspan="5">1 ou mais doses</td></tr>
<tr><td>Hepatite A [10,*]</td><td colspan="5">2 doses</td></tr>
<tr><td>Hepatite B [11,*]</td><td colspan="5">3 doses</td></tr>
</table>

*Vacinas cobertas pelo Programa de Compensação a Eventos Adversos de Vacinações (Vaccine Injury Compensation Program) dos EUA.

- Para todas as pessoas nesta categoria que preencham os requisitos de idade e que não têm evidência de imunidade (p. ex., a falta de documentação de vacina ou ausência de provas de infecção prévia)
- Recomendado se algum outro fator de risco está presente (p. ex., indicação clínica, de trabalho, de estilo de vida, ou outras indicações)
- Nenhuma recomendação

Relatar todas as reações pós-vacinação clinicamente significativas para a Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS, um programa dos EUA de compensação financeira a eventos adversos vacinais). Fichas de notificação e instruções sobre a apresentação de um relatório VAERS estão disponíveis em http://www.vaers.hhs.gov ou por telefone, 800-822-7967.
Informações sobre como registrar uma queixa no Vaccine Adverse Event Reporting System estão disponíveis em htpp://www.hrsa.gov/vaccinecompensation ou por telefone 800-338-2382. As informações sobre apresentação de uma queixa por danos vacinais estão disponíveis através do U.S. Court of Federal Claims, 717 Madison Place, N.W., Washington, D.C. 20005; telefone 001-202-357-6400.
Informações adicionais sobre as vacinas no cronograma, a extensão dos dados disponíveis e contraindicações para a vacinação também estão disponíveis no http://www.cdc.gov/vaccines, ou a partir do Contact Center em 800-CDC-INFO (800-232-4636) em Inglês ou Espanhol, 24 horas por dia, sete dias por semana.

FIGURA 17-1 Esquema recomendado de imunização para adultos, por vacina e por grupo etário, Estados Unidos, 2011.
Consulte E-Tabela 17-1 para notas de rodapé. (De http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf.)

Vacinas que pode ser indicadas para adultos com base em indicações médicas e outros

Vacina ↓ / Indicação →	Gravidez	Condições que comprometem o sistema imune (excluindo o HIV) 3, 5, 6, 13	Infecção pelo HIV [3, 6, 12, 13] Contagem de linfócitos T CD4+ <200 células/mL	Infecção pelo HIV Contagem de linfócitos T CD4+ ≥200 células/mL	Diabetes, doença cardíaca, doença pulmonar crônica, etilismo	Asplenia [12] (incluindo a esplenectomia eletiva) e deficiências persistentes do complemento	Doença hepática crônica	Insuficiência renal, estágio final da doença renal, realização de hemodiálise	Profissionais de saúde
Influenza [1,*]	1 dose TIV anualmente								1 dose TIV ou LAIV anualmente
Tétano, difteria, coqueluche (Td/Tdap) [2,*]	dT	Substituir uma dose única de dT por dTpa, em seguida, dT a cada 10 anos							
Varicela [3,*]	Contraindicado			2 doses					
Papilomavírus humano (HPV) [4,*]		3 doses para mulheres de até 26 anos							
Zóster [5]	Contraindicado				1 dose				
Sarampo, caxumba, rubéola (SCR) [6,*]	Contraindicado			1 ou 2 doses					
Pneumocócica (polissacarídica) [7,8]		1 ou 2 doses							
Meningocócica [9,*]	1 ou mais doses								
Hepatite A [10,*]	2 doses								
Hepatite B [11,*]					3 doses				

*Vacinas cobertas pelo Vaccine Injury Compensation Program.

- Para todas as pessoas nesta categoria que preencham os requisitos de idade e que não tenham evidência de imunidade (p. ex., a falta de documentação de vacinação ou nenhuma evidência de infecção prévia)
- Recomendado se algum outro fator de risco está presente (p. ex., indicações clínicas, por trabalho, estilo de vida, ou outras indicações)
- Nenhuma recomendação

Estes esquemas indicam as faixas etárias e as indicações médicas para as quais a administração de vacinas licenciadas atualmente é comumente recomendada, para adultos com idades de pelo menos 19 anos, como estava em 4 de fevereiro de 2011. Para todas as vacinas recomendadas no calendário de imunização de adultos, uma série de vacinas não precisa ser reiniciada, independentemente do tempo decorrido entre as doses. Vacinas combinadas podem ser usadas sempre que quaisquer componentes da combinação são indicados e quando os outros componentes da vacina não são contraindicados. Para recomendações detalhadas sobre todas as vacinas, incluindo as utilizadas em viajantes ou mesmo as que são incluídas durante o ano vigente, consulte inserções dos fabricantes e a declaração completa do Advisory Committee on Immunization Practices do CDC dos EUA (http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm).

FIGURA 17-2 Agenda de Imunização de Adultos Recomendada, por Vacina e Indicações Médicas e Outras, Estados Unidos, 2011.
Consulte E-Tabela 17-1 para notas de rodapé. (De http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm#print.)

Comprometimento Imunológico

Pacientes com condições médicas que comprometam seus sistemas imunológicos geralmente não devem receber vacinas de micro-organismos vivos atenuados. Tais pacientes incluem aqueles com imunodeficiências, leucemia, linfoma e neoplasias malignas generalizadas, imunocomprometimento pelo uso crônico de corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabólitos e radiação. Uma exceção é a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Pacientes assintomáticos devem receber a vacina SCR. A aplicação da vacina SCR pode ser considerada em pacientes sintomáticos com HIV; entretanto pessoas com imunodepressão grave não devem ser vacinadas. Vacinação contra a varicela (duas doses com três meses de intervalo) pode ser considerada em portadores de HIV com contagens de linfócitos T $CD4^+$ >200 células/μL. Pacientes com leucemia em remissão, que não tenham recebido quimioterapia nos últimos três meses, podem ser vacinados com vacinas de vírus vivos. Tratamentos de curto prazo (<2 semanas) com corticosteroides, esquemas de dias alternados com doses baixas a moderadas de corticosteroides de ação curta e aplicações tópicas ou em tendões normalmente não contraindicam a administração de vacinas vivas.

Pacientes imunocomprometidos podem receber vacinas de organismos inativados e toxoides, embora a eficácia dessas substâncias possa ser menor. Pacientes sabidamente infectados por HIV devem receber vacina pneumocócica e vacinação anual para influenza.

Gestação

Em geral, gestantes não devem receber vacinas de organismos vivos, em função da possibilidade teórica das vacinas terem efeitos adversos sobre o feto. Não foram registrados efeitos adversos significativos atribuíveis à imunização de gestantes com SCR ou vacina para varicela. Entretanto, gestantes não devem receber essas vacinas, e mulheres que as receberem devem aguardar um mês antes de engravidarem. As vacinas contra poliomielite e febre amarela não devem ser administradas a gestantes, a menos que exista um risco substancial dessas doenças. A vacinação com toxoide tetânico é especialmente indicada nas gestantes que não tenham sido adequadamente vacinadas, para prevenir o tétano neonatal em seus bebês. O ideal é vacinar após o primeiro trimestre para evitar que seja atribuída à vacina um resultado adverso da gravidez que foi apenas coincidente. A maioria das mulheres grávidas não deve receber dTpa, a qual deve ser administrada no pós-parto. Todas as grávidas devem ser rastreadas para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Crianças nascidas de mães com HBsAg positivo devem receber a vacina para hepatite B e imunoglobulina contra hepatite B no prazo de até 12 horas após o nascimento. Mulheres que ficarão grávidas durante a estação de influenza devem ser vacinadas contra a doença. Tem-se demonstrado que as gestantes estão sob risco particularmente elevado de complicações da gripe e têm alta prioridade para receber esta vacina para protegê-los.

Agentes imunobiológicos específicos

Hepatite A

Existem, nos Estados Unidos, duas vacinas de vírus inativados contra hepatite A (Capítulo 150). As taxas de soroconversão após uma única dose de qualquer uma das vacinas em pessoas com mais de um ano de idade ultrapassam 95%. Os níveis de anticorpos considerados protetores aos animais se desenvolvem em quase todas as pessoas.

Indicações

A vacina está indicada basicamente para pessoas que viajam para países, em geral em desenvolvimento, com endemicidade de média a elevada de hepatite A; entretanto também é recomendada a outros grupos com alto risco de infecção ou de desenvolverem hepatites graves. Além disso, a vacina de rotina é recomendada para crianças de 12 a 23 meses de idade nos EUA. Não foi demonstrado que profissionais de saúde apresentem um risco de hepatite A superior ao da população geral, não sendo necessária a imunização de rotina. Embora manipuladores de alimentos não tenham um risco de

hepatite A maior do que o da população geral, as consequências de infecção ou suspeita de infecção neste grupo, que podem originar extensas investigações de saúde pública, podem, em algumas circunstâncias, tornar a vacinação uma medida com boa relação custo-efetividade. A vacina contra hepatite A pode ser administrada a crianças com um um ano de idade ou mais para controlar surtos em comunidades com taxas elevadas de infecção prévia, e sua administração deve ser considerada em comunidades com níveis intermediários de infecção prévia (soroprevalência de anti-hepatite A de 10% a 25% até os cinco anos de idade). As doses variam segundo a idade e o produto. Todos os esquemas de aplicação exigem uma segunda dose pelo menos seis meses após a primeira, com uma variação aceitável para um dos produtos de até 18 meses após a primeira dose. As vacinas não estão indicadas em crianças com menos de um ano, pois não existem dados adequados sobre segurança e eficácia nessa faixa etária.

Eventos Adversos

A maioria dos eventos adversos corresponde a dor e hipersensibilidade no local da injeção. Embora tenham sido descritos eventos adversos raros e mais graves em associação temporal à vacinação, não ficou estabelecida uma relação causal.

Hepatite B

A vacina contra hepatite B (Capítulo 150) é a primeira vacina capaz de prevenir câncer (estima-se que 800 pessoas morrem anualmente nos Estados Unidos por hepatocarcinoma relacionado à hepatite B; um número muito maior morre nos países em desenvolvimento pela mesma causa). Também é capaz de prevenir as complicações agudas e crônicas da hepatite B, incluindo um total anual estimado em 4.000 óbitos por cirrose e 250 óbitos anuais por doença hepática fulminante nos Estados Unidos. As vacinas produzidas atualmente derivam da inserção do gene do HbsAg no *Saccharomyces cerevisiae.*A vacina para hepatite B, a primeira vacina aprovada obtida através de técnicas recombinantes, produz respostas adequadas de produção de anticorpos em mais de 90% dos adultos normais e em mais de 95% de lactentes, crianças e adolescentes normais, quando administrada em uma série de três doses. A dose depende do produto, da faixa etária e das condições clínicas de base, e pode ser determinada mediante consulta à bula do produto. A duração da imunidade conferida pela vacina é desconhecida, embora o acompanhamento dos vacinados durante mais de 16 anos indique persistência de proteção contra infecções clinicamente significativas (p. ex., viremia detectável e doença clínica). Atualmente, não são recomendadas doses de reforço. A vacina deve ser aplicada por via intramuscular, de preferência no deltoide.

Indicações

A vacina para hepatite B é indicada para adultos sob alto risco de infecção (Fig. 17-1 e E-Tabela 17-1). Uma vez que as estratégias para focar o uso da vacina para hepatite B somente em populações de alto risco não tiveram impacto significativo sobre a incidência

da doença, hoje é recomendada a vacinação universal em lactentes e em todos os adolescentes que não tenham sido previamente vacinados. Recomenda-se o rastreamento universal do HBsAg em todas as grávidas, com administração de três doses da vacina e uma dose de imunoglobulina para hepatite B em recém-nascidos de mães aguda ou cronicamente infectadas.

Eventos Adversos

O principal efeito colateral é dor no local da injeção. Raramente pode causar alopécia, em geral reversível. Não foi demonstrado em estudos controlados que a vacina contra hepatite B induzisse esclerose múltipla, e não há comprovação de que a vacina exacerbe a doença em pacientes com esclerose múltipla que sejam vacinados.

Papilomavírus Humano

Duas vacinas para o papiloma vírus humano (HPV) são licenciadas. Ambas as vacinas contêm a proteína de capsídeo L1 dos vírus tipos 16 e 18, que representam cerca de 70% dos casos de câncer cervical. A vacina quadrivalente também contém os tipos 6 e 11, que são as causas mais comuns de verrugas anogenitais. A vacinação de rotina para meninas de 11 a 12 anos de idade é recomendada em um esquema de três doses. Deve ser administrada aos zero, um a dois, e seis meses, mas pode ser realizada para as mulheres não imunizadas até 26 anos de idade. As receptoras de vacina HPV devem obedecer às mesmas recomendações de exame de colpocitologia oncótica (Papanicolaou) para as mulheres não vacinadas. Pessoas com resultados anteriores de exames de Papanicolaou anormais ou com verrugas genitais podem ser vacinadas para prevenir a infecção persistente por tipos de HPV que não estão na vacina. Em 2009, a Food and Drug Administration dos EUA (FDA) também licenciou a vacina quadrivalente para os homens de nove a 26 anos de idade, para a prevenção de verrugas genitais.

Eventos Adversos

As reações mais comuns são dor local, edema e eritema, que podem, em parte, ser explicadas pelo adjuvante de alumínio em vez da proteína de capsídeo L1. Há uma incidência ligeiramente mais alta de febre em período de 15 dias após a vacinação nas receptoras da vacina em comparação com as receptoras de placebo.

Influenza

As duas vacinas para influenza sazonal disponíveis nos Estados Unidos são a trivalente de vírus inativados (TIV) e a de vírus vivos atenuados (LAIV). TIV, que contém partes dos vírus dos três principais tipos antigênicos, A (H3N2), A (H1N1) e B, é administrada por via intramuscular. LAIV, que consiste em três vírus atenuados termolábeis e adaptados ao frio, um de cada uma das cepas circulantes previstas, é administrado por via intranasal. LAIV é preparada pelo uso de vírus atenuados que são rearranjados com cepas circulantes de influenza para conter seis genes internos do vírus-pai e genes da

hemaglutinina de superfície e neuraminidase de uma cepa A (H3N2), A (H1N1) ou B. Em 2009, um vírus H1N1 novo surgiu e causou uma pandemia. A vacina contendo antígenos contra o vírus H1N1 de 2009 agora é o componente A (H1N1) da vacina anual contra influenza.

Indicações

A vacina anual para influenza (Capítulo 372) com TIV é indicada para todos os adultos, porém com uma ênfase especial nas pessoas com alto risco de complicações da doença: pessoas com doenças cardiopulmonares crônicas, moradores de asilos e outras instituições de internação de longa permanência, pessoas com 50 anos ou mais, pacientes com outras doenças crônicas (p. ex., diabetes melito, insuficiência renal, hemoglobinopatias e imunossupressão) que tenham necessitado de acompanhamento médico regular ou internação no ano anterior, adultos e crianças com qualquer condição clínica (p. ex., disfunção cognitiva, lesão de medula espinal, transtornos convulsivos ou outros transtornos neuromusculares) que possa comprometer a função respiratória ou o manejo das secreções respiratórias ou que possa aumentar o risco de aspiração, e crianças que fazem uso crônico de terapia à base de aspirina. Mulheres que estarão gestantes durante a estação de influenza (no hemisfério norte, em geral do final de dezembro até meados de março) também devem ser vacinadas. Para reduzir a transmissão de gripe aos pacientes de alto risco, profissionais de saúde e contatos domiciliares desses pacientes também devem ser vacinados anualmente, inclusive contatos de crianças com menos de cinco anos de idade. A vacinação anual é recomendada para todas as crianças de seis meses a 18 anos.

LAIV está licenciada apenas para as pessoas não grávidas com idade entre dois a 49 anos sem comorbidades que os coloquem em alto risco de complicações por influenza. LAIV pode ser usada para contatos de pacientes de alto risco, se os contatos forem da idade apropriada. LAIV, por causa de preocupações teóricas acerca da transmissão de vírus vivo, não é recomendada para contatos de pacientes gravemente imunossuprimidos como pacientes com transplante de medula óssea, mas pode ser dada a contatos de pessoas com comprometimento imunológico leve a moderado.

A eficácia da TIV varia de acordo com as condições do hospedeiro e com o grau em que os antígenos da vacina são semelhantes aos vírus em circulação naquela estação. Se a compatibilidade for boa, a eficácia da vacina costuma ser de 70% a 90% em adultos jovens saudáveis normais. A eficácia é substancialmente menor, com frequência entre 30% e 40%, em idosos institucionalizados; não obstante, parece oferecer uma proteção de 60% a 80% contra pneumonia e óbito. LAIV demonstrou ter eficácia superior a 85% em crianças pequenas, mesmo em um ano no qual a cepa circulante tenha se desviado antigenicamente da cepa vacinal. Efeitos semelhantes foram observados em estudos de intervenção em adultos.

Idealmente, as vacinas sazonais devem ser administradas logo que estejam disponíveis. Se a vacina estiver disponível em dezembro e janeiro (no hemisfério norte) a vacinação deve continuar, pois ainda oferece proteção a muitas pessoas. Uma revisão das estações de influenza 1976-77 até 2008-09 demonstrou que a atividade de pico não

ocorreu até janeiro ou mais tarde em mais de 80% das referidas estações e até fevereiro ou mais tarde em mais de 60%.

Eventos Adversos

Pessoas com reação anafilática a ovos não devem ser imunizadas. O evento adverso mais comum da TIV é dor no local da injeção. Febre, mal-estar e mialgia podem surgir seis a 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias, embora essas reações sejam mais comuns em crianças expostas à vacina pela primeira vez. Reações alérgicas graves são raras. Se as vacinas para influenza atuais causam síndrome de Guillain-Barré, este é um evento raro, da ordem de um para cada 1 milhão de doses. Os eventos adversos mais comuns após LAIV em adultos são coriza, cefaleia e dor de garganta.

Sarampo

Indicações

A imunização para sarampo (Capítulo 375) é recomendada para todas as pessoas nascidas a partir de 1957 sem evidências de sarampo prévio diagnosticado por médico, sem evidência laboratorial de imunidade ou vacinação adequada. Antes de 1989, a vacinação adequada compreendia uma dose única da vacina de vírus vivos administrada no primeiro aniversário ou após essa data. Desde então, a programação de duas doses passou a ser recomendada: a primeira dose, com uma efetividade de 93% a 98%, a ser aplicada entre 12 e 15 meses de idade, e a segunda, quando a criança entra na escola. Todas as crianças, do jardim de infância ao final do ensino médio, devem receber uma segunda dose. A maioria dos adultos é considerada adequadamente vacinada se tiver recebido uma dose de vacina administrada no primeiro aniversário ou após essa data. Alguns adultos com maior risco de sarampo (profissionais de saúde com contato direto com pacientes, estudantes universitários, viajantes internacionais), entretanto, devem receber uma segunda dose de vacina, a menos que tenham evidências sorológicas de imunidade. Pessoas que viajam para o exterior devem idealmente ter recebido duas doses ou ter outras evidências de imunidade para o sarampo. Pessoas nascidas antes de 1957 costumam ser imunes como consequência da infecção natural e não necessitam ser vacinadas, embora a vacinação não seja contraindicada caso se acredite serem suscetíveis à doença.

Durante surtos de sarampo em instituições, todas as pessoas de risco que não receberam duas doses ou que não tenham evidências de imunidade contra o sarampo devem ser vacinadas. A vacina costuma ser administrada combinada com componentes para caxumba e rubéola na SCR para assegurar imunidade contra todas as três doenças. Indivíduos já imunizados contra um ou mais componentes podem receber a vacina sem problemas.

A vacina para sarampo é contraindicada em gestantes baseada em estudos teóricos em pessoas com doenças febris agudas moderadas a graves e indivíduos com imunocomprometimento, salvo pessoas com infecção por HIV sem comprometimento

imunológico grave. Pacientes com reações anafiláticas a ovos podem ser vacinados sem teste cutâneo prévio.

Eventos Adversos

Aproximadamente 5% a 15% dos receptores suscetíveis de vacina de sarampo apresentam temperaturas de 39,4 °C ou mais 5 a 12 dias após a vacinação, com sintomas que duram de um a dois DIAS. Cerca de 5% das pessoas apresentam exantema transitório. Existem raros relatos de púrpura trombocitopênica após a administração da vacina SCR. A taxa global de reações após a segunda dose de vacina contendo sarampo é substancialmente menor do que após a primeira dose. Encefalopatia ou encefalite após a vacinação para sarampo já foi relatada em taxas menores do que as de base ou esperadas.

Vacina Meningocócica

Três vacinas meningocócicas quadrivalentes contra a doença causada pelos sorogrupos A, C, Y e W135 estão disponíveis: vacina polissacarídica meningocócica (MPSV4), que consiste em 50 μg de polissacarídeo de cada um dos quatro sorogrupos e está licenciado para pessoas com dois anos ou mais de idade, e duas vacinas conjugadas meningocócicas (MCV4). Uma vacina conjugada consiste de 4 μg de cada polissacarídeo covalentemente ligado a 48 μg de toxoide diftérico é licenciada para pessoas de 2 a 55 anos de idade. A outra conjugada consiste de polissacarídeo ligado a CRM_{197}. Os quatro sorogrupos em cada vacina são responsáveis por aproximadamente dois terços da doença meningocócica nos Estados Unidos e cerca de 75% da doença em pessoas de 11 anos ou mais de idade (Capítulo 306). As vacinas polissacarídicas apresentaram eficácia de 85% a 100% em epidemias por sorogrupos A e C, enquanto para os outros grupos têm boa imunogenicidade documentada em adultos. A vacina conjugada para o meningococo tipo C (MCV-C) foi associada à eficácia estimada de 88% a 98% no ano seguinte à vacinação no Reino Unido, onde foi usada amplamente. Além disso, MCV-C reduziu a colonização em 66% e diminuiu a doença em pessoas não vacinadas em 67% nas crianças de um a 17 anos de idade e 35% naqueles com mais de 25 anos. Em contraste com as vacinas polissacarídicas, as vacinas conjugadas induzem memória imunológica, resultam em níveis mais altos e mais duradouros de anticorpos de alta avidez e induzem imunidade de rebanho. A duração da imunidade tanto para MPSV4 e MCV4 se pensa ser cerca de cinco anos.

Indicações

A vacinação de rotina com uma dose única de MCV4 é recomendada para todos os adolescentes de 11 a 18 anos de idade sem vacinação prévia e para alunos universitários que viverão em residências estudantis. A vacinação também é recomendada para pessoas de muito alto risco, isto é, aqueles com deficiências do complemento, pessoas com asplenia anatômica ou funcional, microbiologistas com exposição frequente a culturas *Neisseria meningitidis* e pessoas que viajam ou vivem em áreas com doença

hiperendêmica ou epidêmica (por exemplo, o “cinturão da meningite” da África subsaariana, que se estende desde a Mauritânia até a Etiópia). MCV4 pode ser administrada para as pessoas de dois a dez anos de idade sob alto risco. Não é recomendada rotineiramente para essa faixa etária. Para pessoas com mais de 55 anos com indicação para a vacina, MPSV4 deve ser usada. Vacinação meningocócica pode ser útil durante epidemias localizadas de sorogrupos presentes na vacina.

A revacinação é indicada aos 16 anos em crianças inicialmente vacinadas entre 11 e 12 anos de idade. Para as crianças inicialmente vacinadas após 12 anos de idade, recomendações sobre revacinação ainda estão em desenvolvimento (www.ccc.gov/vaccines). Para pesssoas sob alto risco, revacinação é recomendada a cada cinco anos.

Eventos Adversos

Os principais efeitos colaterais da MPSV4 são reações locais que duram um a dois dias. A incidência de reações locais e febre baixa é ligeiramente mais alta após MCV4 que com MPSV4. Um excesso de risco de 1,25 casos de síndrome de Guillain-Barré por milhão de doses tem sido observado com a vacinação, embora mais estudos tenham dúvidas sobre uma associação causal.

Caxumba

Indicações

A vacina para caxumba (Capítulo 377) está indicada para qualquer pessoa, especialmente indivíduos suscetíveis do sexo masculino sem evidência de imunidade. Para a maioria dos adultos, tais evidências consistem em histórico prévio de vacinação no primeiro ano de vida ou após, diagnóstico médico de ou evidência laboratorial de imunidade. Para adultos sob alto risco, incluindo profissionais de saúde, viajantes internacionais e estudantes em instituições educacionais após a escola secundária, duas doses de vacina contra caxumba constituem evidência aceitável de imunidade. A maioria das pessoas nascidas antes de 1957 pode ser considerada imunizada como decorrência de infecção natural, mas a vacinação não é contraindicada se houver motivos para supor que a pessoa seja suscetível.

Eventos Adversos

Eventos adversos após a vacina para caxumba obtida a partir da cepa Jeryl Lynn (a cepa usada nos Estados Unidos) são pouco comuns e compreendem febre, parotidite e manifestações alérgicas. Existem relatos esporádicos de púrpura trombocitopênica em pessoas vacinadas com SCR. Devido a estudos teóricos, a vacina para caxumba está contraindicada nas gestantes, em pessoas com doenças febris agudas moderadas a graves e em indivíduos com imunocomprometimento. Quando associada à vacina para sarampo, pode ser administrada a pessoas com infecção assintomática por HIV e considerada para pessoas com infecção sintomática sem comprometimento imunológico grave. Pacientes

com reações anafiláticas ao ovo podem ser vacinados sem realização prévia de teste cutâneo (ver Sarampo, anteriormente).

Vacina para Coqueluche

Em 2005, duas vacinas foram licenciadas para reforço da imunidade contra pertussis. Ambas as vacinas são combinadas com a preparação de toxoides tetânico e diftérico para adultos e têm um conteúdo reduzido de antígenos de pertussis em comparação com as vacinas para a infância (dTpa). Boostrix (GlaxoSmithKline), que está licenciada para adolescentes e adultos de dez a 64 anos de idade, contém três antígenos de coqueluche — toxoide (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN). Adacel (SanofiPasteur, Inc.), que está licenciada para pessoas de 11 a 64 anos de idade, contém cinco antígenos de coqueluche PT, FHA, PRN e duas fímbrias. Ambas as vacinas, quando administradas a adolescentes e adultos previamente vacinados, induzem respostas sorológicas que são comparáveis àquelas induzidas durante vacinação na infância com vacinas comprovadamente eficazes. Os eventos adversos, reações locais geralmente, são semelhantes com a preparação dos toxoides tetânico e diftérico de adulto (Td) sozinho. Uma dose única de dTpa é indicado para todos os adolescentes de 11 a 12 anos de idade. Adolescentes mais velhos devem receber dTpa em lugar de dT, se não tiverem recebido um reforço de dT na adolescência. A dTpa pode ser dada em qualquer intervalo. Todos os adultos com menos de 65 anos de idade devem receber uma dose única de dTPa para substituir um reforço de dT. Pessoas de 65 anos ou mais entrarão em contato com uma criança devem receber uma única dose de dTpa.

Vacina Pneumocócica

A vacina polissacarídica para pneumococo contém antígenos capsulares polissacarídicos purificados de 23 tipos de *Streptococcus pneumoniae*, responsáveis por 85% a 90% da doença nos Estados Unidos (Capítulo 297). A maioria dos adultos, inclusive idosos e pacientes com cirrose alcoólica e diabetes melito, evidencia elevações de duas vezes ou mais nos títulos de anticorpos tipo-específico até duas a três semanas após a vacinação. Embora a resposta sorológica normalmente seja aceitável, as estimativas de eficácia da vacina na prevenção de doença variam amplamente. É possível que seja mais baixa em alguns pacientes, como aqueles com cirrose alcoólica ou doença de Hodgkin. Existem boas evidências de que a vacinação tem uma efetividade aproximada de 60% para doença pneumocócica bacterêmica, o que representa um número estimado de 50.000 casos anuais. As evidências sobre a eficácia contra a pneumonia em populações de alto risco, contudo, não são claras.

Indicações

As informações disponíveis respaldam o uso da vacina pneumocócica em populações de alto risco, inclusive todas as pessoas com mais de 65 anos. Dois grupos recentemente adicionados aos recomendados para a vacinação são as pessoas tabagistas com 19 anos

ou mais e os portadores de asma. Esforços especiais devem ser feitos para cobrir pacientes hospitalizados. Aproximadamente dois terços dos pacientes que são posteriormente internados com doença pneumocócica estiveram hospitalizados por outros motivos nos cinco anos precedentes.

A imunidade pode se reduzir após cinco ou mais anos após a vacinação. A aplicação de uma dose única de reforço deve ser considerada nessa ocasião em adultos com maior risco da doença (como pacientes com asplenia) e adultos que possam perder anticorpos rapidamente (como pacientes com síndrome nefrótica ou insuficiência renal). Indivíduos com mais de 65 anos que tenham recebido uma dose há mais de cinco anos (quando tinham menos de 65 anos) devem ser novamente vacinados.

Eventos Adversos

Reações locais são frequentes. Menos de 1% dos vacinados apresenta reações locais intensas ou sistêmicas, como febre e mal-estar. Ocorrências graves, como anafilaxia, são raras. Em função da raridade de reações graves em pacientes revacinados, pessoas com indicação de vacina, porém com histórico desconhecido de vacinação prévia, devem ser vacinadas.

Uma vacina conjugada pneumocócica em que os polissacarídeos de 13 tipos estão covalentemente ligados a uma proteína carreadora foi licenciada e recomendada para utilização universal em crianças. Esta vacina, que abrange muito menos tipos do que a vacina polissacarídica 23-valente, não está aprovada para pessoas de nove anos ou mais de idade. A vacinação amplamente difundida para crianças nos Estados Unidos levou a reduções substanciais da doença pneumocócica invasiva em adultos, sugerindo que as crianças são a fonte de muitas infecções em adultos. Estudos de vacinas conjugadas em adultos estão em andamento.

Poliomielite

Os últimos casos registrados de poliomielite autóctone adquiridos naturalmente (Caps. 387 e 423) causados por poliovírus selvagem nos Estados Unidos foram em 1979. Em 2000, foi recomendada a adoção, nos Estados Unidos, de um esquema de imunização composto somente da vacina de pólio inativada (VIP). Esta vacina substituiu a vacina oral de pólio com vírus vivos atenuados (VOP) que, embora tenha eliminado o vírus selvagem da pólio nos Estados Unidos, provocava, em média, cerca de oito casos da doença por ano entre seus receptores e contatantes. VIP é a única vacina disponível nos Estados Unidos, mas a VOP ainda é a vacina utilizada na maioria dos países ao redor do mundo. Entre 1988, quando foi anunciada a meta de erradicação global da poliomielite, em 2010 os casos de pólio em todo o mundo diminuíram em uma taxa estimada de 99%. Quatro países (Nigéria, Índia, Paquistão e Afeganistão) nunca tiveram interrupção da transmissão endêmica. No entanto 16 países foram reinfectados em 2010 devido à transmissão do vírus proveniente da Nigéria e da Índia. Os esforços para erradicar a poliomielite globalmente devem continuar.

Indicações

Não existe justificativa para a vacinação rotineira de pessoas de 18 anos ou mais de idade, tendo em vista o baixo risco de exposição à forma selvagem do vírus nos Estados Unidos. A principal indicação para a vacinação de adultos é viagem para regiões onde o vírus selvagem seja endêmico ou epidêmico. Adultos não vacinados previamente devem receber VIP. Viajantes adultos com histórico de vacinação parcial devem concluir um esquema básico com três doses com VIP. Adultos que já tenham recebido três doses de VOP ou VIP devem receber uma dose única de reforço de VIP. Um esquema básico de VIP compreende três doses da vacina. Uma quarta dose é administrada às crianças ao entrarem na escola.

Eventos Adversos

Não foram registrados eventos adversos graves com a VIP.

Raiva

Indicações

A vacina da raiva (Capítulo 422) está indicada como profilaxia pré-exposição em pessoas de alto risco, incluindo indivíduos que manipulam animais, profissionais específicos que trabalham em laboratórios e em campo e viajantes que passem mais de um mês em regiões onde a raiva seja uma ameaça constante. O esquema pré-exposição compreende três injeções intramusculares de 1 mL nos dias 0, 7 e 21 ou 28 para todas as vacinas antirrábicas. O tratamento pós-exposição depende da exposição prévia à vacina (Capítulo 422). As pessoas sendo tratadas pela primeira vez devem receber quatro doses nos dias 0, 3, 7 e 14. A imunoglobulina antirrábica humana está indicada em pessoas expostas que não tenham sido previamente vacinadas.

Rubéola

Indicações

A vacina para rubéola (Capítulo 376) está indicada em adultos suscetíveis nascidos em 1957 ou depois desse ano e em mulheres suscetíveis de qualquer idade que estejam pensando em engravidar. Pessoas sem histórico prévio de vacinação no primeiro aniversário ou após essa data ou sem evidências laboratoriais de imunidade devem ser consideradas suscetíveis. Uma única dose da vacina tem uma efetividade de 95% ou mais. Muitas pessoas tomam duas doses de vacina para rubéola no esquema que preconiza duas doses de SCR.

Eventos Adversos

O acompanhamento de gestantes suscetíveis vacinadas contra rubéola até três meses após a data estimada da concepção não demonstrou qualquer evidência do surgimento de defeitos compatíveis com a síndrome da rubéola congênita na prole. Não obstante, a

vacina em gestantes tem contraindicação teórica, e a concepção deve ser adiada por um mês após a administração da rubéola.

Ocorrem eventos adversos apenas em pessoas suscetíveis. Em 40% dos adultos suscetíveis, surge artralgia, geralmente nas articulações pequenas distais, com artrite evidente em 10 a 20% dos casos. Os sintomas articulares costumam surgir uma a três semanas após a vacinação e persistir por um dia a três semanas. Existem raros relatos de recorrência crônica ou sintomas articulares persistentes após a vacinação; porém estudos controlados demonstraram que a incidência dessa ocorrência nos vacinados é semelhante à observada em não vacinados. Outros eventos adversos infrequentes incluem neurite periférica transitória e dor nos membros. Já foi descrita também púrpura trombocitopênica na administração da vacina combinada na forma da SCR. A vacina para rubéola é contraindicada em pessoas com doenças agudas febris moderadas a graves ou com imunodeficiência. A vacina contra rubéola, quando administrada combinada com a vacina contra sarampo, pode ser aplicada em pessoas com infecção assintomática pelo HIV e deve ser considerada para pessoas com infecção sintomática, mas sem imunodeficiência grave. A vacina é cultivada em células diploides humanas e pode ser administrada sem problemas em pessoas com alergia a ovos.

Tétano e Difteria

O toxoide tetânico (Capítulo 304) é uma das formas mais efetivas de imunização conhecidas, com uma proteção superior a 95% após uma série básica. O esquema básico compreende três doses. Em indivíduos com sete anos ou mais, sempre deve ser usado em combinação com o toxoide diftérico (dT) (Capítulo 300), que tem uma efetividade superior a 85% para prevenir a doença. Combinações incluindo também antígenos de pertussis (coqueluche) (dTap) são preferidas à dT para imunização de rotina de adolescentes. As doses não precisam ser repetidas se o esquema for interrompido. Uma dose de reforço de dT é recomendada a cada dez anos. Uma forma fácil de lembrar é programar a imunização para a metade de cada década de vida (p. ex., 25 anos, 35 anos).

Indicações

Após um ferimento, pessoas com condições de imunização desconhecidas ou que tenham recebido menos de três doses de toxoide tetânico devem receber uma dose de dT, independentemente da gravidade da ferida. O toxoide tetânico também está indicado em pessoas previamente vacinadas com três ou mais doses caso tenham decorrido dez ou mais anos desde a última dose, no caso de ferimentos limpos e pequenos, e se cinco anos ou mais tiverem transcorrido no caso de qualquer outro ferimento. Pessoas que nunca receberam uma dose de dTPa devem recebê-la em lugar de dT, após o ferimento. A imunoglobulina antitetânica deve ser administrada simultaneamente, em local separado, em pessoas que não tenham recebido pelo menos três doses do toxoide e que apresentem ferimentos que não sejam limpos e pequenos.

Eventos Adversos

A maioria das reações à dT consiste em inflamação local e febre baixa. A síndrome de Guillain-Barré e a neurite braquial já foram associadas ao toxoide tetânico, embora sejam eventos raros.

Varicela

A vacina contra varicela feita a partir de vírus vivos e atenuados (cepa Oka) foi licenciada em 1995. Uma vacina combinada contra sarampo-caxumba-rubéola-varicela foi licenciada em 2005. Uma dose da vacina protege de 70 a 90% dos receptores contra qualquer uma dessas doenças e mais de 95% dos receptores contra qualquer doença grave. Embora alguns estudos tenham sugerido que a imunidade pode diminuir conforme passa o tempo desde a vacinação, outros não. A utilização de vacina foi associada a uma grande diminuição na incidência de varicela. A irrupção de varicela em indivíduo que se soroconverteu previamente pode ocorrer. Esses escapes provocam, tipicamente, formas leves da doença, com menos de 50 lesões, comparativamente às várias centenas de lesões nas pessoas não vacinadas contra varicela. A varicela em vacinados não parece aumentar em incidência ou gravidade proporcionalmente ao tempo transcorrido desde a vacinação, um achado compatível com a manutenção de imunidade por longo prazo após a vacinação inicial. Devido à persistência da transmissão de varicela, um esquema de duas doses é recomendado para todas as pessoas.

Indicações

A vacina contra varicela está indicada como rotina para todas as crianças. É recomendado um esquema de duas doses, geralmente aos 12 a 15 meses de idade e aos quatro a seis anos de idade. Para pessoas que previamente receberam uma única dose, vacinação com uma segunda dose é recomendada, contanto que pelo menos três meses tenham decorrido desde a primeira dose. As pessoas que receberam uma segunda dose pelo menos 28 dias depois da primeira dose não necessitam uma terceira dose. Pessoas de 13 anos ou mais, sem evidência de imunidade à varicela, devem receber duas doses com pelo menos quatro semanas de intervalo. As pessoas com uma história de diagnóstico médico de varicela podem ser consideradas imunes e não precisam de vacinação. Embora um histórico negativo ou desconhecido de doença seja preditivo de suscetibilidade em crianças, muitos adultos com esse tipo de histórico já são imunes. O rastreamento sorológico de adultos em algumas situações pode ter uma boa relação custo-efetividade, contanto que os adultos suscetíveis identificados sejam vacinados. O teste sorológico não é indicado após a vacinação. A vacina está contraindicada em indivíduos imunocomprometidos, pessoas com anafilaxia aos componentes e em gestantes. A vacina para varicela é mais sensível à temperatura do que outras vacinas empregadas nos Estados Unidos. Deve ser armazenada congelada a pelo menos −15 °C para reter sua potência, e precisa ser descartada se não for usada 30 minutos após sua reconstituição.

Eventos Adversos

Os eventos adversos mais comuns são dor no local da injeção, referida por 25% a 35% dos receptores com 13 anos ou mais. Exantemas semelhantes aos da varicela no local da injeção (média de duas lesões) foram registrados em 3% dos pacientes nessa faixa etária após a primeira dose, e em 1% após a segunda dose. Exantemas não localizados, com uma média de cinco lesões, foram descritos em 5,5% dos receptores após a primeira dose e em 0,9% após a segunda dose. Embora a vacina possa causar herpes zoster, a incidência é substancialmente menor do que seria a esperada após a infecção natural (Capítulo 383). Ocorrências mais graves com relação temporal com a vacina já foram registradas, embora não tenha sido estabelecida relação causal. Transmissão de vírus vacinal a um contatante é extremamente rara, e parece ocorrer apenas com vacinados nos quais se desenvolveram exantemas variceliformes.

Herpes-zoster

Ensaios clínicos com a vacina de varicela, aproximadamente 14 vezes mais potente do que a vacina utilizada rotineiramente, em pessoas com 60 anos de idade ou mais, mostraram redução de 51% na incidência de herpes-zoster e 67% de redução de dor pós-herpética. Embora a eficácia contra zoster se reduza com o avanço da idade, dos 60 aos 80 anos, há evidências de manutenção da proteção contra a dor pós-herpética. A vacina necessita de armazenamento em freezer.

Indicações

A vacina para zoster é recomendada, em dose única, para indivíduos com 60 anos de idade ou mais. Pessoas que já tiveram herpes-zoster podem ser vacinadas. Não é necessário um histórico de varicela nem imunidade laboratorialmente comprovada para iniciar a vacinação para zoster. A vacina não é recomendada para pessoas imunocomprometidas ou mulheres grávidas.

Eventos Adversos

O efeito secundário mais frequente atribuído à vacina são reações locais.

Vacinas a serem utilizadas em pessoas em viagens internacionais

Vacina para a Encefalite Japonesa

Indicações

A vacina para encefalite japonesa (Capítulo 391) está basicamente indicada para aqueles que viajam para a Ásia e permanecem um mês ou mais em áreas endêmicas durante períodos de transmissão, especialmente se a viagem incluir áreas rurais. Em todos os casos, os viajantes devem ser orientados a adotar precauções pessoais no sentido de reduzir a exposição a picadas de mosquito. Uma vacina prévia possuía eficácia

relatada de 80 a 91% na prevenção da doença clínica. A vacina de vírus inteiro inativado utilizada atualmente (IXIARO, Intercell Biomédica) foi licenciada com imunogenicidade comparável. A série primária consiste em duas doses de 0,5 mL administradas por via intramuscular nos dias 0 e 28, com a segunda dose administrada pelo menos uma semana antes da viagem (Tabela 17-2). A duração da imunidade é desconhecida. Até 2010 não havia recomendações para doses de reforço.

Eventos Adversos

Cefaleia, mialgia e reações locais (dor e hipersensibilidade) são comuns, ocorrendo em mais de 10% dos vacinados. No entanto as taxas de incidência destes eventos foram semelhantes às de um grupo de comparação, que recebeu PBS e hidróxido de alumínio.

Vacina para Febre Tifoide

Indicações

Dois tipos de vacina, uma vacina oral de bactérias vivas atenuadas Ty21a e uma vacina polissacarídica a partir da cápsula bacteriana (ViCPS), têm aparentemente eficácias comparáveis (50% a 77%). A vacina para febre tifoide (Capítulo 316) está basicamente indicada para quem viaja para regiões onde o risco de exposição prolongada a água e alimentos contaminados é alto. Como a vacina não é sempre eficaz, as precauções com a água e alimentos ainda são essenciais. A vacina também pode ser considerada para a família ou outros contatos íntimos de portadores de febre tifoide e para profissionais de laboratório que trabalhem com *Salmonella typhi*. Qualquer uma das vacinas pode ser usada em adultos e crianças com pelo menos seis anos de idade. No caso da Ty21a, são administradas quatro doses, compreendendo uma drágea com revestimento entérico em dias alternados. A outra possibilidade é a administração de dose única da vacina ViCPS. A duração da proteção conferida pela Ty21a é desconhecida, sendo recomendada a repetição do esquema básico a cada cinco anos nas pessoas de risco. É recomendável a administração de doses de reforço da vacina ViCPS a cada dois anos caso a pessoa continue em situação de risco. A vacina ViCPS pode ser administrado em crianças a partir de dois anos de idade.

Eventos Adversos

Eventos adversos são raros.

Vacina para Febre Amarela

Indicações

A febre amarela (Capítulo 389) atualmente só ocorre em regiões da América do Sul e África. A vacinação com uma dose única de cepa 17D viva atenuada do vírus confere proteção a quase todos os receptores durante um tempo mínimo de dez anos. Uma dose de reforço é recomendada a cada dez anos para as pessoas em risco de exposição

continuada à febre amarela.

Eventos Adversos

Eventos adversos não são comuns. Foi descrita uma síndrome rara febril de falência sistêmica de múltiplos órgãos ou doença viscerotrópica associada à vacina de febre amarela. Essa síndrome tem altas taxas de mortalidade, principalmente entre adultos mais velhos e pessoas que foram submetidas a timectomia ou possuem disfunção grave do timo, na primeira dose da vacina. A vacina para febre amarela deve ser administrada com cuidado e somente após orientação cuidadosa a pacientes idosos que planejem passar algum tempo em zonas endêmicas de febre amarela. A vacina de febre amarela não deve ser administrada a pessoas com imunidade comprometida ou que apresentem reação anafilática a ovos. A vacina é contraindicada nas gestantes devido a um risco teórico, embora uma mulher grávida possa ser vacinada se precisar viajar para uma região de alto risco.

Vacinas contra possíveis agentes de bioterrorismo

Vacina para o Antraz

A vacina adsorvida para antraz (AVA) é preparada a partir de um filtrado isento de células de uma cepa não encapsulada de antraz e contém muitos produtos celulares, inclusive o antígeno protetor. O antígeno protetor é responsável pela ligação às células, o que permite o transporte do fator letal e do fator de edema para as células hospedeiras. Além disso, uma vacina de antígeno protetor recombinante (rPA) está sob ensaios clínicos.

Indicações

Profilaxia pré-exposição consiste em cinco doses por via intramuscular nas semanas zero e quatro e após seis, 12 e 18 meses, seguidos de reforços anuais. A eficácia protetora de uma forma mais antiga da vacina para antraz cutâneo era de 92,5%. Modelos em animais sugerem eficácia contra o antraz inalado. A vacinação pré-exposição é recomendada a pessoas cujo trabalho implique exposição a elevadas concentrações do *Bacillus anthracis* ou em atividades com elevado potencial de produção de aerossóis. A vacina pode ser administrada juntamente com antibióticos como profilaxia pós-exposição (Caps. 20 e 302); os antibióticos devem ser mantidos por sete a 14 dias após a administração da terceira dose da vacina.

Eventos Adversos

Os eventos adversos mais comuns são reações locais, que incluem nódulos subcutâneos, atribuídos à deposição de adjuvante contendo alumínio no tecido subcutâneo.

Vacina para a Varíola

A vacina para varíola emprega o vírus da vaccínia, um ortopoxvírus, diferente do vírus da varíola humana e da varíola bovina, e que oferece proteção cruzada para varíola. A vacina para varíola tem uma efetividade próxima a 100% quando administrada adequadamente, mediante o uso de uma agulha bifurcada. A vacinação também modifica ou previne a doença quando administrada até três a quatro dias após a exposição, ou, até mesmo, após prazos maiores. A pele geralmente não necessita de preparação especial. Se for utilizado álcool na limpeza, deve-se deixar a pele secar antes de administrar a vacina, para evitar a sua inativação. A agulha é introduzida perpendicularmente à pele: três punções na vacinação inicial e 15 punções na revacinação são aplicadas rapidamente, com vigor suficiente para garantir o surgimento de rastros de sangue em 15 a 20 segundos. Após a primeira dose, o local de vacinação deve ficar avermelhado e pruriginoso por três a quatro dias; uma grande vesícula com um halo eritematoso se forma e evolui para uma pústula em até sete a 11 dias. A lesão cicatriza até a terceira semana. O evento adverso mais comum é febre. Outras complicações mais graves incluem: eczema vacinal, uma doença por vaccínia local ou disseminada em pessoas com histórico de eczema ou outras dermatites descamativas; vaccínia progressiva (*vaccinia necrosum*), que ocorre em indivíduos com imunidade comprometida; autoinoculação, principalmente no olho (que pode gerar ceratite e fibrose); vaccínia generalizada; miopericardite e encefalite. O risco de morte por vaccínia foi estimado em cerca de um caso a cada milhão de vacinações primárias.

Indicações

A vacina está indicada em pessoas que trabalham com ortopoxvírus. Para melhorar o nível de prontidão para um eventual ataque com varíola, costuma-se recomendar a vacinação de pessoas que atuam em equipes de saúde pública ou de vigilância para atendimento de casos de varíola. A duração da imunidade não foi definida. Recomenda-se repetir a vacina pelo menos a cada dez anos em pessoas que permanecem em situação de risco. As contraindicações incluem histórico ou presença de eczema, outras afecções crônicas ou esfoliativas da pele, imunossupressão ou gravidez na paciente ou em contatos domiciliares ou íntimos. Crianças menores de um ano de idade, nutrizes ou pessoas que tenham alergias a componentes da vacina não devem ser vacinadas. Como existem relatos de ocorrências cardíacas após a vacinação, ela não deve ser administrada a pessoas com isquemia ou outras cardiopatias graves ou com risco elevado de ocorrências de cardiopatia isquêmica (www.cdc.gov/smallpox). No caso de exposição à varíola, não há contraindicações. No caso de a varíola ser reintroduzida na comunidade, estaria indicada a vacinação de todos os expostos e seus contatos íntimos, para prevenir a disseminação da doença. As recomendações de vacinação em bases mais amplas teriam que ser avaliadas caso a caso.

Outros Agentes

Outros organismos ou produtos considerados como ameaças de bioterrorismo incluem a peste (Capítulo 320) e a toxina botulínica (Capítulo 304). Envenenamento com toxina

botulínica pode ser tratado com uma antitoxina trivalente, disponível no CDC dos EUA (Centers for Disease Control and Prevention, ver *MMWR*. 2003;52:774; www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/formulary.html). Um toxoide botulínico pentavalente experimental pode ser obtido no mesmo CDC para uso em equipes de laboratório com alto risco de exposição à toxina. Não existe justificativa ou possibilidade de vacinação pré-exposição para a população geral.

Outras vacinas

Uma vacina de proteína conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) pode ser considerada para alguns adultos sob alto risco para a doença invasiva (por exemplo, asplenia, infecção por HIV).

Grau A

1. Prymula, R., Siegrist, C. A., Chlibek, R., et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomized controlled trials. *Lancet*. 2009; 374:1339–1350.

Leituras sugeridas

Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States. *Ann Intern Med*. 2011; 154:168–173. *Consensos*

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Cobertura abrangente sobre doenças preveníveis por vacinação, vacinas, indicações, esquemas e eventos adversos. Publicado também nos suplementos do Morbidity and Mortality Weekly Report como "Recommendations and Reports" disponível em http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm.*

Centers for Disease Control and Prevention. Traveler's Health. www.cdc.gov/travel/default.aspx. *Um guia completo para o viajante internacional, incluindo as vacinas necessárias e recomendadas. Revisado anual ou bianualmente.*

Centers for Disease Control and Prevention. Adult Immunization Schedule—United States, 2010. www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.htm. *O esquema é dividido de duas formas: (1) recomendações por faixa etária e tipo de vacina e (2) recomendações por indicações especiais.*

National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) Centers for Disease Control and Prevention. *O CDC possui números de telefone para contato gratuito para responder questões do público geral e de profissionais de saúde: 1-800-232-4636. Também há um endereço eletrônico para contato direto com o CDC: cdcinfo@cdc.gov ou acesso pelowww.cdc.gov/vaccine/default.htm.*

No Brasil

No Brasil, diferentemente dos Estados Unidos, a vacinação é de responsabilidade do Sistema Único de Saúde, feita através da rede pública de saúde. E, também, existem serviços privados de imunização.

Os esquemas recomendados, de acordo com o Ministério da Saúde, para a população infantil, de adolescentes, adultos e idosos, são apresentados nos quadros a seguir, disponíveis em:http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1448 e em

http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Jan/18/calendario_180112.pdf, acessados em 06 de janeiro de 2013. Algumas vacinas foram incluídas recentemente, como a vacina inativada contra a poliomielite (VIP), a vacina combinada pentavalente (DPT + Hib + Hepatite B), a vacina conjugada contra meningococo C, a vacina pneumocócica decavalente, e outras estão sob avaliação, como a vacina para a hepatite A e varicela. A vacina para febre amarela só está recomendada em pessoas moradoras ou viajantes para áreas endêmicas.

Além desses calendários de vacinação, o Brasil disponibiliza um calendário especial para populações indígenas e uma operação de levar as vacinas a todos os territórios nacionais, incluindo os mais remotos, intitulado "Operação Gota". Mais detalhes sobre esses dois assuntos podem ser encontrados em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1448, acessado em 06 de janeiro de 2013.

Adicionalmente, no Brasil, o SUS disponibiliza outros imunobiológicos, chamados "imunobiológicos especiais", apresentados no Manual dos Centros de Imunobiológicos Especiais (CRIES), disponíveis somente para determinadas populações sob maior risco de desenvolver a doença em questão ou sob o risco de complicações mais graves, além de disponibilizar imunoglobulinas para proteção pós-exposição a diversas doenças.

Atualmente, estão disponíveis, por meio da rede dos CRIES, os seguintes imunobiológicos:

- Vacina inativada contra poliomietite (VIP).
- Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHHHB).
- Vacina para hepatite A (HA).
- Vacina para varicela e imunoglobulina humana antivaricelazoster.
- Vacina e Imunoglobulina humana antirrábica (IGHR).
- Vacina para *influenza*.
- Vacina contra pneumococos polissacarídica 23 valente.
- Vacina para *Haemophilus influenzae* b (Hib).
- Vacina tríplice acelular infantil (DTPa).
- Vacina dupla infantil (DT).
- Imunoglobulina humana antitetânica.
- Vacina para meningococo conjugada C (MncC).

Tanto os imunobiológicos disponíveis como os critérios para acesso aos mesmos e os endereços dos CRIES podem ser consultados no endereço: portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro_cries_3ed.pdf, consultado em 06 de janeiro de 2013.

Incentivamos fortemente os leitores a consultarem esses endereços eletrônicos periodicamente, em especial os seguintes: http://www.anvisa.gov.br e http://www.saude.gov.br/svs, uma vez que as alterações são frequentes, de acordo com a disponibilidade de novos imunobiológicos e de novos conhecimentos, e de acordo

com decisões de introduzir novas vacinas no calendário de crianças, adolescentes ou adultos. Informes técnicos são liberados e disponibilizados para consulta nesses endereços eletrônicos.

Por enquanto, anualmente são realizadas de Campanhas de Multivacinação em todo o país, de forma a atualizar os cartões vacinais das crianças e relembrar a população da importância da imunização, além de manter o controle nacional da poliomielite com a distribuição na Campanha da Vacina Oral contra a Poliomielite.

Para monitorar os eventos adversos relacionados a vacinas no Brasil, eles devem ser notificados ao Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação da Vigilância Epidemiológica local ou Municipal.

Algumas vacinas também estão disponíveis somente no sistema de saúde privado no Brasil, por ainda não estarem previstos no calendário básico de imunização do SUS e nem nas recomendações especiais dos CRIEs, como é o caso, por exemplo, da vacina para HPV e da vacina dTp acelular (para adolescentes e adultos).

CALENDÁRIO BÁSICO DE VACINAÇÃO DA CRIANÇA-2012		
IDADE	**VACINA**	**DOSE**
Ao nascer	BDG-ID	Dose única
	Vacina hepatite B (recombinante)	Dose única (monovalente)
2 meses	Vacina pentavalente (DTP/Hib/HB)*	1ª dose
	Vacina inativada poliomielite**	
	Vacina oral de rotavírus humano	
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada)	
3 meses	Vacina meningocócica C (conjugada)	1ª dose
4 meses	Vacina pentavalente (DTP/Hib/HB)*	2ª dose
	Vacina inativada poliomielite**	
	Vacina oral de rotavírus humano	
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada)	
5 meses	Vacina meningocócica C (conjugada)	2ª dose
6 meses	Vacina pentavalente (DTP/Hib/HB)*	3ª dose
	Vacina oral poliomielite**	
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada)	
9 meses	Vacina febre amarela (atenuada)	Dose inicial
12 meses	Vacina tríplice viral (SCR)	1ª dose
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada)	Reforço
15 meses	Vacina tríplice bacteriana (DTP)	1º reforço
	Vacina oral poliomielite**	Reforço
	Vacina meningocócica C (conjugada)	
4 anos	Vacina tríplice bacteriana (DTP)	2º reforço
	Vacina tríplice viral (SCR)	2ª dose
10 anos	Vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos

CAMPANHAS NACIONAIS DE VACINAÇÃO PARA CRIANÇAS	
Menores de 5 anos	Vacinação contra poliomielite / atualização do esquema vacinal
De 6 meses a menores de 2 anos	Vacinação contra a *influenza* (gripe)

*Substituindo a formulação tetra (DTP/Hib).

**Vacinas poliomielite esquema sequencial (VIP/VOP). Duas primeiras doses com a VIP, terceira dose e reforço com VOP.

Fonte: ASCOM/MS, disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/6633/162/ministro-lanca-campanha-para-atualizar-caderneta-de-vacinacao.html e também em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Jan/18/calendario_180112.pdf, acessados em 06 de janeiro de 2013.

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
11 A 19 anos	Hepatite B[1]	1ª dose	Hepatite B
	Hepatite B[1]	2ª dose	Hepatite B
	Hepatite B[1]	3ª dose	Hepatite B
	Duplo tipo adulto (dT) [2] **Vacina adsorvida difteria e tétano adulto**	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano
	Febre amarela[3] **Vacina febre amarela (atenuada)**	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	Típlice viral[4] **Vacina sarampo, caxumba e rubéola**	Duas doses	Sarampo, caxumba e rubéola

[1]**vacina hepatite B (recombinante):** Administrar em adolescentes não vacinados ou sem comprovante de vacinação anterior, seguindo o esquema de três doses (0, 1 e 6) com intervalo de um mês entre a primeira e a segunda dose e de seis meses entre a primeira e a terceira dose. Aqueles com esquema incompleto, completar o esquema. A vacina é indicada para gestantes não vacinadas e que apresentem sorologia negativa para o vírus da hepatite B a após o primeiro trimestre de gestação.

[2]**vacina adsorvida difteria e tétano - dT (Dupla tipo adulto):** Adolescente sem vacinação anteriormente ou sem comprovação de três doses da vacina, seguir o esquema de três doses. O intervalo entre as doses é de 60 dias e no mínimo de 30 (trinta) dias. Os vacinados anteriormente com 3 (três) doses das vacinas DTP, DT ou dT, administrar reforço, a cada dez anos após a data da última dose. Em caso de gravidez e ferimentos graves antecipar a dose de reforço sendo a última dose administrada há mais de 5 (cinco) anos. A mesma deve ser administrada pelo menos 20 dias antes da data provável do parto. Diante de um caso suspeito de difteria, avaliar a situação vacinal dos comunicantes. Para os não vacinados, iniciar esquema de três doses. Nos comunicantes com esquema de vacinação incompleto, este dever completado. Nos comunicantes vacinados que receberam a última dose há mais de 5 (cinco) anos, deve-se antecipar o reforço.

[3]**vacina febre amarela (atenuada):** Indicada 1 (uma) dose aos residentes ou viajantes para as seguintes áreas com recomendação da vacina: estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal e Minas Gerais e alguns municípios dos estados do Piauí, Bahia, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Para informações sobre os municípios destes estados, buscar as Unidades de Saúde dos mesmos. No momento da vacinação considerar a situação epidemiológica da doença. Para os viajantes que se deslocarem para os países em situação epidemiológica de risco, buscar informações sobre administração da vacina nas embaixadas dos respectivos países a que se destinam ou na Secretaria de Vigilância em Saúde do Estado. Administrar a vacina 10 (dez) dias antes da data da viagem. Administrar dose de reforço, a cada dez anos após a data da última dose. Precaução: A vacina é contra indicada para gestante e mulheres que estejam amamentando. Nestes casos buscar orientação médica do risco epidemiológico e da indicação da vacina.

[4]**vacina sarampo, caxumba e rubéola – SCR:** considerar vacinado o adolescente que comprovar o esquema de duas doses. Em caso de apresentar comprovação de apenas uma dose, administrar a segunda dose. O intervalo entre as doses é de 30 dias.

IDADE	VACINAS	DOSES	DOENÇAS EVITADAS
A partir de 20 anos	dT (Dupla tipo adulto) [(1)] Febre amarela [(2)] SCR (Tríplice viral) [(3)]	1a dose Dose inicial Dose única	Contra Difteria e Tétano Contra Febre Amarela Contra Sarampo, Caxumba e Rubéola
2 meses após a 1a dose contra Difteria e Tétano	dT (Dupla tipo adulto)	2a dose	Contra Difteria e Tétano
4 meses após a 1a dose contra Difteria e Tétano	dT (Dupla tipo adulto)	3a dose	Contra Difteria e Tétano
A cada 10 anos, por toda a vida	dT (Dupla tipo adulto) [(4)] Febre amarela	Reforço Reforço	Contra Difteria e Tétano Contra Febre Amarela
60 anos ou mais	Influenza [(5)] Pneumococo [(6)]	Dose anual Dose única	Contra Influenza ou Gripe Contra Pneumonia causada pelo pneumococo

[(1)] A partir dos 20 anos de idade, gestante, não gestante, homens e idosos que não tiverem comprovação de vacinação anterior, seguir o esquema acima. Apresentando documentação com esquema incompleto, completar o esquema já iniciado. O intervalo mínimo entre as doses é de 30 dias.

[(2)] Adulto/idoso que resida ou que for viajar para área endêmica (estados: AP, TO, MA, MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF), área de transição (alguns municípios dos estados: PI, BA, MG, SP, PR, SC e RS) e área de risco potencial (alguns municípios dos estados BA, ES e MG). Em viagem para essas áreas, vacinar 10 dias antes da viagem.

[(3)] A vacina tríplice viral — SCR (Sarampo, Caxumba e Rubéola) deve ser administrada em mulheres de 12 a 49 anos que não tiverem comprovação de vacinação anterior e em homens até 39 anos.

[(4)] Mulher grávida que esteja com a vacina em dia, mas recebeu sua última dose há mais de 5 anos, precisa receber uma dose de reforço. A dose deve ser aplicada no mínimo 20 dias antes da data provável do parto. Em caso de ferimentos graves, a dose de reforço deverá ser antecipada para 5 anos após a última dose.

[(5)] A vacina contra Influenza é oferecida anualmente durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso.

[(6)] A vacina contra pneumococo é aplicada durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso nos indivíduos que convivem em instituições fechadas, tais como casas geriátricas, hospitais, asilos e casas de repouso, com apenas um reforço cinco anos após a dose inicial.

Bibliografia

Brasil/ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/ Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 184 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

18

Princípios de medicina ocupacional e ambiental

Mark R. Cullen

Nas primeiras décadas após a Segunda Guerra Mundial, quando muitos trabalhadores norte-americanos passaram a usufruir da cobertura fornecida pelo seguro-saúde — para tudo, exceto para acidentes e doenças relacionadas ao trabalho —, cresceu o mito de que o trabalho realizado naquele período estava praticamente livre dos horrores que ocorriam nas indústrias em épocas passadas. A partir da década de 1970, contudo, o ressurgimento do interesse social e médico pelas consequências do trabalho levou à constatação de que as doenças relacionadas ao trabalho não estavam verdadeiramente extintas, eram apenas mal observadas ou mal estudadas. Os médicos do trabalho, muitas vezes excluídos da prática médica principal, tinham dificuldades para mudar o modo de pensar vigente, e a maioria dos médicos internistas não estava atenta a esses fatos. Hoje em dia, admite-se que um volume substancial de problemas de saúde e de casos de incapacidade se deve a riscos físicos, químicos e biológicos associados ao trabalho. Outra possibilidade intrigante, identificada por epidemiologistas sociais, é a de que o trabalho pode prejudicar a saúde por meios que estão além desses riscos tangíveis.

Embora dezenas de milhares de produtos químicos tóxicos e de outros agentes perigosos possam causar ou exacerbar uma grande variedade de condições agudas e crônicas, certos princípios básicos e abordagens clínicas aplicam-se amplamente à prática médica geral e especializada. Este capítulo descreve tais fundamentos; em seguida, traz um resumo dos distúrbios ocupacionais mais comuns observados pelos médicos internistas de países desenvolvidos e, por último, apresenta uma revisão dos efeitos das exposições ambientais de maior frequência.

Princípios da doença ocupacional e ambiental

Há uma crença amplamente difundida de que os principais efeitos das exposições ocupacionais e ambientais sobre a saúde correspondem a distúrbios exclusivos, mais bem identificados pelo fato de não se encaixarem facilmente em outras categorias diagnósticas (p. ex., intoxicação por arsênico). Na realidade, *as principais consequências das exposições química e física, sem a investigação de conexões ambientais, consistem em manifestações clínicas indistinguíveis daquelas observadas nos distúrbios responsáveis pela maior parte dos atendimentos médicos dispensados tanto a pacientes internados quanto a*

pacientes ambulatoriais: erupções cutâneas, testes anormais da função hepática (Capítulo 149), respiração ruidosa e sintomas irritativos das vias aéreas superiores e inferiores (Capítulo 87), diversos tipos de câncer (Capítulo 183), neuropatias periféricas (Capítulo 428), disforia (Capítulo 404) e disfunção cognitiva inespecífica (Capítulo 409). Embora ainda ocorram distúrbios patologicamente distintos, como a silicose (Capítulo 93) e a intoxicação pelo chumbo (Capítulo 20), quando um agente ambiental ou ocupacional causa uma doença evidente, os exames fisiológicos e radiográficos geralmente revelam manifestações totalmente consistentes com os diagnósticos mais comuns, como asma (Capítulo 87), dermatite de contato (Capítulo 446), esteatose hepática (Capítulo 155) e câncer de pulmão (Capítulo 197).

A causa subjacente pode permanecer obscura, a menos que o clínico adote uma abordagem disciplinada, projetada para investigar e excluir as causas ocupacionais ou ambientais sempre que for apropriado. A melhor abordagem consiste na utilização sistemática do histórico ocupacional e ambiental, obtido por meio de um pequeno questionário que pode ser ampliado com base nas respostas fornecidas (ver adiante). O fato é que se o médico internista esperar "descartar", em primeiro lugar, outras doenças antes de cogitar a possibilidade de haver fatores ocupacionais ou ambientais, correrá o risco de deixar passar quase todos os efeitos ocupacionais e ambientais apresentados pelo paciente.

Qualquer que seja a via utilizada ou o período de tempo envolvido, a dose de exposição é o principal fator determinante do risco de desenvolvimento de uma doença. Como ocorre na farmacologia (Capítulo 28), é impossível fazer qualquer afirmação significativa sobre a causa e o efeito sem avaliar a dose. Imagine, por exemplo, os diferentes efeitos sobre a saúde causados pela ingestão de aspirina nas doses de 65 mg, 650 mg e 6.500 mg (Capítulo 36). Ao longo dessa variação de duas ordens de grandeza, o produto químico deixa de ter um órgão-alvo terapêutico e passa a ter muitos e a ser potencialmente letal. Não é diferente com o chumbo, os pesticidas organofosforados e os solventes, exceto que raramente há um modo simples de se determinar a dose dessas substâncias, como normalmente ocorre com os fármacos, cujos frascos de comprimidos são rotulados e cujas prescrições são registradas. E essa limitação se torna maior uma vez que, ao contrário dos fármacos, o intervalo das exposições tóxicas pode variar muito mais amplamente. Por exemplo, a água contaminada de um poço ou o ar de baixa qualidade que circula no interior de um escritório pode conter toxinas em um nível duas, três ou mesmo quatro ordens de grandeza (10.000 vezes) inferior ao nível que pode ter sido avaliado em um estudo epidemiológico envolvendo trabalhadores ou ao nível que foi testado em animais. Felizmente, é muito mais fácil "descobrir o intervalo de ação" da toxina do que se poderia pressupor (a seguir, há uma discussão sobre o histórico), e a ânsia pela precisão — geralmente inalcançável — não deve interferir na obtenção de informações que *podem* ser facilmente colhidas e são, com frequência, suficientes para permitir uma ação. O ponto-chave é que as tentativas de utilizar as informações clínicas relativas ao trabalho ou ao ambiente podem não ser úteis, a menos que se faça um esforço para determinar a dose da exposição.

Os riscos ambientais podem afetar preferencialmente as populações vulneráveis —

aqueles com doença subjacente, aqueles nos extremos da vida, aqueles com atopia e aqueles com outros riscos graves para a saúde, como o tabagismo e o diabetes. As variações genéticas podem estar na base de algumas diferenças, mas poucos genes relevantes foram suficientemente bem caracterizados para uso na prática. Estudos clínicos realizados com hospedeiros de doenças ocupacionais comuns identificaram cofatores comportamentais e constitucionais; por exemplo, o tabagismo aumenta de forma significativa o risco de câncer de pulmão entre os trabalhadores expostos ao asbesto (Capítulo 197). Essa interação exige do médico um questionamento redobrado. Por exemplo, a presença de tabagismo ou atopia em uma mulher jovem com tosse não elimina a possibilidade de haver uma causa ocupacional para a sua asma; em vez disso, aumenta a probabilidade de que essa hipótese seja importante.

História Ocupacional e Ambiental e Avaliação da Exposição

A história pregressa e atual é a chave para determinar se a exposição ocupacional ou outros tipos de exposição ambiental podem estar causando problemas de saúde ou contribuindo para o seu aparecimento. O método empregado na obtenção dessas informações e na utilização dos recursos disponíveis para corroborá-las e complementá-las depende do contexto clínico. Na atenção primária e especializada, nas quais é possível prever-se que certo paciente permanecerá em observação por um longo período de tempo, a etapa mais importante consiste em estabelecer os riscos aos quais o paciente pode estar exposto no atual trabalho, verificar as atividades que, no passado, podem ter levado a exposições danosas potencialmente relevantes para a saúde futura (por causa do período de latência) e se existe a possibilidade de que o atual ambiente doméstico, que inclui o ar, a água e os alimentos, esteja contaminado com substâncias nocivas. A abordagem recomendada consiste no uso de um questionário simples, que pode ser autoadministrado ou aplicado sob a supervisão de um auxiliar capacitado (E-Fig. 18-1). Esses questionários podem ser, em seguida, revisados conjuntamente pelo paciente e pelo médico, se o tempo permitir, e atualizados periodicamente. Quando a ocupação ou os materiais empregados são mencionados, mas as exposições genéricas efetivas são desconhecidas, pode-se solicitar ao paciente e às fontes de referência disponíveis que "traduzam" seu histórico em detalhes, especificando, por exemplo, que metais são soldados ou o que está de fato contido em um produto de limpeza ou em um plástico. Na maioria dos países desenvolvidos, essas informações são obrigatoriamente guardadas pelos empregadores e fornecidas, mediante solicitação, na forma de fichas técnicas denominadas *Fichas de Dados de Segurança de Produtos*, muitas das quais facilmente encontradas *on-line*. Dessa forma, as exposições pregressas e atuais que podem ter algum impacto sobre a saúde podem ser registradas e, quando relevantes, incorporadas aos cuidados preventivos de rotina ou à vigilância clínica de sequelas.

Quanto aos pacientes com queixas clínicas novas ou condições recentemente diagnosticadas, a procura por uma causa ambiental mostra-se mais urgente, por isso a abordagem precisa ser mais específica. Se há indícios de sinais ou sintomas de doença aguda ou subaguda, a *chave* está no período de tempo entre as exposições ambientais

recentes ou incomuns e o surgimento dos sintomas — um dado mais importante que os detalhes químicos específicos. Por exemplo, se o paciente desenvolve falta de ar logo após a introdução de um novo produto químico ou processo no ambiente de trabalho ou após um vazamento ou transbordamento, tal fato deve levar a novas perguntas como: "Os outros trabalhadores também ficaram doentes?" Com relação aos sintomas recorrentes, como tosse ou erupção cutânea, as mudanças cíclicas são com frequência a pista mais forte: "Os sintomas pioram em dias úteis e melhoram em dias de folga ou feriados?" Quanto aos sintomas mais insidiosos, como fraqueza ou dormência das extremidades ou disfunção hepática de início recente, a pergunta adequada seria se o aparecimento da anormalidade seguiu alguma mudança demonstrável no ambiente onde vive ou trabalha. Novamente, a existência concomitante de outros trabalhadores afetados de modo semelhante pode ser mais valiosa que o conhecimento detalhado dos elementos daquele ambiente. Quando há indícios de tal padrão temporal, são recomendados esforços adicionais para determinar qual exposição realmente ocorreu, muitas vezes por meio de consultas a especialistas, quando disponíveis.

Na elucidação de condições evidentemente mais crônicas, como a fibrose pulmonar, a insuficiência renal crônica ou uma neoplasia maligna, sugere-se o emprego de uma abordagem alternativa, porque a exposição, se relevante, geralmente ocorreu há muito tempo. Nessa situação, é provável que uma indagação detalhada sobre o trabalho atual ou o ambiente circundante não seja útil para o diagnóstico diferencial, embora a informação de uma exposição pregressa a um risco significativo (como sílica, asbesto ou cádmio) possa, com base no conhecimento de seus efeitos, influenciar a sequência da avaliação. Entretanto, costuma ser mais eficaz realizar a pesquisa de exposições anteriores *após* a caracterização da alteração fisiopatológica, a fim de concentrar a investigação nos fatores que sabidamente causam, ou que são suspeitos de causar, tal distúrbio — como é facilmente constatado nos textos ou pesquisas de literatura científica.

Tanto nos casos agudos como nos crônicos, as informações sobre *qual* tipo de exposição ocorreu (de um modo genérico) precisam ser ampliadas com uma estimativa sobre a dose da exposição. Uma exposição breve a um fumo contendo pequena porcentagem de chumbo em geral não causará intoxicação aguda por chumbo (embora as pessoas expostas possam manifestar respostas diferentes), tampouco a contaminação de um poço de água com vestígios de benzeno causará discrasias sanguíneas. Dificilmente, o paciente será capaz de fornecer informações detalhadas sobre uma "dose" anterior ou mesmo atual, mas com frequência é capaz de dar pistas valiosas: a exposição continuou durante muitos anos? Eram fumos ou fibras grosseiramente visíveis no ar? Eram necessários ou eram oferecidos respiradores ou protetores respiratórios? Os episódios de exposição desprotegida já resultaram em irritação ou desconforto agudo? Uma resposta afirmativa para uma dessas perguntas sugere uma "alta" exposição, cujo ponto de referência corresponde ao nível no qual o risco de desenvolvimento de um efeito sobre a saúde se torna substancial. Inversamente, se a exposição foi inabitual em um escritório típico ou ocorreu ao redor de uma casa em reforma é mais provável que os níveis de exposição sejam "baixos". Entretanto, tais exposições de nível baixo não excluem um

efeito sobre a saúde, principalmente aquele causado por mecanismos idiossincrásicos ou aquele que ocorre em pessoas mais "sensíveis" às exposições a produtos químicos, uma característica encontrada em 2 a 10% da população. Embora não sejam toleradas por causa das grandes consequências à saúde pública, as exposições por alimentos e água destinada ao consumo não são causas comuns de problemas clínicos perceptíveis. Quando a preocupação com as exposições é grande, as informações dos pacientes podem ser facilmente complementadas por dados fornecidos pelos empregadores (com o consentimento do paciente!) e pelas autoridades reguladoras e sanitárias ou, ainda, por meio da consulta a especialistas que devem conhecer os níveis da maioria dos riscos ocupacionais da comunidade. Por fim, mediante a compreensão adequada dos limites dos exames e a consciência da importância da "relação temporal" com a exposição (como na medição dos níveis dos fármacos), pode-se quantificar biologicamente no sangue e na urina um número crescente de produtos químicos perigosos. Atualmente, os metais e alguns pesticidas já podem ser testados de modo confiável, e uma ampla variedade de análises de produtos químicos orgânicos deverá estar acessível em um futuro próximo. A coleta de amostras aleatórias de substâncias cuja presença é "desconhecida" raramente é útil e muitas vezes leva a conclusões equivocadas porque vestígios de produtos químicos são ubíquos.

Doenças ocupacionais e ambientais comuns na prática médica

Embora quase toda queixa ou condição médica possa ter como causa ou contribuinte um fator ocupacional ou ambiental, para certas condições encontradas na prática médica isso é bastante *comum* (Tabela 18-1). Quanto a essas condições, a atenção dispensada ao histórico é mais importante e, com frequência, recompensadora.

Tabela 18-1

Condições de saúde ocupacional e ambiental comuns na prática médica geral

CONDIÇÃO	AJUSTES DE EXPOSIÇÃO	COMENTÁRIO
Asma	Praticamente qualquer local de trabalho ou ambiente intradomiciliar	De início recente, recrudescente, ou asma exacerbada
Doenças pulmonares intersticiais e parenquimatosas	Poeiras, metais e materiais orgânicos	Todos os distúrbios parenquimatosos têm uma ou mais causas ambientais
Cânceres do aparelho respiratório	Asbestos, radônio, sílica, óleos minerais, alcatrões e outros carcinógenos	Fumantes tendem a ser mais afetados
Perda auditiva neurossensorial	Ruído, metais e solventes	Perda de alta frequência, especialmente em trabalhadores mais jovens
Distúrbios musculoesqueléticos de tronco e membros	Atividades pesadas ou estereotipadas	Frio, vibração e trabalho estressante contribuem
Irritação das vias aéreas superiores	Poeiras e fumos	Mais comum em fumantes e pessoas atópicas
Doença não específica relacionada aos edifícios	Trabalho de escritório	Deve excluir causas *específicas*
Dermatite alérgica ou por irritação	Exposição repetida da pele desprotegida	Exposições ocupacionais ou ambientais devem ser consideradas em todos os casos
Sensibilidade a múltiplas substâncias químicas	Qualquer	Complicação da exposição ambiental adversa

Asma

Homens e mulheres que já possuem alguma doença de vias aéreas toleram menos os agentes irritantes presentes no local de trabalho e podem manifestar episódios de agravamento relacionados temporalmente a uma ou mais exposições. Vale destacar que numerosos antígenos subsistem no ambiente de trabalho, desde proteínas grandes, como o látex e os pelos, penas e células descamadas de animais, a moléculas pequenas, como os isocianatos necessários para a produção do poliuretano. Mais de 250 agentes já foram bem caracterizados, e muitos outros são considerados suspeitos. Praticamente nenhuma profissão ou trabalho está imune. A manifestação é, com frequência, inespecífica; o momento no qual os sintomas se manifestam, se durante ou ligeiramente defasados da exposição, é a pista para o diagnóstico. A recompensa para a identificação precoce de tais causas é a provável diminuição da inflamação das vias aéreas, logo que a exposição nociva seja eliminada; caso tal exposição se perpetue, a asma persistente geralmente será a regra (Capítulo 87).

Doenças Pulmonares Intersticiais e Parenquimatosas Crônicas

As opacidades arredondadas da silicose (Capítulo 93) e a pneumoconiose dos trabalhadores de carvão mineral (Capítulo 93) assemelham-se radiograficamente à sarcoidose (Capítulo 95); a doença crônica causada pela exposição ao berílio (Capítulo 93), um distúrbio granulomatoso resultante da sensibilização a esse metal leve amplamente utilizado, é clinicamente idêntica à sarcoidose em quase todos os aspectos. Contudo, hoje em dia, já é possível realizar exames de sangue ou de lavado broncoalveolar razoavelmente específicos para distinguir essas doenças. A asbestose (Capítulo 93) é em todos os aspectos idêntica à fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 92), exceto que a asbestose é frequentemente acompanhada de alterações pleurais benignas, e, ao contrário da fibrose pulmonar idiopática, tende a apresentar um curso mais lento e geralmente para de progredir quando a exposição cessa ou poucos anos após seu término. Raramente suspeita-se de pneumonite por hipersensibilidade (Capítulo 93) fora do ambiente agrícola, porém sua ocorrência é muito mais frequente; é provável que a causa seja a presença de contaminantes microbianos nos equipamentos de trabalho, mas alguns produtos químicos, como os isocianatos, também podem ser responsabilizados.

Cânceres do Aparelho Respiratório

Embora a maioria dos carcinomas de pulmão e de vias aéreas superiores ocorra em fumantes, a exposição ocupacional ao asbesto, à sílica e aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes no ar poluído com material particulado, na fumaça de escapamento de veículos movidos a diesel, no piche e no asfalto, também contribui para o aparecimento dessas doenças, assim como o radônio e os metais carcinogênicos, como o cromo e o níquel, encontrados em ligas (Capítulo 197). É provável que algumas substâncias orgânicas, como o formaldeído, também sejam culpadas. Até que haja uma estratégia estabelecida para a prevenção secundária, os pacientes expostos a esses elementos devem ser acompanhados de modo expectante; no mínimo, deve haver um grande empenho para controlar o tabagismo entre eles. Os trabalhadores expostos ao asbesto — fumantes ou não — correm um risco adicional de desenvolver mesotelioma maligno (Caps. 99 e 197); mas, além da prevenção primária, as únicas implicações clínicas são a conscientização quanto ao diagnóstico precoce e o cuidado compassivo dos pacientes acometidos por essa doença industrial, na maioria dos casos, ainda incurável.

Gordura no Fígado

Com o uso difundido do exame do abdome por meio de imagens, foi possível perceber que a esteatose hepática é uma condição mais comum do que se imaginava (Capítulo 155). Esse distúrbio é frequente entre os indivíduos expostos regularmente a solventes orgânicos, uma possibilidade que deve ser levada em consideração juntamente com as causas infecciosas, metabólicas e farmacológicas. Uma vez levantada a suspeita, independentemente da presença de outros fatores, a exposição deve ser diminuída. A melhora tende a ser lenta, mas é provável que o risco de progressão seja afastado ou, no mínimo, reduzido.

Perda Auditiva Neurossensorial

Excetuando-se o envelhecimento, o ruído é a causa mais importante de perda auditiva neurossensorial para sons de alta frequência, identificável até na adolescência (Capítulo 436). Passatempos como atirar com arma de fogo e ouvir música alta podem combinar-se com os ruídos provenientes dos ambientes industrial e agrícola, acelerando a perda auditiva. Embora a realização de audiogramas rotineiros e o controle da exposição sejam de responsabilidade dos empregadores, os médicos devem examinar periodicamente os pacientes expostos a ruídos e apoiar quaisquer estratégias de controle que possam estar em vigor no local de trabalho. A exposição a metais, como o chumbo, e a solventes orgânicos pode aumentar ainda mais esse risco.

Distúrbios Musculoesqueléticos das Extremidades Superiores e do Tronco

As causas mais comuns de incapacidade para o trabalho, inclusive de invalidez, são as lesões que afetam as costas (Capítulo 407) e os punhos. Atividades repetitivas, pesadas, com posturas inadequadas e feitas sob pressão de tempo são fatores contribuintes bem conhecidos, assim como o frio e a vibração. Apesar de uma lesão anatomicamente localizada poder ser identificada e tratada de modo específico em uma pequena parte dos casos, como na síndrome do túnel do carpo (Capítulo 428) e na compressão do desfiladeiro torácico, na maioria dos pacientes as modalidades de atendimento mais importantes são a identificação precoce e o impedimento de uma nova agressão. A fisioterapia e os medicamentos podem acelerar a recuperação, mas não são capazes de impedir as recorrências, nem a progressão, a não ser que as atividades prejudiciais associadas ao trabalho e ao lazer sejam modificadas.

Irritação das Vias Aéreas Superiores

Praticamente qualquer fumaça, fumo, poeira ou produto químico tem o potencial de irritar as vias aéreas superiores (Capítulo 93), causando sintomas agudos ou crônicos indistinguíveis das manifestações alérgicas comuns (Capítulo 257) ou das infecções das vias aéreas superiores (Capítulo 96). Embora as mucosas dos olhos, do nariz, dos seios paranasais e da garganta tendam a se recuperar, os episódios recorrentes são extremamente incômodos e causam uma incapacidade substancial. Os pacientes com atopia e aqueles com infecções frequentes são, muitas vezes, os mais sensíveis a essas agressões ambientais ubíquas, que devem idealmente ser abordadas em conjunto com os sintomas propriamente ditos e as infecções secundárias.

Dermatite

As erupções eritematosas são consequências comuns das exposições tópicas a substâncias presentes no ambiente de trabalho, de lazer ou doméstico, que incluem o

látex, os plásticos e muitos alimentos (Capítulo 446). Embora as pistas para a identificação sejam o período de tempo entre a exposição e o aparecimento dos sintomas e a relação entre as regiões afetadas e as roupas, os produtos químicos alergênicos e irritantes podem acometer locais considerados improváveis, como a virilha e a cintura. A consulta a especialistas e testes cutâneos de contato por adesivos são necessários nos casos intratáveis, mas, na maioria das situações, não devem substituir a observação cuidadosa do trabalho e a obtenção do histórico ocupacional.

Síndrome do Edifício Doente e Doença Inespecífica Relacionada a Edifícios

O esforço para diminuir a entrada de ar "fresco" no interior dos edifícios com o objetivo de reduzir as despesas com aquecimento e condicionamento de ar resultou no aparecimento de irritações nas vias aéreas superiores e na pele, bem como de sintomas vagos relacionados ao sistema nervoso central, como dor de cabeça e fadiga, que começam logo após a chegada ao ambiente de trabalho e desaparecem minutos ou horas após a saída do edifício afetado. Normalmente, muitos ocupantes são afetados, sobretudo aqueles que passam a maior parte do tempo em um único local. A causa é desconhecida, mas evidências recentes sugerem que substâncias microbianas possam ser as principais culpadas. Em todos os casos, a pesquisa de um alérgeno ou irritante específico é uma tarefa que vale a pena (Capítulo 257); contudo, os principais problemas a serem corrigidos são a ventilação geral deficiente e a umidade, na qual o mofo prolifera. Quando a causa é eliminada, a maioria dos ocupantes desses edifícios geralmente experimenta uma melhora dos sintomas. Do ponto de vista clínico, o principal fato a ser levado em conta é se algum problema mais grave, como a asma, também pode ter surgido.

Sensibilidade a Múltiplas Substâncias Químicas

Uma doença ambiental transitória, como a resultante de uma única inalação nociva, ou persistente, como o curso prolongado de uma doença inespecífica relacionada a edifícios, pode dar início a um ciclo de sintomas semelhantes após exposições a odores ou substâncias irritantes em níveis muito baixos, que faz com que mesmo tarefas diárias, como fazer compras ou dirigir, se tornem problemáticas. O paciente queixa-se geralmente de "alergia" a tudo, embora não haja evidências de mecanismos alérgicos (Capítulo 257); a causa dessa complicação aflitiva, mais prevalente em mulheres, é desconhecida e pode envolver fatores psicológicos e fisiológicos. Apesar da gravidade das queixas, que, com frequência, incluem fadiga, dor muscular, estridor, opressão torácica e palpitações, os resultados dos exames laboratoriais são normais. A presença simultânea de ansiedade e depressão geralmente motiva o encaminhamento a um psiquiatra (Capítulo 404), mas o distúrbio tem-se mostrado relativamente refratário a todas as abordagens terapêuticas. O apoio solidário, a modificação do ambiente de acordo com a necessidade, a fim de propiciar algum alívio sintomático, e a aceitação da

natureza desconhecida do distúrbio são atitudes apropriadas; investigações clínicas extensas muitas vezes servem apenas para reforçar o papel de “doente” do paciente e, por isso, devem ser evitadas. Apesar de todos os esforços realizados, os indivíduos mais gravemente afetados buscarão com frequência os cuidados de praticantes de medicina alternativa (Capítulo 38) com teorias atraentes, ainda que não comprovadas, e soluções caras e potencialmente prejudiciais.

Exposições perigosas comuns que ocorrem no ambiente ocupacional e circundante

Dezenas de milhares de produtos químicos presentes no ambiente de trabalho, assim como riscos físicos e biológicos importantes, também podem ser encontrados no ambiente geral (Tabela 18-2). Vários desses riscos são atualmente motivo de grande preocupação nos países industrializados.

Tabela 18-2

Exposições perigosas comuns que ocorrem no ambiente ocupacional e circundante

RISCOS	EFEITOS NA SAÚDE DE MAIOR PREOCUPAÇÃO	COMENTÁRIOS
Metais	Neurotoxicidade, câncer	A maioria pode ser mensurada no sangue ou na urina para avaliar a dose
Solventes orgânicos	Irritação respiratória e dérmica, neurotoxicidade, hepatotoxicidade	Benzeno e alguns outros têm efeitos específicos
Halogenados orgânicos (p. ex., o DDT, os PCBs)	Câncer	Carcinógenos suspeitos, de grande dispersão e altamente preocupantes para a população
Herbicidas e pesticidas	Rara neurotoxicidade aguda, efeitos de longo prazo desconhecidos	Riscos disseminados altamente preocupantes para a população
Radiação eletromagnética	Leucemia, glioblastoma	Exposições disseminadas com efeitos não comprovados
Material particulado	Doença cardiovascular aterosclerótica aguda e crônica	Local de trabalho, poluição do ar
Bolor	Alergia	Alta preocupação na população com relação aos possíveis efeitos crônicos
Poeiras minerais	Câncer	Riscos antigos ainda de grande preocupação (p. ex., sílica, amianto)

DDT = diclorofeniltricloroetano; PCBs = policloreto de bifenilas

Metais

Atualmente, as exposições ao chumbo e ao arsênico (Capítulo 21), que, no passado, eram bastante corriqueiras na indústria, são em geral controladas; contudo, no contexto ambiental, a preocupação continua sendo grande, principalmente com relação às crianças. Há, agora, uma preocupação maior com relação ao mercúrio — acumulado nos

tecidos dos grandes peixes oceânicos de todo o mundo — e ao manganês (Capítulo 21), uma potente neurotoxina presente nos fumos de solda e em diversas ligas. Já existem exames de sangue e urina que quantificam a carga corporal do paciente exposto à maioria dos metais, com a notável exceção do manganês. Entretanto, ao realizar tais exames, é preciso estar atento ao intervalo de tempo entre a exposição e o início dos sintomas, à forma na qual o metal se apresenta e à presença de possíveis "fatores geradores de confusão", como a forma de arsênico em grande parte benigna excretada na urina durante vários dias após uma única refeição composta de frutos do mar com cascas ou conchas.

Solventes Orgânicos

Estes derivados do petróleo continuam presentes nos produtos encontrados tanto no ambiente ocupacional quanto no doméstico. São todos irritantes, potencialmente neurotóxicos e, em graus variados, hepatotóxicos (Capítulo 110). Alguns, como o tricloroetileno e o *n*-hexano, são mais potentes, porém não são mais amplamente utilizados. O benzeno e os éteres do etilenoglicol são tóxicos para a medula óssea (Capítulo 168).

Halogenados Orgânicos

Embora produtos industriais e pesticidas orgânicos complexos à base de compostos halogenados orgânicos não sejam mais fabricados nem vendidos nos países desenvolvidos, sua notável biopersistência fez com que se acumulassem nos tecidos gordurosos. Pior que isso, um temível subproduto, a dioxina, associado no passado à produção de herbicidas, é atualmente identificado como um produto esperado da combustão de quaisquer substâncias que contenham cloro. Suspeita-se de que todas essas substâncias sejam cancerígenas, embora se continue a discutir se esse efeito se limita aos sarcomas de tecidos moles (Capítulo 209) — uma associação já estabelecida com a dioxina — ou promove cânceres de um modo mais geral.

Herbicidas e Pesticidas

A neurotoxicidade aguda e as propriedades irritantes da maioria dos herbicidas e pesticidas já foram bem estudadas (Capítulo 110). Esses agentes são, em geral, bem controlados, apesar de ocorrerem esporadicamente superexposições ocupacionais e domésticas.

Radiação Eletromagnética

Fios e aparelhos elétricos e, sabidamente, telefones celulares emitem radiação eletromagnética de baixa frequência em níveis muito abaixo daqueles que provocam lesões térmicas locais (Capítulo 19). Essas radiações são do tipo não ionizante, mas há

algumas evidências epidemiológicas de um aumento do risco de leucemia infantil por exposição a níveis elevados oriundos da fiação doméstica e, também, de um aumento do número de tumores cerebrais em trabalhadores adultos expostos com regularidade a redes elétricas. Além disso, relatos recentes provenientes da Europa sugerem um aumento do número de cânceres cerebrais em usuários de telefones celulares. Tais dados são de difícil interpretação, pois os resultados dos estudos diferem segundo a maneira pela qual a exposição é avaliada; a única conclusão é que há motivos para preocupação e também uma necessidade de estudos adicionais, porém não há razão para alarme ou outro tipo de ação, a não ser cautela quanto à colocação de novas linhas de transmissão de alta tensão próximas a escolas e residências.

Material Particulado

A evidência acumulada ao longo da última década aponta para uma boa probabilidade de que a poluição do ar ambiente contribui significativamente para o risco de doença cardiovascular. O foco se voltou a partir do bem estabelecido — gases irritantes respiratórios, SO_2 e ozônio — para as menores partículas, chamadas $PM_{2.5}$. Essas partículas são repletas de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos pró-inflamatórios provenientes do escapamento de veículos movidos a diesel, da queima do carvão mineral e de fontes industriais. Também é ainda desconhecido se este risco aumenta para trabalhadores industriais mais expostos, ou para aqueles expostos a pequenas partículas de outras composições, mas parece que o controle sobre a qualidade do ar já resultou em uma redução de eventos coronarianos agudos e da mortalidade geral.

Bolor

Os fungos estão em toda parte e são há muito conhecidos pelos seus odores desagradáveis e pelo potencial para induzir respostas alérgicas (Capítulo 257), inclusive a asma. Recentemente, surgiu uma preocupação com relação aos possíveis efeitos nocivos de diversas micotoxinas, que há muito causam problemas, em medicina veterinária, como consequência do consumo de alimentos contaminados pelos animais domésticos; contudo, um painel de consenso concluiu que não há evidências de riscos para os humanos, além daqueles bem conhecidos de viver ou trabalhar em um ambiente com mofo. A formação de bolores deve ser impedida sempre que possível, principalmente em escolas e escritórios, onde contribuem para a má qualidade do ar interno. A solução está na identificação e erradicação de vazamentos e de outras fontes de acúmulo de água.

Poeiras Minerais

Embora o uso do asbesto tenha diminuído bastante, a sílica e as fibras minerais fabricadas pelo homem continuam amplamente distribuídas no ambiente. A sílica (Capítulo 93), presente em praticamente todos os tipos de “rocha”, é um poderoso agente causador de lesão e câncer pulmonares; por essa razão, a exposição do aparelho

respiratório deve ser cuidadosamente controlada em todos os ambientes. As evidências de risco grave pela exposição à fibra de vidro, lã mineral e outras fibras minerais produzidas pelo homem são pouco claras; provavelmente apenas as fibras mais finas, como a lã de escória, têm o potencial de causar câncer, mas muitas fibras são potentes agentes irritantes da pele e das vias aéreas superiores, o que já justifica a necessidade de um bom controle.

Resumo

Os problemas de saúde de origem ocupacional e ambiental continuam prevalentes, embora seu espectro e sua natureza tenham mudado rapidamente, como tudo na medicina, e é provável que se modifiquem ainda mais depressa à medida que a tecnologia, o trabalho e o conhecimento continuem a evoluir. Os médicos não precisam necessariamente desenvolver uma grande base de "fatos" — sujeitos frequentemente à revisão — mas, em vez disso, precisam desenvolver uma abordagem que incorpore os elementos-chave e forneça um fundamento para identificação e condução clínica eficientes das síndromes atuais e futuras.

Leituras sugeridas

Schaafsma, F., Schonstein, E., Whelan, K. M., et al. Physical conditioning programs for improving work outcomes in workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2010. [CD001822]. *A efetividade de programas de condicionamento físico quando comparados à assistência médica habitual, em trabalhadores com lombalgia, permanece incerta.*

Van Hee, V. C., Kaufman, J. D., Budinger, G. R., et al. Update in environmental and occupational medicine 2009. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:1174–1180. *Análise.*

van Oostrom, S. H., Driessen, M. T., de Vet, H. C., et al. Workplace interventions for preventing work disability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2009. [CD006955]. *Intervenções no local de trabalho são efetivas para reduzir absenteísmo por doença, não para melhorar os resultados de saúde.*

No Brasil

Assim como em outras áreas da saúde, as doenças relacionadas ao trabalho vêm apresentando uma nítida transição epidemiológica no Brasil, nos últimos anos. Apesar das ainda existentes intoxicações e dermatites provocadas por agentes químicos tradicionais (p. ex., chumbo, benzeno) e a perda auditiva induzida por ruído (PAIR), as estatísticas atuais são dominadas, principalmente, pelos distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho — lesões por esforços repetitivos (DORT-LER) — e pelas doenças mentais (p. ex., ansiedade, depressão), ligadas ao trabalho repetitivo, sob forte pressão de tempo, de alta responsabilidade e com limitada autonomia de decisão.

No nível do Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), Ministério da Saúde (MS) e Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS), encontram-se mecanismos normativos e operacionais voltados, respectivamente, à prevenção e à fiscalização, assistência à saúde e de seguridade social. Notadamente por meio das inúmeras

normas regulamentadoras (NR) de saúde e segurança do trabalho do MTE (http://portal.mte.gov.br/legislacao/normas-regulamentadoras-1.htm), a sociedade possui mecanismos em escala nacional para obter as melhores condições de trabalho possíveis, nos mais diversos setores, englobando tanto a prevenção de acidentes e doenças quanto à promoção e o controle da saúde dos trabalhadores.

Útil para o médico de formação geral é conhecer o teor da NR 7 — Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO) —, obrigatório para todas as empresas que atuam no Brasil. Nesta NR, estão descritos os exames médicos, aos quais devem ser submetidos os trabalhadores, e o seu conteúdo, conforme a idade e o tipo de risco ocupacional a que estão submetidos. A avaliação clínica desses exames médicos preventivos (p. ex., admissionais, periódicos, demissionais), conforme a necessidade, deve ser completada com testes feitos em urina ou sangue, exames de imagem ou outros (previstos nos quadros anexos à mesma NR), cuja finalidade é identificar situações de alto risco de adoecimento ou doenças ocupacionais incipientes. Uma vez que uma doença seja diagnosticada nesse contexto, o trabalhador deve ser afastado do trabalho, se isso for necessário, encaminhado para tratamento, quando existir, e para avaliar os seus direitos em relação aos benefícios previdenciários.

19

Lesão por radiação

Arthur C. Upton

O termo *lesão por radiação* indica qualquer anormalidade na forma ou função causada por ondas eletromagnéticas ou partículas atômicas aceleradas. O termo também costuma ser aplicado aos efeitos nocivos do ultrassom e dos campos eletromagnéticos de alta intensidade. Os diferentes tipos de radiação apresentam efeitos biológicos acentuadamente distintos, por isso a abordagem das lesões que cada tipo precisa ser feita de modo separado.

Lesão por radiação ionizante

As radiações ionizantes ocorrem na forma de ondas eletromagnéticas de comprimento de onda extremamente curto (Fig. 19-1) e de partículas atômicas aceleradas (p. ex., elétrons, prótons, nêutrons, partículas α). As lesões causadas por radiações ionizantes incluem efeitos mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos, além de diversas reações teciduais agudas e crônicas, como eritema, catarata do cristalino, esterilidade e inibição da hematopoese.

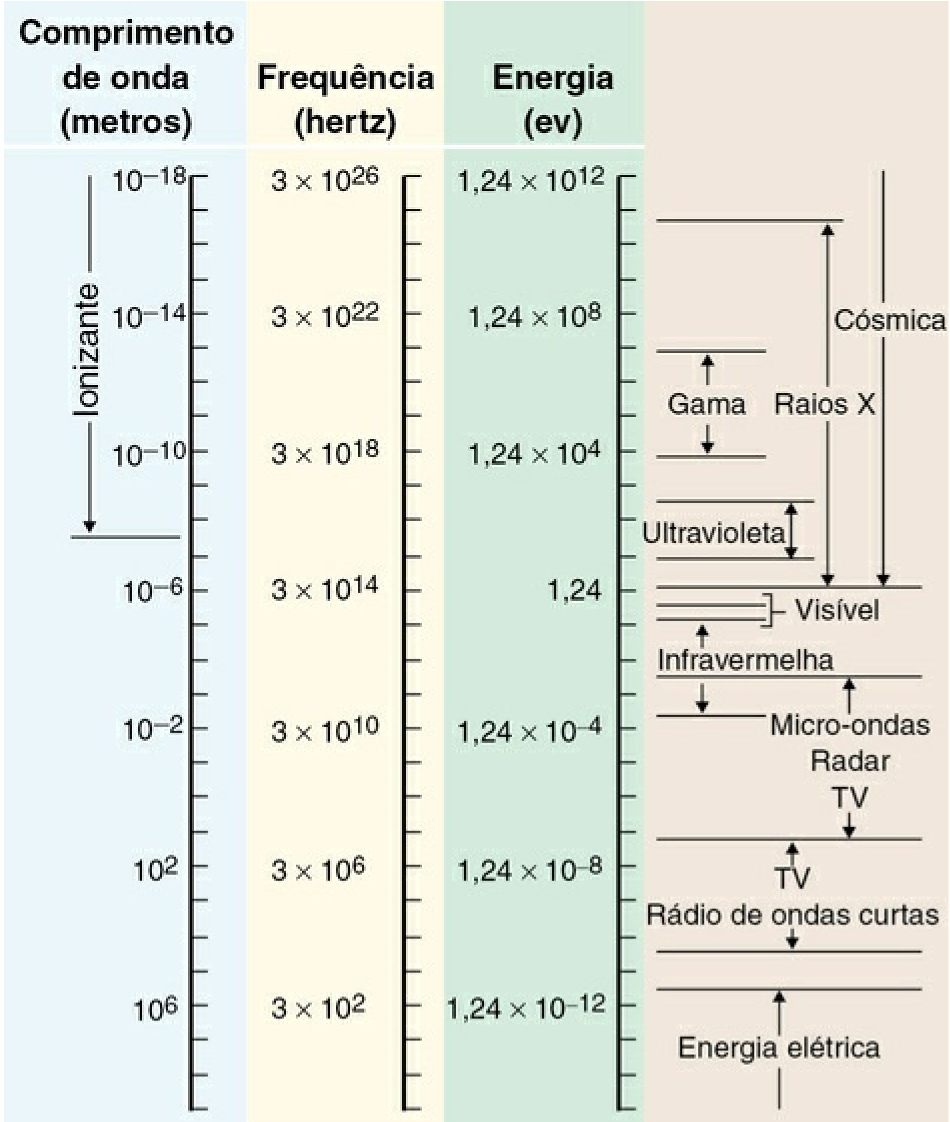

FIGURA 19-1 O espectro eletromagnético. (Fonte: Mettler FA, Upton AC. *Effects of Ionizing Radiation*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008.)

Epidemiologia

Não existem dados precisos sobre a frequência das lesões causadas pela radiação ionizante. As lesões atribuíveis a uma exposição ocupacional excessiva, embora prevalentes em profissionais que trabalhavam com radiação antes da definição de padrões modernos de segurança, dificilmente são encontradas hoje nos Estados Unidos. O acidente de Chernobyl de 1986 na Ucrânia, no entanto, provocou doença por radiação em mais de 200 pessoas das equipes de emergência, lesões fatais em 28, liberou uma quantidade suficiente de radioatividade para exigir a evacuação de dezenas de milhares de habitantes das regiões vizinhas e resultou em um equivalente de dose coletiva de 600.000 pessoas-Sv para a população do Hemisfério Norte. Menos catastróficos, porém mais numerosos que os acidentes com reatores nucleares, são os acidentes com fontes médicas e industriais de raios γ, que, às vezes, são suficientemente graves para serem fatais. É importante ressaltar, neste contexto, a possibilidade de ataques terroristas nos quais armas nucleares, explosivos convencionais ("bombas sujas") ou outros meios podem ser utilizados para dispersar quantidades perigosas de radioatividade.

O risco de câncer a que a população geral está sujeita em decorrência da exposição aos

atuais níveis de radiação ionizante também é objeto de preocupação em saúde pública. Embora se acredite que não mais do que 3% de todos os cânceres da população geral resultem de radiação ionizante natural de base, uma porcentagem significativamente maior de câncer de pulmão é geralmente atribuída ao radônio presente em ambientes internos. Outra preocupação é o risco de anormalidades hereditárias que resultam dos efeitos mutagênicos e clastogênicos da radiação, que ainda precisam ser observados em seres humanos, mas que já estão bem documentados em outros organismos.

A irradiação pré-natal também pode provocar morte, malformações, cataratas, retardo mental, distúrbios do crescimento e alterações do comportamento, dependendo da dose e do estágio de desenvolvimento em que se encontra o embrião no momento da exposição. Como consequência, precauções especiais são adotadas para evitar a exposição do embrião à irradiação.

Fisiopatologia

Os efeitos biológicos da radiação ionizante decorrem dos danos infligidos ao DNA e a outras moléculas vitais por meio da energia depositada localmente. As doses da radiação ionizante são medidas, portanto, em função da deposição de energia (Tabela 19-1).

Tabela 19-1

Radiação ionizante quantidades e dose unitária

QUANTIDADE	DOSE UNITÁRIA*	DEFINIÇÃO
Radioatividade	Becquerel (Bq)	Uma desintegração por segundo
Dose absorvida	Gray (Gy)	Energia depositada no tecido (1 J/kg)
Dose equivalente	Sievert (Sv)	Dose absorvida ponderada para a qualidade (potência) de radiação
Dose efetiva	Sievert (Sv)	Dose equivalente ponderada para a sensibilidade dos órgãos
Dose efetiva coletiva	Pessoa-Sv	Dose efetiva aplicada a uma população
Dose efetiva comprometida	Sievert (Sv)	Dose efetiva de uma dada entrada de radioatividade a ser recebida durante um período que se estende para o futuro

*As unidades de medida listadas são as do Sistema Internacional, que substituiu anteriormente unidades como a rad (1 rad = 0,01 Gy), o rem (1 rem = 0,01 Sv), e o curie (1 Ci = $3{,}7 \times 10^{10}$ Bq).

Modificado de Phillips TL. Lesão por Radiação. Em: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992:2351.

Todos os seres humanos são continuamente expostos à radiação ionizante natural de base oriunda de: (1) raios cósmicos; (2) rádio e outros elementos radioativos presentes na crosta terrestre; (3) potássio-40, carbono-14 e outros radionuclídeos normalmente presentes em tecidos humanos; e (4) radônio inalado e produtos de sua degradação (Tabela 19-2). Em populações que residem em altitudes da ordem de 1.500 metros como em Denver, Colorado, a contribuição dos raios cósmicos pode dobrar e, nas altitudes em que voam as aeronaves a jato, pode aumentar mais de 100 vezes, ultrapassando 0,005 mSv/hora (1 Sv = 100 rem). Da mesma forma, nas regiões em que a crosta terrestre é rica

em rádio a contribuição desse radionuclídeo pode aumentar.

Tabela 19-2

Valores médios das radiações ionizantes recebidas anualmente de diversas fontes por uma pessoa residente nos Estados Unidos

FONTE	*Dose*[*]	
	MSV[#]	%
Natural		
Radônio e torônio	2,28	37[†]
Cósmico	0,33	5
Terrestre	0,21	3
Interno	0,29	5
Natural total	3,11	50
Artificial		
Tomografia computadorizada	1,47	24
Raios X para diagnóstico	0,33	5
Medicina nuclear	0,77	12
Fluoroscopia intervencionista	0,43	7
Produtos de consumo	0,13	<0,3
Ocupacional	0,005	<0,3
Diversos[‡]	<0,1	<0,3
Artificial total	3,138	50
Artificial e natural total	6,248	100

[*] Dose efetiva média

[#] **MSV = mili-Sievert**

[†] Dose efetiva média para o epitélio brônquico

[‡] Departamento de Energia e instalações industriais, de segurança, educação, pesquisa e transporte

Modificado de National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). *Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States*. NCRP Report No. 160. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements; 2009.

Entre as fontes de radiação geradas pelo homem, a maior é o uso dos raios X e outros procedimentos radiográficos no diagnóstico médico. Quantidades menores de radiação também são emitidas por minerais radioativos presentes em materiais de construção, fertilizantes à base de fosfato e rochas trituradas; por componentes de aparelhos de TV que emitem radiação, detectores de fumaça e outros produtos de consumo; por precipitação radioativa na atmosfera resultante do uso de armas atômicas; e pela energia nuclear.

Trabalhadores de diversas profissões são expostos a doses extras de radiação ionizante, dependendo de suas tarefas e condições de trabalho. Nos Estados Unidos, a dose efetiva

anual média recebida pelos trabalhadores monitorados com relação à radiação é inferior a 1 mSv, e menos de 1% dos trabalhadores aproxima-se do limite máximo permitido (50 mSv) em qualquer ano estudado.

Patogênese

A colisão aleatória da radiação ionizante com átomos e moléculas durante sua trajetória dá origem a íons e radicais livres, que rompem ligações químicas, provocam outras alterações moleculares e são capazes de, em última instância, danificar a célula que recebe a radiação e também suas vizinhas. Qualquer molécula pode ser alterada, mas o DNA é o alvo biológico crítico, por causa da redundância limitada de sua informação genética. Uma dose de radiação grande o suficiente para destruir uma célula média em processo de divisão (2 Sv) provoca centenas de lesões em suas moléculas de DNA. A maioria delas é corrigida, mas as lesões produzidas por uma radiação densamente ionizante (p. ex., prótons ou partículas α) costumam ser menos passíveis de reparação do que aquelas produzidas por uma radiação esparsamente ionizante (p. ex., raios X ou raios γ).

Danos ao DNA que não são reparados ou que são mal reparados podem ser expressos na forma de mutações, cuja frequência se aproxima de 10^{-5} a 10^{-6} por *locus* por sievert. Uma vez que a taxa de mutação tende a aumentar proporcionalmente à dose, pode-se inferir que uma única partícula ionizante que atravesse um alvo genético pode ser suficiente para provocar uma mutação. A lesão por radiação também pode causar alterações no número e na estrutura dos cromossomos, cujas consequências já foram tão bem caracterizadas que sua frequência nos linfócitos pode servir como um dosímetro biológico.

O dano a genes, cromossomos e outras organelas vitais induzido pela radiação pode matar as células, especialmente aquelas em processo de divisão, que compõem um grupo muito sensível à radiação. A sobrevida das células em divisão, medida em função da capacidade proliferativa, tende a diminuir exponencialmente com o aumento da dose; a rápida exposição a 1 a 2 Sv em geral reduz a população sobrevivente dessas células em cerca de 50%. Com exceção dos linfócitos e oócitos, que tendem a morrer na interfase, a maioria das células exterminadas pela irradiação morre durante a mitose.

Embora a morte das células seja um processo estocástico (aleatório), uma dose inferior a 0,5 Sv destrói muito poucas células para causar uma lesão clinicamente detectável na maioria dos órgãos, exceto os testículos e os órgãos do embrião. O extermínio das células progenitoras em divisão, quando suficientemente extenso, pode interferir na reposição ordenada das células senescentes, principalmente em tecidos como a epiderme, a medula óssea e o epitélio intestinal, que normalmente se caracterizam por apresentar taxas elevadas de renovação celular. O período de tempo até o aparecimento da atrofia resultante varia, dependendo da dinâmica da população de células no interior do tecido em questão; em órgãos como o fígado e o endotélio vascular, que se caracterizam por apresentar uma renovação celular lenta, a manifestação da lesão é retardada. Além disso, se o volume do tecido exposto for pequeno ou se a dose for acumulada de modo suficientemente lento, os efeitos da irradiação podem ser em parte combatidos por

respostas adaptativas e pela hiperplasia regenerativa compensatória das células sobreviventes.

Manifestações clínicas

As lesões por radiação ionizante abrangem diversas reações teciduais que apresentam variações acentuadas nas relações dose-resposta, nas manifestações clínicas, na sequência temporal e no prognóstico. Com exceção dos efeitos mutagênicos e carcinogênicos, as reações geralmente resultam da morte de um número considerável de células nos tecidos expostos e não são detectáveis, a menos que a dose da radiação ultrapasse um determinado limiar. Por essa razão, estas reações são denominadas efeitos *não estocásticos* (ou *determinísticos*). Por outro lado, presume-se que os efeitos mutagênicos e carcinogênicos da radiação não tenham limiares específicos e se considera que sejam de natureza *estocástica* (ou *aleatória*). Os dados existentes, entretanto, não excluem a possibilidade de que esses últimos efeitos possam apresentar limiares no intervalo de dose de milissieverts, e a existência de respostas adaptativas à radiação (p. ex., os processos de reparo do DNA) foi interpretada por alguns observadores como um respaldo à hipótese de que os efeitos de doses pequenas podem ser benéficos (hormese por radiação).

Os tecidos nos quais as células proliferam rapidamente são, em geral, os primeiros a exibir lesão por radiação. Nesses tecidos, a inibição da mitose e as anormalidades citológicas podem ser detectadas imediatamente após a irradiação, ao passo que ulceração, fibrose e outras alterações degenerativas podem demorar meses ou anos para se manifestar.

Pele

Após uma rápida exposição a uma dose de 6 Sv ou superior, geralmente surge no período de 1 dia um eritema que dura algumas horas e é seguido 2 a 4 semanas depois por uma ou mais ondas de eritema mais intenso e mais prolongado, e queda de pelos. Uma exposição breve a uma dose situada no intervalo de 10 a 20 Sv pode causar lesão transepitelial, surgindo descamação úmida, necrose e ulceração em 2 a 4 semanas. A subsequente fibrose da derme e da vasculatura subjacentes pode levar à atrofia e a uma segunda onda de ulcerações meses ou anos mais tarde.

Medula Óssea e Tecido Linfoide

Uma dose de 2 a 3 Sv aplicada rapidamente em todo o corpo destrói um número de linfócitos suficiente para reduzir a sua contagem e a resposta imunológica em horas. Tal dose também pode danificar as células hematopoéticas o suficiente para causar leucopenia e trombocitopenia profundas em 3 a 5 semanas. Se a dose ultrapassar 5 Sv, é provável que ocorram infecção fatal e hemorragia (Tabela 19-3).

Tabela 19-3

Sintomas, terapia e prognóstico de lesão por irradiação ionizante do corpo todo

	0-1 SV	1-2 SV	2-6 SV	6-10 SV	10-20 SV	>50 SV
Necessidades terapêuticas	Nenhuma	Observação	Tratamento específico	Tratamento possível	Paliativo	Paliativo
Vômitos	Nenhum	5-50%	>3 Gy, 100%	100%	100%	100%
Tempo para náuseas, vômitos	—	3 h	2 h	1 h	30 min	<30 min
Principal local da lesão	Nenhum	Linfócitos	Medula óssea	Medula óssea	Intestino delgado	Cérebro
Sinais e sintomas	—	Leucopenia moderada, queda de pelos	Leucopenia, hemorragia, queda de pelos	Leucopenia, hemorragia, queda de pelos	Diarreia, febre, desequilíbrio eletrolítico	Ataxia, convulsões, coma
Período crítico	—	—	4-6 semanas	4-6 semanas	5-14 dias	1-4 h
Terapia	Confiança	Observação	Transfusão de granulócitos, plaquetas	Transfusão, antibióticos, transplante de medula óssea	Líquidos e sais, possível transplante de medula óssea	Paliativo
Prognóstico	Excelente	Excelente	Reservado	Reservado	Ruim	Sem esperança
Letalidade	0	0	0-80%	80-100%	100%	100%
Hora da morte	—	—	2 meses	1-2 meses	2 semanas	1-2 dias
Causa da morte	—	—	Infecção, hemorragia	Hemorragia, infecção, pneumonite	Enterite, infecção	Edema cerebral

Modificado de Phillips TL. Lesão por Radiação. Em: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992:2354.

Intestino

Após uma dose aguda de 10 Sv, a morte de células-tronco epiteliais é suficientemente extensa para causar um rápido desnudamento das vilosidades intestinais. Se a região afetada for grande, poderá ocorrer a morte em decorrência de uma síndrome fatal semelhante à disenteria em alguns dias.

Aparelho Respiratório

A rápida exposição dos pulmões a uma dose de 6 a 10 Sv danifica as células dos alvéolos e a vasculatura pulmonar em um grau suficiente para provocar pneumonite aguda em 1 a 3 meses. Quando extenso, o processo pode levar à insuficiência respiratória fatal em 6 meses ou à fibrose pulmonar e ao cor pulmonale meses ou anos mais tarde.

Gônadas

Os espermatozoides são relativamente radiorresistentes, mas as espermatogônias são

altamente sensíveis à radiação; uma dose de 0,15 Sv aplicada rapidamente em ambos os testículos causa oligospermia após um período de latência de cerca de 6 semanas, e uma dose de 2 a 4 Sv pode provocar esterilidade permanente. Os oócitos também são radiossensíveis; a administração de uma dose de 1,5 a 2 Sv a ambos os ovários causa esterilidade temporária, e uma dose maior produz esterilidade permanente, dependendo da idade da mulher na época da exposição.

O Cristalino do Olho

A exposição aguda do cristalino a mais de 0,5 Sv pode causar uma opacificação polar posterior microscópica em alguns meses, e 2 a 3 Sv recebidos em uma única exposição breve ou 5,5 a 14 Sv acumulados durante meses podem provocar uma catarata que prejudica a visão.

Outros Tecidos e Órgãos

Outros tecidos e órgãos, exceto os do embrião, são relativamente pouco radiossensíveis. Entretanto, todos os tecidos são mais radiossensíveis quando estão crescendo rapidamente.

Lesão do Corpo Inteiro por Radiação

A breve exposição da maior parte do corpo a mais de 1 Sv pode causar a síndrome da irradiação aguda, que se caracteriza por: (1) uma fase inicial prodrômica de mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos; (2) um período de latência subsequente; (3) uma segunda fase (principal) de doença, e (4) recuperação ou morte (Tabela 19-3). A principal fase da doença geralmente assume uma das quatro formas primária —hematológica, gastrointestinal, neurovascular ou pulmonar — dependendo do tamanho e da distribuição anatômica da dose.

Lesão por Radiação Localizada ou Regional

Ao contrário da síndrome da irradiação aguda, cujas manifestações são drásticas e relativamente imediatas, as reações da maioria dos tecidos à irradiação localizada tendem a evoluir mais lentamente sem produzir sintomas ou sinais, a menos que o volume de tecido irradiado ou a dose seja grande. A lesão produzida por um radionuclídeo segue a distribuição anatômica desse elemento e a radiação por ele emitida, que por sua vez pode ser influenciada pelo estado físico-químico do radionuclídeo e pela sua porta de entrada no organismo.

Efeitos Hereditários (Genéticos) da Radiação

Mutações hereditárias e anormalidades cromossômicas induzidas pela radiação estão bem documentadas em outros organismos, mas ainda precisam ser observadas em seres humanos. Um estudo intensivo que envolveu mais de 76.000 filhos de sobreviventes japoneses das bombas atômicas não revelou nenhuma evidência clara de efeitos hereditários causados pela radiação. Os efeitos pesquisados consistiram em gravidezes com final adverso, óbitos neonatais, neoplasias malignas, rearranjos cromossômicos

balanceados, aneuploidia dos cromossomos sexuais, alterações fenotípicas das proteínas séricas ou eritrocitárias, alteração na proporção dos sexos ou distúrbios do crescimento e desenvolvimento. Com base na evidência existente, infere-se que é necessária uma dose de, no mínimo, 1 Sv para duplicar a taxa de mutações hereditárias nas células germinativas humanas e que, consequentemente, menos de 1% de todas as doenças genéticas pode ser atribuída à irradiação natural de base.

Efeitos Carcinogênicos da Radiação

Muitos dos tipos de tumores benignos e malignos podem ser induzidos por irradiação; entretanto, estes tumores induzidos levam geralmente anos ou décadas para aparecerem e não apresentam características próprias que os distingam dos processos tumorais resultantes de outras causas. Além disso, salvo poucas exceções, tais tumores podem ser detectados somente após doses relativamente grandes (> 0,5 Sv) e sua frequência varia de acordo com o tipo de neoplasia, a idade e o sexo da população exposta. Uma vez que os dados existentes são insuficientes para descrever com precisão a relação dose-incidência ou para definir por quanto tempo após a irradiação o risco de câncer permanece elevado em uma população exposta, a avaliação dos riscos da irradiação de níveis baixos precisa ser baseada em modelos que incorporam suposições sobre esses parâmetros (Tabela 19-4). As avaliações dependem em grande parte do que foi encontrado nos sobreviventes das bombas atômicas, e pode-se inferir que a incidência total de câncer nesses indivíduos aumentou como uma função linear, sem limiar, da dose de radiação recebida. Contudo, não se podem utilizar essas estimativas para prever o risco de câncer atribuído a uma dose acumulada ao longo de semanas, meses ou anos, pois experimentos com animais de laboratório mostraram que a potência carcinogênica dos raios X e dos raios γ diminui de 2 a 10 vezes quando a exposição é suficientemente prolongada. Além disso, estas estimativas correspondem a médias relativas a uma população nominal de homens e mulheres de todas as idades, ao passo que as estimativas relativas ao câncer de mama em mulheres e ao câncer de tireoide em pessoas irradiadas durante a infância são substancialmente mais altas do que aquelas mostradas.

Tabela 19-4

Risco estimado para a vida de vários cânceres atribuíveis à irradiação rápida por 0,1 Sv

TIPO OU LOCAL DE CÂNCER	*Excesso de Mortes por Câncer por 100.000*	
	Nº	%*
Pulmão	205	3
Leucemia	86	14
Mama	73	2
Cólon	61	3
Bexiga urinária	25	5
Ovário	24	2
Estômago	22	4
Tireoide	8	16
Outro	109	2
Total	613	3

*Porcentagem de aumento (arredondado) no risco de morte por câncer daquele órgão em uma população não irradiada.

Modificado de National Research Council, National Academy of Sciences. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. BEIR VII, phase 2. Washington, DC: National Academy Press; 2006.

Efeitos sobre a Duração da Vida

A mortalidade por doenças cardiovasculares, respiratórias e outras não neoplásicas, assim como por diversas formas de câncer, está aumentada nas populações que foram irradiadas de modo intenso. Entretanto, nas populações irradiadas levemente esses efeitos não são evidentes e, em alguns casos, parece ter ocorrido um aumento da sobrevida. Esse achado levou alguns autores a sugerir que os efeitos de pequenas doses de radiação podem ser, no final das contas, benéficos (hormese por radiação), mas essa hipótese é altamente controversa e ainda precisa ser validada.

Efeitos da Irradiação Pré-natal

O embrião é particularmente vulnerável à morte quando exposto antes da implantação; é suscetível a malformações e a outras alterações do desenvolvimento quando exposto durante os estágios subsequentes da organogênese, e é sensível aos efeitos carcinogênicos da radiação durante toda a sua vida intrauterina. Entre os diversos distúrbios de crescimento e desenvolvimento são particularmente dignos de nota o aumento dose-dependente da frequência de retardo mental grave e a redução, também dose-dependente, das pontuações obtidas nos testes de QI observados nos sobreviventes das bombas atômicas irradiados entre a 8ª e a 15ª semanas e, em menor grau, aqueles irradiados entre a 16ª e a 25ª semanas após a concepção.

Diagnóstico

Em qualquer instalação física, na qual se possa defrontar com lesões causadas por radiação, deve-se estar capacitado a lidar com essas lesões, inclusive, por meio de pessoal de prontidão adequadamente treinado e equipado para este fim. De início, deve-se avaliar, detalhadamente, a dose e determinar se o paciente foi contaminado por radionuclídeos, a natureza da exposição e quaisquer medições registradas em dosímetros de radiação ou outros detectores. Se houver suspeita ou confirmação de exposição a radionuclídeo, pode ser indicada a medição da radioatividade do corpo inteiro, da pele, de outros tecidos, do sangue, da urina e de fluidos corporais, a fim de identificar o isótopo e determinar a dose. A presença de mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos sugere uma dose corporal total superior a 1 Sv, assim como sinais de eritema, hemorragia ou infecção na pele, conjuntivas ou mucosas. A extensão da linfopenia durante as primeiras 24 horas varia com a magnitude da dose corporal total. Embora a contagem dos granulócitos possa estar temporariamente elevada nas primeiras 24 a 48 horas, a rapidez com a qual essa contagem e a das plaquetas caem nas 2 a 4 semanas seguintes também varia com a dose corporal total. A análise citogenética de cultura de linfócitos em busca de aberrações cromossômicas pode ser outro indicador valioso do nível de exposição.

Tratamento

Para tratar de lesões por radiação, as prioridades são ter um bom julgamento clínico e fornecer os primeiros socorros. Mesmo um paciente intensamente irradiado deve ser examinado em busca de outros tipos de lesões, como queimaduras, traumatismo mecânico e inalação de fumaça. Se houver suspeita ou confirmação de contaminação radioativa, as equipes de resgate e médica que manipularem o paciente devem calçar luvas, vestir roupas de proteção e tomar precauções para isolar todos os objetos contaminados.

Assim como o tratamento sintomático, a conduta diante da forma hematológica da síndrome aguda da radiação é semelhante àquela da leucemia com pancitopenia, que inclui isolamento reverso, antibióticos para combater infecções, transfusões de granulócitos e plaquetas, quando necessário, e administração de líquidos endovenosos para combater a desidratação e a perda de eletrólitos (Capítulo 189). Os fatores estimuladores de colônias e a interleucina podem ser benéficos para os pacientes expostos a níveis entre 6 e 10 Sv. O transplante de medula óssea (Capítulo 181) pode salvar a vida dos pacientes que receberam doses entre 7 e 10 Sv, se houver doador compatível disponível; devem ser coletadas amostras de medula e de sangue periférico para tipagem tecidual o mais rápido possível.

Com relação às lesões localizadas, o tratamento depende da localização anatômica e da gravidade. A descamação seca e a úmida da pele são as lesões mais comuns que exigem tratamento e são geralmente tratadas de modo adequado realizando-se uma limpeza simples. Lesões grandes ou ulceradas devem ser cobertas com lanolina e curativos fechados e trocados periodicamente. As lesões graves podem exigir a ressecção do tecido necrosado e a aplicação de enxertos cutâneos.

No caso de uma contaminação radioativa, devem ser tomadas medidas para minimizar a absorção e a retenção do isótopo. As áreas contaminadas devem ser lavadas; a boca, o nariz e a árvore brônquica devem ser lavados; e o aparelho gastrointestinal deve ser limpo com purgativos, quando necessário. Medidas adicionais para inibir a absorção e a retenção de radionuclídeos específicos podem ser necessárias. O iodo radioativo pode ser liberado em um acidente radioativo ou detonação nuclear, e pode representar um risco significativo de câncer de tireoide, principalmente para as crianças. Iodeto de potássio estável deve ser administrado às pessoas potencialmente expostas (exceto àquelas sensíveis ao iodo) a fim de inibir a captação do iodo radioativo pela tireoide. O seu efeito protetor persiste durante cerca de 24 horas, e o efeito ideal é alcançado quando o iodeto de potássio é administrado antes da exposição ou concomitantemente a ela. A dose recomendada varia, dependendo da idade do receptor, do nível estimado de exposição da tireoide à radioatividade e da ocorrência de gravidez ou amamentação. As faixas recomendadas oscilam de 130 mg para adultos a 16 mg para recém-nascidos.

Prevenção

Uma vez que os efeitos mutagênicos e carcinogênicos da radiação ionizante podem não ter limiares, as exposições desnecessárias devem ser evitadas e as doses recebidas pelos profissionais que lidam com radiação e pacientes devem ser as mínimas possíveis, tomando-se o cuidado especial de não ultrapassar as doses máximas permitidas. Instalações físicas que utilizam radiação ou fontes de radiação devem ser projetadas e equipadas de modo apropriado, e devem fornecer treinamento e supervisão especializados a todos os trabalhadores que possam sofrer exposição ocupacional. Como o radônio presente em ambientes internos e a tomografia computadorizada são responsáveis pela maior parte da exposição da população à radiação ionizante, também são necessárias medidas que restrinjam doses excessivas provenientes dessas fontes.

Prognóstico

Após uma dose corporal total de 2 Sv ou menos, um indivíduo pode sobreviver com pouco ou nenhum tratamento; na faixa de 2 a 10 Sv, o tratamento adequado pode proporcionar uma elevada taxa de sobrevida. Se a lesão for localizada, o prognóstico dependerá da natureza e da gravidade da reação. Embora a recuperação seja a regra após reações agudas de pequena monta, as reações tardias tendem a ser irreversíveis e progressivas.

Lesão por radiação não ionizante

Radiação Ultravioleta

O espectro da radiação ultravioleta (UV) (Fig. 19-1) está subdividido, por conveniência, em três faixas: UVA ou “luz negra”, de 315 a 400 nm; UVB, de 280 a 315 nm; e UVC, que é germicida, de 200 a 280 nm. A radiação UV não penetra profundamente nos tecidos

humanos, por isso as lesões causadas por ela restringem-se basicamente à pele e aos olhos.

Epidemiologia

A maior fonte de radiação UV que incide sobre a população é a luz solar, cuja intensidade varia de acordo com a latitude, a altitude e a estação do ano. As fontes importantes produzidas pelo homem incluem as lâmpadas que emitem luz no espectro solar e para bronzeamento, os arcos de soldagem, as tochas- plasma, as lâmpadas de luz negra e as germicidas, os fornos de arco elétrico, operações de fundição pesada, as lâmpadas de vapor de mercúrio e alguns *lasers*. As fontes de baixa intensidade incluem as lâmpadas fluorescentes e determinados equipamentos de laboratório.

As reações cutâneas à radiação UV, comuns entre as pessoas de pele clara, incluem queimaduras solares, câncer de pele (carcinoma basocelular e espinocelular e, em menor grau, melanoma), envelhecimento da pele, elastose e ceratose solares. As lesões oculares incluem fotoceratite, que pode resultar da breve exposição a uma fonte de radiação UV de alta intensidade ("clarão do soldador") ou de exposição mais prolongada à luz solar intensa ("cegueira das neves"); catarata cortical; e pterígio.

Fisiopatologia

Os efeitos da radiação UV são basicamente atribuídos à sua absorção pelo DNA; são produzidos dímeros de pirimidinas que causam mutações nas células expostas. A sensibilidade à radiação UV pode aumentar quando há defeitos no reparo do DNA (como ocorre no xeroderma pigmentoso), ou pela ação de agentes (p. ex., a cafeína) que inibem as enzimas reparadoras e de agentes fotossensibilizantes (p. ex., psoralênicos, sulfonamidas, tetraciclinas, ácido nalidíxico, sulfonilureias, tiazídicos, fenotiazinas, furocumarinas e alcatrão da hulha) que produzem fotoprodutos do DNA que absorvem a radiação UVA ação carcinogênica da radiação UV é mediada por efeitos diretos sobre as células expostas e pela queda da imunidade local.

Manifestações clínicas

A UVB presente na luz solar, embora muito menos intensa que a UVA, desempenha um papel mais importante na queimadura solar e na carcinogênese cutânea, mas a UVA também contribui para a carcinogênese cutânea, o bronzeamento, algumas reações de fotossensibilidade e o envelhecimento da pele.

Tratamento e prevenção

A exposição excessiva à luz solar e a outras fontes de radiação UV deve ser evitada, principalmente pelos indivíduos de pele clara. Devem ser usados roupas protetoras, loções ou cremes que filtram a radiação UV e óculos que bloqueiam a radiação UV. A fim de proteger os trabalhadores sujeitos a exposições ocupacionais, a estadunidense American Conference of Governmental Industrial Hygienists recomenda limites que variam de 3 a 10^6 mJ/cm^2, dependendo do comprimento de onda da radiação (observe

que 1 J/segundo = 1 W), para exposições com duração de 8 horas, sem proteção ocular. A camada protetora de ozônio da estratosfera está sendo reduzida globalmente pelos clorofluorcarbonos e por outros poluentes do ar, e é esperado que a cada redução de 1% de ozônio aumente em 1% a 2% a radiação UV que atinge a Terra e, assim, aumentam as taxas de câncer de pele não melanocítico em 2% a 6%.

Luz Visível

A luz visível é constituída por ondas eletromagnéticas com comprimentos de ondas que variam de 380 (violeta) a 760 nm (vermelha) (Fig. 19-1).

Fisiopatologia

Luz visível brilhante e contínua normalmente desencadeia uma resposta de aversão, que leva à proteção dos olhos contra lesões. Assim, sob condições normais de visão, poucas fontes de luz, além do *laser* e do sol durante um eclipse solar, são grandes ou brilhantes o suficiente para causar queimaduras na retina.

As reações fotoquímicas na retina resultantes de exposição prolongada a intensidades que ultrapassam 0,1 mW/cm^2, como as que podem resultar do conserto de uma fonte de luz brilhante, podem ser suficientes para produzir a lesão fotoquímica por luz azul. Uma breve exposição da retina a intensidades que ultrapassam 10 W/cm^2, dependendo do tamanho da imagem, pode provocar queimadura retiniana.

Manifestações clínicas

Uma iluminação escassa pode causar fadiga ocular ou transtorno afetivo sazonal, enquanto uma iluminação muito intensa pode lesionar a retina (Capítulo 431).

Tratamento e prevenção Rx

O bom-senso, em geral, é suficiente para evitar a exposição excessiva da retina à luz. Entretanto, em situações que envolvem possível exposição a fontes de alta intensidade, como arcos de carbono e *lasers*, é importante que haja treinamento apropriado, planejamento adequado dos equipamentos e proteção ocular.

Radiação Infravermelha

A radiação infravermelha consiste em ondas eletromagnéticas com comprimentos de onda que variam de 7×10^{-5} a 3×10^{-2} m. As lesões causadas pela radiação infravermelha são basicamente queimaduras de pele e cataratas do cristalino ocular.

Epidemiologia

Fontes potencialmente perigosas incluem fornalhas, fornos, arcos de soldagem, vidro fundido, metal fundido e lâmpada para aquecimento. A sensação de alerta desencadeada pelo calor geralmente provoca uma reação de aversão a tempo de impedir queimaduras cutâneas por radiação infravermelha; entretanto, o cristalino é uma estrutura vulnerável,

pois não tem a capacidade de perceber ou dissipar o calor.

Manifestações clínicas

Sopradores de vidro, ferreiros, operadores de fornos e pessoas que trabalham próximo de lâmpadas para aquecimento e secagem correm um risco maior de desenvolver catarata induzida por radiação infravermelha (Capítulo 431).

Tratamento e prevenção Rx

O controle dos riscos da radiação infravermelha requer o isolamento adequado de suas fontes, o treinamento das pessoas potencialmente expostas e uso tanto de roupas quanto de óculos protetores.

Radiações de Micro-ondas e de Radiofrequência

As radiações de micro-ondas e de radiofrequência consistem em ondas eletromagnéticas com frequências que variam de aproximadamente de 3 kHz a 300 GHz.

Epidemiologia

As fontes de radiação de micro-ondas e de radiofrequência são amplamente utilizadas em radares, televisões, telefones celulares, rádios, outros sistemas de telecomunicação, diversas atividades industriais (p. ex., aquecimento, soldagem e fusão de metais; processamento de madeira e plástico; plasma de alta temperatura), aparelhos eletrodomésticos (p. ex., fornos de micro-ondas) e procedimentos médicos (p. ex., diatermia e hipertermia).

Fisiopatologia

Os efeitos biológicos das radiações de micro-ondas e de radiofrequência são basicamente de natureza térmica, mas há cada vez mais evidências de que alguns efeitos podem ser desencadeados, também, por meio de mecanismos não térmicos, como o dano ao DNA. Por causa da penetração profunda desses tipos de radiação, as queimaduras cutâneas causadas por elas tendem a envolver tecidos dérmicos e subcutâneos e a cicatrizar lentamente.

Manifestações clínicas

Existem relatos de casos isolados de queimaduras de pele, lesão térmica de tecidos mais profundos e morte por hipertermia provocados por fontes industriais de radiação de micro-ondas e radiofrequência. Foram descritas, também, queimaduras como consequência do uso incorreto ou impróprio de fornos de micro-ondas domésticos e da exposição excessiva de pacientes com comprometimento das percepções cutâneas de dor e temperatura, que geralmente alertam contra lesões iminentes. Outros efeitos descritos na literatura, ainda não documentados de forma conclusiva, incluem catarata, comprometimento da fertilidade, distúrbios do desenvolvimento, anormalidades

neurocomportamentais, depressão da imunidade e aumento do risco de certos cânceres. As radiações de micro-ondas e de radiofrequência também podem interferir em marca-passos cardíacos (Capítulo 66) e em outros dispositivos médicos.

Tratamento e prevenção

As fontes de radiação de micro-ondas e de radiofrequência precisam ser projetadas e isoladas de modo apropriado, e as pessoas potencialmente expostas, principalmente aquelas portadoras de marca-passo cardíaco e outros dispositivos sensíveis, precisam ser orientadas e supervisionadas adequadamente. De modo geral, para que o aquecimento dos tecidos seja detectável são necessárias radiações de micro-ondas e de radiofrequência com densidades de potência superiores a 10 W/cm^2; para prevenir lesões, basta evitar tais níveis de exposição, conforme prescrito pelos padrões federais existentes nos Estados Unidos. Mais pesquisas são necessárias, contudo, para lidar com os efeitos potenciais da exposição a longo prazo, como as que podem resultar do uso repetido de telefones móveis, especialmente em crianças.

Campos Eletromagnéticos de Frequências Extremamente Baixas

Nos campos eletromagnéticos de frequências extremamente baixas, as frequências variam de 1 a 3.000 Hz, incluindo aqueles de 50 a 60 Hz associados a correntes alternadas de sistemas de distribuição de energia elétrica e de aparelhos. A exposição a esses campos não é considerada perigosa, mas dados sugerindo que eles podem provocar anormalidades reprodutivas e efeitos carcinogênicos têm causado preocupação com relação à saúde pública.

Epidemiologia

A Terra está cercada por um campo eletromagnético natural, cuja frequência varia da extremidade inferior da região das frequências extremamente baixas às radiofrequências, que existem durante um curto período de tempo como consequência de descargas de relâmpagos. Os campos eletromagnéticos localizados também são gerados por linhas de transmissão elétrica, transformadores, motores, eletrodomésticos, tubos de vídeo e diversos equipamentos médicos, principalmente pelos sistemas formadores de imagens por ressonância magnética. Esses campos localizados costumam ser mais intensos do que os naturais; as densidades do fluxo do campo eletromagnético próximo a eletrodomésticos comuns podem variar até 270 mG, enquanto o valor médio do campo magnético da Terra é de 0,6 mG.

Fisiopatologia

A avaliação dos dados epidemiológicos é dificultada pela ausência de uma base biológica conhecida para os efeitos dos campos eletromagnéticos de frequência extremamente baixa sobre os tecidos, principalmente porque as correntes que emanam da atividade normal de nervos e músculos são muito mais intensas que as correntes atribuídas aos

campos de 60 Hz externos com densidades entre 1 e 10 mG. Entretanto, há relatos de que esses campos influenciam o transporte iônico, a secreção de melatonina e o desenvolvimento de tumores em alguns modelos experimentais.

Manifestações clínicas

Os campos excepcionalmente fortes podem afetar tecidos eletricamente ativos (nervos, neuromusculatura, coração) e marca-passos cardíacos, e podem, também, elevar a temperatura corporal. Estudos epidemiológicos com resultados conflitantes levantaram várias possibilidades de que a exposição doméstica de crianças a campos eletromagnéticos mais fracos pode aumentar o risco de leucemia; a exposição ocupacional de trabalhadores (p. ex., aqueles que consertam aparelhos elétricos ou manipulam fiações elétricas) do sexo masculino pode aumentar o risco de câncer de cérebro e leucemia; a exposição crônica de gestantes a tubos de vídeo pode aumentar o risco de abortamento e defeitos congênitos. Entretanto, nenhuma dessas associações foi estabelecida.

Tratamento e prevenção Rx

As pessoas com marca-passos devem evitar os campos eletromagnéticos superiores a 0,5 mT, como os existentes ao redor de transformadores, aceleradores, aparelhos de ressonância magnética e de outros dispositivos elétricos. As áreas que contêm esses campos devem ser marcadas com sinais de alerta. A exposição de trabalhadores também deve ser restrita, em concordância com as diretrizes nacionais.

Ultrassom

Embora muitas vezes seja classificado como uma radiação não ionizante, o ultrassom consiste em vibrações mecânicas com frequências elevadas e inaudíveis (≥16 kHz) e não faz parte do espectro eletromagnético.

Epidemiologia

O ultrassom de alta potência e baixa frequência é amplamente utilizado na ciência e na indústria para limpeza, remoção de gorduras, soldagem de plásticos, extração de líquidos, atomização, homogeneização e emulsificação; na medicina, é empregado na litotripsia. O ultrassom de baixa potência e alta frequência é bastante utilizado em trabalhos de análise laboratorial e em diagnósticos médicos (p. ex., a ultrassonografia).

Fisiopatologia

Os efeitos biológicos do ultrassom de alta potência têm mecanismos semelhantes aos do aquecimento localizado, da agitação e da fragmentação de tecidos provocados por vibração mecânica.

Manifestações clínicas

Os efeitos deletérios da exposição prolongada ao ultrassom de alta potência incluem dor de cabeça, mal-estar, zumbido, vertigem, hipersensibilidade à luz e ao som e neurite periférica. Queixas semelhantes podem resultar da exposição excessiva ao ultrassom de alta frequência por meio do contato do corpo com a fonte. Entretanto, não foram observados efeitos colaterais resultantes da exposição ao ultrassom de alta frequência em níveis de potência baixos utilizados na ultrassonografia médica.

Tratamento e prevenção

A proteção contra lesões por ultrassons exige o afastamento e isolamento apropriado das fontes geradoras, um treinamento adequado e dispositivos de proteção auricular para pessoas que trabalham ao redor dessas fontes. Aconselha-se que os trabalhadores sejam submetidos a exames audiométricos e neurológicos anualmente.

Leituras sugeridas

American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2009. *Uma lista bem fundamentada com recomendações de limites ocupacionais máximos permitidos para radiações de todos os tipos.*

Einstein, A. J., Weiner, S. D., Bernheim, A., et al. Multiple testing, cumulative radiation dose, and clinical indications for patients undergoing myocardial perfusion imaging. *JAMA*. 2010; 304:2137–2144. *Múltiplos exames de medicina nuclear do coração resultam em exposição substancial à radiação.*

Fazel, R., Krumholz, H. M., Wang, Y., et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*. 2009; 361:849–857. *Procedimentos de imagem são fontes importantes de exposição à radiação ionizante.*

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 kHz-300 GHz)*. Oberschleissheim, Germany: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection; 2009. *Uma completa revisão das fontes, níveis e efeitos para a saúde da exposição à radiação não ionizante eletromagnética de alta frequência.*

No Brasil

Por suas dimensões continentais e localização geográfica próxima à linha equatorial, o nível de radiação ionizante natural, no Brasil, principalmente proveniente da exposição à luz solar, faz do câncer de pele o tumor maligno de maior incidência no país. Mas a radiação ionizante induzida pelo homem não é menos importante. São inúmeros seus usos e benefícios à sociedade, apesar dos riscos à saúde que lhe são associados. Radiações ionizantes, também em nosso meio, são de uso comum na medicina diagnóstica (raios X, radioisótopos de medicina nuclear — I-131, Tc-99m) e radioterapia (I-131, Co-60, Ce-137); na agricultura (controle de pragas, conservação de alimentos); na indústria, no controle de qualidade de produtos (gamagrafia de peças metálicas e pontos de solda), na detecção de nível de água em tanques, na esterilização de materiais na indústria farmacêutica; e na datação de fósseis (C-14). Em todos os casos, devem-se seguir regras rigorosas de segurança para evitar a contaminação. O acidente ocorrido em 1987, com sucateiros de Goiânia que manipularam Césio 137,

proveniente de um aparelho de radioterapia abandonado indevidamente em um prédio de uma antiga clínica desativada, resultou na contaminação de 249 pessoas e 4 óbitos. Assim como os grandes desastres atômicos e nucleares, a experiência de Goiânia ainda contribui para o aprendizado do impacto das radiações ionizantes na saúde humana, tanto dos expostos quanto de seus descendentes. A Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) do Ministério de Ciência e Tecnologia, que estabelece normas para uso e aplicações das radiações ionizantes (http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/normas.asp) e também para o controle da exposição de trabalhadores, é o órgão de referência a ser consultado em caso de acidente comprovado ou suspeita de contaminação. O Ministério do Trabalho e Emprego obriga que todo trabalhador exposto ao risco de contaminação por radiação ionizante realize hemograma completo com plaquetas, a cada 6 meses, como controle preventivo.

20

Bioterrorismo

John G. Bartlett

Armas biológicas

Definição

As armas de destruição em massa são classificadas como biológicas, químicas ou nucleares. As armas biológicas são micróbios ou produtos microbianos usados para bioterrorismo. O potencial de destruição em massa ficou evidente a partir de um relatório do U.S. Office of Technology, que predisse que a liberação de 100 kg de esporos de antraz a favor do vento sobre Washington, DC, causaria 130.000 a 3.000.000 de mortes, comparando-se ao potencial letal de uma bomba de hidrogênio. Os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) é responsável por coordenar a resposta de saúde pública para uma ameaça bioterrorista ou um ataque nos Estados Unidos, e o FBI é responsável pelos aspectos criminais. O CDC analisou e classificou várias armas biológicas potenciais com base em impacto na saúde pública e as propriedades de tais armas em termos de consequências para a saúde, facilidade de atingir grandes populações, potencial de destruição civil, e de sustentabilidade por transmissão pessoa a pessoa (Tabela 20-1). Aqueles com o “ maior” potencial (agentes categoria A) incluem antraz, varíola, peste, botulismo, tularemia e alguns vírus que causam a febre hemorrágica viral (Tabelas 20-1 e 20-2). Destes, os dois agentes que se destacam são o antraz e a varíola.

Tabela 20-1

Classificação de agentes do bioterrorismo

	Impacto sobre a Saúde Pública		*Disseminação*[*]			
AGENTE	**DOENÇA**	**MORTE**	**POTENCIAL DE TRANSMISSÃO**	**PESSOA A PESSOA**	**PERCEPÇÃO PÚBLICA**[†]	**PREPARAÇÃO ESPECIAL**[‡]
Varíola (A)	+	++	+	+++	+++	+++
Antraz (A)	++	+++	+++	0	+++	+++
Peste (A)	++	+++	++	+	++	+++
Botulismo (A)	++	+++	++	0	++	+++
Febre hemorrágica viral (A)	++	+++	+	++	+++	++
Tularemia (A)	++	++	+	0	+	+++
Encefalite viral (B)	++	+	+	0	++	++
Febre Q (B)	+	+	++	0	+	++
Brucelose (B)	+	+	++	0	+	++
Mormo (B)	++	+++	++	0	0	++
Melioidose (B)	+	+	++	0	0	++
Psitacose (B)	+	+	++	0	0	+
Toxina Ricina (B)	++	++	++	0	0	++
Tifo (B)	+	+	++	0	0	+
Cólera (B)	+	+	++	+/–	+++	+
Shigelose (B)	+	+	++	+	+	+

+++ morte em >50%; ++ = morte em 21 a 49%; + = morte em <20%.

A = maior potencial para bioterrorismo; B = menos provável ou menos importante para bioterrorismo.

[*] Potencial para a rápida disseminação de larga escala.

[†] Média relatos com +++ incluem mais de 45 títulos em uma pesquisa de 233 os jornais e 70 TVs e de radiofrequência.

[‡] Necessidade de terapêutica, vigilância, demandas de laboratório.

Tabela 20-2

Características clínicas de agentes da categoria A

	ANTRAZ (INALAÇÃO)	VARÍOLA	PESTE (PNEUMONIA)	BOTULISMO	FEBRE HEMORRÁGICA VIRAL
Casos nos EUA por ano	0-1	0	8-10	200-300	0
Características clínicas	Semelhante à gripe, depois choque	Febre, depois erupção cutânea característica	Pneumonia, hemoptise	Paralisia descendente e o envolvimento de nervos cranianos	Hemorragia e febre
Diagnóstico	Cultura de sangue, TC de tórax	Laboratório NB-4 para vírus	Sangue e cultura de escarro	Ensaio de toxina no sangue, GI amostras; EMG	Laboratório NB-4 para vírus
Mortalidade	40-50%	30%	10-20%	60%	Variável
Tratamento*	Cipro, doxi, ou levo + 2° agente,† 60-100 dias	Nenhum	Gent/strepto (cipro/doxi), 10 dias	Antitoxina, ventilador	Ribavirina (alguns) 7 dias
Prevenção*	Cipro/ doxi	Vacina	Cipro/ doxi	Nenhuma	Nenhuma
Controle de infecção	Não transmitida Vacina	Precauções de contato e ambientais	Máscaras	Não transmitido	Precauções de contato

NB-4 = Nível 4 de Biossegurança; cipro = ciprofloxacino; TC = tomografia computadorizada; doxi = doxiciclina; EMG = eletromiografia; genta = gentamicina; GI = gastrointestinal; levo = levofloxacino; strepto = estreptomicina; ( ) = alternativa para o tratamento de eleição.

*Doses: cipro 400 mg IV a cada 8-12 horas, ou 500-750 mg VO 2 vezes/ dia; levo 500-750 mg IV 1/vez/ dia, ou 500 mg, VO, 1/vez/ dia; doxi 100 mg VO ou IV 2/vezes/ dia; genta 5 mg/kg/dia IM ou IV; strepto 1 g IM 2/vezes/ dia; ribavirina 16 mg/kg/dia IV por 4 dias e, depois, 8 mg/kg/dia por 3 dias ou 1.000-1.200 mg/dia VO por 7 dias.

†Imipenem 500 mg IV a cada 6 horas, rifampicina 600 mg IV ou VO 1/vez/ dia, cloranfenicol 1 g IV a cada 6 horas, claritromicina 500 mg VO 2/vezes dia, vancomicina 1 g IV 2/vezes/ dia, ou clindamicina 600 mg IV, cada 8 horas.

Apesar do enorme potencial de destruição em massa, a aplicação concreta do bioterrorismo tem sido bastante limitada. Durante a II Guerra Mundial, havia importantes programas de armas biológicas nos Estados Unidos, União Soviética, Japão e Alemanha, mas só o Japão as usou de maneira bem estabelecida. A União Soviética tinha o maior programa de armas biológicas, com cerca de 50 instalações e 60.000 funcionários. Em 1972, a Convenção sobre Armas Biológicas e Toxinas, criada para eliminar a ameaça de bioterrorismo, foi assinada por 140 nações, incluindo os Estados Unidos e a União Soviética. O destino subsequente do enorme volume de produtos (vírus da varíola, toxina botulínica, esporos de antraz, etc.) e da maioria dos cientistas altamente peritos nesta área é, em grande parte, desconhecido. As estimativas atuais são de que muitas nações continuam a abrigar programas de armas biológicas.

Além destes programas nacionais em grande escala, há também o potencial de uso de armas biológicas por indivíduos ou grupos dissidentes. Por exemplo, em 1984 um culto religioso no Oregon tentou influenciar uma eleição contaminando com *Salmonella* porções de saladas em restaurantes para reduzir o comparecimento de eleitores; o

esforço resultou em 751 casos de salmonelose, mas a eleição não foi afetada. Aum Shinrykio, um culto japonês, foi responsável pela liberação de gás sarin em Tóquio, o que resultou em 6.000 atingidos e 10 mortes.

Mais recentemente, houve 22 casos de antraz nos Estados Unidos durante um período de 2 meses em 2001. Dos 22 casos, 20 foram rastreados diretamente para seis correspondências contaminadas enviadas para locais diferentes, todas com o mesmo tipo molecular de *Bacillus anthracis.* Alguns casos foram cutâneos, porque o material contaminado nas cartas foi moído a um tamanho de partículas relativamente grande que contaminou as superfícies por gravidade. Em contraste, as cartas com antraz moído a quase o tamanho de um único esporo resultaram em partículas que foram liberadas no ar e inaladas, causando antraz por inalação. Durante este período de 2 meses, o CDC designou 1.000 pessoas para lidar com as questões de antraz, profilaxia com ciprofloxacino ou doxiciclina foi liberada para 10.000 pessoas expostas ou possivelmente expostas, o Departamento de Saúde da cidade de Nova York respondeu a mais de 15.000 telefonemas, houve centenas de falsas ameaças, e um hospital, em Boston, foi fechado para descontaminação por causa de um pó branco no chão que mostrou ser açúcar de um *donut*. No final, foram diagnosticados 11 casos de antraz cutâneo e 11 de antraz adquirido via inalatória. Cinco dos 11 pacientes com antraz inalatório morreram, apesar da boa assistência médica. Esta experiência claramente demonstra o impacto potencial de um ataque de bioterrorismo aos cidadãos de um país.

O próximo evento importante foi a decisão para retomar a vacinação contra varíola em dezembro de 2002. A vacina foi obrigatória para militares e voluntária para o pessoal da linha de frente da equipe médica designada como membros de equipes de combate à varíola. A preocupação era que a varíola é um agente de bioterrorismo ideal porque a vacinação havia sido interrompida e a doença natural foi considerada como erradicada em 1977. A doença é altamente contagiosa, letal e, na maioria das vezes, intratável. O risco era difícil de avaliar, embora os Estados Unidos e a Rússia fossem os únicos países conhecidos por terem cepas de varíola viáveis. O reinício do programa de vacinação foi dificultado pelo fato de que poucos profissionais de saúde da época sabiam como aplicá-la e que a vacina no passado tinha sido associada a complicações graves. Apesar destas preocupações, a experiência com cerca de 440.000 militares e 36.000 civis da área médica mostrou quase nenhuma das reações graves descritas anteriormente, mas foram relatados cerca de 50 casos de miocardite ou pericardite.

O planejamento mais recente para bioterrorismo, nos Estados Unidos, tem se baseado em extensas revisões da experiência com antraz em 2001, a experiência de 11 de setembro, e duas grandes simulações nacionais de ataques de bioterrorismo: TOPOFF, que foi um ataque simulado de antraz realizado em Denver em 2000, e Dark Winter, um ataque simulado de varíola em 2001. As estratégias de resposta incluíram o Biomedical Advanced Research Development Authority (BARDA), o Projeto BioShield Act de 2004, e a lei de preparação para pandemias e perigos em geral (Pandemic and All-Hazards Preparedness Act) de 2006. Essas iniciativas proporcionam, coletivamente, amplos recursos, estrutura organizacional e planejamento preventivo para bioterrorismo, mas muitos desses esforços compartilham desafios comuns a pandemias, como a da gripe, e

desastres naturais como terremotos, bem como para bioterrorismo. A principal preocupação é com o momento de pico — a capacidade do sistema de saúde para acomodar grande número de pacientes, em termos de demanda para o atendimento de emergência, leitos médicos, equipe médica, medicamentos e equipamentos como ventiladores.

Antraz

Definição

A infecção é causada por *B. anthracis* (Capítulo 302). As três formas reconhecidas refletem a porta de entrada: inalação, exposição cutânea e ingestão.

Epidemiologia

A maior preocupação quanto ao bioterrorismo é a forma inalada do antraz, que resulta da inalação de esporos de *B. anthracis* e causa uma doença devastadora com uma taxa de mortalidade de cerca de 50% mesmo com tratamento ideal. O último caso de antraz por inalação ocorrido naturalmente nos Estados Unidos foi em 1976. A maior epidemia seguiu-se a uma liberação acidental de antraz em Sverdlovsk, Rússia, em 1979, e resultou em estimados 80 a 250 casos. O antraz cutâneo é a forma zoonótica que ocorre naturalmente. Uma média de menos de um caso por ano ocorre atualmente nos Estados Unidos, com cerca de 2.000 casos de ocorrência natural no mundo por ano.

Fisiopatologia

Quando o antraz por inalação está associado ao bioterrorismo, os esporos têm de ser moídos a menos de 5 μm para permitir aerodispersão e inalação. Os esporos são englobados por macrófagos alveolares e migram para os linfonodos mediastinais, onde revertem a formas vegetativas e produzem toxinas. O antígeno se combina com toxina letal e toxina de edema; considera-se que estas toxinas sejam as responsáveis pelas manifestações clínicas.

Manifestações clínicas

O período de incubação é usualmente 4 a 5 dias, mas varia de 2 a 43 dias depois da exposição. Antraz por inalação é uma doença com duas fases. Os sintomas iniciais são inespecíficos e semelhantes aos da gripe. As características que distinguem esta fase da infecção por antraz da gripe são a ausência de coriza e histórico de exposição prévia. A segunda fase é sepse profunda com dor torácica, compressão torácica por grandes derrames pleurais e expansão mediastinal, falência de múltiplos órgãos, obnubilação, cianose, hipotensão e morte, as quais podem ocorrer em horas. O antraz cutâneo é caracterizado por uma vesícula que progride para uma escara associada a grande edema circundante, frequentemente, com adenopatia regional e sinais sistêmicos de infecção.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela recuperação de *B. anthracis* do sangue ou do local infectado. Quase todos os pacientes com antraz por inalação têm hemoculturas positivas, que frequentemente positivam em 12 a 16 horas se as culturas tiverem sido obtidas antes da terapia. Outras características altamente típicas da doença são uma radiografia de tórax que mostra um mediastino alargado e uma tomografia computadorizada que mostra linfonodos hilares e mediastinais hiperdensos, muitas vezes com grandes derrames pleurais. Um aspecto altamente característico da doença são as grandes efusões pleurais sanguinolentas. Pode ou não haver um infiltrado pulmonar.

Tratamento

As facetas mais importantes do tratamento do antraz por inalação são os cuidados médicos de suporte, drenagem de derrames pleurais e administração rápida de antibióticos. Os fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para *B. anthracis* são penicilina endovenosa, doxiciclina, ciprofloxacino e levofloxacino (Tabela 20-2). Na realidade, um evento de bioterrorismo envolvendo antraz inalado resultaria em recomendações específicas do CDC. Em 2001, os antibióticos preferidos foram doxiciclina e ciprofloxacino combinados com um segundo agente como penicilina, imipenem, rifampicina, cloranfenicol, claritromicina, vancomicina ou clindamicina, com base em testes de sensibilidade da cepa epidêmica. Depois da melhora clínica, a administração intravenosa pode ser mudada para agentes orais como ciprofloxacino, levofloxacino ou doxiciclina; a duração total recomendada do tratamento é 60 a 100 dias, em razão da persistência de esporos. Para antraz cutâneo, o tratamento recomendado é também ciprofloxacino ou doxiciclina por um total de 60 a 100 dias, com base no pressuposto de que um paciente com antraz cutâneo pode também ter inalado organismos.

Prevenção

No caso de bioterrorismo, a profilaxia parece ser muito importante, porque a doença é altamente letal, mesmo com o tratamento com antibióticos, e a profilaxia é altamente eficaz. A recomendação para a profilaxia tem sido doxiciclina ou ciprofloxacino oral durante 60 a 100 dias, embora estudos mais recentes em animais sugiram que cursos mais curtos sejam eficazes. De fato, antraz não se desenvolveu em nenhuma pessoa exposta que tenha recebido pelo menos uma única dose destes fármacos antes do início dos sintomas. Uma vacina contra o antraz aprovada pela FDA, administrada em seis doses a separadores de lã e outros trabalhadores em ocupações de alto risco, mostrou-se muito eficaz, mas outras vacinas contra o antraz parecem ser eficazes com menor número de doses e menos reações adversas.

Prognóstico

Os dados da epidemia em Sverdlovsk, na Rússia, sugerem uma taxa de mortalidade de 60% a 87% apesar de antibióticos apropriados. Na epidemia de 2001 nos Estados Unidos, 5 de 11 pacientes (45%) com antraz inalatório morreram, apesar do tratamento agressivo.

Nos casos fatais, o intervalo entre o início dos sintomas e a morte foi em média de 3 a 4 dias. Os sobreviventes apresentaram período prolongado de incapacidade.

Varíola

Definição

A varíola é uma infecção sistêmica causada pelo vírus *Variola major* ou *Variola minor* (Capítulo 380). A suposição é que em um atentado de bioterrorismo com varíola seria usado *V. major*, que se associa a uma taxa de mortalidade substancialmente mais alta. O vírus é visto como ideal para bioterrorismo porque é fácil de cultivar, sobrevive bem em aerossóis e é letal em 30% dos casos. Além disso, a maioria dos seres humanos agora é suscetível, porque a imunização foi interrompida nos Estados Unidos e na maior parte do mundo em 1973.

Epidemiologia

A campanha global para erradicar a varíola foi iniciada em 1966, e o último caso ocorrido naturalmente foi notificado em 1977. Em 1980 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a varíola erradicada e recomendou que todos os laboratórios destruíssem os estoques de varíola ou os transferissem para um dos seus dois laboratórios de referência, um em Moscou e o outro nos CDC em Atlanta. Estes remanescentes seriam destruídos em 1999, mas a OMS concordou em retê-los, em um esforço para desenvolver uma vacina atenuada e fármacos antivirais. O número de países que têm este vírus, fora Rússia e Estados Unidos, não é conhecido.

A varíola é disseminada de pessoa a pessoa por gotículas da orofaringe. O maior risco é para pessoas que chegam a menos de 1,8 a 2,4 metros de um indivíduo infectado, e as epidemias ocorridas mostraram, sistematicamente, que a maioria dos casos ocorre em membros do próprio domicílio e contatos hospitalares. A taxa de ataque secundário em membros não vacinados do domicílio é 37% a 88%. Uma vez que a doença foi erradicada, qualquer novo caso confirmado de varíola implica bioterrorismo.

Manifestações clínicas

O período de incubação é usualmente de 12 a 14 dias. Os sintomas iniciais são febre alta, mal-estar, prostração, cefaleia e dor nas costas. Estes sintomas são graves e a maioria dos pacientes fica acamada. A erupção cutânea geralmente aparece no terceiro dia, na forma maculopapular, que subsequentemente evolui para a fase vesicular e depois pustulosa; com 2 a 3 semanas formam-se crostas que se separam e deixam uma cicatriz umbilicada característica. A erupção começa na face e antebraços e a seguir se espalha para o tronco e pernas. As pústulas têm aparência característica firme, redonda, profunda e medem 7 a 10 mm de diâmetro. As lesões são mais densas na face e extremidades, todas estão na mesma fase, e as palmas das mãos e plantas dos pés podem estar acometidas. Uma questão importante em termos do controle da doença é que a transmissão tem lugar durante a fase da erupção, e não durante o período inicial, pré-eruptivo, da enfermidade.

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial requer líquido de uma lesão vesicular ou pustulosa típica, coletado preferivelmente por uma pessoa vacinada e com proteção apropriada. O teste laboratorial deve ser feito em uma instalação de segurança máxima [Laboratório de Nível de Biossegurança 4 (NB-4)]; cultura de tecido é usada para recuperar o vírus, e são usadas reação de cadeia da polimerase (PCR) e polimorfismo do comprimento de fragmentos de restrição (RFLP) para caracterizar a cepa viral. Para o clínico, a questão principal é a distinção de varíola da varicela ou outras doenças também caracterizadas por erupção vesicular (Tabela 20-3). Na varicela (Capítulo 383), as lesões são mais superficiais, têm uma distribuição centrípeta com grande comprometimento do tronco e face, e não estão todas na mesma fase de evolução. Os pacientes também estão menos gravemente doentes.

Tabela 20-3

Critérios maiores e menores para varíola e prioridade de notificação para os centros de controle e prevenção de doenças (CDC)

CRITÉRIOS MAIORES

Febre (>38,3° C) 1-4 dias antes do início da erupção mais um dos seguintes: dor de cabeça, prostração, calafrios, vômitos, dor abdominal

Lesões típicas de varíola: firme, redonda, profunda, com evolução para vesículas ou pústulas umbilicadas ou confluentes.

Lesões no mesmo estágio de desenvolvimento

CRITÉRIOS MENORES

Distribuição centrífuga da erupção (face e extremidades).

Primeiras lesões na mucosa oral, palato, face e membros superiores.

Paciente com aparência “toxemiada” ou moribundo.

Evolução lenta das lesões — cada estágio dura pelo menos 1 a 2 dias.

Lesões nas palmas das mãos e nas plantas dos pés

PRIORIDADE DE NOTIFICAÇÃO

Notificar imediatamente: (1) pródromo febril, (2) lesões de varíola clássica, e (3) lesões no mesmo estágio de desenvolvimento (todos os três tipos presentes)

Avaliação urgente: (1) pródromo febril e um outro critério maior *ou* (2) pródromo febril e ≥ 4 critérios menores.

Tratar conforme indicações clínicas: pródromo febril e ≥ 4 critérios menores

O diagnóstico diferencial de uma erupção vesicular ou pustulosa inclui, ainda, herpes-zóster ou herpes simples disseminado (Capítulo 382), erupções medicamentosas (Capítulo 448), eritema multiforme (Capítulo 446), infecção enteroviral (Capítulo 387),

sífilis secundária (Capítulo 327), *monkeypox* ("varíola dos macacos") (Capítulo 380), molusco contagioso (Capítulo 446) e vaccínia generalizada. No caso de uma erupção maculopapular generalizada, o diagnóstico diferencial inclui sarampo (Capítulo 375), rubéola (Capítulo 376), erupção medicamentosa, eritema multiforme e escarlatina (Capítulo 297).

Tratamento Rx

Não há tratamento de valor comprovado.

Prevenção

Vacinação com vírus da vaccínia (*cowpox*) antes da exposição fornece boa proteção contra varíola. As pessoas nas quais se desenvolve uma vesícula ou pústula ou que têm uma cicatriz umbilicada em um local de vacinação prévia têm uma "pega vacinal", que reflete uma resposta imune. A duração da proteção não é bem conhecida. A vacinação também fornece alguma proteção quando feita em até 4 dias após a exposição, porque a resposta imune à vaccínia é mais rápida que à varíola. O principal objetivo em caso previsto de bioterrorismo é vacinar as pessoas com riscos esperados, como pessoal militar ou equipes de combate à varíola com base em hospital. Em um surto epidêmico, as pessoas de mais alta prioridade seriam os primeiros prestadores a dar combate, os contatos domiciliares e outros que tenham contato face a face com pacientes depois do início da febre.

A vacinação foi associada a um risco substancial quando foi administrada rotineiramente antes de 1973. As principais complicações associadas à vacina, atualmente reconhecidas (Capítulo 17), incluem (1) encefalite pós-vacinal, que provavelmente é uma reação imune; (2) vaccínia progressiva, uma complicação evolutiva e rapidamente letal da vaccínia disseminada, vista principalmente em pacientes com imunidade mediada por células comprometidas; (3) vaccínia generalizada causada por disseminação da vaccínia; (4) inoculação acidental de outros locais anatômicos ou outras pessoas, geralmente parceiros de cama; e (5) eczema *vaccinatum* em pacientes com um histórico atual ou passado de eczema ou dermatite atópica. As complicações que resultam do crescimento descontrolado da vaccínia podem ser tratadas com imunoglobulina antivaccínia. Durante a experiência recente com vacinação contra varíola em mais de 500.000 militares e profissionais de saúde dos Estados Unidos, a frequência dessas reações adversas foi modesta e nenhuma morte foi registrada. No entanto, outra grande complicação foi identificada, a miopericardite, mais comum com a vacinação primária, autolimitada e provavelmente imunomediada.

Peste

Definição

Peste designa a infecção por *Yersinia pestis* (Capítulo 320).

Epidemiologia

Aproximadamente 10 casos de peste ocorrem nos Estados Unidos, anualmente, mas a forma pneumônica da doença, que seria esperada no caso de bioterrorismo, é rara, com apenas cerca de sete casos nos últimos 50 anos. Assim, qualquer caso de peste pneumônica, particularmente se adquirida em áreas urbanas e fora de áreas endêmicas, deve levantar suspeita de bioterrorismo. Um indício clínico importante do diagnóstico é pneumonia grave associada à hemoptise. É sabido que a *Y. pestis* foi produzida em grandes quantidades por cientistas soviéticos para bioterrorismo antes que este programa fosse abandonado em 1992. A OMS estimou que uma liberação de 50 kg de *Y. pestis* sobre uma área urbana de 5 milhões de pessoas resultaria em 150.000 casos de peste pneumônica e 36.000 mortes.

Manifestações clínicas

O período de incubação é 1 a 6 dias. A forma pneumônica é associada a expectoração sanguinolenta, febre, dispneia e frequentes sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. A evolução é rapidamente progressiva com uma síndrome de sepse em 2 a 6 dias. Radiografias de tórax geralmente mostram infiltrados consolidados, e cerca de 50% dos pacientes têm derrames pleurais.

Diagnóstico

Y. pestis é um cocobacilo Gram-negativo que demonstra coloração bipolar e se assemelha a um alfinete de segurança. Embora o organismo possa ser reconhecido pela coloração com Gram do escarro, a maioria dos laboratórios necessita de períodos longos para identificá-lo com métodos-padrão. Se este diagnóstico for suspeitado, o laboratório deve ser avisado para que uma cultura possa ser incubada a 28 °C para crescimento rápido, e uma segunda a 37 °C para permitir a identificação do antígeno capsular. Testes diagnósticos rápidos estão disponíveis em alguns departamentos de saúde estaduais dos Estados Unidos, nos CDC e em algumas instalações militares. O diagnóstico diferencial inclui outras formas graves de pneumonia ou pneumonia epidêmica, como doença dos legionários (Capítulo 322), histoplasmose (Capítulo 340), antraz (Capítulo 302), tularemia (Capítulo 319) e gripe (Capítulo 372).

Tratamento

Os fármacos preferidos são estreptomicina ou gentamicina; doxiciclina e fluoroquinolonas, como ciprofloxacino ou levofloxacino, são agentes alternativos. A duração do tratamento é de 10 dias.

Prevenção

Há dados limitados definindo a eficiência da transmissão de pessoa a pessoa. As recomendações atuais são de precauções com contato e gotículas, com o uso de máscara, avental, luvas e proteção ocular. Isolamento pode ser descontinuado após 48 horas de

tratamento antibiótico e melhora clínica. Doxiciclina ou ciprofloxacino profilático é recomendado durante 7 dias para os membros do domicílio, profissionais de saúde e outros contatos próximos dos pacientes. Antibióticos profiláticos também são recomendados para outras pessoas com exposição a uma fonte comum. Como o antraz, a profilaxia é praticamente 100% eficaz, enquanto o tratamento após o início dos sintomas é muito menos bem-sucedido.

Prognóstico

A taxa de fatalidade da peste pneumônica se aproxima de 100% sem terapia. A mortalidade foi reduzida para 5% a 14% com tratamento por aminoglicosídeo, mas esta experiência baseia-se, em grande parte, em síndromes que geralmente são menos graves do que a forma pneumônica da peste.

Botulismo

Consulte o Capítulo 304.

Tularemia

Consulte o Capítulo 319.

Febre hemorrágica viral

Definição

O vírus da febre hemorrágica (Capítulo 389) inclui diversos organismos que causam uma doença clínica caracterizada por febre e sangramento. Esses agentes são agrupados em quatro famílias: *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* e *Flaviviridae* (Tabela 20-4). Estes vírus são atraentes como armas biológicas por várias razões: a dose infectante mínima pode ser da ordem de 10 vírions; eles podem ser distribuídos por aerossóis; as taxas de mortalidade são dependentes do vírus, embora sejam frequentemente altas; eles geram muito medo; vários são transmitidos de pessoa a pessoa e nenhum bom tratamento está disponível.

Tabela 20-4

Febres virais hemorrágicas

AGENTE	ORIGEM	VETOR	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	P-P TX	TRATAMENTO	MORTALIDADE (%)
Ebola	África	Desconhecido	Febre, erupção cutânea, CID	Sim	Suporte	50-90
Marburg	África	Desconhecido	Febre, erupção cutânea	Sim	Suporte	20-70
Febre Lassa	África	Roedor	Febre, conjuntivite	Sim	Ribavirina	15-20
Arenaviridae do Novo Mundo	América do Sul	Roedor	Sintomas GI, conjuntivite, adenopatia	Sim	Ribavirina	15-30
Febre do Vale Rift	África, Arábia Saudita	Mosquito	Febre, icterícia, fotofobia	Não	Ribavirina	<1
Febre amarela	África, Américas	Mosquito	Febre, icterícia, conjuntivite	Não	Suporte	20
Febre hemorrágica de Omsk	Ásia Central	Carrapato	Febre, tosse, conjuntivite, adenopatia	Não	Suporte	1-10
Kyasanur	Índia	Carrapato	Encefalite bifásica	Não	Suporte	3-10

CID = coagulação intravascular disseminada; GI = gastrointestinal; P-P Tx = transmissão de pessoa a pessoa.

Epidemiologia

Os vírus de febres hemorrágicas não são normalmente encontrados nos Estados Unidos, Europa ou Austrália. Eles são transmitidos pelo contato com animais infectados ou vetores artrópodes, embora o reservatório natural dos vírus Ebola e Marburg não seja conhecido. Qualquer caso de febre hemorrágica viral em um paciente que não tenha visitado uma área endêmica nos 22 dias precedentes é considerado bioterrorismo.

Manifestações clínicas

O início da doença é geralmente inespecífico e consiste em febre e mialgias. Os sintomas adicionais são vírus-dependentes (Tabela 20-4) e incluem erupção na pele, encefalite, faringite, adenopatia e sintomas gastrointestinais. A síndrome progride para trombocitopenia com petéquias, hematúria, hematêmese, hemoptise e melena. Coagulação intravascular disseminada com choque, delírio, convulsões e coma, pode desenvolver-se em seguida.

Diagnóstico

As características laboratoriais incluem trombocitopenia, bem como leucopenia, anemia ou hemoconcentração. Todas as amostras obtidas de pacientes com suspeita de febre hemorrágica viral devem ser encaminhadas aos CDC para teste em laboratório NB-4. O pessoal do laboratório de encaminhamento deve estar prevenido, e apenas técnicos designados devem ser destacados para o processamento.

Tratamento

Ribavirina tem atividade *in vitro* contra vírus da febre de Lassa, arenavírus do Novo Mundo e *bunyavirus*, mas a experiência clínica é limitada. Admite-se que um número pequeno de casos envolvendo estes vírus permitiria o uso de ribavirina intravenosa, mas um contexto de casos em massa exigiria administração oral. O tratamento de outros vírus de febres hemorrágicas seria em grande parte restrito a cuidados de suporte.

Prevenção

A principal preocupação é a transmissão nosocomial e domiciliar pelo contato com sangue e outros fluidos corporais. Os pacientes devem ser mantidos em aposentos individuais de pressão negativa, e o pessoal de saúde deve usar respiradores N95 ou respiradores com ar purificado, luvas duplas, aventais impermeáveis, óculos ou protetor facial, e coberturas para pernas e sapatos. Pessoal não essencial e visitantes devem ser excluídos. Equipamento médico, como estetoscópios e analisadores usados no local de tratamento, deve estar disponível. As amostras para laboratório não devem ser enviadas em sistemas pneumáticos, os objetos contaminados devem ser limpos com água sanitária doméstica 1:100 ou um desinfetante semelhante, e itens de roupas contaminados devem ser duplamente ensacados e incinerados ou autoclavados. Deve-se tomar cuidado especial com o manejo de cadáveres.

Leituras sugeridas

Friedlander, A. M., Little, S. F. Advances in the development of next-generation anthrax vaccines. *Vaccine*. 2009; 27:D28–D32. *Antibióticos por curto período previnem doença após a exposição ao antraz, em modelo experimental com macacos.*

McFadden, G. Killing a killer: what next for smallpox? *PloS Pathog*. 2010; 6:e1000727. *Uma revisão do estado da arte atual sobre o vírus e a vacina da varíola e o debate sobre a devastação da doença.*

Merkel, T. J., Perera, P. Y., Kelly, V. K., et al. Development of a highly efficacious vaccinia-based dual vaccine against smallpox and anthrax, two important bioterror entities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107:18091–18096. *Uma única nova vacina parece ser eficaz contra ambos os agentes.*

Wright, J. G., Quinn, C. P., Shadomy, S., et al. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59:1–30. *Diretrizes consensuais atualizadas.*

No Brasil

Programas com armas biológicas são motivo de preocupação histórica, tendo sido aventados no século passado durante as duas grandes guerras e impulsionados durante a Guerra Fria. Apesar de vários deles terem sido desativados, alguns devem ter persistido e novos outros criados, clandestinamente, a ponto de, no passado recente, termos assistido a exemplos concretos do seu uso como forma de terrorismo, no mundo.

Assim como outros países, o Brasil está vulnerável a consequências que podem ser drásticas, em caso de eventual ataque de bioterrorismo. Usando o exemplo da varíola, a

vacinação foi suspensa no nosso país em 1973, o que equivale a dizer que a parcela mais jovem da nossa população está imunologicamente suscetível à doença. Além disso, é difícil prever a capacidade de se vacinar equipes de saúde, civis e militares, que sejam convocados a atender a população, na tentativa de deter um surto epidêmico de varíola.

Até hoje, não há registro indiscutível de que o Brasil tenha sido alvo ou origem de qualquer atentado de bioterrorismo que tenha causado dano à saúde humana. Mesmo assim, por sua inserção na comunidade internacional e pelo crescimento da pesquisa e da utilização de organismos geneticamente modificados (OGM), existem normas brasileiras, principalmente dentro do escopo do Ministério de Ciência e Tecnologia, a fim de garantir a segurança na manipulação, no acondicionamento e no transporte de material biológico, entre inúmeras outras obrigações.

Seguindo esta linha, os laboratórios brasileiros de pesquisa obedecem às regras internacionais de biossegurança e são classificados, conforme o risco do material biológico que manipulam, em níveis de biossegurança (NB) que variam de 1 (menos complexo) a 4 (mais complexo).

21

Intoxicação crônica: oligometais e outros

Michael A. Mcguigan

Definição

O termo *intoxicação crônica* se refere à toxicidade desenvolvida durante exposição repetida ou contínua a uma substância durante vários meses ou anos. Um *oligometal*, que por definição está presente em quantidades diminutas, usualmente se refere a metais essenciais à função de um organismo; entretanto, este capítulo inclui diversos metais que não são necessários fisiologicamente e não discute intoxicação aguda (Capítulo 110).

Epidemiologia

A fonte da maioria das substâncias discutidas neste capítulo é o ambiente— o lar, o local de trabalho ou áreas externas — e a maioria das exposições é não intencional. Uma vez que muitos desses metais são essenciais para funções fisiológicas normais, outra fonte podem ser os suplementos dietéticos (Capítulo 225). O local mais comum de absorção é o trato gastrointestinal.

A literatura médica sobre exposição crônica a baixas concentrações não é uniforme. Embora a toxicologia clínica de cada metal seja apresentada individualmente, a maioria, se não todas, das exposições envolve diversos metais diferentes, e o impacto clínico das interações metal-metal é pouco compreendido.

Chumbo

Epidemiologia

A intoxicação por chumbo foi reconhecida há mais de 2.000 anos. Embora a intoxicação por chumbo seja considerada um problema principalmente nas crianças das famílias socioeconomicamente mais carentes, vivendo em habitações mal conservadas, com tinta à base de chumbo descascando, a intoxicação por chumbo também ocorre em adultos expostos a atividades ocupacionais ou não ocupacionais (Tabela 21-1). Nos Estados Unidos, aproximadamente 95% dos casos de níveis de chumbo no sangue igual ou maior a 25 μg/dL, em adultos, são atribuídos à exposição ocupacional.

Tabela 21-1

Fontes comuns de exposição de um adulto ao chumbo

OCUPACIONAL	NÃO OCUPACIONAL
Fabricação Fabricação de baterias Fundição secundária Fabricação de pilhas primárias Fundição primária Operações de soldagem e corte	Armas de fogo Atividades de reforma ou restauração *Hobbies* (p. ex., fundição, cerâmica, vitrais) Balas retidas ou ferimento por projéteis Perversão do apetite (pica) Alimentos contaminados, líquido ou medicamentos não tradicionais
Construção Empreiteiros comerciais especializados Pintura, aplicação de papel de parede, decoração Trabalho com redução de chumbo	
Mineração Extração de minérios de chumbo e zinco	
Vendas por atacado Distribuição por atacado de equipamentos e aparelhos elétricos, suprimentos de cabos de comunicação e materiais de construção	
Operações de varejo Oficinas de reparo de automóvel	
Transporte, comunicação, eletricidade, gás e serviços sanitários	

Fisiopatologia

Partículas finíssimas (<5 μm de diâmetro) de chumbo inorgânico inaladas atingem os alvéolos e são facilmente absorvidas; partículas maiores entram em contato com o muco das vias aéreas e acabam sendo deglutidas. Apenas 20 a 30% do chumbo ingerido oralmente é absorvido. Compostos orgânicos de chumbo também podem ser absorvidos através da pele. O chumbo absorvido é distribuído primeiro para o sangue e o tecido mole, e a seguir para o osso, onde são encontrados mais de 90% do chumbo corporal total. Fatores que contribuem para desmineralização óssea (p. ex., repouso prolongado no leito, gravidez, menopausa) promovem a liberação do chumbo do osso. O chumbo é excretado principalmente através dos rins a uma taxa aproximada de 30 μg/dia, podendo aumentar para 200 μg/dia com cargas corporais mais altas.

Manifestações clínicas

O chumbo se liga a grupos sulfidrila e afeta adversamente os sistemas enzimáticos dependentes de zinco e cálcio. Essa ligação interfere na síntese do heme, transcrição do DNA e liberação cálcio-dependente de neurotransmissores e de proteinoquinase C, que regulam o crescimento celular, o aprendizado e a memória. Além disso, o chumbo afeta a integridade da membrana, o metabolismo dos esteroides e a síntese de vitamina D nas células tubulares renais, e produz degeneração e desmielinização segmentar dos axônios motores. As manifestações clínicas da toxicidade do chumbo são relacionadas apenas grosseiramente à concentração de chumbo no sangue (Tabela 21-2).

Tabela 21-2

Resumo da toxidade clínica do chumbo

(NÍVEL DE CHUMBO NO SANGUE μG/DL)	EFEITOS
<10	Inibição da enzima ácido aminolevulínico dehidrase
15–30	Elevação da protoporfirina eritrocitária
30–39	Discretas elevações da pressão arterial Alteração da função testicular
40–49	Aumento do ácido aminolevulínico urinário e da coproporfirina Lentificação da condução nervosa periférica
50–59	Síntese de hemoglobina reduzida Sintomas neurológicos
60–69	Efeitos reprodutivos em mulheres
80–90	Anemia Sintomas de encefalopatia Nefropatia
100	Sinais de encefalopatia

Sistema Cardiovascular

Um estudo transversal de 2.165 mulheres com idades de 40 a 59 anos observou que uma alteração nos níveis sanguíneos de chumbo desde o quartil mais baixo (média, 1,0 μg/dL; variação, 0,5 a 1,6 μg/dL) até o quartil mais alto (média, 6,3 μg/dL; variação, 4,0 a 31,1 μg/dL) foi associada a aumento significante nas pressões arteriais sistólica (de 1,7 mm Hg) e diastólica (de 1,4 mm Hg). Com níveis sanguíneos de chumbo entre 10 e 40 μg/dL, o chumbo aumenta a pressão arterial sistólica de 1 a 2 mm Hg e a pressão diastólica em 1,4 mm Hg para cada duplicação do nível sanguíneo de chumbo. Trabalhadores com concentrações médias de chumbo no sangue entre 40 e 70 μg/dL têm um risco aumentado de morte por doença cardiovascular hipertensiva e renal. A progressão, os mecanismos e os efeitos da intervenção terapêutica não estão bem esclarecidos na hipertensão associada ao chumbo.

Sistema Reprodutor

A exposição ao chumbo no local de trabalho é associada a fertilidade diminuída, abortamentos espontâneos, natimortos, baixo peso ao nascimento e mortalidade infantil aumentada. Com níveis médios no sangue acima de 23 μg/dL, o chumbo tem um efeito tóxico direto sobre a espermatogênese, resultando em contagens diminuídas, além de morfologia e função anormais dos espermatozoides.

Sistema Renal

O chumbo se acumula nas células tubulares proximais. Os achados clínicos descritos incluem síndrome de Fanconi, excreção aumentada de uratos, nefrite intersticial crônica e interferência no sistema renina-aldosterona. Em uma população com uma concentração

média de chumbo no sangue de 8,1 μg/dL, um aumento no nível sanguíneo de chumbo de 10 μg/dL foi associado a uma diminuição na depuração de creatinina de 10,4 mL/minuto.

Sistema Nervoso

A encefalopatia crônica é mais comum do que a encefalopatia aguda (Capítulo 422). As manifestações encefalopáticas iniciais incluem alterações na função cognitiva e no humor, distúrbios do sono terminal (cedo pela manhã), cefaleia, irritabilidade, lassidão e perda de libido. Anormalidades na cognição ou na função motora visual podem ficar evidentes em testes psicométricos. Esses achados podem ocorrer em trabalhadores com níveis sanguíneos de 18 a 30 μg/dL, porém são mais comuns naqueles com níveis na faixa de 40 a 60 μg/dL. A diminuição no desempenho neuropsicológico pode ser comparável à que seria esperada pelo envelhecimento de até 20 anos, embora continue o debate sobre a confiabiliade de se predizer os efeitos das concentrações sanguíneas de chumbo abaixo de 70 μg/dL. Muitas dessas manifestações respondem, pelo menos parcialmente, a uma redução na concentração sanguínea de chumbo.

O chumbo afeta a condução do nervo periférico. A neuropatia axonal periférica induzida pelo chumbo (Capítulo 428) compromete mais comumente os nervos motores; tende a ser mais grave nas extremidades superiores e no lado dominante. Uma diminuição subclínica da velocidade de condução motora no nervo ulnar foi demonstrada com níveis de chumbo sanguíneos da ordem de 30 μg/dL. A intoxicação pelo chumbo também predispõe ao desenvolvimento de síndromes do túnel do carpo e do túnel do tarso (Capítulo 428).

Sistema Hematológico

O chumbo afeta a membrana eritrocítica e interfere nas enzimas envolvidas na síntese da hemoglobina. Os achados tradicionais na intoxicação grave incluem anemia microcítica hipocrômica e pontilhado basófilo (Capítulo 162).

Diagnóstico

Os passos iniciais no diagnóstico da intoxicação pelo chumbo são a identificação das pessoas envolvidas em atividades de alto risco (Tabela 21-1) e a determinação das concentrações de chumbo no sangue venoso (não capilar). O diagnóstico da intoxicação pelo chumbo não deve se basear em sintomas e sinais clínicos, porque estes se desenvolvem tardiamente e em geral se correlacionam precariamente com as concentrações sanguíneas de chumbo. O nível de chumbo sanguíneo que deve desencadear uma intervenção não está bem estabelecido para os adultos, e não existem diretrizes nacionais estadunidenses para o tratamento de adultos com intoxicação por chumbo. É do interesse do paciente seguir os padrões mais conservadores: uma concentração de chumbo no sangue venoso confirmada de 40 μg/dL, ou mais, deve desencadear uma intervenção, incluindo higiene industrial, melhor controle de poeiras e melhora da ventilação.

Mercúrio

Definição

Há três formas químicas de mercúrio. O mercúrio elementar ou metálico (Hg^0, hidrargírio) é um líquido prateado em temperatura ambiente. O mercúrio inorgânico ocorre em estado mercuroso (Hg^+) ou mercúrico (Hg^{++}). Os mercuriais orgânicos são ligados a cadeias de carbono curtas (etila ou metila) ou longas (alquilas ou arilas). Cada forma de mercúrio pode ser encontrada em uma variedade de ocupações e produtos.

Tratamento

O tratamento é planejado para evitar exposição adicional, reduzir o nível sanguíneo de chumbo para uma faixa aceitável e reparar qualquer dano existente. É recomendada a remoção de um indivíduo de um ambiente com chumbo se um nível sanguíneo de chumbo for 50 μg/dL, ou mais alto, em três testes repetidos ao longo de seis meses, ou se tiver sido identificada uma condição médica compatível com intoxicação pelo chumbo. A remoção da pessoa do local onde o chumbo é gerado é frequentemente associada a uma redução gradual dos níveis de chumbo sanguíneo. Terapia de quelação geralmente é recomendada se estiverem presentes sintomas ou sinais ou se a concentração de chumbo no sangue estiver acima de 60 μg/dL (Tabela 21-3).

Tabela 21-3

Diretrizes gerais para a terapia de quelação

MEDICAMENTO	DOSE PARA ADULTOS	INDICAÇÕES	CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES
Dimercaprol, antilevisita britânica (BAL)	3–5 mg/kg (75 mg/m^2) IM a cada 4 horas por dois dias; depois, a cada 6 horas por dois dias; depois, a cada 12 horas por até 7 dias adicionais	Chumbo: envenenamento sintomático	Administração é por injeções intramusculares profundas, que são dolorosas Dimercaprol é frequentemente administrado com $CaNa_2EDTA$. O veículo é óleo de amendoim — *não* use por via intravenosa; o uso é contraindicado em pacientes com alergia a amendoim
$CaNa_2EDTA$, edetato de cálcio dissódico	20–30 mg/kg/dia (1.000–1.500 mg/m^2/dia) como uma infusão contínua por 5 dias	Chumbo: pacientes com intoxicação sintomática ou assintomática e níveis sanguíneos elevados de chumbo Manganês: pacientes sintomáticos com nível de manganês no sangue, soro ou urina acima dos valores de referência	*Não* use Na_2EDTA $CaNa_2$ EDTA pode ser administrado IM dividido em duas ou três doses. Altas doses de $CaNa_2EDTA$ aumentam a excreção de zinco e podem ser tóxicas para glomérulos e túbulos proximais renais
Dimercaptopropanossulfonato (DMPS)	100 mg por via oral quatro vezes ao dia, por 7 dias; pode repetir o curso terapêutico após 7 dias sem terapia se os níveis ainda estiverem elevados	Arsênico: pacientes sintomáticos com níveis de arsênico urinário ≥50 μg/L; pacientes assintomáticos com níveis de arsênico urinário acima de >200 μg/L. Manganês: pacientes sintomáticos com nível de manganês no sangue, soro ou na urina acima dos valores de referência Bismuto: pacientes sintomáticos com níveis sanguíneos de bismuto >50 μg/L ou níveis urinários >150 μg/L	
Deferoxamina	6 g em infusão IV contínua administrada ao longo de 24 horas; pode repetir se os níveis séricos ainda estiverem elevados	Alumínio: pacientes sintomáticos com níveis de alumínio sérico >100 μg/L	
Ácido dimercaptosuccínico (DMSA), succimer	10 mg/kg (350 mg/m^2) por via oral a cada 8 horas por 5 dias; depois 10 mg/kg cada 12 horas por 14 dias	Chumbo: paciente com intoxicação sintomática ou assintomática, e altos níveis de chumbo sanguíneo. Mercúrio: pacientes sintomáticos com níveis de mercúrio no sangue total >10 μg/L ou níveis de urina de 24 horas ≥20 μg/L	Succimer tem um odor semelhante ao enxofre

Etilenodiaminotetraacetato de cálcio e sódio ($CaNa_2EDTA$) é o medicamento de primeira linha para tratamento de adultos assintomáticos com altos níveis de chumbo

sanguíneo. No tratamento da intoxicação sintomática por chumbo (com ou sem encefalopatia), o $CaNa_2EDTA$ é utilizado em conjunto com dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol ou BAL). Doses maiores de $CaNa_2EDTA$ (50 a 75 mg/kg/dia) são usadas em pacientes mais gravemente intoxicados. Um terceiro quelante, succimer (ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico, DMSA), está aprovado para o tratamento de crianças com concentrações sanguíneas acima de 45 μg/dL; embora o succimer não tenha sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da intoxicação por chumbo em adultos, eles têm sido tratados com sucesso com succimer, e deve ser considerado como alternativa à monoterapia com $CaNa_2EDTA$. D-Penicilamina (3-mercapto-D-valina ou penicilamina) não é recomendada para o tratamento da intoxicação por chumbo em adulto por causa da alta incidência de reações adversas à droga.

A quelação remove chumbo do sangue e dos tecidos moles, mas pouco é removido do osso. A redistribuição de chumbo a partir das reservas profundas, após a quelação, pode resultar em um rebote dos níveis sanguíneos de chumbo e no reaparecimento de toxicidade clínica. Por esta razão, os indivíduos deverão ter os seus níveis de chumbo no sangue medidos duas semanas após completada a quelação. Em geral, a resposta clínica à terapia de quelação é variável, e os dados que demonstram efeitos positivos não são robustos. Após a quelação, se a concentração sanguínea de chumbo subir para a faixa tóxica ou se os sintomas recidivarem, outra série de quelação está indicada, com a mesma dose e duração da série original.

Epidemiologia

As diferentes formas químicas do mercúrio entram e são distribuídas por todo o corpo por meio de diversos sistemas biológicos de transporte. De uma perspectiva clínica, o mais importante órgão-alvo é o sistema nervoso central, ainda que o rim acumule a maior quantidade de mercúrio, independentemente do tipo químico. A intoxicação crônica por qualquer das formas químicas de mercúrio resulta em toxicidade no sistema nervoso central. A ingestão de mercúrio orgânico é a via mais eficiente de fazê-lo penetrar no cérebro, seguido pela inalação de vapor de mercúrio elementar; a ingestão de mercúrio inorgânico é a menos eficiente.

Fisiopatologia

O mercúrio produz toxicidade ao se ligar a grupos sulfidrila, desse modo, inibindo sistemas enzimáticos e rompendo a integridade da membrana celular. O mercúrio também se liga a grupos amida, amina, carboxila e fosforila. Metilmercúrio inibe a colina-acetiltransferase, uma enzima fundamental para a formação da acetilcolina.

O mercúrio elementar é ou foi usado em amálgama dentária, instrumentos de calibração, galvanoplastia, extração de ouro, manômetros e termômetros. Mercúrio elementar acumulado embaixo de tapetes ou soalhos, em domicílios, resultou em toxicidade clínica. Injeção parenteral crônica de mercúrio elementar — não mais prescrita clinicamente, mas ainda realizada por indivíduos, mesmo que raramente —

pode produzir neurotoxicidade. Entretanto, o mercúrio elementar ingerido é pouco absorvido pelo trato gastrointestinal e praticamente não causa toxicidade. Em contraposição, aproximadamente 75% do vapor de mercúrio elementar inalado são absorvidos através dos pulmões. Uma vez absorvido, o mercúrio elementar é distribuído aos tecidos e eritrócitos, onde é oxidado para a forma mercúrica. Algum mercúrio elementar atravessa a barreira hematoencefálica, e a oxidação dentro do sistema nervoso central leva à acumulação de mercúrio bivalente no cérebro, porque o mercúrio ionizado não cruza facilmente a barreira hematoencefálica.

Mercúrio inorgânico pode ser um componente de desinfetantes, fogos de artifício, conservantes e substâncias de revelação fotográfica. Aplicação de cremes ou pomadas que contenham mercúrio inorgânico sobre a pele (intacta ou danificada) pode resultar em uma absorção sistêmica de mercúrio. Soluções de mercúrio inorgânico são corrosivas para o trato gastrointestinal, mas até 15% do mercúrio inorgânico ingerido são absorvidos através da mucosa gastrointestinal. Depois da absorção, o sal de mercúrio inorgânico é ionizado e atravessa pouco a barreira hematoencefálica. Entretanto, mercúrio bivalente absorvido pode ser reduzido à forma metálica, que cruza a barreira hematoencefálica.

Mercuriais orgânicos são usados como pesticidas, conservantes e desinfetantes. Usinas termelétricas a carvão são uma fonte importante de mercúrio para o meio ambiente. Mercuriais elementares e inorgânicos depositados no ambiente são bioconvertidos em compostos de mercúrio orgânico que constituem contaminantes reconhecidos da cadeia alimentar, particularmente em peixes. O consumo de peixe é a fonte de quase todo o metilmercúrio na população geral. A FDA e a Environmental Protection Agency (EPA) recomendam evitar o consumo de peixes com concentrações mais altas de mercúrio — cavala, tubarão, peixe-espada e peixe-porco (ou peixe-batata) do Golfo do México. As mulheres em idade reprodutiva e grávidas devem limitar o consumo de peixe com teor médio de mercúrio: filé de atum fresco, albacora ou atum branco enlatado, garoupa, peixe-relógio, truta de água salgada, enchova, lagosta, halibute, hadoque, vermelho e siri. Além disso, é aconselhada cautela no consumo de peixe de lagos e tanques locais, que podem estar mais poluídos do que as fontes comerciais de peixe.

Mercúrio orgânico é altamente lipossolúvel, bem absorvido através do trato gastrointestinal e amplamente distribuído por todo o corpo. Os compostos orgânicos de mercúrio são metabolizados no organismo; compostos de mercúrio de cadeia longa são rapidamente metabolizados para mercúrio inorgânico, enquanto compostos de mercúrio de cadeia curta (p. ex., metilmercúrio) são metabolizados lentamente para mercúrio inorgânico. O mercúrio orgânico cruza prontamente a barreira hematoencefálica, e a oxidação dentro do sistema nervoso central leva à acumulação do íon mercúrico no cérebro.

Manifestações clínicas

A inalação crônica de vapor de mercúrio elementar resulta em duas síndromes. A primeira síndrome consiste em manifestações neuropsiquiátricas, gengivoestomatite e tremor. O tremor (Capítulo 417) é evidente em repouso ou com movimento, e pode ser

agravado com movimento intencional. A segunda síndrome é o eritismo mercurial, uma constelação neuropsiquiátrica de achados que inclui fadiga, insônia, comprometimento da memória, nervosismo, irritabilidade, retraimento, afastamento social, perda de confiança, timidez e depressão.

A exposição ocupacional crônica ao mercúrio inorgânico pode causar anormalidades psicomotoras e neuromusculares subclínicas, bem como comprometimento comportamental de longo prazo. Anormalidades neuropsiquiátricas (desatenção, memória, interpretação e desempenho motor) parecem estar relacionadas à dose (Capítulo 409).

A intoxicação pelo metilmercúrio é cumulativa e se desenvolve ao longo de vários anos. Com base em epidemias de intoxicação por metilmercúrio no Japão e no Iraque, nas quais grandes quantidades de mercúrio orgânico foram consumidas, os sintomas iniciais são fadiga e parestesia, perioral e de extremidades, seguindo-se dificuldades com os movimentos das mãos e perturbações da visão. O quadro clássico da intoxicação pelo metilmercúrio é constituído pelo início gradual de ataxia, campos visuais reduzidos e disartria. Outros achados são parestesia, surdez, incoordenação, perda de movimento voluntário e retardo mental. O quadro completo da toxicidade é de anormalidades psicológicas, cerebelares, sensitivas e motoras. Entretanto, quantidades moderadas de metilmercúrio na dieta não foram associadas aos efeitos adversos em adultos; a maior preocupação se relaciona a efeitos tóxicos potenciais sobre o feto e o seu sistema nervoso central em desenvolvimento.

Diagnóstico

O diagnóstico de intoxicação por mercúrio exige um histórico de exposição, achados clínicos compatíveis e concentrações de mercúrio elevadas no sangue ou na urina.

Os níveis médios de mercúrio total no sangue e na urina na população geral são 1 a 8 μg/L e 4 a 5 μg/L, respectivamente. Embora concentrações elevadas de mercúrio no sangue ou urina sejam compatíveis com toxicidade clínica, há pouca correlação dos sinais ou sintomas clínicos com os níveis de mercúrio no sangue ou urina por causa de variações substanciais intra e interindividuais. Por exemplo, dados em adultos urbanos (média de idade, 59 anos) não mostraram associação significante entre os níveis de mercúrio sanguíneo (média, 2,1 μg/L; variação, 0 a 16 μg/L) e o desempenho neurocomportamental.

Uma proporção entre mercúrio eritrocítico e plasmático de 1 : 1 sugere intoxicação por mercúrio inorgânico, enquanto uma proporção de 10 : 1 sugere toxicidade por mercúrio orgânico. As dosagens de mercúrio eritrocítico e plasmático podem ser solicitadas se a fonte e o tipo de exposição a mercúrio forem desconhecidos. Níveis sanguíneos de metilmercúrio de 3 a 5 μg/dL podem ser encontrados em pacientes com sintomas. Determinação do nível de metilmercúrio é recomendada se a causa da exposição for uma fonte ambiental contaminada.

Tratamento Rx

Pacientes assintomáticos com níveis elevados de mercúrio na urina devem repetir as análises após um período de quatro semanas sem consumo de peixe.

Um paciente com intoxicação por mercúrio deve ser removido imediatamente do ambiente contaminado; a fonte do mercúrio tem que ser identificada e removida. O tratamento é principalmente sintomático e suportivo.

A terapia de quelação (Tabela 21-3) é usada para aumentar a excreção de mercúrio, ainda que não tenham sido demonstrados resultados de melhora clínica; excreção urinária aumentada de mercúrio, isoladamente, tornou-se um objetivo clínico aceitável, embora empírico. Há pouco acordo sobre as indicações para iniciar e cessar a terapia de quelação. A presença de toxicidade clínica combinada com concentrações elevadas de mercúrio constitui uma indicação aceita para terapia de quelação, mas seu papel em indivíduos assintomáticos com níveis de mercúrio acima dos valores de base é controverso. Um objetivo final razoável para a quelação é a obtenção de níveis de base de mercúrio na urina ou sangue (<20 µg/L ou 10 µg/L, respectivamente). Os consumidores de peixe com níveis elevados de mercúrio devem evitar ingerir qualquer peixe ou crustáceo durante um mês, depois do que a análise dos níveis de mercúrio no sangue ou na urina deve ser repetida. Se as concentrações de mercúrio tiverem descido para valores de referência, o peixe com baixo teor de mercúrio (camarão, atum enlatado, salmão, abadejo, bagre-americano) pode ser reintroduzido na dieta a uma frequência de não mais que duas refeições por semana.

Succimer (Tabela 21-3) é o quelante de escolha, porque pode ser administrado por via oral e tem sido eficaz para reduzir níveis cerebrais de metilmercúrio em estudos em animais. A D-Penicilamina é menos eficaz do que o succimer e tem uma taxa mais alta de reações adversas à droga. Dimercaprol não é recomendado por causa do seu potencial de desviar mercúrio dos tecidos periféricos para o cérebro. N-acetilcisteina foi proposta como quelante de metilmercúrio, e a administração oral repetida pode interromper a recirculação enteroepática de metilmercúrio; entretanto, o uso desta droga para esta finalidade não foi submetido a ensaios clínicos e não está aprovado pela FDA.

Arsênico

Definição

O arsênico é um elemento onipresente, de ocorrência natural, que existe em três estados de valência: arsênico elementar ou metálico (As^0), trivalente (arsenito, As^{3+}) e pentavalente (arsenato, As^{5+}). A forma trivalente de arsênico (arsenito) é a mais tóxica e é responsável pela preocupação de saúde pública mundial com a intoxicação crônica por arsênico. Os alcanoarsenicais orgânicos são de baixa toxicidade, e o arsênico elementar é praticamente atóxico.

Epidemiologia

As principais fontes de exposição humana ao arsênico são o ambiente (mineração, frutos

do mar, água subterrânea) e a indústria (pesticidas, pigmentos, conservantes de madeira, fabricação de vidro ou metal, eletrônica, remédios caseiros). O conteúdo de arsênico na dieta habitual de adultos norte-americanos é menos de 1 μg/kg/dia. O arsênico em frutos do mar está principalmente na forma de arsenicais orgânicos, e o conteúdo é variável; os peixes de água doce podem ter até 2 mg/kg, enquanto a lagosta pode ter até 22 mg/kg. O padrão para água potável da Environmental Protection Agency é de 10 μg/L.

Fisiopatologia

Aproximadamente 90% do arsênico ingerido ou inalado é absorvido; pouco arsênico é absorvido através da pele intacta. O arsênico absorvido é amplamente distribuído por todo o corpo, mas nenhuma forma de arsênico cruza facilmente a barreira hematoencefálica. Arsênico pentavalente e arsênico trivalente sofrem reações de oxidorredução, convertendo uma forma na outra. Arsênico pentavalente é reduzido pelo glutation à forma trivalente mais tóxica. Metilação do arsênico trivalente produz os metabólitos menos tóxicos, monometilarsenato e dimetilarsenato, os quais são excretados na urina. Os arsenicais orgânicos, como os encontrados nos frutos do mar, são essencialmente não tóxicos, não são metabolizados para formas tóxicas de arsênico e são rapidamente excretados na urina com uma meia-vida de eliminação de quatro a seis horas.

O arsenito (As^{3+}) se liga a grupos sulfidrila, resultando em inibição de muitos sistemas enzimáticos (glicólise, piruvato desidrogenase, ciclo de Krebs) e produção diminuída de adenosina trifosfato. O arsenato (As^{5+}) substitui o fosfato em sistemas enzimáticos microssômicos, resultando em desacoplamento da fosforilação oxidativa e produção diminuída de adenosina trifosfato. O arsenato pentavalente não se liga a grupos sulfidrila. Arsênico inorgânico é um carcinogênio para seres humanos.

Manifestações clínicas

Intoxicação crônica se desenvolve após ingestão ou inalação de arsênico durante semanas a meses, dependendo da dose diária. As manifestações clínicas se desenvolvem de modo gradual e são altamente variáveis nos indivíduos expostos. Manifestações iniciais típicas incluem queixas inespecíficas, como um gosto metálico na boca, anorexia, perda de peso, mal-estar e fraqueza.

Lesões na pele são alguns dos mais comuns e mais iniciais efeitos tóxicos não malignos. Achados dérmicos típicos incluem melanose (tronco e extremidades), hiperpigmentação (língua, mucosa oral, axila), hiperceratose (palma, sola dos pés) e unhas quebradiças. Achados menos comuns ou tardios incluem alopecia e bandas transversais brancas nas unhas (linhas de Mees) (Capítulo 450).

Os achados mais tardios envolvem o sistema nervoso e carcinogênese. Efeitos neurológicos são centrais e periféricos. Os efeitos centrais incluem demência branda (Capítulo 409) e cefaleia; os nervos cranianos são preservados. Neuropatias sensitivas e motoras periféricas (Capítulo 428) se desenvolvem em uma distribuição do tipo “botas e luvas”, e causam atrofia e fraqueza muscular, e ataxia.

Neoplasmas malignos incluem doença de Bowen, carcinoma basocelular e carcinoma

de células escamosas (Capítulo 210). Câncer de pulmão (Capítulo 197) pode resultar da inalação de poeira contendo altos teores de arsênico. Arsênico na água de beber foi associado à leucemia e câncer vesical renal, hepático e uterino (Capítulo 183). O risco de câncer pelo arsênico na água potável pode ser relacionado à dose. Estudos de populações fora dos Estados Unidos mostraram aumentos no câncer apenas quando as concentrações de arsênico na água mediam mais de algumas centenas de microgramas por litro. Estudos de populações dos Estados Unidos expostas a concentrações médias de arsênico na água potável de cerca de 190 μg/L não demonstraram evidência de aumento de câncer.

Doença cardiovascular inclui aterosclerose, doença de artéria coronária e hipertensão. Doença dos "pés pretos", peculiar à costa sudoeste de Taiwan, é uma forma de doença vascular periférica que resulta em gangrena das extremidades inferiores. Outras manifestações de exposição ao arsênico na água potável incluem tosse crônica, diabetes tipo 2 e anormalidades reprodutivas, como malformações congênitas, abortamento e baixo peso ao nascimento.

Diagnóstico

O diagnóstico da intoxicação crônica por arsênico depende de um histórico apropriado de exposição (incluindo a fonte), manifestações clínicas compatíveis e documentação de uma carga corporal elevada de arsênico. As principais fontes de arsênico são ambientais (água, ar, solo contaminados) e ocupacionais ou industriais. Embora frutos do mar possam ser uma fonte de arsênico orgânico, eles não se associam à toxicidade clínica.

O arsênico pode ser medido no cabelo, no sangue ou na urina. Análise do cabelo é um método subótimo de determinação da toxicidade crônica. Arsênico ambiental é adsorvido à superfície externa do cabelo e é difícil de remover por lavagem. As concentrações de arsênico variam dentro de um único fio de cabelo e entre fios de cabelos, e há uma importante variabilidade interindividual na adsorção de arsênico ao cabelo. Não obstante, os níveis normais de arsênico no cabelo são menores do que 1 μg/g peso seco, e no cabelo de pessoas com toxicidade crônica variam de 1 a 5 μg/g ou mais.

As concentrações sanguíneas de arsênico refletem apenas exposição muito recente e não são indicadores confiáveis da exposição crônica a baixas concentrações de arsênico. Por exemplo, não há correlação entre os níveis sanguíneos de arsênico e níveis de arsênico na água potável, entre 6 e 125 μg/L.

Os níveis normais de arsênico na urina são menores de 50 μg/L ou menores de 25 μg/24 horas na ausência de consumo de frutos do mar. Nas pessoas com seis anos de idade ou mais, nos Estados Unidos, o percentil 95 para o arsênio urinário total é 65,4 μg/L. Níveis de arsênio na urina acima de 200 μg/L são anormais. As concentrações médias na urina em pessoas com toxicidade crônica é de 207 μg de arsênico inorgânico por grama de creatinina. Uma vez que a análise urinária mede arsênico total, níveis elevados devem ser subanalisados para determinar as frações de arsênico inorgânico e orgânico. Se essa análise não for possível, os frutos do mar devem ser eliminados da dieta do paciente durante uma semana e então repetir a análise urinária.

Um estudo de condução nervosa não constitui uma ferramenta confiável para

diagnóstico de toxicidade crônica por arsênico. Entre os pacientes com concentrações elevadas de arsênico na urina, os resultados dos testes de condução nervosa não se correlacionam bem com a presença ou ausência de neuropatia clínica.

Tratamento

As condutas de tratamento podem ser estratificadas de acordo com os sintomas e as concentrações urinárias de arsênico inorgânico (Tabela 21-4). Todos os pacientes que estiverem sintomáticos ou que tiverem níveis de arsênico inorgânico urinário de 50 μg/L ou acima devem ser removidos da fonte do arsênico.

Tabela 21-4

Estratificação do tratamento da arseníase

NÍVEIS DE ARSÊNICO INORGÂNICO NA URINA (μG/L)	SINTOMÁTICO	ASSINTOMÁTICO
<50	Cuidados de suporte	Nenhum tratamento
50–200	Quelação[*]	Monitorar os níveis mensais na urina de 24 horas
>200	Quelação[*]	Quelação[*]

[*]Usar DMPS (consulte a Tabela 21-3).

Dimercaptopropanossulfonato (DMPS) é o agente quelante mais amplamente estudado para intoxicação crônica por arsênico e é a droga de escolha, embora não esteja aprovado pela FDA dos Estados Unidos. O DMPS forma com o monometilarsênico um complexo hidrossolúvel que e excretado na urina. Em um ensaio clínico randomizado, a terapia com DMPS (100 mg por via oral quatro vezes ao dia em semanas alternadas durante sete semanas) aumentou a excreção urinária de arsênico e melhorou a fraqueza, a pigmentação e a doença pulmonar, mas não melhorou as anormalidades hematológicas e da bioquímica sanguínea, neuropatia, hepatomegalia, ceratose ou histologia da pele.[1] A quelação deve prosseguir até que a concentração urinária de arsênico esteja abaixo de 50 μg/L. O uso de succimer não foi bem-sucedido no tratamento da intoxicação crônica por arsênico, e o dimercaprol não é recomendado, pois o complexo lipossolúvel dimercaprol-arsênico atravessa a barreira hematoencefálica. A eficácia da suplementação de selênio e vitamina E na melhoria das mudanças arsênico-induzidas da pele é controversa.

Cádmio

Epidemiologia

O cádmio pode ser encontrado sob a forma do metal e em várias substâncias químicas

industriais. O cádmio pode entrar no ambiente através de contaminação, queima de combustível ou fertilizante. A maior parte do cádmio é usada ocupacionalmente em baterias de níquel-cádmio e para proteger o cloreto de polivinila (PVC) contra calor e luz. O cádmio é usado como pigmento para colorir de vermelho os sacos utilizados para coleta de lixo hospitalar infeccioso, nos Estados Unidos. Quando são incinerados, esses sacos liberam cádmio no ambiente; portanto, os incineradores de detritos hospitalares são uma importante fonte ambiental de cádmio. A maior fonte de exposição humana ao cádmio é a dieta, com uma ingestão diária média de 10 a 30 μg. A exposição ao cádmio é duplicada nas pessoas que fumam tabaco.

Fisiopatologia

Aproximadamente 25% do cádmio inalado são absorvidos. Embora apenas 5% do cádmio ingerido sejam absorvidos, normalmente a absorção gastrointestinal é aumentada na presença de deficiência de cálcio ou ferro ou alto teor de gordura na dieta. O cádmio se concentra no fígado e nos rins. O cádmio é pouco excretado do corpo; a média geométrica da meia-vida terminal para eliminação na urina ajustada pela creatinina é estimada em 19 anos. O rim é o órgão-alvo principal na toxicidade crônica.

Manifestações clínicas

O quadro clínico da toxicidade crônica pelo cádmio é de dano renal irreversível (Capítulo 124). A lesão tubular proximal resulta em altas concentrações urinárias de proteínas de baixo peso molecular, aminoácidos, glicose, fosfato e cálcio. Podem ocorrer taxa de filtração glomerular diminuída e nefrolitíase. Insuficiência renal é comum.

O processo fisiopatológico renal pode resultar em deficiência de cálcio, osteoporose, osteomalacia e fraturas ósseas. Outras manifestações clínicas da intoxicação crônica pelo cádmio incluem infertilidade masculina, retardamento da função motora visual e neuropatias periféricas.

A Environmental Protection Agency e a International Agency for Research on Cancer apontaram o cádmio como um provável agente carcinogênico humano. Entretanto, essa afirmação é controvertida, e a exposição crônica ao cádmio pode não aumentar as taxas de câncer. Por exemplo, residentes de um povoado poluído por cádmio na Inglaterra não tiveram aumento nas taxas de câncer; um estudo dos residentes de uma área poluída por cádmio na Bélgica não encontrou aumento nos cânceres de próstata, rim ou trato urinário; uma comparação retrospectiva não mostrou diferenças na mortalidade por câncer em japoneses residentes em áreas com alta, baixa e nenhuma poluição por cádmio; e um estudo com trabalhadores expostos à liga de cobre-cádmio não encontrou risco aumentado de câncer de pulmão.

Diagnóstico

Um diagnóstico presuntivo de intoxicação crônica pelo cádmio pode ser confirmado pela medição de concentrações elevadas de cádmio urinário (>5 μg/L) e níveis urinários elevados de microproteínas, particularmente β_1-microglobulina.

Tratamento

O tratamento dos efeitos tóxicos do cádmio é sintomático e suportivo. Não existe nenhuma maneira aceitável de reduzir a carga corporal de cádmio. O uso de $CaNa_2EDTA$ ou de dimercaprol pode aumentar a nefrotoxicidade. Succimer e N-acetilcisteina mostraram resultados favoráveis em animais, mas nenhum dos dois foi adequadamente avaliado em estudos com seres humanos.

Manganês

Definição

O manganês é um agente tóxico cada vez mais importante, ambiental e ocupacionalmente. O manganês existe sob a forma do metal (manganês metálico, ferromanganês), como manganês inorgânico (p. ex., sais cloreto ou sulfato), ou sob a forma de manganês orgânico.

Epidemiologia

Manganês metálico é usado na produção de aço. Manganês inorgânico (Mn^{2+}, Mn^{3+} e Mn^{4+}) é mais comumente encontrado na indústria e no meio ambiente. Vários compostos de manganês inorgânico estão envolvidos na fabricação de ração animal, baterias, fertilizantes, fogos de artifício, fungicidas, fósforos e permanganato de potássio. Compostos de manganês orgânico são utilizados como aditivos de óleo combustível, como fungicidas, e como aditivo para gasolina (metilciclopentadienil manganês tricarbonila [MMT]). A neurotoxicidade manifesta com o consumo abusivo da meticatinona (conhecida vulgarmente como “Gato”, nos EUA) tem sido atribuída ao manganês.

O manganês é um nutriente essencial, atuando como cofator em reações enzimáticas que envolvem mineralização óssea bem como metabolismo de proteínas e carboidratos. Como tal, compõe, frequentemente, preparações de nutrição parenteral, e a infusão crônica pode resultar em toxicidade pelo manganês. Exposição substancial ao manganês ocorre nas pessoas que trabalham em ocupações que envolvem solda, mineração e fundição. Pessoas que trabalham com gasolina ou como mecânicos de automóveis podem ser expostas ao MMT.

Fisiopatologia

O manganês é absorvido através dos tratos gastrointestinal e respiratório, e é amplamente distribuído por todo o corpo. O manganês se acumula no globo pálido dos núcleos basais. A bile é a principal via de excreção. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 40 dias, porém é mais longa para o manganês no sistema nervoso central.

O principal órgão-alvo é o sistema nervoso central. Apesar do fato de o manganês afetar adversamente as enzimas, os receptores e os sistemas de transporte, os

mecanismos exatos de toxicidade são obscuros. Um achado característico na intoxicação crônica pelo manganês é a destruição seletiva de neurônios dopaminérgicos. O mecanismo fisiopatológico é incerto, mas uma hipótese é que o Mn^{2+} cause oxidação, produção de radicais livres ou formas reativas de oxigênio, ou depleção de antioxidantes.

Manifestações clínicas

Pessoas que trabalham com manganês podem desenvolver uma síndrome semelhante, mas não idêntica, à doença de Parkinson (Capítulo 416). Os achados incluem uma síndrome extrapiramidal (fácies em máscara, tremor das extremidades em repouso ou à extensão, bradicinesia, postura curvada, marcha arrastada, anormalidades de propulsão).

Diversas características clínicas podem ajudar a distinguir entre a doença de Parkinson e o parkinsonismo induzido por manganês. Os pacientes intoxicados pelo manganês apresentam uma “marcha de galo” e têm propensão a cair para trás, quando empurrados. Esses pacientes frequentemente exibem perturbações psicológicas no início do processo de doença. A chamada “loucura do manganês” inclui agressividade, irritabilidade, nervosismo e comportamento destrutivo. Foram descritos choro ou riso espasmódico incontrolável, canto ou dança, ou corrida em círculos sem objetivo.

Diagnóstico

O diagnóstico inicial de envenenamento crônico por manganês depende de um histórico de exposição e achados clínicos compatíveis. Em pacientes com achados importantes no sistema nervoso central, um exame com imagem de ressonância magnética ponderada para T1 que mostra hiperdensidades bilaterais simétricas nos globos pálidos traz suporte ao diagnóstico de intoxicação crônica por manganês. Tomografia por emissão de pósitron pode identificar liberação dopaminérgica estriatal reduzida.

As concentrações de manganês em líquidos do corpo são úteis para estabelecer o diagnóstico. Foram definidas faixas de referência: sangue, 40 a 140 μg/L; soro, 1,5 a 26,5 μg/L; e urina, 9,7 a 10,7 μg/L.

Tratamento Rx

O tratamento da toxicidade crônica por manganês começa com a remoção da fonte do manganês e aplicação de tratamento suportivo. Os resultados da quelação com $CaNa_2EDTA$ ou DMPS (Tabela 21-3) foram duvidosos. Embora a resposta à levodopa seja uma marca característica da doença de Parkinson, soldadores com parkinsonismo induzido por manganês, tratados com levodopa, não mostraram melhora em relação a indivíduos controles tratados com placebo.

Níquel

Epidemiologia

O níquel é absorvido através dos pulmões, trato gastrointestinal e pele. Compostos de

níquel hidrossolúveis (p. ex., cloreto ou sulfato de níquel) são mais bem absorvidos que o níquel insolúvel. Aproximadamente 25% do níquel na água potável são absorvidos. Níquel aplicado à pele é absorvido localmente, mas pode não alcançar a circulação. A urina é o meio principal de excreção de níquel do corpo.

Fisiopatologia

O níquel é usado em um grande número de ligas metálicas e em baterias, galvanoplastia (p. ex., talheres de mesa e algumas joias), moedas, material cirúrgico e algumas próteses articulares. O níquel também está presente na água potável; o padrão EPA é 0,02 mg/kg/dia.

O níquel parece ser um elemento essencial no corpo, mas seu papel fisiológico não está claro. O níquel atravessa a membrana celular através dos canais de cálcio e compete com o cálcio por alguns receptores.

Manifestações clínicas

Dermatite de contato (Capítulo 446) é a manifestação mais comum de toxicidade do níquel. Exposição a produtos que contêm níquel, particularmente joias, causa sensibilização e dermatite de contato em até 30% das pessoas. Uma vez ocorrida a sensibilização, a gravidade das reações subsequentes é relacionada à dose de níquel.

Exposição ocupacional crônica a poeiras e fumos de níquel foi associada àdoença do trato respiratório, incluindo cânceres nasal, laríngeo e pulmonar (Capítulo 183). A EPA identifica a poeira de níquel e o subsulfeto de níquel como carcinógenos humanos classe A. A exposição ao níquel em contextos não industriais, como a ingestão de níquel na água ou no alimento, ou contato cutâneo, não tem sido associada a um risco aumentado de câncer.

Diagnóstico

As concentrações de níquel no sangue ou na urina não são úteis para estabelecer exposição excessiva ou risco de doença.

Tratamento

Não há tratamento especifico da sensibilidade cutânea induzida pelo níquel.

Outros metais tóxicos

Alumínio

Epidemiologia

O alumínio é o metal mais abundante. Ele é largamente disponível em produtos de consumo, como alimentos, água, utensílios de cozinha, envoltórios de alimentos, latas, antitranspirantes, medicamentos (especialmente antiácidos e ligadores de fosfato) e

líquidos de diálise. Os norte-americanos consomem 7 a 9 mg de alumínio na dieta a cada dia. Exposição industrial ao alumínio pode resultar em toxicidade importante.

Fisiopatologia

A absorção gastrointestinal de alumínio varia de 0,1% a 1,0%. Uma vez absorvido, o alumínio é ligado à transferrina e distribuído por todo o corpo, concentrando-se no osso e no pulmão. Os rins são a principal via de excreção de alumínio, e a capacidade comprometida de excretá-lo é um fator importante no desenvolvimento de toxicidade pelo alumínio fora do contexto ocupacional. Alguns raros indivíduos podem acumular quantidades importantes de alumínio a partir de antitranspirantes.

O alumínio bloqueia a incorporação de cálcio nos ossos e inibe a atividade osteoblástica e osteoclástica. Em pacientes com insuficiência renal, o alumínio foi identificado como um contribuinte potencial para anemia, encefalopatia de diálise e osteodistrofia renal.

Manifestações clínicas

O sistema nervoso central é um órgão-alvo da toxicidade do alumínio. Os achados na encefalopatia de diálise (Caps. 132 e 133), que se desenvolve ao longo de meses, incluem fala gaguejante, desorientação direcional, alterações de personalidade, mioclonias, apraxia motora, convulsões e alucinações. Trabalhadores na indústria de alumínio desenvolveram distúrbios cognitivos, depressão, incoordenação, perda de memória e tremor. A relação entre exposição ao alumínio e doença de Alzheimer é controversa.

Exposição crônica a alumínio excessivo pode causar osteomalacia (Capítulo 252), fraturas espontâneas e dor óssea. Anemia hipocrômica microcítica (Capítulo 162) que não responde à terapia com ferro se correlaciona com as concentrações de alumínio no plasma ou nos eritrócitos. Trabalhadores que lidam com alumínio têm um risco aumentado de desenvolvimento de câncer do pulmão ou bexiga (Capítulo 203).

Diagnóstico

As concentrações séricas de alumínio em indivíduos normais são menores do que 10 μg/L. Pacientes submetidos à diálise crônica podem ter níveis de alumínio sérico de até 50 μg/L. Níveis acima de 60 μg/L indicam absorção aumentada; concentrações séricas acima de 100 μg/L são potencialmente tóxicas; e níveis séricos acima de 200 μg/L são geralmente associados a sintomas e sinais clínicos de toxicidade.

Tratamento Rx

Níveis séricos elevados de alumínio podem ser baixados com técnicas de remoção extracorpórea, como hemodiálise e hemofiltração. A deferoxamina (Tabela 21-3) é indicada quando as concentrações séricas de alumínio excedem 100 μg/L. Em pacientes submetidos à hemodiálise, 2,5 mg/kg/semana é tão eficaz quanto a dose-padrão de deferoxamina (5 mg/kg/semana) para tratar a sobrecarga de alumínio. [2]

Berílio

Epidemiologia

O berílio ocorre naturalmente em rochas, carvão, óleo, solo e poeira vulcânica. Comercialmente, o berílio é usado em ligas metálicas na indústria aeronáutica e aeroespacial, equipamentos esportivos (tacos de golfe, chassis de bicicleta) e fabricação automotiva; em eletrônica e computadores; em cerâmica; e em armas de defesa. O berílio está naturalmente presente no tabaco e pode ser inalado ao fumar.

Fisiopatologia

O berílio inalado é removido do trato respiratório pela ação mucociliar e dos macrófagos alveolares. Uma vez absorvido, o berílio é distribuído para o osso, fígado, rins, parênquima pulmonar e sistema linfático. O rim é a principal via de excreção de berílio.

Exposição repetida ao berílio causa uma resposta imune mediada por células envolvendo os linfócitos T e liberação de citocinas de T_H1 em pessoas geneticamente suscetíveis (Capítulo 93). A resposta mediada por células é persistente e resulta na acumulação de células efetoras imunes (linfócitos T sensibilizados, macrófagos) que formam granulomas e infiltrados de células mononucleares. Tem sido postulada uma predisposição genética para o desenvolvimento de beriliose crônica. Exposição da pele ao berílio pode causar dermatite irritativa ou atópica, bem como corpos estranhos e granulomas contendo berílio. A EPA considera o berílio um provável carcinógeno humano.

Manifestações clínicas

A doença crônica pelo berílio é uma doença de hipersensibilidade sistêmica progressiva que afeta os pulmões e o sistema linfático (Capítulo 93). Os efeitos clínicos incluem dispneia progressiva, dor torácica, perda de peso, fadiga, anorexia e febre. Lesões cutâneas, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia podem ocorrer. A doença pulmonar é progressiva e pode levar à insuficiência respiratória dentro de vários anos.

Nos testes de função pulmonar, um terço dos pacientes terá um padrão predominantemente obstrutivo, um quarto terá um padrão predominantemente restritivo, um terço terá capacidade reduzida de difusão de monóxido de carbono com fluxo aéreo e volumes pulmonares normais, e alguns terão uma mistura de obstrução e restrição (Capítulo 85). A radiografia de tórax é normal no início da doença, porém mais tarde mostra infiltrados bilaterais difusos e linfadenopatia hilar. A sensibilidade ao berílio é confirmada pelo teste de proliferação de linfócitos berílio-específicos no sangue. Tecido para análise histológica de biópsia pulmonar transbrônquica ou a céu aberto pode confirmar o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento envolve remover o paciente da exposição ao berílio, retardar ou deter a

progressão da doença com corticosteroides e administrar tratamento sintomático e suportivo.

Bismuto

Epidemiologia

O bismuto tem sido usado no tratamento de transtornos gastrointestinais, como úlceras, diarreia e infecção por *Helicobacter pylori*. Duas formas de bismuto são tóxicas: os compostos orgânicos lipossolúveis (p. ex., subgalato de bismuto) são neurotóxicos, e alguns compostos orgânicos hidrossolúveis (p. ex., triglicolamato de bismuto) são nefrotóxicos.

Fisiopatologia

O bismuto administrado parenteralmente é distribuído por todo o corpo, mas se concentra nos rins e fígado. A eliminação é através dos rins, com uma meia-vida de eliminação terminal de três a 10 semanas.

No sangue, o bismuto se liga a macroglobulinas, imunoglobulinas, lipoproteínas e haptoglobina. No rim, o bismuto se concentra no túbulo proximal e causa necrose. O mecanismo dos efeitos neurológicos não está claro.

Manifestações clínicas

A exposição crônica ao bismuto causa efeitos gastrointestinais, dermatológicos, renais e neurológicos. Os efeitos gastrointestinais incluem salivação aumentada, alteração de cor da mucosa oral e gengivas, estomatite ulcerativa, náusea, vômito, e diarreia. O quadro dermatológico é principalmente uma erupção generalizada após administração parenteral. Os efeitos renais incluem nefrite, necrose tubular e insuficiência renal.

O principal efeito neurológico é uma encefalopatia que se desenvolve em duas fases distintas. O pródromo dura até vários meses e consiste em astenia, sonolência, depressão, ansiedade e, às vezes, alucinações. Esse pródromo é seguido pelo início rápido (um a dois dias) de encefalopatia caracterizada por confusão que progride para coma ou demência, disartria, perturbações da marcha e da postura ereta, e tremor com contrações mioclônicas. A intoxicação crônica por bismuto está associada a um padrão eletroencefalográfico característico: ondas de frequência beta, difusas, bilaterais, de baixa voltagem, máximas nas regiões frontal e central e acentuadas durante a hiperventilação.

O diagnóstico de toxicidade crônica por bismuto é baseado no histórico de exposição e em um quadro clínico compatível. A determinação das concentrações sanguíneas e urinárias de bismuto pode ser útil. Na toxicidade crônica, a faixa de concentrações do bismuto sanguíneo é de 50 a 1.600 μg/L, e a faixa de concentrações urinárias é de 150 a 1.250 μg/L. A mediana dos níveis de bismuto sanguíneo em pacientes com encefalopatia por bismuto está na faixa de 680 a 700 μg/L. Em pacientes que tomam um produto de bismuto, terapeuticamente, um nível de bismuto sanguíneo acima de 50 μg/L constitui uma preocupação; níveis de bismuto sanguíneo acima de 100 μg/L são uma indicação

para descontinuar a terapia com bismuto.

Tratamento

O tratamento da toxicidade por bismuto começa com a interrupção da exposição ao bismuto. Administração de DMPS (Tabela 21-3) resulta em excreção renal aumentada de bismuto, mas essa terapia não demonstrou melhorar os resultados clínicos.

Cromo

As formas mais comuns de cromo no ambiente são cromo metálico, cromo trivalente e cromo hexavalente. Cromo hexavalente é a forma mais tóxica. O cromo trivalente é essencial para tolerância normal à glicose; picolinato de cromo é um suplemento dietético alternativo.

Os cromos trivalente e hexavalente são as formas mais comumente usadas na indústria. Intoxicação crônica pelo cromo é essencialmente uma doença ocupacional relacionada a operações de curtume, ligas metálicas e galvanoplastia (inclusive metais cirúrgicos), fotografia, corantes e cimento.

O cromo hexavalente é absorvido primariamente através do trato respiratório, com quantidade substancialmente menor absorvida através do trato gastrointestinal. As outras valências são pouco absorvidas. Cromo hexavalente é um irritante da pele e membranas mucosas. Na forma de compostos dicromatos, o cromo hexavalente se liga a proteínas celulares e nucleares e se acumula nos eritrócitos e plaquetas. A redução do cromo hexavalente a trivalente cria intermediários que causam dano oxidativo ao DNA. O cromo hexavalente é um carcinogênio humano (câncer pulmonar), mas o cromo metálico e o cromo trivalente não são classificáveis. O padrão EPA para cromo na água potável é 100 μg/L.

A exposição ocupacional crônica a altas concentrações de cromo hexavalente transportado pelo ar foi associada à irritação das vias aéreas superiores (incluindo ulceração do septo nasal), broncospasmo e incidência aumentada de câncer pulmonar. Exposição repetida à poeira de dicromato causa conjuntivite e lacrimejamento. Os efeitos na pele incluem irritação e úlceras crônicas de bordas espessas. A ingestão crônica de altas doses de picolinato de cromo pode causar comprometimento renal. A ingestão crônica de água contaminada com o cromo hexavalente pode ser associada ao desenvolvimento de câncer de estômago. As concentrações de referência de cromo sérico são 0,05 a 0,16 μg/L. O tratamento da toxicidade do cromo é sintomático e suportivo.

Cobalto

O cobalto é um elemento de ocorrência natural que existe sob a forma de metal, como isótopo estável e como isótopos radioativos. A população geral raramente é exposta aos isótopos radioativos (^{60}Co é usado em radioterapia). O metal é encontrado em tintas, esmaltes e ligas usados em aparelhos domésticos, ferramentas de corte, próteses

articulares e implantes cirúrgicos. O cobalto é um componente normal da vitamina B_{12}. A dieta norte-americana diária contém em média 5 a 40 µg de cobalto. O cobalto é absorvido através dos tratos gastrointestinal e respiratório, distribuído por todo o corpo e excretado na urina. A inalação de cobalto é associada à doença pulmonar obstrutiva e intersticial. A pneumonite intersticial é uma alveolite fibrosante com infiltração leucocitária e de células gigantes multinucleadas (Capítulo 92). O processo pode ser uma resposta mediada por imunoglobulina E à reatividade do cobalto. A ingestão crônica ou a exposição industrial ao cobalto produz uma miocardiopatia com derrame pericárdico e insuficiência cardíaca biventricular (a miocardiopatia de bebedores de cerveja dos anos 1960). As concentrações de cobalto não são úteis no diagnóstico ou tratamento da intoxicação crônica por cobalto. O diagnóstico é baseado em um histórico de exposição e achados pulmonares compatíveis. A avaliação médica deve usar métodos-padrão de avaliação da função pulmonar e cardíaca. O tratamento consiste em remover o paciente da fonte de cobalto e tratamento suportivo e sintomático; foram usados tanto *N*-acetilcisteína quanto $CaNa_2EDTA$, mas não há evidência clínica definitiva de benefício.

Selênio

O selênio é usado na vulcanização da borracha, fabricação de alguns vidros vermelhos, nas indústrias eletrônicas e de semicondutores, e em alguns produtos farmacêuticos e xampus para caspa. O selênio é absorvido através dos tratos gastrointestinal e respiratório e se acumula principalmente no fígado e nos rins. O selênio é removido do corpo na urina e nas fezes. O mecanismo da toxicidade do selênio não está claro, mas uma hipótese é que ele iniba enzimas com sulfidrilas, resultando na redução das reações oxidativas intracelulares.

Exposição crônica a compostos de selênio em animais resulta em hepatotoxicidade e crescimento diminuído. Em seres humanos, os efeitos dérmicos incluem alopecia, formação anormal das unhas, e alteração de cor e cárie dentária. Selênio em alta dose crônica na dieta pode causar efeitos neurológicos, como parestesia e paresia. Concentrações elevadas de selênio nos líquidos do corpo foram associadas à toxicidade clínica. O diagnóstico da intoxicação pelo selênio depende da identificação de uma fonte de exposição, achados clínicos compatíveis e concentrações elevadas de selênio no sangue total. As concentrações de selênio no sangue total variam com a ingestão dietética; as pessoas com ingestão normal de selênio (90 a 168 µg/dia) têm níveis de selênio sanguíneo total variando de 0,143 a 0,211 µg/L. O tratamento de intoxicação crônica por selênio consiste na remoção do paciente da fonte de selênio e na administração de tratamento sintomático e suportivo. Agentes quelantes não são úteis.

Prata

A prata é usada largamente em fotografia, eletrônica, equipamento elétrico, ligas metálicas e agentes antibacterianos. A prata é ingerida por meio da água e dos alimentos. Intoxicação pela prata se desenvolve após a ingestão de pelo menos 25 g de prata ao

longo de seis meses.

A prata é absorvida através dos pulmões, do trato gastrointestinal e da pele. Quando ingerida sofre um importante efeito de primeira passagem hepática. A prata tem uma alta afinidade por grupos sulfidrila e outras proteínas. Sais de prata inorgânicos se precipitam intracelularmente e, por sua vez, formam complexos com DNA, RNA e outras proteínas; alternativamente, ácido ascórbico ou catecolaminas são capazes de reduzir sais de prata à forma metálica. A prata não é carcinogênica. A prata é eliminada principalmente nas fezes; pouca é excretada na urina.

O quadro cutâneo da intoxicação crônica pela prata é o argirismo, uma pigmentação cinza-azulada irreversível da pele (Fig. 21-1). Nos rins, a prata é depositada na membrana basal do glomérulo; embora seria esperada uma função renal alterada, esta não foi documentada clinicamente. Concentrações de prata nos líquidos do corpo não foram úteis para estabelecer o diagnóstico de intoxicação crônica pela prata. O diagnóstico é baseado em um histórico de exposição e um quadro clínico compatível. As concentrações de referência da prata sérica são de menos de 0,5 μg/L. O tratamento da intoxicação crônica pela prata consiste em remover o paciente da fonte de prata e administrar tratamento sintomático e suportivo. Agentes quelantes não são úteis.

FIGURA 21-1 Mulher de 56 anos de idade (esquerda) com descoloração da pele desde os 14 anos.
Com 11 anos a paciente usou gotas nasais de composição desconhecida, para "alergias", e três anos mais tarde a pele ficou cinza. Ela tem argirismo; uma biópsia de pele confirmou a deposição de prata. Mostramos uma pessoa com coloração de pele normal (direita) para comparação. (De Bouts BA. Images in clinical medicine: Argyria. *N Engl J Med*. 1999;340:1554.)

Urânio

O urânio causa intoxicação em decorrência dos seus efeitos químicos ou de radiação (Capítulo 19). Compostos de urânio são utilizados em fotografia e como corantes ou

fixadores; o urânio empobrecido é usado em equipamento militar. O urânio é pouco absorvido por todos os locais expostos. Dois por cento de urânio na água potável e nos alimentos são absorvidos pelo corpo. Dois terços do urânio no corpo estão nos ossos, e cerca de 15% no fígado.

O urânio se desintegra para rádio e a seguir para radônio, um gás radioativo que se infiltra nos alicerces de edifícios em certas regiões geográficas. Embora o radônio seja um carcinogênio respiratório (Capítulo 197), o próprio urânio não é carcinogênico. A toxicidade química do urânio afeta os rins e pulmões. O urânio é nefrotóxico, mas não levou à mortalidade aumentada por doença renal em trabalhadores com urânio. A lesão dos pulmões envolve danos não malignos às células alveolares tipo II, mas não aumenta a mortalidade por doença respiratória em trabalhadores com urânio. O tratamento da toxicidade do urânio consiste na remoção do paciente da fonte de urânio e na aplicação de tratamento sintomático e suportivo. Quelantes não são recomendados.

Embora a alcalinização da urina com bicarbonato de sódio aumente a remoção da molécula de urânio do corpo, nenhuma intervenção reduz os efeitos da toxicidade crônica do urânio.

Zinco

O zinco é um elemento comum encontrado no ar, no solo, na água e em alimentos. É largamente usado em ligas metálicas, cosméticos e medicamentos, e como suplemento dietético alternativo. A biodisponibilidade oral do zinco é variável e depende da formulação e quantidade ingeridas. Depois da ingestão, o zinco é concentrado no fígado antes de ser distribuído por todo o corpo. Músculo e osso contêm 90% da carga corporal total de zinco. Altas concentrações de zinco estimulam a síntese de metalotioneína no fígado e nas células da mucosa gastrointestinal. O zinco é eliminado do corpo principalmente através do trato gastrointestinal. Ingestão crônica de zinco em doses de até 2 mg/kg/dia pode levar à anemia microcítica secundária à deficiência de cobre induzida pelo zinco (uma consequência da metalotioneína aumentada nas células mucosas gastrointestinais). A ingestão crônica de altas doses de zinco provoca náusea, vômito e cãibras abdominais; aumentos variáveis nos níveis de lipoproteína de baixa densidade e diminuições nos níveis de lipoproteína de alta densidade; e função prejudicada dos leucócitos. O tratamento da intoxicação crônica por zinco consiste em remover o paciente da fonte de zinco e administrar tratamento sintomático e suportivo. O uso de agentes quelantes não é recomendado.

Grau A

1. Mazumder, D. N.G., De, K. B., Santra, A., et al. Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) in therapy of chronic arsenicosis due to drinking arsenic-contaminated water. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39:665–674.
2. Kan, W. C., Chien, C. C., Wu, C. C., et al. Comparison of low-dose deferoxamine

versus standard-dose deferoxamine for treatment of aluminium overload among haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:1604–1608.

Leituras sugeridas

Argos, M., Kalra, T., Rathouz, P. J., et al. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study. *Lancet*. 2010; 376:252–258. *A exposição crônica ao arsênio da água potável está associada a cerca de 35 a 70% de aumento de mortalidade geral.*

Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profiles. http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html. *A mais completa revisão sobre toxinas do meio ambiente disponível; cada perfil inclui uma recomendação de saúde pública para consumidores.*

Kosnett, M. J. Chelation for heavy metals (arsenic, lead, and mercury): protective or perilous? *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88:412–415. *Revisão de riscos e benefícios.*

Mozaffarian, D., Shi, P., Morris, J. S., et al. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *N Engl J Med*. 2011; 364:1116–1125. *A exposição ao mercúrio não resulta em maior risco de doença cardiovascular.*

No Brasil

A ausência de um sistema estruturado de notificação compulsória das intoxicações crônicas por metais dificulta a estimativa da grandeza do problema no Brasil. Somando-se a isso o fato de que muitas das manifestações clínicas são sindrômicas e aparecem em outras condições nosológicas, é possível que uma fração significativa de casos de intoxicações passe despercebida de médicos e serviços de saúde, e nunca seja registrada (p. ex., semelhança clínica entre beriliose e sarcoidose, entre manganismo e doença de Parkinson, ou do câncer de pulmão provocado pelo tabaco e pela exposição ao cromo hexavalente).

Mesmo na área da saúde ocupacional, é difícil o acesso e a interpretação de dados epidemiológicos bem consolidados em nível nacional, apesar da existência de toda uma legislação que visa a rastrear a exposição a metais ou seus efeitos precoces na saúde do trabalhador (Norma Regulamentadora 7 — Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional — http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/05/mtb/7.htm) e a obrigar a notificação de casos suspeitos ou confirmados de intoxicação. Além disso, é possível que muitas dessas intoxicações diagnosticadas na fase inicial sejam tratadas internamente nas empresas e acabem não sendo notificadas ao órgão público competente (Instituto Nacional do Seguro Social — INSS).

Mesmo na ausência de dados bem estruturados, intoxicações crônicas por chumbo (p. ex., na fabricação de baterias automotivas), mercúrio (p. ex., no garimpo de ouro e fabricação de lâmpadas), cromo (p. ex., na fabricação e manipulação de cimento) e níquel (p. ex., no revestimento de joias e bijuterias) são vistas com frequência na prática clínica e já foram descritas e analisadas em inúmeros estudos científicos em nosso meio. Por outro lado, pouco se conhece sobre o acúmulo desses metais no meio ambiente brasileiro, incluindo água e alimentos naturais, e como este impacta a saúde das pessoas.

Por se tratar de assunto ainda abordado de forma não sistematizada no Brasil, em nível da vigilância epidemiológica, é de boa prática médica incluir na anamnese perguntas sobre possíveis exposições ocupacionais ou ambientais a metais que possam explicar sintomas de difícil interpretação diagnóstica. A adoção em larga escala dessa prática relativamente simples (embora ainda incipiente) pode reverter em grande benefício para os pacientes que são vítimas de intoxicação crônica por metais, uma vez que poderão receber tratamento específico mais adequado.

SEÇÃO IV

Envelhecimento e medicina geriátrica

OUTLINE

Capítulo 22: Epidemiologia do envelhecimento: implicações do envelhecimento da sociedade

Capítulo 23: Avaliação geriátrica

Capítulo 24: Sequelas clínicas comuns do envelhecimento

Capítulo 25: Incontinência urinária

Capítulo 26: Aspectos neuropsiquiátricos do envelhecimento

Capítulo 27: Delirium ou alteração aguda do estado mental no paciente idoso

Epidemiologia do envelhecimento: implicações do envelhecimento da sociedade

Linda P. Fried

Revolução demográfica: transição para uma sociedade em envelhecimento

Mais de 35 milhões de norte-americanos encontram-se na faixa de idade igual ou superior a 65 anos, ou seja, mais de 12% da atual população dos Estados Unidos. Comparativamente, em 1900 havia três milhões de pessoas com 65 anos de idade ou mais, representando somente 4% da população. Estima-se que até 2030 cerca de 20% da população dos Estados Unidos terá mais de 65 anos de idade. Em 2050, a atual população de idosos será mais que o dobro. Esse aumento da população de idosos resulta de um drástico aumento da expectativa de vida ao longo do século passado: em 1900, ao nascimento, homens podiam esperar viver, em média, até os 48 anos de idade e mulheres até os 51; em 2002 a expectativa de vida aumentou para 75 e 80 anos de idade, respectivamente. Atualmente, grande proporção da população pode viver significativo número de anos após a idade de 65 anos.

Com essa importante mudança demográfica, os idosos tornaram-se uma grande proporção de todas as pessoas com cada uma das principais doenças crônicas (Tabela 22-1). Como um resultado desta carga de doença, as pessoas com 65 anos ou mais representam cerca de 27% dos gastos de cuidados de saúde dos EUA, embora elas representem menos de 13% da população dos EUA. Os adultos mais velhos fazem, em média, 11 consultas ambulatoriais por ano. Pessoas de 75 anos de idade ou mais fazem visitas ao departamento de emergência quase o dobro das vezes que as pessoas mais jovens.

Tabela 22-1

Prevalência de condições selecionadas relatadas por pessoas com 65 anos ou mais, nos Estados Unidos

	NÚMERO DE PESSOAS COM 65 ANOS E IDOSOS	PERCENTUAL DE PESSOAS COM 65 ANOS E IDOSOS	PORCENTAGEM RELATADA DE DOENÇAS EM INDIVÍDUOS COM 65 ANOS OU MAIS, ENTRE TODOS OS INDIVÍDUOS ACIMA DE 18 ANOS

	COM DOENÇAS (EM MILHARES)	APRESENTANDO REGISTROS DA DOENÇA	APRESENTANDO REGISTROS DA DOENÇA NOS ESTADOS UNIDOS
Hipertensão*	19.442	54	37
Artrite*	17.192	48	37
Deficiência†	13.467	37	41
Deficiência auditiva†	13.320	37	40
Doença cardíaca*	11.239	31	45
Incontinência urinária†	9.029[1]	25	N/A
Quedas†	8.379[1]	23	N/A
Neoplasias malignas*	7.980	22	49
Obesidade	7.744	21	14
Gripe*	7.744	22	N/A
Diabetes*	6.748	19	39
Deficiência visual†	5.484	15	25
Doença de Alzheimer*	4.940[2]	13	96
Sinusite*	4.538	13	18
Úlcera*	4.244	12	29
Acidente vascular cerebral*	2.985	8	55
Asma*	2.704	8	17
Fragilidade†	2.528[3]	8	N/A
Enfisema*	1.745	5	47
Doenças renais*	1.359	4	41
Baixo peso	845	2	22
Doença hepática*	526	2	20

*Doenças clínicas.

†Condições geriátricas não associadas a doenças específicas.

Salvo indicação em contrário, dados fornecidos por Pleis JR, Lucas JW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2007. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2009;10:240. [1]Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:511-516. [2]Hebert LE, Scherr PA, Bienias L, et al. Alzheimer's disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*. 2003;60:1119-1122. [3]Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.

Saúde dos idosos

Alterações no Estado de Saúde dos Idosos

O bem-estar geral, aferido por vários métodos, está melhorando para a geração atual de idosos, em comparação a coortes de pessoas nascidas anteriormente. O grau de instrução, um forte indicativo de comportamentos e resultados de saúde, está aumentando. Em 1950, 17,7% das pessoas com 65 anos de idade ou mais tinham diploma de ensino médio ou superior e 3,6% tinham diploma de curso superior ou pós-graduação; em 2007, esses percentuais aumentaram para 74% e 19%. A incapacidade física, resultado de doenças crônicas e do envelhecimento, é relatada em 40% dos idosos, porém ausente nos outros 60%; os índices de incapacidade parecem ter diminuído nos últimos 10 anos.

Em 1900 as principais causas de morte eram pneumonia, gripe, tuberculose, diarreia e enterite, contabilizando 30% de todos os óbitos de pessoas com mais de 65 anos de idade. Atualmente, a doença cardíaca é a principal causa de morte em pessoas acima de 65 anos, seguida pelo câncer, acidente vascular cerebral, doenças respiratórias crônicas das vias aéreas inferiores, doença de Alzheimer, diabetes melito, pneumonia e influenza; as primeiras três doenças representaram quase 60% de todas as mortes. Entre as pessoas de 85 anos de idade ou mais as doenças cardíacas são responsáveis por 40% de todos os óbitos. A doença de Alzheimer é a quarta principal causa de morte em mulheres de 85 anos e mais, mas é uma causa menos comum nos homens.

As taxas de mortalidade de pessoas com 65 anos ou mais têm diminuído substancialmente nas últimas três décadas para a doença cardíaca, pneumonia, derrame e influenza. Os dois primeiros desses declínios são devido a uma combinação de melhores cuidados médicos, a redução de fatores de risco e de mudanças no estilo de vida promotoras de saúde. Por outro lado, a mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes aumentou drasticamente.

Causas Múltiplas de Óbito em Idosos

A mortalidade em idosos decorre de múltiplas causas, mesmo que uma destas possa ser considerada a principal. Um estudo dos fatores prognósticos de mortalidade de cinco anos em adultos mais velhos descobriu que vários tipos de indicadores de saúde contribuem: características sociodemográficas, hábitos de saúde, fatores de risco cardiovasculares, doenças clínicas e subclínicas, deficiência física e comprometimento cognitivo (Tabela 22-2). Após considerar essas condições e fatores de risco, conclui-se que, até os 85 anos, a idade em si é substancialmente menos importante como fator prognóstico de mortalidade.

Tabela 22-2

Preditores de mortalidade de 5 anos e longo prazo em homens e mulheres no estudo de saúde cardiovascular*

CATEGORIA FATOR DE RISCO	PREDITORES DE MORTALIDADE DE CINCO ANOS†	PREDITORES DE MORTALIDADE DE LONGO PRAZO‡
Sociodemográfico	Idade (mais velho)	Idade (mais velho)
	Sexo (masculino)	Sexo (masculino)
	Renda (<$50.000/ano)	Raça (negra)
Antropométrica	Peso (inferior)	Peso (inferior)
Hábitos de saúde	A atividade física (baixa)	Atividade física (baixa)
	Tabagismo (anos-maço)	Tabagismo (anos-maço)
Fatores de risco cardiovascular	Pressão arterial sistólica braquial (elevada)	
	Pressão arterial da artéria tibial posterior (reduzido)	
	Uso de diuréticos (em pessoas com insuficiência cardíaca grave ou doença do fígado)	
	Glicemia de jejum (elevada)	Glicemia de jejum (elevada)
Medidas de soro	Albumina (inferior)	Albumina (inferior)
	Creatinina (elevada)	Creatinina (elevada)
		IL-6 (maior)
		ApoE alelo e4
Doença clinicamente manifesta	ICC	ICC
		Doença cardíaca coronariana
Doença subclínica, medida não invasiva	Capacidade vital forçada, mL (inferior)	Capacidade vital forçada, L (inferior)
	Maior ECG anormalidade	Maior ECG anormalidade
	Fração de ejeção anormal	
	Estenose Aórtica (moderada a grave)	
	Estenose (máxima) da artéria carótida interna (maior)	
Consequências da doença	Dificuldade com atividades instrumentais da vida diária (≥2)	Dificuldade com atividades instrumentais da vida diária (≥2)
	Comprometimento cognitivo (maior)	DSST pontuação (mais baixo)
	Saúde autoavaliada pobre	Saúde autoavaliada pobre

ApoE = apolipoproteína E; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; DSST= Teste de Substituição Digit Symbol; ECG =eletrocardiograma; IL-6, interleucina-6.

*Pessoas sem câncer na época da inscrição.

†Dados de Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 1998;279:585-592.

‡Dados de Newman AB, Sachs MC, Arnold AM, et al. Total and cause-specific mortality inh the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol*. 2009;64:1251-1261.

A Frequência de Doenças Aumenta com a Idade

A frequência de quase todas as doenças crônicas aumenta com a idade, tanto antes como após 65 anos de idade. A artrite, por exemplo, é relatada por 8% dos adultos com idade entre 18 e 44 anos, por 30% daqueles com 45 a 64 anos e por 48% dos idosos com 65 anos de idade ou mais em 2007. A proporção de pessoas que relata saúde muito boa ou excelente diminui com o aumento da idade, de cerca de 70% das pessoas com idade entre 18 e 44 anos, cerca de 55% das pessoas de 45 a 64, para cerca de 40% das pessoas com 65 anos de idade ou mais. A prevalência de doenças crônicas, em especial para a artrite, diabetes e hipertensão, é maior em afro-americanos do que em brancos nos grupos etários com mais idade.

Além da doença clínica predominante, as doenças subclínicas são comuns em idosos. Entre os seis mil homens e mulheres de 65 anos ou mais que participaram do Estudo de Saúde Cardiovascular, 31% apresentavam evidência de doenças cardiovasculares clínicas, enquanto outros 37% tinham doenças subclínicas verificadas por meio de várias técnicas não invasivas. Por exemplo, lesões como infarto cerebral, encontradas na ressonância magnética em 28% dos participantes do Estudo de Saúde Cardiovascular sem história conhecida de acidente vascular cerebral, estão associados a problemas de queda, equilíbrio e declínio cognitivo. Em geral, a doença cardiovascular subclínica é um agente de prognóstico mais significativo do que fatores de risco clássicos para avaliar quais idosos irão desenvolver doença cardiovascular clínica.

Início das Doenças Geriátricas

O estado de saúde no envelhecimento é o resultado de muitos fatores, incluindo as doenças crônicas do envelhecimento e muitas outras condições "geriátricas" prevalentes que não podem ser definidas como "doenças" clássicas, porque elas não se manifestam em um único órgão ou resultam e uma única causa patológica. As quedas, que ocorrem em um terço dos idosos, resultam em lesões, fraturas e alto risco para incapacidade e mortalidade (Capítulo 24). Comprometimento cognitivo grave, delírio (Caps. 26 e 27) e incontinência urinária (Capítulo 25) têm impacto adverso intenso sobre idosos, como também o isolamento sensorial resultante de comprometimento auditivo e visual; todas essas condições são frequentes no curso do envelhecimento. Fragilidade, que ocorre em 7% dos adultos mais idosos residentes na comunidade, é uma síndrome geriátrica que leva ao aumento da vulnerabilidade a fatores de estresse e aumento substancial do risco para deficiência, quedas e mortalidade.

Por Que Pacientes Geriátricos São Diferentes

Condições Comórbidas

Os pacientes idosos diferem dos adultos jovens ou de meia-idade que têm a mesma doença, em muitos aspectos. Em primeiro lugar, como uma função das altas prevalências de muitas doenças, multimorbidade (ou a coocorrência de duas ou mais doenças no

mesmo indivíduo) é comum. Das pessoas com 65 anos ou mais, 50% têm duas ou mais doenças crônicas. O risco de se tornarem deficientes ou dependentes aumenta com o número de doenças presentes, e algumas combinações específicas de doenças sinergicamente aumentam o risco para a deficiência. A artrite e as doenças cardíacas, por exemplo, coexistem em 18% dos idosos; embora a chance de desenvolver incapacidade esteja aumentada em três a quatro vezes com qualquer uma dessas doenças isoladamente, o risco de incapacidade aumenta em 14 vezes se ambas estiverem presentes. Além disso, uma doença, como comprometimento cognitivo, pode mascarar os sintomas de outras doenças importantes, pelo menos temporariamente. O tratamento de uma doença pode também afetar adversamente outra doença, como na utilização de aspirina para prevenir acidente vascular cerebral em indivíduos com uma história de sangramento gastrointestinal.

Sinais e Sintomas não Específicos

Os adultos mais idosos diferem também dos adultos mais jovens, na maior probabilidade de que suas doenças terão sintomas e sinais inespecíficos. Por exemplo, pneumonia e acidente vascular cerebral pode ser associado a alterações inespecíficas nas atividades mentais como o sintoma principal apresentado. Analogamente, a frequência de infarto silencioso do miocárdio cresce com o aumento da idade, assim como a proporção de pacientes que apresenta sintomas como alteração no estado mental, tontura ou fraqueza, mais do que propriamente a dor torácica típica (Capítulo 50). Como consequência, a avaliação diagnóstica de pacientes geriátricos abrange espectro mais amplo de doenças do que normalmente seria considerado para adultos de meia-idade.

Fragilidade

Outra condição que é encontrada principalmente em adultos mais idosos é fragilidade. Fragilidade, que é um estado de reservas diminuídas e maior vulnerabilidade a todos os tipos de tensões, de infecção aguda ou lesão à hospitalização, identifica as pessoas que provavelmente têm uma menor tolerância para qualquer nova condição médica ou cirúrgica. Acredita-se que a fragilidade seja uma síndrome debilitante com uma apresentação clínica característica, incluindo fraqueza, pouca tolerância ao exercício, lento desempenho motor, baixa atividade física e perda de peso. Algumas estimativas indicam que a síndrome completa é encontrada em 7% das pessoas na comunidade com 65 anos de idade ou mais e em 25% destas com idade igual ou maior a 85 anos. Muitos idosos institucionalizados também são frágeis. A síndrome da fragilidade está associada a um alto risco de quedas, necessidade de internação, recuperação mais lenta após a internação, invalidez e mortalidade. Um componente central da fragilidade é a sarcopenia, ou perda de massa muscular associada ao envelhecimento, que ocorre em 13 a 24% dos indivíduos com 65 a 70 anos e em 60% das pessoas de 80 anos e mais idosos. Disfunção energética e anormalidades em vários sistemas fisiológicos, incluindo inflamação, função imune, estado hormonal e metabolismo da glicose, formam a base da síndrome e diminuem a capacidade de manter a homeostase em face ao estresse. As

doenças subclínicas (p. ex., aterosclerose), doenças crônicas em estágio final (p. ex., insuficiência cardíaca, HIV/AIDS) ou uma combinação de comorbidades pode precipitar a síndrome clinicamente aparente. Evidências obtidas em estudos clínicos randomizados e controlados mostra que exercícios de resistência, com ou sem suplementos nutricionais e fisioterapia domiciliar podem aumentar a massa corpórea magra e a força muscular mesmo dos idosos mais frágeis,[1,2] e que a perda de peso em adultos mais idosos obesos e sedentários tem benefício adicional.[3]

Comprometimento Cognitivo

O comprometimento cognitivo, que aumenta em prevalência com o aumento da idade (Fig. 22-1; Caps. 26 e 27), é fator de risco para um amplo espectro de ocorrências adversas, incluindo quedas, imobilização, dependência, institucionalização e mortalidade. Comprometimento cognitivo dificulta o diagnóstico de outras condições médicas, necessita de prevenção específica de complicações, compromete a independência e requer cuidado adicional para garantir a segurança.

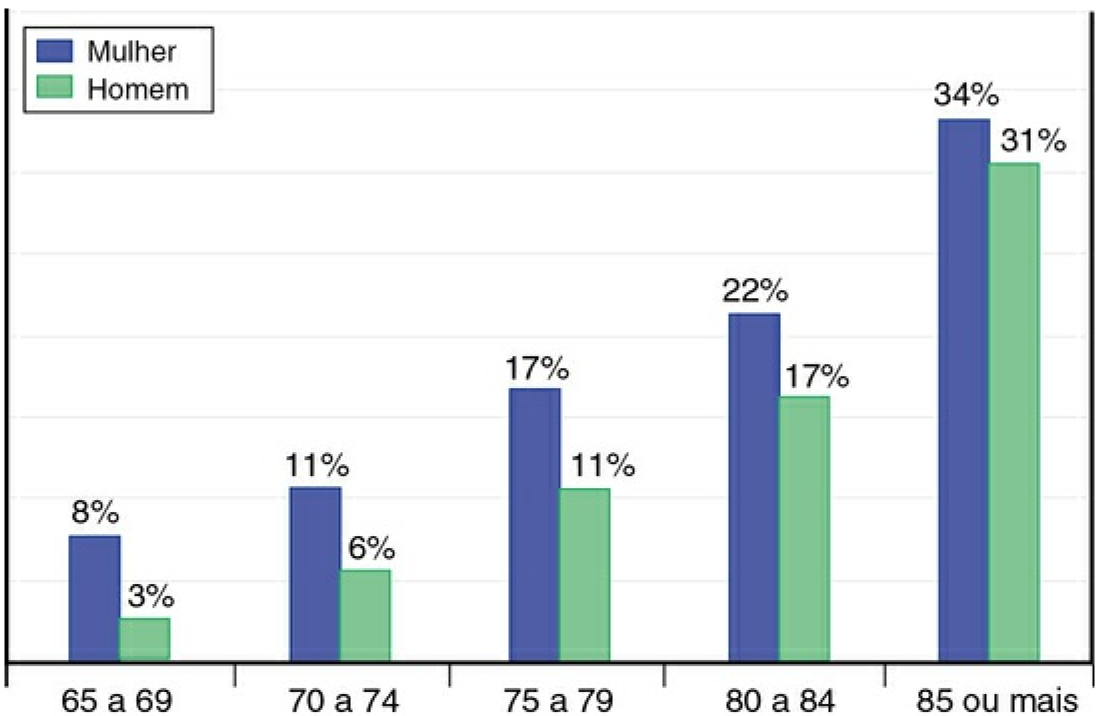

FIGURA 22-1 Porcentagem de pessoas com 65 anos de idade ou mais com comprometimento moderado ou grave da memória
(definida como ≤4 palavras lembradas em 20 em combinação de testes de lembrança imediata e tardia). (Dados de Lethbridge-Cejku M, Vickerie J. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2003. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 10;2005. Dados também de Estimativas Anuais da População por Sexo e Grupos Quinquenais de Idade para os Estados Unidos de 1° de abril de 2000 a 1° de julho de 2004 [NC-EST2004-01]. Fonte: Population Division, U.S. Census Bureau.)

Incapacidade Física

Finalmente, um desfecho comum e grave das doenças crônicas do envelhecimento é a incapacidade física, definida como dificuldade ou dependência de outras pessoas para a gerenciamento de atividades diárias, sejam elas essenciais ou pessoais, indo de cuidados

pessoais básicos (p. ex., banhos ou uso do toalete), às tarefas necessárias para uma vida independente (p. ex., compras, preparo de refeições ou pagamento de contas) e a uma ampla variação de atividades consideradas produtivas e/ou de importância pessoal (Capítulo 23). Entre os idosos, 37% relatam dificuldade com tarefas que requerem mobilidade, e essas predizem o desenvolvimento futuro de dificuldade com atividades instrumentais da vida diária (AIVD; tarefas de gerenciamento doméstico) e atividades da vida diária (AVD; tarefas básicas de cuidados pessoais). Em pessoas residentes na comunidade com 65 anos ou mais idosos, a dificuldade com AIVDs é relatada por 20%, e dificuldade com AVD é relatada por 11%; para ambas as atividades, a prevalência aumenta com a idade. Pessoas que têm dificuldade com AIVDs e AVD têm risco elevado de se tornarem dependentes. Das pessoas com mais de 65 anos, 3,5% residem em casas de repouso, em grande parte como resultado da dependência em AIVD ou ADL (ou ambas) secundária à doença grave. Geralmente, mulheres vivem mais anos com incapacidades, enquanto homens igualmente incapacitados geralmente morrem com idades inferiores. Embora a incapacidade física seja principalmente resultado de doenças crônicas e condições geriátricas, seu início e gravidade são modificados por outros fatores, incluindo-se tratamentos que controlam as doenças latentes, atividade física e reabilitação, nutrição, hábito de fumar e serviços de proximidade. Vários estudos de intervenção indicam que a incapacidade pode ser prevenida ou sua gravidade diminuída.[4]

Relação entre os Fatores

Comorbidade, fragilidade e incapacidade são reconhecidas como entidades clínicas distintas (Fig. 21-2), embora relacionem-se na mesma via causal. A comorbidade pode ser fator de risco para a fragilidade e ambas são fatores de risco para a incapacidade. Pode existir um ciclo vicioso no qual a inatividade resultante da incapacidade precipita ou piora a fragilidade.

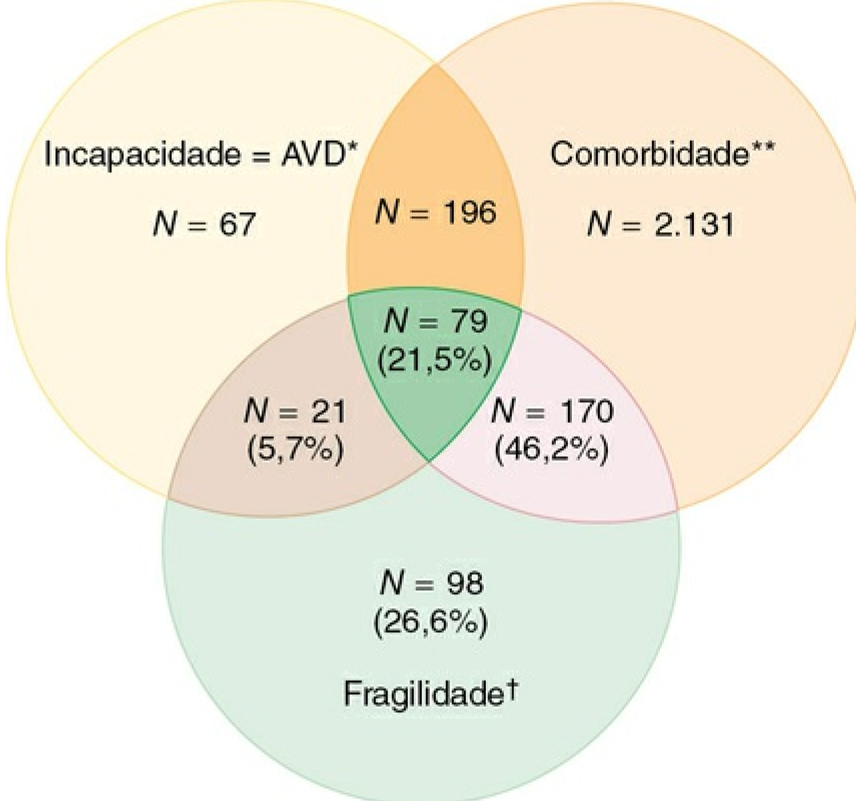

FIGURA 22-2 Sobreposição de fragilidade, incapacidade e comorbidade na comunidade em adultos idosos participantes do Estudo de Saúde Cardiovascular.
A incidência total foi 2.762 indivíduos que tiveram comorbidade, fragilidade, incapacidade ou qualquer combinação dessas condições. **N* = 363 com uma incapacidade em atividades da vida diária (AVD); destes, 100 eram frágeis. ***N* = 2.576 com comorbidade, definida conforme dois ou mais das seguintes nove doenças: infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca, claudicação, artrite, câncer, diabetes melito, hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica. Destes, 249 também eram frágeis. †*N* = 368 indivíduos frágeis. (Adaptado de Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.)

Assim, o estado de saúde de idosos abrange um espectro mais amplo de questões do que aquele encontrado em pacientes de meia-idade ou mais jovens, pois inclui doenças crônicas predominantes, doenças recorrentes, comorbidades e condições geriátricas, cada qual podendo ser um problema independente ou interagir com outros problemas causando incapacidade, dependência ou morte. No entanto, observa-se também grande heterogeneidade de estado de saúde entre os idosos, com indivíduos independentes e saudáveis mesmo em faixas etárias mais avançadas. Devido a essa heterogeneidade, pacientes mais idosos podem precisar de cuidados de saúde preventivos primários, secundários ou terciários (Capítulo 23) e uma titulação individualizada de terapia e cuidados paliativos adaptados ao seu estado de saúde individual e risco inerente. Em geral, os cuidados preventivos de saúde são eficazes em adultos mais idosos (Caps. 13 e 14), e a atenção às práticas clínicas e hábitos de saúde, desde imunização até atividade física, pode prevenir desfechos adversos mesmo em idades mais avançadas. As medidas de prevenção também devem ser direcionadas para situações de estresse agudo (p. ex., hospitalização ou imobilização) quando o risco de declínio funcional é relevante. O estado de saúde pode mudar rapidamente conforme a evolução do processo de envelhecimento, de modo que os cuidados e serviços clínicos devem se adaptar conforme a saúde e independência funcional do paciente. Além disso, há evidências de que o

engajamento social, juntamente com atividade física, cognitiva e social, pode modificar os resultados de saúde fundamentais, como a função cognitiva e, potencialmente, fragilidade e incapacidade.

Grau A

1. Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Graf, P., et al. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2010; 170:170–178.
2. Kemmler, W., von Stengel, S., Engelke, K., et al. Exercise effects on bone mineral density, falls, coronary risk factors, and health care costs in older women: the randomized controlled senior fitness and prevention (SEFIP) Study. *Arch Intern Med*. 2010; 170:179–185.
3. Santanasto, A. J., Glynn, N. W., Newman, M. A., et al. Impact of weight loss on physical function with changes in strength, muscle mass, and muscle fat infiltration in overweight to moderately obese older adults: a randomized clinical trial. *J Obes*. 2011. [[Epub ahead of print.]].
4. The LIFE Study Investigators. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the Lifestyle Intervention and Independence for Elders Pilot (LIFE-P) Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61A:1157–1165.

Leituras sugeridas

Liu, L. Social connections, diabetes mellitus, and risk of mortality among White and African-American adults aged 70 and older: na eight-year-follow-up study. *Ann Epidemiol*. 2010; 21:26–33. *Nos idosos, a falta de conexões sociais acarreta um risco semelhante ao do diabetes para predizer a mortalidade futura.*

Studenski, S., Perera, S., Patel, K., et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011; 305:50–58. *Melhor velocidade da marcha está associada a melhor sobrevida.*

No Brasil

O processo de envelhecimento populacional encontra-se rápida e irreversivelmente em crescimento global, incluindo o Brasil. Os últimos censos brasileiros apontam para o decréscimo das faixas etárias até 20 anos, tanto em números absolutos como percentualmente. Crianças de zero a quatro anos de idade, por exemplo, representavam 5,7% (sexo masculino) e 5,5% (sexo feminino) da população total em 1991 e 3,7% e 3,6%, respectivamente, em 2010. O crescimento populacional brasileiro nos últimos dez anos deveu-se basicamente ao aumento de adultos e de idosos. Enquanto o censo de 1991 relatava 4,8% de habitantes com 65 ou mais anos de idade, o de 2010 referiu 7,4%. Acrescente-se a esses fatos a observação conjunta da redução na média de moradores por domicílio, de 3,8 em 2000 para 3,3 em 2010, tanto em meio urbano como rural. Esse outro dado demográfico já gera repercussões sobre quem

cuida ou cuidará dos idosos no Brasil.

Há, portanto, necessidade de séria análise sobre políticas públicas quanto à locação de recursos - humanos e financeiros - em contraponto à velocidade de envelhecimento da população brasileira.

O texto original enfatiza o desafio de desenvolver estratégias em como lidar com números crescentes de portadores de uma ou mais doenças crônicas e ações preventivas sobre elas, na procura da redução de incapacidades, dependências e fragilidades.

Igual situação ocorre no Brasil, onde a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD - 2003) analisou o grau de incapacidade funcional dos idosos. Definida como a dificuldade, devido a uma deficiência, para realizar as atividades típicas e pessoalmente desejadas na sociedade, normalmente é avaliada pela declaração ou avaliação da capacidade de mobilidade e de execução das atividades instrumentais ou básicas da vida diária. Observou a PNAD - 2003 que, como em outros países, aumenta progressivamente a proporção de mulheres em populações mais idosas, com maior expectativa de vida - 22,4 anos em oposição a 19,3 anos para os homens - aos 60 anos de idade, mas não necessariamente vinculada a melhores condições de saúde. Viver mais é também expor-se a maior risco de incapacidade funcional, o que pode justificar percentuais entre 10% a 20% das mulheres entre 60 a 80 anos que declararam seu estado de saúde como ruim ou muito ruim à PNAD - 2003, principalmente as pertencentes a baixos segmentos socioeconômicos. Essa percepção provoca maior demanda em serviços de saúde, os quais não necessariamente estão habilitados a tratar as peculiaridades dessa faixa etária.

Merece atenção o relato da PNAD - 2003 de que 75,5% da população idosa brasileira relatou que sofria de uma ou mais doenças crônicas. Isto provoca maior demanda de consultas ambulatórias e de hospitalizações agregadas ao aumento no consumo de medicamentos e de solicitação de exames complementares. A mesma pesquisa informa que 71,2% dos homens idosos e 83,4% das mulheres idosas consultaram médico nos 12 meses anteriores à entrevista. A diferença percentual entre os gêneros pode ser explicada pelo comentado anteriormente quanto ao número de doenças crônicas, sobrevida e também sobre aspectos culturais, em que as mulheres são normalmente mais ativas na procura de tratamentos e cuidados de saúde. Outro dado a ser mencionado refere-se às causas de hospitalização de idosos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Autorizações de Internações Hospitalares (AIH - 2006) informam que insuficiência cardíaca (12,1% em mulheres e 14,7% em homens) é a principal causa de internação hospitalar, sendo também significativos os percentuais quanto a quadros de pneumonias, doença pulmonar obstrutiva crônica, acidente vascular cerebral, diabetes melito e hipertensão arterial. A prática clínica indica, e dados do SUS confirmam, que idosos são internados mais vezes, por períodos prolongados e com maior custo médio. Dados justificados pelo padrão de doenças, ou seja, jovens com doenças agudas e custo hospitalar baixo (entre R$ 500,00 a 600,00) contra idosos com doenças crônicas agudizadas ou complicadas (R$ 800,00 aproximadamente).

Como consideração final, cabe a observação da necessidade urgente em formar o

maior número de profissionais para o atendimento adequado a idosos brasileiros. A Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia contabiliza 70 vagas de residência médica em Geriatria/ano nos serviços brasileiros da especialidade, e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) informa que, em 2005, o Brasil contava com 5.564 municípios, ou seja, nessa velocidade de formação, haverá a necessidade de 80 ou mais anos para que se tenha um médico geriatra para cada município brasileiro.

Bibliografia

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Censo 2010.[www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default_sinopse.shtm].

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Sobre a condição de saúde dos idosos: indicadores selecionados.[www.ibge.gov.br /home/estatistica/populacao/indic./com_sobre.pdf].

Lima-Costa, M. F., Loyola Filho, A. I., Matos, D. L. Tendências nas condições de saúde e uso de serviços de saúde entre idosos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (1998, 2003). *Cad. Saúde Públic*. 2007; 23(10):2467–2478.

23

Avaliação geriátrica

David B. Reuben

Avaliação geriátrica é um termo amplo utilizado para descrever a avaliação de pacientes mais velhos, um processo que reconhece as diversas condições médicas e psicossociais que influenciam o estado de saúde dos idosos. Além das doenças comuns na população idosa, essas influências incluem fatores sociais, psicológicos e ambientais. Avaliação geriátrica pode variar de breves análises por clínicos individualmente para um intenso processo interdisciplinar que inclui tanto a avaliação como a gestão do caso em si.

Três conceitos fundamentais guiam a avaliação geriátrica e a gestão médica resultante. No cerne da avaliação geriátrica está o estado funcional, tanto como uma dimensão a ser avaliada como um resultado a ser melhorado ou mantido. Um segundo conceito abrangente que norteia a avaliação geriátrica é o prognóstico, particularmente a expectativa de vida. Finalmente, a avaliação geriátrica deve ser guiada pelos objetivos do paciente.

Estado funcional

O estado funcional pode ser visto como um resumo de medidas do impacto global das condições de saúde no contexto do ambiente de uma pessoa idosa e rede de apoio social. A estrutura subjacente do estado funcional é uma hierarquia de complexidade crescente, começando com movimentos físicos específicos (p. ex., mudança de posição, caminhada), que estão integrados em atividades de maior grau de complexidade (p. ex., desempenhando papéis profissionais e sociais). O comprometimento do estado funcional pode ser desencadeado pelo aparecimento de doenças, descondicionamento físico, mudanças no apoio social ou meio ambiente e idade avançada.

Avalia-se o estado funcional dos idosos normalmente em dois níveis: atividades da vida diária (AVDs) e atividades instrumentais da vida diária (AIVDs). AVDs se referem a tarefas de autocuidado, como tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, manter a continência, higiene, alimentação e transferência. A dependência nestas tarefas, que estão presentes em até 10% dos idosos, geralmente requerem tempo integral de ajuda em casa ou a internação em uma instituição de longa permanência para idosos (ILPI).

AIVDs referem-se às tarefas essenciais para manter uma casa de modo independente, como usar o telefone, lavar roupas, fazer compras de mantimentos, dirigir ou utilizar transporte público, preparar refeições, tomar medicamentos, realizar tarefas domésticas

e lidar com as finanças. Dependência em AIVDs é mais frequente em idosos, e quase 20% das pessoas com 75 anos ou mais apresentam a execução de pelo menos uma dessas tarefas prejudicada. Com a perda progressiva de várias funções de AIVDs, as pessoas mais velhas apresentam maiores dificuldades para gerenciar suas casas. Assim, muitas ações sociais (p. ex., refeições sobre rodas, serviços de dona de casa, transporte diferenciado) estão disponíveis para compensar essas deficiências. A mudança para uma instalação de vida assistida ou residência protegida pode fornecer mais funções AIVDs, mas muitas delas não costumam prestar assistência com AVD, exceto por um custo adicional. Nos Estados Unidos, os custos dos meios de vida assistida não são cobertos pelo Medicare.

Grau superior de função, atividades avançadas de vida diária (AAVDs) referem-se à capacidade de realizações sociais, da comunidade e papéis familiares, bem como participar nas tarefas de lazer ou profissionais. Essas atividades avançadas variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo, mas podem ser valiosas no acompanhamento do estado funcional antes do desenvolvimento de deficiências.

A escolha da ferramenta de avaliação funcional depende das características da população a ser avaliada. Por exemplo, os residentes em ILPIs quase sempre são completamente dependentes em AIVDs, de modo que o foco deve ser sobre a avaliação das AVDs e de outras dimensões básicas de saúde. Idosos hospitalizados devem ser avaliados tendo em conta seu estado funcional pré-hospitalar para o estabelecimento do que pode ser obtido em reabilitação, bem como seu estado funcional no momento da alta para identificar alguma lacuna ainda existente e facilitar os planos para do fechamento do tratamento, seguimento e prognóstico.

Estado funcional é geralmente avaliado pelo autorrelato ou questionário preenchido pelo cuidador e/ou familiar. Fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais muitas vezes adicionam informações objetivas utilizando exames clínicos e avaliações estruturadas para isto. Além disso, as dimensões, como a mobilidade e o equilíbrio que contribuem para determinadas funções, podem ser analisados por meio de medidas objetivas (descritas mais adiante).

O estado funcional deve ser avaliado periodicamente: na consulta inicial, depois de doença grave, e em momentos de marcos sociais, como doenças no cônjuge ou mudança na vida ou situação de trabalho. Alterações no estado funcional deve sempre indicar avaliação mais aprofundada do diagnóstico e intervenção, a menos que a mudança seja esperada e reflita uma trajetória consistente com os desejos do paciente. A mensuração do estado funcional pode ser valiosa no monitoramento da resposta ao tratamento (especialmente de doenças crônicas) e proporcia informações prognósticas úteis no planejamento de cuidados de curto e longo prazos.

Prognóstico

Expectativa de vida afeta tanto o processo de avaliação quanto as decisões de gestão baseadas nessa avaliação. Para alguns pacientes mais velhos, as comorbidades podem piorar prognóstico, de tal modo que os testes de rastreio (p. ex., a mamografia) e

tratamentos (p. ex., para a hipertensão arterial) com eficácia demonstrada não seriam benéficos dentro do período de sobrevivência esperada.

Os médicos podem estimar os anos restantes de vida por idade, gênero e etnia utilizando tabelas de vida (Tabela 23-1). Essas tabelas, no entanto, não consideram as características clínicas ou de estado funcional, que leva a grandes variações de quanto tempo um paciente viverá.

Tabela 23-1

Expectativa vida (em anos) para idosos por idade, raça e sexo

	Branco		*Negro*	
IDADE	**HOMEM**	**MULHER**	**HOMEM**	**MULHER**
65	17,2	20	15,2	18,6
70	13,7	16,2	12,4	15,3
75	10,7	12,8	9,9	12,2
80	8,1	9,7	8,0	9,6
85	6,0	7,1	6,3	7,5
90	4,3	5,1	4,9	5,7
95	3,1	3,6	3,8	4,3
100	2,2	2,5	2,9	3,2

Metas do paciente

Quando as pessoas envelhecem, sua saúde atual e futura pode se tornar um fator importante na determinação de alcançar seus objetivos de vida. Em pacientes muito idosos, os objetivos muitas vezes se limitam a alcançar um estado funcional ou de saúde (p. ex., ser capaz de caminhar de forma independente) e controlar os sintomas (p. ex., dispneia, dor), mantendo a sua situação de vida (p. ex., mantendo-se em casa), ou de curto prazo de sobrevivência (p. ex., viver o tempo suficiente para alcançar um marco pessoal, como um próximo feriado). Às vezes, as metas de pacientes e médicos são diferentes. Por exemplo, um paciente pode desejar uma cura, enquanto o médico considera que é possível apenas o tratamento do sintoma. Por outro lado, o médico pode acreditar que é possível um resultado melhor, mas o paciente se recusa a seguir o caminho recomendado (p. ex., substituição do quadril para restaurar a mobilidade).

Componentes de avaliação geriátrica

A avaliação geriátrica começa com uma avaliação médica. Alguns aspectos (descritos mais adiante) anormais, raros em adultos jovens (p. ex., cognição, mobilidade), podem causar substancial morbidade em pessoas idosas. Além disso, alguns grupos desses aspectos, como perda de massa muscular, falta de higiene, contusões, úlceras de pressão

e contraturas, levantam a suspeita de maus tratos nos idosos, negligência ou abuso. Nestes casos, os pacientes devem ser questionados e examinados sem familiares ou cuidadores presentes. Os pacientes devem então ser consultados se alguém os tem ameaçado ou prejudicado, se eles têm recebido cuidado o suficiente, e se tomaram seus pertences. As respostas a essas perguntas podem fornecer informações de confirmação e solicitar um relatório para o serviço de proteção para adultos.

Avaliações não médicas também são importantes, porque podem identificar os problemas que devem ser abordados e ser a chave para alcançar os objetivos do paciente. Além de uma avaliação do estado funcional, também devem ser analisados o apoio de pessoas mais velhas, o ambiente financeiro e não financeiro. Em algumas situações, especialmente quando pessoas mais velhas tornam-se gravemente doentes ou estressadas com a experiência do cuidador ou a perda de um ente querido, a avaliação das necessidades espirituais, com o encaminhamento adequado, podem ser valiosos.

Diretivas Antecipadas

Os médicos devem discutir as preferências dos pacientes mais velhos para tratamentos específicos enquanto eles ainda têm a capacidade cognitiva para tomar essas decisões. Os pacientes devem ser solicitados a indicar um representante para tomar decisões médicas por eles, se eles não puderem falar por si. Esta informação deve ser transmitida através do poder de um representante legal para cuidados de saúde, que também permite aos pacientes especificar os tratamentos que não desejam. Muitos estados norte-americanos têm permitido o uso de ordens do médico para o tratamento de suporte à vida, uma diretriz antecipada específica que documenta as preferências de tratamento do paciente em fim de vida, e serve como uma folha de encomenda. O formulário padronizado é assinado pelo médico e pelo paciente e deve ser honrado em todos os ambientes de atenção à saúde.

Avaliação Médica

A avaliação médica inclui visão; audição; cognição; humor e afeto; quedas, mobilidade e equilíbrio; análise dos medicamentos; nutrição e incontinência urinária. Diversos instrumentos de triagem foram desenvolvidos para avaliar várias dessas dimensões. Outros importantes componentes médicos da avaliação geriátrica incluem análise dos medicamentos do paciente e determinação se os serviços preventivos são atualizados.

Visão

As quatro principais doenças oculares: catarata, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética e glaucoma (Capítulo 431) aumentam em prevalência com a idade. A presbiopia é praticamente universal, e a grande maioria das pessoas idosas necessitam de óculos. A deficiência visual tem sido associada a aumento do risco de quedas, declínio funcional e cognitivo, imobilidade e depressão. Lentes corretivas ou outros tratamentos podem restaurar a visão ou evitar um novo declínio da função visual.

Uma única pergunta pode ser usada para triagem de deficiência visual: Você tem dificuldade para dirigir, assistir à televisão ou ler, ou para fazer quaisquer de suas atividades diárias por causa da sua visão, mesmo usando óculos?

O quadro Snellen é o método-padrão de triagem de acuidade visual. O paciente é orientado a ficar a 20 metros do gráfico e ler as letras. Incapacidade de ler as letras na linha ou abaixo da linha de 20/40 com a sua visão melhor corrigida (usando óculos) indica a necessidade de avaliação mais aprofundada.

Audição

Perda auditiva (Capítulo 436), que afeta 30% dos idosos residentes na comunidade e 75% dos moradores que vivem em instituições de longa permanência para idosos, está associada a funcionamento social, emocional, físico e cognitivo reduzidos. Quando perda auditiva for detectada, a amplificação por aparelhos auditivos ou dispositivos auxiliares de audição pode melhorar a qualidade de vida e o estado funcional.

Para avaliar a audição, o médico pode utilizar o teste de voz de sussurro, que envolve três diferentes palavras aleatórias sussurradas a distâncias de 6, 12 e 24 polegadas (aproximadamente 15, 30 e 60 centímetros, respectivamente) em cada ouvido do paciente e, em seguida, pedir ao paciente para repetir as palavras. Os pacientes que falham no teste, isto é, são incapazes de repetir metade das palavras sussurradas corretamente, devem ser encaminhados para fonoaudiólogo para avaliação mais detalhada. Alternativamente, o Inventário Auditivo para Idosos, um dos 10 itens do instrumento de autorrelato também tem sido amplamente utilizado.

Ferramenta de triagem mais precisa para a deficiência auditiva é a Welch Allyn AudioScope. Este otoscópio portátil tem um audiômetro embutido que pode ser definido em diferentes níveis de intensidade. Um pretone a menos 60 dB é entregue ao paciente, e, em seguida, são apresentados quatro tons de 500, 1.000, 2.000, e 4.000 Hz a 40 dB. A incapacidade de ouvir as frequências de 1.000 ou 2.000 Hz em ambos os ouvidos, ou em ambas as frequências (1.000 e 2.000 Hz) em um ouvido indica triagem positiva e identifica a necessidade de exames audiométricos formais.

Avaliação Cognitiva

A incidência de demência (Caps. 26 e 409) aumenta com a idade, especialmente entre idosos com mais de 85 anos. A detecção precoce de problemas de memória pode levar à identificação de condições tratáveis que contribuem para a disfunção cognitiva e ao desenvolvimento de um plano de gestão ativo com a participação total do paciente.

O teste mais utilizado é o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE), avaliação de 30 itens entrevistador-administrado que abrange várias dimensões da função cognitiva (Tabela 26-4). No entanto, o MMSE é muito longo para a maioria dos profissionais da saúde para ser incorporado rotineiramente em suas práticas clínicas, e o instrumento deve ser adquirido para uso. Vários testes mais curtos também têm sido validados, incluindo recordação de três itens em um minuto e o teste Mini-Cog (Tabela 26-4), que combina recordação de três itens e o teste do desenho do relógio.

Outro componente de avaliação cognitiva é a capacidade de tomada de decisão. Em idosos cognitivamente intactos, a capacidade é assumida. No entanto, entre aqueles com comprometimento cognitivo, a tomada de decisão deve ser determinada antes de muitos tratamentos serem iniciados. Como regra, a capacidade de decisão é específica para o paciente que está solicitado a fazer. Faça as seguintes perguntas para determinar a capacidade de tomada de decisão de um paciente:

- O paciente pode fazer e expressar preferências pessoais em tudo?
- O paciente pode compreender riscos e benefícios?
- O paciente compreende as implicações?
- O paciente pode dar razões para a alternativa selecionada?
- Estão apoiando motivos racionais?

Se a resposta a todas essas perguntas for sim, o paciente é competente para ter a decisão em suas mãos. Se não, então um substituto (a procuração permanente para cuidados de saúde, se o paciente identificou um) deve tomar a decisão. Se a procuração permanente para cuidados de saúde não tiver sido identificada, a decisão pode ser tomada por um membro da família, amigo ou cuidador que conheça bem o paciente. A ordem dos substitutos é determinada por lei estadual. Se ninguém estiver disponível, o médico deve tomar a decisão com base no conhecimento que tem do sistema de valores do paciente ou no que o médico acredita ser do melhor interesse do paciente.

Humor e Afeto

Embora não se dectecte mais casos de depressão maior (Capítulo 404) entre os idosos do que nos mais jovens, a depressão menor e outros transtornos afetivos são comuns e causam considerável morbidade na terceira idade. A depressão pode também se apresentar atipicamente e ser mascarada em pacientes com disfunção cognitiva ou outros distúrbios neurológicos como doença de Parkinson (Capítulo 416).

A versão de dois itens do Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9) pode efetivamente rastrear os sintomas de depressão. O avaliador pergunta ao paciente: Nas últimas duas semanas, quantas vezes você foi incomodado por quaisquer dos seguintes problemas?

- Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas.
- Sentir-se abatido, deprimido ou sem esperança.

As respostas são marcadas como se segue: 0 = nunca, 1 = vários dias, 2 = mais da metade dos dias, 3 = quase todos os dias. Pessoas que marcarem um total de 3 pontos ou mais no teste de dois itens têm a probabilidade de 75% de ter um transtorno depressivo. Avaliações mais apuradas podem ser obtidas por meio de instrumentos como a Escala de Depressão Geriátrica.

Quedas, Mobilidade e Equilíbrio

Aproximadamente um terço dos residentes na comunidade com mais de 65 anos e metade daqueles com idade superior a 80 caem a cada ano. Dez por cento dessas quedas resultam em lesões graves. Pacientes que caíram ou têm marcha ou equilíbrio

problemáticos apresentam maior risco de nova queda. Realizar uma avaliação de quedas (medição da pressão arterial ortostática (em duas posições); avaliar visão; rever medicamentos; e fazer testes de equilíbrio, marcha e força de membros inferiores) e tratamento de fatores de risco para queda pode reduzi-las em 30 a 40%.

Todos os pacientes mais velhos devem ser questionados, pelo menos anualmente, se caíram, e idosos mais debilitados devem ser questionados sobre quedas a cada consulta. Perguntas sobre medo de cair pode identificar pacientes com risco de quedas futuras.

Pacientes que caíram ou referem medo de cair devem ter o seu equilíbrio e marcha avaliados pela observação direta de sua capacidade de executar tarefas específicas. Testes de equilíbrio incluem a capacidade de manter uma posição lado a lado, semitandem e completa-tandem durante 10 segundos; resistência a um deslocamento; e estabilidade durante uma curva de 360 graus. A força do quadríceps pode ser avaliada observando-se o paciente levantar de uma cadeira difícil sem braços e sem usar as próprias mãos.

A observação qualitativa e quantitativa direta de marcha para determinar a estabilidade é um componente rápido e importante de avaliação. Aspectos qualitativos incluem a avaliação de hesitação; balanço; comprimento do passo, altura, simetria e continuidade; e desvio de caminho. Velocidade da marcha é também um marcador útil para quedas recorrentes. Os pacientes que levam mais de 13 segundos para andar 10 metros são mais propensos a ter quedas recorrentes.

O teste do tempo “levanta-e-anda” (*get up and go*) combina algumas características de força e marcha. É um teste cronometrado da capacidade do paciente para se levantar de uma poltrona-padrão, andar três metros (10 pés), virar, andar para trás e sentar-se novamente. Os pacientes que levam mais de 20 segundos para completar o teste devem receber uma avaliação mais detalhada.

Rever a Medicação

Idosos muitas vezes consultam vários profissionais da saúde que prescrevem múltiplos medicamentos, aumentando assim o risco de interações medicamentosas e eventos adversos a medicamentos. No mínimo, o clínico deve rever a lista atualizada e precisa da medicação do paciente em cada visita. Um bom método de detecção de possíveis problemas é solicitar aos pacientes para trazerem todos seus medicamentos (com e sem prescrição) em suas embalagens. Introduzir a lista de medicamentos do paciente em programas de computador sobre interações medicamentosas disponíveis no mercado pode ajudar a prevenir eventos adversos.

Nutrição

A desnutrição em idosos inclui obesidade (Capítulo 227), desnutrição (Capítulo 221) e deficiências de vitaminas específicas (Capítulo 225). Obesidade em adultos mais velhos é definida como um índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 ou maior. O IMC elevado está associado a pior função e mais comorbidades, como diabetes melito tipo 2 (Caps. 236 e 237), osteoartrite (Capítulo 270), dislipidemia (Capítulo 213), doença arterial coronariana (Capítulo 51) e apneia do sono (Capítulo 100).

Na avaliação inicial, os pacientes devem ser analisados e questionados sobre perda de peso nos últimos 12 meses. Eles devem ser pesados em todas as visitas de acompanhamento. O IMC deve ser calculado sobre a visita inicial e periodicamente (p. ex., anualmente ou quando uma mudança no peso sugere a necessidade de recalcular). Marcadores séricos, incluindo albumina, níveis pré-albumina e colesterol, são indicadores inespecíficos do estado nutricional e podem ser afetados por estados inflamatórios, estresse fisiológico e traumas.

A perda de peso de 4% ou mais em 12 meses prevê aumento da mortalidade e deve levar a uma avaliação médica para identificar as causas (p. ex., neoplasia maligna, distúrbios gastrointestinais, hipertireoidismo, diabetes), psiquiátricos (p. ex., depressão, demência), odontológico e social ou funcional (p. ex., pobreza, incapacidade para fazer compras ou preparar as refeições).

Incontinência Urinária

Aproximadamente um terço das mulheres idosas residentes nas comunidade têm algum grau de incontinência urinária (Capítulo 25), e 75% de homens mais velhos têm sintomas anormais do trato urinário. As complicações da incontinência incluem irritação da pele, úlceras de pressão, infecções do trato urinário, distúrbios do sono e quedas. A identificação da incontinência urinária é importante, porque estão disponíveis tratamentos comportamentais e farmacológicos eficazes.

Uma triagem simples para incontinência urinária pede a seguinte pergunta: Você já teve incontinência urinária (você “perde” sua urina) na medida em que ela é incômoda e gostaria de saber como ela pode ser tratada? Isto pode ser útil para determinar quais pacientes desejam uma avaliação adicional e terapia. Os pacientes que respondem sim devem ser questionados sobre o quanto de urina é perdido, o quanto isso interfere na vida diária, e quando ocorre a perda da urina. A avaliação e o tratamento dependem se a incontinência é por transbordamento, por urgência ou de esforço (Tabela 25-3).

Serviços preventivos

Os serviços de prevenção incluem conselhos de estilo de vida, testes de triagem para detectar doenças assintomáticas e vacinas. Esquemas de imunização recomendados para adultos incluem vacinação anual contra a gripe, dose única de vacinação contra pneumonia, dose única de vacinação contra o pneumococo, dose única de vacinação contra herpes-zóster (mesmo que o paciente relate episódio passado de herpes-zóster) e a vacina antitetânica a cada 10 anos (Capítulo 17).

Para auxiliar o clínico a decidir o que é apropriado para um paciente específico, o *Preventive Services Task Force* americano criou portal interativo (http://epss.ahrq.gov/ePSS/search.jsp) com recomendações baseadas em idade, gênero, uso do tabaco e atividade sexual atual do paciente (Capítulo 14). Para os idosos mais jovens, as recomendações incluem a triagem para a pressão arterial, diabetes, hiperlipidemia, obesidade, abuso de álcool, câncer colorretal e osteoporose, bem como câncer de mama em mulheres, com aconselhamento e tratamento adequados, se esses

transtornos são detectados. O ácido acetilsalicílico pode ser recomendado para prevenir doenças cardiovasculares nesta população. Outras recomendações dependem de fatores de risco específicos para cada paciente.

Com o aumento da idade, menos serviços preventivos são recomendados devido à expectativa de vida limitada e a comorbidades maiores. Assim, algumas medidas preventivas (p. ex., o ácido acetilsalicílico para prevenir doenças cardiovasculares) e exames de câncer não são recomendados em pessoas muito idosas. Quando a base de evidências para serviços de prevenção é escassa, as decisões devem ser individualizadas, baseadas em valores pessoais do paciente, objetivos e preferências.

Avaliações não médicas

Avaliação Ambiental

Avaliar o ambiente de um paciente inclui a análise de três componentes: a capacidade da pessoa para acessar os serviços da comunidade (p. ex., chegar ao banco e às lojas, se o paciente não pode dirigir), a segurança do ambiente físico e a adequação da situação de vida para a capacidade funcional e estado cognitivo da pessoa. Um teste rápido para a segurança do ambiente físico pode ser realizado usando lista que está no domínio público (http://www.cdc.gov/ncipc/pub-res/toolkit/Falls_ToolKit/DesktopPDF/English/booklet_Eng_desktop.pdf). Para pacientes mais velhos internados em instituições de longa permanência, avaliação de segurança em casa por uma agência de saúde é mais apropriada.

Avaliação de Suporte Social

Quando as pessoas mais velhas tornam-se frágeis, a adequação de sua rede de apoio social pode ser o fator determinante para saber se podem ficar em casa ou precisam de institucionalização. Breve triagem de apoio social utiliza histórico que inclua perguntas sobre recurso que estariam disponíveis para ajudar o idoso se este ficar doente. Para os pacientes com comprometimento funcional, o clínico deve averiguar quem pode auxiliá-lo a realizar AVDs ou AIVDs. A identificação precoce de problemas com o suporte social pode ajudar a evitar situações de crise se o paciente tiver quadros agudos, médicos ou funcionais. Os cuidadores devem ser rastreados periodicamente para sintomas de depressão ou esgotamento deles e encaminhados para aconselhamento ou grupos de apoio, se necessário.

Avaliação Financeira

Embora médicos não tenham formação ou experiência para explorar os recursos financeiros em detalhes, saber o estado do seguro saúde do paciente pode ser útil. Por exemplo, pacientes com cobertura do Medicaid podem qualificar-se para outros benefícios de assistência médica ou social. Alguns podem ser elegíveis para outros benefícios estaduais ou locais, dependendo da sua renda. Outros podem ter a longo

prazo seguro de assistência ou benefícios dos veteranos de guerra que podem ajudar a pagar os cuidadores, evitando a necessidade de institucionalização.

Abordagem estratégica para avaliação geriátrica para a prática médica

Embora montar uma equipe de avaliação interdisciplinar esteja além da capacidade da maioria dos profissionais da saúde, até mesmo práticas em pequenos grupos podem usar o trabalho em equipe e o esboço de práticas simples para a realização de avaliações geriátricas eficientes e abrangentes. Essas avaliações podem levar à implementação local ou ao encaminhamento para os modelos de assistência abrangentes que podem melhorar os resultados de indivíduos idosos com uma variedade de condições crônicas.[1,2] Por causa do pouco tempo, a triagem é cada vez mais delegada à equipe e aos pacientes e suas famílias que usam ordens permanentes, formulários e questionários (Tabela 23-2). Por exemplo, questionários previsit podem ser usados para coletar informações sobre o histórico médico e cirúrgico passado; medicamentos e alergias; histórico social, incluindo a disponibilidade de recursos de apoio social, serviços de prevenção, capacidade de executar tarefas funcionais e necessidade de assistência; segurança em casa e diretivas antecipadas. Além disso, o questionário previsit pode incluir perguntas específicas que avaliam visão, audição, quedas, incontinência urinária e sintomas depressivos. Uma abordagem razoável é avaliar estas questões anualmente, iniciando na idade de 75 anos. Pessoas com menos de 75 anos, mas com múltiplas comorbidades, também devem ser avaliadas e reavaliadas anualmente. Além disso, alguns elementos de avaliação geriátrica (avaliação AVD e comprometimento nas AIVD; de marcha, equilíbrio e quedas; de humor e afeto; e de cognição) devem ser realizados após doenças graves, especialmente aqueles com necessidade de hospitalização.

Tabela 23-2

Abordagens para avaliação da função em indivíduos idosos

	Questionário Previsit		*Funcionários do Escritório Administrativo*	
ASPECTO A SER AVALIADO	**DURAÇÃO DO TESTE***	**INSTRUMENTOS**	**DURAÇÃO DO TESTE***	**INSTRUMENTOS**
Estado funcional	D	Atividades da vida diária		
		Atividades instrumentais da vida diária		
Diretivas antecipadas	B	Pergunta específica sobre diretivas antecipadas		
AVALIAÇÃO MÉDICA				
Deficiência visual	B	Questão de item único	B	Quadro de olho de Snellen (Tabela 431-1)
Deficiência auditiva	B	Inventário de Deficiência Auditiva para Idosos	B (se necessário)	Teste do sussurro Audioscope
Problemas cognitivos			B	Mini-Cog 3-item recall (Tabela 26-5)
Mente, problemas afetivos	D	Escala de depressão geriátrica (Tabela 26-3)	B	
Quedas, mobilidade, equilíbrio	B	Perguntas simples	B	Teste cronometrado levanta-e-anda
Rever a medicação			D	Inspeção de frascos de medicação
Desnutrição	D	Única pergunta	B	Peso
Incontinência urinária	B	Única pergunta	B	International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire - UI curto se a única pergunta for positiva
Serviços de prevenção	D	Questões específicas		
OUTRAS DIMENSÕES				
Ambiente	D	Lista de verificação de segurança doméstica		
Apoio social	B	Única pergunta		
Situação financeira			B	*Status* de seguros

*B = breve triagem (p. ex., <2 min); D = avaliação detalhada (geralmente ℇ5 min).

Grau A

1. Boult, C., Green, A. F., Boult, L. B., et al. Successful models of comprehensive care for older adults with chronic conditions: evidence for the Institute of Medicine's "Retooling for an Aging America" report. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:2328–2337.
2. Wenger, N. S., Roth, C. P., Shekelle, P. G., et al. A practice-based intervention to improve primary care for falls, urinary incontinence, and dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:547–555.

Leituras sugeridas

Berry, S. D., Ngo, L., Samelson, E. J., et al. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:783–787. *Enfatiza que os idosos recebem menos benefícios com uma intervenção por causa de outros fatores prognósticos adversos.*

Formiga, F., Ferrer, A., Chivite, D., et al. Preditores de sobrevida a longo prazo em nonagenários: estudo NonaSantfeliu. *Age Ageing*. 2011; 40:111–116. *Melhor estado cognitivo e menor comorbidade são os melhores preditores de sobrevida em cinco anos em nonagenários.*

Reuben, D. B. Medical care for the final years of life: "When you're 83, it's not going to be 20 years". *JAMA*. 2009; 302:2686–2694. *Uma abordagem prática para pacientes idosos funcionalmente prejudicados.*

No Brasil

A avaliação geriátrica ampla (denominação adotada pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia com a abreviação de AGA), também chamada em português de global ou de multidimensional, é definida como um processo diagnóstico multidimensional, frequentemente interdisciplinar, com o objetivo de determinar as deficiências e habilidades pela ótica médica, psicossocial e funcional, com a finalidade de estabelecer plano terapêutico e de acompanhamento, coordenado e integrado, a longo prazo visando a recuperação e/ou a manutenção da capacidade funcional.

Avança além do exame clínico tradicional, visto que o complementa com avaliações das capacidades cognitivas e funcionais e das características psicossociais da vida do idoso. Baseia-se em escalas e testes que auxiliam na quantificação e no segmento do grau de incapacidades. Apresenta como características positivas: (1) Eficiência, (2) Define diagnóstico funcional, (3) Abrangência, (4) Estruturação, (5) Não muito extensa e (6) Custo razoável. Considera-se a AGA como instrumento adequado à avaliação visando a manutenção e/ou a recuperação da capacidade funcional.

Recomenda-se o portal da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (http://www.sbgg.org.br) para maiores informações sobre a AGA com também para a avaliação funcional do idoso.

Outro fato a comentar é que as diretivas antecipadas de vontade (DAV) citadas no texto original deste capítulo correspondem, no Brasil, à Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) n° 1.995/2012 que as define como "*o conjunto de desejos, prévia e expressamente manifestados pelo paciente, sobre cuidados e tratamentos que quer, ou não,*

receber no momento em que estiver incapacitado de expressar, livre e autonomamente, sua vontade". A mesma resolução observa que o médico deve levar as DAV em consideração, exceto se estiverem em desacordo com preceitos ditados pelo Código de Ética Médica, registrando-as no prontuário do paciente e que prevalecerão sobre desejos de familiares ou de representantes legais. Não sendo conhecidas as DAV e na ausência de responsáveis pelo pacientes e/ou falta de consenso entre eles, pode a equipe médica recorrer à Comissão de Ética Médica do hospital ou ao Conselho Regional/CFM para fundamentar sua decisão sobre o caso.

Merece menção também que queixas de disfunção cognitiva são comuns e muitas vezes consideradas impropriamente como "da idade". Mesmo despendendo alguns minutos a mais na consulta, breves testes como o da fluência verbal servem como indicadores de possível síndrome demencial ou não.

Cabe ainda a observação de quais valores do índice de massa corporal (IMC) são específicos para cada faixa etária. Deve-se isto a alterações de altura, progressivas durante o envelhecimento. Discute-se ainda se o IMC que definiria obesidade em idosos seria o de valores acima de 27 ou de 30 kg/m^2; há, porém, a tendência de se considerar o primeiro valor em razão de sua maior sensibilidade como valor de corte.

Fica por último, mas não menos importante, o comentário de que abusos e maus-tratos em idosos são diagnosticados quando considerados como diagnóstico diferencial em quadros de quedas, por exemplo. Apoios sociais e jurídicos bem como o Estatuto do Idoso permitem, mesmo em algumas situações de forma precária, auxiliar ao idoso vítima de agressões e alertar a sociedade brasileira sobre esse problema.

Bibliografia

Franco E, Galera S. Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Aula 2 - Avaliação Geriátrica Ampla (AGA).http://www.sbgg.org.br /estudos_ed.aspx?pP=14&pO=17&pM=17.

Parentoni A. Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Aula 3 - Avaliação Funcional do Idoso. http://www.sbgg.org.br/ estudos_ed.aspx?pP=15&pO=17&pM=17.

Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n° 1.995/2012. D.O.U. de 31 de agosto de 2012, Seção I, p.269-70.

Jacinto, A. F., Brucki, S., Porto, C. S., Martins, M. A., Nitrini, R. Detection of cognitive impairment in the elderly by general internists in Brazil. *Clinics*. 2011; 66(8):1379–1384.

Brucki, S. M.D., Malheiros, S. M.F., Okamoto, I. H., Bertolucci, P. H.F. Dados normativos para o teste da fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997; 55(1):56–61.

Silveira, E. A., Kac, G., Barbosa, L. S. Prevalência e fatores associados à obesidade em idosos residentes em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: classificação da obesidade segundo dois pontos de corte do índice de massa corporal. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(7):1569–1577.

Cavalcanti, M. L.T., Souza, E. R. Percepções de gestores e profissionais de saúde sobre a atenção aos idosos vítimas de violências no município do Rio de Janeiro (RJ, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010; 15(6):2699–2708.

24

Sequelas clínicas comuns do envelhecimento

Kenneth L. Minaker

Epidemiologia

O aumento mundial da longevidade está influenciando de forma drástica os cuidados médicos, uma vez que mais idosos sobrevivem em várias e complexas condições clínicas. Embora alguns idosos apresentem tipicamente uma doença sistêmica única, outros frequentemente têm apresentações e respostas aos tratamentos diferentes dos seus correlatos mais jovens. A variação no comportamento das doenças é decorrente do efeito combinado do envelhecimento e da doença comórbida e deve ser compreendida para que o idoso receba cuidados bem-sucedidos.

Fisiopatologia

As alterações associadas à idade na saúde e na doença são o resultado de: (1) variações nas alterações fisiológicas latentes que ocorrem com o avanço da idade; (2) presença de outras doenças e condições clínicas que se desenvolveram com o decorrer do tempo; (3) predisposições genéticas para certas doenças; (4) fatores de estilo de vida, inclusive comportamento na procura de cuidados de saúde, dieta, exercícios e exposições a medicamentos e toxinas; e (5) variabilidade intrínseca a doenças e condições clínicas em geral. Embora nenhuma hipótese explique inteiramente o processo do envelhecimento (Capítulo 22), surgiram duas teorias principais (Tabela 24-1). A primeira se refere a causas programadas, dominadas por teorias genéticas. A segunda se refere a causas estocásticas, as assim chamadas teorias dos processos de vida, nas quais as influências genéticas ou ambientais limitam a viabilidade.

Tabela 24-1

Fisiopatologia do envelhecimento

TEORIA	DEFINIÇÃO	CAUSA: GENÉTICA (G) OU AMBIENTAL (E)	
TEORIAS PROGRAMADAS			
Senescência programada	Envelhecimento resulta de interferências genéticas na capacidade das células em reproduzir	Relógio mestre, proteção contra o câncer	G
Hormonal	Relógio biológico altera a secreção do hormônio, resultando em alterações do tecido	Diminuição dos níveis semelhante à insulina do fator de I e hormônios estrogênio, testosterona, DHEA e melatonina	G
Imunológica	Declínio da função da célula T, aumentando as chances de desenvolvimento de infecções e câncer	Alteração nas citocinas responsáveis para a comunicação entre células do sistema imunológico	G
Encurtamento de telômero	Encurtamento dos telômeros em células somáticas diminui a capacidade das células em dividir	As células não podem dividir-se	G, E
TEORIAS ESTOCÁSTICAS			
Taxa metabólica	Quanto maior for a taxa metabólica basal (a taxa à qual o corpo, em repouso, utiliza energia), menor será o tempo de vida	Demanda de energia para manter o metabolismo basal	G
Glicação	Glicação (*browning*) leva às proteínas a serem unidas, resultando em rigidez e diminuição da função	Glucose elevada	G, E
Mutação somática	Mutações em genes ocorrem com o envelhecimento, eventualmente levando às células a parar de funcionar	Erros na transmissão de mensagens genéticas ao longo do tempo	G
Desgaste	Partes de células se desgastam ao longo do tempo	Os resíduos acumulados mecanicamente atrapalham a função celular	E
Radicais livres de oxigênio	Dano tecidual é causado pelos radicais livres, como superóxido ou radicais hidroxila; esta é uma forma específica da teoria de desgaste e laceração	Os radicais livres de oxigênio são compostos químicos instáveis que podem oxidar os componentes celulares, como DNA e proteínas	E

DHEA = desidroepiandrosterona.

Espectro de Alterações Produzidas pelos Processos de Envelhecimento

Talvez a observação mais importante em relação ao envelhecimento normal seja quantas características não se alteram. A maioria dos níveis hormonais, das enzimas hepáticas, das concentrações séricas de eletrólitos, a temperatura corpórea e a concentração de glicose basal permanecem constantes durante o ciclo de vida. Os estudos de longo prazo indicaram que não há anemia relacionada à idade (Capítulo 161), embora o hematócrito diminua discretamente em homens, presumivelmente em razão do declínio da testosterona relacionado à idade.

A passagem do tempo resulta em alterações que, não sendo decorrentes do envelhecimento em si, podem ser consideradas relacionadas à “dose-tempo”. Por

exemplo, exposição prolongada ao sol resulta no aparecimento de anormalidades e doenças como o câncer da pele em razão da lesão actínica cumulativa (Capítulo 210). Grande parte da exposição solar à qual somos expostos durante a vida é recebida antes dos 20 anos – ainda assim os cânceres resultantes surgem décadas depois. Outro exemplo é a doença renal policística, uma condição hereditária que não aparece antes da idade adulta (Capítulo 129); a passagem do tempo permite a "expressão plena" do fenótipo genético, mas o envelhecimento em si não é o fator-chave.

Algumas condições se tornam menos prováveis com o avanço da idade por causa das mudanças no sistema imunológico. Distúrbios imunológicos, como lúpus eritematoso (Capítulo 274) e esclerose múltipla (Capítulo 419), raramente aparecem na parte final da vida, provavelmente devido ao fato de que as alterações no sistema imunológico levam a doenças autoimunes menos agressivas. Analogamente, embora muitos tipos de câncer sejam mais comuns em pessoas idosas, muitos dos tumores mais agressivos ocorrem em idades jovens, sugerindo que a tolerância imunológica se desenvolve com o avanço da idade.

O envelhecimento fisiológico pode alterar a maneira como certas doenças provocam sinais e sintomas. O idoso com hipertireoidismo frequentemente não apresenta os sintomas de agitação, irritabilidade, hiperatividade, hiperfagia e aumento da evacuação intestinal, apresentando mais apatia, anorexia e fibrilação atrial (Capítulo 233). A fisiopatologia latente pode não ser diferente, mas as alterações na fisiologia relacionadas à idade influenciam a apresentação clínica.

A alteração fisiológica mais importante do envelhecimento é a predisposição para um maior número de doenças e a gravidade destas. A função pulmonar de um indivíduo sadio de 70 anos de idade corresponde a cerca de 50% da função pulmonar de um indivíduo de 30 anos de idade (Caps. 83 e 85). A função renal geralmente diminui 50% ou mais por volta dos 70 anos de idade (Capítulo 117). Essa falta de capacidade de reserva fisiológica não afeta a função do dia a dia, mas pode interferir na capacidade de recuperação de uma doença grave que esgote a capacidade de reserva do corpo.

As síndromes geriátricas surgem dessas mudanças relacionadas à idade. Muitos sistemas que mantêm a nossa postura ereta são comprometidos pela idade, levando ao aumento da oscilação postural. Um indivíduo mais velho tem muito mais tendência a cair depois de um deslize ou um empurrão. As consequências de uma queda são muito mais sérias devido à perda de massa óssea relacionada à idade (Capítulo 251), o que pode predispor a fraturas relacionadas à queda e a danos na medula espinal.

Algumas alterações fisiológicas imitam doenças quando podem, na verdade, ser uma parte normal do envelhecimento. O diabetes melito pode "aparecer" e "desaparecer" no idoso (Caps. 236 e 237). A capacidade da insulina em estimular a captação da glicose diminui com a idade e usualmente se manifesta como hiperglicemia pós-prandial com a manutenção dos níveis normais de glicose e insulina ao jejum. Sob condições de estresse, os indivíduos mais idosos podem parecer ser diabéticos, mas quando a situação de estresse é abrandada não apresentam mais a evidência bioquímica de diabetes. Entretanto, essa perda de reserva fisiológica contribui de forma compreensível para o aumento da prevalência de diabetes com o avanço da idade.

As alterações relacionadas à idade que tornam o idoso mais vulnerável na vida diária são, em geral, mais discretas. Os indivíduos mais idosos têm maior probabilidade de desenvolver hipotermia ou hipertermia (Capítulo 109) durante a exposição ambiental extrema em decorrência das alterações neurológicas e termorregulatórias. A perda de neurotransmissores do tronco encefálico em pessoas mais idosas pode causar não apenas o padrão de marcha senil, mas também predispor a condições geneticamente determinadas, como a doença de Parkinson (Capítulo 416). Diminuições na função do centro inibidor do lobo frontal predispõem à urgência da micção.

Algumas alterações relacionadas à idade causam sequelas clínicas específicas. A menopausa (Capítulo 248) é um processo normal do envelhecimento que produz sintomas e predispõe a futuras perdas ósseas, atrofia urogenital e aterosclerose. As cataratas senis são causadas por modificações pós-traducionais nas proteínas do cristalino combinadas com a incapacidade do cristalino de dispor de produtos de degradação; como resultado, o cristalino se torna mais rijo, espesso e opaco com a idade (Capítulo 431).

Efeitos do envelhecimento sobre órgãos e sistemas específicos

Sistema Cardiovascular

Envelhecimento e suas Sequelas Clínicas

Muitas alterações fisiológicas importantes ocorrem no coração em envelhecimento e ajudam a explicar alguns distúrbios cardíacos comuns associados à idade. Talvez a alteração fisiológica mais importante seja o retardo no enchimento do ventrículo esquerdo, que diminui 50% entre as idades de 20 e 80 anos. O enchimento cardíaco torna-se mais dependente do enchimento ativo tardio na diástole durante a contração atrial (Capítulo 52). Este fenômeno normalmente está relacionado ao espessamento e endurecimento da parede ventricular esquerda. Sob condições normais, a função sistólica permanece inalterada, mas a parede espessada do ventrículo não produzirá débito normal quando os volumes forem baixos, nem será capaz de evitar pressões elevadas de enchimento e a resultante congestão pulmonar quando o volume for alto. Como resultado, as concentrações de peptídeo natriurético atrial e natriurético cerebral aumentam com a idade à medida que os sensores miocárdicos detectam pressões maiores no coração.

A frequência cardíaca em repouso tende a tornar-se mais lenta com o avanço da idade e a frequência cardíaca máxima e submáxima induzida por exercício apresentam declínio relacionado à idade. A perda das células do marca-passo do nodo sinusal – 90% até a idade de 80 anos – contribui para essas alterações. Também há alterações no controle da frequência cardíaca central e mediada pelo barorreflexo (Capítulo 62). As válvulas cardíacas se tornam espessas e endurecem, especialmente nas localizações mitral e aórtica (Capítulo 75). A significância funcional do endurecimento é mínima, mas 25% dos indivíduos mais idosos têm sopros (Capítulo 50). A aorta dilata e suas paredes se tornam

mais espessas à medida que as paredes mediais se calcificam; com esta perda de elasticidade há aumento secundário na pressão arterial sistólica (Capítulo 67). A arteriosclerose ocorre à medida que as paredes arteriais se tornam mais espessas, calcificam e perdem sua elasticidade, e pode também predispor os vasos em envelhecimento à oclusão ou ruptura (Capítulo 70).

Na maioria dos países industrializados há um aumento progressivo na pressão arterial com o aumento da idade (Capítulo 67). Em geral, a pressão arterial sistólica aumenta após os 30 anos, continuando a aumentar até meado dos 70 anos, tendendo a diminuir discretamente na faixa dos 80 e 90 anos de idade. A pressão arterial diastólica tende a ser paralela ao aumento usual no peso corpóreo que atinge os valores de pico no início da faixa dos 50 anos de idade em homens e no início da faixa dos 60 anos nas mulheres; a pressão diastólica posteriormente diminui discretamente na idade mais avançada. Essas alterações na pressão arterial não são universais, sugerindo causas genéticas e ambientais variadas, como estresse, consumo de sódio e de potássio e obesidade.

Síndromes Cardiovasculares Relacionadas à Idade

Embora a aterosclerose seja a causa mais importante de doença cardíaca sintomática nos idosos, a rigidez vascular associada à idade predispõe a rigidez ventricular esquerda, comprometimento do enchimento diastólico e síndrome clínica de insuficiência cardíaca diastólica (Capítulo 58). A arritmia mais comum observada em indivíduos idosos é a fibrilação atrial (Capítulo 64), que pode ocorrer em um terço dos indivíduos idosos submetidos a uma cirurgia e pode afetar 4% dos idosos integrados à sociedade. Embora a doença tireoidiana, a doença arterial coronariana, a doença valvular cardíaca e a doença cardíaca isquêmica sejam agentes causais conhecidos, a fibrilação atrial no idoso é frequentemente uma fibrilação atrial "solitária", sem uma doença latente detectável.

A combinação do retardo dos volumes de enchimento e o comprometimento da resposta de frequência cardíaca ao estresse podem explicar o aumento da prevalência da síndrome de hipotensão postural presente em 20% dos idosos (Capítulo 62). A hipotensão postural também é comum nos indivíduos idosos após fartas refeições; durante infecções graves o suficiente para deprimir a ingestão de sal e água; e durante estresses de depleção de volumes como diarreia, terapia diurética ou preparação intestinal para colonoscopia. A rigidez dos vasos nos quais residem os barorreceptores pode diminuir a habilidade de autorregulação da pressão arterial com o avanço da idade.

Talvez o princípio mais importante na abordagem de sinais e sintomas cardiovasculares com o avanço da idade seja o reconhecimento da capacidade homeostática limitada do idoso. O estado do volume deve ser controlado cuidadosamente; deve ser dada atenção à pressão arterial na posição ereta, em lugar de sentada nos pacientes com predisposição à hipotensão postural; os efeitos colaterais das medicações devem ser antecipados e monitorados e a instabilidade cardiovascular deve ser prevista durante quase todas as doenças importantes que uma pessoa idosa possa apresentar.

Sistema Respiratório

A alteração mais característica na parede torácica com o avanço da idade é a rigidez (Capítulo 85). As cartilagens se tornam espessas e calcificam, os ligamentos espinhais e articulações tornam-se mais rígidos. A alteração interna primária nos pulmões é a perda da retração elástica. O resultado é uma modesta expansão da parede torácica com a aparência de caixa torácica levemente cilíndrica. Embora a mecânica pulmonar em repouso não pareça mudar de alguma forma importante, a capacidade respiratória máxima diminui em aproximadamente 40%. No nível alveolar, a capacidade de troca de oxigênio e monóxido de carbono diminui em aproximadamente 50% entre as idades de 30 e 65 anos, em parte como resultado de uma combinação ventilação/perfusão malsucedida (Capítulo 85). Embora essas alterações não sejam perceptíveis ao repouso, os indivíduos sentem fadiga ou falta de ar quando o sistema respiratório está sob tensão (p. ex., durante exercício ou doença importante). Os reflexos pulmonares como tosse e função ciliar diminuem, predispondo os indivíduos idosos ao acúmulo de secreções.

Nenhuma dessas alterações produz anormalidades substanciais na saturação de oxigênio ao repouso, mas todas produzem declínio constante na PO_2 arterial. A PO_2 arterial de muitos indivíduos com mais de 80 anos é de cerca de 70 a 75 mm Hg. Como outros achados fisiológicos relacionados à idade, essas alterações não interferem na função nas condições de repouso, mas afetam drasticamente a sobrevida durante doenças respiratórias graves.

Síndromes Respiratórias Relacionadas à Idade

O maior impacto clínico do envelhecimento fisiológico normal nos pulmões é o aparecimento prematuro de dispneia como sinal de aviso da doença latente. O infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca podem se apresentar primariamente com dispneia, principalmente em razão de alterações mecânicas relacionadas à idade, incapacidade de eliminar o sangue dos pulmões e declínio na função pulmonar ao repouso para perto do limiar de hipóxia clínica. A aspiração associada à pneumonia aumenta com a idade em associação à disfagia, regurgitação e redução da depuração de secreções pulmonares.

Sistema Gastrointestinal

Uma ampla série de alterações ocorre nos tecidos gastroenterológicos, mas a redundância da função gastrointestinal geral normalmente previne os sintomas clínicos. As alterações bucais relacionadas à idade incluem menor produção de dentina, retração da polpa da raiz e diminuição da densidade óssea do queixo. O paladar e o olfato declinam progressivamente com o avanço da idade, com limiares mais elevados para sal, doces e certas proteínas (Capítulo 435). O que se verifica é que os alimentos podem ter sabor mais amargo e podem ser necessárias quantidades maiores de açúcar antes que algo tenha gosto doce. A função da glândula salivar normalmente não muda com a idade (Capítulo 433). As perdas óssea e de musculatura da língua fazem com que esta última pareça aumentada.

O esôfago parece funcionar de forma relativamente normal. A força da contração muscular, no entanto, diminui e ondas peristálticas se tornam mais lentas com o avanço da idade. Também há tendência para que o esfíncter esofágico inferior se torne frouxo (Capítulo 140). Essas alterações predispõem à aspiração.

A mucosa gástrica secreta menos ácido com o avançar da idade. Embora essas alterações não pareçam afetar a digestão na maioria dos indivíduos, as condições associadas, como gastrite atrófica, podem diminuir a absorção de nutrientes ao ponto de provocar doenças. A maioria dos estudos sugere que o retardo no esvaziamento gástrico é uma característica do envelhecimento que leva a uma sensação de saciedade falsa ou prematura que pode comprometer a ingestão posterior de alimentos (Capítulo 138).

O peso do fígado declina em um terço entre as idades de 30 e 90 anos, primariamente devido à perda de hepatócitos. O resultado é uma diminuição da capacidade de processar medicamentos, como as benzodiazepinas, que requerem dois passos para o metabolismo, e os bloqueadores de vitamina K. As doses de medicamentos muitas vezes devem ser ajustadas, e seus níveis de sangue devem ser monitorizados quando possível.

O envelhecimento está associado à redução significativa da área da superfície do intestino delgado com consequente redução na absorção de alguns componentes da dieta, como o cálcio. A função colônica declina com o avanço da idade. A motilidade até a área retossigmoide, medida pela passagem de marcadores, não parece declinar com o avanço da idade (Capítulo 138). No entanto, de forma distal a este ponto, a evacuação é caracteristicamente mais lenta com o avançar da idade. A frequência de evacuações tende a declinar e a rigidez das fezes parece aumentar com o avanço da idade. A diverticulite está presente em aproximadamente 50% das pessoas com mais de 80 anos e provavelmente está relacionada à redução das fibras dietéticas e à maior pressão resultante sobre os tecidos colônicos (Capítulo 144).

Síndromes Gastroenterológicas Relacionadas à Idade

O sintoma mais importante relacionado à idade é a constipação (Capítulo 138), que pode afetar 60% dos indivíduos na fase tardia da vida. A obstipação pode-se apresentar de forma atípica com confusão, náuseas e vômitos, ou como febres obscuras resultantes de ulcerações estercorais. Talvez a anormalidade mais comum relacionada à função hepática em declínio seja o aumento da sensibilidade a medicações que requerem metabolismo hepático.

Sistemas Excretor Renal e Urinário

O tamanho global dos rins diminui em aproximadamente um terço e o fluxo sanguíneo nos rins diminui cerca de 1% ao ano. Após os 30 anos de idade, os néfrons corticais parecem apresentar disfunções progressivas e esclerosam a um índice bem mais elevado do que os néfrons medulares, criando uma síndrome de hiperfiltração que limita a capacidade de concentração máxima (Capítulo 117). As alterações funcionais resultantes incluem capacidade diminuída de excretar cargas de sal, taxa de filtração glomerular em declínio, capacidade retardada de recuperar o equilíbrio de sódio e potássio durante

estados de privação e dificuldade em conservar água em situações de desidratação. A excreção de cargas de água não é muito prejudicada com o envelhecimento, mas reduções modestas e talvez clinicamente importantes na secreção de ácido foram demonstradas nos indivíduos mais velhos.

A bexiga apresenta tendência a se tornar mais irritável com o avanço da idade, podendo gerar menos força durante a contração. Em decorrência do atraso na excreção de sódio e das alterações ortostáticas, a noctúria é comum; os indivíduos mais idosos parecem produzir mais urina durante a noite do que durante o dia. A alteração mais importante na bexiga pode ser o discreto aumento em volume urinário residual da bexiga. A atrofia dos tecidos vaginal e uretral devido à privação de estrógenos na pós-menopausa predispõe as mulheres a infecções do trato urinário (Capítulo 248).

Síndromes dos Tratos Urinário e Renal Relacionadas à Idade

Os aumentos de bacteriúria assintomática e infecções do trato urinário relacionados à idade são quase certamente decorrentes do aumento do volume residual da bexiga e da perda de fatores de proteção nas estruturas anatômicas normais. Como a próstata aumenta com o avançar da idade, a hipertrofia prostática benigna causa retenção urinária em homens (Capítulo 131). A incontinência urinária (Capítulo 25) é mais predominante nas mulheres. Os rins estão mais suscetíveis aos efeitos das medicações, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, o que pode resultar na retenção de sódio e líquidos e subsequente hipertensão. No idoso, uma leve acidemia resulta da excreção prejudicada de ácido e pode contribuir para o desenvolvimento de osteoporose.

A desidratação ou depleção de volume, que aumenta predominantemente com o avançar da idade, frequentemente acompanha as infecções agudas e aumentos na morbidade e mortalidade por pneumonia ou infecções do trato urinário. A desidratação é o distúrbio hidroeletrolítico mais frequente no idoso frágil, decorrente da diminuição da ingestão de líquidos e do aumento da perda destes últimos. Vômitos e diarreia são as causas mais comuns de desidratação isotônica. A febre associada ao delírio é a principal causa de desidratação hipertônica. A desidratação hipotônica é mais comumente observada com o uso excessivo de diuréticos. Os sinais e sintomas de desidratação são notoriamente vagos ou ausentes. A taquicardia e a hipotensão ortostática são achados clínicos importantes, e a perda de peso aguda deve ser documentada. Talvez o parâmetro clínico mais útil relacione-se ao histórico de salto de uma ou mais refeições. Um dia de alimentação contém cerca de um litro de água, que pode-se tornar uma fonte importante para os indivíduos mais velhos com sede prejudicada. Os exames laboratoriais devem medir eletrólitos, osmolalidade, creatinina e ureia sanguínea; uma proporção entre a ureia e creatinina séricas maior ou igual a 25 é sugestiva de desidratação.

A previsão e a prevenção da desidratação são decisivas. A ingestão adequada de alimentos deve ser mantida. O total de água ingerida por dia em pessoas com idade acima de 70 anos, idealmente, deve ser de 3,7 litros para homens e 2,7 litros para mulheres. No mínimo, é recomendada 30 mL de ingestão diária de líquidos por quilograma de peso corporal. Em pacientes que sofrem de um evento médico agudo, é importante rever quaisquer medicações de uso de longo prazo, especialmente os

diuréticos, que possam ter contribuído para a desidratação e definir a abordagem preventiva adequada dos episódios futuros. Nos pacientes com doença terminal, a morte por desidratação é evento natural, no qual os cuidados direcionados aos sintomas aliviam o desconforto proveniente das membranas mucosas secas (Capítulo 3).

Sistema Endócrino

As concentrações de hormônio de crescimento diminuem com o avanço da idade, com perda inicial dos seus picos noturnos (Capítulo 231). Esses declínios contribuem para a diminuição da força muscular, o adelgaçamento dos ossos e da pele e o aumento na gordura no abdome associada ao envelhecimento. Atualmente não está claro se a reposição de fatores do crescimento pode induzir a reversão permanente das alterações musculares, ósseas e cutâneas associadas ao avanço da idade.

Os índices de produção e de depuração de tiroxina, triiodotironina e calcitonina parecem ser constantes com a progressão da idade, apesar do aumento da prevalência de doenças da tireoide na fase tardia da vida (Capítulo 233). Há aumento das concentrações do hormônio da paratireoide com a progressão da idade, especialmente nas mulheres, talvez como compensação para o declínio da capacidade renal de manter níveis normais de fósforo e cálcio no sangue relacionado à idade (Capítulo 253).

As glândulas suprarrenais mantêm a capacidade de secretar cortisona com o avanço da idade (Capítulo 234). A di-hidroepiandrosterona diminui 85 a 90% por volta dos 70 anos, talvez contribuindo para o comprometimento das funções imunes e cardiovasculares com o aumento de idade. Os índices de secreção de renina e aldosterona declinam progressivamente e não contribuem para o aumento dos índices de hipertensão com o envelhecimento.

O conteúdo de insulina no pâncreas do idoso é aumentado, mas a liberação de insulina em resposta a estímulos pode ser bloqueada com o envelhecimento (Caps. 236 e 237). Há também declínio concomitante de depuração de insulina com o envelhecimento, assim os níveis plasmáticos de insulina em resposta à glicose permanecem relativamente preservados. A resistência à insulina pode aumentar com a idade, mas a secreção de glucagon parece estar bem preservada.

Os ovários mostram declínios dramáticos em estrógenos e progesterona conforme ocorrem fibrose e atrofia. A menopausa ocorre em uma idade média de 51 anos, com posteriores fogachos, perda óssea acelerada e atrofia dos tecidos sensíveis aos estrógenos (Capítulo 248). As concentrações de testosterona diminuem em alguns homens, iniciando por volta dos 50 anos, mas esses declínios não parecem afetar a produção do sêmen. A função sexual é relativamente bem preservada, embora com aumento do período refratário e do tempo até a excitação, bem como perda do turgor tecidual (Capítulo 242).

Síndromes Endócrinas Relacionadas à Idade

A síndrome endócrina mais importante relacionada à idade é a menopausa (Capítulo 248). A maioria das outras alterações endócrinas relacionadas à idade pode aumentar a

prevalência de distúrbios comuns observados com o envelhecimento, especialmente diabetes.

Sistema Imunológico

O envelhecimento normal produz uma diminuição evidente no tamanho do timo entre a puberdade e as idades de 50 ou 60 anos, ocasião na qual se torna difícil identificar a glândula anatomicamente. Essa diminuição no tamanho é acompanhada por uma queda correspondente nos níveis de timosina, que estão diretamente relacionados ao número de células T funcionais encontradas em indivíduos mais idosos. As células T também parecem ser menos ativas na resposta à presença de proteínas estranhas e tendem a se reproduzir mais lentamente do que as encontradas em adultos mais jovens. Os estudos funcionais de resposta imunológica sugerem que, embora as respostas de anticorpos existam em indivíduos mais idosos, elas tendem a ser menos vigorosas e de menor duração do que nos indivíduos mais jovens (Caps. 44 e 257).

Síndromes Clínicas do Envelhecimento

Há morbidade e mortalidade aumentadas associadas à gripe e pneumonia durante o envelhecimento e reativação de infecções como tuberculose e herpes-zóster. O declínio na função imune também pode tornar menos provável que os idosos desenvolvam doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico.

A terapia da vacina, recomendada para a prevenção do herpes-zóster (Caps. 17 e 383), reduz os efeitos adversos relacionados ao zóster sobre o estado funcional e a qualidade de vida.[1] Ele é ainda mais crítico para manter a vacinação anual contra a influenza (Capítulo 17). As vacinas pneumocócica e antitetânica também são importantes para as pessoas idosas (Capítulo 17).

Sistema Hematopoético

A célula-tronco pluripotente e as células progenitoras eritroide e mieloide não apresentam reduções relacionadas à idade, indicando que há alteração nula ou mínima na hematopoese basal durante o envelhecimento (Capítulo 159). Porém, o sistema hematopoético em envelhecimento tem menos capacidade de responder a aumentos nas demandas, o que é evidenciado pela recuperação mais lenta da anemia e menor aumento de hemoglobina durante hipóxia. A medula na senilidade também parece responder menos à eritropoetina.

Os neutrófilos de indivíduos idosos mostram menor atividade de fagocitose e níveis mais baixos de lisozimas (Capítulo 171), além de redução significativa na transdução do sinal e menor liberação de inositol, 1,4,5-trifosfato e diacilglicerol durante estímulo. Na privação nutricional, parece haver comprometimento na reserva da capacidade de exterminar a bactéria fagocitada, uma alteração que pode contribuir para a alta prevalência de infecções bacterianas sérias entre os idosos com comprometimento nutricional.

Síndromes Hematopoéticas Relacionadas à Idade

Não existem síndromes específicas de comprometimento da hematopoese, além das observações clínicas que durante o estresse de uma doença é mais provável que ocorram anormalidades hematológicas no idoso.

Sistema Musculoesquelético

A massa e a densidade óssea diminuem com a idade após atingirem seu máximo na faixa dos 20 anos de idade. Nas mulheres essa perda pode ser de cerca de 1% ao ano até a menopausa, quando pode aumentar para 2 a 3% ao ano (Caps. 248 e 251). Após cinco a 10 anos de pós-menopausa, a perda óssea retorna para um índice de decréscimo de 1% ao ano, podendo ser novamente acelerado no final da faixa dos 80 anos de idade. Como os homens têm mais massa óssea do que as mulheres e como essa perda de massa óssea ocorre a um índice semelhante de cerca de 1% ao ano, os efeitos clínicos nos homens não são observados até uma idade avançada.

Os tendões e os ligamentos se tornam menos elásticos com a progressão da idade, contribuindo para uma maior incidência de rupturas nos indivíduos idosos, especialmente do tendão de Aquiles. A cartilagem e os ligamentos das costelas e coluna vertebral são mais propensos a se tornarem calcificados e menos elásticos.

Os músculos atingem seu tamanho e força máxima por volta dos 20 a 30 anos de idade. Por volta dos 70 anos, a massa muscular diminui em aproximadamente 25% em homens e mulheres, a menos que haja compensação por meio de exercícios. Aos 80 anos de idade, o tamanho e a força muscular na maioria dos adultos sedentários diminui 30 a 40% em relação ao pico encontrado na faixa dos 30 anos. A massa muscular na parte final da vida depende dos exercícios feitos na parte inicial da mesma e dos exercícios na parte mais tardia da vida para estimular a preservação muscular.

Síndromes Musculoesqueléticas Relacionadas à Idade

A síndrome clínica mais importante relacionada à idade é a osteoporose (Capítulo 251). A sarcopenia, ou massa muscular diminuída, é um evidente fator de predisposição para quedas e a principal causa de óbito domiciliar nos indivíduos idosos. As massas óssea e muscular respondem bem ao exercício, mesmo nas faixas etárias mais avançadas.

As quedas são importantes síndromes relacionadas à idade e estão ligadas aos sistemas neural, musculoesquelético e cardiovascular. A maioria das quedas dos idosos deve-se mais a uma combinação de vários fatores do que a eventos isolados. Os fatores internos que contribuem para as quedas incluem comprometimento sensorial, como visão deficiente, perda da audição e distúrbios do equilíbrio; doenças cerebrais incluindo distúrbios motores e sensoriais; comprometimento cognitivo que leva à falta de julgamento ou apraxia e depressão; doenças cardiovasculares, respiratórias e metabólicas; e condições musculoesqueléticas como fraqueza nos membros inferiores, força de preensão insuficiente, osteoporose, artrite reumatoide, osteoartrite e afecções dos pés. As causas externas das quedas compreendem o uso de medicação. O risco de

queda aumenta nos pacientes que usam quatro ou mais medicamentos de uso restrito; os medicamentos que mais frequentemente aumentam o risco de quedas são os hipnóticos, relaxantes musculares, anti-hipertensivos, diuréticos e antidepressivos. Problemas no ambiente também aumentam o risco de quedas. Os riscos dentro do lar incluem escadas (as descidas são mais perigosas do que as subidas já que o primeiro e o último degraus geralmente não têm corrimão ou têm um inútil); objetos soltos como móveis, fios e tapetes pequenos; pouca iluminação especialmente nas áreas com variabilidade de iluminação; sapatos que não calçam de forma adequada; superfícies com luz forte e ofuscante ou decoradas; e ausência de equipamento de segurança no banheiro. Os riscos externos incluem calçadas irregulares e ruas com a superfície escorregadia por causa de gelo, água ou folhas caídas.

Para avaliar o idoso que sofreu queda, deve-se incluir o histórico detalhado das circunstâncias que a envolveram: medicações, problemas clínicos e mobilidade; exame da visão, marcha, equilíbrio e função das articulações das extremidades inferiores; exame da função neurológica, inclusive força muscular; e exame do sistema cardiovascular. As investigações quanto às quedas e síncope (Caps. 50 e 62) são semelhantes. Os testes são necessários somente se o histórico e o exame físico não revelarem a causa da queda ou se indicarem uma anormalidade particular que requeira avaliação laboratorial. Esses testes podem incluir os seguintes:

- Exames laboratoriais para excluir anemia, infecção e problemas metabólicos como diabetes e doença da tireoide.
- Eletrocardiograma para avaliar a doença cardíaca.
- Registro eletrocardiográfico de 24 horas ou Holter para avaliar arritmias (Capítulo 62).
- Ecocardiograma para pacientes com sopros cardíacos significativos (Capítulo 55).
- Os níveis da droga para determinar se um paciente está sendo subtratado ou excessivamente tratado com uma droga em particular.
- Se os sinais e sintomas neurológicos estiverem presentes, uma tomografia computadorizada do cérebro.
- Se estiverem presentes sintomas sugestivos, uma radiografia do pescoço ou da coluna para avaliar a presença de estenose espinhal (Capítulo 407).

O risco de quedas pode ser minimizado através do exercício de residentes na comunidade de idosos[2] e por intervenções multifatoriais em idosos em instalações de enfermagem e hospitais.[3]

Prevenção de Fraturas

A prevenção das fraturas inclui três componentes. Primeiro, pessoas com baixa densidade óssea são mais propensas a fraturar um osso com a mesma quantidade de trauma se comparadas a pessoas com densidade óssea mais elevada. As mulheres devem ser avaliadas para osteoporose e tratadas conforme os achados (Capítulo 251). A osteoporose frequentemente não é diagnosticada de forma adequada em homens. Se estes apresentam fraturas ou quedas repetidas devem ser avaliados para possível osteoporose; no entanto, não foram ainda definidas estratégias de triagem para homens idosos.

As fraturas podem ser prevenidas se as quedas forem prevenidas. As pessoas mais idosas que têm quedas recorrentes devem praticar treinos regulares de exercícios e equilíbrio após os fatores de risco serem completamente tratados. O tipo ideal, a duração e intensidade dos exercícios não estão definidos, mas o treino para exercícios de equilíbrio durante 10 semanas ou mais, mostraram benefícios. Os exercícios devem ser mantidos para benefício contínuo. A vitamina D melhora a força muscular, mas não pode reduzir as quedas.

Quando uma pessoa sofre uma queda, o dano pode ser reduzido pelo acolchoamento intrínseco da gordura ou por dispositivos como protetores mecânicos do quadril. Estudos clínicos aleatórios na Europa com protetores de quadril para diminuir o risco de fraturas em pacientes internados em instituições de longa permanência para idosos e em idosos com capacidade de marcha mostraram resultados duvidosos nos Estados Unidos. A adaptação a esses dispositivos incômodos é de somente 25 a 70%.

Sistema Nervoso

Anatomicamente, o cérebro humano diminui em volume com a progressão da idade; após os 60 anos, seu tamanho sofre redução de 5 a 10%. Esta involução em tamanho é ocasionada principalmente pela diminuição do córtex cerebral. Novos ajustes feitos pelo cérebro para lidar com esta perda de células abrangem a formação de novas conexões entre os neurônios remanescentes. O envelhecimento está associado ao declínio progressivo na síntese de neurotransmissores e nos seus receptores correspondentes. Uma alteração funcional importante é a redução nos tempos de reação, que pode ser o resultado de condução nervosa ou velocidade transináptica mais lentas.

A presbiopia do envelhecimento é ocasionada pela capacidade diminuída do cristalino de focalizar objetos próximos devido ao seu espessamento e rigidez (Capítulo 431). Há uma capacidade reduzida na distinção de cores, especialmente o azul, devido ao tom amarelado do cristalino. Em geral, a transmissão da luz pelo cristalino pode diminuir em 50 a 65% entre as idades de 25 a 60 anos; como resultado, os indivíduos precisam de mais luz ambiente. Idosos percebem mais brilho devido à dispersão de luz pelo cristalino espessado. Também podem observar mais objetos no campo de visão, já que a gelatina do vítreo torna-se mais liquefeita e móvel com a idade. A produção de lágrimas fica diminuída, levando à sensação de arenosidade no olho. A acuidade visual global tende a diminuir com a idade, e por volta dos 65 anos, 40% dos homens e 60% das mulheres têm acuidade visual de 20/70 ou mesmo pior.

Aproximadamente 25% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentam perda auditiva com a idade (Capítulo 436); os homens são mais acometidos do que as mulheres. A perda progressiva da transmissão neural do ouvido para o cérebro resulta em dificuldade de identificar uma voz ou compreender uma mensagem falada quando há barulho de fundo. A presbiacusia resulta em perda dos sons de alta frequência e maior dificuldade na distinção de consoantes e vozes mais agudas em comparação a vogais e sons graves.

O padrão do sono se altera com a progressão da idade (Capítulo 412). Funcionalmente,

os indivíduos idosos são mais despertos durante a noite e despendem mais tempo no leito. O padrão do sono se altera de forma progressiva do padrão regular da infância e dos adultos jovens para um padrão mais fragmentado, com despertares frequentes na fase tardia da vida.

Alterações definidas na função do cérebro também ocorrem com a idade, mesmo em pessoas que não satisfazem os critérios padronizados para disfunção cognitiva. Por exemplo, o cérebro mais velho tem um pior desempenho nas tarefas de atenção dividida, e processa mais lentamente.

Síndromes Neurológicas Relacionadas à Idade

A disfunção da memória associada à idade é comum (Caps. 26 e 409), podendo ocorrer *delirium* (Capítulo 27), especialmente durante doenças. A prevenção do *delirium* é possível por meio de uma consulta preventiva que pode reduzir a incidência de *delirium* em cerca de 40 a 50%.

Distúrbios respiratórios do sono associados à apneia do sono parecem aumentar em prevalência com o avançar da idade (Capítulo 100). Alterações anatômicas como frouxidão tecidual, doenças nasais e sinusais podem contribuir para os distúrbios da respiração associados ao sono. A apneia do sono pode ter uma base neurológica tanto no centro regulador do sono, levando a uma apneia central do sono, como no controle neurológico dos tecidos da faringe.

Sistema Tegumentar

O adelgaçamento dos tecidos subcutâneos na maioria das pessoas começa nos meados da faixa dos 40 anos, independentemente do grau de exposição solar ou da proteção de lesões cutâneas. A epiderme e a derme aderem menos firmemente aos tecidos adjacentes, fazendo com que a pele se torne mais frouxa e aumentando sua tendência a formar bolhas e estar sujeita a queimaduras por fricção ou ulceração por pressão (Capítulo 443). Esse fenômeno também contribui para o desenvolvimento da púrpura senil (Fig. 24-1), que resulta de lacerações em pequenas vênulas quando a pele sofre traumatismo ou é friccionada (Capítulo 448).

FIGURA 24-1 Púrpura senil é uma condição benigna comum que resulta em comprometimento da produção de colágeno e fragilidade capilar em pessoas idosas.
Na ausência de outros sinais de doença, não é necessário investigação. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Exposições ambientais como luz solar ultravioleta, vento e fumo ajudam a promover o desenvolvimento de rugas por meio de lesões aos tecidos subcutâneos e à epiderme, em especial às fibras de elastina. O processo de fotolesão ou fotoenvelhecimento (Capítulo 446) leva à lentidão de reparos, especialmente dos tecidos do antebraço e perna distais. A exposição à luz ultravioleta também predispõe ao desenvolvimento de câncer da pele, sendo mais comum o de células basais, porém o câncer de células escamosas e melanoma também são mais prevalentes com o avançar da idade (Capítulo 210). Aproximadamente dois terços dos idosos apresentam pelo menos um problema cutâneo e cerca de 40% têm dois distúrbios cutâneos latentes.

A consequência mais importante da exposição ambiental e das alterações relacionadas à idade é o significativo prolongamento do tempo de cicatrização. Nos indivíduos com mais de 65 anos de idade a cicatrização leva 50% mais tempo se comparada aos indivíduos na faixa dos 30 anos. A cicatrização cutânea completa pode demorar 5,5 semanas em vez de 3,5 semanas.

Os índices de regeneração de células epiteliais diminuem cerca de 50% da maturidade até a idade de 70 anos. Um padrão semelhante é observado no cabelo, que cresce mais devagar. Com a progressão da idade, o encanecimento é variável, mas universal, porque o número de melanócitos dentro dos bulbos capilares declina com a idade (Capítulo 450). As alterações no tamanho e formato das células cutâneas causam padrão irregular e podem predispor a lesões de continuidade induzidas por água ou pelo ambiente.

Síndromes Tegumentares Relacionadas à Idade

Doenças específicas que afetam a pele incluem o câncer de células basais e rosácea (Caps. 446 a 449). As síndromes cutâneas do envelhecimento também incluem xerose, alterações termorregulatórias, adelgaçamento da pele e perda capilar. A terapia primária para xerose é a aplicação externa de tratamentos que protegem e umidificam a pele (Capítulo

445).

A sudorese diminuída constitui uma ameaça durante períodos de altas temperaturas ambientais, climáticas ou no contexto de febre (Caps. 109 e 289). A ausência da sudorese diminui a perda de calor por condução e evaporação e diminui a necessidade de mobilização para ambientes mais protegidos. Já que poucos idosos sentem sede, a desidratação pode rapidamente ocorrer nestas condições. A proteção ambiental de temperaturas extremas é crucial na terceira idade (Capítulo 109).

As úlceras por pressão são áreas necróticas de músculo, gordura subcutânea e pele como resultado de compressão e consequente isquemia (Fig. 24-2). Elas normalmente se localizam na área entre o osso subjacente e uma superfície dura ou mole durante longos períodos de tempo. Entre pacientes idosos em pronto-socorro, o índice de incidência é de 8% e o índice de prevalência é de 16%. Os índices são ainda maiores nos pacientes que estão em unidades de cuidados intensivos ou que têm fraturas do quadril.

FIGURA 24-2 Úlcera de pressão sacral severa, uma das complicações graves, mas evitável, de imobilidade. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Um colchão-padrão pode gerar pressões tão elevadas como 150 mm Hg, bem acima do 30 a 35 mm Hg de pressão contínua necessária para causar úlceras de pressão. Além destas, a escara por abrasão também é importante. Esta ocorre quando vasos sanguíneos locais são distendidos e separados dos vasos perfurantes subjacentes, sendo mais frequente quando o paciente está em uma posição inclinada ou em fricção constante com as superfícies subjacentes. Escaras por queimadura também podem resultar da fricção de camadas cutâneas superficiais. A umidade é característica complicadora de todas escaras, pois leva ao amolecimento da pele, aderência às superfícies subjacentes e acesso fácil para infecções.

Os indivíduos de maior risco incluem os imobilizados; os incontinentes fecais e/ou vesicais; ou aqueles com comprometimento da circulação devido à hipotensão, desidratação ou doença vascular. Doenças neurológicas, em especial neuropatias periféricas que comprometem a sensibilidade, podem predispor a escaras, como também

qualquer condição neurológica que cause espasticidade, contrações ou deficiência na mobilidade.

As estratégias de prevenção incluem posição estável do paciente, virá-los de lado regularmente e evitar a pressão direta. O uso criterioso de camas que reduzem a pressão pode diminuir a incidência de escaras após fraturas do quadril. Colchões de espuma adequados ou camas de suspensão a ar são ainda mais eficazes.

Quando surgem escaras, elas devem ser fotografadas para estabelecer parâmetros de comparação. A nutrição deve ser adequada, a pressão na ferida deve ser removida e deve-se ter atenção para prevenir o aparecimento de mais escaras. Devemos ainda considerar o debridamento do tecido necrótico por intermédio de curativos úmidos a secos ou debridamento cirúrgico e/ou químico largamente utilizados. Os curativos semioclusivos e oclusivos também podem ser úteis. Antibióticos tópicos ou sistêmicos podem ser necessários para infecções. A maioria das escaras cicatriza em um prazo de seis meses, mas a correção operatória é por vezes necessária.

Farmacologia Clínica

De todas as medicações com prescrição (Capítulo 28), cerca de 30% são utilizadas por idosos, mesmo que estes compreendam apenas 14% da população. As medicações de venda livre são consumidas de maneira desproporcional por indivíduos mais idosos, e estão cada vez mais envolvidas nas interações fármaco-fármaco.

A absorção gastrointestinal de medicações normalmente não se altera com a progressão da idade, apesar da possibilidade teórica que medicações que requerem acidificação no estômago possam ser menos absorvidas devido à frequência mais elevada de gastrite atrófica e à redução de ácido gástrico na velhice. A distribuição do fármaco muda significativamente com a progressão da idade, pois os medicamentos distribuem-se para o tecido adiposo ou para a musculatura esquelética. A massa muscular diminui com a idade e o panículo adiposo aumenta proporcionalmente em relação ao peso corpóreo total. Como resultado, os idosos são mais sensíveis às medicações hidrossolúveis (ação cardíaca) e experimentam efeitos mais prolongados das medicações lipofílicas (efeitos cerebrais).

O declínio na função renal com o envelhecimento normal reduz a depuração de muitos medicamentos, especialmente digoxina, aminoglicosídeos e cimetidina. O metabolismo hepático também pode diminuir com a idade. As reações oxidativas, chamadas de reações de fase 1, ficam comprometidas com o envelhecimento normal, enquanto as reações de fase 2 (conjugação e glicuronidação) são relativamente preservadas. Um exemplo clínico é o diazepam, que requer metabolismo de fase 1 e fase 2 e apresenta meia-vida prolongada com a progressão da idade. Já o oxazepam requer somente reações de fase 2 para ser metabolizado e não tem meia-vida prolongada.

O impacto global dessas alterações farmacocinéticas é que a meia-vida, sendo proporcional ao volume de distribuição dividido pelo depuração do fármaco, aumenta para muitos medicamentos lipofílicos. Os idosos malnutridos ou frágeis podem ter baixa concentração sérica de albumina. O declínio normal no nível de albumina sérica

relacionado à idade é clinicamente insignificante. Quando o nível de albumina é menor do que 3 g/dL, no entanto, as concentrações medicamentosas devem ser interpretadas com base em sua ligação à albumina; níveis de albumina baixos assim são associados a risco aumentado de morte intra-hospitalar e durações mais longas da hospitalização.

Independentemente da farmacocinética, os idosos são mais sensíveis a muitas medicações. O cérebro parece apresentar sensibilidade crescente a vários compostos, inclusive opiáceos, benzodiazepínicos e neurolépticos. Como resultado, doses mais baixas acarretam efeitos equivalentes ao de doses mais elevadas em indivíduos mais jovens. A varfarina, que atua primariamente no fígado, deve ser utilizada em doses mais baixas nos pacientes idosos para manter o perfil normal de anticoagulação, pois o fígado durante o envelhecimento é cada vez mais sensível ao bloqueio de sistemas dependentes de vitamina K.

Os idosos têm risco mais elevado de não adesão às prescrições. Os fatores que influenciam esta não adesão incluem quantidade e custo das medicações, instruções não adequadas ao paciente, efeitos colaterais inaceitáveis e complexidade do esquema posológico. Pacientes que tomam mais de três medicações prescritas apresentam menor adesão. Já se a prescrição é de menos de três medicações ao dia, os idosos em geral têm altos índices de adesão. Infelizmente, nenhuma intervenção melhorou de forma confiável os índices de adesão nesses pacientes.

Considera-se o acúmulo progressivo de efeitos anticolinérgicos como o fenômeno mais importante nos esquemas de medicamentos múltiplos em indivíduos mais idosos. Isto inclui boca seca, constipação, visão deficiente, retenção urinária, distúrbios do equilíbrio e dificuldades cognitivas. Medicamentos anticolinérgicos abrangem neurolépticos, antiespasmódicos, agentes ansiolíticos, anti-histamínicos e medicações utilizadas para incontinência urinária.

Uma Abordagem Integrada

Em razão das pessoas idosas geralmente terem muitas condições médicas, algumas das quais relacionadas à idade e outras agravadas pela idade condições relacionadas, uma abordagem multidisciplinar é muitas vezes útil. Por exemplo, gestão de atendimento geriátrico integrado no domicílio melhora a qualidade do atendimento e reduzr a utilização de tratamento agudo de alto risco em idosos residentes na comunidade.[4] Intervenções de cuidados de colaboração são mais eficazes para a depressão em pessoas mais velhas do que os cuidados habituais e também são de alto valor.[5] Do mesmo modo, a intervenção geriátrica melhora habilidades funcionais e o bem-estar mental de pessoas idosas vulneráveis. Os médicos devem tomar consciência de tais recursos da comunidade que podem beneficiar esses pacientes.

Grau A

1. Schmader, K. E., Johnson, G. R., Saddier, P., et al. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related

quality-of-life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:1634–1641.
2. Gillespie, L. D., Robertson, M. C., Gillespie, W. J., et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2009. [CD007146].
3. Cameron, I. D., Murray, G. R., Gillespie, L. D., et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2010. [CD005465].
4. Melis, R. J., van Eijken, M. I., Teerenstra, S., et al. A randomized study of a multidisciplinary program to intervene on geriatric syndromes in vulnerable older people who live at home (Dutch EASYcare Study). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63:283–290.
5. Chang-Quan, H., Bi-Rong, D., Zhen-Chan, L., et al. Collaborative care interventions for depression in the elderly: a systematic review of randomized controlled trials. *J Investig Med*. 2009; 57:446–455.

Leituras sugeridas

Basaria, S., Coviello, A. D., Travison, T. G., et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010; 363:109–122. *Gel de testosterona em homens idosos com baixos níveis de testosterona melhorou a força, mas aumentou eventos cardíacos adversos quase 5 vezes.*

Delbaere, K., Close, J. C., Heim, J., et al. A multifactorial approach to understanding fall risk in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:1679–1685. *Deficiências relacionadas ao equilíbrio são os indicadores críticos.*

Ko, F. C. The clinical care of frail, older adults. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27:89–100. *Análise da biologia e tratamento.*

Steinman, M. A., Hanlon, J. T. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA*. 2010; 304:1592–1601. *Análise.*

No Brasil

Envelhecer significa, amplo senso, perda progressiva de reserva funcional. Este processo não é homogêneo, populacional e individualmente. Não há quem não avaliou clinicamente pacientes muito idosos (mais de 80 anos de idade) em pleno estado de saúde e, em oposição, atendeu sexagenários em condições gerais críticas. O corpo humano também segue essa heterogeneidade, com perdas - visuais (presbiopia) e reprodutivas (climatério) - mais precoces que outras como cognição e osteoporose em homens.

Envelhecimento não é sinônimo de doença, mas se deve ficar atento a peculiaridades, manifestações atípicas e doenças próprias dessa faixa etária. Leituras complementares sugeridas ao fim do texto original deste capítulo abrangem situações comuns na prática clínica, como o caidor crônico (três ou mais quedas por ano, segundo a Dra. Mary Tinetti) e também assuntos polêmicos como reposições hormonais sem doença que as justifiquem (conclusão do artigo de Nair de 2006).

Acrescente-se também cuidados à prescrição, utilizando listas de medicamentos potencialmente inapropriados a idosos (em decorrência das alterações próprias da

idade) e índices de complexidade do regime terapêutico (devido ao número de fármacos em uso simultâneo por esses pacientes). Alguns desses índices e listas já foram traduzidos para o português e são de utilidade na prática clínica.

Cabe ao clínico analisar cautelosamente a capacidade de cada organismo idoso em enfrentar estresses agudos, cirúrgicos e medicamentosos. Adaptar os efeitos do envelhecimento ao privilégio de tratar o paciente como ser humano globalmente, torna o médico mais hábil como profissional e como pessoa.

Bibliografia

Gorzoni, M. L., Fabbri, R. M.A., Pires, S. L. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58(4):442–446.

Gorzoni, M. L., Della Torre, A., Pires, S. L. Medicamentos e sondas de nutrição. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(1):17–21.

Gorzoni, M. L., Pires, S. L. Há evidências científicas na medicina antienvelhecimento. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(1):57–64.

Melchiors, A. C., Correr, C. J., Fernández-Limos, F. Tradução e validação para o português do *Medication Regimen Complexity Index*. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(4):210–218.

25

Incontinência urinária

Neil M. Resnick

Definição

A incontinência urinária é a perda involuntária de urina suficiente para ser um problema de saúde ou social.

Epidemiologia

Acima de duas vezes mais comum em mulheres que em homens, a prevalência de incontinência aumenta com a idade. Mas em nenhuma idade afeta a maioria dos indivíduos, mesmo naqueles acima de 85 anos. A incontinência atinge 15 a 30% de adultos mais velhos que vivem em casa, um terço das pessoas em ambientes de cuidados agudos e metade das pessoas em instituições de longa permanência para idosos (ILPIs). Ela predispõe a erupções perineais, úlceras de pressão, infecções do trato urinário, sepse urinária, quedas e fraturas, e está associada a vergonha, estigmatização, isolamento, depressão, ansiedade, disfunção sexual e risco de institucionalização. Seu custo nos Estados Unidos excede US$ 26 bilhões anualmente.

Apesar dessas considerações, a incontinência geriátrica permanece em grande parte negligenciada por pacientes e médicos. Fato a ser lamentado, porque, embora sua prevalência aumente com a idade, isto se relaciona mais a doenças associadas e capacidade funcional do que à própria idade. Mais importante ainda, a incontinência é geralmente tratável e frequentemente curável em todas as idades, mesmo em pessoas idosas frágeis, embora a abordagem em pacientes mais velhos deva ser mais ampla do que a utilizada em pacientes mais jovens.

Fisiopatologia

Em qualquer idade, a continência depende não só da integridade da função do trato urinário inferior, mas também da presença de cognição adequada, mobilidade, motivação e destreza manual. Embora a incontinência em pacientes mais jovens raramente esteja associada a déficits nestes domínios, tais déficits ocorrem geralmente em pacientes idosos, em quem eles podem causar ou exacerbar a incontinência ou influenciar abordagens terapêuticas.

Com a idade, a capacidade da bexiga não muda, mas sim a sensação de plenitude da bexiga e diminuição da sua contratilidade. Ao nível celular, o músculo liso detrusor desenvolve “padrão de banda densa”, caracterizado por densas faixas do sarcolema com cavéolas empobrecidas. Essa redução pode mediar o declínio relacionado à idade na

contratilidade da bexiga. Além disso, um padrão de disjunção incompleta caracterizada por junções de protrusão dispersas se desenvolve e pode ser a base da elevada prevalência de contrações vesicais involuntárias (a hiperatividade do detrusor) em adultos mais velhos de ambos os sexos. Observa-se alterações no comprimento da uretra e diminuição do esfíncter interno em mulheres, enquanto a próstata aumenta na maioria dos homens e provoca obstrução mensurável em cerca de metade deles. O volume residual após a micção (PVR) na bexiga também aumenta, normalmente para menos de 100 mL. Além disso, as pessoas idosas muitas vezes excretam a maior parte do seu consumo de líquidos durante a noite, até mesmo na ausência de insuficiência venosa, doença renal, insuficiência cardíaca ou prostatismo. Acoplado com um aumento associado à idade em desordens do sono, a maioria dos adultos mais velhos tem um ou dois episódios de noctúria por noite.

Nenhuma dessas alterações causa incontinência, mas todas predispõem a ela. Essa predisposição, aliada à maior probabilidade de que uma pessoa mais velha encontrará um patológico adicional, lesão fisiológica ou farmacológica, explica o aumento da prevalência de incontinência urinária com a idade. As implicações são igualmente importantes. O aparecimento ou exacerbação de incontinência em uma pessoa mais velha é provável que decorra de precipitantes fora do trato urinário inferior, e que são passíveis de intervenção médica. Além disso, o tratamento somente dos precipitantes pode ser suficiente para restabelecer a continência, mesmo se coexistir uma disfunção do trato urinário. Por exemplo, um alargamento da artrite do quadril em uma mulher com relação à hiperatividade do detrusor provocada pela idade pode diminuir a mobilidade suficientemente para converter a urgência urinária em incontinência. O tratamento da artrite, em vez de tratar as contrações involuntárias do detrusor, não só restaura a continência mas também diminui a dor e melhora a mobilidade. Devido à sua frequência, reversibilidade e associação à morbidade além de incontinência, as causas precipitantes transitórias devem ser tratadas em primeiro lugar.

Causas de Incontinência Transitória

A incontinência é transitória em até um terço de pessoas idosas vivendo domiciliarmente e em até metade dos pacientes dessa faixa etária agudamente hospitalizados. Embora a maioria das causas transitórias esteja fora do trato urinário inferior (Tabela 25-1), três pontos merecem ênfase. Em primeiro lugar, o risco de incontinência transitória é aumentado se, para além de alterações fisiológicas do trato urinário inferior, houver também alterações patológicas. Agentes anticolinérgicos são mais propensos a causar incontinência por transbordamento em indivíduos com problemas urinários ou obstrução de bexiga, enquanto a produção de urina em excesso é mais suscetível de causar incontinência de urgência em pessoas com hiperatividade do detrusor ou mobilidade reduzida. Em segundo lugar, essas causas transitórias podem persistir se não tratadas e não devem ser desconsideradas apenas porque a incontinência é antiga. Terceiro, a identificação da causa mais comum é de pouco valor porque as causas variam entre os indivíduos, e incontinência geriátrica raramente é decorrente de apenas uma causa.

Tabela 25-1

Causas de incontinência transitória: fraldas mnemônicas

***D**elirium*	Resultado da doença subjacente ou medicação; incontinência é secundária e diminui uma vez que a causa de *delirium* é corrigida	
Infecção—*sintomática* ITU	Aguda, infecção urinária sintomática provoca incontinência, mas não a bacteriúria assintomática	
Auretrite Atrófica/vaginite	Caracterizada por erosões vaginais, petéquias, telangiectasias e friabilidade; pode causar ou contribuir para a incontinência. Embora o estrogênio oral possa agravar a incontinência, três a 12 meses de curso de estrogênio tópico pode ser útil	
Produtos farmacêuticos	*Tipo de medicamento:*	*Efeitos potenciais sobre a continência:*
	Sedativo-hipnótico (p. ex., benzodiazepínicos de ação prolongada, álcool)	Sedação, *delirium*, Diminuição da mobilidade
	Anticolinérgicos (diciclomina, disopiramida, sedativos anti-histamínicos, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anti-Parkinsonianos, antidepressivos *não* SSRIs)	Retenção urinária, incontinência, *delirium*, impactação fecal, antipsicóticos também diminuem a mobilidade
	Opiáceos	Retenção urinária, impactação de fezes, sedação, *delirium*
	α-Adrenérgicos antagonistas	Esfíncter relaxado; podem induzir incontinência urinária de esforço em mulheres
	α-Adrenérgicos agonistas	Retenção urinária em homens (contrai esfíncter, próstata)
	Bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente as di-hidropiridinas	Retenção urinária, Diurese noturna devido à retenção de líquidos
	Diuréticos de alça tiazídicos (agentes como tiazidas só raramente causam)	Poliúria, frequência, urgência miccional
	AINEs	Diurese noturna devido à retenção de líquidos
	Tiazolidinedionas	Diurese noturna devido à retenção de líquidos
	Agonistas do receptor de dopamina (p. ex., ropinirol, pramipexol)	Diurese noturna devido à retenção de líquidos
	Inibidores da enzima conversora da angiotensina	Tosse induzida por medicamentos leva à incontinência em mulheres
	Vincristina	Retenção urinária devido à neuropatia
Produção excessiva de urina	De grande ingestão, diuréticos (teofilina, bebidas com cafeína, álcool) e doenças metabólicas (hiperglicemia, hipercalcemia); incontinência noturna pode resultar da mobilização de edema periférico (ICC, insuficiência venosa)	
mobilidade **R**estrita	Frequentemente resultado de negligências, condições corrigíveis como artrite, dor, problemas em pés, hipotensão pós-prandial	
Fezes (**S**tools) ou fecalomas	Pode causar tanto incontinência fecal como urinária que remetem à desimpactação	

ICC = insuficiência cardíaca congestiva; AINESs = anti-inflamatórios não esteroides; SSRI = inibidor seletivo da recaptação da serotonina; ITU = infecção do trato urinário.

Adaptado de Resnick NM, Tadic SD, Yalla SV. Incontinência geriátrica e disfunção miccional. Em: Wein AJ, Novick AC, Partin AW, et al, eds. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. St. Louis: Elsevier; 2010.

Causas da Incontinência Estabelecida Relacionada ao Trato Urinário Inferior

Hiperatividade detrusora, também chamada de contração involuntária da bexiga ou *bexiga hiperativa*, geralmente causa *incontinência de urgência* e é o tipo mais comum de menor disfunção do trato urinário em idosos incontinentes, respondendo por cerca de dois terços dos casos. Histologicamente, a hiperatividade do detrusor está associada ao padrão de disjunção completa, com ampliação do espaço intercelular, redução das junções normais (intermediária) das células musculares e aparecimento de novas junções de protrusão e pilares ultraclose que ligam as células em conjunto em cadeias. Essas ligações podem mediar uma mudança no acoplamento de células de um modo de funcionamento mecânico para um elétrico, que resulta em contração involuntária da bexiga. Outras causas potenciais incluem isquemia, anormalidades nos miofibroblastos suburoteliais e mudanças no sistema nervoso estrutural central e mecanismos de controles funcionais.

Em qualquer idade, a hiperatividade do detrusor é geralmente idiopática, mas pode ser associada a uma variedade de outras causas que podem afetar o prognóstico e a gestão. Essas condições incluem lesão do neurônio motor superior (Caps. 407 e 418), obstrução uretral, incontinência urinária de esforço, cálculo da bexiga e carcinoma da bexiga (Capítulo 203).

Hiperatividade do detrusor existe como dois subgrupos em pessoas idosas: um em que a função contrátil é preservada, e um na qual ela é prejudicada. A última condição, chamada de *hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade*, tem várias implicações. Primeiro, por ser a bexiga fraca, esses pacientes comumente desenvolvem retenção urinária, que também é observada em pacientes com obstrução e hipoatividade do detrusor. Segundo, mesmo na ausência de retenção, a hiperatividade do detrusor com contratilidade diminuída imita outras causas de incontinência do trato urinário inferior. Por exemplo, se a contração involuntária do detrusor ocorre concomitantemente a uma manobra de esforço, e se a contração fraca não for detectada, a hiperatividade detrusor com contratilidade prejudicada será diagnosticada erroneamente como incontinência urinária de esforço. Alternativamente, como a hiperatividade do detrusor com comprometimento da contratilidade pode estar associada à urgência urinária, frequência, taxa de fluxo fraco, urina residual elevada e trabeculação da bexiga, em homens pode simular a obstrução prostática. Terceiro, a terapia anticolinérgica da hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade pode resultar em retenção urinária devido a problemas urinários, o que exige práticas terapêuticas alternativas.

A *incontinência de esforço*, que é a segunda causa mais comum de incontinência nas mulheres idosas e a causa dominante em mulheres de meia-idade, geralmente reflete hipermobilidade uretral mais algum grau de fraqueza do esfíncter. A incontinência de esforço é rara em homens, mas pode resultar de danos no esfíncter após uma prostatectomia radical, mas não transuretral.

A *obstrução uretral* é a segunda causa mais comum de incontinência estabelecida em homens idosos, embora a maioria dos homens não seja incontinentes de padrão obstrutivo. Quando a obstrução é associada à incontinência, ela geralmente se apresenta como incontinência de urgência devido à hiperatividade do detrusor associada; incontinência por transbordamento é incomum. A obstrução da saída é rara em mulheres, mas pode resultar de uma suspensão do colo da bexiga ou a partir de acotovelamento uretral associado à grande cistocele.

A *hipoatividade do detrusor* é geralmente idiopática. Quando ela causa incontinência, está associada à de transbordamento (<10% de incontinência).

Danos à inervação do trato urinário inferior causam vários tipos de disfunção. Lesão cerebral pode gerar hiperatividade do detrusor. Lesão da medula espinal (Caps. 195 e 407) acima do nível sacral pode causar tanto hiperatividade do detrusor como dissinergia detrusor-esfíncter, condição na qual o esfíncter relaxa durante a contração do detrusor; podendo resultar em obstrução grave e hidronefrose. Lesão da medula espinal abaixo do nível do sacro pode causar hipoatividade do detrusor, fraqueza do esfíncter, ou ambos. Lesão do nervo periférico e autonômico pode causar ainda problemas adicionais. Devido à *bexiga neurogênica* ser um termo não específico, é preferível para se referir à disfunção que causa.

Causas da Incontinência não Relacionada ao Trato Urinário Inferior (Incontinência Funcional)

Incontinência "funcional", frequentemente citada como um tipo distinto de incontinência geriátrica e atribuída a déficits de cognição e mobilidade, implica que a função do trato urinário esteja normal. No entanto, essa normalidade é exceção, mesmo em pessoas idosas continentes, e raramente é observada em idosos incontinentes. Incontinência não é inevitável, mesmo com demência ou imobilidade. Entre institucionalizados gravemente dementes, quase 20% são continentes, e entre os que podem se transferir de uma cama para uma cadeira, quase a metade é continente. Indivíduos funcionalmente comprometidos também são os mais propensos a sofrer de fatores que causam incontinência transitória e um diagnóstico da incontinência funcional pode resultar em falha para detectar essas causas reversíveis. Finalmente, se pacientes funcionalmente deficientes também apresentam obstrução uretral ou incontinência de esforço, podem se beneficiar da terapia-alvo. No entanto, comprometimento funcional muitas vezes contribui para a incontinência, e tratar as suas causas e as da incontinência transitória pode melhorar a incontinência suficientemente para evitar a necessidade de mais investigação.

Manifestações clínicas

As manifestações de incontinência transitória dependem da condição subjacente. Para incontinência estabelecida, a hiperatividade do detrusor geralmente se manifesta como *incontinência de urgência*, caracterizada pela fuga que segue o início abrupto ou intensificação de um desejo de urinar, vazamento de moderada a grande quantidade,

frequência urinária (> 8 micções/dia), nictúria e incontinência noturna. No entanto, alguns pacientes com hiperatividade do detrusor podem se apresentar sem o componente de urgência. *Incontinência de esforço* provoca vazamento que coincide tanto com o início quanto com a cessação de uma tosse ou outra causa de aumento da pressão abdominal; perda noturna é rara. Alguns pacientes relatam ambos os tipos de incontinência, ou *incontinência mista*, mas clinicamente é útil determinar qual o componente mais incômodo. Ocasionalmente, pacientes apresentam incontinência mais difícil de caracterizar clinicamente sem exames adicionais.

Diagnóstico

Além de uma avaliação clínica específica (Tabela 25-2), um diário miccional pode fornecer indício diagnóstico e guia terapêutico (Fig. 25-1). Por exemplo, incontinência ocorrendo apenas entre oito da manhã e meio-dia pode ser causada por um diurético de alça tomado nesse período. Incontinência durante a noite em paciente demente com insuficiência cardíaca, mas não durante cochilo de quatro horas na cadeira de rodas, é provavelmente decorrente da diurese noturna associada a sua insuficiência cardíaca e não à demência, mobilidade reduzida, ou obstrução prostática. Mulher com volume dependente da incontinência de esforço pode perder urina apenas no caminho para urinar após noite inteira de sono, quando a bexiga contém mais de 400 mL, mas é continente durante suas horas de vigília.

Tabela 25-2

Avaliação clínica do paciente incontinente

HISTÓRICO CLÍNICO

Tipo (urgência, esforço, transbordamento, ou mista)

Frequência de incontinência, gravidade, duração

Padrão (diurno, noturno, ou ambos; também, p. ex., depois de tomar medicamentos)

Sintomas associados (esforço para urinar, esvaziamento incompleto, disúria, hematúria, desconforto suprapúbica/perineal)

Alteração do hábito intestinal/função sexual (por causa da proximidade com a bexiga e a inervação compartilhada)

Outros fatores relevantes (câncer, doença aguda, doença neurológica, pélvica ou cirurgia do trato urinário inferior/radioterapia)

Medicamentos, incluindo agentes sem prescrição (Tabela 25-1)

Breve avaliação da função cognitiva e física

EXAME FÍSICO

Identificar outras condições médicas relevantes (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, edema periférico)

Se há suspeita de incontinência de esforço, determinar se o vazamento *coincide*

com o início *e a* cessação de um único exame pélvico, tosse forçada
Palpação para a distensão da bexiga após a micção
Exame pélvico para detectar vaginite atrófica, frouxidão muscular pélvica, tumoração pélvica
Exame retal (irritação da pele, tônus de repouso e controle voluntário do esfíncter anal, nódulo na próstata; impactação fecal (*nota:* o tamanho da próstata se correlaciona pouco com presença de obstrução uretral)
Exame neurológico (estado mental e exame elementar, incluindo reflexos sacral e sensibilidade perineal)
INVESTIGAÇÃO INICIAL
Diário miccional (Figura 25-1)
Pesquisa metabólica (eletrólitos, cálcio, glicose e nitrogênio ureia se apropriado)
Medida residual pós-miccional (PVR), volume, por ultrassom portátil se disponível
Exame de urina para detectar hematúria estéril ou infecção; cultura, se de início recente ou agravamento da incontinência
Ultrassonografia renal para detectar hidronefrose em homens cuja urina PVR exceda cerca de 200 mL
Citologia da urina para pacientes com hematúria, dor, ou incontinência inexplicada de início recente ou agravada
Urofluxometria para homens nos quais se suspeita de obstrução uretral
Cistoscopia para pacientes com hematúria, suspeita de doença do trato urinário inferior patológica (p. ex., fístula de bexiga, cálculo ou tumor; divertículo uretral), ou necessidade de cirurgia do trato urinário inferior

Adaptado de Resnick NM, Yalla SV. Manejo da incontinência urinária no idoso. *N Engl J Med*. 1985;313:800-805.

Data	Hora	Volume anulado (mL)	Você está seco ou molhado?	Volume aproximado de incontinência	Comentários
4/5	15h40	240	Molhado	Leve	
	18h05	210	Seco		
	20h15	150	Seco		Água corrente
	22h20	150	Molhado	15 mL	Evacuação
	22h30	30	Seco		
4/6	3h15	270	Molhado	Leve	
	6h05	300	Molhado	Leve	
	7h40	200	Seco		
	9h50	?	Seco		
	11h20	200	Seco		
	12h50	180	Seco		
	13h40	240	Seco		
	15h35	160	Seco		
	18h	170	Seco		
	20h20	215	Molhado	Leve	Água corrente
	22h25	130	Seco		

FIGURA 25-1 Amostra do diário da bexiga.
Diário miccional de um homem incontinente de 75 anos de idade. Avaliação urodinâmica excluindo a obstrução uretral e confirmação de diagnóstico de hiperatividade detrusora com contratilidade prejudicada (hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade). Observe a diurese de 24 horas de cerca de 3 litros, devido à crença de que beber 10 copos de líquido por dia era “bom para a minha saúde.” (Ele não mencionou isto até ser consultado sobre o registro miccional). Dado o volume típico esvaziado de 150 a 250 mL e resíduo pós-miccional de 150 mL, a ingestão de fluido em excesso sobrecarregou a capacidade usual da bexiga de 400 mL (150 + 250 mL). Embora as contrações involuntárias da bexiga estivessem presentes, o componente de volume facilmente reversível do problema, combinado com o risco de precipitação de retenção urinária por um agente anticolinérgico, solicita o tratamento com a restrição de volume apenas. Após a micção diária cair para 1.500 mL, a frequência diminuiu e a incontinência foi resolvida. (Adaptado de Dubeau CE, Resnick NM. Evaluation of the causes and severity of geriatric incontinence: a critical appraisal. *Urol Clin North Am*. 1991;18:243-256.)

Uma vez que a retenção urinária é difícil de detectar por exame e poder afetar o diagnóstico e a terapia, o volume PVR deve ser determinado rotineiramente, exceto em mulheres de meia-idade, com apresentação clássica de incontinência urinária de esforço. A urodinâmica é geralmente desnecessária, a menos que a segurança de diagnóstico seja precisa, como antes de uma reparação cirúrgica ou se há evidência de uma causa subjacente grave da incontinência, como lesões cerebrais ou em medula espinal, carcinoma de bexiga ou de próstata, hidronefrose, ou cálculo de bexiga. A avaliação urodinâmica compreende uma bateria de testes destinados a avaliar o trato urinário inferior durante as fases de enchimento e esvaziamento da micção. A seleção entre os testes depende da situação clínica e da pergunta a ser respondida; por exemplo, medir a pressão do detrusor e do fluxo de urina durante a micção pode determinar se a obstrução uretral está presente, enquanto o monitoramento da bexiga e pressões uretrais durante a fase de enchimento e com a tosse podem ser úteis para pacientes com apresentação atípica de incontinência mista.

Tratamento

A melhor terapia requer abordagem multifatorial (Tabela 25-3), incluindo o tratamento de causas transitórias, condições médicas subjacentes, deficiências funcionais e a anomalia do trato urinário em si. Apesar de absorventes e fraldas terem seu papel, eles permanecem como complemento para um tratamento mais específico.

Tabela 25-3

Abordagem em etapas para tratamento de incontinência urinária[*]

CONDIÇÃO	TIPO CLÍNICO DE INCONTINÊNCIA[†]	TRATAMENTO
Hiperatividade do detrusor com contratilidade normal	Urgência	1. Reeducação da bexiga ou regimes de esvaziamento solicitados 2. ± Medicação relaxante de bexiga se necessário e não contraindicada (ver lista de medicamentos a seguir) 3. Cateterismo de demora por si só muitas vezes é inútil, pois os espasmos do detrusor muitas vezes aumentam, levando a vazamentos ao redor do cateter 4. Em casos selecionados, induzir a retenção urinária farmacologicamente e adicionar cateterismo intermitente ou de demora [‡]
Hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade	Urgência[§]	1. Se a bexiga esvazia adequadamente, os métodos comportamentais (como anteriormente) ± medicação relaxante de bexiga (doses baixas; especialmente viável se coexiste incompetência do esfíncter) 2. Se a urina residual > 150 mL, técnicas aumentadas de micção[¶] ou cateterismo intermitente (± medicação relaxante bexiga). Se nem o cateter é viável, cateter intravenoso ou residente [‡] 3. Em casos selecionados, induzir a retenção urinária farmacologicamente e adicionar cateterismo intermitente ou de demora [‡]
Incontinência de esforço	Esforço	1. Métodos conservadores (perda de peso, se obesos, tratamento da tosse ou vaginite atrófica; manobras físicas para evitar fuga [p. ex., apertar os músculos pélvicos antes da tosse, cruzar as pernas]; ocasionalmente, é útil o uso de tampões ou pessário) 2. Se o limite de fuga identificado for ≥ 150 mL, ajustar a excreção de fluido e intervalos de micção apropriadamente 3. Exercícios para os músculos pélvicos ± *biofeedback*/cones intravaginais ponderados ; deve continuar por tempo indeterminado 4. Cirurgia (estilingue, esfíncter artificial, injeções periuretrais de volume)
Obstrução uretral	Urgência/transbordamento[||]	1. Métodos conservadores (incluindo o ajuste da excreção de líquidos, a reeducação da bexiga/miccional solicitado) se foram excluídos hidronefrose, UTI sintomático recorrente e hematúria 2. Antagonista α-adrenérgico 3. Considere também a adição de um relaxante de bexiga se coexiste a hiperatividade do detrusor, PVR é pequeno e a cirurgia não desejada/viável; *PVR monitor!* 4. Finasterida, se não for contraindicado e o paciente prefere ou não é um candidato à cirurgia 5. Cirurgia (prostatectomia, incisão), é uma alternativa eficaz antes ou após estes passos
Detrusor hipoatividade	Transbordamento	1. Descomprimir durante pelo menos vários dias (quanto o PVR for maior, quanto mais tempo deve ser a descompressão [até um mês]) e, em seguida, realizar um ensaio de micção

		2. Excluir obstrução uretral se isto não tiver sido feito 3. Se não pode anular ou PVR continua grande, tente técnicas aumentadas de esvaziamento [¶] ± α-adrenérgico antagonista, mas somente se alguma possível micção; betanecol *raramente é útil* 4. Se falhar, ou não for possível a micção, cateterismo intermitente ou de demora [‡]

Agentes anticolinérgicos na bexiga relaxante para a incontinência de urgência:

A oxibutinina IR, 7,5-20 mg por dia (2,5-5 mg 3-4 vezes ao dia); oxibutinina XL, 5-30 mg uma vez por dia; remendo oxibutinina duas vezes por semana; oxibutinina gel de 10% (1 g por dia por via tópica)

Tolterodina, 2 mg duas vezes ao dia; tolterodina LA, 4 mg uma vez por dia

Darifenacina, 7,5-15 mg uma vez por dia

Solifenacina 5-10 mg, uma vez por dia

Tróspio, 20 mg duas vezes por dia; XL já está disponível

Fesoterodina, 4-8 mg uma vez por dia

PVR = residual pós-miccional; ITU = infecção do trato urinário.

[*]Estes tratamentos devem ser iniciados somente após ter sido assegurado o acesso adequado ao banheiro, condições que contribuem terem sido tratadas (p. ex., vaginite atrófica, ITU, impactação fecal, insuficiência cardíaca), gerenciamento de fluido ter sido otimizado e os medicamentos desnecessários ou exacerbados terem sido abordados. Para detalhes adicionais, veja texto.

[†]*Urgência:* vazamento na ausência de manobras de estresse e retenção urinária, geralmente precedida pelo início *abrupto* ou a necessidade de intensificação para urinar; *esforço:* vazamento que coincide *instantaneamente* com manobras de estresse, na ausência de retenção urinária ou contração detrusor; *transbordamento:*vazamento frequente de pequenas quantidades associadas à retenção urinária.

[‡]profilaxia ITU pode ser usada para recorrentes ITUs sintomáticas, mas apenas se cateter não é residente.

[§]Também pode imitar a incontinência por esforço ou transbordamento.

[||]Também pode causar gotejamento pós-miccional por si só, que é tratado de forma conservadora (p. ex., sentar para urinar e permitindo mais tempo sozinho, “micção dupla”, e em homens “ordenhar” com cuidado a uretra após a micção).

[¶]Técnicas aumentadas urinárias incluem Credé (aplicação de pressão suprapúbica) e manobras de Valsalva (esforço) de dupla micção. Eles devem ser realizados somente *após* a micção ter iniciado.

Adaptado e atualizado em 2011 de Resnick NM. Disfunção miccional e incontinência urinária. Em: Beck JC, ed. *Geriatric Review Syllabus*. New York: American Geriatrics Society, 1991:141-154.

Terapia Comportamental

A terapia comportamental inclui educação, automonitoramento com um diário miccional, ajuste de ingestão de líquidos, perda de peso para mulheres com sobrepeso e incontinência de esforço,[1] uso de equipamentos auxiliares (p. ex., urinol), e vários tipos de reciclagem da bexiga, micção e do esfíncter uretral (p. ex., intervalos de exercícios crescendo progressivamente, estratégias para lidar coma urgência e exercícios para a musculatura pélvica).[1-3] A eficácia da terapia comportamental é equivalente à farmacoterapia para incontinência de urgência e é superior a medicamentos para a incontinência de esforço.[2,3] Além disso, a combinação de comportamento e terapia farmacológica pode ser mais benéfica do que qualquer dos dois tratamentos isoladamente, especialmente para incontinência de urgência, porque a terapia geralmente abole contrações vesicais involuntárias. Institucionalizados cognitivamente deficientes, mas que podem verbalizar seu nome e são parcialmente móveis, lembretes regulares diurnos para anular (“solicitado anular”) revelaram-se

eficazes para incontinência diurna; absorventes e fraldas são apropriados para os outros.[4]

Farmacoterapia

Medicamentos atualmente aprovados em geral se mostraram ineficazes para a incontinência de esforço e incontinência por transbordamento, mas vários relaxantes da bexiga estão disponíveis para a incontinência de urgência (Tabela 25-3). Cada um se mostrou superior ao placebo em estudos clínicos bem conduzidos, e a maioria também se mostrou eficaz em estudos clínicos envolvendo pacientes mais velhos.[2,3] Todos têm propriedades antimuscarínicos, como xerostomia, constipação, visão turva e confusão ocasional. Mas cada um é bem tolerado mesmo em idosos com prejuízo cognitivo quando prescritos de forma adequada, embora o estado cognitivo deva ser monitorado. Esses medicamentos também podem ser bem tolerados em pacientes tomando inibidores da colinesterase. A escolha entre os medicamentos muitas vezes vincula-se a em outras considerações. Por exemplo, a libertação imediata de oxibutinina tem o mais rápido início de ação, tornando-a uma escolha barata e eficaz para pacientes que precisam de um excelente controle em momentos previsíveis. Os outros medicamentos, embora mais caros, podem ser usados em menor frequência e mais bem tolerados para uso diário.

Independentemente do fármaco selecionado, a chave é começar com uma dose baixa e aumentá-la lentamente, percebendo que o benefício integral geralmente não é aparente em menos de dois meses e que os efeitos secundários podem compensar ou não o benefício. Com esta titulação, a incontinência urinária de urgência pode ser controlada em cerca de um terço dos pacientes e substancialmente melhorada em outro de um terço.

Procedimentos Cirúrgicos

A cirurgia para incontinência urinária de esforço revelou-se eficaz para as mulheres de todas as idades, incluindo idosas, e é relativamente durável. Injeções periuretrais de volume podem ajudar as mulheres frágeis ou com incontinência urinária de esforço leve, mas geralmente não restauram a continência. No entanto, o estilingue uretral e procedimentos de suspensão de fita média uretral pode curar a maioria das mulheres por pelo menos cinco anos.[5] Para as mulheres com incontinência urinária de esforço mais complexa e para homens com incontinência urinária de esforço por mais de um ano após a prostatectomia radical, esfíncter artificial revelou-se eficaz e relativamente durável. A experiência com o “estilingue masculino” ainda é limitada.

As intervenções cirúrgicas para incontinência de urgência, incluindo neuromodulação, estimulação do nervo tibial e injeções de toxina botulínica são bem-sucedidas em situações selecionadas. No entanto, elas não foram estudadas adequadamente em pessoas idosas, e os poucos dados preliminares sugerem que pacientes mais velhos não se deram tão bem quanto os mais jovens.

Prevenção

Existem poucos dados sobre a prevenção de incontinência, mas estudo clínico aleatório de um programa educacional e a modificação comportamental para mulheres com mais de 55 anos observou redução no risco de incontinência por um ano.[6] A análise secundária do Programa de Prevenção do Diabetes observou que, ao final de três anos, uma intervenção intensiva no estilo de vida foi associada a menor percentual de autorrelato da incontinência, com a maior parte do benefício explicada pela perda de peso e redução do risco de incontinência de esforço.[7]

Prognóstico

Os dados limitados sugerem que a incontinência avança em cerca de um terço dos pacientes e remitiu em cerca de 10 a 15%, embora não esteja claro o quanto a remissão reflete a intervenção ou melhora do estado funcional ou médico.

Grau A

1. Subak, L. L., Wing, R., West, D. S., et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009; 360:481–490.
2. Shamliyan, T. A., Kane, R. L., Wyman, J., et al. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med*. 2008; 148:459–473.
3. Hartmann, K. E., McPheeters, M. L., Biller, D. H., et al. *Treatment of overactive bladder in women. Evidence Report/Technology Assessment No. 187. AHRQ Publication No. 09-E017*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009.
4. DuBeau, C. E., Kuchel, G. A., Johnson, T., et al. Incontinence in the frail elderly. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29:165–179.
5. Albo, M. E., Richter, H. E., Brubaker, L., et al. Burch colposuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med*. 2007; 356:2143–2155.
6. Diokno, A. C., Sampselle, C. M., Herzog, A. R. Prevention of urinary incontinence by behavioral modification program: a randomized controlled trial among older women in the community. *J Urol*. 2004; 171:1165–1171.
7. Brown, J. S., Wing, R. A., Barrett-Connor, E., et al. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence. *Diabetes Care*. 2006; 29:385–390.

Leituras sugeridas

Goode, P. S., Burgio, K. L., Richter, H. E., et al. Incontinence in older women. *JAMA*. 2010; 303:2172–2181. *Análise baseada em evidências.*

Guzzo, T. J., Drach, G. W. Major urologic problems in geriatrics: assessment and management. *Med Clin North Am*. 2011; 95:253–264. *Análise.*

No Brasil

Avalia-se a magnitude da relação entre envelhecimento e incontinência urinária pela sua citação no que os britânicos chamaram de “gigantes da geriatria” — demência, depressão, *delirium*, imobilidade, instabilidade, iatrogenia e incontinência — e que foi transformado no Brasil na regra dos cinco “Is” (intelecto, imobilidade, instabilidade, iatrogenia e incontinência). Estima-se sua prevalência em idosos brasileiros atendidos ambulatorialmente em aproximadamente 35%.

Mais que conhecer, é preciso reconhecer a incontinência no paciente idoso que não necessariamente se queixará dela. A principal regra, para ambos os lados — examinador e paciente/familiar/cuidador — é não considerar incontinência urinária como parte da velhice e/ou irreversível pela faixa de idade. O incontinente torna-se recluso, com baixa autoestima e caminha rapidamente para o asilamento.

O projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina sobre “Incontinência Urinária: Propedêutica” cita dois questionários específicos para avaliar a qualidade de vida nesses pacientes — *King's Heath Questionnaire e International Consultation On Incontinence Questionnaire-Short Form* — como traduzidos e validados em português. O mesmo projeto recomenda avaliação urodinâmica em idosos na falha do tratamento inicial, quando a história clínica é confusa, antes de condutas cirúrgicas e quando há risco em tratamento clínico.

Cabe por último a observação da associação entre dois dos cinco “Is” — incontinência e iatrogenia — tanto no quesito das causas reversíveis (fármacos, veja Tabela 25-1) como na alta taxa de efeitos colaterais dos tratamentos medicamentosos, muitas vezes sintomáticos e protelatórios de pesquisas efetivas sobre as reais origens da incontinência urinária.

Bibliografia

Silva, V. A., D'elboux, M. J. Fatores associados à incontinência urinária em idosos com critérios de fragilidade. *Texto contexto - enferm*. 2012; 21(2):338–347.

Duarte, M. B. Rego MAV: Comorbidade entre depressão e doenças clínicas em um ambulatório de geriatria. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23(3):691–700.

Franco and Galera, Franco E, Galera S. Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Aula 2 - Avaliação Geriátrica Ampla (AGA).http: //www.sbgg.org.br/estudos_ed.aspx?pP=14&pO=17&pM=17.

Sociedade Brasileira de Urologia:- Incontinência Urinária: Propedêutica. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina http://www.projetodiretrizes.org.br/.

26

Aspectos neuropsiquiátricos do envelhecimento

Sharon K. Inouye

Definição

O processo de envelhecimento produz alterações fisiológicas importantes no sistema nervoso central (Tabela 26-1), inclusive alterações neuroanatômicas, neurotransmissoras e neurofisiológicas. Esses processos resultam em sintomas e manifestações relacionados à idade (Tabela 26-2) para muitos idosos. Essas alterações fisiológicas desenvolvem taxas drasticamente variáveis entre os idosos, no entanto, e o declínio pode ser modificado por fatores como dieta, exercício físico, meio ambiente, estilo de vida, predisposição genética, deficiência, doença e efeitos colaterais dos medicamentos. Essas alterações podem resultar em sintomas relacionados à idade comuns à senescência benigna, como diminuição do tempo de reação, hipotensão postural, tontura ou vertigem, presbiopia, presbiacusia, marcha rígida e dificuldades do sono. Na ausência de doença, essas alterações fisiológicas normalmente resultam em sintomas relativamente leves e poucas restrições nas atividades de vida diária. Essas alterações, todavia, diminuem a reserva fisiológica e aumentam a suscetibilidade a sobrecargas impostas por estímulos estressantes tanto relacionados a doenças, como farmacológicos e ambientais.

Tabela 26-1

Alterações fisiológicas no sistema nervoso central relacionadas à idade

Alterações
Alterações neuroanatômicas
Atrofia cerebral
Decréscimos na contagem de neurônios
Aumento de placas neuríticas
Aumento de lipofuscina e melanina
Alterações de neurotransmissores
Declínio da transmissão colinérgica
Diminuição da síntese de dopaminérgico
Diminuição da síntese de catecolamina
Alterações neurofisiológicas
Diminuição do fluxo sanguíneo cerebral
Alterações eletrofisiológicas (diminuição do ritmo alfa, aumento da latência em respostas evocadas)

Tabela 26-2

Manifestações de alterações neuropsiquiátricas fisiológicas relacionadas à idade

SISTEMA	MANIFESTAÇÃO
Cognição	Esquecimento
	Velocidade de processamento declina ao longo da vida adulta
	Declínios neuropsicológicos: atenção seletiva, fluência verbal, recuperação, percepção visual complexa, análise lógica
Reflexos	Reflexos de estiramento perda da sensibilidade
	Diminuição ou ausência de reflexos do tornozelo
	Diminuição dos reflexos autonômicos e endireitamento, instabilidade postural
Sensorial	Presbiacusia (perda auditiva de alta frequência), tinitus
	Deterioração do sistema vestibular, vertigem
	Presbiopia (menor elasticidade do cristalino)
	Diminuição da reatividade da pupila, diminuição do olhar para cima
	Deterioração do sistema olfativo
	Diminuição da sensibilidade vibratória
Marcha e equilíbrio	Marcha mais endurecida, lenta, fletida para frente
	Aumento da oscilação do corpo e instabilidade leve
Sono	Diminuição da eficiência do sono, fadiga
	Despertares aumentados, insônia
	Redução dos estágios do sono 3 e 4
	Duração do sono mais variável, mais cochilos

Epidemiologia

Os distúrbios neuropsiquiátricos, que são a principal causa de incapacidade nos idosos, contabilizam aproximadamente 50% da incapacidade funcional. Estima-se que as condições neuropsiquiátricas graves ocorram, mundialmente, em 15 a 25% dos idosos. Essas condições são decorrente das doenças que aumentam de prevalência com a idade, não sendo, porém, parte do processo de envelhecimento normal. A doença de Alzheimer e demências relacionadas ocorrem em aproximadamente 10% dos adultos de 65 anos ou mais e em 40% dos adultos com mais de 85 anos (Capítulo 409). O *delirium* ocorre em 5 a 10% de todas as pessoas com 65 anos ou mais e em mais de 80% dos muito idosos, geralmente em um contexto de hospitalização e doenças agudas (Capítulo 27). A depressão grave (Capítulo 404) ocorre em aproximadamente 5% dos idosos, dos quais 15% apresentam sintomas depressivos significativos. Os distúrbios de ansiedade ocorrem em 10% dos idosos. Os indivíduos mais velhos também estão sujeitos a uma substancial morbidade e incapacidade funcional por doença cerebrovascular (Caps. 413 a 415), doença de Parkinson (Capítulo 416), neuropatias periféricas (Capítulo 428), mielopatias degenerativas (Caps. 407 e 430), estenose espinhal e doenças de disco

(Capítulo 407), distúrbios convulsivos (Capítulo 410), apneia do sono (Capítulo 100), distúrbios visuais (Capítulo 431), quedas (Capítulo 24), incontinência (Capítulo 25) e impotência (Capítulo 242).

Diagnóstico

Para diagnosticar essas condições, os médicos devem não somente compreender e realizar exame do estado mental e avaliar a capacidade funcional, como também conhecer os empregos e efeitos colaterais dos medicamentos psicoativos em pacientes geriátricos.

Exame do Estado Mental

Além de exames neurológicos detalhados, a avaliação de distúrbios neuropsiquiátricos em idosos requer cuidadoso exame do estado mental, inclusive avaliação de humor, afetividade e cognição. Existem breves testes de triagem para avaliar essas questões e auxiliar na detecção de potenciais problemas que necessitem de avaliação e tratamento adicionais. Para a triagem de depressão, pontuações de seis ou mais dos 15 itens da Escala de Depressão Geriátrica (Tabela 26-3) indicam sintomas depressivos substanciais que pedem avaliação mais detalhada. Instrumentos alternativos de rastreamento de depressão incluem a escala de depressão do *Center for Epidemiologial Studies* (CES-D). Para os pacientes com deficiência cognitiva, as escalas de depressão aplicadas pelo observador, como a Escala de Depressão de Hamilton ou Escala de Cornell, são recomendadas.

Tabela 26-3

Escala de depressão geriátrica – forma curta

1. Você está essencialmente satisfeito com sua vida?	sim/**NÃO**
2. Você já diminuiu muitas das suas atividades e interesses?	**SIM**/não
3. Você sente que sua vida está vazia?	**SIM**/não
4. Você costuma ficar entediado?	**SIM**/não
5. Você está de bom humor na maioria das vezes?	sim/**NÃO**
6. Você tem medo de que algo ruim aconteça com você?	**SIM**/não
7. Você se sente feliz na maior parte do tempo?	sim/**NÃO**
8. Você se sente desamparado?	**SIM**/não
9. Você prefere ficar em casa em vez de sair e fazer coisas novas?	**SIM**/não
10. Você sente que tem mais problemas de memória do que a maioria?	**SIM**/não
11. Você acha que é maravilhoso estar vivo agora?	sim/**NÃO**
12. Você se sente muito inútil do jeito que está agora?	**SIM**/não
13. Você se sente cheio de energia?	sim/**NÃO**
14. Você sente que sua situação é desesperançosa?	**SIM**/não
15. Você acha que a maioria das pessoas está em melhor situação do que você?	**SIM**/não

Respostas indicando depressão estão destacadas, seis ou mais respostas destacadas indicam os sintomas depressivos.

Modificado de Yesavage J, Brink T, Rowe T, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.

A fase inicial do déficit cognitivo pode facilmente não ser notada durante a conversação, pois o comprometimento intelectual pode ser mascarado por habilidades sociais intactas. Devido à alta frequência de comprometimento cognitivo, a triagem cognitiva formal é recomendada para todas as pessoas idosas. Idealmente, o teste cognitivo deveria avaliar pelo menos os domínios gerais de atenção, orientação, linguagem, memória, capacidade visuoespacial e conceituação. Para excluir o *delirium*, a atenção deve ser avaliada inicialmente pedindo ao paciente que realize uma tarefa como repetir cinco dígitos ou relatar os meses de trás para frente já que o restante do teste cognitivo não teria utilidade em um paciente desatento. Para testes cognitivos adicionais, existem vários instrumentos práticos e breves de triagem. Historicamente, o instrumento mais utilizado foi o Miniexame do Estado Mental, com 19 itens, escala de 30 pontos que pode ser concluído em 10 minutos. Este instrumento protegido por direitos autorais agora exige uma taxa por uso, se for usada a versão oficial. Um útil, breve instrumento alternativo é o teste Mini-Cog, que pode ser concluído em dois a quatro minutos (Tabela 26-4); pontuações <3 sugerem comprometimento cognitivo. Um teste mais detalhado pode ser realizado com o *Montreal Cognitive Assessment* (Figura 26-1), que requer de 10 a 15 minutos; pontuações inferiores a 26 indicam comprometimento cognitivo. Perguntas para avaliar o julgamento e a capacidade de solucionar problemas em situações hipotéticas, como em um incêndio ou quando dirigindo, podem fornecer critérios

decisivos sobre a capacidade do paciente de atuar de forma segura e independente.

Tabela 26-4

Teste Mini-Cog

1. Instrua o paciente para ouvir atentamente e lembrar-se de três palavras desconexas e, em seguida, repetir as palavras: BANANA, NASCER DO SOL, CADEIRA
2. Instrua o paciente para desenhar o mostrador de um relógio, ou em uma folha de papel em branco ou em uma folha com um grande círculo já desenhado na página. Depois do paciente colocar os números na face do relógio, peça-lhe para desenhar os ponteiros do relógio para ler um tempo específico, como 11:10. Essas instruções podem ser repetidas, mas não devem ser dadas instruções adicionais. Permitir até três minutos para completar o desenho do relógio.
3. Peça ao paciente para repetir as três palavras apresentadas anteriormente.
4. Dê 1 ponto para cada palavra correta e 2 pontos para um relógio desenhado corretamente. Pontuação <3 sugerem comprometimento cognitivo.

Adaptado de Borson S, Scanlan J, Watanabe J, et al. Improving identification of conigtive impairment in primaryu care. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006; 21:349-355. Reproduzido com a permissão do detentor dos direitos autorais (S. Borson).

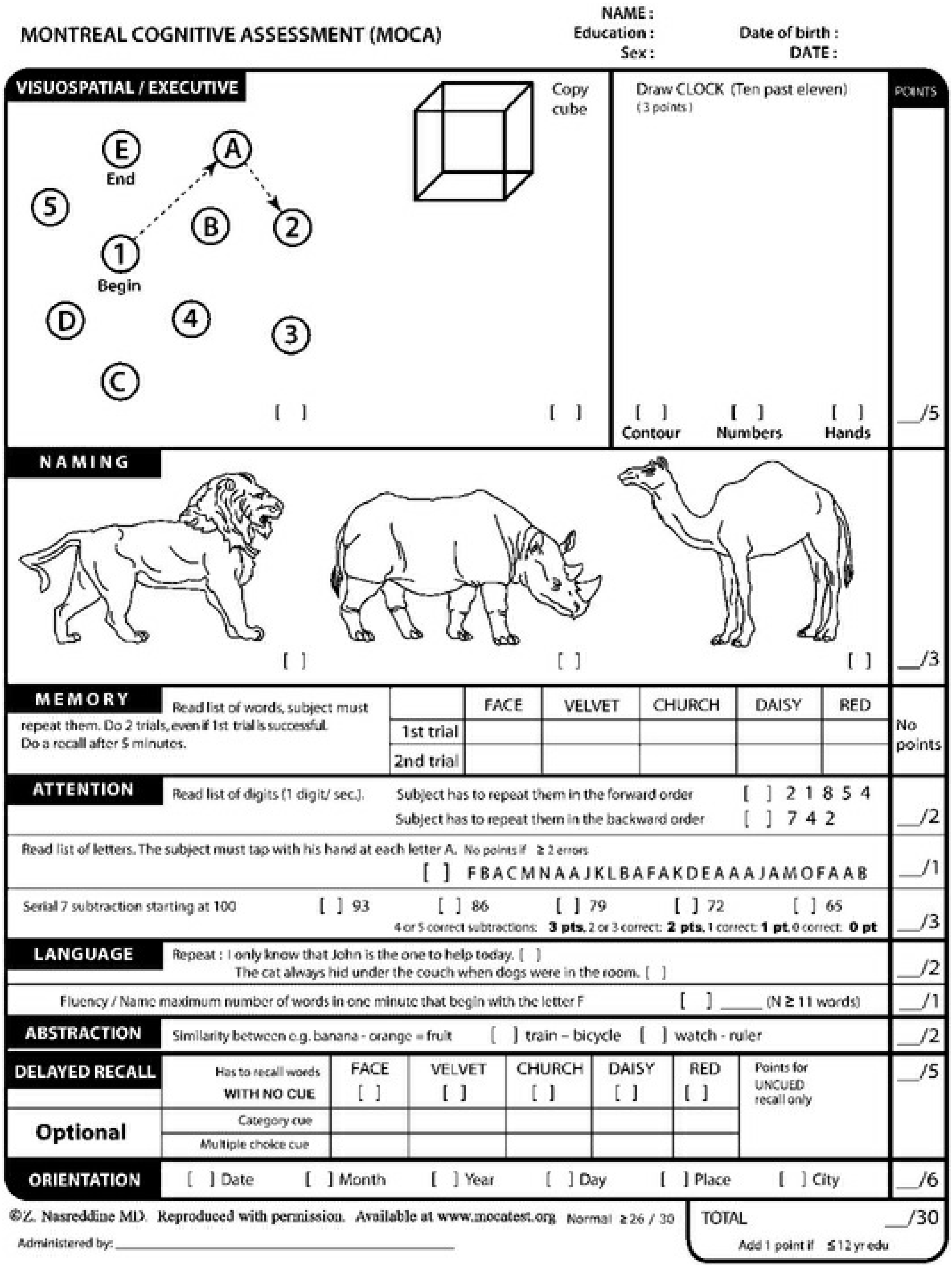

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME :
Education :
Sex :
Date of birth :
DATE :

VISUOSPATIAL / EXECUTIVE — E End, A, 5, B, 2, 1 Begin, D, 4, 3, C — [ ] — Copy cube [ ] — Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points) [ ] Contour [ ] Numbers [ ] Hands — POINTS ___/5

NAMING [ ] [ ] [ ] ___/3

MEMORY Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials, even if 1st trial is successful. Do a recall after 5 minutes.

	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	
1st trial						No points
2nd trial						

ATTENTION Read list of digits (1 digit/ sec.). Subject has to repeat them in the forward order [ ] 2 1 8 5 4. Subject has to repeat them in the backward order [ ] 7 4 2 ___/2

Read list of letters. The subject must tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors [ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B ___/1

Serial 7 subtraction starting at 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 — 4 or 5 correct subtractions: **3 pts**, 2 or 3 correct: **2 pts**, 1 correct: **1 pt**, 0 correct: **0 pt** ___/3

LANGUAGE Repeat : I only know that John is the one to help today. [ ] The cat always hid under the couch when dogs were in the room. [ ] ___/2

Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F [ ] ___ (N ≥ 11 words) ___/1

ABSTRACTION Similarity between e.g. banana - orange = fruit [ ] train – bicycle [ ] watch - ruler ___/2

DELAYED RECALL	Has to recall words WITH NO CUE	FACE [ ]	VELVET [ ]	CHURCH [ ]	DAISY [ ]	RED [ ]	Points for UNCUED recall only	___/5
Optional	Category cue							
	Multiple choice cue							

ORIENTATION [ ] Date [ ] Month [ ] Year [ ] Day [ ] Place [ ] City ___/6

©Z. Nasreddine MD. Reproduced with permission. Available at www.mocatest.org Normal ≥26 / 30 — TOTAL ___/30 — Add 1 point if ≤ 12 yr edu

Administered by: ______________________

FIGURA 26-1 Avaliação Cognitiva Montreal (MOCA).

Avaliação Funcional

O comprometimento funcional, definido como dificuldade para a realização das atividades diárias, é comum nos idosos. Apesar de não ser incluída de forma rotineira na avaliação clínica padrão, a determinação do grau de incapacidade funcional do paciente com base nas suas condições clínicas e neuropsiquiátricas é decisiva para a compreensão do ônus da doença e seu impacto na vida diária do indivíduo. A importante relação entre estado funcional e saúde nas pessoas mais idosas é refletida no achado de que medidas funcionais são preditores mais significativos de mortalidade após hospitalização do que o diagnóstico de admissão. As medidas funcionais predizem fortemente outros desfechos hospitalares importantes no idoso, como a duração da internação, o estado

funcional na alta hospitalar, as necessidades de cuidados futuros, o ônus aos cuidadores, o risco de institucionalização e o prognóstico de longo prazo. A independência funcional é crucial para que o paciente permaneça vivendo de forma independente na comunidade, e o declínio funcional representa um fator de risco principal para a colocação em instituições de longa permanência para idosos (ILPI).

A avaliação funcional deve incluir análise da capacidade do paciente de desempenhar atividades básicas de cuidados pessoais e atividades instrumentais da vida diária, atividades de grau mais elevado necessárias para uma vida independente. Atividades da vida diária incluem habilidades básicas de autoatendimento, como alimentação, higiene pessoal, tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferir e andar. Atividades instrumentais da vida diária são tarefas mais complexas, incluindo compras, preparar refeições, gestão das finanças, limpeza doméstica, usar o telefone, tomar medicamentos e de dirigir ou utilizar transporte público. A avaliação funcional é conduzida junto com o paciente ou a família e as perguntas averiguam se o paciente pode realizar essas atividades de forma independente. Outros domínios correlatos que devem ser avaliados incluem visão, audição, continência, estado nutricional, segurança, quedas, situação de vida, suportes sociais e situação socioeconômica.

O início do declínio agudo funcional ou cognitivo é frequentemente o primeiro a acontecer e algumas vezes é o único sinal de doença aguda grave em idosos, determinando atenção médica imediata. Analogamente, o início ou a piora de condições correlatas como *delirium*, quedas, incontinências, depressão ou incapacidade de gerir a própria vida, introduz a necessidade de avaliação médica imediata.

Tratamento

Efeitos Psicoativos de Medicamentos em Pacientes Idosos

Eventos Adversos Medicamentosos em Idosos

As complicações iatrogênicas ocorrem em 29 a 38% dos pacientes idosos hospitalizados, com aumento de três a cinco vezes o risco nos pacientes idosos em comparação aos mais jovens. Os eventos adversos medicamentosos, que são o tipo de iatrogenia comum, contabilizam 20 a 40% de todas as complicações. Os idosos são especialmente vulneráveis às reações adversas medicamentosas devido à administração de vários medicamentos simultaneamente, a doenças crônicas múltiplas, às insuficiências renal e hepática subclínicas, à diminuição da reserva fisiológica e ao metabolismo medicamentoso alterado pelo envelhecimento. O uso inadequado de medicamentos foi relatado em cerca de 40% dos pacientes idosos hospitalizados, sendo que mais de um quarto desses pacientes apresentavam contraindicações absolutas ao medicamento e os demais recebiam pelo menos uma medicação que não era necessária. Como 50% dos eventos adversos ocorrem com uso de medicações inadequadas, o potencial para a redução desses eventos adversos é substancial.

Medicamentos com Efeitos Psicoativos

Quase todas as classe de medicamentos têm o potencial de causar alterações do estado mental em um paciente vulnerável, mas medicamentos específicos são comumente implicados (Tabela 26-5) e devem ser usados com precaução em pacientes mais velhos. Muitos casos de *delirium* ou declínio cognitivo nos pacientes idosos podem ser prevenidos evitando-se, substituindo-se ou reduzindo-se a dose de medicações psicoativas. Os benzodiazepínicos de longa duração (p. ex., flurazepam e diazepam) são medicações especialmente problemáticas para os idosos e devem ser evitadas sempre que possível. Se as abordagens não farmacológicas para o controle da insônia não tiverem êxito, é recomendado o uso por pouco tempo de benzodiazepínicos de ação intermediária sem metabólitos ativos (p. ex., lorazepam, 0,5 mg, meia-vida de 10 a 15 horas). Os medicamentos que têm efeitos anticolinérgicos (p. ex., anti-histamínicos, antidepressivos, neurolépticos, antiespasmóticos) produzem uma série de efeitos colaterais pouco toleráveis em idosos, inclusive *delirium*, hipotensão postural, retenção urinária, constipação e boca seca. Dos narcóticos, a meperidina causa *delirium* mais frequentemente do que outros agentes devido a um metabólito ativo, a normeperidina. Os medicamentos cardíacos, como os digitálicos e agentes antiarrítmicos têm meia-vida prolongada, janelas terapêuticas estreitas e diminuição de ligação a proteínas nos pacientes idosos. O clínico deve estar ciente de que a toxicidade com esses agentes (p. ex., digoxina) pode ocorrer mesmo em níveis terapêuticos do medicamento. Os antagonistas do receptor H_2 (p. ex., cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) estão entre as causas mais comuns de *delirium* induzido por medicamentos no idoso devido ao seu uso frequente; os médicos devem considerar seriamente o uso de alternativas menos tóxicas (p. ex., sucralfato ou antiácidos) ou redução de dose para pacientes idosos, especialmente quando a medicação está sendo utilizada mais para profilaxia do que para tratamento de doença ativa. Os inibidores da bomba de prótons foram associados ao *delirium* em alguns relatos; contudo, o índice global deste efeito adverso ainda não foi sistematicamente determinado. Os critérios de Beers, que são atualizados regularmente, incluem medicamentos potencialmente inapropriados para idosos e associados a altas taxas de eventos adversos em idosos, incluindo alterações do estado mental e quedas.

Tabela 26-5

Medicamentos com efeitos psicoativos

Sedativo-hipnóticos Benzodiazepinas (especialmente flurazepam, diazepam) Barbitúricos Medicamentos para dormir (hidrato de cloral)
Narcóticos (especialmente meperidina)
Anticolinérgicos Anti-histamínicos (difenidramina, hidroxizina) Antiespasmódicos (beladona, lomotil) Antidepressivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, doxepina) Neurolépticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina) Medicamentos antiparkinsonianos (benzotropina, triexifenidila) Atropina, escopolamina
Medicamentos cardíacos Glicosídeos digitálicos Antiarrítmicos (quinidina, procainamida, lidocaína) Anti-hipertensivos (βetabloqueadores, metildopa)
Medicamentos gastrointestinais H_2-antagonistas (cimetidina, ranitidina, famotidina nizatidina) Inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprozol) Metoclopramida (reglan)
Diversos medicamentos Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides Corticoesteroides Anticonvulsivantes Levodopa Lítio
Medicamentos de venda livre sem receita médica Preparações para resfriados e sinusite (anti-histamínicos, pseudoefedrina) Soníferos (difenidramina, elixires que contêm álcool) Permanecer desperto (cafeína) Náuseas, alívio gastrointestinal (Donnagel, meclizina, H_2 antagonistas, loperamida)

Os medicamentos psicoativos contabilizam aproximadamente 50% dos eventos adversos medicamentosos que podem ser prevenidos, o que ocorre com frequência em pacientes para os quais estão prescritos três ou mais medicamentos psicoativos, usualmente em doses inadequadamente elevadas para idosos. *Delirium* e comprometimento cognitivo são os resultados adversos mais comuns de medicamentos psicoativos. A utilização de qualquer medicamento psicoativo está associada a um risco quatro vezes maior de *delirium* ou declínio cognitivo, mas os resultados destas condições dependem do tipo de classe ou de medicamento administrado e o número total de medicamentos recebidos. Os medicamentos hipnóticos sedativos estão associados a um aumento de três a 12 vezes no risco de *delirium* ou declínio cognitivo; os narcóticos estão associados a um aumento de risco de duas a três vezes; e os medicamentos anticolinérgicos estão associados a um aumento de cinco a 12 vezes desse risco. Cada medicamento possui seu próprio risco individual

de resultados adversos e, quando vários medicamentos são usados simultaneamente, o risco global é agravado pelo elevado potencial para interações medicamentosas. Se três ou mais medicamentos são consumidos ou adicionados em um período de 24 horas, o risco de *delirium* aumenta em quatro vezes. Analogamente, o risco de declínio cognitivo aumenta diretamente com o número de medicamentos prescritos, a partir de um aumento no risco de três vezes com duas ou três medicações até 14 vezes com seis ou mais medicações.

Princípios da Terapia Medicamentosa nos Idosos

Os médicos devem sempre considerar se as abordagens não farmacológicas (Capítulo 38) podem ser alternativas adequadas à medicação nos idosos. Técnicas de relaxamento, massagem e música são altamente eficazes para o tratamento de insônia e ansiedade; a dor localizada pode ser controlada de maneira efetiva com medidas locais, como injeções, calor, ultrassom e estimulação elétrica transcutânea.

Quando é necessário o tratamento medicamentoso nos idosos, os médicos devem escolher a medicação com o menor potencial tóxico e enfatizar medicamentos já bem testados em populações idosas (Tabela 26-6). Muitas vezes é aconselhável começar com 25 a 50% da dosagem de adulto normal para qualquer medicamento psicoativo e aumentar a dose lentamente. Os esquemas medicamentosos devem ser mantidos da forma mais simples, com o menor número de medicamentos e comprimidos possível. Mais importante ainda, a lista de medicações deve ser reavaliada frequentemente. Intervenções sistemáticas envolvendo geriatras, farmacêuticos clínicos e sistemas baseados em computador podem reduzir significativamente a frequência de reações adversas a medicamentos em idosos.[1]

Tabela 26-6

Orientações para terapia com medicamentos em idosos

PRINCÍPIOS GERAIS

Lembre-se de que os idosos são altamente sensíveis aos efeitos psicoativos de todos os medicamentos.

Conheça a farmacologia dos medicamentos que você prescreve. Conheça alguns medicamentos também.

ABORDAGEM RECOMENDADA

Use abordagens não farmacológicas, sempre que possível.

Evite o uso *rotineiro* “quando necessário” de medicamentos para dormir, ansiedade, dor.

Escolha o medicamento com o potencial menos tóxico.

Substitua alternativas menos tóxicas, sempre que possível (antiácido ou sucralfato para um H_2-bloqueador ou inibidores da bomba de prótons, metamucil ou kaopectate para imodium, ou Lomotil, regime de

acetaminofeno previsto para o manejo da dor).
Reduza a dosagem.
"Iniciar em baixas doses e aumentar lentamente."
Comece com 25-50% da dose-padrão de medicamentos psicoativos em idosos.
Titular o medicamento lentamente.
Definir pontos finais realistas: titular para melhora, não eliminação dos sintomas.
Mantenha esquemas simples.
Reavalie regularmente a lista de medicamentos. O paciente deve trazer todos os frascos e rever o que está sendo tomado.
Reavalie longo tempo de uso de medicamentos, porque o paciente está mudando.
Reveja medicação vendida sem receita médica.

Mesmo medicamentos de longa data devem ser reavaliados, porque o paciente está mudando com a idade e a doença. O uso de longo prazo não justifica uso contínuo. O médico deve rever regularmente, junto com o paciente, todas as medicações prescritas e as de venda livre, de preferência com o paciente levando para a consulta todos os frascos das mesmas e indicando a quantidade que é tomada. Os pacientes frequentemente subestimam o potencial tóxico dos medicamentos de venda livre e dos fitoterápicos, usando uma variedade desses agentes que podem potencializar os efeitos colaterais ou neutralizar os efeitos desejados das medicações de prescrição (Capítulo 28). Por exemplo, medicamentos sem prescrição médica de alto risco para idosos incluem anti-inflamatórios não agentes, H_2-bloqueadores e anti-histamínicos. Além disso, remédios de ervas como *Gingko biloba* podem interagir com a varfarina que causam sangramento; outros (como *Kava kava* e preparações de ervas chinesas) estão associados ao risco de hepatotoxicidade.

Perspectivas futuras

Métodos de triagem para o declínio cognitivo e funcional devem ser usados para alto risco em pessoas idosas. Uma meta importante para o futuro é incorporar estes rastreio e medidas de intervenção para o atendimento de rotina de todas as pessoas idosas em consultórios médicos, clínicas, hospitais, asilos e outras configurações. • Vídeo 26-1: Método de Avaliação de Confusão (CAM)

Grau A

1. Schnipper, J. L., Hamann, C., Ndumele, C. D., et al. Effect of an electronic medication reconciliation application and process redesign on potential adverse

drug events: a cluster-randomized trial. *Arch Intern Med*. 2009; 169:771–780.

Leituras sugeridas

Kåreholt, I., Lennartsson, C., Gatz, M., et al. Baseline leisure time activity and cognition more than two decades later. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26:65–74. *Várias formas de comprometimento na meia-idade podem proteger a cognição com o avanço da idade.*

Ting, C., Rajji, T. K., Ismail, Z., et al. Differentiating the cognitive profile of schizophrenia from that of Alzheimer disease and depression in late life. *PLoS One*. 2010; 5:e10151. *Orientação para fazer essas importantes distinções em diagnósticos.*

No Brasil

Devido à sua alta prevalência, diagnosticar distúrbios neuropsiquiátricos em idosos de maneira precoce e correta deveria estar integrado à rotina clínica. A realidade contraria esta intenção, visto que o clínico normalmente não encontra tempo hábil para a aplicação de escalas de triagem propostas para essas doenças. Soma-se a isto o “mito da velhice” no qual o paciente e/ou seus familiares atribuírem suas queixas “à idade” e não as consideram relevantes como informação espontânea para o médico. Acrescente-se também o fato de que há casos com sintomas iniciais inespecíficos como alterações de sono e de apetite, perda de peso de causa indefinida, zelo excessivo com evacuações e micções e uso abusivo de álcool e tabaco. Oposto a isto, transtornos obsessivo-compulsivos e bipolares podem ficar quiescentes por décadas de vida, reagudizando e sendo confundidos com demência senil na terceira idade. Investigar antecedentes de doença psiquiátrica prévia reduz, em muitos casos, a necessidade de pesquisa etiológica de disfunções cognitivas. A presença simultânea de várias doenças associadas ao uso abusivo de medicamentos colabora para agravar ou desencadear distúrbios neuropsiquiátricos nesta faixa de idade. Retorna-se, assim, à necessidade de critérios clínicos para diferenciar o envelhecimento normal desse tipo de distúrbio.

Estima-se que percentuais de até 50 a 60% dos idosos queixam-se de problemas relativos à memória. Este sintoma tem valor preditivo mediano para o diagnóstico de demência senil e deve, quando possível, ser confirmado por familiares do paciente. Considerando-se que este diagnóstico é sindrômico e clínico, o primeiro passo é rever os dados de anamnese e exame físico para se certificar da não existência de doenças e fármacos potencialmente desencadeadores da queixa original. Perguntar sobre relação temporal entre a disfunção cognitiva e o início da tomada de algum medicamento ou do diagnóstico de determinada afecção diminui a amplitude da investigação clínica. O passo seguinte é definir se o grau de comprometimento cognitivo está afetando atividades rotineiras no trabalho e em casa. Índices como o de Katz permitem avaliar atividades da vida diária questionando sobre a independência de execução de seis delas: (1) Banhar-se, (2) vestir-se, (3) locomover-se até ao sanitário e utilizá-lo adequadamente, (4) ser continente, (5) deslocar-se entre cômodos e posições e (6) alimentar-se. O grau de dependência – leve, média, moderada – dependerá do número de atividades não passíveis de realização. Verificado que há algum grau de

dependência, a regra mais simples para o diagnóstico clínico de demência senil é a regra dos quatro “As” (Amnésia, Afasia, Agnosia, Apraxia) associada à disfunção executiva determinada pelas atividades da vida diária. Presente o primeiro “A” (Amnésia) e um ou mais dos outros três, deve-se realizar o MiniExame do Estado Mental (MEEM) como teste de triagem e não de diagnóstico. Na ausência de material impresso específico para o MEEM, o teste alternativo mais prático e simples é o da fluência verbal. Neste teste pede-se ao paciente que fale o maior número de animais no menor tempo possível. A nota final é definida como o número total (excluindo-se repetições) em um minuto, sendo a nota de corte de normalidade o valor de nove para escolaridade menor de oito anos e de 13 para escolaridade acima de oito anos.

Depressão e demência frequentemente coexistem, dificultando o diagnóstico definitivo e muitas vezes o tratamento adequado. Estima-se que a prevalência de quadros depressivos em dementados ocorra entre 6 a 20% dos casos. Sintomas como distúrbios do sono, anorexia, comportamento irritadiço, cansaço e isolamento social são encontrados em ambas circunstâncias. Quando o quadro clínico sugere depressão, pode-se realizar prova terapêutica com antidepressivos em período de dois a três meses.

Diagnóstico precoce e correto de distúrbios neuropsiquiátricos em idosos, seguido de tratamento correto e apoio aos familiares pode e deve ser realizado em todos os locais de assistência à saúde. Profissionais da área, independentemente do campo de ação, precisam de atenção e treino para avaliação básica desses distúrbios em pacientes da terceira idade.

Milton Luiz Gorzoni
Wilson Jacob Filho

Bibliografia

Almeida, O. P. Queixa de problemas com a memória e o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56:412–418.

Almeida, O. P., Almeida, S. A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57(2B):421–426.

Brucki, S. M.D., Malheiros, S. M.F., Okamoto, I. H., Bertolucci, P. H.F. Dados normativos para o uso do teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997; 55(1):56–61.

Brucki, S. M.D., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H.F., Okamoto, I. H. Sugestões para o uso do miniexame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3B):777–781.

Duarte, Y. A.O., Andrade, C. L., Lebrão, M. L. O Índex de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. *Rev Esc Enferm USP*. 2007; 41(2):317–325.

Gorzoni, M. L., Fabbri, R. M.A., Pires, S. L. Mnemônica em Geriatria. *Geriatria & Gerontologia*. 2010; 4(2):85–89.

Batistoni, S. S.T., Neri, A. L., Cupertino, A. P.F. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos brasileiros. *Rev Saúde Pública*. 2007; 41(4):598–605.

Carthery-Goulart, M. T., Areza-Fegyveres, R., Schultz, R. R., Okamoto, I., Caramelli, P., Bertolucci, P. H.F., Nitrini, R. Versão brasileira da Escala Cornell de depressão em demência (Cornell depression scale in dementia). *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2007; 65(3b):912–915.

Passarelli, M. C., Jacob-Filho, W., Figueras, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005; 22(9):767–777.

American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers

Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(4):616–631.

27

Delirium ou alteração aguda do estado mental no paciente idoso

Sharon K. Inouye

Estima-se que um dos sintomas mais comuns nos idosos com doença aguda, as alterações do estado mental, corresponda a cerca de 30% das avaliações de emergência nos pacientes idosos. O estado mental frequentemente serve como barômetro da saúde geral do idoso e, geralmente é o único sintoma de doenças subjacentes graves. Uma ampla variação de condições clínicas, neurológicas e psiquiátricas pode levar a alterações do estado mental (Caps. 404 e 409). Uma abordagem sistemática auxilia na avaliação de suspeita de alteração do estado mental em pacientes idosos (Fig. 27-1).

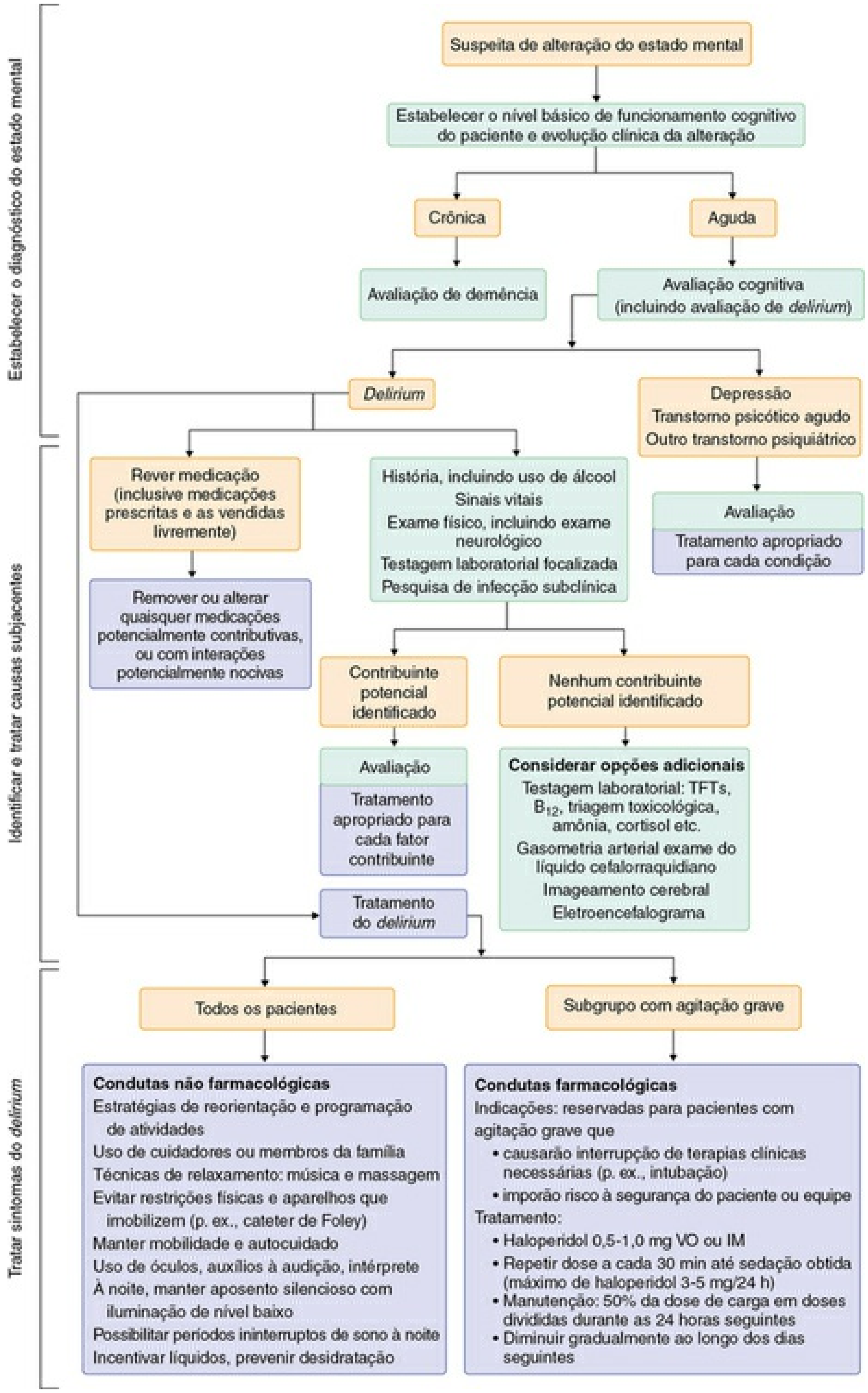

FIGURA 27-1 Algoritmo para avaliação de suspeita de alteração do estado mental em pacientes idosos.
PRN = conforme necessário; TFTs = testes de função da tireoide.

O primeiro passo na avaliação da suspeita de alteração do estado mental em idosos é obter um histórico detalhado de informantes confiáveis, estabelecendo assim o grau anterior do paciente quanto à função cognitiva e o progresso clínico de quaisquer alterações cognitivas. Alterações crônicas (aquelas que ocorrem ao longo de meses a anos) representam, provavelmente, uma doença subjacente demencial e deve ser avaliada de acordo (Capítulo 409). As alterações agudas (ou seja, alterações que ocorrem durante dias a semanas) — mesmo que sobrepostas em uma demência subjacente — devem ser investigadas a fundo por meio de avaliação cognitiva detalhada para determinar se

mesmo quando sobrepostas à demência subjacente há presença de *delirium*. Se não ocorrerem características de *delirium* (p. ex., desatenção, pensamento desorganizado, nível alterado de consciência, sintomas flutuantes), indica-se avaliação adicional para depressão, distúrbios psicóticos não orgânicos agudos ou outras condições psiquiátricas.

Delirium

O *delirium*, uma síndrome clínica caracterizada como um distúrbio agudo da atenção e da função cognitiva, é a complicação mais frequente em idosos hospitalizados — e um problema potencialmente devastador. O *delirium* muitas vezes não é reconhecido apesar dos métodos sensíveis para a sua detecção, mas suas complicações podem ser prevenidas.

Definição

A definição e os critérios de diagnóstico para o *delirium* estão evoluindo. A quarta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (texto revisado) tem sido amplamente utilizada (Tabela 27-1), mas os critérios constantes neste manual foram baseadas no consenso de especialistas, e sua sensibilidade e especificidade diagnóstica não foram determinadas. O *Confusion Assessment Method* (CAM) fornece um simples algoritmo de diagnóstico operacionalizado. Em estudos de mais de 1.000 indivíduos, houve uma sensibilidade de 94%, uma especificidade de 89% e uma fiabilidade interobservadores elevada.

Tabela 27-1

Critérios de diagnóstico para *delirium*

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DSM-IV-TR
A Distúrbios de consciência (*i. e.*, redução na nitidez de percepção do ambiente) com reduzida capacidade de foco, manter ou desviar sua atenção B A mudança da cognição (p. ex., déficit de memória, desorientação, distúrbios de linguagem) ou o desenvolvimento de distúrbios perceptivos que não são bem explicados por uma demência preexistente, estabelecida ou evoluída C O distúrbio se desenvolve ao longo de um curto período de tempo (usualmente horas a dias) e tende a variar durante o dia D As evidências a partir do histórico, exame físico, ou achados laboratoriais indicando que o distúrbio é causado por consequências fisiológicas diretas de uma condição médica geral
ALGORITMO DIAGNÓSTICO CAM*
Característica 1. Início agudo e curso flutuante. Esta informação é normalmente obtida a partir de um membro da família ou da enfermeira e é mostrada por respostas positivas às seguintes perguntas: Há evidência de uma mudança aguda no estado mental da base do paciente? Será que o comportamento (anormal) flutua durante o dia, isto é, tende a ir e vir ou aumentar e diminuir de gravidade? Característica 2. Desatenção. Essa característica é mostrada por uma resposta positiva à seguinte pergunta: O paciente tem dificuldade em focar a atenção, por exemplo, ele se distraía facilmente ou tem dificuldade em manter-se a par do que estava sendo dito? Característica 3. Pensamento desorganizado. Essa característica é mostrada por uma resposta positiva à seguinte pergunta: O paciente tem pensamento desorganizado ou incoerente, como conversa desconexa ou irrelevante, fluxo claro ou ilógico de ideias, ou comutação imprevisível de assunto em assunto? Característica 4. Nível de consciência alterado. Essa característica é mostrada por qualquer outra resposta de “alerta” para a seguinte pergunta: Em geral, como você classifica este nível de consciência do paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerto), letárgico (sonolento, facilmente despertado), letargia (difícil para despertar) ou coma (incapaz de acordar)?

*O diagnóstico de *delirium* requer a presença das características 1 e 2 e 3 ou 4.

CAM = Método de Avaliação de Confusão (*Confusion Assessment Method* – CAM), de Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al: Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113:941-948. Training manual available at http://elderlife.med.yale.edu/pdf/ The Confusion Assessment Method.pdf; DSM-IV = American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Epidemiologia

Em pessoas com mais de 65 anos, a prevalência de *delirium* no momento da internação é de 13 a 60%. O *delirium* desenvolve-se novamente em 6 a 56% dos pacientes durante a hospitalização. Encontram-se índices mais elevados quando são realizadas supervisões frequentes em populações idosas, cirúrgicas e sob cuidados intensivos. *Delirium* ocorre em 15 a 74% dos pacientes pós-operatórios, 60 a 80% dos pacientes em unidades de cuidados intensivos médicos, até 60% dos pacientes em casas de repouso e pelo menos 80% dos pacientes no fim da vida.

Os índices de mortalidade hospitalar associada ao *delirium* são de 25 a 33%, índices tão elevados quanto aqueles associados ao infarto agudo do miocárdio e à sepse. A importância do *delirium* em idosos hospitalizados assumiu uma proeminência especial devido ao fato de que pacientes com 65 anos de idade ou mais atualmente correspondem a aproximadamente 50% de todas as diárias de internação para cuidados hospitalares. Com base em estatísticas de saúde dos EUA, o *delirium* prolonga e onera a permanência hospitalar em pelo menos 20% dos 12,5 milhões de idosos internados a cada ano e

aumenta os custos hospitalares em mais de US$ 2.500 por paciente, somando mais de $ 6,9 bilhões de dólares (2004) de gastos do Medicare (sistema de saúde público para assistência a idosos) anualmente. Custos adicionais substanciais ocorrem após a alta hospitalar devido ao aumento da demanda por serviços de reabilitação, internação em instituições de longa permanência para idosos (ILPI) e cuidados domiciliares. Os custos de saúde associados ao *delirium* variam de US$ 38 bilhões a 152 bilhão de dólares por ano. Esses dados realçam as amplas implicações de políticas de saúde e econômicas do *delirium*.

Fisiopatologia

Assim como outras síndromes geriátricas comuns (Capítulo 24), o *delirium* geralmente apresenta causas multifatoriais. A pesquisa dos inúmeros fatores potencialmente desencadeantes exige astúcia clínica e avaliação médica completa, especialmente porque muitos desses fatores são tratáveis mas, se não o forem, podem resultar em aumento de morbidade e mortalidade significativas. Esta avaliação torna-se ainda mais desafiadora pelas características frequentemente inespecíficas, atípicas ou subclínicas de doenças subjacentes nesses idosos. O *delirium* comumente é o único sinal inicial de doença subjacente de risco de vida na população idosa, como pneumonia (Capítulo 97), sepse urinária (Capítulo 292) ou infarto do miocárdio (Capítulo 73).

O desenvolvimento do *delirium* usualmente envolve a inter-relação complexa entre um paciente vulnerável com fatores predisponentes pertinentes e exposição a efeitos nocivos ou fatores precipitadores. Ele pode-se apresentar em pacientes vulneráveis, como aqueles com comprometimento cognitivo ou gravemente enfermos mesmo depois de um efeito relativamente benigno, como uma única dose de medicação para dormir. Por outro lado, em pacientes não vulneráveis, o *delirium* só se desenvolve após exposição a múltiplos efeitos nocivos. Estudos anteriores mostraram que os efeitos desses fatores de risco podem ser cumulativos. O reconhecimento deste causalidade multifatorial é importante para o clínico porque a remoção ou o tratamento de um fator de isolamento geralmente não é suficiente para resolver o *delirium*. O espectro completo de vulnerabilidade e os fatores precipitadores devem ser considerados.

Os fatores predisponentes ou de vulnerabilidade incluem comprometimento cognitivo ou demência preexistente, enfermidade subjacente grave, altos graus de comorbidade, prejuízo funcional, idade avançada, insuficiência renal crônica, desidratação, desnutrição e deficiência da visão ou audição. Demência é um fator de risco importante e consistente para *delirium*; pacientes com demência têm um risco duas a cinco vezes maior para o *delirium*. Dos pacientes com *delirium*, de 30 a 50% possuem demência subjacente. Pacientes com *delirium* habitualmente têm evidência de doença subjacente cerebral crônica, particularmente condições associadas à deficiência cognitiva, como doença de Alzheimer, mal de Parkinson ou doença vascular cerebral.

As medicações, que são a causa tratável mais comum de *delirium*, encontram-se presentes em 40% dos casos (Capítulo 26). Insuficiência ou falha em qualquer grande sistema de órgãos, particularmente insuficiência renal ou hepática, pode precipitar *delirium*. Hipoxemia e hipercarbia também estão associadas ao *delirium*. Os clínicos

devem estar atentos à insuficiência respiratória subclínica, que no idoso muitas vezes não apresenta os sinais e sintomas usuais de dispneia e taquipneia e pode não ser identificada isoladamente pela medição da saturação de oxigênio. Infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca podem manifestar-se como *delirium* em idosos sem os sintomas usuais de dor torácica ou dispneia. Infecções subclínicas são uma causa particularmente importante de *delirium*. Pacientes mais velhos frequentemente não apresentam uma resposta febril ou de leucocitose à infecção, e cabe aos clínicos a avaliação cuidadosa quanto a sinais de pneumonia, infecção do trato urinário, endocardite, abscesso abdominal ou pioartrites. Uma variedade de transtornos metabólicos contribuem para o *delirium*, incluindo hipernatremia ou hiponatremia, hipercalcemia, distúrbios acidobásicos, hipoglicemia e hiperglicemia, e transtornos da tireoide ou suprarrenais. Imobilização e dispositivos de imobilização (p. ex., cateteres urinários vesical de demora, restrições físicas, alarmes na cama) são fatores importantes na precipitação do *delirium*. Desidratação, depleção de volume e desnutrição durante a hospitalização (p. ex., diminuição de peso, queda na concentração de albumina sérica) são fatores contributivos bem documentados para o *delirium*. Abstinência de drogas e álcool são causas importantes e frequentemente insuspeitas do *delirium* no idoso. Fatores ambientais, como ambiente não familiar, privação de sono, horários irregulares, trocas frequentes de aposento, sobrecarga sensorial e privação sensorial podem agravar o *delirium* no hospital. Fatores psicossociais, como depressão, estresse psicológico, dor e falta de suporte social também podem desencadear *delirium*.

A patogênese básica do *delirium* não está clara. A maioria dos investigadores acredita que o *delirium* parece ser mais uma lesão funcional do que estrutural. Estudos eletroencefalográficos mostraram desarranjos funcionais globais nos pacientes com *delirium,* caracterizados por diminuição generalizada da atividade cortical de base delta e teta. Estudos de neuroimagem associados a testes de função cognitiva observaram interrupção generalizada na função cortical superior, com disfunção no córtex pré-frontal, córtex frontal e temporoparietal, córtex fusiforme, giros linguais, estruturas subcorticais, tálamo e gânglios basais. As principais hipóteses da patogênese do *delirium* se focalizam nos papéis da neurotransmissão e da inflamação. O mecanismo mais amplamente postulado para o *delirium* é a falha da transmissão colinérgica. A evidência que suporta esta hipótese inclui a frequente associação de drogas anticolinérgicas com *delirium*, a reversão com uso de drogas procolinérgicas como fisostigmina, as concentrações elevadas de atividade anticolinérgica sérica em alguns pacientes delirantes e o benefício de inibidores da colinesterase para alguns casos de *delirium.* Outros sistemas neurotransmissores, como os da dopamina, serotonina, triptofano, norepinefrina e ácido γ-aminobutírico podem também desempenhar um papel no *delirium,* mas há menor densidade de evidências. Em circunstâncias especiais, como infecções ou câncer, o *delirium* pode ser mediado pelas citocinas, como interleucina-2 e fator de necrose tumoral. Embora considere-se o *delirium* há muito tempo como uma síndrome transitória, vários desses mecanismos básicos podem não ser completamente reversíveis, especialmente os mecanismos que resultam em dano hipóxico. Stress agudo com níveis elevados de cortisol pode também contribuir para *delirium*. A dose e a duração

dos efeitos nocivos, juntamente com o grau de vulnerabilidade do paciente, também podem exercer grande influência na reversibilidade básica do *delirium*.

Manifestações clínicas

As características principais do *delirium* incluem o início agudo e a desatenção. Para estabelecer a acuidade do início, é necessário o conhecimento preciso da função cognitiva basal do paciente. Os pacientes com *delirium* são desatentos, ou seja, apresentam dificuldades na focalização, manutenção e mudança de atenção. Eles parecem ser facilmente distraídos e têm dificuldade na manutenção de conversação e em obedecer a comandos. Objetivamente, os pacientes podem ter dificuldades com tarefas simples e repetitivas, sequências numéricas e citação dos meses na ordem inversa. Outras características-chave incluem a desorganização do processo do pensamento, que comumente é uma manifestação de distúrbios perceptivos ou cognitivos latentes; grau alterado de consciência, que geralmente é uma letargia com redução na nitidez de percepção ambiental; e flutuações dos sintomas cognitivos. Embora não sejam elementos principais, outras características que muitas vezesd ocorrem durante o *delirium* são: desorientação, déficits cognitivos, retardo ou agitação psicomotora, distúrbios perceptivos como alucinações e ilusões, ilusão paranoide e inversão do ciclo sono-vigília.

Diagnóstico

A pedra angular da avaliação de *delirium* é um histórico completo e exame físico (Tabela 27-2). O primeiro passo na avaliação é estabelecer o diagnóstico de *delirium* mediante uma avaliação cognitiva e determinar se a condição que se apresenta é uma alteração aguda da função cognitiva basal do paciente. Como o comprometimento cognitivo pode não ser aparente durante a conversa, breves testes de rastreio cognitivo, como o Teste Mini-Cog (Capítulo 26) e o *Confusion Assessment Method*, devem ser usados. A atenção deve ser adicionalmente avaliada com testes simples, como sequência crescente de dígitos (sendo a desatenção indicada pela incapacidade de repetir cinco dígitos crescentes) ou a citação dos meses na ordem inversa. Foi desenvolvida uma avaliação de *delirium* em pacientes não verbais (p. ex., intubados) chamada CAM-ICU (*Confusion Assessment Method-Intensive Unit Care*). O histórico obtido de um informante confiável deverá ter como objetivo o estabelecimento da função cognitiva basal do paciente, a progressão de tempo de qualquer alteração do estado mental e a coleta de indícios sobre potenciais fatores precipitantes, como mudanças recentes nas medicações, infecções concomitantes ou doenças clínicas. O exame físico deve incluir uma avaliação neurológica detalhada quanto aos déficits focais e uma pesquisa cuidadosa quanto aos sinais de infecção subclínica ou de um processo abdominal agudo.

Tabela 27-2

Avaliação de *delirium* em pacientes idosos

Executar testes cognitivos e determinar o funcionamento de base cognitiva: estabelecer o diagnóstico de *delirium*
Obter um histórico completo e realizar um exame físico, incluindo um cuidadoso exame neurológico para déficits focais e uma busca de infecção oculta
Rever a lista de medicamentos do paciente: interromper ou minimizar todos os medicamentos psicoativos; verificar os efeitos colaterais de todos os medicamentos
Realizar uma avaliação laboratorial (adaptada para o indivíduo): hemograma completo, eletrólitos, ureia, creatinina, glicose, cálcio, fosfato, enzimas hepáticas, saturação de oxigênio
Busca de infecção subclínica: exame físico, exame de urina, radiografia de tórax, culturas escolhidas (como indicado)
Quando nenhuma causa óbvia é revelada depois desses passos, é considerada uma avaliação mais direcionada em pacientes selecionados, como segue: Testes laboratoriais: magnésio, função da tireoide, nível de vitamina B_{12}, níveis do medicamento, triagem toxicológica, nível de amônia Análise da gasometria arterial: indicada em pacientes com dispneia, taquipneia, qualquer processo pulmonar agudo ou histórico de doença respiratória significativa Electrocardiografia: indicada em pacientes com desconforto abdominal ou torácico, falta de ar, ou histórico cardíaco Exame do líquido cefalorraquidiano: indicado quando há suspeita de meningite ou encefalite Imagens cerebrais: indicada em pacientes com novos sinais neurológicos focais, com histórico ou sinais de trauma craniano Eletroencefalograma: útil no diagnóstico de distúrbio convulsivo subclínico e na diferenciação de *delirium* de distúrbios psiquiátricos não orgânicos

A revisão do conjunto de medicações, incluindo aquelas adquiridas livremente, é crucial, e o uso de medicações com efeitos psicoativos deve ser descontinuado ou minimizado sempre que possível. No idoso, essas medicações podem causar efeitos psicoativos mesmo em doses e concentrações dentro da “faixa terapêutica”. Deve-se considerar a possibilidade de que abstinência de álcool ou de outras medicações contribua para o *delirium*.

Achados Laboratoriais

A avaliação laboratorial deve ser direcionada para cada situação em particular (Tabela 27-2). Nos pacientes com doenças respiratórias ou cardíacas preexistentes ou com sintomas relacionados, um eletrocardiograma ou uma gasometria arterial podem ser indicados. A necessidade de exame do líquido cefalorraquidiano é controversa, exceto em casos justificáveis, como pacientes febris com *delirium*. Imagens do cérebro devem ser reservadas para pacientes com novos sinais neurológicos focais, aqueles com um histórico ou sinais de trauma na cabeça, e aqueles sem outra causa identificável do *delirium*. O eletroencefalograma tem uma função limitada, já que apresenta um índice falso-negativo de 17% e um índice falso-positivo de 22% para a distinção de pacientes com *delirium* dos pacientes sem *delirium* sendo de maior utilidade para a detecção de um distúrbio convulsivo subclínico e na diferenciação de *delirium* de transtornos psiquiátricos.

Diagnóstico Diferencial

Uma dificuldade fundamental é distinguir um estado de longa data confusional (demência) de *delirium* sozinho ou *delirium* superposto a uma demência (Fig. 27-1). Essas duas condições são diferenciadas pelo início agudo dos sintomas no *delirium* (a demência é mais insidiosa) e o comprometimento da atenção e do nível alterado de consciência associados ao *delirium*. O diagnóstico diferencial também abrange depressão e distúrbios psicóticos não orgânicos. Embora paranoia, alucinações e alterações afetivas possam ocorrer com o *delirium*, as características-chave do início agudo, ou seja, desatenção, nível alterado de consciência e comprometimento cognitivo global ajudam no reconhecimento da doença. Algumas vezes o diagnóstico diferencial pode não ser simples, especialmente no caso de pacientes não cooperativos ou quando não há histórico preciso. Em razão da natureza potencialmente fatal do *delirium*, é prudente lidar com o paciente como se ele tem *delirium*, além de pesquisar e tratar precipitantes subjacentes (p. ex., doenças intercorrentes, distúrbio metabólico, toxicidade do medicamento) até que possam ser obtidas mais informações.

Tratamento

Prevenção

A estratégia mais eficaz para reduzir o *delirium* e suas complicações é a prevenção primária antes que o *delirium* ocorra. As estratégias preventivas devem abordar fatores de risco importantes e alvo moderado para pacientes de alto risco no início do estudo (Tabela 27-3). Os estudos randomizados observaram que uma consulta geriátrica ou uma intervenção multidisciplinar enfocando os fatores de risco de *delirium* podem reduzir sua incidência em 40%. Até o momento, nenhum tratamentos medicamentoso, incluindo inibidores da colinesterase, têm sido eficazes na prevenção do *delirium*. [1] Em uma escala maior, os esforços preventivos exigem mudanças em todo o sistema para educar os médicos e enfermeiros e, assim, melhorar o seu reconhecimento de *delirium* e aumentar a consciência de suas implicações clínicas, fornecer incentivos para mudar os padrões de práticas que levam ao *delirium* (p. ex., imobilização, medicamentos para dormir, cateteres urinários, restrições físicas), e para criar sistemas que melhorem a elevada qualidade dos cuidados de geriatria (p. ex., a perícia geriátrica, gestão de processos, dinâmica de atendimento, monitoramento da qualidade).

Tabela 27-3

Delirium fatores de risco e potenciais intervenções

FATOR DE RISCO	INTERVENÇÃO
Comprometimento cognitivo	Programa de orientação da realidade (técnicas de reorientação, comunicação)
	Programa de atividades terapêuticas
Privação do sono	Estratégias de redução de ruído
	Agendamento de medicamentos noturnos, procedimentos e atividades de enfermagem para permitir um período ininterrupto de sono
Imobilização	Mobilização precoce (p. ex., exercícios de locomoção ou no leito)
	Utilização mínima de material de imobilização (p. ex., os cateteres urinários)
Medicamentos psicoativos	Uso restrito "quando necessário" de sono e medicamentos psicoativos (p. ex., sedativos hipnóticos, narcóticos, medicamentos anticolinérgicos)
	Protocolos não farmacológicos para a gestão do sono e da ansiedade
Deficiência visual	Provisão de visão auxiliar (p. ex., lupas, iluminação especial)
	Fornecimento de equipamento de adaptação (p. ex., telefone com discador luminoso, impressão grandes de livros)
Deficiência auditiva	Fornecimento de dispositivos de amplificação
	Reparação de aparelhos auditivos
Desidratação	Reconhecimento precoce e volume de repleção

Terapia Medicamentosa

Em geral, as abordagens não farmacológicas devem ser utilizadas em todos os pacientes delirantes, e estas são geralmente bem-sucedidas no manejo de sintomas. As abordagens farmacológicas devem ser reservadas para os pacientes nos quais os sintomas de *delirium* possam resultar na interrupção das terapias médicas necessárias (p. ex., intubação, acessos endovenosos) ou ameaçar a segurança do paciente ou de outras pessoas. Nenhum medicamento é ideal para o tratamento do *delirium*; qualquer escolha pode mascarar ainda mais o estado mental do paciente e obscurecer os esforços para monitorar o progresso da alteração do estado mental. O medicamento deve ser administrado na dose mais baixa e pelo menor tempo possível. Os neurolépticos são os agentes preferidos. O haloperidol é o agente mais amplamente empregado, porque causa menos hipotensão ortostática e menos efeitos colaterais anticolinérgicos do que a tioridazina, estando também disponível na forma de uso parenteral; no entanto, tem índice mais elevado de efeitos colaterais extrapiramidais e de distonias agudas. Os antipsicóticos de segunda geração ainda não se comprovaram superiores ao haloperidol. [2] Se a administração parenteral for necessária, os resultados da administração intravenosa são um rápido início de ação, efeito de curta duração e risco de hipotensão e *torsades de pointes;* o uso intramuscular tem uma duração ideal de ação e é o preferido. A dose inicial recomendada é de 0,5 mg de haloperidol por via oral ou parenteral, repetida a cada 30 minutos após a reavaliação dos sinais vitais, até a

obtenção da sedação. O resultado deve ser um paciente acordado, mas controlável. Em média, o idoso que não foi tratado anteriormente com neurolépticos deve requerer uma dose de ataque total menor que 3 a 5 mg de haloperidol. Em seguida, a dose de manutenção consiste na metade da dose de ataque e deve ser administrada em doses fracionadas nas 24 horas seguintes, com diminuição gradual da dose nos próximos dias até a resolução do quadro.

Os benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento de primeira linha do *delirium* em razão da tendência de causar sedação excessiva e exacerbar o estado de confusão. No entanto, eles permanecem como os medicamentos de escolha para o tratamento das síndromes de abstinência de álcool e medicamentos sedativos (Caps. 32 e 33).

Manejo não Farmacológico

Intervenções geriátricas com multicomponentes podem ser eficazes para melhorar a qualidade de vida sem aumentar os custos da assistência à saúde. [3] Técnicas de manejo não farmacológicas recomendadas para cada paciente delirante incluem incentivar a presença de familiares, usando "assistentes" como influências de orientação, e transferir um paciente perturbador para um quarto particular ou mais perto do posto de enfermagem para uma supervisão acrescida. O contato interpessoal e a comunicação, inclusive estratégias de reorientação verbal, explicações e instruções simples e o contato visual frequente são vitais. Os pacientes devem ser incluídos em seus próprios cuidados e deve-se permitir que participem das tomadas de decisão na medida do possível. Óculos e auxiliares de audição podem reduzir o déficit sensorial. Devem ser incentivados a mobilidade, os cuidados pessoais e a independência, e as restrições físicas devem ser evitadas, se possível, pois tendem a aumentar a agitação, têm eficácia questionável e potencial para causar danos. A atenção deve ser focalizada em minimizar as influências estranhas advindas do ambiente hospitalar. Devem ser fornecidos relógios e calendários para auxiliar a orientação. As mudanças de quarto e de pessoal devem ser mínimas. Um ambiente quieto, com pouca luminosidade, é ideal para o paciente com *delirium*. Talvez a intervenção mais importante seja agendar a verificação dos sinais vitais, administração de medicamentos e a realização de procedimentos para permitir o sono ininterrupto do paciente durante a noite. As abordagens não farmacológicas de relaxamento, incluindo música, gravações específicas para relaxamento e massagem podem ser altamente eficazes na administração da agitação.

Tratamento do Fim da Vida

O *delirium* ocorre em pelo menos 80% dos pacientes no término da vida e é considerado parte do processo de morte por muitos prestadores de cuidados paliativos (Capítulo 3). Estabelecer as metas de tratamento antecipadamente com o paciente e a família é crítico para nortear os cuidados adequados. Alguns pacientes, por exemplo, podem dar prioridade à preservação da condição de alerta e capacidade de se comunicar com os entes queridos durante o máximo de tempo possível; outros podem

dar prioridade ao conforto acima de tudo. Os médicos devem ser cônscios de que mesmo em cuidado terminal, muitas causas de *delirium* são potencialmente reversíveis com intervenções simples (como ajuste da medicação, fornecimento de oxigênio ou tratamento da desidratação); entretanto, a avaliação diagnóstica agressiva é geralmente inapropriada nesta população. Medidas não farmacológicas para tratamento de agitação e *delirium* devem ser instituídas em todos os pacientes (incluindo terapias por massagem, música e relaxamento). Haloperidol permanece sendo a terapia de primeira linha para *delirium* em pacientes terminalmente enfermos. Se for indicado mais sedação, um benzodiazepínico de ação curta, como lorazepam (dose inicial, 0,5 a 1,0 mg VO, IV ou SC), que é facilmente titulada, é recomendado neste contexto. Em razão da sedação poder resultar em interação e comunicação diminuídas, confusão aumentada, e depressão respiratória, esta escolha deve ser feita conjuntamente com a família.

Prognóstico

O *delirium* é um determinante independente importante de internação hospitalar prolongada, aumento de mortalidade, custos mais elevados de saúde, aumento nos índices de internação em instituições de longa permanência e de declínio funcional e cognitivo, mesmo após controles quanto a idade, sexo, demência, gravidade da doença e estado funcional basal. O *delirium* foi anteriormente considerado uma condição reversível, transitória, mas estudos mais recentes sobre a duração e persistência dos sintomas documentam que o *delirium* pode ser muito mais persistente do que se acreditava anteriormente. O *delirium* persiste tipicamente por 30 dias ou mais e somente 20% dos pacientes podem apresentar resolução completa de todos os sintomas durante acompanhamento de seis meses. O *delirium* parece ter mais efeitos deletérios nos pacientes com comprometimento cognitivo latente. Os efeitos prejudiciais de longo prazo estão provavelmente relacionados à duração, gravidade e causa latente do *delirium* e com a vulnerabilidade do paciente.

Perspectivas futuras

Em decorrência do *delirium* ser comum, frequentemente iatrogênico, e ligado a processos de cuidados, considera-se ser um marcador da qualidade dos cuidados e segurança do paciente no ambiente hospitalar. Estratégias para evitar o *delirium* são prioridade. Espera-se que pesquisas futuras elucidem a fisiopatologia do *delirium* utilizando modalidades de neuroimagens, testes neuropsicológicos e marcadores genéticos e laboratoriais, esclarecendo a contribuição do *delirium* para o comprometimento cognitivo irreversível e melhorando seu controle clínico.

Grau A

1. Overshott, R., S Karim, S., Burns, A., et al. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. (Issue 1):2008. [Art. No. CD005317].
2. Campbell, N., Boustani, M. A., Ayub, A., et al. Pharmacological management of

delirium in hospitalized adults: a systemic evidence review. *J Gen Intern Med*. 2009; 24:848–853.

3. Pitkala, K. S., Laurila, J. V., Strandberg, T. E., et al. Multicomponent geriatric intervention for elderly inpatients with delirium: effects on costs and health-related quality of life. *J Gerontol Med Sci*. 2008; 63:56–61.

Leituras sugeridas

Clegg, A., Young, J. B. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011; 40:23–29. *Benzodiazepínicos, opioides, di-hidropiridinas e antagonistas H_1da histamina representam os maiores riscos.*

Witlox, J., Eurelings, L. S., de Jonghe, J. F., et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304:443–451. *Delírio hospitalar correlaciona-se com um aumento de 2 vezes na mortalidade, um aumento de 2,4 vezes em internações, e um aumento de 13 vezes na demência subsequente.*

Wong, C. L., Holroyd-Leduc, J., Simel, D. L., et al. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA*. 2010; 304:779–786. *Análise sugerindo que o Confusion Assessment Method, que leva 5 minutos para administrar, é o instrumento de diagnóstico preferido.*

No Brasil

A literatura brasileira consultada, utilizando os mesmos critérios diagnósticos do texto original (4ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais ou DSM-IV e o Confusion Assessment Method ou CAM), relata também o encontro de *delirium* em 20 a 30% dos idosos atendidos em serviços de emergência. Deve-se, então, considerá-lo como importante sinal de alerta em pacientes idosos, sendo seu diagnóstico eminentemente clínico e apoiado nos dois critérios anteriormente citados. Merece menção que ambos já foram traduzidos e validados para o português.

Por ter características multifatoriais, pode-se classificar o *delirium* como diagnóstico sindrômico. Isto permite a busca de suas causas e define mais cuidadosamente o padrão de tratamento medicamentoso ou não. Visando auxiliar a avaliação e a prevenção do *delirium*, alguns serviços brasileiros utilizam duas regras mnemônicas. A dos cinco “Ds” — Doenças infecciosas, Distúrbios hidroeletrolíticos, Distúrbios metabólicos, Defecação (fecaloma) e Drogas — nas avaliações iniciais em unidades de emergência e a dos “MICOS” — Movimentação, Iluminação, Comunicação, Orientação e Sono — como regra para prevenção ambiental.

O principal diagnóstico diferencial a ser sempre lembrado é o de demência senil, sendo o oposto também importante, ou seja, não considerar como dementes aqueles pacientes com *delirium* avaliando-os apenas pela faixa de idade. Igual consideração relaciona-se ao uso de psicofármacos que não devem ser considerados como tratamento final, mas sim como prescrição sintomática enquanto se define os fatores desencadeantes do *delirium* no paciente.

Bibliografia

Associação Americana de Psiquiatria - DSM-IV. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, 4ª. Edição. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995. [830p].

Fabbri, R. M.A., Moreira, M. A., Garrido, E., Almeida, O. P. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly Arq. *Neuro-Psiquiatr*. 2001; 59(2A):175–179.

Furlaneto, M., Garcez-Leme, L. E. Impact of delirium on mortality and cognitive and functional performance among elderly people with femoral fractures. *Clinics*. 2007; 62(5):545–552.

Gorzoni, M. L., Fabbri, R. M.A., Pires, S. L. Mnemônica em Geriatria. *Geriatria & Gerontologia*. 2010; 4(2):85–89.

SEÇÃO V

Farmacologia clínica

OUTLINE

Capítulo 28: Fundamentos da terapia com drogas

Capítulo 29: Dor

Capítulo 30: Biologia do vício

Capítulo 31: Nicotina e tabaco

Capítulo 32: Abuso e dependência de álcool

Capítulo 33: Abuso e dependência de drogas

Capítulo 34: Medicamentos imunossupressores incluindo corticosteroides

Capítulo 35: Agentes biológicos

Capítulo 36: Prostanoides, aspirina e compostos correlatos

Capítulo 37: Terapia antitrombótica

Capítulo 38: Medicina complementar e alternativa

Fundamentos da terapia com drogas

Robert B. Diasio

Sob diferentes condições, uma mesma droga pode produzir diversos efeitos, desde nenhum efeito até um efeito desejável, em outros casos, um efeito tóxico indesejável. Médicos devem aprender como individualizar a dose da droga sob diferentes condições para garantir uma terapia eficaz e segura. Isso requer conhecimento de farmacocinética – o movimento de uma droga ao longo do tempo pelo corpo – e farmacodinâmico – relacionamento entre a concentração da droga e seu efeito (Fig. 28-1). Este capítulo apresenta uma revisão dos conceitos básicos de farmacocinética e de farmacodinâmica, seguida de recomendações de como usar essa informação para otimizar aplicações terapêuticas. Interações medicamentosas e reações adversas a drogas são discutidas com a indicação de como ambas podem ser identificadas e reduzidas na prática clínica.

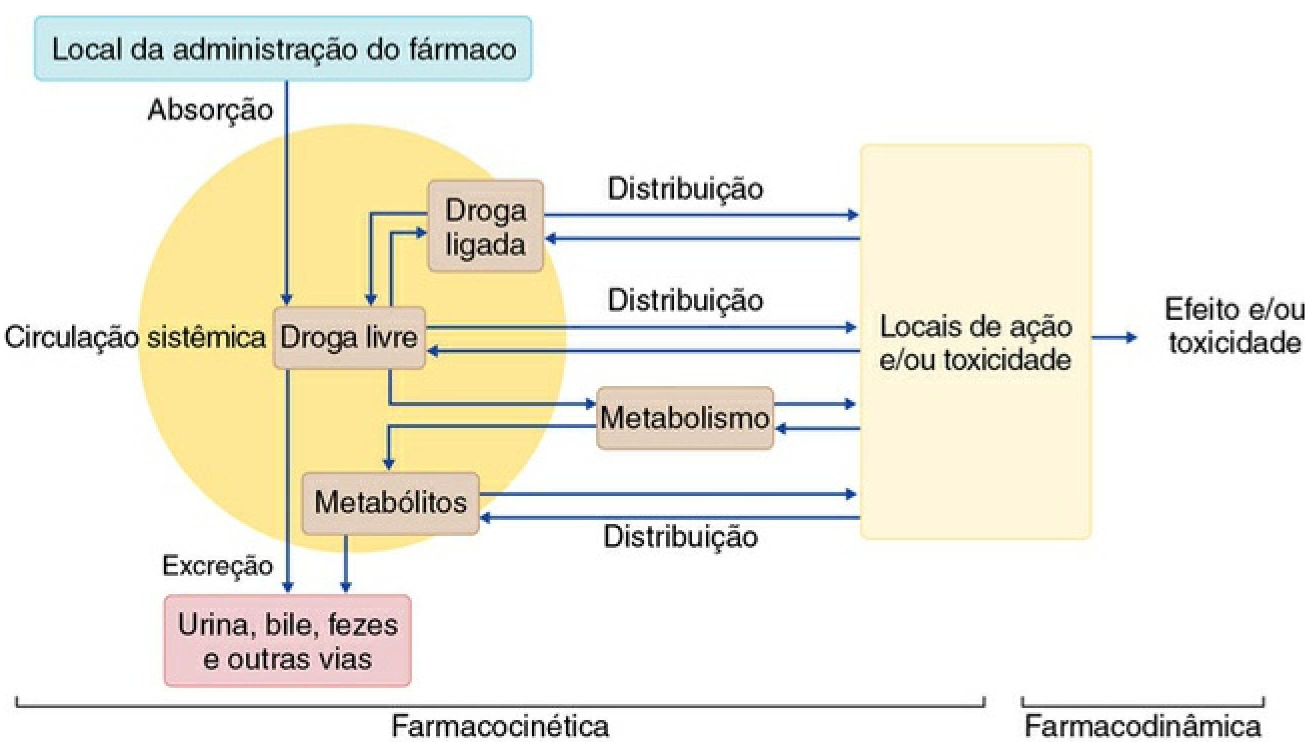

FIGURA 28-1 Diagrama do movimento de um fármaco através do corpo, a partir do local de administração até a produção de um efeito do medicamento.
A relação entre farmacocinética e farmacodinâmica é mostrada.

Fundamentos de farmacocinética

Administração

O meio mais direto e eficiente de administrar uma droga no sistema circulatório é por via intravenosa, em *bolus*. Por essa via, toda a dose da droga estará liberada para o sistema circulatório quase imediatamente. A mesma dose pode também ser administrada como uma infusão intravenosa por um período maior, resultando num decréscimo na concentração plasmática “de pico” e em um acréscimo no tempo em que estará presente na circulação. Muitas outras vias de administração podem ser usadas, incluindo a sublingual, oral, transdérmica, retal, inalatória, subcutânea e intramuscular. Todas essas vias implicam um atraso potencial no tempo que a droga leva para alcançar a circulação, assim como a possibilidade de uma grande fração da droga nunca atingir a circulação.

Absorção

A absorção refere-se à transferência de uma droga do meio onde foi administrada para o sistema circulatório. A maior parte das drogas usa difusão passiva para cruzar uma barreira de membrana e entrar na circulação sistêmica. Como a difusão passiva neste ambiente depende da concentração do soluto na superfície da membrana, a taxa de absorção da droga é afetada pela concentração de droga livre na superfície de absorção. Fatores que interferem na disponibilidade da droga livre têm influência sobre a absorção da droga no local de absorção e este efeito pode ser explorado no planejamento de medicamentos que produzam uma liberação lenta da droga na circulação pelo prolongamento da absorção da mesma. Com certas preparações orais de liberação prolongada, a taxa de dissolução da droga no trato gastrointestinal determina a taxa na qual a droga será absorvida (p. ex., anti-histamínicos de liberação programada). Da mesma forma, o efeito prolongado de uma droga pode ser obtido com o uso de medicamentos transdérmicos (p. ex., nitroglicerina) ou preparações de depósito intramuscular (p. ex., penicilina G benzatina).

Efeito de Primeira Passagem

Algumas drogas de administração oral são relativamente bem absorvidas na circulação portal, mas são metabolizadas pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Devido a esse efeito de “primeira passagem” ou “pré-sistêmico”, para algumas drogas a via oral pode ser menos adequada do que outras vias de administração. Um bom exemplo é a nitroglicerina, que é bem absorvida, mas é eficientemente metabolizada durante a primeira passagem pelo fígado. A mesma droga pode alcançar níveis sistêmicos adequados quando administrada via sublingual ou transdérmica.

Biodisponibilidade

A extensão da absorção de uma droga pela circulação sistêmica pode ser incompleta. A biodisponibilidade de uma droga em particular é a fração (F) da dose total da droga que de fato alcança a circulação sistêmica partindo do local de administração. Essa fração é

calculada pela divisão da quantidade da dose da droga que alcança a circulação a partir do local de administração pela quantidade da dose da droga que entra em circulação após injeção intravenosa direta na circulação (essencialmente a dose total). Biodisponibilidade, ou F, pode variar de 0, onde nenhuma droga alcança a circulação sistêmica, a 1,0, onde praticamente toda a droga é absorvida. A biodisponibilidade de uma droga pode variar em diferentes formulações, porque a absorção total é diferente. Esta variabilidade se tornou uma preocupação crescente com o uso de preparações genéricas.

Distribuição

Após a chegada da droga na circulação sistêmica tanto diretamente, por injeção intravenosa, como após absorção, esta é transportada para todo o corpo, inicialmente para os tecidos mais irrigados e depois para as áreas que são menos irrigadas. A fase de distribuição pode ser mais bem avaliada pela representação gráfica da concentração plasmática da droga em uma escala logarítmica *versus* o tempo em escala linear (Fig. 28-2). Para uma droga administrada por via intravenosa (quando a absorção não é um fator) a fase inicial, desde imediatamente após a administração até a queda rápida na concentração, representa a fase de distribuição, durante a qual uma droga desaparece rapidamente da circulação e entra nos tecidos. Segue-se a fase de eliminação (ver adiante), quando a droga no plasma está em equilíbrio com a droga nos tecidos. Durante essa última fase considera-se que a concentração de droga no plasma está relacionada ao seu efeito.

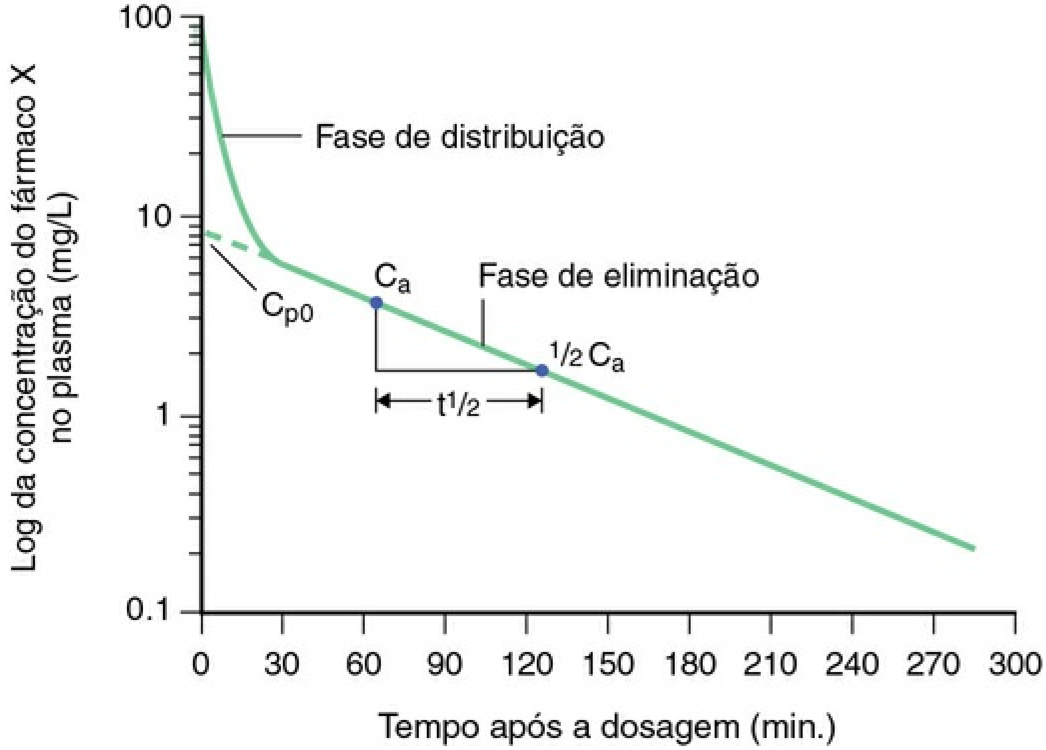

FIGURA 28-2 A concentração da droga *versus* tempo representada em gráfico usada em estudos farmacocinéticos.
A concentração de fármaco é assinalada em uma escala logarítmica na ordenada e tempo é assinalado em uma escala linear na abscissa. A curva resultante tem duas fases: a fase de distribuição, que é a parte inicial da linha assinalada quando a concentração da droga diminui rapidamente; e a fase de eliminação tardia, durante o qual há um desaparecimento exponencial da droga do plasma através do tempo. A linha pontilhada extrapolada a partir da fase de eliminação para o tempo zero é utilizada para calcular a concentração plasmática no tempo zero (C_{p0}). Durante a fase de eliminação, a meia-vida ($t_{1/2}$) pode ser calculada como o tempo que leva para diminuição da concentração pela metade (mostrado aqui como o tempo necessário para a diminuição da concentração de C_a para ½ C_a).

Volume de Distribuição

É calculado pela divisão da dose que efetivamente entrou na circulação sistêmica com a concentração plasmática no tempo zero (C_{p0}):

$$VD = dose / C_{p0}$$

Pode ser calculada extrapolando a fase de eliminação para o tempo zero (Fig. 28-2). **(1)** VD é mais bem considerado como "VD aparente", porque ele representa o volume aparente necessário para conter toda a quantidade de droga, considerando que a droga está distribuída por todo o corpo na mesma concentração que no plasma. A Tabela 28-1 registra dados farmacocinéticos de drogas de várias classes frequentemente usadas, mostrando a grande variação em VD. Digoxina, por exemplo, tem um grande VD (>5 L), enquanto glimepirida tem um VD relativamente pequeno (0,18 L). Como será discutido,

VD é um termo farmacocinético útil para calcular a dose de ataque e estimar como várias mudanças podem afetar a meia-vida da droga.

Tabela 28-1

Parâmetros farmacocinéticos para alguns medicamentos comumente usados

DROGA	VD (L/kg)	LIGAÇÃO PROTEICA(%)	*CLEARANCE* TOTAL (mL/MIN)	% DO *CLEARANCE* TOTAL COMO *CLEARANCE* RENAL	MEIA-VIDA (h)	FAIXA TERAPÊUTICA (mg/L)
Amoxicilina	0,47	17-18		86	1,2	2-8
Aspirina (ácido acetilsalicílico)	0,14-0,18	80-90	575-725	<2	0,2-0,3	20-250
Carbamazepina	1,2	75-90	50-125	1-3	12-17	4-12
Digoxina	5-7,3	20-30	75	50-70	34-44	0,5-2
Glimepirida	0,18	>99,5	0,62 ± 0,26	< 0,5	3,4 ± 2,0	
Lidocaína	3	60-80	700	<10	1,5-2	1-5
Carbonato de lítio	0,7-1	0	20-40	95-99	20-270	0,4-1,4[*]
Penicilina G	0,5-0,7	45-68	—	20	0,4-0,9	Variável
Fenobarbital	0,6 a 0,7	20-45	4	25	2-6 dias	<10–40[*]
Fenitoína	0,4-0,8	88-93	—	<5	7-26	10-20
Procainamida	2,2	14-23	470-600	40-70	2,5-4,7	4-8
Teofilina	0,3-0,7	60	36-50	<10	4-16	5-20
Tobramicina	0,25-0,30	<10	70	>95	2-4	0,5-2 (VV)
						4-8 (VP)
Vancomicina	0,4-1	52-60	65	85	4-6	5-10 (VV)
						25-35 (VP)

PK = valor de pico; TR = valor mínimo; VD = volume de distribuição.

[*] A faixa terapêutica varia de acordo com a indicação da droga. Por exemplo, carbonato de lítio na faixa de 0,4-1,3 mg/L é apropriado para transtorno afetivo esquizofrênico; variação de 1,0-1,4 mg/L é apropriada para mania. A concentração de fenobarbital abaixo de 10 mg/mL é apropriada para terapia anticonvulsivante; 40 mg/L é apropriada como hipnótico.

Eliminação

Drogas são removidas do corpo por dois mecanismos principais: eliminação hepática, em que drogas são metabolizadas no fígado e excretadas pelo trato biliar, e eliminação renal, na qual as drogas são retiradas da circulação tanto pela filtração glomerular quanto pela secreção tubular. Para a maioria das drogas, as taxas de eliminação hepática e renal são proporcionais à concentração plasmática da droga. Essa relação frequentemente é descrita como um processo de "primeira ordem". Duas medidas são usadas para avaliar a eliminação: *clearance* (depuração) e meia-vida.

Clearance

A eficiência da eliminação pode ser determinada avaliando-se quão rapidamente a droga sai da circulação. É similar à medição realizada clinicamente para avaliar a função renal – o *clearance* de creatinina, que é o volume de plasma do qual a creatinina é removida por minuto. O *clearance* total da droga (Cl_{tot}) é o índice da eliminação por todos os processos (El_{tot}) dividido pela concentração da droga no plasma (C_p):

$$Cl_{tot} = El_{tot} / C_p$$

Drogas podem ser eliminadas por vários órgãos, mas conforme observado anteriormente. As drogas podem ser eliminadas por vários órgãos, sendo as eliminações renal e hepática os dois principais mecanismos. O *clearance* total da droga (Cl_{tot}) pode ser mais bem descrito como a soma das eliminações por cada órgão. Para a maioria das drogas, isso é essencialmente a soma das eliminações renal e hepática: **(2)**

$$Cl_{tot} = Cl_{ren} + Cl_{hep}$$

A Tabela 28-1 mostra a ampla variação nos valores de *clearance* entre medicamentos comumente usados. Algumas drogas (p. ex., fenobarbital) têm valores de *clearance* relativamente baixos (< 5 mL/min) e outras drogas (p. ex., aspirina) têm valores de *clearance* relativamente altos (> 500 mL/min). Amicacina, gentamicina e tobramicina são eliminadas quase completamente pelos rins, enquanto aspirina, carbamazepina e fenitoína têm eliminação de menos de 5% pelos rins. **(3)**

O *clearance* da droga é afetado por vários fatores, incluindo o fluxo sanguíneo pelo órgão de eliminação, ligação proteica com a droga e atividade do processo de *clearance* nos órgãos da eliminação (p. ex., taxa de filtração glomerular [TGF] e secreção tubular no rim, atividade enzimática no fígado), mas não é afetado pela distribuição da droga pelo corpo (VD), porque o mecanismo de eliminação atua somente na droga em circulação.

Meia-vida

A quantidade de tempo necessária para a eliminação da droga do corpo depende do *clearance* e do VD. A constante de eliminação de primeira ordem (K_e) representa a proporção do VD aparente da qual a droga é removida por unidade de tempo durante o desaparecimento exponencial da droga do plasma através do tempo (fase de eliminação):

$$K_e = Cl / VD$$

O valor dessa constante para uma droga em particular pode ser determinado **(4)** representando-se em um gráfico log-linear a concentração da droga *versus* tempo (Fig. 28-2) e medindo-se o grau de inclinação da linha reta obtida durante a fase exponencial (eliminação).

O tempo necessário para a eliminação da droga é mais bem descrito pela meia-vida da droga ($t_{1/2}$), que é o tempo necessário durante a fase de eliminação (Fig. 28-2) para a queda na concentração plasmática da droga ao meio. Matematicamente, a meia-vida é igual ao logaritmo natural de 2 (representando a redução da concentração da droga ao meio) dividido pelo K_e. Substituindo o K_e pela equação 4 e calculando o logaritmo natural de 2, a meia-vida pode ser representada pela seguinte equação:

$$t_{1/2} = 0.693\ VD / Cl$$

A partir desta equação, pode-se predizer que a um dado *clearance*, à medida que o **(5)** VD aumenta, a meia-vida aumenta. Similarmente, a um dado VD, à medida que o *clearance* aumenta, a meia-vida diminui. Clinicamente muitos estados patológicos (ver adiante) podem afetar VD e o *clearance*. Como doenças afetam de forma diferente o VD e o *clearance*, a meia-vida pode aumentar, diminuir ou não mudar muito. Assim, a meia-vida, por si só, não é um bom indicativo da extensão da anormalidade na eliminação.

A meia-vida é útil para prever quanto tempo uma droga leva para ser eliminada do corpo. Para qualquer droga que tem eliminação de primeira ordem esperar-se-ia que ao final da primeira meia-vida sua concentração estivesse reduzida para 50%, ao final da segunda meia-vida, para 25%, ao final da terceira meia-vida, para 12,5%, ao final da quarta meia-vida, para 6,25%, e ao final da quinta meia-vida, para 3,125%. A Tabela 28-1 mostra a ampla variação na meia-vida de muitas drogas comumente usadas.

Aplicando princípios de farmacocinética

Usando uma Dose de Ataque

Para determinar a quantidade de droga a ser administrada, o médico deve considerar o “volume” dentro do corpo no qual a droga poderá se distribuir. Esse volume é mais bem definido pelo VD aparente. A dose de ataque pode ser calculada pela multiplicação da concentração desejada pela VD:

$$\text{Dose de ataque} = \text{concentração desejada} \times VD$$

A administração de toda a dose de ataque de forma rápida pode produzir uma **(6)** concentração de pico inicial alta resultando em efeito tóxico. Esse problema pode ser evitado tanto pela administração da dose de ataque em doses divididas, quanto variando a taxa de acesso à circulação (p. ex., administrando a droga como infusão [com droga intravenosa] ou aproveitando o acesso lento na circulação de várias outras vias [dose oral]). Essa estratégia é ilustrada pela fenitoína (Tabela 28-1) que pode precisar ser administrada em uma dose de ataque para alcançar o nível terapêutico rapidamente (10 a 20 mg/L). Como o VD para fenitoína é aproximadamente 0,6 L/kg, a dose de ataque calculada pela equação 6 é 420 mg/L para atingir um nível terapêutico mínimo de 10 mg/L em um adulto de 70 kg. Administrando-se 420 mg de fenitoína por *bolus* intravenoso, existe o risco de parada cardíaca e morte. Aproveitando-se a bioequivalência reduzida (F = 0,8) e a absorção lenta via oral da fenitoína, a dose de carga pode ser seguramente administrada como uma dose oral de 500 mg.

A equação para dose de ataque pode também ser usada para calcular a dose necessária para elevar um nível sanguíneo inadequado de uma droga para uma taxa terapêutica desejada. Se o nível de fenitoína na monitoração terapêutica é 5 mg/L e o nível desejável é 15 mg/L, são necessários para multiplicar a diferença e conseguir a concentração desejada (10 mg/L) pelo VD (0,6 L/kg) para determinar a dose (em miligramas por quilograma) necessária para alcançar esse nível de droga depois da distribuição. Em um indivíduo de 70 kg, 0,6 mg/kg podem ser multiplicados por 70 kg para obter-se a dose de ataque calculada (420 mg) que pode ser administrada de maneira segura. Uma dose oral de 500 mg com uma bioequivalência menor que um (p. ex., F = 0,8) liberaria para a circulação sistêmica a quantidade aproximada necessária e evitaria o risco associado à administração endovenosa rápida.

Determinando a Acumulação de Droga

A continuação da administração da droga, seja por uma infusão prolongada, seja por doses repetidas, resulta no acúmulo até que ocorra o estado de equilíbrio. Estado de equilíbrio é o ponto em que a quantidade de droga que está sendo administrada iguala-se à quantidade que está sendo eliminada, de tal modo que os níveis do plasma e dos tecidos permanecem constantes. A meia-vida de eliminação determina não somente o curso de tempo da eliminação da droga, mas também o da acumulação da droga. Esse padrão de "imagem especular" de acumulação e eliminação é demonstrado graficamente na Figura 28-3. Como na eliminação de droga, três ou cinco meias-vidas determinam o tempo que leva para atingir a estabilidade durante a acumulação de droga. Embora drogas com meia-vida curta se acumulem rapidamente, drogas com meia-vida longa requerem um longo tempo para acumular, com uma demora potencial para alcançar níveis terapêuticos. Para drogas com meia-vida longa, uma dose de ataque pode ser necessária para alcançar rapidamente a acumulação de droga e um efeito terapêutico mais rápido.

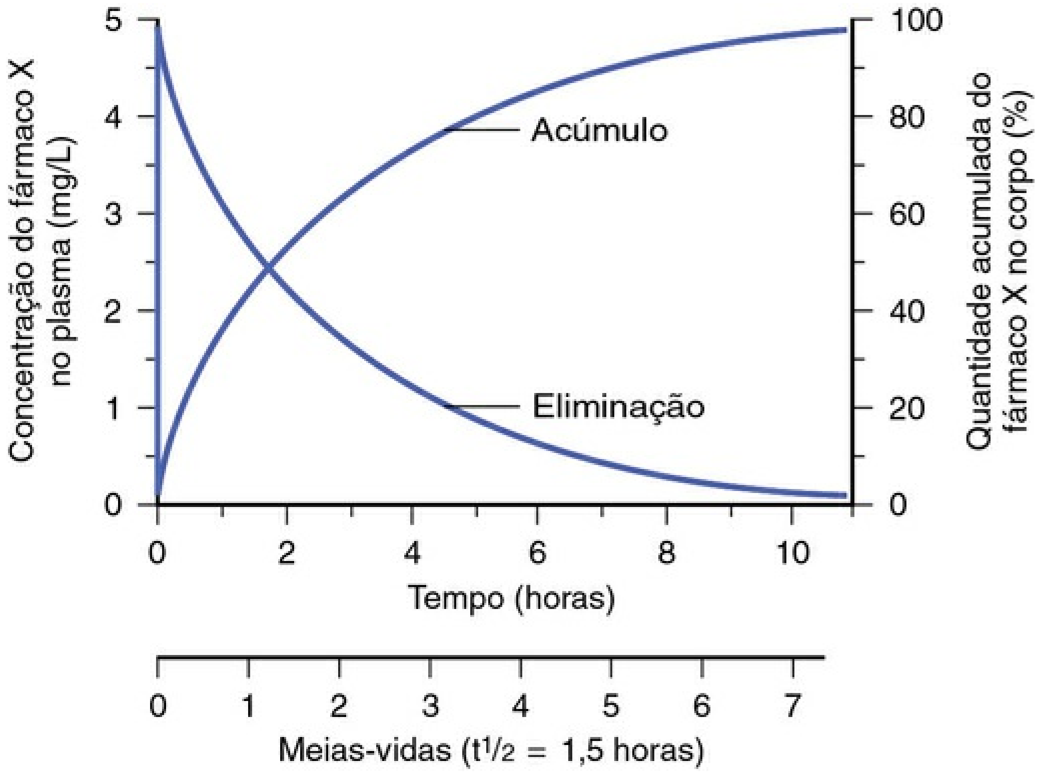

FIGURA 28-3 Gráfico representativo da relação de "imagem especular" entre a eliminação do fármaco (após o medicamento ser descontinuado) e o acúmulo de fármaco (durante infusão). O gráfico mostra a concentração no eixo *y* a esquerda e tempo no *eixo x* superior . *O eixo x* inferior mostra o tempo em meias-vidas, e o eixo *y* à direita mostra a porcentagem de fármaco no corpo. Depois de três a cinco meias-vidas, a eliminação está essencialmente completa e o acúmulo está essencialmente em estado de equilíbrio.

A cada mudança na dose da droga ou na taxa de infusão, ocorre uma mudança no estado de equilíbrio, e apesar de os efeitos de ajuste de doses não serem evidentes para drogas com meia-vida curta, para drogas com meia-vida longa são demorados, com o tempo variando proporcionalmente à meia-vida da droga.

Usando Dose de Manutenção

Após o estado de equilíbrio ser atingido em três a cinco meias-vidas tanto por uma infusão contínua quanto por doses repetidas, a quantidade de droga administrada iguala-se à quantidade de droga eliminada. Para uma droga intravenosa, a taxa de administração é a taxa de infusão (I), enquanto para drogas administradas por outras vias (p. ex., dose oral) a taxa de administração é a dose por unidade de tempo (D/t). Equação 7 mostra que a taxa de eliminação (total) é igual à $Cl_{tot} \times C_p$. Segue-se com uma droga administrada intravenosamente, porque a taxa de infusão iguala-se à taxa de eliminação no estado de equilíbrio, que:

$$I = Cl_{tot} \times C_p \tag{7}$$

De maneira semelhante, com uma droga administrada oralmente a dose

administrada por unidade de tempo iguala-se à taxa de eliminação no estado de equilíbrio, resultando que:

$$D / t = Cl_{tot} \times C_p \quad (8)$$

Essas equações demonstram a correlação direta entre a dose e a concentração plasmática resultante no estado de equilíbrio. Essa relação é independente da distribuição da droga. Pelo uso dessas equações, é possível determinar a taxa de infusão ou o intervalo e a dose necessários para alcançar e manter uma concentração de droga suficiente no plasma.

Quando administrada de forma intermitente, uma droga aproxima-se da concentração de estado de equilíbrio através do tempo com um padrão similar àquele observado com infusão contínua (Fig. 28-4). Com administração intermitente de droga, como com uma dose oral, a concentração de droga oscila; a extensão da oscilação entre a concentração de pico e a concentração de vale depende do intervalo de administração, da meia-vida da droga, das características da absorção e do local de administração. O efeito de mudanças no intervalo de administração para uma droga oral é mostrado na Figura 28-4. Conforme os intervalos diminuem e ficam menores que a meia-vida, a oscilação diminui e aproxima a curva daquela produzida por uma infusão intravenosa. Drogas administradas oralmente podem alcançar a circulação sanguínea mais rapidamente, atingindo um pico de alta concentração com uma determinada formulação, enquanto a mesma droga administrada como uma formulação de tempo programado é absorvida mais lentamente, com um pico de concentração menor, mas conservando-se mais tempo no plasma. Finalmente, a mesma droga administrada por diferentes vias pode ter diversos perfis plasmáticos não somente devido a diferentes características de absorção, mas também devido a outros efeitos, como o metabolismo de primeira passagem.

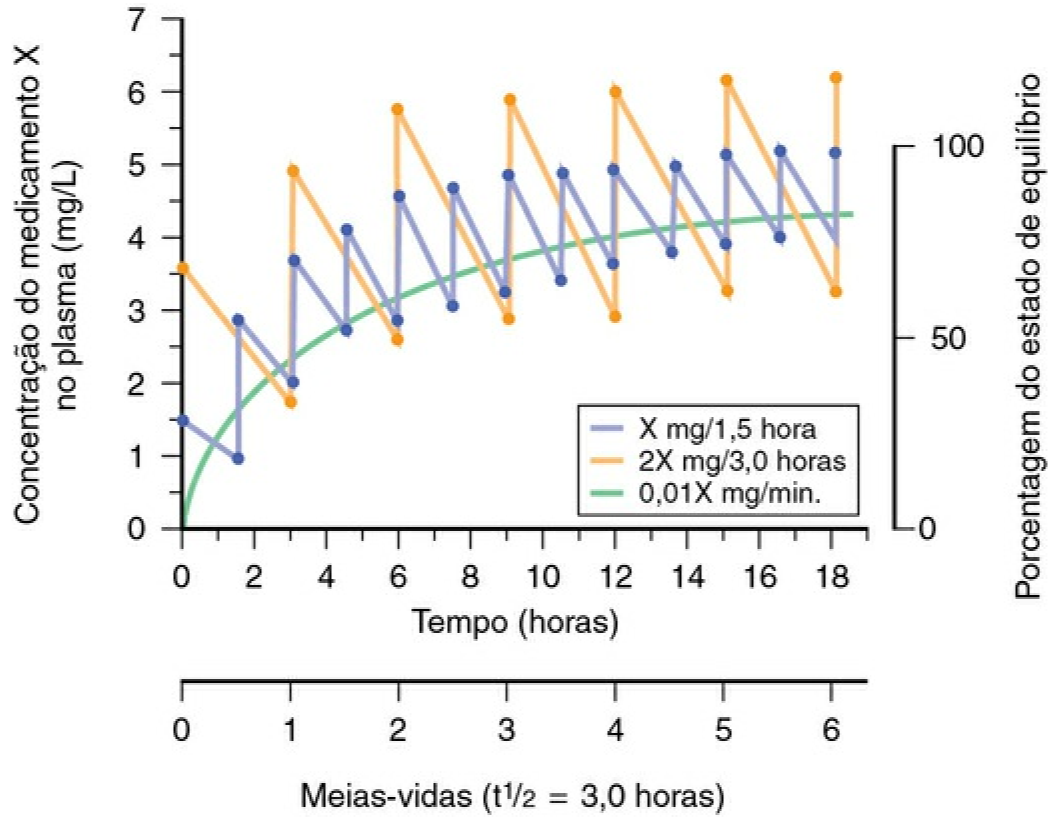

FIGURA 28-4 Acúmulo do fármaco ao longo do tempo, aproximando-se de um estado de equilíbrio. Tempo é mostrado em horas (*eixo x* superior) e meias-vidas (*eixo x* inferior, mostrando que o estado de equilíbrio é atingido em três a cinco meias-vidas). A linha verde representa o padrão produzido pela infusão de um fármaco hipotético com uma dose de 0,01X. A linha laranja mostra o padrão resultante da administração oral de uma dos 2X a cada 3 horas, e a linha azul representa o padrão produzido pela administração oral de dose X a cada 1,5 horas.

Diminuindo o Nível da Droga

Por vezes, pode ser necessário diminuir o nível plasmático da droga mantendo o tratamento (p. ex., quando sinais de toxicidade tornam-se aparentes ou uma concentração da droga potencialmente perigosa é observada na monitoração dos seus níveis [ver adiante]). A resposta mais eficiente e rápida é interromper a droga, calculando a duração de tempo sem a droga pela meia-vida estimada para esse paciente específico. Após interromper-se a droga por um tempo baseado na meia-vida, o *clearance* total (Cl_{tot}) da droga pode ser usado para determinar qual a taxa de infusão (I) (equação 7) ou dose e intervalo de tempo (D/t) (equação 8) deve ser usado para alcançar a nova concentração desejada (C_p).

Efeito dos Aumentos da Dose na Eliminação Cinética

Embora os fundamentos de farmacocinética discutidos previamente possam ser um guia para a administração de muitas drogas, temos que ter em mente que nem todas as drogas agem da mesma forma quando a dose é aumentada. A maioria das drogas é eliminada seguindo cinética de primeira ordem ou linear, com a quantidade eliminada diretamente proporcional à sua concentração no plasma (Fig. 28-5A). Porém, algumas têm um padrão

diferente de eliminação. Três drogas frequentemente usadas que possuem estes padrões farmacocinéticos diferentes são etanol, fenitoína e salicilato, que têm cinética de saturação dose-dependente e não linear. À medida que a dose aumenta e a concentração plasmática sobe, a quantidade relativa de droga sendo eliminada cai (o *clearance* diminui) até a taxa do metabolismo da droga estar em seu máximo. Neste ponto, diz-se que a eliminação da droga é de ordem zero e a concentração da droga no plasma começa a crescer muito mais (não tão longa quanto uma relação linear) com cada aumento subsequente na dose (Fig. 28-5B).

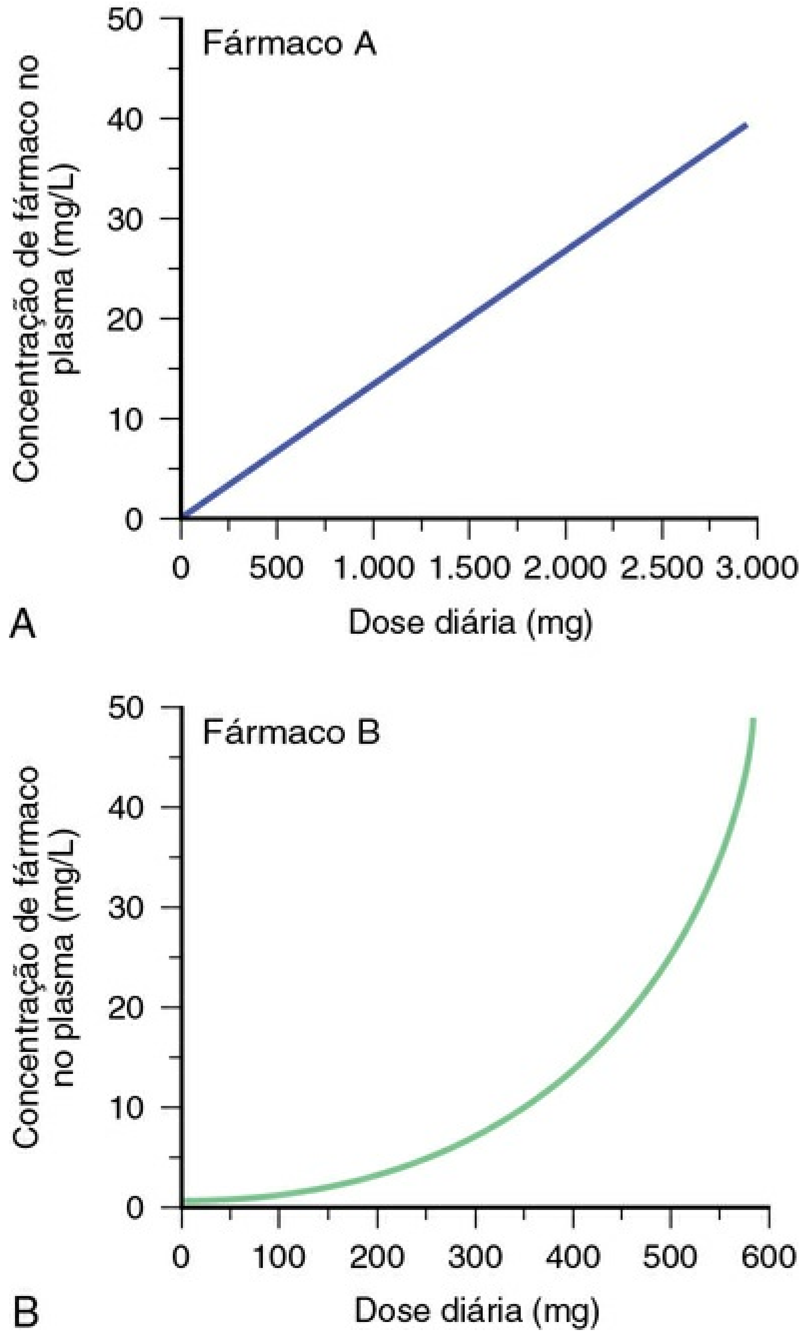

FIGURA 28-5 Efeito do aumento da dose de um medicamento em sua concentração sérica. **A**, O fármaco A segue a cinética de primeira ordem ou linear. **B**, a droga B segue a cinética de ordem zero ou não linear (ou saturável).

Monitoração da concentração de droga como um guia terapêutico

Apesar de dados farmacocinéticos publicados (comumente médias de populações), como os listados na Tabela 28-1, serem úteis para determinar a dosagem inicial da droga, modificações da dose podem ainda ser necessárias para pacientes individuais. Para algumas drogas (p. ex., certos anti-hipertensivos ou anticoagulantes), os efeitos terapêuticos (pressão arterial ou coagulação) podem ser quantificados facilmente em uma variação de concentrações, permitindo ajuste adequado da droga. Para muitas outras drogas (alguns medicamentos antiarrítmicos ou anticonvulsivantes), efeitos terapêuticos por meio de uma variação de concentração não são prontamente detectados. Com essas drogas a concentração plasmática pode ser usada para promover orientação adicional na otimização da terapia, se a concentração plasmática for um reflexo da concentração no local de ação e os efeitos da droga forem reversíveis. Um terceiro, e muito menor grupo de drogas, produz efeitos irreversíveis (p. ex., aspirina inibindo a agregação plaquetária). Com essas drogas a concentração plasmática não se correlaciona com o efeito, e o monitoramento não é proveitoso.

Para usar concentrações de drogas como guia para terapia, é necessário estabelecer uma escala de concentrações variando de mínima a maximamente eficazes, com toxicidade tolerável. Essa variação de concentrações, ou *janela terapêutica*, normalmente é determinada por uma curva dose-resposta gerada a partir de uma população de pacientes que tenham sido monitorados rigorosamente para efeitos terapêuticos e tóxicos (Fig. 28-6). Esse gráfico também pode ser usado para determinar o *índice terapêutico*, medida útil da toxicidade da droga, calculada pela divisão do valor de 50% da curva de toxicidade pelo valor de 50% da curva de eficácia. Como essas curvas são produzidas a partir de dados populacionais, os valores podem não ser aplicáveis a todos os indivíduos.

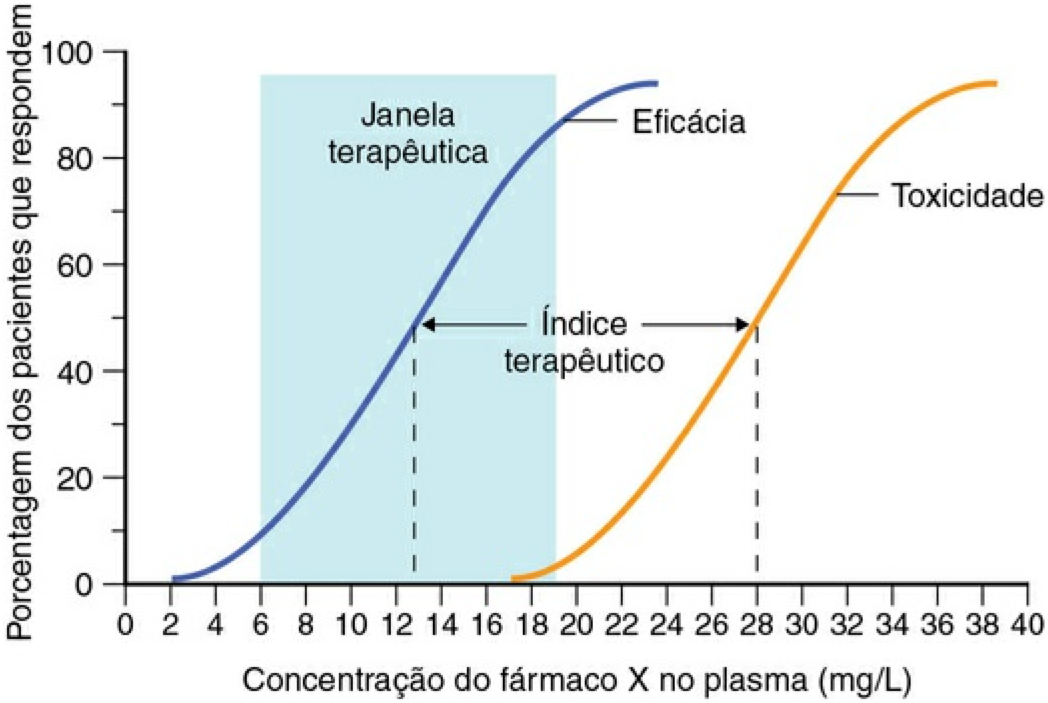

FIGURA 28-6 Padrão produzido em estudo populacional de dose-resposta em que tanto o efeito quanto a toxicidade são medidos.
A janela terapêutica é mostrada como a variação de concentrações terapeuticamente eficazes, que inclui a maior parte da curva de eficácia e menos de 10% da curva de toxicidade. O índice terapêutico é calculado pela divisão do valor de 50% da curva de toxicidade pelo valor de 50% da curva de eficácia.

A Tabela 28-1, além do fornecimento de dados farmacocinéticos úteis, registra as doses terapêuticas para várias drogas frequentemente usadas para as quais a medida da concentração da droga e o conhecimento da variação terapêutica podem ser úteis na conduta clínica. Muitas dessas drogas são usadas para tratar doenças graves ou com risco de morte. Nesses casos, é essencial evitar doses inadequadas porque o efeito terapêutico é necessário. Doses excessivas também devem ser evitadas devido ao risco de toxicidade de drogas que têm um índice terapêutico pequeno. Em contraste, não é necessário medir os níveis de medicamentos usados para tratar doenças não críticas (quando o tratamento inadequado não é um problema sério) ou naquelas em que o índice terapêutico é largo (excesso de tratamento provavelmente não irá produzir toxicidade) quando relativa.

Problemas na Interpretação de Concentração de Drogas

O momento da coleta da amostra sanguínea, talvez mais do que qualquer outro fator, contribui para a interpretação errônea dos níveis de droga. Como pode ser visto na Figura 28-2, se a coleta é realizada muito cedo, enquanto a droga está ainda na fase de distribuição, o nível pode ser alto e não refletir a concentração no local de ação.

Para muitas drogas administradas de forma intermitente, um nível de concentração de vale, obtido imediatamente antes da administração da próxima dose, é o mais útil para tomar decisões em relação aos ajustes de dose (Tabela 28-1). Para drogas administradas por infusão ou de forma intermitente em pequenos intervalos (Fig. 28-4), o melhor momento para o exame do sangue é durante o estado de equilíbrio.

Ligação proteica é outro fator importante que contribui para a interpretação errônea

dos níveis de droga. Droga livre (não ligada à proteína e capaz de se equilibrar com os tecidos e interagir com o local de ação) é a concentração de droga criticamente importante quando decisões terapêuticas estão sendo tomadas. Entretanto, muitas drogas estão firmemente ligadas a proteínas do sangue. A Tabela 28-1 mostra que muitas drogas frequentemente usadas, como aspirina, carbamazepina, fenitoína e ácido valproico, têm ligações proteicas de mais de 75%. Uma vez que muitos dos ensaios de drogas usados frequentemente medem a concentração total de droga (incluindo droga ligada à proteína e droga livre), a determinação da concentração verdadeira de droga livre pode ser incorreta, particularmente se a fração de droga ligada à proteína variar. Doenças renais e hepáticas podem mudar a ligação de certas drogas (p. ex., fenitoína) a proteínas devido a uma diminuição destas (p. ex., diminuição de albumina na síndrome nefrótica e em doenças do fígado) ou como resultado da competição por ligações proteicas pelas substâncias endógenas produzidas (p. ex., uremia em doenças renais ou hiperbilirrubinemia em doenças do fígado). De forma semelhante, outras drogas podem competir por afinidade com proteínas. Um problema importante, que ocorre secundariamente às mudanças há pouco discutidas na ligação de proteínas, é que droga livre não é medida em muitos dos ensaios usados pela maioria dos laboratórios clínicos. Por fim, as mudanças na ligação da droga à proteína também podem afetar a farmacocinética da droga, sendo o principal efeito no VD, que aumenta com o decréscimo da ligação proteica.

A utilidade de um ensaio de droga também é limitada pelas mudanças fisiológicas que podem alterar a resposta de uma concentração em particular. Um exemplo dessa mudança farmacodinâmica é a resposta produzida em determinado nível de digoxina na presença de concentrações alteradas de eletrólitos (p. ex., potássio, cálcio ou magnésio). Tolerância, uma resposta reduzida para uma dada concentração de droga de uso contínuo, é outra mudança farmacodinâmica que pode alterar a interpretação da concentração de droga. A tolerância é geralmente observada no uso contínuo de narcóticos (p. ex., em pacientes de câncer terminal); inicialmente, o controle adequado da dor é aparente em uma determinada concentração de droga, mas após administração a longo prazo a mesma droga não é mais associada ao alívio da dor.

Ajustando dose de droga à doença

Doença Renal

As principais questões a serem respondidas ao se determinar se a dosagem da droga precisa ser ajustada no cenário de doenças renais são as seguintes: a droga é excretada primariamente pelos rins? Níveis elevados da droga estão provavelmente associados a toxicidade? Se a resposta para ambas for sim, é possível que com o decréscimo do *clearance* renal a droga se acumule e se torne tóxica. Com insuficiência renal, é necessário ajustar o regime de dosagem para tais drogas, particularmente para drogas com meia-vida longa e índice terapêutico pequeno (p. ex., digoxina).

Para obter a concentração desejada através do tempo na presença de *clearance*

diminuído, ajustes podem ser feitos por diminuição da dose mantendo-se o intervalo de dose (DD), mantendo a dose, mas aumentando o intervalo (II) entre doses, ou uma combinação de ambos (DD e II). A Tabela 28-2 mostra como esses três diferentes métodos são usados para várias drogas prescritas com frequência (previamente caracterizadas na Tabela 28-1, com suas propriedades farmacocinéticas com função renal normal) que necessitam de ajuste de dosagem com a disfunção renal. Ao escolher o tipo de ajuste de droga, o médico deve considerar não somente o índice terapêutico da droga, mas também se uma concentração efetiva necessita ser alcançada rapidamente e mantida dentro de limites estreitos (*i. e.*, se há a necessidade de manter uma concentração média de droga e evitar níveis baixos de vale, quando a droga é ineficaz) e se a toxicidade está associada a elevadas concentrações da droga (*i. e.*, toxicidade com concentração de pico de droga).

Tabela 28-2

Ajuste da dose posológica em insuficiência renal

		Meia-vida (h)			*Ajuste para Insuficiência Renal*			
DROGA	**TIPO DE ELIMINAÇÃO**	**NORMAL**	**DOENÇA RENAL TERMINAL**	**MÉTODO***	**TFG >50 mL/MIN**	**TFG 10-50 ML/MIN**	**TFG <10 mL/MIN**	**REMOÇÃO POR DIÁLISE†**
Amicacina	Renal	2-3	30	DD	60-90%	30-70%	20-30%	Sim
				II	12h	12-18h	24h	
Aspirina	Hepática (renal)	2-19	Inalterada	II	4h	4-6h	Evitar	Sim
Carbamazepina	Hepática (renal)	35	?	DD	Inalterada	Inalterada	75%	Não
Digoxina	Renal (não renal 15-40%)	36-44	80-120	DD	Inalterada	25-75%	10-25%	Não
				II	24h	36h	48h	
Lidocaína	Hepática (renal <20%)	1,2-2,2	1,3-3	DD	Inalterada	Inalterada	Inalterada	Não
Carbonato de lítio	Renal	14-28	Prolongada	DD	Inalterada	50-75%	25-50%	Sim
Penicilina G	Renal (hepática)	0,5	6-20	DD	Inalterada	75%	25-50%	Sim
				II	6-8h	8-12h	12-16h	
Fenobarbital	Hepática, (renal 30%)	60-150	117-160	II	Inalterada	Inalterada	12-16 h	Sim
Fenitoína	Hepática (renal)	24	8	DD	Inalterada	Inalterada	Inalterada	Não
Procainamida	Renal (hepática 7-24%)	2,5-4,9	5,3-5,9	II	4h	6-12h	8-24h	Sim
Teofilina	Hepática	3-12	?	DD	Inalterada	Inalterada	Inalterada	Sim
Tobramicina	Renal	2,5	56	DD	60-90%	30-70%	20-30%	Sim
				II	8-12h	12h	24h	
Vancomicina	Renal	6-8	200 – 250	II	24-72h	72-240h	240h	Não

TFG = taxa de filtração glomerular.

*DD (isolada) = diminuir a dose (manter mesmo intervalo); II (isolado) = aumento intervalo entre doses (manter dose); DD e II (juntos) = combinação de ambas as abordagens.

†A diálise refere-se à hemodiálise.

Clearance renal da droga está relacionado ao *clearance* de creatinina (quer a droga use filtração glomerular ou secreção tubular). Assim, qualquer ajuste da dose da droga em doenças renais pode usar o *clearance* de creatinina para calcular a dose necessária, já que o *clearance* renal da droga é proporcional ao *clearance* de creatinina. O *clearance* de creatinina (Cl_{Cr}), que é usado como uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), pode ser calculado diretamente da creatinina sérica usando a seguinte equação:

$$CL_{cr} = [140 - idade) \times peso\ (kg)] / [72 \times creatinina\ s\acute{e}rica\ (mg/dL)]$$

O valor calculado para o *clearance* de creatinina deve ser multiplicado por 0,85 para mulheres. (*Nota*: Este cálculo aplica-se somente quando a creatinina sérica é inferior a 5 mg/dL e a função renal não está variando rapidamente). **(9)**

Uso do *Clearance* para Ajuste da Dose

A dose de uma droga usada em insuficiência renal (dose $_{D\text{-}IR}$) é proporcional à dose usada em função renal normal (dose $_{D}$) na mesma razão entre o *clearance* da droga na insuficiência renal ($Cl_{D\text{-}IR}$) e o *clearance* da função renal normal (Cl_D). Simplificando, a dose $_{D\text{-}IR}$ é definida como:

$$Dose_{D\text{-}IR} = dose_D \times [Cl_{D\text{-}IR} / Cl_D]$$

Pode-se estimar o $Cl_{D\text{-}IR}$ multiplicando-se o Cl_D pela taxa de *clearance* de creatinina na insuficiência renal ($Cl_{Cr\text{-}IR}$) sobre o Cl_{Cr} com função renal normal: **(10)**

$$Cl_{D\text{-}IR} = Cl_D \times [Cl_{Cr\text{-}IR} / Cl_{Cr}]$$

Como mostrado na equação 3, *clearance* total é a somatória do *clearance* por mecanismo renal e não renal (tipicamente hepático). Qualquer *clearance* não renal é admitido como normal, e somente o *clearance* renal é ajustado, com o *clearance* total sendo reduzido somente para a amplitude que o *clearance* renal é reduzido. A dose pode ser calculada do *clearance* total (ajustado) e a concentração plasmática desejada usando tanto a equação 7 quanto a equação 8. A dose calculada, entretanto, é apenas um guia inicial para a dose necessária. Pela monitoração da resposta da droga ou concentração plasmática da droga em diferentes momentos depois da dose inicial, ajustes de dose adicionais podem ser feitos, se necessários. Para uma perspectiva prática, a maior parte dos ajustes de doses de drogas na presença de disfunção renal pode ser guiada por tabelas publicadas que recomendam reduções baseadas em mudanças na TFG (Tabela 28-2) e a eficiência da diálise na remoção da droga. Sistemas computadorizados de suporte à decisão são particularmente eficazes na indicação da dose da medicação para pacientes com insuficiência renal. **(11)**

Dose de Ataque em Insuficiência Renal

Para drogas tipicamente administradas com uma dose de ataque com função renal normal, a mesma abordagem pode ser usada com insuficiência renal para garantir que a

concentração desejada seja alcançada rapidamente. Para drogas tipicamente administradas sem uma dose de ataque com função renal normal, a presença de uma meia-vida prolongada resultante de insuficiência renal pode retardar o acúmulo de droga para o estado de equilíbrio. Nesse contexto, uma dose de ataque (igual à quantidade necessária para atingir o estado de equilíbrio com função renal normal) é necessária.

Considerações Adicionais em Insuficiência Renal

Devido a diferenças individuais entre pacientes, os ajustes delineados anteriormente devem ser considerados somente aproximações iniciais para prevenir doses ineficazes (muito baixas) ou tóxicas (muito altas). No planejamento de terapia de manutenção, é desejável monitorar os níveis plasmáticos para guiar novas dosagens.

Se um dos metabólitos da droga é responsável por efeito ou toxicidade e acumula-se na insuficiência renal, somente o nível da droga poderá não proporcionar orientação suficiente para terapia planejada para o cenário da insuficiência renal. Por exemplo, o metabólito principal da procainamida *, a N*-acetilprocainamida, tem toxicidade similar à da droga de origem mas atividade antiarrítmica modesta. No cenário da insuficiência renal, *N*-acetilprocainamida pode acumular-se dramaticamente devido à sua dependência da eliminação renal. A medida isolada dos níveis de procainamida não determina corretamente os níveis necessários para efeito antiarrítmico ou o risco de toxicidade.

Doenças do Fígado

Apesar de muitas drogas sofrerem biotransformação no fígado, não é possível fazer quaisquer recomendações gerais para ajustes de dose de droga em doenças do fígado. Em contraste com as doenças renais, nenhum teste de laboratório é válido para estabelecer ajustes de dose. Sugere-se que se a capacidade do fígado em produzir proteínas (refletida na concentração de albumina e no tempo de protrombina) está reduzida significativamente, o *clearance* de drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P-450 provavelmente está reduzido também.

Uma situação especial que pode desenvolver-se em doença hepática crônica e requer ajuste de dose é a presença de *shunt* portocava, que produz não somente uma potencial alteração hemodinâmica, conduzindo a um decréscimo do fluxo de sangue no fígado acompanhado da diminuição do *clearance*, mas também estabelece possível escape de um efeito de primeira passagem, resultando em concentrações mais altas da droga alcançando a circulação sistêmica. Drogas com uma grande extração hepática que normalmente são administradas por via oral (p. ex., propranolol) podem aparecer na circulação sistêmica com concentrações maiores, potencialmente tóxicas.

Doenças Hemodinâmicas

A redução do débito cardíaco e condições hipotensivas conduzem à diminuição na perfusão dos órgãos, incluindo aqueles responsáveis pela eliminação de drogas. Como

dito anteriormente para doenças renais primárias, a dose pode ser ajustada para uma perfusão renal reduzida pelo uso do *clearance* de creatinina. O efeito da diminuição do fluxo sanguíneo hepático na farmacocinética é mais difícil de ser avaliado. Para drogas que têm uma alta extração hepática (p. ex., lidocaína), a redução do fluxo sanguíneo hepático sugere a necessidade de redução de doses.

A hemodinâmica alterada também pode afetar a distribuição de determinadas drogas. Drogas que têm um VD relativamente grande (p. ex., lidocaína, procainamida e quinidina) podem ser afetadas por condições que levam à hipotensão, como, por exemplo, choque resultando numa diminuição do VD aparente. Com um VD reduzido, a dose de ataque de uma droga poderia ser reduzida para evitar níveis potencialmente tóxicos de droga.

Em geral, em um quadro hemodinâmico gravemente comprometido é aconselhável ser conservador, evitando doses de ataque e de manutenção potencialmente tóxicas. Níveis de droga e a condição clínica devem ser monitorados cautelosamente, e doses devem ser ajustadas de acordo com a necessidade.

Abordagem à dose excessiva de drogas

Os princípios de farmacocinética discutidos anteriormente podem ser usados para determinar a melhor maneira de eliminar a droga no caso de uma superdosagem, particularmente se hemodiálise ou hemoperfusão são consideradas. O objetivo maior é aumentar o *clearance* da droga, removendo uma fração substancial da sua carga total. Avaliação do VD e dos valores de *clearance* pode proporcionar alguma orientação. Para drogas com um VD amplo (p. ex., digoxina; Tabela 28-1), somente uma pequena porção pode ser removida porque o *clearance* afeta somente a porção de droga presente no plasma, e uma grande parte da droga no corpo está fora do compartimento plasma. De forma semelhante, para drogas com altos valores de *clearance*, a hemoperfusão pode aumentar muito pouco o *clearance* total, e não é indicada. A Tabela 28-2 fornece dados para determinar se a hemodiálise é apropriada para remover muitas das drogas frequentemente usadas.

Uso de fármacos em idosos

Administrar drogas a idosos é provavelmente a área mais desafiadora na terapêutica de adultos, devido a múltiplos fatores: a grande probabilidade de doenças múltiplas, frequentemente com muitos sistemas envolvidos, assim como a necessidade desses pacientes ingerirem muitas drogas (prescritas com frequência por diferentes médicos), além de grande probabilidade de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Esses fatores em conjunto contribuem para uma frequência significativamente aumentada de interações medicamentosas e respostas adversas às drogas neste grupo de pacientes.

Mudanças Farmacocinéticas com a Idade

Essas mudanças podem ser secundárias a efeitos das mudanças gerais da fisiologia do envelhecimento, como as mudanças na composição corpórea, ou a mudanças específicas em órgãos importantes farmacocineticamente (p. ex., rins e fígado). A distribuição de drogas tende a mudar drasticamente com a idade, principalmente devido às mudanças na composição corpórea. O mais característico é o aumento na gordura total do corpo, acompanhado da diminuição da massa corporal magra e da água total do corpo. Mudanças podem ocorrer, também, na concentração de proteínas plasmáticas, particularmente albumina, que diminui com o envelhecimento hepático. As modificações na distribuição se manifestam como mudanças no VD aparente. Para drogas hidrossolúveis que não estão ligadas a proteínas plasmáticas o VD aparente está reduzido. Em contraste, para drogas lipossolúveis, o VD está aumentado. Mudanças mínimas no metabolismo acompanham a idade, mas elas sozinhas não podem responder pelas alterações farmacocinéticas.

Excreção pode estar alterada em idosos e o *clearance* de muitas drogas diminui. O débito cardíaco e o fluxo sanguíneo para os rins e fígado também podem diminuir. TFG pode ser reduzida em 50%. A eliminação hepática de drogas é menos afetada, exceto para drogas com um alto *clearance* hepático (p. ex., lidocaína). A meia-vida de eliminação para muitas drogas está aumentada com a idade como consequência do maior VD aparente e de um decréscimo do *clearance* hepático ou renal (Equação 5).

Mudanças Farmacodinâmicas com a Idade

Essas mudanças são resultado da modificação na responsividade do órgão-alvo. Elas requerem o uso de doses pequenas de droga em idosos, mesmo se a farmacocinética está inalterada. Isso afeta muitas drogas habitualmente usadas em idosos, por exemplo ansiolíticos e drogas sedativo-hipnóticas podem produzir maior depressão do sistema nervoso central em idosos em concentrações que são bem toleradas em adultos jovens. De forma similar, anticoagulantes (p. ex., varfarina) podem produzir hemorragia em idosos nas concentrações que são bem toleradas em adultos jovens.

Recomendações Gerais para Uso de Medicamentos em Idosos

- O *clearance* de drogas eliminadas pelos rins pode ser reduzido em 50%.
- Drogas que são eliminadas primariamente pelo fígado não necessitam de ajuste pela idade, com exceção das drogas com alto *clearance* hepático, que podem ser afetadas pelo decréscimo do fluxo de sangue para o fígado relacionado à idade.
- Devido ao aumento da sensibilidade do órgão-alvo em idosos, somente a menor dose efetiva deverá ser usada.
- Revisões frequentes do histórico medicamentoso do paciente deverão ser realizadas, incluindo não somente as medicações prescritas, mas também medicações vendidas sem receita médica, tendo em mente o aumento do risco potencial de interações medicamentosas e reações adversas.

Interações entre drogas

Como pacientes são geralmente tratados com múltiplos agentes mesmo para uma só doença, as possibilidades de interações medicamentosas são grandes. Geralmente a maioria das interações medicamentosas clinicamente importantes envolve uma droga com um baixo índice terapêutico (p. ex., varfarina) e um efeito farmacológico facilmente detectável (p. ex., hemorragia), de modo que um pequeno aumento na quantidade de droga produz um efeito significativo (toxicidade).

É difícil avaliar de forma exata a prevalência de interações medicamentosas tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais, principalmente porque não existem mecanismos de vigilância formais e compreensíveis disponíveis. O risco de interações medicamentosas parece estar aumentando, particularmente para pacientes críticos hospitalizados, que frequentemente tomam mais de dez medicamentos.

Existem basicamente dois tipos de interações medicamentosas: 1) as interações medicamentosas farmacocinéticas, causadas por mudanças na quantidade de droga ou metabólito ativo no local de ação, e 2) interações medicamentosas farmacodinâmicas (sem mudanças na farmacocinética), causadas por mudanças no efeito da droga.

Interações Medicamentosas Farmacocinéticas

Redução da Quantidade de Droga no Local de Ação

Absorção Diminuída

O lúmen gastrointestinal talvez seja o melhor exemplo de uma área onde a interação medicamentosa pode resultar em redução da absorção da droga. Algumas drogas frequentemente usadas podem ilustrar esse tipo de interação. Para muitas drogas uma interação físico-química pode impedir sua absorção. Drogas como colestipol e colestiramina (resinas usadas para reduzir o colesterol e se ligar a ácidos biliares) podem também se ligar a outras drogas presentes no lúmen gastrointestinal, incluindo digoxina e varfarina. Devido ao potencial de muitas outras drogas também serem ligadas, recomenda-se que não sejam administradas até duas horas após colestipol e colestiramina. Outro tipo de interação ocorre quando íons metálicos (p. ex., alumínio, cálcio e magnésio presentes em antiácidos e ferro em suplementos para tratamento de deficiência de ferro) formam complexos insolúveis com tetraciclinas, agindo como agentes quilantes. Outro medicamento comumente usado que reduz a absorção é a suspensão de caolina-pectina para tratamento de diarreias. Esses medicamentos podem inibir de forma significativa a absorção de drogas coadministradas (p. ex., digoxina).

Drogas que são particularmente suscetíveis a mudanças de pH podem ter absorção reduzida quando coadministradas com drogas que afetam a acidez gástrica ou alteram o grau de exposição a pH baixo. Inibidores de bomba de prótons e os antagonistas do receptor H_2, podem elevar o pH gástrico, o que pode inibir a dissolução e a subsequente absorção de drogas que são bases fracas (p. ex., cetoconazol). Medicamentos que retardam o esvaziamento gástrico (p. ex., alcaloides da beladona) podem aumentar a

degradação de uma droga coadministrada que seja sensível a ácido (p. ex., levodopa), resultando num decréscimo de absorção.

Distribuição Alterada

Drogas que usam o mesmo processo de transporte ativo para alcançar seus locais de ação podem competir no nível do transporte, resultando em baixos níveis de droga atingindo esse local. O exemplo clássico desse tipo de interação é a coadministração de anti-hipertensivos tipo guanidina com antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas e certas aminas simpaticomiméticas (p. ex., efedrina), que bloqueiam os efeitos anti-hipertensivos do primeiro.

Metabolismo Aumentado

Muitas drogas (p. ex., barbitúricos como o fenobarbital, fenitoína, etanol, glutetimida, griseofulvina, rifampicina) e substâncias tóxicas (como fumaça de cigarro e certos hidrocarbonetos clorados) podem acelerar o metabolismo hepático de outras drogas (p. ex., corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, certos bloqueadores β-adrenérgicos, teofilina e varfarina) por indução da atividade do sistema oxidase de função mista (CYP) do citocromo P-450.

Mais Droga no Sítio de Ação Absorção Aumentada

Absorção Diminuída

Qualquer droga que aumenta a velocidade de esvaziamento gástrico (p. ex., metoclopramida) pode aumentar potencialmente a absorção de drogas instáveis em meio ácido. Além disso, drogas que diminuem a motilidade intestinal (p. ex., anticolinérgicos) podem aumentar a absorção de drogas que são relativamente pouco absorvidas (p. ex., comprimidos de digoxina) por aumentar o tempo de contato da droga com a superfície de absorção.

Distribuição Alterada

Drogas ligadas a proteínas são limitadas na sua distribuição (particularmente para o local de ação) e não estão acessíveis para metabolismo ou excreção. Drogas podem competir com outras por ligação a proteínas plasmáticas, resultando em interações medicamentosas. Sulfonamidas podem deslocar barbitúricos ligados à albumina sérica, levando a níveis aumentados de barbitúricos livres com possibilidade de efeitos tóxicos.

Metabolismo Reduzido

Uma das mais impressionantes interações medicamentosas é produzida quando uma droga inibe o metabolismo de outra droga, levando ao acúmulo da segunda droga e a risco significativo de toxicidade. Esse tipo de interação origina-se do uso de 6-mercaptopurina, uma droga antileucêmica com um baixo índice terapêutico, com alopurinol, frequentemente usado para controlar hiperuricemia. A interação pode resultar numa toxicidade potencialmente mortal.

Algumas drogas podem inibir o metabolismo de muitas outras. Cimetidina pode inibir o metabolismo de diazepam, imipramina, lidocaína, propranolol, quinidina, teofilina e varfarina. Amiodarona inibe o metabolismo dos bloqueadores de canais de cálcio, fenitoína, quinidina e varfarina. De particular importância é sua meia-vida de um a dois meses, que faz com que continue a inibir o metabolismo de drogas por vários meses depois de sua interrupção.

Outras drogas destacam-se por ter o metabolismo inibido por uma variedade de diferentes drogas. O metabolismo do anticoagulante varfarina comumente usado é inibido não somente pela cimetidina e amiodarona, mas também por muitas outras drogas, inclusive álcool, alopurinol, dissulfiram, metronidazol, fenilbutazona, sulfinpirazona e trimetoprima-sulfametoxazol. De forma semelhante, o metabolismo de fenitoína é também inibido por outras drogas, incluindo cloranfenicol, clofibrato, dicumarol, disulfiram, isoniazida (acetiladores lentos), fenilbutazona e ácido valproico.

Embora a maioria dos exemplos mencionados envolva enzimas que metabolizam as drogas no fígado, as enzimas metabolizadoras de drogas localizadas fora do fígado também podem ser afetadas por certas drogas. O exemplo mais conhecido é a monoamino oxidase, que pode ser afetada por inibidores inespecíficos de monoamino oxidase, resultando no acúmulo de catecolaminas em múltiplos locais após sua liberação em resposta à ingestão de alimentos contendo tiramina, como queijos envelhecidos, carnes curadas ou maturadas, além de carnes, peixes ou frangos estragados.

Excreção Reduzida

Drogas podem competir por sistemas de transporte ativo presentes nos rins. A maioria dessas interações envolve transportadores ácidos. A interação mais conhecida é a inibição no transporte de penicilina pela probenecida, levando ao declínio do *clearance* da penicilina e resultando no aumento dos níveis plasmáticos – uma interação usada no passado para maximizar a terapia com penicilina. Um efeito inibitório similar na excreção renal de metotrexato pode ser produzido por salicilatos, fenilbutazona e probenicida. O transporte ativo de drogas básicas (p. ex., procainamida) também pode ser inibido por outras drogas (p. ex., cimetidina e amiodarona).

Interações Medicamentosas Farmacodinâmicas

Por meio de interações farmacodinâmicas, drogas interagem no nível do receptor (alvo) ou podem produzir efeitos aditivos em locais separados nas células. Um exemplo do primeiro é a interação entre epinefrina e propranolol, que bloqueia receptores β-adrenérgicos, tendo como resultado que os efeitos α-adrenérgicos de epinefrina não sofrem oposição. Essa interação indesejável pode resultar numa hipertensão grave.

Existem muitos exemplos do efeito aditivo entre drogas. A aspirina, que pode produzir aumento do tempo de sangramento pela ação nas plaquetas, pode interagir com a varfarina, que afeta a coagulação. O resultado é um aumento do risco de hemorragia. De forma semelhante, drogas cardíacas, como bloqueadores β-adrenérgicos e bloqueadores de canais de cálcio, quando coadministrados, têm efeitos inotrópicos negativos

cumulativos, resultando em um risco aumentado de insuficiência cardíaca.

Diagnóstico e prevenção de interações medicamentosas

Para reconhecer uma interação entre drogas, o índice de suspeita deve ser alto sempre que múltiplas drogas são usadas juntas. Devido à lista sempre crescente de interações conhecidas e suspeitas, é impossível para um clínico lembrar todas ou até mesmo muitas das interações possíveis.

Várias situações clínicas levantam suspeitas sobre a possibilidade de interações entre drogas:

- O uso de alguma droga de baixo índice terapêutico (Tabela 28-3) deve despertar suspeita.

Tabela 28-3

Medicamentos com baixos índices terapêuticos de alto risco para eventos adversos a drogas e interações medicamentosas

Anticoagulantes
Antiarrítmicos
Anticonvulsivantes
Digoxina
Carbonato de lítio
Hipoglicemiantes orais
Teofilina

- À medida que o número de drogas usadas simultaneamente aumenta, há um risco relativamente grande de interações medicamentosas, particularmente com mais de dez drogas.
- Pacientes críticos, que têm doenças em vários sistemas com comprometimento da função renal, hepática, cardíaca ou pulmonar, têm maior risco de interações entre drogas. Esse risco pode ser maior em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida, que têm um sistema imunológico comprometido e também utilizam um grande número de drogas.
- Pacientes com várias doenças psiquiátricas ou de comportamento (p. ex., dependentes químicos que fazem uso não somente de um grande número de drogas prescritas, mas também de drogas ilícitas e álcool) estão sob risco de desenvolver interações entre drogas.

  Outro tipo de interação medicamentosa que está se tornando cada vez mais importante é aquele entre componentes alimentares (p. ex., suco de pomelo – toranja) ou produtos naturais (p. ex., ervas) e drogas. O uso concomitante de suco de pomelo,

devido à sua inibição do sistema enzimático citocromo P-450 3A4 intestinal, pode elevar os níveis de drogas metabolizadas por essa via (p. ex., saquinavir, ciclosporina e verapamil) e pode resultar em efeitos tóxicos ou adversos.

Muitas medidas podem ser tomadas para prevenir interações entre drogas:

- Ao preencher o prontuário médico, é importante documentar todas as drogas que o paciente está tomando (e que tomou recentemente), incluindo as prescritas, as que não necessitam de prescrição e outras com potencial de adição.
- É desejável reduzir o número de drogas que o paciente está tomando com uma revisão frequente da lista de medicamentos para assegurar que cada droga continua sendo necessária.
- Deve haver uma grande suspeita quando são usadas medicações com baixo índice terapêutico e alto risco de interação entre drogas (Tabela 28-3).
- Situações clínicas de alto risco, como ocorre em pacientes em estado crítico, devem levantar suspeita de interação adversa entre drogas.
- Interações adversas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial sempre que houver alguma mudança na evolução do paciente.

Reações adversas a drogas

Uma resposta adversa a droga é um efeito indesejável produzido por uma droga em doses habituais, que tipicamente precisa de redução ou interrupção do agente suspeito e pode necessitar de tratamento para os efeitos nocivos produzidos. Prejuízo adicional pode ocorrer com a continuidade ou em terapia futura com a droga.

Epidemiologia

O impacto financeiro de RADs é estimado em mais de $100 bilhões, por ano. A incidência real de reações adversas a drogas é difícil de ser quantificada porque muitos casos não são reconhecidos ou notificados. Vários grandes estudos têm mostrado que a incidência pode aproximar-se de 20% para pacientes ambulatoriais (maior ainda para pacientes que tomam 15 ou mais drogas) e 2 a 7% para pacientes internados. A incidência de RADs aumenta exponencialmente com mais de quatro drogas. Meta-análise de vários estudos prospectivos sugere que RADs são agora a terceira principal causa de morte em pacientes hospitalizados. É claro por estudos mais recentes que um grupo de drogas relativamente pequeno (Tabela 28-3) continua a estar envolvido na maioria das RADs relacionados. Tendências atuais sugerem que a incidência de respostas adversas deve aumentar como resultado do aumento no uso de medicamentos prescritos e de medicamentos vendidos sem receita médica.

Etiologia

A maioria das respostas adversas a drogas é causada por efeito farmacológico excessivo (mas previsível) da droga ou efeito tóxico ou imunológico da droga ou um metabólito (tipicamente não esperado).

Respostas Tóxicas Previsíveis a Droga

Respostas excessivas a drogas que causam efeitos adversos podem ser em decorrência de qualquer condição que cause alterações tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas (discutidas anteriormente). Tem havido grande interesse na disciplina da farmacogenômica, que explora o papel dos fatores genéticos em alterações tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas e o consequente aumento da suscetibilidade às RADs. Existem atualmente amplas evidências que mudanças moleculares nos genes que codificam enzimas que metabolizam drogas podem responder pela variabilidade na farmacocinética e efeitos de drogas observados em estudos populacionais. Atualmente existem muitos exemplos do papel da farmacogenômica na resposta e efeito alterados de drogas. Três dos mais bem estudados exemplos de polimorfismo são associados a debrisoquina/esparteína, acetilação e mefenitoína. Cada um está associado a herança autossômica recessiva e juntos são responsáveis pelo metabolismo de aproximadamente 40 drogas (Tabela 28-4). Indivíduos com genes autossômicos recessivos são "metabolizadores fracos", com farmacocinética potencialmente alterada que resulta em concentrações plasmáticas elevadas da droga e pode levar a efeitos tóxicos. Estudos recentes têm se concentrado em alterações genômicas associadas a variabilidade na resposta a algumas drogas comumente usadas. Assim, a variabilidade da resposta à varfarina (Capítulo 37) é agora reconhecida como sendo devida a polimorfismos de um único nucleotídeo nos genes do citocromo P-450 2C9 (*CYP2C9*) e da vitamina K epóxido redutase (*VKOR*). Esses polimorfismos de um único nucleotídeo têm um efeito significativo sobre as necessidades de dose de varfarina. Da mesma forma, os polimorfismos nos genes do transportador podem ter profundos efeitos sobre a farmacocinética de estatinas (Capítulo 213). Uma variante genética comum do polipeptídeo orgânico 1B1 pode reduzir a captação hepática de muitas estatinas, aumentando o risco de miopatia induzida por estatina. Além disso, é agora reconhecido que o prejuízo genético da atividade de efluxo do transportador G2 ligante a adenosina trifosfato pode resultar em um aumento na exposição sistêmica a várias estatinas. De particular importância para a terapêutica é que os efeitos desses polimorfismos genéticos diferem, dependendo da estatina especificamente utilizada. Isso fornece uma base racional para uma abordagem individualizada para o uso de agentes terapêuticos de redução de lipídios.

Tabela 28-4

Polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de drogas

TIPO	EXEMPLOS PRIMÁRIOS DE DROGAS	OUTRAS MEDICAÇÕES QUE SÃO SUBSTRATOS	INCIDÊNCIA DE “METABOLIZADORES RUINS” EM BRANCOS (%)	ENZIMA ENVOLVIDA
Polimorfismo de debrisoquina/ esparteína	Amitriptilina codeína, tamoxifeno	Antidepressivos, antiarrítmicos, drogas bloqueadoras dos receptores β-adrenérgicos, codeína, dextrometorfano, neurolépticos	5-10	Citocromo P-450 IID6 (CYP2D6)
Polimorfismo de mefenitoína	Mefenitoína	Mefobarbital, hexobarbital, diazepam, omeprazol	4 (japoneses, chineses, 15-20)	Citocromo P-450 IIC (CYP2C)
Polimorfismo de *N*-acetilação	Isoniazida, sulfadiazina	Hidralazina, fenelzina, procainamida, dapsona, sulfametazina, sulfapiridina, aminoglutetimida, ácido aminossalicílico, sulfassalazina	40-70 (japoneses 10-20)	*N*-acetiltransferase (NAT2)
Polimorfismo de conjugação metil	Catecolaminas	L-dopa, metildopa	25-30	Catecol- *O* metiltransferase (COMT)

Um exemplo particularmente impressionante ocorre com certos agentes quimioterápicos que têm uma janela terapêutica relativamente estreita e o potencial de produzir efeito citotóxico grave (p. ex., deficiência na atividade da desidrogenase de di-hidropirimidina pode resultar em efeito tóxico mortal depois da administração de 5-fluorouracil). Essas deficiências tipicamente não são reconhecidas até o paciente tomar a droga. Eles geralmente são descritas como síndromes “farmacogenéticas”.

Outras alterações genéticas não afetam especificamente o metabolismo e não produzem uma variação de alterações quantitativas, mas podem resultar em defeitos “qualitativos” e frequentemente estão associadas a defeitos estruturais. O exemplo clássico é glicose-6-fosfato desidrogenase. Indivíduos com deficiência nessa enzima não toleram o estresse oxidativo produzido por algumas drogas, levando a hemólise (Capítulo 164). Drogas que podem produzir esse quadro clínico incluem aspirina, nitrofurantoína, primaquina, probenicida, quinidina, quinino, sulfonamidas, sulfonas e vitamina K. Outro defeito similar é a deficiência de metemoglobina redutase, que resulta numa inabilidade em manter o ferro da hemoglobina no estado ferroso, causando metemoglobinemia (Capítulo 161) depois de exposição a drogas oxidantes, como nitritos, sulfonamidas e sulfonas.

Respostas Tóxicas Imprevisíveis a Drogas

Outras respostas adversas tóxicas ou imunológicas não são previsíveis e não são obviamente devidas a um aumento da concentração da droga (farmacocinética) ou efeito da droga (farmacodinâmica). Respostas tóxicas imprevisíveis incluem reações diretas entre droga e um órgão específico (p. ex., drogas contendo platina, como a cisplatina, podem produzir toxicidade direta no rim e no oitavo nervo craniano). Com outras drogas,

o metabolismo da droga para um intermediário ativo deve ocorrer primeiro. Com uma dose-padrão de acetaminofeno nenhum efeito adverso ocorre, porque a quantidade relativamente pequena do metabólito reativo formado pelo metabolismo de oxidação é rapidamente desintoxicada pela glutationa reduzida. Em superdosagem, a glutationa é depletada, e o metabólito ativo restante pode danificar o fígado. A compreensão do mecanismo dessa ação tóxica fornece uma base lógica para o tratamento de superdosagem de acetominofeno. Substâncias contendo radical sulfidrila (p. ex., *N*-acetilcisteína), que é capaz de formar complexos com o metabólito reativo, podem ser administradas para reduzir a quantidade de metabólitos tóxicos livres presentes, protegendo o fígado.

Reações imunológicas a drogas em geral não são produzidas somente pela droga. Assim como outras substâncias de pequeno peso molecular (<1.000 D), elas caracteristicamente não são antigênicas por si mesmas. Quando uma droga ou metabólito reativo combina-se com uma proteína para formar um complexo droga-proteína pode tornar-se antigênica e ser capaz de provocar uma resposta imune.

Talvez a forma mais impressionante de alergia à droga seja a anafilaxia, que é causada por uma hipersensibilidade mediada por IgE. Muitas drogas de diferentes classes podem produzir esse tipo de alergia à droga. O exemplo mais conhecido é a resposta anafilática gerada por penicilina, que pode ocorrer depois de esta ser administrada por qualquer via. O teste de pele com penicilina G, ácido peniciloico ou peniciloil polilisina pode identificar pacientes de risco e deveria ser realizada em pacientes com suspeita de alergia à penicilina que necessitam de tratamento com penicilina. Se o teste de pele for positivo, o paciente deve ser submetido à dessensibilização antes de receber penicilina. Se o teste de pele for negativo, a penicilina pode ser administrada com cautela.

Diagnóstico das respostas adversas a drogas

Embora muitos dos bem conhecidos efeitos adversos a drogas sejam devidos a um grupo de drogas relativamente pequeno, toda droga potencialmente pode causar uma resposta adversa. O médico sempre deve considerar a possibilidade de uma RAD no diagnóstico diferencial, mesmo que nada tenha sido relatado anteriormente para a droga em particular. Em edições anteriores deste livro nós fornecemos uma tabela, listando várias apresentações clínicas associadas com RADs. O leitor agora é encaminhado a inúmeros web sites que fornecem informações mais completas e atualizadas sobre RADs do que poderiam ser detalhadas aqui. Por exemplo, www.prosoftedc.com/aers/aers.php permite que se monitore a segurança de fármacos com acesso ilimitado a informações atualizadas da Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (AERS).

Em muitos casos, é evidente que uma droga específica produziu uma RAD, tais como o aparecimento de uma erupção de pele em um paciente saudável para quem recentemente foi prescrita uma droga única (p. ex., penicilina). Em outros casos, o efeito produzido pela droga pode ser difícil de distinguir de outros estados patológicos. Em outros casos ainda, o efeito adverso pode imitar a doença que está sendo tratada (p. ex., uma arritmia desenvolvida em um paciente sendo tratado com uma droga antiarrítmica).

Em uma perspectiva de saúde pública, é altamente desejável ter um mecanismo

disponível para detectar, catalogar e rastrear a incidência e a gravidade das respostas adversas a drogas não somente para drogas em diversos estágios de desenvolvimento, mas também para as que foram aprovadas anteriormente. A Food and Drug Administration (FDA) norte-americana rastreia eventos adversos a drogas através de um programa de notificação voluntária, MedWatch. Profissionais de atenção à saúde são encorajados a notificar qualquer evento adverso ou problemas de produto em um formulário que pode ser enviado por correio, fax ou eletronicamente para a FDA. Apesar de vários métodos para pesquisar as respostas adversas a drogas terem sido propostos, imprescindivelmente a cooperação entre clínicos e profissionais da saúde deve ser encorajada.

Leituras sugeridas

De Gregori, M., Allegri, M., De Gregori, S., et al. How and why to screen for CYP2D6 interindividual variability in patients under pharmacological treatments. *C urr Drug Metab*. 2010; 11:276–282. *O polimorfismo do CYP2D6 afeta significativamente a famarcocinética de cerca de 50% das drogas em uso clínico que são substratos para CYP2D6.*

Evans, B. J. Establishing clinical utility of pharmacogenetic tests in the post-FDAAA era. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88:749–751. *Os Atos de Emendas do FDA, quando totalmente implantados, oferecerão novas fontes de evidência e de mecanismos regulatórios durante a fase de pós-mercado de drogas.*

Guest, E. J., Rowland-Yeo, K., Rostami-Hodjegan, A., et al. Assessment of algorithms for predicting drug-drug interactions via inhibition mechanisms: comparison of dynamic and static models. *B r J Clin Pharmacol*. 2011; 71:72–87. *A avaliação de métodos para prever interações medicamentosas e suas relevâncias clínicas.*

Kamali, F., Wynne, H. Pharmacogenetics of warfarin. *Annu Rev Med*. 2010; 61:63–75. *Analisa o papel de vários fatores genéticos na terapia com varfarina.*

Kennedy, D. A., Seely, D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9:79–124. *Revisão de interações clinicamente importantes que podem resultar de coexposição a remédios herbais comumente usados e prescrição de drogas.*

Kunac, D. L., Tatley, M. V. Detecting medication errors in the New Zealand pharmacovigilance database: a retrospective analysis. *Drug Saf*. 2011; 34:59–71. *As medicações mais comumente envolvidas foram antibacterianos para uso sistêmico e agentes anti-inflamatórios, com alterações dos sistemas gastrointestinal e respiratório os eventos adversos mais comumente relatados.*

Moyer, T. P., O'Kane, D. J., Baudhuin, L. M., et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:1079–1094. *Revisão atualizada do uso de varfarina sob uma perspectiva farmacogenômica.*

Pai, M. P. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17:53–62. *Explora estratégias e controvérsias atuais para estimar o RFG e clearance de creatinina ente pacientes obesos na prática clínica.*

Seden, K., Dickinson, L., Khoo, S., et al. Grapefruit-drug interactions. *Drugs*. 2010; 70:2373–2407. *Revisão da sua interação com bloqueadores de canais de cálcio, imunosasupressores, anti-histamínicos e outras drogas.*

Steinman, M. A., Hanlon, J. T. Managing medications in clinically complex elders: "there's got to be a happy medium". *JAMA*. 2010; 304:1592–1601. *Abordagem sistemática avaliando regimes de medicamentos no contexto de realidade clínica, situação social e metas de cuidados.*

Wang, L., McLeod, H. L., Weinshilboum, R. M. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011; 364:1144–1153. *Análise.*

Woodcock, J. Assessing the clinical utility of diagnostics used in drug therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88:765–773. *O exame da utilidade clínica e os desafios do diagnostic na terapia medicamentosa.*

29

Dor

Steven P. Cohen and Srinivasa N. Raja

A dor é onipresente na vida, geralmente servindo como um sinal de aviso de lesão iminente ou real para o organismo. Como tal, a dor é anterior aos seres humanos, remontando aos nossos ancestrais mais primitivos. A dor é também uma pista de diagnóstico vital para os médicos. Os médicos devem estar intimamente familiarizados com a dor, porque é o sintoma mais comum para que os pacientes procurem atendimento médico. Segundo o relatório anual do governo dos Estados Unidos sobre a saúde dos norte-americanos, um em cada quatro adultos sofreu com um ataque de um dia inteiro de dor nos últimos 30 dias, e 10% sofrem de dor todos os dias. Entre os vários tipos de dor, a dor nas costas é a mais comum, seguida por dores de cabeça e artralgias. Dor na coluna é a principal causa de incapacidade nos países industrializados, com os custos econômicos excedendo a US$ 100 bilhões anualmente nos Estados Unidos, segundo algumas estimativas. Grupos especiais em situação de risco específico para a dor crônica incluem idosos e indivíduos com morbidades físicas e psicológicas. Várias condições caracterizadas por dor crônica, como a síndrome do intestino irritável, cistite intersticial, fibromialgia e síndrome de dor regional complexa são mais prevalentes em mulheres que homens.

Definição

A International Association for the Study of Pain define dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano." Essa definição reconhece que a dor pode ser sentida, em algumas circunstâncias, na ausência de danos em curso nos tecidos, como a dor fantasma após amputação cicatrizada. Uma implicação desta definição é a suposição de que a dor é sempre subjetiva, portanto, um relato de dor do paciente sempre deve ser aceito como fato na ausência de prova contrária.

Fisiopatologia

Classificação dos Estados de Dor

Múltiplas classificações têm sido utilizadas para descrever os estados de dor com base na duração, fonte anatômica ou etiologia. A *dor aguda* geralmente resulta de lesão ou inflamação, tem um valor de sobrevivência e pode desempenhar um papel no processo

de cicatrização através da promoção de comportamentos que minimizem novas lesões. Em contrapartida, a *dor crônica* talvez seja melhor interpretada como uma “doença” que não serve a nenhum propósito útil. Embora não exista limite claro entre as transições de dor aguda para um estado crônico, é geralmente aceito que a dor que persiste além do período de cicatrização esperado é patológica. Na maioria dos casos, este período é entre três e seis meses. A intensidade da dor pode ser classificada como leve (1 a 3), moderada (4 a 5), ou grave (≥ 6 numa escala de classificação numérica de 0 a 10).

Dores Somática e Visceral

A dor pode ter origem em estruturas somáticas ou viscerais. A *dor somática* é bem localizada e geralmente resulta de lesão ou doença da pele, estruturas musculoesqueléticas e articulações. A *dor visceral* surge a partir da disfunção de órgãos internos e pode resultar de inflamação, isquemia, oclusão do fluxo resultando em distensão capsular ou do órgão (p. ex., cálculos renais, obstrução intestinal, colecistite) ou de doença funcional (p. ex., síndrome do intestino irritável). Em contraste com a dor somática, a dor visceral é geralmente difusa e mal localizada, está frequentemente referida a regiões somáticas (p. ex., isquemia do miocárdio irradiando para o braço), e tende a ser associada com reflexos autonômicos exagerados e maiores características emocionais.

Dor Neuropática, Nociceptiva e Mista

A dor pode ser etiologicamente classificada como neuropática, nociceptiva ou mista (Tabela 29-1). A *dor neuropática* é definida como dor resultante de doença ou lesão do sistema nervoso somatossensorial periférico ou central. Estados comuns de dor neuropática incluem neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e dor radicular. A *dor nociceptiva* geralmente resulta de uma lesão ou doença que afeta estruturas somáticas como pele, músculo, tendões e ligamentos, ossos e articulações. Dor associada ao câncer pode resultar do próprio tumor ou pode ser uma consequência do tratamento (p. ex., cirurgia, quimioterapia e radioterapia). À luz das múltiplas e diferentes etiologias, a dor do câncer avançado é um exemplo típico de um estado de dor mista.

Tabela 29-1

Classificação e prevalência de condições dolorosas comuns

Neuropática		*Nociceptiva*		
PERIFÉRICA	**CENTRAL**[*]	**SOMÁTICA**	**VISCERAL**	**MISTA**
Neuropatia periférica (1-3%)	Dor central pós-AVC (8%)	Artrite (25-40% em pessoas com > 40 anos)	Endometriose (10% em mulheres em idade reprodutiva)	Dor de cabeça (15% para a enxaqueca, 20-30% para tipo tensional)
Neuralgia pós-herpética (incidência anual de 0,1-0,2%)	Lesão medular (30-50%)	Dor miofascial (5-10%)	Síndrome do intestino irritável (5-15%)	Câncer[§] (% prevalência em toda a vida 30-40%)
Dor pós-cirúrgica crônica (2-10% após a cirurgia)	Esclerose múltipla (25%)	Fibromialgia[†] (2-4%)	Cistite intersticial (0,2-1% das mulheres)	Dor lombar[||] (prevalência pontual de 10-30%)
Dor do membro fantasma (30-60% dos pacientes com amputação de grande membro)	Mal de Parkinson (10%)	Doenças dos tecidos conjuntivos (0,2-0,5%)	Úlceras/gastrite/esofagite (3-9%)	Dor no pescoço[||] (incidência anual de 20-30%)
Neuralgia do trigêmeo (0,01%)	Convulsões (1-3%)	Dor de queimadura[‡] (incidência anual de queimaduras que exigem internação 0,01%)	Colecistite/apendicite	Dor isquêmica[¶]
Radiculopatia/estenose espinal (3-10%)				
Síndrome da dor regional complexa (0,03%, 3-20% após cirurgia ortopédica)				
Síndromes de aprisionamento nervoso (p. ex., túnel do carpo, desfiladeiro torácico, meralgia parestésica; 2-4%)				

[*]As taxas de prevalência representam a proporção dos pacientes com a condição que desenvolvem dor.

[†]Alguns casos podem representar uma variante da dor central.

[‡]Queimaduras de terceiro grau geralmente associadas à dor neuropática.

[§]A dor neuropática ocorre em 20-50% dos casos e pode ocorrer secundária à invasão tumoral, cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

[||]A dor neuropática pode acompanhar a dor nociceptiva em 10-35% dos casos.

[¶]A dor é normalmente nociceptiva, porém quando de longa duração, pode resultar em neuropatia isquêmica.

Dor Disfuncional

Há um grupo de síndromes dolorosas que foram caracterizadas por amplificação da sinalização da dor na ausência de qualquer inflamação ou lesão (como na dor nociceptiva) ou danos ao sistema nervoso (como na dor neuropática). Estas condições incluem estados dolorosos como a fibromialgia, síndrome do intestino irritável e cistite intersticial. Os mecanismos fisiopatológicos precisos da dor nesses distúrbios não são claros, embora compartilhem algumas características da dor neuropática. Outros estados dolorosos crônicos, como eritromelalgia primária e transtorno de dor extrema paroxística, são talvez mais bem descritos como canalopatias hereditárias associadas com mutações do canal de sódio dependentes de cálcio Nav1.7. Essas mutações levam a um aumento da excitabilidade de fibras nociceptivas aferentes e atividades em curso nos neurônios sensoriais, resultando em dor espontânea.

Mecanismos da Dor

A dor resulta da ativação de receptores periféricos especializados (nociceptores) por um evento nocivo (estímulo). Estes estímulos são de três categorias: *mecânico* (p. ex., pressão, crescimento do tumor, incisão), *térmico* (p. ex., quente ou frio), ou *químico* (p. ex., isquemia ou infecção). O estímulo é então convertido num sinal elétrico do nervo (*transdução*), que é transmitido ao longo dos axônios de fibras nervosas fracamente mielinizadas (A-delta) ou fibras não mielinizadas (C) através de caminhos específicos (*transmissão*). A *modulação* refere-se à atenuação dos sinais dolorosos através de atividade inibidora intrínseca dentro dos sistemas nervosos periférico e central antes de ser entendida como uma sensação desagradável (*percepção*). A *dor patológica* é o resultado de alterações no sistema nervoso periférico ou central induzidas por lesões ou doenças levando a alterações no processo de sinalização da dor. Um exemplo importante da dor patológica advinda de lesões no sistema nervoso é a *sensibilização periférica*. Essa forma de dor é caracterizada pelo desenvolvimento de atividade ectópica espontânea em nervos lesionados e células ganglionares da raiz dorsal, bem como de sensibilidade elevada para estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. Estudos recentes mostraram um papel importante de citocinas como o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e interleucinas liberadas pelos macrófagos e outras células inflamatórias no processo de sensibilização periférica.

A ativação prolongada e repetida de fibras aferentes nociceptivas produz *sensibilização central*, um estado de sensibilidade aumentada dos neurônios centrais de sinalização da dor. Ativação de receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) por glutamato parece ser um mecanismo importante para a sensibilização central. Estudos recentes indicam que, além de alterações funcionais em neurônios, astrócitos e microglia podem também desempenhar um papel importante no processo de sensibilização central. Outras alterações centrais de neuroplasticidade que podem contribuir para estados de dor neuropática incluem a hiperatividade em consequência de desaferentação que pode ocorrer após lesões da medula espinal ou por avulsão, perda de inibição de fibras aferentes grossas, reorganização de conexões centrais de fibras aferentes primárias e mecanismos excitatórios modulatórios descendentes. Sensibilização central e, em menor extensão, a sensibilização periférica, são consideradas as principais responsáveis pela dor induzida por estímulos inócuos (*alodinia*) e aumento da dor para estímulos normalmente

nocivos (*hiperalgesia*), que são frequentemente observados em estados de dor neuropática.

Diagnóstico

História

Semelhante ao processo diagnóstico de qualquer sintoma, a avaliação da dor começa com uma história completa. Um dos princípios primários de avaliação da dor é que queixas subjetivas devem ser sempre levadas a sério. Não há atualmente nenhum teste de diagnóstico que possa medir a dor ou mesmo averiguar a sua existência. As técnicas mais promissoras envolvem ressonância magnética funcional, que reflete o metabolismo cerebral. Atualmente, essas técnicas são ferramentas de pesquisa que nos ajudam a entender que os cérebros de pacientes com dores crônicas sofrem alterações morfológicas, como uma diminuição na massa cinzenta nas áreas envolvidas na percepção da dor. Uma história completa deve incluir a região anatômica da dor, sua qualidade, fatores atenuantes e exacerbantes, aspectos temporais, sintomas e sinais associados (p. ex., dormência ou fraqueza), interferência com as atividades da vida diária e resposta aos tratamentos atuais e anteriores. Os aspectos temporais da dor podem fornecer pistas valiosas para a etiologia e ajudar a guiar o tratamento. A maioria dos casos de dor aguda se desenvolve após um evento específico incitante (p. ex., cirurgia, trauma), enquanto as condições de dor crônica são geralmente mais insidiosas no início. Como a dor aguda tende a ser autolimitada e a relação com um acontecimento precipitante é mais concreta, ela pode ser melhor tolerada e associada a menos sequelas psicológicas.

A gravidade da dor pode ser medida através de uma variedade de diferentes escalas de avaliação. Alguns dos instrumentos mais comuns incluem escalas categóricas, escalas de avaliação verbais e numéricas (0 a 10) e a escala visual analógica, na qual uma linha de 10 cm é sinalizada em cada lado por dois pontos designados como “sem dor” e “pior dor possível”. Por existirem diferenças sutis entre diferentes tipos de escalas, avaliações repetidas e de resposta à terapia são preferencialmente feitas usando o mesmo instrumento. Para crianças e pacientes mentalmente incapacitados, o uso de escalas substitutas apropriadas à idade ou expressões faciais foi validado.

Consensos recentes de especialistas de múltiplas especialidades e setores concluíram que os escores de dor representam apenas um componente do tratamento da dor. Outros aspectos importantes do tratamento incluem avaliações da capacidade funcional (p. ex., índice de incapacidade de Oswestry para dor nas costas), funcionamento emocional e psicológico (p. ex., SF-36), avaliações de satisfação, efeitos adversos do tratamento e disposição (ou seja, situação de trabalho). É, portanto, imperativo que metas realistas sejam estabelecidas e regimes de tratamento individualizados sejam desenvolvidos para atingir estes fins.

A distinção entre dor neuropática e nociceptiva pode ter implicações importantes no tratamento (Tabela 29-2). A dor neuropática é caracterizada por sintomas positivos e

negativos. Os sintomas negativos, como perda de sensação, são geralmente o resultado de perdas de axônios e neurônios, enquanto os sintomas positivos refletem a excitabilidade anormal do sistema nervoso. Dormência, formigamento e outros sintomas sugestivos de disfunção sensorial são fortes indicativos de dor neuropática, especialmente quando ocorrem em uma distribuição de dermátomo ou de nervo solitário. Descritores como "queimando", "pulsando" e "descarga elétrica" são mais propensos a estarem associados à dor neuropática, enquanto adjetivos como "compressão", "palpitante" e "dolorida" tendem a ser fortemente identificados com estados de dor nociceptiva, como dor inflamatória aguda ou artralgias. Outros sintomas positivos observados nos estados de dor neuropática incluem dor normalmente evocada por estímulos inócuos (alodinia) e uma dor exagerada ou prolongada a estímulos nocivos (hiperalgesia ou hiperpatia). Embora a dor neuropática tenda a ser mais intermitente do que a dor nociceptiva, dor espinal mecânica é classicamente agravada pelo movimento. Como mencionado anteriormente, algumas condições, tal como o câncer, podem ser caracterizadas por aspectos de dor tanto nociceptiva como neuropática.

Tabela 29-2

Categorização da dor neuropática e nociceptiva

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	DOR NEUROPÁTICA	DOR NOCICEPTIVA
Etiologia	Lesão nervosa ou sensibilização periférica/central	Dano tecidual real ou possível
Descritores	Lancinante, em tiro, tipo elétrico, em facada	Latejante, dolorida, tipo pressão
Déficits sensoriais	Frequente (p. ex., dormência, formigamento, picadas)	Raras e, se presentes, na distribuição não nervosa ou não dermatomal
Déficits motores	A fraqueza neurológica pode estar presente se o nervo motor for afetado	Pode ter fraqueza induzida pela dor
Hipersensibilidade	Dor frequentemente provocada por estímulos não dolorosos (alodinia) ou dolorosos (resposta exagerada)	Incomum, exceto por hipersensibilidade na área imediata de uma lesão aguda
Carácter	Radiação distal comum	Radiação distal menos comum; radiação proximal frequente
Paroxismos	Exacerbações comuns e imprevisíveis	Exacerbações menos comuns e associadas à atividade
Sinais autonômicos	Mudanças de cor, mudanças de temperatura, inchaço e/ou atividade sudomotora (sudorese) ocorrem em um terço a metade dos pacientes	Sinais autonômicos incomuns na dor nociceptiva crônica

A avaliação adequada do paciente com dor inclui um histórico psicossocial. Entre metade e dois terços dos pacientes com dor crônica apresentam graus variados de psicopatologia grave, com depressão sendo a comorbidade mais comum, seguida de distúrbios de ansiedade, transtornos somatoformes e abuso de substâncias. Muitas destas condições psicológicas coexistentes foram associadas a mau prognóstico de tratamento. Pessoas que procuram tratamento para dor crônica também podem ser mais

propensas a carregar um diagnóstico eixo II concomitante (ou seja, transtorno de personalidade). Os pacientes com diagnósticos de eixo II estão mais propensos a serem designados como "pacientes difíceis", o que pode atuar como uma barreira adicional para o tratamento eficaz. Devem ser identificados fatores sociais potenciais que podem afetar negativamente o tratamento, incluindo baixa satisfação com trabalho, ganho secundário e litígios pendentes. Um histórico psicossocial focado, que inclui diagnósticos psiquiátricos anteriores, ideação suicida, histórico de trabalho, histórico legal e abuso de substâncias, é, portanto, essencial na formulação de um plano de tratamento.

Exame Clínico

O exame do paciente com dor deve abranger todos os sistemas corporais, pois a dor é uma manifestação frequente de doença sistêmica. Um achado de exame clínico por si só quase nunca é patognomônico, mas, geralmente, funciona para confirmar as suspeitas advindas da análise da história e para selecionar pacientes para estudos de imagem ou testes diagnósticos invasivos. Ao contrário da dor aguda, *a dor crônica não é normalmente associada a aumento de sinais vitais ou a caretas*. Exames neurológico e musculoesquelético completos são particularmente úteis na avaliação da dor. Os sintomas sensoriais podem preceder outros achados neurológicos por meses ou semanas. As formas mais comuns de neuropatia estão associadas a déficits sensoriais em distribuição de luva-e-bota, mas outros padrões também podem ocorrer (Capítulo 428). Dormência na distribuição de uma raiz nervosa ou nervo único sugere fortemente dor neuropática, mas alterações sensoriais não dermatomais também podem acompanhar dor nociceptiva (p. ex., fibromialgia ou artrite). Alodinia e hiperalgesia são marcas registradas da dor neuropática. Alterações posturais e de marcha podem ser tanto fatores causadores de condições reumatológicas (p. ex., bursite) ou consequências de doença subjacente.

Uma avaliação cuidadosa do alcance passivo e ativo do movimento é útil, porque as queixas de dor generalizadas e regionais são muitas vezes acompanhadas por reduções na amplitude de movimento. Distinções devem ser feitas entre fraqueza induzida por dor e neurológica, com a última geralmente ocorrendo em conjunto com atrofia muscular ou assimetria de reflexos. Às vezes, a avaliação do reflexo é a única maneira para distinguir entre uma condição verdadeiramente neurológica e etiologias não orgânicas. Assim, a pesquisa de reflexos tendinosos profundos é um componente útil no exame da dor.

Exames Diagnósticos

Exames de imagem suplantaram amplamente a anamnese e exame clínico como padrão-ouro para o diagnóstico de patologias, mas não sem inconvenientes. Há uma correlação fraca entre os achados na ressonância magnética (RM) e a intensidade das dores na coluna, com mais de 50% dos indivíduos assintomáticos apresentando anormalidades nos filmes lombar, torácico e cervical. Estudos anteriores mostraram que nem radiografias nem estudos de ressonância magnética afetam os resultados do tratamento, e é improvável que afetem a tomada de decisão[1]; na verdade, exames de imagem redundantes podem levar a procedimentos desnecessários. As indicações absolutas para

a ressonância magnética em pacientes com dor nas costas são: (1) déficits neurológicos sérios ou progressivos, (2) disfunção intestinal ou da bexiga de início recente, (3) suspeita de doença metastática, ou (4) quando se encaminha pacientes para procedimentos de intervenção. A presença de "bandeiras vermelhas" sugestivas de doenças mais graves (p. ex., extremos de idade, histórico de trauma, estado imunodeprimido, febre persistente, infecção ou história de abuso de drogas por via intravenosa) também deve alertar o médico para buscar uma avaliação mais aprofundada. Eletromiografia e estudos de condução nervosa (Capítulo 428) podem ser utilizados para diagnosticar lesão de fibras nervosas de grandes dimensões. No entanto, devido a esses estudos estarem associados a significativas taxas de falso-negativos e falso-positivos e não serem sensíveis para detectar prejuízos da função de pequenas fibras (fibras aferentes nociceptivas), um estudo neurofisiológico normal não exclui a dor neuropática. Para neuropatias de fibras pequenas, uma biópsia da pele demonstrando diminuição da densidade de fibras nervosas epidérmicas é um teste sensível.

Para condições dolorosas não espinais, a RM é ideal para detectar a inflamação e doenças dos tecidos moles, enquanto tomografia computadorizada (TC) é indicada para processos patológicos associados à destruição óssea ou ossificação. As principais vantagens do ultrassom são que este é seguro, não utiliza a radiação ionizante e é relativamente barato.

Tratamento Rx

Os objetivos do tratamento devem incluir elucidação da causa da dor e alívio do sofrimento. Consequentemente, o objetivo do tratamento da dor não deve ser limitado para a redução da dor, mas deve abranger a melhora do estado funcional, humor e as interações sociais (ou seja, qualidade de vida). A dor crônica pode resultar de diversas etiologias, incluindo trauma físico, doença, infecção e terapias como a radiação, quimioterapia e cirurgia. Tem sido argumentado que o tratamento deve ser baseado no mecanismo em vez da etiologia, mas no momento presente, estão faltando ferramentas clínicas simples para correlacionar os sintomas e sinais com os mecanismos. Assim, o tratamento é principalmente baseado na etiologia, ou sintomático. O futuro desenvolvimento e validação de métodos de diagnóstico para identificar mecanismos (p. ex., testes de infusão intravenosa) podem ajudar a desenvolver novos agentes farmacológicos-alvo específicos.

A dor é uma experiência complexa de percepção afetada por uma multiplicidade de fatores que incluem não apenas a ativação de nociceptores, mas também as emoções (p. ex., medo, ansiedade), memória e cognição, contexto social e cultural e as expectativas. Assim, não é de se estranhar que, apesar da escassez de estudos que avaliam uma abordagem multidisciplinar para o tratamento da dor, exista um forte consenso de que esta abordagem é benéfica.

Terapias Farmacológicas

Analgésicos Antipiréticos

Hoje, a aspirina (Capítulo 36) é o analgésico mais utilizado no mundo. Junto com seus primos farmacológicos, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e as drogas antipiréticas paracetamol e fenacetina, este grupo forma a espinha dorsal do tratamento farmacológico da dor. Analgésicos antipiréticos exercem os seus efeitos antinociceptivos pela inibição da ciclo-oxigenase, a enzima taxa-limitante na produção de prostaglandinas, que são compostos baseados em lipídios que sensibilizam nociceptores e regulam a inflamação. Há várias distinções farmacológicas entre AINEs e os seus homólogos, fenazona e acetaminofeno. Considerando que os AINEs agem tanto central quanto perifericamente, o que os torna agentes tópicos eficazes para as condições inflamatórias nociceptivas, o local primário da inibição enzimática para o acetaminofeno fica no sistema nervoso central. O acetaminofeno é também um analgésico mais fraco do que os AINEs e é desprovido de efeitos anti-inflamatórios.

A principal desvantagem de analgésicos antipiréticos não opioides é o seu efeito teto, o que pode torná-los ineficazes como agentes isolados para a dor grave. Para a dor de câncer, o paradigma de tratamento da Organização Mundial da Saúde defende a adição de opioides em um regime analgésico não controlado por AINEs, sem substituí-los. Os AINEs podem atuar sinergicamente com os opioides e têm efeitos comprovados de poupá-los. Sabe-se que a aspirina, os AINEs e o acetaminofeno são mais eficazes no tratamento nociceptivo do que da dor neuropática, embora uma proporção significativa de sofredores de dor neuropática tomem AINEs regularmente.

A segunda grande preocupação com os agentes antipiréticos não opioides são os efeitos colaterais. Para os AINEs, estes incluem sangramento, ulceração gastrointestinal, toxicidade renal e um risco elevado de eventos cardiovasculares. Embora o uso de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 como celecoxib e rofecoxib possam atenuar o risco de sangramento e úlceras, o risco de insuficiência renal e de eventos cardiovasculares a partir desses medicamentos permanece uma causa significativa de morbidade e mortalidade. Estes riscos são significativamente aumentados em pacientes idosos e em uso de polifarmácia. Em vista do seu perfil de segurança mais favorável, o acetaminofeno é muitas vezes considerado uma terapia de primeira linha à frente dos AINEs, mesmo para as condições de dor associadas à inflamação.

Analgésicos Adjuvantes

Várias diretrizes baseadas em evidências para o tratamento de estados de dor crônica, particularmente dor neuropática, foram recentemente publicadas. No geral, estas sugerem que os antidepressivos e anticonvulsivantes devem ser as duas classes de medicamentos de primeira linha para a dor neuropática crônica. Dependendo do medicamento e da condição, estes fármacos demonstraram proporcionar alívio significativo da dor acima e para além do observado com o placebo em 20 a 40% dos candidatos farmacológicos ideais (*i. e.*, o número necessário para tratar está entre 2,5 e 5 em ensaios clínicos randomizados). Embora os opioides tenham demonstrado eficácia semelhante para dor neuropática, os anticonvulsivantes e antidepressivos apresentam um risco menor de eventos adversos sérios (p. ex., vício) e tolerância a longo prazo, tornando-os preferíveis aos opioides para dor de longa duração não

relacionada ao câncer (Tabela 29-3). Em termos de eficácia, os antidepressivos tricíclicos (ATCs) são superiores aos inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina que, por sua vez, são mais eficazes do que os inibidores de recaptação específicos da serotonina. Entre os diversos ATCs, a amitriptilina é o mais estudado, e provavelmente é comparável em eficácia ao seu metabólito nortriptlina e sua prima imipramina. No entanto, os perfis de efeitos colaterais mais favoráveis dos dois últimos medicamentos (p. ex., menor sedação e atividade anticolinérgica) os tornam as escolhas preferidas para dor neuropática. Em pacientes que não podem tolerar os ATCs, os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina, como duloxetina, podem ser benéficos. Além da dor neuropática, os antidepressivos também mostraram ser eficazes na profilaxia da dor de cabeça, dor torácica, dor abdominal e pélvica, fibromialgia, artrite e dor espinal.

Tabela 29-3

Medicamentos analgésicos adjuvantes para dor crônica

MEDICAMENTO	DOSAGEM	INDICAÇÕES	EFEITOS ADVERSOS	COMENTÁRIOS
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS				
Amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina	10-150 mg/dia	Neuropatia periférica, neuralgia pós-herpética, outros tipos de dor neuropática periférica, dor central, dor facial, fibromialgia, profilaxia da dor de cabeça, síndrome do intestino irritável e dor lombar crônica com ou sem radiculopatia	Sedação, boca seca, confusão, ganho de peso, constipação, retenção urinária, ataxia, atraso na condução cardíaca (prolongamento do QTc)	Agentes de primeira linha para dor neuropática e profilaxia da dor de cabeça Medicamentos de aminas secundárias (p. ex., nortriptilina) têm menos efeitos colaterais do que as aminas terciárias (p. ex., amitriptilina) Contraindicado no glaucoma
INIBIDORES DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA				
Venlafaxina	75-225 mg/dia	Neuropatia periférica, profilaxia dor de cabeça	Sedação, boca seca, constipação, ataxia, hipertensão, hiper-hidrose	Ajuste de dose em pacientes com disfunção renal
Duloxetina	60-120 mg/dia	Neuropatia periférica, fibromialgia, dor nas costas crônica	Sedação, boca seca, constipação, hiper-hidrose	Aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para fibromialgia e neuropatia diabética Contraindicado no glaucoma
ANTICONVULSIVANTES				
Gabapentina	600-3.600 mg/dia	Neuropatia periférica, neuralgia pós-herpética, outros tipos de dor	Sedação, ganho de peso, boca seca, ataxia, edema	Agente de primeira linha para dor neuropática

		neuropática periférica, dor central, dor pélvica, profilaxia da dor de cabeça, radiculopatia, dor pós-cirúrgica crônica		Aprovado pela FDA para neuralgia pós-herpética Eficaz preventivamente para dor pós-operatória
Pregabalina	150-600 mg/dia	Neuropatia periférica, neuralgia pós-herpética, dor central, fibromialgia	Sedação, ganho de peso, boca seca, ataxia, edema	Agente de primeira linha para dor neuropática Aprovado pela FDA para neuropatia periférica, neuralgia pós-herpética e fibromialgia Eficaz preventivamente para dor pós-operatória Mesmo mecanismo de ação que a gabapentina
Carbamazepina	200-1.600 mg/dia	Neuralgias faciais, neuropatia diabética	Sedação, ataxia, diplopia, hiponatremia, agranulocitose, diarreia, anemia aplástica, hepatotoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson	Agente de primeira linha e aprovado pela FDA para neuralgia trigeminal e glossofaríngea Contraindicado em pacientes com porfíria e bloqueio de condução atrioventricular
Topiramato	50-400 mg/dia	Profilaxia da dor de cabeça, dor lombar crônica com ou sem radiculopatia	Sedação, ataxia, diplopia, perda de peso, diarreia, acidose metabólica, cálculos renais	Agente de primeira linha e aprovado pela FDA para profilaxia de enxaqueca Frequentemente usado como supressor de apetite
CORTICOSTEROIDES (SISTÊMICOS)				
Prednisona	5-60 mg/dia	Artrite inflamatória, outras condições dolorosas inflamatórias (p. ex., doença inflamatória intestinal), lesão nervosa traumática, síndrome da dor regional complexa	Inúmeros efeitos colaterais psiquiátricos, gastrointestinais, neurológicos e cardíacos; imunossupressão, fraqueza, edema, ganho de peso, glicose elevada, má cicatrização de feridas, outros	Forte evidência suporta a administração local (*i. e.*, injeção) Mais eficaz para dor aguda Fortes efeitos anti-inflamatórios
DIVERSOS				
Relaxantes musculares	Variável, dependendo do medicamento	Espasmo muscular esquelético, dor espinal aguda, distúrbio temporomandibular Baclofen eficaz para espasticidade, distonia e neuralgia do trigêmeo	Sedação, ataxia, visão turva, confusão, astenia, xerostomia e outros efeitos gastrointestinais, palpitações	Agentes de primeira linha para a dor lombar aguda e espasmo do músculo esquelético

Adesivo de lidocaína	1-3 adesivos a cada 12h	Neuropatia pós-herpética, neuropatia periférica, outros tipos de dor neuropática e possivelmente miofascial associados à alodinia	Efeitos colaterais sistêmicos mínimos quando aplicados adequadamente	Agente de segunda linha e aprovado pela FDA para neuralgia pós-herpética
Creme de capsaicina	0,025% aplicado 3 ou 4 vezes ao dia	Neuralgia pós-herpética, neuropatia periférica e outros tipos de dor neuropática, dor pós-cirúrgica crônica, artrite e outras condições musculoesqueléticas	Queimadura na aplicação Efeitos colaterais sistêmicos mínimos quando aplicados adequadamente	Aprovado pela FDA para artrite Agente de segunda linha para neuralgia pós-herpética e agente de terceira linha para neuropatia periférica A aplicação única de adesivo a 8%, que oferece até 3 meses de alívio da dor foi recentemente aprovada para neuralgia pós-herpética
Canabinoides	Variável, dependendo do medicamento e da via de distribuição	A evidência mais forte é para a esclerose múltipla Pode ser eficaz para a neuropatia periférica e outros tipos de espasticidade dolorosa neuropática	Inúmeros efeitos psiquiátricos, neurológicos e cardíacos; xerostomia, dor abdominal e outros efeitos gastrointestinais	Agente de quarta linha com índice terapêutico estreito Efeito analgésico modesto comparável à codeína

Os anticonvulsivantes são provavelmente eficazes para dor neuropática em virtude de suas propriedades estabilizadoras da membrana. Embora os medicamentos anticonvulsivantes possam ser ligeiramente mais eficazes do que os antidepressivos para a dor prototípica neuropática “do tipo lancinante”, os antidepressivos podem ser mais versáteis pois provaram ser benéficos em incontáveis outras condições dolorosas. Em função de sua alta eficácia e perfis de efeitos colaterais favoráveis, gabapentina e seu parente farmacológico pregabalina são os agentes de primeira linha para a maioria das formas de dor neuropática. Além de propriedades independentes de alívio de dor, esses medicamentos podem agir sinergisticamente com opioides, causam ansiólise e exibem efeitos analgésicos antecipados quando administrados antes da cirurgia.

Quando os medicamentos gabapentinoides são ineficazes ou intoleráveis, anticonvulsivantes alternativos que agem através de mecanismos celulares diferentes, como lamotrigina e oxcarbazepina, podem ser empregados. Para neuralgia trigeminal, carbamazepina continua a ser o tratamento de escolha, embora os efeitos adversos, como o risco de agranulocitose, limitem sua utilidade para outras condições. Outras classes de adjuvantes que podem ser eficazes em certos contextos incluem os cremes tópicos (p. ex., AINEs, capsaicina, lidocaína), antagonistas de *N*-metil-D-aspartato (p. ex., dextrometorfano), relaxantes do músculo esquelético (p. ex., baclofeno,

ciclobenzaprina), canabinoides e antiarrítmicos (mexiletina). Os adesivos tópicos de lidocaína mostraram reduzir a dor e alodinia em pacientes com neuralgia pós-herpética, e relatos sugerem que a lidocaína pode ser útil no tratamento de certos tipos de dor lombar. Recentemente, um adesivo tópico de alta concentração (8%) de capsaicina (o produto químico pungente na pimenta) foi aprovado para o tratamento da neuralgia pós-herpética. Uma única aplicação de uma hora do adesivo de capsaicina pode resultar na atenuação da dor por até 12 semanas. Os AINEs tópicos (p. ex., diclofenaco) mostraram ser eficazes a curto prazo para o tratamento de osteoartrite e outros distúrbios reumatológicos e possuem menos efeitos adversos do que os AINEs sistêmicos.

Analgésicos Opioides

Os analgésicos opioides como morfina, oxicodona, hidromorfona e metadona, são a base do tratamento para a dor oncológica (Tabela 29-4). Diversos estudos randomizados também demonstraram sua utilidade em condições dolorosas não relacionadas ao câncer, como osteoartrite crônica e estados de dor neuropática. [2] Maximizar os efeitos terapêuticos dos analgésicos opioides exige uma atenção cuidadosa para equilibrar os efeitos benéficos com os efeitos adversos indesejáveis. Compreender a farmacologia clínica dos opioides, incluindo sua potência relativa, duração da ação, biodisponibilidade oral e farmacocinética, é fundamental para o uso racional (Tabela 29-4). Seu uso para tratamento da dor crônica é limitado, principalmente, por seus inúmeros efeitos colaterais que incluem náusea, vômito, constipação, sedação, prurido, depressão respiratória e deficiência endócrina, que leva à disfunção sexual e osteoporose acelerada. O tratamento atencioso aos efeitos colaterais induzidos por opioides pode facilitar a titulação da dose, maximizar a analgesia e minimizar os efeitos adversos. Tratamento agressivo com laxantes e agentes que aumentam a motilidade intestinal, como docusato, lactulose e sena, pode minimizar a constipação. Enquanto a maioria dos opioides é desprovido de toxicidade a órgãos-alvo, uma exceção é a meperidina. Um metabólito, normeperidina, pode acumular depois de vários dias de tratamento, provocando mioclonias e ansiedade e, em concentrações mais elevadas, confusão, delírio e convulsões podem surgir. Os opioides que são predominantemente eliminados por via urinária, como a morfina, devem ser usados com precaução em pacientes com disfunção renal. Dois metabolitos de morfina, morfina-6-glicuronida, que contém propriedades analgésicas, e morfina-3-glicuronida, que pode amplificar a dor em certos contextos, podem acumular-se em pacientes com disfunção renal e são em grande parte responsáveis pelos efeitos adversos da morfina. Os medicamentos alternativos para esses pacientes são fentanil e metadona.

Tabela 29-4

Formulações, dosagens e informações farmacológicas de opioides comumente prescritos

MEDICAMENTO	DOSAGEM EQUIANALGÉSICA (ORAL A MENOS QUE ESPECIFICADO)	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO PRONTAMENTE DISPONÍVEIS	DURAÇÃO DA AÇÃO	COMENTÁRIOS
Morfina	30 mg	IV, IM, VO, VR; fórmula LP	3-6h para curta ação, 8-12h para LP	Padrão de referência para todos os opioides Metabólitos ativos renalmente excretados
Oxicodona	20 mg	VO, VR; fórmula LP	3-6h para curta ação, 8-12h para LP	Amplamente disponível em forma de combinação com analgésicos não opioides; forma LP popular entre os usuários recreacionais
Hidromorfona	3-6 mg	VO, VR, IV, IM	3-6h	Proporção da conversão VO/IV mais elevada do que dos outros opioides
Hidrocodona	30-60 mg	VO	3-6h	Grande variação na dose equivalente de morfina Opioide prescrito com mais frequência nos Estados Unidos Normalmente usado em forma de combinação com analgésico não opioide Fórmulas que contém <15 mg de hidrocodona estão no cronograma III nos Estados Unidos
Metadona	2-20 mg	VO, VR, IV	6-12h para dor	A conversão de morfina:metadona varia de acordo com a dose e a duração do uso de opioides, de 2:1 a >20:1 em pacientes sob doses muito elevadas Qualquer médico com uma licença DEA de cronograma II pode prescrever para a dor Pode precisar de 5-7 dias para atingir o estado de equilíbrio, devido à meia-vida prolongada (*i. e.*, acúmulo) Monitoramento do eletrocardiograma recomendado com doses mais elevadas Outras propriedades, como o antagonismo do receptor NMDA e da inibição da recaptação de serotonina e norepinefrina podem retardar o desenvolvimento da tolerância e aumentar a eficácia na dor neuropática
Fentanil	12,5 μg/h (TD) 800-1.000 μg (TM) 200-400 μg (B)	TD, TM, B	72h para TD; 1h-2h para TM e B	As fórmulas TD, TM e B podem ser úteis em pacientes com função intestinal prejudicada TD: grande variação nas proporções de conversão A forma de distribuição pode estar associada a menos efeitos colaterais gastrointestinais TM e B: formas de distribuição associadas ao início mais rápido (10 min) do que dos opioides orais de liberação imediata

				Aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para dor descontrolada relacionada ao câncer em pacientes tolerantes aos opioides
Codeína	200 mg	VO, VR	3-6h	Frequentemente usada em combinação com analgésicos não opioides A eficácia e os efeitos colaterais podem ser afetados pela taxa de metabolismo para morfina Popular como supressor de tosse
Propoxifeno	200 mg	VO, VR	3-6h	Grande variação na dose equivalente da morfina Frequentemente usado em forma de combinação com analgésico não opioide O metabólito tóxico pode se acumular com uso excessivo, sobretudo em idosos Antagonista fraco no receptor de NMDA
Meperidina	300 mg	VO, VR, IV	2-4h	O metabólito tóxico pode acumular com o uso excessivo, sobretudo em pacientes com insuficiência renal associada a taquicardia e hipertensão Pode causar mais "euforia" do que os outros opioides
Buprenorfina	0,4 mg SL	SL, VR, IV, TD	6-8h	Agonista opioide parcial que pode precipitar a abstinência em pacientes dependentes da opioide Baixo potencial de abuso e menos efeitos psicomiméticos do que os agonistas puros Não é prontamente revertido por naloxona Medicamento de cronograma III nos Estados Unidos Uso primário do preparo LP é para tratar o vício

B = bocal; IV = intravenoso; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; VO = oral; VR = retal; SL = sublingual; LP = liberação prolongada; TD = transdérmico; TM = transmucosal.

Nota do revisor: A fabricação e distribuição de substâncias com potencial de vício está regulamentada nos Estados Unidos através do Controlled Substances Act (CSA) de 1970. As drogas com potencial de vício são categorizadas como Schedule (cronograma) I a V, sendo I drogas proibidas de serem produzidas por não apresentarem benefícios e daí para frente das mais viciantes para as menos viciantes.

Para o tratamento da dor aguda (p. ex., dor no pós-operatório) ou uma exacerbação aguda de dor crônica em pacientes internados (p. ex., a crise falcêmica), analgesia controlada pelo paciente (ACP) proporciona um meio conveniente de administrar opioides. Morfina, fentanil ou hidromorfona intravenosos são comumente administrados usando um dispositivo de infusão concebido para evitar *overdose*. Com ou sem uma infusão basal (que pode ser usada para substituir um opioide de liberação prolongada em um paciente em jejum), a dose de *bolus*, o intervalo de bloqueio de tempo entre as doses e a dose máxima por hora podem ser programados e ajustados com base na circunstâncias clínicas. Os dispositivos ACP são seguros e permitem que os pacientes controlem o tratamento de sua dor com menos dependência dos prestadores de cuidados médicos. Estudos comparando ACP com administração convencional de opioides têm mostrado que os ACPs estão associados a melhor alívio da dor e maiores taxas de satisfação, embora com maiores quantidades de medicação consumida.

A utilização a longo prazo de opioides pode ser associada à tolerância e dependência física. A tolerância cruzada entre os opioides não é completa, e uma estratégia que é

frequentemente utilizada quando a tolerância a um opioide é suspeitada é a rotação para um medicamento opioide alternativo. Embora o vício (Capítulo 33) aos opioides quando usados para o tratamento da dor crônica seja relatado como relativamente incomum, orientações para a prescrição responsável de opioides foram publicadas como uma monografia pela *Federation of State Medical Boards*. As etapas críticas sugeridas no tratamento de pacientes com dor crônica com opioides incluem a avaliação adequada do paciente, criação e manutenção de documentação clara e detalhada, a criação de um plano de tratamento baseado na funcionalidade com objetivos bem definidos que incluem uma estratégia de saída, a obtenção de um termo de aceite por escrito entre médico e paciente, que inclui o consentimento informado e a orientação do paciente, revisão periódica focada nos progressos em relação às metas funcionais, e fazer consultas com especialistas ao lidar com pacientes difíceis. O desvio de opioides e abuso crescente de opiáceos prescritos, particularmente em adolescentes e jovens adultos, é outra preocupação crescente da sociedade (Capítulo 33).

Tramadol e tapentadol fazem parte de uma nova classe de medicamentos analgésicos que têm um duplo mecanismo de ação. O tramadol é um agonista fraco e inibe a recaptação de norepinefrina e serotonina. Junto com os habituais efeitos colaterais associados aos opioides, convulsões foram relatadas com tramadol, e interações medicamentosas adversas podem ocorrer em pacientes que tomam varfarina sódica e inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs). Tapentadol também tem um modo duplo de ação como um agonista μ-opioide e um inibidor da recaptação de norepinefrina. Náuseas, tontura, constipação e sedação são efeitos colaterais relatados causados por esse medicamento. Hoje o tramadol está aprovado para dor moderada a moderadamente grave, enquanto o tapentadol, que é atualmente medicamento de cronograma II nos Estados Unidos, está aprovado para a dor aguda moderada a grave.

Butorfanol, nalbufina e pentazocina são medicamentos opioides agonistas-antagonistas que podem antagonizar as ações dos agonistas μ-opioides, e podem causar efeitos psicotomiméticos devido às suas ações sobre o receptor κ-opioide. Estes medicamentos devem ser usados com cautela, especialmente em pacientes recebendo outros agonistas μ-opioides. A buprenorfina, um agonista parcial dos receptores μ-opioides e um antagonista nos outros receptores opioides, é disponível como um comprimido sublingual que está aprovado para o tratamento da dependência de opioides. Uma formulação transdérmica está aprovada na Europa para o tratamento de dor crônica.

Terapia Combinada

Vários ensaios clínicos têm analisado os efeitos individuais de medicamentos em determinados estados de dor crônica. No entanto, nenhum medicamento é universalmente eficaz, e muitas vezes o medicamento só proporciona alívio parcial da dor. Na prática clínica, dois ou mais medicamentos são frequentemente utilizados em combinação para alcançar um efeito benéfico aditivo ou para diminuir os efeitos adversos associados à utilização de um único medicamento. O uso racional da polifarmácia deve incluir medicamentos que atuam em diferentes locais nos processos

de sinalização da dor ou modulam diferentes sistemas de neurotransmissores, ou ambos (Fig. 29-1). Embora os resultados sejam conflitantes, uma preponderância de ensaios randomizados recentes sugere que a terapia de combinação com opioides e tanto anticonvulsivantes quanto antidepressivos pode ser mais eficaz do que usar uma ou outra classe de medicamentos como um tratamento único. [3] Do mesmo modo, a combinação de duas classes de medicação adjuvante (p. ex., gabapentina e nortriptilina) recentemente mostrou ser mais eficaz do que um ou outro medicamento sozinho para a dor neuropática, [4] e o tratamento combinado com pregabalina e celecoxib mostrou-se superior à monoterapia em uma população mista de pacientes com dor lombar crônica. [5] Estudos adicionais são necessários para ajudar a desenvolver orientações para a polifarmácia racional com base na fisiopatologia da dor, mecanismos de ação e da medicina genética.

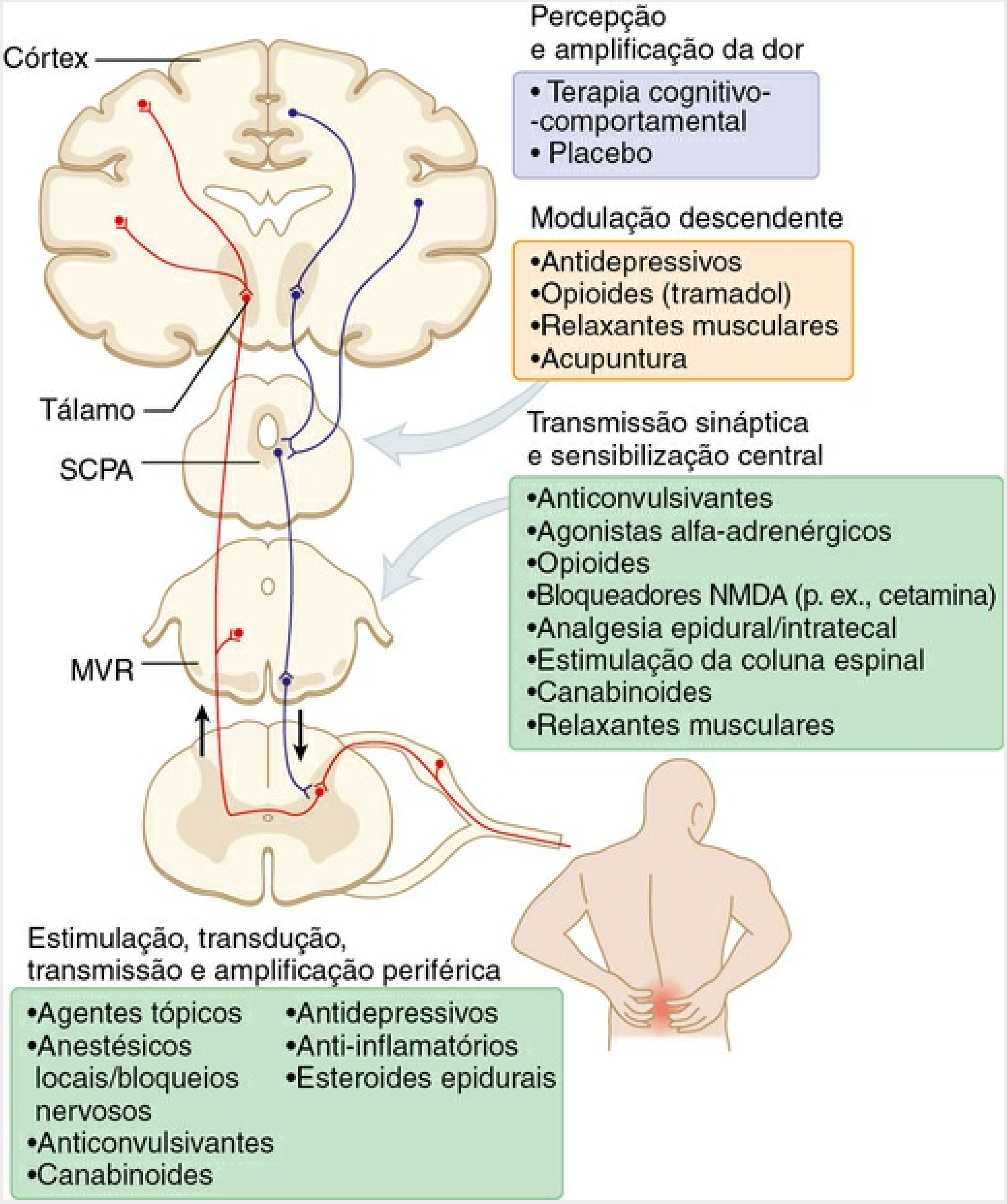

FIGURA 29-1 Escolha racional de terapias de combinação para dor deve ser baseada nos mecanismos de ação medicamentosa.
A combinação de medicamentos com ações diferentes pode ter efeitos analgésicos aditivos ou sinérgicos e minimizar os efeitos adversos. NMDA = *N*-metil-D-aspartato; SCPA = substância cinza periaqueductal; MVR = medula ventromedial rostral.

Tratamento Psicológico

A relação entre dor e psicopatologia é complexa. A taxa de prevalência de enfermidade psiquiátrica coexistente nos pacientes com doença crônica varia de 50% para mais de 80%. Entre 30% e 60% dos portadores de dor crônica apresentam sintomas de depressão, tornando-a a comorbidade mais comum. Para transtornos de ansiedade e de abuso de substâncias, as taxas de coprevalência são cerca de 30% e 10 a 15%, respectivamente.

Visto de uma perspectiva diferente, a relação é ainda mais impressionante. Mais de 60% dos pacientes com depressão grave e mais da metade de todos os pacientes com transtornos de ansiedade e de abuso de substâncias experimentam dor crônica moderada a grave. Embora seja amplamente reconhecido que os estados de doença e lesões que resultam em dor crônica podem predispor os pacientes a depressão,

ansiedade e até mesmo a comportamento autodestrutivo, o que é observado com menos frequência é o efeito que as condições psiquiátricas preexistentes têm na percepção da dor. Existe uma infinidade de literatura demonstrando que psicopatologia coexistente é um forte preditor para o desenvolvimento da dor crônica após um evento agudo, traumático (p. ex., episódio de dor nas costas, cirurgia, acidente de trânsito).

É necessário triar todos os pacientes para condições psicológicas que podem afetar desfavoravelmente o tratamento (Tabela 29-5). Não só grandes condições psiquiátricas, como depressão e ansiedade generalizada, mas também comportamentos inadequados e diagnósticos secundários, como o transtorno de somatização e habilidades de enfrentamento (*coping*) ruins podem influenciar negativamente o tratamento. A triagem psicológica é obrigatória para os pacientes com dor em avaliação para neuromodulação (p. ex., estímulo da medula espinal), e muitos cirurgiões de coluna irão adiar a cirurgia até que problemas psiquiátricos maiores sejam tratados de forma adequada.

Tabela 29-5

Fatores psicossociais associados à dor crônica

Fatores psicossociais associados à dor crônica
Diversas queixas dolorosas
Pouca satisfação com o trabalho/salário baixo
Habilidades de enfrentamento inadequadas
Comportamento de evitar o medo
Trabalho manual/trabalho fisicamente desgastante
Obesidade
Somatização
Tabagismo
Níveis baixos de atividade basal
Processos legais em curso
Nível de escolaridade baixo
Graus de deficiência basal maiores
Ansiedade
Humor deprimido
Estresse emocional

As técnicas de relaxamento, como *biofeedback*, auto-hipnose e imagens guiadas provaram ser eficazes em uma ampla gama de condições de dor aguda e crônica, mas podem ser especialmente úteis em pacientes com altos níveis de ansiedade. A terapia cognitivo-comportamental é uma forma altamente estruturada de psicoterapia baseada

na substituição de padrões de pensamentos e comportamentos negativos com outros mais positivos e construtivos. Estas terapias podem aumentar a modulação de sinais aferentes de dor. Os candidatos ideais incluem pacientes orientados e motivados, em quem o pensamento distorcido (p. ex., "catastrofização") e comportamentos contraproducentes servem para amplificar o comportamento da dor. Em pacientes com transtornos de personalidade e comportamentos inadequados arraigados, a psicoterapia a longo prazo pode ser necessária.

Terapias Intervencionais: Bloqueios Nervosos, Neuromodulação e Neurocirurgia

Bloqueios Nervosos

Os bloqueios nervosos podem ser feitos para fins terapêuticos, diagnósticos e, às vezes, prognósticos (ou seja, para selecionar candidatos à cirurgia ou desnervação por radiofrequência). Do ponto de vista de funcionamento, as injeções realizadas com anestésicos locais podem funcionar pela liberação de nervos aprisionados, melhorando o fluxo sanguíneo e interrompendo os processos envolvidos na sensibilização central (*i. e.*, "quebrando o ciclo da dor"). Os benefícios adicionais da adição de corticosteroide ao anestésico local incluem o bloqueio da cascata inflamatória, suprimindo descargas ectópicas dos nervos lesionados e inibindo a síntese de prostaglandinas, algumas das quais servem para sensibilizar nociceptores.

Os bloqueios nervosos quase nunca são uma panaceia para a dor não relacionada ao câncer, mas, em candidatos apropriados, os bloqueios podem fornecer alívio da dor a médio prazo, facilitar a terapia de reabilitação e melhorar a qualidade de vida de várias semanas a meses. Traduzir este alívio em melhora a longo prazo exige inevitavelmente abordar as etiologias subjacentes e os fatores predisponentes, o que muitas vezes implica fisioterapia, psicoterapia e reabilitação. As injeções que podem ser benéficas aos indivíduos bem selecionados incluem injeções do ponto de gatilho (*trigger point*) com anestésico local para a dor miofascial e bloqueios nervosos com corticosteroides para síndromes de encarceramento (p. ex., síndrome do túnel do carpo, neuralgia occipital). Entre injeções espinais, a evidência mais forte é para injeções epidurais de esteroides em pacientes com dor radicular de duração inferior a seis meses. Os procedimentos neurolíticos, como neurólise do plexo celíaco com álcool ou fenol, mostraram fornecer alívio significativo da dor com duração de vários meses em pacientes com dor associada a câncer de pâncreas, fígado e trato gastrointestinal.

Estimulação da Medula Espinal

Estimulação da medula espinal é uma técnica neuromodulatória efetiva e minimamente invasiva para tratar uma variedade de estados de dor crônica refratários a medidas mais conservadoras. Foi desenvolvido com base na teoria de "controle do portão", a qual postula que ativação de fibras A sensoriais periféricas pode atenuar a sinalização de dor por fibras C condutoras mais lentas de dor. Indicações mais comuns incluem síndrome de cirurgia falha das costas, síndromes dolorosas regionais complexas e, fora dos Estados Unidos, dor isquêmica.

Cirurgia

As intervenções cirúrgicas são frequentemente propostas em pacientes com dor crônica em que falharam as medidas mais conservadoras, mas a cirurgia apresenta as mesmas limitações que os bloqueios de nervos. Um neuroma traumático é uma consequência inexorável de corte ou queimadura de um nervo, formado como resultado da regeneração desregulada e desorganizada do nervo. Sabe-se que neuromas disparam sinais ectópicos de dor e são frequentemente muito dolorosos. Assim, os procedimentos neurolíticos raramente são bem-sucedidos no tratamento a longo prazo da dor neuropática. Parte do desafio na decisão de quando a terapia operatória está indicada gira em torno da dificuldade envolvida em estabelecer uma relação causal entre a doença específica e a dor. Cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva têm endometriose, mas muitas pacientes com endometriose têm sintomas mínimos, e dor pélvica é uma ocorrência frequente em mulheres jovens sem nenhuma doença detectável. Com respeito ao reparo da hérnia inguinal e descompressão espinal, a incidência de dor pós-operatória crônica é inversamente correlacionada com o tamanho do intestino e hérnia de disco, respectivamente. Isso ilustra que, em muitos desses indivíduos, a doença-alvo pode não ter sido a principal causa dos sintomas. De forma parecida, o tecido cicatricial é uma sequela previsível de tratamento cirúrgico, mas a lise das aderências só raramente está associada a paliação dos sintomas a longo prazo, por causa da alta taxa de recorrência e ausência de qualquer meio de correlacionar a presença de aderências com a dor. Não surpreendentemente, a cirurgia feita apenas para remover uma parte do corpo dolorida (p. ex., histerectomia, orquiectomia), raramente resulta em benefícios a longo prazo.

Dor nas Costas

A dor nas costas é a principal causa de incapacidade em pessoas com menos de 45 anos no mundo industrializado e, portanto, merece menção específica ao discutir terapias intervencionistas. Em pacientes que apresentam doença espinal grave (principalmente infecção, tumor e trauma), descompressão, estabilização e fusão podem ser altamente benéficas, mas os resultados são fortemente dependentes da doença primária e do paciente. Os procedimentos de descompressão feitos para estenose espinal ou radiculopatia também são eficazes para alívio a curto prazo, mas os benefícios diminuem com o tempo.[6,7] Com relação à fusão ou substituição de disco feita para a dor axial associada a alterações degenerativas comuns, menos de 40% dos pacientes podem esperar um resultado altamente funcional.

Tratamentos Físicos

O uso de terapias “físicas” para proporcionar alívio da dor e melhorar a função é um marco na abordagem multimodal para o paciente com dor. Fisioterapeutas avaliam, orientam e fornecem intervenções de procedimento minimamente invasivas e não invasivas aos pacientes para ajudar a prevenir e aliviar a dor e disfunção associada a doenças físicas e mentais. Estas intervenções incluem tanto a abordagem dos mecanismos causadores de dor (p. ex., fortalecimento central, correção da marcha e anormalidades posturais) quanto o fornecimento de tratamentos (p. ex., ultrassom,

compressas quentes e frias, a manipulação articular).

O exercício tem sido utilizado durante décadas como um tratamento para a dor crônica e como um meio para evitar a lesão. O exercício pode funcionar através de uma variedade de mecanismos, incluindo aumento do fluxo sanguíneo, liberação de endorfinas, exercício de efeitos anti-inflamatórios, ativação das vias inibitórias descendentes e melhora do sono e do humor. Embora o maior corpo de investigação tenha sido conduzido em pacientes com dores em coluna, os benefícios também foram demonstrados em pacientes com fibromialgia, dores de cabeça, artrite, dor neuropática e câncer.

Terapias Complementares e Alternativas

Os médicos estão encaminhando os pacientes para tratamentos médicos complementares e alternativos com frequência crescente, com taxas de utilização superior a um terço para certas condições. Terapias alternativas e complementares têm sido usadas para tratar inúmeras condições dolorosas, incluindo dor do câncer e não relacionada ao câncer, bem como condições neuropáticas e nociceptivas (Capítulo 38). Algumas das modalidades complementares e alternativas mais populares e estudadas são acupuntura, quiropraxia, ioga e suplementos alimentares, e em todas foram mostrados em estudos clínicos que reduzem a dor e melhoram a capacidade funcional em determinados contextos. No entanto, o tamanho do efeito tende a ser modesto para esses tratamentos, e há pouca evidência para apoiar a superioridade de qualquer uma modalidade “comprovada” em detrimento de outra.

Tratamento da Dor em Idosos

Os idosos muitas vezes têm condições dolorosas variadas e múltiplas que coexistem com outras comorbidades. O tratamento farmacológico da dor nesta população pode ser um desafio por causa do potencial para interações medicamentosas e medicamento-doença. O potencial para efeitos adversos relacionados a drogas é a base para a recomendação popular de “começar lento e ir devagar” na titulação de medicamentos analgésicos. O potencial de interação entre os anticoagulantes, como varfarina e aspirina e AINEs pode resultar em um aumento do risco de sangramento. A redução relacionada à idade no fluxo sanguíneo hepático e redução do efeito de primeira passagem pode resultar em maior biodisponibilidade de opioides, como a morfina. As interações significativas entre os medicamentos analgésicos metabolizados hepaticamente por CYP2D6, como codeína, hidrocodona, oxicodona, tramadol, e antidepressivos, podem resultar na diminuição do metabolismo e aumento da toxicidade. Diversos medicamentos utilizados para o tratamento da dor crônica e seus metabólitos ativos, como duloxetina, gabapentina, pregabalina, oxicodona e tramadol, são essencialmente eliminados por via renal. A dose desses medicamentos deve ser ajustada em conformidade com o paciente. Um guia atualizado para o tratamento farmacológico da dor persistente em idosos com base em um resumo das melhores evidências disponíveis foi publicado recentemente.

Medicamentos futuros e prevenção da dor

Muitas pesquisas estão sendo feitas para desenvolver novas vias de administração medicamentosa, desenvolver opioides que impeçam abuso, além de novos tratamentos com medicamentos não opioides, que podem otimizar os resultados e reduzir os riscos e efeitos colaterais da farmacoterapia. Duas outras áreas propícias para a investigação são o desenvolvimento de medicamentos que exploram a composição genética individual de pacientes com dor, e refinamento de critérios de seleção para diversas terapias. O apelo conceitual desses e de outros esforços é que o tratamento sob medida para os indivíduos tem maiores probabilidades de resultar em maior benefício e menor risco do que a abordagem indiscriminada para o tratamento da dor que é muitas vezes utilizada.

As terapias regenerativas, que visam facilitar a habilidade do corpo para reparar, substituir, restaurar e regenerar tecidos doentes ou danificados, é outra fronteira no tratamento da dor. Estes tratamentos estão atualmente nas fases preliminares de desenvolvimento, porém podem algum dia ser utilizados para tratar a dor central, articular e espinal.

Por fim, a identificação de pacientes com alto risco de desenvolver dor e o emprego de estratégias, seja para evitar a dor ou minimizar a carga de doenças, representam outras áreas que têm sido pouco estudadas até o momento. Em pacientes de alto risco para dor crônica pós-cirúrgica (p. ex., pacientes jovens com dor preexistentes e comorbidades psicológicas), essas medidas podem incluir o uso de analgésicos preemptivos, como AINEs e anticonvulsivantes, e o emprego de técnicas cirúrgicas associadas a menos trauma. Para os pacientes com queixas musculoesqueléticas, isso pode exigir iniciativas educacionais, reabilitação extensiva, aulas para prevenção de queda e aumento de reembolso para muletas e cadeiras de rodas.

Grau A

1. Modic, M. T., Obuchowski, N. A., Ross, J. S., et al. Acute low back pain and radiculopathy: MR imaging findings and their prognostic role and effect on outcome. *Radiology*. 2005; 237:597–604.
2. Noble, M., Treadwell, J. R., Tregear, S. J., et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2010. [CD006605].
3. Gilron, I., Bailey, J. M., Tu, D., et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005; 352:1324–1334.
4. Gilron, I., Bailey, J. M., Tu, D., et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009; 374:1252–1261.
5. Romano, C. L., Romano, D., Bonora, C., et al. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol*. 2009; 10:185–191.
6. Weinstein, J. N., Tosteson, T. D., Lurie, J. D., et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296:2441–2450.

7. Weinstein, J. N., Tosteson, T. D., Lurie, J. D., for the SPORT Investigators, et al. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2008; 358:794–810.

Leituras sugeridas

American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57:1331–1346. *Diretrizes atualizadas desenvolvidas e escritas por um painel multidisciplinar da American Geriatrics Society*

Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G., for the American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009; 10:113–130. *Diretrizes práticas no uso de opioides para a dor não relacionada ao câncer por um painel multidisciplinar*

Dunn, K. M., Saunders, K. W., Rutter, C. M., et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010; 152:85–92. *Enfatiza a necessidade de supervisão de perto, porque doses mais altas de opioides aumentam o risco de overdose*

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(suppl):S3–S14. *Uma revisão que oferece uma recomendação com base em evidências para o tratamento farmacológico da dor neuropática*

Morlion, B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27:11–33. *A combinação de pregabalina ou antidepressivos visando ao componente neuropático da dor com opioides ou agentes não esteroidais para tratar a dor nociceptiva pode ser preferível a qualquer um isolado*

30

Biologia do vício

Steven E. Hyman

Definição

O vício em drogas é definido como o uso compulsivo de substâncias independente das sérias consequências negativas. O uso prejudicial de drogas e a dependência contribuem significativamente para a morbidade clínica e mortalidade, tanto diretamente, como resultado dos efeitos tóxicos de drogas de abuso, quanto indiretamente por acidentes, violência, uso de agulhas não estéreis e outros problemas de saúde. Os maiores colaboradores com a enfermidade e morte são, de longe, as drogas legais amplamente usadas, tabaco (Capítulo 31) e álcool (Capítulo 32), embora drogas viciantes ilegais e drogas prescritas abusadas (Capítulo 33) também tenham um custo significativo. Além disso, a dependência cria encargos enormes para a sociedade ao alterar o funcionamento da pessoa viciada em diversos papéis na vida, afetar famílias e comunidades, além de motivar o crime.

O uso compulsivo, a característica fundamental da dependência, significa que a pessoa afetada não pode controlar o uso da substância durante um período significativo de tempo, apesar de poderosas razões para fazê-lo, como problemas de saúde relacionados à droga, prisão associada à droga ou a ameaça de perder o emprego ou o cônjuge. Na clínica, o vício pode ser muito frustrante de tratar: a busca por drogas e a sua administração são comportamentos aparentemente voluntários que uma pessoa até prova contrária consciente não parece disposta a controlar. Mesmo depois de esforços significativos terem sido exercidos para fazer um paciente viciado iniciar um tratamento, a recaída é comum, mesmo bem depois de o último sintoma de abstinência ter desaparecido. As recaídas são frequentemente precipitadas por estresse ou por lembranças do uso de drogas ("pistas") que podem variar de contextos familiares de uso de drogas (como fumar após uma refeição), as interações com os amigos que usam drogas, como o cheiro de maconha ou do tabaco, para sensações corporais anteriormente associadas à busca pela droga (pistas interoceptivas). Os estudos celulares e moleculares da ação da droga, os modelos animais de uso de drogas e os estudos não invasivos de neuroimagem humano estão fornecendo pistas significativas para a neurobiologia subjacente de uso de drogas e a persistência do uso. Outras fronteiras importantes de pesquisa incluem a genética humana de risco de dependência e, mais recentemente, a neurobiologia do que tem sido chamado de "vícios de comportamento", como o jogo compulsivo.

Os usuários de drogas podem usar drogas repetidamente a fim de obter prazer ou

escapar de sentimentos negativos, incluindo os sentimentos aversivos que podem ocorrer quando diminui a ação das drogas. Como resultado da administração repetida da droga ao longo do tempo, os receptores de drogas e suas vias de sinalização a jusante (Tabela 30-1) são excessivamente estimulados e podem, assim, passar por adaptações homeostáticas. Estas adaptações podem produzir tolerância (a necessidade por doses cada vez maiores de droga para atingir os efeitos desejados) ou dependência (revelado por sintomas de abstinência entre as doses de droga ou com a cessação de drogas). Tanto a tolerância quanto a dependência podem contribuir para o uso contínuo de drogas e para o aumento de dosagem. No entanto, nem tolerância nem dependência explicam o uso compulsivo. Primeiro, a tolerância e a dependência ocorrem não somente com o uso repetido de muitas drogas viciantes (p. ex., heroína), mas também com muitas drogas não viciantes (p. ex., broncodilatadores, nitratos, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRS]). Em segundo lugar, algumas drogas altamente viciantes, como a cocaína, podem produzir pouca dependência e sintomas de abstinência em alguns indivíduos que, no entanto, exibem o uso compulsivo. Finalmente, se a dependência e a abstinência fossem fatores necessários ao vício, o fenômeno da recaída tardia, pós-desintoxicação, não seria o grande problema clínico que é. Embora essas formas de adaptação homeostática desempenhem um papel na dependência, como será descrito, outros tipos de plasticidade dentro do sistema nervoso são mais significativos.

Tabela 30-1

Propriedades das drogas viciantes

DROGA	NEUROTRANSMISSOR	ALVO DA DROGA	EFEITO APÓS LIGAÇÃO
Opiáceos (morfina, heroína, oxicodona)	Endorfinas	μ e δ opioide (agonista)	Ativar G_i/G_o
			Ativar canais K^+
Psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas)	Dopamina (DA)	Transportador de dopamina (TDA)* (antagonista)	Aumentar a DA sináptica; estimula os receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos da DA
Nicotina	Acetilcolina	Receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) (agonista)	Estimular canal de cátion (pode dessensibilizar)
Álcool	Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Receptor $GABA_A$ (antagonista)	Ativar canal Cl^-
	Glutamato	Receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (antagonista)	Inibição da entrada de Ca^{2+}
Maconha (Δ^9-tetra-hidrocanabinol)	Anandamida	Canabinoide CB_1 (agonista)	Ativar G_i/G_o
Fenciclidina, cetamina		Canal receptor de NMDA (antagonista)	Inibição de entrada de Ca^{2+}

*Os psicoestimulantes também interagem com os transportadores de norepinefrina e serotonina, mas, em condições normais, é o TDA que é fundamental para as propriedades viciantes e recompensadoras. Ao contrário da cocaína, as anfetaminas entram na dopamina através do TDA e interagem com um segundo alvo, o transportador de monoamina vesicular (TMAV), para liberar a DA no citoplasma e daí, através do TDA, para liberá-la na sinapse.

Adaptado de Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:565-598.

O termo *dependência* foi selecionado para significar *vício* no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da American Psychiatric Association (DSM-IV) presumivelmente porque o termo *vício* foi julgado como estigmatizante. Esta escolha, infelizmente, contribuiu para a confusão de dependência fisiológica (o tipo de adaptação descrita anteriormente) com o vício, tanto por médicos quanto por pacientes. Essa confusão cria obstáculos desnecessários para o tratamento de várias condições, incluindo a dor relacionada ao câncer, transtornos de ansiedade e depressão.

Fatores de risco para o vício

Apenas uma minoria de indivíduos que usa drogas vai se tornar viciada. Os fatores de risco mais bem estabelecidos para vício são o sexo masculino e um histórico familiar. Em todos os países e culturas, os homens têm um risco maior tanto para o uso excessivo de drogas quanto para o vício com as razões de risco na faixa de 1,4:1 para 2:1. Nos últimos anos, no entanto, as razões de risco sexuais diminuíram em muitos países, especialmente

para o uso de tabaco e álcool.

Os genes desempenham o papel preponderante no risco familiar como evidenciado por estudos com gêmeos e com famílias adotivas. Os estudos com gêmeos mostram consistentemente maiores taxas de concordância para uso excessivo de drogas e dependência dentro de pares de gêmeos monozigóticos do que com os pares de gêmeos dizigóticos. Os estudos em famílias adotivas que foram realizados em diversos países escandinavos e nos Estados Unidos se concentraram principalmente no alcoolismo. Esses estudos demonstram que indivíduos adotados no início da vida tendem a assemelhar-se aos seus pais biológicos ao invés de seus pais adotivos em relação aos padrões do uso de álcool.

Embora os genes desempenhem claramente um papel significativo na vulnerabilidade ao vício, poucas das variantes genéticas específicas que conferem risco foram identificadas com certeza. Como todos os distúrbios neuropsiquiátricos comuns, o risco de dependência é geneticamente bastante complexo; há evidência em estudos de ligação e de associação para contribuições de um grande número de variantes genéticas de efeito relativamente pequeno. Grandes estudos de associação genômicos e outras aplicações de métodos genômicos modernos continuam. No entanto, a tarefa de identificação de genes ainda é complicada pelos desafios da definição do fenótipo. Não existem testes médicos objetivos com os quais fazer o diagnóstico, e pode haver fatores independentes de riscos genéticos e não genéticos para diferentes estágios de distúrbios de uso de substâncias, como o ato de experimentar a droga, o vício e a capacidade de resposta do tratamento. Além disso, os estudos com gêmeos e familiares sugerem que pode haver fatores de risco genéticos partilhados e não partilhados subjacentes a preferências por drogas diferentes. Como em outras doenças geneticamente complexas, espera-se que, com a identificação de múltiplas variantes que conferem risco, as abordagens biológicas de sistemas podem ser realizadas para identificar as vias bioquímicas envolvidas na patogênese e sugerir possíveis metas de tratamento.

Circuito de recompensa: o substrato neural do vício

A sobrevivência e a perpetuação das espécies requerem que os animais, incluindo os seres humanos, aprendam a prever as ameaças e também aprendam as circunstâncias em que eles podem obter alimentos, água, abrigo e oportunidades de acasalamento. Circuitos neurais que foram altamente conservados na evolução abrigam estas funções de sobrevivência. Um “circuito do medo” centrado na amídala cerebelar regula respostas às ameaças, e um “circuito de recompensa” centrado em neurônios liberadores de dopamina que se projetam da área tegmentar ventral (VTA) do mesencéfalo para o núcleo accumbens (NAC), córtex pré-frontal e outras estruturas do prosencéfalo (Fig. 30-1) controlam a busca por metas de sobrevivência positiva ou “recompensas”. Uma definição operacional simples de recompensa é um estímulo que provoca comportamentos de abordagem e de consumação.

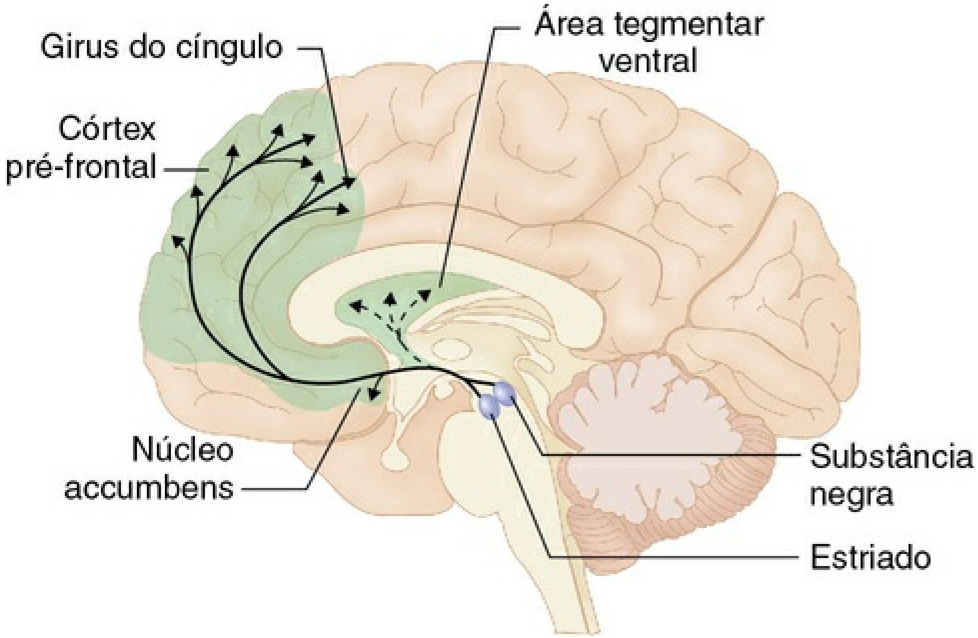

FIGURA 30-1 Circuitos cerebrais de recompensa.
As grandes projeções dopaminérgicas para o prosencéfalo que determinam recompensa no cérebro são mostradas sobrepostas num diagrama do cérebro humano: projeções a partir da área tegmental ventral para o núcleo accumbens, amídala cerebelar (não mostrado), o hipocampo (não mostrado) e o córtex cerebral pré-frontal. Também são mostradas as projeções da substância negra para o estriado dorsal (caudado, putâmen e estruturas relacionadas) que desempenham um papel na formação de hábito e outros comportamentos motores profundamente arraigados, incluindo busca por droga dependente de pistas e autoadministração. (De Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:565-598.)

Com base nos estudos fisiológicos e de lesões em animais e, mais recentemente, estudos de imagem em humanos, o NAc (Fig. 30-1), sobretudo sua região externa, a chamada *concha*, demonstrou desempenhar um papel necessário em designar propriedades motivacionais de atribuição (desejo, saliência de incentivo) em recompensas e para os estímulos que as preveem. Assim, por exemplo, em modelos de ratos e camundongos, um NAc intacto é necessário caso o animal deva aprender a trabalhar (p. ex., pressionando a alavanca) para obter recompensas naturais, como alimentos palatáveis, ou para aprender a autoadministrar drogas como a cocaína. Uma vez que um animal aprende a conseguir uma recompensa, e os comportamentos relevantes tornam-se arraigados, a busca pela recompensa já não depende do NAc e é apoiada pelo estriado dorsal (chamado de *caudado* e *putâmen* em humanos), a estrutura cerebral que está por trás dos comportamentos e hábitos aprendidos.

Em condições naturais, a velocidade e a eficiência na obtenção de alimentos, água e abrigo aumentam a probabilidade de sobrevivência. Assim, um papel crítico do circuito de recompensa é facilitar o aprendizado rápido de pistas que preveem a proximidade da recompensa e dos comportamentos que maximizam as chances de obtê-la com sucesso. Uma vez aprendidas, as pistas preditivas ativam automaticamente as respostas cognitivas, fisiológicas e comportamentais visando à obtenção da recompensa prevista. No laboratório, o exemplo mais simples de aprendizado relacionado à recompensa é o condicionamento clássico (ou pavloviano) em que um estímulo neutro, como o som de um sino, é confiavelmente emparelhado com uma recompensa natural (um estímulo incondicionado), como alimentos. O som do sino rapidamente se torna um estímulo

aprendido (condicionado) que, daí em diante, ativa preparação fisiológica e comportamental para obter e consumir o alimento.

O neurotransmissor dopamina, liberado dos neurônios VTA no NAc, desempenha o papel principal (embora não o único) nas recompensas de ligação e pistas associadas à recompensa para respostas adaptativas em busca da recompensa. Em animais, eletrodos implantados podem registrar o disparo de neurônios dopaminérgicos; cateteres de microdiálise e métodos eletroquímicos podem ser usados para detectar a dopamina liberada a partir de neurônios pré-sinápticos. Em seres humanos, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) permite medidas indiretas de liberação de dopamina, observando o deslocamento de um receptor ligante de dopamina emissor de pósitrons $D_{2,}$ previamente ligado a receptores seguindo um estímulo ou desafio farmacológico. Usando esses métodos em múltiplos paradigmas, ficou bem estabelecido que as recompensas naturais causam disparo de neurônios VTA e liberação de dopamina no NAc e outras regiões do prosencéfalo. Quando a ação da dopamina é bloqueada, seja por lesão de neurônios dopaminérgicos, por bloqueio dos receptores de dopamina pós-sinápticos, ou inibição da síntese de dopamina, as recompensas não motivam mais os comportamentos necessários para obtê-las.

Novos entendimentos sobre o papel da dopamina surgiram a partir de estudos de pacientes com doença de Parkinson (DP). DP resulta da morte de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo; no entanto, neurônios da substância negra (SN), que se projetam para o núcleo caudado e o putâmen, são mais gravemente afetados do que os neurônios dentro do VTA. Os pacientes geralmente são tratados com l-DOPA, um precursor da dopamina, mas com a progressão da doença, outras drogas podem ser necessárias, incluindo agonistas seletivos dos receptores de dopamina D_2. Relevante para esta discussão é que uma minoria dos pacientes tratados com agonistas do receptor de dopamina D_2 desenvolve novos comportamentos de risco, direcionados a metas, como jogo compulsivo ou compras compulsivas. Esses comportamentos geralmente cessam quando a droga é retirada. Acredita-se que os agonistas de receptores de dopamina produzem efeitos terapêuticos sobre o comportamento motor no caudado e putâmen mais completamente desnervados, porém combinam com a dopamina endógena de neurônios VTA preservados para superestimular o NAc e outros componentes do circuito de recompensa. Estas observações não só reforçam o papel da dopamina na motivação e na busca por recompensa, como também sugerem que os que têm sido chamados *vícios comportamentais*, como jogo compulsivo, compartilham substratos neurais com o vício em drogas.

Registros eletrofisiológicos de primatas não humanos e estudos de ressonância magnética funcional (RMf) em humanos têm convergido para novas visões de como a dopamina age. Contrário às ideias anteriores, a dopamina não parece funcionar como uma representação neural de prazer; mas, sim, serve como um sinal de aprendizagem em diversos circuitos do prosencéfalo que estão envolvidos na resposta às recompensas. Circuitos dopaminergicamente inervados comandam tais funções como conectar os estímulos relacionados à recompensa ao desejo (NAc), aprendizado e automatização de novos comportamentos motores (caudado e putâmen), seleção de resposta e valoração

relativa das experiências (córtex pré-frontal orbital). Outros neurotransmissores, talvez peptídeos opioides endógenos, podem estar envolvidos em respostas hedônicas (*i. e.*, sinalização do prazer). A este respeito, é importante salientar que a nicotina, que é altamente viciante – e causa a liberação de dopamina – não produz euforia significativa do tipo produzido pela cocaína ou heroína.

Muitas evidências sugerem que o padrão exato de disparo neuronal de dopamina, e a liberação sináptica de dopamina resultante em circuitos do prosencéfalo, agem para moldar o comportamento de modo a maximizar a recompensa futura. Em um estado basal, os neurônios de dopamina têm um padrão tônico lento de disparo. Quando é encontrada uma recompensa nova, inesperada ou maior do que a esperada, há uma explosão fásica de disparo de neurônios de dopamina, causando um aumento transitório da dopamina sináptica. Quando uma recompensa é prevista a partir de pistas conhecidas e é exatamente como esperada, não há alteração do padrão tônico de disparo, isto é, não há liberação de dopamina adicional. Quando uma recompensa prevista é omitida ou menor do que a esperada, os neurônios de dopamina pausam seu disparo para níveis inferiores à sua taxa tônica. Aumentos fásicos na dopamina sináptica significam que o mundo é melhor do que o esperado, facilitando o aprendizado de novas informações preditivas, e vinculam essas pistas preditivas recém-aprendidas para a ação.

Propriedades das drogas viciantes

As drogas viciantes são quimicamente diferentes e interagem com diferentes alvos moleculares no sistema nervoso (Tabela 30-1). Elas também exibem diferenças significativas entre si em muitos dos seus efeitos fisiológicos e comportamentais. Por exemplo, a cocaína e a anfetamina são estimulantes; elas aumentam a excitação, podem causar ansiedade, e em doses mais baixas melhoram o desempenho cognitivo. O álcool é um depressor, é ansiolítico em doses baixas, e degrada o desempenho cognitivo. A heroína e outros opiáceos são analgésicos e causam sonolência, constipação e constrição pupilar. O efeito comportamental compartilhado de todas as drogas viciantes é a possibilidade, em indivíduos vulneráveis, de causar o uso compulsivo. A propriedade farmacológica compartilhada que é necessária para causar o vício é a capacidade de aumentar os níveis de dopamina sináptica no prosencéfalo. Por exemplo, a cocaína bloqueia o transportador da recaptação de dopamina (TRD), que normalmente elimina a dopamina de sinapses. As anfetaminas causam transporte reverso de dopamina em sinapses através do TRD. Opiáceos, nicotina, álcool e canabinoides causam a liberação de dopamina, atuando por diferentes mecanismos iniciais para liberar neurônios VTA do controle inibitório em repouso.

Recompensas naturais, como alimentos ou oportunidades sexuais, regulam o disparo dos neurônios dopaminérgicos através de informações sensoriais altamente processadas, tanto externas quanto interoceptivas. Drogas viciantes fazem um curto-circuito desse tipo de processamento de informação ao atuarem diretamente sobre os receptores e as células que regulam os neurônios dopaminérgicos VTA. Atuando por tais mecanismos farmacológicos diretos, as drogas viciantes podem produzir maiores quantidades de

dopamina sináptica por mais tempo do que as recompensas naturais. Além disso, as drogas viciantes fornecem um sinal de aprendizado grosseiro e patológico por oclusão de pausas no disparo de neurônios dopaminérgicos, mesmo quando o uso de drogas se mostra menos agradável do que o esperado ou até mesmo aversivo. Por exemplo, quando a inalação de um fumante provoca tosse dolorosa, pode parecer que o cérebro sinalizaria uma experiência que é menos prazerosa do que a esperada com um decréscimo resultante da taxa de disparo dos neurônios VTA. Como, no entanto, a nicotina causa a liberação farmacológica de dopamina, independente da experiência real do fumante, os circuitos do prosencéfalo, indisponíveis para introspecção consciente, ainda recebem uma mensagem positiva que reforça a busca por nicotina e seu uso. Em resumo, as drogas viciantes, em virtude de seus efeitos sobre a dopamina, sempre sinalizam "melhor do que o esperado."

Plasticidade neural relevante ao vício induzida por drogas

Em anos recentes, boa parte da pesquisa neurobiológica sobre o vício tem se concentrado nos aspectos compulsivos do uso de drogas, a capacidade de pistas específicas de ativar a busca e ânsia pela droga, e a longa persistência de estresse e risco de recaída dependente da pista. Conforme descrito anteriormente, o uso compulsivo de drogas e o poder de pistas associadas às drogas refletem a usurpação dos circuitos de recompensa do cérebro por drogas que causam diretamente a liberação de dopamina. A persistência do vício reflete as mudanças de longo prazo nos neurônios, sinapses e circuitos. Investigações ao longo de mais de uma década identificaram alterações a longo prazo na expressão genética resultante da utilização de drogas viciantes; recentemente, algumas alterações de longo prazo na expressão genética têm sido atribuídas a mecanismos epigenéticos induzidos por drogas, como a modificação da cromatina.

As mudanças a longo prazo na expressão genética podem tornar a pessoa viciada suscetível ao estresse e também podem criar alterações persistentes no estado hedônico e na regulação do humor que podem motivar o consumo de drogas. Por si só, no entanto, as mudanças na expressão genética não explicam a capacidade das pistas requintadamente específicas de ativar a busca por drogas ou, se a busca for impedida, o desejo intenso e subjetivo por drogas. A capacidade dos sinais específicos para ativar a busca e o desejo por drogas baseia-se em memórias associativas de longo prazo consolidadas sob a influência de dopamina. A formação da memória a longo prazo representa, talvez, as mudanças mais persistentes nas funções cerebrais que podem ocorrer na vida adulta. Os substratos neurais da memória provavelmente incluem alterações nos pesos sinápticos como potencialização a longo prazo (PLP) ou depressão a longo prazo (DLP) e a remodelação física das espinhas dendríticas.

A centralidade dos mecanismos de aprendizagem associativa para a dependência foi reconhecida pela primeira vez a partir da observação clínica: muito do consumo de drogas, e principalmente as recaídas tardias, seguem a exposição a estímulos previamente associados ao uso de drogas. As pistas que podem reiniciar o uso de droga incluem estímulos ambientais (p. ex., pessoas com quem se usou drogas, parafernália da

droga) e sensações corporais. Uma vez que as drogas viciantes aumentam confiavelmente a dopamina sináptica como resultado das suas ações farmacológicas diretas — de fato, elas produzem um sinal dopaminérgico excessivo e grosseiramente distorcido — o cérebro recebe um ímpeto poderoso para conectar as circunstâncias nas quais as drogas foram usadas com a motivação para tomar drogas novamente. Mesmo que a droga não seja mais prazerosa, a liberação de dopamina continua a reforçar o desejo e a busca por ela. Além disso, a confiabilidade e a quantidade de liberação de dopamina dão às drogas uma vantagem acentuada sobre as recompensas naturais e outras metas aprendidas, incluindo metas pró-sociais.

No laboratório, tem sido possível estudar os efeitos das pistas das drogas nos circuitos neuronais, na fisiologia e na resposta subjetiva em humanos viciados. Por exemplo, as pistas associadas às drogas têm mostrado elicitar os impulsos e as respostas fisiológicas da droga (como a ativação simpática), assim como a ativação de circuitos de recompensa em humanos viciados. Usando PET, as pistas relacionadas à cocaína têm mostrado elicitar a liberação de dopamina no estriado dorsal em indivíduos viciados.

Investigações nos níveis celular e molecular começaram a identificar as alterações fisiológicas e moleculares que estão subjacentes aos efeitos das drogas viciantes sobre processos de memória relacionados a recompensa. Entre as drogas psicotrópicas que foram examinadas, apenas as substâncias que podem causar dependência produzem PLP nos circuitos cerebrais de recompensa, incluindo o VTA. As drogas viciantes também ativam fatores de transcrição, como a proteína de ligação ao elemento de resposta do monofosfato de adenosina cíclica (CREB) e para alterar a composição dos complexos ativadores de proteína 1 (AP-1) nos circuitos de recompensa do cérebro. A dopamina e a cocaína mostraram regular muitos genes a jusante de CREB, AP-1, e outros fatores de transcrição. Provou-se um desafio, no entanto, determinar quais proteínas reguladas pela droga estão causalmente envolvidas no vício, em oposição a outros processos, como a dependência fisiológica e abstinência, ou não têm nenhum papel crítico. Parte do desafio é que, enquanto os modelos de roedores, incluindo modelos de camundongos transgênicos, forneceram muitos conhecimentos sobre ação e comportamento da droga, é difícil criar um modelo da compulsão humana em animais, isto é, criar um modelo de uma pessoa de vida livre e independente que perde o controle sobre o uso de drogas enquanto experimenta as consequências negativas desse uso. Dito isto, um grande conjunto de detalhes está começando a surgir sobre os processos neurais que produzem dependência.

Leituras sugeridas

Dagher, A., Robbins, T. W. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron*. 2009; 61:502–510. *A administração de agonistas de dopamina em pacientes com mal de Parkinson oferece uma nova visão convincente do papel da dopamina no vício e na biologia dos vícios comportamentais*

Haberstick, B. C., Zeiger, J. S., Corley, R. P., et al. Common and drug-specific genetic influences on subjective effects to alcohol, tobacco and marijuana use. *Addiction*. 2011; 106:215–224. *Análise*

Hyman, S. E., Malenka, R. C., Nestler, E. J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006; 29:565–598. *Revisão de evidências comportamentais e neurobiológicas de que as drogas viciantes usurpam dos sistemas normais subjacentes à memória relacionada à recompensa*

Khokhar, J. Y., Ferguson, C. S., Zhu, A. Z., et al. Pharmacogenetics of drug dependence: role of gene variations in susceptibility and treatment. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010; 50:39–61. *Revisão dos fatores de risco genéticos para o vício em drogas*

Koob, G. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*. 2008; 59:11–14. *Revisão do papel do estresse e, especialmente, do hormônio liberador de corticotrofina nos distúrbios viciantes*

31

Nicotina e tabaco

Tony P. George

Definições

O cigarro é o método mais comum de uso do tabaco (> 90%), embora outras formas, incluindo tabaco para cachimbo, charutos e fumo de mascar, sejam comuns também. A nicotina é o ingrediente ativo que serve para reforçar o vício em todas as formas de tabaco.

Epidemiologia

O tabagismo é a maior causa evitável de morbidade e mortalidade no mundo ocidental. Nos Estados Unidos, aproximadamente 20% da população utiliza o tabaco, em comparação a 47% em 1965. Desde o lançamento do relatório do cirurgião geral (*surgeon general's report)*, em 1965, a prevalência de tabagismo foi substancialmente reduzida, mas esta redução parece ter diminuído nos últimos anos, provavelmente porque os fumantes restantes são refratários ao tratamento do tabagismo. Cerca de 450.000 pessoas morrem a cada ano nos Estados Unidos como resultado de enfermidades clínicas atribuíveis ao tabagismo, como câncer de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardiovascular e acidente vascular cerebral. Os custos econômicos e de cuidados de saúde para o uso de tabaco ultrapassam $ 400 bilhões de dólares americanos anualmente. O uso de tabaco sem fumaça (p. ex., fumo de mascar) aumentou, contribuindo para altos índices de doenças bucais, tais como lesões orais pré-cancerosas e câncer de boca e orofaringe. Além disso, os riscos para a saúde do tabagismo ambiental tornam-se cada vez mais claro, o que levou a proibição generalizada do tabaco em locais públicos.

Em todo o mundo, estima-se que cerca de 1,1 bilhão de pessoas usam tabaco em uma base regular, incluindo cerca de 65 milhões nos Estados Unidos. O tabagismo está crescendo rapidamente em todo o mundo em desenvolvimento, e estima-se que o cigarro irá causar cerca de 450 milhões de mortes em todo o mundo nos próximos 50 anos. O tabagismo começa em uma idade mais jovem em novos fumantes, as taxas de tabagismo nas mulheres estão aumentando, e mais fumantes têm menor *status* socioeconômico. Reduzir a prevalência do tabagismo em 50% evitaria de 20 milhões a 30 milhões de mortes prematuras no primeiro quarto deste século e 150 milhões no segundo quarto.

Para a maioria dos fumantes, parar de fumar é a atitude solitária mais importante que podem fazer para melhorar a sua saúde. Um estudo recente de coorte prospectivo na Noruega sugere que, mesmo com reduções mantidas (> 50%) no consumo diário de tabaco, há pouca ou nenhuma redução de risco de doença cardiovascular ou de câncer de

pulmão ou de outros cânceres relacionados ao fumo, substanciando mais ainda os méritos de parar de fumar, contra apenas a redução do tabagismo.

Fisiopatologia

A nicotina é o principal reforço no fumo do tabaco, mas mais de 4.000 componentes contribuem para os aspectos sensoriais (não nicotínicos) do tabagismo. O local de ação primário da nicotina é o receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$, e o neurotransmissor endógeno agindo sobre este receptor é a acetilcolina. Os receptores nicotínicos de acetilcolina no sistema nervoso central são complexos de canais iônicos pentaméricos que compreendem duas subunidades α e três subunidades β; as oitos subunidades α são denominadas de α_2 até α_9, e as três subunidades β são denominadas de β_2 até β_4. Isto produz uma diversidade considerável em combinações de subunidades, o que pode explicar em parte a seletividade específica regional e funcional dos efeitos da nicotina no sistema nervoso central. A ativação dos receptores nicotínicos de acetilcolina leva aos fluxos do canal iônico Na^+/Ca^{2+} e despolarização da membrana neuronal. Os receptores estão localizados pré-sinapticamente em vários tipos de neurônios secretores de neurotransmissores no sistema nervoso central, incluindo neurônios dopaminérgicos (DA) mesolímbicos que se projetam da área tegmentar ventral ao núcleo accumbens. A ativação dos receptores nicotínicos de acetilcolina nos neurônios mesolímbicos DA leva à secreção de dopamina no núcleo accumbens.

Em baixas concentrações de nicotina, predomina a estimulação de receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ de projeções GABAérgicas aferentes em neurônios DA mesoaccumbal, provocando a diminuição do disparo de neurônios DA do sistema mesolímbico e da liberação de dopamina. Em concentrações mais altas de nicotina, os receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ dessensibilizam e a ativação dos receptores nicotínicos de acetilcolina α_7 nas projeções glutamatérgicas predomina, levando a aumento do disparo dos neurônios DA mesolímbicos e da liberação de dopamina. Em milésimos de segundos após a ativação pela nicotina, os receptores nicotínicos de acetilcolina dessensibilizam e, após a abstinência durante a noite, eles se ressensibilizam. Isto pode explicar por que a maioria dos fumantes relata que o primeiro cigarro da manhã é o mais gratificante. Curiosamente, estudos recentes de neuroimagem por tomografia de emissão de pósitron mostrou que de duas a três baforadas de um cigarro saturam os receptores nicotínicos de acetilcolina no sistema de recompensa do cérebro, sugerindo que, embora a ligação a estes receptores centrais seja um primeiro passo importante para os efeitos da nicotina, eles não explicam completamente o comportamento do fumo contínuo.

Manifestações clínicas

Embora haja um subconjunto de fumantes de cigarros que não fumam todos os dias, a maioria dos fumantes é usuário diário e tem algum grau de dependência fisiológica da nicotina. Os fumantes geralmente descrevem uma "corrida" e sensações de alerta, relaxamento e satisfação ao fumar, e é bem sabido que a nicotina tem tanto efeitos

estimulantes quanto ansiolíticos, dependendo do nível basal de excitação. A estimulação das vias aéreas é um aspecto importante do comportamento de fumar, e aditivos como mentol melhoram a experiência, aumentando o sabor e reduzindo a aspereza do tabaco fumado.

Curiosamente, os efeitos positivos do fumo do cigarro (p. ex., sabor, satisfação) parecem ser mediados por componentes não nicotínicos do tabaco, como o alcatrão. Além de reforço positivo, abstinência e fissura, existem vários efeitos secundários da nicotina e do uso de tabaco que podem contribuir tanto para a manutenção do hábito de fumar quanto para recaída, incluindo a modulação do humor (p. ex., redução do efeito negativo), redução do estresse e controle de peso. Além disso, pistas condicionadas podem provocar o desejo de fumar mesmo após longos períodos de abstinência. Os efeitos específicos podem ser particularmente relevantes para os fumantes que desejam perder peso e aqueles com transtornos psiquiátricos (modulação do humor, aprimoramento cognitivo, redução do estresse). Estes efeitos secundários podem apresentar alvos adicionais para a intervenção farmacológica em certos subgrupos de fumantes (p. ex., fumantes esquizofrênicos, deprimidos ou preocupados com o peso).

Diagnóstico

A dependência da nicotina é estabelecida clinicamente por documentação histórica do hábito de fumar diariamente (normalmente de dez a 40 cigarros/dia) durante várias semanas, a evidência de tolerância (p. ex., falta de efeitos adversos da nicotina, como náuseas) e a presença de sintomas de abstinência da nicotina quando se para de fumar. Esses sintomas de abstinência, que chegam ao pico de 12 a 24 horas de interrupção, incluem disforia, ansiedade, irritabilidade, diminuição da frequência cardíaca, insônia (acordar no meio da noite), aumento do apetite e fissura por cigarros. Além disso, a maioria dos fumantes dependentes afirma que fuma seu primeiro cigarro do dia cinco minutos após despertarem. Os procedimentos de acompanhamento cronogramados e diários de fumo foram usados com sucesso para monitorar o consumo de cigarro ao longo do tempo. Escalas como o Fagerstrom Test for Nicotine Dependence permitem uma avaliação do nível de dependência da nicotina, com uma pontuação de 4 ou superior (em uma escala de 0 a 10) consistente com a dependência fisiológica. A fissura por nicotina e a abstinência podem ser confiavelmente monitoradas com escalas validadas, como o Tiff any Questionnaire for Smoking Urges and the Minnesota Nicotine Withdrawal Scale. Estas escalas têm excelente confiabilidade de teste-reteste e consistência interna em fumantes com diagnóstico de esquizofrenia quando comparados a fumantes não psiquiátricos de controle, sugerindo que eles podem ser usados em populações psiquiátricas.

Tratamento

Tratamentos Psicossociais

As terapias comportamentais (Tabela 31-1) são baseadas na teoria de que os processos

de aprendizagem operam no desenvolvimento, manutenção e cessação do ato de fumar. Os tratamentos comportamentais para o tabagismo podem facilitar a motivação para parar de fumar, enfatizam os aspectos sociais e contextuais do tabagismo, e aumentam o sucesso geral de abandono do tabagismo. Na maioria das revisões, as taxas de cessação de tabagismo em seis meses com as terapias comportamentais são de 20 a 25%, e a terapia comportamental normalmente aumenta as taxas de cessação em até duas vezes mais que o aconselhamento médico-padrão. Os principais objetivos das terapias comportamentais no tratamento da dependência do tabaco são fornecer aos fumantes habilidades necessárias para ajudá-los a parar de fumar e evitar o tabagismo em situações de alto risco.

Tabela 31-1

Tratamentos comportamentais para dependência de tabaco

TRATAMENTO	MECANISMO DE AÇÃO	CLASSIFICAÇÃO DE EFICÁCIA*
Intervenções breves	Aumentam a motivação para parar e transmitem as habilidades de cessação (p. ex., apoio da comunidade, aconselhamento por telefone)	2
Terapias cognitivo-comportamentais e para prevenção de recaídas	Usam estratégias comportamentais para gerenciar os gatilhos; usam estratégias cognitivas de enfrentamento para questionar os pensamentos mal adaptativos e evitar a recaída	1
Entrevista motivacional	Promove as declarações motivacionais próprias do paciente para obter uma maior consciência dos problemas relacionados ao fumo e aumenta a intenção de parar de fumar	2

*1 = evidência alta para apoiar a eficácia; 2 = evidência moderada para apoiar a eficácia; 3 = evidência mínima para apoiar a eficácia.

Intervenções Breves

As intervenções breves podem aumentar as taxas de cessação do tabagismo e são fortemente apoiadas nas últimas Department of Health and Human Services Guidelines on Tobacco Dependence Treatment norte-americano. Recomenda-se que os médicos utilizem os cinco As com todos os pacientes: perguntar aos pacientes se eles fumam ("Ask"), aconselhar os pacientes a parar ("Advise"), avaliar o nível de motivação dos pacientes para parar ("Assess"), auxiliar nas tentativas de parar ("Assist"), e providenciar contatos de acompanhamento ("Arrange"). Fornecimento do material de autoajuda é uma forma de intervenção breve utilizada para aumentar a motivação para parar de fumar e transmitir habilidades de cessação do tabagismo. Vários estudos recentes documentaram que intervenções comportamentais mínimas, como grupos comunitários de apoio, aconselhamento por telefone e materiais de autoajuda adaptados gerados por computador podem aumentar as taxas de cessação do tabagismo em ambientes controlados.

Intervenções Motivacionais

O objetivo das intervenções motivacionais por entrevista é provocar mudanças ao

abordar ambivalências, aumentando a motivação intrínseca do paciente para a mudança e criando uma atmosfera de aceitação em que os pacientes assumem a responsabilidade para fazer a mudança acontecer. Intervenções motivacionais breves têm sido desenvolvidas para a cessação de tabagismo, e há alguma evidência de aumento da taxa de cessação de tabagismo utilizando essas técnicas.

Terapias Cognitivo-Comportamentais

Na terapia cognitivo-comportamental, os pacientes aprendem a identificar situações em que estão propensos a fumar e a planejar como lidar com estas situações usando técnicas comportamentais (p. ex., substituição de comportamento) e cognitivas (p. ex., pensamentos desafiadores). Algum grau de eficácia tem sido observado em fumantes utilizando tanto os formatos de aconselhamento individual como em grupo.

Terapias de Prevenção de Recaída (Habilidades de Enfrentamento)

Um grande número de fumantes têm recaídas em seis meses após pararem de fumar. Concentrar nas habilidades de prevenção de recaídas, incluindo o reconhecimento de situações de alto risco e como lidar com os lapsos, pode ser incluído no tratamento inicial da cessação do fumo ou após uma tentativa de parar de fumar.

Tratamentos Farmacológicos

Três classes de farmacoterapias para cessação do tabagismo — terapias de substituição da nicotina (TSNs), bupropiona de liberação prolongada e vareniclina (Tabela 31-2) — forma aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana. Outros medicamentos sem indicação na bula e novos também são discutidos nesta seção.

Tabela 31-2

Tratamentos farmacológicos da dependência do tabaco

TRATAMENTO	MECANISMO DE AÇÃO	CLASSIFICAÇÃO DE EFICÁCIA*
TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO DA NICOTINA†		
Goma de mascar (OTC)	A lenta absorção da nicotina gradualmente reduz o desejo por nicotina e abstinência	1
ATD (OTC)	A lenta absorção da nicotina gradualmente reduz o desejo por nicotina e abstinência	1
Pastilhas (OTC)	A lenta absorção da nicotina gradualmente reduz o desejo por nicotina e abstinência	1
Inalador de vapor (prescrição)	A absorção rápida de nicotina leva à estimulação de receptores nicotínicos de acetilcolina, o que reduz rapidamente o desejo por nicotina e a abstinência	1
Spray nasal (prescrição)	A absorção rápida da nicotina leva à estimulação de receptores nicotínicos de acetilcolina, o que reduz rapidamente o desejo por nicotina e a abstinência	1
FARMACOTERAPIAS NÃO NICOTÍNICAS		
Bupropiona LP†	Bloqueia a recaptação de dopamina e norepinefrina; antagonismo não competitivo e de alta afinidade do receptor nicotínico de acetilcolina reduz o reforço da nicotina, abstinência e a fissura	1
Vareniclina†	Age como um agonista parcial dos receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$	1
Nortriptilina	Bloqueia a recaptação de norepinefrina e serotonina; provavelmente reduz os sintomas de abstinência e sintomas depressivos comórbidos; os efeitos colaterais limitam a utilidade	1-2
Clonidina	O agonista α_2-adreno receptor reduz os sintomas de abstinência de nicotina	2
Mecamilamina	Antagonista não competitivo de alta afinidade do receptor nicotínico de acetilcolina combinado com ATN reduz reforço de nicotina, ânsia e abstinência	2
Naltrexona	O antagonista do receptor de peptídeo μ-opioide endógeno reduz o desejo e a abstinência em combinação com ATN; pode reduzir o consumo de álcool e evita o ganho de peso induzido pela cessação	3
Inibidores da monoamina oxidase	O aumento dos níveis de monoamina pode reduzir o reforço de nicotina, abstinência e desejo; pode ser útil para os fumantes com transtornos de humor comórbidos	2
Rimonabant	Antagonista do receptor endocanabinoide (CB_1); mostrou eficácia nos ensaios clínicos de cessação do fumo e pode ser particularmente útil em fumantes preocupados com peso	2
Vacina de nicotina	Evidência limitada da eficácia para a cessação de fumo nos primeiros ensaios com humanos; pode ter utilidade na prevenção de recaída	2

OTC = sem prescrição médica (sigla em inglês de over-the-counter, expressão não usada no Brasil); LP = liberação prolongada; ATN = adesivo transdérmico de nicotina.

*1 = forte evidência para apoiar a eficácia; 2 = evidência moderada para apoiar a eficácia; 3 = evidência mínima para apoiar a eficácia.

†Aprovado pela Food and Drug Administration.

Terapias de Substituição de Nicotina

O objetivo da TSN é aliviar a abstinência de tabaco, o que permite que os fumantes se

concentrem em fatores de hábito e de condicionamento ao tentar a cessação. Após a cessação do tabagismo, TSN é gradualmente reduzido, de modo que ocorra mínima abstinência. As TSNs dependem da absorção venosa sistêmica e, portanto, não atingem os níveis rápidos e elevados de nicotina arterial obtidos quando a fumaça do cigarro é inalada. Assim, os indivíduos não são suscetíveis a se tornarem viciados em TSNs. As TSNs devem ser interrompidas se a pessoa recomeça a fumar, embora as preocupações de segurança referentes a fumar durante o uso de adesivo de nicotina pareçam ser menos graves do que se pensava antes. Todas as formas comercialmente disponíveis de TSN são eficazes e aumentam as taxas de cessação em aproximadamente 1,5 a 2,5 vezes em comparação ao placebo.[1] Adesivo transdérmico, goma e pastilhas são vendidos sem prescrição médica (OTC– sigla em inglês de "over the counter"); o *spray* nasal e o inalador exigem receita médica.

Goma de Nicotina

A nicotina ingerida por via oral é extensivamente metabolizada na primeira passagem através do fígado. A goma de polacrilex de nicotina evita este problema através da absorção bucal. A goma de nicotina, que foi aprovada como um medicamento OTC nos Estados Unidos em 1996, contém 2 ou 4 mg de nicotina que é liberada a partir de uma resina pela mastigação. Ela deve ser administrada por dose programada (p. ex., um pedaço de 2 mg de goma/hora). A duração recomendada de tratamento original era de três meses, mas muitos especialistas acreditam que um tratamento mais longo seja mais eficaz. A absorção de nicotina chega ao pico 30 minutos depois de começar a mascar a goma. Os níveis venosos de nicotina obtidos com goma de 2 e 4 mg são de um terço a dois terços, respectivamente, dos níveis de nicotina no estado de equilíbrio (*i. e.*, entre os cigarros) obtidos com o fumo do cigarro. A nicotina distribuída pelos cigarros é absorvida diretamente na circulação arterial pulmonar. Assim, os níveis arteriais do fumo são de cinco a dez vezes maiores do que os das gomas de 2 e 4 mg. A absorção de nicotina na mucosa bucal é diminuída por um meio ácido, de modo que os pacientes não devem ingerir bebidas (p. ex., café, refrigerante, suco) imediatamente antes, durante ou após o uso da goma de nicotina.

Diversos ensaios controlados por placebo estabeleceram a segurança e a eficácia da goma de nicotina para a cessação do tabagismo.[1] Parece ter algumas evidências para apoiar o uso de doses mais altas da goma de nicotina (pedaços de 4 mg) em fumantes mais altamente dependentes (≥25 cigarros/dia), o que apoia a ideia de combinar a dose da goma de nicotina ao nível de dependência do fumante. Os efeitos colaterais da goma de nicotina são raros e incluem os de origem mecânica (p. ex., dificuldade na mastigação, mandíbula dolorida) ou de origem farmacológica local (p. ex., queimação na boca, irritação na garganta). A tolerância à maioria dos efeitos secundários se desenvolve ao longo da primeira semana, e a orientação sobre o uso correto da goma (p. ex., não mastigar muito vigorosamente) diminui os efeitos colaterais.

Pastilhas de Nicotina

As pastilhas que distribuem nicotina (preparações de 2 e 4 mg) por absorção bucal foram aprovadas para o uso OTC nos Estados Unidos em 2002. As pastilhas oferecem

opções adicionais de substituição de nicotina para fumantes e permitem maior absorção da nicotina em comparação à goma de nicotina. Irritação leve na garganta e na boca foi relatada em ensaios preliminares. As pastilhas de nicotina demonstraram sua superioridade sobre as pastilhas de placebo, com uma redução significativa na fissura pela nicotina e abstinência.[1] Além disso, doses mais elevadas de pastilhas podem ser mais eficazes em fumantes mais altamente dependentes, sugerindo que, como a goma de nicotina, a dose de pastilha pode ser pareada com o grau de dependência. Curiosamente, a combinação da pastilha de nicotina com o adesivo de nicotina pode levar às taxas mais elevadas de cessação do fumo a longo prazo em comparação a monoterapias de substituição da nicotina e bupropiona.[2]

Adesivo de Nicotina Transdérmico

As quatro fórmulas de adesivo transdérmico de nicotina (ATN) têm a vantagem da absorção imediata da nicotina pela pele. Três dos adesivos são para uso de 24 horas e um é para uso de 16 horas. As doses inicias são de 21 ou 22 mg/adesivo de 24 horas e de 15 mg/adesivo de 16 horas. Os adesivos são aplicados diariamente pela manhã. A nicotina administrada pelos adesivos é absorvida lentamente, de modo que, no primeiro dia, os níveis venosos de nicotina chegam ao pico de seis a dez horas após a aplicação do adesivo. Depois disso, os níveis de nicotina permanecem relativamente estáveis, com uma queda do pico de 25 a 40% com adesivos de 24 horas. Os níveis de nicotina obtidos com o uso de adesivos são tipicamente metade daqueles obtidos pelo fumo. Após quatro a seis semanas com um adesivo de alta dose (21 ou 22 mg/24 horas ou 15 mg/16 horas), a dosagem é gradualmente diminuída para uma dose média (14 mg /24 horas ou 10 mg/16 horas) e, em seguida, após outras duas a quatro semanas, para a dose mais baixa (7 mg/24 horas ou 5 mg/16 horas). A maioria dos estudos sugere que a interrupção abrupta do uso de adesivos não causa abstinência significativa. O tratamento recomendado geralmente é de seis a 12 semanas, mas um tratamento de 24 semanas pode ser até 50% mais eficaz do que um tratamento de oito semanas.[3]

A eficácia geral do ATN para parar de fumar foi bem documentada.[1] Os efeitos são independentes do tipo de adesivo, da duração do tratamento, dos procedimentos de redução gradual e do formato ou intensidade da terapia comportamental, embora seja importante observar que o tratamento comportamental melhora os resultados em comparação ao ATN sozinho. Eventos adversos graves não têm sido associados aos adesivos de nicotina. Os efeitos colaterais secundários mais comuns são reações de pele (50%), insônia e sonhos intensos ou vívidos (15% com adesivos de 24 horas) e náuseas (5 a 10%). A tolerância a estes efeitos colaterais geralmente se desenvolve em uma semana. A rotação dos locais do adesivo diminui a irritação da pele. A insônia relatada na primeira semana após a cessação de fumo parece ser mais devida à abstinência da nicotina do que ao adesivo de nicotina em si. Os adesivos de 24 horas podem ser removidos antes de se deitar para determinar se a insônia ocorre por conta do adesivo de nicotina. Sem tratamento, a insônia geralmente diminui após quatro a sete dias. Parece haver pouco risco de dependência associado ao uso de adesivo; somente 2% dos usuários de adesivo continuam a usá-lo por um longo período após uma tentativa de cessação.

Spray Nasal de Nicotina

O *spray* nasal de nicotina é uma solução de nicotina em um frasco de *spray* nasal semelhante aos utilizados para *sprays* salinos. Esta TRN foi aprovada para o tratamento da dependência da nicotina nos Estados Unidos em 1996. O *spray* nasal proporciona gotículas contendo cerca de 1 mg de nicotina por administração, e o paciente administra o spray (10 mg/mL) em cada narina a cada quatro-seis horas. Esta formulação produz um aumento mais rápido nos níveis de nicotina do que a goma de nicotina; os níveis de nicotina obtidos pelo *spray* de nicotina ficam entre aqueles obtidos por goma de nicotina e por cigarros. O pico dos níveis de nicotina ocorre dentro de dez minutos, e níveis venosos de nicotina são cerca de dois terços dos níveis entre cigarros. Os fumantes podem usar o *spray* nasal conforme necessário por até 30 vezes/dia por 12 semanas.

Ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo do *spray* nasal contra *spray* de placebo mostraram a segurança e a eficácia do *spray* nasal para a cessação do fumo.[1] Estes ensaios empregaram o tratamento de três a seis meses, e *spray* nasal de nicotina levou a uma duplicação das taxas de cessação durante o uso ativo. As diferenças foram reduzidas ou estiveram ausentes com o acompanhamento prolongado, sugerindo a necessidade de continuar o uso desse agente. No entanto, esses ensaios a longo prazo não foram publicados. Os principais efeitos colaterais do *spray* nasal de nicotina são irritação nasal e na garganta, rinite, espirros, tosse e lacrimejamento. O *spray* nasal de nicotina pode ter algum risco de dependência; o uso prolongado ocorre em cerca de 10% dos fumantes que utilizam o *spray* nasal, de modo que o acompanhamento é recomendado.

Inalador de Nicotina

Cartuchos (tampões) de nicotina (contendo cerca de 1 mg de nicotina cada) são colocados no interior de hastes de plástico no formato de cigarro. Os cartuchos produzem um vapor de nicotina quando o ar quente passa por eles. A absorção a partir de um inalador de nicotina é principalmente bucal, e não respiratória. Versões mais recentes dos inaladores produzem um aumento mais rápido nos níveis venosos de nicotina em comparação à goma de nicotina, mas uma elevação menos rápida em comparação ao *spray* nasal de nicotina, com os níveis sanguíneos de nicotina de cerca de um terço dos níveis entre cigarros. Os fumantes são instruídos a inalar continuamente o inalador (0,013 mg/inalação) durante o dia, e a dosagem recomendada é de seis a 16 cartuchos por dia. O inalador é utilizado conforme a necessidade por cerca de 12 semanas. Nenhum efeito colateral clínico importante foi relatado com inaladores de nicotina. Cinquenta por cento dos indivíduos relatam irritação na garganta ou tosse. Ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo demonstraram a superioridade do inalador de nicotina sobre inaladores placebo para cessação do tabagismo.[1] Os resultados revelaram taxas de cessação de duas a três vezes maiores (17 a 26%) ao final dos ensaios em comparação aos inaladores de placebo, e diferenças menores nos períodos de acompanhamento de um ano ou mais. Estes dados suportam a eficácia a curto prazo de inaladores em fumantes de cigarro, mas ensaios a longo prazo são necessários. Há também alguma

preocupação modesta sobre o risco de abuso, com base na utilização a longo prazo do produto em menos de 10% dos fumantes.

Bupropiona de Liberação Prolongada

Bupropiona, um agente antidepressivo atípico de fenilaminocetona, na formulação (Zyban®) de liberação prolongada (LP), é um tratamento farmacológico não nicotínico de primeira linha para fumantes dependentes de nicotina que querem parar de fumar. O mecanismo de ação no tratamento de dependência de nicotina possivelmente envolve o bloqueio de recaptação de dopamina e norepinefrina, assim como o antagonismo de receptores nicotínicos de acetilcolina de alta afinidade. O mecanismo exato pelo qual a bupropiona exerce efeitos antifumo não é claro. Os objetivos da terapia com bupropiona são cessação do fumo, redução da fissura por nicotina e dos sintomas de abstinência, além da prevenção do ganho de peso induzido pela cessação.

A dose-alvo deste agente nos pacientes dependentes de nicotina é de 300 mg ao dia (150 mg duas vezes ao dia). Normalmente é iniciada sete dias antes da data-alvo para parar (DAP) na dose de 150 mg por dia e aumentada para 150 mg duas vezes por dia após três a quatro dias. Ao contrário das TRNs, não há necessidade absoluta que os fumantes parem de fumar completamente na DAP, embora muitos deles relatem uma redução significativa no desejo de fumar, o que facilita a cessação na DAP quando os níveis plasmáticos da droga atingem estabilidade. Alguns fumantes reduzem gradualmente o seu cigarro durante várias semanas antes de parar completamente.

Um estudo multicêntrico estabeleceu a eficácia e a segurança de bupropiona SR para o tratamento da dependência de nicotina, o que levou a sua aprovação pela FDA em 1998. Em um ensaio multicêntrico duplo cego, de sete semanas, controlado por placebo, quatro doses de bupropiona LP (0, 100, 150 e 300 mg/dia em uma dosagem de duas vezes ao dia), em combinação com o aconselhamento individual semanal, foram prescritas para 615 fumantes de cigarro que consumiam pelo menos 15 cigarros/dia. Em um ano de acompanhamento, as taxas de cessação foram de 12,4%, 19,6%, 22,9% e 23,1%, respectivamente. O tratamento com bupropiona LP reduziu, de forma dependente da dose, o ganho de peso associado à cessação do fumo e diminuiu significativamente os sintomas de abstinência de nicotina em doses de 150 e 300 mg/dia.

Posteriormente, a eficácia da combinação de bupropiona SR e ATN foi estudada em um ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Um total de 893 fumantes de cigarro, que consumiam pelo menos 15 cigarros/dia, foram selecionados aleatoriamente para um dos quatro grupos experimentais: (1) placebo bupropiona + placebo adesivo; (2) placebo bupropiona + TNP; (3) bupropiona (300 mg/dia) + placebo adesivo; ou (4) bupropiona + TNP. As taxas de cessação na avaliação de acompanhamento de 1 ano foram de 15,6%, 16,4%, 30,3% e 35,5%, respectivamente. Os grupos de bupropiona foram significativamente melhores do que os grupos de placebo e TNP sozinho, mas a combinação de bupropiona e TNP não foi significativamente melhor do que bupropiona sozinha. A supressão de peso após a cessação foi mais consistente no grupo de terapia combinada.

Finalmente, um ensaio randomizado e controlado demonstrou a eficácia da

bupropiona LP na prevenção de recaídas após a cessação do fumo.[4] Em indivíduos que deixaram de fumar com sete semanas do tratamento com bupropiona (300 mg/dia), bupropiona LP *versus* placebo durante 12 meses retardou a recaída e resultou em ganho de peso.

Os efeitos colaterais comuns relatados com a administração de bupropiona em fumantes de cigarro são dor de cabeça, náusea e vômitos, boca seca, insônia e ativação, a maioria dos quais ocorre durante a primeira semana de tratamento. A principal contraindicação para o uso da bupropiona é um histórico prévio de convulsões de qualquer causa. As taxas de reaparecimento de convulsões de novo são baixas com este agente (<0,5%) em doses de 300 mg/dia ou menos, mas elas têm sido observadas quando a dosagem diária excede 450 mg/dia.

Vareniclina

Tartarato de vareniclina (Chantix® nos Estados Unidos; Champix® no Brasil, Europa e Canadá), um agonista parcial do receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$, foi aprovado como um agente de cessação de fumo de primeira linha nos Estados Unidos, em 2006, e no Canadá e na Europa, em 2007. Os estudos iniciais de fase II da vareniclina estabeleceram sua segurança e eficácia em comparação ao placebo e sugeriram uma dose ideal de 2 mg/dia.[5] Dois estudos independentes de fase III de 12 semanas, porém idênticos, comparando vareniclina (2 mg/dia) com bupropiona LP (300 mg/dia) foram realizados.[6,7] As taxas de cessação em ambos os testes foram semelhantes para abstinência contínua ao longo das últimas quatro semanas (semanas 9 a 12) do estudo. Para o estudo 1, as taxas de cessação foram as seguintes: vareniclina, 43,9%; bupropiona LP, 29,8%; e placebo, 17,6%.[6] Para o estudo 2, elas foram: vareniclina, 44,0%; bupropiona LP, 29,5%; e placebo, 17,7%.[7] As taxas de cessação foram significativamente mais altas para os participantes que tomaram vareniciclina em comparação a bupropiona LP, e ambas as substâncias resultaram em taxas de cessação significativamente mais altas do que o placebo. A abstinência contínua ao longo do período de acompanhamento (semanas 9 a 52) foi menor, mas os participantes que tomaram vareniclina continuaram a mostrar uma taxa mais alta de abstinência do que aqueles que tomaram bupropiona e placebo. A vareniclina também é mais eficaz na prevenção da recaída em comparação ao placebo.[8]

A vareniclina reduz a fissura por tabaco e a satisfação pelo fumo e geralmente é bem tolerada. Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos iniciais foram náuseas e insônia. Desde a aprovação da droga, contudo, surgiram preocupações em torno dos eventos neuropsiquiátricos decorrentes do tratamento, incluindo agitação, ideação suicida e homicida, mania e psicose. Assim, o monitoramento de perto dos fumantes, sobretudo aqueles com histórico de doença psiquiátrica, é altamente recomendável quando se prescreve este agente.

Medicamentos sem Indicação para Uso na Bula (“off-label”)

Outros medicamentos (Tabela 31-2) demonstraram alguma eficácia para o tratamento do tabaco, mas não são aprovados para esta indicação e devem ser considerados tratamentos de segunda linha.

Medicamentos Inovadores no Horizonte: Antagonistas de Canabinoides e Vacinas de Nicotina

Duas novas estratégias farmacológicas ainda não aprovadas nos Estados Unidos podem oferecer algumas estratégias adicionais para cessação do fumo e prevenção de recaída. O antagonista do receptor de canabinoide (CB_1) rimonabanto demonstrou resultados promissores em ensaios clínicos nos Estados Unidos e na Europa; na dose de 20 mg/dia, duplicou a chance de parar de fumar em comparação a placebo. Mais notoriamente, ele potencialmente suprime o ganho de peso relacionado à cessação. Os efeitos colaterais, que incluem náusea, vômito e tremores, são dependentes da dose. Infelizmente, o rimonabanto não foi aprovado para a cessação do fumo pela FDA norte-americana e foi recentemente retirado como um tratamento farmacológico para obesidade pela European Medications Agency em função das questões de segurança relacionadas ao surgimento de depressão clínica. Os ensaios clínicos com outros antagonistas CB_1 estão em andamento.

As vacinas de nicotina estão sendo desenvolvidas por uma série de empresas. Elas parecem ser bem toleradas e melhoram as taxas de cessação do tabagismo. As taxas mais elevadas de abstinência foram observadas como uma função de títulos do anticorpo sérico mais elevados. A vacina de nicotina também mostra promessa para a prevenção da iniciação do fumo ou recaída e, provavelmente, será testada para estas indicações. Os efeitos colaterais incluem dor no local da injeção e reações de hipersensibilidade aos componentes da vacina.

Prevenção

A dependência do tabaco continua a ser uma das principais causas evitáveis de morbidade e mortalidade no mundo ocidental. Embora as terapias de cessação do tabagismo estejam entre as terapias com melhor relação custo-benefício e mais comprovadas na medicina, a maioria dos profissionais de saúde não identifica o uso do tabaco em seus pacientes. O U.S. Public Health Service publicou recentemente diretrizes clínicas atualizadas para dependência de nicotina que fornecem padrões para o tratamento da dependência do tabaco. Além disso, políticas de tabaco eficazes, como impostos estaduais e os esforços de prevenção destinados a reduzir a iniciação do uso do tabaco pelos jovens e adultos são elementos críticos na estratégia geral para reduzir o fardo de doenças relacionadas ao tabaco e os custos de cuidados sociais e de saúde.

Prognóstico

O prognóstico para os fumantes de cigarro que param de fumar é excelente em termos de anos de vida e qualidade de vida adquirida. A proibição de fumar em locais públicos pode reduzir as taxas locais de infarto agudo do miocárdio em cerca de 17%.

Embora haja documentação da eficácia no tratamento da dependência do tabaco com o uso de medicamentos e tratamentos comportamentais, estas terapias devem ser usadas em combinação para conseguir os melhores resultados gerais e assegurar a aquisição adequada de habilidades e adesão ao tratamento. Os novos tratamentos e as intervenções

de prevenção, como a vacina de nicotina e o emprego de medicina personalizada – escolhendo os medicamentos adequados para os fumantes com respostas preferenciais usando abordagens farmacogenéticas – estão gerando um entusiasmo considerável no campo de tratamento do tabaco e podem estar disponíveis na próxima década. Além disso, dadas as altas taxas de uso do tabaco e da dependência em populações psiquiátricas, e as taxas mais baixas de cessação do fumo neste subgrupo de fumantes em comparação à população em geral, a adaptação específica de tratamentos de tabaco para fumantes doentes mentais será de suma importância para melhorar o prognóstico e os resultados nestes fumantes difíceis de tratar. Outros desafios futuros incluem o desenvolvimento de terapias de cessação de fumo mais seguras e mais eficazes, além de tornar essas terapias disponíveis para todos os fumantes que desejam parar de fumar.

Grau A

1. Silagy, C., Lancaster, T., Stead, L., et al. Nicotine replacement therapies for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2004. [CD000146].
2. Piper, M. E., Smith, S. S., Schlam, T. R., et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66:1253–1262.
3. Schnoll, R. A., Patterson, F., Wileyto, E. P., et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152:144–151.
4. Hays, J. T., Hurt, R. D., Rigotti, N. A., et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse- prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; 135:423–433.
5. Oncken, C., Gonzales, D., Nides, M., et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1571–1577.
6. Gonzales, D., Rennard, S. I., Nides, M., et al. Varenicline, an alpha$_4$ beta$_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA*. 2006; 296:47–55.
7. Jorenby, D. E., Hays, J. T., Rigotti, N. A., et al. Efficacy of varenicline, an alpha$_4$ beta$_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. placebo or sustained release bupropion for smoking cessation. *JAMA*. 2006; 296:56–63.
8. Tonstad, S., Tonnesen, P., Hajek, P., et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. *JAMA*. 2006; 296:64–71.

Leituras sugeridas

Hamer, M., Stamatakis, E., Kivimaki, M., et al. Objectively measured secondhand smoke exposure and risk of cardiovascular disease: what is the mediating role of inflammatory and hemostatic factors? *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:18–23. *O fumo passivo eleva as concentrações de PCR, que é responsável por cerca de 50% de seu efeito no aumento do risco de doença cardiovascular*

Piano, M. R., Benowitz, N. L., Fitzgerald, G. A., et al. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment: a policy statement from the American Heart Association.

Circulation. 2010; 122:1520–1544. *Declaração política enfatizando seus riscos*

Strand, B. H., Mishra, G., Kuh, D., et al. Smoking history and physical performancein midlife: results from the British 1946 birth cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 66:142–149. *Os maços de cigarro/ano por toda a vida estão altamente relacionados a desempenho físico ruim na meia-vida*

Abuso e dependência de álcool

Patrick G. O'Connor

Definição

Diversos termos são utilizados para descrever o espectro de problemas médicos, psicológicos, comportamentais e sociais associados ao consumo excessivo de álcool (*problemas com álcool*). *Alcoolismo* talvez seja o termo mais amplamente utilizado para descrever pacientes que têm problemas com o álcool. Na tentativa de definir *alcoolismo* com mais precisão, um painel de 23 especialistas convocados pelo National Council on Alcoholism and Drug Dependence e pela American Society of Addiction Medicine (Conselho Nacional de Alcoolismo e Dependência de Drogas e Sociedade Norte-Americana de Medicina Aditiva) desenvolveu uma definição de alcoolismo que incluía: " uma doença primária crônica com fatores genéticos, psicossociais e ambientais... frequentemente progressiva e fatal... caracterizada por dificuldade em controlar o consumo de bebida, preocupação com a droga álcool, uso do álcool apesar das consequências futuras e distorções do pensamento, especialmente negação". Em virtude do termo *alcoolismo* ser muito amplo, este também não é suficientemente preciso para definir todo o espectro dos problemas relacionados ao álcool.

Abstinentes são indivíduos que não consomem álcool. *Beber com moderação* é definido pelo National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (Instituto Nacional de Abuso de Álcool e Alcoolismo) como o número médio de doses consumidas diariamente que caracterizam um adulto em uma faixa de baixo risco para problemas com álcool. Existem algumas evidências epidemiológicas sugerindo que beber com moderação possa trazer benefícios à saúde ao reduzir o risco de doença cardiovascular (Capítulo 51). A faixa de consumo de álcool que gera tais benefícios, entretanto, pode ser baixa (p. ex., inferior a uma dose por dia).

Beber em níveis de risco significa um consumo de álcool que impõe riscos à saúde (Tabela 32-1). Essa categoria de comportamento de consumo de bebidas foi identificada com base em evidências epidemiológicas de que determinados níveis de consumo de álcool associam-se a um aumento do risco para problemas de saúde específicos. Beber em níveis de risco é definido de forma diferente para homens com menos de 65 anos do que para mulheres de todas as idades, em função dos pesos corporais, em geral mais baixos, e das menores taxas de metabolismo do álcool das mulheres. A definição para homens acima de 65 anos é igual à das mulheres, em função do aumento de risco de problemas com álcool relacionado à idade, devido, em parte, a mudanças no metabolismo do álcool em indivíduos mais velhos. *Beber compulsivamente* ou *beber pesado* (beber em " *binge*")

corresponde ao consumo episódico de grandes quantidades de álcool, em geral de cinco ou mais doses por ocasião para homens e de quatro ou mais para mulheres. Uma dose-padrão contém 12 gramas de álcool puro, quantidade que equivale ao contido em 150 mL de vinho, 350 mL de cerveja ou 45 mL de destilado 46 graus. *Problema com bebida* se refere a um nível de consumo de álcool que causa problemas ao paciente (médicos, psiquiátricos, comportamentais ou sociais – *problemas com álcool*).

Tabela 32-1

Termos e critérios de padrões de consumo de álcool

BEBIDA DE RISCO
Homens: >14/semana ou >4 bebidas/dia Mulheres: >7/semana ou>3 bebidas/dia
ABUSO DE ÁLCOOL
Padrão de uso mal adaptado de álcool levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado dentro de um período de 12 meses por uma ou mais das seguintes opções: Não cumprimento do papel no trabalho, na escola ou em casa Uso recorrente em situações perigosas Problemas legais relacionados ao álcool O uso continuado apesar de problemas relacionados ao álcool sociais ou interpessoais Sintomas que não preenchem os critérios para dependência de álcool
DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL
Padrão de uso mal adaptado de álcool levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado dentro de um período de 12 meses por três ou mais das seguintes opções: Tolerância (tanto crescentes quantidades utilizadas ou diminuídos efeitos com a mesma quantidade) Abstinência (sintomas de abstinência ou uso para aliviar ou evitar sintomas) O uso de quantidades maiores por um período mais longo do que o pretendido Desejo persistente ou tentativas fracassadas de reduzir ou controlar o uso Grande quantidade de tempo gasto para obter, usar ou se recuperando de uso Importantes relações sociais, profissões ou atividades de lazer abandonadas ou reduzidas Uso apesar do conhecimento de problemas físicos ou psicológicos relacionados ao álcool

Abuso de álcool e *dependência ao álcool* são transtornos do uso de álcool definidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4a edição (DSM-IV, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais)), e exigem a presença de fenômenos sociais ou clínicos específicos (Tabela 32-1). *Abuso de álcool* inclui critérios que indicam disfunção social ou uso em situações de alto risco (p.ex., ao dirigir veículo). *Dependência ao álcool* inclui consequências sociais juntamente com critérios relacionados aos aspectos físicos de dependência (p. ex., tolerância, perda de controle) e uso apesar de problemas físicos ou psicológicos. A distinção entre *abuso de álcool* e *dependência ao álcool* é importante, dada a necessidade de tratamento mais intensivos para os pacientes que são dependentes ao álcool.

Epidemiologia

Em pesquisas norte-americanas, 64% dos adultos relataram consumo de bebidas alcoólicas (destilados, vinho ou cerveja), enquanto 36% relataram ser abstinentes. Entre

os indivíduos que usam álcool, muitos vivenciam problemas em função da bebida. Estima-se que mais de 100 bilhões de dólares sejam gastos pela sociedade norte-americana anualmente no tratamento de transtornos do uso do álcool e para recuperar custos de perdas econômicas relacionadas ao álcool. O consumo excessivo de álcool figura como a terceira causa evitável de óbitos nos Estados Unidos, perdendo apenas para o tabagismo e a obesidade. Mais de 100.000 óbitos anuais são atribuídos, nos Estados Unidos, a transtornos do uso de álcool.

Estudos epidemiológicos de base populacional demonstraram que os transtornos do uso do álcool figuram entre os transtornos médicos comportamentais ou psiquiátricos de maior prevalência na população geral. Uma pesquisa epidemiológica da população geral dos Estados Unidos documentou uma prevalência estimada de abuso e dependência de álcool entre 7,4 e 9,7%. Estima-se que a prevalência de abuso e dependência ao longo da vida seja ainda maior. Apesar dos maiores limiares de tolerância, os homens têm pelo menos duas vezes mais probabilidade do que as mulheres de preencher critérios para abuso e dependência de álcool quando são usadas técnicas de pesquisa diagnóstica padronizadas. Embora características sociodemográficas, como pouca idade, baixa renda e baixo nível educacional, tenham sido associadas a um maior risco de problemas com bebida, os transtornos por uso de álcool ocorrem em todos os grupos sociodemográficos, e todos os indivíduos devem ser cuidadosamente avaliados. O estereótipo de marginalidade do paciente dependente de álcool é muito mais a exceção do que a regra.

A prevalência de transtornos do uso de álcool é maior na maioria dos locais de assistência à saúde do que na população geral, porque os problemas com o álcool muitas vezes resultam em busca de tratamento. A prevalência de problema de bebida nos ambulatórios e unidades de internação em geral foi estimada entre 15 e 40%. Estes dados apoiam fortemente a necessidade de os médicos triarem todos os pacientes quanto a transtornos do uso de álcool.

Fisiopatologia

Bebidas alcoólicas contêm etanol, que atua como uma droga sedativo-hipnótica. O álcool é rapidamente absorvido para a corrente sanguínea a partir do estômago e do trato intestinal. Como as mulheres têm níveis menores de álcool-desidrogenase no estômago (a enzima responsável pelo metabolismo inicial do álcool), apresentam maior concentração sanguínea de álcool do que homens que consomem quantidades semelhantes de álcool por quilograma de peso corporal. A absorção de álcool pode ser afetada por outros fatores, como pela presença de alimentos no estômago e pela velocidade de consumo do álcool. Por meio do metabolismo hepático, o álcool é convertido em acetaldeído e acetato (Fig. 32-1). O metabolismo é proporcional ao peso corporal do indivíduo, mas diversos outros fatores podem afetá-lo. Uma variação genética em uma proporção significativa da população asiática, altera a estrutura da isoenzima aldeído- hidrogenase, resultando no desenvolvimento de uma reação de enrubescimento pelo álcool, que inclui rubor facial, sensações de calor, taquicardia e hipotensão.

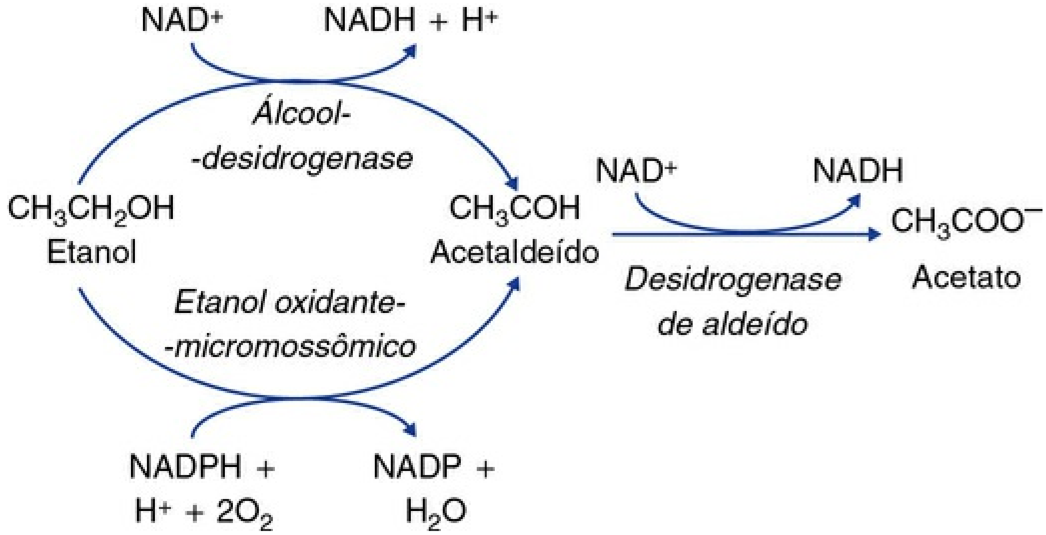

FIGURA 32-1 Metabolismo do etanol.
A álcool-desidrogenase predomina em doses baixas a moderadas de etanol. O sistema de etanol oxidante-microssômico é induzido em níveis elevados de exposição crônica ao etanol e por certas drogas. A inibição da desidrogenase de aldeído (genética ou induzida por drogas) leva ao acúmulo de acetaldeído.

No cérebro, o álcool parece afetar diversos receptores, incluindo receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA), *N*-metil-D-aspartato e dos opioides. Receptores glicinúricos e serotoninérgicos também parecem estar envolvidos na interação entre álcool e cérebro. Os fenômenos de recompensa e de adaptação celular são considerados no mínimo parcialmente responsáveis por influenciar comportamentos de dependência de álcool. Sabe-se que o álcool tem propriedades de reforço, uma vez que a abstinência do etanol, assim como sua própria ingestão comprovadamente promovem consumo subsequente de álcool. Após a exposição crônica ao álcool, alguns neurônios cerebrais aparentemente se adaptam a essa exposição, ajustando sua resposta aos estímulos normais. Acredita-se que essa adaptação seja responsável pelo fenômeno de tolerância, em que as quantidades cada vez maiores de álcool são necessárias para atingir os efeitos desejados. Embora muito já se saiba sobre os diversos efeitos do álcool nos vários receptores cerebrais, não foi identificado um local de ação exclusivo. Diversos transtornos neuropsicológicos são observados em associação com o uso crônico de etanol, como o comprometimento da memória de curto prazo, disfunção cognitiva e alteração da percepção.

Embora o cérebro seja o alvo primário do álcool, vários outros tecidos desempenham um papel importante em como o álcool afeta o corpo humano. A toxicidade hepática direta pode estar entre as consequências mais importantes do consumo de álcool agudo e crônico (Capítulo 155). Diversas anormalidades histológicas foram descritas, desde inflamação até fibrose e cirrose. Os mecanismos fisiopatológicos desses efeitos provavelmente incluem liberação direta de toxinas e a formação de radicais livres, capazes de interagir de modo negativo com proteínas, lipídios e DNA hepáticos. O álcool também tem efeitos negativos substanciais no coração e sistema cardiovascular. A toxicidade direta às células do miocárdico frequentemente leva a insuficiência cardíaca (Capítulo 58), e o consumo crônico pesado de álcool é considerado como um fator importante para hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 67). Outros sistemas orgânicos que evidenciam toxicidade direta significativa pelo álcool incluem o trato gastrointestinal

(esôfago, estômago), sistema imunológico (medula óssea, função das células imunes) e o sistema endócrino (pâncreas e gônadas).

Manifestações clínicas

O álcool tem diversos efeitos agudos e crônicos específicos. Os efeitos agudos mais observados são a intoxicação alcoólica e a abstinência. Os efeitos clínicos crônicos do álcool afetam praticamente todos os sistemas orgânicos.

Efeitos Agudos

Intoxicação Alcoólica

Após entrar na corrente sanguínea, o álcool atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica. As manifestações clínicas da intoxicação pelo álcool têm relação direta com o nível sanguíneo de álcool. Em função do fenômeno de tolerância, os indivíduos cronicamente expostos ao álcool costumam apresentar efeitos menos intensos para os mesmos níveis de álcool sanguíneo do que indivíduos que não são expostos cronicamente à substância.

Os sintomas de intoxicação leve pelo álcool em indivíduos sem tolerância costumam ocorrer com níveis sanguíneos de álcool entre 20 e 100 mg/dL e incluem euforia, discreta falta de coordenação muscular e leve disfunção cognitiva. Quando os níveis de álcool no sangue ficam mais altos (100 a 200 mg/dL) ocorrem disfunções neurológicas mais substanciais, como comprometimento mental mais grave, ataxia e prolongamento do tempo de reação. Indivíduos com níveis de álcool sanguíneo nessas faixas podem ficar obviamente alcoolizados, com fala arrastada e perda da coordenação. Esses efeitos progridem à medida que o nível sanguíneo de álcool ascende para níveis maiores, até o ponto onde podem ocorrer torpor, coma e óbito (quando os níveis são superiores a 300 a 400 mg/dL), especialmente em indivíduos sem tolerância aos efeitos do álcool. Depressão respiratória e hipotensão são as causas mais comuns de óbito em indivíduos com níveis sanguíneos de álcool muito elevados.

Síndrome de Abstinência Alcoólica

A abstinência alcoólica pode ocorrer quando os indivíduos reduzem a quantidade de álcool ou interrompem totalmente o consumo. A gravidade dos sintomas pode variar muito. Muitas pessoas apresentam abstinência de álcool sem precisar procurar atendimento médico, enquanto outras exigem internação por sintomas graves. Como o álcool é um depressor do sistema nervoso central, a resposta natural do corpo à abstinência da substância é um estado neurológico de hiperexcitabilidade. Acredita-se que esse estado resulte de mecanismos neurológicos adaptativos não mais inibidos pelo álcool, com uma liberação subsequente de diversas substâncias neuro-humorais (inclusive noradrenalina). Além disso, a exposição crônica ao álcool resulta em uma diminuição do número de receptores GABA e prejudica sua função.

As manifestações clínicas da abstinência do álcool incluem hiperatividade, que provoca taquicardia e diaforese. Os pacientes também apresentam tremores, ansiedade e

insônia. A abstinência alcoólica mais grave pode resultar em náuseas e vômitos, que podem exacerbar os distúrbios metabólicos. Anormalidades da percepção, incluindo alucinações visuais e auditivas e agitação psicomotora, são manifestações comuns da abstinência moderada a grave do álcool. Crises convulsivas do tipo "grande mal" são comuns na síndrome de abstinência alcoólica, embora não costumem exigir tratamento depois da fase aguda da abstinência.

A evolução temporal da síndrome de abstinência do álcool pode variar individualmente e em relação ao conjunto de sintomas, os sintomas podem ter uma duração total de poucos a vários dias (Fig. 32-2). Os tremores estão tipicamente entre os primeiros sintomas, e podem iniciar até oito horas após a última bebida. Os sintomas de tremores e hiperatividade motora tipicamente atingem um pico em 24 a 48 horas. Embora os tremores leves tipicamente envolvam as mãos, tremores mais graves podem acometer todo o corpo e prejudicar muito diversas funções motoras básicas. As alterações da percepção costumam iniciar-se entre 24 e 36 horas após a última bebida e regridem em alguns dias. Quando ocorrem convulsões associadas à abstinência, tipicamente são tônico-clônicas generalizadas e costumam ocorrer 12 a 24 horas após a redução do consumo de álcool. Entretanto, também podem ocorrer convulsões em períodos posteriores.

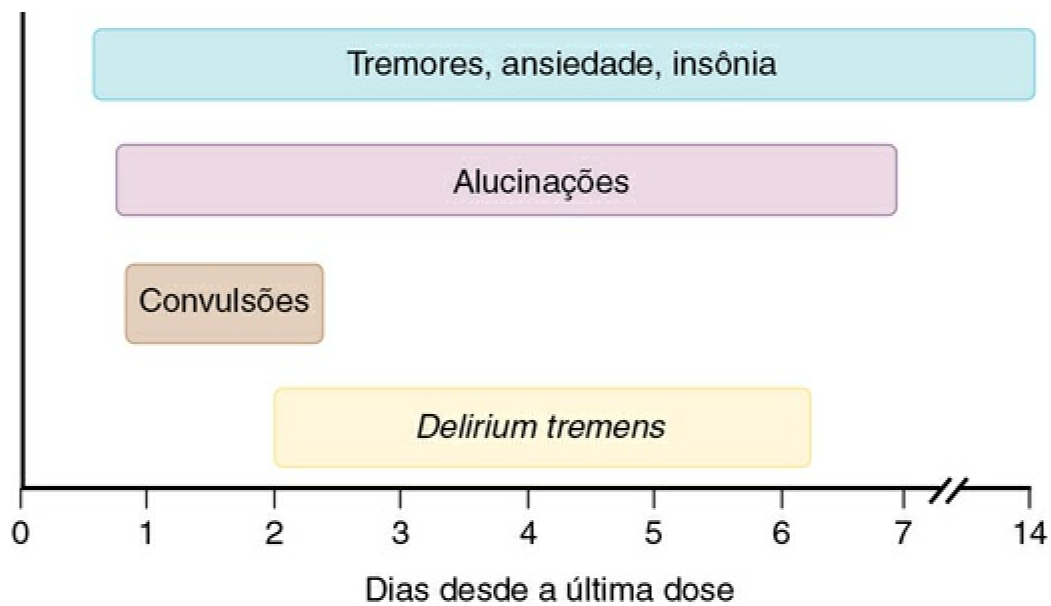

FIGURA 32-2 Período de tempo de abstinência do álcool.

A manifestação mais grave da síndrome de abstinência do álcool é o *delirium tremens*. Este complexo sintomático inclui desorientação, confusão, alucinação, diaforese, febre e taquicardia. O *delirium tremens* inicia-se tipicamente após dois a quatro dias de abstinência, e suas formas mais graves podem provocar óbito.

Efeitos Crônicos

As manifestações agudas, intoxicação e abstinência, são, geralmente, estereotipadas em sua apresentação e evolução, mas as manifestações crônicas tendem a ser mais variadas. Muitos pacientes com dependência alcoólica podem não apresentar evidência alguma de

manifestações clínicas crônicas durante muitos anos. Entretanto, com o decorrer do tempo aumenta consideravelmente a probabilidade de ocorrerem uma ou mais dessas manifestações. Todos os sistemas orgânicos podem ser afetados, mas os principais sistemas envolvidos são sistema nervoso, sistema cardiovascular, fígado, sistema gastrointestinal, pâncreas, sistema hematopoético e sistema endócrino (Tabela 32-2). Os pacientes que bebem têm maior risco para diversas neoplasias malignas, como cânceres de cabeça e pescoço, esôfago e fígado (Caps. 196, 198 e 202). O uso de álcool em excesso costuma provocar morbidade psiquiátrica e social significativa, que pode ser mais comum e mais grave do que os efeitos clínicos diretos, principalmente no início do problema com bebida.

Tabela 32-2

Complicações relacionadas ao álcool

SISTEMA/ÂMBITO DO PROBLEMA	COMPLICAÇÕES
Sistema nervoso	Intoxicação
	Abstinência
	Comprometimento cognitivo
	Degeneração cerebelar
	Neuropatia periférica
Sistema cardiovascular	Arritmias cardíacas
	Miocardiopatia crônica
	Hipertensão
Fígado	Esteatose hepática
	Hepatite alcoólica
	Cirrose
Trato gastrointestinal	
Esôfago	Inflamação crônica
	Neoplasias malignas
	Laceração de Mallory-Weiss
	Varizes esofágicas
Estômago	Gastrite
	Doença ulcerosa péptica
Pâncreas	Pancreatite aguda
	Pancreatite crônica
Outros problemas médicos	Câncer: boca, orofaringe, esôfago
	Hepatoma
	Pneumonia
	Tuberculose

Psiquiátrico	Depressão
	Ansiedade
	Suicídio
Comportamentais e psicossociais	Lesões externas
	Violência
	Crime
	Abuso de crianças ou do parceiro
	Tabaco, abuso de outras drogas
	Desemprego
	Problemas legais

Sistema Nervoso

Além das manifestações neurológicas agudas de intoxicação e abstinência, o álcool tem importantes efeitos neurológicos crônicos. Aproximadamente 10 milhões de norte-americanos têm disfunções identificáveis do sistema nervoso provocadas pelo uso crônico de álcool. A predisposição individual a esses transtornos é muito variável e está relacionada a genética, ambiente, características sociodemográficas e sexo; a contribuição relativa de cada um desses fatores ainda é obscura.

No sistema nervoso central, o principal efeito é a disfunção cognitiva. Os pacientes podem exibir problemas leves a moderados na memória de curto ou de longo prazo ou apresentar um quadro de demência grave, semelhante a doença de Alzheimer (Capítulo 409). O grau em que o efeito tóxico direto do álcool é responsável por esses problemas ou o impacto das deficiências nutricionais relacionadas ao álcool não foi estabelecido (Capítulo 425). A deficiência de vitaminas como a tiamina pode desempenhar um papel importante na patogênese da demência alcoólica e disfunção cognitiva grave, como é visto na síndrome de Korsakoff. O álcool também provoca uma polineuropatia, que se expressa por parestesias, dormência, fraqueza e dor crônica (Caps. 425 e 428). Assim como no sistema nervoso central, os efeitos sobre o sistema nervoso periférico são creditados a uma combinação de toxicidade direta do álcool e deficiências nutricionais. Uma parcela pequena (< 1%) dos pacientes dependentes de álcool pode desenvolver degeneração da linha média cerebelar, que se manifesta por instabilidade da marcha.

Sistema Cardiovascular

As complicações cardiovasculares mais comuns do consumo crônico de álcool são miocardiopatia, hipertensão e arritmias supraventriculares. A cardiomiopatia alcoólica pode apresentar-se clinicamente de forma semelhante a outras causas da insuficiência cardíaca (Capítulo 58). É a causa mais comum de miocardiopatia não isquêmica em países ocidentais, sendo responsável por 45% dos casos. A exemplo de outras causas, a miocardiopatia alcoólica também responde a tratamentos convencionais para insuficiência cardíaca (Capítulo 59). A abstinência de álcool pode provocar uma melhora significativa da miocardiopatia em alguns pacientes. O aumento dos níveis de consumo

de álcool também está associado a um aumento dos níveis de hipertensão sistólica e diastólica (Capítulo 67).

As arritmias mais comuns associadas ao uso crônico do álcool incluem fibrilação atrial e taquicardia supraventricular; esses quadros são comumente observados na intoxicação aguda e na abstinência (Capítulo 64). A prevalência de arritmias induzidas por álcool é incerta. A miocardiopatia alcoólica também está associada a arritimias, em especial as arritmias ventriculares (Capítulo 65).

Fígado

O consumo excessivo de álcool é a mais importante causa de morbidade e mortalidade por hepatopatias nos Estados Unidos. Estima-se que exista mais de 2 milhões de pessoas com hepatopatia alcoólica nos Estados Unidos. Os fatores predisponentes à hepatopatia precoce incluem a quantidade e a duração da exposição ao álcool, sexo feminino e desnutrição. A amplitude das manifestações clínicas inclui esteatose hepática aguda, hepatite alcoólica e cirrose (Capítulo 156). A esteatose hepática associada à ingestão de álcool pode ser assintomática ou causar apenas desconforto abdominal inespecífico; costuma melhorar com a abstinência de álcool. A hepatite alcoólica pode manifestar-se como um quadro assintomático identificado por anormalidades das enzimas hepáticas ou como um episódio agudo de dor abdominal, náuseas, vômitos e febre. Pacientes com hepatite alcoólica apresentam níveis notavelmente elevados de aspartato aminotransferase no sangue e níveis elevados de γ-glutamiltransferase. Normalmente, a hepatite alcoólica melhora com a abstinência de álcool.

A cirrose relacionada ao álcool é uma importante causa de óbito nos Estados Unidos (Capítulo 157). Embora os pacientes muitas vezes sejam assintomáticos, aqueles com cirrose mais avançada podem apresentar diversos sinais e sintomas, como icterícia, ascite e coagulopatia. A cirrose também está associada a sangramento gastrointestinal por varizes do esôfago (Capítulo 140). Embora haja algumas controvérsias sobre o tratamento dos pacientes com cirrose alcoólica com do transplante hepático, muitos acreditam que pacientes com recuperação estabelecida do quadro de alcoolismo sejam bons candidatos ao procedimento (Capítulo 157).

Doença Gastrointestinal

O uso crônico de álcool está associado a diversos problemas de esôfago, como varizes esofagianas, lacerações de Mallory-Weiss e carcinoma de células escamosas do esôfago. O risco de carcinoma de células escamosas aumenta ainda mais em pacientes que fumam tabaco e bebem álcool. Pacientes com esses problemas podem apresentar dificuldade de deglutição, dor torácica, perda sanguínea gastrointestinal e perda de peso. Tipicamente, a gastrite alcoólica aguda manifesta-se por desconforto abdominal, náuseas e vômitos (Capítulo 137).

Pâncreas

O risco de pancreatite em indivíduos dependentes de álcool é aproximadamente quatro vezes maior do que o da população geral. A quantidade e a duração da exposição ao

álcool, assim como história de pancreatite, são preditivas de episódios futuros. A pancreatite alcoólica aguda, que pode se manifestar por dor abdominal intensa, náuseas, vômitos, febre e hipotensão, pode ser fatal (Capítulo 146). Indivíduos que apresentam pancreatite aguda recorrente podem desenvolver pancreatite crônica, que tipicamente se expressa como dor abdominal crônica, má absorção, perda de peso e desnutrição.

Sistema Hematopoético

A anemia comumente observada em pacientes com problemas crônicos por álcool pode ser multifatorial (p. ex., perda sanguínea, deficiência de nutrientes, secundária à hepatopatia e ao hiperesplenismo). Estudos com pacientes selecionados com dependência de álcool e internados evidenciaram que a prevalência de anemia variava de cerca de 10 a 60%. A perda sanguínea gastrointestinal por lacerações de Mallory-Weiss (Capítulo 137), gastrite alcoólica (Capítulo 134) ou varizes de esôfago (Caps. 137 e 156) pode ser um fator fundamental, e muitos pacientes desenvolvem deficiência de ferro posteriormente. A deficiência de folato na dieta pode associar-se à anemia megaloblástica (Capítulo 167). O álcool também apresenta um efeito tóxico direto sobre a medula óssea, provocando uma anemia sideroblástica, que regride com a abstinência. O álcool pode suprimir a produção de megacariócitos e provocar trombocitopenia, que pode manifestar-se com petéquias ou sangramento (Capítulo 175); a trombocitopenia é muito sensível à abstinência, e a contagem de plaquetas apresenta, em geral, um rebote e um retorno ao normal cinco a sete dias após a suspensão do consumo de álcool. O álcool também parece interferir diretamente na função plaquetária. A disfunção imunológica relacionada ao álcool, evidenciada por redução da produção e da função de leucócitos, assim como alterações da imunidade humoral e celular, explica em parte por que pessoas dependentes de álcool têm maior risco de doenças infecciosas, como pneumonia e tuberculose.

Neoplasias Malignas

O consumo de álcool está associado a neoplasias malignas das vias digestórias superiores, respiratórias e hepáticas. O uso de álcool está associado a carcinomas de células escamosas do esôfago (Capítulo 198) e da cabeça e do pescoço (Capítulo 196). A concomitância do uso nocivo de álcool e tabaco parece ser sinérgica. Tanto consumo pesado do álcool como o tabagismo aumentam individualmente a taxa de câncer orofaríngeo para cerca de seis a sete vezes a taxa da população geral, enquanto o risco em pessoas com os dois fatores de risco é cerca de 40 vezes o da população geral. Pacientes com hepatopatia induzida pelo álcool que também têm história de hepatite B ou C apresentam um aumento ainda maior do risco de carcinoma hepatocelular (Capítulo 202).

O uso crônico de álcool também foi associado a neoplasias malignas de mama (Capítulo 204), próstata (Capítulo 207), pâncreas (Capítulo 200), colo do útero (Capítulo 205), pulmão (Capítulo 197) e cólon (Capítulo 199). Mulheres que consomem mais de uma a duas doses alcoólicas por dia podem aumentar seu risco de câncer de mama em 1,5 vez ou mais. Como causas dessa associação, são postulados mecanismos hormonais e

efeitos carcinogênicos diretos do álcool. A associação do câncer cervical com a dependência de álcool parece estar mais relacionada aos comportamentos sexuais de alto risco associados ao álcool, do que com o efeito direto do álcool.

Outros Aspectos Médicos

A gota foi associada ao uso nocivo de álcool, e podem ocorrer exacerbações da doença com níveis séricos de urato menores do que em pacientes não alcoólatras (Capítulo 281). A cetoacidose alcoólica (Capítulo 120), que costuma acontecer pelo consumo excessivo episódico, manifesta-se como náusea, vômitos, dor abdominal e depleção de volume. Tipicamente, a cetoacidose é observada com níveis glicêmicos normais ou baixos. Anormalidades leves ou inespecíficas da função tireoidiana, principalmente em pacientes com hepatopatias de base, podem refletir anormalidades na depuração do hormônio estimulante da tireoide (TSH) ou no impacto de estrogênios circulantes elevados. Infertilidade e irregularidades menstruais foram associadas ao consumo crônico de álcool, presumivelmente em função de alteração induzida pelo álcool da função hipotalâmico-hipofisária, toxicidade gonadal e disfunção do metabolismo hepático de hormônios circulantes. O hipogonadismo é altamente prevalente em homens alcoolistas com cirrose. A dependência de álcool também está associada a um aumento das taxas de doenças odontológica e periodontal (Capítulo 433) e a diversos problemas dermatológicos, inclusive angiomas aracniformes (*spiders*) e, em pacientes com hábitos higiênicos precários, infestações cutâneas. Tanto o consumo excessivo de álcool quanto a dependência de álcool estão associados a um aumento do risco de infecções hospitalares adquiridas, sepse e mortalidade, especialmente em pacientes de cuidados intensivos.

Aspectos Psiquiátricos

Sintomas e doenças psiquiátricos são extremamente comuns entre indivíduos com problemas com álcool. A prevalência de transtornos de ansiedade fica em torno de 40%, e a prevalência de transtornos afetivos, cerca de 30%. O transtorno de personalidade antissocial também é mais comum em indivíduos com problemas com álcool do que na população geral. Esses problemas psiquiátricos são mais prevalentes durante períodos de consumo pesado de álcool e durante a abstinência. Todos os pacientes com transtornos do uso do álcool necessitam de um cuidadoso rastreamento para doenças psiquiátricas. O tratamento eficaz dos transtornos psiquiátricos subjacentes pode resultar em melhora nos comportamentos de beber.

Outros Aspectos Comportamentais e Psicossociais

É comum o álcool ser a causa subjacente de violência doméstica, lesões, traumas, acidentes de trânsito e queimaduras. Pacientes com lesões provocadas por causas externas devem ser cuidadosamente indagados sobre uso de álcool. O tabagismo (Capítulo 31) e o consumo nocivo de outras drogas (Capítulo 33) têm uma prevalência maior em pessoas com problemas com álcool do que na população em geral.

Diagnóstico

Dados da anamnese, exame clínico e de laboratório costumam ser necessários para fornecer um quadro completo da extensão dos problemas com álcool nos pacientes afetados (Tabela 32-3).

Tabela 32-3

Diagnóstico de problemas com álcool

HISTÓRICO
Passo 1: Questionar qualquer paciente sobre o uso atual ou pregresso de álcool
Você consome álcool (em algum momento ou atualmente)?
Você tem um histórico familiar de problemas com o álcool?
Passo 2: Colher história detalhada sobre a quantidade e a frequência do consumo de álcool.
Quais tipos de álcool você consome?
Qual é frequência que você bebe?
Quanto você costuma beber?
Você sempre bebe a mais, e em caso afirmativo, quanto?
Passo 3: Questionário padronizado
Perguntas CAGE:
Alguma vez o(a) senhor(a) já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber? (*Cut down*)
As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu nodo de tomar bebida alcoólica? (*Annoyed*)
O(a) senhor(a) se sente chateado consigo mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebidas alcoólicas? (*Guilty*)
O(a) senhor(a) costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? (*Eye-opener*).
Passo 4: Avaliar áreas específicas nas pessoas com suspeita ou problema comprovado com álcool.
Critérios para abuso e dependência de álcool
A constatação de problemas médicos e psiquiátricos
A constatação de problemas comportamentais ou sociais
A utilização de outras substâncias
Tabaco
Medicamentos moduladores do humor
Drogas ilícitas (p. ex., heroína, cocaína)
Tratamento prévio para abuso de álcool ou outras substâncias
EXAME FÍSICO
Avaliação profunda e completa é importante em todos os pacientes
Focar a atenção para o sistema com problemas identificados
Em todos os pacientes, examinar cuidadosamente
Sistemas nervosos central e periférico
Sistema cardiovascular
Fígado
Trato gastrointestinal
ESTUDOS LABORATORIAIS (EM PACIENTES SELECIONADOS)
Enzimas hepáticas
Estudos de coagulação
Hemograma completo
Transferrina carboidrato deficiente

Discutindo o Diagnóstico com o Paciente

Ao discutir problemas com álcool, é fundamental que os médicos sejam sensíveis aos estigmas e à vergonha que o paciente que consome álcool e sua família podem sentir. Diagnósticos ou problemas relacionados ao álcool devem ser discutidos sem

recriminações, formando uma parceria e indicando um comprometimento de ajudar, independentemente do tipo de problema que o paciente possa ter. Criar as condições para essa discussão inclui orientar os pacientes sobre as diversas categorias relacionadas a problemas com álcool (p. ex., consumo de risco da bebida, abuso de álcool, dependência de álcool) para que compreendam o espectro dos problemas com álcool. Muitos pacientes podem ter uma visão restrita do que pode ser classificado como um problema com bebida e podem achar que apenas indivíduos com problemas graves com álcool têm de fato problemas nesse sentido. O histórico, exame clínico e exames laboratoriais devem servir de "prova" de que pode haver ou de fato existe um problema.

Histórico

Abordar o histórico do consumo de álcool em quatro etapas que incluem perguntas abrangentes sobre o consumo de álcool e uma avaliação minuciosa de problemas relacionados ao álcool.

Passo 1: Questionar Todo Paciente sobre Uso Atual ou Pregresso de Álcool

Uma única pergunta – "Você consome ou alguma vez já consumiu álcool?" – pode identificar com rapidez pessoas que não foram abstinentes por toda a vida e que exigem maior rastreamento. Pessoas que respondem "sim" a essa pergunta devem passar pelas três etapas subsequentes. Pacientes que respondem "não" podem ser classificados como abstêmios de álcool durante a vida toda, e neles não se justificam novas indagações, a menos que sua resposta mude com o tempo. É fundamental perguntar sobre o consumo atual e pregresso de álcool, pois muitos pacientes que preenchem critérios para dependência de álcool ao longo da vida, mas se encontram atualmente em recuperação, respondem "não" a perguntas sobre uso atual. A menos que se pergunte efetivamente sobre o assunto, importantes informações sobre o uso pregresso do álcool podem ser perdidas.

Passo 2: Colher Histórico Detalhado sobre a Quantidade e a Frequência do Consumo de Álcool

Uma pergunta a ser feita rotineiramente é: "Qual tipo ou tipos de bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados) você consome?" Muitos pacientes não consideram cerveja ou vinho como "bebida". A quantidade deve ser determinada tanto para o consumo normal – "Qual quantidade você normalmente bebe em um dia normal?" – quanto para faixa de consumo – "Você alguma vez bebe mais do que a quantidade habitual e, em caso positivo, quanto?". Esta segunda pergunta pode ter muita importância para identificar episódios de beber compulsivo. Perguntas sobre quantidade fornecem fácil identificação de consumo de risco da bebida. Perguntar sobre a frequência do consumo de álcool – "Com que frequência você bebe?" – ajuda a diferenciar pessoas que fazem uso diário de álcool das que não o fazem. Indivíduos que bebem intensamente nos finais de semana tendem a apresentar problemas com bebidas significativos, mesmo que não sejam consumidores diários de álcool. Um dos principais objetivos da etapa 2 é obter uma

caracterização completa dos comportamentos atuais do uso de álcool e o padrão de quantidade e frequência de uso de álcool ao longo da vida do paciente.

Passo 3: Usar Instrumentos Padronizados para Rastreamento

Muitos questionários padronizados foram desenvolvidos para detectar o abuso de álcool e dependência. Os dois questionários mais extensamente avaliados em situações clínicas são o questionário CAGE (*Cut down* – cortar; *Annoyed* – aborrecido; *Guilty* – culpado; *Eye-opener* – beber ao acordar [Tabela 32-3]) e o AUDIT-Alcohol Use Disorder Identification Test (Teste para Identificação de Transtorno do Uso de Álcool). O questionário CAGE inclui quatro perguntas e é pontuado atribuindo-se um ponto a cada resposta positiva. Tendo em vista que a expressão *"em algum momento"* é usada em todas a perguntas do CAGE, este instrumento foi, por definição, elaborado para detectar problemas com álcool ao longo da vida, e não diferencia problemas ao longo da vida de problemas atuais. Como rastreamento de abuso e dependência de álcool, o CAGE tem uma sensibilidade de 43 a 94% e uma especificidade de 70% a 97% quando um ponto de corte (*cut off*) de 2 é usado para indicar um resultado "positivo".

As dez perguntas do AUDIT cobrem quantidade e frequência de uso de álcool, comportamentos de consumo de bebida, sintomas psicológicos adversos e problemas relacionados ao álcool. O instrumento foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde para identificar consumo perigoso (p. ex., de risco) e nocivo (p. ex., uso de álcool que gera danos físico e psicológico). Ao contrário do questionário CAGE, o AUDIT enfoca comportamento recente com relação à bebida (atual e até o ano anterior). Cada pergunta recebe pontuações de 0 a 4 (a pontuação total varia de 0 a 40), e uma pontuação de 8 ou mais é considerada resultado positivo.

Passo 4: Avaliar Áreas Específicas em Pacientes com Suspeita de ou Problema Comprovado com Bebidas

As perguntas feitas na etapa 4 baseiam-se nos resultados das perguntas formuladas nas etapas 2 e 3, e visam obter informações mais detalhadas em pacientes com potenciais problemas com álcool. Mesmo pacientes sem um rastreamento positivo no CAGE podem ter indicação de um questionário detalhado sobre abuso e dependência de álcool (Tabela 32-1), principalmente se estiverem bebendo em níveis indicativos de problemas com álcool (ou superiores) e se houver outras evidências de possíveis problemas com álcool. Deve ser feita uma pesquisa detalhada de problemas clínicos e psiquiátricos relacionados ao álcool, e a necessidade de aprofundar a avaliação clínica e psiquiátrica deve ser determinada. O médico deve pesquisar evidências de problemas de comportamento e sociais comumente associados ao uso de álcool e rastrear disfunções familiares e profissionais, assim como outros problemas, como violência doméstica. Deve-se perguntar aos pacientes sobre o uso de tabaco, medicações moduladoras do humor e drogas ilícitas, como heroína e cocaína.

Finalmente, muitos pacientes que têm problemas com álcool já se submeteram previamente a tratamento, que deve ser detalhado. A investigação deve incluir perguntas não só sobre o tratamento formal para problemas com álcool (como quantidade de

tentativas de tratamento, duração dos tratamentos e discriminação de regime ambulatorial ou de internação), como também sobre tratamentos informais, como participação de grupos de autoajuda como Alcoólatras Anônimos (AA). Em pacientes que precisam ser encaminhados para tratamento, saber sobre tratamentos prévios é um determinante crucial para futuros encaminhamentos.

O National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism publicou *Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide (Ajudando Pacientes que Bebem Demais: um Guia para o Clínico)*, que oferece uma abordagem semelhante de rastreamento e avaliação de pacientes quanto a problemas relacionados ao álcool e inclui um apêndice de materiais de apoio úteis.

Exame Físico

Pacientes com possíveis transtornos de consumo de álcool necessitam de um exame clínico detalhado para complementar a anamnese. Além disso, deve-se atentar para a detecção de problemas comumente relacionados ao álcool, inclusive de sistema nervoso, sistema cardiovascular, fígado e sistema gastrointestinal (Tabela 32-2).

Achados Laboratoriais

Diversos testes laboratoriais foram propostos para ajudar a rastrear abuso e dependência de álcool. Níveis de aminotransferase, hemácias, volume corpuscular médio e trasferrina deficiente em carboidrato, realizados isoladamente ou em conjunto, não são tão efetivos quanto questionários de rastreamento do tipo CAGE e AUDIT.

Entretanto, os testes laboratoriais têm um papel pertinente no diagnóstico e avaliação de pacientes com possíveis problemas com álcool. Em todos os pacientes com problemas com álcool devem ser solicitados exames laboratoriais de rotina, incluindo enzimas hepáticas (Capítulo 149), bilirrubina, hemograma completo e tempo de protrombina. Essa solicitação deve ser feita regularmente, para obter um quadro completo dos efeitos do álcool sobre o indivíduo.

Prognóstico

O abuso e a dependência de álcool são transtornos crônicos caracterizados por exacerbações e remissões. O prognóstico é melhor em pacientes que procuram tratamento e o recebem de uma forma sistemática (Tabela 32-6), mas pode ser ruim em pacientes com hepatopatia avançada que continuam a usar álcool. Além disso, o uso de associações de medicamentos (p. ex., naltrexona e acamprosato) ainda está sendo pesquisado.

Prevenção e tratamento

A relação entre mudanças no padrão de consumo de álcool e a prevenção de problemas subsequentes já foi bem definida. O tratamento dos transtornos do uso do álcool deve basear-se na gravidade dos problemas potenciais ou reais com álcool e ser

ajustado individualmente para atender às necessidades do paciente. Para pacientes que consomem excessivamente álcool mas ainda não são dependentes, são sugeridas estratégias de orientação e conduta distintas daquelas usadas em indivíduos dependentes de álcool (Tabela 32-4).

Tabela 32-4

Conselhos para pacientes com problemas com álcool

Declare a sua preocupação médica:
Seja específico sobre os padrões de consumo do seu paciente e riscos de saúde relacionados. *Perguntar*: Como você se sente sobre o seu modo de beber?
Chegar a um acordo sobre um plano de ação:
Perguntar: Você está pronto para tentar reduzir ou abster-se? Fale com pacientes que estão prontos para fazer uma mudança em seu consumo sobre um plano de ação específico.
Para pacientes que não são dependentes de álcool:
Alertar o paciente a reduzir se a bebida for ou estiver acima das quantidades de risco (Tabela 32-1) e se não houver nenhuma evidência de dependência do álcool. *Orientar* o paciente a estabelecer um objetivo específico: Você está pronto para definir um objetivo? Alguns pacientes optam por se abster por um período de tempo ou para sempre, outros preferem limitar a quantidade que bebem. O que você acha que vai funcionar melhor para você? Fornecer materiais de orientação e diga ao paciente: Isso ajuda a pensar sobre suas razões para querer reduzir e examinar quais situações desencadeiam os padrões de consumo não saudáveis. Estes materiais irão lhe dar algumas dicas úteis sobre como manter sua meta de bebida.
Para os pacientes com evidência de dependência de álcool:
Aconselhar a abster-se se: Evidência de dependência de álcool História das repetidas tentativas fracassadas de reduzir Grávidas ou tentando engravidar Condição médica ou medicação que contraindicam o uso Encaminhar para avaliação diagnóstica adicional ou tratamento. Procedimentos para paciente na tomada de decisões de referência: Envolver o seu paciente na tomada de decisões de referência. Discutir os serviços disponíveis do tratamento de álcool. Agendar uma consulta de referência, enquanto o paciente estiver no consultório.

Tratamento de Pessoas com Consumo de Risco

As evidências confirmam que médicos generalistas conseguem, com boa relação custo-efetividade, ajudar pacientes a reduzir o consumo de álcool e prevenir problemas subsequentes ligados ao álcool. Para isso, bastam técnicas de orientação breves (5 a 20 minutos) e focadas (intervenções breves), que são bem apropriadas a ambientes de atenção básica e outras situações clínicas. A breve estratégia de aconselhamento inclui quatro componentes principais: técnicas motivacionais, *feedback* sobre problemas com o uso de álcool, discussão dos efeitos adversos do álcool e definição de limites recomendados para a bebida. As técnicas motivacionais visam motivar os pacientes a modificarem seu comportamento de uso de álcool, pela identificação de problemas potenciais ou reais associados a seu uso. O *feedback* sobre esses problemas pode deixar

claro para o paciente que os mesmos existem de fato. Em pessoas com padrões de consumo de risco e problemas com álcool que não preenchem critérios de dependência, definir limites de consumo de bebidas abaixo dos níveis de risco (p. ex., menos de uma dose por dia para mulheres e menos de duas para homens) é uma meta realista e adequada. As evidências epidemiológicas sugerem que beber abaixo desses níveis tem menor probabilidade de associar-se a problemas. Diversos ensaios clínicos randomizados confirmam que pacientes que receberam intervenções breves diminuem significativamente o consumo de álcool (muitas vezes para níveis "seguros"), e podem também reduzir o uso de serviços de saúde.

Tratamento da Dependência de Álcool

Pacientes que preenchem critérios para dependência de álcool tipicamente necessitam mais intensivamente dos serviços de saúde do que aqueles que preenchem critérios para consumo de risco. A maioria dos pacientes pode ser tratada em ambulatórios, mas pacientes com dependência mais grave de álcool ou comorbidades podem, de início, necessitar de tratamento em regime de internação, programas de aconselhamento específicos e tratamento farmacológico. Antes de ingressar em um programa formal para manter a remissão, muitos pacientes precisam alcançar controle clínico da abstinência do álcool. Algumas associações profissionais publicaram diretrizes de práticas que oferecem recomendações úteis sobre como selecionar opções terapêuticas em pacientes com dependência de álcool.

Gestão na Abstinência de Álcool

Muitos pacientes podem não procurar atendimento médico para a abstinência de álcool e tentar lidar com ela por meios próprios. Um subgrupo substancial, no entanto, busca tratamento para abstinência de álcool. Pacientes com abstinências leves a moderadas em geral podem ser tratados com segurança no ambulatório com um acompanhamento de perto. Pacientes com abstinência moderada a grave, expressa por hipertensão, tremores e quaisquer alterações das funções mentais, principalmente pacientes com doenças médicas e psiquiátricas concomitantes, em geral são melhor tratados em regime de internação. Pacientes com histórico de abstinência grave no passado (p. ex., *delirium tremens*) ou de convulsões por abstinência de álcool também devem ser internados. Os três principais objetivos da condução clínica na abstinência são: minimizar a intensidade dos sintomas relacionados à abstinência, prevenir complicações específicas relacionadas à abstinência (como convulsões e *delirium tremens*) e garantir encaminhamento a tratamentos de prevenção da recaída.

Foi avaliada a efetividade de um amplo acervo de medicamentos para controle da síndrome de abstinência do álcool (Tabela 32-5). Benzodiazepínicos de duração mais longa são os preferidos, pois tornam a abstinência mais suave. Benzodiazepínicos de ação mais curta, como oxazepam, podem ser indicados em indivíduos com hepatopatia grave. A estratégia mais comum é administrar uma dose-padrão de benzodiazepínicos com doses adicionais "conforme necessidade", com base nos sintomas de abstinência. A escolha do benzodiazepínico e a dose costumam depender da experiência do médico

e das características do paciente, incluindo gravidade da abstinência (doses maiores são usadas nos casos mais graves), presença de hepatopatia (pacientes hepatopatas graves devem receber doses mais baixas e medicamentos de ação mais curta) e a resposta a doses prévias da medicação (doses maiores, se o controle dos sintomas for inadequado; doses menores, se ocorrerem efeitos adversos, como sedação excessiva). Em geral, a quantidade de medicação usada por vez diminui gradualmente à medida que a síndrome de abstinência cede. Uma abordagem posológica individualizada e "guiada pelos sintomas", na qual os benzodiazepínicos são administrados dose a dose de acordo com os sintomas de abstinência, é segura e efetiva em alguns pacientes e pode reduzir as doses totais de benzodiazepínicos necessárias para tratar a abstinência. β-bloqueadores (atenolol e propranolol), α-agonistas (clonidina) e anticonvulsivantes (carbamazepina) aliviam os sinais e sintomas de abstinência do álcool, mas o ideal é considerá-los medicamentos adjuvantes, a serem eventualmente acrescentados aos benzodiazepínicos.

Tabela 32-5

Medicamentos para tratamento de dependência do álcool[*]

MEDICAÇÃO	DOSAGEM E VIA	FREQUÊNCIA	EFEITOS	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS COMUNS
ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL				
Benzodiazepínicos[‡]				
Clordiazepóxido[*]	25-100 mg, VO/IV/IM[‡]	A cada 4-6h	Reduzem a gravidade de abstinência; estabilização dos sinais vitais, prevenção de convulsões e *delirium tremens*	Confusão, sedação excessiva, depressão respiratória
Diazepam[†]	5-10 mg, VO/IV/IM[‡]	A cada 6-8h		
Oxazepam[†]	15-30 mg, VO[‡]	A cada 6-8h		
Lorazepam[†]	1-4 mg, VO/IV/IM[‡]	A cada 4-8h		
β-bloqueadores				
Atenolol	25-50 mg, VO	Uma vez ao dia	Melhora dos sinais vitais Redução na fissura	Hipotensão, bradicardia
Propranolol	10-40 mg, VO	A cada 6-8h	Melhora dos sinais vitais Redução na fissura	Hipotensão, bradicardia
α-Agonistas				
Clonidi	0,1-0,2	A cada	Diminuição dos sintomas de abstinência	Fadiga, hipotensão

na	mg, VO	6h		
Antiepilépticos				
Carbamazepina	200 mg, VO	A cada 6-8h	Diminuição da gravidade da abstinência; prevenção de convulsões	Tonturas, fadiga, anormalidades dos glóbulos vermelhos
PREVENÇÃO DE RECAÍDA				
Disulfiram[†]	125-500 mg, VO	Diário	Diminuição do uso de álcool entre aqueles que tiveram uma recaída	Reação dissulfiram-álcool, erupções cutâneas, sonolência, neuropatia periférica
Naltrexona[†]	50 mg, VO	Diário	Aumento da abstinência, diminuição dias de consumo	Náuseas, dor abdominal, mialgia, artralgia
	380 mg, IM	A cada 4 semanas		
Acamprosato[†]	666 mg, VO	Três vezes ao dia	Abstinência elevada	Diarreia

[*]Os medicamentos mais usados listados.

[†]Atualmente aprovado pela EUA Food and Drug Administration para a indicação observada.

[‡]Dose e vias determinadas para regimes-padrão de dose fixa, que incluem redução da dose ao longo do tempo.

Tabela 32-6

Visão geral da abordagem do tratamento para pacientes com problemas com álcool

Avaliar todos os pacientes

Para os padrões do problema de consumo de álcool (Tabela 32-1)

Para complicações relacionadas ao álcool, se indicadas (Tabela 32-2)

Com o uso de dados coletados a partir do histórico, exame físico e testes laboratoriais (Tabela 32-3)

Para pessoas em risco e não dependentes

Aconselhar diminuir o consumo de álcool abaixo dos níveis de risco (Tabela 32-4)

Aconselhar os pacientes que não conseguem diminuir o consumo abaixo de níveis de risco para abster-se

Para os pacientes que são dependentes de álcool

Avaliar a necessidade de medicamentos para o tratamento de abstinência

(Tabela 32-5)
Encaminhar para um programa de tratamento de álcool
Considerar medicamentos para prevenir a recaída (Tabela 32-5)

Prevenção da Recaída

Estratégias de Orientação Utilizadas em Programas de Tratamento de Álcool

Três técnicas de psicoterapia comumente usadas incluem: terapia para aumentar a motivação, facilitação em 12 passos e habilidade cognitivo-comportamental para lidar com situações. Duas dessas técnicas foram projetadas para proporcionar ferramentas específicas para ajudar os pacientes a evitar a recaída no uso do álcool. Na terapia motivacional, os pacientes identificam motivos para se manterem afastados do álcool. A terapia de facilitação de 12 passos usa os princípios do AA para ajudar os pacientes a concentrarem a atenção na abstinência. Na terapia para desenvolvimento de habilidades cognitivas e comportamentais para lidar com a situação, o paciente identifica situações que desencadeiam o uso de álcool e desenvolve estratégias para ajudá-lo a lidar com esses fatores desencadeantes, quando se apresentam.

O projeto MATCH (Matching Alcohol Treatments to Client Heterogenicity) mostrou equivalência entre as três abordagens de orientação (terapia cognitiva comportamental para desenvolver habilidades para lidar com a situação, terapia motivacional, terapia de facilitação em 12 passos) no tratamento da dependência. Com um ano de acompanhamento, a maioria dos pacientes inscritos permaneceu abstinente ou reduziu de modo significativo o uso de álcool.

Grupos de Autoajuda

Grupos de autoajuda, como AA e Rational Recovery nos Estados Unidos, são uma importante fonte de apoio e tratamento para muitas pessoas com dependência de álcool. O AA tem a vantagem de ser bastante disseminado nos Estados Unidos, além de ser gratuito. A estratégia global do tratamento baseia-se em 12 passos para alcançar a abstinência e em lidar com os diversos efeitos do álcool. As reuniões do AA podem ser "abertas" a qualquer pessoa da comunidade, ou "fechadas", para membros ativos. As reuniões variam em formato, tamanho, localização e composição demográfica. Ao orientar pacientes a frequentar o AA, é importante deixá-los cientes dessas variações da natureza das reuniões, principalmente sobre a localização e características demográficas dos participantes, sugerindo a eles que frequentem mais de um local de reuniões para experimentar e definir onde se sentem mais confortáveis.

As pesquisas sobre a efetividade do AA são restritas, e não existem estudos controlados amplos. Entretanto, evidências indiretas sugerem uma melhora significativa nos comportamentos de uso de álcool.

Farmacoterapia para Prevenção da Recaída do Uso de Álcool

O acréscimo de medicação para aumentar a efetividade de terapias de aconselhamento já vem sendo pesquisado há quase 40 anos. À medida que foi aumentando a compreensão sobre a neurobiologia dos transtornos do uso de álcool, cresceu o potencial de desenvolvimento de medicamentos capazes de promover abstinência ou redução do uso de álcool. Três medicamentos — dissulfiram, naltrexona e acamprosato — estão aprovados para o tratamento da dependência de álcool nos Estados Unidos.[1] (Tabela 32-5).

Dissulfiram

O dissulfiram previne o uso de álcool por causar uma grave reação adversa quando os pacientes bebem. A reação do dissulfiram, que inclui rubor, náuseas, vômitos e diarreia, é mediada pela inibição da álcool-desidrogenase, que resulta em um aumento dos níveis séricos de acetaldeído e acetato após o consumo de álcool. O dissulfiram também afeta o metabolismo das monoaminas, e a reação álcool-dissulfiram pode ter relação com modificações na função central das monoaminas. Embora o dissulfiram traga poucas vantagens à maioria dos pacientes, é efetivo como forma de reduzir o consumo de álcool em pacientes altamente motivados e supervisionados por um programa de tratamento do alcoolismo.

Naltrexona

Acredita-se que a naltrexona reduza o uso de álcool por diminuir os efeitos euforigênicos da substância e o desejo por consumi-la em pacientes dependentes de álcool. Estudos randomizados controlados por placebo em geral, têm mostrado que pacientes dependentes de álcool que recebem naltrexona (50 mg/dia) são mais propensos a diminuir o uso de álcool ou permanecer abstêmios em comparação aos pacientes que recebem placebo,[2] e os efeitos persistem após a descontinuação do tratamento, embora um teste clínico randomizado tenha demonstrado benefício em veteranos do sexo masculino com dependência alcoólica grave. Embora a maioria dos estudos de naltrexona tenha sido realizada em um ambiente especializado de tratamento de álcool e indivíduos observados por apenas dez a 12 semanas, um estudo demonstrou que a naltrexona pode ser eficaz em ambientes de atenção primária em pacientes que foram observados por até 34 semanas.[3] Os efeitos colaterais da naltrexona são pouco frequentes, náuseas, mais notoriamente autolimitadas, ocorrem em cerca de 10% dos pacientes. Nos pacientes tratados com altas doses de naltrexona (300 mg/dia) para obesidade, foi descrita hepatoxicidade relacionada à dose. Discretas anormalidades das enzimas hepáticas não contraindicam o uso do naltrexona, mas os pacientes devem ser acompanhados com repetidas dosagens das enzimas hepáticas. Pacientes com hepatite aguda ou insuficiência hepática não devem usar naltrexona. Além da naltrexona oral, uma nova forma de ação prolongada de naltrexona injetável foi aprovado pela Food and Drug Administration EUA (FDA) em 2006.[4] A naltrexona injetável é administrada a uma dose de 380 mg por via intramuscular a cada quatro semanas. Antes de iniciar a naltrexona, é importante ter a certeza de que o paciente não é dependente de opiáceos, a fim de evitar uma reação de abstinência de opioides potencialmente grave. A abstinência completa de opioides por pelo menos sete a dez

dias é recomendada. As reações adversas observadas mais comumente em pacientes que recebem a naltrexona injetável incluem reações no local da injeção (p. ex., enrijecimento, prurido) e sintomas como náusea e dor de cabeça, que são geralmente autolimitados.

Acamprosato

Aprovado pela FDA em 2004, o acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) foi identificado como um agente eficaz para o tratamento da dependência do álcool. O mecanismo preciso de ação do acamprosato é incerto, mas pode ter relação com seus efeitos em aminoácidos neuroexcitatórios e no sistema GABA inibitório. Em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, os indivíduos que receberam acamprosato apresentavam uma tendência maior a permanecer abstêmios, comparados àqueles que recebiam placebo.[5] Os efeitos colaterais são mínimos e, normalmente, incluem diarreia. A exemplo da naltrexona, o acamprosato é administrado como terapia complementar a tratamentos psicológicos para dependência de álcool.

Outras Condutas Farmacológicas para Prevenção de Recaída

Tem havido muito interesse na avaliação da eficácia de terapias medicamentosas combinadas para tratar dependência de álcool. Um estudo de 160 pacientes sugeriu que a combinação de naltrexona e acamprosato foi mais eficaz que qualquer das medicações isoladamente. Um estudo maior usando fundos federais que inscreveu 1.383 indivíduos, o Project COMBINE, examinou naltrexona e acamprosato isoladamente e em combinação com duas terapias psicológicas diferentes para ver qual combinação de terapias farmacológica e comportamental é mais eficaz.[6] As terapias comportamentais foram tratamento clínico, que foi planejado para ser semelhante ao aconselhamento que pode ser fornecido em atenção primária e outros locais semelhantes de atendimento médico, e intervenção comportamental combinada, que incorporou técnicas de aconselhamento aplicadas em locais especializados de tratamento de alcoolismo. Os resultados deste estudo demonstraram que os pacientes que receberam tratamento clínico com naltrexona, intervenção comportamental combinada ou ambos evoluíram melhor, trazendo apoio adicional à ideia de que pacientes dependentes de álcool podem ser tratados eficazmente em atenção primária e outros locais de atendimento médicos. Curiosamente, o acamprosato não se demonstrou eficaz neste estudo.

O topiramato, um derivado frutopiranose, demonstrou ser um tratamento eficaz da dependência do álcool em ensaios clínicos randomizados, numa dose de até 300 mg/dia.[7] Outros medicamentos que mostraram ser promissores são ondansetron, bromocriptina e valproato de sódio. Outros fármacos demonstraram possíveis benefícios em pacientes com depressão concomitante (p. ex., fluoxetina) ou ansiedade (p. ex., buspirona) ou nenhum efeito (p. ex., lítio).

Perspectivas futuras

Até o momento, a maioria dos estudos concentrou-se nos resultados de curto prazo (de

alguns meses a um ano). É importante entender mais claramente o que acontece com esses pacientes ao longo do tempo, especialmente sobre a necessidade de “sessões de reforço” para sustentar as melhoras propiciadas por intervenções breves. Terapias farmacológicas mais recentes podem ajudar muitos pacientes.

Grau A

1. Laaksonen, E., Koski-Jannes, A., Salaspuro, M., et al. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2008; 43:53–61.
2. Rösner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 12, 2010. [CD001867].
3. O’Malley, S. S., Rounsaville, B. J., Farren, C., et al. Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1695–1704.
4. Garbutt, J. C., Kranzler, H. R., O’Malley, S. S., for the Vivitrex Study Group, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293:1617–1625.
5. Rösner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 9, 2010. [CD004332].
6. Anton, R. F., O’Malley, S. S., Ciraulo, D. A., et alfor the COMBINE, Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence The COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295:2003–2017.
7. Flórez, G., Saiz, P. A., Garcia-Portilla, P., et al. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. *Eur Addict Res*. 2011; 17:29–36.

Leituras sugeridas

Amato, L., Minozzi, S., Vecchi, S., et al. Benzodiazepines for alcohol withdraw. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2010. [CD005063]. *Os benzodiazepínicos protegem contra os sintomas de abstinência alcoólica, sobretudo convulsão*

Johnson, B. A. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2010; 6:630–639. *Análise*

Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., et al. Anticonvulsants for alcohol withdraw. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2010. [CD005064]. *Os anticonvulsivantes não têm nenhum benefício óbvio para o tratamento de abstinência alcoólica*

Saitz, R. Alcohol screening and brief intervention in primary care: absence of evidence for efficacy in people with dependence and very heavy drinking. *Drug Alcohol Rev*. 2010; 29:631–640. *Estas intervenções são lamentavelmente ineficazes*

Schuckit, M. A. Alcohol- use disorders. *Lancet*. 2009; 373:492–501. *Revisão do diagnóstico e tratamento, ressaltando importância de os clínicos rotineiramente fazem a triagem de transtornos álcool*

Zarkin, G. A., Bray, J. W., Aldridge, A., et al. The Effect of alcohol treatment on social costs of alcohol dependence: results from COMBINE study. *Med Care*. 2010; 48:396–401. *Farmacoterapias combinadas e intervenção comportamental são uma estratégia de redução de custos para os pacientes que são dependentes do álcool*

No Brasil

Na América Latina, cerca de 16% dos anos de vida útil perdidos, o são devido ao consumo de álcool — índice quatro vezes maior que no restante do mundo, segundo dados de 2004 da Organização Mundial da Saúde. Em um levantamento realizado em 2005 (II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: 2005) pela Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD), 12,3% das pessoas pesquisadas (entre 12 e 65 anos) preenchiam critérios para dependência de álcool e cerca de 75% já beberam ao menos uma vez na vida[1,2]. Comparando com os dados do I Levantamento (de 2001) há um agravamento no consumo. A prevalência de dependência foi de 11,2% para 12,3% (19,5% dos homens e 6,9% das mulheres), havendo também uma redução na procura por tratamento de 4% para 2,9%. Em 2007, a Secretaria Nacional Antidrogas e a Universidade Federal de São Paulo publicaram o I Levantamento Nacional sobre os Padrões do Consumo de Álcool na População Brasileira. Nesse levantamento, de amostragem populacional, viu-se que 48% da população brasileira é abstinente (35% da população masculina e 59% da população feminina) e que, dentre a parcela da população que consome álcool, 11% da população masculina o faz de maneira frequente (2% da população feminina). Além do levantamento da frequência de consumo, os pesquisadores também perguntaram sobre a quantidade. Observou-se que 9% da população total (14% da masculina e 3% da feminina) pode ser classificada como de "bebedores pesados frequentes", que bebem uma ou mais vezes por semana, cinco ou mais doses por ocasião. Entre os adolescentes de 14 a 17 anos, 66% são abstinentes (64% dos homens e 68% das mulheres), mas 24% deles bebem bebidas alcoólicas pelo menos uma vez ao mês. Outro dado que chama a atenção é que é frequente entre adolescentes o consumo em " *binge*" (beber com maior risco em um curto espaço de tempo) – 21% dos meninos e 12% das meninas beberam em *"binge"* pelo menos uma vez nos últimos 12 meses. Esse comportamento de uso está associado à exposição a uma série de problemas, desde acidentes de trânsito, até brigas e prática de sexo sem proteção. Na comparação entre o I e o II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil (2001 e 2005), os dependentes na faixa de 12 a 17 anos passaram de 5,2% (2001) a 7% (2005). A VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) 2010 mostra que 18% da população adulta apresentava consumo abusivo de álcool, definido como o indivíduo que ingeriu cinco ou mais doses (homem) ou quatro ou mais doses (mulher) em uma única ocasião, pelo menos uma vez nos últimos 30 dias.

33

Abuso e dependência de drogas

Roger D. Weiss

Definição

Os termos *abuso de drogas* e *dependência de drogas* referem-se à síndrome caracterizada pela seguinte declaração da quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da American Psychiatric Association (Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais da Associação Norte-Americana de Psiquiatria): "O aspecto essencial da dependência é um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos indicando que o indivíduo continua o uso da substância independentemente dos problemas significativos relacionados a ela." Não existe um único sintoma patognomônico que é diagnóstico de dependência de drogas. Pelo contrário, a síndrome da dependência de drogas, como descrito no texto acima, é uma série de sete sintomas, dos quais o indivíduo precisa apresentar três deles em um período de 12 meses para indicar um diagnóstico de dependência (Tabela 33-1). Diversos pontos são importantes para manter em mente quando se considera o diagnóstico de dependência de drogas.

Tabela 33-1

Critérios diagnósticos para dependência e abuso de drogas

"Um padrão mal adaptado de uso de substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo."
DEPENDÊNCIA (≥ 3 EM UM PERÍODO DE 12 MESES)
1. Tolerância 2. Abstinência 3. A substância é muitas vezes tomada em maiores quantidades por um período maior do que o pretendido 4. Esforços sem sucesso ou desejo persistente para reduzir ou controlar o uso de substância 5. Um bom tempo é gasto nas atividades necessárias para obter a substância ou recuperar-se de seus efeitos 6. Desistência ou redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreativas importantes por causa do uso de substâncias 7. Continuação do uso de substâncias apesar de problemas físicos ou psicológicos, persistentes ou recorrentes, que possivelmente foram provocados ou exacerbados por elas
ABUSO (≥1 EM UM PERÍODO DE 12 MESES)
1. Uso recorrente de substâncias resultando em falha em cumprir as principais obrigações no trabalho, na escola ou em casa 2. Uso recorrente de substâncias em situações que são fisicamente prejudiciais 3. Problemas judiciais recorrentes relacionados ao uso de substâncias 4. Continuação do uso de substâncias apesar dos problemas sociais ou interpessoais, persistentes ou recorrentes, causados ou exacerbados pelos efeitos delas *e* Não preencher os critérios de dependência

De American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

Independentemente da substância utilizada, os critérios para o diagnóstico são os mesmos. Assim, os critérios para a dependência de opiáceos são os mesmos que aqueles para a dependência de nicotina e dependência de cocaína, embora diferentes drogas sejam mais suscetíveis de produzir sintomas diferentes.

O termo diagnóstico *dependência de drogas* deve ser usado somente em pessoas cujo uso de drogas é problemático; a tolerância e a dependência física não são nem necessárias nem suficientes para um diagnóstico de dependência de drogas. Se um indivíduo estiver usando medicamentos legitimamente prescritos conforme esperado (p. ex., opiáceos para dor crônica ou benzodiazepinas para síndrome do pânico), e estes medicamentos estão ajudando o indivíduo a viver melhor, essa pessoa não atende aos critérios para dependência de drogas, mesmo se ela for tolerante ao medicamento e for fisicamente dependente.

Por fim, a 5ª edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da American Psychiatric Association não faz distinção entre o abuso e a dependência, usando o termo *transtorno por abuso de substância* em seu lugar. No entanto, essa decisão ainda não foi concluída.

Epidemiologia

O uso de drogas ilícitas e o uso de substâncias prescritas sem fim medicinal são bastante comuns. Em 2009, aproximadamente 22 milhões de norte-americanos relataram o uso de alguma droga ilícita no último mês, representando cerca de 9% da população: quando perguntados sobre o uso da substância no mês anterior, 17 milhões de pessoas relataram

o uso de maconha, 7 milhões relataram o uso de substâncias potencialmente psicoativas sem fim medicinal, 2 milhões de pessoas consumiram cocaína e 1 milhão de pessoas usaram alucinógenos; de fato, 10% dos jovens de 12 a 17 anos relataram o uso de uma droga ilícita no mês anterior. O abuso de drogas produz morbidade médica substancial e mortalidade, bem como enormes custos econômicos e sociais.

Fisiopatologia

O abuso e a dependência de drogas são transtornos complexos que envolvem a interação entre a farmacologia de uma substância específica; a composição genética de um indivíduo, seus pontos psicológicos fortes e fracos; as circunstâncias ambientais e as influências sociais, como a disponibilidade física e percebida da droga; o *status* legal e o custo da droga; os costumes religiosos e culturais; e a existência de atividades alternativas gratificantes. Dessa forma, pode-se conceituar a etiologia do abuso de drogas através da utilização do modelo de saúde pública frequentemente citado quando se estuda as doenças infecciosas, isto é, como uma interação entre o hospedeiro (*i. e.*, o usuário potencial de droga), o agente (neste caso, um fármaco específico, em vez de um micro-organismo infeccioso) e o ambiente (a vida familiar da pessoa; o grupo de amigos; e as atitudes sociais, culturais e religiosas em relação ao uso dessa substância).

O Hospedeiro

Um fator do hospedeiro que é bem conhecido em aumentar a vulnerabilidade frente os problemas de abuso de drogas é um histórico familiar positivo para distúrbio por uso de substâncias, que tem mostrado aumentar a probabilidade de desenvolvimento da dependência tanto do álcool quanto de drogas. Estudos com gêmeos e estudos sobre adotados mostraram que tanto os fatores genéticos quanto ambientais contribuem para essa vulnerabilidade, embora a natureza exata pela qual isso ocorre permanece desconhecida e é assunto de pesquisa atual. Uma área de grande interesse de pesquisa relaciona se as pessoas podem ser vulneráveis à dependência de drogas em geral (p. ex., como resultado de um temperamento de assumir riscos ou tomadas de decisão ruins) ou se elas estão em alto risco de abuso de substâncias específicas (talvez por causa de uma resposta intensa de recompensa para uma droga específica).

As doenças psiquiátricas e os transtornos de personalidade mostraram influenciar a probabilidade de desenvolver problemas de abuso de drogas. Por exemplo, a existência de um transtorno de conduta na infância ou na adolescência e de transtorno de personalidade antissocial na vida adulta tem mostrado predispor a problemas subsequentes de abuso de drogas. Os transtornos psiquiátricos, como os transtornos de humor, são frequentemente encontrados em pessoas com problemas de abuso de drogas. No entanto, é importante ressaltar que a presença destes dois distúrbios na mesma pessoa não implica necessariamente causalidade, mesmo se um dos distúrbios manifesta-se em primeiro lugar.

Além dos fatores de risco mencionados anteriormente, certos fatores de proteção individual podem reduzir a probabilidade de um distúrbio de dependência. Os indivíduos que têm relações familiares positivas, sucesso em atividades acadêmicas e

filiação religiosa significativa têm uma menor probabilidade de desenvolver problemas de abuso de drogas. O fato de que muitas pessoas têm uma mistura de fatores de risco e de proteção dá razão à natureza etiológica complexa dos problemas de abuso de drogas.

O Agente

A maioria das drogas de abuso é reforçada de maneira inerente; os animais geralmente autoadministram a maioria das drogas comumente abusadas. Em geral, nem todas as drogas são igualmente de recompensa, no entanto, há uma grande quantidade de variação individual na preferência das drogas. Algumas pessoas gostam dos efeitos estimulantes de drogas como cocaína e anfetamina, enquanto outras acham esse nível de estimulação extremamente desconfortável. Algumas pessoas gostam do relaxamento induzido por drogas como maconha e hipnóticos sedativos, enquanto outras sentem-se amortecidas e excessivamente lentas por essas drogas. Embora algumas pessoas sejam influenciadas por determinadas drogas de abuso por causa de suas propriedades farmacológicas específicas, outras irão usar uma variedade de drogas de forma indiscriminada com base na sua disponibilidade; algumas dessas pessoas estão buscando principalmente alterar o seu estado emocional atual independentemente da direção em que é alterado. As propriedades de recompensa de muitas drogas de abuso parecem ser mediadas através das vias dopaminérgicas, embora outros neurotransmissores, incluindo γ-aminobutírico (GABA), serotonina e norepinefrina, também estejam envolvidos na mediação da recompensa induzida por drogas.

O Ambiente

O terceiro fator fundamental no desenvolvimento, manutenção e, talvez, cessação do abuso de drogas é o ambiente em que o consumo ocorre. O uso de drogas não ocorre sem influências externas. Pelo contrário, muitos fatores sociais, entre os quais o estado legal, a disponibilidade, o preço, a percepção de periculosidade, a desejabilidade social, o grupo de amigos e as crenças religiosas, influenciam o comportamento relacionado ao uso de substâncias. Sabe-se que a disponibilidade da droga é uma influência significativa sobre a probabilidade de uso de substâncias. Por exemplo, o consumo de álcool mostra um aumento quando as horas em que o álcool pode ser vendido são estendidas. A restrição da disponibilidade do álcool diminuindo o número de horas de venda ou aumentando o seu custo por meio de impostos, por sua vez, reduz o consumo. As drogas ilícitas são, naturalmente, por definição, menos disponíveis do que o álcool ou o tabaco. Um fator importante que influencia o uso desses agentes é a percepção do usuário em potencial da segurança da droga, prestígio social (ou a falta dele), a probabilidade de incorrer em consequências jurídicas e o comportamento do grupo de amigos. A pesquisa direcionada para os tratamentos mostrou que as influências ambientais podem ter um poderoso efeito sobre o abuso de drogas: os estudos mostraram, por exemplo, que a oferta de uma recompensa positiva alternativa (p. ex., um *voucher* que pode ser trocado por bens e serviços desejados, como ingressos de cinema ou roupas) em resposta à abstenção de drogas pode ajudar os dependentes a superar seu desejo intenso e reduzir o uso da

substância. Na verdade, este tipo de abordagem de tratamento com base na utilização de incentivos motivacionais para a abstinência tem demonstrado ser uma das intervenções mais poderosas disponíveis para a superação da dependência de drogas. A capacidade de resposta dos indivíduos dependentes de drogas para as contingências ambientais demonstra a importância em apreciar a complexidade da interação entre o indivíduo, a droga e o ambiente na determinação do uso de drogas.

Manifestações clínicas

Complicações Médicas Relacionadas ao Abuso e Dependência de Drogas

O abuso de drogas está associado a significativa morbidade médica e, por vezes, à mortalidade. As complicações médicas relacionadas ao abuso de drogas são, muitas vezes, diretamente relacionadas à farmacologia do agente abusado, como, por exemplo, as propriedades vasoconstritoras da cocaína; as complicações específicas das drogas são descritas mais tarde nas seções dedicadas a determinadas drogas de abuso.

Além destas sequelas específicas das drogas, no entanto, muitas complicações médicas incorridas nos pacientes dependentes de drogas não ocorrem como um resultado da droga em particular que está sendo abusada. Em vez disso, complicações sérias podem ocorrer como resultado de três fatores relacionados a muitas das drogas de abuso: (1) parafernália, sobretudo agulhas não esterelizadas; (2) adulterantes; e (3) questões do estilo de vida.

Parafernália

Alguns dos problemas médicos mais graves que ocorrem em indivíduos com abuso e dependência de drogas ocorrem como um resultado da via de administração em vez de a partir da droga em si que está sendo usada. O uso de agulhas não esterilizadas, sobretudo se partilhadas com outros usuários de drogas, pode levar a uma variedade de infecções localizadas e sistêmicas, algumas das quais podem ser fatais. Infecções cutâneas e celulite são relativamente comuns entre usuários de drogas injetáveis. As infecções sistêmicas relacionadas à utilização de agulhas são muitas vezes bastante graves; os indivíduos que injetam drogas podem desenvolver endocardite infecciosa (Capítulo 76). Outras infecções relativamente comuns entre os usuários de drogas injetáveis são a hepatite B, a hepatite C e a infecção pelo HIV.

Adulterantes

Os medicamentos que são comprados e vendidos ilicitamente são muitas vezes adulterados ou “diluídos” com outros produtos parecidos com a intenção de aumentar a margem de lucro do vendedor. Por exemplo, outras substâncias brancas em pó são tipicamente adicionadas à cocaína e à heroína durante o processo de refino para diluir a sua pureza. Alguns destes adulterantes podem, por sua vez, provocar problemas

médicos. Às vezes, estas complicações ocorrem em decorrência da toxicidade combinada do adulterante e da via de administração. Assim, por exemplo, um paciente pode ter um granuloma no pulmão ou no fígado como resultado do uso de talco; o talco geralmente é adicionado à heroína de rua, e também pode causar dificuldades em usuários que esmagam comprimidos farmacêuticos contendo talco (p. ex., os opioides) e então os injeta. Outros adulterantes comuns em drogas de rua são a quinina (usada frequentemente com a heroína) e a lidocaína (muitas vezes adicionada à cocaína); mas materiais tóxicos como estricnina e vidro moído foram encontrados em amostras de drogas de rua, levando a sequelas clínicas sérias.

Questões de Estilo de Vida

Muitos pacientes dependentes de drogas se expõem a múltiplos riscos em função da intoxicação, participação em atividades ilegais perigosas e associação com pessoas potencialmente violentas. Como resultado, estes indivíduos apresentam uma alta taxa de lesões traumáticas e estão em maior risco de serem vítimas de assalto, homicídio ou suicídio. O suicídio é muito mais comum entre pessoas com problemas de abuso de substâncias do que na população geral, o que pode estar relacionado a uma combinação entre os efeitos da intoxicação aguda, alta prevalência de depressão entre pacientes dependentes de drogas e maior taxa de transtorno de personalidade antissocial nesta população, que está associada a uma propensão para a impulsividade, comportamento de risco e violência. Embora seja de conhecimento que a intoxicação pode levar a acidentes de trânsito, ela também pode servir como um fator de risco para se tornar vítima do veículo de outra pessoa; um estudo relatou que um terço dos pedestres que são mortos por veículos motorizados apresenta álcool no sangue, talvez um reflexo da combinação de tomada de riscos, juízo fraco e distúrbio de coordenação motora que pode ocorrer durante os períodos de intoxicação.

Tratamento Rx

Princípios Gerais do Tratamento

O abuso e a dependência de drogas representam um grupo relativamente heterogêneo de doenças com base no tipo de droga ou medicamento utilizado; a frequência e a quantidade do uso; a gravidade das consequências médicas, comportamentais e sociais; a presença e a gravidade de comorbidades médicas e de doenças psiquiátricas; e a motivação para mudar. O tratamento, portanto, requer uma avaliação médica e psiquiátrica cuidadosa, incluindo um histórico detalhado de uso de substâncias e testes laboratoriais. É frequentemente útil recorrer à ajuda de um familiar ou outra pessoa próxima (com a permissão do paciente) na obtenção de informações sobre o histórico. As síndromes de intoxicação e abstinência devem ser tratadas de forma intensiva; o tratamento a longo prazo envolve ajudar o paciente a reduzir ou, de maneira ideal, abster-se das substâncias de abuso e, assim, melhorar seu funcionamento geral.

Entre as drogas comuns de abuso, os medicamentos com a aprovação pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) só estão disponíveis para os opioides. No entanto, os pesquisadores estão estudando ativamente inúmeros compostos para o tratamento de outras drogas de abuso, especialmente estimulantes e maconha. Os tratamentos comportamentais são extremamete importantes no tratamento dos distúrbios de uso de substâncias. Uma série de tratamentos comportamentais mostra evidência substancial de sua eficácia, entre eles a terapia cognitivo- comportamental, a terapia motivacional de melhoria, a terapia do manejo de contingência (também referida como *incentivo motivacional*), a terapia de facilitação de 12 passos, e a terapia comportamental de casais. Além do tratamento profissional, grupos de apoio como os Alcoólicos ou Narcóticos Anônimos, que seguem os 12 passos, e grupos como o SMART Recovery, que não seguem os 12 passos, podem ser extremamente úteis para facilitar a recuperação de problemas de abuso de drogas.

Principais drogas de abuso

Opioides

Durante séculos, os opioides têm sido uma parte essencial da farmacologia médica, principalmente por causa da sua capacidade para tratar a dor, mas também em decorrência de suas propriedades antitussígenas e antidiarreicas. Infelizmente, os opioides também são poderosos euforizantes e, assim, têm tendência para o abuso substancial. Embora o ópio em si tenha sido utilizado há séculos, o isolamento da morfina e da codeína dessa substância no século XIX, juntamente com a introdução da agulha hipodérmica, levou à maior prevalência de uso intravenoso de opioides. Ironicamente, a heroína foi introduzida quase no fim do século XIX como um tratamento para a dependência da morfina.

Os opioides podem ser divididos em quatro categorias: (1) alcaloides naturais do ópio, incluindo o ópio, a morfina e a codeína; (2) derivados semissintéticos da morfina, incluindo a heroína e a oxicodona; (3) opiáceos sintéticos que não são derivados da morfina, incluindo a metadona e a meperidina; e (4) os preparos contendo opioides, como o elixir de hidrato de terpina.

Epidemiologia

A dependência de opioides representa um importante problema de saúde pública e representa mais internações para o tratamento do transtorno por uso de substâncias do que qualquer outra substância que não seja o álcool. Na última década, tem havido uma mudança na epidemiologia do abuso de opioides, ou seja, tem acontecido uma redução no consumo de heroína e um aumento no abuso de drogas analgésicas opioides; este último ocorreu como resultado do uso indevido da prescrição de opioides ou do uso ilícito desses agentes. Cerca de 600 mil pessoas relataram o uso de heroína em 2009, sendo que 180 mil experimentaram a droga pela primeira vez. Durante o mesmo ano, mais de 12 milhões de pessoas fizeram uso indevido da prescrição de opioides ou os

usaram ilegalmente, com 2 milhões fazendo uso pela primeira vez; os opioides são atualmente os medicamentos mais utilizado de maneira indevida. A maioria das pessoas que usa analgésicos à base de opioides de forma inadequada relatou que conseguiu a substância de um amigo ou parente. Assim, é provável que uma parcela destas pessoas pode, por exemplo, ter usado o opioide de um parente para o tratamento de uma condição temporária dolorosa, como a enxaqueca. No entanto, o número de pessoas que procuram tratamento para dependência de analgésicos opioides aumentou significativamente na última década.

Fisiopatologia

Os opioides são prontamente absorvidos quando tomados por via oral, intranasal, ou pelo fumo ou injeção. A heroína, que é quase imediatamente convertida em morfina no fígado, é mais comumente injetada, mas pode ser fumada ou utilizada por via intranasal.

Os opioides funcionam ao se ligarem a receptores de opioides específicos e, em seguida, exercem sua atividade. Três subtipos principais de receptores de opioides foram identificados e vêm sendo bem descritos por muitos anos. A maioria dos opioides comumente abusados liga-se como agonista ao μ-receptor e tipicamente produz os efeitos mais comumente associados aos opioides: miose, depressão respiratória, analgesia, euforia e sonolência. Os opioides que se ligam ao κ-receptor, ao contrário dos receptores μ-agonistas, produzem frequentemente disforia em vez de euforia. Os outros dois receptores, os receptores δ e N/OFQ, não parecem desempenhar um papel conhecido significativo na dependência dos opioides.

Os analgésicos opioides são comumente tomados por via oral, mas podem ser alterados para serem utilizados através de uma via diferente de administração. Isto é particularmente comum com os preparos de liberação prolongada, que podem ser alterados por mastigação da pílula (facilitando uma rápida liberação do medicamento opioide) ou por esmagamento da mesma, dissolvendo-a em água, e, em seguida, injetando-a ou utilizando-a por via intranasal.

Manifestações clínicas

A resposta inicial à administração de heroína, especialmente quando usada por via intravenosa, é um “barato”, muitas vezes descrito como orgasmo, com duração de 30 a 60 segundos. Esta sensação é geralmente seguida por uma profunda sensação de relaxamento que é muitas vezes referida como ser “enrolado em algodão quente”. Durante este período, o usuário geralmente se sente sonolento e pode ser visto “acenando com a cabeça”, com confusão mental e uma sensação de tranquilidade. Ocorre uma redução na frequência respiratória juntamente com a miose, contratilidade reduzida do músculo liso, e secreções reduzidas no estômago, pâncreas e do trato biliar. Em seguida, podem ocorrer a constipação e a retenção urinária. O prurido é comumente visto durante a intoxicação por opioides. Muitas pessoas apresentam náuseas e vômitos no seu uso inicial de opioides, embora a tolerância tende a minimizar este efeito ao longo do tempo. A tolerância também ocorre bastante depressa para alguns outros efeitos, particularmente as propriedades analgésicas, depressivas respiratórias e eufóricas dos

opioides. Por outro lado, ocorre relativamente pouca tolerância para a constipação ou constrição pupilar. É importante estar ciente que a miose é uma manifestação do uso de opioides, mas não é o diagnóstico do uso excessivo de opioides ou intoxicação.

Dependência Física

A dependência física de opioides leva a uma síndrome de abstinência característica, cujos principais sinais incluem elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial; midríase; cólicas abdominais; sudorese; pele arrepiada; rinorreia; lacrimejamento; e desconforto gastrointestinal, especialmente diarreia, náuseas e vômitos. A insônia é comum, sobretudo a dificuldade em adormecer, o que muitas vezes é a queixa mais duradoura entre as pessoas que sofrem de abstinência de opioides. Bocejo, contrações musculares e dificuldade em regular a temperatura corporal também são vistos com frequência. A gravidade da abstinência pode ser altamente variável, dependendo da dose de opioides usada, do tempo que tenham sido tomados pela última vez e os fatores individuais. Para opioides de curta ação como heroína e hidrocodona, as primeiras fases da abstinência normalmente ocorrem cerca de 6 a 12 horas após a última utilização. O pico dos sintomas tendem a ocorrer de 48 a 72 horas após a última dose e a maioria dos sintomas clínicos geralmente cessa dentro de 7 a 10 dias. Para opioides de longa ação, como a metadona, cada um desses períodos de tempo associado à abstinência dos opioides de curta ação deve ser aproximadamente dobrado ou triplicado.

Outras Complicações Médicas

As complicações médicas graves mais comuns que ocorrem a partir do uso de opioides estão tipicamente relacionadas a outros fatores além dos próprios opioides, sobretudo o uso de agulhas e adulterantes; estes foram discutidos anteriormente. Os problemas médicos comuns entre os dependentes de heroína são hepatite B, hepatite C, endocardite infecciosa, granulomatose por talco, infecção pelo HIV, celulite e abscessos, todos tipicamente relacionados à utilização de agulhas.

Uma importante complicação não infecciosa que tem sido relacionada ao abuso de opioides é a alteração do sistema de condução cardíaca, com um prolongamento do intervalo QT, o que pode levar a arritmias potencialmente graves, como o *torsades de pointes*. Esta complicação tem sido particularmente notável com a ação prolongada de opioides L-α-acetilmetadol (LAAM) e com A metadona.

A dor crônica é frequentemente observada entre indivíduos dependentes de opioides e não para apenas aqueles que receberam opioides para o tratamento da dor. A dor pode ocorrer em indivíduos dependentes de opioides por vários motivos. Além da possibilidade de que uma condição crônica dolorosa leve à utilização de opioides em primeiro lugar, os dependentes de opioides estão mais propensos a sofrer acidentes, violência e outras formas de trauma físico que poderiam produzir dor crônica. Há também algumas evidências de que o uso crônico de opiáceos possa levar à hiperalgesia, embora haja alguma controvérsia quanto a esta questão. Assim como acontece com todos os transtornos por uso de substâncias, as doenças psiquiátricas (em particular os

transtornos do humor) são mais comuns em pacientes dependentes de opioides do que na população geral. Além disso, é importante notar que a utilização de várias drogas é extremamente comum em pacientes com dependência de opiáceos, particularmente entre aqueles que utilizam a heroína. Na verdade, a utilização de mais de uma droga é tipicamente a regra, em vez de ser a exceção, na maioria dos distúrbios do uso de substâncias.

Tratamento

Abstinência de Opiáceos

A desintoxicação opiácea pode ser realizada ao trocar a droga de abuso atual do paciente (p. ex., heroína, hidrocodona) por metadona ou buprenorfina e, em seguida, ir reduzindo a dose dessa medicação. Embora os detalhes da realização disto variem, um método comumente usado em ambientes hospitalares é administrar 10 mg de metadona por via oral sempre que um paciente experimentar sinais objetivos de abstinência de opiáceos (p. ex., midríase, taquicardia, hipertensão e sudorese). Este processo pode ser repetido a cada 2 a 4 horas por 24 horas após a dose inicial; a quantidade total de metadona dada nesse período de 24 horas é a “dose de estabilização”, que não deve normalmente exceder 40 mg. A dose de estabilização é, então, reduzida em 5 mg por dia até que a desintoxicação esteja concluída.

A buprenorfina também pode ser utilizada com êxito para a desintoxicação de opiáceos[1] ; os pacientes que demonstram sinais objetivos de abstinência de opiáceos (muitas vezes medidos com uma escala padronizada de gravidade de abstinência) podem ser estabilizados com buprenorfina ao longo de um período de 1 a 2 dias; a redução subsequente de buprenorfina pode ocorrer tanto imediatamente quanto após um período de estabilização. A dose de buprenorfina irá depender se o medicamento vai ser utilizado para uma breve desintoxicação, para uma de vários dias, ou para a estabilização a longo prazo ou tratamento de manutenção.

Tratamento a Longo Prazo da Dependência de Opiáceos

Há três medicamentos eficazes aprovados pela FDA para o tratamento da dependência de opiáceos: metadona (um agonista opiáceo total), buprenorfina (um agonista parcial) e naltrexona (um antagonista opiáceo). A metadona tem sido usada com sucesso para desintoxicação de opiáceos e tratamento de manutenção durante muitos anos. [2] Ao contrário da buprenorfina e da naltrexona, que podem ser prescritas por médicos em seus consultórios (embora os médicos que pretendem prescrever a buprenorfina para o tratamento da dependência de opiáceos devem receber formação especializada e certificação para fazê-lo), a metadona está disponível para o tratamento da dependência de opiáceos apenas em programas de tratamento especializado licenciados. A metadona é um agonista de longa duração do receptor μ com um início lento dos efeitos máximos (tipicamente cerca de 2 a 6 horas) e uma redução lenta do efeito, permitindo sua administração uma vez por dia. A metadona reduz o desejo por

opiáceos e induz à tolerância cruzada bloqueando ou atenuando, assim, os efeitos do uso de outros opiáceos. Embora a dose terapêutica de metadona para um indivíduo particular possa variar, as doses de 60 mg ou mais têm mostrado ser mais eficazes do que as doses mais baixas, e há alguma evidência de que doses ainda mais elevadas (p. ex., 80 mg por dia ou mais) podem ser mais eficazes do que 60 mg. O tratamento com metadona mostrou reduzir o uso de opiáceos, aumentar a taxa de emprego, diminuir o comportamento criminoso e reduzir a taxa do desenvolvimento da infecção por HIV.

Quando um paciente inscrito em um programa de tratamento com metadona experimenta dor (p. ex., no pós-operatório) e precisa de analgesia opioide, ele deve continuar a receber a dose de base do tratamento de manutenção com metadona para o vício e deve receber um opioide diferente para o tratamento da dor (Capítulo 29); antes da administração de metadona, é uma boa ideia confirmar a dose com o programa de tratamento do paciente sempre que possível. O fato de o paciente estar recebendo a metadona todos os dias, contudo, não previne a necessidade da analgesia opiácea. De fato, muitos pacientes que recebem tratamento com metadona para a dependência de opiáceos irão precisar de uma dose de opiáceos que é relativamente elevada como um resultado de tolerância cruzada a outras drogas opiáceas.

A Lei da Toxicodependência de 2000 nos Estados Unidos revolucionou o tratamento da dependência de opiáceos, permitindo a aprovação da buprenorfina agonista opioide parcial para o tratamento da dependência de opiáceos e permitindo o tratamento com buprenorfina para ser administrada em consultórios médicos e não apenas em programas especializados de tratamento opioide. Para prescrever buprenorfina, os médicos devem recorrer ao Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA—Serviço Administrativo de Abuso de Substâncias e Saúde Mental), que lhes permite prescrever buprenorfina depois de fazer um curso de 8 horas de formação na substância. No momento da redação deste material, os médicos podem tratar até 100 pacientes com buprenorfina em seu consultório. A buprenorfina, um agonista μ parcial e antagonista κ, tem um perfil de segurança mais favorável do que a metadona devido às suas propriedades agonistas parciais. A depressão respiratória, que pode ser induzida por agonistas totais, e que é responsável por algumas mortes por *overdose*, é muito menos provável de ocorrer com buprenorfina, porque as suas propriedades agonistas parciais causam um platô de efeitos opiáceos à medida que a dose aumenta. A buprenorfina é administrada por via sublingual para o tratamento da dependência de opiáceos quer como buprenorfina sozinha (por vezes referida como produto "mono") ou (mais comumente nos Estados Unidos) como um produto de combinação de buprenorfina e naloxona; a naloxona é adicionada para desencorajar os usuários a diluirem o comprimido e injetar o medicamento porque a naloxona do produto da combinação irá precipitar abstinência quando injetada. A buprenorfina demonstrou ser eficaz tanto para desintoxicação quanto para o tratamento de manutenção. Um estudo randomizado mostrou que o tratamento prolongado com buprenorfina-naloxona durante 12 semanas melhorou o resultado em comparação à desintoxicação a curto prazo de jovens viciados em opiáceos (com idade entre 15 e 21 anos). [3] As doses típicas de 12 a 16 mg de buprenorfina sublingual por dia

parecem ser tão eficazes quanto a metadona em doses de até cerca de 60 mg por dia. No entanto, os indivíduos que necessitam de doses muito mais elevadas de metadona podem responder melhor a este agente do que à buprenorfina.[4]

A naltrexona, um antagonista de opiáceo puro, bloqueia os efeitos (incluindo euforia) dos opiáceos. Como resultado, os indivíduos que tomam a naltrexona devem ter um desejo reduzido de usar opiáceos porque esta droga não terá qualquer efeito desejado. Quando utilizada por via oral (50 mg/dia) ou na sua forma de ação prolongada (380 mg por via intravenosa a cada 4 semanas), a naltrexona é altamente eficaz em reduzir o uso ilícito de opioide. No entanto, a naltrexona sofre de muito baixa aceitação; poucos pacientes estão interessados em ser tratados com naltrexona. Além disso, entre aqueles que inicialmente aceitam este tratamento, a taxa de abandono é extremamente elevada. No entanto, a naltrexona pode ser uma medicação útil para pacientes que estão dispostos a usá-la (seja como resultado da pressão externa ou da motivação interna).

Metadona, buprenorfina e naltrexona não são concebidas para ser administradas sozinhas, mas, sim, com aconselhamento, para serem eficazes. A administração de metadona na ausência de aconselhamento demonstrou ser uma abordagem de tratamento inadequada; pouco se sabe sobre a combinação ideal de buprenorfina e aconselhamento. Um estudo demonstrou que o aconselhamento feito em um ambiente de consultório médico pode ser bastante eficaz em conjunto com o tratamento com buprenorfina, sugerindo que os clínicos gerais que são treinados para usar buprenorfina possam tratar de maneira eficaz pelo menos uma parcela de pacientes com dependência de opiáceos em seus consultórios com uma combinação de buprenorfina e aconselhamento.

Estimulantes do Sistema Nervoso Central: Cocaína e Anfetaminas

Os dois estimulantes do sistema nervoso central mais importantes, cocaína e anfetamina (incluindo metanfetamina), são derivados de fontes diferentes, sendo a primeira extraída das folhas de coca e o último consistindo-se em um composto sintético. No entanto, ambos induzem atividade psicoativa semelhante quando tomados de forma ilícita e podem produzir consequências adversas semelhantes. A anfetamina tem sido usada ao longo dos anos para tratar a obesidade e para combater a fadiga e a depressão. A cocaína ainda é usada como um anestésico tópico para a cirurgia de otorrinolaringologia. Ironicamente, a sua ação vasoconstritora, responsável por muitas das complicações médicas relacionadas à cocaína descritas mais tarde, pode ser valiosa para os cirurgiões devido à redução resultante do fluxo de sangue no campo cirúrgico. Embora a cocaína não tenha sido extraída da folha de coca até o século XIX, as folhas de coca têm sido mastigadas por mais de 1.500 anos para fins medicinais e religiosos, bem como para combater o cansaço. Sigmund Freud foi um dos grandes impulsionadores da cocaína, tanto exaltando suas propriedades psicoativas como descobrindo a sua capacidade de

aliviar a dor, o que levou, eventualmente, à sua descoberta como o primeiro anestésico local. A cocaína foi vista no final do século XIX como um “cura-tudo” e foi incluída em diversas medicações patentes, bem como na Coca-Cola. O Harrison Narcotic Act (Lei de Narcótico de Harrison) de 1914 restringiu o uso de cocaína, e a droga não foi amplamente utilizada até os anos 1970, quando houve um ressurgimento do consumo de cocaína nos Estados Unidos.

Como a cocaína, as anfetaminas foram sintetizadas pela primeira vez no final do século XIX. Foram utilizadas para fins clínicos pela primeira vez na década de 1920. Os relatos de abuso de anfetaminas ocorreram pela primeira vez na década de 1930, com epidemias intermitentes desde aquela época. Nos últimos anos, o abuso de metanfetamina tem sido particularmente prevalente e preocupante nos Estados Unidos, com a concentração do seu uso particularmente elevado nos estados do centro-oeste e do oeste, incluindo o Havaí.

A cocaína pode ser utilizada por via intranasal, por injeção intravenosa ou ser fumada. O cloridrato de cocaína, que é a forma da droga utilizada na terapia medicinal, é um composto solúvel em água que pode ser utilizado por via intranasal (“aspirado”) ou injetado. Adicionando-se um composto alcalino como o bicarbonato de sódio a uma solução aquosa de cloridrato de cocaína produz-se um composto semelhante a uma pedra conhecido como *crack*, que pode ser fumado. Fumar cocaína produz o início de intoxicação mais rápido (6 a 10 segundos) e o período mais curto de efeito da droga (10 a 15 minutos). A metanfetamina também pode ser utilizada de várias formas — seja por via oral, pelo fumo ou por via intravenosa. Os efeitos da metanfetamina duram muito mais do que os produzidos pela cocaína; os sintomas psiquiátricos, como a paranoia que normalmente dura apenas algumas horas em usuários de cocaína, podem persistir por dias ou semanas após o consumo de metanfetaminas e, ocasionalmente, podem resultar em um estado psicótico crônico.

Epidemiologia

Cerca de 37 milhões de norte-americanos usaram cocaína durante sua vida. Em 2009, pouco menos de 5 milhões de pessoas consumiram cocaína; 1,6 milhão de pessoas, ou 0,7% da população, relataram o uso de cocaína no último mês. Desses usuário de cocaína do último mês, 30% (492 mil) usaram *crack*, um aumento comparado a 2008. Havia 600 mil novos usuários em 2009, um número que estava em declínio desde 2002. A cocaína teve a terceira maior taxa de abuso de drogas ou dependência em 2009 e foi a segunda droga mais associada a um episódio de tratamento recente; o uso de cocaína também está associado a 28% dos atendimentos associados ao abuso de drogas.

O uso de outros estimulantes é menos comum; cerca de 22 milhões de norte-americanos usaram estimulantes não prescritos por médico durante a sua vida, com 12,8 milhões sendo usuários de metanfetamina. O uso da metanfetamina no último mês foi relatado por 500 mil pessoas nos Estados Unidos em 2009, um número comparável ao número de usuários de *crack* no último mês.

Fisiopatologia

Tanto a cocaína quanto as anfetaminas aumentam a acumulação e a atividade de neurotransmissores específicos na fenda sináptica, o que inclui dopamina, noradrenalina e serotonina. Acredita-se que a cocaína exerça este efeito através de sua ligação com o transportador de dopamina. Supõe-se que o aumento da atividade dopaminérgica, em particular no núcleo *accumbens*, seja responsável pelos efeitos de recompensa da cocaína. As anfetaminas parecem aumentar o nível de dopamina na fenda sináptica principalmente por estimular a liberação de dopamina pré-sináptica em oposição ao bloqueio de recaptação.

Manifestações clínicas

Tanto a cocaína quanto as anfetaminas produzem euforia, insônia, um sentimento de iniciativa, aumento da autoconfiança (às vezes ao ponto de grandiosidade) e, em alguns casos, estímulo sexual. Com doses mais altas, os usuários podem sentir-se "ligados", uma síndrome caracterizada por ansiedade, irritabilidade e, talvez, paranoia. A abstinência desses agentes leva aos efeitos contrários aos da intoxicação: apetite aumentado, hipersônia e depressão, que, ocasionalmente, pode ser grave. As complicações clínicas relacionadas ao uso de cocaína estão relacionadas a uma combinação da sua atividade estimulante (aumento da frequência cardíaca e pressão sanguínea) com as suas propriedades vasoconstritoras. As complicações locais que resultam da atividade vasoconstritora da droga incluem ulcerações da mucosa nasal, perfuração do septo nasal e diminuição da capacidade de difusão pulmonar. As complicações sistêmicas incluem infarto do miocárdio, hemorragia intracraniana, convulsões (como resultado de intoxicação, não da abstinência) e taquiarritmias ventriculares, que podem ser responsáveis pela morte súbita. Os médicos que atendem um paciente na sala de emergência com uma crise convulsiva inexplicável devem considerar o abuso de drogas como uma possível causa (não só de cocaína, mas a intoxicação por fenciclidina e por meperidina pode levar a convulsões; assim como a abstinência dos sedativos hipnóticos ou do álcool). Uma triagem de toxicologia sérica ou urinária pode ser uma ferramenta diagnóstica importante em tal situação.

Tratamento Rx

O tratamento do abuso de estimulantes do sistema nervoso central e da dependência consiste principalmente em terapias comportamentais, incluindo terapia individual e em grupo, e grupos de autoajuda. Descobriu-se que formas específicas de tratamento, como a terapia cognitivo- comportamental, aconselhamento individual sobre drogas usando o modelo dos 12 passos da doença, e um tratamento comportamental em que os pacientes são reforçados por resultados positivos (p. ex., exames de urina livres da droga), são bem-sucedidas. Uma grande parte da pesquisa foi realizada em busca de um tratamento farmacoterapêutico eficaz para a dependência de estimulantes, mas ainda não há nenhum medicamento que seja eficaz o suficiente para justificar a aprovação da FDA para esta finalidade.

Drogas Sedativo-Hipnóticas e Ansiolíticas

As benzodiazepinas e outros medicamentos sedativo-hipnóticos e ansiolíticos, como barbitúricos e zolpidem, são frequentemente prescritos para o tratamento da ansiedade e dificuldades de sono. Embora diferentes classificações destas drogas tenham estruturas químicas muito distintas, elas são agrupadas de acordo com suas aplicações terapêuticas. A maioria destes fármacos atua no receptor do ácido γ-aminobutírico tipo A ($GABA_A$) e pode provocar dependência física e tolerância tanto ambiental quanto farmacodinâmica. De acordo com os estudos epidemiológicos, cerca de 9 milhões de pessoas, ou 3,6% da população, com 12 anos ou mais, usou um medicamento sedativo-hipnótico não prescrito pelo médico.

Como as benzodiazepinas são, de longe, os sedativo-hipnóticos mais comumente prescritos, eles também são os mais consumidos de forma abusiva. Existem dois padrões principais de abuso das benzodiazepinas. Muitas pessoas que têm abusado destes medicamentos já receberam uma prescrição legítima de benzodiazepina para o tratamento da ansiedade ou insônia. No entanto, uma combinação de tolerância e diminuição da eficácia do agente ao longo do tempo pode levar algumas pessoas a aumentar a dose por si próprias. Em tais circunstâncias, as tentativas pelo médico em reduzir o medicamento podem ser muito difíceis.

Um segundo padrão de abuso de benzodiazepinas ocorre entre os indivíduos que estão usando outras drogas de abuso, mais comumente opiáceos ou estimulantes. Por exemplo, muitos indivíduos que são dependentes de heroína ou de outros opiáceos podem utilizar benzodiazepinas como um meio de aumentar o efeito do opioide ou minimizar os sintomas da abstinência de opiáceos. Essas pessoas geralmente usam doses relativamente grandes de benzodiazepinas de forma intermitente e, portanto, muitos desses pacientes não desenvolvem dependência física de benzodiazepinas, ao contrário da primeira categoria de pacientes descritos anteriormente, na qual a dependência física é comum.

Tratamento

O tratamento das pessoas que estão abusando de benzodiazepinas depende, de certo modo, do padrão de abuso. Para os indivíduos que têm um transtorno de ansiedade e têm usado um medicamento prescrito legitimamente de maneira indevida, uma abordagem comum seria reduzir a benzodiazepina e instituir um tipo diferente de tratamento, como um antidepressivo junto com a terapia cognitivo-comportamental. Reduzir a benzodiazepina que uma pessoa esteja tomando por um longo período de tempo (às vezes por muitos anos) geralmente requer um processo lento com monitoramento cuidadoso dos sintomas de abstinência (ansiedade, agitação, insônia, taquicardia, palpitações). Pelo fato de a abstinência de benzodiazepinas, como a abstinência do álcool, poder precipitar uma crise convulsiva, a abstinência gradual é preferida. A maioria dos pacientes tolera uma redução inicial da dose de benzodiazepina com relativamente pouca dificuldade. Entretanto, como

acontece com a maioria dos regimes de abstinência de drogas, as pessoas experimentam a sua maior dificuldade conforme chegam ao final da redução. Uma razão para isso é que a redução percentual da dose no final de um regime de retirada continua a aumentar ao longo do tempo; uma redução de 2 mg para 1,5 mg de clonazepam, por exemplo, é uma redução de 25%, enquanto a mesma redução da dose em meio miligrama, ou seja, de 1 mg para 0,5 mg representa uma queda de 50%.

Para os pacientes que estão abusando de benzodiazepinas como parte de um padrão de uso de múltiplas substâncias, a desintoxicação do benzodiazepíno em si muitas vezes não vai ser necessária; para essa população, as abordagens psicossociais que defendem a abstinência de todas as substâncias de abuso em conjunto com a farmacoterapia apropriada quando necessária (p. ex., no caso da dependência de opiáceos) é a abordagem preferida. É importante ressaltar, contudo, que algumas mortes foram relatadas na França e em outros países como resultado de combinações de buprenorfina e benzodiazepinas, geralmente utilizadas por via parenteral. Assim, os médicos que tratam os pacientes que estão abusando de opiáceos e benzodiazepinas precisam estar atentos a esta questão quando se considera o uso de buprenorfina.

Maconha

A maconha, que se refere às folhas e flores secas da planta *Cannabis sativa*, tem sido utilizada por suas propriedades psicoativas e medicinais há séculos. A principal substância psicoativa da maconha é δ-9-tetra-hidrocanabinol (THC); a concentração de THC aumentou de 1 a 3% em 1970 para quase 8% em 2005; variedades mais potentes, como sinsemilla, podem conter quase duas vezes mais THC.

Epidemiologia

A maconha é a droga ilícita mais utilizada no mundo; estima-se que aproximadamente 160 milhões de pessoas já usaram maconha. Mais de 16 milhões de norte-americanos afirmam que usaram maconha no último mês, com 104 milhões de pessoas nos Estados Unidos que usaram maconha durante sua vida.

Fisiopatologia

A maconha e outros canabinoides, como o haxixe (resina de *cannabis* seca), exercem seus efeitos através da ligação aos receptores de canabinoides, dos quais dois são conhecidos atualmente. A ligação ao receptor CB1, que está localizado principalmente no cérebro, parece ser responsável pelos efeitos psicoativos do THC, enquanto o receptor CB2 pode estar associado às respostas do sistema imunológico.

Manifestações clínicas

Quando a maconha é fumada, seus efeitos psicoativos ocorrem quase imediatamente, com pico de intensidade cerca de 30 minutos depois; os efeitos tendem a desaparecer dentro de 3 horas. A administração oral da maconha leva a um atraso em sua ação, mas

os efeitos do fármaco persistem durante um período mais longo. Em função do THC ser altamente solúvel em lípidos, ele pode ser armazenado nos depósitos de gordura dos usuários regulares durante várias semanas, às vezes mais, resultando em exames de urina positivos para THC. Os efeitos fisiológicos da intoxicação da maconha incluem aumento da frequência cardíaca e hiperemia da conjuntiva. Os efeitos psicológicos incluem uma sensação de euforia e bem-estar, amabilidade, aumento do apetite, senso distorcido de tempo, memória de curto prazo prejudicada e, às vezes, uma sensação de ter alcançado uma visão especial. O *cannabis* tem a capacidade de causar tolerância em usuários regulares, e alguns usuários pesados experimentam os sintomas de abstinência na cessação do uso, que incluem irritabilidade, dificuldade para dormir e ansiedade.

Tratamento Rx

O efeito colateral agudo mais comum que ocorre em fumantes de maconha é um sentimento de pânico agudo, mais comum em fumantes inexperientes, quando o nível de intoxicação é maior do que o esperado e o indivíduo se sente fora de controle. Isto pode ser mais bem controlado com a garantia de que os efeitos vão desapearecer com a excreção da droga. As evidências recentes mostram que o uso de *cannabis*, particularmente durante a adolescência, podem aumentar a probabilidade de desenvolvimento de um transtorno psicótico, tal como a esquizofrenia, mais tarde na vida.

Em comparação ao álcool, os opiáceos e os estimulantes, é relativamente incomum que as pessoas procurem tratamento da dependência do *cannabis* em si. No entanto, essa situação vem mudando gradualmente nos últimos anos, e um número crescente de pessoas já procura tratamento por causa da dificuldade em parar o uso da maconha. Não existem medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da dependência de *cannabis*. Abordagens psicossociais semelhantes ao tratamento de desordens de uso de outras substâncias são atualmente o tratamento de escolha.

Alucinógenos

Os alucinógenos são um grupo de drogas sintéticas e à base de plantas que levam a alterações perceptivas (principalmente visuais) como ilusões e alucinações, juntamente com uma alteração na experiência de estímulos externos; os eventos comuns podem parecer bastante profundos para as pessoas enquanto elas estão sob influência destes agentes. Os alucinógenos mais comuns são o ácido lisérgico dietilamida(LSD), a mescalina e a psilocibina. A metileno dioximetanfetamina (MDMA), também conhecida como *ecstasy*, tem propriedades estimulantes leves e potencialmente alucinógenas, sendo classificada, às vezes, como alucinógeno e, às vezes, como estimulante.

Epidemiologia

Aproximadamente 1,3 milhão de pessoas nos Estados Unidos relatam ter utilizado um alucinógeno no mês anterior; aproximadamente 37 milhões de pessoas usaram estas

drogas durante sua vida. O LSD é o alucinógeno mais usado, com 24 milhões de usuários ao longo da vida nos Estados Unidos; aproximadamente 60% desse número usaram MDMA.

Fisiopatologia

O LSD parece exercer sua ação através da atividade agonista da serotonina, especialmente no receptor 5-HT_{2A}. Outros neurotransmissores também podem estar envolvidos na atividade alucinógena. Os alucinógenos podem produzir tolerância em questão de dias, mas eles não produzem dependência física.

Manifestações clínicas

Além de seus efeitos sobre a percepção e o comportamento, os alucinógenos podem produzir efeitos simpaticomiméticos, como taquicardia, aumento da pressão arterial e da temperatura corporal, e dilatação pupilar. A hiperreflexia e a fraqueza muscular também podem ser observadas. A consequência médica mais comumente do uso de alucinógeno é a hipertermia, que pode ocorrer mais comumente em usuários de MDMA.

O efeito colateral agudo psicológico mais comum, semelhante ao da maconha, é um sentimento de pânico ao longo da sensação de perda de controle que uma pessoa pode sentir como um resultado da intoxicação; é mais provável que isto ocorra em usuários inexperientes, como é o caso da maconha. Alguns usuários de alucinógenos irão desenvolver sintomas psicóticos que não desaparecem após a cessação do efeito da droga. Alguns usos de alucinógenos também podem levar a alteração de percepção a longo prazo. Quando estes ocorrem, um retorno espontâneo de sintomas muito breves induzidos pelo alucinógeno muito tempo após o uso da droga é conhecido como *flashback*. As pessoas que têm dificuldades de percepção muito mais penetrantes podem ter *distúrbios da percepção persistente do alucinógeno* que, às vezes, pode ser bastante incapacitante.

Tratamento Rx

O tratamento sintomático é focado sobre as sequelas adversas médicas e psiquiátricas específicas descritas anteriormente. Se um episódio psicótico que ocorre após a utilização de um alucinógeno persistir ao longo do tempo, deve ser tratado como qualquer outro distúrbio psicótico. Não há tratamento específico para abuso ou dependência de substâncias alucinógenas por si só, e é muito incomum que as pessoas procurem tratamento especificamente porque querem parar de usar alucinógenos.

Fenciclidina

A fenciclidina (PCP) foi originalmente desenvolvida como uma anestesia geral humana, mas sua utilização para esse fim foi interrompida na década de 1960 porque muitas vezes levou à psicose e a alucinações no período pós-operatório. Cerca de 120 mil pessoas relatam que usaram PCP em 2009, o que representa um declínio de mais de 40% em

relação aos 5 anos anteriores. Baixas doses de PCP podem levar a sintomas que se assemelham à intoxicação alcoólica, com fala arrastada, ataxia e uma sensação subjetiva por vezes descrita como "sentir-se morto." A intoxicação por PCP normalmente é acompanhada por aumento do tônus muscular, hiperreflexia, nistagmo e ataxia.

Quando tomado em doses elevadas, a PCP pode ter graves consequências médicas e psiquiátricas. Os usuários de altas doses podem ter psicose, catatonia e comportamento extremamente violento. As sequelas clínicas da intoxicação por PCP podem incluir rigidez muscular, convulsões, hipertermia, coma e, ocasionalmente, morte.

Esteroides Anabólico-Androgênicos

Os esteroides anabólico-androgênicos (EAA) são diferentes das outras drogas descritas neste capítulo porque a motivação para seu uso geralmente está relacionada aos efeitos físicos da droga em vez dos efeitos comportamentais. Os EAAs, como a testosterona e seus análogos sintéticos, têm sido tradicionalmente usados principalmente para aumentar a força e, assim, o desempenho atlético, embora atualmente um número crescente de pessoas tenha usado estas drogas principalmente em uma tentativa de melhorar a sua aparência física. Os EAAs podem ter um efeito médico legítimo; eles têm sido mais utilizados para tratar a deficiência de testosterona nos homens e, mais recentemente, têm sido utilizados para tratar a síndrome de caquexia em pacientes com AIDS.

O abuso de esteroides anabólico-androgênicos pode causar uma série de problemas médicos e psiquiátricos, incluindo hipertensão, colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevado, cardiomiopatia, hepatotoxicidade, acne, feminização (ginecomastia e tamanho testicular reduzido) em homens e masculinização (hirsutismo, redução do tecido mamário, voz mais grave) em mulheres. Os efeitos comportamentais incluem agressividade (às vezes levando à violência) e um aumento da prevalência de transtornos de humor. Não há tratamento específico que ajude as pessoas que abusam de esteroides anabolizantes a parar. Em vez disso, as abordagens de tratamento comportamentais que são comumente usados para tratar transtornos de uso de outras substâncias devem ser empregadas com essa população.

Conclusão e instruções futuras

A epidemiologia em constante mudança do abuso de drogas significa que a próxima década, provavelmente, apresentará novos desafios à medida que novas drogas de abuso se tornam cada vez mais populares. As pesquisas recentes têm focado no desenvolvimento de tratamentos farmacológicos e comportamentais para abuso e dependência de drogas e testar sua eficácia. A triagem para esses transtornos na prática médica geral e a combinação nas intervenções feitas no consultório com encaminhamentos para tratamento especializado do abuso de drogas, quando indicado, podem levar a resultados positivos para muitos desses pacientes.

Grau A

1. Gowing, L., Ali, R., White, J. M. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2009. [CD002025].
2. Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2009. [CD002209].
3. Woody, G. E., Poole, S. A., Subramaniam, G. A., et al. Extended vs. short-term buprenorphine- naloxone for treatment of opioid-addicted youth: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300:2003–2011.
4. Mattick, R. P., Kimber, J., Breen, C., et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2008. [CD002207].

Leituras sugeridas

Benotsch, E. G., Koester, S., Luckman, D., et al. Non-medical use of prescription drugs and sexual risk behavior in young adults. *Addict Behav*. 2011; 36:152–155. *Jovens adultos que usam medicamentos de prescrição recreativa também usam maconha, ecstasy, cocaína, metanfetamina e poppers, e tendem a se envolver em comportamentos sexuais de risco*

Haber, P. S., Demirkol, A., Lange, K., et al. Management of injecting drug users admitted to hospital. *Lancet*. 2009; 374:1284–1293. *Análise*

Ling, W., Casadonte, P., Bigelow, G., et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:1576–1583. *Os implantes de buprenorfina (quatro implantes de 80 mg cada) reduzem o consumo de opioides, com cerca de duas vezes mais pacientes (40% vs. 20%) livres destas drogas durante 16 semanas*

Meader, N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha(2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2010; 108:110–114. *A buprenorfina e ametadona parecem ser os tratamentos de desintoxicação mais eficazes*

Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D. C., et al. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med*. 2009; 361:777–786. *Em um estudo aleatório, o tratamento com diacetilmorfina resultou em um decréscimo de mais de 40% na taxa de uso de drogas ilícitas ou de outras atividades ilegais em comparação à metadona*

Strang, J., Metrebian, N., Lintzeris, N., et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375:1885–1895. *A heroína injetável é mais eficaz do que a metadona oral para diminuir o uso de heroína das ruas*

Medicamentos imunossupressores incluindo corticosteroides

Grant W. Cannon

Medicamentos imunossupressores

A resposta imune é um mecanismo essencial de defesa do hospedeiro para controlar e combater as infecções. A capacidade de suprimir reações imunes é um componente fundamental no tratamento de doenças autoimunes e em tratamento de transplantes. Nas doenças autoimunes, a fisiologia imune básica está alterada, e um ou mais componentes deste processo não funcionam adequadamente. Os desafios atuais relacionados à seleção, administração, monitoramento e desenvolvimento de fármacos imunossupressores consistem na identificação do componente do sistema imunológico a ser alterado pela terapia imunossupressora mantendo uma resposta imune competente para combater a infecção e realizar outras importantes funções imunomoduladoras. Após o transplante de órgãos, a maioria dos pacientes tem uma resposta imune para rejeitar o órgão implantado. Assim, a imunossupressão durante o acompanhamento de transplante envolve a supressão de reações imunes normais, em vez de um processo patológico, como no tratamento da doença autoimune. A supressão das respostas imunes naturais do hospedeiro necessariamente afeta a capacidade destes mecanismos protetores de combater infecções. Os princípios gerais para a seleção da terapia imunossupressora nos pacientes de transplante envolvem o controle específico para a rejeição de órgãos e a seleção da terapia imunossupressora proporcional ao grau de rejeição ou para manter a tolerância ao órgão implantado. A seleção da terapia mais eficaz exige um programa individualizado de tratamento. Estas decisões exigem uma compreensão do processo fisiopatológico subjacente, do prognóstico e dos eventos adversos potenciais dos agentes selecionados.

Este capítulo descreve o mecanismo de ação — incluindo os componentes da resposta imune afetados pela terapia —, as indicações e os eventos adversos associados aos agentes imunossupressores comumente usados nas doenças autoimunes e no transplante. Embora cada um destes agentes seja discutido individualmente, estes medicamentos são frequentemente utilizados em combinação para tirar vantagem dos seus efeitos complementares. A compreensão dos princípios e dos eventos adversos associados à terapia imunossupressora é importante para todos os médicos à medida que o uso destes medicamentos torna-se mais generalizado; no entanto, o início e a condução da terapia imunossupressora, especialmente em pacientes com transplante de órgãos e

doenças autoimunes graves, devem ser geralmente limitados a especialistas com treinamento específico para seu uso.

Corticosteroides

Historicamente, o entusiasmo inicial relacionado ao benefício clínico acentuado dos corticosteroides no tratamento da artrite reumatoide foi amortecido pelos efeitos adversos significativos que se desenvolvem após o uso prolongado. Ao contrário das reações alérgicas e idiossincráticas a medicamentos, a maioria dos efeitos adversos relacionados ao tratamento com corticosteroides é uma consequência direta dos efeitos fisiológicos do medicamento. Esta observação desencadeou um esforço determinado para compreender os mecanismos de ação dos corticosteroides em níveis fisiológicos e doses terapêuticas. Os objetivos destas investigações foram modificar os hormônios produzidos naturalmente para explorar os seus benefícios clínicos enquanto se evita os efeitos adversos associados.

Mecanismo de Ação

Os corticosteroides afetam várias funções fisiológicas em níveis molecular, celular e de órgãos. O resultado final do tratamento com corticosteroide representa os efeitos compostos do agente sobre estas múltiplas funções, que variam conforme o agente particular, a dose, a via e a duração do tratamento (Tabela 34-1).

Tabela 34-1

Mecanismo de ação dos agentes imunossupressores

CORTICOSTEROIDES
A ligação ao receptor do glicocorticoide citosólico resulta na supressão das citocinas pró-inflamatórias (efeitos genômicos) Inibição da liberação de ácido aracdônico e ligação ao receptor da superfície (efeitos não genômicos) Resultados das ações dos corticosteroides: Números de leucócitos Aumento nos neutrófilos circulantes Redução nos linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos circulantes Função leucocitária Redução no tráfego de neutrófilos Redução nas funções imunocelulares dos leucócitos e na produção de imunoglobulina Citocinas Redução nas citocinas pró-inflamatórias: IL-1, IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral-α Aumento nas citocinas anti-inflamatórias: IL-4, IL-10 e IL-13 Redução na produção de prostaglandinas e leucotrienos.
INIBIDORES DA VIA DE PURINA
Azatioprina: inibição da síntese de DNA e da síntese de purina Micofenolato mofetil: inibição da síntese de purina
INIBIDORES DA VIA DE PIRIMIDINA
Leflunomida: inibição da síntese de pirimidina ao inibir a di-hidroorotato desidrogenase
AGENTES DE LIGAÇÃO À IMUNOFILINA
Inibição de calcineurina Ciclosporina: liga-se à ciclofilina para inibir a calcineurina, resultando na redução da ativação das células T Tacrolimo: liga-se à FKBP12 para inibir a calcineurina, resultando na redução da ativação das células T Inibição do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) Sirolimo: liga-se à FKBP12 para inibir o mTOR, resultando na redução da ativação da célula T
AGENTES ALQUILANTES
Ciclofosfamida: alquilação de ácidos nucleicos com ação citotóxica

FKBP12 = proteína de 12-kD de ligação FK; IL = interleucina.

Ação Molecular

Efeitos Genômicos

Os corticosteroides são lipofílicos e atravessam rapidamente as membranas celulares para dentro do citossol, onde se ligam ao receptor de glicocorticoide. O complexo de glicocorticoide e seu receptor então entram no núcleo e afetam a transcrição gênica ligando-se a elementos de resposta aos glicocorticoides. O complexo pode estimular ou suprimir a transcrição genética e a produção da proteína subsequente. Este mecanismo pode ter um impacto sobre a função de 1% de todos os genes e suprime a produção de citosinas e outras proteínas inflamatórias importantes. Além da ligação aos elementos de resposta a glicocorticoide, o complexo glicocorticoide-receptor de glicocorticoide suprime as vias de transdução de sinal, como a proteína-1 ativadora do fator de transcrição, o fator nuclear-κB e o fator nuclear do ativador das células T. Os corticosteroides também podem

afetar as etapas de pós-transcrição e pós-tradução da síntese proteica. As ações anti-inflamatórias dos corticosteroides podem estar relacionadas à sua ação nas vias do fator nuclear-κB e da proteína-1 ativadora; os eventos adversos produzidos estão mais relacionados à ativação ou supressão da transcrição genética.

Efeitos não Genômicos

Os efeitos genômicos dos corticosteroides exigem a difusão do medicamento para dentro da célula, a ligação ao receptor, a entrada no núcleo e a alteração da transcrição. O efeito último sobre a síntese de proteína não é imediato, e geralmente leva pelo menos 30 minutos antes que qualquer resposta seja vista. A observação de que algumas ações dos corticosteroides são vistas imediatamente direcionou a procura de efeitos não genômicos dos corticosteroides. O complexo glicocorticoide-receptor de glicocorticoide consegue inibir a liberação de ácido araquidônico. Além do receptor citosólico de glicocorticoide, um receptor ligado à membrana pode estar presente para mediar as funções não genômicas.

Efeitos Sistêmicos

Impacto sobre os Leucócitos

Os corticosteroides afetam a ativação, a produção, a circulação, a função e a sobrevida de leucócitos. Embora estes impactos pareçam ser modulados principalmente pelos efeitos genômicos dos corticosteroides sobre as citocinas, os corticosteroides também atuam sobre as moléculas de adesão bem como outros mecanismos. Os efeitos são vistos nos neutrófilos, monócitos, macrófagos, linfócitos, eosinófilos e basófilos. Com a terapia corticoesteroide, os neutrófilos aumentam na circulação periférica, principalmente em virtude de desmarginação; em contraste, há uma diminuição nos monócitos, linfócitos, eosinófilos e basófilos. Embora o número de neutrófilos circulantes possa aumentar, o seu trânsito parece estar prejudicado. O impacto sobre as células T é mais pronunciado que os efeitos sobre as células B, com indução de apoptose particularmente em células T imaturas e ativadas. Embora a função das células B e dos neutrófilos não seja afetada tão fortemente quanto a das células T, o uso prolongado de altas doses de corticosteroides pode levar à supressão da produção de anticorpos.

Alterações nos Mediadores Inflamatórios

Os corticosteroides resultam em uma redução de diversas citocinas e interleucinas (ILs) pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-2, IL-6 e o fator de necrose tumoral-α, ao mesmo tempo que há um aumento nas citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e IL-13. Os corticosteroides estão associados a uma redução na produção de prostaglandinas, leucotrienos e outros metabólitos do ácido araquidônico, que é provavelmente vinculada à produção reduzida de compostos pró-inflamatórios relacionados à cicl-oxigenase-2 e à fosfolipase A_2 (Capítulo 36).

Tratamento Rx

Questões Específicas da Terapia com Corticosteroide

Vários compostos e preparações de corticosteroides estão disponíveis (Tabela 34-2). Estes compostos têm diferenças na potência, meia-vida e propriedades de retenção de sódio. Em muitas condições, a administração local de corticosteroides fornecerá benefício clínico sem a toxicidade sistêmica associada à terapia oral. As terapias locais incluem a tópica, a oftálmica, a inalada e a injeção local, como injeções em tecidos moles e intra-articulares. Embora o potencial de eventos adversos seja geralmente reduzido com a terapia local, toxicidades locais podem se desenvolver do mesmo modo que os efeitos sistêmicos se forem usadas grandes doses de corticosteroides tópicos.

Tabela 34-2

Fórmulas de glicocorticoides

	POTÊNCIA ANTI-INFLAMATÓRIA	DOSE EQUIVALENTE (MG)	POTÊNCIA RETENTORA DE SÓDIO	MEIA-VIDA PLASMÁTICA (MIN)	MEIA-VIDA BIOLÓGICA (H)
Hidrocortisona	1	20	2+	90	8-12
Cortisona	0,8	25	2+	30	8-12
Prednisona	4	5	1+	60	12-36
Prednisolona	4	5	1+	200	12-36
Metilprednisolona	5	4	0	180	12-36
Triancinolona	5	4	0	300	12-36
Betametasona	20-30	0,6	0	100-300	36-54
Dexametasona	20-30	0,75	0	100-300	36-54

De Garber EK, Targoff C, Paulus HE. Glucocorticoid preparations. In: Paulus HE, Furst DE, Droomgoole SH, eds. *Drugs for Rheumatic Diseases*. Nova York: Churchill Livingstone; 1987:446.

Embora a maioria das condições possa ser tratada com corticosteroides locais ou orais, a administração intravenosa pode prover doses em pulsos, se desejado. A terapia intravenosa também pode ser utilizada quando o paciente não pode tomar medicamentos por via oral ou a absorção de agentes orais está prejudicada. A pulsoterapia geralmente consiste em tratamento intravenoso com doses elevadas, que são muitas vezes administradas divididas ao longo de 3 a 5 dias. A pulsoterapia com altas doses é particularmente defendida na rejeição aguda de órgão transplantado, lúpus eritematoso sistêmico (LES) grave, vasculite agressiva, e outras doenças

autoimunes agudas e graves. O uso de pulsoterapia corticosteroide com altas doses foi associado ao desenvolvimento de arritmias cardíacas súbitas e morte súbita. No entanto, muitos desses pacientes tinham graves doenças concomitantes que poderiam ter sido parcialmente responsáveis pelas alterações eletrolíticas e por outras morbidades associadas que contribuíram para estas complicações. Por causa desta possível associação, o monitoramento rigoroso dos pacientes que recebem pulsoterapia com altas doses de corticosteroide é recomendado.

Indicações

Os corticesteroides são empregados em uma grande variedade de doenças autoimunes e procedimentos de transplante. Uma listagem de cada indicação para a qual corticosteroides foram empregados e se comprovaram eficazes está além dos objetivos deste capítulo, mas as indicações variam desde múltiplas doenças reumatológicas e muitas outras condições inflamatórias até transplantes. Por exemplo, a demonstração de que a inflamação desempenha um papel importante na hiper- reatividade das vias aéreas aumentou drasticamente o uso de corticosteroides sistêmicos e inalados na asma e em doenças pulmonares obstrutivas crônicas. O desafio é determinar a dose apropriada, a via e a duração da terapia. Para os transtornos autoimunes graves, empregam-se altas doses de corticosteroides. Em muitos casos, podem ser administrados oralmente 60 a 80 mg/dia de prednisona em dose única ou dividida. Se os pacientes não puderem tomar medicação oral ou forem indicadas doses maiores de corticosteroides, pode ser usada a via intravenosa. Geralmente, não estão disponíveis dados comparativos sobre as doses e as vias de administração mais apropriadas. O julgamento clínico e a literatura empírica formaram a base destes esquemas de tratamento.

Efeitos Colaterais

Com a maioria das medicações, eventos adversos são os resultados de reações alérgicas e idiossincrásicas. Os eventos adversos associados aos corticosteroides, contudo, são geralmente causados pela ação fisiológica do medicamento. Estão em andamento investigações para determinar se mecanismos específicos podem explicar os benefícios terapêuticos dos corticosteroides, enquanto outros caminhos estão envolvidos com os eventos adversos relacionados a esses fármacos. As formas atualmente disponíveis de corticosteroides não permitem a separação dos eventos adversos dos efeitos terapêuticos. Por exemplo, o aumento da infecção associada a corticosteroides é um resultado do impacto do medicamento sobre a função dos leucócitos e a produção de anticorpos, e não é uma reação alérgica. A prevalência e a gravidade destes efeitos adversos aumentam proporcionalmente em relação à dose e à duração da terapia. A chave para a redução de eventos adversos é usar a menor dose necessária pelo tempo mais curto possível. Os dados também sugerem que administração intermitente ou em dias alternados pode estar associada a menor toxicidade do que doses diárias ou divididas ao longo do dia.

Apesar destas limitações, os corticosteroides são a única opção viável de tratamento

em muitas condições, e esforços têm que ser feitos para prevenir, detectar o desenvolvimento e monitorar estes efeitos adversos. Na maioria das situações, a educação do paciente paralela a uma supervisão vigilante é capaz de detectar estes eventos adversos e, frequentemente, reduzir o seu impacto sério.

A discussão a seguir não é uma lista exaustiva de todos os eventos adversos relatados associados a corticosteroides. Infecção, osteoporose, anormalidades metabólicas e efeitos cardiovasculares são salientados, porque intervenções específicas podem ter um impacto sobre estes problemas através da educação adequada do paciente, monitoramento ou terapia profilática.

Infecção

As infecções são aumentadas nos pacientes que tomam corticosteroides, particularmente as infecções bacterianas, fúngicas e por micobactérias. Estas infecções oportunistas são vistas com muito menos frequência em indivíduos saudáveis com função imunológica normal. A incidência e a gravidade geral aumentadas destas infecções são complicadas pelas ações anti-inflamatórias dos corticosteroides, que podem mascarar muitos dos sinais cardeais de infecção como febre, inflamação e desconforto local. Os pacientes que tomam corticosteroides devem ser alertados para a possibilidade destas "infecções subclínicas", e o profissional de saúde deve ser vigilante em investigar sinais e sintomas que podem ser menos preocupantes nos pacientes que não estão tomando corticosteroides. O tratamento das infecções em pacientes que estão recebendo corticosteroides exige monitoramento cuidadoso. Procedimentos diagnósticos apropriados, terapia antimicrobiana e medidas de suporte são a chave para um tratamento bem-sucedido de infecções nos hospedeiros imunocomprometidos. Os pacientes com supressão suprarrenal podem necessitar de "doses de estresse" de corticosteroides durante o tratamento inicial. No entanto, quando uma redução da dose de corticosteroides é possível, isto pode ajudar a restaurar a resposta imunológica do hospedeiro à infecção, em particular às infecções crônicas.

As medidas preventivas para reduzir as infecções incluem vacinas adequadas. Por exemplo, em um paciente a ser avaliado para um transplante futuro, as imunizações devem ser administradas antes da terapia imunossupressora, se possível. Em muitos casos, retardar a terapia imunossupressora não é possível para permitir que as imunizações sejam atualizadas. Nos pacientes que estão recebendo terapia imunossupressora crônica, imunizações de rotina devem ser oferecidas quando a doença está estável. Os antibióticos profiláticos geralmente não são recomendados para prevenir infecções em pacientes que estão tomando corticosteroides. Entretanto, duas exceções notáveis são o uso de terapia antituberculosa em pacientes positivos ao derivado proteico purificado (PPD) e a terapia com trimetoprim-sulfametoxazol para a profilaxia de *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *Pneumocystis carinii*) em pacientes sob terapia corticosteroide em altas doses.

Osteoporose

A perda óssea causada por corticosteroides afeta vários locais e tem um maior impacto

sobre o osso trabecular que sobre o osso cortical. Os locais mais comuns de envolvimento são a coluna vertebral e o fêmur. As taxas de fraturas associadas podem chegar a 20%, dependendo da dose e da duração da terapia. Ao iniciar terapia de longo prazo com corticosteroides, todos os pacientes devem ser avaliados para a terapia profilática de osteoporose (Capítulo 251). A não ser que seja contraindicado, os pacientes devem receber cálcio e vitamina D por meio da dieta ou de suplementos. Em muitos pacientes, os bifosfonatos fornecem proteção importante. As mulheres na pós-menopausa podem ser avaliadas para possível terapia de reposição de estrógeno, que pode ser útil se os benefícios da terapia com corticosteroides compensarem os riscos para doença cardiovascular e malignidade. Se a osteoporose se desenvolver em um paciente que está recebendo corticosteroides, deve-se fazer esforços para descontinuar a terapia ou reduzir a dose. Os agentes utilizados para o tratamento da osteoporose também devem ser administrados (Capítulo 251). As terapias eficazes incluem bisfosfonatos e agentes anabólicos como o hormônio da paratireoide. Estes agentes são geralmente utilizados em associação com cálcio e vitamina D. Um algoritmo para a prevenção e o tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides é fornecido na Figura 34-1.

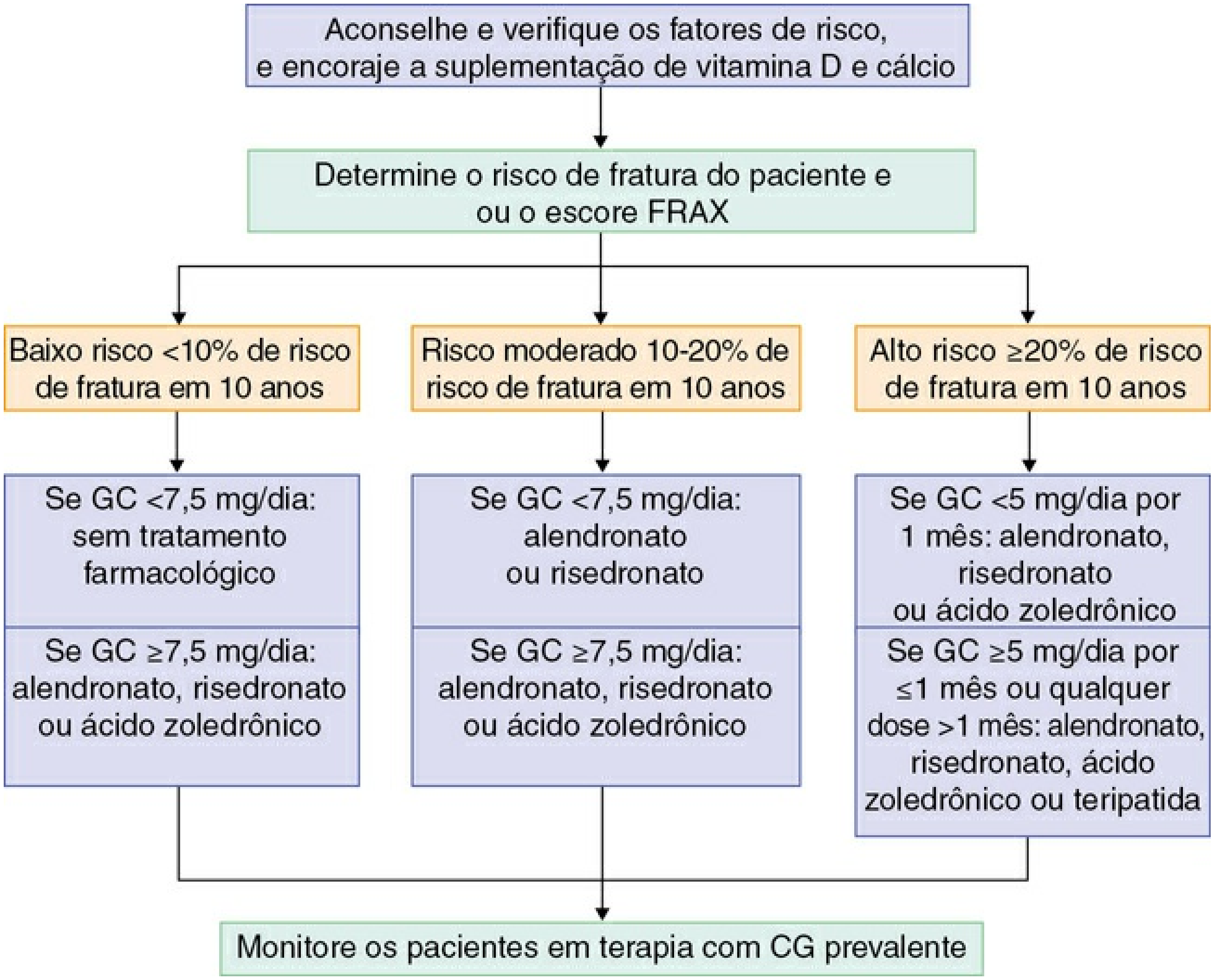

FIGURA 34-1 Algoritmo para a prevenção da osteoporose induzida por esteroides no início da terapia com glicocorticoide (GC). FRAX = Ferramenta de Avaliação de Fraturas da Organização Mundial da Saúde. (Modificado das recomendações de 2010 do American College of Rheumatology para a prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1515-1526.)

Efeitos Metabólicos

Os efeitos metabólicos dos corticosteroides podem afetar o metabolismo da glicose com resultados que variam desde intolerância à glicose leve até o diabetes franco. Os pacientes que começam terapia com corticosteroides devem ser monitorados quanto à intolerância à glicose e tratados se houver desenvolvimento de hiperglicemia importante. O tratamento de pacientes com diabetes existente é particularmente difícil durante o tratamento com corticosteroide, pois exige acompanhamento de perto e ajustes para seus programas de tratamento de diabetes.

Os corticosteroides exógenos suprimem o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Caps. 230 e 234). A probabilidade de supressão adrenal aumenta com a dose e a duração da terapia. A supressão do eixo HPA deve ser considerada nos pacientes que estão recebendo doses de 20 mg/dia ou maiores durante 3 semanas ou mais, embora supressão possa ocorrer com doses mais baixas. Avaliações formais podem ser realizadas para testar a integridade do eixo HPA; mas, na maioria dos casos, uma diminuição gradativa da dose de corticosteroide durante várias semanas permitirá o retorno da função do eixo HPA sem sinais de insuficiência adrenal. A taxa ideal para a redução de corticosteroides

não foi avaliada por ensaios clínicos. A velocidade de redução da dose de corticosteroides é, geralmente, limitada mais por relapso da atividade que pelo desenvolvimento de insuficiência adrenal. Em geral, uma redução rápida na dose (equivalente a cerca de 10 mg de prednisona por dia), conforme tolerado pela doença clínica do paciente, pode ser realizada até que uma dose que refleta a produção fisiológica normal de cortisol seja alcançada. Após este ponto, as reduções de 1 a 2,5 mg/dia a cada 1 a 2 semanas são geralmente bem toleradas e podem ser realizadas ao diminuir a dose em dias alternados de tratamento ao longo de 6 a 8 semanas. No entanto, com uma doença clínica aguda, os pacientes que receberam no passado doses de corticosteroides suficientes para causar a supressão do eixo HPA devem receber doses de estresse de esteroides por até 1 ano após o tratamento com esteroides. Outras complicações metabólicas do tratamento corticosteroide são ganho de peso com obesidade do tronco; anormalidades eletrolíticas, incluindo hipopotassemia; e retenção hídrica.

Efeitos Cardiovasculares

Os corticosteroides podem induzir ou exacerbar fatores de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, hiperlipidemia e diabetes. Vários mecanismos foram propostos para estes efeitos, mas o resultado final é que os pacientes que estão tomando corticosteroides têm uma prevalência aumentada de doenças ateroscleróticas e suas complicações associadas. Este problema é ainda mais complicado pela observação recente de que muitos pacientes com condições inflamatórias, como artrite reumatoide e LES, podem ter um risco de doença cardiovascular acima daquele predito pelos fatores de risco tradicionais. Essas observações enfatizam a necessidades de monitorar os pacientes tratados com corticosteroides para fatores de risco cardiovasculares (Capítulo 51) e para tratar de forma agressiva as anormalidades detectadas.

Outros Efeitos Colaterais

Muitos outros eventos adversos foram relatados na terapia com corticosteroides e estão listados na Tabela 34-3. A osteonecrose (necrose avascular) é comum durante a terapia com corticosteroide e, geralmente, envolve a cabeça do fêmur. A doença ulcerosa péptica é aumentada independentemente de terapia concomitante com anti-inflamatórios não esteroidal. Cataratas e uma variedade de anormalidades dermatológicas são mais comuns. Fraqueza muscular ou miopatia de esteroide, alteração do humor e do comportamento, assim como psicoses, podem ocorrer. Este largo espectro de complicações clínicas exige que aquele que prescreve corticosteroides seja conhecedor e esteja alerta para o desenvolvimento destes eventos adversos.

Tabela 34-3

Principais eventos adversos associados às terapias imunossupressoras[*]

CORTICOSTEROIDES

Infecções graves e oportunistas
Osteoporose
Distúrbios metabólicos: hiperglicemia, supressão adrenal, hiperlipidemia, anormalidades dos eletrólitos, retenção de líquidos, hipertensão, obesidade de tronco
Cardiovascular
Diversos: osteonecrose, doença ulcerosa péptica, catarata, anormalidades dermatológicas, miopatia por esteroide, psicose, retardo do crescimento, humor e comportamento alterados
AZATIOPRINA
Infecções graves e oportunistas
Anormalidades hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, anemia
Gastrointestinais: náusea, vômito, hepatite rara
Reprodutivo: gravidez classe D
Diversos: pancreatite, pneumonite intersticial, erupções cutâneas
MICOFENATO MOFETIL
Infecções graves e oportunistas
Leucopenia
Gastrointestinais: diarreia, náusea, dispepsia, transaminases elevadas
Reprodutivo: gravidez classe C
CICLOSPORINA
Infecções graves e oportunistas
Doença renal e hipertensão
Potencial para o aumento das neoplasias malignas
Reprodutivo: gravidez classe C
Diversos: hirsutismo, hiperplasia gengival, hiperuricemia, anormalidades dos eletrólitos
TACROLIMO
Infecções graves e oportunistas
Doença renal e hiperplasia (talvez menor do que com ciclosporina)
Potencial para o aumento das neoplasias malignas
Diabetes melito pós-transplante
Neurotoxicidade: tremores, dores de cabeça, anormalidades da função motora, alteração do estado mental, mudanças sensoriais
Reprodutivo: gravidez classe C
Diversos: hirsutismo, hiperplasia gengival, hipertrofia do miocárdio
SIROLIMO
Infecções graves e oportunistas
Doença renal e hipertensão
Potencial para o aumento das neoplasias malignas
Reprodutivo: gravidez classe C
Diversos: hiperlipidemia, pneumonite, doença pulmonar intersticial
CICLOFOSFAMIDA

Infecções graves e oportunistas
Incidência elevada de neoplasias malignas
Toxicidades hematológicas: leucopenia, trombocitopenoa, anemia
Reprodutivos: gravidez classe D, insuficiência ovariana prematura, oligospermia, anormalidades fetais
Urológicos: cistite hemorrágica, câncer de bexiga
Diversos: náusea, vômito, diarreia, fibrose pulmonar
*Essa lista destaca os eventos adversos mais graves e mais comuns, mas não inclui todos os eventos adversos relatados com estes agentes.

Inibição das Purinas

As purinas são componentes fundamentais dos ácidos nucleicos e são particularmente importantes nas células proliferativas como parte do crescimento e da divisão celulares. A inibição das purinas por inibidores competitivos (azatioprina e 6-mercaptopurina) e o bloqueio de enzimas importantes (micofenolato mofetil) na via da purina são métodos eficazes de imunossupressão.

Azatioprina e 6-Mercaptopurina

Mecanismo de Ação

A azatioprina é um composto inativo que é metabolizado para o composto ativo 6-mercaptopurina (6-MP). Os mecanismos exatos de ação da 6-MP e seus metabólitos não foram completamen te estabelecidos. Em altas doses, a 6-MP pode ser incorporada no RNA e no DNA, resultando em um efeito citotóxico; entretanto, este efeito provavelmente não é a ação principal do fármaco nas doses geralmente empregadas. Mais provavelmente através de inibição por retroalimentação da síntese *de novo* de purinas, a 6-MP e seus metabólitos podem reduzir a proliferação celular e, assim, produzir imunossupressão. Foram identificadas diferenças geneticamente controladas na atividade das enzimas envolvidas no metabolismo da 6-MP. A enzima tiopurina *S*-metiltransferase é responsável pelo metabolismo da 6-MP para o metabólito metil-6-MP. Um raro defeito homozigoto (0,3%) e heterozigoto (10%) na tiopurina *S*-metiltransferase está associado a toxicidade aumentada, com grave toxicidade hematológica nos pacientes homozigotos.

O agente é eventualmente metabolizado pela xantina oxidase. Como a xantina oxidase é inibida pelo alopurinol, o uso concomitante de alopurinol e azatioprina ou 6-MP pode resultar em uma redução importante no metabolismo dos compostos ativos e em um aumento importante na toxicidade do medicamento. Por esta razão, a combinação de alopurinol e azatioprina deve ser evitada.

Indicações

A azatioprina é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana para a prevenção da rejeição do transplante renal e para o tratamento da artrite reumatoide. Ensaios clínicos e relatos sugerem que a azatioprina também tem eficácia em outros tipos de transplante de órgãos e doenças autoimunes. A azatioprina tem sido particularmente eficaz como adjuvante à terapia com corticosteroide, possibilitando uma redução na dose de corticosteroide e evitando os eventos adversos associados.

Efeitos Colaterais

Infecções graves foram relatadas durante o tratamento com azatioprina, similarmente ao observado com outros agentes imunossupressores. As infecções oportunistas são uma preocupação particular. As anormalidades hematológicas incluem leucopenia, trombocitopenia e anemia. A realização de um hemograma completo é recomendada de forma regular, e com maior frequência no início da terapia. As diretrizes atuais recomendam um hemograma semanal durante o 1° mês de terapia com azatioprina, uma vez a cada 2 semanas durante o 2° e 3° meses, e mensalmente daí em diante. A genotipagem da enzima tiopurina *S*-metiltransferase pode identificar os pacientes sob maior risco de toxicidade hematológica, mas não substitui o monitoramento por hemograma. Geralmente, a toxicidade gastrointestinal é menor, mas os pacientes podem apresentar importantes queixas sintomáticas de náuseas, vômitos, diarreia e dor epigástrica, que muitas vezes são autolimitantes e reversíveis. Toxicidade hepática grave foi raramente descrita, levando a uma recomendação de monitoramento regular das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas, particularmente durante os primeiros 6 meses de terapia. As complicações raras do tratamento com azatioprina são febre, artralgia, erupção cutânea, pancreatite e pneumonite intersticial.

O uso de azatioprina na gravidez é classificado como categoria D, e foi associado a anormalidades fetais em animais. O uso de azatioprina deve ser evitado, se possível, em gestantes e lactantes, embora as pacientes com transplante de órgão e doença autoimune tenham tido gravidezes bem-sucedidas enquanto recebiam azatioprina.

A associação entre o tratamento com azatioprina e o desenvolvimento de neoplasias malignas é controversa. Na maioria das situações clínicas, a azatioprina é usada sob condições e em combinação ou em sequência temporal com outros fármacos que estão associados ao desenvolvimento de doenças malignas. Por exemplo, os pacientes com vasculite sistêmica ou LES podem, inicialmente, ser tratados com ciclofosfamida e, em seguida, com azatioprina. Um aumento nas neoplasias malignas nesta população poderia estar relacionado ao tratamento concomitante com azatioprina, mas a terapia precedente com ciclofosfamida pode ser um fator de risco mais importante. Além disso, os pacientes com transplante de órgão sólido, outra circunstância na qual a azatioprina frequentemente é empregada, parecem ter uma taxa mais alta de neoplasias malignas independentemente do uso de fármacos imunossupressores. Os grandes esforços para identificar um aumento de risco independente de neoplasias malignas com azatioprina não produziram resultados consistentes. Estes resultados sugerem que o risco de transformação maligna com azatioprina é muito baixo, se é que existe.

A azatioprina é uma terapia importante e eficaz em transplante de órgãos e doença

autoimune. É frequentemente utilizada em combinação com outros agentes e como um agente poupador de corticosteroides. Vigilância para infecção e monitoramento de toxicidade hematológica são importantes. O tratamento concomitante com alopurinol deve ser evitado a fim de prevenir toxicidade grave a partir de uma interação dos dois medicamentos.

Micofenolato Mofetil

Mecanismo de Ação

O micofenolato mofetil é um pró-medicamento que é convertido *in vivo* no composto ativo ácido micofenólico. O ácido micofenólico atua através da inibição da enzima inosina monofosfato desidrogenase, resultando em um aumento no ácido 6-tioinosínico, que normalmente é metabolizado por esta enzima. O acúmulo de ácido 6-tioinosínico atua através de uma alça de retroalimentação negativa para suprimir a síntese *de novo* de purinas e a produção associada de DNA. Embora não seja um agente citotóxico, as ações do ácido micofenólico são mais pronunciadas sobre as células em proliferação, como os linfócitos, para reduzir a divisão celular e as funções associadas destas células fundamentais na resposta imune.

Indicações

O micofenolato mofetil é aprovado pela FDA norte-americana para a prevenção de rejeição de aloenxerto em transplantes renal, hepático e cardíaco. Além destas indicações aprovadas, o micofenolato mofetil foi avaliado no LES, no qual o seu uso principal tem sido em pacientes com nefrite lúpica, embora o fármaco tenha sido usado para outras manifestações. Estudos atuais estão procurando determinar se este medicamento pode substituir agentes citotóxicos, como a ciclofosfamida, no tratamento de LES, particularmente como terapia inicial e de manutenção para nefrite lúpica. Seu uso limitado foi descrito em outras doenças autoimunes como artrite reumatoide, vasculite e polimiosite.

Efeitos Adversos e Monitoramento

Os eventos adversos comuns com o micofenolato mofetil são as complicações hematológicas e gastrointestinais. A leucopenia é descrita em 20 a 35% dos pacientes que estão recebendo este fármaco para transplante de órgãos. Entretanto, neutropenia grave é vista em apenas 2 a 3% dos indivíduos. Os pacientes que estão recebendo o micofenolato mofetil têm uma maior suscetibilidade a infecções, incluindo as infecções oportunistas semelhantes às observadas com outros agentes imunossupressores. Náuseas, diarreia e dispepsia são frequentes. São comumente observadas anormalidades de enzimas hepáticas e elas parecem ser dependentes da dose. Complicações raras são a fibrose pulmonar e as neoplasias malignas. O micofenolato mofetil é classificado como categoria C pela FDA norte-americana para uso em gestantes. Embora o agente deva ser evitado em pacientes gestantes ou que não fazem contracepção adequada, este medicamento parece ter menos impacto sobre o sistema reprodutor do que a

ciclofosfamida. Os pacientes com LES que estão preocupados com possível impacto importante da ciclofosfamida nos órgãos reprodutores podem optar por usar o micofenolato mofetil em seu lugar.

O monitoramento dos pacientes que estão recebendo micofenolato mofetil deve incluir um hemograma completo e observação das atividades de enzimas hepáticas mensalmente. Um monitoramento para complicações gastrointestinais e infecciosas deve ser realizado durante o acompanhamento clínico regular.

O micofenolato mofetil é um agente importante e eficaz no tratamento de pacientes transplantados. Estudos em andamento estão avaliando o papel do medicamento em outras doenças autoimunes. Espera-se que o micofenolato mofetil possa fornecer terapia eficaz para as doenças reumáticas autoimunes com menor toxicidade do que a terapia associada aos agentes atualmente disponíveis. Ele tem particular potencial para utilização na nefrite lúpica.

Agentes que se Ligam às Imunofilinas

O desenvolvimento de inibidores de imunofilinas fez avançar significativamente o transplante de órgãos. Cada um destes medicamentos — ciclosporina, tacrolimo (também conhecido como FK506) e sirolimo (também conhecido como rapamicina) — possui atividade imunossupressora significativa sobre as funções mediadas pela céula T. Embora o mecanismo de ação de cada medicamento seja diferente, todos eles se ligam a uma proteína citosólica. Isto resulta em uma diminuição na produção de citosinas na célula T e na proliferação das células T. Estes locais de ação distintos permitem que estes agentes sejam usados em combinação no tratamento do transplante. Além disso, devido a estas diferenças na ação e na ligação, cada medicamento tem um perfil único de eventos adversos.

Ciclosporina

Mecanismo de Ação

A ciclosporina atua por meio da ligação à proteína citosólica ciclofilina para formar um complexo ciclosporina-ciclofilina. O complexo ciclosporina-ciclofilina inibe a enzima calcineurina, que está envolvida em várias funções das células T e é de particular importância no aumento da transcrição genética para citocinas pró-inflamatórias. O uso de ciclosporina inibe a produção de IL-2, resultando em uma diminuição da ativação das células T. A ciclosporina também inibe a produção de outras citocinas, entre as quais IL-3, IL-4, fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos, fator de necrose tumoral-α, e interferon-γ. O impacto geral dessas ações é reduzir a função imune e a inflamação.

Indicações

O uso da ciclosporina e de outros inibidores da calcineurina revolucionou o tratamento pós-transplante de órgãos sólidos. As indicações específicas aprovadas pela FDA norte-

americana são os transplantes de rim, fígado e coração. Mais frequentemente, o fármaco é usado em conjunção com outros agentes imunossupressores, incluindo corticoesteroides e azatioprina. O grande desafio clínico é equilibrar os efeitos potentes imunossupressores do medicamento contra seus efeitos adversos, com especial atenção para evitar complicações infecciosas e no acompanhamento de hipertensão e toxicidade renal. Devido a estes problemas críticos, a prescrição deste medicamento é limitada a médicos com experiência na utilização de agentes imunossupressores.

A ciclosporina oral também está aprovada para o tratamento de artrite reumatoide como um medicamento antirreumático modificador da doença (MARMD) a ser usado isoladamente ou em combinação com o metotrexato. Embora seja eficaz no tratamento da artrite reumatoide e outras doenças reumáticas, a ciclosporina não fornece uma eficácia substancialmente maior que os outros MARMDs. A ciclosporina também está aprovada para o tratamento da psoríase. Devido ao seu perfil de eventos adversos significativo, a ciclosporina é geralmente reservada para pacientes com doenças autoimunes que não responderam à terapia com agentes mais tradicionais e menos tóxicos.

A ciclosporina tópica é eficaz e é aprovada para aumentar a produção de lágrima, que se presume ser suprimida secundariamente à inflamação em pacientes com síndrome da ceratoconjuntivite seca. O tratamento tópico se associa com uma frequência muito mais baixa de eventos adversos do fármaco do que a terapia sistêmica com ciclosporina.

Efeitos Colaterais

Um monitoramento cuidadoso é necessário durante a terapia com ciclosporina. As concentrações sanguíneas podem ser medidas, o que é útil para assegurar que o agente permaneça dentro de uma faixa terapêutica e abaixo de níveis associados a toxicidade aumentada. Como muitas interações medicamentosas e com alimentos potenciais podem aumentar ou diminuir os níveis de ciclosporina, como aumento dos níveis observados com a ingestão de toranja (“*grapefruit*”) e suco de toranja, os pacientes devem ser constantemente monitorados e os níveis sanguíneos devem ser obtidos quando indicado. Essas avaliações devem assegurar que, quando a terapia médica for adicionada, alterada ou excluída, esses ajustes não tenham nenhum impacto sobre os efeitos da ciclosporina.

Infecção

Os pacientes que estão recebendo ciclosporina ou outros inibidores da calcineurina têm um risco aumentado de desenvolver infecções. As infecções oportunistas associadas à imunidade celular comprometida são particularmente aumentadas nestes pacientes.

Doença Renal e Hipertensão

A doença renal e a hipertensão são eventos adversos comuns durante a terapia com ciclosporina, e sua prevalência é aumentada com doses maiores e com maior duração da terapia. Monitoramento estreito da pressão arterial e da concentração de creatinina sérica é fundamental durante o tratamento com ciclosporina. Em muitos casos, estas condições são reversíveis se forem detectadas precocemente e ajustes posológicos apropriados

forem implementados. Em muitos pacientes, um aumento brando na concentração de creatinina sérica pode ser tolerado se o nível permanecer estável. Embora as anormalidades renais e a hipertensão sejam identificadas comumente durante o tratamento com ciclosporina, a maioria dos pacientes pode continuar a tomar o medicamento se os ajustes na dose ou outras intervenções forem implantados a fim de evitar essas complicações.

Neoplasia Maligna

As neoplasias malignas, sobretudo os linfomas, são mais comuns em pacientes que receberam transplantes de órgãos sólidos e que estão sob terapia imunossupressora. Entretanto, a causa exata destas neoplasias malignas não foi determinada. Os ensaios de mutagênese *in vitro* com ciclosporina foram negativos. Estudos animais *in vivo* produziram resultados duvidosos, com alguns dados sugerindo um possível aumento de frequência de neoplasias malignas em ratos e camundongos.

Questões Reprodutivas

A ciclosporina é um medicmento classe C em relação à gravidez. Dados de animais demonstraram toxicidade para o embrião e para o feto. As pacientes devem lançar mão de uma contracepção eficaz enquanto receberem esta droga. Os dados dos transplantes em gestantes são difíceis de interpretar porque a ciclosporina geralmente não é a única terapia clínica a ser dada a estas mulheres, e o impacto da doença associada ao transplante de órgãos pode ser difícil de separar do impacto da terapia. Apesar destas limitações, gravidezes e desenvolvimento infantil inicial normais foram descritos em muitas mulheres que recebiam ciclosporina e seus filhos. Parto prematuro e baixo peso ao nascimento são mais comuns em mulheres que receberam ciclosporina. Portanto, embora o uso de ciclosporina durante a gravidez e o aleitamento deva ser evitado o máximo possível, nas pacientes já grávidas uma avaliação pode determinar se a terapia imunossupressora deve ser continuada. Em alguns casos, o risco da rejeição do órgão com a descontinuação da terapia com ciclosporina pode exceder o risco da exposição do feto durante a gravidez.

Outros Efeitos Colaterais

A ciclosporina também foi associada a desenvolvimento de hirsutismo, hiperplasia gengival, hiperuricemia e anormalidades eletrolíticas.

Tacrolimo

Mecanismo de Ação

Enquanto a ciclosporina se liga à ciclofilina, o tacrolimo se liga a uma proteína diferente, a proteína ligadora de FK de 12 kD (FKBP12). A ligação da FKBP12 com o tacrolimo forma um complexo que inibe a calcineurina de uma maneira semelhante à ciclosporina. Através deste mecanismo, o tacrolimo gera um efeito inibidor semelhante sobre a função das células T e a produção de citocinas.

Indicações

O tacrolimo está aprovado para o tratamento profilático da rejeição de órgão após transplante de rim e fígado. Sua A eficácia e a segurança na artrite reumatoide são limitadas, porém encorajadoras. A experiência com este agente é menos extensa do que com a ciclosporina.

Efeitos Colaterais

Os principais efeitos adversos com tacrolimo são semelhantes àqueles da ciclosporina e incluem suscetibilidade aumentada à infecção, doença renal e hipertensão. Um aumento em neoplasia maligna também é relatado, com um padrão semelhante ao detectado em pacientes que estão recebendo ciclosporina.

Além dos efeitos adversos semelhantes aos relatados com outros inibidores da calcineurina, algumas complicações específicas têm sido relatadas com tacrolimo, incluindo o desenvolvimento de diabetes melito pós-transplante. Isto foi visto em 20% dos indivíduos em ensaios clínicos de fase III do tacrolimo, com o início ocorrendo geralmente nos primeiros 3 meses de terapia. Em muitos pacientes, o diabetes melito pós-transplante se resolve depois que o medicamento é descontinuado. A neurotoxicidade tem sido relatada, o que inclui tremor, dor de cabeça, alterações da função motora, alterações do estado mental e alterações sensoriais. A hipertrofia miocárdica também foi descrita. O tacrolimo, como a ciclosporina, é classe C com relação à gravidez. As pacientes que recebem este fármaco devem adotar uma contracepção eficaz.

Sirolimo

Mecanismo de Ação

O sirolimo (ou rapamicina) não é um inibidor da calcineurina, mas tem muitas ações e mecanismos semelhantes a esta classe de medicamentos. O mecanismo de ação do sirolimo envolve a ligação à FKBP12, a proteína de ligação do tacrolimo, mas o efeito desta ligação é diferente. Em vez de atuar sobre a calcineurina, o complexo sirolimo-FKBP12 se liga a outra proteína, o alvo mamífero da rapamicina (mTOR), que é uma cinase reguladora-chave. A inibição do mTOR resulta em importante imunossupressão ao diminuir a proliferação das células T e a progressão da fase G_1 para a fase S do ciclo celular. Como o sirolimo funciona através de um mecanismo de ação diferente da ciclosporina, os dois medicamentos têm sido estudados em combinação. Em pacientes com transplante renal, estes dois agentes em combinação geram um maior efeito imunossupressor do que a ciclosporina sozinha.

Indicações

Em combinação com ciclosporina e corticosteroides, o sirolimo é aprovado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais com mais de 12 anos. Os dados sobre a utilização do sirolimo em outras populações, incluindo indivíduos com

doenças autoimunes, são limitados e geralmente derivam de modelos animais.

Efeitos Colaterais

O perfil de efeitos adversos do sirolimo em termos de infecções e neoplasias malignas é semelhante ao dos inibidores da calcineurina. A doença renal em pacientes que tomam ciclosporina e sirolimo em combinação tem sido relatada com mais frequência do que naqueles que recebem apenas ciclosporina. As reações adversas específicas do sirolimo são a hiperlipidemia, a pneumopatia intersticial, a síndrome hemolítico-urêmica induzida pela calcineurina, a púrpura trombocitopênica trombótica e a microangiopatia trombótica.

Agentes Alquilantes

Os agentes alquilantes são um componente importante da terapia imunossupressora nas doenças autoimunes. O uso destes agentes é limitado pela sua toxicidade, particularmente o potencial de desenvolvimento de neoplasia maligna, toxicidade reprodutiva e incidência aumentada de infecção. Os pacientes considerados candidatos à terapia alquilante devem ser bem informados dos riscos e benefícios potenciais destes medicamentos, e devem concordar com a decisão pelo seu uso. O monitoramento regular por meio de hemograma e exame de urina é importante na observação dos pacientes que estão recebendo estes medicamentos.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida tem sido usada principalmente como agente citotóxico para o tratamento de neoplasias malignas. Ela atualmente está aprovada para esta indicação, bem como para a síndrome nefrótica de lesões mínimas comprovada por biópsia em crianças. Diversas doenças autoimunes graves são também responsivas à ciclofosfamida, que é frequentemente administrada em conjunto com a terapia de alta dose inicial de corticosteroides. Em virtude das importantes toxicidades associadas a estes agentes, uma avaliação e uma discussão de risco-benefício devem ser realizadas com cada paciente quando o uso de ciclofosfamida está sendo considerado. Na maioria dos casos, as doenças que podem ser abordadas pela terapia com ciclofosfamida são aquelas que apresentam condições de risco de vida com um prognóstico ruim, o que justifica o uso desse agente tóxico.

Mecanismo de Ação

A ciclofosfamida é um composto inativo que pode ser administrado oralmente ou por via intravenosa. É metabolizado para o agente ativo pelo sistema de oxidase de função mista do citocromo P-450. Este processo produz os compostos ativos fosforamida mostarda e o metabólito tóxico acroleína. O efeito citotóxico deste fármaco resulta da alquilação de vários constituintes celulares, especialmente ácidos nucleicos. As alterações da função imunológica com ciclofosfamida incluem a depleção de tecidos linfoides, com decréscimos tanto nas células B quanto T; a supressão da função imunocelular; e a

diminuição da produção de anticorpos.

Indicações

A utilização de ciclofosfamida no tratamento de doenças reumáticas é mais comum e bem estudada na nefrite lúpica e na vasculite sistêmica grave. Ensaios clínicos controlados demonstraram resultados melhores nestas condições, particularmente com redução na progressão de doença renal terminal em pacientes com LES e maior sobrevida em vasculites sistêmicas, como a granulomatose de Wegener. A avaliação da ciclofosfamida em pacientes com LES demonstrou o benefício da pulsoterapia intravenosa intermitente, em geral mensalmente, como método para evitar alguns dos efeitos tóxicos mais graves, conquanto mantendo a eficácia terapêutica. No entanto, a pulsoterapia com ciclofosfamida intravenosa não é tão eficaz quanto a ciclofosfamida oral contínua em todas as condições, sobretudo na granulomatose de Wegener. Os pacientes com outros transtornos, como poliarterite nodosa, arterite de Takayasu e síndrome de Churg-Strauss, supostamente beneficiam-se da terapia com ciclofosfamida; no entanto, a baixa prevalência destas doenças não permite a realização de ensaios clínicos controlados para comprovar sua eficácia. A ciclofosfamida também é eficaz no tratamento da artrite reumatoide, mas geralmente não é usada nesta condição devido à sua toxicidade e à disponibilidade de outros agentes eficazes. Embora o advento da ciclofosfamida tenha sido um enorme avanço no tratamento destas doenças que ameaçam a vida, o uso de medicamentos menos tóxicos com eficácia clínica semelhante está atualmente sob investigação.

Efeitos Colaterais

Antes de iniciar a terapia com ciclofosfamida, uma discussão franca com o paciente acerca dos potenciais eventos adversos sérios, e mesmo ameaçadores à vida, deve ser realizada e documentada.

Neoplasia maligna

Neoplasias malignas podem se desenvolver em pacientes que recebem ciclofosfamida para tratamento tanto de doenças malignas quanto não malignas. O risco de transformação maligna parece aumentar com a duração e a dose de ciclofosfamida. As neoplasias malignas mais comuns são as doenças mieloproliferativas, as linfoproliferativas e as da bexiga. O emprego de ciclofosfamida em pulsoterapia intravenosa pode reduzir, mas não eliminar, o risco de neoplasias malignas da bexiga. Estas neoplasias malignas podem se desenvolver anos depois da descontinuação do medicamento.

Problemas reprodutivos

A ciclofosfamida pode ser teratogênica, pode afetar a reprodução feminina, assim como reduzir a fertilidade masculina. Ciclofosfamida é categoria D com relação à gravidez e não deve ser usada em gestantes, a menos que esteja presente doença ameaçadora à vida que justifique este tratamento. Apesar de gestações bem-sucedidas terem sido relatadas

em pacientes que receberam ciclofosfamida durante a gravidez, foram bem documentadas anormalidades fetais secundárias aos danos cromossômicos. O uso de ciclofosfamida em mulheres na pré-menopausa pode induzir insuficiência ovariana precoce. O uso de análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas durante a terapia com ciclofosfamida intravenosa de pulso pode reduzir, mas não eliminar, o risco de falência ovariana prematura em pacientes com LES. Em homens, uma redução temporária ou permanente na contagem de espermatozoides pode ocorrer com a ciclofosfamida. Como a recuperação da fertilidade após terapia com ciclofosfamida é variável, deve ser considerada a conservação de esperma em banco antes que a terapia seja começada.

Outros efeitos adversos

Como acontece com outros agentes imunossupressores, as infecções são mais frequentes e potencialmente mais graves em pacientes que estão recebendo ciclofosfamida. As infecções oportunistas são mais provavelmente vistas nestes pacientes. Anormalidades hematológicas podem envolver todas as linhas celulares. O hemograma deve ser monitorado regularmente, e a ciclofosfamida deve ser descontinuada ou ter sua dosagem reduzida quando se desenvolver citopenias. O tratamento com ciclofosfamida pode ser complicado por cistite hemorrágica e câncer da bexiga, que provavelmente estão relacionados ao metabólito tóxico acroleína. Os cuidados para reduzir o potencial de cistite hemorrágica e neoplasias malignas da bexiga incluem o uso de pulsoterapia intravenosa, hidratação, micção frequente e tratamento com agentes que contêm grupos sulfidrila para remover a acroleína. Exames de urina regulares para pesquisar sangue são indicados para monitorar a toxicidade vesical. Os pacientes podem desenvolver náusea, vômito e diarreia graves na terapia com ciclofosfamida.

Clorambucil

O clorambucil não tem sido avaliado tão extensivamente quanto a ciclofosfamida, mas esse agente parece ter propriedades e um perfil de eventos adversos semelhantes. Como a ciclofosfamida, o clorambucil se associa ao desenvolvimento de neoplasias malignas, e deve ser evitado durante a gravidez.

Agentes Diversos

Embora prescritos principalmente para outras indicações, o metotrexato e a leflunomida têm sido avaliados e usados em relação aos seus potenciais efeitos imunossupressores. A leflunomida bloqueia a enzima di-hidroorotato desidrogenase, resultando na inibição da síntese de pirimidina e uma redução na ativação das células T. O metotrexato tem vários mecanismos de ação, mas o seu efeito principal em doenças autoimunes é mediado pela inibição da enzima ribonucleotídeo aminoimidazol-4-carboxamida transformilase. Esta inibição afeta a síntese de purinas, aumentando a concentração intracelular do ribonucleotídeo aminoimidazol-4-carboxamida, o que estimula a liberação de adenosina, um potente composto anti-inflamatório. O metotrexato é advogado principalmente pelos

seus efeitos de poupar corticoesteroide. Tanto o metotrexato quanto a leflunomida são MARMDs eficazes no tratamento da artrite reumatoide.

Leituras sugeridas

Grossman, J. M., Gordon, R., Ranganath, V. K., et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 2010; 62:1515–1526. *Diretrizes de consenso*

Kuypers, D. R. Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions. *Drugs Aging*. 2009; 26:715–737. *Uma revisão detalhada dos fármacos que interagem com os medicamentos imunossupressores*

Lui, J. C., Baron, J. Effects of glucocorticoids on the growth plate. *Endocr Dev*. 2011; 20:187–193. *Os glicocorticoides inibem a proliferação de condrócitos, a hipertrofia e a síntese da matriz cartilaginosa; porém, após sua interrupção, a placa de crescimento cresce mais rapidamente do que o normal para a idade*

35

Agentes biológicos

Cem Gabay

Os agentes biológicos são uma nova classe de agentes terapêuticos direcionados para diferentes mediadores envolvidos na patogênese das doenças humanas. O desenvolvimento destas terapias melhorou consideravelmente o tratamento de várias doenças. Além disso, seu uso aumentou muito o nosso entendimento da fisiopatologia dessas doenças. Um dos exemplos mais marcantes é a eficácia dos inibidores do fator de necrose tumoral-α (TNF) na artrite reumatoide e na doença inflamatória do intestino.

Foram estabelecidos sistemas de classificação para as diferentes terapias biológicas (Tabela 35-1). A companhia farmacêutica geralmente fornece o prefixo do nome, e o sufixo define se este é um anticorpo monoclonal (mabe), um receptor solúvel (cepte) ou um inibidor da quinase (inibe). Os anticorpos monoclonais, de longe o maior grupo de agentes biológicos da atualidade, também incluem em seus nomes o tipo de alvo (sistema imunológico, câncer, sistema cardiovascular, osso), bem como a sua origem (quimérico, humanizado, humano). Em vez de fornecer uma revisão exaustiva de todas as abordagens testadas, este capítulo examina os tratamentos atualmente aprovados.

Tabela 35-1

Nomenclatura dos anticorpos monoclonais

A nomenclatura para os anticorpos monoclonais (mAbs) é composta por um prefixo, uma sub-raiz A, uma sub-raiz B e um sufixo.	
A raiz comum para todos mAbs é – ***mabe*****,colocado como sufixo**.	
As sub-raízes B e A precedendo – ***mabe*** representam os identificadores-fonte do anticorpo conforme a seguir:	
ALVO (MOLÉCULA, CÉLULA, ÓRGÃO)	**SUB-RAIZ A**
Imunomodulador	***-l (i) -***
Cardiovascular	***-c(i)-***
Ósseo	***-o(s)-***
Interleucina	***-k(i)-*** ***-qu(i)- no Brasil***
Tumor	***-t(u)-***
FONTE	**SUB-RAIZ B**
Humano	***-u-***
Humanizado	***-zu-***
Quimérico	***-xi-***
Rato	***-a-***
EXEMPLO	**INDICAÇÕES**
Ri ***tuxi***mabe	**Tumor, quimérico**
Denosumabe	**Ósseo, humano**
Tras ***tuzu***mabe	**Tumor, humanizado**
Beva ***cizu***mabe	**Cardiovascular, humanizado**

De International Nonproprietary Names (INN) Program of the World Health Organization, 2009: www.who.int/medicines/services/inn/Generalpoliciesformonoclonalantibodies2009.pdf.

Inibidores do fator de necrose tumoral-α

A citocina TNF-α se liga a dois receptores diferentes, TNF-R55 e TNF-R75 e exerce funções importantes no controle da resposta do hospedeiro contra infecção. No entanto, a produção descontrolada de TNF-α pode levar a inflamação crônica e a subsequentes danos teciduais.

Tipos de Inibidores de TNF

Agentes diferentes têm sido desenvolvidos para inibir a atividade biológica do TNF-α, incluindo anticorpos monoclonais e receptores solúveis. Os anticorpos monoclonais são infliximabe (Remicade®), adalimumabe (Humira®), e golimumabe (Simponi®). O infliximabe é um anticorpo quimérico, enquanto os outros dois são anticorpos totalmente

humanos. O certolizumabe-pegol (Cimzia®) é um fragmento Fab′ do anticorpo anti-TNF-α peguilado humanizado. O etanercepte (Enbrel®) é uma proteína de fusão que contém a porção extracelular de TNF-R75 acoplada ao domínio Fc da imunoglobulina humana (Ig) G1. Todos estes agentes se ligam ao TNF-α e bloqueiam sua atividade biológica. O etanercepte também se liga a linfotoxina-α (anteriormente denominada TNF-β). O infliximabe demonstrou exercer efeitos citotóxicos em macrófagos e linfócitos T que expressam o TNF-α em sua superfície.

Indicações

Os antagonistas de TNF-α são aprovados para o tratamento da artrite reumatoide (Capítulo 272). Eles exercem efeitos anti-inflamatórios acentuados e previnem a progressão do dano estrutural articular. Os inibidores de TNF-α são eficazes na artrite reumatoide precoce e na doença de longa duração refratária aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (DMARDs, na sigla em inglês), como o metotrexato. Os inibidores de TNF-α também são aprovados para o tratamento da espondilite anquilosante refratária aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e artrite psoriática refratária para DMARDs (Capítulo 273). Os anticorpos anti-TNF-α, mas não o etanercepte, têm eficácia comprovada na doença de Crohn grave (Capítulo 143) por reduzir os índices de atividade da doença, induzir o fechamento de fístulas de drenagem e permitir redução na dose crônica de glicocorticoide. O infliximabe é aprovado para o tratamento da colite ulcerativa refratária à terapia convencional. O infliximabe, adalimumabe e etanercepte também são aprovados para o tratamento da psoríase crônica em placas (Capítulo 446) refratárias à fototerapia ou terapia sistêmica.

Efeitos Colaterais

Os inibidores de TNF-α podem causar reações alérgicas. Os dados pós-comercialização têm mostrado que os inibidores de TNF-α estão associados a um maior risco de infecções, incluindo todos os tipos de infecções bacterianas e oportunistas. Em particular, o uso de inibidores de TNF-α tem sido associado a um risco aumentado de reativação da tuberculose latente. Os resultados dos estudos de coorte não evidenciam um risco aumentado de câncer. Raros casos de doenças desmielinizantes, manifestações semelhantes ao lúpus e citopenia também foram relatados.

Inibidores de interleucina-1

A interleucina (IL) -1 (tanto de IL-1α quanto IL-1β) liga-se aos receptores de IL-1 (proteína acessória tipo I IL-1R e IL-1R) para induzir uma vasta gama de sinais inflamatórios. O antagonista do receptor IL-1 (IL-1Ra) inibe competitivamente a interação de IL-1 com os seus receptores.

Tipos de Inibidores IL-1

Anakinra (Kineret® nos Estados Unidos e Europa), um recombinante humano IL-1Ra, foi o primeiro inibidor de IL-1 usado em ensaios clínicos. O rilonacepte (Arcalyst® nos Estados Unidos e Europa) é uma proteína de fusão que inclui os motivos de ligação IL-1 dos receptores IL-1 acoplados ao domínio Fc da IgG1 humano. O canaquinumabe (Ilaris®) é um anticorpo monoclonal humano contra a IL-1β.

Indicações

Anakinra está aprovada nos Estados Unidos e Europa para o tratamento da artrite reumatoide refratária aos DMARDs convencionais, mas tem eficácia relativamente modesta (droga não aprovada pela ANVISA). Anakinra, canaquinumabe e rilonacepte exercem efeitos anti-inflamatórios acentuados em doenças autoinflamatórias sistêmicas hereditárias (Capítulo 269) caracterizadas pela produção elevada de IL-1β, levando à sua aprovação para esta indicação. Anakinra é eficaz em alguns pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas, incluindo artrite idiopática juvenil de início sistêmico, doença de Still de início na vida adulta e outras condições autoinflamatórias. Ensaios clínicos relataram resultados encorajadores em artrites induzidas por cristais, como gota e condrocalcinose. Resultados promissores também foram relatados com o uso de anakinra no diabetes melito tipo 2 e mieloma múltiplo latente/indolente.

Efeitos Colaterais

Anakinra está frequentemente associada a reações no local da injeção. Um aumento modesto em infecções graves tem sido relatado com anakinra. A combinação de anakinra e etanercepte (e provavelmente outros antagonistas de TNF-α também) aumenta o risco de infecções e não é recomendada.

Inibidores de interleucina-6

IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que se liga a um receptor heterodimérico, incluindo IL-6Rα e gp130. Tocilizumabe (Actemra®) é um anticorpo monoclonal humanizado contra IL-6Rα que inibe a sua interação com a IL-6.

Indicações

Tocilizumabe está aprovado para o tratamento da artrite reumatoide refratária para DMARDs convencionais e antagonistas de TNF-α.[1] Em ensaios clínicos, o tocilizumabe impediu a progressão da lesão radiográfica. O tocilizumabe também é eficaz no controle das manifestações inflamatórias da artrite idiopática juvenil de início sistêmico. Ensaios clínicos estão em andamento em outras doenças inflamatórias reumáticas.

Efeitos Colaterais

Tocilizumabe tem sido associado a um aumento do risco de infecções graves. Um aumento transitório dos níveis de transaminases tem sido relatado. Hipercolesterolemia e citopenia podem aparecer em alguns pacientes.

Anticorpo contra a interleucina-12 e a interleucina-23

IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas, incluindo uma subunidade p40 comum e uma subunidade — p35 para IL-12, e p19 para IL-23. IL-23 participa na diferenciação das células T_H17 que produzem IL-17. Recentes achados experimentais indicam que IL-23 e IL-17 são essenciais para o desenvolvimento das doenças autoimunes. O ustequinumabe (Stelara®) é um anticorpo monoclonal humano contra p40 que tem como alvo tanto IL-12 quanto IL-23 e bloqueia suas atividades biológicas.

Indicações

Ustequinumabe está aprovado para o tratamento de psoríase em pacientes que tiveram exposição prévia a fototerapia ou outras terapias sistêmicas. Em ensaios clínicos, ustequinumabe foi associado a tratamento bem-sucedido da doença de Crohn. Além disso, ustequinumabe foi eficaz em doentes com artrite psoriática refratária para DMARDs convencionais. Os anticorpos anti-IL-17 também estão em ensaios clínicos para o tratamento de psoríase e artrite reumatoide.

Efeitos Colaterais

Ustequinumabe foi bem tolerado nos ensaios clínicos.

Inibidores de angiogênese

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma família de fatores de crescimento envolvida na vasculogênese e angiogênese. O VEGF-A liga-se aos receptores da tirosina quinase VEGFR1 e VEGFR2. O VEGF tem sido implicado no crescimento do tumor e de metástases, na retinopatia diabética e na retinopatia macular relacionada à idade.

Tipos de Inibidores da Angiogênese

O bevacizumabe (Avastin®) é um anticorpo monoclonal humanizado contra o VEGF que atua como um inibidor da angiogênese. O VEGF Trap é uma proteína de fusão contendo motivos de imunoglobulina extracelulares VEGFR1 e VEGFR2 acoplados ao IgG1 humano. Sunitinibe (Sutent®) e sorafenibe (Nexavar®) são dois inibidores de tirosina quinase disponíveis por via oral que bloqueiam não apenas o VEGFR2 como também o receptor β do fator de crescimento derivado de plaquetas, C-kit e receptor Flt3.

Indicações

Bevacizumabe está aprovado para o tratamento do glioblastoma (Capítulo 195) e também para alguns pacientes com câncer de pulmão não de pequenas células (Capítulo 197) e câncer colorectal metastático (Capítulo 199). A ausência de benefício claro sobre a sobrevida em pacientes com câncer de mama metastático levou à remoção da indicação pela FDA norte-americana. O bevacizumabe ainda é aprovado na Europa em combinação com placitaxel para esta indicação. As injeções intraoculares de ranibizumabe (Lucentis®), um fragmento de anticorpo derivado de bevacizumabe, são eficazes na manutenção da visão, na grande maioria dos pacientes com degeneração macular úmida (Capítulo 431) e estão aprovados para esta indicação. O sunitinibe é aprovado para o tratamento de carcinoma de células renais metastático (Capítulo 203) e tumor estromal gastrointestinal refratário ao imatinibe (Capítulo 209). O sorafenibe é aprovado para carcinoma de células renais avançado e alguns casos de hepatocarcinoma (Capítulo 202).

Efeitos Colaterais

O bevacizumabe está associado a um risco aumentado de hemorragia e perfuração do trato gastrointestinal. O retardo na cicatrização de feridas e hipertensão também foram relatados. O sunitinibe e o sorafenibe são geralmente bem tolerados. Os eventos adversos relatados incluem a hipertensão, fadiga, astenia, diarreia e alguns testes laboratoriais anormais, incluindo lipase, amilase, leucócitos e plaquetas.

Inibidores dos fatores de crescimento tumorais

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), um membro da família de receptores ErbB-1 (HER-1), é um receptor da superfície celular para EGF e para fator de crescimento de transformação-α. A ligação da atividade de tirosina quinase do EGFR leva ao aumento da transcrição genética, da proliferação celular e inibição de apoptose. O receptor do fator de crescimento epitelial humano (HER)-2 (também conhecido como ErbB-2) é um receptor com atividade de tirosina quinase que é expressa em níveis elevados em 20 a 30% dos cânceres de mama e outros tipos de cânceres e pode causar proliferação descontrolada das células tumorais.

Tipos de Inibidores de Fator de Crescimento Tumoral

Dois tipos de estratégias visam à via EGFR: anticorpos monoclonais para o domínio extracelular do EGFR, e inibidores da tirosina quinase disponíveis por via oral. O cetuximabe (Erbitux®) é um anticorpo anti-EGFR monoclonal quimérico IgG1 que inibe a sinalização do EGFR e pode também induzir a morte de células tumorais pela citotoxicidade celular dependente de anticorpo. O panitumumabe (Vectibix® nos Estados Unidos e Europa) é um anticorpo IgG2 monoclonal totalmente humano contra EGFR. O erlotinibe (Tarceva®) e gefitinibe (Iressa®) são os dois inibidores da tirosina quinase do EGFR mais comumente estudados.

O trastuzumabe (Herceptin®) é um anticorpo IgG1 monoclonal humanizado que liga-se ao domínio extracelular de HER-2. O lapatinibe (Tykerb®) é uma pequena molécula com atividade inibitória sobre as tirosinas quinases EGFR e HER-2.

Indicações

O cetuximabe é um tratamento aprovado de segunda e terceira linha para o câncer colorretal e carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço.[2] Os resultados positivos também foram relatados em ensaios clínicos de cetuximabe como tratamento de primeira ou de segunda linha em pacientes com câncer de pulmão não de pequenas células. O panitumumabe é aprovado para o tratamento de câncer colorretal metastático. O erlotinibe é aprovado para o tratamento de carcinoma metastático de pulmão não de pequenas células e câncer pancreático avançado, e o gefitinibe é aprovado para o tratamento de carcinoma avançado do pulmão não de pequenas células. O trastuzumabe e o lapatinibe são aprovados para o tratamento de câncer de mama metastático que expressa HER-2.

Efeitos Colaterais

O cetuximabe é por vezes associado a reações alérgicas graves durante a infusão. Erupções cutâneas semelhantes a acne são relatadas com frequência. O erlotinibe e o gefitinibe estão associados a erupções cutâneas semelhantes a acne e sintomas gastrointestinais leves. A cardiotoxicidade é um problema importante em doentes tratados com trastuzumabe. Aproximadamente 10% dos pacientes são incapazes de tolerar este medicamento por causa de problemas cardíacos preexistentes. O risco de cardiomiopatia está aumentado quando combinado a uma antraciclina (que por si só está associada a toxicidade cardíaca). O lapatinibe é geralmente bem tolerado, mas alguns casos de hepatotoxicidade foram relatados.

Outros inibidores de tirosina quinase

O mesilato de imatinibe (Gleevec® nos Estados Unidos, Glivec® no Brasil e Europa) funciona por ligação ao local de ligação do trifosfato de adenosina (ATP) de Bcr-abl, resultando na inibição competitiva da sua atividade enzimática. O imatinibe também inibe a atividade de tirosina quinase do C-kit e do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas.

Indicações

O imatinibe representa um importante avanço em relação aos tratamentos convencionais da leucemia mieloide crônica (Capítulo 190), com mais de 90% dos pacientes obtendo uma resposta hematológica completa e 70 a 80% atingindo uma resposta citogenética completa. A resistência ao imatinibe é muitas vezes resultado de mutações pontuais,

causando uma mudança conformacional no Bcr-abl, o que prejudica a ligação do imatinibe. O dasatinibe (Sprycel®) e o nilotinibe (Tasigna® nos Estados Unidos), dois outros inibidores da tirosina quinase, são aprovados para o tratamento da leucemia mieloide crônica que não é responsiva ou é intolerante ao imatinibe, e o dasatinibe pode fornecer respostas mais rápidas e possivelmente mais duráveis do que o imatinibe.[3]

O imatinibe também está aprovado para o tratamento de pacientes com tumor gastrointestinal estromal avançado com C-kit-positivo (Capítulo 209). Ensaios clínicos iniciais também mostraram possíveis efeitos benéficos do imatinibe na mastocitose sistêmica, síndrome hipereosinofílica e dermatofibrossarcoma protuberante. O imatinibe está em ensaios clínicos para a esclerose sistêmica.

Efeitos Colaterais

O imatinibe tem sido associado à citopenia, edema, náuseas e *rash* cutâneo, assim como raros casos de insuficiência cardíaca congestiva. Citopenia e insuficiência cardíaca congestiva também são relacionadas ao dasatinibe, e a citopenia pode ocorrer com nilotinibe. O último medicamento também carrega um potencial risco de arritmias cardíacas graves.

Agentes biológicos direcionados aos linfócitos T

As células T desempenham um papel central nas respostas imunológicas e, portanto, são alvos importantes para terapias contra a rejeição do enxerto e as doenças autoimunes.

Tipos de Agentes que Modulam Atividade da Célula T

Os agentes que têm como alvo as células T incluem anticorpos contra células T, receptores solúveis que inibem sinais de coestimulação e anticorpos que bloqueiam a migração de células T. As terapias direcionadas ao CD3 foram desenvolvidas há mais de 30 anos com um anticorpo IgG2 monoclonal de rato chamado OKT3. Estes anticorpos foram utilizados no tratamento da rejeição do transplante renal, mas foram associados a efeitos colaterais limitantes devido à ocorrência de uma "síndrome de libertação de citocinas". Uma série de anticorpos humanizados monoclonais anti-CD3 não de ligação Fc foi desenvolvida para ultrapassar este problema, juntamente com o desenvolvimento de anticorpos de imunoglobulina antimurinos.

O abatacepte (Orencia®) é uma proteína de fusão que contém a porção extracelular do antígeno-4 do linfócito-T citotóxico acoplada à porção Fc da IgG1 humana; ele inibe os sinais coestimulatórios entre CD28 e CD80/86. O alefacepte (Amevive® nos EUA) é uma proteína de fusão recombinante completamente humana em que o domínio extracelular de CD2 está ligado à porção Fc da IgG1; ele inibe os sinais coestimulatórios entre CD2 e LFA-3.

O natalizumabe (Tysabri®), um anticorpo monoclonal humanizado contra α_4-integrina, inibe a migração de células T através do bloqueio da interação entre α_4-integrina e

moléculas de adesão expressas nas células endoteliais.

Indicações

Os diferentes anticorpos anti-CD3 monoclonais são utilizados em ensaios clínicos para a prevenção da rejeição do transplante (Capítulo 48), bem como para o tratamento da doença enxerto *versus* hospedeiro aguda e diabetes melito tipo 1.

O abatacepte está aprovado para o tratamento da artrite reumatoide refratária aos DMARDs convencionais e inibidores do TNF-α. Resultados positivos foram relatados na psoríase e artrite psoriática. O alefacepte está aprovado para o tratamento de psoríase crônica em placas. O natalizumabe é aprovado para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recidivante altamente ativa em monoterapia (Capítulo 419) e para doença de Crohn grave.

Efeitos Colaterais

O abatacepte é geralmente bem tolerado, mas infecções graves podem ocorrer. Linfopenia pode ocorrer com alefacepte, e infecções, doenças malignas e hepatotoxicidade foram relatadas em ensaios clínicos. O natalizumabe pode estar associado a reações alérgicas e hepatotoxicidade. Alguns casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (Capítulo 378), uma complicação neurológica fatal da reativação do vírus JC em indivíduos imunodeprimidos, foi relatada, o que limita o uso do natalizumabe.

Agentes biológicos direcionados aos linfócitos B

A linhagem de células B desempenha um papel crítico na respostas imunológicas através da produção de imunoglobulinas, da apresentação de antígeno às células T e da produção de citocinas. As terapias direcionadas para as células B são usadas no linfoma de células B e nas doenças autoimunes.

Modo de Ação

As células B podem ser atacadas pelo uso de anticorpos monoclonais que as depletam ou pela inibição de citocinas essenciais para sua maturação e sobrevida, como o fator de ativação das células B da família TNF (BAFF) e um ligante de indução à proliferação (APRIL). O rituximabe (Rituxan®, MabThera®), ofatumumabe (Arzerra® nos Estados Unidos e Europa) e ocrelizumabe são anticorpos monoclonais de ligação ao CD20 que esgotam as células B. O belimumabe é um anticorpo monoclonal completamente humano contra BAFF. O atacicepte é uma proteína de fusão contendo o domínio extracelular de TACI (receptores de BAFF e APRIL), o que inibe as atividades biológicas de BAFF e APRIL.

Indicações

O rituximabe está aprovado para o tratamento do linfoma não Hodgkin de células B (Capítulo 191). Mais recentemente, o rituximabe também foi aprovado para pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada aos inibidores de TNF-α. O ofatumumabe está aprovado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190). O ocrelizumabe está atualmente em ensaios clínicos de esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico. O epratuzumabe, um anticorpo anti-CD22 monoclonal humanizado esgotador de células B, está em ensaios clínicos para o linfoma não Hodgkin de células B e lúpus eritematoso sistêmico.

A administração do belimumabe em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico tem levado a resultados positivos em relação ao número de crises e atividade da doença. O atacicepte é objeto de ensaios clínicos para a artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.

Efeitos Colaterais

O rituximabe está associado a reação alérgica durante infusões, a reação sistêmica devido à lise das células B tumorais e a um risco aumentado de infecções. Raros casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva têm sido relatados. A hipogamaglobulinemia pode ocorrer, especialmente após várias séries de infusões.

Conclusões

O uso de agentes biológicos levou a grandes avanços no manejo de muitas doenças graves refratárias a terapias convencionais. Estes agentes têm também mostrado formas determinadas de confirmar o papel dos mecanismos básicos em doenças humanas. Novos desenvolvimentos nesta área irão tomar direções diferentes, incluindo o refinamento das estratégias existentes (usando inibidores mais seletivos ou humanos, em vez de anticorpos quiméricos), a extensão para outras indicações diferentes daquelas para as quais os agentes foram essencialmente concebidos, e a seleção de novos alvos.

Grau A

1. Singh, J. A., Beg, S., Lopez-Olivo, M. A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 7, 2010. [CD008331].
2. Liu, L., Cao, Y., Tan, A., et al. cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010; 65:849–861.
3. Kantarjian, H., Shah, N. P., Hochhaus, A., et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362:2260–2270.

Leituras sugeridas

Devine, E. B., Alfonso-Christancho, R., Sullivan, S. D. Effectiviness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy*. 2011; 31:39–51. *Todos os agentes biológicos aprovados são significativamente melhores do que o placebo, e com o inibidor do TNFα certolizumabe talvez o mais eficaz*

Gabay, C., Lamacchia, C., Palmer, G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:232–241. *Descreve alguns achados básicos na biologia da IL-1 e suas implicações para o uso dos inibidores de IL-1 no tratamento de diferentes doenças inflamatórias*

Graudal, N., Jürgens, G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:2852–2863. *Todos os agentes foram benéficos, sugerindo, assim, que os agentes biológicos devem ser reservados para os pacientes resistentes à terapia DMARD*

Grothey, A., Galanis, E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6:507–518. *Discute a base lógica para o uso de compostos antiangiogênicos no tratamento de câncer, com foco nos anticorpos que notem como alvo o sistema VEGF*

Prostanoides, aspirina e compostos correlatos

Carlo Patrono

O ácido araquidônico, ou ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, é um ácido graxo poli-insaturado com 20 carbonos esterificado no domínio fosfolipídico das membranas celulares. Em resposta a estímulos químicos, físicos e hormonais o ácido araquidônico é liberado a partir da posição sn-2 do esqueleto de glicerol por ação de várias fosfolipases A_2, e pode ser submetido a conversão enzimática rápida para uma série de derivados oxigenados coletivamente denominados *eicosanoides*. As enzimas que catalisam várias modificações estruturais de ácido araquidônico livre incluem sintases da prostaglandina H (vulgarmente conhecido como *ciclo-oxigenases* [COX]), *lipoxigenases* e *isoenzimas do citocromo P-450*. Os eicosanoides resultantes incluem prostanoides (prostaglandinas e tromboxano A_2), leucotrienos, lipoxinas e epoxilinas. O ácido araquidônico esterificado pode também ser submetido à peroxidação *in situ*, catalisada por radicais de oxigênio, para formar uma série de isômeros correspondentes chamados *isoeicosanoides*.

Os eicosanoides não são armazenados mas são produzidos em resposta a estímulos diversos, com um padrão que reflete a distribuição celular específica de enzimas metabolizantes do ácido araquidônico e isomerases e sintases a jusante. Os eicosanoides não são hormônios circulantes, mas, sim, autacoides onipresentes que modulam a intensidade e a duração de muitas respostas celulares importantes de uma forma autócrina (atuando nas mesmas células que as produzem) ou parácrina (que age sobre as células vizinhas).

Biossíntese e ação dos prostanoides

Os prostanoides incluem prostaglandinas D_2, E_2, $F_{2\alpha}$ e I_2 (prostaciclina) e tromboxano A_2. Eles são formados através de ações sequenciais da fosfolipase A_2 para libertar o ácido araquidônico dos fosfolipídios da membrana, da sintase da prostaglandina H para catalisar a ciclo-oxigenação do ácido araquidônico para formar a prostaglandina intermediária instável G_2 e sua redução de prostaglandina H_2, e isomerases e sintases específicas para catalisar a conversão de prostaglandina H_2 para prostanoides diferentes (Fig. 36-1). Uma vez formados, os prostanoides interagem com receptores específicos acoplados à proteína G para evocar uma variedade de respostas celulares, dependendo do local da sua biossíntese (Fig. 36-1).

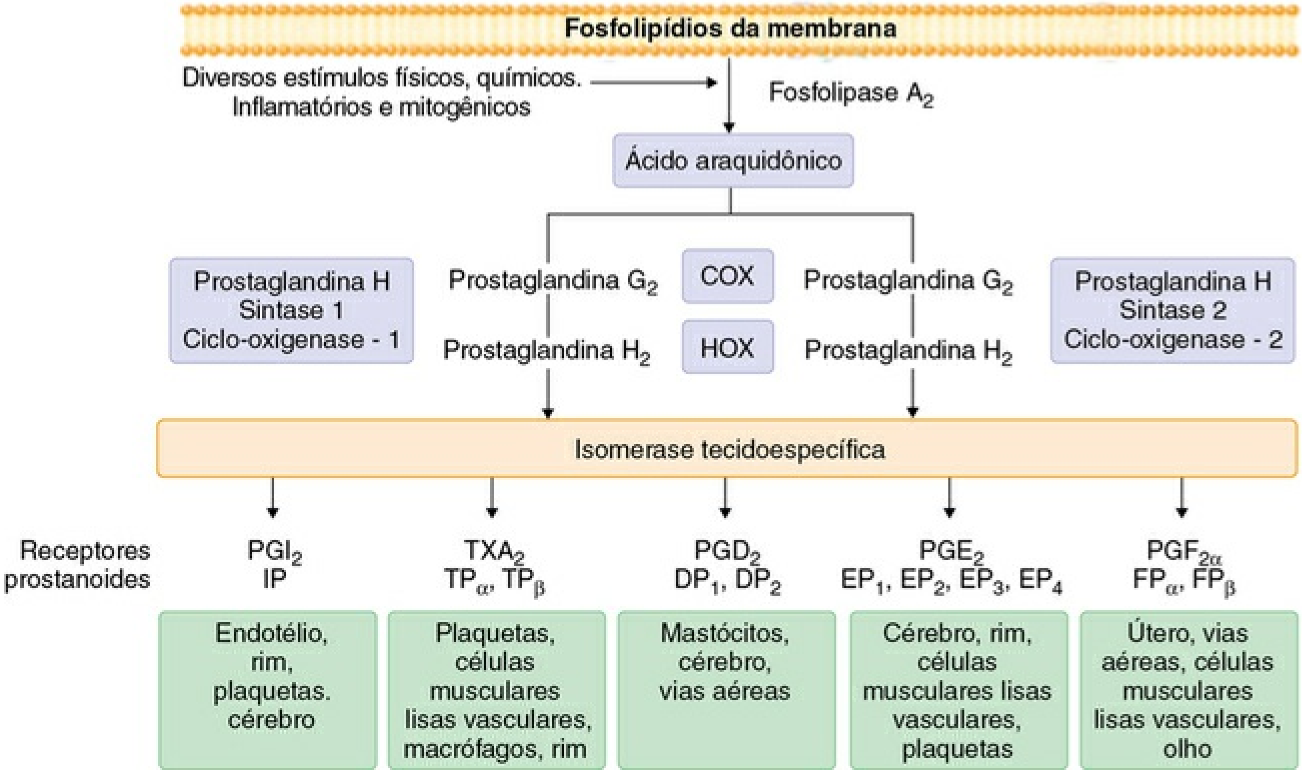

FIGURA 36-1 Produção e ações das prostaglandinas e do tromboxano.
O ácido araquidônico, um ácido graxo carbono-20 que contém quatro ligações duplas, é liberado da posição do *sn*2 nos fosfolípidos da membrana através da fosfolipase A_2, que é ativada por diversos estímulos. O ácido araquidônico é convertido por sintases da prostaglandina H, que têm atividade tanto ciclo-oxigenase (COX) quanto hidroperoxidase (HOX), para a prostaglandina H_2 intermediária instável. As sintases são coloquialmente denominadas *ciclo-oxigenases* e existem em duas formas: ciclo-oxigenase-1 e ciclo-oxigenase-2. A prostaglandina H_2 é convertida por uma isomerase específica do tecido para prostanoides múltiplos. Estes lipídios bioativos ativam os receptores celulares específicos da membrana da superfamília de receptores G acoplados à proteína. Alguns dos tecidos nos quais os prostanoides individuais exercem efeitos proeminentes são indicados. O IP denota o receptor de prostaciclina, receptor de tromboxano TP, o receptor DP de prostaglandina D_2, o receptor EP de prostaglandina E_2 e o receptor FP de prostaglandina $F_{2\alpha}$.

Duas sintases da prostaglandina H foram identificadas: a sintase-1 da prostaglandina H é expressa constitutivamente em todas as células e a sintase-2 da prostaglandina H é expressa constitutivamente em algumas células (p. ex., neurónios e células renais) e é induzida em outros tipos de células em resposta às citocinas (p. ex., em monócitos), promotores tumorais (p. ex., em células epiteliais intestinais), fatores de crescimento (p. ex., nas células-tronco derivadas da medula óssea) e estresse de cisalhamento laminar (p. ex., em células endoteliais). Como os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm como alvo a atividade COX dessas enzimas, eles ficaram conhecidos coloquialmente coma COX-1 e COX-2. Ambas as enzimas são homodímeros que convertem o ácido araquidônico, duas moléculas de O_2 e dois elétrons de um ou mais redutores desconhecidos para a prostaglandina H_2. COX-1 e COX-2 são encontrados predominantemente nas mesmas organelas celulares, na superfície luminal do retículo endoplasmático e no envelope nuclear das células. Apenas um monômero de um dímero catalisa a oxigenação do ácido araquidônico a qualquer momento. A conversa cruzada entre os monômeros serve como uma maneira para a COX-2 exibir seletividade para o ácido araquidônico, mesmo quando é um componente menor do *pool* de ácidos graxos

disponíveis, e para manter uma "fase tardia" de produção prostanoide. Por outro lado, a COX-1 pode oxigenar o ácido araquidônico de maneira eficiente na fase inicial da produção prostanoide, quando este substrato representa uma grande fração dos ácidos graxos livres, mas pode ser inibida por outros ácidos graxos concorrentes na fase tardia.

As análises fenotípicas de camundongos deficientes de COX-1 e de COX-2, bem como os estudos com inibidores seletivos das isoformas, sugerem que existem processos em que cada isoenzima é singularmente envolvida (p. ex., agregação plaquetária para a COX-1, ovulação e desenvolvimento neonatal para a COX-2) e outros em que ambas as isozimas funcionam de maneira coordenada (p. ex., inflamação e sua resolução, ulceração gastrointestinal e cura, e carcinogênese). Uma maneira na qual as duas vias biossintéticas podem ser dissociadas metabolicamente é através de um acoplamento preferencial das isozimas COX para várias fosfolipases a montante e sintases a jusante, condicionando a formação preferencial de um determinado prostanoide por um tipo celular específico (p. ex., a prostaciclina dependente de COX-2 por células endoteliais vasculares).

Além disso, a oxigenação da COX-2 pode desempenhar um papel único em uma nova via de sinalização dependente de liberação de endocanabinoides induzida por agonistas. Entre os produtos da oxigenação de COX-2 dos endocanabinoides são as prostaglandinas de gliceril, alguns dos quais (p. ex., gliceril-prostaglandina E_2 e gliceril-prostaglandina I_2) exibem atividades biológicas interessantes nos sistemas inflamatórios, neurológicos e vasculares.

Medições da via da sintase da prostaglandina H

Os prostanoides são formados *in vivo* a uma taxa relativamente baixa (p. ex., 0,1 ng/kg por minuto para prostaciclina e tromboxano A_2) e são metabolizados extensivamente por enzimas do pulmão e do fígado para formar os derivados quimicamente estáveis, mas biologicamente inativos, que são excretados principalmente pelos rins. Dada a instabilidade química e as concentrações extremamente baixas (1 a 2 pg/mL) de prostanoides na circulação sistêmica, a avaliação da sua produção em seres humanos é altamente fundamentada em medidas de metabólitos urinários estáveis (p. ex., 11-desidro-tromboxano B_2, um derivado enzimático importante do tromboxano A_2 e 2,3-dinor-6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, um derivado enzimático importante de prostaciclina). Estas medidas analíticas mostraram que a excreção de metabólitos do tromboxano é principalmente derivada da biossíntese plaquetária do tromboxano e, em grande parte, reflete a taxa de ativação plaquetária *in vivo*. Do mesmo modo, a excreção do metabólito de prostaciclina reflete a taxa de biossíntese de prostaciclina vascular *in vivo*. A biossíntese do tromboxano é persistentemente aumentada em associação com os principais fatores de risco cardiovasculares (p. ex., diabetes melito). Tanto a biossíntese do tromboxano quanto da prostaciclina é episodicamente aumentada em pacientes com síndromes coronarianas agudas, refletindo talvez uma resposta homeostática às interações vasculares palquetárias aceleradas.

Os estudos da farmacologia humana de inibidores da COX têm se baseado principalmente no desenvolvimento de exames de sangue total de COX-1 plaquetária

(com base nas medições tromboxano B_2 sérico) e COX-2 monocitária (com base na produção da prostaglandina E_2 induzida por lipopolissacarídeos). Estes exames têm sido úteis na caracterização da potência variável de AINEs na inibição da COX-1 e COX-2 *in vitro* (uma medida da seletividade da isozima) e na determinação *ex vivo* da dose e tempo dependência dos seus efeitos inibitórios na saúde e na doença.

Farmacologia clínica de inibição da sintase da prostaglandina H

A maioria dos AINEs tradicionais inibe COX-1 e COX-2 com potência semelhante (Fig. 36-2). Alguns AINEs tradicionais (p. ex., nimesulida e diclofenaco) e uma classe de inibidores COX-2 chamados coxibs (p. ex., celecoxib e etoricoxib) são mais potentes na inibição da COX-2 do que COX-1 (Fig. 36-2). Estes medicamentos são classificados em três categorias gerais com base em seu mecanismo de ação. Uma categoria de inibidores inclui inibidores competitivos livremente reversíveis, como o ibuprofeno e o ácido mefenâmico. A ligação destes inibidores para os locais de COX de ambos os monômeros que compreendem um dímero é necessária para inibição da oxigenação de COX-2 do substrato. Um segundo grupo de inibidores, incluindo flurbiprofeno, meclofenamato, diclofenaco e indometacina compreende inibidores não covalentes dependentes do tempo. Estes AINEs são inibidores alostéricos que se ligam a um monômero de COX para inibir a sua atividade. A aspirina é exclusiva de um terceiro grupo de inibidores que causam uma inibição não covalente tempo-dependente. Esses AINEs são inibidores alostéricos que se ligam a um dos monômeros da COX para inibir sua atividade. Aspirina é única em um terceiro grupo de inibidores que causa um inibição covalente tempo-dependente. A ligação de aspirina para COX-1 ou COX-2 leva à acetilação irreversível de um resíduo de serina altamente conservado (Ser-529 e Ser-516 nas COX-1 e COX-2 humanas, respectivamente). A aspirina acetila apenas um monômero de um dímero de COX-1 para causar a perda completa de atividade COX. A aspirina também acetila com máxima potência um monômero de COX-2 humano. O monômero acetilado de COX-2 tratado por aspirina forma o ácido 15-hidroperoxieicosatetraenoico a partir do ácido araquidônico, enquanto o monômero parceiro não acetilado forma, principalmente, a prostaglandina H_2, mas apenas com 15 a 20% da taxa de COX-2 nativo. Assim, o efeito da aspirina sobre a COX-2 é uma inibição alostérica incompleta em comparação ao observado com COX-1.

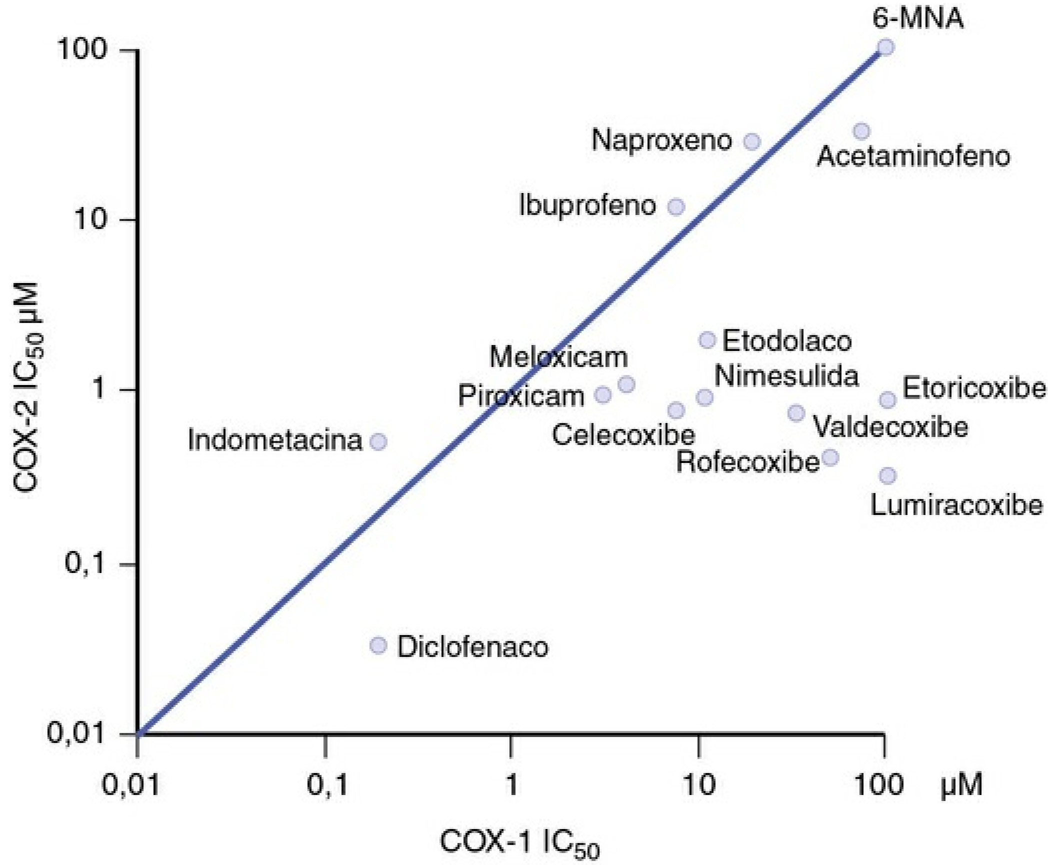

FIGURA 36-2 Seletividade COX-2 como uma variável contínua.
As concentrações de vários inibidores COX-2 para inibir a atividade de COX-1 plaquetária e monócitos de COX-2 em 50% (IC_{50}) são representadas graficamente na abscissa e nas escalas de ordenadas, respectivamente. A *linha sólida* descreve a inibição equipotente de COX-1 e COX-2. Os símbolos à esquerda desta linha denotam a inibição maior de COX-1 do que de COX-2. Os símbolos à direita deste linha indicam inibição progressivamente maior de COX-2 do que de COX-1, ou seja, graus elevados da seletividades de COX-2. A aspirina não é mostrado na figura porque a incubação a longo prazo necessária para a expressão dos monócitos de COX-2 no sangue total humano afeta a estabilidade química do fármaco e subestima a sua potência inibitória. 6-MNA denota o ácido 6-metoxi-2-naftilacético, o metabólito ativo de nabumetona.

Os AINEs tradicionais tipicamente inibem a COX-1 plaquetária e a COX-2 monocitária em 50 a 90%, dependendo da dose, sendo que este efeito é normalmente transitório, dependendo da dose e da meia-vida (Fig. 36-3). Os coxibs inibem a COX-2 monocitária na mesma extensão que outros AINEs, enquanto substancialmente poupam a COX-1 plaquetária (e presumivelmente de outras células) na maioria dos pacientes expostos a doses terapêuticas. Por outro lado, a aspirina alcança a inativação da COX-1 plaquetária praticamente completa (*i. e.*, >97%) e persistente (*i. e.*, ≥ 24 horas) em virtude do seu mecanismo de ação e incapacidade irreversível das plaquetas anucleadas sintetizarem novamente a enzima. A aspirina é igualmente potente na acetilação da COX-1 e COX-2 *in vitro*. No entanto, seu mecanismo de ação único e suas características farmacocinéticas incomuns (20 minutos de meia-vida; encontro pré-sistêmico com as plaquetas-alvo no sangue portal antes de metabolismo hepático de primeira passagem) permitem a inibição seletiva e cumulativa de COX-1 plaquetária em doses baixas, enquanto poupam substancialmente a COX-2 vascular. O efeito da aspirina sobre a produção de TXA_2 dependente de COX-1 é saturável em doses diárias tão baixas quanto 30 a 50 mg; por outro lado, seu efeito inibitório sobre a biossíntese da prostaglandina I_2 dependente de

COX-2 é dose-dependente,com doses diárias de até 650 a 1.300 mg.

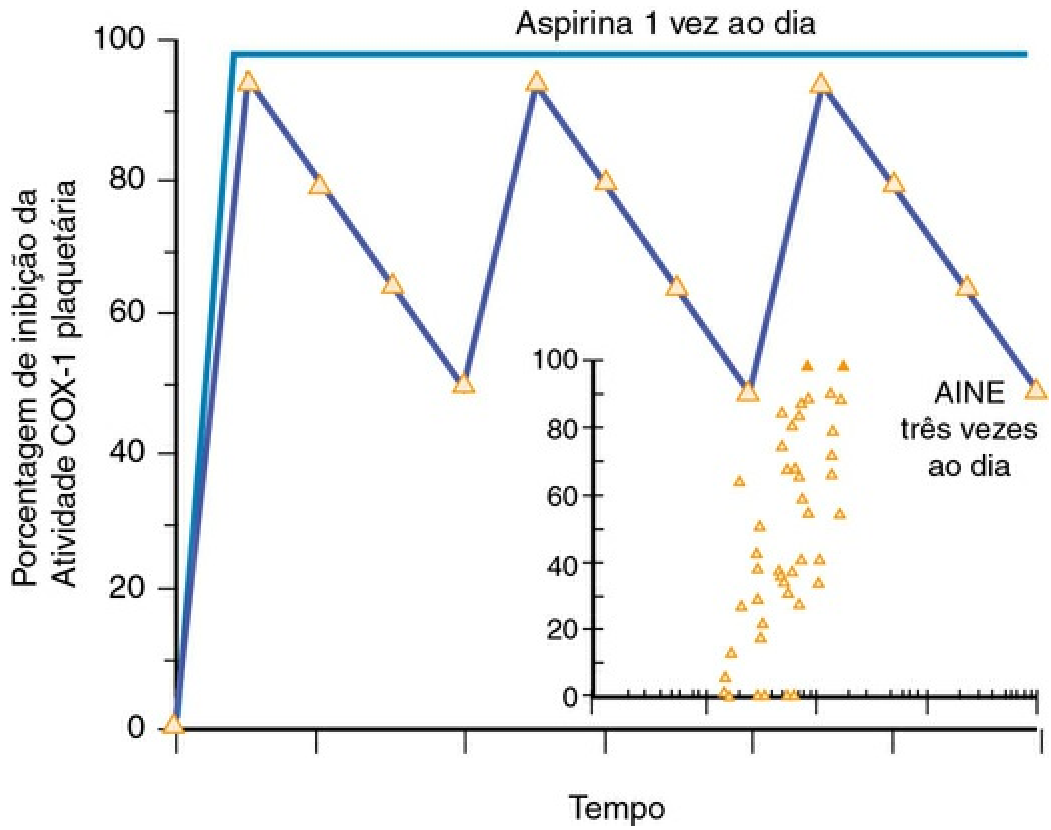

FIGURA 36-3 Inibição dependente do tempo da atividade de COX-1 plaquetária pela aspirina e um tradicional medicamento anti-inflamatório não esteroidal (AINE).
O curso do tempo médio de inibição de TXB_2 sérico, um índice da atividade COX-1 plaquetária *ex vivo*, é representado com mais de 24 horas após a administração da dose baixa de aspirina uma vez por dia e um AINE tradicional com meia-vida curta administrado a cada 8 horas. A *inserção* mostra a variabilidade interindividual na relação entre os níveis plasmáticos de AINE plotado na escala log abscissa e o nível correspondente de inibição da COX-1 plaquetária plotada na ordenada.

As relações entre a atividade de inibição da isozima COX, a redução na formação de prostanoide, e as mudanças na função celular *in vivo* dependente de prostanoides não são necessariamente lineares. A relação marcadamente não linear entre a inativação de COX-1 plaquetária e inibição da ativação plaquetária dependente do tromboxano *in vivo* tem importantes implicações clínicas para os efeitos cardiovasculares da aspirina em baixas doses *versus* os AINEs tradicionais (ver adiante). Além disso, a variabilidade interindividual nos níveis plasmáticos da substância, bem como no correspondente nível de inibição de isoenzimas da COX contribui para a substancial imprevisibilidade da resposta clínica individual para os inibidores de COX (E-Fig. 36-1).

Baixas Doses de Aspirina como um Agente Antitrombótico e Anticâncer

A eficácia e a segurança da aspirina como um agente antitrombótico foram avaliadas em diversas populações, que vão desde pessoas aparentemente saudáveis, com baixo risco de complicações vasculares (a chamada prevenção primária) até pacientes de alto risco que

apresentam ou sobrevivem a um infarto agudo do miocárdio ou um AVC isquêmico agudo (chamado prevenção secundária). A eficácia clínica de aspirina foi demonstrada em doses que variam de 50 a 162 mg, administradas uma vez por dia (Tabela 36-1), consistente com a natureza irreversível de seu mecanismo de ação. Além disso, ainda não se sabe se doses mais elevadas (p. ex., 300 a 325 mg) conferem benefícios adicionais, consistentes com saturabilidade da acetilação de COX-1 plaquetária em doses baixas.[1]

Tabela 36-1

Distúrbios vasculares para os quais a menor dose de aspirina mostra-se eficaz

DOENÇA	MENOR DOSE DIÁRIA EFICAZ (mg)
AIT e AVC isquêmico*	50
Homens com alto risco cardiovascular	75
Hipertensão essencial	75
Angina crônica estável	75
Angina instável ou NSTEMI*	75
Estenose grave da artéria carótida *	75
Policitemia vera	100
AVC isquêmico agudo*	160
STEMI agudo	162

NSTEMI = infarto do miocárdio de elevação não ST; STEMI = infarto do miocárdio de elevação ST; AIT = ataque isquêmico transitório.

*As doses mais altas foram testadas e não conferem nenhuma maior redução do risco.

Nos seis ensaios de prevenção primária entre 95.000 indivíduos de baixo risco, a alocação de aspirina resultou em uma redução do risco de 12% em relação a eventos vasculares sérios (infarto do miocárdio, AVC ou morte vascular).[2] Esse efeito protetor ocorreu, principalmente, por uma redução no infarto do miocárdio não fatal. O efeito líquido sobre o curso não foi significativo, refletindo uma pequena redução no AVC isquêmico presumido e os efeitos de reequilíbrio sobre acidente vascular cerebral hemorrágico e outros AVCs (provavelmente isquêmicos). Não houve redução significativa na mortalidade vascular. A aspirina aumentou os sangramentos gastrointestinais (ou outro extracranianos) em cerca de 50%.[2]

Em 16 ensaios de prevenção secundários em 17.000 pacientes com alto risco de infarto do miocárdio anterior, ou acidente vascular cerebral anterior ou isquemia cerebral transitória, a alocação da aspirina rendeu 19% menos eventos vasculares graves, com as mesmas reduções proporcionais em eventos coronarianos (redução do risco relativo em 20%) e acidente vascular cerebral isquêmico (redução do risco relativo em 22%), mas um aumento não significativo no acidente vascular cerebral hemorrágico. [2] O benefício absoluto de aspirina foi de cerca de 25 vezes maior na prevenção secundáris do que na primária (15 *versus* 0,6 menos eventos vasculares por 1.000 por ano). Em ensaios clínicos de prevenção primária e secundária, as reduções proporcionais em eventos vasculares

sérios pareceram semelhantes para homens e mulheres e para as pessoas mais velhas e mais jovens. Os riscos de eventos vasculares sérios e de grandes hemorragias extracranianas foram previstos pelos mesmos fatores de risco independentes (idade, sexo masculino, diabetes melito, tabagismo, pressão arterial e índice de massa corporal), de modo que aqueles com alto risco de complicações vasculares também tiveram um alto risco de hemorragia.

Para a prevenção secundária da doença cardiovascular, os benefícios líquidos da adição de aspirina a outras medidas preventivas (p. ex., estatinas) excedem substancialmente os riscos de sangramento, independentemente da idade e sexo. Além disso, a aspirina, 75 mg por dia ou mais por pelo menos vários anos, reduz a incidência e a mortalidade do câncer colorretal.[3]

Medicamentos Anti-inflamatórios não Esteroidais Tradicionais e Coxibs

Os AINEs constituem um grupo quimicamente heterogêneo de compostos que proporcionam alívio sintomático da dor e inflamação associada a uma variedade de doenças humanas, incluindo as doenças reumáticas. Suas ações terapêuticas comuns (*i. e.*, analgésica, anti-inflamatória e antipirética) são geralmente acompanhadas de efeitos adversos com base em mecanismos sobre as funções gastrointestinal, cardiovascular e renal. Os prostanoides reproduzem os principais sinais e sintomas da resposta inflamatória e causam hiperalgesia e febre. Por causa da redundância dos mediadores destas respostas, não é surpreendente que os AINEs exerçam apenas um efeito anti-inflamatório moderado, somente sejam eficazes contra a dor de intensidade baixa a moderada e reduzam a febre, mas não interfiram com o controle fisiológico da temperatura do corpo. As ações analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas dos AINEs tradicionais são altamente reproduzidas por coxibs, uma classe de inibidores seletivos de COX-2.

A seletividade de COX-2 é uma variável contínua (Fig. 36-2). Assim, pode-se caracterizar de maneira pragmática três níveis de seletividade de COX-2 em termos da probabilidade de COX-1 poupado em níveis plasmáticos terapêuticos: baixo (p. ex., acetaminofeno), intermediário (p. ex., celecoxib, nimesulida e diclofenaco) e alto (p. ex., rofecoxib, etoricoxib e lumiracoxib).

Os AINEs podem modificar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de outros medicamentos administrados concomitantemente, resultando em interações medicamentosas clinicamente importantes. A interação farmacodinâmica pode ocorrer entre a maioria dos AINEs e várias classes de medicamentos anti-hipertensivos. A produção reduzida de prostaciclina vasodilatadora e prostaglandina natriurética E_2, como uma consequência da inibição renal de COX-2, resulta em vasoconstrição e retenção de sódio e água que, por sua vez, tende a elevar a pressão arterial, independente do mecanismo de ação dos medicamentos anti-hipertensivos. Esta interação farmacodinâmica tem sido descrita com a maioria dos AINEs tradicionais (incluindo acetaminofeno) e coxibs, mas não com baixa dose de aspirina.

Alguns AINEs favorecendo a COX-1 sobre a inibição de COX-2, como ibuprofeno e naproxeno, podem interferir no efeito antiplaquetário de baixa dose da aspirina ao competir com o ácido acetilsalicílico para um local de ancoragem comum (arginina-120) no interior do canal da COX-1. Os medicamentos que favorecem a inibição da COX-2 em relação a inibição da COX-1, como acetaminofeno e diclofenaco, não interferem no efeito farmacodinâmico de baixa dose da aspirina, de forma semelhante ao celecoxib e o rofecoxib.

As complicações gastrointestinais superiores (sangramentos, perfurações e obstruções) ocorrem em 1 a 2% de pacientes tratados com AINE (Capítulo 141). A taxa de mortalidade associada à hospitalização devido a grandes eventos gastrointestinais é de 5 a 6% em estudos recentes. As taxas de mortalidade associadas a complicações gastrointestinais superiores ou inferiores devido aos AINEs são semelhantes. Os principais fatores de risco para hemorragia digestiva alta são representados por idade e histórico anterior de distúrbios gastrointestinais (E-Fig. 36-1). O sexo masculino, tabagismo e ingestão de álcool aumentam este risco em menos de duas vezes, assim como os glicocorticoides orais. Os anticoagulantes orais, tienopiridinas e baixa dose de aspirina aumentam o risco de complicações hemorrágicas induzidas por AINE em duas a três vezes. O excesso destas complicações devido aos AINEs tradicionais tem sido estimado entre 3 e 30 eventos por 1.000 pacientes tratados por ano, dependendo da ausência ou presença de fatores de risco (E-Fig. 36-1).

Os inibidores altamente seletivos da COX-2 estão associados a uma redução de risco relativo estatisticamente significativa de 50 a 66% em complicações da úlcera em comparação ao naproxeno ou ibuprofeno.[4] No entanto, nenhum desses agentes foi disponibilizado no mercado dos Estados Unidos.

Uma meta-análise dos dados tabulares de 138 ensaios clínicos aleatórios de cinco coxibs diferentes em cerca de 145.000 pacientes, revelou que, em comparação ao placebo, a atribuição a um coxib foi associada a uma incidência 42% maior de eventos vasculares sem heterogeneidade estatisticamente significativa entre os diferentes coxibs.[5] Este excesso de risco de eventos vasculares foi obtido principalmente a partir de um risco duas vezes maior de infarto do miocárdio. No geral, não houve diferença significativa na incidência de eventos vasculares entre um coxib e qualquer AINE tradicional, mas houve evidência de heterogeneidade significativa entre o naproxeno e outros AINEs tradicionais (em grande parte representada por ibuprofeno e diclofenaco).[5]

As evidências recentes sugerem que o risco de infarto do miocárdio depende da extensão da inibição de COX-2 e não da seletividade variável do inibidor de COX-2. Este risco parece ser modulado pela inibição da atividade de alto grau concomitante e persistente de COX-1 plaquetária, tal como sugerido pelo fenótipo cardiovascular neutro associado a um regime de alta dose de naproxeno. No entanto, em pacientes de alto risco cardiovascular, cujas plaquetas COX-1 são completa e persistentemente inativadas por dose baixa de aspirina, a administração de qualquer inibidor de COX-2 (incluindo naproxeno) é suscetível de produzir consequências cardiovasculares prejudiciais

Dada a relação não linear entre a inibição da atividade COX-1 de plaquetas e a inibição da ativação de plaquetas *in vivo*, não é surpreendente que os perfis de segurança

cardiovasculares dos coxibs e alguns AINEs tradicionais pareçam semelhantes porque ambos não conseguem inibir a ativação de plaquetas de maneira adequada independentemente da sua seletividade COX-2. O aparecimento precoce, a dependência da dose e a dissipação lenta do risco são características importantes da cardiotoxicidade relacionadas a COX-2.

Grau A

1. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta, S. R., Bassand, J. P., et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363:930–942.
2. Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., for the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1849–1860.
3. Rothwell, P. M., Wilson, M., Elwin, C. E., et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1741–1750.
4. Schnitzer, T. J., Burmester, G. R., Mysler, E., for the TARGET Study Group, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:665–674.
5. Kearney, P. M., Baigent, C., Godwin, J., et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2006; 332:1302–1308.

Leituras sugeridas

Patrono, C., Baigent, C. Low-dose aspirin, coxibs, and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges. *Mol Interv*. 2009; 9:31–39. *Esta revisão discute os mecanismos subjacentes aos efeitos cardiovasculares da aspirina de baixa dose, AINEs tradicionais e coxibs*

Patrono, C., Rocca, B. The future of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 2010; 61:49–61. *Esta análise discute mecanismos da inibição de plaquetas com ênfase nos determinantes da farmacocinética e farmacodinâmica da eficácia clínica e segurança dos medicamentos antiplaquetários*

Stavrakis, S., Stoner, J. A., Azar, M., et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2011; 341:1–9. *Debate contra a aspirina de baixa dose para prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes*

Sung, J. J., Lau, J. Y., Ching, J. Y., et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152:1–9. *Em um pequeno teste aleatório, a terapia com aspirina de baixa dose elevou o risco de sangramento recorrente de 5,4 a 10,3%, porém reduziu a mortalidade em 11,6%*

Terapia antitrombótica

Sam Schulman and Jack Hirsh

A terapia antitrombótica suprime os mecanismos naturais da hemostasia (Capítulo 174) e é eficaz na prevenção e no tratamento do tromboembolismo venoso, cardíaco e arterial. Uma variedade de medicamentos que interferem nas diferentes etapas de coagulação e ativação plaquetária, algumas vezes com efeitos sinérgicos, está agora disponível. Nos últimos anos, ensaios clínicos randomizados produziram evidências para o uso dos antitrombóticos em uma variedade de condições clínicas.

Agentes farmacológicos

Antagonistas da Vitamina K

Por mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis para uso clínico. Agora, com o desenvolvimento de novos agentes orais, que têm como alvo enzimas de coagulação específicas (ver adiante), a situação está mudando. Os cumarínicos são antagonistas da vitamina K, sendo a varfarina a mais utilizada. Os cumarínicos agem inibindo a vitamina K redutase que catalisa a redução de 2,3-epóxido (vitamina K epóxido) levando à depleção de vitamina KH_2, que é necessária para a produção de proteínas funcionalmente ativas (γ-carboxilado) da coagulação (fatores II [protrombina], VII, IX e X) e as proteínas anticoagulantes (proteína C e proteína S) (Capítulo 178). A vitamina K_1 encontrada nos alimentos é capaz de reverter os efeito dos cumarínicos, pois é reduzida à vitamina KH_2 por uma vitamina K redutase insensível à varfarina (Fig. 37-1).

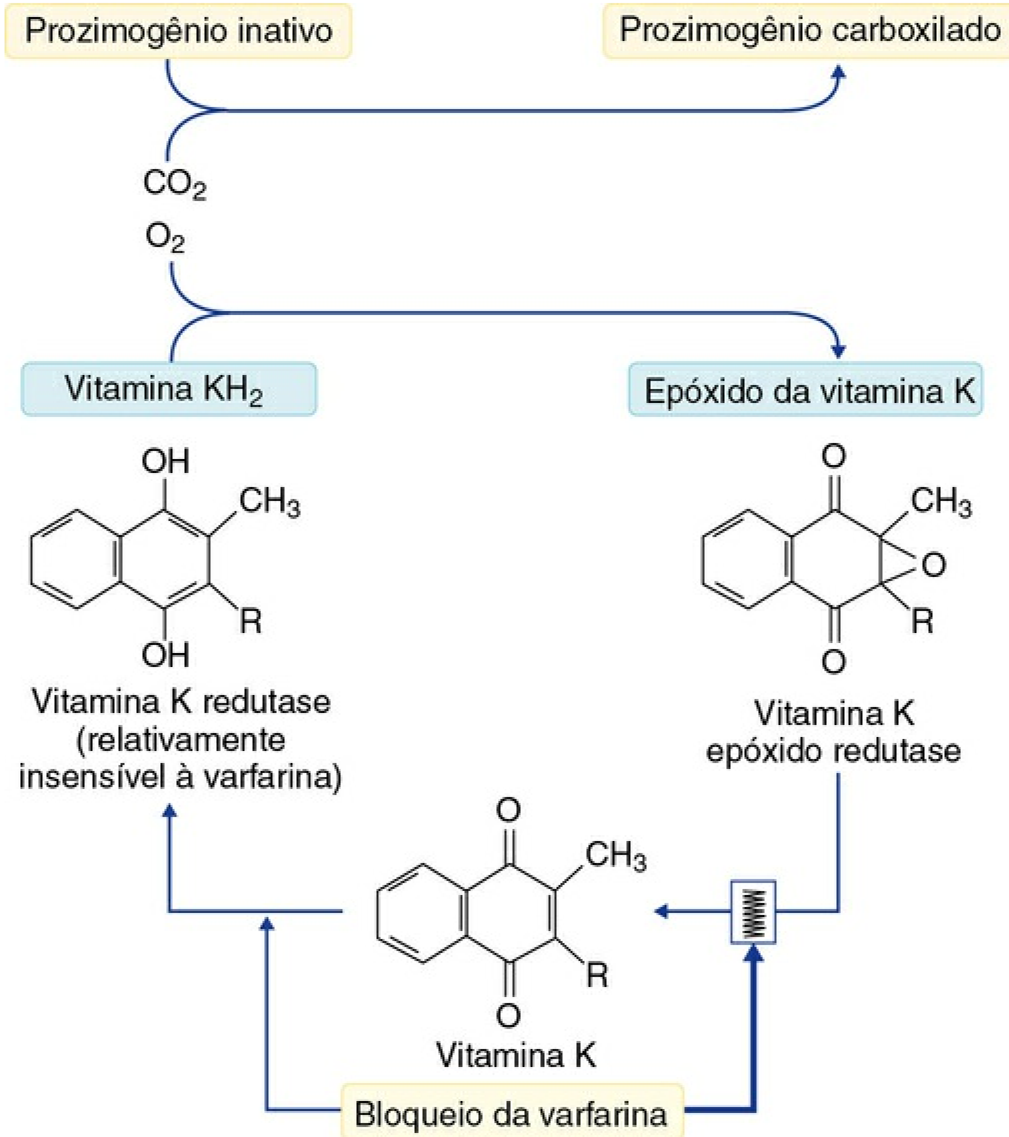

FIGURA 37-1 A varfarina inibe a vitamina K epóxido redutase e leva à depleção intracelular (no hepatócito) de vitamina KH_2.
A vitamina KH_2 é necessária para a conversão (por γ-carboxilação) das proteínas de coagulação funcionalmente inativas para as ativas. O efeito anticoagulante da varfarina pode ser revertido pela vitamina K_1 dos alimentos, porque esta é reduzida à vitamina KH_2 por uma vitamina K redutase insensível à varfarina.

A varfarina é absorvida rápida e quase completamente no trato gastrointestinal, tem uma meia-vida de cerca de 40 horas, um início retardado de ação (2 a 7 dias, dependendo da dose) e um efeito anticoagulante residual por até 5 dias após o tratamento ser interrompido. A relação dose-resposta da varfarina varia amplamente entre os indivíduos e é influenciada por muitos fatores: idade, peso corporal, doença hepática, quantidade de vitamina K_1 na dieta, fatores genéticos, uso concomitante de drogas, adesão do paciente e ajustes inadequados da dose.[1] Desses fatores, o ajuste inadequado da dose e a orientação adequada ao paciente são os mais facilmente corrigíveis.

O efeito da varfarina deve ser cuidadosamente monitorado para evitar intoxicação ou subdosagem. O monitoramento laboratorial é efetuado pela medida do tempo de protrombina e é relatado sob a forma de razão de normatização internacional (INR). Durante o início da terapia com varfarina, a INR reflete principalmente a depressão do fator VII, que tem uma meia-vida de apenas 6 horas. Há evidências de que a

confiabilidade do monitoramento da varfarina é melhorada fazendo-se o controle da posologia por um serviço de administração da anticoagulação e usando-se algoritmos computadorizados. A conveniência do monitoramento é aumentada com o uso de um instrumento portátil de picada digital. A dosagem de varfarina guiada pela farmacogenética foi avaliada em quatro estudos aleatórios, sem produzir provas de que a taxa de hemorragia grave ou complicações tromboembólicas é reduzida, e o custo atual é de US$ 100 a US$ 200 por paciente.

Indicações da Varfarina

A varfarina é eficaz na prevenção primária e secundária da embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial (Capítulo 64); na prevenção da embolia arterial sistêmica em pacientes com doença cardíaca valvular (próteses biológicas e válvulas cardíacas mecânicas [Capítulo 75]); na prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso (Caps. 81 e 98); na prevenção do infarto agudo do miocárdio em pacientes de alto risco (Caps. 72 e 73); e na prevenção de acidente vascular encefálico (AVC) (Capítulo 414), infarto recorrente e morte em pacientes com infarto agudo do miocárdio (Capítulo 73).[2] Uma INR-alvo de 2,5 (intervalo de 2 a 3) é recomendada para quase todas as situações. As exceções são as válvulas cardíacas protéticas mecânicas em posição mitral; as válvulas tipo bola ou disco na posição aórtica; ou qualquer válvula aórtica mecânica na presença de fibrilação atrial, infarto do miocárdio anterior, alargamento do átrio esquerdo ou fração de ejeção baixa. Nestes caso, uma INR de 3 (intervalo de 2,5 a 3,5) é recomendada.

Posologia e Monitoramento

Se for necessário um efeito anticoagulante rápido, a heparina e a varfarina devem ser iniciadas simultaneamente e superpostas durante pelo menos 5 dias. A varfarina é iniciada com uma dose de manutenção estimada em cerca de 5 mg/dia, com a primeira dosagem de INR sendo realizada após 2 a 3 dias, e os pacientes geralmente atingem uma INR de 2 em 4 ou 5 dias. Se não houver aumento na INR após duas ou três doses, a dose diária deve ser progressivamente aumentada até que a INR atinja o alvo. Em pacientes com baixo risco de sangramento, a varfarina pode ser iniciada a uma dose de 10 mg/dia e, em seguida, ajustada de acordo com os resultados diários da INR. O tratamento com heparina é descontinuado quando a INR fica na faixa terapêutica por 2 dias. A INR é, então, realizada duas ou três vezes por semana, durante 1 a 2 semanas e, em seguida, semanalmente até um intervalo máximo de 4 semanas, dependendo da estabilidade dos resultados de INR, e mais frequentemente quando um novo medicamento é adicionado ao tratamento.

Os ajustes da dose quando a INR está fora do intervalo terapêutico deve ser gradual e com base na dose semanal (p. ex., uma alteração de 10 a 20% na dose semanal). Os pacientes devem ser incentivados a manter um caderno de anotações da sua dose e da sua resposta à INR.

Efeitos Colaterais

O sangramento relacionado à varfarina é maior a depender do nível da INR. O risco de hemorragia também aumenta com o uso concomitante de aspirina em pessoas com mais de 65 anos, naqueles com histórico de hemorragia cerebral ou gastrointestinal, e naqueles com graves comorbidades. Os pacientes idosos são mais sensíveis à varfarina, necessitando de doses mais baixas para alcançar a faixa terapêutica, e têm uma tendência aumentada a sangrar, inclusive sangramentos intracranianos, mesmo quando sua INR está na faixa terapêutica (Capítulo 23).

A necrose cutânea induzida por varfarina ocorre em 1 a cada 5.000 pacientes, mais frequentemente em mulheres, e afeta principalmente as mamas, nádegas e coxas. Um desequilíbrio entre os fatores pró-coagulantes moderadamente reduzidos e os inibidores naturais da coagulação que são mais intensamente reduzidos pode causar esse estado de hipercoagulabilidade em pacientes com deficiência congênita de proteína C ou de proteína S (Capítulo 179), deficiência de vitamina K, câncer ou trombocitopenia induzida pela heparina com início prematuro dos antagonistas da vitamina K (Capítulo 175).

Reversão do Efeito da Varfarina

O efeito anticoagulante da varfarina pode ser revertido de três maneiras: pela descontinuação da terapia, retornando a INR ao valor normal em cerca de 5 dias; pela administração de vitamina K_1, com a expectativa de que o efeito anticoagulante será reduzido em 6 horas e revertido em 24 horas; e pela infusão de plasma fresco congelado, de complexo protrombínico ou fator de coagulação VIIa recombinante, que produzem reversão imediata (Tabela 37-1).

Tabela 37-1

Recomendações para inr elevada em pacientes tratados com varfarina com ou sem sangramento

INR	SANGRAMENTO	VARFARINA	VITAMINA K_1	FFP/CCP/rFVIIa
<5	Insignificante	Pular 1 dose ou reduzir a dose	Não	Não
5-9,9	Insignificante	Pular 1-2 doses	1-2,5 mg VO*	Não
≥10	Insignificante	Suspender	2,5-5 mg VO	Não
Qualquer uma	Grave ou potencialmente fatal	Suspender	10 mg EV† e repetir SN	Sim

CCP = concentrado do complexo de protrombina; FFP = plasma fresco congelado; INR = Razão de normatização internacional; rFVIIa, fator recombinante; SN = se necessário; VIIa; VO = via oral.

*Apenas para os alto risco de sangramento.[26]

†A infusão intravenosa (EV) deve ser administrada lentamente.

Heparina e Heparinas de Baixo Peso Molecular

Heparina

A heparina liga-se à antitrombina (AT), aumentando, assim, a taxa em que a AT inativa

a trombina, o fator X ativado (fator Xa) e outras enzimas de coagulação. A heparina acelera a inativação da trombina pela antitrombina ao fornecer um substrato ao qual a enzima e o inibidor se ligam para formar um complexo ternário (Fig. 37-2). Por outro lado, a inativação do fator Xa pelo complexo AT-heparina não requer a formação do complexo ternário e é conseguida através da ligação da heparina-AT ligada ao fator Xa. A heparina liga-se a várias proteínas derivadas do plasma, das plaquetas e das células endoteliais que competem com a antitrombina pela ligação à heparina. A ligação da heparina às proteínas plasmáticas contribui para a variabilidade da sua resposta anticoagulante, enquanto a ligação aos macrófagos hepáticos é responsável pela sua depuração dependente de dose. Ambas as propriedades contribuem para o efeito anticoagulante imprevisível da heparina e a necessidade de monitoramento laboratorial.

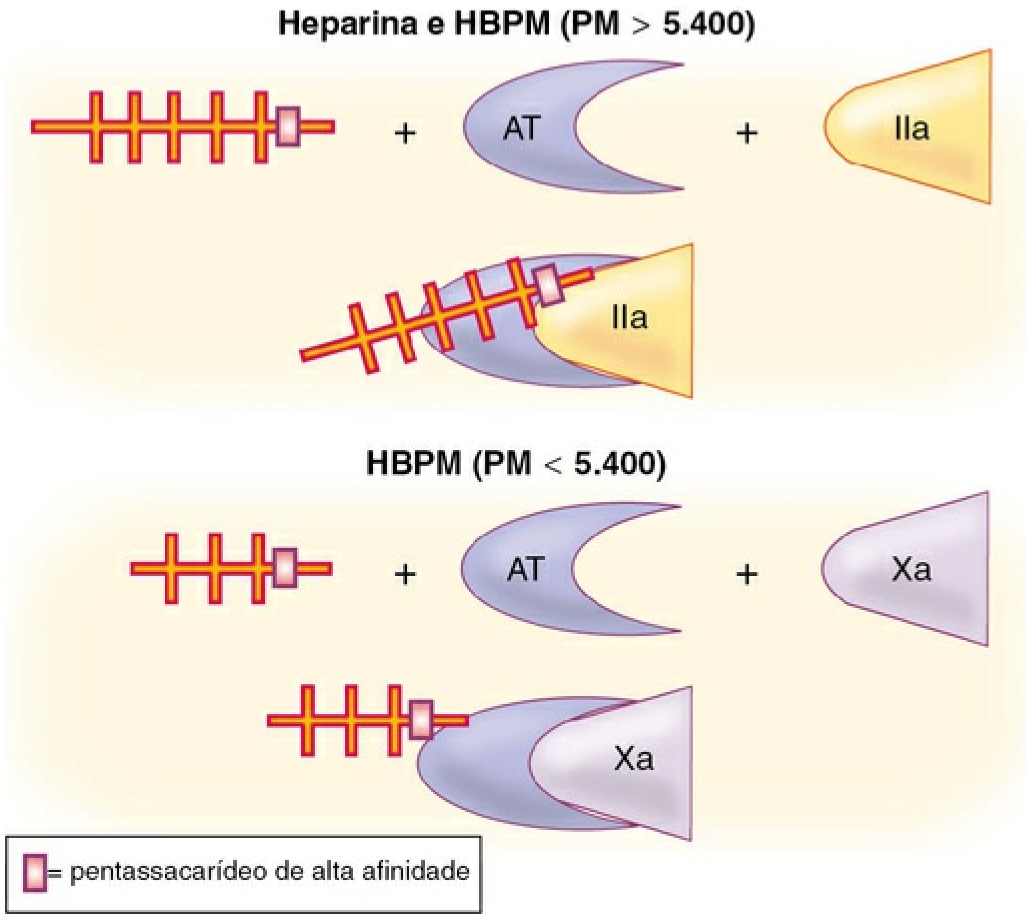

FIGURA 37-2 Apenas um terço das moléculas de heparina contendo pentassacarídeos de alta afinidade e um quinto das moléculas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) contendo pentassacarídeos ativam a antitrombina (AT).
Praticamente todas as moléculas de heparina de alta afinidade são suficientemente grandes para ligarem a AT ao fator IIa (trombina). Por outro lado, apenas 25 a 50% de moléculas das HBPM têm um peso molecular de 5.400 ou mais; e, embora estas moléculas menores inativem o fator Xa, elas não inativam o fator IIa. Apesar de a heparina ter atividade anti-Xa e anti-IIa igual, a HBPM tem atividade reduzida antifator IIa.

A heparina é efetiva para prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso,[3-5] para o tratamento inicial de pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio,[6,7] em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sob circulação extracorpórea,[8] em pacientes submetidos à cirurgia vascular,[9] e durante e após angioplastia coronariana e uso de *stents*

coronarianos.[8]

Os efeitos anticoagulantes da heparina usualmente são monitorados pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). O efeito terapêutico é atingido quando a relação do TTPA é equivalente a um nível de heparina de 0,3 a 0,7 unidade de antifator Xa, o que para muitos reagentes é uma relação de TTPA de 1,5 a 2,5.[4] O risco de complicações hemorrágicas é potencializado com o aumento da dose de heparina, que, por sua vez, se relaciona à resposta anticoagulante. No entanto, outros fatores clínicos como cirurgia recente, trauma e procedimentos invasivos também são importantes como preditores de sangramento durante o tratamento com heparina.

Para o tratamento de tromboembolismo venoso, a heparina é administrada em doses de 80 U/kg seguidas por 18 U/kg por hora em infusão contínua. A dose é ajustada de acordo com o resultado do TTPA após 6 horas usando-se um nomograma validado. Doses mais baixas (70 U/kg ou 5.000 U seguidas de 15 U/kg/hora ou 1.000 U/hora) de heparina são utilizadas em pacientes com isquemia aguda do miocárdio, que também recebem aspirina e antagonistas do complexo de glicoproteína plaquetária Ilb/IIIa (GPIIb-IIIa) ou terapia trombolítica.

As principais complicações da heparina são sangramento e trombocitopenia induzida pela heparina. As complicações menos comuns são osteoporose e hiperpotassemia induzidas pela heparina. O sangramento relacionado à heparina é dependente de dose, e o risco torna-se aumentado nos pacientes que se submetem a um procedimento invasivo e se a heparina for usada em combinação com um antagonista da GPIIb-IIIa ou um agente trombolítico.

Se trombocitopenia induzida por heparina (Capítulo 175) for suspeitada clinicamente e tratamento anticoagulante for indicado, a heparina deve ser suspensa e substituída por um inibidor da trombina, seja hirudina (lepirudina) ou seja argatroban. A varfarina não deve ser usada sozinha para tratar a trombocitopenia induzida por heparina aguda porque pode agravar o processo trombótico, mas é segura quando usada em combinação com um inibidor da trombina depois que a contagem de plaquetas tenha subido acima de 100×10^9/L.

Heparinas de Baixo Peso Molecular

As HBPMs são fragmentos produzidos pela despolimerização química ou enzimática da heparina. As HBPMs têm aproximadamente um terço do tamanho da heparina (Tabela 37-2). A despolimerização da heparina modifica o perfil anticoagulante. Como resultado, as HBPMs têm menos ligações proteicas e celulares e, como consequência, têm uma dose-resposta mais previsível, melhor biodisponibilidade e uma meia-vida plasmática mais longa que a heparina regular. As HBPMs podem, portanto, ser administradas por via subcutânea uma vez por dia sem monitoramento laboratorial.

Tabela 37-2

Perfis anticoagulantes, pesos moleculares, meias-vidas plasmáticas e doses recomendadas das heparinas de baixo peso molecular comerciais

				Dose Recomendada (Unidades Internacionais de Anti-Xa)		
AGENTE	RELAÇÃO ANTI-X_A/ANTI-II_A	PESO MOLECULAR	MEIA-VIDA PLASMÁTICA (MIN.)	PROFILAXIA CIRÚRGICA GERAL	PROFILAXIA CIRÚRGICA ORTOPÉDICA	TRATAMENTO INTENSIVO
Enoxaparina	2,7:1	4.500	129-180	4.000 U SC 1 vez ao dia	4.000 U SC 1 vez ao dia ou 3.000 U SC duas vezes ao dia	7.000 U SC 2 vezes ao dia[*†] ou 10.500 U SC 1 vez ao dia[*]
Dalteparina	2:1	5.000	119-139	2.500 U SC 1 vez ao dia	2.500 U SC duas vezes ao dia ou 5.000 U SC 1 vez ao dia	8.400 U SC 2 vezes ao dia[*†] ou 14.000 U SC 1 vez ao dia[*]
Nadroparina	3,2:1	4.500	132-162	2.850 U SC 1 vez ao dia	2.700 U SC 1 vez ao dia,[*] 4.000 U SC 1 vez ao dia[*] a partir do 4° dia	13.300 U SC 1 vez ao dia [*]
Tinzaparina (Innohep nos EUA)	1,9:1	4.500	111	3.500 U SC 1 vez ao dia	3.500 U SC 1 vez ao dia[*] ou 4.500 U SC 1 vez ao dia[*]	12.250 U 1 vez ao dia [*]
Ardeparina	2:1	6.000	200		50 U/kg SC 2 vezes ao dia	
Danaparoide[‡]	20:1	6.500	1.100	750 U SC 1 vez ao dia	750 U SC 2 vezes ao dia	2.500 U EV, em seguida, 4 horas de 400 U/hora e 300 U/hora, em seguida, 200 U/hora; ou 2.000 U SC 2 vezes ao dia

EV = via intravenosa; SC = via subcutânea.

[*]Dose ajustada ao peso; dose indicada a um paciente de 70 kg.

[†]A dose diária mais alta é para síndromes coronárias agudas; a dose mais baixa é para trombose venosa profunda.

[‡]Odanaparoide sódico é um heparinoide.

Em comparação à heparina, que tem uma relação de atividade de antifator Xa para antifator IIa de aproximadamente 1:1, as várias HBPMs têm relações de antifator Xa para antifator IIa variando entre 4:1 e 2:1, dependendo da sua distribuição de tamanho molecular. As HBPMs são depuradas principalmente pela via renal. HBPMs estão associadas a uma incidência mais baixa de trombocitopenia induzida por heparina e osteoporose induzida por heparina do que a heparina.

As HBPMs são eficazes na prevenção e no tratamento de tromboembolismo venoso

(TEV) (Capítulo 81), [3-5] no tratamento de pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (Caps. 72 e 73),[7] e como um adjuvante para terapia fibrinolítica nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (Capítulo 73).[6]

Pentassacarídeos

Com base no conhecimento da sequência de ligação da antitrombina na heparina, foi sintetizado um pentassacarídeo, o fondaparinux, com alta afinidade pela antitrombina. A estrutura do fondaparinux foi modificada para aumentar sua afinidade pela antitrombina. O fondaparinux inativa o fator Xa por um mecanismo mediado pela antitrombina. Como ele é muito curto para ligar a antitrombina à trombina, o fondaparinux não possui atividade contra a trombina.

Após injeção subcutânea, o fondaparinux é absorvido completa e rapidamente, e exibe uma biodisponibilidade de 100%. O volume de distribuição é semelhante ao do volume sanguíneo. O fármaco é excretado inalterado principalmente na urina, com uma meia-vida final de 17 horas em voluntários jovens e de 21 horas em voluntários idosos.[4]

O fondaparinux circula principalmente ligado à antitrombina com uma ligação mínima a outras proteínas plasmáticas. Estudos clínicos e experimentais limitados sugerem que o fondaparinux apresenta menor risco para trombocitopenia induzida por heparina do que a heparina ou as HBPMs, bem como baixo risco de perda óssea e de reações cutâneas locais.

O fondaparinux é eficaz na prevenção e no tratamento do TEV[3,5] e também é eficaz no tratamento das síndromes coronárias agudas.[6,7]

Novos Anticoagulantes

As limitações dos anticoagulantes tradicionais promoveram o desenvolvimento de uma variedade de novos agentes anticoagulantes que atuam em diferentes mecanismos específicos da coagulação.

Inibidores Diretos da Trombina

Os inibidores diretos da trombina atuam independentemente da antitrombina inativando a trombina livre e a trombina ligada à fibrina. Os inibidores diretos da trombina são a hirudina, os fragmentos sintéticos da hirudina (hirugen, lepirudina e bivalirudina [Hirulog]), e os inibidores de baixo peso molecular que reagem com o local ativo da trombina (dabigatrano e argatroban).[10]

A bivalirudina está aprovada para uso na angioplastia coronariana (Capítulo 73),[11] e o argatroban e a lepirudina estão aprovados para uso em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (Capítulo 175). Os dados comparativos entre o argatroban e a hirudina para uso na trombocitopenia induzida por heparina até o memoento tiveram resultados limitados em relação à sua eficácia e segurança relativa. O argatroban é metabolizado no fígado, podendo ser utilizado por pacientes com insuficiência renal;

enquanto os outros inibidores diretos da trombina têm sua eliminação através da excreção renal, podendo ser utilizados em pacientes com doença hepática.

O etexilato de dabigatrana é metabolizado por esterases onipresentes para a dabigatrana, um inibidor da trombina local ativo e reversível. A biodisponibilidade após a administração oral é de 6%, a meia-vida é de 12 a 17 horas com prolongamento substancial em caso de insuficiência renal devido à eliminação predominantemente renal do medicamento. O etexilato de dabigatrana foi aprovado na Europa e em vários outros países para a profilaxia do TEV após artroplastia de quadril ou joelho (primeira dose de 110 mg seguida de 220 mg uma vez por dia; para pacientes acima de 70 anos de idade ou com *clearance* de creatinina de 30 a 50 mL/min, primeira dose de 75 mg seguida de 150 mg por dia). Tem efeito semelhante ao da enoxaparina (40 mg por via subcutânea diariamente).[12] A dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia) é mais efetiva do que a varfarina para a profilaxia de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial; entretanto, uma dose mais baixa (110 mg duas vezes ao dia) é igualmente eficaz e tem menor risco de um sangramento significativo. Quanto ao risco de sangramento, ambas as doses resultaram em menor risco de hemorragias intracranianas do que a varfarina.[13] A dabigatrana foi aprovada para este uso nos Estados Unidos e no Canadá. No tratamento do TEV, a dabigatrana (150 mg duas vezes por dia) tem efeito semelhante ao da varfarina, sendo tão segura quanto esta quanto ao risco de sangramento.[14]

Inibidores Diretos do Fator Xa

Alguns inibidores específicos do fator Xa dirigidos para o local ativo de pequeno peso molecular foram projetados e estão em vários estágios de desenvolvimento clínico (rivaroxabana, apixabana, betrixabana, edoxabana). Diferente das heparinas e dos pentassacarídeos, os inibidores diretos inativam o fator Xa sem precisar da antitrombina como cofator.[10]

A rivaroxabana, um derivado de oxazolidinona, tem uma biodisponibilidade de 80%, atinge a concentração plasmática máxima em 1 a 4 horas após a administração oral, e tem uma meia-vida de 5 a 9 horas em voluntários jovens e de 11 a 13 horas em voluntários idosos. Um terço de sua eliminação ocorre por meio da via hepatofecal; um terço, intacto pelos rins; e um terço, como metabolito pelos rins. A rivaroxabana (10 mg por dia durante 30-39 dias) é mais eficaz do que a enoxaparina em pacientes submetidos à artroplastia de quadril ou joelho, porém tem maior tendência para sangramento.[15]

A apixabana tem uma alta biodisponibilidade, eliminação por mais de uma via e uma meia-vida de 12 horas. Para a profilaxia do TEV após a artroplastia do joelho, o apixaban (2,5 mg duas vezes ao dia) tem eficácia semelhante ou superior à HBPM e risco de sangramento semelhante ou inferior.[16,17]

Medicamentos com Atividade nas Plaquetas

Os medicamentos com atividade nas plaquetas inibem diferentes etapas da ativação plaquetária (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, cilostazol e dipiridamol) ou do recrutamento plaquetário (antagonistas abciximab GPIIb-IIIa, tirofiban e eptifibatide)

(Fig. 37-3).[10,18]

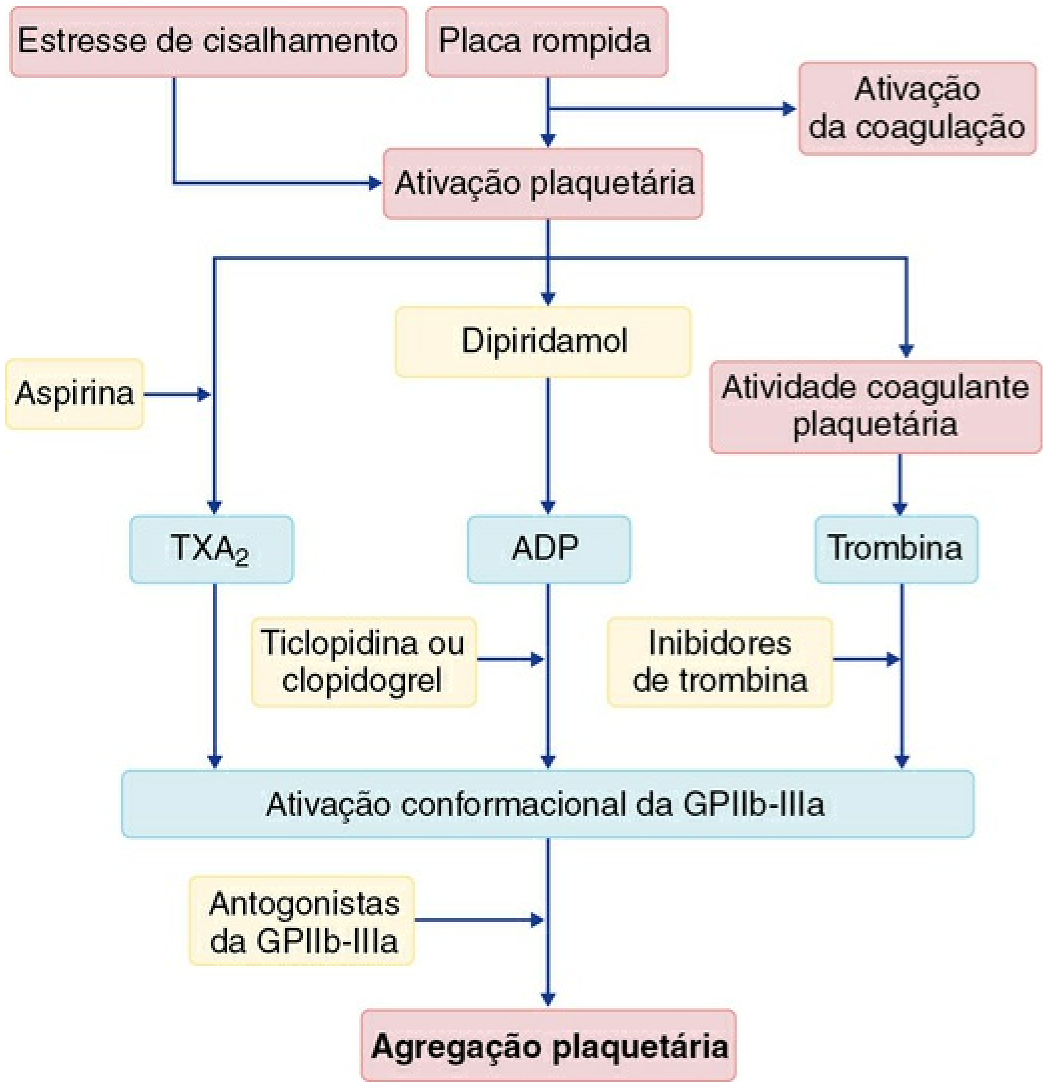

FIGURA 37-3 Locais de ação dos inibidores plaquetários.
ADP = adenosina difosfato; GPIIb-IIIa = complexo de glicoproteína IIb/IIIa; TXA_2 = tromboxano A_2.

Aspirina e Outros Inibidores da Ciclo-oxigenase

Mecanismo de Ação e Farmacologia

A aspirina inativa permanentemente as isoenzimas ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2) que catalisam a conversão do ácido araquidônico para a prostaglandina H_2, um precursor de uma variedade de eicosanoides, incluindo o tromboxano A_2 nas plaquetas e a prostaciclina (prostaglandina I_2) nas células endoteliais vasculares.

A aspirina é rapidamente absorvida no estômago e no intestino delgado, atingindo concentrações plasmáticas máximas cerca de 30 minutos após a ingestão, tendo uma meia-vida de cerca de 15 minutos. A inibição da função plaquetária acontece após 1 hora da ingestão da aspirina não revestida, mas pode ser retardada com a administração de aspirina com revestimento entérico. Se apenas comprimidos com revestimento entérico estiverem disponíveis e um efeito rápido for necessário, os comprimidos devem ser

mastigados.

A aspirina potencializa os efeitos antitrombóticos da varfarina (em pacientes de alto risco), do dipiridamol (em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico), do clopidogrel (em pacientes submetidos a angioplastia coronariana com *stents* ou isquemia miocárdica aguda) e da heparina (na prevenção de abortos recorrentes em mulheres grávidas com síndrome de anticorpo antifosfolípide e em pacientes com isquemia coronariana aguda). A aspirina produz um pequeno aumento de sangramentos e um mínimo aumento no risco de hemorragia cerebral. Ela também potencializa o risco de sangramento quando associada a outros agentes antitrombóticos.

Os efeitos colaterais gastrointestinais são dependentes da dose. A aspirina é contraindicada para pacientes com doença ulcerosa péptica, asma induzida por aspirina, e se os efeitos colaterais gastrointestinais forem graves.

Usos Clínicos

Com base nos resultados de uma meta-análise, há evidências de que a aspirina reduz a morte por causas vascular em aproximadamente 15% e os eventos vasculares não fatais em cerca de 30% em pacientes com doença cardiovascular (Tabela 37-3).[18] Esses efeitos são obtidos em pacientes com isquemia silenciosa do miocárdio ou angina estável, angina instável, infarto do miocárdio sem supra de ST, infarto do miocárdio com supra de ST e acidente vascular encefálico isquêmico.[6-8,19] A aspirina também é eficaz após a angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização do miocárdio[8] e na prevenção de eventos coronarianos sintomáticos em mulheres e homens assintomáticos acima de 50 anos.[8,18] A aspirina tem uma relação risco-benefício favorável para a prevenção secundária em pacientes com doença vascular evidente, mas a relação risco-benefício é marginal quando a aspirina é usada como prevenção primária em indivíduos assintomáticos, mesmo no diabetes do tipo 2.[20] A aspirina é menos eficaz do que os anticoagulantes orais na prevenção de AVE recorrente em pacientes com fibrilação atrial[21] e menos eficaz do que HBPM ou varfarina na prevenção do tromboembolismo venoso.[3]

Tabela 37-3

Resumo do grau de recomendações para a terapia antitrombótica

O Grau 1A indica que os especialistas estão certos de que os benefícios superam ou não superam os riscos, malefícios e custos. O Grau 2A indica que eles são menos determinados, resultando em uma recomendação mais fraca.

PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO (Caps. 81 e 98)[3]

Recomendações Gerais

Cada hospital geral deve desenvolver uma estratégia ativa e formal para prevenção do tromboembolismo venoso, como, por exemplo, sistemas informáticos de apoio às decisões (grau 1A)

Pacientes em alto risco de (ou com) sangramento ativo: métodos mecânicos

como meias elásticas ou compressão pneumática intermitente (grau 1A)
Cirurgia Geral
Cirurgia geral de risco moderado: HBPM, baixa dose de heparina não fracionada ou fondaparinux não fracionados (grau 1A)
Cirurgia geral de alto risco: HBPM, baixa dose de heparina não fracionada ou fondaparinux não fracionados (grau 1A); para os procedimentos maiores até a alta hospitalar (grau 1A)
Cirurgia ginecológica maior para doença benigna: HBPM, ou baixa dose de heparina não fracionada a cada 12 horas (grau 1A)
Cirurgia hepática extensa para doença maligna: baixa dose de heparina não fracionada a cada 8 horas, doses mais elevadas de HBPM ou compressão pneumática intermitente contanto que o paciente não esteja deambulando (grau 1A)
Principais Cirurgias Ortopédicas
Cirurgia eletiva de artroplastia total do quadril: HBPM subcutânea iniciada 12 horas antes ou 12-24 horas após a cirurgia, ou 4-6 horas após a cirurgia com metade da dose; fondaparinux iniciado 6-24 horas após a cirurgia; ou varfarina ajustada à dose (INR-alvo de 2,5; intervalo de 2 a 3) iniciada no pré-operatório ou imediatamente após a cirurgia (grau 1A)
Cirurgia eletiva de artroplastia total do joelho: HBPM, fondaparinux ou varfarina ajustada à dose (grau 1A)
Cirurgia de fratura do quadril: fondaparinux (grau 1A)
A profilaxia anticoagulante deve ser continuada por pelo menos 10 dias (grau 1A). A profilaxia estendida deve ser administrada por até 35 dias com HBPM após a artroplastia total do quadril e com fondaparinux após a cirurgia de fratura do quadril (grau 1A). A ultrassonografia doppler de rastreio de rotina no momento da alta hospitalar ou durante o acompanhamento ambulatorial não é recomendada em pacientes assintomáticos após artroplastia total do quadril ou artroplastia total do joelho (grau 1A).
Lesões isoladas da extremidade inferior distal: a tromboprofilaxia de rotina não é recomendada (grau 2A)
Neurocirurgia, Queimaduras, Trauma e Lesão Aguda da Medula Espinal
Neurocirurgia: compressão pneumática intermitente (grau 1A) ou HBPM iniciada após a cirurgia (grau 2A)
Traumas ou queimaduras: todos os pacientes vítimas de queimaduras com pelo menos um fator de risco para TEV e todos os pacientes com um trauma maior ou lesão aguda da medula espinal devem receber tromboprofilaxia se não existir contraindicação (grau 1A). A HBPM é iniciada assim que for considerada segura (grau 1A)
Condições Clínicas
Pacientes gravemente doentes, com mobilidade reduzida e com pelo menos um fator de risco adicional para TEV: dose baixa de heparina não fracionada, HBPM ou fondaparinux (grau 1A)

Cuidados Intensivos (UTI)
A maioria dos pacientes deve, após a avaliação apropriada do risco para TEV, receber tromboprofilaxia: se clinicamente doentes ou no pós-operatório — com heparina não fracionada ou HBPM, com grande trauma ou cirurgia ortopédica — com HBPM (grau 1A)
TRATAMENTO DA DOENÇA TROMBOEMBÓLICA VENOSA (Caps. 81 e 98)[5]
Tratamento Intensivo
Tratamento agudo: HBPM ou heparina não fracionada IV, dose ajustada SC ou dose fixa SC, ou fondaparinux (grau 1A)
Iniciar o tratamento com antagonistas da vitamina K no 1° dia (grau 1A)
Pacientes com TVP: deambulação precoce quando possível (grau 1A)
Anticoagulação A Longo Prazo
Pacientes com TEV e câncer: tratar com HBPM durante os primeiros 3-6 meses (grau 1A)
Pacientes com um primeiro episódio de TEV e fatores de risco reversíveis ou de tempo limitado: tratar com antagonistas da vitamina K por 3 meses (grau 1A)
Pacientes com um primeiro episódio de TEV sem fatores de risco: tratar por pelo menos 3 meses e a longo prazo se não houver fatores de risco para sangramento e o monitoramento adequado da anticoagulação for viável (grau 1A)
Após dois ou mais episódios: tratar a longo prazo (grau 1A)
Ajustar a dose do antagonista da vitamina K para manter uma INR-alvo de 2,5 com um intervalo entre 2 e 3 para todas as durações de tratamento (grau 1A)
Em pacientes com uma preferência pela realização de INR menos frequente após os primeiros 3 meses, continuar com INR entre 1,5 e 1,9 (grau 1A)
Prescrever meia elástica de compressão com uma pressão de tornozelo de 30 a 40 mm Hg durante 2 anos após TVP proximal (grau 1A)
Mulheres que engravidam em uso de varfarina após TEV: substituir por heparina não fracionada ou HBPM (grau 1A)
Mulheres que estão usando varfarina ou heparina não fracionada e que desejam amamentar: continuar com a medicação (grau 1A)
FIBRILAÇÃO ATRIAL (Capítulo 64)[21]
Pacientes com AVE Isquêmico Prévio, AIT, Embolia Sistêmica ou com Pelo Menos um Fator de Risco para AVE
Abordagem-padrão: anticoagulação com varfarina (INR de 2,5; intervalo de 2 a 3) (grau 1A)
Varafrina contraindicada ou rejeitada pelo paciente: aspirina, 75 a 325 mg diariamente
A aspirina associada à dose baixa fixa de varfarina não deve ser usada
DOENÇA CARDÍACA VALVULAR E ESTRUTURAL (Capítulo 75)[27]
Doença da Válvula Mitral
Valvopatia mitral reumática com fibrilação atrial, embolia sistêmica prévia ou

trombo atrial esquerdo: anticoagulação com varfarina (INR de 2,5; intervalo de 2 a 3) (grau 1A)
Prolapso da válvula mitral com AIT sem outra causa identificada: 50 a 162 mg diariamente de aspirina a longo prazo (grau 1A)
Válvulas Cardíacas Mecânicas
Anticoagulação com varfarina (grau 1A)
Forame Oval Patente
Forame oval patente e acidente vascular cerebral: medicamento antiplaquetário
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST E TROMBÓLISE CORONARIANA (Capítulo 73)[6,7]
Todos os pacientes com infarto agudo do miocárdio devem receber aspirina (160 a 325 mg), que deve ser mastigada e engolida já na avaliação inicial feita pela equipe de atendimento médico (grau 1A)
A dose de manutenção de 75 a 162 mg diariamente deve ser mantida por tempo indefinido (grau 1A)
Todos os pacientes devem receber clopidogrel nas doses de 300 mg para pacientes com menos de 75 anos de idade e de75 mg para pacientes com mais de 75 anos sem terapia de reperfusão seguidas por 75 mg diariamente por até 28 dias (grau 1A)
Todos os pacientes devem receber anticoagulação (grau 1A) com fondaparinux para pacientes sem terapia de reperfusão (primeira dose de 2,5 mg IV; em seguida, SC diariamente por 9 dias) (grau 1A), ou com enoxaparina para pacientes submetidos à terapia fibrinolítica e com função renal preservada (grau 2A)
A anticoagulação deve ser estendida por pelo menos 3 meses utilizando-se varfarina (INR 2 a 3) para pacientes com infarto do miocárdio anterior extenso, insuficiência cardíaca grave, trombo intracardíaco ou fibrilação atrial (grau 2A)
Os pacientes com sintomas de infarto do miocárdio inferiores a 12 horas e elevação persistente do segmento ST devem ser rapidamente avaliados para terapia de reperfusão com intervenção percutânea primária da coronária ou trombólise (grau 1A)
A terapia trombolítica deve ser administrada antes da chegada ao hospital, quando possível (grau A), e de preferência dentro dos primeiros 30 minutos da chegada (grau 1A)
Escolha do agente fibrinolítico para pacientes com sintoma de duração <12 horas: estreptoquinase, anistreplase, reteplase, tenecteplase ou alteplase (grau 1A).
Escolha do agente fibrinolítico para pacientes com sintoma de duração <12 horas: estreptoquinase, anistreplase, reteplase, tenecteplase ou alteplase (grau 1A)
Escolha do agente fibrinolítico para pacientes com sintoma de duração <6

horas: alteplase e tenecteplase são superiores à estreptoquinase (grau 1A).

SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST E INTERVENÇÕES CORONARIANAS PERCUTÂNEAS (Caps. 72 e 74)[7,8]

Medicamentos Antiplaquetários

Aspirina de revestimento não entérico na dose de 162 a 325 mg deve ser dada ao paciente para mastigar e engolir o mais rápido possível após a impressão diagnóstica de angina instável (grau 1A). Aspirina por via oral na dosr de 75 a 100 mg por dia deve ser continuada por tempo indefinido (grau 1A)

Em casos de alergia ou intolerância à aspirina: clopidogrel em uma dose de ataque de 300 mg via oral seguida de 75 mg por dia por tempo indefinido (grau 1A)

Pacientes com risco moderado a alto para um evento coronariano isquêmico e candidatos a uma estratégia invasiva inicial: clopidogrel (*bolus* de 300 mg via oral seguido por 75 mg diariamente) ou um antagonista GPIIb-IIIa por via IV (eptifibatida ou tirofibana) (grau 1A), ou ambos (grau 2A)

O clopidogrel deve ser continuado associado à aspirina durante 12 meses (grau 1A)

Anticoagulantes

Heparina não fracionada, HBPM, bivalirudina ou fondaparinux (grau 1A). Para pacientes sob estratégia inicial conservadora : fondaparinux (grau 1A)

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA (Capítulo 71)[8]

Prevenção Primária

Risco moderado ou alto para um evento coronariano: 75 a 100 mg diariamente de aspirina (grau 2A)

Risco muito alto com INR facilmente monitorada: varfarina com INR de aproximadamente 1,5 (grau 2A)

BYPASS COM ENXERTOS DA ARTÉRIA CORONÁRIA (REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA) (Capítulo 74)[8]

Aspirina na dose de 75 a 100 mg diariamente (75 a 162 mg para o enxerto com a artéria mamária) por tempo indefinido (grau 1A), iniciando após a cirurgia (grau 2A)

Descontinuar o clopidogrel 5 dias antes da cirurgia (grau 2A).

TERAPIA ANTITROMBÓTICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA (ICP) (Caps. 72 e 74)[8]

Medicamentos Antiplaquetários

Aspirina na dose de 162 a 325 mg deve ser administrada antes da ICP (grau 1A)

Aspirina na dose de 75 a 100 mg por dia deve ser usada para prevenção secundária de eventos cardiovasculares (grau 1A)

Tienopiridinas

O clopidogrel deve ser associado à aspirina por 12 meses após a colocação de *stents* convencionais (grau 1A) e por pelo menos 12 meses após o *stent*

farmacológico (grau 1A)
Antagonistas da Glicoproteína IIb/IIIa
O abciximabe (0,25 mg/kg *bolus* e infusão de 12 horas em 10 μg/min.) ou a eptifibatida (duas doses *bolus* de 180 μg/kg com 10 minutos de intervalo) devem ser considerados para todos os pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea, especialmente os pacientes com angina instável refratária ou com outras características de alto risco (grau 1A).
TERAPIA ANTITROMBÓTICA NA DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA (Capítulo 79)[9]
Os pacientes devem ser tratados indefinidamente com um antiagregante plaquetário (grau 1A)
Claudicação intermitente moderada a grave e incapacitante que não responde ao exercício e não é candidata à realização de procedimentos invasivos: cilostazol (grau 1A)
Os pacientes com endartectomia de carótida devem ser tratados no pré-operatório com 75 a 100 mg diariamente de aspirina continuada por tempo indefinido (grau 1A)
Associar varfarina à aspirina para a doença arterial periférica não é mais eficaz, mas aumenta o risco de sangramento potencialmente fatal[28]
Cirurgia de *Bypass* Vascular Periférica
Pacientes com *bypass* infrainguinal: 75 a 100 mg/dia de aspirina iniciada no pré-operatório (grau 1A)
Terapia de Anticoagulação no Intraoperatório
Os pacientes submetidos a grandes operações vasculares devem ser sistemicamente anticoagulados com heparina no momento da aplicação de grampos cruzados (grau 1A)
TERAPIA ANTITROMBÓTICA E TROMBOLÍTICA PARA AVE ISQUÊMICO (Capítulo 414)[19]
Tratamento do AVE agudo:
Terapia trombolítica: em pacientes qualificados, t-PA EV em uma dose de 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), com 10% da dose total administrada como um *bolus* inicial e o restante infundido durante 60 minutos (grau 1A)
A estreptoquinase não é recomendada (grau 1A).
Pacientes com AVE isquêmico agudo que não estão recebendo trombólise: Aspirina na dose de 150 a 325 mg/dia inciada precocemente (grau 1A)
TVP ou Profilaxia da Embolia Pulmonar
Para os pacientes com AVE agudo com mobilidade restrita: baixa dose de heparina subcutânea ou HBPM, desde que não haja contraindicação para a anticoagulação (grau 1A)
Prevenção do AVE
Eventos isquêmicos cerebrais não cardioembólicos (AVE ou AIT aterotrombótico, lacunar ou criptogênico): antiagregantes plaquetários (grau 1A); de preferência, a associação da aspirina com o dipiridamol de liberação

estendida (25/200 mg) (grau 1A), ou, de outra forma, 50 a 100 mg/dia de aspirina ou o clopidogrel (75 mg por dia) são opções aceitáveis para a terapia inicial

Pacientes com síndrome coronariana aguda recente: clopidogrel associado à aspirina (75 a 100 mg diariamente) (grau 1A)

AVE e lesões ateroescleróticas aórticas: antiagregantes plaquetários

Eventos isquêmicos cardioembólicos: varfarina a longo prazo (INR-alvo de 2,5; intervalo de 2 a 3) para fibrilação atrial (grau 1A)

Endarterectomia carotídea: 50 a 100 mg/dia de aspirina antes da endarterectomia da carotídea e a longo prazo

AIT = ataque isquêmico transitório; aPTT = tempo de tromboplastina parcial ativado; AVC = acidente vascular encefálico; CCP = concentrado do complexo de protrombina; ECG = eletrocardiograma; EV = via intravenosa; FFP = plasma fresco congelado; HBPM = heparina de baixo peso molecular; ICP = intervenção coronariana percutânea; INR = Razão de normatização internacional; rFVIIa = fator recombinante VIIa; SC = via subcutânea; TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda; t-PA = ativador do plasminogênio tecidual.

Inibidores da Fosfodiesterase

O dipiridamol e o cilostazol são inibidores da fosfodiesterase que elevam os níveis da adenosina cíclica plaquetária e do monofosfato de guanina (AMPc e GMPc). Eles bloqueiam a reatividade plaquetária e também inibem a vasoconstrição. O efeito colateral mais comum é a cefaleia.

O dipiridamol é um derivado pirimidopirimidina com uma meia-vida final de 10 horas e eliminação principalmente por excreção biliar. Os resultados favoráveis foram obtidos com uma preparação de liberação modificada em pacientes com acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório prévios, nos quais o risco de acidente vascular encefálico foi reduzido em 16% com dipiridamol isolado e em 37% com aspirina e dipiridamol associados em comparação ao placebo.[18,19]

Em uma meta-análise, o cilostazol (100 mg duas vezes ao dia) mostrou melhorar a distância máxima de caminhada livre de dor em pacientes com claudicação intermitente.[22] O cilostazol é contraindicado para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva devido a relatos de eventos fatais com medicamentos similares.

Tienopiridinas

Ticlopidina, clopidogrel e prasugrel são tienopiridinas que inibem a agregação plaquetária induzida por adenosina difosfato por meio da ação de seus metabólitos ativos no nível do receptor de $P2Y_{12}$. Ambos os medicamentos são administrados por via oral, mas o seu início de ação é retardado até que os seus metabólitos ativos sejam formados. Da mesma forma, a recuperação da função plaquetária é adiada até que as plaquetas circulantes afetadas sejam substituídas por plaquetas recém-formadas não afetadas.

Com base em um melhor perfil de segurança e igual eficácia, o clopidogrel tem substituído a ticlopidina. O clopidogrel é rapidamente absorvido e metabolizado, produzindo inibição da agregação plaquetária após 90 minutos da administração de uma dose oral de ataque de 300 mg. Com administração diária de baixas doses (75 mg), há inibição cumulativa da função plaquetária, com retorno ao normal 7 dias após a da última dose de clopidogrel.

O clopidogrel é mais efetivo que a aspirina em pacientes que sofreram um acidente vascular encefálico ou infarto do miocárdio recentes e em pacientes que se apresentam com doença arterial periférica sintomática.[6,9,19] O benefício adicional com relação à aspirina é modesto e semelhante ao observado com a ticlopidina (redução do risco relativo de aproximadamente 10%). A associação de clopidogrel com aspirina é mais eficaz que a aspirina isolada em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação de ST (redução do risco de 20%)[7] e em pacientes com fibrilação atrial,[23] mas às custas de aumento modesto de sangramento. A associação de clopidogrel com aspirina também é mais eficiente que a aspirina sozinha em pacientes que tiveram intervenção coronária percutânea. O clopidogrel parece ser tão bem tolerado quanto a aspirina.[18]

O prasugrel é mais potente e tem um início de ação mais rápido que o clopidogrel.[10] Administrado em *bolus* de 60 mg seguido de 10 mg por dia, quando comparado com o clopidogrel, o prasugrel reduz o risco absoluto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico em 2,2%, o que é parcialmente compensado por um aumento absoluto de hemorragia grave de 0,5%.[24]

O ticagrelor, um inibidor oral direto e reversível do receptor $P2Y_{12}$ fornece uma resposta mais rápida do que as tienopiridinas.[10] Em um estudo randomizado com pacientes com síndromes coronárias agudas, o ticagrelor foi mais eficaz que o clopidogrel, proporcionando uma redução absoluta de risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico de 1,9%, sem qualquer aumento significativo de sangramento.[25]

Antagonistas do Receptor de Integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa)

A via final comum da agregação plaquetária é mediada pela ligação do fibrinogênio à integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa) funcionalmente ativa na superfície da plaqueta. Os inibidores deste processo são os anticorpos monoclonais, os peptídeos sintéticos contendo Arg-Gly-Asp (RGD) ou contendo Lys-Gly-Asp (KGD) e os RGD peptidomiméticos e miméticos não peptídicos. Estes compostos são administrados por via intravenosa e inibem a função das plaquetas competindo com o fibrinogênio (e fator de von Willebrand) pela ocupação do receptor de integrina da plaqueta.[18] O abciximabe (ReoPro®), um anticorpo quimérico 7E3 murino-humano, inibe a agregação plaquetária de um modo dependente da concentração. A função plaquetária é prejudicada rapidamente depois de um *bolus* IV de abciximabe e recupera-se gradualmente ao longo de 24 a 48 horas. A tirofibana (MK-383; Agrastat®) é um derivado não peptídico da tirosina. Tem uma meia-vida plasmática de 1,6 hora, e seu efeito sobre a hemostasia é revertido em 4 horas após a suspensão do tratamento. A eptifibatida (Integrilin nos EUA

e na Europa, e sem registro no Brasil) é um heptapeptídio cíclico sintético com laços dissulfeto. Tem um início e término de ação rápidos, e o seu efeito sobre a função plaquetária fica reduzido em mais de 50% após 4 horas.

Todos os três antagonistas do receptor GP IIb/IIIa são agentes intravenosos efetivos em pacientes submetidos a intervenções coronarianas percutâneas[8] (Capítulo 74), e a tirofibana e a eptifibatida são efetivos em pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST.[7] Os antagonistas do receptor GP IIb/IIIa são administrados em combinação com heparina e aspirina. Inibidores não peptídicos da GP IIb/IIIa oralmente ativos foram desenvolvidos para uso em longo prazo, mas os resultados dos ensaios clínicos foram desapontadores.

Agentes Fibrinolíticos

Os agentes fibrinolíticos convertem o plasminogênio em enzima plasmina, que então degrada fibrina a fragmentos solúveis, lisando o trombo. Dos agentes fibrinolíticos disponíveis, a estreptoquinase e a uroquinase não são específicos para fibrina; em contraste, o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) (alteplase) e a variante de rt-PA tenecteplase são relativamente específicos para fibrina. (Capítulo 73).

A estreptoquinase é um agente fibrinolítico indireto. Ela se liga ao plasminogênio convertendo-o em uma molécula semelhante à plasmina, que então converte plasminogênio em plasmina. A estreptoquinase tem muitas desvantagens. É antigênica, tornando problemático o seu uso repetido, e alergênica, produzindo calafrios, febre e tremores em alguns pacientes e, em raros casos, anafilaxia. A anistreplase (APSAC) é um complexo acilado de estreptoquinase e lys-plasminogênio. Comparada com a estreptoquinase, é mais fibrinoespecífica, tem uma meia-vida plasmática mais longa e é inativa até que seja seletivamente ativada por desacilação na superfície da fibrina. Seu perfil de efeitos colaterais, antigenicidade e eficácia são semelhantes ao da estreptoquinase.

A uroquinase é um ativador do plasminogênio que ocorre naturalmente e que difere da estreptoquinase, porque ativa diretamente o plasminogênio e não é antigênica. A uroquinase foi usada extensamente para tratar oclusões vasculares periféricas, mas problemas de produção restringiram sua disponibilidade.

No seu estado natural, o ativador do plasminogênio tecidual é produzido pelo endotélio vascular. A rt-PA (alteplase) é produzida por tecnologia de DNA recombinante. A alteplase não é antigênica ou alergênica e tem maior especificidade pela fibrina do que a estreptoquinase. Tem uma meia-vida curta de cerca de 3 minutos e meio e é administrada sob a forma de infusão IV contínua.

Formas truncadas de rt-PA foram desenvolvidas; a primeira, r-PA (reteplase) é um mutante de cadeia simples por deleção que não possui certos domínios. Como resultado, sua meia-vida é cerca do dobro daquela da rt-PA, permitindo terapia com *bolus* duplo com intervalo de 30 minutos. A r-PA tem menor afinidade pela fibrina do que a rt-PA, mas a depleção de fibrinogênio com r-PA é menor do que com a estreptoquinase. Nenhuma antigenicidade foi relatada com este composto.

TNK-tPA (tenecteplase) é um ativador do plasminogênio tecidual mutante com substituição de aminoácidos em três locais. Comparada à rt-PA, tem meia-vida mais longa, o que permite a administração por *bolus* isolado, tem especificidade aumentada pela fibrina e resistência aumentada à inibição por inibidores do ativador do plasminogênio-1.

Grau A

1. Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*. 2008; 133:160S–198S.
2. Schulman, S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003; 349:675–683.
3. Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:381S–453S.
4. Hirsh, J., Bauer, K. A., Donati, M. B., et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:141S–159S.
5. Kearon, C., Kahn, S. R., Agnelli, G., et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:454S–545S.
6. Goodman, S. G., Menon, V., Cannon, C. P., et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:708S–775S.
7. Harrington, R. A., Becker, R. C., Cannon, C. P., et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:670S–707S.
8. Becker, R. C., Meade, T. W., Berger, P. B., et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:776S–814S.
9. Sobel, M., Verhaeghe, R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:815S–843S.
10. Weitz, J. I., Hirsh, J., Samama, M. M. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:234S–256S.
11. Stone, G. W., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358:2218–2230.
12. Wolowacz, S. E., Roskell, N. S., Plumb, J. M., et al. Efficacy and safety of dabigatrano etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2009; 101:77–85.
13. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., et al. Dabigatran *versus* warfarin in

patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139–1151.

14. Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., et al. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361:2342–2352.
15. Eriksson, B. I., Kakkar, A. K., Turpie, A. G., et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91:636–644.
16. Lassen, M. R., Raskob, G. E., Gallus, A., et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009; 361:594–604.
17. Lassen, M. R., Raskob, G. E., Gallus, A., et al. Apixaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2010; 375:807–815.
18. Patrono, C., Baigent, C., Hirsh, J., et al. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:199S–233S.
19. Albers, G. W., Amarenco, P., Easton, J. D., et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:630S–669S.
20. De Berardis, G., Sacco, M., Strippoli, G. F., et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339:b4531.
21. Singer, D. E., Albers, G. W., Dalen, J. E., et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 2008; 133:546S–592S.
22. Robless, P., Mikhailidis, D. P., Stansby, G. P. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2008. [CD003748].
23. Connolly, S. J., Pogue, J., Hart, R. G., et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360:2066–2078.
24. Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., et al. Prasugrel *versus* clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001–2015.
25. Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., et al. Ticagrelor *versus* clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1045–1057.
26. Crowther, M. A., Ageno, W., Garcia, D., et al. Oral vitamin K *versus* placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:293–300.
27. Salem, D. N., O'Gara, P. T., Madias, C., et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133:593S–629S.
28. Anand, S., Yusuf, S., Xie, C., et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:17–227.

Leituras sugeridas

Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1849–1860. *O benefício final da aspirina é mais convincente na prevenção secundária do que na prevenção primária da doença vascular.*

Gurbel, P. A., Tantry, U. S. Combination antithrombotic therapies. *Circulation*. 2010; 121:569–583. *Artigo de revisão.*

Krishnaswamy, A., Lincoff, A. M., Cannon, C. P. Bleeding complications of unfractionated heparin. *Expert Opin Drug Saf*. 2011; 10:77–84. *Abordagens práticas das doses e do monitoramento.*

Matchar, D. B., Jacobson, A., Dolor, R., et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl Med*. 2010; 363:1608–1620. *Em um estudo randomizado, o autoteste da INR semanal não foi eficaz para retardar o tempo até o primeiro acidente vascular encefálico, sangramento significativo ou óbito em comparação à avaliação mensal do teste-padrão de alta qualidade.*

38

Medicina complementar e alternativa

Mary Charlson

Intervenções complementares e integrativas

Apesar dos grandes avanços da medicina moderna na compreensão dos mecanismos das doenças e na melhora dos tratamentos, muitos pacientes constatam que as terapias convencionais não aliviam completamente o sofrimento de suas doenças. Como resultado, muitos pacientes, especialmente aqueles que sofreram doenças potencialmente fatais, voltam-se para as terapias alternativas ou complementares que acreditam irá fazê-los sentir-se melhor.

A maioria das terapias complementares é disponibilizada em ambientes comunitários e não em instituições de saúde. Em 2007, uma amostra nacionalmente representativa mostrou que em torno de 40% dos adultos e 11% das crianças nos Estados Unidos tinham usado terapias médicas complementares ou alternativas (CAM) no ano anterior. As modalidades de CAM incluem terapias de base biológica, práticas corporais, terapias mente-corpo, medicina energética e outros sistemas médicos; a proporção de adultos norte-americanos usando essas modalidades de CAM em 2007 é mostrada na Tabela 38-1. Como observação, os adultos tiveram mais visitas a praticantes de CAM, incluindo acupunturistas, massoterapeutas e herbalistas, do que com médicos da atenção básica. A maioria das pessoas que utiliza modalidades de CAM não divulga isso aos seus médicos, pois acreditam que seus médicos podem não compreender ou apoiar a utilização dessas abordagens.

Tabela 38-1

Uso de medicina alternativa ou complementar por adultos nos EUA, em 2007

MODALIDADE	% DOS ADULTOS QUE USARAM
TERAPIAS COM BASE BIOLÓGICA	
Produtos naturais ou à base de ervas	17,7
Suplementos dietéticos	N/A
Terapia com base na dieta	3,5
PRÁTICAS CORPORAIS	
Manipulação quiroprática ou osteopática	8,6
Massagem	8,3
Terapias de movimento*	1,5
TERAPIAS MENTE-CORPO	
Biofeedback	0,2
Hipnose	0,2
Meditação	9,4
Imaginação direcionada	2,2
Relaxamento progressivo	2,9
Respirações profundas	12,7
Ioga	6,1
Tai chi	1,0
Qi gong	0,3
MEDICINA ENERGÉTICA†	
Reiki, biocampo e outras terapias	0,5
SISTEMAS MÉDICOS COMPLETOS	
Naturopatia	0,3
Homeopatia	1,8
Ayurveda	0,1
Medicina tradicional chinesa (acupuntura)	1,4
Curandeiros tradicionais	0,4

*Pilates, Trager, Feldenkrais e Alexander.

†A medicina energética é fundamentada na teoria de que há campos de energia em torno e penetrando o corpo humano. As terapias energéticas têm a intenção de manipular esses campos de energia.

A utilização de modalidades de CAM é particularmente elevada em pacientes com câncer. Oitenta por cento dos pacientes que são submetidos a tratamento para câncer utilizam uma ou mais modalidades de CAM e cerca da metade deles conta aos seus oncologistas. O uso de modalidades de CAM não é interrompida quando o tratamento termina; na verdade, os pacientes podem procurar essas modalidades de maneira ainda mais agressiva após o tratamento ser concluído, para surpresa de seus médicos. Quando

os oncologistas dizem aos pacientes que seu tratamento é longo e que eles têm um excelente prognóstico ou que o período crítico para a recorrência passou, eles esperam que os pacientes fiquem bastante aliviados. Com bastante frequência, os pacientes ficam angustiados quando recebem a notícia de que podem voltar a viver normalmente e questionam: "Que vida?" O crescente campo da medicina de sobrevivência reconhece que os pacientes que tiveram câncer podem enfrentar desafios físicos, psicológicos e espirituais contínuos.

Na maioria das vezes, os pacientes que estão se sentindo angustiados são encaminhados a grupos de apoio. De maneira surpreendente, em estudos aleatórios, os grupos de apoio não mostraram melhoras na qualidade de vida em sobreviventes de câncer de mama. A terapia cognitivo-comportamental também pode ser recomendada para pacientes que sofrem de ansiedade após o tratamento para câncer. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que a terapia cognitivo-comportamental pode ser eficaz na melhora do humor de pacientes com câncer. Cada vez mais, os sobreviventes de câncer buscam abordagens complementares ou integrativas para a cura e a saúde, para atender a suas necessidades psicológicas, físicas e espirituais.

A *saúde integrativa* é um quadro amplo que engloba as vias do complexo biológico, psicológico, cultural e social para a saúde e a doença. A *medicina complementar* abrange abordagens adjuvantes à medicina convencional para prevenir ou tratar doenças ou sofrimentos. Essas abordagens alternativas são adotadas em muitas comunidades e culturas diferentes.

A importância das crenças, expectativas e culturas dos pacientes

As crenças sobre saúde e doença e sobre os riscos e benefícios do tratamento estão profundamente enraizadas em um nível da rede cultural e social. Os norte-americanos dependem de redes familiares e sociais para aconselhamento sobre como lidar com a maioria das doenças e procuram médicos em apenas 10 a 20% dos episódios de doença. As redes sociais em muitas comunidades ajudam a determinar as crenças e expectativas de muitos indivíduos com relação à saúde e ao uso de diferentes modalidades de tratamento. Dados emergentes sugerem que, além de determinar as expectativas sobre doença e tratamento, as redes sociais podem ter um impacto profundo na saúde e no afeto. Uma análise recente dos dados Framingham mostrou que a obesidade é disseminada pelas redes sociais. A chance de ficar obeso aumenta em 171% se um amigo torna-se obeso, ou em 40% se um irmão torna-se obeso. A obesidade não foi maior nos países vizinhos, sugerindo que os resultados não ocorreram em função de fatores de confusão ambiental. Em vez disso, a obesidade parece ser propagada pelas redes sociais. Uma análise semelhante dos dados Framingham sugere que a felicidade também é transmitida pelas redes sociais. Essas influências das redes sociais raramente são consideradas na medicina moderna, exceto em abordagens ao HIV e à toxicodependência.

Os médicos muitas vezes não estão conscientes de que seus pacientes têm crenças

sobre a causa de sua doença (ou seja, o seu modelo explicativo). Como resultado, é comum haver discussões entre pacientes e médicos que envolvem discrepâncias importantes na compreensão, expectativas e objetivos. Por exemplo, os pais de uma família pertencente ao grupo étnico Hmong, em Minnesota, que colocaram copos aquecidos na pele de seus filhos para aliviar a congestão no peito (uma prática tradicional), foram erroneamente acusados por abuso infantil porque os copos causaram manchas eritematosas. Mulheres porto-riquenhas que relataram ter visões durante as cerimônias religiosas (como era esperado) foram incorretamente diagnosticados como portadoras de esquizofrenia. Compreender e abordar as crenças dos pacientes é fundamental para superar as barreiras ocultas na adoção de outras formas de tratamentos eficazes e na prevenção de consequências inesperadas. As questões que podem ser empregadas para elucidar as crenças dos pacientes são mostradas na Tabela 38-2. Os modelos explicativos da doença estão profundamente enraizados na cultura e incorporados em sistemas médicos indígenas e práticas de cura.

Tabela 38-2

Perguntas que os médicos podem fazer para explorar as crenças dos pacientes

Perguntas que os médicos podem fazer para explorar as crenças dos pacientes
O que você acha que esta doença faz?
O que preocupa você com esta doença?
Por que você acha que tem esta doença?
Como você acha que ela deve ser tratada?
A quem você pede conselhos sobre a doença?

Sistemas médicos indígenas e práticas tradicionais de cura

Tendo evoluído ao longo de milhares de anos, a maioria dos sistemas médicos indígenas retrata a saúde como equilíbrio ou harmonia, e a enfermidade como desequilíbrio. Para tratar a doença, os sistemas indígenas procuram restaurar o equilíbrio usando uma combinação de alimentos, ervas, manipulação física, movimento, oração e intervenções sociais. Cada qual tem seus próprios métodos de diagnóstico, utilizando os sintomas do paciente e, muitas vezes, sua situação familiar ou social.

Para os nativos norte-americanos, saúde significa ficar forte em espírito, corpo e mente e ficar em harmonia consigo mesmo, com sua comunidade e com a terra. Os esforços são para restaurar o foco da saúde na cura do espírito da pessoa que está doente, além da cura da comunidade e do meio ambiente. Cerimônias e rituais, como a cabana de suor, bem como soluções à base de ervas, podem ser utilizados. A medicina ayurvédica (indiana antiga) concentra-se em alcançar um equilíbrio de três elementos – *vata* (ar), *pita*

(bile) e *kapha* (fleuma) – através do uso de alimentos, ervas, ioga, massagem e meditação. A medicina tradicional chinesa baseia-se na antiga teoria para alcançar o equilíbrio do *yin* e *yang* (opostos) e os cinco elementos (água, madeira, fogo, terra e metal) através de acupuntura, ervas, alimentos e massagem. Acredita-se que a força ou energia vital, chamada *Qi*, flui através de meridianos; a acupuntura, o *tai chi* e o *qi gong* são empregados para equilibrar esse fluxo de energia. A medicina tibetana combina elementos dos sistemas médicos ayurvédico, grego e chinês com a filosofia budista de que todas as doenças e sofrimentos vêm da mente; enfatiza que a meditação direcionada é fundamental para a harmonia e a cura. A medicina tradicional africana retrata a doença como um problema físico ou mental causado por uma ruptura do equilíbrio da própria pessoa ou dos seus relacionamentos sociais. O diagnóstico envolve a identificação da causa espiritual da doença; os tratamentos são projetados para restaurar o equilíbrio espiritual e social e podem envolver ervas, orações para os antepassados e intervenções familiares, bem como rituais e cerimônias. Obviamente, essas descrições são muito curtas para fazer justiça a qualquer uma dessas tradições, mas enfatizam que cada um desses sistemas médicos indígenas tem teorias específicas sobre a causa, a suscetibilidade e o tratamento de certas condições específicas, além de estratégias para o diagnóstico. Estes sistemas médicos tradicionais são usados atualmente para tratar milhões de pessoas no mundo. Na Ásia e na África, a Organização Mundial da Saúde estima que 80% das pessoas atualmente dependem principalmente dessa medicina tradicional.

Existem poucas pesquisas sobre a eficácia dos sistemas médicos indígenas como um todo, porque esses sistemas estão profundamente entrelaçados com a cultura. A maioria das pesquisas ocidentais emprega um elemento ou ferramenta a partir de um sistema tradicional e testa a sua utilização para tratar uma condição ou doença específica. Por exemplo, a acupuntura tem mostrado reduzir náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. A ioga iyengar melhora a função e reduz a dor em pacientes com dor crônica nas costas. O *tai chi* reduz a dor e melhora a função em pacientes com osteoartrite do joelho. Nosso conhecimento é limitado sobre a eficácia de práticas específicas nas diversas comunidades; especificamente, não sabemos se as respostas às terapias diferem entre as populações que utilizaram abordagens “alternativas” durante muitos anos como parte de suas tradições de cura e aquelas que só recentemente começaram a incorporá-las.

Medicina tradicional *versus* moderna: a mente e o corpo

Em sistemas médicos tradicionais, a mente e o espírito não são vistos como algo separado do corpo; a saúde da mente e do espírito são vistos como fundamental para a saúde física. Muitos sistemas tradicionais consideram que a doença física é causada por distúrbios da mente ou do espírito. Como resultado, muitas intervenções foram projetadas para melhorar a saúde da mente e do espírito.

Na tradição budista indo-tibetana, a cura se concentra na construção da disciplina de atenção através da visualização da cura, recitação e respiração profunda. Os tibetanos

desenvolveram um sistema abrangente de autocura e aprendizado chamado de *caminho gradual*, que lida com as causas do sofrimento e as abordagens para acabar com esse sofrimento. A autocura é ensinada através da meditação direcionada por um mentor. Recentemente, a meditação direcionada desta tradição mostrou melhorar a qualidade de vida em sobreviventes de câncer de mama.

A medicina tradicional africana concentra-se nas causas espirituais da doença e, em seguida, nas manifestações físicas. O curandeiro tradicional compreende as crenças e os valores normativos da comunidade e interpreta o que o paciente tem feito de errado para causar a doença. A intervenção pode envolver oração, dança, canto, percussão, ritual ou cerimônias da comunidade. Recentemente, os curandeiros tradicionais desenvolveram rituais para a reabilitação de crianças que foram sequestradas e forçadas a tornarem-se soldados. A reconciliação com os seus antepassados mortos é uma parte central do ritual. Esses rituais foram adaptados daqueles utilizados durante séculos para reintegrar pacificamente à comunidade os guerreiros que retornavam das batalhas.

A cura nativa americana concentra-se em restaurar a saúde e a harmonia com a comunidade e com a natureza. Acredita-se que a doença resulta de desequilíbrios espirituais. A purificação e a limpeza do corpo e do espírito através de cerimônias como a da cabana de suor é uma tradição de cura importante. Outros rituais podem incluir toda a comunidade e envolver tambores, cantos, cânticos e orações. Os rituais da cabana de suor melhoraram o sucesso de intervenções destinadas a mudar os comportamentos de dependência.

Em grande parte, a medicina ocidental não tem abordagens equivalentes. O foco da medicina ocidental tem sido os tratamentos médicos e cirúrgicos para o corpo físico. A maioria das intervenções concentra-se no paciente individual. Os rituais com base na comunidade ou as intervenções para melhorar a saúde ainda são, em grande parte, o domínio de instituições religiosas. A diferença entre a medicina moderna e os sistemas indígenas cresceu a partir da dicotomia mente-corpo. Introduzida por Descartes no Ocidente, a filosofia de que a mente e o corpo são separados e distintos forneceu a fundamentação para a medicina moderna. O corpo físico tornou-se o foco da medicina ocidental, enquanto a mente e o espírito eram exclusivamente do domínio da igreja.

A conexão mente-corpo

Há algum tempo aceita-se que os estados psicossociais como estresse, isolamento social e depressão alteram o risco de desenvolver doenças crônicas e aumentam o risco de desfechos adversos. Por exemplo, a depressão aumenta o risco de desenvolver doença cardíaca. Os sintomas depressivos também aumentam o risco de morbidade e mortalidade entre pacientes com doença cardíaca. A falta de apoio emocional aumenta a mortalidade em pacientes que tiveram um infarto do miocárdio. O estresse emocional repentino pode precipitar insuficiência cardíaca em pacientes sem doença arterial coronariana.

O estresse psicossocial pode ser causado por um evento de vida discreto como a morte de um membro da família, situações crônicas relacionadas à função social ou no trabalho,

ou pequenos aborrecimentos cotidianos. O impacto de um determinado evento depende de como o indivíduo o percebe: esse evento é uma ameaça e, em caso afirmativo, qual sua gravidade? A interpretação de um indivíduo de eventos como ameaças físicas ou psicológicas está baseada em sua própria experiência e na rede social do indivíduo. Uma vez que um evento é percebido como uma ameaça potencial, um indivíduo pode experimentar emoções negativas, como raiva ou ansiedade. Essas emoções ativam a memória emocional e os padrões de reação gatilho aprendidos em resposta a estresses anteriores, iniciando a resposta ao estresse neuroendócrino. As pessoas reagem ao estresse com as suas próprias respostas comportamentais padronizadas, e a maioria dos comportamentos resultantes tende a aumentar o impacto negativo do estresse (p. ex., comer alimentos pouco saudáveis, ganhar peso, fumar cigarros, viver uma vida sedentária, não tomar medicamentos). O impacto dos estados negativos psicossociais na saúde tem sido claro há várias décadas; no entanto, recentemente, passamos a compreender de maneira mais abrangente os mecanismos potenciais.

Como o Estresse Psicossocial Impacta na Saúde?

O desencadeamento repetido da cascata de estresse pode afetar vários aspectos da saúde e da adaptação. Há evidências emergentes de que o estresse psicossocial é um dos mecanismos potencialmente modificáveis mais salientes que vinculam saúde e doença.

Carga Alostática

Uma abordagem tem sido definida para medir o número cumulativo exigido pelos fatores adversos estressores comportamentais, psicológicos, sociais, fisiológicos e ambientais. O estresse provoca respostas neurais e endócrinas específicas com a ativação simpática, resultando na liberação de catecolaminas da medula adrenal e cortisol a partir do córtex adrenal. A resposta ao estresse agudo é deliberada para proteger contra ameaças à sobrevivência. No entanto, o estresse crônico, especialmente o estresse psicossocial, pode ter um impacto negativo sobre a saúde. O estresse crônico interfere nos processos biológicos reguladores fundamentais para a homeostase. O estresse crônico interrompe o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), resultando em ritmos circadianos anormais de cortisol, com níveis elevados e achatados de cortisol diurno, e cortisol urinário elevado durante a noite. O estresse também perturba o equilíbrio autonômico, resultando em um aumento da função simpática em relação à parassimpática e níveis elevados de catecolaminas urinárias. Existem vários marcadores biológicos da resposta ao estresse que indicam o desgaste relacionado ao estresse acumulado, também conhecido como *carga alostática*. As possíveis consequências adversas da carga alostática foram avaliadas nos estudos MacArthur Studies of Successful Aging, que acompanhou 736 homens e mulheres saudáveis entre 70 e 79 anos de idade. Entre os pacientes sem doença cardiovascular no início do estudo, os pacientes com maior carga alostática tiveram maior mortalidade e maior declínio funcional do que aqueles com menor carga alostática. Como observação, os homens mais velhos com mais laços sociais e uma maior integração social apresentaram menores escores de carga

alostática. Portanto, os indivíduos sob estresse crônico apresentaram maiores respostas neuroendócrinas e cardiovasculares, com subsequentes desfechos adversos na saúde.

Reatividade ao Estresse

Os esforços para medir o equilíbrio simpático-parassimpático têm se concentrado em medidas de reatividade ao estresse, incluindo a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial. Os estudos de medição da reatividade cardiovascular no contexto da vida diária produziram informações valiosas. Por exemplo, as interações sociais do dia a dia podem estar associadas às mudanças na reatividade cardiovascular; as mudanças dependem das relações envolvidas. Relações sociais negativas podem causar a ativação do sistema nervoso simpático, levando a um aumento da reatividade cardiovascular. As pessoas que têm reatividade ao estresse elevada têm um aumento maior e mais duradouro no afeto negativo. Por outro lado, durante a interação social positiva com um parceiro, os níveis de pressão arterial são mais baixos do que durante as interações com outras pessoas.

Em alguns estudos, o impacto na saúde da reatividade cardiovascular elevada dependia da condição socioeconômica. Assim, o contexto social e o apoio social podem alterar a reatividade ao estresse. O aumento da reatividade cardiovascular a estressores pode predizer doença cardiovascular.

O estresse crônico no trabalho tem consequências importantes na saúde. O estudo Whitehall mostrou que os trabalhadores com maior estresse crônico no trabalho apresentaram maior incidência de doença cardíaca coronariana e maiores taxas de morte por doença cardíaca. O maior estresse no trabalho foi associado a quatro componentes da síndrome metabólica (glicemia de jejum maior, triglicerídeos mais elevados, circunferência da cintura maior e colesterol de lipoproteína de alta densidade mais baixo), bem como comportamentos de saúde piores (menos atividade física, dieta ruim) e desenvolvimento da obesidade.

É importante ressaltar que o maior estresse no trabalho também esteve associado a menor variabilidade da frequência cardíaca. Menor variabilidade da frequência cardíaca indica menor tônus vagal, ou seja, atividade parassimpática reduzida e atividade simpática aumentada. Menor variabilidade da frequência cardíaca prevê aumento da mortalidade por qualquer causa e aumento do risco de doença cardíaca coronariana. Existe uma correlação entre a variabilidade da frequência cardíaca (o componente de alta frequência refletindo a atividade vagal) e alterações específicas da emoção no fluxo sanguíneo do córtex pré-frontal medial.

O Caminho Inflamatório Colinérgico

O nervo vago, que controla o tônus parassimpático e a variabilidade da frequência cardíaca, também media a liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias. Através do nervo vago, o sistema nervoso tem a capacidade de detectar e suprimir a inflamação através da via anti-inflamatória colinérgica. A estimulação do nervo vago conduz à liberação de acetilcolina que, por sua vez, inibe a resposta inflamatória por inibição da

liberação das citocinas pró-inflamatórias (interleucina-6 e fator de necrose tumoral). Quando as citocinas pró-inflamatórias são liberadas para a defesa contra os agentes patógenos, a liberação é um reflexo rápido e localizado; no entanto, se as citocinas pró-inflamatórias são liberadas durante um período prolongado, elas podem criar uma resposta humoral sistêmica, levando a doenças como artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino e aterosclerose (ou exacerbando as mesmas).

Estresse e Cérebro

Um grande número de publicações destaca os efeitos do estresse cônico sobre a estrutura e a função do hipocampo e da amídala. O hipocampo é importante para a memória, tanto contextual quanto declarativa. O estresse grave e a elevação dos níveis de esteroides prejudicam a memória de forma reversível e podem afetar a confiabilidade das memórias contextuais, que são importantes na avaliação de uma ameaça em potencial. Os altos níveis de hormônios do estresse também prejudicam a memória declarativa reversível. O estresse crônico pode causar uma redução no tamanho do hipocampo (que fornece *feedback* negativo em relação ao eixo HPA). Entretanto, há alguma evidência da plasticidade pelo menos no giro dentado do hipocampo: em primatas, novas células são aumentadas por exercícos e ambientes enriquecidos. Um estudo mostrou que pacientes idosos que estão desengajados socialmente vivem um declínio cognitivo, levando à especulação de que o engajamento social pode impedir o dano ao hipocampo relacionado ao estresse.

A amídala e o córtex pré-frontal também estão envolvidos na resposta afetiva e de atenção ao estresse. A amídala é importante para o reconhecimento de ameaças e medo, bem como o aprendizado emocional. O estresse crônico faz com que a amídala aumente (o que fornece um *feedback* positivo para o eixo HPA). O córtex pré-frontal provavelmente exerce uma grande influência inibidora na amídala. O estresse crônico interfere no córtex pré-frontal, resultando na diminuição da memória operacional e no prejuízo da resolução de problemas. Demonstrou-se que, dentre os estudantes de medicina que experimentavam o mesmo estresse nas provas, aqueles com níveis mais elevados de estresse percebido também foram mais prejudicados no controle da atenção em comparação àqueles cujos níveis de estresse percebidos eram mais baixos. É importante ressaltar que após um mês de férias, o comprometimento da função do córtex pré-frontal era reversível. Assim, o estresse resulta em alterações reversíveis e irreversíveis no hipocampo, na amídala e no córtex pré-frontal, que estão envolvidas em vários aspectos da cognição, da atenção e da emoção.

Estresse e Comprimento dos Telômeros

O estresse crônico também está associado ao comprimento dos telômeros, um marcador da idade celular. Quando os telômeros encurtam suficientemente, a célula torna-se senescente. Um importante estudo avaliou mães de crianças saudáveis e mães de crianças com doenças crônicas; a hipótese era que as mães de crianças doentes teriam maior estresse percebido do que as mães de crianças saudáveis e, portanto, os telômeros

mais curtos. Em vez disso, os investigadores não encontraram nenhuma diferença no comprimento dos telômeros, atividade da telomerase ou estresse oxidativo. No entanto, em ambos os grupos de mães, o comprimento dos telômeros foi correlacionado com o estresse percebido; especificamente, quanto maior o estresse percebido da mãe, menores eram seus telômeros. As mães com alto nível de estresse tinham o equivalente a uma década de envelhecimento no comprimento dos telômeros, em contraste com as mães com baixo estresse. Como o estudo foi de corte transversal, não foi possível determinar se a correlação representou a causalidade.

Assim, se a resposta ao estresse, que é designada para proteger contra eventos agudos, torna-se uma resposta crônica, pode ter um impacto adverso sobre o envelhecimento celular e em múltiplos aspectos dos sistemas regulatórios, incluindo o eixo HPA, o tônus simpático-parassimpático, o nervo vago e o sistema nervoso central.

Como as Intervenções Integrativas Reduzem o Impacto do Estresse?

Reduzir o impacto do estresse é provavelmente um mecanismo-chave por meio do qual muitas intervenções integrativas trabalham. É importante perceber que não é a magnitude real do estressor que tem o impacto adverso na saúde; é a percepção do indivíduo sobre o estressor. Assim, em duas mães com filhos cronicamente doentes, os telômeros são encurtados na mãe com alto estresse percebido, mas não na mãe com um baixo nível de estresse percebido. Os estudantes de medicina com altos níveis de estresse percebido por um exame iminente apresentam alterações na atenção e no comprometimento na função do córtex pré-frontal, ao contrário daqueles com baixo estresse percebido.

As intervenções integrativas são quase uniformemente projetadas para aumentar a confiança em seu próprio controle e na capacidade de autocontrolar a emoção e o humor. Muitas dessas intervenções se concentram no estado atual do indivíduo e no alcance da consciência sem julgamentos. Elas também são projetadas, usando diferentes teorias, para criar uma maior harmonia entre a mente e o corpo.

A neurociência cognitiva tem começado a aceitar a meditação como uma disciplina de atenção; a redução do estresse é alcançada através da aprendizagem. Este modelo é consistente com a visão de sistemas médicos tradicionais que usam meditação, oração, imaginação direcionada, recitação, cantos, tambores e cânticos para construir a consciência, a atenção e a harmonia presente. Ioga, *tai chi* e *qi gong* são exemplos de práticas que envolvem movimento e meditação.

Estudos de populações clinicamente estressadas indicam que as intervenções destinadas a reduzir o estresse, promovendo a regulação cognitiva da atenção e do comportamento afetivo, produziram melhoras na função neuroendócrina e imunológica, além de melhorias clinicamente significativas na qualidade de vida. Alguns estudos menores relataram alterações na variabilidade da frequência cardíaca em resposta a uma intervenção. A meditação transcendental [1] e o *biofeedback* podem aumentar a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes cardíacos; a acupuntura também pode aumentar a

variabilidade da frequência cardíaca. Tem-se sugerido que as intervenções destinadas a aumentar a variabilidade da frequência cardíaca devem orientar pacientes cujas condições estão associadas a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como doença inflamatória do intestino ou artrite reumatoide. A meditação também pode melhorar a pressão arterial e a resistência à insulina.[1] Em relação à plasticidade do cérebro e ao encurtamento dos telômeros, os estudos apenas começaram a avaliar o potencial das intervenções para efetuar mudanças.

Por que os pacientes buscam intervenções integrativas?

Em primeiro lugar, os pacientes querem desempenhar um papel ativo na sua recuperação e retorno para a saúde, ou seja, a autocura. A autocura é um conceito que pode parecer estranho para os médicos; no entanto, sabemos que a autocura (ou seja, a regeneração) permite que o reparo ocorra após a lesão.

A capacitação e o envolvimento ativo do paciente são determinantes importantes nos desfechos da saúde. Um impressionante volume de literatura tem mostrado que a confiança na própria capacidade de fazer algo, isto é, a autoeficácia, é um poderoso preditor de sucesso. Cada vez mais estudos têm mostrado a importância dos pacientes acreditarem que podem influenciar seus próprios resultados na saúde. As pessoas que pensam que podem influenciar seus próprios resultados (aquelas com um *locus* de controle interno) saem-se melhor do que aquelas que acreditam que o que elas fazem não importa (aquelas com um *locus* de controle externo). Vale notar, que há mais de 20 anos tem-se o conhecimento de que o *locus* de controle pode prever resultados e comportamentos em saúde. Crianças de dez anos de idade, que acreditavam que poderiam influenciar os desfechos por suas próprias ações, tiveram um risco reduzido de obesidade e distúrbios psicológicos do que aquelas com um maior *locus* de controle externo.

A autoeficácia pode ser melhorada; ou seja, os pacientes podem aprender estratégias para aumentar a confiança na sua capacidade de lidar com a doença e, assim, melhorar os seus resultados na saúde, pelo menos a curto prazo.[2] Um curso de autogestão, incluindo planejamento de ações, modelagem de comportamentos, resolução de problemas e um modelo de tomada de decisão podem aumentar a autoeficácia e reduzir as internações. Muitos cursos de gestão de doenças citam este modelo, mas faltam os ingredientes essenciais para melhorar a autoeficácia, a tomada de decisões e a resolução de problemas, concentrando o paciente em coisas específicas que deve monitorar e informar ao médico ou ao enfermeiro, que podem prejudicar potencialmente a autoeficácia e reforçar o *locus* externo de controle.

Até o momento, apenas algumas abordagens complementares alcançaram o uso generalizado em centros médicos. Entre as terapias médicas complementares e alternativas comumente usadas, a acupuntura é benéfica para a cefaleia do tipo tensional[3] ; pode melhorar náuseas, vômitos e outros sintomas em pacientes com câncer[4] ; pode baixar a pressão arterial em cerca de 5,4/2,0 mm Hg durante o tratamento, mas não após seu término[5] ; tem algum benefício para a dor lombar crônica,[6] mas tem pequenos

benefícios e, provavelmente, não clinicamente relevantes para a osteoartrose das articulações periféricas.[7] O *tai chi* pode ser um tratamento eficaz para a fibromialgia.[8] Em comparação, a equinácea não é eficaz para o resfriado comum,[9] a hipnoterapia não é eficaz para as tentativas de parar de fumar[10] e a glucosamina e a condroitina não são benéficas para a osteoartrite do quadril ou joelho.[11]

Grau A

1. Paul-Labrador, M., Pol, D., Dwyer, J. H., et al. Effects of a randomized controlled trial of transcendental meditation on components of the metabolic syndrome in subjects with coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1218–1224.
2. Foster, G., Taylor, S. J., Eldridge, S. E., et al. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2007. [CD005108].
3. Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., et al. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2009. [CD007587].
4. Capodice, J. L. Acupuncture in the oncology setting: clinical trial update. *Curr Treat Options Oncol*. 2010; 11:87–94.
5. Flachskampf, F. A., Gallasch, J., Gefeller, O. Y., et al. Randomized trial of acupuncture to lower blood pressure. *Circulation*. 2007; 115:3121–3129.
6. Berman, B. M., Langevin, H. H., Witt, C. M., et al. Acupuncture for chronic low back pain. *N Engl J Med*. 2010; 363:454–461.
7. Manheimer, E., Cheng, K., Linde, K., et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2010. [CD001977].
8. Wang, C., Schmid, C. H., Rones, R., et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med*. 2010; 363:743–754.
9. Barrett, B., Brown, R., Rakel, D., et al. Echinacea for treating the common cold: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153:769–777.
10. Barnes, J., Dong, C. Y., McRobbie, H., et al. Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 10, 2010. [CD001008].
11. Wandel, S., Jüni, P., Tendal, B., et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c4675.

Leituras sugeridas

Kennedy, D. A., Seely, D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systemic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9:79–124. *Análise*

Liston, C., McEwen, B. S., Casey, B. J., Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:912–917 *Documenta os efeitos do estresse sobre a função mental.*

No Brasil

No Brasil, ao contrário dos Estados Unidos, a homeopatia e a acupuntura assumem posição de destaque perante as demais abordagens complementares e alternativas, sendo as únicas reconhecidas como especialidades médicas pelo convênio entre o Conselho Federal de Medicina (CFM) e a Associação Médica Brasileira (AMB) desde 1980 e 1995 respectivamente, com a consulta e os procedimentos reembolsados pelas empresas de grupo (seguro-saúde) e disponibilizadas em ambulatórios da rede pública de saúde desde 1985. A formação clássica do médico nestas especialidades ocorre através de cursos de especialização (pós-graduação *lato sensu;* 1.200 horas-aula) ministrados pelas entidades formadoras e supervisionados pelas associações nacionais de cada categoria (Associação Médica Homeopática Brasileira; Colégio Médico de Acupuntura). O título de especialista é conferido pelo convênio dessas associações com a AMB, após exame de qualificação teórico-prático anual.

Na educação médica *stricto sensu,* seguindo as tendências mundiais, há alguns anos a homeopatia e a acupuntura passaram a ser oferecidas como disciplinas optativas em diversas faculdades de medicina brasileiras, com alguns projetos de programas de residência médica sendo discutidos e implantados. A incorporação sistemática de disciplinas sobre medicina complementar e alternativa no currículo das escolas médicas, além de ampliar a concepção do complexo processo de adoecimento humano, disponibiliza aos futuros profissionais as ferramentas necessárias para esclarecer e orientar seus pacientes quanto aos mecanismos de ação, às indicações terapêuticas e aos prováveis efeitos adversos das diversas abordagens, diminuindo o preconceito que pesa sobre estas práticas em decorrência da falta de informação.

Inseridas gradativamente no ambiente científico-acadêmico brasileiro, a homeopatia e a acupuntura estão tendo a possibilidade de desenvolver projetos nas áreas da pesquisa básica e clínica, fundamentando seus pressupostos ortodoxos perante a racionalidade científica moderna e desenvolvendo desenhos particulares de estudos clínicos que permitam avaliar as peculiaridades epistemológicas que envolvem a aplicação dessas terapias nas mais variadas enfermidades humanas.

Bibliografia

Teixeira, M. Z., Lin, C. A., Martins, M. A. O ensino de práticas não convencionais em saúde nas faculdades de medicina: panorama mundial e perspectivas brasileiras. *Rev Bras Educ Med*. 2004; 8:51–60.

Teixeira, M. Z., Lin, C. A., Martins, M. A. Homeopathy and acupuncture teaching at Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: the undergraduates' attitudes. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123:77–82.

Teixeira, M. Z., Guedes, C. H.F. F., Barreto, P. V., Martins, M. A. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy*. 2010; 99:119–129.

Amadera, J. E., Pai, H. J., Hsing, W. T., Teixeira, M. Z., Martins, M. A., Lin, C. A. The teaching of acupuncture in the University of São Paulo School of Medicine. *Brazil. Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56:458–461.

SEÇÃO VI
Aspectos genéticos

OUTLINE

Capítulo 39: Princípios da genética

Capítulo 40: Desordens gênicas, genômicas e cromossômicas

Capítulo 41: Bases hereditárias das doenças comuns

Capítulo 42: Aplicação das tecnologias moleculares à medicina clínica

Capítulo 43: Terapias celular e gênica

39

Princípios da genética

Bruce R. Korf

A elucidação da estrutura e função do genoma é um dos grandes triunfos científicos do século XX. A relevância da herança para a saúde e para a doença provavelmente tem sido reconhecida ao longo da história, mas foi somente durante o século XX que as regras que governam a herança — e os mecanismos pelos quais a informação genética é armazenada e utilizada — foram elucidadas. A aplicação desse conhecimento na prática médica até o momento se voltou às doenças monogênicas e cromossômicas relativamente raras. Contribuições importantes foram feitas nessas áreas na forma de abordagens para aconselhamento genético, testes genéticos, diagnóstico pré-natal, triagem de recém-nascidos, triagem de portadores e, numa extensão restrita, tratamento. Entretanto, por mais que essas contribuições sejam importantes, seu impacto foi limitado devido à raridade dessas doenças. Poderosas ferramentas resultantes do Projeto Genoma Humano estão mudando esta situação (Capítulo 42). Os fatores genéticos que contribuem para doenças comuns e raras estão sendo identificados, levando a novas abordagens de diagnóstico, prevenção e tratamento. A genética e a genômica estão se tornando, cada vez mais, o centro das atenções na prática médica, orientando as decisões de tratamento e estratégias preventivas. Este capítulo revê o paradigma pelo qual a genética está sendo integrada à prática rotineira da medicina.

Contribuição genética para a doença

Pode-se afirmar que não há doença que seja totalmente determinada pela genética ou totalmente determinada por fatores não genéticos. Até mesmo as condições monogênicas, como a fenilcetonúria, são modificadas pelo ambiente; nesse caso, pela ingestão de fenilalanina na dieta. Sabe-se que características geneticamente determinadas do hospedeiro modificam a suscetibilidade a infecções ou a outros agentes ambientais. Mesmo indivíduos que sejam vítimas de trauma podem se encontrar em uma situação de risco devido, em parte, a características genéticas que afetam o comportamento ou a habilidade de perceber ou escapar do perigo.

Herança Multifatorial

Características complexas que são importantes tanto na saúde como na doença resultam da interação de vários genes entre si e com o ambiente (Fig. 39-1). Em alguns casos, um gene específico ou um fator ambiental contribuem preponderantemente para a causa de

uma doença; por exemplo, em condições genéticas como a neurofibromatose ou a síndrome de Marfan, ou em uma doença adquirida, como uma infecção bacteriana ou um trauma. Outras vezes é necessário que haja uma interação entre muitos fatores, tornando difícil identificar os genes específicos ou as exposições ambientais envolvidas.

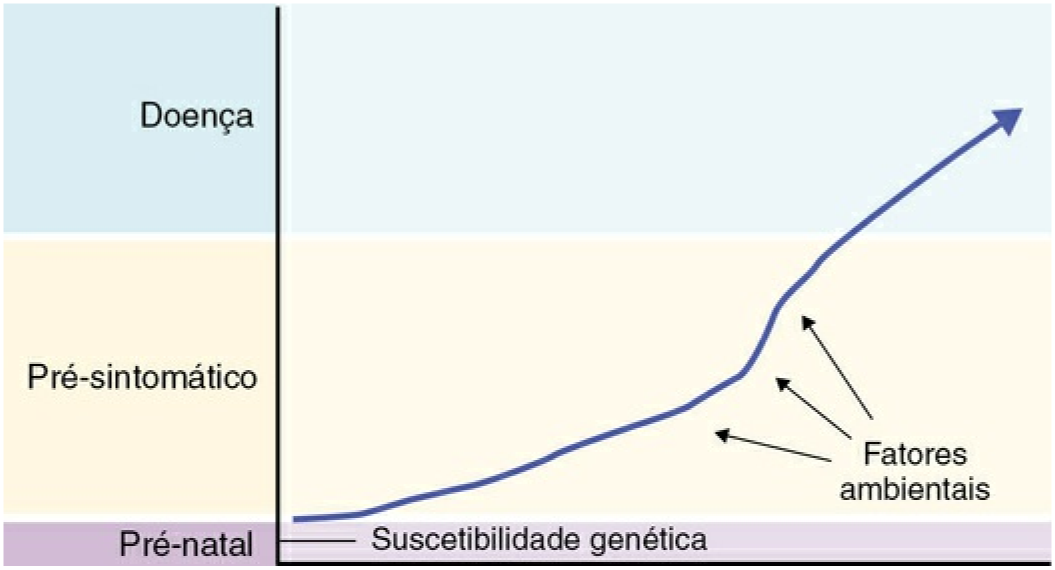

FIGURA 39-1 Etiologia multifatorial da doença.
Um indivíduo nasce com uma suscetibilidade genética, mas permanece em um estado pré-sintomático durante algum tempo até ocorrerem eventos adicionais, incluindo a exposição a fatores ambientais, o que resulta em cruzar um limiar que é identificado como *doença.* Em casos de doenças monogênicas de alta penetrância, a suscetibilidade genética pode ser esmagadora. Em outros casos, os fatores genéticos podem contribuir muito pouco para o risco da doença.

Sob a perspectiva médica, é útil dividir a contribuição genética para a doença em três categorias: distúrbios monogênicos ou cromossômicos de alta penetrância, versões monogênicas de doenças comuns e doenças multifatoriais complexas. Cada uma delas tem um impacto distinto na prática médica.

Doenças Monogênicas ou Cromossômicas de Alta Penetrância

Doenças monogênicas ou cromossômicas de alta penetrância são aquelas que a maioria dos médicos considera como "condições genéticas". Elas incluem doenças raras, mas com recorrência familiar, causadas por alterações em único gene, como neurofibromatose, síndrome de Marfan e fibrose cística, e as anomalias cromossômicas, como a trissomia do 21 (síndrome de Down). Vários milhares de doenças genéticas humanas diferentes foram descritas e catalogadas na obra *Mendelian Inheritance in Man* (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/). Aí estão incluídas as doenças mendelianas dominantes ou recessivas, as doenças ligadas aos cromossomos sexuais e condições descobertas mais recentemente, que são devidas a mutações dentro dos 16,6 kb do genoma mitocondrial. São também incluídas as principais síndromes de aneuploidia cromossômica e síndromes associadas às duplicações ou deleções de

pequenas regiões do genoma que resultam tanto em síndromes com recorrentes, como a síndrome de Williams (deleções de locos contíguos em uma região do cromossomo 7), quanto em retardo mental não específico.

Papel do Generalista

Devido à raridade de muitas dessas condições, a maioria dos clínicos possui uma experiência limitada com uma dada doença e, provavelmente, necessita encaminhar o paciente a um especialista adequado para assistência no diagnóstico e manejo do paciente. Apesar disso, o não especialista desempenha diversos papéis no cuidado desses pacientes. Esses papéis começam com o reconhecimento do fato de que o paciente pode ter uma doença genética e com as providências necessárias para uma avaliação diagnóstica adequada. Muitas doenças genéticas produzem sinais ou sintomas óbvios, os quais, se não são imediatamente sugestivos de um diagnóstico, pelo menos permitem encaminhar o paciente a um especialista. Outras podem ser mais sutis, mas com consequências importantes caso o diagnóstico não seja feito. Um exemplo é a síndrome de Marfan (Capítulo 268). O médico precisa estar atento às características físicas dos pacientes com a síndrome de Marfan, uma vez que a dissecção aórtica que traz risco de vida pode ser evitada através de monitoramento e tratamento adequados. A Tabela 39-1 relaciona exemplos de algumas doenças monogências de início da vida adulta com as quais o clínico deve estar familiarizado.

Tabela 39-1

Doenças monogênicas de alta penetrância que podem se manifestar na idade adulta, com algumas implicações médicas importantes*

DOENÇA	HERANÇA	PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES MÉDICAS
CARDIOVASCULARES		
Síndrome de Marfan	AD	Risco de dissecção aórtica; deslocamento da lente
Síndrome do QT Longo	AD, AR	Arritmia, morte súbita
RENAL		
Doença renal policística do adulto	AD	Insuficiência Renal
PULMONAR		
Deficiência deL α_1-Antitripsina	AR	Cirrose, enfisema
NEUROLÓGICA		
NF1	AD	Tumores e gliomas benignos e malignos na bainha neural
NF2	AD	Schwannomas (principalmente vestibular), meningiomas
Von Hippel-Lindau	AD	Hemangioblastoma do cerebelo, tronco cerebral, olho; feocromocitoma; carcinoma de células renais
A doença de Huntington	AD	Doenças motoras, transtorno psiquiátrico, demência
HEMATOLÓGICA		
Distúrbios da globina	AR	Derrame, sobrecarga de ferro
ENDÓCRINA		
Síndromes de MEN	AD	Os tumores da tireoide e da paratireoide, feocromocitoma

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; MEN = neoplasia endócrina múltipla; NF = neurofibromatose.

*Consulte a Tabela 39-3 para exemplos de transtornos de menor penetrância.

Tratamento de Pacientes com Doenças Genéticas

O tratamento de pacientes com doenças genéticas pode necessitar da assistência de um especialista, mas o não especialista é provavelmente o primeiro contato quando um indivíduo afetado adoece. O clínico precisa estar familiarizado com a doença e com as principais complicações possíveis. Por exemplo, o paciente com neurofibromatose que experimenta dor crônica nas costas pode estar apresentando um tumor maligno de bainha de nervo periférico, necessitando de avaliação mais agressiva do que seria o típico para um indivíduo não afetado com dor nas costas. Estabelecer um bom relacionamento de trabalho entre o especialista e o não especialista é crucial para assegurar um cuidado efetivo.

O não especialista também desempenha um papel importante no apoio ao paciente, ajudando a explicar as alternativas, por vezes difíceis, que podem ser oferecidas para controlar a doença. Isso inclui providenciar apoio aos pacientes que apresentam

distúrbios que não podem ser tratados, bem como para o impacto emocional que acompanha a informação de que uma doença pode ser transmitida a sua prole ou compartilhada com outros parentes desse indivíduo. A maioria dos pacientes possui pouco entendimento dos mecanismos da genética e das doenças genéticas. Embora a responsabilidade de explicar esses assuntos possa ser atribuída a especialistas e a aconselhadores genéticos, o clínico tem um importante papel de apoio.

Avanços em Genética

Muitas das doenças desse grupo são conhecidas há muito tempo, mas avanços mais recentes em genética promoveram um impacto substancial nos métodos de diagnóstico e controle. Os testes genéticos foram refinados com o advento dos métodos de diagnóstico molecular que detectam mutações em genes isolados. Até mesmo doenças raras podem ser passíveis de teste de diagnóstico; um banco de dados dos laboratórios que realizam esses testes pode ser encontrado na Internet (disponível em www.genetests.org). A varredura completa do genoma para pequenas deleções ou duplicações está detectando mutações em pacientes com distúrbios como autismo, para os quais a análise cromossômica convencional não havia sido reveladora anteriormente. A triagem populacional de portadores de algumas desordens genéticas é agora oferecida de forma rotineira. Alguns testes são voltados para grupos étnicos específicos, como os judeus Ashkenazi (doença de Tay-Sachs, doença de Canavan, fibrose cística, doença de Gaucher) ou indivíduos de ancestralidade africana, mediterrânea ou asiática (hemoglobinopatias) (Tabela 39-2). A triagem pan-étnica para fibrose cística está se tornando disponível atualmente, embora os riscos variem em diferentes grupos étnicos. A triagem neonatal está sendo expandida para além dos erros inatos do metabolismo, tais como a fenilcetonúria e a galactosemia, com o advento de combinar espectrometria de massa em tandem com a disponibilidade de um painel padronizado de testes. Finalmente, o tratamento de algumas doenças monogênicas está se tornando exequível. A expectativa de vida para pacientes com fibrose cística vem aumentando gradualmente com tratamentos melhores para a doença pulmonar crônica; a terapia dietética está disponível para muitos erros inatos do metabolismo; novas terapias que utilizam tanto drogas como estratégias de substituição enzimática ou gênica estão sendo utilizadas ou sendo testadas para muitas condições. Os princípios de controle das doenças genéticas estão evoluindo rapidamente, fazendo com que o cuidado com os pacientes exija cada vez mais uma parceria ativa dos especialistas adequados com os clínicos envolvidos nos cuidados primários. Além disso, indivíduos com doenças congênitas como a síndrome de Down estão sobrevivendo normalmente até a idade adulta e necessitam de clínicos que estejam familiarizados com suas necessidades especiais.

Tabela 39-2

Principais doenças recessivas para as quais a triagem é comumente oferecida aos portadores nos estados unidos

DOENÇA	POPULAÇÃO COM MAIOR RISCO	FREQUÊNCIA DO PORTADOR
Fibrose Cística	Brancos	1:25
	Judeus Ashkenazi	1:29
Anemia falciforme	Afro-americanos	1:10
β-Talassemia	Povos do Mediterrâneo	1:30
α-Talassemia	Povos do sudeste asiático, chineses	1:30
Doença de Tay-Sachs (TSD)	Judeus Ashkenazi	1:30
	Franco-canadenses	1:30
Doença de Canavan	Judeus Ashkenazi	1:40
Disautonomia familiar	Judeus Ashkenazi	1:30

Versões Monogênicas de Doenças Comuns

Nem todas as doenças monogênicas produzem fenótipos pouco conhecidos, assim como nem todas as doenças comuns são devidas a causas multifatoriais complexas. Algumas doenças comuns ocorrem em algumas famílias como se fossem características monogênicas (Tabela 39-3). Isso normalmente é verdadeiro para apenas uma parcela dos indivíduos afetados, mas em alguns casos trata-se de uma porção significativa e representa um grupo importante de pacientes a ser reconhecido.

Tabela 39-3

Desordens monogênicas com penetrância incompleta que podem explicar formas herdadas de algumas doenças comuns

DOENÇA	HERANÇA: GENES	PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES MÉDICAS
Hemocromatose	AR: *HFE*	Cirrose, cardiomiopatia, diabetes melito
Trombofilia	AD, AR: genes múltiplos	Trombose venosa profunda
Cânceres de mama e de ovário	AD: *BRCA1*, *BRCA2*	Cânceres de mama e de ovário
Polipose adenomatosa familiar	AD: *APC*	Múltiplos pólipos do cólon, câncer de cólon
Câncer colorretal hereditário sem polipose	AD: Genes de reparo incompatíveis com o DNA	Câncer colorretal, câncer de endométrio
Diabetes no início do amadurecimento do jovem	AD: genes múltiplos	Diabetes melito
Cardiomiopatia	AD: genes envolvidos no aparelho contrátil cardíaco	Arritmia, insuficiência cardíaca

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo.

Câncer de Mama

Um exemplo é o câncer de mama (Capítulo 204). Cerca de 10% dos casos dessa forma comum de câncer podem ser atribuídos à mutação em um de dois genes, *BRCA1* ou *BRCA2*. As mulheres que herdam uma mutação em um desses genes enfrentam um risco elevado de vir a desenvolver câncer de mama ou de ovário – mais de 80% desenvolvem câncer de mama até os 70 anos. Mulheres em risco devido à mutação não parecem diferentes das mulheres com câncer de mama esporádico, mas podem ser distinguidas por muitas características, incluindo histórico de câncer de mama ou ovário em vários membros da família, idade precoce de início do câncer e multifocalidade do câncer (p. ex., câncer de mama bilateral ou câncer de mama e ovário).

Câncer de Cólon e Outros Transtornos Comuns

Outro exemplo da genética do câncer é o câncer de cólon (Capítulo 199). Duas síndromes, a polipose adenomatosa familiar e o câncer de cólon não polipoide hereditário, são herdadas de modo autossômico dominante e conferem um alto risco de câncer de cólon. Um exemplo não relacionado ao câncer é a hemacromatose (Capítulo 219), na qual cirrose, cardiomiopatia, diabetes, doenças articulares e outros problemas resultam da absorção excessiva de ferro; 10% da população branca porta um alelo que predispõe a essa doença recessiva. As mutações no gene do fator V ou gene da protrombina ocorrem comumente e predispõem à trombose venosa profunda (Capítulo 179). Exemplos mais raros incluem formas herdadas de cardiomiopatia, hipertensão e hipercolesterolemia familiar.

Conduta

O médico pode ser chamado para atuar nessas doenças de várias maneiras. Existe uma razão determinante para se estabelecer um diagnóstico precoce da hemocromatose, pois as complicações podem ser evitadas, mas não revertidas, por flebotomia e subsequente monitoramento dos depósitos de ferro. Aos indivíduos em risco para câncer de cólon pode ser oferecido um acompanhamento cuidadoso com colonoscopia ou ressecção cirúrgica do cólon para reduzir o risco de câncer. Da mesma forma, pode ser oferecido monitoramento, tratamento quimiopreventivo ou cirurgia aos indivíduos com risco de câncer de mama e ovário. Os benefícios do conhecimento dos riscos genéticos são menos claros em alguns casos. Portadores da mutação do fator V Leiden não seriam tratados com anticoagulantes até um evento de trombose, e o tratamento pode não ser diferente para um portador e um não portador. Em alguns casos, porém, o conhecimento da situação do portador pode ajudar a garantir um diagnóstico imediato ou evitar situações de alto risco.

Testes Genéticos

Como ocorre com outros testes diagnósticos, o médico deve cuidadosamente considerar riscos, benefícios e utilidade clínica ao decidir utilizar um teste genético. Alguns riscos éticos e legais específicos envolvem determinados testes genéticos. Entre esses riscos incluem-se ansiedade, estigmatização, culpa e, possivelmente, discriminação para seguro ou emprego. Alguns desses riscos podem ser tratados pela legislação para manter a privacidade das informações genéticas, como o Ato de Não Discriminação da Informação Genética (nos EUA), mas os riscos de ansiedade, culpa e estigmatização não podem ser legislados a distância. Em certa medida, novas pesquisas poderão aperfeiçoar as bases para manejo ou mesmo cura de doenças genéticas. No presente momento, muitas dessas doenças representam uma faca de dois gumes de conhecimento potencialmente útil e informação potencialmente nociva.

O Papel do Médico

O papel do médico ao lidar com doenças monogênicas inclui a identificação dos indivíduos sob risco e a participação na elaboração de um plano de assistência a esses indivíduos. Os indivíduos sob risco não podem ser identificados pela aparência física e geralmente não são evidenciados a partir da anamnese ou do exame físico. A ferramenta de triagem mais valiosa é o histórico familiar. O questionamento dirigido sobre um histórico familiar das principais doenças monogênicas, especialmente câncer de mama, ovário e cólon, bem como hipercolesterolemia, hipertensão, trombose venosa profunda, cirrose e diabetes, podem identificar o paciente ocasional com segregação mendeliana dessas doenças comuns. Mesmo se a informação não for totalmente confiável, coletar um histórico familiar pode servir de ponto de partida para uma avaliação mais extensa, documentação do histórico familiar e consideração de um teste genético. O trabalho do médico não é simplesmente identificar indivíduos sob risco; algumas pessoas acreditam que estão em alto risco, mesmo na ausência de fatores de risco bem documentados.

Esclarecer esses conceitos errôneos pode trazer paz de espírito e normalmente não requer testes genéticos.

Doenças Multifatoriais Complexas

O conhecimento da genética das doenças comuns é um dos grandes desafios da medicina moderna, com a promessa de retornos importantes em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento. A etiologia dessas doenças é complexa, uma vez que elas resultam de uma interação de vários genes entre si e com fatores ambientais. Os genes específicos que são relevantes podem ser diferentes de uma pessoa para outra. A identificação desses genes é difícil em função de sua heterogeneidade e do impacto relativamente pequeno que um gene em particular possa ter em determinada pessoa.

Estudos Populacionais

A compreensão da contribuição genética para as doenças comuns não pode ser alcançada através da abordagem genética convencional, que envolve estudos de variantes raras ou estudos de ligação baseados em famílias. Os esforços mais recentes têm se concentrado no estudo de grandes grupos de pacientes, comparando a prevalência de determinados marcadores genéticos em casos e controles. A disponibilidade de marcadores foi consideravelmente impulsionada pela identificação de polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) (Capítulo 42). Estes correspondem a diferenças em uma única base de DNA entre indivíduos, que ocorrem em intervalos de algumas centenas de bases. Alguns desses polimorfismos respondem pelas diferenças genéticas comuns entre as pessoas, incluindo diferenças que podem contribuir para doenças. O catálogo atual dos SNPs inclui diversos milhões de variantes; foi descoberto que o genoma evoluiu como blocos de grupos de genes, tornando possível utilizar apenas um número limitado de SNPs dentro de dada região para determinar se existe um gene nessa região que esteja associado a uma doença. Desde o término do Projeto HapMap, tem havido um aumento dramático no número de SNPs associadas a doenças comuns. À medida que os fatores genéticos de risco para doenças comuns aparecem, é provável que haja avanços na avaliação de riscos, na estratificação da doença e no desenvolvimento de novas abordagens de tratamento.

Avaliação do Risco Genético

O objetivo da avaliação do risco genético é a identificação de indivíduos sob risco de doença antes do início dos sinais ou sintomas. Em princípio, os fatores genéticos poderiam ser identificados ao nascimento, ou em qualquer momento na vida, testando-se uma amostra de DNA. Aos indivíduos considerados em risco deveria ser oferecido tratamento antes do início da doença para evitar complicações, ou eles poderiam ser alertados para modificar seu estilo de vida para evitar a exposição a fatores ambientais que pudessem aumentar seu risco de doença. Várias empresas começaram a oferecer “testes de genômica personalizados”. Os testes geralmente são acessados através de um

site na Internet sem a intervenção de um profissional de saúde e envolvem a análise de centenas de milhares de SNPs em um laboratório clínico. Os resultados são fornecidos através de um *site* de Internet seguro, às vezes com uma opção para aconselhamento genético.

Embora o conceito de avaliação de risco genômico pareça ser um paradigma atraente, muitas questões podem ser levantadas sobre sua praticidade e implementação. Primeiro, o teste preditivo é útil apenas na medida em que conduz a um posterior manejo do caso. Isso pode ser comparado a um alvo móvel, uma vez que a habilidade para testar um risco pode ser desenvolvida mais rapidamente que a habilidade para modificar esse risco. A utilidade das intervenções pode ser estimada de forma distinta por diferentes pessoas. Isso já ocorreu nos testes para doenças como o câncer de mama. Algumas mulheres em risco escolhem não saber sua condição de *BRCA* porque as opções, incluindo o monitoramento ou a cirurgia profilática, são inaceitáveis para elas. Se houvesse um tratamento de baixo custo, seguro e eficaz que neutralizasse qualquer risco, a decisão de testar seria simples; mas, longe disto, há argumentos razoáveis de ambos os lados sobre a questão de testar ou não testar. Para muitas doenças, será preciso um tempo maior para se mostrar a eficácia de qualquer intervenção, pois pode haver um intervalo de muitos anos entre a realização do teste e o início da doença. Até que marcadores de mensuração dos efeitos de determinados tratamentos (*surrogated markers*) possam ser identificados e seguidos, em alguns casos, a tarefa de provar o benefício de um teste preditivo pode requerer anos ou até décadas.

Valor Preditivo do Teste Genético

Um segundo ponto em debate refere-se ao grau de predição do teste genético. A maioria dos testes genéticos usualmente envolve a detecção de alelos polimórficos relativamente comuns que respondem por pequenos aumentos no risco relativo da doença. O valor preditivo desses testes seria modesto, talvez muito baixo para induzir um indivíduo a modificar seu comportamento ou tomar medicamentos. Aqui, novamente, tudo depende muito da eficácia de qualquer intervenção que possa ser oferecida. Assim, em algumas doenças, o teste genético teria um valor preditivo substancial e utilidade clínica, e, em outras, o teste não seria justificado.

Questões Sociais e Éticas

Um terceiro ponto de interesse relaciona-se a questões sociais e éticas. As pessoas usarão os resultados dos testes como desculpa para exercer comportamentos autodestrutivos, tendo recebido o que pode ser uma falsa confirmação de "imunidade"? O teste genético exacerbará ainda mais a divisão entre os indivíduos que podem pagar por sua assistência médica e os que não podem? As pessoas interpretarão mal os resultados dos testes quanto a uma noção simplista de determinismo genético, acreditando erroneamente que seus futuros foram escritos, não deixando a elas nenhum recurso a não ser enfrentar seu destino? O rápido ritmo das mudanças tecnológicas desafiará a capacidade dos sistemas social e legal de acompanhá-lo.

Modelos de Serviços

Finalmente, há questões sobre o contexto ideal para oferecer tais testes. As empresas particulares de genômica prestam seus serviços diretamente para o consumidor, na maioria dos casos. Isso cria o risco óbvio de interpretação incorreta dos resultados por parte do paciente, embora não esteja claro se a força de trabalho do sistema de saúde está, por outro lado, preparada ou não para lidar com os desafios da interpretação dos estudos genômicos. Os desafios apenas aumentarão se o sequenciamento do genoma completo a um custo razoável (p. ex., <$1.000) ficar disponível, como é amplamente esperado.

Estratificação da Doença

Uma segunda aplicação da genômica na prática médica vincula-se à estratificação da doença. Mesmo se o teste genético não for usado para predizer indivíduos em risco, ele poderá ser usado para determinar o tratamento mais apropriado para uma doença diagnosticada clinicamente. As doenças mais comuns, como hipertensão ou diabetes, consistem em complexos sintomas que resultam, provavelmente, de uma variedade de causas. A combinação particular de causas pode diferir de um indivíduo para outro e pode responder a diferentes tipos de tratamento. A escolha da droga anti-hipertensiva pode vir a depender de teste genético para determinar a causa específica da hipertensão em um paciente. Já existem exemplos de genótipos que predizem a resposta aos medicamentos, por exemplo, no câncer de pulmão. É possível que os testes genéticos eventualmente acompanhem muitas, se não a maioria, das decisões de tratamento.

Efeitos e Identificação de Drogas

Além de auxiliar na escolha da droga mais eficaz, o teste genético pode contribuir para que se evitem os efeitos colaterais e se determine a dose adequada. Muitas drogas estão sabidamente associadas a raros efeitos colaterais, alguns dos quais suficientemente graves a ponto de levar a droga a ser retirada de uso. Alguns desses efeitos colaterais podem ocorrer apenas em indivíduos que são suscetíveis, com base no fato de possuírem um alelo particular em um loco polimórfico. Um exemplo é a associação de polimorfismos em genes dos canais de sódio ou potássio com o risco da ocorrência de arritmia quando da exposição a certas drogas.

A absorção e o metabolismo das drogas estão em larga medida sob controle genético. Sabe-se que vários polimorfismos levam a um metabolismo particularmente rápido ou lento, respondendo pelos casos de indivíduos que experimentam efeitos colaterais relacionados à dose utilizada ou falta de eficácia nas dosagens padrão (Tabela 39-4). A detecção desses polimorfismos permitiria a individualização da dosagem da droga para o padrão de metabolismo do indivíduo, aumentando a probabilidade de eficácia sem um período prolongado de ajuste da dosagem pelo método de tentativa e erro. Tem havido um grande interesse em aplicar este paradigma para a administração de varfarina, embora ainda restem dúvidas sobre o custo-benefício e praticidade dos testes genéticos no uso rotineiro desta droga.

Tabela 39-4

Genes nos quais polimorfismos comuns afetam as taxas do metabolismo ou ação de drogas

GENE	MEDICAMENTOS (EXEMPLOS)
CYP2C9	Fenitoína, varfarina
CYP2D6	Debrisoquina, β-bloqueadores, antidepressivos
VKORC1	Varfarina
UGT1A1	Irinotecano
Tiopurina metiltransferase	Mercaptopurina, azatioprina
N-acetiltransferase	Isoniazida, hidralazina
CYP2C19	Clopidogrel

A maior dádiva da genética e da genômica para a medicina pode ser a habilidade de identificar novos alvos de drogas e desenvolver novos métodos de tratamento. A identificação dos genes que contribuem para as doenças comuns está revelando os mecanismos celulares que levam à doença. Esse conhecimento proporciona a oportunidade de se desenvolver novos agentes farmacológicos que atingiriam os mecanismos fisiológicos mais precisamente, levando a drogas que funcionem melhor e causem menos efeitos colaterais. Novos métodos de substituição gênica ou inserção de genes em células como sistemas localizados de liberação de drogas também podem ser desenvolvidos. O tratamento de doenças comuns envolverá provavelmente o uso de abordagens desenvolvidas como resultado da genômica, mesmo nos casos em que o teste genético não é usado para identificarr indivíduos que estejam em risco.

Conclusão

O Projeto Genoma Humano começou depois que a maioria dos médicos concluiu sua formação acadêmica, e poucos estão familiarizados com os métodos e abordagens da genética médica e da genômica. Apesar disso, os médicos usarão os resultados do Projeto Genoma cada vez mais em sua prática diária durante os próximos anos. Quer eles estejam cuidando de um paciente com uma doença genética rara, quer de um paciente com uma condição comum normalmente não considerada doença genética, a escolha da conduta será cada vez mais guiada por testes e tratamentos que, de alguma maneira, estão baseados em informações derivadas do sequenciamento do genoma.

A essência do encontro entre um médico e um paciente pode ser resumida em duas questões: Por que esta pessoa? Por que agora? Uma pessoa que procura atendimento médico o faz como produto da evolução humana, com uma ancestralidade associada a certas vulnerabilidades genéticas, devido à herança de certos fatores de risco familiares, devido à exposição a fatores de riscos ambientais, devido a determinado processo fisiológico em desequilíbrio, devido a características comportamentais que levaram a pessoa a buscar atendimento médico, devido à sugestão de familiares ou amigos para

procurar um médico, porque a sociedade disponibiliza serviços médicos, e porque a pessoa pode arcar com os custos envolvidos na busca de atendimento médico. A genética não pode responder a todas essas perguntas, mas ela está trazendo a solução para muitas das questões biológicas subjacentes aos mistérios médicos que têm intrigado a humanidade de geração a geração.

Leituras sugeridas

Ginsburg, G. S., Willard, H. F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res*. 2009; 154:277–278. *Visão geral da crescente importância da genética e da genômica na prática médica.*

Guttmacher, A. E., McGuire, A. L., Ponder, B., et al. Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nat Rev Gen*. 2010; 11:161–165. *Quatro especialistas com visões diferentes no campo da medicina genômica.*

Khoury, M. J., McBride, C. M., Schully, S. D., et al. The Scientific Foundation for personal genomics: recommendations from a National Institutes of Health-Centers for Disease Control and Preventionmultidisciplinary workshop. *Genet Med*. 2009; 11:559–567. *Relatório de uma oficina sobre questões relacionadas à testagem genômica pessoal.*

Limdi, N. A., Veenstra, D. L. Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics. *J Clin Epidemiol*. 2009; 63:960–969. *Revisão da utilização da farmacogenética na medicina.*

Rotimi, C. N., Jorde, L. B. Ancestry and disease in the age of genetic medicine. *N Engl J Med*. 2010; 363:1551–1558. *Revisão.*

Desordens gênicas, genômicas e cromossômicas

Paweł Stankiewicz and James R. Lupski

O genoma humano

Avanços tecnológicos sem precedentes na biologia molecular durante as duas últimas décadas permitiram determinar o conteúdo sequencial de todo o DNA (ácido desoxirribonucleico) do genoma humano (Projeto Genoma Humano, HGP; www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/ home.shtml) e estabelecer um genoma haploide de referência. Até a presente data, alguns outros genomas diploides individuais humanos foram sequenciados, e a enorme quantidade de dados de sequências de DNA disponíveis ampliou a nossa visão das bases genéticas das doenças.

O DNA genômico humano é armazenado dentro do núcleo em 23 pares de cromossomos, 22 autossomos e dois cromossomos sexuais, XX no sexo feminino e XY no sexo masculino. O genoma diploide (2n) em cada célula é constituído por duas cópias haploides idênticas de cerca de 3×10^9 pares de bases (pb), totalizando, assim, 6 bilhões de nucleotídeos. A maior parte do genoma humano é constituída por elementos repetitivos: repetições combinadas (p. ex., sequências de satélites nos centrômeros), repetições teloméricas, microssatélites, minissatélites e elementos retrotransponíveis intercalados curtos e longos (p. ex., elementos *Alu* e elementos LINE, respectivamente) (Tabela 40-1). Esses elementos formam a heterocromatina; no entanto, seu papel funcional permanece amplamente desconhecido. As sequências únicas de DNA que constituem a eucromatina compõem a minoria do nosso genoma e incluem de 20.000 a 25.000 genes, 700 genes de micro-RNAs, pseudogenes, fragmentos de genes, sequências não gênicas e elementos regulatórios. Embora as sequências codificadoras das proteínas ocupem apenas cerca de 2% do genoma humano, foi demonstrado recentemente que a maior parte do nosso DNA pode ser transcrita em RNA.

Tabela 40-1

Estrutura do genoma humano

CARACTERÍSTICA DA CROMATINA	TIPO DA SEQUÊNCIA	GENOMA HUMANO (HAPLOIDE)	TAMANHO (% DE 3 MILHÕES DE PARES DE BASES)[*]		
Eucromatina	Codificação de proteínas	20.000-25.000 genes	~2		
	Não codificante	Genes do RNA Elementos reguladores Pseudogenes Fragmentos gênicos Sequências conservadas	~38		
Heterocromatina	Repetitiva		~60		
		Tandem: DNA satélite, minissatélites, microssatélites		~14	
		Intercaladas (transposons):		~45	
		Retrotranspons			~8
		LTR			
		Não LTR			
		SINE (*Alu*)			~13
		LINE			~21
		Transposons de DNA			~3

LTR = Repetição de terminal longo.

[*] Estimado.

Aproximadamente 4 a 5% do genoma humano, incluindo tanto sequências repetitivas como únicas, está presente em duas ou mais cópias no genoma haploide. Os fragmentos de DNA maiores que 1 kb em tamanho e com identidade da sequência do DNA maior do que 90% foram denominados de *repetições de baixa cópia* (*low-copy repeats*, LCRs) ou duplicações segmentares (SDs). A maioria das LCRs surgiu durante a especiação dos primatas. Um subconjunto de LCRs com a identidade da sequência de DNA maior do que 95 a 97% e mais longa do que 10 kb pode levar à instabilidade local do genoma durante aas divisões celulares meióticas (constitucional) e mitóticas (somática), resultando em rearranjos genômicos.

Gene

O conceito de um gene pode remontar a 1865, quando Gregor Mendel observou a herança de características fenotípicas da ervilha, *Pisum sativum*. Mendel observou que dois *fatores*, que agora sabemos ser *locus* de DNAs correspondentes (alelos), localizados em cromossomos homólogos, se separam um do outro durante a meiose e se segregam em dois gametas diferentes. Este fenômeno de segregação independente é agora conhecido como *Primeira Lei de Mendel*. A *Segunda Lei de Mendel* descreveu a segregação

independente de dois *locus* diferentes (não alélicos) durante a formação dos gametas. Os *fatores hereditários* ou *unidades de hereditariedade* que codificam as informações genéticas foram posteriormente definidos como *genes*. Vamos agora definir *gene* como um fragmento de DNA que transporta a informação usada para transcrevê-lo em um RNA funcional (ácido ribonucleico).

A hélice dupla do DNA é composta de quatro nucleotídeos: duas bases púricas, adenina (A) e guanina (G), e duas bases pirimídicas, timina (T) e citosina (C), todas ligadas ao açúcar desoxirribose através de ligações fosfodiéster nos carbonos 5′ e 3′ do açúcar (no RNA, a timina é substituída pela uracila, U). Três nucleotídeos consecutivos (triplet ou códon), do DNA codificante, codificam um aminoácido. Existem 64 possíveis códons diferentes (4^3 combinações) mas apenas 20 aminoácidos; portanto, o código genético foi denominado de *degenerado*. A maioria dos genes em nosso genoma compreende várias regiões de codificação ou exons que são separadas por introns não codificantes. O gene inteiro (éxons e íntrons) é transcrito no RNA mensageiro (mRNA) pela RNA polimerase II a partir de sua extremidade 5′ continuando além do sinal de reconhecimento poli-A na extremidade 3′. Normalmente, o mRNA começa com um nucleotídeo de guanina alterado (7-metilguanilato), denominado *cap*, e termina com uma cauda poliadenilada (poli-A) na extremidade 3′. No processo de clivagem subsequente, os íntrons não codificantes intervenientes são excluídos, e o mRNA, clivado e maduro, é traduzido em um polipeptídeo. Os polipeptídeos começam na extremidade 5′ (NH_2) com uma metionina codificada pelo tripleto AUG. Na extremidade 3′(COOH) os polipeptídeos são terminados por um dos três códons de terminação: UAA, UAG, ou UGA (Fig. 40-1).

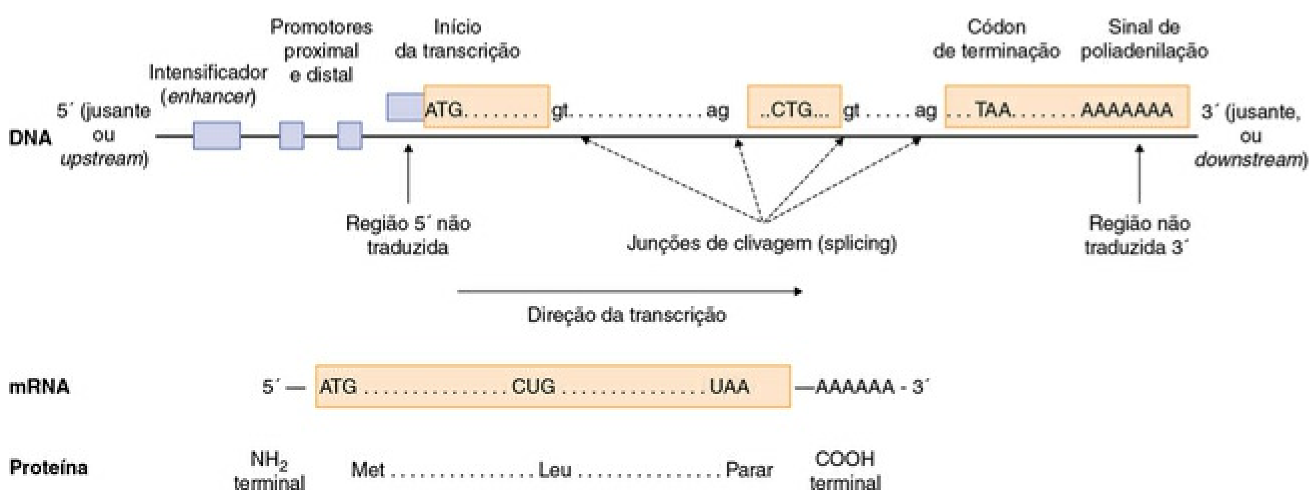

FIGURA 40-1 Estrutura do gene.
Representação esquemática da estrutura geral de um gene humano típico. Três éxons são mostrados como *retângulos abertos alaranjados*. Observe que a transcrição geralmente começa com um triplet ATG codificando metionina. A parte 5′ (montante) de um gene corresponde ao terminal do NH_2, e o segmento 3′ (jusante) codifica o terminal COOH do polipeptídeo. Os intensificadores e os promotores são mostrados como *retângulos azuis*.

Os micro-RNAs são moléculas de fita simples, de 21 a 42 pb codificadas pelos seus próprios genes ou íntrons de outros genes, mas não traduzidas em proteínas (*i. e.*, elas

são RNAs não codificantes). Os micro-RNAs são tidos como reguladores da expressão gênica (geralmente a ajustam para menos) de mais da metade de todos os genes humanos codificadores de proteína. As consequências fenotípicas dos micro-RNAs ainda são em parte desconhecidas; acredita-se que eles previnam o desenvolvimento de câncer e de outras doenças.

Variação genética

Além do HGP, o International HapMap (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov), a Diversidade do Genoma Humano (www.stanford.edu/group/morrinst/hgdp.html), o ENCODE (www.genome.gov/10005107) e projetos de sequenciamento de genomas pessoais em andamento revelaram a enorme e subestimada extensão da variação em nosso genoma. A variação genética é constituída por dois tipos principais: (1) as alterações na sequência dos nucleotídeos, ou a variação de nucleotídeo único (SNV), e (2) as alterações estruturais do genoma, ou a variação do número de cópias (CNV) (Fig. 40-2).

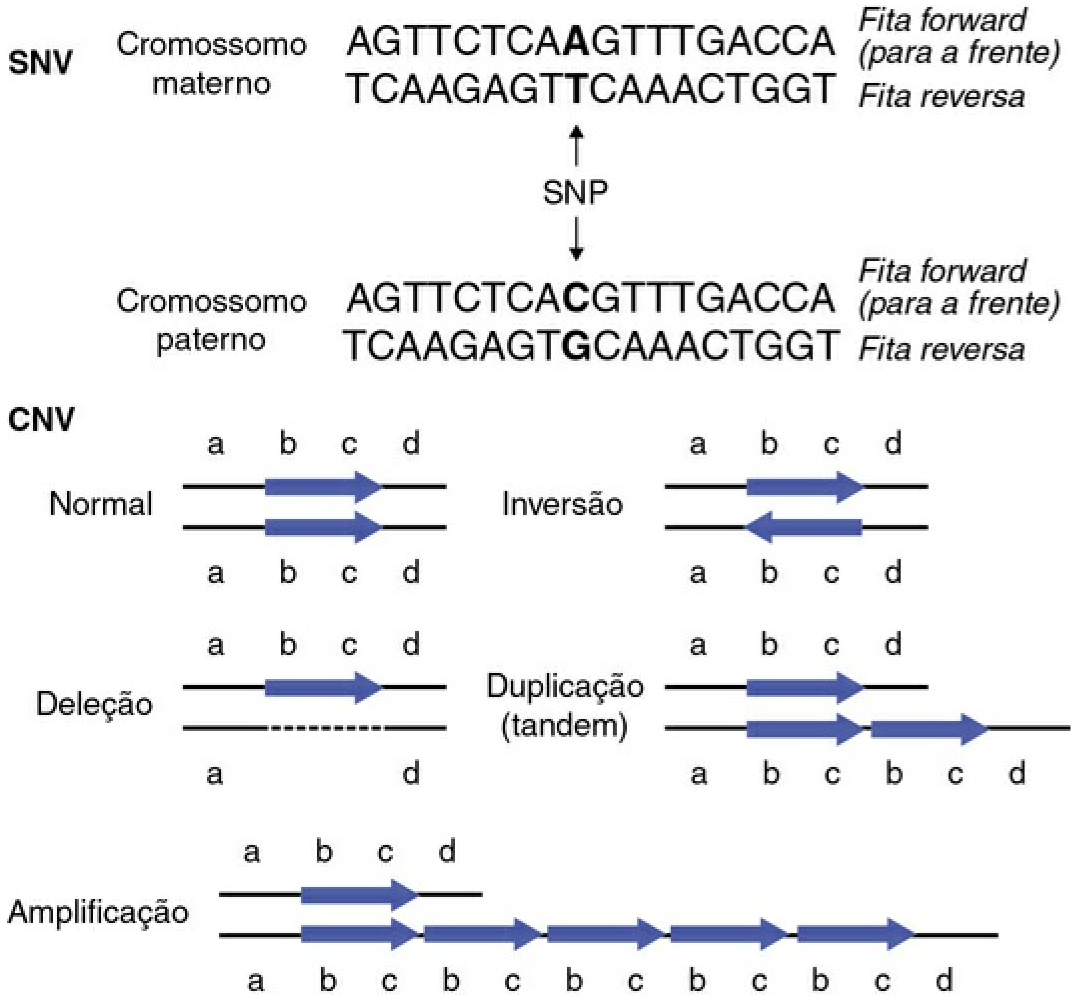

FIGURA 40-2 Variação genética.
Parte Superior, O polimorfismo heterozigoto de nucleotídeo único (SNP, ou variação do núcleotídeo único, SNV) que representa a transição mais comum C→T é mostrado. *Parte Inferior,* Alterações genômicas estruturais: uma inversão balanceada e as variações do número de cópias desbalanceadas (CNVs), deleção, duplicação e amplificação são mostradas com *setas pretas* em cromossomos homólogos (linhas pretas). A *linha tracejada* representa um fragmento deletado de um cromossomo.

Polimorfismos de Nucleotídeo Único

Um polimorfismo genético é definido como uma variação heterozigótica do DNA presente em mais de 1% da população. A variação de nucleotídeos no genoma global foi descoberta na fase inicial das análises de sequenciamento do DNA, que mostraram que os genomas humanos diferem principalmente por alterações em nucleotídeos únicos. Essas diferenças têm sido denominadas de *polimorfismos de nucleotídeo único* (SNPs) e definidas como uma troca de nucleotídeo em uma dada posição, gerada por substituição (geralmente há dois alelos por SNP). Apenas uma minoria dos SNPs mapeia dentro dos éxons; no entanto, os SNPs localizados fora das regiões codificantes de proteínas ainda podem exercer efeitos fenotípicos, tais como, modificar os elementos reguladores de genes ou os sítios de ligação dos fatores de transcrição, gerar mutações em sítios de clivagem ou afetar RNAs não codificantes. Duas pessoas quaisquer diferem em média por cerca de 3,5 milhões de SNVs ou SNPs, cerca de 0,1% do $3{,}0 \times 10^9$ genoma haploide de referência (fase 3 do projeto International HapMap).

Um conjunto de SNPs consecutivos (ou outros marcadores) é definido como um *haplótipo*. Uma associação não aleatória de marcadores em uma população, não interrompida por recombinação meiótica (*crossing-over*) é descrita como *desiquilíbrio de ligação*. (Observe que desequilíbrio de ligação exemplifica uma exceção à Segunda Lei de Mendel.)

Repetições Combinadas

O número variável de repetições combinadas (VNTRs), ou *minissatélites*, e as repetições combinadas curtas (STRs) tais como dinucleotídeos, trinucleotídeos e tetranucleotídeos instáveis, $(GT)_n$, $(CAA)_n$, ou $(GATA)_n$, referidos como *microssatélites*, são altamente variáveis. Ambos os minissatélites e microssatélites foram utilizados com sucesso em estudos de ligação e em estudos de associação que permitem o mapeamento de características e a identificação de genes e *locus* responsáveis tanto por desordens mendelianas como por características complexas. Estas repetições de sequências altamente polimórficas são extremamente variáveis no número de cópias de suas subunidades de repetição; esta propriedade permite o uso desses marcadores para derivar um padrão único de genótipos marcadores para cada indivíduo. Assim, os marcadores têm sido úteis para testes de identidade e investigação forense do DNA.

Elementos Repetitivos

O outro grupo de elementos polimórficos no genoma humano é representado por retrotransposons, elementos nucleares intercalados longos e curtos (LINEs e SINEs) (Tabela 40-1). Os elementos *Alu* e L1 mais comuns introduzem instabilidade genômica recombinogênica e atividade mutagênica de inserção; suas posições dentro de um genoma diploide humano individual podem variar imensamente.

Variação do Número de Cópias

Um grupo mais recentemente caracterizado pela grande variação genética polimórfica no genoma humano é representado por alterações estruturais. Nesta era pós-genômica, a análise pangenômica de alta resolução das sequências do genoma humano revelou características arquitetônicas de ordem superior, com potencial para provocar instabilidade genômica e extensas variações estruturais submicroscópicas. Estas variações estruturais são constituídas por CNVs desbalanceados, incluindo deleções, duplicações, triplicações, inserções e translocações, que diferem do estado diploide normal, bem como rearranjos balanceados, tais como inversões genômicas. Tanto os CNVs como os SNVS mostraram desempenhar um papel importante na diversidade genética humana, evolução, e suscetibilidade às doenças. Surpreendentemente, verificou-se que quaisquer dos dois genomas humanos contêm mais diferenças de pares de bases devido aos CNVs do que aos SNVs.

Análises recentes revelaram mais de 38.000 CNVs (maior que 100 pb) que ocupam

mais de 29% do genoma humano de referência. Um subconjunto validado desses CNVs sobrepõe 13% dos genes da sequência de referência (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/RefSeq/RSG) e 12% dos genes da Herança Mendeliana em Homens Online (OMIM) (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim) e foi previsto, através de tradução conceitual, que alterem 12,5% das transcrições genéticas e 5,5% dos mRNAs. Apesar de todas essas conquistas recentes, o número total, a posição, o tamanho, o conteúdo genético e a distribuição da população de CNVs permanecem obscuros porque ainda não temos métodos moleculares precisos e confiáveis para estudar CNVs menores em escala pangenômica em diferentes populações, especialmente quando as alterações no número de cópias são maiores do que 4 ou 5.

Tem sido demosntrado que CNVs são os responsável por doenças mendelianas, pelas características não mendelianas, tais como doenças complexas, e pelas características comuns (incluindo características neurocomportamentais) ou por representar a variação polimórfica benigna. Os CNVs podem levar a um fenótipo anormal por interromper a estrutura do gene ou alterar o número de genes sensíveis à dosagem. No entanto, efeitos de longo alcance dos CNVs que envolvem sequências não gênicas, e deixam um gene intacto, também foram demonstrados. Além disso, as evidências sugerem que uma combinação de dois ou mais CNVs nos mesmos ou diferentes *locus* pode ser responsável pela variação fenotípica. A escala pangenômica dos efeitos fenotípicos exercidos por CNVs (carga genômica) é desconhecida e aguarda estudos mais profundos.

Quaisquer dois indivíduos diferem em cerca de 1.000 CNVs que variam em tamanho de 500 pb a 1 Mb. Um resumo atualizado de CNVs pode ser encontrado na Base de Dados de Variantes Genômicas de Toronto (http://projects.tcag.ca/variation). Muitos CNVs clinicamente relevantes podem ser encontrados na Base de Dados de Desequilíbrio Cromossômico e Fenótipos em Seres Humanos utilizando Recursos Ensembl (DECIPHER) (https://decipher.sanger.ac.uk/information).

Cromossomos

O genoma humano haploide (1n) recombinado formado durante a meiose é armazenado como cromossomos nos gametas feminino e masculino. Eles se fundem na concepção, e este genoma diploide instrui o desenvolvimento de um zigoto; o genoma humano diploide é, subsequentemente, transmitido para as células filhas divididas mitoticamente. Os cromossomos humanos podem ser distinguidos uns dos outros em um microscópio óptico pelas diferenças em tamanho e pelos padrões de bandas caracterizadas após coloração química específica (p. ex., banda G com Giemsa) quando esses cromossomos estão na fase condensada (metáfase) da divisão mitótica.

Cada cromossomo da metáfase humana é composto de duas cromátides que formam braços curtos (p) e longos (q) ligados por um centrômero construído com o DNA α-satélite. Com base na posição relativa do centrômero ao longo do cromossomo, os cromossomos têm sido descritos como metacêntricos (braços q e q semelhantes em tamanho), submetacêntricos (o braço q bem mais longo que o braço p) e acrocêntricos (os cromossomos 13, 14, 15, 21, e 22, com seus centrômeros localizados perto da extremidade

do cromossomo) (Fig. 40-3).

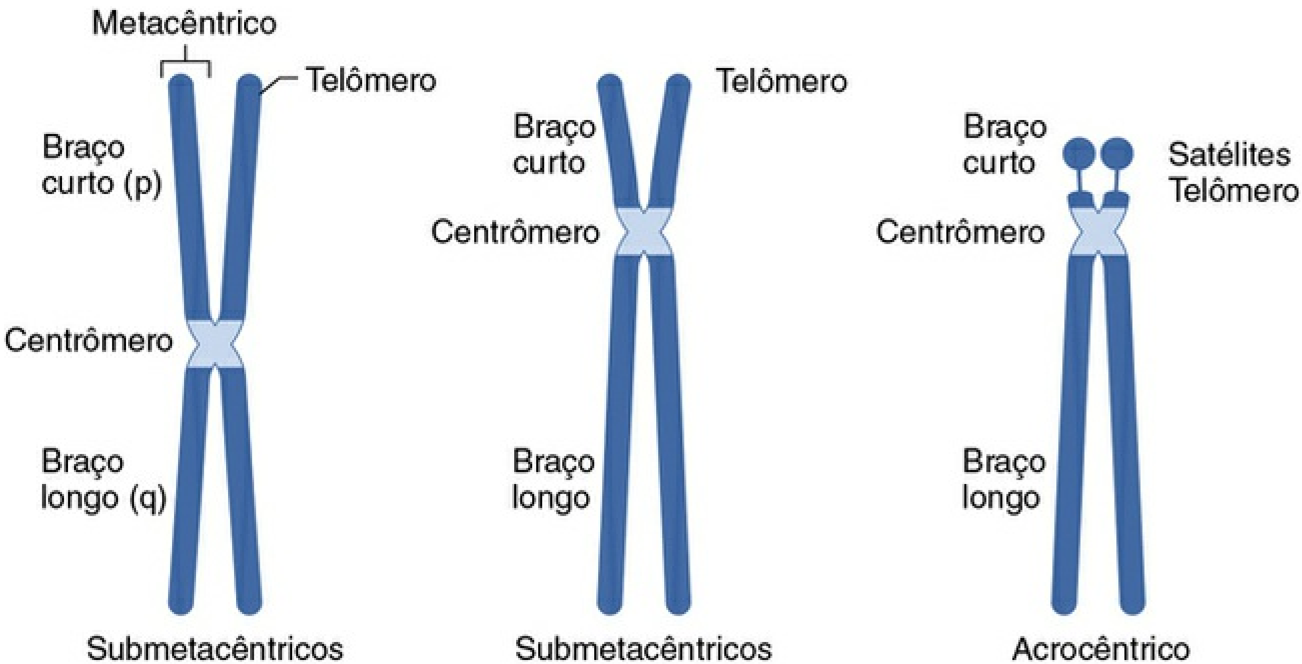

FIGURA 40-3 Tipos de cromossomos metafásicos. Os cromossomos metacêntricos, submetacêntricos e acrocêntricos são compostos por dois braços ligados por um centrômero. Cada braço do cromossomo consiste em duas cromátides.

Os telômeros consistem em sequências repetitivas de DNA (milhares de cópias das repetições TTAGGG) localizadas nas extremidades em ambos os braços dos cromossomos que são estabilizados por uma enzima transcriptase reversa, a telomerase, que adiciona uma sequência TTAGGG à extremidade 3′ das cadeias de DNA. Em contraste com a linha germinativa e as células cancerígenas, as células somáticas humanas que têm falta de telomerase perdem gradualmente as sequências teloméricas. Como resultado, as células atingem o limite de sua capacidade replicativa e entram em senescência.

Aberrações Cromossômicas

Aberrações Numéricas

As aberrações cromossômicas microscopicamente visíveis foram divididas em aberrações numéricas e estruturais e são encontradas em 1 de cada 160 nascidos vivos. As aberrações numéricas são geralmente letais. As poliploidias (multiplicações de um conjunto haploide de 23 cromossomos), como triploides (3N), 69, XXX, 69, XXY, e 69, XYY, e tetraploides (4N), 92, XXYY ou 92, XXXX, são causadas pela fertilização anormal do óvulo por dois espermatozoides ou por uma falha na divisão do zigoto, respectivamente.

As aneuploidias viáveis mais comumente detectadas, trissomias e monossomias, envolvem cromossomos X, Y, 21, 18, e 13 e surgem como resultado das não disjunções meióticas. As aneuploidias dos cromossomos sexuais são mais comuns e são encontradas em um de cada 440 recém-nascidos. A monossomia X (linhagem celular 45,X) em pacientes do sexo feminino com síndrome de Turner é identificada em cada 4.000 recém-

nascidos do sexo feminino. No entanto, essa taxa de nascimento representa apenas 1% de todos os fetos com 45,X, porque mais de 99% são espontaneamente abortados (*i. e.*, semelhante à aneuploidia fetal mais frequente, a trissomia 16, que resulta em 100% de abortos). Na maioria dos casos, a linhagem celular 45,X é encontrada como um mosaico, juntamente com uma outra linhagem celular que tem tanto um cariótipo normal como um rearranjo estrutural do cromossomo X (p. ex., a deleção do braço curto, cromossomo em anel, ou isocromossomo de braço longo ou curto). Um em cada 1.000 homens tem um complemento cromossômico 47,XXY que é responsável pela síndrome de Klinefelter.

Em contraste com os gonossomos, as monossomias de todos os autossomos são letais. As únicas trissomias compatíveis com a vida são encontradas em pacientes com síndrome de Down (trissomia 21, um em cada 670 recém-nascidos), síndrome de Edwards (trissomia 18, um em cada 5.000 recém-nascidos), e síndrome de Patau (trissomia 13, um em cada 10.000 recém-nascidos).

Os cromossomos supranumerários incompletos são denominados *cromossomos marcadores*. Eles se originam, normalmente, de autossomos acrocêntricos (~ 50% derivam do cromossomo 15) e são encontrados em um de cada 4.000 recém-nascidos. A gravidade do fenótipo anormal em portadores de cromossomos marcadores varia conforme os cromossomos envolvidos. Estima-se que 28% sejam casos novos.

Aberrações Estruturais

As deleções e duplicações cromossômicas têm sido classificadas como microscopicamente visíveis ou submicroscópicas, terminais ou intersticiais, recorrentes ou não recorrentes. As mais frequentes são rearranjos de tamanho comum recorrentes e ladeados por LCRs ou SDs diretamente orientados que mediam a recombinação homóloga não alélica (NAHR). Por exemplo, uma microdeleção com cerca de 3 Mb no cromossomo 22q11.2 ocorre em pacientes com síndrome velocardiofacial de DiGeorge e é encontrada em 1:4.000 recém-nascidos. A duplicação tipo 1A da doença de Charcot-Marie-Tooth de 1,4-Mb provoca mais da metade de todas as neuropatias de Charcot-Marie-Tooth herdadas com início na idade adulta, e responde por até 90% dos casos esporádicos. As consequências fenotípicas dos CNVs de deleção/duplicação dependem de os CNVs abrigarem um gene sensível à dosagem (p. ex., haploinsuficiente para eliminação).

As translocações recíprocas equilibradas resultam de um intercâmbio de material de DNA entre dois cromossomos e são encontradas em um de cada 600 indivíduos. Durante a meiose, os cromossomos de translocação formam uma estrutura de tétrade no paquíteno e, dependendo do tipo de segregação (alternativa ou adjacente, simétrica ou assimétrica), tanto os produtos balanceados como os desbalanceados são transmitidos para a descendência. Os produtos desbalanceados muitas vezes levam tanto a abortos espontâneos como ao nascimento de crianças clinicamente afetadas. Recentemente, tem sido demonstrado, através de análises de genomas com alta resolução, que até 40% das translocações aparentemente balanceadas encontradas em indivíduos com fenótipos anormais estão associadas aos desbalanços adicionais no ou próximo do ponto de quebra da translocação ou em outro lugar no genoma.

As translocações envolvendo braços curtos (ou centrômeros) de cromossomos

acrocêntricos são descritas como translocações robertsonianas. As translocações robertsonianas balanceadas (complemento cromossômico com 45 cromossomos) estão presentes em um de cada 900 recém-nascidos; assim, estes são os rearranjos cromossômicos mais comuns nos seres humanos. A translocação robertsoniana mais frequente, t(13; 14), é encontrada em um de cada 1.300 indivíduos. Os portadores de translocações robertsonianas balanceadas têm risco significativamente aumentado para um cariótipo desequilibrado na progênie (p. ex., a trissomia 21 ou trissomia 13) ou dissomia uniparental para os cromossomos 14 e 15, que são conhecidos por conter genes imprintados.

As translocações cromossômicas não robertsonianas constitucionais não são recorrentes, com exceção das cinco translocações recorrentes: t(11;22)(q11.2;q23.3) e t(8;22)(q24.13;q11.21), que utilizam cruciformes ricos em AT, e as translocações t(4;8)(p16;p23), t(8;12)(p23.1p13.31), e as t(4;11)(p16;p15.2) que são mediadas pelos agrupamentos gênicos LCR.

Quando o fragmento de um cromossomo é translocado para braço de outro cromossomo, a aberração é denominada *inserção* ou *translocação insercional*. As translocações insercionais foram recentemente mostradas através de análises de alta resolução do genoma humano, sendo 100 vezes mais frequentes do que era reconhecido anteriormente. O transportador de uma inserção balanceada tem até 50% de chance de ter uma prole desbalanceada.

Define-se uma inversão quando um fragmento do cromossomo é invertido de uma extremidade à outra. As inversões que abrigam o centrômero são denominadas *pericêntricas*, e aquelas com com pontos de quebra localizados no mesmo braço do cromossomo são denominadas *paracêntricas*. Normalmente, apenas os produtos das inversões pericêntricas (supressão do terminal desbalanceado de um braço do cromossomo, acompanhada por uma duplicação do terminal do segundo braço) são encontrados em uma progênie. Os produtos acêntricos ou dicêntricos das inversões paracêntricas são instáveis e, portanto, não são transmitidos.

Outras anomalias cromossômicas estruturais menos comuns incluem os cromossomos em anel, os isocromossomos, os rearranjos cromossômicos complexos e as variantes da heterocromatina. Os anéis surgem quando as duas extremidades quebradas do mesmo cromossomo se fundem. Geralmente, do material cromossômico telomérico aos pontos de quebra é perdido, o que leva a um fenótipo anormal. Os cromossomos em anel mitoticamente instáveis muitas vezes formam estruturas de anéis duplos. Os isocromossomos surgem quando uma parte do cromossomo é duplicada e separada da outra. Os isocromossomos podem ser monocêntricos (ponto de quebra no centrômero) ou dicêntricos e, portanto, instáveis, a menos que um dos centrômeros se torne inativado (pseudoisodicêntrico). As aberrações cromossômicas com mais de dois pontos de quebra em dois ou mais cromossomos são denominadas *rearranjos cromossômicos complexos* e frequentemente resultam em um produto desbalanceado da divisão meiótica.

Mosaicismo e Quimeras

A presença de duas ou mais linhagens celulares com diferentes complementos

cromossômicos em um indivíduo é denominada *mosaicismo* quando elas se originam do mesmo zigoto ou *quimeras,* quando as células se originam de zigotos diferentes. O mosaicismo cromossômico é um fenômeno comum, observado em cerca de 50% dos embriões na fase de oito células e em até 75% dos blastocistos. O mosaicismo cromossômico somático é encontrado, por exemplo, em pacientes com hipomelanose de Ito e síndrome de Pallister-Killian (tetrassomia 12p).

Mutação

A mutação é definida como uma alteração na sequência de nucleotídeos devido a erros de replicação do DNA, à recombinação, ao reparo do DNA ou a efeitos das radiações, a mutagênicos químicos, a vírus, ou a transposons. As mutações genéticas podem ser herdadas de um dos pais (mutação hereditária, germinativa ou constitucional) e, assim, estarem presentes em cada célula do indivíduo. Alternativamente, as mutações podem ser adquiridas em alguns tecidos em algum momento durante o desenvolvimento de um indivíduo ou a qualquer momento ao longo da vida de uma pessoa (mutação somática) (Fig. 40-4). O recente sequenciamento completo dos genomas do tecido cancerígeno do pulmão sugere um novo ponto de mutação para cada pacote de cigarros fumado. As mutações pontuais, envolvendo geralmente apenas um ou alguns poucos nucleotídeos, foram divididas em substituições, inserções e deleções. As mutações que se situam nas sequências codificadoras de proteínas alterando a estrutura da proteína foram denominadas *não sinônimas,* ao passo que aquelas que não levam à alteração das proteínas são conhecidas como *sinônimas* ou mutações silenciosas. Essas últimas mutações ainda podem ter consequências funcionais (p. ex., através da geração de um local de clivagem críptico do mRNA, um intensificador [*enhancer*] de clivagem num exon, ou afetando os elementos reguladores).

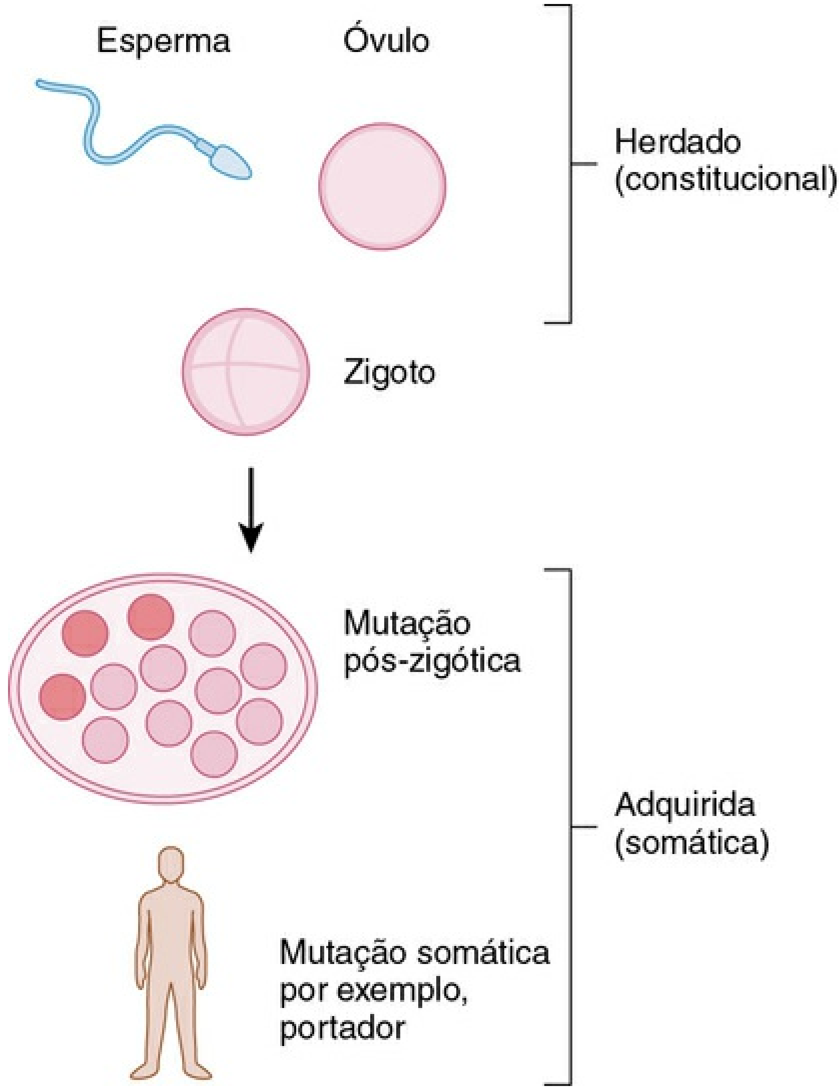

FIGURA 40-4 Mutação.
As mutações constitucionais são herdadas de um dos pais. Elas podem estar presentes nas células somáticas de um dos pais (portador) ou podem surgir durante a gametogênese (*de novo*). As mutações que ocorrem pós- zigoticamente (adquiridas, somáticas) são normalmente encontradas em mosaicismo.

Com base nas consequências funcionais, as mutações foram divididas em mutações com perda de função ou ganho de função. As primeiras, também conhecidas como *hipomórficas* (perda parcial) ou *amórficas* ou *nulas* (perda *completa*), afetam os genes sensíveis à dosagem ou haploinsuficientes, em que a quantidade diminuída das proteínas não é suficiente para a função normal. As mutações com ganho de função aumentam ou adicionam uma nova função para a proteína (*neomórficas*), e as mutações negativas dominantes são traduzidas em uma proteína que interage de forma antagônica com o produto normal a partir de outro alelo (*antimórficas*).

A situação em que um alelo é modificado e o segundo é normal (tipo selvagem) é conhecida como *heterozigota*. Uma combinação das mesmas duas mutações em cada um dos alelos do mesmo *locus* (p. ex., em famílias consanguíneas) é definida como mutação *homozigótica*, ou heterozigotos compostos quando os dois alelos mutantes são distintos. Dois alelos mutantes em *locus* diferentes são descritos como *heterozigotos duplos*. Quando um dos alelos autossômicos está ausente (p. ex., devido a uma deleção do tipo CNV ou então para a maioria dos genes dos cromossomos X no sexo masculino), o *locus* é conhecido como *hemizigótico*.

As diferentes mutações em um gene podem se manifestar com os mesmos ou com diferentes fenótipos, um fenômeno chamado de *heterogeneidade alélica* ou *afinidade alélica*, respectivamente. Por contraste, o mesmo fenótipo clínico anormal pode ser provocado por mutações em genes diferentes (heterogeneidade genética).

Polimorfismo de Nucleotídeo Único

As mutações não sinônimas podem levar à alteração de um único aminoácido (*missense*), modificação da estrutura da proteína a jusante (*deslocação do quadro de leitura*), introduzir um códon de encerramento (*códon de terminação prematura [PTC]*) que trunca a proteína prematuramente (*sem sentido*), ou abole o local específico em que a clivagem de um intron ocorre durante o processamento do mRNA precursor em mRNA adulto (*local de clivagem*). Os mRNAs modificados por PTC são inativados e removidos das células através de um mecanismo de vigilância chamado de *decaimento mediado por mutação sem sentido*, ou NMD, que é iniciado por um códon de terminação prematura em qualquer exon, com exceção do último e de uma porção 50- até a 55-bp parte do antepenúltimo exon que normalmente escapa do NMD.

As mutações de transição referem-se às alterações de pirimidina para pirimidina (p. ex., de C para T) ou purina para purina (p. ex., de A a G), e são mais frequentes do que as trocas de purina para pirimidina (p. ex., de A para C) ou de pirimidina para purina (p. ex., de T para G), isto é, transversões. A transição mais comum de C para T (cerca de 10 vezes em relação a outras bases) ocorre no dinucleótido metilado CpG porque o C metilado está sujeito à desaminação e torna-se T.

As mutações instáveis são denominadas *dinâmicas.* A expansão patogênica dinâmica das sequências de repetições trinucleotídeas, tetranucleotídeas e pentanucleotídeas pode ser encontrada em regiões codificantes (p. ex., triplet CAG na doença de Huntington) ou em regiões não codificantes como os íntrons (p. ex., GAA na ataxia de Friedreich) ou regiões não traduzidas, seja 5′ (p. ex., CGG na síndrome do X frágil, OMIM 300624) ou 3′ (p. ex., CTG na distrofia miotônica). Essas mutações determinam fenótipos que podem ser herdados como características autossômicas dominantes (p. ex., distrofia miotônica), autossômicas recessivas (p. ex., a ataxia de Friedreich), ou ligadas ao X (p. ex., a síndrome do X frágil), devido a ganho ou perda de funções. Para cada uma das doenças de mutação dinâmica, existe um limite para o número de repetições específicas, acima do qual a doença se manifesta. O número de repetições abaixo desse limiar, mas maior do que aquele nos indivíduos normais, é conhecido como *pré-mutação*. No entanto, em alguns "genes de doenças", as pré-mutações também são associadas a um fenótipo mais brando não específico (p. ex., a insuficiência ovariana em indivíduos do sexo feminino e distúrbios neurológicos de início tardio em indivíduos do sexo masculino com pré-mutações no gene X *FMR1* frágil). O número de repetições tende a se expandir nas gerações seguintes, um fenômeno chamado de *antecipação*; isto ocorre de forma específica em cada sexo.

Variação do Número de Cópias

Tornou-se agora evidente que as alterações dos pares de base do DNA Watson-Crick não são o único mecanismo mutacional responsável por doenças mendelianas monogênicas e traços complexos. As características da arquitetura genômica de ordem superior podem levar a uma instabilidade regional e à suscetibilidade a rearranjos de DNA ou CNVs, o que pode ser uma causa frequente de doenças em seres humanos. Devido às alterações genômicas estruturais ou CNVs, essas condições têm sido denominadas *desordens genômicas*.

Um dos principais mecanismos pelos quais os rearranjos gênicos determinam fenótipos é a alteração da dosagem gênica devida a uma variação no número de cópias do gene. CNVs podem levar à supressão, duplicação ou ruptura do gene sensível à dosagem, gerar fusões de genes, exercer efeitos de posição, ou revelar mutações na região codificante ou em outros SNPs funcionais no segundo alelo, como quando uma deleção de CNV resulta em um estado hemizigótico.

Cálculos diferentes demonstraram que as taxas de mutação *de novo* para rearranjos genômicos variam entre 10^{-4} e 10^{-5}, pelo menos de 1.000 a 10.000 vezes mais frequentes do que as mutações novas pontuais. Assim, a mutação nova do tipo CNV pode contribuir significativamente para doenças esporádicas.

Muitas doenças genômicas ocorrem esporadicamente e são muitas vezes causadas por novos rearranjos. Rearranjos recorrentes (deleções, duplicações ou inversões) são provocados por NAHR entre LCR que estão localizadas a menos de 5 a 10 Mb umas das outras e têm mais de 97% da identidade da sequência do DNA. A posição fixa dessas LCRs e SDs em resultado do genoma humano resulta em rearranjos recorrentes e com um tamanho comum para uma dada região. O NAHR entre LCRs diretamente orientadas leva a deleções ou duplicações recíprocas da região genômica localizada entre elas, e o NAHR entre LCRS orientadas em direções opostas resulta na inversão do segmento genômico interveniente. O interessante, é que as trocas de fitas para os sítios NAHR não estão espalhadas por todo o comprimento da homologia dentro das LCRs, mas estão aglomeradas em pontos críticos de recombinação.

A maioria dos CNVs não recorrentes parece ocorrer por mecanismos de recombinação não homólogos, e muitas vezes observa-se micro-homologia nos pontos de interrupção. Um mecanismo relevante, particularmente para rearranjos complexos (p. ex., deleção/normal/duplicação) é o mecanismo de replicação induzida por quebra mediada por micro-homologia. O restante dos rearranjos não recorrentes e de tamanhos diferentes provavelmente resultam de um mecanismo de recombinação não homóloga de junções de extremidades.

Síndromes de Microduplicação e Microdeleção

Algumas das síndromes de microduplicação e microdeleção são causadas por uma alteração do número de cópias do gene sensível à dosagem ou haploinsuficiente. Entre as desordens genômicas caracterizadas, estão as neuropatias periféricas autossômicas dominantes comuns, o CMT1A e a neuropatia hereditária responsável pelas paralisias de pressão (HNPP), que em mais de 99% dos casos são causadas por CNVs de duplicação e deleção, respectivamente, de um intervalo genômico de cerca de 1,4-Mb dentro do 17p12,

abrigando um gene *PMP22* de mielina sensível à dosagem. Esse segmento genômico é ladeado por duas LCRs 98,7% idênticas e de cerca de 24-kb, denominadas *CMT1A-REP proximal* e *CMT1A-REP distal*, que servem como substratos para o NAHR. Outro exemplo de microdeleção e microduplicação recíprocas predominantemente monogênicas inclui a síndrome de Potocki-Lupski devido à duplicação (17) (p11.2p11.2), recíproca à deleção (17) (p11.2p11.2) encontrada em pacientes com síndrome de Smith-Magenis. Quando dois ou mais genes sensíveis à dosagem, que normalmente não são funcionalmente relacionados, estão envolvidos, estes são conhecidos como *deleção gênica contígua* ou *síndromes de duplicação*; por exemplo, a síndrome de Potocki-Shaffer resultante da deleção (11)(p11.2p11.2).

A microdeleção recorrente mediada pela LCR e as síndromes de microduplicação geralmente têm uma prevalência semelhante em diferentes populações; no entanto, para algumas poucas desordens genômicas, diferenças significativas nas incidências em populações diferentes foram observadas, provavelmente demonstrando que a variação da arquitetura genômica é um fator significativo para a suscetibilidade às doenças (p. ex., síndrome de microdeleção do 17q21.31, síndrome de Sotos, 5q35). Exemplos de síndromes de microdeleção bem conhecidas e caracterizadas incluem a síndrome de Williams-Beuren (7q11.23), Síndrome de Prader-Willi e de Angelman (15q11.2q12), síndrome velocardiofacial de DiGeorge (22q11.2), síndrome de microdeleção do 17q21.31 e síndrome de Sotos. Para todas essas microdeleções, as microduplicações recíprocas previstas pelo modelo NAHR têm sido relatadas com fenótipos tipicamente mais suaves. Estudos recentes revelaram que uma parte dos pacientes com autismo e de pacientes com esquizofrenia têm CNV de deleção ou duplicação envolvendo *locus* específicos (p. ex., 1q21.1, 15q13.3, e 16p11.2); para o 16p11.2, o CNV de deleção é mais frequentemente associado a um fenótipo de autismo, ao passo que o CNV de duplicação pode causar a esquizofrenia.

Padrões de herança genética

Herança Mendeliana

A maioria das mutações caracterizadas associadas às doenças nos seres humanos pode ser atribuída a um único gene (monogênicas) ou *locus* e segregam como um traço mendeliano de modo autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X.

A mutação dominante autossômica está presente em apenas um alelo e, portanto, é transmitida na meiose a 50% dos gametas e espera-se que ela se manifeste em metade da descendência a menos que o traço seja incompletamente penetrante (p. ex., na síndrome de Marfan), represente expressividade variável (p. ex., na fibrose cística), seja dependente da idade (p. ex., na doença de Huntington) ou letal (p. ex., na displasia alveolocapilar). Na análise da genealogia, a herança autossômica dominante é revelada como a transmissão vertical da característica.

Em uma característica autossômica recessiva, os indivíduos afetados carregam dois alelos mutantes em um *locus* específico que ou são iguais (geralmente em famílias

consanguíneas) ou diferentes. Em geral, ambas as mutações são herdadas de pais portadores não afetados (observe que os portadores ocasionalmente heterozigotos do alelo modificado podem manifestar um fenótipo leve ou ter suscetibilidade aumentada para características complexas ou multifatoriais). Teoricamente, probandos afetados representam 25% da progênie; dois terços dos irmãos não afetados transportam um alelo mutante; e a quarta parte restante de toda a progênie (um terço dos não afetados) tem dois alelos do tipo selvagem. Na análise da genealogia, a herança autossômica recessiva é observada como a transmissão horizontal da característica.

Nas doenças ligadas ao X (dominantes e recessivas), não é observada nenhuma transmissão de homem para homem, e todas as filhas de pais afetados são portadoras obrigatórias do alelo modificado. As doenças dominantes ligadas ao X são mais raras do que as doenças recessivas ligadas ao X e se apresentam tanto em indivíduos do sexo masculino como naqueles do sexo feminino. Normalmente, há duas vezes mais mulheres afetadas do que homens; no entanto, se a doença for letal nos homens, apenas as mulheres são afetadas (p. ex., a síndrome de Rett). Devido à inativação do X, o fenótipo nas mulheres é mais brando do que nos homens. Em uma característica recessiva ligada ao X, apenas os homens são afetados; nas mulheres portadoras, o cromossomo X que abriga um alelo recessivo mutante é preferencialmente inativado pela inativação não aleatória do X. No entanto, mulheres com inativação incompleta ou distorcida do X, mulheres com apenas um cromossomo X (síndrome de Turner), ou portadoras de uma translocação equilibrada entre o cromossomo X e um autossomo (o material do cromossomo X nos cromossomos derivados não é inativado) podem manifestar uma doença recessiva ligada ao X.

Herança não Mendeliana

A ocorrência de casos esporádicos da doença pode ser explicada por uma herança mendeliana clássica, como mutações *de novo* autossômicas dominantes, autossômicas recessivas ou ligadas ao X; no entanto, é preciso considerar outras possibilidades, incluindo a herança não mendeliana – impressão genômica, dissomia uniparental, mosaicismo, mutações de DNA mitocondrial e herança digênica ou trialélica.

Alguns genes adquirem *status* de atividade diferente (geralmente por metilação) após a passagem pela espermatogênese em comparação com a ovogênese. Como resultado, um gene pode ser silenciado (imprintado), dependendo da origem parental. Esse efeito de "origem parental" é observado para o gene *UBE3A* no cromossomo 15q12 que é imprintado durante a espermatogênese, e apenas a cópia materna é ativa. Quando a cópia materna ativa do *UBE3A* é modificada, excluída ou inativada de uma forma diferente, a descendência é afetada pela síndrome de Angelman.

Esporadicamente, um par de cromossomos pode não ser herdado de ambos os pais. Esta distorção de herança biparental, denominada *dissomia uniparental* (UPD), pode ter consequências clínicas quando os cromossomos uniparentais contêm uma mutação autossômica recessiva ou um gene impresso. Quando ambos os homólogos são herdados de um dos pais, isto é conhecido como *heterodissomia*. Na isodissomia, ambos os

homólogos em uma descendência se originam a partir de apenas um dos homólogos parentais. O mecanismo mais comum para a UPD é o resgate da trissomia, em que um embrião pós-zigótico em fase inicial de desenvolvimento é trissômico, como resultado da não disjunção cromossômica na meiose I, e o cromossomo extra é, então, perdido durante o desenvolvimento posterior para restaurar a dissomia. Como este é um evento aleatório, em um terço dos casos, os cromossomos dissômicos remanescentes do resgate trissomia-dissomia representarão UPD. Por conseguinte, a UPD está associada à idade materna avançada.

Em algumas doenças, as mutações patogênicas têm sido encontradas em um único alelo de dois genes diferentes, com os outros alelos em cada dado *locus* sendo normais. Este fenômeno heterozigótico de dois genes que interagem foi reportado, por exemplo, para o *ROM1* e o *RDS* na retinite pigmentosa e para o *GJB6* e o *GJB2* na surdez.

Em alguns pacientes, três alelos anormais em dois genes diferentes foram identificados. O fenômeno da herança trialélica (ou oligogênica) tem sido observado, por exemplo, na síndrome de Bardet-Biedl, na hipercolesterolemia familiar e na deficiência de redutase da cortisona. As síndromes de microduplicação cromossômica monogênica (p. ex., CMT1A) também podem ser categorizadas como trialélicas, dada a presença de três alelos em um determinado *locus* devido ao CNV de duplicação.

Outra distorção de herança mendeliana pode ser causada por mosaicismo. Duas ou mais linhagens celulares podem estar presentes somente nas gônadas (mosaicismo da linhagem germinativa) ou em células somáticas. Deve se suspeitar de mosaicismo quando pais saudáveis têm dois ou mais filhos com uma doença dominante. O mosaicismo pode ser particularmente relevante quando os processos mutacionais envolvem erros de replicação de DNA e ocorrem mitoticamente (p. ex., mutação de ponto e replicação induzida por quebra mediada por micro-homologia).

Muito raramente, uma característica de doença é transmitida apenas pela mãe para os filhos e filhas. Nesses casos, deve-se considerar uma doença mitocondrial. O DNA mitocondrial (mtDNA) está presente em múltiplas cópias no citoplasma da célula e é transmitido à progênie apenas através dos oócitos. Os sinais clínicos e sintomas iniciais têm origem tipicamente nos tecidos mais dependentes de energia (p. ex., olhos, cérebro, músculo esquelético e coração), e a expressão fenotípica entre os membros da família varia e depende, principalmente, da proporção de mtDNA no citoplasma que é portador da mutação, isto é, da heteroplasmia.

Analisando a variação genética

As aberrações cromossômicas maiores do que cerca de 5 Mb podem ser detectadas por microscopia ótica após coloração específica que revela padrões de bandas características (p. ex., análise do cariótipo da banda G). Rearranjos submicroscópicos, tais como microdeleções ou microduplicações (30 kb a 5 Mb), têm sido analisados nas duas últimas décadas, através de técnicas de citogenética molecular, tais como hibridização fluorescente *in situ*. Nestas técnicas rotineiras de citogenética clínica, normalmente uma subpopulação de linfócitos T do sangue periférico estimulada pela fito-hemaglutinina é

analisada. Rearranjos de tamanhos semelhantes (*i. e.*, 30 kb a 5 Mb) podem ser analisados utilizando também eletroforese em gel de campo pulsado. No entanto, ambas as tecnologias são limitadas à análise de regiões genômicas específicas, isto é, os teste são específicos para o *locus*.

O desenvolvimento recente da hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos de DNA (*array* CGH) permitiu o rastreamento de todo o genoma humano para desbalanceamentos, com o nível de resolução do genoma dependendo apenas do número, do tamanho e da distância entre as sondas investigativas no microarranjo. Estas técnicas de imagem pangenômicas são análogas à fotografia digital, em que a resolução observada depende dos pixels utilizados. Os primeiros microarranjos para CGH utilizavam clones genômicos grandes, BACS e PACs (cromossomos bacterianos ou artificiais P1), como sondas investigativas. Recentemente, eles têm sido substituídos por oligonucleotídeos, dos quais milhões podem ser sintetizados em uma lâmina de vidro. Sondas oligonucleotídeas são também utilizadas em microarranjos para SNP que, em contraste com microarranjos de CGH, permitem estudos de associação ou a detecção de dissomias uniparentais.

Para a detecção dos desbalanceamentos genômicos, uma técnica baseada na reação em cadeia da polimerase quantitativa, a amplificação da sonda dependente de ligação multiplexadora (MLPA), foi desenvolvida. A MLPA é uma ferramenta de baixo custo, simples, rápida e sensível para detectar as alterações de dosagem nas regiões genômicas selecionadas.

Mais recentemente, diversas tecnologias para sequenciamento de nova geração (NGS) foram desenvolvidas, permitindo reações de sequenciamento paralelo de DNAs de forma massiva e simultânea e, assim, o sequenciamento global do genoma, ou o sequenciamento de todo o genoma de um indivíduo, facilitando a determinação de uma Sequência Pessoal do Genoma (Fig. 40-5). Nas NGS, o sequenciamento de DNA usa químicas diferentes do tradicional método de terminação da cadeia dideoxi de Sanger. Os métodos NGS geram quantidades muito maiores de dados a um custo menor; no entanto, as sequências têm comprimentos de leitura mais curtos e qualidade inferior. De qualquer forma, o sequenciamento redundante massivo de um genoma humano pessoal diploide (p. ex., a cobertura de 30 vezes em relação à sequência do genoma humano haploide de referência) pode fornecer uma Sequência Pessoal do Genoma robusta e precisa.

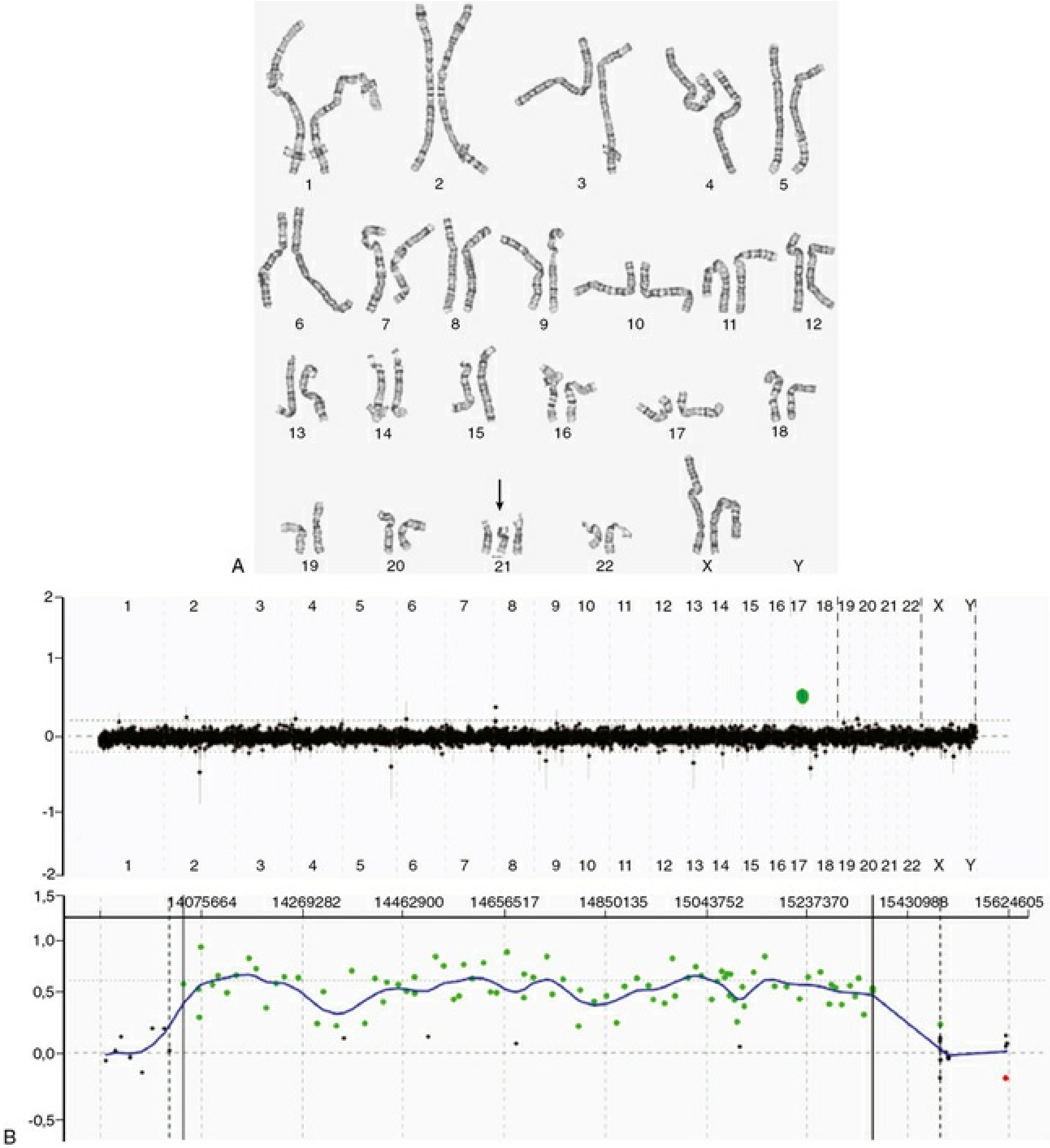
A
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y
B
2
1
0
-1
-2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
14075664
14269282
14462900
14656517
14850135
15043752
15237370
15430988
15624605

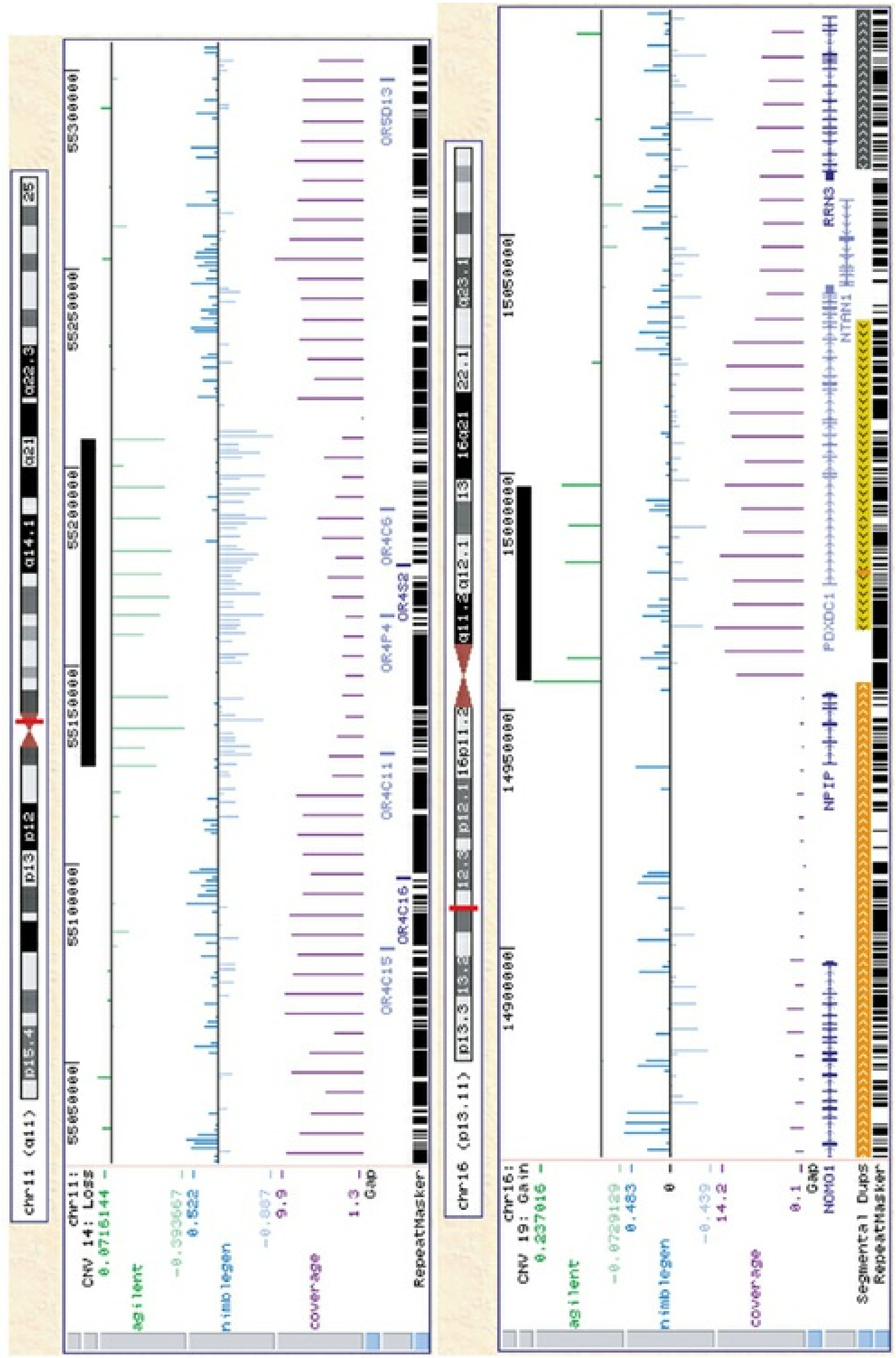

C

FIGURA 40-5 Análise da variação do número de cópias (CNV).
A, Os cromossomos metafásicos com banda G (cariogramas) em uma mulher (dois cromossomos X) com trissomia 21 (síndrome de Down). **B,** Plotagens do genoma total e da região específica em hibrização genômica comparativa utilizando microarranjos com oligonucleotídeos (microarranjo de CGH) mostrando uma duplicação 1,4-Mb CMT1A (*verde*) no cromossomo 17p12. Os oligonucleotídeos apresentados com *a cor verde* e deslocados para cima, indicando um ganho de material cromossômico no paciente *versus* o DNA de referência. **C,** A perda de heterozigota de CNV (*barra preta* de 55.124.000 a 55.207.000) (*superior*) e ganho (*barra preta* de 73.071.000 a 73.114.000) (*inferior*) identificados utilizando microarranjos de oligonucleotídeos para CGH (Agilent Technologies e Roche-NimbleGen) e o sequenciamento de nova geração (NGS) 454 Life Sciences (Roche). As repetições de baixa cópia (LCRs) são mostradas na parte inferior nas barras em *laranja, amarelo escuro* e cinza que representam >99%, >98%, e 90-98% de identidade de sequência de DNA, respectivamente.

Conclusão

As mutações nos seres humanos são causadas por SNVS e CNVs. Mutações novas podem contribuir para doenças esporádicas. A carga genômica total pode ser importante para um fenótipo clínico. A variação genética individual é extensa. É uma nota de caução que para mais de 90% dos genes anotados no genoma humano de referência, uma função reste para ser elucidada quanto às potenciais consequências clínicas de mutações. Além disso, 98% do genoma humano é não codificante, e as consequências funcionais da variação dentro dessas regiões não pode ser avaliada utilizando-se o código genético.

Leituras sugeridas

Conrad, D. F., Pinto, D., Redon, R., et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature*. 2010; 464:704–712. *Descreve o conjunto mais atualizado de CNVs maior do que 443 pares de bases detectados utilizando microarranjos de oligonucleotídeos tiling com 42 milhões de sondas.*

Dietz, H. C. New therapeutic approaches to Mendelian disorders. *N Engl J Med*. 2010; 363:852–863. *Análise.*

Lupski, J. R., Reid, J. G., Gonzaga-Jauregui, C., et al. Complete genome sequencing reveals *SH3TC2* mutations causing CMT1 neuropathy. *N Engl J Med*. 2010; 362:1181–1191. *Primeiro uso do sequenciamento do genoma pessoal completo para identificar a base genética da doença em um único paciente.*

Sheehan, N. A., Meng, S., Didelez, V. Mendelian randomization: a tool for assessing causality in observational epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2011; 713:153–166. *Métodos para determinar a importância independente de uma variante genética com base nos dados epidemiológicos.*

Stankiewicz, P., Lupski, J. R. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Ver Med*. 2010; 61:437–455. *Análises do papel do CNV na doença.*

41

Bases hereditárias das doenças comuns

David Altshuler

Uma questão central em medicina é entender por que algumas pessoas adoecem e outras não. Buscamos estas respostas por diversas razões: para dar explicações aos nossos pacientes, para melhorar nossa capacidade de prever o risco de doenças e, o mais importante, para entender a fisiopatologia como base para a concepção de abordagens racionais para a prevenção e terapia. Em alguns casos, uma única exposição ambiental desempenha o papel principal na doença (p.ex., tabagismo e câncer de pulmão, ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] e a síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS]). Em outros casos, como na doença de Huntington ou na fibrose cística, a mutação de um único gene é necessária e pode ser suficiente para causar a doença. Tais respostas singulares são a exceção; na maioria dos casos, a doença não é atribuível nem a um único fator ambiental, nem à mutação de um único gene. Ao contrário, a maioria dos casos de doença resulta de uma ação combinada de alterações inatas e somaticamente adquiridas na sequência gênica, fatores ambientais e comportamentais, e má sorte. Tais desordens, que compõem a maior parte da morbidade e da mortalidade na população, são denominadas *características complexas*.

A genética humana é uma ferramenta ímpar para gerar novas hipóteses sobre as causas fundamentais da doença, com base em pesquisas do genoma total (*genome-wide search*) na população humana que não são limitadas por suposições apriorísticas sobre os processos fisiopatológicos subjacentes. Como a sequência do genoma humano e muito de sua variação comum são conhecidas atualmente, e devido às novas ferramentas e métodos para determinar diretamente as sequências do genoma dos indivíduos, estamos entrando em uma era em que a medicina pode ser instruída pelo conhecimento dos genes específicos e suas variantes que contribuem para o risco de doenças humanas comuns.

Hereditariedade: variação herdada para desenvolver a doença

A susceptibilidade à doença varia entre as populações humanas. Estudos de *agregação familiar* podem determinar a extensão pela qual a hereditariedade contribui para tais padrões. Esses estudos são simples em sua concepção e investigam se os membros de uma mesma família apresentam um padrão de incidência de doença mais similar do que os indivíduos selecionados aleatoriamente na população em geral. Certamente a

agregação familiar pode não somente refletir genes compartilhados, como também o ambiente compartilhado. A contribuição do genótipo compartilhado pode ser mais bem compreendida comparando-se a incidência de doença no âmbito de cada família como uma função do grau de parentesco genético. A forma mais objetiva desse tipo de estudo envolve a comparação da concordância da doença entre pares de gêmeos dizigóticos e monozigóticos. Em relação a doenças comuns como o diabetes melito tipos 1 e 2, obesidade, hipertensão arterial, doença coronariana, doenças autoimunes, tipos mais frequentes de câncer, esquizofrenia e transtorno bipolar; estudos com gêmeos têm documentado que taxas de concordância são significativamente mais elevadas em pares de gêmeos monozigóticos que dizigóticos. Para muitas outras características de interesse clínico (p.ex., a maioria das respostas a drogas), ainda não foram realizados testes formais de herdabilidade, e a contribuição da herança para essas características não é bem documentada.

Dados sobre agregação familiar permitem o cálculo da *herdabilidade*, ou seja, o componente de variabilidade interindividual para o risco de doenças atribuído às influências genéticas aditivas. A variabilidade restante entre os indivíduos é devida a outras contribuições: influências ambientais sobre a doença, efeitos (*genéticos*) não aditivos (epistáticos) (p.ex., interações gene-gene ou gene-ambiente), erros na determinação do parentesco ou da doença, e risco aleatório. Para a maioria das características importantes (doenças e fatores de risco), as estimativas empíricas de herdabilidade variam de 20 a 80% (consulte o Online Mendelian Inheritance in Man, disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM, para obter informações mais detalhadas).

Ao interpretar estimativas de herdabilidade, é importante considerar dois fatores cruciais: o efeito dos erros de mensuração e o contexto ambiental. *Os erros de mensuração* podem diminuir a estimativa da herdabilidade de uma característica. Uma única medida da pressão arterial é muito menos herdável do que um escore composto baseado em uma série de aferições da pressão arterial ao longo do tempo. Ou seja, a variabilidade diária e a imprecisão das medidas clínicas podem obscurecer uma suscetibilidade biológica subjacente modulada pela herança genética. Isso significa, para o paciente e para o médico, que, embora a pressão arterial aferida em determinado dia possa não ser particularmente herdável, a pressão arterial ao longo do tempo (que é presumidamente um fator de risco relevante para doenças vasculares) é, em grande escala, herdável.

Em segundo lugar, as estimativas de herdabilidade devem ser interpretadas no contexto do ambiente em que o estudo foi realizado. Nos casos em que gatilhos ambientais para doença são relativamente constantes na população sob estudo, fatores hereditários podem explicar muito da variação nas taxas de prevalência da doença. Por outro lado, nos casos em que a exposição a causas ambientais da doença varia amplamente na população sob estudo, fatores não genéticos podem sobrepujar a contribuição da suscetibilidade inata. Por exemplo, a incidência e a diversividade do histórico de tabagismo têm o principal impacto sobre quanto da variabilidade na frequência de câncer pulmonar (em qualquer dado estudo ou coorte de pacientes) pode ser explicado por herança genética. Se ninguém fumava (ou todos fumavam), pouco da

variação no risco de câncer de pulmão seria devido ao comportamento tabagista; se, por outro lado, metade da população fumava vários maços por dia, e a outra metade não fumava nada, este comportamento seria dominante, sem dúvida, sobre a suscetibilidade inata.

Por essas razões, a herdabilidadse não é uma característica fixa de uma dada doença, mas sim uma estimativa para uma determinada população, em um dado conjunto de mensurações, e a extensão na qual a variabilidade da exposição genética e ambiental explica o risco da doença. Isto lança luz sobre o que às vezes é tido como uma contradição entre as incidências de doenças altamente herdáveis (em uma dada população), mas variando, drasticamente em populações separadas pelo tempo, geografia ou situação socioeconômica. Em comparações amplas entre grupos, a exposição ambiental e os métodos de avaliação clínica podem variar substancialmente e contribuir para mudanças temporais nos padrões de doença. Reciprocamente, no âmbito de um grupo exposto a um ambiente relativamente uniforme e estudado de forma padronizada, a suscetibilidade genética pode desempenhar um papel mais importante na determinação do risco individual de doença.

Heterozigose: variação herdada na sequência genômica

A herdabilidade expressa os padrões herdados de variação na incidência de doenças; *a heterozigosidade* expressa a incidência da variação herdada nas sequências genômicas (Tabela 41-1). A heterozigosidade é definida como a proporção de sítios no cromossomo em que duas cópias escolhidas aleatoriamente diferem em relação as suas sequências de ADN. Como as células são *diploides* (levam duas cópias da sequência do genoma) e como essas duas cópias foram selecionadas na população de forma semialeatória, a heterozigosidade é equivalente à fração de pares de bases que variam entre as duas cópias que cada um de nós herdou de nossos pais. Ou seja, a heterozigosidade é a taxa de variação genética no indivíduo.

Tabela 41-1

Características da variação da sequência do genoma humano

Comprimento da sequência do genoma humano (pares de bases)	3.000.000.000
Número de genes humanos (estimado)	20.000
Parte dos pares bases que diferem entre a sequência do genoma de um ser humano e de um chimpanzé	1,3% (1 em 80)
Parte de pares bases que variam entre a sequência do genoma de dois seres humanos	0,1% (1 em 1.000)
Parte dos pares bases da região de codificação que varia de tal forma que altera substancialmente a sequência da proteína codificada	0,2% (1 em 5.000)
Número das variantes sequenciais presentes em cada indivíduo como locais de heterozigotos	3.000.000
Número de variantes que alteram os aminoácidos presentes em cada indivíduo como locais de heterozigotos	12.000
Número de variantes sequenciais em qualquer dada população humana com frequência >1%	10.000.000
Número de polimorfismos de aminoácidos presentes no genoma humano, com uma frequência de população >1%	75.000
Parte de toda a heterozigosidade humana atribuível às variantes com uma frequência > 1%	98%

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são os sítios em que uma única letra no código do DNA foi trocada por uma única letra alternativa. Tais variantes são observadas em cerca de uma em 1.000 posições na sequência do genoma humano. Nas regiões codificantes dos genes das proteínas, as incidências de variação genética são menores — inferiores a uma em cada 2.000 bases; a incidência de variação que altera substancialmente a sequência da proteína codificada é menor ainda (consulte a Tabela 41-1). Essas incidências podem ser compreendidas à luz da seleção darwiniana contra alterações que alteram a sequência de aminoácidos das proteínas codificadas.

Os genomas também contêm uma variação em maior escala: as inserções e deleções de nucleotídeos, a alteração no número de cópias de genes e sequências específicas, e alterações em grande escala, tais como inversões e translocações. Tanto os SNPs como as alterações em maior escala podem influenciar a função do gene e contribuir para a doença.

A variação genética em cada um de nós é em grande parte devida às variantes comuns. Empiricamente, mais do que 98% dos sítios heterozigóticos em cada indivíduo mostram uma frequência maior do que 1% da população humana mundial. Como a maioria da heterozigosidade humana é devida às variantes comuns, um banco de dados que contém todas as variantes de sequenciais comuns (>1% frequência) na população humana pode ser construído através do sequenciamento dos genomas de apenas algumas centenas de indivíduos, e ainda assim capturaria a maior parte da variação genética em qualquer indivíduo.

Construído sobre a base do Projeto do Genoma Humano, um catálogo de variantes de DNA comuns foi criado por uma série de projetos público-privados, incluindo SNP Consortium, International HapMap e Projeto 1.000 Genomas. No momento da elaboração deste livro, o banco de dados público já continha mais de 17 milhões de variantes genéticas humanas (www.ncbi.nlm.nih.gov:80/SNP/index.html). Nem todas

essas entradas representam variantes comuns (algumas são raras), e algumas podem representar descobertas técnicas falsamente positivas. No entanto, a coleção existente representa a maioria das variantes comuns em cada indivíduo e tem alimentado os esforços para medir sistematicamente variantes genéticas e sua contribuição para as doenças.

O papel relevante da variação comum na diversidade de sequências humana é explicado pela singular história demográfica da população humana. Apesar da presente distribuição global da população humana, agora está claro que todas as pessoas do planeta são descendentes de uma população única que viveu na África há apenas 10.000 a 40.000 anos. A população ancestral era pequena (com tamanho efetivo de talvez 10.000 indivíduos) e teve uma existência de caçadores-coletores em densidade populacional baixa (relativamente a outros grupos humanos e de animais domesticados posteriormente) e evoluiu na África por milhões de anos. A maior parte da variação genética surgiu nesta fase da história humana, antes das mais recentes migrações, expansões e invenção de tecnologias (p. ex., agricultura) que resultaram na ampla dispersão global das populações humanas. As variações genéticas humanas mais comuns antecedem a essa diáspora e são compartilhadas por todas as populações na Terra.

Um segundo fator é a baixa incidência de alteração no DNA humano. A mutação e a recombinação ocorrem em taxas muito baixas: na ordem de 10^{-8} por par de bases em cada geração. E, no entanto, qualquer par de genes humanos traça uma linhagem de volta a um ancestral comum que viveu na ordem de 10^3 a 10^4 gerações atrás (se uma geração é 20 anos, então 10^4 gerações são 200.000 anos). Em outras palavras, considerando o nucleotídeo típico em dois seres humanos não aparentados, é mais provável que ambos remontem a um ancestral comum sem que qualquer mutação tenha ocorrido do que uma mutação ter surgido nesse intervalo de tempo. Isso explica por que 99,9% dos pares de bases são idênticos quando quaisquer duas cópias do genoma humano são comparadas.

Um outro aspecto da variação humana é explicado por estas simples relações matemáticas e genéticas populacionais: a extensão da diversidade da sequência de DNA humano atribuída à variantes raras e comuns. Cada um de nós herda de nossos pais três milhões de polimorfismos comuns (classicamente definidos como aqueles com frequência >1%). Nós herdamos variantes comuns que são compartilhadas por indivíduos aparentemente não relacionados, mas que não chegam a uma frequência igual ou maior a 1%. Finalmente, herdamos milhares de variantes que são únicas para cada indivíduo e seus parentes mais próximos. A questão de como essas diferentes classes de variantes influenciam a doença é de fundamental importância para a genética médica.

A ascendência compartilhada das populações humanas explica outro aspecto da variação genética humana: as correlações entre variações próximas conhecidas como *desequilíbrio de ligação,* ou *haplótipos.* Empiricamente, os indivíduos que têm uma variante particular em um sítio no genoma têm maior probabilidade de ter um determinado conjunto de variantes em posições próximas ao longo do cromossomo. Ou seja, nem todas as combinações de variantes próximas são observadas na população; geralmente, apenas um pequeno subconjunto das possíveis combinações é observado. Essas correlações refletem o fato discutido anteriormente de que a maioria das variantes em

nossos genomas surgiu uma vez na história humana (tipicamente há muito tempo) e o fez de forma arbitrária, em cópia única presente em um indivíduo da população. A cópia ancestral do genoma na qual a mutação ocorreu pode ser reconhecida na população atual como uma sequência de alelos específicos (conhecida como *haplótipo*) que segregam juntos na população. Isto é, embora muitas variações em nosso genoma tenham surgido antes da história humana escrita, a sequência de DNA de cada um de nós contém um registro da evolução e da história demográfica da população humana.

Esses haplótipos ancestrais, herdados de antepassados pré-históricos comuns na África, podem ser reconhecidos na população humana atual. A estrutura haplotípica do genoma humano oferece uma ferramenta prática em estudos de associação de doenças humanas, porque não é necessário medir diretamente cada nucleotídeo para capturar a maior parte das informações. Tais métodos baseados em haplótipos são a base para estudos de associações pangenômicas, discutidos a seguir.

A busca por genes subjacentes a doenças monogênicas

A *arquitetura genética* de uma doença refere-se ao número e à magnitude dos fatores de risco genético presentes em cada paciente e na população, bem como suas frequências e interações. As doenças podem ser devidas a um único gene *(monogênicas)* em cada família ou a múltiplos genes *(poligênicas)*. É mais fácil identificar fatores de risco genético quando apenas um gene está envolvido e esse gene tem um grande impacto sobre a doença na família. Em casos nos quais um único gene é necessário e suficiente para provocar uma doença, a condição é chamada de distúrbio *mendeliano* porque a doença acompanha perfeitamente uma mutação (na família) que obedeçe às simples leis da herança de Mendel.

Algumas doenças monogênicas são causadas pelo mesmo gene em todas as famílias afetadas; por exemplo, a fibrose cística é sempre causada por mutações no gene *CFTR*. Embora muitos indivíduos com fibrose cística sejam portadores da mesma mutação fundadora (δ-508), outros transportam qualquer par de uma grande variedade de diferentes mutações em *CFTR*. A existência de muitas mutações diferentes em um dado gene da doença é conhecida como *heterogeneidade alélica.*

Uma doença mendeliana pode ser devida a uma única lesão genética em determinada família, mas em famílias diferentes pode ser devida às mutações em uma variedade de genes. Esse fenômeno, denominado *heterogeneidade de locus*, é ilustrado pela retinite pigmentar. Embora uma mutação em um único gene seja tipicamente necessária e suficiente para causar retinite pigmentar, há dezenas de genes diferentes nos quais foram encontradas mutações para retinite pigmentar (Online Mendelian Inheritance in Man #268000). Entretanto, em cada família, somente um desses genes encontra-se mutado para causar a doença.

Grande parte das doenças monogênicas é rara (presentes em menos de 1% da população) e se manifesta precocemente. Muitas são graves e levam ao óbito antes da idade reprodutiva, na ausência de cuidados médicos avançados. O fato de que a maior parte das doenças monogênicas é grave na infância e rara na população provavelmente

não é uma coincidência, mas de certa forma reflete o impacto da *seleção natural*. O efeito deletério dessas mutações resulta na diminuição da adaptação reprodutiva (nos indivíduos que infelizmente as herdam), e, portanto, é improvável que as mutações e a doença alcancem uma alta frequência na população.

Há exceções a esta ideia geral: casos em que a mutação que provoca uma doença monogênica grave (tais como o *HbS*, a causa da anemia falciforme) são comuns na população em geral. Tais casos parecem ser o resultado de um tipo diferente de seleção, conhecido como *seleção equilibrada* — situações em que a mutação de um gene é benéfica em uma circunstância (um genótipo ou ambiente), mas deletéria em outra. Os portadores heterozigotos para *HbS* estão relativamente protegidos contra a malária, e esse benefício compensa os efeitos deletérios da doença falciforme nos homozigotos.

A partir dos anos 1980, o advento da análise da ligação pangenômica (*genome-wide linkage analysis*) levou ao rápido sucesso na identificação de mutações genéticas específicas que provocam os distúrbios mendelianos, com centenas de genes identificados para as condições clinicamente importantes (para informações detalhadas, consulte www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM). O progresso foi provocado pelo desenvolvimento de um conjunto de técnicas de pesquisa poderosas — *análise da ligação baseada na família* seguida pela *clonagem posicional* — na qual uma pesquisa pangenômica é realizada para o gene causal, que é inicialmente localizado em uma região cromossômica. (A ideia inicial do mapeamento das ligações genéticas remonta a Sturtevant nas moscas de fruta, em 1913, mas não se tornou prática nos seres humanos até os anos 1980.)

Uma vez que a pesquisa é focada na descoberta da ligação entre uma região cromossômica e uma doença, essa vizinhança cromossômica é investigada para se identificar o gene responsável, que é reconhecido com base na observação das mutações que alteram a sequência de codificação da proteína, e que estão aumentadas nos pacientes com a doença comparativamente a parentes não afetados e a controles de base populacional. A eficácia destas metodologias foi estimulada pelo Projeto Genoma Humano, que forneceu os fundamentos das informações sobre a estrutura, sequência e variação genética do DNA, necessárias para empreender tais pesquisas.

A investigação genética das doenças comuns

Semelhantes às desordens mendelianas, a maioria das doenças comuns é influenciada pela herança genética. No entanto, em contraste com as desordens mendelianas, a contribuição genética para doenças comuns parece ser devida à ação de muitos genes, e não a um único gene em cada família. A evidência empírica a favor desse modelo vem dos esforços para usar a mesma abordagem (clonagem posicional) para características complexas que foi aplicada com sucesso às doenças monogênicas.

Na década de 1990, as ferramentas da análise da ligação com base na família foram aplicadas a quase todas as doenças comuns. Grande parte deste trabalho foi feita em populações fundadoras isoladas (como as da Finlândia e Islândia), com o objetivo de simplificar a arquitetura genética e acessar genealogias com grande número de

indivíduos. Com exceção de alguns sucessos notáveis, no entanto, esses estudos revelaram poucos indícios conclusivos de que os genes responsáveis pelas doenças comuns haviam sido localizados. Na maioria das centenas de estudos que foram publicados, há muitos sinais estatísticos fracos (poucos ou nenhum estaticamente significativo, dado o elevado número de hipóteses testadas) e pouca concordância entre os diferentes estudos sobre a mesma doença.

Tendo em vista o poder estatístico bem compreendido dos métodos de ligação baseados na família (com base no seu uso extensivo para distúrbios monogênicos) e seu sucesso relativamente limitado, apesar dos esforços extensivos nas doenças comuns, foi concluído pela maioria dos investigadores que as variantes raras nos genes isolados não explicam grande parte do risco de doenças comuns. Se um único gene contivesse mutações raras de grande efeito que explicassem 20% ou mais do risco herdado para a diabetes tipo 2, hipertensão ou esquizofrenia, é provável que sua localização tivesse há muito sido encontrada por análise de ligação.

Um próximo atalho potencial para se entender os determinantes genéticos das doenças comuns é identificar e estudar formas raras e de início precoce dessas doenças, que apresentam claramente padrões mendelianos de herança. Como estas famílias exibem padrões de herança consistentes com um gene principal de grande efeito, as poderosas ferramentas de clonagem podem ser e têm sido utilizadas com sucesso para identificar os genes responsáveis. Exemplos importantes incluem o papel do *BRCA1* e do *BRCA2* no início precoce do câncer de mama, no início tardio do diabetes tipo juvenil como uma forma de diabetes tipo 2, em muitas doenças monogênicas de pressão arterial e regulação eletrolítica, no início precoce da doença de Alzheimer, e muitas outras.

Estes sucessos fornecem informações diagnósticas importantes para as famílias que sofrem com o peso de doenças graves e de início precoce e oferecem pistas sobre as vias metabólicas envolvidas na doença. Por exemplo, mais de 20 genes foram identificados que, quando modificados, causam distúrbios mendelianos raros da pressão arterial e da regulação de eletrólitos. Até o momento sabe-se que cada um desses genes está ativo no rim e a maioria deles encontra-se envolvida na via renina-angiotensina-aldosterona. Este resultado é uma demonstração convincente da importância geral do rim na regulação da pressão arterial humana e sugeriu novos alvos terapêuticos substancialmente promissores.

Esperava-se que os genes descobertos como sendo os responsáveis pelas formas monogênicas de início precoce das doenças comuns contribuíssem para as formas mais comuns de doenças na população. Nesse cenário, mutações graves poderiam causar as formas de início precoce, mas alterações sutis e mais prevalentes nos mesmos genes poderiam contribuir para as formas comuns da doença. O teste abrangente desta hipótese aguardava ferramentas do projeto Genoma Humano e dos métodos aprimorados da análise epidemiológica genética.

Estudos de associação: dos genes candidatos aos estudos de associação pangenômica

Os estudos de associação pangenômica (GWAS) têm um conceito simples. Uma variante genética é identificada, sua frequência é medida em indivíduos com a doença de interesse, e ela é comparada a controles bem pareados (recrutados da população geral ou de membros não afetados das famílias sob estudo). Este processo pode ser repetido para tantas quantas forem as variantes genéticas existentes – até incluir um conjunto de pangenomas. Análises apropriadas precisam ser realizadas para descartar explicações alternativas para uma associação à doença, como o não pareamento de casos e controles, ou artefatos técnicos. Como a distribuição nula é bem descrita (sob a hipótese da não associação entre genótipo e fenótipo), é possível calibrar tais análises e identificar associações reproduzíveis através da grande variedade de polimorfismos benignos.

Os estudos de associação genética pioneiros foram feitos no contexto do *locus* do *HLA* no cromossomo 6. O *HLA* foi descoberto com base no seu papel na tolerância ao transplante e é caracterizado pela grande diversidade de variação alélica que pode ser medida com base nas interações dos anticorpos com antígenos codificados por genes que estão contidos nesse *locus*. Ao medir essas leituras à base de proteínas (reações imunológicas) da variação genética subjacente, descobriu-se que alelos do *HLA* eram um dos principais determinantes da suscetibilidade às doenças infecciosas e autoimunes. A partir de 1960, os dados empíricos sobre a genética de populações humanas e os estudos de associação genética foram desenvolvidos no contexto do *HLA*.

Na década de 1980, as ferramentas da biologia molecular tornaram possível medir a variação do DNA diretamente (em vez de usar medidas de proteínas ou fenótipos como substitutos para estimar a variação genética subjacente), dando início à era moderna da pesquisa genética humana. Nesta época pré-genômica, era apenas prático medir uma ou um pequeno número de variações genéticas em cada estudo, limitando os estudos de associação a avaliações incompletas dos genes "candidatos" individuais selecionados com base em critérios biológicos.

O estudo de genes candidatos levou a um modesto número de associações robustas e reproduzíveis, tais como a contribuição do Apo-ε4 para a doença de Alzheimer; o fator V de Leiden para a trombose venosa profunda; uma deleção de 32-bases no receptor de quimiocina CCR5 para a infecção por HIV; variantes comuns no gene da insulina para diabetes tipo 1; os SNPs no receptor proliferador ativado de peroxissomos γ (PPAR-γ); e o canal de potássio Kir6.2 da célula β para o risco de diabetes tipo 2.

No início dos anos 2000, revisões abrangentes dos estudos de associação genética já publicados mostraram que as associações válidas eram poucas e frágeis, com muitas comunicações iniciais de associação que eram, comprovadamente, irreproduzíveis, provavelmente representando descobertas falsamente positivas. Uma análise estimou que, na era pré-GWAS, apenas 10 a 20 associações idôneas de variantes genéticas comuns com doenças comuns foram documentadas.

Uma das principais razões para esse estado de coisas foi a probabilidade intrinsecamente baixa de se encontrar um gene e uma variante contribuindo para uma determinada doença. Cada genoma contém milhões de variantes genéticas e, presumivelmente, apenas uma pequena parte destes influenciam a doença. Isso é frequentemente descrito como um problema de "teste de múltiplas hipóteses", no qual a

comunidade de pesquisadores procura associações entre múltiplos genes, múltiplas variantes em cada gene e múltiplas doenças. Uma estrutura estatística alternativa (bayesiana) trata esta questão com base nas baixas probabilidades *a priori* de associação. Independentemente disso, é conceitualmente claro que muito mais limites estatísticos rigorosos (do que o tradicional $P < 0{,}05$) são necessários para estabelecer a associação entre variantes genéticas e doenças.

Como na análise de ligação para as características mendelianas, um fator essencial para o sucesso nos estudos de associação foi o advento da pesquisa pangenômica, não viezada por hipóteses apriorísticas sobre mecanismos biológicos. Com o sequenciamento do genoma humano, o desenvolvimento de bases de dados de SNPs em larga escala, e as ferramentas para genotipagem de 1M SNPs por indivíduo, em 2005, tornou-se prático realizar GWAS para identificar *locus* genômicos abrigando variação alélica. Com o reconhecimento de que qualquer dada variante tinha uma probabilidade muito baixa de ser verdadeiramente associada à doença, limites estatísticos muito mais rigorosos foram implantados (exigindo normalmente um valor P de 10^{-7} ou inferior para estabelecer "significância de pangenômica").

A degeneração macular relacionada à idade (AMD) proporcionou um sucesso precoce do GWAS. A AMD é uma típica doença poligênica comum (Capítulo 431); os irmãos dos pacientes afetados têm, talvez, de três a seis vezes mais probabilidade de serem afetados do que indivíduos não relacionados e, ainda assim, a análise de ligação de base familiar revelou resultados de ligação modestamente significativos (e modestamente reproduzíveis). Os defeitos fisiopatológicos subjacentes à AMD eram praticamente desconhecidos até que se descobriu que um polimorfismo de codificação comum no gene para o fator H do sistema do complemento é um importante fator de risco para a AMD. A variante *(Y402H)* tem uma frequência alta na população (aproximadamente 35% nas populações europeias) e o risco aumenta de duas vezes e meia a três vezes em heterozigotos e de cinco a sete vezes em homozigotos. Descobriu-se então que múltiplos fatores do sistema do complemento abrigam variação genética comum que influencia o risco de AMD de uma forma altamente reproduzível, fornecendo informações inequívocas sobre o papel fundamental do complemento nesta doença comum.

Desde 2005, os GWAS têm sido utilizados para identificar, literalmente, centenas de novas variantes genéticas que mostram associações reproduzíveis para uma grande variedade de doenças humanas comuns. Desenvolveu-se nesse campo um conjunto de critérios e padrões que eliminaram grande parte das dificuldades anteriores com reivindicações de associação irreproduzíveis, tornando os estudos de associação um método confiável para identificar *locus* genômicos relacionados às doenças humanas. O Instituto Nacional de Pesquisa de Genomas Humanos dos Institutos Nacionais de Saúde (EUA) mantém um catálogo de descobertas de GWAS (www.genome.gov/26525384) que, no momento da redação deste capítulo, incluía 904 destas associações para 165 características. Isto representa um rápido progresso comparado às aproximadamente duas dúzias de tais descobertas conhecidas no início da década.

Os resultados do GWAS apoiam uma série de conclusões sobre o papel das variações genéticas nas doenças comuns. Primeiro, para a maioria das doenças investigadas por

GWAS se produziram novas descobertas, sugerindo que a abordagem tem utilidade geral. Em segundo lugar, apenas uma pequena parte dessas descobertas era conhecida anteriormente, indicando que novas pistas podem ser obtidas pelo mapeamento genético de doenças comuns. Em terceiro lugar, a maior parte das associações demonstra *odds ratios* (em português, “razão de chances” ou “razão de produtos cruzados”, uma medida de associação em estudos caso-controle) muito modestos (na ordem de 1,1 e 1,5 vez), indicando que a seleção natural expurgou alelos de grande efeito a partir do conjunto de variantes comuns. Em quarto lugar, a maior parte dos SNPs associados encontra-se em regiões não codificantes, sugerindo que eles agem por meio de efeitos sobre a regulação do gene em vez de alterar diretamente as sequências de codificação de proteínas. Em quinto lugar, apenas uma modesta parte da hereditariedade estimada de cada doença já foi explicada, indicando um papel para outras variantes comuns de efeito mais modesto, variantes raras, interações genéticas ou outras influências (ainda não previstas).

Como os GWAS são pangenômicos (não limitados a genes ”candidatos“), eles fornecem um teste da hipótese de que investigações anteriores haviam identificado conjuntos de genes relevantes a cada doença (relevantes, isto é, através da perspectiva da da variação e herança genética). No caso das doenças autoimunes, muitas (talvez metade) das 100 ou mais descobertas dos GWAS encontram-se próximas a um gene previamente conhecido para desempenhar um papel no sistema imunológico. Do mesmo modo, uma parte substancial das variantes genéticas descobertas influenciando os níveis de lipídio encontra-se próxima a genes previamente conhecidos por desempenhar um papel na biologia lipídica (porque eles já eram conhecidos seja através de mutações raras que contribuem para as formas mendelianas de hiperlipidemia ou através de investigações biológicas). Estas descobertas confirmam que os mecanismos fisiopatológicos básicos já conhecidos podem ser “validados” através da perspectiva de fatores de risco herdados e encorajar a investigação das novas descobertas proporcionadas pelo GWAS.

Em contraste, para algumas doenças, a maioria das variantes genéticas descobertas são novas e não se encontram próximas a genes previamente estudados. Um desses casos é a diabetes tipo 2, para a qual 35 *locus* genômicos independentes foram descobertos influenciando o risco para a doença, e ainda apenas um pequeno número foi previamente implicado por outros métodos. Isso pode indicar e iluminar as lacunas em nosso conhecimento prévio da fisiopatologia do diabetes tipo 2.

Apesar de animadores, os resultados dos GWAS levantaram muito mais perguntas do que respostas. Essas descobertas implicam regiões genômicas específicas, mas até agora somente em alguns poucos casos os genes causadores foram comprovados. Este é um desafio em grande parte porque muitas dessas variantes comuns são não codificantes, e continua a ser difícil relacionar a variação não codificante aos genes assim regulados. À medida que genes verdadeiramente novos são identificados, é necessário muito trabalho para descobrir suas funções biológicas e fisiológicas. Finalmente, as descobertas GWAS explicam apenas uma modesta parte da herdabilidade estimada da maioria das doenças, deixando em aberto a questão de quais genes, e quais tipos de variantes e efeitos genéticos explicam o restante.

Das variantes comuns aos genomas individuais

Embora grande parte da variação genética humana seja devida às variantes comuns do DNA (como aquelas testadas através do GWAS), cada um de nós também herda muitos milhares de variantes que surgiram mais recentemente e tendem a ser de menor frequência e mais específicas conforme a população. À medida que tais variantes têm efeitos muito grandes sobre o fenótipo, elas podem ter sido previamente identificadas com base em estudos de ligação baseados na família de distúrbios mendelianos. No entanto, certamente há um grande universo de variações com frequência mais baixa que são muito raras para terem sido capturadas pela primeira geração de GWAS e que têm efeitos muito modestos para terem sido reconhecidas e identificadas na análise de ligação baseada na família.

O estudo desta frequência mais baixa e das variantes raras está, atualmente, se tornando prático devido aos avanços na tecnologia para a sequência do DNA. Com as quedas abruptas dos preços e o aumento da produtividade, é cada vez mais prático sequenciar genomas individuais no contexto da investigação médica (e, no futuro, prática clínica). Esta abordagem permitirá uma avaliação muito mais completa da variação genética em relação ao que foi anteriormente obtido e incorporará variantes comuns e raras.

A primeira tarefa será desenvolver métodos para interpretar os milhões de variantes em cada genoma. As variantes de alta frequência já foram estudadas por GWAS, e cada uma delas tem cada vez mais informações sobre a associação de doenças. Para as variantes que têm frequência mais baixa, mas ainda observadas em um número substancial de indivíduos não relacionados, a metodologia báscia de associação pode ser aplicada. Isto é, as frequências de cada variante específica podem ser mensuradas em casos afetados e em controles não afetados, e comparadas a uma distribuição nula feita de forma apropriada e limiar estatístico. Além disso, a disponibilidade de uma base de dados muito mais completa das variações do DNA (conforme está sendo criada pelo Projeto 1000 Genomas) conduzirá a uma segunda geração de GWAS que é mais completa para a variação de frequência mais baixa.

No entanto, muitas variantes do DNA serão únicas para determinados indivíduos (e seus parentes próximos), e exigem abordagens diferentes. Se a análise incluir uma grande descendência, com vários parentes afetados e não afetados, pode ser possível realizar a análise de associação em cada família. No entanto, será necessário, de forma mais típica, analisar grandes conjuntos de amostras, medir a taxa de diferentes variantes (individualmente raras) em cada gene, e comparar estas taxas entre os casos e controles.

Num futuro distante, talvez possamos aprender a "ler" sequências genômicas e prever o efeito de uma variante nunca antes observada. No entanto, para um futuro previsível, a interpretação exigirá a análise estatística dos genomas, documentando que a variação em genes específicos está associada, de forma robusta e reproduzível, a cada doença específica.

Implicações e futuros direcionamentos

Os fatores hereditários contribuem substancialmente para doenças comuns e raras. Desordens mendelianas são normalmente causadas por mutações raras nas regiões gênicas codificadoras de proteínas. As variantes comuns, investigadas através dos GWAS, têm efeitos tipicamente modestos e agem frequentemente através dos efeitos não codificantes na regulação dos genes. Cada um de nós carrega um vasto reservatório de variações menos comuns que em breve serão testadas para um papel na doença, utilizando métodos de última geração no sequenciamento do DNA. Parece razoável esperar que uma análise integradora destas informações resulte em uma relação definida dos genes e das variantes desses genes (comuns e raras) que contribuem para cada doença humana.

O sucesso na identificação dos genes e das mutações apenas comprovará seu valor se levar ao aprimoramento da previsão, diagnóstico, compreensão e tratamento das doença. A previsão e a medicina personalizada exigem uma base de evidências que demonstre benefício clínico. Isso implica incorporar o estudo de variações do DNA em coortes epidemiologicamente válidas e testar abordagens específicas para o prognóstico genético em testes clínicos. O fato de que alguns testes genéticos podem revelar-se preditivos não significa, de modo algum, que o sequenciamento genômico rotineiro será útil aos pacientes, e será necessário muito trabalho para oferecer orientação ao público e aos médicos na interpretação desses dados.

A compreensão biológica exige pesquisa desde o leito do doente até a bancada do laboratório, onde os genes encontrados modificados nos pacientes são estudados. Será necessário colocar esses novos genes em tela com processos biológicos conhecidos (e com os ainda não reconhecidos) e compreender como as disfunções e desregulações levam à doença. Em alguns casos, como o papel do complemento na AMD (ver anteriormente), as respostas iniciais podem vir rapidamente; em outros, em que a patobiologia relevante ainda é desconhecida, as informações a serem coletadas a partir dessas pistas são imprevisíveis. Presumivelmente, ao longo dos tempos, as descobertas genéticas obtidas no estudo de pacientes levarão a uma nova geração de terapias voltada diretamente às causas subjacentes de risco na população. O que é mais certo é que as informações genéticas e genômicas estão se acumulando a um ritmo vertiginoso e trazem muito potencial e muitos desafios para o futuro da medicina.

Leituras sugeridas

Altshuler, D., Daly, M. J., Lander, E. S. Genetic mapping in human disease. *Science*. 2008; 322:881–888. *Uma revisão do mapeamento genético da doença humana.*

Lifton, R. P. Individual genomes on the horizon. *N Engl J Med*. 2010; 362:1235–1236. *Um comentário visualizando o uso de sequências genômicas individualizadas na medicina clínica.*

Manolio, T. A. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:166–176. *Análise.*

Fark, Y. J., Claus, R., Weichenhan, D., et al, Genome-wide epigenetic modifications in cancer. *Prog Drug Res* 2011; 67:25–49 *Análise.*

42

Aplicação das tecnologias moleculares à medicina clínica

Geoffrey S. Ginsburg

Tecnologias moleculares ao longo do *continuum* da saúde à doença

Ao longo do *continuum* da saúde à doença (conforme mostrado na Fig. 42-1), agora existem vários pontos importantes na tomada de decisão clínica para que as tecnologias moleculares sejam aplicadas aos cuidados de saúde (Tabela 42-1). Usando abordagens baseadas no DNA, as estimativas de risco para desenvolver algumas doenças podem agora ser quantificadas durante a saúde e, possivelmente, até mesmo ao nascimento. Assinaturas moleculares obtidas em plataformas tecnológicas que medem a expressão do genoma (RNA, proteínas, metabólitos) agora permitem intervenções em nível individual, definindo estados fisiológicos em resposta ao ambiente, o que permite predizer futuros desfechos clínicos. Esses métodos também podem fornecer formas precisas de rastrear e detectar a doença em suas primeiras manifestações moleculares. Do mesmo modo, eles são a base para uma nova classificação molecular da doença e do diagnóstico que prediz o prognóstico. Agora a seleção de certas drogas pode ser orientada pelo *background* genético do paciente, bem como pelas características moleculares da doença. Dado que a evolução de uma doença a partir do risco basal ocorra ao longo de muitos anos, o perfil molecular ao longo do tempo define uma nova forma de cuidado médico que se concentra na prevenção de doenças e na gestão proativa, contrária ao atual paradigma de intervenção aguda e gestão de crises.

Tabela 42-1

Aplicação dos diagnósticos moleculares no *continuum* da saúde para a doença: exemplos

PONTO DE TEMPO NA TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA	*Câncer*		*Doença Cardiovascular*	
	Teste	*Indicação*	*Teste*	*Indicação*
Risco / suscetibilidade	*BRCA1, BRCA2*	Mama	*KIF6, 9p21*	CAD LQTS
	HNPCC	Cólon	Perfil da família do gene 5	
	TP53, PTEN	Sarcomas		
Triagem	Genótipos de HPV	Cervical	Corus CAD	CAD
Diagnóstico	*Pathwork* tecido de origem	Câncer de origem primária desconhecida	Corus CAD	CAD
Prognóstico	Oncotype DX (ensaio do gene 21) MammaPrint (ensaio do gene 70) HER2/neu, ER, PR	Mama	TnI, BNP, PCR	ACS
Farmacogenômica	HER2/neu	Herceptina	*KIF6, SLCO1B1*	Estatinas
	UGT1A1	Irinotecano	AmpliChip; DMET *CYP2D6/CYP2C19*	Diversos (consulte a Tabela 42-2)
	KRAS	Cetuximabe		
	EGFR	Erlotinibe, gefitinibe	*VKORC1*	Varfarina
	AmpliChip; DMET *CYP2D6/CYP2C19*	Diversos (consulte a Tabela 42-2)		
Monitorização	CTCs	Recidiva tumoral ou progressão	AlloMap perfil genético	Rejeição do transplante

ACS = síndromes coronárias agudas; BNP = peptídeo natriurético cerebral; CAD = doença arterial coronariana; CRP = proteína C-reativa; CTCs = células tumorais circulantes; ER = receptor de estrógeno; HPV = papilomavírus humano; LQTS = síndrome do QT longo.; PR = receptor de progesterona; TnI = troponina I.

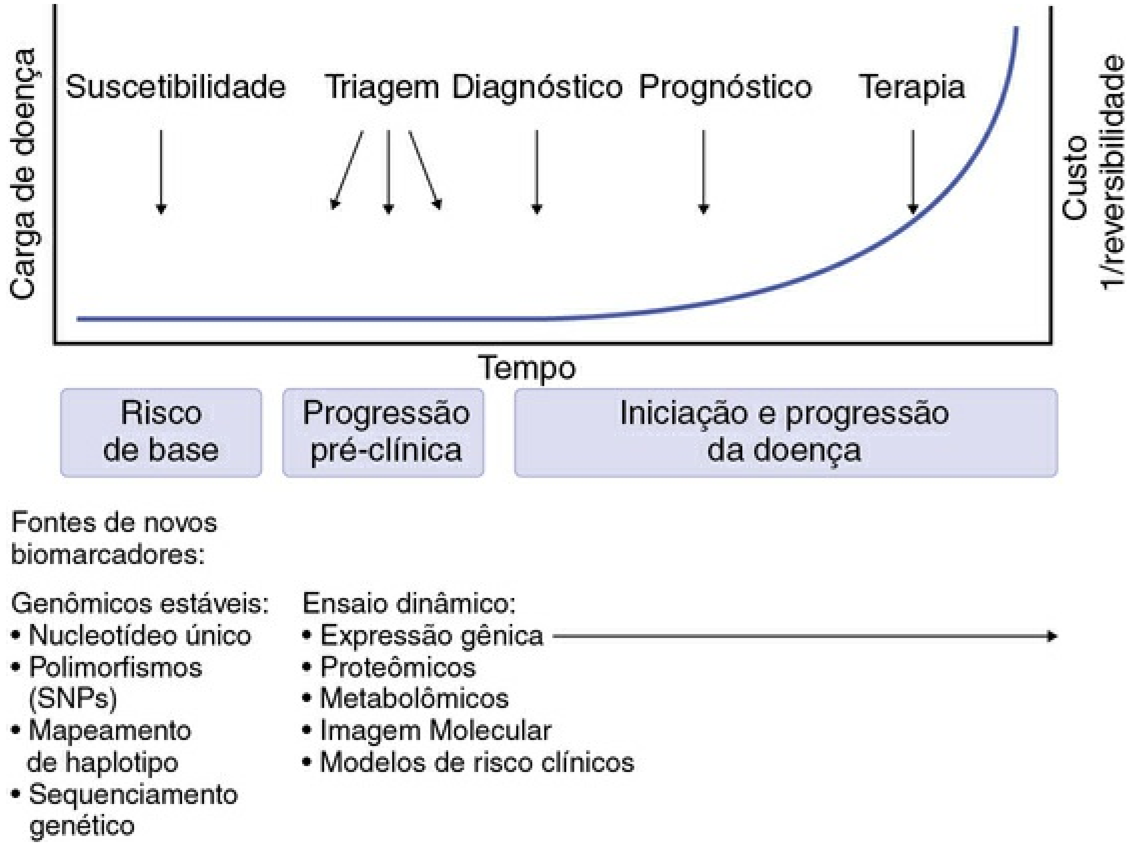

FIGURA 42-1 Uso de tecnologias moleculares em todo o *continuum* da saúde à doença. Várias tecnologias moleculares podem ser utilizadas para complementar a abordagem tradicional para avaliar nos pontos de tempo indicados. SNP = polimorfismo de nucleotídeo único. (Adaptado de Snyderman R. The role of genomics in enabling prospective health care. Em: Willard H, Ginsburg G, eds. *Genomic and Personalized Medicine.* Burlington, Mass: Elsevier; 2009:378-385.)

Genes, genomas, doença e tratamento

Uma questão fundamental na medicina é até que ponto a variação genética influencia a probabilidade de início de uma doença, afeta a história natural da doença em combinação com o ambiente, ou fornece pistas relevantes para o tratamento da doença. E não é apenas o genoma humano que é relevante para o estado de saúde de um indivíduo – os genomas de milhares de micro-organismos são relevantes para os fenótipos humanos, e os *insights* obtidos a partir do estudo de seus genomas estão fornecendo novas abordagens para o diagnóstico, estudo e tratamento da doença (ver Microbioma a seguir).

Variação do Genoma Humano

Estima-se presentemente que quaisquer dois indivíduos escolhidos aleatoriamente têm sequências que são 99,5% idênticas, ou que um genoma individual seria heterozigótico em aproximadamente 15 a 25.000.000 posições. A maioria das diferenças envolve uma única base no código do DNA, conhecido como polimorfismos de nucleotídeo único (SNP). A variação restante é constituída por inserções ou deleções de trechos de sequências curtas, e da variação dos números de cópia (CNV) no número de elementos repetidos em um *locus* específico no genoma. Esses tipos de variação podem influenciar a

doença, e isso deve ser contabilizado em qualquer tentativa de compreender a contribuição da genética para a saúde humana.

Estudos de Associação Pangenômica

A hipótese do "alelo comum, doença comum" tem sido explorada com notável sucesso em um certo número de condições, utilizando grandes coortes de pacientes bem fenotipados e métodos de alto rendimento para determinar o genótipo de até um milhão de variantes no genoma. Os estudos de associação pangenômica (GWAS) descrevem a associação estatística de uma ou mais variantes em uma estreita região genômica com a presença ou ausência da condição clínica. Os SNPs reportados definem fatores de risco para aquela condição, pelo menos nas populações sob estudo, e podem fornecer novas pistas sobre a biologia da doença. Em dezembro de 2010, mais de 3.500 SNPs foram descritos como sendo associados a mais de 50 fenótipos em estudos publicados (www.genome.gov/gwastudies/). Deve-se salientar que na maioria dos casos, a *casualidade* do SNP reportado e o risco aumentado não foram provados; pode ser que a real variante causal não seja o próprio SNP, mas uma variante ainda não detectada que se encontre em desequilíbrio de ligação com o SNP. Na maioria dos casos, o impacto funcional do SNP associado é ainda obscuro, e serão necessários estudos genômicos e funcionais integrados para elucidar a base precisa para os papéis da variação genômica na doença.

Ressequenciamento

O ressequenciamento de genes específicos em uma coorte de indivíduos afetados por uma doença é uma abordagem alternativa ou complementar aos GWAS para descobrir variantes raras responsáveis pela doença em questão. Com efeito, pode ser que essas variantes mais raras sejam responsáveis pela maioria dos riscos genéticos, mas não há dados suficientes para se tirar conclusões. A maioria dos esforços concentrou-se em um ou vários genes que são tidos como fortes candidatos para o fenótipo em estudo. Usando essa abordagem, as variantes raras em genes candidatos relevantes foram detectadas em uma frequência significativa e estatisticamente superior nos genomas dos pacientes com condições clínicas comuns. Esses sucessos iniciais sugerem uma estratégia de ressequenciamento dos genes relevantes em indivíduos nos extremos da distribuição populacional para características mensuráveis.

As Mutações Somáticas

Tem sido de grande interesse usar o ressequenciamento de genes para procurar mutações somáticas no tecido tumoral e identificar genes possivelmente relevantes para a progressão do câncer. O Cancer Genome Atlas (http://cancergenome.nih.gov/index.asp), iniciado em 2006, começou a explorar sistematicamente todo o espectro de alterações genômicas em cânceres humanos e já publicou os seus primeiros resultados para glioblastoma. Os genes implicados nestes estudos tendem a ser diferentes dos que foram identificados como fatores de risco hereditários em estudos genéticos anteriores, proporcionam novas perspectivas para a biologia do cancer humano e revelam

candidatos para explorar os mecanismos de tumorigênese ou metástase, ou para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Variação do Número de Cópias

Foi verificada uma prevalência inesperada de variantes estruturais no genoma que coletivamente respondem por mais variação na sequência do genoma do que os SNPs. Os tipos mais comuns de variações estruturais são CNVs. Um esforço específico está em andamento para catalogar as CNVs no genoma humano e associá-las a fenótipos clínicos. Embora a maioria das CNVs sejam herdadas, algumas ocorrem *de novo* ou mesmo em células somáticas; nesses casos, um indivíduo terá extensões de repetições diferentes de seus pais. As CNVs podem contribuir para doenças humanas de pelo menos duas maneiras:

1. CNVs *patogênicas* são certos desbalanceamentos genômicos que parecem causar doenças do neurodesenvolvimento diretamente. CNVs patogênicas ocorrem geralmente *de novo* na natureza e têm sido associadas a desequilíbrios específicos do genoma, e a cerca de 50 síndromes genéticas (www.sanger.ac.uk/PostGenomics/decipher/).
2. CNVs *benignas* foram identificadas em indivíduos saudáveis e pode ter consequências mais sutis sobre a saúde humana.

Epigenética e Epigenoma

Alterações epigenéticas, na metilação do DNA ou na modificação da histona ao longo do tempo, no genoma podem resultar na expressão aberrante do gene e doença humana, em resposta às influências ambientais. Tornou-se claro durante as últimas duas décadas que as alterações epigenéticas (metilação) desempenham um papel crucial na carcinogênese. Pesquisas semelhantes estão emergindo na metilação do DNA, especialmente em doenças autoimunes e distúrbios cardiovasculares. Por exemplo, DNA aberrantemente hipometilado presente na circulação no lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Capítulo 274) pode induzir uma resposta imune por causa de sua semelhança com DNAs microbianos não metilados. Outras contribuições de defeitos de metilação para a patogênese LES podem incluir a transcrição de retrovírus endógenos ou o aumento da expressão de determinados genes relacionados à autorreatividade. Na doença cardiovascular, a coexistência de hipometilação global do DNA e hiperhomocistinemia coexistindo tem sido observada. Tomados em conjunto, esses dados reforçam a noção de que os perfis de metilação podem ser altamente valiosos para estudar a patogênese de uma variedade de condições. Os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA iniciaram o Projeto Epigenoma Humano, cujo objetivo é identificar, catalogar e interpretar diversos padrões de metilação de DNA de todos os genes humanos em todos os principais tecidos; esse esforço foi agora expandido internacionalmente.

Microbioma

As sequências do genoma de milhares de microrganismos foram determinadas e são

atualmente utilizadas para fornecer testes de diagnóstico rápido em ambientes clínicos; para prever a eficácia de antibióticos ou antifúngicos; para identificar a fonte de contaminantes do ar, água ou solo; para monitorar ambientes hospitalares ou a comunidade; e para compreender melhor a contribuição dos ecossistemas microbianos e das exposições ambientais a diversos fenótipos humanos. Por exemplo, o cólon humano contém mais de 400 espécies bacterianas compreendendo de 10^{13} a 10^{14} microrganismos. O trato gastrointestinal (bem como outras cavidades corporais e da pele) proporciona um ambiente único para os microrganismos, o microbioma, cujo impacto sobre a saúde humana e a doença apenas começa a ser explorado. Os genomas da microbiota são significativamente diferentes a partir do genoma humano e têm a capacidade de alterar o perfil metabólico de diferentes indivíduos ou populações, com efeitos clinicamente significativos sobre o metabolismo da droga, toxicidade e eficácia. As aplicações de abordagens genômicas para os microbiomas estão revolucionando diagnósticos clínicos; por exemplo, para identificar infecções virais desconhecidas ou para diagnosticar a resistência aos antibióticos em infecções, tais como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Diversas doenças têm sido associadas a desequilíbrios em grande escala no microbioma do intestino, incluindo a doença inflamatória do intestino, diarreias resistentes a antibióticos e obesidade.

Genômica Individual

A oferta de informações de genomas individuais é uma área de desenvolvimento tecnológico que está causando uma revolução social e de informação entre os consumidores. Avanços dramáticos na tecnologia de sequenciamento reduziram o custo e o tempo de projetos de ressequenciamento para aproximar-se do longamente aguardado "genoma pessoal a $ 1.000." O que permanece não resolvido por enquanto é qual o grau de vigilância genômica que será mais útil, seja para pesquisa ou para a prática clínica. O impulso para a incorporação de informações sobre o genoma na prática clínica pode vir tanto (ou mais) dos consumidores como dos profissionais. Várias empresas oferecem perfis genômicos de SNPs para o público, alguns com as estimativas de risco associadas a condições clínicas relevantes. Há uma clara e importante agenda de pesquisa que precisa ser desenvolvida em conjunto com esses avanços tecnológicos, permitindo aos provedores de saúde e ao público compreender a informação e, mais importante, ter confiança em sua acuidade, necessidade e acionabilidade. Com a vasta quantidade de informação contida na sequência do genoma humano, será criticamente importante que a leitura correta, interpretação e comunicação da informação sejam realizadas. Esta pode ser uma "tecnologia disruptiva" na prestação de cuidados de saúde, fornecendo informações de saúde e risco de doença aos consumidores sem a intervenção e orientação do médico. Os pacientes já trazem relatórios de análises genômicas para seus provedores de saúde e solicitam orientação. O que esses prestadores de serviços, com escassez de treinamento em genômica, podem dizer?

Farmacogenética

A variação do DNA que está associada à resposta a medicamentos é referida como *farmacogenética*, e existem agora vários exemplos de terapias guiadas molecularmente que usam testes de DNA (E-Tabela 42-1). Para auxiliar os médicos na prática da farmacogenética no contexto de um número amplo de medicamentos, o primeiro *gene chip* com base em microaranjos de DNA, aprovado nos Estados Unidos e na União Europeia, foi lançado em 2003 como o CYP450 AmpliChip. O produto foi projetado para identificar os principais polimorfismos genéticos em duas enzimas CYP450 – *CYP2D6* e *CYP2C19* – cumulativamente responsáveis por grande parte do metabolismo de primeira passagem de muitos medicamentos atualmente prescritos. As agências reguladoras liberaram este teste com base unicamente em seu desempenho analítico e validade das informações, mas indicaram que a sua utilidade especificamente para aplicação clínica ainda precisava ser provada. Assim, ainda não está claro o impacto desses testes nas diretrizes de tomada de decisão clínica.

Talvez o melhor exemplo de uma associação farmacogenética para o qual a relevância clínica é clara seja o manejo do tratamento com varfarina. O anticoagulante oral varfarina (Capítulo 37) é prescrito para o tratamento de longo prazo e prevenção de eventos tromboembólicos, com mais de 31 milhões de prescrições anualmente nos Estados Unidos. No entanto, por causa do estreito índice terapêutico do fármaco, uma variedade de complicações está associada a esse tratamento, mesmo após o ajuste da dose de acordo com idade, sexo, peso, estado de doença, dieta e medicamentos concomitantes. A investigação das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da varfarina indicou o envolvimento aditivo de dois genes na determinação da dose de manutenção. Um desses genes codifica CYP2C9, que é responsável pela maior parte do *clearance* metabólico (~80%) do *S*-enantiômero farmacologicamente mais potente da varfarina. Tanto *CYP2C9**2* quanto **3* provocam uma redução no *clearance* de *S*-varfarina com uma variação 10 vezes maior obervada a partir do genótipo ligado com a atividade mais alta (*CYP2C9*1/*1*) para a atividade mais baixa (*CYP2C9*3/*3*). Estima-se que *CYP2C9* contribua com 10 a 20% da variação total na dose de varfarina, com fatores genéticos e ambientais adicionais desempenhando um papel maior na determinação da dose. O segundo gene codifica a vitamina K epóxido redutase proteína subunidade 1 (*VKORC1*), alvo da varfarina. Considerando conjuntamente os genótipos para *VKORC1* e *CYP2C9*, e fatores como idade e tamanho corpóreo, estima-se que eles contribuam com35 a 60% da variabilidade nos requisitos de dosagem de varfarina. Embora outros estudos estejam em andamento, o painel de aconselhamento em farmacologia clínica da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA reconheceu a importância da genotipagem de *CYP2C9* e *VKORC1* durante a fase inicial da terapia com varfarina. O rótulo droga foi alterado de acordo com essa diretriz em agosto de 2007; no entanto, o Centro de Serviços Medicare e Medicaid dos EUA anunciou em 2009 que não iria reembolsar esse teste até que se obtivessem mais evidências de seu benefício clínico.

O genoma expresso

Expressão Gênica

Informação da expressão (RNA, proteínas, ou metabólito) serve a três áreas relevantes na tomada de decisão clínica:

- Diagnóstico e classificação da doença
- Prognóstico da doença
- Farmacogenômica

Diagnóstico e Classificação da Doença

Dados de expressão de RNA do genoma global podem ser usados para identificar subtipos de câncer não previamente reconhecidos pelos métodos tradicionais de análise (Tabela 42-2). Entre vários exemplos, os perfis de expressão de RNA têm identificados subclasses de tumores, diferenciando as leucemias agudas ou linfoma de Burkitt dos linfomas difusos de grandes células B (LDGCB). Perfis de expressão gênica no câncer de mama permitiram definir quatro subtipos diferentes; esses subtipos molecularmente definidos têm relevância prognóstica importante. Fora do câncer, a tecnologia de microarranjos de DNA para estudo da expressão gênica também revelou-se útil para a classificação de uma ampla gama de doenças, tais como artrite reumatoide, doença de Crohn, esquizofrenia, esclerose múltipla, e para a diferenciação entre cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica.

Tabela 42-2

Expressão genética do sangue periférico

	CÉLULA-ALVO	RESULTADOS	CAPÍTULO
Autoimune	Sangue total RNA	A assinatura 41-genes diferencia respondedores de **infliximabe** de não respondedores.	35
	Sangue total RNA	A assinatura molecular de 29 genes que melhor diferenciam **lúpus eritematoso sistêmico** ativo de inativo.	274
Inflamatória	Monócitos periféricos	A assinatura de 53 genes faz uma distinção entre pacientes com **esclerose múltipla** ativa e controles saudáveis.	419
	Monócitos periféricos	A assinatura de 136 genes distingue pacientes com **esclerose múltipla ativa** em terapia de TNF-α de doentes sem tratamento prévio.	419
	Sangue total RNA	Um escore composto baseado em 10 genes para o diagnóstico de **atopia** e **asma** tem desempenho melhor do que a contagem de IgE total, com uma sensibilidade e especificidade de 96% e 92%, respectivamente.	257
Neoplasias	Células B CD27 $^+$ e CD19 $^+$; células T CD4 $^+$	A assinatura com 2.984 genes pode distinguir subtipos de **linfoma difuso de grandes células B**.	191
	Células mononucleares da medula óssea RNA	A assinatura de 50 genes está altamente correlacionada com a distinção **AML-ALL** e é usada para desenvolver um esquema de classificação.	189
	CD34 $^+$ explosão de células RNA	Uma assinatura 2.856 genes permite a **classificação de AML** em 16 grupos distintos.	189
Transplantes	Células T de RNA CD4 $^+$ e CD8 $^+$	Uma assinatura de 17 genes identifica amostras de doadores **suscetíveis de causar GVHD** com precisão de 80%.	181
	Sangue total RNA	A assinatura de 91 genes faz uma distinção entre a **rejeição de transplantes** (grau 3A) e controles (nota 0).	48
Exposição Ambiental	Sangue total RNA	Um perfil de 216 genes diferencia o **dano oxidativo** do dano oxidativo ativo em fumantes ativos e passivos.	31
	Sangue total RNA	Um perfil de 62 genes e permite correlação com a gravidade do **envenenamento por arsênico.**	21
	Sangue total RNA	Uma assinatura de 25 genes identifica a **exposição à radiação ionizante** com precisão global de 90%.	19
Doença Cardiovascular	RNA de plaquetas	A assinatura de 54 genes classifica **STEMI e DAC estável**. Além disso, MRP8/14 prevê risco para um futuro evento cardiovascular.	71, 73
	Sangue total RNA	Uma assinatura com 160 genes se correlaciona com a extensão da **estenose coronária** e está associada à doença vascular aterosclerótica.	70
	Sangue total RNA	Uma assinatura de 14 genes confirmada por PCR está associada à **presença e extensão de CAD.**	71

ALL = leucemia linfoblástica aguda; AML = leucemia mieloide aguda; CAD = doença arterial coronariana; GVHD = doença do enxerto-*versus*-hospedeiro; IgE = imunoglobulina E; PCR = reação em cadeia da polimerase; STEMI = infarto do miocárdio de elevação do segmento ST ; TNF = fator de necrose tumoral.

Adaptado de Aziz H, Zaas A, Ginsburg G. Peripheral blood gene expression profiling for cardiovascular disease assessment. *Genomic Med.* 2007;1:105-112.

Prognóstico da Doença

A primeira aplicação prognóstica de assinaturas de expressão gênica descreveus duas formas molecularmente distintas de LDGCB antes não diferenciadas por técnicas tradicionais de histopatologia. O significado clínico é que pacientes com centro germinal *B-like* LDGCB têm sobrevida significativamente melhor no geral, quando tratados com a quimioterapia padrão. Da mesma forma, estudos com microarranjos de DNA para expressão gênica no câncer de mama mostraram-se mais poderosos do que os métodos tradicionais para predizer o desfecho de um paciente, tais como tamanho do tumor, estado linfonodal, e *status* do receptor de estrógeno; por exemplo, mostrou-se que uma assinatura de expressão com 70 genes é um forte preditor de metástase, superando todos os preditores clínicos atualmente utilizados.

Em 2009, os oncologistas já haviam utilizado assinaturas de expressão de RNA (Oncotype DX) para estratificação de risco e prognóstico em mais de 40.000 pacientes com câncer de mama e tinham ordenado cumulativamente mais 135.000 testes. Um estudo clínico prospectivo cooperativo na Europa (MINDACT) visa a medir a eficácia de um preditor de expressão gênica de prognóstico do câncer de mama na orientação de quimioterapia adjuvante em comparação com as previsões baseadas unicamente nos parâmetros clínicos tradicionais para prognósticos. Um estudo patrocinado pelo National Cancer Institute (EUA) visa a utilizar o teste Oncotype DX da Genomic Health, Inc., para identificar pacientes de baixo risco de câncer de mama pouco suscetíveis de se beneficiar da quimioterapia. Para o câncer de pulmão, uma oportunidade semelhante já existe para refinar prognóstico e redirecionar o tratamento em estágios iniciais da doença e um ensaio clínico foi desenvolvido, que utiliza assinaturas de expressão para randomizar os pacientes para tratamento cirúrgico, com ou sem quimioterapia adjuvante.

Farmacogenômica

A utilização de informação molecular complexa a partir do genoma (ao contrário da variação do DNA) é muitas vezes referida como *farmacogenômica*. (Como descrito anteriormente, a *farmacogenética* refere-se às respostas individuais aos medicamentos em função da variação do DNA.) O genoma expresso dá diversos exemplos de novos biomarcadores que podem ser usados para guiar a seleção da terapia. Uma forma icônica da farmacogenômica é a "terapia-orientada-para-o-alvo", da qual já há vários exemplos na prática clínica (Tabela E-42-1 e Tabela 42-3). A terapia com trastuzumab (um anticorpo monoclonal especifico para tumores mamários que superexpressam *HER2/neu* é um exemplo de uma proteína terapêutica para o qual um ensaio obrigatório de biomarcador e um teste diagnóstico foram desenvolvidos para identificar os pacientes com maior probabilidade de se beneficiar deste fármaco. O trastuzumab é comercializado exclusivamente para o subgrupo de doentes (~10%) que superexpressam *HER2/neu* (Capítulo 204). Dada a baixa prevalência de tumores de mama marcador-positivos, tem sido sugerido que, se não fosse pela utilização do marcador de diagnóstico a droga não teria sido desenvolvida com sucesso. Na medicina cardiovascular, uma abordagem orientada para síndromes coronárias agudas tem sido adotada por mais de uma década

com o uso de medições da troponina I (cTnI) para determinar o uso benéfico da glicoproteína IIb/IIIa.

Tabela 42-3

Terapias de câncer informadas por marcador molecular (*targeted therapeutics*)

BIOMARCADOR	MEDICAMENTO	TIPO DE CÂNCER	EFEITO DE DROGAS	ROTULAGEM DA DROGA RECOMENDADA OU EXIGIDA PELO FDA
Receptor de estrógeno	Tamoxifeno	Mama	Resposta	Sim
HER2/neu	Trastuzumab	Mama	Resposta	Sim
EGFR	Cetuximab	Colorretal	Resposta	Sim
Kras	Cetuximab	Colorretal	Resposta	Sim
EGFR	Panitumumab	Colorretal	Resposta	Sim
Kras	Panitumumab	Colorretal	Resposta	Sim
DPYD	5-FU	Mama/colorretal	Resposta	Não
EGFR	Erlotinib	Pulmão	Resposta	Não
EGFR	Gefitinib	Pulmão	Resposta	Não
BCR-ABL	Imatinib	CML	Resposta	Sim
C-KIT	Imatinib	CML / ALL	Resposta	Sim

5-FU, 5-fluorouracil; ALL = leucemia linfocítica aguda; CML = leucemia mieloide crônica; DPD = dihidropirimidina desidrogenase; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico.

Adaptado de Freedman A, Sansbury L, Figg W, et al. Cancer pharmacogenomics and pharmacoepidemiology: setting a research agenda to accelerate translation. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1698-1705.

Recentemente, uma série de assinaturas de expressão de genes têm sido desenvolvida para prever o estado de ativação de várias vias de sinalização oncogênicas, trazendo assim o advento do tratamento personalizado do câncer baseado no padrão de expressão gênica do tumor. Quando avaliadas em diversas grandes coleções de cânceres humanos, essas assinaturas de expressão gênica identificam padrões de desregulação de vias metabólicas em tumores e associações clinicamente relevantes com a evolução da doença, incluindo o prognóstico. A Vinculação da desregulação de vias metabólicas com sensibilidade à terapêutica tendo como alvo os componentes dessas vias oferece uma oportunidade para se fazer uso das “assinaturas oncogênicas” para guiar o uso de terapêuticas alvo-orientadas.

Proteômica

Proteômica é o estudo em grande escala de proteínas. O *proteoma* frequentemente refere-se ao complemento total de proteínas e dos seus vários derivados (p. ex., as variantes de *splicing* ou modificação pós-traducional). No contexto da saúde e doença, a proteômica pretende definir o conjunto completo de proteínas associadas a um particular estado

fisiológico. As capacidades e o direcionamento da proteômica estão evoluindo em termos da identificação de proteínas e de sua expressão diferencial entre dois estados fisiológicos (como a saúde e uma doença específica). A proteômica quantitativa, em que as diferenças globais em abundância de proteína são medidas, continua a ser uma área prioritária para a descoberta de biomarcadores e para a medicina molecular. Essa área tem sido dominada por abordagens baseadas na marcação de moléculas com isótopos estáveis, mas recentemente métodos quantitativos livres de marcadores isotópicos têm sido desenvolvidos, os quais dependem da medida de intensidade de um íon de peptídeo e comparação dessa intensidade em outras amostras. Métodos livres de isótopos marcadores têm a vantagem de maior rendimento e menos etapas de manipulação da amostra. A monitorização de reação múltipla de peptídeos específicos dentro de fluidos biológicos permite a quantificação da abundância absoluta de proteínas em amostras clínicas. Embora esta tecnologia seja relativamente imatura nas suas aplicações para a saúde humana e doença em comparação a perfis metabólicos e de RNA, antecipa-se que estes métodos, combinados com o desenvolvimento da tecnologia espectroscopia de massa (MS), irá levar a um uso mais rotineiro da proteômica na classificação da doença, no diagnóstico, no prognóstico e na farmacogenômica, dentro dos próximos anos.

Perfil Metabólico

Um perfil metabólico é muito semelhante a alguns dos perfis-alvo tradicionais, tais como um perfil lipídico, embora seja mais abrangente. A metabolômica mede as mudanças no meio metabólico ou químico que estão a jusante de alterações genômicas e proteômicas. Estima-se que os seres humanos contêm aproximadamente 5.000 metabólitos discretos de moléculas pequenas, e a identificação de *fingerprints* (“impressões digitais”) metabólicos para doenças específicas pode ter utilidade prática particular para o desenvolvimento de terapias porque alterações metabólicas sugerem imediatamente alvos enzimáticos de drogas. Semelhante à genômica e proteômica, a metabolômica pode ser útil no diagnóstico da doença, prognóstico e desenvolvimento de drogas. Em particular, a metabolômica provavelmente será uma ferramenta valiosa para avaliar a toxicidade dos medicamentos. O perfil metabólico baseado em MS também tem sido cada vez mais aplicado ao estudo de doenças humanas e condições clínicas. Essas ferramentas estão sendo aplicadas a diversas áreas, tais como diabetes, obesidade, doença cardiovascular, câncer e distúrbios mentais.

Compondo a informação molecular para tomada de decisão clínica

Apesar do potencial da informação molecular para transformar a prestação de cuidados médicos, a experiência passada indica que as novas intervenções moleculares, como qualquer nova intervenção médica, permanecerão substancialmente subutilizadas por muitos anos a menos que uma infraestrutura robusta seja estabelecida para apoiar o seu uso adequado. Além disso, as intervenções moleculares podem enfrentar barreiras ainda

maiores para adoção clínica em comparação a intervenções médicas mais tradicionais, devido a fatores como a limitada familiaridade clínica com tecnologias moleculares, o volume e a complexidade dos dados subjacentes que precisam ser considerados e a cobertura financeira de testes adicionais em um sistema de saúde já com dificuldades financeiras.

Das muitas estratégias que foram avaliadas para promover o cuidado à saúde com base em evidências, uma foi encontrada como sendo especialmente eficaz: o apoio à decisão clínica (CDS), que implica dar aos médicos, pacientes e outros profissionais de saúde interessados conhecimento pertinente, informação personalizada, inteligência médica adequadamente filtrada e apresentada em horário apropriado. Intervenções CDS dirigidas por médicos e avaliadas em ensaios clínicos randomizados têm melhorado significativamente o atendimento ao paciente, desde que o CDS tenha sido disponibilizado como parte do fluxo de trabalho clínico, oferecido no momento e local da tomada de decisão, recomendado um curso específico de ação, e utilizado um computador para gerar as recomendações.

Estendido para a medicina molecular, o CDS apoia a sua aplicação coerente e baseada em evidências na área da saúde. Por exemplo, quando se inicia a terapia com varfarina utilizando um sistema eletrônico de prescrição, um clínico pode receber recomendações sobre a dosagem e monitorização levando em conta os genótipos *CYP2C9 VKORC*1 do paciente. Como outro exemplo, para apoiar um médico no tratamento de sua paciente com câncer de mama, um sistema de registro de saúde eletrônico (EHR) poderia considerar o perfil de expressão gênica na biópsia do tumor do paciente e fornecer uma previsão individualizada de como o paciente é suscetível de responder a várias opções terapêuticas. Crítico para uma visão da medicina molecular apoiada pelas tecnologias da informação será uma infraestrutura nacional de CDS (Tabela 42-4), que permita a centralização do conhecimento, com curadoria da informação molecular que possa ser consistentemente alavancada em práticas clínicas em todo o país. A verdadeira aplicação de tecnologias moleculares vai exigir que sistemas robustos CDS (1) acessem os dados moleculares do paciente e outros localizados no RSE, (2) avaliem e integrem esta informação em relação a um conjuntos de regras e (3) entreguem as informações em tempo real, de forma a permitir recomendações acionáveis para cada paciente individualmente.

Tabela 42-4

Requisitos para apoio à decisão clínica para aplicar tecnologias moleculares em medicina clínica

NECESSÁRIO	RECURSOS DISPONÍVEIS
Repositórios de conhecimento médico gerenciados centralmente	Conhecimento oficial sobre como as intervenções moleculares deve ser utilizado na prática clínica (p. ex., U.S. Preventive Services Task Force, U.S. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention initiative) Repositórios de dados genômicos experimentais e moleculares estruturados (p. ex., PharmGKB dados experimentais e conhecimentos de curadoria para farmacogenética e farmacogenômicas; NCBI dbGaP para dados de estudos que avaliam a interação entre genótipos e fenótipos, e NCBI GEO para dados de expressão gênica) Esforços em larga escala de gerenciamento de informações médicas nos sistemas de saúde (Intermountain Healthcare, Partners HealthCare)
Representação padronizada de dados moleculares e dados do paciente	Terminologias padronizadas de informação para os dados do paciente, tanto moleculares como tradicionais (p. ex., padrões de dados HL7, incluindo padrões HL7 Clinical Genomics dados e HL7 virtual de registro médico padrão emergente; Arquétipos openEHR; SNOMED CT; LOINC; BSML; MAGE-ML; Instituto Nacional do Câncer/caBIG Elementos de Dados Comuns)
Abordagens padrão para localizar e recuperar os dados moleculares do paciente	Abordagens para localizar e recuperar os dados do paciente em todos os sistemas (p. ex., HL7 Retrieve, Locate, and Update Service draft standard and corresponding OMG technical specification) Iniciativas regionais e nacionais de seguro de saúde a troca de dados (p. ex., U.K. National Health Service Connecting for Health, U.S. Nationwide Health Information Network prototypes, caBIG, Indiana Health Information Exchange)
Compartilhamento e coordenação de informações	Iniciativas para compartilhar conhecimentos médicos (p. ex., Morningside Initiative, U.S. Federal CDS Collaboratory) Os esforços para especificar os requisitos funcionais de sistemas RSE (p. ex., HL7 EHR System Functional Model standard) Utilização coordenada de padrões de tecnologia da informação de saúde disponíveis (p. ex., U.S. Health Information Technology Standards Panel, Integrating the Healthcare Enterprise)

BSML = Bioinformatic Sequence Markup Language; caBIG = cancer Biomedical Informatics Grid; dbGaP = database of Genotype and Phenotype; EHR = electronic health record; GEO = Gene Expression Omnibus; LOINC = Logical Observation Identifiers Names and Codes; MAGE-ML = microarray and gene expression markup language; NCBI = National Center for Biotechnology Information; PharmGKB = Pharmacogenomics and Pharmacogenetics Knowledge Base; SNOMED CT = Systematized Nomenclature of Medicine, Clinical Terms.

Adaptado de Kawamoto K, Lobach D, Willard H, Ginsburg G. National clinical decision support infrastructure to enable the widespread and consistent application of genetics and genomics in healthcare. PMCID: PMC2666673 2009;9:17.

Leituras sugeridas

Chadwick, R. Personal genomes: no bad news? *Bioethics*. 2011; 25:62–65. *Revisão ampla dos potenciais efeitos do sequenciamento de genomas totais na vida das pessoas.*

Ginsburg G.S., Willard H.F., eds. Genomic and Personalized Medicine, 2nd ed, Philadelphia: Elsevier, 2011. *Um trabalho abrangente sobre a descoberta, pesquisa translacional, clínica e de políticas públicas para guiar a informação e tecnologias moleculares da bancada para o leito.*

43

Terapias celular e gênica

Karl Skorecki and Eithan Galun

Terapia celular

A terapia celular refere-se ao fornecimento de células vivas a pacientes para prevenção e tratamento das doenças humanas. A forma mais bem estabelecida e mais amplamente praticada de terapia celular é a administração de sangue e seus produtos na medicina transfusional. Outras aplicações emergentes da terapia celular envolvem o uso de células como veículos para a entrega de genes ou de seus produtos, conforme discutido na seção sobre terapia gênica.

Na medicina regenerativa, as células provenientes de várias fontes são administradas para aumentar, reparar ou substituir tecidos ou órgãos danificados por doenças, ferimentos ou anomalia congênita. Nesse sentido, o transplante de um órgão sólido pode ser considerado uma forma de terapia celular. Como a transfusão de sangue e de seus produtos (Capítulo 180), o transplante de órgão sólido fornece células com função de substituição perfeitamente diferenciadas e funcionais (Capítulo 48). Uma das mais importantes limitações práticas do transplante de órgãos sólidos é a pequena quantidade de órgãos disponíveis ante à demanda crescente. Em certas formas de insuficiência orgânica sistêmica irreversível, tal como nas doenças neurodegenerativas, o transplante de órgãos não é uma opção terapêutica. Por essas razões, o desenvolvimento de terapias celulares seguras e eficazes está progredindo rapidamente.

Células-tronco de Origem Humana

As células-tronco possuem duas propriedades definidoras: (1) a capacidade de autorrenovação, e a (2) capacidade de se diferenciarem em tipos de células com funções celulares especializadas. Isto pode ocorrer em nível de células-tronco individuais através do processo de divisão celular assimétrica (Fig. 43-1) ou em nível de população celular, onde um subconjunto de células se diferencia e as células-tronco permanecem dormentes ou se replicam como células tronco. Após a divisão celular assimétrica, os derivados não células-tronco podem tanto gerar um conjunto de células órgão ou sistema-restritas, células amplificadoras transitórias com capacidade proliferativa aumentada ou, então, células diferenciadas por alterações dos perfis de expressão gênica e epigenéticos até alcançarem o estágio de diferenciação terminal. Esse modelo foi desenvolvido após a descoberta de células da medula óssea capazes de reconstituir o

sistema hematopoético adulto. Estas células-tronco hematopoéticas constituem a base para o transplante de células-tronco hematopoéticas: a única forma de terapia com células-tronco atualmente bem estabelecida na prática clínica (Capítulo 181). Além dessas duas propriedades fundamentais de autorrenovação e capacidade de diferenciação, as células-tronco também podem ser classificadas de acordo com três atributos adicionais. Trata-se de capacidade de replicação (limitada *versus* ilimitada), o âmbito ou a potência de diferenciação (p. ex., pluripotentes, multipotentes, unipotentes, oligopotentes) e seu lugar na história de vida do organismo (desenvolvimento ou pós-desenvolvimento). Assim, uma terminologia mais recente expandiu o uso do termo *células-tronco* para incluir uma matriz mais ampla de tipos celulares que contribuem para o desenvolvimento de um órgão ou que têm a capacidade de repopular tecidos e sistemas orgânicos. O termo *célula-tronco*, junto com a conceituação observada previamente, também foi recentemente extrapolado para descrever certas subpopulações celulares que podem ser, inclusive, responsáveis pelo crescimento de tumores malignos. Entretanto, como as células-tronco cancerosas (Capítulo 185) não desempenham nenhuma função na regeneração tecidual, elas não serão mais discutidas neste capítulo.

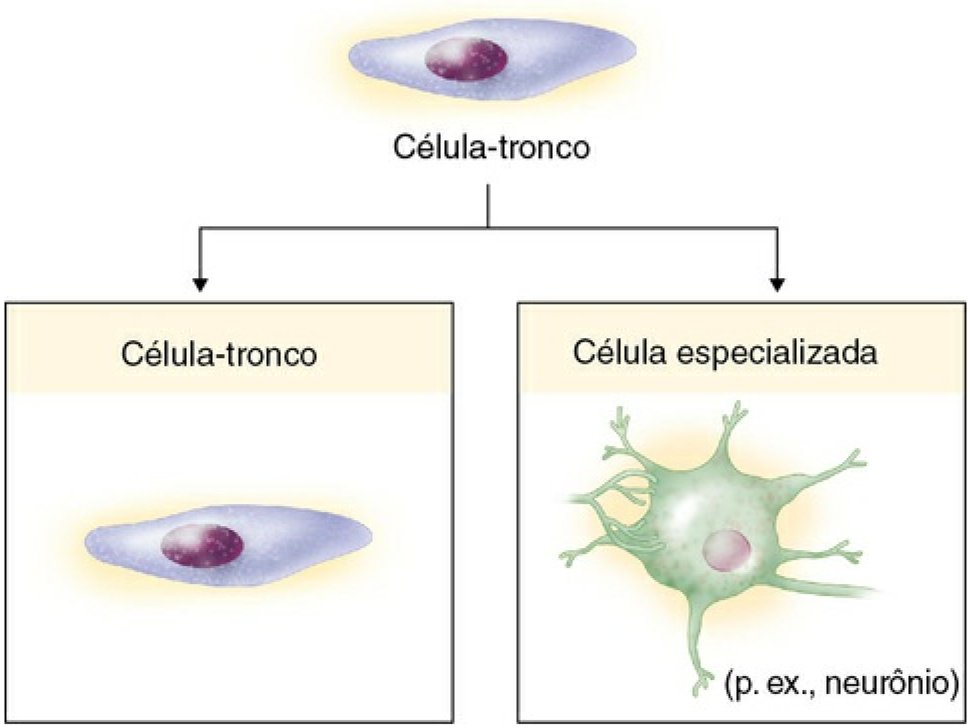

FIGURA 43-1 Divisão celular assimétrica.
Embora esta primeira característica tenha sido considerada uma *característica necessária* para as células tronco com base na sua descrição original no sistema hematopoético adulto, nem todos os tipos de células atualmente designadas como células-tronco necessariamente exibem esta propriedade. Por exemplo, as células-tronco embrionárias se dividem por divisão celular simétrica.

Células-tronco Embrionárias e Pluripotentes Induzidas

O ovo fertilizado, ou zigoto, desenvolve-se inicialmente em um blastocisto, depois em um embrião e, posteriormente, em um feto. O blastocisto é evidente no 5° dia após a fertilização e consiste em 200 a 250 células, 30 a 34 das quais consistem em células da

massa interna ou epiblasto. As células remanescentes são a massa celular externa (Fig. 43-2). Depois que o blastocisto inteiro adere à camada que recobre o útero internamente, começa o desenvolvimento embrionário e extraembrionário. No estágio de blastocisto, cada célula da massa celular interna tem a capacidade de se diferenciar em derivados de todas as três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma). No desenvolvimento normal, essas células não persistem além do estágio de blastocisto. Os blastocistos de pré-implantação não utilizados gerados através de fertilização *in vitro* podem ser usados para gerar células-tronco humanas embrionárias (hESCs) a partir da massa celular interna microdissecada. Sob condições apropriadas de cultura, essas hESCs demonstram autorrenovação ilimitada na cultura celular no estado indiferenciado sem submeter-se à senescência replicativa (*i. e.,* perder a habilidade de se dividirem). Isto ocorre em virtude da expressão de elevados níveis da enzima telomerase, que protege contra o desgaste associado à senescência das extremidades teloméricas de cromossomos lineares durante repetidos ciclos de divisão celular. Sob condições de cultura celular apropriadas, hESCs são pluripotentes, pois elas podem diferenciar-se em qualquer um dos tipos de células conhecidas do organismo.

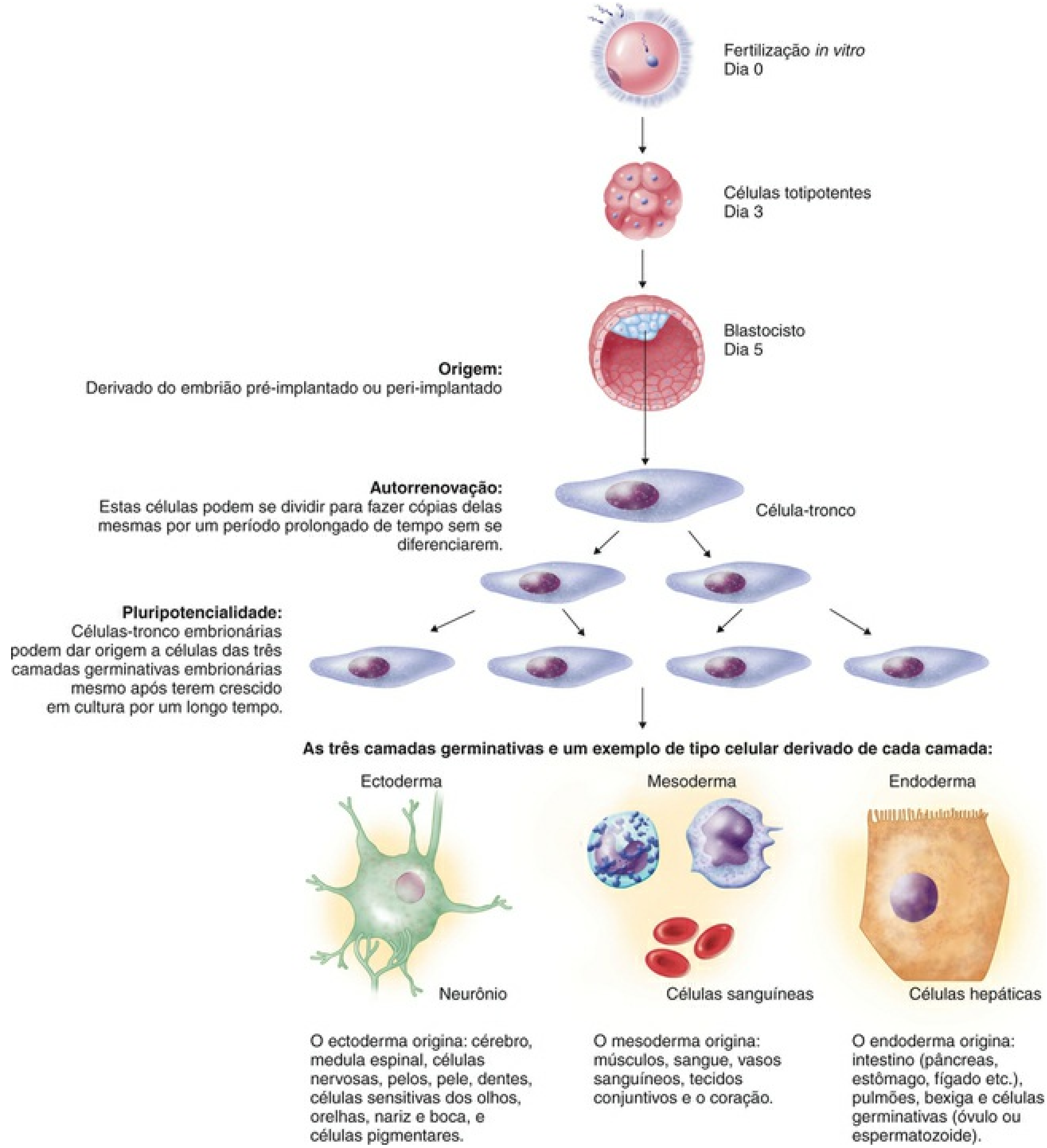

FIGURA 43-2 Células-tronco embrionárias
A totipotência se refere à capacidade de se diferenciarem em todos os tipos de células de um organismo, incluindo tecidos extraembrionários, placenta e cordão umbilical, uma propriedade confinada ao óvulo fertilizado em si, incluindo as células derivadas das primeiras e poucas divisões celulares após a fertilização. *Pluripotência* se refere à capacidade de se diferenciarem em todos os tipos de células especializadas derivadas das três camadas germinais (ectoderme, mesoderme endoderme) do embrião em desenvolvimento e é uma característica de células- tronco e células germinais.

Um dos principais objetivos da pesquisa com células-tronco embrionárias é direcionar o processo de diferenciação para possibilitar o enriquecimento até a homogeneidade de um tipo celular de reposição pela adição de fatores de crescimento que ativam as vias sinalizadoras usadas no desenvolvimento embrionário normal. Esta abordagem tem permitido o enriquecimento parcial das células com propriedades semelhantes às das autênticas células β pancreáticas fetais, células endoteliais vasculares e cardiomiócitos,

bem como células mais maduras com propriedades semelhantes às do osso, tecido conjuntivo, e células neuronais, hepáticas e da retina.

Mais recentemente, foram desenvolvidos métodos para reprogramar células somáticas adultas diferentes em um estado de pluripotência, gerando assim células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs; Fig. 43-3). Os métodos para se alcançar isto foram possibilitados através da identificação de várias sinalizações celulares e caminhos regulatórios dos genes que conferem pluripotência às hESCs – incluindo os fatores de transcrição Nanog, Oct-4 e Sox-2. A disponibilidade de iPSCs de um dado paciente que necessita de células de substituição evita, potencialmente, problemas de rejeição imunológica já que os iPSCs serão reconhecidos como autólogos ou autoalogênicos em vez de alogênicos na origem. Além disso, a utilização de iPSCs parece trazer menos problemas éticos, como descrito adiante. As iPSCs provenientes de pacientes com certas doenças genéticas também fornecem uma plataforma experimental única para o estudo das vias celulares e moleculares que vão ser alteradas durante o desenvolvimento dos tipos de células e tecidos afetados.

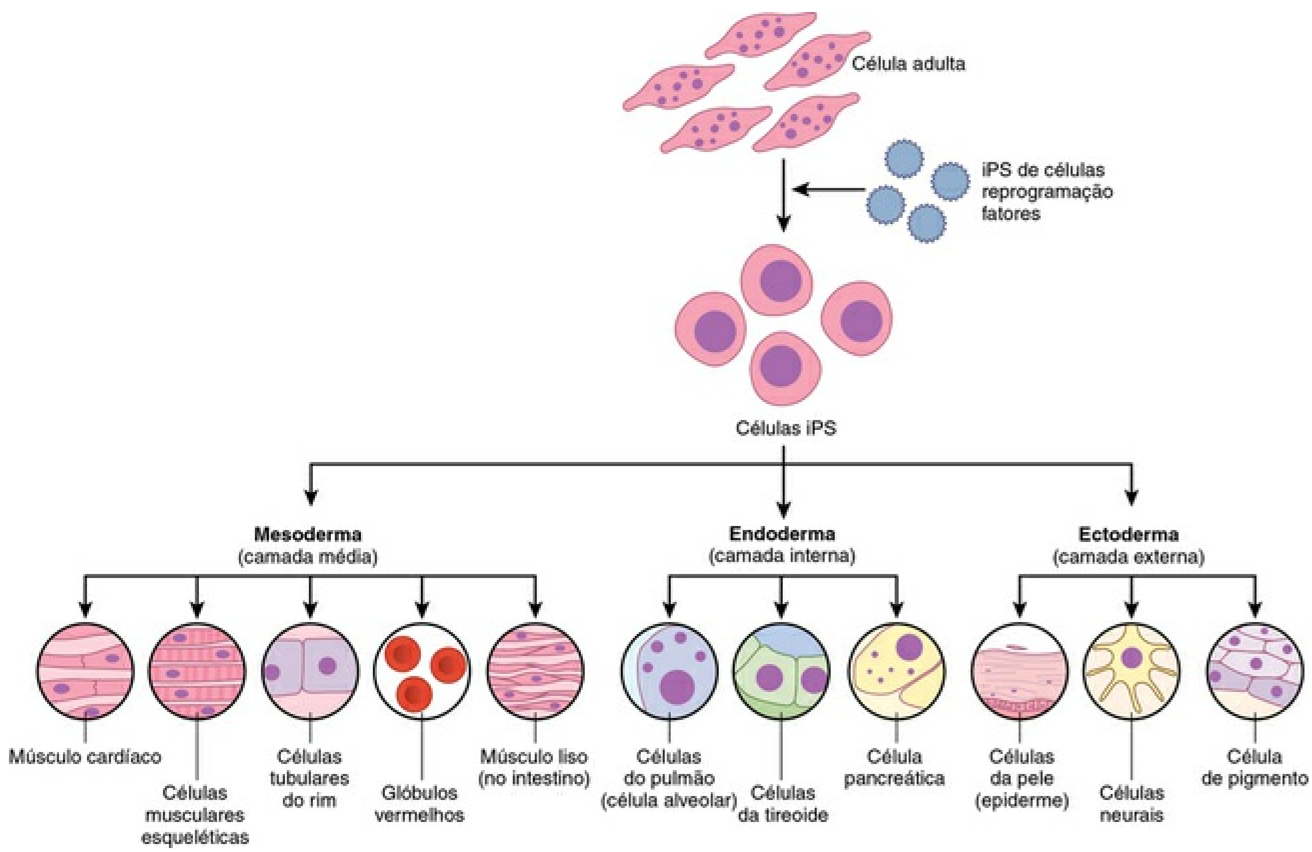

FIGURA 43-3 Células-tronco pluripotentes induzidas (iPS). Introdução de três fatores de crescimento e um agente químico que modifica a expressão do gene e é suficiente para restaurar a pluripotência das células somáticas adultas. (Adaptado do http://www.sigmaaldrich.com/life-science/stem-cell-biology/ipsc.html.)

Durante os estágios mais tardios do desenvolvimento humano prénatal, as células de origem fetal mostram frequentemente capacidade proliferativa aumentada, bem como a habilidade de se diferenciarem em mais de um tipo de célula madura ou especializada. Assim, essas células também foram utilizadas como fontes de terapia celular na medicina regenerativa e também podem ser consideradas células-tronco ou progenitoras,

mas com capacidade de replicativa e potencial de diferenciação mais restritos do que é o caso para hESCs e iPSCs. Até a presente data, as únicas células-tronco derivadas do feto que foram utilizadas com sucesso documentado em aplicações clínicas em seres humanos são as células dopaminérgicas derivadas do sistema nervoso fetal em desenvolvimento para o tratamento da doença de Parkinson (Capítulo 416).

A translação de hESCs e iPSCs para uma plataforma terapêutica traz o risco potencial para o desenvolvimento de teratomas e tumores malignos a partir de células residuais indiferenciadas, após a administração daquilo que parece ser uma população homogênea de células de substituição completamente diferenciadas. O progresso nos ensaios clínicos exige o esclarecimento definitivo desta questão.

Células-tronco Adultas (Pós-natais)

Após o nascimento, acredita-se que muitos tecidos contenham uma subpopulação de células com capacidade de autorrenovação durante um longo tempo, combinada à habilidade de se diferenciarem em tipos de células mais maduros com funções especializadas. As células-tronco adultas geram um estado intermediário caracterizado pela proliferação aumentada (células amplificadoras transitórias ou progenitoras), antes de alcançar a diferenciação terminal total (Fig. 43-4).

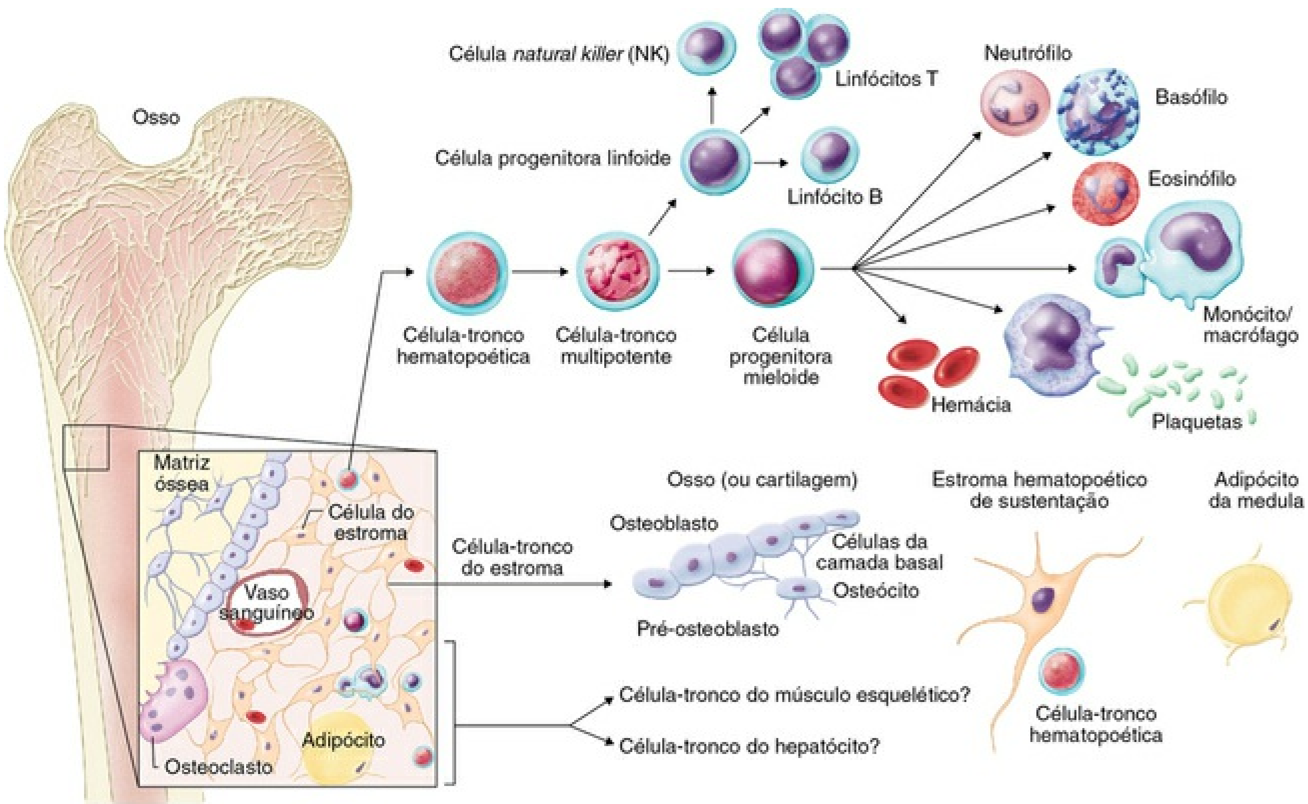

FIGURA 43-4 Células-tronco adultas.
As células-tronco adultas podem ser multipotentes e têm a capacidade de se diferenciarem em um número limitado de tipos de células diferentes, muitas vezes limitado a um dado sistema de tecido ou órgão, como no caso de células-tronco adultas hematopoéticas ou epidérmicas. Dois tipos de células-tronco têm sido isolados a partir de medula óssea adulta – as células-tronco hematopoéticas e as células-tronco mesenquimais. As células-tronco mesenquimais adultas originadas na medula óssea, embora a sua gama de diferenciação tenha sido mostrada ser mais ampla do que a de qualquer outro tipo de células-tronco adultas, não atingem pluripotência. Pensa-se que em alguns sistemas de órgãos, tais como o epitélio gastrointestinal, existe uma variedade unipotente de progenitores para repopular um *turnover* rápido da população de apenas um tipo de célula, embora seja difícil ter a certeza se esses progenitores podem ser distinguidos da população geral de células totalmente diferenciadas em tecidos com alta rotatividade celular.

Acredita-se que as células-tronco adultas representem menos de 0,01% no número total de células, e estão localizadas em compartimentos de nichos de apoio especializados em vários locais dentro do sistema hematopoético e em outros locais, e respondem às sinalizações em seu microambiente local. Como resultado do sucesso do transplante de células-tronco hematopoéticas para tratamento de falha da medula óssea ou em conjunto com a terapia mieloablativa no tratamento de neoplasias, cientistas têm sido motivados a encontrar células-tronco adultas em outros órgãos e em outros sistemas orgânicos. Os tecidos adultos e sistemas de órgãos relatados como contendo as células-tronco incluem a medula óssea (compartimentos hematopoéticos e mesenquimais) e o sangue periférico, o sistema nervoso central, o endotélio do vaso sanguíneo, a polpa dentária, o epitélio da pele, o tecido adiposo, o sistema digestivo, a córnea, a retina, os testículos e o fígado. Há controvérsia sobre a existência de células-tronco adultas nos rins, pâncreas e coração. Não está claro se as células-tronco adultas representam remanescentes do desenvolvimento das células-tronco que persistem na vida adulta para propósitos de manutenção e reparo de órgãos ou representam um tipo celular distinto dedicado a este último propósito.

Dada a sua baixa porcentagem, a distribuição de tecidos dispersos, e os marcadores que não são totalmente definidos, o isolamento de células-tronco adultas para uso terapêutico tem sido um desafio técnico, com os maiores sucessos até hoje relatados para as células-tronco mesenquimais. As células-tronco mesenquimais representam um tipo de célula progenitora adulta multipotencial encontrada no nicho da medula óssea que apoia a hematopoese. As células-tronco mesenquimais também têm sido isoladas do tecido adiposo, sangue, cordão umbilical e músculo. Embora as células progenitoras adultas mesenquimais e outras multipotenciais tenham sido mostradas em alguns modelos animais experimentais como se diferenciando em uma ampla variedade de tipos de células representando todas as três camadas germinativas, elas não possuem a capacidade de se desenvolver em todos os tipos de célula, como as hESCs e iPSCs fazem.

Existe alguma evidência de que além do valor terapêutico para reconstituição hematopoética, o transplante de medula óssea pode também trazer alguma contribuição para a restauração da função sistêmica dos órgãos após certas formas de transplantes de órgãos sólidos. Embora células-tronco adultas sejam classicamente consideradas comprometidas com um estreito espectro de diferenciação no sistema orgânico, alguns estudos têm sugerido a possibilidade de que certas células-tronco adultas possam exibir graus de plasticidade inesperados. *Plasticidade* refere-se à habilidade de células diferentes sofrerem transdiferenciação em derivados celulares maduros de uma outra origem germinativa. Essa plasticidade permitiria que as células-tronco hematopoéticas derivadas da medula óssea ou mesenquimais se transdiferenciassem em tecido cardíaco, endotelial vascular, vascular, endotelial conjuntivo, neuronal, ou outras células que prometem em ensaios clínicos de medicina regenerativa.

Assim como as iPSCs, as células-tronco pós-natais ou adultas têm o poder de contornar dois dos obstáculos da terapia de célula-tronco de desenvolvimento: preocupações éticas em relação ao uso de células originárias do desenvolvimento humano, e rejeição aloimunológica. As células-tronco adultas podem ter a vantagem adicional de ser menos propensas ao desenvolvimento de teratomas e tumores. As hESCs e seus derivados geralmente emanam de uma fonte não relacionada ao receptor potencial e podem, portanto, ser consideradas como um enxerto alogênico. Os estudos têm confirmado a imunogenicidade das hESCs apesar de sua origem muito precoce no desenvolvimento. As células-tronco adultas e iPSCs de origem autóloga não devem provocar uma resposta aloimunológica e, portanto, oferecem uma solução potencial. Por outro lado, quando a doença de base é um processo ativo, autoimune e destrutivo (p. ex., o diabetes melito tipo 1), pode ser esperado que as células de reposição de origem autóloga possam também ser alvos do processo fisiopatológico mediado imunologicamente.

Aplicações da Terapia Celular para Doenças Específicas

Com exceção dos transplantes das células-tronco hematopoéticas e de órgãos sólidos, terapias celulares experimentais têm sido aplicadas em um número limitado de ensaios clínicos.

Doenças Neurodegenerativas e Lesão Neuronal

A doença de Parkinson (Capítulo 416) envolve a perda de neurônios dopaminérgicos contendo melanina na parte compacta da substância negra do mesencéfalo, associada à depleção da dopamina do corpo estriado. Essa perda celular é responsável pelos achados motores principais desta doença. Embora a terapia farmacológica de reposição dopaminérgica seja eficaz nos estágios iniciais da doença, o tratamento prolongado somente com agentes farmacológicos está associado a refratariedade, complicações e fracasso em interromper a neurodegeneração de base. Na busca de uma terapia mais definitiva, os relatos iniciais de substituição das células sugerem uma melhora significativa na função motora após o implante de tecido intraestriatal mesencefálico, obtido a partir de fetos humanos abortados com idade entre seis a nove semanas após a concepção. O tratamento imunossupressor prolongado é essencial para permitir que os neurônios dopaminérgicos transplantados desenvolvam seu potencial funcional total, apesar da ideia da existência de um santuário imunológico dentro do cérebro. Os padrões de avaliação clínica têm fornecido evidências da sobrevivência do enxerto por muito tempo e dos benefícios clínicos após a terapia com células de origem fetal que tem tido duração, até agora, de 10 anos ou mais em alguns pacientes. O progresso futuro está limitado à falta de fontes suficientes de tecido fetal para tratar um número maior de pacientes afetados, à variabilidade proibitiva no desfecho funcional, às descrições de discinesia grave em um subgrupo de pacientes tratados e a considerações éticas.

Investigações de abordagens baseadas em células-tronco para o tratamento de outras doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer, doença de Batten, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral, e lesão da medula espinal e do cérebro, estão agora se deslocando entre estudos de modelos animais experimentais para o planejamento de ensaios críticos. Recentes estudos têm demonstrado um grande benefício clínico em modelos animais na diferenciação dirigida e no transplante de hESCs em direção a um epitélio pigmentar da retina. Estudos em seres humanos com essas células podem ser iniciados em breve para pacientes que sofrem de degeneração macular relacionada à idade.

Distrofias Musculares e Outras Doenças do Sistema Musculoesquelético

Nas principais formas genéticas da distrofia muscular (Capítulo 429), uma gama de abordagens tem sido desenvolvida com o objetivo de corrigir defeitos genéticos, restaurar a expressão funcional do produto gênico faltante (p. ex., distrofina), e, desse modo, retardar a progressão da doença. A implantação de células precursoras de mioblastos musculares pode permitir a repopulação dos músculos distróficos em degeneração. Embora o sucesso inicial na obtenção de mioblastos tenha sido descrito, o benefício clínico não ocorreu devido à resposta inflamatória que destruiu a grande maioria dos mioblastos injetados. Além disso, a falha dos mioblastos em migrar distâncias significativas a partir do local de injeção torna impraticável a implantação por injeção direta em doenças musculares distróficas agudas.

Protocolos foram concebidos para o desenvolvimento de substitutos biomecânicos mistos para osso, tendão, cartilagem e outros tecidos conjuntivos que incorporam ou produzem matriz circundante relevante. Para estas formas de terapia celular, um molde do tecido conjuntivo pode ser produzido *in vitro* e, então, repopulado com células endógenas no paciente, prevenindo, dessa forma, a rejeição imunológica e outros problemas relacionados à presença de células de origem alogênica.

Cardiopatias

Na insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59), as limitações do tratamento clínico têm motivado a busca de terapias baseadas em células para restaurar ou aumentar a função contrátil do miocárdio ou restabelecer cardiomiócitos funcionais em regiões cardíacas danificadas.

Tem sido mostrado em testes clínicos que os mioblastos esqueléticos autólogos têm sido capazes de crescer em tecidos cardíacos cicatrizados após injeção intracardíaca direta. Entretanto, não foi demonstrada evidência histológica ou funcional de acoplamento elétrico ou mecânico. Atualmente, diversos trabalhos experimentais selecionam uma preparação específica da medula óssea e das células-tronco periféricas e progenitores. Em alguns casos, a diferenciação aparente de células da medula óssea em fenótipos de miócitos cardíacos foi subsequentemente refutada. Na cultura celular, as hESCs são facilmente induzidas ao fenótipo cardiomiócito, incluindo as seguintes características: contração rítmica, presença de marcadores gênicos e proteicos para a diferenciação em cardiomiócitos, acoplamento elétrico através de junções celulares, resposta a agentes cronotrópicos e inotrópicos, e acoplamento eletromecânico com cardiomiócitos heterotípicos, derivados de outras fontes. Tem sido demonstrado, em experimentos com animais, que os cardiomiócitos originados de células-tronco embrionárias humanas podem funcionar como um marca-passo biológico após a ablação do sistema de condução. Também tem sido mostrado que essas células aumentam a contratilidade cardíaca após enfarte do miocárdio induzida pela ligação coronária em animais experimentais. Para o tratamento de distúrbios do ritmo cardíaco refratários, uma combinação de terapia celular e gênica envolve a expressão estável de condutância de potássio ou de outros canais iônicos em fibroblastos da pele derivados de pacientes que sofrem de distúrbios de ritmo refratário, seguido por sua implantação em regiões eletricamente instáveis do coração por injeção endomiocárdica conduzida. Um grande esforço experimental no uso de células derivadas da medula óssea através de administração intracoronária tem como objetivo melhorar a função ventricular esquerda após enfarte agudo do miocárdio. A experiência clínica com mais de 1.000 pacientes que receberam terapia com células-tronco indica um perfil de segurança favorável, com uma modesta melhora na função cardíaca e remodelação estrutural no contexto de enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca crônica. A administração muscular direta intracardíaca foi mais frequentemente associada a um menor grau de melhoria e, por vezes, com arritmias.

Diabetes Melito

O transplante pancreático bem-sucedido e a melhoria dos protocolos livres de glicocorticoides no transplante das ilhotas de Langerhans mostraram não só a restauração do controle da glicemia em pacientes com diabetes melito, como também a prevenção ou mesmo a reversão de algumas complicações da doença (Caps. 236 e 237). Entretanto, as abordagens de transplante de todo o órgão ou das ilhotas estão limitadas pela rejeição imunológica e pela disponibilidade da fonte de tecidos transplantáveis. Isso motivou a busca de tipos celulares que pudessem substituir (diabetes melito do tipo 1) ou aumentar (diabetes melito do tipo 2) a função deficiente das células β. Embora não tenham sido descritas aplicações clínicas, tem sido alcançado progresso significativo com células de origem humana testadas em culturas celulares em modelos animais. As estratégias que têm sido utilizadas incluem a reprogramação do desenvolvimento de células hepáticas junto à diferenciação da linhagem endócrina pancreática para fornecer essas células com o maquinário adequado para a liberação de insulina mediada pela glicose. Também têm sido estabelecidos protocolos para a diferenciação de hESCs tanto para um fenótipo de célula β madura como para uma precursora. Como a patogênese da diabetes melito tipo 1 envolve a destruição autoimune das células de ilhotas pancreáticas, as células β derivadas de fontes autólogas, tais como as iPSCs do próprio paciente, também podem tornar-se alvo para processos destrutivos autoimunes a menos que sejam tomadas medidas preventivas. Além disso, em função da constante melhoria da monitorização da glicemia e dos sistemas de liberação de insulina, qualquer abordagem de tratamento baseado em células deve fornecer uma vantagem clara em relação às modalidades de tratamento já existentes, atendendo ao mesmo tempo aos mais rigorosos padrões de segurança para o paciente.

Plataformas Derivadas de Células-tronco na Descoberta de Genes e Drogas

Adicionalmente à geração de células para aplicações regenerativas, a capacidade de crescer uma ampla variedade de tipos celulares diferentes, de origem humana, em cultura de células, fornece oportunidades sem paralelo para a descoberta e o teste de genes e drogas. Por exemplo, a capacidade de desenvolver cardiomiócitos humanos em cultura fornece uma plataforma experimental pré-clínica baseada nas células humanas para acompanhar medicamentos recentemente desenvolvidos em termos de seu potencial para provocar o prolongamento do intervalo QT e, portanto, o risco de arritmia no contexto clínico. Outros exemplos incluem a criação de um microambiente tecidual experimental de origem humana para estudar a resposta do estroma ao crescimento tumoral e o teste de drogas antineoplásicas que têm como alvo respostas tumorigênicas, como a angiogênese. Por meio da combinação de tecnologias como a do RNA de interferência (RNAi) com a tecnologia de cultivo de células-tronco humanas (E-Fig. 43-1), também será possível descobrir o papel de determinados produtos gênicos nas vias bioquímicas e respostas celulares na terapia gênica.

Considerações Sociais, Éticas e Legais na Pesquisa e no Tratamento com Células-tronco

Preocupações de caráter social, ético e legal sobre a definição do conceito de ser um indivíduo antes do nascimento têm surgido em diversos países e entre grupos políticos e religiosos, envolvendo a pesquisa com células-tronco e a terapia celular. Embora exista um amplo consenso de que a inviolabilidade do indivíduo e seus direitos associados deveriam ser concedidos a cada indivíduo ao menos a partir do nascimento, um consenso semelhante não se aplica ao estado de um indivíduo antes do nascimento. Várias normas para pesquisa têm sido desenvolvidas em todo o mundo com base nos marcos do desenvolvimento embrionário. Especialistas em bioética e legisladores têm frequente preocupação com a possibilidade de que pesquisadores e clínicos movam-se para além das atividades permitidas e cheguem a domínios proibidos. Preocupações anteriores sobre a clonagem terapêutica, em que o primeiro passo é a transferência nuclear do oócito somático, ou a substituição do núcleo haploide de um oócito colhido com o núcleo diploide derivado a partir da célula somática de um receptor de terapia celular potencial, foram baseadas principalmente no medo de um deslize desenfreado para a clonagem reprodutiva. No entanto, a geração bem-sucedida de iPSCs humanos tem na sua maior parte suplantado o incentivo para a transferência nuclear do oócito somático. A continuação do discurso civil e rigorosas diretrizes regulatórias para garantir a segurança dos pacientes nos ensaios clínicos continuarão a ser fundamentais para resolver os dilemas bioéticos e as preocupações sociais levantadas por células-tronco e relacionadas às tecnologias biomédicas emergentes.

Terapia gênica

O uso de genes como plataformas terapêuticas emergiu em meados do século XX, e nos anos 1990 foram conduzidos nos Estados Unidos os primeiros estudos registrados e regulamentados. Desde então, mais de 10.000 pacientes foram tratados em mais de 1.000 estudos em 15 países em todos os continentes, com várias modalidades de terapia gênica para uma variedade de doenças. Aproximadamente 50 estudos foram realizados para monitorar a liberação gênica e mais de 1.000 foram realizados para avaliação terapêutica. Cem estudos envolveram doenças monogênicas, 1.000 envolveram pacientes com câncer, que também é a categoria mais comum das doenças para estudos de terapia genética em todo o mundo. Dois agentes para terapia gênica encontram-se disponíveis no mercado. O fomivirsen (Vitravene) é usado para o tratamento da retinite causada pelo citomegalovírus (Capítulo 384) em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). A sequência codificadora do gene supressor tumoral *p53* em um vetor adenovírus é usada para o tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço e está registrada apenas na China. A maioria dos pacientes que participou dos primeiros ensaios clínicos de terapia gênica recebeu genes marcadores ou descritores (*reporter genes*), em vez de genes com real função terapêutica. Dos milhares de pacientes tratados, dois óbitos foram atribuídos diretamente à terapia gênica. As taxas de mortalidade

atribuídas à terapia gênica são muito baixas quando comparadas àquelas associadas à quimioterapia e ao transplante, duas modalidades terapêuticas hoje frequentemente utilizadas na prática clínica para doenças-alvo da terapia gênica.

Material Genético

Na maioria dos casos, a carga terapêutica, a essência de cada droga utilizada na terapia gênica, é composta por uma gaveta de expressão gênica. Os objetivos clínicos essenciais para a terapia gênica são baseados no controle da expressão gênica através da regulação de um promotor de expressão tecido-específico. Embora alguns sistemas tenham sido desenvolvidos em ambiente experimental, nenhum deles recebeu aprovação ainda para uso clínico pela Food and Drug Administration dos EUA ou qualquer autoridade reguladora, a não ser a expressão do *p53* em tumores da cabeça e pescoço por autoridades reguladoras da China.

Métodos de Entrega na Terapia Gênica

Os agentes de terapia gênica são geralmente compostos de dois elementos: o material genético e o sistema de entrega. O último é geralmente o componente mais complexo e limitante, e é importante selecionar o método de entrega mais eficiente em qualquer terapia gênica. Infelizmente, muitos métodos de entrega da terapia gênica estão associados a potenciais efeitos adversos, sendo, portanto, necessários ajustes na terapia para atender a considerações clínicas específicas. Os sistemas de entrega mais comumente utilizados têm usado abordagens com base em retrovírus e adenovírus. As abordagens baseadas nos vírus aproveitam o fato de que os vírus foram desenhados através da evolução para servir como sistemas de entrega de material genético. Entretanto, para cada vetor específico da terapia genética baseada nos vírus, existem desvantagens importantes que devem ser equilibradas em relação aos potenciais benefícios terapêuticos. Métodos não virais também têm sido utilizados em muitos estudos. Os sistemas de entrega não virais mais comumente utilizados incluem o uso do DNA nu/plasmidial e a entrega mediada por lipossomo. Na terapia gênica do câncer, a resposta imune ao veículo de transporte que leva o material genético antineoplásico pode ser usada como vantagem servindo como um adjuvante. Entretanto, o sistema de entrega de um gene a ser expresso por um período prolongado com o objetivo de substituir ou suplementar o produto gênico faltante, no caso de doenças monogênicas, deve preferivelmente ser ignorado pelo sistema imunológico.

DNA nu/plasmidial

Em teoria, a abordagem mais direta na terapia gênica seria a introdução de material genético, tal como uma molécula antissenso, do RNA curto de interferência (RNAsi), ou um *cassette* de expressão diretamente no compartimento-alvo da célula (*i. e.*, DNA no núcleo ou RNA no citoplasma). Entretanto, na prática clínica, ocorre que isso não é eficaz. A administração sistêmica do DNA nu na corrente sanguínea geralmente resulta na

perda do material genético a ser entregue, interações não específicas com proteínas séricas e degradação ativa mediada pelo sistema imunológico inato (p. ex., macrófagos teciduais). A administração direta ou a aplicação nos órgãos-alvo ou tecidos-alvo pode driblar alguns desses problemas, mas determinadas barreiras devem ser superadas também. Quando a carga terapêutica é um *cassette* de DNA que se expressa, será necessária a interação com a membrana celular para que haja penetração na célula, escape do compartimento endossômico e da degradação citosólica pelas nucleases, e passagem pelos poros nucleares para alcançar o núcleo da célula. O processo é longo e fadado a falhar, a menos que seja respaldado por meios adicionais que permitam a passagem do DNA pelas barreiras celulares. A eletroporação é uma abordagem que tem sido aplicada para compartimentos corpóreos ou massas bem delimitadas, como músculo, pele e tumores. Os pacientes tratados com eletroporação apresentaram dano tecidual e dor associada. Outros métodos também têm sido desenvolvidos para a administração do DNA nu, incluindo os diferentes tipos de armas gênicas (*gene guns*) usadas para a vacinação com DNA e energia ultrassônica para a transdução de células endoteliais, que poderiam ser usadas em aplicações cardiovasculares e contra a angiogênese tumoral.

O DNA nu também tem sido formulado como parte da metodologia das vacinas de DNA para o tratamento do câncer e de doenças imunes e infecciosas. Embora estudos pré-clínicos sejam promissores, ainda não foi alcançada a extrapolação bem-sucedida para a prática clínica.

Vetores não Virais

Vetores não virais têm sido desenhados para ultrapassar a barreira da membrana celular e, em alguns casos, a compartimentalização intracitoplasmática do material genético administrado. Esses vetores são eficientes no aumento da penetração na membrana celular *in vitro*; entretanto, a eficiência *in vivo* encontra-se significativamente reduzida. Há vantagens adicionais para os sistemas de entrega não virais: eles não são caros e podem carregar grandes moléculas de DNA, e suas estruturas podem ser modificadas para estar em conformidade com necessidades específicas, como a conjugação para que pequenos peptídeos alcancem o alvo. Após a administração sistêmica e, em alguns casos, após a administração local, esses vetores não virais estimulam a reposta imunológica inata por servirem como adjuvantes. Eles interagem com as proteínas séricas, bem como com células que não foram feitas para ser alvo, e com a matriz extracelular. Uma vez que o DNA atinge o núcleo, fica sujeito ao silenciamento. Após a divisão celular, a expressão é significativamente reduzida. Atualmente, vetores não virais são usados em casos específicos e selecionados. A entrega local e sistêmica de sistemas de distribuição não virais pode induzir efeitos recíprocos imunológicos com uma resposta clínica inflamatória indesejável.

Adenovírus como Vetor Viral

O adenovírus é um vírus de DNA não envelopado com a capacidade de transportar uma

carga genética grande. Os adenovírus, assim como os adenovetores (o vetor baseado no vírus), transferem células não divisíveis, uma propriedade que é importante para a terapia gênica para muitos tipos de células, tais como os hepatócitos (<0,1% dos hepatócitos são replicantes em humanos em um dado momento). Esses vetores têm sido modificados para prevenir sua replicação em tecidos saudáveis. Os adenovetores defeituosos em replicação (RD) são usados para expressão de curta duração. Modificações adicionais do genoma viral e a produção de partículas virais em sistemas celulares têm possibilitado a deleção de todas as sequências virais codificantes, desse modo, convertendo-o em um vetor "eviscerado" (adenovetor dependente de ajuda [HD]). É possível clonar os genes terapêuticos em adenovírus RD e gerar adenovetores recombinantes em um período relativamente curto. Uma vantagem adicional dos adenovetores é que o sistema de produção relativamente simples possibilita a geração de títulos muito altos. Altos títulos virais são essenciais quando a administração é parenteral ou quando é necessária produção em larga escala de determinada proteína, como em condições de doença nas quais a secreção de uma proteína está prejudicada e cada célula necessita codificar sua própria proteína normal. Os adenovetores HD, que não abrigam genes codificados por vírus, são capazes de manter a expressão genética por meses e possivelmente por mais de um ano. As células que transportam adenovetores RD expressam proteínas virais e induzem uma resposta imune. Elas são, então, utilizadas em casos clínicos nos quais o gene terapêutico necessita ser expresso em altos níveis por um curto período. A administração sistêmica de alta titulação de adenovetores pode estar associada a efeitos adversos graves, tais como a coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178).

Vetores Retrovirais

Vetores retrovirais são um grupo de vírus de RNA que abriga duas cópias genômicas de RNA em cada partícula viral, a qual é composta por um capsídeo e circundada por um envelope. Para as aplicações da terapia gênica, dois grupos de vírus foram modificados para avaliação clínica e uso: os oncorretrovírus e os lentivírus. Os vetores gerados a partir de ambos os grupos já entraram em testes clínicos.

Vetores Gama-retrovirais

Vetores gama-retrovirais são derivados de diferentes gama-retrovírus, incluindo o vírus da leucemia murina e o vírus da leucemia murina de Moloney. Os vírus RD são produzidos em células especiais para empacotamento que fornecem todos os componentes essenciais em *trans* para replicação viral e proteínas estruturais. O vetor viral da terapia genética é composto de (1) um genoma sem quaisquer sequências virais codificantes que sejam responsáveis pela produção de proteínas virais; (2) a carga genética terapêutica e os componentes estruturais; e (3) o capsídeo e o envelope. Esses vetores virais podem transportar cargas transgênicas de até 8 kilobases (kb) de comprimento. Vetores retrovirais são capazes de transferir material somente para células em divisão. Se o DNA chegar ao núcleo, poderá ocorrer a integração do genoma viral no cromossomo celular hospedeiro e levar a uma expressão transgênica estável, de longo

prazo. Em seu pico, uma multiplicidade de infecção de integração (MOI) ocorre em numerosos locais. Portanto, se for necessária a correção de uma doença genética em longo prazo, as células-alvo devem ser primeiramente induzidas à replicação. A integração é um evento fortuito, com preferência dentro de uma janela nucleotídica de aproximadamente 5 kb ao redor do sítio de transcrição inicial. Dessa maneira, existe a preocupação de que possa ocorrer interferência na função da celular normal, incluindo a ativação de oncogenes ou a interrupção de genes supressores de tumor. Tais eventos têm ocorrido e levado ao desenvolvimento de transformação maligna em modelos animais (roedores e primatas) e em humanos. Há evidências que as células "jovens" do sistema hematopoético e os hepatócitos sejam mais suscetíveis à transformação maligna que as células terminalmente diferenciadas. Por outro lado, a seletividade por células em divisão é vantajosa se um dos objetivos for a entrega de um gene de toxina a um tumor em crescimento circundado por parênquima inativo normal. A produção de vetores retrovirais é menos eficiente do que a produção dos adenovetores. Como resultado, a aplicação dos retrovírus é feita, em muitos casos, não pela administração sistêmica, mas *ex vivo* ou por injeção diretamente no tecido normal ou tumoral.

Vetores Lentivirais

Este grupo de vírus foi desenvolvido mais recentemente para as aplicações da terapia gênica. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus da imunodeficiência felina, de símios e equina (FIV, SIV e EIV, respectivamente), membros da família dos lentivírus, são convertidos para se tornarem lentivetores para a terapia gênica. Esses vetores são privados de sequências genômicas estruturais e da maioria das sequências não estruturais e acessórias que são fornecidas em *trans* na linhagem celular de empacotamento para produção do vetor. Adicionalmente, o envelope glicoproteico não é de origem lentivírica e, como medida de segurança, a origem da replicação é inativada para gerar um vetor autoinativador. Todas essas manipulações genômicas têm sido introduzidas para melhorar a segurança do lentivetor e para permitir uma grande capacidade de clonagem de mais de 8 kb. Os lentivetores têm sido usados em somente poucos estudos de terapia gênica, principalmente para o tratamento de pacientes com AIDS. No entanto, estudos adicionais que utilizam sistemas de entrega baseados em lentivírus estão em andamento em pacientes com hemoglobinopatias, doença de Parkinson, adrenoleucodistrofia ligada ao X, e com outras doenças genéticas e degenerativas, com resultados promissores. Não é conhecido o risco de longo prazo do uso dos vetores retrovirais, incluindo os vetores gama-retrovirais e lentivirais. A possibilidade de desenvolvimento de dominância clonal, transformação e câncer, no caso da transdução de células-tronco retrovirais, é judiciosamente monitorizada em todos os estudos apropriadamente registrados.

Vírus Adenovírus Associado

O vírus adenovírus associado (AAV) é um parvovírus humano não envelopado e não patogênico, com um único filamento de DNA. Os vetores virais foram derivados a partir de vários serótipos, que exibem tecido diferente e tropismo celular. A capacidade dos

vetores de AAV é menor, o que é uma limitação para certas abordagens de terapia gênica com vetores de AAV. A capacidade para títulos elevados (10^{12} unidades transferidas por mililitro) dos sorotipos AAV permite a realização de injeções sistêmicas com multiplicidade de infecção (MOI) razoável nas células e tecidos alvo. As vantagens adicionais dos vetores de AAV são que eles transduzem células que não estão em divisão e não se integram ao genoma da célula alvo. O sistema imunológico inato detectará o AAV e a ele responderá. Os anticorpos gerados contra o capsídeo viral após uma única injeção atenuam o efeito de uma segunda administração do vetor AAV. A expressão de longo prazo é detectada com a utilização de vetores de AAV. Estudos clínicos (fase I a fase III) têm avaliado o vetor AAV para doenças genéticas, virais, inflamatórias, degenerativas e neoplasias. Um estudo com o fator IX de coagulação de AAV mostrou a eficácia de curto prazo para o desenvolvimento de um ataque imunológico contra os hepatócitos transduzidos. Estudos na Europa e nos Estados Unidos têm demonstrado benefícios no longo prazo para pacientes com amaurose congênita de Leber tratados através da administração sub-retiniana de AAV para expressar a proteína 65-kD (RPE65) específica do epitélio pigmentado da retina. Também foi reportado sucesso na doença de Parkinson. Além disso, mais de dois anos de acompanhamento não mostraram efeitos colaterais significativos.

Vetores Derivados de Vírus Especiais

Em adição aos vetores adenovirais, retrovirais e AAV, numerosos e mais especializados vetores baseados em vírus, com propriedades interessantes e objetivos clínicos, têm sido desenvolvidos durante os últimos 10 anos.

O vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) é um vírus de DNA que pode ser manipulado para se transformar em RD e acomodar uma grande quantidade de DNA externo para entrega gênica. A expressão da carga transgênica é transitória. O amplicon do HSV-1 tem sido usado em inúmeros ensaios clínicos de terapia gênica para doenças neurológicas.

Partículas semelhantes a vírus (VLPs) foram recentemente desenvolvidas para vacinação ou terapia gênica. VLPs do papilomavírus humano foram recentemente usados como partículas vazias para vacinação contra o câncer cervical com sucesso significativo. Vírus do mesmo grupo, incluindo o SV40, que é também um vírus de DNA, são usados para geração de VLPs para transportar cargas na terapia gênica. Uma vantagem do SV40 é a baixa resposta imune contra o vírus. Novamente, barreiras semelhantes retardarão o desenvolvimento desses veículos, como a limitação de títulos e capacidade de produção.

O vírus vaccinia recombinante (rVV) foi inicialmente desenvolvido para expressão de proteínas em tecidos transduzidos. Estudos clínicos nessa linha apresentaram sucesso limitado. Entretanto, o desenvolvimento recente do rVV para o tratamento de tumores malignos através da expressão de antígenos pode produzir benefício clínico.

Vírus Oncolíticos

Vírus oncolíticos replicam-se em células tumorais e induzem um efeito citopático ou matam as células tumorais por meio de outras formas, como a indução à apoptose. O

obstáculo principal enfrentado pelo desenvolvimento atual de drogas antitumorais não é sua potência, mas sim sua baixa seletividade para células tumorais. A seletividade terapêutica alta é essencial para permitir uma janela terapêutica segura. A terapia viral tem essas propriedades, mas esses vírus ainda estão aguardando para serem clinicamente testados. Os vírus oncolíticos direcionados ao tumor são compostos por dois grupos. Os vírus engenheirados geneticamente são desenhados para replicação, preferencialmente em células tumorais. Esse grupo inclui os adenovírus, que podem se replicar apenas na presença de um gene supressor de tumor não funcionante, como o *p53* ou o *Rb*. Esses vírus se replicarão seletivamente em células tumorais e induzirão a sua morte. O vírus HSV-1 proveniente da engenharia genética e o vírus rVV também podem ser incluídos nesse grupo. O segundo grupo consiste em vírus seletivos inerentemente antitumorais, cujos efeitos antitumorais ocorrem por meio da expressão específica de proteínas (reovírus) ou vírus que ativam a resposta imune inata ou adaptativa contra o tumor, como é o caso do vírus da doença de Newcastle, de linhagens do vírus do sarampo, do vírus Sindbis, do vírus da poliomielite e do vírus da estomatite vesicular. A razão para o uso do reovírus em uma abordagem terapêutica viral contra o câncer se baseia na observação de que a infecção por reovírus ativa as quinases das proteínas hospedeiras para interromper a produção de proteína, uma proteção essencial contra a infecção. É conhecido que a sinalização ativada da Ras interfere na ativação da quinase proteica e na sinalização após a infecção por reovírus. Isto permite ao reovírus continuar a se replicar em células tumorais e em tecidos normais disponíveis. Tal replicação induz um efeito citopático específico nas células malignas. Vírus provenientes da engenharia genética e vírus seletivos inerentemente antitumorais têm sido testados em ensaios clínicos iniciais e estão à espera de estudos que determinem sua eficácia em tipos específicos de câncer. A terapia viral, combinada à quimioterapia padrão, tem o potencial de aumentar ainda mais a atividade antitumoral da terapia viral oncolítica de uma forma sinérgica.

Doenças Tratadas por Terapia Gênica

Imunodeficiência Herdada

Até o momento cerca de 30 pacientes no mundo inteiro foram submetidos ao tratamento com diferentes vetores retrovirais para imunodeficiências hereditárias (Capítulo 258). Pacientes com uma das três seguintes doenças estão inclusos neste grupo: dois tipos de imunodeficiência combinada grave (SCID), ambas caracterizadas pela desregulação do desenvolvimento de linfócitos, e a doença granulomatosa crônica ligada ao X (X-CGD), uma doença imunológica herdada com a ausência da atividade de redução fagocitária da oxidase difosfato adenina nicotinamida (NADPH) causada por mutações no gene *gp91* (*phox*). Indivíduos com adenosina-desaminase (ADA) SCID têm morte prematura das células T, B e das células *natural killer* (NK) como resultado do acúmulo de metabólitos de purina; pacientes com essa condição têm sido tratados com vetores que expressam o gene *ADA*. Nos primeiros pacientes com ADA SCID, foi mostrado que as células T transduzidas que expressam o *ADA* transgênico persistiram por mais de 10

anos; no entanto, o efeito terapêutico da terapia gênica resultou na correção incompleta do defeito metabólico. Mais recentemente, um protocolo aperfeiçoado de transferência gênica de células CD34 positivas da medula óssea, combinado à baixa dosagem de busulfam resultou em linhagens múltiplas, “pega” estável de progenitores transduzidos em níveis substanciais, restauração da função imunológica, correção do defeito metabólico *ADA* e benefício clínico comprovado. Em geral, não foi observado efeito adverso ou toxicidade nos pacientes tratados com transferência do gene *ADA* nos linfócitos maduros ou nos progenitores hematopoéticos.

Foi demonstrado que no tipo ligado ao X (grupo SCID-X), no qual há uma sinalização defeituosa de sobrevivência dependente de citocina nas células T e nas células NK, pode haver correção dessa sinalização pela introdução do tipo selvagem da sequência da cadeia comum γ-C, que é um componente essencial dos cinco receptores de citocina. Em um estudo clínico, ocorreu o desenvolvimento de tumores hematológicos em quatro pacientes. Um dos quatro evoluiu para óbito em decorrência desta complicação. Dez pacientes tratados com um protocolo diferente de transdução viral foram tratados com sucesso, com uma malignidade relatada em até oito anos de acompanhamento. Dois pacientes adultos X-CGD que sofreram infecções bacterianas recorrentes foram tratados com células CD34 positivas transduzidas com um vetor gamaretroviral que expressa *gp91 phox*, com melhoria clínica significativa no curto prazo. No entanto, em ambos os pacientes, houve uma expansão de células gene-transduzidas causada pela ativação da transcrição de genes de promoção do crescimento levando à mielodisplasia e à perda gradual de eficácia.

Em resumo, dos 30 pacientes tratados no mundo com terapia gênica para distúrbios de imunodeficiência, temos a observação de melhora clínica significativa em muitos deles. Entretanto, para alguns vetores virais e protocolos, foram encontradas consequências adversas graves e, até mesmo que põem a vida em risco. Informações clínicas adicionais a partir da observação no longo prazo e novos estudos clínicos serão importantes para uma avaliação mais clara do benefício clínico.

Distúrbios Hematológicos

Doenças adicionais hereditárias tratadas nos últimos anos com a terapia genética têm incluído condições principalmente hematológicas, em que uma baixa quantidade de uma proteína secretada poderia reverter o fenótipo clínico, e êxito parcial foi conseguido em vários distúrbios hemorrágicos herdados. Entretanto, a resposta não tem sido mantida ou tem sido acompanhada por reações adversas, como o aumento dos níveis das enzimas hepáticas no caso da administração na artéria hepática.

Condições Cardiovasculares e Pulmonares

As síndromes cardiovasculares mais comuns são relacionadas à doença oclusiva arterial aterosclerótica. Para superar as oclusões arteriais, principalmente quando os tratamentos convencionais falham em melhorar o suprimento sanguíneo para os órgãos isquêmicos, a angiogênese terapêutica tem sido proposta como uma opção. A transferência de genes

que codificam fatores de crescimento angiogênico (fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento de fibroblasto) disseminados por vetores virais e não virais tem sido testada em estudos de fases II e III em pacientes com doença arterial coronariana e periférica.

Fibrose Cística

Os protocolos experimentais para a terapia gênica da fibrose cística (CF) (Capítulo 89) têm sido implementados desde 1990. A proteína do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) é modificado em pacientes com CF. Transduzir o epitélio da árvore nasal e bronquial é potencialmente possível através de abordagens não sistêmicas. Foram desenvolvidos métodos de terapia gênica não virais que entregam uma cópia do gene *CFTR* às vias aéreas de pacientes com CF. Vários estudos clínicos controlados com placebo da transferência gênica mediada por lipossomas *CFTR* para o epitélio nasal confirmaram sua segurança e demonstraram graus variáveis de correção funcional. [1] Além disso, vários estudos clínicos avaliaram o potencial de retrovetores, adenovetores e vetores de AAV para a terapia gênica CF. [2,3] Com ambos sistemas de entrega, viral e não viral, houve apenas efeitos colaterais leves. No entanto, o benefício clínico no longo prazo tem sido marginal. Vetores aperfeiçoados têm sido avaliados em estudos pré-clínicos.

Câncer

As abordagens da terapia gênica para o tratamento do câncer têm sido baseadas na perturbação das vias do processo de tumorigênese (Capítulo 185), o que tem levado a diversas abordagens de terapia gênica anticancerígenas.

Expressão Específica Tumoral de Proteínas Anticâncer

Certos promotores são ativados em muitos tipos de tumores (p. ex., telomerase humana ou survivina), enquanto outros são ativados em tipos específicos de tumores (probasina no câncer de próstata, ceruloplasmina no câncer de ovário, HER2 no câncer de mama, antígeno carcinoembrionário no câncer de cólon). Ter como alvo diretamente os promotores específicos de tumores constitui uma base racional para a terapêutica anticâncer que pode cair em categorias diferentes, incluindo proteínas celulares que estão envolvidas na apoptose, ou na antiproliferação, ou em ambas (p. ex., p53, Fas, p202, E1A e BAX). Sua expressão induz à morte específica do tumor. A droga clinicamente mais avançada utilizada na terapia gênica contra o câncer é o adenovetor RD que expressa o gene *p53*. Essa terapia (Gendicina) encontra-se aprovada na China para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço por administração direta no leito tumoral. De acordo com os resultados que vêm da China [4] e estudos clínicos de fase III nos Estados Unidos, esse tratamento apresenta benefícios clínicos. Além disso, o uso de genes suicidas é uma das abordagens mais promissoras para a terapia gênica do câncer.

Vacinas de DNA

Ensaios clínicos com seres humanos que utilizam vacinas de DNA contra o câncer (como também para doenças infecciosas) têm sido conduzidos nos últimos anos. Embora os estudos tenham demonstrado consistentemente a segurança dessas vacinas de DNA, as respostas imunológicas resultantes não têm sido encorajadoras, incluindo pouca ou nenhuma resposta na produção de anticorpos detectada na maioria dos casos e resposta celular relativamente fraca em alguns ensaios. Resultados decepcionantes foram também descritos para o uso de vacinas de DNA contra o HIV ou outros agentes infecciosos. Entretanto, novos métodos têm sido presentemente avaliados para a vacinação com DNA, como a eletroporação e novas gerações de armas gênicas. O nocaute de genes tumorais tem sido utilizado em muitos estudos clínicos diferentes. Essa abordagem inclui o uso de oligonucleotídeos antissenso (ASOs) para atingir os genes envolvidos na progressão do câncer. Os ASOs inibem a tradução através de um mecanismo que envolve a formação de uma mRNA-ASO dupla, o que leva à clivagem do mRNA alvo mediada pela RNase-H. A decepcionante falta de eficácia clínica para alguns ASOs de primeira geração indica que os desafios ainda precisam ser enfrentados e superados.

RNA de Interferência

O RNA de interferência regula a expressão gênica através de um mecanismo de alta precisão de silenciamento gênico na fase de tradução através da degradação de RNAs mensageiros específicos ou bloqueando a sua tradução em proteína. A investigação sobre o uso do RNAi para aplicações terapêuticas ganhou um impulso considerável. Tem sido sugerido que muitos dos novos alvos associados às doenças que foram identificadas são passíveis de bloqueio convencional de pequenas moléculas e podem ser alvos potenciais de RNAi. Nos próximos anos, o conceito de RNAi será ativamente traduzido em uma opção terapêutica, com numerosos ensaios de fases I e II atualmente conduzidos. As abordagens sistêmicas e locais de entrega estão em desenvolvimento.

Ética e Regulamentação da Terapia Gênica

Há grandes diferenças nas questões éticas referentes à terapia gênica somática em oposição à terapia gênica com células germinativas. Na maioria dos países, a terapia gênica com células germinativas encontra-se fora das leis em função do seu potencial efeito nas gerações futuras. Nosso entendimento limitado das interações complexas que têm moldado a evolução humana, em conjunto com considerações culturais e sociais, exclui a possibilidade de conceber programas responsáveis por modificações genéticas germinativas em seres humanos, como também as abordagens da terapia gênica com células germinativas. No entanto, a terapia gênica somática é incentivada e realizada em todo o mundo sob autoridade regulamentar rigorosa com notável congruência de orientações em diferentes países e grupos globais. O conceito de que as terapias gênicas constituem novas drogas biológicas cria uma conjuntura apropriada para a supervisão reguladora.

Perspectivas Futuras

Nos últimos anos, a carga genética/sistemas transgênicos e sistemas de entrega experimentaram melhorias significativas. Os rápidos avanços na compreensão da estrutura molecular dos processos patogênicos facilitaram a translação para novas terapias de base biológica, incluindo as abordagens da terapia gênica. O principal desenvolvimento dos últimos anos foi o desenho de novos tipos de transgenes. A descoberta do RNAi (E-Fig. 43-1) e a biogênese e o papel potencial do siRNA, incluindo sua aparente eficiência aparente no nocaute da expressão gênica, sugerem que esses desenvolvimentos revolucionarão a terapia gênica nos próximos anos. As infecções virais ainda representam uma grande ameaça para a humanidade. Em função do desenvolvimento de resistência viral às terapias atualmente disponíveis, há uma batalha em curso entre os vírus e nossa capacidade de desenvolver novas estratégias para combatê-los. Experimentos *in vitro* e *in vivo* demonstram a efetividade do RNAi na inibição de muitos vírus que causam graves problemas de saúde e econômicos, incluindo o vírus sincicial respiratório, o vírus da hepatite C e o vírus influenza.

A ocorrência trágica de tumores em pacientes após o tratamento baseado em vetores retrovirais do X-SCID motivou os pesquisadores a direcionar a integração dos transgenes para locais específicos do genoma humano. Espera-se que a avaliação destes instrumentos de navegação e inserção transgênica diminua a ocorrência aleatória de eventos mutagênicos insercionais. Adicionalmente ao desenvolvimento de novos transgenes, existe progresso com vetores virais e não virais. O vetor AAV apresentou melhora significativa nos últimos anos como um sistema de entrega devido a sua capacidade de atingir o alvo com diferentes sorotipos de capsídeos e produção mais eficiente, o que resultou em expressão transgênica do AAV em altos níveis precocemente após a transdução. Os lentivetores são mais seguros atualmente que em gerações anteriores e serão objeto de ensaios clínicos recém-planejados.

Grau A

1. Lee T, Southern KW. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;18:CD005599.
2. Moss, R. B., Milla, C., Colombo, J., et al. Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled phase 2B trial. *Hum Gene Ther*. 2007; 18:726–732.
3. Moss, R. B., Rodman, D., Spencer, L. T., et al. Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol- mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest*. 2004; 125:509–521.
4. Zhang, S. W., Xiao, S. W., Liu, C. Q. Recombinant adenovirus-p53 gene therapy combined with radiotherapy for head and neck squamous-cell carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005; 27:426–428.

Leituras sugeridas

Aiuti, A., Catt aneo, F., Galimberti, S., et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360:447–458. *A terapia gênica, combinada a condicionamento de intensidade reduzida, pode ser um tratamento seguro e eficaz para SCD em pacientes com deficiência de ADA. Gene therapy, combined with reduced-intensity conditioning, can be a safe and effective treatment for SCID in patients with ADA deficiency.*

Castanotto, D., Rossi, J. J. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature*. 2009; 457:426–433. *A capacidade de sequências curtas de RNA para modular a expressão gênica forneceu uma ferramenta poderosa para estudar a função gênica e pode revolucionar o tratamento da doença.*

Daley, G. Q. Stem cells: roadmap to the clinic. *J Clin Invest*. 2010; 120:8–10. *Apresenta uma série de artigos fornecendo uma perspectiva equilibrada e realista sobre alguns dos principais avanços que possam levar à aplicação clínica de células-tronco na medicina regenerativa.*

Davies, J. C., Alton, E. W. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:408–414. *Análise.*

Hyun, I. The bioethics of stem cell research and therapy. *J Clin Invest*. 2010; 120:71–75. *Consideração da bioética da pesquisa de células-tronco de seres humanos, levando em conta os recentes desenvolvimentos científicos.*

Katz, M. G., Swain, J. D., Tomasulo, C. E., et al. Current strategies for myocardial gene delivery. *J Mol Cell Cardiol*. 2011; 50:766–776. *Análise.*

Kitchen, S. G., Zack, J. A. Stem cell-based approaches to treating HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011; 6:68–73. *Análise de estudos recentes.*

Maguire, A. M., High, K. A., Auricchio, A., et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009; 374:1597–1605. *A terapia gênica tem o potencial de reverter a doença ou evitar a deterioração da visão em pacientes com uma forma incurável de degeneração da retina hereditária.*

Parmacek, M. S., Epstein, J. A. Cardiomyocyte renewal. *N Engl J Med*. 2009; 361:86–88. *Análise ponderada indicando que o progresso para a terapia regenerativa para doenças cardíacas deve ser baseado em uma formulação segura para as células cardíacas e para a biologia do desenvolvimento.*

SEÇÃO VII

Princípios da imunologia e inflamação

OUTLINE

Capítulo 44: Sistemas imunológicos inato e adaptativo

Capítulo 45: Complexo principal de histocompatibilidade

Capítulo 46: Mecanismos do dano tissular mediado pelo sistema imunológico

Capítulo 47: Mecanismos da inflamação e da regeneração tissular

Capítulo 48: Imunologia dos transplantes

Capítulo 49: Complemento na saúde e na doença

Sistemas imunológicos inato e adaptativo

Jörg J. Goronzy and Cornelia M. Weyand

Princípios gerais do sistema imunológico

O sistema imunológico se desenvolveu como uma rede complexa de moléculas, células e órgãos para nos defender de micro-organismos patogênicos e substâncias estranhas não infecciosas. Além de seu papel na proteção do hospedeiro, ele regula a homeostase tecidual e o reparo dos tecidos. As células do sistema imunológico identificam e removem células danificadas, mortas ou malignas. As células do sistema imunológico se originam de células-tronco hematopoéticas na medula óssea, circulam pelo sangue e pelo sistema linfático, formam microestruturas complexas nos órgãos linfoides especializados e se infiltram virtualmente em todos os tecidos do corpo. Essas células expressam perfis característicos de moléculas de superfície, também chamadas de *cluster* de diferenciação (CD), com as quais detectam ligantes solúveis ou unidos às células em seu microambiente. Têm sido definidos a estrutura, os ligantes e as principais funções moleculares de mais de 300 moléculas; uma lista selecionada é apresentada na E-Tabela 44-1. A organização anatômica das células do sistema imunológico nos órgãos linfoides e sua capacidade de circular por todo o corpo e migrar entre o sangue e os tecidos linfoides são componentes essenciais na defesa do hospedeiro. Quando ativadas, essas células transcrevem e liberam citosinas, pequenas proteínas solúveis que servem para a comunicação entre as células dentro do sistema imunológico ou entre as células do sistema imunológico e as células de outros tecidos (Tabela 44-1).

Tabela 44-1

Citosinas e função da citosina

CITOSINAS	CÉLULAS PRODUTORAS PRINCIPAIS	AÇÃO PRINCIPAL
FAMÍLIA HEMATOPOETINA		
IL-2	Linfócitos T	Proliferação de células T, células B e células NK
IL-3	Linfócitos T	Hematopoese precoce
IL-4	Células T, mastócitos	Ativação de células B, comutação de IgE, inibição de células T_H1
IL-5	Células T, mastócitos	Crescimento e diferenciação de eosinófilos
IL-6	Macrófagos, células endoteliais	Crescimento e diferenciação de células T e B, indução de proteínas de fase aguda

IL-7	Medula óssea, epitélio tímico	Crescimento de pré-células-B e pré-células-T
IL-9	Linfócitos T	Estimulação de mastócitos e células T_H2
IL-11	Fibroblastos do estroma	Hematopoese
IL-13	Linfócitos T	Crescimento e diferenciação de células B, inibição de células T_H1 e macrófagos
G-CSF	Fibroblastos e monócitos	Desenvolvimento e diferenciação de neutrófilos
IL-15	Células não T	Crescimento de células T e células NK
GM-CSF	Macrófagos, células T	Crescimento e diferenciação de células da linhagem mielomonocítica
FAMÍLIA INTERFERON		
IFN-α	Leucócitos	Antiviral; aumenta a expressão do MHC de classe I
IFN-β	Fibroblastos	Antiviral; aumenta a expressão do MHC de classe I
IFN-γ	Células T, células NK	Ativação de macrófagos; aumenta a expressão das moléculas de MHC, a comutação de classe Ig, a inibição das células T_H2
FAMÍLIA TNF		
TNF-α	Os macrófagos, células NK, células T	Indução de citosinas pró-inflamatórias, ativação de células endoteliais, apoptose
TNF-β (LT-α)	Células T, células B	Morte celular, ativação endotelial, desenvolvimento dos órgãos linfoides
LT-β	Células T, células B	Morte celular, desenvolvimento de órgãos linfoides
OUTROS		
TGF-β	Monócitos, células T	Anti-inflamatório; inibe o crescimento celular, induz a secreção de IgA
IL-1α, IL-1β	Macrófagos, células endoteliais	Resposta de fase aguda, febre, ativação de macrófagos, coestimulação
IL-10	Células T, macrófagos	Supressão de funções dos macrófagos
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Ativação das células NK, diferenciação de células T_H1
IL-16	Células T, mastócitos, eosinófilos	Quimioatraentes para as células T CD4 + T, monócitos e eosinófilos
IL-17	Células CD4 da memória	Produção de citosinas por epitélios, endotélios e fibroblastos
IL-18	Macrófagos	Produção de IFN-γ por células T e células NK
IL-23	Macrófagos, células dendríticas	Diferenciação de células T_H17

CD = cluster de diferenciação; G-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos; GM-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN = interferon; Ig = imunoglobulina; IL = interleucina; LT = linfotoxina; MHC = complexo de histocompatibilidade principal; NK = células *natural killer* (exterminadoras naturais); TGF = fator transformador de crescimento; T_H = linfócito T auxiliar; TNF = fator de necrose tumoral.

Imunidade Inata e Adaptativa

A proteção do hospedeiro é feita basicamente por dois tipos de imunidade, a inata e a adaptativa. O *sistema imune inato* está presente em todos os vertebrados e é amplamente conservado entre espécies. Ele representa a primeira linha de defesa e funciona por meio de respostas imediatas que usam proteínas pré-formadas e células preexistentes. A

imunidade inata, amplamente definida, inclui barreiras físicas, como as camadas epiteliais, e químicas, como as substâncias antibacterianas encontradas nessas superfícies. Uma definição menos abrangente diz que o sistema imunológico inato é responsável pela proteção inespecífica, usando uma grande variedade de células, incluindo os monócitos, os macrófagos, as células dendríticas, as células NK (*natural killer*), os eosinófilos, basófilos, neutrófilos e mastócitos. Vários mediadores químicos, como os componentes do sistema do complemento, reagentes da fase aguda e citosinas, contribuem com as respostas inflamatórias que ocorrem para prevenir a invasão dos tecidos por patógenos. A necessidade de respostas rápidas é inconciliável com os mecanismos de seletividade e de adaptação. Os padrões de respostas do sistema imunológico inato são amplos e frequentemente é inevitável a ocorrência de dano tecidual secundário. Apesar da falta de especificidade, a imunidade inata é muito eficaz – a invasão microbiana é, com frequência, controlada e os patógenos são, geralmente, eliminados. A patogenicidade dos micro-organismos está diretamente relacionada com a sua habilidade de resistir e superar a primeira linha de defesa montada pelo sistema imunológico inato.

Se os micro-organismos invasores conseguirem escapar dos mecanismos de defesa não específicos do hospedeiro, uma segunda linha de defesa, a *imunidade adaptativa,* garante a sobrevida do hospedeiro. As respostas imunológicas adaptativas dependem da suplementação, da amplificação e de informações cruciais acerca da natureza do agressor, proporcionadas pela imunidade inata. O termo *adaptativo* refere-se à habilidade do sistema em se adaptar ao ataque microbiano e ela é também denominada imunidade *adquirida* ou *específica*. O sistema imune adaptativo tem atributos únicos, como a especificidade, a diversidade, a memória, a especialização, a tolerância e a homeostase.

A especificidade imunológica depende de dois tipos principais de células: linfócitos B e linfócitos T. Essas células contêm receptores que reconhecem especificamente determinantes antigênicos e que ressaltam diferenças sutis. Para enfrentar a variedade de possíveis antígenos, o sistema imunológico adaptativo precisa de um enorme espectro de receptores específicos. Um grau acentuado de especificidade discriminatória é obtido pela distribuição clonal das estruturas de reconhecimento; cada célula T e cada célula B expressam um receptor exclusivo.

A diversidade do sistema imunológico adaptativo não é hereditária; é adquirida de maneira somática e é denominada *repertório linfocitário*. A frequência de células T ou B em um repertório natural específico para um determinante antigênico particular é menor que 1 em 10^5 e, portanto, extremamente baixa. Ao reconhecer um antígeno, o sistema imunológico adaptativo reage por meio da expansão clonal das células específicas do antígeno para construir uma linha de defesa. A proliferação de células específicas do antígeno adquire novas propriedades, incluindo as funções efetoras e a capacidade de operar como células de memória. A especificidade e a memória são pré-requisitos para a exacerbação da reatividade contra infecções recorrentes ou persistentes e fornecem a base para a vacinação. As respostas especializadas a diferentes classes de micro-organismos (p. ex., parasitas *versus* infecções virais) representam outro exemplo do poder de adaptação do sistema imunológico específico. A especialização é uma consequência da

diferenciação que ocorre durante o desenvolvimento das respostas imunes e resulta na seleção do caminho mais eficaz para determinado ataque microbiano.

A geração de uma população de células respondedoras específicas para o perfil antigênico do patógeno invasor envolve inevitavelmente o risco do desenvolvimento de células direcionadas contra antígenos próprios. Para evitar lesões no hospedeiro, o sistema imunológico adaptativo discrimina o que é próprio e o que não é próprio. A falta de reatividade contra antígenos próprios é adquirida e mantida ativamente por vários mecanismos, chamados coletivamente de *autotolerância*. A distinção entre próprio e não próprio é individualizado para cada hospedeiro e requer a seleção de um conjunto individual de receptores reativos não próprios. Consequentemente, o resultado final da discriminação própria/não própria não é transferido de uma geração para a outra e não está sob a influência de pressões evolutivas. Em contrapartida, a imunidade inata depende de estruturas de reconhecimento geneticamente programadas e receptores que foram evolutivamente selecionados para reconhecer patógenos, mas não próprios.

Além da capacidade de gerar enormes diversidades e especificidades, o sistema imunológico adaptativo tem uma habilidade inerente de gerar respostas autolimitadas e de regenerar a homeostasia. Esse mecanismo é crucial para impedir uma imunidade exacerbada e dar espaço a novos linfócitos que são necessários para uma nova resposta imune específica.

Migração Leucocitária e *Homing*

A mobilidade dos componentes celulares é fundamental tanto para a imunidade inata quanto para a adaptativa. Para se dirigirem ao local da lesão tecidual ou entrarem nos órgãos linfoides, as células usam um processo de aderência e ativação constituído de várias etapas. Inicialmente, os leucócitos rolam sobre as células endoteliais ativadas, ativam receptores de quimiocinas, aumentam sua aderência e, finalmente, migram através da camada endotelial contra um gradiente quimiotático. As selectinas, uma família de proteínas, são as mediadoras das etapas iniciais da migração leucocitária. As selectinas são compostas de um domínio de lectina e se ligam a ligantes de carboidratos. A L-selectina está presente em praticamente todos os leucócitos. A P-selectina e a E-selectina são encontradas em células endoteliais ativadas, enquanto a P-selectina é, além disso, armazenada em plaquetas. As selectinas capturam leucócitos circulantes e iniciam sua ligação e seu rolamento sobre as células endoteliais ativadas. Para transformar a ligação e o rolamento em uma adesão firme, é necessária a ação conjunta de quimiocinas, receptores de quimiocinas e integrinas. As integrinas são heterodímeros formados de cadeias α e β muito diferentes; diferentes combinações α/β são expressas em subconjuntos de células diversas. Só depois da ativação, as integrinas podem interagir com ligantes nas células endoteliais. A ativação envolve a modificação do domínio citoplasmático da cadeia β, o que ocasiona mudança nos domínios extracelulares. Esse processo é denominado *sinalização inside-out (de dentro para fora)*. A última etapa do *homing* é a migração transendotelial. Nela, os leucócitos firmemente aderidos migram através da camada unicelular do endotélio e da membrana basal.

Sistema imunológico inato

Princípios da Ativação do Sistema Imune Inato

Ativação pelos Receptores de Reconhecimento de Padrões

A estratégia do sistema imune inato é concentrar-se no reconhecimento de algumas estruturas altamente conservadas que são preservadas em grandes grupos de micro-organismos compartilhados por classes inteiras de patógenos e essenciais para sua sobrevida e patogenicidade. O sistema utiliza algumas centenas de estruturas de receptores para identificar invasores microbianos. Esse conjunto de receptores não é suficiente para cobrir todo o espectro de antígenos expressados por agentes infecciosos. Estruturas reconhecidas por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) são denominados coletivamente de *padrões moleculares associados a patógenos* (PAMPs). Exemplos de PAMPs incluem os seguintes compostos: lipopolissacarídeos bacterianos, peptideoglicanas, manoses, DNA, RNA de dupla fita e glicanas.

As famílias de receptores de ligação de PAMP compartilham características estruturais, tais como domínios repetidos ricos em leucina, domínios de lectina dependentes de cálcio e domínios de proteína receptores de *scavenger* (eliminador). Podem ser secretados para agir como opsoninas; o receptor mais estudado dessa categoria é a lectina ligante da manose que se liga aos carboidratos microbianos e ativa o complemento através da via da lectina. Outra classe funcional de PRR é expressa na superfície de células fagocitárias e facilita a endocitose. O receptor de manose do macrófago e o receptor *scavenger* do macrófago são os exemplos mais conhecidos. Esses receptores são essenciais para a eliminação de agentes microbianos da circulação. Uma terceira classe de PRRs controla a ativação celular (Fig. 44-1); os membros mais importantes são os receptores *toll-like* (TLRs). Os TLRs são expressos ou na membrana celular, ou no endossoma para detectar agentes patogênicos fora ou dentro da célula. Eles funcionam por meio da regulação da atividade do fator nuclear-κB (NF-κB) e das vias de sinalização do interferon e controlam a expressão de muitas citosinas inflamatórias e moléculas da superfície celular. Membros importantes da família de receptores *toll-like* incluem o TLR-4 que, junto com outras moléculas na superfície das células, ligam-se a lipopolissacarídeos bacterianos; o TLR-2, que reconhece peptideoglicanas e lipoproteínas bacterianas; e o TLR-9, que se liga a padrões (*motifs*) do DNA bacteriano.

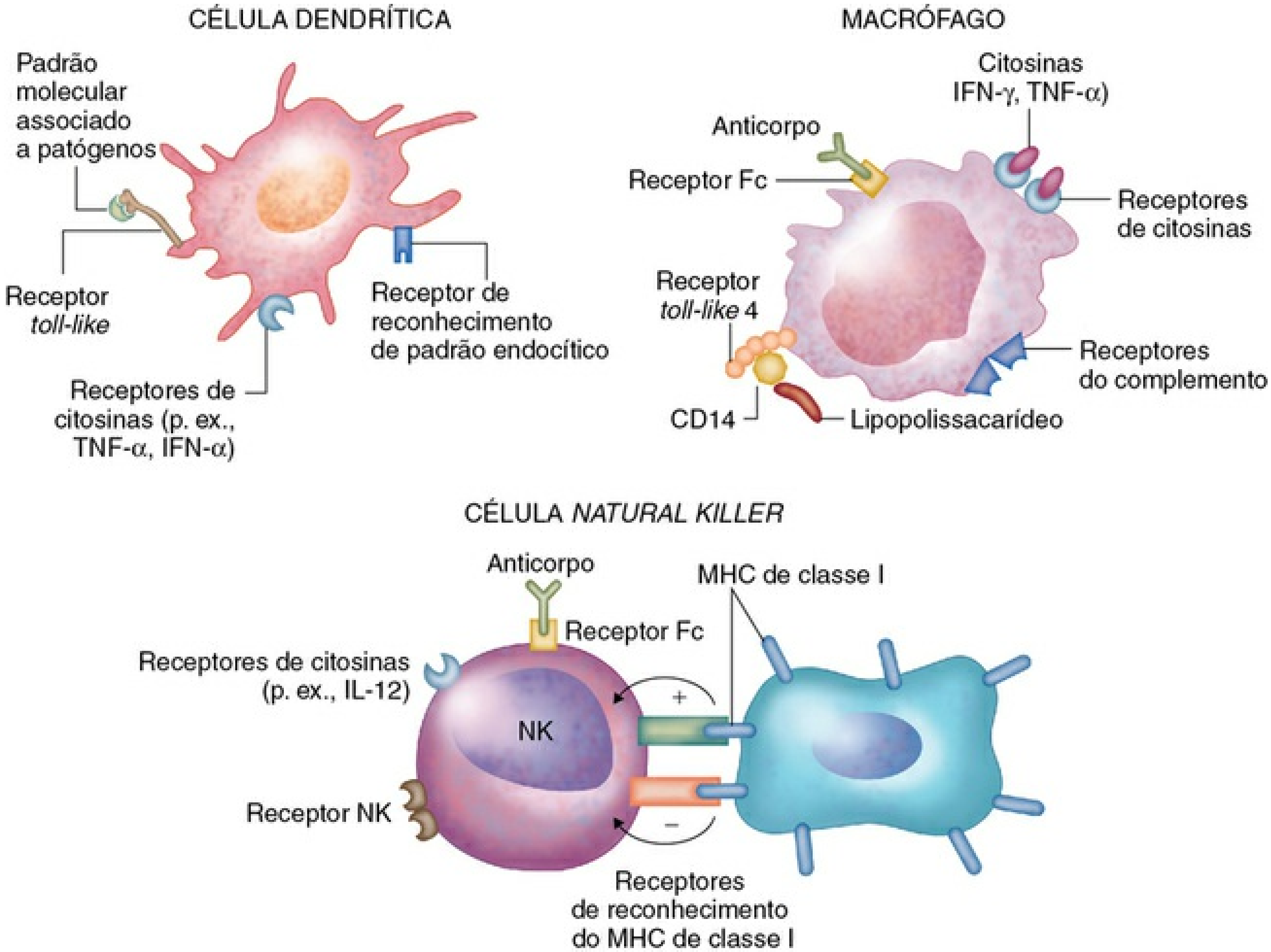

FIGURA 44-1 Ativação de vias no sistema imune inato.
As células do sistema imune inato reconhecem micro-organismos e dano tecidual causado por infecção ou por malignidade. As células dendríticas e monócitos/macrófagos utilizam um grande número de receptores para detectar constituintes de agentes patogênicos, muitas vezes moléculas bacterianas comuns a muitas classes de micro-organismos e respondem às citosinas e estimuladores endógenos liberados a partir de células lesadas. A ligação de fatores do complemento também pode desencadear a ativação das células. O autorreconhecimento de moléculas de classe I do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) por células *natural killer* (NK) pode fornecer sinais positivos ou negativos. A falta de moléculas de classe I do MHC na superfície da célula-alvo ativa as células NK para matar o alvo. IFN = interferon; IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral.

Os PRRs usados pelo sistema imunológico inato são fundamentalmente diferentes dos receptores específicos para antígenos gerados pelo sistema imunológico adaptativo. Os receptores do sistema imunológico inato estão codificados nas células germinativas e sofrem pressões evolucionárias. Eles são comuns a diversas células, incluindo os macrófagos e as células dendríticas, e não sofrem distribuição clonal (*i. e.*, tipos celulares diferentes apresentam especificidade idêntica). Finalmente, eles não podem reconhecer antígenos próprios e, assim, não acarretam risco de lesão autoimune, embora tenham sido descritas exceções a essa regra (p. ex., reconhecimento de proteínas do choque térmico).

Regulação pelos Receptores de Reconhecimento do Complexo Principal de Histocompatibilidade da Classe I

Outras células do sistema imunológico inato necessitam que a inibição seja revertida

para que elas sejam ativadas. A perda dos sinais inibidores em células ativadas é importante, principalmente, para as células NK. As células NK estão prontas para atacar, mas elas são mantidas em xeque por receptores inibidores que reconhecem o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I ou moléculas semelhantes ao MHC de classe I. A observação de que as células NK matam as células-alvo carentes de moléculas de MHC de classe I conduziu à hipótese do *missing-self*. O princípio de que as células imunológicas são controladas pelo reconhecimento de determinantes próprios é atualmente considerado fundamental para o sistema imunológico.

O fornecimento de sinais negativos parece intimamente ligado ao reconhecimento das moléculas MHC classe I. Atualmente, são conhecidos três tipos de receptores de reconhecimento do MHC de classe I. Os receptores de lectina do tipo C (CD159), que reconhecem o antígeno leucocitário humano E (HLA-E) e os receptores semelhantes à imunoglobulina de células NK (CD158) específicos para HLA-C, e, em menor grau, HLA-A e HLA-B são expressos predominantemente nas células NK. Os receptores de transcrição semelhantes à imunoglobulina (CD85) são expressos de maneira mais ampla. O receptor 2 de transcrição semelhante à imunoglobulina se manifesta nas células NK, nas células B, nos monócitos, nas células dendríticas e nos macrófagos. Os receptores 3 e 4 de transcrição semelhantes à imunoglobulina são encontrados em monócitos, células dendríticas e macrófagos. Ao procurar nas superfícies celulares a expressão de moléculas MHC classe I, o sistema imunológico inato recolhe informações sobre a integridade dos tecidos, enfatizando o papel crucial das moléculas MHC classe I como marcadores da integridade tecidual. O reconhecimento de moléculas MHC classe I normalmente fornece um sinal negativo que suprime a atividade celular. Entretanto, todas as famílias de receptores também incluem isoformas de estimulação que desencadeiam um sinal de ativação. Acredita-se que o equilíbrio entre esses sinais opostos esteja bem balanceado, o que determina, em última instância, se a imunidade inata foi iniciada.

Ativação pelos Receptores Fc

A maioria das células do sistema imune inato possui receptores (FCRS) de fragmentos cristalizáveis (Fc) de imunoglobulinas e pode unir anticorpos ligados a antígenos (Fig. 44-1). Os FcRs interagem especificamente com a região constante (fragmento Fc) das imunoglobulinas. Cada membro da família FcR apresenta especificidade para um ou alguns isótipos de imunoglobulinas. O isótipo do anticorpo estipula que tipo celular será ativado em determinada resposta. A estimulação da maioria dos FcRs transmite sinais de ativação; entretanto, há FcR inibidores. Células fagocitárias, como neutrófilos e macrófagos, estão equipadas com FcγRs, que são ativados pelos anticorpos IgG, principalmente pela IgG1. A ligação de um FcγR desencadeia a fagocitose do antígeno, a ativação de explosão respiratória e indução de citotoxicidade. Em células NK, o FcγRs inicia uma citotoxicidade mediada por células dependente do anticorpo. Nesse processo, a engrenagem citolítica das células NK é ativada pela ligação com células-alvo cobertas por IgG1 ou IgG3. Os FcRs nos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados são específicos para IgE. Em contraste com outros FcRs, eles se ligam a moléculas monoméricas de anticorpos com uma grande afinidade. A ligação cruzada da IgE

vinculada à superfície celular induz a ativação celular e a liberação dos grânulos citoplasmáticos.

Ativação pelas Citosinas

Normalmente, as células do sistema imunológico inato são extremamente sensíveis à ação das citosinas. As citosinas são glicoproteínas solúveis de baixo peso molecular derivadas de vários tecidos. Elas são mensageiros químicos que levam informações entre as células, regulam a diferenciação de células efetoras e modulam a resposta imune. Exemplos importantes de sinais mediados por citosinas no sistema imune inato são o interferon-γ (IFN-γ), produzido por células NK e que é o mais potente ativador de macrófagos; interleucina-6 (IL-6), que induz a reagentes de fase aguda; IL-12, IL-23 e IL-27, derivadas de macrófagos e células dendríticas, que coordenam o desenvolvimento de respostas imunes adaptativas; IL-15, que regula a atividade e proliferação de células NK e IFN tipo I, secretado no momento da lesão e que ativa as células NK e células dendríticas (Fig. 44-1).

Elementos Celulares do Sistema Imunológico Inato

Monócitos e Macrófagos

Os monócitos são encontrados na circulação periférica, e sua meia-vida varia de 1 a 3 dias. Os macrófagos derivam dos monócitos que migraram da circulação e se reproduziram e diferenciaram nos tecidos. Os macrófagos teciduais são comuns nos órgãos linfoides, mas também são encontrados nos tecidos conjuntivos, como nos espaços perivasculares e no revestimento das cavidades serosas (pleura e peritônio). Os macrófagos especializados incluem os macrófagos alveolares dos pulmões, as células de Kupffer do fígado, os osteoblastos nos ossos, a micróglia no sistema nervoso central e as células sinoviais do tipo A nas membranas sinoviais. Os macrófagos são ativados por meio do desencadeamento de PRRs ou Fc e respondem vigorosamente ao IFN-γ (Fig. 44-1). Eles secretam uma grande variedade de produtos, inclusive enzimas hidrolíticas, intermediários reativos do oxigênio, citosinas (fator-α de necrose tumoral [TNF-α], IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 e IL-18), além de quimiocinas. Eles podem fagocitar e expor o micro-organismo a uma variedade de moléculas intracelulares tóxicas, incluindo intermediários reativos do oxigênio, óxido nítrico, peptídeos e proteínas catiônicas antimicrobianas e enzimas lisossômicas. Além de atacarem organismos microbianos, os macrófagos removem células do hospedeiro que estejam mortas ou morrendo. Eles reconhecem moléculas expressas por células apoptóticas e as eliminam sem iniciar uma reação inflamatória. Finalmente, desempenham um papel crucial no recrutamento das respostas imunológicas adaptativas. Após a captura do antígeno, os macrófagos funcionam como células apresentadoras de antígenos para os linfócitos T. Nessa função, no entanto, eles são menos importantes do que as células dendríticas.

Células Dendríticas/Células de Langerhans

As células dendríticas representam o principal tipo de célula que liga os sistemas imunológicos inatos e adaptativos. Sua principal função é a apresentação de antígenos às células T. Eles são o único tipo de célula que pode ativar as células T "naïve" (virgens) e iniciar respostas imunes adaptativas. Existem duas grandes linhagens de células dendríticas: células dendríticas mieloides e plasmocitoides. Quando posicionado na pele, as células dendríticas mieloides são denominadas *células de Langerhans*. Elas constantemente fazem a endocitose e digerem moléculas extracelulares, mas geralmente não exibem essas moléculas com densidade suficiente para ativar as células T. Ao receber um sinal estimulatório, essas células convertem em células apresentadoras de antígenos, as quais são altamente eficientes. Podem derivar sinais de ativação de PAMPs ou a partir de células hospedeiras que reagem à lesão e secretam mediadores, como TNF-α ou proteínas de choque térmico (Fig. 44-1). A ativação faz com que as células dendríticas mudem o perfil dos receptores de quimiocinas por elas expressados e faz com que migrem dos tecidos locais para os linfonodos. Paralelamente, elas começam a expressar moléculas acessórias na sua superfície celular, um pré-requisito para ativação das células T e para secretar citosinas (p. ex., o IFN-α por meio de células dendríticas plasmocitoides ou IL-12 e IL-23 por meio de células dendríticas mieloides) que orquestram a diferenciação da célula T. Quando chegam na zona das células T do nódulo linfático, elas exibem complexos MHC-peptídeo com peptídeos derivados de antígenos endocitados e digeridos. Com uma expressão elevada de MHC e moléculas acessórias em sua superfície, as células dendríticas otimizam o processo de apresentação de antígenos e a ativação das células T (Fig. 44-2).

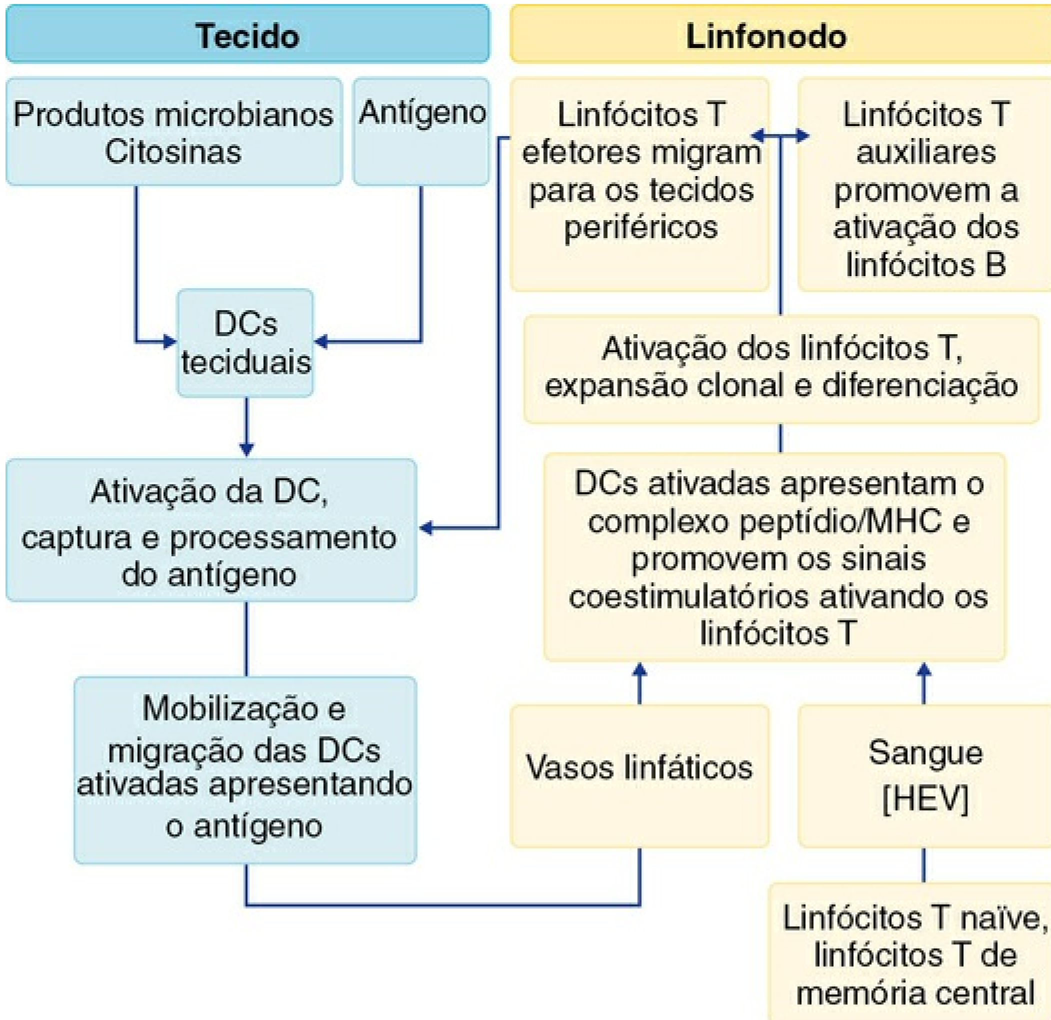

FIGURA 44-2 Interface entre os sistemas imunológicos adaptativo e inato. As células dendríticas (DC) residem no tecido, onde reconhecem e ingerem antígenos. Se elas também recebem um sinal de ativação (p. ex., ao ligar citosinas ou padrões moleculares associados a patógenos), entram em vasos linfáticos e viajam para os linfonodos regionais. Paralelamente, elas amadurecem em células apresentadoras de antígenos eficientes que expressam níveis elevados do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) da superfície celular e moléculas coestimuladoras. Nas regiões das células T, as DCs apresentam o antígeno engolido no tecido periférico para células T naïve (virgens) primordiais. Ao capturar e transportar antígenos e deixar entrar células T virgens, as DCs integram as respostas dos sistemas imune inato e adaptativo. HEV = vênulas endoteliais elevadas.

Células NK (*Natural Killer*)

As células NK fornecem a primeira linha de defesa contra infecções virais e outros agentes patogênicos intracelulares, enquanto respostas adaptativas são geradas. As células NK são ativadas pelas citosinas liberadas pelos macrófagos e pelas células dendríticas. Elas funcionam principalmente por meio da secreção de citosinas, especialmente o IFN-γ, que ativa os macrófagos e outras células. Elas também têm a habilidade de destruir células infectadas por vírus. As células NK induzem apoptose das células-alvo, injetando enzimas formadoras de poros e granzimas. Uma característica interessante da biologia das células NK é a sua ativação quando as células-alvo perdem as moléculas MHC de classe I (Fig. 44-1). As células NK são importantes no controle dos tumores porque são capazes de destruir células tumorais deficientes de moléculas MHC de classe I que já não são suscetíveis às respostas imunes adaptativas.

Neutrófilos, Eosinófilos e Basófilos

Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos circulantes mais abundantes. Eles são rapidamente recrutados para locais de inflamação e são capazes de fagocitar e digerir micro-organismos. A ativação dos neutrófilos e da fagocitose é facilitada pela estimulação dos FcRs ou dos receptores do complemento. Durante a fagocitose, o patógeno é inicialmente circundado pela membrana fagocitária e, em seguida, fica preso em vesículas ligadas a membranas conhecidas como *fagossomos*. Os fagossomos se fundem com os lisossomas que contêm enzimas, proteínas e peptídeos que inativam e digerem os micróbios. Além de sua capacidade de fagocitar, os neutrófilos produzem uma variedade de produtos tóxicos. A liberação desses produtos tóxicos é conhecida como *explosão respiratória (ou metabolismo oxidativo)*, pois é acompanhada pelo aumento do consumo de oxigênio. Durante o metabolismo oxidativo, radicais de oxigênio são gerados pela redução da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase nos lisossomas. Os neutrófilos são células de vida curta, morrendo logo após terem sido ativados. A secreção dos produtos de seus grânulos, principalmente as enzimas (mieloperoxidase, elastase, colagenase e lisozima), pode causar dano celular direto e danificar macromoléculas nos locais de inflamação.

Eosinófilos

Ao contrário dos macrófagos e neutrófilos, os eosinófilos (Capítulo 173) são apenas debilmente fagocíticos. Eles são potentes células efetoras citotóxicas antiparasitárias. O seu principal mecanismo efetor é a secreção de várias proteínas catiônicas (proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilos). Essas proteínas são liberadas para o espaço extracelular, onde destroem de forma direta o micro-organismo invasor, mas também podem danificar o tecido hospedeiro.

Basófilos

Os basófilos e os mastócitos são importantes reservatórios de mediadores da inflamação, tais 1 como histaminas, prostaglandinas, leucotrienos e determinadas citosinas. Os basófilos e os mastócitos têm receptores de alta afinidade para moléculas monoméricas de IgE. Eles desempenham um papel em alergias atópicas, na qual alérgenos se ligam à imunoglobulina E (IgE) e FcεRs de ligação cruzada. Sua função na resposta imunológica normal não é totalmente conhecida.

Fatores Solúveis nas Defesas Inatas

As funções efetoras das células do sistema imunológico inato são complementadas por muitas proteínas circulantes. Uma contribuição particularmente importante resulta do sistema de complemento, um grupo de enzimas do plasma e proteínas reguladoras que são convertidas a partir de pró-enzimas inativas para enzimas ativas em uma cascata controlada e sistemática, que é crucial na ligação de reconhecimento microbiano à função

efetora celular (Capítulo 47). A lectina ligante de manose circula no plasma, funcionando como uma opsonina, e está envolvida na ativação da via do complemento. A proteína C reativa, uma proteína da fase aguda, participa da opsonização ao se ligar a fosfolipídios bacterianos. Finalmente, o sistema imunológico inato não poderia funcionar sem as citosinas que regulam o recrutamento e a ativação de leucócitos (Tabela 44-1). Além de serem as principais produtoras de tais citosinas, as células do sistema imunológico inato são também seu alvo.

Sistema imunológico adaptativo

Princípios da Ativação do Sistema Imunológico Adaptativo: Reconhecimento de Antígeno

Estrutura dos Receptores Específicos para Antígenos

O sistema imunológico inato reconhece padrões estruturais comuns no mundo microbiano, enquanto o sistema imunológico adaptativo foi estruturado para responder a uma grande variedade de antígenos. Esse objetivo é alcançado por meio de dois tipos de receptores de reconhecimento de antígenos, os anticorpos e os receptores das células T (TCRs). Os anticorpos são expressos como receptores na superfície das células B ou são secretados. Eles reconhecem estruturas conformacionais formadas pela configuração terciária de proteínas. Em contrapartida, os TCRs α/β ajustam-se especificamente a epitopos formados por um pequeno peptídeo linear inserido na molécula MHC na superfície das células apresentadoras de antígenos.

Os anticorpos são formados por duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas, as quais estão ligadas de forma covalente por pontes dissulfeto. O domínio amino-(N)terminal de cada cadeia é variável e representa a estrutura de reconhecimento que interage com o antígeno. Cada anticorpo tem dois locais de ligação com especificidades idênticas. As porções carbóxi-(C)-terminais das cadeias pesada e leve formam a região constante, que define a subclasse do anticorpo (κ ou λ, para as cadeias leves, e IgM, IgA, IgD, IgE ou IgG para as cadeias pesadas). Além disso, a IgG e a IgA também possuem subclasses. A região constante dos anticorpos inclui a região Fc. As regiões Fc podem ser polimerizadas (IgA) ou formar pentâmeros (IgM) na presença da cadeia J (junção) (IgM). As regiões Fc são também o local de ligação para os FcRs das células do sistema imunológico inato.

Os TCRs são dímeros de cadeias α e β ou de cadeias γ e δ, cada qual contendo três locais de ligação complementares determinantes do domínio N-terminal. Esses locais complementares determinantes definem a especificidade. Os TCRs α/β reconhecem exclusivamente fragmentos peptídicos no contexto de moléculas MHC. Os TCRs γ/δ são mais variáveis e podem reconhecer certos antígenos glicolipídios, no contexto de moléculas semelhantes ao MHC ou mesmo de antígenos não transformados que funcionam como anticorpos. Os repertórios de anticorpos e TCRs são extremamente variados, estimando-se que, nos seres humanos, sejam responsáveis por 10^8 a 10^9 combinações únicas (de 10^{15} possíveis). Essa enorme diversidade não pode ser codificada

geneticamente, devendo ser adquirida. A base dessa enorme diversidade é formada por menos de 400 genes que são recombinados e modificados. As cadeias pesadas das imunoglobulinas são formadas por quatro segmentos de genes codificados no cromossomo 14 – os segmentos das regiões variável, da diversidade, junção e constante. Além disso, cadeias de TCR β e δ são montadas pela recombinação de segmentos de região variável, com diversidade, integrada (com junção) e constante de genes de TCR. As cadeias leves de imunoglobulina e as de TCR das cadeias αe γ carecem de segmento com diversidade e são compostos por três segmentos de genes. Durante o rearranjo do anticorpo ou do TCR, os segmentos de genes são recortados pelas nucleases e sofrem fusão (*splicing*) em nível do DNA para formar unidades codificadoras lineares para o gene de cada receptor. Pela combinação de vários mecanismos diferentes, gera-se uma enorme diversidade de receptores. Em primeiro lugar, o genoma contém vários tipos de segmentos de genes; cada receptor ou anticorpo usa uma combinação diferente desses segmentos. Em segundo lugar, o processo de fusão é impreciso, introduzindo variações de nucleotídeos nas junções variável-diversidade, diversidade-junção ou variável-junção. Essas imprecisões causam mudanças na arquitetura molecular e resultam em sequências de aminoácidos completamente diferentes. Finalmente, nucleotídeos podem ser inseridos ao acaso na região de junção por uma enzima, a desoxirribonucleotidil transferase.

Uma vez geradas, as sequências de TCR permanecem inalteradas. Essa regra não se aplica às imunoglobulinas, que podem sofrer alterações. Tais alterações podem incluir a substituição de toda uma região variável (edição do receptor); a permutação de classe (*class switching*) durante respostas imunes, nas quais a unidade variável-diversidade-junção combina com genes de diferentes regiões constantes (permutação de isótipos); ou a hipermutação somática, na qual as áreas de contato do antígeno do anticorpo sofrem mutações durante uma resposta imune para melhorar a afinidade (maturação de afinidade).

Processamento Antigênico

As células T não reconhecem antígenos naturais, mas reconhecem fragmentos de peptídeos que são apresentados no contexto da classe I ou classe II do MHC. As duas classes de moléculas de MHC são usadas como elementos de restrição por dois diferentes subconjuntos de células T. As células T $CD4^+$ reconhecem peptídeos de antígenos incorporados em moléculas de classe II do MHC, enquanto as células $CD8^+$ são dirigidas contra peptídeos complexados com moléculas de MHC de classe I. Geralmente, as moléculas de MHC de classe II são expressas apenas em células especializadas apresentadoras de antígenos, tais como células dendríticas, monócitos, macrófagos e células B. Os peptídeos ligados às moléculas de MHC de classe II derivam de antígenos extracelulares que são capturados e internalizados em endossomas para serem digeridos por proteinases, notadamente a catepsina. Ocasionalmente, proteínas intracelulares ou proteínas da membrana também são capturadas por essa via. As moléculas de classe II do MHC são agregadas no retículo endoplasmático associadas a uma proteína chamada de *cadeia não variável* (Fig. 44-3). As moléculas são transportadas para o endossoma, no

qual a cadeia não variável é removida da fenda de ligação peptídica, tornando as fendas disponíveis para peptídeos derivados de proteínas extracelulares. As moléculas do MHC de classe II, estabilizadas por peptídeos contendo de 10 a 30 aminoácidos, são expostas na superfície celular, que podem ser reconhecidas pelas células T $CD4^+$.

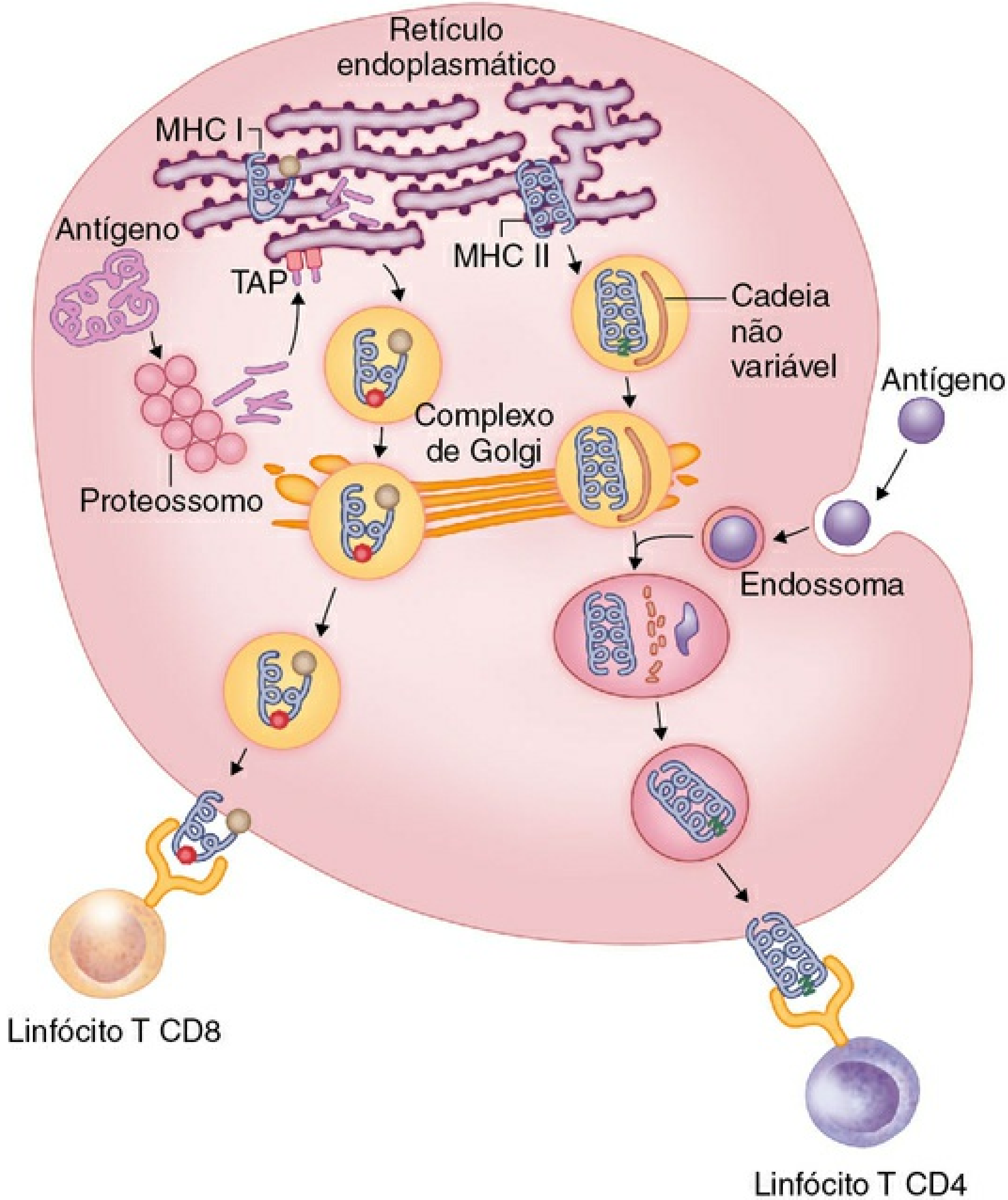

FIGURA 44-3 Vias de processamento do antígeno e entrega às moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC).
As proteínas citosólicas são discriminadas pelo proteossoma para gerar fragmentos peptídicos, que são transportados para o retículo endoplasmático, por transportadores de peptídeos especializados (TAP). Depois que os peptídeos são ligados às moléculas de classe I do MHC, os complexos MHC-peptídeo são liberados do retículo endoplasmático e viajam para a superfície celular, onde se tornam ligantes para os receptores de células T (TCRs) $CD8^{+}$. Antígenos estranhos extracelulares são conduzidos em vesículas intracelulares, chamadas de *endossomas*. À medida que o pH nos endossomas gradualmente diminui, as proteases são ativadas que digerem antígenos em fragmentos peptídicos. Depois da fusão com vesículas que contêm moléculas de classe II do MHC, os peptídeos antigênicos são colocados no sulco de ligação ao antígeno. Os complexos peptídeo-classe II do MHC são transportados para a superfície celular, onde são reconhecidos pelas TCRs de células T $CD4^{+}$.

Os peptídeos associados às moléculas de classe I do MHC são produzidos no citosol pelo proteossoma, um grande complexo enzimático multiproteico (Fig. 44-3). As proteínas transportadoras especializadas chamadas de *transportador associado ao processamento do antígeno* (TAP), facilitam o transporte do citosol para o retículo endoplasmático. Lá, os peptídeos se ligam às recém-formadas moléculas de classe I do

MHC e são transportados para a superfície celular, os quais são reconhecidos pelas células T $CD8^+$ específicas para o antígeno.

A natureza da via de processamento do antígeno determina a sequência de eventos da resposta imune. Em geral, os antígenos extracelulares entram na via endossômica e se associam às moléculas de classe II do MHC para estimular as células T $CD4^+$. Os antígenos citosólicos, incluindo antígenos de agentes infecciosos intracelulares, são degradados e apresentados no contexto das moléculas de classe I do MHC para iniciar respostas das células T $CD8^+$.

Elementos Celulares do Sistema Imunológico Adaptativo

Linfócitos T

Desenvolvimento dos Linfócitos T

As células T precursoras derivadas de células-tronco hematopoéticas são dirigidas para o timo, no qual ocorrem todos os estágios subsequentes do amadurecimento das células T (Fig. 44-4). As células pré-T expressam duas enzimas, a recombinase e a desoxinucleotidil transferase, que permitem a recombinação dos genes do TCR. A cadeia β do TCR é primeiro reorganizada e expressa em conjunto com uma cadeia α pré-TCR. Os sinais do complexo TCR imaturo inibem a reorganização do segundo alelo da cadeia β e induzem a proliferação de células T e a expressão de CD4 e das moléculas CD8. Subsequentemente, a cadeia α do TCR é recombinada. A partir desse ponto, a célula T sofre muitas etapas de diferenciação e seleção moduladas pelo microambiente tímico. Os timócitos nos estágios iniciais residem na córtex do timo, na qual interagem principalmente com células epiteliais. Eles, então, migram para a medula, onde encontram células dendríticas e macrófagos na junção corticomedular. As células estromais tímicas regulam a proliferação de células T por fatores secretores de crescimento linfopoiéticos, tais como a IL-7. As interações do TCR com as moléculas de MHC expressas em células epiteliais e em células dendríticas ou macrófagos determinam o destino do timócitos. Um reconhecimento de baixa afinidade de complexos peptídeo-MHC nas células epiteliais do timo pelo TCR resulta em uma seleção positiva. Esse reconhecimento evita a morte da célula por apoptose e assegura que somente as células T com receptores funcionais sobrevivam. Os timócitos que expressam um receptor que não se encaixa em qualquer complexo MHC-antígeno morre por negligência. Uma interação de alta afinidade entre o TCR e o complexo peptídeo-MHC induz à morte por apoptose da célula T envolvida. Esse processo de seleção negativa elimina as células T com especificidade para autoantígenos e é responsável pela tolerância central a muitos autoantígenos. Estima-se que aproximadamente 1% dos timócitos sobreviva a esse restrito processo de seleção. Enquanto passam pelo processo de seleção, as células T continuam a se diferenciar, apresentando uma expressão ordenada de moléculas na superfície celular. Os timócitos que expressam moléculas CD4 e CD8 tornam-se células T auxiliares de $CD4^+$ isoladas positivas que foram selecionadas em complexos de classe II do MHC ou células T citotóxicas $CD8^+$, que são restritas aos complexos de classe I do MHC.

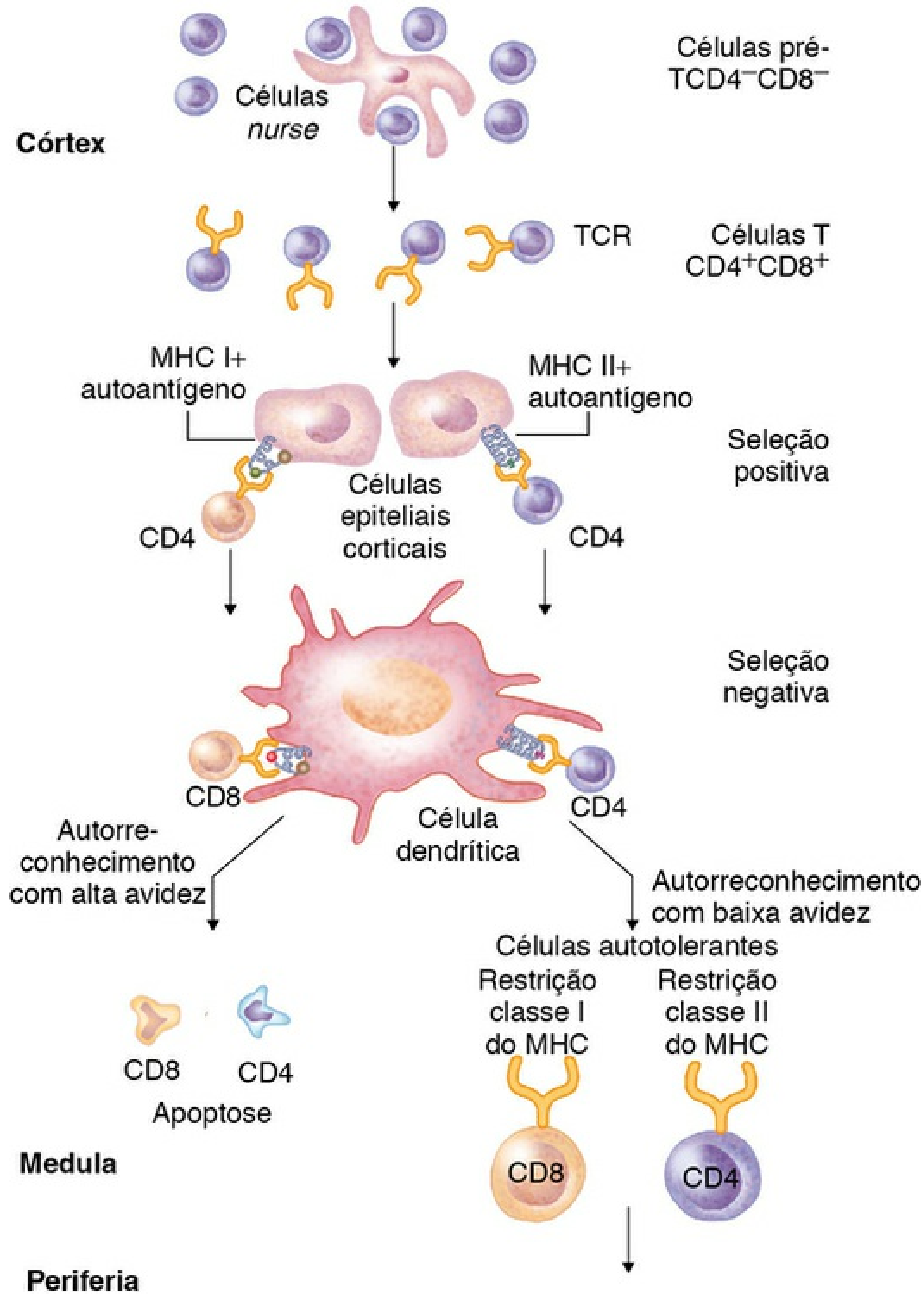

FIGURA 44-4 Maturação de células T no timo.
Precursores comprometidos com a linhagem de células-T chegam ao timo e começam a rearranjar os seus genes do receptor de células T (TCR). Os receptores de células T imaturas que se ligam ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) em células epiteliais corticais recebem sinais para a sobrevida (seleção positiva). Na junção corticomedular, células T sobreviventes sondam antígenos próprios apresentados por células dendríticas e macrófagos. Células T que reagem fortemente a antígenos próprios são eliminadas por apoptose (seleção negativa). As células T liberadas na periferia são tolerantes para antígenos próprios e reconhecem antígenos estranhos no contexto de MHC próprio.

Estimulação das Células T e Moléculas Acessórias

A ativação da célula T é iniciada quando os complexos TCR reconhecem peptídeos antigênicos ligados à molécula MHC apropriada na superfície de uma célula

apresentadora de antígeno. O reconhecimento do antígeno pela célula T resulta em proliferação e diferenciação e inicia diversas funções efetoras. A estimulação do TCR não é suficiente e precisa ser complementada pela interação entre moléculas acessórias na célula T e seus ligantes nas células apresentadoras de antígeno. É conhecido um espectro de moléculas acessórias (E-Tabela 44-1). Os co-receptores CD4 e CD8 interagem com moléculas de classes I e II do MHC e sustentam o sinal de ativação pelo TCR. Moléculas de adesão (integrinas) estabilizam as interações entre as células T e as células apresentadoras de antígeno. Finalmente, moléculas coestimuladoras acessórias fornecem um segundo sinal em adição ao sinal do TCR. Na ausência do segundo sinal, as células T sofrem apoptose ou passam a não responder e se tornam anérgicas.

A CD28 é a molécula coestimuladora expressa nas células T mais conhecida e a mais estudada. Ela se conecta aos ligantes CD80/CD86 expressos nas células apresentadoras de antígeno ativadas. Os sinais regulados pela CD28 são necessários para a expressão de muitos marcadores de ativação nas células T responsivas e, particularmente, para a secreção de IL-2.

Os sinais originados do TCR resultam na ativação de muitos genes e na entrada da célula T no ciclo celular. Os sinais são transmitidos por uma cascata de eventos citoplasmáticos. A ligação cruzada do TCR e moléculas CD3 associadas resultam no recrutamento e ativação da fosfotirosina cinase e a fosforilação de constituintes moleculares do TCR e várias moléculas adaptadoras; sinais mediados através do TCR ativam diversas vias bioquímicas, que, coletivamente, conduzem à ativação de fatores de transcrição que regulam a expressão gênica.

As três principais variáveis determinam o resultado da simulação de TCR: a duração e a afinidade da interação TCR-antígeno, o estágio de maturação da célula T que responde ao estímulo e a natureza da célula apresentadora de antígeno. As células apresentadoras de antígeno são guardiãs ao iniciar respostas das células T. Eles podem regular de forma positiva a expressão de moléculas acessórias que fornecem sinais coestimuladores. Os complexos peptídeo-MHC são particularmente densos nas células dendríticas, possibilitando que elas ativem células T virgens (naïve). Por outro lado, células de memória e células efetoras têm limiar de ativação mais baixo e podem reagir a antígenos presentes nas células dos tecidos periféricos.

Diferenciação das Células T e Funções Efetoras

A ativação das células T induz sua proliferação para que haja uma seleção e expansão clonal de células T específicas para determinado antígeno. A extensão da proliferação clonal é impressionante. As células T específicas do antígeno $CD8^+$ se expandem por um fator de 50.000; as células T $CD4^+$ se expandem um pouco menos. Durante a fase de crescimento rápido, as células T se diferenciam das células T virgens, que são essencialmente desprovidas de funções efetoras nas células T efetoras. A transição para células efetoras está associada à mudança fundamental nos perfis funcionais. Em primeiro lugar, as células T efetoras têm limiar de ativação mais baixo; elas não precisam de coestimulação e podem escanear tecidos que não têm células apresentadoras de antígenos. Em segundo lugar, elas mudam a expressão dos receptores de quimiocinas e

das moléculas de adesão para poderem entrar nos tecidos periféricos. Finalmente, elas adquirem funções efetoras. A principal função efetora das células T $CD8^+$ é destruir as células- alvo que estejam carregando antígenos. As células T $CD4^+$ produzem várias citosinas e expressam na sua superfície moléculas importantes na ativação de fagócitos e de outros linfócitos. As células T $CD8^+$, à medida que emergem do timo, estão marcadas para se diferenciar em células T citotóxicas; o espectro de opções para as células T $CD4^+$ é maior. Podemos distinguir vários subtipos de células T efetoras $CD4^+$ com base na produção preferencial de determinadas citosinas (Tabela 44-1). As células T_H1 produzem predominantemente IFN-γ e TNF-α e estão envolvidas na imunidade mediada por células, como nas reações de hipersensibilidade tardia. As células T_H2 produzem preferencialmente IL-4, IL-5 e IL-13, citosinas que regulam as respostas das células B e a ativação dos eosinófilos. As células T T_H17 produtoras de IL-17 e IL-22 induzem uma resposta inflamatória intensa para eliminar patógenos difíceis de remover. As células T auxiliares foliculares retornam para os folículos linfoides, onde expressam o ligante CD40 (CD154) e secretam IL-21, além de outras citosinas, para auxiliar células B. A decisão quanto ao tipo de diferenciação a ser seguido é tomada durante os estágios iniciais da ativação das células T e depende de muitos fatores, incluindo as citosinas produzidas pelas células do sistema imunológico inato presentes no microambiente, a natureza de sinais coestimuladores e a avidez da interação TCR-MHC-antígeno. O desenvolvimento da linhagem está geralmente correlacionado com a expressão de fatores de transcrição específicos (T-bet para células T_H1, GATA3 para células T_H2 ou RORγt para células T_H17). O compromisso da linhagem não é absoluto nem terminal e é possível a transição entre diferentes tipos efetores.

As funções efetoras de células T citotóxicas são também desencadeadas pelo reconhecimento do antígeno pelo TCR. Ao reconhecerem o complexo do MHC de classe I com peptídeo apropriado, as células T $CD8^+$ induzem apoptose nas células-alvo. A célula T sofre polarização na região de contato com o antígeno, e grânulos líticos especializados são agrupados na área de contato. Uma proteína formadora de poros, a perforina, é liberada dos grânulos líticos e inserida na membrana da célula-alvo. Proteases (granzimas) são injetadas para iniciar o processo de apoptose por meio da ativação de uma cascata de enzimas. Os mecanismos desencadeados pelas células T $CD8^+$ são essencialmente idênticos aos das células NK. As células T $CD4^+$ também podem induzir a apoptose, mas por um mecanismo diferente das células T $CD8^+$. Após a ativação, elas expressam moléculas de superfície celular, tais como o ligante de Fas (CD178) e TRAIL, que iniciam a cascata apoptótica, seletivamente, em células que expressam os ligantes Fas (CD95) correspondentes ou os receptores de morte DR4 e DR5.

Células T Reguladoras

Dependendo do seu perfil de citosina, as células T $CD4^+$ têm a capacidade de fazer a regulação cruzada entre si, influenciar a diferenciação de células T e suprimir a atividade de células T efetoras. Exemplos clássicos de células T com células com atividade reguladora geradas durante a resposta imune normal são a IL-10 e as células produtoras

do fator de crescimento β (TGF-β). Além disso, os subconjuntos especializados de células T reguladoras (Treg) são caracterizados pela expressão do fator de transcrição Foxp3 (proteína P3 da caixa do *forkhead*, do inglês *forkhead box P3*). As células Treg Foxp3$^+$ que ocorrem naturalmente são geradas durante o desenvolvimento de células T no timo e reconhecidas antígenos próprios. As células Treg Foxp3$^+$ também podem se originar de células CD4$^+$ convencionais na periferia. Fenotípica e funcionalmente, as células Tregs naturais e induzíveis são indistinguíveis; o seu desenvolvimento e função dependem do Foxp3 e elas são capazes de suprimir a expansão de células T e expressam, constitutivamente, vários marcadores de superfície celular. No entanto, nenhum desses marcadores é específico para Treg, uma vez que células T ativadas também podem expressá-los. Células Tregs são importantes na tolerância periférica, por controlarem a expansão de células T autorreativas. Além disso, elas desempenham um papel na resposta imunológica aos agentes patogênicos em virtude da sua capacidade de suprimir a função efetora de células-T. Apesar dos estudos extensivos em vários modelos, o mecanismo pelo qual as funções de células Tregs *in vivo* permanecem pouco compreendidas.

Homeostasia das Células T

Uma imunidade eficaz depende da capacidade do sistema imunológico de gerar rapidamente um grande número de células T específicas para um antígeno, ainda que o espaço no compartimento das células T seja limitado. Para evitar a competição por espaço e recursos, bem como para prevenir distúrbios na diversidade das células T durante toda uma vida de exposição a antígenos, o sistema imunológico adaptativo emprega vários mecanismos de equilíbrio. Durante as últimas etapas do processo de ativação, é produzido um sinal intensamente negativo, originado da interação do antígeno de linfócito T citotóxico (CTLA) presente na molécula da célula T 4 (CD152) com o CD80/CD86 presente nas células apresentadoras de antígenos. Além disso, as células T entram em morte celular induzida por ativação. As células T CD4$^+$ ativadas começam a secretar o ligante Fas e a se tornar sensíveis à morte celular mediada pelo Fas, o que induz o suicídio por apoptose e a destruição das células T nas imediações. Esses mecanismos impõem restrições nos estágios iniciais da resposta das células T aos antígenos. Outros mecanismos controlam o rápido declínio do grande número de células T específicas depois que o antígeno é eliminado. A remoção do antígeno condutor leva à privação de citosinas e moléculas coestimuladoras; além disso, as células T privadas do fator de crescimento morrem por apoptose. Estima-se que somente 5% da população que responde a determinado antígeno sobreviva após sua depuração.

Linfócitos B

Desenvolvimento dos Linfócitos B

As células B são geradas na medula óssea. Apoiadas por um microambiente especializado de células estromais não linfoides, as células estaminais (células-tronco) linfoides diferenciam-se em células de linhagem B distintivas. Por sua vez, impulsionadas

por quimiocinas (fator derivado de células do estroma 1) e citosinas (IL-7), as células B precursoras introduzem um processo de rearranjos sequenciais rigorosamente controlados de cadeia pesada e genes de imunoglobulina de cadeia leve. Nas células pré-B, a cadeia μ da membrana está associada a uma cadeia leve substituta para formar o receptor da célula pré-B (BCR). Os sinais fornecidos por esse receptor induzem a proliferação de uma progênie que, posteriormente, irá reorganizar diversos segmentos de genes de cadeias leves.

Estima-se que somente 10% das células geradas na medula óssea atinjam o *pool* (reservatório) de circulação. As perdas se devem principalmente à seleção negativa e eliminação clonal de células B imaturas que expressam receptores contra autoantígenos. A ligação cruzada da IgM em sua superfície por autoantígenos multivalentes causa a morte das células B imaturas. Essas células B autorreativas podem ser resgatadas da morte pela substituição de cadeia leve por uma nova cadeia leve rearranjada que não é mais autorreativa (edição do receptor). Quando se tornam maduras, as células B passam a expressar em sua superfície IgD. As células B positivas para IgD ou IgM são exportadas a partir da medula óssea e povoam os tecidos linfoides periféricos (Fig. 44-5).

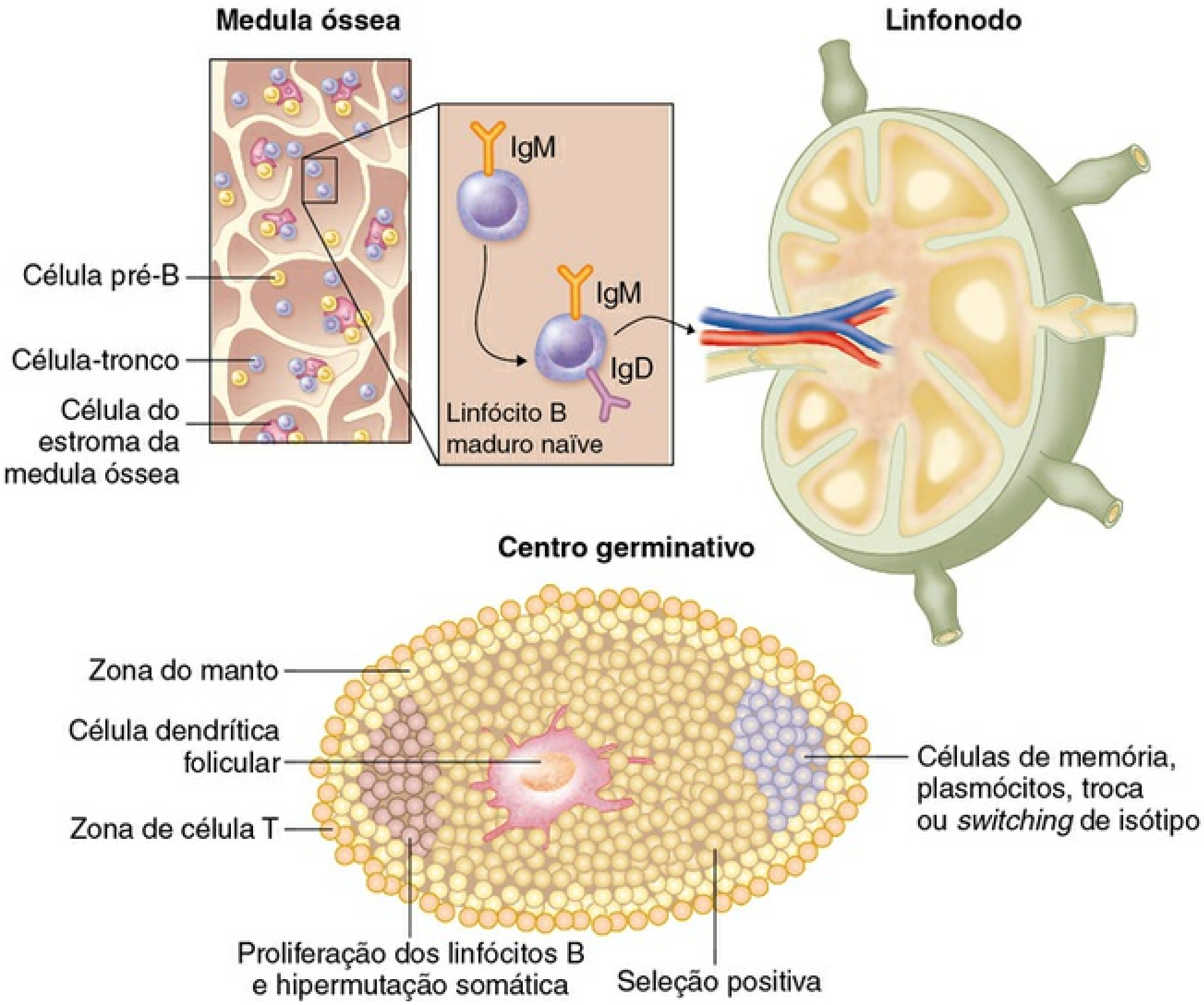

FIGURA 44-5 Desenvolvimento e diferenciação de células B.
Os estágios iniciais do desenvolvimento de células B ocorrem na medula óssea, com células que evoluem através de um programa de desenvolvimento determinado pelo rearranjo e expressão de genes de imunoglobulina (Ig). As células B imaturas com receptores para antígenos próprios multivalentes morrem na medula óssea. As células B sobreviventes coexpressam receptores de superfície de IgD e IgM. Elas são semeadas em órgãos linfoides periféricos, onde rumam para locais selecionados e recebem sinais para sobreviverem e tornarem-se células B virgens de vida mais longa. Células B ligadoras de antígeno e células B apresentadoras de antígenos, que recebem a ajuda de células T específicas de antígenos são ativadas através de moléculas secretadas e ligadas à membrana. As células B ativadas migram para os folículos, levando à formação de centros germinais (ou germinativos). As células B em centros germinativos sofrem hipermutação somática de genes de imunoglobulina; células com alta afinidade a antígenos apresentados na superfície de células dendríticas foliculares são selecionados para se diferenciarem em células B de memória ou células de plasma.

Estimulação do Linfócito B

As células B maduras são ativadas por antígenos solúveis e por antígenos ligados a células e se tornam células B efetoras secretoras de anticorpos. As células B respondem a uma grande variedade de antígenos, incluindo proteínas, polissacarídeos e lipídios. A ligação do antígeno às moléculas de IgM em sua superfície induz a aglomeração do BCR. Além da imunoglobulina de ligação a antígenos, o BCR compreende duas proteínas, a Ig-α e a Ig-β. O heterodímero de Ig-α/Ig-β funciona na transdução de sinal e iniciação das cascatas de sinalização intracelular. A composição do BCR, que tem uma unidade que se

une a ligantes e uma transdutora de sinais, e a subsequente sinalização que leva à indução do gene são semelhantes às que ocorrem com o TCR. A ativação do BCR pode ser aumentada por correceptores. Este complexo correceptor é composto de CD81, CD19 e CD21; a CD 21 se liga a fragmentos do complemento nos antígenos opsonizados.

As células B virgens ("naïve") precisam de sinais acessórios somados à ativação do receptor de imunoglobulina. Elas recebem segundos sinais de células T auxiliares ou de componentes microbianos. Os constituintes microbianos, como polissacarídeos bacterianos, podem induzir a produção de anticorpos na ausência de células T auxiliares (antígenos timoindependentes). No caso de antígenos proteicos (antígenos timodependentes), a estimulação inicial do BCR prepara a célula para uma interação subsequente com as células T auxiliares. Essas células B ativadas começam a entrar no ciclo celular; aumenta o número de moléculas em sua superfície, como a CD80 e a CD86, que também fornecem sinais coestimulatórios para as células T; determinados receptores de citosinas também são estimulados. Assim, essas células B estão preparadas para ativar células T auxiliares e para responder às citosinas por estas secretadas, embora não possam diferenciar-se em células produtoras de anticorpos na ausência de células T auxiliares.

Diferenciação do Linfócito B

A diferenciação das células B ativadas por antígenos depende da interação com as células T auxiliares. As células B usam seu receptor de antígeno não apenas para reconhecer antígenos, mas também para internalizá-los. Após o processamento dos antígenos que sofreram endocitose, os complexos peptídeos-MHC de classe II aparecem na superfície celular, na qual as células T $CD4^+$ específicas para o antígeno os detectam. Além disso, as células B expressam moléculas coestimulatórias e proporcionam condições ideais para a ativação das células T. Na ativação, as células T $CD4^+$ T expressam CD154 em sua superfície e são capazes de estimular a molécula CD40 em seu parceiro das células B. A interação CD40-CD154 é essencial para a subsequente proliferação e diferenciação de células B. As citosinas secretadas pelas células T auxiliares agem em conjunto com CD154, a fim de ampliar a diferenciação das células B e determinar o tipo de anticorpo, ao controlar a comutação do isotipo. Os isotipos influenciam muito a versatilidade dos anticorpos como moléculas efetoras e as citosinas direcionam a recombinação do isótipo, ao estimular a ativação da transcrição de genes da região constante da cadeia pesada. A diferenciação e a maturação da célula B dependente da célula T têm lugar nos centros germinais, estruturas especializadas nos tecidos linfoides secundários (Fig. 44-5). Ali, as regiões variáveis das células B são alteradas por hipermutação somática, o que leva à produção de grandes quantidades de anticorpos de alta afinidade. Subsequentemente, as células B que detêm receptores de imunoglobulinas com grande afinidade são selecionadas para sobreviver (maturação de afinidade).

Linfócitos e Tecido Linfoide

O início das respostas imunes adaptativas depende de que raras células T e células B específicas para o antígeno se encontrem com as células apresentadoras de antígenos e o

antígeno em questão. A probabilidade que ocorra o reconhecimento de um antígeno específico em um tecido por linfócitos T incomuns é baixa, uma vez que é improvável que um número suficiente de células apresentadoras de antígeno e linfócitos estejam juntas para reforçar a reação. O sistema imunológico utiliza microestruturas linfoides especializadas para levar os antígenos ao local de tráfego e de acúmulo de linfócitos. Órgãos linfoides secundários incluem o baço para antígenos transmitidos pelo sangue, os nódulos linfáticos para antígenos encontrados em tecidos periféricos e nos tecidos linfoides associados à mucosa, aos brônquios e ao intestino, onde são recolhidos antígenos a partir de superfícies epiteliais. Os linfócitos circulam através dos órgãos linfoides secundários, que procuram, de modo constante, pelo seu antígeno. O seu endereçamento linfocitário (*homing*) para órgãos linfoides secundários é facilitado por microvasos especializados, chamado de *vênulas de endotélio alto*. As várias formas de tecidos linfoides secundários desenvolveram diferentes estratégias para aprisionar o antígeno em questão. Os antígenos nos tecidos periféricos são encontrados inicialmente pelas células dendríticas, que, após a ativação, são mobilizadas para transportar o antígeno para os linfonodos regionais pela linfa. Essas células dendríticas que transportam os antígenos entram nos linfonodos pelo vaso linfático aferente e vão para as zonas ricas em células T para apresentar os antígenos a essas células. O resultado final desse processo consiste no acúmulo e na concentração do antígeno em um ambiente que pode ser examinado prontamente pelas raras células T específicas de antígenos (Fig. 44-2).

Nos linfonodos, as células B são separadas das células T e se localizam em folículos. Se as células B encontrarem suas células T auxiliares correspondentes, elas podem entrar no centro germinativo. Os centros germinativos contêm uma rede de células dendríticas foliculares que capturam partículas antigênicas ou complexos imunes nas superfícies celulares. O antígeno que ainda não foi processado é aprisionado pelas células B específicas do antígeno, processado, apresentado e reconhecido pelas células T específicas do antígeno. Essas células T fornecem citosinas e sinais de contato célula-célula para dar suporte à reação germinal do centro, um processo que inclui hipermutação somática, seleção por afinidade e comutação de isótipo (Fig. 44-5). Os centros germinativos são essenciais para gerar plasmócitos secretores de anticorpo e células B de memória.

O desenvolvimento do órgão linfoide é altamente dependente de estímulos ambientais. A relação simbiótica entre o sistema imune do hospedeiro e micro-organismos é melhor exemplificada no trato gastrointestinal. O desenvolvimento de tecido linfoide associado com o intestino depende absolutamente da colonização bacteriana. Crescente evidência sugere que interações simbióticas com o hospedeiro regulam funções imunes adaptativas ao longo da vida. Distúrbios na microbiota bacteriana e incapacidade de manter a homeostase intestinal são importantes em diversas doenças, incluindo doença inflamatória do intestino (Capítulo 143) e defeitos imunes associados ao HIV.

Memória

Uma consequência importante da imunidade adaptativa é a geração da memória imunológica, a base para a proteção ao longo da vida após a infecção primária. A indução da memória pela vacinação é um dos grandes sucessos da medicina. A memória imunológica é definida como a habilidade para responder mais rápida e eficazmente a patógenos encontrados anteriormente. Mudanças qualitativas e quantitativas nas células T e B específicas para um antígeno formam a base da memória imunológica. Como resultado direto da expansão e seleção clonais das respostas antigênicas, a frequência de células B de memória específicas para um antígeno e de células T de memória aumenta de 10 a 1.000 vezes, se comparado ao repertório de células naïves (virgens). Os mecanismos pelos quais as células T e B de memória fogem à redução clonal nos estágios finais da resposta imune primária não estão esclarecidos. Entretanto, o aumento do número de células B e T específicas para um antígeno aumenta a sensibilidade do sistema a ataques posteriores e fornece uma vantagem de 4 a 10 divisões celulares. Além do aumento de seu número, as células de memória T e B são funcionalmente diferentes de seus pares *naïves*. As células de memória têm uma vida maior e sobrevivem na presença de determinadas citosinas sem a necessidade de estimulação antigênica constante, o que garante a memória imunológica durante toda a vida da célula. As células B de memória produzem predominantemente anticorpos IgG e IgA com evidência de hipermutação somática e grande afinidade para o antígeno. A expressão na superfície celular de anticorpos de alta afinidade permite uma absorção mais eficiente de antígeno, o que aumenta a interação crucial com as células T. A alta afinidade também dá às células B da memória uma vantagem competitiva sobre as células B naïves (virgens) em ligante de antígeno, levando a uma maturação progressiva da afinidade de moléculas de anticorpos somaticamente mutantes.

Como o TCR não sofre *switching* de isótipo ou maturação de afinidade, é mais difícil distinguir as células T de memória das células T naïves ou efetoras. Em contraste com as células efetoras, as células T da memória carecem de marcadores de ativação e necessitam de estimulação de antígeno para recuperar funções efetoras. Em contraste com as células T naïves, elas têm um limiar de ativação menor e são menos dependentes de sinais coestimulatórios. Basicamente, suas necessidades para estimulação antigênica são menores e seu tamanho clonal é maior, permitindo respostas rápidas e eficazes a um encontro posterior com o antígeno. As células T de memória reassumem suas funções efetoras sem a necessidade de divisões celulares.

Tolerância Imunológica e Autoimunidade

A ausência de resposta a antígenos próprios é uma propriedade fundamental do sistema imunológico e uma condição *sine qua non* para manter a integridade tecidual do hospedeiro. A distinção próprio/não próprio é relativamente simples para o sistema imunológico inato, em que os receptores para moléculas altruístas são geneticamente codificados e evolutivamente selecionados. A distinção próprio/não próprio é muito mais

complexa para o sistema imunológico adaptativo, no qual receptores específicos para o antígeno são gerados aleatoriamente e todos os antígenos podem ser reconhecidos. O sistema imunológico adaptativo deve adquirir a habilidade de distinguir o próprio do não próprio. Diversos mecanismos, chamados coletivamente de *tolerância*, são usados para esse fim. A tolerância é específica para cada antígeno; sua indução necessita do reconhecimento do antígeno pelos linfócitos em uma situação particular. A falha da autotolerância resulta em respostas imunes contra autoantígenos. Tais reações são denominadas *autoimunidade* e podem dar origem a doenças inflamatórias crônicas autoimunes.

Podem ser distinguidos mecanismos de tolerância central e periférica. Na tolerância central, linfócitos autorreativos são eliminados durante o desenvolvimento. Esse processo de seleção negativa é particularmente importante para as células T. Durante o desenvolvimento tímico, as células T que reconhecem o antígeno com afinidade elevada, em antígenos específicos que, constitutivamente, se manifestam em células apresentadoras de antígenos, são eliminadas. A tolerância central para as células B segue os mesmos princípios. O reconhecimento de antígenos pelas células B em desenvolvimento na medula óssea induz apoptose. A seleção negativa é especialmente importante para as células B que reconhecem antígenos multivalentes, porque elas não dependem da ajuda das células T e não podem ser controladas na periferia.

Nem todas as células T que reagem a autoantígenos sofrem eliminação central; alguns antígenos não são encontrados em densidade suficiente no timo. As células T são seletivas para autoantígenos (seleção positiva) e possuem um certo grau de autorreatividade necessária para sua sobrevivência. Os mecanismos de tolerância da célula T periférica incluem anergia, eliminação periférica, ignorância clonal e supressão de respostas imunes por células T reguladoras. A anergia das células T é passageira e mantida ativamente. Ela é induzida se as células T $CD4^+$ reconhecerem antígenos sem receberem outros sinais coestimulatórios Em geral, moléculas envolvidas na coestimulação estão restritas às células apresentadoras de antígenos, e sua expressão é dependente de ativação. O reconhecimento do antígeno em células imaturas apresentadoras de antígenos em repouso ou em qualquer outra célula que não seja célula apresentadora de antígenos periféricos resulta em anergia. As células dendríticas imaturas residentes no tecido precisam ser ativadas por citosinas ou pelo reconhecimento de PAMPs para estimular e não “anergizar” células T. A eliminação periférica é induzida como consequência da hiperestimulação. A hiperestimulação das células T (p. ex., por doses elevadas de antígenos e altas concentrações de IL-2) estimula preferencialmente as vias de ativação da apoptose e leva à eliminação das células T específicas para o antígeno. Esse mecanismo pode ser responsável pela eliminação das células T específicas para uma variedade de antígenos próprios periféricos e para antígenos estranhos presentes em grande quantidade durante a infecção. Apesar de a indução da anergia e a morte celular induzida serem consequências diretas do reconhecimento antigênico, o terceiro mecanismo de tolerância, a ignorância clonal, não é tão bem compreendido. A ignorância clonal é definida como a presença de linfócitos autorreagentes que não reconhecem ou não respondem a antígenos periféricos. Essas

células permanecem responsivas a ataques antigênicos nas condições apropriadas. Um exemplo de ignorância clonal é a falta de reação aos antígenos capturados e que não têm acesso ao sistema imunológico. No entanto, deve haver outros mecanismos, porque a ignorância clonal também tem sido demonstrada em antígenos acessíveis. As células Tregs desempenham um papel central na manutenção da tolerância periférica. Durante uma resposta imune, as células T podem adquirir a capacidade de produzir citosinas reguladoras, tais como o TGF-β, IL-10 ou IL-4, que diminuem ou suprimem as respostas imunes. Um subconjunto específico de células Tregs, células T Foxp3 $CD4^+$, tem sido identificado e caracterizado. Aproveitar as frequências e a função dessas células pode oferecer uma abordagem promissora para restaurar a tolerância periférica no tratamento de doenças autoimunes ou facilitar a tolerância a transplantes; a sua eliminação ou supressão funcional pode potencializar a imunoterapia do cancro.

A tolerância periférica das células B é mantida pela ausência de células T auxiliares. As células B precisam dos sinais das células T para sua diferenciação em células efetoras. Os linfócitos B que reconhecem antígenos próprios na periferia, na ausência de células T auxiliares, tornam-se anérgicos ou são incapazes de entrar nos folículos linfoides, nos quais poderiam receber ajuda das células T, sendo, então, excluídos da resposta imune.

A geração e a manutenção da própria tolerância podem falhar, caso em que as respostas autoimunes são geradas. Em geral, as doenças inflamatórias crônicas induzidas por quebra da autotolerância ocorrem em aproximadamente 5% da população geral. Pode-se argumentar que, em face da complexidade da regulação, as doenças autoimunes já não são frequentes. Acredita-se que a maioria das doenças autoimunes resulta da disfunção do sistema imunológico adaptativo. Muitos modelos de autoimunidade se baseiam na hipótese de que a anergia periférica foi interrompida. A expressão aberrante de moléculas coestimuladoras em células apresentadoras de antígenos amadoras, ou a ativação inadequada de células dendríticas residentes no tecido, prepara o palco para a indução de respostas de células T "proibidas". Além disso, as células B autorreativas que reconhecem antígenos próprios complexados com antígenos estranhos podem engolir esse complexo e receber a ajuda de células T específicas para o antígeno estranho. A autoimunidade também pode aparecer, se a ignorância periférica for destruída. Isso poderia acontecer se as barreiras teciduais se rompessem e os antígenos que geralmente não têm acesso ao sistema imunológico, como os antígenos do sistema nervoso central ou do olho, se tornassem acessíveis. Os mecanismos de tolerância, como a anergia ou a ignorância clonal, também podem falhar se os antígenos estranhos forem diferentes o bastante dos antígenos próprios para iniciar uma resposta imune, mas suficientemente semelhantes para que as células T ativadas estimulem as funções efetoras das células T e B (mimetismo molecular).

Leituras sugeridas

Bonilla, F. A., Oettgen, H. C. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:S33–S40. *Revisão concisa da compreensão atual dos mecanismos de imunidade adaptativa.*

Delano, M. J., Thayer, T., Gabrilovich, S., et al. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection. *J Immunol*. 2011; 186:195–202. *Sepsis prejudica a imunidade inata e aumenta a susceptibilidade a infecções*

secundárias.

Iwasaki, A., Medzhitov, R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010; 327:291–295. *Revisão dos mecanismos pelos quais o reconhecimento imunológico inato específico do patógeno ativa respostas imunes específicas de antígenos.*

Littman, D. R., Rudensky, A. Y. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*. 2010; 140:845–858. *Discussão de como o equilíbrio imune é conseguido por meio de interações de diferentes classes de linfócitos T com atividades pró ou anti-inflamatórias no contexto de fatores genéticos e ambientais.*

Von Boehmer, H., Melchers, F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2010; 11:14–20. *Discussão de como as falhas em pontos de verificação do desenvolvimento de células B e T resultam em autoimunidade.*

45

Complexo principal de histocompatibilidade

Peter K. Gregersen

Antígenos leucocitários humanos

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) ocupa uma posição única na relação da clínica médica com a imunologia e a genética. Centenas de fenótipos clínicos e doenças foram associados aos genes localizados no MHC. O mais importante desses genes codifica os antígenos leucocitários humanos (HLAs, do inglês *human leukocyte antigens*): uma família de proteínas presente na superfície essencial das células para as funções imunológicas normais. Os genes do HLA apresentam um altíssimo grau de variação genética entre os indivíduos de dada população e tal variabilidade é responsável por grande parte das diferenças individuais observadas na resposta imune. Esses efeitos na resposta imunológica estão, por sua vez, relacionados com as diferenças individuais na suscetibilidade a uma série de doenças autoimunes, inflamatórias e infecciosas. Assim, a variabilidade estrutural das próprias moléculas do HLA é subjacente à maioria (não a todas) das associações de doenças do HLA relatadas ao longo das últimas três décadas.

Estrutura das Moléculas de HLA

A descoberta da estrutura cristalográfica dos raios x de uma molécula de HLA teve um impacto importante na compreensão da base molecular de reconhecimento imunológico pelas células T. Um diagrama de fitada estrutura de uma molécula de HLA de classe I é mostrado na Figura 45-1. A molécula contém uma fenda de ligação de peptídeo formada pelos dois domínios distais de membrana (α_1 e α_2) da cadeia pesada de HLA de classe I, como visto na vista lateral na Figura 45-1A. Uma vista do topo da fenda é mostrada na Figura 45-1B, que pode ser pensada como a "vista de células-T" da molécula de HLA. Ele ilustra que a base da fenda de ligação do peptídeo é formada por folhas β-pregueadas, com duas estruturas α-helicoidais formando os lados da fenda. No momento, sabe-se que o receptor do linfócito T interage fisicamente tanto com a molécula de HLA quanto com a ligação peptídica na fenda para formar um "complexo trimolecular" (E-Fig. 45-1). Assim, não é surpresa que as diferenças estruturais nas moléculas de HLA, principalmente nos aminoácidos que cercam a fenda de ligação peptídica, desempenhem grandes papéis em muitas doenças imunomediadas.

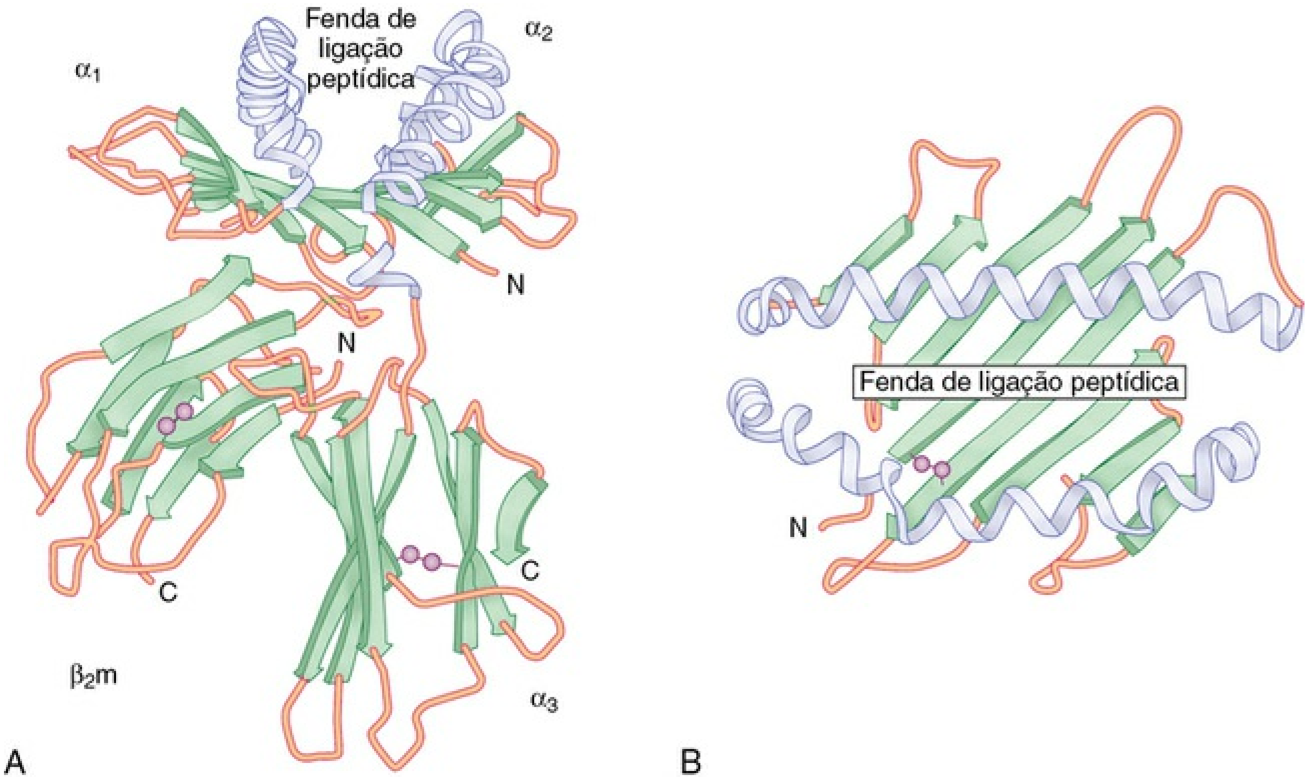

FIGURA 45-1 Duas visões de uma molécula de HLA classe I.
A, Um diagrama de fita que mostra a estrutura cristalográfica de raios X de uma molécula de HLA classe I (vista lateral). As estruturas *β-strand* estão indicadas por *setas verdes grossas* (orientadas em uma direção de amino para carbóxi), enquanto os ciclos de ligação estão indicados por *linhas finas*. As hélices α são mostradas flanqueando uma fenda de ligação de peptídeo, na parte superior (porção distal da membrana) da molécula. A base (porção próxima da membrana) da molécula é formada pela associação não covalente entre o domínio α3 da cadeia de classe I α e β_2-microglobulina (β_2m). **B,** Vista do topo da molécula que salienta que a base da fenda de ligação do peptídeo consiste de folhas β-pregueadas flanqueadas por estruturas α-helicoidais. C = C terminal; N = N-terminal. (Adaptado de Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoi B, *et al.* Structure of the class I histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature*. 1987;329:506-512.)

Propriedades das Isoformas de HLA de Classes I e II

Há duas isoformas principais das moléculas de HLA, chamadas *classe I* e *classe II*. Ambas são ancoradas na membrana celular e contêm uma fenda de ligação do peptídeo semelhante à mostrada na Figura 45-1. No entanto, as suas características estruturais e funcionais específicas diferem, como sintetizado na Tabela 45-1 (E-Fig. 45-2). No caso de moléculas de classe I, uma cadeia *α* altamente variável (45 kD) forma um heterodímero não covalente com uma β_2-microglobulina não variável (12 kD) e é fixada à célula por um único segmento transmembranar na cadeia *α*. Em contrapartida, as moléculas de HLA de classe II são formadas por heterodímeros das cadeias *α* (32 kD) e β (28 kD) e, em muitos casos, ambas as cadeias exibem variabilidade estrutural entre os indivíduos. As moléculas de HLA de classe I são expressas em praticamente todas as células nucleadas. Já as moléculas de HLA de classe II são encontradas em populações celulares mais restritas, incluindo linfócitos B, monócitos, macrófagos, células dendríticas e outras células apresentadoras de antígeno “profissionais”, como, por exemplo, as células de Langerhans presentes na pele. Alguns subtipos de linfócitos T também apresentam moléculas de classe II. Além disso, essas moléculas são expressas no epitélio do timo, no

qual estão envolvidas com a seleção tímica do repertório de receptores das células T (ver adiante). O tamanho dos peptídeos que se ligam às moléculas de HLA de classe I é limitado a 8 a 9 aminoácidos de comprimento, enquanto os peptídeos apresentados pelas moléculas de classe II são mais longos e têm tamanho mais variável, com 10 a 20 aminoácidos. As moléculas de HLA de classe I costumam apresentar peptídeos a serem reconhecidos por linfócitos T $CD8^+$, como ocorre nas respostas citotóxicas mediadas por essas células, em tecidos infectados por vírus. Por outro lado, as moléculas de HLA de classe II estão principalmente envolvidas na apresentação de peptídeos antigênicos a linfócitos T $CD4^+$.

Tabela 45-1

Comparação de características estruturais e funcionais de isótipos de HLA de classes I e II

CARACTERÍSTICA	HLA DE CLASSE I	HLA DE CLASSE II
Estrutura da cadeia de heterodímero	Cadeia 45-kD α 12-kD β_2-microglobulina	Cadeia 34-kD α Cadeia 28-kD β
Distribuição do tecido	Todas as células nucleadas	Células apresentadoras de antígenos (monócitos, células B, células dendríticas, células de Langerhans), epitélio do timo e algumas células T; podem ser induzidas em outros tipos de células por interferon-γ
Tamanho de peptídeos ligados	8-9 aminoácidos	10-20 aminoácidos
Peptídeos da fonte	Citosólica	Endossomal
Funções	Apresentação de peptídeos antigênicos para células T $CD8^+$; ligantes para os receptores das células "*natural killer*" (ou exterminadoras naturais)	Apresentação de peptídeos antigênicos para células T $CD4^+$

As fontes dos antígenos apresentados pelas moléculas de HLA de classes I e II são bastante distintas. No caso das moléculas de classe I, os peptídeos ligados são derivados do citosol e carreados nessas moléculas durante sua síntese no retículo endoplasmático. Dessa forma, tanto peptídeos virais quanto os do próprio hospedeiro podem ser apresentados na fenda; além disso, é necessário um peptídeo para o dobramento apropriado das moléculas de HLA de classe I e sua expressão na superfície celular. Por outro lado, as moléculas de HLA de classe II apresentam peptídeos presentes em endossomos e seu carreamento para essas moléculas ocorre em vesículas endocíticas. Esses peptídeos são provenientes de fontes exógenas à célula, como proteínas solúveis, partículas, detritos celulares ou organismos inteiros. Nos linfócitos B, as imunoglobulinas de superfície podem facilitar a internalização de antígenos altamente específicos, enquanto em macrófagos e outras células apresentadoras de antígeno a endocitose e a fagocitose medeiam outras internalizações antigênicas menos específicas. Micobactérias e outros parasitas intracelulares, como a *Leishmania*, replicam-se em

compartimentos vesiculares da célula e, dessa forma, os peptídeos de tais agentes costumam ser apresentados em moléculas de classe II.

Organização das Moléculas de HLA

Mapa genético de genes HLA

O MHC está contido em uma região de 3,6 milhões de pares de bases localizada no cromossomo 6p21 e codifica mais de 200 genes diferentes, dos quais cerca de 40% parecem desempenhar algum papel na função imune. A Figura 45-2 mostra um mapa simplificado dos principais *loci* de HLA. As regiões dos HLAs de classes I e II são separadas por uma área com alta densidade gênica, frequentemente chamada de MHC *central*. Essa região central codifica um número de genes de importância imunológica, incluindo vários componentes do complemento e o fator de necrose tumoral α e β, para nomear apenas alguns. As cadeias pesadas de classe I para HLA-A, HLA-B e HLA-C são codificadas no lado telomérico do MHC, juntamente com um número de outras moléculas semelhantes às de classe I, como mostrado na Figura 45-2. A região do HLA de classe II é consideravelmente mais complicada, com múltiplas cadeias α e β codificadas para cada um dos principais isotipos de HLA de classe II: HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. Destes, o HLA-DR exibe uma complexidade ainda maior, em que é observada uma diferente organização gênica de cadeias β, dependendo de seu haplótipo particular.

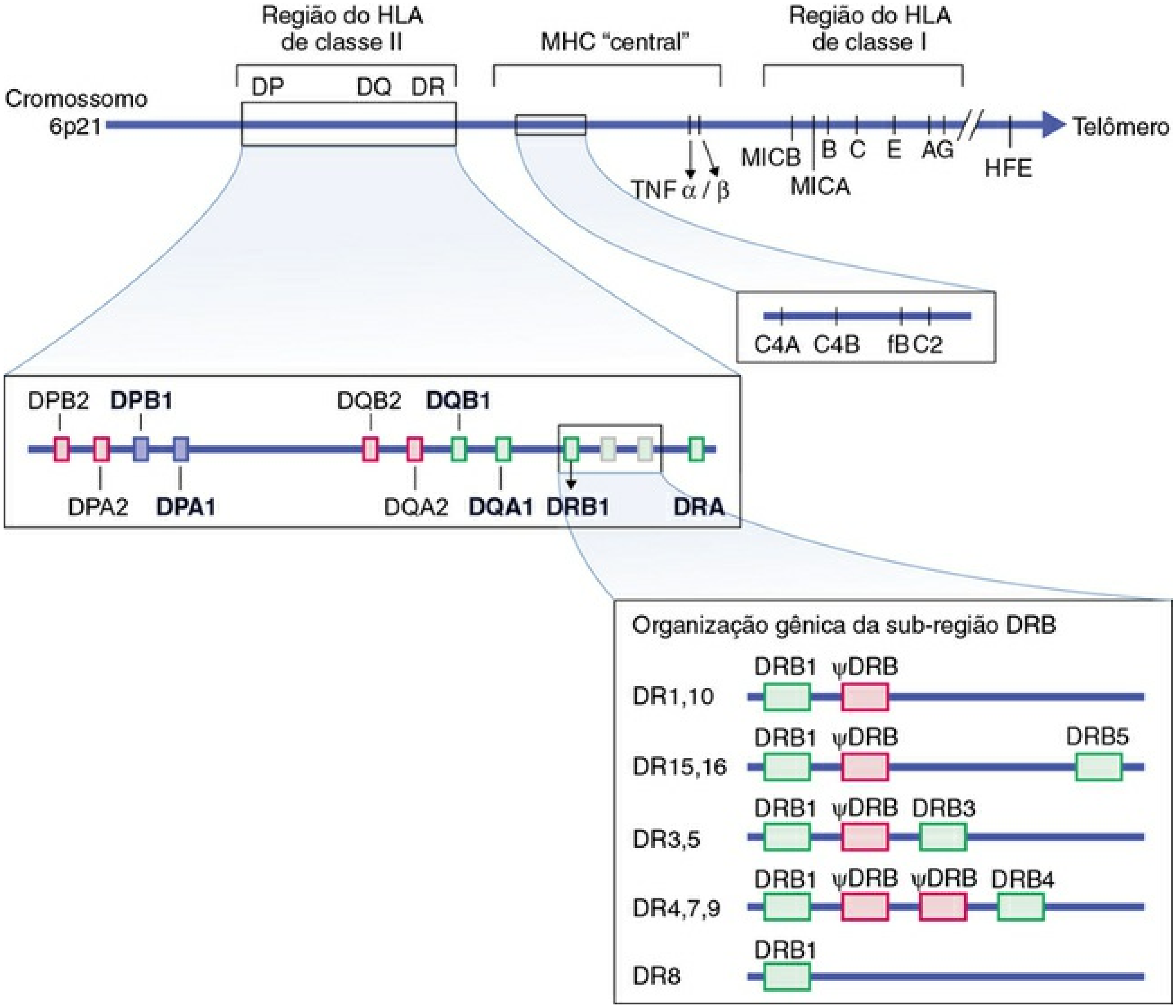

FIGURA 45-2 Mapa do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) que mede aproximadamente 3,5 milhões de pares de bases no braço curto do cromossoma 6. As moléculas de HLA de classe I e classe II são codificadas em regiões distintas do MHC. A região do HLA de classe II contém três sub-regiões: DR, DQ e DP. Cada uma dessas sub-regiões contém um número variável de genes da cadeia α e β. Os *loci* de HLA de classe II com produtos de proteínas funcionais conhecidos são identificados em negrito. No caso de DR, diversos números de genes DRB estão presentes em diferentes haplótipos, alguns dos quais são pseudogenes não funcionais (ψ). Uma síntese do mais comum deles é mostrado na *caixa*. Cada uma das sub-regiões DQ e DP contém um par de genes de cadeia α e β. A região de HLA de classe I contém os três genes "clássicos" HLA-A, HLA-B e HLA-C, como também outras moléculas relacionadas "não clássicas" de classe I, tais como MICA, MICB, HLA-E e HLA-G. O gene para a hemocromatose familiar (HFE) é encontrado apenas telomérico à região do HLA de classe I, cerca de 3 milhões de pares de bases afastado de HLA-A. O MHC "central" também contém um número de genes relacionado com a função imunológica, inclusive os componentes do complemento (C4A, C4B, C2 e fator B), como também o fator de necrose tumoral-α (TNF) - e β. Não estão mostrados na figura mais de 100 genes adicionais, muitos dos quais estão localizados no MHC central. Uma listagem completa de genes codificados do MHC pode ser encontrada em Horton R, Wilming L, Rand V, *et al.* Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004;5:889-899. Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004;5:889-899.

Nomenclatura dos Tipos de HLA e Padrões das Variações Sequenciais Alélicas

Além da complexidade organizacional da região do HLA, a nomenclatura dos tipos de

HLA de diferentes alelos em cada *locus* apresenta alguns desafios para aqueles que não dominam completamente o tema. Na década passada, centenas de alelos de HLA foram sequenciados e cada variante de alelos do HLA foi definida por seu *locus* e sua sequência. Por exemplo, B*2701 indica o alelo 2701 no *locus* do HLA-B; e DRB1*0401, o alelo 0401 no *locus* do DRB1. A princípio, essa nomenclatura é bastante direta. Porém, existem muitos alelos diferentes em cada um desses loci; por exemplo, mais de 100 alelos foram identificados no *locus* HLA-B e uma diversidade similar de alelos é observada em HLA-A e HLA-C, assim como em muitos dos *loci* do HLA de classe II. As relações de sequência entre alelos são complexas e informativas para a compreensão de associações de HLA à doença, além disso, a nomenclatura reflete isso em algum grau. Portanto, vale a pena entender as origens destas convenções denominadoras.

A nomenclatura atual dos HLAs contém traços da história inicial da tipificação dessas moléculas. A abordagem sorológica foi inicialmente utilizada para a tipagem do HLA. A variação proteica dessas moléculas é altamente imunogênica entre os indivíduos; portanto, os aloantissoros tipificadores podem ser derivados de múltiplos doadores transfundidos (que sintetizam anticorpos responsivos às moléculas de HLA presentes nos leucócitos do doador) ou de mulheres multíparas (que normalmente sintetizam anticorpos contra antígenos paternos expressos pelo feto). Assim, ao se rastrear um grande número de indivíduos, os painéis de aloantissoros foram desenvolvidos como os primeiros reagentes de tipagem de HLA. Esses soros tipificadores originais não distinguiam todas as variações de um *locus* em particular e agora é sabido que a tipificação sorológica, na verdade, detecta grandes grupos de alelos estruturalmente relacionados. Por exemplo, o alelo sorologicamente definido por HLA-DR4 contém mais de 30 diferentes alelos no *locus* DRB1, embora poucos desses alelos sejam comuns na população. A Tabela 45-2 resume os principais grupos alélicos no *locus* DRB1 e mostra a relação entre a tipificação sorológica original e os vários grupos alélicos definidos em nível sequencial. Para alguns grupos de alelos, como o HLA-DR3, existe uma pequena diversidade dentro do grupo, dependendo da população; assim, quase todos os europeus caucasianos carregam exatamente um tipo de alelo DR3, o DRB1*0301. Como resultado, o termo *DR3* é muitas vezes utilizado na conversão para se referir ao alelo DRB1*0301 e é razoavelmente preciso quando se trata de população branca (caucasiana). Em contrapartida, *DR4* poderia se referir a qualquer um dos vários alelos diferentes (Tabela 45-2).

Tabela 45-2

Resumo dos principais grupos de alelos no *locus* DRB1 e sua relação com alelos comuns DRB1 definidos no nível sequencial

Grupos de Alelos (Tipagem)		
GRUPOS PRINCIPAIS	"DIVISÕES" SOROLÓGICAS	EXEMPLOS DE ALELOS COMUNS (INDIVÍDUOS CAUCASIANOS DO NORTE DA EUROPA) DEFINIDOS SEQUENCIALMENTE*
DR1		DRB1***0101**, 0102, 0103
DR2	DR15	DRB1***1501**, 1502
	DR16	DRB1*1601
DR3		DRB1***0301**
DR4		DRB1***0401**, 0402, 0403, 0404, 0405, 0406, 0407, 0408
DR5	DR11	DRB1*1101, 1102, 1103, 1104
	DR12	DRB1*1201
DR6	DR13	DRB1*1301, 1302, 1303
	DR14	DRB1*1401
DR7		DRB1***0701**
DR8		DRB1*0801, 0802, 0803, 0804, 0806
DR9		DRB1*0901
DR10		DRB1*1001

*Os alelos em negrito são encontrados em, pelo menos, 10% da população.

De Williams F, Meenagh A, Single R, *et al.* High resolution HLA-DRB1 identification of a Caucasian population. *Hum Immunol*. 2004;65:66-77.

Além da existência de um grande número de alelos em cada *locus*, a frequência de distribuição desses alelos é altamente variável nas populações humanas. Como mostrado na Tabela 45-2, cinco alelos DRB1 predominam nas populações brancas (caucasianas) do norte da Europa (mostradas em negrito), com frequências que variam entre 10% e 30%. Essa distribuição de frequência seria bem diferente em um grupo populacional diferente, mesmo entre os subgrupos caucasianos, como uma comparação entre populações europeias do norte e do sul. As diferenças populacionais enfatizam a importância de combinar controles para casos de origem étnica quando se comparam as frequências alélicas entre eles.

Associações de HLAs às Doenças: O Conceito de Suscetibilidade às Doenças

Na Tabela 45-3 encontra-se um exemplo representativo de algumas associações bem-estabelecidas entre os HLAs e as doenças humanas. A maioria desses estudos foi conduzida como estudo de controle de caso, em que a frequência de alelos foi comparada em indivíduos com controles devidamente pareados. O pareamento dos controles é uma

parte crítica do planejamento experimental, já que os alelos de HLA podem diferir muito entre diferentes populações; consequentemente, muitos dos primeiros relatos na literatura mostraram-se falsos- positivos. Ainda assim, centenas de doenças e fenótipos de relevância médica apresentam associações confirmadas com alelos de HLA.

Tabela 45-3

Associações selecionadas de HLA a doenças humanas

DOENÇA	PRINCIPAL ASSOCIAÇÃO DO HLA (GRUPO DE ALELOS OU HAPLÓTIPOS)	RISCO RELATIVO/RISCO RELATIVO APROXIMADO/EFEITO
DOENÇAS AUTOIMUNES		
Diabetes tipo 1	DR3-DQ2 DR4-DQ3	10
Esclerose múltipla	DR2-DQ1	3-5
Doença celíaca	DR3-DQ2	30
	DR4-DQ3	
Artrite reumatoide	DR1, DR4	2-5
Lúpus eritematoso sistêmico	DR2, DR3, DR8	2-10
Espondilite anquilosante	B27	100
Psoríase	Cw6	10
DOENÇAS INFECCIOSAS		
Evolução para AIDS	B35	2-3
Malária grave	B53	0,5 (de proteção)
Infecção por hepatite C transitória *versus* persistente	DR11-DQ3	5-10
OUTROS		
Hemocromatose	A3	10
Reação adversa a medicamentos (alopurinol)	B58	>100
Câncer do colo do útero (cervical)	DR11-DQ3	2-3

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HFE = gene da hemocromatose hereditária.

Como mostrado na Tabela 45-3, a força de muitas dessas associações patológicas é modesta, com um risco relativo (RR) estimado de 10 ou menos. Portanto, os alelos de HLA conferem um estado de suscetibilidade, ou risco, para a doença. Uma vez que os alelos de risco do HLA costumam ser bem comuns nas populações e as doenças são relativamente incomuns, muitos indivíduos que carregam esses alelos de risco não vão contrair a doença. Por outro lado, um número substancial de indivíduos doentes não carreia o alelo de HLA relacionado com o risco. Assim, do ponto de vista prático, a tipificação isolada do HLA não é muito útil no ambiente clínico para a maioria dos propósitos diagnósticos. Mesmo para uma doença como a espondilite anquilosante (Capítulo 273), em que o risco relativo chega a 100, a doença se desenvolverá em apenas

uma fração dos indivíduos que possuam o HLA-B27, já que a frequência desse alelo na população branca é de, aproximadamente, 8%. Ao se confrontar um paciente com os sintomas típicos da espondilite anquilosante, o teste para B27 pode ser de confirmação; no entanto, não é de diagnóstico por si só, porque a predominância de espondilite anquilosante é muito baixa (aproximadamente 0,12%) na população. A associação recentemente descrita de B57 com reações adversas ao abacavir é um dos primeiros exemplos em que o teste de HLA pode ser diretamente útil em um quadro clínico. O conhecimento dessa associação tem demonstrado atualmente que reduz a incidência de reações em populações tratadas.

Esse padrão de associação, em que os alelos de HLA conferem um estado de risco ou suscetibilidade às doenças, implica que outros fatores devam estar envolvidos para que uma doença realmente se manifeste. De modo geral, os demais fatores incluem outros genes, fatores ambientais e outros fatores não genéticos, como eventos estocásticos ou epigenéticos que podem ocorrer em qualquer momento do desenvolvimento. Rearranjos somáticos de genes que codificam receptores dos linfócitos T e B são um exemplo desses processos estocásticos. Esses fatores explicam porque as taxas de concordância de muitas doenças autoimunes em gêmeos homozigóticos estão apenas na faixa de 30%, muito embora essas doenças exibam associações genéticas significativas com alelos de HLA específicos e tenham forte componente genético. A predisposição genética conferida pelo MHC é apenas parte de uma contribuição genética geral para a maioria das doenças autoimunes, e os componentes do MHC variam em importância, dependendo da doença em particular.

Desequilíbrio de Ligação

Entender o conceito de desequilíbrio de ligação é crucial para a interpretação apropriada das associações de HLA ou mesmo quaisquer associações genéticas com doenças humanas. O termo *desequilíbrio de ligação* é usado para descrever o fato de que alelos em loci adjacentes costumam ser encontrados juntos no mesmo segmento cromossômico, ou haplótipo, de forma mais frequente do que se poderia por acaso prever. Este fenômeno ocorre em todo o genoma, e o MHC não é exceção. Na verdade, devido ao alto grau de diversidade alélica nos loci de HLA, o padrão de desequilíbrio de ligação entre os alelos de HLA pode ser bastante complicado e, assim, como os próprios alelos, costuma variar entre os diferentes grupos populacionais. Na maioria das populações brancas, por exemplo, o alelo DRB1*0301 é quase sempre encontrado no mesmo haplótipo que o alelo DQB1*0201 no *locus* DBQ1. (Note que o *locus* DQB1 fica várias centenas de milhares de pares de base distante do *locus* DRB1; Fig. 45-2.) Da mesma forma, os alelos DR4 (no DRB1) são muitas vezes considerados desequilíbrio de ligação com DQB1*0302. Ambos os haplótipos estão associados ao diabetes tipo 1 (Tabela 45-3).

Ocasionalmente, o desequilíbrio de ligação pode estender-se a segmentos cromossômicos muito longos. Um haplótipo comum nas populações caucasianas do norte da Europa, por exemplo, estende-se por muitos milhões de pares de bases e contém os alelos de HLA A*0101-B*0801-DRB1*0301-DQB1*0201, geralmente chamado haplótipo *A1-B8-DR3* ou *8,1*. Esse haplótipo específico é responsável por cerca de um terço de todos

os haplótipos de uma população caucasiana nos EUA e é de particular interesse, pois está associado a uma variedade de doenças, algumas das quais estão relacionadas na Tabela 45-4. Uma vez que haplótipos como esses são herdados como uma unidade, pode ser difícil determinar quais genes específicos no haplótipo são efetivamente responsáveis pela associação da doença em uma dada população.

Tabela 45-4

Doenças e fenótipos associados ao haplótipo A1-B8-DR3 (8,1)

Doenças e fenótipos associados ao haplótipo A1-B8-DR3 (8,1)
Deficiência de IgA
Imunodeficiência variável comum
Miastenia grave
Dermatite herpetiforme
Artrite reumatoide (porção central do haplótipo 8,1 apenas)
Rápida perda de células T $CD4^+$ em infecção por HIV
Resposta baixa de anticorpos à imunização da hepatite B
Aumentos (fator de necrose tumoral) ou reduções (interleucina-5) na produção de citosinas *in vitro*

Há várias possíveis explicações para o desequilíbrio de ligação. Em parte, isso reflete o fato de que a recombinação meiótica no genoma é descontínua e alguns *loci* apresentam baixas taxas de recombinação entre si, como ocorre entre os *loci* DRB1 e DQB1. Além disso, as migrações populacionais podem introduzir haplótipos em novos grupos populacionais e, portanto, gerar haplótipos "fundadores" comuns. Por fim, alguns haplótipos podem ser mantidos intactos, em virtude da seleção. Pode ser, por exemplo, que a combinação de genes encontrada no haplótipo A1-B8-DR3 confira uma vantagem quanto à sobrevivência. Independentemente da razão de base, é importante lembrar que qualquer associação de HLA pode refletir o desequilíbrio de ligação com outro alelo em outro *locus* no mesmo haplótipo.

Associações do HLA a Doenças Autoimunes e Infecciosas

Grande parte das doenças autoimunes exibe alguma associação aos alelos de HLA de classe II, embora, devido ao desequilíbrio de ligação, nem sempre seja claro qual *locus* é realmente responsável pela associação. No caso do diabetes tipo 1, a maior parte da evidência sugere que os alelos no *locus* HLA-DQ desempenham um papel predominante em virtude de substituições específicas de aminoácidos que estão presentes em diferentes alelos DQB1; pensa-se que o ácido aspártico na posição 57 do aminoácido da cadeia DQβ é de particular importância. A artrite reumatoide é outra doença autoimune em que as bases moleculares de associações de HLAs de classe II têm sido parcialmente

elucidadas. Nesse caso, uma série de alelos DRB1, incluindo o DRB1*0101, *0401, *0404, *0405, compartilha uma sequência comum de aminoácidos (Q-K ou R-R-A-A) nas posições de 70 a 74 da cadeia DRβ1, localizada na borda da fenda de ligação peptídica (Fig. 45-1). Essa sequência é conhecida como o *epítopo compartilhado* e fornece uma explicação unificadora envolvente para os padrões de complexos de associações entre os HLA-DR e a artrite reumatoide. No entanto, tanto para o diabetes tipo 1 quanto para a artrite reumatoide, existem exceções a essas observações e certas combinações de alelos de HLA podem conferir graus muito elevados de risco. Para a maioria das doenças associadas aos HLAs, a base molecular exata da associação ainda não foi definitivamente estabelecida, e, em alguns casos, mesmo o *locus* responsável permanece incerto (Tabela 45-3). Para a espondilite anquilosante, parece que a maioria das variações alélicas do HLA-B27 está associada à doença. Dados genéticos recentes sugerem que o alelo C*0601 é responsável pela psoríase. Porém, no lúpus eritematoso sistêmico e na esclerose múltipla, a importância relativa dos alelos DRB1 contra os DQB1 não está clara.

Para doenças infecciosas, como o papel do HLA-B35 na evolução da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), há, novamente, evidências de que certos resíduos de aminoácidos na molécula de HLA-B são especialmente importantes. Os aminoácidos que distinguem alelos de risco (B*3502, B*3503) dos não associados ao risco (B*3501) alteram a estrutura do "bolso" dentro da fenda de ligação peptídica em várias proteínas HLA-B35 e, dessa forma, podem afetar os tipos de antígenos peptídicos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) que se ligam a esses alelos. Outros alelos HLA-B, como o B27 e o B58, protegem contra a progressão do HIV, aparentemente por mecanismos similares. Além das associações de HLA-B com resultado positivo para o HIV, ainda não foram definidas explicações estruturais específicas para a maioria das associações de HLA com doenças infecciosas.

Mecanismos que Explicam as Associações entre o HLA e as Doenças

É justo dizer que os mecanismos responsáveis pelas associações entre o HLA e as doenças ainda não foram totalmente explicados para qualquer enfermidade. Além disso, esses mecanismos diferem claramente entre as diferentes patologias. Porém, há duas categorias gerais de mecanismos que se acredita serem importantes. Primeiro, um padrão de resposta imunológica, ou falta dessa resposta imunológica, pode estar relacionado com a capacidade que as moléculas de HLA de um indivíduo têm de ligarem e apresentarem peptídeos antigênicos (estranhos ou próprios) a células T. Esse mecanismo é muitas vezes designado como *seleção determinante*, o que significa que as moléculas de HLA estão envolvidas na seleção sobre quais determinantes antigênicas são escolhidas para apresentação a células T responsivas. Como mencionado anteriormente, isso provavelmente subjaz as associações contrastantes entre o alelo HLA-B e a evolução da AIDS.

Um mecanismo alternativo evoca o papel de moléculas de HLA na regulação da seleção tímica do repertório de linfócitos T maduros. Durante o desenvolvimento tímico, os timócitos podem tanto sobreviver quanto morrer por apoptose, na dependência, em grande parte, de sua habilidade de reconhecer moléculas de HLA "próprias" (associadas

a peptídeos "próprios") no epitélio do órgão ou em outras células apresentadoras de antígeno presentes no timo. Esse reconhecimento é mediado através do receptor de células T α/β. Assim, o repertório estrutural de receptores de células T na população de células T circulantes maduras é formado pela variação estrutural da seleção de moléculas de HLA. Isso pode levar a "furos" no repertório de linfócitos T ou, alternativamente, ao enriquecimento de células T com dadas especificidades. Desse ponto de vista, a presença de grupos particulares de linfócitos T potencialmente respondedores gera um fator de risco à resposta, ou falta de resposta, a autoantígenos ou antígenos não próprios. Isso implica a necessidade de um acionador ambiental para que esse risco realmente se manifeste como uma doença clinicamente manifesta.

Além desses dois modelos básicos, tem sido proposto que as moléculas de HLA podem, por si só, servir como fonte de peptídeos antigênicos e podem levar à predisposição a doenças por meio de mimetismo molecular ou outros mecanismos mais complexos. Porém, nenhum dos mecanismos propostos foi definitivamente provado em nenhuma enfermidade.

Associações de HLA à Doença Podem Refletir Desequilíbrio de Ligação a Genes não HLA

Na maioria dos casos, as associações de HLA, como as listadas na Tabela 45-3, refletem provavelmente o envolvimento mecânico das próprias moléculas de HLA na doença ou fenótipo em estudo. Porém, o MHC é uma das regiões mais densas do genoma humano, e outros genes dessa região podem ser os responsáveis, de fato, pela associação patológica observada. Um bom exemplo disso é a hemocromatose (Capítulo 219). Estudos iniciais demonstraram que alguns alelos de HLA de classe I, como o HLA-A3, eram altamente associados a essa doença. Porém, hoje está claro que o gene responsável, *HFE*, está, na verdade, a mais de 3 milhões de pares de bases de distância do *locus* do HLA-A (Fig. 45-2). É observada a associação do HLA-A3, pois o alelo C282Y do *HFE* (responsável pela hemocromatose) é, com frequência, encontrado no mesmo haplótipo que o HLA-A3 em muitas populações caucasianas (brancas.)

Algumas associações com o haplótipo A1-B8-DR3 quase certamente refletem o desequilíbrio de ligação com genes diferentes daqueles que codificam as moléculas de HLA de classes I e II (Tabela 45-3). Embora os genes que codificam o HLA possam contribuir para algumas dessas doenças, é provável que outros genes no haplótipo 8.1 também contribuam para o risco. A porção central do MHC, em particular (Fig. 45-2) é muito densa com muitos genes de função incerta, bem como genes para importantes citosinas inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral e componentes do complemento C2 e C4. Com efeito, a combinação de vários genes diferentes pode também explicar porque este haplótipo está associado a tantos distúrbios imunológicos diferentes.

Tipificação do HLA e Transplante de Medula Óssea

Como implica o termo *histocompatibilidade*, a capacidade que o MHC tem de controlar a

rejeição de enxertos em animais de laboratório levou à percepção de que a compatibilidade do HLA é importante na sobrevida após um transplante. No transplante de órgãos sólidos, o tratamento com agentes imunossupressores previne, com frequência, a rejeição em procedimentos realizados sem que haja compatibilidade de HLA. Porém, nos transplantes de medula óssea (Capítulo 181), o pareamento cuidadoso dos principais *loci* de HLA de classes I e II é importante para o sucesso do procedimento, independentemente de o doador apresentar parentesco ou não com o receptor. Uma vez que há uma enorme diversidade sequencial nos alelos de HLA, um grande número de doadores não aparentados é necessário para que haja uma probabilidade razoável de compatibilidade para qualquer receptor que não tenha um parente vivo que possa ser doador. Isso levou ao desenvolvimento de catálogos internacionais de doadores de medula óssea que agora contêm mais de 10 milhões de doadores em potencial, que tiveram o tipo de HLA rastreado. Se o transplante for realizado na presença de uma diferença significativa nos *loci,* tanto de classe I quanto de classe II, os linfócitos T do receptor podem reconhecer as moléculas de HLA do doador - ou seus peptídeos ligantes - como estranhas e iniciar uma resposta imunológica, que leva à rejeição ao transplante. É interessante notar que mesmo quando as moléculas de HLA são completamente compatíveis, os linfócitos T ainda podem iniciar o processo de rejeição devido a diferenças individuais nos antígenos de histocompatibilidade “menores”, que não são codificados no MHC, mas são processados e apresentados como antígenos peptídicos que parecem estranhos ao hospedeiro.

HLA de Classe I – Formas e Funções Alternativas

A região do HLA de classe I do MHC contém vários genes que são chamados genes não clássicos de classe I, como o HLA-E, o HLA-G, o MICA e o MICB (Fig. 45-2). Essas moléculas fazem peptídeos que não estão presentes nas células T α/β, mas sim interagem com uma variedade de outros ligantes que são geralmente encontrados em células “*natural killer*” (ou exterminadoras naturais) e alguns outros tipos de células T. Além disso, certos subgrupos de alelos de moléculas “clássicas” de classe I (p. ex., HLA-A, B, e C) podem interagir com alguns desses outros ligantes. Entre esses ligantes, a família do receptor similar à imunoglobulina de células exterminadoras (KIR) exibe um elevado grau de variação genética, tanto na estrutura genética quanto no número de genes e tem sido associada à doença em seres humanos. Algumas combinações entre alelos de HLA de classe I e alelos KIR, por exemplo, foram associadas ao risco de vasculite reumatoide, bem como à progressão da infecção pelo HIV. Tais relações genéticas são complexas e o aspecto da função do HLA de classe I nas doenças tem sido relativamente pouco estudado.

HLA e a Clínica Médica

A identificação dos riscos genéticos no MHC pode reter a chave para o entendimento de um grande número de patologias relacionadas com o sistema imunológico. Porém,

estamos longe de identificar todos esses genes, e, nos poucos casos em que o risco alélico real é conhecido, os mecanismos de ação envolvidos não foram elucidados. Além disso, a maioria das doenças associadas ao HLA é complexa e outros fatores genéticos e/ou ambientais estão provavelmente envolvidos, mas muitos ainda não foram identificados. Portanto, na maioria dos casos, a simples tipificação do HLA tem aplicação diagnóstica limitada. A tipagem de HLA pode ser diagnosticamente importante no futuro, se utilizada em combinação com outros biomarcadores e a tipagem de HLA permanece crítica para o transplante bem-sucedido de medula óssea. Logo, é provável que os próximos avanços na imunologia e na genética levem a um maior uso clínico da tipagem não apenas dos genes do HLA, mas também dos contidos no MHC.

Leituras sugeridas

Claas, F. H. Clinical relevance of circulating donor-specific HLA antibodies. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:462–466. *Quais anticorpos HLA são a causa direta da falência do enxerto permanecer incerto.*

Howell, W. M., Carter, V., Clark, B. The HLA system: immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. *J Clin Pathol*. 2010; 63:387–390. *Um panorama da biologia e metodologias.*

Shiina, T., Hosomichi, K., Inoko, H., et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009; 54:15–39. *Uma revisão detalhada da genética e das associações da doença na região HLA.*

Zachary, A. A., Eng, H. S. Desensitization: achieving immune détente. *Tissue Antigens*. 2011; 77:3–8. *A dessensibilização pode aumentar a taxa de transplante em pacientes sensíveis.*

Mecanismos do dano tissular mediado pelo sistema imunológico

Jane E. Salmon

A resposta imune adaptativa

Definição

A resposta imune adaptativa é um componente crucial na defesa do hospedeiro contra infecções. Sua característica única e distinta é sua habilidade em reconhecer especificamente os patógenos, com base na seleção clonal dos linfócitos que apresentem receptores específicos para os antígenos. Antígenos que não tenham relação com agentes infecciosos também podem iniciar respostas imunológicas adquiridas. Muitas doenças clinicamente importantes são caracterizadas por respostas imunes normais direcionadas contra um antígeno inadequado, tipicamente na ausência de infecção. Respostas imunológicas direcionadas contra antígenos não infecciosos ocorrem na alergia, em que o antígeno é uma substância estranha inócua, e nos processos autoimunes, nos quais a resposta é contra um antígeno próprio.

Os mecanismos efetores que eliminam os patógenos nas respostas imunes adaptativas são essencialmente idênticos aos da imunidade natural. A característica do reconhecimento de um antígeno específico da resposta imune adaptativa parece ter sido anexada a um sistema de defesa natural preexistente. Como resultado, as células inflamatórias e moléculas do sistema imunológico inato são essenciais para as funções efetoras de linfócitos B e T. Além disso, para iniciar respostas protetoras, que medeiam a lesão tecidual na alergia, autoimunidade e hipersensibilidade.

Mecanismos Efetores

As ações efetoras dos anticorpos dependem quase que inteiramente do recrutamento das células e das moléculas do sistema imunológico adquirido. Os anticorpos são adaptadores que ligam os antígenos às células inflamatórias não específicas e direcionam suas respostas efetoras destrutivas. Eles também ativam o sistema complemento, o que potencializa a opsonização dos antígenos, recrutam células fagocitárias e amplificam (ou “complementam”) o dano iniciado pelos anticorpos. O isótipo ou classe dos anticorpos produzidos determina que mecanismos efetores serão utilizados.

Os receptores de imunoglobulinas (Ig) ligados às células constituem a ligação entre os

aspectos humoral e celular da cascata imunológica e são parte integrante do processo pelo qual materiais estranhos e endógenos opsonizados são identificados e destruídos. Esses locais de ligação situados em células para anticorpos, denominados *receptores Fc,* interagem com a região constante (porção Fc) da cadeia pesada de imunoglobulina de uma classe de anticorpos específicos, independentemente da sua especificidade antigênica. As células acessórias sem especificidade intrínseca, como os neutrófilos, os macrófagos e os mastócitos, são recrutadas para participar das respostas inflamatórias por intermédio da interação de seu receptor Fc com anticorpos específicos para o antígeno em questão. Receptores distintos para cada isótipo de imunoglobulina são expressos em diferentes células efetoras.

Os receptores da IgG (FcγRs) são um grupo diverso de receptores expressos como moléculas de superfície de células hematopoéticas nos fagócitos (macrófagos, monócitos, neutrófilos), plaquetas, mastócitos, eosinófilos e células *natural killer* (NK). Os FcγRs manifestam-se muitas vezes como pares estimuladores e inibidores. A ativação dos FcγRs estimuladores dá início a uma série de eventos, inclusive a fagocitose, a citotoxicidade mediada na célula, dependente de anticorpos, a secreção de grânulos e a liberação de mediadores inflamatórios, tais como citosinas, oxidantes reativos e proteases. Uma ampla diversidade estrutural entre os membros da família do FcγR leva a diferenças na capacidade de ligação, nas vias de transdução de sinais e nos padrões de expressão específicos do tipo de célula. Essa diversidade permite que o complexo IgG ative um amplo programa de funções celulares relevantes para a inflamação, a defesa do hospedeiro e a autoimunidade. A ativação de fagócitos é desencadeada por FcγRs estimuladores, o que facilita o reconhecimento, a absorção e a destruição de alvos revestidos com anticorpos, enquanto a IgG multivalente que se liga aos FcγRs em plaquetas leva à trombose e à agregação de plaquetas e a que se liga aos FcγRs em células NK serve de mediadora da citotoxidade de alvos revestidos com anticorpos.

A IgE liga-se a FcεRs de alta afinidade em mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados. Em contraste com os FcγRs, que são de baixa afinidade e se ligam à IgG multivalente em vez de se ligarem a moléculas de IgG individuais circulantes, os FcεRs podem se ligar à IgE monomérica. Um único mastócito pode ser armado com moléculas de IgE específicos para diferentes antígenos, todos ligados a FcεRs de superfície. Os mastócitos, localizados sob a mucosa do trato gastrointestinal e do trato respiratório e sob a camada da derme, esperam pela exposição a antígenos multivalentes, que produzem uma ligação cruzada na IgE da superfície, ligada aos FcεRs, e leva à liberação de grânulos contendo histamina e à geração de citosinas e outros mediadores inflamatórios. A ativação dos eosinófilos mediada por IgE, células normalmente presentes no tecido conjuntivo dos epitélios respiratório, urogenital e gastrointestinal, leva à liberação de proteínas granulares altamente tóxicas, radicais livres e mediadores químicos, como as prostaglandinas, as citosinas e as quimiocinas. Elas amplificam a resposta inflamatória local por meio da ativação de células endoteliais, do recrutamento e da ativação de mais eosinófilos e leucócitos. Grânulos pré-embalados e FcεRs de alta afinidade que se ligam à IgE livre monomérica permitem uma resposta imediata a patógenos ou alérgenos no primeiro local de entrada, no qual residem células portadoras de FcεR.

Os FcγRs inibidores, que modulam o limiar de ativação e desligam os sinais de ativação, são elementos essenciais na regulação da função efetora. Já que tanto os receptores Fc inibidores quanto os de estimulação geralmente são expressos na mesma célula, a resposta efetora em uma célula em particular representa o balanço entre os sinais de estimulação e de inibição. Os FcγRs inibidores podem diminuir as respostas desencadeadas pelos FcεRs em mastócitos e a inflamação mediada por FcγR em locais de deposição de complexos imunes.

As atividades efetoras iniciadas pela IgG e pela IgM também podem ser mediadas pelo sistema complemento (Capítulo 49). As imunoglobulinas multiméricas ligadas a antígenos podem iniciar a ativação da via clássica do complemento, levando a um aumento na fagocitose de complexos antígeno-anticorpo, na permeabilidade vascular local e no recrutamento e na ativação de células inflamatórias. O alvo do dano é determinado pelo anticorpo, e a sua extensão é definida pela sinergia entre as atividades das imunoglobulinas e do complemento.

As células T efetoras antígeno-específicas também podem iniciar o dano tissular. Ao serem expostas a um antígeno apropriado, as células T de memória são estimuladas a liberar citosinas e quimiocinas que ativam células endoteliais locais e recrutam e ativam macrófagos e outras células inflamatórias. As células efetoras direcionadas pelas citosinas derivadas das células T, ou as próprias células T citotóxicas, são responsáveis pelo dano tecidual. As células T_H1 produzem interferon-γ (IFN-γ) e ativam macrófagos para que causem lesões, enquanto as células T_H2 produzem interleucina 4 (IL-4), IL-5 e eotaxina (uma quimiocina específica de eosinófilos) e desencadeiam as respostas inflamatórias em que predominam os eosinófilos.

Reações de hipersensibilidade

Em indivíduos predispostos, antígenos ambientais inócuos podem estimular uma resposta imune adaptativa, a memória imunológica e, em uma exposição posterior ao antígeno, a inflamação. Essas “reações exageradas” do sistema imunológico a antígenos ambientais inofensivos (alérgenos), chamadas de *hipersensibilidade* ou *alergias*, produzem lesão nos tecidos e podem causar doenças graves. As reações de hipersensibilidade são divididas em quatro tipos, de acordo com os mecanismos efetores pelos quais são produzidas (Tabela 46-1). As moléculas de anticorpos são os efetores para as reações de hipersensibilidade tipos I, II e III, enquanto para as reações do tipo IV são as células T específicas para o antígeno.

Tabela 46-1

Quatro principais tipos de reações de hipersensibilidade mediada imunologicamente*

ESPECIFICIDADE IMUNOLÓGICA	TIPO I (ANTICORPO IGE)	Tipo II (ANTICORPO IGG)	TIPO III (ANTICORPO IGG)	*Tipo IV (Células T)*		
				CÉLULAS T_H1	CÉLULAS T_H2	CÉLULAS T_H17
Antígeno	Alérgeno antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou matriz	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel
Mecanismo efetor	Ativação de mastócitos dependentes de FcεRI ou FcγRIII, com liberação de mediadores/citosinas	Células FcγR⁺ (fagócitos, células NK), complemento	Células FcγR⁺, complemento	Ativação de macrófagos	Ativação de eosinófilos	Ativação de macrófa
Ativação de neutrófilos	Citotoxicidade direta					
Exemplos	Anafilaxia sistêmica, asma, rinite alérgica, urticária, angioedema	Certas reações e as reações a transfusões de sangue incompatíveis	Reação de Arthus e outras reações mediadas por complexos imunes (p. ex., doença do soro, endocardite bacteriana subaguda)	Dermatite de contato, reação à tuberculina	Inflamação alérgica crônica (p.ex., asma crônica, rinite alérgica crônica)	Dermatite c contato, dermati atópica, asma, artrite reumato

FcγR = Fc receptor para imunoglobulina G; FcεR = Fc receptor para imunoglobulina E; NK = *natural killer*.

*Reações de hipersensibilidade foram classificadas em quatro tipos por Coombs e Gell (1963) e modificadas por Janeway, *et al.* (2001).

(De Coombs RRA, Gell PGH: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In Gell PGH, Coombs RA [eds]: *Clinical Aspects of Immunology.* Oxford, UK: Blackwell; 1963; and Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.)

As doenças autoimunes são caracterizadas pela presença de anticorpos e células T específicas para os aloantígenos nos tecidos-alvo. Os mecanismos de reconhecimento e as funções efetoras que causam dano aos tecidos nas doenças autoimunes são semelhantes aos mecanismos iniciados em resposta a patógenos e a antígenos ambientais. Esses mecanismos lembram determinadas reações de hipersensibilidade e podem ser classificados de acordo com tais reações (Tabela 46-2). As doenças autoimunes causadas por anticorpos contra antígenos na superfície celular ou na matriz extracelular correspondem às reações de hipersensibilidade tipo II; as doenças causadas pela formação de imunecomplexos solúveis que, posteriormente, são depositados nos tecidos correspondem às reações de hipersensibilidade do tipo III; as doenças causadas pelas

células T correspondem à hipersensibilidade do tipo IV. Em geral, vários desses mecanismos patogênicos estão envolvidos na doença autoimune. Entretanto, as respostas pela IgE não estão associadas aos danos das doenças autoimunes.

Tabela 46-2

Classificação de doenças autoimunes de acordo com o mecanismo de lesão tecidual

REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE	DOENÇA AUTOIMUNE	AUTOANTÍGENO
TIPO II		
Anticorpo contra antígenos da superfície celular	Anemia hemolítica autoimune	Antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I
	Púrpura trombocitopênica autoimune	Glicoproteína integrina de plaquetas IIb : IIIa
Anticorpo contra receptores	Doença de Graves	Receptor hormonal estimulador da tireoide (anticorpos agonistas)
	Miastenia *gravis*	Receptor de acetilcolina (anticorpos antagonistas)
Anticorpos contra antígenos da matriz	Síndrome de Goodpasture	Colágeno na membrana basal (cadeia-⟨$_3$ de colágeno do tipo IV)
	Pênfigo vulgar	Caderina epidérmica (desmogleína)
TIPO III		
Doenças do complexo imune	Crioglobulinemia essencial mista	Complexos IgG de fator reumatoide (com ou sem antígenos da hepatite C)
	Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, histonas, ribossomos, proteínas binucleares
TIPO IV		
Doenças mediadas pelas células T	Diabetes melito dependente de insulina	Antígeno de células B pancreáticas
	Artrite reumatoide	Antígeno conjunto sinovial desconhecido
	Esclerose múltipla	Proteína básica de mielina, proteína de proteolipídeo

Reações de Hipersensibilidade do Tipo I

As reações de hipersensibilidade do tipo I (Fig. 46-1) são desencadeadas pela interação entre o antígeno e a IgE específica para o antígeno ligada aos FcεRs em mastócitos, levando à ativação destes últimos. Enzimas proteolíticas e mediadores tóxicos, como a histamina, são liberados imediatamente de grânulos pré-formados, enquanto quimiocinas, citosinas e leucotrienos são sintetizados após a ativação. Juntos, esses mediadores aumentam a permeabilidade vascular, destroem proteínas da matriz dos tecidos, promovem a produção e ativação de eosinófilos [IL-3, IL-5 e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)] e causam o influxo de leucócitos efetores [fator de necrose tumoral α (TNF-α), fator de ativação de plaquetas e proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1)], constrição da musculatura lisa, estimulação da

secreção de muco e amplificação da resposta das células T_H2 (IL-4 e IL-13). Os eosinófilos e os basófilos, ativados pelos FcεRs na superfície celular, liberam rapidamente proteínas granulares altamente tóxicas (proteína básica principal, peroxidase eosinofílica e colagenase) e, durante um período maior, produzem citosinas (IL-3, IL-5 e GM-CSF), quimiocinas (IL-8), prostaglandinas e leucotrienos que ativam as células epiteliais, leucócitos e eosinófilos para aumentar a inflamação local e o dano tecidual.

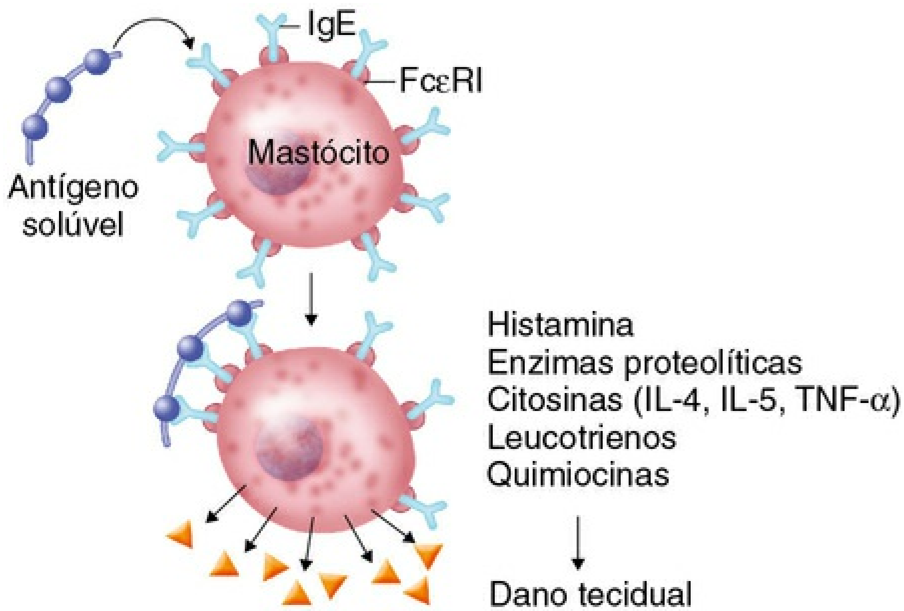

FIGURA 46-1 Hipersensibilidade do tipo I.
Respostas do tipo são mediadas pela imunoglobulina E (IgE), que induz a ativação de mastócitos. A ligação cruzada do receptor para IgE (Fc∑R) em mastócitos, desencadeada pela interação do antígeno multivalente com a IgE específica para o antígeno ligada ao Fc∑R, causa a liberação de grânulos pré-formados contendo histamina e proteases. As citosinas, quimiocinas e os mediadores lipídicos são sintetizados após a ativação das células. IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral.

As células efetoras portadoras de FcεR agem de forma coordenada. A reação alérgica inflamatória imediata iniciada pelos produtos liberados pelos mastócitos é seguida de uma fase tardia que envolve o recrutamento e a ativação de eosinófilos, basófilos e linfócitos T_H2. As manifestações das reações mediadas pela IgE dependem do local em que o mastócito é ativado. Os mastócitos residem nos tecidos vasculares e epiteliais espalhados pelo corpo. Em um hospedeiro sensibilizado (um indivíduo que responde com IgE aos antígenos), a reexposição ao antígeno causa as respostas de hipersensibilidade do tipo I somente nos mastócitos expostos a ele. A inalação de antígenos causa broncoconstrição e aumento na secreção de muco (asma e rinite alérgica) e a sua ingestão leva a aumento na peristalse e hipersecreção (diarreia e vômitos), enquanto a presença de antígeno no tecido subcutâneo leva ao aumento da permeabilidade vascular e edema (urticária e angioedema). Antígenos no sangue causam ativação sistêmica dos mastócitos, aumento na permeabilidade capilar, hipotensão, edema e contratura da musculatura lisa – características da anafilaxia.

Reações de Hipersensibilidade do Tipo II

As reações de hipersensibilidade do tipo II (Fig. 46-2) são causadas pela alteração química dos antígenos associados à matriz ou superfície celular, o que gera epítopos "estranhos" para os quais o sistema imunológico não exibe tolerância. As células B respondem a esse desafio antigênico produzindo IgG, que se liga a essas células modificadas e as torna suscetíveis à destruição através da ativação do complemento, fagocitose e citotoxicidade dependente de anticorpos.

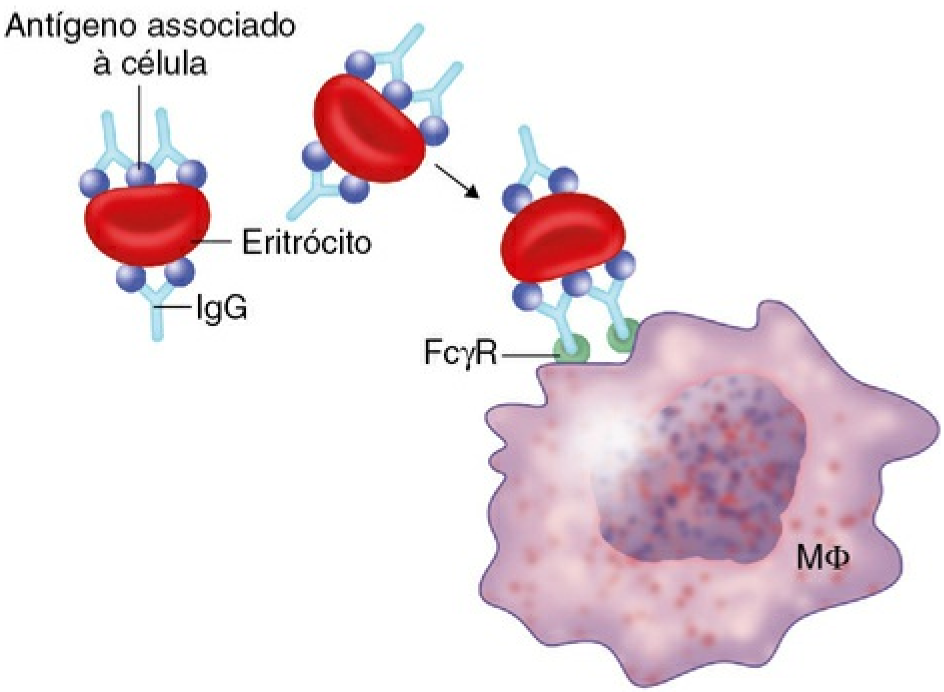

FIGURA 46-2 Hipersensibilidade do tipo II.
As respostas do tipo II são mediadas pela imunoglobulina G (IgG) dirigida contra a superfície celular ou os antígenos da matriz, o que dá início a respostas efetoras através do receptor Fc para IgG (FcgR) e complemento. As contribuições relativas desses percursos variam de acordo com a subclasse de IgG e a natureza do antígeno. Apenas a fagocitose mediada por FcgR perto de macrófagos (MΦ) está representada nessa figura. Ativação de componentes do complemento poderia resultar na ligação de C3b à membrana de glóbulos vermelhos, tornando as células vermelhas do sangue sensíveis à fagocitose e levando à formação do complexo de ataque à membrana e lise celular.

Esse fenômeno é visto clinicamente quando medicamentos interagem com constituintes do sangue e mudam seus antígenos celulares. A anemia hemolítica, causada pela destruição imunológica de eritrócitos (Capítulo 163) e a trombocitopenia, causada pela destruição de plaquetas (Capítulo 175), sendo ambas reações de hipersensibilidade do tipo II, são efeitos colaterais de determinados medicamentos. As moléculas do fármaco, quimicamente reativas, ligam-se de modo covalente à superfície dos glóbulos vermelhos ou plaquetas, criando novos epítopos que, em um pequeno subconjunto de indivíduos, são reconhecidos como antígenos estranhos pelo sistema imunológico e estimulam a produção de anticorpos IgM e IgG que reagem com o conjugado de fármaco e proteína da superfície celular. A IgG específica da penicilina liga-se às proteínas modificadoras de penicilina nos glóbulos vermelhos do sangue e

desencadeiam a ativação da cascata do complemento. A ativação dos componentes do complemento de C1 a C3 resulta na ligação covalente de C3b à membrana dos eritrócitos, tornando-os suscetíveis à fagocitose, no baço ou no fígado, pelos macrófagos portadores do receptor de complemento e FcγR. A ativação dos componentes do complemento de C1 a C9 e a formação do complexo de ataque à membrana causam a lise intravascular dos eritrócitos. Os fatores que predispõem somente algumas pessoas a reações de hipersensibilidade do tipo II induzidas por medicamentos são desconhecidos. A penicilina, a quinidina e a metildopa têm sido associadas à anemia hemolítica e à trombocitopenia por esse mecanismo. Outro exemplo é a trombocitopenia ou trombose induzida pela heparina, uma complicação grave, potencialmente fatal, que ocorre entre 1% e 3% dos pacientes expostos à heparina (Capítulo 175). As interações entre heparina, fator humano plaquetário 4, anticorpos contra o complexo heparina-fator humano de plaquetas 4, plaquetas FcγRIIA e FcγRs esplênicos (que removem plaquetas opsonizadas) estão envolvidas na patogênese da doença.

Autoanticorpos direcionados ao antígeno na superfície celular ou na matriz extracelular causam dano tecidual por meio de mecanismos semelhantes às reações de hipersensibilidade do tipo II. Anticorpos IgG ou IgM contra os eritrócitos levam à destruição celular na anemia hemolítica autoimune, pois as células opsonizadas (cobertas por IgG ou IgM e complemento) são removidas da circulação pelos fagócitos do baço e do fígado ou são destruídas pela formação do complexo de ataque à membrana. A destruição das plaquetas na púrpura trombocitopênica autoimune ocorre por meio de um processo semelhante. Como as células nucleadas expressam proteínas reguladoras do complemento ligadas às suas membranas, elas são menos sensíveis à destruição pelo complexo de ataque à membrana, mas, quando cobertas por anticorpos, se tornam alvos para a fagocitose ou para a citotoxicidade dependente de anticorpos. Esse mecanismo é responsável por neutropenia autoimune e aloimune (Capítulo 170).

Anticorpos IgM e IgG que reconhecem antígenos nos tecidos ou que se ligam a antígenos extracelulares podem causar dano inflamatório local por meio de mecanismos do FcγR e do complemento. O pênfigo vulgar (Capítulo 447) é uma doença grave em que há formação de bolhas, resultado da perda de adesão entre ceratinócitos, e que é causada por autoanticorpos contra a porção extracelular da desmogleína 3, uma estrutura intracelular de adesão dos ceratinócitos da epiderme. Outro exemplo de reação de hipersensibilidade do tipo II é a doença de Goodpasture (Capítulo 123), na qual anticorpos contra a cadeia α_3 de colágeno do tipo IV (o colágeno da membrana basal) são depositados nas membranas basais dos glomérulos e dos pulmões. Os autoanticorpos ligados aos tecidos ativam os monócitos, os neutrófilos e os basófilos através dos FcγRs, iniciando a liberação de proteases, oxidantes reativos, citosinas e prostaglandinas. A ativação local do complemento, especialmente de C5a, recruta e ativa as células inflamatórias, o que amplifica o dano tissular. As células adjacentes sofrem lise pela montagem do complexo de ataque à membrana ou pela citotoxicidade dependente de anticorpos, iniciada pelo FcγR.

Autoanticorpos contra receptores na superfície celular causam doenças, pela estimulação ou inibição da função do receptor. Na miastenia *gravis* (Capítulo 430), os

autoanticorpos contra os receptores de acetilcolina nas células dos músculos esqueléticos se ligam ao receptor e induzem sua internalização e degradação nos lisossomas, reduzindo a eficácia da transmissão neuromuscular e causando fraqueza muscular progressiva. Em contrapartida, a doença de Graves (Capítulo 233) é caracterizada por autoanticorpos que agem como agonistas. Autoanticorpos contra os receptores de hormônio estimulador da tireoide se ligam a eles, mimetizando o ligante natural, induzindo um aumento na produção do hormônio tireoidiano, abalando o mecanismo de *feedback* e causando hipertireoidismo.

Reações de Hipersensibilidade do Tipo III

As reações de hipersensibilidade do tipo III (Fig. 46-3) são causadas pela deposição, nos tecidos, de pequenos complexos imunes solúveis que contêm antígenos e anticorpos IgG de alto grau de afinidade dirigidos contra esses antígenos. A deposição localizada de imunecomplexos ativa mastócitos e fagócitos que contêm FcγR e inicia a cascata do complemento, sendo todos esses mecanismos causadores de dano tissular.

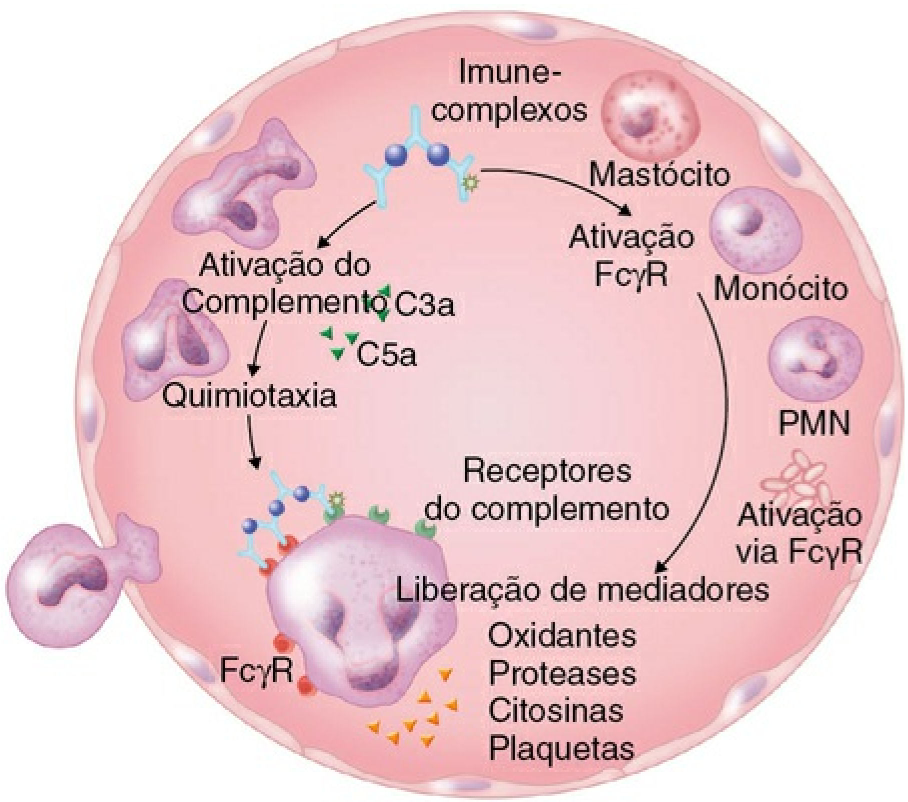

FIGURA 46-3 Hipersensibilidade tipo III.
Respostas do tipo III são mediadas por imunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos solúveis. A deposição localizada de complexos imunes ativa mastócitos, monócitos, neutrófilos e plaquetas com o receptor Fc para IgG (FcγR) e inicia a cascata do complemento, sendo todos esses mecanismos causadores de danos nos tecidos. A geração de componentes do complemento C3a e C5a recruta e estimula as células inflamatórias e amplifica funções efetoras. PMN = leucócitos polimorfonucleares (também chamados de *neutrófilos*).

Imunecomplexos são gerados em todas as respostas que envolvem anticorpos. Entretanto, sua formação e seu destino dependem das propriedades biofísicas e

imunológicas do antígeno e do anticorpo. Essas propriedades incluem o tamanho, a carga elétrica e a valência do antígeno; a classe e subclasse do anticorpo; o grau de afinidade da interação antígeno-anticorpo, a carga elétrica e a concentração do anticorpo; a razão molar da quantidade disponível de antígeno e de anticorpo e a habilidade do imunecomplexo em interagir com as proteínas do sistema complemento. O tamanho da grade formada pelo imunecomplexo é fortemente influenciado pelo tamanho físico e a valência do antígeno, pela constante de associação de anticorpo para o antígeno, pela razão molar entre antígeno e anticorpo e pela concentração absoluta dos reagentes. Os agregados maiores fixam o complemento de forma mais eficaz, apresentam maior variedade de multivalentes de ligantes para o complemento e FcγRs para se ligarem e são aprisionados mais rapidamente pelas células mononucleares fagocitárias no fígado e no baço e, assim, removidos da circulação. Os imunecomplexos menores, que se formam quando existe antígeno em excesso — como ocorre nas fases iniciais da resposta imune —, circulam pelo sangue e são depositados nos vasos sanguíneos, onde iniciam reações inflamatórias a dano tissular por intermédio das interações com os FcγRs e receptores do complemento.

A doença do soro é uma reação de hipersensibilidade do tipo III sistêmica, descrita inicialmente em pacientes que receberam soro imune de cavalo para o tratamento de infecções bacterianas. Geralmente, ocorre após a administração de grande quantidade de antígeno solúvel. As características clínicas incluem calafrios, febre, eritema, urticária, artrite e glomerulonefrite. Manifestações da doença tornam-se evidentes entre 7 e 10 dias após a exposição ao antígeno, quando os anticorpos são gerados contra a proteína estranha e forma complexos imunes com esses antígenos circulantes. Os complexos imunológicos são depositados nos vasos sanguíneos, onde ativam fagócitos e complemento, produzindo lesão tissular generalizada e sintomas clínicos. Entretanto, os efeitos são transitórios e desaparecem quando o antígeno é eliminado.

Uma síndrome semelhante à doença do soro ocorre nas infecções crônicas nas quais o patógeno permanece apesar da resposta imunológica continuada. Na endocardite bacteriana subaguda (Capítulo 76), a produção de anticorpos persiste, mas não consegue eliminar os micro-organismos infecciosos. Conforme eles se multiplicam, gerando novos antígenos, imunecomplexos se formam na circulação e são depositados nos vasos sanguíneos de menor calibre, nos quais causam dano inflamatório à pele, aos rins e aos nervos. A infecção pelo vírus da hepatite B (Caps. 150 e 151) pode ser associada à deposição de imunecomplexos nos estágios iniciais da doença, durante o período de excesso de antígenos, pois a produção de anticorpos como resposta ao antígeno de superfície da hepatite B ainda é insuficiente; alguns pacientes anictéricos podem apresentar artrite aguda. A crioglobulinemia essencial mista, que pode estar associada à infecção pelo vírus da hepatite C, é uma vasculite mediada por imunecomplexos na qual a deposição de complexos contendo IgG, IgM e antígenos da hepatite C causa inflamação dos nervos periféricos, rins e pele. A doença do soro também pode desenvolver-se em pacientes transplantados tratados com anticorpos monoclonais de camundongo específicos para as células T humanas, usados para prevenir rejeição, e em pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com a estreptocinase bacteriana, um agente

trombolítico.

O lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), o protótipo da doença autoimune causada por complexos imunes, caracteriza-se pela IgG circulante direcionada contra constituintes celulares comuns, geralmente DNA e proteínas de ligação ao DNA. Pequenos complexos imunes são depositados na pele, articulações e glomérulos e iniciam dano do tecido local.

Reações de Hipersensibilidade do Tipo IV

As reações de hipersensibilidade do tipo IV (Fig. 46-4), também conhecidas como *reações de hipersensibilidades tardias,* são mediadas por células T efetoras específicas para o antígeno. Elas se distinguem de outras reações de hipersensibilidade pelo tempo que demora para que a resposta seja evidente (de 1 a 3 dias) após a exposição ao antígeno. O antígeno é capturado, processado e apresentado pelos macrófagos ou às células dendríticas. As células T (T_H1) efetoras auxiliares tipo 1, que reconhecem o antígeno específico (estes são escassos e demoram a chegar ao local), são estimuladas para liberar quimiocinas, que recrutam macrófagos para o local e liberam citosinas, mediadoras da lesão tissular. O IFN-γ ativa macrófagos e aumenta a liberação de mediadores inflamatórios por tais células, enquanto o TNF-α e o TNF-β ativam células endoteliais, aumentam a permeabilidade vascular e danificam o tecido local. O PPD é o protótipo da reação de hipersensibilidade do tipo IV, mas reações semelhantes ocorrem com antígenos que causam sensibilização de contato (p. ex., hera venenosa ou determinados metais) e levam a reações epidérmicas caracterizadas por eritema, infiltração celular e vesículas. As células T $CD8^+$ também podem intermediar o dano por meio da citotoxicidade direta.

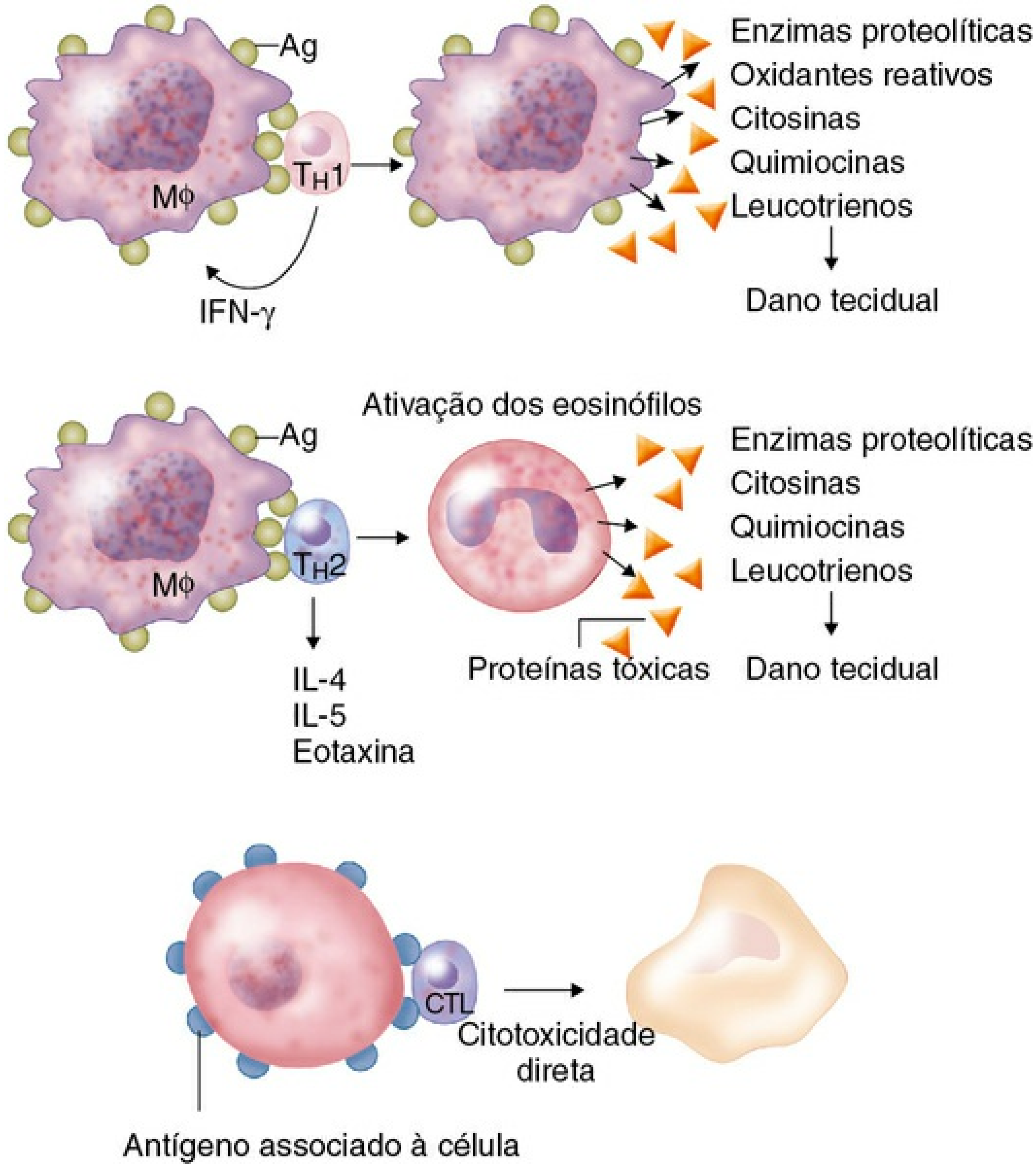

FIGURA 46-4 Hipersensibilidade do tipo IV.
Respostas do tipo IV são mediadas por células T através de três vias diferentes. Na primeira, as células T auxiliares do tipo 1 (T_H1) reconhecem antígenos solúveis (Ag) e liberam interferon-g (IFN-g) para ativar as células efetoras, nesse caso macrófagos (MΦ), e causam lesão tecidual. Em respostas mediadas por T_H2, predominam os eosinófilos. As células T_H2 produzem citosinas para recrutar e ativar eosinófilos, levando à sua desgranulação e aos linfócitos T citotóxicos (CTLs). Na terceira via, o dano é causado diretamente por células T citolíticas. IL = interleucina.

Em contraste com as reações de hipersensibilidade mediadas pelo T_H1, nas quais os macrófagos são as células efetoras, nas respostas mediadas pelo T_H2, os eosinófilos predominam. As células T efetoras T_H2 estão associadas ao dano tecidual na asma crônica (Capítulo 87). Essas células T_H2 produzem citosinas que recrutam e ativam os eosinófilos (IL-5 e eotaxina), levando à sua desgranulação, maior lesão tissular e dano crônico e irreversível das vias respiratórias.

As células T_H17, membros da linhagem da célula T auxiliar, produzem citosinas da família da IL-17 que regulam células efetoras inatas e orquestram a inflamação local, ao induzir a liberação de citosinas e quimiocinas pró-inflamatórias, ao recrutar neutrófilos e aumentar a produção de citosinas T_H2, a fim de amplificar as respostas alérgicas e autoimunes. As células T_H17 têm sido implicadas na dermatite de contato, dermatite

atópica, asma e artrite reumatoide.

Em algumas doenças autoimunes, as células T efetoras reconhecem, especificamente, autoantígenos e causam dano tissular, por citotoxicidade direta ou por meio de respostas inflamatórias mediadas por macrófagos ativados. No diabetes melito tipo 1 dependente de insulina, as células T são as intermediárias na destruição das células B das ilhotas pancreáticas. As células T produtoras de IFN-γ, específicas para as proteínas básicas da mielina, foram implicadas na esclerose múltipla. A artrite reumatoide é outra doença autoimune causada, pelo menos em parte, pelas células T_H1 ativadas.

Leituras sugeridas

Khosroshahi, A., Stone, J. H. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:67–71. *Revisão dessa condição sistemática fibroinflamatória.*

Klareskog, L., Gregersen, P. K., Huizinga, T. W. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:2062–2066. *Revisão da suspeita de antígenos estimulantes.*

Mauri, C. Regulation of immunity and autoimmunity by B cells. *Curr Opin Immunol*. 2010; 22:761–767. *Análise.*

Mecanismos da inflamação e da regeneração tissular

Gary S. Firestein

A resposta inflamatória

Os mecanismos de defesa têm evoluído para o rápido reconhecimento de patógenos com o objetivo de torná-los inofensivos e de reparar o tecido danificado. Essa sequência de eventos complexa e altamente regulada também pode ser desencadeada por estímulos ambientais como agentes mecânicos e químicos nocivos. Em circunstâncias normais, as repostas rigidamente controladas protegem contra injúrias posteriores e reparam o dano tecidual. Na vigência de doença, entretanto, a inflamação patológica pode levar a acentuada destruição da matriz extracelular e disfunção dos órgãos.

Início do Processo Inflamatório

Quando o tecido normal encontra um patógeno, células residentes são estimuladas por um envolvimento de receptores de reconhecimento de padrões, os quais ativam uma antiga arma de defesa do hospedeiro conhecida como *imunidade inata*. Ao contrário da *imunidade adaptativa*, que fornece uma especificidade extraordinária ao antígeno, as respostas imunes inatas reconhecem motivos comuns em patógenos (Capítulo 44). Receptores adicionais citoplasmáticos podem captar sinais de “perigo” a partir de um ambiente tóxico ou de estresse celular, como o urato ou o trifosfato de adenosina (ATP). Mecanismos inatos são projetados para respostas rápidas (de minutos a horas), se comparados ao sistema adaptativo mais lento que pode levar dias ou semanas para se desenvolver. Além disso, para orquestrar eventos precoces que são cruciais para a defesa do hospedeiro, as células do sistema inato, como as células dendríticas, orquestram a cascata adaptativa subsequente por meio da geração de quimiocinas que organizam o tecido linfoide e a apresentação de antígenos para os linfócitos. A imunidade inata proporciona a continuidade entre as gerações em que os receptores são codificados na linha germinativa e são passados inalterados à descendência para proteger as espécies. Em contrapartida, cada indivíduo deve gerar seu próprio sistema adaptativo imune através de mutações somáticas complexas e rearranjos de genes. Isso proporciona uma defesa sob medida para cada membro da espécie, a sua complexidade e beleza permitem a especificidade, mas também oferecem oportunidades de errar, tais como respostas contra antígenos próprios em autoimunidade.

Receptores de Reconhecimento de Padrões e a Imunidade Inata

A família do receptor *toll-like* (TLR – *Toll-like* receptor) de proteínas, que ligam estruturas moleculares a patógenos microbianos que normalmente não são encontrados em células de mamíferos, são membros essenciais do sistema imune inato. Alguns são expressos na superfície da célula, como o TLR2, que é ativado principalmente por lipoproteínas peptidoglicanas bacterianas e TLR4, que é ativado por lipopolissacarídeo (LPS, ou endotoxina). Outros são expressos principalmente no folheto interno de vesículas citoplasmáticas, como o TLR9, que é ativado por sequências bacterianas não metiladas que são enriquecidas por motivos CpG ou TLR3 e TLR7, que são importantes para a defesa antiviral porque ligam RNA viral de filamento duplo e de filamento simples, respectivamente. Além das moléculas exógenas, algumas estruturas endógenas também podem se ligar aos TLRs, incluindo as proteínas do choque térmico e as lipoproteínas oxidadas de baixa densidade (oxLDLs). Este último pode ser especialmente importante na patogênese da aterosclerose, onde o LDL ativa o TLR4 no interior das placas vasculares. Os fatores quimiotáticos derivados dos macrófagos e células endoteliais locais podem recrutar os linfócitos T ativados até o ateroma.

A sinalização por TLR2 e TLR4 progride através de proteínas adaptadoras e, muitas vezes, converge em uma cinase conhecida como MyD88, que organiza várias cascatas a jusante. Ao conduzir a fosforilação da cinase β IκB (IKKβ), a MyD88 ativa o fator nuclear κB (NF-κB), um interruptor principal para os genes inflamatórios. A translocação de NF-κB para o núcleo da célula estimula a produção de citosinas [p. ex., interleucina-6 (IL-6), IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF)], a maquinaria para a liberação de prostaglandinas [p. ex., a ciclo-oxigenase 2 (COX2)], e os genes que regulam a ECM (p. ex., as metaloproteinases) Essa resposta rápida normalmente é transitória, embora possa persistir em estados patogênicos. Existem também as vias independentes de MyD88 que estimulam a resposta imune inata. Por exemplo, a estimulação do TLR3 por RNA viral usa uma via em separado que envolve IKKβ IKKε e o fator regulador 3 do interferon (IRF-3). O IRF-3, em combinação com diversos outros fatores de transcrição, induz a expressão de genes como o interferon β (IFN-β) para estabelecer um estado antiviral.

Os genes expressos primariamente oferecem proteção contra os patógenos ao dar início aos principais mecanismos de defesa. Entretanto, as mesmas vias podem criar um microambiente perigoso que é tóxico para as células normais por intermédio da produção de radicais de oxigênio, óxido nítrico e outras espécies reativas intermediárias. Essas moléculas podem danificar o DNA e prejudicar células vizinhas ou, ainda, desencadear neoplasias (E-Tabela 47-1). Por exemplo, uma inflamação crônica no cólon, como a colite ulcerativa, pode estar associada ao adenocarcinoma. O aumento da expressão de COX2 como resultado da translocação do NF-κB para o núcleo é outro mecanismo que também contribui para o desenvolvimento de tumores em locais inflamatórios. Um fato imprevisto é que o próprio NF-κB pode, também, aumentar diretamente a carcinogênese, uma vez que pode constituir um sinal de sobrevivência para as células danificadas que normalmente seriam eliminadas por apoptose.

Os mecanismos de transdução de sinal dos TLRs, iniciados por uma ampla categoria de estruturas não pertencentes aos mamíferos, integram os estímulos do meio ambiente

e geram uma ampla resposta antipatogênica. Para promover uma imunidade de longa duração, a regulação fina das defesas do hospedeiro contra uma única estrutura patogênica requer uma resposta mais lenta, embora mais precisa, do sistema imune adaptativo. Embora seja menos eficiente e mais primitiva, a imunidade inata promove os sinais que ativam a resposta adaptativa. Por exemplo, os TLRs podem estimular as células dendríticas (Capítulo 44), que internalizaram e processaram o antígeno, a migrar dos tecidos periféricos para os órgãos linfoides centrais. As células dendríticas também podem produzir citosinas e, após a maturação, apresentar antígenos para os linfócitos T no contexto das moléculas classe II do complexo principal de histocompatibilidade e de proteínas coestimulatórias de superfície. Os linfócitos T ativados podem, então, migrar para os tecidos e amplificar a resposta do hospedeiro. Os linfócitos T também promovem auxílio para ativação dos linfócitos B, estimulando a produção de anticorpos e de outros componentes da imunidade inata (p. ex., o sistema complemento).

As Respostas Imunes Inatas e Inflamossomas

Os receptores que podem reconhecer sinais de "perigo" e potenciais agentes patogênicos estão presentes no citoplasma da célula. O inflamossoma está entre os melhores sistemas caracterizados e inclui o receptor *nod-like* humano (NLR) membro da família 22 das proteínas citoplasmáticas. As proteínas NLR ativadas recrutam proteínas adicionais para formar um complexo com a caspase 1 e a proteína associada à apoptose (ASC) semelhante à partícula da molécula adaptadora. A ativação da caspase-1 é uma das funções cruciais dos inflamossomas, com clivagem e ativação resultantes de IL-1, IL-18 e IL-33.

Distúrbios do inflamossoma podem levar a doenças autoinflamatórias. As síndromes prototípicas conhecidas como síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio, síndrome de Muckle-Wells e síndrome inflamatória multissistêmica (NOMID, síndrome CINCA ou síndrome neurológica cutânea e articular crônica infantil) são causadas por mutações não conservadas no gene NLR que codifica a criopirina (também conhecida como NALP3). Essas três doenças caracterizam-se pela ativação anormal do inflamossoma com a liberação anômala de IL-1β processada. As manifestações clínicas, incluindo febre, erupção cutânea, deficiência auditiva e artrite, dependem especificamente da substituição de aminoácidos, como também de outras influências genéticas não tão bem definidas. O papel crucial da IL-1 tem sido comprovado por estudos que fazem uso de tratamento com inibidores de IL-1, que previnem contra erupções e, em alguns casos, parecem reverter doença no órgão final. O inflamossoma também parece desempenhar um papel essencial em outras doenças mais comuns, tais como gota, na qual cristais de urato podem ativá-lo. Os inibidores de IL-1 também parecem ser eficazes em alguns pacientes, embora a longo prazo sejam necessários estudos controlados.

Imunocomplexos e Complemento

O sistema do complemento (Capítulo 49) é outro antigo mecanismo de defesa, que

estabelece uma ligação com a imunidade inata e o braço humoral da imunidade adaptativa. Tanto a via clássica do complemento, ativada por imunocomplexos contendo a imunoglobulina G (IgG) e a IgM, quanto a via alternativa, ativada por produtos bacterianos, convergem para o terceiro componente do complemento, o C3, com a liberação proteolítica de fragmentos que ampliam a resposta inflamatória e servem de mediadores na lesão tecidual. As anafilotoxinas C3a e C5a aumentam diretamente a permeabilidade vascular e a contração dos músculos lisos. A desArg C3a e C3a também induzem a produção de TNF e IL-1β por células mononucleares do sangue periférico. A fração C5a induz a liberação de histamina pelos mastócitos, intermediando indiretamente o aumento na permeabilidade vascular. A C5a também ativa os leucócitos e aumenta sua quimiotaxia, aderência e desgranulação, com liberação de proteases e metabólitos tóxicos. A C5b liga-se à superfície de células e micro-organismos e é o primeiro componente na formação do complexo de ataque à membrana C5b-9.

Os indivíduos com anormalidades nos componentes iniciais do complemento, especialmente C1q, C2 e C4, normalmente apresentam um aumento mínimo de infecções, mas demonstram um elevado risco para desenvolver doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES ou do inglês SLE - Capítulo 274). O mecanismo do aumento da suscetibilidade para essas doenças provavelmente está relacionado com a remoção ineficiente dos imunocomplexos. A ativação aumentada e o consumo de proteínas do sistema complemento também podem ocorrer no LES acompanhados pela diminuição dos níveis plasmáticos de C3 e C4, especialmente em associação a exacerbações da doença. A deficiência de C3 ou C5 causa maior suscetibilidade a infecções bacterianas, enquanto defeitos nos componentes finais do complemento, que formam o complexo de ataque à membrana, resultam no aumento da incidência de bacteremia por *Neisseria* sp.

Estresse Ambiental e Dano Tissular

O dano tissular causado pelo trauma direto ou estímulo nocivo também inicia a resposta inflamatória e está associado ao dano da microcirculação, ao extravasamento de leucócitos através das paredes vasculares e de plasma e de proteínas para o tecido. Como observado anteriormente, o inflamossoma age como um sensor que pode dar início a esse programa, em alguns casos. Em outros casos, tais como a isquemia, os canais de íon sensíveis a ácidos na superfície celular podem detectar o estresse ambiental, devido a uma redução do pH do tecido. A formação de trombos no local da lesão vascular dá início à cascata inflamatória com a liberação de aminas vasoativas (p. ex., a serotonina), a liberação de proteases lisossomais e a formação de produtos de eicosanoides. As plaquetas também podem, posteriormente, regular o processo de cicatrização com a liberação de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o fator transformante de crescimento β (TGF-β).

Segunda Fase da Resposta Inflamatória

A ativação da imunidade inata provoca um influxo rápido e intenso de células

inflamatórias para o local danificado. As células locais, como células endoteliais (CEs) vasculares, mastócitos, células dendríticas e fibroblastos intersticiais, respondem pela liberação de mediadores solúveis, incluindo os eicosanoides e as citosinas pró-inflamatórias (E-Tabela 47-2). Esses mediadores amplificam a resposta inflamatória e recrutam mais leucócitos. As células estimuladas no próprio local, juntamente com as células inflamatórias recém-chegadas, liberam diversas substâncias como intermediários reativos tóxicos do nitrogênio e do oxigênio, assim como uma grande variedade de proteases, principalmente as metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) e proteases da serina e da cisteína. O papel dessas moléculas é a destruição de agentes infecciosos e a remoção de células danificadas, liberando o local para a cicatrização tecidual. A estimulação prolongada de mecanismos inflamatórios agudos pode causar destruição grave dos tecidos. Entretanto, na maioria das situações, a resposta fisiológica normal constitui um programa extremamente coordenado que usa as enzimas proteolíticas para remodelar a ECM e promover um ambiente adequado para a cicatrização da lesão, em vez de danificar o tecido.

Resposta Celular

A infiltração de células inflamatórias no local da destruição tecidual inicial progride de forma tipicamente ordenada. O processo começa com a liberação de quimiocinas e mediadores solúveis pelas células locais, incluindo os fibroblastos intersticiais, os mastócitos e as células endoteliais vasculares. A sinalização desencadeada por tais eventos altera o perfil das moléculas de adesão locais e cria um gradiente quimiotático que recruta células da corrente sanguínea. Os mastócitos, em particular, atuam como sentinelas e podem entrar em processo de desgranulação em segundos para liberar aminas vasoativas. Na maioria das respostas agudas, os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) são as primeiras células inflamatórias a sair da circulação e chegar ao local danificado, seguidas, mais tarde, pelas células mononucleares, sob influência de sinais separados.

A maioria das células endoteliais vasculares e dos fibroblastos teciduais está quiescente (inativa) antes da migração de PMNs para o tecido. Entretanto, suas proliferação e migração para o local de destruição tissular podem ser estimuladas, assim como a síntese de grandes quantidades de citosinas, proteases e componentes da ECM. Fatores de crescimento, como o fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que estimulam a angiogênese, ou seja, a formação de novos vasos, são liberados. Junto com o fator de estimulação de colônias de granulócitos- macrófagos (GM-CSF), os fatores de crescimento liberados *in situ* contribuem para proliferação e amplificação da resposta inflamatória, além de induzirem a maturação de células dendríticas responsáveis pelo processamento de antígenos. Adicionalmente, os fibroblastos e as células endoteliais secretam novas proteínas da ECM, MMPs e outras enzimas que digerem a ECM. O equilíbrio entre a produção de proteases e a ECM varia à medida que o tecido é remodelado durante o curso da inflamação. Inicialmente, a resposta favorece a atividade proteolítica para limpeza da infraestrutura danificada. A seguir, ocorre um desvio para o aumento da

produção de novo ECM, de modo a permitir o reparo tissular e a cicatrização da lesão.

O aumento na permeabilidade vascular devido a alterações nas junções das CEs permite que proteínas originárias do sangue, como o fibrinogênio, a fibronectina e a vitronectina, entrem na ECM perivascular. A interação com ECM preexistente permite a montagem de novos ligantes para um subconjunto de moléculas de adesão (p. ex., as integrinas $\alpha5\beta1$ e $\alpha v\beta3$). Esse aumento na permeabilidade vascular e a mudança no perfil das moléculas de adesão e seus ligantes, junto com a liberação de moléculas quimiotáticas, levam ao recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação. Algumas das quimiocinas envolvidas são IL-8 (para os neutrófilos), proteína quimiotática de macrófagos 1 (MCP-1) para monócitos, RANTES (regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais) para monócitos e eosinófilos e IL-16 (para células T $CD4^+$). Além disso, as quimiocinas recrutam subconjuntos específicos de células pela ligação a receptores de quimiocina.

A combinação precisa de quimiocinas e moléculas de adesão vasculares presentes em uma lesão inflamatória determina a especificidade do tempo e do evento para recrutamento das populações de células inflamatórias. Uma vez que as integrinas tiverem se movido para o tecido, a sua ligação aos leucócitos também prolonga a sobrevida da célula, protegendo-a da apoptose. O papel central de determinados pares específicos formados por moléculas de adesão e seus ligantes foi confirmado em doenças humanas. Por exemplo, a integrina $\alpha4\beta1$ desempenha um papel importante no recrutamento de linfócitos para o sistema nervoso central na esclerose múltipla e o bloqueio dessa interação suprime a atividade da doença (Capítulo 419). Os eosinófilos também utilizam os mesmos receptores de adesão para migrar até os pulmões na asma alérgica (Capítulo 87).

O aumento da expressão da molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), assim como o aumento da expressão de quimiocina, é também evidente em outros tipos de células, tais como o epitélio das vias respiratórias após o desafio do alérgeno na asma. Ocorre um influxo rápido e transitório de neutrófilos para as vias respiratórias ao lado da ativação das células T e dos mastócitos locais. Esses neutrófilos produzem mediadores lipídicos, intermediários reativos do oxigênio (ROI) e proteases, como a elastase, que também podem contribuir para a obstrução do fluxo aéreo, lesão epitelial e remodelação. Além disso, a elastase dos neutrófilos, junto com as quimiocinas liberadas pelas células T recrutadas e ativadas por alérgenos e pelos mastócitos, tem a capacidade de recrutar eosinófilos.

Mediadores Solúveis

Citosinas Pró-inflamatórias

As citosinas pró-inflamatórias, muitas vezes derivadas de macrófagos e fibroblastos, são mediadores que ativam o sistema imunológico. Os membros pró-inflamatórios da família IL-1 (IL-α, IL-1β, IL-18 e IL-33) e TNF têm atividades pleiotrópicas e podem aumentar a expressão da molécula de adesão nas células endoteliais, induzir a proliferação de células endógenas e estimular a apresentação de antígenos. A IL-1 e o TNF também podem

aumentar a expressão de enzimas que degradam a matriz extracelular, como as colagenases e estromelisinas. Além disso, eles estimulam a síntese de mediadores da inflamação, como a prostaglandina E_2 (PGE_2) pelos fibroblastos. Os inibidores do TNF são agentes terapêuticos eficazes no tratamento de doenças inflamatórias, como a psoríase, a artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais, enquanto inibidores da IL-1 são benéficos nas doenças genéticas como a síndrome de Muckle-Wells e a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio.

A IL-1 e o TNF representam somente uma pequena parcela da resposta aguda das citosinas. Muitos outros fatores também participam do processo, incluindo a IL-6 e respectivas citosinas (IL-11, osteopontina e fator inibidor da leucemia), que tanto podem induzir os reagentes da fase aguda, quanto desviar uma resposta imune para o fenótipo T auxiliar do tipo 1 (T_H1) ou T_H2 (Capítulo 46). GM-CSF pode regular a maturação de células dendríticas, aumentar a expressão do antígeno de leucócitos humanos (HLA-DR) sobre essas células e melhorar a apresentação de antígenos. A linfocina T_H1 IFN-γ, embora muitas vezes considerada como parte da onda secundária que se segue após a ativação das células T, também pode induzir a expressão de HLA-DR, aumentar a expressão de moléculas de adesão de células endoteliais e inibir a produção de colágeno. A IL-1, IL-6 e IL-23 coordenam a diferenciação na direção das células TH17, um fenótipo que desempenha um papel importante na inflamação e autoimunidade devido à produção de membros da família IL-17 (IL-17A através de F). Destes, a IL-17A e talvez a IL-17F são especialmente importantes porque elas podem entrar em sinergia com IL-1 e TNF. O fator de crescimento TGF-β desvia as células para o fenótipo da célula T reguladora (Treg), que pode suprimir respostas específicas ao antígeno de outras células T (ver adiante).

As citosinas têm uma função essencial no estabelecimento e na perpetuação de doenças inflamatórias. Na artrite reumatoide (Capítulo 272), as redes de citosinas autócrinas e parácrinas desempenham um papel crucial na perpetuação da inflamação. Os efeitos de IL-1 e TNF são muitas vezes centrais para sinovite contínua; além disso, há evidências crescentes de que a IL-15 participa ao incrementar a produção de TNF. A IL-17A contribui para a ativação da sinovite e a IL-18 pode desencadear a diferenciação de células-T em relação a um fenótipo T_H1. Fatores como o MCP-1 recrutam e ativam macrófagos em ateromas contendo oxLDLs e células espumosas (*foam cells*). Na asma alérgica (Capítulo 87), a IL-13 surge como uma citosina inflamatória essencial. A IL-13 funciona por meio da ligação a receptores de IL-4 na superfície da célula; camundongos com deficiência de IL-4Rα são relativamente resistentes ao desenvolvimento da asma. Um inibidor de IL-23, "*ustekinemab*", tem demonstrado eficácia na psoríase, o que indica um papel importante para essa via, em doenças cutâneas inflamatórias.

Eicosanoides

Além das citosinas e dos imunecomplexos, as respostas inflamatórias locais levam à liberação de eicosanoides, que são moléculas derivadas de lipídios presentes na membrana celular. Como existem lipídios nas membranas celulares, eles são substratos

disponíveis para a síntese de mediadores. Essas moléculas agem nos locais em que foram sintetizadas ou próximas a eles, pois sua meia-vida é curta, variando de segundos a minutos. Os ecosanoides não são armazenados, mas produzidos “de novo”, a partir dos lipídios da membrana, quando a ativação da célula por trauma mecânico, as citosinas, os fatores de crescimento ou outros estímulos levam à liberação de ácido araquidônico (AA). A fosfolipase citosólica A_2 ($cPLA_2$) é a enzima essencial na produção de eicosanoides. Eventos celulares específicos e eventos dependentes de um agonista coordenam a translocação de $cPLA_2$ para o envelope nuclear, retículo endoplasmático e complexo de Golgi, onde pode ocorrer a interação com a ciclo-oxigenase ou COX (no caso da síntese de prostaglandinas) ou com a 5-lipoxigenase (no caso da síntese de leucotrienos).

Prostaglandinas

Os prostanoides são produzidos quando o ácido araquidônico é liberado a partir da membrana plasmática das células lesionadas por fosfolipases e metabolizado pelas ciclo-oxigenases e isomerases específicas (Capítulo 36). Essas moléculas atuam tanto nos neurônios sensitivos periféricos quanto nas regiões centrais da medula e do cérebro, evocando a dor e a hiperalgesia. Sua produção está aumentada na maioria dos processos inflamatórios agudos, incluindo as artrites e as doenças inflamatórias intestinais. Em resposta aos pirogênios exógenos e endógenos, a PGE_2, derivada da COX2 atua como mediadora de uma resposta febril central. Além disso, as prostaglandinas agem em sinergia com a bradicinina e a histamina, aumentando o edema e a permeabilidade vasculares. Os níveis de PG são geralmente muito baixos nos tecidos normais e aumentam rapidamente na inflamação aguda, muito antes do recrutamento dos leucócitos. A indução da COX2 pelos estímulos inflamatórios é, provavelmente, responsável pelos altos níveis de prostanoides nas lesões inflamatórias crônicas.

A COX2 também desempenha um papel fundamental nas interações entre plaquetas e células endoteliais ao aumentar a produção de prostaciclinas (PGI_2) nas células do endotélio (Capítulo 36). O aumento do risco de infarto do miocárdio associado ao uso de inibidores seletivos da COX2 pode estar relacionado com a produção unânime de tromboxano A_2 pela COX1 em plaquetas. Curiosamente, a produção de prostaciclina também protege contra a aterosclerose em camundongos fêmea, mas o bloqueio da COX2 anula esse efeito benéfico. Assim, os inibidores da COX podem, potencialmente, aumentar eventos trombóticos.

Leucotrienos

Além das prostaglandinas, um conjunto distinto de enzimas direciona os metabólitos do ácido araquidônico para a síntese de leucotrienos (Capítulo 87). Sua importância depende do órgão-alvo específico para uma resposta inflamatória. Por exemplo, antagonistas dos receptores de leucotrienos têm mostrado eficácia na asma, enquanto uma abordagem semelhante não demonstrou eficácia na artrite reumatoide. Diferentemente das prostaglandinas, os leucotrienos são, principalmente, produzidos

por células inflamatórias, tais como neutrófilos, macrófagos e mastócitos. A 5-lipoxigenase é a principal enzima nessa cascata, transformando o ácido araquidônico liberado no leucotrieno epóxido A_4 (LTA_4) em conjunto com a proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP). O LTA_4 pode ser hidrolisado pela hidrolase LTA_4 citosólica em LTB_4, um potente fator quimiotático para neutrófilos e estimulador da adesão dos leucócitos às células endoteliais. O LTA_4 também pode se conjugar à glutationa para formar LTC_4 pela LTC_4 sintase no envelope nuclear. O LTC_4 migra para fora da célula usando transportadores, como a proteína associada à resistência a vários medicamentos, e pode ser metabolizada no ambiente extracelular para LTD_4 e LTE_4. Esses três leucotrienos cisteínicos formam a "substância de reação lenta da anafilaxia" devido a sua capacidade de causar uma contração vagarosa e prolongada dos músculos lisos. Eles facilitam a transudação de plasma através das vênulas pós-capilares, o aumento da expressão de moléculas de adesão nas superfícies celulares e a broncoconstrição.

Histamina

A histamina é uma amina vasoativa produzida por basófilos e mastócitos, que aumenta, significativamente, a exsudação capilar. Nos basófilos, a histamina é liberada em resposta às sequências Nformil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP) bacterianas, fragmentos C3a e C5a do complemento e IgE. O edema resultante pode ser facilmente observado clinicamente na urticária (Caps. 260 e 448) e na rinite alérgica (Capítulo 259). Apesar da produção de histamina na asma e na sinovite aguda, os bloqueadores de histamina têm pouco efeito terapêutico nessas condições. O estímulo para a liberação de histamina dos grânulos no interior dos mastócitos é o mesmo dos basófilos, exceto pela ausência de receptores f-MLP nessas células. A histamina também pode agir de forma sinérgica com o LTB_4 e LTC_4 produzidos localmente. Adicionalmente, ela acentua o rolamento e a forte adesão leucocitária, além de induzir o aumento do espaço entre as células endoteliais da camada de revestimento vascular, aumentando o extravasamento de leucócitos.

Cininas

As cininas induzem a vasodilatação, o edema e a contração da musculatura lisa, assim como dor e hiperalgesia, através da estimulação das fibras C. Elas são formadas a partir de cininogênios com alto e baixo peso molecular pela ação de calicreínas das serino-proteases no plasma e nos tecidos periféricos. Os produtos primários da digestão do cininogênio são a bradicinina e a lisilbradicinina. Esses produtos têm grande afinidade pelo receptor B2, que é expresso universalmente e responsável pelos efeitos mais comuns das cininas. Os peptídeos desArg-BK e Lis-desArg-BK são gerados pela carboxipeptidase e se ligam ao subtipo do receptor de cininas B1, que não é expresso em tecidos normais, mas que é rápida e positivamente regulado por citosinas e ligantes de TLR. O receptor B2 para cinina é interiorizado rapidamente e dessensibilizado, enquanto o receptor B1 permanece altamente sensível. As ações das cininas estão associadas à produção secundária de outros mediadores de inflamação, inclusive o óxido nítrico, os produtos derivados de mastócitos e as citosinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8. Além disso, as

cininas podem aumentar a produção de IL-1 por meio da estimulação inicial de TNF e podem aumentar também a produção de prostanoides com a ativação da fosfolipase A_2 e liberar o ácido araquidônico.

Mecanismos do Dano Tissular na Inflamação

Intermediários Reativos do Oxigênio e do Nitrogênio

Os macrófagos, neutrófilos e outras células fagocitárias podem gerar grandes quantidades de intermediários reativos do oxigênio (ROIs) altamente tóxicos e intermediários reativos do nitrogênio (RNIs) que podem matar os patógenos diretamente. Os ROIs e os RNIS também atuam como moléculas de transdução de sinal crítico que regulam a expressão de genes inflamatórios.

Essas moléculas podem ter efeitos deletérios sobre o tecido normal ao danificar o DNA, oxidando lipídios da membrana e fazendo a nitrosilação de proteínas. A liberação de intermediários reativos pode ser iniciada por produtos bacterianos, como os LPS e as lipoproteínas, por citosinas, como o IFN-γ e a IL-8, e pelo engajamento dos receptores Fc por IgG. Esses eventos causam a translocação de várias proteínas citosólicas, incluindo a Rac2 e a família GTPase Rho, para o complexo ligado à membrana que contém o citocromo *c*, com a subsequente ativação da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) oxidase. A reação catalisada pela NADPH oxidase leva à produção de superóxido que, por sua vez, aumenta o peróxido de hidrogênio, ânions e radicais hidroxilas, ácido hipocloroso e cloraminas.

Em alguns casos, os ROIs podem contribuir diretamente para o início de doenças crônicas. A oxidação de lipídios produz aldeídos que substituem os resíduos de lisina na apolipoproteína B-100. Esse grupamento alterado tanto pode se ligar ao TLR2, para induzir a produção de citosinas, quanto pode ser internalizado por macrófagos, o que leva à produção de células espumosas (*foam cells*) e estrias de gordura, que constituem as lesões primárias da aterosclerose (Capítulo 70). Subsequentemente, epítopos alterados nas proteínas danificadas do hospedeiro podem ser apresentados às células T para iniciar uma resposta imune adquirida que venha a amplificar a lesão vascular inflamatória.

As sintases de óxido nítrico (NOS) convertem a L-arginina e o oxigênio molecular em L-citrulina e óxido nítrico (NO). Existem três isoformas conhecidas de NOS: o NOS neuronal (ncNOS ou NOS1) e o NOS de células endoteliais (ecNOS ou NOS3) são expressos constitutivamente, enquanto o NOS macrófago (macNOS, iNOS ou NOS2) é induzido por citosinas inflamatórias, tais como o TNF-α e o IFN-γ, como também por produtos de vírus, bactérias, protozoários e fungos e, além disso, por baixa tensão de oxigênio e pH ambiental reduzido.

Juntamente com as prostaglandinas, a produção de NO por NOS2 e de ROIs por NADPH oxidase é um mecanismo fundamental, pelo qual, de modo paradoxal, os macrófagos prejudicam a proliferação de linfócitos T. Isso pode controlar processos inflamatórios ou excluir células T autorreativas e ser parcialmente responsável pela imunossupressão observada em certas infecções e doenças malignas.

Proteases

A produção de enzimas que degradam a ECM representa um mecanismo essencial de destruição tissular na inflamação. A reconfiguração da matriz remodela o tecido danificado, libera citosinas e fatores de crescimento ligados à matriz, prepara o tecido para o ingresso de novos vasos sanguíneos e altera o meio local para permitir a aderência e a retenção de células recém-recrutadas.

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são uma família que contém mais de 20 endopeptidases extracelulares que participam da degradação e remodelação da ECM (Tabela 47-1). Elas são produzidas como pró- enzimas e precisam apenas de uma proteólise limitada ou desnaturação parcial para expor o sítio catalítico. Seu nome é derivado de sua dependência de íons de metais (superfamília do zinco/metzincina) para exercer sua atividade e por sua grande capacidade de degradação de proteínas estruturais da ECM. As MMPs também podem clivar moléculas da superfície celular e outras proteínas pericelulares não matriciais, regulando, assim, o comportamento celular. Por exemplo, as MMPs podem alterar o crescimento celular por meio da digestão das proteínas da matriz associadas aos fatores de crescimento. O FGF e o TGF-β têm alta afinidade pelas moléculas da matriz que servem de depósito para sua armazenagem em estado de ativação. A proteólise da matriz libera alguns fatores de crescimento, tornando-os disponíveis para os receptores na superfície celular. Além disso, as MMPs podem, diretamente, clivar e ativar fatores de crescimento. As MMPs afetam a migração celular alterando os locais de receptores célula-matriz ou célula-célula. Por exemplo, a molécula de adesão β4 integrina sofre clivagem pela MMP-7. A MMP-3 e a MMP- 7 digerem a caderina-E, causando não somente a destruição das junções das células endoteliais, como também a estimulação da migração celular.

Tabela 47-1

Metaloproteinases da matriz (MMPs) comum e seus substratos

FAMÍLIA MMP	SUBSTRATOS DA MATRIZ	OUTROS SUBSTRATOS
Colagenases	Colágeno I, II, III, VII e X	Pró-MMP-1, 2, 8, 9 e 13
	Agrecan	Pró-TNF-⟨
Entactin	Inibidores de ⟨$_1$-proteinase	
	Gelatina	
	Tenascina	
Gelatinases	Agrecan	Pró-MMP-1, 2 e 13
	Colágeno desnaturado	Pró-TNF-⟨
	Elastina	Pró-IL-1®
	Fibronectina	TGF-® latente
	Laminina	
	Vitronectina	
Matrilisinas	Proteoglicanos	Pró-MMP-2 e -7
	Colágenos desnaturados	Pró-TNF-⟨
	Entactina	Ligante Fas (FasL) ligado à membrana
	Fibrina, fibrinogênio	
	Fibronectina	Plasminogênio
	Gelatina	Integrinas ®4
	Laminina	
	Tenascina	
	Vitronectina	
Estromelisinas	Proteoglicanos	Pró-MMP-1, 3, 7, 8, 9, 10 e 13
	Agrecan	
	Colágeno III, IV, V, IX, X, XI e	Pró-TNF-⟨
		Pró-IL-1®
	Entactina	Plasminogênio
	Fibrina, fibrinogênio	Inibidores de ⟨$_1$-proteinase
	Fibronectina	
	Gelatina	
	Laminina	
	Tenascina	
	Vitronectina	

IL = interleucina; MMP = metaloproteinases da matriz; TGF = fator de crescimento transformador; TNF = fator de necrose tumoral.

A degradação da ECM é, geralmente, iniciada pelas colagenases, que clivam o colágeno

nativo. O colágeno desnaturado é, então, reconhecido e degradado ainda mais pelas gelatinases e estromelisinas. Ao contrário das colagenases, as estromelisinas têm uma especificidade muito ampla e agem em várias proteínas da ECM, como o proteoglicano, a fibronectina, a laminina e várias proteínas das cartilagens. As estromelisinas podem, também, amplificar o processo de remodelamento pela ativação da colagenase por intermédio de proteólise limitada. A expressão genética da MMP pode ser induzida por várias citosinas pró-inflamatórias, incluindo TNF, IL-1, IL-17 e IL-18 através das vias de transdução de sinal da proteína cinase ativada pelo mitógeno (MAP).

Várias outras classes de proteases remodelam a matriz, incluindo proteases de serina e proteases de cisteína. Níveis altos de serinas-proteases, como a tripsina, a quimotripsina e a elastase, são liberados pela infiltração de PMNs nos locais de inflamação e podem digerir diretamente o ECM ou ativar as formas pró-enzimáticas dos MMPs secretados. O ADAM família (uma disintegrina e metaloproteinase) pode clivar o domínio extracelular de receptores de citosinas. As proteases ECM incluem dois membros da família agrecanase. Uma das agrecanases (agrecanase 2 ou ADAMTS5) tem sido implicada na osteoartrite, porque camundongos com deficiência dessa enzima têm reduzido a destruição da cartilagem em modelos de osteoartrite.

Reparo Tecidual e Resolução da Inflamação

A inflamação constitui uma resposta fisiológica normal contra fatores nocivos, embora sua continuidade possa resultar em danos graves ao hospedeiro. Assim, os mecanismos adicionais são necessários para restabelecer a homeostase uma vez que esta resposta é iniciada. A supressão da inflamação aguda por meio da remoção ou desativação de mediadores e de células efetoras permite que os tecidos lesionados do hospedeiro sejam reparados a partir da elaboração de fatores de crescimento e citosinas apropriados (Fig. 47-1). Assim como ocorre nos estágios iniciais da resposta inflamatória, os componentes da resolução incluem uma resposta celular (apoptose e necrose), a formação de mediadores solúveis (como as citosinas anti-inflamatórias e os antioxidantes) e a produção de efetores diretos (como os inibidores da protease).

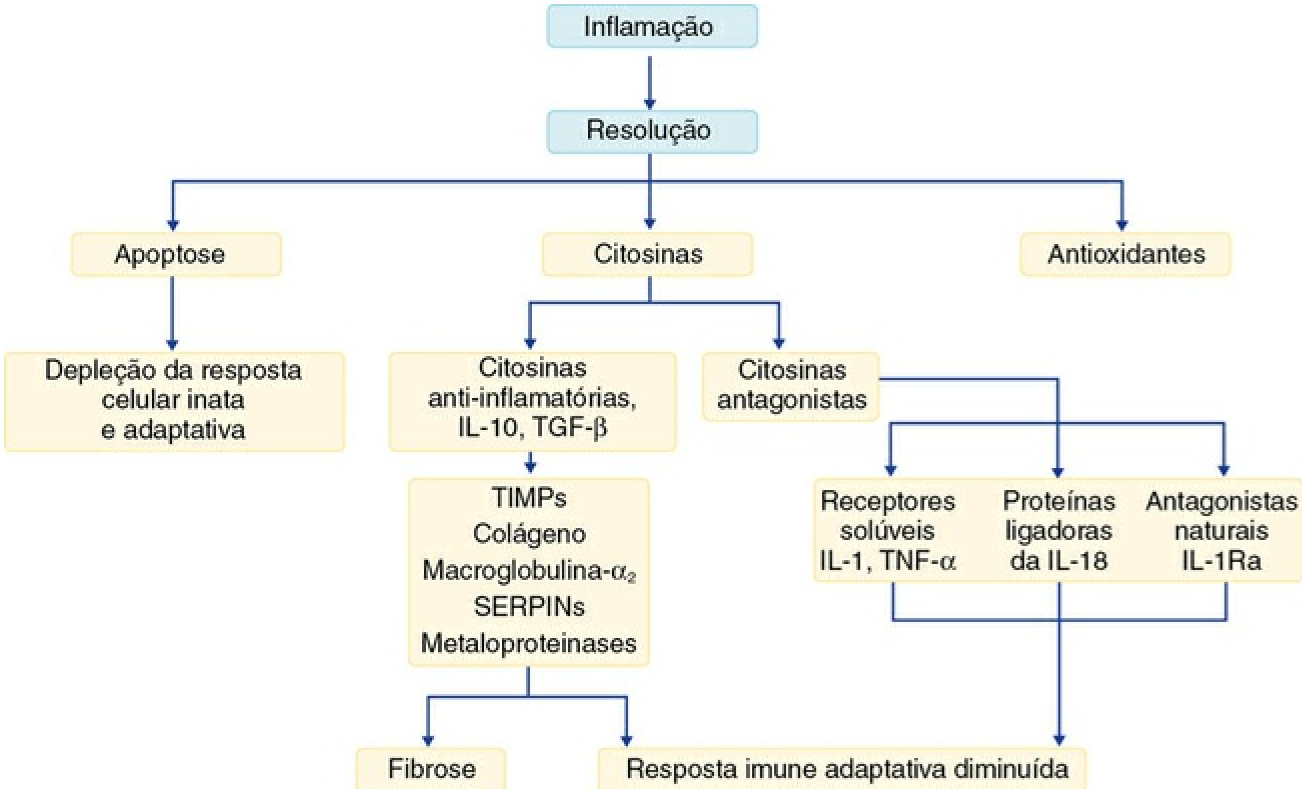

FIGURA 47-1 Mecanismos anti-inflamatórios que resolvem a inflamação e levam à reparação da matriz extracelular.
IL = interleucina; SERPINs = inibidores de serino-protease; TGF = fator de crescimento transformador; TIMPs = inibidor tecidual de metaloproteinases; TNF =fator de necrose tumoral.

Supressão de Células Inflamatórias

As células podem ser removidas a partir de um local inflamatório através de vários mecanismos. Em primeiro lugar, o influxo de células pode ser reduzido pela supressão da produção do fator quimiotático e pela expressão de moléculas de adesão vascular. Em segundo lugar, as células, especialmente os linfócitos, podem ser liberadas a partir do tecido e voltar para a circulação através dos vasos linfáticos. Em terceiro lugar, as células estressadas podem sofrer necrose com o lançamento de seu conteúdo para o ambiente local. Talvez o mecanismo mais fundamental para a remoção das células de um local inflamatório seja a morte celular programada ou a apoptose.

A apoptose é um programa altamente regulado que foi "conservado" nas células eucarióticas que leva à morte celular e marca a sua superfície para que ocorra rápida remoção pelos fagócitos. Esse processo de depuração não elicia uma resposta inflamatória, em contraste com a morte celular por necrose. Os fagócitos polimorfonucleares têm meia-vida muito curta nos tecidos e a permanência ou a liberação de seu conteúdo após a sua morte pode ser deletéria. Em algumas condições patológicas, como na vasculite leucocitoclástica (Capítulo 278), a abundância de neutrófilos em apoptose aparece logo no exame histológico; de fato, esse é um dos critérios patológicos para esse diagnóstico. Outras células, incluindo os linfócitos T, sofrem apoptose após sua ativação para prevenir uma resposta exagerada do hospedeiro. A apoptose defeituosa ou mesmo a persistência de células apoptóticas que escapam da depuração podem contribuir para as doenças inflamatórias crônicas ou autoimunes. Por

exemplo, a perda da tolerância para antígenos próprios pode participar da resposta autoimune no lúpus eritematoso sistêmico.

O início da apoptose celular pode ser desencadeado por vários fatores, incluindo a presença de RO no microambiente celular, assim como a sinalização através de diversas vias de receptores ligados à morte celular [p. ex., FasL/Fas e o ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF (TRAIL)]. Os primeiros podem danificar o DNA, que é um subproduto comum do ambiente genotóxico desenvolvido pela inflamação. Se o dano ao DNA for excessivo, o reparo por meio de mecanismo de reparo extremamente regulado cessa e a morte celular programada começa. As mutações induzidas pelas ROIs ou RNIs na inflamação crônica podem, potencialmente, ser acumuladas ao longo do tempo e, eventualmente, levar à substituição de aminoácidos importantes em proteínas reguladoras-chave. Recentemente, como tem sido observado na colite ulcerativa, doenças neoplásicas podem ser desencadeadas.

A remoção de corpos apoptóticos ou de restos de envelopes de células apoptóticas é rápida e pode ser feita por macrófagos, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais, células musculares e células dendríticas. Os receptores de superfície usados no reconhecimento e aprisionamento de células em apoptose incluem as integrinas (p. ex., $\alpha v\beta 3$), lectinas, receptores necrófagos, transportador-1 que liga o trifosfato de adenosina (ATP), receptor LPS, CD14 e receptores do complemento CR3 e CR4. Entretanto, algumas dessas moléculas da membrana podem ser usadas tanto na inflamação quanto na apoptose, sendo a diferença provavelmente baseada em ligantes e moléculas acessórias diferentes. As células em apoptose carregam uma série de padrões moleculares associados à membrana que são distintos dos padrões moleculares vinculados a patógenos e que interagem com os receptores das células fagocitárias. Os detalhes das interações entre células em apoptose e fagócitos permanecem desconhecidos. Uma característica geral das células em apoptose é a perda da assimetria fosfolipídica com apresentação externa da fosfatidilserina. A fosfatidilserina exteriorizada pode ser suficiente para provocar a fagocitose, mas existem outras estruturas de superfície de células apoptóticas.

Embora algumas células inflamatórias e imunes sejam eliminadas, outras linhagens de células se expandem durante a fase de resolução. Células mesenquimais, especialmente fibroblastos, proliferam e produzem nova matriz que pode se contrair para formar uma cicatriz fibrótica. Fatores de crescimento localmente produzidos como PDGF e TGF-β induzem a síntese de DNA em suas células estromais. Em adição, células-tronco mesenquimais residentes no tecido ou que migram da circulação periférica podem diferenciar-se em linhagens órgão-específicas apropriadas. As células pluripotenciais, na presença de meio adequado, podem se transformar em adipócitos, condrócitos, células ósseas ou outras células estromais terminais diferenciadas.

Mediadores Solúveis

Citosinas Anti-inflamatórias

Uma variedade de citosinas anti-inflamatórias é liberada por células residentes e

infiltrantes. O TGF-β e a IL-10 são exemplos de citosinas que são produzidas por macrófagos, fibroblastos intersticiais ou células T. Algumas citosinas de células T, incluindo IL-4, IL-10 e IL-13, suprimem a expressão de MMP por células estimuladas por IL-1 ou TNF. Além disso, para aumentar a proliferação de fibroblastos, o TGF-β suprime a produção de colagenase, aumenta a deposição de colágeno e diminui a atividade da MMP ao induzir a produção dos inibidores de tecidos de metaloproteinases (TIMPs). A fase de reparo é anormal em doenças nas quais a fibrose tecidual representa uma grande manifestação patológica. Por exemplo, a esclerose sistêmica ou esclerodermia (Capítulo 275) é caracterizada por fibrose difusa e é acompanhada por níveis altos de TGF-β e produção elevada de ECM.

Outra estratégia para regular a ação das citosinas inflamatórias é o uso de receptores chamarizes ou iscas (*decoy*). Receptores também podem ser eliminados da superfície da célula, após a clivagem proteolítica e podem absorver citosinas, impedindo-as, assim, de se ligarem a receptores funcionais nas membranas celulares. Esses inibidores de citosinas podem ser liberados como uma tentativa coordenada de prevenir contra inflamação não controlada como no choque séptico (Capítulo 108), em que a endotoxina induz a produção de receptores solúveis após a produção maciça inicial de TNF e IL-1. Outros tipos de proteínas de ligação de citosinas também são produzidos como mecanismos contrarreguladores, incluindo a proteína de ligação da IL-18 (IL-18BP), que é um receptor relacionado com a superfamília de Ig que captura IL-18. Na remodelação óssea (Capítulo 251), as interações do ativador do receptor de NF-κB (RANK) com ligante RANK são necessárias para a reabsorção mediada pelos osteoclastos. A osteoprotegerina, um antagonista competitivo pertencente à família do receptor do TNF, vincula-se ao ligante RANK (RANK-L) inibindo a ativação de osteoclastos.

A necessidade de um controle rigoroso da citosina pró-inflamatória IL-1 é demonstrada pela existência de dois mecanismos separados. O receptor chamariz da IL-1, o IL-1R tipo II, existe tanto na forma ligada à membrana quanto na forma solúvel e neutraliza a atividade da IL-1. Contudo, há um antagonista natural, o IL-1- Ra, que se liga aos receptores funcionais da IL-1 e compete com o IL-1α ou o IL-1β. Além disso, um antagonista de IL-1 natural, IL-1Ra, pode ligar-se aos receptores da IL-1 funcional e competir com IL-1α ou IL-1β. No entanto, a IL-1Ra não executa a transdução de sinal para a célula e bloqueia as funções biológicas da IL-1 ambiente. O equilíbrio entre a produção de IL-1 e IL-1Ra depende de muitas influências. Por exemplo, os monócitos produzem mais IL-1, enquanto os macrófagos maduros produzem IL-1ra.

Prostanoides e Ciclo-oxigenase

A COX2 induzida por mediadores inflamatórios aparece no início do processo inflamatório e pode contribuir para o mesmo. Entretanto, a expressão tardia da COX2 tem suscitado a especulação de que ela também poderia agir na resolução da inflamação. Essa regulação pode ocorrer por meio da formação das prostaglandinas ciclopentenonas (CyPG). Os prostanoides podem servir como ligantes para os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) (Capítulo 213). Há três classes principais de receptores de PPAR: PPARα, PPARβ/δ e PPARγ. Todos eles se ligam ao DNA como

heterodímeros, em associação ao receptor de retinoide X. A ativação do PPARγ pelo CyPG está associada à supressão da proteína do ativador 1 (AP-1) e das vias transcricionais do transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) em macrófagos. Diversos agonistas PPAR naturais e sintéticos têm demonstrado eficácia em modelos de lesão por isquemia-reperfusão, atrite e doença inflamatória das vias respiratórias.

Inibidores de Efetores Diretos

Antioxidantes

As enzimas antioxidantes que podem inativar os intermediários tóxicos e proteger os tecidos normais incluem a catalase e a superóxido dismutase. A catalase é uma enzima do peroxissoma que catalisa a conversão de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio. As superóxido-dismutases catalisam a transformação de superóxido em peróxido de hidrogênio, que é depois removido pela catalase ou pela glutationa peroxidase. A glutationa peroxidase e a glutationa redutase são mecanismos adicionais para manter o equilíbrio redox e a remoção de metabólitos tóxicos. A produção insuficiente de antioxidantes intracelulares, como a glutationa, pode suprimir as respostas dos linfócitos e poderia causar a sinalização defeituosa do receptor de células T e uma redução da imunidade das células T derivadas da sinóvia na artrite reumatoide (Capítulo 272).

As interações de radicais livres com as moléculas adjacentes podem gerar radicais secundários em uma reação em cadeia que se autoperpetua. Os antioxidantes que quebram esta cadeia são moléculas pequenas que podem receber ou doar elétrons, e, assim, formar um subproduto estável com um radical. Essas moléculas antioxidantes são classificadas como de fase aquosa (vitamina C, albumina, glutationa reduzida) ou de fase lipídica (vitamina E, ubiquinol 10, carotenoides e flavonoides). Além disso, as proteínas que ligam metais de transição (ceruloplasmina, ferritina, transferrina e lactoferrina) podem servir de antioxidantes ao sequestrarem o ferro e o cobre catiônicos, inibindo, assim, a propagação de radicais de hidroxila.

Inibidores das Proteases

Estes inibidores regulam a função das proteases endógenas e reduzem a probabilidade de dano colateral aos tecidos. Essas proteínas formam duas classes funcionais, inibidores ativos do local eα_2-macroglobulina (α2M). Essa última classe de inibidores de protease atua ao ligar, covalentemente, a protease à cadeia α2M, bloqueando, dessa forma, o acesso a substratos. A α2M liga-se a todas as classes de proteases e, após a formação de uma ligação covalente, transmite-os para as células através de endocitose mediada pelo receptor com posterior inativação enzimática. A família de inibidores das serino-proteases (SERPINs) constitui o membro mais abundante da classe anterior de inibidores de protease e desempenha papel importante na regulação da resolução do coágulo sanguíneo e da inflamação, como muitos dos seus nomes indicam: antitrombina III, inibidores do ativador do plasminogênio 1 e 2, α_2-antiplasmina, α_1-antitripsina e calistatina.

A família do inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMP) bloqueia a função da maioria das MMPs. As TIMPs ligam-se às MMPs ativadas, causando um bloqueio irreversível de seus sítios catalíticos. Exemplos de doenças com desequilíbrio entre os níveis de TIMPs e MMPs incluem a perda da cartilagem na artrite e a regulação da invasão metastática de células tumorais. O desequilíbrio TIMP-MMP nas formas destrutivas de artrite parece causado pela limitada capacidade de produção dos inibidores da protease, que é sobrepujado pela grande expressão de MMPs. Enquanto a IL-1 e o TNF-α induzem MMPs, a IL-6, o TGF-β e vários outros fatores de crescimento suprimem a produção de MMPs e aumentam os níveis de TIMP. Portanto, o perfil de citosinas tem uma influência fundamental sobre o estado de remodelação. Quando há predomínio de citosinas pró-inflamatórias, o equilíbrio favorece a destruição da matriz. Na presença de inibidores das citosinas pró-inflamatórias e dos fatores de crescimento, a produção de proteínas da matriz aumenta e as MMPs são inibidas pelas TIMPs.

Leituras sugeridas

Davis, D. M. Mechanisms and functions for the duration of intercellular contacts made by lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9:543–555. *Discussão detalhada sobre a estrutura e a função das relações nas principais moléculas de adesão, à medida que se relacionam com a comunicação célula-célula.*

Karin, M. The IκB kinase: a bridge between inflammation and cancer. *Cell Res*. 2008; 18:334–342. *Discute os mecanismos que vinculam inflamação e câncer, com ênfase na NF-κB.*

Lee, S. B., Kaluri, R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int*. 2010; 78:S22–S26. *Análise.*

Martinon, F., Mayor, A., Tschopp, J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:229–265. *Análise do modo como o inflamassoma regula a imunidade inata e a defesa do hospedeiro.*

Wang, J., Hori, K., Ding, J., et al. Toll-like receptors expressed by dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. *J Cell Physiol*. 2011; 226:1265–1273. *Justificativa para a manipulação desses receptores para melhorar cicatrizes.*

Imunologia dos transplantes

Megan Sykes

Definição

O transplante clínico abrange o transplante de órgãos e de ilhotas de células de Langerhans, nos quais é necessário suplantar a resposta imune do hospedeiro contra o enxerto (HVG, do termo inglês *host-versus-graft*) para evitar a rejeição; abrange ainda o transplante de células hematopoéticas (HCT; Capítulo 181), em que não apenas a resposta do HVG, como também a resposta imunológica do enxerto contra o hospedeiro (GVH, do termo inglês *graft-versus- host*) devem ser evitadas. Uma vez que as preparações de células-tronco mobilizadas do sangue periférico ou obtidas da medula óssea contêm linfócitos T maduros, sua administração em receptores condicionados e, consequentemente, imunocompetentes, está associada ao risco da doença enxerto *versus* hospedeiro (GVH). Os órgãos transplantados incluem a córnea, rim, fígado, coração, pulmão, intestino delgado e pâncreas, e até mesmo a mão e face. A lista de transplantes de células alogênicas deve ser expandida no futuro com a inclusão de outros tipos de células, tais como hepatócitos, mieloblastos e células substitutivas derivadas de células-tronco. Os transplantes realizados entre os membros de uma mesma espécie são chamados *alotransplantes.* No entanto, muitos acreditam que os transplantes de outras espécies *xenoenxertos,* representam uma solução promissora para o fornecimento gravemente inadequado de órgãos e tecidos alogênicos e tais enxertos podem ser utilizados no futuro.

Antígenos em transplante

Os principais antígenos reconhecidos durante a rejeição de enxertos e os tipos celulares que os reconhecem encontram-se resumidos na Tabela 48-1.

Tabela 48-1

Linfócitos envolvidos na rejeição do enxerto

TIPO DE CÉLULA	ANTÍGENOS RECONHECIDOS	FUNÇÃO	PAPEL NO TRANSPLANTE
Células T CD4+	MHC de classe II alogênico (± peptídeo) MHC de classe II próprio + peptídeos do doador	1. Assistência (citosinas e coestimulação) na diferenciação CTL, ativação e expansão de células T CD8+; comutação, expansão e diferenciação efetora da Ig de células B. 2. Citotoxicidade 3. Função reguladora	Aloenxertos de órgãos Aloenxertos celulares Xenoenxertos GVHD
Células T CD8+	MHC de classe I alogênico (± peptídeo) MHC de classe I próprio + peptídeos do doador	1. Citotoxicidade 2. Produção de citosinas 3. Função reguladora	Aloenxertos de órgãos Aloenxertos celulares Xenoenxertos GVHD
Células NK	MHC de classe I (ativa ou inibe a função das células NK) Outros ligantes ativadores	1. Citotoxicidade 2. Produção de citosinas	? Aloenxertos de órgãos Aloenxertos celulares Xenoenxertos
Células B	MHC de classes I e II Antígenos de grupo sanguíneo Carboidratos xenogênicos	1. Rejeição mediada por anticorpos (rejeição hiperaguda, aguda humoral e crônica)	Aloenxertos de órgãos Aloenxertos celulares Xenoenxertos

CTL = linfócitos T citotóxicos; GVHD ou DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro; Ig = imunoglobulina; MHC = complexo de histocompatibilidade principal; NK = células *natural killer*.

Antígenos Principais de Histocompatibilidade

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC; Capítulo 45), que consiste em antígenos leucocitários humanos (HLA) em seres humanos, apresenta o obstáculo imunológico mais forte para todos os tipos de aloenxertos. Devido a seu extenso e único polimorfismo, é difícil encontrar doadores não aparentados que apresentem MHC verdadeiramente idêntico em uma espécie tão heterogênea quanto a humana. A forte imunogenicidade das moléculas alogênicas de MHC relaciona-se com a maneira pela qual os linfócitos T são selecionados no timo; os timócitos em desenvolvimento não

sobrevivem a menos que reconheçam debilmente um complexo formado por MHC/peptídeo próprio expresso por uma célula do estroma tímico. Esse processo é denominado *seleção positiva*. No entanto, como os timócitos, cujos receptores que têm uma elevada afinidade com os complexos de MHC próprio, são suprimidos, as células T altamente autorreativas raramente o fazem no *pool* de células T periféricas. Os antígenos alogênicos não participam desse processo de *seleção negativa*. O resultado geral dessas duas etapas de seleção é um repertório de linfócitos T com forte tendência a apresentar reatividade cruzada para moléculas de MHC alogênicas, o que cria uma barreira para o transplante de órgãos e de células hematopoéticas. Nos transplantes de órgãos, em que a farmacoterapia prolongada com potentes fármacos imunossupressores é usada com o objetivo de prevenir a rejeição do enxerto, em algumas situações os resultados podem ser melhores na presença de compatibilidade. Porém, no caso de doador cadáver não aparentado do receptor, os benefícios do pareamento do HLA podem ser equilibrados pelas desvantagens associadas à prolongada isquemia no enxerto durante a tentativa de se transportar o órgão até o receptor compatível mais próximo. No HCT, os riscos da doença GVH e o insucesso do enxerto medular estão tão amplificados na presença de incompatibilidades extensas de HLA que tais transplantes costumam ser evitados; se um doador aparentado suficientemente compatível não puder ser encontrado, a busca será conduzida em grandes bancos de dados contendo milhões de doadores não aparentados voluntários.

Antígenos Secundários de Histocompatibilidade

Os antígenos secundários de histocompatibilidade são peptídeos derivados de peptídeos polimórficos apresentados por uma molécula do MHC. Mesmo gêmeos HLA idênticos apresentam diferentes antígenos secundários de histocompatibilidade. Eles são suficientes para a indução de rejeição a enxertos se não for utilizada terapêutica imunossupressora. No caso de HCT, a GVHD significativa, frequentemente (de 30% a 50% das vezes) complica o transplante entre irmãos HLA idêntico, mesmo com o uso de imunoprofilaxia farmacológica.

Outros Antígenos

Os principais antígenos do grupo sanguíneo (ABO) podem ser alvo de um intenso processo de rejeição “hiperaguda” que ocorre quando os enxertos incompatíveis vascularizados são transplantados. O reconhecimento de antígenos dos grupos sanguíneos na superfície endotelial dos vasos enxertados por anticorpos receptores “naturais” (anticorpos sem sensibilização conhecida aos antígenos) ativa as cascatas do complemento e da coagulação, resultando em rápida trombose do enxerto e isquemia. Um desfecho similar pode ocorrer após o transplante em um indivíduo com anticorpos pré-formados anti-HLA do doador, resultado de uma pré-sensibilização por gestação, transfusão ou transplante prévio. Os anticorpos contra outros antígenos polimórficos, como a cadeia A relacionada com o MHC de classe I, têm sido associados à rejeição do

transplante. Até recentemente, o transplante bem-sucedido não era possível, na presença de uma reação cruzada positiva antidoador. No entanto, um considerável sucesso já foi alcançado no transplante de rins, fígados e corações (o último apenas no período neonatal) incompatíveis com ABO e no transplante de rins em pacientes altamente sensibilizados. No caso do transplante de rim e de fígado, a remoção inicial do anticorpo e, por vezes, a depleção de células B, assim como a infusão de imunoglobulina intravenosa, levaram ao sucesso. O transplante de coração em neonatos com incompatibilidade ABO tem tido êxito, pois é realizado antes que os receptores desenvolvam altas concentrações de anticorpos antiantígenos de grupos sanguíneos; além disso, os linfócitos B dos receptores tornaram-se tolerantes aos antígenos do grupo sanguíneo do doador durante o processo de transplante. O reconhecimento de antígenos de grupos sanguíneos também pode ser significativo no HCT, em que as barreiras ABO são rotineiramente cruzadas em ambas as direções. Isso pode causar a hemólise dos eritrócitos do receptor se a incompatibilidade for do enxerto para o hospedeiro (GVH), mas esta complicação pode ser evitada pela lavagem do produto celular antes da transfusão. Incompatibilidades direcionadas do hospedeiro para o enxerto (HVG) podem causar problemas mais persistentes devido à contínua destruição das células eritropoiéticas do doador, o que resulta em aplasia pura de hemácias. Mais frequentemente, entretanto, a eritropoiese do doador é estabelecida, e as iso-hemaglutininas do antidoador desaparecem da circulação.

Os antígenos A e B do grupo sanguíneo resultam da presença ou da ausência, em diferentes indivíduos, de enzimas de glicolisação específicas. Da mesma forma, uma especificidade antigênica da maior importância em xenotransplante é um epítopo hidrato de carbono, Galα1-3Galα1-4GlcNAc (αGal), que é produzido por um galactosil específico transferase. Seres humanos e macacos do Velho Mundo carecem de uma αGal transferase funcional e produzem altos níveis de anticorpos naturais contra o epítopo αGal onipresente. Uma vez que alguns animais candidatos a fontes de xenoenxertos (p.ex., porcos) expressam αGal em altos níveis em seu endotélio vascular, o transplante de órgãos vascularizados de suínos resulta em rejeição hiperaguda a menos que seja realizada a absorção de anticorpos ou inativação do complemento. O desenvolvimento recente de *pigs knockout* para αGal é, portanto, um marco importante; além disso, resultados encorajadores foram obtidos em estudos iniciais de transplante-de-porco-para-primata.

Em outro tipo de reação ao transplante, o reconhecimento como estranho resulta não da presença de um antígeno, mas, paradoxalmente, da ausência de uma molécula de MHC própria. As células *natural killer* (NK) expressam uma série de receptores de superfície inibidores e ativadores que, coletivamente, determinam se a célula NK matará ou não uma célula-alvo em potencial. Os ligantes para os receptores inibidores são moléculas de MHC de classe, sendo que os receptores reconhecem grupos específicos de alelos. Uma célula NK pode matar um alvo alogênico se ele não apresentar um ligante inibidor de MHC próprio. Em modelos animais, esse fenômeno resulta na rápida rejeição da medula óssea quando as células da medula de doadores não são fornecidas em números excessivos ou quando uma fração delas é destruída por uma resposta de células

T suprimida de maneira incompleta. Um fenômeno similar não foi demonstrado claramente no HCT clínico. A possibilidade de que as células NK desempenhem um papel na rejeição de aloenxertos constitui, há muito tempo, tema de controvérsia. As células NK podem ter particular importância nos xenotransplantes, nos quais aparecem precocemente em infiltrados nos órgãos que sofrem rejeição vascular aguda. As células NK são, claramente, bastante atuantes na rejeição de xenotransplantes de medulas ósseas, o que constitui um fato relevante em uma abordagem para indução de tolerância (ver discussão mais adiante).

Mecanismos de rejeição e doença do enxerto contra hospedeiro

Mediadores Celulares

Vários tipos celulares participam das respostas de rejeição, o que determina considerável redundância. Os linfócitos T são fundamentais na maioria das formas de rejeição, à exceção da que é induzida por anticorpos gerados na ausência de linfócitos T auxiliares (*T helper*). Isso inclui os processos de rejeição vascular aguda e hiperaguda que podem ser induzidos por anticorpos naturais, como já descrito, ou por anticorpos que estão presentes devido à pré-sensibilização. O possível papel das células NK já foi discutido.

Alorreconhecimento Direto e Indireto

As respostas de linfócitos T são induzidas por células apresentadoras de antígeno (APCs) que apresentam aloantígenos. Existem duas formas de reconhecimento de aloantígenos: direta e indireta (Fig. 48-1). O alorreconhecimento direto refere-se ao reconhecimento de antígenos do doador em APCs presentes no enxerto. A frequência extraordinariamente alta de linfócitos T alorreativos é causada pelo reconhecimento direto do MHC alogênico. O reconhecimento indireto corresponde ao reconhecimento de antígenos do doador que são capturados e apresentados por moléculas do MHC do receptor em APCs também do receptor. A resposta indireta é mais parecida com as respostas “normais” mediadas por linfócitos T, nas quais APCs profissionais apresentam peptídeos antigênicos aos linfócitos T que estão presentes em uma frequência relativamente baixa no repertório natural.

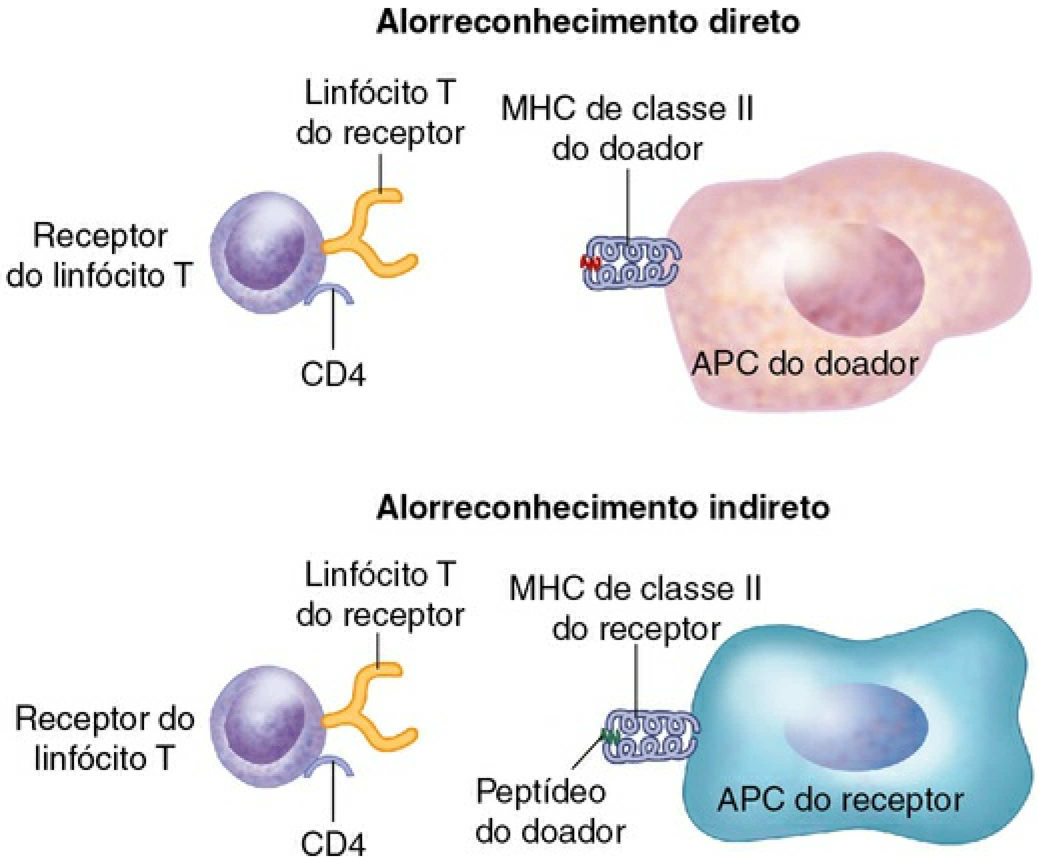

FIGURA 48-1 Alorreconhecimento direto e indireto.
O alorreconhecimento direto envolve o reconhecimento, por parte de um receptor de células T, das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal, MHC (com ou sem peptídeo), nas células apresentadoras de antígenos (APC) do doador. O alorreconhecimento indireto envolve o reconhecimento, por parte do receptor de células T, de um peptídeo do doador, apresentado em uma APC do receptor que tenha apanhado e processado antígenos do doador.

A alorreatividade direta é importante principalmente no período inicial pós-transplante de órgãos, quando as APCs vindas do órgão transplantado ainda estão presentes e migram para os tecidos linfoides nos quais iniciam as alorrespostas. Porém, o suprimento de APCs que vêm com o órgão transplantado não se renova, portanto se a resposta direta não for mantida pelo reconhecimento de antígenos do doador nas células endoteliais ou outras células do enxerto, sua importância diminui. A resposta indireta, por outro lado, pode ser mantida pelo *pool* constantemente renovado de APCs receptores. A resposta indireta desperta particular interesse na indução de respostas de anticorpos.

Mecanismos Efetores da Rejeição

Os linfócitos T podem promover a rejeição do enxerto por meio de vários mecanismos efetores. Um deles refere-se ao processo dependente de anticorpos já discutido, que pode ser induzido por linfócitos T $CD4^+$ auxiliares que promovem a diferenciação dos linfócitos B e a troca de classe de imunoglobulinas (Ig) que reconhecem outras especificidades dos mesmos aloantígenos. Os linfócitos T fornecem auxílio cognato aos linfócitos B quando reconhecem complexos formados por MHCs próprios e antígenos peptídicos derivados do MHC do doador (produzidos pelos linfócitos B cujos receptores Ig de superfície reconhecem e captam o antígeno MHC do doador). Se anticorpos contra

antígenos do doador não estiverem presentes antes do transplante, mas forem induzidos posteriormente, a resposta pode levar a um quadro patológico de rejeição humoral aguda. Os anticorpos também podem participar de um processo mais lento e ainda pouco esclarecido de rejeição crônica, que, em transplantes de coração e fígado, é caracterizado por lesões vasculares únicas com espessamento da íntima e perda do lúmen do vaso, e, em transplantes de pulmão, pela bronquiolite obliterante. Os mecanismos responsáveis por essas lesões de rejeições crônicas não estão bem esclarecidos e, na realidade, vários processos imunológicos podem levar a lesões similares.

Outra importante via efetora que leva à rejeição do enxerto envolve linfócitos T citotóxicos (CTLs) que são predominantemente membros da população T $CD8^+$, mas também podem incluir células T $CD4^+$. Vários mecanismos efetores levam à morte de células-alvo pelos CTLs, incluindo a via mediada por granzima/perforina e as que envolvem a molécula Fas e seu ligante (Fas/FasL), bem como outros membros da família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF) e seus ligantes (Capítulo 46). Uma vez que as células $CD8^+$ reconhecem moléculas de classe I do MHC, que são amplamente expressas, não é difícil visualizar a destruição do enxerto por $CD8^+$. As CTLs $CD8^+$ podem ser ativadas por intermédio de uma APC que é inicialmente estimulada por meio do contato com uma célula $CD4^+$. Essa é uma forma de "auxílio" dos linfócitos $CD4^+$ aos linfócitos $CD8^+$. Além disso, os linfócitos $CD8^+$ podem depender de citosinas, como a interleucina-2 (IL-2) sintetizada pelos linfócitos $CD4^+$ para sua expansão e diferenciação em células citotóxicas. Porém, há muitos exemplos de rejeição mediada por linfócitos $CD8^+$ que independem de "auxílio" das células $CD4^+$. Os antígenos de classe II do MHC, que são reconhecidos por linfócitos T $CD4^+$ estão menos expressos nos tecidos enxertados que os antígenos de classe I do MHC, embora possam ser induzidos no endotélio e nas células parenquimatosas do enxerto na presença de citosinas inflamatórias como o interferon-γ (IFN-γ).

Além dos mecanismos citotóxicos resultantes do alorreconhecimento direto, os linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ com especificidade indireta também parecem capazes de causar a destruição do enxerto em algumas circunstâncias. Citosinas como o IFN-γ foram comprometidas em alguns casos, mas, em geral, as vias envolvidas na destruição indireta do enxerto não são bem conhecidas. Um modo de rejeição de enxertos de pele mediada por linfócitos T $CD8^+$ dependente de antígenos do doador apresentados de forma cruzada por moléculas de MHC do receptor (uma forma de alorreconhecimento indireto dos linfócitos $CD8^+$) foi descrito em um modelo animal. Essa forma de rejeição de enxertos pode ser direcionada aos antígenos presentes nas células endoteliais vasculares do receptor que revascularizam o enxerto. Tal mecanismo não se aplica a aloenxertos de órgãos primariamente vascularizados.

Papel do Tráfego de Linfócitos T

Todos os processos de rejeição descritos requerem o tráfego de linfócitos T no enxerto. O processo é possível após a ativação inicial de linfócitos T *naïve* nos tecidos linfoides. Os

linfócitos T *naïve* receptor de quimiocinas CCR7 e da molécula de adesão L-selectina. Esses linfócitos T são ativados por APCs migratórias provenientes do enxerto que também penetram os linfonodos. A ativação dos linfócitos T está associada à perda da expressão de CCR7 e L-selectina e à aquisição de um novo grupo de receptores de quimiocinas e moléculas de adesão que permitem o rolamento e a adesão ao endotélio do enxerto e a entrada em seu parênquima (Capítulo 46). A inflamação no enxerto, como a induzida por lesões de isquemia e reperfusão e ao próprio procedimento de transplante, bem como a que é induzida por linfócitos T inicialmente responsivos, está associada à regulação positiva de ligantes de quimiocinas e moléculas de adesão que promovem a entrada de linfócitos no enxerto. Ainda assim, enxertos bem cicatrizados podem ser lentamente rejeitados pela transferência adotiva de linfócitos T de memória, demonstrando que a lesão aguda e a inflamação não são essenciais para a rejeição na presença de uma resposta T de memória bem estabelecida. A rejeição de enxertos de células hematopoéticas pode comprometer muitos dos mesmos mecanismos envolvidos na rejeição de órgãos sólidos, embora tenha havido menos trabalho nessa área.

Mecanismos da Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro

O início da doença do enxerto *versus* hospedeiro ou GVHD (Capítulo 181) requer que as células T do doador reconheçam os aloantígenos do hospedeiro. A doença ataca uma variedade de tecidos epiteliais de destinatários, incluindo a pele, o intestino e o fígado. Os modelos animais demonstraram papéis claros tanto para as células $CD4^+$ quanto para as $CD8^+$, no início da doença de GVHD, e cada subconjunto pode agir assim independentemente um do outro. Os mecanismos da GVHD incluem a ativação de células T alorreativas do doador por APCs do receptor, o que leva à diferenciação de células efetoras com atividade citotóxica direta e produção de citosinas em resposta aos antígenos do hospedeiro. Um papel proeminente é desempenhado por TNF-α, cuja produção é induzida em parte pela translocação de bactérias através da parede intestinal, promovendo a ativação do sistema imunológico inato via receptores *toll-like* (Capítulo 44). Um microambiente intensamente pró-inflamatório é produzido pela combinação entre as lesões teciduais induzidas pelo condicionamento e pela ruptura de barreiras mucosas, pela ativação do sistema imune inato por bactérias e pela alorresposta do GVH. Considera-se agora que o microambiente inflamado em tecidos-alvo tem um importante papel na promoção do tráfego de células T reativas-GVH para esses tecidos.

Estratégias para prevenir a doença enxerto *versus* hospedeiro

Em vista do papel crucial dos linfócitos T do doador na indução da GVHD (Capítulo 181), uma estratégia óbvia para a prevenção dessa complicação é a remoção de linfócitos T maduros da medula a ser transplantada. Em ambos os modelos animais e estudos clínicos, essa abordagem tem sido eficaz na prevenção da doença GVHD; no entanto, ela tem várias desvantagens. Uma delas é que os seres humanos adultos, especialmente

aqueles que tenham sido submetidos a quimioterapia e radioterapia, têm pouco tecido tímico restante e, portanto, apresentam lenta recuperação de células T, o que leva a graves infecções oportunistas.

A segunda desvantagem é aplicável para a indicação mais comum para HCT alogênico: o tratamento de malignidades hematológicas (Capítulo 181). Nesse cenário, a depleção de linfócitos T costuma estar associada a uma taxa de reincidência maior devido à perda de um efeito de enxerto contra tumor (GVT), que é, em grande parte, mediada pela alorreatividade de GVHD. A separação da doença GVHD dos efeitos do enxerto contra tumor é o maior alvo de pesquisas sobre o HCT e algumas estratégias promissoras têm sido exploradas (Tabela 48-2). Estas incluem o controle do tráfego de linfócitos T, de maneira que a alorresposta de GVHD esteja confinada aos tecidos linfo-hematopoéticos, onde o tumor reside, bem como o condicionamento do hospedeiro com irradiação linfoide total, em combinação com globulina antitimócito, em uma tentativa de enriquecer as células NK, que podem inibir a doença GVHD sem impedir os efeitos do enxerto contra tumor.

Tabela 48-2

Estratégias experimentais para prevenção contra a doença do enxerto *versus* hospedeiro

ESTRATÉGIA	VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Polarização T_H2 dos linfócitos T dos doadores (p. ex., condicionamento com ATG e TLI, estimulação *in vitro* com exposição à citosina)	Pode preservar GVL	Pode limitar GVL; T_H2 pode contribuir para as GVHDs aguda e crônica
Indução de tolerância de células T do doador (p. ex., bloqueio coestimulatório, células reguladoras)	Algumas estratégias podem seletivamente tornar tolerantes as células T GVH-reativas (p. ex., exposição *in vitro* a antígenos com bloqueio coestimulatório)	A imunossupressão global pode limitar a imunidade anti-infecciosa e a GVL; a tolerância (ou seja, a proteção contra a DECH) pode ser incompleta
Depleção de células T do doador mais a perfusão de células NK com transplante incompatível de classe I	As células NK não causam a GVHD, mas podem intermediar os efeitos antitumorais; as células NK do doador podem eliminar as APCs do hospedeiro que desencadeiam a GVHD	Pode ser necessário um grande número de células NK do doador; o efeito antitumoral pode não se aplicar a todos os tumores; requer disparidade adequada do MHC e expressão dos receptores das células NK polimórficas; imunidade de células T insuficiente para a infecção
Depleção de células T do doador seguida de retardo em DLI	Preserva alto nível de GVL devido à reatividade de GVH; a GVHD não ocorre se a inflamação do hospedeiro a partir do condicionamento tiver diminuído e a HCT inicial tiver sido desprovida de células T do doador	Efeito antitumoral adiado até a hora de DLI; mais aplicável para tumores indolentes linfo-hematopoéticos; DECH mais difícil de controlar no ser humano do que em modelos animais
A depleção de células T do doador reconhece aloantígenos do hospedeiro com a ativação *in*	Preserva a imunidade anti-infecciosa e respostas tumorais específicas do antígeno	A perda de reatividade de GVH limita o GVL; métodos altamente eficientes de alodepleção ainda não disponíveis; as células T residuais podem causar DECH (DVHD)

vitro/depleção (*i. e.*, "alodepleção")		
Depleção de células T do doador com infusão de células T expandidas específicas da infecção (p. ex., específicas para CMV ou EBV)	Potencial reduzido da GVHD enquanto protege contra organismos infecciosos significativos	A falta de efeito de GVL, a falta de ampla imunidade anti-infecciosa; gasto e ineficiência da expansão *in vitro* de células T; perda da sobrevida/*homing* potencial de células T cultivadas
Depleção de células T do doador com a infusão de células T tumorais específicas do antígeno	GVL sem GVHD	Falta de imunidade anti-infecciosa; despesa e ineficiência da expansão *in vitro* de células T específicas do tumor; perda da sobrevida/*homing* potencial de células T cultivadas
A inserção de gene suicida (p. ex., timidina quinase) em células T do doador	Os medicamentos que visam o gene inserido (por exemplo, ganciclovir) matam as células T do doador para tratar a GVHD depois de iniciado o GVL	Despesa e ineficiência na transdução de células T *in vitro*, perda da função/sobrevida/*homing* potencial de células T cultivadas; risco de DECH, se transdução incompleta; redução de GVL quando as células T do doador mataram *in vivo*
Bloco de células-T trafegando para tecidos-alvo epiteliais de GVHD (p. ex., o bloqueio de moléculas de adesão ou quimiocinas, agonistas de esfingosina-1-fosfato)	Permite a ocorrência de reações de GVH linfo-hematopoético, com efeitos associados ao GVL	A redundância de vias de transporte no ambiente inflamatório pode limitar a eficácia; tumores fora do sistema linfo-hematopoético não alvo
Bloqueia a lesão/promove a reparação de tecidos-alvo epiteliais (p. ex., fator de crescimento de queratinócitos)	Permite a ocorrência de reações de GVH linfo-hematopoético, com efeitos associados ao GVL	A eficácia pode ser limitada

APC = célula apresentadora de antígenos; ATG = globulina antitimócito; CMV = citomegalovírus; DLI = doador de linfócitos infusão; EBV = vírus de Epstein-Barr; GVH = enxerto *versus* hospedeiro; GVHD ou DECH = doença do enxerto *versus* hospedeiro; GVL = efeitos do enxerto contra a leucemia; HCT = transplante de células hematopoéticas; MHC = complexo de histocompatibilidade principal; NK = células *natural killer*; T_H2 = linfócitos T auxiliares tipo 2; TLI = irradiação linfoide total.

A terceira desvantagem da depleção de células T do doador na HCT é a diminuição na taxa de perda do enxerto. A alorreatividade da GVHD e o efeito de "veto" dos linfócitos T do doador ajudam a suplantar a resistência do hospedeiro ao enxerto. Uma célula "veto" (célula do doador com capacidade citotóxica), que pode ser um linfócito T ou uma célula NK, mata o CTL que a reconhece. Embora esse fenômeno tenha sido bem estabelecido em modelos animais, os seus mecanismos não têm sido claramente determinados, e seu papel potencial em seres humanos é incerto. O reconhecimento de células NK no contexto da reação GVHD, resultante da ausência de um ligante de classe I do MHC no receptor (E-Fig. 48-1) responsável pela indução de receptores inibidores (KIR) das células NK do doador, pode facilitar o enxerto de medula do doador e os efeitos antitumorais no HCT com incompatibilidade de HLA e depleção de linfócitos T.

Clinicamente, a profilaxia farmacológica imunossupressora costuma ser usada pelo menos durante os seis primeiros meses após o HCT, para minimizar a ocorrência da GVHD. Além disso, doadores compatíveis ou apenas parcialmente compatíveis de HLA são selecionados sempre que possível, uma vez que a frequência e a gravidade da GVHD aumentam á medida que mais barreiras de HLA são transpostas. Essas medidas,

contudo, são insuficientes e a GVHD continua a ser a maior complicação do HCT. Portanto, muitas das novas estratégias que estão sendo exploradas no transplante de órgãos e em outras áreas estão também sendo testadas na prevenção da GVHD em modelos animais. Deve-se manter em mente, porém, que a tolerância dos linfócitos T do doador aos aloantígenos do receptor (ver a discussão a seguir) pode não ser inteiramente benéfica no HCT para o tratamento de tumores malignos, pois a perda da alorreatividade da GVHD costuma ser acompanhada de perda dos efeitos antitumorais.

Estratégias para prevenir a rejeição do aloenxerto

Imunossupressão Inespecífica

Os fármacos imunossupressores são o sustentáculo do transplante clínico de órgãos; e melhorias nesses fármacos têm permitido o transplante de coração, pulmões, ilhotas pancreáticas e fígado. Os mecanismos de ação desses agentes são discutidos no Capítulo 34. Contudo, é importante observar que, apesar das melhorias e de seu enorme impacto na sobrevida inicial após o transplante, esses agentes são menos eficazes na diminuição da perda tardia do enxerto. Como os processos imunológicos de rejeição crônica e os efeitos colaterais dos medicamentos imunossupressores são responsáveis, em grande parte, por essa perda tardia do enxerto, os principais objetivos da pesquisa são melhores agentes imunossupressores e a indução de tolerância imunológica (ver a discussão adiante).

Bloqueio Coestimulador

Como a nossa compreensão das respostas imunes aumentou, os esforços para melhorar a sobrevida de aloenxertos concentraram-se em inúmeros agentes biológicos, incluindo anticorpos e moléculas pequenas cujos alvos são os receptores do sistema imunológico, assim como tratamentos baseadas em células. Devido ao papel central desempenhado pelos linfócitos T na resposta imunológica, uma especial atenção tem sido dada aos bloqueadores da coestimulação das células T. Quando um linfócito T *naïve* (virgem) reconhece o antígeno por intermédio de único seu receptor, sinais coestimuladores adicionais são necessários para permitir a completa ativação, expansão e diferenciação celular. Esses sinais são muitas vezes fornecidos pelas APCs, sob a forma de ligantes (p. ex., B7-1, B7-2) para os receptores coestimuladores (p. ex., CD28) na célula T. A conversa cruzada entre a célula T e a APC (p. ex., devido à ativação de CD40 pela regulação positiva de CD154 na célula T ativada) amplifica mais a atividade coestimulatória da APC, o que permite que, da mesma forma, ela ative eficazmente outras células T. A interação entre CD154 (célula T) e CD40 (células B) também promove a comutação da classe Ig e o funcionamento de células B como APCs. O bloqueio desses processos (p. ex., por anticorpos monoclonais CTLA4-Ig e anti-CD154) levou a um grande aumento da sobrevida do aloenxerto em restritos modelos animais grandes e roedores. A tolerância robusta e sistêmica aos antígenos do doador foi alcançada em roedores que receberam transplantes de medula óssea com bloqueio coestimulador e pouco ou nenhum

condicionamento adicional. Alguns desses agentes foram ou estão sendo avaliados em ensaios clínicos de transplante e doenças autoimunes. Os anticorpos anti-CD154 foram, no entanto, associados a complicações tromboembólicas, e sua administração em transplantes está suspensa. Inúmeras vias adicionais coestimuladoras e inibidoras que afetam as respostas mediadas por linfócitos T foram descritas, sendo que todas constituem alvos potenciais para a futura manipulação da alorresposta.

Tolerância Imunológica

A *tolerância imunológica* indica um estado em que o sistema imunológico é especificamente não reativo ao enxerto do doador (ou receptor no caso da GVHD), enquanto permanece normalmente responsivo a outros antígenos. A tolerância é distinta do estado produzido por agentes imunossupressores não específicos, o que aumenta o risco de infecção e malignidade. Várias abordagens de indução de tolerância foram descritas em modelos murinos, o que se deve, em grande parte, à alta tolerogenicidade de enxertos de coração, fígado e rins principalmente vascularizados nesses animais. Uma vez que tais enxertos são menos tolerogênicos em seres humanos, nenhuma dessas estratégias foi, até hoje, aplicada clinicamente. De tal forma, as estratégias de tolerância apropriadas para avaliações clínicas devem ser primeiramente testadas em modelos rigorosamente estabelecidos, incluindo os enxertos relativamente não tolerogênicos como os de pele entre roedores com MHC incompatíveis ou modelos de enxertos de órgãos vascularizados em grandes animais. Na maior parte dos modelos, apenas uma compreensão superficial dos mecanismos que conduzem à tolerância foi alcançada.

Os três mecanismos principais de tolerância mediada por linfócitos T são a deleção, a anergia e a supressão (frequentemente designada como *regulação*). A *supressão* denota a destruição das células T com receptores que reconhecem antígenos do doador; ela pode ser realizada durante o desenvolvimento de células T no timo, como, por exemplo, pela indução de quimerismo misto em células T de hospedeiros esgotados. A supressão pode também ser aplicada para amadurecer os linfócitos T na periferia; como, por exemplo, por transplante de um órgão tolerogênico ou enxerto de medula, em combinação com bloqueio de moléculas coestimulatórias. A *anergia* refere-se à incapacidade das células T de responder plenamente aos antígenos por elas reconhecidos e pode ser induzida através da apresentação do antígeno na ausência de coestimulação. A *supressão* tem despertado considerável interesse, uma vez que a descoberta de que, constitutivamente, as células T $CD25^+$ do subconjunto $CD4^+$ têm atividade supressora que depende da expressão da proteína da caixa P3 do fator de transcrição do *forkhead* (Foxp3). Esses e outros tipos de células supressoras T (p. ex., as células NK) têm sido envolvidos em modelos de roedores com tolerância ao transplante e na prevenção de autoimunidade. Porém, parece provável que seja necessário um grande número de células reguladoras que reconheçam os antígenos relevantes para aplicação clínica desse tipo de terapia celular cuja aplicabilidade final ainda não foi determinada. No entanto, uma melhor compreensão desse tipo de regulação imune pode levar a estratégias efetivas para a ativação ou a expansão de células T reguladoras "*in vivo*", favorecendo assim a resposta

imune supressiva sobre a aloimunidade destrutiva.

Essas formas de desenvolvimento em modelos animais e na compreensão dos mecanismos imunes têm estimulado esforços para alcançar a tolerância imunológica no cenário do transplante clínico. Cada centro de transplantes relata casos peculiares de pacientes que interromperam a imunossupressão crônica e cujos enxertos não foram rejeitados. Entretanto, para cada um dos pacientes descritos, há relatos de dezenas de outros que apresentaram episódios de rejeição quando houve redução da dose ou descontinuidade dos imunossupressores. Embora estudos clínicos de minimização e lenta retirada do tratamento não específico com imunossupressores estejam em andamento em receptores de transplante de órgãos, uma grande limitação se deve à ausência de bons indicadores de êxito. Resta ver se as “assinaturas de tolerância” moleculares identificadas recentemente irão fornecer marcadores com valor preditivo suficiente para permitir que essa retirada seja realizada com segurança.

Uma abordagem desenvolvida em modelos animais foi aplicada com êxito na indução da tolerância imunológica em um pequeno grupo de pacientes que receberam aloenxertos renais. Essa abordagem envolve o transplante de medula óssea após condicionamento não mieloablativo, que é muito menos tóxico do que o condicionamento HCT-padrão. Ele se mostrou eficaz nos mais restritos modelos animais grandes e roedores antes de ser avaliado clinicamente. O sucesso inicial usando transplante combinado de rim e medula óssea em pacientes com insuficiência renal devido a mieloma múltiplo levou a estudos-piloto em pacientes com insuficiência renal sem doença maligna, com resultados preliminares animadores. Essa abordagem e outras que surgiram a partir de investigações em andamento proporcionam a esperança de que, no futuro, será possível que os transplantados não precisem de tratamento crônico com imunossupressores, com suas consequentes complicações e sua capacidade limitada para controlar a rejeição crônica. Uma vez que as doenças autoimunes são as maiores responsáveis pela doença renal terminal, pelo diabetes e por outros tipos de falências de órgãos, a tolerância em potencial dessas estratégias que visam reverter a autoimunidade enquanto induzem a tolerância ao aloenxerto constitui, do mesmo modo, fonte de esperança para esses pacientes. No entanto, todas essas abordagens devem ser realizadas com cuidado, porque os regimes bem-sucedidos podem levar, igualmente, à tolerância imune a organismos infecciosos ativos.

Leituras sugeridas

Gooley, T. A., Chien, J. W., Pergam, S. A., et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010; 363:2091–2101. *A mortalidade por um transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas diminuída em 1993-1997 de 63% a 47% na 2003-2007, mas o risco de recidiva ou progressão da doença subjacente não mudou.*

Locascio, S. A., Morokata, T., Chittenden, M., et al. Mixed chimerism, lymphocyte recovery, and evidence for early donor-specific unresponsiveness in patients receiving combined kidney and bone marrow transplantation to induce tolerance. *Transplantation*. 2010; 90:1607–1615. *Possível papel do quimerismo para induzir a tolerância.*

Sánchez-Fueyo, A., Strom, T. B. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011; 140:51–64. *Análise.*

Sarwal, M. M. Deconvoluting the “omics” for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009; 14:544–551. *Uma descrição geral sobre o papel da genômica, proteômica e similares na medicina de transplante.*

Sykes, M. Hematopoietic cell transplantation for tolerance induction: animal models to clinical trials. *Transplantation*. 2009; 87:309–316. *Uma revisão de estudos em animais e estudos clínicos recentes sobre indução de tolerância usando transplante de células hematopoéticas.*

Complemento na saúde e na doença

David R. Karp and V. Michael Holers

O sistema do complemento consiste em mais de 30 proteínas de membrana e soro, que participam tanto na defesa do hospedeiro quanto em uma grande variedade de estados patológicos. Esse sistema serve a muitas funções de proteção atribuídas ao sistema imune inato (Capítulo 44). Como descrito originariamente, ele ajuda a manter a esterilidade do sangue ao depositar o complexo de ataque à membrana (MAC) nas paredes bacterianas, causando lise nas mesmas. Ele também participa na opsonização de patógenos para que sejam removidos pela fagocitose. As *anafilatoxinas* do peptídeo, produzidas durante a ativação do complemento, promovem respostas inflamatórias com efeitos microbianos. A deposição do complemento nos imunecomplexos ajuda a mantê-los solúveis e a removê-los da circulação.

Há, cada vez mais, evidências de que o complemento possa moldar a resposta imune adaptativa (Capítulo 44). Antígenos decorados por proteínas do complemento são absorvidos pelas células B e outras células apresentadoras de antígeno, resultando em ativação das células T. A ativação do complemento é necessária para uma produção ideal de anticorpos pelas células B. Por último, os seres humanos e animais experimentais que são deficientes em componentes do complemento iniciais estão frequentemente predispostos a doenças autoimunes, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Capítulo 274). Essa observação sugere que o complemento é, de alguma forma, necessário para identificar autoantígenos solúveis e eliminar células B reativas a aloantígenos.

O complemento é ativado imediatamente após a exposição a complexos imunes, mas não apresenta a memória imunológica das células T ou B com receptores clonotípicos que discriminam entre o próprio e o não próprio. O complemento ativado pode ser depositado no hospedeiro e na superfície dos patógenos. Essa situação potencialmente perigosa é controlada por uma série de proteínas genética, estrutural e funcionalmente semelhantes denominadas *reguladores da ativação do complemento* (RCA). Tais proteínas diminuem a ativação do complemento nos tecidos do hospedeiro, e sua ação é específica para cada espécie.

Ocorre uma ação imprópria do complemento quando as proteínas não discriminadoras de ativação excedem as proteínas reguladoras que limitam o dano aos tecidos. Isso pode ser visto em qualquer estado inflamatório. Algumas condições são óbvias, como a anemia hemolítica autoimune, a nefrite lúpica e a vasculite por complexo imune. Em outras doenças, o complemento pode contribuir com a patologia, mas seu papel é menos claro.

Elas incluem o infarto do miocárdio, o AVE, a circulação extracorpórea e a hemodiálise. A Tabela 49-1 relaciona as condições nas quais a ativação do complemento está associada à patologia e não à proteção.

Tabela 49-1

Condições patológicas principalmente associadas à ativação do complemento

Aborto espontâneo recorrente	Lesão de reperfusão da isquemia
Acidente vascular encefálico	Lúpus eritematoso sistêmico
Alotransplante	Mal de Alzheimer
Anemia hemolítica	Miastenia *gravis*
Angioedema hereditário	Penfigoide bolhoso
Artrite reumatoide	Pneumonite meconial
Asma	Pós- *bypass* cardiopulmonar
Choque séptico	Psoríase
Degeneração macular	Queimaduras
Doença de Crohn	Reação de Arthus
Esclerose múltipla	SARA
Falência multissistêmica de órgãos	Traumatismo cranioencefálico
Glomerulonefrite (muitas causas)	Vasculite do complexo imune
Hemodiálise	Xenotransplante

ARDS = síndrome da dificuldade respiratória do adulto.

Em cada uma dessas condições, a inibição da ativação do complemento teria o potencial de limitar o dano tissular. Muitas estratégias têm sido desenvolvidas para descobrir inibidores que funcionem em diferentes estágios das cascatas de ativação do complemento, para uso como possíveis agentes terapêuticos em doenças nos seres humanos. Esses inibidores de complemento potenciais incluem pequenas moléculas concebidas de forma semelhante aos fármacos tradicionais e os mais recentes agentes biológicos, em particular anticorpos que inibem a ativação do complemento.

Apesar de o sistema do complemento desempenhar papéis importantes nas infecções e nas respostas inflamatórias, ele também apresenta muitos efeitos deletérios e que devem ser controlados em condições que vão do dano causado pelos imunocomplexos à reprodução. A característica crítica da patologia mediada pelo complemento é a alça de amplificação da via alternativa. Como mostrado na Figura 49-1, a falha ao controlar essa resposta resulta na geração de potentes sinais inflamatórios e no recrutamento de neutrófilos, monócitos e mastócitos, que danificam o tecido. Como mais da metade das proteínas associadas ao sistema complemento está comprometida com o controle da ativação e com as funções efetoras, é claro que a discriminação entre "próprio" e "não próprio" precisa sempre ocorrer no sistema imune inato.

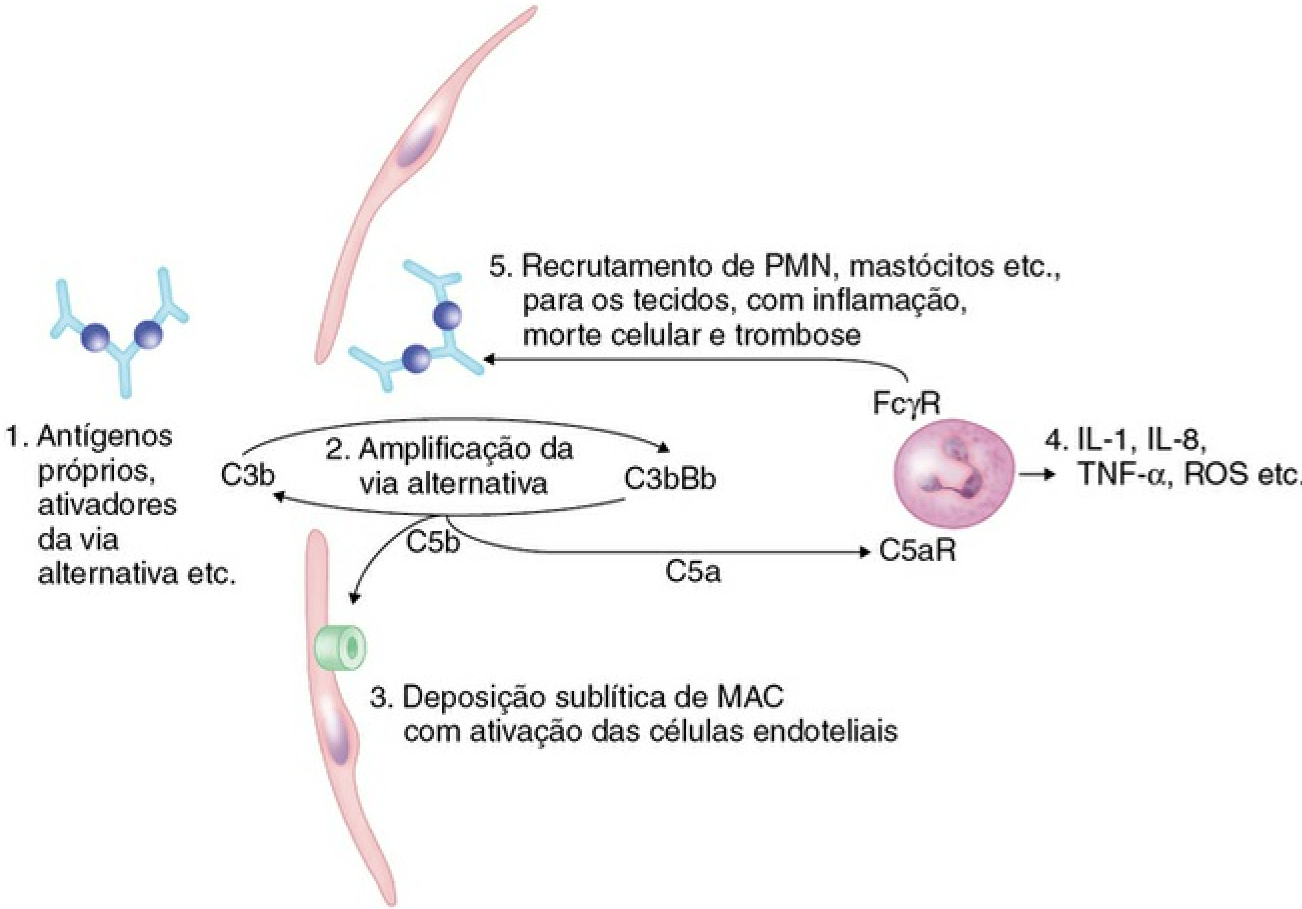

FIGURA 49-1 Efeito patogênico do complemento. **1,** O complemento é ativado por imunecomplexos ou pela exposição de superfícies carentes de proteína reguladora. **2,** Na falta de uma regulação efetiva, o ciclo de ativação da via alternativa produz grandes quantidades tanto de C5a quanto de C5b. **3,** O C5b dá início à deposição de vários sublíticos do complexo de ataque à membrana (MAC), o que leva à proliferação e à ativação celulares. **4,** O C5a é um potente quimiotático e ativador de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), mastócitos e outros leucócitos, resultando na produção de quimiocinas e citosinas inflamatórias. **5,** Os leucócitos também expressam receptores Fc (p. ex., FcγR) que interage com a imunoglobulina G ligada ao tecido danificado, além de expandir a geração de mediadores inflamatórios e ativar as vias de coagulação. IL = interleucina; ROS = espécies reativas de oxigênio; TNF-α = fator de necrose tumoral-α.

O conhecimento de como o complemento é ativado e como pode ser controlado oferece novas oportunidades para o desenvolvimento de agentes terapêuticos para doenças humanas. Recentemente, a terapia com o anticorpo monoclonal anti-C5 foi aprovada para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 163), e isso antecipa que, nos próximos anos, muitos fármacos adicionais que terão como alvo o sistema complemento serão aprovados para o uso clínico. As doenças mais suscetíveis de serem melhoradas por meio da inibição do complemento são as lesões autoimunes e inflamatórias da retina e no rim.

Ativação do complemento

Como um componente essencial do sistema imune inato, o complemento é dotado de vias de ativação redundantes, mas cuidadosamente controladas. Os eventos moleculares que ocorrem durante sua ativação são responsáveis não somente pela patologia das doenças associadas ao complemento, mas também oferecem várias oportunidades para o

desenvolvimento racional de inibidores. Para simplificarmos, é conveniente pensarmos nas diferentes partes das vias de ativação do complemento em termos de *reconhecimento*, *convertase/amplificação* e mecanismos *efetores*.

Via Clássica

Apesar de ser tradicionalmente aceito que a via clássica só é ativada por complexos imunes contendo a imunoglobulina M (IgM) ou G (IgG), foi demonstrado que a via clássica também é ativada por outras substâncias além de imunecomplexos (Fig. 49-2). Podemos mencionar, em especial, as células apoptóticas que se ligam ao C1q e ativam as proteases C1. O C1 também é ativado pela proteína Aβ acumulada nas placas neuríticas encontradas no mal de Alzheimer. A proteína C reativa (CRP) e a proteína amiloide do plasma se ligam à cromatina e a outros complexos de ribonucleoproteínas liberados pelas células apoptóticas. Os complexos CRP/antígeno nuclear se ligam ao C1 e o ativam. O C1q e a via clássica parecem participar da opsonização e remoção de materiais nucleares que frequentemente contêm autoantígenos. Alguns pacientes com deficiência hereditária de C1q consequentemente desenvolvem lúpus eritematoso sistêmico. A adição de CRP e de lipoproteína de baixa densidade enzimaticamente modificada ao soro humano causa a ativação do complemento, como foi determinado pela conversão de C3 em C3b. Finalmente, foi demonstrada a presença de depósitos de CRP e C1 ativados no miocárdio humano enfartado. Juntas, essas observações sugerem que a ativação pela via clássica independentemente de anticorpos, é importante nas respostas imunológicas protetoras e nas reações inflamatórias patogênicas.

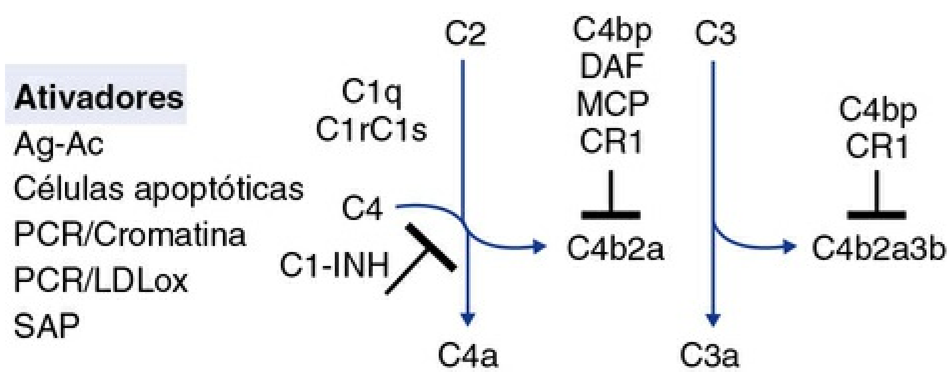

FIGURA 49-2 Representação esquemática da ativação da via clássica e geração da sua convertase C3.
Estão incluídos os reguladores que ocorrem naturalmente (inibidores) dessa via. Ag-Ab = complexo antígeno-anticorpo; C1-INH = inibidor de C1; C4bp = proteína de ligação de C4; CR = receptor do complemento; CRP = proteína C-reativa; DAF = fator de aceleração de declínio; MCP = proteína cofator de membrana; oxLDL = lipoproteína oxidada de baixa densidade; SAP = proteína sérica amiloide.

A regulação da ativação da via clássica ocorre em vários níveis. Primeiro, vem o inibidor das serina-proteases (serpina), o inibidor do C1 (C1-INH). Esse inibidor bloqueia a atividade de muitas proteases, incluindo o fator XIIa, a calicreína e o fator XIa do sistema de coagulação, bem como o C1r e o C1s do sistema complemento. A

importância de C1-INH é observada no angioedema hereditário (Capítulo 260). Nessa doença, a deficiência heterozigótica do C1-INH permite que haja uma proteólise descontrolada do C2 e do C4 após traumas leves. Um peptídeo vasoativo é liberado do C2, causando um edema indolor (mas ocasionalmente fatal). O tratamento de ataques agudos de angioedema hereditário inclui C1-INH purificado e medicamentos antifibrinolíticos, como o ácido ε-aminocaproico.

A ativação da via clássica do complemento também é regulada pelas proteínas RCA. Essas proteínas formam a base da habilidade do sistema complemento em distinguir os alvos próprios dos não próprios. Elas serão abordadas em detalhes mais adiante. A proteína de ligação de C4 (C4-BP) de proteínas RCA e o receptor do complemento 1 (CR1) promove a regulação da via clássica.

Via da Lectina

O reconhecimento da via de ativação do complemento mais recentemente descrito é a via das lectinas (Fig. 49-3). A proteína ligadora de manose e lectina (MBL) pertence à família das colectinas, que também inclui os surfactantes pulmonares A e D. A MBL apresenta estrutura semelhante ao C1q, pois consiste em várias subunidades, cada qual com um domínio de reconhecimento globular e uma porção semelhante ao colágeno que interage com as serina-proteases. No caso da MBL, o domínio globular é uma lectina que se liga a carboidratos com sequências repetidas (manose e *N*-acetilglicosamina) na superfície dos patógenos. Muitos micro-organismos são reconhecidos pela MBL, incluindo as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, micobactérias, fungos, parasitas e vírus, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Em geral, as glicoproteínas e os glicolipídeos dos mamíferos não são reconhecidos pela MBL. Uma exceção importante é a agalactosil IgG. Os níveis dessa imunoglobulina modificada apresentam-se elevados em condições inflamatórias, como na artrite reumatoide, levantando a possibilidade de que a ativação excessiva da via da lectina seja clinicamente importante.

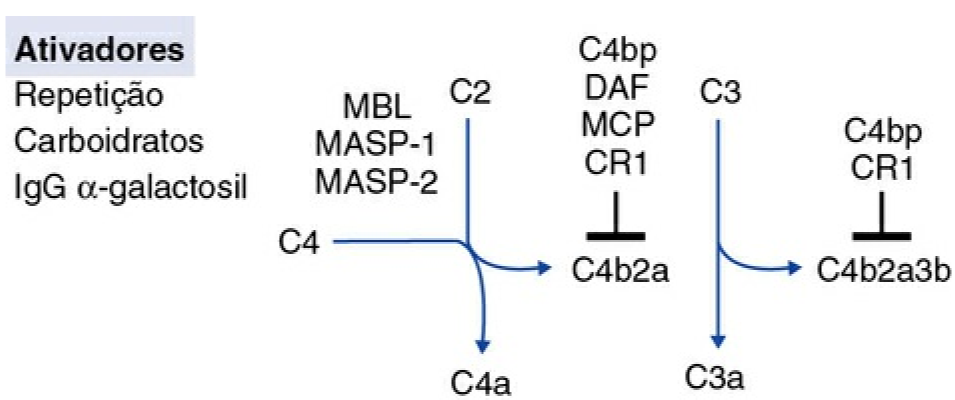

FIGURA 49-3 Representação esquemática da ativação da via de lectina e geração em conjunto com a via clássica de uma convertase C3.
Estão incluídos os reguladores que ocorrem naturalmente (inibidores) dessa via. CR = receptor de complemento; C4bp = proteína de ligação de C4; DAF = fator de aceleração de declínio; IgG = imunoglobulina G; MASP = serino-protease associada à MBL; MBL = lectina de ligação da manose; MCP = proteína do cofator de membrana.

Três proteases de serina, MASP-1, MASP-2 e MASP-3, associam-se a MBL, presumivelmente pelo domínio similar ao colágeno. Embora não formalmente comprovada, essa associação é análoga à que ocorre entre o C1r e o C1s com C1q. A ativação da MASP-1 e da MASP-2 resulta na clivagem de C2 e C4, com a formação subsequente da C3 convertase da via clássica (C4b2a).

As variações nas porções estrutural e reguladora do gene MBL levam a grandes diferenças individuais nos níveis séricos. Os níveis baixos estão associados a infecções recorrentes em crianças e adultos e demonstraram ser um fator de risco pouco importante para o desenvolvimento do lúpus eritematoso sistêmico. O mais evidente é a associação de níveis baixos de MBL infecções no lúpus eritematoso sistêmico. Um estudo feito na Holanda com pacientes com lúpus mostrou que aqueles que eram heterozigotos para a deficiência da MBL apresentavam um risco quatro vezes maior de desenvolverem pneumonia bacteriana, enquanto os pacientes homozigotos apresentavam um risco 100 vezes maior que a população normal.

Via Alternativa

A via alternativa tem requisitos muito menos rigorosos para o reconhecimento. Ela se aproveita do fato de que o C3 sofre ativação espontânea de baixo grau na fase fluida (Fig. 49-4). Isso permite a ligação covalente de C3 aos polissacarídeos de fungos e bactérias e a outros alvos carregados apropriadamente, como a endotoxina e células infectadas por vírus. Outros ativadores da via alternativa incluem complexos imunes de IgA e materiais biológicos, como as membranas da circulação extracorpórea e da hemodiálise.

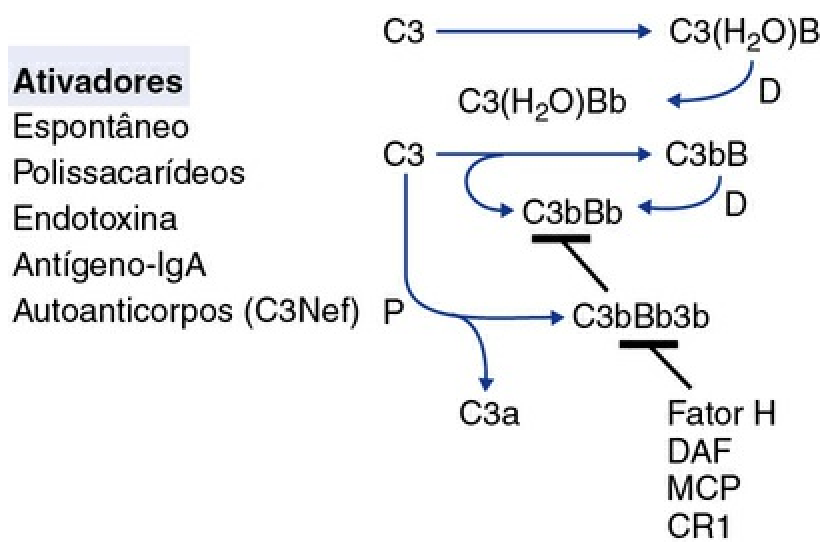

FIGURA 49-4 Representação esquemática da ativação da via alternativa e geração da sua convertase C3.
Estão incluídos os reguladores que ocorrem naturalmente (inibidores) dessa via. C3Nef = fator nefrítico de C3; CR = receptor do complemento; DAF = fator de aceleração de delínio; IgA = imunoglobulina A; MCP = proteína do cofator de membrana.

Durante a ativação espontânea, chamada *tickover*, C3 adquire uma conformação semelhante a C3b e se liga ao fator B, que é clivado pelo fator D da serino-protease para

formar C3bBb da convertase de C3 na via alternativa. Esse complexo tem meia-vida curta. Ele é estabilizado pela properdina (fator P) durante a ativação fisiológica do complemento. Essa convertase cliva mais C3, que leva à produção de C3bBb adicional. Na verdade, C3b pode também vir ou da via clássica, ou da via alternativa. Dessa forma, a ativação do complemento de qualquer uma das três vias é muito amplificada. A C3 convertase da via alternativa é regulada negativamente pelo fator H de proteínas RCA, fator de aceleração do declínio (DAF) e de CR1.

O papel central da via alternativa, como um amplificador essencial da ativação do complemento é suportado na sua associação a número de estados clínico-patológicos. Por exemplo, a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II (Capítulo 123) está associada à deposição excessiva C3 no rim devido à presença de autoanticorpos (fator nefrítico de C3) que estabiliza a C3 convertase, seja a deficiências genéticas no fator H e no fator I das proteínas reguladoras do complemento. Da mesma forma, a forma atípica de síndrome hemolítico-urêmica (*i. e.*, não associada a toxina semelhante à *shiga*) (Capítulo 175) é encontrada em famílias que abrigam mutações heterozigóticas no fator H ou I ou que têm mutações ativadoras no fator B ou C3. Fortes associações genéticas têm associação a degeneração macular relacionada à idade (Capítulo 431) com mutações funcionais no fator H, bem como nos fatores B e C3. Finalmente, modelos de roedores de muitas das doenças associadas ao complemento listadas na Tabela 49-1 melhoram quando a via alternativa é interrompida geneticamente.

C3 e C5 Convertases

As três vias de ativação convergem em C3. C3 (e C4) contêm um resíduo reativo de ácido glutâmico dentro da estrutura tridimensional da proteína. Normalmente, o grupo γ-carboxila do ácido glutâmico reativo no C3 ou no C4 está ligado a uma cisteína próxima em um “tioéster interno”. Ao ser ativado, o tioéster é exposto à superfície da proteína, na qual pode reagir com grupos amina ou hidroxila. A maioria dos tioésteres é hidrolisada pela água para formar C3 ou C4 inativo. Alguns dos tioésteres formam amida ou éster que se ligam a proteínas ou carboidratos, aderindo, por meio de ligação covalente, o C3b (e C4b) às superfícies-alvo. Isso permite que as células que apresentam CR1 se liguem a esses alvos e os opsonizem, o que representa um dos mecanismos efetores do complemento.

O C3b ligado de forma covalente se associa ao C4b2a (vias clássica ou da lectina) ou com o C3bBb (via alternativa) para formar a C5 convertase. O C3b faz parte da via alternativa da C3 convertase, e seu produto gera uma alça de amplificação que pode depositar milhares de moléculas de C3b no alvo, não importando qual tenha sido a etapa inicial da ativação.

Reguladores da Ativação do Complemento

A principal função dos reguladores de proteína de ativação do complemento (RCA) (E-Fig. 49-1) como um grupo é a de limitar a produção de C3b pelas C3 convertases clássicas

ou alternativas. Como a adição de C3b a C3 convertase a transforma em C5 convertase, a regulação dos dois complexos enzimáticos está intimamente associada. Sua modulação nas células do hospedeiro limita a destruição dos tecidos e a produção de mediadores da inflamação.

Há seis proteínas RCA que controlam as C3/C5 convertases, listadas na Tabela 49-2. Os genes para todos estes produtos estão em um aglomerado no cromossomo 1.q32. Estruturalmente, eles são compostos de subunidades repetidas, chamadas *repetições de consenso curtas* (SCRs), algumas vezes também denominadas módulos de *proteínas de controle do complemento*. Cada SCR tem cerca de 60 aminoácidos com quatro resíduos invariantes de cisteína. O pareamento de dissulfetos leva à formação de uma estrutura contendo de 4 a 5 lâminas β pregueadas, fazendo com que as SCR se pareçam com contas em um cordão.

Tabela 49-2

Distribuição e função de reguladores de proteínas de ativação do complemento (RCA)

PROTEÍNA RCA	DISTRIBUIÇÃO	FUNÇÃO
Proteína de ligação de C4	Soro	Cofator para C4b; declínio das convertases clássicas C3/C5
Fator H	Soro	Cofator para C3b, declínio de convertases C3/C5 alternativas
Fator de aceleração de decomposição	Amplamente distribuída na maioria dos tipos celulares	Declínio da clássica e alternativa C3/C5 convertases
Proteína cofator de membrana	Amplamente distribuída na maioria dos tipos celulares	Cofator para C3b e C4b (não hemácias)
Receptor do complemento 1	A maioria das células do sangue; mastócitos	Cofator para C3b e C4b; declínio das convertases de C3/C5; receptor para C3b/C4b
Receptor do complemento 2	Células B, células dendríticas foliculares	Receptor para fragmentos de C3b; regulação das células B

Hemácias oueritrócitos = glóbulos vermelhos do sangue.

Apesar de as SCR estarem estruturalmente relacionadas, cada proteína RCA pode reconhecer diferentes partes da molécula de C3. Elas o fazem usando combinações específicas de SCR. As proteínas RCA controlam a ativação do complemento por meio de dois processos. Primeiro é a *aceleração de declínio*. Isso se refere ao processo pelo qual a proteína RCA se liga ao C3b ou C4b pela convertase e dissocia os outros membros do complexo, tornando-o enzimaticamente inativo. O segundo efeito é a atividade de cofator. Algumas proteínas RCA facilitam o reconhecimento de C3b ou C4b por uma protease sérica, o fator I. A clivagem do C3b ou do C4b pelo fator I torna a convertase inativa de maneira irreversível.

Apesar da sua afinidade, as proteínas RCA exibem diferenças na sua estrutura geral, distribuição e função (Tabela 49-2). Todas as proteínas RCA, com exceção do MCP e do CR2, aceleram a velocidade de desaparecimento; esta é a única função do DAF. Esta proteína ligada a um glicosil fosfatidilinositol é amplamente disseminada e causa a

remoção do C2a ou Bb da C3 convertase e da C5 convertase. O DAF perde a atividade de cofator presente em outras proteínas RCA (exceto CR2). O fator H e o C4bp são proteínas séricas. O MCP e o DAF são proteínas da membrana de expressão ubíqua. O CR1 e o CR2 são proteínas da membrana expressas primariamente nas células hematopoéticas.

As proteínas RCA foram relacionadas com várias doenças. Os eritrócitos anormais de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna não apresentam o DAF (Capítulo 163). Apesar de a hemólise dessas células ocorrer porque elas também não têm o CD59 (ver discussão mais adiante), a deficiência do DAF promove a ativação do complemento nessas células. **Ez2** A associação entre a deficiência do fator genético H e glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II e síndrome hemolítico- urêmica familiar foi mencionada. Finalmente, baixos níveis de CR1 e/ou CR2 foram detectados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. O CR1 age como cofator e como acelerador da velocidade de desaparecimento, e a sua principal função é a remoção de complexos imunes da circulação. O CR2 é necessário para uma regulação eficiente das células B, incluindo a inibição das células B autorreativas.

Complexo de Ataque à Membrana (Mac)

A clivagem de C5 por uma das convertases gera o C5a, a anafilatoxina mais potente do complemento, e o C5b. O C5b se associa ao C6 e ao C7 e cria um trímero lipofílico que faz parte do MAC (E-Fig. 49-2). Na superfície de uma célula-alvo, menos de 1% dos trímeros C5b67 formados se insere na camada lipídica dupla e serve de local de ligação para o C8. Isso atrai o C9 para a membrana; o C9 tem a capacidade de se autopolimerizar. Um total de 12 a 18 moléculas de C9 forma uma estrutura em anel, completando o MAC. Na sua forma completa, o MAC se parece com uma rosquinha com um poro de 10 nm no seu centro. Este poro pode permitir a entrada de água e de íons na célula, levando, assim, à lise celular. Entretanto, um MAC contendo apenas uma ou duas moléculas de C9 também pode causar a lise, sugerindo que ele destrói a integridade lipídica da membrana ao seu redor, não criando furos na membrana.

O próprio MAC parece altamente redundante no que concerne à proteção contra as infecções. Ele parece ser essencial somente para a eliminação eficaz de espécies de *Neisseria*. Os indivíduos que são deficientes homozigóticos para C6, C7 ou C8 estão em risco de infecção meningocócica e gonocócica (Caps. 306 e 307). A deficiência de C9 é a imunodeficiência mais comum no Japão, com uma frequência de 3% a 5% de heterozigotos, a qual não está associada a um aumento do risco de infecção por *Neisseria*. A ausência de um MAC eficaz não é deletéria para a população em geral e pode ter uma vantagem seletiva.

A ativação excessiva do complemento durante a resposta inflamatória pode resultar na deposição de uma quantidade suficiente de MAC para causar lise das células do hospedeiro. Entretanto, a maioria das células nucleadas apresenta mecanismos para resistir às mudanças osmóticas causadas pelo MAC e pode “desmontá-lo” conforme ele é formado. Na verdade, os efeitos não letais da deposição sublítica de MAC provavelmente contribuem mais para a patologia. Na maioria das células, isso ocorre por meio da

ativação de várias vias de sinalização. O cálcio entra na célula, ativando as proteínas – cinases e fosfolipase C, e estimula a produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). As proteínas G e os fatores associados a elas se concentram na membrana celular, talvez através da ligação direta com o C9. As vias das proteínas cinases estimuladas pelo mitógeno (ERK-cinase regulada por sinalização extracelular, JNK-cinase N-terminal c-Jun e p38) são ativadas, resultando na indução de fatores de transcrição como o c-jun e o c-fos, na proliferação celular e na inibição da apoptose.

A resposta à deposição do MAC depende do tipo celular (E-Tabela 49-1). Nas células fagocitárias, como nos neutrófilos polimorfonucleares ou macrófagos, a ativação sublítica do MAC leva à produção de intermediários reativos do oxigênio, como o superóxido e o peróxido de hidrogênio, assim como de prostaglandinas e de leucotrienos. As plaquetas são submetidas a exposição de fosfatidilserina na sua membrana externa, facilitando a formação de complexos de enzimas de coagulação do sangue com um efeito potencialmente pró-coagulante. Em células endoteliais, a deposição de MAC induz a síntese de interleucina-1α (IL-1α), o que leva, além disso, à ativação da célula endotelial autócrina e parácrina; estimula um estado pró-coagulante, ao alterar a composição de fosfolipídeo da membrana endotelial, induzindo a síntese de fator tecidual e regulando positivamente a síntese de inibidor ativador de plasminogênio; induz a expressão de moléculas de adesão, inclusive a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e E-selectina; estimula, enfim, a proliferação das células endoteliais através da produção de fator de crescimento. Apesar de não ocorrer lise celular, a deposição do MAC leva a situações potencialmente mais perigosas, com o aumento da inflamação, da coagulação e da proliferação celular.

A regulação da formação do MAC é clinicamente importante e tornou- se uma área de pesquisa terapêutica. Duas proteínas da fase líquida, a clusterina e a proteína S (vitronectina), se ligam ao complexo C5b-7 e evitam sua associação à membrana lipídica. O C8, em combinação com 2 a 4 moléculas de C9, se liga a esse complexo solúvel, denominado *sC5b-9*, que é liticamente inerte. O CD59 é um inibidor ligado à membrana da formação do MAC. Essa glicoproteína pequena está ligada à membrana celular através de uma cauda de glicosilfosfatidilinositol. Ela se liga fortemente ao C5b-8, impedindo a ligação e polimerização do C9. O CD59 demonstra forte restrição de espécies, sendo mais eficaz na inibição da formação de MAC pela mesma espécie ou por espécies estreitamente relacionadas. A expressão do CD59 é defeituosa em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna devido à falha em sintetizar a cauda de glicosilfosfatidilinositol, nessa e em muitas outras proteínas da superfície celular, incluindo o DAF. As características clínicas da hemoglobinúria paroxística noturna são variadas. Acredita-se que a hemólise é causada pelo baixo grau de ativação do complemento nos glóbulos vermelhos do sangue, devido à falta de DAF; sem o CD59, a formação de MAC procede, em seguida, e permite a hemólise (Capítulo 163).

Anafilatoxinas

Além do MAC, outra fonte importante de dano patológico resultante da ativação do

complemento vem da ação das anafilatoxinas. Elas são os peptídeos C3a, C4a e C5a clivados de suas respectivas proteínas durante a ativação. Freidberger usou esse nome em 1910 para descrever os efeitos tóxicos que ocorrem após a transferência de soro com complemento ativado para animais de laboratório. Eles contêm 77 (C3a e C4a) ou 74 (C5a) aminoácidos de cadeia longa e apresentam uma arginina no terminal carboxila. As estruturas do C3a e do C5a foram determinadas pela cristalografia por raios X e pela ressonância magnética: eles apresentam uma região aminoterminal compacta que é mantida por pontes dissulfeto preservadas. Essa parte da molécula contém aminoácidos catiônicos que, provavelmente, interagem com os receptores de anafilatoxinas. As terminações carboxilas das anafilatoxinas são sequências extensas. Somente os cinco últimos aminoácidos são necessários para sua atividade. No plasma, a arginina C-terminal é rapidamente removida pela carboxipeptidase N das anafilatoxinas que não estão ligadas a seus receptores. Dependendo da resposta estudada, essa remoção inativa totalmente a anafilatoxina ou reduz sua potência em 1.000 vezes.

O receptor C5a (C5aR, CD88) foi o primeiro receptor de anafilatoxina a ser caracterizado. É uma proteína transmembrana integral com sete segmentos (receptor com sete segmentos/domínios transmembrana) que estabelece o vínculo do ligante com a sinalização da proteína G. Expresso em células mieloides, particularmente os neutrófilos e eosinófilos, que servem de mediadores para a propriedade quimioatraente (ou quimiotática) potente do C5a em ambos os tipos de células. A sinalização pelo CD88 leva à rápida secreção de todos os componentes granulares. Isso inclui as proteases, as peroxidases e a lactoferrina dos neutrófilos, e dos eosinófilos a peroxidase, a proteína básica principal e a proteína catiônica do eosinofílica. O C5a também induz a liberação de citosinas, como o fator de necrose tumoral (TNF), a IL-1, a IL-6 e a IL-8, e das moléculas de adesão, promovendo a resposta inflamatória. A C5aR também pode ser encontrada em outros tecidos (E-Tabela 49-2). Estes incluem hepatócitos, epitélio brônquico e alveolar, endotélio vascular, células mesangiais renais e epiteliais tubulares e neurônios. A função do C5a nesses tecidos não está clara. Experimentos *in vitro* mostraram que essas células são ativadas pela exposição às anafilatoxinas, levando à produção de citosinas, quimiocinas e prostaglandinas e à proliferação celular.

O receptor do C3a é também uma proteína com sete domínios/segmentos de transmembrana. Ele se expressa em quase todas as células mieloides, incluindo os mastócitos, em que é o mediador da liberação de promotores da alergia. A C3aR também tem sido detectada em muitos tecidos, incluindo o cérebro.

As anafilatoxinas apresentam muitos efeitos biológicos. Em geral, elas podem causar contração da musculatura lisa e recrutar granulócitos, monócitos e mastócitos. Em tese, elas podem contribuir para a fisiopatologia de uma doença inflamatória. Foi demonstrado que o C3a e o C5a participam de doenças que incluem a síndrome de angústia respiratória do adulto, falência múltipla de órgãos, choque séptico, lesão miocárdica com reperfusão pós-isquemia, asma, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença inflamatória do intestino. Os peptídeos das anafilatoxinas também são responsáveis pela síndrome pós- bomba de perfusão em pacientes submetidos à circulação extracorpórea ou à hemodiálise. A exposição do sangue às membranas de

diálise ou de perfusão leva à ativação do complemento. Poucos minutos após o início da circulação extracorpórea, há grande aumento nos níveis de C3a e C5a no circuito extracorpóreo que volta para o paciente. Esse aumento pode estar associado à síndrome de angústia respiratória do adulto, à hipertensão pulmonar e ao edema pulmonar. Foi demonstrado que o tempo que o paciente permanece no respirador após a cirurgia com circulação extracorpórea depende do nível de C3a gerado durante a reperfusão.

C3a e C5a têm sido implicados na iniciação e prolongamento da síndrome do transtorno respiratório no adulto (Capítulo 104) e falência de órgãos múltiplos (Capítulo 106). Após trauma grave (Capítulo 112), os níveis de C3a medidos sugeriram a ativação de toda a reserva circulante de C3. Esta ativação leva a broncoconstrição, aumento na permeabilidade vascular e obstrução vascular por leucócitos. A ativação dos leucócitos continua o ciclo de dano tecidual com mais ativação do complemento. A persistência de níveis elevados de C3a no choque ou na síndrome de angústia respiratória do adulto é um péssimo prognóstico. O C3a também parece desempenhar um papel importante na patogênese da asma (Capítulo 87).

Inibidores do complemento

Dado o grande número de doenças em que o complemento é um dos mediadores centrais da patologia, não é de surpreender que existam vários inibidores do complemento em fase pré-clínica ou clínica de desenvolvimento. Eles se apresentam nas formas mais diversas. Alguns são variações dos inibidores fisiológicos, enquanto outros são produtos da biologia molecular em busca de novos compostos.

É importante considerar para qual parte da via do complemento um inibidor será desenvolvido. A inibição das vias de ativação limita a produção de peptídeos biologicamente ativos. No entanto, as três vias precisam ser inibidas para que esse mecanismo seja eficaz. A inibição da ativação do C3 previne não somente a geração da anafilatoxina C3a, mas também pode tornar o paciente suscetível a infecções, pois limita a deposição de C3b como uma opsonina nos alvos. A inibição da deposição de C3b, em teoria, também diminuiria a habilidade do paciente em eliminar imunecomplexos, resultando em dano renal, pulmonar e vascular. Ela também pode estimular o desenvolvimento de anticorpos para autoantígenos.

A inibição da C5 convertase é um objetivo atraente, pois preveniria a geração da anafilatoxina C5a e do MAC. A estratégia inibiria a ativação do complemento por qualquer causa sem apresentar os efeitos potencialmente imunossupressores da limitação da deposição de C3b. Os inibidores que se baseiam nesse conceito são os que estão em uma etapa mais avançada no tratamento clínico.

Outras preocupações sobre a inibição do complemento incluem a dúvida sobre se ela deve ser feita a curto ou a longo prazo e se deve ser sistêmica ou localizada. A inibição do complemento a longo prazo, principalmente nos estágios iniciais, tem mais chances de predispor o paciente a infecções. A inibição a curto prazo (de horas a dias) em qualquer etapa dificilmente causaria problemas. Levando-se em conta que a inflamação é geralmente um fenômeno localizado, vários mecanismos estão sendo testados para inibir

o complemento nestes locais. Dessa maneira, podem ser alcançados níveis mais altos de inibição em que seja necessário com doses menores de inibidores.

Inibidores Naturais do Complemento

Compostos de ocorrência natural que controlam a ativação do complemento, incluindo produtos ou extratos de plantas, fungos, insetos, venenos e linhas celulares. O mecanismo de inibição do complemento por alguns desses produtos naturais é conhecido e tanto tem importância clínica quanto para pesquisa. Uma substância isolada do veneno da cobra *Naja naja* é uma glicoproteína de 144.000 D, que forma uma convertase da via alternativa quando associada ao Bb; isso causa uma ativação maciça do complemento, que danifica a microcirculação pulmonar em animais experimentais. A heparina talvez seja o inibidor da ativação do complemento mais amplamente utilizado. Ela diminui a ativação das vias clássica e alternativa. Na prática, o efeito anticomplemento da heparina tem sido utilizado para impedir sua ativação durante a circulação extracorpórea. A dosagem de produtos da ativação do complemento como o C3a ou o C5b-9 solúvel após a circulação extracorpórea mostrou uma redução de 35% a 70% em adultos e em crianças, quando foram usados circuitos extracorpóreos cobertos por heparina (p. ex., Duraflo II). Apesar de vários estudos terem abordado a diminuição da ativação do complemento por circuitos de circulação extracorpórea cobertos por heparina, houve poucas tentativas de correlacioná-la com o resultado clínico.

Anti-C5

O inibidor do complemento que atraiu mais atenção como agente terapêutico em potencial foi o anticorpo monoclonal para C5. A vantagem dessa estratégia é que ela evita a geração de C5a, a anafilatoxina mais potente de todas, e do MAC. A geração das opsoninas C3b e C4b ainda deve ocorrer, permitindo a eliminação apropriada de patógenos e imunecomplexos mesmo que a conversão de C5 seja inibida cronicamente. Como há evidência de que a ativação dos componentes iniciais do complemento é importante para a manutenção da tolerância a autoantígenos, a inibição da ativação de C5 pode causar menos preocupação que a inibição da ativação de C3. Por último, parece haver pouco efeito deletério na deficiência genética de C5. A única consequência da deficiência de C5 em seres humanos parece o aumento no risco de desenvolvimento da infecção por *Neisseria*.

O “eculizumabe” do anticorpo monoclonal anti-C5 foi aprovado para utilização em pacientes com hemoglobinúria noturna paroxística para bloquear a hemólise intravascular e estabilizar os níveis de hemoglobina.[1] Vários grupos relataram também a utilização favorável de um anticorpo monoclonal anti-C5 em sistemas de modelo animal de artrite e nefrite lúpica.

CR1 Solúvel

O CR1 solúvel (sCR1) foi o primeiro inibidor do complemento elaborado racionalmente a passar por vários testes. A base para o uso dessa proteína RCA derivou do fato de ela ter vários mecanismos de ação. Ela apresenta dois sítios de ligação separados para C3b e um para o C4b. Serve tanto de cofator para a degradação enzimática de C3b e C4b como pode dissociar as C5 convertases clássica (C3b4b) e alternativa (C3b2). É produzido por metodologia recombinante em células animais. Uma versão modificada, produzida de uma maneira que decora a proteína com o carboidrato sialil Lewis^x, o ligante para a P-selectina e E-selectina volta-se sCR1 diretamente para o endotélio ativado (inflamação). Outra forma modificada do sCR1 visa a proteína para a membrana lipídica das células. Essa técnica tem-se mostrado experimentalmente eficaz nas situações em que o sCR1 pode ser aplicado diretamente, como nos casos de injeções intra-articulares ou na perfusão de órgãos do doador antes de serem transplantados.

O CR1 solúvel bloqueia de ativação do complemento em muitos modelos animais experimentais da doença, incluindo a lesão de reperfusão da isquemia do miocárdio, isquemia intestinal e ligação da artéria cerebral média em roedores. Em cada caso, a administração de sCR1 foi associada a uma diminuição da lesão aos tecidos, menor acumulação de neutrófilos e menores concentrações de mediadores inflamatórios, como o leucotrieno B_4. No alotransplante, o órgão doado sofre vários danos de reperfusão pós-isquemia. Os modelos animais de alotransplantes renais e pulmonares demonstraram que o sCR1 prolonga a sobrevida do órgão transplantado, o que pode evitar os episódios iniciais de rejeição. Nos xenotransplantes cardíacos entre porcos e primatas, o sCR1 prolonga muito a sobrevivência do órgão transplantado. Em um estudo de transplante pulmonar humano, os pacientes foram separados de forma aleatória para receber uma única infusão de 10 mg/kg de sCR1 antes que o fluxo sanguíneo para o órgão fosse restaurado. A ativação do complemento foi suspensa por dois dias após a cirurgia. Houve uma tendência em todos os pacientes a uma redução do tempo no respirador e em sua permanência na unidade de terapia intensiva, insignificante do ponto de vista estatístico. Entretanto, nos pacientes submetidos à circulação extracorpórea durante a cirurgia (e que podem ter tido maior ativação do complemento) e tratados com sCR1, houve redução de 56% no tempo em que permaneceram no respirador no período pós-operatório.

Também considerou-se que o sCR1 tem efeitos salutares em modelos animais de doença autoimune, incluindo artrite induzida por colágeno, neurite autoimune experimental, um modelo para síndrome de Guillain-Barré e os modelos de miastenia *gravis*, esclerose múltipla e glomerulonefrite.

Animais Transgênicos

Os xenotransplantes fornecem uma solução para a escassez crônica de órgãos sólidos para transplante. O animal doador mais estudado é o porco, pois os suínos têm muitas características experimentais e práticas proveitosas, como seu tamanho e a facilidade com que são produzidos. Embora a imunossupressão e outras estratégias possam ser capazes de sobrepujar as barreiras celulares imunológicas, o problema imediato dos xenotransplantes é a rejeição hiperaguda. Isso significa a cessação imediata (em poucos

minutos) da função do órgão devido aos anticorpos IgM que reagem com o endotélio vascular do órgão transplantado. O alvo desses anticorpos é, principalmente, a molécula do carboidrato galactose-(α1,3)-galactose presente no enxerto. Nos órgãos transplantados, esses anticorpos ativam o complemento rapidamente, levando à coagulação intravascular, edema tissular, hemorragia e ativação do endotélio. Para a prevenção da rejeição hiperaguda, fazem-se necessárias a redução dos níveis de anticorpos ou de seus antígenos, a inibição da ativação do complemento ou uma combinação de todos os três. Como as proteínas reguladoras do complemento são específicas da espécie, a abordagem para limitar a ativação do complemento em xenotransplantes tem tido por base o uso de porcos transgênicos que expressam uma ou mais proteínas de membrana de origem humana. Em um estudo, os rins dos porcos triplamente transgênicos foram transplantados em babuínos bilateralmente nefrectomizados. Não foi administrado nenhum imunossupressor e nenhum tratamento prévio aos receptores. Nessas circunstâncias, a função de um rim de porco não transgênico é interrompida em 3 minutos, e o órgão perde rapidamente sua viabilidade. A função dos rins transgênicos ficou mantida e apresentou bom débito urinário por 3 a 5 dias nos seis babuínos que os receberam.

Antagonistas dos Receptores C3a e C5a

Os profundos efeitos biológicos de todas as anafilatoxinas e as várias condições em que se acredita que C3a e C5a tenham participação na patologia tornam atrativo o desenvolvimento de inibidores específicos. Como a porção ativa das anafilatoxinas está contida no terminal carboxila da proteína, é possível que pequenas moléculas antagonistas possam ser desenvolvidas para uso oral, sejam fáceis de serem sintetizadas e acessíveis à população. Essas vantagens superam os agentes biológicos usados, como os anticorpos monoclonais ou proteínas RCA recombinantes. Até o momento, foram descritos vários agonistas sintéticos do C5a. Nenhum desses inibidores de C5a se apresenta na fase de estudos clínicos em seres humanos. Finalmente, um inibidor potente da molécula pequena de C3a foi considerado ativo *in vitro* como um inibidor de ativação celular mediada de C3a, quimiotaxia e contração da musculatura lisa.

Antifator B

A inativação do gene do fator B em camundongos previne diversas doenças autoimunes ou inflamatórias. Presumivelmente, isso representa a necessidade de uma via alternativa intacta para amplificar subclinicamente a ativação do complemento. A inibição do ciclo de ativação da via alternativa é um alvo atraente para terapia, porque isso poderia permitir a imunidade protetora contra os patógenos pela via clássica. A eficácia dessa abordagem tem sido demonstrada utilizando um anticorpo monoclonal para o fator B, que inibe a sua função. Essa ativação do anticorpo bloqueia a via alternativa no soro de uma série de espécies, incluindo camundongos, ratos, primatas não humanos e seres humanos. Nos modelos de camundongos, em que o complemento induz a perda fetal, a

administração do anticorpo antifator B resulta em diminuição de 50% da morte fetal. Nos modelos de asma e injúria renal por reperfusão pós-isquemia, o anticorpo atenua a doença. A estratégia pode ter ampla aplicação em diversas doenças.

Grau A

1. Hillmen, P., Young, N. S., Schubert, J., et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355:1233–1243.

Leituras sugeridas

Dunkelberger, J. R., Song, W. C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. 2010; 20:34–50. *Análise.*

Lynch, A. M., Gibbs, R. S., Murphy, J. R., et al. Early elevations of the complement activation fragment C3a and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2011; 117:75–83. *A elevação de C3a logo no primeiro trimestre de gestação é um preditor independente de resultados adversos da gravidez.*

Ram, S., Lewis, L. A., Rice, P. A. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23:740–780. *Revisão prática.*

Rutkowski, M. J., Sughrue, M. E., Kane, A. J., et al. Cancer and the complement cascade. *Mol Cancer Res*. 2010; 8:1453–1465. *As proteínas do complemento podem promover carcinogênese por uma variedade de mecanismos através da desregulação de vias de sinalização mitogênicas.*

SEÇÃO VIII
Doença cardiovascular

OUTLINE

Capítulo 50: Abordagem ao paciente com possível doença cardiovascular

Capítulo 51: Epidemiologia da doença cardiovascular

Capítulo 52: Função cardíaca e controle circulatório

Capítulo 53: Radiologia do coração

Capítulo 54: Eletrocardiografia

Capítulo 55: Ecocardiografia

Capítulo 56: Imagens cardíacas por métodos não invasivos

Capítulo 57: Cateterismo e angiografia

Capítulo 58: Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico

Capítulo 59: Insuficiência cardíaca: tratamento e prognóstico

Capítulo 60: Doenças do miocárdio e do endocárdio

Capítulo 61: Princípios de eletrofisiologia

Capítulo 62: Abordagem ao paciente com suspeita de arritmia

Capítulo 63: Abordagem à parada cardíaca e arritmias que ameaçam a vida

Capítulo 64: Arritmias cardíacas com origem supraventricular

Capítulo 65: Arritmias ventriculares

Capítulo 66: Procedimentos intervencionistas eletrofisiológicos e cirurgias

Capítulo 67: Hipertensão arterial

Capítulo 68: Hipertensão pulmonar

Capítulo 69: Doença cardíaca congênita em adultos

Capítulo 70: Aterosclerose, trombose e biologia vascular

Capítulo 71: Angina pectoris e doença cardíaca isquêmica estável

Capítulo 72: Síndrome coronariana aguda: angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

Capítulo 73: Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST e complicações do infarto do miocárdio

Capítulo 74: Tratamento cirúrgico e intervencionista da doença arterial coronariana

Capítulo 75: Doença valvar cardíaca

Capítulo 76: Endocardite infecciosa

Capítulo 77: Doenças pericárdicas

Capítulo 78: Doenças da aorta

Capítulo 79: Doença arterial aterosclerótica periférica

Capítulo 80: Outras doenças arteriais periféricas

Capítulo 81: Doenças venosas periféricas

Capítulo 82: Transplante cardíaco

Abordagem ao paciente com possível doença cardiovascular

Lee Goldman

Os pacientes com doença cardiovascular podem apresentar-se com um amplo espectro de sintomas e sinais, cada qual podendo ser causado por condições não cardiovasculares. Por outro lado, pacientes com doença cardiovascular substancial podem ser assintomáticos. Pelo fato de a doença cardiovascular representar a principal causa de morte nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, é imprescindível que os pacientes sejam cuidadosamente avaliados para detecção precoce da doença cardiovascular, que os sinais ou sintomas da doença cardiovascular sejam avaliados em detalhes e que uma terapia apropriada seja instituída. Melhorias no diagnóstico, na terapia e na prevenção contribuíram para um declínio de 70% ou mais nas taxas de mortalidade cardiovasculares ajustadas para a idade nos Estados Unidos desde o final da década de 1960. No entanto, o número absoluto de mortes por doença cardiovascular nos Estados Unidos não declinou proporcionalmente devido ao aumento da população acima dos 40 anos, assim como pelo envelhecimento da população em geral.

Na avaliação de um paciente com doença cardíaca suspeita ou comprovada, o médico precisa determinar rapidamente se existe uma condição potencialmente ameaçadora à vida. Nestas situações, a avaliação deve enfocar a questão específica que se apresenta concomitantemente à realização rápida de testes adicionais direcionados. Exemplos de condições potencialmente ameaçadoras à vida incluem infarto agudo do miocárdio (Capítulo 73), angina instável (Capítulo 72), suspeita de dissecção aórtica (Capítulo 78), edema pulmonar (Capítulo 59) e embolia pulmonar (Capítulo 98).

Usando o histórico clínico para a detecção dos sintomas cardiovasculares

Os pacientes podem reclamar espontaneamente de diversos sintomas cardiovasculares (Tabela 50-1), mas, às vezes, esses sintomas são descobertos apenas ao obter um histórico médico cuidadoso e completo. Em pacientes com doença cardiovascular conhecida ou suspeitada, questões sobre os sintomas cardiovasculares são componentes-chave do histórico da doença atual; em outros, estas questões correspondem a uma parte fundamental da revisão dos sistemas.

Tabela 50-1

Sintomas cardinais da doença cardiovascular

Dor torácica ou desconforto
Dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, sibilância
Palpitações, tontura, síncope
Tosse, hemoptise
Fadiga, fraqueza
Dor em extremidades com esforço (claudicação)

Dor Torácica

O desconforto ou a dor torácica é a manifestação cardinal da isquemia miocárdica resultante da doença arterial coronariana (DAC) ou de qualquer condição que cause isquemia miocárdica por meio de um desequilíbrio entre a demanda miocárdica de oxigênio e o suprimento miocárdico de oxigênio (Capítulo 71). Uma dor nova, aguda, frequentemente contínua, pode indicar um infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável ou dissecção aórtica; uma causa pulmonar, como uma embolia pulmonar aguda ou uma irritação pleural; uma condição musculoesquelética da parede torácica, do tórax ou do ombro; ou uma anormalidade gastrointestinal, como o refluxo ou o espasmo esofágico, a doença ulcerosa péptica ou a colecistite (Tabela 50-2). O desconforto torácico do infarto do miocárdio comumente ocorre sem causa clínica precipitante imediata ou óbvia e cresce em intensidade ao longo de vários minutos; a sensação pode variar desde um desconforto incômodo até uma dor intensa (Capítulo 73). Ainda que vários adjetivos possam ser usados pelos pacientes para descrever esta sensação, os médicos precisam suspeitar de qualquer desconforto, especialmente se irradiar para pescoço, ombros ou braços. A probabilidade de um infarto agudo do miocárdio pode ser estimada pela integração de informações da história clinica, exame físico e eletrocardiograma (Fig. 50-1).

Tabela 50-2

Causas de dor torácica

CONDIÇÃO	LOCALIZAÇÃO	QUALIDADE	DURAÇÃO	FATORES AGRAVANTES OU ALIVIANTES	SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS
CAUSAS CARDIOVASCULARES					
Angina	Região retroesternal; irradia-se ou é ocasionalmente	Pressão, queimação, aperto, peso,	<2-10 min	Precipitada por exercício, clima frio ou estresse	B_3 ou sopro de disfunção muscular papilar

	isolada para o pescoço, mandíbula, epigástrio, ombros ou braços (esquerda mais comum)	indigestão		emocional; aliviada pelo repouso ou uso da nitroglicerina; a angina atípica (de Prinzmetal) pode não estar relacionada com a atividade, frequente no início da manhã	durante a dor
Angina de repouso ou angina instável	Mesmo que a angina	Mesmo que a angina, mas pode ser mais grave	Geralmente <20 min	Mesmo que angina, com a diminuição da tolerância para esforço ou em repouso	Semelhante à angina estável, mas pode ser acentuada; pode ocorrer insuficiência cardíaca transitória
Infarto do miocárdio	Subesternal pode irradiar como angina	Peso, pressão, queimação, constrição	≥30 min, mas variável	Não aliviada com repouso ou por nitroglicerina	Falta de ar, sudorese, fraqueza, náusea, vômito
Pericardite	Geralmente começa ao longo do esterno, ou em direção ao ápice cardíaco e pode se irradiar para pescoço ou ombro esquerdo; muitas vezes mais localizada do que a dor da isquemia miocárdica	Aguda, lancinante, em facada	Dura várias horas a dias; pode aparecer e desaparecer	Agravada pela respiração profunda, rotação do tórax, ou decúbito dorsal; aliviada na posição sentada e inclinada para a frente	Atrito pericárdico
Dissecção aórtica	Tórax anterior; pode irradiar para as costas	Excruciante, lacrimejamento, como uma facada	Início súbito, que não diminui	Geralmente ocorre no contexto de hipertensão ou predisposição, como a síndrome de Marfan	Sopro da insuficiência aórtica, assimetria de pulso ou pressão arterial; déficit neurológico
Embolia pulmonar (dor torácica nem sempre presente)	Subesternal ou na região de infarto pulmonar	Pleurítica (com infarto pulmonar) ou semelhante à angina	Início súbito; minutos para <1 h	Pode ser agravada por respiração	Dispneia, taquipneia, taquicardia, hipotensão, sinais de insuficiência ventricular direita aguda e hipertensão pulmonar com grandes êmbolos; estertores, atrito

					pleural, hemoptise com infarto pulmonar
Hipertensão pulmonar	Subesternal	Pressão; opressiva	Semelhante à angina	Agravada pelo esforço	A dor geralmente associada à dispneia; sinais de hipertensão pulmonar
CAUSAS NÃO CARDÍACAS					
Pneumonia com pleurisia	Localizada sobre área envolvida	Pleurítica, localizada	Breve ou prolongada	Respiração dolorosa	Dispneia, tosse, febre, percussão dolorosa, ruídos brônquicos, estertores, atrito pleural ocasional
Pneumotórax espontâneo	Unilateral	Aguda, bem localizada	Início súbito, dura muitas horas	Respiração dolorosa	Dispneia; hipertimpanismo à percussão e diminuição dos ruídos respiratórios e ausculta da voz sobre o pulmão acometido
Distúrbios musculoesqueléticos	Variável	Dor	Curta ou longa duração	Agravada pelo movimento; histórico de esforço muscular ou lesão	Sensível à pressão ou movimento
Herpes-zóster	Distribuição por dermátomos	Queimação, prurido	Prolongada	Nenhuma	Exantema vesicular na área de desconforto
Refluxo gastroesofágico	Epigástrico subesternal	Queimação, desconforto visceral	10-60 min	Agravada por grande refeição, decúbito pós-prandial; alívio com antiácido	Azia
Úlcera péptica	Epigástrica, subesternal	Queimação visceral, contínua	Prolongada	Alívio com alimentos, antiácido	
Doença da vesícula biliar	Epigástrico, quadrante superior direito	Visceral	Prolongada	Podem ser não provocados ou seguir as refeições	Sensibilidade no quadrante superior direito pode estar presente
Estados de ansiedade	Muitas vezes localizada ao longo do precórdio	Variável; localização frequentemente se move de um lugar para outro	Varia; muitas vezes passageira	Em determinadas situações	Muitas vezes, a sensibilidade da parede torácica, respiração suspirosa

Modificado de Andreoli neurotoxoplasmose, Carpenter CCJ, Griggs CR, et al. Evaluation of the patient with cardiovascular disease. Em: *Cecil Essentials of Medicine,* 6ª ed. Filadélfia: WB Saunders, 2004:34-35.

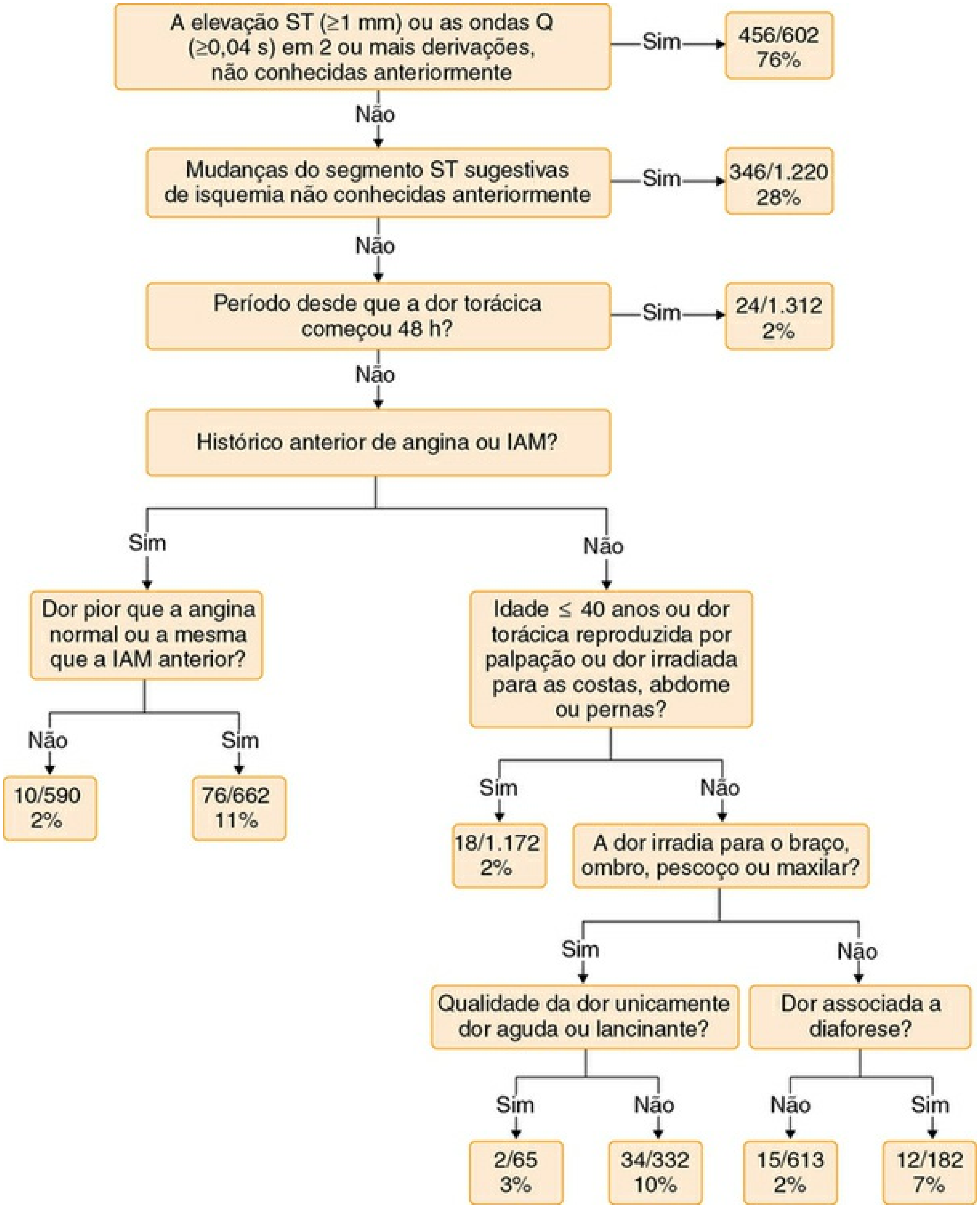

FIGURA 50-1 Diagrama de fluxo para estimar o risco de infarto agudo do miocárdio em departamentos de emergência em pacientes com dor torácica aguda.
Para cada grupo clínico, o numerador é o número de pacientes com o conjunto de características de apresentação que tiveram um infarto do miocárdio; o denominador é o número total de pacientes que se apresentam com que característica ou conjunto de características. ICC = insuficiência cardíaca congestiva; TVP = trombose venosa profunda. (Modificado de Pearson DP, Goldman L, Garcia TB, et al. Resposta médica a uma regra de previsão para a triagem de pacientes de pronto-socorro com dor torácica. *J Gen Intern Med.* 1994;9:241-247.)

O desconforto torácico da angina instável é indistinguível daquele do infarto do

miocárdio, exceto pelo fato de que o primeiro pode ser precipitado com maior precisão pela atividade física e é mais rapidamente responsivo à terapia antianginosa (Capítulo 72). A dissecção aórtica (Capítulo 78) classicamente apresenta-se com o início súbito de uma dor intensa no tórax, que se irradia para as costas; a localização da dor frequentemente proporciona pistas para a localização da dissecção. As dissecções na aorta ascendente comumente apresentam-se com um desconforto torácico que se irradia para as costas, enquanto as dissecções para a aorta descendente normalmente manifestam-se com dores nas costas irradiando-se para o abdome. A presença de dor nas costas ou um histórico de hipertensão ou outros fatores predisponentes, como a síndrome de Marfan, deve incentivar uma avaliação cuidadosa dos pulsos periféricos, para determinar se os grandes vasos estão sendo afetados pela dissecção, e da radiografia de tórax, para avaliar o tamanho da aorta. Se a avaliação inicial for sugestiva, exames adicionais estão indicados como o ecocardiograma transesofágico, a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética. A dor da pericardite (Capítulo 77) pode simular a de um infarto agudo do miocárdio, ser primariamente pleurítica ou contínua; o achado clínico de relevância é o um atrito pericárdico. A dor da embolia pulmonar (Capítulo 98) comumente é de natureza pleurítica e está associada à dispneia; a hemoptise também pode estar presente. A hipertensão pulmonar (Capítulo 68) devido a qualquer causa pode estar associada ao desconforto torácico ao esforço, comumente relacionada com a dispneia intensa e frequentemente à cianose.

A dor torácica episódica recorrente pode ser relacionada com a angina *pectoris* e com muitas causas cardíacas e não cardíacas (Capítulo 71). Podem ser realizados vários testes de estresse (Tabela 50-3) para provocar isquemia miocárdica reversível em indivíduos suscetíveis e para determinar se a isquemia constitui a explicação fisiopatológica para o desconforto torácico (Capítulo 71).

Tabela 50-3

Protocolos comuns de teste de esforço*

PROTOCOLO	ESTÁGIO	DURAÇÃO (MIN)	INCLINAÇÃO (%)	VELOCIDADE (MPH)	EQUIVALENTES METABÓLICOS NO TÉRMINO	CLASSE FUNCIONAL
Protocolo modificado de Bruce†	1	3	0	1,7	2,5	III
	2	3	10	1,7	5	II
	3	3	12	2,5	7	I
	4	3	14	3,4	10	I
	5	3	16	4,2	13	I
Protocolo de Naughton‡	0	2	0	2	2	III
	1	2	3,5	2	3	III
	2	2	7	2	4	III
	3	2	10,5	2	5	II
	4	2	14	2	6	II
	5	2	17,5	2	7	I

*Protocolos de rampa nos quais a carga de trabalho é aumentada gradualmente com base na capacidade funcional estimada do paciente para a obtenção de esforço máximo em aproximadamente 10 minutos também são úteis.

†Comumente usada em pacientes ambulatoriais.

‡Comumente usada em pacientes com infarto do miocárdio recente, angina instável ou outras condições que podem limitar o exercício.

Modificado de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 2003.

Dispneia

A dispneia, ou seja, uma percepção desconfortável da respiração, normalmente deve-se a doenças cardiovasculares ou pulmonares. Uma abordagem sistemática (Fig. 83-3, no capítulo 83) com testes selecionados frequentemente revela a sua causa. A dispneia aguda pode ser causada por isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, hipertensão grave, tamponamento pericárdico, embolia pulmonar, pneumotórax, obstrução das vias aéreas superiores, bronquite aguda ou pneumonia, ou alguns tipos de overdoses por drogas (p. ex., salicilatos). A dispneia subaguda ou crônica também constitui um sintoma de apresentação ou um sintoma associado comum em pacientes com doença pulmonar (Capítulo 83). A dispneia também pode ser causada por uma anemia grave (Capítulo 161) e confundida com fadiga, frequentemente observada em pacientes com doenças neurológicas e sistêmicas (Caps. 264 e 403).

Na insuficiência cardíaca, a dispneia tipicamente é notada como uma fome de ar e uma necessidade ou ânsia para respirar. A sensação que a respiração precisa de maior trabalho ou esforço é mais típica da obstrução das vias aéreas ou na doença neuromuscular. Uma sensação de aperto no peito ou constrição durante a respiração é típica de

broncoconstrição, que é comumente causada por doença obstrutiva das vias aéreas (Caps. 87 e 88), mas é, também, encontrada no edema pulmonar. Uma sensação de respiração difícil ou de respiração rápida ou uma necessidade de respirar mais rapidamente, em geral, está associada ao descondicionamento físico.

Nas doenças cardiovasculares, a dispneia crônica geralmente é causada por aumentos na pressão venosa pulmonar, como resultado da insuficiência ventricular esquerda (Caps. 58 e 59) ou doença valvar cardíaca (Capítulo 75). A ortopneia, uma exacerbação da dispneia quando o paciente está em decúbito, deve-se ao maior trabalho respiratório por maior retorno venoso para a vasculatura pulmonar ou por uma perda da assistência gravitacional no esforço diafragmático. A dispneia paroxística noturna é uma dispneia intensa que desperta o paciente à noite e o força a assumir uma posição sentada ou em pé para obter uma redistribuição gravitacional do líquido.

Palpitações

As palpitações (Capítulo 62) descrevem uma sensação subjetiva de um batimento cardíaco irregular ou anormal, podendo ser causadas por qualquer arritmia (Caps. 64 e 65), com ou sem uma doença cardíaca estrutural subjacente importante. As palpitações devem ser definidas em termos de duração e frequência dos episódios; fatores precipitantes e correlatos; e quaisquer sintomas associados a dor torácica, dispneia, tonturas ou síncope. É crucial usar a história clínica para determinar se as palpitações são causadas por um batimento cardíaco regular ou irregular. A sensação associada a uma extrassístole atrial ou ventricular, frequentemente descrita como um “batimento saltado” ou um “salto do coração”, precisa ser distinguida do ritmo irregular da fibrilação atrial e do ritmo rápido, porém regular, da taquicardia supraventricular. Sintomas associados de dor torácica, dispneia, tontura, mal-estar e sudorese sugerem uma alteração importante do débito cardíaco e denotam a necessidade de uma maior investigação. Em geral, a avaliação se inicia com uma eletrocardiografia (ECG) ambulatorial (Tabela 50-4), que está indicada em pacientes com palpitações na presença de doença cardíaca estrutural ou sintomas associados substanciais. Dependendo das séries, 9% a 43% dos pacientes têm uma doença cardíaca subjacente importante. Nesses pacientes, uma avaliação mais detalhada é necessária (Fig. 62-1).

Tabela 50-4

Diretrizes da American Heart Association/do American College of Cardiology para uso dos testes diagnósticos em pacientes com palpitações*

ELETROCARDIOGRAFIA AMBULATORIAL	
Classe I	Palpitações, síncope, tontura
Classe II	Falta de ar, dor no peito, fadiga (sem outra causa aparente, episódica e fortemente sugestiva de uma arritmia como causa em função de uma relação do sintoma com palpitação)
Classe III	Sintomas que se acredita não serem esperados em função da arritmia
ESTUDOS ELETROFISIOLÓGICOS	
Classe I	Pacientes com palpitações que têm uma frequência de pulso documentada pela equipe médica como inapropriadamente rápida e nos quais os registros eletrocardiográficos falham em documentar a causa das palpitações Pacientes com palpitações precedendo um episódio sincopal
Classe II	Pacientes com palpitações, clinicamente significativas, suspeitas de ser de origem cardíaca, nos quais os sintomas são esporádicos e não podem ser documentados; estudos são realizados para determinar os mecanismos de arritmias, para direcionar ou fornecer a terapia adequada ou para avaliar o prognóstico
Classe III	Pacientes com palpitações de causas extracardíacas documentadas (p. ex., hipertireoidismo)
ECOCARDIOGRAFIA	
Classe I	Arritmias com evidência de doença cardíaca Histórico familiar de doença genética associada a arritmias
Classe II	Arritmias comumente associadas a doença cardíaca, mas sem evidência da mesmaFibrilação ou *flutter* atrial
Classe III	Palpitações sem evidência de arritmias Arritmias menores sem evidências de doença cardíaca

*Classe I, consenso geral, o teste é útil e indicado; classe II, frequentemente utilizada, mas há uma divergência de opinião com relação à sua utilidade; classe III, consenso geral de que o teste não é útil.

De Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 2003:132.

A *tontura* ou a *síncope* (Capítulo 62) pode ser causada por qualquer alteração que diminua o débito cardíaco (p. ex., bradiarritmias, taquiarritmias, obstrução das vias de entrada ou de saída dos ventrículos esquerdo ou direito, tamponamento cardíaco, dissecção aórtica ou grave falência de bomba), pela instabilidade vasomotora mediada pelo reflexo (p. ex., síncope vasovagal, situacional, do seio carotídeo) ou pela hipotensão ortostática (Tabela 62-1). As doenças neurológicas (p. ex., enxaqueca, episódios isquêmicos transitórios ou convulsões) também podem causar perda transitória da consciência. O histórico clínico, o exame físico e o ECG normalmente identificam a causa da síncope (Tabela 62-1). A síncope causada por uma arritmia cardíaca geralmente ocorre com pouco aviso prévio. A síncope desencadeada com o exercício ou logo após a conclusão do exercício é típica de estenose aórtica ou cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica. Em muitos pacientes, os testes adicionais são necessários para documentar a doença do sistema nervoso central, a causa de uma redução no débito cardíaco ou a síncope do seio carotídeo. Quando o histórico, o exame físico e o ECG não são diagnósticos para apontar uma causa específica para a síncope, é imperativo que os pacientes com doença cardíaca ou com um ECG anormal sejam testados com

monitoração ambulatorial contínua do ECG para detectar uma possível arritmia (Fig. 62-1); em pacientes selecionados, um teste eletrofisiológico formal pode estar indicado (Capítulo 62). Em pacientes sem doença cardíaca evidente, o *tilt-test* (Capítulo 62) pode ajudar a detectar a instabilidade vasomotora mediada pelo reflexo.

Outros Sintomas

A *tosse* não produtiva (Capítulo 83), especialmente uma tosse persistente (Fig. 83-1), pode representar manifestação precoce da pressão venosa pulmonar elevada ou de uma insuficiência cardíaca não suspeitada. A *fadiga* e a *fraqueza* são acompanhamentos comuns da doença cardíaca avançada e refletem uma inabilidade em desempenhar atividades normais. Uma variedade de abordagens foi usada para classificar a gravidade das limitações cardíacas, variando desde classe I (pouca ou nenhuma limitação) até classe IV (limitação grave) (Tabela 50-5). *Hemoptise* (Capítulo 83) é um achado de apresentação clássico em pacientes com embolia pulmonar, embora também seja comum em pacientes com estenose mitral, edema pulmonar, infecções pulmonares e neoplasias malignas (Tabela 83-5). A *claudicação,* dor nas extremidades com o esforço, deve alertar para uma possível doença arterial periférica (Caps. 79 e 80).

Tabela 50-5

Uma comparação de três métodos de avaliação da disfunção cardiovascular

CLASSE	CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA NEW YORK HEART ASSOCIATION	CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY	ESCALA DE ATIVIDADE ESPECÍFICA
I	Pacientes com doença cardíaca, mas que não resultam em limitações de atividade física Atividade física comum não causa fadiga indevida, palpitação, dispneia ou dor anginosa	Atividades físicas comuns, tal como andar e subir escadas, não causam angina Angina com esforço prolongado ou rápido ou vigoroso no trabalho ou recreação	Pacientes podem realizar a conclusão de qualquer atividade que necessite de ≥7 equivalentes metabólicos, por exemplo, podem carregar 11 kg em até oito passos; transportar objetos que pesam 36 kg; fazer atividades ao ar livre (tirar a neve, cuidar da terra); fazer atividades recreativas (esqui, basquete, squash, handebol, cooper ou caminhada de 5 mph)
II	Pacientes com doença cardíaca resultando em ligeira limitação de atividade física Eles estão confortáveis em	Ligeira limitação na atividade ordinária Caminhar ou subir escadas rapidamente, andar ladeira acima, caminhar ou subir escadas após as refeições, no frio, no vento, ou quando estiver sob estresse emocional, ou	Paciente pode realizar a conclusão de qualquer atividade que necessita de ≥5 equivalentes metabólicos, mas não pode e não realiza a conclusão de atividades que exigem ≥7 de equivalentes metabólicos, por exemplo, ter relações sexuais sem interrupção, fazer jardinagem, varrer o chão, cuidar das plantas, andar de skate, dançar foxtrot, andar 4 mph sobre terreno plano

	repouso A atividade física comum resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa	apenas algumas horas depois de acordar Caminhar >2 quadras no plano e subir >1 andar de escadas comuns em um ritmo normal e em condições normais	
III	Pacientes com doença cardíaca resultando na limitação acentuada da atividade física Eles estão confortáveis em repouso Atividades físicas menos comuns provocam fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa	Limitação acentuada de atividade física comum Caminhar 1 ou 2 quadras no plano e subir >1 andar em condições normais	Paciente pode realizar a conclusão de qualquer atividade que necessita de ≥2 equivalentes metabólicos, mas não pode e não realiza a conclusão de quaisquer atividades que necessitam ≥5 de equivalentes metabólicos, por exemplo, banho sem interrupção, arrumar a cama, limpar janelas, andar 2,5 mph, jogar boliche, jogar golfe, vestir-se sem interrupção
IV	Pacientes com doença cardíaca resultando em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto Sintomas de insuficiência cardíaca ou da síndrome anginosa podem estar presentes mesmo em repouso Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto é aumentado	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto – a síndrome anginosa pode estar presente em repouso	Paciente não pode ou não realiza a conclusão de atividades que necessitam de ≥2 de equivalentes metabólicos; não podem realizar as atividades listadas acima (Escala de Atividades Específicas, classe III)

De Goldman L, B de Hashimoto, Cook Fe, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64:1227-1234. Reproduzido com permissão de American Heart Association.

Histórico Clínico Completo

O histórico clínico completo deve incluir uma revisão meticulosa dos sistemas, do histórico familiar, do histórico social e do histórico clínico anterior (Capítulo 14). A

revisão dos sistemas pode revelar outros sintomas sugestivos de doença sistêmica como causa de quaisquer problemas cardiovasculares. O histórico familiar deve enfocar a aterosclerose precoce ou anormalidades familiares, como as que podem ser encontradas em diversas causas de síndrome do QT longo (Capítulo 65) ou de cardiomiopatia hipertrófica (Capítulo 60).

O histórico social deve abranger questionamentos específicos sobre tabagismo, consumo de álcool e uso de drogas ilícitas. O histórico clínico anterior pode revelar doenças prévias ou uso de medicamentos relacionados com doenças sistêmicas, variando desde doença pulmonar obstrutiva crônica, que pode explicar uma queixa de dispneia, até a hemocromatose, que pode ser uma causa de cardiomiopatia restritiva. Um histórico cuidadoso que compreende dados sobre um tratamento odontológico recente ou quaisquer outros procedimentos é fundamental no caso de a endocardite bacteriana fazer parte do diagnóstico diferencial.

Exame físico para detecção dos sinais de doença cardiovascular

O exame físico cardiovascular, que faz parte do exame físico completo, fornece pistas importantes sobre o diagnóstico da doença cardíaca assintomática e sintomática, podendo revelar manifestações cardiovasculares de doenças não cardiovasculares. O exame físico cardiovascular começa com a cuidadosa medida do pulso e da pressão arterial (Capítulo 7). Se a suspeita recai sobre dissecção aórtica (Capítulo 78), deve-se medir a pressão arterial em ambos os braços e, preferivelmente, em pelo menos uma das pernas. Quando a coarctação da aorta constitui a suspeita (Capítulo 69), faz-se necessário medir a pressão arterial em pelo menos uma das pernas e nos braços. Discrepâncias na pressão arterial entre os dois braços também podem ser causadas por doença aterosclerótica dos grandes vasos. O pulso paradoxal, uma redução na pressão arterial sistólica além dos habituais 10 mm Hg de queda durante a inspiração, é típico do tamponamento pericárdico (Capítulo 77).

Aparência Geral

A frequência respiratória pode estar aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca. Em geral, os pacientes com edema pulmonar estão acentuadamente taquipneicos e podem apresentar uma respiração laboriosa. Pacientes com insuficiência cardíaca avançada podem ter respirações do tipo Cheyne-Stokes.

Doenças sistêmicas como hipertireoidismo (Capítulo 233), hipotireoidismo (Capítulo 233), artrite reumatoide (Capítulo 272), esclerodermia (Capítulo 275) e hemocromatose (Capítulo 219) podem ser sugeridas a partir da aparência geral do paciente. A síndrome de Marfan (Capítulo 268), síndrome de Turner (Capítulo 243), síndrome de Down (Capítulo 40) e uma variedade de anomalias congênitas também podem ser prontamente aparentes.

Exame Oftalmológico

O exame do fundo de olho pode revelar uma retinopatia diabética (Fig. 431-24, no Capítulo 431) ou hipertensiva (Fig. 67-11, no Capítulo 67) ou as manchas de Roth (Fig. 431-28) típicas da endocardite infecciosa. O afilamento das artérias retinianas é característico da hipercolesterolemia grave. A osteogênese imperfeita, associada a escleras azuladas, também está relacionada com dilatação aórtica e prolapso da válvula mitral. A oclusão da artéria retiniana (Fig. 431-29) pode ser causada por um êmbolo proveniente de um coágulo no átrio esquerdo ou no ventrículo esquerdo, de um mixoma atrial esquerdo ou de debris ateroscleróticos provenientes dos grandes vasos. O hipertireoidismo pode apresentar-se com exoftalmia e um olhar típico (Fig. 431-6), enquanto a distrofia miotônica, associada a bloqueios atrioventriculares e arritmias, frequentemente relaciona-se com ptose e uma face inexpressiva (Fig. 429-2, no Capítulo 429).

Veias Jugulares

As veias jugulares externas ajudam na avaliação da pressão atrial direita média, que normalmente varia entre 5 e 10 cm H_2O; a altura (em centímetros) da pressão venosa central é medida acrescentando-se 5 cm à altura da distensão venosa jugular observada acima do ângulo esternal de Louis (Fig. 50-2). O pulso venoso jugular normal, mais bem observado na veia jugular interna (e não observado na veia jugular externa, exceto se presente uma insuficiência das válvulas venosas jugulares), inclui uma onda *a*, causada pela contração atrial direita; uma onda *c*, refletindo uma pulsação da artéria carotídea; um descenso *x*; uma onda *v*, correspondendo à contração isovolumétrica do ventrículo direito e sendo mais acentuada na presença de insuficiência tricúspide; e um descenso *y*, ocorrendo conforme a válvula tricúspide se abre começando o enchimento ventricular (Fig. 50-3). As anormalidades no pulso venoso jugular (Fig. 50-4) e no pulso arterial são úteis na detecção de condições como insuficiência cardíaca, doença pericárdica, doença valvar tricúspide e hipertensão pulmonar (Tabela 50-6).

Tabela 50-6

Anormalidades da pressão e pulso venosos e sua significância clínica

Refluxo hepatojugular positivo	Suspeita de insuficiência cardíaca, particularmente disfunção sistólica ventricular esquerda (ecocardiografia recomendada)
Elevação da pressão venosa sistêmica sem descenso *x* ou *y* óbvios, precórdio quieto e pulso paradoxal	Suspeita de um tamponamento cardíaco (ecocardiografia recomendada)
Elevação da pressão venosa sistêmica com descenso *y* agudo, o sinal de Kussmaul e precórdio quieto	Suspeita de pericardite constritiva (cateterismo cardíaco e a RM ou TC recomendados)
Elevação da pressão venosa sistêmica com um descenso *y* breve agudo, sinal de Kussmaul e evidências de hipertensão pulmonar e regurgitação tricúspide	Suspeita de cardiomiopatia restritiva (cateterismo cardíaco e a RM ou TC recomendados)
Onda *a* proeminente com ou sem elevação da pressão venosa sistêmica média	Excluir estenose tricúspide, hipertrofia ventricular direita em função da estenose pulmonar e hipertensão pulmonar (eco-Doppler recomendado)
Onda *v* proeminente com um descenso *y* agudo	Suspeita de regurgitação tricúspide (eco-Doppler ou cateterismo cardíaco para determinar a etiologia)

TC= tomografia computadorizada; RM= ressonância nuclear magnética.

De Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 1997.

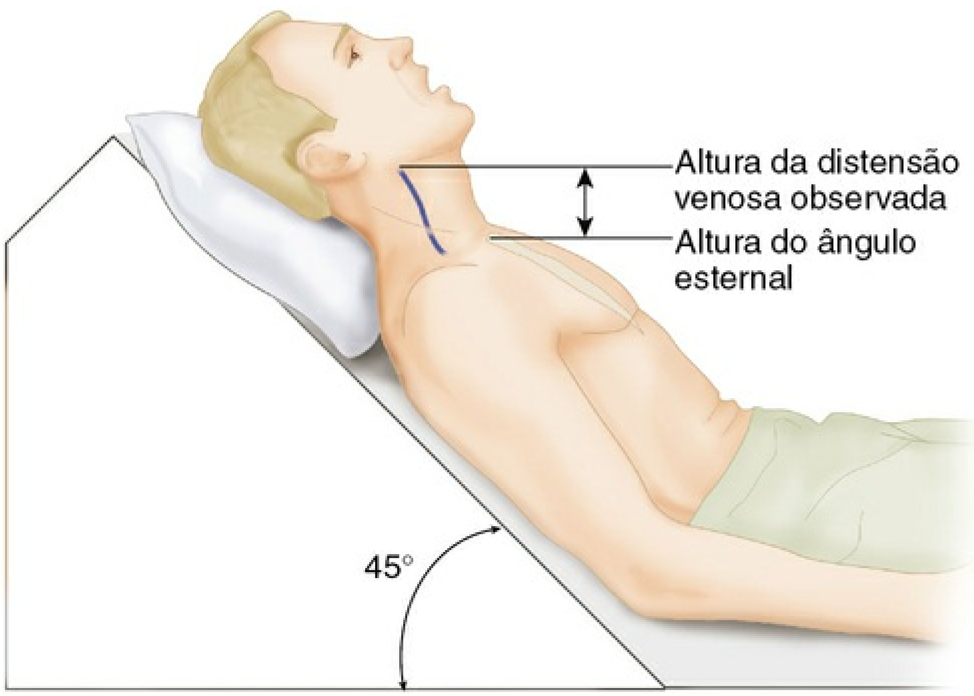

FIGURA 50-2 Distensão venosa jugular é definida por ingurgitamento da veia jugular interna mais do que 5 cm acima do ângulo esternal em 45 graus.
A pressão venosa central é a distensão venosa observada acima do ângulo esternal mais 5 cm. (De American Academy of Family Physicians, http://www.aafp.org/afp/20000301/1319.html. Acessado em 09 de junho de 2010.)

FIGURA 50-3 Distensão típica da veia jugular interna. (De http://courses.cvcc.vccs.edu/WisemanD/jugular_vein_distention.htm.)

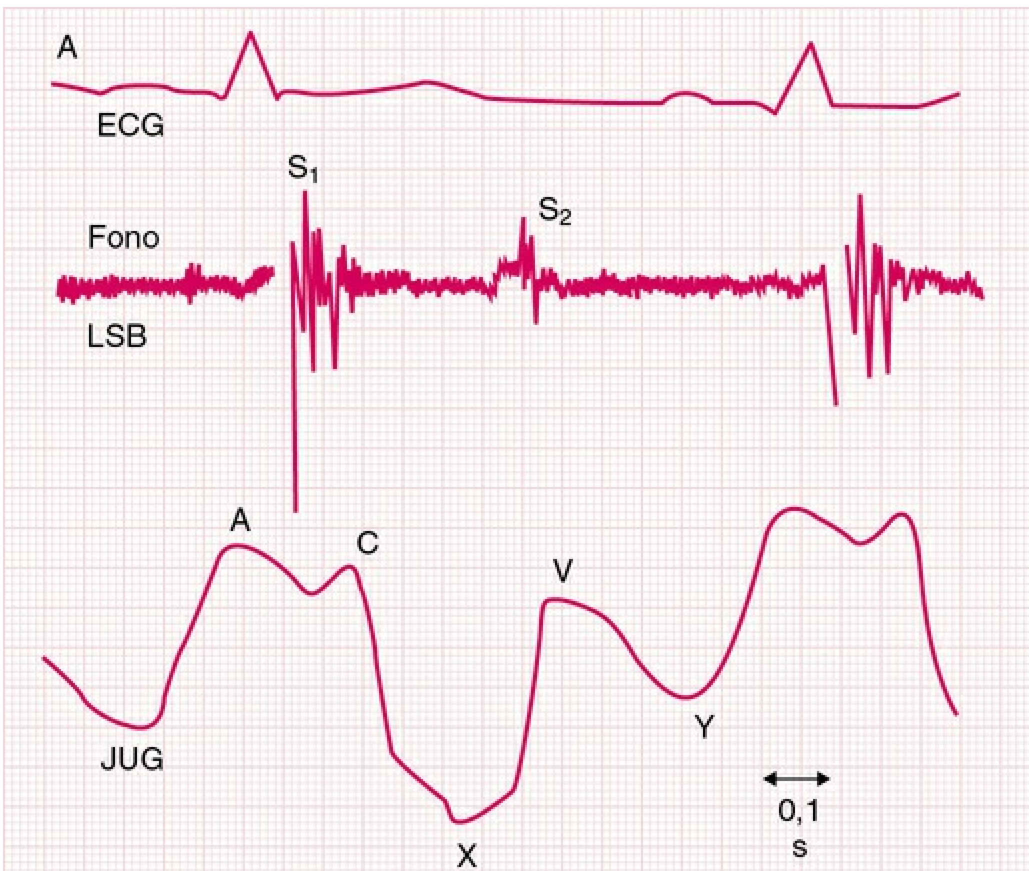

FIGURA 50-4 Pulso venoso jugular normal.
ECG = eletrocardiograma; JUG = veia jugular; LSB = bordo esternal esquerdo; fono = fonocardiograma; B1 = primeira bulha cardíaca; B2 = segunda bulha cardíaca.

Pulso Carotídeo

O pulso carotídeo deve ser examinado em termos de seu volume e contorno. O pulso carotídeo (Fig. 50-5) pode estar aumentado em frequência e ser mais intenso do que o

normal em pacientes com um volume de ejeção maior secundário a insuficiência aórtica, fístula arteriovenosa, hipertireoidismo, febre ou anemia. A elevação do pulso na carótida é retardada em pacientes com estenose aórtica valvular (Capítulo 75) e tem um contorno normal, porém amplitudes diminuídas, quando existe qualquer causa de volume de ejeção reduzido.

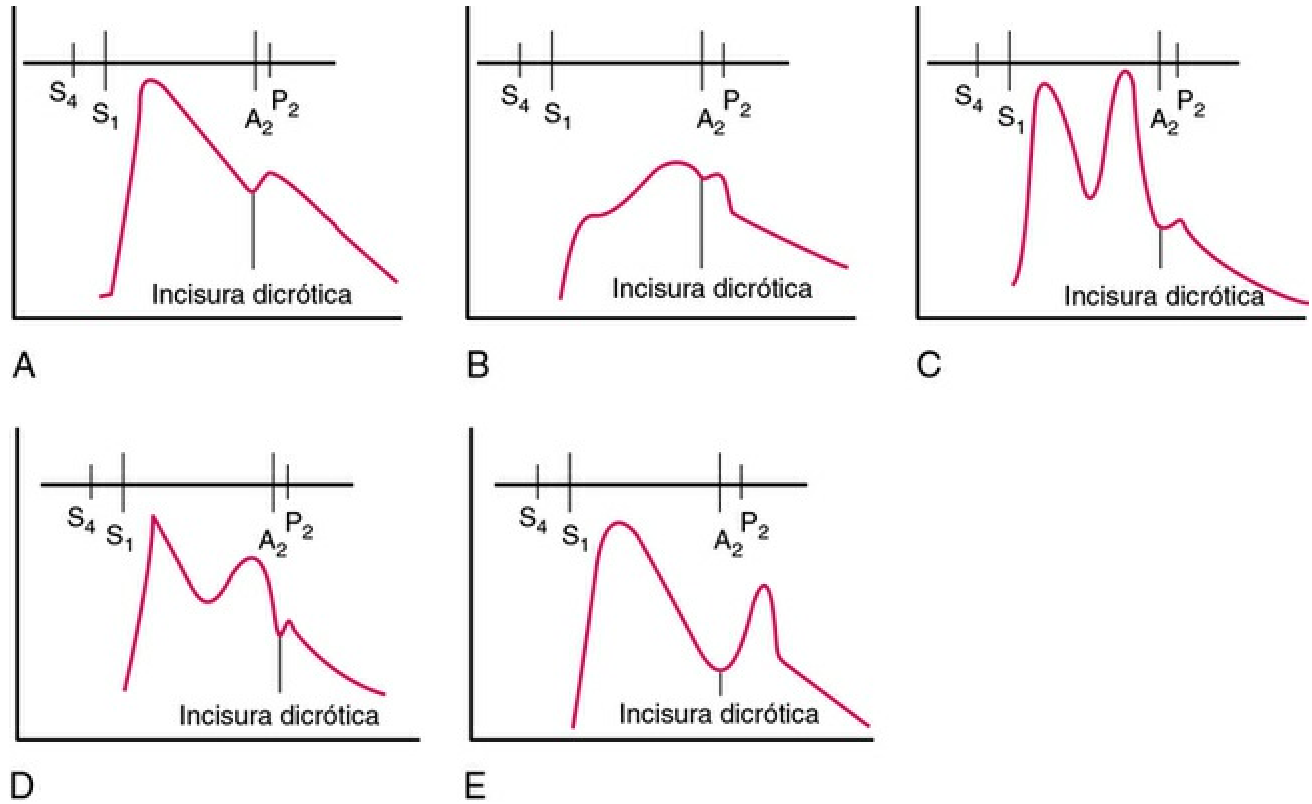

FIGURA 50-5 Diagramas esquemáticos de alterações na configuração do pulso carotídeo e seu diagnóstico diferencial.

Os sons do coração também são ilustrados. **A**, Normal. **B**, Pulso anacrótico em ascensão lento. O pico é próximo da segunda bulha cardíaca. Estas características sugerem obstrução fixa à ejeção ventricular esquerda, tais como estenose aórtica valvular. **C**, Pulso bisferiens, com a percussão e ondas de pulso que ocorrem durante a sístole. Esse tipo de contorno do pulso carotídeo é observado mais frequentemente em pacientes com regurgitação aórtica hemodinamicamente significativa ou estenose e insuficiência aórtica combinadas com insuficiência dominante. Ela raramente é observada em pacientes com prolapso da válvula mitral ou em indivíduos normais. **D**, Pulso bisferiens na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Esse achado é raramente observado no leito por palpação. **E**, Pulso dicrótico resulta de uma acentuada onda dicrótica e tende a ocorrer em sepse, insuficiência cardíaca grave, choque hipovolêmico, e tamponamento cardíaco e após a troca valvar aórtica. A_2 = componente aórtico da segunda bulha cardíaca; P_2 = componente pulmonar da segunda bulha cardíaca; B_1 = primeira bulha cardíaca; B_4 = sons atriais. (De Chatterjee K. Avaliação do leito cardíaco: o exame físico. Em: Chatterjee K, Chetlin MD, Karliner. J, et al., eds. *Cardiology: An Illustrated Text/Reference.* Filadélfia: JB Lippincott; 1991:3.11-3.51.)

Inspeção e Palpação Cardíacas

A inspeção do precórdio pode revelar a hiperinsuflação da doença pulmonar obstrutiva ou a assimetria unilateral do lado esquerdo do tórax devido a uma hipertrofia ventricular direita antes da puberdade. A palpação pode ser realizada com o paciente na posição supina ou na posição de decúbito lateral esquerdo; esta última posição movimenta o

ápice do ventrículo esquerdo mais próximo à parede torácica e aumenta a capacidade de palpação do ponto de máximo impulso e outros fenômenos. Os fenômenos de frequência baixa, como propulsões ou levantamentos sistólicos provenientes do ventrículo esquerdo (no ápice cardíaco), ou ventrículo direito (paraesternal no terceiro ou quarto espaço intercostal), são mais bem-palpados com a parte convexa da palma da mão. Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, esta técnica também permite a palpação de um galope de B_3 em casos de insuficiência cardíaca avançada e um galope de B_4 em casos com uma distensibilidade reduzida do ventrículo esquerdo durante a diástole. O ápice do ventrículo esquerdo é mais difuso e, algumas vezes, pode ser francamente discinético em pacientes com doença cardíaca avançada. A parte distal da palma da mão é melhor para se sentir os frêmitos, que são os equivalentes táteis dos sopros cardíacos. Por definição, um frêmito denota um sopro de grau 4/6 ou mais alto. Eventos de frequência maior podem ser mais bem-sentidos com a ponta dos dedos; exemplos incluem o estalo de abertura da estenose mitral ou a segunda bulha pulmonar hiperfonética da hipertensão pulmonar.

Auscultação

A primeira bulha cardíaca (Fig. 50-6), que é, em grande parte, produzida pelo fechamento da válvula mitral e — em menor extensão — da válvula tricúspide, pode ser mais hiperfonética em pacientes com estenose da válvula mitral e movimentos dos folhetos da válvula mitral intactos, e menos audível em pacientes com um fechamento inadequado devido à insuficiência mitral (Capítulo 75). A segunda bulha cardíaca é causada primariamente pelo fechamento da válvula aórtica, mas o fechamento da válvula pulmonar comumente também é audível. Em indivíduos normais, o som mais alto do fechamento da valva aórtica ocorre primeiro, seguido pelo fechamento da valva pulmonar. Com a expiração, estes dois componentes estão virtualmente superpostos, enquanto com a inspiração o volume de ejeção aumentado do ventrículo direito comumente leva a um desdobramento discernível da segunda bulha. Este desdobramento pode ser fixo nos pacientes com comunicação interatrial (Capítulo 69) ou com um bloqueio de ramo direito. O desdobramento pode ser paradoxal em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo ou outras causas de atraso no esvaziamento do ventrículo esquerdo. O componente aórtico da segunda bulha tem sua intensidade aumentada na presença de hipertensão sistêmica e intensidade diminuída em pacientes com estenose aórtica. O componente pulmonar da segunda bulha está aumentado na presença de hipertensão pulmonar.

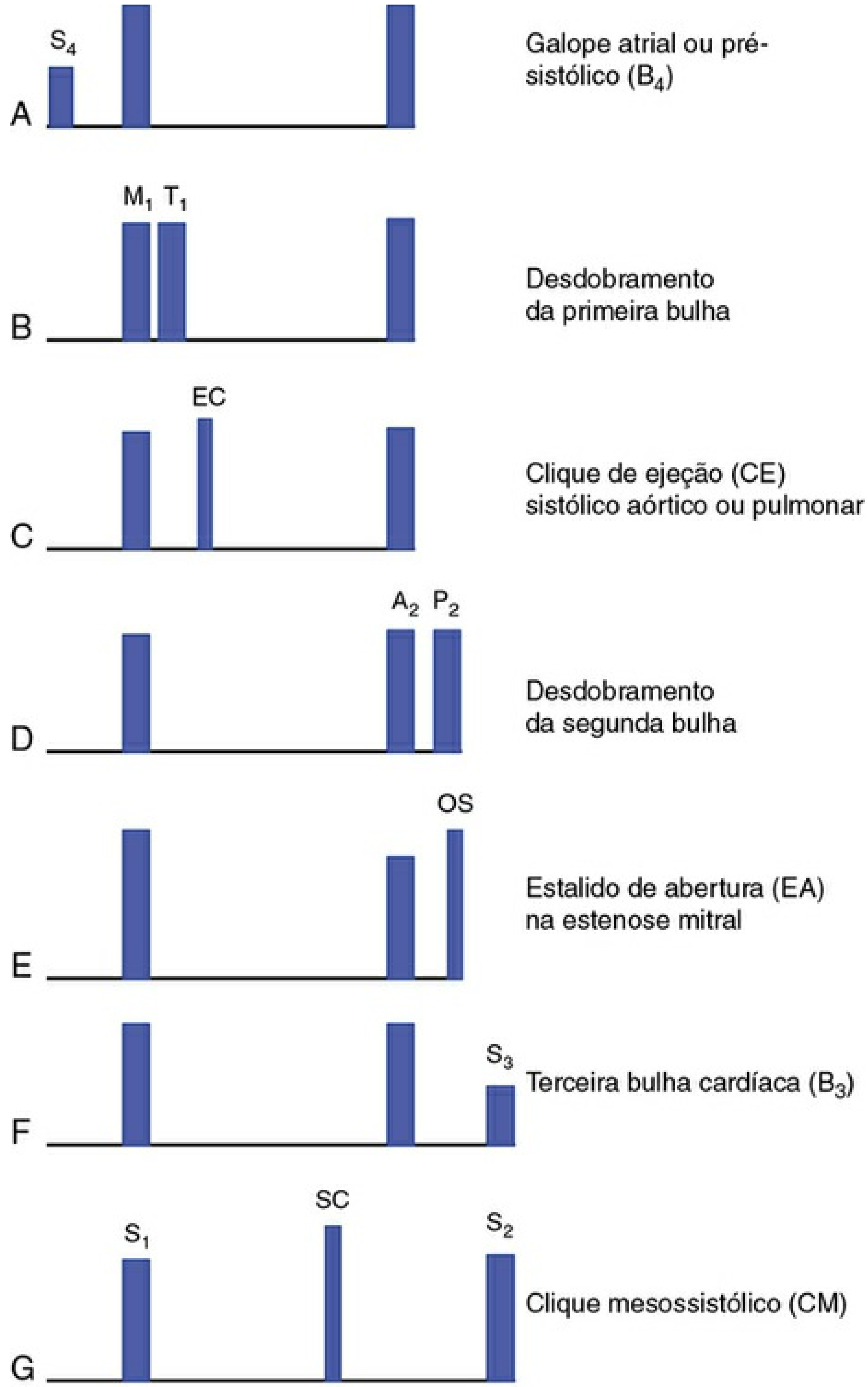

FIGURA 50-6 Tempo dos diferentes sons cardíacos e sons adicionais. (Modificado de Wood P. *Diseases of the Heart and Circulation*, 3ª ed. Filadélfia: JB Lippincott; 1968.)

Os sons de ejeção sistólicos precoces estão relacionados com a abertura forçada da válvula aórtica ou pulmonar. Estes sons são comuns na estenose aórtica congênita, com uma válvula móvel; na hipertensão, com uma abertura forçada da válvula aórtica, e em indivíduos jovens e saudáveis, especialmente quando o débito cardíaco está aumentado. Os cliques mesossistólicos ou telessistólicos são mais comumente causados pelo prolapso da válvula mitral (Capítulo 75). Os cliques são sons de frequência relativamente altos, mas bem audíveis com o diafragma do estetoscópio.

A ausculta da B3 corresponde a um rápido enchimento ventricular durante a diástole. Pode ocorrer normalmente em crianças normais e em adultos jovens, especialmente se o

volume de ejeção está aumentado. Após os 40 anos de idade, no entanto, a B_3 deve ser considerada anormal; ela é causada por condições que aumentam o volume do enchimento ventricular durante o início da diástole (p. ex., insuficiência mitral) ou que aumentam a pressão no início da diástole (p. ex., insuficiência cardíaca avançada). Um galope de B_3 ventricular esquerdo é mais bem-audível no ápice, enquanto o galope de B_3 ventricular direito o é no quarto espaço intercostal, na borda paraesternal esquerda; ambos são mais bem-audíveis com a campânula do estetoscópio. Uma B_4 raramente é audível em indivíduos jovens, mas é comum em adultos com mais de 40 ou 50 anos, devido à complacência ventricular diminuída durante a contração atrial; ela é um achado quase que universal em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença cardíaca isquêmica.

O estalo de abertura da estenose mitral e, menos comumente, da estenose tricúspide (Capítulo 75), ocorre no início da diástole mecânica, antes do início da fase rápida do enchimento ventricular. Um estalo de abertura tem timbre alto, sendo mais bem-audível com o diafragma; esta frequência diferencial deve ajudar a distinguir um estalo de abertura de uma B_3 no exame clínico. Um estalo de abertura comumente pode ser distinguido de um componente pulmonar hiperfonético da segunda bulha cardíaca pela localização diferencial (estalo de abertura mitral no ápice, estalo de abertura tricúspide no terceiro e no quarto espaços intercostais esquerdos, componente pulmonar da segunda bulha no segundo espaço intercostal) e pelo intervalo mais longo entre a B_2 e o estalo de abertura.

Os sopros cardíacos podem ser classificados como sistólicos, diastólicos ou contínuos (Tabela 50-7). Os sopros são graduados pela intensidade em uma escala de 1 a 6. Os sopros são classificados pela sua intensidade em uma escala de 1 a 6. O grau 1 é fraco e detectado apenas pela auscultação cuidadosa; o grau 2, prontamente audível; o grau 3, moderadamente alto; o grau 4, alto e associado ao frêmito palpável; o grau 5, alto e audível com o estetoscópio apenas parcialmente colocado sobre o tórax; e o grau 6, suficientemente alto para ser audível sem o estetoscópio sobre o tórax. Os sopros de ejeção sistólicos geralmente fazem um pico na proto ou hemissístole, quando a ejeção ventricular esquerda é máxima; exemplos incluem as estenoses valvulares, supravalvares ou infravalvulares aórticas ou estenoses pulmonares. O sopro da cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica tem uma qualidade ejetora similar, apesar de seu pico ser mais tardio na sístole, quando a obstrução dinâmica é máxima (Capítulo 60). Os sopros pansistólicos são característicos da insuficiência mitral ou tricúspide ou com um *shunt* esquerda-direita por doenças como a comunicação interventricular (ventrículo esquerdo para ventrículo direito). Um sopro telessistólico é característico do prolapso da válvula mitral (Capítulo 75) ou da disfunção isquêmica do músculo papilar. Os sopros de qualidade ejetora também podem ser audíveis nos pacientes com válvulas normais, mas com fluxos aumentados, como os que ocorrem com a anemia acentuada, febre ou bradicardia secundária a um bloqueio atrioventricular completo congênito; eles também podem ser audíveis através de uma válvula que está a jusante do aumento de fluxo devido a um *shunt* intracardíaco. As manobras como inspiração, expiração, ficar em pé,

ficar de cócoras e o aperto forte da mão podem ser especialmente úteis no diagnóstico diferencial de um sopro; no entanto, comumente é necessária a ecocardiografia para estabelecer o diagnóstico definitivo da causa e da gravidade destes (Tabela 50-8).

Tabela 50-7

Algumas causas comuns de sopros cardíacos*

	LOCALIZAÇÃO COMUM	ACHADOS ASSOCIADOS COMUNS
SISTÓLICO		
Holossistólico		
Regurgitação mitral	Ápice → axila	↑ com aperto de mão; B_3 se regurgitação mitral importante; dilatação ventricular esquerda comum
Regurgitação tricúspide	BEEB	↑ com inspiração; dilatação ventricular direita comum
Defeito do septo ventricular	BEEB → BEDB	Frequentemente com um frêmito
Protomesossistólico		
Estenose valvular aórtica	BEDA	
Supravalvar fixa ou subvalvar	BEDA	Clique de ejeção caso a válvula seja móvel; A_2 suave ou ausente caso a válvula seja imóvel; pico tardio associado a estenose mais grave
Infravalvar dinâmica	BEEB → ápice + axila	Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica; sopro mais intenso caso o volume ventricular esquerdo seja inferior ou tenha contratilidade aumentada, mais suave caso o volume ventricular esquerdo esteja aumentado†; pode ser mais tardio na sístole caso a obstrução seja tardia
Estenose valvar pulmonar	BEEA	↑ com inspiração
Infravalvar (infundibular)	BEEA	↑ com inspiração
Supra valvar	BEEA	↑ com inspiração
"Sopros por hiperfluxo"	BEEA	Anemia, febre, aumento do fluxo de qualquer causa‡
Mesotelessistólico		
Prolapso da válvula mitral	BEEB ou ápice → axila	Precedida por clique, o sopro aumenta com as manobras que diminuem o volume ventricular esquerdo†
Disfunção musculopapilar	Ápice → axila	Doença cardíaca isquêmica
DIASTÓLICO		
Protodiastólico		
Regurgitação aórtica	BEDA, BEEA	Sopro alto; endocardite, doenças da aorta, estenose valvar aórtica associada, sinais de baixa resistência vascular periférica
Regurgitação da	BEEA	Hipertensão pulmonar como fator causador

válvula pulmonar		
Mesotelediastólico		
Estenose mitral e tricúspide	Ápice, BEEB	Som baixo; na doença cardíaca reumática, o estalido de abertura comumente precede sopro; pode ser causado pelo fluxo aumentado através da válvula normal[‡]
Mixoma atrial	Ápice (E), BEEB (D)	"*Plop* tumoral"
Contínuo		
Zumbido venoso	Sobre a veia jugular ou hepática ou sobre a mama	Desaparece com a compressão da veia ou pressão do estetoscópio
Ducto arterial patente	BEEA	
Fístula arteriovenosa		
Coronária	BEEA	
Pulmonar, bronquial, parede torácica	Sobre a fístula	
Ruptura do aneurisma do seio de Valsalva	BEDA	Início súbito

BEEB = borda esternal esquerda baixa (quarto espaço intercostal); BEEA = borda esternal esquerda alta (2° ou 3° espaço intercostal); BEDB = borda esternal direita baixa (quarto espaço intercostal); BEDA = borda esternal direita alta (2° ou 3° espaço intercostal).

[*]Consulte também Caps. 69 e 75.

[†]O volume ventricular esquerdo é diminuído pela posição em pé, ou durante expiração forçada e prolongada contra a glote fechada (manobra de Valsalva); é aumentado na posição de cócoras, ou na elevação dos membros inferiores; a contratilidade aumenta com a estimulação adrenérgica ou no batimento que se segue a uma extrassístole.

[‡]Inclui *shunt* esquerda-direita através de um defeito do septo atrial em sopros das valvas tricúspide e pulmonar, e um defeito de septo ventricular em sopros das valvas mitral e pulmonar.

Tabela 50-8

Sensibilidade e especificidade de manobras à beira leito na identificação de sopros sistólicos

MANOBRA	RESPOSTA	SOPRO	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
Inspiração	↑	LD	100	88
Expiração	↓	LD	100	88
Manobra de Valsalva	↑	CMH	65	96
De cócoras ficando em pé	↑	CMH	95	84
Em pé ficando de cócoras	↓	CMH	95	85
Elevação da pena	↓	CMH	85	91
Aperto de mão	↓	CMH	85	75
Aperto de mão	↑	RM e DSV	68	92
Oclusão arterial transitória	↑	RM e DSV	78	100

CMH = cardiomiopatia hipertrófica; RM = regurgitação mitral; LD = lado direito, DSV = defeito do septo ventricular.

Modificado com a permissão de Lembo NJ, Dell'Italia IJ, Crawford HM, et al. Bedside diagnosis of systolic murmurs. *N Engl J Med.* 1988;318:1572-1578.

Os sopros protodiastólicos de alta frequência são típicos da insuficiência aórtica e da insuficiência pulmonar por várias causas. Os sopros da estenose mitral e da estenose tricúspide começam na proto-hemidiástole e tendem a diminuir em intensidade mais tarde na diástole, na ausência de uma contração atrial eficaz, mas tendem a aumentar em intensidade na telediástole se uma contração atrial eficaz estiver presente.

Os sopros contínuos podem ser causados por qualquer anormalidade que esteja associada a gradiente pressórico na sístole e diástole. Exemplos incluem o ducto arterioso patente, ruptura do aneurisma do seio de Valsalva e fístula arteriovenosa (da artéria coronária, artéria pulmonar ou artéria torácica). Em algumas situações, os sopros de duas doenças coexistentes (p. ex., estenose e insuficiência aórtica; comunicação interatrial com um grande *shunt* e sopros de fluxo resultantes das estenoses mitral e pulmonar relativos) podem simular um sopro contínuo.

Abdome

A causa mais comum de hepatomegalia em pacientes com doença cardíaca é o ingurgitamento hepático pelas pressões elevadas no lado direito do coração associadas à insuficiência ventricular direita de qualquer causa. O refluxo hepatojugular é desencadeado pressionando-se o fígado e demonstrando-se um aumento na pressão venosa jugular; ele indica uma insuficiência ventricular direita avançada ou uma obstrução ao enchimento ventricular direito. A avaliação do abdome também pode revelar um fígado aumentado causado por uma doença sistêmica, como a hemocromatose (Capítulo 219) ou sarcoidose (Capítulo 95), que também pode afetar o coração. Em casos mais severos, a esplenomegalia e a ascite também podem estar

presentes. Os rins policísticos grandes e palpáveis (Capítulo 129) estão comumente associados à hipertensão. Um sopro sistólico sugestivo de estenose da artéria renal (Capítulo 127) ou uma aorta abdominal aumentada (Capítulo 78) constitui uma pista para a aterosclerose.

Extremidades

As extremidades devem ser avaliadas quanto à presença de pulsos periféricos, edema, cianose e baqueteamento digital. Os pulsos periféricos diminuídos sugerem uma doença arterial periférica (Caps. 79 e 80). Os pulsos retardados nas pernas são consistentes com uma coarctação da aorta e são observados nos casos de dissecção aórtica.

Edema (Fig. 50-7) é uma manifestação cardinal de insuficiência cardíaca do lado direito do coração. Quando causado pela insuficiência cardíaca, doença pericárdica ou hipertensão pulmonar, o edema geralmente é simétrico e progride para cima a partir dos tornozelos; cada uma das causas de edema cardíaco comumente está associada à distensão venosa jugular e frequentemente à congestão hepática. O edema unilateral sugere tromboflebite ou obstrução venosa ou linfática proximal (Fig. 50-8). O edema, na ausência de evidências de falência cardíaca dos lados direito ou esquerdo, sugere doença renal, hipoalbuminemia, mixedema ou outras causas não cardíacas. Entre os pacientes com edema bilateral, aproximadamente 40% têm doença cardíaca subjacente, cerca de 40% têm pressão arterial pulmonar elevada, em torno de 20% têm doença venosa bilateral, cerca de 20% têm doença renal e aproximadamente 25% têm edema idiopático.

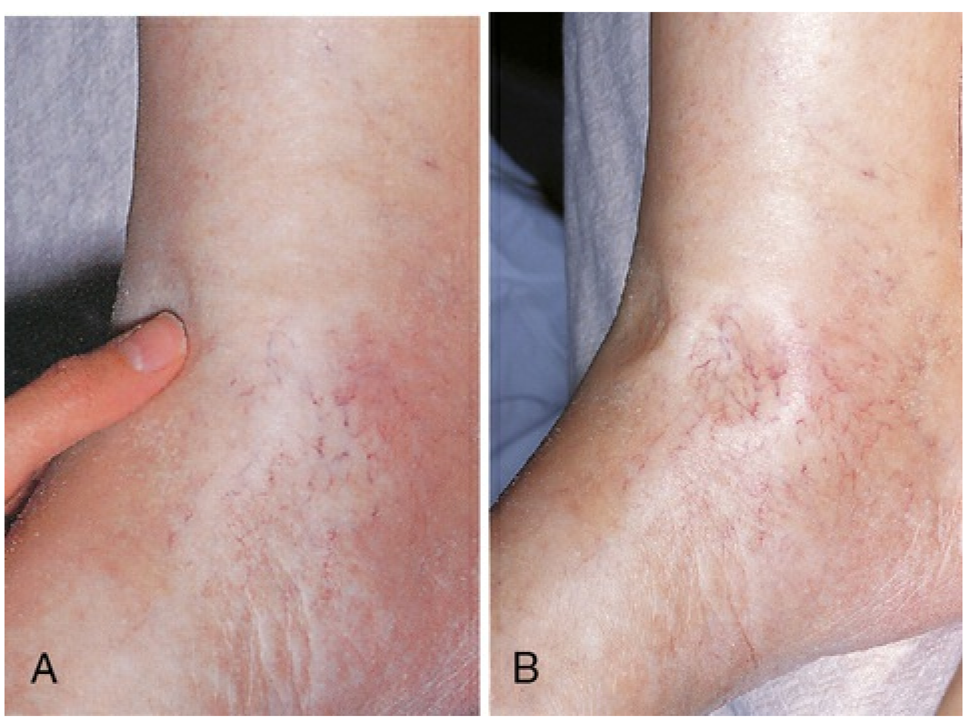

FIGURA 50-7 Edema depressível em um paciente com insuficiência cardíaca. Uma depressão ("fossa") permanece no edema por alguns minutos após a pressão da ponta dos dedos firme ser aplicada. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª ed. Londres: Mosby; 2003.)

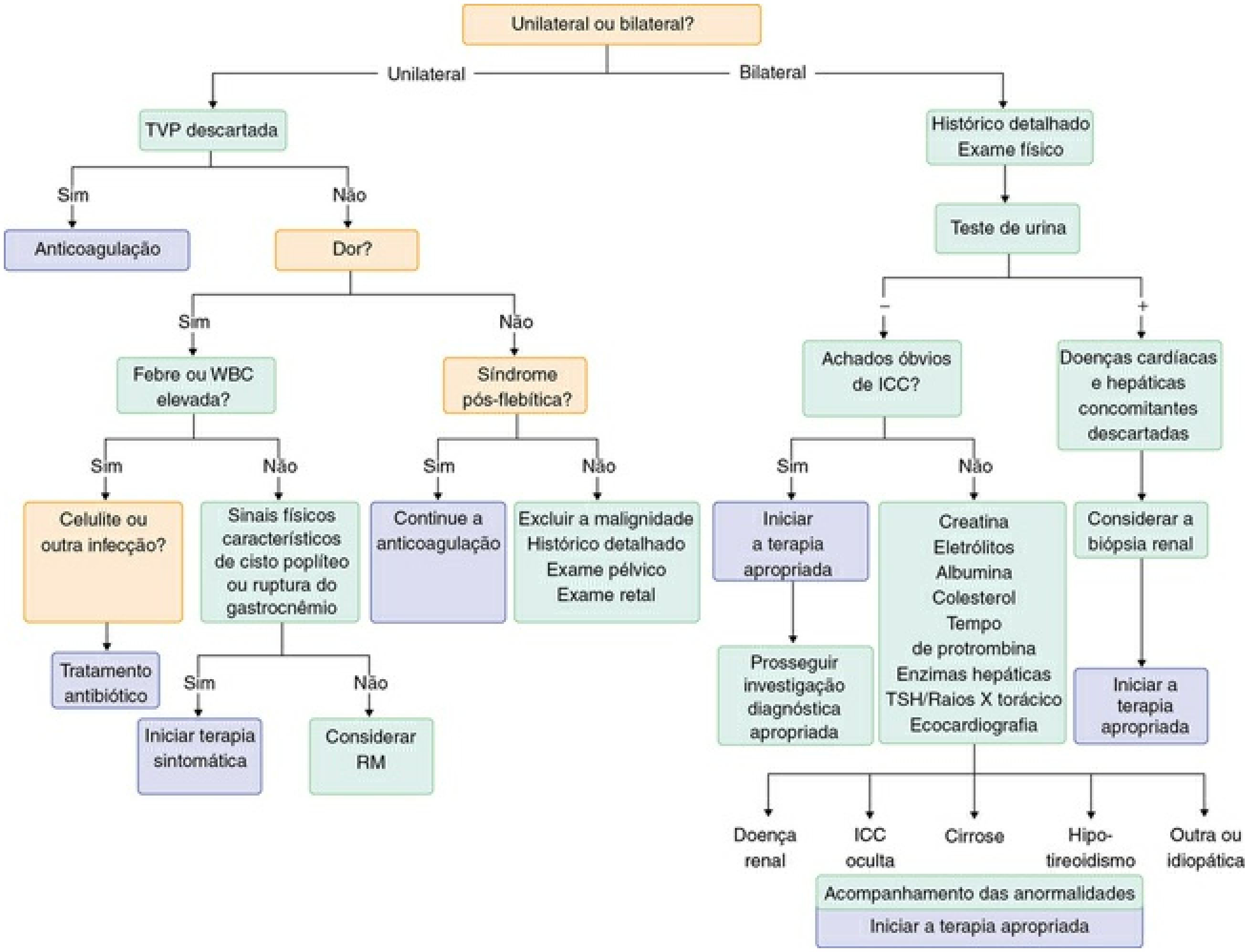

FIGURA 50-8 Abordagem de diagnóstico para paciente com edema.
ICC = insuficiência cardíaca congestiva; TVP = trombose venosa profunda; RM = ressonância nuclear magnética; R/O = exclui; TSH = hormônio estimulante da tireoide; WBC = contagem de leucócitos. (De Chertow G. Abordagem o paciente com edema. Em: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 2003.)

Cianose (Fig. 50-9) é uma descoloração azulada causada pela hemoglobina reduzida excedendo aproximadamente 5 g/dL no leito capilar. A cianose central é observada em pacientes com baixa saturação de oxigênio resultante de uma concentração reduzida de oxigênio inspirado ou com uma incapacidade de oxigenar o sangue proveniente dos pulmões (p. ex., como resultado de uma doença pulmonar avançada, edema pulmonar, fístula arteriovenosa pulmonar ou *shunt* direita-esquerda); também pode ser observada em pacientes com eritrocitose acentuada. A meta-hemoglobinemia (Capítulo 161) também pode apresentar-se com cianose. A cianose periférica pode ser causada por um fluxo sanguíneo diminuído para as extremidades secundariamente à vasoconstrição, insuficiência cardíaca ou choque. O *baqueteamento digital* (Fig. 50-10), que é uma perda da configuração côncava normal da unha conforme ela emerge da falange distal, é observado em pacientes com problemas pulmonares, como câncer de pulmão (Capítulo 197), e em pacientes com doença cardíaca congênita cianótica (Capítulo 69).

FIGURA 50-9 Embolia arterial, causando isquemia aguda e cianose da perna. A palidez inicial da perna e do pé foi seguida por cianose. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3ª ed. Londres: Mosby; 2003.)

FIGURA 50-10 Baqueteamento digital grave em um paciente com doença cardíaca congênita cianótica. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3ª ed. Londres: Mosby; 2003.)

Exame da Pele

O exame da pele pode revelar uma pigmentação bronzeada típica da hemocromatose (Capítulo 219); icterícia (Fig. 149-2) característica da insuficiência cardíaca direita grave, ou hemocromatose; ou os hemangiomas capilares típicos da doença de Osler-Weber-Rendu (Fig. 176-1), que também está associada a fístulas arteriovenosas pulmonares e cianose. Endocardite infecciosa pode estar associada aos nódulos de Osler, manchas de Janeway ou hemorragias subungueais (Fig. 50-11) (Capítulo 76). Os xantomas (Fig. 50-12) são depósitos subcutâneos de colesterol observados na superfície extensora das extremidades ou na palma das mãos e dobras digitais; estão presentes em pacientes com hipercolesterolemia grave.

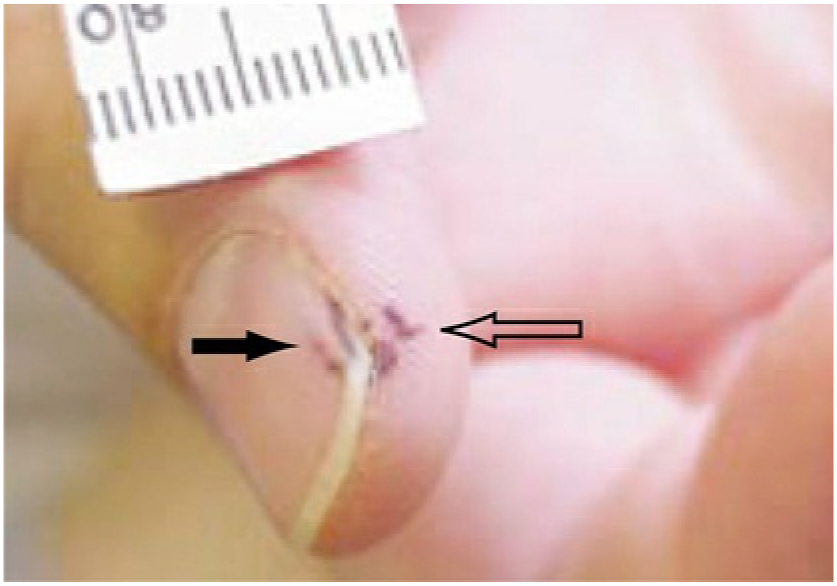

FIGURA 50-11 Hemorragias subungueais (*seta sólida)* e as lesões de Janeway (*seta aberta).* Esses achados devem estimular um estudo para endocardite. (De American Academy of Family Physicians. http://www.aafp.org/afp/20040315/1417.html. Acessado em 09 de junho de 2010.)

FIGURA 50-12 Xantomas eruptivos das superfícies extensoras das extremidades inferiores. Este paciente teve hipertrigliceridemia acentuada. (De Massengale WT, Nesbitt LT Jr. Xantomas. Em: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology* : Filadélfia: Mosby; 2003:1449.)

Estudos Laboratoriais

Todos os pacientes com doença cardíaca diagnosticada ou suspeita devem realizar um ECG e uma radiografia de tórax. O ECG (Capítulo 54) ajuda a identificar a frequência, o ritmo, as anormalidades de condução e uma possível isquemia miocárdica. A radiografia de tórax (Capítulo 53) fornece informações importantes sobre o aumento das câmaras cardíacas, sobre a vasculatura pulmonar e os grandes vasos.

Os exames de sangue em pacientes com doença cardíaca diagnosticada ou suspeita devem focar as condições em questão. Em geral, um hemograma completo, índices

tireoidianos e níveis dos lipídios integram uma avaliação-padrão.

A ecocardiografia (Capítulo 55) é o teste mais útil para a análise da função valvar e ventricular. Usando-se os métodos de fluxo Doppler, as lesões estenóticas e regurgitantes podem ser identificadas. Realizada por ultrassonografia portátil, os clínicos gerais podem melhorar a avaliação da função ventricular esquerda, cardiomegalia e efusão pericárdica. A ecocardiografia transesofágica é o método preferido para a avaliação de uma possível dissecção aórtica e identificação de coágulos nas câmaras cardíacas. Os estudos com radionuclídeos (Capítulo 56) podem medir a função do ventrículo esquerdo, avaliar a isquemia miocárdica e determinar se o miocárdio isquêmico é viável. A TC pode detectar o cálcio coronariano, que é um fator de risco para doença coronariana sintomática (Capítulo 56). No contexto de dor torácica aguda, a CT cardíaca "*multislice*" é eficaz para o diagnóstico de doença coronária, mas normalmente pode não ser adequada para determinar a significância fisiológica.[1]

Os testes de estresse com exercício ou farmacológico são úteis para precipitar uma isquemia miocárdica que possa ser detectada pelas anormalidades do ECG, anormalidades perfusionais nos estudos com radionuclídeos ou anormalidades transitórias na motilidade das paredes cardíacas na ecocardiografia. Esses testes são frequentemente cruciais no diagnóstico de uma possível isquemia miocárdica (Capítulo 71) e no estabelecimento do prognóstico em pacientes com doença cardíaca isquêmica já diagnosticada.

O cateterismo cardíaco (Capítulo 57) pode medir com precisão os gradientes através de válvulas cardíacas estenóticas, determinar a gravidade dos *shunts* intracardíacos e determinar as pressões intracardíacas. A angiografia coronariana fornece um diagnóstico definitivo de doença coronariana, constituindo um prelúdio necessário para a revascularização coronariana com angioplastia coronariana transluminal percutânea (Capítulo 74) ou cirurgia de revascularização miocárdica (Capítulo 74).

A monitoração contínua ambulatorial do ECG pode ajudar a diagnosticar as arritmias. Uma variedade de técnicas mais recentes permite uma monitoração a um prazo mais longo em pacientes com sintomas importantes, porém de ocorrência infrequente (Capítulo 62). O teste eletrofisiológico invasivo formal pode ser útil no diagnóstico das taquicardias ventriculares ou supraventriculares com complexo QRS alargado e é fundamental para orientar uma variedade de novas terapias eletrofisiológicas invasivas (Capítulo 66).

Resumo

O histórico clínico, o exame físico e a avaliação laboratorial devem ajudar o médico a estabelecer a causa de qualquer problema cardiovascular; identificar e quantificar qualquer anormalidade anatômica; determinar a condição fisiológica das válvulas, do miocárdio e do sistema de condução; determinar a capacidade funcional; estimar o prognóstico; e proporcionar prevenção primária ou secundária. As estratégias-chave preventivas, incluindo modificação dietética, reconhecimento e tratamento da hiperlipidemia, abandono do tabagismo e exercício físico adequado, devem ser partes da

abordagem em todos os pacientes, com ou sem doença cardíaca.

Grau A

1. Goodacre, S. W., Bradburn, M., Cross, E., et al. The randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RA TPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Coração*. 2011; 97:190–196.

Leituras sugeridas

Amsterdam, E. A., Kirk, J. D., Bluemke, D. A., et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulação*. 2010; 122:175–1776. *Diretrizes.*

Brown, A. F., Cullen, L., Than, M. Future developments in chest pain diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2010; 94:375–400. *Revisão.*

Martin, L. D., Howell, E. E., Ziegelstein, R. C., et al. Hand-carried ultrasound performed by hospitalists: does it improve the cardiac physical examination? *Am J Med*. 2009; 122:35–41. *Melhora a precisão da avaliação da disfunção do ventrículo esquerdo, cardiomegalia e efusão pericárdica.*

51

Epidemiologia da doença cardiovascular

Michael J. Klag

Definição das doenças cardiovasculares

Doenças cardiovasculares, que envolvem malformações congênitas (Capítulo 69) e doenças adquiridas do sistema circulatório, incluem cardiopatia coronariana (Caps. 70 a 74), arritmias (Caps. 62 e 65), doença valvular cardíaca (Capítulo 75), miocardiopatia (Capítulo 60), doenças do pericárdio (Capítulo 77), insuficiência cardíaca (Capítulo 59), acidente vascular cerebral (Capítulo 413), doença arterial periférica (Capítulo 79), doenças da aorta (Capítulo 78), doenças venosas (Capítulo 81) e doenças vasculares pulmonares (Capítulo 68). Entretanto, por causa de sua incidência e prevalência, seu impacto sobre a sobrevida e a qualidade de vida, e sua patogênese comum (Capítulo 70), este capítulo foca principalmente a epidemiologia da doença coronariana, AVC e insuficiência cardíaca.

Doença cardiovascular

Impacto nos Estados Unidos

A taxa de mortalidade por idade de doença cardiovascular diminuiu substancialmente nas últimas décadas, com uma redução de 69% para a doença cardíaca coronária e uma diminuição de 76% para acidente vascular cerebral em 2006, comparado com a década de 1950 (Fig. 51-1). Considera-se esse declínio quase igualmente atribuído à redução nos principais fatores de risco e às terapias médicas baseadas em evidências.

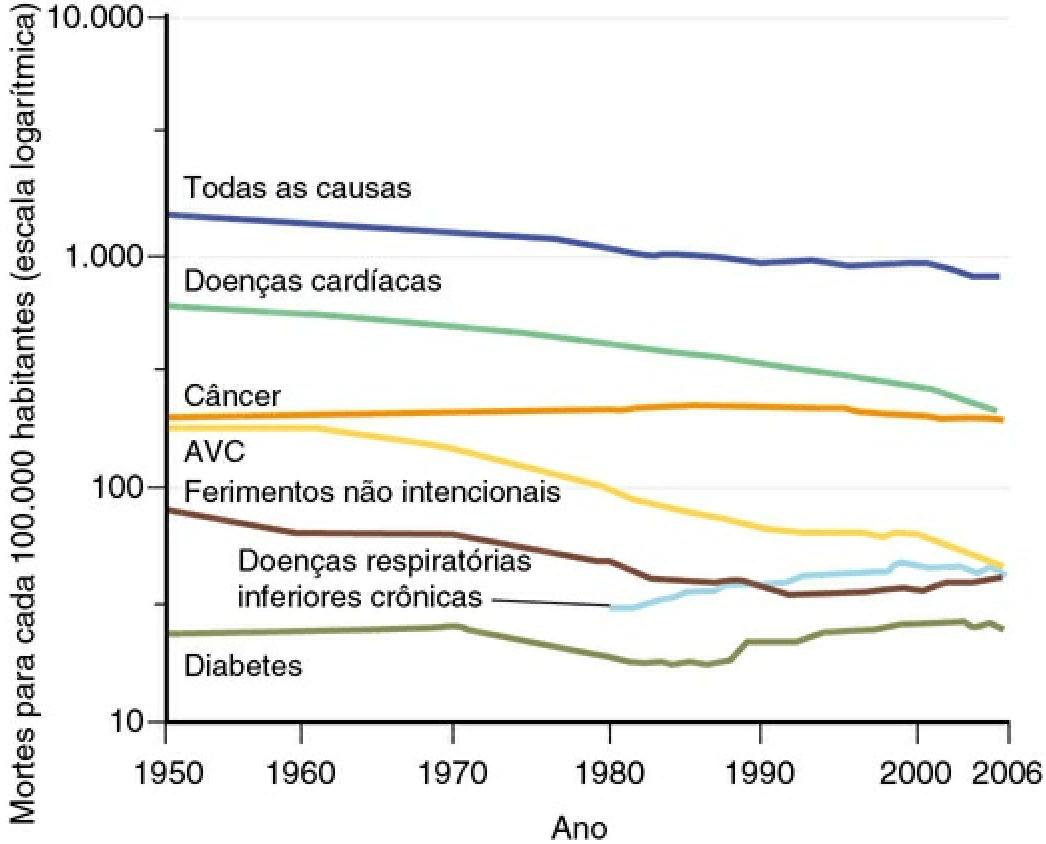

FIGURA 51-1 Taxas de mortalidade por idade para principais causas de morte: Estados Unidos, entre 1958 e 2006. (De CDC/NCHS, Health Estados Unidos, 2009. Figura 18-18. Dados do National Vital Statistics System.)

Apesar deste declínio na taxa de mortalidade da doença cardiovascular, a doença cardíaca (cerca de 620.000 de aproximadamente 2,4 milhões do total de mortes) e o AVC (cerca de 135.000 mortes) ainda são a primeira e a terceira principal causa de mortes nos Estados Unidos. Por causa de um crescimento e envelhecimento da população, o número total de mortes por doença cardiovascular tem diminuído apenas modestamente, em cerca de 16% desde 1979. A doença cardiovascular, incluindo os defeitos congênitos, ainda é responsável por mais de uma de cada três mortes nos Estados Unidos.

Estima-se que 17,6 milhões de adultos americanos atualmente têm doença cardíaca coronária, cerca de 6,4 milhões tiveram um AVC, e 5,8 milhões têm insuficiência cardíaca. A prevalência de doença arterial periférica é estimada em 8 milhões, e estima-se que cerca de 2,2 milhões de pessoas tenham fibrilação atrial. A incidência anual nos Estados Unidos é de 785.000 para doença cardíaca coronariana, 610.000 para AVC e 670.000 para insuficiência cardíaca. É importante ressaltar que doença cardíaca e acidente vascular cerebral são a terceira e décima segunda condições crônicas que levam à limitação de atividade, e o acidente vascular cerebral é a principal causa de incapacidade a longo prazo.

As taxas de hospitalização para infarto do miocárdico e acidente vascular cerebral têm sido relativamente constantes nos Estados Unidos durante as últimas décadas. No entanto, as medidas de diagnóstico melhoraram substancialmente durante esse período, levando provavelmente à hospitalização de casos mais brandos. A melhora da sobrevida de pacientes com doença grave, que estão em maior risco de recorrência, também pode ter contribuído para esta taxa constante de hospitalização. Por outro lado, as taxas de

hospitalização para insuficiência cardíaca e fibrilação atrial têm aumentado substancialmente (de duas a três vezes) nas últimas décadas.

Em 2010, as doenças cardiovasculares têm uma projeção de custo de $324 bilhões de dólares em despesas de cuidado de saúde (custos diretos) e de US $189 bilhões de dólares por perda de produtividade (custos indiretos). Custos diretos e indiretos são estimados em $96 bilhões e $81 bilhões de dólares para a doença cardíaca coronariana, $48 bilhões e $26 bilhões de dólares para AVC e $35 bilhões e $4 bilhões de dólares para insuficiência cardíaca, respectivamente.

Impacto Mundial

A doença cardíaca coronária e o acidente vascular cerebral são as principais causas de morte tanto nos países economicamente desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. A cada ano, mais de 17 milhões de pessoas morrem de doença cardiovascular em todo o mundo. Atualmente, 80% das mortes por doença cardíaca coronariana ou acidente vascular cerebral (AVC) ocorrem em países em desenvolvimento. A doença cardiovascular ocorre em uma idade mais jovem nos países em desenvolvimento do que nos países desenvolvidos, o que resulta em grave perda de produtividade. Por exemplo, 50% das mortes por doença cardiovascular ocorrem antes dos 70 anos de idade na Índia, enquanto apenas cerca de 25% de mortes por doença cardiovascular nos países desenvolvidos ocorre antes da idade de 70 anos. Os fatores de risco tradicionais desempenham um papel importante no excesso de risco de doença cardiovascular em países em desenvolvimento, enfatizando desse modo a necessidade urgente de desenvolver programas com bom custo-benefício para controlar estes fatores de risco em ambientes com recursos limitados.

Prevenção primária e secundária

A *prevenção primária* é definida como a prevenção de doença cardiovascular em pacientes sem doença cardiovascular clinicamente aparente. A *prevenção secundária* denota a prevenção da recorrência da doença cardiovascular entre aqueles que já a tem. As intervenções preventivas são, em grande parte, as mesmas para intervenção primária e secundária, exceto pelo fato de que os níveis-alvo de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) são menores quando a doença cardiovascular está presente (Capítulo 213), e alguns medicamentos, como aspirina, são recomendados para todos os pacientes com doença cardíaca coronária.[1] A doença cardiovascular também é uma indicação para a vacina contra influenza.

O risco absoluto de um evento de doença cardiovascular no futuro é substancialmente maior em pessoas que já têm doença cardiovascular. Por causa da redução do risco absoluto ser maior para a prevenção secundária do que para a prevenção primária, a prevenção secundária é mais custo-efetiva do que a prevenção primária. Não obstante, o controle da pressão arterial (Capítulo 67) e o uso de estatinas (Capítulo 213) podem diminuir o risco de doença cardiovascular em indivíduos aparentemente saudáveis, com

baixas taxas de efeitos adversos.[2]

Fatores de risco para a doença cardiovascular

A doença aterosclerótica nas artérias do coração e do cérebro é a causa mais comum de doença cardíaca coronária e acidente vascular cerebral clinicamente aparente. A insuficiência cardíaca ocorre mais comumente como resultado de doença cardíaca coronária ou hipertensão, embora a doença cardíaca valvular (Capítulo 75) e a cardiomiopatia (Capítulo 60) também possam levar à insuficiência cardíaca.

Os fatores de risco para doença cardiovascular podem ser categorizados como tradicionais (*i. e*, aqueles identificados no Framingham Heart Study) ou novos (Tabela 51-1). Os fatores de risco também podem ser classificados como modificáveis ou não modificáveis.

Tabela 51-1

Fatores de risco para doença cardíaca coronária e/ou AVC

	TRADICIONAIS (OU ESTABELECIDOS)[*]	NOVOS (OU MENOS ESTABELECIDOS)
Modificáveis	Hipertensão	Situação socioeconômica
	Diabetes	Fatores psicológicos
	Dislipidemia[†]	Marcadores inflamatórios
	Tabagismo	Infecção
	Obesidade	Homocisteína
	Inatividade física	Fatores trombóticos
	Disfunção renal/lesão	Peptídeo natriurético
	Hipertrofia do ventrículo esquerdo	Troponina[†]
	Álcool	
	Fibrilação atrial[‡]	
Não modificáveis	Idade	Polimorfismo genético
	Gênero	Calcificação arterial coronária[†]
	Etnia	
	Histórico familiar	

[*]Fatores incorporados em múltiplos sistemas de escore de risco ou abordados em diretrizes clínicas e que potencialmente afetam as decisões clínicas para prevenção de doenças cardiovasculares.

[†]Fator de risco principalmente para doença cardíaca coronariana.

[‡]Fator de risco principalmente para acidente vascular cerebral.

Fatores de Risco Individuais

Idade

A idade avançada é um dos maiores fatores de risco de doença coronariana, AVC e insuficiência cardíaca. Uma idade acima de 45 anos em homens e de 55 anos em mulheres é considerada um fator de risco para doença cardíaca coronariana, e a cada dez anos de idade mais avançada confere um risco de doença cardíaca coronária equivalente à presença de hipertensão ou diabetes. Em geral, os fatores de risco tradicionais são mais fortemente associados com o risco de doença cardiovascular nos jovens em comparação com os mais idosos.

Gênero

Antes de 60 anos, os homens possuem um risco de 1,5 a 2 vezes maior para a doença cardíaca coronária e acidente vascular cerebral do que as mulheres. Após os 60 anos de idade, no entanto, o risco para doença cardíaca coronária e acidente vascular cerebral em mulheres aumenta em um ritmo mais rápido do que em homens, e o risco se torna equivalente em ambos os sexos aos 80 anos de idade. Supõe-se que esta diferença de gênero em idades mais novas ocorra, principalmente, em função das diferenças nos níveis de estrogênio e de outros hormônios sexuais endógenos. Os testes clínicos da terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa, no entanto, não têm reduzido o risco de doença cardiovascular.[3]

Raça e Etnia

A incidência e a prevalência de doença cardiovascular variam substancialmente através grupos étnicos. Por exemplo, a incidência de AVC e a insuficiência cardíaca nos Estados Unidos é de 1,5 a 2 vezes mais alta em negros, em comparação com os brancos, enquanto a incidência de doença cardíaca coronária é relativamente comparável entre esses grupos. Os asiáticos são menos propensos a desenvolver doença cardíaca coronária do que os brancos e negros. Estas diferenças na incidência de doença cardiovascular entre grupos étnicos são em grande parte atribuíveis a diferenças em perfis de fatores de risco. Inúmeros estudos demonstraram que migrantes assumem o risco de doença cardiovascular de seu novo ambiente em duas gerações. Assim, o estilo de vida e outros fatores ambientais parecem ser mais importantes do que a etnia na influência do risco de doença cardiovascular. Há também diferenças étnicas na percepção de fatores de risco tradicionais modificáveis. A ancestralidade individual, estimada por marcadores genéticos, pode fornecer melhores informações para diferenciar as contribuições genéticas e ambientais para as diferenças raciais.

Hipertensão

Hipertensão (Capítulo 67), definida como pressão arterial sistólica/diastólica de 140/90 mm Hg ou acima, é o fator de risco modificável mais prevalente da doença coronariana, AVC e insuficiência cardíaca. A hipertensão afeta um terço de adultos norte-americanos. A pressão arterial sistólica é um preditor de risco mais forte que a pressão arterial diastólica, e cada 20-mm Hg de aumento na pressão arterial sistólica está associado ao risco duas vezes maior de doença de artéria coronariana em populações de meia-idade.

Inúmeros estudos demonstraram que o controle da pressão arterial pela terapia com medicamentos anti-hipertensivos diminui o risco de doenças cardiovasculares, quando usado tanto na prevenção primária quanto na secundária.[4] A adoção de uma dieta rica em potássio, magnésio cálcio, proteína e fibras pode reduzir a pressão arterial em um grau equivalente ao de utilizar uma medicação anti-hipertensiva, e a substituição da proteína ou das gorduras insaturadas leva a melhora adicional na pressão arterial e no perfil lipídico.[5]

Diabetes Melito

O diabetes melito (Caps. 236 e 237), que é definido como a glicose plasmática em jejum de 126 mg/dL ou mais, uma glicose plasmática de jejum ou glicose plasmática duas horas depois de um teste de tolerância à glicose oral de 200 mg/dL ou mais, ou um nível de hemoglobina A_{1c} de 6,5% ou mais, está associado a um risco duas vezes maior de doença cardiovascular. O diabetes é muitas vezes considerado como equivalente a um histórico de doença cardíaca coronária em termos de prever o risco dos eventos dessa doença. O controle intensivo da glicose entre pacientes diabéticos tem sido associado a uma redução da incidência ou da progressão da doença microvascular, como a retinopatia e a nefropatia, mas não necessariamente com a redução da progressão da doença macrovascular.[6] Em comparação, a redução agressiva da pressão arterial em pessoas com diabetes previne ambas as doenças microvascular e macrovascular.[7]

Dislipidemia

O LDL-C elevado é um forte fator de risco, especialmente para doença cardíaca coronária (Capítulo 213). Cada 1 mg/dL de aumento no nível de LDL-C é associado com aproximadamente um risco 1% maior para a doença cardíaca coronária. As concentrações reduzidas de HDL-C e os níveis elevados de triglicerídeos também estão associados ao risco de doença cardíaca coronária. Os protocolos clínicos atuais para o tratamento da hiperlipidemia (Capítulo 213) são fundamentados, principalmente, no nível de LDL-C, mas as concentrações de HDL-C não colesterol sem ser em jejum (colesterol total menos HDL-C) e o nível de colesterol HDL são suficientes para estimar o risco de doença cardíaca coronária.

A eficácia das estatinas para reduzir o risco de doença cardíaca coronária é estabelecida na prevenção primária e secundária.[8] Em contrapartida, os medicamentos que especificamente aumentam o HDL-C e reduzem os triglicerídeos não demonstraram benefícios consistentes para redução de eventos cardiovasculares.[9,10]

Os níveis séricos de colesterol total e os níveis de triglicerídeos são inversamente associados ao risco de AVC hemorrágico em muitos, mas não em todos os estudos. As pessoas com pressões arteriais maiores e menores níveis de colesterol sérico estão em maior risco. Diversos estudos têm relatado uma associação neutra ou fraca da dislipidemia com AVC isquêmico. Não obstante, o tratamento com estatina reduz a incidência de AVC.[8]

Tabagismo

Os fumantes têm um risco para a doença cardiovascular aproximadamente duas vezes maior em comparação com os não fumantes. O fumante passivo também está associado a um aumento de 30% ou mais no risco de doença cardíaca coronária. As proibições do fumo em locais públicos são associadas a uma redução de 20% na incidência de doença cardíaca coronária.

Em pacientes com doença cardíaca coronária, o risco de eventos recorrentes dessa doença é substancialmente reduzido com a cessação do fumo, e o risco em ex-fumantes volta para o nível de não fumantes em três anos. A cessação do fumo está associada a risco aumentado de aparecimento de diabetes, em parte em função do ganho de peso. Dessa forma, o peso corporal e o metabolismo de glicose devem ser cuidadosamente monitorados em pessoas que tentam parar de fumar.

Obesidade

A obesidade (Capítulo 227) está intimamente associada a hipertensão, dislipidemia e diabetes. Mesmo sendo responsável por estes fatores de risco cardiovasculares tradicionais, a obesidade pode ser um preditor independente para a doença coronariana, AVC e insuficiência cardíaca. Cada 5 kg/m^2 de aumento do índice de massa corporal (IMC) está associado a um risco 40% maior de mortalidade cardiovascular em populações de meia-idade. Entre os indivíduos com obesidade mórbida (IMC ≥ 35 kg/m^2), a redução de peso por meio de cirurgia bariátrica pode diminuir o risco de doença cardíaca coronária em mais de 50%.

Entre os pacientes com doença cardíaca coronária estabelecida ou insuficiência cardíaca, a adiposidade mais elevada está paradoxalmente associada a um melhor prognóstico, provavelmente por causa da perda de peso que ocorre em pessoas com doença grave, especialmente insuficiência cardíaca, que também correm risco alto de mortalidade. Além disso, as pessoas com doença cardíaca grave que são obesas provavelmente morrem antes de pessoas que pesam menos. Assim, os pacientes com doença cardíaca atual e obesidade provavelmente têm uma doença menos grave, concedendo uma vantagem de sobrevida.

Inatividade Física

A inatividade física e o estilo de vida sedentário (Capítulo 15) estão associados ao risco aumentado de doença cardiovascular. O exercício é um complemento importante para a dieta para alcançar e manter a perda de peso, melhora o metabolismo da glicose e lipídios e diminui a pressão arterial. Em pacientes que sobreviveram a um infarto agudo do miocárdio, a reabilitação cardíaca baseada em exercícios está associada à redução da mortalidade, mas não à diminuição da recorrência de infarto.[11]

Disfunção ou Lesão Renal

A doença renal crônica (Capítulo 132), definida como uma taxa de filtração glomerular persistentemente reduzida de menos de 60 mL/min/1,73 m^2 ou lesão renal, geralmente

detectada por albuminúria, eleva o risco de incidência da doença cardiovascular. A mortalidade cardiovascular aumenta exponencialmente com uma menor taxa de filtração glomerular e aumenta de forma linear em uma escala de logarítmica com níveis mais altos de albuminúria. A mortalidade cardiovascular é duas vezes mais alta com uma taxa de filtração glomerular de 30 a 45 mL/min/1,73 m^2 ou de albuminúria de mais de 100 mg/dia, em comparação com os níveis normais de cerca de 90 mL/min/1,73 m^2 e cerca de 5 mg/dia, respectivamente, independentemente um do outro e de fatores de risco tradicionais.

Hipertrofia Ventricular Esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda, de modo geral, representa uma lesão do órgão-alvo a partir da hipertensão, embora muitos fatores desempenhem um papel no seu desenvolvimento. A regressão da hipertrofia ventricular esquerda pelo tratamento anti-hipertensivo pode estar associada a resultados mais favoráveis.

Situação Socioeconômica

A maioria das evidências para a ligação entre o estado socioeconômico, a posição social de um indivíduo em relação a outros membros de uma sociedade e a doença cardiovascular vêm de países economicamente desenvolvidos. Em geral, o baixo nível socioeconômico está associado com maior risco de doença cardiovascular. O mecanismo para essa associação é multifatorial, talvez mediado por exposições *in utero* e da infância e falta de oportunidades educacionais que resultam em comportamentos saudáveis e perfis de fatores de risco prejudiciais (Capítulo 4). Além disso, uma redução do acesso à assistência da saúde (Capítulo 5) e maior exposição a riscos prejudiciais ocupacionais e residenciais certamente desempenham um papel. Por exemplo, características da vizinhança, como a acessibilidade de alimentos saudáveis e a possibilidade de fazer caminhadas, estão associadas a maior prevalência de obesidade, e a poluição de ar pode aumentar a incidência da doença cardíaca coronária.

Fatores Psicológicos

O estresse agudo e crônico cotidiano, ou em função de um desastre natural, está associado a um risco elevado de doença cardiovascular. O estresse agudo ou crônico pode elevar a pressão arterial, alterar o metabolismo da glicose e lipídico e aumentar a viscosidade do sangue.

Inflamação

Os altos níveis de marcadores inflamatórios estão associados a um risco maior de doença cardiovascular, compatível com o conceito de que a aterosclerose é um processo inflamatório (Capítulo 70). A proteína-C reativa, que é o marcador inflamatório mais estudado, é, sem dúvida, associada ao futuro risco de doença cardiovascular, embora esta associação seja consideravelmente atenuada pelo ajuste dos fatores de risco convencionais. Os genótipos associados a níveis elevados de proteína-C reativa não estão

associados a um elevado risco de doença cardíaca coronária, sugerindo que a proteína-C reativa em si não é uma causa de doença cardiovascular. No entanto, a proteína-C reativa pode ser usada para estratificação de risco além dos fatores de risco tradicionais.

Infecção

A infecção por micro-organismos, como a *Chlamydophila pneumoniae* (Capítulo 326), o *Helicobacter pylori* (Capítulo 141), citomegalovírus (Capítulo 384), o vírus da hepatite A (Capítulo 150) e o vírus influenza (Capítulo 372), tem sido associada ao risco de doença cardíaca coronária. No entanto, o tratamento antibiótico desses patógenos não tem reduzido o risco.[12] Em contraste, a vacinação contra o vírus da influenza pode ajudar a evitar a recorrência da doença cardíaca coronária e é atualmente recomendada para a prevenção secundária.

Homocisteína

Os níveis de homocisteína no sangue estão associados ao risco de doença cardiovascular, mas reduzindo as concentrações de homocisteína utilizando ácido fólico isolado ou em combinação com outras vitaminas do complexo B, não é eficaz para a prevenção primária ou secundária.[13]

Álcool

Uma associação em forma de J entre o consumo de álcool (Capítulo 32) e o risco de incidência de doença cardíaca coronária tem sido observada em ambos os contextos de prevenção primária e secundária, com o risco mais baixo com o consumo alcoólico de leve (<3 drinques por semana) ao moderado (de 3 a 7 [para mulheres] ou 14 [para homens] por semana). Uso de álcool, no entanto, também é associado a lesões e outros resultados prejudiciais, incluindo hipertensão e fibrilação atrial. Assim, as pessoas que não bebem não devem ser encorajadas a iniciar o consumo de álcool regular.

Histórico Familiar

A doença coronariana prematura em um parente de primeiro grau (parente masculino com <55 anos de idade e feminino com <65 anos ou com <60 anos de idade em ambos os sexos) está associada a aumento do risco de doença arterial coronariana. O histórico familiar de doença coronária provavelmente integra a predisposição genética para a doença cardiovascular ou para os fatores de risco cardiovasculares e para os fatores ambientais.

Fatores Genéticos

Inúmeros polimorfismos de um único nucleotídeo têm sido associados aos fatores de risco de doença cardiovascular ou a incidência de doença cardiovascular. No entanto, a classificação de risco genético utilizando 101 polimorfismos de nucleotídeo únicos ainda não melhorou a capacidade de se prever a incidência da doença cardiovascular após

considerar os fatores de risco tradicionais. Entretanto, os polimorfismos de um único nucleotídeo têm sido associados a diferentes respostas a medicamentos anti-hipertensivos específicos e antiplaquetários.

Fatores Trombóticos e Fibrinolíticos

Vários fatores trombóticos e fibrinolíticos, tais como o fibrinogênio e o inibidor do ativador de plasminogênio, têm sido associados com a incidência de doença cardiovascular. Ainda não se sabe se tais informações melhoram a previsão do prognóstico sobre a previsão fundamentada em fatores de risco tradicionais isolados e, se assim for, esses fatores constituem alvos para prevenção.

Previsão de Risco

Embora as intervenções clínicas para prevenir a doença cardiovascular geralmente tenham como alvo os fatores de risco individuais, os métodos para prever o risco de doença cardiovascular usam as informações sobre múltiplos fatores de risco, incluindo idade, sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes e lipídios. Destes, o Framingham Risk Score é o mais usado nos Estados Unidos. Algumas diretrizes clínicas usam a probabilidade de um indivíduo para doença cardíaca coronária dentro de dez anos para tomar decisões clínicas sobre o tratamento com estatinas e aspirina. Embora o original Framingham Risk Score tenha estimado o risco para doença cardíaca coronária, um novo escore para previsão do risco de doença cardiovascular global (doença cardíaca coronária, AVC, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica) foi recentemente publicado (Tabelas 51-2 e 51-3).

Tabela 51-2

Pontos do escore de risco de framingham para previsão da doença cardiovascular de acordo com os fatores de risco tradicionais

PONTOS	IDADE (ANOS)	HDL-C (mg/DL)	COLESTEROL TOTAL (mg/DL)	PAS NÃO TRATADA	PAS TRATADA	FUMANTE	DIABETES
MULHERES							
−3				<120			
−2		60+					
−1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		

6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
HOMENS							
−2		60+		<120			
−1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						

HDL-C = lipoproteína de alta densidade; PAS = pressão arterial sistólica.

Tabela 51-3

Risco cardiovascular de acordo com o total de pontos do escore de risco de framingham

Mulheres		*Homens*	
PONTOS	**RISCO DE 10 ANOS, %**	**PONTOS**	**RISCO DE 10 ANOS, %**
		≤−3	<1
≤−2	<1	−2	1,1
−1	1,0	−1	1,4
0	1,2	0	1,6
1	1,5	1	1,9
2	1,7	2	2,3
3	2	3	2,8
4	2,4	4	3,3
5	2,8	5	3,9
6	3,3	6	4,7
7	3,9	7	5,6
8	4,5	8	6,7
9	5,3	9	7,9
10	6,3	10	9,4
11	7,3	11	11,2
12	8,6	12	13,2
13	10,0	13	15,6
14	11,7	14	18.4
15	13,7	15	21.6
16	15,9	16	25,3
17	18,5	17	29,4
18	21,5	18+	>30
19	24,8	—	—
20	28,5	—	—
21+	>30	—	—

Novos Aspectos dos Fatores de Risco Tradicionais

A previsão do risco global e a abordagem dos fatores de risco tradicionais na prática clínica são geralmente fundamentadas nas avaliações mais recentes de fatores de risco ou na média de várias medidas ao longo de um curto período de tempo. Entretanto, a mudança ao longo do tempo ou a duração de um fator de risco anormal pode ser

associada a nível de risco futuro independente de valores da linha de base. A associação de fatores de risco tradicionais com risco de doença cardiovascular, em geral, é gradual e contínua, de modo que níveis mais altos de fatores de risco conferem maior risco; como resultado, os valores de corte que definem os níveis elevados de fatores de risco são um tanto arbitrários. Em geral, a definição do normal está se tornando cada vez mais rigorosa com o maior reconhecimento de que os níveis "limítrofes" dos fatores de risco estão associados ao risco cardiovascular, de que a maior proporção da população sob risco pode estar em pessoas em níveis de risco menores, porque são muito mais numerosas do que as pessoas com níveis muito altos de risco, e porque as intervenções estão se tornando mais seguras e eficazes. Por exemplo, o diabetes é agora definido como a glicemia em jejum de 126 mg/dL em vez de 140 mg/dL.

Novos biomarcadores de lesão ou doença subclínica

Os novos biomarcadores de doença cardiovascular subclínica incluem o escore de cálcio arterial coronário (Capítulo 56), o nível de troponina e os níveis de peptídeo natriurético. Como estes biomarcadores são relacionados com os processos fisiopatológicos contínuos, não é surpresa que eles possam ser melhores preditores de eventos futuros do que são fatores de risco tradicionais.

Grau A

1. Smith, S. C., Jr., Allen, J., Blair, S. N., et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 Update. Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulação*. 2006; 113:2363–2372.
2. Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359:2195–2207.
3. Sare, G. M., Gray, L. J., Bath, P. M.W. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008; 29:2031–2041.
4. Turnbull, F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362:1527–1535.
5. Appel, L. J., Giles, T. D., Black, H. R., American Society of Hypertension Writing Group. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2009; 5:321–331.
6. Ray, K. K., Seshasai, S. R.K., Wijesuriya, S., et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 373:1765–1772.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.

BMJ. 1998; 317:703–713.

8. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P. M., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005; 366:1267–1278.
9. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1563–1574.
10. Barter, P. J., Caulfield, M., Eriksson, M., for the ILLUMINATE Investigators, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357:2109–2122.
11. Lavie, C. J., Thomas, R. J., Squires, R. W., et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:373–383.
12. Andraws, R., Berger, J. S., Brown, D. L. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005; 293:2641–2647.
13. Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S., et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1622–1631.

Leituras sugeridas

Bui, A. L., Horwich, T. B., Fonarow, G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8:30–41. *Análise.*

Greenland, P., Alpert, J. S., Beller, G. A., et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulação*. 2010; 122:2748–2764. *Diretrizes.*

Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulação*. 2010; 121:e46–e215. *Estatísticas atualizadas dos EUA.*

Wijeysundera, H. C., Machado, M., Farahati, F., et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010; 303:1841–1847. *O declínio na mortalidade por CHD em 1994 e 2005 em Ontário, Canadá, foi quase igualmente atribuído às reduções nos fatores de risco e para as melhorias no tratamento.*

No Brasil

As doenças cardiovasculares também representam a principal causa de morte no Brasil, sendo responsáveis por 20% de todas as mortes em indivíduos acima dos 30 anos no território nacional.

Segundo o Ministério da Saúde, no ano de 2009, ocorreram 95.449 mortes em indivíduos acima dos 30 anos por doença isquêmica do coração e 97.860 mortes por doença cerebrovascular, devendo-se ressaltar que o sub-registro dos óbitos e a fidedignidade dos dados dos atestados de óbito no nosso país ainda constituem um problema importante.

Apesar de as doenças cardiovasculares constituírem a maior causa de morte no Brasil, tem-se observado uma redução significativa dos óbitos relacionados a ela nas últimas décadas, tendo sido observada mais claramente nas regiões Sul e Sudeste do país e na faixa etária acima dos 60 anos de idade [1,2].

No Brasil, as doenças cerebrovasculares predominam sobre as doenças isquêmicas do coração, assim como ocorre em países do leste europeu, Ásia e América Latina. Por outro lado, em países da Europa ocidental e Estados Unidos, a morte por doenças isquêmicas do coração é três vezes mais frequente do que as pelas doenças cerebrovasculares, padrão esse semelhante ao encontrado na região metropolitana de São Paulo, onde as mortes por doença isquêmica do coração são superiores às da doença cerebrovascular [3,4].

Contudo, as doenças cerebrovasculares no Brasil tiveram uma tendência maior de redução nas últimas décadas em comparação com as doenças isquêmicas do coração [5].

De 1990 a 2009 houve, no Brasil, uma redução da mortalidade por doença isquêmica do coração de 23,3% para as mulheres e de 29,5% para os homens, e da mortalidade por doença cerebrovascular de 34,9% para as mulheres e 44,5% para os homens, tendo sido essa redução observada em todas as faixas etárias. Observa-se que as mulheres têm uma maior mortalidade por doença cerebrovascular do que por doença isquêmica cardíaca, enquanto os homens têm uma mortalidade semelhante entre os mais idosos [4].

Apesar da redução expressiva da mortalidade por doenças cardiovasculares observada no Brasil nas últimas décadas, quando comparada com países que integram o estudo MONICA da WHO, a mortalidade por doença cardiovascular no Brasil ainda está entre as mais altas do mundo, comparadas com os níveis observados em países do leste Europeu e China e superior à maioria dos países latino-americanos [3].

Provavelmente as altas taxas de mortalidade pelas doenças cardiovasculares no Brasil estão relacionadas à alta prevalência e ao baixo controle dos fatores de risco. A hipertensão arterial sistêmica, um dos fatores de risco mais importantes em nosso país, tem sua prevalência estimada entre 20 e 44% com somente 30% desses hipertensos com adequado controle pressórico [6-8]. Apesar de fatores de risco como o tabagismo terem apresentado uma tendência de queda nas últimos anos, principalmente entre os homens, outros fatores de risco importantes como o diabetes, dislipidemia, obesidade e sedentarismo apresentaram uma tendência de aumento na nossa população [9].

Bibliografia

1. Mansur, A. P., Favarato, D., Souza, M. F., Avakian, S. D., Aldrighi, J. M., César, L. A., et al. Tendência da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 76(6):497–510.
2. Marinho de Sousa, M. F., Timerman, A., Serrano, C. V., Santos, R. D., de Pádua Mansur, A. Tendências do risco de morte por doenças circulatórias nas cinco regiões do Brasil no período de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 77(6):562–

575.
3. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Adams, R. J., Berry, J. D., Brown, T. M., et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4):e18–e209.
4. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011.
5. Mansur, A. P., Favarato, D., Avakian, S. D., Ramires, J. A. Trends in ischemic heart disease and stroke death ratios in brazilian women and men. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65(11):1143–1147.
6. Pontes-Neto, O. M., Silva, G. S., Feitoza, M. R., Figueiredo, N. L., Fiorot, J. A., Rocha, T. N., et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. *Stroke*. 2008; 39(2):292–296.
7. Passos, V. M.A., Assis, T. D., Barreto, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudo de base populacional. *Epidemiol Serv Saude*. 2006; 15(1):35–45.
8. Cipullo, J. P., Martim, J. F., Ciorlia, L. A., Godoy, M. R., Cação, J. C., Loureiro, A. A., et al. Hypertension prevalence and risk factors in a Brazilian urban population. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(4):519–526.
9. Schimidt MI, Duncan BB, Stevens A, Luft V, Iser BPM, Moura L, Malta DC. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: mortalidade, morbidade e fatores de risco. Saúde Brasil 2008 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde/MS.

Função cardíaca e controle circulatório

Andrew R. Marks

O coração tem a assustadora tarefa de bombear quantidades suficientes de sangue para atender as próprias demandas metabólicas, assim como as dos outros órgãos. De maneira exclusiva entre todos os outros órgãos, a incapacidade do coração para realizar sua tarefa mesmo por alguns minutos provoca a morte. O coração cumpre este papel fisiológico de maneira contínua com uma variedade de funções elétricas, contráteis e estruturais que controlam o fluxo de sangue para os órgãos.

Estrutura do coração

Desenvolvimento Cardíaco

Em humanos, a formação de um tubo cardíaco linear do crescente cardíaco primário ocorre entre 21 e 23 dias de gestação. A torção do tubo cardíaco e a formação trabecular do ventrículo ocorrem aos 26 dias de gestação (E-Fig. 52-1). Na sexta semana, a comunicação interventricular embrionária se fecha, seguida pelo espessamento e remodelagem das paredes ventriculares no primeiro trimestre. No final da sétima semana, o desenvolvimento do coração é essencialmente finalizado, embora o mesmo continue a aumentar durante toda a gestação.

Células Elétricas

O coração é uma bomba muscular controlada por descargas elétricas regulares de células musculares especializadas no sistema de condução (Capítulo 61). A base molecular para a atividade elétrica do coração é a ativação de canais condutores de íons específicos (Fig. 52-1). A ativação e inativação coordenada de canais iônicos cardíacos regulam o potencial de membrana das células cardíacas, resultando em uma rápida sequência de despolarização seguida pela repolarização. Essa atividade elétrica, que é manifestada na superfície do corpo como o eletrocardiograma (ECG), é conhecida como o potencial de ação, e é responsável pela ativação de contração do músculo cardíaco. Em uma frequência cardíaca típica de 70 batimentos por minuto, o coração bate cerca de 100.000 vezes por dia, ou 37 milhões de batimentos um ano, correspondendo a 3 bilhões de batimentos por um tempo de vida de 80 anos. A falha para propagar o sinal pelo coração (p. ex., o bloqueio cardíaco), ou o ritmo anormal (arritmia) que é muito lento (bradicardia) ou muito rápido (taquicardia), pode resultar em morte (Capítulo 63).

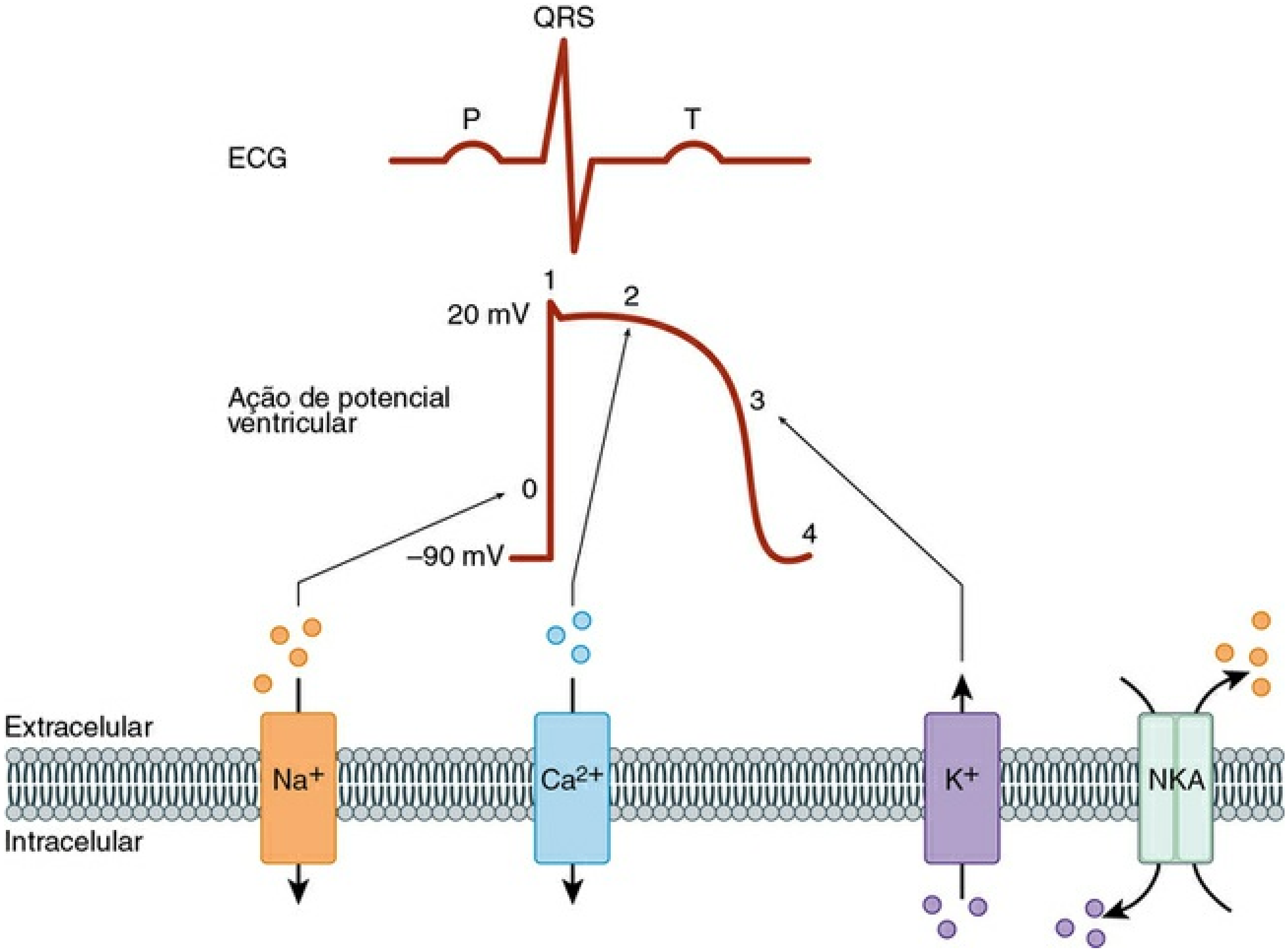

FIGURA 52-1 Potencial de ação cardíaca e canais iônicos.
A contração do miocárdio começa quando os canais de sódio abrem-se e os íons de sódio com carga positiva fluem para a célula e provocam a despolarização da membrana (fase 0). Durante as fases 1, 2 e 3, os íons cálcio fluem para a célula através de canais de cálcio tipo L, enquanto o potássio flui para fora da célula através de canais de potássio sincronizados por voltagem. Essas três fases correspondem à contração do miocárdio, que corresponde ao complexo QRS no eletrocardiograma de superfície (ECG). A trifosfatase de adenosina do sódio-potássio (NKA) ajuda a retornar o sistema ao seu estado de repouso.

Canais de Íon

Sódio, potássio e canais de cálcio determinam a atividade elétrica do coração por abertura e fechamento em um padrão altamente coreografado que determina o potencial de ação do coração. O regulamento elétrico do coração, que é refletido nas concentrações relativas de íons tanto dentro quanto fora das células musculares cardíacas, determina as cinco fases do potencial de ação. O potencial de ação é iniciado quando a abertura de canais de sódio resulta em um rápido influxo de sódio (fase 0) a favor do seu gradiente de concentração (~145 mmol fora da célula muscular cardíaca, ~10 mmol dentro). Após uma breve repolarização precoce devido à ativação de canais de potássio (fase 1), o rápido influxo de sódio despolariza a célula, ativando desse modo os canais de cálcio, o que permite a entrada de cálcio (fase 2) a favor do seu gradiente de concentração (~3 mmol fora, ~100 mmol dentro). Este influxo de cálcio desencadeia o acoplamento excitação-contração que resulta em ação de bombeamento do coração. Os canais de potássio, então, se abrem e provocam a repolarização (fase 3) com o fluxo de potássio para fora da célula

a favor do gradiente de concentração (~4 mmol fora, aproximadamente, ~135 mmol dentro). O potencial da membrana volta para o nível de repouso de cerca de – 90 mV (fase 4).

Sistema de Condução

As células marca-passo especializadas que estão localizadas no nó sinoatrial (SA) (Fig. 52-2) apresentam potenciais de repouso um pouco mais altos (menos negativos) e despolarizam gradualmente durante a fase 5, devido à atividade dos canais de potássio e cálcio e os canais fechados de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN), que são responsáveis por uma pequena corrente interna (despolarização). No coração normal, as células do marca-passo são as primeiras células a despolarizar, e disparam a despolarização subsequente das células em fibras de condução especializadas que propagam o sinal elétrico por todo o músculo cardíaco de uma maneira altamente regular e integrada. A ativação elétrica (despolarização) dissemina-se através dos átrios para o nó atrioventricular (AV) e é refletida como a onda P no ECG (Capítulo 54). A baixa velocidade de condução no nó AV contribui para o intervalo PR no ECG. Depois de passar através do nó AV, o sinal de despolarização chega ao feixe de His, onde ocorre condução rápida. O feixe de His se divide nas ramificações direita e esquerda, que conduzem os sinais de despolarização para os ventrículos e representam o complexo QRS no ECG. A repolarização é representada pelo segmento ST e as ondas T e U do ECG.

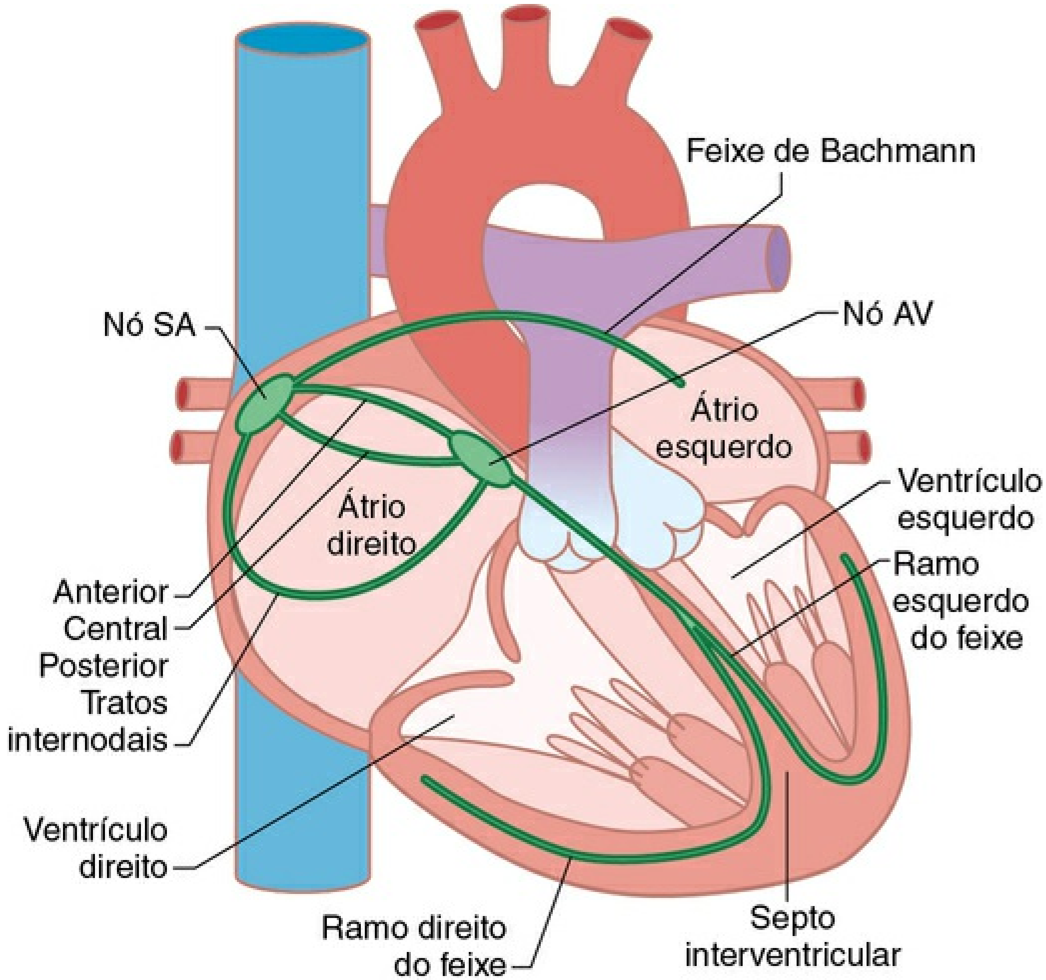

FIGURA 52-2 Anatomia cardíaca.
A anatomia cardíaca compreende os componentes elétricos e estruturais. O impulso elétrico que direciona a contração cardíaca se origina do nó sinoatrial (SA) e é rapidamente conduzido através dos átrios pelos tratos de condução especializada. Os impulsos se unem no nó atrioventricular (AV), onde, após uma breve pausa, são rapidamente conduzidos para os ventrículos através do feixe de His, o qual é composto de células de Purkinje especializadas. O sangue sai do átrio para os ventrículos através das válvulas mitral e tricúspide durante a diástole. Durante a sístole, o sangue do ventrículo é bombeado para a artéria pulmonar e aorta através das válvulas aórtica e pulmonar.

Células Contráteis

O músculo cardíaco é composto por milhões de células individuais, que são conhecidas como *cardiomiócitos* e que contêm um mecanismo elaborado necessário para a contração coordenada que bombeia o sangue. Cada cardiomiócito é conectado aos seus vizinhos, através de junções especializadas que lhes permitem trabalhar como uma única unidade contrátil.

Ultraestrutura

O sarcômero é a unidade básica do sistema contrátil, que é definida anatomicamente como a distância entre duas linhas Z que prendem os filamentos delgados compostos de actina, tropomiosina e troponina. Os filamentos delgados deslizam sobre os filamentos espessos (composto de miosina e a titina) em uma maneira dependente de cálcio para encurtar o comprimento do sarcômero. As proteínas contráteis são envoltas por uma

membrana preenchida chamada de *retículo sarcoplasmático.* O retículo sarcoplasmático forma associações especializadas com os túbulos transversos, que são invaginações da membrana plasmática e contêm os canais de cálcio dependentes de voltagem. Quando o músculo é ativado por despolarização da sua membrana, esse sinal elétrico viaja para o músculo através dos túbulos transversos. Dentro do músculo, o sinal de despolarização elétrica ativa os canais dependentes da voltagem, que se abrem para permitir que uma pequena quantidade de cálcio entre nas células musculares. Este influxo de cálcio, por sua vez, ativa o receptor da rianodina tipo 2 (RyR2) – os canais de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. Os canais RyR abrem e liberam cálcio suficiente a partir do retículo sarcoplasmático para aumentar a concentração de cálcio no mioplasma cerca de dez vezes. Como resultado, o cálcio se liga à troponina C em filamentos finos e provoca uma alteração de conformação que permite a ponte transversal entre actina e miosina, levando ao deslizamento dos filamentos, encurtamento do sarcômero e contração muscular. A hidrólise do ATP fornece a energia necessária para a geração de força pela interação actina-miosina. A conversão de energia elétrica (a despolarização da membrana celular) para energia mecânica é conhecida como o acoplamento da excitação e contração. O relaxamento da musculatura cardíaca ocorre quando o cálcio é bombeado de volta para o retículo sarcoplasmático através da ATPase do retículo sarcoendoplásmico. A força contrátil pode ser aumentada durante estresse pela ativação da via β-adrenérgica, que aumenta a quantidade de cálcio liberada e a velocidade de captação do cálcio no retículo sarcoplasmático (E-Fig. 52-3).

Embora o coração seja uma bomba muscular, entre 60 a 70% de suas células são fibroblastos cardíacos, não células musculares. Esses fibroblastos fornecem importantes componentes da matriz extracelular que determinam a estrutura do coração.

Anatomia do coração

A principal câmara de bombeamento do coração é o ventrículo esquerdo, de parede espessa, que é composto por bilhões de cardiomiócitos conectados de ponta a ponta através de junções comunicantes. O ventrículo direito é uma câmara de parede espessa, separada do ventrículo esquerdo pelo *septo interventricular.* Acima dos ventrículos estão os átrios direito e esquerdo, que são câmaras de paredes finas que recebem sangue venoso de baixa pressão; elas são separadas dos ventrículos através da *válvula tricúspide* do lado direito e da *válvula mitral* no lado esquerdo. Estas válvulas são ligadas pelos *músculos papilares* que emergem das paredes ventriculares por meio das cordas tendíneas. O gradiente de pressão entre os ventrículos e os átrios abre as válvulas AV. Os músculos papilares ajudam a estabelecer as posições de válvulas e prevenir o fluxo regurgitante durante a contração. A *válvula aórtica* e a *válvula pulmonar* se separam os ventrículos esquerdo e direito de sua conexão arterial e permitem o fluxo de sangue para fora dos ventrículos.

Fluxo Sanguíneo Coronariano

As artérias coronárias recebem sangue a partir da aorta, diretamente sobre a válvula aórtica, e se propagam através do epicárdio que envolve o coração para fornecem sangue para o músculo cardíaco (Fig. 57-3, Capítulo 57). A pressão arterial diastólica na aorta ascendente, logo acima da válvula aórtica, determina a maior parte do fluxo de sangue para dentro das artérias coronárias normais (não estenosadas) enquanto o coração fica relaxado. Durante a sístole, o fluxo coronariano é determinado pela pressão intracavitária do ventrículo esquerdo, que é igual à pressão dentro da parede interna do miocárdio, onde as artérias coronárias são comprimidas durante a sístole. O sangue coronariano flui para o epicárdio tanto durante a sístole quanto durante a diástole, mas flui para o endocárdio predominantemente durante a diástole.

Regulação Metabólica do Sistema Cardiovascular

O músculo cardíaco exige constante perfusão coronariana para fornecer oxigênio e outros metabólitos. O aumento do consumo de energia devido à pressão aumentada ou contratilidade aumentada necessárias para as frequências cardíacas mais altas (p. ex., durante o exercício) pode ser atingido somente pelo aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Sinais que aumentam o fluxo sanguíneo coronariano (por até seis vezes) incluem o óxido nítrico, adenosina, bradicininas, prostaglandinas e dióxido de carbono. A quebra do ATP é a fonte de adenosina, enquanto o óxido nítrico é produzido pela ação das sintases de óxido nítrico que metabolizam o aminoácido L-arginina. Os mecanismos autorregulatórios, incluindo a constrição em resposta ao aumento da pressão luminal e dilatação em resposta à pressão reduzida, também desempenham um papel na determinação de fluxo sanguíneo arterial coronariano. Outros fatores metabólicos que causam vasoconstrição incluem peptídeos da endotelina, serotonina, tromboxane, a 5-hidroxitriptamina, a angiotensina II e a estimulação β_1-adrenérgica.

As vias simpáticas e parassimpáticas do sistema nervoso autônomo e o sistema renina-angiotensina exercem efeitos regulatórios potentes sobre a função cardiovascular. O sistema nervoso simpático desempenha o papel na resposta ao estresse (p. ex., a resposta de fugir ou lutar) por aumento da frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio e diminuição do tônus vascular. A regulação da função cardiovascular pelo sistema nervoso simpático é mediada pela norepinefrina que é liberada nas terminações nervosas e pela epinefrina a partir da glândula adrenal. A sinalização β-adrenérgica é mediada por epinefrina, o que aumenta a frequência cardíaca e vasodilata o leito arterial central, resultando, assim, em redução da pós-carga, que, por sua vez, ajuda a aumentar o débito cardíaco.

Fisiologia do coração e controle circulatório

Metabolismo Energético Cardíaco

A principal fonte imediata de energia no coração é a oxidação dos ácidos graxos e da glicose. Quando o suprimento de oxigênio é limitado, o metabolismo da glicose é

favorecido porque gera mais ATP por oxigênio consumido. O coração não tem quase nenhuma capacidade de conduzir o metabolismo anaeróbico (*i. e*, glicólise) e, portanto, é dependente de oxigênio para sua função. Por exemplo, a função cardíaca deteriora-se imediatamente sob condições de hipóxia, isquemia ou envenenamento por monóxido de carbono.

O metabolismo basal, o trabalho mecânico total realizado pelo coração, a contratilidade e a frequência cardíaca determinam o consumo de oxigênio e o gasto energético do coração. Durante o acoplamento excitação-contração, duas etapas principais exigem o consumo de energia (ATP hidrólise): liberação da interação entre a cabeça da miosina-actina e recaptação de cálcio dentro do retículo sarcoplasmático.

O trabalho mecânico do coração é determinado pelo total da *área da relação pressão-volume* (E-Fig. 52-4), que está relacionada com o número de ligações cruzadas actina-miosina formadas durante a contração. Representa a soma do trabalho externo realizado pelo coração bombeando sangue a partir do ventrículo para a aorta (representados pela área dentro da curva pressão-volume) e a energia armazenada no miocárdio ao final da contração. A contratilidade aumentada requer aumento do consumo de oxigênio, porque uma quantidade maior de cálcio liberado do retículo sarcoplasmático requer aumento no ATP, e o consumo de oxigênio para bombear o cálcio liberado volta para o retículo sarcoplasmático através da ATPase sarcoplasmática reticular. Se a frequência cardíaca aumentar de 70 para 140 batimentos por minuto durante exercício ou estresse, o consumo de oxigênio aumenta aproximadamente três vezes o seu valor basal.

Contratilidade e Relaxamento

O Ciclo Cardíaco

Em seres humanos em repouso, o coração bate cerca de uma vez por segundo. Com cada batimento, o coração repete, ciclicamente, uma série de eventos hemodinâmicos representados por alterações nas pressões e volumes (Fig. 52-3), bem como atividade elétrica conforme representada pelo ECG. Quando o músculo está relaxado no final da diástole, a pressão ventricular encontra-se no seu nível de repouso (*pressão diastólica final*), e o volume ventricular está no seu valor máximo (*volume diastólico final*). A pressão aórtica declina gradualmente durante este período, conforme o sangue ejetado para a aorta na contração ventricular anterior descarrega na circulação periférica. Logo antes do início da sístole ventricular, a contração atrial fornece um estímulo final ao volume ventricular. A contração ventricular aumenta a pressão no ventrículo; quando essa pressão excede a pressão no átrio, a válvula mitral se fecha. No entanto, uma vez que a pressão ventricular permanece menor do que a pressão aórtica, a válvula aórtica permanece fechada, e nenhum sangue entra ou sai do ventrículo durante a primeira fase do ciclo cardíaco, a fase de *contração isovolumétrica*. Durante a sístole, a pressão ventricular eventualmente excede a pressão aórtica; no momento em que a válvula aórtica se abre, o sangue é ejetado para dentro da aorta e o volume ventricular diminui durante a fase de *ejeção* do ciclo. No final da sístole, quando a contração é máxima, a ejeção termina, e os volumes ventriculares estão em seus menores valores *(volume sistólico final)*. O

volume de sangue ejetado, chamado de *volume de ejeção* (VS), é definido como a diferença entre o os volumes diastólico e sistólico finais. A fração de ejeção (FE), definida como a porcentagem de volume diastólico final (VDF) ejetado durante uma contração (FE = 100 × VS/VDF), é um índice da função cardíaca. A fase seguinte no ciclo ocorre quando o músculo do coração relaxa, as pressões ventriculares são menores que a pressão na aorta e a válvula aórtica se fecha. O volume ventricular é constante durante esta fase *de relaxamento isovolumétrico*, pois tanto a válvula mitral quanto a aórtica estão fechadas. Quando as pressões ventriculares caem abaixo das pressões atrial, válvulas mitral e tricúspide se abrem e o sangue flui do átrio para os ventrículos durante a fase de *enchimento*.

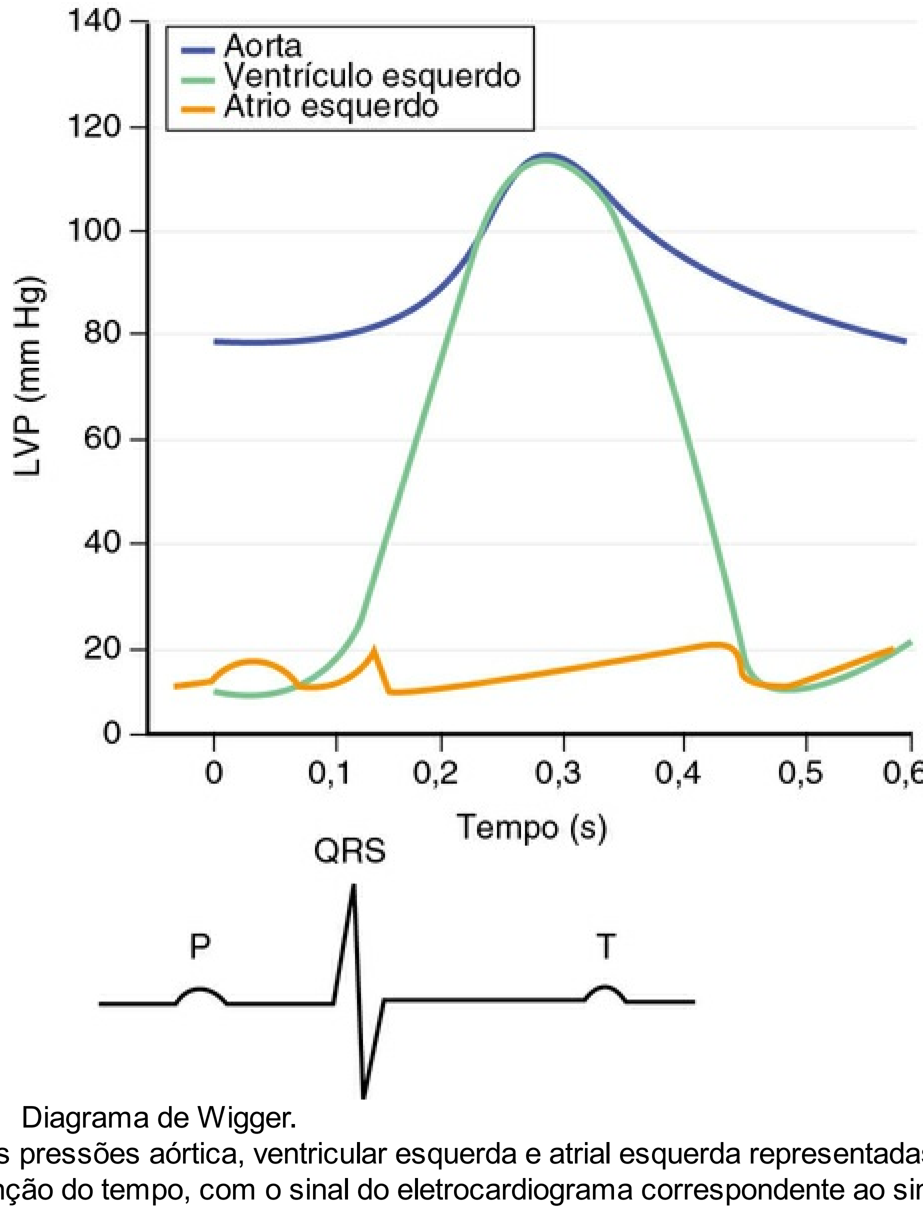

FIGURA 52-3 Diagrama de Wigger.
Alterações nas pressões aórtica, ventricular esquerda e atrial esquerda representadas graficamente como uma função do tempo, com o sinal do eletrocardiograma correspondente ao sinal para cada uma. LVP = pressão ventricular esquerda.

Essas quatro fases do ciclo cardíaco podem ser representadas por um *diagrama pressão-volume* (Fig. 52-4), cuja queda de pressão ventricular instantânea *versus* o volume calcula a alça *pressão-volume.* Efeitos similares ocorrem nos lados direito e esquerdo do coração, mas com pressões elevadas no lado esquerdo (Tabela 52-1).

Tabela 52-1

Variação dos valores hemodinâmicos normais de repouso

PRESSÃO
Venosa central (média): de 0 a 5 mm Hg
Atrial direita (média): de 0 a 5 mm Hg
Ventricular direita (sistólica/diastólica): 20-30/0-5 mm Hg
Arterial pulmonar (sistólica/diastólica): 20-30/8 a 12 mm Hg
Atrial esquerda (média): 8-12 mm Hg
Ventricular esquerda (sistólica/diastólica): 100-150/8 a 12 mm Hg
Aórtica (sistólica/diastólica): 100-150/70-90 mm Hg
MEDIDAS RELACIONADAS AO VOLUME
Volume diastólico final ventricular direito: 70 a 100 mL
Volume diastólico final ventricular esquerdo: 70 a 100 mL
Volume de ejeção: 40 a 70 mL
Índice cardíaco: 2,5-4 L/min/m^2
Fração de ejeção: 55-70%
RESISTÊNCIA ARTERIAL
Resistência vascular sistêmica: 10 – 20 mm Hg · min/L
Resistência vascular pulmonar: 0,5-1,5 mm Hg · min/L

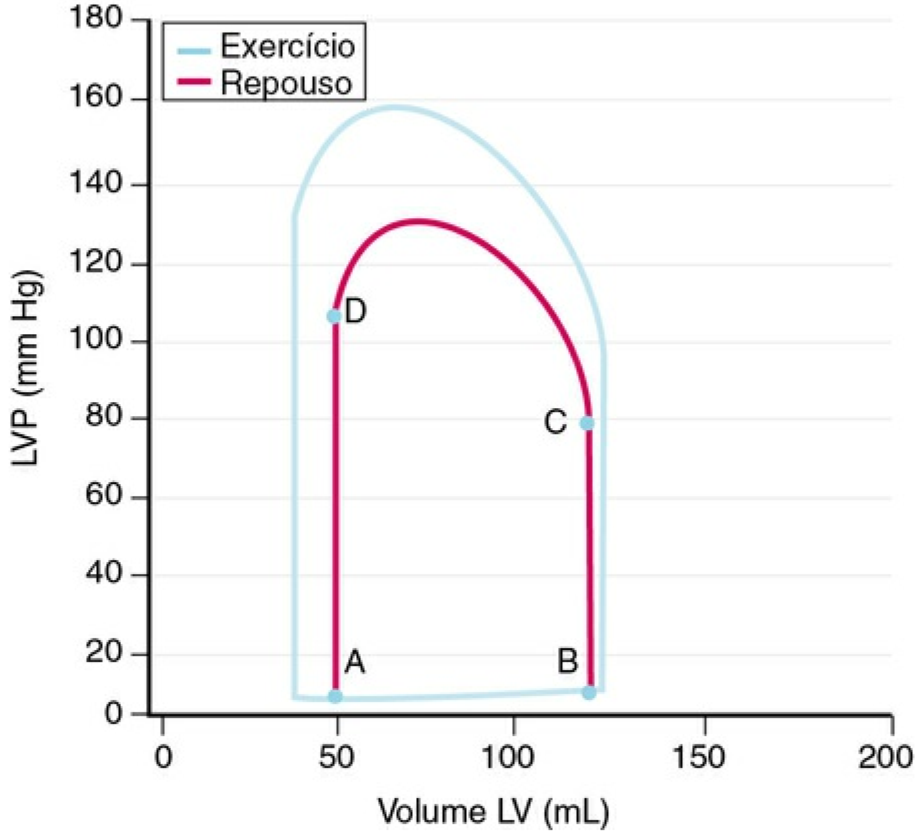

FIGURA 52-4 Alça pressão-volume.
O ventrículo esquerdo (LV) começa a preencher quando a pressão na câmara cai abaixo do átrio esquerdo, e a válvula mitral abre-se (ponto A). A pressão no ventrículo sobe lentamente à medida que as fibras musculares são estiradas pelo aumento de volume. Quando o miocárdio se contrai (ponto B), a pressão no ventrículo esquerdo aumenta, provocando o fechamento da válvula mitral e acúmulo do sangue no interior da câmara (contração isovolumétrica). Quando a pressão no ventrículo esquerdo é mais alta que na aorta, a válvula aórtica se abre (ponto C), e o sangue é ejetado para fora do ventrículo esquerdo. À medida que o ventrículo esquerdo para de se contrair, a pressão na aorta torna-se mais alta do que no ventrículo esquerdo, e a válvula aórtica fecha (ponto D). Durante este período de relaxamento isovolumétrico, o ventrículo rapidamente relaxa até começar o enchimento novamente. Durante o exercício, a liberação da norepinefrina a partir dos terminais nervosos simpáticos leva ao aumento da contratilidade miocárdica. Como resultado, o ventrículo esquerdo gera pressões mais altas e ejeta um volume maior de sangue durante cada batimento. LVP = pressão ventricular esquerda.

Relações de Pressão-Volume

O volume de uma câmara ventricular correlaciona-se com o comprimento de seus músculos e sarcômeros. No ventrículo esquerdo, com sua seção transversal circular, a lei de Laplace, define a relação entre a pressão na câmara (P), T, a tensão muscular (área de corte transversal força/unidade), (h), a espessura da parede do músculo câmara (e o raio interno da câmara (R): $P \approx 2\ T \cdot h/R$. Tanto o cálcio quanto o comprimento do músculo cardíaco determinam a força (Fig. 52-5). Cada músculo é composto de um arranjo linear de feixes de sarcômeros. Obtém-se a máxima força quando o comprimento do sarcômero é de aproximadamente 2,2 a 2,3 mm, o que resulta em uma superposição ideal entre os filamentos espessos e finos. Quando o comprimento do sarcômero é de menos de 2 mm, as extremidades dos filamentos delgados entram em contato uma com a outra, resultando desse modo em uma redução na força. Por outro lado, quando os sarcômeros são estirados além de 2,3 mm, a força diminui, devido à redução da sobreposição entre as

cabeças da miosina e actina.

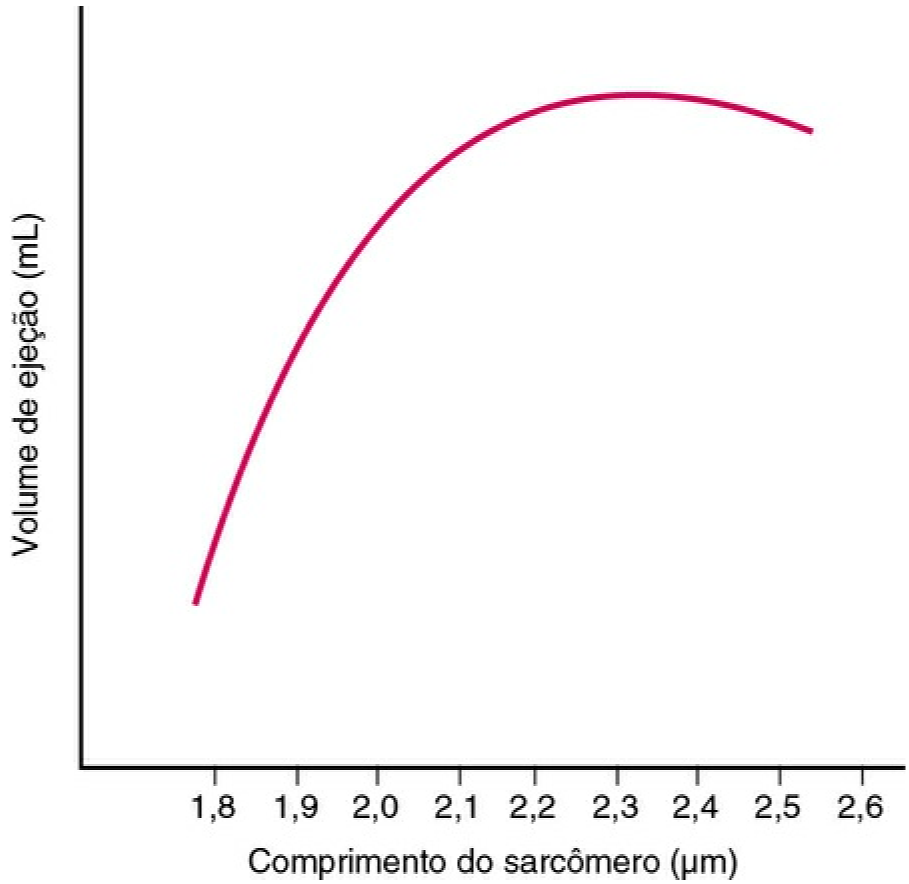

FIGURA 52-5 Lei de Starling.
O débito cardíaco, representado como o volume de ejeção (volume sistólico final menos volume diastólico final), em função de estiramento do sarcômero inicial. Quanto maior o estiramento inicial na durante a diástole, referida como fibras *pré-carga,* mais força é gerada durante a sístole.

As relações força-comprimento, que são determinadas medindo-se a força desenvolvida a diferentes comprimentos musculares, enquanto se impede que o músculo se encurte (contrações isométricas), caracterizam as propriedades contráteis sistólicas e diastólicas do músculo cardíaco. A força sistólica final aumenta com a elevação da força muscular a um grau muito maior do que o aumento da força diastólica final. A diferença da força no final da diástole *versus* final da sístole aumenta conforme a elevação do músculo aumenta, como resultado de maior força desenvolvida do músculo estirado. Essa relação de força e duração é denominada lei de Frank-Starling do coração.

Trabalho do Coração

O desempenho cardiovascular é refletido na pressão arterial e no débito cardíaco (fluxo sanguíneo arterial médio), que, por sua vez, depende de quatro fatores: a pré-carga, pós-carga, contratilidade ventricular e frequência cardíaca.

A *pré-carga*, que se refere ao grau de estiramento dos sarcômeros logo antes da sístole, é definida como a pressão diastólica final ou o volume. A lei de Frank-Starling do coração, determina que a pressão ventricular e saída variem com a pré-carga, de modo que uma redução na pré-carga e a pressão, pico de pressão, diminui o volume diastólico

final e o volume sistólico. Por outro lado, o aumento da pré-carga aumenta a pressão ventricular e o débito, até os limites que as pressões de pré-carga podem alcançar. A pressão diastólica final ventricular esquerda de 20 a 25 mm Hg e maior do que isto provoca a exsudação do líquido para dentro dos alvéolos e edema pulmonar (Capítulo 58).

A *pós-carga* refere-se ao estresse que o ventrículo precisa superar para ejetar sangue. O pico de pressão arterial reflete o pico de estresse imposto sobre cardiomiócitos de acordo com a lei de Laplace (descrito anteriormente como $P \approx 2\ T \cdot h/R$). Desde que não haja obstrução à ejeção ventricular esquerda, a pressão arterial reflete a pós-carga dos miócitos, assim como a *resistência periférica total* (RPT), que corresponde ao tônus dos vasos de resistência. A RPT é a proporção entre a redução na pressão média através do sistema arterial (pressão arterial média [PAM] menos pressão venosa central [PVC]) e o débito cardíaco (DC): RPT = (PAM – PVC) / DC. Quando a RPT é aumentada, a relação pressão-volume muda de tal maneira que pico de pressão é aumentado enquanto o volume de ejeção e a fração de ejeção são diminuídos.

A *contratilidade* do músculo cardíaco *(contratilidade miocárdica)* ou de um ventrículo *(contratilidade ventricular)* é a capacidade de gerar força intrínseca independentemente da pré-carga ou da pós-carga. Quando a contratilidade aumenta, a relação pressão-volume muda de modo que a pressão, o volume de ejeção e a fração de ejeção são aumentados na presença de volume de pré-carga e resistência arterial constantes.

O débito cardíaco é medido em litros por minuto, e é igual à quantidade de sangue ejetado a cada batimento cardíaco (volume de ejeção em litros por batimento) multiplicado pelo número de batimentos por minuto. Como resultado, a *frequência cardíaca* é um potente fator determinante do desempenho cardíaco. O débito cardíaco e a pressão arterial média podem estar relacionados à pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca através das curvas de Frank-Starling, que plotam a pressão diastólica final *versus* o débito cardíaco ou a pressão arterial média, para produzir uma visão geral da função ventricular esquerda.

Respostas cardiovasculares aos estressores

Exercício

O exercício requer um aumento dramático na função cardíaca, combinado com o remodelamento da circulação periférica para atender a demanda metabólica aumentada de órgãos críticos e redirecionar o fluxo sanguíneo para os órgãos. De fato, o consumo de oxigênio durante o exercício pode aumentar até 18 vezes. Cerca de um terço das necessidades de aumento do consumo de oxigênio é atingido pela melhora da extração de oxigênio do sangue nos músculos (redução da saturação venosa de cerca de 75% para cerca de 25%) e o restante ocorre através do aumento no débito cardíaco em até seis vezes. O aumento da função cardíaca é obtido principalmente através da estimulação simpática e da redução no tônus vagal, que se combinam para aumentar a frequência cardíaca, contratilidade, a fração de ejeção, as taxas de enchimento, a pressão arterial

sistólica e diminuir a impedância aórtica. Em jovens indivíduos saudáveis, a frequência cardíaca pode aumentar de uma linha de base de 60 a 70 batimentos por minuto, em repouso, para até 170 a 200 batimentos por minuto com o exercício. Ao aumentar, e não diminuir o débito cardíaco com essas altas taxas de frequência cardíaca, que podem limitar o enchimento ventricular e o volume sistólico, a contratilidade também deve aumentar, através de um fenômeno conhecido como a relação positiva força-frequência ou fenômeno Bowditch. Juntamente com contratilidade cardíaca aumentada, a vasodilatação arterial da aorta e outras artérias principais reduz a resistência ao fluxo cardíaco. Tanto a contratilidade cardíaca aumentada e vasodilatação arterial são desencadeadas pelos mesmos sinais do sistema nervoso simpático. Com o aumento do fluxo cardíaco, o retorno venoso também deve aumentar para que a pré-carga possa ser mantida da melhor maneira possível, para melhorar a função cardíaca pelo mecanismo de Frank-Starling.

Insuficiência Cardíaca

Insuficiência cardíaca pode ser definida como a incapacidade do coração em fornecer fluxo sanguíneo suficiente para satisfazer as demandas metabólicas dos órgãos (Capítulo 58). A insuficiência cardíaca pode ocorrer devido à disfunção sistólica com sobrecarga de volume, mais frequentemente como consequência de doença cardíaca isquêmica (infarto do miocárdio) ou como a fase terminal consequente à hipertensão. A insuficiência cardíaca sistólica é caracterizada pelo aumento do tamanho das várias câmaras cardíacas (desvio para a direita da relação pressão-volume diastólico final). Em outra forma de insuficiência cardíaca, conhecida como a *insuficiência cardíaca diastólica*, o coração não é necessariamente aumentado de tamanho, e a função sistólica é preservada.

Idade

O prolongamento dos tempos de contração e relaxamento, que são anormalidades comuns em indivíduos mais velhos, pode estar relacionado com a hipertrofia cardíaca como consequência da alta prevalência de hipertensão com o avançar da idade (Capítulo 67). Um "enrijecimento progressivo" das grandes artérias com o avançar da idade aumenta a resistência, embora o mecanismo básico dessa mudança não seja compreendido. As respostas da frequência cardíaca e da frequência contrátil aos sinais simpáticos são reduzidas e levam a uma diminuição da capacidade de responder a situações de sobrecarga aguda, como aumento da pressão arterial ou um infarto agudo do miocárdio.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Leituras sugeridas

Burkhoff D, Dickstein ML, Ferber P. The Heart Simulator. http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/heartsim. Acessado em 22 de setembro de 2010. *Uma útil ferramenta de aprendizagem on-line para fisiologia cardíaca.*

Gandhi, M. S., Kamalov, G., Shahbaz, A. U., et al. Cellular and molecular pathways to myocardial necrosis and replacement fibrosis. *Heart Fail Rev*. 2011; 16:23–34. *Revisão.*

Rawlins, J., Carre, F., Kervio, G., et al. Ethnic differences in physiological cardiac adaptation to intense physical exercise in highly trained female athletes. *Circulação*. 2010; 121:1078–1085. *Aborda a questão de "o que é normal" na fisiologia cardíaca.*

Radiologia do coração

Murray G. Baron

O coração lança uma sombra homogênea sobre a radiografia de tórax. Nenhum detalhe interno pode ser visualizado entre seus contornos porque as radiodensidades do sangue, do miocárdio e de outros tecidos cardíacos são tão parecidas que não podem ser distinguidas umas das outras. Apenas duas bordas do coração, onde ele contata o pulmão radiolucente, que contém ar, podem ser discernidas em qualquer incidência.

Alterações no tamanho e/ou formato das câmaras cardíacas e dos grandes vasos geralmente alteram o formato da silhueta cardíaca. No entanto, como o coração é uma estrutura tridimensional, são necessárias múltiplas incidências para se proceder a uma avaliação radiológica completa. Com o advento da ecocardiografia, a necessidade dessa "série de incidências cardíacas" desapareceu. No entanto, uma quantidade notável de informações a respeito do coração está contida em radiografias de tórax nas incidências anteroposterior e lateral, que permanecem como um instrumento valioso para detecção de doenças, análise de sua gravidade, documentação de sua progressão e, ainda, avaliação da eficácia do tratamento.

Anatomia radiológica

Exceto pelas anomalias cardíacas mais complexas, que são raras, especialmente nos adultos, as posições e relações espaciais das câmaras cardíacas e dos grandes vasos não variam de um paciente para outro e não são significativamente afetadas por doenças.

Em uma radiografia frontal do tórax, a borda cardíaca direita é composta por uma metade superior vertical reta, formada pela veia cava superior, e por uma metade inferior suavemente convexa, representando a parede lateral do átrio direito (Fig. 53-1). A ruptura no contorno dessa borda do coração representa a junção cavo-atrial. Alguns pacientes são capazes de inspirar de modo suficientemente profundo para revelar um pequeno segmento reto da veia cava inferior entre o diafragma e o átrio direito.

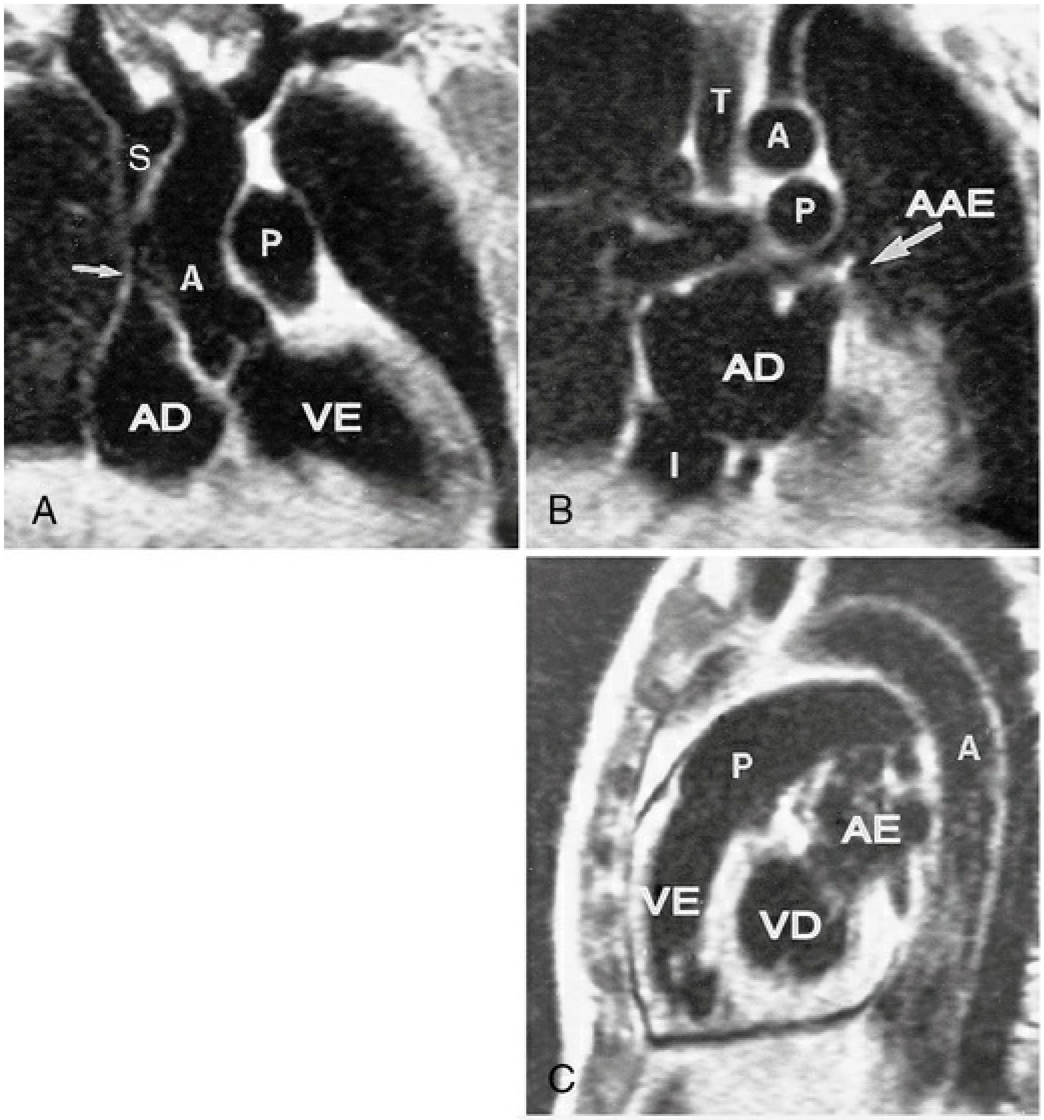

FIGURA 53-1 Anatomia radiográfica normal, imagens por ressonância magnética. **A**, Seção coronal no nível da válvula aórtica. A borda direita da silhueta cardíaca é formada pela veia cava superior (S) e pelo átrio direito (AD). A *seta* indica a junção cavo-atrial. A porção inferior da borda cardíaca esquerda é formada pelo ventrículo esquerdo (VE). A = aorta ascendente; P = tronco da artéria pulmonar. **B**, Seção coronal no nível do átrio esquerdo. A porção superior da borda cardíaca esquerda é formada pela aorta (A), pela artéria pulmonar principal (P) e a aurícula atrial esquerda (AAE), consulte a *seta*. I = veia cava inferior; AE = átrio esquerdo; T = traqueia. **C**, Seção sagital próximo à linha central. O ventrículo direito (VD) forma a superfície anterior do coração e abaula o esterno. A artéria pulmonar (P) estende-se para frente e posteriormente ao ventrículo. A borda posterior do coração é formada pelo átrio esquerdo (AE) e pelo ventrículo esquerdo (VE). A aorta (A) está atrás do coração.

As anormalidades no segmento caval normalmente se devem a uma dilatação da aorta ascendente. Em geral, um abaulamento localizado em sua porção mediana indica dilatação pós-estenótica secundária à estenose valvar aórtica, enquanto a insuficiência aórtica comumente está associada à dilatação mais generalizada da aorta. Em algumas situações, um abaulamento na região da junção cavo-atrial se deve a um aneurisma do seio de Valsalva, tanto associado à coronária direita quanto não coronário, ou ainda de um átrio esquerdo acentuadamente aumentado.

A dilatação de qualquer um dos átrios tende a estender a silhueta cardíaca para a direita, enquanto a dilatação de qualquer um dos ventrículos alarga a silhueta cardíaca para a esquerda.

A borda cardíaca esquerda é composta de quatro segmentos distintos. O abaulamento mais superior representa o botão aórtico, a porção mais distal do arco aórtico, onde ele se volta para baixo, a fim de se tornar a aorta descendente. A proeminência abaixo do botão aórtico é formada pelo tronco da artéria pulmonar e pela porção subvalvar do trato de saída do ventrículo direito. O terço mais inferior dessa borda representa a parede anterolateral do ventrículo esquerdo. Entre esse abaulamento e o da artéria pulmonar, está um segmento curto, achatado ou ligeiramente côncavo, onde a aurícula esquerda atinge a borda cardíaca.

Os aneurismas da aorta torácica descendente, em geral, envolvem sua porção mais proximal na região do ligamento arterioso e apresentam-se como um botão aórtico dilatado. A proeminência do segmento da artéria pulmonar é comum nos indivíduos mais jovens, mas, após 35 a 40 anos, a dilatação quase sempre é um indicador de hipertensão arterial pulmonar.

Na incidência lateral (consulte a Fig. 53-1C), a borda anterior da silhueta cardíaca é formada pelo corpo e pelo trato de saída do ventrículo direito. O coração encontra-se na porção anterior do tórax, e o ventrículo direito faz contato com o terço inferior do esterno. Tanto o trato de saída quanto a artéria pulmonar inclinam-se posteriormente. O pulmão, contendo ar, interposto entre essa porção do coração e a parede torácica anterior, forma o "espaço retroesternal livre". A borda posterior do coração estende-se desde o nível da carina pulmonar até o diafragma. Sua metade superior é formada pela parte posterior do átrio esquerdo, enquanto a metade inferior representa a parede posterior do ventrículo esquerdo. A sombra da veia cava inferior geralmente é vista na projeção lateral, estendendo-se obliquamente para cima e para frente do diagrama, a fim de entrar na porção posterior do átrio direito. O contorno mais inferior do ventrículo esquerdo normal curva-se anteriormente e cruza a veia cava inferior aproximadamente 2 cm acima do lado esquerdo do diafragma.

As alterações no contorno do coração geralmente refletem dilatação e/ou hipertrofia das câmaras. Muitas vezes, o padrão dessas alterações, em conjunto com a aparência da vasculatura pulmonar, aponta para uma anormalidade cardíaca subjacente específica. As radiografias de tórax são mais sensíveis para a detecção de dilatação das câmaras cardíacas. É mais difícil reconhecer a hipertrofia cardíaca porque o miocárdio espessado tende a se deslocar sobre o lúmen ventricular mais do que a se estender para fora e alargar a silhueta cardíaca. Com a hipertrofia grave, como ocorre na cardiomiopatia hipertrófica, o coração alarga-se para a esquerda e o ápice fica mais rombo, embora essa aparência não seja patognomônica.

Tamanho do coração

Um coração de tamanho normal não garante ausência de doença cardíaca. A angina, por exemplo, não importando quão grave seja, não afeta o tamanho do coração até que o ventrículo esquerdo descompense. De forma similar, os pacientes com cardiomiopatia restritiva podem estar com insuficiência cardíaca grave e apresentar um coração de aparência normal. Reciprocamente, um coração aumentado sempre indica presença de

uma doença cardíaca ou pericárdica. Portanto, é importante proceder a uma avaliação precisa do tamanho do coração.

O tamanho do coração, na ausência de doença, está diretamente relacionado com o hábito corporal do paciente. O índice cardiotorácico, que compara o diâmetro cardíaco transversal com a largura do tórax, fornece uma estimativa grosseira, mas imediata, do tamanho do coração. Esse índice é medido pelo traçado de uma linha vertical através do coração e somado à maior distância para as bordas cardíacas direita e esquerda (Fig. 53-2), a fim de fornecer o diâmetro cardíaco transversal. O diâmetro torácico transversal é a maior largura do tórax medida a partir das superfícies internas das costelas. Dividindo-se o diâmetro cardíaco pelo diâmetro torácico, temos o índice cardiotorácico. Um valor inferior a 0,6 pode ser considerado dentro do limite normal. Ao se determinar esse valor como de 0,5, como frequentemente se faz, produzem-se muitos resultados falso-positivos.

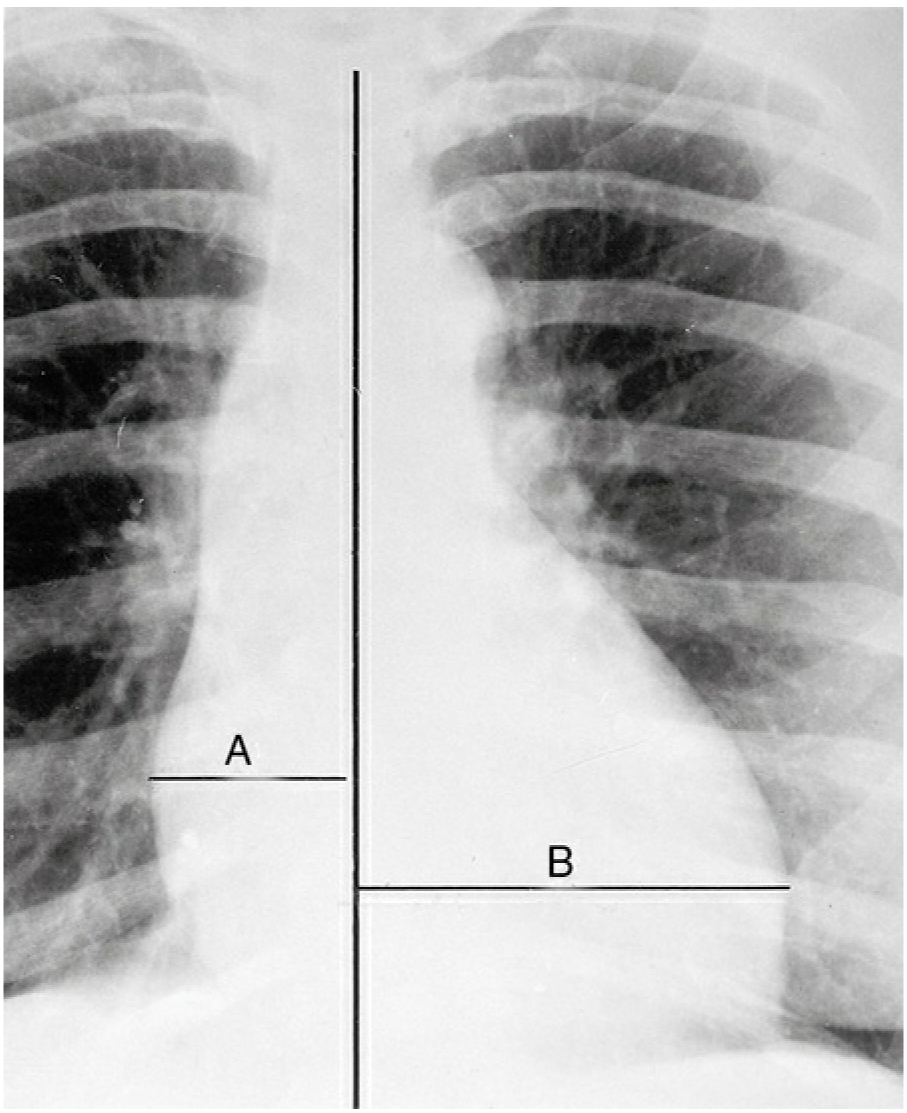

FIGURA 53-2 Medida do diâmetro cardíaco transversal.
A estenose aórtica grave com um gradiente sistólico de 95 mm através da válvula está presente. O coração, embora considerado hipertrofiado, é normal no tamanho e na configuração. Uma *linha vertical* é desenhada através do coração. As maiores distâncias para a borda cardíaca direita (A) e para a borda cardíaca esquerda (B) são, então, mensuradas. Diâmetro cardíaco transversal = A + B.

Na maioria dos casos, a medida exata da silhueta cardíaca não é necessária, e um observador razoavelmente experiente pode obter um grau aceitável de precisão pela estimativa visual. É preciso tomar muita precaução com ambos os métodos. O maior efeito isolado que afeta o tamanho aparente do coração é o grau de inspiração. O volume do coração é essencialmente constante durante todo o ciclo cardíaco. Com a expiração, o diafragma movimenta-se para cima, o diâmetro cardíaco vertical é encurtado e seu diâmetro transversal aumenta. Como se estima o tamanho do coração primariamente por sua largura, ele parece maior nos filmes expirados. O grau de inspiração pode ser determinado a partir da relação entre o diafragma e as costelas. Em uma radiografia de tórax anteroposterior apropriadamente posicionada, um grau razoável de inspiração está indicado se o diafragma estiver rebaixado até, pelo menos, o nível da porção posterior da nona costela.

Quando o diâmetro anteroposterior do tórax é pequeno, o coração pode estar comprimido entre o esterno e a coluna, de modo que se difunde para um ou ambos os lados. Por essa razão, o coração frequentemente aparece alargado em pacientes com a síndrome das costas retas ou com a deformidade *pectus excavatum* do esterno. Um coxim de gordura epicárdica (na realidade, trata-se de uma gordura extrapleural que se encontra fora do pericárdio) pode ocorrer em um ou ambos os ângulos cardiofrênicos, fazendo com que o coração pareça maior do que realmente é. O coxim de gordura pode ser reconhecido porque o ângulo cardiofrênico frequentemente aparece obtuso ou o ápice cardíaco é indistinto. Além disso, a densidade ligeiramente maior do coração, em geral, pode ser distinguida da imagem mais radiolucente da gordura.

Uma modificação no tamanho da silhueta cardíaca também pode ocorrer entre a sístole e a diástole. Esse ponto é importante, pois as radiografias de tórax são expostas ao acaso no que diz respeito ao ciclo cardíaco, e o tamanho aparente do coração pode ser diferente em duas radiografias do mesmo paciente realizadas em momentos distintos. Na maioria dos casos, a diferença no diâmetro cardíaco transversal entre a sístole e a diástole é pequena, não mais do que alguns milímetros. No entanto, em pacientes mais jovens, especialmente nos mais atléticos, com uma frequência cardíaca lenta e um grande volume de ejeção, alterações fásicas no diâmetro cardíaco normal podem ser de até 2 cm.

Aumento das câmaras

Átrio Esquerdo

A dilatação do átrio esquerdo, isoladamente, na ausência de *shunt* esquerda-direita, geralmente se deve a uma doença da valva mitral, embora também possa resultar simplesmente de fibrilação atrial. Os dois “populares” sinais radiológicos de aumento do átrio esquerdo — um duplo contorno dentro da borda cardíaca direita e a elevação do brônquio-fonte esquerdo — são acurados quando se fazem presentes, mas apresentam baixa sensibilidade e são visualizados apenas na metade dos casos de doença valvar mitral. Para se produzir uma margem discernível dentro da silhueta cardíaca na incidência frontal, a espessura do coração precisa aumentar abruptamente em algum

ponto.

Esse aumento na espessura ocorre na doença mitral quando o átrio esquerdo se alarga e se protrai posteriormente a partir da parte posterior do coração. Forma-se uma silhueta na borda direita do átrio esquerdo, onde ela se abaula sobre o pulmão direito, e seu contorno é visto dentro da silhueta cardíaca (Fig. 53-3A). Esse padrão não é aparente, com graus menores de aumento do átrio esquerdo. Reciprocamente, quando o átrio direito também aumenta, algo comum na doença mitral de longa data, forma uma curva contínua na borda cardíaca posterior com o átrio esquerdo aumentado. Portanto, o duplo contorno não é visualizado em aumentos discretos do átrio esquerdo ou em casos graves de doença valvar mitral. Além disso, a técnica radiológica empregada para as radiografias de tórax é escolhida para fornecer imagens excelentes dos pulmões, e o coração aumentado fica pouco penetrado, com a possibilidade de o duplo contorno ficar oculto dentro de sua silhueta opaca. Pela mesma razão, com frequência a posição do brônquio-fonte esquerdo pode não ser nitidamente visualizada através da sombra mediastinal.

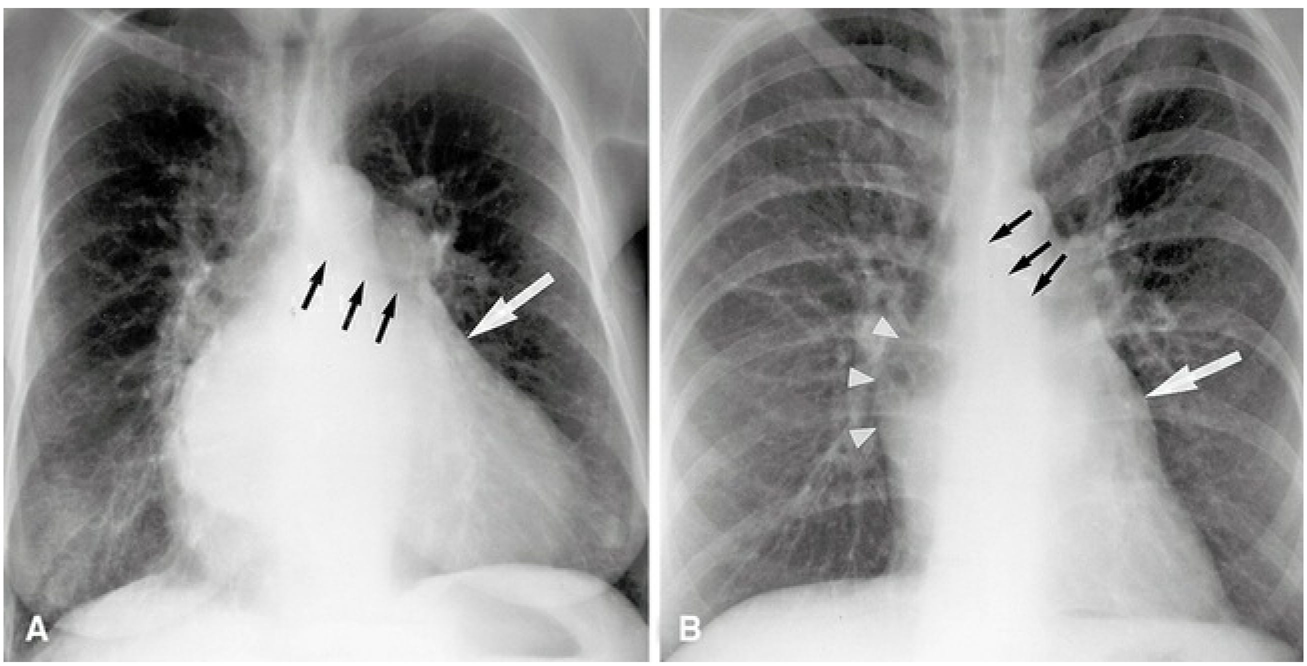

FIGURA 53-3 Alargamento atrial esquerdo na doença da valva mitral.
A, Paciente 1: O átrio esquerdo alargado está tornando a porção central da silhueta cardíaca anormalmente densa. A borda direita do átrio é vista do lado direito da silhueta cardíaca. O brônquio principal esquerdo *(setas pretas)* é elevado. A região da aurícula atrial esquerda *(seta branca)* está levemente côncava porque essa estrutura foi ressecada em uma comissurotomia mitral prévia. **B**, Paciente 2: A aurícula atrial esquerda alargada salienta-se do lado esquerdo do coração (*seta branca*), ao passo que o corpo do átrio (*pontas das setas*) estende-se para além do átrio direito, a fim de formar uma parte da borda direita do coração. Nenhuma densidade dupla é vista no coração e o brônquio esquerdo principal (*setas pretas*) não está elevado.

Um sinal mais sensível do aumento atrial esquerdo na incidência frontal é a dilatação da aurícula esquerda. A aurícula estende-se anteriormente a partir do átrio ao longo do lado esquerdo do coração, abaixo do nível da artéria pulmonar (consulte a Fig. 53-1B), formando a parte da borda cardíaca esquerda entre o segmento arterial pulmonar e o segmento ventricular esquerdo. Em geral, a borda da aurícula é achatada ou ligeiramente côncava. Qualquer convexidade é anormal e costuma indicar aumento do átrio esquerdo.

Ventrículo Esquerdo

O formato do ventrículo esquerdo dilatado depende, em grande parte, da causa subjacente. Quando isso se deve a uma insuficiência da valva aórtica ou mitral, o ventrículo alonga-se e seu ápice é deslocado para baixo, para a esquerda e posteriormente (Fig. 53-4). Quando a dilatação resulta de uma doença arterial coronariana ou de uma doença miocárdica primária, o ventrículo tende a assumir um formato mais globoso. Na incidência lateral, a extensão inferior do ventrículo esquerdo alargado cobre mais da sombra da veia cava do que o normal, e o ponto de cruzamento das bordas posteriores ocorre mais próximo ao diafragma do que o normal. Entretanto, a utilidade desse sinal é limitada devido à distorção produzida pela rotação, até mesmo ligeira, do paciente, a partir da posição lateral verdadeira.

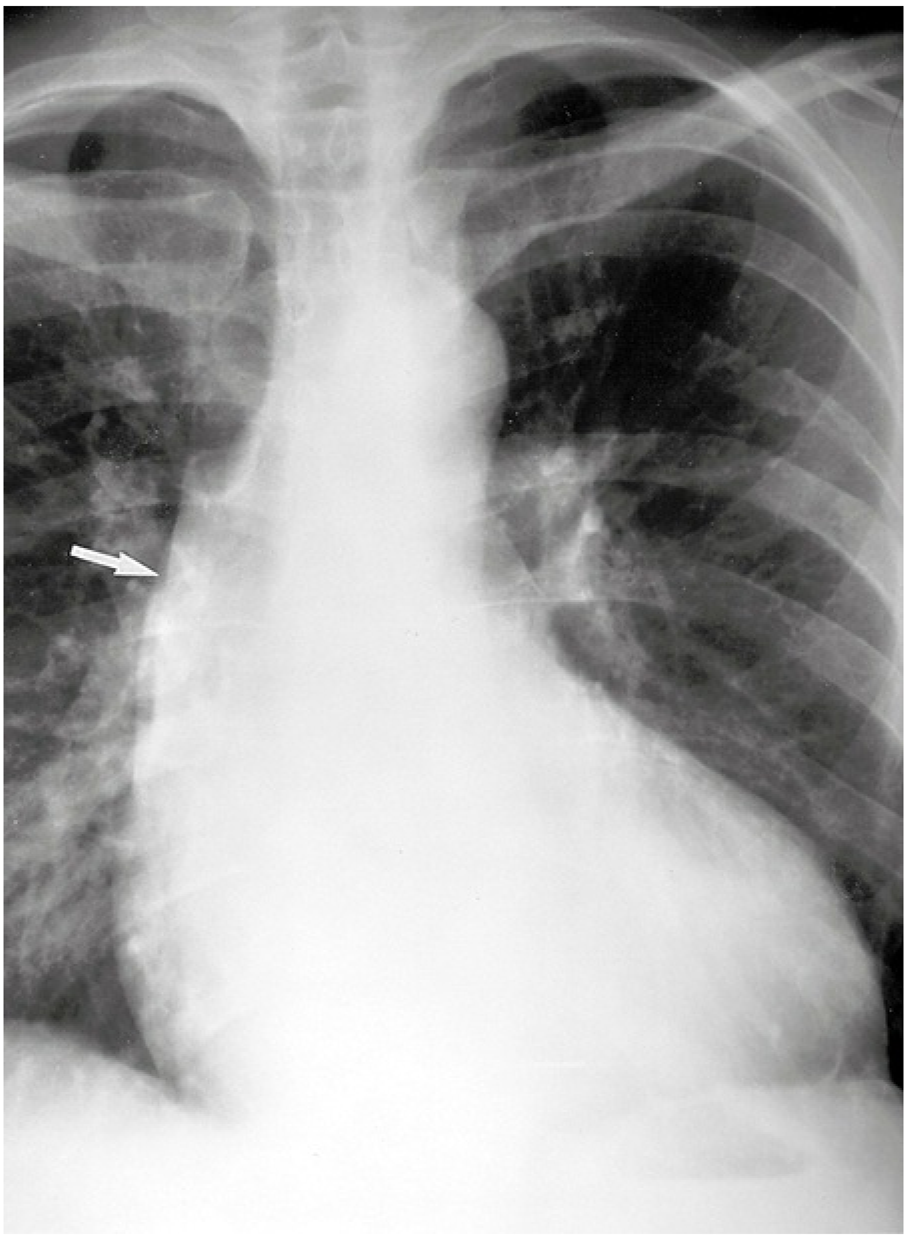

FIGURA 53-4 Dilatação ventricular esquerda, insuficiência aórtica. O ápice do coração é deslocado para baixo e para a esquerda. A aorta ascendente (*seta*) está difusamente dilatada. A vasculatura pulmonar é normal.

O aumento do ventrículo esquerdo produz uma dilatação suavemente curva na porção inferior da silhueta cardíaca. Um abaulamento localizado nesse contorno costuma representar aneurisma ventricular (Fig. 53-5). A dilatação do ventrículo esquerdo geralmente está associada a uma elevação da pressão diastólica final ventricular esquerda, que aumenta a resistência ao esvaziamento atrial esquerdo e pode resultar na dilatação do átrio. Portanto, o aumento atrial esquerdo na presença de um ventrículo esquerdo aumentado não indica, necessariamente, presença de doença valvar mitral.

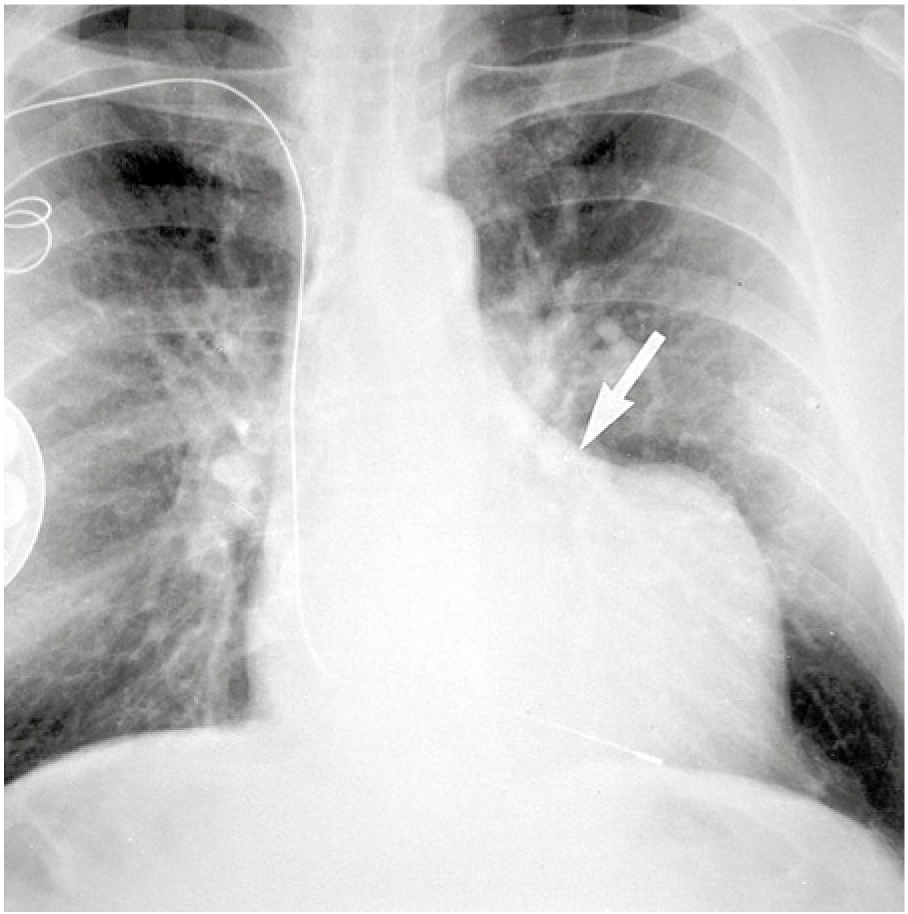

FIGURA 53-5 Aneurisma ventricular esquerdo.
Uma protuberância na porção inferior da borda cardíaca esquerda, formada pela parede anterolateral do ventrículo esquerdo, representa um aneurisma ventricular. O paciente havia sofrido infarto do miocárdio um ano antes. O segmento da aurícula atrial esquerda (*seta*) está normal. Um marca-passo transvenoso foi inserido pela veia subclávia direta. A ponta do eletrodo está situada no ápice do ventrículo direito.

Átrio Direito

Observa-se aumento apenas das câmaras direitas do coração na hipertensão pulmonar grave sem insuficiência cardíaca esquerda coexistente, na endocardite bacteriana da valva tricúspide e/ou pulmonar e na síndrome carcinoide. A dilatação do átrio direito causa exacerbação e abaulamento para fora da curvatura da metade inferior do contorno cardíaco direito na incidência frontal. Com graus maiores de dilatação, a silhueta cardíaca alarga-se para a direita (Fig. 53-6).

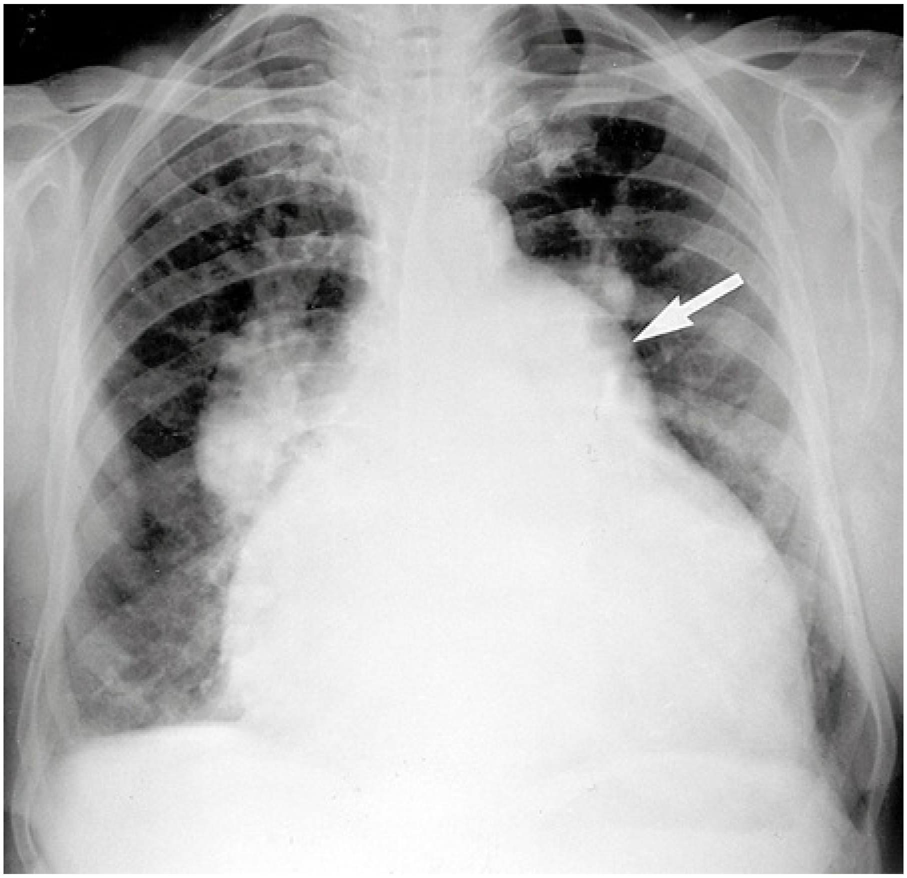

FIGURA 53-6 O alargamento ventricular direito visto em um paciente com hipertensão pulmonar resistiva secundária a um defeito septal atrial.
A artéria pulmonar principal (*seta*) e a artéria pulmonar direita são acentuadamente dilatadas. A artéria pulmonar esquerda também foi dilatada, mas está escondida pelo coração nessa visualização. O “corte” repentino das sombras vasculares logo além dos hilos é característico de hipertensão pulmonar resistiva. Alargamento do ventrículo direito está elevando o ápice cardíaco e depositando-o à esquerda. A acentuação da curvatura da borda cardíaca direita inferior e o alargamento da silhueta cardíaca para a direita são provocados pela dilatação do átrio direito.

Ventrículo Direito

Das quatro câmaras cardíacas, a mais difícil de se avaliar nas radiografias de tórax é o ventrículo direito. Exceto por uma área pequena na região subpulmonar, a câmara não forma contornos na incidência anteroposterior. Mesmo um aumento moderado do ventrículo direito pode não produzir nenhuma anormalidade nessa incidência, levando a uma elevação do tronco da artéria pulmonar. À medida que o tamanho do ventrículo direito vai aumentando, o diâmetro cardíaco transversal alarga-se para a esquerda, e o ápice cardíaco torna-se atenuado e elevado (consulte a Fig. 53-6). O aumento de um ou de ambos os ventrículos desloca o ápice do coração para a esquerda. Com frequência, não é possível distinguir o aumento ou a dilatação biventricular e a dilatação de um ou de outro ventrículo.

Conforme o ventrículo direito aumenta, sua área de contato com o esterno aumenta e tende a obliterar o espaço retroesternal livre na incidência lateral. Esse sinal é inespecífico, pois também depende do formato do tórax e do tamanho do ventrículo esquerdo, assim como do tamanho do ventrículo direito.

Calcificação

A maior parte das calcificações em estruturas cardíacas decorre de processos inflamatórios e/ou necróticos ou de uma doença degenerativa. Como os depósitos de cálcio têm uma radiodensidade maior do que os tecidos cardíacos, podem, frequentemente, ser observados dentro da silhueta cardíaca.

As valvas aórtica e mitral fazem protrusão uma sobre a outra, ambas posicionando-se sobre o tendão fibroso central do coração. Na radiografia de tórax anteroposterior, as duas válvulas encontram-se próximas uma da outra na porção medial da silhueta cardíaca, à esquerda da coluna vertebral (Fig. 53-7A), estando a valva aórtica ligeiramente mais alta. Com frequência, é difícil determinar qual valva está calcificada nessa incidência. Elas podem ser separadas por fluoroscopia, pois a válvula aórtica tende a se mover na direção vertical com as batidas do coração, enquanto o movimento da válvula mitral se aproxima da horizontal. Essa distinção também pode ser feita acuradamente a partir da radiografia de tórax lateral. Se uma linha for traçada do brônquio-fonte esquerdo, visualizado como uma sombra circular escura sobre o extremo inferior da traqueia até o ângulo costofrênico anterior, então a valva mitral encontra-se abaixo da linha e a valva aórtica acima dela (Fig. 53-7B).

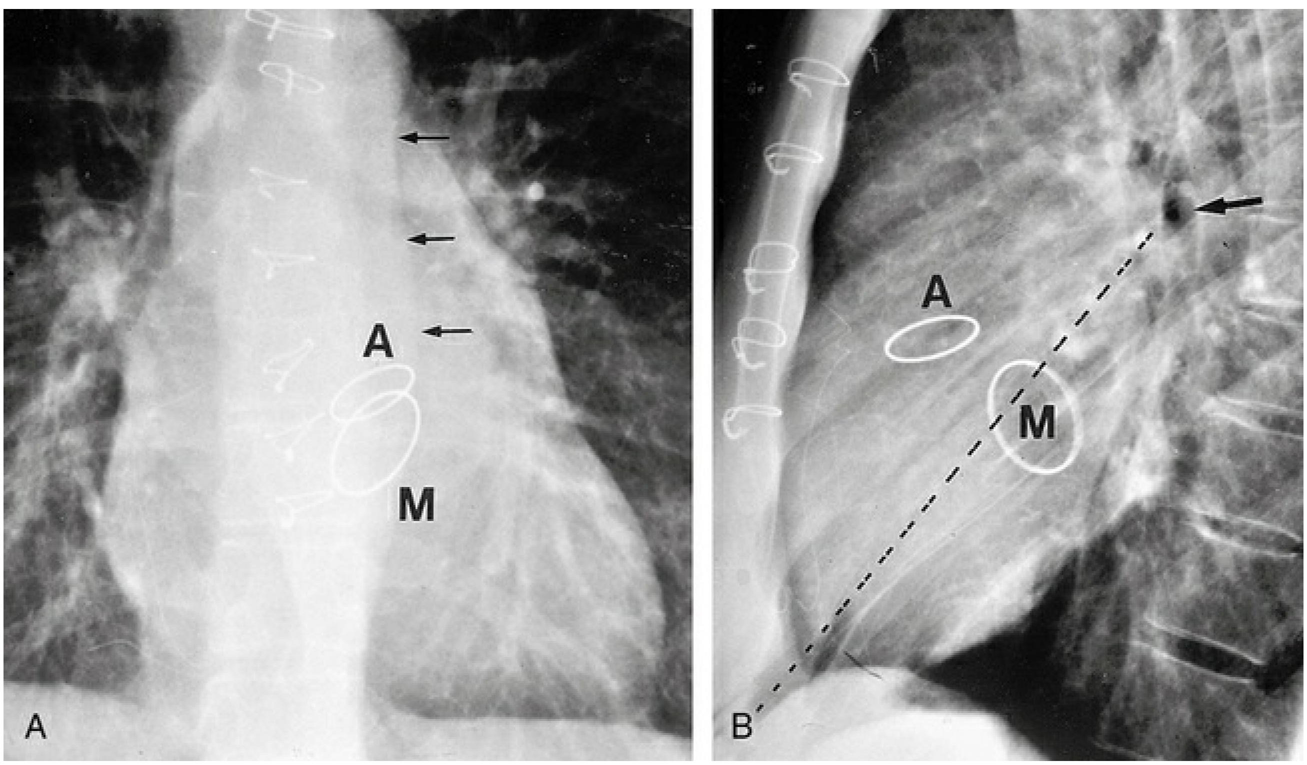

FIGURA 53-7 Localização das válvulas mitral e aórtica.
Tanto a válvula mitral (M) quanto a aórtica (A) foram substituídas por heteroenxertos suínos. Os *stents* circulares indicam a localização e o título de cada válvula. **A**, Projeção frontal. As duas válvulas estão normalmente em contato uma com a outra, e é difícil separá-las na projeção frontal. Além disso, em uma radiografia exposta rotineiramente, os depósitos calcificados não são facilmente vistos, em função das sombras sobrepostas da aorta descendente (*setas*) e da coluna vertebral. **B**, Projeção lateral. As válvulas podem ser diferenciadas na visualização lateral ao desenhar uma linha do brônquio esquerdo principal (*seta*) para o sulco costofrênico anterior. A valva aórtica fica acima e a valva mitral abaixo dela.

Nos Estados Unidos, a calcificação da valva aórtica representa doença degenerativa das cúspides (um processo que acomete pacientes mais velhos semelhante à calcificação da artéria coronária) ou deterioração de uma valva aórtica bicúspide congênita (Capítulo 75). Nos países em desenvolvimento, a calcificação das valvas aórtica e/ou mitral geralmente constitui uma sequela tardia de febre reumática. A calcificação do anel mitral, observada em pacientes com mais de 70 anos, é cerca de quatro vezes mais frequente em mulheres do que em homens, e apenas raramente tem significância clínica. O padrão de calcificação do anel mitral é característico e não deve ser confundido com o da valva mitral. O cálcio é depositado principalmente entre a base do folheto mitral posterior e a parede posterior do ventrículo esquerdo. Ele é visualizado como uma banda larga e curvilínea de cálcio no formato de um C, aberta superiormente e para a direita na radiografia anteroposterior e anteriormente na incidência lateral. Em casos graves, os depósitos de cálcio também podem estender-se através da base do folheto mitral anterior e, então, formam um O circundando o orifício mitral.

A calcificação do miocárdio quase sempre indica infarto transmural prévio e, frequentemente, um aneurisma ventricular. A cicatriz calcificada aparece como uma densidade fina e curvilínea no aspecto anterolateral do coração, melhor visualizada na incidência anteroposterior (Fig. 53-8A), ou na porção inferior do septo interventricular, melhor visualizada nas incidências laterais (Fig. 53-8B). A calcificação do pericárdio costuma ser mais grosseira e tende a ocorrer em grumos. Em geral, o cálcio pericárdico distribui-se primariamente nos sulcos interventricular e atrioventricular, mas, quando são extensos, os depósitos podem coalescer e circundar completamente o coração (Fig. 53-9).

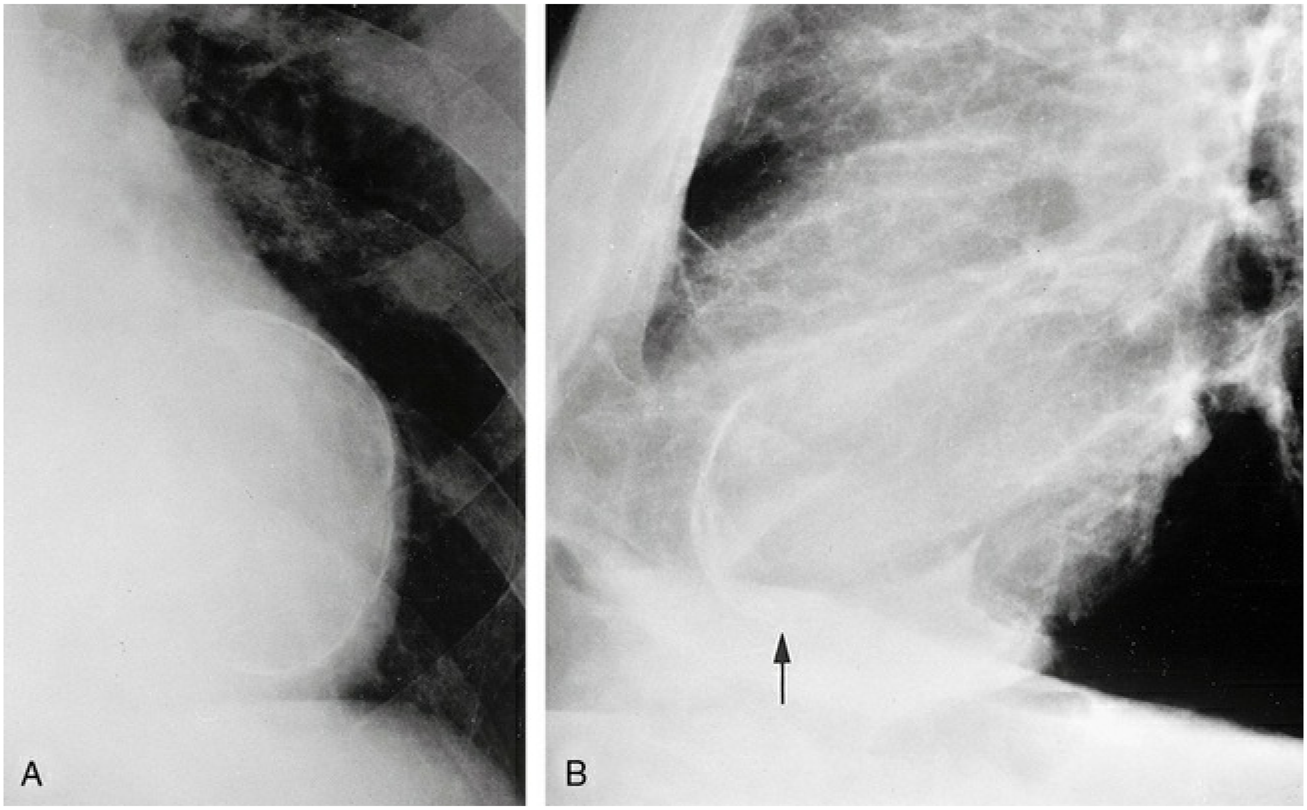

FIGURA 53-8 Infartos do miocárdio calcificados.
A, Paciente 1: projeção frontal de um aneurisma ventricular esquerdo anterolateral. A fina linha calcificada destaca um aneurisma anterolateral do ventrículo esquerdo. O depósito calcificado é bem mais fino do que o visto com calcificação pericárdica. O paciente havia sofrido um infarto do miocárdio um ano antes. **B**, Paciente 2: projeção lateral de um infarto septal. O depósito calcificado curvilíneo está na porção inferior cicatrizada do septo ventricular. Infarto que se estende posteriormente ao longo da base do coração para envolver a parede diafragmática do ventrículo esquerdo (*seta*).

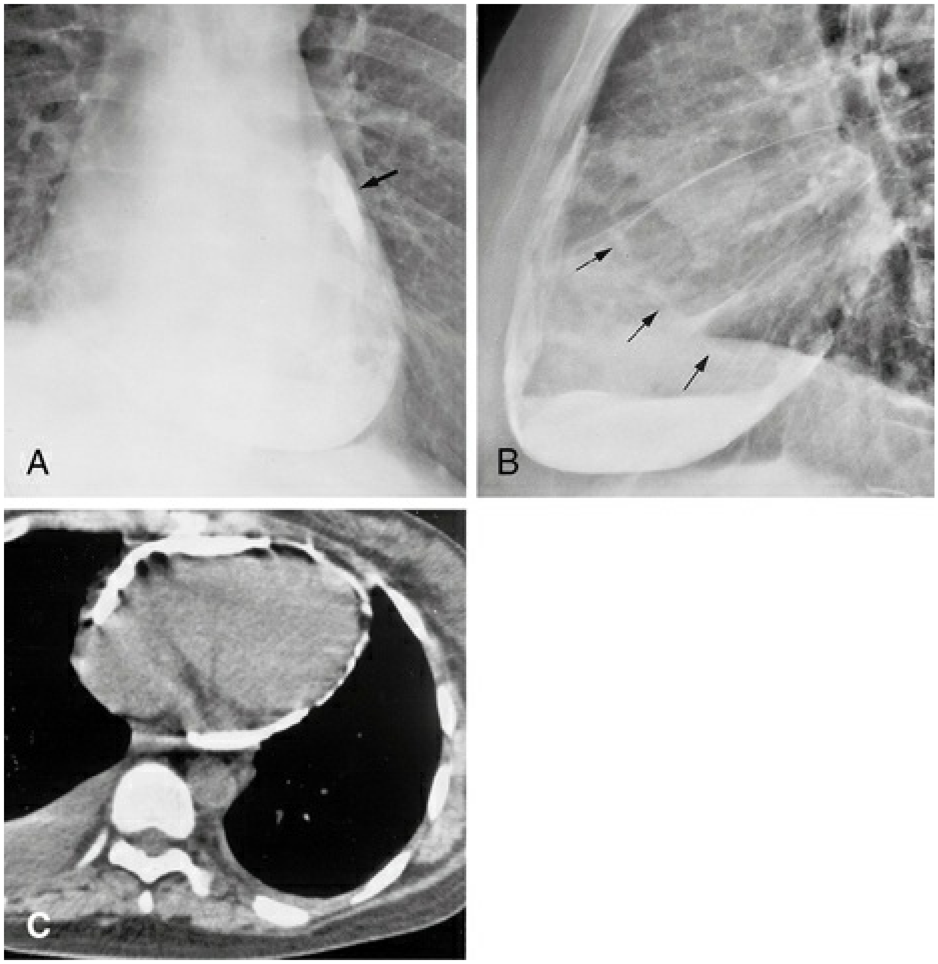

FIGURA 53-9 Pericardite calcificada.
A, Projeção frontal. Uma placa grande, espessa e calcificada (*seta*) encontra-se imediatamente abaixo do nível do brônquio do lobo superior esquerdo. Em posição mais caudal, os depósitos calcificados tornam-se confluentes e cobrem a superfície diafragmática do coração. **B**, A pele densa calcificada em torno do ápice cardíaco e o aspecto diafragmático do coração têm melhor visualização. Os depósitos lineares calcificados (*setas*) encontram-se no sulco atrioventricular. **C**, A tomografia computadorizada não acentuada mostra a pele calcificada irregular e espessa quase circundando o coração.

A calcificação das artérias coronárias é um sinal específico de placas ateromatosas complicadas, nas quais ocorreu hemorragia prévia. Não raro, esse tipo de placa, que pode não produzir estreitamento significativo do vaso, é o local de trombose aguda e de oclusão vascular, levando a infarto do miocárdio. Não há correlação entre os locais de depósitos de cálcio e os locais de maior estenose, mas há forte correlação entre a extensão da calcificação da artéria coronária e a extensão da esclerose arterial coronária.

Nas radiografias de tórax, é difícil visualizar a calcificação das artérias coronárias, pois os depósitos são finos e suas sombras ficam turvadas pelo movimento do coração. A tomografia computadorizada (TC) ultrarrápida usando um feixe de elétrons ou a TC helicoidal são muito sensíveis e precisas para detectar e quantificar a extensão da calcificação da artéria coronária (Capítulo 56). No entanto, os dados acumulados até o momento não mostraram com clareza correlação entre o volume da calcificação coronariana e o estado clínico do paciente. Ainda que índices elevados de cálcio indiquem aterosclerose grave, eventos agudos como o infarto do miocárdio ou a morte súbita, podem ocorrer em pacientes com pouca ou nenhuma calcificação de suas artérias coronárias.

Derrame pericárdico

O pericárdio envolve completamente o coração, exceto por uma pequena área em sua superfície posterior, entre as entradas das veias pulmonares e das veias cavas superior e inferior. Quando há acúmulo de líquido no pericárdio, o saco se distende suavemente, aumentando a silhueta cardíaca e conferindo-lhe o formato de uma moringa. Um formato similar pode ocorrer com um coração em falência e dilatado.

A diferença entre as duas condições é prontamente estabelecida a partir da aparência dos hilos pulmonares na radiografia de tórax frontal. O saco pericárdico estende-se para dentro dos grandes vasos ou para um pouco acima da bifurcação do tronco da artéria pulmonar (Fig. 53-10). Conforme o saco se distende com o líquido, tende a se sobrepor e a obscurecer os vasos hilares. De forma recíproca, quando o coração está insuficiente, os vasos ficam congestionados e mais proeminentes do que o normal (Fig. 53-11).

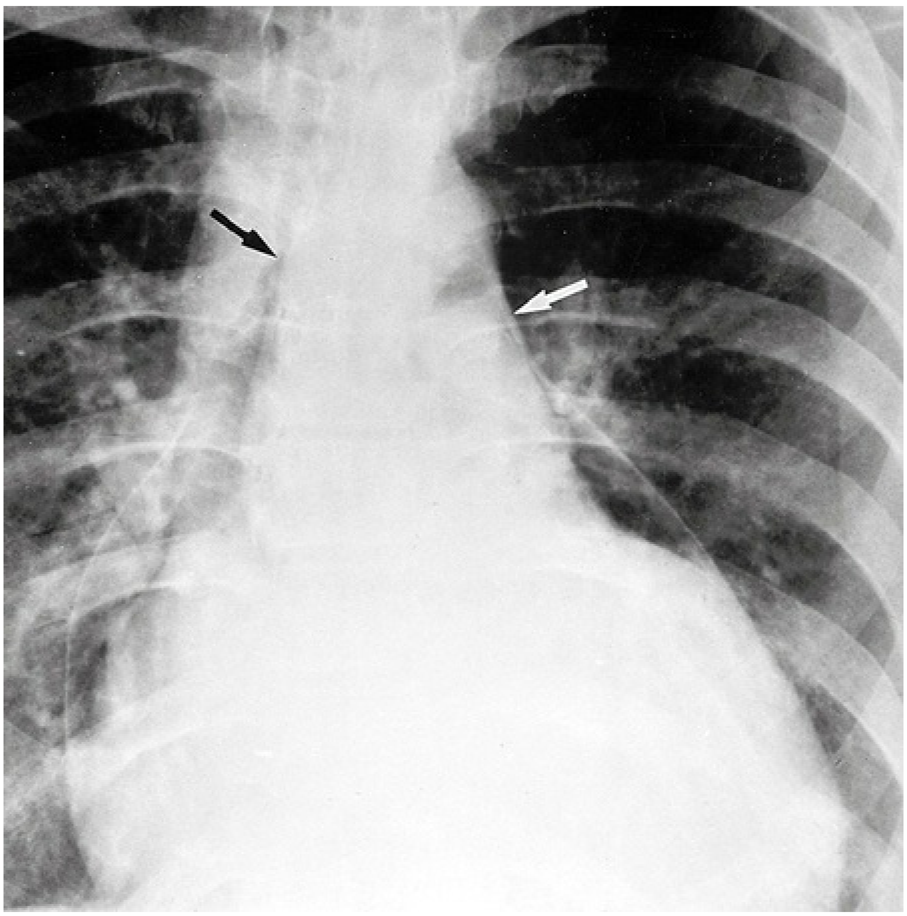

FIGURA 53-10 Reflexão pericárdica superior com efusão após uma punção. Durante a pericardiocentese, um pouco do fluido retirado foi substituído por ar. Agora, o pericárdio normal é destacado entre o ar intrapericárdico e o ar dos pulmões, e é visto como uma fina sombra linear ao longo da borda externa da silhueta cardíaca. A radiografia é feita na posição ereta, e o ar foi elevado ao ponto mais alto da cavidade pericárdica (*setas*), acima do nível dos hilos pulmonares e quase alcançando o arco aórtico.

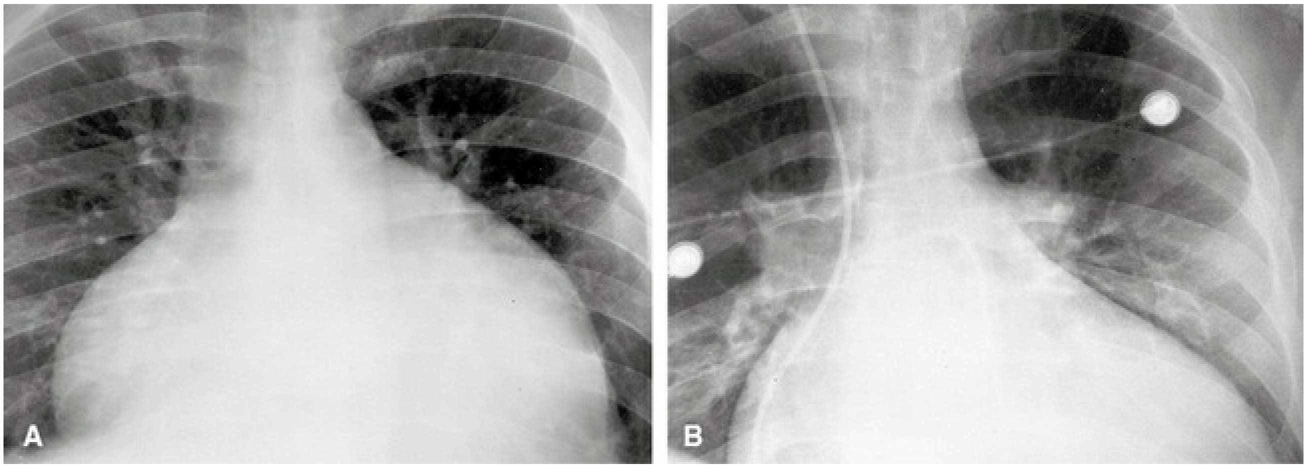

FIGURA 53-11 Sinal de sobreposição do hilo.
A, Derrame pericárdico. O coração está difusamente alargado. Sua silhueta estende-se para fora e está obscurecendo as sombras hilares em cada pulmão. **B**, Miocardiopatia dilatada. O coração está difusamente alargado. A falha do ventrículo esquerdo provocou congestão dos vasos hilares, que estão mais proeminentes que o normal.

O deslocamento posterior da linha de gordura epicárdica é um segundo sinal confiável de derrame pericárdico (Capítulo 77). Em adultos, a gordura frequentemente insinua-se entre o miocárdio e o pericárdio visceral (epicárdio) e, algumas vezes, é vista na incidência lateral como uma sombra curvilínea e radiolucente, em paralelo ao aspecto anterior do coração. A superfície anterior do pericárdio parietal se confronta com a gordura mediastínica retroesternal. A densidade de tecido mole entre essas duas linhas de gordura, portanto, representa pericárdio, epicárdio e o líquido entre eles. Quando normal, essa tira não excede mais do que 2 a 4 mm de espessura. Conforme o líquido vai se acumulando no saco pericárdico, a linha de gordura epicárdica desloca-se posteriormente e a faixa pericárdica alarga-se (Fig. 53-12).

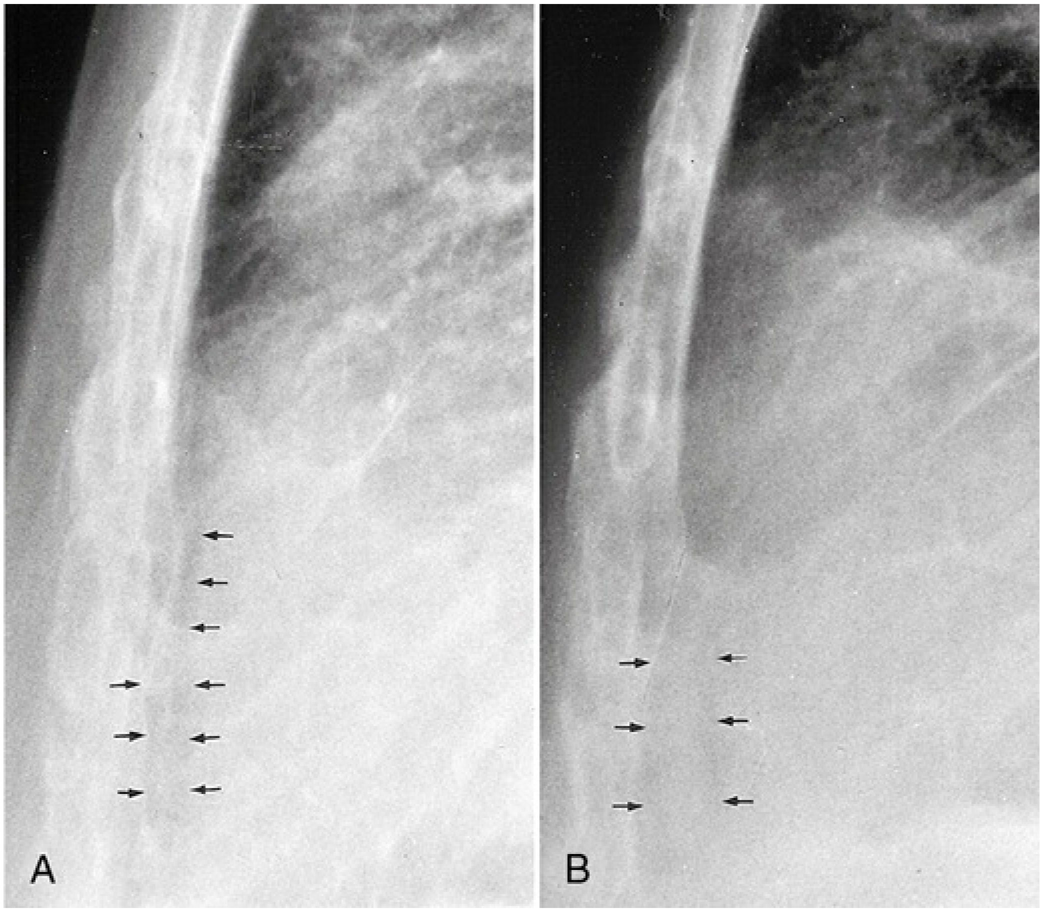

FIGURA 53-12 Efusão pericárdica com deslocamento posterior da linha da gordura pericárdica. As *duas linhas das setas* apontam para a gordura subesternal e para as camadas de gordura subepicardiais. **A**, Normal. A densidade de tecido mole entre essas duas linhas de gordura representa o pericárdio, o epicárdio e o fluido entre eles. **B**, Mesmo paciente com uma efusão pericárdica. A linha de gordura epicárdica é posteriormente deslocada, e a faixa pericárdica é anormalmente larga.

Vasculatura pulmonar

Quase todas as sombras lineares nos pulmões representam artérias e veias pulmonares grandes e médias. Os ramos terminais desses vasos são pequenos demais para que sejam visualizados como estruturas individuais. O mesmo se aplica aos tecidos intersticiais que mantêm os alvéolos e formam os septos interlobulares primários e secundários. No entanto, a soma das densidades mínimas lançadas por essas estruturas confere aos campos pulmonares um aspecto global acinzentado. Os grandes vasos são visualizados, pois a densidade de seu tecido mole contrasta com os alvéolos circunjacentes cheios de ar.

O calibre dos vasos pulmonares reflete o volume do sangue que flui através dos pulmões. Quando esse volume está diminuído em função de um *shunt* direita-esquerda, o sangue venoso se desvia dos vasos pulmonares e, consequentemente, esses vasos têm menor calibre e os pulmões aparecem anormalmente radiolucentes. O tamanho e a proeminência maiores dos vasos pulmonares, tanto centrais como periféricos, geralmente indicam aumento do fluxo sanguíneo pulmonar secundário a um *shunt* esquerda-direita (Fig. 53-13A). Os vasos nos campos pulmonares inferiores e superiores estão dilatados. Embora na insuficiência cardíaca as artérias e as veias pulmonares

também se apresentem anormalmente proeminentes, os vasos, em geral, não estão nitidamente delineados e há sinais adicionais de hipertensão venosa pulmonar ou de edema intersticial (Capítulo 58).

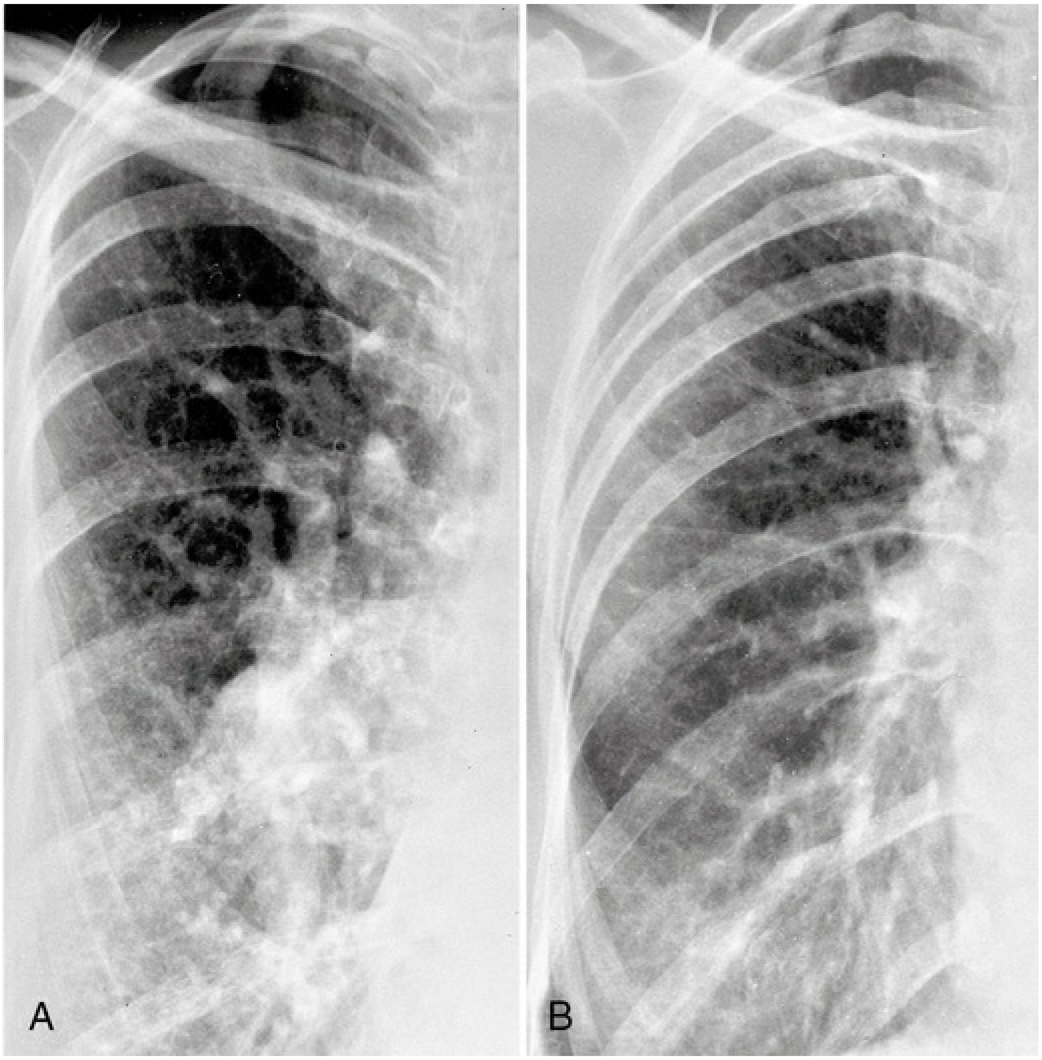

FIGURA 53-13 Vasculatura pulmonar.
A, Defeito do septo atrial, *shunt* esquerda-direita. Todos os vasos pulmonares, para os lobos inferiores e para os superiores, são dilatados, o que indica aumento do fluxo sanguíneo. **B**, Estenose mitral, hipertensão venosa pulmonar com redistribuição da vasculatura pulmonar. Os vasos do lobo inferior são constritos, e os vasos superiores, que agora transportam mais sangue, são de maior calibre.

Os vasos para os lobos inferiores, que carreiam aproximadamente 60% a 70% do fluxo sanguíneo pulmonar, normalmente têm um calibre maior do que os vasos para os lobos superiores. Conforme a pressão venosa pulmonar vai aumentando, os vasos para os lobos inferiores ficam constritos e, em decorrência, há maior distribuição de sangue para os lobos superiores, o que torna seus vasos mais proeminentes. Essa redistribuição da vasculatura pulmonar é um sinal confiável de hipertensão venosa pulmonar (consulte a Fig. 53-13B), embora seja difícil reconhecê-la, a menos que esteja muito acentuada. Com um aumento adicional suficiente da pressão venosa, desenvolve-se o edema pulmonar.

Edema Pulmonar

Normalmente, a circulação extravascular de líquido nos pulmões é constante: dos capilares, através dos interstícios e de volta para a corrente sanguínea pela via linfática. Quando a pressão venosa pulmonar aumenta, mais e mais líquido extravasa do leito capilar, a capacidade dos linfáticos em remover o líquido é excedida e o interstício torna-se sobrecarregado de água. Considerando que os septos interlobulares nas porções exteriores das bases pulmonares são orientados paralelamente ao feixe de raios X em um filme realizado na posição ereta, quando espessados, os septos são visualizados como linhas horizontais paralelas, curtas, estendendo-se para a superfície pleural (linhas B de Kerley).

As linhas A de Kerley também representam septos interlobulares espessados, porém são mais longas e visualizadas nos campos pulmonares superiores. Essas linhas estão na profundidade do pulmão e, em geral, não chegam à superfície pleural. A maioria dos outros septos, mesmo quando espessados, é fina demais para ser identificada como estrutura individual. No entanto, o padrão de soma produz "ruídos" aleatórios sobre o filme, que obscurecem as sombras dos vasos pulmonares (Fig. 53-14). Uma aparência de vidro fosco dos campos pulmonares, sem marcas vasculares identificáveis dentro deles, é característica de edema pulmonar intersticial (Capítulo 58).

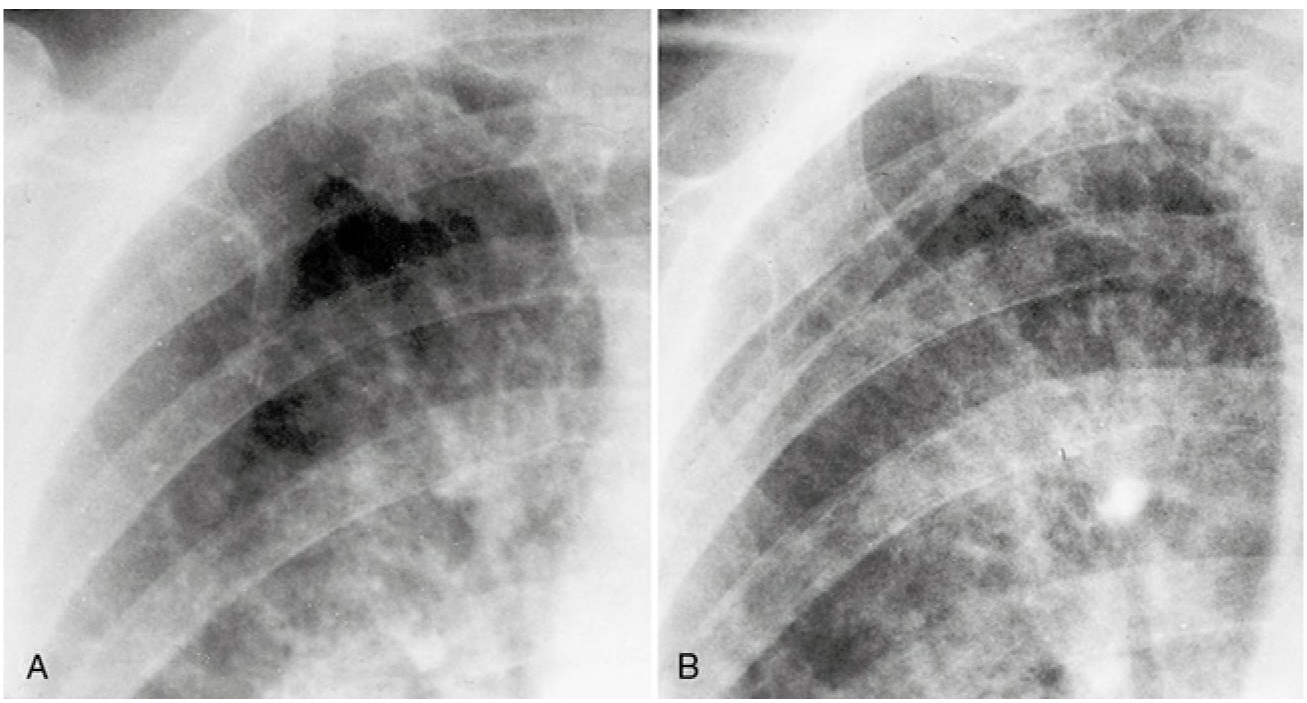

FIGURA 53-14 Edema pulmonar intersticial.
A, "Close" do lobo superior direito; radiografia portátil de um paciente com infarto agudo do miocárdio. Os vasos pulmonares são bem destacados. **B**, Dois dias depois, o paciente ficou taquipneico. Nenhum achado auscultatório anormal esteve presente nos pulmões. Radiograficamente, os campos do pulmão são ruidosos, com inúmeras sombras aleatórias obscurecendo a linha destacada dos vasos pulmonares. A aparição e a sequência de tempo das mudanças são características do edema pulmonar intersticial.

Em geral, o paciente está intensamente taquipneico nesse estágio, mas os estertores podem não estar presentes. O edema intersticial também causa espessamento das paredes brônquicas e do tecido conjuntivo peribrônquico, com melhor visualização

quando projetado em posições terminais. Esse "inchaço peribrônquico" é visualizado melhor na porção superior dos hilos pulmonares, onde os brônquios segmentares anteriores dos lobos superiores são observados em uma extremidade. Quando o interstício não consegue mais acomodar o líquido em excesso, extravasa para os alvéolos (Fig. 53-15). Nesse ponto, à medida que o ar borbulha através do líquido, aparecem os achados auscultatórios típicos do edema pulmonar.

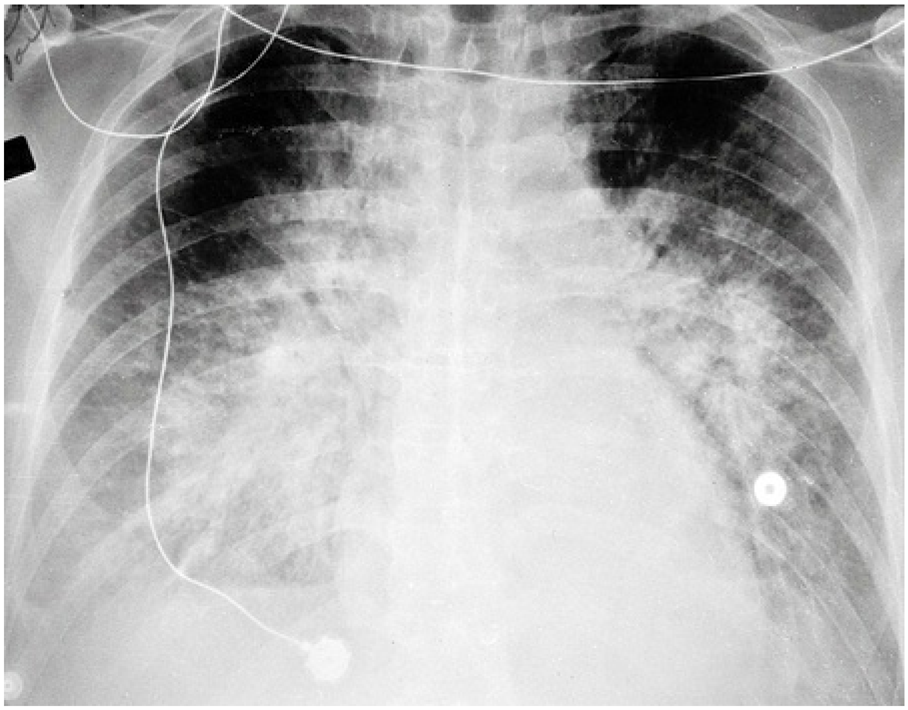

FIGURA 53-15 Edema pulmonar alveolar, infarto agudo do miocárdio. As áreas irregulares de consolidação podem ser vistas nas regiões peri-hilares de ambos os pulmões. A dilatação do coração após um infarto massivo do miocárdio pode não ser vista nas primeiras 24-48 horas.

Hipertensão Arterial Pulmonar

A hipertensão pulmonar resistiva pode resultar de um *shunt* intracardíaco esquerda-direita, de doença valvar mitral ou de uma doença extracardíaca, como episódios repetidos de embolização pulmonar (Capítulo 98). As artérias pulmonares centrais tornam-se extremamente dilatadas. Em vez de se afilarem gradualmente à medida que se vão bifurcando, observa-se uma súbita mudança no calibre dos vasos. O tamanho e o número dos ramos arteriais pulmonares diminuem e assumem a aparência de uma "árvore podada" (consulte a Fig. 53-6).

Na hipertensão pulmonar grave, as câmaras cardíacas direitas podem dilatar-se. A aparência radiológica da hipertensão pulmonar, embora relativamente específica, não é sensível, de modo que uma hipertensão pulmonar clinicamente significativa pode estar presente com um leito vascular pulmonar de aparência normal.

As Veias Cardíacas

Praticamente todo o sangue coronariano volta para o coração através do seio coronário. O orifício do seio coronário está na base do átrio direito, pouco acima da entrada da veia cava inferior e atrás da válvula tricúspide. As três principais veias cardíacas drenam através do seio coronário. A grande veia cardíaca vai para cima, na porção anterior do sulco interventricular, em direção ao sulco atrioventricular, onde ele se volta para a direita (Fig. 53-16), e é unida pela veia posterior do ventrículo esquerdo.

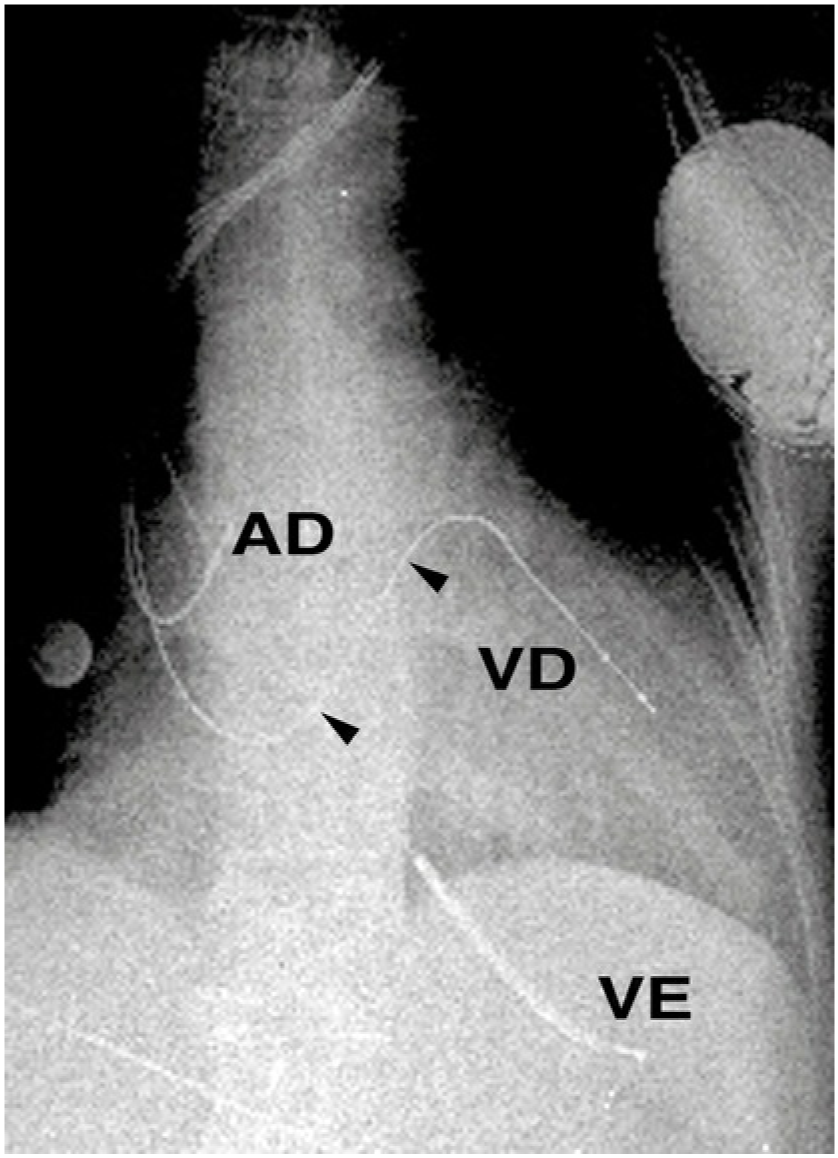

FIGURA 53-16 Marca-passo biventricular, visualização frontal.
A derivação ventricular esquerda estende-se retrogradamente por meio do seio coronário na grande veia cardíaca (GV), passando pelo sulco interventricular anterior. A seção do seio coronário entre as *pontas da seta* é a porção adjacente para a inserção do folheto mitral posterior. AD = derivação atrial direita; AE = derivação ventricular direita.

A área de drenagem dessa veia corresponde aproximadamente à distribuição da artéria coronária circunflexa. Essas veias, combinadas, continuam no sulco atrioventricular em torno da parte posterior do coração como o seio coronário, que se esvazia para dentro do átrio direito. A terceira veia, a veia cardíaca média, passa pela parte posterior do sulco interventricular, juntamente com o ramo descendente posterior da artéria coronária direita, e se une ao seio coronário próximo à sua entrada para o átrio direito.

Embora a estimulação ventricular percutânea tenha sido inicialmente limitada ao ventrículo direito, um eletrodo pode agora ser colocado com segurança percutaneamente em uma veia cardíaca. Se um cateter venoso no átrio direito curvar-se anteriormente na incidência lateral, estende-se para dentro do ventrículo direito. No entanto, se o cateter se curva posteriormente, é quase certo que entre no seio coronário. Na incidência frontal, os cursos de um cateter no seio coronário e de um cateter no ventrículo direito são quase idênticos, apesar de um estar localizado no dorso do coração e o outro em posição mais anterior na cavidade ventricular direita.

Como o seio coronário passa bem acima da ligação do folheto posterior da válvula mitral (Fig. 53-17), pode ser usado para a colocação percutânea de um dispositivo para contrair o orifício mitral, produzindo, desse modo, o mesmo efeito de uma anuloplastia mitral cirúrgica (Capítulo 75).

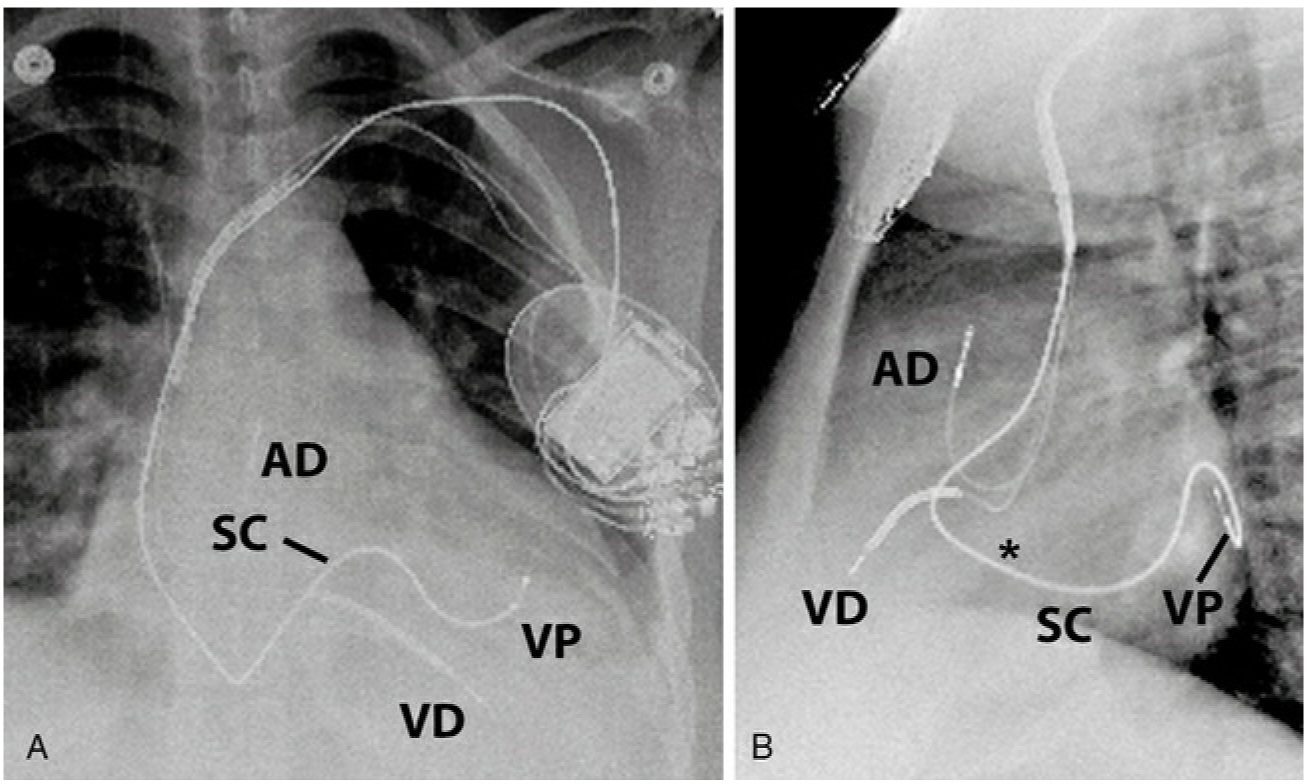

FIGURA 53-17 Marca-passo biventricular da subclávia esquerda.
Imagens frontal (**A**) e lateral (**B**). A derivação ventricular direita (VD) é vista na incidência lateral anteriormente à curva por meio da válvula tricúspide. A ponta está no ápice do ventrículo direito. A derivação ventricular esquerda curva-se posteriormente no átrio e entra no seio coronário (SC), continuando até a veia posterior do ventrículo esquerdo (VP). Observe como a derivação ventricular direita e o seio coronário estão superimpostos na derivação atrial direita da projeção frontal (AD).

O coração e os aparelhos portáteis de raios X

Não raramente, pacientes com cardiopatia não estão em condições de ser transportados. Assim, os exames devem ser realizados com equipamentos portáteis à beira do leito. As imagens resultantes são mais largas e têm menos contraste, e o grau de ampliação das estruturas intratorácicas pode variar consideravelmente. A qualidade das radiografias

obtidas em equipamentos portáteis pode variar, devido ao posicionamento do paciente e à distância entre o paciente e o emissor de raios X, o que, na prática, depende da estimativa visual do técnico. Apesar disso, os mesmos princípios de interpretação podem ser aplicados às imagens obtidas em equipamentos portáteis, com algumas diferenças básicas:

1. O tamanho do coração, especialmente com relação à largura do tórax, é aumentado em exames portáteis; assim, o índice cardiotorácico não é particularmente útil. Dessa forma, pequenas variações na área cardíaca de um exame para o outro têm pequena significância, devido à probabilidade de ocorrerem variações na técnica. Por outro lado, se a área cardíaca parecer menor em um exame portátil do que em um exame na posição ereta, provavelmente a diminuição do tamanho é real.
2. Se o técnico inclinar o emissor de raios X, ainda que suavemente, em direção à cabeça do paciente, o coração parecerá maior e irá projetar-se sobre os vasos do hilo, mimetizando o sinal de "sobreposição do hilo" de derrame pericárdico. Assim, esse sinal não é útil nas imagens obtidas em equipamentos portáteis.
3. O fluido pleural livre permanece nas porções dependentes do espaço pleural, inicialmente nos seios costofrênicos. Nos equipamentos fixos, em que o feixe de raios X é horizontal, o seio costofrênico lateral geralmente é obliterado pelo fluido, e a parte superior do fluido pode ser visualizada. Quando o paciente está na posição supina ou levemente inclinado, o fluido movimenta-se para fora do seio costofrênico e localiza-se ao longo da parede posterior do tórax. O feixe de raios X, mesmo em ângulos adequados ao paciente, não é horizontal. Assim, o fluido, então, é visualizado de frente, aparecendo como uma "névoa" mal definida.
4. As radiografias de equipamentos portáteis frequentemente são utilizadas para se confirmar o posicionamento de vários dispositivos implantados. Sem nenhuma noção de profundidade, no entanto, tudo o que se pode saber é que o objeto está "projetado sobre" a região de interesse; o objeto, na verdade, pode realmente estar a certa distância além da região de interesse.

Leituras sugeridas

Kasznia-Brown, J. Cardiac disease on chest x-ray: a pictorial view. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010; 71:182–184. *Pérolas de prática clínica.*

Miller, R. R., Ely, E. W. Radiographic measures of intravascular volume status: the role of vascular pedicle width. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12:255–262. *Avaliação do valor de marcadores radiográficos do status do volume.*

54

Eletrocardiografia

Leonard Ganz

A eletrocardiografia, que surpreendentemente sofreu poucas modificações desde sua introdução por Einthoven no início de 1900, possibilita o registro da ativação miocárdica de diferentes pontos da superfície corpórea, permitindo, assim, a análise da ativação elétrica do coração em diferentes regiões. A eletrocardiografia de superfície pode ser suplementada com registros intracardíacos, que são particularmente úteis no diagnóstico e no tratamento das arritmias cardíacas (Capítulo 62).

Função normal e eletrocardiograma

Ativação Cardíaca Normal

A ativação elétrica do coração depende da propagação de uma frente de onda de despolarização das células do marca-passo fisiológico através do músculo cardíaco, assim como dos tecidos especializados de condução (Fig. 54-1). Sob circunstâncias normais, as células do nó sinoatrial (SA) localizadas da porção lateral alta do átrio direito têm a maior taxa de despolarização espontânea e são, assim, as células dominantes do marca-passo (Capítulo 61). Esta frente de onda elétrica se espalha pelos átrios direito e esquerdo; tratos especializados na condução do estímulo elétrico, denominados feixes de *Bachmann*, aceleram a despolarização para o átrio esquerdo. A ativação elétrica atrial desencadeia a contração muscular que impulsiona o sangue através das valvas mitral e tricúspide para os ventrículos esquerdo e direito. Normalmente, o nó atrioventricular (AV), onde há um atraso fisiológico da condução, serve como único conector elétrico entre os átrios e ventrículos; os anéis das valvas AV são isolantes. A frente da onda de despolarização deixa o nó AV em direção ao feixe de His, um tecido especializado capaz de conduzir o estímulo rapidamente. O feixe de His se bifurca em seus ramos direito e esquerdo; o feixe do ramo esquerdo se divide nos fascículos anterior e posterior esquerdo. Os ramos do feixe de His e suas ramificações mais distais são chamados de *sistema de Purkinje*. Através desses tecidos especializados em condução, a frente de onda se propaga pelo músculo ventricular. Assim como nos átrios, a condução elétrica desencadeia a contração ventricular, que ejeta o sangue através das valvas semilunares nas circulações sistêmica e pulmonar. Após a ativação elétrica, ou despolarização, um período de recuperação elétrica, ou repolarização, é necessário antes da ativação seguinte.

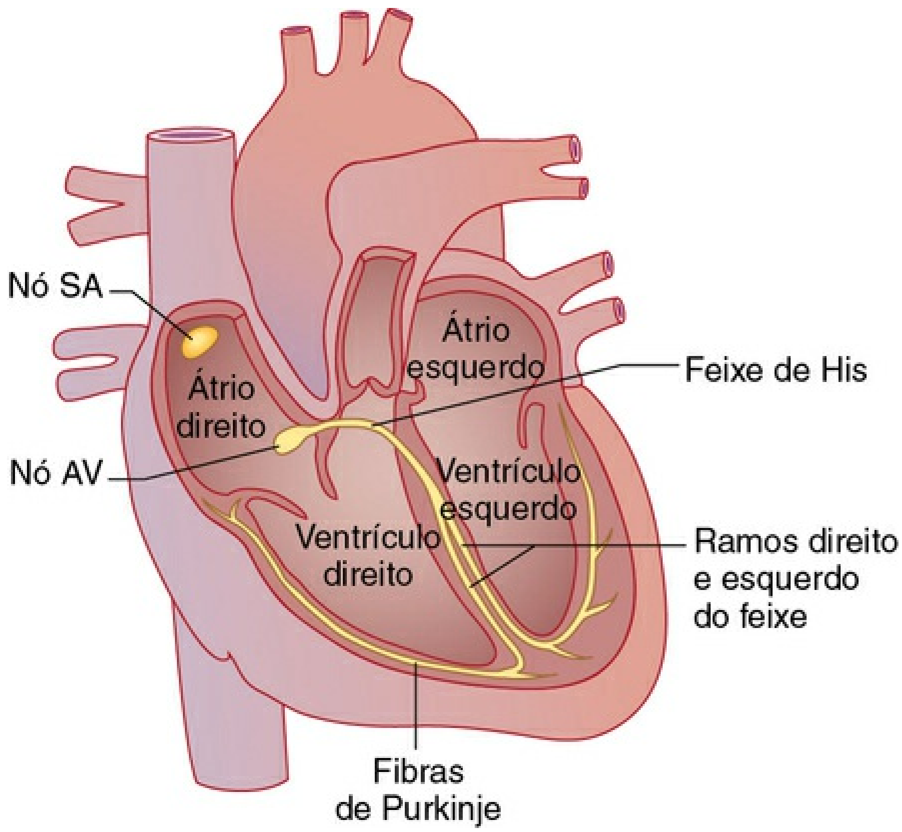

FIGURA 54-1 Sistema de condução cardíaca.
O sistema de condução normal consiste nas células do marca-passo no complexo do nó sinoatrial (SA), nos tratos de condução especializados intra-atriais (incluindo o feixe de Bachmann), no nó atrioventricular (AV), no sistema de His-Purkinje e no miocárdio atrial e ventricular em funcionamento.

Ao nível celular, é necessária uma complexa organização na abertura e no fechamento dos canais iônicos, que determina o potencial de membrana durante esse processo. O fluxo de íons para dentro e para fora das células miocárdicas cria um potencial de ação que reflete a despolarização e a repolarização, assim como a despolarização espontânea das células marca-passo (Capítulo 61).

Ondas Eletrocardiográficas

As ondas básicas do eletrocardiograma (ECG) foram denominadas em ordem alfabética, iniciando-se com a onda P e correspondendo a eventos elétricos durante a ativação cardíaca (Fig. 54-2). A onda P representa a despolarização muscular atrial; em casos de hipercalemia acentuada, a ativação elétrica atrial pode vir desacompanhada da ativação muscular atrial, e a onda P não é visibilizada. O complexo QRS representa a despolarização muscular ventricular; devido à disparidade entre as massas musculares atrial e ventricular, o complexo QRS é tipicamente maior em amplitude de voltagem que a onda P. Registrado através de diferentes pontos, o complexo QRS permite a obtenção de informações importantes a respeito da estrutura e da função do tecido ventricular. Em circunstâncias normais, o intervalo PR, que é o segmento desde o início da onda P até o início do complexo QRS, representa o atraso entre a despolarização atrial e a ventricular. O segmento ST e a onda T (e, ocasionalmente, a onda U) refletem a repolarização ventricular, um processo de recuperação elétrica que deve ocorrer antes da próxima

despolarização ventricular. É necessária a repolarização atrial antes da próxima despolarização. Uma vez que a massa ventricular excede a massa atrial, a baixa amplitude da repolarização atrial está inserida no complexo QRS, e raramente se manifesta no ECG.

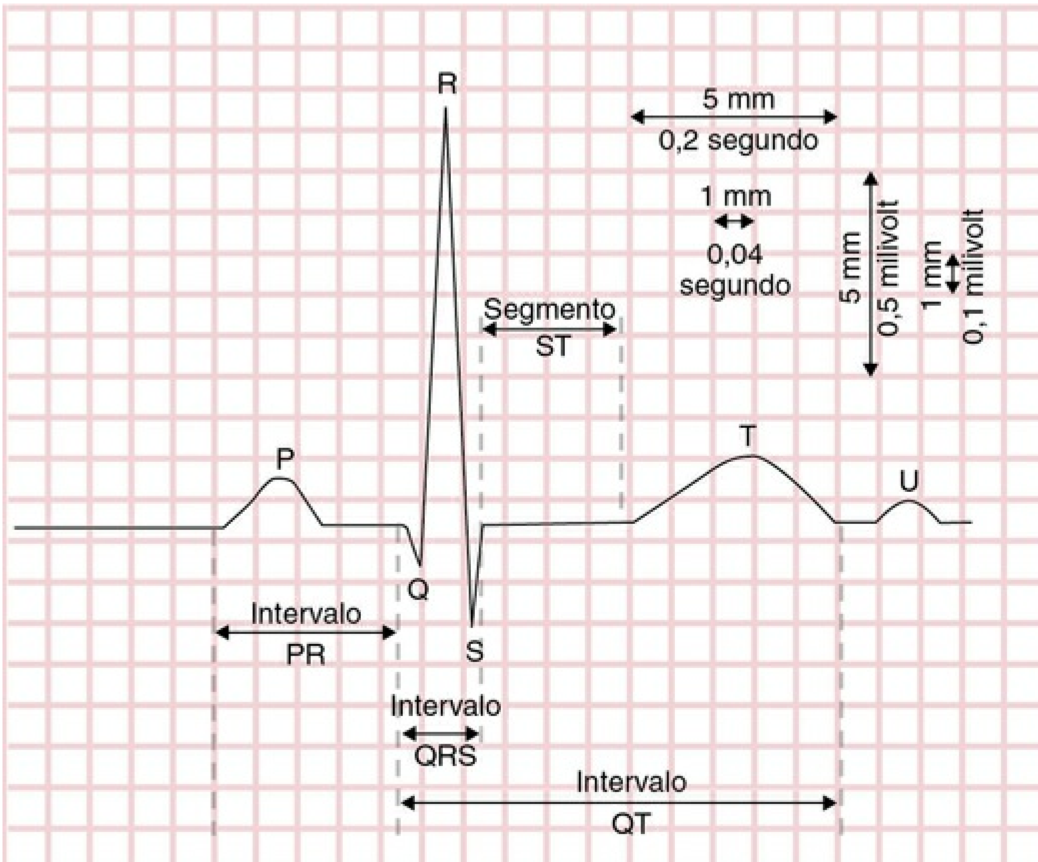

FIGURA 54-2 Inscrição de um eletrocardiograma normal (ECG).
A despolarização do nó sinoatrial não é visível na superfície da ECG; a onda P corresponde à contração mecânica atrial. O intervalo PR denota a condução por meio do músculo atrial, do nó atrioventricular e do sistema de His-Purkinje. O complexo QRS reflete a despolarização muscular ventricular. O segmento ST e a onda T correspondem à repolarização ventricular. A repolarização atrial também ocorre, mas o sinal é de baixa amplitude e está mascarado pelo complexo QRS. Observe as linhas de grade. No eixo horizontal, cada linha de 1 mm (quadrado pequeno) denota 0,04 segundos (40 ms); um quadrado grande denota 0,2 segundos (200 ms). No eixo vertical, 1 mm (quadrado pequeno) corresponde a 0,1 mV; 10 mm (dois quadrados grandes) portanto, denotam 1 mV.

Eletrocardiograma-Padrão

O ECG-padrão é realizado em papel milimetrado com linhas de grade de 1 mm (quadrados “pequenos”) assim como de 5 mm (quadrados “grandes”). A amplitude da voltagem é medida no eixo vertical (10 mm equivalem a 1 mV) e o tempo no eixo horizontal. Devido à velocidade de registro do ECG de 25 mm/s, cada 1 mm (quadrado “pequeno”) do registro representa 0,04 s (40 ms), e cada 5 mm (quadrado “grande”) equivalem a 0,2 s (200 ms). Estes parâmetros são a calibração ou padronização usual. Os parâmetros de padronização são tipicamente impressos no ECG para a sua adequada interpretação.

Um ECG-padrão é registrado em um período de 10 s, embora o ritmo ou um registro de ECG possa ser gravado por mais tempo, se necessário. Muitas derivações são registradas simultaneamente por toda a página. As derivações usuais agrupadas incluem I, II e III; aVR, aVL e aVF; V_1, V_2 e V_3; e V_4, V_5e V_6 (ver adiante). Cada grupo de derivações é registrado por 2,5 segundos. Uma única derivação é registrada na base da página do ECG por 10 segundos. Assim, o ECG é registrado da esquerda para a direita, por 10 segundos, e cada complexo é registrado simultaneamente em múltiplas derivações.

Intervalos Normais

Cada uma das várias ondas e intervalos do ECG tem faixas normais, definidas a partir de um grande número de registros eletrocardiográficos em (presumivelmente) pacientes saudáveis (Tabela 54-1; consulte a Fig. 54-2).

Tabela 54-1

Intervalos eletrocardiográficos normais

Frequência cardíaca	50-100 batimentos por minuto
Duração da onda P	<0,12 s (120 ms)
Intervalo PR	0,09 (90 ms) a 0,20 s (200 ms)
Duração QRS	0,075 (75 ms) a 0,11 s (110 ms)
QTc	0,45 s (450 ms) em homens, 0,46 s (460 ms) em mulheres
Eixo QRS	−30 a + 90 graus

O intervalo RR (ou intervalo PP), que é medido da onda R à onda R (ou de onda P à onda P), permite o cálculo da frequência cardíaca. Como um minuto tem 60.000 ms, a frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto pode ser facilmente calculada a partir de cada intervalo RR ou PP em milissegundos:

$$HR = \frac{60,000}{RR}$$

Embora a frequência cardíaca basal em repouso tenha sido tradicionalmente definida entre 60 e 100 batimentos por minuto, a faixa de 50 a 90 bpm em repouso pode refletir melhor a fisiologia normal. Quando a frequência cardíaca é muito irregular, como na fibrilação atrial (Capítulo 64), o intervalo RR pode ser medido através da leitura de uma série de ciclos cardíacos para estimar a frequência cardíaca. Como o registro-padrão do ECG é de 10 segundos, a frequência cardíaca (batimentos por minuto) equivale ao número de complexos QRS registrados em um ECG-padrão multiplicado por 6.

Duração da Onda P

A duração da onda P, do início ao final da onda P, é tipicamente menor que 0,12 segundo (120 ms, ou três quadrados pequenos) em comprimento. Uma onda P mais larga reflete um atraso na condução intra ou interatrial, ou em ambas. Anormalidades na amplitude na onda P, sua morfologia e seu eixo podem refletir um aumento atrial.

Intervalo PR

O intervalo PR, que é medido do início da onda P ao início do complexo QRS, tem normalmente 0,09 a 0,2 segundo (90 a 200 ms). Um atraso na condução maior do que 0,2 segundo é denominado bloqueio AV de primeiro grau. Entretanto, *atraso na condução AV* pode ser um termo mais adequado. A condução através do tecido atrial, do nó AV e do sistema His-Purkinje contribui para o intervalo PR. Quando o intervalo PR é prolongado, o atraso está geralmente presente no nó AV, embora outros sítios possam estar envolvidos. O prolongamento do intervalo PR está associado a um risco elevado de fibrilação atrial, à necessidade de um marca-passo e a uma taxa de mortalidade geral maior. Um intervalo PR curto pode refletir pré-excitação ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White), um ritmo juncional ou outras condições.

Complexo QRS

O complexo QRS, que reflete a ativação elétrica do músculo ventricular, fornece informações importantes em pacientes com doença coronária, cardiomiopatias, anormalidades metabólicas ou outras condições. As letras maiúsculas (Q, R, S) denotam deflexões de alta amplitude (≥5 mm ou 0,5 mV), enquanto letras minúsculas (q, r, s) significam deflexões de baixa amplitude (<5 mm ou 0,5 mV). As ondas Q, q, S e s são excursões negativas a partir da linha de base, enquanto as ondas R e r são deflexões positivas. As ondas Q e q são as deflexões negativas iniciais, e as ondas S e s, as deflexões negativas que se seguem a uma deflexão positiva (onda R ou r); o complexo QS é uma deflexão inteiramente negativa. A onda R′ ou r′ se refere a uma segunda deflexão positiva que se segue após uma deflexão negativa (onda S ou s). A duração do complexo QRS reflete a duração da despolarização ventricular. A ativação ventricular geralmente requer 0,075 segundo (75 ms, aproximadamente dois quadrados pequenos). Há algum debate a respeito do limite superior da variação normal para a duração do QRS; um recente consenso especificou 0,11 segundos (110 ms, quase três caixas pequenas). Quando a duração do QRS está aumentada, um atraso da condução intraventricular ou interventricular (ACIV), ou de ambas, está presente. Os padrões particulares de ACIV têm sido designados como *bloqueios de ramo* (ver adiante).

Intervalo QT

O intervalo QT, que reflete a repolarização ventricular, é medido a partir do início do complexo QRS até o final da onda T. A medida acurada do intervalo de repolarização é importante em pacientes com atrasos da repolarização congênita ou adquirida, devido ao risco aumentado de taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes* (Capítulo 65). O

intervalo QT deve ser corrigido para permitir a comparação deste intervalo em diferentes frequências cardíacas. A fórmula de Bazett define o intervalo QT corrigido (QTc) como:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

A fórmula de Bazett funciona razoavelmente bem em pacientes com frequência cardíaca normal, porém superestima o intervalo QT em frequências altas e o subestima em frequências mais baixas. Embora fórmulas mais complexas para correção do intervalo QT em diferentes frequências cardíacas tenham sido desenvolvidas, nenhuma delas foi incorporada na prática clinica. Ritmos irregulares (principalmente a fibrilação atrial) complicam o cálculo do QTc. Nesses casos, uma alternativa razoável é calcular múltiplos intervalos de QTc e, a seguir, calcular a média desses intervalos; alternativamente, o cálculo do QTc após o mais longo intervalo RR pode ser considerado o "pior cenário" do intervalo de repolarização.

A presença de uma onda U complica a medida do intervalo QT (e, assim, o QTc), pois nem sempre fica claro o término da onda T e se a onda U deve ser incluída em um intervalo QTU. Se for obtida uma linha isoelétrica entre as ondas T e U, a onda U não é geralmente incluída no intervalo QT. Se a onda T se "funde" à onda U sem haver uma linha isoelétrica, a onda U é inclusa no intervalo QT (ou QTU). Intervalos QTUc curtos são incomuns. O intervalo QTc em um dado paciente pode variar durante o dia, e tende a ser ligeiramente mais longo em mulheres que em homens. O limite superior de um QTc normal é algo a ser discutido, porém um corte de 0,45 segundo (450 ms) em homens e de 0,46 segundo (460 ms) em mulheres foi proposto recentemente em um consenso. O intervalo QT é muito sensível aos efeitos de drogas, assim como a alterações metabólicas e eletrolíticas.

Derivações Eletrocardiográficas

O registro de um ECG simples permite o cálculo da frequência cardíaca e, frequentemente, o diagnóstico acurado do ritmo cardíaco. Quando o ECG é registrado em múltiplas derivações simultaneamente, pode-se inferir a direção (ou o vetor) da ativação, assim como a frente da onda elétrica movimentando-se através do coração. Embora seja possível a utilização de diferentes sistemas de derivações (e alguns sejam utilizados em pesquisas clínicas), o ECG-padrão utiliza 12 derivações a partir de 12 diferentes pontos de observação, registrados com 10 eletrodos, seis no tórax e quatro nos membros. Na realidade, apenas três derivações dos membros são utilizadas para gerar os registros; a derivação da perna direita serve como derivação terra. As derivações dos membros, denominadas *derivações do plano frontal*, geram os registros das derivações bipolares e unipolares aumentadas. Os eletrodos do tórax ou precordiais realizam registros unipolares. As derivações bipolares registram a diferença de potencial entre

dois eletrodos na pele. Nos registros unipolares, a derivação de interesse e o eletrodo explorador são comparados com um eletrodo de referência. Por convenção, uma deflexão positiva é registrada se a frente de onda elétrica se movimenta em direção ao eletrodo positivo em um par bipolar, ou em direção ao eletrodo explorador em uma derivação unipolar.

As derivações bipolares dos membros medem a diferença de potencial entre eletrodos em membros (ou periféricos). A derivação DI compara o braço direito (negativo) e o braço esquerdo (positivo), a derivação DII, o braço direito (negativo) e a perna esquerda (positiva), e a derivação DIII, o braço esquerdo (negativo) e a perna esquerda (positiva) (Fig. 54-3). Como a direção da despolarização atrial e ventricular se afasta do braço direito em direção ao braço esquerdo, uma onda P e um complexo QRS positivos são, geralmente, registrados na derivação DI. De modo semelhante, a onda P e o complexo QRS são positivos nas derivações DII e DIII na condução normal do nó SA para o nó AV, pois a ativação atrial e ventricular se processa em uma direção craniocaudal. As derivações bipolares dos membros são muito semelhantes aos registros originais obtidos pelos galvanômetros de Einthoven.

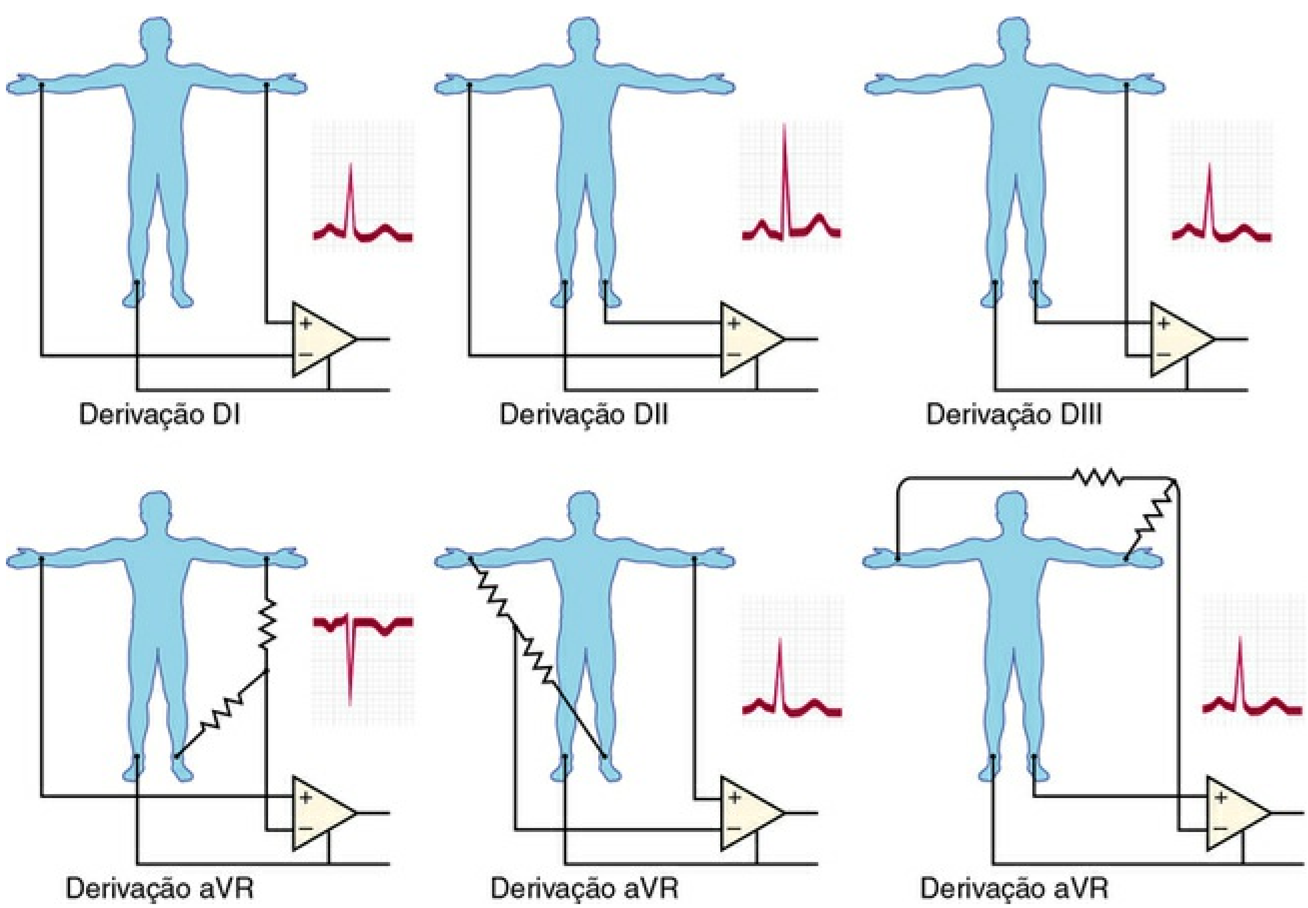

FIGURA 54-3 Ativação cardíaca normal como manifestada nas derivações do membro. Sob circunstâncias normais, as ondas P e o complexo QRS são normalmente positivos nas derivações DI, DII, DIII e aVF e invertidos na aVR. Na derivação aVL, as ondas P são geralmente positivas, embora os complexos QRS possam ser positivos ou negativos. O eletrodo da perna direita serve para aterrar o sistema.

As derivações aVR, aVL e aVF são derivações unipolares aumentadas em que o potencial em cada membro é comparado com o eletrodo de referência. Para uma

derivação aVR, o potencial do braço direito é comparado com uma referência composta do braço esquerdo e da perna esquerda. A derivação aVL compara o potencial do braço esquerdo com uma referência composta pela combinação dos eletrodos do braço direito e da perna esquerda; a aVF compara a perna esquerda com uma referência dos braços direito e esquerdo. Como a ativação atrial e ventricular normalmente se movimenta da direita para a esquerda e em direção craniocaudal, a onda P e o complexo QRS são negativos em aVR, porém positivos em aVF. Em aVL, a onda P e o complexo QRS são geralmente positivos, embora um complexo rS possa ser registrado, particularmente em pacientes jovens.

Os eletrodos precordiais se posicionam em pontos específicos da parede torácica (Fig. 54-4A). Essas derivações unipolares comparam o potencial elétrico entre os eletrodos torácicos e um eletrodo de referência, denominado *terminal central de Wilson.* O terminal central de Wilson combina os potenciais do braço direito e da perna esquerda por meio dos resistores de 5.000 Ω. As seis derivações precordiais definem a ativação atrial e ventricular com relação ao plano transversal através do coração (Fig. 54-4B). Neste plano, a ativação atrial se movimenta da direita para a esquerda. A ativação ventricular inicial envolve o septo e se direciona da esquerda para a direita; a despolarização do ventrículo esquerdo, que é dominante em relação ao ventrículo direito devido à sua maior massa miocárdica, se dirige apical e lateralmente. Na derivação V_1, à direita do esterno, a onda P é bifásica (refletindo a ativação atrial direita e, a seguir, esquerda). A ativação inicial do septo ventricular leva à inscrição da onda r, enquanto a ativação subsequente, distanciando-se de V_1, registra uma onda S dominante. Na derivação $V_{6,}$ a onda P é positiva. A despolarização inicial do septo leva à inscrição de uma pequena onda q "septal" (geralmente ≤ 0,02 segundo), e a despolarização ventricular subsequente registra uma onda R dominante.

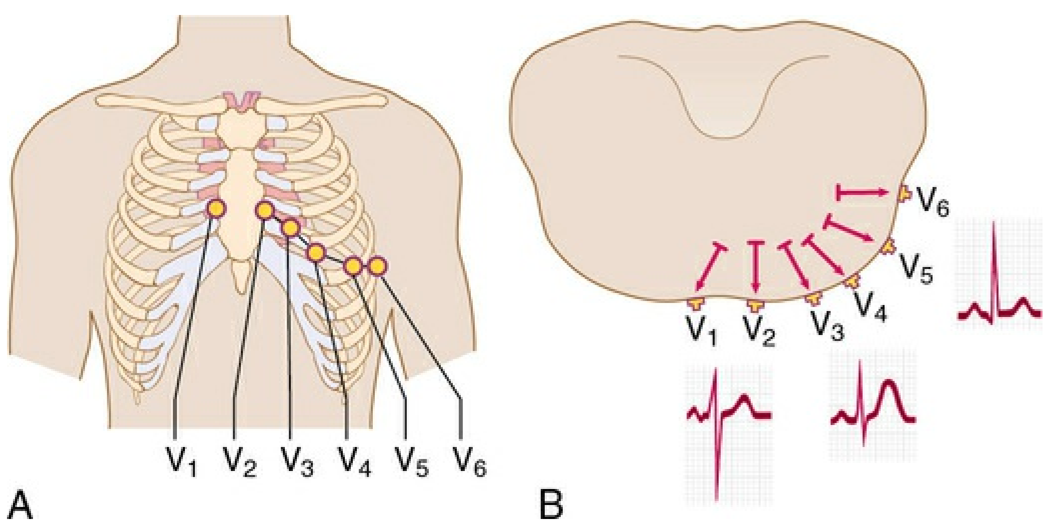

FIGURA 54-4 Derivações precordiais.
A, Posicionamento das derivações precordiais na parede torácica. **B**, Ativação cardíaca normal como manifestada nas derivações precordiais. Observe a onda r pequena e a onda S profunda na derivação V_1, a transição ao redor de V_3 ou V_4 e a onda q "septal" e a onda R grande na derivação V_6.

As derivações direitas devem ser registradas em casos de suspeita de anormalidades do ventrículo direito. V_3R é a imagem em espelho da derivação V_3, e geralmente é registrada em pacientes pediátricos devido à possibilidade de doenças cardíacas congênitas. Em adultos, a elevação do segmento ST em V_3R é razoavelmente específica para a presença de infarto de ventrículo direito em pacientes avaliados durante episódio de infarto agudo miocárdico da parede inferior.

Eixo

O eixo de ativação elétrica pode ser definido no eixo plano frontal pela combinação das derivações bipolares e unipolares aumentadas dos membros (Fig. 54-5A). Por convenção, o eixo paralelo à derivação DI, em direção ao braço esquerdo, é chamado de 0 grau. Um eixo de plano frontal entre −30 e +90 graus é normal; outros eixos são anormais (Fig. 54-6). O desvio do eixo direito é uma variante normal em crianças e adolescentes. O eixo do plano frontal pode ser estimado pela identificação da derivação periférica em que o complexo QRS é praticamente isoelétrico (deflexões positivas e negativas similares); o eixo é perpendicular a esta derivação (ver Fig. 54-5B). O exame das outras derivações periféricas é necessário para definir a direção em que o eixo aponta. Se o complexo QRS é positivo em qualquer derivação dos membros, o eixo será orientado em direção a esta derivação, e não se distancia dela. Alternativamente, o eixo tem orientação normal se os complexos QRS são primariamente positivos nas derivações I e II.

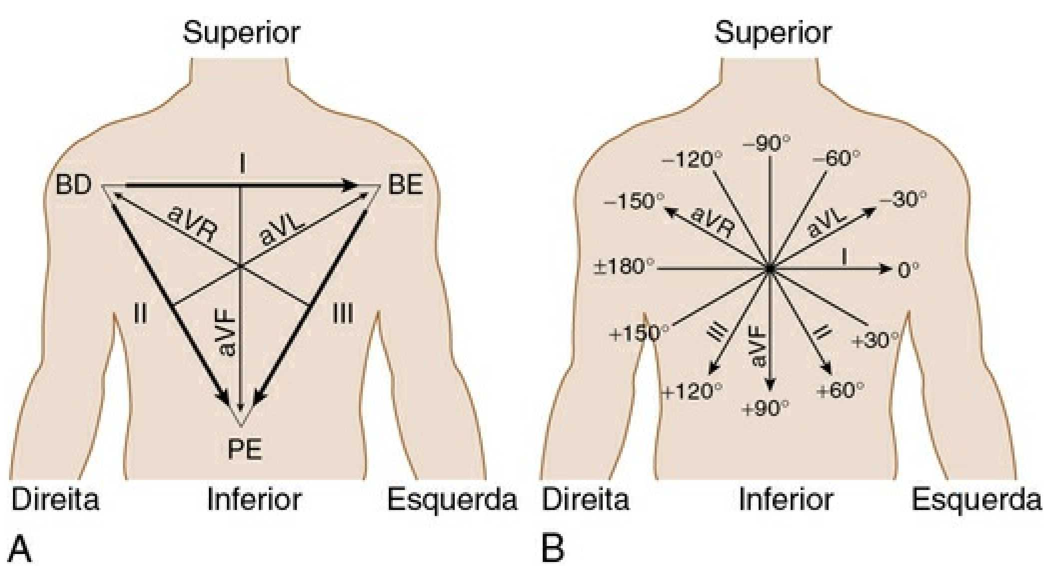

FIGURA 54-5 Eixo da ativação elétrica.
A, Vetores para as derivações dos membros no plano frontal. **B**, Referência hexaxial para determinação do eixo do plano frontal. Observe que os vetores para as derivações DI, DII e DIII estão na mesma direção como em **A**, mas agora, como nas derivações do membro aumentado, esses vetores-padrão foram movidos de modo que se originassem do centro da figura. BD (braço direito); BE (braço esquerdo); PE (perna esquerda).

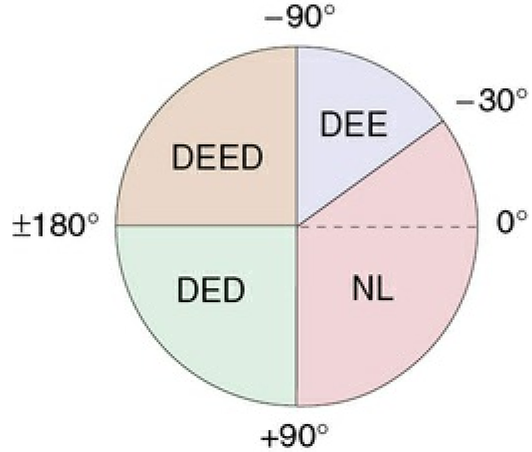

FIGURA 54-6 Gráfico dos eixos do plano frontal.
Normal (NL) = −30 a +90 graus; desvio do eixo para a esquerda (DEE) = − 30 a −90 graus (moderado, −30 a −45 graus; acentuado, −45 a −90 graus); desvio do eixo para a direita (DED) = +90 a +180 graus (moderado, +90 a +120 graus; acentuado, +120 a +180 graus); desvio extremo do eixo para a direita (DEED) = −90 a ±180 graus. O DED brando é considerado normal em crianças, adolescentes e jovens adultos.

O eixo propriamente dito não é definido por meio das derivações precordiais. Ao contrário, devido à sua progressão típica nas derivações V_1 a V_6 ser de complexo QRS predominantemente negativo para positivo, o ponto de transição é geralmente definido como aquele em que a amplitude da onda R começa a exceder a amplitude da onda S.

Interpretação do eletrocardiograma

Uma interpretação do ECG em etapas garante que nenhum aspecto deixe de ser analisado (Tabela 54-2).

Tabela 54-2

Abordagem em etapas para interpretar o eletrocardiograma

Estimar a frequência cardíaca
Definir o ritmo cardíaco (regular *versus* irregular; relação das ondas P com os complexos QRS)
Mensurar os intervalos (PR, duração do QRS, QT)
Calcular o QTc
Estimar o eixo QRS
Examinar a morfologia, a duração e o eixo da onda P
Examinar a progressão e a transição dos complexos QRS nas derivações precordiais
Examinar os complexos QRS nos agrupamentos regionais (derivações septais [V_1,V_2], derivações anteriores [V_2, V_3, V_4], derivações laterais [DI, aVL, V_5, V_6], derivações inferiores e posteriores [DII, DIII, aVF, V_1, V_2])
Examinar os segmentos ST nos agrupamentos regionais

Examinar as ondas T nos agrupamentos regionais

Eletrocardiograma Normal

A Figura 54-7 é um exemplo de ECG normal. Observa-se ritmo sinusal na frequência de 78 batimentos por minuto, com mínimas variações nos intervalos RR (arritmia sinusal). O intervalo PR, a duração do complexo QRS e o QTc são normais. O complexo QRS é praticamente isoelétrico em aVL e, assim, o eixo QRS será perpendicular à derivação aVL. Como o eixo de aVL aponta para −30 graus, o eixo do QRS deve estar aproximadamente entre −120 ou +60 graus. Como o QRS é positivo nas derivações DI e DII (ondas R amplas), o eixo QRS está aproximadamente em +60 graus. A transição nas derivações precordiais ocorre entre V_3 e V_4. A onda P é bifásica em V_1 e positiva nas outras derivações precordiais. As ondas q "septais" refletem não um infarto septal, mas a despolarização precoce septal normal, e estão presentes em V_5 e V_6. Pequenas ondas q, uma variante do normal, são vistas nas derivações inferiores.

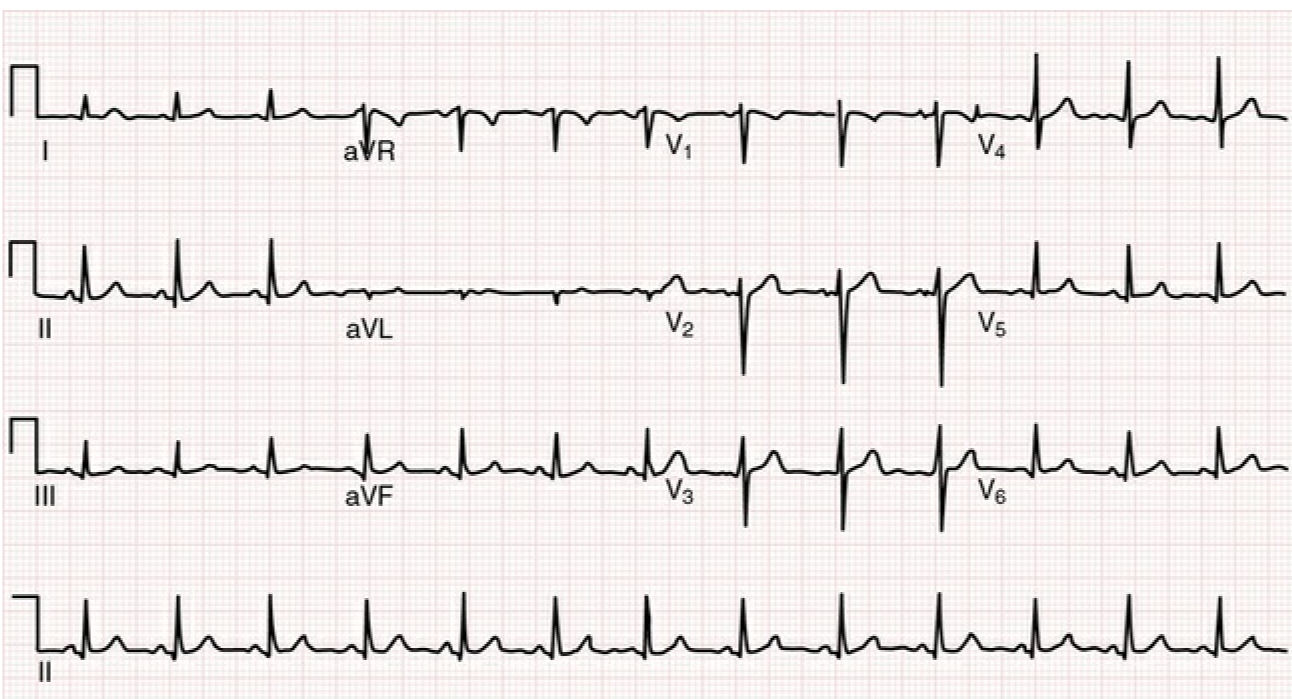

FIGURA 54-7 Eletrocardiograma normal.
A frequência cardíaca é de aproximadamente 78 batimentos por minuto, com uma pequena irregularidade. A arritmia sinusal está presente. O eixo é de aproximadamente +60 graus. Os intervalos PR, QRS e QT são de aproximadamente 140, 90 e 360 ms, respectivamente. A morfologia, a duração e o eixo da onda P são normais. A transição está entre as derivações V_3 e V_4. Não há presença de nenhuma onda Q anormal. Os segmentos ST são isoelétricos e as ondas T concordam com os complexos QRS.

Eletrocardiograma Anormal

A eletrocardiografia de pacientes com doença arterial coronária é revisada nos Capítulos 71 a 73, e as arritmias nos Capítulos 61 a 66.

Anormalidades na Condução e Desvios de Eixo

Anormalidades no sistema especializado em condução (*i. e.*, o sistema de His-Purkinje) refletem a ausência ou lentidão da condução em uma estrutura em particular, porém bloqueios fasciculares não prolongam a duração normal do complexo QRS além de 120 ms (Tabela 54-3). Um ACIV é normalmente definido como um QRS de duração maior que 0,11 segundo (110 ms). Quando o QRS tem duração menor que 0,12 segundo (120 ms), geralmente ele apresenta a configuração de um bloqueio específico de ramo (Fig. 54-8).

Tabela 54-3

Bloqueios fasciculares (divisionais) e de ramo

	DURAÇÃO DO QRS	EIXO	MORFOLOGIA QRS	SEGMENTOS ST E ONDAS T
BDAS	<0,12 s (120 ms)	−45 a −90 graus	Transição tardia através do precórdio Qr em aVL	Normal
BDPI	<0,12 s (120 ms)	+90 a +180 graus	Transição tardia através do precórdio rS em I, aVL qR em III, aVF	Normal
BRD	≥0,12 s (120 ms)	Normal	rsr′, rsR′, rSR′ em V_1 (e normalmente V_2); S ampla em V_6 e I	Discordante em V_1 e em V_2
BRD com BDAS	≥0,12 s (120 ms)	−45 a 90 graus	rsr′, rsR′, rSR′ na V_1 (e normalmente V_2); S ampla em V_6 e I	Discordante em V_1 e em V_2
BRD com BDPI	≥0,12 s (120 ms)	+ 90 a +180 graus	rsr′, rsR′, rSR′ em V_1 (e normalmente V_2); S ampla em V_6 e I	Discordante em V_1e em V_2
BRE	≥0,12 s (120 ms)	Variável	rS ou QS em V_1 (S ampla e entalhada); R entalhada ampla sem q em V_5, V_6 e I R entalhada ampla com ou sem q pequena em aVL	Discordante em V_1 até a V_6

DEE = desvio do eixo para a esquerda; BDAS = bloqueio divisional *Antero* superior esquerdo; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; BDPI = bloqueio divisional posteroinferior do ramo esquerdo; BRD = bloqueio do ramo direito.

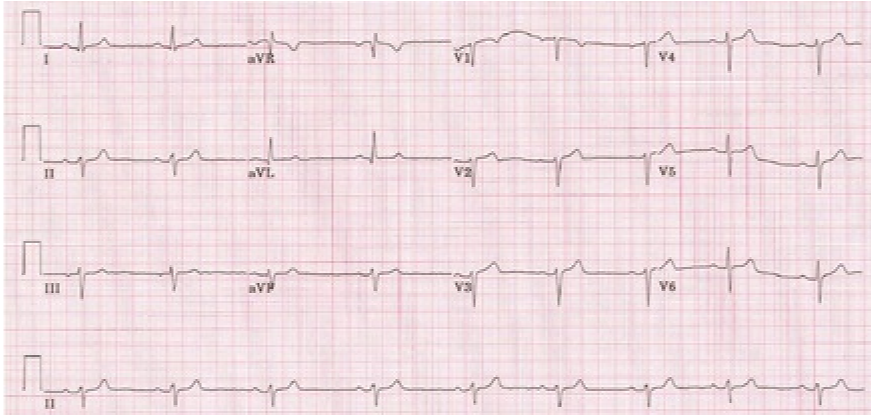
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

A

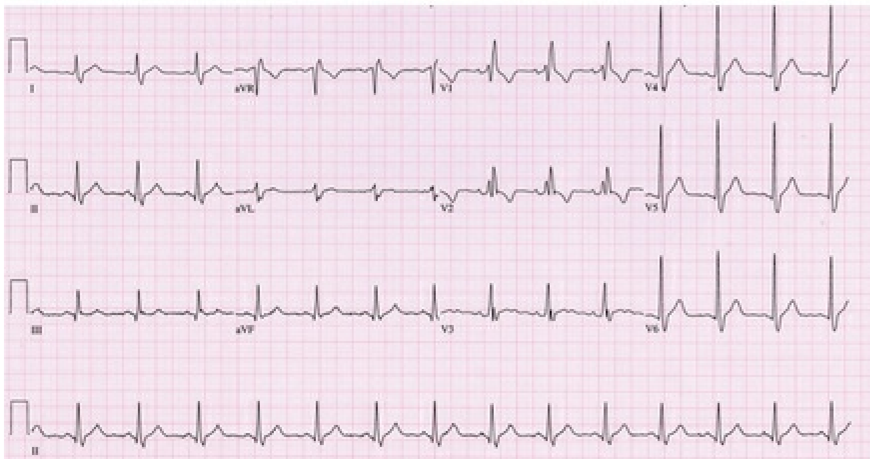
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

B

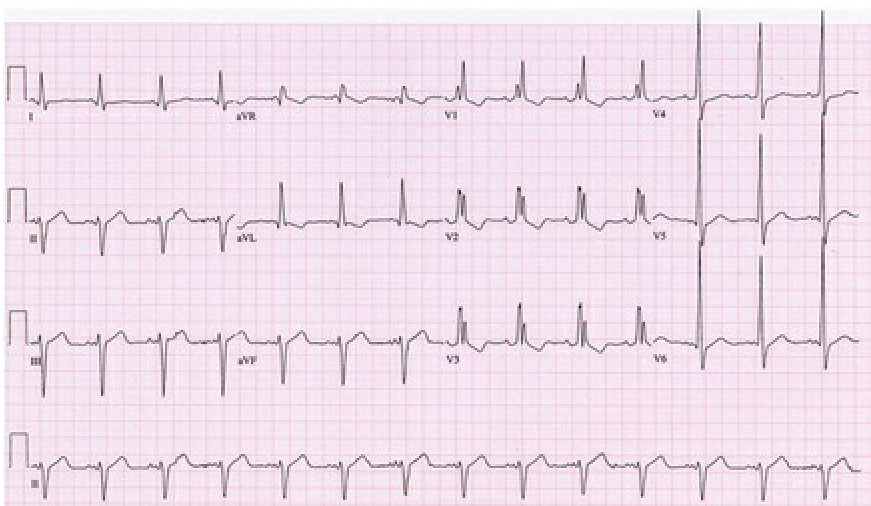
I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
II

C

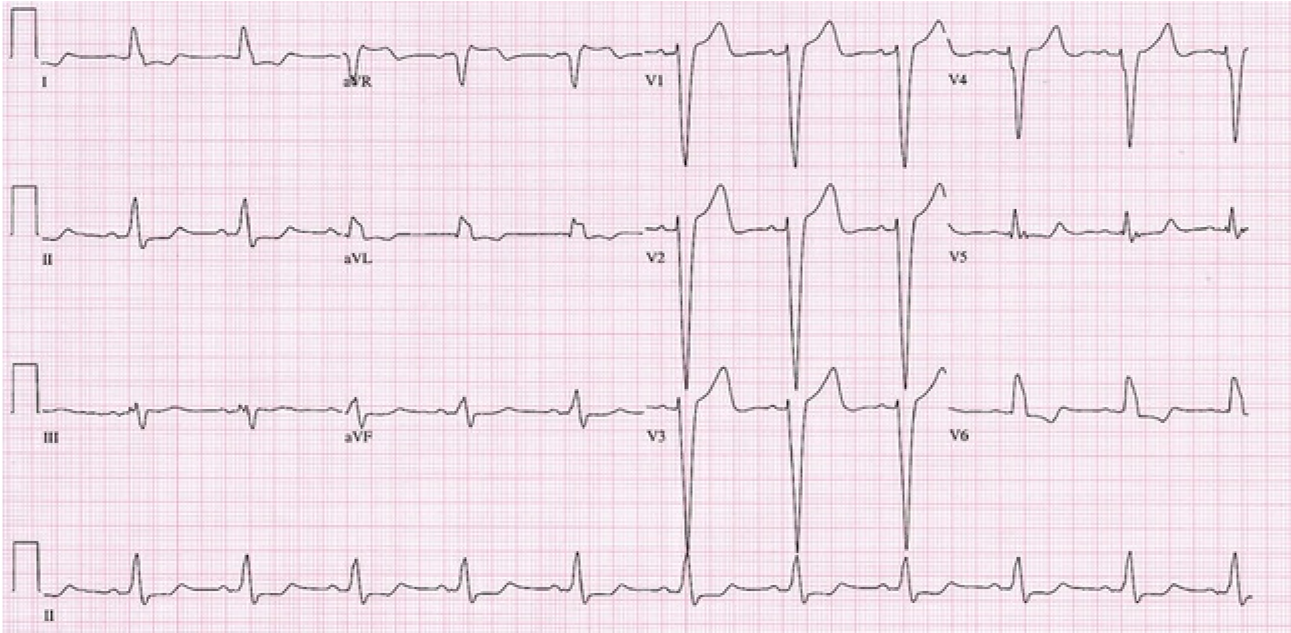

D

FIGURA 54-8 Bloqueios fasciculares (divisionais) e de ramo.
A, Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDAS). O desvio do eixo esquerdo está presente; o eixo é de aproximadamente −60 graus. A duração do QRS é normal e há um atraso na progressão da onda R pelas derivações precordiais (transição tardia). As ondas q pequenas estão presentes nas derivações DI, e aVL e as ondas r pequenas nas derivações DII, DIII e aVF. **B**, Bloqueio do ramo direito (BRD). O QRS é ampliado, com um padrão rsR′ na derivação V_1 e uma onda S terminal ampla na derivação V_6. Os segmentos ST desviam-se para baixo e as ondas T discordam do complexo QRS nas derivações precordiais direitas. O eixo é normal e os sinais da ativação septal normal (ondas q na derivação V_6) estão presentes. **C**, BRD e BDAS. Além de exibir o diagnóstico de BRD, um eixo de −60 graus está presente. **D**, Bloqueio do ramo esquerdo (BRE). O QRS é ampliado com um complexo largo e entalhado nas derivações DI, aVL e nas derivações precordiais esquerdas. As ondas r pequenas e largas e as ondas S profundas estão presentes nas derivações precordiais direitas. Com BRE, o eixo é normal ou desviado para a esquerda. Os segmentos ST e as ondas T discordam do complexo QRS nas derivações precordiais.

Hipertrofia das Câmaras Cardíacas

Foi proposta uma série de critérios para definir hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE; Fig. 54-9) e do ventrículo direito (HVD). Todos os critérios de HVE têm baixa sensibilidade (que varia de 30% a 50%), embora tenham boa especificidade (85% a 95%). O critério de voltagem de Cornell, desenvolvido através de comparação como um padrão ecocardiográfico de HVE, simplesmente soma a amplitude da onda S em V_3 à amplitude da onda R em aVL; um total maior que 2,0 mV em mulheres e de 2,8 mV em homens implica HVE. Em muitas situações clínicas, o critério de Cornell é substituído pelos critérios mais complicados de Romhilt-Estes, que associam pontuação para a amplitude do QRS, anormalidades da repolarização (padrão de *strain*), desvio do eixo para a esquerda e para outros padrões eletrocardiográficos. A HVD é menos comum que a HVE. Os critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico de HVD têm sensibilidade ainda mais baixa (de 10 a 20%), embora a especificidade seja similar à dos critérios para HVE. Os critérios de Sokolow-Lyon para HVD adicionam a amplitude da onda R em V_1 à amplitude da onda S em V_5 ou V_6; um total de 1,05 mV ou maior implica HVD.

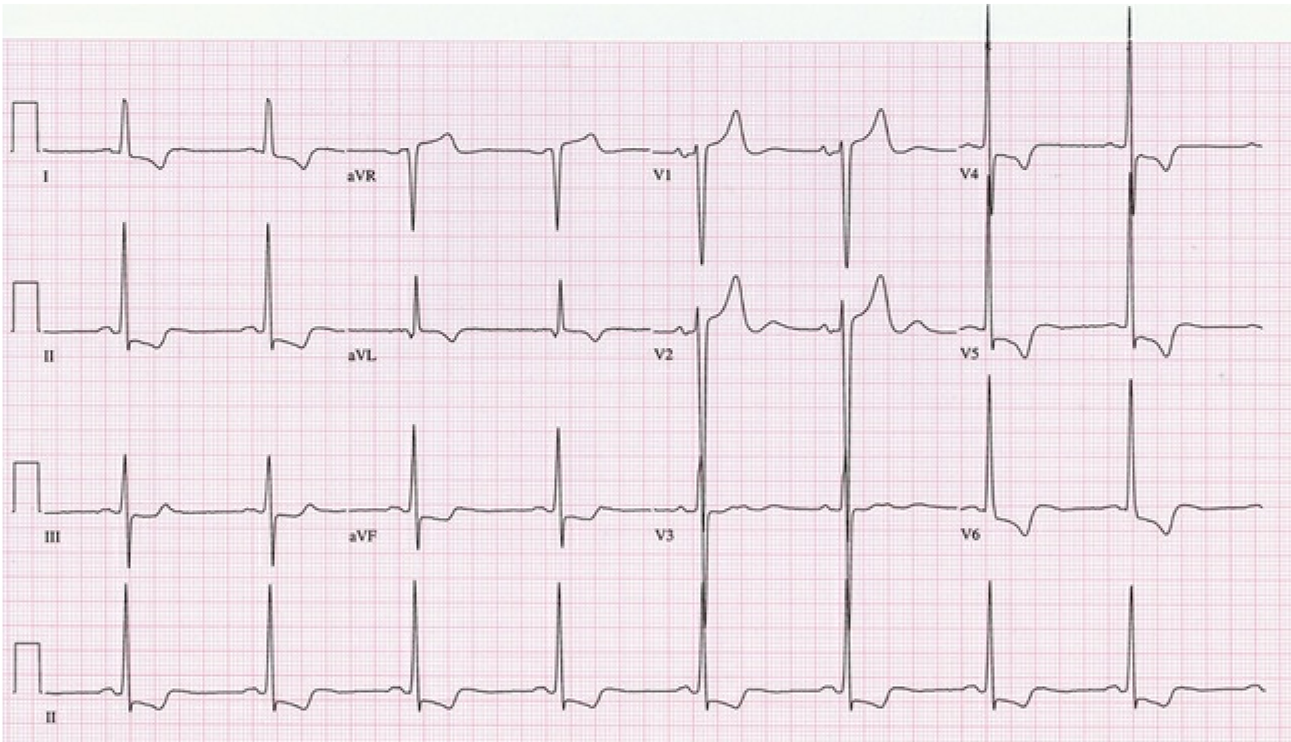

FIGURA 54-9 Hipertrofia ventricular esquerda.
Observe a amplitude notável da onda S nas derivações precordiais direitas e a amplitude da onda R nas derivações precordiais esquerdas. As anormalidades de repolarização estão presentes nas derivações precordiais esquerdas, bem como nas derivações dos membros. A amplitude da onda S em V_3 (2,4 mV) mais a amplitude da onda R na aVL (1,0 mV) totaliza 3,4 mV, o que satisfaz facilmente os critérios da sobrecarga de Cornell neste homem hipertenso de 76 anos. Bradicardia sinusal (50 batimentos por minutos) também está presente.

QRS de Baixa Voltagem

A baixa voltagem do QRS é definida como voltagem nas derivações dos membros inferior a 5 mm (0,5 mV) em todas as derivações, ou voltagem precordial menor que 10 mm (1 mV) em todas as derivações. O diagnóstico diferencial é amplo (Tabela 54-4), e nenhuma causa pode ser definida em vários casos.

Tabela 54-4
Causas da baixa tensão QRS

Variante normal
Derrame pericárdico
Infarto do miocárdio
Cardiomiopatia
Hipotireoidismo
Obesidade
Sarcoidose
Amiloidose
Doença pulmonar obstrutiva crônica

Anasarca

Anormalidades da Repolarização

Anormalidades do segmento ST ou na onda T, ou em ambos, são extremamente comuns (Tabela 54-5). Anormalidades metabólicas e hidroeletrolíticas, efeitos de drogas (particularmente a digoxina e drogas antiarrítmicas) e efeitos secundários causados pela HVE ou bloqueio do ramo esquerdo são comumente encontrados. A repolarização precoce, um padrão relativamente comum da elevação do segmento ST anteriormente suposta como benigna, ocorre mais comumente em pacientes com fibrilação ventricular idiopática do que nos controles, e também tem sido mais associada a um risco elevado de mortalidade cardíaca.

Tabela 54-5

Causas das anormalidades de repolarização

Causas das anormalidades de repolarização
Coração do atleta
Repolarização precoce (variante normal)
Isquemia/lesão miocárdica
Pericardite
Anormalidades eletrolíticas
Hipertrofia ventricular esquerda
Atraso de condução intraventricular/bloqueios de ramo
Efeitos medicamentosos (digitálicos, medicamentos antiarrítmicos etc.)
Síndrome do QT Longo
AVC/catástrofe neurológica

Armadilhas dos Registros Eletrocardiográficos Computadorizados Automatizados

As interpretações automatizadas dos registros eletrocardiográficos são geralmente bastante acuradas para o cálculo da frequência cardíaca, eixos e intervalos. A interpretação do significado das anormalidades da repolarização é menos acurada, sendo pior para o diagnóstico de distúrbios do ritmo. Assim, a conferência da interpretação computadorizada pelo médico e a comparação com traçados prévios, quando disponíveis, são mandatórias.

Leituras sugeridas

Cheng, S., Keyes, M. J., Larson, M. G., et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009; 301:2571–2585. *O prolongamento do intervalo PR está associado a um risco elevado de fibrilação atrial, à necessidade de marcapasso e a uma taxa de mortalidade geral maior.*

Steinvil, A., Chundadze, T., Zeltser, D., et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death: proven fact or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1291–1296. *ECG de rotina não muda o risco de morte súbita.*

Tikkanen, J. T., Anttonen, O., Junttila, M. J., et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009; 361:2529–2537. *Em finlandeses com média de acompanhamento de 30 ± 11 anos, um padrão de repolarização precoce nas derivações inferiores foi associado a um aumento significativo no risco de morte cardíaca.*

55

Ecocardiografia

Catherine M. Otto

A ecocardiografia é o padrão clínico para avaliação da função cardíaca em pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeita. Este capítulo revisa os princípios básicos da ecocardiografia, a abordagem ecocardiográfica, medidas quantitativas e indicações clínicas. O uso específico da ecocardiografia e de imagens adicionais é mostrado em outros capítulos sobre doenças cardiovasculares específicas.

Imagens ecocardiográficas

Princípios

A ecocardiografia é baseada no uso de um cristal piezoelétrico que converte energia elétrica em mecânica e vice-versa, permitindo a transmissão e a recepção do sinal de ultrassom. A frequência das ondas de ultrassom usadas para a formação de imagens diagnósticas varia de 2 a 10 MHz, com maior penetração nas frequências menores e maior resolução nas frequências maiores. Cada transdutor consiste em um complexo feixe de cristais piezoelétricos, organizado de modo a fornecer imagens setoriais bidimensionais com a parte mais estreita deste setor localizada na parte superior da tela, indicando a origem do sinal de ultrassom. Os transdutores também incluem lentes acústicas que determinam a profundidade focal, a altura e a largura do feixe de ultrassom.

As imagens são geradas a partir da reflexão do ultrassom nas interfaces acústicas: por exemplo, o limite entre o sangue e o miocárdio no ventrículo esquerdo. O tempo de atraso entre a transmissão e a recepção é utilizado para determinar a profundidade de origem da reflexão ultrassônica. As profundezas dos sinais refletidos a partir de múltiplos feixes de ultrassom são combinadas para gerar uma imagem bidimensional. A velocidade da análise do sinal permite a aquisição de imagens de ultrassom bidimensionais em uma taxa de quadros de 30 a 60 por segundo. O ultrassom é extremamente atenuado pela interposição de ar e osso e, assim, a ecocardiografia depende de uma “janela” acústica onde, por exemplo, o ultrassom possa penetrar no coração e evitar as costelas e os pulmões. No exame transtorácico, o paciente é posicionado de forma a trazer as estruturas cardíacas próximas à parede torácica, geralmente em decúbito lateral esquerdo, e o transdutor é posicionado no tórax, com a utilização de gel para fornecer melhor acoplamento entre o transdutor e a pele. As janelas acústicas padrão são a paraesternal, apical, subcostal e supraesternal.

Planos de Imagem-Padrão

Na janela paraesternal, o plano de imagem é ajustado manualmente pelo médico ou técnico em ultrassom para fornecer os eixos longitudinal e transverso. Os planos de imagem cardíaca padrão são alinhados relativamente com relação ao eixo cardíaco, com o eixo longitudinal definido como o plano que intercepta o ápice cardíaco e o plano da valva aórtica. O eixo curto é perpendicular ao eixo longo, com planos de imagem-padrão ao nível da base cardíaca (nível da valva aórtica), valva mitral e médio-ventricular. A partir da janela apical, o transdutor é rodado para fornecer três planos de imagem orientados em 60 graus a partir do outro, produzindo imagens de duas e quatro câmaras e em eixo longo (Fig. 55-1).

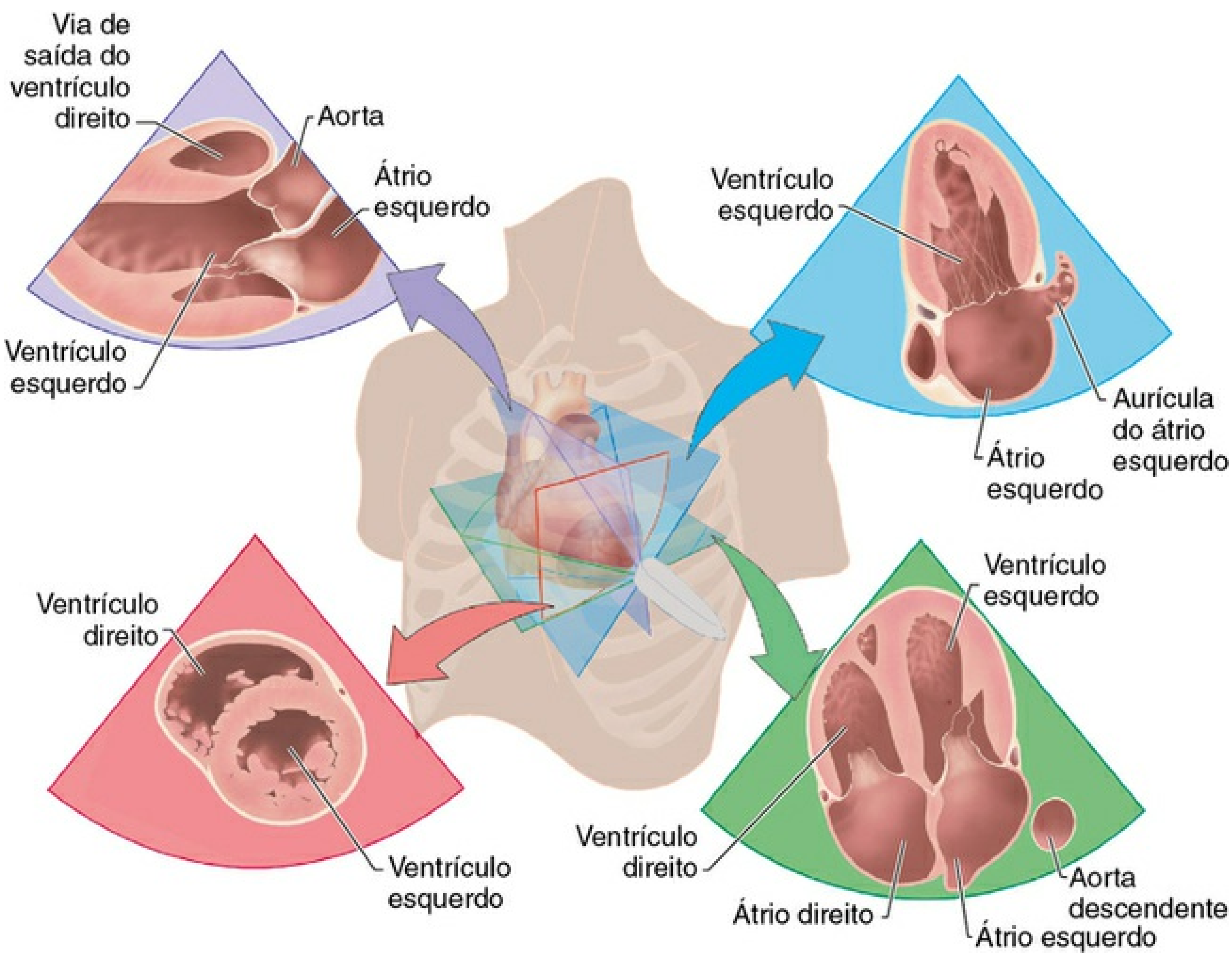

FIGURA 55-1 Os quatro planos de imagens básicos usados na ecocardiografia transtorácica. O posicionamento paraesternal do transdutor, ou "janela paraesternal", é usado para obter visualizações do eixo longo e curto. A visualização do eixo longo *(contorno roxo)* estende-se do ápice ventricular esquerdo através do plano da valva aórtica. A visualização do eixo curto é perpendicular à visualização do eixo longo, resultando em uma visualização circular do ventrículo esquerdo *(contorno vermelho).* O transdutor é posicionado no ápice ventricular para obter as visualizações de duas câmaras *(contorno azul)* e de quatro câmaras *(contorno verde)*, cada qual com uma rotação de cerca de 60 graus a partir da visualização do eixo longo e perpendicular à visualização do eixo curto. A visualização de quatro câmaras inclui ambos os ventrículos e ambos os átrios. A visualização de duas câmaras inclui o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo; às vezes, o apêndice atrial é visualizado. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography,* 4ª edição. Filadélfia: Elsevier Saunders; 2009:32, Fig. 2-1.)

Medidas

A ecocardiografia permite a realização de medidas acuradas das dimensões cardíacas a partir da imagem bidimensional ou modo M, guiado a partir da imagem bidimensional. As medidas normalmente fornecidas incluem os diâmetros internos diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo (VE), a espessura da parede do VE, o diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo e do seio aórtico. A fração de ejeção (FE) do VE é determinada a partir de estimativa visual ou, de forma mais acurada, pela planimetria das bordas endocárdicas na diástole final e na sístole final em dois planos ortogonais. Os volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo (VDF e VSF) são calculados através de fórmulas validadas, e a fração de ejeção é determinada da seguinte forma:

$$FE = (VDF - VSF) / VDF$$

Limitações

A ecocardiografia é um método de imagem altamente acurado, disponível e utilizado na prática clínica. Entretanto, a qualidade das imagens pode ser subótima devido à pobre penetração nos tecidos (p. ex., tecido adiposo em excesso, posição dos pulmões com relação ao coração), embora as imagens não permitam o diagnóstico em menos de 5% dos pacientes, com a tecnologia atual. A reflexão das ondas é mais forte quando a interface é perpendicular ao feixe de ultrassom e, assim, estruturas paralelas ao feixe podem não ser visibilizadas, um artefato denominado *eco drop out*. Esta limitação potencial pode ser evitada com o uso de planos de imagens apropriados e a integração de múltiplas posições do transdutor. Artefatos de ultrassom, como largura do feixe, sombra acústica e reverberações, podem ser erroneamente interpretados por observadores inexperientes.

Ecocardiografia com Doppler

Princípios

A energia ultrassônica que interage com as hemácias em movimento sofre um aumento em sua frequência, quando o sangue se movimenta em direção ao transdutor, e uma diminuição em sua frequência quando as hemácias se afastam do transdutor. A magnitude da variação da frequência (*Doppler shift*) corresponde à velocidade do fluxo sanguíneo.

Modalidades

O *Doppler* pulsátil permite a medida da velocidade do fluxo em um determinado sítio

intracardíaco com a vantagem de sua alta resolução temporal e espacial. Entretanto, a localização espacial é baseada em uma amostragem intermitente em um intervalo de tempo e profundidade de interesse. A frequência da amostragem, que é dependente da profundidade, limita a velocidade máxima detectável devido a um fenômeno denominado *sinal de amostragem*. As velocidades normais intracardíacas são, em média, 1 m/segundo, o que geralmente pode ser registrado com o Doppler pulsado.

O *Doppler de onda contínua* permite a medida de altas velocidades ao longo do comprimento do feixe de ultrassom, mas a origem do sinal de alta velocidade deve ser inferida a partir das imagens bidimensionais. Em valvas regurgitantes ou estenóticas, a velocidade do fluxo de sangue pode estar ao redor de 5-6 m/segundo, sendo necessário o uso do modo do Doppler de onda contínua. As velocidades do Doppler pulsado e de ondas contínuas são dispostas em um gráfico de velocidade *versus* tempo, com a densidade do espectro do Doppler correspondendo à força do sinal.

O *modo Doppler colorido* é uma modificação do Doppler pulsado em que a velocidade de fluxo é apresentada em uma imagem bidimensional, utilizando-se uma escala de cores para indicar a velocidade e a direção do fluxo. A vantagem é a visualização dos padrões de fluxo intracardíacos. As desvantagens são a baixa resolução temporal (taxa de quadros de 10 a 30 por segundo) e a baixa resolução da velocidade devido ao sinal de amostragem (*signal aliasing*).

O *Doppler tecidual* utiliza o princípio Doppler para registrar a velocidade de movimentação das paredes miocárdicas. Os registros do Doppler tecidual do miocárdio adjacente ao ânulo valvarmitral são utilizados para avaliar a função diastólica ventricular.

Medidas

Um estudo ecocardiográfico padrão inclui medidas das velocidades de fluxo anterógrado (transmitral e transaórtico) pelo Doppler pulsátil e avaliação de lesões regurgitantes com as modalidades de Doppler de onda contínua e colorida. Outras medidas utilizando o princípio Doppler dependem de indicações clínicas específicas.

As medidas quantitativas utilizando o modo Doppler são derivadas de dois conceitos básicos: o volume sistólico (VS, em centímetros cúbicos) pode ser calculado como o volume de um cilindro, onde a base é a área seccional transversa (AST, em centímetros quadrados) do fluxo, determinada como a área de um círculo a partir de uma medida bidimensional. A altura do cilindro é a distância média que uma hemácia percorre em um ciclo cardíaco, que é a integral velocidade-tempo (IVT, em centímetros) do fluxo. Assim:

$$\mathrm{VS}(\mathrm{cm}^2) = \mathrm{AST}(\mathrm{cm}^2) \times \mathrm{IVT}(\mathrm{cm})$$

Esta fórmula foi validada para medidas do fluxo transaórtico, transmitral e

transpulmonar. As medidas da taxa de fluxo em dois sítios cardíacos diferentes permitem a quantificação de *shunts* intracardíacos e lesões regurgitantes.

A relação entre o gradiente de pressão (ΔP) através de um estreitamento e a velocidade (v) do fluxo sanguíneo é descrita pela equação simplificada de Bernoulli:

$$\Delta P = 4v^2$$

Esta equação permite o cálculo dos gradientes médio e máximo através de valvas estenóticas, estimativa da pressão sistólica pulmonar e avaliação detalhada da hemodinâmica intracardíaca em lesões regurgitantes.

Abordagem ecocardiográfica

Diferentes modalidades ecocardiográficas são utilizadas na prática clínica. Um ecocardiografista deve ser consultado em casos de dúvidas quanto à modalidade ideal em determinadas situações clínicas.

O *ecocardiograma transtorácico* (ETT) é a abordagem-padrão na maioria de pacientes com doença cardíaca suspeitada ou conhecida. As vantagens incluem a ausência de efeitos adversos, o fato de ser um exame não invasivo e fornecer informações detalhadas da anatomia e da fisiologia cardíacas. As limitações incluem qualidade ruim da imagem em alguns pacientes, visualização limitada de estruturas distantes do transdutor (p. ex., septo atrial e apêndice atrial) e sombra acústica de próteses valvares.

A *ecocardiografia transesofágica* (ETE) oferece qualidade superior da imagem devido à distância menor entre o transdutor e o coração, à ausência da interposição de ossos ou pulmão e ao uso de transdutor de alta frequência. A ETE normalmente é bem tolerada, mas a entubação do esôfago tem certos riscos, e a maioria dos médicos realiza sedação consciente para a realização deste procedimento. A ETE é muito mais sensível que o ETT para a detecção de trombos no átrio esquerdo (95% *versus* 50%), vegetações valvares (99% *versus* 60%) e lesões regurgitantes de próteses mitrais (Fig. 55-2).

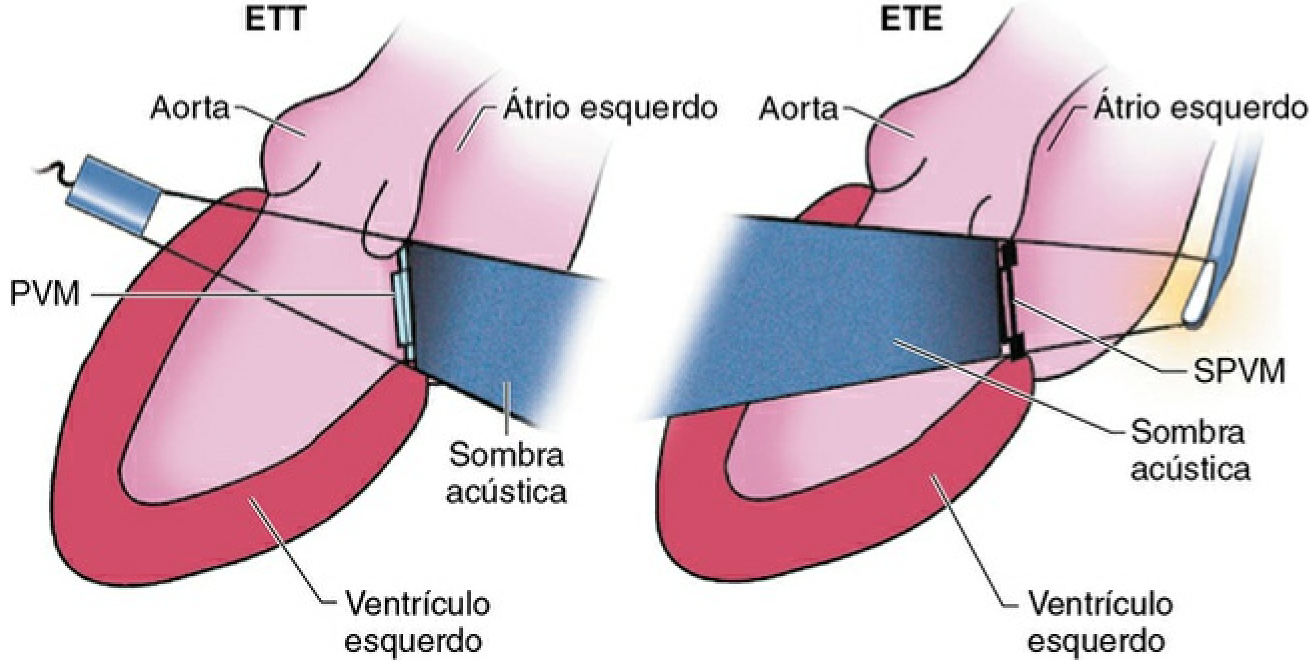

FIGURA 55-2 O problema do sombreamento acústico por uma prótese valvar mitral (PVM). À esquerda, com ecocardiografia transtorácica (ETE), a sombra acústica distal à prótese valvar obscurece o átrio esquerdo, limitando a avaliação das técnicas Doppler de regurgitação da valva. À direita, com ecocardiografia transesofágica (ETE), o átrio esquerdo agora pode ser avaliado para regurgitação valvar. Entretanto, a sombra acústica agora obscurece o ventrículo esquerdo. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*, 4ª edição. Filadélfia: Elsevier Saunders; 2009:117, Fig. 5-9.)

A *ecocardiografia portátil* refere-se ao uso de sistemas de ultrassom menores e mais baratos que podem ser transportados pelo médico, para a realização de exames rápidos e limitados, em seu consultório ou à beira do leito. Essas unidades variam desde as mais simples, com imagens bidimensionais e controles limitados, até sistemas que permitem alta qualidade de imagens e todas as modalidades de Doppler. A ecocardiografia portátil não substitui um estudo por imagem completo, mas pode servir como um complemento ao exame físico, especialmente em ambiente de cuidados grave, tais como a distinção entre a dilatação ventricular e o derrame pericárdico ou para estimar o desempenho sistólico ventricular.

A *ecocardiografia com contraste* pode ser realizada através da utilização intravenosa de salina agitada para opacificar as câmaras cardíacas direitas. Essas microbolhas são relativamente grandes e não ultrapassam os capilares pulmonares. Assim, o aparecimento de contraste nas câmaras cardíacas esquerdas após um ou dois batimentos depois da opacificação das câmaras direitas é consistente com a presença de um *shunt* intracardíaco. Embora a maioria dos *shunts* em níveis atrial seja predominantemente esquerda-direita, uma pequena quantidade de *shunts* direita-esquerda pode ocorrer, sendo a base para esta abordagem.

A ecocardiografia com contraste também pode ser realizada com microbolhas comercialmente disponíveis na faixa de 1 a 5 μm. Uma vez que estas microbolhas são menores que os capilares pulmonares, a opacificação das câmaras esquerdas ocorre logo após o preenchimento das câmaras direitas, permitindo a avaliação da função sistólica quando a qualidade da imagem é subótima, especialmente durante a ecocardiografia de estresse (Fig. 55-3).

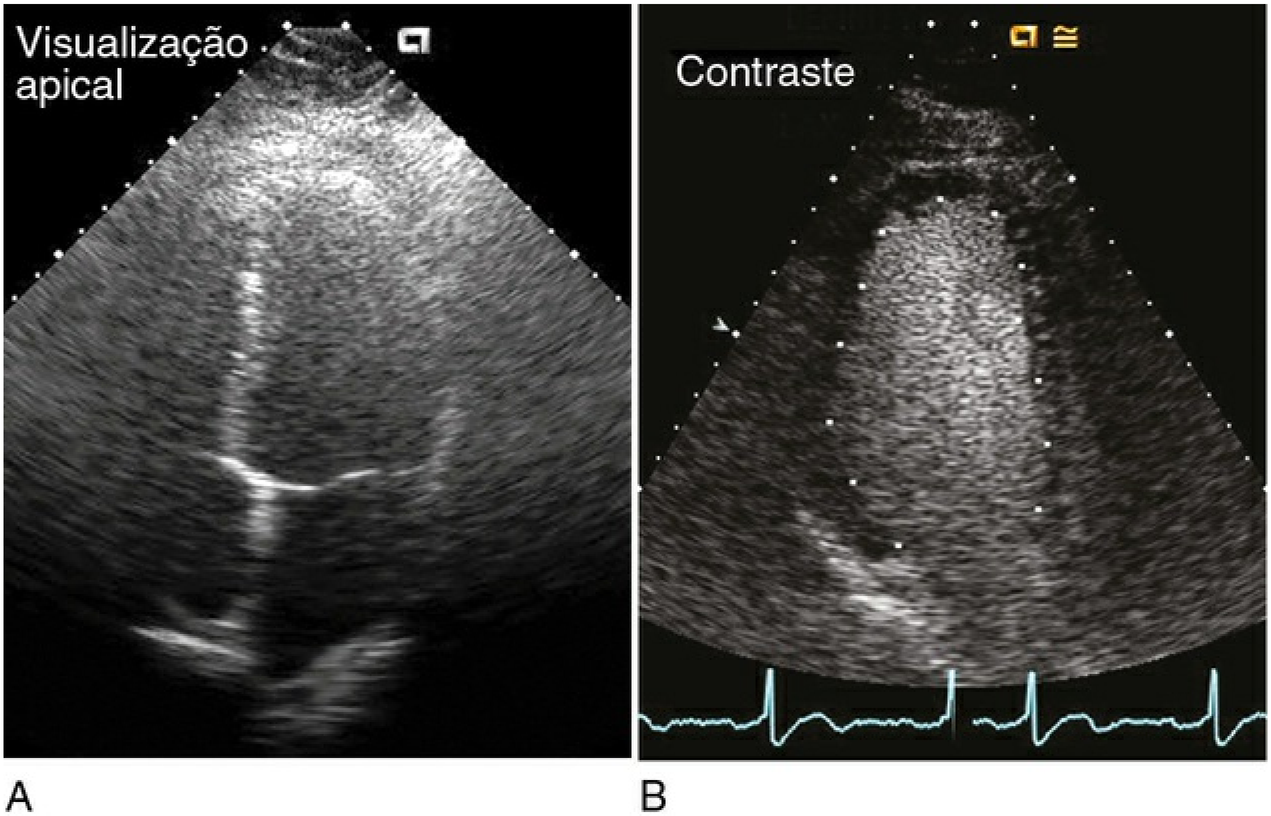

FIGURA 55-3 Visualização apical de má qualidade (A) com melhoria acentuada na definição da cavidade ventricular esquerda após a opacificação pelo uso da ecocardiografia com contraste (B). Os *pontos* indicam a marcação do endocárdio ventricular esquerdo para o cálculo da fração de ejeção.

A *ecocardiografia tridimensional* está cada vez mais disponível e é útil em alguns ambientes clínicos, especialmente para a avaliação da doença cardíaca estrutural complexa e para as intervenções transcateteres (Fig. 55-4).

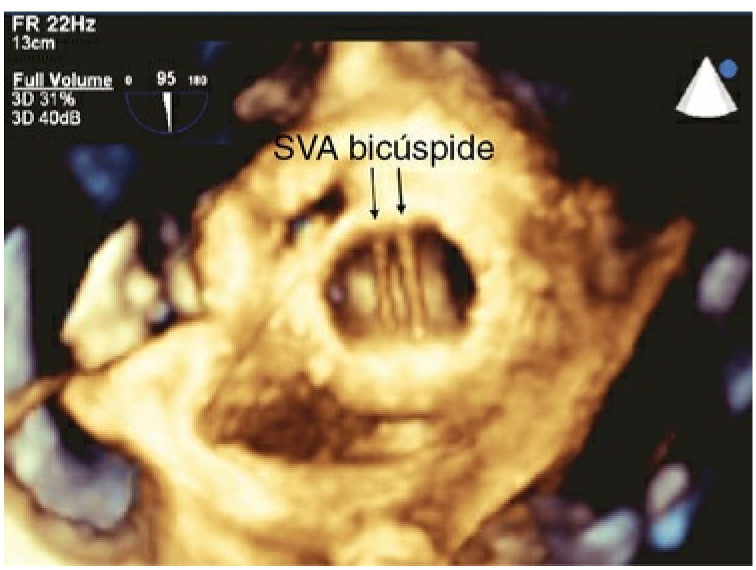

FIGURA 55-4 Imagem ecocardiográfica transesofágica tridimensional em tempo real de uma substituição da valva aórtica bicúspide (SVA) com os folhetos abertos durante a sístole. O conjunto de dados tridimensionais foi separado e rodado de modo que o visualizador esteja olhando para a valva a partir da aorta. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*, 4ª edição. Filadélfia: Elsevier Saunders; 2009:91, Fig. 4-3.)

A *ecocardiografia de estresse* é uma abordagem-padrão para a avaliação de pacientes com

doença coronária suspeitada ou conhecida; tem sensibilidade (85% a 95%) e especificidade (80% a 90%) semelhantes às encontradas em exames de imagem em medicina nuclear (Caps. 56 e 71). O infarto miocárdico resulta em adelgaçamento e cinesia da parede acometida. Entretanto, na ausência de infarto, a função miocárdica em repouso pode ser normal, mesmo na presença de doença coronária epicárdica importante. O aumento da demanda miocárdica associada ao estresse físico ou farmacológico resulta em isquemia miocárdica, levando ao aparecimento de alterações da mobilidade regional de parede, muitas vezes antes do aparecimento de dor torácica ou alterações eletrocardiográficas (Fig. 55-5).

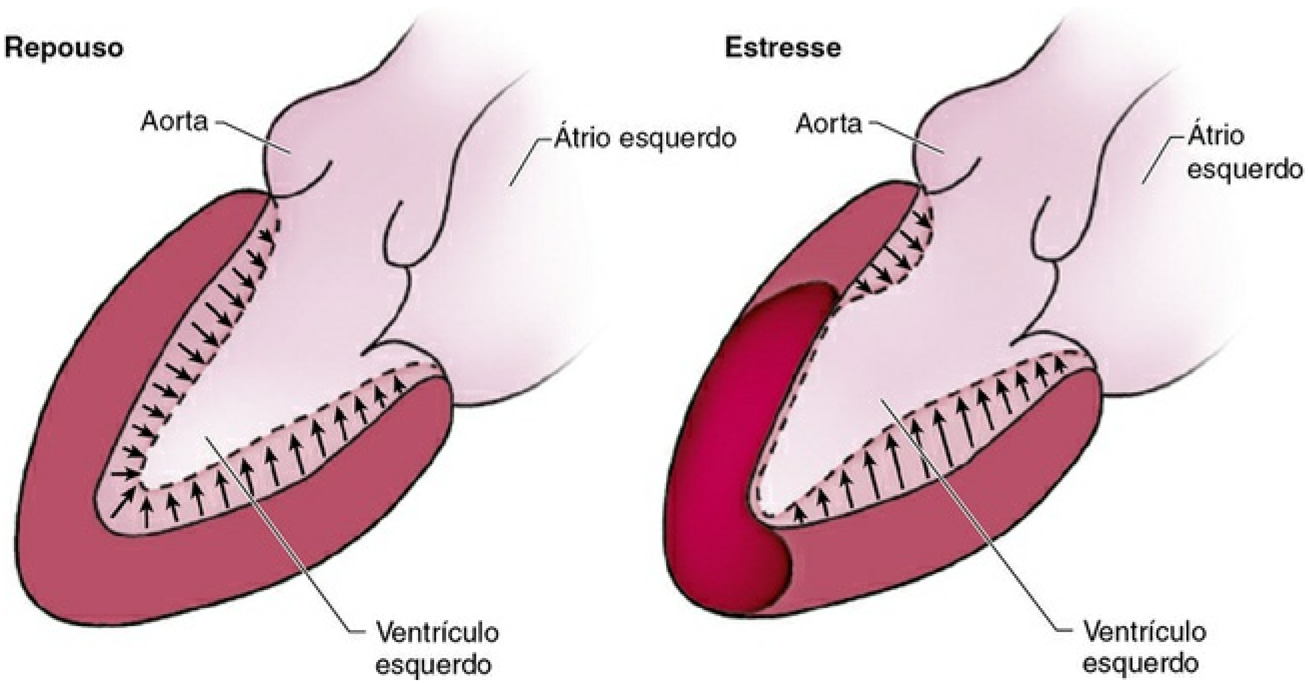

FIGURA 55-5 O conceito da ecocardiografia de estresse em um paciente com 70% de estenose no terço proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda (DA).
Em repouso *(esquerda)*, o movimento endocárdico e o espessamento da parede são normais. Após o estresse *(direita)*, seja em função dos exercícios ou através de estresse farmacológico, os segmentos centrais e apicais da parede anterior se tornam isquêmicos, mostrando movimento reduzido da parede endocárdica e espessamento da parede. Se a DA se estender em torno do ápice, o segmento apical da parede posterior também será afetado, como mostrado aqui. O segmento normal da parede posterior mostra hipercinese compensatória. (De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*, 4ª edição. Filadélfia: Elsevier Saunders; 2009:191, Fig. 8-9.)

Em pacientes que conseguem realizar estresse físico, os planos de avaliação do ventrículo esquerdo são registrados em repouso e imediatamente após exercício máximo em esteira ou bicicleta ergométrica. Se a definição das bordas endocárdicas é subótima, utiliza-se contraste para câmaras esquerdas. As imagens em repouso e no pico do esforço são comparadas lado a lado. A isquemia miocárdica está presente quando a motilidade regional é normal em repouso, e hipocinética ou acinética após o esforço. O padrão de motilidade regional identifica de forma acurada a área de miocárdio em risco e tem confiabilidade razoável na identificação da artéria coronária acometida. Na presença de doença triarterial, em vez de alterações regionais da motilidade, o único sinal pode ser a ausência de diminuição no tamanho das câmaras cardíacas no pico do esforço, causada

pela isquemia difusa. A interpretação de um ecocardiograma de estresse inclui duração do exercício, resposta hemodinâmica, sintomas e alterações eletrocardiográficas, além das imagens ecocardiográficas (Fig. 55-5).

Em pacientes incapazes de realizar exercício físico, o exame é realizado com a infusão venosa gradativa de dobutamina, iniciando com 5 a 10 μg/kg/min, com aumentos progressivos a cada 3 minutos até a dose máxima de 40 μg/kg/min. Se necessário, pode ser utilizada atropina para que se atinja 85% da frequência cardíaca máxima prevista. Além da avaliação de isquemia miocárdica, a ecocardiografia sob estresse com dobutamina permite a avaliação da viabilidade em áreas de miocárdio hibernado ou atordoado, com base na melhora da contratilidade com baixas doses de dobutamina quando comparadas às imagens de repouso, com piora subsequente da função em doses mais altas — a resposta "bifásica".

O *ecocardiograma intracardíaco* (EIC) é feito usando uma sonda ecocardiográfica inserida no lado direito do coração através da veia femoral. Ele é utilizado no laboratório de cateterismo como guia no fechamento percutâneo do forame oval (FOP) e outros procedimentos. No laboratório de eletrofisiologia, o EIC guia o posicionamento do cateter e identifica possíveis complicações.

Medidas da função cardíaca

Além das descrições qualitativas da anatomia e fisiologia cardíacas, a ecocardiografia permite a quantificação precisa e acurada da função cardíaca, incluindo função ventricular sistólica e diastólica, estimativa da gravidade de lesões valvares estenóticas e regurgitantes e estimativa não invasiva da pressão pulmonar.

Função Sistólica Ventricular

A função sistólica total do VE é classificada através de estimação visual, com uma correspondência aproximada à FE, conforme a seguir: normal (FE > 55%), levemente reduzida (FE, de 40 a 55%), moderadamente reduzida (FE, de 20 a 40%), gravemente reduzida (FE < 20%). Uma quantificação mais precisa pode ser realizada pelo cálculo da fração de ejeção pelo método bidimensional. O cálculo do débito cardíaco não é realizado rotineiramente, mas pode ser útil na monitoração não invasiva de pacientes em tratamento para insuficiência cardíaca. Como as medidas da FE são afetadas pelas condições de pré-carga e pós-carga, as medidas que são menos dependentes das condições de enchimento, como diâmetro ou volume diastólico final, são geralmente preferidas no processo de decisão clínica do momento ideal para cirurgia em pacientes com lesões valvares regurgitantes crônicas.

Função Diastólica Ventricular

A avaliação da função diastólica é desafiadora, pois os padrões de enchimento ventricular são afetados pela pré-carga, pela frequência cardíaca e pela coexistência de lesões

valvares regurgitantes, além das propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo. Entretanto, a ecocardiografia pode classificar a função diastólica com base no fluxo de enchimento do VE, fluxo de veias pulmonares, velocidades do Doppler tecidual e tempo de relaxamento isovolumétrico. Uma estimativa das pressões de enchimento do VE (p. ex., a pressão diastólica final do VE) também pode ser inferida utilizando-se essas abordagens.

Estenoses Valvares

A ecocardiografia é o método clínico de eleição para a avaliação de lesões nas valvares cardíacas (Fig. 75-1). O cateterismo cardíaco é reservado para casos em que a ecocardiografia não é diagnóstica, os dados clínicos são discordantes com a avaliação ecocardiográfica ou quando há necessidade de avaliar a anatomia coronariana (Capítulo 75).

Em pacientes com estenose aórtica, a medida mais direta da gravidade da estenose é a velocidade anterógrada através da valva, indicando obstrução discreta (<3 m/segundo), moderada (de 3 a 4 m/segundo) ou grave (>4 m/segundo). O gradiente de pressão transaórtica médio e máximo também pode ser calculado com a equação de Bernoulli. Uma avaliação acurada depende de um exame cuidadoso realizado por um ecocardiografista experiente.

A área da valva aórtica (AVA) é calculada através da equação de continuidade, que se baseia no conceito de que o fluxo volumétrico proximal e ao longo de um orifício é igual a:

$$AVA \times IVT_{EA} = AST_{VSVE} \times IVT_{VSVE}$$

ou

$$AVA = (AST_{VSVE} \times IVT_{VSVE})/IVT_{EA}$$

onde VSVE = trato da via de saída do ventrículo esquerdo, IVT = integral velocidade-tempo; AST= área seccional transversa e EA = estenose aórtica (Fig. 55-6). É especialmente importante o cálculo da AVA quando há disfunção sistólica do VE associada. Em alguns pacientes, a ecocardiografia sob estresse com dobutamina é útil na distinção entre pacientes com disfunção ventricular causada por estenose aórtica importante e pacientes com doença miocárdica primária associada à estenose aórtica moderada.

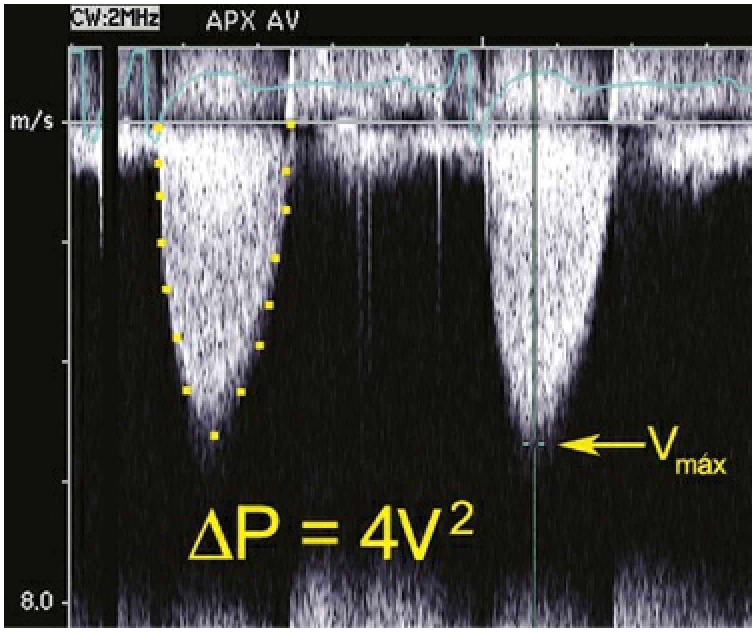

FIGURA 55-6 Em um paciente com estenose aórtica, a velocidade do jato aórtico é registrada pelo Doppler contínuo através da janela que produz a maior velocidade.
A velocidade máxima ($V_{máx}$) á usada para calcular o gradiente sistólico máximo. A curva Doppler é rastreada, como mostrado, para calcular o gradiente sistólico médio usando a equação de Bernoulli, pela qual o gradiente de pressão (ΔP) é igual a quatro vezes o quadrado da velocidade.

A avaliação de estenose mitral (Fig. 75-3) inclui a medida do gradiente transmitral médio da curva de velocidade e o cálculo da área valvar, ambos a partir da planimetria da imagem bidimensional do eixo transverso do orifício valvar e da inclinação da desaceleração do Doppler (*pressure half-time method*).

Regurgitação Valvar

A abordagem atual para avaliação da regurgitação valvar é baseada na geometria proximal do jato regurgitante, com medição de sua largura mais estreita (*vena contracta*; Fig. 75-5). Quando uma quantificação adicional é necessária, volume regurgitante (VR), fração de regurgitação (FR) e área do orifício regurgitante (AOR) são calculados. Embora a visualização do fluxo colorido dos jatos possa ser útil para a detecção de uma lesão regurgitante e para o entendimento do mecanismo de disfunção valvar, esta abordagem não deve mais ser utilizada para se avaliar a gravidade da lesão.

Para a regurgitação aórtica, uma *vena contracta* estreita (<3 mm) indica uma lesão leve, enquanto uma *vena contracta* larga (>6 mm) indica uma lesão importante. A avaliação adicional da gravidade da lesão é baseada na presença de fluxo holodiastólico reverso na aorta abdominal e na densidade e inclinação da curva de velocidade do Doppler de onda contínua. A abordagem para avaliação de regurgitação mitral (Fig. 75-5) é similar, iniciando-se com a medida da *vena contracta*. Além dos cálculos baseados nos fluxos transmitral e transaórtico, a aceleração do fluxo proximal no orifício regurgitante permite a avaliação em casos de jatos regurgitantes centrais. O fluxo colorido mostra a área da superfície de isovelocidade proximal (ASIP).

Pressões Pulmonares

A estimativa da pressão de artéria pulmonar (PAP) faz parte de um exame ecocardiográfico completo. A diferença de pressão sistólica entre o ventrículo direito e o átrio direito é calculada a partir do pico de velocidade do jato regurgitante tricúspide (V_{TR}), utilizando-se a equação de Bernoulli. Posteriormente, a pressão do átrio direito (PAD) é estimada a partir do tamanho e do aspecto da veia cava inferior. Uma vez que as pressões sistólicas de artéria pulmonar e do ventrículo direito são iguais (na ausência de estenose pulmonar),

$$\text{PAP} = 4(V_{tr})^2 + \text{PAD}$$

Um pequeno jato de regurgitação tricúspide está presente na maioria dos pacientes e, assim, as pressões pulmonares podem ser estimadas com esta abordagem em mais de 90% deles. Como esta abordagem mede apenas a pressão sistólica pulmonar, e não a resistência vascular pulmonar, a avaliação invasiva ainda pode ser necessária em algumas situações clínicas (Capítulo 68).

Exame ecoardiográfico

Indicações Clínicas

A ecocardiografia é uma abordagem eficiente na avaliação inicial de muitos sinais e sintomas cardíacos (Tabela 55-1). Mesmo quando o exame transesofágico é necessário, muitos médicos iniciam com a avaliação transtorácica; exceções são o paciente com possível dissecção aórtica aguda (Capítulo 78), no qual o ETE deve ser realizado o mais rápido possível, e a avaliação de possíveis trombos em átrio esquerdo antes da cardioversão em pacientes que não estão anticoagulados (Capítulo 64). É importante lembrar que a ecocardiografia de repouso não é útil para o diagnóstico de doença coronária; imagens sob estresse são necessárias na suspeita dessa doença (Capítulo 71). Em pacientes com doença cardíaca conhecida, a ecocardiografia é utilizada para avaliação da gravidade, avaliação dos resultados de intervenções clínicas ou cirúrgicas e para guiar procedimentos (Tabela 55-2).

Tabela 55-1

Sintomas e sinais comuns avaliados pela ecocardiografia

MOTIVO PARA ECOCARDIOGRAFIA	POSSÍVEIS ACHADOS OU DIAGNÓSTICOS ECOCARDIOGRÁFICOS
Dor torácica	Doença arterial coronariana Infarto agudo do miocárdio com ecocardiografia de repouso Ecocardiografia de estresse necessária para detectar a doença coronariana Dissecção aórtica Pericardite Estenose aórtica valvar Cardiomiopatia hipertrófica
Insuficiência cardíaca	Disfunção sistólica ventricular esquerda (global ou segmentar) Doença cardíaca valvar Disfunção diastólica ventricular esquerda Doença pericárdica Disfunção ventricular esquerda
Palpitações	Disfunção sistólica ventricular esquerda Doença valvar mitral Doença cardíaca congênita (p. ex., DSA, anomalia de Ebstein) Pericardite Sem doença cardíaca estrutural
Sopro cardíaco	Sopro por hiperfluxo (sem anormalidade valvar)
Sistólico	Estenose aórtica - valvar ou subaórtica Cardiomiopatia hipertrófica Regurgitação mitral Lesão do septo ventricular Estenose pulmonar Regurgitação tricúspide
Diastólico	Estenose mitral Insuficiência aórtica Regurgitação pulmonar Estenose tricúspide
Cardiomegalia na radiografia torácica	Efusão pericárdica Cardiomiopatia dilatada Aumento específico de câmaras (p. ex., ventrículo esquerdo na regurgitação aórtica crônica)
Evento embólico sistêmico	Anormalidades da função sistólica ventricular esquerda e do movimento segmentar da parede (aneurismas) Trombo ventricular esquerdo Doença da valva aórtica Doença da valva mitral Trombo atrial esquerdo (ETT possui sensibilidade baixa; ETE necessário) Defeito do septo atrial ou do forame oval patente

DSA = defeito do septo atrial; ETE = ecocardiografia transesofágica; ETT = ecocardiografia transtorácica.

De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography,* 4ª edição. Filadélfia: Elsevier Saunders; 2009:114-115, Tabelas 5-1 e 5-2.

Tabela 55-2

Indicações para ecocardiografia por diagnóstico conhecido

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS PRINCIPAIS	LIMITAÇÕES DA ECOCARDIOGRAFIA	ABORDAGENS ALTERNATIVAS
DOENÇA VALVAR CARDÍACA (CAPÍTULO 75)			
Estenose valvar	Etiologia da estenose, anatomia da valva ΔP transvalvar, área da valva Aumento da câmara e hipertrofia Função sistólica de VE e VD Regurgitação valvar associada	Subestimação possível da gravidade da estenose Possível doença arterial coronariana coexistente	Cateterismo cardíaco; RMN
Regurgitação valvar	Mecanismo e etiologia da regurgitação Gravidade da regurgitação Aumento de câmaras Função sistólica VE e VD Pressão AP estimada	ETE pode ser necessária para avaliar a gravidade da regurgitação e a anatomia da valva (sobretudo antes do reparo da VM)	Cateterismo cardíaco; RMN
Função da prótese valvar	Evidência de estenose Detecção de regurgitação Aumento de câmara Função ventricular Estimação da pressão em AP	A imagem das próteses valvares é limitada pelo sombreamento e pelas reverberações ETE necessário em caso de suspeita de RM protética devido ao "mascaramento" do AE no ETT	Cateterismo cardíaco
Endocardite (Capítulo 76)	Detecção de vegetações (sensibilidade do ETT 70-85%) Presença e grau de disfunção valvar Aumento e função da câmara Detecção de abscesso Possíveis implicações prognósticas	ETE mais sensível para detecção de vegetações (>90%) Um diagnóstico definitivo de endocardite também depende de critérios bacteriológicos ETE mais sensível para detecção de abscesso	As culturas sanguíneas e os achados clínicos também são critérios do diagnóstico para endocardite
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA			
Infarto agudo do miocárdio (Caps. 72 e 73)	A anormalidade da movimentação segmentar da parede reflete o "miocárdio em risco" Função global de VE (FE) Complicações: RM aguda *versus* DSV Pericardite Trombo em VE, aneurisma Infarto de VD	A própria anatomia da artéria coronária não é visualizada diretamente	Angiografia coronariana Angiografia VE por radionucleotídios Cateterismo cardíaco
Angina (Capítulo 71)	Função sistólica de VE global e segmentar Exclui outros casos de angina (p. ex., EA, miocardiopatia hipertrófica assimétrica)	O movimento da parede em repouso pode ser normal, apesar de DAC significativa A ecocardiografia de estresse é necessária para induzir isquemia e alteração na movimentação da parede	Angiografia coronariana TE com tálio

Pré-revascularização/pós-revascularização	Avaliação do espessamento da parede e da movimentação endocárdica basal Melhora na função segmentar após o procedimento	A ecocardiografia de estresse e/ou ecocardiografia com dobutamina é necessária para detectar miocárdio hibernante	RM TEP TE com tálio Ecocardiografia com contraste
Doença isquêmica terminal	Função sistólica de VE (FE) Pressões de AP RM associada Trombo em VE Função sistólica de VD	—	Angiografia coronariana FE por radionucleotídios
CARDIOMIOPATIA (CAPS. 58-60)			
Dilatada	Dilatação de câmaras (todas as quatro) Função sistólica de VE e VD (qualitativa e FE) Regurgitação de valva atrioventricular coexistente Pressão sistólica em AP Trombo em VE	Mensurações indiretas de PD_2VE A FE exata pode ser difícil caso a qualidade da imagem seja ruim	FE por radionucleotídios Ventriculografia de VE e VD
Restritivo	Espessura da parede de VE Função sistólica de VE Função diastólica de VE Pressão sistólica de AP	Deve ser diferenciada da pericardite constritiva	Cateterização cardíaca com medida simultânea da pressão de VD e VE após prova de volume
Hipertrófico	Padrão e extensão da hipertrofia de VE Obstrução dinâmica de VSVE (imagem e Doppler) RM coexistente Disfunção diastólica de VE	—	—
Hipertensão (Capítulo 67)	Espessura da parede e dimensões do VE Massa do VE Função sistólica de VE Dilatação da raiz aórtica	—	—
DOENÇA PERICÁRDICA (CAPÍTULO 77)			
	Espessamento pericárdico Detecção, tamanho e localização de DP Sinais em 2D da fisiologia do tamponamento Sinais ao Doppler da fisiologia do tamponamento	O diagnóstico de tamponamento é um diagnóstico hemodinâmico e clínico A pericardite constritiva é um diagnóstico difícil Nem todos os pacientes com pericardite têm derrame pericárdico	Mensurações das pressões intracardíacas em caso de tamponamento e constrição RMN ou TC para detectar o espessamento pericárdico
DOENÇAS DA AORTA (CAPÍTULO 78)			
Dilatação da raiz aórtica	Etiologia da dilatação aórtica Mensurações precisas do diâmetro da raiz aórtica Anatomia do seio de Valsalva (sobretudo na síndrome de Marfan) Regurgitação aórtica associada	—	TC, RMN, aortografia

Dissecção aórtica	Imagens em 2D da aorta ascendente, do arco aórtico, da aorta torácica descendente e da aorta abdominal proximal Imagem do "flap" de dissecção Regurgitação aórtica associada Função ventricular	ETE mais sensível (97%) e mais específico (100%) Não pode avaliar os leitos vasculares distais	Aortografia TC RMN ETE
MASSAS CARDÍACAS (CAPÍTULO 60)			
Trombo de VE	Alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do trombo de VE Suspeito em caso de anormalidade na movimentação da parede apical ou de disfunção sistólica difusa de VE	Artefatos técnicos podem levar a interpretações enganosas O transdutor de 5 MHz ou frequência mais alta e as visualizações apicais anguladas são necessárias ETE é necessário para detectar trombo em AE de maneira confiável	O trombo de VE pode não ser reconhecido através de exames de radionucleotídios ou pela angiografia
Trombo de AE	Sensibilidade baixa para detecção do trombo AE, embora a especificidade seja alta Suspeita de aumento do AE, doença da VM	—	ETE
Tumores cardíacos	Tamanho, localização e consequências fisiológicas da massa tumoral	O envolvimento extracardíaco não é bem visualizado Não pode distinguir o tumor benigno do maligno a partir do trombo	ETE TC RMN (com sincronização cardíaca) Ecocardiografia intracardíaca
HIPERTENSÃO PULMONAR (CAPÍTULO 68)			
	Estimativa da pressão de AP Evidência de doença cardíaca do lado esquerdo na consideração das pressões elevadas de AP Tamanho do DV e função sistólica (*cor pulmonale*) RT associada	Medida indireta da pressão de AP Não pode determinar a resistência vascular pulmonar de forma precisa	Cateterismo cardíaco
DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA (CAPÍTULO 69)			
	Detecção e avaliação das anormalidades anatômicas Quantificação das anormalidades fisiológicas Aumento de câmaras Função ventricular	Sem mensurações diretas da pressão intracardíaca A anatomia complicada pode ser difícil de avaliar caso a qualidade da imagem seja ruim (ETE é útil)	RMN com reconstrução 3D Cateterismo cardíaco ETE

2D = bidimensional; 3D = tridimensional; EA = estenose aórtica; DAC = doença arterial coronariana; TC = tomografia computadorizada; FE = fração de ejeção; TEE = teste ergométrico com esteira; CMH = cardiomiopatia hipertrófica; AE = átrio esquerdo; PD_2VE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo; RM = regurgitação mitral; RMN = ressonância magnética nuclear; VM = valva mitral; ΔP = gradiente de pressão; AP = artéria pulmonar; DP = derrame pericárdica; PET = tomografia por emissão de pósitrons; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; ETE = ecocardiografia transesofágica; RT = regurgitação tricúspide; ETT = ecocardiografia transtorácica; DSV = defeito do septo ventricular.

De Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*, 4ª edição. Filadélfia: Elsevier Saunders; 2009:475-478.

Achados Normais

Escape ou a regurgitação discreta pode ser considerada "fisiológica", ocorrendo em 70% a 80% das valvas mitrais, 80% a 90% das valvas tricúspides e 70% a 80% das valvas pulmonares em indivíduos normais. A prevalência de regurgitação aórtica aumenta com a idade, mas é encontrada em 5% dos adultos jovens normais; a presença de regurgitação aórtica levanta a possibilidade de alterações sutis da valva aórtica ou da raiz da aorta.

Um FOP (Capítulo 69) está presente em 25 a 35% dos indivíduos normais, e pode ser identificado pelo Doppler colorido ou pela ecocardiografia com contraste. A utilização da manobra de Valsalva aumenta a identificação do FOP devido ao discreto aumento na pressão do átrio direito, que pode levar a um breve *shunt* direita-esquerda. O significado de um FOP em pacientes sem eventos clínicos é incerto. Outras variantes anatômicas comuns vistas na ecocardiografia incluem cordas aberrantes no ventrículo esquerdo; ecos lineares pequenos e móveis associados às valvas (excrescências de Lambl); e bandas normais nos átrios direito e esquerdo.

Achados anormais inesperados também podem ser encontrados em exames realizados com outras indicações. A valva aórtica bicúspide pode ser encontrada em 1 a 2% da população; a maioria dos pacientes é assintomática, e muitos são diagnosticados "incidentalmente" por ecocardiografia. A esclerose da valva aórtica, um achado frequentemente inesperado, é um marcador de doença cardiovascular e de risco aumentado de infarto miocárdico mesmo quando a função da valva é normal.

Integração dos achados clínicos e ecocardiográficos

O pedido do ecocardiograma deve indicar o motivo específico do estudo e os sinais e sintomas relevantes. A avaliação ecocardiográfica pode, então, ser direcionada a fim de responder à questão clínica. O resultado ecocardiográfico deve ser interpretado em conjunção com outras informações clínicas. Se a informação ecocardiográfica parecer discrepante dos dados clínicos, o médico solicitante deve revisar as imagens com o ecocardiógrafo para identificar áreas de incerteza e determinar o melhor passo na etapa diagnóstica.

Leituras sugeridas

Melamed, R., Sprenkle, M. D., Ulstad, V. K., et al. Assessment of left ventricular function by intensivists using hand-held echocardiography. *Chest*. 2009; 135:1416–1420. *Um pequeno ultrassom beira-leito pode fazer com que intensivistas, após um curto período de treinamento, estimem a função sistólica ventricular esquerda.*

Mitiku, T. Y., Heidenreich, P. A. A small pericardial effusion is a marker of increased mortality. *Am Heart J*. 2011; 161:152–157. *Mesmo um pequeno derrame pericárdico assintomático está associado a um aumento de 17% da mortalidade após o ajuste de outros fatores clínicos.*

Pepi, M., Evangelista, A., Nihoyannopoulos, P., et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11:461–476. *Diretrizes de ecocardiografia.*

Imagens cardíacas por métodos não invasivos

Christopher M. Kramer and George A. Beller

Cardiologia nuclear

As técnicas da cardiologia nuclear permitem a obtenção, de maneira não invasiva, de imagem de perfusão miocárdica em condições de estresse e em repouso, e da função regional e global em repouso, usando-se agentes de imagem radionuclídeos e gama-câmaras ou câmaras de pósitrons, com processamento por computador.

Todas essas técnicas baseiam-se na aquisição de imagens radioativas que emanam dos radioisótopos localizados no músculo cardíaco ou do *pool* de sangue proveniente dos ventrículos esquerdo e direito. A imagem de perfusão miocárdica é a técnica de cardiologia nuclear mais comumente empregada, em conjunção com estresse de exercício ou com agente farmacológico, de modo a produzir heterogeneidade de fluxo entre as regiões do miocárdio relativamente hipoperfundidas e as normalmente perfundidas. A angiografia por radionucleotídeos, na qual os eritrócitos marcados com tecnécio-99m (Tc^{99m}) ou outros agentes marcados com Tc^{99m} são injetados intravenosamente, é utilizada para mensurar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e para avaliar o movimento da parede regional, sobretudo no monitoramento das mudanças na função global do ventrículo esquerdo em pacientes sob quimioterapia com medicamentos tóxicos para o coração.

A tomografia por emissão de pósitrons (TEP) é usada predominantemente para avaliar o metabolismo miocárdico regional na estimativa da viabilidade miocárdica, mais frequentemente utilizando a 2-desoxiglicose marcada com flúor 18 (FDG), bem como a perfusão miocárdica com o uso do rubídio 82 (Rb^{82}). A tomografia computadorizada (TC) oferece imagens de múltiplas modalidades da anatomia coronária e das perturbações fisiológicas no fluxo ou na função do miocárdio.

Imagem de Perfusão Miocárdica

Agentes para Obtenção de Imagem

Os agentes de perfusão marcados com Tc^{99m}, que possibilitam imagens com alta qualidade e mais rapidez, agora são mais comumente empregados do que o Tl^{201} para o teste de estresse com exercício para avaliar pacientes com doença cardíaca coronariana

(DCC) suspeitada ou já conhecida.

Dos diversos agentes marcados com Tc^{99m}, o Tc^{99m}-sestamibi e o Tc^{99m}-tetrofosmin são os mais comuns. Os agentes com Tc^{99m} proporcionam avaliação simultânea da função ventricular esquerda regional e global por meio da tecnologia SPECT sincronizada.

Em alguns laboratórios, a aquisição da imagem é realizada com dois isótopos, Tl^{201} em repouso e Tc^{99m}-sestamibi em estresse, ou seja, a imagem do paciente é obtida em repouso com Tl^{201} e, imediatamente depois, segue-se a imagem com Tc^{99m}-sestamibi durante o estresse. A reversibilidade é identificada comparando-se o padrão de perfusão nas imagens de estresse com Tc^{99m}-sestamibi com o padrão das imagens basais em repouso com Tl^{201}. A principal vantagem dessa técnica é a acentuada redução no tempo total do imageamento. Por outro lado, a desvantagem é uma dose de radiação substancialmente maior. Em pacientes com baixa probabilidade para o pré-teste intermediário de DCC, estresse normal no estudo de perfusão miocárdica deixa óbvia a necessidade de um estudo em repouso, o que reduz o custo e a radiação.

Detecção de Doença Cardíaca Coronariana

As principais indicações para a obtenção de imagem de perfusão miocárdica em estresse e repouso são o diagnóstico da DCC e do infarto do miocárdio, avaliação do prognóstico e detecção da viabilidade miocárdica. A imagem de perfusão miocárdica sob estresse com exercícios ou farmacológico em pacientes com dor torácica produz uma sensibilidade para se detectar a DCC que varia de 85% a 90% (Fig. 56-1). A especificidade para exclusão de DCC gira em torno de 85% para imagem por SPECT com Tc^{99m}-sestamibi e aumenta para 90% quando se usam as imagens sincronizadas. A imagem de perfusão SPECT sob estresse com exercícios ou farmacológico apresenta sensibilidades e especificidades superiores àquelas do ecocardiograma (ECG) do teste ergométrico isolado. A especificidade do SPECT sincronizado (*gated*) para detecção de DCC em mulheres usando-se um dos agentes de perfusão marcados com Tc^{99m} é 20% a 30% maior do que o SPECT com Tl^{201}.

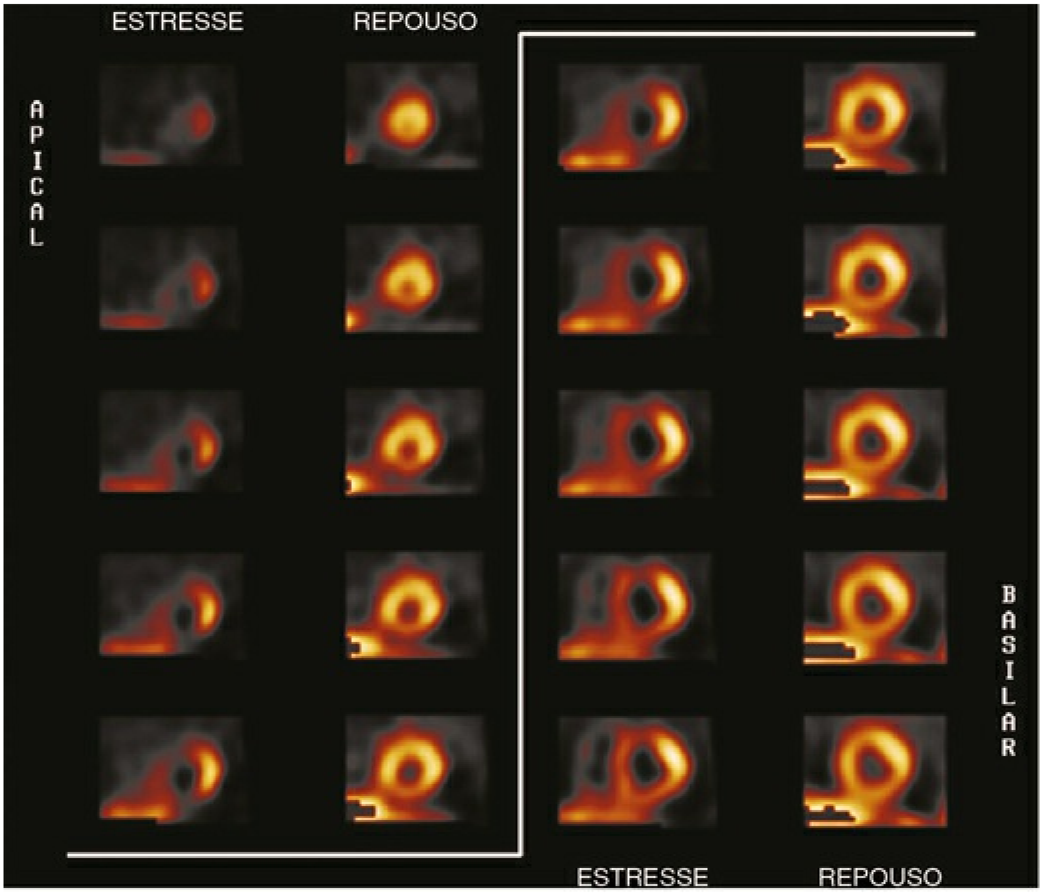

FIGURA 56-1 Imagens de eixo curto mostrando defeito reversível, moderadamente grande, do ápice, da parede anterior e do septo.
Esse defeito é consistente com doença arterial coronariana descendente anterior esquerda proximal.

A obtenção de imagem de perfusão com radionuclídeo sob condições de estresse é particularmente superior ao teste ergométrico isolado em (1) pacientes com anormalidades basais no ECG em repouso, como aqueles com hipertrofia ventricular esquerda, efeito digitálico, síndrome de Wolff-Parkinson-White e anormalidades na condução intraventricular, e (2) em pacientes que não conseguem atingir mais do que 85% da frequência cardíaca máxima prevista. Aproximadamente 40% dos pacientes com probabilidade pré-teste baixa a intermediária de DCC, que manifestam depressão do segmento ST horizontal ou inclinação para baixo igual ou maior do que 1,0 mm, não apresentam nenhuma evidência de DCC (achados falso-positivos).

A aquisição de imagem de perfusão com estresse pode ajudar a diferenciar a depressão do segmento ST verdadeiramente positiva do falso-positivo. A detecção de estenoses proximais na artéria descendente anterior esquerda e de DCC multivascular proximal é intensificada pela identificação de anormalidades no espessamento regional sistólico ou de anormalidades na motilidade parietal nas imagens SPECT sincronizadas (*gated*), em comparação com a avaliação baseada apenas na perfusão.

No caso do estresse de exercício que é realizado para se diagnosticar ou para se excluir a doença coronariana como causa da dor torácica, os fármacos, como nitratos de ação longa, os β-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio que reduzem a frequência cardíaca, devem ser interrompidos, quando for possível, durante 24 horas antes da realização do teste.

Imagem com Estresse Farmacológico

Em pacientes incapazes de se exercitar em frequências cardíacas adequadas e com cargas de trabalho dos protocolos do teste ergométrico sob estresse, o teste farmacológico sob estresse com uso dos vasodilatadores (p. ex., dipiridamol), adenosina, regadenoson ou agentes inotrópicos (p. ex., dobutamina) é uma alternativa em exercícios para se detectar estenose arterial coronariana fisiologicamente significativa. A sensibilidade e a especificidade para detecção de DAC são comparáveis para o dipiridamol e a adenosina. O acréscimo de um pouco de exercício ao exame com dipiridamol ou adenosina pode prevenir a hipotensão induzida pelo vasodilatador, melhorar a detecção da isquemia pelo ECG e intensificar a qualidade da imagem pelo aumento da relação de captação do radioisótopo entre o coração e o fígado. Prefere-se o estresse induzido por dobutamina em pacientes com broncoespasmo ou histórico de asma ou, ainda, naqueles que consumiram cafeína, um antagonista do receptor da adenosina, nas últimas 12 horas antes do teste. Os pacientes que experimentam efeitos colaterais como hipotensão ou dor torácica durante a infusão de dipiridamol ou de adenosina devem ser tratados com aminofilina intravenosa, um antagonista da adenosina que reverte imediatamente esses efeitos. O regadenoson apresenta menos efeitos colaterais do que a adenosina. A imagem da perfusão miocárdica da TEP, que é realizada apenas com estresse por vasodilatadores, tem maior especificidade e melhor habilidade para detectar a doença de vasos múltiplos do que o SPECT.

Avaliação do Prognóstico

A extensão da hipoperfusão nas imagens de perfusão por SPECT pós-estresse fornece informações prognósticas importantes quando acrescentadas às variáveis clínicas, à fração de ejeção do ventrículo esquerdo, às variáveis do ECG do teste ergométrico por estresse e, até mesmo, à anatomia arterial coronariana. Os pacientes não diabéticos com dor torácica e cintilografia miocárdica de perfusão normal no pico do exercício ou sob estresse com vasodilatador apresentam uma taxa subsequente de morte cardíaca ou de infarto do miocárdio de menos de 1% por ano e, em geral, são candidatos à terapia clínica (Capítulo 71) ou precisam de avaliação diagnóstica adicional da causa não cardíaca de dor torácica Caps. 50 e 139). Por outro lado, pacientes com resultados cintilográficos de alto risco podem beneficiar-se de uma referência precoce para estratégias invasivas, incluindo a revascularização coronariana (Capítulo 74), mesmo que os sintomas sejam discretos. Os pacientes que apresentam isquemia provocável envolvendo mais de 20% do miocárdio ventricular esquerdo parecem ter melhor desenvolvimento com a revascularização coronariana, em comparação com a terapia medicamentosa.

A dilatação transitória isquêmica da cavidade ventricular esquerda – quando essa cavidade parece mais dilatada nas imagens pós-estresse em comparação com as imagens em repouso – é um achado de risco particularmente alto no SPECT. Esse achado ocorre quando a isquemia subendocárdica pós-estresse causa redução na captação do radioisótopo no subendocárdio, fornecendo uma imagem que evidencia a cavidade ventricular esquerda maior do que a observada nas imagens em repouso.

Os pacientes com estudos anormais de estresse farmacológico apresentam um prognóstico pior do que aqueles com padrões comparáveis de defeito vistos nas imagens do exercício, talvez porque sua incapacidade de realizar o exercício também seja um fator prognóstico. A avaliação da função ventricular esquerda regional nas imagens pós-estresse do SPECT sincronizada aumenta a detecção da DAC trivascular. O imageamento de perfusão do estresse de exercício ou farmacológico também oferece informação prognóstica útil para a estratificação do risco antes da alta hospitalar de pacientes que experimentaram infarto do miocárdio não complicado ou angina instável e apresentam risco clínico estimado de nível baixo a intermediário.

A demonstração de defeitos fora da área do infarto (que indica doença multivascular subjacente), a evidência de isquemia residual dentro da área do infarto ou ambas identificam os pacientes com risco de reinfarto e morte cardíaca subsequente.

A imagem de perfusão com exercício ou estresse farmacológico é superior ao ECG do teste ergométrico isolado para a detecção de reestenoses coronarianas em pacientes com recorrência dos sintomas após uma intervenção coronariana percutânea (Capítulo 74). A imagem de perfusão com estresse também mostrou-se efetiva para a identificação de pacientes assintomáticos de alto risco que se submeteram a uma cirurgia de enxerto do *bypass* da artéria coronária (Capítulo 74) e dos pacientes que possuem estenoses intermediárias ou não avaliáveis na angiografia coronária.

Determinação da Viabilidade Miocárdica com Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único ou Tomografia por Emissão de Pósitrons

A imagem de perfusão por SPECT é realizada apenas no estado em repouso para análise da viabilidade miocárdica residual em zonas de anormalidades graves da motilidade parietal regional em pacientes com DCC e com função ventricular esquerda deprimida. Quando a disfunção ventricular esquerda grave é causada por “hibernação” (estado de contratilidade cronicamente reduzida devido a uma isquemia substancial), e não por uma necrose miocárdica irreversível, as áreas de hipoperfusão em repouso que são viáveis e contribuem para a hibernação mostram defeitos iniciais nas imagens anteriores, porém nenhum efeito menos grave nas imagens com 3 horas de atraso. Se a captação final exceder de 50% a 60% da captação de pico dessa região, há elevada probabilidade (de 65% a 75%) de a função miocárdica regional melhorar após uma revascularização bem-sucedida, em comparação com apenas uma probabilidade de 10% a 20% para as zonas miocárdicas, mostrando menos de 50% do pico de captação nas imagens em repouso.

O metabolismo miocárdico regional pode ser avaliado não invasivamente usando-se o TEP com a FDG e um radioisótopo de fluxo, como a amônia [N^{13}] ou ^{82}Rb. A FDG é um análogo da glicose captado inicialmente pelas células miocárdicas e aprisionado pela conversão para FDG-6-fosfato. A FDG é impermeável à membrana celular e permanece dentro das células viáveis em concentrações elevadas por mais de 40 a 60 minutos. Uma atividade FDG aumentada nas imagens clínicas de TEP em áreas de fluxo sanguíneo

regional diminuído, conforme determinado pela obtenção de imagem usando-se amônia [N^{13}], é característica de viabilidade miocárdica.

Essas áreas de não pareamento do fluxo sanguíneo/FDG geralmente mostram melhora na função regional após a revascularização coronariana. As regiões do coração que mostram captação diminuída de FDG (um padrão de “pareamento”) representam um miocárdio predominantemente não viável e, consequentemente, esses segmentos têm apenas uma probabilidade de 10% a 15% de melhora na função sistólica após a revascularização. Em pacientes que têm cardiomiopatia isquêmica com péssima viabilidade na SPECT em repouso ou na PET, o prognóstico pós-revascularização é mais sombrio do que o de pacientes com miocárdio predominantemente viável.

Imagem da Função Ventricular

As funções ventriculares esquerda e direita globais e segmentares podem ser avaliadas com precisão ao se obter a imagem do *pool* sanguíneo cardíaco sincronizado (*gated*) para fornecer um angiograma com radionuclídeo ou ventriculograma. A abordagem da angiografia com radionuclídeos de equilíbrio é realizada após se misturarem por completo as hemácias marcadas com Tc^{99m} dentro do compartimento intravascular. Como o Tc^{99m} permanece dentro do *pool* sanguíneo, os estudos seriados de imagem podem ser realizados ao longo de várias horas. A aquisição das imagens é sincronizada com o complexo QRS no ECG por meio de uma abordagem multissincronizada, através da qual cada ciclo cardíaco é dividido em múltiplos quadros.

Uma distribuição uniforme da função sistólica ventricular esquerda sem anormalidades segmentares da motilidade parietal sugere cardiomiopatia dilatada não isquêmica (Capítulo 60), enquanto uma função ventricular esquerda globalmente deprimida associada a anormalidades segmentares da motilidade parietal sugere doença cardíaca isquêmica.

Tomografia computadorizada cardíaca

Para a TC, a imagem com alta resolução temporal e espacial e a sincronização do ECG durante uma pausa inspiratória produzem fotos do coração reconstruído na mesma fase do ciclo cardíaco. A tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD), que substituiu quase inteiramente a TC por feixe de elétrons, pode captar uma imagem tridimensional do coração em um ou dois batimentos cardíacos nos scanners de última geração, bem como fornecer o escore de cálcio da artéria coronária sem o uso de contraste e com apenas de 1 a 3 milisievert (mSv) de radiação.

A angiografia coronária de TCMD requer de 60 a 100 mL de contraste iodado e média das doses de radiação inferior a 5 mSv. No entanto, sem um planejamento cuidadoso da abordagem de imagem, as doses de radiação na ordem de 10 a 25 mSv têm sido relatadas em scanners detectores 64. Muitas vezes, o uso de beta-bloqueador serve para se obter uma frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto, a fim de otimizar as imagens, e os ritmos irregulares como a fibrilação atrial podem diminuir a qualidade da

imagem.

Escore de Cálcio da Artéria Coronária

O cálcio coronariano é um indicador da carga da placa aterosclerótica, e níveis muito elevados conferem aumento no risco de eventos cardíacos futuros (Fig. 56-2). Em geral, os escores de cálcio são calculados como um escore de Agatston, o qual corresponde à área de cálcio de cada lesão coronariana multiplicada pelo valor máximo de atenuação dessa lesão na TC e, então, somada para a árvore coronariana inteira. Os escores de cálcio dependem da idade, do sexo e da raça e devem ser normalizados por esses fatores. Em um grande estudo prospectivo baseado na população, o escore de cálcio coronariano predisse os eventos coronarianos independentemente dos fatores de risco padrão ou proteína-C reativa, e foi um preditor melhor do que o escore de risco de Framinghan.

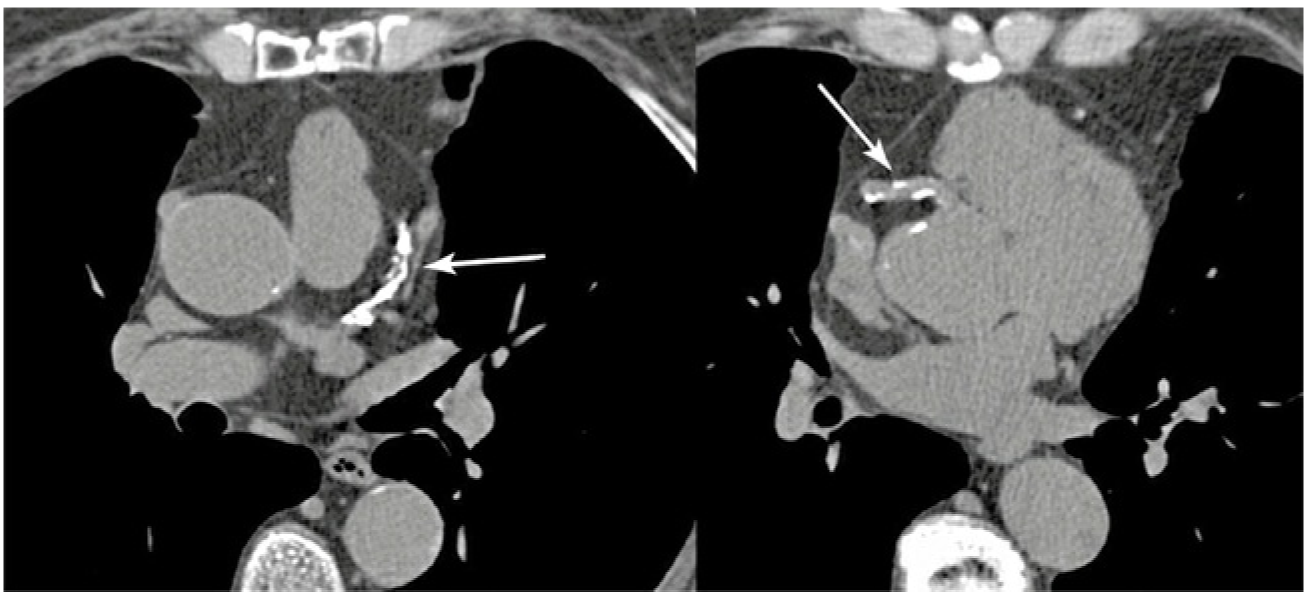

FIGURA 56-2 Reforço de não contraste das fatias axiais da tomografia computadorizada através do coração em duas localizações para o escore do cálcio coronário como avaliação de risco em um paciente sintomático.
À *esquerda*, a fatia inclui a artéria descendente anterior esquerda com calcificação extensiva em sua porção proximal (*seta*). À *direita*, a fatia inclui a artéria coronária direita com calcificação salpicada proximal (*seta*). O escore de cálcio do paciente foi de 457, o que o coloca em um grupo de maior risco, independentemente de seu escore de risco de Framingham.

Os escores de cálcio acima de 300 foram associados a um risco aumentado de infarto do miocárdio e morte cardíaca a cada nível de risco. A utilidade do escore de cálcio é maior em pacientes com risco intermediário, com base nos dados de risco de Framinghan, e não há evidências de que um escore de cálcio em grupos de baixo risco ou alto risco altere o fator de risco do tratamento.

É importante salientar que não há nenhuma correlação entre o cálcio coronariano e a significância fisiológica ou anatômica de uma estenose. As diretrizes de consenso sugerem que o teste ergométrico pode ser indicado a pacientes com índices elevados de cálcio (de > 300 a 400).

Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada

A TC é uma técnica excelente para o diagnóstico da anatomia anômala da artéria coronária em adultos (Fig. 56-3). Para a detecção da doença arterial coronariana, os scanners detectores 64 demonstraram sensibilidade sobre uma base por segmento na faixa de 95%, especificidades de 85% a 98%, valores preditivos positivos de 64% a 91% e valores preditivos negativos de 99%. Assim, a técnica parece ser uma forma excelente de se excluir a DAC significativa (Fig. 56-4). Os estudos iniciais, realizados com fileiras de scanners detectores 256 e 320, são ainda mais promissores. Uma limitação da técnica, contudo, é sua especificidade inferior em vasos muito calcificados, que são mais comuns em pacientes idosos.

FIGURA 56-3 Angiograma por tomografia computadorizada reforçado por contraste em um paciente jovem com dor torácica e uma artéria coronária direita anômala (ARD). A ARD origina-se em uma fenda da cúspide coronária esquerda (*seta*) e passa anteriormente entre a aorta e o trato de saída do ventrículo esquerdo. A artéria coronária principal esquerda origina-se na cúspide esquerda.

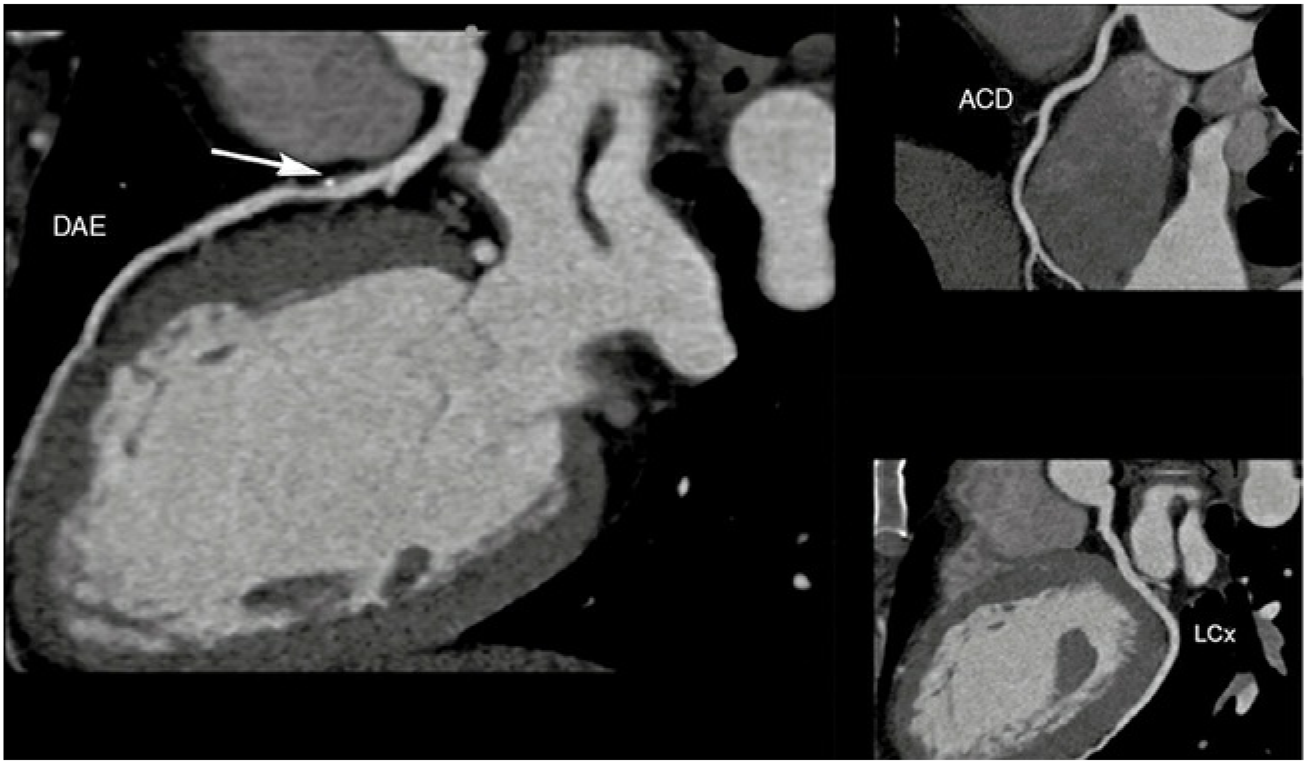

FIGURA 56-4 Angiograma coronário por tomografia computadorizada reforçado por contraste obtido em um scanner detector 64 de fonte dupla, em um paciente com dor torácica atípica. A artéria descendente anterior esquerda (DAE) apresenta uma lesão não obstrutiva (*seta*), contendo uma placa não calcificada (mole), que parece escura, e uma área focal de calcificação. A artéria coronária direita (ACD) e a artéria coronária circunflexa esquerda (LCx) são normais.

A TCMD tende a superestimar a porcentagem de estenose, em comparação com a ultrassonografia intravascular. A precisão na detecção das estenoses nos enxertos de *bypass* é bastante alta, embora a avaliação da doença arterial coronariana do vaso nativo seja limitada em pacientes pós-*bypass*, devido à extensa calcificação e à presença de vasos menores. Os *stents* com menos de 3 mm de diâmetro não podem ser adequadamente avaliados por TCMD, embora a precisão em *stents* maiores esteja melhorando com o uso de técnicas de pós-processamento avançadas.

A angiografia coronariana por TCMD não é recomendada como um teste de triagem de rotina, mas pode ser útil em situações selecionadas, como, por exemplo, em pacientes com risco baixo ou intermediário-baixo que se apresentam em pronto-socorro com dor torácica, mas sem as alterações do ECG ou as elevações dos biomarcadores cardíacos (Capítulo 50). O alto valor preditivo negativo de TCMD frequentemente pode excluir a DCC importante e evitar a realização de outros testes nesse grupo de pacientes.

A TCMD também pode ser útil em pacientes com teste ergométrico equívoco ou não diagnóstico ou insuficiência cardíaca de início novo. A extensão e a gravidade da doença coronariana encontradas na angiografia coronariana por TC se correlacionam com a mortalidade por todas as causas subsequentes de modo semelhante à angiografia coronariana com base no cateter.

Outras Aplicações Cardíacas

Os mesmos dados adquiridos por TCMD pelo imageamento da artéria coronária podem ser formatados novamente e usados para imageamento cardíaco funcional, incluindo

volumes ventriculares esquerdos, fração de ejeção, espessura da parede e movimento global e segmentar da parede.

No infarto miocárdico agudo e crônico, TCMD acentuada pelo contraste pode demonstrar melhora tardia de maneira semelhante à imagem de ressonância magnética cardiovascular (RMC), embora com um sinal inferior e com uma proporção contraste-ruído. A TCMD também pode complementar a ecocardiografia para avaliar a anatomia cardíaca em pacientes com doença cardíaca congênita, especialmente aqueles com contraindicação para a RMC. A TCMD pode avaliar a espessura e a calcificação pericárdica em pacientes com suspeita de pericardite constritiva (consulte Fig. 77-10, no Capítulo 77), bem como as estruturas nativas e prostéticas e as massas cardíacas quando o imageamento com outras modalidades for inadequado.

A TC cardíaca é cada vez mais usada no imageamento da anatomia do átrio esquerdo e das veias pulmonares no planejamento do pré- procedimento para as ablações da veia pulmonar na fibrilação atrial (Capítulo 66). O imageamento da anatomia venosa cardíaca pode auxiliar na implantação dos marca-passos ventriculares esquerdos no sistema venoso cardíaco para medição da insuficiência cardíaca (Caps. 59 e 66).

Ressonância magnética cardiovascular

Indicações, Contraindicações e Sequências do Pulso

A RMC é uma modalidade de imageamento bastante versátil e flexível. Em geral, a RMC é realizada nos scanners 1.5-Tesla (T), embora os problemas com a sincronização do ECG e os efeitos de ressonância desligada encontrados anteriormente na força de campo mais alta (3 T) tenham sido amplamente superados. As vantagens da RMC incluem falta de radiação ionizante, variedade de tecidos que podem ser caracterizados e habilidade para a imagem do coração em um plano arbitrário. As imagens normalmente são obtidas pelo uso da sincronização do ECG e das técnicas de se prender a respiração.

Além das restrições gerais a respeito da ressonância magnética (p. ex., certas presilhas do aneurisma intracranial, unidades de simulação nervosa elétrica transcutânea, implantes intra-auriculares), os pacientes com marca-passo cardíaco e desfibriladores-cardioversores implantáveis *não* devem submeter-se a RMC, por causa de risco concernente ao reprogramamento do dispositivo, estimulação direta do coração durante a troca do gradiente e/ou aquecimento local do sistema de derivações.

Os novos sistemas de marca-passos e modelos de desfibriladores podem não ser suscetíveis, mas, mesmo nesses casos, é preciso tomar precaução, incluindo o monitoramento, o teste de aparelho e a reprogramação após o procedimento. A RMC é segura no caso de todas as próteses de válvulas cardíacas, embora a distorção da imagem nas proximidades do entorno da prótese possa obscurecer a patologia próxima.

A RMC é segura em pacientes com *stents* intracoronarianos, inclusive em 3 T. Os agentes de contraste com base no gadolínio são contraindicados em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min/1,83 m^2, devido à recém-identificada complicação da fibrose sistêmica nefrogênica (Capítulo 275) em um pequeno subgrupo

de pacientes com nefropatia crônica grave, especialmente aqueles que se encontram em diálise.

Um estudo abrangente da RMC inclui avaliação da estrutura, da função cardíaca, características do tecido, perfusão e cicatrização ou fibrose. Os componentes do exame são direcionados para a questão do diagnóstico em mãos.

Aplicações Clínicas Específicas

Doença Coronariana

Para a detecção de isquemia miocárdica, a imagem de perfusão por gadolínio durante o estresse do vasodilatador com adenosina ou regadenoson apresenta defeitos, geralmente no subendocárdio, que persistem por pelo menos cinco batimentos cardíacos durante a primeira passagem do contraste. Com frequência, a imagem é repetida em repouso após aproximadamente 10 minutos, para se ter a certeza de que qualquer alteração observada com estresse não foi nem artificial nem ocorreu em razão de um infarto (o último é excluído em combinação com reforço de gadolínio tardio).

Os estudos comparativos da RCM de perfusão com estresse do vasodilatador RMC e RMC do estresse com dobutamina sugerem maior sensibilidade para a imagem de perfusão com contraste e maior especificidade para a imagem de movimento da parede com dobutamina.

A TCMD apresenta resolução espacial superior e precisão em comparação com a RMC para as imagem das artérias coronárias. No entanto, a imagem coronariana por RMC é ideal para o diagnóstico das artérias coronárias anômalas.

A RMC com reforço de gadolínio tardio é a principal técnica na avaliação da cicatriz miocárdica decorrente de infarto do miocárdio, com melhor precisão do que as abordagens de imagem nuclear, especialmente no caso dos infartos menores de onda não Q (Fig. 56-5).

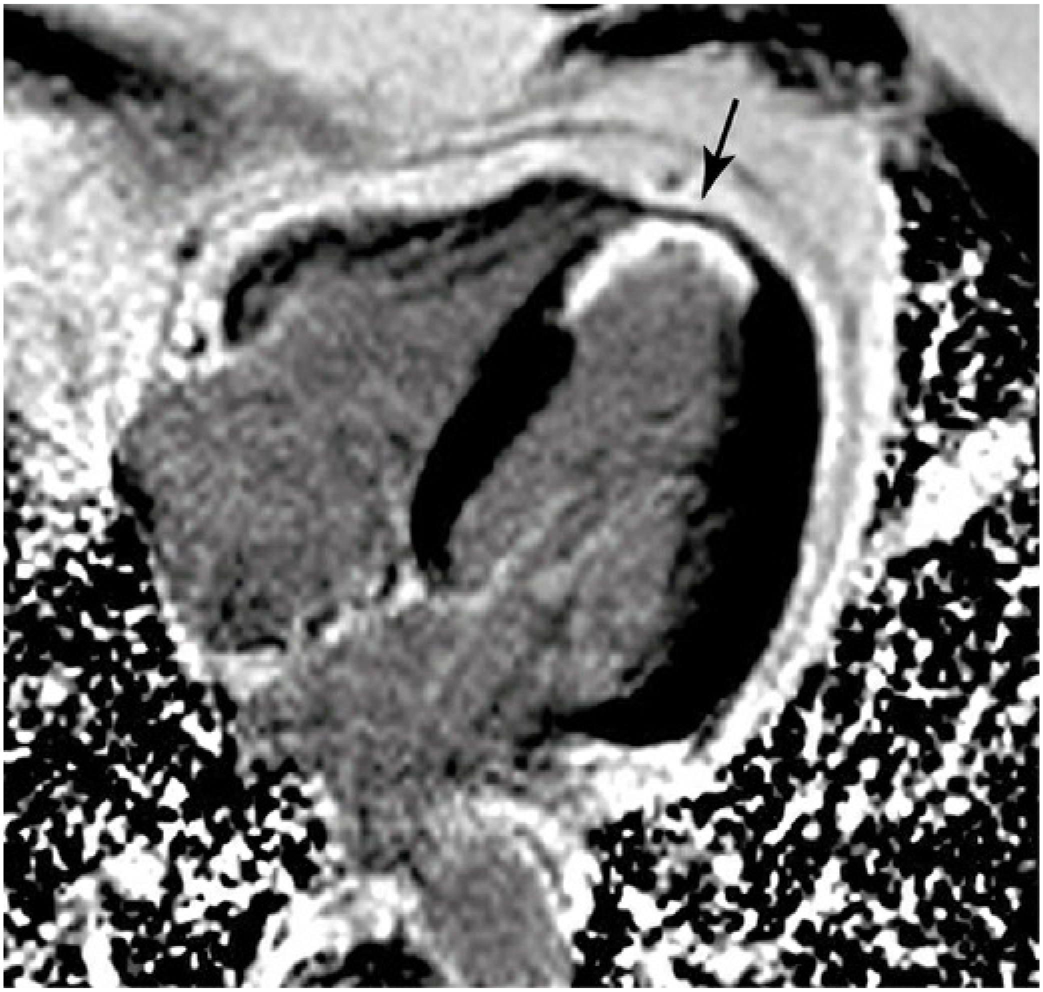

FIGURA 56-5 Imagem do eixo longo das quatro câmaras com reforço por gadolínio tardio (*seta*) de um infarto do miocárdio anterior.

No infarto agudo do miocárdio, as técnicas de RMC avaliam o miocárdio em risco e estimam a quantidade de miocárdio salva decorrente de reperfusão. As áreas de baixo sinal no núcleo subendocárdica do infarto representam as regiões da obstrução microvascular grave com destruição capilar e representam um marcador de remodelamento do ventrículo esquerdo adverso subsequente e de prognóstico ruim.

Cardiomiopatias

A RMC é cada vez mais usada para se identificar a etiologia subjacente de cardiomiopatias e é o melhor exame para se diagnosticar displasia ventricular direita arritmogênica (Fig. 56-6), associada a risco aumentado de morte súbita (Caps. 60 e 65). A miocardiopatia ventricular direita arritmogênica é caracterizada por dilatação ventricular direita global ou regional e disfunção.

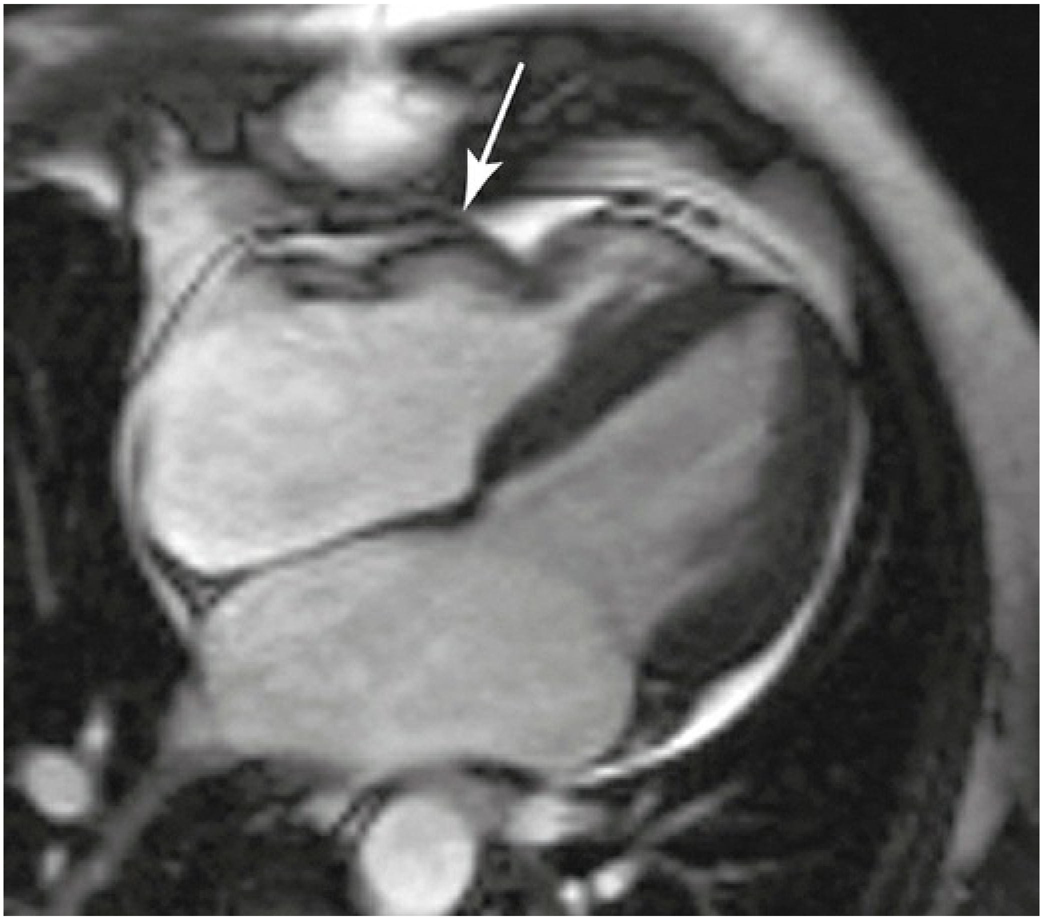

FIGURA 56-6 Ressonância magnética de uma mulher, 27 anos, com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo esquerdo demonstra disfunção sistólica regional do ventrículo direito (VD), que é a característica mais importante da doença.
A *seta* aponta para uma região da discinesia do VD na sístole final e o VD parece uma sanfona na sístole final.

O reforço de gadolínio tardio pode ser visto, mas, às vezes, é difícil identificá-lo no ventrículo direito de parede fina nessa doença. A gordura é um achado não específico.

Em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca aguda ou dor torácica, troponinas elevadas, mas uma arteriografia coronária negativa, a RMC é bastante adequada na identificação de miocardite (Capítulo 60) de modo não invasivo (Fig. 56-7), com alterações mais frequentes no padrão da parede lateral basal observado como reforço da parede central crônica, que é um marcador com prognóstico ruim nos casos de cardiomiopatia dilatada.

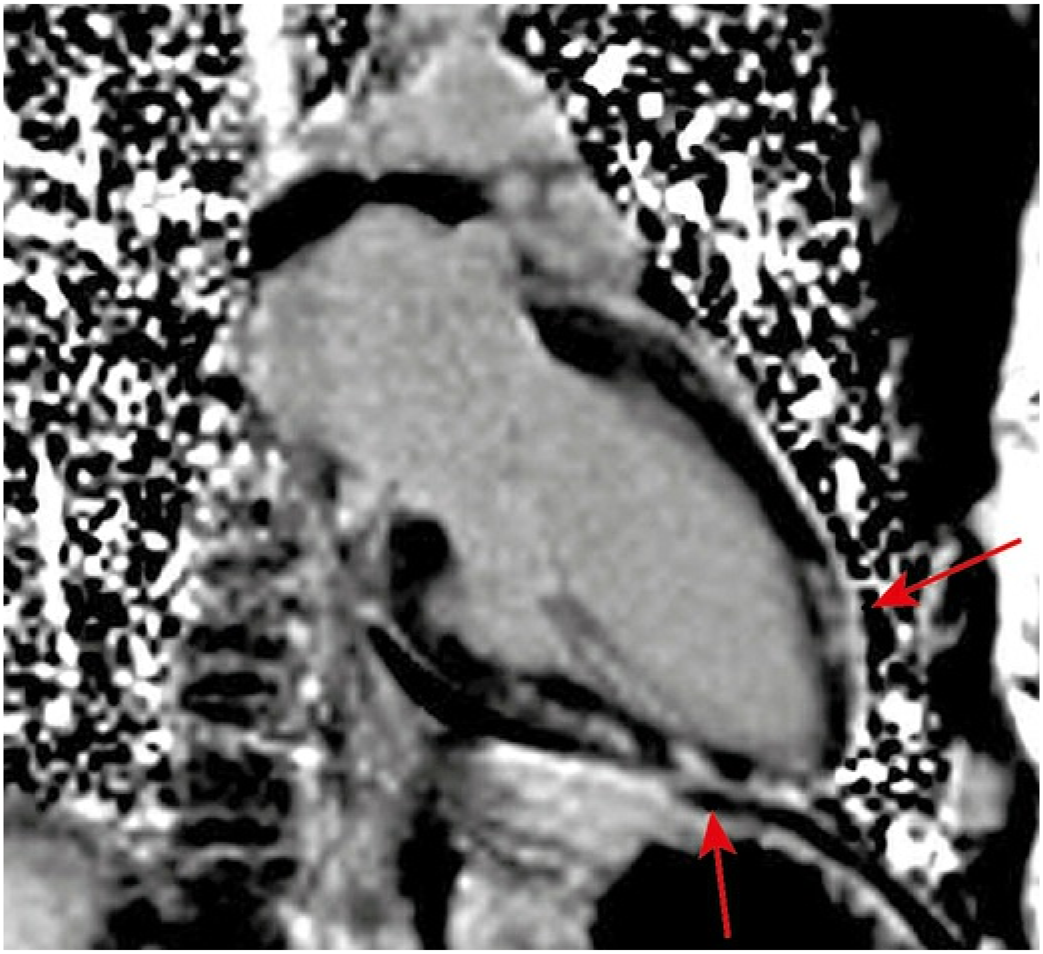

FIGURA 56-7 Imagem com reforço por gadolínio em um homem de 22 anos mostra reforço subepicárdico irregular (*setas*), característica de uma miocardite aguda.

A RMC é mais sensível do que a ecocardiografia para a medição da espessura parietal regional e dos gradientes no trato de ejeção ventricular esquerdo em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (Capítulo 60). A amiloidose cardíaca (Caps. 60 e 194) pode ser vista como reforço subendocárdico difuso, reforço irregular ou simplesmente dificuldade na anulação do miocárdio normal.

A fibrose localizada é facilmente identificada na sarcoidose cardíaca (Caps. 60 e 95) (Fig. 56-8) e pode ser mais sensível do que a biópsia endomiocárdica. Em condições de sobrecarga de ferro, como na talassemia (Capítulo 165), as imagens ponderadas por ecos múltiplos T1 de T2* podem identificar o grau de sobrecarga de ferro. As causas raras de cardiomiopatia, como, por exemplo, não compactação ventricular, doença de Chagas (Caps. 60 e 355) e cardiomiopatia de takotsubo (Capítulo 60), também têm achados característicos de RMC.

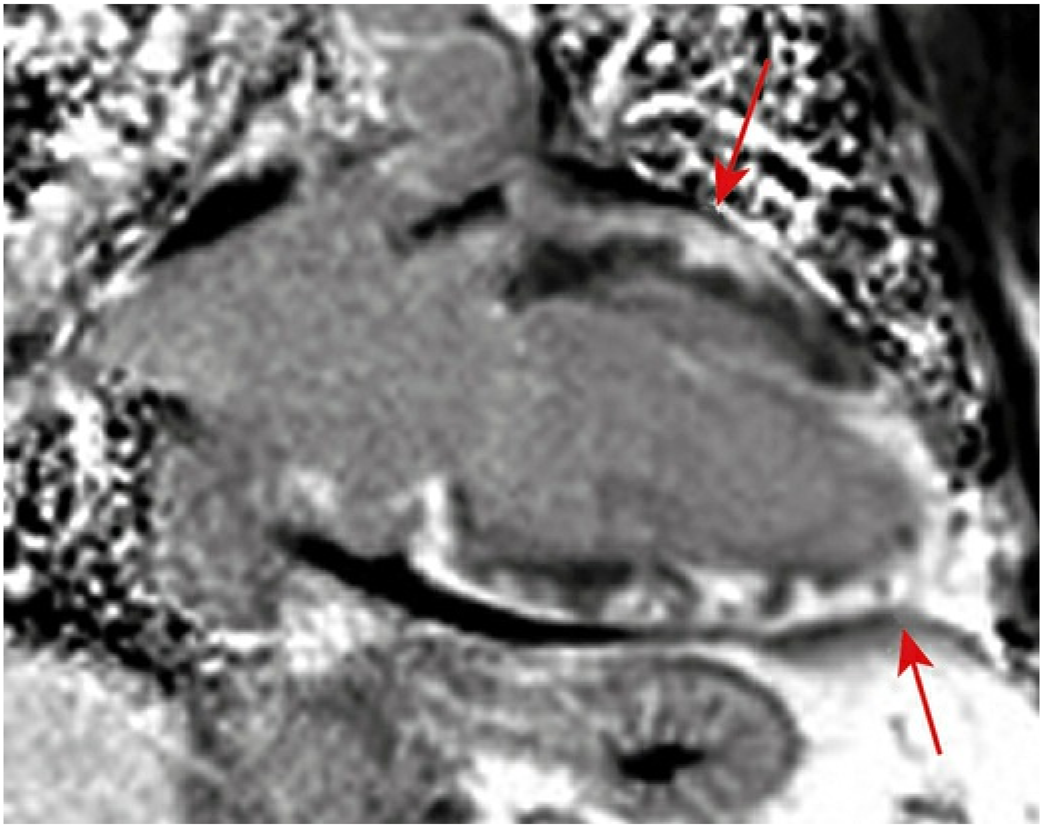

FIGURA 56-8 Ressonância magnética com reforço por gadolínio tardio em um homem de 47 anos com insuficiência cardíaca e linfadenopatia hilar mostra reforço irregular por gadolínio tardio em uma distribuição não coronária, incluindo o reforço da parede anterior subepicárdica (*seta superior*) e o reforço apical transmural próximo (*seta inferior*) consistente com sarcoidose miocárdica.

A RMC é altamente precisa para a avaliação quantitativa não invasiva dos volumes ventriculares esquerdo e direito e da fração de ejeção, mas, raras vezes, é necessária do ponto de vista clínico para esse propósito, a menos que não se possa obter ecocardiografia adequada (Capítulo 55).

Dissecção Aórtica, Doença Pericárdica e Massas

A RMC é um excelente procedimento para a identificação de dissecção aórtica (consulte Fig. 78-5, no Capítulo 78) ou hematoma aórtico intraluminais (consulte a Fig. 78-6, no Capítulo 78) em pacientes que estão estáveis o suficiente e não apresentam contraindicações. A RMC também é um excelente exame para a avaliação de doença pericardial crônica (Fig. 56-9), pois identifica, com precisão, a espessura pericárdica, bem como a adesão do pericárdio e o epicárdio na pericardite constritiva. A imagem em tempo real pode demonstrar interdependência ventricular, uma característica importante dessa doença.

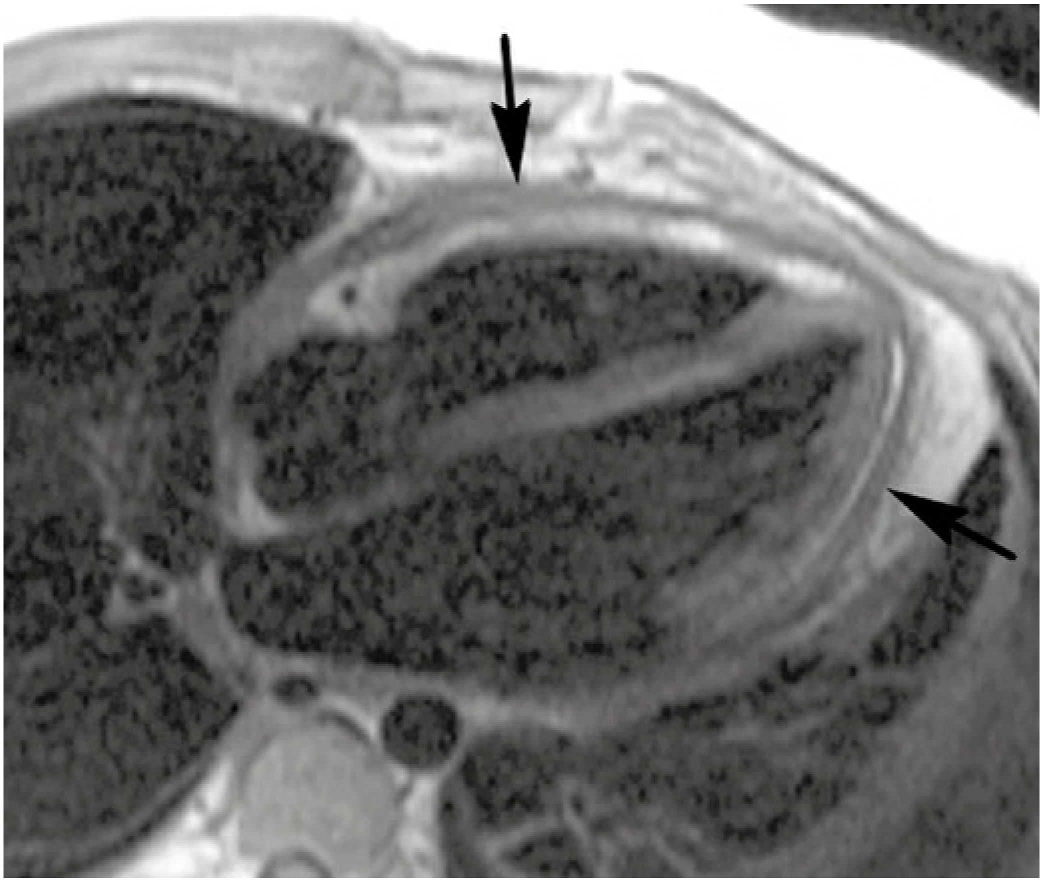

FIGURA 56-9 Ressonância magnética de um homem de 35 anos com dispneia muitos anos após a radiação do manto por um linfoma de Hodgkin mostra um pericárdio espessado (*setas*) de maneira circunferente em torno dos ventrículos direito e esquerdo.

A RMC também é uma ferramenta ideal para o diagnóstico intracardíaco (Fig. 56-10) e das massas extracardíacas, como mixomas, trombos e tumores, em função de sua elevada resolução espacial e da capacidade de caracterizar o tecido.

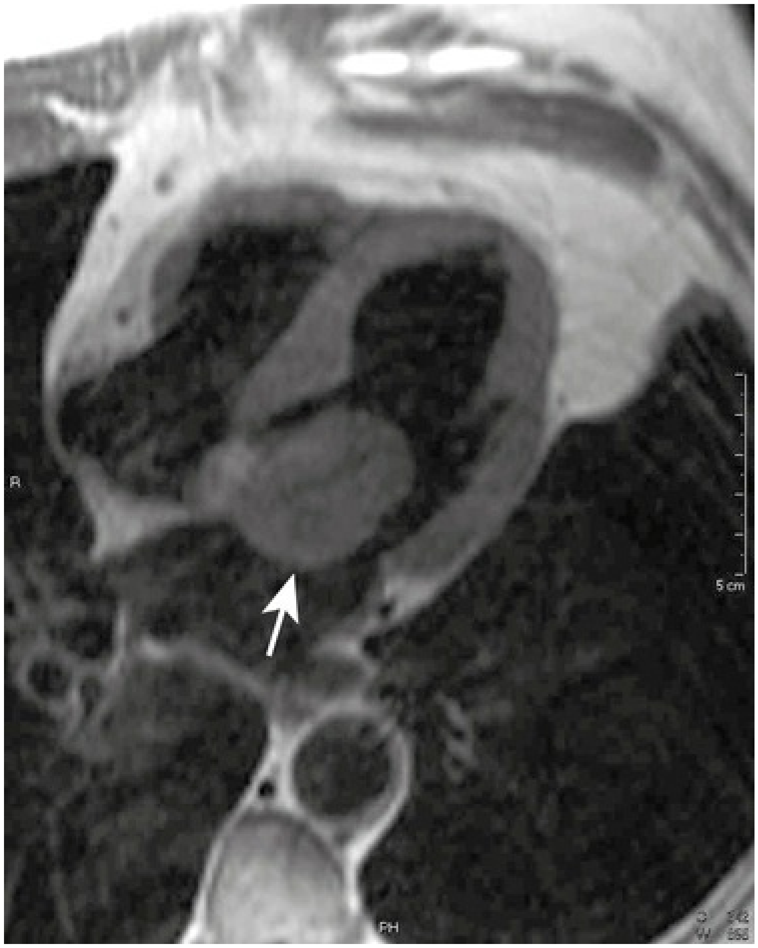

FIGURA 56-10 Ressonância magnética diastólica de um mixoma do átrio esquerdo (*seta*) mostrando que está ligado ao septo atrial e é um prolapso através da válvula mitral.

Doença Cardíaca Congênita

A RMC é útil para a avaliação não só das lesões cardíacas congênitas simples, mas também das complexas (Capítulo 69). Apesar de os defeitos do septo atrial e do septo ventricular em adultos serem geralmente bastante apreciados pela ecocardiografia, a RMC da fase da velocidade quantifica prontamente o fluxo sanguíneo por meio dos grandes vasos sanguíneos, facilitando, assim, a avaliação precisa da proporção do fluxo sanguíneo pulmonar ao sanguíneo.

A RMC é importante na avaliação da doença cardíaca congênita fora das câmaras cardíacas, como a coarctação da aorta (Fig. 56-11) ou a drenagem venosa pulmonar anômala, e em pacientes com doença cardíaca congênita complexa que se submeteram a uma cirurgia corretiva ou paliativa. A RMC é capaz de medir os volumes ventriculares direitos com precisão, uma determinação geralmente importante nesse contexto.

FIGURA 56-11 Angiograma tridimensional por ressonância magnética reforçada com contraste em um paciente com coartação aórtica (*seta*).

Leituras sugeridas

Flotats, A., Knuuti, J., Gutberlet, M., et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38:201–212. *Diretrizes de consenso.*

Harrington, R. A., Bates, E. R., Bridges, C. R., et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulação*. 2010; 121:2509–2543. *Diretrizes de consenso.*

Hundley, W. G., Bluemke, D. A., Finn, J. P., et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SRMC 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report on the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulação*. 2010; 121:2462–2508. *Diretrizes de consenso.*

Pennell, D. J. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulação*. 2010; 121:692–705. *Uma análise abrangente.*

57

Cateterismo e angiografia

Morton Kern

O cateterismo cardíaco é a inserção e a passagem de pequenos tubos de plástico (cateteres) em artérias e veias para o coração para obter imagens radiográficas das artérias coronárias e das câmaras cardíacas (angiografia e ventriculografia) e para medir as pressões no coração (hemodinâmica). A angiografia coronariana define o local, a gravidade e a morfologia das lesões ateroscleróticas, o que identifica suprimento sanguíneo colateral além dos segmentos do vaso ocluído. O cateterismo cardíaco não é usado apenas para diagnosticar a doença arterial coronariana, valvulopatia (Capítulo 75) e as doenças do miocárdio (Capítulo 60), mas também para realizar procedimentos terapêuticos (intervencionistas) para aliviar a estenose arterial (lesões obstrutivas) (Capítulo 74), para abrir as válvulas estreitas ou para fechar os defeitos intracardíacos (Capítulo 69) através das técnicas percutâneas minimamente invasivas. Estas mesmas técnicas diagnósticas e terapêuticas também são usadas na circulação arterial periférica de uma forma modificada para abordar a doença carótida, renal e vascular periférica (Capítulo 80), os aneurismas da aorta (Capítulo 78), e os *shunts* vasculares (Tabela 57-1).

Tabela 57-1

Procedimentos que podem acompanhar a angiografia coronária

PROCEDIMENTO	COMENTÁRIOS
Acesso venoso central: femoral, jugular interno, subclávia	Utiliza o acesso IV para medicamentos ou fluidos de emergência, marca-passo temporário; o marca-passo não é obrigatório para a maior parte da angiografia coronária
Avaliação hemodinâmica, pressões cardíacas esquerdas, aorta e ventrículo esquerdo	Rotina para todos os estudos
Pressões combinadas direita e esquerda do coração	Sem rotina para a doença arterial coronariana, mas é obrigatória para a doença cardíaca valvular e para a rotina de insuficiência cardíaca, disfunção do ventrículo direito, doença pericárdica, cardiomiopatia, *shunts* intracardíacos, anormalidades congênitas
Ventriculografia esquerda	Rotina para todos os estudos; pode ser excluída para os pacientes com alto risco e para aqueles com estenose do tronco da coronária esquerda ou estenose aórtica, insuficiência cardíaca congestiva grave ou insuficiência renal
Angiografia seletiva mamária interna	Rotina para o estudo de revascularização miocárdica *bypass* – para visualizar artéria mamária
Estudos farmacológicos: Complicação do espasmo coronário, uso de ergonovina ou acetilcolina conduzidas em centros especializados Uso de vasodilatadores	Conduzida de maneira rotineira para a angiografia coronária com nitroglicerina e óxido nítrico usado para hipertensão pulmonar
Aortografia	Rotina para insuficiência aórtica, dissecção aórtica e aneurisma e pode ser realizada com ou sem estenose aórtica; rotina para localizar as pontes de enxerto por revascularização miocárdica – *bypass* não visualizados pela angiografia seletiva
Estudos eletrofisiológicos de estimulação cardíaca	Rotina de avaliação da arritmia
Técnicas intervencionistas e especiais	Angioplastia coronária percutânea, incluindo *stent* do balão, Rotablator e aterectomia coronária Avaliação do fluxo de pressão intracoronária para rotina de severidade de lesão Valvuloplastia do cateter do balão, biópsia miocárdica, defeito de fechamento do septo atrial ou patente do forame oval, função transeptal ou ventricular esquerda direta para avaliar a doença cardíaca valvular e ablação do cateter eletrofisiológico intervencional invasivo
Dispositivo de fechamento vascular	Disponível de maneira rotineira para os pacientes propensos ao sangramento do acesso arterial femoral

De Kern MJ, ed. *The Cardiac Catheterization Handbook*, 5ª edição. St. Louis: Mosby; 2010.

Indicações e contraindicações para o cateterismo cardíaco

As indicações para realizar o cateterismo cardíaco incluem a necessidade de diagnosticar a doença arterial coronária aterosclerótica, as anormalidades da função do músculo cardíaco, as anormalidades valvulares e doença cardíaca congênita (Tabela 57-2). As contraindicações para o cateterismo cardíaco são poucas. As contraindicações absolutas envolvem somente as instalações inadequadas ou equipamento para o cateterismo. As

contraindicações relativas dependem da urgência do procedimento e das condições.

Tabela 57-2

Indicações e contraindicações para cateterismo cardíaco

INDICAÇÕES
1. Identificação da extensão e da gravidade da doença arterial coronariana e da avaliação da função ventricular esquerda 2. Avaliação da gravidade dos distúrbios valvulares ou miocárdicos, como a estenose aórtica e/ou insuficiência, estenose mitral e/ou insuficiência e diversas cardiomiopatias para determinar a necessidade para correção cirúrgica 3. Coleta de dados para confirmar e complementar os estudos não invasivos 4. Determinação da presença da doença arterial coronariana em pacientes com apresentações clínicas confusas ou dor torácica de uma determinada origem
CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS
1. Consultórios inadequados 2. Recusa do paciente
CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS
1. Hipertensão descontrolada grave 2. Arritmias ventriculares 3. AVC agudo recente 4. Anemia grave 5. Sangramento gastrointestinal ativo 6. Alergia ao contraste radiográfico 7. Insuficiência renal aguda 8. Insuficiência cardíaca congestiva descompensada (o paciente não consegue deitar) 9. Enfermidade febril inexplicada e/ou infecção ativa não tratada 10. Anormalidades dos eletrólitos (p. ex., hipocalemia) 11. Coagulopatia grave 12. Gravidez 13. Arritmias descontroladas, hipertensão 14. Paciente não cooperativo ou recusa do paciente

Técnica do cateterismo

Após o procedimento e suas indicações, os riscos e benefícios são explicados para o paciente e ele é colocado sobre a mesa de cateterismo cardíaco e centrado sob o braço em formato da letra C do aparelho de radioscopia (E-Fig. 57-1). Após a preparação e a compressa estéril, o anestésico local é administrado no local de acesso vascular (mais comumente o femoral, mas, alternativamente, a artéria radial). A artéria é perfurada, e um introdutor (bainha) vascular é inserido, através do qual o cateter angiográfico é avançado sobre um guia de 0,889 mm com a ponta em curva, mole, macia, que permite a passagem segura e não traumática do cateter para o coração. Os cateteres especialmente moldados estão assentados e conectados a diversos outros para medir a pressão e injetar meios de contraste radiográficos.

A arteriografia coronariana registra as imagens de múltiplos ângulos pela rotação do braço C do aparelho de radioscopia. As imagens são exibidas e preservadas em sistemas de imagem digital.

Depois da angiografia coronariana, o cateter é trocado por outro de ventriculografia que é inserido dentro do ventrículo esquerdo. Após a pressão ventricular esquerda (VE) ser medida, os meios de contraste radiográficos (aproximadamente 35 a 45 mL) são injetados sob alta pressão (1.000 psi) para avaliar o movimento da parede do VE, o tamanho das câmaras, a presença de insuficiência da válvula mitral e a forma da raiz aórtica. A fração de ejeção do VE (a normal é de 50 a 70%), uma medida da função cardíaca, é calculada como a porcentagem do volume diastólico ejetado.

Depois de os angiogramas diagnósticos serem completados, a necessidade de revascularização coronária (Capítulo 74) é avaliada. Se as obstruções arteriais coronárias sintomáticas estiverem presentes, uma intervenção coronariana percutânea (ICP) pode ser realizada ao mesmo tempo, se discutida e consentida com antecedência. Em contraposição, o paciente pode ser encaminhado para ICP ou para a cirurgia com enxerto do *bypass* arterial coronário (EBAC).

Ao final do procedimento de cateterismo, os cateteres são removidos. Para a artéria femoral, a hemostasia é alcançada por compressão manual, que requer que o paciente permaneça estável na cama por quatro horas, ou pelo uso de um dispositivo de oclusão vascular e o paciente permanece na cama de uma a duas horas. Para a abordagem radial, o introdutor arterial é removido com a aplicação simples de compressão especializada e colocação de uma bandagem no punho; e o paciente pode deambular imediatamente.

Complicações do cateterismo cardíaco

No cateterismo cardíaco diagnóstico, os riscos são menos de 0,2% de morte, menos de 0,5% para infarto do miocárdio, 0,07% para acidente vascular cerebral, menos de 0,5% para arritmia grave, e menos de 1% para as principais complicações vasculares, como a trombose e hemorragia exigindo transfusão ou pseudoaneurisma (Tabela 57-3). As complicações vasculares ocorrem mais frequentemente com a abordagem da artéria femoral do que com a abordagem da artéria radial; a abordagem da artéria braquial, que é usada apenas quando não é possível o acesso radial nem o acesso femoral, tem a maior taxa de complicações vasculares, e a artéria radial tem a menor.

Tabela 57-3

Complicações do cateterismo cardíaco

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES
1. Morte 2. Acidente vascular cerebral 3. Infarto agudo do miocárdio, choque 4. Taquicardia ventricular/fibrilação
COMPLICAÇÕES RARAS, MAS SÉRIAS
1. Dissecção aórtica 2. Perfuração cardíaca 3. Tamponamento 4. Insuficiência cardíaca congestiva 5. Reação ao contraste/anafilaxia 6. Nefrotoxicidade 7. Arritmias, incluindo bloqueio cardíaco, assistolia, taquiarritmias supraventriculares 8. Hemorragia, incluindo local ou retroperitoneal 9. Infecção 10. Reação de protamina 11. Complicação vascular, incluindo trombose, embolia de ar, lesões vasculares, pseudoaneurisma

Os pacientes não são rotineiramente anticoagulados para um cateterismo diagnóstico, e preparações especiais devem ser feitas para pacientes que estão recebendo anticoagulantes, os pacientes que têm diabetes ou insuficiência renal, e os pacientes que podem ter uma alergia potencial ao meio de contraste radiográfico. Para o paciente anticoagulado, as provisões para suspender a varfarina ou heparina devem ser feitas para reduzir o potencial das complicações do sangramento do local da punção femoral (p. ex., hematoma retroperitoneal ou pseudoaneurisma). Por exemplo, um paciente em uso de varfarina após cirurgia de substituição da valva aórtica teria que ter a varfarina suspensa por cerca de três dias antes do cateterismo, a razão normalizada internacional deve ser monitorada, e o paciente pode ser tratado com heparina em ponte para o tempo do procedimento; a varfarina deve ser reiniciada após o procedimento.

Para cateterização eletiva em pacientes com diabetes dependente de insulina, a metade da dose matinal normal de insulina geralmente é administrada na manhã do procedimento para fornecer cobertura diabética razoável e para evitar a hipoglicemia. A metformina deve ser evitada antes de estudo. As medicações para hipertensão e outras condições clínicas são continuadas até (e incluindo) a manhã do procedimento.

A nefropatia induzida por contraste, que geralmente manifesta-se clinicamente de dois a três dias após a cateterização, é incomum. Os pacientes com diabetes ou insuficiência renal e os pacientes que estão desidratados por qualquer causa apresentam um risco de três a cinco vezes maior para insuficiência renal induzida por contraste. Para pacientes com insuficiência renal e para aqueles com alto risco de insuficiência renal induzida por contraste, devido a diabetes ou desidratação, a hidratação e o tratamento com *N*-acetilcisteína, (600 mg à noite e na manhã do procedimento) são usados rotineiramente na maioria dos laboratórios de cateterismo em uma tentativa de reduzir o risco de insuficiência renal.

As reações dos meios de contraste são raras, com uma incidência global de 5% ou menos, mas potencialmente graves. As reações adversas ocorrem em 10 a 12% dos pacientes com um histórico de alergia e em 15% dos pacientes com reação relatada em um exame radiográfico com contraste anterior. Existem três tipos de alergias de contraste: manifestações cutâneas e de mucosa, respostas do músculo liso e do anafilactoide menor, e respostas cardiovasculares e anafilactoides maiores envolvendo edema laríngeo ou pulmonar. O pré-tratamento com corticosteroides é útil na redução de todos os tipos de reações, exceto urticária. Os pacientes que relatam reações alérgicas anteriores aos meios de contraste devem ser pré-medicados com prednisona (60 mg por via oral na noite anterior e na manhã do procedimento) e difenidramina (de 25 a 50 mg, via oral, na manhã do procedimento). Os pacientes com reações anafilactoides anteriores devem ser pré-tratados com esteroides na mesma dose como acima. O tratamento com um bloqueador histamina-2 (p. ex., cimetidina) não parece ter nenhum benefício.

A hipotensão durante e após o cateterismo cardíaco pode ocorrer de resposta vasovagal, sangramento (muitas vezes oculto), isquemia ou infarto do miocárdio, ou tamponamento cardíaco. A hipotensão vasovagal é tratada com volume e a atropina (0,5 a 1,0 mg por via intravenosa). A hipotensão devido ao tamponamento cardíaco, que pode ocorrer durante ou após a ICP, requer a reversão da anticoagulação e pericardiocentese urgente (Capítulo 77).

A congestão pulmonar pode desenvolver-se em pacientes com função do VE marginal ou crítica da doença valvular cardíaca. A congestão comprometedora respiratória e a função hemodinâmica são uma emergência tratadas com oxigênio, diuréticos, nitroglicerina, agentes inotrópicos, bomba por balão e intra-aórtica conforme indicado (Capítulo 107).

A dor torácica durante a angiografia coronariana é incomum, mas isquemia miocárdica com dor e alterações do segmento ST pode ocorrer durante ICP (Capítulo 74). O tratamento com nitroglicerina, heparina e medicações antiplaquetárias geralmente controla a isquemia miocárdica antes de revascularização (Capítulo 72). Arritmias menores (p. ex., batimentos prematuros atriais ou ventriculares, breves episódios de taquicardia supraventricular) são comuns e geralmente resolvem-se sem tratamento. A taquicardia ventricular ou fibrilação é uma ocorrência rara, mas requer a desfibrilação imediata (Capítulo 63).

Dados hemodinâmicos obtidos durante o cateterismo cardíaco

Os dados hemodinâmicos são as medições de pressão e fluxo gerados pelo coração e registrados durante o procedimento de cateterismo. Uma onda de pressão é criada pela contração muscular cardíaca e é transmitida a partir da câmara cardíaca através do circuito arterial (Fig. 57-1). As ondas de pressão são medidas com o uso de cateteres cheios de fluido com um transdutor de pressão, que converte a pressão mecânica para um sinal elétrico exibido em um monitor de vídeo.

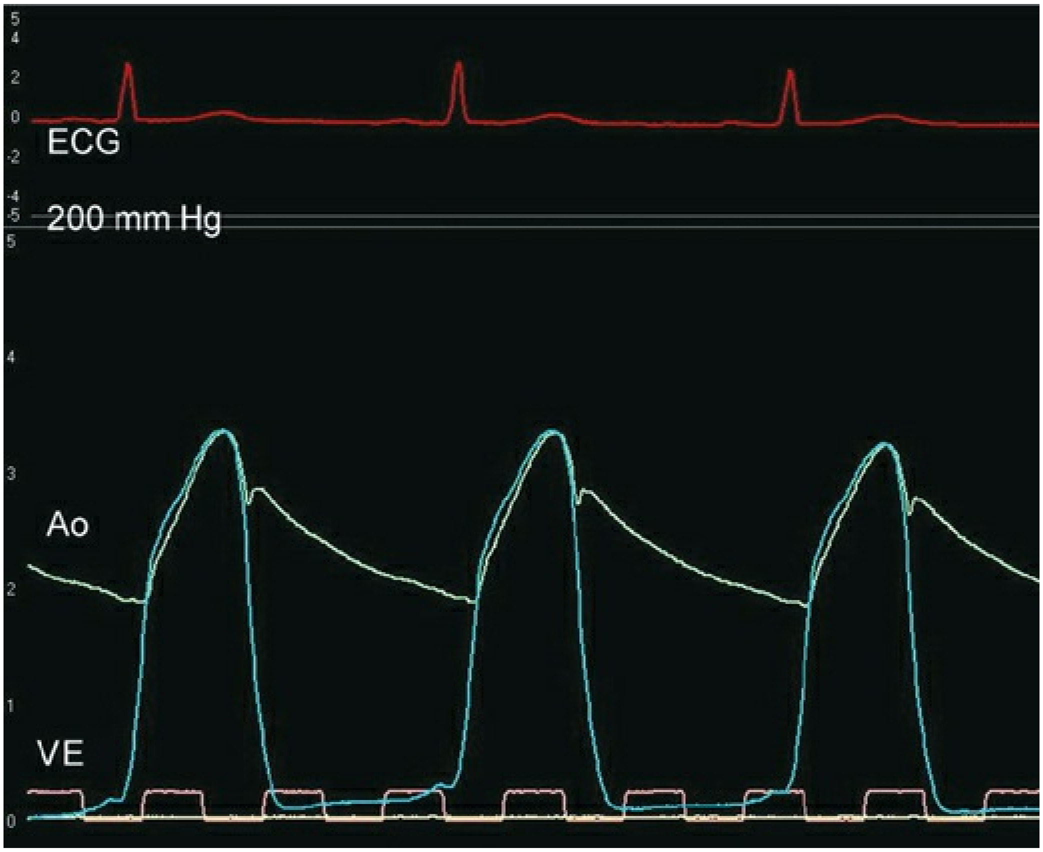

FIGURA 57-1 Pressão normal do ventrículo esquerdo (VE) e pressão aórtica (AO) mensuradas com transdutores de pressão de alta fidelidade.

A medida da pressão simultânea através de válvulas do coração é usada para diagnosticar a função da válvula. Os dados hemodinâmicos também incluem amostragem das saturações múltiplas de oxigênio sanguíneo pelos lados direito e esquerdo do coração para a identificação de *shunt* intracardíaco. O débito cardíaco é comumente medido por uma técnica de termodiluição. Os dados hemodinâmicos permitem o cálculo das resistências vasculares e pulmonares e das áreas das válvulas cardíacas (Tabela 52-1, no Capítulo 52). Os dados hemodinâmicos completos que necessitam de cateterismo cardíaco direito e esquerdo são indicados para avaliar a dispneia de qualquer causa; para confirmar os achados ecocardiográficos quando os dados não são concordantes com resultados de testes clínicos ou de outros; e para determinar o estado de doença cardíaca valvular, a cardiomiopatia e a fisiologia coronariana restritiva ou constritiva.

As complicações do cateterismo cardíaco direito são raras. O problema mais comum é a arritmia transitória resultando de estimulação mecânica pelo cateter à medida que ele passa através do trato de saída do ventrículo direito. Em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo do feixe, um marca-passo temporário pode ser necessário caso o bloqueio do ramo direito do feixe ocorra durante um cateterismo do lado direito do coração.

Exemplos de Hemodinâmica para Doença Cardíaca Valvular

A gravidade da estenose valvular é baseada no gradiente de pressão e no fluxo através da válvula. Em pacientes com suspeita de estenose aórtica, um gradiente de pressão

transvalvular deve ser obtido sempre que existir dados conflitantes clínicos ou ecocardiográficos. Os registros de pressão mais usados para avaliar os gradientes da válvula aórtica são o ventrículo esquerdo e a artéria femoral através de um braço lateral da bainha da artéria femoral (Fig. 57-2). A área valvular aórtica normal é de 2,5 a 3,5 cm^2 em adultos. A estenose valvular aórtica grave está associada com áreas de válvulas menores do que 1,0 cm^2.

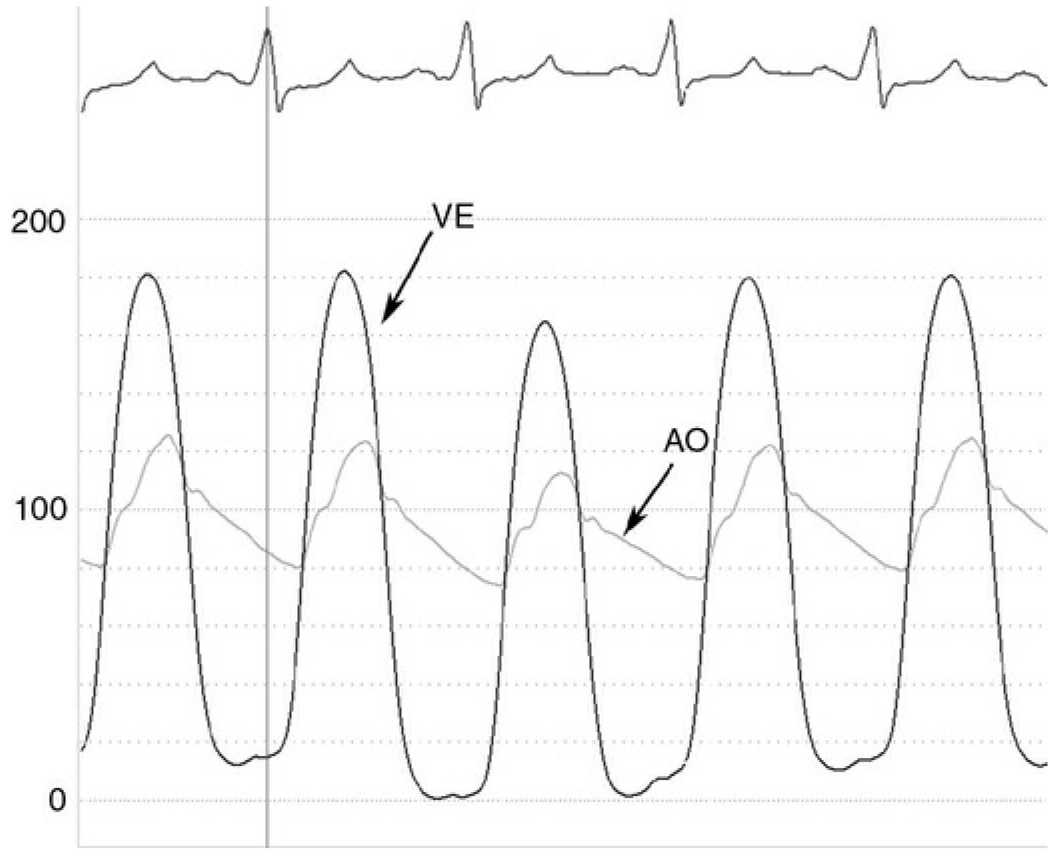

FIGURA 57-2 Hemodinâmica da estenose aórtica.
A pressão do ventrículo esquerdo (VE) e a pressão aórtica (AO) são medidas simultaneamente. A pressão aórtica é medida de uma posição central.

Em pacientes com estenose mitral, o gradiente valvular geralmente é mensurado com o uso da pressão capilar pulmonar e da pressão do VE (Fig. 57-3). O método mais preciso para computar o gradiente de estenose mitral é usar o átrio esquerdo (obtido por punção transeptal) e as pressões do VE. A área da válvula mitral normal é de 4 a 6 cm^2. As áreas de válvulas menores que 1,0 a 1,2 cm^2 são consideradas estenose mitral grave.

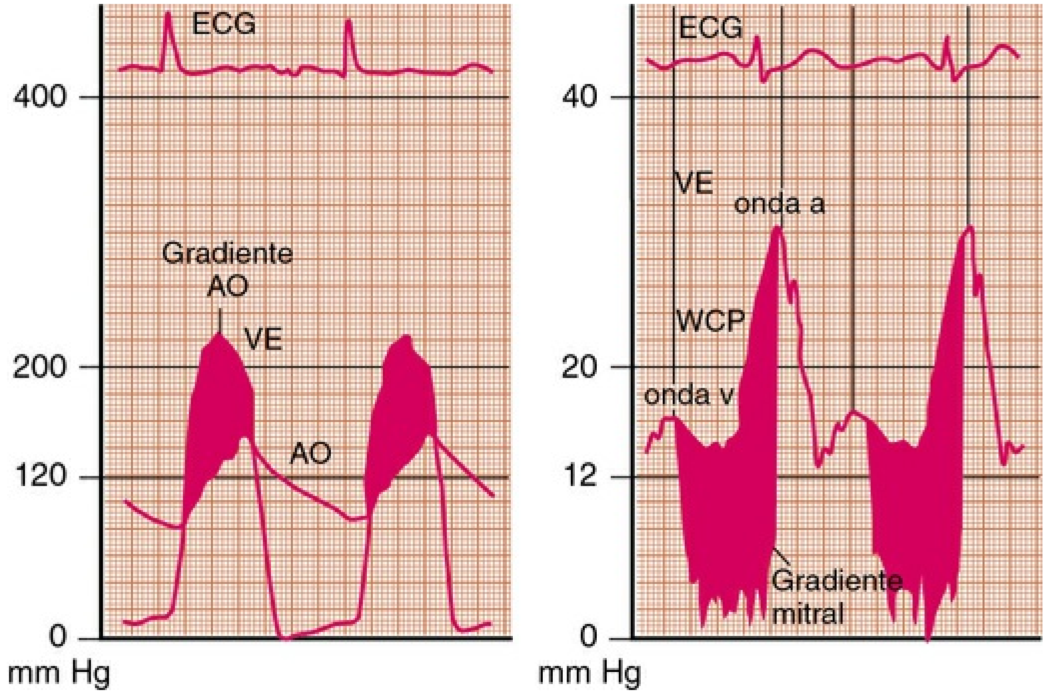

FIGURA 57-3 Exemplos de achados hemodinâmicos na estenose aórtica e mitral. *Painel esquerdo:* Registro simultâneo da pressão aórtica (AO) e da pressão do ventrículo esquerdo (VE) mostra um gradiente da pressão sistólica de 50 mm Hg. *Painel direito:* Há um gradiente diastólico de 15 mm Hg entre a pressão capilar pulmonar média (WCP) e a pressão VE. A onda no traçado da WCP é maior que a onda v, o que indica resistência elevada no preenchimento VE neste paciente. ECG = eletrocardiograma.

Em pacientes com regurgitação mitral, a hemodinâmica muitas vezes mostra uma grande onda v característica no traçado da pressão capilar pulmonar (WCP) (Fig. 57-4). O grau de insuficiência mitral é uma escala de gravidade semiquantitativa de 1 a 4 com base na quantidade de contraste visto que reflui do ventrículo esquerdo através da válvula mitral incompetente para dentro do átrio esquerdo. O grau 1 da regurgitação mitral angiográfica demonstra uma pequena sombra de contraste enchendo o átrio esquerdo e esvaziamento imediato; o grau 2 mostra o enchimento de contraste quase completo do átrio esquerdo persistindo em três batimentos com densidade moderada; o grau 3 mostra enchimento de contraste imediato e completo do átrio esquerdo e densidade moderada persistente por dois a três batimentos; o grau 4 mostra enchimento de contraste de todo o átrio esquerdo, muitas vezes incluindo o apêndice, com uma densidade igual à do ventrículo esquerdo para diversos batimentos após a injeção.

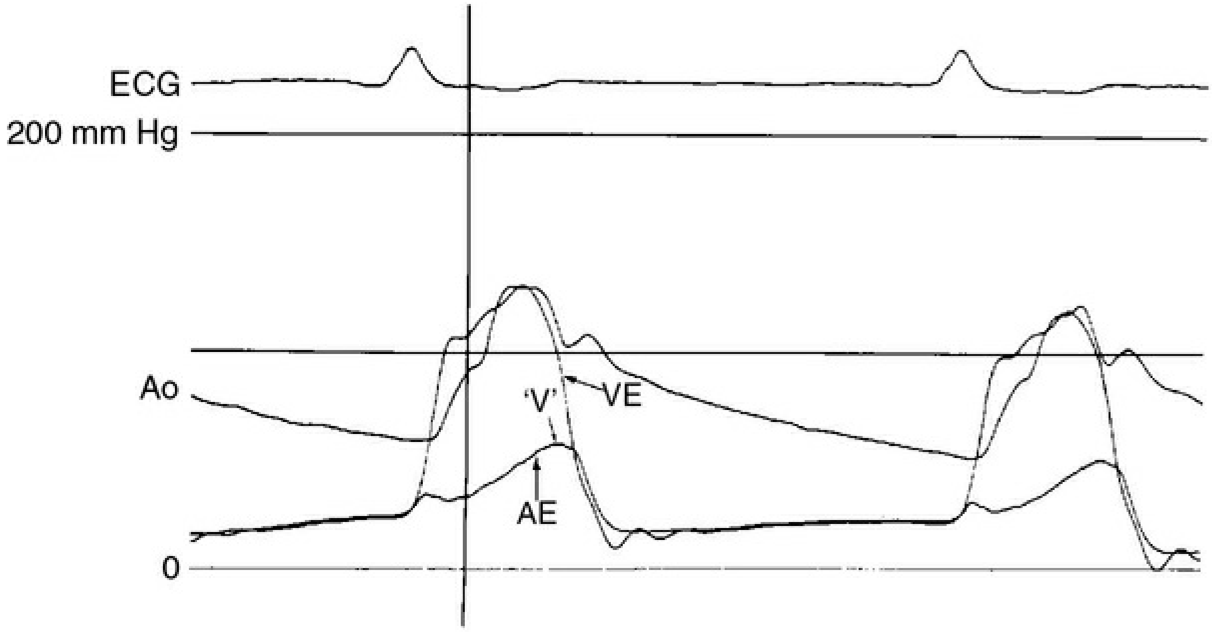

FIGURA 57-4 Traçados hemodinâmicos em um paciente com regurgitação mitral caracterizada pela onda v gigante ('V') na pressão do átrio esquerdo (AE).
Essa onda v corresponde ao aumento acentuado no fluxo e no volume no átrio esquerdo. AO = pressão aórtica; VE = pressão no ventrículo esquerdo.

Angiografia coronariana

A angiografia coronariana visualiza as artérias epicárdicas, os ramos, as colaterais e as anomalias para diagnosticar e tratar pacientes com doença de artéria coronária (Fig. 57-5). Em antecipação de ICP, o angiograma documenta não somente a presença e a localização das estenoses, mas também a proximidade ao lado luminal de ramos maiores e menores, anormalidades (p. ex., os trombos), áreas de calcificação e suprimento colateral, que vão influenciar a decisão e as técnicas usadas para a revascularização. Para as imagens radiográficas bidimensionais para demonstrar a árvore coronariana tridimensional, várias angulações das imagens radiográficas são necessárias.

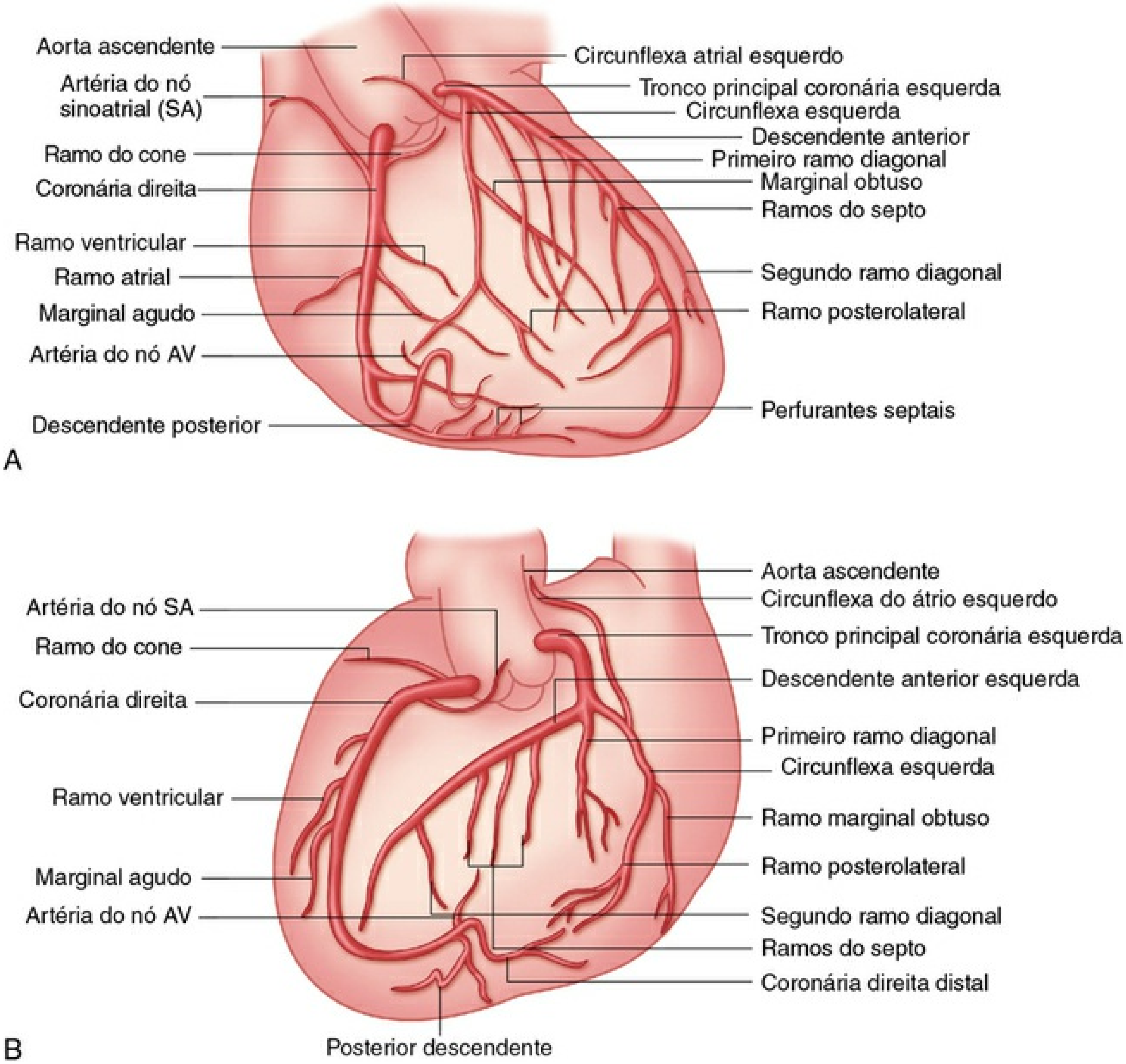

FIGURA 57-5 Vasos coronários.
As visualizações oblíqua anterior direita **(A)** e oblíqua anterior esquerda **(B)** são mostradas. As maiores artérias são o tronco da coronária esquerda, a descendente anterior esquerda, a circunflexa e a coronária direita. AV = atrioventricular; SA = sinoatrial. (Modificado de Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhao V, et al, eds. *De Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters.* Filadélfia: Oxford University Press; 1988.)

Avaliação das Estenoses Coronarianas

O grau de uma estenose é mais frequentemente relatado como a porcentagem estimada da redução luminal do diâmetro do segmento mais gravemente estreitado em comparação com o segmento do vaso angiograficamente normal, vista na pior projeção radiográfica (Fig. 57-6). Como o operador usa estimativas visuais, uma avaliação exata é impossível com menos de 20% de variação entre as leituras de dois ou mais hemodinamicistas experientes. A gravidade de uma estenose isolada não deve sempre ser associada a fisiologia anormal (fluxo) e isquemia. Além disso, a doença arterial coronariana é um processo difuso, de modo que o mínimo de irregularidade luminal na angiografia pode representar doença arterial coronariana significativa, embora não obstrutiva, no momento da angiografia. O impacto fisiológico preciso ou o detalhe

morfológico da estenose pode ser feito com cateteres especializados e guias com sensor nas pontas. Por exemplo, as lesões intermediariamente graves (de 40% a 70% estreitadas) sem prévia evidência de isquemia podem ser avaliadas pelo uso de uma guia com sensor de pressão para medir a pressão translesional durante o fluxo sanguíneo máximo (p. ex., hiperemia induzida pela adenosina). Essa pressão arterial, que é chamada de *fração de reserva de fluxo* (FRF), representa a porcentagem de fluxo normal através da estenose. Os valores de FRF mais altos que 0,80 são considerados não isquêmicos, não exigem revascularização. Por outro lado, se a FRF é menor do que 0,80, ICP pode ser realizada. A extensão da lesão, o diâmetro verdadeiro, a excentricidade e o grau de envolvimento de cálcio podem ser determinados por imagem de ultrassonografia intravascular com base no cateter (USIV); essas informações podem ajudar a guiar a ICP subsequente (Fig. 57-7).

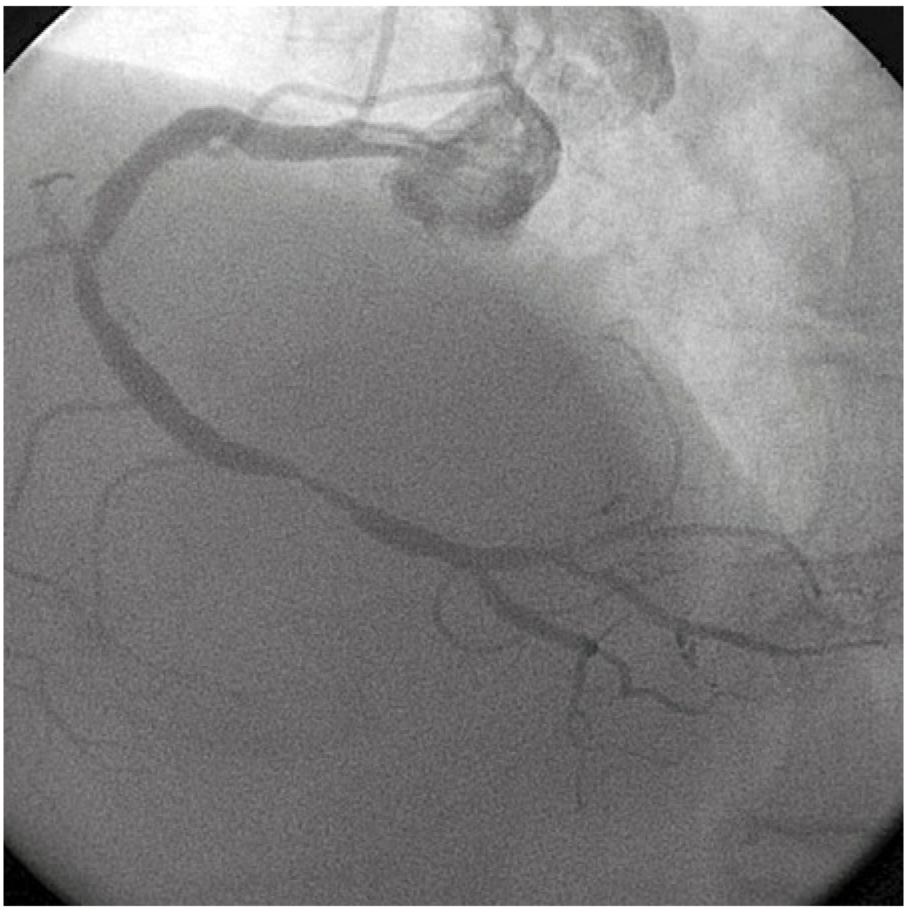

FIGURA 57-6 Exemplo de uma estenose significativa na artéria coronária direita.

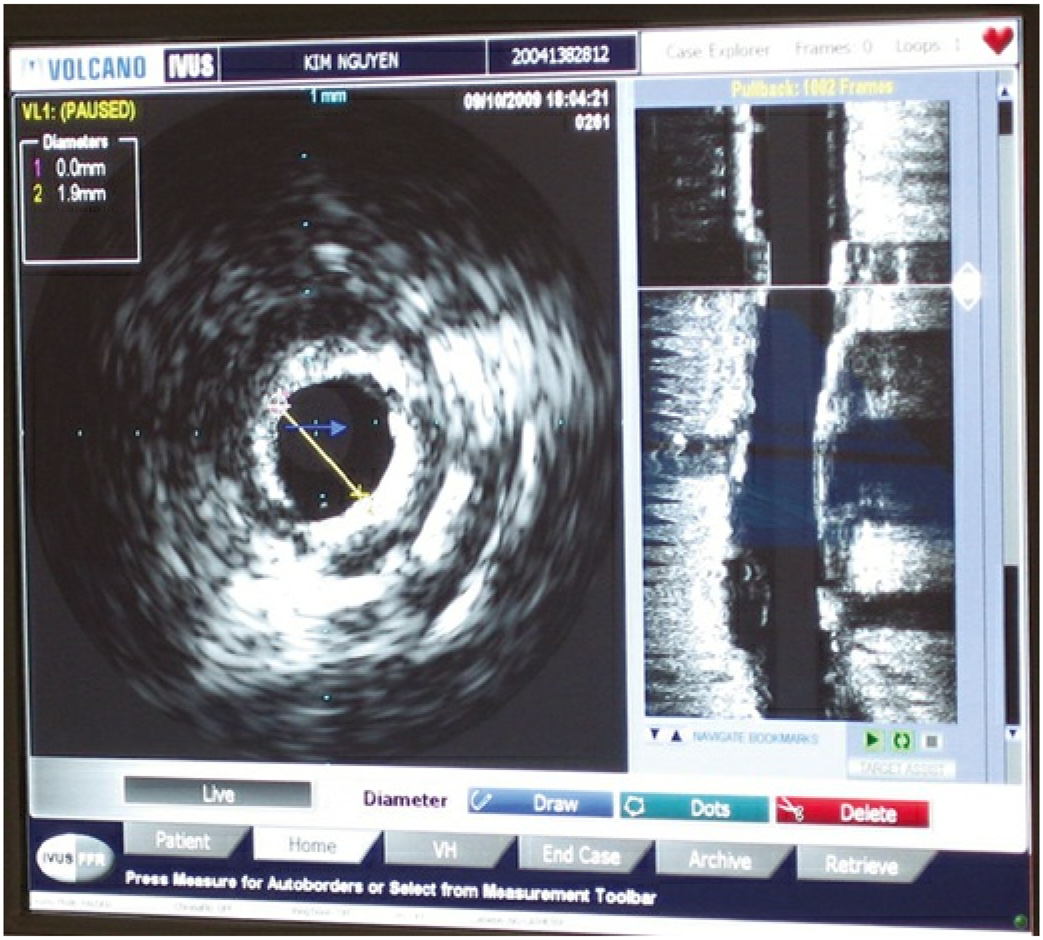

FIGURA 57-7 Imagem do display do monitor angiográfico do ultrassom intravascular (USIV) da artéria coronária durante a intervenção coronariana percutânea.
As dimensões precisas da artéria e do lúmen são fornecidas.

Anomalias da Artéria Coronariana

As anomalias da artéria coronariana podem estar presentes em pacientes com síndromes de dor torácica ou em indivíduos jovens que sobreviveram à morte súbita. A aparência angiográfica das anomalias coronárias nem sempre é simples, e a angiografia por tomografia computadorizada (Capítulo 56) tornou-se a a modalidade diagnóstica mais adequada para delinear a origem e a evolução da anomalia (Fig. 57-8).

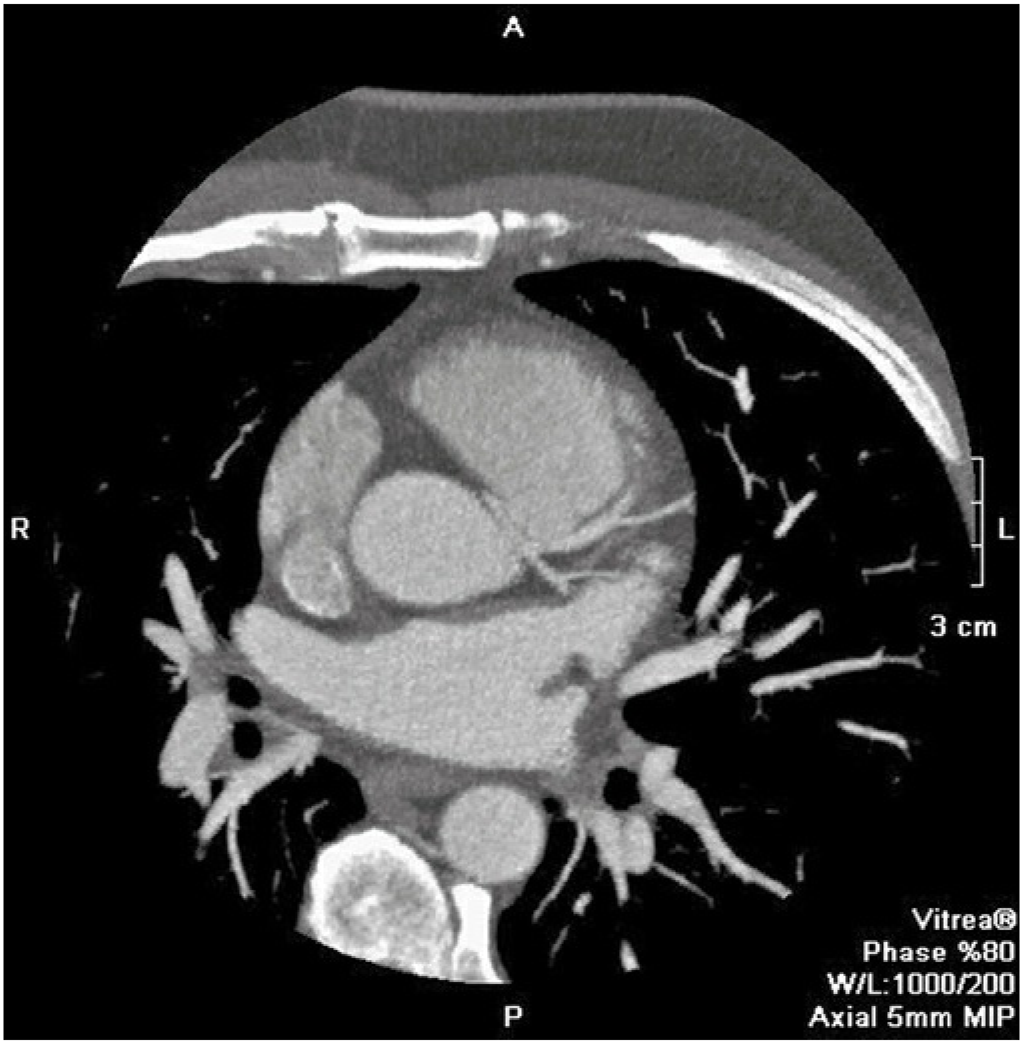

FIGURA 57-8 Quadro de um estudo angiográfico por tomografia computadorizada mostrando a origem do tronco da artéria coronária esquerda surgindo do seio direito de Valsalva e passando anteriormente entre a aorta e a artéria pulmonar.

No momento da angiografia coronariana, o diagnóstico errôneo de uma origem anômala não suspeita de uma artéria coronária é um problema em potencial. Como o histórico natural de um paciente com uma origem anômala de uma artéria coronária pode depender da via anatômica do vaso anômalo, é importante definir com precisão a origem e o curso do vaso. Mesmo os hemodinamicistas experientes têm dificuldade para delinear o verdadeiro trajeto do vaso anômalo.

A anomalia coronariana mais crítica ocorre quando o tronco da artéria coronária esquerda origina-se da cúspide direita (seio coronariano direito) e segue entre a artéria aorta e a artéria pulmonar. O curso inicial da artéria próximo da parede da artéria aorta cria uma abertura oval e estreita; com estiramento aórtico (aumento do fluxo da aorta) durante o exercício, o fluxo sanguíneo coronariano é limitado.

Ventriculografia

O ventriculograma esquerdo, uma parte integral de quase todo os estudos angiográficos, oferece informações sobre o movimento das paredes do coração (Fig. 57-9), os volumes do VE durante a sístole e a diástole, a fração de ejeção do VE, a frequência da ejeção, a qualidade da contratilidade, a presença de miopatia hipertrófica e a regurgitação valvular.

O padrão normal da contração do VE é um movimento para dentro coordenado, uniforme, quase concêntrico de todos os pontos ao longo da superfície interna ventricular durante a sístole. As contrações descoordenadas são nomeadas de acordo com a sua gravidade (p. ex., hipocinesia moderada ou grave, acinesia, e aneurisma-discinesia). O movimento da parede anormal focal indica a presença de isquemia, infarto ou aneurisma.

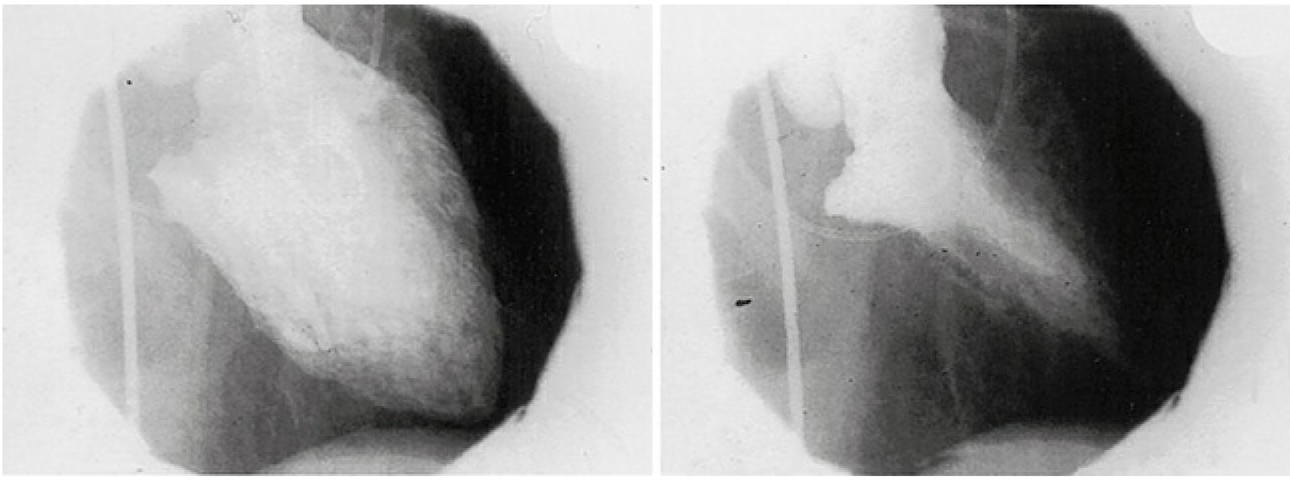

FIGURA 57-9 Exemplo da ventriculografia esquerda.
O contorno ventricular é visto na diástole *(painel esquerdo)* e na sístole *(painel direito)*.

Procedimentos adicionais realizados no cateterismo laboratorial

Angiografia não Cardíaca

Outros estudos angiográficos cardiovasculares que podem acompanhar a angiografia coronariana e a ventriculografia esquerda incluem a aortografia (Capítulo 78), a angiografia pulmonar (Capítulo 98) e a angiografia vascular periférica das artérias ilíacas e da extremidade inferior (Caps. 80 e 81) ou as artérias renais (Capítulo 127).

Estudos Eletrofisiológicos e Técnicas de Ablação

Um estudo eletrofisiológico (EPS) é um procedimento invasivo que envolve a colocação de cateteres de eletrodos multipolares em vários locais intracardíacos (Capítulo 62). Os objetivos gerais de um EPS são caracterizar as propriedades eletrofisiológicas do sistema de condução, induzir e analisar o mecanismo de arritmias e avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas. Os cateteres de eletrodos são rotineiramente colocados no átrio direito, através do anel da valva tricúspide na área do nó atrioventricular e no feixe de His, no ventrículo direito, no seio coronário e, às vezes, no ventrículo esquerdo. O EPS é rotineiramente usado no tratamento de pacientes com arritmias supraventriculares e ventriculares (Caps. 64 e 65).

Cateterismo Cardíaco Transeptal

O acesso transeptal usando um cateter longo com uma agulha para puncionar a fina membrana do septo atrial na fossa oval permite a colocação de um cateter no átrio esquerdo e, em seguida, no LV. Esta é uma técnica utilizada para adquirir dados hemodinâmicos precisos e de alta qualidade para pacientes com estenose aórtica, doença da válvula mitral (estenose e regurgitação) e cardiomiopatia hipertrófica (gradiente obstrutivo do trato de saída), e para fornecer acesso para as técnicas de valvuloplastia (Capítulo 75). Os riscos do cateterismo transeptal, que incluem perfurações da raiz aórtica, do seio coronário ou da parede livre posterior do átrio, são problemas potencialmente letais.

Biópsia Endomiocárdica

Os procedimentos de biópsia endomiocárdica usam o acesso venoso da veia jugular interna ou da veia femoral para inserir um biótomo de metal flexível para obter de quatro a seis pedaços de 1 mm^3 do miocárdio ventricular direito. Há duas indicações definitivas para a biópsia endomiocárdica: o monitoramento de rejeição de transplante cardíaco (Capítulo 82) e a detecção de cardiotoxicidade de antraciclina (Capítulo 60). Outras indicações em determinados pacientes incluem o diagnóstico de cardiomiopatia e miocardite e a diferenciação entre cardiomiopatias restritiva e constritiva.

Outros Procedimentos

A pericardiocentese (Capítulo 77) e a angioplastia coronariana (Capítulo 74) são realizadas no laboratório de hemodinâmica para as indicações específicas. Outros procedimentos incluem a valvuloplastia com balão para as válvulas cardíacas estenóticas (Capítulo 75) e o fechamento de uma comunicação interatrial ou do patente do forame oval (Capítulo 69), que é confirmado por saturações típicas de oxigênio detectadas no cateterismo. A implantação percutânea de válvulas cardíacas prostéticas é um procedimento mais atual que pode tornar-se rotina para muitos laboratórios no futuro.

Leituras sugeridas

Kern, M. J., Samady, H. Current concepts of integrated coronary physiology in the cath lab. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:173–185. *Como usar a pressão coronária e as mensurações do fluxo para obter resultados ideais.*

Patel, M. R., Peterson, E. D., Dai, D., et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010; 362:886–895. *Entre os pacientes que não possuem doença coronariana conhecida, mas são submetidos à angiografia coronária eletiva para suspeita de doença coronariana, apenas cerca de um terço possui doença coronariana obstrutiva.*

Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico

Barry M. Massie

Insuficiência cardíaca

Definição

A insuficiência cardíaca é uma síndrome heterogênea na qual uma anormalidade na função cardíaca é responsável pela inabilidade do coração em bombear sangue a um débito cardíaco que atenda às necessidades metabólicas dos tecidos, ou desempenha esta função às custas de pressões ou volumes diastólicos anormalmente elevados. A síndrome da insuficiência cardíaca caracteriza-se por sinais e sintomas de sobrecarga de volume intravascular e intersticial, incluindo dispneia, estertores, pressão venosa jugular elevada e edema e/ou manifestações de perfusão tissular inadequada, como intolerância aos esforços, fadiga, sinais de hipoperfusão e disfunção renal. A insuficiência cardíaca pode ocorrer como resultado de (1) contratilidade miocárdica prejudicada (disfunção sistólica, caracterizada por uma fração de ejeção [FE] ventricular esquerda [VE] reduzida); (2) aumento na rigidez diastólica ou relaxamento miocárdico prejudicado (disfunção diastólica que, frequentemente, está associada a uma FEVE normal e é geralmente chamada de insuficiência cardíaca com FE preservada); (3) uma variedade de outras anormalidades cardíacas (incluindo a doença valvar obstrutiva ou insuficiência valvar, *shunt* intracardíaco ou distúrbios da frequência ou do ritmo cardíaco); ou (4) estados nos quais o coração é incapaz de compensar um quadro de fluxo sanguíneo periférico aumentado por aumento nas necessidades metabólicas. Em adultos, o envolvimento ventricular esquerdo quase sempre está presente, mesmo se as manifestações forem primariamente as da disfunção ventricular direita (retenção de líquidos sem dispneia ou estertores). A insuficiência cardíaca pode resultar de uma agressão aguda à função cardíaca, como um grande infarto do miocárdio (IAM) ou, mais comumente, por um processo crônico. O foco deste capítulo é sobre a insuficiência cardíaca *crônica*, incluindo a sua apresentação como um estado agudamente descompensado. As causas mais comuns de insuficiência cardíaca aguda, como o IM (Capítulo 73), doença valvar (Capítulo 75), miocardite (Capítulo 60) e choque cardiogênico (Capítulo 107) são discutidas em outra parte.

Epidemiologia

A insuficiência cardíaca vem crescendo em incidência e em prevalência, estando associada a taxas crescentes de mortalidade e hospitalização. Apesar de estas tendências, a princípio, refletirem a poderosa associação entre a insuficiência cardíaca e o envelhecimento, elas também são influenciadas por precursores como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes e obesidade nas sociedades industrializadas, e pela melhora da sobrevida, em longo prazo, de pacientes com doenças cardíacas isquêmicas e de outros tipos. A incidência anual de novos casos de insuficiência eleva-se de menos de 1/1.000 pacientes/ano em indivíduos com menos de 45 anos para 10/1.000 pacientes/ano naqueles com mais de 65 anos de idade, e para 30/1.000 (3%) pacientes/ano nos com mais de 85 anos. Os números da prevalência acompanham um padrão exponencial similar, elevando-se de 0,1% em pacientes com menos de 50 a 55 anos para quase 10% nos com mais de 80 anos. Cerca de 20% de adultos norte-americanos irão desenvolver insuficiência cardíaca em suas vidas. No geral, nos Estados Unidos, a prevalência estimada de insuficiência cardíaca é de 5,8 milhões de pacientes, com uma incidência anual de 670.000 novos casos. A insuficiência cardíaca resulta em um 1,1 milhão de altas hospitalares e provoca ou contribui com 280.000 mortes por ano. Apesar de a incidência e a prevalência relativas da insuficiência cardíaca serem menores em mulheres do que em homens, as mulheres constituem pelo menos a metade dos casos devido à sua expectativa de vida mais longa. Qualquer doença que cause necrose miocárdica ou produza sobrecarga de pressão ou de volume pode induzir disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca. Nos países desenvolvidos, as causas de insuficiência modificaram-se ao longo de várias décadas. A doença cardíaca valvar, com exceção da estenose aórtica por calcificação, declinou acentuadamente, enquanto a doença arterial coronariana tornou-se a causa predominante em homens e mulheres, sendo responsável por 60 a 75% dos casos. A hipertensão, apesar de, hoje, ser menos frequente como causa primária de insuficiência cardíaca do que no passado, ainda representa um fator importante em 75% dos casos, incluindo a maioria dos pacientes com doença coronariana.

Prevenção da Insuficiência Cardíaca

O tratamento da hipertensão, com foco na pressão sistólica, reduz a incidência da insuficiência cardíaca em 50%. Esta intervenção permanece eficaz mesmo em pacientes com mais de 75 anos de idade (Capítulo 67). Qualquer intervenção que reduza o risco de um primeiro IAM ou IAM recorrente (Capítulo 51) também irá reduzir a incidência de insuficiência cardíaca. Em pacientes com frações de ejeção reduzidas, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores de aldosterona e os β-bloqueadores previnem ou adiam a disfunção e a dilatação ventricular progressivas e o início ou agravamento da insuficiência cardíaca. Uma intervenção oportuna para a doença valvar progressiva oferece outra oportunidade para prevenir uma eventual insuficiência cardíaca (Capítulo 75).

Estágios da Insuficiência Cardíaca

O reconhecimento de que a maioria dos pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca tem fatores de risco subjacentes ou condições clínicas predisponentes que precedem seu desenvolvimento, geralmente por muitos anos, levou a uma grande ênfase na detecção precoce e no tratamento de fatores predisponentes, nos diferentes estágios da insuficiência cardíaca (Fig. 58-1). A insuficiência cardíaca no *estágio A* inclui os pacientes que possuem o risco de desenvolver a insuficiência cardíaca, mas, até então, não têm sintomas ou anormalidades estruturais aparentes do coração; isso inclui os pacientes com hipertensão, doença aterosclerótica, diabetes, obesidade ou a síndrome metabólica e indivíduos com ingestão excessiva contínua de álcool, uso de fármacos cardiotóxicos, história familiar de miocardiopatia ou uma anormalidade genética conhecida associada à miocardiopatia (Capítulo 60). O *estágio B* engloba os pacientes assintomáticos que demonstraram anormalidades estruturais que os predispõem à insuficiência cardíaca, como IM prévio, hipertrofia VE por eletrocardiografia ou ecocardiografia, FEVE reduzida ou dilatação VE; ou pacientes sintomáticos, mas com cardiopatia valvar hemodinamicamente significativa. A insuficiência cardíaca no *estágio C* inclui pacientes que exibiram sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca. Esses pacientes podem ter melhorado até o ponto de ser relativamente assintomáticos, mas eles ainda são classificados como pertencentes ao estágio C e geralmente continuam a receber tratamento com agentes que são conhecidos por melhorar seu histórico natural, tais como β-bloqueadores e inibidores do sistema da renina-angiotensina-aldosterona.

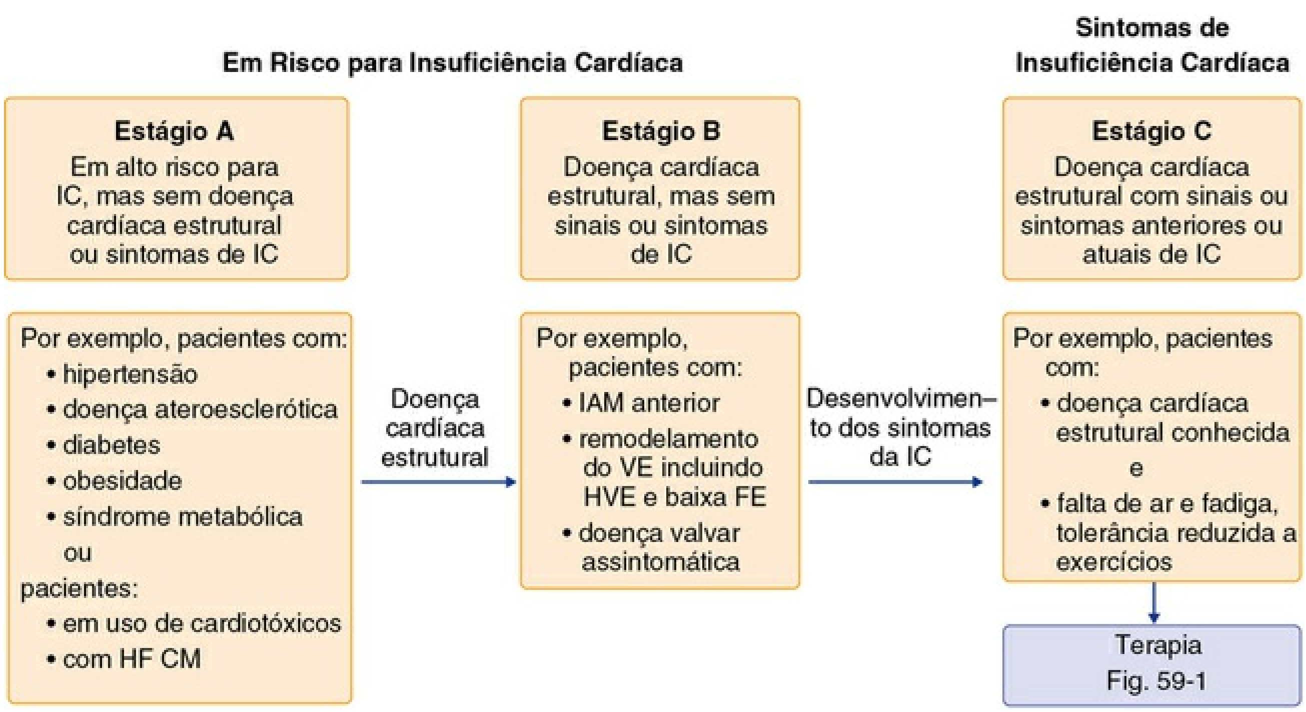

FIGURA 58-1 Estágios da insuficiência cardíaca.
FE = fração de ejeção; HF CM = histórico familiar de cardiomiopatia; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; IAM = infarto do miocárdio.
(Modificado de Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. [Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure]. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1-e82.)

Diferentes Mecanismos de Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca é uma síndrome que pode resultar de muitas doenças cardíacas e sistêmicas (Tabela 58-1). Algumas delas, pelo menos inicialmente, não envolvem o coração, e o termo *insuficiência cardíaca* pode parecer inadequado. Mesmo os estados de alto débito, no entanto, podem apresentar-se com os achados clássicos de dispneia de esforço e edema – *falência cardíaca de alto débito* – que se resolvem desde que eliminada a causa subjacente. Se persistentes, estas condições podem prejudicar o desempenho miocárdico secundariamente como resultado de uma sobrecarga crônica no volume ou pelos efeitos deletérios diretos sobre o miocárdio. Outras doenças, como as anormalidades mecânicas, distúrbios da frequência ou do ritmo e anormalidades pulmonares não afetam primariamente a função miocárdica, mas, em geral, são causas da insuficiência cardíaca.

Tabela 58-1

Patogênese da insuficiência cardíaca

FUNÇÃO SISTÓLICA (CONTRÁTIL) COMPROMETIDA
Lesão ou disfunção isquêmica
Infarto do miocárdio
Isquemia miocárdica persistente ou intermitente
Hipoperfusão (choque)
Sobrecarga de pressão crônica
Hipertensão
Doença valvular obstrutiva
Sobrecarga de volume crônica
Doença valvar regurgitante
Shunt direita-esquerda intracardíaco
Shunt extracardíaco
Cardiomiopatia dilatada não isquêmica
Distúrbios familiares/genéticos
Lesão tóxica/induzida por medicamento
Necrose imunomediada
Agentes infecciosos
Distúrbios metabólicos
Processos infiltrativos
Condições idiopáticas
FUNÇÃO DIASTÓLICA COMPROMETIDA (RESTRIÇÃO AO ENCHIMENTO, RIGIDEZ ELEVADA)
Hipertrofia miocárdica patológica
Primária (cardiomiopatias hipertróficas)
Secundária (hipertensão)
Envelhecimento
Fibrose isquêmica
Cardiomiopatia restritiva
Distúrbios infiltrativos (amiloidose, sarcoidose)
Doenças de armazenamento (hemocromatose, anormalidades genéticas)

Distúrbios endomiocárdicos
ANORMALIDADES MECÂNICAS
Intracardíacas Doença valvular obstrutiva Doença valvular regurgitante *Shunts* intracardíacos Outras anormalidades congênitas Extracardíacas Obstrutivas (coarctação, estenose aórtica supravalvar) *Shunt* esquerda-direita (patente do ducto arterioso)
DISTÚRBIOS DE FREQUÊNCIA E RITMO
Bradiarritmias (disfunção do nó sinusal, anormalidades de condução) Taquiarritmias (ritmos ineficazes, taquicardia crônica)
DOENÇA CARDÍACA PULMONAR
Cor pulmonale Distúrbios vasculares pulmonares
ESTADOS DE DÉBITO ALTO
Distúrbios metabólicos Tireotoxicose Distúrbios nutricionais (beribéri) Estados com aumento excessivo do fluxo sanguíneo Anemia crônica *Shunt* arteriovenoso sistêmico

Anormalidades da Função Cardíaca

Função Sistólica

No ventrículo normal, o volume de ejeção aumenta ao longo de um amplo espectro de volumes diastólicos finais (o efeito Frank-Starling). Se a contratilidade (ou o estado inotrópico do miocárdio) estiver intensificada, como ocorre durante o exercício ou estimulação catecolaminérgica, este aumento é correspondentemente maior (Tabela 58-2). No coração em falência com contratilidade deprimida há um incremento relativamente pequeno na função sistólica com aumentos adicionais no volume diastólico ventricular esquerdo, e a curva da função ventricular esquerda é desviada para baixo e achatada (Capítulo 52). No contexto clínico, a disfunção sistólica caracteriza-se por um volume de ejeção deprimido, apesar da elevação nas pressões de enchimento ventricular. Os sintomas resultantes são congestão pulmonar ou sistêmica, intolerância aos esforços e disfunção orgânica.

Tabela 58-2

Principais determinantes do desempenho cardíaco

Função sistólica ventricular (contratilidade)
Função diastólica ventricular
Relaxamento
Rigidez
Pré-carga ventricular
Pós-carga ventricular
Frequência cardíaca e condução
Fluxo sanguíneo miocárdico

Clinicamente, a avaliação da função sistólica é mais problemática. A medida mais útil é a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (volume de ejeção/volume diastólico final, geralmente expresso por um percentual), que reflete um único ponto sobre a curva de função ventricular. A fração de ejeção, no entanto, é carga dependente, significando que alterações na pós-carga (ver adiante) podem afetar independentemente a contratilidade. Além disso, a insuficiência mitral, que facilita a ejeção para dentro do átrio esquerdo de baixa pressão, pode levar a uma superestimativa da função sistólica pela fração de ejeção. No entanto, com as exceções indicadas anteriormente, quando a fração de ejeção é normal (>50 a 55% na maioria dos laboratórios), a função sistólica geralmente é adequada. As frações de ejeção que estão ligeiramente (40 a 50%), moderadamente (30 a 40%) e gravemente (<30%) deprimidas estão associadas à sobrevida reduzida e, nas faixas mais graves, à uma reserva funcional diminuída, se não com sintomas francos de insuficiência cardíaca. O débito cardíaco, em contraste, não constitui uma medida eficaz da função sistólica, pois pode ser afetado acentuadamente pela frequência cardíaca, pela resistência vascular sistêmica e pelo grau de dilatação ventricular esquerda.

Função Diastólica

A diástole é a porção do ciclo cardíaco entre o fechamento da válvula aórtica e o fechamento da válvula mitral, compreendendo três fases, quais sejam: (1) relaxamento isovolumétrico; (2) fase de enchimento lento e rápido; (3) contração atrial. Se o relaxamento for retardado ou se o miocárdio estiver anormalmente rígido (uma relação mais inclinada entre a alteração na pressão e a alteração no volume [$\Delta P/\Delta V$]), o enchimento passivo pode ser prejudicado e as pressões atriais ficam anormalmente elevadas. Neste contexto de ventrículo não complacente (a complacência é o inverso da rigidez, isto é, uma alteração no volume para uma determinada modificação na pressão), a contração atrial é responsável por uma quantidade desproporcionalmente grande do enchimento diastólico.

A importância das anormalidades da função diastólica na patogênese da insuficiência cardíaca está sendo cada vez mais apreciada. Pelo fato de o relaxamento ser energia-dependente, ele frequentemente fica prejudicado na presença de isquemia ou hipoxemia. A isquemia miocárdica recorrente, a hipertrofia miocárdica e o envelhecimento estão associados a uma fibrose intersticial e função diastólica comprometida.

Pré-carga Ventricular

No coração intacto, a pré-carga caracteriza-se melhor pela pressão ou volume diastólicos finais, que são indicadores indiretos do comprimento diastólico final da fibra (Capítulo 52). O desempenho do ventrículo esquerdo normal é altamente dependente da pré-carga, mas o coração em falência opera a pré-cargas maiores e na parte achatada da curva de função ventricular esquerda (Fig. 52-3, no Capítulo 52). Em contraste com o ventrículo normal, um aumento na pré-carga não melhora a função sistólica, mas sim agrava ainda mais a congestão pulmonar. A redução da pré-carga, pela diurese ou pela redução no retorno venoso pulmonar com agentes venodilatadores, geralmente apresenta um efeito clínico benéfico na insuficiência cardíaca.

Pós-carga Ventricular

A pós-carga ventricular esquerda frequentemente é tomada como pressão arterial ou como resistência vascular sistêmica. Entretanto, a medida mais precisa da pós-carga corresponde ao estresse sistólico na parede ventricular (Capítulo 52), definido como:

$$\text{Estresse da parede sistólica} = (\text{Pressão} \times \text{raio do ventrículo esquerdo}) \div (2 \times \text{espessura do ventrículo esquerdo})$$

Em qualquer pressão arterial predeterminada, a pós-carga é aumentada em um ventrículo fino e dilatado e diminuída em um ventrículo menor ou mais espesso. A pós-carga aumentada tem um efeito similar ao da contratilidade deprimida, de modo que a redução da pós-carga pode melhorar o desempenho cardíaco.

Frequência Cardíaca e Ritmo Cardíaco

A frequência cardíaca afeta o desempenho cardíaco por dois mecanismos. Primeiro, ao aumentá-la, intensifica-se o estado inotrópico, regulando-se para cima as concentrações do cálcio citosólico. Segundo, a frequência cardíaca constitui um importante determinante do débito cardíaco, o mecanismo primário pelo qual o débito cardíaco é pareado com as demandas em situações como o exercício. Como o volume de ejeção é relativamente fixo no coração insuficiente, a frequência cardíaca torna-se a principal determinante do débito cardíaco. Contudo, a taquicardia crônica compromete o desempenho ventricular, e a função cardíaca pode cair rapidamente com taquiarritmias sustentadas (como visto na fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquicardia atrial crônica e, até mesmo, taquicardia sinusal inapropriada).

Um excelente desempenho cardíaco depende de uma sequência bem coordenada da contração. Os tempos normais de condução atrioventriculares (0,16 a 0,20 segundo) intensificam a contribuição da contração atrial ao enchimento ventricular esquerdo, que é particularmente importante no ventrículo não complacente. Os pacientes com insuficiência cardíaca comumente apresentam anormalidades na contração

intraventricular, o que resulta em contrações dissincrônicas, retratadas quando, por exemplo, a contração do septo e de partes da parede anterior tem início apenas após o término da sístole em outras regiões. A terapia de ressincronização cardíaca pode prevenir o início da insuficiência cardíaca em pacientes com dissincronia ventricular significativa, que geralmente é manifesta eletricamente como bloqueio de ramo esquerdo.

Fluxo Sanguíneo Miocárdico e Necessidades de Oxigênio

No coração normal, o fluxo sanguíneo miocárdico é estritamente acoplado às necessidades de oxigênio e, em geral, não é um fator determinante do desempenho cardíaco. No entanto, a isquemia miocárdica está associada a um rápido declínio na função contrátil, que pode persistir muito depois do episódio (atordoamento miocárdico). Um fluxo sanguíneo cronicamente inadequado pode levar a uma redução na contratilidade, restabelecendo o equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio (miocárdio hibernante). As pressões arteriais diastólicas baixas podem interferir com a reserva autorregulatória da circulação coronariana, limitada a pressões diastólicas menores do que 60 mm Hg. A disfunção endotelial, comum em pacientes com insuficiência cardíaca, também pode limitar o fluxo sanguíneo. Ao mesmo tempo, a taquicardia, a pós-carga aumentada e uma hipertrofia ventricular esquerda substancial aumentam as necessidades miocárdicas de oxigênio. O fluxo sanguíneo miocárdico inadequado exerce papel importante na patogênese da disfunção cardíaca, ocasionalmente até em pacientes sem doença coronariana obstrutiva.

Causas Genéticas de Cardiomiopatia Dilatada

Apesar de se saber bem menos a respeito da genética da cardiomiopatia dilatada do que da cardiomiopatia hipertrófica (Capítulo 60), várias formas de cardiomiopatia familiar foram reconhecidas, a maioria herdada em um padrão autossômico dominante. As mutações dos genes codificando as proteínas musculares nucleares (emerina, lamina) ou as proteínas contráteis ou citoesqueléticas (desmina, uma miosina cardíaca, vinculina) foram identificadas. A cardiomiopatia também está associada a distrofias musculares (distrofias de Duchenne, de Becker e de cinturas (Limb-Girdle); Capítulo 429) e a outras formas de miopatia. Conforme as pesquisas avançam nestas áreas, estima-se que as anormalidades genéticas estejam envolvidas em 20% a 30% dos pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática.

Síndrome da Insuficiência Cardíaca

A síndrome da insuficiência cardíaca crônica é multifacetária com diversas apresentações (Fig. 58-2). As manifestações iniciais da disfunção hemodinâmica são redução no volume de ejeção e elevação nas pressões de enchimento ventriculares, possivelmente no estado basal, mas consistentemente sob condições de uma demanda sistêmica aumentada. Estas alterações apresentam efeitos em cascata nos reflexos cardíacos e na perfusão e função dos órgãos sistêmicos, que, por sua vez, estimulam uma variedade de respostas

compensatórias interdependentes, envolvendo o sistema cardiovascular, os sistemas neuro-humorais e alterações na fisiologia renal. Esta constelação de respostas leva à fisiopatologia característica da síndrome da insuficiência cardíaca. O reconhecimento do papel da ativação neuro-hormonal na insuficiência cardíaca cresceu com a compreensão cada vez maior da sua fisiopatologia e com evidências de que o bloqueio de algumas destas respostas pode interferir significativamente na história natural da doença (Tabela 58-3). O número de sistemas hormonais, que, sabidamente, são ativados na insuficiência cardíaca, continua a crescer.

Tabela 58-3

Neuro-hormônios que podem ser elevados na insuficiência cardíaca crônica

Norepinefrina	Peptídeos natriuréticos
Epinefrina	Endotelina
Atividade da renina plasmática	Endorfinas
Angiotensina II	Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina
Aldosterona	Hormônio de crescimento
Prostaglandinas	Cortisol
Vasopressina	Citocinas pró-inflamatórias
Neuropeptídeo Y	Neuroquinina A
Peptídeos intestinais vasoativos	Substância P

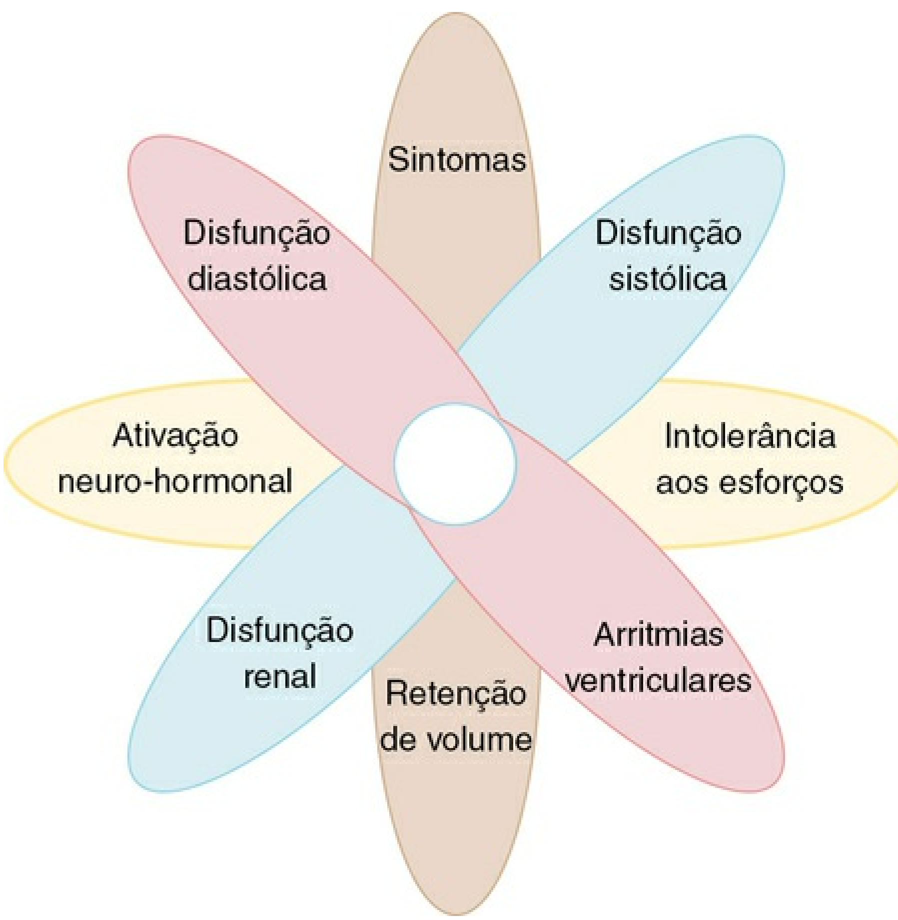

FIGURA 58-2 Fisiopatologia da insuficiência cardíaca, ilustrado pelo diagrama de Venn.

Respostas Neuro-hormonais

Sistema Nervoso Simpático

A ativação inicial do sistema nervoso simpático provavelmente resulta das pressões de pulso reduzidas, que estimulam os barorreceptores arteriais, e da hipoperfusão renal. Evidências desta ativação proveem dos níveis circulantes elevados de norepinefrina, medida diretamente nos nervos simpáticos que mostram atividade aumentada, e a liberação aumentada de norepinefrina por vários órgãos, inclusive o coração. À medida que a função cardíaca deteriora-se, a resposta à norepinefrina diminui, conforme evidenciado pela dessensibilização do barorreceptor e pela regulação para baixo dos receptores adrenérgicos cardíacos e da transdução do sinal. Esta dessensibilização pode estimular ainda mais as respostas simpáticas.

O papel adaptativo da norepinefrina é o de produzir vasoconstrição, estimulando a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica. Todas estas ações levam a uma depressão do débito cardíaco e da pressão arterial. Níveis elevados de norepinefrina plasmática estão associados a um pior prognóstico, apesar de não estar claro se esta é uma relação causa-efeito. Existem, também, evidências convincentes, apesar de circunstanciais, de que a norepinefrina tem efeitos adversos sobre o miocárdio. A este respeito, o bloqueio β-adrenorreceptor – muito tempo considerado perigoso na insuficiência cardíaca por privar o coração de uma importante compensação de estimulação – melhora consistentemente a função ventricular esquerda e o seu prognóstico. O papel de outras catecolaminas na insuficiência cardíaca ainda precisa ser definido.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Elementos do sistema renina-angiotensina-aldosterona são ativados em um momento relativamente precoce na insuficiência cardíaca. Os mecanismos presuntivos de indução incluem a hipoperfusão renal, a estimulação do sistema β-adrenérgico e a hiponatremia. Todos podem ser adicionalmente ativados pela terapia diurética. A angiotensina II aumenta o fluxo sanguíneo pela vasoconstrição, intensifica a filtração glomerular pelo aumento na pressão renal e mantém o fluxo glomerular pelos seus efeitos hemodinâmicos intrarrenais. A aldosterona causa retenção de sódio, o que restabelece o débito cardíaco normal pelo aumento no volume intravascular. No entanto, estas adaptações possuem consequências deletérias. A vasoconstrição excessiva pode deprimir a função ventricular esquerda e a retenção de sódio piorar as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, já elevadas. Existem, também, evidências experimentais indicando que a angiotensina II pode ter efeitos patológicos sobre o miocárdio e induzir hipertrofia vascular, enquanto a aldosterona pode levar à fibrose miocárdica. O notável sucesso dos inibidores da ECA e, mais recentemente, da espironolactona na melhora do histórico natural da insuficiência cardíaca sugere que os efeitos adversos da ativação da renina-angiotensina-aldosterona podem superar seus benefícios.

Outros Sistemas Neuro-hormonais

Os níveis de vários peptídeos natriuréticos apresentam-se elevados na insuficiência cardíaca, podendo contrabalançar as ações vasoconstritoras e retentoras de sódio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. No entanto, as respostas a estes hormônios natriuréticos parecem ser reguladas para baixo, não demonstrando, em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, os mesmos efeitos diuréticos manifestados em indivíduos normais. Níveis circulantes e tissulares elevados das prostaglandinas vasodilatadoras podem melhorar a hemodinâmica glomerular, e os inibidores da síntese da prostaglandina (como a aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroidais) podem interferir nas ações hemodinâmicas e renais dos inibidores da ECA.

A endotelina e a arginina vasopressina são elevadas em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, e a interferência em suas ações pode promover vasodilatação e diurese. A arginina vasopressina induz à vasoconstrição através de um receptor vascular (V-1) e reduz o *clearance* de água livre através de um receptor do túbulo renal (V-2). As endotelinas causam vasoconstrição prolongada, reduções na filtração glomerular, na hipertrofia mesangial, na broncoconstrição e na constrição arteriolar pulmonar. Apesar de a endotelina ser um alvo teoricamente atrativo para a terapia, os estudos clínicos com antagonistas de endotelina foram negativos ou mostraram-se prejudiciais, demonstrando que a inibição da ativação neuro-hormonal não é totalmente benéfica.

Ativação da Citosina

Os níveis circulantes de muitas citosinas pró-inflamatórias, inclusive do fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-1β e interleucina-6, estão elevados em pacientes com insuficiência cardíaca relativamente grave, podendo estar envolvidos na síndrome da caquexia cardíaca. Estas citosinas também podem induzir disfunção contrátil, fibrose miocárdica e necrose dos miócitos, talvez pela mediação de algumas das respostas deletérias das catecolaminas e angiotensina II. Contudo, em estudos utilizando antagonistas do TNF-α não houve benefícios clínicos.

Fisiologia Renal Alterada

Na maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica, os rins são anatômica e estruturalmente normais. A redução da pressão arterial, do volume de ejeção e da pressão de perfusão e do fluxo renal são interpretados como redução do volume sanguíneo pelos barorreceptores de alta pressão e pelo aparelho justaglomerular, que mantêm a homeostase cardiovascular. Na insuficiência cardíaca crônica, estes receptores tornam-se dessensibilizados, gerando respostas aferentes reduzidas. Os receptores intracardíacos de baixa pressão e de volumes também são dessensibilizados. A sede e a ingestão de líquidos podem estar aumentadas como resultado de uma ativação do centro de sede cerebral. Apesar de a insuficiência cardíaca geralmente estar associada a um volume sanguíneo normal ou aumentado, paradoxalmente há ativação das mesmas respostas homeostáticas que ocorrem na hemorragia e no do choque; o resultado é uma retenção anormal de sódio e de água. Na insuficiência cardíaca avançada, onde, geralmente, há um baixo débito cardíaco e/ou hipotensão (ou com doença renal coexistente), a taxa de filtração glomerular pode tornar-se tão gravemente reduzida que a

retenção de sódio e de líquidos torna-se refratária à terapia diurética.

Remodelamento Ventricular Esquerdo e Progressão da Insuficiência Cardíaca

Após um agravo inicial precipitar a insuficiência cardíaca, alterações progressivas ocorrem na estrutura e na função miocárdicas devido a danos contínuos pelo processo subjacente, a respostas ao estresse hemodinâmico e à ativação neuro-hormonal. O ventrículo esquerdo dilata-se progressivamente, alterando seu formato elipsoide normal para uma geometria mais esférica. Este “remodelamento” é acompanhado por alterações no interstício cardíaco, levando a uma alteração na orientação das miofibrilas e fibrose progressiva. O resultado é uma contração mais descoordenada e menos eficaz. Os inibidores da ECA e os β-bloqueadores diminuem ou revertem este processo de remodelamento, prevenindo a dilatação ventricular esquerda, a distorção geométrica e a deterioração na função contrátil.

Manifestações clínicas

A insuficiência cardíaca pode apresentar-se agudamente, cronicamente ou como uma exacerbação aguda da insuficiência cardíaca crônica.

Descompensação Aguda da Insuficiência Cardíaca

A maioria dos episódios de piora aguda da insuficiência cardíaca ocorre em pacientes com sintomas previamente reconhecidos de insuficiência cardíaca crônica. Os pacientes com tais descompensações podem apresentar dispneia geralmente após um período de retenção de líquido ou sinais de congestão, manifestados pelo agravamento do edema e por algum grau de agravamento da dispneia (Fig. 58-3).

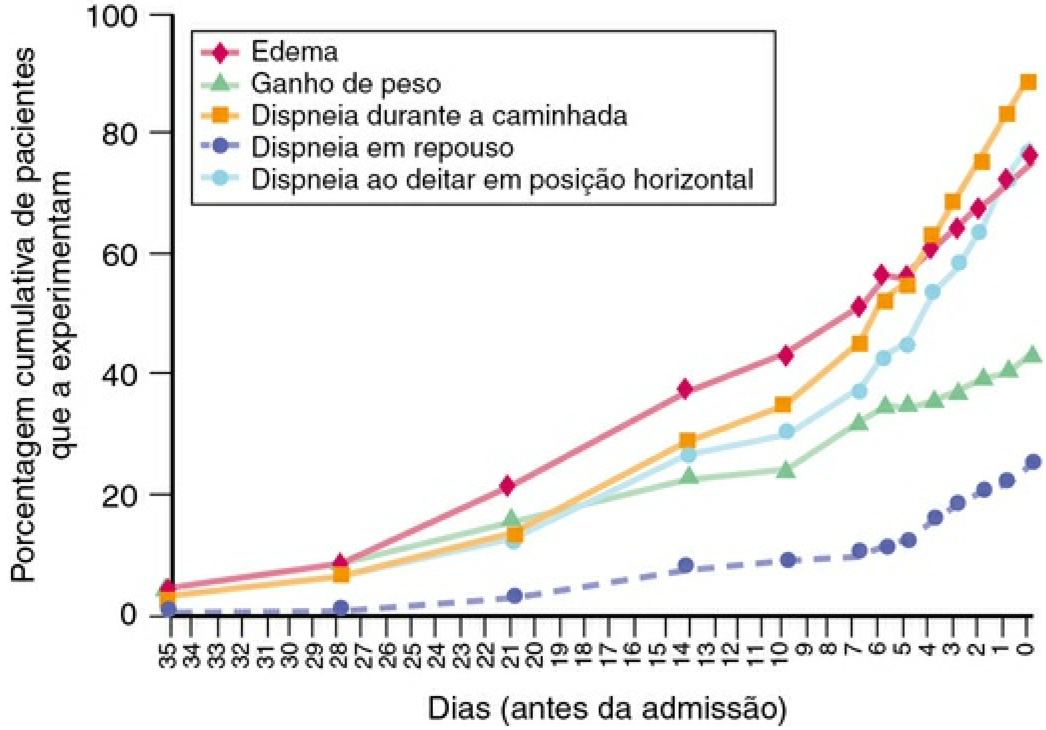

FIGURA 58-3 Número de dias a partir do início do agravamento dos sintomas selecionados de insuficiência cardíaca para admissão no hospital: porcentagem cumulativa dos pacientes. (Reimpresso com permissão de Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 2003;114:625-630.)

Ocasionalmente, a apresentação pode ser mais aguda, com progressão rápida até a dispneia em repouso e/ou edema pulmonar. A última apresentação é, muitas vezes, associada à hipertensão e é particularmente característica dos pacientes que têm disfunção diastólica e cujo ventrículo esquerdo rígido não tolera a retenção de líquido. Em pacientes sem um histórico de insuficiência cardíaca, outros fatores precipitantes, como IAM (Capítulo 73), taquiarritmias (Caps. 63 e 64), anormalidades valvares previamente não reconhecidas ou novas (Capítulo 75), lesão tóxica (incluindo excesso de álcool) ou miocardite aguda (Capítulo 60) devem ser considerados. O diagnóstico rápido por exame não invasivo e cateterismo cardíaco precoce é essencial. Em pacientes com suspeita de miocardite, especialmente quando a apresentação clínica sugere miocardite da célula gigante, a biópsia endomiocárdica inicial é recomendada. O tratamento é causa-específico e pode incluir a revascularização coronariana precoce, reparo ou substituição valvar, ou assistência médica de apoio (p. ex., suporte inotrópico, bomba por balão intra-aórtico, dispositivos de assistência ventricular). Se a condição não for revertida, o transplante cardíaco (Capítulo 82) pode ser a melhor opção para os candidatos adequados.

Insuficiência Cardíaca Crônica

Insuficiência Cardíaca Esquerda e Direita

A maioria dos pacientes adultos com insuficiência cardíaca apresenta anormalidades no ventrículo esquerdo como causa subjacente. No entanto, a apresentação clínica pode ser variável, algumas vezes sugerindo predominantemente, ou até mesmo exclusivamente, disfunção ventricular direita. As manifestações da disfunção ventricular esquerda estão

relacionadas com pressões de enchimento (diastólicas) elevadas, transmitidas retrogradamente para o átrio esquerdo e para as veias pulmonares, ou com um débito cardíaco inadequado. O primeiro resulta em dispneia – eventualmente em repouso, mas geralmente associado à atividade – e, quando grave, leva a edema pulmonar classicamente associado a estertores e possíveis derrames pleurais. O débito cardíaco pode ser insuficiente para atender a demanda dos órgãos periféricos, causando fadiga muscular ao esforço, alteração na função renal e na excreção de sal, ou depressão do estado mental.

A falência do coração direito resulta de uma sobrecarga de pressão ventricular direita crônica (p. ex., hipertensão pulmonar resultante de *cor pulmonale* ou doença vascular pulmonar) ou de uma disfunção intrínseca do ventrículo direito ou das suas valvas. A causa mais comum de sobrecarga de pressão ventricular direita, no entanto, é a disfunção do coração esquerdo, resultando em hipertensão pulmonar. Quando os sintomas e os sinais de falência cardíaca esquerda estão ausentes ou difíceis de serem percebidos, o médico pode, inapropriadamente, procurar uma doença primariamente do lado direito. As manifestações primárias da insuficiência cardíaca do lado direito estão relacionadas com elevações das pressões no átrio direito e no sistema venoso: distensão venosa jugular, edema periférico, ascite, edema hepático e intestinal e queixas gastrointestinais variadas. Esses pacientes são especialmente vulneráveis à disfunção renal porque as pressões venosas elevadas podem provocar isquemia medular renal e função renal deprimida.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Os mecanismos miocárdicos que levam à síndrome da insuficiência cardíaca podem ser divididos em condições que deprimem a função sistólica ventricular esquerda ou nas que ocorrem apesar de uma contratilidade preservada. A despeito de ser arbitrário, um limiar de FEVE de 45% a 50% é empregado para esta distinção.

Até o uso disseminado de avaliações não invasivas da função ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca com função sistólica preservada foi considerada atípica na ausência de anormalidades valvulares ou outras causas específicas e incomuns. No entanto, atualmente reconhece-se que até 40%-50% dos pacientes com insuficiência cardíaca têm frações de ejeção normais. Em um estudo ainda em andamento, o Cardiovascular Health Study, com base populacional de mais de 5.000 pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, mais de 70% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam FE normal ou apenas levemente prejudicada. À medida que a população envelhece e as abordagens intervencionistas e farmacológicas reduzem os tamanhos dos infartos e evitam o remodelamento VE, é provável que a insuficiência cardíaca com FE preservada torne-se cada vez mais comum.

Ainda que existam várias causas potenciais de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada, a maioria dos pacientes tem hipertensão ou um histórico de hipertensão tratada; a resultante hipertrofia ventricular esquerda e o aumento da fibrose provavelmente são responsáveis pelo aumento na rigidez da câmara. A doença cardíaca isquêmica também pode contribuir para a insuficiência cardíaca com função sistólica

preservada, provavelmente devido à fibrose subendocárdica ou como resultado de disfunção isquêmica aguda, intermitente. O diabetes melito frequentemente está presente, especialmente em mulheres. O próprio envelhecimento constitui um fator predisponente crucial, visto que leva a uma perda de miócitos (apoptose), ao aumento da fibrose com desvios para formas mais rígidas de colágeno e a uma perda da complacência vascular.

A taxa de mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca com função sistólica preservada é, de algum modo, inferior à taxa daqueles com FE baixa, porém ainda é alta, muitas vezes em função de comorbidades que são comuns nesses indivíduos com idade avançada. As taxas de internação e reinternação para estes pacientes equivalem às de pacientes com frações de ejeção baixas. Infelizmente, os estudos clínicos ainda não identificaram nenhuma intervenção terapêutica que melhore os resultados dos pacientes com insuficiência cardíaca com função sistólica preservada.

Apesar de pacientes com insuficiência cardíaca e função sistólica preservada frequentemente serem considerados como portadores de *disfunção diastólica*, existem muitas outras explicações para esta apresentação, algumas das quais reversíveis ou que justificam uma terapia específica (Tabela 58-4). Dois questionamentos devem nortear o diagnóstico: se os sintomas do paciente decorrem de uma insuficiência cardíaca de qualquer etiologia ou se importantes anormalidades valvares estão presentes. As medidas da fração de ejeção podem não ser acuradas, particularmente quando sua qualidade técnica é subótima. A doença valvular regurgitante pode levar a uma dissociação entre a FEVE e a disfunção miocárdica subjacente, pois, neste contexto, a pós-carga pode ser baixa. Há também muitas condições nas quais a função VE é comprometida transitoriamente, porém as FE subsequentemente mensuradas podem ser normais. A isquemia intermitente, apresentando-se como insuficiência cardíaca episódica *(edema pulmonar agudo)*, é a mais importante dessas condições porque a revascularização pode ser indicada. A hipertensão grave com controle subsequente e taquiarritmias transitórias também podem ter efeitos temporários sobre a FE. Alguns pacientes com cardiomiopatia alcoólica podem exibir uma recuperação rápida na fração de ejeção quando param de beber.

Tabela 58-4

Causas (e explicações alternativas) da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (>45-50%)

Diagnóstico impreciso da insuficiência cardíaca (p. ex., doença pulmonar, obesidade)
Medidas imprecisas da fração de ejeção
Função sistólica superestimada pela fração de ejeção (p. ex., regurgitação mitral)
Disfunção sistólica episódica, não reconhecida
Isquemia intermitente
Arritmia
Hipertensão grave
Abuso de álcool
Disfunção diastólica
Anormalidades do relaxamento miocárdico Isquemia Hipertrofia
Anormalidades da complacência miocárdica Hipertrofia Envelhecimento Fibrose Diabetes Doença infiltrativa (amiloidose, sarcoidose) Doença de armazenamento (hemocromatose) Doença endomiocárdica (fibrose endomiocárdica, radiação, antraciclinas)
Doença pericárdica (constrição, tamponamento)

Os demais pacientes provavelmente apresentarão disfunção diastólica como transtorno subjacente. A medida não invasiva da função diastólica permanece problemática. O teste mais comumente empregado, a ecocardiografia com Doppler, não é nem sensível nem específico para a disfunção diastólica. Especialmente em pacientes idosos, os padrões de enchimento da válvula mitral pelo Doppler mostram um enchimento diastólico precocemente prejudicado na maioria dos indivíduos, quer tenham ou não evidências de insuficiência cardíaca. A disfunção diastólica é, basicamente, um diagnóstico de exclusão, com base em doenças associadas e em evidências circunstanciais.

Fatores Precipitantes da Descompensação Aguda da Insuficiência Cardíaca Crônica

Muitos pacientes com insuficiência cardíaca crônica mantêm-se estáveis e, abruptamente, apresentam-se com piora dos sintomas de maneira aguda ou subaguda. Ainda que a descompensação possa refletir uma progressão gradual não reconhecida do distúrbio subjacente, muitos eventos precipitantes precisam ser considerados e, se presentes, avaliados (Tabela 58-5). Um foco importante é a modificação nos medicamentos (pelo paciente ou pelo médico), dieta ou atividade. Condições cardiovasculares novas ou alteradas superpostas, como arritmias, eventos isquêmicos, hipertensão, ou anormalidades valvares, também devem ser consideradas. Processos sistêmicos como

febre, infecção ou anemia também podem causar descompensação cardíaca.

Tabela 58-5

Fatores que podem precipitar a descompensação aguda da insuficiência cardíaca crônica

Interrupção da terapia (não conformidade do paciente ou do médico)
Iniciação de medicações que agravam a insuficiência cardíaca (antagonistas de cálcio, β-bloqueadores, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, agentes antiarrítmicos)
Sobrecarga do volume iatrogênico (transfusão, administração de líquidos)
Dieta inadequada
Consumo de álcool
Atividade física aumentada
Gravidez
Exposição à alta altitude
Arritmias
Isquemia ou infarto do miocárdio
Agravamento da hipertensão
Agravamento mitral ou regurgitação tricúspide
Febre ou infecção
Anemia

Diagnóstico

O diagnóstico da insuficiência cardíaca é direto quando o paciente apresenta os sintomas clássicos e os achados físicos associados. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, no entanto, o diagnóstico frequentemente é retardado ou deixa de ser estabelecido, visto que nenhum sinal ou sintoma isolado é diagnóstico.

Avaliação clínica

Os sintomas mais comuns, dispneia e fadiga, não são específicos para insuficiência cardíaca, especialmente na população mais idosa, apesar de sua presença sempre demandar uma avaliação mais completa. Os sintomas mais específicos de ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema são ainda menos comuns. Sem invalidar a importância do exame clínico, ressalta-se que achados característicos podem estar ausentes. A radiografia de tórax (Capítulo 53), na qual muitos médicos confiam, pouco acrescenta à avaliação clínica, exceto quando o edema pulmonar está presente (Fig. 53-15, no Capítulo 53).

A chave para estabelecer o diagnóstico da insuficiência cardíaca crônica no momento

correto está em manter um elevado grau de suspeita, particularmente em pacientes de alto risco (pacientes com doença arterial coronariana, hipertensão crônica, diabetes, histórias de uso intenso e abusivo de álcool e idade avançada). Quando estes pacientes apresentam qualquer um destes sintomas ou achados clínicos sugestivos de insuficiência cardíaca, testes adicionais (ver adiante) devem ser realizados, de preferência começando pela ecocardiografia (Capítulo 55).

Os sintomas típicos da insuficiência cardíaca são bem conhecidos, mas, com frequência, estão ausentes e têm especificidade variável para esta condição. Os sintomas geralmente refletem as perturbações hemodinâmicas das pressões elevadas do lado esquerdo e direito do coração e o baixo débito cardíaco ou reserva cardíaca, embora possam apresentar-se dissociados destas condições.

Dispneia

A dispneia (Capítulo 83), ou a percepção da falta de ar, é o sintoma mais comum em pacientes com insuficiência cardíaca. Na maioria, a dispneia ocorre apenas com a atividade ou o esforço. Os mecanismos subjacentes são multifatoriais. O mais importante é a congestão pulmonar com líquido intersticial ou intra-alveolar aumentado, que ativa os receptores J justacapilares, estimulando um padrão rápido e superficial de respiração. A rigidez pulmonar aumentada pode elevar o trabalho respiratório, evidenciando, assim, um quadro de dispneia. A regulação central da respiração pode ser perturbada na insuficiência cardíaca mais grave, resultando em um padrão de sono desordenado e apneia do sono. A respiração de Cheyne-Stokes, ou a respiração periódica, é comum na insuficiência cardíaca avançada, geralmente associada a estados de baixo débito, e pode ser percebida pelo paciente (e por sua família) como uma dispneia grave ou uma parada transitória da respiração. A hipóxia – atípica em pacientes com insuficiência cardíaca a menos que esteja associada a uma doença pulmonar – sugere edema pulmonar. A dispneia é um sintoma de insuficiência cardíaca relativamente sensível quando os pacientes mantêm um nível moderado de atividade. No entanto, em pacientes inativos, a dispneia pode não ser proeminente e o diagnóstico da insuficiência cardíaca geralmente é atrasado ou negligenciado. Além disso, a dispneia pode ser menos proeminente na insuficiência direita e regurgitação tricúspide, que podem levar às pressões venosas pulmonares inferiores. A dispneia constitui um sintoma comum em pacientes com doença pulmonar (Capítulo 83), obesidade, anemia e em indivíduos sedentários.

Ortopneia e Dispneia Paroxística Noturna

A ortopneia é uma dispneia posicional, ocorrendo na posição ortostática ou semiortostática. Resulta de um aumento no retorno venoso a partir das extremidades e da circulação esplâncnica para a circulação central em função das alterações na postura, com o consequente aumento nas pressões venosas pulmonares e na pressão hidrostática capilar pulmonar. A tosse noturna pode ser uma manifestação deste processo, apesar de ser um sintoma pouco reconhecido da insuficiência cardíaca. A ortopneia é um sintoma relativamente específico da insuficiência cardíaca, mas pode ocorrer em pacientes com

doença pulmonar que respiram mais efetivamente em uma posição ereta e em indivíduos com significativa obesidade abdominal ou ascite. Quando adequadamente tratados, a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada não experimentam ortopneia.

A dispneia paroxística noturna é um episódio de falta de ar agudo e grave, que desperta o paciente do sono, geralmente uma a três horas depois de se recolher. Os sintomas normalmente resolvem-se dez a 30 minutos após o paciente levantar-se, frequentemente resfolegante, procurando o ar fresco de uma janela aberta. A dispneia paroxística noturna resulta de um retorno venoso aumentado e mobilização do líquido intersticial das extremidades e de outras partes, com conseqüente edema alveolar. A dispneia paroxística noturna quase sempre representa insuficiência cardíaca, mas é um achado relativamente atípico.

Edema Pulmonar Agudo

O edema pulmonar resulta de uma transudação do líquido para dentro dos espaços alveolares devido a elevações agudas nas pressões hidrostáticas capilares decorrentes de uma depressão aguda da função cardíaca ou de uma elevação aguda no volume intravascular. Os sintomas iniciais podem ser tosse ou dispneia progressiva. Como o edema alveolar pode precipitar o broncoespasmo, os sibilos são comuns. Se não for tratado, o paciente passa escarrar um líquido róseo (ou tinto de sangue), espumoso, tornando-se cianótico e acidótico.

Intolerância ao Exercício

A intolerância à atividade ou ao exercício é, conjuntamente com a dispneia, o sintoma mais característico da insuficiência cardíaca crônica. Intuitivamente, pode-se presumir que o exercício seria limitado pela falta de ar devido ao aumento nas pressões venosas pulmonares em elevação e à congestão pulmonar. Embora este mecanismo possa contribuir, representa apenas um dos muitos operantes. O fluxo sanguíneo para os músculos em exercício fica prejudicado, como resultado de uma redução na reserva cardíaca e de uma vasodilatação periférica prejudicada; a liberação de oxigênio é, então, limitada seguindo-se uma sensação de cansaço fácil. A insuficiência cardíaca está associada a anormalidades adicionais no próprio músculo esquelético, incluindo alterações bioquímicas e alterações nos tipos de fibra, que aumentam a fadiga muscular e prejudicam a função muscular. Finalmente, a insuficiência cardíaca pode afetar adversamente a função dos músculos respiratórios e o controle ventilatório.

Fadiga

A fadiga é uma queixa comum, mas inespecífica, dos pacientes com insuficiência cardíaca. Talvez a origem mais comum desta queixa seja a fadiga muscular. A fadiga também pode ser uma resposta inespecífica às manifestações sistêmicas da insuficiência cardíaca, como aumentos crônicos nas catecolaminas e nos níveis circulantes de citosinas, distúrbios do sono e ansiedade.

Edema e Retenção de Líquidos (Ascite, Derrame Pleural, Derrame Pericárdico)

As pressões atriais direitas elevadas aumentam as pressões hidrostáticas capilares na circulação sistêmica, com uma resultante transudação. A localização do líquido do edema é determinada pela posição (gravidade dependente) e por doenças associadas. Mais comumente, o edema acumula-se nas extremidades e resolve-se durante a noite, quando as pernas não estão na posição horizontal. O edema pode ocorrer apenas nos pés e tornozelos, mas, se for mais grave, pode acumular-se em coxas, escroto e parede abdominal. O edema é mais provável e mais grave em pacientes com doença venosa associada (ou que tiveram suas veias retiradas para cirurgia de revascularização miocárdica) e em pacientes em tratamento com bloqueadores do canal do cálcio, que, por si só, já causam edemas. A retenção de líquidos associada a tiazolidinedionas (Capítulo 237) e anti-inflamatórios não esteroides pode precipitar a insuficiência cardíaca ou imitá-la.

O líquido também pode acumular-se na cavidade peritoneal e nos espaços pleural e pericárdico. A ascite ocorre como resultado de pressões elevadas nas veias hepáticas, portais e sistêmicas que drenam o peritônio. A ascite, atípica na insuficiência cardíaca, quase sempre está associada a edema periférico. Mais comumente, ocorre uma insuficiência tricúspide grave, com danos potenciais ao fígado. Por outro lado, deve ser investigada a presença de doença hepática primária significativa como um fator exacerbante ou como causa de ascite. Os derrames pleurais são razoavelmente comuns na insuficiência cardíaca crônica, especialmente quando acompanhados por manifestações de cardiopatia do coração esquerdo e direito. Os derrames resultam de um aumento na transudação do líquido para dentro do espaço pleural e uma drenagem linfática prejudicada devido a pressões venosas sistêmicas elevadas. Os derrames pericárdicos são muito menos frequentes, mas podem ocorrer.

Sintomas Abdominais e Gastrointestinais

A congestão passiva do fígado pode levar à dor no quadrante superior direito e a uma discreta icterícia. Em geral, apenas modestas elevações nos níveis das transaminases e pequenos aumentos nos níveis das bilirrubinas são observados. Com elevações graves e agudas nas pressões venosas centrais, especialmente quando associadas à hipotensão sistêmica, pode ocorrer uma grave hepatopatia congestiva e isquêmica com elevações marcantes nos testes de função hepática e hipoglicemia. A recuperação normalmente é rápida e completa se as anormalidades hemodinâmicas forem corrigidas.

O edema da parede intestinal pode levar a uma saciedade precoce (sintoma comum na insuficiência cardíaca), náusea, desconforto abdominal difuso, má absorção e uma forma rara de enteropatia perdedora de proteínas. O papel potencial da insuficiência cardíaca na produção destes sintomas gastrointestinais inespecíficos frequentemente deixa de ser percebido, levando a testes diagnósticos complicados ou suspensão desnecessária de medicamentos.

Distúrbios do Sono e Manifestações do Sistema Nervoso Central

Os períodos de dessaturação noturna de oxigênio menores que 80% a 85% são relativamente comuns em pacientes com insuficiência cardíaca, coincidem com episódios de apneia (Capítulo 100) e frequentemente são precedidos ou seguidos por episódios de hiperventilação. Por serem similares, podem representar formas truncadas da respiração de Cheyne-Stokes. Estes episódios refletem um controle ventilatório alterado do sistema nervoso central e foram associados a uma variabilidade diminuída da frequência cardíaca. O oxigênio suplementar parece reverter alguns destes distúrbios ventilatórios, enquanto os episódios de apneia respondem à ventilação nasal sob pressão positiva. Em alguns pacientes, estas intervenções podem ter um notável efeito benéfico sobre a fadiga e outros sintomas de insuficiência cardíaca.

Excetuando-se a queixa comum de fadiga, que, em parte, pode ter origem no sistema nervoso central, o funcionamento cerebral não é afetado na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca. Na insuficiência cardíaca avançada, a hipoperfusão cerebral pode causar prejuízos à memória, irritabilidade, duração limitada da atenção e alteração do estado mental.

Caquexia Cardíaca

Na insuficiência cardíaca crônica grave, pode ocorrer uma perda de peso crônica, não intencional, levando a uma síndrome de caquexia cardíaca. A causa desta síndrome é obscura, mas pode resultar de muitos fatores, como níveis elevados de citosinas pró-inflamatórias (p. ex., fator de necrose tumoral), taxas elevadas no metabolismo, perda do apetite e má absorção. A caquexia cardíaca implica um péssimo prognóstico.

Exame físico

Os achados clínicos associados à insuficiência cardíaca geralmente refletem pressões de enchimento ventriculares elevadas e, em menor extensão, um débito cardíaco reduzido. Na insuficiência cardíaca crônica, muitos destes achados estão ausentes, não raro dificultando o diagnóstico correto.

Aparência e Sinais Vitais

Os pacientes compensados podem estar confortáveis, mas os que apresentam sintomas mais graves normalmente encontram-se inquietos, dispneicos e pálidos ou diaforéticos. Apesar de a frequência cardíaca geralmente estar no limite superior da normalidade, ou acima dela (>80 batimentos por minuto), pode ser menor em pacientes crônicos, estáveis. As extrassístoles ou as arritmias são comuns. O pulso alternante ou *pulsus alternans* (amplitude alternante de batimentos sucessivos) constitui um sinal de falência cardíaca avançada (ou um grande derrame pericárdico). A pressão arterial pode ser normal ou alta, mas, na insuficiência cardíaca avançada, comumente encontra-se no limite inferior da normalidade ou abaixo dela.

Veias Jugulares e Exame do Pescoço

O exame das veias jugulares representa um dos aspectos mais úteis na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca. A pressão venosa jugular deve ser quantificada em centímetros de água (normal = 8 cm H_2O) (Fig. 50-2 e 50-3, no Capítulo 50), estimando-se o nível de pulsações acima do ângulo esternal (e, arbitrariamente, somando-se 5 cm H_2O em qualquer postura). Para detectar a presença de um refluxo abdominojugular deve-se pressionar o quadrante superior do abdome por 30 segundos, evitando-se induzir uma manobra de Valsalva; um achado positivo corresponde a uma elevação na pressão jugular de pelo menos 1 cm. A elevação na pressão venosa jugular ou um refluxo abdominojugular anormal foram relatados em 80% dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Nenhum outro sinal simples é tão sensível.

Um achado importante adicional no pescoço é a evidência de insuficiência tricúspide – uma onda "cv" grande, geralmente associada a uma pressão venosa jugular alta. Este achado é confirmado pelas pulsações hepáticas, que podem ser detectadas durante a determinação do refluxo abdominojugular. Os pulsos carotídeos devem ser avaliados quanto a evidências de estenose aórtica, assim como pesquisadas anormalidades tireoidianas.

Exame Pulmonar

Apesar de a dispneia representar o sintoma mais comum em pacientes com insuficiência cardíaca, o exame pulmonar geralmente é pouco notável. Os estertores que representam o líquido alveolar são um dos marcadores da insuficiência cardíaca; quando ocorrem em pacientes sem doença pulmonar associada, são altamente específicos para o diagnóstico. Na insuficiência cardíaca crônica, normalmente estão ausentes, mesmo nos portadores de pressões capilares pulmonares (pressão de encunhamento) maiores que 20 mm Hg (normal, <12 mm Hg). A insuficiência ventricular esquerda não pode ser excluída pela ausência de estertores. As efusões pleurais, que tendem a lateralizar-se à direita por causa da área de superfície dos pulmões ser maior, não são incomuns, porém as efusões maiores são relativamente raras na insuficiência cardíaca crônica.

Exame Cardíaco

O exame cardíaco é de extrema importância na avaliação do paciente com insuficiência cardíaca, mais particularmente no que concerne à identificação de anormalidades cardíacas associadas do que à avaliação de sua gravidade (Capítulo 50). A avaliação do ponto de impulso máximo [ictus] pode fornecer informações relativas ao tamanho do coração (alargado se deslocado abaixo do quinto espaço intercostal ou lateral à linha hemiclavicular) e a sua função (se sustentado além de um terço da sístole ou palpável sobre dois interespaços). Pulsações precordiais adicionais podem indicar um aneurisma ventricular esquerdo. Uma elevação paraesternal é uma valiosa evidência de hipertensão pulmonar.

A primeira bulha cardíaca (B_1) pode estar diminuída em amplitude quando a função ventricular esquerda é ruim, e o componente pulmonar da segunda bulha cardíaca (B_2)

pode ser acentuado quando presente uma hipertensão pulmonar. Uma terceira bulha cardíaca apical (B_3) constitui um forte indicador de disfunção ventricular esquerda significativa, mas se manifesta apenas em poucos pacientes com frações de ejeção baixas e pressões de enchimento ventricular elevadas. Uma quarta bulha cardíaca (B_4) não representa um indicador específico de insuficiência cardíaca, mas geralmente é encontrada em pacientes com disfunção diastólica. Uma B_3, na borda esternal inferior esquerda ou direita ou abaixo do apêndice xifoide, indica disfunção ventricular direita. Os sopros podem sugerir uma doença valvar significativa como causa da insuficiência cardíaca, mas insuficiência mitral e tricúspide também são manifestações secundárias comuns de dilatação e disfunção ventricular graves.

Exame do Abdome e das Extremidades

O tamanho, a pulsatilidade e dor na região do fígado devem ser avaliados como evidências de congestão passiva e de insuficiência tricúspide. A ascite e o edema devem ser procurados e quantificados.

Caracterização: Testes Essenciais e de Rotina

Testes Essenciais

Radiografia de Tórax

Embora as radiografias de tórax-padrão posteroanterior e lateral forneçam informações limitadas a respeito do tamanho das câmaras, a presença de uma cardiomegalia global (uma relação cardiotorácica > 0,50 e, especialmente, > 0,60) é um forte indicador de insuficiência cardíaca ou de outra causa de cardiomegalia (especialmente insuficiência valvar) (Fig. 53-4, no Capítulo 53). Quase 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca, no entanto, não têm esta relação cardiotorácica tão alta.

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda, mas apenas uns poucos com insuficiência cardíaca crônica, apresentam evidências de hipertensão venosa pulmonar (redistribuição nos lobos superiores também conhecida por “cefalização da circulação pulmonar”, veias pulmonares alargadas), edema intersticial (borrão das sombras vasculares centrais ou marcas pulmonares intersticiais centrais aumentadas), ou pulmonar (infiltrados peri-hilares ou periféricos esparsos). A ausência destes achados reflete a subjetividade da interpretação e a maior capacidade dos linfáticos em remover o líquido intersticial e alveolar na insuficiência cardíaca crônica. Esta ausência de achados radiológicos é consistente com a ausência de estertores na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica, apesar das pressões venosas pulmonares acentuadamente elevadas. Os derrames pleurais são evidências coadjuvantes importantes da insuficiência cardíaca. Caracteristicamente, estes são mais comuns e maiores no lado direito do que no esquerdo, refletindo a maior área de superfície pleural do pulmão direito.

Eletrocardiografia

A principal importância do eletrocardiograma é avaliar o ritmo cardíaco, identificar um IAM prévio e detectar evidências de hipertrofia ventricular esquerda (Capítulo 54). Os IAM anteriores sugerem que a causa seja uma cardiomiopatia isquêmica com disfunção sistólica. A hipertrofia ventricular esquerda é um achado inespecífico, mas pode apontar para uma disfunção diastólica ventricular esquerda se a fração de ejeção não estiver deprimida.

Ecocardiografia

Os exames de imagem cardíaca não invasivos constituem uma parte importante para o diagnóstico e a avaliação da insuficiência cardíaca. O procedimento mais eficaz é o ecocardiograma transtorácico (Capítulo 55), que fornece uma avaliação quantitativa da função ventricular esquerda e pode confirmar, na presença de sintomas e sinais indicativos, a insuficiência cardíaca resultante de uma disfunção sistólica ou a insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. O ecocardiograma também fornece uma abundância de informações adicionais valiosas, incluindo avaliação do tamanho do ventrículo esquerdo e direito, motilidade parietal regional (como um indicador de IAM prévio), avaliação das válvulas cardíacas e diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda. As medidas quantitativas da artéria pulmonar e das pressões venosas centrais são especialmente valiosas. O ecocardiograma geralmente tem substituído a radiografia torácica na avaliação diagnóstica da insuficiência cardíaca, e pode oferecer medidas hemodinâmicas úteis sem cateterismo cardíaco.

Medidas dos Peptídeos Natriuréticos

Os níveis séricos dos peptídeos natriuréticos podem ser prontamente medidos com precisão, incluindo testes à beira do leito. O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o amino terminal pró-BNP (NT pró-BNP) são marcadores relativamente sensíveis e específicos da insuficiência cardíaca. Estes peptídeos também são úteis para o diagnóstico naqueles pacientes que se apresentam em unidades de emergência com quadro de possível insuficiência cardíaca, especialmente naqueles em que há dúvida diagnóstica.[1] Entretanto, os níveis do BNP e do NT pró-BNP também aumentam com a idade na ausência de insuficiência cardíaca, especialmente em mulheres, provavelmente refletindo o aumento da rigidez ventricular associada à idade avançada e à hipertensão. Níveis de peptídeo natriurético podem estar ligeiramente elevados em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Estas elevações podem refletir uma disfunção diastólica ou disfunção ventricular direita, mas, mesmo assim, podem conduzir a um diagnóstico clínico falso-positivo de insuficiência cardíaca. As medidas elevadas do peptídeo natriurético estão associadas a um pior prognóstico e parecem ser úteis na avaliação da resposta à terapia, na orientação do tratamento do paciente e na avaliação do prognóstico. Os estudos clínicos randomizados que avaliaram o valor de medidas seriadas como guia terapêutico sugerem uma redução na mortalidade por todas as causas em comparação com o método comum de tratamento.[2]

Testes de Rotina

Estabelecido o diagnóstico de insuficiência cardíaca, a realização de testes adicionais visa identificar casos potencialmente corrigíveis ou especificamente tratáveis, bem como obter informações adicionais necessárias para o futuro tratamento.

Testes Laboratoriais

Uma extensa bateria de testes laboratoriais não se faz necessária para a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca. Os testes de rotina devem incluir hemograma completo (para detectar anemia e doenças sistêmicas com manifestações hematológicas), medidas da função renal e dos eletrólitos, incluindo o magnésio (para excluir a insuficiência renal e direcionar a terapia subsequente), testes de função hepática (para excluir a doença hepática associada e fornecer um nível basal) e a medição da glicose e os testes de lipídios no sangue (para diagnosticar diabetes e dislipidemia, que devem ser tratadas agressivamente nos pacientes com insuficiência cardíaca).

Poucos testes adicionais podem ser indicados. A tireotoxicose e, em menor grau, o hipotireoidismo podem causar insuficiência cardíaca, mas diagnosticá-los clinicamente, especialmente em pacientes mais idosos (Capítulo 233), não é uma tarefa fácil. Muitas orientações diagnósticas recomendam testes de função tireoidiana em todos os pacientes, ou pelo menos nos idosos, com fibrilação atrial. A hemocromatose (Capítulo 219) é uma causa potencialmente tratável de insuficiência cardíaca; particularmente, se houver diabetes ou doença hepática associada, estão indicados os níveis séricos de ferritina. A sarcoidose (Capítulo 95) é outra causa potencialmente tratável, apesar de normalmente apresentar evidências de doença pulmonar associada. A amiloidose (Capítulo 194) deve ser considerada em pacientes com outras manifestações, mas o tratamento das manifestações cardíacas raramente é bem-sucedido, exceto com o transplante cardíaco.

Avaliação da Função Ventricular Esquerda

A insuficiência cardíaca é uma síndrome com muitos mecanismos patogenéticos, mas os mais comuns são a disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Em alguns pacientes, pode ser quase impossível distinguir estas duas formas de insuficiência cardíaca na avaliação clínica, pois ambas podem apresentar os mesmos sintomas e apenas diferenças sutis no exame clínico. Entretanto, é essencial diferenciar estas duas condições, à medida que elas podem requerer avaliações diagnósticas diferentes e abordagens terapêuticas também distintas (Capítulo 59). O teste mais eficaz e prático é o ecocardiograma (Capítulo 55); as abordagens alternativas abrangem as medidas da FEVE com o uso de radionuclídeos (Capítulo 56) e a ventriculografia esquerda se estiver sendo realizado um cateterismo cardíaco (Capítulo 57). Todos estes testes permitem detectar uma disfunção sistólica significativa que, algumas vezes, pode ser documentada (Capítulo 55), mas costuma ser identificada primariamente como um processo de exclusão em pacientes com função sistólica preservada. Os ensaios randomizados não mostraram nenhum benefício, em termos de sobrevida e dias fora do hospital ou em um número de outros desfechos relevantes, entre os pacientes que foram monitorados com cateterização da artéria pulmonar comparados com os que não foram cateterizados.[3]

Avaliação da Doença Arterial Coronariana

A doença arterial coronariana é a causa mais comum de insuficiência cardíaca nas sociedades industrializadas. Sabe-se, muitas vezes, que um paciente possui doença coronariana com base em um histórico anterior de IAM ou pelo resultado positivo de um cateterismo ou teste não invasivo, mas em alguns pacientes, o IAM pode ser silencioso. Há duas razões para identificar a coexistência de insuficiência cardíaca e doença coronariana: primeira, tratar os sintomas que podem ser provocados por isquemia e, segunda, melhorar o prognóstico (Caps. 71, 72 e 73). Uma abordagem prudente é dividir os pacientes com insuficiência cardíaca em três grupos: (1) pacientes com evidências clínicas de isquemia (angina ativa ou um possível equivalente isquêmico), (2) pacientes com um IAM prévio, mas atualmente sem angina e (3) pacientes que podem ou não ter uma doença coronariana subjacente. O primeiro grupo de pacientes pode ser avaliado mais eficientemente pela angiografia coronariana, pois eles tendem a se beneficiar em termos de sintomas e, provavelmente, têm isquemia mais extensa. No segundo grupo, encontram-se pacientes com insuficiência cardíaca e IAM prévio que, segundo outros critérios (idade, ausência de outras morbidades), são bons candidatos para a revascularização coronariana; geralmente cabe submetê-los a testes não invasivos em conjunção com a imagem de perfusão miocárdica nuclear ou ecocardiografia para avaliar a função regional e a viabilidade miocárdica (Capítulo 71). A angiotomografia é um teste de triagem útil para avaliar a anatomia coronariana (Capítulo 56), mas oferece poucas informações fisiológicas. Esses procedimentos identificam indivíduos com isquemia extensa, porém com miocárdio viável, cujos prognósticos e sintomas também podem ser melhorados com a revascularização. O terceiro grupo, pacientes sem angina ou IM prévio, apresenta menor probabilidade de se beneficiarem de uma avaliação para uma doença coronariana assintomática.

Biópsia Miocárdica

Não existem argumentos a favor de uma biópsia miocárdica de rotina em pacientes com insuficiência cardíaca, mesmo no subgrupo sem doença coronariana aparente. Poucas condições que poderiam ser detectadas são passíveis de terapia específica e aquelas que o são (hemocromatose, sarcoidose), comumente são identificadas por meio de suas outras manifestações ou de outros procedimentos. Uma possível exceção é a miocardite fulminante aguda (Capítulo 60), particularmente a miocardite eosinofílica e por células gigantes, que pode responder à terapia imunossupressora. Outra exceção em potencial é o paciente que está sendo avaliado para o transplante cardíaco (Capítulo 82), pois a presença de algumas entidades clínicas pode impedir este procedimento.

Avaliação da Capacidade de Exercício

A avaliação quantitativa da capacidade de exercício fornece informação adicional a

respeito do prognóstico, além da avaliação clínica e das medidas de função cardíaca, particularmente quando não se pode obter um histórico detalhado da tolerância à atividade. O teste ergométrico com medidas de captação de pico de oxigênio pela troca respiratória de gases tornou-se parte rotineira da avaliação para transplante (Capítulo 82), pois fornece uma indicação da necessidade de uma intervenção precoce e um método adicional para o acompanhamento. Na maioria dos pacientes, no entanto, o teste não é necessário. Deve-se enfatizar o reconhecimento da atividade máxima tolerada pelo paciente e a atividade mínima associada a sintomas; ambas podem ser acompanhadas visita após visita, como um guia para o tratamento.

Avaliação de Arritmias

As arritmias ventriculares são extremamente comuns em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, com 50% a 80% dos pacientes exibindo taquicardia ventricular não sustentada durante a monitoração de 24 horas. Considerando que aproximadamente 50% das mortes cardíacas nestes pacientes são súbitas, estas arritmias têm sido encaradas com preocupação. Em análises multivariadas, as arritmias ventriculares assintomáticas acarretam pouca significância prognóstica, independentemente quando se leva em conta a gravidade dos sintomas, a fração de ejeção e a presença de uma doença coronariana associada. As arritmias não são mais preditivas de morte súbita do que da mortalidade total. Em contraste, as arritmias ventriculares associadas à síncope ou comprometimento hemodinâmico precisam ser consideradas com seriedade e precisam de avaliação e tratamento adicional (Capítulo 65). Pacientes selecionados com insuficiência cardíaca podem ser beneficiados com desfibriladores implantáveis (Caps. 59 e 66).

Diagnóstico Diferencial

Apesar de não ser difícil estabelecer um diagnóstico definitivo de insuficiência cardíaca em pacientes com sintomas e sinais clássicos, vários diagnósticos alternativos precisam ser considerados em situações menos evidentes, como nos pacientes com função ventricular esquerda normal e com menos evidências clínicas. A diferenciação mais importante dá-se entre a insuficiência cardíaca e a doença pulmonar. Neste contexto, o teste de função pulmonar ou testes adicionais para caracterizar a doença pulmonar podem ajudar (Capítulo 85). Ocasionalmente, uma função ventricular esquerda normal dificulta a determinação conclusiva sobre o papel relativo da insuficiência cardíaca comparado a outras doenças concomitantes, como obesidade grave, anemia crônica ou outras doenças sistêmicas; em alguns pacientes, uma prova ou tentativa terapêutica (Capítulo 59) pode ser diagnóstica.

Avaliação do Acompanhamento

Após a confirmação do diagnóstico de insuficiência cardíaca e a avaliação inicial ter sido feita, existe pouca necessidade de testes adicionais, além dos testes laboratoriais (primariamente, a função renal e eletrólitos), para a monitoração da terapia. Quando a condição da função ventricular é conhecida, existem poucas indicações para novos testes.

As exceções são a monitoração para transplante e as alterações importantes nas condições clínicas (p. ex., deterioração acentuada em um paciente no qual a função ventricular estava preservada, ocorrência de novos sopros em conjunção com um declínio na condição clínica).

Grau A

1. Lam, L. L., Cameron, P. A., Schneider, H. G., et al. Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann Intern Med*. 2010; 153:728–735.
2. Porapakkham, P., Zimmet, H., Billah, B., et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170:507–514.
3. The ESCAPE Investigators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness. The ESCAPE trial. *JAMA*. 2005; 294:1625–1633.

Leituras sugeridas

Al-Mohammad, A., Mant, J. The diagnosis and management of chronic heart failure: review following the publication of the NICE guidelines. *Heart*. 2011; 97:411–416. *Artigo de revisão.*

Heart Failure Society of America. 2010 Comprehensive guideline: executive summary. *J Cardiac Failure*. 2010; 16:475–539. *Diretrizes e consensos.*

Hunt, S. A. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulação*. 2009; 119:e391–479. *Atualização das diretrizes e consensos.*

McMurray, J. J. Clinical practice: systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 362:228–238. *Noções práticas de insuficiência cardíaca.*

No Brasil

No Brasil, é grande o impacto da insuficiência cardíaca (IC) sobre o sistema de saúde. Em 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internação pelo SUS, sendo a insuficiência cardíaca a principal delas, responsável por 2,6% de todas as internações. A mortalidade neste período foi de cerca de 6%. Ao contrário do que vem sendo observado nos Estados Unidos, está ocorrendo no Brasil um leve declínio no número das hospitalizações por IC. Estes dados necessitam de uma análise mais cuidadosa, pois podem significar uma inadequação do sistema ao tratamento da IC em um país que está experimentando uma elevação da proporção de indivíduos mais velhos, o grupo populacional no qual a IC é mais prevalente.

A média de permanência hospitalar associada ao diagnóstico de IC é de seis a sete dias e representa mais de 3% do total de gastos com internações no Brasil. Embora o orçamento para saúde esteja aumentando nos últimos anos, está ocorrendo no Brasil uma redução relativa no percentual do orçamento que é dedicado ao tratamento da IC. Este fato é preocupante considerando-se que a IC é via final comum de todas as

doenças cardiovasculares e sua incidência aumenta com a idade. O panorama brasileiro para as próximas décadas é de um país progressivamente mais "velho" onde doenças como a IC aumentarão em incidência e poderão assumir características epidêmicas. Lamentavelmente, a IC representa um quadro clínico onde os mecanismos etiológicos responsáveis já ocorreram e uma recuperação integral da função cardíaca é geralmente impossível. O tratamento preventivo, por meio do controle dos fatores de risco, deve ser buscado. Neste sentido, a etiologia isquêmica (mais de 60% dos casos de IC internados no Brasil) e a secundária à hipertensão arterial representam os focos principais no combate às consequências da IC no Brasil.

Bibliografia

DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS. Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Acessado em 21/03/2013 no endereço http://www.datasus.gov.br.

Bocchi, E. A., Marcondes-Braga, F. G., Ayub-Ferreira, S. M., Rohde, L. E., Oliveira, W. A., Almeida, D. R., et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(1 supl. 1):1–71.

Tavares, L. R., Victer, H., Linhares, J. M., et al. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca Descompensada em Niterói – Projeto EPICA – Niterói. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82:121–124.

59

Insuficiência cardíaca: tratamento e prognóstico

John J.V. Mcmurray and Marc A. Pfeffer

Avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca

A *insuficiência cardíaca* é um termo abrangente para a definição de uma síndrome (*i. e.*, uma série de sinais e sintomas) que engloba um vasto espectro de distúrbios cardiovasculares e está associada a um risco de morte muito alto e a eventos cardiovasculares adversos não fatais (Capítulo 58). O tratamento é inicialmente direcionado para a prevenção de lesão cardíaca (p. ex., devido à hipertensão ou infarto do miocárdio) ou para limitar a progressão estrutural se o dano cardíaco já ocorreu (p. ex., remodelamento ventricular esquerdo com fração de ejeção ventricular esquerda declinante) e para o retardo do desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática. Uma vez que os sintomas se desenvolvem, o tratamento é, também, direcionado para melhorar a condição funcional, bem como o prognóstico.

Aproximadamente um em cinco adultos desenvolverá a insuficiência cardíaca. Nos Estados Unidos, 5,8 milhões de pessoas sofrem de insuficiência cardíaca, e 1,1 milhão de pacientes dá entrada todos os anos em hospitais dos Estados Unidos com um diagnóstico primário de insuficiência cardíaca. O custo estimado do tratamento da insuficiência cardíaca nos Estados Unidos é de aproximadamente 39 milhões por ano. Os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECRs) fornecem a estrutura para quantificar quais diferentes abordagens terapêuticas podem ser aceitas.

Mesmo quando são definitivos, os ECRs geram apenas dados sobre as estimativas de riscos e benefícios da opção terapêutica testada em uma coorte selecionada. Já que as respostas de um paciente individual podem ser apenas inferidas a partir de todas as respostas estimadas do grupo, os ECRs não podem direcionar de forma definitiva a abordagem de todos os pacientes ou responder às miríades de questões que confrontam o médico diante das circunstâncias específicas do paciente. Outra principal limitação dos ECRs é o tempo relativamente estreito de observação, que geralmente perdura apenas por meses a vários anos, em comparação com as experiências epidemiológicas que duram décadas. A despeito dessas limitações, os ECRs representam o primeiro instrumento de medicina baseada em evidência, e o campo da insuficiência cardíaca felizmente foi o foco de ECRs de alta qualidade que forneceu evidência robusta para melhorar o cuidado clínico e o prognóstico (Tabela 59-1). Na verdade, a implementação da evidência dos ECRs na prática clínica resultou em melhoras temporárias impressionantes na sobrevida

após alta hospitalar de uma primeira internação por insuficiência cardíaca. Além disso, a idade na qual a insuficiência cardíaca sintomática se torna primeiramente evidente aumentou. Apesar desses avanços tangíveis, a insuficiência cardíaca continua sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade nas pessoas idosas.

Tabela 59-1

Ensaios controlados* na insuficiência cardíaca sintomática com função sistólica reduzida

ENSAIO, TRATAMENTO E ANO PUBLICADO	*N*	GRAVIDADE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	MORTALIDADE ESTIMADA DO GRUPO PLACEBO/CONTROLE NO PRIMEIRO ANO	TRATAMENTO DE BASE†	TRATAMENTO UTILIZADO	DURAÇÃO DO ESTUDO (ANOS)	I
INIBIDORES DA ECA							
CONSENSUS, 1987[5]	253	Fase final	52	Espironolactona	Enalapril, 20 mg duas vezes ao dia	0,54‡	M
SOLVD-T, 1991[6]	2569	Moderada-grave	15,7	—	Enalapril, 20 mg duas vezes ao dia	3,5	M
β-BLOQUEADORES							
CIBIS-2, 1999[a]	2647	Moderada-grave	13,2	I-ECA	Bisoprolol, 10 mg uma vez ao dia	1,3‡	M
MERIT-HF, 1999[b]	3991	Moderada-grave	11,0	I-ECA	Metoprolol CR/XL, 200 mg uma vez ao dia	1,0‡	M
COPERNICUS, 2001[10]	2289	Grave	19,7	I-ECA	Carvedilol, 25 mg duas vezes ao dia	0,87‡	M
SENIORS, 2005[c]	2128	Moderada-grave	10,4	I-ECA+ espironolactona	Nebivolol, 10 mg uma vez ao dia	1,75	M
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA							
Val-HeFT, 2001[8]	5010	Moderada-grave	~8,0	I-ECA	Valsartan, 160 mg duas vezes ao dia	1,9	M
CHARM-Alternativa, 2003[7]	2028	Moderada-grave	12,6	BB	Candesartan, 32 mg uma vez ao dia	2,8	M
CHARM-Adicionado, 2003[9]	2548	Moderada-grave	10,6	I-ECA+ BB	Candesartan, 32 mg uma vez ao dia	3,4	M

BLOQUEIO DA ALDOSTERONA							
RALES, 1999[11]	1663	Grave	~25	I-ECA	Espirolactona, 25-50 mg uma vez ao dia	2,0‡	M
EMPHASIS-HF, 2011[13]	2737	Leve	8,1	I-ECA+ BB	Eplerenona, 50 mg uma vez ao dia	1,75	M
HIDRALAZINA-DNIS							
V-HeFT-1, 1986[d]	459	Leve-grave	26,4	—	Hidralazina, 75 mg três a quatro vezes ao dia ISDN, 40 mg quatro vezes ao dia	2,3	M
A-HeFT, 2004[15]	1050	Moderada-grave	~9,0	I-ECA+ BB + espironolactona	Hidralazina, 75 mg três vezes ao dia ISDN, 40 mg três vezes ao dia	0,83‡	C
GLICOSÍDEOS DIGITÁLICOS							
DIG, 1997[14]	6,800	Leve-grave	~11,0	I-ECA	Digoxina	3,1	M
SHIFT, 2010	6558	Leve-grave	~7,5	I-ECA+ BB + espironolactona	Ivabradina 7,5 mg duas vezes ao dia	1,9	M
TRC							
COMPANION, 2004[20]	925	Moderada-grave	19,0	I-ECA+ BB + espironolactona	TRC	1,35‡	M
CARE-HF, 2005[21]	813	Moderada-grave	12,6	I-ECA+ BB + espironolactona	TRC	2,45	M
CRT-D							
COMPANION, 2004[20]	903	Moderada-grave	19,0	I-ECA+ BB + espironolactona	CRT-CDI	1,35‡	M
MADIT-CRT, 2009[23]	1820	Moderada	~3,0%	I-ECA+ BB + espironolactona + CDI	TRC-CDI	2,4‡	M
RAFT, 2010[22]	1798	Brando-moderada	~6,5	I-ECA+ BB + espironolactona + CDI	TRC-CDI	3,3	M
CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL							
SCD-HeFT, 2005[19]	1676	Leve-grave	~7,0	I-ECA+ BB	CDI	3,8	M
DISPOSITIVO DE ASSISTÊNCIA VENTRICULAR							

REMATCH, 2001[e]	129	Estágio final	75	I-ECA+ Espironolactona	DAVE	1,8	M
TREINAMENTO FÍSICO							
HF-ACTION, 2009[17]	2231	Leve-grave	~6,0	I-ECA+ BB + espironolactona	Treinamento físico	2,5	M

I-ECA = inibidor ECA; BB = ß-bloqueador; TRC = terapia de ressincronização cardíaca (estimulação biventricular); TRC-D = TRC + desfibrilador; CV = cardiovascular; Hosp. por IC = pacientes com pelo menos uma internação por agravamento da insuficiência cardíaca — alguns pacientes têm múltiplas internações; CDI = cardiodesfibrilador implantável; DNIS = dinitrato de isossorbida ; DAVE = dispositivo de assistência ventricular esquerda.

[*] Excluindo os ensaios ativos controlados.

[†] Em mais que um terço dos pacientes, I-ECA + BB significa que os inibidores da ECA foram usados em quase todos os pacientes e BB na maioria; a maioria dos pacientes estava, também, tomando diurético e, muitos, digoxina (exceto no DIG). A espironolactona era o tratamento de base em 5% dos pacientes no Val-HeFT, 8% MERIT-HF, 17% CHARM-Added, 19% SCD-HeFT, 20% COPERNICUS e 24% CHARM-Alternative.

[‡] Redução do risco relativo no desfecho final primário.

[§] Cessado precocemente por evidência de benefício.

[||] Ensaios individuais podem não ter sido desenhados ou não possuem poder para avaliar o efeito do tratamento sobre esses desfechos.

[¶] Desfecho final primário que também incluiu tratamento da insuficiência cardíaca com fármacos intravenosos por 4 horas ou mais sem internação e parada cardíaca ressuscitada (ambas adicionaram pequenos números).

[a] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.

[b] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-2007.

[c] Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-1552.

[d] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-1443.

[e] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-225.

Estágios da insuficiência cardíaca

As diretrizes para Avaliação e Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica no Adulto da American Heart Association e American College of Cardiology usam uma classificação de estadiamento para salientar a evolução e a progressão da gravidade da insuficiência cardíaca (Fig. 59-1). Esta classificação enfatiza o uso de diferentes estratégias e opções terapêuticas através do espectro completo da síndrome, da prevenção da insuficiência cardíaca até o alívio provisório dos pacientes no estágio final da doença.

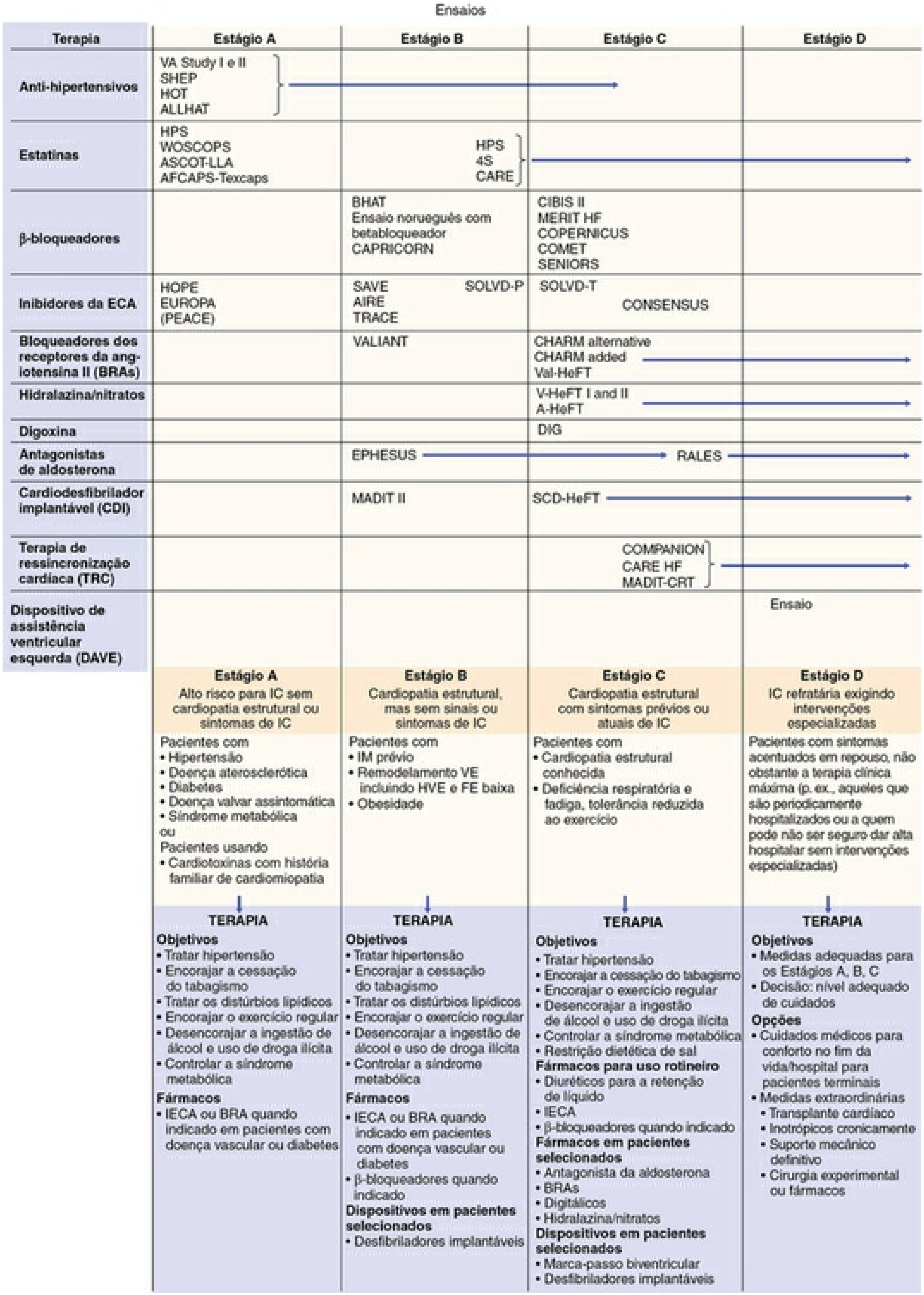

FIGURA 59-1 Estágios da insuficiência cardíaca (IC).
4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFCAPS-Texcaps = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; A-HeFT = African American Heart Failure Trial; AIRE = Acute Infarction Ramipril Efficacy study; ALLHAT = Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm; BHAT = The Beta-Blocker Heart Attack Trial; CAPRICORN = Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction; CARE HF =Cardiac Resynchronization in Heart Failure; CHARM added = Candesartan in Heart Failure—Added Trial; CHARM alternative = Candesartan in Heart Failure—Alternative Trial; CIBIS II = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; COMET = Carvedilol or Metoprolol European Trial; COMPANION = Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure; CONSENSUS = Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial; DIG = Digitalis Investigation Group; EPHESUS = Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; EUROPA = European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease; HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation; HOT = Hypertension Optimal Treatment; HPS = Heart Protection Study; MADIT II = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II;

MERIT-HF = Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; PEACE = Prevention of Events with ACE inhibition; RALES = Randomised Aldactone Evaluation Study; REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure; SAVE = Survival and Ventricular Enlargement trial; SCD-HeFT = Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; SHEP = Systolic Hypertension in the Elderly Program; SOLVD-P = Studies of Left Ventricular Dysfunction-Prevention; SOLVD-T = Studies of Left Ventricular Dysfunction-Treatment; TRACE = Trandolapril Cardiac Evaluation; VALIANT = Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial; VHeFT = Vasodilator-Heart Failure Trials; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study.

Estágio A: Indivíduos com Risco de Desenvolver Insuficiência Cardíaca

O estágio A diz respeito aos pacientes com risco de desenvolver insuficiência cardíaca com base nas doenças cardiovasculares concomitantes, como hipertensão, doença arterial coronariana e diabetes melito. No estágio A são incluídos também os indivíduos com exposição prévia aos agentes cardiotóxicos, como doxorrubicina (Capítulo 182), e aqueles com um histórico familiar de uma cardiomiopatia (Capítulo 60). Embora esses fatores predisponentes não constituam tecnicamente a síndrome da insuficiência cardíaca por si sós, as diretrizes enfatizam a importância de identificar indivíduos com fatores modificáveis, pois isso representa uma oportunidade importante para reduzir a incidência da doença em pacientes com risco.

Abordagens preventivas populacionais podem reduzir a incidência da insuficiência cardíaca. Por exemplo, os programas de saúde pública almejando a erradicação do inseto vetor do *Trypanosoma cruzi* (Capítulo 355) reduziram a incidência da cardiomiopatia chagásica (Capítulo 60) nas regiões endêmicas da América do Sul e da América Central.

Outras abordagens populacionais para reduzir a incidência da insuficiência cardíaca requerem esforços por meio de triagem específica para identificar indivíduos com fatores de riscos modificáveis. O fator mais importante, embora infelizmente não seja um fator de risco modificável para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca, é a idade avançada; a incidência da insuficiência cardíaca aumenta progressivamente por década após os 45 anos (Capítulo 58). Para cada década de idade após 45 anos, a incidência da insuficiência cardíaca duplica e é o principal diagnóstico hospitalar para pacientes com idade acima de 65 anos nos Estados Unidos.

Hipertensão

Dos fatores modificáveis, a hipertensão (Capítulo 67) contribui indubitavelmente para o maior risco atribuível populacional de desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Em outras palavras, embora o risco aumentado da insuficiência cardíaca em um indivíduo com hipertensão seja moderado, a alta prevalência de hipertensão na população geral significa que, do ponto de vista populacional, a hipertensão é a principal causa da insuficiência cardíaca.

A contribuição da hipertensão para o risco da insuficiência cardíaca foi um achado consistente de todos os estudos cardiovasculares epidemiológicos, e os primeiros ECRs

da terapia anti-hipertensiva mostraram reduções claras no risco da insuficiência cardíaca. Dos componentes da pressão arterial, a pressão sistólica elevada tem uma influência maior na incidência da insuficiência cardíaca que a pressão diastólica. De fato, o envelhecimento está associado a uma elevação progressiva na pressão arterial sistólica e a uma queda na pressão diastólica quando a complacência da árvore arterial diminui (Capítulo 67). Em estudos comunitários, a hipertensão sistólica isolada e a pressão de pulso elevada foram as medidas mais previsíveis para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. No Trial *Systolic Hypertension in the Elderly Program*, o tratamento anti-hipertensivo com clortalidona seguido por atenolol reduziu a incidência de novos diagnósticos de insuficiência cardíaca em quase 50%, efeito este que recentemente foi excedido (redução do risco relativo, 64%) com indapamida seguida de perindopril no *Hypertension in Very Elderly Trial*, provavelmente o último com anti-hipertensivos placebo controlado. Em geral, o grau atual de redução da pressão arterial alcançada, e não o agente usado, é o fator mais importante para diminuir taxa dos principais eventos cardiovasculares. Contudo, a maior redução no risco de desenvolver a insuficiência cardíaca parece acontecer quando a terapia inicial está baseada em um diurético e um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA). Em comparação, o tratamento com α-bloqueadores aumenta o risco de insuficiência cardíaca quando comparado com outros fármacos anti-hipertensivos. Mais importante, estima-se que o tratamento eficaz da hipertensão (Capítulo 67) reduzirá, de maneira substancial, a incidência da insuficiência cardíaca ajustada por idade, em aproximadamente 60% em mulheres e 50% em homens.

Outros Fatores de Risco

O tratamento de fatores de risco para aterosclerose, como a hipercolesterolemia (Capítulo 213), e a promoção de medidas que encorajam estilos de vida mais saudáveis, como a cessação do tabagismo (Capítulo 31), controle do peso (Capítulo 227) e exercício aeróbico (Capítulo 15) devem, também, reduzir o número de indivíduos que progridem do estágio A para o estágio B (cardiopatia estrutural, porém sem sintomas da insuficiência cardíaca). Os inibidores da ECA protegem contra o desenvolvimento da insuficiência cardíaca em pacientes portadores de diabetes melito ou com evidência de aterosclerose. Embora a obesidade seja correlacionada com a hipertensão, anormalidades lipídicas e intolerância à glicose, um índice de massa corporal elevado representa também fator de risco independente para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca.

Estágio B: Cardiopatia Estrutural Assintomática ou Funcional

O estágio B identifica os pacientes assintomáticos (classe I; Capítulo 58) que têm um distúrbio cardíaco estrutural ou funcional (p. ex., hipertrofia, dilatação ou disfunção ventricular esquerda e anormalidades valvares), mas não têm os sinais e sintomas, como dispneia e fadiga, da síndrome da insuficiência cardíaca. Além do histórico clínico,

exame físico e eletrocardiografia (Capítulo 54), uma avaliação mais extensa por meio da ecocardiografia (Capítulo 55) ou outros métodos de imagem (Capítulo 56) é, muitas vezes, necessária para detectar pacientes com anormalidades cardíacas estruturais assintomáticas.

Um paciente que tem um infarto agudo do miocárdio não agravado pela insuficiência cardíaca precoce é um exemplo óbvio de alguém que transita do estágio A para o estágio B. A rápida reperfusão coronariana farmacológica ou mecânica é uma das metas terapêuticas, com objetivo de limitar a extensão da lesão miocárdica e reduzir o risco de morte e o posterior desenvolvimento da insuficiência cardíaca (Caps. 71 e 72). Os sobreviventes da fase aguda do infarto do miocárdio, uma coorte bem estudada dos pacientes em estágio B, têm, particularmente, alto risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, com uma incidência anual total de 2% — mais alta, porém, em pacientes mais idosos, com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) mais baixa, incapazes de realizar atividade física moderada ou com hipertensão ou diabetes melito concomitante. Por exemplo, um paciente assintomático, clinicamente estável que se recuperou de um infarto do miocárdio, mas que tem mais de 60 anos de idade com uma FEVE menor que 50% e uma história de diabetes e hipertensão, possui uma probabilidade estimada de 30% de morrer ou apresentar insuficiência cardíaca em cinco anos; sem diabetes ou hipertensão, a taxa estimada de cinco anos aumenta 12%. Em comparação, um infarto do miocárdio em um paciente jovem que tem uma FEVE acima de 50% sem hipertensão ou diabetes teria uma probabilidade estimada de matar ou de desenvolver insuficiência cardíaca de apenas 3% em cinco anos. As evidências sugerem ainda que a avaliação da função ventricular direita fornece uma estimativa adicional independente para o risco do desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Com as melhoras constantes no cuidado de pacientes com infarto agudo do miocárdio (Caps. 72 e 73) e o uso de cardiodesfibriladores implantáveis após infarto do miocárdio em pacientes com FEVE reduzida, esse *pool* de pacientes no estágio B, que representa um reservatório para a insuficiência cardíaca de início recente, foi expandido.

O ventrículo esquerdo alterado, frequentemente devido a um infarto do miocárdio prévio, pode sofrer dilatação progressiva da câmara. Esse processo, também denominado *remodelamento ventricular esquerdo*, descreve as alterações estruturais dependentes do tempo e, muitas vezes, insidiosas do ventrículo esquerdo comprometido, de acordo com as quais a relação do volume da cavidade ventricular esquerda aumenta de forma desproporcional ao aumento de sua massa; assim, a geometria ventricular se torna distorcida, geralmente mais esférica. Muitas vezes, essa distorção da geometria ventricular esquerda leva à insuficiência mitral. Essas alterações estruturais produzem elevação do estresse nas paredes regionais e globais do miocárdio, o que pode promover ainda mais o remodelamento e contribuir para a deterioração progressiva da função cardíaca e estrutural, frequentemente associada aos últimos estágios da insuficiência cardíaca sintomática.

Tratamento Rx

Inibidores da ECA e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina

Estudos mecanísticos confirmam que os inibidores da ECA inibem a dilatação ventricular esquerda progressiva por reduzirem o estresse na parede ventricular durante todo o ciclo cardíaco, bem como por inibição mais direta das vias de sinalização celular envolvidas na hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial. Essa atenuação do remodelamento ventricular por inibidores da ECA reduz o desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática e morte em pacientes assintomáticos no estágio B com disfunção ventricular esquerda em cerca de 20%.[1,2] Além disso, mortes, geralmente morte súbita de origem cardiovascular, estão reduzidas em pacientes no estágio B pela terapia com inibidores da ECA.

Vários inibidores da ECA são eficazes como terapia profilática para os pacientes no estágio B de alto risco (Fig. 59-1), e a dose-alvo de cada agente é estabelecida (Tabela 59-2). O bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA) valsartan (Tabela 59-3) é tão eficaz quanto o captopril em reduzir o risco de morte cardiovascular e outros desfechos cardiovasculares não fatais,[3] fornecendo, deste modo, uma classe alternativa de agentes farmacológicos. Interessantemente, em pacientes com disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca aguda, no contexto de um infarto do miocárdio, a combinação de um inibidor da ECA e um BRA não é melhor do que qualquer um deles isolados, portanto a terapia combinada não é recomendada nesse quadro.

Tabela 59-2

Guia prático para o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina em pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

POR QUÊ?
Dois grandes ensaios clínicos randomizados (CONSENSUS I e SOLVDT-T) e uma meta-análise de pequenos estudos mostraram que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) aumentam a sobrevida, reduzem as internações hospitalares e melhoram a classe funcional da NYHA e a qualidade de vida de pacientes em *todos* os níveis da insuficiência cardíaca sintomática. Outros grandes ensaios randomizados em pacientes com disfunção sistólica após infarto agudo do miocárdio (SAVE, AIRE, TRACE) mostraram que os inibidores da ECA aumentam a sobrevida. Em pacientes com insuficiência cardíaca (ATLAS), o desfecho final composto por morte ou internação hospitalar foi reduzido com o uso de altas doses de inibidor da ECA, quando comparadas com baixas doses. Os inibidores da ECA também mostraram retardar ou prevenir o desenvolvimento da insuficiência cardíaca em pacientes com disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo.
PARA QUEM E QUANDO?
Indicações: Potencialmente, *todos* os pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção baixa Tratamento de primeira linha (juntamente com β-bloqueadores) em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II-IV segundo os critérios da NYHA; iniciar assim que possível no decorrer da doença. Os inibidores da ECA também são benéficos em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática (classe I da NYHA) *Contraindicações:* Histórico de angioedema Diagnóstico de estenose de artéria renal bilateral *Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista:* Hipercalemia significativa ($K^+ > 5{,}0$ mmol/L) Disfunção renal significativa (creatinina >221 μmol/L ou >2,5 mg/dL)

Hipotensão sintomática ou assintomática grave (pressão arterial sistólica <90 mm Hg)

Tentar encontrar interações farmacológicas:

Suplementos de K^+/ diuréticos poupadores de K^+, p. ex., amilorida e triantereno (tomar cuidado com as preparações de combinação com furosemida)

Antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenone), bloqueadores do receptor da angiotensina, AINEs*

Agentes substitutos de "baixo teor de sal" com um conteúdo alto de K^+

ONDE?

Uso ambulatorial para a maioria dos pacientes

Exceções — veja *Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista*

QUAL INIBIDOR DA ECA E EM QUAL DOSE?

	Dose inicial	**Dose-alvo**
Captopril	6,25 mg três vezes ao dia	50 mg três vezes ao dia
Enalapril	2,5 mg duas vezes ao dia	10-20 mg duas vezes ao dia
Lisinopril	2,5-5,0 mg uma vez ao dia	20-35 mg uma vez ao dia
Ramipril	2,5 mg uma vez ao dia	5 mg duas vezes ou 10 mg uma vez ao dia
Trandolapril	0,5 mg uma vez ao dia	4 mg uma vez ao dia

COMO USAR?

Iniciar com uma dose baixa (ver anteriormente).

Dobrar a dose em intervalos não menores do que 2 semanas.

Alcançar a dose-alvo (ver anteriormente) ou, se isso não for possível, a mais alta dose tolerada.

Lembrar que: algum inibidor da ECA é melhor do que nenhum inibidor da ECA.

Monitorar a pressão arterial e a bioquímica do sangue (ureia/nitrogênio ureico no sangue, creatinina, K^+).

Verificar a bioquímica do sangue 1-2 semanas após a iniciação e 1-2 semanas após o fim da titulação da dose.

Quando parar a posologia crescente, reduzir a dose ou parar o tratamento — veja Solução de Problemas.

Uma enfermeira especialista em insuficiência cardíaca pode auxiliar com a orientação do paciente, acompanhamento (pessoalmente ou por telefone), monitoração bioquímica e posologia crescente.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

Explicar os benefícios esperados (veja em Por quê?).

O tratamento tem por objetivo melhorar os sintomas, prevenir a piora da insuficiência cardíaca que leva à internação hospitalar e aumentar a sobrevida.

Os sintomas melhoram dentro de algumas semanas a alguns meses a partir do início do tratamento.

Aconselhar os pacientes a relatar os principais efeitos adversos, (*i. e.*, tontura/hipotensão sintomática, tosse) — veja Solução de Problemas.

Aconselhar os pacientes a evitar os AINEs* não prescritos por um médico (medicamentos adquiridos sem receita médica) e os agentes substitutos de sal com alto teor de K^+— veja Solução de Problemas.

SOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Pressão arterial baixa assintomática

Geralmente não requer nenhuma mudança na terapia.

Hipotensão sintomática

Na presença de tontura, zonzeira ou confusão e baixa pressão arterial, reconsiderar a necessidade de nitratos, bloqueadores de canais de cálcio,† e outros vasodilatadores.

Na ausência de sinal ou sintoma de congestão, considerar a redução da dose do diurético.

Se essas medidas não resolverem o problema, procurar aconselhamento de um especialista.

Tosse

A tosse é comum em pacientes com insuficiência cardíaca, muitos dos quais têm doença pulmonar relacionada com o tabagismo.

A tosse também é um sintoma de edema pulmonar, que deve ser excluído quando é um novo sintoma ou a tosse vai piorando

progressivamente.

A tosse induzida por inibidor da ECA raramente necessita de interrupção do tratamento.

Quando uma tosse irritante se desenvolve (p. ex., uma que impede o paciente de dormir) e está demonstrado que é relacionada com a da inibição da ECA (*i. e.*, recorre após a retirada e reintrodução do inibidor da ECA), a substituição de um bloqueador do receptor da angiotensina pode ser considerada (Tabela 59-3).

Piora da função renal

Algum aumento na ureia, creatinina e potássio é esperado depois da introdução de um inibidor da ECA; se um aumento for pequeno e assintomático, nenhuma ação é necessária.

Um aumento na creatinina de até 50% acima da linha de base, ou ≤266 μmol/L (3 mg/dL), qualquer que seja o menor valor, é aceitável.

Um aumento no potássio até o valor ≤5,5 mmol/L é aceitável.

Se ureia, creatinina ou potássio se elevarem excessivamente, considerar parar os fármacos nefrotóxicos concomitantes (p.ex., AINEs[*]) outros suplementos potássicos ou agentes retentores de potássio (triantereno, amilorida, espironolactona-eplerenone[‡]) e, na ausência de sinais de congestão, reduzir a dose do diurético.

Se aumentos na creatinina ou potássio maiores do que aqueles descritos anteriormente persistirem apesar do ajuste das medicações concomitantes, a dose do inibidor da ECA deve ser reduzida pela metade e a bioquímica sanguínea, reavaliada dentro de 1-2 semanas; se houver ainda uma resposta insatisfatória, deve-se procurar aconselhamento de um médico especialista.

Se o potássio aumentar para um valor >5,5 mmol/L ou a creatinina aumentar >100% ou estiver acima de 310 μmol/L (3,5 mg/dL), deve-se parar o inibidor da ECA e procurar aconselhamento de um médico especialista.

A bioquímica sanguínea deve ser monitorada frequente e sucessivamente até que o potássio e a creatinina alcancem o platô.

Observação: Muito raramente é necessário interromper um inibidor da ECA, e a piora clínica é provável se o tratamento for retirado. Em condições ideais, deve-se procurar o aconselhamento do médico especialista antes de descontinuar o tratamento.

[*]Evitar anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), a menos que essencial.

[†]Deve-se descontinuar os bloqueadores dos canais de cálcio, a menos que absolutamente essencial (p. ex., para angina ou hipertensão).

[‡]A segurança e a eficácia de um inibidor da ECA usado com um bloqueador do receptor da angiotensina II e espironolactona (bem como β-bloqueadores) são incertas e não se recomenda o uso concomitante de todos os três inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

Tabela 59-3

Guia prático para o uso dos bloqueadores dos receptores da angiotensina em pacientes com insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

POR QUÊ?
Adicionados à terapia-padrão, incluindo um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA), em pacientes com todos os níveis da insuficiência cardíaca sintomática, os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), valsartan e candesartan, mostraram, em dois principais ensaios randomizados (Val-HeFT e CHARM), reduzir as internações hospitalares por insuficiência cardíaca, melhorar a classe da NYHA e manter a qualidade de vida. Os dois ensaios CHARM sobre a baixa fração de ejeção ventricular esquerda (CHARM-Alternative e CHARM-Added) também mostraram que o candesartan reduziu a mortalidade por qualquer causa. Em pacientes com intolerância prévia a um inibidor da ECA, o candesartan mostrou reduzir o risco do desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, reduzir o risco de internação hospitalar por insuficiência cardíaca e melhorar a classe da NYHA. Esses achados na insuficiência cardíaca são apoiados por outro ensaio randomizado em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, insuficiência cardíaca ou ambas, complicando o infarto agudo do miocárdio (VALIANT) em que o valsartan foi tão efetivo quanto o inibidor da ECA captopril em reduzir a mortalidade e a morbidade cardiovasculares.

EM QUEM E QUANDO?

Indicações:

Potencialmente *todos* os pacientes com insuficiência cardíaca

Tratamento de primeira linha (juntamente com β-bloqueadores) em pacientes com classe II-IV NYHA portadores da insuficiência cardíaca intolerantes a um inibidor ECA

Tratamento de segunda linha (depois da otimização do inibidor da ECA e β-bloqueador[*]) em pacientes portadores da insuficiência cardíaca de classe II-IV da NYHA

Contraindicações:

Estenose da artéria renal bilateral conhecida

Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista:

Hipercalemia significativa (K^+ > 5,0 mmol/L)

Disfunção renal significativa (creatinina, >221 μmol/L ou >2,5 mg/dL)

Hipotensão sintomática ou assintomática grave (pressão arterial sistólica < 90 mm Hg)

Tentar encontrar interações farmacológicas:

Suplementos de K^+/diuréticos poupadores de K^+ p. ex., amilorida e triantereno (tomar cuidado com as preparações de combinação com furosemida)

Antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenone), inibidores da ECA, AINEs[†]

Agentes substitutos de "baixo teor de sal" com um conteúdo alto de K^+.

ONDE?

Uso ambulatorial para a maioria dos pacientes

Exceções — veja *Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista*

QUAL BRA E EM QUAL DOSE?

	Dose inicial	**Dose-alvo**
Candesartan	4 ou 8 mg uma vez ao dia	32 mg uma vez ao dia
Valsartan	40 mg duas vezes ao dia	160 mg duas vezes ao dia
Losartan	50 mg uma vez ao dia	150 mg diariamente

COMO USAR?

Iniciar com uma dose baixa (ver anteriormente).

Dobrar a dose em intervalos não menores do que 2 semanas.

Alcançar a dose-alvo (ver anteriormente) ou, se isso não for possível, a mais alta dose tolerada.

Lembrar que: algum BRA é melhor do que nenhum BRA.

Monitorar a pressão arterial e a bioquímica do sangue (ureia/nitrogênio ureico no sangue, creatinina, K^+).

Verificar a bioquímica do sangue 1-2 semanas após a iniciação e 1-2 semanas após o fim da titulação da dose.

Quando parar a posologia crescente, reduzir a dose ou parar o tratamento — veja Solução de Problemas.

Uma enfermeira especialista em insuficiência cardíaca pode auxiliar com a orientação do paciente, acompanhamento (pessoalmente ou por telefone), monitoração bioquímica e posologia crescente.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

Explicar os benefícios esperados (veja Por quê?).

O tratamento tem por objetivo melhorar os sintomas, prevenir a piora da insuficiência cardíaca que leva à internação hospitalar e aumentar a sobrevida.

Os sintomas melhoram dentro de algumas semanas a alguns meses a partir do início do tratamento.

Aconselhar os pacientes a relatar os principais efeitos adversos, (*i. e.*, tontura/hipotensão sintomática) — veja Solução de Problemas.

Aconselhar os pacientes a evitar os AINEs[†] não prescritos por um médico (medicamentos adquiridos sem receita médica) e os agentes substitutos de sal com alto teor de K^+— veja Solução de Problemas.

SOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Pressão arterial baixa assintomática

Geralmente não requer nenhuma mudança na terapia.

Hipotensão sintomática

Na presença de tontura, zonzeira ou confusão e uma baixa pressão arterial, reconsiderar a necessidade de nitratos, bloqueadores de canais de cálcio,[‡] e outros vasodilatadores.

Na ausência de sinal ou sintoma de congestão, considerar a redução da dose do diurético.

Se essas medidas não resolverem o problema, procurar aconselhamento de um especialista.

Piora da função renal

Algum aumento na ureia, creatinina e potássio é esperado depois da introdução de um BRA; se um aumento for pequeno e assintomático, nenhuma ação é necessária.

Um aumento na creatinina de até 50% acima da linha de base, ou ≤266 μmol/L (3 mg/dL), qualquer que seja o valor menor, é aceitável.

Um aumento no potássio até o valor ≤5,5 mmol/L é aceitável.

Se ureia, creatinina ou potássio se elevarem excessivamente, considerar parar os fármacos nefrotóxicos concomitantes (p. ex., AINEs[†]) e suplementos potássicos ou agentes retentores de potássio (triantereno, amilorida, espironolactona-eplerenone[*]) e, na ausência de sinais de congestão, reduzir a dose do diurético.

Se aumentos na creatinina ou potássio maiores do que aqueles descritos anteriormente persistirem apesar do ajuste das medicações concomitantes, a dose do BRA deve ser reduzida pela metade e a bioquímica sanguínea, reavaliada dentro de 1-2 semanas; se ainda houver uma resposta insatisfatória, deve-se procurar aconselhamento de um médico especialista.

Se o potássio aumentar para um valor >5,5 mmol/L ou a creatinina aumentar >100% ou estiver acima de 310 μmol/L (3,5 mg/dL), deve-se parar o BRA e procurar aconselhamento de um médico especialista.

A bioquímica sanguínea deve ser monitorada frequente e sucessivamente até que o potássio e a creatinina alcancem o platô.

Observação: Muito raramente é necessário interromper um BRA, e a piora clínica é provável se o tratamento for retirado. Em condições ideais, deve-se procurar o aconselhamento do médico especialista antes de descontinuar o tratamento.

[*] A segurança e a eficácia de um BRA usado com um inibidor de ECA e espironolactona (bem como β-bloqueadores) são incertas e não se recomenda o uso concomitante de todos os três inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

[†] Evitar anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), a menos que essencial.

[‡] Deve-se descontinuar os bloqueadores dos canais de cálcio, a menos que absolutamente essencial (p. ex., para angina ou hipertensão).

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

β-Bloqueadores

Sabe-se há muito tempo que os bloqueadores dos receptores β- adrenérgicos (β-bloqueadores) são capazes de reduzir a morte e o infarto do miocárdio recorrente quando administrados durante a fase aguda do infarto do miocárdio em pacientes sem congestão pulmonar (Capítulo 73). No entanto, o carvedilol (Tabela 59-4) também melhora a sobrevida, reduz posteriores infartos não fatais do miocárdio e tem uma tendência favorável em diminuir as hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com um infarto do miocárdio recente e FEVE reduzida (≤ 40%), quando ele é adicionado a um inibidor da ECA.[4] Para os pacientes no estágio B, nos quais a disfunção ventricular esquerda não tem uma etiologia isquêmica, a evidência a favor dos β-bloqueadores é menos sólida.

Tabela 59-4

Guia prático para o uso dos β-bloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

POR QUÊ?

Vários ensaios randomizados e controlados (*i. e.*, USCP, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS) mostraram, decisivamente, que determinados β-bloqueadores aumentam a sobrevida, reduzem as internações hospitalares e melhoram a classe da NYHA, mantêm a qualidade de vida quando adicionados à terapia-padrão (diuréticos, digoxina e inibidores da enzima conversora da angiotensina [ECA]) em pacientes com insuficiência cardíaca leve e moderada *estável* e em alguns pacientes com insuficiência cardíaca grave. No ensaio SENIORS, que diferiu consideravelmente no seu desenho dos estudos supracitados (pacientes geriátricos, alguns pacientes com função sistólica ventricular esquerda preservada, acompanhamento mais longo), o nebivolol pareceu ter um pequeno efeito no tratamento, embora a comparação direta seja difícil. Outro ensaio (BEST) não mostrou uma redução na mortalidade de qualquer causa, mas relatou uma redução na mortalidade cardiovascular e é sobremaneira amplamente consistente com os estudos supracitados. O ensaio COMET mostrou que o carvedilol foi consideravelmente mais efetivo que uma dose baixa de tartarato de metoprolol[*] de ação curta (o sucinato de metoprolol de ação longa foi usado no estudo MERIT-HF).

EM QUEM E QUANDO?

Indicações:

Potencialmente, *todos* os pacientes com insuficiência cardíaca leve e moderada *estável*; deve-se encaminhar pacientes com insuficiência cardíaca grave para o aconselhamento de um médico especialista.

Tratamento de primeira linha (junto com inibidores da ECA) em pacientes portadores da insuficiência cardíaca *estável* de classe II-III da NYHA; iniciar assim que possível no decorrer da doença.

Contraindicações:

Asma

Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau

Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista:

Insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA)

Exacerbação atual ou recente (< 4 semanas) da insuficiência cardíaca (p. ex., internação hospitalar com piora da insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco ou frequência cardíaca < 60/minuto)

Sinais persistentes de congestão, hipotensão/pressão arterial baixa (sistólica < 90 mm Hg), pressão venosa jugular aumentada, ascite, edema periférico acentuado

Tentar encontrar interações farmacológicas

Verapamil, diltiazem (deve ser descontinuado)[†]

Digoxina, amiodarona

ONDE?

Uso ambulatorial nos pacientes estáveis (deve-se encaminhar os pacientes com insuficiência cardíaca classe I da NYHA/grave para aconselhamento de um médico especialista)

Não em pacientes instáveis hospitalizados com piora na insuficiência cardíaca

Outras exceções — veja *Cuidados/procurar aconselhamento de um médico especialista*

QUAL β-BLOQUEADOR E EM QUAL DOSE?

	Dose inicial	**Dose-alvo**
Bisoprolol	1,25 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia
Carvedilol	3,125 mg duas vezes ao dia	25-50 mg duas vezes ao dia
Metoprolol CR/XL	12,5-25 mg uma vez ao dia	200 mg uma vez ao dia[*]
Nebivolol	1,25 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia

COMO USAR?

Iniciar com uma dose baixa (ver anteriormente).

Dobrar a dose em intervalos não menores do que 2 semanas.

Alcançar a dose-alvo (ver anteriormente) ou, se isso não for possível, a mais alta dose tolerada.

Lembrar que: algum β-bloqueador é melhor do que nenhum β-bloqueador.

Monitorar a frequência cardíaca, a pressão arterial e o estado clínico (sintomas, sinais — especialmente sinais de congestão,

peso corporal). Verificar a bioquímica do sangue 1-2 semanas após a iniciação e 1-2 semanas após o fim da titulação da dose. Quando parar a posologia crescente, reduzir a dose, parar o tratamento — veja Solução de Problemas. Uma enfermeira especialista em insuficiência cardíaca pode auxiliar com a orientação do paciente, acompanhamento (pessoalmente ou por telefone) e posologia crescente.
ACONSELHAMENTO AO PACIENTE
Explicar os benefícios esperados (veja Por quê?). O tratamento tem por objetivo melhorar os sintomas, prevenir a piora da insuficiência cardíaca que leva à internação hospitalar e aumentar a sobrevida. A melhora sintomática pode desenvolver-se lentamente após o início do tratamento (3-6 meses ou mais). A piora sintomática temporária pode ocorrer durante a iniciação ou a fase da posologia crescente; em longo prazo, os β-bloqueadores melhoram o bem-estar. Aconselhar o paciente a relatar a piora (veja Solução de Problemas), e esta piora (cansaço, fadiga, falta de ar) pode geralmente ser de fácil tratamento pelo ajuste de outra medicação; deve-se aconselhar os pacientes a não parar a terapia com β-bloqueador sem consultar o médico. Para detectar e tratar a piora precoce, deve-se encorajar os pacientes a se pesarem diariamente (após acordar, antes de se vestir, após urinar, antes de comer) e a aumentar a sua dose de diurético caso ocorra aumento persistente (> 2 dias) de seu peso (> 1,5-2,0 kg)[‡].
SOLUÇÃO DE PROBLEMAS
Piora dos sintomas ou sinais (p. ex., aumento da dispneia, fadiga, edema, ganho de peso) Na presença de congestão aumentada, aumentar a dose de diurético ou reduzir a dose de β-bloqueador pela metade (se o aumento do diurético não funcionar). Na presença de fadiga acentuada (ou bradicardia — ver adiante), reduzir a dose de β-bloqueador pela metade (raramente necessário); examinar o paciente em 1-2 semanas; caso não melhore, procurar o aconselhamento de um médico especialista. Na presença de piora séria, reduzir a dose de β-bloqueador ou parar esse tratamento (raramente necessário); procurar aconselhamento de um médico especialista. Baixa frequência cardíaca Na presença de <50 batimentos/minuto e piora dos sintomas, reduzir pela metade a dose de β-bloqueador ou, na presença da piora grave, parar o β-bloqueador (raramente necessário). Reavaliação necessária quando são prescritos outros fármacos redutores da frequência cardíaca (p. ex., digoxina, amiodarona, diltiazem ou verapamil[†]). Agendar eletrocardiograma para excluir bloqueio cardíaco. Procurar aconselhamento de um médico especialista. Pressão arterial baixa assintomática Geralmente não requer nenhuma mudança na terapia. Hipotensão sintomática Na presença de tontura, zonzeira ou confusão e uma baixa pressão arterial, reconsiderar a necessidade de nitratos, bloqueadores de canais de cálcio,[†] e outros vasodilatadores. Na ausência de sinal ou sintoma de congestão, considerar a redução da dose do diurético ou do inibidor ECA. Se essas medidas não resolverem o problema, procurar aconselhamento e um especialista.

Observação: Não se deve parar repentinamente os β-bloqueadores, a menos que absolutamente necessário (há um risco de um efeito de aumento “rebote” na isquemia ou infarto do miocárdio e arritmias). Em condições ideais, deve-se procurar o aconselhamento do médico especialista antes de descontinuar o tratamento.

[*]O tartarato de metoprolol não deve ser usado; dar preferência a um β-bloqueador com efeito comprovado na insuficiência cardíaca baseado em evidências.

[†]Deve-se descontinuar os bloqueadores de canais de cálcio, a menos que absolutamente necessários, e diltiazem e verapamil são geralmente contraindicados na insuficiência cardíaca.

[‡]Este é, em geral, um bom aconselhamento para todos os pacientes com insuficiência cardíaca.

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

Tratamento das Arritmias

Os problemas funcionais, assim como os estruturais, podem levar ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Por exemplo, uma frequência ventricular persistentemente rápida em pacientes com fibrilação atrial pode causar uma cardiomiopatia relacionada com a frequência cardíaca (induzida por taquicardia) (Capítulo 64). O controle farmacológico adequado da frequência ventricular ou intervenções para restaurar o ritmo sinusal ou para a ablação das vias de reentrada (Capítulo 66) podem reduzir os riscos da insuficiência cardíaca.

Outras Terapias

Qualquer tratamento que controle a hipertensão ou reduza o risco do infarto do miocárdio beneficiará os pacientes no estágio B. Os exemplos incluem estatinas, agentes antiplaquetários e cessação do tabagismo.

Estágios C e D: Insuficiência Cardíaca Sintomática

O desenvolvimento dos sintomas e dos sinais da síndrome da insuficiência cardíaca define a transição dos pacientes nos estágios assintomáticos "de risco" (A e B) para aqueles que satisfazem o diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca sintomática (Capítulo 58). Essa transição até a fase sintomática enfatiza a natureza progressiva da insuficiência cardíaca e anuncia um declínio acentuado no prognóstico. Em um estudo, por exemplo, a taxa de mortalidade de dois anos foi de 27% nos pacientes sintomáticos, comparada com 10% em pacientes assintomáticos, apesar de condições similares de comorbidades e FEVE reduzida.

Tratamento

Os objetivos do tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca nos estágios C e D são alívio dos sintomas, evitar internação hospitalar e prevenção de morte prematura. Em geral, as medidas preventivas valiosas durante os estágios A e B devem ser sustentadas em pacientes com insuficiência cardíaca nos estágios C e D.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Reduzida

Tratamento Farmacológico

Os fármacos são a base do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática de acordo com a experiência adquirida com os ECRs (Tabela 59-1), particularmente para os pacientes com FEVE reduzida. Todavia, os dispositivos de assistência ventricular e a cirurgia têm um papel importante e crescente em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (estágios C e D; Fig. 59-1). O exercício melhora claramente o bem-estar e os resultados clínicos (Tabela 59-1), mas a base de evidências para outras intervenções no estilo de vida é menos robusta. A forma de organização e da prestação dos cuidados também pode ter um impacto significativo nos resultados.

Diuréticos

Mecanismo de Ação

Os diuréticos agem bloqueando a reabsorção do sódio nos sítios específicos no túbulo renal, deste modo aumentando a excreção urinária de sódio e água.

Benefícios Clínicos

Embora, em grandes ensaios, não tenha sido comprovada melhora da mortalidade e da morbidade, os diuréticos são requeridos em aproximadamente todos os pacientes com insuficiência cardíaca (estágios C e D) para aliviar a dispneia e os sinais da retenção de sódio e água ("congestão"), isto é, o edema periférico e pulmonar. Nenhum outro tratamento alivia os sintomas e os sinais da sobrecarga de sódio e água tão rapidamente e tão eficazmente. Uma vez que o paciente necessita de um diurético, o tratamento é, geralmente, necessário pelo resto da sua vida, embora a dose e o tipo de diurético possam variar.

Uso prático

O princípio-chave é prescrever a dose mínima necessária de diurético para manter um estado livre de edema ("peso seco"). O uso excessivo pode levar a desequilíbrios eletrolíticos, como hiponatremia, hipocalemia (risco de toxicidade com digitálicos), hiperuricemia (risco de gota) e uremia. O risco de disfunção renal está aumentado pelo uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). A hipovolemia induzida por diuréticos pode também causar hipotensão sintomática e insuficiência renal aguda pré-renal. A restrição de ingestão de sódio dietético pode ajudar a reduzir, mas não a eliminar, a necessidade dos diuréticos. A dosagem dos diuréticos deve ser flexível, com aumentos temporários quando há evidência de retenção de líquido (p. ex., sintomas crescentes, ganho de peso, edema) e reduções quando há evidência de hipovolemia (p. ex., como uma consequência de perda de eletrólitos aumentada devido à gastroenterite, ingestão diminuída de líquido, ou ambas).

Em alguns pacientes com sintomas mais leves de insuficiência cardíaca e função renal preservada (estágio C), um diurético tiazídico tal como clortalidona pode ser suficiente. Na insuficiência cardíaca mais avançada (estágio D) ou em pacientes com disfunção renal concomitante, um diurético de alça tal como furosemida é frequentemente necessário. Os diuréticos de alça provocam uma diurese de início rápido e intensa, porém relativamente de curta duração, quando comparados com o efeito mais brando e duradouro de um diurético tiazídico. O horário de administração de um diurético de alça, que não necessita ser tomado logo cedo todas as manhãs, pode ser ajustado de acordo com as atividades sociais do paciente. A dose pode ser adiada ou mesmo omitida temporariamente se o paciente tiver que viajar ou tiver outra atividade que possa ser comprometida pela ação rápida do diurético. Na insuficiência cardíaca grave (estágio D), os efeitos de administração em longo prazo de um diurético de alça podem ser diminuídos pela reabsorção aumentada de sódio no túbulo distal. Esse problema pode ser compensado pelo uso da combinação de um diurético de alça e um diurético tiazídico ou similar ao tiazídico (p. ex., hidroclorotiazida ou metolazona), o qual age em sinergia com o diurético de alça

bloqueando a reabsorção de sódio em diferentes segmentos do néfron. Essa combinação requer monitoração mais frequente de eletrólitos e da função renal devido à hiponatremia induzida por diuréticos, anormalidades do nível sérico de potássio e insuficiência renal aguda pré-renal.

A administração de diurético de alça intravenoso, através de infusões em *bolus* ou por infusão contínua, pode ser necessária em pacientes que se tornam resistentes à ação de diuréticos orais. Ainda não se sabe o porquê do desenvolvimento dessa resistência, mas os fatores que se acredita serem importantes incluem a absorção alterada de diuréticos orais devido ao edema intestinal, hipotensão, fluxo sanguíneo renal reduzido e mudanças adaptativas no néfron.

Pacientes com insuficiência cardíaca avançada (estágio D) devem ser, em geral, tratados com um antagonista da aldosterona, tal como espironolactona, que aumenta a excreção de sódio, mas não de potássio. Os pacientes que recebem uma combinação de diuréticos requerem monitoramento cuidadoso da bioquímica sanguínea e da sua condição clínica. O uso de um antagonista da aldosterona (ou, raramente, um diurético poupador de potássio) junto com um inibidor da ECA ou BRA (não se recomenda o tratamento com todos os três) exige cuidado particular e supervisão para a hipercalemia.

Ainda que eles sejam altamente eficazes em aliviar os sintomas e os sinais, os diuréticos sozinhos não são suficientes para o tratamento da insuficiência cardíaca. Em casos de grave sobrecarga de volume resistente à medicação, a remoção mecânica de líquido por ultrafiltração pode ser considerada. A adição de outros tratamentos levará a uma maior estabilidade clínica, retardará a progressão estrutural e reduzirá o risco de internação hospitalar e morte prematura.

Inibidores da ECA

Mecanismo de Ação

Esses fármacos atuam inibindo a enzima que converte o decapeptídeo angiotensina I inativo para o octapeptídeo angiotensina II ativo (e que também quebra a bradicinina). Em pacientes com insuficiência cardíaca, pensa-se que a angiotensina II excessiva exerce uma miríade de ações nocivas mediadas através da estimulação do receptor tipo 1 da angiotensina II (AT_1R), incluindo vasoconstrição (o que aumenta a pós-carga ventricular), crescimento excessivo dos miócitos e da matriz extracelular (contribuindo para o remodelamento ventricular esquerdo), ativação do sistema nervoso simpático, ações protrombóticas e aumento da liberação da vasopressina arginina e a retenção de sódio (tanto diretamente como através da estimulação da secreção de aldosterona).

Os inibidores da ECA também reduzem a degradação da bradicinina (já que a ECA é idêntica à cininase II), e o acúmulo resultante de bradicinina é direta ou indiretamente responsável por dois dos efeitos adversos específicos dos inibidores da ECA, tosse e angioedema. No entanto, a bradicinina também pode ter efeitos benéficos (vasodilatação, inibição do remodelamento cardiovascular adverso e ações antitrombóticas), embora seja incerta a importância dessas ações mediadas pela bradicinina dentre os efeitos clínicos da inibição da ECA.

Benefícios Clínicos

Os ensaios clínicos mostraram que o tratamento com um inibidor da ECA, quando usado sozinho ou em conjunto com diuréticos e digoxina, diminui o tamanho ventricular esquerdo, melhora a função sistólica, reduz os sintomas e as internações hospitalares e prolonga a sobrevida (Tabela 59-1).[5,6] Esses agentes também reduzem o risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio, diabetes e fibrilação atrial. Por conseguinte, o tratamento com um inibidor da ECA é recomendado para todos os pacientes com disfunção sistólica, independentemente dos sintomas ou da etiologia. Os inibidores da ECA não são substitutos para os diuréticos, mas mitigam a hipocalemia induzida por diuréticos.

Uso prático

Os inibidores da ECA devem ser introduzidos assim que possível no tratamento de um paciente. As contraindicações são a hipotensão sintomática atual e a estenose bilateral da artéria renal (Capítulo 127); a última está muitas vezes associada ao aumento rápido e acentuado nos níveis séricos de ureia e creatinina quando a perfusão renal é reduzida pela inibição da produção e das ações da angiotensina. O tratamento deve ser iniciado numa baixa dose (Tabela 59-2), com aumento gradativo para uma dose-alvo que foi comprovadamente benéfica em ensaios clínicos. O paciente deve ser avaliado para a verificação de hipotensão sintomática, uremia e hipercalemia após cada incremento de dose; esses efeitos adversos são incomuns e podem, geralmente, ser resolvidos por redução na dose do diurético (se o paciente for livre de edema) ou medicações hipotensivas ou nefrotóxicas concomitantes (p. ex., nitratos, bloqueadores de canais de cálcio ou AINEs). Uma tosse seca e não produtiva ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes tratados com um inibidor da ECA e, se ela for incômoda, a substituição por um BRA é recomendada. Nos casos raros de angioedema (Capítulo 260), o inibidor da ECA deve ser cessado e não deve ser usado novamente; um BRA pode ser usado como substituto com cautela.

Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina

Mecanismo de Ação

Em vez de inibir a produção de angiotensina II através da ECA, os BRAs bloqueiam a ligação da angiotensina II ao AT_1R. Esse mecanismo de ação farmacologicamente distinto pode ser importante porque se acredita que a angiotensina II também é produzida por outras enzimas, como as quimases. Os BRAs não inibem a cininase II ou a degradação de bradicinina, assim eles não causam tosse e provocam menos angioedema que os inibidores da ECA.

Benefícios Clínicos

Quando usados como o único agente na insuficiência cardíaca, os BRAs produzem benefícios semelhantes aos dos inibidores da ECA e podem ser substituídos por eles em pacientes que têm tosse ou angioedema com inibidores da ECA.[7,8] Quando eles são usados nas doses clinicamente eficazes, outros efeitos adversos, como hipotensão, disfunção renal e hipercalemia, são encontrados tão frequentemente quanto com um inibidor da ECA. Como descrito em relação a um inibidor da ECA, os agentes

específicos, regimes de dosagem e as doses-alvo que foram benéficos e comprovados em ensaios clínicos são recomendados (Tabela 59-1).

Na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (estágio C ou estágio D, classe II a classe IV) que podem ser tratados com um inibidor da ECA, um BRA *em combinação com* um inibidor da ECA (e β-bloqueador), além da melhora de FEVE, pode, também, apresentar redução do risco de morte cardiovascular (Tabela 59-3).[8,9] Consequentemente, a adição de um BRA tanto a um inibidor da ECA como a um β-bloqueador deve ser considerada em qualquer paciente com sintomas persistentes (estágios C e D). Há também forte evidência de que a adição de um antagonista da aldosterona a um inibidor da ECA é vantajosa em pacientes com insuficiência cardíaca avançada (classe III-IV) (ver adiante), mas a eficácia e a segurança da combinação de um inibidor da ECA, β-bloqueador, BRA e antagonista da aldosterona são duvidosas. Consequentemente, um BRA ou um antagonista da aldosterona, mas não ambos, deve ser adicionado a um inibidor da ECA e a um β-bloqueador em tais pacientes.

O início, ajuste da dose e monitoração de um BRA é semelhante à de um inibidor da ECA (Tabela 59-3). Os efeitos adversos, com a exceção de tosse e angioedema, são similares. O uso de múltiplos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona requer até mais cuidados no monitoramento, especialmente em pacientes com alto risco de uremia, hipotensão ou hipercalemia (*i. e.*, pacientes de 75 anos de idade e mais velhos ou com uma pressão arterial sistólica abaixo de 100 mm Hg, diabetes ou alteração renal), pois o tratamento combinado do inibidor da ECA e um BRA aumenta significativamente os riscos de agravamento da função renal, hipercalemia e hipotensão sintomática.

Da mesma forma que com os inibidores da ECA, os β-bloqueadores e os antagonistas da aldosterona, o tratamento com os BRAs deve ser por tempo indeterminado, a menos que haja intolerância.

β-Bloqueadores

Mecanismo de Ação

A insuficiência cardíaca é caracterizada pela ativação excessiva do sistema nervoso simpático, que causa vasoconstrição e retenção de sódio, aumentando deste modo a pré-carga e a pós-carga cardíacas e frequentemente induzindo isquemia miocárdica ou arritmias. Além disso, a norepinefrina pode causar hipertrofia dos miócitos e aumentar sua apoptose. Os β-bloqueadores neutralizam muitos desses efeitos nocivos da hiperatividade do sistema nervoso simpático.

Benefícios Clínicos

A adição em longo prazo de um β-bloqueador a um inibidor da ECA (diurético e digoxina) melhora também a função ventricular esquerda e os sintomas, reduz as internações hospitalares e, de maneira impressionante, melhora a sobrevida.[10] Portanto, um β-bloqueador é recomendado para todos os pacientes que possuem uma disfunção sistólica sintomática, independentemente da etiologia e da gravidade, e a combinação de um β-bloqueador com um inibidor da ECA representa atualmente o alicerce do tratamento da insuficiência cardíaca sintomática (Fig. 59-1).

Uso Prático

As principais contraindicações para o uso de um β-bloqueador na insuficiência cardíaca são a asma (ainda que seja importante observar que a dispneia causada pela congestão pulmonar pode ser confundida com doença reativa das vias áreas) e o bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau. A iniciação do tratamento durante um episódio de insuficiência cardíaca aguda descompensada geralmente deve ser também evitada. Além disso, deve-se tomar cuidado com os pacientes que têm uma frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto ou uma pressão arterial sistólica abaixo de 90 mm Hg. Recomenda-se que seja usado um β-bloqueador que mostrou produzir benefícios em um ensaio randomizado (Tabela 59-1).

Como os inibidores da ECA, os β-bloqueadores devem ser introduzidos assim que possível no tratamento de um paciente, iniciados em uma baixa dose (Tabela 59-4) e aumentados gradativamente para uma dose-alvo usada em ensaios clínicos (a abordagem "*start low-go slow*", ou comece devagar/siga devagar, em português). O paciente deve ser avaliado para a hipotensão sintomática e bradicardia excessiva após cada incremento da dose, mas ambos os efeitos colaterais são raros, e a hipotensão pode, muitas vezes, ser resolvida pela redução na dose de outras medicações anti-hipertensivas não essenciais (p. ex., os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio). A bradicardia é mais provável em pacientes que estão, também, tomando digoxina ou amiodarona, e o uso simultâneo desses agentes deve ser revisto se a bradicardia excessiva ocorrer. Ocasionalmente, a piora dos sintomas e a retenção de líquido (p. ex., ganho de peso ou edema) podem ocorrer após o início de um β-bloqueador ou durante o aumento da dose; esses efeitos colaterais geralmente podem ser resolvidos por um aumento temporário na dose do diurético sem necessidade da descontinuação do β-bloqueador.

O tratamento com um β-bloqueador deve ser dado por toda a vida, embora ocasionalmente a diminuição da dose seja necessária (ou, raramente descontinuada) durante episódios de descompensação aguda se o paciente mostrar sinais de baixa perfusão tecidual ou congestão refratária.

Antagonistas da Aldosterona

Mecanismo de Ação

A aldosterona, o segundo hormônio efetor na cascata renina-angiotensina-aldosterona, possui ações vasculares, renais, autônomas e cardíacas deletérias quando produzida excessivamente em pacientes com insuficiência cardíaca. A aldosterona excessiva promove retenção de sódio e hipocalemia, e acredita-se que contribui para a fibrose miocárdica, condições que predispõem às arritmias. Os antagonistas da aldosterona bloqueiam essas ações indesejáveis e atuam como diuréticos poupadores de potássio.

Benefícios Clínicos

O antagonista da aldosterona espironolactona (Tabela 59-5) melhora os sintomas, reduz as internações hospitalares e aumenta a sobrevida quando é adicionado a um inibidor da ECA (diuréticos e digoxina) em pacientes com FEVE reduzida e uma insuficiência cardíaca gravemente sintomática.[11] A eplerenona, outro antagonista da

aldosterona, reduz a mortalidade e a morbidade quando adicionada tanto a um inibidor da ECA como a um β-bloqueador em pacientes com uma FEVE reduzida e insuficiência cardíaca ou diabetes após um infarto do miocárdio recente (Tabela 59-5)[12] e quando adicionado a um inibidor da ECA/BRA e a β-bloqueadores na insuficiência cardíaca classe funcional II.[13] Consequentemente, um antagonista da aldosterona deve ser considerado em pacientes que ainda apresentarem um quadro de insuficiência cardíaca grave (classe III ou IV), independente do tratamento com um diurético, inibidor da ECA (ou BRA) e β-bloqueador. Após iniciado, deve ser administrado para sempre. O valor de um antagonista da aldosterona em pacientes com insuficiência cardíaca leve é incerto, e, até o momento, a combinação de um inibidor da ECA, um BRA e um antagonista da aldosterona não foi adequadamente avaliada e não é recomendada.

Tabela 59-5

Guia prático para o uso de espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

POR QUÊ?
O estudo RALES mostrou que a espironolactona em baixa dose aumentou a sobrevida, reduziu as internações hospitalares e melhorou a classe funcional da NYHA quando adicionada à terapia-padrão (diurético, digoxina, inibidor da enzima conversora da angiotensina [ECA], e, em uma minoria de casos, β-bloqueador) em pacientes com insuficiência cardíaca grave (classe III ou IV da NYHA). Em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda e insuficiência cardíaca (ou diabetes) complicando o infarto *agudo* do miocárdio (EPHESUS) e em pacientes com sintomas classe II da NYHA em uso de um inibidor ECA e BRA e β-bloqueadores (EMPHASIS-HF), no qual outro antagonista da aldosterona, o eplerenone, aumentou a sobrevida e reduziu as internações hospitalares por causas cardíacas.
EM QUEM E QUANDO?
Indicações: Potencialmente, todos os pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classe III-IV da NYHA) Terapia de segunda linha (depois dos inibidores da ECA e β-bloqueadores[*]) em pacientes com insuficiência cardíaca de classe II-IV da NYHA *Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista:* Hipercalemia significativa (K^+ > 5,0 mmol/L)[†] Disfunção renal significativa (creatinina > 221 μmol/L ou 2,5 mg/dL)[†] *Tentar achar interações farmacológicas:* Suplementos K^+/ diuréticos poupadores K^+ (p. ex., amilorida e triantereno; tomar cuidado com as preparações de combinação com furosemida) Os inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, AINEs[‡] Agentes substitutos de "baixo teor de sal" com um conteúdo alto em K^+
ONDE?
Ambulatorial ou no hospital Exceções — veja *Cuidados/procurar aconselhamento de um especialista*
QUAL DOSE?[†]

	Dose inicial	Dose-alvo
Espironolactona	25 mg uma vez ao dia ou em dias alternados	25-50 mg uma vez ao dia
Eplerenone	25 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia

COMO USAR?
Iniciar com uma dose baixa (ver anteriormente). Verificar a bioquímica sanguínea em 1, 4, 8 e 12 semanas; 6, 9 e 12 meses; a partir daí, a cada 6 meses. Caso o K^+aumente acima de 5,5 mmol/L ou a creatinina aumente até ≥221 μmol/L (2,5 mg/dL), reduzir a dose até 25 mg em dias alternados e monitorar a bioquímica sanguínea atentamente. Caso o K^+ aumente para ≥6,0 mmol/L ou a creatinina para ≥310 μmol/L (3,5 mg/dL), parar espironolactona imediatamente e procurar aconselhamento de um especialista. Uma enfermeira especialista em insuficiência cardíaca pode auxiliar com a orientação do paciente, acompanhamento (pessoalmente ou por telefone), monitoração bioquímica e posologia crescente.
ACONSELHAMENTO AO PACIENTE
Explicar os benefícios esperados (veja Por quê?). O tratamento tem por objetivo melhorar os sintomas, prevenir a piora da insuficiência cardíaca que leva à internação hospitalar e aumentar a sobrevida. A melhora dos sintomas ocorre dentro de algumas semanas a alguns meses a partir do início do tratamento. Aconselhar os pacientes a evitar os AINEs[†] não prescritos por um médico (medicamentos adquiridos sem receita médica) e os agentes substitutos de sal com alto teor de K^+. Na presença de diarreia ou vômito, os pacientes devem parar a espironolactona e contatar o médico.
SOLUÇÃO DE PROBLEMAS
Piora da função renal/hipercalemia Veja a seção Como Usar? A preocupação principal é a hipercalemia (>6,0 mmol/L); embora isso tenha sido raro no estudo RALES, foi visto mais comumente na prática clínica. Contrariamente, um nível de potássio normal-alto pode ser desejável em pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente se eles estão tomando digoxina. É importante evitar outros fármacos retentores de K^+ (p. ex., diuréticos poupadores de K^+ tais como amilorida e triantereno) e agentes nefrotóxicos (p. ex., AINEs[‡]). O risco de hipercalemia e de disfunção renal quando um antagonista da aldosterona é dado a pacientes que já estão tomando um inibidor da ECA e um bloqueador dos receptores da angiotensina é maior do que quando um antagonista da aldosterona é adicionado a apenas um inibidor da ECA ou bloqueador dos receptores da angiotensina dado sozinho; monitoração estreita e cuidadosa é obrigatória[*]. Determinados agentes substitutos de “baixo teor de sal” têm um conteúdo alto de K^+. Os pacientes homens tratados com espironolactona podem desenvolver desconforto no peito ou ginecomastia (esses problemas são significativamente menos comuns com o eplerenone).

[*] A segurança e a eficácia da espironolactona usada com um inibidor da ECA *e* um bloqueador dos receptores da angiotensina (bem como um β-bloqueador) são incertas e não se recomenda o uso concomitante de todos os três inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

[†] É extremamente importante aderir a esses cuidados e doses diante da evidência de hipercalemia grave com espironolactona visto na prática clínica em Ontário (Canadá).

[‡] Evitar anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), a menos que essencial.

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

O tratamento com um antagonista da aldosterona deve ser iniciado em dose baixa (Tabela 59-5), com monitoração cuidadosa de eletrólitos séricos e da função renal. A hipercalemia e a uremia são os efeitos adversos de maior preocupação (tais quais com os inibidores da ECA e os BRAs), e um antagonista da aldosterona não deve ser dado a pacientes com uma concentração sérica de potássio superior a 5,0 mmol/L, concentração sérica de creatinina acima de 2,5 mg/dL (>221 μmol/L), ou outra evidência da função renal acentuadamente prejudicada. A importância de selecionar os pacientes

e a dose é ressaltada por relatos de uma incidência preocupante de hipercalemia importante em nível de atenção primária. A espironolactona pode ter efeitos antiandrogênicos, especialmente ginecomastia dolorosa, em homens; uma vez que tem menos ação no receptor do androgênio, a esplerenona é um substituto razoável em pacientes que experimentam esse efeito adverso.

Digoxina

Mecanismo de Ação

Os glicosídeos digitálicos inibem a bomba de Na^+, K^+-ATPase da membrana celular, aumentando deste modo o cálcio intracelular e a contratilidade miocárdica. Além disso, acredita- se que a digoxina aumente a atividade nervosa parassimpática e reduza a atividade nervosa simpática, bem como iniba a liberação de renina.

Benefícios Clínicos

Somente um ECR envolvendo um grande número de indivíduos examinou os efeitos do início do uso da digoxina (quando comparados à sua retirada) sobre a mortalidade e a morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca em ritmo sinusal. Nesse ensaio, a digoxina não reduziu a mortalidade, mas diminuiu o risco de internação hospitalar pelo agravamento da insuficiência cardíaca quando foi adicionada a um diurético e a um inibidor da ECA.[14] Em pacientes com ritmo sinusal, recomenda-se a adição de digoxina apenas para aqueles cuja insuficiência cardíaca permaneça sintomática apesar do tratamento-padrão envolvendo os três fármacos com um diurético, inibidor da ECA e um β-bloqueador mais um BRA ou antagonista da aldosterona. Em pacientes com fibrilação atrial, a digoxina pode ser usada em um estágio primário se um β-bloqueador falhar em controlar a frequência ventricular (em condições ideais, menos de 70 batimentos/minuto em repouso e menos de 100 batimentos/minuto durante o exercício; Capítulo 64). A digoxina pode, também, ser usada no controle da frequência ventricular quando o tratamento com β-bloqueador está sendo iniciado ou quando a posologia está sendo aumentada.

Caso haja necessidade, urgente, do efeito da digoxina, pode-se usar uma dose de ataque de 10 a 15 μg/kg do *peso corporal ideal*, dada em três doses divididas em intervalos de seis horas. A dose de manutenção deve ser um terço da dose de ataque. Menores doses de manutenção (p. ex., um quarto da dose de ataque e não mais que 62,5 μg/dia) devem ser usadas nos pacientes mais velhos e naqueles com função renal reduzida, assim como em pacientes com massa corporal reduzida. Recomenda-se a monitoração da concentração da digoxina sérica por causa da sua estreita janela terapêutica. Um estado de equilíbrio é atingido em sete a dez dias após o início do tratamento; o sangue deve ser coletado pelo menos seis horas (e, em condições ideais, oito a 24 horas) após a última dose. A faixa terapêutica recomendada atualmente é de 0,5 a 1,0 ng/mL.

A digoxina pode causar anorexia, náusea, arritmias, confusão e transtornos visuais, especialmente se a concentração sérica for acima de 2,0 ng/mL. A hipocalemia aumenta a suscetibilidade aos efeitos adversos. A dose da digoxina deve ser reduzida nos pacientes geriátricos e naqueles com disfunção renal. Certos fármacos aumentam a

concentração da digoxina sérica, incluindo amiodarona.

Hidralazina e Dinitrato de Isossorbida

Mecanismo de Ação

A hidralazina é um potente vasodilatador de ação direta. Seu mecanismo de ação não é compreendido, embora ela possa inibir a produção enzimática do superóxido, o qual neutraliza o óxido nítrico e pode induzir tolerância a nitrato. Os nitratos dilatam tanto as veias como as artérias, reduzindo, assim, a pré-carga e a pós-carga por estimular a via do óxido nítrico e por aumentar o monofosfato cíclico de guanosina no músculo liso vascular. Nem o fármaco sozinho nem qualquer outro vasodilatador de ação direta demonstraram ser benéficos na insuficiência cardíaca.

Benefícios Clínicos

Embora essa combinação fosse conhecida durante algum tempo por melhorar a função sistólica e por reduzir a morte na insuficiência cardíaca de classe II-IV, quando comparada com placebo, os estudos mostraram que um inibidor da ECA é superior na melhora da sobrevida. Todavia, com base nas análises de subgrupo sugerindo que os afro-americanos respondem melhor à hidralazina e ao dinitrato de isossorbida, um subsequente ECR mostrou que a adição de hidralazina e dinitrato de isossorbida entre afro-americanos, a maior parte deles já recebendo um inibidor da ECA e um β-bloqueador e muitos deles tomando espironolactona, reduziu, também, a mortalidade e as internações hospitalares por insuficiência cardíaca e melhorou a qualidade de vida.[15]

Uma combinação fixa 37,5 mg de hidralazina e 20 mg de dinitrato de isossorbida foi usada neste ensaio; um comprimido foi administrado e, se tolerado, um segundo foi administrado 12 horas depois. Um comprimido foi então prescrito três vezes por dia durante três a cinco dias, até o ponto em que a dose foi aumentada para a manutenção desejada de dois comprimidos três vezes por dia, isto é, uma dose diária de 225 mg de hidralazina e 120 mg de dinitrato de isossorbida. Por causa dos critérios de inclusão limitados desse ECR, no entanto, é incerto saber se essa combinação de vasodilatadores é uma adição eficaz em outras populações de pacientes.

Uso Prático

Fora os afro-americanos, a principal indicação para hidralazina e dinitrato de isossorbida é como substituto em pacientes com intolerância a um inibidor da ECA e um BRA. A hidralazina e o dinitrato de isossorbida devem ser usados como tratamento adicional nos afro-americanos e devem ser considerados para outros pacientes que permanecem sintomáticos com outras terapias comprovadas. Os principais efeitos adversos são dor de cabeça e tontura. Um efeito adverso raro de doses altas de hidralazina, especialmente em acetiladores lentos, é uma síndrome parecida com o lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274).

Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-3 (n-3 AGP)

Um estudo que usou de 1 g de n-3 AGP (850 a 852 mg de ácido eicosapantenoico e ácido docosa-hexanoico como ésteres etílico em proporção média de 1 : 1,2) por dia levou a uma pequena redução na morbidade e mortalidade cardiovasculares em

pacientes com insuficiência cardíaca. No entanto, em decorrência de testes negativos em pacientes pós-IM e para a prevenção da AF, o papel desses agentes permanece incerto.

Outras Fármacos

A ivabradina, um inibidor específico do nó sinusal (em 7,5 mg duas vezes ao dia), reduz a frequência cardíaca média de 75 para 64 batimentos por minuto e reduz subsequentemente a internação hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca crônica em aproximadamente 25%. No entanto, esse agente não reduziu a mortalidade, e os riscos de bradicardia sintomática e outros efeitos colaterais suplantaram grande parte de seus benefícios. Algumas terapias de valor comprovado para condições cardiovasculares subjacentes ou que estão associadas à insuficiência cardíaca são de benefício incerto (tratamento antiplaquetário, Capítulo 37) ou não melhoram os resultados (estatinas, Capítulo 213) em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática persistente. A varfarina é indicada em pacientes com fibrilação atrial, contanto que não haja contraindicação para o seu uso (Capítulo 64). A varfarina pode também ser usada em pacientes com evidência de trombo intracardíaco (p. ex., detectado durante exame ecocardiográfico) ou tromboembolismo sistêmico. As muitas interações da varfarina com outros medicamentos, incluindo algumas estatinas e a amiodarona (Capítulo 37), sempre devem ser consideradas quando a administração de varfarina ou de outro medicamento. A profilaxia com heparina (Capítulo 37) contra as tromboses venosas profundas é indicada quando os pacientes com insuficiência cardíaca estão acamados, por exemplo, durante a internação hospitalar.

A vacinação contra a influenza e a infecção pneumocócica é aconselhada (Capítulo 17) em todos os pacientes com insuficiência cardíaca porque a infecção pode levar à deterioração clínica.

Os tratamentos citados previamente são as únicas terapias farmacológicas que mostraram ser benéficas em pacientes com insuficiência cardíaca e uma FEVE reduzida. Outros tratamentos foram testados em ensaios randomizados e mostraram ter um efeito neutro (p. ex., anlodipina) ou incerto (p. ex., bosentana e etanercept) sobre a mortalidade e morbidade ou aumentaram a mortalidade (p. ex., milrinona, flosequina, vesnarinona e moxonidina).

Fármacos de Uso Cauteloso na Insuficiência Cardíaca

Os pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente se ela for grave, muitas vezes apresentam disfunção renal e hepática; assim, quaisquer fármacos excretados predominantemente pelos rins ou metabolizados pelo fígado podem acumular-se (Capítulo 28). De maneira parecida, por causa da sua extensiva comorbidade, os pacientes com insuficiência cardíaca são inevitavelmente tratados com múltiplos fármacos, aumentando deste modo o risco de interações farmacológicas.

Os fármacos que devem ser evitados na insuficiência cardíaca, se possível, incluem tiazolidinedionas (por causa do risco da retenção de líquido), a maioria dos fármacos antiarrítmicos (incluindo dronedarona, embora a amiodarona e dofetilida possam ser utilizadas), a maior parte dos bloqueadores de canais de cálcio (com exceção da

anlodipina), corticosteroides, AINEs, inibidores de ciclo-oxigenase-2, muitos antipsicóticos (p.ex., clozapina) e anti-histamínicos. A metformina (por causa do risco de acidose lática) deve ser usada com cautela. Alguns substitutos do sal contêm quantidades substanciais de potássio e devem ser usados cautelosamente. Outros substitutos dietéticos (p. ex., toranja, ou grapefruit, e suco de cranberry) e suplementos, como a erva de São João, podem interagir com fármacos ministrados a pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente varfarina e digoxina.

Organização da Assistência Médica

Vários estudos mostraram que uma assistência médica organizada, multidisciplinar e com acompanhamento de uma enfermeira, pode melhorar os desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca, reduzindo particularmente as internações hospitalares. A abordagem mais bem-sucedida parece envolver a educação dos pacientes, suas famílias e os acompanhantes sobre a insuficiência cardíaca e seu tratamento (incluindo a dosagem flexível do diurético e reforçando a importância de adesão ao tratamento), reconhecimento (e manejo) precoce dos sintomas de piora (dispneia, ganho de peso repentino, edema) e otimização dos tratamentos farmacológicos comprovados.[16] Uma abordagem feita em casa pode ser melhor do que uma abordagem feita no consultório médico, embora estudos sejam necessários para comparar diretamente esses tipos de intervenções. Até o acompanhamento por telefone é valioso. A nova tecnologia que permite telemonitoramento não invasivo de medidas fisiológicas em casa (p. ex., frequência e ritmo cardíacos, pressão arterial, temperatura, frequência respiratória, peso e conteúdo estimado da água do corpo) e dispositivos implantáveis, os quais coletam dados similares e podem ser controlados à distância, estão também sendo testados como auxílio à monitoração e ao tratamento. Apesar da utilidade do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) no diagnóstico de insuficiência cardíaca e como uma medida de prognóstico, o tratamento guiado por níveis de BNP não mostrou ser superior ao tratamento clínico-padrão em estudos randomizados.

Educação

A educação do paciente, da família e dos acompanhantes é de grande importância (Tabela 59-6). A detecção de sinais e sintomas precoces de piora leva a uma intervenção antecipada. O aconselhamento do uso correto das terapias, com uma ênfase na adesão, é crítico.

Tabela 59-6

Tópicos que devem ser discutidos com um paciente portador de insuficiência cardíaca e com sua família e acompanhantes

Aconselhamento geral
Explicar o que a insuficiência cardíaca é e porque os sintomas ocorrem
Causas da insuficiência cardíaca
Como reconhecer os sintomas
Que fazer se os sintomas ocorrerem
Autopesagem (para identificar a retenção de líquido)
Razões para os tratamentos
Importância de aderir aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos (p. ex., dietético)
Aconselhamento sobre o tabagismo
Prognóstico
Aconselhamento farmacológico
Razões (*i. e.*, benefícios de fármacos individuais)
Dose e tempo de administração
Potenciais efeitos adversos (e qual, caso tenha, providência a tomar)
O que fazer em caso de doses perdidas ou puladas
Autotratamento (p. ex., dosagem flexível de diurético)
Repouso e exercício
Repouso
Exercício e atividades relacionadas com o trabalho
Atividade física diária
Atividade sexual
Reabilitação
Vacinações e imunizações
Viagem
Dirigir automóveis
Hábitos dietéticos e sociais
Controlar a ingestão de sódio quando necessário (p. ex., alguns pacientes com insuficiência cardíaca grave)
Evitar líquidos excessivos na insuficiência cardíaca
Evitar ingestão excessiva de álcool

Modificado de Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140.

Um material útil para orientar o paciente está disponível em diversas fontes confiáveis tais como Heart Failure Society of America (www.abouthf.org/education_modules.htm), American Heart Association (www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1486), National Heart, Lung, and Blood Institute (www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hf/HF_WhatIs.html), the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (www.heartfailurematters.org/EN/Pages/index.aspx), e outras organizações.

Aconselhamento Sobre o Uso da Medicação

Quando apropriado, o paciente deve ser ensinado sobre como ajustar a dose de diurético dentro dos limites individuais. A dose deve ser aumentada (ou um diurético suplementar adicionado) se houver evidência de retenção de líquido (sintomas de congestão) e diminuída se houver evidência de hipovolemia (p. ex., sede aumentada

associada à perda de peso ou tontura postural, especialmente durante um tempo quente ou uma doença que provoque diminuição de ingestão de líquido ou perda de sódio e água). Se a hipovolemia for mais acentuada, as doses de outras medicações também deverão ser reduzidas.

Os efeitos esperados, benéficos e adversos de outros fármacos, devem ser explicados também em detalhe (p. ex., possível associação de tosse com inibidor da ECA). É útil informar aos pacientes que a melhora com muitos fármacos é gradativa e pode se tornar totalmente aparente apenas depois de várias semanas ou mesmo após meses de tratamento. É também importante explicar a necessidade de aumento gradativo de dose com os inibidores da ECA, os BRAs e os agentes β-bloqueadores até um nível desejado, o que ainda pode levar semanas ou mesmo meses para ser alcançado. Os pacientes devem ser aconselhados a não usar AINEs sem consulta e a serem cautelosos quanto ao uso de ervas ou outras preparações inapropriadas (Capítulo 38).

Adesão

A educação e o aconselhamento do paciente, acompanhante e da família promovem adesão, a qual está associada com melhores resultados. A adesão a fármacos pode, também, ser ajudada por determinadas assistências farmacêuticas, tais como caixas de alocação de doses (*dosette*)

Exercício

Exercícios aeróbicos, sob medida, bem-estruturados e supervisionados são seguros e aumentam a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca. (Tabela 59-1).[17] Uma prescrição de exercício apropriado também ajuda a reduzir as internações e a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.

Dieta, Nutrição, Álcool

A maioria das diretrizes defende a abstenção de comidas que contenham teor relativamente alto de sal, na convicção de que, agindo assim, pode-se reduzir a necessidade da terapia com diurético. Esta recomendação é fundamentada na prática clínica, que sugere que a ingestão excessiva de sódio pode ser um fator precipitante da descompensação clínica. Alguns substitutos do sal têm um alto teor de potássio, o que pode levar a hipercalemia.

A restrição da ingestão de líquido é indicada apenas durante episódios de descompensação associada a edema periférico ou hiponatremia. Nessas situações, a ingestão diária deve ser restrita a 1,5 a 2,0 litros para ajudar a facilitar a redução no volume de líquido extracelular e evitar a hiponatremia.

Reduzir o peso excessivo diminuirá o trabalho do coração e poderá baixar a pressão arterial (Capítulo 67). Por outro lado, a desnutrição é comum na insuficiência cardíaca grave, e o desenvolvimento de caquexia cardíaca é um sinal ameaçador. A ingestão reduzida de comida é às vezes causada por náusea (p. ex., relacionada com o uso da digoxina ou congestão hepatoesplênica) ou inchaço abdominal (p. ex., devido à ascite). Nesses casos, pequenas refeições frequentes e líquidos ricos em proteínas e em calorias podem ser úteis. Na insuficiência cardíaca descompensada, comer pode ser

difícil por causa da dispneia.

Não se acredita que a ingestão moderada do álcool seja perigosa na insuficiência cardíaca, embora a ingestão excessiva possa causar cardiomiopatia e arritmias atriais nos indivíduos suscetíveis. Em pacientes com suspeita de cardiomiopatia alcoólica, a abstinência de álcool pode melhorar a função cardíaca.

Tabagismo

O tabagismo causa vasoconstrição periférica, a qual é deletéria na insuficiência cardíaca. Acredita-se que a terapia com reposição de nicotina (Capítulo 31) seja segura na insuficiência cardíaca. A segurança da bupropiona na insuficiência cardíaca é incerta, já que, especialmente, sabe-se que ela aumenta a pressão arterial.

Atividade Sexual

A atividade sexual não necessita ser restrita em pacientes com insuficiência cardíaca compensada, embora a dispneia possa ser limitante. Em homens com disfunção erétil (Capítulo 242), o tratamento com um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, enzima que degrada o monofosfato cíclico de guanosina, pode ser útil, porém esses fármacos não devem ser tomados dentro de 24 horas antes do uso dos nitratos, e os nitratos não devem ser reiniciados por pelo menos 24 horas depois.

Dirigir Automóveis

Os pacientes com insuficiência cardíaca podem continuar a dirigir, desde que sua condição não induza dispneia excessiva, fadiga ou outros sintomas incapacitantes. Os pacientes com síncope recente, cirurgia cardíaca, intervenção coronariana percutânea ou colocação de dispositivos implantáveis podem ter restrição de dirigir, pelo menos temporariamente, de acordo com as normas locais. Os pacientes que detêm uma licença ocupacional ou comercial podem, também, ser sujeitos às restrições adicionais.

Viajar

Os voos de curta duração raramente causam problemas para um paciente com insuficiência cardíaca compensada. A pressão da cabine é geralmente mantida para fornecer um nível de oxigênio não inferior ao equivalente a 6.000 pés (cerca de 1.830 metros) acima do nível do mar, o que deve ser bem-tolerado nos pacientes sem doença pulmonar grave ou hipertensão pulmonar. Viagens de longa duração podem causar edema dos membros e desidratação, predispondo deste modo à trombose venosa. O ajuste da dose dos diuréticos e de outros tratamentos deve ser discutido com o paciente que deseja viajar para um clima quente ou um país onde o risco de gastroenterite é alto. É também aconselhável para os pacientes portadores de insuficiência cardíaca levar consigo uma lista de medicações e informação de contato do seu plano de saúde.

Comorbidades

As comorbidades comuns e importantes em pacientes com insuficiência cardíaca podem ser causadas por doença cardiovascular subjacente que originou ou contribuiu para a insuficiência cardíaca (p. ex., hipertensão, doença arterial coronariana, diabetes melito), podem originar-se como uma complicação da insuficiência cardíaca (p. ex., arritmias) ou podem resultar de um efeito adverso do tratamento dado para a

insuficiência cardíaca (p. ex., gota). As causas exatas de outras comorbidades na insuficiência cardíaca, tais como diabetes (Caps. 236 e 237), depressão (Capítulo 404), apneia do sono (Capítulo 100), disfunção renal (Capítulo 132) e anemia (Capítulo 161), são complexas e incertas. Essas e outras comorbidades, como doença pulmonar obstrutiva crônica e asma, são importantes porque representam um principal fator determinante de prognóstico e podem limitar o uso de determinados tratamentos para a insuficiência cardíaca (p. ex., a disfunção renal que limita o uso de inibidores da ECA ou a asma que limita os β-bloqueadores) e porque o tratamento de comorbidades pode afetar a estabilidade da insuficiência cardíaca (p. ex., os AINEs necessários para as condições reumáticas podem causar retenção de sal e de água e disfunção renal). Tanto a prevenção (p. ex., diabetes melito) como o tratamento (p. ex., anemia) de comorbidades estão sendo avaliados como novos alvos terapêuticos potenciais na insuficiência cardíaca.

Angina

Os β-bloqueadores são benéficos tanto na angina (Capítulo 71) como na insuficiência cardíaca. A ivabradina, que é um inibidor de corrente I_f no nó sinusal, reduz a frequência cardíaca, é um agente antianginoso eficaz entre 2,5 a 7,5 mg duas vezes ao dia, e é seguro em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda. Os nitratos aliviam a angina, mas sozinhos não têm valor comprovado na insuficiência cardíaca crônica. Os bloqueadores de canais de cálcio devem ser geralmente evitados na insuficiência cardíaca, porque eles possuem ação inotrópica negativa e causam edema periférico; somente a anlodipina mostrou não ter efeito adverso na sobrevida. A trimetazidina, ranolazina e nicorandila são agentes antianginosos que estão disponíveis em determinados países; sua segurança em pacientes com insuficiência cardíaca é incerta. A revascularização percutânea cirúrgica (Capítulo 74) também tem valor em aliviar a angina em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca (ver adiante).

Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial (Capítulo 64) pode ser a causa de ou uma consequência da insuficiência cardíaca em um paciente que apresenta fibrilação atrial e uma frequência ventricular elevada, e a distinção pode ser difícil, porque a fibrilação atrial prolongada pode, especialmente, levar a uma cardiomiopatia relacionada com a frequência. A tireotoxicose (Capítulo 233) e a doença valvar mitral (Capítulo 75), especialmente estenose, devem ser excluídas. O abuso de álcool também deve ser considerado. Os β-bloqueadores e a digoxina são administrados para controlar a frequência ventricular. O paciente deve ser supervisionado com atenção após o início dessas medicações, pois a disfunção subjacente do nó sinusal pode agravar o risco de bradicardia. A menos que o paciente se apresente de maneira emergencial com sintomas ou sinais da insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica ou hipertensão, há pouca ou nenhuma evidência para apoiar a estratégia para a restauração do ritmo sinusal em vez de controlar a frequência ventricular na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca (Capítulo 64).[18] A ablação e estimulação do nó atrioventricular podem ser necessárias para

controlar a frequência ventricular (Capítulo 66). O uso de ablação por cateter para curar a fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca é promissor, entretanto essa abordagem não é recomendada rotineiramente (Capítulo 66). Há uma forte indicação para a profilaxia de tromboembolismo com varfarina nos pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial (Capítulo 64).

Asma e Obstrução Reversível das Vias Aéreas

A asma é uma contraindicação para o uso de um β-bloqueador, mas a maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88) pode tolerar um β-bloqueador. A congestão pulmonar pode imitar a doença pulmonar obstrutiva. A administração sistêmica de um corticosteroide para tratar a obstrução reversível das vias aéreas pode causar retenção de sódio e de água e exacerbar a insuficiência cardíaca, enquanto a terapia por inalação é mais bem-tolerada.

Diabetes Melito

O diabetes melito é discutido com detalhes em outros capítulos (Caps. 236 e 237). A prevalência e a incidência de diabetes melito são altas na insuficiência cardíaca, e o risco de desenvolver diabetes tipo 2 pode ser reduzido pelos inibidores da ECA e os BRAs. Tratamento com β-bloqueadores não é contraindicado e traz benefícios para pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca. As tiazolidinedionas causam retenção de sódio e água, podem levar a uma descompensação e não são recomendadas em pacientes com ou em risco de insuficiência cardíaca. A metformina pode causar acidose lática e não é recomendada em pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Função Anormal da Tireoide

Tanto a tireotoxicose como o hipotireoidismo podem causar insuficiência cardíaca (e a tireotoxicose pode causar a fibrilação atrial, a qual pode precipitar a insuficiência cardíaca). A amiodarona pode, também, induzir tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo, e o diagnóstico deste último é particularmente difícil. O risco de disfunção da tireoide pode ser menor do que com o antiarrítmico, porém o uso dessa medicação aumenta a mortalidade na insuficiência cardíaca grave e deve ser evitado em pacientes no estágio C ou D, ou com insuficiência cardíaca recentemente descompensada.

Gota

A hiperuricemia e a gota (Capítulo 281) são comuns na insuficiência cardíaca e podem ser causadas ou agravadas pelo tratamento com diuréticos. A alopurinol pode prevenir a gota, as crises são mais bem-tratadas com colchicina, esteroides orais ou esteroides intra-articulares em vez do uso de AINEs.

Disfunção Renal

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca tem uma taxa de filtração glomerular reduzida. Os inibidores da ECA, os BRAs e os antagonistas da aldosterona frequentemente causam uma redução pequena na taxa de filtração glomerular e um aumento nos níveis séricos de ureia e creatinina, os quais, se de pequena magnitude, não devem levar à descontinuação do tratamento. Aumentos acentuados na ureia e na creatinina, no entanto, devem despertar a suspeita de estenose da artéria renal

subjacente (Capítulo 127). A disfunção renal pode, também, ser causada pela depleção de sódio e água, levando à hipovolemia (p. ex., devido à diurese excessiva, diarreia e vômito) ou hipotensão. Os agentes nefrotóxicos, tais como os AINE, são, também, uma causa comum de disfunção renal na insuficiência cardíaca.

Obstrução Prostática

Na doença prostática (Capítulo 131), um inibidor da 5α-redutase pode ser preferível a um antagonista α-adrenoceptor, que pode causar hipotensão e retenção de sal e água. A obstrução prostática também deve ser considerada em pacientes do sexo masculino com piora da função renal.

Anemia

Uma anemia normocítica e normocrômica (Capítulo 161) é também comum na insuficiência cardíaca, em parte por causa da alta prevalência da disfunção renal. A desnutrição e a perda de sangue podem também contribuir. O tratamento com ferro intravenoso com 200 mg de carboximaltose férrica aumenta a qualidade de vida e reduz os sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca classe II ou II com deficiência de ferro, sem efeitos adversos.[19]

Depressão

A depressão (Capítulo 404) é comum em pacientes com insuficiência cardíaca, talvez devido, em parte, ao transtorno do eixo hipotalâmico-hipofisário e a outras vias neuroquímicas, ou como consequência de isolamento social e adaptação à doença crônica. A depressão está associada à pior condição funcional, adesão reduzida ao tratamento e mau prognóstico. Tanto as intervenções psicossociais como o tratamento farmacológico são úteis. Acredita-se que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina sejam os agentes farmacológicos mais bem-tolerados, enquanto os antidepressivos tricíclicos devam ser evitados por causa de suas ações anticolinérgicas e potenciais para produzir arritmias.

Câncer

Muitos fármacos anticancerígenos, particularmente as antraciclinas, ciclofosfamida e trastuzumab, podem causar dano miocárdico e insuficiência cardíaca, como também a radioterapia mediastinal. A constrição pericárdica pode ser um resultado da radioterapia prévia, e o envolvimento pericárdico maligno pode causar efusão e tamponamento (Capítulo 77).

Dispositivos Cardíacos e Cirurgia

Cardiodesfibriladores Implantáveis

Quase a metade dos pacientes com insuficiência cardíaca morre subitamente, principalmente como consequência de uma arritmia ventricular. O risco relativo de morte súbita, em oposição à morte decorrente da insuficiência cardíaca progressiva, é maior em pacientes com insuficiência cardíaca leve. Em pacientes com insuficiência cardíaca mais avançada, as mortes por insuficiência progressiva do coração são relativamente mais comuns. Os fármacos antiarrítmicos não mostraram melhora de sobrevida na insuficiência cardíaca, mas os cardiodesfibriladores implantáveis (CDIs)

(Capítulo 66) reduzem o risco de morte em pacientes selecionados após infarto do miocárdio (Capítulo 73) e melhoram a sobrevida nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca classe II-III e disfunção sistólica que foram tratados com a mais adequada terapia clínica.[20,21] Todos os pacientes portadores da insuficiência cardíaca classe II e classe III, independente da etiologia, com FEVE de 35% ou menos devem ser considerados candidatos para implante de CDI desde que não tenham outras condições que limitem muito a sua expectativa de vida (*i.e.*, ter uma sobrevida antecipada de pelo menos um ano) ou qualidade de vida.

Terapia de Ressincronização Cardíaca

Aproximadamente 30% dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca têm prolongamento substancial da duração do QRS no eletrocardiograma de superfície, que é um marcador da ativação elétrica anormal da contratilidade do ventrículo esquerdo, levando a uma contração dissincrônica, esvaziamento ventricular menos eficiente e, frequentemente, regurgitação mitral. O acoplamento atrioventricular pode ser também anormal, refletido por um intervalo PR prolongado, assim como a sincronia interventricular. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) com marca-passo atriobiventricular ou multissítio otimiza o acoplamento atrioventricular e melhora a sincronização da contração cardíaca. Em alguns pacientes com disfunção sistólica acentuada (FEVE ≤ 35%), sintomas graves (classe funcional III ou IV) e um amplo QRS (120 milissegundos ou mais, geralmente manifesto com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo), a TRC melhora a função de bomba, reduz a insuficiência mitral, alivia os sintomas e prolonga significativamente a capacidade do exercício. A TRC reduz a mortalidade ou a internação hospitalar em tais pacientes (Tabela 59-1) em mais de 35%,[21] e em um ensaio clínico foi também responsável pela redução do risco de morte por qualquer causa em 36%.[21] Muitos outros desfechos, incluindo qualidade de vida, também apresentaram melhoras. A combinação de TRC mais um CDI também reduz a mortalidade por todas as causas em 25% dos pacientes com uma FEVE de <30%, um QRS de >120 milissegundos e classe funcional II ou III de insuficiência cardíaca.[22] Em pacientes com sintomas de classe I e II da New York Heart Association (NYHA), uma FEVE de 30% ou menos e uma duração de QRS de 130 milissegundos ou mais, TRC (mais um CDI) melhorou a função ventricular e reduziu o risco de agravamento da insuficiência cardíaca, quando comparado ao CDI isoladamente (Tabela 59-1); esse efeitos foram mais evidentes em indivíduos com um QRS de 150 milissegundos ou mais. A TRC não reduz o risco de morte nesta população que apresenta mortalidade relativamente baixa.[23]

O debate atual é se os demais pacientes irão beneficiar-se da TRC ou não. A TRC parece ser benéfica em pacientes com ritmo sinusal, classe I ou II, FEVE de 30% ou menos, uma morfologia de bloqueio de ramo esquerdo e um QRS com duração de pelo menos 130 milissegundos. A combinação de uma TRC mais um CDI melhora a função ventricular e reduz o risco de descompensação da insuficiência cardíaca quando comparada ao CDI isoladamente (Tabela 59-1), especialmente em pacientes com um QRS de ≥150 milissegundos.[23] A TRC não tem se mostrado útil em pacientes com dissincronia ecocardiográfica e com QRS estreito (<120 milissegundos).

Se os pacientes com bloqueio de ramo direito e fibrilação atrial são ajudados pela TRC ainda é incerto. Não há ainda nenhum consenso se TRC sozinha ou o CDI deva ser usado.

Cirurgia

Com a exceção do transplante cardíaco e de dispositivos de assistência ventricular, não há critérios geralmente aceitos para intervenção cirúrgica. O uso de procedimentos operatórios é variável entre os centros médicos e muito dependente da experiência local e do treinamento de cada cirurgião. O imageamento especializado e as avaliações hemodinâmicas detalhadas e funcionais são geralmente requeridos quando se considera qualquer paciente com insuficiência cardíaca para a cirurgia, e uma colaboração estreita entre os especialistas de referência nesses campos é essencial. A perícia coletiva nos centros cirúrgicos é muitas vezes utilizada para tomar decisões muito individualizadas sobre operar ou não e quais procedimentos serão experimentados. Os tratamentos operatórios “estabelecidos” para pacientes com insuficiência cardíaca incluem cirurgia de revascularização coronariana, correção da insuficiência mitral, cirurgia de remodelamento ventricular esquerdo (incluindo aneurismectomia), implante dos dispositivos de assistência ventricular e transplante cardíaco. As abordagens “experimentais” incluem dispositivos de restrição ventricular e transplante intramiocárdico de células.

Um estudo clínico recente não mostrou benefício (sintomas ou taxas de mortalidade ou hospitalização por causas cardíacas) na reconstrução ventricular cirúrgica. A cardiomioplastia e a ventriculectomia esquerda parcial são outras operações recém-desenvolvidas para a insuficiência cardíaca e que atualmente acredita-se que não tenham nenhum benefício.

Intervenção Coronariana Percutânea ou Cirurgia de Revascularização Coronariana

A intervenção coronariana percutânea ou a cirurgia de revascularização coronariana (Capítulo 74), quando apropriadas, são indicadas para alivio da dor anginosa. A extensão da isquemia e da viabilidade miocárdica residual podem ser determinadas por avaliações não invasivas tais como ecocardiografia com dobutamina (Capítulo 55), ressonância magnética (Capítulo 56) e tomografia por emissão de pósitrons (Capítulo 56) nos pacientes com FEVE alterada. Em pacientes com doença arterial coronariana e fração de ejeção ≤35%, a cirurgia de revascularização coronariana, juntamente com terapia clínica otimizada pode reduzir significativamente a mortalidade cardiovascular, mas não a mortalidade global em comparação com terapia clínica isoladamente.[24] Como resultado, o papel da cirurgia em tais pacientes deve ser individualizado.

Transplante Cardíaco

O transplante cardíaco (Capítulo 82) permanece como a intervenção cirúrgica mais aceita na insuficiência cardíaca. Os critérios de seleção dos pacientes geralmente focam na presença de insuficiência cardíaca refratária, ou seja, naqueles que apresentam sintomas e limitações funcionais (consumo máximo de oxigênio de menos que 10 mL/kg/min), bem como em um curso clínico e prognóstico particularmente preocupantes atribuídos a sua condição cardíaca. Esses pacientes são frequentemente

dependentes de agentes inotrópicos intravenosos e suportes mecânicos.

Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda

Em razão da escassez de doadores de órgãos, os dispositivos de assistência ventricular esquerda são utilizados como uma "ponte para o transplante" ou até mesmo como um procedimento definitivo ("terapia de destino") para alguns pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Um dispositivo de assistência ventricular pulsátil pode fornecer um limitado, porém significativo, prolongamento da sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal que são inelegíveis para transplante (Tabela 59-1). Entretanto, as taxas de sangramento, complicações trombóticas e infecciosas, disfunção mecânica com necessidade de repetição de cirurgia foram altas com esse dispositivo, considerado hoje obsoleto. Em pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal inelegíveis para transplante, um novo dispositivo de fluxo contínuo é significativamente melhor em termos de sobrevida em dois anos, sem a necessidade de cirurgia para a troca do aparelho ou acidente vascular cerebral incapacitante (46% *versus* 11%).[25]

Um estudo clínico recente não mostrou benefício (nos sintomas, mortalidade ou hospitalização por causas cardíacas) na reconstrução ventricular cirúrgica. A cardiomioplastia e a ventriculectomia esquerda parcial são outras operações recém-desenvolvidas para a insuficiência cardíaca e que atualmente acredita-se que não tenham nenhum benefício.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Preservada (Disfunção Diastólica)

Embora todos os pacientes com insuficiência cardíaca compartilhem um conjunto de sinais e sintomas, capacidade física comprometida e qualidade de vida reduzida, alguns têm uma FEVE preservada (geralmente acima de 40% ou 50%) e, considera-se que muitos tenham disfunção diastólica (Capítulo 58). A insuficiência cardíaca diastólica muitas vezes tem uma causa diferente daquela da insuficiência cardíaca sistólica e melhor sobrevida (Caps. 52, 58 e 60), mas, às vezes, é simplesmente a manifestação precoce do que evoluirá na insuficiência cardíaca com uma FEVE reduzida. A distinção é importante, contudo, porque a maioria dos ECR que gerou a evidência para o tratamento da insuficiência cardíaca incluiu apenas os pacientes com FEVEs reduzidas (Tabela 59-1). O tratamento dos distúrbios cardiovasculares subjacentes e de outras comorbidades que contribuem para os estágios C e D sintomáticos da insuficiência cardíaca com FEVE preservada, como hipertensão, isquemia miocárdica e diabetes, é crítico assim como nos estágios A e B (ver anteriormente). Em pacientes com fibrilação atrial, controlar a frequência ventricular com um β-bloqueador ou um bloqueador de canais de cálcio limitador de frequência (ou restauração do ritmo sinusal) é particularmente importante (Capítulo 64). Os diuréticos são usados empiricamente para tratar a retenção de sódio e água, de acordo com os mesmos princípios para a insuficiência cardíaca com FEVE reduzida. Em um estudo clínico com pacientes com uma FEVE acima de 40% (média de 54%), o tratamento com o BRA candesartan diminuiu o risco de internação por insuficiência

cardíaca, mas não melhorou a sobrevida ou o resultado composto de morte cardiovascular ou internação por agravamento da insuficiência cardíaca. Em um estudo mais recente com pacientes com uma FEVE de 45% ou mais (média de 60%), o BRA irbesartan não teve efeito benéfico, aumentando a suspeita de que o benefício do candesartan visto no estudo anterior foi maior em pacientes com disfunção sistólica limítrofe (*i.e.*, FEVE de 40%-50%).[26] Estudos menores em pacientes com ritmo sinusal têm mostrado que os bloqueadores do canal de cálcio verapamil ou o bloqueador β-adrenérgico não seletivo propranolol podem melhorar os sintomas e a capacidade do exercício em pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE preservada, possivelmente por reduzirem a frequência cardíaca e, deste modo, aumentar a duração do enchimento diastólico ventricular esquerdo, bem como por aumentarem diretamente o relaxamento miocárdico. Não há, no entanto, nenhum ECR atual no qual esses fármacos resolutivamente reduziram a mortalidade e morbidade em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e FEVE preservada. Assim, o tratamento atualmente objetiva aliviar os sintomas.

Insuficiência Cardíaca Devido à Cardiopatia Valvar

A insuficiência cardíaca também pode originar-se de uma doença valvar regurgitante e estenótica (Capítulo 75). Às vezes, pode ser difícil determinar se a regurgitação mitral é primária ou secundária em um paciente portador de insuficiência cardíaca e dilatação ventricular esquerda, embora uma história prévia de doença valvar conhecida ou febre reumática possa sugerir um problema valvar primário. O objetivo do tratamento da doença valvar primária é a prevenção da insuficiência cardíaca por reparo cirúrgico ou substituição da valva ou das valvas enfermas (Capítulo 75). O desenvolvimento da insuficiência cardíaca manifesta é um sinal ameaçador, exigindo às vezes substituição emergencial da valva (p. ex., estenose aórtica), mas, às vezes, indicando que a substituição da valva pode não ser possível (p. ex., por causa da hipertensão pulmonar grave).

Estenose Aórtica

A avaliação da valva aórtica (Capítulo 75) pode ser difícil em pacientes com sistólica ventricular esquerda diminuída. Tais pacientes podem apresentar débito cardíaco insuficiente para gerar um grande gradiente através de uma valva estenótica grave. Por outro lado, uma valva aórtica calcificada e degenerada, mas não estenótica, pode apresentar-se simplesmente estenosada por não se abrir normalmente em pacientes com débito cardíaco muito baixo. Uma área valvar calculada fornece melhor avaliação da gravidade da estenose aórtica nesse pacientes. A ecocardiografia de estresse (Capítulo 55) pode ajudar a avaliar o potencial para recuperação ventricular após o alívio da estenose aórtica. Deve-se considerar o fato de a isquemia miocárdica concomitante da doença arterial coronariana também poder estar contribuindo para uma depressão reversível da função sistólica. A substituição da válvula transcateter é uma nova técnica promissora para pacientes com estenose aórtica e que apresentam alto risco de complicações cirúrgicas.

Regurgitação Mitral

A regurgitação mitral pode ser uma causa primária ou uma manifestação secundária em um paciente com insuficiência cardíaca e dilatação ventricular esquerda (Capítulo 75). A cirurgia às vezes resultará na melhora clínica, mas alguns pacientes com disfunção ventricular esquerda avançada não obterão benefício substancial (p. ex., cirurgia da válvula mitral em paciente com regurgitação mitral grave de longa data). O reparo valvar ou anuloplastia pode, no entanto, ser benéfico em alguns pacientes cuidadosamente selecionados com regurgitação mitral secundária ou exacerbada pela dilatação ventricular esquerda. O reparo da válvula é geralmente preferível a sua substituição.

Insuficiência Cardíaca Devido à Cardiomiopatia Não Isquêmica

Os pacientes com insuficiência cardíaca e artérias coronárias normais devem ser avaliados para possíveis causas reversíveis. A hipertensão não tratada atualmente é uma causa rara de cardiomiopatia dilatada nos Estados Unidos. Entretanto, ela já foi uma causa importante naquele país e ainda permanece importante em muitas outras partes do mundo. As cardiomiopatias infiltrativas (p. ex., hemocromatose, amiloide, sarcoide) e arterite às vezes possuem terapias específicas (Caps. 60, 95, 194 e 219). A doença de Chagas (Capítulo 355) deve ser considerada em pacientes de áreas endêmicas. Álcool e outras toxinas (p. ex., agentes quimioterápicos) são outras causas reconhecidas da cardiomiopatia dilatada. A cardiomiopatia dilatada pode também se desenvolver no período periparto. Muitos casos de cardiomiopatia dilatada não isquêmica são comumente classificadas como idiopáticas (*i.e.*, nenhuma etiologia específica pode ser determinada), embora muitos possam ter uma origem genética, especialmente se há um histórico familiar positivo. Independente da etiologia, pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica devem ser tratados da mesma forma que pacientes com o ventrículo esquerdo dilatado e pouco contrátil, que é um resultado da doença arterial coronariana.

Insuficiência Cardíaca Devido à Cardiomiopatia Hipertrófica

A insuficiência cardíaca pode originar-se em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica por causa da disfunção diastólica predominante, insuficiência mitral associada ou do desenvolvimento da disfunção sistólica. O manejo da cardiomiopatia hipertrófica e suas complicações é frequentemente muito diferente do manejo da cardiomiopatia dilatada (Capítulo 60), enfatizando, deste modo, o valor da ecocardiografia na avaliação do paciente com insuficiência cardíaca.

Insuficiência Cardíaca Descompensada e Edema Pulmonar

O grupo de pacientes que têm insuficiência cardíaca inclui aqueles que desenvolvem insuficiência cardíaca como uma consequência de outro evento cardíaco, geralmente um infarto do miocárdio, e aqueles que apresentam uma primeira descompensação, secundária a uma disfunção cardíaca assintomática e que não foi reconhecida previamente (pacientes anteriormente no estágio B, uma transição com implicações

prognósticas profundas). No entanto, por causa das frequentes recorrências, a maioria dos episódios de descompensação ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a qual piorou devido à progressão natural inevitável da síndrome, secundária a um evento cardíaco concomitante (p. ex., arritmia), ou não cardíaco (p. ex., pneumonia), ou como consequência de uma razão evitável, como a não aderência ao tratamento ou o uso de um agente que pode alterar a função renal. Embora não seja sempre identificado, a procura de um fator precipitante reversível é um aspecto importante do plano de terapia inicial (Tabela 59-7).

Tabela 59-7

Algumas causas comuns precipitantes de insuficiência cardíaca

Algumas causas comuns precipitantes de insuficiência cardíaca
Isquemia ou infarto do miocárdio
Fibrilação atrial ou outras taquicardias supraventriculares
Hipertensão não controlada
Doença valvar
Taquicardia ventricular
Embolia pulmonar
Doença pericárdica
Sepse
Anemia
Descumprimento das recomendações nutricionais e médicas
Efeitos farmacológicos adversos
Hipertireoidismo ou hipotireoidismo

De Kimmelstiel CD, DeNofrio D, Konstam MA. Heart failure. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine,* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:360.

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda requer internação hospitalar, especialmente se o edema pulmonar estiver presente. Ao contrário da insuficiência cardíaca crônica, dados de ECR geralmente não são disponíveis para guiar uma terapia eficaz em pacientes portadores de insuficiência cardíaca descompensada. Os principais objetivos do manejo desse grupo heterogêneo de pacientes são aliviar os sintomas, o mais importante dos quais é a dispneia extrema, e manter ou restaurar a perfusão vital do órgão. Uma injeção intravenosa de um diurético de alça (p. ex, furosemida, 50 a 100 mg intravenosa em *bolus* duas vezes ao dia, ou 10 mg por hora de infusão intravenosa contínua, titulado de acordo com a resposta sintomática[27], a redução do edema e a função renal) e oxigênio em pacientes hipoxêmicos são os tratamentos fundamentais de primeira linha. Um opiáceo intravenoso também pode

ser administrado para aliviar a ansiedade e o desconforto. A ventilação não invasiva usando uma máscara bem-ajustada para fornecer uma ventilação com pressão positiva reduz o desconforto respiratório e os distúrbios metabólicos mais rapidamente do que a terapia-padrão com oxigênio, mas não tem reduzido a mortalidade em curto prazo.[28] Uma infusão intravenosa de nitrato (p. ex., infusão intravenosa contínua de 20 a 200 μg/mm de nitroglicerina, titulada de acordo com a resposta sintomática e medições hemodinâmicas, particularmente pressão arterial) é também valiosa em pacientes com uma pressão arterial sistólica de 100 mm Hg ou mais (Fig. 59-2). A nesiritida intravenosa (BNP humano na dose de 2,0 μg/kg em *bolus* seguido por infusão contínua de 0,01 a 0,03 μg/kg/min, titulada de acordo com a resposta sintomática e medidas hemodinâmicas, particularmente pressão arterial) pode reduzir a pressão capilar pulmonar (pressão de encunhamento) mais prontamente que a nitroglicerina intravenosa, mas o efeito dessa terapia de curto prazo em outros desfechos clínicos é controverso. Nos pacientes com excesso de volume e com insuficiência cardíaca grave não responsiva a diuréticos, a ultrafiltração é uma opção nos centros médicos especializados.

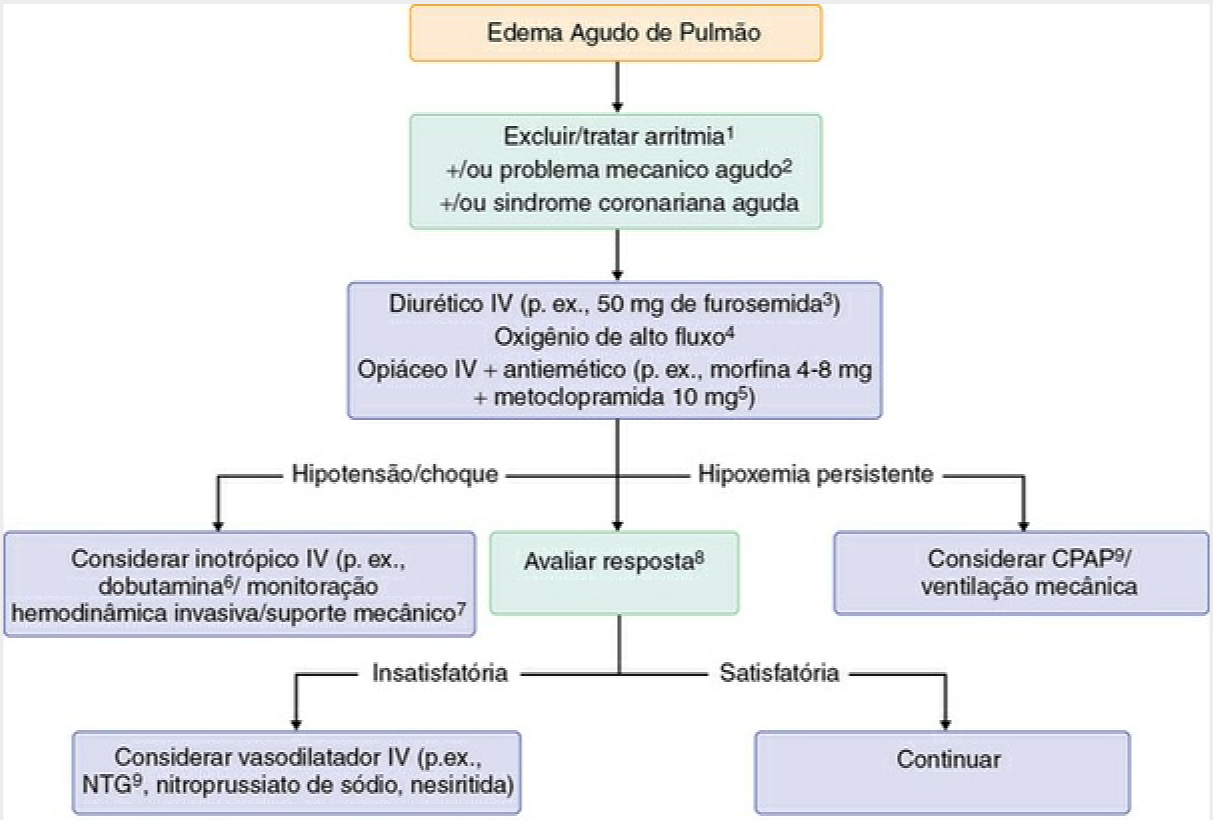

[1] Arritmia causal (p.ex., taquicardia ventricular). Pode ser difícil determinar se a fibrilação atrial é a causa primária do edema agudo de pulmão ou secundária a ele. O ECG é essencial para a investigação.

[2] Distúrbios mecânicos agudos incluem ruptura de septo interventricular e ruptura de músculo papilar. Suporte mecânico (p.ex., balão intra-aórtico) e cirurgia de urgência devem ser considerados. Um ecocardiograma deve ser realizado o mais rápido possível, principalmente naqueles pacientes sem diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca ou outra condição cardíaca relevante (p.ex., infarto agudo do miocárdio ou doença valvar prévia).

[3] A dose do diurético depende do uso prévio desta medicação e da função renal do paciente – uma dose menor pode ser suficiente caso a função renal seja normal e não haja uso prévio de diurético.

[4] O oxigênio leva a um aumento na resistência vascular sistêmica e redução da frequência e do débito cardíaco e deve ser administrado somente em pacientes com hipoxemia.

[5] Considerar caso o paciente esteja agitado, estressado ou com dor; pode causar depressão respiratória, e a dose deve ser reduzida em pacientes muito idosos.

[6] Infusão intravenosa de dobutamina pode ser iniciada na dose de 2,5μg/kg/min, dobrando a dose a cada 15 minutos de acordo com a resposta e tolerância (aumento da dose geralmente limitado por taquicardia excessiva, arritmias ou isquemia). Uma dose acima de 20μg/kg/min raramente é necessária.

[7] P. ex., balão intra-aórtico.

[8] Melhora nos sintomas e na perfusão periférica e débito urinário adequado – o paciente deve ser monitorado cuidadosamente, e geralmente ocorre uma resposta dentro de 30 minutos. Sondagem vesical de demora pode ajudar na monitoração do débito urinário.

[9] Pressão positiva aérea contínua (CPAP) é importante nos casos de edema agudo de pulmão grave, especialmente se associado a hipoxemia. Intubação endotraqueal e ventilação mecânica devem ser consideradas em pacientes com hipoxemia persistente e fadiga respiratória.

[10] Nitroglicerina (NTG) intravenosa deve ser iniciada na dose de 10μg/min e a dose dobrada a cada 10 minutos de acordo com a resposta e tolerância (geralmente o aumento da dose é limitado por hipotensão). Doses acima de 100 μg/min raramente são necessárias.

FIGURA 59-2 Abordagem ao paciente com edema agudo de pulmão. ECG = electrocardiograma.

Em pacientes com hipotensão acentuada ou outra evidência de hipoperfusão de órgão, um agente inotrópico tal qual a dobutamina (infusão intravenosa contínua de 2,5 a 25 μg/kg/mm, titulada de acordo com a resposta hemodinâmica e frequência cardíaca e indução de arritmias e isquemia miocárdica) ou um inibidor da fosfodiesterase (p. ex., milrinona) deve ser considerado, todavia, nenhum tratamento demonstrou reduzir a mortalidade em pacientes internados. Em alguns países, o sensibilizador de cálcio levosimendana está também disponível para uso nesses pacientes. Em geral, os agentes inotrópicos potentes devem ser usados num quadro cardíaco monitorado na dose mais baixa, clinicamente efetiva e com duração mais

curta possível (Capítulo 107). Embora haja dados limitados apoiando um benefício, a dopamina em dose baixa (infusão de 2,5 μg/kg/min) pode ser administrada numa tentativa de melhorar a função renal. Os pacientes com hiponatremia grave podem se beneficiar com antagonista tolvaptan da arginina vasopressina (15 a 60 mg via oral, uma vez ao dia).

Em muitos pacientes gravemente doentes, o suporte mecânico (p. ex., balão intra-aórtico) pode ser também considerado (Capítulo 107). O objetivo do tratamento é manter a circulação do paciente e a função vital do órgão até que o próprio coração do paciente se recupere ou um procedimento operatório definitivo possa ser realizado. (p. ex., o transplante ou o implante permanente de um dispositivo de assistência ventricular).

Em pacientes internados, o planejamento para a alta e o manejo subsequente para reduzir o risco de reinternação são importantes. Deve-se, em condições ideais, identificar um regime diurético oral eficaz e atingir a estabilidade volêmica e bioquímica. Acredita-se que essa otimização da volemia e do estabelecimento de um regime de medicação oral estável, antes da alta, reduz o risco de reinternação precoce. O tratamento com um inibidor da ECA, β-bloqueador e BRA ou antagonista da aldosterona, quando apropriado, deve ser, também, iniciado, e a posologia crescente deve ser executada no paciente estabilizado antes da sua alta. O acompanhamento ambulatorial desses pacientes deve ser agendado para assegurar que tratamentos que não foram iniciados o sejam após a alta hospitalar, e que a dose de cada fármaco seja aumentada, quando tolerado, até a meta adequada.

Acompanhamento do Paciente Ambulatorial

A chave do acompanhamento bem-sucedido é a monitoração cuidadosa dos sintomas clínicos e do peso do paciente, o que, muitas vezes, implica entrevistar não somente o paciente, mas também os membros da família que podem estar mais cientes das mudanças do estado do paciente do que ele próprio (consulte Organização de Assistência Médica, anteriormente). A continuidade dos cuidados médicos e as mudanças aparentes do paciente internado em relação ao quadro do paciente ambulatorial são aspectos cruciais para um manejo mais adequado. Os pacientes com insuficiência cardíaca avançada e aqueles que necessitam de hospitalização frequente requerem manuseio especial. Os programas que fornecem suporte por telefone sobre o peso e sintomas diários podem detectar um agravamento a tempo de se intervir antes da necessidade de hospitalização. Embora esses programas possam ser caros, várias avaliações concluíram que eles são custo-efetivos. Uma vez que o manejo desses pacientes exige experiência e competência muito grandes, as clínicas e os programas especializados em insuficiência cardíaca foram desenvolvidos e podem fornecer benefício adicional quando comparados com os cuidados médicos tradicionais.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca é ruim, a despeito dos avanços no tratamento. Dos pacientes que sobrevivem à fase aguda da insuficiência cardíaca,

somente 35% dos homens e 50% das mulheres estarão vivos depois de cinco anos. Embora seja difícil predizer o prognóstico nos pacientes individuais, os pacientes com sintomas em repouso (classe IV) têm uma taxa de mortalidade anual de 30% a 50%, os pacientes que são sintomáticos com atividade leve (classe III) têm taxas de mortalidade de 10% a 20% anualmente, e os pacientes com sintomas somente com atividade moderada (classe II) têm uma taxa de mortalidade anual de 5% a 10%. As taxas de mortalidade são mais altas em pacientes idosos, homens e em pacientes com uma FEVE reduzida ou doença arterial coronariana subclínica.

Considerações do fim da vida

Embora predizer a trajetória da doença em pacientes com insuficiência cardíaca avançada seja sabidamente difícil, isso às vezes é aparente quando um paciente progride para a insuficiência cardíaca terminal, comumente associada à insuficiência renal. Nessas circunstâncias, o conhecimento da equipe médica sobre os cuidados médicos paliativos pode ser especialmente útil (Capítulo 3). Sites úteis fornecendo informações para cuidados paliativos relevantes na insuficiência cardíaca estão disponíveis (www.goldstandardsframework.nhs.uk/e www.palliativecarescotland.org.uk/assets/files/AR%2031%20March%202009.pdf). As medicações tais como opiáceos parenterais (com um antiemético) e benzodiazepínicos podem ser particularmente úteis para o alívio da dispneia, ansiedade e dor que se origina de ascite, congestão hepática, edema dos membros inferiores e os pontos de pressão. Nesse estágio da doença, pode ser apropriado discutir a retirada do tratamento-padrão, desativação do CDI para evitar descargas elétricas indesejáveis e desagradáveis e uma ordem de "não ressuscitar" se o paciente e outras pessoas envolvidas na assistência médica dele concordarem que o "tratamento de conforto" é adequado. Neste ponto, a assistência multidisciplinar paliativa (*hospice care*) pode ser indicada para alguns pacientes.

Perspectivas

A descoberta de células-tronco pluripotentes primitivas que têm o potencial de se diferenciar em tecido contrátil gerou um otimismo sobre o transplante em pacientes com função sistólica alterada. A estimulação de uma pequena população de células-tronco residentes no miocárdio de um adulto pode, também, ser possível.

Grau A

1. Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moyé, L. A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327:669–677.
2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development

of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992; 327:685–691.
3. Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003; 349:1893–1906.
4. Dargie, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357:1385–1390.
5. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316:1429–1435.
6. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325:293–302.
7. Granger, C. B., McMurray, J. J., Yusuf, S., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362:772–776.
8. Cohn, J. N., Tognoni, G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345:1667–1675.
9. McMurray, J. J., Östergren, J., Swedberg, K., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003; 362:767–771.
10. Packer, M., Coats, A. J., Fowler, M. B., et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344:1651–1658.
11. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341:709–717.
12. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348:1309–1321.
13. Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364:11–21.
14. The Digitalis Investigation Group. The effects of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997; 336:525–533.
15. Taylor, A. L., Ziesche, S., Yancy, C., et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 351:2049–2057.
16. Sochalski, J., Jaarsma, T., Krumholz, H. M., et al. What works in chronic care management: the case of heart failure. *Health Aff (Millwood)*. 2009; 28:179–189.
17. O'Connor, C. M., Whellan, D. J., Lee, K. L., HF-ACTION Investigators, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301:1439–1450.

18. Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358:2667–2677.
19. Anker, S. D., Comin Colet, J., Filippatos, G., et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361:2436–2448.
20. Bardy, G. H., Lee, K. L., Mark, D. B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352:225–237.
21. Cleland, J. G., Daubert, J. C., Erdmann, E., et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352:1539–1549.
22. Tang, A. S., Wells, G. A., Talajic, M., et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 363:2385–2395.
23. Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S., et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009; 361:1329–1338.
24. Velazquez, E. J., Lee, K. L., Deja, M. A., for the STICH Investigators, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011; 364:1607–1616.
25. Slaughter, M. S., Rogers, J. G., Milano, C. A., et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009; 361:2241–2251.
26. Massie, B. M., Carson, P. E., McMurray, J. J., I-PRESERVE Investigators, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008; 359:2456–2467.
27. Felker, G. M., Lee, K. L., Bull, D. A., et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 364:797–805.
28. Weng, C. L., Zhao, Y. T., Liu, Q.h., et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010; 152:590–600.

Leituras sugeridas

Joynt, K. E., Orav, E. J., Jha, A. K. The association between hospital volume and processes, outcomes, and costs of care for congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 2011; 154:94–102. *Os estudos são associados aos melhores resultados, porém com um custo mais elevado.*

McMurray, J. J.V. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 362:32–42. *Revisão concisa.*

Weintraub, N. L., Collins, S. P., Pang, P. S., et al. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122:1975–1996. *Diretrizes.*

Doenças do miocárdio e do endocárdio

William Mckenna and Perry Elliott

Doenças do miocárdio

Uma significativa minoria de casos de insuficiência cardíaca resulta de doenças hereditárias (genéticas) ou não hereditárias (adquiridas), que podem se estabelecer no coração ou podem ser doenças multissistêmicas. O termo *cardiomiopatia* refere-se às doenças do miocárdio no qual o músculo do coração é estrutural e funcionalmente anormal na ausência da doença arterial coronariana (Capítulo 73), hipertensão (Capítulo 67), doença valvular (Capítulo 75) ou doença cardíaca congênita (Capítulo 69) suficiente para causar a doença do miocárdio observada. As cardiomiopatias são classificadas de acordo com a morfologia ventricular e a fisiopatologia em quatro tipos principais: cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva e cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica (CVDA) (Tabela 60-1; Fig. 60-1). As doenças que não se encaixam nesses grupos (tais como fibroelastose endocárdica e miocárdio não compactado de ventrículo esquerdo) são denominadas *cardiomiopatias não classificadas*. Podem existir fenótipos misturados; por exemplo, pacientes com cardiomiopatias hipertróficas e dilatadas frequentemente têm uma fisiologia ventricular esquerda restritiva ou desenvolvem dilatação ventricular.

Tabela 60-1

Perfis da doença miocárdica

	HIPERTRÓFICA	DILATADA	RESTRITIVA	CVDA
Causas	Genética (Tabela 60-2)	Miocardite (Tabela 60-4) Metabólica/endócrina Genética (Tabela 60-2)	Doenças infiltrativas ou de armazenamento (Tabela 60-8) Endomiocárdica (p. ex., carcinoide de Löffler) Genética (Tabela 60-2)	Genética (Tabela 60-2)
Fração de ejeção	Aumentada	Reduzida	25-50%	Normal até o estágio final 30% doença VE regional
Ventricular esquerda	Normalmente diminuída	Aumentada	Normal	Normal até o estágio final
Dimensão diastólica final				Ventrículo direito dilatado
Espessura da parede ventricular esquerda	Aumentada	Normal	Normal ou moderadamente aumentada	Normal
Tamanho atrial	Aumentada	Aumentada	Aumentada; pode ser massiva	Átrio esquerdo normal; direito dilatado na doença grave
Doença valvular	Regurgitação mitral (MAS)	Mitral (funcional); regurgitação tricúspide nos estágios finais	Regurgitação mitral e tricúspide, raramente grave	Regurgitação tricúspide na doença grave
Sintomas comuns	Dispneia; dor torácica, síncope Final: ortopneia, DNP	Dispneia, fadiga Final: ortopneia, DNP	Dispneia Final: ortopneia, DNP, insuficiência cardíaca direita	Palpitações, síncope Final: insuficiência cardíaca direita
Arritmia	Fibrilação atrial, taquicardia ventricular; bloqueio de condução em PRKAG2, mitocondrial; doença de Fabry	Taquiarritmias ventriculares; bloqueio cardíaco da doença de Chagas, miocardite da célula gigante, laminopatias	Fibrilação atrial; bloqueio de condução na sarcoide, amiloidose, desminopatia	Ectopia e taquicardia ventricular

CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; VE = ventricular esquerdo; SAM = movimento anterior sistólico da válvula mitral; DNP = dispneia noturna paroxística.

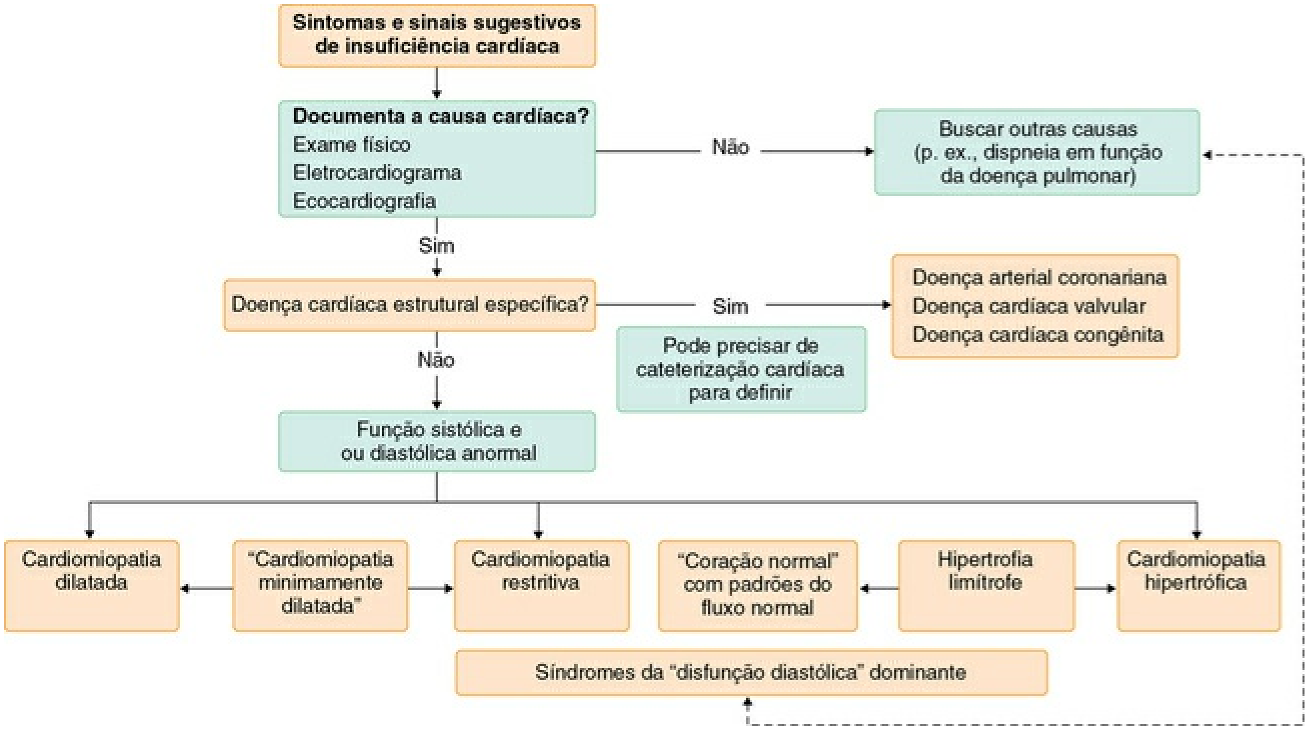

FIGURA 60-1 Abordagem inicial para classificação da cardiomiopatia. A avaliação dos sintomas ou sinais consistentes com a insuficiência cardíaca inclui a confirmação de que eles podem ser atribuídos à causa cardíaca. Embora essa conclusão seja, muitas vezes, aparente no exame físico de rotina e da eletrocardiografia, a ecocardiografia serve para confirmar a doença cardíaca e dá pistas para a presença de outras doenças cardíacas, como as anormalidades focais, sugerindo a doença da válvula primária ou a doença cardíaca congênita. Tendo excluído essas condições, a cardiomiopatia geralmente é considerada como dilatada, restritiva ou hipertrófica, como mostrado na Tabela 60-1. Os pacientes com estrutura e contração cardíaca aparentemente normais podem, ocasionalmente, demonstrar os padrões do fluxo intracardíaco anormal, consistentes com a disfunção diastólica, porém também devem ser cuidadosamente avaliados para outras causas de seus sintomas. A maioria dos pacientes com a chamada disfunção diastólica também demonstram, pelo menos, os critérios limítrofes para a hipertrofia ventricular esquerda, frequentemente na configuração da hipertensão crônica e diabetes. Uma fração de ejeção moderadamente diminuída sem dilatação acentuada ou um padrão de cardiomiopatia restritiva é, às vezes, considerado como *cardiomiopatia minimamente dilatada*, que pode representar uma entidade distinta ou uma transição entre a doença aguda e crônica.

Cardiomiopatia Hipertrófica

Definição e epidemiologia

A cardiomiopatia hipertrófica é definida como uma hipertrofia ventricular esquerda não explicável na ausência de condições de carga anormal (doença valvular, hipertensão, defeitos congênitos do coração) suficiente para explicar o grau de hipertrofia. A doença ocorre em todos os grupos raciais, com uma prevalência entre 0,2% e 0,5%.

Fisiopatologia

A cardiomiopatia hipertrófica é frequentemente hereditária com uma herança autossômica dominante. As mutações nos genes da proteína contrátil sarcomérica (Tabela 60-2) são responsáveis por aproximadamente 50% a 60% dos casos. Mais de 400 diferentes mutações foram identificadas com uma variação acentuada na penetração da

doença e na expressão clínica. Um fenótipo clínico similar é visto em associação com outras doenças genéticas incomuns, incluindo a síndrome de Noonan (Capítulo 69), ataxia de Friedreich (Capítulo 429), neurofibromatose (Capítulo 426), esferocitose hereditária (Capítulo 164), doenças da cadeia respiratória, doenças de armazenamento de glicogênio (Capítulo 214) e doenças de armazenamento lisossomal (Capítulo 215) (Tabela 60-2).

Tabela 60-2

Causas genéticas da cardiomiopatia

GENE	SÍMBOLO	HERANÇA	FENÓTIPOS	FREQUÊNCIA
PROTEÍNAS SARCOMÉRICAS				
Cadeia pesada de β-miosina cardíaca	MYH7	AD	Variável: prognóstico de moderado a grave; CMH; LVNC; CMD; miopatia distal de Laing	CMH 30-40%; CMD 4-6%
Troponina T cardíaca	TNNT2	AD	CMH: alta incidência de morte súbita possível; CMD	CMH 5%; CMD 3%
Troponina I cardíaca	TNNI3	CMH, AD; CMD, AR	Pode apresentar fisiologia/cardiomiopatia restritiva; CMH; CMD	CMH 5%, CMD <1%
Troponina C cardíaca	TNNC	AD	CMD	<1%
Proteína C de ligação da miosina cardíaca	MYBPC3	AD	Início tardio da doença descrita; casos de crianças com uma hipertrofia grave também; CMD	CMH 30-40%; CMD (?)
Cadeia pesada da α-miosina cardíaca	MYH6	AD	CMD, CMH	CMD (?) 2-3%; CMH <1%
Titina	TTN	AD	CMD, CMH	CMD (?); CMH rara
Actina cardíaca	ACTC	CMD e CMH AD	CMD, LVNC, CMH	CMD <1%; CMH ≈1%
Cadeia leve da miosina essencial	MYL3	AD	CMH	(?)
Cadeia leve da miosina reguladora	MYL2	AD	CMH	≈1%
α-Tropomiosina	TPM1	AD	CMH, CMD	CMH ≈1-2%; CMD <1%
PROTEÍNAS DO DISCO Z				
Cypher/ZASP	LDB3		LVNC	
Metavinculina	VCL	AD	CMD, CMH	CMD <1-1%; CMH rara
Domínio de 3 de ligação LIM	LDB3	AD	CMD, CMH	CMD <1-1%; CMH rara
Cápsula de titina ou teletonina	TCAP	AD	CMD, CMH	CMD <1-1%; CMH <1%

Miozenina 2	MYOZ2	AD	CMH	<1%
Proteína LIM do músculo	CSRP3	AD	CMD, CMH	CMD <1%; CMH rara
PROTEÍNAS CITOESQUELÉTICAS				
Desmina	DES	AD	CMD	<1-1%
Distroglicans α e β	DAG1	NA	CMD	NA
Sarcoglicans α, β, γ e δ	SGCA, SGCB, SGCG, SGCD	SGCD AD	CMD	SGCD <1%
Caveolina-3	CAV3	AD	CMD, CMH	CMH rara
Lamina A/C	LMNA	CMD, AD; EMD2, AD; EMD3, AR; DMCM1B, AD	LVNC, CMD, CMD na distrofia muscular de Emery-Dreifuss tipos 2 e 3 (EMD2 e EMD3), CMD na distrofia muscular de cintura e membros (DMCM) 1B	CMD 4-8%
Sintrofina	SNT	NA	CMD	NA
Distrobrevina	DTN	NA	CMD	NA
Distrofina	DMD	XL	CMD na distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Becker (DMB)	(?)
PROTEÍNAS DESMOSSÔMICAS				
Placoglobina	JUP	Doença de Naxos, AR	CVDA, CVDA na doença de Naxos	Raro
Desmoplaquina	DSP	Síndrome de Carvajal, AR; CVDA, AD	CVDA, CMD na síndrome de Carvajal	CVDA 6-16%
Desmogleína 2	DSG2	AD	CVDA	12-40%
Desmocolina 2	DSC2	AD	CVDA	Rara
Placofilina-2	PKP2	AD, AR	CVDA	AD 11-43%, AR rara
RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO				
Fosfolamban	PLN	AD	CMD, CMH	CMD (?); CMH rara
PROTEÍNAS METABÓLICAS				
Proteína quinase, ativada por AMP, subunidade não catalítica γ_2	PRKAG2	AD	CMH na síndrome de Wolff-Parkinson-White	NA
α-Galactosidase A	GLA	XL	CMH na doença de Anderson-Fabry	NA
proteína 2 da	LAMP2	XL	CMH na doença de Danon	NA

membrana associada lisossômica				
OUTRAS				
Hemocromatose hereditária	HFE	AR	CMD e CMR na hemocromatose hereditária	NA
Amiloidose hereditária	TTR	AD	CMH e CMR na amiloidose hereditária	NA
Genes da via RAS-MAPK	PTPN11/RAF1/SOS1/KRAS/HRAS/BRAF/MEK1-2	AD	CMH na síndrome de Noonan e na síndrome de LEOPARD	NA
Frataxina	FRDA	AR	CMH na ataxia de Friedreich	NA

AD = autossômico dominante; AR = autossômico recessivo; CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; CMD = cardiomiopatia dilatada; CMH = cardiomiopatia hipertrófica; NA = não disponível; CMR = cardiomiopatia restritiva; XL = ligado ao X.

Patologia

Na forma comum da cardiomiopatia hipertrófica autossômica dominante, a hipertrofia miocárdica frequentemente afeta o septo interventricular mais do que outras regiões do ventrículo esquerdo. Outros padrões, incluindo concêntrico, médio ventricular (algumas vezes associados com divertículo apical ventricular esquerdo) e apical, também ocorrem. A hipertrofia ventricular direita coexistente é presente em até 17% dos casos. Os músculos papilares frequentemente são deslocados anteriormente, contribuindo assim para o movimento sistólico anterior do folheto da válvula mitral anterior em 25% dos pacientes e do folheto posterior em 10% dos casos em repouso. Frequentemente, a válvula mitral é estruturalmente anormal, com prolongamento do folheto anterior e inserção direta ocasional do músculo papilar no folheto anterior. A principal característica histológica da cardiomiopatia hipertrófica é uma tríade de hipertrofia dos miócitos, desarranjo dos miócitos e fibrose intersticial. O desarranjo dos miócitos refere-se à desorganização arquitetônica do miocárdio, com miócitos adjacentes alinhados de forma oblíqua ou perpendicular um ao outro em associação com um aumento do colágeno intersticial. A arquitetura miofibrilar dentro das células também está desorganizada. Embora o desarranjo dos miócitos ocorra na estenose aórtica, na hipertensão de longa duração e em algumas formas de doenças congênitas do coração, a presença de um desarranjo extensivo (mais de 10% dos miócitos do septo ventricular) pensa-se ser uma característica altamente específica da cardiomiopatia hipertrófica. Pequenas artérias coronarianas intramurais apresentam frequentemente displasias e são estreitas em função da parede espessa pela hiperplasia celular do músculo liso.

Fisiopatologia

A geometria ventricular anormal, parede espessa, hipertrofia dos miócitos, miócitos e desarranjo miofibrilar e fibrose do miocárdio contribuem para o dano da função distólica ventricular esquerda. O resultado final é o aumento da pressão diastólica final do

ventrículo esquerdo, sintomas de insuficiência cardíaca e a redução da tolerância à atividade física. Medidas da função sistólica global do ventrículo esquerdo são frequentemente normais, contudo uma disfunção regional do miocárdio e um dano sistólico progressivo são relativamente comuns.

Aproximadamente 25% dos pacientes têm obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, em repouso, causada pelo contato entre o folheto anterior da válvula mitral e o septo interventricular durante a sístole ventricular. Muitos pacientes sem obstrução da via de saída, em repouso, podem desenvolvê-la durante intervenções fisiológicas e farmacológicas que reduzem o volume diastólico final do ventrículo esquerdo ou aumentam a contratilidade do mesmo (p. ex., inalação de nitrato de amila, manobra de Valsava e administração inotrópica intravenosa).

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes é assintomática ou tem apenas sintomas brandos ou intermitentes. A progressão sintomática é geralmente lenta, relacionada com a idade e associada a uma deterioração gradual na função ventricular esquerda ao longo de décadas. Menos de 5% dos pacientes pode ter deterioração sintomática acelerada. Os sintomas podem se desenvolver em qualquer idade, mesmo muitos anos após a identificação de manifestações eletrocardiográficas (ECG) ou ecocardiográficas de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Ocasionalmente, a morte súbita pode ser a apresentação inicial. Entretanto, a maioria dos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica possui pouco ou nenhum sintoma, e o diagnóstico é frequentemente feito como resultado de triagem familiar ou detecção incidental de sopro cardíaco ou um ECG anormal.

Aproximadamente 20% a 30% dos adultos desenvolvem dor torácica (Caps. 50 e 71), que podem ocorrer no exercício, em repouso, à noite. A angina pós-prandial, associada com esforço brando, é típica. Dispneia média a moderada durante o exercício é relativamente comum, e alguns pacientes desenvolvem dispneia paroxística noturna que pode ser causada por isquemia do miocárdio transitória ou arritmia. Aproximadamente 20% dos pacientes têm síncope (Caps. 50 e 62) e uma proporção similar queixa-se de pré-síncope. As palpitações (Capítulo 62) são uma queixa frequente e são, em geral, atribuíveis à ectopia ventricular ou supraventricular ou a contrações cardíacas fortes. Palpitações sustentadas são geralmente causadas por taquiarritmias, mas a apresentação inicial de uma arritmia sintomática é incomum. Os pacientes com hipertrofia distal ou apical têm menos sintomas, melhor capacidade de exercício, nenhuma arritmia e bom prognóstico. Ocasionalmente, no entanto, pacientes com hipertrofia distal ou apical podem ter dor torácica refratária ou podem apresentar-se com arritmias supraventriculares preocupantes.

Diagnóstico

Um histórico familiar de três a quatro gerações pode ser obtido em todos os pacientes com um novo diagnóstico de cardiomiopatia que auxilia a determinar a probabilidade de doença hereditária e seu grau de hereditariedade. A avaliação diagnóstica inicial inclui

uma história familiar, focalizando doença ou morte cardíaca prematura, uma história médica abrangente que focaliza os sintomas cardiovasculares, um exame físico cuidadoso, um ECG de 12 derivações e um ecocardiograma bidimensional.

A avaliação geral pode fornecer um indício diagnóstico em pacientes onde a miocardiopatia hipertrófica está associada a síndromes ou doenças metabólicas. Por exemplo, a síndrome de Noonan (Capítulo 69) é caracterizada por uma baixa estatura, retardo do desenvolvimento, anormalidades cutâneas (manchas café com leite), hipertelorismo, ptose, orelhas em implantação baixa e pescoço alado. Essas características são semelhantes à síndrome LEOPARD que é menos comum. Angioceratomas, anidrose, sintomas semelhantes à síndrome de Raynaud com neuropatia, córnea verticilata, dilatação vascular da retina, *tinnitus*, diarreia e proteinúria são características típicas da doença de Fabry (Capítulo 215).

Uma avaliação clínica do sistema cardiovascular geralmente é normal. Na presença de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, o pulso arterial tem uma rápida ascensão e queda (às vezes com uma característica bifásica); o ápice do batimento é sustentado ou duplo (refletindo um impulso atrial palpável seguido por uma contração ventricular), e a ausculta irá demonstrar um sopro sistólico ejetivo que é ouvido mais intensamente na margem esternal e que irradia para a margem direita superior esternal e ápice (Capítulo 50). A maioria dos pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo também tem sopro de regurgitação mitral que resulta da insuficiência dos folhetos da válvula mitral que não são capazes de coaptação em função do movimento sistólico anterior da válvula mitral. As manobras fisiológicas e as farmacológicas, que diminuem a pós-carga ou retorno venoso (p. ex., em pé, manobra de Valsalva, inalação de nitrito de amilo) ou a contratilidade (p. ex., um batimento pós-extrassistólico), aumentam a intensidade do sopro, enquanto as intervenções que aumentam a pós-carga e o retorno venoso (p. ex., agachamento ou aperto de mão) a reduzem (Tabela 50-2, Capítulo 50). Em contraste, a maioria de pacientes que não tem obstrução do trato de ejeção ventricular esquerdo, os sinais físicos são sutis e limitados a características que refletem a contração hiperdinâmica (pulso em ascensão rápida) e complacência ventricular reduzida do lado direito (proeminente na pressão venosa jugular) e esquerdo (galope S_4, duplo batimento apical) (Capítulo 50).

Exames Diagnósticos

Mais de 90% dos pacientes têm achados eletrocardiográficos anormais, mas nenhuma alteração é específica da doença. As anormalidades mais comuns são aumento da voltagem QRS consistente com a hipertrofia ventricular esquerda, desvio do eixo para a esquerda (15% a 20%), ondas Q anormais (25% a 30%, mais comumente nas derivações inferolaterais), e alterações de segmento ST e onda T (> 50%). Um aumento isolado na voltagem do QRS sem alterações do segmento ST ou inversão de onda T é raro na miocardiopatia hipertrófica. A presença de espessamento predominantemente distal ou apical é associada à inversão de onda T gigante e negativa no traçado ECG.

A ecocardiografia bidimensional (Capítulo 55) é a base do diagnóstico por imagem,

embora a ressonância magnética (Capítulo 56) e a tomografia computadorizada (Capítulo 56) ofereçam alternativas se o ecocardiograma for de má qualidade. Na maioria dos pacientes, a hipertrofia é assimétrica e afeta o septo interventricular anterior e posterior (Fig. 60-2). A hipertrofia, no entanto, pode ser mais generalizada e pode comprometer a parede livre do ventrículo esquerdo, ou pode ser localizada e limitada a áreas outras que não o septo, como a parede lateral ou a parede posterior do ventrículo esquerdo. O ecocardiograma pode medir obstrução do trato de ejeção ventricular esquerdo em repouso e após manobras provocativas. Os pacientes com um gradiente de 30 mm Hg ou mais de obstrução do trato de ejeção ventricular esquerdo tipicamente têm movimento anterior sistólico da válvula mitral, com contato da válvula mitral anterior, ou (menos comumente) a válvula mitral posterior com o septo interventricular durante a sístole, em associação a um jato de regurgitação mitral dirigido posteriormente, cuja gravidade é, em geral, proporcional à gravidade da obstrução. A maioria dos pacientes com miocardiopatia hipertrófica apresenta aumento do átrio esquerdo, bem como evidência ecocardiográfica de disfunção diastólica.

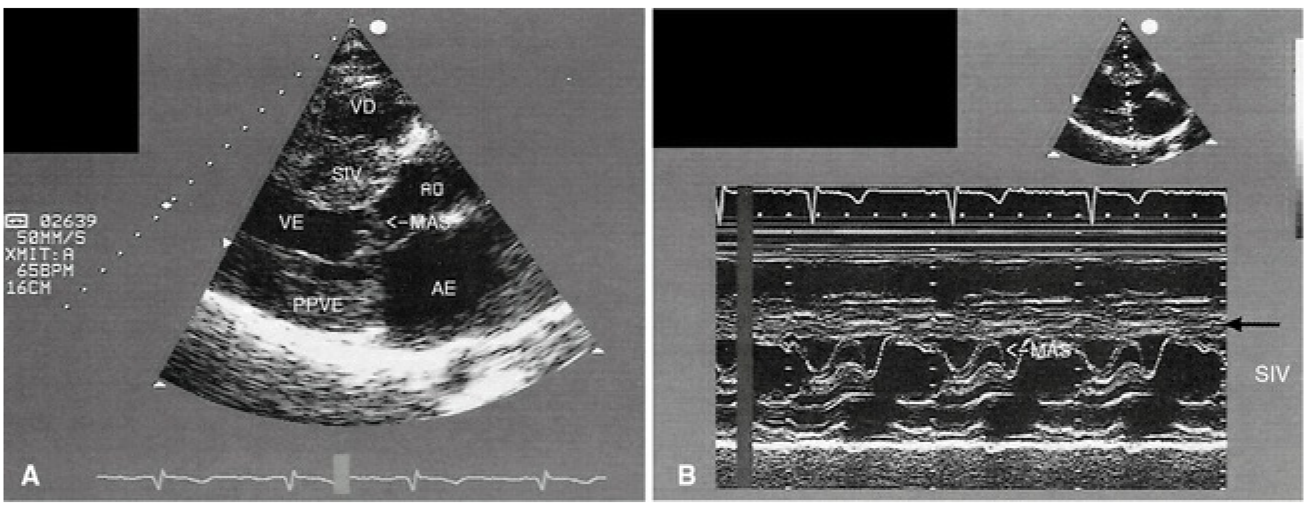

FIGURA 60-2 Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica.
A, A visualização paraesternal do eixo longo bidimensional mostra as câmaras do coração. A parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) é espessada e a anormalidade mais marcante é a hipertrofia do septo intraventricular (SIV). Outro aspecto da característica é o efeito de Venturi: à medida que o sangue deixa o ventrículo esquerdo (VE), ele suga a cúspide anterior da válvula mitral para frente, um fenômeno chamado de *movimento anterior sistólico* (MAS). **B,** Esse fenômeno é mais claramente mostrado no ecocardiograma de modo M do eixo longo paraesternal. O espessamento massivo do septo também é óbvio na imagem do modo M (SIV). AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Quando disponível, o teste de esforço cardiopulmonar com medição das trocas gasosas metabólicas oferece uma avaliação precisa e reprodutível da capacidade de esforço, que pode ser acompanhada seriadamente. O cateterismo cardíaco raramente é necessário para diagnóstico ou tratamento, mas pode estar indicado quando é necessária medição de pressões intracardíacas para guiar decisões terapêuticas (p. ex., em pacientes com regurgitação mitral grave) e para a exclusão de doença de artéria coronária coexistente em pacientes com dor torácica.

Critérios de Diagnóstico

Uma espessura da parede de mais de dois desvios-padrão acima da média, corrigido para idade, sexo e altura é geralmente aceita como diagnóstica: em adultos, este valor é tipicamente 1,5 cm ou mais em homens e 1,3 cm ou mais em mulheres. Na presença de outras causas de hipertrofia ventricular esquerda, como hipertensão sistêmica de longa duração ou estenose aórtica, o diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica pode ser problemático. Entretanto, a hipertrofia em decorrência de outras causas raramente excede 1,8 cm. A hipertrofia em um atleta altamente treinado é frequentemente menos de 1,6 cm em homens e 1,4 cm em mulheres, e tipicamente ocorre em associação com o aumento da dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo e do volume sistólico. Um traçado de ECG mostrando ondas Q ou alterações da repolarização inferolateral, em um atleta, favorece o diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica.

Dada a probabilidade de doença de 50% em um parente de primeiro grau de um paciente com miocardiopatia hipertrófica, os critérios diagnósticos modificados (Tabela 60-3) consideram a alta probabilidade de que os seus achados eletro e ecocardiográficos, inexplicados de outro modo, reflitam expressão incompleta da doença, com os riscos correspondentes de complicações e da passagem do gene aos seus filhos.

Tabela 60-3

Critérios diagnósticos para cardiomiopatia hipertrófica em parentes de primeiro grau ou pacientes afetados*

CRITÉRIOS PRINCIPAIS	CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS
ECOCARDIOGRAFIA	
Espessura da parede ventricular esquerda ≥ 13 mm no septo anterior ou parede posterior, ou ≥ 15 mm no septo posterior ou parede livre MAS grave da válvula mitral (contato septo-válvula)	Espessura da parede ventricular esquerda de 12 mm no septo anterior ou parede posterior, ou de 14 mm no septo posterior ou parede livre MAS moderado da válvula mitral (ausência de contato válvula-septo) Cúspides da válvula mitral redundantes
ELETROCARDIOGRAFIA	
Hipertrofia ventricular esquerda com alterações de repolarização (Romhilt e Estes)	Bloqueio de ramo completo ou (pequenos) defeitos da condução interventricular (nas derivações ventriculares esquerdas)
Inversão da onda T nas derivações I e aVL (≥3 mm com diferença do eixo da onda QRS-T ≥30 graus), V_3-V_6 (≥3 mm) ou II e III e aVF (≥5 mm)	Pequenas alterações de repolarização nas derivações ventriculares esquerdas Onda S profunda na derivação V2 (> 25 mm)
Ondas Q anormais (>40 ms ou >25% onda R) em pelo menos duas derivações de II, III, aVF na ausência de hemibloqueio anterior esquerdo) e V_1-V_4; ou I, aVL, V_5-V_6	Dor torácica inexplicada, dispneia ou síncope

aVF = derivação de pé esquerdo unipolar de voltagem aumentada; aVL = derivação de braço esquerdo unipolar de voltagem aumentada; MAS = movimento anterior sistólico.

*O diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica em parentes de primeiro grau dos pacientes com a doença é fundamentado na presença de um critério maior, de dois critérios ecocardiográficos secundários ou de um critério ecocardiográfico secundário e de dois critérios eletrocardiográficos secundários.

Adaptado de McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, et al. Experience in clinical Genetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 1997;77:130-132.

Tratamento

O tratamento clínico é baseado nos sintomas (Fig. 60-3). As exceções incluem terapias para doenças de armazenamento lisossomal, tais como doença de Pompe (Capítulo 214) e doença de Fabry (Capítulo 215) e para ataxia de Friedreich (Capítulo 429). O tratamento dos pacientes remanescentes com cardiomiopatia hipertrófica é focado no aconselhamento dos membros da família, no tratamento dos sintomas e na prevenção de complicações relacionadas com a doença.

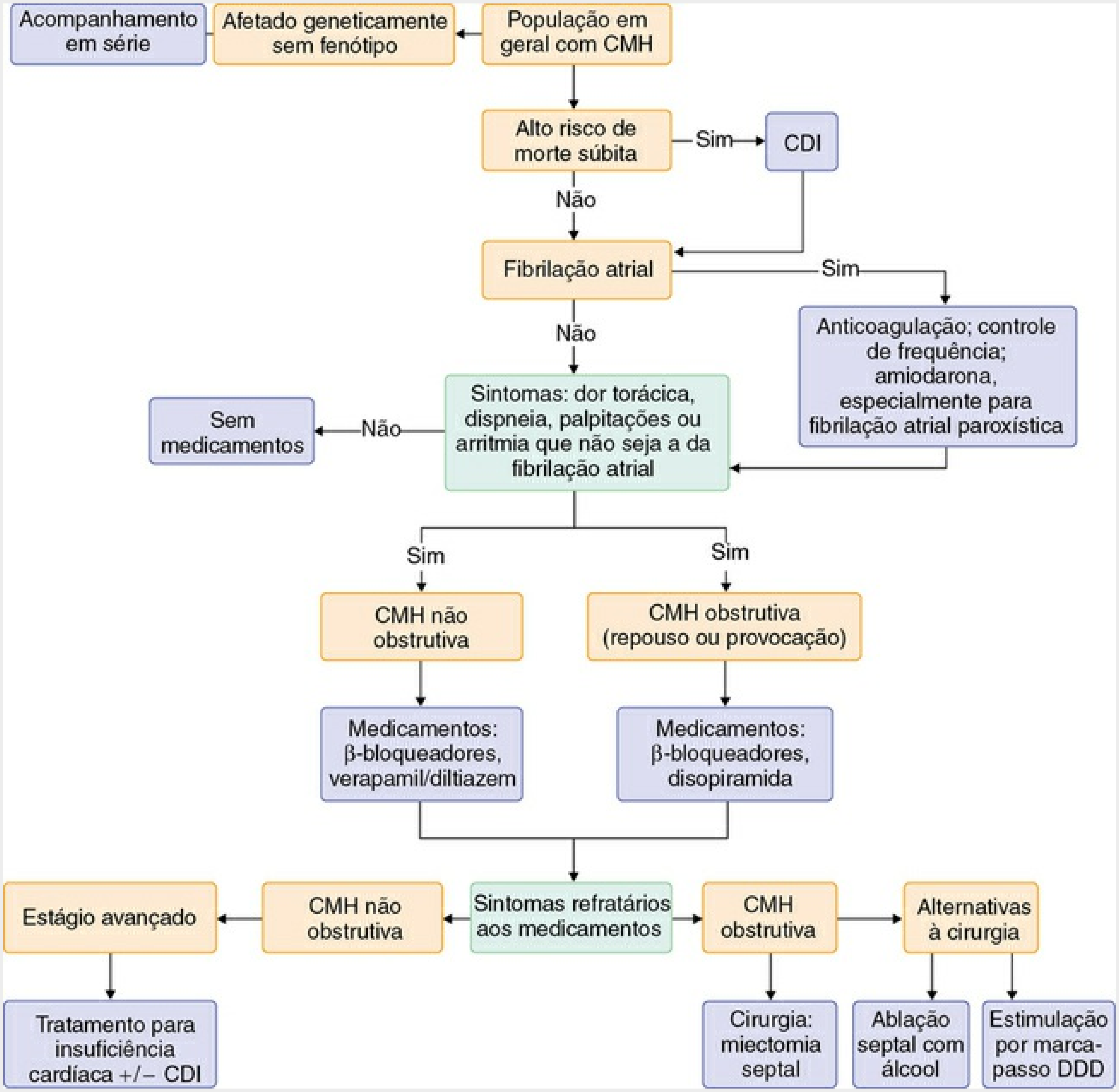

FIGURA 60-3 Abordagem ao tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (CMH). CDI = cardioversor desfibrilador implantável. (Adaptado de Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-1713.)

Avaliação da Família

Todos os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica devem ser informados sobre as implicações do diagnóstico em seus familiares. Uma análise cuidadosa da árvore genealógica pode tranquilizar os familiares que não apresentam risco de herdar a doença. Para aqueles que apresentam risco, diretrizes atuais recomendam uma triagem com um ECG de 12 derivações e um ecocardiograma em intervalos de 12 a 18 meses, frequentemente iniciando aos 12 anos de idade (a menos que haja um histórico familiar “maligno” de morte súbita prematura, a criança é sintomática ou um atleta competitivo, ou há uma suspeita clínica de hipertrofia do ventrículo esquerdo) até o completo crescimento e alcance da maioridade (de modo geral, entre os 18 e 21 anos). Consequentemente, se não houver nenhum sinal de manifestação da doença, é recomendada uma triagem a cada cinco anos porque o início da hipertrofia do

ventrículo esquerdo pode ser retardado até a maioridade em algumas famílias. Um critério de diagnóstico modificado (Tabela 60-3) considera que, em parentes de primeiro grau, achados de ECG ou ecocardiograma inexplicados por outras causas signifiquem, com grande probabilidade, uma manifestação incompleta da doença.

Quando disponível, um teste genético pode identificar uma mutação causada pela doença em um caso sentinela e assim fornecer o diagnóstico pré-sintomático dos membros da família. Assim que for considerado o teste genético, os indivíduos devem ser informados sobre o propósito do mesmo, a mais provável forma de herança e os potenciais danos e limitações do teste genético.

Manejo dos Sintomas

Terapia Clínica

As opções terapêuticas nos pacientes *sem* gradiente no trato de ejeção ventricular esquerdo são limitadas predominantemente à terapia farmacológica. Os β-bloqueadores podem melhorar a dor torácica e a dispneia. A dose (iniciando com uma dose equivalente de propanolol, 120 mg/dia) deve ser titulada para alcançar uma frequência cardíaca alvo de 50 a 70 batimentos por minuto, em repouso, e 130 a 140 batimentos por minuto em exercício máximo. Os antagonistas do cálcio tais como verapamil (começando com uma dose de 120 mg/dia) e diltiazem (começando com uma dose de 180 mg/dia) são alternativas úteis, particularmente em pacientes com dor torácica refratária, mas podem ser necessárias doses altas (p. ex., verapamil ≥480 mg/dia, diltiazem ≥ 360 mg/dia). Em pacientes com evidência de dispneia paroxística noturna e nenhuma evidência de obstrução do trato de ejeção ventricular, um mecanismo transitório, como isquemia miocárdica ou arritmia, pode ser a causa nos que apresentam dispneia paroxística noturna, embora as investigações geralmente falhem em identificar o mecanismo preciso. Tais pacientes, assim como aqueles com pressões pulmonares cronicamente elevadas, podem necessitar de diuréticos (p.ex., furosemida, 20 a 40 mg oralmente conforme necessário, seguida por 20 mg/dia se necessário). A dose e a duração da terapia diurética devem ser minimizadas porque o uso indiscriminado destes medicamentos pode ser perigoso, particularmente em pacientes com comprometimento diastólico grave ou obstrução lábil.

Em pacientes com sintomas causados por obstrução importante do trato de ejeção ventricular esquerdo, o objetivo principal do tratamento é reduzir o gradiente da via de saída ventricular. As opções incluem inotrópicos negativos, cirurgia, marca-passo sequencial atrioventricular e ablação percutânea com álcool do septo interventricular. Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes melhoram com β-bloqueadores, embora doses altas (equivalentes a 480 mg/dia de propranolol) sejam frequentemente necessárias, e os efeitos colaterais muitas vezes sejam limitadores. Quando o β-bloqueio isoladamente é ineficaz, a disopiramida, titulada para a dose máxima tolerada (normalmente entre 400 e 600 mg/dia), pode ser eficaz em até dois terços dos pacientes, mas efeitos colaterais, principalmente relacionados com os feitos anticolinérgicos (p. ex., olhos e boca secos), limitam o seu uso. A disopiramida deve ser dada concomitantemente com uma dose pequena a média de um β-bloqueador (p. ex.,

propranolol, 120 a 240 mg/dia), que retardará a frequência cardíaca e também amortecerá a condução nodal atrioventricular rápida, caso se desenvolvam arritmias supraventriculares. Em pacientes que têm obstrução do trato de ejeção ventricular esquerdo e que estão recebendo um β-bloqueador e uma disopiramida devem ser evitadas outras drogas antiarrítmicas que alteram a repolarização (p. ex., sotalol ou amiodarona), em virtude do potencial efeito pró-arrítmico. Em pacientes com gradientes do trato de ejeção, verapamil pode ser eficaz, mas recomenda-se cautela em pacientes com obstrução grave ou pressões pulmonares elevadas.

Tratamento Cirúrgico

A cirurgia deve ser considerada no caso de obstrução importante da via de saída (gradiente > 50 mm Hg) em pacientes que têm sintomas refratários à terapia clínica. O procedimento cirúrgico mais comumente efetuado, mitomia septal ventricular, anula ou reduz significativamente o gradiente em 95% dos casos, reduz a regurgitação mitral e melhora a capacidade de esforço e os sintomas. A cirurgia deve ser realizada em um centro experiente, onde as taxas de mortalidade devem ser abaixo de 1% para miotomia isolada. As principais complicações (bloqueio atrioventricular, lesão do septo ventricular) são raras. Em alguns pacientes, pode ser necessária a reparação concomitante da válvula mitral.

Em centros experientes, a injeção seletiva de álcool, direcionada para dentro de um ramo perfurante septal da artéria coronária descendente anterior esquerda para criar uma cicatriz septal localizada, fornece resultados semelhantes à cirurgia. A principal complicação não fatal é o bloqueio atrioventricular necessitando de um marca-passo em 5% a 20% dos pacientes.

O marca-passo de duas câmaras, utilizando uma programação com retardo atrioventricular curto que produza máxima pré-excitação enquanto mantém transporte atrial eficaz, pode reduzir o gradiente na via de saída em 30% a 50%, mas proporciona pouca melhora objetiva na capacidade de exercício na maioria dos pacientes.

Arritmia Supraventricular

A ocorrência de fibrilação atrial na miocardiopatia hipertrófica é associada a alto risco de embolização sistêmica, de modo que a anticoagulação (razão normalizada internacional na faixa de 2,0 a 3,0) deva ser considerada em todos os pacientes com fibrilação atrial sustentada ou paroxística (Capítulo 64). Tratamento com amiodarona em baixa dose, 1.000 a 1.400 mg/semana, é eficaz para manter ritmo sinusal e controlar a resposta ventricular durante episódios de irrupção. A adição de baixa dose de β-bloqueador, verapamil ou diltiazem pode ser necessária para o controle de frequência. Grave efeitos colaterais na baixa dose de amiodarona não são comuns. Os β-bloqueadores, particularmente aqueles com ação classe II (p. ex., sotalol), são alternativas menos eficazes. Em geral, os princípios de tratamento da fibrilação atrial em pacientes com miocardiopatia hipertrófica são similares àqueles em outras condições (Capítulo 64) com a condição de que o limiar para usar anticoagulação deve ser baixo, em virtude do importante risco embólico.

Prevenção da Morte Súbita

O risco global de morte súbita em crianças e adultos com cardiomiopatia hipertrófica é de aproximadamente 1% por ano, contudo, uma minoria apresenta maior risco de arritmia ventricular e morte súbita. O mais poderoso indicador prognóstico de morte súbita cardíaca na cardiomiopatia hipertrófica é um histórico prévio de parada cardíaca. Na ausência deste indicador, o principal sinal de risco é um histórico familiar de morte súbita cardíaca prematura (<40 anos de idade); síncope sem explicação (não relacionada com mecanismos neurocardiogênicos); hipotensão arterial ou pressão arterial inalterada em resposta ao exercício feito em pé; taquicardia ventricular não sustentada na monitoração eletrocardiográfica ambulatorial (Holter) ou durante a atividade física; hipertrofia grave do ventrículo esquerdo na ecocardiografia (definida como uma espessura máxima da parede ventricular de 30 mm ou mais). Pacientes com dois ou mais desses sinais têm um índice de mortalidade anual de 3% a 6% e devem receber um cardioversor desfibrilador implantável (CDI) (Capítulo 66). Todos os pacientes com miocardiopatia hipertrófica devem ser aconselhados a evitar esportes competitivos e esforço físico intenso. Para pacientes sem nenhum fator de risco não se justifica o implante de um CDI. Para pacientes com um fator de risco, a decisão pelo implante de um CDI deve ser individualizada com base da idade do paciente e gravidade da doença.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica segue um curso estável e benigno com um baixo risco de eventos adversos e uma sobrevida semelhante àquela relacionada com a idade-sexo de populações normais, entretanto, muitos apresentam sintomas progressivos causados pela arritmia atrial e pela deterioração gradual da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. A cada ano, aproximadamente 1% dos indivíduos afetados morre subitamente. A incidência anual de AVC varia entre 0,56% a 0,8%/ano, aumentando para 1,9% em pacientes com mais de 60 anos, e 23% dos AVC são fatais. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca sistólica grave está associado a um prognóstico ruim, com uma taxa de mortalidade global de até 11% por ano. A incidência global de endocardite infecciosa é de 1,4 por 1.000 pessoas por ano, mas aumenta para 3,8 por 1.000 pessoas por ano em pacientes com obstrução.

Miocardite

Definição e epidemiologia

A *miocardite,* que é um processo inflamatório que compromete o miocárdio, pode ser causada por infecções, lesão imunomediada ou toxinas (Tabela 60-4). A incidência e a prevalência de miocardite são difíceis de serem estimadas porque a apresentação clínica varia de anormalidades assintomáticas no ECG a colapso hemodinâmico e morte súbita. As estimativas populacionais da prevalência de miocardite variam de 1 em 100.000 para 1 em 10.000, enquanto estudos *post mortem* relatam miocardite em até 12% das vítimas jovens de morte súbita cardíaca.

Tabela 60-4

Causas da miocardite

INFECÇÃO
Viral
Coxsackievírus, vírus de imunodeficiência humana, ecovírus, adenovírus, gripe, sarampo, caxumba, parvovírus, poliovírus, rubéola, vírus varicela zoster, vírus herpes simples, citomegalovírus, vírus de hepatite C, vírus da raiva, vírus sincicial respiratório, vírus vacina, vírus da dengue, vírus da febre amarela
Protozoária
Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii
Bacteriana
Brucella, Corynebacterium diphtheriae, Salmonella, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis (meningococo), *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus, Mycobacterium, Neisseria gonorrhoeae* (gonococo), *Vibrio cholerae*
Espiroquetal
Treponema pallidum, Borrelia, Leptospira
Fúngica
Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Actinomyces, Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides
Rickettsial
Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi
Parasitária
Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
DISTÚRBIOS IMUNOMEDIADOS
Aloantígenos
Rejeição do transplante cardíaco
Autoantígenos
Síndrome de Churg-Strauss, doença celíaca, doença de Whipple, miocardite de células gigantes, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, sarcoidose, esclerodermia, polimiosite, púrpura trombocitopênica
Alérgenos (Medicamentos)
Penicilina, sulfonamidas, tetraciclina, metildopa, estreptomicina, antidepressivos tricíclicos, diuréticos tiazídicos, dobutamina, indometacina
CAUSAS TÓXICAS
Substâncias
Antraciclinas, catecolaminas, anfetaminas, cocaína, ciclofosfamida, 5-fluoruracil, herceptina, interferon, interleucina-2
Agentes Físicos

Choque elétrico, radiação, hiperpirexia
Metais Pesados
Cobre, ferro, chumbo
Outros
Arsênico, mordidas de serpentes, mordidas de escorpiões, ferrões de vespas e aranhas, fósforo, monóxido de carbono
DISTÚRBIOS GENÉTICOS
Miocardiopatias hereditárias com patogênese imunomediada (miocardiopatia dilatada e ventricular direita)

Em todo o mundo, a miocardite infecciosa mais comum é a doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um organismo protozoário endêmico em áreas rurais da América Central e América do Sul (Capítulo 355). No mundo ocidental, a miocardite viral é a causa mais comum de doença cardíaca inflamatória. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 392) é associada a uma miocardite linfocítica e é um preditor forte de mau prognóstico. A vacinação contra varíola (Capítulo 17) causa miopericardite, com uma incidência relatada de 7,8 casos por 100.000 administrações da vacina. Outras miocardites incluem miocardite de célula gigante, miocardite com complicações em doenças autoimunes tais como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) e abuso de cocaína (Capítulo 33).

Fisiopatologia

A miocardite é definida histologicamente pela presença de lesão nos miócitos, com degeneração ou necrose e infiltração inflamatória não decorrente da isquemia. Quatro padrões são reconhecidos: *miocardite ativa* com degeneração ou necrose dos miócitos e foco de infiltrado celular com ou sem fibrose; *miocardite limítrofe*, com foco de infiltrado celular sem evidência de lesão celular do miocárdio; *miocardite persistente*, com miocardite ativa presente em nova biópsia; e *miocardite resolvida ou em resolução*, caracterizada pela diminuição ou ausência de infiltrado com evidência de cicatrização do tecido conjuntivo em nova biópsia. Apesar de seu uso generalizado, esse critério tem baixa especificidade e sensibilidade, com uma produção de diagnóstico tão baixa quanto 10% a 20% em algumas séries. Portanto, as mais novas técnicas de virologia utilizadas em conjunto com a microscopia de luz convencional incluem reação em cadeia de polimerase (PRC) ou transcrição reversa de PRC no RNA e DNA extraído da biópsia de espécimes endomiocárdicos, assim como uma coloração imuno-histoquímica para subtipos de linfócitos no infiltrados celulares e expressão anormal de moléculas de adesão celular nas células intersticiais e endoteliais.

Miocardite Viral

A maioria dos dados sobre patologia da miocardite viral vem de modelos murinos.

Inicialmente, há uma invasão miocárdica direta pelo vírus cardiotrópico, o qual penetra o cardiomiócito por meio de endocitose mediada por um receptor. O genoma viral, que é traduzido dentro da célula para produzir proteína viral ou é incorporado no genoma celular do hospedeiro, pode contribuir para uma disfunção do miócito por clivagem da distrofina. Na segunda fase, a ativação do sistema imunológico do hospedeiro, incluindo o recrutamento das células *natural-killer* e macrófagos, aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 e fator de necrose tumoral. A ativação dos linfócitos T $CD4^+$ promove expansões clonais dos linfócitos B, resultando assim em mais danos às células do miocárdio, inflamação e a produção de anticorpos anticoração diretamente contra proteínas contráteis, estruturais e mitocondriais. Esta resposta autoimune pode resultar em um remodelamento ventricular a longo prazo em decorrência dos efeitos diretos nos componentes da estrutura do miocárdio ou alterações na matriz extracelular.

Manifestações clínicas

Alguns pacientes relatam sintomas prodrômicos da viremia, incluindo febre, mialgia, sintomas de coriza ou gastrointestinais, mas muitos indivíduos com miocardite são assintomáticos e manifestam apenas anormalidades transitórias no ECG, tais como segmento ST não específico, ondas Q patológicas e baixas voltagens de QRS. As apresentações menos comuns de ECG incluem infarto agudo do miocárdio (Capítulo 73), bloqueio atrioventricular (Capítulo 64) e arritmias ventriculares (Capítulo 65). Pacientes com deficiência na função do ventrículo esquerdo podem apresentar sintomas e sinais de choque cardiogênico fulminante (Capítulo 107) com colapso cardiovascular agudo. Em alguns casos, a morte súbita cardíaca é a primeira manifestação da doença.

Diagnóstico

O diagnóstico de miocardite requer um alto índice de suspeita porque ela pode ser semelhante à outras condições comuns. Na ecocardiografia, evidência de deficiência no desempenho sistólico ventricular esquerdo, às vezes sem dilatação significativa do mesmo, é típica. Anormalidades segmentares na contração da parede ventricular são comuns, e trombo ventricular esquerdo (ou direito) pode estar presente. Evidência de dano diastólico do ventrículo esquerdo e derrames pericárdicos são comuns. Imagem por ressonância magnética cardíaca pode detectar inflamação do miocárdio e lesão no miócito com edema pericelular e celular.

Exames de sangue de rotina, tais como hemograma completo e taxa de sedimentação de eritrócitos, geralmente não ajudam, mas marcadores séricos de lesão no miocárdio, tais como troponina T e I, podem estar elevados. A creatinofosfoquinase (CPK) e sua isoforma cardíaca CK-MB são menos sensíveis e específicas que a troponina e não são úteis como os testes de triagem. Níveis elevados de autoanticorpos contra proteínas do miocárdio (tais como miosina e a proteína translocadora de adenina nucleotídeo) se correlacionam a um agravamento progressivo da função ventricular.

A cateterização cardíaca com biópsia endomiocárdica do ventrículo direito continua a ser o teste padrão-ouro de diagnóstico de miocardite. Contudo, é geralmente reservada

para pacientes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento-padrão, características sugestivas de doença sistêmica (p. ex., doença do tecido conjuntivo [Capítulo 268], amiloidose [Capítulo 193], hemocromatose [Capítulo 219], sarcoidose [Capítulo 95]), ou suspeita de miocardite de células gigantes por causa de insuficiência cardíaca de início recente associada a taquiarritmias ou doença do sistema de condução.

Causas Específicas

A miocardite viral pode ser suspeitada a partir do quadro clínico de doença febril recente, muitas vezes com mialgias proeminentes, seguido por dor torácica semelhante à angina, dispneia ou arritmias. Níveis elevados de troponina suportam o diagnóstico, e títulos virais aumentando (coxsackievírus, ecovírus, adenovírus ou vírus de gripe) confirmam infecção recente. A miocardiopatia clínica ocorre em 10% a 40% dos pacientes infectados com HIV, devido ao próprio HIV ou à coinfecção por citomegalovírus.

Os pacientes com *miocardite de células gigantes*, responsável por 10% a 20% dos casos de miocardite positivos à biópsia, apresentam início rápido de dor torácica, febre e comprometimento hemodinâmico, muitas vezes com taquicardia ventricular ou bloqueio atrioventricular. Quando taquiarritmias ventriculares são um aspecto importante da miocardite, particularmente em uma pessoa jovem, a biópsia endomiocárdica é geralmente recomendada para determinar se está presente quadro de miocardite de células gigantes, ainda que o diagnóstico seja estatisticamente improvável.

A *miocardite* por *toxoplasmose* (Capítulo 357), devido à ruptura intermitente de cistos no miocárdio, pode causar dor torácica atípica, arritmias, pericardite e insuficiência cardíaca sintomática. O diagnóstico é feito a partir de títulos de anticorpos. A miocardite de Lyme (Capítulo 329) apresenta-se classicamente com anormalidades do sistema de condução resultantes da infecção por *Borrelia burgdorferi*, que é diagnosticada sorologicamente.

A *miocardite imunomediada* pode ser associada à polimiosite (Capítulo 277) ou lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), embora pericardite e vasculite de artéria coronária sejam mais comuns. As reações de hipersensibilidade, especialmente a drogas (Capítulo 262), podem causar miocardite que frequentemente é associada à eosinofilia periférica e pode ser confirmada por biópsia endomiocárdica.

Tratamento Rx

O tratamento de primeira linha da miocardite apoia a redução da pós-carga e diurese (Capítulo 59). Pacientes com miocardite aguda fulminante podem necessitar de apoio inotrópico, dispositivos de assistência mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (Capítulo 107). Seguindo a estabilização inicial, os pacientes com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca devem receber inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, β-bloqueadores e anticoagulantes de acordo com as diretrizes-padrão (Capítulo 59). Pacientes com insuficiência cardíaca com deterioração progressiva ou não tratável podem necessitar de transplante cardíaco (Capítulo 82).

O papel da imunossupressão é incerto. Em um teste randomizado de placebo

controlado de 111 adultos com miocardite comprovada por biópsia, não houve diferença na mortalidade ou melhora na função do ventrículo esquerdo em pacientes tratados com prednisolona em conjunto com ciclosporina ou azatioprina.[1] Por outro lado, em um estudo randomizado de pacientes que tinham importante expressão de complexos de histocompatibilidade em amostras de biópsia endomiocárdica e aqueles que foram escolhidos aleatoriamente para o uso de prednisolona (1 mg/kg/dia reduzindo para uma dose de manutenção de 0,2 mg/kg/dia para um total de 90 dias) e azatioprina (1 mg/kg/dia para um total de 100 dias) *versus* placebo, a fração de ejeção ventricular esquerda melhorou no grupo de imunossuprimidos, mas nenhuma diferença foi observada na mortalidade ou taxas de transplante ou reinternação ao longo de um período de acompanhamento de dois anos.[2] Atualmente a imunossupressão é geralmente reservada para pacientes com miocardite de células gigantes, nos quais há algum benefício,[3] embora o regime ideal ainda esteja sendo determinado. A terapia com imunoglobulina venosa não é útil.[4]

Prognóstico

Os pacientes com miocardite aguda, com insuficiência cardíaca leve ou sintomas sugestivos de isquemia/infarto do miocárdio tipicamente melhoram dentro de semanas, sem sequelas. Uma apresentação aguda de miocardite com insuficiência cardíaca avançada (fração de ejeção <35%) pode se resolver, mas pode levar à disfunção ventricular esquerda crônica (miocardiopatia dilatada) ou progride para morte ou transplante cardíaco. Os pacientes que apresentam miocardite aguda fulminante, no entanto, têm um prognóstico excelente, com taxas de sobrevida de mais de 90%. Miocardite de células gigantes é usualmente fatal sem transplante cardíaco.

Cardiomiopatia Dilatada

Definição e epidemiologia

A cardiomiopatia dilatada é um distúrbio do músculo cardíaco caracterizado por dilatação e função sistólica alterada do ventrículo esquerdo ou ambos, na ausência de doença arterial coronariana, anormalidades valvulares, ou doença pericárdica. Em adultos, as estimativas de prevalência variam de 14 a 36 por 100.000. Em crianças, a cardiomiopatia dilatada é a mais comum, sendo responsável por mais de 58% dos casos. Em geral, homens e mulheres são afetados de forma semelhante, exceto para a cardiomiopatia dilatada associada a doenças neuromusculares ou erros inatos do metabolismo, para os quais há predominância do sexo masculino, já que algumas dessas condições têm uma herança ligada ao X.

Fisiopatologia

Inúmeras condições estão associadas à cardiomiopatia dilatada, incluindo distúrbios neuromusculares, erros inatos do metabolismo e síndromes de malformação. Na maioria dos pacientes, nenhuma causa identificável é encontrada e, neste caso, a doença é

denominada *cardiomiopatia dilatada idiopática*.

Cardiomiopatia Dilatada Genética

Entre 20% e 50% dos indivíduos com cardiomiopatia dilatada apresentam evidências de doença familiar (Tabela 60-2). A herança autossômica dominante, que corresponde a 68% dos casos familiares, tem duas formas principais: cardiomiopatia dilatada isolada e a cardiomiopatia dilatada associada à doença do sistema de condução. Esses últimos pacientes podem também ter uma miopatia esquelética associada. Os genes implicados na cardiomiopatia dilatada incluem genes da proteína do sarcômero e do citoesqueleto. As mutações no gene da lamina A/C, que codifica uma proteína do envelope nuclear, causam arritmia atrial e doença progressiva da condução atrioventricular, que precedem o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada por vários anos.

A herança ligada ao cromossomo X é responsável por entre 2% e 5% dos casos de cardiomiopatia dilatada familiar, as doenças neuromusculares são responsáveis por 26% dos casos, 90% das quais são distrofias musculares de Duchenne, de Becker e de Emery-Driefuss (Capítulo 429). A cardiomiopatia dilatada isolada ligada ao cromossomo X, também causada por mutações no gene da distrofina, é caracterizada por isoformas musculares de creatina quinase sérica elevada, mas não resulta em sinais clínicos ou sintomas de distrofia musculoesquelética.

Cardiomiopatia Dilatada Adquirida

As causas comuns de cardiomiopatia dilatada adquirida incluem miocardite infecciosa, quimioterapia (Capítulo 182), radioterapia (Capítulo 19), álcool (Capítulo 32), cocaína (Capítulo 33), deficiências nutricionais (Capítulo 222), sobrecarga de ferro (Capítulo 219), doenças inflamatórias e autoimunes (Caps. 274 e 278), endocrinopatias (Capítulo 233) e a gravidez (Capítulo 247). A cardiomiopatia mediada por taquicardia (taquicardiomiopatia) é rara e geralmente é revertida, uma vez que a taquicardia é controlada.

Manifestações clínicas

Os sintomas e sinais associados à cardiomiopatia dilatada dependem da idade do paciente e do grau de disfunção do ventrículo esquerdo. Embora a primeira apresentação possa ser com morte súbita ou um evento tromboembólico, a maioria dos pacientes apresenta sintomas de pressão venosa pulmonar elevada ou débito cardíaco baixo (Capítulo 58), que pode ser aguda, algumas vezes precipitada por doença intercorrente ou arritmia, ou crônica. Cada vez mais a cardiomiopatia dilatada é diagnosticada incidentalmente em indivíduos assintomáticos durante a triagem da família.

Os adultos apresentam inicialmente tolerância reduzida ao exercício e dispneia de esforço. Com o agravamento da função ventricular esquerda, os pacientes podem desenvolver dispneia em repouso, ortopneia, dispneia paroxística noturna, edema periférico e ascite. Os sintomas relacionados com a isquemia mesentérica, tais como dor abdominal após as refeições, náuseas, vômitos e anorexia, podem predominar, especialmente em crianças. Sintomas de arritmia, tais como palpitações, síncope e pré-

síncope, podem ocorrer em qualquer idade.

Na doença avançada, características de débito cardíaco baixo incluem taquicardia sinusal, pulsos periféricos fracos e hipotensão. A pressão venosa jugular pode ser elevada, e o impulso apical é deslocado. Edema periférico, hepatomegalia e ascite são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca. A auscultação do tórax revela, tipicamente, estertores basais. A auscultação do coração pode revelar a presença de uma terceira (e, algumas vezes, também, uma quarta) bulha cardíaca. Em pacientes com regurgitação mitral funcional, um sopro pansistólico pode ser auscultado no ápice e se irradiar para a axila, mas frequentemente os sopros não são audíveis, mesmo na presença de insuficiência mitral, especialmente se o débito cardíaco está muito baixo.

Diagnóstico

O ECG pode ser normal, porém mais tipicamente mostra taquicardia sinusal, alterações não específicas no segmento ST e na onda T (mais comumente nas derivações inferior e lateral), aumento atrial e critérios de voltagem para hipertrofia ventricular. O bloqueio atrioventricular aumenta a possibilidade de mutações no gene da lamina A/C. Arritmias supraventriculares e ventriculares são comuns. A radiografia de tórax frequentemente é anormal, com um aumento da proporção cardiotorácica (maior que 0,5), refletindo uma dilatação do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo. Os pacientes com edema pulmonar têm aumento da trama vascular pulmonar e derrame pleural.

Na ecocardiografia, a presença de dimensão diastólica final ventricular mais que dois desvios-padrão acima da média corrigida da área da superfície corporal (ou maior que 112% da dimensão prevista) e fração de encurtamento menor que 25% são suficientes para realizar o diagnóstico. Outras características comuns incluem a regurgitação mitral e tricúspide funcional e anormalidades da função ventricular esquerda diastólica. O imageamento por ressonância magnética pode demonstrar áreas de fibrose miocárdica.

Outros testes recomendados (Tabela 60-5) incluem um hemograma completo e os testes de função renal, tireoide e hepática. Os níveis de creatinofosfoquinase sérica devem ser medidos em todos os pacientes com cardiomiopatia dilatada, porque esses níveis podem fornecer importantes informações para a etiologia. Outros biomarcadores cardíacos, como a troponina I e troponina T, podem estar elevados. Os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético do tipo B preveem a sobrevida, as taxas de hospitalização e indicação de transplante cardíaco. O teste de esforço limitado pelos sintomas, combinado com análise dos gases respiratórios, é uma técnica útil para avaliar a limitação funcional e a progressão da doença em pacientes com cardiomiopatia dilatada estável.

Tabela 60-5

Avaliação laboratorial da cardiomiopatia

AVALIAÇÃO CLÍNICA
Histórico e exame físico completos para identificar os distúrbios cardíacos e não cardíacos*
Avaliação da capacidade de realizar atividades de rotina e desejadas*
Avaliação da volemia*
AVALIAÇÃO LABORATORIAL
Eletrocardiograma*
Radiografia torácica*
Ecocardiograma bidimensional com Doppler*
Química
Sódio sérico,* potássio,* glicose, creatinina,* nitrogênio da ureia sanguínea,* cálcio,* magnésio*
Albumina,* proteína total,* testes de função hepática,* ferro sérico, ferritina
Urinálise
Creatina quinase
Hormônio estimulador da tireoide*
Hematologia
Hemoglobina/hematócrito*
Contagem de eritrócitos diferencial,* incluindo eosinófilos
Taxa de sedimentação de eritrócitos
AVALIAÇÃO INICIAL SOMENTE EM PACIENTES SELECIONADOS
Títulos para infecção suspeita
Viral aguda (coxsackievírus, ecovírus, vírus do influenza)
Vírus de imunodeficiência humana, vírus Epstein-Barr
Doença de Lyme, toxoplasmose
Doença de Chagas
Cateterização com angiografia coronária em pacientes com angina que são candidatos para intervenção*
Estudos sorológicos para a doença reumatológica ativa
Biópsia endomiocárdica

*Recomendações de nível I de Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation.* 2005;112:e154-e235.

O cateterismo cardíaco raramente é necessário, exceto, talvez, para excluir uma doença arterial coronariana grave ou para fornecer informações mais precisas sobre uma possível doença cardíaca valvular. A biópsia endomiocárdica pode ser indicadora do diagnóstico de miocardite ou de alguns distúrbios metabólicos ou mitocondriais, mas raramente é aconselhada. A avaliação hemodinâmica da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e da pressão arterial pulmonar pode ser necessária antes do transplante.

Tratamento

A terapia de suporte inclui restrição de sódio e líquido, abstenção de álcool e outras toxinas, e uso de medicações estabelecidas para insuficiência cardíaca (Capítulo 59). Embora as recomendações mais antigas enfatizassem repouso e evitar os exercícios, este conselho deve ser limitado a pacientes com miocardite ou miocardiopatia

periparto; para outros pacientes, um esquema de exercício submáximo é desejável para sustentar a mobilidade, evitar o descondicionamento e manter a saúde física e psicológica. Os pacientes com fibrilação atrial ou com evidência ecocardiográfica de uma trombose mural atrial ou ventricular esquerda devem ser anticoagulados a uma razão normalizada internacional (RNI) de 2,0 a 3,0. Para arritmias ventriculares,[5] o CDI é preferível em relação à medicação, e alguns pacientes necessitam tratamento de insuficiência cardíaca avançada (Capítulo 59) com marca-passo biventricular, medições inotrópicas, aparelho de assistência ventricular e transplante cardíaco (Capítulo 82).

Triagem Familial

A avaliação familial dos parentes de primeiro grau pelo histórico, ECG de 12 derivações e estudos ecocardiográficos bidimensionais está justificada no momento do diagnóstico e periodicamente depois. Os algoritmos precisos para direcionar o intervalo de avaliação permanecem indeterminados; como a progressão da doença é geralmente lenta, parece ser apropriada uma avaliação a cada cinco anos até a idade de 50 anos. A detecção de doença inicial em um membro da família oferece uma oportunidade para iniciar tratamento, usualmente com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou β-bloqueador, mas a eficácia dessa terapia ainda não foi comprovada.

Prognóstico

O prognóstico da miocardiopatia dilatada idiopática e geneticamente determinada é relacionado com a gravidade da doença no momento da apresentação e com a resposta ao tratamento. A maioria dos pacientes melhora com o tratamento, mas a sobrevida de cinco anos é de menos 50% nos pacientes que apresentam doença grave (p. ex., fração de ejeção < 25%, dimensão diastólica final ventricular esquerda > 65 mm, consumo máximo de oxigênio <12 ml/kg/minuto).

Causas Específicas de Cardiomiopatia Dilatada

Miocardiopatia Alcoólica

Nos Estados Unidos, o consumo excessivo de álcool (Capítulo 32) contribui para mais de 10% dos casos de insuficiência cardíaca. O álcool e o seu metabólito, acetaldeído, são cardiotoxinas. A depressão miocárdica inicialmente é reversível, mas se o consumo de álcool for sustentado, pode levar à vacuolização dos miócitos, anormalidades mitocondriais e fibrose miocárdica. Mesmo nos estágios crônicos, no entanto, a insuficiência cardíaca representa uma soma da depressão reversível e irreversível da disfunção miocárdica. A quantidade de álcool necessária para produzir miocardiopatia sintomática em indivíduos suscetíveis não é conhecida, mas foi estimada em seis drinques (~4 oz [120 mL] de etanol puro) por dia durante cinco a dez anos. A embriaguez frequente sem consumo diário pesado também pode ser suficiente. A miocardiopatia alcoólica pode desenvolver-se em pacientes sem evidência social de um

problema de álcool. A abstinência leva à melhora em pelo menos 50% dos pacientes com sintomas graves, alguns dos quais normalizam sua fração de ejeção ventricular esquerda. Os pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca também devem limitar o consumo de álcool.

Quimioterapia

A cardiotoxicidade da *antraciclina* (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina) (Capítulo 182) causa alterações histológicas características na biópsia endomiocárdica com insuficiência cardíaca franca em 5% a 10% dos pacientes que recebem doses iguais ou maiores do 450 mg/m^2 de área de superfície corporal. Os pacientes que receberam antraciclinas no período pré-puberal sem cardiotoxicidade aparente podem desenvolver insuficiência cardíaca na idade adulta jovem. O risco é mais alto em pacientes que têm baixas frações de ejeção, radioterapia concomitante ou que receberam doses mais altas de antraciclina. A *ciclofosfamida* e a *ifosfamida* podem causar insuficiência cardíaca grave aguda e arritmias ventriculares malignas. Alguns *inibidores de tirosina quinase* (p. ex., o sunitinib) causam uma redução na função sistólica, especialmente na presença de doença de artéria coronária, mas há uma boa resposta à suspensão e terapia médica convencional (Capítulo 190). O *5-fluorouracil* pode causar espasmo na artéria coronariana e contratilidade ventricular esquerda diminuída. Até 11% dos pacientes que recebem o *trastuzumabe* (Capítulo 204), um anticorpo recombinante monoclonal que se liga ao fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, desenvolve cardiomiopatia dilatada, que é reversível após a suspensão do tratamento convencional. O risco de cardiotoxicidade aumenta com o tratamento prévio com antraciclina e radiação. O *interferon-α* pode ser associado à hipotensão e arritmias em até 10% dos pacientes, e a *interleucina-2* foi raramente associada à cardiotoxicidade.

Doenças Metabólicas e Endócrinas

As catecolaminas em excesso, como no *feocromocitoma* (Capítulo 235), podem lesar o coração ao comprometerem a microcirculação ou por efeitos tóxicos diretos sobre os miócitos. A *cocaína* (Capítulo 33) aumenta as concentrações sinápticas de catecolaminas ao inibir a recaptação nas terminações nervosas; o resultado pode ser uma síndrome coronariana aguda ou miocardiopatia crônica.

A *deficiência de tiamina*, por má nutrição ou alcoolismo (Capítulo 225), pode causar cardiopatia beribérica com vasodilatação e alto débito cardíaco seguidos por baixo débito. A *deficiência de cálcio*, resultante de hipoparatireoidismo, anormalidades gastrointestinais ou quelação, compromete diretamente a contratilidade miocárdica.

A *hipofosfatemia* (Capítulo 121), que pode ocorrer no alcoolismo, durante recuperação de desnutrição, e na hiperalimentação, também reduz a contratilidade miocárdica. Pacientes com *depleção de magnésio* devido à absorção prejudicada ou excreção renal aumentada (Capítulo 121) também podem apresentar disfunção ventricular esquerda.

O *hipotireoidismo* (Capítulo 233) deprime a contratilidade e a condução e pode causar derrames pericárdicos, enquanto o *hipertireoidismo*, que aumenta o débito cardíaco, pode piorar a insuficiência cardíaca subjacente e pode raramente ser a única causa de

insuficiência cardíaca.

O sinal de apresentação do *diabetes* (Capítulo 236) pode ser miocardiopatia, especialmente com disfunção diastólica, independente de aterosclerose coronariana epicárdica, para a qual ele é um fator importante de risco.

A *obesidade* (Capítulo 227) pode causar miocardiopatia com massa ventricular esquerda aumentada e contratilidade diminuída, que melhoram após perda de peso, ou pode agravar insuficiência cardíaca de outras causas.

Miocardiopatia Periparto

A miocardiopatia periparto aparece no último mês de gravidez ou nos primeiros cinco meses após o parto, na ausência de doença cardíaca preexistente (Capítulo 247). A incidência é entre um em 3.000 a 15.000 partos, com risco aumentado nas mães mais velhas ou no contexto de gêmeos, desnutrição, terapia tocolítica, toxemia ou hipertensão. A miocardite linfocítica, encontrada em 30% a 50% dos espécimes de biópsia, sugere um componente imune, talvez reatividade cruzada entre proteínas uterinas e dos miócitos cardíacos ou uma suscetibilidade aumentada à miocardite viral. Mais recentemente, foi sugerido que o aumento do estresse oxidativo desencadeia a ativação da catepsina D, uma enzima lisossômica ubíqua, que cliva prolactina sérica na sua forma antiangiogênica e pró-apoptótica 16-kD. O último parece promover a inflamação endotelial e prejudicar a metabolismo dos cardiomiócito e a contração. A apresentação é geralmente com ortopneia e dispneia com esforço mínimo, mais frequentemente dentro das primeiras semanas após o parto, quando o excesso de volume da gravidez normalmente seria mobilizado. A doença cardíaca preexistente deve ser excluída. Os diuréticos facilitam a diurese pós-parto, e inibidores da enzima conversora de angiotensina melhoram os sintomas (Capítulo 59). Em um pequeno estudo aleatório, a bromocriptina (2,5 mg duas vezes ao dia por duas semanas, então diariamente por seis semanas) melhorou significativamente a recuperação da função ventricular esquerda e poderia reduzir a mortes.[6] O prognóstico é a melhora para fração de ejeção normal ou aproximadamente normal durante os seis meses seguintes em mais de 50% das pacientes. Cerca de 4% necessitam de transplante cardíaco, e cerca de 9% morrem subitamente ou por complicações do transplante cardíaco.

Superposição com Miocardiopatia Restritiva

As doenças que causam principalmente miocardiopatias restritivas podem, ocasionalmente, sobrepor-se para causar um quadro compatível com miocardiopatia dilatada. Por exemplo, a *hemocromatose* (Capítulo 219) e a *sarcoidose* (Capítulo 95) devem ser consideradas ao avaliar qualquer paciente com uma miocardiopatia, embora estas condições sejam mais frequentemente consideradas com as doenças restritivas. A *amiloidose* (Capítulo 194) é menos comumente confundida com a miocardiopatia dilatada que com a miocardiopatia hipertrófica, mas deve ser considerada em um paciente com um ventrículo de parede espessa com função contrátil moderadamente deprimida.

Cardiomiopatia Ventricular Direita Arritmogênica

Definição e epidemiologia

A CVDA (Capítulo 65) é um distúrbio do músculo cardíaco geneticamente determinado, caracterizada histologicamente pela perda de cardiomiócitos com substituição por tecido fibroso ou fibroadiposo do miocárdio ventricular direito; clinicamente por arritmia ventricular, insuficiência cardíaca e morte súbita; e histologicamente por perda de cardiomiócito e substituição. É associada a arritmia, insuficiência cardíaca e morte súbita prematura. A doença é vista em pacientes de descendência europeia, africana e asiática, com prevalência estimada em adultos entre um em 1.000 e um em 5.000.

Fisiopatologia

A CVDA é herdada como uma doença dominante autossômica, com penetrância incompleta, embora formas recessivas com manifestações cutâneas sejam reconhecidas (Tabela 60-2). A maioria dos casos é causada por mutações heterozigóticas nos genes que codificam componentes do desmossomo e junção aderente de cardiomiócitos. A mais comum ocorre em placofilina-2, desmocolina-2, desmoplacina e desmogleína-2. Mutações homozigóticas em placoglobina são responsáveis pela forma autossômica recessiva rara e doença de Naxos. Recentemente, uma mutação na proteína transmembrana 43 (TNEM43) tem sido descrita. Dois outros genes não desmossômicos, o receptor de rianodina cardíaco e fator β3 (TGF-β3) de crescimento transformador, têm sido associadas à CVDA, mas provavelmente não são importantes na maioria dos pacientes.

Patologia

A principal característica patológica é a perda progressiva de miocárdio do ventrículo direito, que é substituído por tecido adiposo e fibroso. Estas alterações, começam nas regiões das vias de entrada e de saída e apical do ventrículo direito. Formação de aneurisma nestas áreas é típica. O comprometimento miocárdico progressivo pode levar à dilatação ventricular direita global. A doença ventricular direita grave é geralmente associada à substituição fibroadiposa do miocárdio do ventrículo esquerdo, com a parede posterolateral afetada preferencialmente.

Mutações nos genes da proteína desmossômica podem aumentar a suscetibilidade do miocárdio aos efeitos danosos de estresse mecânico, deste modo predispondo ao descolamento, morte e eventual substituição do cardiomiócito por tecido fibroadiposo subjacente. A fase aguda da lesão miocárdica pode ser acompanhada por inflamação. A predileção para o ventrículo direito foi explicada por sua parede fina e maior distensibilidade. Como as proteínas desmossômicas interagem com muitas outras proteínas, incluindo os componentes do citoesqueleto celular e filamentos intermediários, é possível que disfunção ventricular ocorra como o resultado da redução da integridade do citoesqueleto e comprometimento da transdução de força. Algumas proteínas desmossômicas, em particular a placoglobina, são também importantes moléculas sinalizadoras que regulam a transcrição de muitos outros genes. Finalmente,

uma redução no número e tamanho das junções *gap* pode resultar em um defeito de acoplamento elétrico, aumentando assim a propensão para arritmia, sem alterações morfológicas.

Manifestações clínicas

Por convenção, o histórico natural da CVDA é dividido em quatro fases, todavia não é inevitável que os pacientes progridam por todas as fases. Na fase inicial, os pacientes são, em geral, assintomáticos, mas parada cardíaca e morte súbita ressuscitadas podem ser as manifestações iniciais, particularmente em crianças, adolescentes e adultos jovens. A fase arrítmica franca mais frequente ocorre pela primeira vez em adolescentes e adultos jovens, quando os pacientes observam palpitações ou síncope. As arritmias sustentadas sintomáticas são frequentemente acompanhadas por anormalidades morfológicas e funcionais do ventrículo direito. A terceira fase, caracterizada por doença ventricular direita difusa, geralmente é reconhecida nas décadas da metade da vida e mais tarde; os pacientes podem apresentar insuficiência cardíaca direita, apesar da função ventricular esquerda relativamente preservada. Na fase avançada, são vistos o comprometimento ventricular esquerdo evidente e a insuficiência cardíaca biventricular.

Diagnóstico

A avaliação clínica inclui procurar os sintomas de arritmia (síncope, pré-síncope, palpitação sustentada), uma história de família de sintomas cardíacos prematuros e/ou morte súbita, o ECG de 12 derivações, de 24 horas e o teste de esforço máximo, o ecocardiografia bidimensional com imagens ventriculares direitas específicas. A ecocardiografia contrastada pode ser necessária para obter melhor definição endocárdica do miocárdio ventricular direito e o ápice do ventrículo esquerdo. Imagem de ressonância magnética pode fornecer avaliação precisa dos volumes ventriculares, bem como caracterização não invasiva do tecido fibroso e gordura.

As arritmias ventriculares com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, compatíveis com uma origem ventricular direita, são características. Entretanto, o ECG e as manifestações arrítmicas não são específicas de miocardiopatia ventricular direita arritmogênica e sobrepõem-se a muitos estados de doença, de modo que são recomendados critérios-padrão para o diagnóstico (Tabela 60-6). Como estes critérios são altamente específicos, mas não possuem sensibilidade para detectar doença incipiente, critérios mais sensíveis são recomendados para parentes em primeiro grau de casos conhecidos (Tabela 60-7). O diagnóstico de miocardiopatia ventricular direita arritmogênica em um probando também levanta a possibilidade de análise de mutações em toda a família para identificar aqueles em risco e em necessidade de avaliação seriada, bem como aqueles que não necessitam acompanhamento específico.

Tabela 60-6

Critérios de Força-Tarefa revisados para a cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica em probandos[*]

Critérios	
PRINCIPAIS	**SECUNDÁRIOS**
I. DISFUNÇÃO GLOBAL OU REGIONAL E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS*	
Por eco bidimensional: • Acinesia VR regional, discinesia ou aneurisma • *e* 1 dos seguintes (diástole final): PLAX TFSVD ≥32 mm (corrigido para o tamanho do corpo [PLAX/ASC] ≥19 mm/m^2) PSAX TFSVD ≥36 mm (corrigido para o tamanho do corpo [PLAX/ASC] ≥21 mm/m^2) *ou* mudança da fração de área comprometida ≤33%	**Por eco bidimensional:** • Acinesia VR regional, discinesia ou aneurisma • *e* 1 dos seguintes (diástole final): PLAX TFSVD ≥29 a <32 mm (corrigido para o tamanho do corpo [PLAX/ASC] ≥16 para <19 mm/m^2) PSAX TFSVD ≥32 a <36 mm (corrigido para o tamanho do corpo [PSAX/ASC] ≥18 para <21 mm/m^2) *ou* mudança da fração de área comprometida > 33% e ≤40%
RM por: • Acinesia regional do VD, discinesia ou contração dissincronia do VD • *e* 1 dos seguintes: Volume diastólico final VD indexado para ASC ≥110 mL/m^2 (homens) ou ≥100 mL/m^2 (mulheres) *ou* fração de ejeção VD ≤40%	**RM por:** • Acinesia regional do VD, discinesia ou contração dissincronia VD • *e* 1 dos seguintes: Volume diastólico final VD indexado para ASC ≥100 para <110 mL/m^2 (homens) ou ≥90 a <100 mL/m^2 (mulheres) *ou* fração de ejeção VD >40% a ≤45%
Por angiografia VD: • Acinesia regional do VD, discinesia ou aneurisma	
II. CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL DA PAREDE	
• Miócitos residuais <60% por análise morfométrica (ou <50% caso estimado), com substituição fibrosa do miocárdio de parede livre do VD em ≥1 da amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biópsia endomiocárdica	• Miócitos residuais de 60% a 75% por análise morfométrica (ou de 50% a 65% caso estimado), com substituição fibrosa do miocárdio de parede livre do VD em ≥1 da amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biópsia endomiocárdica
III. ANORMALIDADES DE REPOLARIZAÇÃO	
• Ondas T invertidas nas derivações pré-cordiais (V_1,V_2 e V_3) ou além nos indivíduos com >14 anos de idade (na ausência do bloqueio de ramo direito do feixe QRS ≥120 ms)	• Ondas T invertidas nas derivações V_1 e V_2 nos indivíduos com >14 anos de idade (na ausência do bloqueio de ramo direito do feixe) ou nas derivações V_4, V_5 ou V_6 • Ondas T invertidas nas derivações V_1, V_2, V_3 e V_4 em indivíduos com > 14 anos de idade
IV. ANORMALIDADES DE DESPOLARIZAÇÃO/CONDUÇÃO	
• Onda épsilon (sinais de baixa amplitude reproduzíveis entre o final do complexo QRS até o início da onda T) nas derivações pré-cordiais direitas (V_1 a V_3)	• Últimos potenciais por SAECG em ≥1 de 3 parâmetros na ausência de uma duração QRS de ≥110 ms no ECG padrão • Duração QRS filtrada (fQRS) ≥114 ms • Duração do QRS terminal <40 μV (duração do sinal de baixa amplitude) ≥38 ms • Média da raiz quadrada da voltagem terminal 40 ms ≤20 μV • Duração da ativação terminal do QRS ≥55 ms mensurada até o final de QRS, incluindo R′, em V_1, V_2 ou V_3 na ausência do bloqueio de ramo direito do feixe completo
V. ARRITMIAS	
• Taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada da morfologia do ramo esquerdo do feixe com eixo superior (QRS negativo ou indeterminado nas derivações I, II, III e	• Taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada da configuração do fluxo de saída VD, morfologia do ramo esquerdo do feixe com eixo inferior (QRS positivo nas

aVF e positivo na derivação aVL)	derivações II, III e aVF e negativo na derivação aVL) ou de eixo desconhecido • >500 extrassístoles ventriculares por 24 horas (Holter)
VI. HISTÓRICO FAMILIAR	
• CVDA confirmada em um parente de primeiro grau que atende aos critérios da Força-Tarefa atual • CVDA confirmada patologicamente na autópsia ou cirurgia em um parente de primeiro grau • Identificação da mutação patogênica[†] categorizada ou provavelmente associada com CVDA no paciente sob avaliação	• Histórico da CVDA em um paciente de primeiro grau em quem não é possível ou prático determinar se os membros da família atendem aos critérios da Força-Tarefa atual • Morte súbita prematura (<35 anos de idade) em função da suspeita de CVDA em um parente de primeiro grau

CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; aVF = derivação do pé esquerdo unipolar da voltagem aumentada; aVL = derivação do braço esquerdo unipolar da voltagem aumentada; ASC = área da superfície do corpo; PLAX = visualização do eixo longo paraesternal; PSAX = visualização do eixo curto paraesternal; TFSVD = trato do fluxo de saída ventricular direito.

Terminologia do diagnóstico para os critérios originais: este diagnóstico é realizado pela presença de 2 critérios principais, 1 critério principal mais 2 secundários ou 4 critérios principais de grupos diferentes.

Terminologia do diagnóstico para os critérios revisados: diagnóstico definitivo: 2 critérios principais, 1 critério principal e 2 secundários ou 4 critérios secundários das categorias diferentes; limítrofe: 1 critério principal e 1 secundário ou 3 critérios menores de categorias diferentes; possível: 1 critério principal ou 2 secundários de categorias diferentes.

[*] A hipocinesia não está inclusa nesta ou nas seguintes definições das anormalidades da parede regional ventricular direita (VD) para os critérios modificados propostos.

[†] Uma mutação patogênica é uma alteração do DNA associada à CVDA, que altera ou é esperada que altere a proteína codificada, não é observada ou é rara em um controle populacional grande de não CVDA, e altera ou é prevista que altere a estrutura ou função da proteína ou demonstre ligação com o fenótipo da doença em uma linhagem conclusiva.

De Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121:1533-1541.

Tabela 60-7

Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica: critérios para o diagnóstico dos parentes de primeiro grau que não atendem AOS critérios como probandos[*]

CVDA em um parente de primeiro grau mais um dos seguintes:	
ECG	Inversão da onda T nas derivações pré-cordiais (V_2 e V_3)
ECG de sinal medializado	Potenciais tardios vistos no ECG de sinal medializado
Arritmia	Taquicardia ventricular do tipo de bloqueio de ramo esquerdo do feixe no ECG, monitoramento Holter ou durante o teste de esforço; >200 extrassístoles em um período de 24 horas
Anormalidade estrutural ou funcional do ventrículo direito	Dilatação ou redução ventricular direita global moderada na fração de ejeção com ventrículo esquerdo normal; dilatação segmentar moderada do ventrículo direito; hipocinesia ventricular direita segmentar

CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; ECG = eletrocardiograma.

[*] Qualquer um desses critérios é adequado para o diagnóstico.

De Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1445-1450.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras miocardiopatias herdadas (p. ex., hipertrófica, dilatada), as arritmias hereditárias (síndrome de QT longo, síndrome de Brugada e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, Capítulo 65) bem como artérias coronárias anômalas (Capítulo 69). A diferenciação com relação à chamada taquicardia benigna da via de saída do ventrículo direito pode ser problemática, embora, nesta última, o ECG de 12 derivações e estudos de imageamento ventricular direito sejam tipicamente normais, e nenhuma doença familial esteja presente. Alguns pacientes com mutações do gene da proteína desmossômica que demonstram o envolvimento ventricular esquerdo no início da doença podem ter um fenótipo da cardiomiopatia dilatada ventricular esquerda predominante.

Tratamento

O tratamento farmacológico é a terapia de primeira linha para pacientes com arritmias bem toleradas, que não ameaçam a vida, como extrassístoles ventriculares frequentes. O tratamento dos pacientes com arritmias ventriculares sintomáticas é realizado com um CDI, com suplementação de sotalol (160 a 240 mg/dia), ou mesmo amiodarona (dose de manutenção de 200 mg/dia), se necessário, por causa de fibrilação atrial ou choques frequentes. A ablação por cateter (Capítulo 66) é indicada em pacientes com arritmia ventricular incessante refratária a medicamentos ou recorrências frequentes de taquicardia ventricular após a implantação de um CDI, embora a recorrência seja comum.

A análise retrospectiva das séries clínicas e patológicas tem identificado uma série de possíveis preditores de resultados adversos em probandos, incluindo uma idade precoce de início dos sintomas; atividades esportivas competitivas; malignidade de base familiar; dilatação ventricular direita grave; envolvimento ventricular esquerdo; síncope; episódios de arritmias ventriculares complexas ou TV; e aumento da dispersão do QRS no ECG de 12 derivações. O implante de CDI é recomendado para a prevenção de morte cardíaca súbita em pacientes com taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular sustentada documentada e uma expectativa razoável de sobrevivência com um bom estado funcional por mais de um ano. O implante de CDI também pode ser apropriado em pacientes com doença extensa, incluindo aqueles com envolvimento ventricular esquerdo, ou síncope não diagnosticada quando a taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular não foi excluída como causa.

O tratamento-padrão de insuficiência cardíaca, incluindo diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e β-bloqueadores é indicado em pacientes nos quais a CVDA progrediu para insuficiência cardíaca grave ou disfunção sistólica biventricular (Capítulo 59). A anticoagulação deve ser considerada na presença de fibrilação atrial (Capítulo 64), acentuada dilatação ventricular ou aneurisma ventricular. Em pacientes em que a insuficiência cardíaca é refratária, o transplante cardíaco (Capítulo 82) deve ser considerado.

Prognóstico

A maioria dos dados sobre o prognóstico em CVDA é derivada de pequenos amostras de pacientes de alto risco. Por volta dos 40 anos, a sobrevida livre de eventos é de 50 a 60% em pacientes com doença de Naxos e algumas formas autossômicas dominantes. Em pacientes que apresentam síncope ou arritmias ventriculares sustentadas e são tratados com um CDI, a ausência da terapia de choque apropriada é de cerca de 75% em 48 meses após o implante, com 96% dos pacientes permanecendo vivos. Os fatores de risco para a morte súbita cardíaca incluem a doença ventricular direita grave, o envolvimento ventricular esquerdo e um histórico de síncope inexplicada.

Cardiomiopatia Restritiva

Definição e epidemiologia

A incidência e a prevalência de cardiomiopatia restritiva em adultos são desconhecidas. As miocardiopatias restritivas (Tabela 60-8) são caracterizadas por enchimento prejudicado e volume diastólico reduzido do ventrículo esquerdo e/ou direito apesar de a função sistólica e a espessura da parede serem normais ou quase normais. Formas primárias são incomuns, enquanto as formas secundárias, nas quais o coração é afetado como parte de um transtorno multissistêmico, geralmente apresentam-se na fase avançada de uma doença infiltrativa (p. ex., amiloidose ou sarcoidose) ou uma doença de armazenamento sistêmica (p. ex., hemocromatose). A miocardiopatia restritiva idiopática afeta pacientes homens e mulheres, e pode manifestar-se em crianças e adultos jovens.

Tabela 60-8

Causas da cardiomiopatia restritiva

DISTÚRBIOS INFILTRATIVOS
Amiloidose
Sarcoidose
DISTÚRBIOS DE ARMAZENAMENTO
Hemocromatose
Doença de Fabry
Doenças de armazenamento de glicogênio
DISTÚRBIOS FIBRÓTICOS
Radiação
Escleroderma
Medicamentos (p. ex., doxorubicina, serotonina, ergotamina)
DISTÚRBIOS METABÓLICOS
Deficiência de carnitina
Defeitos do metabolismo do ácido graxo

DISTÚRBIOS ENDOMIOCÁRDICOS
Fibrose endomiocárdica
Síndrome hipereosinofílica (endocardite de Löffler)
CAUSAS DIVERSAS
Síndrome de carcinoide

Fisiopatologia

Aproximadamente 30% dos pacientes com cardiomiopatia restritiva idiopática têm doença familiar. As mutações no gene que codifica a desmina (um filamento intermediário) causam cardiomiopatia restritiva associada a miopatia esquelética e anormalidades do sistema de condução cardíaca. As mutações nos genes da proteína do sarcômero cardíaco também causam cardiomiopatia restritiva.

As características macroscópicas da cardiomiopatia restritiva incluem dilatação biatrial e pequenas cavidades ventriculares. Em muitos corações, há trombo no apêndice atrial e fibrose desigual endocárdica. As características histológicas da cardiomiopatia restritiva idiopática são tipicamente inespecíficas com fibrose intersticial focal, mas um desarranjo dos miócitos não é incomum em pacientes com cardiomiopatia restritiva pura. Amiloidose, hemocromatose e sarcoidose estão entre as doenças sistêmicas que causam cardiomiopatia restritiva (ver adiante).

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes apresenta sintomas e sinais de insuficiência cardíaca e da arritmia. Os sintomas comuns incluem dispneia de esforço, infecções recorrentes do trato respiratório, fadiga geral e fraqueza. Os sintomas podem progredir rapidamente para dispneia em repouso, ortopneia e dispneia paroxística noturna. Muitos pacientes se queixam de dor torácica e palpitações. A síncope é um sintoma de apresentação em 10% das crianças. Raramente, a morte súbita é a manifestação inicial da doença.

O exame físico geralmente revela uma pressão venosa jugular elevada, que tem um descenso y proeminente e deixa de cair (ou cresce) durante a inspiração (sinal de Kussmaul). Na ausculta cardíaca, o componente pulmonar da segunda bulha cardíaca pode ser intenso se a resistência vascular pulmonar for alta. Uma terceira bulha cardíaca e, ocasionalmente, uma quarta bulha cardíaca comumente produzem um ritmo de galope. Edema periférico, ascite e hepatomegalia são comuns.

Diagnóstico

As anormalidades mais frequentes do ECG incluem p-mitral e p-pulmonar, anormalidades inespecíficas do segmento ST e da onda T, depressão do segmento ST e inversão de onda T, geralmente nas derivações inferolaterais. Os critérios de voltagem para a hipertrofia ventricular esquerda e direita podem estar presentes, apesar de os pacientes com amiloidose terem complexos de QRS de baixa voltagem. As anormalidades

de condução incluem atraso na condução intraventricular e nas ondas Q anormais.

Na imagem cardíaca, ambos os átrios são acentuadamente dilatados e podem, comparativamente, minimizar o tamanho dos ventrículos em pacientes com função sistólica global normal e um ventrículo esquerdo não hipertrofiado e não dilatado. As velocidades das ondas no Doppler pulsátil tipicamente apresentam aumento da velocidade de enchimento diastólico precoce, diminuição da velocidade de enchimento atrial, uma relação aumentada do enchimento diastólico inicial sobre o enchimento atrial, diminuição do tempo de desaceleração da onda E e diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico. As velocidades de onda no Doppler pulsátil da veia pulmonar e da veia hepática demonstram velocidades diastólicas mais elevadas que as sistólicas, velocidades do fluxo atrial reverso aumentadas e uma duração do fluxo atrial reverso maior que a duração do enchimento atrial mitral. O imageamento tecidual de Doppler geralmente mostra velocidades diastólicas através dos anéis valvares reduzidas e um aumento da relação entre a velocidade de enchimento diastólico inicial através dos anéis valvares e a velocidade de enchimento diastólico precoce, refletindo elevadas pressões diastólicas finais ventriculares esquerdas.

O padrão hemodinâmico característico sobre o cateterismo cardíaco é um declínio precoce profundo e rápido na pressão ventricular no início da diástole, com uma elevação rápida até um platô no início da diástole ("dip e platô" ou "sinal da raiz quadrada") (Fig. 60-4). As pressões diastólica final do ventrículo esquerdo, atrial esquerda e capilar pulmonar (*wedge*) estão acentuadamente elevadas, geralmente 5 mm Hg ou mais acima da pressões do átrio direito e da pressão diastólica final do ventrículo direito. Sobrecarga de volume e exercícios desencadeiam ou agravam a diferença entre as pressões do lado direito e esquerdo do coração.

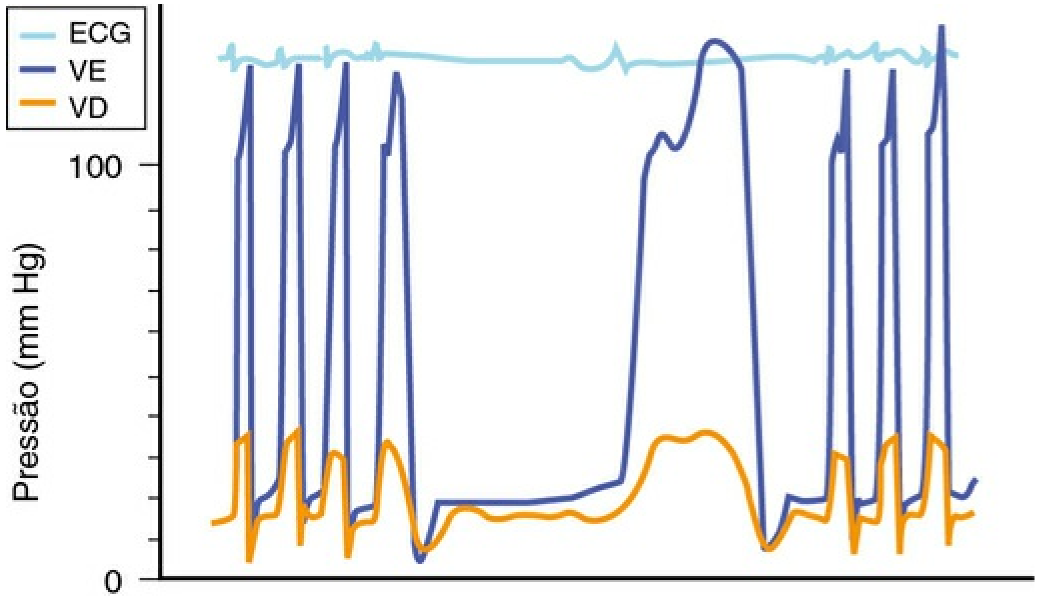

FIGURA 60-4 Cardiomiopatia restritiva idiopática.
Rastreamentos eletrocardiográficos (ECG) da pressão ventricular direita (VD) e ventricular esquerda (VE) em um paciente com cardiomiopatia restritiva idiopática. O padrão "*dip e platô*" é visto em ambos os ventrículos, e as pressões de enchimento diastólico são elevadas. Os platôs ocorrem em pressões diferentes, aproximadamente 16 mm Hg para o rastreamento VD em comparação com 20 mm Hg para o rastreamento VE. O diagnóstico da doença restritiva foi confirmado pela toracotomia. (Redesenhado de Benofti JR, Grossman W, Cohn PF. The clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulação.* 1980;61:1206.)

A avaliação diagnóstica visa excluir condições potencialmente reversíveis. Em tais casos, as manifestações cardíacas podem fornecer os indícios, mas o diagnóstico definitivo depende da demonstração de aspectos específicos das doenças, como proteína amiloide na amiloidose (Capítulo 194), granuloma não caseoso na sarcoidose (Capítulo 95), estudos do ferro anormais na hemocromatose (Capítulo 219), ou redução dos níveis de α-galactosidase A na doença de Fabry (Capítulo 215). A biópsia endomiocárdica raramente é necessária para fazer estes diagnósticos.

Tratamento Rx

Os diuréticos são a principal terapia para os sintomas de insuficiência cardíaca (Capítulo 59), mas eles devem ser cuidadosamente administrados de modo que não reduzam pressões de enchimento ventricular esquerdo a ponto de causar hipotensão. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os β-bloqueadores são comumente recomendados, apesar de haver menos dados sobre o seu benefício. Em pacientes com miocardiopatias restritivas secundárias, o tratamento específico de doença sistêmica subjacente muitas vezes é apropriado (ver adiante). O encaminhamento para avaliação de transplante deve ser considerado precocemente porque a hipertensão pulmonar pode desenvolver-se e tornar necessário o transplante de coração e de pulmões.

Prognóstico

Em adultos com cardiomiopatia restritiva, o curso clínico é, em geral, lento e protraído. A sobrevida, a partir do momento do diagnóstico, é muitas vezes de dez anos ou mais,

exceto na amiloidose, que progride muito mais rapidamente. Os sintomas de insuficiência cardíaca são geralmente progressivos e respondem mal ao tratamento para insuficiência cardíaca.

Síndromes Clínicas Específicas

Sarcoidose

A frequência de envolvimento do miocárdio em pacientes com sarcoidose (Capítulo 95) é difícil de determinar, porque é frequentemente subclínica e irregular na natureza. Estudos de necropsia sugerem que o coração está envolvido em pelo menos 25% dos pacientes, mas o comprometimento cardíaco clínico ocorre em menos de 10% dos pacientes. As manifestações clínicas da sarcoidose incluem anormalidades de condução, insuficiência cardíaca, arritmias atriais e ventriculares, derrame pericárdico, disfunção valvular e, raramente, morte cardíaca súbita. Insuficiência cardíaca direita secundária à hipertensão pulmonar pode ocorrer em pacientes com doença pulmonar fibrótica extensiva. A infiltração miocárdica por granulomas sarcoides resulta em cardiomiopatia dilatada ou restritiva. O local mais comum é na parede lateral do ventrículo esquerdo. O envolvimento do músculo papilar é responsável pela valvulopatia mais comum, a regurgitação mitral. A formação de granuloma no septo interventricular basal pode causar anormalidades de condução. As arritmias ventriculares são também frequentes. A biópsia de locais extracardíacos é geralmente adequada para diagnóstico, mas uma cintilografia com gálio muitas vezes demonstra inflamação cardíaca. Uma biópsia miocárdica pode mostrar granulomas, mas, em virtude da distribuição focal das lesões, pode não ser diagnóstica. A terapia com corticosteroide pode melhorar arritmias, mas a insuficiência cardíaca pode piorar apesar dessa terapia. Um CDI geralmente está indicado para arritmias ventriculares.

Amiloidose

Epidemiologia e fisiopatologia

A amiloidose pode resultar em depósito da proteína amiloide nos átrios, ventrículos, vasos coronários, sistema de condução e válvulas. O grau de envolvimento cardíaco varia entre subtipos. Distúrbios hematológicos (Capítulo 193) associados a excesso de produção de imunoglobulina de cadeia leve (AL) são a causa mais comum de amiloide cardíaca. Formas familiais causadas pelo acúmulo de proteínas mutantes (transtiretina ou A-apolipoproteína) (Capítulo 194) têm o envolvimento cardíaco variável. A amiloidose secundária, devido à deposição de proteína A amiloide sérica em doenças inflamatórias crônicas, raramente afeta o coração. Na amiloidose sistêmica senil, a miocardiopatia é causada pela deposição de transtiretina normal do tipo selvagem; essa doença quase sempre afeta pessoas idosas (>70 anos), com um curso clínico que é consideravelmente mais lento do que outros tipos de amiloide.

Diagnóstico

O traçado do ECG caracteristicamente mostra baixa voltagem na maioria das formas de amiloide cardíaca, apesar da espessura aumentada da parede na ecocardiografia. Achados da ecocardiografia bidimensional características da amiloidose cardíaca avançada são hipertrofia biventricular, válvulas e septo interatrial espessados, átrio dilatado e um pequeno derrame pericárdico. O miocárdio apresenta uma textura granular hiper-refletiva (Fig. 60-5), melhor vista em análise de imagem digital. Na doença avançada, o Eco Doppler demonstra um padrão de enchimento ventricular esquerdo restritivo. A imagem por ressonância magnética pode mostrar realce tardio do contraste (gadolínio) no subendocárdio e com a cinética de gadolínio anormal. As cintilografias com amiloide P sérico marcados com ^{123}I são altamente específicas.

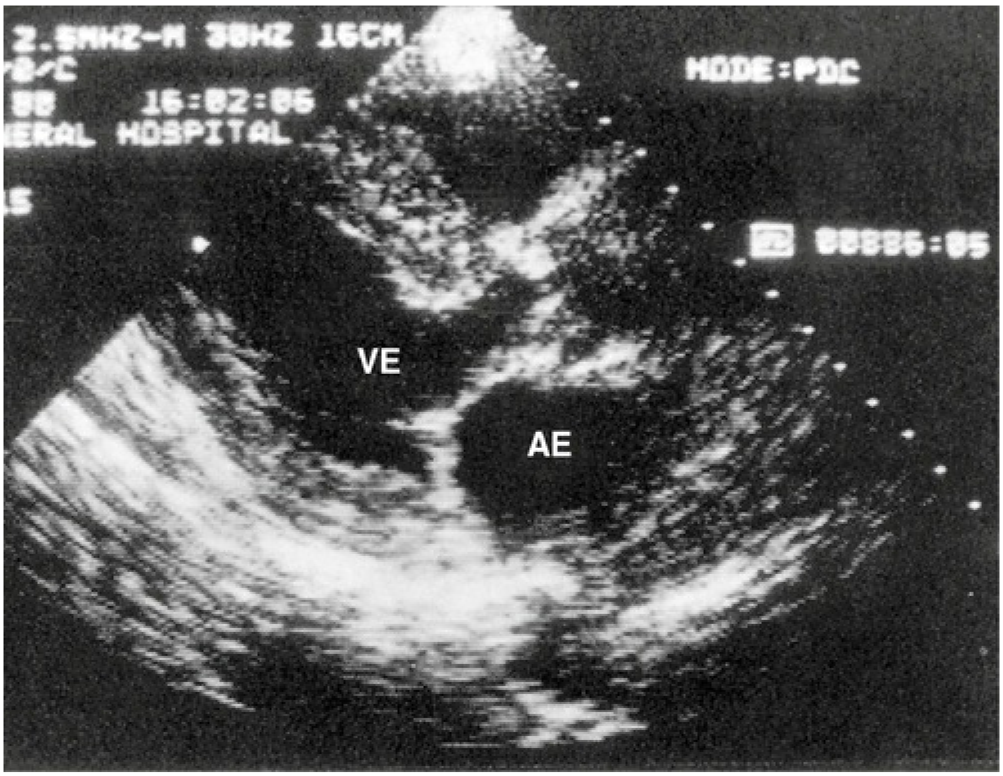

FIGURA 60-5 Amiloidose.
Uma imagem ecocardiográfica de quatro câmaras apicais demonstra a hipertrofia biventricular em um paciente com amiloidose provado pela biópsia. AD = átrio direito; VD = ventrículo direito. (De Levine RA. Echocardiographic assessment of the cardiomyopathies. Em: Weyman AE, ed. *Principles and Practice of Echocardiography*, 2ª edição. Filadélfia: Lea & Febiger; 1994:810.)

Um diagnóstico definitivo de amiloidose requer uma biópsia, que pode ser obtida a partir de outros locais. Por exemplo, a aspiração com agulha fina da gordura abdominal é positiva para os depósitos de amiloide em mais de 70% dos pacientes com amiloidose AL. Se for negativa, a biópsia endomiocárdica terá alta sensibilidade.

Tratamento e prognóstico

As terapias específicas para impedir a produção de proteínas precursoras e formação de fibrilas devem ser implantadas sempre que possível (Capítulo 194). Diuréticos, muitas vezes em doses elevadas (p. ex., furosemida de 40 a 80 mg diariamente), são a base do tratamento paliativo de insuficiência cardíaca. A enzima

conversora de angiotensina ou os inibidores de angiotensina II devem ser usados com cautela, visto que elas são muitas vezes maltoleradas e de eficácia não comprovada em amiloide cardíaco. Inibidores da aldosterona podem ser úteis em casos avançados. Os pacientes podem ser hipersensíveis à digoxina por causa do aumento da ligação do fármaco com as fibrilas de amiloide. Os pacientes com amiloidose AL e fibrilação atrial devem receber anticoagulação com varfarina (Capítulo 37), em razão da alta taxa de tromboembolismo. O transplante cardíaco permanece questionável, mas (Capítulo 82) com altas doses de quimioterapia e transplante de medula óssea, (Capítulo 181) essa operação tem sido feita em pacientes com amiloidose AL.

Os pacientes com amiloidose com insuficiência cardíaca têm uma sobrevida média de menos de um ano e uma sobrevida de cinco anos de menos de 5%. A maioria das mortes ocorre subitamente. Os pacientes com amiloidose familial têm uma evolução mais lenta que os pacientes com uma gamopatia monoclonal.

Hemocromatose hereditária

Hemocromatose hereditária (Capítulo 219) é um distúrbio autossômico recessivo causado por excesso de depósito de ferro em vários órgãos, incluindo o fígado, baço, pâncreas, glândulas endócrinas e coração. Em indivíduos brancos, sua prevalência é entre 1 em 200 e 1 em 500, com uma prevalência ainda maior na população irlandesa. A forma mais comum é causada por mutações no gene *HFE*, com duas mutações do tipo *missense* respondendo pela maioria dos casos (C282Y e H63D).

A maioria dos pacientes com doença clássica está presente entre as idades de 40 e 60 anos de idade com hiperpigmentação, diabetes melito e hepatomegalia. Até 35% dos pacientes com hemocromatose apresentam insuficiência cardíaca, e 36% desenvolvem arritmias. As características fisiológicas restritivas predominam no início da doença, seguidas por dilatação ventricular. O diagnóstico é geralmente feito a partir do quadro clínico, de uma concentração elevada de ferro sérico e da alta saturação da transferrina. A testagem genética é útil, e o diagnóstico pode ser confirmado por biópsia endomiocárdica. A flebotomia e a terapia de quelação de ferro com deferoxamina (Capítulo 219) podem melhorar a função cardíaca antes que a lesão celular se torne irreversível. O tratamento-padrão da insuficiência cardíaca (Capítulo 59) é geralmente recomendado. As mortes por hemocromatose resultam mais frequentemente de cirrose e de carcinoma do fígado do que de doença cardíaca.

Miocardiopatias não Classificadas

Não compactação ventricular esquerda

A falta de compactação da camada trabecular ou espongiforme do miocárdio pode ocorrer com cardiopatia congênita, incluindo defeitos septais atriais e ventriculares e coarctação da aorta (Capítulo 69) e com a rara doença multissistêmica ligada ao X, a síndrome de Barth. Com os recentes aperfeiçoamentos na tecnologia de imageamento, ela também foi reconhecida em pacientes com miocardiopatia hipertrófica e dilatada. A

prevalência de áreas localizadas de não compactação é desconhecida, mas clinicamente importante. A não compactação ventricular esquerda isolada é incomum na ausência de outras anormalidades cardíacas.

As áreas de miocárdio não compactadas podem ser mais bem-delineadas do que as do miocárdio normal pela demonstração do fluxo dentro do miocárdio por ecocardiografia Doppler ou contrastada. Quando há áreas extensas comprometidas, o desempenho sistólico pode ser prejudicado, e há um risco de arritmias ventriculares e êmbolos sistêmicos. O tratamento, quando necessário, é para a insuficiência cardíaca associada (Capítulo 59), as arritmias (Caps. 64 e 65) e o risco de êmbolos (Capítulo 59). A história natural e o prognóstico não estão bem estabelecidos.

Miocardiopatia de Takotsubo

A miocardiopatia de Takotsubo é uma síndrome de disfunção ventricular esquerda apical transitória que simula infarto do miocárdio (Capítulo 73). Os mecanismos postulados incluem espasmo de artéria coronária, miocardite e obstrução dinâmica mesocavitária.

A síndrome clínica inclui classicamente dor torácica, elevação do segmento ST e biomarcadores cardíacos elevados em associação com o estresse emocional ou físico. A arteriografia coronariana revela vasos epicárdicos normais. O tratamento conservador com hidratação e remoção dos determinantes de esforço geralmente resulta em resolução rápida, dentro de horas, dos sintomas, das alterações ECG e das anormalidades de movimento da parede.

Doenças do endocárdio

Fibrose endocárdica, fibroelastose e trombose são subclassificadas em doenças endomiocárdicas com hipereosinofilia (síndromes hipereosinofílicas) e doenças endomiocárdicas sem hipereosinofilia (p. ex., fibrose endomiocárdiaca) (Tabela 60-8).

Síndrome Hipereosinofílica

As síndromes hipereosinofílicas são um grupo raro e heterogêneo de distúrbios definidos pela presença eosinofilia sanguínea ($>1,5 \times 10^9$/L) por mais de seis meses consecutivos, associada com evidências de lesão orgânica induzida por eosinófilos na ausência de causas de hipereosinofilia, tais como alérgicas, parasitárias e distúrbios malignos (Capítulo 173). Os mecanismos patogênicos incluem mutações de células-tronco que levam à expressão de genes de fusão portadores de PDGFRA, principalmente o gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA*, com atividade de tirosina-quinase constitutiva e produção excessiva e persistente de interleucina-5 por subpopulações de células T ativadas. Clinicamente, a síndrome hipereosinofílica pode ser classificada em leucemia eosinofílica crônica, síndrome hipereosinofílica linfocítica, síndrome hipereosinofílica mieloproliferativa e síndrome hipereosinofílica idiopática. *O termo doença eosinofílica limitada aos órgãos*, como a gastroenterite eosinofílica, dermatite ou pneumonia, é usado quando um órgão específico ou tecido é o alvo exclusivo da infiltração eosinofílica e

lesão. O termo *endocardite fibroplástica de Löffler* com eosinofilia tem sido usado para descrever a lesão cardíaca causada pela toxicidade direta de eosinófilos circulantes em pacientes com persistência de hipereosinofilia, mas seu uso é agora desencorajado.

Manifestações e diagnóstico clínicos

A *síndrome hipereosinofílica* é um distúrbio raro que tende a ocorrer em pacientes de 20 a 50 anos de idade, mas todos os grupos etários são afetados. O envolvimento cardíaco geralmente evolui em três fases: um estágio necrótico precoce envolvendo o endomiocárdio, que é geralmente assintomático, mas pode apresentar-se como insuficiência cardíaca aguda; um estágio trombótico, no qual o trombo desenvolve-se sobre o endocárdio ventricular, algumas vezes formando a embolia periférica; e o último fibrótico final, a fibrose endomiocárdica, que causa a cardiomiopatia restritiva e danos às válvulas atrioventriculares. Dor torácica, tosse, dispneia ou ortopneia e edema de extremidades inferiores são sintomas típicos. Alguns pacientes podem desenvolver arritmias.

Os achados característicos do ecocardiograma bidimensional incluem o espessamento endocárdico, a obliteração apical de um ou ambos os ventrículos por um material ecogênico, contração hiperdinâmica das paredes ventriculares não afetadas e aumento atrial bilateral, além de um padrão restritivo em eco Doppler.

Tratamento

Os pacientes com rearranjo cromossômico do gene de fusão F/P devem ser tratados com o inibidor da tirosina quinase, o imatinib (100 mg ao dia por uma semana, aumentando para 100 mg a cada semana a 400 mg, quando guiados pela toxicidade e resposta hematológica); a duração da terapia ainda está sob investigação. Como alguns pacientes desenvolvem insuficiência cardíaca congestiva grave dentro de dias após o início da terapia, o pré-tratamento com corticosteroide é recomendado por alguns especialistas. Para os pacientes sem o gene de fusão F/P, os corticosteroides (dose diária média máxima de prednisona 40 mg, variam de 5 a 625 mg; duração de dois meses a 20 anos de idade; média da dose de manutenção de 10 mg por dia, varia de 1 a 40 mg/dia) são a forma mais comum de terapia de primeira linha. Os medicamentos livres de esteroides e de segunda linha incluem a hidroxiureia (média de dose diária máxima de 1.000 mg, variam de 500 a 2.000 mg, ajustada para resposta), interferon-α (dose média máxima de 14 milhões de unidades por semana, variando de 3 a 40 milhões de unidades por semana, ajustado para resposta) e o imatinib (conforme acima).

Fibrose Endomiocárdica Tropical

A fibrose endomiocárdica tropical é provavelmente o tipo mais comum de miocardiopatia restritiva em todo o mundo. A doença ocorre predominantemente em regiões tropicais e afeta, principalmente, crianças e adolescentes, geralmente de níveis

socioeconômicos baixos. Sua causa é desconhecida, mas os contribuintes potenciais incluem infecção, autoimunidade, predisposição genética, etnicidade, dieta, clima e pobreza.

A hipereosinofilia grave é encontrada em alguns pacientes bem no começo do estágio inicial da doença, que é caracterizado por doença febril, pancardite, edema periorbital, prurido, urticária e sintomas neurológicos. Essa fase é seguida por trombose ventricular que afeta os ápices e o aparato subvalvular e evolui para fibrose endocárdica. O estágio final é caracterizado pela fisiologia restritiva, regurgitação de válvula atrioventricular e acentuada dilatação atrial. A morte resulta de complicações da insuficiência cardíaca crônica, mas pode ocorrer subitamente devido ao tromboembolismo ou arritmia.

A fibrilação atrial é comum na apresentação. Na doença avançada, o ECG mostra complexos de QRS de baixa voltagem, mudanças inespecíficas nas ondas ST-T e anormalidades de condução. A ecocardiografia demonstra a obliteração apical, redução de tamanho da cavidade ventricular e o aprisionamento ou retração das válvulas mitral ou tricúspide, ou ambos. Não há exame laboratorial específico, e a hipereosinofilia está presente apenas no início da doença.

Não há tratamento específico para a fibrose endomiocárdica. O tratamento médico é usado para controlar a insuficiência cardíaca (Capítulo 59) e as arritmias (Caps. 64 e 65). A ressecção endocárdica cirúrgica, combinada com reparo ou substituição valvular, tem uma mortalidade pós-operatória precoce entre 15 e 30%. O prognóstico geral é ruim, com uma taxa de mortalidade de 44% em um ano, aumentando para quase 90% após três anos.

Síndrome Carcinoide

Epidemiologia e fisiopatologia

Os tumores carcinoides são raras malignidades neuroendócrinas (1 / 100.000), que se originam principalmente de células enterocromafins no trato gastrointestinal (Capítulo 240). A síndrome carcinoide, com rubor, diarreia e broncoespasmo, ocorre após as células tumorais metastatizarem-se para o fígado e as substâncias vasoativas produzidas por tumores entrarem na circulação sistêmica através da veia hepática. A doença cardíaca carcinoide ocorre em até 70% dos casos da síndrome carcinoide.

A lesão cardíaca típica é a placa carcinoide, composta por células musculares lisas, miofibroblastos e tecido elástico que forma uma camada fibrosa na superfície endocárdica do ventrículo direito e do átrio, das cúspides da válvula e do aparato subvalvular, incluindo as cordas e músculos papilares. As placas da válvula tricúspide tendem a se desenvolver no lado ventricular das cúspides, onde se aderem ao endocárdio mural e causam regurgitação valvular. Na válvula pulmonar, a lesão predominante é a estenose. Em pacientes com forame oval patente, é comum o comprometimento valvular esquerdo. Pacientes ocasionais podem ter metástases miocárdicas concomitantes e derrames pericárdicos por invasão tumoral direta.

A apresentação mais comum acontece com a dispneia, com os sinais e com os sintomas

de insuficiência cardíaca direita. O ECG e a radiografia são inespecíficos. A ecocardiografia mostra o espessamento da válvula tricúspide, o aparato subvalvular e a válvula pulmonar. Na doença grave, as válvulas tricúspides são retraídas e fixadas, com perda de coaptação normal. Achados semelhantes são vistos na ressonância magnética (RM).

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento do carcinoide subjacente com um análogo da somatostatina pode melhorar os sintomas sistêmicos (Capítulo 240). A substituição da válvula agora tem uma mortalidade cirúrgica de menos de 10% (Capítulo 240). Sem tratamento, os pacientes com doença cardíaca carcinoide têm uma expectativa de vida média de 1,6 anos. Em uma série, a cirurgia cardíaca para a doença valvular foi associada com cerca de 50% de redução de risco.

Endocardite Trombótica não Bacteriana (Marântica)

Epidemiologia e fisiopatologia

As massas de fibras e plaquetas que são aderentes à válvula mitral e/ou aórtica são vistas em cerca de 20% dos pacientes com tumores malignos, especialmente adenocarcinomas mucinossecretores, melanomas, leucemias e linfomas. As lesões são estéreis, comumente verruciformes, e sem inflamação acompanhante.

Manifestações e diagnóstico clínicos

A endocardite trombótica não bacteriana é, virtualmente, sempre assintomática, mas, ocasionalmente, é uma fonte de êmbolos sistêmicos. Em virtude do pequeno tamanho dos êmbolos, a primeira apresentação ocorre muitas vezes com sintomas cerebrais. As maiores lesões são detectáveis por ecocardiografia, mas mesmo a ecocardiografia transesofágica não é suficientemente sensível para identificar lesões que podem ser encontradas em autópsia e que podem ter sido a fonte de êmbolos sistêmicos.

Tratamento Rx

Nenhum tratamento comprovou-se eficaz. Entretanto, a anticoagulação sistêmica, semelhante à usada em pacientes com trombose venosa profunda associada a tumor, é, muitas vezes, utilizada (Caps. 81 e 187).

Tumores cardíacos

Tumores Miocárdicos

A maioria dos tumores cardíacos primários (Tabela 60-9) é benigna. Entretanto, todos

os tumores que se estendem de outros tecidos para o coração são malignos, uma vez que são lesões metastáticas.

Tabela 60-9

Tumores cardíacos

PRIMÁRIOS
Benigno Mixoma Lipoma Fibroma Rabdomioma Fibroelastoma Maligno Sarcoma Mesotelioma Linfoma
SECUNDÁRIOS
Extensão Direto
Câncer de pulmão Câncer de mama Tumores mediastinais
Tumores Metastáticos
Melanoma maligno Leucemia Linfoma
Extensão Venosa
Câncer de célula renal Câncer adrenal Câncer hepático

Epidemiologia e fisiopatologia

Tumores primários do coração são incomuns, com prevalência de 1 em 2.000 a 1 em 4.000 em séries de autópsia. Quase todos estes tumores são mixomas benignos, embora também ocorram fibromas, lipomas e fibroelastomas. Os rabdomiomas são vistos em crianças, especialmente com esclerose tuberosa (Capítulo 426). Os raros tumores malignos primários incluem sarcomas, especialmente os angiossarcomas (Tabela 60-9). Raramente, um mesotelioma ou linfoma primário pode originar-se no coração.

Até 20% dos cânceres avançados podem comprometer o pericárdio, o epicárdio ou as câmaras cardíacas, por extensão direta do tumor primário ou por doença metastática. A extensão direta ocorre principalmente por cânceres do pulmão, mama, esôfago e mediastino. A extensão, através da veia cava inferior para o átrio direito e mesmo para o ventrículo direito, ocorre com cânceres do rim, glândula suprarrenal e fígado. A disseminação metastática é mais comum nos melanomas ou nos linfomas.

Tumores Pericárdicos

Manifestações clínicas

Os tumores pericárdicos quase sempre resultam da extensão direta de tumores por contiguidade, principalmente de pulmão e mama, que produzem um derrame pericárdico que pode progredir para tamponamento cardíaco (Capítulo 77). Os pacientes tipicamente são assintomáticos ou minimamente sintomáticos em termos do comprometimento cardíaco até que o derrame seja muito grande, embora eles possam, muitas vezes, estar muito enfermos devido ao tumor progressivo em outra localização.

Diagnóstico

O diagnóstico, muitas vezes, de um paciente com doença maligna avançada é presumido com base na evidência de insuficiência cardíaca, hipertensão ou arritmia, e é confirmado por ecocardiografia. A diferenciação entre o comprometimento pericárdico por tumor, em comparação com pericardite pós-irradiação, depende da pericardiocentese, guiada, com frequência, por ecocardiografia e exame citológico.

Tratamento

O tamponamento cardíaco deve ser tratado com pericardiocentese de urgência, preferivelmente sob orientação ecocardiográfica ou radiológica (Capítulo 77). Embora esse procedimento possa ser um salva-vidas e prover paliação de curto a intermediário prazo, o controle do derrame exige, muitas vezes, drenagem prolongada, administração de agentes quimioterápicos intrapericárdicos ou pericardiectomia limitada ou completa (Capítulo 77). Alguns pacientes com tumores pericárdicos podem responder à quimioterapia sistêmica agressiva, mas o acúmulo recorrente de líquido é suficientemente provável para que a criação de uma janela pericárdica deva ser considerada antes da alta hospitalar.

Prognóstico

Em muitos casos, um tumor que está causando pericardite estendeu- se ou eventualmente fará isso através do espaço pericárdico e para dentro do miocárdio, de modo que nenhuma terapia tende a ter sucesso. O prognóstico é muito ruim, exceto em casos não usuais, quando o tumor responde dramaticamente à terapia sistêmica.

Tumores Intracavitários

Mixoma

Definição e epidemiologia

Um *mixoma* é um neoplasma polipoide benigno que se origina das células endocárdicas e é fixado no septo interatrial, geralmente saliente para dentro do átrio esquerdo, mas

ocasionalmente para o átrio direito e raramente para dentro dos ventrículos. Os mixomas são mais comuns em mulheres, especialmente entre os 30 e 60 anos, do que em homens. Estes tumores podem ser hereditários e são raramente associados a outras anormalidades sistêmicas.

Manifestações clínicas

Os mixomas são de crescimento lento e geralmente não produzem sintomas ou sinais até aumentarem de tamanho. A apresentação típica ocorre com um êmbolo tumoral, pelo qual pequenas partes do mixoma destacam-se e causam uma embolia única ou uma chuva de êmbolos. Entretanto, uma grande embolia de um mixoma pode ter magnitude suficiente para obstruir uma artéria de médio tamanho. Alguns pacientes têm sintomas sistêmicos, incluindo febre, mal-estar e artralgias como parte de uma síndrome clínica que pode ser confundida com endocardite bacteriana (Capítulo 76) ou uma doença colágeno-vascular. Os grandes mixomas podem prolapsar para o orifício da válvula mitral durante a diástole ou podem obstruir o fluxo sanguíneo do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo e simular estenose mitral reumática.

Diagnóstico

Um mixoma suficientemente grande para obstruir o orifício mitral pode produzir um "plop tumoral" quando o mixoma prolapsa e obstrui o fluxo sanguíneo durante a diástole, no mesmo momento em que o estalido de abertura da estenose mitral seria ouvido caracteristicamente. Se a obstrução for incompleta, o plop tumoral pode ser seguido por um ruflar diastólico. À medida que a obstrução se torna mais grave, o débito cardíaco pode cair agudamente. A ecocardiografia (Capítulo 53) é, em geral, definitiva. A ecocardiografia transesofágica provê uma sensibilidade mais alta do que a ecocardiografia transtorácica.

Tratamento

A remoção cirúrgica é geralmente curativa, embora os mixomas possam ser múltiplos ou recidivar em cerca de 5% dos casos. A ecocardiografia pós-operatória de acompanhamento, geralmente, é recomendada. Entretanto, a frequência e a duração da triagem de acompanhamento ideais são incertas.

Outros tumores intracavitários primários

Os *fibroelastomas papilíferos* são tumores raros arborescentes que podem originar-se de uma válvula cardíaca, muitas vezes a válvula mitral, e são, geralmente, detectados incidentalmente por ecocardiografia. Entretanto, assim como os mixomas, eles podem manifestar-se com êmbolos sistêmicos ou mesmo coronarianos. A excisão cirúrgica é geralmente bem-sucedida.

Os *angiossarcomas*, que são mais frequentes em homens do que em mulheres, acometem tipicamente o pericárdio e o átrio direito. Eles causam obstrução com sinais e

sintomas clínicos de insuficiência cardíaca direita. Estes sarcomas geralmente não se prestam à terapia.

Extensão de tumor às cavidades cardíacas

O comprometimento direto pelo tumor através da veia cava para o átrio direito pode ser visto em carcinomas de células renais e menos comumente com cânceres de fígado e de suprarrenal. Em alguns casos, a extensão tumoral será acompanhada por coágulo aderente, e o tumor ou o coágulo pode causar obstrução ou êmbolos pulmonares (Capítulo 98). Nenhum tratamento geralmente tem sucesso, e o prognóstico é nefasto.

Tumores Intramiocárdicos

Os tumores benignos no miocárdio incluem lipomas, fibromas e rabdomiomas. Os tumores malignos primários incluem sarcomas, linfomas e mesoteliomas. Os tumores metastáticos incluem melanomas, linfomas e leucemias. Os tumores podem ser clinicamente silenciosos ou podem produzir arritmias, ou mesmo comprimir as artérias coronárias, causando, desse modo, síndromes isquêmicas. Os tumores grandes podem salientar- se para dentro da câmara cardíaca e causar obstrução. As terapias não são bem-sucedidas, exceto em pacientes ocasionais cujos tumores metastáticos podem responder à quimioterapia sistêmica ou aqueles cujos tumores primários foram curados por transplante de coração.

Grau A

1. Mason, J. W., O'Connell, J. B., Herskowitz, A., et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995; 333:269–275.
2. Wojnicz, R., Nowalany-Kozielska, E., Wojciechowska, C., et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulação*. 2001; 104:39–45.
3. Cooper, L. T., Jr., Hare, J. M., Tazelaar, H. D., et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008; 102:1535–1539.
4. Robinson, J., Hartling, L., Vandermeer, B., et al. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 25, 2005. [CD004370].
5. Kadish, A., Dyer, A., Daubert, J. P., et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004; 350:2151–2158.
6. Sliwa, K., Blauwet, L., Tibazarwa, K., et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulação*. 2010; 121:1465–1473.

Leituras sugeridas

Basso, C., Corrado, D., Marcus, F. I., et al. Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica. *Lancet*. 2009; 373:1289–1300. *Análise sobre a genética, patologia e as manifestações clínicas de CVDA.*

Blauwet, L. A., Cooper, L. T. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52:274–288. *Artigo.*

Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:213–220. *O tratamento imediato pode reduzir o risco de eventos cardíacos principais.*

Gujja, P., Rosing, D. R., Tripodi, D. J., et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1001–1012. *Artigo.*

Jeffries, J. L., Towbin, J. A. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010; 375:752–762. *Artigo.*

Seward, J. B., Casaclang-Verzosa, G. Infiltrative cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1769–1779. *Artigo.*

Sorajja, P., Nishimura, R. A., Gersh, B. J., et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 5:234–241. *Pacientes com CMH obstrutiva e com sintomas leves ou nenhum sintoma estão em um risco aumentado de mortalidade, a menos que tenham gradientes de repouso bastante elevados.*

van Spaendonck-Zwarts, K. Y., van Tintelen, J. P., van Veldhuisen, D. J., et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulação*. 2010; 121:2169–2175. *Alguns casos de miocardiopatia periparto representam a primeira apresentação de uma cardiomiopatia dilatada familiar.*

No Brasil

Na literatura médica brasileira, os termos miocardiopatia e cardiomiopatia são usados indistintamente e caracterizam a condição na qual o comprometimento do músculo cardíaco é o principal responsável pelos sinais e sintomas da doença. Pela sua característica endêmica no Brasil, a doença de Chagas ainda representa um grande problema de saúde. Aproximadamente 15 milhões de pessoas estão infectadas na América Latina, causando 14.000 morte por ano. No Brasil, com o significativo controle do vetor e redução da transmissão por via transfusão de sangue o número de casos diminuiu drasticamente estimando-se que a prevalência esteja localizada entre dois ou três milhões de pessoas e seis mil mortes anuais. Dependendo da localização geográfica no país, a mortalidade oscila entre 3,61 a 5,19 mortes/100.000 habitantes por ano, sendo a insuficiência cardíaca a manifestação clínica mais debilitante. Recentemente, foi desenvolvido e validado numa coorte brasileira um escore de risco de morte para pacientes com Doença de Chagas. Depois de um seguimento médio de 7,9 anos, os autores identificaram seis fatores de mau prognóstico: classe funcional III ou IV (New York Heart Association), cardiomegalia na radiografia do tórax, redução da função sistólica do ventrículo esquerdo no ecocardiograma, taquicardia ventricular não sustentada na monitoração eletrocardiográfica de 24 horas (Holter), complexos QRS de baixa voltagem no ECG e sexo masculino. Os autores identificaram três grupos com índices crescentes de risco de morte em dez anos: baixo (10%), intermediário (44%) e elevado (84%), que foram posteriormente validados na população estudada.

A endomiocardiofibrose é uma doença incluída dentro do grupo das miocardiopatias restritivas e caracteriza-se pelo comprometimento fibrótico do tecido endocárdico e do miocárdio adjacente, gerando prejuízo para o enchimento

ventricular. A etiologia não está completamente estabelecida embora existam alguns indícios da associação a infecções bacterianas, virais e parasitárias. A doença compromete um ou os dois ventrículos que geralmente têm tamanho normal ao contrário dos átrios que são de grandes proporções. No Brasil, a doença ocorre cinco vezes mais em mulheres do que em homens e está associada a um prognóstico ruim com sintomas predominantes de insuficiência cardíaca (IC), relacionada com o envolvimento de um ou dois ventrículos e a morte ocorre por morte súbita ou deterioração da IC. O tratamento clínico é o mesmo que para outras causas de IC, ao passo que o tratamento cirúrgico tem por objetivo a ressecção do tecido fibrótico e a recuperação do comprometimento valvular e da geometria ventricular.

Bibliografia

Martins-Melo, F. R., Ramos, A. N., Jr., Alencar, C. H., Heukelbach, J. Mortality due to Chagas disease in Brazil from 1979 to 2009: trends and regional differences. *J Infect Dev Ctries*. 2012 Nov 26; 6(11):817–824.

Rassi, A., Jr., Rassi, A., Little, W. C., Xavier, S. S., Rassi, S. G., Rassi, A. G., Rassi, G. G., Hasslocher- Moreno, A., Sousa, A. S. Scanavacca: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24; 355(8):799–808.

Barretto, A. C., da Luz, P. L., de Oliveira, S. A., Stolf, N. A., Mady, C., Bellotti, G., Jatene, A. D., Pileggi, F. Determinants of survival in endomyocardial fibrosis. *Circulation*. 1989 Sep; 80(3 Pt 1):I177–I182.

Princípios de eletrofisiologia

Hugh Calkins

O funcionamento do coração humano exige batimentos rítmicos que ocorram, em média, 70 vezes por minuto, 24 horas por dia, por 80 anos ou mais. O total de quase 3 bilhões de contrações da musculatura cardíaca que deve ocorrer sem falhas é coordenado por uma intricada rede de células especializadas e eletricamente ativas, as quais são integradas com os miócitos que compõem a massa predominante do coração. Qualquer perda de atividade elétrica, ainda que ocorra por uns poucos segundos, resulta em síncope (Caps. 50 e 62); e, por uns poucos minutos, pode resultar em morte.

Eletrofisiologia cardíaca

Os canais iônicos são proteínas integrais da membrana que permitem o movimento rápido de íons específicos, notadamente Na^+, K^+, Cl^- e Ca^{2+}, através da membrana celular, a velocidades de 10^8 íons por segundo (E-Fig. 61-1). A abertura e o fechamento dos canais são efetuados através de um processo de sincronização (*gating*), enquanto as mudanças na voltagem, no *ligand* ou no receptor associado ao canal levam a alterações na conformação das proteínas que ativam ou inativam o poro do canal. O sincronismo de voltagem representa o método predominante de regulação dos canais de íons no coração, sendo encontrado em canais de sódio e em diversos canais de potássio. Os canais iônicos sincronizados usam *ligands* como os neurotransmissores, íons como cálcio intracelular e produtos metabólicos como o trifosfato de adenosina (ATP) para ativar vários canais, inclusive os canais de potássio. Os canais sincronizados pelo receptor usam alterações no ambiente físico, como, por exemplo, o estiramento, para ativar os canais, abrangendo aqueles para o cloro, que regula o volume intracelular.

A atividade coordenada de numerosos canais iônicos contribui para a criação do potencial de ação cardíaco (Fig. 61-1). Existem cinco fases para o potencial de ação cardíaco. Em repouso, o potencial transmembrana da célula tem valor próximo a –90 mV (o lado interno da célula é negativo em relação ao externo). Com a despolarização da célula pela despolarização das células adjacentes ou por uma alteração externa na voltagem, os canais de sódio se modificam de um estado fechado para aberto e, rapidamente, mobilizam íons sódio a favor de um gradiente para o interior da célula, criando a corrente de sódio I_{Na} e a elevação rápida da fase 0 do potencial de ação. No pico da despolarização, aproximadamente +40 mV, a corrente de sódio é inativada e a corrente transitória para fora da célula I_{to} é ativada com a abertura de vários canais de potássio

sincronizados por voltagem, resultando na rápida redução da voltagem e na fase 1 do potencial de ação. Segue-se a fase 2, o platô do potencial de ação, que corresponde a um amálgama de múltiplas correntes representando movimentos iônicos para dentro e para fora. Os contribuintes dessa fase incluem o componente rápido da corrente de potássio I_{Kr}, o componente lento da corrente tardia retificadora de potássio I_{Ks}, o canal tipo L de cálcio e o trocador de Na^{+}-Ca^{2+}. À medida que a corrente externa de potássio vai aumentando e a corrente de cálcio diminuindo no final da fase 2, o potencial de ação progride para a fase 3, a fase da repolarização rápida. A corrente retificadora de potássio interna, I_{Kl}, contribui significativamente para essa fase final da repolarização e traz o potencial de ação para seu potencial de membrana em repouso. Durante a fase 4, o coração está em diástole, com a maioria de suas células a –85 e –90 mV. As células especializadas localizadas nos nós sinoatriais (SA) e atrioventriculares (AV) repolarizam-se para aproximadamente –60 mV e contêm correntes que contribuem para a despolarização espontânea durante a fase 4. Essas células marca-passo contêm a corrente de ativação interna, ou corrente *funny* I_f, ativada pela hiperpolarização e carreada pelo sódio, e a corrente de sódio de base $I_{Na\text{-}B}$. Além disso, as correntes de cálcio $I_{Ca,L}$ e $I_{Ca,T}$, a bomba de sódio-potássio $I_{Na,K}$ e o trocador de cálcio-sódio $I_{Na,Ca}$ podem contribuir para a despolarização diastólica.

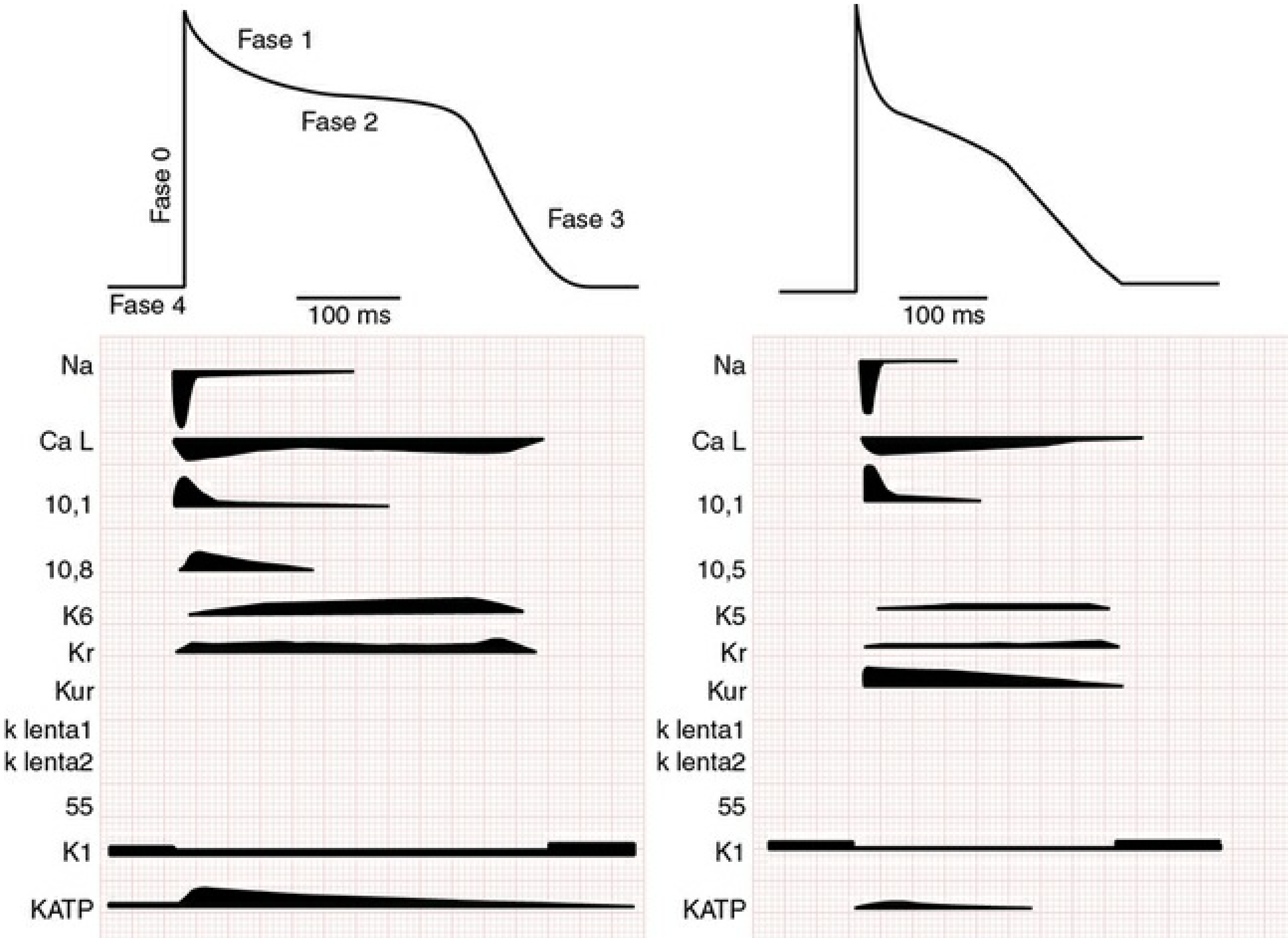

FIGURA 61-1 Os traçados do potencial de ação cardíaco e as correntes iônicas subjacentes nos miócitos ventriculares (*à esquerda*) e atriais (*à direita*) em humanos adultos.
As propriedades tempo e voltagem dependentes das correntes internas de Na^+ (Nav) e Ca^{2+} (Cav) sincronizadas pela voltagem, expressas nos miócitos atriais e ventriculares humanos, são semelhantes. Em contraste, há múltiplos tipos de correntes de K^+, particularmente correntes Kv, que contribuem para a repolarização do potencial de ação atrial e ventricular. As propriedades de várias correntes Kv são distintas e, em contraste com as correntes internas, há múltiplas correntes Kv expressas nos miócitos individuais em todo o miocárdio. (De Kass R. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev.* 2005;85:1207.)

Existem variações na duração e no formato do potencial de ação cardíaco, dependendo de sua localização no coração (Fig. 61-2). Da mesma forma, alterações na expressão e na atividade dos canais iônicos nos estados de doença contribuem para o prolongamento do potencial de ação. O potencial de ação atrial tem uma duração típica de 100 a 200 milissegundos (ms), enquanto o potencial de ação ventricular tipicamente dura de 250 a 300 ms. Camadas diferentes do ventrículo exibem acentuadas alterações no potencial de ação. As células epicárdicas têm uma fase 1 proeminente, em comparação com as células endocárdicas, nas quais a fase 1 é amortecida. O platô na fase 2 está diminuído nas células epicárdicas, levando à menor ativação nas correntes retificadoras retardadas e a um potencial de ação encurtado nas células epicárdicas. As células M encontradas no mesocárdio têm a duração de potencial de ação mais longa e podem contribuir para a onda U observada no eletrocardiograma de superfície (ECG). A onda J (Osborne) observada no ECG em casos de hipotermia (Fig. 109-2, no Capítulo 109) pode resultar do aumento na proeminência do I_{to} nas células epicárdicas. O prolongamento do potencial de ação é observado na hipertrofia ou na insuficiência cardíaca. No nível molecular, a

regulação para baixo da corrente transitória externa I_{to} desempenha papel proeminente nesses estados patológicos.

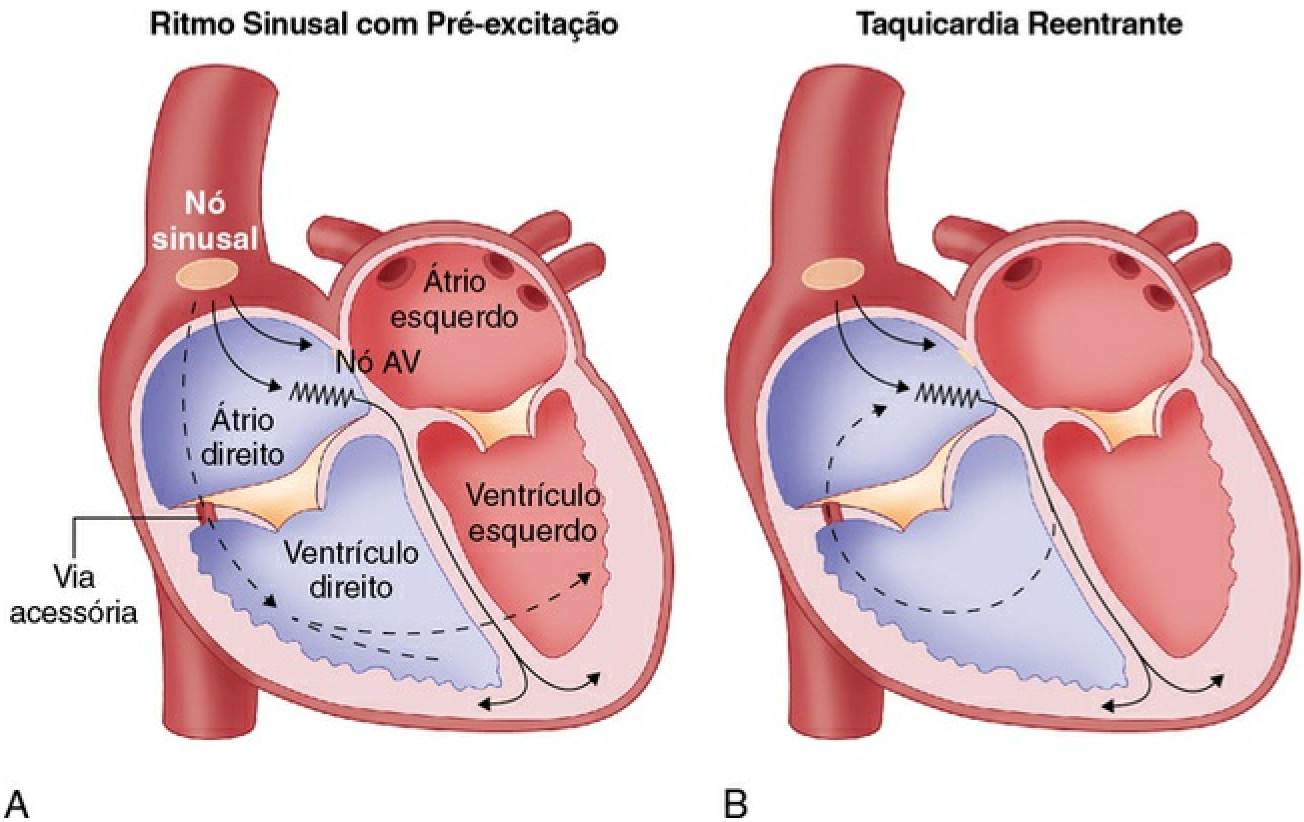

FIGURA 61-2 Via acessória durante o ritmo sinusial e na taquicardia reentrante ortodrômica. (De Bassam CT. Amolecular basis for Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2001;344:1861. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

Em um coração normal, a fonte das despolarizações iniciais ocorre nas células marca-passo do nó sinusal (E-Fig. 61-2). O nó sinusal é encontrado na borda lateral da junção entre a veia cava superior e o átrio direito, no *sulcus terminalis*. Trata-se de uma estrutura ovoide medindo até 2 cm de comprimento e 0,5 cm de largura. A artéria do nó sinusal, ramo da artéria coronária direita (55% a 60%) ou da artéria coronária esquerda (40% a 45%), corre ao longo da parte medial do nó sinusal. As células marca-passo, visualizadas como células em formato de aranhas ou fusiformes no nó, despolarizam-se espontaneamente durante a diástole. A onda de despolarização dissemina-se através do nó sinusal e para dentro do miocárdio circunjacente. Os sistemas nervosos simpático e parassimpático afetam a frequência do nó sinusal. A estimulação adrenérgica aumenta a frequência pelo aumento na $I_{Ca,L}$ e na atividade da I_f. A estimulação colinérgica reduz a frequência pela diminuição de $I_{Ca,L}$ e da atividade da I_f. Os mediadores de estiramento encontrados no nó e acoplados aos canais de cloreto também podem elevar a frequência atrial pelo aumento da pressão atrial. O nó sinusal é o marca-passo predominante no coração, devido às suas rápidas frequências de despolarização e de supressão por *overdrive* dos marca-passos secundários.

A despolarização ocorre dos átrios para o nó atrioventricular (AV) e do átrio direito para o esquerdo. Três vias intra-atriais — as vias anterior, média e posterior — conectam os átrios direito e esquerdo. Três vias intranodais — tratos superior, médio e inferior —

também podem conectar o nó sinusal ao nó AV, embora vários investigadores discutam sua existência. A onda P ao ECG é formada pela despolarização atrial. O nó AV é encontrado no ápice do triângulo de Koch, formado, de um lado, pelo tendão de Todaro e, de outro, pelo anel tricúspide, do lado direito do coração e anterior ao óstio do seio coronário. O suprimento arterial do nó AV provém da artéria coronária direita em 85% a 90% dos casos. O próprio nó AV é complexo e pode ser dividido em três regiões gerais, com possíveis subdivisões adicionais. Uma zona transicional contém múltiplos *inputs* atriais que se estendem para o nó AV compacto, o qual penetra no corpo fibroso central e torna-se o feixe de His. O nó AV compacto varia em tamanho de 5 a 7 mm por 2 a 5 mm. Pelo menos duas populações distintas de células do nó AV em forma de bastonete e ovoide têm sido descritas. Essas células despolarizam-se espontaneamente devido a uma forte corrente I_f. A maioria das células ovoides não possui I_{Na} e I_{to}, levando a uma despolarização mais lenta. A condução é relativamente lenta ao longo do nó AV, em comparação com o tecido atrial e ventricular, em parte devido à densidade diminuída das proteínas *gap junctions*, como a conexina 43, que é 33 vezes menos prevalente no nó AV, em comparação com as células ventriculares. Essa redução nas *gap junctions* e nos discos intercalados leva a uma despolarização mais lenta das células circunvizinhas. No ECG de superfície, a maior parte do intervalo PR depende dessa condução lenta no nó AV.

O feixe de His provém do nó AV compacto à medida que ele penetra no corpo fibroso central. A condução através do feixe de His é rápida, da ordem de 35 a 55 ms para os ventrículos, devido à presença dos canais de sódio de ação rápida. O suprimento arterial do feixe de His origina-se da artéria descendente anterior esquerda em 90% dos casos, com 10% emanando da artéria coronária direita. Os ramos direito e esquerdo originam-se do feixe de His. O ramo esquerdo divide-se ainda mais em fascículo anterior esquerdo e fascículo posterior esquerdo antes de suprir o endocárdio ventricular com as fibras de Purkinje. O ramo direito trifurca-se distalmente para uma rede que supre o músculo papilar anterolateral, a parte inferior do septo direito e a banda parietal. A ativação do sistema His-Purkinje pode ser visualizada como a porção tardia do intervalo PR no ECG de superfície.

A ativação ventricular ocorre primeiro a partir do septo esquerdo para o direito, seguida por uma despolarização sincronizada de ambos os ventrículos do ápice até a base e do endocárdio para o epicárdio. A rápida ativação das células miocárdicas deve-se, em parte, à forte presença da proteína da *gap junciton* conexina 43. Os camundongos homozigotos *knockout* para as deleções da conexina 43 morrem precocemente com malformações conotruncais, enquanto os camundongos heterozigotos para a deleção da conexina 43 (Cx431 +/-) apresentam redução significativa na condução ventricular em ventrículos normais sob outros aspectos. A despolarização ventricular pode ser visualizada como o complexo QRS no ECG de superfície e é seguida pela repolarização observada como o segmento ST, as ondas T e ondas U.

Em geral, a única conexão entre os átrios e os ventrículos ocorre através do nó AV e do feixe de His, porque os anéis fibrosos que circundam a valva tricúspide e a valva mitral são eletricamente isolantes. Em uma pequena porcentagem da população (0,15% a 0,25%), os feixes anômalos miocárdicos unem os átrios aos ventrículos (feixe de Kent) ou,

com menos frequência, os átrios ao nó AV (fibras de James), os átrios ao feixe de His (fibra de Brechenmacher), ou o nó AV ou o feixe de His às fibras de Purkinje ou ao ventrículo (fibra de Mahaim). O feixe anômalo AV clássico envolvido na síndrome de Wolff-Parkinson-White é composto por fibras contendo I_{Na} e conduz rapidamente, de maneira não decremental similar à observada nos átrios, His-Purkinje ou tecido ventricular (Fig. 61-2). Uma mutação tipo *missense* na subunidade regulatória γ2 do gene *PRKAG2* da proteína quinase ativado pelo monofosfato de adenosina (AMP) pode causar síndrome de Wolff-Parkinson-White, com o possível efeito de interferir na regressão da fibra muscular durante a embriogênese. Com frequência, o ECG de superfície mostra uma onda δ (Fig. 64-19, no Capítulo 64), a marca registrada da pré-excitação ventricular, precedendo o complexo QRS.

O coração é inervado pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático, com sua influência sobre os canais iônicos manifestada como alterações na frequência cardíaca, refratariedade e contratilidade. A estimulação simpática provoca liberação da norepinefrina no terminal nervoso pós-ganglionar, levando à ativação dos receptores β_1-adrenérgico e β_2-adrenérgico, seguida pela produção da adenilciclase mediada pela proteína G, que aumenta a produção do AMP cíclico (cAMP), o que leva à ativação da proteína quinase A, resultando, por fim, na fosforilação dos canais iônicos, alterando sua sincronização e sua função. A atividade parassimpática conduz à liberação da acetilcolina no terminal nervoso, que estimula os receptores colinérgicos muscarínicos, seguida pela ativação direta dos canais mediados pela proteína G, ou pela ativação indireta do segundo mensageiro mediado pela proteína G usando cAMP. Múltiplas correntes da membrana são influenciadas pela atividade simpática ou parassimpática. A corrente do canal de cálcio do tipo L $I_{Ca,L}$ aumenta quatro vezes com a estimulação β-adrenérgica, levando à maior condução de nós sinusal e AV. A estimulação β-adrenégica também conduz a uma alteração mediana pelo cAMP na ativação da I_f, resultando no aumento da atividade das células marca-passo cardíacas e em maiores frequências cardíacas. A estimulação parassimpática conduz à ativação da corrente de potássio ativada pela acetilcolina I_{KACh}, resultando na diminuição da atividade de marca-passo e na lentificação da condução pelo nó AV. Os receptores purinérgicos são uma terceira família de receptores acoplados à proteína G ativados pela adenosina. A exposição à adenosina leva a uma ativação do I_{KACh} e a uma inibição do $I_{Ca,L,}$ resultando na lentificação da atividade marca-passo para os nós sinusal e AV e em retardo na condução através do nó AV.

Mecanismos das Taquiarritmias

Arritmia cardíaca é uma anormalidade na frequência ou na sequência da despolarização cardíaca. Existem dois tipos de arritmia cardíaca: (1) taquiarritmia, um ritmo cardíaco anormalmente rápido (frequência cardíaca acima de 100 batimentos por minuto) e (2) bradiarritmia, um ritmo cardíaco lento (frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto) (Caps. 62, 64 e 65). Os mecanismos das taquiarritmias cardíacas podem ser agrupados em duas categorias gerais: as anormalidades na formação do impulso e a

reentrada (E-Fig. 61-3). As anormalidades na formação do impulso podem ser subdivididas ainda mais, em automatismo anormal e atividade deflagrada. No coração normal, o nó sinusal é o marca-passo predominante, com marca-passos secundários localizados nos átrios, no nó AV e no sistema His-Purkinje, que funcionam nos períodos em que a formação ou a propagação normais são afetadas por doença ou drogas. O automatismo é a habilidade para, espontaneamente, dar início a impulsos. Em circunstâncias normais, há uma sequência hierárquica na velocidade de disparo das células cardíacas que têm a capacidade de automatismo. Em geral, o disparo espontâneo é mais rápido no nó sinusal (70 a 80 batimentos por minuto em repouso), que representa o marca-passo predominante. O nó AV e o feixe de His disparam a 50 a 60 batimentos por minuto, enquanto as fibras de Purkinje disparam a 30 a 40 batimentos por minuto. O marca-passo mais lento pode assumir a função de marca-passo do coração se o mais rápido falhar ou lentificar-se. As variações no tônus autonômico podem ter importante efeito sobre o automatismo normal. Em geral, a ativação do sistema nervoso simpático aumenta o automatismo, enquanto a ativação do sistema nervoso parassimpático o diminui. Em condições patológicas, as células miocárdicas fora do sistema de condução especializado também podem adquirir automatismo, um fenômeno denominado *automatismo anormal*.

Atividade deflagrada é um mecanismo incomum das arritmias cardíacas. A atividade deflagrada ocorre quando uma despolarização precedente não se repolariza completamente antes de voltar a se despolarizar. As *pós-despolarizações precoces* (PDP) ocorrem durante a fase 2 e a fase 3 do potencial de ação. A base para PDPs parece envolver o canal de cálcio do tipo L. As PDPs são facilitadas pelo aumento do tempo de repolarização, como visto em ambas as síndromes do QT longo, congênita ou adquirida. Com drogas que prolongam o intervalo QT, como eritromicina, quinidina, sotalol e procainamida, o bloqueio dos canais de potássio envolvidos na repolarização leva ao prolongamento do potencial de ação. O efeito final das PDPs pode ser o de iniciar taquicardias ventriculares polimórficas ou *torsades de pointes* (Capítulo 65). As *pós-despolarizações tardias* (PDT) surgem durante a fase 4 do potencial de ação, quando a membrana celular está completamente repolarizada. As correntes transitórias internas, que normalmente não estão presentes, podem ser iniciadas pela ação do cálcio intracelular elevado sobre o trocador de sódio-cálcio ou pela liberação do cálcio do retículo sarcoplásmico, podendo formar a base das PDTs. As frequências cardíacas rápidas, o cálcio intracelular aumentado e a estimulação adrenérgica podem contribuir para as PDTs. Supõe-se que as PDTs formam a base das arritmias desencadeadas pelos digitálicos, das taquiarritmias ventriculares idiopáticas e dos ritmos ventriculares idiopáticos, podendo ser reduzidas por drogas que bloqueiam a captação do cálcio pelo retículo sarcoplásmico. A taquicardia atrial multifocal é outro exemplo de arritmia que resulta da atividade deflagrada mediada pelas PDTs. O terceiro tipo, *o automatismo induzido pela despolarização*, foi reproduzido em tecidos cardíacos, mas pode não conduzir a arritmias clinicamente relevantes. O automatismo induzido pela despolarização provém da aplicação constante da corrente ao músculo, um processo que induz um disparo espontâneo do músculo.

A reentrada é o mecanismo mais comum das arritmias cardíacas. A reentrada é definida como uma anormalidade na condução do impulso. As anormalidades na condução do impulso podem resultar de uma conexão elétrica anômala no coração (*i.e.*, uma via acessória) ou de uma propagação inadequada do impulso. A base para a propagação inadequada da onda despolarizante no coração pode ser atribuída a patologia, drogas ou modulação hormonal do sistema de condução. Fibroses ou calcificações do nó AV, do feixe de His ou dos ramos direito ou esquerdo podem levar a bloqueio AV ou bloqueio dos ramos direito e esquerdo. O bloqueio nodal AV pode resultar de um tônus vagal elevado, conforme se observa durante o sono ou em um atleta bem-condicionado, ou decorrer de agentes que atuam sobre o nó AV, como os digitálicos, os bloqueadores β-adrenérgicos ou os bloqueadores dos canais de cálcio. O alentecimento da condução nos átrios e nos ventrículos também pode ser diretamente afetado pela hipercalemia ou pela isquemia.

A base para a propagação inadequada da frente de onda no coração geralmente resulta de modificações patológicas em pacientes com doença cardíaca estrutural, como doença arterial coronariana, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. As alterações fibróticas no coração, com aumento do colágeno e da matriz intracelular, conforme se observa na hipertrofia ou no infarto, podem levar a áreas de condução lenta e fornecem portais para a reentrada. Alterações nas proteínas *gap junction* foram observadas na hipertrofia com aumentos da conexina 43. Essas alterações tipicamente resultam de idade avançada ou da presença de uma doença cardíaca estrutural, como infarto do miocárdio prévio ou uma cardiomiopatia. Na isquemia, o potencial de ação é abreviado devido a uma ativação do I_{KACh}; na hipertrofia e na insuficiência cardíaca, encontra-se o prolongamento do potencial de ação devido à perda do I_{to}. Outras influências sobre o remodelamento incluem catecolaminas, radicais livres, enzima conversora da angiotensina, angiotensina II, aldosterona, citocinas e óxido nítrico. A reentrada ocorre quando há perpetuação de uma frente de onda de propagação que reativa algumas áreas do coração previamente despolarizadas e que não estão refratárias. O período refratário, que é o intervalo temporal no qual as células são incapazes de se despolarizar após um segundo estímulo, frequentemente persiste até que a voltagem transmembrana seja de +60 mV, no limiar de ativação de I_{Na}.

Três tipos de reentrada têm sido descritos: reentrada em movimento circular, reflexão e reentrada de fase 2. O modelo mais simples de taquicardia pelo movimento circular, o modelo em anel, requer a presença de um bloqueio unidirecional, no qual a frente de onda somente pode viajar em uma única direção, e em um circuito longo o suficiente, no qual a recuperação do período refratário ocorre antes da chegada da frente principal da despolarização (Fig. 61-3). O comprimento do circuito precisa ser igual a – ou maior que – o comprimento de onda (velocidade de condução × período refratário) da taquicardia. Três critérios para a taquicardia por movimento circular incluem presença de bloqueio unidirecional, presença de uma via distinta de propagação recorrente e o fato de que a interrupção do circuito em qualquer ponto ao longo da via interrompe a taquicardia. A taquicardia macrorreentrante AV é um bom exemplo de taquicardia reentrante (Fig. 64-20, no Capítulo 64). Durante o ritmo sinusal, o impulso cardíaco ativa o ventrículo através

do nó AV e da via acessória. A taquicardia tem início quando um impulso atrial prematuro bloqueia a via acessória e conduz ao longo do nó AV (devido a diferenças na refratariedade). O impulso, então, retorna aos átrios pela condução através da via acessória, resultando em umataquicardia reentrante ou movimento circular. A fibrilação atrial é o tipo mais comum de arritmia que resulta de reentrada. Em contraste com as arritmias com uma via acessória, em que há apenas um único circuito reentrante fixo, a fibrilação atrial resulta da presença de muitas ondas pequenas funcionalmente reentrantes que se propagam através dos átrios ao mesmo tempo. Estima-se que pelo menos três ondas pequenas reentrantes precisem coexistir para a fibrilação atrial ser sustentada. A *reentrada resultante de reflexão* ocorre quando um impulso prossegue de volta e para diante sobre uma via funcionalmente inexcitável, despolarizando o tecido proximal em cada ciclo de retorno. A *reentrada de fase 2* ocorre quando um domo do potencial de ação durante a fase 2 é propagado a partir dos miócitos normais a miócitos que não possuem o domo, seguido por reexcitação local, batimentos extrassistólicos e reentrada por movimento circular. A reentrada de fase 2 é encontrada na síndrome de Brugada (Capítulo 65). A síndrome de Brugada resulta de uma mutação na subunidade α do canal de sódio SCN5A. A marca registrada da síndrome de Brugada é a elevação do segmento ST e um padrão de bloqueio do ramo direito de V_1 a V_3 ao ECG. As anormalidades do ECG podem ser explicadas pela perda do domo de potencial de ação na fase 2 no epicárdio, mas não no endocárdio, devido a uma falha do I_{Na} em atingir uma voltagem mais positiva antes da fase 1. Ocorre, então, reentrada de fase 2 endocárdio-epicárdio, levando a taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, observada na síndrome de Brugada.

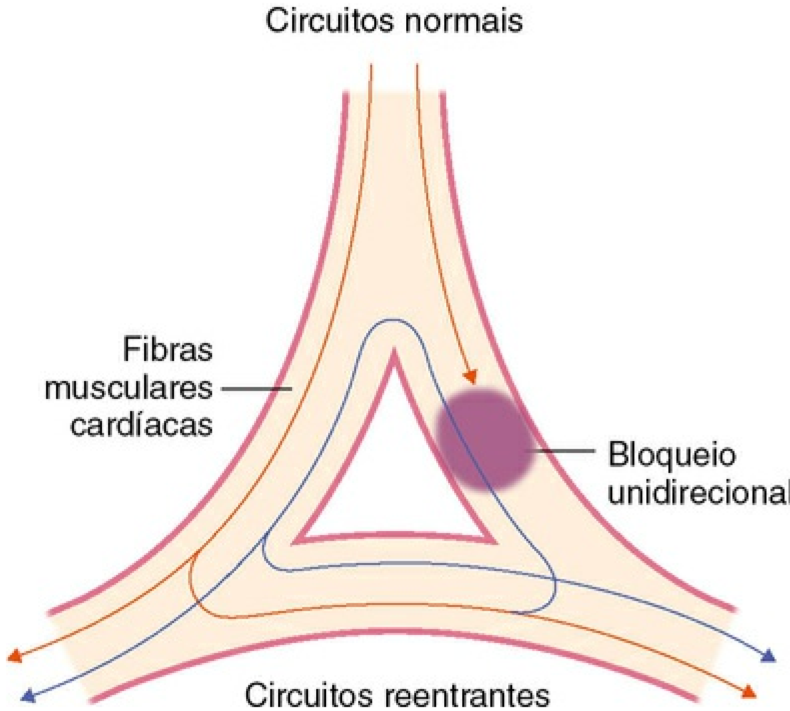

FIGURA 61-3 Bloqueio unidirecional como resultado de repolarização, condução ou homeostasia do cálcio intracelular anormais.
As setas vermelhas mostram a condução normal, enquanto as setas *azuis* mostram a reentrada através do tecido previamente refratário. (De Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cardíacas.* 2001;104:569.)

Múltiplos fatores intrínsecos e extrínsecos podem afetar o início e a propagação das arritmias cardíacas (E-Fig. 61-4). Em nível molecular, mutações múltiplas contribuem para a síndrome do QT longo hereditária, para a fibrilação ventricular idiopática e para a síndrome de Brugada. Doze subtipos diferentes de síndrome do QT longo têm sido descritos, e as mutações genéticas de cada tipo foram identificadas. Atualmente, os testes genéticos podem encontrar uma mutação em aproximadamente dois terços dos pacientes com síndrome do QT longo. Os três tipos mais comuns são LQT1 e LQT2, que representam aproximadamente 90% dos casos genotipados, e LQT3, que representa um adicional de 5% a 8% dos casos. As mutações na síndrome do QT longo afetam o canal de sódio e os canais de potássio envolvidos na repolarização, com ganho de função para o canal de sódio ou perda de função para os canais de potássio, resultando em uma fase 2 prolongada. Por exemplo, o subtipo mais comum, o LQT1, é um distúrbio da subunidade α do canal de potássio KVLQT1, responsável, em parte, pelo I_{Ks}. O LQT2 decorre de mutações no HERG, um componente do I_{Kr}. O LQT3, por sua vez, afeta o canal de sódio SCN5A em um local, levando à inativação incompleta e a uma corrente interna contínua. Está demonstrado que a síndrome de Brugada se deve a mutações no SCN5A, causando rápida inativação do canal de sódio. A taquicardia ventricular polimórfica familiar tem sido associada a mutações no gene do receptor cardíaco rianodina (*RyR2*) do retículo sarcoplásmico cardíaco, mutações que podem levar a alterações na ativação induzida pelo cálcio.

Mecanismo das Bradiarritmias

As bradiarritmias cardíacas podem resultar de anormalidades na formação ou na

condução do impulso. A bradicardia sinusal é o tipo mais comum de bradiarritmia. A bradicardia sinusal decorre de uma frequência diminuída de disparo do nó sinusal, que pode ser fisiológica, surgindo de um tônus parassimpático aumentado (*i.e.*, durante o sono), ou patológica, resultante de fibrose do nó sinusal, como o que ocorre com o envelhecimento. As bradiarritmias também ocorrem quando anormalidades da condução interrompem a sequência normal de despolarização cardíaca. Dependendo do local do bloqueio, marca-passos subsidiários começam a disparar, criando um ritmo de "escape". O bloqueio de condução geralmente se deve à fibrose ou à calcificação do nó AV, do feixe de His ou dos ramos direito e esquerdo. O bloqueio da condução também pode resultar do aumento no tônus parassimpático, conforme observado durante o sono ou em um atleta bem-condicionado, ou decorrer de agentes que atuam sobre o nó AV, como os digitálicos, os bloqueadores β-adrenérgicos ou os bloqueadores dos canais de cálcio.

Leituras sugeridas

Boyett, M. R. 'And the beat goes on.' O sistema de condução cardíaca: sistema de fiação do coração. *Exp Physiol*. 2009; 94:1035–1049. *Análise detalhada.*

Park, D. S., Fishman, G. I. Sistema de condução cardíaca. *Circulation*. 2011; 123:904–915. *Análise.*

Trayanova, N. A. Modelo completo do coração: aplicação para eletrofisiologia cardíaca e eletromecânica. *Circ Res*. 2011; 108:113–128. *Análise.*

Abordagem ao paciente com suspeita de arritmia

Jeffrey E. Olgin

Manifestações clínicas

Os pacientes com suspeita de arritmia podem se apresentar de diversas maneiras. Os sintomas típicos incluem palpitações, síncope e pré-síncope (tontura). Ocasionalmente, as arritmias podem manifestar-se mais sutilmente sob a forma de intolerância ao exercício, letargia, queixas vagas de mal-estar ou, absolutamente, nenhum sintoma. Em contraposição, as arritmias ocasionalmente se manifestam sob a forma de morte súbita cardíaca (parada cardíaca) (Capítulo 63). O diagnóstico diferencial específico, prognóstico e tratamento dos sintomas são determinados pela gravidade destes (*i. e.*, se eles resultam em síncope) e se o paciente tem cardiopatia estrutural subjacente. Em geral, a probabilidade de arritmia ameaçadora à vida, como taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, em um paciente com sintomas de palpitações ou síncope é significativamente maior em um paciente que tenha cardiopatia estrutural. Portanto, determinar se o paciente tem cardiopatia estrutural constitui um passo-chave no diagnóstico e prognóstico dos pacientes com suspeita de arritmia.

Palpitações

Palpitações, definidas como a percepção de batimentos cardíacos irregulares ou rápidos, são mais comumente devidas a batimentos ectópicos, a saber, a contrações atriais prematuras (CAPs; Capítulo 64) e a contrações ventriculares prematuras (CVPs; Capítulo 65), ou a taquiarritmias. Um histórico cuidadoso pode, muitas vezes, distinguir palpitações benignas daquelas que necessitam de avaliação adicional. Pode ser útil pedir ao paciente para percutir com um dedo mostrando como as palpitações parecem. Um padrão irregularmente anormal sugere fibrilação atrial, enquanto um padrão mais regular e rápido sugere uma taquicardia sustentada. Um sintoma confiável sugerindo que as palpitações são provocadas por uma taquiarritmia, especialmente uma taquicardia supraventricular, é a sensação de um sobressalto rápido, regular, no pescoço. Em contraposição, a maioria dos pacientes que se queixam de CAPs ou CVPs frequentemente está mais ciente da pausa pós-extrassistólica ou do débito acentuado do batimento pós-extrassistólico do que do próprio batimento prematuro real. A maioria dos pacientes que têm sintomas sugestivos de batimentos prematuros, mas não de taquicardia sustentada, não necessita de avaliação adicional se eles não tiverem outros sintomas ou evidência de

cardiopatia estrutural, isto é, um histórico cardíaco, exame físico e eletrocardiograma (ECG) normais sob todos os demais aspectos (Tabela 50-4, no Capítulo 50). Se, no entanto, os sintomas não forem devidos a uma extrassístole ocasional isolada ou forem acompanhados por pré-síncope ou síncope, é necessária avaliação adicional (Fig. 62-1). A terapia antiarrítmica normalmente não é necessária para tratar as CAPs ou as CVPs, a menos que os sintomas sejam frequentes ou graves. Os β-bloqueadores (p. ex., metoprolol 25 mg/dia ou atenolol 25 mg/dia) são a terapia de primeira linha em pacientes altamente sintomáticos com CAPs ou CVPs documentados.

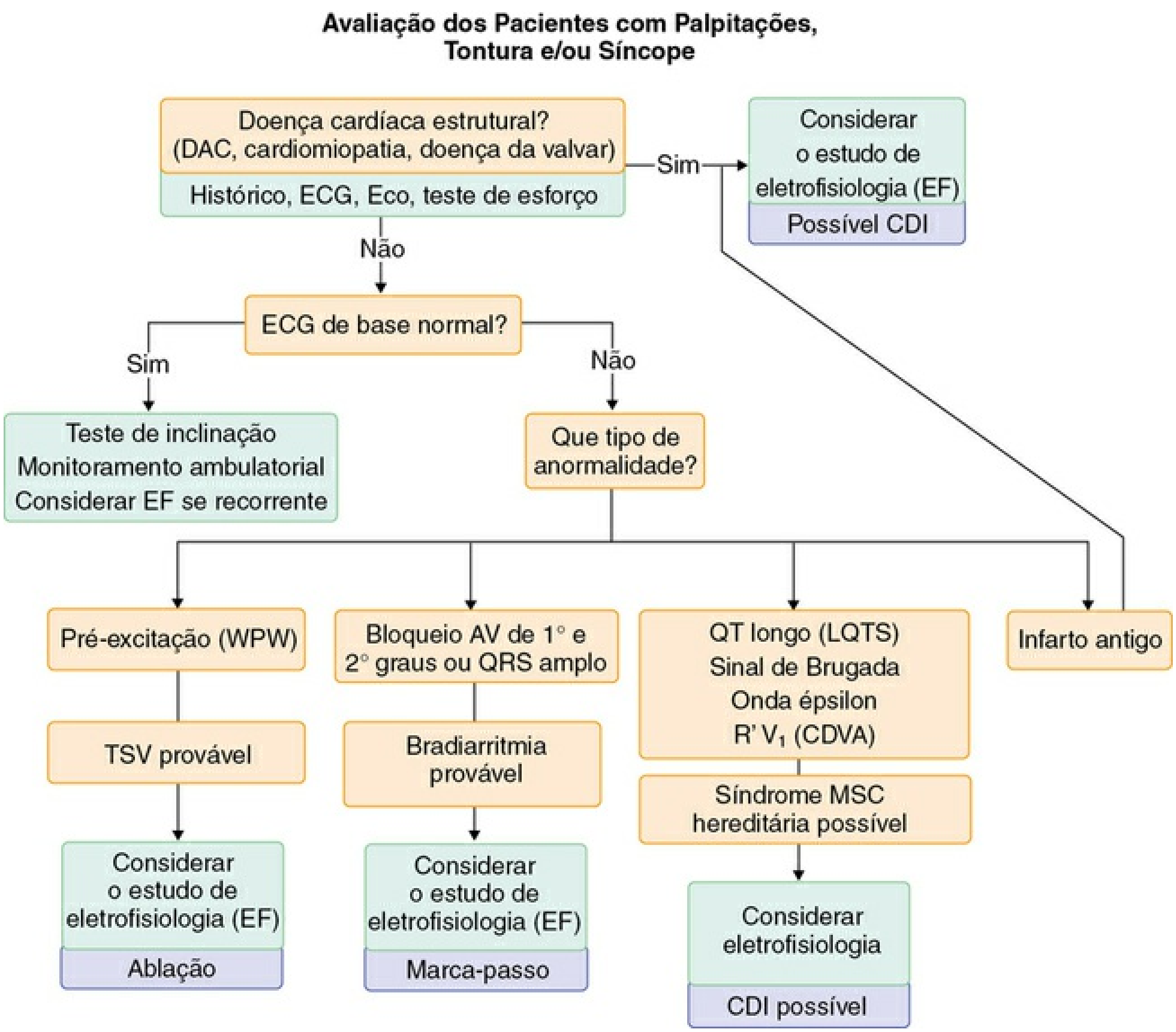

FIGURA 62-1 Algoritmo para avaliação de pacientes com sintomas de palpitações, tontura ou síncope.
DAVD = displasia ventricular direita arritmogênica; AV = atrioventricular; DAC = doença de artéria coronária; ECG = eletrocardiograma; Eco = ecocardiograma; EF = eletrofisiologia; CDI = cardiodesfibrilador implantável; LQTS = síndrome de QT longo; MSC = morte súbita cardíaca; TSV = taquicardia supraventricular; WPW= síndrome de Wolff-Parkinson-White.

As palpitações são a apresentação mais comum de taquiarritmias. A maioria das taquiarritmias em pacientes sem cardiopatia estrutural é devida a taquicardias supraventriculares (Capítulo 64) que se resolvem espontaneamente dentro de vários segundos. Quando a taquiarritmia é mais prolongada, no entanto, ela frequentemente se

resolverá com intervenções simples. Os próprios pacientes podem tossir várias vezes, efetuar a manobra de Valsalva, exalar com força contra a glote fechada por vários segundos, ou mesmo massagear delicadamente seus globos oculares. Um médico pode usar massagem no seio carotídeo (Capítulo 64), efetuada pela pressão e massagem do pulso carotídeo logo abaixo do ângulo da mandíbula por cinco a 15 segundos. Esta manobra deve ser evitada em pacientes idosos e em pacientes que têm um histórico de acidente vascular cerebral prévio, estenose conhecida de artéria carótida ou sopro carotídeo à ausculta. Em pacientes com cardiopatia estrutural, as palpitações podem significar taquicardia ventricular (Capítulo 65), particularmente se ocorrerem com síncope ou pré-síncope. Raramente, as bradiarritmias se manifestam com palpitações.

Síncope e Pré-síncope

Síncope, definida como uma perda súbita de consciência, e pré-síncope, ou vertigem, são provocadas por comprometimento global do fluxo sanguíneo para o cérebro (Tabela 62-1). A síncope pode ser uma manifestação de taquiarritmias, bradiarritmias ou síncope neurocardiogênica, ou ainda pode não estar relacionada com nenhuma arritmia. Um histórico e exame físico cuidadosos são necessários para excluir outras causas cardíacas (como isquemia aguda, estenose aórtica) ou causas neurológicas. Os aspectos importantes do histórico, que sugerem uma causa arrítmica, são a associação a palpitações e a ausência de qualquer déficit neurológico, que precedem ou seguem-se ao evento. Os diagnósticos diferenciais importantes incluem condições outras que não sejam a tontura, mas que podem ser chamadas assim pelo paciente. A vertigem (Capítulo 436), a sensação de desequilíbrio ou “o aposento rodando”, e a ataxia (Capítulo 417) podem, em geral ser distinguidas pelo histórico e pelo exame físico. A possibilidade de convulsões (Capítulo 410) também deve ser avaliada porque a síncope a partir de uma arritmia ou síncope neurocardiogênica ocasionalmente resulta em atividade semelhante à convulsiva e porque convulsões podem às vezes ser confundidas com síncope. A característica distintiva mais importante é que sintomas pós-ictais, uma característica-chave dos transtornos convulsivos, estão ausentes quando a síncope é um resultado de uma arritmia. Os pacientes com síncope por arritmia geralmente acordarão sem qualquer alteração neurológica, a não ser que o paciente tenha tido uma parada cardíaca com hipóxia prolongada e tenha necessitado de ressuscitação.

Tabela 62-1

Causas de síncope e suas prevalências

CAUSAS NEUROCARDIOGÊNICAS
Vasovagal (8 – 41% dos pacientes) Situacional (1 – 8% dos pacientes) Micção Defecação Deglutição Tosse Síncope do seio carotídeo (0,4% dos pacientes) Neuralgias Distúrbios psiquiátricos Medicações, exercício
HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA (4–10% DOS PACIENTES)
DÉBITO CARDÍACO DIMINUÍDO
Obstrução do fluxo (1 – 8% dos pacientes). Obstrução do fluxo de saída ou de entrada ventricular esquerdo: estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, mixoma Obstrução do fluxo de saída e de entrada ventricular direito: estenose pulmonar, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, mixoma Outras doença cardíacas Falência de bomba, infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, espasmo coronariano, tamponamento, dissecção aórtica
ARRITMIAS (4–38% DOS PACIENTES)
Bradiarritmias: doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, mau funcionamento do marca-passo, bradiarritmias induzidas por drogas Taquiarritmias: taquicardia ventricular, *torsades de pointes* (p. ex., associado a síndrome do QT longo congênita ou prolongamento de QT adquirido), taquicardia supraventricular
DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS (3–32% DOS PACIENTES)
Enxaqueca Ataques isquêmicos transitórios
DESCONHECIDO (13–41% DOS PACIENTES)

Adaptado de Kapoor W. Approach to the patient with syncope. Em: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2ª ed. Filadélfia: Saunders; 2003.

Uma vez que a maioria dos surtos episódicos de perda da consciência ocorre sem observação médica, o histórico é a parte mais crítica da avaliação (Tabela 62-2). Cada episódio sincopal deve ser revisado em detalhes, com especial atenção aos sintomas que precedem o episódio, eventos durante a perda de consciência, e os sintomas e o tempo de recuperação da orientação após a consciência ser restaurada. As informações de uma testemunha podem ser essenciais para a avaliação.

Tabela 62-2

Características clínicas sugerindo causas específicas

SINTOMA OU ACHADO	CONSIDERAÇÃO DO DIAGNÓSTICO
Após dor inesperada súbita, medo, visão, som ou olfato desagradáveis	Vasovagal
Posição em pé prolongada sem movimentação	Vasovagal
Atletas bem-treinados após esforço (sem doença cardíaca)	Vasovagal
Durante ou imediatamente após a micção, tosse, deglutição e defecação	Síncope situacional
Síncope com dor de garganta ou facial (neuralgia do glossofaríngeo ou do trigêmeo)	Síncope neurocardiogênica com neuralgia
Com rotação da cabeça, pressão no seio carotídeo (como nos tumores, no ato de barbear-se, uso de colarinho apertado)	Síncope do seio carotídeo
Imediatamente após ficar em pé	Hipotensão ortostática
Medicação que pode levar à síndrome de QT longo, ortostase ou bradicardia	Induzida por medicamento
Associado a dores de cabeça	Enxaqueca, convulsões
Associado à vertigem, disartria, diplopia	Ataque isquêmico transitório, roubo da subclávia, enxaqueca basilar
Com exercício dos braços	Roubo da subclávia
Confusão após uma crise ou perda de consciência por >5 min	Convulsão
Diferenças na pressão arterial ou no pulso dos dois braços	Roubo da subclávia ou dissecção aórtica
Síncope e sopro com a mudança de posição (de sentado para deitado, arqueado, virando-se na cama)	Mixoma atrial ou trombo
Síncope com esforço	Estenose aórtica, hipertensão pulmonar, estenose mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, doença arterial coronária
Histórico familiar de morte súbita	Síndrome do QT longo, síndrome de Brugada
Breve perda da consciência, sem pródromo, com doença cardíaca	Arritmias
Síncope frequente, queixas somáticas, sem doença cardíaca	Enfermidade psiquiátrica

De Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med.* 2000;343:1856-1862.

A atividade e o posicionamento pré-sintomáticos do paciente, bem como os sintomas quando o episódio sincopal começa, são pistas importantes para o diagnóstico. Convulsões ou arritmias cardíacas podem ocorrer em qualquer posição corporal, mas pacientes deitados raramente desenvolvem síncope neurocardiogênica (vasovagal) e nunca apresentam hipotensão ortostática. A tontura prodrômica (mas raramente vertigem), zumbido bilateral, náusea, fraqueza difusa e turvação visual são sintomas de hipoperfusão cerebral e corroboram o diagnóstico de síncope, que pode vir de uma causa cardíaca, ortostática ou neurocardiogênica. A perda da consciência rápida e sem pródromos pode ocorrer nas convulsões e durante algumas arritmias cardíacas, como a

assistolia, que causa perda da consciência em quatro a oito segundos na posição de pé, porém necessita de 12 a 15 segundos na posição supina. As palpitações durante o pródromo sugerem uma taquiarritmia. A atividade do paciente imediatamente antes do início dos sintomas também pode oferecer pistas. A síncope associada à cessação do esforço ou à ansiedade ou à dor sugere síncope neurocardiogênica, enquanto os sintomas durante o esforço sugerem uma arritmia. A síncope associada a uma alteração postural sugere causa ortostática, enquanto a síncope durante o esforço miccional sugere uma síncope neurocardiogênica situacional.

A descrição de uma testemunha a respeito dos eventos durante o episódio de perda da consciência é muito útil. Embora o enrijecimento do corpo e os espasmos nos membros ocorram com convulsões generalizadas, movimentos semelhantes podem resultar de hipoperfusão cerebral, especialmente se a perfusão não for restaurada rapidamente. Este abalo muscular é frequentemente multifocal e pode ser sincrônico ou assincrônico. Ao contrário das convulsões epilépticas, que geralmente produzem atividade tônico-clônica por pelo menos um a dois minutos, o abalo muscular na síncope raramente persiste por mais de 30 segundos. Se uma arritmia persiste ou o paciente é mantido em pé, o enrijecimento tônico do corpo seguido de movimentos espasmódicos dos membros pode ocorrer. Ocasionalmente, ocorrem movimentos motores idênticos a uma convulsão tônico-clônica e o diagnóstico equivocado de epilepsia pode ser feito. A incontinência urinária durante a síncope é frequentemente usada para sustentar ou refutar o diagnóstico de epilepsia; entretanto, desmaiar com a bexiga cheia pode resultar em incontinência, enquanto convulsionar com a bexiga vazia pode não resultar. A mordedura da língua favorece o diagnóstico de convulsão.

O período de tempo durante o qual a consciência e a orientação são recuperadas é talvez a pista mais importante para diferenciar as crises epilépticas da síncope. A recuperação da orientação após a síncope neurocardiogênica ocorre segundos após o retorno da consciência. A recuperação da orientação após síncope associada à arritmia autorreversível é, em geral, proporcional à duração da perda de consciência e geralmente é rápida (0 a 10 segundos). As arritmias que colocam a vida em risco (p. ex., assistolia prolongada ou fibrilação ventricular) geralmente não se resolvem sem ressuscitação, e a confusão após a recuperação da consciência pode ser permanente devido à lesão cerebral isquêmica (Capítulo 63). Em comparação, o período confusional após convulsões frequentemente é acompanhado por agitação, com duração de dois a 20 minutos após a recuperação da consciência.

Diagnóstico

As arritmias são geralmente classificadas como bradiarritmias (frequências cardíacas lentas), taquiarritmias (frequências cardíacas rápidas) ou batimentos prematuros (extrassístoles isoladas a partir dos átrios ou do ventrículo – CAPs [Fig. 64-12, no Capítulo 64] ou CVPs [Fig. 65-3, no Capítulo 65], respectivamente) (Tabela 62-1). Embora não seja uma arritmia primária, a síncope neurocardiogênica, também conhecida como síncope vasovagal, está relacionada com o diagnóstico e com o tratamento porque os seus sintomas são frequentemente semelhantes àqueles das arritmias e porque a síncope

neurocardiogênica resulta secundariamente em bradicardia (ver adiante).

Bradiarritmias

As bradiarritmias (Capítulo 64) podem ser devidas à disfunção no nó sinoatrial, no nó atrioventricular (AV) ou no sistema de His-Purkinje (abaixo do nó AV). A bradicardia sinusal manifesta-se como uma frequência atrial (sinusal) baixa e pode ocorrer em repouso ou como uma frequência inapropriadamente baixa durante o exercício (incompetência cronotrópica). Parada sinusal pode ser intermitente, quando a perda transitória da atividade sinusal (perda da onda P no ECG) causa breves pausas sinusais, ou persistente quando ocorre perda prolongada da ativação atrial. A frequência sinusal e mesmo a presença de pausas sinusais são influenciadas pelo tônus autonômico. Por essas razões, os indivíduos sadios — particularmente os pacientes mais jovens e atletas bem-treinados (com tônus vagal alto) — têm ocasionalmente retardo sinusal frequentemente durante o sono. Uma pausa sinusal de mais de três segundos é considerada patológica quando está associada a sintomas. A bradicardia sinusal e a parada sinusal também podem ser resultados de medicações, caracteristicamente dos β-bloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio. Quando não "fisiológica" ou devida a medicações, a bradicardia sinusal e a parada sinusal são o resultado de uma doença intrínseca do sistema de condução. A bradicardia sinusal, especialmente se for intermitente, também pode significar uma doença da artéria coronária direita.

As bradiarritmias por doença do nó AV são resultado de falhas da condução do impulso do átrio para o ventrículo. Tal como o nó sinusal, o nó AV também é dramaticamente afetado pelo tônus autonômico. O bloqueio AV Mobitz tipo I (Wenckebach; Fig. 64-8, no Capítulo 64) pode ser visto durante períodos de alto tônus vagal e não é necessariamente patológico; por exemplo, ele não progride para bloqueio cardíaco completo e não é associado a um QRS alargado. Muitas drogas, como os β-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio, comumente causam bloqueio AV de primeiro grau e devem ser consideradas como causa potencial de qualquer grau de bloqueio AV. O bloqueio Mobitz tipo II (Fig. 64-9, no Capítulo 64) significa que o nível do bloqueio AV está abaixo do nó AV no sistema de His-Purkinje, que não é sensível ao tônus autonômico; o QRS resultante é alargado e há alta probabilidade de progressão para bloqueio cardíaco completo (bloqueio AV de terceiro grau; Figs. 64-10 e 64-11, no Capítulo 64). O bloqueio cardíaco completo intermitente, que pode resultar em ataques de queda ou de Stokes-Adams, é geralmente precedido por achados anormais no ECG de base, como bloqueio de ramo ou bloqueio AV de segundo grau. O tratamento de escolha para bradiarritmias sintomáticas ou para aquelas com tendência à progressão para bloqueio cardíaco completo é a implantação de um marca-passo permanente (Capítulo 66).

Taquiarritmias

As taquiarritmias podem originar-se do átrio ou do nó AV (taquicardia supraventricular) ou do ventrículo (taquicardia ventricular). As taquicardias supraventriculares, que

podem estar associadas às palpitações, à pré-síncope ou à síncope, incluem a taquicardia atrial (Fig. 64-18, no Capítulo 64), a taquicardia reentrante nodal AV (Fig. 64-19, no Capítulo 64), a taquicardia juncional AV (Fig. 64-20, Capítulo 64), ao *flutter* atrial (Fig. 64-23, no Capítulo 64) e a fibrilação atrial (Fig. 64-24, no Capítulo 64), às vezes em associação às vias de condução acessórias que facilitam a reentrada necessária para sustentar a arritmia. As taquiarritmias ventriculares incluem as várias formas de taquicardia ventricular (Fig. 65-3, no Capítulo 65). O tratamento é guiado pela taquiarritmia específica e sua causa subjacente (Tabela 62-3, Tabelas 64-6 e 64-7, Caps. 62 e 64, respectivamente) (Caps. 63 até 66).

Tabela 62-3

Causas arrítmicas de palpitações e síncope

ETIOLOGIA	ARRITMIA ESPECÍFICA	*SINTOMAS*			TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
		PALPITAÇÕES	TONTURA	SÍNCOPE		
BRADIARRITMIAS						
Disfunção do nó sinusal	Bradicardia sinusal	Não	Ocasional	Raro	Marca-passo (se houver sintomas)	Pode ser vista em associação à síncope neurocardiog
	Parada sinusal	Ocasional	Sim	Ocasional	Marca-passo	Pausa >3 s
	Doença do nó sinusal	Ocasional	Sim	Ocasional	Marca-passo	
Doença nodal AV	Bloqueio AV de primeiro grau	Não	Não	Não	Nenhum	
	Bloqueio AV de segundo grau tipo I	Ocasional	Não	Não	Nenhum	Pode ser vista em associação à síncope neurocardiog
	Bloqueio AV de segundo grau tipo II	Ocasional	Raro	Não	Marca-passo se for grave	Pode progredir p bloqueio card completo
	Bloqueio AV de terceiro grau	Sim	Sim	Sim	Marca-passo	
Síndrome Bradi-taqui		Sim	Sim	Ocasional	Tratar taquicardia se possível Marca-passo	Também pode ser manifestação doença do nó sinusal
TAQUIARRITMIAS						
TSV	Taquicardia atrial	Sim	Ocasional	Raro	Ablação β-Bloqueadores (p. ex., metoprolol ou atenolol)* Bloqueadores dos canais de cálcio	

					(p. ex., diltiazem)*	
	Flutter atrial	Sim	Ocasional	Raro	Ablação Drogas antiarrítmicas (p. ex., amiodarona)* Cardioversão (episódio agudo)	Frequentemente difícil de cont a frequência
	Fibrilação atrial	Sim	Ocasional	Raro	Controle da frequência ventricular Varfarina Drogas antiarrítmicas (p. ex., amiodarona)* Cardioversão (episódio agudo) Ablação	
	Taquicardia reentrante nodal AV	Sim	Sim	Raro	Ablação β-Bloqueadores (p. ex., metoprolol ou atenolol)* Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem)*	
	Taquicardia reentrante nodal AV (WPW)	Sim	Sim	Raro	Ablação Medicamentos antiarrítmicos*	
TV	Idiopática (trato de ejeção do VD, fascicular)	Sim	Sim	Ocasional	Ablação	Ausência de cardiopatia estrutural Baixo risco de morte súbita
	TV secundária a DAC, cardiomiopatia	Sim	Sim	Sim	CDI Amiodarona (400 mg por dia)* Ablação	Incidência aumentada de morte súbita
	Reentrada nos feixes dos ramos	Sim	Sim	Sim	Ablação	Geralmente no contexto de disfunção do V retardo da condução intraventricu básica
	Síndromes genéticas (p. ex., síndrome de QT longo, síndrome de Brugada,	Ocasional	Sim	Sim	CDI	Nem sempre um histórico fami claro Incidência aumentada de morte súbita

	displasia ventricular direita arrítmica)					
Ectopia	CAPs	Ocasional	Não	Não	Nenhum	
					β-Bloqueadores (p. ex., atenolol, metoprolol) se for sintomático*	
	CVPs	Ocasional	Não	Não	Nenhum β-Bloqueadores (p. ex., atenolol, metoprolol) se for sintomático*	Benigna na ausên de cardiopati estrutural
SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA		Não	Sim	Sim	Comportamental (hidratação, evitar desencadeadores, abortar episódios) Midodrina (10 mg três vezes ao dia)	

AV = atrioventricular; DAC = doença arterial coronariana; CDI = cardiodesfibrilador implantável; VE = ventrículo esquerdo; CAPs = contrações atriais prematuras; CVPs = contrações ventriculares prematuras; VD = ventrículo direito; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

*Consulte a Tabela 64-7 no Capítulo 64 para as doses dos medicamentos.

Síncope Neurocardiogênica e Síndromes Relacionadas

A síncope neurocardiogênica é o início súbito de tontura ou perda de consciência como resultado de reflexos autonômicos, e é mais comum em pacientes mais jovens (da adolescência à terceira década de vida). Às vezes, é chamada de episódio vasovagal, desmaio comum ou síncope situacional, se estiver claramente induzida por uma determinada atividade (p. ex., síncope associada à micção). Nesta forma de síncope neurocardiogênica, a eferência parassimpática aumentada, seja devido à estimulação direta (p. ex., tosse, micção, condições gastrointestinais) ou como um reflexo em resposta à estimulação simpática (p. ex., visualização de sangue, interrupção abrupta de exercício), resultam em dilatação arterial (chamada resposta vasodilatadora) e inibição da atividade do nó sinusal e AV (resposta cárdio-inibitória). O resultado é uma diminuição transitória na pressão arterial, frequentemente manifestada como tontura ou síncope. Uma vez que eles são associados à eferência parassimpática (vagal), os episódios são frequentemente acompanhados de náuseas, diaforese e salivação.

O tratamento desta forma de síncope pode ser desafiador. As terapias mais eficazes são comportamentais (evitar situações desencadeantes), uso de meias de compressão, manutenção adequada de hidratação e ingesta salina. Deitar-se com os pés elevados e executar exercícios isométricos com as mãos pode abortar um episódio agudo. A terapia clínica, incluindo os β-bloqueadores (pindolol, 5 a 15 mg duas vezes ao dia), os

mineralocorticoides (fludrocortisona, 0,1 mg/dia), a paroxetina (10 a 20 mg/dia) e a midodrina (um agonista α-adrenérgico e vasoconstritor; 2,5 a 5 mg três vezes ao dia), mostrou alguma eficácia em reduzir as taxas de recorrência, embora a eficácia de β-bloqueadores para redução de episódios sincopais tenha sido inconsistente. Embora a bradicardia seja uma característica dominante da síncope neurocardiogênica, um marca-passo não constitui uma terapia eficaz para prevenção de episódios porque a maioria dos pacientes também tem um importante componente de vasodilatação.

Raramente, síncope situacional está associada à deglutição ou tosse. A deglutição pode desencadear os reflexos do tronco cerebral que induzem bradiarritmias, com síncope resultante. Este fenômeno pode ou não estar associado a dor severa no pilar tonsilar, que pode irradiar para a orelha (*i. e.*, neuralgia glossofaríngea; Capítulo 405). A dor geralmente pode ser prevenida pela carbamazepina (400 a 1.000 mg/dia via oral); em casos refratários, pode-se acrescentar 300 mg/dia de fenitoína. A síncope relacionada com a tosse pode ocorrer com tosse grave, repetida, o que pode aumentar a pressão torácica e resultar em aumento do tônus vagal ou redução transitória na drenagem das veias intracranianas, seguida por um aumento transitório na pressão intracraniana e comprometimento do fluxo sanguíneo.

Uma causa relacionada de síncope é a hipersensibilidade do seio carotídeo, na qual o tônus vagal é aumentado pela estimulação direta deste. Esta condição é frequentemente vista em pacientes mais velhos, nos quais os episódios estão associados à estimulação mecânica do pescoço (p. ex., virar a cabeça, barbear-se, usar colarinho ou gravata apertada). O uso de β-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e digitálicos pode exacerbar ou predispor a essa condição. Esta forma de síncope é diagnosticada documentando-se pausas mais longas que três segundos em resposta à massagem do seio carotídeo, e é curável com um marca-passo porque a estimulação do corpo carotídeo não causa vasodilatação importante.

A hipotensão postural ou ortostática pode resultar em síncope recorrente. O histórico confirma que os pacientes estão na posição ereta durante os surtos, que os sintomas prodrômicos são os de hipoperfusão cerebral e que os sintomas são aliviados com a posição supina. O diagnóstico é confirmado pela detecção de uma queda de 30 mm Hg ou mais na pressão sistólica ou de 10 mm Hg ou mais na pressão diastólica entre as medidas na posição horizontal e ereta. As muitas causas incluem drogas, polineuropatias (Capítulo 428) ou distúrbios degenerativos (Capítulo 416).

A síncope vascular cerebral resulta da hipoperfusão cerebral devido aos fenômenos vasculares, ao contrário da hipotensão generalizada causada por arritmias ou reflexos neurocardiogênicos. A perda de consciência pode ser um componente de um ataque isquêmico transitório da artéria basilar, mas outros sintomas relacionados ao tronco encefálico quase sempre precedem ou acompanham a falta de consciência. A vertigem é o mais frequente, porém a diplopia ou os distúrbios do campo visual, a dormência hemifacial ou perioral e a disartria ou ataxia também são comuns. A recuperação da consciência pode necessitar de 30 a 60 minutos. Embora o diagnóstico seja sugerido pelo histórico e pela apresentação clínica, os estudos de imagem podem ser úteis para confirmá-lo. Os estudos com Doppler das carótidas podem demonstrar vários graus de

estenose, especialmente nos pacientes mais velhos. Entretanto, a inconsciência exige disfunção bi-hemisférica; e a estenose da carótida unilateral isoladamente não causa síncope. Os estudos com Doppler transcraniano ou a angiografia com ressonância magnética da artéria basilar estão indicados apenas se sintomas isquêmicos do tronco cerebral estiverem presentes em associação à perda da consciência; testes falsos-positivos são comuns, especialmente com o avançar da idade. Estes pacientes, que estão em risco de acidente vascular cerebral da artéria basilar, devem ser tratados com aspirina e devem ser considerados outros tratamentos (cirurgia, colocação de *stent*) apropriados aos seus sintomas e anatomia (Capítulo 414).

Outras síndromes que podem causar síncope incluem a estenose da artéria subclávia, que pode resultar em fluxo sanguíneo retrógrado da artéria vertebral para o braço, tendo como consequência uma hipoperfusão do tronco cerebral (*i. e.*, síndrome do roubo da subclávia). Quase sempre, observa-se uma assimetria na pressão arterial dos membros superiores em média de 45 mm Hg. Sintomas do tronco cerebral semelhantes aos dos ataques isquêmicos transitórios basilares ocorrem e podem incluir perda da consciência, mas um acidente vascular cerebral subsequente, entretanto, é raro. O reparo da estenose é o tratamento de escolha. A síncope também pode ocorrer em até 10% dos pacientes com enxaqueca da artéria basilar (Capítulo 405). Ela pode ter manifestação postural (ortostática) ou estar associada a outros sintomas da artéria basilar.

A síncope neuropsiquiátrica é um diagnóstico de exclusão, porém a idade jovem, surtos frequentes, múltiplos sintomas (p. ex., tontura, vertigem, sensação de cabeça leve, dormências) e reprodução dos sintomas do paciente pela hiperventilação com a boca aberta por dois a três minutos podem ser sugestivos. Enquanto a síncope e as convulsões ocorrem com os olhos abertos, frequentemente com um desvio do olhar, os eventos psicogênicos muitas vezes começam com o fechamento dos olhos.

As convulsões (Capítulo 410) podem provocar perda de consciência e ocasionalmente se apresentar clinicamente como síncope. Entretanto, as convulsões geralmente têm uma apresentação característica e incluem uma fase pós-ictal, ao passo que a maioria dos pacientes que experimentam um episódio sincopal rapidamente recuperam a consciência, exceto quando a perfusão cerebral é tão comprometida que provoca uma convulsão secundária ou uma anóxia persistente e dano cerebral.

Exames Diagnósticos

Eletrocardiografia

O ECG básico é crítico na avaliação do paciente com palpitações ou síncope. A presença de pré-excitação ventricular, manifesta por um intervalo PR curto e presença de onda delta (Fig. 64-21, Capítulo 64), não somente estabelece o diagnóstico de síndrome de Wolff- Parkinson-White em um paciente com palpitações e taquicardia reciprocante AV (Capítulo 64):, como também pode ser usada para determinar a localização da via acessória responsável. O ECG básico oferece informações preditivas úteis acerca da probabilidade de anormalidades do sistema de condução serem responsáveis por bradiarritmias (p. ex., a bradicardia sinusal sugere disfunção do nó sinusal, um intervalo

PR prolongado sugere doença do nó AV, um QRS alargado sugere doença abaixo do nó AV). O ECG também é útil no diagnóstico de infarto do miocárdio prévio (p. ex., presença de ondas Q patológicas), que aumenta a probabilidade de taquicardia ventricular como causa potencial de síncope ou palpitações. As anormalidades como o intervalo QT prolongado em um paciente com síncope e com histórico familiar de síncope ou morte súbita sugere uma das síndromes de QT longo congênitas (Capítulo 65). Um bloqueio incompleto do ramo direito com elevação do segmento ST no ECG em V_1 ou V_2 em um paciente com síncope ou palpitações sugere a síndrome de Brugada, ao passo que uma onda épsilon, um bloqueio do ramo direito incompleto e ondas T invertidas em V_1 são sugestivos de displasia ventricular direita (Capítulo 65). Todas estas síndromes acarretam risco aumentado de síncope recorrente e morte súbita se não tratadas (Caps. 63 a 65).

Um ECG durante um episódio de palpitações é extremamente útil para fazer um diagnóstico definitivo. Em taquicardias de complexos QRS estreitos, a taquicardia supraventricular específica pode, muitas vezes, ser presumida a partir do ECG de 12 derivações obtido durante os sintomas (Fig. 62-2). Além disso, para taquicardias de complexos QRS largos, o ECG de 12 derivações é útil para distinguir uma taquicardia supraventricular (com aberrância) de uma taquicardia ventricular (Fig. 62-3). A presença de batimentos de fusão ou dissociação AV durante uma taquicardia de complexos QRS largos faz o diagnóstico de taquicardia ventricular. Nas taquicardias ventriculares, a morfologia do complexo QRS é útil para determinar a localização do foco da taquicardia ventricular e para identificar a taquicardia ventricular idiopática (via de saída do ventricular direito ou fascicular), que tem um curso muito mais benigno do que a taquicardia ventricular no contexto de doença coronariana (Capítulo 65).

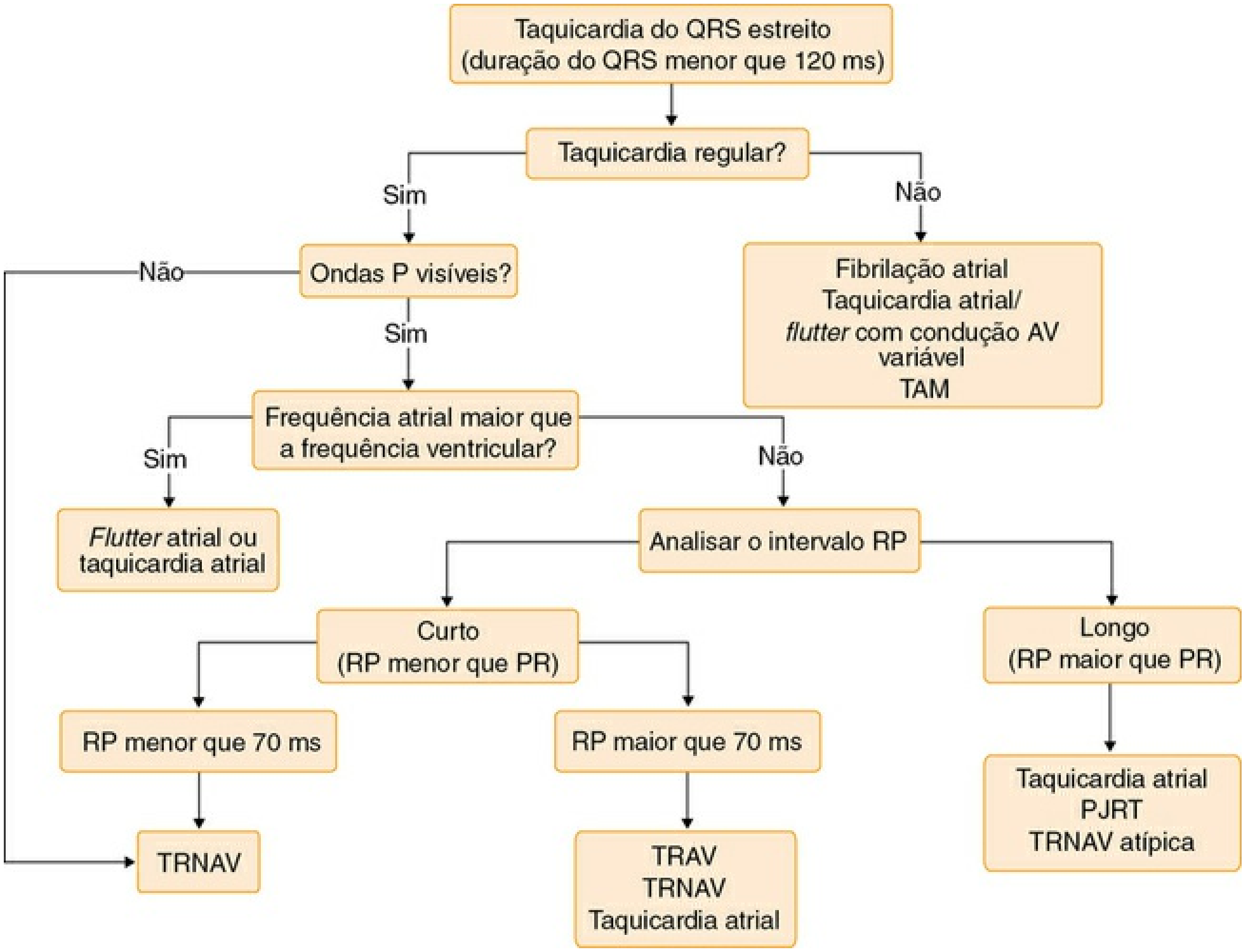

FIGURA 62-2 Algoritmo de ECG para o diagnóstico das taquicardias complexas de QRS estreito. TRNAV = taquicardia recíproca atrioventricular nodal; TRAV = taquicardia recíproca atrioventricular; TAM = taquicardia atrial multifocal; PJRT = forma permanente de taquicardia recíproca juncional. (De Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation.* 2003;108:1871-1909.)

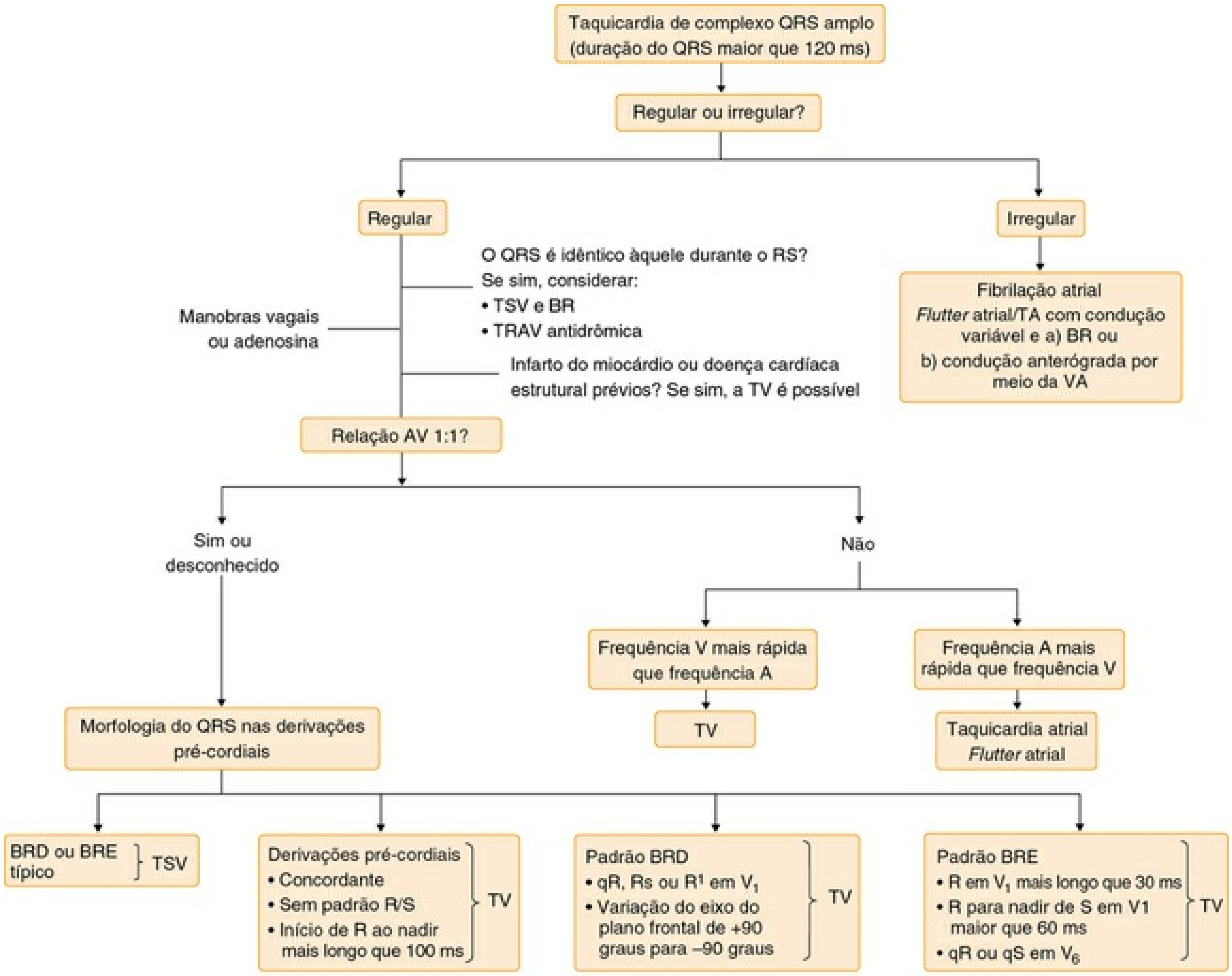

FIGURA 62-3 Algoritmo de ECG para o diagnóstico das taquicardias complexas de QRS amplo. A = atrial; VA = via acessória; TA = taquicardia atrial, AV = atrioventricular; TRAV = taquicardia recíproca atrioventricular; BR = bloqueio de ramo; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; BRD = bloqueio de ramo direito; RS = ritmo sinusal; TSV = taquicardia supraventricular; V = ventricular; TV = taquicardia ventricular. (De Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation.* 2003;108:1871-1909.)

O efeito da massagem do seio carotídeo, manobras vagais ou adenosina (6 mg administrados em *bolus* intravenoso rápido e repetidos a uma dose de 12 mg se a dose inicial for ineficaz) também é útil para estreitar o diagnóstico diferencial de uma taquicardia. Essas manobras retardam a condução através do nó AV. Portanto, as taquicardias que terminam com essas manobras tendem a envolver o nó AV como um componente crítico do circuito de reentrada (taquicardia por reentrada nodal AV ou taquicardia por reentrada AV). Se a manobra induzir bloqueio AV, mas não cessar a arritmia, as causas prováveis de taquicardia, que persistem, são fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardias atriais (ou ocasionalmente taquicardia ventricular se o QRS for largo). Em raras ocasiões, taquicardias atriais e algumas taquicardias ventriculares idiopáticas são responsivas à adenosina. Indícios importantes quanto ao mecanismo específico podem ser obtidos no início ou no término da taquicardia, portanto, obter um ECG contínuo de 12 derivações durante a massagem do seio carotídeo ou a administração de adenosina é útil.

Durante bradicardias, o ECG é útil na determinação do nível do sistema de condução (nó sinusal, nó AV ou feixe de His) responsável pela bradicardia. A bradicardia sinusal é

diagnosticada quando uma frequência atrial (onda P) baixa (< 50 por minuto em repouso) é conduzida ao ventrículo. A parada sinusal ou pausas sinusais (Fig. 64-6, no Capítulo 64) são diagnosticadas por ondas P ausentes ou perdidas. O bloqueio AV de primeiro grau (Fig. 64-7, no Capítulo 64) é definido como um intervalo PR prolongado (> 200 ms), e o bloqueio AV de segundo grau é definido por ondas P que, ocasionalmente, não são conduzidas para o ventrículo (onda P sem um QRS subsequente); o bloqueio AV de segundo grau Mobitz tipo I (também conhecido como bloqueio de Wenckebach; Fig. 64-8, no Capítulo 64) é caracterizado por alongamento progressivo do intervalo PR até que uma onda P não seja conduzida ao ventrículo. Esta forma de bloqueio AV é frequentemente vista em pacientes mais jovens, é geralmente benigna, e raramente progride para bloqueio AV completo (bloqueio AV de terceiro grau). O bloqueio AV de segundo grau Mobitz tipo II (Fig. 64-9, no Capítulo 64), que é caracterizado pela perda súbita e inesperada da condução de uma onda P para o ventrículo (QRS perdido), significa doença do sistema de His-Purkinje e muitas vezes progride para o bloqueio cardíaco completo. O bloqueio cardíaco completo ou o bloqueio AV de terceiro grau (Figs. 64-10 e 64-11, no Capítulo 64) é diagnosticado pela dissociação das ondas P dos complexos QRS, com uma frequência atrial mais rápida que a frequência ventricular.

Monitoramento Ambulatorial

No caso de sintomas intermitentes, como palpitações, tontura ou síncope, muitas vezes é difícil obter um ECG de 12 derivações durante os sintomas. Por essa razão, o monitoramento ambulatorial, que permite monitoramento do ECG durante longos períodos, constitui uma ferramenta vital para o diagnóstico destes sintomas. Atualmente há três tipos de monitores ambulatoriais: os monitores Holter, que registram continuamente o ECG durante 24 a 48 horas; gravadores de eventos, que são gravadores de alça portáteis que registram somente durante eventos específicos (em momentos nos quais o paciente ativa o gravador por causa de sintomas ou o gravador detecta uma frequência cardíaca acima ou abaixo de um limiar especificado), mas podem ser usados durante um mês ou mais; e gravadores de alça implantáveis, que funcionam similarmente aos gravadores de eventos, mas podem ser usados durante até 14 meses. Mais recentemente, as unidades domiciliares de telemetria foram desenvolvidas, permitindo que os pacientes possam receber monitoramento contínuo prolongado a distância por meio de conexões wireless ou Internet. A escolha entre as opções de monitoramento ambulatorial é, em grande parte, determinada pela frequência dos sintomas e a probabilidade de capturar um episódio em um dado período de monitoramento.

O monitoramento ambulatorial é diagnóstico apenas se houver anormalidades durante os sintomas ou se o paciente tiver sintomas típicos sem quaisquer anormalidades concomitantes. Um registro “normal” de monitoramento não é diagnóstico se o paciente não apresentar sintomas durante o período.

Monitores Holter

Os monitores Holter usam diferentes modos de armazenamento como a fita (em

dispositivos mais antigos) ou o digital (em dispositivos mais recentes) para registrar um ECG de superfície de 3, 5 ou 12 derivações continuamente durante 24 a 48 horas. Processamento, impressão e análise dos registros são efetuados off-line com sistemas comerciais. Além do registro do ritmo, análises como variabilidade da frequência cardíaca, alterações do segmento ST e contagens precisas de CAPs e CVPs podem ser automatizadas. Alguns sistemas permitem extrapolação para produzir um registro "virtual" de 12 derivações a qualquer momento durante o período de monitoramento. O monitoramento com Holter é útil para detecção de sintomas que são frequentes (múltiplas vezes por dia) e para diagnóstico de disfunção do nó sinusal (parada do nó sinusal, doença do nó sinusal) ou bloqueio AV intermitente. Pode ser útil, também, para avaliar a adequação do controle da frequência ventricular em um paciente com fibrilação ventricular.

Monitores de Eventos

Os monitores de eventos, também conhecidos como gravadores de alça, são destinados a registrar episódios intermitentes durante longos períodos (semanas a meses) e são, assim, úteis para pacientes com sintomas menos frequentes. O sistema registra o ECG para um *buffer* de alça que é continuamente atualizado e sobrescrito. A duração da memória varia de alguns segundos a alguns minutos e é geralmente programável. Quando ativado, a informação é "trancada" na memória e o equipamento continua a registrar durante uma quantidade pré-programada de tempo. Os sistemas mais recentes permitem tanto a gravação ativada pelo paciente (quando ocorrem sintomas) quanto ativada por evento (quando a frequência cardíaca está acima ou abaixo de um limiar pré-ajustado). Alguns modelos possuem algoritmos para detectar e gravar a fibrilação atrial automaticamente, independentemente da frequência cardíaca. Depois que os episódios foram registrados, o paciente então transmite a gravação por telefone para receptores centralizados. Alguns monitores de eventos requerem cabos semelhantes aos monitores Holter, enquanto outros são usados no punho ou são postos em pequenos aparelhos do tamanho de um cartão de crédito que são colocados sobre o tórax durante sintomas. O último modelo é útil somente em pacientes cujos sintomas duram vários minutos e que não tenham síncope.

Gravadores de alças implantáveis

Os gravadores de alça implantáveis são pequenos aparelhos com derivações integradas, que são implantados em uma pequena bolsa subcutânea durante uma cirurgia simples geralmente no laboratório de eletrofisiologia. Eles funcionam similarmente aos gravadores de eventos em termos do registro de ECGs. Os pacientes podem ativar o aparelho com um pequeno transmissor ou pode este se autoativar com base em frequências cardíacas pré-programadas. O aparelho pode ser interrogado por um computador, similarmente ao modo como os marca-passos são interrogados, para programar os parâmetros do aparelho e para recuperar ECGs que foram registrados. Nos pacientes com síncope recorrente de difícil diagnóstico, a monitoração prolongada do eletrocardiograma implantável é melhor do que a combinação de teste de inclinação (*tilt-*

test), monitoração externa prolongada do eletrocardiograma e estudo eletrofisiológico.[1]

Teste de Inclinação

O teste de inclinação ortostática é usado para confirmar o diagnóstico de síncope neurocardiogênica. Ele envolve o monitoramento contínuo da frequência cardíaca e pressão arterial durante inclinação com cabeça para cima. Depois de medições básicas na posição supina, o paciente é inclinado (cabeça para cima a 60° a 80°) durante 60 minutos. Alguns laboratórios usam isoproterenol ou nitroglicerina como estimulação adicional. Um resultado positivo ocorre quando há uma queda súbita e precipitada da pressão arterial e da frequência cardíaca, com reprodutibilidade concomitante dos sintomas (síncope). Uma vez que há uma taxa apreciável de falso-positivos, ele é melhor indicado como teste de confirmação em pacientes com histórico sugestivo de síncope neurocardiogênica ou em pacientes com síncope, em que a doença cardíaca estrutural e outras causas de síncope foram excluídas.

Estudos Eletrofisiológicos

Os estudos eletrofisiológicos envolvem a colocação de vários cateteres transvenosos no coração para realizar medições temporárias de eletrogramas intracardíacos e para efetuar estimulação. Os estudos eletrofisiológicos são úteis para identificar o mecanismo preciso de arritmias, e ainda são uma etapa preliminar necessária a uma ablação curativa (Capítulo 66). A maioria das arritmias, especialmente aquelas com mecanismos reentrantes, podem ser facilmente induzidas durante estudos eletrofisiológicos. Além disso, a existência e as características das vias AV acessórias (*i. e.*, aquelas responsáveis pela síndrome de Wolff-Parkinson-White ou outras taquiarritmias reentrantes) podem ser facilmente avaliadas por um estudo eletrofisiológico. Em pacientes com infarto miocárdico prévio, estudos eletrofisiológicos são úteis para determinar a existência do substrato de arritmias ventriculares (Capítulo 65), que pode ser tratado com ablação ou desfibriladores implantáveis (Capítulo 66). Estudos eletrofisiológicos também são úteis para determinar a integridade do sistema de condução e o mecanismo preciso de bradiarritmias que podem estar causando síncope. Por essas razões, estudos eletrofisiológicos são indicados em pacientes com taquiarritmias documentadas ou suspeitadas, como uma etapa preliminar à ablação curativa; em pacientes com um infarto miocárdico prévio e síncope, pré-síncope ou palpitações, para excluir a taquicardia ventricular; e em pacientes com sintomas graves ou prolongados e nenhum diagnóstico aparente pelo histórico ou monitoramento ambulatorial, especialmente no contexto de um ECG anormal.

Outros Testes

Ecocardiografia

Ecocardiografia (Capítulo 55) pode ser útil para assegurar que um paciente não possui cardiopatia estrutural subjacente, o que pode ser um fator prognóstico importante em pacientes com taquicardia ventricular ou síncope. A ecocardiografia deve ser realizada

em pacientes que apresentam síncope que não seja, obviamente, neurocardiogênica, para assegurar que não haja doença valvar ou miocárdica.

Teste de Esforço

O teste de esforço (Capítulo 50) pode ser útil para avaliar arritmias, particularmente em pacientes cujos sintomas estejam relacionados com o exercício. O teste de esforço também pode ser útil na avaliação de pacientes com bradiarritmias para diagnosticar incompetência cronotrópica e na diferenciação de bloqueio AV devido ao tônus autonômico (melhora com exercício) em relação à doença intrínseca do sistema de condução (geralmente piora com o aumento da frequência cardíaca).

Testes Neurológicos

O eletroencefalograma de rotina (Capítulo 403) não é útil porque um estudo isolado pode ser normal, mesmo em pacientes epilépticos. Doenças estruturais cerebrais raramente causam perda episódica da consciência, dessa forma, estudos de imagem cerebrais de rotina estão indicados somente em pacientes com achados neurológicos focais. Os estudos com Doppler das carótidas (Capítulo 414) pode documentar a estenose, mas a perda de consciência exige uma disfunção bi-hemisférica. Doppler transcraniano ou angiografia por ressonância magnética da artéria basilar estão indicados apenas em pacientes com sintomas sugestivos de isquemia do tronco cerebral.

Tratamento

O tratamento da síncope depende da causa subjacente. Próxima ao episódio sincopal, a internação hospitalar (p. ex., observação em uma unidade de dor torácica ou equivalente) é recomendada quando a causa de síncope é incerta, especialmente em pacientes idosos, frágeis ou preocupantes, ou quando há suspeita de uma causa cardíaca ou cerebrovascular, ou quando a síncope resultou em lesão significativa. Os pacientes de alto risco têm uma pressão arterial sistólica abaixo de 90 mm Hg, um histórico de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca, uma queixa de falta de ar, um ECG inicial anormal ou um hematócrito menor que 30%.

Até que a causa da síncope seja determinada e tratada, os pacientes devem ser orientados a evitar situações que possam causar lesão como resultado da síncope, especialmente se não houver nenhum pródromo e os episódios forem frequentes. Consideração cuidadosa deve ser dada às restrições de condução, que podem ser obrigatórias de acordo com as leis locais, e restrições às atividades perigosas, relativas ao trabalho (p. ex., para pilotos, operadores de máquinas pesadas, motoristas de ônibus) até que a terapia definitiva seja administrada.

Em pacientes com síncope de origem cardíaca,os alvos terapêuticos incluem troca valvar para a estenose aórtica (Capítulo 75); medicações para cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (Capítulo 60); cardioversão, um marca-passo, um cardiodesfibrilador implantável, ablação ou medicações para taquiarritmias (Tabela 62-3; Caps. 63 ao 65); e reposição de líquidos para a hipotensão ortostática.

Em pacientes com síncope neurocardiogênica, a orientação comportamental deve incentivar a ingestão aumentada de sal e líquidos, bem como a evitar situações que precipitem os sintomas. Os pacientes também devem ser orientados sobre como tensionar seus braços e pernas e tracionar suas mãos durante os sintomas prodrômicos para aumentar a resistência periférica e a pressão arterial sistêmica.[2] Se a síncope neurocardiogênica recidivar apesar das orientações e mudanças no estilo de vida, fludrocortisona (0,1 mg/dia, dose inicial) pode expandir o volume intravascular, mas não foi comprovada a prevenção de síncope. A midodrina (normalmente 10 mg três vezes por dia), um agonista α_1-receptor e vasoconstrictor, mostrou um benefício potencial,[3] porém outros α-agonistas não. A paroxetina (20 mg/dia), um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, reduziu a síncope neurocardiogênica recorrente em um estudo com pacientes muito sintomáticos, mas sua ação tem sido desapontadora.[3] Em estudos randomizados, os β-bloqueadores não são úteis. Os marca-passos não reduzem a síncope neurocardiogênica recorrente,[4] mas são muito eficazes em pacientes com síncope cardioinibitória como resultado de bradicardia severa.[3]

Prognóstico

Um evento sincopal prediz um risco substancial de síncope recorrente. Embora a síncope por si só não pareça aumentar o risco de morte, os pacientes com causas cardíacas ou cerebrovasculares têm taxas de mortalidade mais altas que os pacientes com causas não cardíacas ou sem causa definida. Entre os pacientes que procuram atendimento de urgência, a taxa de mortalidade de cerca de 7,5% em um ano reflete anormalidades subjacentes desses pacientes.

Grau A

1. Krahn, A. D., Klein, G. J., Yee, R., et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation*. 2001; 104:46–54.
2. van Dijk, N., Quartieri, F., Blanc, J. J., et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:1652–1657.
3. Moya, A., Sutton, R., Ammirati, F., et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009; 30:2631–2671.
4. Connelly, S. J., Sheldon, R., Thorpe, K. E., et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:2224–2229.

Leituras sugeridas

Duncan, G. W., Tan, M. P., Newton, J. L., et al. Vasovagal syncope in the older person: differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing*. 2010; 39:465–470. *Os pacientes mais velhos são os mais propensos a cair e menos prováveis de relatar palpitações ou de perder a consciência totalmente.*

Thavendiranathan, P., Bagai, A., Khoo, C., et al. Does this patient with palpitations have a cardiac arrhythmia? *JAMA*. 2009; 302:2135–2143. *Artigo.*

Zimetbaum, P., Goldman, A. Ambulatory arrhythmia monitoring: choosing the right device. *Circulation*. 2010; 122:1629–1636. *Revisão enfatizando o papel dos gravadores de alça e os gravadores de pós-evento.*

Abordagem à parada cardíaca e arritmias que ameaçam a vida

Robert J. Myerburg and Agustin Castellanos

A parada cardíaca é caracterizada por uma perda abrupta de consciência, em decorrência da ausência de fluxo sanguíneo devido à perda da função de bombeamento cardíaco. Se não for tratada prontamente, levará à lesão do sistema nervoso central ou à morte em minutos. Muitas vezes, a parada cardíaca é prevista por uma mudança no status cardiovascular, como indicado pelo aparecimento ou piora dos sintomas relacionados com as arritmias transitórias, tais como palpitações, tontura ou síncope ou pré-síncope (Capítulo 62). Outros sintomas premonitórios podem incluir dor torácica nova ou agravante, dispneia ou fraqueza. Esses sintomas de alarme, no entanto, são limitados por sua sensibilidade e poder preditivo em pacientes individuais. Além do mais, a parada cardíaca pode ocorrer inesperadamente como primeiro evento cardíaco em um indivíduo aparentemente saudável, em um paciente com doença cardíaca prévia conhecida ou como o evento final de qualquer doença fatal.

Os mecanismos elétricos mais comuns de parada cardíaca são as taquiarritmias ventriculares (Capítulo 65) – fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular sem pulso (TV). Em uma substancial minoria das paradas cardíacas, bradiarritmia grave, assistolia ou atividade elétrica sem pulso são as primeiras anormalidades de ritmo observadas. Esta última pode ser o principal mecanismo da parada cardíaca ou o resultado da deterioração de TV/FV. A atividade elétrica sem pulso também pode ser vista depois do término de TV/FV por cardioversão elétrica. A atividade elétrica sem pulso é definida como secundária quando ocorre no contexto de fatores predisponentes, como hipóxia ou outros transtornos metabólicos, e primária quando ela é o ritmo inicial observado em pacientes com transtornos cardíacos predisponentes. A probabilidade de sobrevivência após intervenção é bem maior em taquiarritmias ventriculares que em bradiarritmias ou assistolias. O intervalo entre a parada cardíaca e o início da ressuscitação e da cardioversão é o maior determinante de sobrevida.

Taquicardias predisponentes com complexo QRS-largo

As taquicardias sustentadas com complexos QRS largos devem ser consideradas como sendo de origem ventricular e de alto risco até determinação em contrário. A princípio, a maioria das taquicardias com QRS largo é considerada emergência médica, enquanto, em

geral, as taquicardias com QRS estreito de origem supraventricular podem ser tratadas com menos urgência (Caps. 64 e 65).

Tratamento da Taquicardia Ventricular Sustentada

A TV sustentada ocorre mais comumente na presença de cardiopatia estrutural e deve ser interpretada nesse contexto como arritmia potencialmente fatal. É caracterizada por complexos QRS que são geralmente maiores que 0,12 segundo, com um vetor médio bem diferente do vetor QRS dos impulsos normalmente conduzidos. A frequência da maioria das TVs é de 140 a 200 impulsos por minuto, mas as frequências podem ser mais lentas ou mais rápidas. TVs sustentadas podem ser eletricamente estáveis (como padrões de TV monomórficos com frequências relativamente lentas; Fig. 63-1A) ou instáveis (como TVs polimórficas ou TVs monomórficas com frequências excedendo 190 a 200 por minuto; Fig. 63-1B) (Capítulo 65). A TV monomórfica mais lenta pode ser mais bem-tolerada, enquanto a TV rápida está muitas vezes associada a instabilidade hemodinâmica. Nesta última circunstância, a TV deve ser tratada como um evento ameaçador à vida ou iminentemente fatal, análogo a uma parada cardíaca em TV/FV (ver adiante) que normalmente é tratada com cardioversão elétrica como terapia inicial. As estratégias de tratamento a longo prazo, frequentemente envolvendo a consideração de terapia com cardiodesfibrilador implantável, são baseadas na probabilidade de taquicardias recorrentes e de acordo com a extensão da doença subjacente (Capítulo 65). Bem-tolerada, a TV monomórfica lenta, especialmente na ausência de cardiopatia estrutural, pode ser tratada com menos urgência, utilizando-se drogas antiarrítmicas ou agentes bloqueadores β-adrenérgicos (Tabela 64-5, no Capítulo 64).

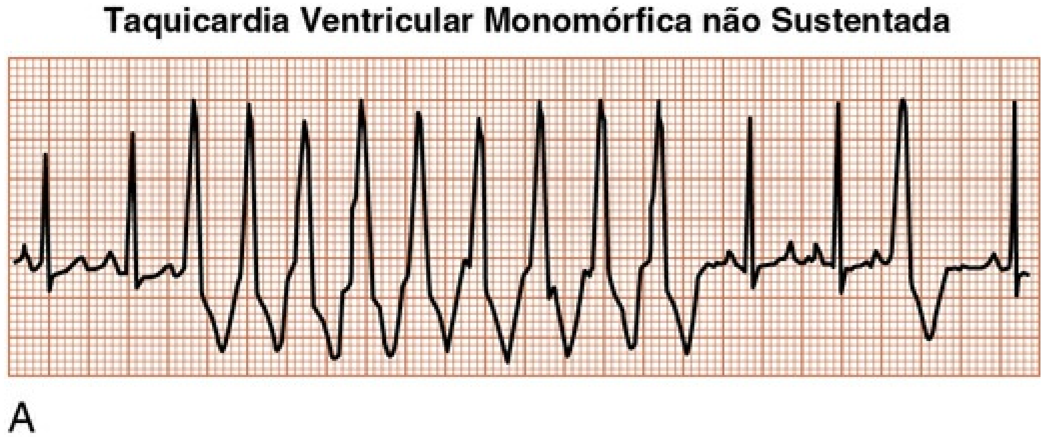

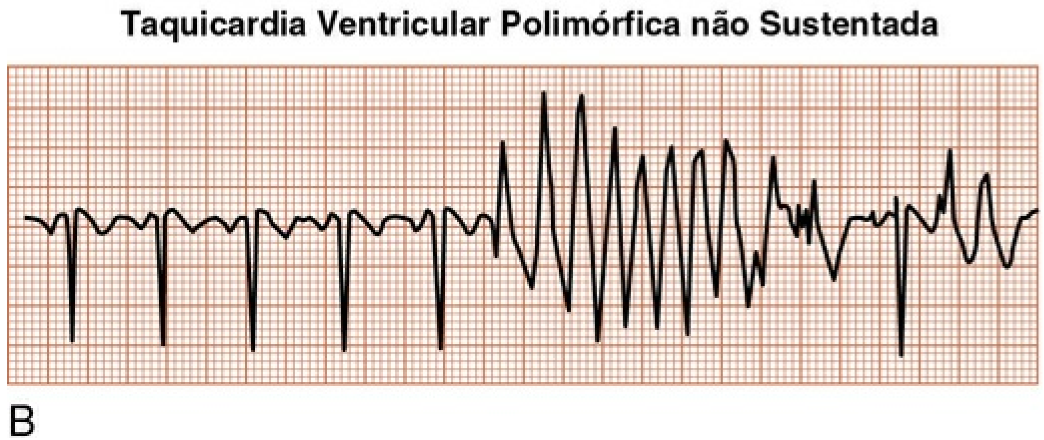

FIGURA 63-1 Taquicardia ventricular não sustentada.
Os padrões monomórficos **(A)** são caracterizados por um padrão elétrico mais lento e mais estável do que os padrões polimórficos **(B)**. Ambos têm implicações prognósticas em pacientes com cardiopatia estrutural avançada, mas os padrões monomórficos tendem a ser mais estáveis a longo prazo.

Distinguindo as Taquicardias Supraventriculares das Ventriculares

É importante distinguir entre taquicardia supraventricular (TSV) (Capítulo 64) e TV, tanto para a predição do risco quanto para o tratamento. Embora seja em geral suposto que taquicardias de QRS estreito são de origem supraventricular, a TV ocasionalmente tem um complexo QRS estreito em uma ou duas derivações, simulando, desse modo, TSV, em um eletrocardiograma (ECG) para avaliação de ritmo com uma ou duas derivações. Sempre que possível, o diagnóstico da taquicardia deve ser fundamentado em um ECG de 12 derivações. Em contraposição, pacientes com anormalidades da condução intraventricular (como um bloqueio de ramo esquerdo ou direito) terão taquicardias de complexos largos durante TSVs, com um vetor do QRS semelhante ao que é visto em ritmo sinusal normal. Além disso, quando uma TSV é muito rápida, um bloqueio de ramo funcional pode gerar um QRS com duração alargada e mudar o eixo transitoriamente. Em ambas situações, o QRS largo pode mimetizar TV, e pode ser necessário realizar um estudo eletrofisiológico para determinar o diagnóstico (Capítulo 62).

Quando se suspeita de TSV de complexos largos, a estimulação vagal transitória por

meio de massagem do seio carotídeo ou um agente bloqueador do nó atrioventricular, como adenosina intravenosa (Tabela 64-5, no Capítulo 64), pode ser útil para retardar a frequência ou terminar uma TSV. Agentes bloqueadores de cálcio intravenosos não devem ser usados para o diagnóstico ou o tratamento de taquicardias de QRS largo, especialmente na presença de cardiopatia estrutural, em virtude dos seus efeitos depressores miocárdicos. Exceto quando se sabe com certeza que a taquicardia é uma TSV em um paciente com função ventricular esquerda normal ou quase normal.

As TSVs podem resultar em risco para a ocorrência de arritmias ameaçadoras à vida em duas circunstâncias. Uma é em pacientes com estenose de artéria coronária de alto grau, nos quais frequências cardíacas rápidas podem causar isquemia miocárdica pela dependência do fluxo sanguíneo coronariano ao intervalo diastólico; a arritmia deve ser tratada com urgência, normalmente por cardioversão utilizando corrente elétrica contínua (CC) (Capítulo 66), a não ser que algum outro tratamento clínico específico esteja disponível e controle a frequência prontamente (Capítulo 64). A segunda é em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White que podem apresentar frequências ventriculares acima de 300 batimentos por minuto durante fibrilação atrial, quando a via acessória tem um período refratário curto (Fig. 64-19, no Capítulo 64). Esta arritmia, que pode causar TV ou FV com hipotensão, exige tratamento imediato (Capítulo 64).

Tratamento geral da parada cardíaca

As estratégias de suporte básico à vida (SBV) e suporte cardíaco avançado à vida (SCAV) para o atendimento inicial e definitivo à parada cardíaca melhoraram a sobrevida em vítimas de parada cardíaca. Os princípios do SBV e SCAV se aplicam à parada cardíaca tanto intra-hospitalar quanto extra-hospitalar, mas suas aplicações e seus resultados dependem do contexto. No hospital, a probabilidade de sobrevida é determinada pelas características do paciente (síndromes agudas melhores do que doenças terminais), pelo mecanismo da parada cardíaca (melhor em taquiarritmias do que em bradiarritmias, assistolia ou atividade elétrica sem pulso) e pelo local no hospital (melhor em unidades de terapia intensiva ou outros locais monitorados do que em uma unidade de tratamento geral não monitorada). Em muitos contextos de tratamento agudo, inclusive pacientes com síndromes coronarianas agudas (Caps. 72 e 73), os resultados podem ser excelentes. Em outros contextos intra-hospitalares e na maioria dos contextos extra-hospitalares, o número absoluto e a proporção de sobreviventes permanecem baixos, exceto em contextos extra-hospitalares únicos que são capazes de fornecer um atendimento extraordinariamente rápido às vítimas em FV ou TV. Quando há a desfibrilação imediata em ambientes altamente protegidos, como unidades monitoradas de terapia intensiva e laboratórios de eletrofisiologia, onde tempos de resposta de menos de 60 segundos são o padrão, a taxa de sobrevida após FV é maior que 90% na ausência de condições fisiopatológicas que favoreçam a persistência de arritmia potencialmente fatal.

Após decorridos dois a três minutos da parada cardíaca à desfibrilação, a probabilidade de sobrevivência cai para quase 50% na maior parte dos casos intra-hospitalares e extra-hospitalares. As taxas de sobrevida continuam a cair rapidamente daí

em diante, de tal modo que elas são de 25% ou menos, entre quatro a seis minutos, e menos de 10% em dez minutos. Embora a desfibrilação imediata seja o método preferido nos primeiros minutos após a instalação da parada cardíaca, um breve período de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) para fornecer oxigenação à vítima melhora a probabilidade de sobrevida quando o tempo até a desfibrilação excede quatro a cinco minutos.

Suporte Básico da Vida

As atividades incluídas dentro do SBV abrangem as respostas iniciais para avaliação diagnóstica, seguidas por um fluxo ininterrupto de medidas para estabelecer ventilação e perfusão por meio das técnicas de RCP. A primeira ação é confirmar que o colapso é resultado de parada cardíaca. Após uma avaliação inicial para a resposta à estimulação verbal ou tátil, a observação de movimentos respiratórios e cor da pele, e palpação simultânea de grandes artérias quanto à presença de pulso, a confirmação de que um incidente ameaçador à vida está em curso deve, imediatamente, desencadear um chamado a um sistema de resgate médico de emergência (192).

A ausência de movimentos respiratórios ou a presença de apenas respirações agônicas, associados à ausência de pulso, são diagnósticos de parada cardíaca. Embora a ausência de pulso carotídeo ou femoral seja um critério diagnóstico primordial para o profissional de saúde, a palpação em busca de pulso não é mais recomendada para leigos. A falta de movimentos respiratórios ou estridor severo com *persistência de pulso* sugere uma parada respiratória primária que pode levar à parada cardíaca em pouco tempo; a pele pode estar pálida ou intensamente cianótica. Nesta última circunstância, os esforços iniciais incluem exploração orofaríngea em busca de um corpo estranho e a manobra de Heimlich, que consiste em passar os braços em torno da vítima, pelas costas, e aplicar uma compressão forte na parte superior do abdome com o punho cerrado, principalmente nos casos em que a aspiração é provável (p. ex., colapso em um restaurante).

Uma vez estabelecida a parada cardíaca sem pulso, um soco no tórax (soco precordial) pode ser tentado por um socorrista devidamente treinado como parte do tratamento inicial, caso o monitor e o desfibrilador não estejam disponíveis de imediato. O soco precordial não deve ser usado em pacientes não monitorados com taquicardia rápida perceptível ou sem perda completa de consciência, por causa da preocupação com a conversão da atividade elétrica organizada em FV. A técnica envolve um ou dois golpes aplicados firmemente na junção dos terços médio e inferior do esterno de uma altura de 20 a 25 centímetros, mas deve-se abandoná-la se não ocorrer um pulso espontâneo imediatamente ou se o paciente começar a respirar.

O soco precordial deve ser seguido imediatamente pelo início de RCP para manter a viabilidade do sistema nervoso central, coração e outros órgãos vitais até que uma intervenção definitiva seja realizada. A RCP pode ser realizada por profissionais e paramédicos, por técnicos de emergência experientes e por leigos treinados. Tempo é o elemento-chave para o sucesso, e deve haver mínimo atraso entre o diagnóstico e os

esforços preparatórios na resposta inicial e instituição de RCP. Se apenas uma testemunha estiver presente, o único procedimento que deve preceder o SBV é o contato telefônico com o serviço de emergência (192).

Um passo fundamental para uma ressuscitação bem-sucedida é limpar as vias respiratórias, incluindo a inclinação da cabeça para trás e levantamento do queixo, além da procura de corpos estranhos — inclusive próteses dentárias — e retirada dos mesmos. A manobra de Heimlich deve ser realizada caso haja suspeita de um corpo estranho armazenado na orofaringe, sugerido pela presença de estridor respiratório grave em vez de respirações agônicas lentas ou apneia. Quando a pessoa tem força física insuficiente para executar a manobra, o deslocamento mecânico de um corpo estranho pode, às vezes, ser realizado por compressões abdominais com o paciente inconsciente em posição supina. Se houver suspeita de que uma parada respiratória precipitou a parada cardíaca, particularmente na presença de uma obstrução mecânica da via aérea, um segundo soco precordial deve ser aplicado após a via aérea ter sido limpa.

Com a cabeça devidamente posicionada e a orofaringe desobstruída, a respiração boca a boca pode ser iniciada, porém a RCP realizada apenas com compressões cardíacas é tão boa quanto, se não for melhor que a realização de compressões associadas à respiração boca a boca.[1] Uma variedade de dispositivos está disponível para ventilação, incluindo cânulas orofaríngeas plásticas, obturadores esofágicos para ventilação, bolsa Ambu com máscara e tubos endotraqueais. A intubação é o procedimento preferido, mas não se deve perder tempo, mesmo no contexto intra-hospitalar, enquanto se aguarda um tubo endotraqueal ou uma pessoa treinada para inseri-lo rápida e adequadamente. O suporte temporário com ventilação por bolsa Ambu constitui o método usual no hospital até que a intubação endotraqueal possa ser realizada; no contexto extra-hospitalar, a ressuscitação boca a boca é efetuada enquanto se aguarda a equipe de socorro. Os pulmões devem ser inflados duas vezes sucessivamente após cada 30 compressões torácicas.

O terceiro elemento do SBV, circulação, visa manter o fluxo sanguíneo até que procedimentos definitivos possam ser realizados. O fundamento baseia-se na hipótese de que a compressão torácica mantém uma função de bomba impulsionada externamente pelo esvaziamento e enchimento sequencial das suas câmaras, com válvulas competentes favorecendo a direção do fluxo para frente. A palma de uma mão é posicionada sobre a parte inferior do esterno enquanto a palma da outra mão é posicionada sobre o dorso da mão inferior. Assim, pressiona-se mão sobre mão em cima da parte inferior do esterno, que é então comprimido pelo ressuscitador que mantém os braços estendidos, a fim de proporcionar uma posição menos cansativa e mais forte na junção dos ombros com o dorso. Com esta técnica, aplica-se força suficiente para comprimir o esterno de 4 a 5 cm, com relaxamento abrupto. O ciclo é executado a uma frequência de cerca de 100 compressões por minuto. Na modificação das diretrizes de 2005 para cuidados de emergência cardíaca, a integração das ações respiratórias e de compressão foi substituída por uma proporção de compressão-ventilação de 30 : 2 quando realizada por socorristas únicos em vítimas da infância (excluindo os recém-nascidos) até a idade adulta, e por dois socorristas em adultos. Para a RCP com dois

socorristas para os lactentes e para as crianças, a proporção de compressão-ventilação anterior de 15 : 2 foi mantida. Outra modificação sugerida recentemente, com o objetivo de estimular mais a realização de RCP por indivíduos sem treinamento ou indivíduos treinados à distância que carecem de falta de confiança, é a técnica de "*hands-only*" (apenas cardíaco, apenas compressão), que utiliza 200 compressões sucessivas sem interrupção. Essa variação, que pode ser mais eficaz do que as sequências de compressão-ventilação, também afasta as preocupações sobre a ventilação boca a boca em vítimas desconhecidas na ausência de dispositivos mecânicos de via aérea.

Desfibriladores Externos Automáticos — Suporte Intermediário à Vida

Devido ao tempo para a desfibrilação ser o maior determinante de sobrevida, a despeito dos benefícios do SBV, e porque as estratégias de SCAV são geralmente implementadas por profissionais no ambiente intra-hospitalar ou por equipe de emergência extra-hospitalar, surgiu uma técnica intermediária com base na disponibilidade de desfibriladores externos automáticos (DEAs) para uso de socorristas não convencionais. Denominada desfibrilação de acesso público ou sistema de primeiros socorros para leigos, ela utiliza aparelhos que permitem ao usuário aplicar um choque de desfibrilação quando julgado apropriado por um sistema de detecção computadorizada de ritmo presente nestes aparelhos. Os operadores podem ser policiais, seguranças e profissionais de aviação treinados ou socorristas leigos treinados (ou mesmo não treinados) (Tabela 63-1). Diversos estudos sugeriram melhores taxas de sobrevida quando essas estratégias são aplicadas em locais públicos, mas um estudo inicial de uma estratégia de aplicação domiciliar foi decepcionante.[2] Outro estudo é justificado porque a maioria das paradas cardíacas fora do hospital ocorre em casa. Programas de DEA não substituem o SCAV (ver adiante), mas são um suplemento intermediário para a sequência SBV-SCAV que visa realizar desfibrilação mais cedo enquanto se aguarda a chegada da equipe do SCAV.

Tabela 63-1

Estratégias de desfibrilador externo automático para resposta rápida a paradas cardíacas causadas por fibrilação ventricular

IMPLANTAÇÃO	EXEMPLOS	SOCORRISTAS	VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Veículos de emergência	Carros de polícia Carros de bombeiros Ambulâncias	Pessoal treinado de emergência	Usuários experientes Ampla implantação Objetividade	Tempo de implantação Demora de chegada Variações entre comunidades
Locais de acesso público	Edifícios públicos Estádios, centros comerciais Aeroportos Aeronaves	Pessoal de segurança Socorristas designados Leigos ao acaso	Densidade da população Menor demora Acesso a leigos e a profissionais de emergência	Baixas taxas de eventos Usuários inexperientes Pânico e confusão
Habitações multifamiliares	Apartamentos Condomínios Hotéis	Pessoal de segurança Socorristas designados Membros das famílias	Locações familiares Pessoal definido Menor demora	Uso infrequente Baixas taxas de eventos Fatores geográficos
Habitações unifamiliares	Lares privados Apartamentos Condomínios	Membros das famílias	Acesso imediato Contexto familiar	Aceitação Vítima pode ser solitária Usuário de uma única vez; pânico

Suporte Cardíaco Avançado da Vida

Os métodos de SCAV, outros que não os diretamente relacionados com o controle de taquiarritmias, levaram à geração de protocolos abrangentes para guiar os socorristas em uma gama de circunstâncias clínicas e mecanismos de parada cardíaca, variando desde eventos clínicos transitórios até a doença multissistêmica terminal. As metas gerais do SCAV são restaurar um ritmo cardíaco hemodinamicamente eficaz, otimizar a ventilação e manter e dar suporte à circulação restabelecida. Durante SCAV, a primeira prioridade é a pronta cardioversão ou desfibrilação do ritmo cardíaco do paciente, se houver equipamento apropriado imediatamente disponível. Se a parada cardíaca tiver acontecido de quatro a cinco minutos antes da disponibilidade de um desfibrilador, um curto período de compressão cardíaca torácica fechada imediatamente antes da desfibrilação aumenta a probabilidade da sobrevida.[3] O benefício de sobrevida adicional não foi observado para atrasos maiores que dez minutos.

Após a tentativa inicial para restaurar um ritmo hemodinamicamente eficaz, o paciente é entubado e oxigenado, se necessário, e é colocado um marca-passo se ocorrer uma bradiarritmia ou assistolia. Um acesso intravenoso é estabelecido para administrar as medicações. Depois da intubação, o objetivo da ventilação é reverter a hipoxemia, e não meramente obter uma alta P_{O_2} alveolar. Quando disponível, em vez de ar ambiente, deve ser utilizado oxigênio para ventilar o paciente, e a saturação arterial de O_2 deve ser

monitorada, quando possível. No contexto extra-hospitalar, uma máscara facial ou uma bolsa Ambu por meio de um tubo endotraqueal são, geralmente, utilizadas.

Tratamento de paradas cardíacas taquiarrítmicas

Cardioversão com Corrente Direta

Quando a FV ou a TV rápida são reconhecidas em um monitor ou por telemetria, a desfibrilação deve ser realizada imediatamente (Fig. 63-2). Quando uma causa reversível, como uma síndrome isquêmica aguda ou distúrbio eletrolítico, é o mecanismo, o ritmo normal pode ser restaurado com sucesso em até 90% das vítimas de FV pesando até 90 kg com um choque de CC de até 360 J monofásico, ou um com um choque bifásico de até 200 J, administrado dentro de dois a três minutos. A falha do choque inicial para restaurar um ritmo regular constitui um sinal de mau prognóstico. Embora alguns algoritmos sugiram uma sucessão de choques monofásicos com energias de 200 a 360 J, ou bifásicos de 100 a 200 J, durante uma sequência de tentativas de desfibrilação, se ganha pouco começando com energias de menos de 300 J monofásica ou menos que 150 J bifásica, no decorrer de uma parada cardíaca.

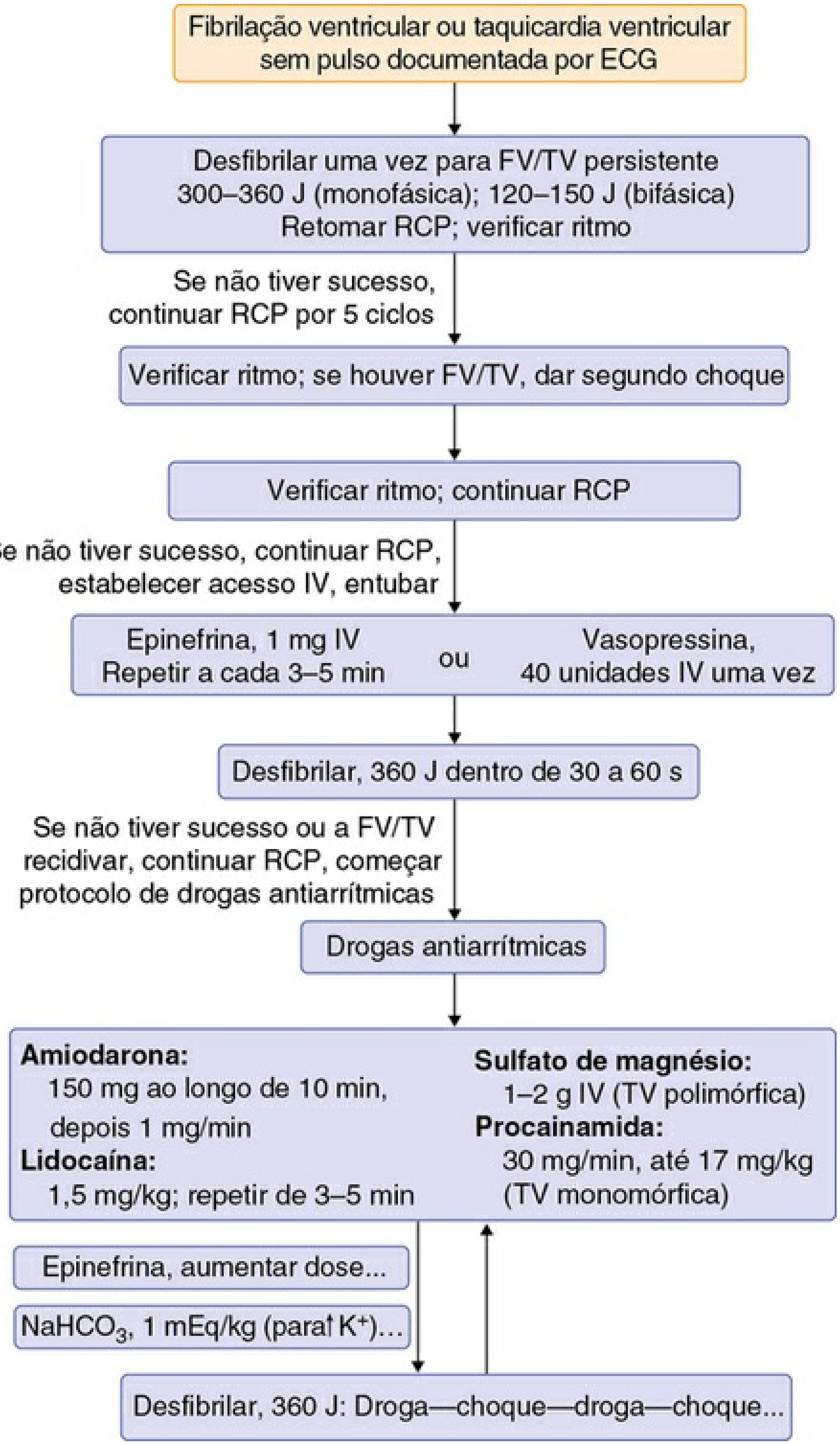

FIGURA 63-2 Algoritmo geral para resposta de suporte cardíaco avançado da vida (SCAV) à fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular (TV) sem pulso.
Para mais detalhes, consulte as diretrizes para SCAV em Leituras Sugeridas. *Observação:* Em um conselho de 2008, 200 sequências apenas de compressões foram sugeridas como alternativa para os ciclos-padrão de RCP entre os choques, e essa abordagem está sob consideração para diretrizes futuras. RCP = ressuscitação cardiopulmonar; ECG = eletrocardiograma.

Depois de um único choque com 300 ou 360 J de energia monofásica, ou 150 ou 200 J de energia bifásica, o paciente deve ser avaliado quanto à restauração de um pulso espontâneo; a RCP deve continuar por cinco ciclos se o pulso permanecer ausente. Subsequentemente, um segundo choque deve ser aplicado, seguido por epinefrina, 1 mg por via intravenosa (IV). Se o pulso ainda estiver ausente, repete-se a RCP por cinco ciclos antes do choque seguinte. A epinefrina pode ser repetida a intervalos de três a cinco

minutos com choques de desfibrilador nos intervalos, mas altas doses de epinefrina não parecem fornecer vantagens. A vasopressina, 40 U IV em dose única, constitui uma alternativa igualmente boa à epinefrina,[4] mas a combinação não parece ser melhor do que qualquer uma das duas isoladamente.[5]

Esse algoritmo é baseado na atualização de 2005. Em 2008, o uso de 200 compressões sequenciais foi sugerido como alternativa aos ciclos de RCP-padrão entre os choques.

Farmacoterapia para Arritmias Resistentes

Para um paciente que permanece com FV ou TV sem pulso, apesar de múltiplas tentativas de cardioversão com CC após epinefrina ou que tem episódios recorrentes de FV ou TV depois da cardioversão, a estabilidade elétrica pode ser obtida pela administração de agentes antiarrítmicos intravenosos, enquanto continua-se com os esforços de ressuscitação (Fig. 63-2). Amiodarona (150 mg IV ao longo de um período de dez minutos, seguida por 1 mg/min por até seis horas e 0,5 mg/min daí em diante) é o tratamento inicial.[6] A administração de *bolus* adicional, até, no máximo, 500 mg, pode ser tentada se o *bolus* inicial não obtiver sucesso. A amiodarona não necessita ser dada rotineiramente a indivíduos que respondam à desfibrilação inicial com ritmo estável, mas é preferível para aqueles que tenham episódios recorrentes de TV ou FV após desfibrilação e oxigenação iniciais.

Se houver suficientes evidências clínicas de que a parada cardíaca foi precedida pelo início de uma síndrome coronariana aguda, lidocaína (*bolus* de 1,0 a 1,5 mg/kg dado IV, com a dose repetida em dois minutos) pode ser utilizada como alternativa à amiodarona, ou se a amiodarona falhar. Quando a isquemia aguda ou intermitente não for aventada como mecanismo, a amiodarona intravenosa é a droga inicial de preferência, porém a lidocaína pode ser tentada caso a amiodarona falhe. Procainamida intravenosa (infusão de 100 mg/5 min até a dose total de 500 a 800 mg, seguida por uma infusão contínua a 2 a 5 mg/min) é utilizada atualmente de forma rara, mas pode ser tentada naqueles pacientes que persistem com arritmias hemodinamicamente instáveis.

Em pacientes com hiperpotassemia aguda como evento desencadeador de FV resistente, hipocalcemia ou parada potencialmente causada por doses excessivas de drogas bloqueadoras dos canais de cálcio, o gluconato de cálcio 10% (5 a 20 mL infundidos a uma velocidade de 2 a 4 mL/min) pode ser útil. Fora essas situações, não se deve utilizar rotineiramente cálcio durante a ressuscitação, mesmo que os níveis de Ca^{2+} ionizado possam estar baixos durante a ressuscitação da parada cardíaca.

Algumas formas resistentes de TV polimórfica *(torsades de pointes)*, TV monomórfica rápida, *flutter* ventricular (frequência > 260/min) ou FV resistente respondem ao $MgSO_4$ (1 a 2 g IV dados ao longo de um período de um a dois minutos) ou à terapia com β-bloqueador (propranolol, *bolus* de 1 mg IV até uma dose total de 15 a 20 mg; ou metoprolol, 5 mg IV, até 20 mg). O $MgSO_4$ é especificamente indicado para TVs polimórficas em função dos padrões de QT longo hereditários ou adquiridos (induzidos pelo medicamento) (Capítulo 65). Este padrão de TV também ocorre com a hipocalemia, de modo que 20 mEq/hora de cloreto de potássio intravenoso devem ser incluídos no

tratamento de pacientes com K^+ sérico menor que 3 mEq/L e cuja TV polimórfica é resistente a outras terapias. No entanto, a hipocalemia também pode acompanhar as alterações do estado acidobásico e dos eletrólitos associados a paradas prolongadas e não deve ser considerada uma causa primária da parada cardíaca nessa circunstância.

Tratamento da parada cardíaca causada por assistolia, bradiarritmias ou atividade elétrica sem pulso

A abordagem a um paciente com parada bradiarrítmica ou assistólica, ou com atividade elétrica sem pulso, difere da conduta em pacientes com eventos taquiarrítmicos (TV/FV). Uma vez que esta forma de parada cardíaca seja reconhecida, os esforços devem ser focados primeiro em estabelecer controle do estado cardiorrespiratório do paciente (*i. e.*, continuar RCP, entubar e estabelecer acesso intravenoso). A seguir, reconfirmar o ritmo (em duas derivações se possível) e, finalmente, realizar ações que favoreçam o aparecimento de um ritmo espontâneo estável ou tentar dar ritmo ao coração. Causas potencialmente reversíveis, particularmente de bradiarritmia e assistolia, devem ser consideradas e excluídas (ou tratadas) prontamente (Fig. 63-3), incluindo hipovolemia, hipóxia, tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, acidose preexistente, superdosagem de drogas, hipotermia e hiperpotassemia. Epinefrina (1,0 mg IV a cada três a cinco minutos) e atropina (1,0 a 2,0 mg IV) ou isoproterenol (até 15 a 20 μg/min IV), os quais são comumente usados em uma tentativa de provocar atividade elétrica espontânea ou aumentar a frequência de uma bradicardia, têm sucesso limitado apenas. Na ausência de acesso intravenoso, a epinefrina (1 mg, isto é, 10 mL de uma solução 1:10.000) pode ser dada por via intracardíaca, mas há perigo de lesão das coronárias ou laceração miocárdica. Bicarbonato de sódio, 1 mEq/ kg, pode ser experimentado para hiperpotassemia ou acidose responsiva a bicarbonato conhecidas ou fortemente suspeitadas.

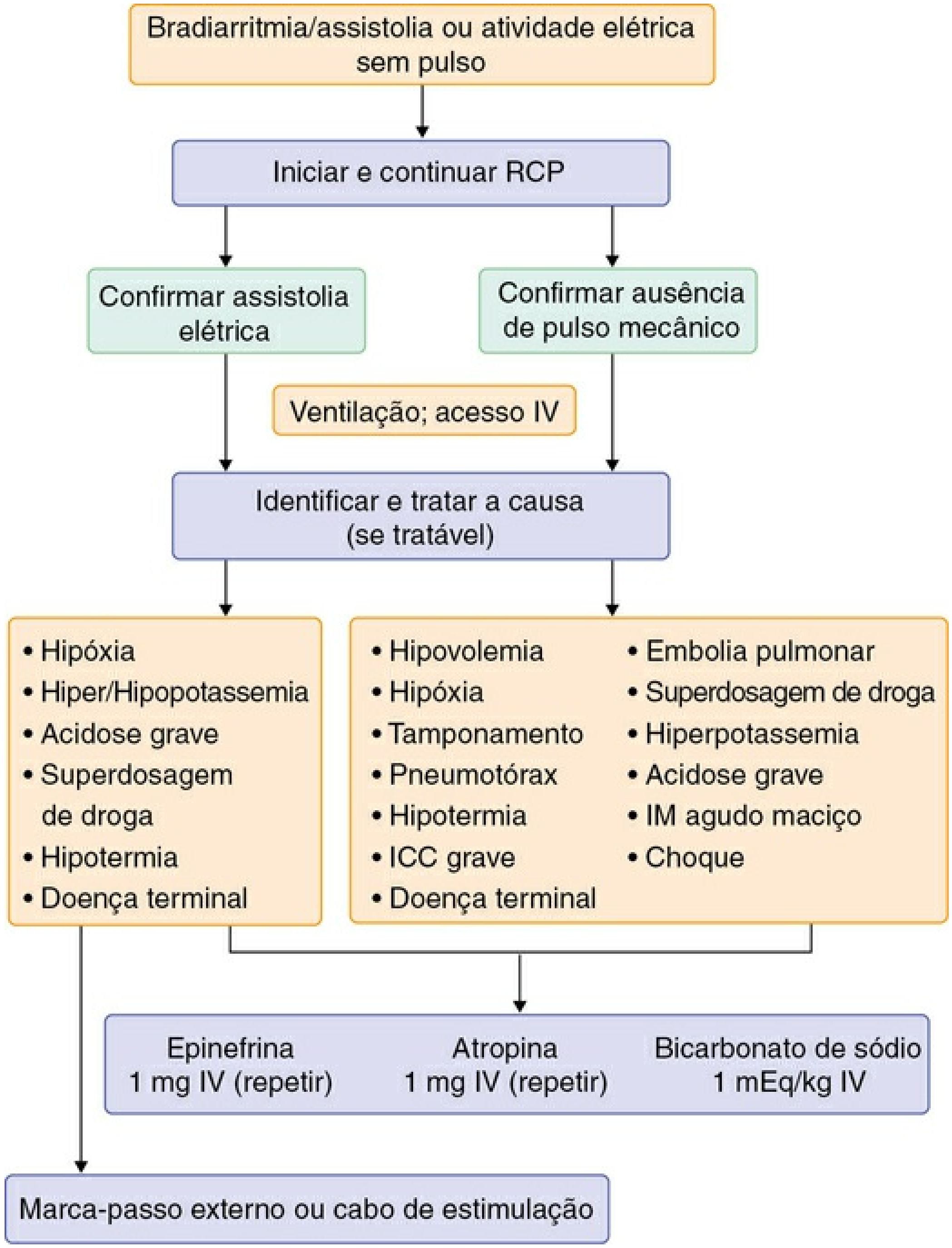

FIGURA 63-3 Algoritmo geral para resposta de suporte cardíaco avançado da vida à parada cardíaca bradicárdica ou assistólica ou atividade elétrica sem pulso.
Para mais detalhes, consulte Leituras Sugeridas. ICC = insuficiência cardíaca congênita; RCP = ressuscitação cardiopulmonar; IM = infarto do miocárdio.

Sistemas de estimulação externa (Capítulo 66) devem ser usados na parada bradicárdica ou assistólica fora do hospital, embora sua influência no desfecho não esteja bem documentada. No contexto hospitalar, a estimulação externa é geralmente usada durante a resposta inicial a uma parada bradicárdica ou assistólica, porém ela deve ser substituída por um marca-passo transvenoso se a parada for prolongada, se for necessária estimulação contínua ou se o aparelho externo falhar. Infelizmente, um paciente *assistólico* continua a ter um prognóstico muito ruim, apesar das técnicas disponíveis.

Ações terapêuticas complementares

Durante ou após a terapia-alvo para restauração de um ritmo cardíaco eletricamente estável, o estado metabólico geral do paciente deve ser avaliado melhorando a oxigenação e revertendo a acidose. Bicarbonato de sódio intravenoso (1 mEq/kg), com até 50% desta dose repetida a cada 10 a 15 minutos durante o curso da RCP, é recomendável aos pacientes com causas preexistentes conhecidas ou suspeitadas de acidose responsiva a bicarbonato, em certas superdosagens de drogas (Capítulo 110), e após tentativas prolongadas e malsucedidas de ressuscitação. No entanto, deve-se ter precaução porque quantidades excessivas de bicarbonato de sódio podem ser deletérias ao causarem alcalose, hipernatremia e hiperosmolalidade. Quando possível, o pH, P_{O_2} e P_{CO_2} arteriais devem ser monitorados durante a ressuscitação. Além disso, a hipotermia moderada (32° a 34° C) é agora recomendada para melhora pós-parada cardíaca da função cerebral e da sobrevida[7] como parte do conceito de "ressuscitação cardiocerebral".

Tratamento a longo prazo

Os sobreviventes de uma parada cardíaca que não é devida a fatores transitórios permanecem em alto risco de parada cardíaca recorrente e morte súbita cardíaca. Um desfibrilador implantável melhora o prognóstico em sobreviventes de parada cardíaca.[8]

Grau A

1. Hüpfl, M., Selig, H. F., Nagele, P. Chest-compression-only versus standard cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Lancet*. 2010; 376:1552–1557.
2. Bardy, G. H., Lee, K. L., Mark, D. B., et al. Home use of automated external defibrillators for sudden cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008; 358:1793–1804.
3. Wik, L., Hansen, T. B., Fylling, F., et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:1389–1395.
4. Aung, K., Htay, T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005; 165:17–24.
5. Gueugniaud, P. Y., David, J. S., Chanzy, E., et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2008; 359:21–30.
6. Dorian, P., Cass, D., Schwartz, B., et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 346:884–890.
7. Arrich, J., Holzer, M., Herkner, H., et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD004128].
8. Connolly, S. J., Hallstrom, A. P., Cappato, R., et al. Meta-analysis of the implanTabela cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs ImplanTabela Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian ImplanTabela Defibrillator study. *Eur Heart J*. 2000; 21:2071–2078.

Leituras sugeridas

Brooks, S. C., Bigham, B. L., Morrison, L. J. Mechanical versus manual chest compressions for cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2011. [CD007260]. *Revisão do achado sem benefício dos dispositivos mecânicos.*

Field, J. M., Hazinski, M. F., Sayre, M. R., et al. Executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122:S640–S656. *Artigo.*

Kong, M. H., Fonarow, G. C., Peterson, E. D., et al. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:794–801. *Artigo.*

Maron, B. J., Estes, N. A., 3rd. Commotio cordis. *N Engl J Med*. 2010; 362:917–927. *Artigo.*

Nichol, G., Aufderheide, T. P., Eigel, B., et al. Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121:709–729. *Defensores nacionais da implantação dos sistemas conhecidos por serem eficazes.*

Stub, D., Bernard, S., Duffy, S. J., et al. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation*. 2011; 123:1428–1435. *Artigo.*

Arritmias cardíacas com origem supraventricular

Peter Zimetbaum

As arritmias supraventriculares são divididas em bradiarritmias e taquiarritmias. Qualquer ritmo que se origina acima de onde o feixe de His se bifurca em seus ramos direito e esquerdo é considerado de origem supraventricular.

Anatomia e eletrofisiologia normal

O impulso cardíaco normal começa no complexo do nó sinusal, que está localizado na junção do átrio direito e da veia cava superior. Propaga-se, então, através do átrio direito e ativa o átrio esquerdo, principalmente através do seio coronário. O tempo necessário para ativar os átrios é representado pela onda P no eletrocardiograma (ECG). Após despolarizar os átrios, o impulso entra no nó atrioventricular (AV), que está localizado na região do septo inferior do átrio direito, onde ocorre um atraso na condução do estímulo elétrico. Esse atraso permite que haja tempo para o átrio se contrair e preencher os ventrículos. Na maioria dos indivíduos, o impulso viaja através do nó AV por uma via funcional uniforme. Algumas pessoas têm duas ou mais vias funcionais, chamadas vias nodais AV (vias rápidas e lentas). O atraso no nó AV representa a maior parte da porção isoelétrica do intervalo PR no ECG (E-Fig. 64-1). A duração usual da ativação atrial, incluindo o atraso no nó AV, é de até 140 ms e pode ser medida diretamente como o intervalo atrial-His. O impulso então se propaga pelo sistema de condução especializado infranodal, ou seja, através do feixe de His, depois para os ramos direito e esquerdo e para a rede de Purkinje. A rede de Purkinje se ramifica por todo o endocárdio ventricular. Os impulsos conduzem rapidamente pela rede de Purkinje, permitindo, assim, ativações quase simultâneas dos ventrículos. Uma pequena porção do segmento isoelétrico do intervalo PR representa a condução infranodal. Esta condução infranodal através do sistema de His-Purkinje também pode ser medida diretamente (intervalo do His-ventrículo) e tem duração entre 40 e 60 ms. Uma vez fora da rede de Purkinje, o impulso prossegue de maneira relativamente lenta da superfície endocárdica para a superfície epicárdica dos ventrículos. O complexo QRS no ECG representa a despolarização dos ramos do sistema especializado de condução e do miocárdio ventricular. Os pacientes que têm uma pré-excitação ventricular ativam os ventrículos por meio de uma via alternativa ao sistema de condução atrioventricular normal. Esses pacientes têm vias

anômalas ou vias acessórias sobre as quais o miocárdio ventricular pode ser ativado diretamente, em vez de ter que viajar pelo nó AV e pelo sistema His-Purkinje. Essas vias, que se desenvolvem como uma falha da separação fibrosa normal dos átrios e ventrículos, estão localizadas nas proximidades das válvulas mitral e tricúspide. A ativação direta do miocárdio ventricular sem o atraso usual no nó AV resulta em uma ativação ascendente lenta do complexo QRS, chamada de onda delta (δ) (E-Fig. 64-2).

A frequência cardíaca é gerada por tecidos ou células marca-passo com automatismo intrínseco. As células do nó sinusal produzem a maior frequência (60 a 100 batimentos/minuto) de automatismo e suprimem outros tecidos potencialmente automáticos (junção AV, 40 a 55 batimentos/minuto; células His-Purkinje, 15 a 40 batimentos/minuto) com taxas mais lentas de despolarização. O nó sinusal e o nó AV são fortemente influenciados pelo sistema nervoso parassimpático (vagal) e simpático (adrenérgico). Em repouso, o sistema parassimpático controla o automatismo do nó sinusal. Com o esforço ou estresse emocional ou físico, ocorre uma supressão do tônus parassimpático e um aumento na frequência cardíaca, que é então perpetuada pelo tônus simpático. A arritmia sinusal representa a variação normal na frequência cardíaca com a inspiração e a expiração. Com a inspiração, uma suspensão do tônus vagal aumenta a frequência cardíaca; em comparação, a expiração é associada a uma queda na frequência cardíaca (Fig. 64-1). Durante o sono, o predomínio do tônus vagal diminui a frequência cardíaca.

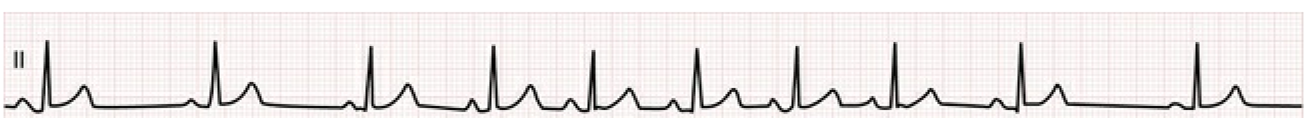

FIGURA 64-1 Arritmia sinusal.
Observe a variação nas frequências sinusais, que flutuam com as variações normais no tônus autonômico.

Bradiarritmias

As bradiarritmias podem ser causadas por disfunção no nó sinusal, no nó AV ou no sistema His-Purkinje (Tabela 64-1).

Tabela 64-1

Bradicardias

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL
Bradicardia sinusal < 45/min
Bloqueio sinoatrial
Primeiro grau
Segundo grau
Terceiro grau
Pausa sinusal
Síndrome de bradicardia-taquicardia (síndrome bradi-taqui)
BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR
Primeiro grau
Segundo grau
Mobitz tipo I (fenômeno de Wenckebach)
Mobitz tipo II
Bloqueio de alto grau (p. ex., 2:1, 3:1)
Terceiro grau
Nó atrioventricular
Sistema de His-Purkinje

Bradicardia Sinusal e Disfunção do Nó Sinusal

A bradicardia sinusal (Fig. 64-2) é geralmente definida como uma frequência sinusal menor que 60 batimentos por minuto. Deve-se salientar, entretanto, que frequências sinusais de até 45 a 50 batimentos por minuto, particularmente em repouso, podem ser fisiologicamente normais. A disfunção do nó sinusal abrange um grupo de distúrbios, incluindo a bradicardia sinusal, o bloqueio sinoatrial (SA), a pausa sinusal (pausa >2 a 3 segundos) durante o ritmo sinusal, a incompetência cronotrópica e a síndrome de taquicardia-bradicardia (bradi-taqui). A disfunção do nó sinusal associada a sintomas como fadiga, tonturas, síncope ou pré-síncope (Caps. 50 e 62) ou à piora da insuficiência cardíaca (Capítulo 58) é chamada de doença do nó sinusal. A síndrome taquicardia-bradicardia é frequentemente identificada por uma demora prolongada na recuperação do nó sinusal após interrupção da fibrilação atrial (FA) (Fig. 64-3). O bloqueio SA refere-se ao fenômeno eletrofisiológico de atraso ou bloqueio do impulso à medida que ele se desloca do nó sinusal para o tecido atrial adjacente (Fig. 64-4). O bloqueio SA pode ser de primeiro grau, de segundo grau (tipo 1 ou 2) e de terceiro grau. O bloqueio SA de primeiro grau é difícil de ser determinado a partir do ECG de superfície. O bloqueio SA de segundo grau tipo 1 se manifesta pelo encurtamento progressivo do intervalo PP antecedendo a pausa sinusal. O intervalo PP após a pausa deve ser maior que duas vezes o intervalo PP que precedeu a pausa. O bloqueio SA de segundo grau tipo 2 é caracterizado por uma pausa igual a um múltiplo exato da frequência sinusal (*i. e.*, intervalo PP constante antes e depois da pausa). O bloqueio de saída SA de alto grau se refere à ausência de ondas P múltiplas com uma pausa ainda correspondente a um

múltiplo absoluto dos intervalos PP subjacentes, e o bloqueio AV de terceiro grau resulta em uma ausência completa das ondas P sinusais.

FIGURA 64-2 Bradicardia sinusal.
Bradicardia sinusal progressiva - nesse caso relacionada com o tônus vagal durante o sono.

FIGURA 64-3 Evidências eletrocardiográficas da síndrome taquicardia-bradicardia.
Fibrilação atrial com resposta ventricular elevada, seguida pela reversão para bradicardia sinusal.

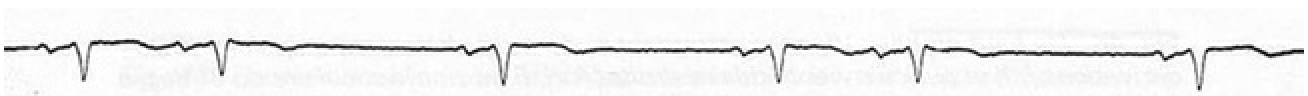

FIGURA 64-4 Bloqueio sinoatrial.
Bloqueio sinoatrial, provavelmente tipo 2, é caracterizado por uma pausa igual a um múltiplo exato da frequência sinusal.

A incompetência cronotrópica refere-se à incapacidade de aumentar a frequência sinusal de maneira apropriada em resposta ao exercício ou a outra demanda fisiológica. Na maioria dos pacientes, a incompetência cronotrópica se manifesta por uma frequência cardíaca máxima de menos de 100 batimentos por minuto.

Distúrbios de Condução Atrioventricular

Os distúrbios da condução AV se referem à condução anormal no nó AV ou no sistema His-Purkinje (SHP), abaixo do nó AV. A transmissão elétrica através do sistema de condução AV é primariamente limitada pelo nó AV, que conduz de forma decremental para prevenir uma condução excessivamente rápida para os ventrículos. O nó AV normal raramente conduz mais rápido do que 200 batimentos por minuto, e sua capacidade de condução diminui com o envelhecimento. O nó AV é fortemente influenciado pelo tônus autonômico e pode conduzir mais do que 200 batimentos por minuto na presença de aumento do tônus simpático e inibição do tônus parassimpático. A condução através do SHP é mais rápida e não decremental.

Os bloqueios AV são classificados como primeiro grau, segundo grau, alto grau e terceiro grau. O bloqueio AV de primeiro grau é um nome impróprio porque, na verdade, nada é bloqueado - em vez disso, há um atraso, geralmente no nó AV, manifestado por

um intervalo PR prolongado (Fig. 64-5). O bloqueio AV de segundo grau é dividido em Mobitz tipo I (Wenckebach) ou Mobitz tipo II. O Mobitz tipo I é definido por prolongamento progressivo do intervalo PR com bloqueio após uma onda P (Fig. 64-6). O maior acréscimo no PR é observado no intervalo inicial, ocasionando uma diminuição nos intervalos RR subsequentes, e o intervalo PR após a onda P bloqueada é mais curto do que o último intervalo PR conduzido (antes da onda P bloqueada). O Mobitz tipo I geralmente ocorre no nó AV. O Mobitz tipo II, que é caracterizado por insuficiência abrupta da condução depois de uma onda P sem prolongamento PR precedente, representa uma doença da condução abaixo do nó AV. Em pacientes com bloqueio 2: 1 (duas ondas P para cada QRS) pode ser difícil determinar se o bloqueio é Mobitz I no nó AV ou Mobitz II abaixo do nó AV. Os sinais de doença da condução no nó AV incluem um intervalo PR prolongado (*i. e.*, mais do que 300 ms) e um QRS estreito. Os sinais de doença da condução abaixo do nó AV incluem um intervalo PR normal, mas com um bloqueio de ramo (Fig. 64-7).

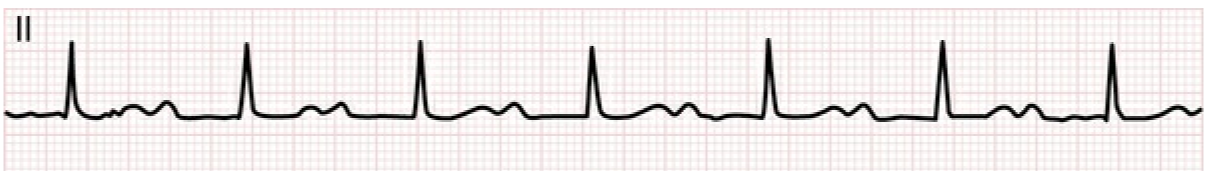

FIGURA 64-5 Bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau.
Observe a condução AV prolongada (>200 ms).

FIGURA 64-6 Bloqueio Mobitz I.
Prolongamento progressivo do intervalo PR de 320 para 615 ms, seguido por uma onda P bloqueada. O intervalo PR subsequente é menor que o intervalo PR antes da onda P bloqueada.

FIGURA 64-7 Condução 2:1 no nó atrioventricular (AV) e abaixo do nó AV.
A, Condução 2:1, com batimentos conduzidos demonstrando um intervalo PR prolongado (>300 ms) e um QRS estreito, indicando o bloqueio Mobitz I no nó AV. **B**, Intervalo PR conduzido com duração normal e um complexo QRS alargado, favorecendo o bloqueio Mobitz II, infranodal.

O bloqueio AV de alto grau ou avançado, que é uma forma de bloqueio AV de segundo grau com múltiplas ou sucessivas ondas P não conduzidas, ou ambas (Fig. 64-8), frequentemente recorre ou persiste. O bloqueio de terceiro grau (ou bloqueio cardíaco completo) se refere a um ritmo em que a atividade atrial e ventricular ocorre de forma independente e a taxa atrial geralmente excede a frequência ventricular. O bloqueio cardíaco de terceiro grau pode ser visto com ritmo sinusal ou com qualquer taquiarritmia atrial com um ritmo de escape regular na junção AV ou abaixo (Fig. 64-9). Às vezes, não há ritmo de escape e o bloqueio cardíaco resulta em assistolia. O bloqueio cardíaco completo, sobretudo, quando é agudo e acompanhado por um ritmo de escape, pode estar associado a um prolongamento acentuado do intervalo QT, o que significa risco de *torsades de pointes* (Capítulo 65). Por essa razão, os pacientes que se submetem à ablação do nó AV têm seus marca-passos programados para 80 batimentos por minuto durante pelo menos 6 semanas após o procedimento, para prevenir prolongamento do QT e *torsades de pointes*. Eventualmente, a frequência de estimulação pode ser reduzida a níveis mais fisiológicos sem o risco continuado de arritmia ventricular. O bloqueio cardíaco completo e outros tipos de bradiarritmia grave podem se apresentar com síncope, se houver uma pausa prolongada antes que um ritmo de escape se desenvolva. Mais frequentemente, esses ritmos se apresentam com sintomas de fadiga e dispneia. A pressão arterial muitas vezes está elevada devido à vasoconstrição periférica, e pode haver insuficiência renal secundária à redução do débito cardíaco.

FIGURA 64-8 Bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau.
Períodos de bloqueio cardíaco completo com três ondas P não conduzidas (a primeira das quais está embutida no primeiro complexo QRS) seguidas por duas ondas P, a segunda das quais é conduzida para o ventrículo com um intervalo PR longo. As três ondas P subsequentes são novamente não conduzidas, com a última onda P embutida no último complexo QRS.

FIGURA 64-9 Bloqueio cardíaco completo com os batimentos atriais *(setas pretas)* dissociados dos batimentos ventriculares *(setas vermelhas)*.

O termo dissociação AV refere-se a qualquer ritmo em que os átrios e os ventrículos batem de maneira independente uns dos outros. Se a frequência atrial é mais rápida do que a frequência ventricular, ela é chamada de bloqueio cardíaco completo ou bloqueio AV de terceiro grau. A dissociação AV com uma frequência atrial mais lenta do que o marca-passo subsidiário geralmente é observada nas taquicardias juncionais ou ventriculares.

Manifestações clínicas

A bradicardia sinusal e os diversos graus dos bloqueios nodais AV podem ocorrer assintomaticamente durante o sono em indivíduos saudáveis. O bloqueio assintomático de primeiro e segundo graus, especialmente quando revertido parcial ou completamente pelo exercício, costuma ser benigno. O bloqueio nodal AV de segundo e terceiro graus persistente é anormal e frequentemente está associado a sintomas de bradicardia, incluindo tonturas, fadiga, dispneia aos esforços, agravamento da insuficiência cardíaca, pré-síncope ou síncope. O bloqueio AV de terceiro grau, com um bom mecanismo de escape juncional que se acelera durante o exercício, como bem notado em pacientes com bloqueio AV congênito, pode permanecer assintomático. Os pacientes com bloqueios AV congênitos podem não perceber o seu potencial para um estilo de vida mais ativo, devido à ausência de um ponto de referência, mas se sentem muito melhores quando uma aceleração apropriada da frequência cardíaca pode ser obtida após a terapia com marca-passo.

Diagnóstico

As bradiarritmias são tipicamente diagnosticadas por ECG. Em pacientes sintomáticos com sintomas sugestivos de bradiarritmia, o monitoramento com Holter de 24 horas ou o gravador de eventos (*loop recorder*) geralmente pode fazer o diagnóstico, mas alguns pacientes necessitam da realização de um estudo eletrofisiológico (Capítulo 62). Qualquer bradicardia, incluindo disfunção do nó sinusal (Tabela 64-2) e bloqueio nodal AV (Tabela 64-3), pode ser causada pelo menos em parte pelas influências vagais, como episódios vasovagais, vômitos, cirurgia abdominal e procedimentos invasivos do trato gastrointestinal superior e inferior. Síncope, algumas vezes causada pela bradicardia e, algumas vezes, pela vasodepressão com hipotensão, pode ocorrer (Caps. 50 e 62). As medicações, doenças infiltrativas, degeneração fibrocálcica e uma variedade de outras causas devem ser consideradas.

Tabela 64-2

Causas da disfunção do nó sinusal

INTRÍNSECA
Hipotireoidismo Degeneração fibrocálcica Tônus vagal aumentado, especialmente na apneia do sono Mutações congênitas Esclerodermia Amiloidose Doença de Chagas
EXTRÍNSECA
Trauma, incluindo cirurgia cardíaca Medicamentos Bloqueadores dos canais de cálcio β-bloqueadores Digoxina Medicamentos antiarrítmicos (amiodarona, sotalol, dronadarona, flecainida, propafenona) Lítio

Tabela 64-3

Causas do bloqueio atrioventricular

Todas as causas de disfunção do nó sinusal e Doença de Lyme Endocardite bacteriana com formação de abscesso Sarcoidose cardíaca com granuloma Infarto do miocárdio inferior Infarto do miocárdio anterior (menos comum e frequentemente associado a choque cardiogênico) Mutações congênitas (possivelmente associadas ao lúpus eritematoso materno e à transmissão de anticorpos anti-Ro e La)
Transposição corrigida das grandes artérias
Doença de Chagas
Algumas condições neurológicas (especialmente distrofia miotônica)
Medicamentos como na Tabela 64-2

Tratamento Rx

O tratamento da disfunção do nó sinusal e dos bloqueios AV consiste primeiramente em remover os medicamentos que podem precipitar a disfunção (Tabela 64-2). Embora alguns pacientes possam recuperar a condução normal, a suscetibilidade a medicamentos geralmente indica uma anormalidade de condução subjacente que pode piorar com o tempo.

A disfunção do nó sinusal assintomática não precisa de terapia. O bloqueio atrioventricular nodal assintomático também pode ser tratado sem intervenção, a menos que o intervalo QT esteja acentuadamente prolongado, caso em que um marca-

passo deve ser considerado. O tratamento agudo da DNS sintomática e dos bloqueios AV de segundo e terceiro graus compreende administração de atropina intravenosa (1 mg) ou de isoproterenol (geralmente uma infusão de 1 to 2 μ/min) para aumentar a frequência cardíaca. A estimulação cardíaca temporária (Capítulo 66) pode ser necessária. Quando a DNS ou o bloqueio AV se devem a anormalidades transitórias, como as induzidas por drogas ou por síndromes isquêmicas agudas, o marca-passo temporário geralmente é suficiente; no entanto, quando se suspeita de um bloqueio infra-hissiano ou intra-hissiano (p. ex., bloqueio AV induzido pelo exercício ou bloqueio Mobitz tipo II assintomático) e o local pode ser documentado com o registro do eletrograma do feixe de His, indica-se um marca-passo definitivo (Tabelas 66-1 e 66-2, no Capítulo 66) que é a única terapia crônica eficaz, e as recomendações de consenso para o implante do marca-passo devem guiar seu uso. Para todas as formas de DNS sintomática persistente ou bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, o marca-passo definitivo é a terapia de escolha (Capítulo 66).

Ritmos Supraventriculares com Frequência Normal

As extrassístoles atriais (EAs) podem se originar do átrio direito ou esquerdo, ou das veias pulmonares. A onda P, que difere da onda P do ritmo sinusal a menos que a EA se origine próximo ao nó sinusal, sempre precede o complexo QRS (Fig. 64-10). Entretanto, se a onda P é bloqueada, a mesma não é seguida por um complexo QRS. Uma contração atrial prematura bloqueada pode ser confundida com o bloqueio AV de segundo grau, a não ser que a prematuridade seja reconhecida, ou com uma disfunção do nó sinusal. Distorções do segmento ST-T frequentemente são uma pista para a presença de uma onda P. Quando um complexo QRS prematuro tem a morfologia do ritmo sinusal subjacente, mas não é precedido por uma onda P, é rotulado como extrassístole juncional (Fig. 64-11).

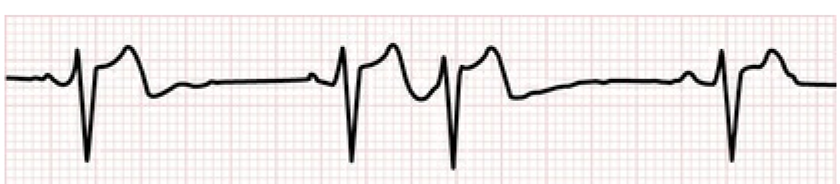

FIGURA 64-10 Extrassístole atrial.
Ritmo sinusal com uma extrassístole atrial, terceiro complexo do traçado. A onda P se inscreve na onda T precedente.

FIGURA 64-11 Extrassístole juncional.
O complexo QRS prematuro é estreito, mas um pouco diferente na morfologia em comparação com os batimentos sinusais circundantes. Este batimento prematuro vem da junção atrioventricular ou está ligeiramente mais distal nos fascículos. A onda P invertida após o QRS representa a ativação retrógrada dos átrios.

Um ritmo ectópico atrial se refere a um ritmo atrial não sinusal de um único foco com uma única morfologia da onda P (Fig. 64-12). O marca-passo atrial mutável se refere a um ritmo ectópico atrial com pelo menos três morfologias diferentes da onda P em taxas entre 50 e 100 batimentos por minuto (Fig. 64-13).

FIGURA 64-12 Ritmo atrial ectópico.
As ondas P invertidas nas derivações II, III e aVF indicam uma onda P não sinusal que se origina na parte inferior do átrio direito.

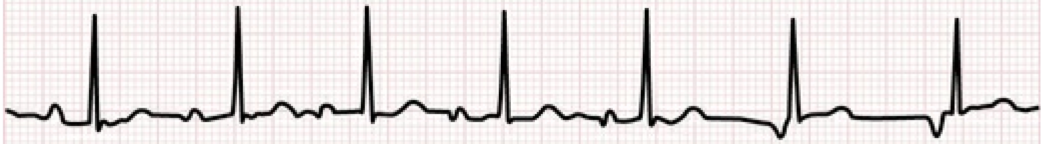

FIGURA 64-13 Marca-passo atrial mutável.
O ritmo com três morfologias diferentes da onda P.

Manifestações clínicas

As EAs costumam ser assintomáticas, mas podem, ocasionalmente, manifestar-se como palpitações (Capítulo 62). Da mesma forma, os ritmos atriais ectópicos, incluindo o marca-passo atrial mutável, são virtualmente sempre assintomáticos. Raramente, o ritmo

atrial ectópico pode ser muito lento e associado ao sintoma de fadiga.

Diagnóstico

O diagnóstico das extrassístoles atriais, dos ritmos ectópicos atriais e do marca-passo atrial multifocal são todos feitos pelo ECG ou através de um Holter, ou um gravador de eventos (Capítulo 62).

Tratamento

As extrassístoles atriais geralmente não precisam de tratamento, a menos que estejam associadas a sintomas significativos. O tratamento consiste, principalmente, no uso de β-bloqueadores (p. ex., atenolol, 25 a 100 mg/dia) ou bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem de ação prolongada, 180 a 300 mg por dia). Os ritmos atriais ectópicos e o marca-passo atrial mutável raramente são sintomáticos, e não são tratados com medicamentos. Raramente, um ritmo ectópico lento associado à fadiga pode ser tratado com marca-passo atrial a uma velocidade mais rápida do que o ritmo atrial ectópico.

Taquiarritmias Supraventriculares

As taquicardias supraventriculares (TSVs) são definidas como arritmias com três ou mais batimentos a uma frequência maior do que 100 batimentos por minuto (Tabela 64-4). Os batimentos, que podem ser regulares ou irregulares, são geralmente de complexo estreito, mas podem ser de complexo largo quando associados a bloqueio de ramo (aberrância) ou a condução por via acessória. Dilatação atrial, infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar, estados inflamatórios agudos ou crônicos ou cicatrizes de cirurgia prévia envolvendo o miocárdio atrial ou o pericárdio, estão entre as causas de taquiarritmias atriais.

Tabela 64-4

Taquicardias supraventriculares

	REGULARIDADE R-R	MORFOLOGIA DA ONDA P
TAQUICARDIAS ATRIAIS		
Taquicardia sinusal	Regular	Positiva em II, III, aVF; negativa em aVR
Reentrada sinusal	Regular	Positiva em II, III, aVF; negativa em aVR
Taquicardia atrial, unifocal	Regular	P diferente de sinusal
Taquicardia atrial, multifocal	Irregular	Três ou mais morfologias diferentes da onda P
Flutter atrial, comum, anti-horário	Regular, irregular se houver bloqueio AV variável	Ondas de *flutter* em serra; traçado regular; negativo em II, III, aVF, positivo em V_1, negativo em V_6
Horário		Positiva em II, III, aVF; negativa em V_1; positiva em V_6
Flutter atrial, incomum	Regular, irregular se houver bloqueio AV variável	Padrão diferente do *flutter* atrial comum (de sentido horário ou anti-horário)
Fibrilação atrial	Irregularmente irregular	Ondas irregulares de fibrilação
TAQUICARDIAS JUNCIONAIS AV		
Reentrada AV (usando vias acessórias)		
Ortodrômica	Regular	P retrógrada no segmento ST ou onda T
Antidrômica	Regular pré-excitada	P retrógrada, RP curto
Condução lenta	Regular	P retrógrada no fim da onda T ou mais tardia (RP longo)
Atriofascicular (antidrômica)	Regular pré-excitada	P retrógrada, RP curto
Reentrada nodal AV		
Comum (lenta-rápida)	Regular	P retrógrado obscurecido por QRS ou alterando o fim do QRS (RP curto)
Incomum (rápida-lenta)	Regular	P retrógrada no fim da onda T ou mais tarde (RP longo)
Outras (lenta-lenta)	Regular	PR-RP aproximadamente iguais
Taquicardia juncional não paroxística*	Regular, frequência lenta	Dissociação AV
Taquicardia juncional automática*	Regular	Dissociação AV

AV = atrioventricular.

*Local de origem habitualmente infranodal.

Taquicardia Sinusal

A taquicardia sinusal (Fig. 64-14) é uma arritmia que quase sempre é uma resposta fisiológica a um estresse emocional ou físico, como ansiedade, exercício, anemia,

hipotensão, hipoxemia, febre, tireotoxicose ou insuficiência cardíaca. É caracterizada por aumento e diminuição graduais na frequência cardíaca, e raramente excede 180 batimentos por minuto. Em casos raros pode ser uma condição não fisiológica chamada de taquicardia sinusal inapropriada, que é caracterizada por taquicardia sinusal que se desenvolve em resposta ao estresse mínimo e que continua além do tempo em que a resposta normal teria diminuído. Este distúrbio é de difícil tratamento, mas às vezes responde ao uso de β-bloqueadores.

FIGURA 64-14 Taquicardia sinusal com 120 batimentos/min.

A reentrada sinusal é uma forma rara de TSV causada pela reentrada no nó sinusal. Em oposição à TS fisiológica, ela começa abruptamente, é muitas vezes desencadeada por um batimento atrial prematuro e termina abruptamente. A morfologia da onda P é idêntica à do ritmo sinusal, e os β-bloqueadores são o tratamento de escolha, caso seja necessário para o tratamento dos sintomas.

Taquicardia Atrial

O termo taquicardia atrial refere-se a um grupo de TSVs que se originam a partir de localizações anatômicas focais nos átrios e se propagam em um padrão centrífugo (Fig. 64-15). Essas localizações incluem as veias pulmonares, a *crista terminalis* no átrio direito, o anel mitral ou tricúspide, o seio coronário ou as regiões de tecido cicatricial de cirurgia cardíaca anterior. As taquicardias atriais, que normalmente são regulares e raramente excedem 200 batimentos por minuto, podem apresentar-se na idade jovem, mas se desenvolvem com mais frequência em idades mais avançadas. As taquicardias atriais podem ser: reentrantes, por atividade deflagrada ou automáticas em seus mecanismos. Algumas formas de taquicardia atrial são incessantes e podem predispor a uma cardiomiopatia relacionada com a taquicardia (Capítulo 60). Outras formas de taquicardia atrial são paroxísticas e podem ter remissão espontânea sem tratamento. Quando persistentes, as taquicardias atriais podem ser tratadas com medicamentos (bloqueadores do canal de cálcio, β-bloqueadores ou outras drogas antiarrítmicas). O mapeamento eletrofisiológico e a ablação (Capítulo 66) da taquicardia atrial são altamente eficazes e oferecidos cada vez mais como terapia de primeira linha. A taquicardia atrial multifocal (Fig. 64-16), que é a única forma de taquicardia atrial caracterizada por três ou mais morfologias de ondas P, distingue-se do marca-passo atrial mutável pela frequência igual ou maior que 100 batimentos por minuto. É um ritmo irregular e ocorre quase que exclusivamente em pacientes com doença pulmonar

avançada.

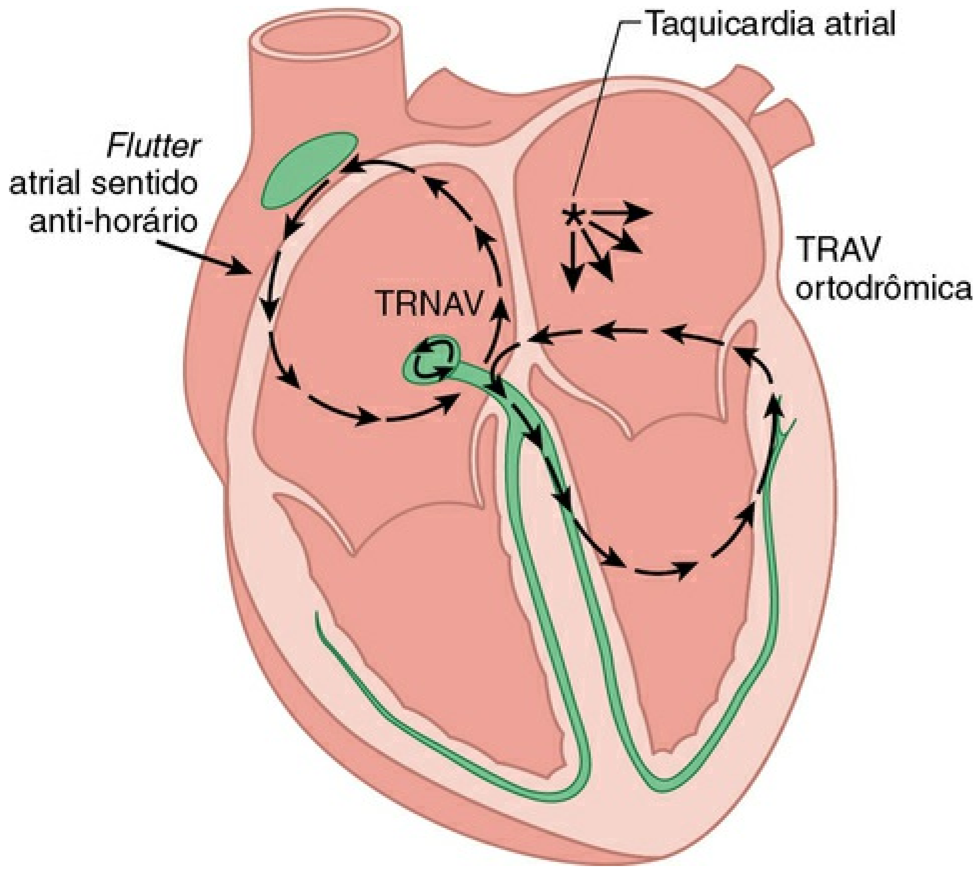

FIGURA 64-15 Diagrama do local e do mecanismo das formas comuns de taquicardia supraventricular.
TRNAV = taquicardia por reentrada nodal atrioventricular; TRAV= taquicardia por reentrada atrioventricular.

FIGURA 64-16 Taquicardia atrial multifocal.
Taquicardia atrial com três morfologias diferentes da onda P.

Taquicardia por Reentrada Nodal Atrioventricular

A taquicardia por reentrada nodal atrioventricular (TRN), que é uma forma comum de TSV em todos os grupos etários, se apresenta mais frequentemente em jovens adultos e muitas vezes ocorre após uma mudança de posição. É mais comum em mulheres do que em homens, e pode se desenvolver ou ser exacerbada pela gravidez ou certas fases do ciclo menstrual. Os pacientes com TRN têm duas vias nodais AV funcionais (dupla via). Tipicamente, um batimento atrial prematuro bloqueia em uma via (via rápida) e conduz lentamente sobre a outra (via lenta). Se esse batimento conduz de volta para a via rápida e, em seguida, reentra na via lenta, acontece a reentrada nodal AV (Fig. 64-17). Este

circuito reentrante é restrito ao nó AV, e o resultado é que tanto os átrios como os ventrículos são ativados quase simultaneamente. As ondas P podem não ser visíveis no ECG porque elas estão embutidas no complexo QRS. Quando as ondas P estão presentes, elas geralmente são vistas logo após o QRS e apresentam um eixo superior ou negativo (negativo nas derivações II, III e aVF; taquicardia RP curta) (Fig. 64-15). A TRN atípica é rara e ocorre com a condução anterógrada pela via rápida e retrógrada através da via lenta, com um longo intervalo entre a onda R precedente e a onda P negativa subsequente (p. ex., taquicardia de RP longo).

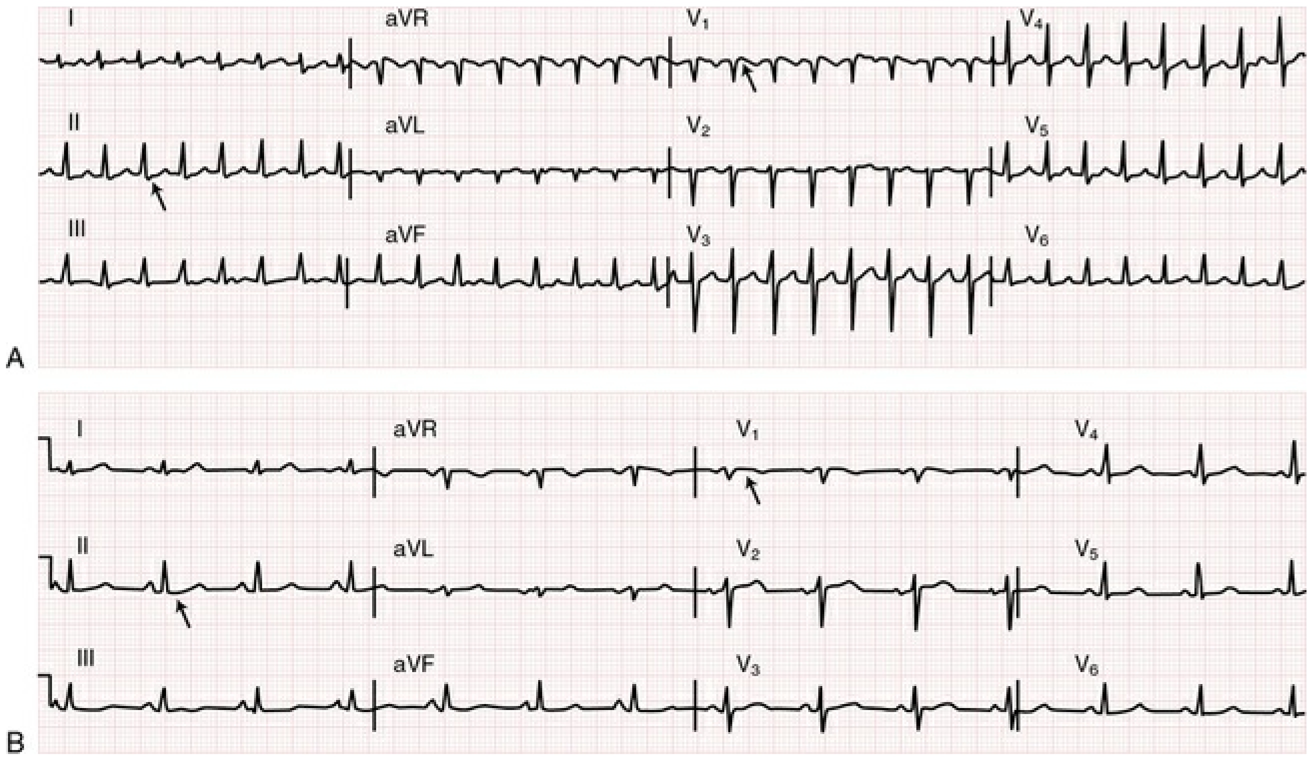

FIGURA 64-17 Eletrocardiogramas demonstrando ritmos diferentes no mesmo paciente. **A**, Taquicardia por reentrada nodal atrioventricular, com *setas* indicando ondas P retrógradas (negativas na derivação II, positivas em V_1). **B**, Mesmo paciente no ritmo sinusal. A ausência de uma deflexão negativa no final do QRS na derivação II e deflexão positiva em V_1 confirma que os achados no painel A eram ondas P retrógradas.

Taquicardia Juncional

A taquicardia juncional refere-se a uma taquicardia focal (não reentrante) originada na junção AV (Fig. 64-18). Inúmeras formas diferentes de taquicardia juncional têm diferentes padrões clínicos. A taquicardia juncional não paroxística benigna é uma arritmia que raramente excede 120 batimentos por minuto e, geralmente, exibe um padrão de "aquecimento" e de "resfriamento". Uma forma paroxística mais rápida que a taquicardia juncional ocorre em adultos jovens e é, muitas vezes, associada ao exercício. A taquicardia ectópica juncional congênita, que ocorre na população pediátrica, é associada a frequências muito rápidas e um risco de cardiomiopatia relacionada com a taquicardia (taquicardiomiopatia).

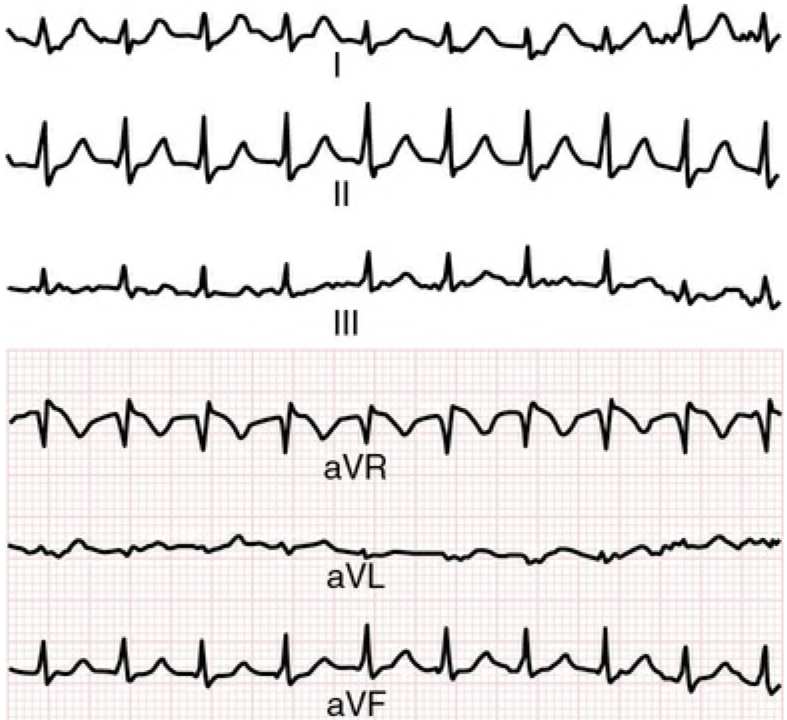

FIGURA 64-18 Taquicardia juncional.
Taquicardia sem ondas P evidentes. As deflexões negativas no final de derivações II, III e aVF representam ondas P retrógradas. Este ritmo é impossível de distinguir da taquicardia reentrante nodal atrioventricular no eletrocardiograma de superfície.

Taquicardias Relacionadas com as Vias Acessórias

As taquicardias associadas a uma via acessória ou via anômala são denominadas taquicardias reentrantes atrioventriculares (TRAV). Essas taquicardias conduzem mais frequentemente para os ventrículos, através do sistema de condução normal, e, de maneira retrógrada, através de uma via acessória (TRAV ortodrômica) (Fig. 64-15). A taquicardia antidrômica é rara e apresenta condução anterógrada através da via acessória, e retrógrada através do sistema de condução normal ou, menos comumente, através de uma segunda via acessória. A síndrome de Wolff-Parkinson-White é definida pela presença de ondas delta ou pré-excitação no ECG em ritmo sinusal (Fig. 64-19), muitas vezes com um histórico de TRAV, mas muitos pacientes com pré-excitação ventricular nunca chegam a ter TRAV. Até 40% dos pacientes com vias acessórias têm FA. Como o tecido da via acessória, diferente do nó AV, geralmente é não decremental, uma via acessória de condução rápida pode permitir que a FA conduza para os ventrículos em frequências muito elevadas, precipitando uma fibrilação ventricular. Medicamentos, como a digoxina, que aceleram a condução pela via acessória, devem ser evitados nesses pacientes.

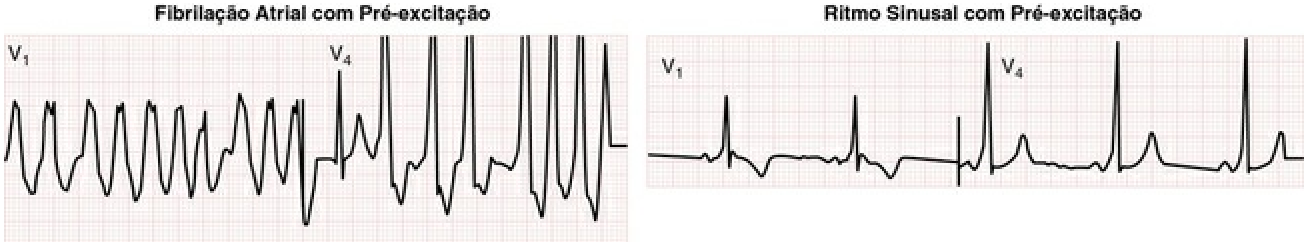

FIGURA 64-19 Dois painéis do mesmo paciente com pré-excitação ventricular. O ritmo da esquerda é rápido, amplo e irregular, indicando fibrilação atrial com condução por uma via acessória. O ritmo da direita é sinusal com condução por uma via acessória.

O ECG durante a TRAV ortodrômica pode ter um complexo QRS estreito, mas um complexo QRS largo pode ser observado caso haja bloqueio da condução por um dos ramos, especialmente em frequências mais rápidas. A onda P retrógrada é negativa nas derivações I e aVL se ela conduzir ao longo de uma via acessória lateral esquerda, e é negativa nas derivações II, III e aVF se ela conduzir ao longo de uma via acessória septal ou posterosseptal (Fig. 64-20). A onda P ocorre mais tardiamente (após a onda R precedente), em comparação com TRN, porque na TRAV o impulso deve conduzir através do nó AV e dos ventrículos antes de retornar para os átrios por uma via acessória. Na TRAV antidrômica, o complexo QRS é largo, com uma ativação inicial lenta e se assemelha ao que é visto com a taquicardia ventricular em oposição a um bloqueio de ramo do feixe. A condução antidrômica com FA geralmente é rápida, ampla e irregular (Fig. 64-19).

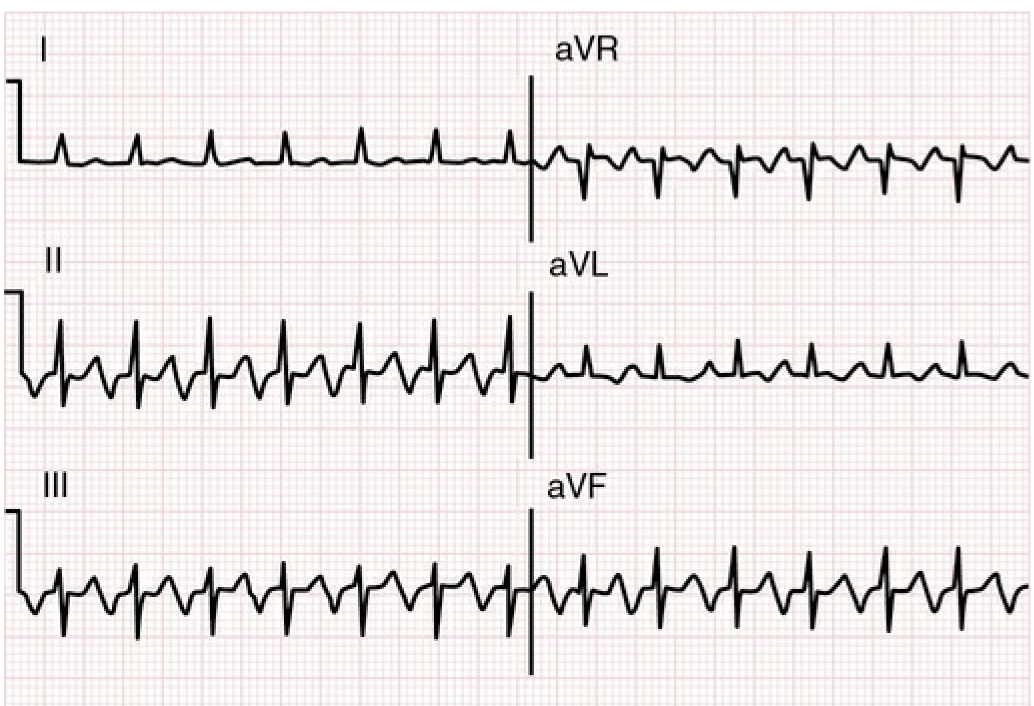

FIGURA 64-20 Taquicardia reentrante atrioventricular. As ondas P negativas são vistas nas derivações II, III e aVF indicativas de condução retrógrada para os átrios por uma via acessória septal.

Flutter Atrial

O *flutter* atrial é uma arritmia com uma frequência atrial de aproximadamente 300

batimentos por minuto e uma resposta ventricular de 150 (2 : 1), 100 (3 : 1), ou múltiplos mais lentos. O *flutter* atrial típico é um circuito macrorreentrante que circula no átrio direito em uma alça tanto no sentido horário como no anti-horário (Fig. 64-21). A porção inferior do *flutter* típico usa a região estreita entre a veia cava inferior e o anel tricúspide como um istmo crítico de condução. O *flutter* atrial típico quase sempre ocorre em pacientes com doenças cardiovasculares ou pulmonares subjacentes. Ele também pode se desenvolver-se em pacientes que recebem drogas antiarrítmicas (p. ex., drogas bloqueadoras do canal de sódio) para o tratamento da FA. O *flutter* atrial atípico se refere aos circuitos atriais macrorreentrantes que não usam esse istmo cavotricuspídeo como parte crítica do circuito. Essas formas atípicas de *flutter* atrial frequentemente ocorrem no átrio esquerdo após cirurgia valvular mitral ou ablação por cateter da FA. O *flutter* atrial típico pode ser reconhecido pela morfologia de uma onda P "serrilhada", que é predominantemente negativa nas derivações II, III e aVF e positiva em V_1 (*flutter* atrial anti-horário) ou positiva nas derivações II, III e aVF e negativa em V_1 (*flutter* atrial horário).

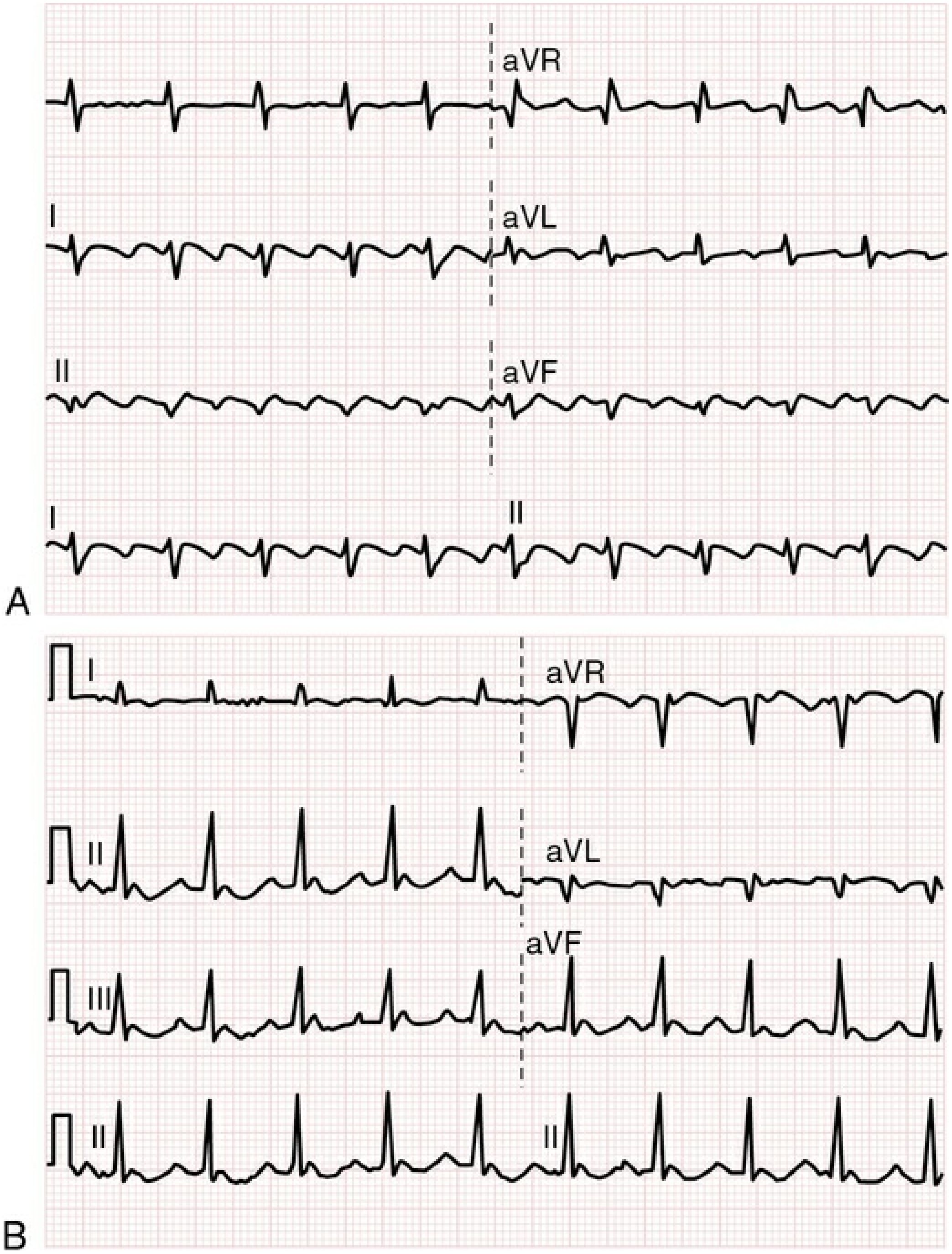

FIGURA 64-21 Dois exemplos de *flutter* atrial.
A, *Flutter* atrial direito comum anti-horário com ondas de *flutter* serrilhadas clássicas vistas nas derivações II, III e aVF. **B**, *Flutter* atrial direito horário.

Fibrilação Atrial

A FA é identificada pela ausência de ondas P e a presença de uma frequência ventricular irregularmente irregular. A FA "grossa", descrita pela presença de atividade atrial residual ao ECG, geralmente é mais bem observada na derivação V_1 com ausência da atividade semelhante à P em outras derivações (Fig. 64-22). A fibrilação atrial pode estar presente com uma frequência ventricular regular quando há dissociação AV concomitante (p. ex., bloqueio cardíaco completo ou taquicardia ventricular).

FIGURA 64-22 Fibrilação atrial 'grossa'.
A linha de base ondulada é sugestiva de atividade atrial e pode ser erroneamente interpretada como ondas P ou ondas de *flutter*. A irregularidade dos complexos QRS indica que esta é a fibrilação atrial.

A FA, que é a arritmia mais comum na prática clínica, afeta mais de dois milhões de norte-americanos. A probabilidade do desenvolvimento de FA aumenta com a idade, com um aumento de três vezes na prevalência estimada à medida que a população norte-americana envelhecer nos próximos 20 anos. A FA quase sempre é um distúrbio recorrente, com a possível exceção de quando se desenvolve em associação com hipertireoidismo (Capítulo 233) e cirurgia (Capítulo 441). A FA pode ser paroxística (termina espontaneamente) ou persistente (persiste por, pelo menos, sete dias ou até ser cardiovertida). A fibrilação atrial paroxística pode ocorrer como arritmia autorremissiva por décadas ou pode progredir para a FA permanente. Os pacientes com FA persistente em geral progridem para a FA permanente, a menos que o ritmo sinusal tenha sido restaurado com a cardioversão.

Além de sua associação com o envelhecimento, a FA frequentemente ocorre em associação com a hipertensão (Capítulo 67) ou outras comorbidades, como diabetes melito, tireotoxicose, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cardíaca valvar ou doença pulmonar, como doença pulmonar obstrutiva crônica ou apneia do sono obstrutiva. Cerca de 20% dos pacientes não apresentam comorbidades associadas e têm o que se pode chamar de *FA isolada*. Alguns pacientes desenvolvem FA após compulsões de uso de álcool (*holiday heart*) ou após ondas parassimpáticas, como após exercício vigoroso ou uma farta refeição (FA vagal). O consumo excessivo de cafeína é uma causa muito rara, mas frequentemente citada na FA. A FA requer um gatilho na forma de extrassístoles atriais, que frequentemente se originam em veias pulmonares e que, nos indivíduos suscetíveis, resultam em FA. A suscetibilidade à FA pode estar relacionada com as alterações na função elétrica do átrio esquerdo. Os períodos prolongados de FA podem levar ao remodelamento estrutural e elétrico dos átrios e promover a perpetuação adicional de FA ("FA causa FA").

A FA provoca a perda da contribuição atrial ao enchimento ventricular. Esta chamada perda de expulsão rápida é geralmente bem tolerada em indivíduos normais, nos quais apenas cerca de 15% do enchimento ventricular são resultado da contração atrial. Em pacientes que apresentam ventrículos rígidos, não complacentes (p. ex., pacientes com estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva, ou hipertensão de longa data), no entanto, até 40% do enchimento ventricular podem estar relacionados com a contração atrial, de modo que o volume sistólico pode cair notavelmente nesses pacientes.

A principal comorbidade associada à FA é tromboembolismo. O tromboembolismo em pacientes com FA não valvular normalmente resulta da formação e desalojamento do

trombo do apêndice atrial esquerdo. O risco de tromboembolismo não está relacionado com o padrão de FA (persistente ou paroxística), mas está aumentado nas primeiras 3 a 4 semanas após a cardioversão, quando o retorno gradual da função mecânica atrial pode resultar em um risco particularmente maior de tromboembolismo. O risco de tromboembolismo na FA aumenta com a idade, diabetes melito, hipertensão, episódios embólicos prévios, doença valvular e insuficiência cardíaca. A menor incidência (< 1% anualmente) se dá em pacientes com menos de 65 anos e FA isolada.

Manifestações clínicas

As TSVs podem produzir sintomas especificamente relacionados ao ritmo, incluindo fadiga, palpitações (Capítulo 62), tonturas, dispneia, desconforto torácico, pré-síncope e síncope. Esses sintomas são principalmente relacionados à rapidez da resposta ventricular e são mais prevalentes no início da arritmia. Ao contrário de outras formas de TSV, os episódios assintomáticos de FA também são comuns em pacientes que têm FA sintomática.

A taquicardia supraventricular incessante e as frequências ventriculares descontroladas da FA podem causar uma cardiomiopatia relacionada com a taquicardia, que é reversível com o controle dessas arritmias. Em algumas situações, no entanto, o quadro clínico pode ser dominado pela condição subjacente que precipita a arritmia, como febre, esforço físico, hipovolemia, insuficiência cardíaca (Capítulo 58), hipoxia, medicações simpatomiméticas ou parassimpatolíticas, tireotoxicose (Capítulo 233) e feocromocitoma (Capítulo 235).

As taquicardias reentrantes começam e terminam abruptamente, seja sem tratamento ou quando interrompidas com manobras vagais ou medicações intravenosas. Uma via acessória com pré-excitação ventricular pode não ser diagnosticada até a idade adulta, quando pode simular infarto do miocárdio ou hipertrofia ventricular direita ao eletrocardiograma.

Diagnóstico

A chave para o diagnóstico é o ECG de 12 derivações, se os sintomas forem muito frequentes. O Holter é útil se houver possibilidade de detectar a arritmia por um monitoramento contínuo de 24 a 48 horas, ao passo que é preferível um gravador de eventos, que pode ser usado por até um mês e é ativado pelo paciente para gravação durante os sintomas, se a arritmia for menos frequente (Capítulo 62). Outra alternativa é um dispositivo que registra os dados continuamente e os transmite a uma estação central, capturando tanto as arritmias sintomáticas quanto as assintomáticas por um período de até um mês.

Ao exame físico, os pacientes com batimento atrial bloqueado ou TRN podem ter grandes ondas “a”(ondas “a” em canhão) detectadas na análise do pulso venoso jugular (Fig. 50-4). A massagem do seio carotídeo, que tem um efeito vagal sobre o nó AV, pode terminar as TSVs que têm o nó AV como parte do circuito (TRN e TRAV). A massagem do seio carotídeo também pode ocasionalmente terminar a taquicardia atrial, embora mais frequentemente acarrete a diminuição da frequência de pulso por redução do número de

impulsos atriais conduzidos através do nó AV. Da mesma forma, a massagem do seio carotídeo desacelerará a frequência ventricular, mas não terminará o *flutter* atrial e a FA.

O estudo eletrofisiológico (Capítulo 66) é o método definitivo para o diagnóstico diferencial entre a TSV e a TV (Tabela 65-2). A TSV pode muitas vezes ser iniciada por estimulação cardíaca programada, após a qual o mecanismo e o local da arritmia podem ser determinados.

Tratamento

Terapia Aguda

Taquicardias Sinusal, Atrial, Juncional e por Reentrada Nodal Atrioventricular

A taquicardia sinusal raramente deve ser tratada de modo direto. Em vez disso, o tratamento deve se concentrar na identificação e no tratamento de quaisquer condições subjacentes precipitantes, especialmente insuficiência cardíaca, doença pulmonar, febre e doença da tireoide. A taquicardia atrial multifocal é relativamente não responsiva à terapia clínica, é muito difícil de ser abolida e é mais bem abordada pelo tratamento do distúrbio pulmonar subjacente. Os medicamentos bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos (diltiazem, verapamil; Tabela 64-5) são mais frequentemente utilizados se a terapia direta for absolutamente necessária.

Tabela 64-5

Medicamentos antiarrítmicos: doses e efeitos colaterais

DROGA ANTIARRÍTMICA	DOSE/METABOLISMO	EFEITOS COLATERAIS E MONITORAMENTO EXIGIDO	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS SELECIONADAS
Quinidina	Hepática CYP 3A4 (70%), renal (30%) Dose: sulfato — 600 mg três vezes ao dia, gluconato — 324 a 648 mg a cada 8 horas Dose reduzida para insuficiência renal	Trombocitopenia Cinchonismo Prurido, erupção cutânea Prolongamento do QT/*torsades de pointes*	↑ Concentrações de digoxina e amiodarona A quinidina inibe o CYP 2D6 e pode aumentar os medicamentos metabolizados por esta enzima, por exemplo, ↑ efeito dos antidepressivos tricíclicos, haloperidol, alguns β-bloqueadores, fluoxetina, narcóticos Metabolismo da quinidina inibido pela cimetidina Metabolismo da quinidina aumentado por fenobarbital, fenitoína e rifampicina
Procainamida	Principalmente hepática — os acetiladores produzem mais NAPA; NAPA clareada via renal Dose VO: 50 mg/kg/24 horas	Erupção cutânea, febre, artralgias, lúpus induzido por droga, especialmente em	*Clearance* de procainamida reduzido por trimetropima, cimetidina e ranitidina

	Dose IV: 1 g em 25 min, depois uma infusão de 20-60 μg/kg/min Dose reduzida para disfunção renal ou baixo débito cardíaco	acetiladores lentos Agranulocitose Prolongamento do QT/*torsades de pointes*	
Disopiramida	Renal, hepática (CYP 3A4) Dose: 100-400 mg a cada 8-12 horas; dose máxima, 800 mg/24 horas Dose reduzida para disfunção renal ou hepática	Anticolinérgica (contraindicada para glaucoma de ângulo agudo): boca seca, retenção urinária, constipação, visão turva Prolongamento do QT/*torsades de pointes*	Nenhum
Propafenona	Hepática: 150-300 mg a cada 8 horas ou liberação lenta de 225-425 mg duas vezes ao dia	Gosto metálico, tontura, SIADH *flutter* atrial, taquicardia ventricular	Pode diminuir o metabolismo da varfarina Aumenta os níveis de digoxina
Flecainida	Renal, hepática CYP 2D6 50-100 mg duas vezes ao dia; dose máxima, 300-400 mg/dia	Tontura, dor de cabeça, turvação visual, *flutter* atrial, taquicardia ventricular	Pode aumentar os níveis de digoxina Níveis de flecainida aumentados pela amiodarona, haloperidol, quinidina, cimetidina e fluoxetina
β-bloqueadores (selecionados)	Hepáticos, renais Apenas renais (atenolol, nadolol) Esmolol IV: 250-500 μg em 1 min, em seguida 50-300 μg/kg/min em 4 min Acebutolol, 200-600 mg duas vezes ao dia; atenolol, 25-100 mg ao dia; carvedilol, 3,125-50 mg duas vezes ao dia; metoprolol, 25-150 mg duas vezes ao dia; nadolol, 20-120 mg ao dia; nebivolol, 5-40 mg ao dia; propranolol, 10-120 mg duas vezes ao dia	Fadiga, depressão, broncoespasmo, impotência	Mínimo, exceto para carvedilol e metoprolol, cujos níveis podem ser elevados por amiodarona, propafenona, quinidina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina e cimetidina
Sotalol	Renal: 80-120 mg duas vezes ao dia Dose máxima, 240 mg duas vezes ao dia	Broncoespasmo Prolongamento do QT/*torsades de pointes*	Sem interações significativas
Dofetilida	Renal, hepática CYP 3A4 CrCl > 60 (500 μg duas vezes ao dia), CrCl 40-60 (250 μg duas vezes ao dia), CrCl 20-39 (125 μg duas vezes ao dia)	Prolongamento do QT e *torsades de pointes* Três dias de monitoramento intra-hospitalar são necessários durante o início do uso do medicamento	Contraindicado com verapamil, cetoconazol, cimetidina, megestrol, proclorperazina e trimetoprina A hidroclorotiazida eleva os níveis de dofetilida Interromper o uso de amiodarona pelo menos 3 meses antes de iniciar o uso de dofetilida
Ibutilida	Hepática CYP 3A4 1 mg IV em 10 min, repetir após 10 min se necessário	Náusea Prolongamento do QT e *torsades de pointes* Monitorar por 4 horas após o uso da medicação	Nenhuma

Amiodarona	Meia-vida hepática de 50 dias Impregnação VO 10 g em 7-10 dias, em seguida 400 mg por 3 semanas, em seguida 200 mg/dia para fibrilação atrial Dose de manutenção de 400 mg/dia para TV Dose de impregnação reduzida na bradicardia ou no prolongamento do QT IV: 150-300 mg *bolus*, posteriormente infusão de 1 mg/min por 6 horas, seguida por 0,5 mg/min	Pulmonar (pneumonite de hipersensibilidade aguda, infiltrados intersticiais crônicos), hepatite Tireoide (hipo ou hipertireoidismo) Fotossensibilidade, descoloração azul-acinzentada com dose crônica elevada, náusea, ataxia, tremor, alopecia Evitar se identificado nódulo de tireoide TFHs de duas a três vezes ao ano, TFTs duas vezes ao ano, TFPs e RXT no início e anualmente Prolongamento do QT esperado; reduzir a dose se exceder 500 ms	Inibe as enzimas CYP 450 — aumenta a concentração de varfarina, digoxina, ciclosporina, alprazolam, carbamazepina, inibidores da HMG-CoA, fenitoína e quinidina
Dronadarona	CYP 3A4 hepática meia-vida de 30 horas VO 400 mg duas vezes ao dia Absorção facilitada com alimentação	Reduz a secreção de creatinina sem a redução na TFG Insuficiência hepática Evitar na insuficiência cardíaca	Aumenta os níveis de digoxina (reduzir a dose da digoxina pela metade) Pode piorar a miopatia com sinvastatina Evitar toranja
Bloqueador de canal de cálcio (não diidropiridina)	Hepática Inibe a CYP 3A4 Diltiazem IV, 20 mg *bolus* em 2 min, em seguida 5-15 mg por hora (dose de manutenção) Verapamil de ação prolongada 120-480 mg ao dia Diltiazem de ação prolongada 180-300 mg ao dia	Constipação, erupção cutânea, edema periférico	Inibe a CYP 3A4 — irá aumentar os níveis de alprazolam, carbamazepina, diidropiridina, ciclosporina, inibidores da HMG-CoA. Verapamil (mas não diltiazem) aumenta os níveis de digoxina
Adenosina	Eritrócito, célula endotelial 6-mg IV rápido seguido, se necessário, por 12 mg após 1-2 min	Náusea, dor de cabeça, rubor, dor torácica, broncoespasmo (contraindicado se houver asma)	As metilxantinas competem pelos receptores de adenosina com adenosina O dipiridamol diminui o metabolismo da adenosina
Digoxina	Renal, hepática, gastrointestinal, 0,125-0,375 mg/dia	Anorexia, náusea, fadiga, confusão, visão alterada com halos verde-	Sensibilidade para digoxina elevada por hipocalemia, quinidina, verapamil, amiodarona, propafenona, insuficiência renal, hipoxia, massa

		amarelados	muscular diminuída Sensibilidade para a digoxina diminuída por má absorção, hipercalemia, hipocalcemia

RXT = raio X torácico; CYP = citocromo P-450; TFG = taxa de filtração glomerular; HMG-CoA = coenzima 3-hidróxi-3-metilglutaril A; IV = administração intravenosa; TFH = teste da função hepática; NAPA = *N*-acetil procainamida; TFP = teste da função pulmonar; VO = administração via oral; SIADH = síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético; TFT = teste de função da tireoide; TV = taquicardia ventricular.

Episódios sustentados ou repetidos de TSV não sustentada, no entanto, geralmente precisam de uma terapia eficaz. Sempre que se deseja um controle rápido da taquicardia supraventricular (p. ex., em pacientes com isquemia miocárdica ou hipotensão), a cardioversão é a melhor solução (Capítulo 66). As taquicardias atriais, incluindo-se o *flutter* atrial ou a FA, podem se reverter espontaneamente ou após o tratamento de uma causa subjacente, como a hipoxia ou a insuficiência cardíaca, ou após a interrupção das medicações precipitantes.

Um episódio agudo de taquicardia juncional ou TRN muitas vezes pode ser interrompido por manobras vagais, como a massagem do seio carotídeo. Na maioria das taquicardias atriais, a adenosina e/ou a estimulação vagal produzem suficiente bloqueio AV para desmascarar a origem atrial da taquicardia. No entanto, algumas taquicardias atriais e a maioria dos episódios de TRN são interrompidas após a administração de adenosina. Os β-bloqueadores intravenosos e os bloqueadores dos canais de cálcio (Tabela 64-5) também podem ser usados para o mesmo propósito. Para o controle sustentado da frequência ventricular durante a taquicardia atrial, o esmolol intravenoso e o diltiazem são eficazes.

Taquicardias da Via Acessória

O tratamento agudo das TSVs que usam uma via acessória (TRAV) depende do mecanismo envolvido na manutenção da arritmia. Se a taquicardia utiliza o nó AV como parte essencial do circuito, ela pode ser interrompida por manobras vagais, como a massagem do seio carotídeo. Se a taquicardia utiliza uma via acessória, como a alça anterógrada (antidrômico TRAV), é importante evitar medidas que possam acelerar as propriedades de condução da via acessória. Por exemplo, a digoxina e a epinefrina irão aumentar a condução pela via acessória e podem, potencialmente, acelerar a taquicardia. Os pacientes podem ter uma resposta adrenérgica a uma queda na pressão arterial, induzida pelas propriedades vasodilatadoras dos β-bloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio, sobretudo quando a FA conduz ao longo de uma via acessória. Como resultado dessas complicações em potencial, a adenosina (Tabela 64-5) é o medicamento de escolha para a interrupção aguda da TRAV antidrômica, mas uma verdadeira droga antiarrítmica, como a amiodarona intravenosa, ou a cardioversão, deve ser considerada para a FA conduzida pela via acessória. Na TRAV ortodrômica, em que o nó AV é a alça anterógrada da taquicardia, os β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio podem ser usados, assim como a adenosina.

Flutter Atrial

Pode ser muito difícil o controle da frequência do *flutter* atrial agudo, que geralmente

deve ser tratado com a restauração do ritmo sinusal. A ibutilida intravenosa é aproximadamente 60% eficiente para converter o *flutter* atrial para o ritmo sinusal. A cardioversão elétrica com corrente direta, que é altamente (>95%) eficaz para a restauração do ritmo sinusal, não deve ser realizada a menos que o episódio de *flutter* atrial tenha menos de 48 horas de duração, ou o ETE tenha excluído coágulo no apêndice atrial esquerdo, ou até que o risco de AVC tenha sido minimizado ao se alcançar um índice internacional normalizado (INR) terapêutico de 2 a 3 durante quatro semanas.

Fibrilação Atrial

Para a FA aguda sem hipotensão, o controle da frequência ventricular é crucial e pode ser obtido com esmolol, metoprolol, verapamil ou diltiazem (Tabela 64-5); em geral, a digoxina é um agente de terceira linha (Fig. 64-23). Todos os pacientes com FA de início recente devem ser anticoagulados agudamente com heparina (Capítulo 37). A decisão de se restaurar ou não o ritmo sinusal e mantê-lo ou permitir as recorrências ou a progressão para a FA permanente é um componente fundamental do tratamento da FA. Os testes de uma estratégia de controle da frequência em comparação com a estratégia de controle do ritmo com drogas antiarrítmicas não demonstraram nenhuma diferença na mortalidade total ou arrítmica associada a estas duas abordagens,[1-3] mesmo em pacientes com uma fração de ejeção reduzida.[4], No entanto, os avanços nas drogas antiarrítmicas e anticoagulantes e o aparecimento de terapias seguras para ablação da FA têm levantado novas considerações a respeito da melhor estratégia para a abordagem da FA, uma vez que um componente significativo dos eventos adversos que acometeram os pacientes submetidos à estratégia de controle do ritmo nesses estudos ocorreu em função do AVC em pacientes não anticoagulados e da toxicidade das drogas antiarrítmicas.

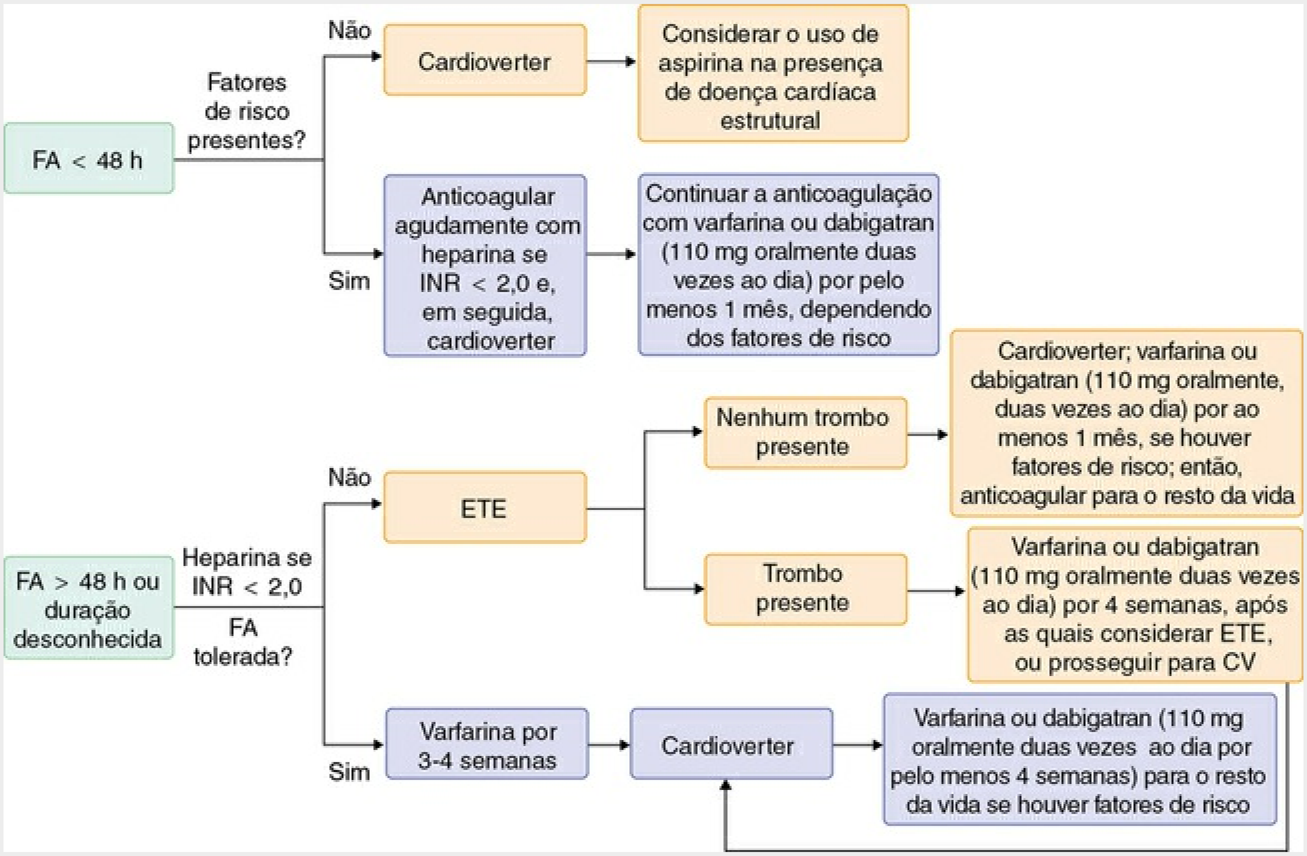

FIGURA 64-23 Tratamento da fibrilação atrial (FA) de início recente. CV = Cardioversão; INR = Índice Internacional Normalizado; ETE = ecocardiograma transesofágico.

Se uma estratégia de controle de frequência é escolhida, é importante confirmar uma frequência cardíaca de 80 a 110 batimentos por minuto em repouso e menos de 140 batimentos por minuto com o exercício, preferivelmente monitorando a frequência cardíaca durante o exercício em uma esteira ou através do monitoramento ambulatorial. O controle de frequência mais rigoroso não é benéfico.[5] A falha em confirmar o controle de frequência pode resultar no desenvolvimento de cardiomiopatia induzida por taquicardia. A terapia de primeira linha para controle da frequência inclui os β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio; a digoxina também pode ser usada, mas geralmente é menos eficaz. Os pacientes em geral precisam de uma combinação de medicamentos para atingir a meta das frequências cardíacas.

Se uma estratégia do controle de ritmo for escolhida, muitos pacientes irão necessitar inicialmente de uma cardioversão, seja farmacológica ou elétrica (Capítulo 66). O risco de formação do coágulo deve ser mitigado antes da cardioversão em todos os pacientes com FA de mais de 48 horas de duração. A primeira etapa geralmente é realizar a ecocardiografia transesofágica (ETE) (Capítulo 55). Se a ETE não mostrar evidência de um coágulo no átrio esquerdo, a cardioversão pode ser realizada sem anticoagulação sistêmica; se o paciente tiver fatores de risco para acidente vascular cerebral (AVC) em associação com FA, no entanto, a maioria dos médicos administra a anticoagulação durante a cardioversão e pelas próximas quatro semanas. Se a ETE mostrar evidência de coágulo, são necessárias quatro semanas consecutivas de anticoagulação com um RNI de pelo menos 2, e a anticoagulação deve ser mantida por

pelo menos três a quatro semanas após a cardioversão. A cardioversão elétrica, que deve ser realizada com um mínimo de 200 J, é bem-sucedida em mais de 90% dos casos. A cardioversão farmacológica pode ser realizada com medicamentos intravenosos, como a ibutilida, que é mais bem-sucedida para o *flutter* atrial (60%) do que para a FA (50%). Os medicamentos orais também podem ser utilizados como uma estratégia de abordagem "pílula no bolso". Os pacientes podem tomar uma dose única de propafenona (600 mg) ou flecainida (300 mg), com uma taxa de reversão da FA de início recente (<48 horas de duração) de aproximadamente 50%, sem a necessidade de uma triagem através do ETE. A amiodarona oral (dose de impregnação de 10 g durante a primeira semana, seguida por 400 a 600 mg por dia pelas próximas três semanas) também pode ser usada para a cardioversão e é eficaz em aproximadamente 50% dos pacientes com FA, tanto recente quanto tardia.

Tratamento a Longo Prazo

TRN, TRAV, Taquicardias Atriais e *Flutter* Atrial

A terapia crônica para TRN é feita de acordo com a frequência e a gravidade dos sintomas. Muitos pacientes são capazes de viver com esse ritmo com recorrências infrequentes, que terminam espontaneamente ou com adenosina. Se a terapia crônica for necessária, β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio e, menos comumente, a digoxina, são usados. A ablação de TRN (Capítulo 66) é altamente eficaz e deve ser considerada antes da utilização de drogas bloqueadoras dos canais de sódio ou potássio.

A maioria dos pacientes com TRAV sintomática é tratada com ablação por cateter (Capítulo 66). A ablação das vias acessórias localizadas próximas ao nó AV ou ao feixe de His acarreta um risco de 1% de bloqueio cardíaco completo, enquanto a ablação das vias acessórias do lado esquerdo do coração e distantes do nó AV e da região do feixe de His não é associada a um risco de bloqueio cardíaco, porém apresenta um pequeno risco de AVC. No momento, o tratamento ablativo das vias acessórias em pacientes sem arritmias sintomáticas não é considerado padrão.

O tratamento a longo prazo da taquicardia atrial depende dos sintomas. Se o ritmo for altamente sintomático, ele geralmente é tratado com um bloqueador de canais de cálcio ou com um β-bloqueador. Se esses medicamentos forem ineficazes ou não forem tolerados, a ablação é frequentemente recomendada, mas as medicações antiarrítmicas são uma alternativa.

Em pacientes com taquicardia atrial ou *flutter* atrial, o controle da frequência ventricular é possível através do bloqueio nodal AV com digitálicos, β-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio. No entanto, a ablação por radiofrequência, no momento, representa a escolha preferida para a maioria dos pacientes com *flutter* atrial (Capítulo 66), especialmente o *flutter* atrial recorrente. Uma vez que o *flutter* atrial também acarreta um risco de 3% por ano de tromboembolismo, os pacientes com *flutter* devem também receber anticoagulação a longo prazo semelhante ao que é recomendado para a FA (ver adiante). Se a ablação do *flutter* atrial for bem-sucedida, o risco de recorrência é muito pequeno, e a anticoagulação a longo prazo não é

necessária.

Fibrilação Atrial

As terapias para a manutenção crônica de ritmo sinusal em pacientes com FA incluem as abordagens farmacológicas e não farmacológicas. As abordagens não farmacológicas incluem a ablação por cateter no interior do átrio esquerdo, com o objetivo de isolar eletricamente as veias pulmonares. De modo semelhante, uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva pode isolar eletricamente as veias pulmonares através da superfície externa do coração com a ressecção adicional da aurícula esquerda. Ambos os procedimentos se tornaram opções-padrão para a FA, especialmente em pacientes que têm FA recorrente, apesar de, pelo menos, uma droga antiarrítmica.[6,7] A abordagem por cateter tem um pequeno risco de perfuração cardíaca, incluindo o tamponamento pericárdico, a formação da fístula atrioesofágica e um risco de 1% de AVC. Também há um pequeno risco de estenose de veia pulmonar, que foi reduzida em técnicas mais recentes. A abordagem cirúrgica apresenta um maior risco de sangramento cardíaco, especialmente durante a ressecção da aurícula esquerda, e está associada a um tempo de recuperação significativamente maior do que a via percutânea. No entanto, não deve haver risco de AVC associado ao procedimento cirúrgico pelo fato de ser realizado completamente na superfície epicárdica do coração. Além disso, a exclusão da aurícula esquerda pode ser protetora em relação ao risco tromboembólico futuro.[8] Ambos os procedimentos parecem ser igualmente eficazes, com aproximadamente 60% a 70% dos pacientes apresentando redução ou ausência da FA após o procedimento. É comum a realização de um segundo procedimento para os pacientes que têm FA recorrente após um primeiro procedimento por cateter. Finalmente, uma operação cirúrgica mais extensa, chamada procedimento de Maze, requer uma toracotomia completa e com frequência é realizada concomitantemente como parte de uma cirurgia de revascularização coronária ou cirurgia valvar aberta. Neste procedimento, linhas de bloqueio elétrico são criadas no átrio esquerdo para interromper a perpetuação da FA, as veias pulmonares são isoladas e a aurícula esquerda é ressecada. A taxa de sucesso para este procedimento, que deve ser reservada para a fibrilação atrial sintomática refratária, excede 80%. No entanto, nenhum desses procedimentos demonstrou até o presente momento uma redução no risco de AVC, de modo que a anticoagulação deve ser mantida por seis meses após o procedimento em pacientes sem fatores de risco para acidente vascular cerebral e cronicamente em pacientes com fatores de risco. Os procedimentos por cateter direcionados para a exclusão do fluxo sanguíneo sistêmico do apêndice atrial esquerdo podem se tornar opções para pacientes que apresentam alto risco de AVC e que não toleram anticoagulação sistêmica, devido a um risco elevado de sangramento.

As opções farmacológicas para o tratamento da FA funcionam bloqueando os canais de sódio, potássio ou uma combinação de canais cardíacos. O bloqueio desses canais resulta em retardo da condução cardíaca (canais de sódio) e no prolongamento da repolarização cardíaca (canais de potássio), bem como em efeitos adicionais da modulação do sistema nervoso autônomo. A escolha da droga antiarrítmica é baseada na condição clínica subjacente do paciente (Tabela 64-6).

Tabela 64-6

Seleção de medicamentos antiarrítmicos

CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	ESCOLHAS DOS MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS
Sem doença cardíaca estrutural	*Primeira linha:* flecainida, propafenona, dronadarona, sotalol *Segunda linha:* amiodarona, dofetilida
Fração de ejeção ventricular esquerda reduzida com insuficiência cardíaca	*Primeira linha:* amiodarona, dofetilida *Evitar:* dronadarona, flecainida, propafenona
Doença arterial coronariana sem insuficiência cardíaca congestiva	*Primeira linha:* sotalol, dronadarona, dofetilida, amiodarona *Evitar:* flecainida, propafenona
Cardiomiopatia hipertrófica	*Primeira linha:* amiodarona, sotalol, dronedarona *Segunda linha:* disopiramida

A amiodarona é o medicamento mais utilizado para a FA, com uma eficácia de 60 a 70% em um ano. É associada a algumas interações medicamentosas, particularmente com varfarina e digoxina. O risco associado às toxicidades tireoideana, hepática e pulmonar, relacionado em parte às moléculas de iodo presentes neste composto, exige acompanhamento cuidadoso. Para prevenir a FA recorrente, a amiodarona oral é bem mais eficaz que a propafenona ou o sotalol, os quais, em geral, são as alternativas recomendadas. Outra alternativa é a dronadarona 400 mg duas vezes ao dia, que possui uma molécula relacionada à amiodarona, mas não tem iodo e apresenta uma meia-vida de 24 horas, reduzindo significativamente as internações cardiovasculares em 16% e a morte em 3,9% a 2,7% em 21 meses de seguimento em pacientes com FA.[9] A dronadarona atualmente é considerada segura, no entanto, apenas em pacientes com uma fração de ejeção acima de 35% e nenhuma evidência de insuficiência cardíaca avançada.

Quinidina, procainamida e disopiramida são medicamentos predominantemente bloqueadores do canal de sódio, mas que também bloqueiam os canais de potássio em frequências cardíacas baixas. Cada um desses medicamentos é moderadamente bem-sucedido na FA, com cerca de 50% dos pacientes em ritmo sinusal em um ano, mas cada um também tem toxicidades não cardiovasculares idiossincrásicas que podem limitar significativamente sua utilidade (Tabela 64-5). Flecainamida e propafenona também são bloqueadores dos canais de sódio amplamente utilizados para a manutenção do ritmo sinusal. Estes medicamentos são moderadamente eficazes, com 50% de ritmo sinusal em um ano, e são geralmente bem tolerados, mas devem ser evitados em pacientes com doença cardíaca estrutural, particularmente com um histórico anterior de infarto do miocárdio e função ventricular esquerda deprimida, por conta de um risco de arritmia ventricular induzida por droga. Dofetilida é um medicamento bloqueador do canal de potássio que é moderadamente eficaz para suprimir a FA, mas carrega um risco dose dependente de prolongamento do intervalo QT e de *torsades de pointes*.

Anticoagulação

A presença ou ausência de condições associadas ajuda a determinar quais pacientes com FA exigem anticoagulação crônica com varfarina ou outros coagulantes sistêmicos (Tabela 64-7). Em geral, a anticoagulação a longo prazo com varfarina é recomendada para pacientes com mais de 65 anos de idade, que têm FA persistente ou paroxística e não apresentam nenhuma contraindicação à anticoagulação.[10] A varfarina sozinha é superior à aspirina[11] ou à combinação de aspirina e clopidogrel, com metanálise mostrando que a varfarina e os agentes antiplaquetários reduzem o AVC em aproximadamente 60% e 20%, respectivamente.[12] Embora haja algum efeito protetor com um RNI menor que 1,8, o RNI-alvo para a anticoagulação a longo prazo com a varfarina deve ser 2 a 3, devendo-se evitar RNIs menores que 1,8. Para os pacientes que não precisam ou não toleram a varfarina, a aspirina é uma alternativa razoável. O clopidogrel (75 mg/dia), juntamente com a aspirina, reduz o risco de eventos vasculares maiores de 7,6% por ano para 6,8% por ano em comparação com a aspirina sozinha, mas aumenta o risco de sangramento maior de 1,3% por ano a 2% por ano.[13] Dabigatran 110 mg duas vezes ao dia é tão eficaz quanto a varfarina, porém causa menos sangramento.[14] As alternativas mais recentes incluem os inibidores diretos da trombina e os inibidores do fator Xa. Por exemplo, em um estudo *randomizado* de pacientes não tolerantes à varfarina, o inibidor do fator Xa, apixaban (5 mg ao dia), reduziu o AVC e a embolia sistêmica sem aumentos importantes da taxas de sangramento.[15] Estas novas classes de anticoagulantes não precisam de monitoramento com exames de sangue e não interagem com alimentos ou medicamentos. A aspirina pode ser melhor do que qualquer tratamento para pacientes que não toleram a varfarina. A adição de aspirina à varfarina com anticoagulação moderada (RNI 2,0 a 3,0) pode diminuir eventos vasculares e é recomendada em pacientes de alto risco.[16]

Tabela 64-7

Recomendações atuais para a profilaxia tromboembólica para os pacientes com fibrilação atrial com base nos fatores de risco para AVC

Sem risco	Aspirina (81 a 325 mg/dia) ou nada
Um fator de risco moderado (idade ≥ 75 anos, hipertensão, insuficiência cardíaca, fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 35%, diabetes melito)	Varfarina (INR 2-3) ou dabigatran (110 mg via oral duas vezes ao dia) preferida em pacientes com ≥ 65 anos com insuficiência cardíaca ou entre 65-74 anos com diabetes ou doença coronária; ou então aspirina (81 ou 325 mg)
Pelo menos dois fatores de risco moderados ou um fator de risco alto (AVC anterior ou ataque isquêmico transitório, estenose mitral, prótese valvar)	Varfarina (INR 2-3 ou 2,5-3,5 com prótese valvar) ou dabigatran (110 mg via oral duas vezes ao dia)

Grau A

1. Hohnloser, S. H., Kuck, K.-H., Lilienthal, J. Rhythm or rate control in atrial

fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet*. 2000; 356:1789–1794.

2. Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347:1825–1833.
3. Van Gelder, I. C., Hagens, V. E., Bosker, H. A., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347:1834–1840.
4. Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358:2667–2677.
5. Van Gelder, I., Groenveld, H., Crijns, H. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010; 362:1363–1373.
6. Wilber, D. J., Pappone, C., Neuzil, P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303:333–340.
7. Terasawa, T., Balk, E. M., Chung, M., et al. Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009; 151:191–202.
8. Holmes, D. R., Reddy, V. Y., Turi, Z. G., et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 374:534–542.
9. Hohnloser, S. H., Crijns, H. J., van Eickels, M., et al. Effect of dronadarona on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360:668–678.
10. Perez-Gomez, F., Alegria, E., Berjon, J., et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:1557–1566.
11. Mant, J., Richard, F. D., fletcher, K., et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, BAFTA). *Lancet*. 2007; 370:493–503.
12. Hart, R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I., et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146:857–867.
13. Connolly, S. J., Pogue, J., Hart, R. G., for the ACTIVE Investigators, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360:2066–2078.
14. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139–1151.
15. Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364:806–817.
16. Taylor, F. C., Cohen, H., Ebrahim, S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial

fibrillation. *BMJ*. 2001; 322:321–326.

Leituras sugeridas

Dobrev, D., Nattel, S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet*. 2010; 375:1212–1223. *Artigo.*

Wann, L. S., Curtis, A. B., January, C. T., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guidaline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidalines. *Circulação*. 2011; 123:104–123. *Diretrizes de consenso.*

Zimetbaum, P., Goldman, A. Ambulatory arrhythmia monitoring: choosing the right device. *Circulação*. 2010; 122:1629–1636. *Análise abrangente.*

65

Arritmias ventriculares

William G. Stevenson

As arritmias ventriculares têm origem abaixo do nó atrioventricular (AV), no sistema His-Purkinje ou no miocárdio ventricular. Estes incluem extrassístoles ventriculares isoladas, em pares, taquicardias ventriculares não sustentadas e sustentadas (TVs) e fibrilação ventricular (FV). Essas arritmias ocorrem em todas as formas de doença cardíaca e podem ser a apresentação inicial da doença. As arritmias sustentadas são uma causa importante de morte súbita. As arritmias associadas a anormalidades genéticas de canais iônicos cardíacos podem causar morte súbita, apesar da ausência de doença cardíaca estrutural identificável. As arritmias ventriculares que ocorrem na ausência de doença cardíaca estrutural ou de uma anormalidade definida de canal iônico são referidas como *idiopáticas* e, em geral, são benignas. A avaliação e o tratamento são guiados pelo risco de morte arrítmica, que é determinado pelos sintomas apresentados, tipo de arritmia e doença cardíaca subjacente.

Epidemiologia

As extrassístoles ventriculares (EVs) são encontradas em um eletrocardiograma padrão (ECG) em menos de 1% dos indivíduos com menos de 20 anos. A prevalência aumenta com a idade até mais de 2% dos pacientes com mais de 50 anos. As extrassístoles ventriculares podem ser sinal de aumento do tônus simpático, isquemia miocárdica, hipóxia e anormalidades eletrolíticas, especialmente hipocalemia (Tabela 65-1) ou doença cardíaca subjacente.

Tabela 65-1

Potenciais fatores agravantes das arritmias ventriculares

Tônus simpático elevado
Enfermidade aguda
Lesão do sistema nervoso central
Hipovolemia
Exercício/emoção
Febre
Isquemia miocárdica/infarto do miocárdio
Taquicardia
Fibrilação atrial
Taquicardia sinusal
Bradicardia
Distúrbios hidroeletrolíticos
Hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia
Hipoxia
Hipertireoidismo
Apneia do sono
Toxinas
Anfetaminas, cafeína, efedrina, pseudoefedrina
Medicamentos/toxinas que prolongam o intervalo QT (Tabela 65-3)
Digital

Em geral, as arritmias ventriculares sustentadas são causadas por cardiopatia estrutural subjacente, e a prevalência das arritmias aumenta com a gravidade da doença cardíaca. As arritmias ventriculares são responsáveis por mais de 150 mil das 350 mil mortes súbitas (Capítulo 63) que ocorrem anualmente nos Estados Unidos, sendo responsáveis por, aproximadamente, 13% de toda a mortalidade. A FV decorrente de isquemia miocárdica aguda (Capítulo 73) no contexto de doença arterial coronariana é a causa mais comum. A incidência anual de FV fora do hospital é de aproximadamente 8 por 100 mil. Um registro do ECG de 24 horas pode demonstrar extrassístoles ventriculares e TV não sustentada em mais da metade dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada (Capítulo 59). Na população com insuficiência cardíaca, TV sustentada ou FV ocorrem em aproximadamente 2% dos pacientes ao ano, sendo menos frequente quando a fração de ejeção é superior a 30%, mas a taxa dobra para pacientes com disfunção ventricular mais grave.

Fisiopatologia

A arritmia ventricular pode ser causada por automatismo ou reentrada. As fibras de Purkinje têm a capacidade de um automatismo espontâneo que aparece normalmente com frequências inferiores a 50 batimentos por minuto. O automatismo anormal ocorre em miócitos ventriculares ou fibras de Purkinje parcialmente despolarizados. O automatismo deflagrado resulta das pós-despolarizações, que podem ser precoces ou tardias em relação ao término da repolarização ventricular. As pós-despolarizações tardias, que são as despolarizações da membrana que têm início após o término da repolarização (p. ex., geralmente após o término da onda T no ECG), podem ocorrer quando a sobrecarga de cálcio intracelular aumenta a atividade do canal sódio-cálcio,

produzindo, desse modo, uma corrente despolarizante de sódio dirigida para o espaço intracelular. Esse mecanismo é implicado nas arritmias ventriculares observadas na intoxicação digitálica, TV polimórfica catecolaminérgica familiar e algumas arritmias idiopáticas do trato de saída ventricular direito. A estimulação rápida e o estímulo β-adrenérgico promovem as pós-despolarizações tardias, de modo que essas arritmias são frequentemente induzidas por exercício. As pós-despolarizações precoces ocorrem antes do término da repolarização (antes do término da onda T ao ECG), pois um período prolongado de repolarização permite a recuperação dos canais iônicos antes do final da repolarização. As pós-despolarizações precoces estão envolvidas na gênese da TV polimórfica associada ao prolongamento do intervalo QT nas síndromes do QT longo e, possivelmente, durante a isquemia miocárdica.

A reentrada em regiões de cicatriz no miocárdio é a causa mais comum de TV sustentada associada a doença cardíaca estrutural. A cicatriz contém áreas de tecido fibroso, bem como feixes de miócitos que podem criar canais para a propagação através da cicatriz. A separação dos feixes de miócitos por tecido fibroso e o desacoplamento de feixes adjacentes levam à condução lenta através dessas regiões, promovendo, desse modo, sua reentrada (Fig. 65-1).

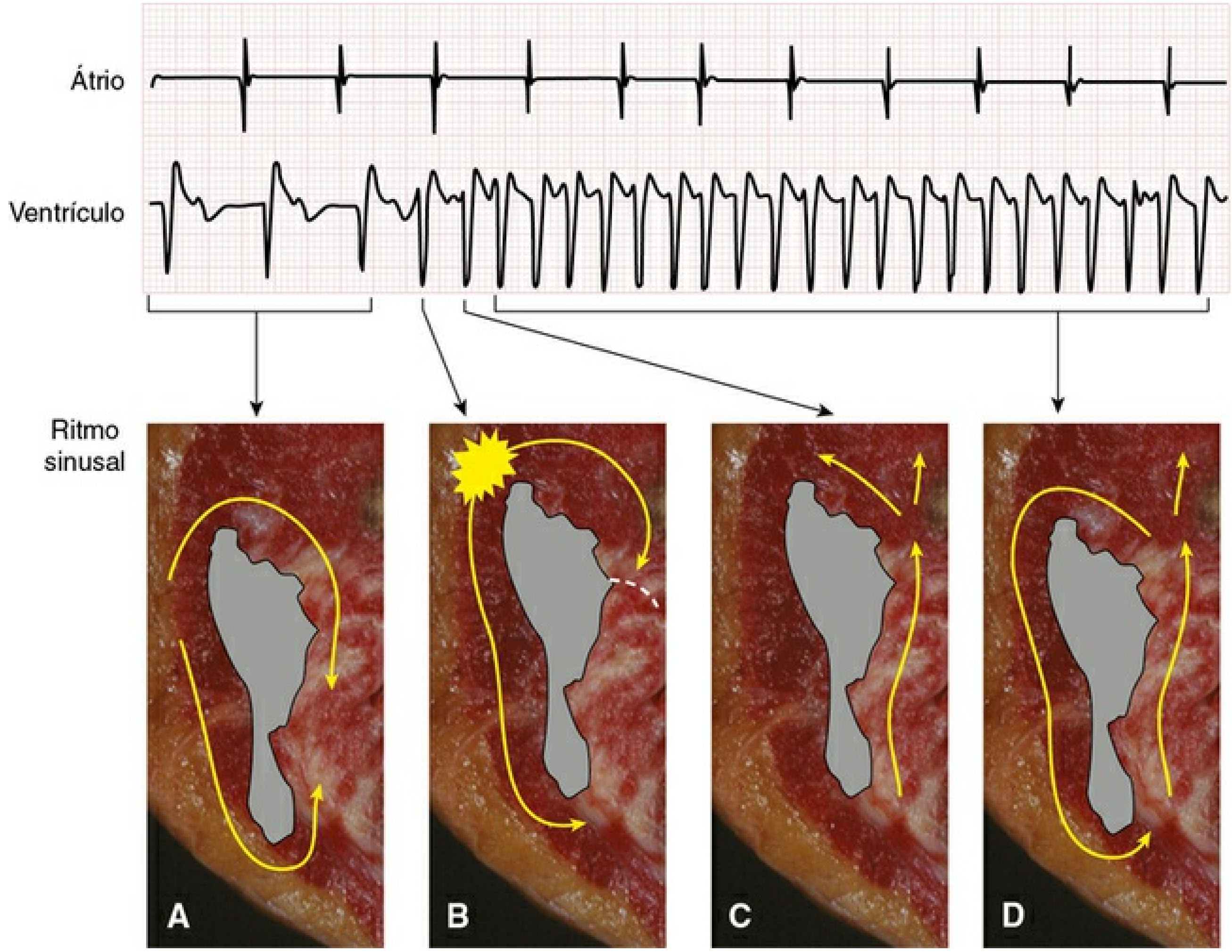

FIGURA 65-1 Início de reentrada relacionada com a cicatriz.
No *topo*, estão os eletrogramas registrados por um cardioversor-desfibrilador implantado. O *traçado superior* é um eletrograma atrial. O *traçado inferior* é o eletrograma registrado do eletrodo no ápice ventricular direito. Três batimentos do ritmo sinusal são seguidos por uma extrassístole ventricular, que inicia a taquicardia ventricular. Os esquemas abaixo dos traçados ilustram um possível mecanismo de indução da reentrada relacionada com a cicatriz. Em cada painel, uma seção transversal pelo miocárdio inclui uma região da cicatriz (*regiões branca e cinza*) que contém feixes de miócitos sobreviventes. Uma região densa da fibrose (*região cinza sólida*) provoca um bloqueio que cria um canal para condução ao longo do lado direito da região da fibrose. **A**, Durante o ritmo sinusal, as frentes de onda (*setas amarelas*) entram no canal de ambos os lados e colidem lá dentro, prevenindo, assim, a reentrada. **B**, Um batimento prematuro (*estrela*) produz uma frente de onda que alcança a extremidade superior do canal e a encontra refratária, ocasionando um bloqueio unidirecional (*linha branca tracejada*). A frente de onda que alcança a extremidade inferior do canal entra nele. **C**, A condução pelo canal é lenta, permitindo a recuperação da região bloqueada. A frente de onda surge da saída desse canal, onde produz o primeiro batimento da taquicardia ventricular. **D**, Circuito de reentrada completo.

A reentrada também pode ocorrer na ausência de uma anormalidade estrutural fixa no tecido. A reentrada em onda espiral é uma dessas formações que podem ser provocadas no tecido normal por estimulação elétrica (Fig. 65-2). O eixo da onda espiral pode vagar por meio de tecido, alterando, assim, a sequência da ativação ventricular e produzindo TV polimórfica (ver adiante). Alternativamente, a onda espiral pode ancorar-se nas descontinuidades anatômicas para produzir uma ativação ventricular de batimento constante. As ondas espirais que encontram o tecido refratário pode quebrar-se em ondas-filhas e degenerar para FV.

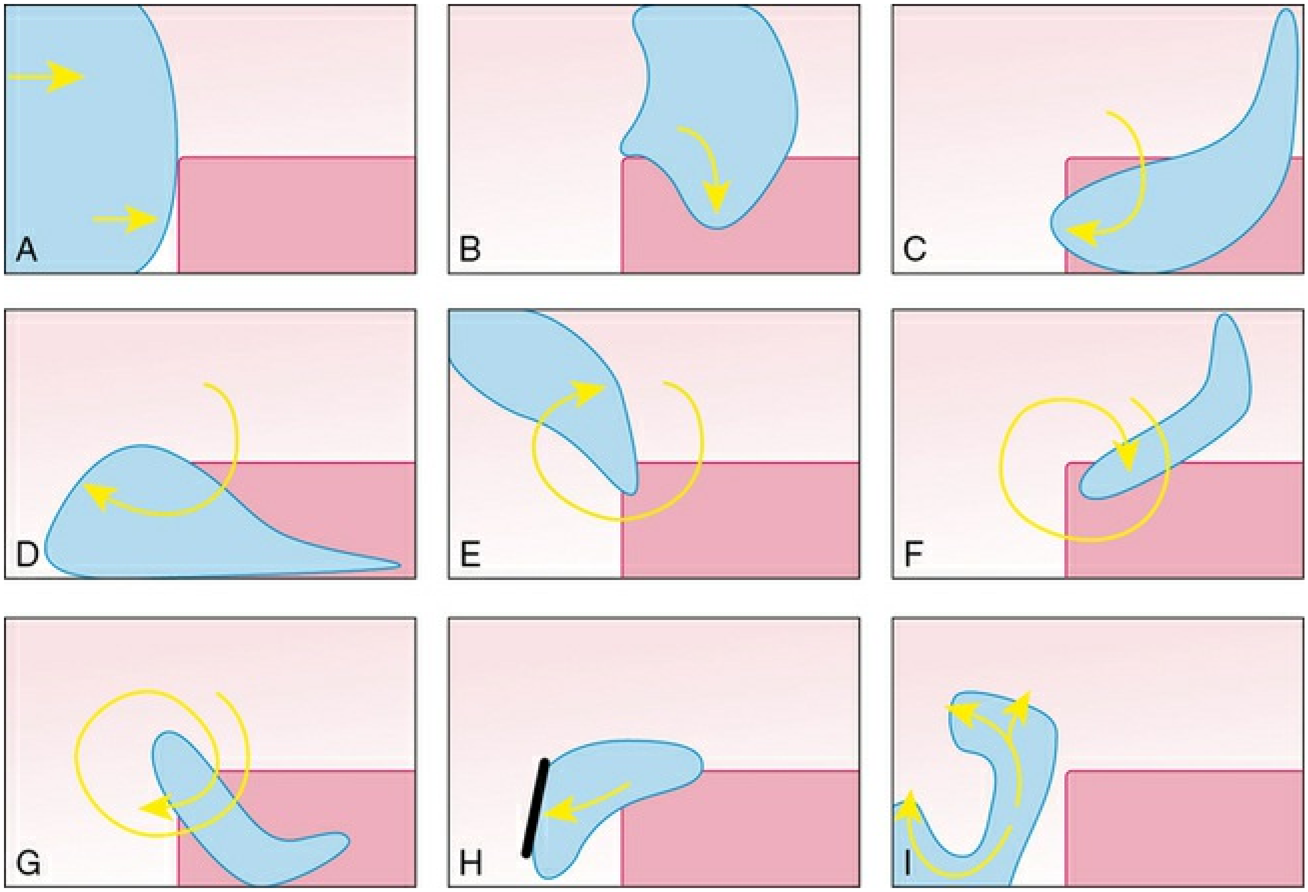

FIGURA 65-2 Reentrada em onda espiral.
A área *azul* representa uma onda de ativação da despolarização. **A**, Uma frente de onda se propaga da esquerda para a direita e encontra uma região de tecido com recuperação incompleta (*região vermelho-escuro*). **B**, A frente de onda se propaga ao longo da margem do tecido refratário até que alcance o tecido recuperado e se propague para baixo (**C**). **D** a **G,** A frente de onda continua reentrando e estabelecendo um circuito que continua em espiral pelo tecido (*seta amarela*). **H**, A onda espiral encontra uma região de bloqueio (*linha preta*), que divide a frente de onda (**I**). Múltiplas frentes de onda potenciais podem ser geradas, levando, assim, à fibrilação.

Manifestações clínicas e diagnósticos

As arritmias ventriculares podem apresentar-se assintomáticas e ser detectadas por um pulso irregular, em um ECG de rotina, no monitoramento de rotina intra-hospitalar, ou em um teste ergométrico. As arritmias ventriculares também podem apresentar-se sintomaticamente com palpitações (Caps. 50 e 62), tonturas, intolerância a exercício, síncope (Caps. 50 e 62) ou parada cardíaca (Capítulo 63). O diagnóstico deve ser confirmado com um ECG. Os indivíduos geralmente têm uma variação a cada hora, diariamente, na frequência das arritmias ventriculares, de modo que o monitoramento ambulatorial é útil para registrar o ritmo cardíaco no momento dos sintomas (Capítulo 62), quando a arritmia não está presente ao ECG de repouso. O teste ergométrico deve ser considerado em pacientes com sintomas induzidos pelo exercício.

Tipos de arritmias ventriculares

Um batimento isolado é referido como uma extrassístole ventricular (Fig. 65-3). Dois batimentos consecutivos são os *pares ventriculares.* Três ou mais batimentos consecutivos com uma frequência superior a 100 batimentos por minuto são *TVs* (consulte a Fig. 65-3B

e C). Três ou mais batimentos consecutivos com frequências menores são designadas como *ritmos idioventriculares.* A TV que termina espontaneamente dentro de 30 segundos é *não sustentada* (consulte a Fig. 65-3B), enquanto a *TV sustentada* persiste por um período superior a 30 segundos.

FIGURA 65-3 Arritmias ventriculares.
A, Extrassístoles ventriculares multifocais. **B**, Taquicardia ventricular monomórfica não sustentada. Observe as ondas P dissociadas indicadas pelas *setas*. **C**, Taquicardia ventricular monomórfica sustentada. As ondas P dissociadas são indicadas pelas *setas*.

A morfologia do QRS durante a arritmia é determinada pela sequência de ativação ventricular. A condução através do miocárdio ventricular é mais lenta do que a ativação dos ventrículos sobre o sistema de Purkinje, de modo que o complexo QRS será largo, tipicamente superior a 0,12 segundo. Quando a TV é causada por ativação repetitiva do mesmo local, os complexos QRS são os mesmos de batimento para batimento, e a TV é monomórfica (consulte a Fig. 65-3B e C). Uma sequência de ativação continuamente modificada produz uma TV polimórfica com mudança na morfologia do QRS (Fig. 65-4A). A FV tem uma ativação irregular contínua sem complexos QRS bem-definidos (consulte a Fig. 65-4D). Embora, em geral, a doença cardíaca estrutural subjacente esteja presente, essas arritmias não necessitam de um substrato estrutural fixo.

FIGURA 65-4 **A**, Taquicardia ventricular polimórfica associada a prolongamento do QT. Ritmo sinusal, com um par de extrassístoles ventriculares, é seguido por um batimento sinusal e, em seguida, por uma taquicardia ventricular polimórfica. O intervalo QT dos batimentos sinusais é acentuadamente prolongado, excedendo 0,56 segundo. **B**, Taquicardia ventricular sinusoidal rápida, com uma frequência aproximada de 250 batimentos/minuto. **C**, Taquicardia ventricular sinusoidal decorrente de hipercalemia. A frequência é inferior a 150 batimentos/minuto, porém a duração QRS excede 200 ms criando, assim, uma aparência sinusoidal. **D**, Fibrilação ventricular.

A morfologia do QRS de um batimento individual é determinada, em grande parte, pelo local da ativação ventricular inicial. As arritmias que têm origem no ventrículo direito ou no septo resultam na ativação tardia de grande parte do ventrículo esquerdo, produzindo, assim, uma onda S proeminente em V_1, referida como uma *configuração de bloqueio de ramo esquerdo* (Fig. 65-5). As arritmias que se originam da parede livre do ventrículo esquerdo têm importante deflexão positiva em V_1, produzindo, desse modo, uma morfologia do bloqueio de ramo direito (Fig. 65-6). O eixo do QRS também é útil. Um eixo no plano frontal direcionado inferiormente, como indicado por ondas R dominantes nas derivações II, III e aFV, sugere ativação inicial da porção cranial do ventrículo, enquanto um eixo no plano frontal dirigido superiormente (ondas S dominantes em II, III e aFV) sugere ativação inicial da parede inferior.

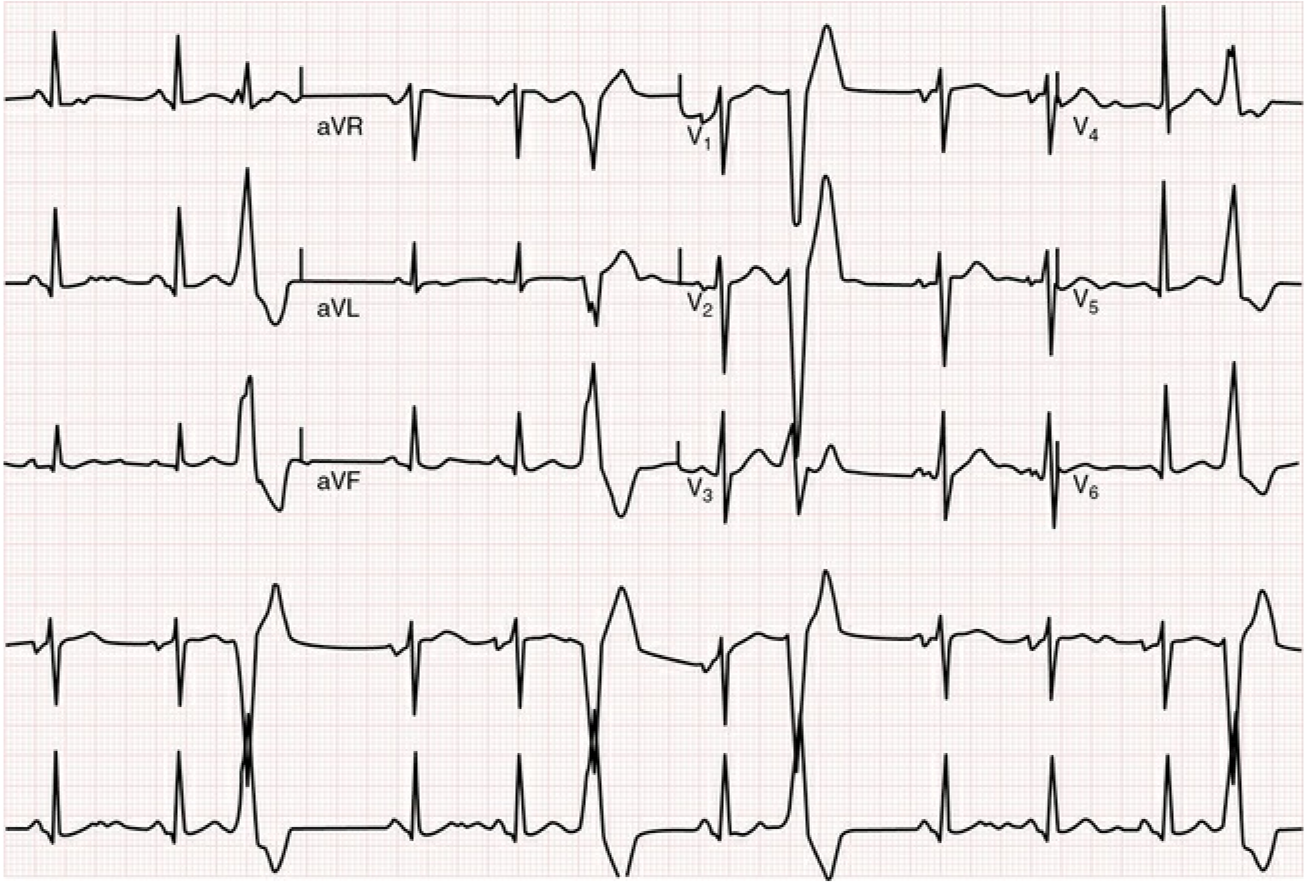

FIGURA 65-5 Eletrocardiograma de 12 derivações com tira de ritmo simultânea de 2 derivações (V_2 e V_5), mostrando extrassístoles ventriculares que se originam no trato de saída ventricular direito.

O ritmo sinusal e as extrassístoles ventriculares estão presentes. As extrassístoles ventriculares têm a mesma morfologia, mais visíveis nas duas derivações contínuas inferiores, com uma configuração de bloqueio de ramo esquerdo em V_1, consistente com uma origem no ventrículo direito ou septo. O eixo do plano frontal é inferior, indicando despolarização inicial do aspecto cranial do ventrículo.

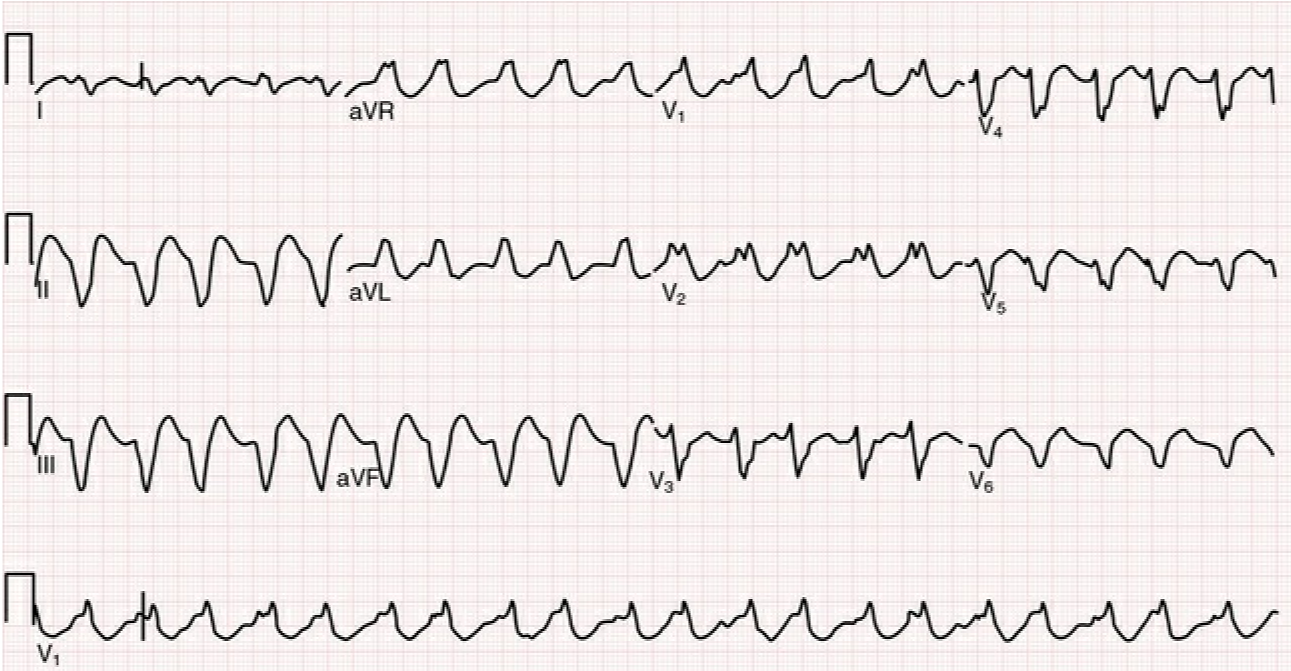

FIGURA 65-6 Taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TV), originária de uma região de infarto ventricular esquerdo inferior.
A TV tem configuração de bloqueio de ramo direito em V_1, consistente com uma origem no ventrículo esquerdo. O eixo do plano frontal é superior, consistente com uma despolarização inicial da parede inferior do ventrículo esquerdo.

A TV monomórfica muito rápida tem aparência sinusoidal, também chamada de *flutter ventricular*, porque não é possível distinguir o complexo QRS da onda T (consulte a Fig. 65-4B). As TVs sinusoidais relativamente lentas têm um QRS amplo indicativo de condução ventricular mais lenta (consulte a Fig. 65-4C). Hipercalemia, bloqueio medicamentoso excessivo dos canais de sódio (p. ex., flecainida, propafenona ou antidepressivos tricíclicos) e isquemia miocárdica global grave são as causas mais frequentes dessa condição.

Extrassístoles ventriculares e taquicardia ventricular não sustentada

As EVs podem ocorrer em função de automatismo exacerbado ou reentrada. As EVs que apresentam a mesma morfologia do QRS, indicando que têm a mesma origem, são unifocais (consulte a Fig. 65-5). As EVs de mais de um foco dão origem a diferentes morfologias de QRS e são conhecidas como extrassístoles ventriculares *multifocais* (consulte a Fig. 65-3A).

Durante isquemia miocárdica ou em associação com outra doença cardíaca, as EVs podem ser um precursor de TV sustentada ou FV. Quando encontrada no curso de uma enfermidade aguda ou como um novo achado, a possibilidade de isquemia miocárdica e outros fatores agravantes (Tabela 65-1) deve ser considerada, e a avaliação para doença cardíaca subjacente é justificada.

Três ou mais batimentos ventriculares consecutivos com frequência superior a 100 batimentos por minuto e que se interrompem espontaneamente são classificados como TV não sustentada (consulte a Fig. 65-3B). Em pacientes com doença cardíaca, a TV não

sustentada é associada a doença mais grave e mortalidade aumentada. No entanto, a supressão da TV não sustentada com medicamentos antiarrítmicos não melhora a sobrevida. Em pacientes ambulatoriais, a TV não sustentada geralmente é monomórfica, com frequências inferiores a 200 batimentos por minuto e duração inferior a oito batimentos. A TV não sustentada, que é rápida, polimórfica ou com um primeiro batimento que ocorre antes do pico de onda T ("acoplamento curto") (consulte a Fig. 65-4A) é incomum e justifica a avaliação cuidadosa para causas de TV sustentada e doenças associadas a alto risco de morte súbita (Tabela 65-3).

As EVs e a TV não sustentada idiopáticas ocorrem na ausência de doença cardíaca estrutural ou genética. Com mais frequência, essas EVs têm origem no trato de saída do ventrículo direito e apresentam uma morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, com um eixo inferior no plano frontal (consulte a Fig. 65-5). Locais menos comuns de origem são os músculos papilares do ventrículo esquerdo, o anel da valva aórtica e mitral, e o sistema de Purkinje.

Uma vez que se estabelece o diagnóstico, uma avaliação mais aprofundada determina a possível presença e gravidade de doença cardíaca subjacente. Um histórico familiar de morte súbita deve desencadear avaliação para síndromes genéticas associadas à morte súbita, incluindo cardiomiopatia (Capítulo 60), síndrome do QT longo (ver adiante) e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (Capítulo 60). Qualquer anormalidade no ECG de 12 derivações exige avaliação mais aprofundada. Anormalidades de repolarização são vistas em uma série de síndromes genéticas associadas à morte súbita, incluindo síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e cardiomiopatia hipertrófica (Capítulo 60). Muitas vezes, faz-se necessário realizar ecocardiograma (Capítulo 55), a fim de avaliar função ventricular, anormalidades da motilidade parietal e doença cardíaca valvar. Imagem por ressonância magnética também é útil para esse propósito e para a eventual detecção de cicatriz ventricular, que é o substrato para a TV sustentada. O teste ergométrico deve ser realizado em pacientes que apresentam sintomas durante a prática de exercícios e para aqueles que apresentam risco elevado de doença arterial coronariana.

Tratamento

Taquicardia Ventricular Idiopática

Para EVs idiopáticas e TV não sustentada na ausência de doença cardíaca subjacente, nenhuma terapia específica se faz necessária, a menos que o paciente apresente sintomas ou evidências de que a ectopia é ventricular e causa da função ventricular deprimida. Muitas vezes, a garantia de que a arritmia é benigna se mostra suficiente para o paciente conseguir lidar com os sintomas, que, em geral, aumentam e diminuem em frequência durante anos. Evitar estimulantes, como, por exemplo, cafeína, é útil em alguns pacientes. Se os sintomas exigirem tratamento, os bloqueadores β-adrenérgicos e os bloqueadores do canal de cálcio não diidropirínicos podem ser úteis (consulte a Tabela 64-7, no Capítulo 64). A supressão com

medicamentos antiarrítmicos mais potentes pode ser eficaz, mas exige consideração cuidadosa dos riscos. A ablação por cateter pode ser considerada, particularmente se as EVs unifocais estiverem causando sintomas significativos ou contribuindo para a depressão da função ventricular, mas o benefício potencial deve ser cuidadosamente balanceado com os riscos do procedimento (Capítulo 66).

Para as EVs e a TV não sustentada que têm impacto sobre a qualidade de vida ou são extremamente frequentes, de forma que possam estar contribuindo para a disfunção ventricular, deve-se considerar a terapia crônica com bloqueadores β-adrenérgicos (Tabela 64-7). Amiodarona e ablação por cateter podem ser consideradas se os bloqueadores β-adrenérgicos forem ineficientes (ver adiante).

Síndromes Coronarianas Agudas

Durante e após o infarto agudo do miocárdio (IAM) (Capítulo 73), as EVs e a TV não sustentada são comuns e podem representar uma manifestação precoce de isquemia precursora de FV. O tratamento com bloqueadores β-adrenérgicos e a correção da hipopotassemia e da hipomagnesemia reduzem o risco de FV. A administração de rotina de lidocaína não reduz a mortalidade.

Após a recuperação de IAM, EVs frequentes (tipicamente, mais de 10 EVs por hora), as EVs repetitivas com pares e a TV não sustentada são marcadores de função ventricular diminuída e aumento da mortalidade, mas a supressão das arritmias com terapia antiarrítmica não melhora a sobrevida e não é recomendada. Para os sobreviventes de IAM, um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) reduz a mortalidade em certos grupos de alto risco: pacientes que sobreviveram por mais de 40 dias após o IAM e têm uma fração de ejeção ventricular esquerda de 30% ou menos ou aqueles com uma fração de ejeção inferior a 35% e têm insuficiência cardíaca sintomática (classe funcional II ou III); e os pacientes que, mais de 5 dias após o IAM, apresentam fração de ejeção ventricular esquerda diminuída, TV não sustentada e TV sustentada ou VF induzidas no estudo eletrofisiológico.[1] Os CDIs não reduzem a mortalidade quando sào rotineiramente implantados logo após IAM recente ou em pacientes após cirurgia de revascularização miocárdica.[2]

Função Ventricular Deprimida e Insuficiência Cardíaca

As extrassístoles ventriculares e a TV não sustentada são comuns em pacientes com depressão da função ventricular e insuficiência cardíaca. Nesses casos, representam marcadores de gravidade e de aumento da mortalidade. A supressão das EVs com terapia antiarrítmica não melhora a sobrevida e não é rotineiramente necessária. Por exemplo, em pacientes com IAM anterior e redução da fração de ejeção ventricular esquerda, a terapia crônica com medicamentos antiarrítmicos bloqueadores dos canais de sódio, flecainida ou moricizina, aumenta a mortalidade, apesar da supressão da ectopia ventricular, aparentemente por causa de seus efeitos pró-arrítmicos e inotrópicos negativos. Portanto, os medicamentos antiarrítmicos cuja ação principal é o bloqueio dos canais de sódio cardíacos (flecainida, propafenona, mexiletina, quinidina, disopiramida) devem ser evitados em pacientes com doença cardíaca

estrutural. A terapia com dofetilida (consulte a Tabela 64-7, no Capítulo 64), que bloqueia a corrente repolarizante IKr, não melhora a sobrevida. Em pacientes com insuficiência cardíaca e depressão da função ventricular esquerda, a amiodarona suprime a ectopia ventricular e reduz a morte súbita, mas parece não melhorar a sobrevida,[3,4] enquanto o implante do CDI reduz a mortalidade em 20%, de 36% para 29%, em cinco anos.[4]

Outras Doenças Cardíacas

A ectopia ventricular está associada ao aumento da mortalidade em pacientes com *cardiomiopatia hipertrófica* (Capítulo 60) ou com *doença cardíaca congênita* (Capítulo 69) associada à disfunção ventricular direita ou esquerda. Nesses pacientes, o tratamento é semelhante ao recomendado naqueles com disfunção ventricular. Supressão farmacológica da arritmia não melhora a mortalidade, e os CDIs são necessários no caso de pacientes de alto risco.

Disfunção Ventricular Induzida por Extrassístoles Ventriculares

A ectopia ventricular muito frequente pode deprimir a função ventricular, provavelmente por um mecanismo semelhante àquele por meio do qual qualquer taquicardia crônica provoca cardiomiopatia induzida por taquicardia. As EVs raramente contribuem para depressão da função ventricular, a não ser que sejam responsáveis por mais de 10% dos batimentos. As EVs que causam depressão ventricular são tipicamente unifocais, mas, com mais frequência, têm origem nos músculos papilares ventriculares esquerdos ou nas regiões do trato de saída. É difícil distinguir a disfunção ventricular induzida por EV de uma forma de cardiomiopatia que provoca disfunção ventricular independente da arritmia ventricular e, muitas vezes, isso pode ser feito apenas retrospectivamente, ao se observar melhora da função ventricular após a arritmia ser suprimida com amiodarona ou por ablação com cateter.

Ritmos idioventriculares

Três ou mais batimentos ventriculares com uma frequência inferior a 100 batimentos/minuto é um *ritmo idioventricular*. O automatismo é o mecanismo provável. Os ritmos ventriculares idioventriculares são comuns no IAM (Capítulo 73), quando, ocasionalmente, a terapia com atropina pode ser indicada, e são vistos como um ritmo de escape em períodos de bradicardia. Esse ritmo é mais comum em pacientes com cardiomiopatias ou apneia do sono, e também pode ser idiopático, geralmente surgindo quando a frequência do nó sinusal diminui durante o sono. A terapia visa à correção da bradicardia e de outras causas subjacentes (Capítulo 64).

Taquicardia ventricular monomórfica sustentada

Manifestações clínicas

A TV monomórfica sustentada se apresenta como uma taquicardia de QRS largo. As apresentações incluem palpitações, dispneia, tonteira, síncope (Caps. 50 e 62), parada cardíaca e morte súbita (Capítulo 63). Durante a parada cardíaca, a TV geralmente se deteriora para FV, que pode ser o ritmo cardíaco inicial. A doença cardíaca estrutural com cicatriz ventricular que permite a reentrada é a causa mais comum. Cicatriz pode ser decorrente de IAM prévio (Capítulo 73), cardiomiopatias (Capítulo 60), sarcoidose (Capítulo 95) e cirurgia ventricular, como correção de tetralogia de Fallot (Capítulo 69). Com menos frequência, a TV está relacionada com a reentrada ou com o automatismo em um sistema de Purkinje doente. A TV idiopática ocorre na ausência de doença cardíaca estrutural. O tratamento é determinado pela doença cardíaca subjacente e também pela frequência e gravidade dos sintomas.

Diagnóstico

Todos os pacientes com TV monomórfica devem ser avaliados quanto a possível doença cardíaca subjacente. Quando a função ventricular esquerda estiver deprimida ou houver evidência de doença do miocárdio, a reentrada relacionada com a cicatriz é o diagnóstico mais provável. As cicatrizes são sugeridas por ondas Q patológicas ao ECG (consulte a Fig. 73-1, no Capítulo 73), anormalidades segmentares de contração da parede ventricular direita ou esquerda ao ecocardiograma (Fig. 65-7) ou cintilografia e áreas de realce tardio do gadolínio durante ressonância magnética (consulte a Fig. 65-7). Tipicamente, os pacientes que apresentam TV sustentada associada a uma doença arterial coronariana possuem IAMs grandes e podem apresentar, anos após, infarto agudo com um ventrículo remodelado e função ventricular esquerda acentuadamente deprimida.

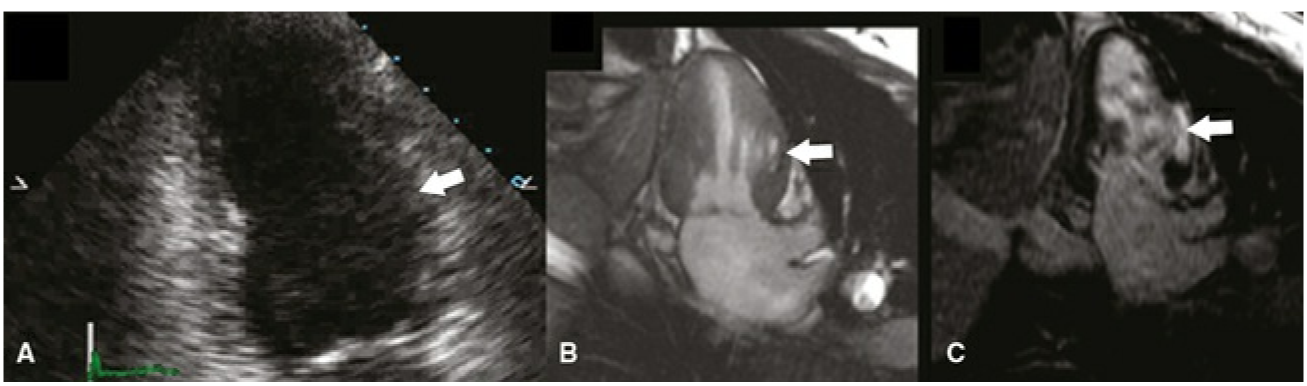

FIGURA 65-7 Imagens de um paciente com uma área de cicatriz na parede ventricular esquerda anterior.
A, A ecocardiografia mostra uma região da acinesia (*seta*). **B**, A ressonância magnética cardíaca mostra a mesma área de acinesia (*seta*). **C**, A ressonância magnética após a administração de gadolínio mostra uma região de realce tardio (*seta*), compatível com cicatriz.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento inicial deve ser realizado de acordo com as diretrizes para suporte avançado de vida em cardiologia (ACLS) (Caps. 7 e 63). Após a restauração do ritmo sinusal, é necessário proceder a hospitalização e avaliação, a fim de definir a doença

cardíaca subjacente. A TV monomórfica sustentada deve ser distinguida da taquicardia supraventricular com aberrância (Capítulo 64) para orientar a terapia subsequente. A presença de dissociação AV é o marcador mais confiável para a TV (consulte a Fig. 65-3C), mas pode ser difícil definir as ondas P, e a condução 1:1 do ventrículo para o átrio ocorre em algumas TVs, de modo que uma relação 1:1 entre as ondas P e o QRS não exclui diagnóstico de TV. Foi descrita uma série de critérios morfológicos do QRS para distinguir a TV da taquicardia supraventricular com aberrância (Tabela 65-2), mas são menos confiáveis em pacientes com doença cardíaca grave. A presença de doença cardíaca estrutural subjacente, particularmente um histórico de IM prévio, favorece o diagnóstico de TV, em vez da taquicardia supraventricular com aberrância. Algumas vezes, o estudo eletrofisiológico (Capítulo 62) se faz necessário para um diagnóstico definitivo.

Tabela 65-2

Distinguindo a taquicardia ventricular da taquicardia supraventricular com condução aberrante

TAQUICARDIA VENTRICULAR	TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR
Dissociação AV aVR: R inicial > S ou r ou q iniciais > 40 ms V_1 a V_6: ausência rs V_1 a V_6: início do R ao S > 100 ms em qualquer derivação V_6: QS ou QR	Morfologia do QRS semelhante ao bloqueio de ramo presente em ritmo sinusal V_1: rsR′

Após a restauração do ritmo sinusal, a avaliação dos biomarcadores cardíacos para evidências de IAM (Capítulo 72) é adequada, mas o IAM raramente é a causa de TV monomórfica sustentada, e as elevações na troponina ou CK-MB são mais provavelmente indicativas de que o IAM é secundário à hipotensão e à isquemia ocasionadas pela TV. Mesmo quando há evidência de IAM, uma cicatriz preexistente de IAM deve ser vista como a causa da TV. A reentrada relacionada com a cicatriz não depende de isquemia miocárdica aguda recorrente, de modo que a revascularização coronariana não pode ser considerada profilaxia eficaz para prevenção de TV recorrente, mesmo quando é apropriada em outros casos (Capítulo 74).

As cicatrizes fornecem um substrato durável para a TV sustentada, e até 70% dos pacientes têm recorrência da arritmia no prazo de dois anos. A maioria dos pacientes com TV monomórfica sustentada apresenta depressão da função ventricular, que é um fator de risco para morte súbita. Os CDIs reduzem a mortalidade anual de 12,3% para 8,8% e reduzem as mortes arrítmicas em 50% nos pacientes com TV sustentada hemodinamicamente instável ou com um histórico de parada cardíaca, em comparação com a terapia farmacológica.[5] Em geral, são necessários em tais pacientes, desde que haja uma expectativa razoável de sobrevida com capacidade funcional aceitável para o ano após a recuperação do episódio de TV. A terapia crônica com amiodarona pode ser considerada para pacientes que não são candidatos ou que não aceitam a colocação de

um CDI. Os pacientes com TV sintomática frequente necessitam de terapia antiarrítmica ou ablação por cateter[5,6] para reduzir as recorrências.

Após o implante de CDI, os pacientes permanecem em risco para insuficiência cardíaca, eventos isquêmicos recorrentes e TV recorrente, com uma mortalidade em cinco anos que excede 30%. É necessário ter atenção a terapias com benefício de sobrevida, incluindo agentes bloqueadores β-adrenérgicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e estatinas (Capítulo 73).

Cardiomiopatia Dilatada não Isquêmica

A TV monomórfica sustentada associada a cardiomiopatia geralmente ocorre em função das áreas de cicatriz ventricular. Muitas vezes, a etiologia da cicatriz é obscura, mas a fibrose progressiva é uma causa potencial. Na ressonância nuclear magnética, as cicatrizes são detectáveis como áreas de realce tardio do gadolínio e são mais frequentemente intramurais ou subepicárdicas em comparação com aquelas em pacientes com IAM prévio. Frequentemente, as cicatrizes que causam TV se situam nas adjacências do anel valvular e podem ocorrer em qualquer um dos ventrículos. Qualquer processo cardiomiopático pode causar cicatrizes e TV; a sarcoidose cardíaca (Caps. 60 e 95) e a doença de Chagas (Capítulo 355) estão particularmente associadas à TV monomórfica. Em geral, o CDI é necessário.[7] Os medicamentos antiarrítmicos e a ablação por cateter são utilizados para controlar os episódios recorrentes em pacientes com CDI.

Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) (Capítulo 60) é um distúrbio genético raro, com prevalência estimada de 1 em cada 5 mil. Os pacientes, tipicamente entre a segunda e a quinta décadas de vida, apresentam palpitações, síncope ou parada cardíaca devido à TV monomórfica sustentada, embora também possa ocorrer TV polimórfica. A maioria dos casos é provocada por mutações genéticas envolvendo proteínas desmossomais, incluindo placoglobina, placofilina-2, desmina, desmocolina e desmogleína-2. A herança é autossômica dominante com penetrância incompleta. Fibrose e substituição fibrogordurosa do miocárdio ventricular direito, e, com menos frequência, do ventrículo esquerdo, fornecem o substrato para a TV reentrante, que, em geral, tem uma configuração de bloqueio de ramo esquerdo, compatível com origem ventricular direita.

A ECG do ritmo sinusal sugere a doença em mais de 90% dos pacientes, mais frequentemente mostrando inversões de onda T em V_1 a V_3 (Fig. 65-8C). A ativação tardia do ventrículo direito pode causar um QRS alargado (≥ 110 ms) nas derivações precordiais direitas e uma ativação inicial lenta da onda S naquelas derivações. O imageamento cardíaco pode mostrar aumento ventricular direito ou áreas de movimento anormal, ou revelar áreas de cicatriz em imagens de ressonância magnética com gadolínio. A distinção com TV idiopática do trato de saída ventricular direito pode ser difícil.

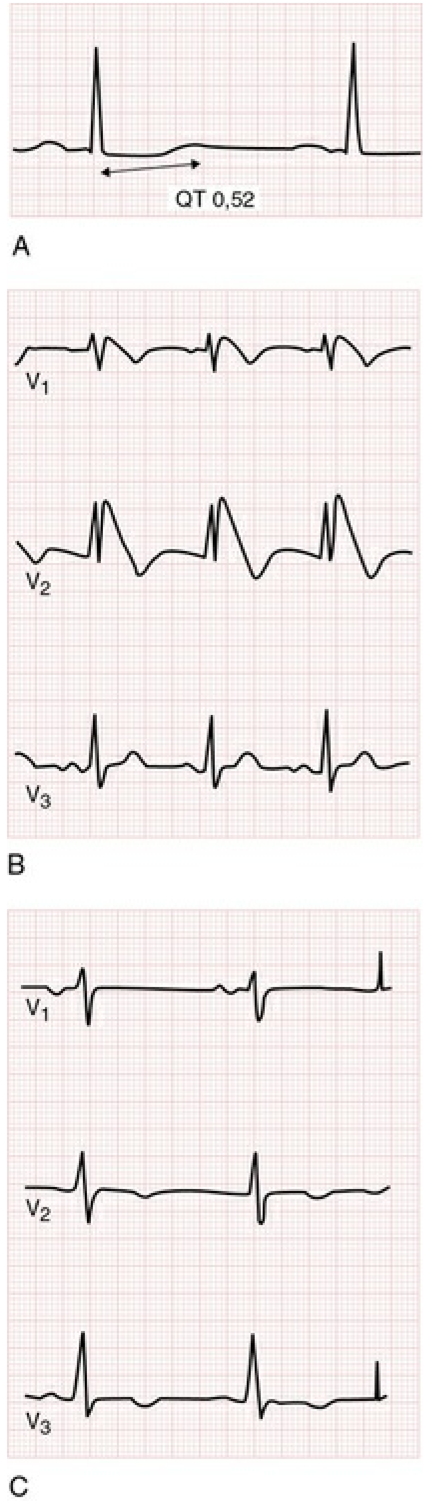

FIGURA 65-8 Achados ao eletrocardiograma em ritmo sinusal em três síndromes genéticas de morte súbita.
A, Prolongamento do QT durante o ritmo sinusal em um paciente com síndrome do QT longo. **B**, Elevação ST em V_1 e V_2, em um paciente com síndrome de Brugada. **C**, Inversão da onda T de V_1-V_3 em um paciente com displasia arritmogênica do ventrículo direito.

Em geral, a função ventricular esquerda é preservada, a insuficiência cardíaca é rara e pode-se prever sobrevida até idade avançada, desde que a TV possa ser controlada. Rotineiramente, recomenda-se um CDI. Quando a TV é induzida por exercício, pode responder a bloqueadores β-adrenérgicos e proibição de exercícios. Sotalol, amiodarona e ablação por cateter têm sido usados para reduzir as recorrências.

Tetralogia de Fallot

A taquicardia ventricular ocorre em aproximadamente 3% a 14% dos pacientes tardiamente após o reparo da tetralogia de Fallot (Capítulo 69) e contribuem para um risco de morte súbita de 2% por década. Os fatores associados ao risco de TV incluem idade maior que 5 anos na reparação, ectopia ventricular frequente, TV induzida no estudo eletrofisiológico, hemodinâmica ventricular direita anormal e duração do QRS em ritmo sinusal superior a 180 ms. O CDI é necessário para os pacientes que apresentam um episódio espontâneo de TV, mas os critérios para CDI profilático em outros pacientes não foram estabelecidos.

Taquicardia Ventricular por Reentrada Ramo a Ramo

A reentrada através do sistema de Purkinje ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com TV monomórfica na presença de doença cardíaca estrutural. Tipicamente, o circuito de reentrada retrógrada retorna pelo ramo esquerdo (sentido retrógrado) e ativa o ramo direito no sentido anterógrado, produzindo, assim, uma TV que tem a configuração de bloqueio de ramo esquerdo. A ablação por catéter do ramo direito reverte a TV. Outras TVs relacionadas com a cicatriz estão frequentemente presentes e podem exigir terapia adicional.

Taquicardia ventricular monomórfica idiopática

Manifestações e diagnóstico clínico

Em geral, TV idiopática em pacientes sem doença cardíaca estrutural se apresenta com palpitações, tonteira e, ocasionalmente, síncope, muitas vezes provocada pela estimulação simpática durante exercício ou estresse emocional. A morfologia do QRS da arritmia sugere o diagnóstico (ver adiante). Em ritmo sinusal, o ECG é normal. O imageamento cardíaco mostra função ventricular normal e nenhuma evidência de cicatriz ventricular. Ocasionalmente, um paciente com doença cardíaca estrutural encontra-se com TV idiopática concomitante, não relacionada com uma doença estrutural. É rara a ocorrência de morte súbita.

Tratamento Rx

O tratamento é necessário para os sintomas ou quando arritmias frequentes ou incessantes deprimem a função ventricular. Os bloqueadores β-adrenérgicos são a terapia de primeira linha. Às vezes, bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (diltiazem e verapamil) são eficazes. A ablação por cateter é justificada para sintomas graves ou quando os β-bloqueadores e os bloqueadores do canal de cálcio não são eficazes ou não são desejados. A eficácia e os riscos da ablação por cateter variam de acordo com o local específico de origem da TV, sendo mais favoráveis para arritmias originadas no trato de saída ventricular direito.

As *TVs do trato de saída* originam-se de um foco, geralmente com características consistentes com automatismo deflagrado. A arritmia pode apresentar-se com TV sustentada, TV não sustentada ou EVs, frequentemente provocada por exercício ou estresse emocional. Os surtos repetidos de TV não sustentada, que podem ocorrer incessantemente, são conhecidos como TV monomórfica repetitiva e podem causar cardiomiopatia induzida por taquicardia com função ventricular deprimida, que se recupera após a supressão da arritmia.

A origem na via de saída ventricular direita, que é o local mais comum, dá origem a uma TV que tem configuração de bloqueio de ramo esquerdo em V_1 e um eixo que é direcionado inferiormente, com ondas R proeminentes nas derivações II, III, aFV (consulte a Fig. 65-5). A arritmia também pode surgir no trato de saída ventricular esquerdo ou nos feixes de miocárdio que se estendem ao longo da raiz aórtica. Deve-se suspeitar de origem ventricular esquerda quando a derivação V_1 ou V_2 tem ondas R proeminentes. Embora a morfologia típica de via de saída favoreça o diagnóstico de TV idiopática, as cardiomiopatias também podem causar EVs ou TV dessa região; nesses casos, o tratamento é idêntico para as arritmias em pacientes com doença cardíaca estrutural (ver anteriormente).

A *TV intrafascicular do ventrículo esquerdo ou sensível a verapamil* apresenta-se como TV sustentada que tem uma configuração do bloqueio de ramo direito. Muitas vezes, é induzida por exercício e ocorre com mais frequência em homens do que em mulheres. O mecanismo é a reentrada nas ramificações do septo do sistema Purkinje ventricular esquerdo ou em suas proximidades. A TV pode ser interrompida pela administração intravenosa de verapamil, embora a terapia crônica com verapamil oral nem sempre seja eficaz. Recomenda-se ablação por cateter se os bloqueadores β-adrenérgicos ou os bloqueadores dos canais de cálcio forem ineficazes ou não desejados.

Taquicardia ventricular polimórfica

Pode-se observar TV polimórfica sustentada (consulte a Fig. 65-4A) em qualquer forma de doença cardíaca estrutural. Entretanto, diferentemente da TV monomórfica sustentada, a TV polimórfica nem sempre indica uma anormalidade estrutural ou um foco de automatismo. A reentrada com múltiplas frentes de onda movimentou frentes de onda com diferentes movimentos, e a reentrada de onda em espiral (consulte a Fig. 65-2) e os múltiplos focos automáticos são mecanismos em potencial. Em geral, a TV polimórfica sustentada se degenera rapidamente para uma FV. As causas incluem IAM ou isquemia, hipertrofia ventricular e inúmeras mutações genéticas que afetam os canais iônicos cardíacos (Tabela 65-3).

Tabela 65-3

Taquicardia ventricular polimórfica

ETIOLOGIA	MECANISMO/CAUSAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Infarto agudo do miocárdio/isquemia	Reentrada na zona de transição isquêmica	TV degenerando para FV, maior risco durante a primeira hora do infarto Causa comum da morte súbita
Hipertrofia ventricular, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, miocardite	Possivelmente, fatores múltiplos contribuem (remodelamento de canal iônico, manuseio anormal de cálcio, isquemia)	Morte súbita
FV idiopática		EVs do sistema de Purkinje ou TSVD iniciando FV
TV idiopática com QT longo adquirido	Pós-despolarizações precoces Bradicardia Hipocalemia, hipomagnesemia, Hipocalcemia Medicamentos antiarrítmicos: disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, sotalol, amiodarona (raro) Medicamentos psicotrópicos: haloperidol, droperidol, fenotiazinas, pimozida, mesoridazina, antidepressivos tricíclicos Antibióticos: cloroquina, eritromicina, pentamidina, halofantrina, esparfloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol Outros medicamentos: arsênico, metadona, outros	*Torsades de pointes* provocando síncope ou parada cardíaca
SÍNDROMES GENÉTICAS ASSOCIADAS À MORTE SÚBITA		
Síndrome do QT longo congênito	Gene anormal e corrente iônica	Morte súbita ou síncope em função do *torsades de pointes*
SQTL-1	*KCNQ1* Iks	Eventos durante natação, exercício
SQTL-2	*KCNQ2* Ikr	Eventos com estímulos emocionais ou auditivos
SQTL-3	*SCN5A* Ina	Eventos no repouso e sono
Síndrome de QT Curto	Mutações afetando IKr, IKs, IK1	QTc < 320 ms
Síndrome de Brugada	Mutações *SCN5A* afetando o INa presente em, aproximadamente, 25% dos casos	Elevação do ponto J nas derivações V_1-V_3 Eventos à noite, durante febre
TV polimórfica catecolaminérgica	Mutações afetando o receptor de rianodina ou calsequestrina	Eventos durante exercício ou estresse emocional

SQTL = síndrome do QT longo; EV = extrassístoles ventriculares; TSVD = trato de saída ventricular direito; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular.

Infarto Agudo do Miocárdio e Isquemia

IAM ou isquemia são causas comuns de TV polimórfica e sempre devem ser considerados de imediato. Aproximadamente 10% dos pacientes com IAM desenvolvem

TV que se degenera para FV, relacionada com uma reentrada na zona de transição do infarto. O risco é maior na primeira hora do IAM. Após a ressuscitação (Capítulo 63), o tratamento é igual ao do IAM (Capítulo 73). Bloqueadores β-adrenérgicos, amiodarona intravenosa e correção da hipopotassemia e da hipomagnesemia são necessários. Os episódios repetidos de TV polimórfica sugerem isquemia persistente e demandam pronta avaliação quanto à reperfusão coronariana. Os episódios que ocorrem dentro das primeiras 48 horas após um IM não conferem necessariamente risco no longo prazo. Além disso, a terapia no longo prazo, em geral, não é necessária após a recuperação do IAM.

Síndrome de QT Longo Adquirida

O prolongamento do intervalo QT está associado à TV polimórfica, que, frequentemente, tem uma amplitude do QRS caracteristicamente crescente e decrescente (consulte a Fig. 65-4A) e é chamada de *torsades de pointes* (torção das pontas). Muitas vezes, a TV apresenta uma sequência inicial característica de EVs que induzem uma pausa, seguida por um batimento sinusal, que apresenta intervalo QT mais longo e interrupção da onda T pela EV, que é o primeiro batimento da TV polimórfica. Essa indução característica é chamada de *pausa dependente.* As causas de prolongamento do QT incluem anormalidades eletrolíticas, bradicardia crônica e um grande número de medicamentos que bloqueiam as correntes de potássio repolarizantes, notadamente os antiarrítmicos sotalol, dofetilida e ibutilida, como também inúmeros outros usados para doenças não cardíacas, incluindo eritromicina, pentamidina, haloperidol, fenotiazinas e metadona (consulte a Tabela 65-3). A suscetibilidade individual pode estar relacionada com polimorfismos genéticos ou mutações que influenciam a repolarização.

Os pacientes apresentam-se com pré-síncope, síncope ou parada cardíaca. Os episódios sustentados degeneram para FV, exigindo desfibrilação. As EVs e a TV não sustentada frequentemente precedem os episódios de TV sustentada. Pode haver prevenção de futuros episódios pela administração de 1 a 2 g de $MgSO_4$ via intravenosa. Se há bradicardia, a frequência cardíaca deve ser aumentada de maneira suficiente para suprimir as EVs, muitas vezes a 100 batimentos por minuto, com a estimulação temporária ou com a administração de isoproterenol (começando com 1 μg/minuto e titulando para a frequência cardíaca desejada, até 10 μg/minuto). Às vezes, é necessário proceder a uma estimulação rápida, associada à administração de $MgSO_4$ (1 a 2 g). Os fatores contribuintes potenciais devem ser corrigidos, incluindo a remoção de todos os medicamentos que prolongam o intervalo QT e a correção das anormalidades eletrolíticas. As interações medicamentosas que elevam os níveis do agente agressor são uma causa importante. Os pacientes que experimentam TV polimórfica induzida por prolongamento de QT devem ser considerados portadores de suscetibilidade à arritmia, e os medicamentos conhecidos para prolongar o intervalo QT são contraindicados.

Síndrome do QT Longo Congênita

A síndrome do QT longo congênita (SQTL) é causada por mutações que interferem na repolarização ventricular, prolongam o intervalo QT e predispõem à ocorrência de TV polimórfica. A síndrome é rara, com uma prevalência de aproximadamente 1 em cada 7 mil casos. As mutações mais frequentes, SQTL-1 e -2 (consulte a Tabela 65-3), causam anormalidades dos canais de potássio, mas também têm sido descritas mutações que afetam o canal de sódio (SQTL-3) e os canais de cálcio.

Os pacientes apresentam-se com síncope ou parada cardíaca, muitas vezes na infância. Na SQTL-1, os episódios tendem a ocorrer durante o esforço, especialmente a natação. Na SQTL-2, os estímulos auditivos súbitos ou o estresse emocional predispõem aos eventos. Os pacientes assintomáticos podem ser descobertos no curso de uma triagem familiar ou em um ECG de rotina. A penetrância é variável, de forma que o intervalo QT geralmente, mas nem sempre, é prolongado para mais de 0,44 segundo (consulte a Fig. 65-8A). A SQTL-1 responde bem à terapia crônica com bloqueadores β-adrenérgicos (p. ex., nadolol, 0,5 a 3,5 mg/kg por dia). Os CDIs são recomendados para pacientes com arritmias, apesar da terapia com bloqueadores β-adrenérgicos ou pacientes com características de doença de alto risco, incluindo QTc > 0,5 segundo. Os membros da família do probando devem ser submetidos à realização de um ECG. O tipo de SQTL identificada por teste genético pode ajudar na tomada de decisões de tratamento e triagem familiar, mas a utilidade clínica de correlações genótipo-fenótipo ainda está sendo definida. Ainda não foram identificadas todas as mutações, e a falha em se identificar uma mutação conhecida não exclui a síndrome.

Síndrome de Brugada e Outras Síndromes da Repolarização

Síndrome de Brugada é uma síndrome familiar rara, caracterizada ao ECG por mais de 0,2 mV de elevação do segmento ST com um segmento ST côncavo e uma onda T negativa em mais de uma derivação precordial anterior (V_1 a V_3) (consulte a Fig. 65-8B) e clinicamente por episódios de TV polimórfica que se apresentam como síncope ou parada cardíaca na ausência de doença cardíaca estrutural. A parada cardíaca pode ocorrer durante o sono ou ser provocada por doença febril. Os homens são acometidos com mais frequência que as mulheres. As mutações que envolvem os canais de sódio cardíaco são identificadas em aproximadamente 25% dos casos. Com frequência, é difícil a distinção entre pacientes portadores de elevação do segmento ST similar devido à hipertrofia ventricular esquerda, pericardite (Capítulo 77), isquemia miocárdica ou IAM (Capítulo 72), hipercalemia (Capítulo 119), hipotermia (Capítulo 109), bloqueio de ramo direito (consulte a Fig. 54-8B no Capítulo 54) e o CAVD. Além disso, a elevação do segmento ST pode aparecer e desaparecer ao longo do tempo. A administração de medicamentos bloqueadores do canal de sódio, como flecainida, causa elevação ST em indivíduos afetados. O CDI está recomendado. A quinidina tem sido usada com êxito para suprimir TV frequente.

A síndrome do QT curto é um distúrbio familiar muito raro, caracterizado por intervalo QTc curto (< 0,32) e suscetibilidade à TV polimórfica e morte súbita, devido a mutações

que envolvem os canais de potássio cardíacos. Pouquíssimos pacientes com TV polimórfica e FV idiopática associada à elevação do segmento ST em derivações inferiores e laterais do ECG foram relatados. Esse tipo de ECG, conhecido como de *repolarização precoce*, também pode ser uma variante normal.

Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica

Essa síndrome familiar rara causa EVs induzidas por exercício, TV característica com morfologia alternada do QRS (conhecida como *taquicardia bidirecional)*, TV polimórfica e FV. As mutações que envolvem o receptor de rianodina cardíaco e calsequestrina são causas identificadas. Em geral, os pacientes apresentam palpitações induzidas por exercícios ou emoções, síncope e parada cardíaca na infância. Os bloqueadores β-adrenérgicos (p. ex., nadolol, 1 a 2 mg/kg/dia, ou propranolol, 2,5 a 3,5 mg/kg/dia) e um desfibrilador implantável são recomendados. Em alguns pacientes, verapamil (240 a 480 mg/dia) ou flecainida (50 a 100 mg duas vezes ao dia), ou ainda desnervação simpática cardíaca cirúrgica esquerda, reduzem ou previnem TV recorrente.

Fibrilação ventricular

A FV é caracterizada por ativação elétrica ventricular caótica sem complexos QRS identificáveis (consulte a Fig. 65-4C). A reentrada de onda em espiral (consulte a Fig. 65-2) e as múltiplas frentes de onda reentrantes são mecanismos possíveis. A TV polimórfica ou monomórfica sustentada que se degenera para FV é uma causa comum de parada cardíaca fora do hospital. O tratamento segue as diretrizes do ACLS (Caps. 7 e 63), com a desfibrilação para restaurar o ritmo sinusal. Se a reanimação tiver êxito, realiza-se uma avaliação mais aprofundada para identificar e tratar a doença cardíaca subjacente e as potenciais causas da arritmia, incluindo a possibilidade de a FV ter sido iniciada por TV monomórfica ou polimórfica. Se uma causa reversível transitória, como IAM, não for identificada, a terapia para reduzir o risco de morte súbita é frequentemente justificada. Muitas vezes, um CDI é justificado, desde que o paciente tenha expectativa razoável de sobrevida no ano seguinte, com capacidade funcional aceitável. A terapia com amiodarona crônica pode ser considerada para indivíduos que não são candidatos ao CDI.[3]

Taquicardia ventricular incessante e tempestade elétrica

A TV é incessante quando continua a ocorrer logo após a reversão elétrica, farmacológica ou espontânea para ritmo sinusal. A "tempestade de TV" ou "tempestade elétrica" refere-se a três ou mais episódios distintos de TV no prazo de 24 horas. Às vezes, a TV incessante lenta é assintomática, mas pode causar insuficiência cardíaca ou taquicardia induzida por cardiomiopatia. Mais comumente, essas apresentações são potencialmente fatais e demandam terapia emergente. As medidas para reduzir o tônus simpático, incluindo bloqueio β-adrenérgico, sedação e anestesia geral, têm sido usadas de forma

efetiva. A administração intravenosa de amiodarona pode ser eficaz. A ablação por cateter urgente pode salvar vidas. Pouquíssimos pacientes com FV idiopática decorrente de TV polimórfica rápida com origem no sistema de Purkinje ou no trato de saída, na ausência de doença cardíaca, beneficiam-se da ablação por cateter do foco inicial.

Arritmias ventriculares em pacientes com desfibriladores implantáveis

Efetivamente, os CDIs interrompem a TV quando ela ocorre e reduzem acentuadamente o risco de morte por arritmia. Contudo, os CDIs não impedem arritmia. Os CDIs podem ser programados para fornecer a estimulação antitaquicardia, em uma tentativa de interromper a TV por estimulação rápida (Fig. 65-9B), que é indolor e frequentemente assintomática. Se a estimulação antitaquicardia falhar ou não for um tratamento programado para TV ou FV rápida, administra-se um choque do CDI. A interrogação do CDI, que comumente pode ser realizada a distância e ser transmitida pela Internet, permite a avaliação de qualquer arritmia detectada pelo CDI e também das terapias administradas (Fig. 65-9).

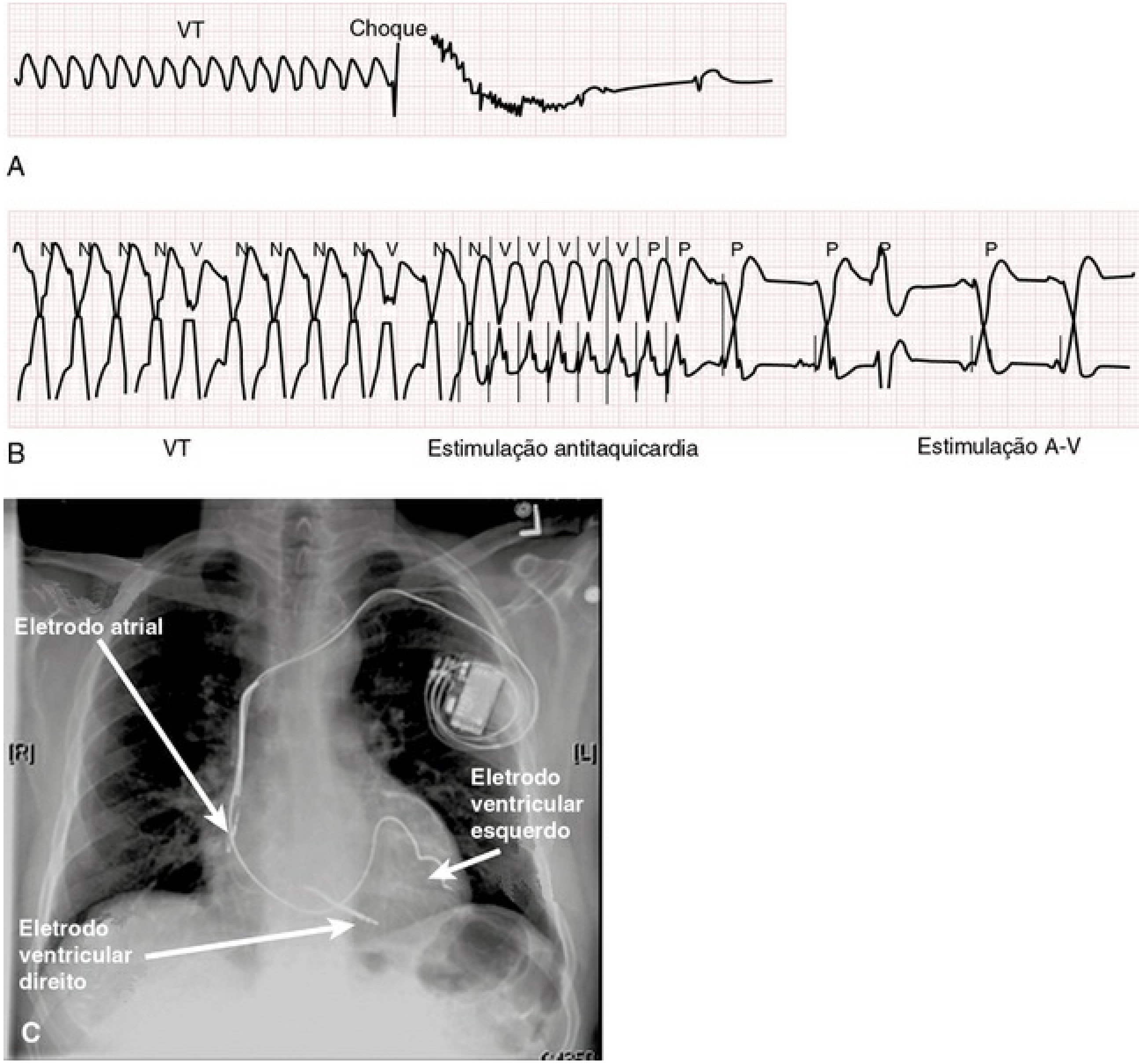

FIGURA 65-9 Cardioversor-desfibrilador implantável (CDI).
A, Traçado do eletrocardiograma (ECG) da taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TV) interrompida pelo choque do CDI. **B**, Traçado de ECG de duas derivações mostrando TV monomórfica, detectada pelo CDI implantado. Estimulação rápida termina a TV. O CDI proporciona estimulação atrioventricular (A-V) para evitar bradiarritmia. **C**, Radiografia anterior-posterior mostrando CDI com um eletrodo no átrio direito, no ápice ventricular direito (VD) e através do seio coronariano, em uma veia epicárdica do ventrículo esquerdo (VE). O gerador de pulso é evidente na região infraclavicular esquerda.

Apesar da interrupção eficaz da TV pelo CDI, a ocorrência de TV prediz aumento do risco de mortalidade e insuficiência cardíaca. Os episódios de TV podem ser evidência de insuficiência cardíaca em deterioração ou isquemia miocárdica. É necessário proceder à avaliação para a progressão da doença cardíaca e para a otimização da terapia médica.

Os choques do CDI são dolorosos, reduzem a qualidade de vida e podem causar síndrome de estresse pós-traumático. Os pacientes com episódios recorrentes de TV sintomática garantem a terapia para evitar a recorrência. A amiodarona é mais eficaz do que os bloqueadores β-adrenérgicos ou sotalol.[5] As mudanças na terapia medicamentosa antiarrítmica podem alterar a frequência da TV e a energia necessária para desfibrilação, necessitando, assim, de alterações na programação dos algoritmos do CDI para detecção e tratamento. A ablação por cateter reduz os episódios de TV em mais de 70% dos

pacientes com TV monomórfica.[6]

Medicamentos antiarrítmicos para arritmias ventriculares

O uso de medicamentos antiarrítmicos (consulte a Tabela 64-5, no Capítulo 64 para dosagem) se baseia na avaliação dos riscos e benefícios potenciais para pacientes individuais. Muitos medicamentos têm o potencial de induzir "pró-arritmia", aumentando, assim, a frequência da arritmia ou provocando uma nova arritmia, como *torsades de pointes* para medicamentos que prolongam o intervalo QT.

Bloqueadores β-Adrenérgicos

Muitas arritmias ventriculares são sensíveis à estimulação simpática, e a estimulação β-adrenérgica também diminui os efeitos eletrofisiológicos de muitos medicamentos antiarrítmicos. A segurança dos agentes β-bloqueadores faz deles a primeira escolha para a maioria das arritmias ventriculares. Eles são particularmente eficazes para arritmias induzidas por exercício e arritmias idiopáticas. As bradiarritmias são os principais efeitos adversos sobre o coração.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos – diltiazem e verapamil – podem ser eficazes para arritmias ventriculares e para algumas arritmias ventriculares idiopáticas.

Bloqueadores dos Canais de Sódio

Os medicamentos antiarrítmicos com efeitos proeminentes nos canais de sódio podem suprimir as arritmias ventriculares. Mexiletina, quinidina, disopiramida, flecainida e propafenona estão disponíveis para terapia oral crônica nos Estados Unidos. Quinidina, disopiramida e procainamida também têm ações bloqueadoras nos canais de potássio, prolongando o intervalo QT. Esses agentes têm potenciais efeitos pró-arrítmicos e, com a possível exceção de quinidina, também têm efeitos inotrópicos negativos que podem contribuir para o aumento da mortalidade observada em pacientes com IAM prévio. Em geral, a terapia no longo prazo é evitada em pacientes com doença cardíaca estrutural, mas pode ser utilizada para reduzir as arritmias sintomáticas em alguns pacientes com CDIs. A lidocaína e a procainamida podem ser utilizadas para a terapia intravenosa aguda.

Bloqueadores dos Canais de Potássio

O sotalol e a dofetilida bloqueiam o canal de potássio rectificador tardio IKr, prolongando, desse modo, o intervalo QT. O sotalol também tem atividade não seletiva bloqueadora β-adrenérgica. O sotalol demonstrou reduzir os choques de CDI, mas é

menos eficaz do que a amiodarona para esse propósito.[5] A pró-arritmia com *torsades de pointes* ocorre em 3% dos pacientes. Esses medicamentos são excretados pelos rins, por isso o ajuste posológico é necessário, de acordo com a função renal. Esses medicamentos devem ser evitados em pacientes com outros fatores de risco de *torsades de pointes*, incluindo prolongamento do QT e hipocalemia.

Amiodarona e Dronedarona

A amiodarona, que bloqueia múltiplas correntes iônicas cardíacas e tem atividade simpaticolítica, suprime uma variedade de arritmias ventriculares. É administrada por via intravenosa para arritmias que ameaçam a vida. Durante a terapia oral crônica, os efeitos eletrofisiológicos desenvolvem-se ao longo de vários dias, dependendo da dosagem. Ela é mais eficaz do que o sotalol na redução dos choques do CDI, e é o medicamento preferido em pacientes que não são candidatos a um CDI.[3,5] A bradiarritmia é o principal efeito adverso cardíaco. A pró-arritmia ventricular pode ocorrer, mas o *torsades de pointes* é incomum. A toxicidade não cardíaca contribui para a descontinuação do medicamento em cerca de um terço dos pacientes durante a terapia no longo prazo. Fibrose pulmonar ou pneumonite ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes. A fotossensibilidade é comum, e podem ocorrer neuropatia e toxicidade ocular. Recomenda-se monitoramento sistemático durante o tratamento crônico: avaliação da toxicidade da tireoide e do fígado com hormônio estimulante da tireoide e dos níveis de aminotransferase a cada seis meses, e toxicidade pulmonar com uma radiografia de tórax e determinação da capacidade de difusão pulmonar anualmente. Em um estudo randomizado, a dronedarona, que é estruturalmente semelhante à amiodarona, mas sem iodo, resultou no aumento de 2,13 vezes na mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.[8]

Grau A

1. Goldenberg, I., Gillespie, J., Moss, A. J., et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*. 2010; 122:1265–1271.
2. Steinbeck, G., Andresen, D., Seidl, K., et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 361:1427–1436.
3. Piccini, J. P., Berger, J. S., O'Connor, C. M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009; 30:1245–1253.
4. Bardy, G. H., Lee, K. L., Mark, D. B., et al. Amiodarone or an implant cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352:225–237.
5. Connolly, S. J., Dorian, P., Roberts, R. S., et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implanTabela cardioverter defibrillators. The OPTIC Study: a randomized trial.

JAMA. 2006; 295:165–171.

6. Kuck, K. H., Schaumann, A., Eckardt, L., et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (TVACH): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:4–6.
7. Kadish, A., Dyer, A., Daubert, J. P., et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004; 350:2151–2158.
8. Kober, L., Torp-Pedersen, C., McMurray, J. J., et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358:2678–2687.

Leituras sugeridas

Aliot, E. M., Stevenson, W. G., Almendral-Garrote, J. M., et al. EHRA/HRS Expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2009; 6:886–933. *Declaração de consenso sobre os resultados e riscos.*

Heist, E. K., Ruskin, J. N. Drug-induced arrhythmia. *Circulation*. 2010; 122:1426–1435. *Revisão.*

Jacobson, J. T., Weiner, J. B. Management of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *Cardiovasc Ther*. 2010; 28:225–263. *Revisão.*

Manuchehry A, Agusala K, Montevecchi M, et al. Ventricular tachyarrhythmias in patients receiving an implanTabela cardioverter-defibrillator for primary versus secondary prophylaxis indications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011. [Epub ahead of print.] *A TV monomórfica é a causa mais comum de CDI terapia apropriada, independentemente da indicação do implante, sugerindo, assim, que é a causa mais comum de MCS.*

Probst, V., Veltmann, C., Eckardt, L., et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulação*. 2010; 121:635–643. *A taxa de eventos cardíacos no acompanhamento de 32 meses foi de 7,7% em pacientes com MCS abortados, 1,9% em pacientes com síncope e 0,5% em pacientes sem sintomas.*

Vest, R. N., 3rd., Gold, M. R. Risk stratification of ventricular arrhythmias in patients with systolic heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2010; 25:268–275. *Enfatiza que a insuficiência cardíaca sintomática é o mais poderoso preditor de morte cardíaca súbita de arritmias ventriculares.*

66

Procedimentos intervencionistas eletrofisiológicos e cirurgias

Fred Morady

Marca-passos

Geradores e Eletrodos de Marca-passos

As baterias do marca-passo, que são células compostas de iodeto de lítio que, em geral, têm uma vida útil de 7 a 8 anos, hoje pesam menos de 30 g. Geralmente são implantados no tecido subcutâneo, na área infraclavicular (Fig. 66-1). A programação de muitas variáveis diferentes se tornou padrão, assim como a capacidade do marca-passo em fornecer dados diagnósticos e de telemetria.

FIGURA 66-1 Local de implante de um marca-passo definitivo ou cardioversor-desfibrilador implantável automático.
O marca-passo geralmente é implantado na região peitoral esquerda, mas pode ser colocado em outro local, se necessário. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Os eletrodos dos marca-passos geralmente são bipolares, com o eletrodo distal servindo como cátodo. Os eletrodos unipolares são menos comumente usados, devido ao potencial para estimulação muscular da parede torácica e inibição da estimulação pelos miopotenciais do músculo esquelético. Os eletrodos são inseridos dentro do coração percutaneamente, através da veia subclávia, ou por dissecção de uma veia cefálica. As derivações atriais geralmente são colocadas no apêndice atrial direito, e as derivações ventriculares posicionadas no ápice do ventrículo direito. A fixação ao miocárdio é obtida passivamente, com dentes, ou ativamente, com um mecanismo de rosca. Os projetos mais novos de cabos e eletrodos, como os cabos de alta impedância ou os eletrodos com ponta de carbono, resultaram em menores limiares de estimulação aguda e crônica.

Modos de Estimulação

O modo de estimulação é descrito de forma sucinta por um código de três a cinco letras. A primeira letra designa a câmara que está recebendo o estímulo (A para átrio, V para ventrículo e D para câmara dupla); a segunda letra designa a câmara em que as despolarizações estão sendo monitoradas pelo marca-passo (A, V, D ou O para nenhuma monitoração); a terceira letra designa se as funções do marca-passo estão em modo de inibição (I) ou de deflagração (T), em ambos os modos (D) ou de maneira assincrônica (O); e a quarta letra indica se o marca-passo é capaz de modular a frequência independentemente da atividade atrial. Uma quinta letra adicional pode ser usada para designar a capacidade de estimulação antitaquicardia (P), liberação de choques (S) ou ambos (D). Os modos de estimulação mais comumente empregados são os VVI (estimulação e monitoração dentro do ventrículo no modo inibição), VVIR (VVI mais responsividade à frequência) e DDD (estimulação e monitoração do átrio e do ventrículo, ambas com a capacidade de inibição e deflagração).

O modo mais apropriado de estimulação deve ser determinado em bases individuais, objetivando satisfazer às necessidades fisiológicas do paciente da maneira mais simples possível. Por exemplo, em um paciente com uma fibrilação atrial crônica com pausas sintomáticas, mas nenhuma incompetência cronotrópica, um marca-passo VVI é suficiente. No entanto, se o paciente possui também insuficiência cronotrópica, faz-se necessário um VVIR para restabelecer uma resposta de frequência normal ao exercício. Em um paciente com bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau e função sinusal normal, a estimulação DDD é excelente. No entanto, se um paciente com bloqueio AV de alto grau também tem disfunção do nó sinusal, o melhor modo de estimulação é a DDDR.

Nos pacientes com fibrilação atrial paroxística e bloqueio AV de alto grau, nenhum modo de estimulação isolado é o melhor. A estimulação DDD é adequada quando o paciente está em ritmo sinusal, mas durante a fibrilação atrial ela pode resultar em estimulação ventricular no limite superior da programação do marca-passo, deflagrada pela resposta atrial elevada. Reciprocamente, a estimulação VVIR, apropriada durante a fibrilação atrial, não fornecerá a sincronia AV durante os períodos de ritmo sinusal. O desenvolvimento dos marca-passos em modo de reversão (*mode-switching*) resolveu este dilema. Os marca-passos em modo de reversão são capazes de estimular no modo DDD

durante o ritmo sinusal e trocar automaticamente para estimulação ventricular com resposta de frequência durante a fibrilação atrial ou outras arritmias supraventriculares (Fig. 66-2).

FIGURA 66-2 Tiras de ritmo de Holter em um paciente com bloqueio atrioventricular completo, bradicardia sinusal, fibrilação atrial paroxística e um marca-passo de dupla câmara com reposta de frequência e capacidade de reversão de modo.
A, Quando o paciente está em ritmo sinusal, o marca-passo funciona em um modo DDDR, com estimulação sincronizada atrial e ventricular a 105 batimentos por minuto enquanto o paciente está andando. **B**, Ao se iniciar um episódio de fibrilação atrial, o átrio deflagra a estimulação ventricular que resulta em uma frequência de 140 batimentos por minuto, que é o limite superior do marca-passo. Em 2 segundos (*asterisco),* a característica reversão de modo resulta em estimulação VVIR, e a frequência de estimulação ventricular gradualmente cai para 70 batimentos por minuto, que é a frequência limite inferior do marca-passo. A = estímulo atrial; V = estímulo ventricular.

A escolha entre a estimulação ventricular (VVIR) e a atrial (AAIR) ou de dupla-câmara (DDDR) ainda permanece controversa. Embora um estudo aleatório de 225 pacientes com disfunção do nó sinusal tenha relatado uma redução significativa na morte cardiovascular após 8 anos com estimulação AAIR *versus* VVIR,[1] estudos abrangendo cerca de 5.000 pacientes não mostraram nenhuma diferença na sobrevida quando os pacientes eram aleatorizados para a estimulação DDDR ou VVIR. A estimulação de dupla câmara, assim como a estimulação atrial, reduz a incidência de fibrilação atrial e parece resultar em uma qualidade de vida ligeiramente melhor.[2] Nesses estudos aleatórios, 5% a 25% dos pacientes, que inicialmente haviam recebido marca-passo VVIR, "cruzaram" para a estimulação DDDR devido à síndrome do marca-passo diagnosticada pelo médico (ver Complicações dos Marca-passos).

Diversos estudos demonstraram que a dissincronia induzida pela estimulação ventricular direita pode ter efeitos deletérios sobre a função ventricular e a capacidade funcional, e também pode predispor ao desenvolvimento de fibrilação atrial. Por essa razão, os marca-passos devem sempre ser programados para minimizar a quantidade de estimulação ventricular.

Indicações para um Marca-passo Definitivo

Em geral, os marca-passos são implantados para aliviar os sintomas causados pela bradicardia ou para prevenir sintomas graves em pacientes que apresentam possibilidades de desenvolver uma bradicardia sintomática (Tabelas 66-1 e 66-2). Os

sintomas mais comuns induzidos pela bradicardia são tonturas ou sensação de "cabeça vazia", síncope ou pré-síncope (Caps. 50 e 62), intolerância ao exercício e sintomas de insuficiência cardíaca. Como esses sintomas são inespecíficos, a documentação de uma associação entre os sintomas e a bradicardia deve ser obtida antes do implante do marca-passo. Se a bradicardia for persistente, como ocorre nos pacientes com bloqueio AV completo, um simples eletrocardiograma pode ser suficiente para documentar a necessidade de um marca-passo. Se a bradicardia for intermitente, outros testes diagnósticos, como a monitorização ambulatorial de 24 horas, um gravador com capacidade de gravação contínua, um monitor de eventos implantável ou um estudo eletrofisiológico (Capítulo 62), podem ser necessários para documentar a relação entre os sintomas e a bradicardia.

Tabela 66-1

Indicações classe i[*] para implante de marca-passo definitivo

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL
1. Bradicardia sinusal sintomática 2. Incompetência cronotrópica sintomática 3. Bradicardia sinusal sintomática resultante da terapia medicamentosa indispensável
BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR (AV)
1. Bloqueio AV de segundo grau avançado e de terceiro grau associado à bradicardia sintomática 2. Bloqueio AV de segundo grau avançado e de terceiro grau em um paciente acordado com assistolia >3 segundos ou uma frequência de escape <40 batimentos por minuto ou com um ritmo de escape infranodal 3. Fibrilação atrial com pausa ≥5 segundos 4. Bloqueio AV de segundo grau avançado e de terceiro grau em função do bloqueio AV pós-operatório cuja recuperação não é esperada 5. Bloqueio AV de segundo grau avançado e de terceiro grau com doenças neuromusculares, como distrofia muscular miotônica, síndrome de Kearns-Sayre e distrofia Erb 6. Bloqueio AV de terceiro grau assintomático se cardiomegalia ou disfunção ventricular esquerda estiver presente, ou se o bloqueio for abaixo do nó AV
BLOQUEIO BIFASCICULAR CRÔNICO
1. Bloqueio AV de segundo grau avançado ou de terceiro grau intermitente 2. Bloqueio AV de segundo grau tipo II 3. Bloqueio de ramo alternante
APÓS A FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO
1. Bloqueio AV de segundo grau infranodal com bloqueio de ramo alternante 2. Bloqueio AV de terceiro grau infranodal 3. Bloqueio AV de segundo grau avançado transitório ou de terceiro grau infranodal e bloqueio de ramo associado 4. Bloqueio AV sintomático persistente de segundo grau ou de terceiro grau
SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO
1. Síncope recorrente provocada por estimulação espontânea ou pressão do seio carotídeo que induz assistolia >3 segundos de duração

[*] As indicações classe I são as condições para as quais um marca-passo é indicado.

Adaptado de Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, *et al*. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2085-2105.

Tabela 66-2

Indicações classe IIA* para implante de marca-passo definitivo

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL
1. Frequência cardíaca <40 batimentos por minuto quando uma associação clara entre os sintomas consistentes com a bradicardia e a presença da bradicardia não foi demonstrada 2. Síncope da etiologia incerta quando a disfunção do nó sinusal é demonstrada pelo estudo eletrofisiológico
BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR (AV)
1. Bloqueio AV de terceiro grau persistente com uma frequência de escape >40 batimentos por minuto em um adulto assintomático sem cardiomegalia 2. Bloqueio AV infranodal de segundo grau assintomático 3. Bloqueio AV de primeiro ou segundo grau associado a sintomas semelhantes à síndrome do marca-passo 4. Bloqueio AV de segundo grau tipo II assintomático com um QRS estreito
BLOQUEIO BIFASCICULAR CRÔNICO
1. Síncope, quando outras possíveis causas de síncope foram excluídas 2. Um intervalo HV ≥100 ms 3. Bloqueio AV infranodal patológico induzido por estimulação durante o teste eletrofisiológico
SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO
1. Síncope sem eventos provocativos claros e com assístole de >3 segundos durante a compressão do seio carotídeo

*As indicações classe IIA são condições para as quais o marca-passo é razoável.

Adaptado de Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, *et al*. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2085-2105.

Após uma bradicardia sintomática ter sido documentada, uma causa corrigível para a bradicardia deve ser excluída antes de um marca passo ser implantado. As causas corrigíveis para as bradicardias sintomáticas incluem o hipotireoidismo, uma overdose de medicamentos, como os digitálicos, distúrbios eletrolíticos e várias outras classes de medicações, mais comumente os agentes bloqueadores β-adrenérgicos (administrados oralmente ou sob a forma de colírio para glaucoma), os agentes bloqueadores do canal de cálcio e as medicações antiarrítmicas (Capítulo 64). Às vezes, um marca-passo faz-se necessário para permitir o tratamento contínuo com uma medicação responsável pela bradicardia, como ocorre em pacientes que desenvolvem uma bradicardia sinusal sintomática após iniciarem a terapia com um agente bloqueador β-adrenérgico para a fibrilação atrial paroxística associada a uma resposta ventricular rápida.

Complicações dos Marca-passos

As complicações relacionadas com os procedimentos de implante de marca-passos ocorrem em menos de 2% dos pacientes e incluem pneumotórax, perfuração do átrio ou do ventrículo, deslocamento do eletrodo, infecção e erosão da bolsa do marca-passo. A trombose da veia subclávia ocorre em 10% a 20% dos pacientes, sendo mais provável na presença de múltiplas derivações; ela raramente causa sintomas.

A taquicardia mediada pelo marca-passo é uma complicação possível da estimulação DDD e ocorre quando o eletrodo atrial sente as despolarizações retrógradas secundárias

a uma condução ventriculoatrial. A taquicardia resultante quase sempre tem frequência igual ao limite superior do marca-passo. A taquicardia mediada pelo marca-passo pode ser eliminada pelas diversas manobras de reprogramação, como o alongamento do período refratário atrial pós-ventricular. Pacientes com marca-passos de dupla câmara para doença do nó sinusal estão em risco de fibrilação atrial futura. Em um estudo aleatório, a minimização da estimulação ventricular por câmara dupla reduziu o risco de fibrilação atrial em 40%.[3]

A síndrome do marca-passo consiste em sintomas de fraqueza, tonturas, intolerância ao exercício ou palpitações causadas pela ausência de sincronia AV durante a estimulação ventricular. É tratada pelo restabelecimento da sincronia AV com a estimulação DDD ou, se a condução AV estiver intacta, com a estimulação AAI. Durante o acompanhamento a longo prazo do marca-passo após o implante, os problemas em potencial incluem falha na estimulação, falha na captura e alterações na frequência de estimulação. Esses problemas podem ser manifestações de uma programação subótima, fratura de eletrodo ou perda do isolamento, mau funcionamento do gerador ou desgaste da bateria.

Marca-passos Temporários

Os eletrodos de marca-passo temporário geralmente são inseridos por via percutânea pela veia jugular interna ou subclávia, ou por dissecção de uma veia braquial e, então, posicionados sob orientação fluoroscópica no ápice do ventrículo direito e conectados a um gerador externo. A estimulação temporária é usada para estabilizar os pacientes que aguardam o implante de um marca-passo definitivo, para corrigir uma bradicardia sintomática transitória devido à toxicidade medicamentosa ou a um defeito metabólico ou para suprimir uma *torsades de pointes*, mantendo uma frequência cardíaca de 85 a 100 batimentos por minuto até que a causa tenha sido eliminada. A estimulação temporária também pode ser usada de maneira profilática em pacientes sob risco de uma bradicardia sintomática durante um procedimento cirúrgico ou bloqueio AV de alto grau no contexto de um infarto agudo do miocárdio (IAM). A complicação mais comum dos marca-passos temporários é a infecção; este risco é minimizado pela limitação do uso dos eletrodos de marca-passos a 48 horas. Em situações emergenciais, a estimulação ventricular pode ser instituída imediatamente por estimulação transcutânea usando-se pás de eletrodos aplicadas à parede torácica.

Cardioversão e desfibrilação transtorácicas

Mecanismo de Ação

Os desfibriladores de corrente direta armazenam uma carga elétrica e a descarregam através de duas pás de eletrodos, na forma de onda amortecida e sinusoidal. O choque interrompe as arritmias causadas pela reentrada, pela despolarização simultânea de grandes porções dos átrios e dos ventrículos, causando, desta forma, a extinção dos circuitos de reentrada (Caps. 61, 64 e 65).

Um choque não sincronizado, administrado concomitantemente com a onda T durante

a taquicardia supraventricular (TSV) ou a taquicardia ventricular (TV), pode precipitar a fibrilação ventricular (FV). A *cardioversão* refere-se à interrupção da TSV ou da TV pela liberação de um choque em sincronia com o complexo QRS. Quando os choques são administrados para interromper a FV, o sincronismo com o complexo QRS é desnecessário, e este processo é denominado *desfibrilação*.

Técnica

Sempre que se realiza uma cardioversão ou uma desfibrilação eletiva, o paciente deve estar em jejum. Deve-se estabelecer um acesso venoso periférico, e devem estar prontamente disponíveis o oxigênio e os equipamentos necessários para aspiração e manuseio das vias aéreas. Os choques transtorácicos são dolorosos, e os medicamentos comumente empregados para anestesia ou amnésia incluem os barbitúricos de curta ação, como o methohexital, ou um agente amnéstico de curta ação, como o midazolam. Na configuração anteroapical, um eletrodo é posicionado à direita do esterno, no nível do segundo espaço intercostal, e o segundo eletrodo é posicionado na linha hemiaxilar, lateral ao impulso apical (icto). Na configuração anteroposterior, um eletrodo é colocado à esquerda do esterno, no quarto espaço intercostal, e o segundo eletrodo é posicionado posteriormente, à esquerda da coluna, no mesmo nível do eletrodo anterior. Estas duas configurações de eletrodos resultam em taxas similares de sucesso de cardioversão e de desfibrilação.

Variáveis importantes que afetam o sucesso da cardioversão e da desfibrilação são o formato de onda do choque e a força do choque. Os desfibriladores que liberam os choques bifásicos estão hoje clinicamente disponíveis e têm uma taxa de sucesso significativamente maior do que os desfibriladores convencionais. Outras variáveis dependentes da técnica que maximizam a liberação da energia ao coração incluem pressão firme da pá, liberação do choque durante a expiração e choques repetitivos. As variáveis relacionadas com o paciente que podem reduzir a probabilidade de uma cardioversão e uma desfibrilação bem-sucedidas incluem distúrbios metabólicos, longa duração da arritmia, alguns antiarrítmicos, como a amiodarona, e o peso corporal acima de 80 kg.

Como a cardioversão da fibrilação atrial (Capítulo 64) pode ser complicada pelo tromboembolismo, a anticoagulação pela varfarina geralmente se faz necessária por três semanas antes da cardioversão e por um mês após a cardioversão, sempre que a fibrilação atrial estiver presente por 48 horas ou mais. O período de três semanas de anticoagulação antes da cardioversão pode ser eliminado se não se observar nenhum trombo atrial ao ecocardiograma transesofágico, mas a anticoagulação durante um mês após a cardioversão ainda é importante para prevenir a formação de trombos devido ao atordoamento atrial transitório após o procedimento.

Indicações

As arritmias mais comumente tratadas pela cardioversão e desfibrilação são FV, TV,

fibrilação atrial e *flutter* atrial (Caps. 63, 64 e 65). O tratamento da FV sempre é emergencial, e deve-se administrar um choque de 200 J o mais rapidamente possível, seguido por um ou mais choques de 360 J, se necessário. Dependendo da condição hemodinâmica do paciente, a cardioversão da TV pode ser eletiva ou emergencial; se eletiva, um choque com força inicial de 50 J é apropriado, seguido por níveis maiores de energia, se forem necessários choques adicionais. Um nível inicial de energia de 50 J é apropriado para a cardioversão do *flutter* atrial. Na fibrilação atrial, na qual geralmente se realiza uma cardioversão em bases eletivas, um choque inicial de 100 a 200 J é apropriado, dependendo do peso corporal do paciente. Os choques de 300 a 360 J são usados, se necessários. Se for preciso tratar uma fibrilação atrial emergencialmente – por exemplo, em um paciente portador da síndrome de Wolff-Parkinson-White com frequência ventricular muito rápida e comprometimento hemodinâmico –, um choque inicial de 200 J deve ser seguido por choques de 360 J, conforme necessário. Pelo fato de a demanda energética da desfibrilação ser uma função da probabilidade e não um valor definido, choques subsequentes podem ser eficazes para a cardioversão e a desfibrilação, mesmo quando o primeiro choque de 360 J foi ineficaz.

Complicações

Choques assincrônicos podem precipitar FV. Raramente, a FV pode ocorrer mesmo quando os choques são sincronizados ao complexo QRS. O risco de arritmias ventriculares pós-choque aumenta na presença de uma concentração plasmática supraterapêutica de digitálico, portanto, deve-se evitar a cardioversão na presença de intoxicação digitálica.

Elevações transitórias do segmento ST podem ocorrer após a cardioversão e geralmente não têm nenhuma consequência clínica. Uma leve necrose miocárdica ocasionalmente pode resultar se uma energia total, que exceda a 425 J, for administrada em um curto período de tempo. Outra complicação rara da cardioversão é o edema pulmonar, que pode ser secundário a uma disfunção transitória ventricular esquerda.

A bradicardia pós-choque ou assistolia pode decorrer de uma descarga vagal ou uma doença do nó sinusal subjacente. Às vezes, pode ser necessária atropina ou estimulação transcutânea de emergência. Em pacientes com marca-passo ou com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), os eletrodos de choque devem ser posicionados o mais longe possível do gerador, e o limiar da estimulação sempre deve ser checado após o procedimento.

Cardioversores-desfibriladores implantáveis

Geradores de Pulso e Eletrodos de CDIs

Os CDIs atualmente são leves, o equivalente a 60 g, multiprogramáveis, têm melhores algoritmos de detecção, são capazes de estimulação antitaquicardia e antibradicardia (incluindo dupla câmara), podem administrar choques bifásicos de potências menores que 1 J até 42 J e fornecem um registro dos eletrocardiogramas gravados durante os

episódios de arritmia. Com o desenvolvimento dos geradores de pulso suficientemente pequenos para serem implantados na área infraclavicular e eletrodos endocárdicos inseridos por via transvenosa, o procedimento de implante foi enormemente simplificado e agora é muito similar ao dos marca-passos definitivos.

CDIs que administram choques para interromper fibrilação atrial, assim como TV e FV, estão clinicamente disponíveis. CDIs biventriculares estão disponíveis para pacientes que necessitam de CDI e têm insuficiência cardíaca avançada (classe III ou IV) associada a bloqueio de ramo.

Um único cabo que contém um eletrodo de estimulação-monitoração e duas bobinas desfibriladoras pode ser usado. Se não se obtiver uma desfibrilação adequada com uma configuração de um único cabo, pode-se acrescentar um eletrodo em *patch* subcutâneo ou uma tela subcutânea. Em outra configuração usada habitualmente, o próprio gerador de pulsos funciona como um eletrodo, e um cabo que possui um eletrodo de estimulação-monitoração em sua ponta e uma bobina distal é posicionado no ápice do ventrículo direito. Podem ser usadas também múltiplas outras combinações de um eletrodo em *patch* na parede torácica com os eletrodos desfibriladores no ápice do ventrículo direito, veia cava superior ou seio coronário. Quando um CDI biventricular é implantado, um eletrodo é inserido em um ramo do seio coronário para estimulação ventricular esquerda.

Indicações

Os CDIs se tornaram a terapia de primeira linha em pacientes sobreviventes a um episódio de FV não associado a um infarto do miocárdio ou que tiveram um episódio hemodinamicamente significativo de TV sustentada (Capítulo 65).[4] Os CDIs também podem ser implantados em pacientes sob alto risco de parada cardíaca, inclusive em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e síncope inexplicável ou em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), fração de ejeção menor que 35%, episódios espontâneos de TV não sustentada e TV sustentada induzida no laboratório de eletrofisiologia (Capítulo 65).[5] Com base nos resultados de ensaios clínicos em grande escala, as indicações para implante de CDI incluem pacientes com um infarto miocárdico prévio e fração de ejeção de 30% ou menos, bem como pacientes com cardiomiopatia dilatada (isquêmica ou não isquêmica), fração de ejeção de 35% ou menos e insuficiência cardíaca classe II ou III.[6-8]

Programação dos CDIs

O teste é realizado no momento do implante para determinar as demandas energéticas para a desfibrilação. Uma margem de segurança de pelo menos 10 J deve ser observada; por exemplo, se o débito máximo do gerador de pulso for de 32 J, deve-se obter uma desfibrilação bem-sucedida com choques de 22 J ou menos de potência. Se o paciente teve episódios de TV, a estimulação antitaquicardia pode ser avaliada e programada conforme necessário para interromper a TV. A programação apropriada do dispositivo é realizada durante os testes de pré-alta.

Com dispositivos como os CDIs atrelados à terapia, até duas zonas de TV e uma zona de FV estão disponíveis para fornecer uma terapia individualizada para arritmias ventriculares com frequências diferentes. O limiar da frequência e as diversas sequências de estimulação antitaquicardia e choques de baixa e/ou alta energia podem ser programados para cada uma das duas zonas de TV. A zona de FV é uma zona de alta frequência, na qual são administrados choques de alta energia. Uma excelente programação é importante para minimizar o desconforto do paciente, reduzir as chances de síncope com um episódio arrítmico, maximizar o tempo de vida da bateria do gerador de pulso e prevenir choques inapropriados.

Complicações

As complicações relacionadas com o procedimento de implante incluem pneumotórax, perfuração do miocárdio e infecção, que devem ter uma incidência menor que 1%. As complicações associadas à bolsa subcutânea ou submuscular dentro da qual o dispositivo é colocado são formação de hematoma e erosão da bolsa. Os eletrodos endocárdicos usados no sistema CDI ocasionalmente se deslocam logo após o implante, necessitando de um segundo procedimento para seu reposicionamento. Outras complicações relativas aos eletrodos, como fratura ou perda do isolamento, podem resultar em falha na desfibrilação. Uma fratura do eletrodo, por exemplo, também pode induzir artefatos que simulam FV e disparam choques inapropriados.

Os pacientes portadores de CDI não necessitam de avaliação sempre que sofrerem uma descarga do dispositivo. Entretanto, se o paciente sofrer um surto de descarga, esta avaliação deve ser realizada urgentemente. A análise dos eletrocardiogramas armazenados normalmente revela o problema subjacente (Fig. 66-3). Os choques frequentes podem ser disparados por surtos de TV ou de FV; se uma causa corrigível, como um defeito metabólico ou um medicamento pró-arrítmico, não puder ser identificada, a terapia com antiarrítmicos e/ou a ablação com cateter devem ser empregadas para eliminar esses surtos arrítmicos. Os surtos de choque podem ser desencadeados por fibrilação atrial com rápida resposta ventricular, sendo que, neste caso, está indicado o tratamento agressivo da fibrilação atrial. Além disso, surtos de choque podem ser uma manifestação de fratura do eletrodo, e, se isso for confirmado, ele deverá ser substituído.

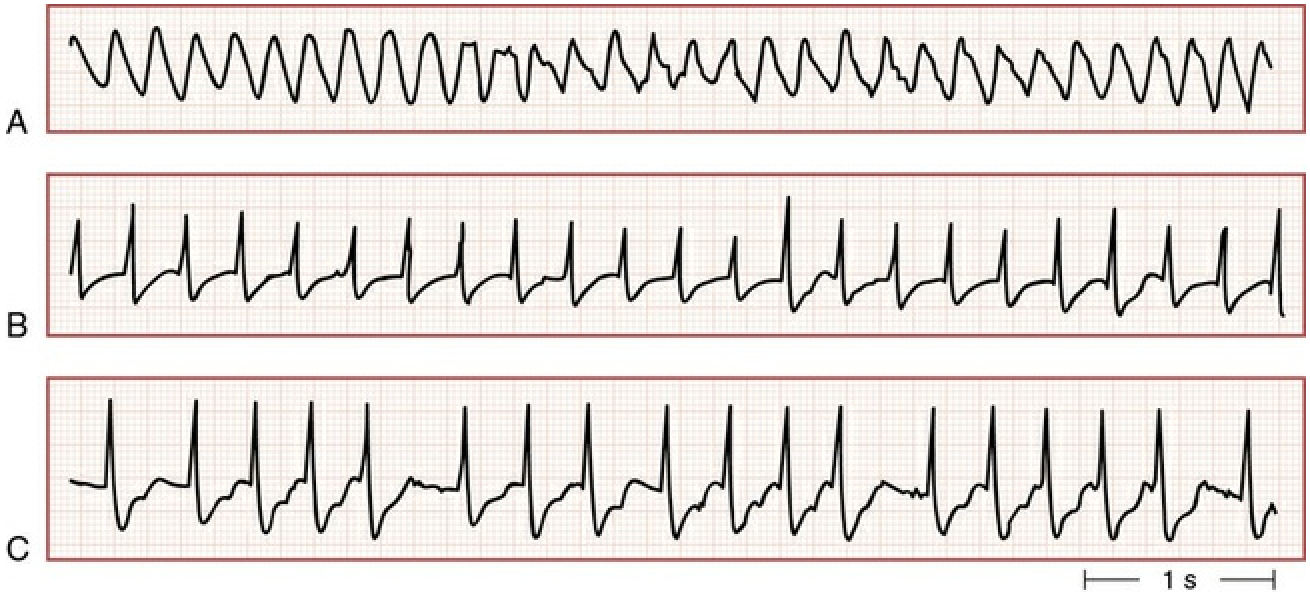

FIGURA 66-3 Exemplos de eletrogramas armazenados obtidos várias horas depois que três pacientes receberam uma rajada de choques de um cardioversor-desfibrilador implantável, mostrando o ritmo registrado pelo aparelho imediatamente antes que um choque fosse aplicado. **A**, Neste paciente, o eletrograma armazenado demonstra taquicardia ventricular com frequência de 300 batimentos por minuto, indicando assim que o choque foi apropriado. Ele foi tratado com amiodarona para reduzir a frequência de episódios de taquicardia ventricular. **B**, Este paciente recebeu choques em virtude de taquicardia supraventricular paroxística a uma frequência de 206 batimentos por minuto, o que excedia a frequência de corte programada de 170 batimentos por minuto. Ele foi submetido à ablação por radiofrequência da taquicardia supraventricular paroxística e não recebeu mais choques inapropriados. **C**, Os eletrogramas armazenados neste paciente indicam que o paciente recebeu choques inapropriados que foram desencadeados por fibrilação atrial com frequência de 180 batimentos por minuto. A frequência de corte no aparelho neste paciente era de 150 batimentos por minuto. Ele foi tratado com um β-bloqueador para manter a frequência ventricular abaixo de 150 batimentos por minuto durante fibrilação atrial.

Ablação por cateter de radiofrequência

Efeitos Teciduais da Energia de Radiofrequência

A ablação por radiofrequência é uma técnica que utiliza um cateter percutâneo que pode permanentemente eliminar uma variedade de taquicardias supraventriculares e ventriculares antes tratadas com terapia farmacológica crônica para supressão ou cirurgia para sua cura. A energia de radiofrequência é administrada através de um cateter-eletrodo cuja ponta está em contato com o tecido essencial para a manutenção da taquicardia. A energia de radiofrequência resulta em aquecimento resistivo e destruição irreversível do tecido quando a temperatura do tecido excede 50 °C. Dependendo do tipo de cateter e do ajuste da potência, as lesões formadas têm de 7 a 8 mm de diâmetro e de 6 a 8 mm de profundidade. As lesões crônicas demonstram necrose de coagulação, sendo bem demarcadas.

Aspectos do Procedimento

O estudo eletrofisiológico diagnóstico (Capítulo 62) e a ablação por radiofrequência frequentemente são realizados durante o mesmo procedimento, algumas vezes de

maneira ambulatória, como em pacientes com TSV paroxística. Várias técnicas de estimulação e/ou infusões de isoproterenol são usadas para induzir a arritmia do paciente, permitindo que se determine o mecanismo específico para a taquicardia. Dependendo do tipo de taquicardia, os locais no coração são designados como alvos com base no mapeamento ou conforme orientação por pontos de referência anatômicos específicos. A energia de radiofrequência é liberada, tipicamente, em aplicações de 1 minuto, a um ajuste de potência suficiente para resultar em um aquecimento adequado do tecido de 60 °C a 70 °C.

Ablação por Radiofrequência das Arritmias Supraventriculares

A taquicardia reentrante nodal AV (Capítulo 64), o tipo mais comum de TSV paroxística, é eliminada pela ablação por radiofrequência da via lenta do circuito reentrante. Os locais-alvo para ablação estão localizados na porção posterosseptal, próximo ao óstio do seio coronário. A ablação da via lenta tem uma taxa de sucesso de 98% e está associada a um risco de menos de 1% de bloqueio AV de alto grau, quando feita por profissionais habilitados.

A crioablação, que é uma alternativa para a ablação por radiofrequência, está associada a um risco mais baixo de bloqueio AV, mas a uma menor taxa de êxito a longo prazo. A crioablação é útil em pacientes com alto risco de bloqueio AV, como crianças pequenas.

Realiza-se a ablação das vias acessórias do lado esquerdo usando-se uma abordagem aórtica retrógrada ou transeptal e, naquelas situadas do lado direito ou que são septais, realiza-se a ablação usando-se uma abordagem venosa. O mapeamento detalhado da via acessória é essencial para identificar um local apropriado para a ablação, posicionando o cateter de ablação na porção atrial ou ventricular do anel mitral ou tricúspide. A taxa de sucesso da ablação da via acessória é de 90% a 98%, e a taxa de complicações, de 2% a 3%. Uma complicação fatal ocorre em menos de 0,1% dos pacientes. As complicações sérias não fatais mais comuns são o tamponamento cardíaco, devido à perfuração mecânica do coração por um cateter-eletrodo, e o bloqueio AV de alto grau em pacientes com uma via acessória septal. A crioablação é associada a um risco mais baixo de bloqueio AV e é útil para ablação de vias acessórias localizadas próximo ao nó AV.

O mapeamento detalhado também é fundamental para identificar locais para a ablação das taquicardias atriais. A maioria das taquicardias atriais surge no átrio direito, e elas são mapeadas usando-se uma abordagem venosa, mas as taquicardias atriais esquerdas são mapeadas adotando-se uma abordagem transeptal. Assumindo-se que a taquicardia atrial provém de apenas um local, a taxa de sucesso da ablação é de aproximadamente 90%, e as complicações são raras.

O *flutter* atrial tipo I (Capítulo 64) surge no átrio direito e pode ser eliminado com a ablação por radiofrequência direcionada a um istmo crítico na parte inferior do átrio direito, entre o anel da tricúspide e a veia cava inferior. A taxa de sucesso deste tipo de ablação é maior do que 90%, e o risco de complicações sérias é inferior a 1%.

Foi demonstrado que a ablação por cateter, visando à eliminação da fibrilação atrial, é

útil em pacientes com fibrilação atrial sintomática refratária a drogas.[9] A eficácia em um ano da ablação por cateter parece estar no intervalo de 75% a 85% para fibrilação atrial paroxística, e de 65% a 75% para fibrilação atrial crônica. As complicações mais sérias são perfuração miocárdica, tromboembolismo e fístula atrioesofágica, com um risco global de 1% a 2%. Estenose de veia pulmonar é uma complicação potencialmente séria que pode ser evitada não se administrando aplicações de energia por radiofrequência dentro da porção tubular das veias pulmonares.

Em pacientes com fibrilação atrial refratária (Capítulo 64) associada a uma frequência ventricular não controlada, a ablação por radiofrequência do nó AV pode melhorar os sintomas, a capacidade funcional e a função ventricular esquerda. Na ablação do nó AV, o bloqueio AV de terceiro grau é induzido intencionalmente; a taxa de sucesso é de 100%, e todos os pacientes precisam de um marca-passo definitvo.

A taquicardia sinusal inapropriada também pode ser tratada com ablação por radiofrequência, mas esta abordagem somente deve ser recomendada como último recurso. O nó sinusal, localizado na parte lateral alta do átrio direito, representa o alvo da ablação. A taxa de sucesso é de 80%, e 10% dos pacientes precisam de um marca-passo devido a uma frequência de escape atrial inadequada.

Devido a uma relação risco-benefício muito favorável, a ablação por radiofrequência é a terapia de primeira linha para qualquer paciente com TSV paroxística, síndrome de Wolff-Parkinson-White ou *flutter* atrial do tipo I que seja suficientemente sintomático para justificar a terapia (Capítulo 64). Para *flutter* atrial atípico e taquicardia sinusal inadequada, o procedimento de ablação é apropriado apenas em pacientes com sintomas graves resistentes à medicação.

As técnicas de ablação e novas tecnologias para ablação da fibrilação atrial ainda estão em evolução, e sua eficácia a longo prazo ainda não está estabelecida. Após um ano, as taxas de recorrência de fibrilação atrial foram reduzidas pela ablação por cateter, mas as taxas de AVC e mortalidade não.[10]

Ablação por Radiofrequência da Taquicardia Ventricular

A ablação por radiofrequência tem sido usada como tratamento de primeira linha para TV idiopática. O tipo mais comum desta doença surge na via de saída do ventrículo direito, e tem uma configuração de bloqueio do ramo esquerdo e um eixo inferior. Outro tipo de TV idiopática tem uma configuração de bloqueio do ramo direito e um eixo superior, e provém do ventrículo esquerdo inferoapical (Capítulo 65). A taxa de sucesso da ablação por radiofrequência desses tipos de TV tem sido de 85% a 100%, e as complicações são raras.

Em pacientes com DAC, a TV geralmente surge no tecido lesado adjacente a uma área de infarto prévio no ventrículo esquerdo. Pelo fato de o processo patológico ser difuso em vez de focal, e como a TV pode se originar em múltiplos locais, a ablação por radiofrequência da TV geralmente não é curativa em pacientes com DAC. Em geral, essa ablação é usada como terapia coadjuvante com um CDI ou com terapia antiarrítmica. No contexto da DAC, a taxa de sucesso da ablação por radiofrequência da TV tem sido de

65% a 95%, com complicações graves ocorrendo em aproximadamente 5% dos pacientes.

Cirurgia para arritmias

Síndrome de Wolff-Parkinson-White

No momento, a ablação cirúrgica da via acessória pode estar indicada para o raro paciente portador da síndrome de Wolff-Parkinson-White com arritmias potencialmente perigosas e no qual a ablação com cateter não foi bem-sucedida. Quando realizada por um cirurgião experiente, a taxa de sucesso da ablação cirúrgica da via acessória chega a 100%, e o risco de complicações sérias é baixo. O mapeamento intraoperatório se faz necessário para estabelecer a localização da via acessória, que, então, pode ser seccionada por criocirurgia, usando-se uma abordagem epicárdica, ou por dissecção cirúrgica, com uma abordagem endocárdica.

Taquicardia Ventricular em Pacientes com Doença Arterial Coronariana

O substrato para a TV monomórfica em pacientes com DAC geralmente se encontra em tecido cicatricial visualmente aparente circundando uma área de infarto do miocárdio prévio (Capítulo 65). A ressecção subendocárdica tem sido bem-sucedida em eliminar a TV quando realizada sob visão direta, com ressecção ou crioablação de todo o tecido cicatricial visualmente aparente, ou guiada por mapeamento, com ressecção ou crioablação limitada a áreas nas quais se constata a participação na gênese da TV. Em centros experientes neste tipo de cirurgia, a taxa de sucesso da ressecção subendocárdica é de 85% a 90% e a taxa de mortalidade cirúrgica varia de 5% a 10%. Apesar de a ressecção subendocárdica ter a vantagem potencial de prevenir as recorrências de TV, a taxa de mortalidade cirúrgica relativamente alta desencorajou seu uso disseminado.

Fibrilação Atrial

No procedimento de Maze, uma série de incisões ou lesões lineares ou ambas (criadas por crioablação ou ablação por radiofrequência) é feita em regiões específicas dos átrios esquerdo e direito para subdividir os átrios em partes demasiado pequenas para sustentar fibrilação atrial. A taxa de mortalidade operatória associada ao procedimento de Maze é menos de 2%, e mais de 90% dos pacientes não tiveram recorrência de fibrilação atrial durante acompanhamento a longo prazo. Entretanto, como exige uma cirurgia extensa, o procedimento de Maze é efetuado apenas por um pequeno número de cirurgiões.

Uma variedade de procedimentos operatórios mais simples para fibrilação atrial foi elaborada, alguns dos quais podem ser realizados com cirurgia minimamente invasiva. A eficácia a longo prazo desses procedimentos “mini-maze” mais simples é mais baixa que a do procedimento de Maze, mas, em virtude da sua facilidade e baixo risco, seu uso se

tornou amplamente difundido, principalmente como complemento à cirurgia das válvulas ou de pontes coronarianas.

Grau A

1. Connelly, S. J., Kerr, C. R., Gent, M., et al. Effects of physiological pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2000; 342:1385–1391.
2. Lamas, G. A., Lee, K. L., Sweeney, M. O., et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002; 346:1854–1862.
3. Sweeney, M. O., Bank, A. J., Nsah, E., et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:1000–1008.
4. The Antiarrhythmics versus ImplanTabela Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implanTabela defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997; 337:1576–1583.
5. Buxton, A. E., Lee, K. L., Fisher, J. D., et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341:1882–1890.
6. Goldenberg, I., Gillespie, J., Moss, A. J., et al. Long-term benefit of primary prevention with an implanTabela cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*. 2010; 122:1265–1271.
7. Bardy, G. H., Lee, K. L., Mark, D. B., et al. Amiodarone or an implanTabela cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352:225–237.
8. Bristow, M. R., Saxon, L. A., Boehmer, J., et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implanTabela defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350:2140–2150.
9. Jaïs, P., Cauchemez, B., Macle, L., et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008; 118:2498–2505.
10. Wilber, D. J., Pappone, C., Neuzil, P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303:333–340.

Leituras sugeridas

Bardy, G. H., Smith, W. M., Hood, M. A., et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Eng J Med*. 2010; 363:36–44. *Em um estudo não aleatório, um completo CDI subcutâneo detecta e trata taquicardia.*

Weerasooriya, R., Khairy, P., Litalien, J., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:160–166. *As taxas de sobrevivência livre de arritmia após uma única ablação foram 40%, 37% e 29% em 1, 2 e 5 anos.*

67

Hipertensão arterial

Ronald G. Victor

Definição

Hipertensão foi definida como uma pressão arterial normal de 140/90 mm Hg ou superior (Tabela 67-1), níveis de pressão arterial para que os benefícios do tratamento medicamentoso tenham sido demonstrados em ensaios clínicos aleatórios. Esta definição conservadora foi posta em questão pelos dados epidemiológicos que mostram contínuas relações positivas entre o risco de morte por doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral com pressão sistólica ou pressão arterial diastólica tão baixos como 115/75 mm Hg (Fig. 67-1). Assim, uma dicotomia artificial entre ”hipertensão“ e ”normotensão“ pode atrasar o tratamento médico até que a saúde vascular tenha sido irreversivelmente comprometida pelos valores da pressão arterial elevada previamente considerados normais. Para certos pacientes de alto risco, tais como aqueles com DAC, o limiar de tratamento médico recomendado recentemente tem sido reduzido para 130/80 mm Hg.

Tabela 67-1

Estadiamento da pressão arterial no consultório*

ESTÁGIO DA PRESSÃO ARTERIAL	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg)	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mm Hg)
Normal	<120	<80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Estágio 1 da hipertensão	140-159	90-99
Estágio 2 da hipertensão	≥160	≥100

*O cálculo da pressão arterial com o paciente sentado baseia-se na média de duas ou mais leituras em duas visitas separadas ao consultório.

De Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

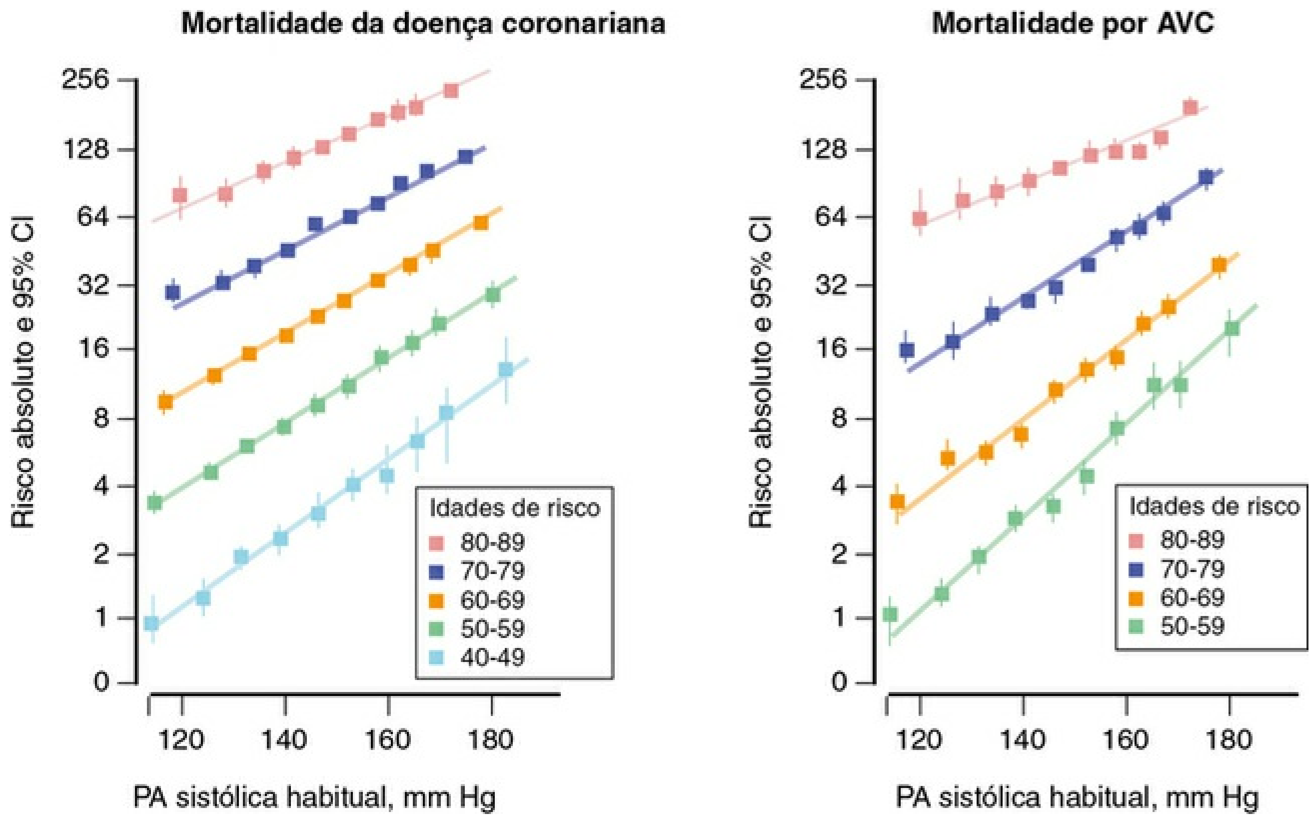

FIGURA 67-1 Risco absoluto de doença arterial coronariana e mortalidade por AVC pelos níveis da pressão arterial (PA) sistólica habitual. (De Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-1913.)

Epidemiologia

Acometendo um quarto da população adulta (70 milhões nos Estados Unidos e 1 bilhão de pessoas no mundo todo), a hipertensão arterial é a principal causa de morte no mundo e a causa mais comum de uma consulta ambulatorial a um médico; ela é o fator tratável mais facilmente reconhecido de AVC (Caps. 413, 414 e 415), infarto do miocárdio (Caps. 72 e 73), insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59), doença vascular periférica (Capítulo 79), dissecção aórtica (Capítulo 78), fibrilação atrial (Capítulo 64) e doença renal em estágio terminal (Capítulo 132). Por causa do aumento das taxas de obesidade e envelhecimento da população, a hipertensão é projetado para afetar 1,5 bilhão de pessoas, um terço da população do mundo, até o ano de 2025. Atualmente, cerca de 54% dos acidentes vasculares cerebrais e 47% das doenças isquêmicas do coração no mundo são atribuíveis à pressão arterial elevada. Metade dessa carga da doença é em pessoas que se enquadram na definição de hipertensão, e o restante está nas pessoas com menor grau de pressão arterial elevada (*pré-hipertensão*).

A natureza assintomática da maioria dos casos de hipertensão e da variabilidade inerente na pressão arterial pode retardar o diagnóstico e tratamento. A maioria dos casos de hipertensão são multifatoriais. O controle da pressão arterial geralmente requer tratamento empírico com várias classes de medicação por prescrição. A carga de comprimidos, os custos de medicamentos de prescrição, os efeitos colaterais dos medicamentos e o tempo insuficiente para a orientação do paciente contribuem para a não adesão à medicação. Os médicos podem ser demasiado lentos para iniciar e

intensificar a medicação da pressão arterial. A modificação do estilo de vida (particularmente dieta e exercício) pode abaixar um pouco a pressão arterial, mas a redução raramente é suficiente para eliminar a necessidade de medicação. Por todas estas razões, a pressão arterial é controlada para um valor abaixo de 140/90 mm Hg em menos de um terço dos indivíduos afetados, mesmo em países de renda mais elevada com os mais avançados sistemas de cuidados de saúde (Fig. 67-2). O tratamento eficaz exige a continuidade dos cuidados por um médico experiente e envolvimento ativo continuado de um paciente orientado.

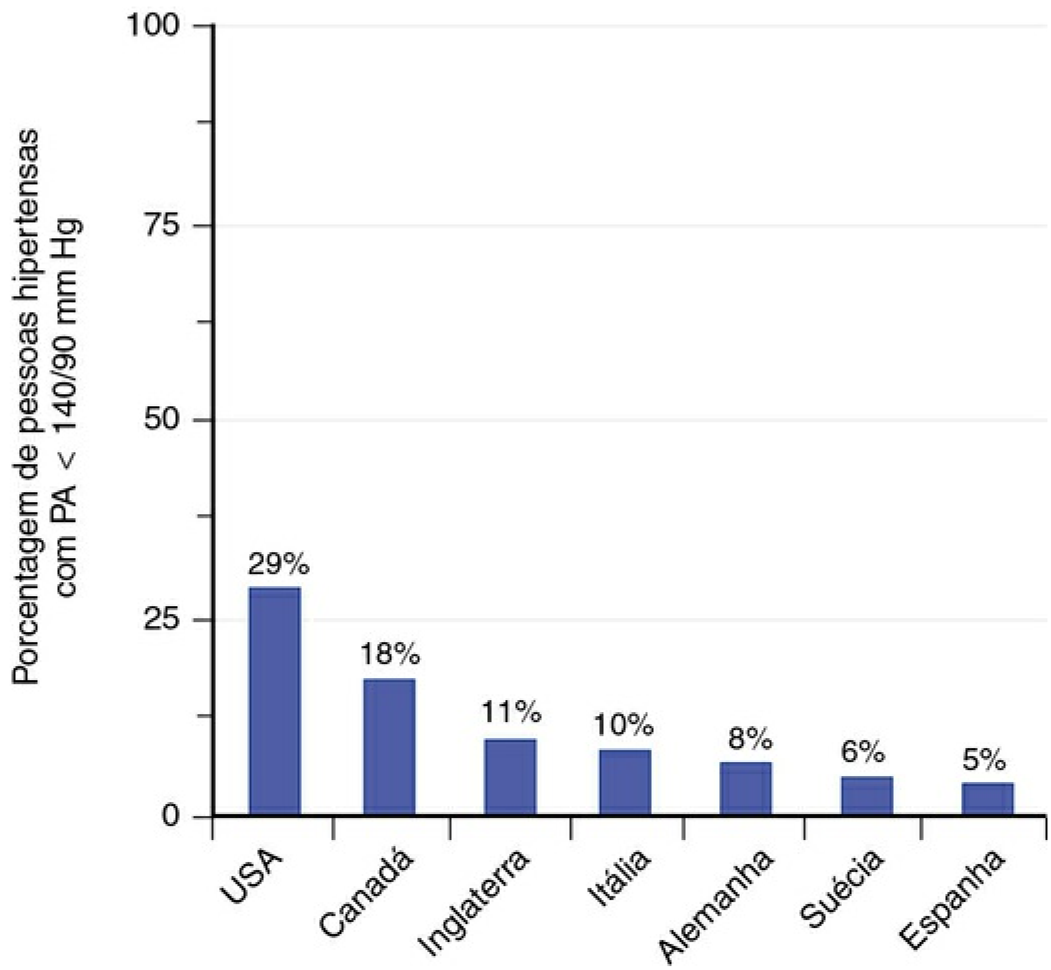

FIGURA 67-2 Taxas de controle de hipertensão na América do Norte e Europa. (De Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004;43:10-17.)

Envelhecimento e Pressão de Pulso

Os pacientes frequentemente perguntam: o que é mais importante, a pressão arterial sistólica ou diastólica? Ambas são (Fig. 67-3). Nas sociedades industrializadas, a pressão sistólica se eleva progressivamente com a idade; se os indivíduos viverem tempo suficiente, quase todos (> 90%) desenvolvem hipertensão. Esta elevação na pressão arterial dependente da idade não constitui uma parte essencial da biologia humana. Em sociedades menos industrializadas nas quais o consumo de calorias e sal é baixo, as pressões arteriais permanecem baixas e não sobem com a idade. Nas sociedades industrializadas, a pressão diastólica sobe até a idade de 50 anos e diminui daí em diante,

produzindo uma elevação progressiva na pressão de pulso (pressão sistólica menos pressão diastólica) (Fig. 67-4).

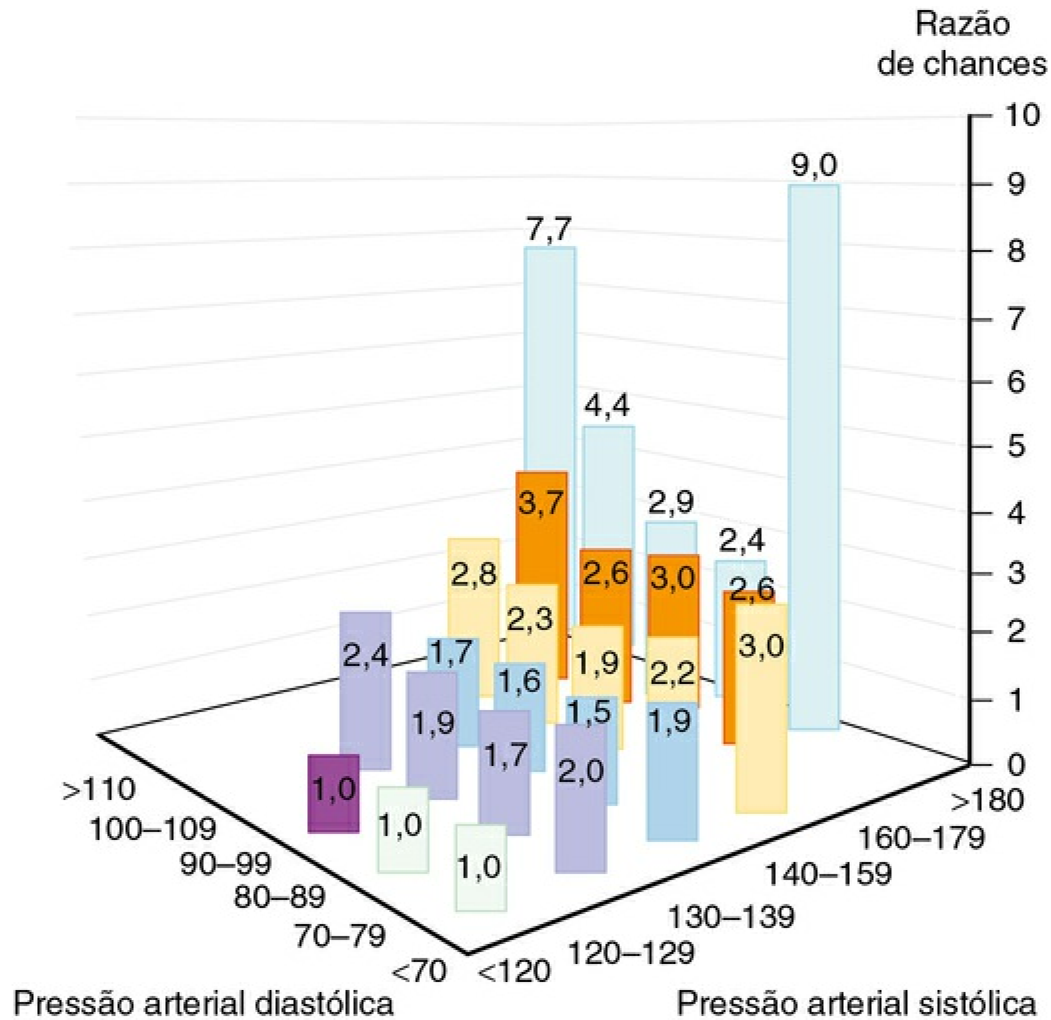

FIGURA 67-3 Influências do JOINT da pressão arterial sistólica e diastólica no risco (razão de chances) de um evento cardiovascular. (Modificado de Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure component and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;119:243-250.)

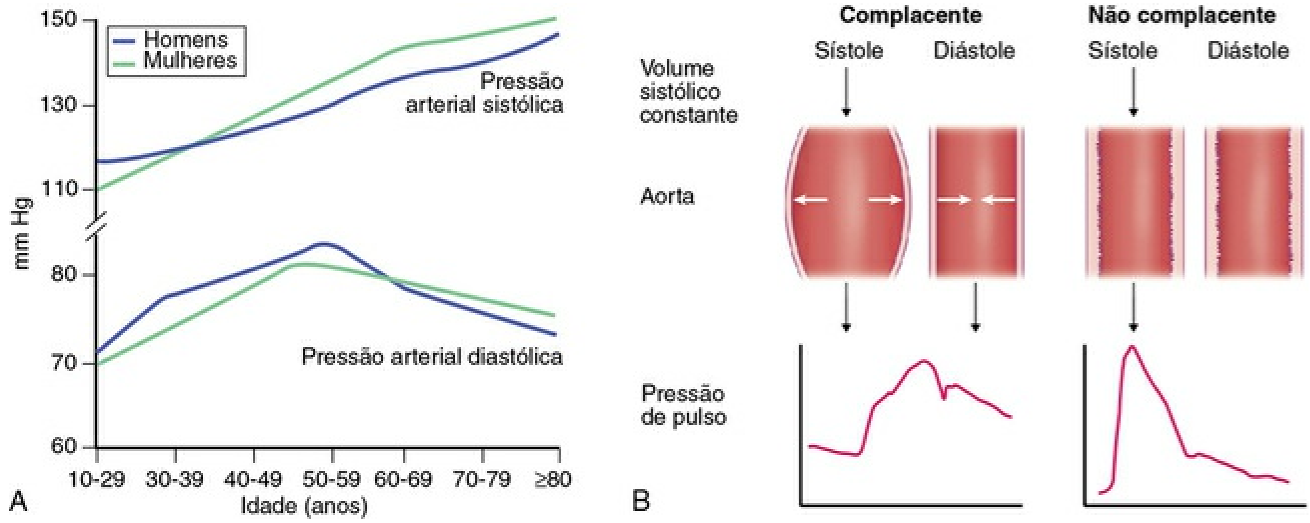

FIGURA 67-4 Envelhecimento e pressão de pulso.
A, Mudanças dependentes da idade na pressão arterial sistólica e diastólica nos Estados Unidos. **B**, Diagrama esquemático mostrando a relação entre a conformidade da aorta e da pressão de pulso.
(A, De Burt V, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995;25:305-313; B, Courtesia de Dr. Stanley Franklin, University of California at Irvine.)

Diferentes problemas hemodinâmicos são responsáveis pela hipertensão em indivíduos mais jovens e idosos. Os pacientes que desenvolvem hipertensão antes de 50 anos de idade tipicamente têm *hipertensão sistólica e diastólica combinadas*: pressão sistólica acima de 140 mm Hg *e* pressão diastólica acima de 90 mm Hg. O principal problema hemodinâmico é vasoconstrição no nível das arteríolas de resistência. Por outro lado, a maioria dos pacientes que desenvolvem hipertensão após os 50 anos têm *hipertensão sistólica isolada*: pressão sistólica acima de 140 mm Hg, porém pressão diastólica abaixo de 90 mm Hg (geralmente abaixo de 80 mm Hg). Na hipertensão sistólica isolada, o problema hemodinâmico principal é a distensibilidade reduzida das grandes artérias condutoras. O colágeno substitui a elastina na lâmina elástica da aorta, um processo que é acelerado pelo envelhecimento e pela hipertensão. Quando a velocidade da onda de pulso aumenta suficientemente, o retorno rápido do pulso arterial desde a periferia aumenta a pressão sistólica (em vez da diastólica) central. A carga sistólica aumentada sobre o ventrículo esquerdo aumenta as demandas de oxigênio do miocárdio, enquanto o escoamento diastólico rápido compromete a perfusão miocárdica. Enquanto a população envelhece, a hipertensão descontrolada ocorre mais em pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada.

Gênero e Raça / Etnia

Antes dos 50 anos, a hipertensão é menos comum em mulheres do que homens, sugerindo um efeito protetor do estrógeno. Após a menopausa, a hipertensão é mais comum em mulheres do que em homens.

Um em cada três afro-americanos sofrem de hipertensão, em comparação com um em cada quatro ou cinco indivíduos brancos e mexicano-americanos. Em afro-americanos, a hipertensão também começa em uma idade mais jovem, é mais grave e causa maior dano a órgãos-alvo, provocando incapacidade e morte prematuras. No Bogalusa Heart Study, as crianças afro-americanas já tiveram a pressão arterial mais alta que as crianças brancas

por série escolar. Não obstante, a hipertensão é mais prevalente nas populações brancas de vários países europeus (Finlândia, Alemanha, Espanha) do que nos afro-americanos, e é rara em africanos que vivem na África (Fig. 67-5). Esses dados internacionais enfatizam a importância dos fatores ambientais.

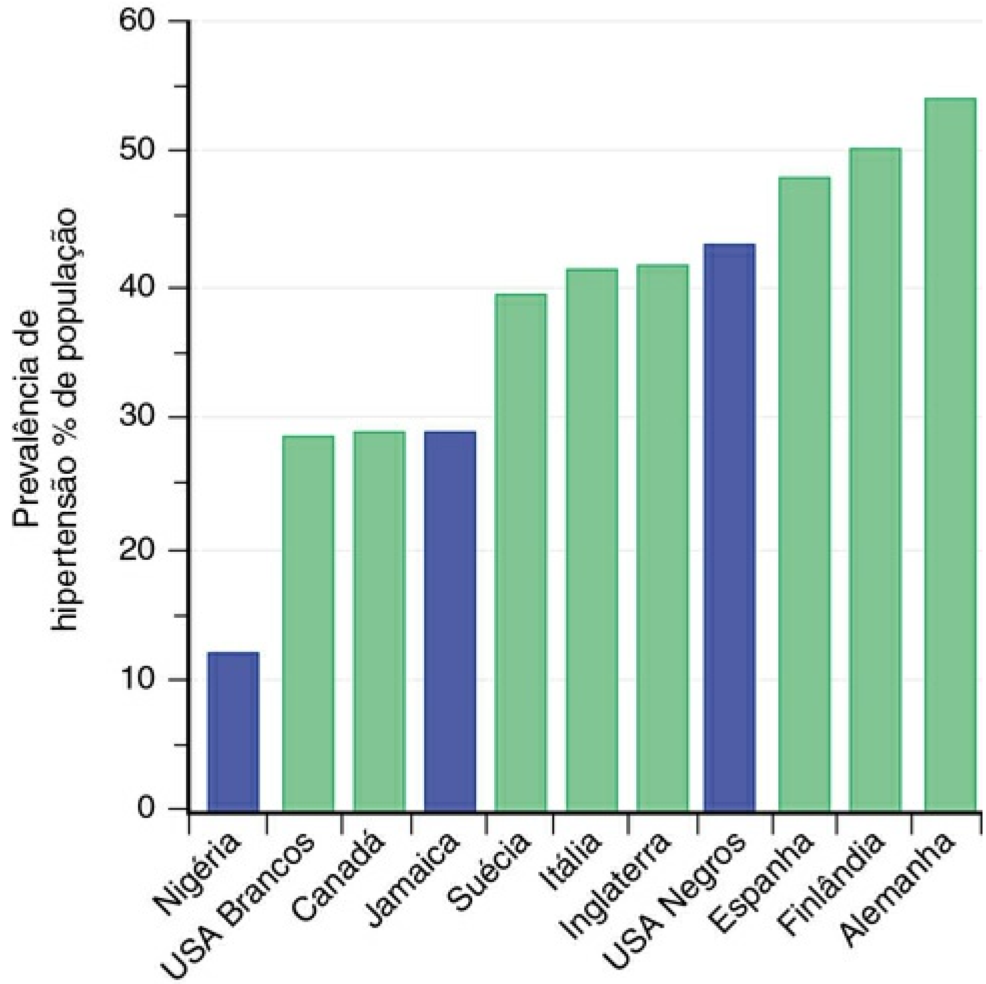

FIGURA 67-5 Variação geográfica da prevalência de hipertensão arterial em populações de ancestralidades africana e europeia. (De Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med.* 2005;3:1-8.)

Fisiopatologia

Em 90% a 95% dos pacientes hipertensos, uma única causa reversível da pressão arterial elevada não pode ser identificada, daí o termo *hipertensão primária*. Entretanto, na maioria dos pacientes com hipertensão primária, comportamentos facilmente identificáveis — habitualmente consumo excessivo de calorias, sal ou álcool — contribuem para a pressão arterial elevada. Nos 5% a 10% restantes, um mecanismo mais individualizado pode ser identificado, e a condição é chamada *hipertensão secundária ou identificável*. No nível do sistema de órgãos, a hipertensão é consequente a um ganho de função das vias que promovem vasoconstrição e retenção de sódio pelo rim, ou uma perda de função das vias que promovem vasodilatação e excreção renal de sódio. Mecanismos neurais, hormonais e vasculares estão envolvidos. Há evidência crescente de que a ativação neuro-hormonal contribui para a patogênese inicial, ao comprometer a

função vascular (p. ex., vasodilatação dependente do endotélio) e a estrutura vascular (p. ex., remodelação para dentro) que precedem a hipertensão.

Determinantes Comportamentais da Variação da Pressão Arterial Humana

Os determinantes comportamentais mais importantes da pressão arterial são relacionados com o consumo dietético de calorias e sal. Através das populações, a prevalência de hipertensão aumenta linearmente com o índice de massa corporal médio. Com a inexorável epidemia de obesidade nas sociedades desenvolvidas e em desenvolvimento, atenção cada vez maior está sendo dedicada à *síndrome metabólica* (Capítulo 237) que frequentemente acompanha a hipertensão. A síndrome metabólica refere-se à frequente agregação de pressão arterial elevada com adiposidade abdominal ("padrão masculino"), resistência à insulina com intolerância à glicose, e um padrão dislipidêmico consistindo tipicamente em níveis plasmáticos elevados de triglicerídeos e baixos de HDL–colesterol. No Framingham Heart Study, estimou-se que a obesidade é responsável por até 60% dos novos casos de hipertensão. Os mecanismos subjacentes pelos quais o ganho de peso promove hipertensão não foram completamente compreendidos, mas o acúmulo de evidências indica volume plasmático expandido mais hiperatividade simpática. Acredita-se que a hiperatividade simpática seja uma tentativa compensadora de queimar gordura, mas à custa de vasoconstrição periférica, retenção de sal e água e hipertensão. Em alguns indivíduos obesos, a apneia do sono (Capítulo 100) é uma causa importante de hipertensão. A redução da saturação arterial de oxigênio de forma repetida sensibiliza os quimiorreceptores do corpo carotídeo, causando hiperatividade simpática sustentada mesmo durante as horas de vigília.

A ingestão diária de sal é outro determinante comportamental importante da hipertensão humana. No estudo INTERSALT de 52 localizações em torno do mundo, o risco de desenvolvimento de hipertensão durante três décadas da vida adulta foi linear e fortemente relacionado com a ingestão diária de sódio. Entretanto, a variabilidade interindividual nas respostas da pressão arterial à carga diária de sódio e à sua restrição indica um importante suporte genético.

Determinantes Genéticos da Variação da Pressão Arterial Humana

A concordância das pressões arteriais é maior nas famílias do que em indivíduos não parentes, maior entre gêmeos monozigóticos do que entre gêmeos dizigóticos, e maior entre irmãos biológicos do que entre irmãos adotivos vivendo no mesmo domicílio. Tanto quanto 70% da agregação familiar da pressão arterial é atribuída a genes compartilhados, em vez de a ambiente compartilhado.

O regulação complexa da pressão arterial tem impedido a análise genética da hipertensão humana primária, com os primeiros estudos genômicos de associação positivos sugerindo múltiplos alelos, cada um com efeitos muito pequenos. As mutações em 20 genes de manipulação de sal provocam síndromes ultrarraras de hipotensão de início precoce grave (síndromes perdedoras de sal) ou hipertensão (todos herdeiros de traços mendelianos). A relevância clínica destas mutações para hipertensão primária comum tem sido limitada, embora os dados recentes indiquem que as mutações

heterozigóticas em genes subjacentes às síndromes pediátricas perdedora de sal (de Bartter e Gitelman) estão presentes em 1 a 2% da população adulta, e conferem resistência contra a hipertensão primária.

Manifestações clínicas

A hipertensão foi denominada de assassina silenciosa, uma doença crônica assintomática que silenciosamente lesiona os vasos sanguíneos, coração, cérebro e rins se não for detectada e tratada. Embora cefaleias (Capítulo 405) sejam comuns nos pacientes com hipertensão branda a moderada, os episódios de cefaleia não se correlacionam com as flutuações na pressão arterial ambulatorial. Em vez disso, eles se correlacionam com o conhecimento do indivíduo sobre seu diagnóstico.

Diagnóstico

Avaliação Inicial da Hipertensão

A evolução inicial para hipertensão deve cumprir três metas: (1) estadiar a pressão arterial, (2) avaliar o risco cardiovascular geral do paciente e (3) detectar indícios de hipertensão secundária que necessitem de avaliação adicional.

Meta 1: Avaliação Precisa da Pressão Arterial

Pressão Arterial no Consultório

Tradicionalmente, a pressão arterial foi dividida como pré-hipertensão, normal ou hipertensão baseada na média de duas ou mais leituras tomadas em duas ou mais consultas (Tabela 67-1). A pressão arterial deve ser medida pelo menos duas vezes após cinco minutos de repouso com o paciente sentado, com as costas apoiadas e o braço nu e no nível do coração. Um manguito de tamanho adulto grande deve ser usado para medir a pressão arterial em adultos com sobrepeso, porque o manguito de tamanho-padrão fará leituras falsamente elevadas. Tabaco e cafeína devem ser evitados por pelo menos 30 minutos. A pressão arterial deve ser medida em ambos os braços, para excluir a coarctação da aorta, e após cinco minutos de pé, para excluir uma queda significativa postural, principalmente em pessoas idosas e pessoas com diabetes ou outras doenças (p. ex., mal de Parkinson) que predispõem à insuficiência autonômica.

Monitoramentos Domiciliar e Ambulatorial da Pressão Arterial

A pressão arterial de uma pessoa varia tanto ao longo de um período de 24 horas que é impossível caracterizá-la com precisão, exceto por medidas repetidas sob várias condições. As leituras feitas fora do consultório são a única maneira de obter uma imagem clara da pressão arterial de uma pessoa normal para diagnóstico e tratamento precisos. Essas leituras são mais preditivas de eventos cardiovasculares do que as leituras feitas no consultório e superam muitas das armadilhas de medição de consultório,

incluindo erros médicos e reações do ”jaleco branco“. A monitoração domiciliar da pressão arterial também aumenta a aderência à medicação por envolver ativamente os pacientes em sua própria assistência médica.

Novas recomendações incluem as seguintes: (1) monitoração residencial da pressão arterial deve ser uma parte rotineira do manejo clínico de pacientes com hipertensão conhecida ou suspeita da mesma forma que a monitoração domiciliar da glicemia é essencial para o manejo de pacientes com diabetes; (2) duas (ou três) leituras devem ser tomadas de manhã e à noite, durante uma semana, com um total de pelo menos 12 leituras sendo feitas antes de tomar decisões clínicas; e (3) o objetivo do tratamento-alvo é uma pressão arterial média em casa de menos de 135/85 mm Hg para a maioria dos pacientes e de Hg inferior a 130/80 mm Hg para pacientes de alto risco, como aqueles com DAC, insuficiência cardíaca, diabetes ou doença renal crônica.

Um validado monitor eletrônico oscilométrico com um punho de braço deve ser escolhido a partir do site dabl Educacional (www.dableducational.org). O monitor de cada paciente deve ser verificado no consultório médico por sua precisão e tamanho do manguito apropriado. Os pacientes devem aprender as técnicas de medição corretas e evitar relatar algum viés. Os monitores de pulso são imprecisos e, portanto, não são recomendados. O método oscilométrico pode não funcionar bem em pacientes com fibrilação atrial ou extrassístoles frequentes, em quem a esfigmomanometria manual é necessária. Raros pacientes tornam-se obcecados em tomar sua pressão arterial e precisam parar.

A monitoração ambulatorial da pressão arterial (Tabela 67-2) permite medições automáticas de pressão arterial durante um período de 24 horas, enquanto os pacientes estão envolvidos em suas atividades habituais, incluindo o sono (Fig. 67-6). A monitoração ambulatorial da pressão arterial é superior à medição-padrão feita no consultório para prever infarto do miocárdio fatal e não fatal e acidente vascular cerebral. Os valores normais recomendados são uma pressão arterial média durante o dia abaixo 135/85 mm Hg, a pressão arterial noturna abaixo de 120/70 mm Hg e 24 horas da pressão arterial abaixo de 130/80 mm Hg. Alguns especialistas têm recomendado um valor de corte inferior de 130/80 mm Hg como uma definição mais rigorosa da pressão arterial normal durante o dia.

Tabela 67-2

Indicações recomendadas para monitoramento da pressão arterial ambulatorial

Suspeita de “hipertensão do jaleco branco” (leituras de pressão arterial alta no consultório em pacientes com risco cardiovascular total baixo)*
Variabilidade considerável das leituras clínicas da pressão arterial
Discrepância acentuada entre as leituras da pressão arterial feitas em casa e no consultório (p. ex., suspeita de hipertensão mascarada)

Suspeita de hipertensão noturna
Suspeita de resistência ao tratamento medicamentoso
Suspeita de hipotensão ortostática ou insuficiência autonômica, especialmente em pacientes idosos ou diabéticos
Pressão arterial elevada no consultório em gestantes ou pré-eclâmpsia suspeita

[*] A Medicare atualmente reembolsa o monitoramento ambulatorial apenas para confirmar o diagnóstico de hipertensão do jaleco branco que é suspeita com base em três leituras normais feitas em casa em pacientes sem evidência de lesão do órgão-alvo, apesar das leituras da pressão arterial feitas no consultório repetidamente elevadas (CID 796.2).

Modificado de Mancia G, DeBacker G, Dominickak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;23:1462-1536.

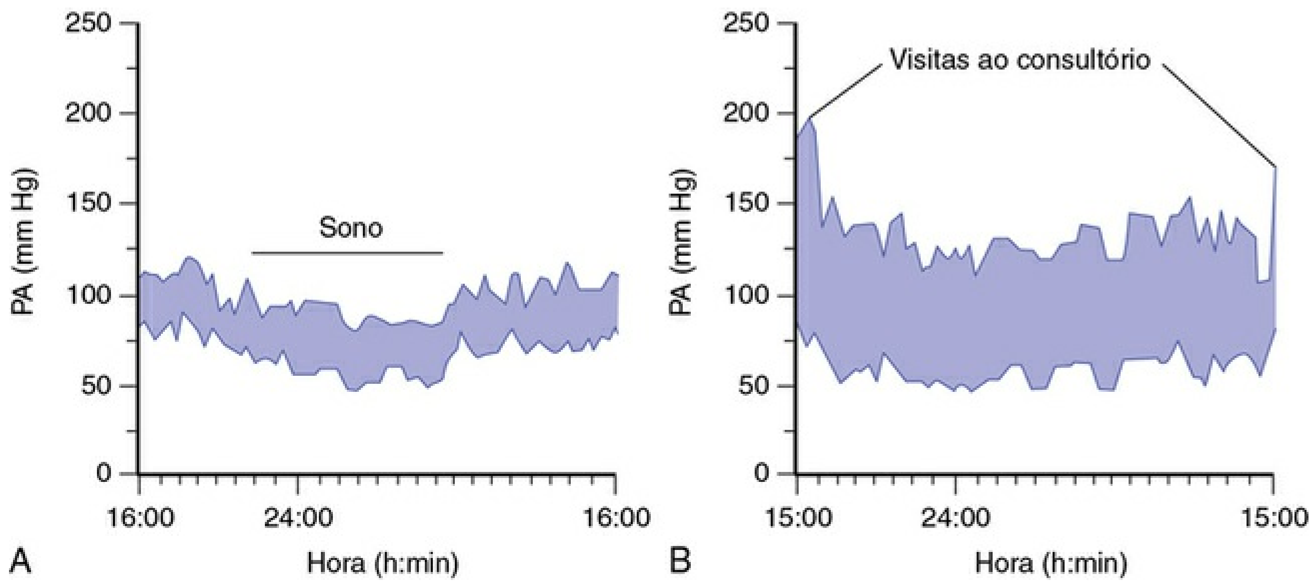

FIGURA 67-6 Rastreamento do monitor da pressão arterial ambulatorial (PA) de 24 horas em dois pacientes diferentes.
A, Pressão arterial ideal em uma mulher saudável de 37 anos. Observe a variabilidade normal da pressão arterial, o descenso noturno da pressão arterial durante o sono e o forte aumento da pressão arterial ao despertar. **B**, Efeito do jaleco branco pronunciado em uma mulher de 80 anos de idade encaminhada para avaliação da hipertensão arterial refratária. A documentação do efeito do jaleco branco evita o tratamento em excesso da hipertensão sistólica isolada do paciente. (**A**, Cortesia de Ronald G. Victor, MD, Hypertension Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; **B**, Cortesia de Wanpen Vongpatanasin, MD, Hypertension Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Cerca de 20% dos pacientes com pressão arterial elevada no consultório têm pressão arterial normal domiciliar ou ambulatorialmente. Se a pressão arterial diurna é inferior a 135/85 mm Hg (ou, de preferência, abaixo de 130/80 mm Hg) e não há lesão de órgão-alvo, apesar das leituras consistentemente elevadas feitas no consultório, o paciente tem hipertensão ″apenas de consultório“ ou ″do jaleco branco“, causada por uma resposta adrenérgica transitória para a medição da pressão arterial no consultório médico. O risco cardiovascular é intermediário para as pessoas com pressão arterial normal e aquelas

com pressão arterial consistentemente elevada. Muitos pacientes não têm hipertensão do jaleco branco pura, mas sim agravamento do jaleco branco, uma reação do jaleco branco sobreposta a um nível mais suave de hipertensão fora do consultório que, no entanto, precisa de tratamento. Por exemplo, em até 30% dos pacientes tratados que têm persistentemente níveis elevados de leituras de pressão arterial no consultório será mostrado pela monitoração ambulatorial ter um controle adequado ou mesmo excessivo da sua hipertensão, eliminando assim sobretratamento (Fig. 67-6). Em outros pacientes, as leituras de consultório subestimam a pressão arterial ambulatorial, presumivelmente por causa da hiperatividade simpática (p. ex., devido ao estresse no trabalho, ao estresse em casa ou ao fumo de cigarro) que se dissipa quando o paciente chega ao consultório. Essa "hipertensão mascarada", presente em até 10% dos pacientes, aumenta o risco cardiovascular.

O monitoramento ambulatorial é a única maneira para detectar a hipertensão durante o sono. A pressão arterial normalmente decresce durante o sono e aumenta bruscamente quando a pessoa acorda e se torna ativa (Fig. 67-6). A hipertensão noturna persistente aumenta a carga agregada de pressão arterial sobre o sistema cardiovascular e é um preditor muito mais forte de desfechos cardiovasculares do que as medidas de pressão arterial ambulatoriais diurnas ou as medições-padrão do consultório. A hipertensão noturna é particularmente comum em pacientes com doença renal crônica (Capítulo 132), presumivelmente em virtude de sua hiperatividade simpática sustentada, a qual não desaparece durante o sono, e da centralização do volume sanguíneo com o decúbito noturno.

Meta 2: Estratificação do Risco Cardiovascular

Embora o risco cardiovascular cresça com o aumento da pressão arterial, ele também aumenta se o paciente tiver lesões de órgãos-alvo de hipertensão ou outros fatores de risco cardiovasculares. Mais de 75% dos pacientes hipertensos satisfazem os critérios atuais dos Estados Unidos para o início da medicação hipolipemiante (lipoproteína de baixa densidade colesterol superior a 130 mm Hg), e 25% têm diabetes. Assim, o teste laboratorial mínimo exigido para a avaliação inicial da hipertensão é a determinação de eletrólitos no sangue, glicemia de jejum e níveis séricos de creatinina (com taxa de filtração glomerular calculada [TFG]), um painel lipídico de jejum, hematócrito, urinálise maculosa (incluindo a proporção albumina-paracreatinina urinária) e um eletrocardiograma (ECG) de 12-derivações em repouso.

O gradiente dos níveis aumentados de pressão arterial como tendência de risco cardiovascular são adicionados como fatores de risco (Fig. 67-7). À medida que os riscos globais se multiplicam, o controle da pressão arterial se torna mais importante. As diretrizes de tratamento mais recentes nos EUA recomendam uma pressão arterial habitual de 140/90 mm Hg como limiar para iniciar uma vida inteira de medicação anti-hipertensiva na maioria dos pacientes, com um limiar mais baixo que 130/80 mm Hg para os pacientes de alto risco com diabetes ou doença renal crônica. Com base em dados mais recentes, a definição operacional de pacientes de alto risco foi ampliada para incluir a maioria dos pacientes com DAC estabelecida, doença arterial da carótida, doença

arterial periférica, aneurisma da aorta abdominal, insuficiência cardíaca ou alto risco para DAC (escore de risco de dez anos de Framingham >10%) (Tabela 67-3). Como o risco cardiovascular aumenta de modo acentuado com a idade (Fig. 67-1), a maioria dos homens hipertensos com idade superior a 55 anos e as mulheres mais hipertensas com mais de 65 anos terão um escore de risco de Framingham superior a 10% (http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp).

Tabela 67-3

Valores recomendados (alvos) da pressão arterial*

PA < 150/80 mm Hg
Pessoas muito idosas (+80 anos de idade)
PA < 140/90 mm Hg
Hipertensão não complicada
PA < 130/80 mm Hg
Diabetes melito
Doença renal crônica
TFG <60 mL/min/1,73 m^2
Proporção albumina-paracreatinina urinária ≥30 mg/g (considerar <120/80 mm Hg se >1 g de proteinúria por dia)
Outros pacientes em risco para doença arterial coronariana (prevenção primária)
Equivalentes de risco da doença arterial coronariana
Doença arterial da carótida
Doença arterial periférica
Aneurisma aórtico abdominal
Escore de risco de 10 anos de Framingham > 10% (a maioria dos homens acima de 55 anos de idade, a maioria das mulheres acima de 65 anos de idade)
Doença arterial coronariana estabelecida: estável ou instável (prevenção secundária)
Prevenção secundária de AVC ou AIT
Insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda (considerar PA < 120/80 mm Hg)

PA = pressão arterial; TFG = taxa de filtração glomerular; AIT = ataque isquêmico transitório.

*Os valores são para as leituras feitas no consultório; os valores-alvo para o monitoramento domiciliar ou ambulatorial durante o dia são geralmente ajustados para 5 mm Hg inferior.

Adaptado de Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2007;115:2761-2788.

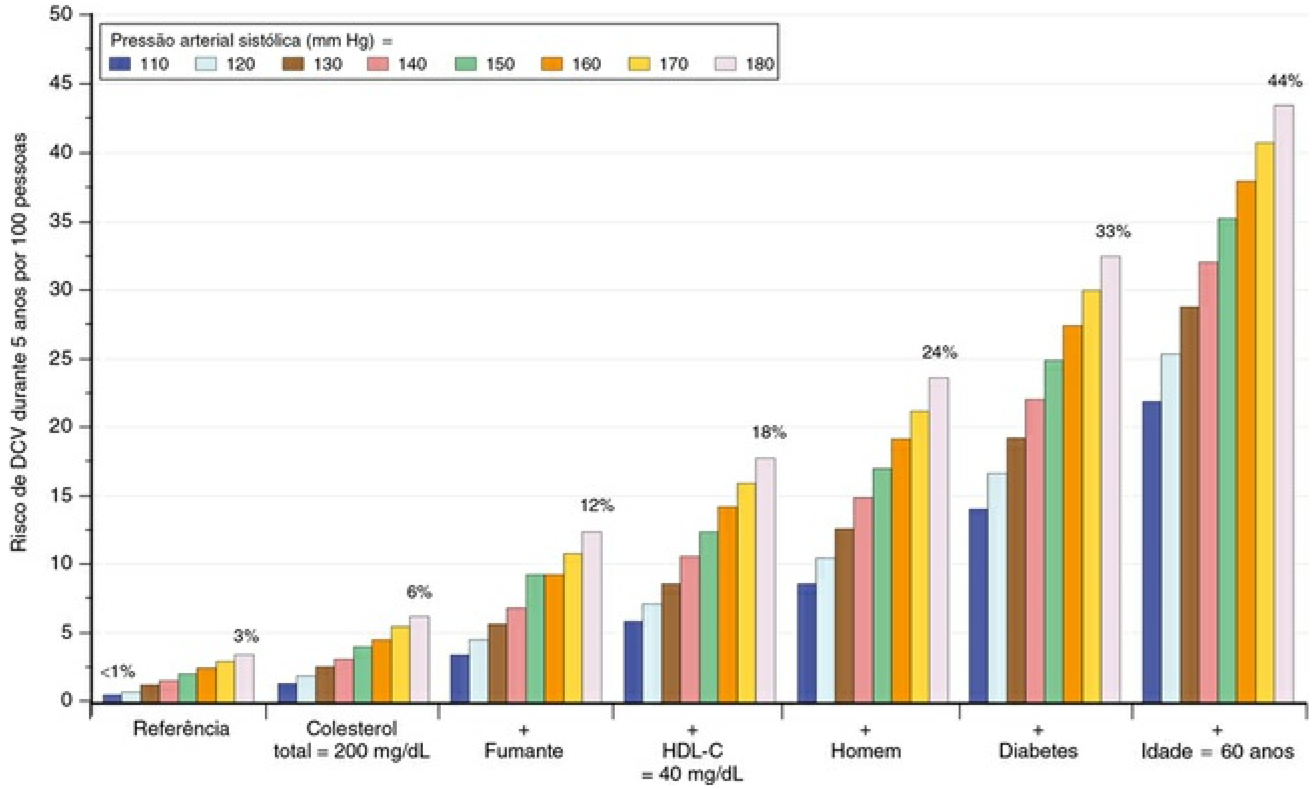

FIGURA 67-7 Risco absoluto de doença cardiovascular (DCV) durante 5 anos em pacientes com pressão arterial sistólica em níveis específicos de outros fatores de risco.
A categoria de referência é uma mulher, não diabética, não fumante, com 50 anos, um valor total de colesterol de 190 mg/dL e um colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) de 60 mg/dL. Os riscos são dados para pressões sistólicas de 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 e 180 mm Hg. Nas demais categorias, os fatores de risco adicionais são adicionados consecutivamente. (De Jackson R, Lawes CMM, Benett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet.* 2005;365:434-441.)

Meta 3: Identificação e Tratamento de Causas Secundárias (Identificáveis) de Hipertensão

O terceiro objetivo da avaliação inicial é a tela de causas identificáveis de hipertensão (Tabela 67-4), na esperança de encontrar uma cura. Uma busca completa para as causas secundárias, que não têm custo-benefício na maioria dos pacientes, torna-se criticamente importante em duas circunstâncias: (1) quando há na avaliação inicial um achado que compele a isso e (2) quando o processo hipertensivo é tão grave que é refratário à terapia intensiva multimedicamentosa ou exige hospitalização.

Tabela 67-4

Guia para avaliação das causas identificáveis de hipertensão

DIAGNÓSTICO SUSPEITO	DICAS CLÍNICAS	TESTE DIAGNÓSTICO
Doença renal crônica	TFG estimada <60 mL/min/1,73 m^2 Proporção albumina-paracreatinina urinária ≥30 mg/g	Ultrassonografia renal
Doença renovascular	Nova elevação da creatinina sérica, elevação da creatinina sérica acentuada com IECA ou BRA, resistente aos medicamentos de hipertensão, edema pulmonar agudo, sopro abdominal ou do flanco	Ultrassonografia renal (rim atrófico), TC ou angiografia por RM, angiografia invasiva
Coarctação da aorta	Pulsos do braço > pulsos da perna, PA do braço > PA da perna, sopros torácicos, entalhamento na costela na radiografia torácica	Angiografia por RM, ETE, angiografia invasiva
Hiperaldosteronismo primário	Hipocalemia, hipertensão resistente a medicamentos	Renina plasmática e aldosterona, 24 horas de aldosterona e potássio na urina após o carregamento de sal oral, amostragem da veia adrenal
Síndrome de Cushing	Obesidade truncal, largura e branqueamento das estrias púrpura, fraqueza muscular	1 mg do teste de supressão de dexametasona, cortisol urinário após a dexametasona, TC adrenal
Feocromocitoma	Paroxismos da hipertensão, palpitações, sudorese e palidez; diabetes	Metanefrinas plasmáticas, 24 horas de metanefrinas e catecolaminas urinárias, TC abdominal ou ressonância magnética
Apneia obstrutiva do sono	Ronco alto, pescoço grande, obesidade, sonolência	Polissonografia

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador receptor de angiotensina; PA = pressão arterial; TC= tomografia computadorizada; TFG = taxa de filtração glomerular; RM = ressonância magnética; ETE = ecocardiografia transesofágica.

Hipertensão Parenquimatosa Renal

A doença renal crônica (Capítulo 132) é a causa mais comum de hipertensão secundária. A hipertensão está presente em mais de 85% dos pacientes com doença renal crônica e é um fator importante responsável pelo aumento da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Os mecanismos que causam a hipertensão incluem um volume plasmático expandido e vasoconstrição periférica; a vasoconstrição periférica é causada por ativação de vias vasoconstritoras (sistemas renina-angiotensina e nervoso simpático) e inibição de vias vasodilatadoras (óxido nítrico).

A medição da creatinina sérica por si só é um teste de triagem inadequado para a insuficiência renal. Uma amostra de urina deve ser obtida para triagem de microalbuminúria, que é definida como uma proporção albumina-paracreatinina urinária de 30 a 300 mg / g (equivalente à excreção de 30 a 300 mg de albumina por 24 horas); os níveis mais elevados de albuminúria indicam doença renal mais avançada. Usando a

amostra de urina no local, depuração da creatinina deve ser calculada (www.nephron.com; www.newtech.kidney.org) (Capítulo 116) para a tela para uma TFG estimada abaixo de 60 mL/min/1,73 m^2.

Em pacientes com doença renal crônica proteinúrica branda (estágio 2: TFG de 60 a 90 mL/min/1,73 m^2) ou moderada de 30 a 60 mL/min/1,73 m^2, é imperativo o controle rigoroso da pressão arterial tanto para retardar a evolução para nefropatia terminal quanto para reduzir o risco cardiovascular excessivo. Em pacientes com nefropatia crônica grave, muitas vezes é difícil tratar a hipertensão, que pode exigir (1) tratamento clínico intensivo com diuréticos de alça, vasodilatadores potentes (p. ex., minoxidil), bloqueadores β-adrenérgicos em altas doses e simpaticolíticos centrais ou (2) início de hemodiálise crônica como único modo eficaz de reduzir o volume plasmático. Em pacientes sob hemodiálise crônica, o desafio é controlar a hipertensão interdialítica sem exacerbar a hipotensão induzida pela diálise. A taxa de mortalidade bruta na população de hemodiálise é de 25%; metade desta mortalidade excessiva tem como causa eventos cardiovasculares que são relacionados, pelo menos em parte, com hipertensão.

Hipertensão Renovascular

Fisiopatologia e manifestações clínicas

As duas principais causas de estenose da artéria renal (Capítulo 127) são aterosclerose (85% dos casos), tipicamente em pessoas idosas com outras manifestações clínicas da aterosclerose sistêmica e displasia fibromuscular (15% dos casos), tipicamente em mulheres jovens que são de outro modo saudável. Embora a estenose da artéria renal e a hipertensão frequentemente coexistam, a presença de uma estenose da artéria renal não prova que a hipertensão do paciente é renovascular na origem ou que a revascularização irá melhorar a perfusão renal e pressão sanguínea.

Estenose de artéria renal unilateral leva à hipoperfusão das células justaglomerulares, produzindo desse modo hipertensão dependente de renina ainda que o rim contralateral seja capaz de manter volume sanguíneo normal. Em contrapartida, estenose de artéria renal bilateral (ou estenose unilateral com um rim solitário) constitui uma causa potencialmente reversível de insuficiência renal progressiva e hipertensão dependente do volume. O acompanhamento clínico acrescenta pistas para suspeita de hipertensão renovascular: qualquer hospitalização por hipertensão urgente ou emergente; edema pulmonar agudo recorrente; piora recente da hipertensão de longa duração previamente bem-controlada; hipertensão grave em um adulto jovem ou depois de 50 anos de idade; piora precipitada e progressiva da função renal em resposta à inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueio do receptor da angiotensina II; rim pequeno unilateral em qualquer estudo radiográfico; arteriosclerose periférica extensa; e um sopro no flanco.

Diagnóstico

A tomografia computadorizada (TC) realçada por contraste e a angiografia por

ressonância magnética são os exames de triagem preferidos para estenose da artéria renal, mas gadolínio ressonância magnética (RM) é contraindicada em pacientes com doença renal crônica avançada para evitar potencialmente a fibrose nefrogênica sistêmica fatal induzida pelo gadolínio (Capítulo 275). Displasia fibromuscular classicamente causa um “colar de contas”, lesão na porção média da artéria renal (Fig. 67-8A), enquanto as lesões ateroscleróticas da artéria renal são proximais e discretas (Fig. 67-8B). A angiografia renal invasiva é o “padrão-ouro” para confirmar o diagnóstico de estenose da artéria renal.

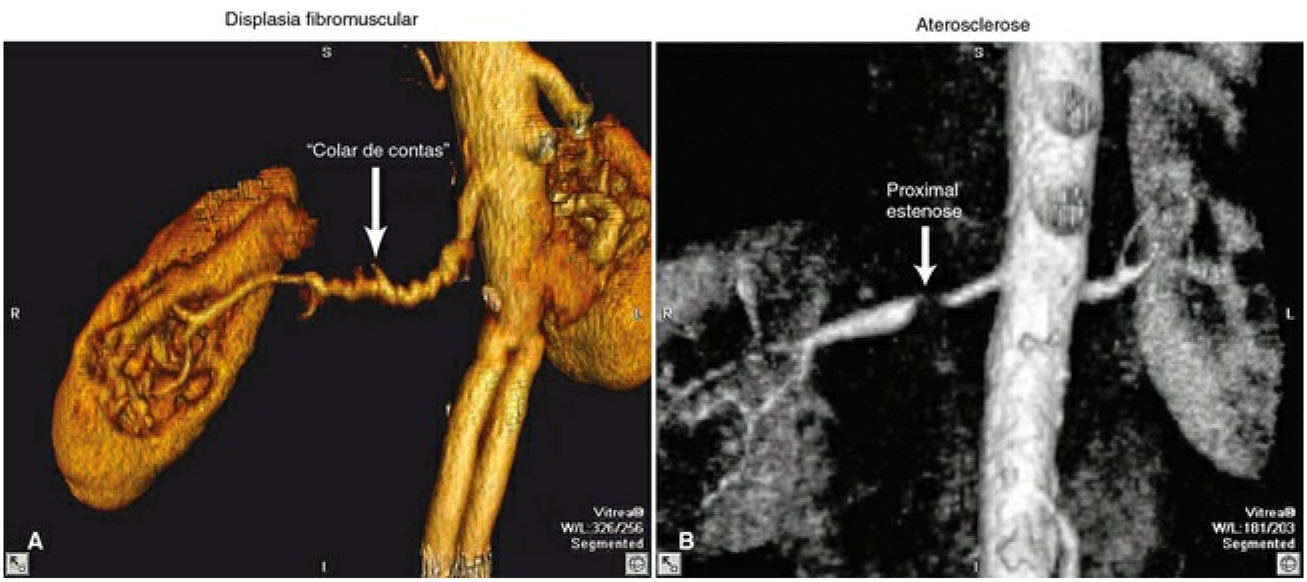

FIGURA 67-8 Angiografia por tomografia computadorizada com reconstrução tridimensional. **A**, A clássica lesão do “colar de contas” da displasia fibromuscular (bilateral no paciente). **B**, Uma estenose aterosclerótica proximal grave da artéria renal direita e estenose moderada da artéria renal esquerda. (Imagens cortesia de Bart Domatch, MD, Radiology Department, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Tratamento Rx

A angioplastia com balão é o tratamento de escolha para a displasia fibromuscular, com resultados favoráveis em geral. Em contraste, o tratamento médico de hipertensão e os fatores de risco ateroscleróticos associados são o tratamento de primeira linha para a estenose da artéria renal aterosclerótica. A hipertensão verdadeiramente resistente aos medicamentos e um declínio progressivo da função renal (nefropatia isquêmica) atualmente são as duas únicas indicações firmes de angioplastia com balão. A maioria das lesões ateroscleróticas da artéria renal não causam hipertensão ou insuficiência renal progressiva, e a maioria dos pacientes não se beneficiará com a revascularização (angioplastia com balão ou *stent*), o que acarreta riscos substanciais de complicações graves.[1] Cerca de 15% dos pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco terão uma lesão da artéria renal, quando a coronariografia é seguida pela angiografia renal de rotina (“*drive-by*”), mas as evidências não sustentam essa prática de diagnóstico ou terapia com base nele.

Hipertensão Induzida por Mineralocorticoide devido a Aldosteronismo Primário

Fisiopatologia

As causas mais comuns de aldosteronismo primário (Capítulo 234) são um adenoma produtor de aldosterona unilateral e hiperplasia suprarrenal bilateral. Como a aldosterona é o ligante principal para o receptor de mineralocorticoide no néfron distal, a produção excessiva de aldosterona causa troca renal excessiva de Na^+-K^+, resultando, muitas vezes, em hipopotassemia.

Manifestações e diagnósticos clínicos

Sempre se deve suspeitar do diagnóstico quando a hipertensão é acompanhada por hipopotassemia não provocada (concentração de potássio sérico abaixo de 3,5 mmol/L na ausência de terapia diurética) ou uma tendência a desenvolver hipopotassemia excessiva durante terapia diurética (concentração de potássio sérico abaixo de 3,0 mmol/L). Entretanto, mais de um terço dos pacientes não têm hipopotassemia na manifestação inicial, e o diagnóstico também deve ser considerado em qualquer paciente com hipertensão resistente.

A triagem para hiperaldosteronismo deve ser restrita à pequena fração de pacientes hipertensos com hipocalemia ou hipertensão grave resistente aos medicamentos. Se esses pacientes apresentam um teste de triagem positivo – um nível elevado de aldosterona sérica e um nível suprimido de renina plasmática – e for considerado adrenalectomia laparoscópica, o paciente deve ser encaminhado a um centro especializado para uma avaliação mais aprofundada: carregamento de sal para testes para aldosteronismo não suprimível e, se houver, amostra da veia adrenal para teste de lateralização.

Tratamento Rx

A TC tem muitos resultados falso-positivos e falso-negativos para ser usada como uma alternativa não invasiva para amostragem invasiva da veia adrenal. A adrenalectomia laparoscópica e o bloqueio do receptor mineralocorticoide com eplerenona (50 a 100 mg por dia) constituem opções terapêuticas altamente eficazes que têm como alvo o mecanismo causador de doença com uma proporção de risco-benefício favorável.

Formas Mendelianas de Hipertensão Induzida por Mineralocorticoide

Quase todas as formas mendelianas raras de hipertensão são induzidas por mineralocorticoide e envolvem ativação excessiva do canal de Na+ epitelial (ENaC), a via final comum para reabsorção de sódio proveniente do néfron distal (Fig. 67-9). Assim, a

hipertensão dependente de sal pode ser causada por mutações de ganho de função do ENaC ou do receptor de mineralocorticoide e por produção aumentada ou remoção diminuída de ligantes do receptor de mineralocorticoide, os quais são aldosterona, desoxicorticosterona e cortisol.

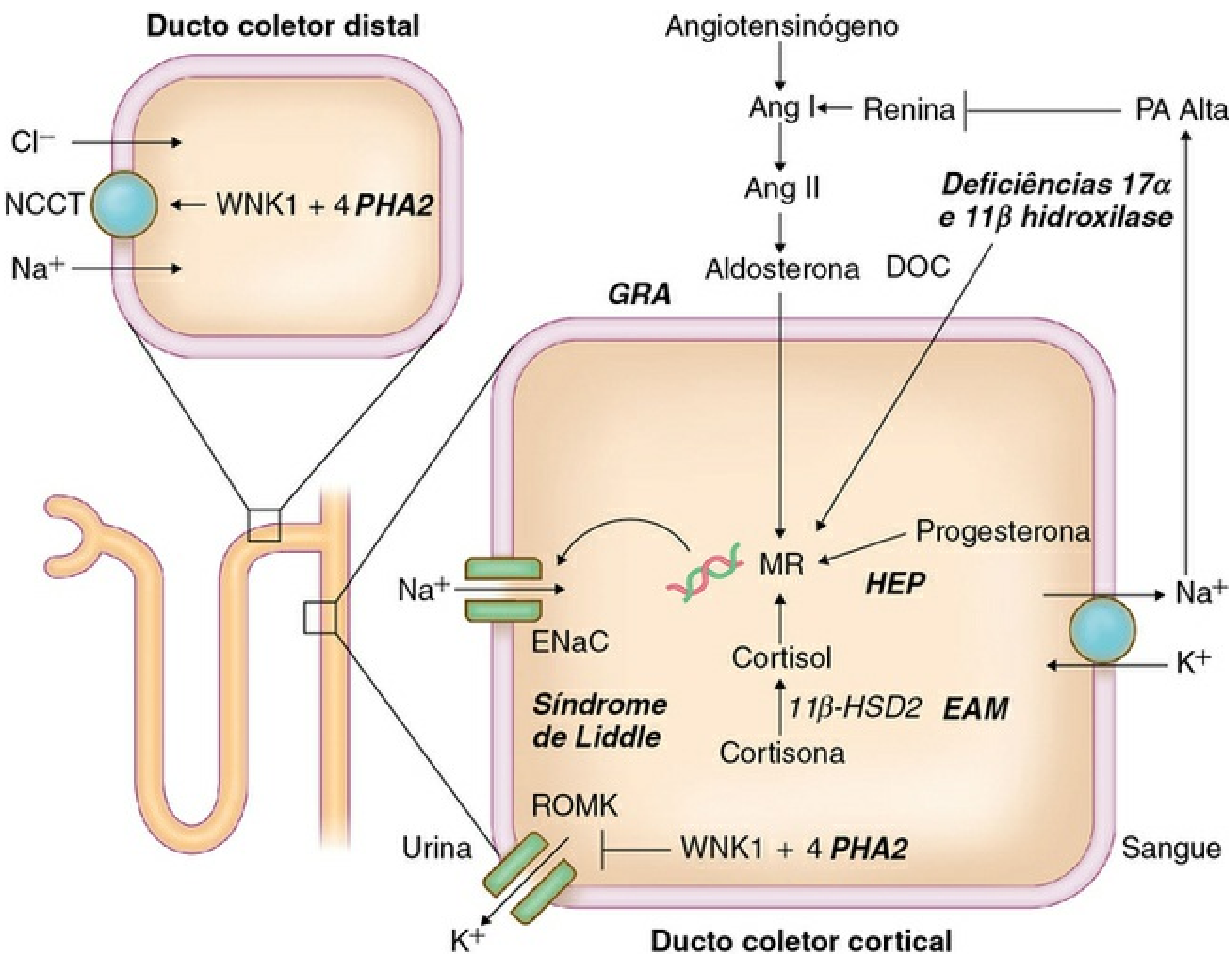

FIGURA 67-9 Formas mendelianas de hipertensão que causam hipertensão induzida por mineralocorticoides.
EAM = excesso aparente de mineralocorticoide; Ang = angiotensina; PA = pressão arterial; ARG = aldosteronismo remediável com glicocorticoide; 17αHD e 11βHD = deficiência de 17α e 11β hidroxilase; 11β-HSD2 = 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; DOC = desoxicorticosterona; ENaC = canal de Na^+ epitelial; HEP = hipertensão exacerbada pela gravidez; RM = receptor de mineralocorticoide; NCCT = cotransportador de sódio-cloreto; PHA2 = pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2; ROMK = canal de K^+ medular externo retificador; WNK = sem lisinocinases. Veja o texto para explicação. (Modificada de Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS: Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001;104:545–556.)

Feocromocitomas e Paragangliomas

Os feocromocitomas são tumores raros produtores de catecolaminas das células cromafinas adrenais, enquanto os paragangliomas são tumores ainda mais raros das células cromafinas extra-adrenais (Capítulo 235). O diagnóstico deve ser suspeitado quando a hipertensão é resistente a medicamentos ou paroxística, especialmente quando acompanhada por paroxismos de dor de cabeça, palpitações, palidez ou diaforese. Em

alguns pacientes, o feocromocitoma é equivocadamente diagnosticado como transtorno de pânico. Um histórico familiar de hipertensão com início precoce pode sugerir feocromocitoma como parte das síndromes de neoplasia endócrina múltipla (Capítulo 239). Um número crescente de feocromocitomas está sendo detectado de forma incidental em exames de imagem abdominal para indicações não adrenais. Se o diagnóstico for omitido, derramamento de catecolaminas do tumor pode causar crise hipertensiva não suspeita durante os procedimentos cirúrgicos não relacionados, em que as taxas de mortalidade podem ser superiores a 80%.

Outras Causas Neurogênicas

Outras causas de hipertensão neurogênica que podem ser confundidas com feocromocitoma incluem agentes simpaticomiméticos (cocaína, meta-anfetamina; Capítulo 33), insuficiência do barorreflexo e apneia obstrutiva do sono (Capítulo 100). Um histórico de cirurgia e radioterapia para tumores de cabeça e pescoço (Capítulo 196) levanta a suspeita de dano aos barorreceptores. Ronco e sonolência sugerem apneia do sono, mas a pressão positiva contínua das vias aéreas para tratar a apneia do sono raramente melhora a pressão arterial substancialmente (Capítulo 100).

Outras Causas de Hipertensão Secundária

A coarctação da aorta ocorre, de maneira típica, imediatamente distal à origem da artéria subclávia esquerda, de modo que a pressão arterial é mais baixa nas pernas que nos braços (o oposto da situação normal) (Fig. 69-7, Capítulo 69). O indício é que os pulsos são mais fracos nos membros inferiores do que nos superiores, indicando a necessidade de medir a pressão arterial nas pernas bem como em ambos os braços. Colaterais intercostais podem produzir sopros no exame e entalhamento nas costelas na radiografia de tórax. Coarctações podem ser curadas com cirurgia ou angioplastia.

O hipertireoidismo tende a causar hipertensão sistólica com uma pressão de pulso larga, enquanto o hipotireoidismo tende a causar principalmente hipertensão diastólica. O tratamento é para a doença subjacente. O hiperparatireoidismo (Capítulo 253) também tem sido associado à hipertensão. A ciclosporina e o tacrolimo são causas importantes de hipertensão secundária na população de receptores de transplantes, aparentemente por inibição da calcineurina, a fosfatase dependente de cálcio que é expressada não apenas no tecido linfoide mas também no tecido neural, vascular e renal. Na ausência de dados de resultados, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não hidropiridinas se tornaram as drogas de primeira escolha, mas eles aumentam as concentrações sanguíneas de ciclosporina. Terapia de combinação com diuréticos, BCC e simpaticolíticos centrais frequentemente é necessária.

Prevenção e tratamento da hipertensão Rx

No nível da população, a prevenção primária da hipertensão requer mudanças de

larga escala da sociedade, incluindo novos esforços para influenciar a indústria alimentar a reduzir sal nos alimentos processados, esforços para aumentar o exercício e a disponibilidade de frutas e vegetais frescos. Uma vez que a pressão arterial de uma pessoa sobe a níveis pré-hipertensos, somente as modificações no estilo de vida quase nunca são o suficiente para retornar à pressão arterial normal, e a reincidência é quase universal.

Embora a curto prazo, a terapia farmacológica com um bloqueador do receptor de baixa dose de angiotensina (BRA) que tem sido recomendado para prevenir a conversão da pré-hipertensão para a hipertensão completa, a pressão arterial rapidamente sobe mais uma vez assim que a BRA é descontinuada.[2] Assim, o medicamento de prescrição ao longo da vida é a pedra angular da terapia eficaz para hipertensão primária, com a modificação de estilo de vida que serve como um complemento, mas não como uma alternativa. O objetivo é reduzir a pressão arterial e as anormalidades metabólicas associadas o suficiente para diminuir o risco de eventos cardiovasculares e doença renal em estágio terminal sem comprometer a qualidade de vida do paciente.

Os ensaios clínicos randomizados demonstraram além de qualquer dúvida que a terapia com medicamento anti-hipertensivo reduz o risco cardiovascular, com benefícios que são proporcionais à redução da pressão arterial obtida.[3] No entanto, na prática, a maioria dos pacientes tratados não atinge os mesmos níveis de risco baixos de pessoas verdadeiramente normotensas porque a pressão arterial permanece mais alta que o ideal em função dos limiares de orientações, da hesitação dos médicos em iniciar e intensificar o tratamento medicamentoso, dos custos de medicamentos e da falta de aderência, apesar dos custos dos medicamentos geralmente caírem assim que eles se tornam genéricos.

Esquemas com múltiplos medicamentos com duas, três ou mesmo mais medicações de diferentes classes de drogas frequentemente são necessários para alcançar os objetivos de pressão arterial atualmente recomendados, em especial em pacientes de alto risco. As combinações medicamentosas de baixa dose exercem efeitos sinergísticos sobre a pressão arterial, minimizando efeitos colaterais dependentes da dose. Para a maioria dos pacientes com hipertensão, a terapia hipolipemiante e a terapia antiplaquetária são indicadas como parte de uma estratégia global de redução de risco cardiovascular (Capítulo 51).

Modificação do Estilo de Vida

Todo esquema anti-hipertensivo deve incluir modificação do estilo de vida. O Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) recomendou uma experiência de modificação do estilo de vida isoladamente durante um tempo não especificado (seis a 12 meses nas diretrizes precedentes) antes que a medicação anti-hipertensiva seja prescrita, mesmo para pacientes de alto risco. Este é o pensamento positivo e pode ser uma causa de inércia terapêutica. Os dados mais recentes, no entanto, promovem uma maior urgência em atingir o controle farmacológico da pressão arterial elevada para

reduzir o risco cardiovascular, pelo menos em pacientes com múltiplos fatores de risco. Em indivíduos suficientemente motivados, a modificação do estilo de vida pode diminuir as necessidades de medicação, ter um impacto favorável sobre fatores de risco cardiovascular e enfatizar o papel ativo que os pacientes podem desempenhar no controle da pressão arterial.

A redução moderada do sódio na dieta (Capítulo 220) reduz a perda renal de potássio durante a terapia diurética e baixa a pressão arterial em 2/2 mm Hg em média. A maior parte do sódio da dieta vem de alimentos processados, em vez do saleiro. Sem medidas drásticas, o consumo diário de sal pode ser reduzido de 10 a 6 g, ensinando-se os pacientes a ler os rótulos dos alimentos (6 g de NaCl = 2,4 g de sódio = 100 mmol de sódio). A Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) mostrou que indivíduos com pré-hipertensão ou hipertensão em estágio 1 podem diminuir a pressão arterial, pelo menos a curto prazo, em até 11/6 mm Hg, mesmo sem restringir a ingestão de calorias ou de sódio se aderirem a uma dieta rica em frutas e vegetais frescos (de alto teor de potássio) e produtos de baixo teor de gordura.[4] Esta dieta (www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/) é bastante recomendada porque os efeitos redutores da pressão sanguínea podem se aproximar da magnitude da monoterapia medicamentosa, podem ser reforçados por um adicional de 2/1 mm Hg por restrição dietética de sódio e são vistos em todos os grupos étnicos, principalmente nos afro-americanos.

Os tabagistas devem ser aconselhados a deixar de fumar porque o tabaco (Capítulo 31) é um fator muito potente de risco de doença coronariana, AVC e evolução de nefrosclerose hipertensiva para nefropatia terminal. Como a pressão arterial aumenta transitoriamente por 10 a 15 mm Hg após cada cigarro, os fumantes de mais de 20 cigarros por dia têm, frequentemente, pressões de sangue mais altas quando estão fora do consultório do que quando estão dentro do consultório onde é proibido fumar. A pressão arterial aumenta da mesma forma com a primeira xícara de café pela manhã, mas a resposta pressórica à cafeína geralmente (mas nem sempre) se atenua durante todo o dia. Assim, o consumo de cafeína não necessita ser eliminado.

O consumo moderado de álcool (Capítulo 32) (um ou dois drinques por dia) não aumenta o risco de hipertensão arterial em populações ocidentais, mas em populações japonesas, a hipertensão é mais comum em homens que são consumidores moderados do que em homens que não podem beber por causa de uma mutação de perda da função no gene de desidrogenase alcoólica. Em todas as populações, beber em excesso (três ou mais drinques de tamanho-padrão por dia) e, especialmente, o consumo abusivo ativam o sistema nervoso simpático no dia seguinte durante a retirada e estão associados a um aumento da incidência e gravidade da hipertensão, que é reversível se o consumo de álcool for diminuído.

Após uma sessão de exercício aeróbico (Capítulo 15), uma pequena redução na pressão arterial pode persistir por várias horas. Técnicas de relaxamento (p. ex., meditação, *biofeedback*, exercícios de respiração) podem diminuir a pressão arterial transitoriamente, mas, em geral, produzem pouco efeito sobre a pressão arterial ambulatorial (Capítulo 38). No entanto, em alguns indivíduos cujo estresse em casa ou

tensão ou raiva no trabalho é um determinante importante da pressão arterial elevada, a terapia do comportamento cognitivo e o uso de ansiolíticos (Capítulo 404) podem ser benéficos. Os pacientes muitas vezes associam a hipertensão diretamente com o estresse da vida, mas o tratamento do estresse por si só raramente é suficiente para controlar a hipertensão.

Terapia Farmacológica

Mais de 100 medicações anti-hipertensivas são comercializadas (Tabela 67-5). A redução da pressão arterial com medicamentos diminui, mas não elimina os riscos cardiorrenais.

Tabela 67-5

Agentes hipertensivos orais

MEDICAMENTO	INTERVALO DA DOSE, TOTAL, mg/DIA (DOSES POR DIA)	DOSE INICIAL HABITUAL, mg/DIA (DOSES POR DIA)
DIURÉTICOS		
Diuréticos tiazídicos		
Clortalidona	6,25-50 (1)	12,5 (1)
HCTZ	6,25-50 (1)	12,5 (1)
Indapamida	1,25-5 (1)	1.25 (1)
Metolazona	2,5-5 (1)	2,5 (1)
Diuréticos de alça		
Bumetanida	0,5-2 (2)	1 (2)
Ácido etacrínico	25-100 (2)	25 (2)
Furosemida	20-160 (2)	20 (2)
Torsemida	2,5-20 (1-2)	5 (2)
Poupador de potássio		
Amilorida	5-20 (1)	10 (2)
Eplerenona	25-100 (1-2)	25 (1)
Espironolactona	6,25-400 (1-2)	6,25 (1)
Triantereno	25-100 (1)	37,5 (1)
β-BLOQUEADORES		
Acebutolol	200-800 (2)	200 (2)
Atenolol	25-100 (1)	25 (1)
Betaxolol	5-20 (1)	5 (1)
Bisoprolol	2,5-20 (1)	2,5 (1)
Carteolol	2,5-10 (1)	2,5 (1)
Metoprolol	50-450 (2)	50 (2)
Metoprolol XL	50-200 (1-2)	50 (1)

Nadolol	20-320 (1)	40 (1)
Penbutolol	10-80 (1)	10 (1)
Pindolol	10-60 (2)	10 (1)
Propranolol	40-180 (2)	40 (2)
Propranolol LA	60-180 (1-2)	60 (1)
Timolol	20-60 (2)	20 (2)
α-/β-BLOQUEADORES/ β-BLOQUEADORES VASODILATADORES		
Carvedilol	6,25-50 (2)	6,25 (2)
Carvedilol CR	20-80 (1)	20 (1)
Labetalol	200-2.400 (2)	200 (2)
Nebivolol	5-40 (1)	5 (1)
BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO		
Di-hidropiridinas		
Anlodipino	2,5-10 (1)	2,5 (1)
Felodipina	2,5-20 (1-2)	2,5 (2)
Isradipina CR	2,5-20 (2)	2,5 (2)
Nicardipina SR	30-120 (2)	30 (2)
Nifedipina XL	30-120 (1)	30 (1)
Nisoldipina	10-40 (1-2)	10 (2)
Não Di-hidropiridinas		
Diltiazem CD	120-540 (1)	180 (1)
Verapamil HS	120-480 (1)	180 (1)
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA		
Benazepril	10-80 (1-2)	20 (1)
Captopril	25-150 (2)	25 (2)
Enalapril	2,5-40 (2)	5 (2)
Fosinopril	10-80 (1-2)	20 (2)
Lisinopril	5-80 (1-2)	40 (2)
Moexipril	7,5-30 (1)	7,5 (1)
Perindopril	4-16 (1)	4 (1)
Quinapril	5-80 (1-2)	40 (2)
Ramipril	2,5-20 (1)	2,5 (1)
Trandolapril	1-8 (1)	2 (1)
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA		
Candesartan	8-32 (1)	16 (1)
Eprosartan	400-800 (1-2)	400 (1)
Irbesartan	150-300 (1)	150 (1)
Losartan	25-100 (2)	50 (1)

Olmesartan	5-40 (1)	20 (1)
Telmisartan	20-80 (1)	40 (1)
Valsartan	80-320 (1-2)	160 (2)
INIBIDORES DIRETOS DE RENINA		
Aliscireno	150-300 (1)	150 (1)
α-BLOQUEADORES		
Doxazosina	1-16 (1)	1 (1)
Prazosina	1-40 (2-3)	1 (2)
Terazosina	1-20 (1)	1 (1)
Fenoxibenzamina para feocromocitoma	20-120 (2)	20 (2)
SIMPATOLÍTICOS CENTRAIS		
Clonidina	0,2-1,2 (2-3)	0,2 (2)
Adesivo de clonidina	0,1-0,6 (semanalmente)	0,1 (semanalmente)
Guanabenz	2-32 (2)	2 (2)
Guanfacina	1-3 (1) (na hora de dormir)	1 (1)
Metildopa	250-1.000 (2)	250 (2)
Reserpina	0,05-0,25 (1)	0,05 (1)
VASODILATADORES DIRETOS		
Hidralazina	10-200 (2)	20 (2)
Minoxidil	2,5-100 (1)	2,5 (1)
COMBINAÇÕES EM DOSES FIXAS		
Aliscireno/HCTZ	150/12,5-300/25 (1)	150/12,5 (1)
Amilorida / HCTZ	5/50 (1)	5/50 (1)
Anlodipino / benazepril	2,5-5/10-20 (1)	2,5/10 (1)
Anlodipino / olmesartan	5/20-10/40 (1)	5/20 (1)
Anlodipino / telmisartan	5/20-10/80 (1)	5/20 (1)
Anlodipino / valsartan	5/160-10/320 (1)	5/160 (1)
Atenolol / clortalidona	50-100/25 (1)	50/25 (1)
Benazepril / HCTZ	5-20/6,25-25 (1)	20/6, 25 (1)
Bisoprolol / HCTZ	2,5-10/6,25 (1)	2,5/6,25 (1)
Candesartan / HCTZ	16-32/12,5-25 (1)	16/12,5 (1)
Enalapril / HCTZ	5-10/25 (1-2)	5/25 (1)
Eprosartan / HCTZ	600/12,5-25 (1)	600/12,5 (1)
Fosinopril / HCTZ	10-20/12,5 (1)	10/12,5 (1)
Irbesartan /HCTZ	150-300/12,5-25 (1)	150/12,5 (1)
Losartan / HCTZ	50-100/12,5-25 (1)	50/12,5 (1)
Olmesartan / HCTZ	20-40/12,5 (1)	20/12,5 (1)
Espironolactona / HCTZ	25/25 ($^1/_2$-1)	25/25 (1/2)

Telmisartan / HCTZ	40-80/12,5-25 (1)	40/12,5 (1)
Trandolapril / verapamil	2-4/180-240 (1)	2/180 (1)
Triantereno / HCTZ	37,5/25 ($^1/_2$-1)	37,5/25 (1/2)
Valsartan / HCTZ	80-160/12,5-25 (1)	160/12,5 (1)

HCTZ = hidroclorotiazida.

Classes de Drogas Anti-hipertensivas Orais

As várias classes de drogas anti-hipertensivas orais possuem diferentes mecanismos de ação, os quais explicam os princípios terapêuticos do seu uso, bem como suas principais contraindicações e efeitos colaterais (Tabela 67-6).

Tabela 67-6

Contraindicações principais e efeitos colaterais dos medicamentos anti-hipertensivos

CLASSES DE MEDICAMENTOS	CONTRAINDICAÇÕES PRINCIPAIS	EFEITOS COLATERAIS
Diuréticos		
Tiazídicos	Gota	Resistência à insulina, início recente de diabetes tipo 2
		Hiponatremia, hipocalemia
		Hipertrigliceridemia
		Hiperuricemia, precipitação de gota
		Disfunção erétil (mais do que outras classes de medicamentos)
		Relaxantes musculares não despolarizantes potencializados
		Dermatite de fotossensibilidade
Diuréticos de alça	Coma hepático	Nefrite intersticial
		Hipocalemia
		Sucinilcolina potencializada
		Ototoxicidade dos aminoglicosídeos potencializada
Diuréticos poupadores de potássio	Concentração de potássio sérico > 5,5 mEq/L TFG < 30 mg/mL/1,73 m^2	Hipercalemia
IECA	Gestação	Tosse
	Estenose da artéria renal bilateral	Hipercalemia
	Hipercalemia	Angioedema
		Leucopenia
		Toxicidade fetal
		Icterícia colestática (necrose hepática fulminante rara se o medicamento não for interrompido)
BCCs di-hidropiridina	Como a monoterapia na doença renal	Dores de cabeça

	crônica com proteinúria	Rubor
		Edema no tornozelo
		ICC
		Hiperplasia gengival
		Refluxo esofágico
BCCs não di-hidropiridina	Bloqueio cardíaco	Bradicardia, bloqueio AV (especialmente com verapamil)
	Insuficiência cardíaca sistólica	Constipação (muitas vezes grave, com verapamil)
		Agravamento da função sistólica, ICC
		Edema ou hipertrofia gengival
		Aumento dos níveis sanguíneos de ciclosporina
		Refluxo esofágico
BRA, IDR	Gestação	Hipercalemia
	Estenose da artéria renal bilateral	Angioedema (muito raro)
	Hipercalemia	Toxicidade fetal
Bloqueadores β-adrenérgicos	Bloqueio cardíaco	Início recente de diabetes tipo 2 (especialmente em combinação com uma tiazida)
	Asma	Bloco cardíaco, ICC aguda descompensada
	Depressão	Broncoespasmo
	Abuso de cocaína e de meta-anfetamina	Depressão, pesadelos, fadiga
		Extremidades frias, claudicação (efeito β_2)
		Stevens-Johnson
		Agranulocitose
Bloqueadores α-adrenérgicos	Hipotensão ortostática	Hipotensão ortostática
	Insuficiência cardíaca sistólica	Tolerância ao medicamento (na ausência de tratamento com diuréticos)
	Disfunção ventricular esquerda	Edema no tornozelo
		ICC
		Efeito primeira dose (hipotensão aguda)
		Hipotensão potencializada com inibidores PDE-5 (p. ex., sildenafil)
Simpaticolíticos centrais	Hipotensão ortostática	Depressão, boca seca, letargia
		Disfunção erétil (dependente da dose)
		Hipertensão de rebote com a retirada da clonidina
		Teste positivo da anemia hemolítica de Coombs e enzimas hepáticas elevadas com α-metildopa
Vasodilatadores diretos	Hipotensão ortostática	Taquicardia reflexa
		Retenção de líquidos
		Hirsutismo, derrame pericárdico com minoxidil
		Lúpus com hidralazina

ECA = enzima conversora de angiotensina; BRAs = bloqueadores receptores de angiotensina; AV = atrioventricular; BCCs = bloqueadores do canal de cálcio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IDR = inibidor direto de renina; TFG = taxa de filtração glomerular; AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais; PDE-5 = fosfodiesterase-5.

Diuréticos

Mecanismo de Ação

Com o início da terapia diurética, a contração do volume sanguíneo causa a queda inicial na pressão arterial. Com a continuação da terapia, o volume sanguíneo é parcialmente restaurado, e mecanismos vasodilatadores (p. ex., abertura de canais de K^+ ATP-sensíveis) sustentam a ação anti-hipertensiva. Diuréticos de alça bloqueiam o transporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ no ramo ascendente grosso da alça de Henle, no qual uma grande parte do sódio filtrado é reabsorvida. Os diuréticos tiazídicos e o derivado da indolina, indapamida, bloqueiam o cotransportador de Na^+-Cl^- no túbulo distal, no qual uma parte menor do sódio filtrado é reabsorvida. A espironolactona e a eplerenona impedem que a aldosterona ative o receptor de mineralocorticoide, inibindo, assim, a ativação a jusante do ENaC, enquanto o triantereno e a amilorida bloqueiam o ENaC diretamente; uma vez que menos sódio é apresentado a Na^+, K^+-ATPase no lado vascular das células do ducto coletor, menos potássio é excretado na urina.

Princípios Terapêuticos

Os diuréticos são os medicamentos anti-hipertensivos mais antigos, mais baratos e estão entre os mais eficazes. No estudo ALLHAT (Experiência de Tratamento Anti-hipertensivo e Redutor de Lipídio para Prevenir Ataque Cardíaco), o diurético tipo tiazídico clortalidona foi pelo menos tão eficaz (e, em alguns casos, mais eficaz) quanto agentes mais recentes e mais caros (o inibidor da ECA lisinopril ou a di-hidropiridina BCC anlodipina) em abaixar a pressão arterial e evitar as complicações cardiovasculares secundárias em todos os subgrupos de pacientes.[5] Combinados com outras classes de medicações anti-hipertensivas, os diuréticos exercem um efeito sinérgico sobre a pressão arterial. A causa mais comum de hipertensão aparentemente resistente a drogas é deixar de incluir um diurético no esquema terapêutico ou aplicar sua posologia corretamente.

Em virtude das suas longas meias-vidas, as tiazidas são muito mais eficazes do que os diuréticos de alça de ação curta para a maioria dos pacientes com hipertensão. A clortalidona, o diurético tipo tiazídico usado no estudo ALLHAT e em muitas outras experiências, é mais potente e tem duração de ação muito mais longa do que a hidroclorotiazida, que durante décadas substituiu a clortalidona como principal diurético tiazídico na prática clínica. A baixa dose de hidroclorotiazida (12,5 mg/ dia), muitas vezes em combinação com dose fixa com um inibidor de ECA ou BRA, é recomendada para hipertensão não complicada leve, enquanto a clortalidona (tipicamente 25 mg / dia, que tem uma potência equivalente a cerca de 40 mg de hidroclorotiazida [HCTZ]) é recomendada para a hipertensão mais grave ou mais difícil.

Quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de 50 mL/min/1,73 m^2, as doses-padrão de hidroclorotiazida tornam-se ineficazes, embora a clortalidona ou doses

muito mais elevadas de HCTZ possam ser eficazes. Diuréticos de alça são os diuréticos preferidos para tratar hipertensão em pacientes com doença renal crônica ou insuficiência cardíaca. Como a duração da ação da furosemida é de menos de seis horas, a torsemida é uma escolha melhor devido à sua meia-vida mais longa. A adição de clortalidona em baixa dose a um diurético de alça pode, às vezes, restaurar a responsividade da pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente devido à expansão intensa de volume no contexto de nefropatia avançada.

As tiazidas podem agravar a intolerância à glicose (especialmente quando utilizadas em combinação com um β-bloqueador), provocar hipocalemia e hiponatremia (especialmente em pessoas mais velhas), gota precipitada, elevar os lipídios séricos e, raramente, causam a dermatite fotossensível grave. Elas são mais propensas do que quaisquer outros medicamentos anti-hipertensivos a causar disfunção erétil.

Com o seu perfil de efeitos colaterais mais favorável, o eplerenona (50-100 mg/ dia) substituiu o espironolactona como o medicamento de escolha para aldosteronismo primário. A baixa dose de eplerenona (12,5 a 50 mg/ dia) e a baixa dose de espironolactona (6,25 a 50 mg/ dia) não foram muito estudadas e foram subutilizadas na hipertensão primária. Ambas as drogas são poderosos anti-hipertensivos e evitam a hipocalemia. Ambos os medicamentos podem ser extraordinariamente eficazes como acréscimo na terapia para hipertensão resistente aos medicamentos. A hipercalemia deve ser evitada quando se usam esses agentes em pacientes com doença renal.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores do Receptor da Angiotensina

Mecanismo de Ação

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um dos alvos mais importantes para medicamentos anti-hipertensivos. A interação da angiotensina II com receptores acoplados da proteína G, chamados *receptores AT_1*, acelera inúmeros processos celulares que contribuem não apenas para a hipertensão, mas também para o dano a órgãos-alvo. Os inibidores da ECA bloqueiam a conversão da angiotensina I em angiotensina II, inicialmente promovendo uma queda dramática nos níveis plasmáticos de angiotensina II; com tratamento continuado, no entanto, os níveis plasmáticos de angiotensina II retornam ao normal (o fenômeno de "escape da ECA"), porque os inibidores da ECA não bloqueiam vias alternativas que geram angiotensina II. A ação anti-hipertensiva sustentada dos inibidores da ECA é explicada em parte pela sua capacidade de bloquear o metabolismo da bradicinina, um potente vasodilatador dependente do endotélio. Estes agentes retardam a deterioração da função renal em pacientes com doença renal crônica, ao causarem maior dilatação da arteríola renal eferente, reduzindo, desse modo, a pressão intraglomerular.

Por comparação, os BRAs reduzem a pressão arterial especificamente através do bloqueio da interação de angiotensina II no receptores AT_1. Assim, os BRA não aumentam a bradicinina, o que foi implicado nos benefícios terapêuticos e nos efeitos colaterais dos inibidores da ECA (*i. e.*, tosse, angioedema).

Princípios Terapêuticos

Em virtude dos seus baixos perfis de efeitos colaterais e benefícios auxiliares putativos sobre a saúde vascular, os inibidores da ECA e BRA ganharam popularidade para o tratamento geral da hipertensão. Como monoterapia, eles geralmente são menos potentes que diuréticos ou BCC, particularmente em afro-americanos, mas aumentam os efeitos destas outras classes de drogas quando são usados em combinação. Um inibidor da ECA ou um BRA é considerado a base para a terapia com medicamento anti-hipertensivo na doença renal crônica leve ou moderada (Capítulo 116), porque ele raramente precipita a hiperpotassemia ou insuficiência renal aguda e aparece para fornecer renoproteção. As concentrações séricas de creatinina e potássio necessitam ser monitoradas em todos os pacientes que estão recebendo um inibidor da ECA ou BRA. Em pacientes com doença renal crônica, o início de um inibidor da ECA ou BRA frequentemente causa aumentos pequenos e transitórios na concentração de creatinina sérica que não exigem descontinuação. Inibidores da ECA e BRA podem precipitar insuficiência renal aguda em pacientes com estenose bilateral de artérias renais (Capítulo 127) ou hipovolemia. Após a correção da hipovolemia, o inibidor da ECA ou BRA geralmente pode ser reiniciado com segurança em uma dose mais baixa.

O efeito colateral mais comum dos inibidores da ECA é uma tosse seca. Os pacientes podem queixar-se não de uma tosse, mas de ter que limpar a garganta, ou de perda de voz mais tarde no dia. Esses sintomas ocorrem em 3% a 39% dos pacientes, regridem em alguns dias após a suspensão da droga e podem ser eliminados com a mudança para um BRA. A incidência é mais alta em afro-americanos do que em brancos e é mais alta em asiáticos.

Os BRA parecem ser menos eficazes que os BCC di-hidropiridinas para controlar hipertensão, mas são cada vez mais populares porque têm um perfil de efeitos colaterais mais favorável que os inibidores da ECA. A sua eficácia é melhorada por adição de baixa dose de HCTZ ou um BCC di-hidropiridina. Um número crescente de combinações de dose fixa estão disponíveis (Tabela 67-5). Losartan, o protótipo, difere de outros BRA de duas formas: uma duração mais curta de ação, exigindo duas doses ao dia se for usado como monoterapia, e um efeito uricosúrico, que pode ser benéfico em pacientes com hiperuricemia. Os BRA mais recentes variam em potência e duração de ação. O benefício metabólico putativo especial de telmisartan, que compartilha a homologia estrutural com a insulina sensibilizadora de pioglitazona, continua sem comprovação.

Inibidores Diretos da Renina

O aliscireno é o primeiro de uma nova classe de inibidores da renina eficazes por via oral, não peptídicos, de baixo peso molecular. Os inibidores diretos da renina bloqueiam o sistema renina angiotensina-aldosterona na sua origem sem aumentar a bradicinina. Ao eliminar o aumento reativo na atividade da renina plasmática observada com inibidores da ECA e BRA, a inibição da renina direta pode prevenir mais complicações hipertensas, as complicações renais em particular. Os estudos de curto prazo em pacientes com hipertensão leve ou moderada sugerem que a baixa dose uma vez ao dia (150 mg) ou a alta dose (300 mg) de aliscireno é equivalente a uma BRA em termos de pressão arterial – efeito redutor e perfil do efeito colateral favorável. As

contraindicações são as mesmas. Os ensaios clínicos aleatórios dos resultados cardiovasculares em comparação com outros medicamentos estão pendentes.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Mecanismo de Ação

Os BCC são antiarrítmicos, antianginosos e anti-hipertensivos porque bloqueiam a abertura dos canais de Ca^{2+} ativados pela voltagem (tipo L) nos miócitos cardíacos e células do músculo liso vascular. A diminuição resultante no sinal de Ca^{2+} citosólico diminui a frequência cardíaca e a contratilidade ventricular e relaxa o músculo liso vascular. A pressão arterial é relacionada principalmente com a vasodilatação arterial periférica, com a ordem de classificação de potência, sendo di-hidropiridinas > diltiazem >> verapamil. Em contrapartida, para efeitos negativos cronotrópicos e inotrópicos, a ordem de classificação de potência é verapamil >> diltiazem > di-hidropiridinas.

Princípios Terapêuticos

As di-hidropiridinas de ação curta não devem ser usadas para tratar hipertensão. Ao desencadear uma queda abrupta na pressão arterial com ativação simpática reflexa, esses vasodilatadores arteriais de ação rápida podem precipitar isquemia miocárdica, infarto, AVC e morte. Em comparação, a segurança e a eficácia dos BCC di-hidropiridinas de ação longa foram confirmadas pelas experiências ALLHAT e VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation).[6] Para a maioria dos pacientes hipertensos, estes estão entre as mais potentes, mais bem-toleradas e mais seguras medicações anti-hipertensivas disponíveis, mas há algumas precauções. Para graus comparáveis de redução da pressão arterial, os BCC di-hidropiridinas exercem proteção contra infarto do miocárdio e AVC equivalente à dos diuréticos, mas seu uso se associa a maior risco de insuficiência cardíaca. Em pacientes com insuficiência renal e proteinúria, a terapia baseada em BCC di-hidropiridina é menos renoprotetora que a terapia baseada em BRA ou inibidor da ECA. Entretanto, na maioria dos pacientes com doença renal, múltiplas classes de medicações, inclusive di-hidropiridinas, são necessárias para alcançar os objetivos de pressão arterial. Assim, BCC di-hidropiridinas não devem ser usados como terapia de primeira linha para hipertensão em pacientes com proteinúria, mas eles podem ser usados como terapia complementar uma vez que a dose do inibidor da ECA ou BRA tenha sido maximizada em combinação com um diurético apropriado.

O verapamil é um anti-hipertensivo fraco e de pouca utilidade em consequência da constipação dependente da posologia. O diltiazem é intermediário em potência entre o verapamil e as di-hidropiridinas; geralmente é bem-tolerado. Verapamil e diltiazem podem causar bloqueio cardíaco, especialmente em pacientes idosos e em doentes que tomam digoxina.

Bloqueadores dos Receptores Adrenérgicos e Simpaticolíticos Centrais

O impulso simpático para o nó sinusal aumenta a frequência e o débito cardíaco através de receptores β-adrenérgicos, enquanto o impulso simpático para a vasculatura periférica causa vasoconstrição neurogênica através de receptores α-adrenérgicos.

Acredita-se que a ativação sustentada do sistema nervoso simpático contribui para a hipertensão crônica por remodelação vascular, liberação de renina e atenuação da excreção renal de sódio por uma ação sobre os túbulos distais.

Bloqueadores β-Adrenérgicos

Mecanismo de Ação

A interação de epinefrina ou norepinefrina com β_1-adrenérgicos no coração provoca a ativação ligada à proteína G de adenilato ciclase, resultando em efeitos cronotrópicos positivos e inotrópicos. A interação das catecolaminas com β_2-adrenérgicos relaxa o músculo liso bronquiolar e arteriolar. Com o início da terapia β-bloqueadora, a pressão arterial no princípio é pouco afetada porque a queda no débito cardíaco é contrabalançada por um aumento compensador na resistência periférica. Com a passagem do tempo, a pressão arterial cai progressivamente à medida que a vasculatura periférica se relaxa. Assim, o efeito anti-hipertensivo do β-bloqueio envolve a diminuição do débito cardíaco ((β_1-receptores), a liberação de renina (β_1-receptores) e liberação de noradrenalina (β_2-receptores prejuncional).

O protótipo β-bloqueadores, propranolol, bloqueia de maneira não seletiva tanto os β_1 quanto os β_2-receptores. Outros β-bloqueadores-padrão (metoprolol, atenolol, acebutolol e bisoprolol) são *relativamente* cardiosseletivos. Em doses baixas, eles exercem um efeito inibitório maior sobre os β_1-receptores do que nos β_2-receptores, mas a seletividade é perdida em doses altas. Em contraste, os α e β-bloqueadores combinados (labetalol, carvedilol, nebivolol) provocam vasodilatação através do bloqueio dos α_1-adrenorreceptores no músculo liso vascular e, possivelmente, através do aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico.

Princípios Terapêuticos

Embora padrão, os β-bloqueadores são terapêutica clínica de primeira linha para a doença isquêmica do coração (Caps. 72 e 73) e insuficiência cardíaca (Capítulo 59), porém já não são de primeira linha ou até mesmo agentes de segunda linha para a hipertensão não complicada. Eles predispõem o diabetes, especialmente quando combinados com uma tiazida, e oferecem menos proteção ao acidente vascular cerebral do que outros medicamentos anti-hipertensivos.[7] Além de ser anti-hipertensivos fracos, eles são menos eficazes do que outros agentes na redução da pressão sanguínea central aórtica porque a bradicardia permite mais tempo para a reflexão das ondas e aumento da pressão, portanto, aumento da pressão central. Os β-bloqueadores podem causar fadiga, tolerância ao exercício limite e agravar a depressão.

Em comparação com o padrão dos β-bloqueadores, os α-/β-bloqueadores combinados são anti-hipertensivos melhores. Eles baixam mais a pressão arterial e têm um perfil metabólico mais favorável. O carvedilol genérico hoje é amplamente acessível ($ 10 para um suprimento de 90 dias), mas a sua patente expirou, e nenhum ensaio dos resultados foi realizado. Labetalol, que raramente causa hepatotoxicidade grave, deve ser reservado para urgências hipertensivas, tratamento perioperatório ou hipertensão muito difícil. Todos os β-bloqueadores podem precipitar o bloqueio

cardíaco e podem agravar a asma preexistente.

Bloqueadores α-Adrenérgicos

Mecanismo de Ação

Ao bloquear a interação de norepinefrina em receptores α-adrenérgicos vasculares, estes medicamentos causam vasodilatação periférica, diminuindo assim a pressão arterial. Ao aumentarem o fluxo sanguíneo no músculo esquelético, eles aumentam a sensibilidade à insulina. Ao dilatarem o músculo liso uretral, eles melhoram sintomas de prostatismo. Prazosina, doxazosina, terazosina e fentolamina intravenosa bloqueiam seletivamente os α_1-adrenorreceptores; a fenoxibenzamina bloqueia tanto os α_1-receptores quanto os α_2-receptores.

Princípios Terapêuticos

A fenoxibenzamina permanece o medicamento de escolha para o tratamento perioperatório do feocromocitoma (Capítulo 235); após o α-bloqueio ser alcançado, um β-bloqueador deve ser acrescentado para bloquear uma taquicardia reflexa excessiva. Os α_1-bloqueadores seletivos não são agentes de primeira linha e não devem ser usados como monoterapia porque sua propensão a causar retenção de líquido pode ocasionar taquifilaxia e desmascarar ou exacerbar insuficiência cardíaca. Entretanto, quando são prescritos como parte de um esquema combinado que inclua um diurético, eles constituem terapia eficaz de terceira ou quarta linha para hipertensão difícil e são particularmente úteis em homens mais velhos com prostatismo. Embora comercializados especificamente para prostatismo e não como agentes anti-hipertensivo, os α_{1A}-bloqueadores tansulosina reduzem a pressão arterial em alguns homens.

Simpaticolíticos Centrais

Mecanismo de Ação

O estímulo dos receptores α_2-adrenérgicos pós-sinápticos e dos receptores de imidazolina no sistema nervoso central reduz o fluxo de saída simpático central, enquanto o estímulo dos α_2-receptores pré-sinápticos provoca a inibição do *feedback* da liberação de norepinefrina a partir dos terminais nervosos simpáticos periféricos. O efeito combinado é estimulação simpática reduzida para o coração e circulação periférica, ocasionando, desse modo, a redução da frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica.

Princípios Terapêuticos

É melhor reservar os simpaticolíticos centrais para o tratamento oral a curto prazo da hipertensão descontrolada grave. Eles são potentes agentes anti-hipertensivos que podem ser necessários como terapia de quarta ou quinta linha para a hipertensão muito difícil, mas seus incômodos efeitos colaterais do sistema nervoso central muitas vezes reduzem a qualidade de vida. Para evitar a hipertensão de rebote entre as doses, a clonidina de curta duração deve ser administrada a cada seis a oito horas ou, quando possível, interrompida com uma programação de diminuição gradual. A hipertensão de rebote é um problema menor com preparos de longa ação (guanfacina, adesivo de

clonidina.) O α-metildopa continua a ser o medicamento de escolha para a hipertensão crônica na gravidez (Capítulo 247).

Vasodilatadores Diretos

Mecanismo de Ação

Minoxidil e hidralazina são potentes vasodilatadores arteriais hiperpolarizantes que trabalham abrindo os canais de K^+ sensíveis ao ATP vascular.

Princípios Terapêuticos

Ao provocar a dilatação arterial seletiva e rápida, ambos os medicamentos causam ativação simpática de reflexo profundo e taquicardia, bem como edema do tornozelo. Por esta razão, a hidralazina foi, em grande parte, substituída pelos BCC di-hidropiridínicos de ação mais longa. Entretanto, a hidralazina ainda é o tratamento preferido para hipertensão grave aguda na gravidez (Capítulo 247). Uma combinação de hidralazina mais nitroglicerina agora é recomendada para o tratamento de insuficiência cardíaca especificamente em afro-americanos, nos quais a cardiopatia hipertensiva constitui a causa mais comum de insuficiência cardíaca (Capítulo 58). A hipertensão grave que acompanha doença renal crônica avançada (Capítulo 132) é a principal indicação de minoxidil, que deve ser combinado com um β-bloqueador para prevenir a taquicardia reflexa excessiva e com um diurético de alça para evitar a retenção excessiva de fluidos. A instituição de hemodiálise normalmente é o meio mais eficaz para o controle da hipertensão.

Anti-hipertensivos: Interações Medicamentosas

Pela capacidade de inibir o rim de excretar sódio, os anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo aspirina em doses diárias acima de 81 mg), podem negar a ação anti-hipertensiva de diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina, mas não interferem com BCCs. Entretanto, um único copo de suco de *grapefruit* aumenta a biodisponibilidade de BCC di-hidropiridinas ao inibir o sistema citocromo P-450 3A4 intestinal, que é responsável pelo metabolismo de primeira passagem de muitas medicações orais. O acetaminofeno por si só não parece causar retenção de sal, mas na Grã-Bretanha, e não nos Estados Unidos, cada comprimido de acetaminofeno contém 1.000 mg de sódio. Uma refeição rica em gordura irá prejudicar a absorção de alisciréno. Verapamil e diltiazem aumentam os níveis sanguíneos de ciclosporina e digoxina.

Quais Medicamentos para Quais Pacientes?

Escolher os melhores fármacos para tratar a hipertensão em um determinado paciente é baseado principalmente na redução eficaz da pressão arterial e prevenção de complicações hipertensas com efeitos colaterais (Tabela 67-6) e custos mínimos. Uma consideração secundária é o tratamento concomitante de doenças cardiovasculares comórbidas (p. ex., angina, insuficiência cardíaca). De acordo com uma abordagem estrita baseada em evidência, uma “indicação irresistível” é definida como uma condição comórbida para a qual foi demonstrado que o uso de uma droga anti-hipertensiva específica melhora os desfechos de doença em um estudo controlado e

randomizado (Tabela 67-7).

Tabela 67-7
Indicações "convincentes" e evidência publicada

INDICAÇÃO CONVINCENTE	CLASSE DE MEDICAMENTOS (ENSAIOS CLÍNICOS RELEVANTES*)
Insuficiência cardíaca sistólica	IECA (CONSENSO, SAVE)
	BRA (Val-HeFT, CHARM)
	β-bloqueador (MERIT-HFCOMET)
	Antagonista da aldosterona (RALES)
IM recente	β-bloqueadores (ISIS)
Função ventricular esquerda reduzida após o IM	IECA (SAVE, TRACE)
	Antagonista da aldosterona (EPHESUS)
	β-bloqueador (CAPRICORN)
Diabetes tipo 1	IECA (CCSG)
Diabetes tipo 2	IECA (MICRO-HOPE)
Nefropatia diabética tipo 2	BRA (IDNT, RENAAL, IRMA-2, MOSES, ONTARGET)
Doença renal crônica não diabética	IECA (REIN, AIPRI, AASK, ONTARGET)
Doença CV	IECA (HOPE, EUROPA)
	BRA (ONTARGET)
AVC anterior ou AIT	IECA + tiazídico (PROGRESS)
Hipertensão sistólica isolada em idosos	DHP-BCC (Syst-Eur, Syst-China, STOP-2)
	Tiazídico (SHEP)
	IECA (STOP-2)
	BRA (SCOPE, second-line)
Hipertensão em pessoas muito idosas	IECA + tiazídico (HYVET)
Hipertrofia ventricular esquerda pelo eletrocardiograma	BRA mais tiazídico (LIFE)

ECA = enzima conversora de angiotensina; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; CV = cardiovascular; DHP-BCC = bloqueador do canal de cálcio di-hidropirina; IM = infarto do miocárdio; AIT = ataque isquêmico transitório.

*CONSENSUS, Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (*N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435); SAVE, Survival and Ventricular Enlargement study (*N Engl J Med*. 1992;327:669-677); Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial (*N Engl J Med*. 2001;345:1667-1675); CHARM, Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality (*Lancet*. 2003;362:759-766); MERIT-HF, Metoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (*JAMA*. 2000;283:1295-1302); COMET, comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (*Lancet.* 2003;362:7-13); RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study (*N Engl J Med*. 1999;341:709-717); ISIS, International Study of Infarct Survival (*Lancet.* 1986;2:57-66); TRACE, Trandolapril Cardiac Evaluation (*N Engl J Med*. 1995;333:1670-1676); EPHESUS, Eplerenone Post-Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (*N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321); CAPRICORN, effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction (*Lancet.* 2001;357:1385-1390); CCSG, Captopril Cooperative Study Group (*N Engl J Med*. 1993;323:1456-1462); MICRO-HOPE, Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (*Lancet*. 2000;355:253-259); IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (*N Engl J Med*. 2001;345:841-860); RENAAL, Reduction

of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (*N Engl J Med*. 2001;345:861-869); IRMA-2, Irbesartan Microalbuminuria study 2 (*N Engl J Med*. 2001;345:870-878); REIN, Ramipril Evaluation in Nephropathy trial (*Lancet.* 1998;352:1252-1256); AIPRI, ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (*Kidney Int.* 1997;63[Suppl]:S63-S67); AASK, African American Study of Kidney Disease and Hypertension (*JAMA.* 2002;288:2421-2431); ONTARGET, Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (*N Engl J Med*. 2008;358:1547-1559; *Lancet.* 2008;372:547-553); HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation (*N Engl J Med*. 2000;342:145-153); EUROPA, European Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (*Lancet*. 2003;362:782-788); PROGRESS, Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (*Lancet*. 2001;358:1033-1041); Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe trial (*Lancet*. 1997;360:757-764); Syst-China, Systolic Hypertension in China trial (*J Hypertens*. 1998;16:1823-1829); STOP-2, Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 (*Lancet*. 1999;354:1751-1756); SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program (*JAMA*. 1991;265:3255-3264); SCOPE, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (*J Hypertens.* 2003;21:875-886); HYVET, Hypertension in the Very Elderly Trial (*N Engl J Med*. 2008;358:1887-1898); LIFE, Losartan Intervention for Endpoint Reduction (*Lancet.* 2002;359:995-1003).

Modificado e atualizado de Elliott WJ. *Compelling Indications for Antihypertensive Drugs*. ASH Clinical Hypertension Review Course. Nova York: American Society of Hypertension; 2005:333-351.

Escolha da Terapia para o Paciente com Hipertensão “Não Complicada”

Até agora, algumas variações de sequências de DNA foram propostas como identificadoras de pacientes individuais cuja pressão arterial é particularmente sensível a uma classe específica de drogas. No entanto, a pesquisa farmacogenética ainda não afeta o tratamento clínico da hipertensão arterial.

Na ausência de informações científicas ideais, as agora desatualizadas diretrizes 2003 JNC 7 recomendam um diurético tiazídico como terapia de primeira linha custo-benefício para a maioria dos pacientes com hipertensão. Elas também recomendaram o início da terapia com dois medicamentos (um sendo a tiazida) para hipertensão de estágio 2. Em contraste, a European Society of Hypertension–European Society of Cardiology, não faz nenhuma recomendação da classe específica do medicamento, argumentando que os medicamentos mais eficazes são aqueles que o paciente irá tolerar e tomar. As novas diretrizes da British Hypertension Society anteriormente defendiam o início do tratamento com um inibidor da ECA ou BRA (medicamento “A”) para os jovens pacientes brancos (<55 anos), que muitas vezes têm hipertensão alta em renina, mas um BCC ou diurético (medicamentos “C” ou “D”) para pacientes mais velhos e negros, que muitas vezes têm hipertensão baixa em renina.

Em contraste, há evidências e consenso crescentes sobre a importância primordial da redução da pressão arterial com combinações de medicamentos com diferentes mecanismos de ação (Tabela 67-5), ao invés de entrar no mérito da escolha do melhor agente único inicial, para alcançar o tratamento de pressão sanguínea recomendado atualmente (Tabela 67-3). Por exemplo, um controle apertado (pressão sistólica objetiva de <130 mm Hg) de pressão arterial sistólica em pacientes não diabéticos é significativamente mais eficaz do que o controle usual (pressão sistólica objetiva de <140 mm Hg) na redução da hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma subsequente, e pode reduzir importantes eventos cardiovasculares em 50%.[8] As metas de pressão arterial sistólica são alcançadas em apenas 50 a 60% dos pacientes hipertensos, mesmo quando recebem uma média de três medicamentos na configuração idealizada de um ensaio clínico randomizado.

A terapia de combinação de drogas em baixas doses constitui não apenas a melhor maneira de controlar a pressão arterial, mas também a melhor maneira de minimizar

efeitos colaterais, porque a relação dose-resposta da pressão arterial é bastante achatada, ocorrendo no extremo inferior da faixa posológica para a maioria das medicações, enquanto a maioria dos efeitos colaterais é agudamente dependente da dose. Combinações sinérgicas alcançam controle da pressão arterial com doses mais baixas.

A questão é: quais combinações medicamentosas são as melhores?

A terapia dupla com inibidores da ECA mais anlodipino (a de ação mais longa, a melhor estudada e agora BCC di-hidropiridina genérica) foi encontrada em estudos recentes para oferecer mais proteção cardiovascular, especialmente contra o AVC, do que a terapia dupla com qualquer um β-bloqueador mais alguma tiazida[9] ou um inibidor da ECA mais tiazida.[10] Outros dados recentes indicam que os inibidores da ECA ou BRA oferecem proteção cardiovascular semelhante[11] e, portanto, são intercambiáveis, com exceção do custo mais elevado da BRA e quase nenhuma tosse. Todos os inibidores da ECA e BRA estão disponíveis como combinações de dose fixa com uma dose baixa de hidroclorotiazida (Tabela 67-5). Lotrel é uma combinação de dose fixa de anlodipino inibidor do protótipo de ECA, e várias novas combinações (de marca) de BRA-BCC recentemente foram comercializadas (Tabela 67-5).

A anlodipino e outros BCCs di-hidropiridínicos provocam edema no tornozelo dependente da dose, porque, preferencialmente, dilatam as artérias em vez de as veias, elevando, assim, a pressão hidrostática; o edema no tornozelo que resulta muitas vezes pode ser aliviado pela adição de um inibidor da ECA, BRA ou aliscireno, que dilata as veias e as artérias. Os β-bloqueadores-padrão não são mais recomendados para o tratamento de hipertensão não complicada. Por outro lado, o carvedilol genérico está sendo usado cada vez mais como terapia de terceira ou quarta linha. Os agentes simpaticolíticos centrais devem ser reservados como terapia de quinta linha para pacientes com hipertensão difícil.

Apesar da pesquisa básica muito convincente sobre os benefícios auxiliares (pleiotrópicos) dos inibidores da ECA ou BRA para bloquear múltiplos efeitos colaterais da angiotensina II, em ensaios clínicos, a maior parte do benefício cardiovascular derivada destas e de todas as outras classes de agentes anti-hipertensivos vem diretamente da redução da pressão arterial (Fig. 67-10). A terapia dupla com um inibidor de ECA e BRA não fornece nenhuma proteção mais cardiovascular do que se fosse isolada e estivesse associada a mais hipotensão e insuficiência renal.[11]

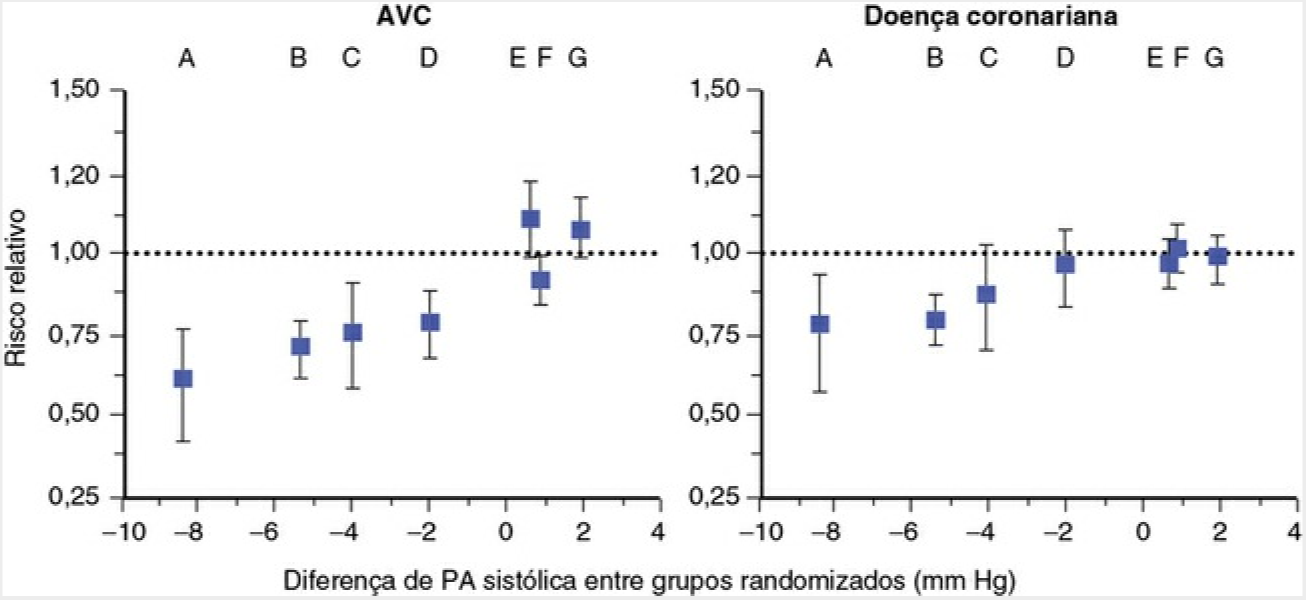

FIGURA 67-10 Meta-análise de regressão de ensaios de intervenção controlados aleatórios. (12 ensaios, *N* = 94.338 pacientes com hipertensão, doença arterial coronariana ou nefropatia diabética que estavam designados para o tratamento com anlodipino ou um bloqueador do receptor de angiotensina.) As diferenças da pressão arterial sistólica (PA) foram obtidas pela subtração da alteração média no grupo anlodipino ou no grupo BRA da alteração da média correspondente no grupo de referência. Independente da classe de medicamentos, a maior parte da proteção contra infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral foi relacionada com a redução da pressão arterial sistólica. (De Wang J-G, Li Y, Franklin SS, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative review. *Hypertension.* 2007;50:181-188.)

Juntamente com medicação anti-hipertensiva e modificação do estilo de vida, a redução adicional do risco cardiovascular com aspirina em baixa dose (81 mg) (Capítulo 37) e medicação redutora dos lipídios (Capítulo 213) deve ser fortemente considerada como parte integrante da redução do risco cardiovascular. Em pacientes hipertensos tratados, a dose baixa de aspirina reduz o risco de infarto do miocárdio em 36% sem aumentar o risco de hemorragia intracerebral. Em pacientes com hipertensão moderada, com os fatores de risco cardiovasculares adicionais e com uma média de baixa densidade do nível de colesterol de lipoproteína de 130 mg/dL, a adição de 10 mg de atorvastatina ao regime anti-hipertensivo resulta em uma redução de 36% em infarto do miocárdio fatal e não fatal e em uma redução de 27% no acidente vascular cerebral fatal e não fatal.[12] Assim, a terapia de estatina deve ser utilizada nesses pacientes com o objetivo de reduzir a baixa densidade do nível de colesterol de lipoproteína para menos de 100 mg/dL ou ainda menos (Capítulo 213).

Hipertensão Arterial nas Populações Minoritárias

Os mexicanos-americanos têm o menor índice de controle da hipertensão de todos as raças/grupos étnicos dos EUA, mas também têm o maior risco para o diabetes. Assim, os regimes anti-hipertensivos devem ser adaptados para evitar a provocação de mais casos novos de diabetes melito. Em afro-americanos, a hipertensão não só é mais prevalente do que na população geral, como também começa em uma idade mais jovem, é menos bem-controlada e tem causas desproporcionais que levam a deficiência e morte prematura. Os afro-americanos normalmente têm níveis mais baixos de renina plasmática e têm menos resposta à monoterapia com um inibidor da ECA, BRA ou β-

bloqueadores do que pacientes hipertensos brancos. Em um ensaio randomizado, os afro-americanos participantes do ALLHAT tiveram um risco 40% maior de acidente vascular cerebral fatal quando tomaram um inibidor da ECA do que quando tomaram um diurético, provavelmente porque a pressão arterial manteve-se superior no inibidor da ECA. Entretanto, quando altas doses de um inibidor da ECA ou BRA são usadas em combinação com um diurético, a eficácia anti-hipertensiva aumenta e as diferenças raciais parecem desaparecer. Os inibidores da ECA ou BRA podem ajudar a alcançar um excelente controle da hipertensão em pacientes afro-americanos quando utilizados como parte de um regime multidrogas apropriado.

Nefrosclerose Hipertensiva: Um Equívoco?

Perdendo apenas para o diabetes, a hipertensão é considerada a causa mais comum de estágio final da doença renal terminal (DRT; Capítulo 132). Como os afro-americanos têm um risco aumentado para hipertensão e doença renal crônica, a maioria dos casos de doença renal não diabética em afro-americanos foi atribuída a *nefroesclerose hipertensa* – pequeno atrofiamento dos rins provocado por isquemia glomerular crônica devido à constrição grave da arteríola aferente renal. No entanto, a maioria dos casos de nefroesclerose hipertensiva presumida ocorre em função de um *locus* do gene ancestral do oeste africano no cromossomo 21 (ApoL1), que confere resistência contra a tripanossomíase e é um fator de risco para doença renal crônica não diabética. Este alelo de risco, que está presente em 30% dos afro-americanos, pode explicar porque a redução intensa da pressão arterial não conseguiu evitar a DRT no estudo African American Study of Kidney Disease.[13]

A doença renal crônica não diabética de leve a moderada tem sido considerada uma indicação convincente para os inibidores de ECA, mas o benefício renal de um regime de um inibidor de ECA – o regime fundamentado na doença renal crônica não diabética – foi confinado a ensaios de curta duração e não foi demonstrado durante acompanhamento a longo prazo.[13] Um regime multidroga recomendado para hipertensão em pacientes com doença renal crônica em estágio II ou III é um diurético de alça (para o controle eficaz de retenção de sódio obrigatória), um inibidor da ECA ou BRA de baixa dose (para reduzir a hipertensão intraglomerular) e um simpatolítico central (para reduzir a hiperatividade simpática de um reflexo pressor que surge na insuficiência renal). Se a proteinúria estiver presente, a pressão arterial deve ser reduzida gradualmente para 130/80 mm Hg, se possível, sem causar um aumento progressivo dos níveis de creatinina sérica. O inibidor de ECA e o diurético de alça precisarão ser interrompidos temporariamente, se o aumento da concentração de creatinina sérica exceder 30% do valor de linha de base ou a concentração de potássio sérico aumentar mais que 5,6 mmol/L; eles muitas vezes podem ser reiniciados em doses mais baixas, uma vez que a deterioração aguda da função renal tenha sido resolvida.

Hipertensão em Pacientes com Diabetes

Em comparação com sua prevalência de 25% na população adulta geral, a hipertensão está presente em 75% dos pacientes diabéticos e constitui um importante fator

contribuinte para um risco excessivo de infarto do miocárdio, AVC, insuficiência cardíaca, complicações microvasculares e nefropatia diabética que evolui para nefropatia terminal (Capítulo 237). Em comparação com o tratamento menos intensivo, foi repetidamente provado que a redução mais intensa da pressão arterial diminui dramaticamente os desfechos cardiovasculares e microvasculares em pacientes com diabetes. Para reduzir esses riscos, a pressão arterial deve ser reduzida para 130/80 mm Hg, uma meta que normalmente requer de três a cinco medicamentos.[14] Com base nos dados dos ensaios clínicos randomizados, o diabetes tipo 1 (Capítulo 236) com insuficiência renal é uma indicação convincente para uma terapia anti-hipertensa com base no inibidor da ECA, enquanto o diabetes tipo 2 (Capítulo 237) com insuficiência renal é agora considerado uma indicação convincente para a terapia anti-hipertensa com base em ARB, pois os dados semelhantes não existem para os regimes com base nos inibidores da ECA em pacientes com diabetes tipo 2 (Tabela 67-7). No entanto, um inibidor da ECA ou BRA sozinho não atinge raramente os objetivos rigorosos de pressão arterial, um diurético de alça é normalmente necessário para reduzir o volume plasmático expandido, e um BCC di-hidropiridina é normalmente necessário para a sinergia anti-hipertensiva. A fim de otimizar a proteção renal, o BCC não deve ser iniciado até que se inicie a terapia anti-hipertensiva com um inibidor da ECA ou BRA. Um β-bloqueador deve ser acrescentado se o paciente tiver coronariopatia, que é prevalente no diabetes ou insuficiência cardíaca. O carvedilol α e β-bloqueador têm um melhor perfil metabólico do que os β-bloqueadores puros.

Hipertensão Sistólica Isolada em Idosos

Em idosos com hipertensão sistólica isolada, demonstrou-se que a redução da pressão sistólica de um valor acima de 160 para menos de 150 mm Hg diminui inequivocamente o risco de AVC em 30%, o de infarto do miocárdio em 23% e a mortalidade cardiovascular global em 18%; também diminui as internações por insuficiência cardíaca e retarda a evolução de demência. Mesmo os pacientes hipertensos com mais de 80 anos se beneficiaram do tratamento com um inibidor da ECA e regime tiazídico (perindopril mais indapamida) em comparação com placebo.[15]

No entanto, por causa do metabolismo mais lento do medicamento e dos reflexos autonômicos posturais reduzidos em pessoas mais velhas, é importante começar com doses baixas de medicação anti-hipertensiva e titular lentamente. Se estiver presente hipotensão ortostática, a medicação deve ser titulada à pressão arterial em pé. A terapia de combinação tripla mesmo para pressão sistólica e diastólica deve ser usada para a hipertensão sistólica isolada: um inibidor de ECA (ou BRA), uma di-hidropiridina e tiazida. Em alguns idosos, mesmo baixas doses de tiazidas podem causar graus inaceitáveis de hiponatremia; os β-bloqueadores devem ser restritos para aqueles com doença coronariana ou insuficiência cardíaca e devem ser usados com precaução, porque tendem a precipitar mais bloqueio cardíaco, influenciar a tolerância a esforço e a causar depressão.

Redução da Pressão Arterial para Prevenção Secundária de AVC

A maioria dos neurologistas recomenda redução mínima ou nenhuma redução da

pressão arterial durante um AVC isquêmico agudo, a menos que o paciente seja um candidato à terapia trombolítica (Caps. 414 e 415). No entanto, uma vez estabilizada a condição do paciente, a redução da pressão arterial em 12/5 mm Hg com uma combinação de diurético tiazídico indapamida mais o inibidor da ECA perindopril diminui o risco de AVC recorrente em 43%.[16]

Hipertensão em Pacientes com Cardiopatia Isquêmica

Em pacientes com doença coronariana estável, 130/80 mm Hg é um limite adequado para iniciar um regime anti-hipertensivo. A pressão arterial deve ser reduzida lentamente, e recomenda-se cautela na redução da pressão arterial diastólica abaixo de 60 mm Hg para evitar o risco potencial para isquemia subendocárdica. Para baixar as demandas miocárdicas de oxigênio em pacientes com coronariopatia, o esquema anti-hipertensivo deve reduzir a pressão arterial sem causar taquicardia reflexa. Assim, um β-bloqueador é frequentemente prescrito em conjunto com um BCC di-hidropiridina. Os β-bloqueadores são indicados para pacientes hipertensos, que sofreram um infarto do miocárdio (Caps. 72 e 73) e para a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica (Capítulo 59), e eles são tipicamente terapia de primeira linha em pacientes com angina (Capítulo 71). Os inibidores da ECA estão indicados para quase todos os pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda (Caps. 59 e 60) e podem ser considerados em pacientes pós-infarto do miocárdio mesmo na ausência de disfunção ventricular (Caps. 72 e 73). Em pacientes com perfis de risco cardiovasculares muito elevados, mas sem disfunção ventricular esquerda conhecida, o inibidor de ECA ramipril (10 mg/dia) reduz os eventos cardiovasculares, um efeito que pode ou não ir além do que pode ser explicado pela redução da pressão arterial isolada. Em pacientes normotensos com doença arterial coronária estável, os dados são conflitantes quanto a se a adição de um inibidor da ECA reduz o risco de eventos cardiovasculares subsequentes.

Os BCCs, incluindo anlodipino, e os α-bloqueadores, têm uma maior propensão do que outros medicamentos anti-hipertensivos para precipitar insuficiência cardíaca e devem ser evitados em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca conhecida e naqueles com disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática. O controle ideal da hipertensão é talvez a melhor maneira de prevenir a insuficiência cardíaca diastólica.

Hipertensão Associada a Anticoncepcionais Orais e Reposição Estrogênica

Os anticoncepcionais orais, particularmente as preparações estrogênicas atuais de baixa dose, causam um pequeno aumento na pressão arterial na maioria das mulheres, mas raramente promovem um grande aumento para dentro da faixa hipertensiva. O mecanismo é desconhecido, mas as mulheres com mais de 35 anos de idade e aquelas que fumam ou têm sobrepeso parecem estar sob risco aumentado. A drospirenona, uma progesterona com homologia estrutural à espironolactona, é reivindicada por ter efeitos neutros ou benéficos sobre a pressão arterial a partir do antagonismo da recepção mineralocorticoide. Caso se desenvolva hipertensão, a terapia anticoncepcional deve ser descontinuada em favor de outros métodos de

anticoncepção. A reposição estrogênica oral após a menopausa parece ocasionar um pequeno aumento na pressão arterial, enquanto o estrogênio transdérmico (que contorna o metabolismo hepático de primeira passagem) parece causar uma pequena redução da pressão arterial

Hipertensão na Gravidez

Hipertensão, a complicação não obstétrica mais comum da gravidez, está presente em cerca de 10% de todas as gestações (Capítulo 247). Cerca de um terço é causada por hipertensão crônica e dois terços por pré-eclâmpsia, definida como um aumento na pressão arterial para 140/90 mm Hg ou mais após a 20ª semana de gestação, acompanhada por proteinúria (>300 mg/24 horas) e edema patológico. A pré-eclâmpsia, às vezes, também é acompanhada por convulsões (eclâmpsia) e pela síndrome multissistêmica HELLP (Caps. 153 e 247) de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas. Pré-eclâmpsia é a causa mais comum de mortalidade materna e perinatal. Dada a tendência atual de as mulheres terem filhos com mais de 35 anos de idade, a prevalência de hipertensão crônica na gravidez está subindo. Na ausência de estudos randomizados, a α-metildopa ainda é a droga preferida para hipertensão crônica na gravidez, e a hidralazina (mais repouso no leito) para pré-eclâmpsia. Na pré-eclâmpsia, o sulfato de magnésio é previsivelmente eficaz para evitar convulsões, mas, embora seja um vasodilatador, tem efeitos inconstantes sobre a pressão arterial.

Hipertensão Resistente

Um em cada cinco pacientes hipertensos tem hipertensão resistente aos medicamentos, em que a pressão arterial permanece acima dos valores de meta, apesar do tratamento concomitante com três medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes. A maioria desses pacientes realmente tem *pseudorresistência* de (1) técnica de medição da pressão arterial imprópria, (2) reações do jaleco branco, (3) não adesão a medicação, (4) ingestão de substâncias pressoras (p. ex., anti-inflamatórios, excesso de álcool, drogas psiquiátricas), ou (5) um regime de pressão sanguínea insuficiente. As questões corrigíveis comuns são clonidina de rebote (especialmente com dosagem conforme a necessidade), terapia diurética inadequada, uso inadequado de um diurético de alça em um paciente com função renal normal, administração frequente com um diurético de alça de curta duração (p. ex., furosemida uma vez ao dia) e baixas doses de diuréticos em um paciente com insuficiência renal. A insuficiência significativa da função renal pode estar presente com concentrações séricas de creatinina no intervalo de 1,2 a 1,4 mg/dL ou menor, particularmente em pacientes mais velhos com pouca massa muscular. TFG deve ser estimada por meio de equações-padrão (Capítulo 116), e a proporção albumina-paracreatinina urinária a partir de uma amostra de urina deve ser obtida.

Os pacientes verdadeiramente resistentes aos medicamentos devem ser triados para hipertensão secundária, doença renal, especialmente doença crônica não reconhecida, apneia obstrutiva do sono e aldosteronismo primário. Na ausência de uma causa identificável para a hipertensão, um antagonista do receptor de mineralocorticoides e um α-/β-bloqueador são recomendados como terapia de quarta e quinta linha

altamente eficaz. A baixa dose eplerenona ou espironolactona pode ser extraordinariamente eficaz para hipertensão resistente, mesmo quando a aldosterona sérica está dentro do intervalo normal. Um marca-passo barorreceptor carotídeo implantável e a ablação por radiofrequência dos nervos renais são tratamentos à base de dispositivos potencialmente úteis atualmente submetidos à avaliação para hipertensão resistente aos medicamentos.

Hipertensão Grave Aguda

Vinte e cinco por cento de todos os pacientes de pronto-socorro se apresentam com uma pressão arterial elevada (Capítulo 7). As *emergências hipertensivas* são elevações agudas, frequentemente graves, da pressão arterial, acompanhadas por disfunção aguda (ou rapidamente progressiva) de órgãos-alvo, como isquemia ou infarto do miocárdio ou cerebral, edema pulmonar, ou insuficiência renal. As *urgências hipertensivas* são elevações graves da pressão arterial sem sintomas graves e sem evidência de disfunção aguda ou progressiva de órgão-alvo. A distinção-chave depende do estado do paciente e da avaliação de dano a órgãos-alvo, não simplesmente do nível absoluto de pressão arterial.

O quadro clínico completamente manifesto de uma emergência hipertensiva é um paciente criticamente doente que se apresenta com uma pressão arterial acima de 220/140 mm Hg, cefaleias, confusão, visão turva, náusea e vômito, convulsões, edema pulmonar, oligúria e retinopatia hipertensiva grau 3 ou grau 4 (Fig. 67-11). As emergências hipertensivas requerem admissão imediata na unidade de terapia intensiva (UTI) para a terapia intravenosa e monitoração contínua de pressão arterial. As emergências hipertensivas, muitas vezes, podem ser controladas com medicações orais e acompanhamento adequado do paciente ambulatorial em 24 a 72 horas. As emergências cardíacas hipertensivas mais comuns incluem dissecção aguda da aorta (Capítulo 78), hipertensão após a cirurgia cardíaca (Capítulo 74), infarto agudo do miocárdio (Capítulo 73) e angina instável (Capítulo 72). Outras emergências hipertensivas incluem crise simpatomimética induzida por cocaína, eclâmpsia (Capítulo 247), traumatismo cranioencefálico (Capítulo 406), queimaduras corporais graves (Capítulo 112), sangramento pós-operatório de linhas de sutura vascular e epistaxe que não pode ser controlada com tamponamento nasal anterior e posterior. Emergências neurológicas — AVC isquêmico agudo, AVC hemorrágico, hemorragia subaracnoide e encefalopatia hipertensiva — podem ser difíceis de distinguir umas das outras (Caps. 413 a 415). A encefalopatia hipertensiva (Capítulo 415) é caracterizada por retinopatia hipertensiva grave (hemorragias e exsudatos retinianos, com ou sem papiledema) e uma leucoencefalopatia posterior (afetando principalmente a substância branca das regiões parieto-occipitais) vista no exame de ressonância magnética cerebral ou tomografia computadorizada. Um déficit neurológico focal novo sugere um AVC em evolução, o que demanda uma conduta muito mais conservadora com relação à pressão arterial elevada (Capítulo 414).

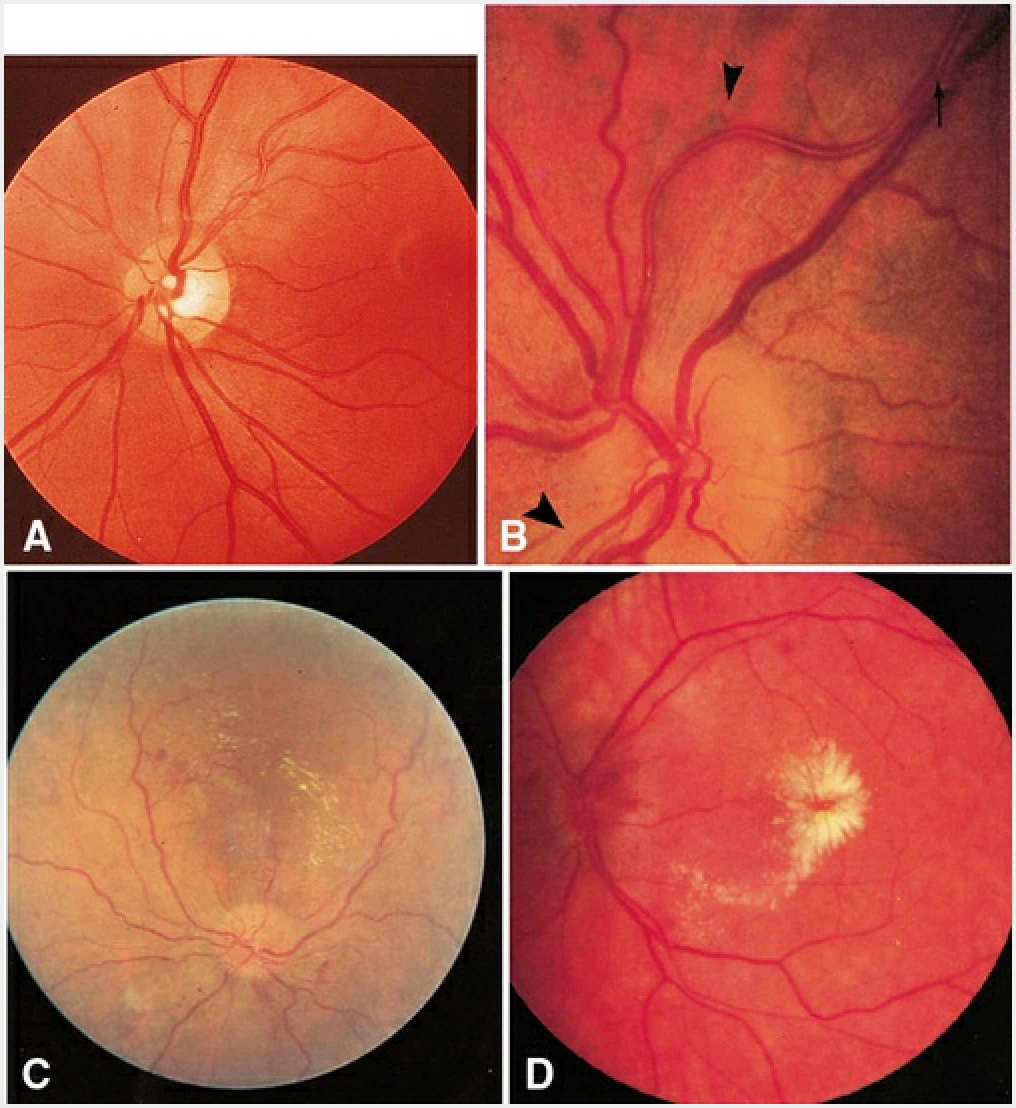

FIGURA 67-11 A retinopatia hipertensiva é tradicionalmente dividida em quatro graus. **A**, O Grau 1 mostra alterações iniciais e menores em um paciente jovem. A tortuosidade aumentada de um vaso da retina e a reflexividade maior (fiação de prata) de uma artéria da retina são vistas à 1 hora nesta visualização. Caso contrário, o fundo é completamente normal. **B**, O Grau 2 também mostra aumento da tortuosidade e fiação de prata *(pontas das setas)*. Além disso, há um "beliscamento" das vênulas nos cruzamentos arteriovenosos. **C**, O Grau 3 mostra as mesmas alterações de grau 2 mais as hemorragias retinianas em forma de chama dos exsudatos macios de "algodão e lã". **D**, No grau 4, há inchaço do disco óptico (papiledema) e edema da retina, e os exsudatos duros podem fazer a coleta em torno da fóvea, produzindo uma "estrela macular" típica. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Na maioria das demais emergências hipertensivas, o objetivo da terapia parenteral é obter uma redução controlada e gradual da pressão arterial. Uma boa regra prática é reduzir a pressão arterial inicialmente elevada em 10% na primeira hora e 15% adicionais durante as três a 12 horas seguintes para uma pressão arterial de não menos que 160/110 mm Hg. A pressão arterial pode ser reduzida ainda mais nas 48 horas seguintes. As principais exceções a esta regra são dissecção aórtica (Capítulo 78) e sangramento pós-operatório de linhas de sutura vascular, duas situações que exigem normalização muito mais rápida da pressão arterial. Na maioria dos outros casos, a correção desnecessariamente rápida da pressão arterial elevada para valores completamente normais põe o paciente em alto risco de piora de isquemia cerebral, cardíaca e renal. Na hipertensão crônica, a autorregulação cerebral é reajustada para

mais alto do que pressões arteriais normais. Este ajuste compensador evita hiperperfusão tecidual (pressão intracraniana aumentada) a pressões arteriais muito altas, mas também predispõe à hipoperfusão tecidual (isquemia cerebral) quando uma pressão arterial elevada é reduzida demasiado rapidamente (Capítulo 414). Nos pacientes com coronariopatia, a redução excessivamente rápida ou demasiada na pressão arterial diastólica na UTI pode precipitar uma isquemia ou infarto agudo do miocárdio.

Medicamentos Intravenosos para Emergências Hipertensivas

Entre os agentes parenterais para emergências hipertensivas (Tabela 67-8), não existe nenhuma comparação definitiva de eficácia e segurança. O nitroprussiato de sódio, que é um doador de óxido nítrico que causa dilatação venosa e arterial, é o agente mais usado para emergências hipertensivas, porque pode ser titulado rapidamente para controlar a pressão arterial. As desvantagens são a taquicardia reflexa, hipertensão de rebote após a interrupção e toxicidade do tiocianato em pacientes com insuficiência renal. A nitroglicerina intravenosa, outro doador de óxido nítrico, é um potente vasodilatador coronariano e, por essa razão, é a droga preferida para hipertensão no contexto de síndromes coronarianas agudas, quando ela se combina tipicamente com β-bloqueio intravenoso (metoprolol) para reduzir o duplo produto (pressão arterial sistólica vezes a frequência cardíaca) e assim a demanda miocárdica de oxigênio. A nitroglicerina é também um venodilatador potente e, por essa razão, reduz a pré-carga em pacientes com hipertensão no contexto de insuficiência cardíaca exacerbada. No entanto, nitroprussiato pode ser necessário se houver resultados de edema pulmonar de hipertensão grave (pós-carga aumentada). Em comparação com o nitroprussiato, a queda na pressão arterial é menos previsível com nitroglicerina. O labetalol intravenoso constitui um tratamento eficaz da crise hipertensiva, particularmente no contexto de isquemia miocárdica com função ventricular preservada. A nicardipina é um BCC di-hidropiridina parenteral que é usada mais frequentemente no paciente após a cirurgia cardíaca. Clevidipina, um novo BCC di-hidropiridina com um início ultrarrápido e deslocamento de ação de um minuto, é um vasodilatador arterial puro que não deprime o débito cardíaco e parece seguro para pacientes com insuficiência cardíaca. O mesilato de fenoldopam é um agonista receptor seletivo de dopamina-1 que faz com que tanto a vasodilatação sistêmica quanto a renal, bem como a filtração glomerular aumentada, natriurese e diurese, sejam uma boa escolha para emergências hipertensivas em casos de insuficiência renal aguda. A hidralazina (endovenosa ou intramuscular) é recomendada apenas para a hipertensão durante a gravidez por causa da taquicardia reflexa acentuada que precipita.

Tabela 67-8

Agentes parenterais para tratamento das emergências hipertensivas

AGENTE	DOSE	INÍCIO DA AÇÃO	PRECAUÇÕES
VASODILATADORES PARENTERAIS			
Nitroprussiato de sódio	0,25-10 μg/kg/min de infusão IV	Imediato	Toxicidade do tiocianato, hipertensão rebote
Nitroglicerina	5-100 μg/min de infusão IV	2-5 min	Dor de cabeça, taquicardia, tolerância,
Nicardipina	5-15 mg/horas de infusão IV	5-10 min	Hipotensão prolongada após o uso prolongado
Clevidipina	1-2 mg tão rápida quanto a infusão IV, aumenta rapidamente a dose para 16 mg	2-4 min	Mínima
Mesilato de fenoldopam	0,1-0,3 μg/kg/min de infusão IV	1-5 min	Dor de cabeça, taquicardia, aumento da pressão intraocular
Hidralazina	5-10 mg como o *bolus* IV ou 10-40 mg IM, repetindo a cada 4-6 horas	10 min de IV; 20 min de IM	Quedas imprevisíveis e excessivas na pressão, taquicardia reflexa, exacerbação de angina
Enalaprilato	0,625-1,25 mg a cada 6 horas de *bolus* IV	15-60 min	Quedas imprevisíveis e excessivas na pressão, insuficiência renal aguda (na estenose renal bilateral)
INIBIDORES ADRENÉRGICOS PARENTERAIS			
Labetalol	20-80 mg tão lento quanto a injeção IV a cada 10 min, ou 0,5-2 mg/min IV, como a hipotensão infusão	5-10 min	Broncoespasmo, bloqueio cardíaco, hipotensão ortostática
Metoprolol	5 mg IV a cada 10 min × 3 doses	5-10 min	Broncoespasmo, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, exacerbação do IM induzida pela cocaína
Esmolol	500 μg/kg IV durante 3 min, em seguida 25-100 mg/kg/min como infusão IV	1-5 min	Broncoespasmo, bloqueio cardíaco insuficiência cardíaca
Fentolamina	5-10 mg *bolus* IV a cada 5-15min	1-2 min	Taquicardia, hipotensão ortostática

Após a pressão arterial ser posta sob controle agudo, o labetalol e BCC di-hidropiridinas orais são agentes particularmente úteis para desmamar os pacientes da terapia parenteral de modo a poderem ser transferidos da UTI. Algumas doses de furosemida intravenosa são frequentemente necessárias para superar resistência devida à expansão secundária de volume resultante da terapia vasodilatadora parenteral.

Deve-se suspeitar de hipertensão secundária em todo paciente admitido na UTI com crise hipertensiva. Valores normais de catecolaminas urinárias de 24 horas ou valores

normais de normetanefrina e metanefrina plasmáticas colhidos quando a pressão arterial está mais alta (primeiras 24 horas na UTI) excluem efetivamente feocromocitoma (Capítulo 235). Estenose de artéria renal (Capítulo 127) e outras causas secundárias devem ser excluídas após o paciente ser transferido da UTI, antes da alta hospitalar.

Medicações Orais para Urgências Hipertensivas

A maioria dos pacientes que se apresentam no pronto-socorro com urgências hipertensivas ou não obedecem ao seu esquema clínico está sendo tratada com um regime inadequado. Para agilizar as mudanças de medicação, o acompanhamento ambulatorial deve ser providenciado no prazo de 72 horas. A hipertensão crônica grave não controlada pode não exigir tratamento agudo no departamento de emergência se o paciente claramente tiver acompanhamento ambulatorial adequado. Para o tratamento do paciente durante o curto período de intervalo, o labetalol é eficaz em dose de 200 a 300 mg, que pode ser repetida em duas a três horas e, a seguir, prescrito em posologia duas vezes ao dia. Se um β-bloqueador for contraindicado, a clonidina é eficaz em uma dose inicial de 0,1 a 0,2 mg, seguida por doses horárias adicionais de 0,1 mg. O captopril, um inibidor da ECA de ação curta, reduz a pressão arterial em 15 a 30 minutos da administração oral. Uma dose de teste pequena de 6,25 mg deve ser usada, para evitar uma queda excessiva na pressão arterial em pacientes hipovolêmicos; a seguir, a dose oral completa é de 25 mg, podendo ser repetida em uma a duas horas e prescrita como 25 a 75 mg duas vezes ao dia.

Elevação Incidental da Pressão Arterial no Pronto Socorro

Pressões arteriais acima de 160/110 mm Hg são um achado incidental comum em pacientes que se apresentam em pronto-socorro e outros contextos de intervenção aguda para tratamento urgente clínico ou cirúrgico de sintomas que não são relacionados com a pressão arterial (p. ex., dor musculoesquelética, lesão ortopédica). Nestes contextos, a pressão arterial elevada mais frequentemente é a primeira indicação de hipertensão crônica do que uma reação simples de estresse fisiológico, de modo que é uma oportunidade importante para iniciar encaminhamento à atenção primária para avaliação formal de possível hipertensão crônica. Está indicado monitoramento domiciliar e ambulatorial da pressão arterial para determinar se a pressão arterial do paciente se normaliza completamente uma vez que a doença aguda tenha sido curada.

Prognóstico

Um importante fator prognóstico na hipertensão é a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) eletrocardiográfica ou ecocardiográfica, com a última estando presente em até 30% dos pacientes com hipertensão recém-diagnosticada e 90% dos pacientes com hipertensão grave. A HVE está associada a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, derrame e insuficiência renal. Todos os medicamentos que baixam a pressão arterial irão reduzir a massa do ventrículo esquerdo, mas a redução chega apenas a 12% ou menos e é menor com os β-bloqueadores. Com a regressão da HVE, os riscos associados são reduzidos, mas não eliminados.

Devido à sua duração relativamente curta (tipicamente <5 anos), estudos aleatórios podem subestimar a proteção da vida contra invalidez e morte oferecida por várias décadas de terapia anti-hipertensiva na prática clínica. No Framingham Heart Study, o tratamento da hipertensão durante 20 anos em adultos de meia-idade reduziu a mortalidade cardiovascular total em 60%, o que é consideravelmente mais que os resultados da maioria dos estudos aleatórios, apesar da natureza menos intensiva das diretrizes de tratamento quando a terapia foi iniciada nos anos 1950 a 1970. Outras vantagens podem ser vistas com limiares e metas do tratamento de pressão arterial mais baixos do que os atualmente aprovados, juntamente com um melhor controle dos fatores de risco cardiovasculares.

Grau A

1. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009; 361:1953–1962.
2. Julius, S., Nesbitt, S. D., Egan, B. M., et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006; 354:1685–1697.
3. Law, M. R., Morris, J. K., Wald, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:1665–1684.
4. Elmer, P. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144:485–495.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288:2981–2997.
6. Julius, S., Kjeldsen, S. E., Weber, M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363:2022–2031.
7. Lindholm, L. H., Carlberg, B., Samuelsson, O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366:1545–1553.
8. Verdecchia, P., Staessen, J. A., Angeli, F., et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomized trial. *Lancet*. 2009; 374:525–533.
9. Dahlof, B., Sever, P. S., Poulter, N. R., et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-PALA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:895–906.

10. Jamerson, K., Weber, M. A., Bakris, G. L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359:2417–2428.
11. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358:1547–1559.
12. Sever, P. S., Dahlof, B., Poulter, N. R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertension patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:1149–1158.
13. Appel, L. J., Wright, J. T., Greene, T., et al. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med*. 2008; 168:832–839.
14. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1575–1585.
15. Beckett, N. S., Peters, R., Fletcher, A. E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887–1898.
16. Collaborative PROGRESS Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358:1033–1041.

Leituras sugeridas

Appel, L. J., Frohlich, E. D., Hall, J. E., et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:1138–1143. *Recomendação para a primordial prevenção à hipertensão na redução no teor do sódio em alimentos processados.*

Drazner, M. H. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011; 123:327–334. *Análise.*

Rothwell, P. M., Howard, S. C., Dolan, E., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375:895–905. *Alta variabilidade na pressão sanguínea sistólica está associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral.*

No Brasil

Estudos realizados no Brasil nas últimas décadas indicam uma prevalência de hipertensão arterial acima de 30%, sendo maior do que 50% entre os indivíduos de 60 e 69 anos e 75% acima de 70 anos de idade. Nos homens, a prevalência estimada é de 35,8% e de 30% nas mulheres, semelhante à de outros países. Diferente dos Estados Unidos, no Brasil a principal causa de morte é a doença cerebrovascular. Embora esta relação esteja se invertendo para homens com doença isquêmica em primeiro lugar, entre as mulheres prevalecem as doenças cerebrovasculares. Este fato revela a importância da hipertensão arterial sistêmica que é um fator de risco com maior influência sobre a doença cerebrovascular que sobre a doença coronariana. Tanto para

os homens como para as mulheres, as taxas de mortalidade relacionadas com a doença cerebrovascular no Brasil são mais elevadas do que em outros países da América Latina. Em 2007, a taxa de mortalidade para doença cerebrovascular no Brasil foi de 31,4% contra 30% para doença isquêmica do coração.

A análise dos dados brasileiros revela uma associação inversa entre mortalidade e renda familiar. Um levantamento do Instituto Nacional de Câncer em diversas capitais brasileiras mostrou taxas de prevalência de hipertensão arterial de 18% a 29%. Este levantamento também revelou que a prevalência entre os indivíduos com escolaridade mais baixa (20%-42%) era maior do que nos indivíduos com escolaridade superior (14%-25%). Um outro estudo realizado na região metropolitana de Belo Horizonte revelou que a proporção de indivíduos adultos que avaliaram a pressão arterial nos últimos dois anos foi maior entre as mulheres (93,6 contra 89%) e foi aumentando com a idade, passando de 85,1% entre 20-29 anos a 97,7% depois dos 60 anos.

Alguns levantamentos em municípios e grupos populacionais selecionados parecem indicar um aumento da prevalência da síndrome metabólica na população brasileira. Estes dados preliminares estão de acordo com as informações sobre o aumento da prevalência da obesidade no Brasil. Estes resultados são ainda mais preocupantes se analisados em conjunto com o aumento da prevalência de obesidade entre as crianças e adolescentes brasileiros. Este panorama indica a necessidade de aperfeiçoamento e busca mais ativa pelo diagnóstico de hipertensão arterial para o pronto estabelecimento de estratégias terapêuticas, visando reduzir a chance de uma epidemia de complicações associadas à doença cardiovascular no futuro próximo.

Bibliografia

Coutinho AP, Ribeiro ABR, Perez-Neuman AI, et al: Pesquisa: fatores de risco para doenças crônicas. Divisão de doenças crônicas não transmissíveis – CVE-SES/SP.

Instituto Nacional do Câncer. *Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis*. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

Lotufo, P. A. Stroke in Brazil: a neglected disease. *São Paulo Med J*. 2005; 123:3–4.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1 supl. 1):1–51.

Hipertensão pulmonar

Vallerie Mclaughlin

Definição

A vasculatura pulmonar normal é um sistema de baixa pressão, com menos de um décimo da resistência do fluxo observado na vasculatura sistêmica. A hipertensão pulmonar se refere ao estado hemodinâmico em que a pressão na artéria pulmonar está elevada acima de uma média de 25 mm Hg. Um tipo específico de hipertensão pulmonar, a hipertensão arterial pulmonar, também requer que a pressão de enchimento do coração esquerdo (pressão capilar pulmonar, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou a pressão do átrio esquerdo) esteja em 15 mm Hg ou menos. A síndrome de hipertensão arterial pulmonar ocorre quando o fluxo de sangue através da circulação pulmonar é restrito, o que leva a aumentos patológicos na resistência vascular pulmonar e, finalmente, à falência ventricular direita. A hipertensão pulmonar também pode ser uma consequência de muitas outras doenças crônicas, incluindo insuficiência cardíaca esquerda (Capítulo 58), uma variedade de doenças pulmonares parenquimatosas e doença tromboembólica (Capítulo 98) (Tabela 68-1).

Tabela 68-1
Classificação clínica atualizada da hipertensão pulmonar

GRUPO 1
Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
HAP idiopática
Hereditária
PMOR2
ALK1, endoglina (com ou sem telangiectasia hereditária)
Desconhecido
Induzido por medicamento e toxina
Associado a
Doenças do tecido conjuntivo
Infecção por HIV
Hipertensão portal
Doenças cardíacas congênitas
Esquistossomose
Anemia hemolítica crônica
Hipertensão pulmonar persistente do neonato

Doença veno-oclusiva pulmonar com *shunts* de esquerda para direita e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
GRUPO 2
Hipertensão pulmonar em função da doença cardíaca esquerda Disfunção sistólica Disfunção diastólica Doença valvar
GRUPO 3
Hipertensão pulmonar em função das doenças pulmonares e/ou hipóxia Doença pulmonar obstrutiva crônica Doença pulmonar intersticial **Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo** Doença respiratória do sono Distúrbios de hipoventilação alveolar Exposição crônica à altitude elevada Anormalidades de desenvolvimento
GRUPO 4
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
GRUPO 5
Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais incertos Distúrbios hematológicos: doenças mieloproliferativas, esplenectomia Distúrbios sistêmicos: sarcoidose, histiocitose pulmonar da célula de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculite Distúrbios metabólicos: doença de armazenamento de glicogênio, doença de Gaucher, distúrbios da tireoide Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em diálise

ALK1 = cinase semelhante à ativina tipo 1; PMOR2 = receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Reimpresso de Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-S54.

Epidemiologia

A pressão arterial pulmonar normal é 20/10 (média 15) mm Hg em repouso ao nível do mar, subindo para 30/13 (média 20) mm Hg com exercícios leves. As pressões aumentam com a altitude, e a uma altitude de cerca de 4.500 metros as pressões arteriais pulmonares normais em repouso são cerca de 38/14 (média 20) mm Hg. A pressão arterial sistólica pulmonar eleva-se gradualmente com a idade, e cada aumento de 10 mm Hg está associado a um risco 2,7 vezes maior de mortalidade.

A hipertensão arterial pulmonar idiopática, anteriormente chamada de hipertensão pulmonar primária, é o protótipo do grupo 1 da hipertensão arterial pulmonar. Esta doença afeta mais as mulheres do que homens em uma proporção de 2:1. Pode apresentar-se em qualquer idade, com uma idade média de início de 37 anos. A prevalência da hipertensão arterial pulmonar fica entre 15 e 26 por milhão de pessoas. A hipertensão arterial pulmonar hereditária ocorre em um contexto familiar, mais frequentemente (70%) devido a uma mutação no receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2. Menos comumente, as mutações no receptor das cinases semelhantes à ativina tipo 1, ou endoglina, foram identificadas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, predominantemente em coexistência com telangiectasia hemorrágica

hereditária (Capítulo 176). A hipertensão arterial pulmonar induzida por toxinas ou medicamentos tem sido mais claramente ligada a anorexígenos, incluindo aminorex, fenfluramina e dexfenfluramina. Embora esses agentes não sejam mais usados, os estudos observacionais sugerem que as anfetaminas, meta-anfetaminas e L-triptofano provavelmente estão relacionados com o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar.

Um dos tipos mais comuns de hipertensão arterial pulmonar do grupo 1 ocorre na definição de doenças do tecido conjuntivo. Por exemplo, a prevalência da hipertensão arterial pulmonar em pacientes com escleroderma (Capítulo 275) está no intervalo de 7 a 12%. É menos comum no lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), artrite reumatoide (Capítulo 272) e outras vasculites sistêmicas (Capítulo 278). A hipertensão arterial pulmonar é uma complicação rara mas, bem-estabelecida, da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com uma prevalência de 0,5%. Os estudos sobre parâmetros hemodinâmicos prospectivos mostram que de 2 a 6% dos pacientes com hipertensão portal (Capítulo 148) desenvolvem hipertensão arterial pulmonar, embora a razão para a associação ainda não esteja clara.

Uma proporção significativa de pacientes com *shunts*[1] sistêmico-pulmonares não tratados, comumente em função da doença cardíaca congênita (Capítulo 69), desenvolvem hipertensão arterial pulmonar. A exposição persistente da vasculatura pulmonar a aumentos do fluxo e da pressão sanguínea leva a uma resistência vascular pulmonar elevada. Em alguns casos, a síndrome de Eisenmenger (Capítulo 69), com uma inversão do fluxo através do defeito, resulta em *shunt* da direita para a esquerda. A doença veno-oclusiva pulmonar (Capítulo 98) e a hemangiomatose capilar pulmonar são doenças raras que afetam diretamente a vasculatura pulmonar. A apresentação de cada uma é muitas vezes semelhante à hipertensão arterial pulmonar, mas o prognóstico é particularmente ruim.

A hipertensão pulmonar devido a doenças do coração esquerdo, provavelmente, representa a causa mais frequente de hipertensão pulmonar observada na prática (pacientes do grupo 2). Doenças do ventrículo esquerdo (Capítulo 58) ou a doença valvar (Capítulo 75) podem aumentar a pressão atrial esquerda, que depois é transmitida retrogradamente para a vasculatura pulmonar. Muitas vezes, o gradiente transpulmonar e a resistência vascular pulmonar são normais. Em tais casos, a otimização do tratamento da doença do coração esquerdo resulta na redução das pressões de enchimento do coração esquerdo e, consequentemente, em uma redução das pressões da artérias pulmonares. Em algumas ocasiões, os pacientes com doença do coração esquerdo têm uma elevação da pressão da artéria pulmonar maior que o esperado para a pressão de enchimento do coração esquerdo, com um gradiente transpulmonar de mais de 12 mm Hg e uma resistência vascular pulmonar de mais de 3 unidades Wood (unidades Wood = [pressão da artéria pulmonar menos a média da pressão capilar pulmonar] dividida pelo débito cardíaco). Esta diferença pode ser decorrente do aumento do tônus da artéria pulmonar ou remodelação vascular arterial pulmonar, na presença do aumento persistente da pressão de enchimento do coração esquerdo.

Os pacientes do grupo 3 têm hipertensão pulmonar em função das doenças

pulmonares ou de hipóxia. Qualquer distúrbio que resulta em hipoxemia (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica [Capítulo 88], doença intersticial pulmonar [Capítulo 92], distúrbios respiratórios do sono [Capítulo 100]) pode resultar em hipertensão pulmonar, embora a elevação da pressão tenda a ser modesta, com uma pressão arterial pulmonar média de 25 a 35 mm Hg. Estudos ecocardiográficos sugerem que até 80% dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar idiopática têm pressões elevadas da artéria pulmonar. Em pacientes que têm doença pulmonar parenquimatosa mais avançada e são submetidos à avaliação para cirurgia redutora de volume ou transplante de pulmão, descreve-se hipertensão pulmonar em 40 a 50% deles no momento do cateterismo cardíaco direito. Na maioria das vezes, as elevações da pressão arterial pulmonar é modesta, mas uma pequena proporção dos pacientes apresenta elevações mais significativas.

Os pacientes do grupo 4 têm hipertensão pulmonar crônica tromboembólica (Capítulo 98); esse grupo deve ser diferenciado dos outros, porque o tratamento é bastante diferente. Aproximadamente 4% dos pacientes que sofreram embolia pulmonar aguda progridem para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Aproximadamente metade das pessoas que é diagnosticada com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não têm um histórico conhecido de uma embolia pulmonar aguda. Os pacientes com repercussões significativas relacionadas com o trombo podem ser candidatos para uma tromboendarterectomia pulmonar, que é um procedimento potencialmente curativo para este distúrbio.

A hipertensão arterial pulmonar de grupo 5 consiste em diversas formas para as quais a etiologia não está clara ou é multifatorial. Entre estas condições estão inúmeras doenças hematológicas, sistêmicas e metabólicas.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar é complexa e incompletamente elucidada (Fig. 68-1). O fenótipo da hipertensão arterial pulmonar é caracterizado por disfunção endotelial, diminuição da relação entre apoptose e proliferação das células musculares lisas da artéria pulmonar, e uma adventícia espessada e com disfunção, em que as metaloproteases adventícias são excessivamente ativadas. A evolução da doença vascular pulmonar frequentemente se origina com a interação de um estado de predisposição e um ou mais estímulos como gatilho, como uma desordem multicausal.

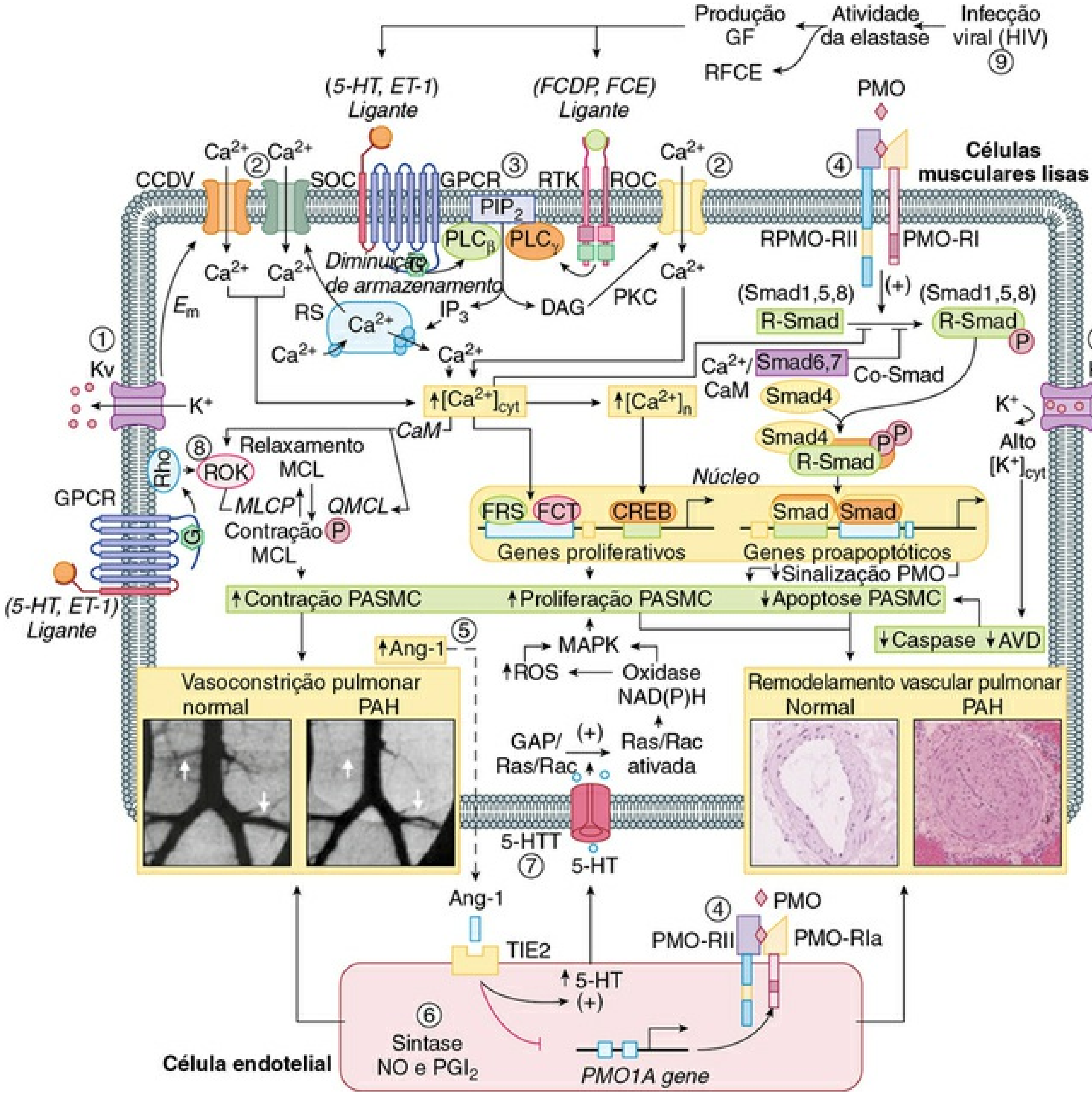

FIGURA 68-1 Mecanismos potenciais envolvidos no desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar (HAP).
Ang = angiopoietina; AVD = diminuição do volume apoptótico; PMO = proteína morfogenética óssea; RPMO = receptor da proteína morfogenética óssea; CaM = calmodulina; CREB = proteína ligante do elemento de resposta AMPc; DAG = diacilglicerol; E_m = potencial de membrana; FCE = fator de crescimento epidérmico; RFCE = receptor do fator de crescimento epidérmico; ET = endotelina; GAP = proteína ativação da GTPase; GPCR = receptor acoplado à proteína G; HVH = herpes-vírus humano; HT = hidroxitriptamina (serotonina); HTT = transportador de hidroxitriptamina (serotonina); IP_3 = inositol 1,4,5-trisfosfato; Kv = canal de K dependente de voltagem; MAPK = proteína cinase ativada por mitógeno; MCL = cadeia leve da miosina; QMCL = cinase da miosina de cadeia leve; NA(D)PH = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato; NO = óxido nítrico; PASMC = célula do músculo liso da artéria pulmonar; FCDP = fator de crescimento derivado das plaquetas; PGI_2 = prostaciclina; PKC = proteína cinase C; PLC = fosfolipase C; ROC = canais de Ca operados pelo receptor; ROS = espécies oxigênio reativas; RTK = receptor de tirosina cinase; RS = retículo sarcoplásico; FRS = fator de resposta sérica; FCT = fator da célula T; TIE = tirosina cinase específica dos endotélios; CCDV = canal de cálcio dependente da voltagem. (Modificado de Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S20-S31.)

Na hipertensão arterial pulmonar do grupo 1, os pacientes têm uma vasculopatia difusa que afeta predominantemente as pequenas arteríolas pulmonares. É caracterizada

por uma variedade de anormalidades arteriais, incluindo a hiperplasia da camada íntima, hipertrofia da camada média, proliferação da camada adventícia, trombose *in situ*, diversos graus de inflamação e lesões plexiformes. Um paciente individual pode manifestar todas ou algumas destas lesões, sendo que a distribuição das lesões pode ser difusa ou focal.

O defeito genético melhor caracterizado em hipertensão arterial pulmonar hereditária é o do receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2, um membro da família do fator de crescimento transformador β. Este defeito é responsável por 70% dos casos de hipertensão arterial pulmonar hereditária, embora tenha sido também detectado em 11% a 40% dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar aparentemente idiopática e sem histórico familiar. As características deste gene incluem penetrância incompleta (20%) e antecipação genética[2]. Com menos frequência, as mutações no receptor da cinase semelhante à ativina tipo 1 ou endoglina têm sido identificadas, geralmente em famílias com telangiectasia hemorrágica hereditária coexistente.

O desequilíbrio na produção ou metabolismo de mediadores vasoativos na vasculatura pulmonar inclui uma redução da prostaciclina e do óxido nítrico, que tem propriedades vasodilatadoras e antiproliferativas, e um aumento de tromboxane e endotelina, que são vasoconstritores, bem como agentes mitógenos. A redução do óxido nítrico sintase na hipertensão arterial pulmonar diminui o óxido nítrico e, subsequentemente, a produção de guanosina monofosfato cíclico. A endotelina-1 é um potente vasoconstritor e mitógeno de músculo liso, que pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar. A prostaciclina-sintase está reduzida na hipertensão arterial pulmonar, resultando em uma produção inadequada de prostaciclina I_2, que é um vasodilatador com potentes efeitos antiproliferativos. Outras aberrações incluem aquelas dos canais de potássio dependentes da voltagem e as vias de serotonina. Os distúrbios das vias inflamatórias e coagulação também têm sido descritos.

As alterações crônicas na vasculatura pulmonar também ocorrem como resultado de outros tipos de hipertensão pulmonar. A elevação crônica das pressões de enchimento do coração esquerdo causa transmissão retrógrada da pressão para o sistema venoso pulmonar e desencadeia a vasoconstrição no leito arterial pulmonar. Histologicamente, as veias espessam-se de forma anormal, e uma neoíntima é formada. Como fatores secundários, ocorrem a hipertrofia da média e o espessamento da neoíntima no lado arterial da circulação pulmonar. Estas alterações podem ser revertidas com terapias que resultam na redução crônica das pressões de enchimento do coração esquerdo.

Na doença do parênquima pulmonar, as alterações nos vasos arteriais pulmonares distais estão relacionadas com a hipóxia. A hipóxia induz a muscularização dos vasos distais e a hipertrofia medial dos vasos mais proximais. Não são observados nem a formação da neoíntima, nem o desenvolvimento de lesões plexiformes.

A patologia da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é muitas vezes diferente da hipertensão arterial pulmonar idiopática. As lesões são frequentemente mais variáveis, com algumas vias arteriais que aparecem relativamente pouco afetadas e outras que mostram tromboses vasculares recanalizadas. No entanto, o envolvimento dos microvasos distais, particularmente quando tromboses têm ocorrido nas artérias

subsegmentares, pode assemelhar-se a hipertensão arterial pulmonar idiopática, com a formação de lesões plexiformes.

Fisiopatologia

O leito vascular pulmonar normal tem uma notável capacidade de dilatar-se e recrutar uma vasculatura menos perfundida para acomodar os aumentos no fluxo sanguíneo. Na hipertensão pulmonar, a pressão arterial pulmonar e a resistência vascular pulmonar estão aumentadas em repouso e aumentam ainda mais com o esforço. Em resposta a este aumento da pós-carga, o ventrículo direito – que é normalmente muito fino – hipertrofia e, eventualmente, dilata. Nas fases iniciais do processo, o ventrículo direito pode ser capaz de manter o débito cardíaco normal em repouso, embora possa ser incapaz de aumentar o débito cardíaco com o exercício, conduzindo assim à dispneia de esforço. Conforme evolui a doença, a disfunção ventricular direita pode progredir até o ponto em que o débito cardíaco em repouso é comprometido. A função do ventrículo direito é um dos principais determinantes da capacidade funcional e do prognóstico de hipertensão arterial pulmonar. Embora o ventrículo esquerdo não seja afetado pela doença vascular pulmonar em si, a dilatação ventricular direita progressiva pode prejudicar o enchimento ventricular esquerdo e conduzir a uma pressão diastólica final ligeiramente aumentada do coração esquerdo. A fisiopatologia da hipertensão pulmonar relacionada com o coração esquerdo e doença pulmonar é ainda mais complicada por essas doenças subjacentes.

As duas causas mais frequentes de morte nesses pacientes são a insuficiência ventricular direita progressiva e morte súbita. A insuficiência ventricular direita – evidenciada pela elevação da pressão venosa jugular, o edema de membros inferiores e, ocasionalmente, a ascite – também podem ser acompanhada de evidências de fluxo anterógrado pobre, em função do preenchimento inadequado do ventrículo esquerdo. A hipoperfusão, hipotensão e insuficiência renal podem ocorrer. Outras possíveis causas de morte incluem pneumonia, sepse e embolia pulmonar.

Manifestações clínicas

Histórico

A dispneia, que é o sintoma mais comum da hipertensão pulmonar, inicialmente, pode ser atribuída aos distúrbios subjacentes, tais como insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva; porém, a dispneia de hipertensão pulmonar é tipicamente insidiosa na sua progressão e reprodutibilidade. A dispneia é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que é semelhante ao sistema de classificação da New York Heart Association para angina e insuficiência cardíaca (Tabela 50-5, no Capítulo 50), e pode progredir para dispneia em repouso.

Outros sintomas comuns da hipertensão pulmonar incluem fadiga, tontura, dor precordial (Capítulo 50) e palpitações (Caps. 50 e 62). A síncope (Capítulo 62), que é um

achado que significa risco, é frequentemente ao esforço na sua essência; significa a inabilidade do ventrículo direito em aumentar o débito cardíaco, conforme necessário para a atividade física. Os sintomas de insuficiência cardíaca direita, incluindo edema e ascite, significam doença avançada.

Os pacientes geralmente apresentam sintomas associados à sua doença subjacente, que normalmente é muito avançada no momento em que a hipertensão arterial pulmonar se manifesta. Por exemplo, os pacientes com hipertensão pulmonar associada à doença cardíaca esquerda muitas vezes têm dispneia paroxística noturna e ortopneia. Os pacientes com hipertensão pulmonar relacionada com a doença pulmonar hipóxica podem ter tosse, produção de expectoração e sibilos.

Exame Físico

A distensão das veias jugulares (Fig. 50-3, no Capítulo 50) pode significar falência do ventrículo direito, e as ondas v proeminentes (Fig. 50-4, no Capítulo 50) podem ser um resultado de regurgitação tricúspide. A amplitude do pulso carotídeo pode dar alguma ideia do débito cardíaco. O achado do exame físico clássico na hipertensão pulmonar é um componente pulmonar hiperfonético da segunda bulha cardíaca, o que reflete elevadas pressões pulmonares, que, por sua vez, aumentam a força do fechamento da válvula pulmonar. A palpação esternal muitas vezes revela uma elevação paraesternal pelo ventrículo direito hipertrofiado e com sobrecarga pressórica, o qual oblitera o espaço aéreo retroesternal. Uma quarta bulha ventricular direita reflete disfunção diastólica do ventrículo direito hipertrofiado e não complacente, o que equivale à quarta bulha cardíaca do ventrículo esquerdo em um paciente com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda. O sopro de insuficiência tricúspide, que é holossistólico, localizado na borda esternal esquerda baixa, e que aumenta com a inspiração, é comum em pacientes com hipertensão pulmonar de moderada a grave. Outros achados na auscultação podem incluir um estalido protossistólico e sopro de insuficiência pulmonar. Uma terceira bulha cardíaca ventricular direita muitas vezes significa doença avançada e insuficiência cardíaca direita. Outros sinais consistentes com insuficiência ventricular direita incluem hepatomegalia, edema periférico (Fig. 50-7, no Capítulo 50), ascite, hipotensão, pressão de pulso diminuída e extremidades frias.

Outros achados do exame físico podem trazer indícios da etiologia da hipertensão pulmonar. Por exemplo, a cianose central e o baqueteamento digital podem sugerir um *shunt* intracardíaco e fisiologia de Eisenmenger. Esclerodactilia, telangiectasias (Fig. 275-3, no Capítulo 275), artrite, fenômeno de Raynaud (Fig. 80-5, no Capítulo 80) e *rash* cutâneo podem aumentar a suspeita de uma doença do tecido conectivo subjacente. Esplenomegalia, angioma aracniforme, eritema palmar (Fig. 148-2, no Capítulo 148), icterícia (Fig. 148-1, no Capítulo 148) e cabeça de medusa podem sugerir a hipertensão portal como etiologia. Os sinais de doença do coração esquerdo, como congestão pulmonar, terceira bulha do ventrículo esquerdo ou achados de doença valvar mitral ou aórtica na ausculta podem significar hipertensão pulmonar como resultado de uma doença do coração esquerdo. Estertores finos, uso da musculatura acessória, sibilos, expiração prolongada e tosse produtiva podem indicar hipertensão pulmonar de grupo 3,

como resultado de doença pulmonar hipóxica. Os sopros vasculares pulmonares sugerem hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Diagnóstico

As avaliações iniciais incluem um eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax. O ECG pode mostrar desvio do eixo para a direita, aumento do ventrículo direito, aumento do átrio direito e alterações do segmento ST e da onda T na parede anterior, que reflete sobrecarga de pressão do ventrículo direito (Fig. 68-2). A radiografia de tórax pode demonstrar dilatação das artérias pulmonares proximais (Fig. 53-6, no Capítulo 53), com amputação ou conização da vasculatura pulmonar (Fig. 68-3A). A radiografia de perfil pode revelar a redução no espaço de ar retroesternal, como um resultado do alargamento ventricular direito (Fig. 68-3B).

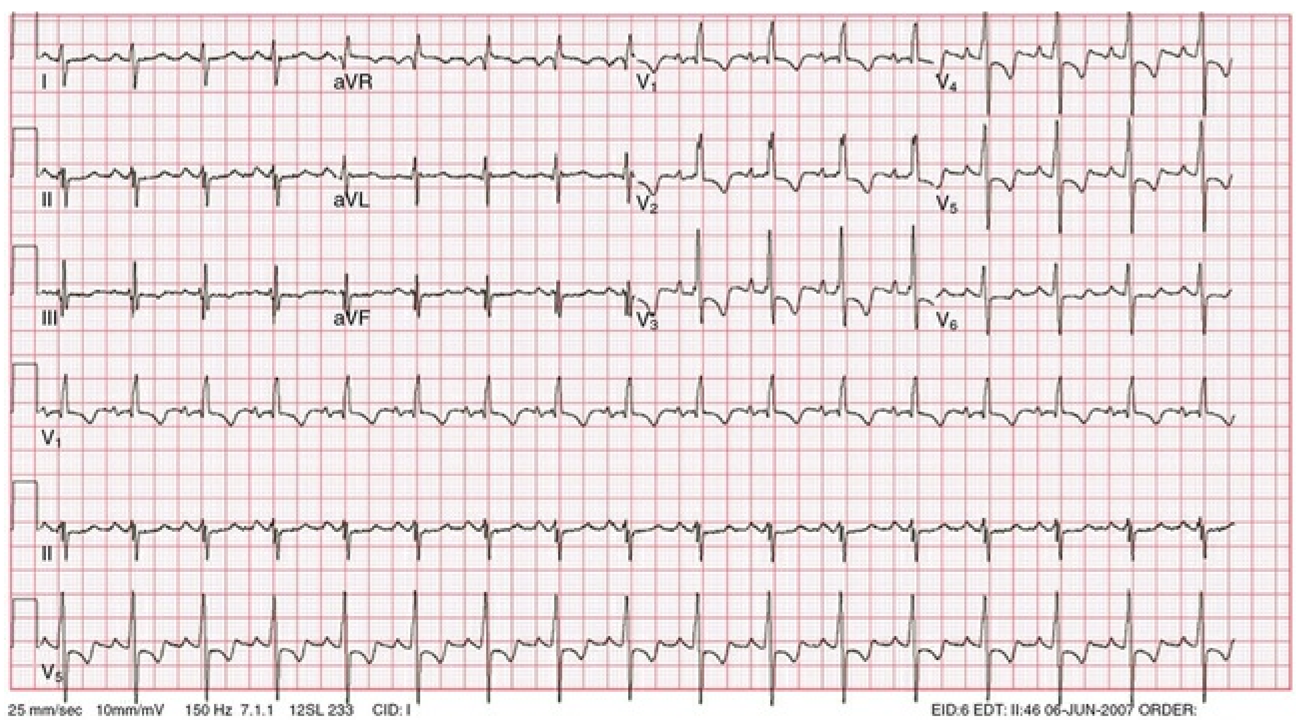

FIGURA 68-2 Eletrocardiograma demonstrando ritmo sinusal, desvio do eixo para direita e hipertrofia ventricular direita com um padrão de sobrecarga de pressão.

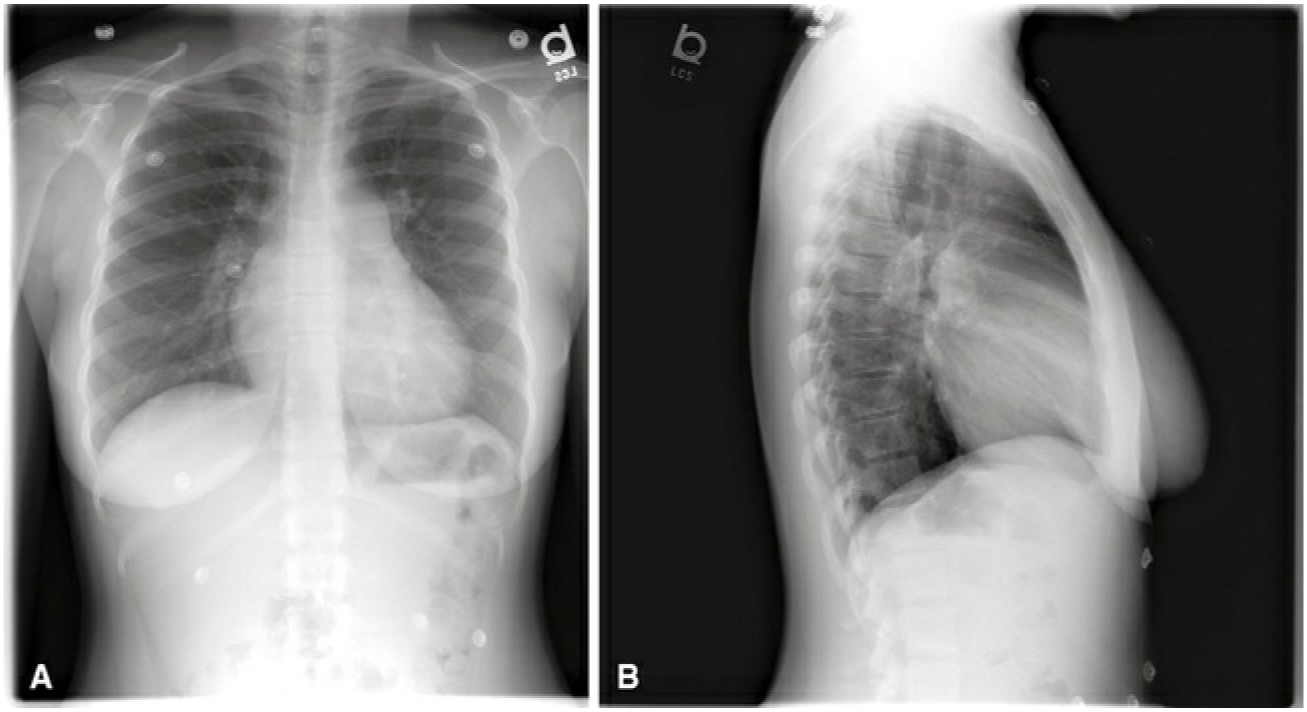

FIGURA 68-3 Radiografias torácicas posteroanterior **(A)** e lateral **(B)** demonstrando dilatação das artérias pulmonares proximais e aumento ventricular direito.

Se, com base no histórico, exame físico, ECG e radiografia de tórax, houver uma suspeita razoável de hipertensão pulmonar, uma série de avaliações diagnósticas devem seguir (Fig. 68-4), geralmente começando com um ecocardiograma e com mais testes guiados pelo subtipo do paciente (Tabela 68-2). O ecocardiograma dá subsídios não só sobre a presença de hipertensão pulmonar, como também para a presença de doenças comuns do coração esquerdo, que pode resultar em hipertensão pulmonar. Os achados da ecocardiografia bidimensional que refletem aumento das pressões arteriais pulmonares elevadas incluem o alargamento do átrio direito, aumento do ventrículo direito, abaulamento do septo interventricular para a esquerda e um ventrículo esquerdo comprimido (Fig. 68-5). A pressão sistólica do ventrículo direito pode ser estimada com base na velocidade do jato de regurgitação tricúspide, utilizando a equação modificada de Bernoulli (Capítulo 55) (Fig. 68-6); apesar de uma estimativa confiável da pressão sistólica do ventrículo direito nem sempre ser alcançável, e esta medição estar propensa a erros, especialmente em pacientes com doença do parênquima pulmonar, o ecocardiograma é útil também para avaliar as causas cardíacas esquerdas de hipertensão pulmonar, tais como disfunção sistólica, disfunção diastólica e doença valvar cardíaca. Ocasionalmente, um defeito cardíaco congênito anteriormente desconhecido é descoberto durante esta avaliação. Em aproximadamente 25% dos pacientes, um forame oval patente previamente trivial pode desviar o sangue do átrio direito para o átrio esquerdo devido à alta resistência vascular pulmonar, agravando, assim, a oxigenação sistêmica.

Tabela 68-2

Abordagem aos subgrupos específicos de pacientes

	AVALIAÇÃO MAIS APROFUNDADA	LÓGICA
Mutação RPMO2	Ecocardiograma anual; RHC se ecocardiograma demonstra evidência de HAP (pressão sistólica elevada do ventrículo direito ou ampliação de câmara cardíaca direita)	Detecção precoce da hipertensão arterial pulmonar; 20% de chance de desenvolver hipertensão arterial pulmonar
Parente de primeiro grau do paciente com mutação RPMO2 ou dentro da linhagem de dois ou mais pacientes com um diagnóstico de HAP	Aconselhamento genético e recomendação para genotipagem RPMO2; proceder como acima se positivo	Transmissão autossômica dominante
Esclerose sistêmica	Ecocardiograma anual; RHC se ecocardiograma demonstra evidência de HAP (pressão sistólica elevada do ventrículo direito ou ampliação de câmara cardíaca direita)	Cerca de 8% (por RHC): 27% (por triagem ecocardiográfica) de prevalência de HAP na esclerose sistêmica
Infecção por HIV	Ecocardiograma se os sintomas ou sinais sugestivos de HAP; RHC se o eco demonstra evidência de HAP (pressão sistólica elevada do ventrículo direito ou ampliação de câmara cardíaca direita)	Prevalência de 0,5% de HAP
Hipertensão portal	Ecocardiograma se THO considerado; RHC se ecocardiograma demonstra evidência de HAP (pressão sistólica elevada do ventrículo direito ou ampliação de câmara cardíaca direita)	Prevalência de 4% de HAP em candidatos a THO; HAP é preditivo do resultado ruim de THO
Uso de supressor de apetite anterior (fenfluramina)	Ecocardiograma somente se sintomático	A incidência de HAP é de aproximadamente 0,005% se o agente for usado >3 meses
Cardiopatia congênita com *shunt*	Ecocardiograma e RHC no momento do diagnóstico, considerar reparo do defeito se houver *shunt* significativo da esquerda para a direita	Alta probabilidade de desenvolvimento de HAP no *shunt* não reparado (síndrome de Eisenmenger)
Embolia aguda pulmonar recente	Cintilografia ventilação-perfusão (V/Q) 3 meses após o evento se sintomática, angiografia pulmonar se positivo	Risco de 3% de HP tromboembólica crônica; V/Q negativo exclui tromboembolismo crônico
Doença falciforme	Ecocardiograma anual; RHC se ecocardiograma demonstra evidência de HAP (pressão sistólica elevada do ventrículo direito ou ampliação de câmara cardíaca direita)	Aumento da mortalidade se apresentar HP, detecção precoce de PH, 30% desenvolvem PH, cerca de 10% desenvolvem HAP

PMOR2 = receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2; HIV = vírus da imunodeficiência humana; THO = transplante hepático ortotópico; HAP = hipertensão arterial pulmonar; CCD = cateterização cardíaca direita.

De McLaughlin VV, ACCDer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1573-1619.

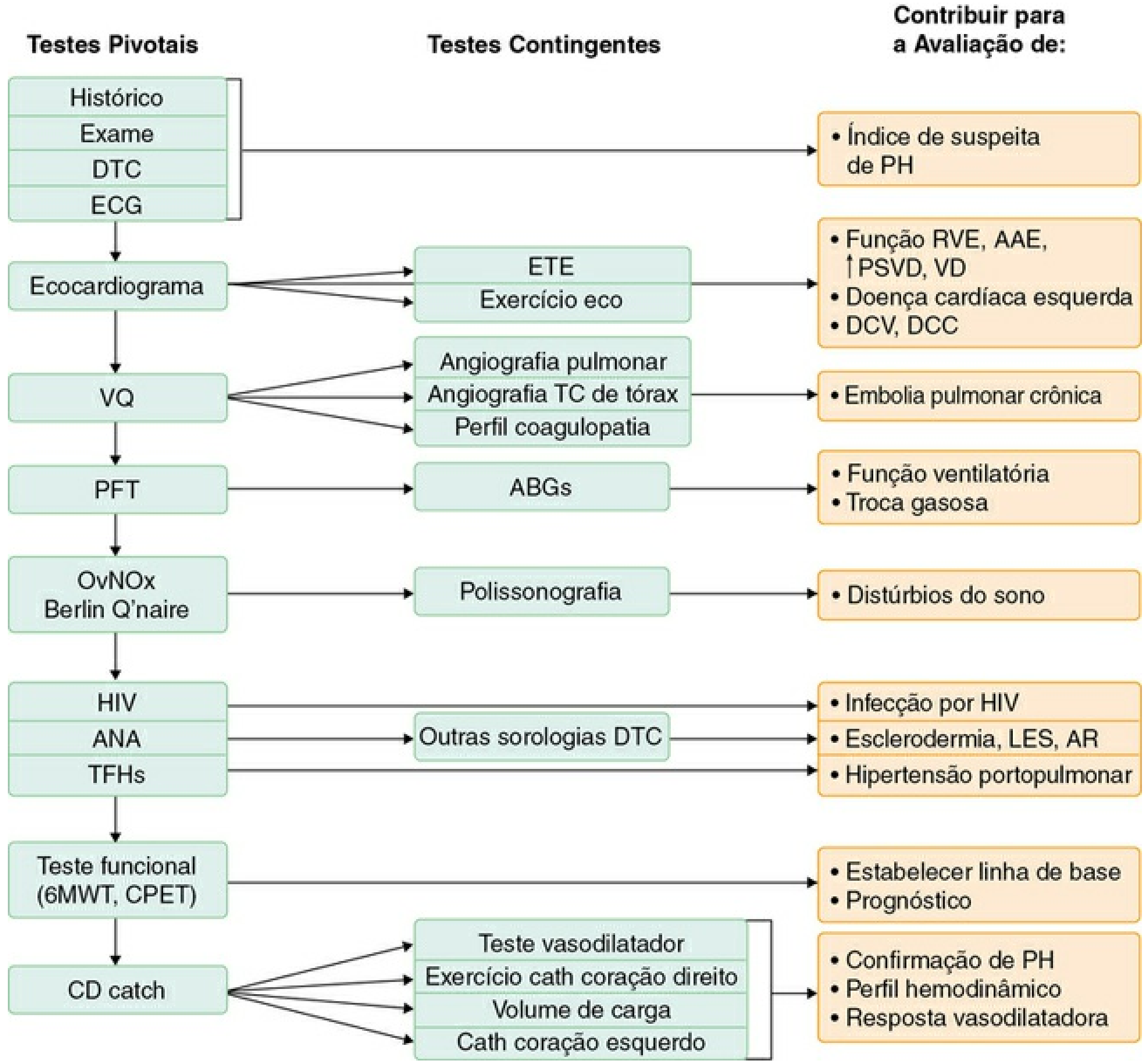

FIGURA 68-4 Abordagem diagnóstica da hipertensão arterial pulmonar (HP). Em função da suspeita de HP, que poder surgir de várias maneiras, a sequência de testes pode variar. No entanto, o diagnóstico de HP requer que certos dados suportem um diagnóstico específico. Além disso, o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é feito quando se exclui todas as outras possibilidades. Os *testes cruciais* são aqueles essenciais para estabelecer o diagnóstico de um tipo específico de HP pela identificação de critério de uma doença associada ou exclusão de outros diagnósticos que não HAPI. Todos os testes cruciais são necessários para um diagnóstico definitivo e caracterização de base. Uma anormalidade em uma avaliação (como a doença pulmonar obstrutiva crônica em testes de função pulmonar [TFP]) não impede que outra anormalidade (doença tromboembólica crônica na cintigrafia ventilação-perfusão e angiografia pulmonar) esteja contribuindo ou seja predominante. Os *testes contingentes* são recomendados para elucidar ou confirmar os resultados dos testes fundamentais e precisam ser realizados apenas no contexto clínico apropriado. A *combinação* de testes contingentes e cruciais contribui para a avaliação dos diagnósticos diferenciais na coluna da direita. Deve-se reconhecer que o diagnóstico definitivo pode exigir avaliações específicas adicionais não necessariamente incluídas nesta diretriz geral. 6MWT = teste de caminhada de 6 minutos; ABGs = gasometria arterial; ANA = sorologia do anticorpo antinuclear; DCC = doença cardíaca congênita; CPET = teste de esforço cardiopulmonar; TC = tomografia computadorizada; DTC = doença do tecido conjuntivo; CXR = raios X de tórax; ECG = eletrocardiograma; HIV = triagem para o vírus de imunodeficiência humana; Htn = hipertensão; TFHs = testes de função hepática; EP = embolia pulmonar; AR = artrite reumatoide; AAD = aumento atrial direito; cath CD = cateterismo cardíaco direito; RVE = aumento do ventrículo direito; PFTS = teste de função pulmonar; PSVD = pressão sistólica ventricular direita; LES = lúpus eritematoso sistêmico; ETE = ecocardiografia transesofágica; DCV = doença cardíaca valvar; VQ = cintilografia pulmonar ventilação-perfusão. (De McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al.

ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1573-1619.)

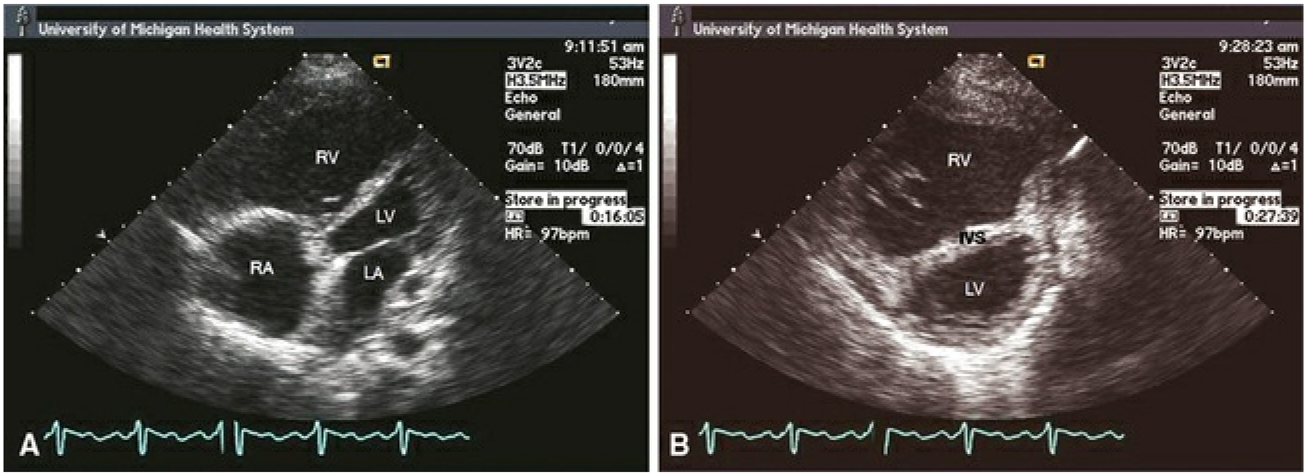

FIGURA 68-5 Imagens ecocardiográficas do coração.
A, Visualização das quatro câmaras. Alargamento atrial direito (AD), alargamento do ventrículo direito (VD). O átrio esquerdo (AE) e o ventrículo esquerdo (VE) têm pequenas dimensões e estão comprimidos. **B**, Visualização do eixo curto. O alargamento VD está presente. Achatamento do septo intraventricular (SIV) resultante da pressão de sobrecarga e volume do VD.

FIGURA 68-6 Cálculo da pressão arterial pulmonar estimada com base na velocidade da regurgitação tricúspide.
PAD = pressão atrial direita; PSVD = pressão sistólica ventricular direita; PSAP = pressão sistólica arterial pulmonar; V = velocidade do jato tricúspide (m/s).

Em um paciente com dispneia inexplicável e evidências de hipertensão pulmonar ao ecocardiograma, a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica deve ser excluída. O estudo de escolha para esta avaliação é a ventilação-perfusão (Fig. 98-4, no Capítulo 98), que frequentemente mostra defeitos de perfusão múltiplos em áreas pulmonares sem alteração de ventilação. Embora a tomografia computadorizada espiral (TC) seja excelente para a avaliação da embolia pulmonar aguda, ela às vezes não consegue detectar a doença crônica tromboembólica cirurgicamente acessível. Se qualquer um

destes estudos é anormal, a avaliação adicional com uma angiografia pulmonar pode ser necessária para determinar se a doença tromboembólica crônica é o diagnóstico e, em caso afirmativo, se é cirurgicamente acessível.

Os testes de função pulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar podem mostrar doença restritiva leve e uma capacidade ligeiramente reduzida de difusão de monóxido de carbono. Os pacientes com doenças do espectro de esclerodermia tendem a ter uma redução mais substancial na capacidade de difusão do monóxido de carbono, que pode até mesmo preceder o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Os testes de função pulmonar podem revelar evidências de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva, e a avaliação complementar com tomografia computadorizada de tórax pode ser necessária. A oximetria durante a noite é útil para triagem de apneia obstrutiva do sono (Capítulo 100). Se indicada, uma polissonografia pode ser necessária.

O teste sorológico recomendado, dadas as associações conhecidas, inclui um teste de anticorpos antinucleares e sorologia para o HIV, em adição aos testes de função hepática para avaliar a doença hepática crônica. Um estudo da capacidade funcional, mais comumente o teste de caminhada de seis minutos, é útil para avaliar a gravidade da doença, para determinar a necessidade potencial de oxigenoterapia e para estabelecer uma linha de base para avaliar alterações posteriores na capacidade de exercício, como um resultado de intervenções médicas.

Se houver suspeita de hipertensão arterial pulmonar com base na avaliação não invasiva, o diagnóstico deve ser confirmado com um cateterismo cardíaco direito, que mede a pressão do átrio direito, pressão do ventrículo direito, pressões arteriais pulmonares (sistólica, diastólica e média), pressão capilar pulmonar arterial (que reflete a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou a pressão do átrio esquerdo), débito e índice cardíacos, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e saturação de oxigênio na veia cava superior, veia cava inferior, artéria pulmonar e uma artéria sistêmica. A partir desta informação, as resistências vasculares pulmonar e sistêmica podem ser calculadas, o desempenho do ventrículo direito pode ser avaliado e *shunts* intracardíaco ou intrapulmonar podem ser confirmados ou excluídos.

Em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda ou doença do parênquima pulmonar, no entanto, um manejo otimizado da doença subjacente deve ser realizado antes de considerar o cateterismo cardíaco direito. Os pacientes com suspeita de doença crônica tromboembólica muitas vezes são submetidos a cateterismo cardíaco direito e angiografia pulmonar (Capítulo 98) para avaliar a elegibilidade cirúrgica e o risco operatório.

A medição da pressão de encunhamento[3], um substituto para a pressão do átrio esquerdo, na ausência de obstrução da veia pulmonar, é útil para excluir a hipertensão pulmonar causada por doença cardíaca esquerda ou, em casos raros, doença veno-oclusiva pulmonar. Se um traçado ideal da pressão de encunhamento não puder ser obtido, ou se houver qualquer dúvida sobre a acurácia dessa medida, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo deve ser obtida.

Um teste agudo com vasodilatador é muitas vezes realizado no momento inicial do cateterismo cardíaco direito, não só por suas implicações prognósticas, mas também para

identificar os pacientes que podem ser candidatos à terapia com bloqueadores dos canais de cálcio. Embora os dados sobre testes com vasodilatador e o uso de bloqueadores do canais de cálcio sejam muito restritos a pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, o teste com vasodilatador é frequentemente realizado em pacientes com outros tipos de hipertensão arterial pulmonar. Entretanto, o teste agudo com vasodilatador não é indicado e pode ser prejudicial em pacientes com elevação significativa das pressões de preenchimento do coração esquerdo, pois pode ocorrer o edema pulmonar.

Os três agentes mais utilizados para o teste vasodilatador agudo no laboratório de cateterização cardíaca são óxido nítrico inalado, epoprostenol intravenoso e adenosina intravenosa. Uma resposta positiva a um vasodilatador agudo é a diminuição na pressão arterial pulmonar média de pelo menos 10 mm Hg, para uma pressão arterial pulmonar média de menos de 40 mm Hg, sem diminuição do débito cardíaco. Se um paciente atende a esses critérios, é indicado administrar um teste oral com bloqueadores dos canais de cálcio.

Tratamento Rx

Medidas Gerais

Os objetivos importantes da terapia em pacientes com hipertensão arterial pulmonar incluem alívio dos sintomas, especialmente dispneia; melhora da capacidade funcional, que é muitas vezes medida pelo teste de caminhada de seis minutos; e melhora da hemodinâmica, reduzindo a pressão arterial pulmonar e o aumento do débito cardíaco. Outra meta importante do tratamento é reverter, ou pelo menos impedir, a progressão da doença, muitas vezes medida em ensaios clínicos como internação, escalonamento da terapia e transplante de pulmão.

Os pacientes são encorajados a praticar exercícios físicos aeróbios de baixa intensidade, como caminhada, se tolerado. Os pacientes são aconselhados a evitar o esforço físico intenso ou exercícios isométricos, pois isso pode provocar síncope de esforço. A exposição a altitudes elevadas pode contribuir para a vasoconstrição pulmonar hipóxica e pode não ser bem-tolerada. Uma dieta com restrição de sódio (<2.400 mg/ dia) é aconselhada e é particularmente importante para o manejo hídrico em pacientes com insuficiência ventricular direita. As imunizações de rotina, como aquelas contra a gripe e pneumonia pneumocócica, são aconselhadas. Em função de a hipóxia ser um potente vasoconstritor pulmonar, o oxigênio suplementar é recomendado para manter as saturações acima de 90% em repouso, com o esforço e durante o sono. Em pacientes com *shunt* intracardíaco e fisiologia de Eisenmenger (Capítulo 69), este objetivo pode não ser possível.

A pacientes com hipertensão arterial pulmonar recomenda-se fortemente evitar a gravidez, porque as alterações hemodinâmicas da gravidez, o parto e o período pós-parto são potencialmente fatais, com uma taxa de mortalidade de 30 a 50% em algumas séries. As diretrizes atuais recomendam que a gravidez seja evitada ou interrompida

em mulheres com hipertensão arterial pulmonar. As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre opções seguras de contracepção no momento do diagnóstico.

Para os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, hereditária, induzida por anorexígenos e associada à doença do tecido conjuntivo (hipertensão arterial pulmonar grupo 1), dados de ensaios clínicos têm orientado para terapias com boa efetividade (Fig. 68-7). Para todos os outros tipos de hipertensão pulmonar, a segurança e a eficácia das terapias específicas da hipertensão arterial pulmonar não foram demonstradas, por isso o tratamento deve ser orientado para a doença subjacente.

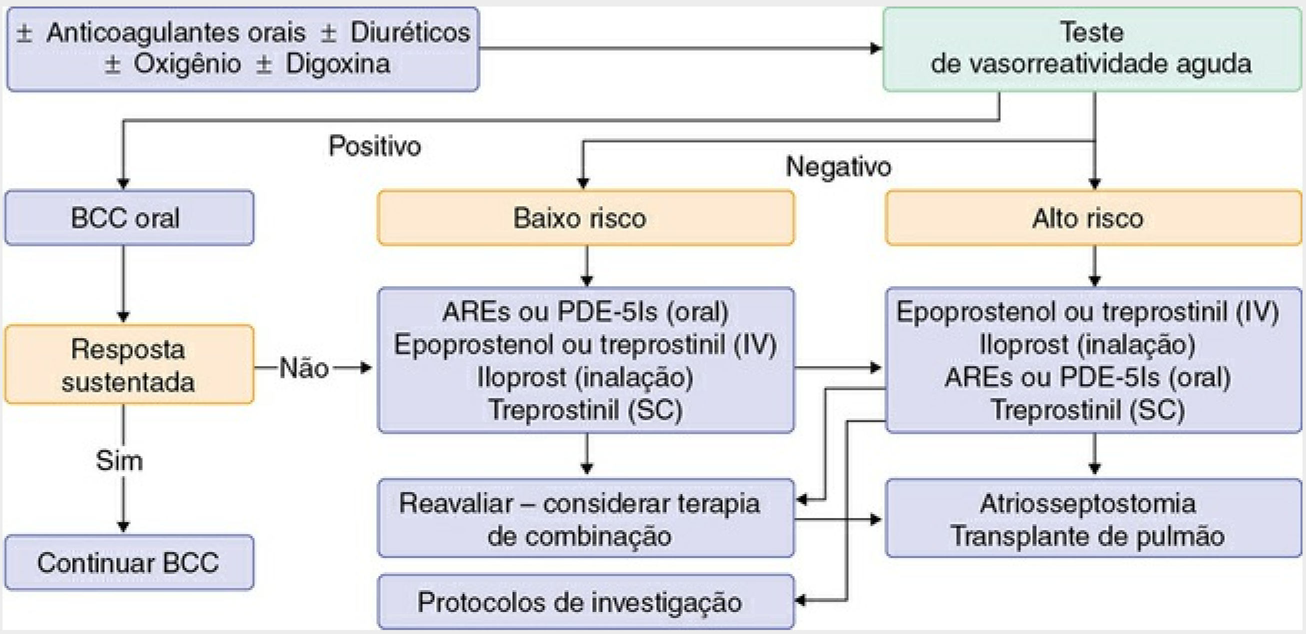

FIGURA 68-7 Algoritmo de tratamento da hipertensão pulmonar.
BCC = bloqueadores do canal de cálcio; ARE = antagonista receptor de endotelina; IV = intravenoso; PDE-5I = inibidor de fosfodiesterase tipo 5; SC = subcutâneo. (De McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:1573-1619.)

Tratamento das Condições Subjacentes

O tratamento inicial deve ser dirigido para condições subjacentes ou associadas, especialmente a doenças pulmonares, que também afetam diretamente a tolerância ao exercício, e as doenças sistêmicas que possuem terapias eficazes. Após estas outras doenças terem sido tratadas da melhor maneira, deve-se, então, considerar o tratamento específico para a hipertensão arterial pulmonar.

Terapia de Base

Em três séries observacionais não controladas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, o uso do anticoagulante varfarina melhorou a sobrevida. As recomendações de consenso defendem o uso de varfarina titulada para um INR de 1,5 a 2,5 em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática. Embora não existam dados disponíveis para orientar as recomendações em pacientes com outros tipos de

hipertensão arterial pulmonar, a varfarina geralmente é recomendada em pacientes com doença avançada e insuficiência cardíaca direita grave, na ausência de contraindicações. Os diuréticos (p. ex., furosemida, iniciada na dose de 20 mg e titulada conforme necessidade) são indicados para o manejo da sobrecarga do volume do ventrículo direito e, em alguns pacientes, os diuréticos intravenosos podem ser necessários. Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser cuidadosamente monitorados. A digoxina, 0,125 a 0,25 mg/dia é por vezes utilizada em pacientes com insuficiência ventricular direita e baixo débito cardíaco e em pacientes com arritmias atriais, apesar da escassez de dados; se o paciente apresentar qualquer evidência de toxicidade por digoxina, o medicamento deve ser interrompido por causa da relação risco-benefício desfavorável.

Terapia Vasodilatadora

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Aproximadamente 7% dos pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar idiopática têm uma resposta favorável ao teste agudo com vasodilatador e um excelente prognóstico com bloqueadores do canais de cálcio. A nifedipina de longa duração, o diltiazem e a amlodipina são os bloqueadores dos canais de cálcio mais usados. Devido aos seus possíveis efeitos inotrópicos negativos, o verapamil deve ser evitado. Os pacientes devem ser acompanhados de perto, tanto sobre a segurança como para a eficácia desta terapia. Se um paciente que se enquadra na definição de uma resposta aguda não melhora com a terapia com o bloqueador do canal de cálcio para as classes I ou II da OMS, o paciente não deve ser considerado como tendo resposta crônica; neste caso, a terapia específica da hipertensão arterial pulmonar alternativa ou adicional deve ser instituída.

Terapias Específicas

Em ensaios clínicos tem sido demonstrado que o epoprostenol intravenoso melhora a classe funcional, a tolerância ao exercício físico, os parâmetros hemodinâmicos e a sobrevida em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,[1] assim como melhora a tolerância ao exercício e parâmetros hemodinâmicos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar relacionada com o espectro da esclerodermа.[2] Estudos não controlados também relataram efeitos favoráveis do epoprostenol intravenoso em pacientes com diversas formas de hipertensão pulmonar arterial associada a outras doenças. Uma série observacional sugere benefício de sobrevida a longo prazo com epoprostenol, em comparação aos controles históricos. O epoprostenol deve ser administrado por infusão intravenosa contínua, geralmente iniciado em ambiente hospitalar na dose de 2 ng/kg /minuto, com a dose titulada com base no controle dos sintomas de hipertensão arterial pulmonar e efeitos colaterais da terapia. Cada paciente deve aprender as técnicas de preparação estéril da medicação, a operação da bomba de infusão ambulatorial e os cuidados com o cateter venoso central. Embora a dosagem deva ser altamente individualizada, as doses de manutenção tipicamente utilizadas são de 25 a 40 ng/kg/minuto para pacientes em monoterapia. Os efeitos colaterais comuns incluem cefaleia, dor na mandíbula, rubor, náuseas, diarreia, *rash*

cutâneo e dor musculoesquelética. As infecções e interrupção de infusão podem ser fatais.

O uso do treprostinil subcutâneo pode proporcionar uma melhora modesta, porém estatisticamente significativa, na tolerância ao exercício.[3] A principal limitação desta terapia são a dor e o eritema no local da infusão subcutânea, uma complicação que ocorre em 85% dos pacientes. Outros efeitos colaterais típicos dos prostanoides, incluindo cefaleia, diarreia, *rash* cutâneo e náuseas também podem ocorrer. O treprostinil subcutâneo é muitas vezes iniciado em casa, com a dose titulada com base nos sintomas de hipertensão arterial pulmonar e efeitos colaterais dos medicamentos. O treprostinil é menos potente do que epoprostenol, e doses mais elevadas são necessárias para atingir a eficácia desejada. O treprostinil inalado quatro vezes ao dia[4] e o iloprost inalado de seis a nove vezes ao dia[5] também são eficazes para melhorar a capacidade de exercício. No entanto, a tosse é um efeito colateral adicional com este método de administração.

A bosentanda, antagonista do receptor da endotelina (iniciada por via oral em 62,5 mg duas vezes ao dia e ajustada até 125 mg duas vezes por dia após 1 mês) melhora os parâmetros hemodinâmicos, a potência ao exercício e o curso clínico da hipertensão arterial pulmonar.[6,7] A ambrisentana (administrada por via oral em doses de 5 mg ou 10 mg uma vez por dia) apresenta benefícios semelhantes.[8] As enzimas hepáticas devem ser monitoradas em uma base mensal, e a dose deve ser reduzida se as enzimas hepáticas subirem para mais de três a cinco vezes os limites superiores do normal e descontinuada se aumentarem para mais de cinco vezes o limite superior do normal. Outros efeitos secundários incluem edema de membros inferiores, dores de cabeça e congestão nasal.

A administração crônica de óxido nítrico inalatório é complexa e não é clinicamente útil. No entanto, os antagonistas da fosfodiesterase tipo 5 sildenafil e o tadalafil são eficazes e úteis para a hipertensão arterial pulmonar.[9,10] Sildenafil está aprovado na dose de 20 mg três vezes ao dia e tadalafil a uma dose de 40 mg uma vez por dia. Os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores da fosfodiesterase são dor de cabeça, rubor, dispepsia e epistaxe.

Dada a disponibilidade de terapias que visam a diferentes processos patológicos, a terapia combinada é uma opção teórica atraente na hipertensão arterial pulmonar. Os dados recentes suportam o benefício adicional de combinar mais de uma terapia específica[4,11-12] sob observação cuidadosa, geralmente em um centro especializado.

Terapias Invasivas

Apesar dos avanços nas terapias médicas para hipertensão arterial pulmonar, muitos pacientes sofrem declínio funcional progressivo, em grande parte relacionado com o agravamento da insuficiência cardíaca direita. Em pacientes cuidadosamente selecionados, a atriosseptostomia pode melhorar os sintomas. A atriosseptostomia cria um *shunt* da direita para a esquerda interatrial, diminuindo assim as pressões de enchimento do coração direito e melhorando a função cardíaca direita e o enchimento do coração esquerdo. Embora o *shunt* da direita para a esquerda diminua a saturação de oxigênio arterial sistêmica, a melhora do débito cardíaco resulta no aumento global

na liberação de oxigênio sistêmico. As contraindicações para realização da atriosseptostomia incluem insuficiência ventricular direita grave em suporte cardiorrespiratório, pressão atrial direita média superior a 20 mm Hg, índice de resistência vascular pulmonar superior a 55 U/m^2, saturação de oxigênio em repouso inferior a 90% em ar ambiente e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo superior a 18 mm Hg. Devido à alta morbidade e mortalidade associadas a este procedimento, ele deve ser realizado apenas por profissionais experientes em centros especializados.

O transplante pulmonar bilateral (Capítulo 101) ou transplante de coração-pulmão (Capítulo 82) é a última opção para pacientes selecionados com hipertensão arterial pulmonar, quando o tratamento medicamentoso não tem sucesso. As taxas de sobrevida de 1, 3, 5 e 10 anos são de 66%, 57%, 47% e 27%, respectivamente, em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática que se submetem ao transplante. O transplante como uma possível opção terapêutica deve ser discutido com pacientes selecionados no momento do diagnóstico, apesar do momento de indicação ainda ser um desafio. Os pacientes que são bons candidatos ao transplante devem ser encaminhados quando tiverem uma resposta inaceitável às terapias medicamentosas.

Resposta de Avaliação para a Terapia

Dada a complexidade da doença, a resposta variável à terapia e o objetivo de otimizar e individualizar o cuidado, os pacientes com hipertensão arterial pulmonar devem ser acompanhados de perto. A recomendação habitual é a cada três a seis meses em pacientes estáveis e a cada um a três meses em pacientes com sintomas ou sinais agravados ou instáveis.

Prognóstico

Diversos fatores clínicos estão correlacionados ao prognóstico (Tabela 68-3). A história natural da hipertensão arterial pulmonar idiopática apresenta sobrevida média de 2,8 anos, com taxas de sobrevida de 1, 3 e 5 de 68%, 48% e 34%, respectivamente. Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar relacionada com o espectro da escleroderma tendem a ter um prognóstico pior do que aqueles com hipertensão arterial pulmonar idiopática, enquanto os pacientes com hipertensão arterial pulmonar relacionada com a doença cardíaca congênita tendem a ter um prognóstico melhor, talvez porque eles tenham melhor função ventricular direita. Séries observacionais sugerem benefícios de sobrevida para os tratamentos mais recentes, incluindo epoprostenol, treprostinil, bosentana e ambrisentana, mas os dados ainda são limitados. No entanto, os estudos demonstraram que a sobrevida de um ano na terapia clínica atual está no intervalo de 85 a 88%.

Tabela 68-3

Hipertensão arterial pulmonar: determinantes do prognóstico[*]

DETERMINANTES DO RISCO	RISCO MENOR (PROGNÓSTICO BOM)	RISCO MAIOR (PROGNÓSTICO RUIM)
Evidência clínica de insuficiência ventricular direita	Não	Sim
Progressão dos sintomas	Gradual	Rápido
Classe OMS[†]	II, III	IV
Teste 6-MW[‡]	Mais longo (>400 m)	Mais curto (<300 m)
TCPE	Pico Vo_2 > 10,4 mL/kg/min	Pico Vo_2 < 10,4 mL/kg/min
Ecocardiografia	Disfunção mínima VD	Derrame pericárdico, dilatação ou disfunção VD significativa, aumento do átrio direito
Hemodinâmica	PAD < 10 mm Hg, CI > 2,5 l/min/m^2	PAD > 20 mm Hg, CI < 2,0 l/min/m^2
PNC[§]	Minimamente elevado	Significativamente elevado

6-MW = caminhada de 6 minutos; PNC = peptídeo natriurético cerebral; IC = índice cardíaco; CPET = teste de esforço cardiopulmonar; pico VO_2 = média do consumo máximo de oxigênio durante o exercício; PAD = pressão arterial direita; VD = ventrículo direito; OMS = Organização Mundial de Saúde.

[*] A maioria dos dados disponíveis pertencem à hipertensão arterial pulmonar idiopática. Poucos dados estão disponíveis para outras formas de HAP. Não se deve confiar em nenhum fator único para fazer previsões de risco.

[†] A classe OMS é a classificação funcional para HAP e é uma modificação da classe funcional da New York Heart Association.

[‡] O teste 6-MW também é influenciado por idade, sexo e altura.

[§] Como atualmente há dados limitados a respeito da influência da PNC no prognóstico, e muitos fatores incluindo função renal, altura, idade e sexo podem influenciar a PNC, os números absolutos não são dados para essa variável.

De McLaughlin VV, ACCDer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1573-1619.

A história natural dos pacientes com hipertensão pulmonar dos grupos 2 e 3 é influenciada pelas suas doenças de base, do coração esquerdo ou pulmonar. Na maioria dos casos, a presença de hipertensão pulmonar em adição à doença subjacente indica um prognóstico ruim.

Hipertensão Arterial Pulmonar em Adultos no Brasil

Segundo o Ministério da Saúde/DATASUS, a mortalidade por hipertensão pulmonar no Brasil apresentou uma queda relativa nos últimos 15 anos: passou de 37,6/1.000.000 habitantes em 1996 para 32,6/1.000.000 habitantes em 2011. Por falta de dados epidemiológicos, a letalidade e a sobrevida da doença no país não podem ser estimadas. Apresenta taxa estável de internações no último quinquênio, de cerca de 900 internações hospitalares por ano, com gasto médio anual nestas internações de cerca de R$1.180.000,00.[13]

São três as causas secundárias de hipertensão arterial pulmonar frequentemente descritas no Brasil: a infestação pelo *Schistosoma mansoni*, a estenose mitral como sequela da febre reumática e a anemia falciforme.[14]

Na infestação pelo *Schistosoma mansoni* ocorre um estado inflamatório crônico no leito pulmonar, que não parece estar relacionado com a deposição de ovos nesta circulação como supôs-se anteriormente.[15] Há descrição de prevalência de cerca de 8% de hipertensão pulmonar confirmada por cateterismo cardíaco em pacientes com a forma hepatoesplênica da doença.[16] Série de casos demonstrou que a utilização de terapia específica para hipertensão pulmonar (inibidores da fosfodiesterase-5 e antagonistas dos receptores da endotelina) pode também ser benéfica para este grupo de pacientes, melhorando parâmetros clínicos, funcionais e hemodinâmicos.[17] O prognóstico da hipertensão pulmonar nesses pacientes parece ser melhor do que o de pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática.[18]

A hipertensão pulmonar no período pré-operatório da estenose mitral é um fator de risco cirúrgico, além de determinar maior chance de necessidade de nova cirurgia em longo prazo.[19] No período perioperatório destes pacientes, a utilização de óxido nítrico determina benefícios clínicos e hemodinâmicos, assim como diminui o tempo de internação em unidade de terapia intensiva.[20]

Série brasileira de casos recentes demonstrou prevalência de cerca de 10% de hipertensão arterial pulmonar – confirmada por cateterismo direito – em pacientes com anemia falciforme. Os pacientes com hipertensão pulmonar são tipicamente mais velhos, têm pior teste de caminhada de seis minutos e mais graves anemia, hemólise e disfunção renal. Sua sobrevida é também menor do que a dos não portadores de hipertensão pulmonar. Este achado sugere que os portadores de anemia falciforme devam ser triados periodicamente com ecocardiograma.[21]

Grau A

1. Barst, R. J., Rubin, L. J., Long, W. A., et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996; 334:296–301.
2. Badesch, D. B., Tapson, V. F., McGoon, M. D., et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 132:425–434.
3. Simonneau, G., Barst, R. J., Galiè, N., et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:800–804.
4. McLaughlin, V. V., Benza, R. L., Rubin, L. J., et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1915–1922.
5. Olschewski, H., Simonneau, G., Galiè, N., et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 347:322–329.
6. Channick, R. N., Simonneau, G., Sitbon, O., et al. Effects of the dual endothelin-

receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358:1119–1123.

7. Rubin, L. J., Badesch, D. B., Barst, R. J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346:896–903.
8. Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R., et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117:3010–3019.
9. Galiè, N., Ghofrani, H. A., Torbicki, A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353:2148–2157.
10. Galiè, N., Brundage, B. H., Ghofrani, H. A., et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119:2894–2903.
11. McLaughlin, V. V., Oudiz, R. J., Adaani, F., et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:1257–1263.
12. Simonneau, G., Rubin, L. J., Galiè, N., et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149:521–530.
13. Ministério da Saúde. DATASUS: informações em saúde [internet]. 2011[atualizado em out/2011; citado em jan/2013] Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php.
14. Padua, A. I., Martinez, J. A. Sickle cell anemia: a significant potential cause of pulmonary hypertension in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012 Feb; 38(1):143–144.
15. Graham, B. B., Chabon, J., Bandeira, A., Espinheira, L., Butrous, G., Tuder, R. M. Significant intrapulmonary Schistosoma egg antigens are not present in schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011 Oct-Dec; 1(4):456–461.
16. Lapa, M., Dias, B., Jardim, C., Fernandes, C. J., Dourado, P. M., Figueiredo, M., Farias, A., Tsutsui, J., Terra-Filho, M., Humbert, M., Souza, R. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009 Mar 24; 119(11):1518–1523.
17. Fernandes, C. J., Dias, B. A., Jardim, C. V., Hovnanian, A., Hoette, S., Morinaga, L. K., Souza, S., Suesada, M., Breda, A. P., Souza, R. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012 Apr; 141(4):923–928.
18. dos Santos Fernandes, C. J., Jardim, C. V., Hovnanian, A., Hoette, S., Dias, B. A., Souza, S., Humbert, M., Souza, R. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 24; 56(9):715–720.
19. Severino, E. S., Petrucci, O., Vilarinho, K. A., Lavagnoli, C. F., Silveira Filho Lda, M., Oliveira, P. P., Vieira, R. W., Braile, D. M. Late outcomes of mitral repair in rheumatic patients. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011 Oct-Dec; 26(4):559–564.
20. Fernandes, J. L., Sampaio, R. O., Brandão, C. M., Accorsi, T. A., Cardoso, L. F., Spina, G. S., Tarasoutchi, F., Pomerantzeff, P., Auler, J. O., Jr., Grinberg, M.

Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery. *Am J Cardiol*. 2011 Apr 1; 107(7):1040–1045.

21. Fonseca, G. H., Souza, R., Salemi, V. M., Jardim, C. V., Gualandro, S. F. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012 Jan; 39(1):112–118.

Leituras sugeridas

Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., et al. Survival in patients with idiopathic, familiar, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010; 122:156–163. *As estimativas de sobrevivência são de 86% em 1 ano, 70% em 2 anos e 55% em 3 anos.*

Kaw, R., Pasupuleti, V., Deshpande, A., et al. Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Respir Med*. 2011; 105:619–624. *A pressão arterial média pulmonar é um prognóstico independente de morbidade pós-operatória.*

McLaughlin, V. V., ACCDer, S. L., Badesch, D. B., et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1573–1619. *Documento consensual de especialistas.*

Nef, H. M., Möllmann, H., Hamm, C., et al. Pulmonary hypertension: updated classification and management of pulmonary hypertension. *Heart*. 2010; 96:552–559. *Revisão.*

---

[1]Nota da Revisão da Científica: No Brasil utiliza-se este termo em inglês, que significa desvio de fluxo de uma circulação à outra ou entre câmaras.

[2]Nota da Revisão da Científica: A cada geração, a doença manifesta-se mais precocemente.

[3]Nota da Revisão da Científica: Mede-se inflando um balão dentro da artéria pulmonar e medindo a pressão depois, que afere, pela teoria de vasos comunicantes, a pressão capilar pulmonar, de átrio esquerdo e diastólica final de ventrículo esquerdo. É uma medida válida da função de ventrículo esquerdo.

Doença cardíaca congênita em adultos

Ariane J. Marelli

A convergência de grandes avanços na medicina, pediatria e cirurgia cardiovascular resultou na sobrevida de um número cada vez maior de pacientes adultos com doença cardíaca congênita. Assim, os médicos especializados em saúde do adulto estão tornando-se cada vez mais responsáveis por estes pacientes, associando-se a cardiologistas em locais de atendimento de nível terciário.

Definições

Os pacientes podem ser divididos em três categorias de acordo com o estado cirúrgico: não operados, cirurgicamente paliados ou reparados fisiologicamente. As lesões cardíacas congênitas são classificadas como *acianóticas* ou *cianóticas*. A *cianose* refere-se a uma descoloração azulada das membranas mucosas resultante de uma quantidade aumentada de hemoglobina reduzida. A cianose central ocorre quando a circulação é mista, devido a um *shunt* direito-esquerdo.

Uma *lesão nativa* refere-se a uma lesão anatômica presente ao nascimento. As lesões adquiridas, de ocorrência natural ou como resultado de uma cirurgia, são superpostas à lesão anatômica. As intervenções *paliativas* são realizadas em pacientes com lesões cianóticas e são definidas como intervenções que visam aumentar ou diminuir o fluxo sanguíneo pulmonar enquanto permitem uma circulação mista e a persistência da cianose (Tabela 69-1). O reparo *fisiológico* aplica-se a procedimentos que fornecem uma separação anatômica e fisiológica total ou quase total das circulações pulmonar e sistêmica nas lesões cianóticas complexas, resultando em pacientes acianóticos.

Tabela 69-1

Shunts cirúrgicos paliativos para lesões cardíacas congênitas

SHUNT PALIATIVO	ANASTOMOSE
SHUNTS ARTERIAIS SISTÊMICOS PARA ARTÉRIAS PULMONARES	
Blalock-Taussig clássicos	Artéria subclávia para AP
Blalock-Taussig	Artéria subclávia para AP (prótese)
Anastomose de Potts	Aorta descendente para AP esquerda
Shunt de Waterston	Aorta ascendente para AP direita
SHUNTS VENOSOS SISTÊMICOS PARA ARTÉRIAS PULMONARES	
Glenn clássico	VCS para AP direita
Glenn bidirecional	VCS para AP direita e esquerda
Glenn bilateral	VCS direita e esquerda para PA direita e esquerda

AP = artéria pulmonar; VCS = veia cava superior

De Marelli A, Mullen M. Palliative surgical *shunts* for congenital heart lesions. *Clin Pediatric*. 1996;4:189.

O *complexo de Eisenmenger* refere-se à reversão do fluxo através de um defeito do septo ventricular (DSV) quando a resistência vascular pulmonar excede os níveis sistêmicos. A *fisiologia de Eisenmenger* é um termo usado para designar a resposta fisiológica em uma categoria mais ampla de lesões com *shunt*[1], na qual ocorre um *shunt* direito-esquerdo em resposta a uma elevação na resistência vascular pulmonar. A *síndrome de Eisenmenger* é um termo aplicado a padrões clínicos compartilhados por pacientes com fisiologia de Eisenmenger.

Cada lesão congênita pode influenciar o curso de outra. Por exemplo, as consequências fisiológicas de uma CIV são diferentes se ela ocorre isoladamente ou em combinação com uma estenose pulmonar. Uma *lesão simples* é definida como uma lesão com *shunt* ou uma lesão obstrutiva do coração direito ou esquerdo ocorrendo de forma isolada. Já uma *lesão complexa* combina duas ou mais anormalidades.

Epidemiologia

Determinantes Genéticos

Em 90% dos pacientes, a doença cardíaca congênita é atribuída a uma hereditariedade multifatorial; apenas 5% a 10% das malformações devem-se a fatores genéticos primários, cromossômicos ou relacionados com um único gene mutante. O defeito mais comum observado em pacientes com aberrações cromossômicas é um DSV[2], que ocorre em 90% dos pacientes com trissomia 13 e trissomia 18. Os defeitos dos coxins endocárdicos e do septo ventricular são encontrados em 50% dos pacientes com síndrome de Down (trissomia 21). Os defeitos mais frequentemente observados em pacientes com síndrome de Turner (45,X) são coarctação da aorta, estenose aórtica e

comunicação interatrial (CIA). Aproximadamente 15% dos pacientes com tetralogia de Fallot têm uma deleção no cromossomo 22q11, com maior prevalência naqueles com um arco aórtico à direita. Anormalidades envolvendo a banda cromossomial 22q11 também podem resultar em um grupo de síndromes, sendo a síndrome de DiGeorge a mais comum delas. As características fenotípicas compartilhadas são designadas como síndrome CATCH-22, isto é, uma combinação das lesões cardíacas com fácies anormal, hipoplasia tímica, fenda palatina[3] e hipocalcemia. O risco de recorrência em famílias com uma criança portadora de uma malformação cardíaca congênita devido a uma anomalia cromossômica está relacionado com o risco de recorrência da própria anomalia cromossômica.

Normalmente, mutações de genes isolados também estão associadas a genes de malformações cardiovasculares, apesar de nem todos os pacientes com uma síndrome apresentarem a anomalia cardíaca característica. Os exemplos incluem a osteogênese imperfeita (autossômica recessiva) associada a doença valvar aórtica, síndromes de Jervell e Lange-Nielsen (autossômicas recessivas) e de Romano-Ward (autossômica dominante) ligada a um prolongamento do intervalo QT e à morte súbita e síndrome de Holt-Oram (autossômica dominante), na qual ocorre uma CIA junto com outras anomalias esqueléticas. As telangiectasias de Osler-Weber-Rendu são associadas a fístulas arteriovenosas pulmonares. A síndrome de Williams ocorre com uma estenose aórtica supravalvar na maioria dos casos. A síndrome de Noonan está relacionada com estenose pulmonar, CIA e cardiomiopatia hipertrófica. Ainda que a herança autossômica dominante tenha sido implicada em ambas, a maioria dos casos é esporádica. A deleção no cromossomo 7q11.23 foi identificada em pacientes com síndrome de Williams, e um defeito genético foi mapeado no 12q22-qter em pacientes com a síndrome de Noonan.

O risco de recorrência quando a mãe é portadora de uma lesão congênita de ocorrência esporádica varia de 2,5 a 18%, dependendo da lesão. As lesões obstrutivas das vias de saída do ventrículo esquerdo apresentam as maiores taxas de recorrência nos filhos. Quando o pai é o portador da lesão, 1,5% a 3% dos filhos são afetados. Quando um irmão tem uma anomalia cardíaca congênita, o risco de recorrência em outro irmão varia de 1% a 3%.

Incidência e Prevalência

As malformações cardíacas congênitas ocorrem a uma taxa de 8 por 1.000 nascimentos vivos, o que corresponde a, aproximadamente, 32.000 bebês com doença cardíaca congênita recém-diagnosticada a cada ano nos Estados Unidos. A prevalência de cardiopatia congênita aumentou na população geral, com ênfase em adultos com lesões graves ou complexas. Cerca de 20% morrem no primeiro ano de vida – uma diminuição substancial do final dos anos 1960. Uma prevalência global de 4 por 1.000 adultos tem sido documentada. A idade média dos pacientes com lesões graves aumentou da infância para a adolescência adiantada. Atualmente, acredita-se que mais de 1 milhão de pacientes estão vivos nos Estados Unidos com doença cardíaca congênita.

A válvula aórtica bicúspide ocorre em aproximadamente 2% da população geral e representa a anomalia congênita mais comum encontrada na população adulta,

ocasionando mais da metade dos casos de estenose aórtica em adultos (Capítulo 75). As CIAs constituem 30% a 40% dos casos de doença cardíaca congênita observada em adultos, com a CIA tipo *ostium secundum* sendo responsável por 7% de todas as lesões congênitas. Uma CIV solitária representa de 15 a 20% de todas as lesões congênitas e é a lesão cardíaca congênita mais comum observada em crianças; suas taxas elevadas de fechamento espontâneo explicam uma menor prevalência em adultos. A persistência do canal arterial[4] (PCA) responde por 5% a 10% de todas as lesões cardíacas congênitas em bebês com peso normal ao nascimento. A estenose pulmonar e a coarctação da aorta são a causa de 3% a 10% de todas as lesões congênitas.

A tetralogia de Fallot constitui a anomalia congênita cianótica mais comum observada em adultos. Conjuntamente com a transposição completa das grandes artérias (TGA), estas lesões são responsáveis por 5% a 12% das doenças cardíacas congênitas em bebês. Lesões mais complexas como atresia tricúspide, coração univentricular, transposição corrigida das grandes artérias (TCGA), anomalia de Ebstein e ventrículo direito com dupla via de saída causam 2,5%, ou menos, de todas as lesões cardíacas congênitas.

Manifestações clínicas

A doença cardíaca congênita é uma doença crônica de longa duração, durante a qual o paciente e a lesão evoluem ao mesmo tempo. Um paciente pode ser monitorado durante vários anos devido a um diagnóstico equivocado na primeira ou na segunda infâncias, quando as técnicas eram mais limitadas. O diagnóstico diferencial da anatomia nativa e cirúrgica no adulto de um diagnóstico desconhecido depende de o paciente ser cianótico ou acianótico. Ao completar a avaliação, deve-se responder às seguintes questões (Fig. 69-1): Qual é a anatomia nativa? O paciente foi submetido a uma cirurgia para esta alteração? Qual é a fisiologia? O que pode e deve ser feito para este paciente, tanto clínica quanto cirurgicamente? E, acima de tudo, quem deve fazer isto?

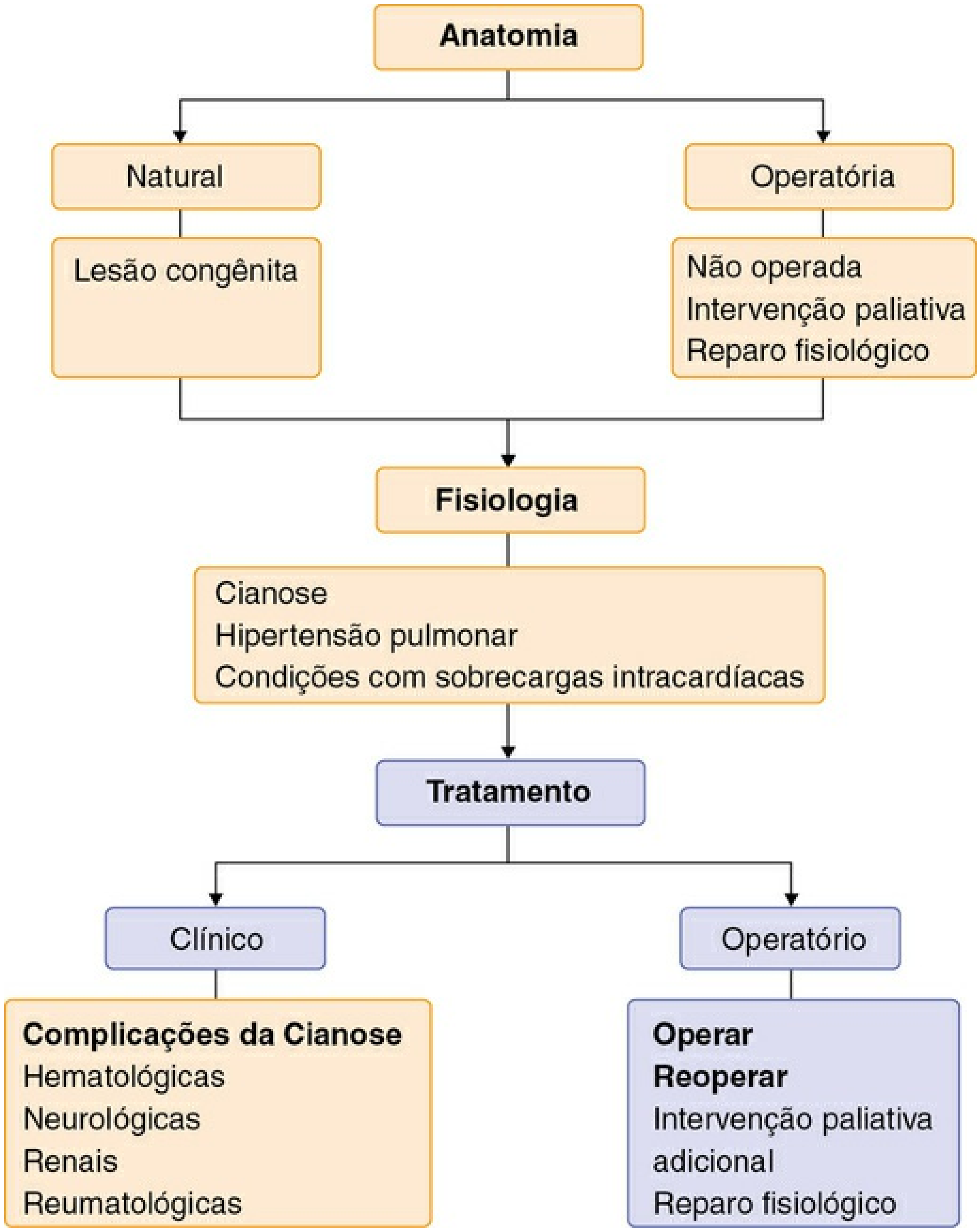

FIGURA 69-1 Os objetivos da avaliação clínica completa em cardiopatias congênitas são definir a anatomia e a fisiologia, a fim de determinar um tratamento adequado.

Se o paciente não foi submetido a uma cirurgia, a pergunta é "por que não"? Se o paciente foi submetido a uma cirurgia paliativa, o grau de cianose progrediu conforme evidenciado por uma queda na saturação sistêmica ou uma elevação na hemoglobina? Se o paciente submeteu-se a um reparo fisiológico, qual foi o procedimento realizado? Há lesões residuais ou desenvolveram-se novas lesões como consequência da cirurgia? A fisiologia do paciente é determinada pela presença ou ausência de cianose, hipertensão pulmonar, enchimento adequado das câmaras cardíacas e quaisquer complicações clínicas resultantes.

Uma avaliação clínica, o eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, a radiografia de tórax e uma saturação de oxigênio basal devem fazer parte de todas as avaliações iniciais. A ecocardiografia bidimensional transtorácica (Capítulo 55), o exame de imagem com Doppler e com fluxo colorido são usados para o diagnóstico e para monitorar a evolução das complicações hemodinâmicas documentadas. O exame com a ecocardiografia

transesofágica (ETE) é bastante útil em adultos e cada vez mais importante durante a terapia por cateter e a cirurgia. O exame de imagem por ressonância magnética (Capítulo 56) e a tomografia computadorizada (Capítulo 56) são coadjuvantes úteis. O cateterismo cardíaco para a doença cardíaca congênita migrou de puramente diagnóstico para incluir a intervenção por cateter. A arteriografia coronariana é recomendável para adultos com mais de 40 anos, nos quais se contempla uma intervenção cirúrgica.

Hipertensão Pulmonar e suas Complicações

A hipertensão pulmonar secundária à doença estrutural do coração ou da circulação pode ocorrer com ou sem um aumento na resistência vascular pulmonar. A doença obstrutiva vascular pulmonar ocorre quando a resistência vascular pulmonar eleva-se, tornando-se fixa e irreversível. Nas anomalias congênitas mais comuns, a hipertensão pulmonar ocorre como resultado de um maior fluxo sanguíneo pulmonar, devido a um *shunt* esquerdo-direito nativo. Os exemplos incluem CIA, CIV de tamanho moderado e PCA, entre outras lesões complexas. A velocidade com que a hipertensão pulmonar progride para tornar-se uma doença vascular pulmonar obstrutiva varia de uma lesão para outra e depende, pelo menos em parte, da fonte do fluxo sanguíneo pulmonar. É comum a hipertensão pulmonar desenvolver-se em pacientes com uma CIA após a 4ª década de vida, com a síndrome de Eisenmenger sendo uma complicação tardia observada em apenas 5% a 10% dos casos. Em contraste, em pacientes com CIVs grandes ou PCA, a elevação progressiva na resistência vascular pulmonar ocorre rapidamente, pois o leito vascular pulmonar fica exposto não apenas ao excesso de volume do *shunt* esquerdo-direito, mas também às pressões arteriais sistêmicas. Como resultado, o complexo de Eisenmenger desenvolve-se em aproximadamente 10% dos pacientes com CIVs grandes durante a primeira década. A bandagem cirúrgica da artéria pulmonar é uma medida paliativa para reduzir o fluxo sanguíneo pulmonar e para proteger o leito vascular pulmonar contra o desenvolvimento precoce da doença pulmonar obstrutiva vascular.

Se o fluxo anterógrado vindo do lado direito do coração for insuficiente, as colaterais nativas e/ou os *shunts* cirúrgicos fornecem uma fonte alternativa de fluxo sanguíneo pulmonar (Tabela 69-1). No entanto, com grandes *shunts* cirúrgicos, a exposição direta do leito vascular pulmonar às elevadas pressões da circulação sistêmica causam doença pulmonar obstrutiva vascular. Como resultado, os *shunts* arteriais sistêmico-pulmonares atualmente são considerados menos favoráveis a neonatos e bebês, dando-se preferência, hoje, aos *shunts* venosos-sistêmicos para a artéria pulmonar.

O termo *síndrome de Eisenmenger* deve ser reservado a pacientes nos quais a doença pulmonar obstrutiva vascular ocorrer e a resistência vascular pulmonar for fixa e irreversível. Estes achados, em combinação com uma ausência de *shunt* esquerdo-direito, tornam o paciente inoperável.

As manifestações clínicas de síndrome de Eisenmenger abrangem dispneia aos esforços, síncope, dor torácica, insuficiência cardíaca congestiva e sintomas relacionados com a eritrocitose e com a hiperviscosidade. No exame clínico, a cianose central e o baqueteamento digital são os sinais mais característicos. As saturações sistêmicas de oxigênio variam entre 75% a 85%. A pressão de pulso estreita-se conforme o débito

cardíaco cai. O exame do pulso venoso jugular pode revelar uma onda a dominante, refletindo um ventrículo direito não complacente, até que a insuficiência tricúspide seja suficientemente grave para gerar uma onda v grande. Um impulso ventricular direito proeminente é sentido na borda paraesternal esquerda, ao final da expiração, ou na área subcostal no final da inspiração. É frequente a palpação da artéria pulmonar. O componente pulmonar da segunda bulha cardíaca aumenta e pode ser sentido na maioria dos casos. Os estalidos de abertura são comuns quando a artéria pulmonar está dilatada com uma válvula estruturalmente normal. Ouve-se a 4ª bulha direita mais frequentemente quando a onda a é dominante. Um sopro da insuficiência tricúspide é comum, mas o aumento inspiratório do sopro (sinal de Rivero-Carvallo) desaparece quando ocorre insuficiência ventricular direita. Na diástole, ouve-se frequentemente um sopro de insuficiência pulmonar. O ECG de 12 derivações mostra evidências de aumento atrial direito, hipertrofia ventricular direita e desvio do eixo para a direita. A radiografia de tórax revela dilatação do segmento proximal da artéria pulmonar, aumento da área cardíaca e vasculatura pulmonar diminuída. A ecocardiografia confirma a sobrecarga de pressão do lado direito e o aumento da artéria pulmonar, assim como a insuficiência tricúspide e pulmonar. O cateterismo cardíaco está indicado se existirem dúvidas sobre a potencial reversibilidade da resistência vascular pulmonar elevada em um paciente que, de outro modo, poderia se beneficiar da cirurgia.

A cianose ocorre quando a mistura venoso-arterial persistente resulta em hipoxemia. Os mecanismos adaptativos para aumentar a liberação de oxigênio compreendem aumento no conteúdo arterial de oxigênio, desvio para a direita da curva de dissociação da hemoglobina, hematócrito mais elevado e aumento no débito cardíaco. Quando a cianose não é controlada, a hipoxemia crônica e a eritrocitose resultam em complicações hematológicas, neurológicas, renais e reumáticas.

As complicações hematológicas da hipoxemia crônica são eritrocitose, deficiência de ferro e diátese hemorrágica. Os níveis de hemoglobina e de hematócrito, assim como os índices hematimétricos, devem ser checados regularmente e correlacionados com os níveis de saturação sistêmicos de oxigênio. Os sintomas de hiperviscosidade incluem cefaleia, tonturas, sensação de fraqueza, fadiga, alterações do estado mental, distúrbios visuais, parestesias, zumbido e mialgias. Os sintomas são classificados como leves a moderados, quando interferem apenas com algumas atividades do cotidiano, ou acentuados a graves, quando afetam a maioria ou todas as atividades. Os pacientes com eritrocitose compensada desenvolvem um hematócrito de equilíbrio em níveis maiores que o habitual, em um estado de repleção de ferro, com sintomas mínimos. Os pacientes com eritrocitose descompensada manifestam níveis instáveis – e em elevação – do hematócrito e experimentam sintomas graves de hiperviscosidade.

As anormalidades hemostáticas podem ocorrer em até 20% dos pacientes cianóticos com eritrocitose. O sangramento, geralmente leve e superficial, leva à formação frequente de equimoses, petéquias cutâneas ou sangramento mucoso, mas pode ocorrer epistaxe, hemoptise ou mesmo sangramento pós-operatório ameaçador à vida. Uma variedade de deficiências nos fatores de coagulação e distúrbios qualitativos e quantitativos das plaquetas foi descrita.

As complicações neurológicas, incluindo-se a hemorragia cerebral, podem ser causadas por deficiências hemostáticas e, mais frequentemente, observadas após o uso inapropriado de terapia anticoagulante. Os pacientes com *shunts* direito-esquerdo podem estar sob risco de embolia cerebral paradoxal. A lesão focal cerebral fornece um nicho para abscesso cerebral se ocorrer bacteriemia. Deve-se prestar atenção ao uso de filtros de ar nos cateteres intravenosos periféricos, para evitar embolia paradoxal através de um *shunt* direito-esquerdo.

A flebotomia profilática não tem papel algum na prevenção de trombose arterial cerebral. As indicações para a flebotomia são a ocorrência de hiperviscosidade sintomática em um paciente já com repleção de ferro e para a prevenção de sangramento pós-operatório excessivo.

As complicações pulmonares são hemorragia pulmonar grave e trombose arterial *in situ*. Uma deterioração clínica rápida associada à hipoxemia progressiva com frequência marca o estágio terminal da doença. Não se observam benefícios claros com o uso da anticoagulação (sistêmica ou intrapulmonar) diante do risco de sangramento prolongado devido à coagulopatia subjacente. O processo patológico crônico e a elevada mortalidade proíbem a endarterectomia pulmonar.

A disfunção renal manifesta-se por proteinúria, hiperuricemia ou insuficiência renal. Fibrose intersticial focal, atrofia tubular e hialinização das arteríolas aferentes e eferentes podem ser observadas na biópsia renal. Maior viscosidade sanguínea e vasoconstrição arteriolar podem levar à hipoperfusão renal com glomeruloesclerose progressiva. A hiperuricemia é comumente observada em pacientes com doença cardíaca congênita cianótica, supondo-se que seja devida principalmente a uma redução na reabsorção do ácido úrico e não de uma hiperprodução por eritrocitose. A hiperuricemia assintomática não demanda tratamento, pois baixos níveis de ácido úrico não mostraram prevenir a doença renal ou a gota.

As complicações reumatológicas compreendem doenças como gota e osteoartropatia hipertrófica, que supostamente são responsáveis por artralgias que afetam até um terço dos pacientes com doença cardíaca congênita cianótica. Em pacientes com *shunt* direito-esquerdo, os megacariócitos liberados da medula óssea não são filtrados pelo pulmão e ficam aprisionados nas arteríolas sistêmicas e nos capilares, onde liberam fator de crescimento derivado das plaquetas, o qual promove a proliferação celular local. Ocorre baqueteamento digital e a neoformação óssea com periostite, causando os sintomas de artralgia. A hiperuricemia sintomática e a artrite gotosa podem ser tratadas, conforme necessário, com colchicina, probenecida ou alopurinol; é melhor evitar os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), face às anomalias hemostáticas basais nestes pacientes.

Tratamento

Em pacientes com síndrome de Eisenmenger, a bosentana (62,5 mg duas vezes ao dia durante quatro semanas, em seguida, 125 mg duas vezes ao dia) melhora parâmetros hemodinâmicos e da capacidade de exercício por pelo menos 40 semanas.[1]

A oxigenoterapia crônica tem efeito benéfico limitado na hipoxemia secundária ao *shunt* da direita para a esquerda, na presença de uma resistência vascular pulmonar fixa. Como a terapia crônica com oxigênio resulta em desidratação das mucosas – com uma incidência aumentada de epistaxe – não é, portanto, recomendada.

No estado de repleção de ferro, sintomas moderados a graves de hiperviscosidade normalmente ocorrem quando os níveis de hematócrito excedem 65%. Se não houver evidências de desidratação, a retirada de 500 mL de sangue em 30-45 minutos deve ser seguida por reposição volumétrica com solução salina ou dextran (Fig. 69-2). O procedimento pode ser repetido a cada 24 horas até a melhora sintomática.

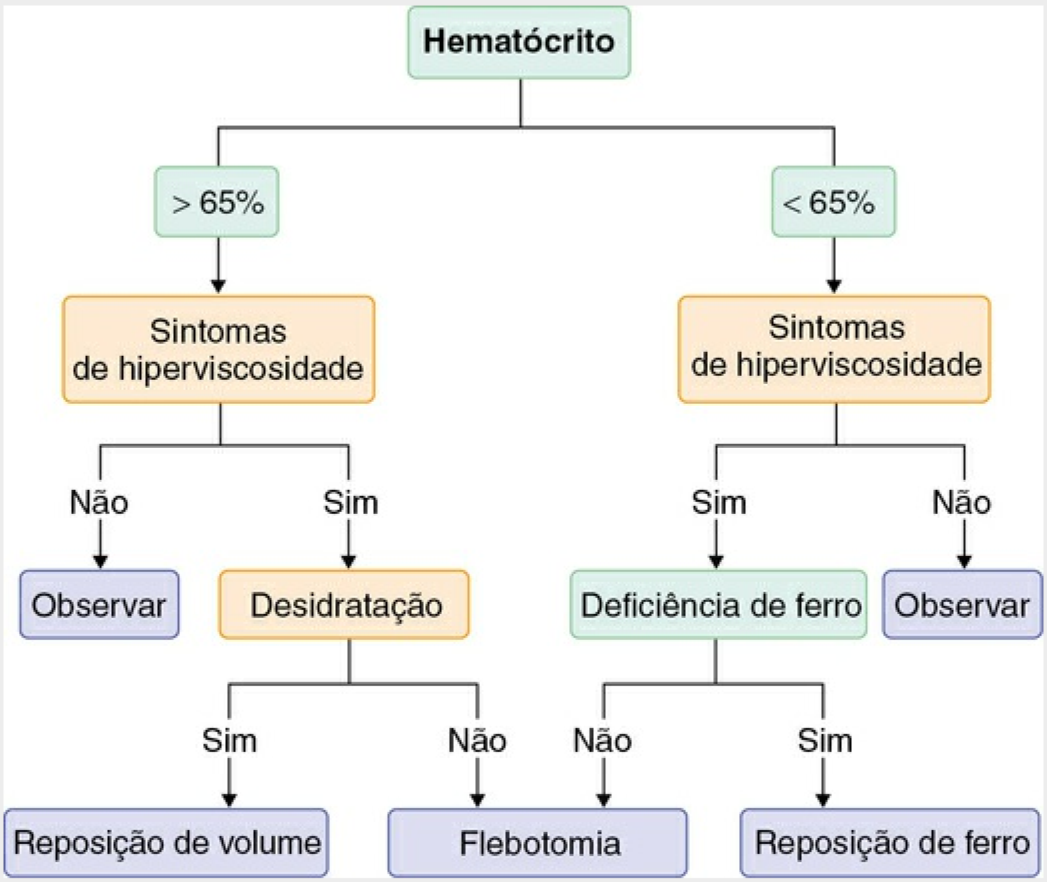

FIGURA 69-2 Algoritmo de tratamento para eritrocitose da doença cardíaca congênita cianótica.

O tratamento para o sangramento espontâneo é ditado por sua gravidade e por parâmetros hemostáticos anormais (Fig. 69-3). Para o sangramento grave, transfusões de plaquetas, plasma fresco congelado, vitamina K, crioprecipitados e desmopressina são utilizados. A redução na massa eritrocitária também melhora a hemostasia, de modo que os pacientes cianóticos submetidos a uma cirurgia devem receber flebotomia profilática, se o hematócrito for maior do que 65%.

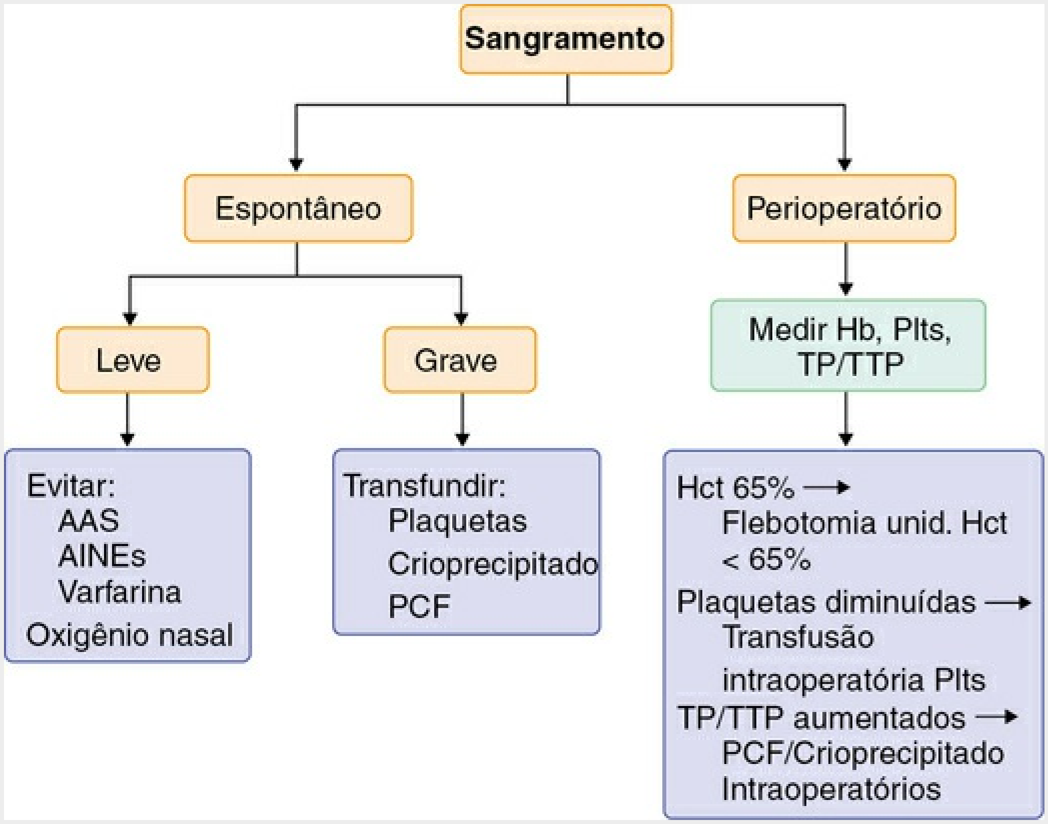

FIGURA 69-3 Algoritmo de tratamento para diátese hemorrágica da doença cardíaca cianótica congênita.
ASA = ácido acetilsalicílico; PFC = plasma fresco congelado; Hb = hemoglobina; Hct = hematócrito; AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais; Plts = plaquetas; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial.

A deficiência de ferro é comum em pacientes adultos cianóticos, por sangramentos excessivos ou flebotomia. Em contraste com a eritrocitose normocítica, raramente sintomática em níveis de hematócrito menores que 65%, a deficiência de ferro manifesta-se por sintomas de hiperviscosidade em níveis de hematócrito bem abaixo de 65%. O tratamento de escolha não é a flebotomia, mas a reposição oral com ferro, até que se detecte uma elevação no hematócrito, normalmente em uma semana.

Lesões simples

Lesões de *Shunt* Isolado

As complicações hemodinâmicas de *shunts* significativos relacionam-se à sobrecarga de volume e à dilatação da câmara primária que está recebendo o excesso de *shunt* esquerdo-direito e a complicações secundárias à disfunção valvar e aos danos ao leito vascular pulmonar. O tamanho e a duração do *shunt* determinam o curso clínico e, portanto, as indicações para seu fechamento. O grau de *shunt* é função tanto do tamanho da comunicação e, dependendo de sua localização, da complacência biventricular e/ou da resistência vascular pulmonar e sistêmica. Sequelas hemodinâmicas clinicamente aparentes dos *shunts* são em geral aparentes ou ocorrem quando a relação dos fluxos pulmonar-sistêmico excede 1,5:1.

O tamanho do *shunt* pode ser inferido e medido com a ultrassonografia cardíaca. O

alargamento secundário das câmaras cardíacas que estejam recebendo um fluxo excessivo do *shunt* na diástole ocorre conforme o tamanho do *shunt* torna-se hemodinamicamente significativo; além disso, a artéria pulmonar alarga-se conforme a pressão pulmonar se eleva. Quando ocorre uma insuficiência tricúspide causada pela dilatação ventricular direita ou secundária à hipertensão pulmonar, o jato regurgitante pode ser usado para estimar a pressão pulmonar como outro indicador da significância do *shunt*. Quando o fluxo pulmonar-sistêmico ($\dot{Q} : \dot{Q}$) excede 2:1, pode-se estimar o volume de sangue em ambas as circulações comparando-se o volume de ejeção nas válvulas pulmonar e aórtica. A detecção do *shunt* e sua quantificação também podem ser obtidas usando-se um estudo radioisotópico de primeira passagem. Conforme um *bolus* de substância radioativa é injetado dentro da circulação sistêmica, a elevação e a queda da atividade radioisotópica podem ser medidas nos pulmões. Quando um *shunt* é significativo, a taxa de atividade persistente nos pulmões ao longo do tempo pode ser usada para calcular a fração do *shunt*. Para a quantificação ecocardiográfica e radioisotópica do tamanho do *shunt*, as fontes de erros são múltiplas. Os resultados com maior acurácia são obtidos apenas em laboratórios experientes. Para fins de estabelecer o tratamento, minimiza-se a incerteza quanto ao significado fisiológico de um *shunt* limítrofe pela integração de determinações seriadas, a partir de múltiplas fontes clínicas e de exames complementares relevantes, em vez de tomar por base um único valor calculado de *shunt*.

Defeito do Septo Atrial

A classificação das CIAs baseia-se em sua localização anatômica. Mais comumente, ocorre uma CIA tipo *ostium secundum* na porção central do septo interatrial como resultado de um forame oval alargado ou pela reabsorção excessiva do *septum primum*. A combinação de uma CIA tipo *ostium secundum* com uma estenose mitral adquirida é denominada *síndrome de Lutembacher*, sendo a fisiopatologia determinada pela gravidade relativa de cada uma. O desenvolvimento anormal dos coxins endocárdicos embriológicos resulta em uma variedade de defeitos do canal atrioventricular; o mais comum dos quais consiste em um defeito na parte inferior do septo atrial, a localização do *ostium primum*, normalmente acompanhada por uma fenda na valva mitral e por insuficiência mitral. O defeito tipo seio venoso, responsável por 2% a 3% de todas as comunicações interatriais, está localizado acima, na junção da veia cava superior e do átrio direito, geralmente associada à drenagem anômala das veias pulmonares do lado direito para dentro da veia cava superior ou do átrio direito. Mais raras, as comunicações interatriais podem ser observadas no sítio do seio coronariano, normalmente associadas a uma veia cava superior esquerda anômala.

A fisiopatologia é determinada pelos efeitos do *shunt* sobre o coração e a circulação pulmonar. Ocorrem dilatações atrial e ventricular direitas conforme aumenta o tamanho do *shunt*, com relações de fluxo pulmonar-sistêmico maiores que 1,5:1. A hipertensão sistêmica superposta e a doença arterial coronariana (DAC) modificam a complacência ventricular esquerda e favorecem o *shunt* esquerdo-direito. A doença valvar mitral pode

ocorrer em até 15% dos pacientes com mais de 50 anos. Insuficiência cardíaca direita, fibrilação atrial ou *flutter* atrial podem ocorrer como resultado de uma sobrecarga de volume crônica do lado direito e dilatação atrial e ventricular progressivas. O acidente vascular cerebral (AVC) resulta de uma embolia paradoxal, arritmias atriais ou ambos. Ocorre uma elevação na pressão pulmonar devido a um maior fluxo pulmonar. A hipertensão pulmonar é atípica antes dos 20 anos de idade, mas observada em 50% dos pacientes com mais de 40 anos. A incidência global de doença pulmonar obstrutiva vascular é de 15% a 20% em pacientes com CIA. A doença de Eisenmenger com *shunt* reverso, uma complicação tardia e rara da CIA *secundum isolada*, é relatada em 5% a 10% dos pacientes.

Diagnóstico

Apesar de a maioria dos pacientes ter poucos sintomas nas primeiras três décadas, mais de 70% deles tornam-se sintomáticos por volta da quinta década. Os sintomas iniciais incluem intolerância ao exercício, dispneia ao esforço e fadiga, causados mais comumente por insuficiência cardíaca direita e hipertensão pulmonar. As palpitações, síncope e AVC podem ocorrer com o desenvolvimento de arritmias atriais.

No exame clínico, a maior parte dos adultos tem uma aparência física normal. Quando a síndrome de Holt-Oram está presente, o polegar pode ter uma terceira falange ou ser rudimentar ou ausente. Com uma comunicação não restritiva e não complicada entre ambos os átrios, as ondas a e v têm amplitudes iguais. A palpação precordial apresenta tipicamente um impulso ventricular esquerdo normal, a menos que ocorra uma doença valvar mitral. Se o *shunt* for significante, pode ser palpado um impulso ventricular direito na área paraesternal esquerda, ao final da expiração, ou na área subxifoide, no final da inspiração. A dilatação da artéria pulmonar algumas vezes pode ser palpada no segundo espaço intercostal esquerdo. Na ausculta, o sinal mais sugestivo de uma CIA é o desdobramento amplo e fixo da segunda bulha cardíaca. O fechamento valvar pulmonar, refletido pela P_2[5], retarda-se devido à sobrecarga ventricular direita e ao aumento na capacitância do leito vascular pulmonar. O intervalo A_2[6]-P_2 é fixo, pois o aumento no retorno venoso eleva a pressão atrial direita durante a inspiração, diminuindo, assim, o grau de *shunt* esquerdo-direito e anulando as alterações habituais relacionadas com as fases da respiração. Além disso, a complacência da circulação pulmonar é reduzida em relação ao fluxo direito, tornando o compartimento vascular menos suscetível a qualquer aumento adicional no fluxo sanguíneo. Um sopro suave mesossistólico gerado pelo fluxo aumentado através da valva pulmonar geralmente é audível no segundo espaço intercostal esquerdo. Na presença de um elevado volume de *shunt* esquerdo-direito, o fluxo aumentado através da valva tricúspide é audível como um sopro mesodiastólico na borda esternal esquerda baixa. Com a insuficiência cardíaca direita em grau avançado, é evidente a congestão venosa sistêmica.

O ECG apresenta, normalmente, um padrão de bloqueio incompleto de ramo direito (Fig. 69-4). O desvio do eixo elétrico para a direita e anormalidades atriais, incluindo um intervalo PR prolongado, fibrilação atrial e *flutter* atrial, também são observados. Usualmente a radiografia de tórax mostra pletora vascular pulmonar, com trama vascular

aumentada em ambos os campos pulmonares consistentes com um maior fluxo sanguíneo pulmonar (Fig. 53-13, no Capítulo 53). O tronco da artéria pulmonar e seus ramos estão dilatados. As dilatações atrial e ventricular direitas podem ser observadas. A ecocardiografia é diagnóstica e fornece informações prognósticas importantes (Fig. 69-5). As CIAs tipo *ostium primum* e tipo *ostium secundum* são facilmente identificáveis com os exames de imagens transtorácicas, mas uma CIA do tipo seio venoso pode não ser diagnosticada, a menos que seja investigada de forma cuidadosa. Para uma visualização mais precisa do septo interatrial superior e localização das veias pulmonares, a ETE é útil. Com o estudo Doppler, a pressão da artéria pulmonar pode ser quantificado, e $\dot{Q}:\dot{Q}$ pode ser medido.

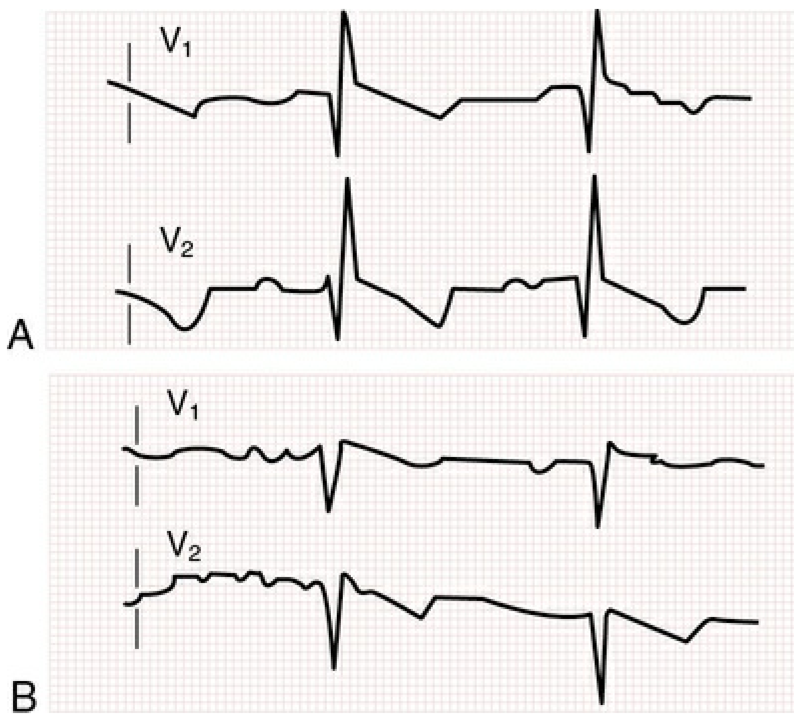

FIGURA 69-4 Característica eletrocardiográfica no defeito do septo atrial. As derivações pré-cordiais direitas V_1 e V_2 ilustram duas variantes de um padrão do bloqueio incompleto do ramo direito, o padrão rSrT **(A)** e o padrão rsR' **(B)**.

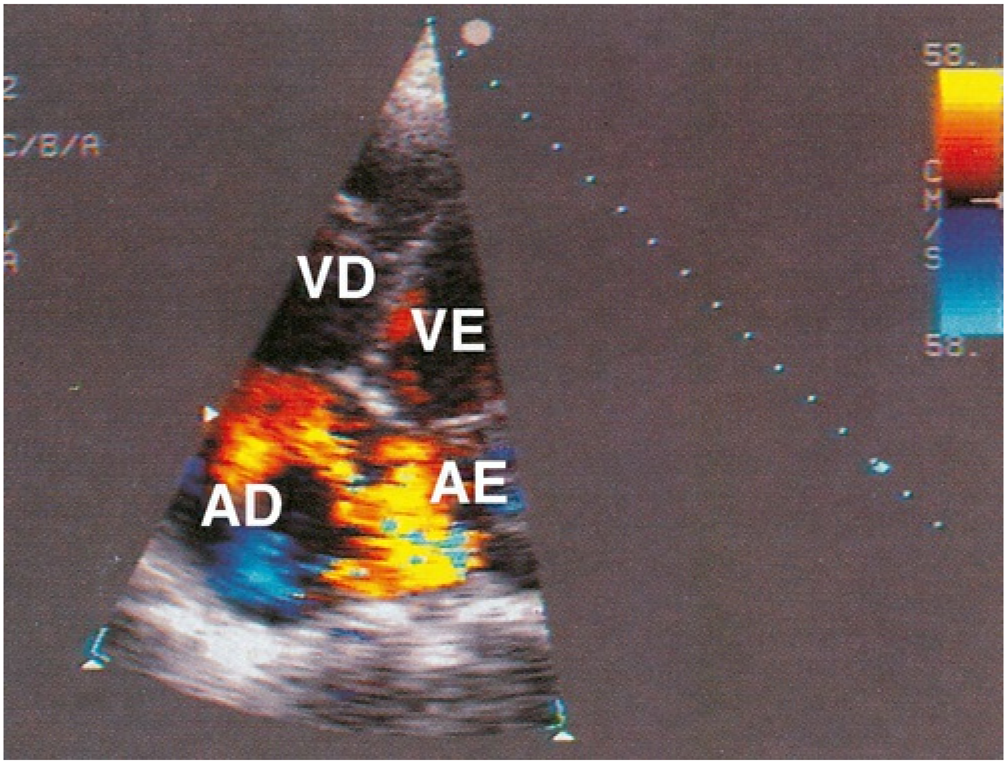

FIGURA 69-5 Visualização das quatro câmaras apicais com mapeamento pelo Doppler de fluxo colorido mostrando o fluxo sanguíneo do átrio esquerdo (AE) para o átrio direito (AD) através de um defeito do septo atrial de tamanho moderado.
VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Tratamento

O fechamento de uma CIA, seja por via percutânea ou cirúrgica, é indicado na presença de aumento do coração direito, com ou sem sintomas. As lesões de localização central de até 3,5 cm são ocluídas usando-se técnicas com cateteres em laboratórios de hemodinâmica. As vantagens deste procedimento são evitar esternotomia e circulação extracorpórea. As CIAs tipo *ostium secundum* descomplicadas podem ser fechadas cirurgicamente em crianças e adultos com mortalidade operatória mínima, embora o fechamento cirúrgico geralmente seja reservado para pacientes em quem a reconstrução concomitante de anomalias valvares associadas é necessária, as veias pulmonares anômalas estão presentes ou o fechamento do dispositivo não é tecnicamente viável.

Em pacientes com mais de 40 anos com sintomas e *shunts* significativos, o fechamento melhora o estado funcional e a sobrevida[2] Na presença de um *shunt* significativo, o fechamento de uma CIA antes dos 25 anos de idade sem evidência de hipertensão pulmonar resulta em um prognóstico de longo prazo que é semelhante a controles pareados segundo idade e sexo. A idade avançada (60 anos) não é uma contraindicação para fechamento da CIA na presença de um *shunt* significativo, porque um grande número de pacientes mostra evidências de melhora sintomática. A pressão pré-operatória na artéria pulmonar e a presença ou ausência de doença vascular pulmonar são preditivos importantes de um resultado cirúrgico bem-sucedido.

Forame Oval Patente

A integridade da circulação fetal depende do desimpedimento do forame oval. Na maioria dos casos, a queda na resistência vascular pulmonar no momento do nascimento faz com que o forame seja selado. Estudos de necrópsia revelam que o forame oval permanece pérvio após o primeiro ano em cerca de 30% dos indivíduos, e estudos clínicos demonstram que a prevalência de forame oval pérvio é três vezes maior em pacientes com AVC criptogênico (Capítulo 414), principalmente antes de 55 anos, por causa do *shunt* da direita para a esquerda e embolização paradoxal de coágulos a partir da circulação venosa. A investigação cardíaca do paciente com AVC criptogênico inclui ecocardiografia transesofágica com injeção de soro fisiológico agitado, para visualizar a presença de um *shunt* da direita para a esquerda (Capítulo 55). O forame oval pérvio que tende mais frequentemente a resultar em embolização paradoxal futura é o encontrado em pacientes com menos de 55 anos com um AVC criptogênico prévio, associado a um septo hipermóvel com formação de aneurisma e quando uma quantidade importante de *shunt* da direita para a esquerda está presente em repouso, sem manobras de provocação. Alguns dados sugerem que um forame oval pérvio também pode estar relacionado com cefaleias tipo enxaqueca.

Tratamento Rx

Atualmente, não existem dados que sustentem o fechamento do forame oval patente para a prevenção primária do AVC em um paciente em quem, fortuitamente, foi diagnosticado pelo ecocardiograma de rotina. Em ensaios clínicos randomizados em andamento estão investigando o benefício de fechamento *versus* terapia clínica após um acidente vascular cerebral; entretanto, a varfarina – para uma relação normatizada internacional de 2,0 a 3,0 – é geralmente recomendada sobre a aspirina para a prevenção secundária do AVC. A oclusão primária de um forame oval patente é indicada quando o tratamento farmacológico estiver contraindicado, se o tratamento clínico não foi bem-sucedido ou na presença de um estado de hipercoagulação que não é passível de tratamento clínico. Nos centros com experiência nesse procedimento, o fechamento não cirúrgico é uma opção melhor do que o fechamento cirúrgico, apesar de ele ser feito caso o paciente seja submetido a uma cirurgia cardíaca por outras razões. O fechamento não cirúrgico parece estar associado a uma baixa incidência anual de recorrência. Apesar da potencial ligação com enxaqueca, o fechamento do forame oval patente não resulta em melhora sintomática.[3]

Lesão do Septo Ventricular

Para a classificação anatômica das CIVs, o septo interventricular divide-se em quatro regiões. Os defeitos no septo membranoso, ou as CIVs infracristais, estão localizados em uma pequena área translúcida abaixo da valva aórtica, sendo responsáveis por mais de 80% das CIVs. Estas CIVs mostram um grau variável de extensão para dentro das vias de

entrada ou de saída, daí a designação "perimembranosa". Os defeitos infundibulares ou CIVs supracristais da via de saída ocorrem no septo conal, acima da crista supraventricular e abaixo da valva pulmonar. Os defeitos da via de entrada são identificados na *crux cordis* entre as valvas tricúspide e mitral e, geralmente, estão associadas a outras anomalias do canal atrioventricular. Os defeitos do septo trabecular ou muscular podem ser múltiplos ou ocorrerem distalmente ao ancoramento septal da valva tricúspide e na direção do ápice.

A fisiopatologia e o curso clínico das CIVs dependem da extensão do defeito, do estado do leito vascular pulmonar e dos efeitos do tamanho do *shunt* sobre a hemodinâmica intracardíaca. Diferentemente das CIAs, o tamanho de uma CIV pode reduzir-se com o passar do tempo. Quase a metade de todas as CIVs são pequenas e mais da metade delas fecham-se de modo espontâneo; as CIVs moderadas ou, até mesmo as grandes, também fecham-se em 10% ou menos dos casos. As maiores taxas de fechamento são observadas na primeira década de vida; o fechamento espontâneo na vida adulta é atípico.

Pacientes com um defeito pequeno, com *shunts* triviais ou leves são definidos como aqueles com um $\dot{Q}:\dot{Q}$ menor que 1,5 e pressão e resistência vascular normais na artéria pulmonar. Pacientes com defeitos moderados têm uma proporção $\dot{Q}:\dot{Q}$ maior do que 1,2 e uma pressão arterial pulmonar elevada, mas não apresentam uma resistência vascular pulmonar elevada. Pacientes com um defeito grande e grave têm uma proporção $\dot{Q}:\dot{Q}$ elevada, com uma pressão pulmonar alta e uma resistência vascular pulmonar elevada. Desenvolve-se o complexo de Eisenmenger em aproximadamente 10% dos pacientes com CIVs, em geral quando não há nenhuma resistência ao fluxo no nível do defeito, que pode ser tão grande quanto o da aorta. Quando há um gradiente pressórico sistólico entre os ventrículos, a repercussão na fisiologia é insignificante ou leve, mas também pode ser moderada ou grave.

Os defeitos mínimos ou leves geralmente não causam qualquer anormalidade hemodinâmica ou fisiológica significativa. Um defeito moderado ou grave causa dilatações atrial e ventricular esquerdas consistentes com o grau do *shunt* esquerdo-direito. O *shunt* através do septo interventricular ocorre predominantemente durante a sístole, quando a pressão ventricular esquerda excede a pressão do ventrículo direito; as anormalidades do enchimento diastólico são identificadas no átrio esquerdo. Com defeitos moderados a graves, o coração direito fica afetado em função da elevação na pressão pulmonar e no fluxo sanguíneo pulmonar.

Diagnóstico

Em geral, um adulto com uma CIV é portador de uma pequena lesão restritiva ao nascimento ou que sofreu algum grau de fechamento espontâneo. Um segundo grupo de pacientes consiste naqueles com CIVs grandes não operadas, não restritivas, que tiveram o complexo de Eisenmenger durante a maior parte de suas vidas. Pacientes com um defeito de tamanho moderado normalmente são sintomáticos na infância e, portanto, apresentam maior probabilidade de terem sido submetidos a uma intervenção cirúrgica quando jovens.

Os pacientes com um *shunt* insignificante ou leve através de uma pequena CIV restritiva geralmente são assintomáticos. O exame clínico não apresenta nenhuma evidência de congestão sistêmica ou pulmonar, e a pressão venosa jugular é normal. Pode ser palpado um frêmito na borda esternal esquerda. A ausculta revela B_1[7] e B_2 normais sem galopes. Um sopro holossistólico de intensidade de quatro cruzes ou mais, de irradiação difusa e de alta frequência é audível no máximo no terceiro ou no quarto espaços intercostais e reflete o gradiente de alta pressão entre os ventrículos esquerdo e direito durante a sístole. O contraste marcante entre um sopro intenso e um exame cardíaco aparentemente normal representa uma pista diagnóstica importante. O ECG e a radiografia de tórax também são normais em pacientes com CIVs pequenas.

No outro lado do espectro estão os pacientes com complexo de Eisenmenger (ver anteriormente). Entre estes dois extremos encontram-se pacientes com um defeito moderado, cuja patologia reflete uma combinação de hipertensão pulmonar e sobrecarga de volume do lado esquerdo do coração, resultando em um significativo *shunt* esquerdo-direito. Em adultos, a dispneia aos esforços pode ser o resultado tanto da congestão venosa pulmonar quanto da pressão pulmonar elevada. No exame clínico, um impulso ventricular esquerdo palpável difuso ocorre com graus variáveis de hipertrofia ventricular direita e uma segunda bulha hiperfonética. Um sopro sistólico persiste enquanto a pressão vascular pulmonar estiver abaixo da resistência sistêmica. Em geral, o ECG mostra aumento atrial esquerdo e hipertrofia ventricular esquerda. A radiografia de tórax revela uma vascularidade de *shunt* com átrio e ventrículo esquerdos aumentados. O grau de hipertensão pulmonar determina o tamanho do tronco da artéria pulmonar.

A ecocardiografia identifica o defeito e determina a importância do *shunt* pela avaliação do tamanho do átrio e do ventrículo esquerdos, da pressão na artéria pulmonar e pela presença ou ausência de hipertrofia ventricular direita. O cateterismo cardíaco é reservado àqueles para os quais se considera cirurgia. Os adultos com um pequeno defeito sem nenhum significado fisiológico não precisam de exames invasivos. Aqueles com complexo de Eisenmenger têm doença vascular pulmonar grave e não precisam de cirurgia. Pacientes com *shunt* de tamanho moderado hemodinamicamente significativo e cujas pressões pulmonares estão elevadas apresentam maior probabilidade de se beneficiar das medidas diretas da resistência e da reatividade vascular pulmonar.

Tratamento

Pacientes com complexo de Eisenmenger têm resistência vascular pulmonar, o que é empecilho para a cirurgia. Para este grupo de pacientes, o tratamento centraliza-se nas complicações clínicas da cianose (ver anteriormente). Em alguns poucos pacientes com defeitos pequenos, as complicações podem estar relacionadas com a insuficiência tricúspide progressiva, causada pela formação de um aneurisma septal, ou pela insuficiência aórtica adquirida, quando uma cúspide aórtica fica engajada no fluxo de alta velocidade gerado pelo defeito. O grupo intermediário de pacientes com defeito de significância fisiológica moderada deve submeter-se a um fechamento cirúrgico, a menos que seja contraindicado pela elevada resistência vascular pulmonar.

Após o fechamento cirúrgico das CIVs isoladas, mais de 20% dos pacientes apresentam permeabilidade residual, sendo que apenas aproximadamente 5% destes precisam de reoperação. Os distúrbios do ritmo após o fechamento cirúrgico das CIVs incluem taquiarritmias e de condução. O bloqueio de ramo direito ocorre em um a dois terços dos pacientes, enquanto o bloqueio atrioventricular do primeiro grau e o bloqueio atrioventricular completo ocorrem em menos de 10%. A morte súbita cardíaca após o reparo cirúrgico da CIV acomete 2% dos pacientes.

Ducto Arterioso Persistente[8]

O canal arterial (*ductus arteriosus*) conecta a aorta descendente ao tronco da artéria pulmonar, próximo à origem da artéria subclávia esquerda (Fig. 69-6). O fechamento pós-natal normal resulta em fibrose e alterações degenerativas no lúmen ductal, deixando em seu lugar o *ligamentum arteriosum* residual, que raramente torna-se parte de um anel vascular anormal. Quando o canal persiste, observa-se uma calcificação significativa da extremidade aórtica ductal.

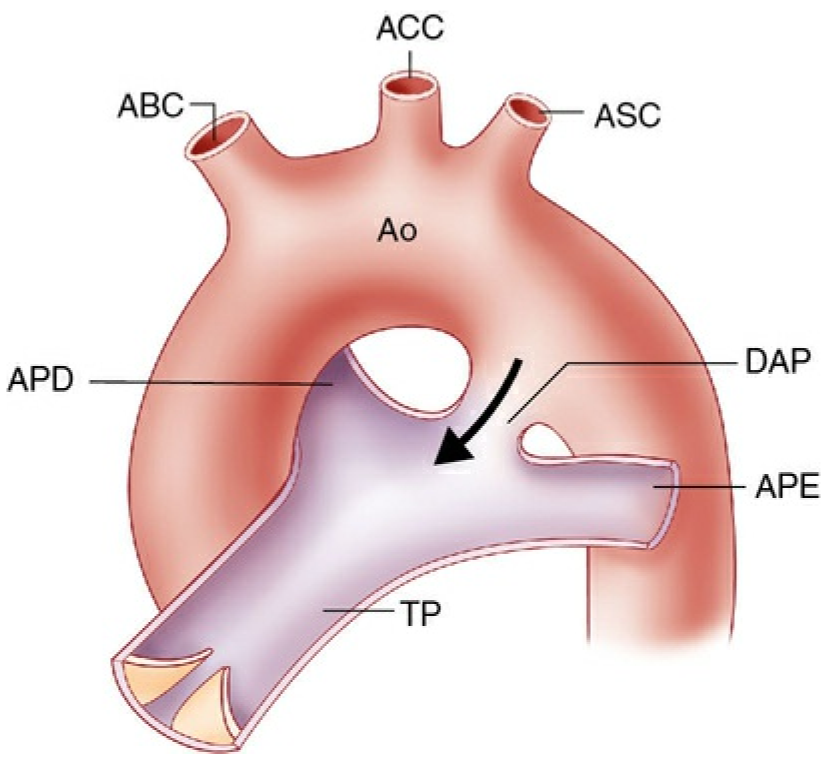

FIGURA 69-6 Anatomia de um ducto arterioso patente.
Observe as relações entre a posição do canal, a artéria subclávia esquerda e a bifurcação da artéria pulmonar. Ao = aorta; ABC = braquioencefálico; ACC = artéria da carótida comum; APE = artéria pulmonar esquerda; DAP = ducto arterioso patente; TP = tronco pulmonar; APD = artéria pulmonar direita; ASC = artéria subclávia. (De Perloff JK, ed. *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*, 4ª edição, Filadélfia: WB Saunders; 1994:510.)

As consequências fisiológicas de um PCA são determinadas por seu diâmetro e comprimento, assim como pela relação da pressão e da resistência das circulações pulmonar e aórtica em cada extremidade do canal. Quando as pressões sistólica e diastólica na aorta excedem as da artéria pulmonar, o sangue proveniente da aorta flui

continuamente ao longo de um gradiente de pressão para dentro da artéria pulmonar e, então, retorna ao átrio esquerdo. O átrio esquerdo e, subsequentemente, o ventrículo esquerdo dilatam-se, enquanto o coração direito torna-se progressivamente comprometido, conforme desenvolve-se a hipertensão pulmonar.

Um PCA pequeno apresenta um fluxo contínuo durante todo o ciclo cardíaco, sem dilatação do coração esquerdo, hipertensão pulmonar ou quaisquer sintomas. Os pacientes com uma pequena PCA, apesar de estarem protegidos das complicações hemodinâmicas de um *shunt* esquerdo-direito significativo, permanecem sob risco de endarterite infecciosa, que, em geral, se desenvolve no lado pulmonar do canal e ocorre a uma taxa de 0,45% por ano após a segunda década. Considerando que a endarterite é responsável por mais de um terço da mortalidade total em pacientes com PCA, o fechamento do ducto deve ser considerado, mesmo quando o PCA é pequeno.

Um PCA é de tamanho moderado ou grande, mas ainda restritivo, quando ocorre um *shunt* esquerdo-direito durante a sístole e a diástole e de duração variável. A dilatação atrial esquerda e/ou ventricular esquerda e a hipertensão pulmonar variam de acordo com a quantidade de *shunt* esquerdo-direito, assim como com os efeitos secundários sobre o leito vascular pulmonar. Os sintomas geralmente intensificam-se por volta da segunda e da terceira décadas de vida, quando aparece dispneia, palpitações e intolerância ao exercício. Conforme se desenvolvem insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e/ou endarterite, a mortalidade eleva-se para 3% a 4% por ano em torno da quarta década, e dois terços dos pacientes morrem por volta dos 60 anos de idade. A fisiologia de Eisenmenger com pressão pulmonar sistêmica ou suprassistêmica e um *shunt* direito-esquerdo desenvolve-se em 5% dos pacientes com PCA isolada.

Diagnóstico

Em pacientes com fisiologia de Eisenmenger, um *shunt* da direita para a esquerda da artéria pulmonar para aorta descendente resulta na saturação de oxigênio diminuída nas extremidades inferiores, em comparação com as extremidades superiores. Esta diferença de cianose e baqueteamento digital é mais proeminente nos dedos dos pés; o braço esquerdo é variavelmente afetado através da artéria subclávia esquerda, e o braço direito normalmente é poupado. Com um grande *shunt* esquerdo-direito, a pressão de pulso alarga-se conforme o fluxo diastólico desvia-se para dentro da artéria pulmonar, reduzindo a pressão diastólica sistêmica. O pulso arterial torna-se bem marcado, como resultado de um maior volume de ejeção. A palpação precordial mostra impulsos ventriculares esquerdo e direito variáveis, conforme o grau relativo de sobrecarga de volume do lado esquerdo e hipertensão pulmonar. Na presença de um gradiente aortopulmonar contínuo, pode ser audível o clássico sopro em "maquinaria" de um PCA no primeiro ou no segundo espaços intercostais esquerdos, abaixo da clavícula esquerda. Conforme eleva-se a pressão pulmonar, o componente diastólico do sopro torna-se progressivamente mais curto. Com o desenvolvimento da fisiologia de Eisenmenger, e a equalização das pressões aórtica e pulmonar, o sopro pode desaparecer por completo e os achados clínicos são dominados pela hipertensão pulmonar.

Em pacientes adultos com um *shunt* esquerdo-direito significativo, o ECG mostra uma

onda P bífida em pelo menos uma das derivações periféricas, consistente com um aumento do átrio esquerdo, e um grau variável de hipertrofia ventricular esquerda. O intervalo PR está prolongado em, aproximadamente, 20% dos pacientes. Em pacientes mais velhos, a radiografia de tórax apresenta calcificação na localização da PCA. Em geral, a aorta ascendente e a artéria pulmonar estão dilatadas, e as câmaras do coração esquerdo aumentadas. A ecocardiografia pode não visualizar diretamente o PCA, mas pode haver a identificação precisa do fluxo pelo Doppler colorido, que frequentemente faz um paralelo com a duração do sopro. A dilatação do coração esquerdo e a hipertensão pulmonar são quantificadas e monitoradas. O cateterismo cardíaco é normalmente indicado antes do fechamento, para avaliar a resistência vascular pulmonar.

Tratamento Rx

Após a ligação de um PCA no lactente ou no pré-escolar, a função cardíaca geralmente é normal, e nenhum acompanhamento especial é necessário. Se a pressão arterial pulmonar e/ou a resistência vascular pulmonar estiverem substancialmente elevadas, a avaliação pré-operatória deve considerar o grau de reversibilidade. Com a doença de Eisenmenger, o fechamento é contraindicado. O fechamento de um PCA, seja por via percutânea ou cirúrgica, é indicado na presença de aumento do coração esquerdo ou se tiver ocorrido a endarterite precoce. As taxas de mortalidade cirúrgicas relatadas oscilam de menos de 1% a 8%, dependendo da presença de calcificação e do grau de hipertensão pulmonar. A oclusão por cateter ou por uma mola ou outro dispositivo representa um procedimento aceitável em adultos. O *shunt* residual varia de 0,5% a 8%, dependendo do dispositivo empregado. Os pequenos defeitos residuais detectados pela ecocardiografia, não associados a um sopro audível ou a achados hemodinâmicos, não parecem acarretar um risco significativo de endarterite.

Janela Aortopulmonar

Normalmente, uma janela aortopulmonar constitui-se de uma extensa lesão pelos segmentos adjacentes de ambos os grandes vasos, acima de suas respectivas valvas e abaixo da bifurcação da artéria pulmonar. A fisiopatologia assemelha-se a de um PCA. O *shunt* geralmente é grande, de modo que a resistência vascular pulmonar eleva-se rapidamente e desaparece o gradiente aortopulmonar na diástole. Em geral, o sopro é mais bem-ouvido no terceiro espaço intercostal esquerdo. Quando há um *shunt* direito-esquerdo, a cianose diferencial nunca ocorre, pois o *shunt* é proximal aos vasos braquiocefálicos. A diferenciação entre uma janela aortopulmonar e um PCA em geral pode ser confirmada pela ecocardiografia; o *shunt* esquerdo-direito é observado no tronco da artéria pulmonar na primeira, comparado com o *shunt* na bifurcação da artéria pulmonar esquerda na última. O cateterismo cardíaco confirma o diagnóstico e parâmetros hemodinâmicos. A correção cirúrgica é necessária a menos que a doença pulmonar obstrutiva vascular impeça o fechamento.

Fístulas Arteriovenosas Pulmonares

As fístulas arteriovenosas pulmonares ocorrem como distúrbios congênitos isolados ou como parte da telangiectasia hemorrágica hereditária ou síndrome de Osler-Weber-Rendu. Estas fístulas normalmente aparecem nos lobos inferiores ou no lobo médio, podendo ser pequenas ou grandes, únicas ou múltiplas. O suprimento arterial geralmente provém de um ramo dilatado e tortuoso da artéria pulmonar.

O achado mais comum está na opacificação anormal na radiografia de tórax de um paciente com manchas rubínicas na boca e cianose leve. O *shunt* entre o sangue arterial pulmonar desoxigenado e o sangue venoso pulmonar oxigenado resulta em um *shunt* direito-esquerdo fisiológico. O grau de *shunt* é normalmente pequeno, não significativo o bastante para gerar dilatação do átrio e do ventrículo esquerdos. A insuficiência cardíaca é incomum. Pode ocorrer hemoptise se uma fístula rompe para dentro de um brônquio. Em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária, ocorrem angiomas nos lábios e na boca, no trato gastrointestinal e nas superfícies pleurais, hepáticas e vaginais. A epistaxe é muito comum, mas também acontecem acidentes cerebrovasculares. Os pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária manifestam sintomas que se assemelham aos de um episódio isquêmico transitório, mesmo na ausência de *shunt* direito-esquerdo. No exame clínico, a cianose e o baqueteamento digital podem ser evidenciados ou não. A ausculta mostra sopros sistólicos suaves ou contínuos não cardíacos na parede torácica adjacente à fístula. O sopro, em geral, aumenta com a inspiração. O ECG geralmente é normal. A radiografia de tórax apresenta uma ou mais densidades nos lobos inferiores ou no lobo médio. O ecocardiograma pode confirmar a presença da fístula, evidenciando uma opacificação precoce do átrio esquerdo, na ausência de qualquer outra comunicação intracardíaca, quando se injeta solução salina em uma veia periférica. A ausência de um *shunt* hemodinamicamente significativo pode ser confirmada por câmaras cardíacas de tamanho normal.

Se a hipoxemia for progressiva ou se houver complicação neurológica por embolia paradoxal, deve ser considerado o fechamento da fístula. Se a fístula for pequena e acessível, é recomendável o cateterismo percutâneo; e, se a fístula for grande, a ressecção em cunha do pulmão ou lobectomia. Fístulas múltiplas e recorrentes representam um grande desafio terapêutico.

Lesões Obstrutivas Isoladas da Via de Saída dos Ventrículos Direito e Esquerdo

Complicações resultantes das lesões obstrutivas da via de saída relacionam-se com os efeitos secundários da exposição à sobrecarga de pressão na câmara proximal à obstrução. A incapacidade de aumentar o fluxo sanguíneo sistêmico ou pulmonar face a uma obstrução fixa pode causar intolerância ao exercício, perfusão miocárdica inadequada, arritmias ventriculares e morte súbita.

Obstrução do trato de saída ventricular direito

A obstrução da via de saída do ventrículo direito pode ocorrer no nível da valva pulmonar (ver adiante), acima dela, no tronco da artéria pulmonar ou de seus ramos, ou abaixo dela, no próprio ventrículo direito. As estenoses supravalvares e dos ramos das artérias pulmonares são complicações importantes e comuns em pacientes com tetralogia de Fallot (ver adiante). A estenose pulmonar supravalvar residual algumas vezes é observada após uma cirurgia paliativa de bandagem da artéria pulmonar, para redução do fluxo sanguíneo pulmonar, em pacientes com grandes *shunts* esquerdo-direito. Pode ocorrer uma estenose congênita do ramo da artéria pulmonar de forma isolada ou com a estenose valvular pulmonar, lesões de *shunt* ou uma variedade de síndromes. Os pacientes com síndrome de Noonan apresentam fácies fenotípica característica, baixa estatura e pescoço alado; as lesões cardíacas incluem válvula pulmonar displásica, cardiomiopatia hipertrófica ventricular esquerda e estenoses das artérias pulmonares periféricas. A estenose pulmonar supravalvar pode ser observada com a estenose aórtica supravalvar na síndrome de Williams (fácies de elfo).

A atresia pulmonar refere-se a uma valva pulmonar ausente, imperfurada ou fechada, que ocorre normalmente em associação a outras malformações. A atresia pulmonar com CIV não restritiva é uma malformação cianótica complexa a ser discutida mais adiante.

A estenose infundibular primária com um septo ventricular intacto pode resultar de uma banda fibrosa logo abaixo do infundíbulo. Em um ventrículo direito com dupla câmara, a obstrução é causada por bandas musculares anômalas, que dividem o ventrículo direito em uma câmara de alta pressão abaixo dos feixes musculares hipertrofiados e uma câmara de baixa pressão, acima dos feixes e abaixo da valva. As características clínicas variam dependendo da presença ou ausência de outras lesões como a estenose valvar pulmonar ou a CIV.

Estenose pulmonar valvar

A estenose valvar pulmonar congênita isolada (Capítulo 75) corresponde a uma lesão comum causada por uma valva bicúspide em 20% dos casos, uma valva displásica decorrente de alterações mixomatosas e espessamento grave em 10% dos casos, e uma valva anormal com três folhetos na maioria dos casos remanescentes. A fusão dos folhetos ocasiona graus variáveis de espessamento e de calcificação em pacientes idosos.

A sobrevida em 25 anos dos pacientes com estenose valvar pulmonar é acima de 95%, embora seja pior naqueles com estenose grave e gradientes sistólicos máximos maiores que 80 mm Hg. Para pacientes com estenose pulmonar leve (<50 mm Hg de gradiente máximo) e moderada (50 a 80 mm Hg de gradiente máximo), a endocardite bacteriana, as arritmias ventriculares complexas e a progressão da estenose são incomuns.

Diagnóstico

Um paciente com estenose pulmonar moderada ou até mesmo grave pode ser assintomático. Com a estenose grave, a intolerância ao exercício pode estar associada a pré-síncope e arritmias ventriculares. A insuficiência cardíaca direita progressiva constitui a causa mais comum de morte. No exame clínico dos pacientes com estenose pulmonar significativa, a pressão venosa jugular tem uma onda a dominante, refletindo

um ventrículo direito não complacente. A palpação mostra um impulso paraesternal sustentado da hipertrofia ventricular direita. Um clique de ejeção sistólico expiratório é característico se os folhetos ainda forem móveis. Na estenose moderada a grave, um sopro sistólico de 3+/6+ ou mais intenso pode ser auscultado no segundo espaço intercostal esquerdo. A duração do sopro aumenta conforme retarda o seu pico na sístole, com o aumento crescente da obstrução. Se ocorrer falência do coração direito, há insuficiência tricúspide e congestão venosa sistêmica. O ECG pode mostrar um desvio do eixo para a direita e ondas P apiculadas, altas, na derivação DII. Com uma estenose de moderada a grave, a onda R excede a onda S na derivação V_1. Na radiografia de tórax, o tronco da artéria pulmonar pode estar dilatado, mesmo se a estenose for discreta. A artéria pulmonar esquerda está geralmente mais dilatada do que a direita, devido à direção para a esquerda do jato em alta velocidade. Manifesta-se um grau variável de hipertrofia ventricular direita como um aumento das câmaras cardíacas direitas. A ecocardiografia pode determinar o diagnóstico e a gravidade pelo mapeamento com Doppler. Os pacientes com estenose pulmonar valvar não exigem o cateterismo cardíaco para o diagnóstico. O gradiente médio no ecocardiograma correlaciona-se bem com o gradiente medido no cateterismo cardíaco e deve ser utilizado para decisões terapêuticas, porque os gradientes instantâneos máximos ao Doppler tendem a superestimar a gravidade da doença.

Tratamento Rx

Dependendo dos sintomas, a valvotomia percutânea por balão deve ser considerada para pacientes com estenose valvar pulmonar isolada e os gradientes médios ao mapeamento com Doppler de 30 mm Hg ou mais, a menos que haja regurgitação pulmonar moderada ou grave. Na presença de uma valva abaulada, a angioplastia pulmonar é o procedimento de escolha para adultos, que alcançam persistentemente bons resultados no acompanhamento de dez anos. Para pacientes com estenose subvalvar (ventrículo direito com dupla câmara), realiza-se uma ressecção cirúrgica das bandas musculares do ventrículo direito.

Obstrução do trato de saída ventricular esquerdo

A estenose da via de saída do ventrículo esquerdo pode ocorrer abaixo ou acima do nível da valva aórtica. A estenose subaórtica, mais comumente causada por um anel fibromuscular localizado logo abaixo da valva, é responsável por 15% a 20% de todos os casos de obstrução congênita da via de saída do ventrículo esquerdo. Ocorre insuficiência aórtica concomitante em 50% dos casos. A estenose aórtica supravalvar resulta de um espessamento da média e da íntima acima dos seios aórticos; pode ocorrer aterosclerose coronariana precoce ou até mesmo uma obstrução coronariana ostial.

Estenose aórtica valvar congênita

A valva aórtica normal tem três cúspides e comissuras. Uma valva aórtica unicúspide é

responsável pela maioria dos casos de estenose aórtica grave em bebês (Capítulo 75). A valva aórtica bicúspide, a malformação congênita mais comum, funciona de forma normal ao nascimento, mas com frequência torna-se gradualmente mais obstruída conforme aparecem alterações calcificadas e fibrosas; o prolapso de uma ou de ambas as cúspides pode causar insuficiência aórtica.

A fisiopatologia da estenose aórtica depende não apenas de sua gravidade, mas também da idade no momento do diagnóstico. Quando uma valva aórtica bicúspide funcionalmente normal torna-se estenótica na idade adulta devido a alterações degenerativas, os critérios para o diagnóstico e para a intervenção fazem um paralelo com aquelas outras formas de estenose aórtica adquirida (Capítulo 75). A taxa de sobrevida estimada global em 25 anos para pacientes com estenose aórtica valvar congênita diagnosticada na infância é de 85%. As crianças com gradientes cardíacos máximos iniciais abaixo de 50 mm Hg têm taxas de sobrevida a longo prazo maiores que 90%, contrapostas a taxas de sobrevida de 80% naqueles com gradientes máximos de 50 mm Hg ou maiores.

Diagnóstico

Os sintomas incluem angina, dispneia ao esforço, pré-síncope e síncope franca, podendo progredir para insuficiência cardíaca. A marca registrada auscultatória de uma valva aórtica bicúspide é um clique de ejeção sistólico audível com um timbre mais alto do que o da primeira bulha, sendo mais bem-ouvido não na base cardíaca, mas no seu ápice. O som é causado pelo movimento súbito da valva estenótica que se move superiormente em sístole e é seguida pelo sopro típico de estenose aórtica (Capítulo 75). Quando a calcificação significativa da valva resulta em uma mobilidade reduzida, o som de ejeção não mais é audível. A ecocardiografia bidimensional, na qual o número e a orientação das cúspides aórticas podem ser prontamente identificados, confirma de maneira mais fácil o diagnóstico.

Tratamento Rx

O tratamento conservador geralmente é indicado para a estenose leve com gradiente máximo menor que 25 mm Hg, mas requer uma estrita supervisão, pois 20% destes pacientes precisam de uma intervenção durante o acompanhamento a longo prazo. Permite-se atividade física sem restrições apenas para pacientes assintomáticos com gradientes máximos menores que 20 a 25 mm Hg, ECG normal e teste ergométrico normal. Para crianças sintomáticas ou que têm gradientes acima de 30 mm Hg, mas sem insuficiência aórtica significativa, prefere-se a valvotomia aórtica por cateter. A valvoplastia aórtica pode ser considerada para adultos jovens, mas a calcificação limita seu sucesso e geralmente requer a troca valvar (Capítulo 75). Para adultos, as decisões de tratamento são similares às definidas para estenoses aórticas por outras causas. Para pacientes com estenose aórtica subvalvar, a intervenção cirúrgica é indicada na presença de gradientes de pico acima de 50 mm Hg, sintomas ou insuficiência aórtica progressiva.

Coarctação da aorta

A coarctação da aorta ocorre distalmente à artéria subclávia esquerda no local do ancoramento ductal ou de seu ligamento arterioso residual. Mais raramente, a borda da coarctação encontra-se proximal à subclávia esquerda. A valva aórtica bicúspide é a anomalia coexistente mais comum, mas também observam-se CIVs e PCAs. A "pseudocoarctação" refere-se ao dobramento ou ao acotovelamento do arco aórtico, sem a presença de um gradiente significativo.

As complicações mais comuns da coarctação da aorta são hipertensão sistêmica (Capítulo 67) e hipertrofia ventricular esquerda secundária com insuficiência cardíaca. A hipertensão sistêmica é causada por uma menor complacência vascular na aorta proximal e por uma ativação do sistema renina-angiotensina, em resposta à hipoperfusão da artéria renal abaixo da obstrução. A hipertrofia ventricular esquerda ocorre em resposta a uma sobrecarga pressórica crônica. A insuficiência cardíaca congestiva ocorre mais comumente em bebês e após os 40 anos. A elevada pressão proximal à obstrução estimula o crescimento dos vasos colaterais a partir das artérias mamárias internas, escapulares e artérias intercostais superiores para as artérias intercostais da aorta descendente. A circulação colateral aumenta com a idade e contribui para a perfusão das extremidades inferiores e da medula espinal. Este mecanismo, apesar de ser adaptativo em um paciente não submetido à cirurgia, é responsável por uma morbidade significativa durante a cirurgia, quando ocorrem lesões motoras devidas a uma proteção inadequada da perfusão espinal. Os aneurismas ocorrem de modo mais notável na aorta ascendente e no círculo de Willis. Supõe-se que a doença arterial coronariana prematura esteja relacionada com a hipertensão resultante. As complicações, incluindo-se a endarterite bacteriana na região da coarctação ou, mais comumente, endocardite no local de uma válvula aórtica bicúspide, complicações cerebrovasculares, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e dissecção aórtica acometem entre 2% a 6% dos pacientes, mais frequentemente em idosos que não se submeteram à cirurgia.

Diagnóstico

Os adultos jovens podem, eventualmente, ser assintomáticos com uma hipertensão sistêmica e pulsos diminuídos nas extremidades inferiores. A coarctação sempre deve ser considerada em adolescentes e homens adultos jovens com hipertensão inexplicável nas extremidades superiores. A diferencial da pressão causa epistaxe, cefaleia, fadiga nas pernas ou claudicação. Os idosos têm angina, sintomas de insuficiência cardíaca e complicações vasculares.

No exame clínico, a metade inferior do corpo, em geral, é um pouco menos desenvolvida do que a metade superior. Os quadris são estreitos e as pernas curtas, em contraste com ombros largos e braços longos. As medidas das pressões arteriais devem ser obtidas em cada braço, e em pelo menos uma das pernas; uma medida anormal é um aumento menor que 10 mm Hg na pressão arterial sistólica poplítea, quando comparada à pressão arterial sistólica no braço. A pressão diastólica deve ser a mesma nas extremidades superiores e inferiores. Um diferencial de pressão maior que 30 mm Hg entre os braços direito e esquerdo é consistente com um fluxo comprometido na artéria

subclávia esquerda. A palpação braquial direita revela um pulso forte ou até mesmo célere, se comparado com a elevação lenta ou ausência dos pulsos femorais, poplíteos ou pediosos. O exame de fundo do olho pode revelar artérias retinianas tortuosas ou em saca-rolhas. A palpação precordial sugere sobrecarga pressórica ventricular esquerda. Na ausculta, sopro de ejeção sistólico, refletindo a presença de uma valva aórtica bicúspide, deve ser pesquisado. A própria coarctação gera um sopro sistólico audível no hemitórax, cuja duração correlaciona-se com a gravidade da coarctação. Sobre a parte anterior do tórax, os sopros sistólicos, refletindo um fluxo colateral aumentado, podem ser ouvidos nas áreas infraclaviculares, na borda esternal ou nas axilas.

Na coarctação do adulto, o achado mais comum no ECG é a hipertrofia ventricular esquerda. Os achados na radiografia de tórax são diagnósticos. A localização do segmento da coarctação entre a dilatação da artéria subclávia esquerda acima e a convexidade para a esquerda da aorta descendente abaixo resulta no “sinal do 3” (Fig. 69-7). Chanfraduras bilaterais nas costelas, como resultado de uma dilatação das artérias intercostais posteriores, são observadas nas 3ªs até as 8ªs costelas quando a coarctação localiza-se abaixo da subclávia esquerda. Chanfraduras unilaterais das costelas que poupam as costelas à esquerda são observadas quando a coarctação ocorre proximalmente à artéria subclávia esquerda. A ecocardiografia transtorácica documenta o gradiente na aorta descendente e determina a presença da hipertrofia ventricular esquerda. A ressonância magnética (Capítulo 56) representa a melhor modalidade para visualizar a anatomia da aorta descendente. O cateterismo cardíaco deve medir as pressões e avaliar as colaterais quando há a indicação cirúrgica.

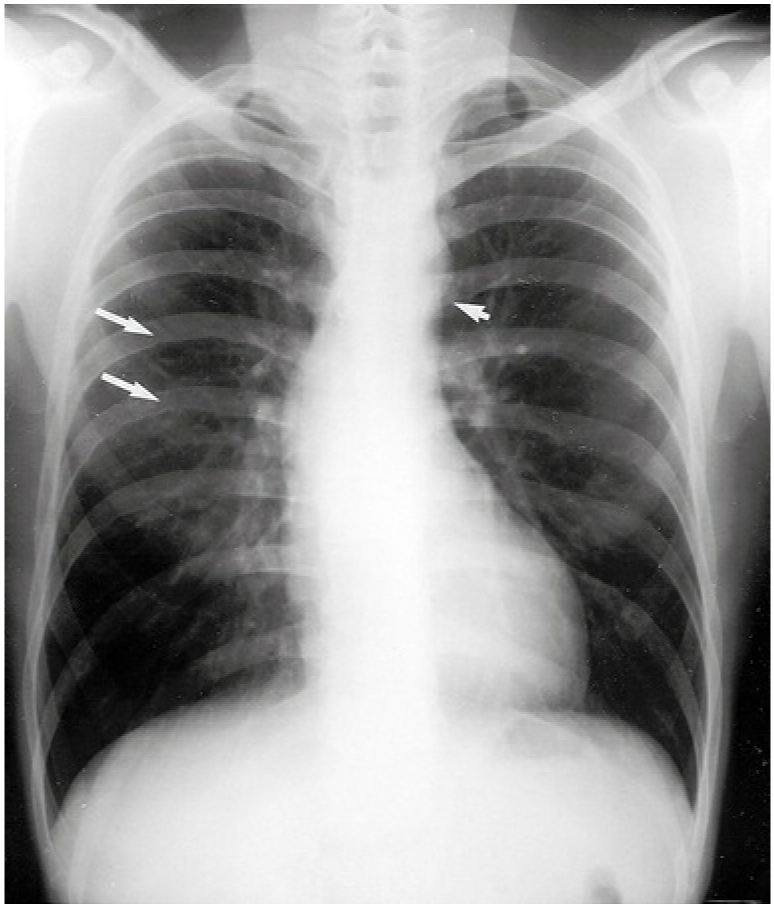

FIGURA 69-7 Radiografia torácica de um paciente com coarctação da aorta. A imagem radiográfica em *3*, formada pela artéria subclávia dilatada acima e a aorta dilatada abaixo *(seta pequena)* é mostrada. Observe o entalhamento, melhor visto no nível da sétima e oitava costela *(setas grandes)*. O segmento da aorta ascendente dilatada também pode ser visto.

Tratamento

A intervenção é recomendada em pacientes que têm gradientes de 20 mm Hg ou mais no cateterismo cardíaco (Capítulo 57) ou que têm evidência de circulação colateral importante nos estudos de imagem. A escolha entre a intervenção por cateter e a intervenção cirúrgica, que deve ser feita em conjunto com um especialista, depende das anomalias associadas e da anatomia do segmento de coarctação. Cinquenta por cento dos pacientes reparados com mais de 40 anos têm hipertensão arterial sistêmica residual, enquanto aqueles submetidos à cirurgia entre as idades de um a cinco anos têm uma prevalência menor do que 10% de hipertensão no acompanhamento a longo prazo. A angioplastia por balão constitui o tratamento de escolha para a recoarctação focal em pacientes previamente operados. A incidência de uma correção incompleta e de reestenose é menor em adultos pela colocação de um *stent* endovascular. As complicações focais incluem aneurismas aórticos e, raramente, ruptura aórtica.

Anomalias dos Seios de Valsalva e das Artérias Coronárias

Aneurismas do seio de valsalva

Na base da raiz aórtica, as cúspides da válvula aórtica são ancoradas à parede aórtica,

acima da qual três pequenos bolsões, ou seios, estão assentados. A artéria coronária direita origina-se de um seio e o tronco da artéria coronária esquerda de um segundo; o terceiro é denominado seio *não coronariano.* A fragilidade na parede do seio pode resultar na formação de um aneurisma, com ou sem ruptura. Em mais de 90% dos casos o aneurisma envolve a cúspide direita ou a não coronariana. Normalmente, a ruptura ocorre no coração direito no nível do átrio direito ou do ventrículo direito, com um grande *shunt* esquerdo-direito resultante, impulsionado pela elevada pressão aórtica.

Em geral, um homem jovem previamente assintomático apresenta dor torácica e dispneia rapidamente progressiva, algumas vezes após esforço físico. O exame clínico revela uma significativa insuficiência cardíaca. Mesmo se a comunicação se estabelecer entre a aorta e o coração direito, a insuficiência biventricular não é atípica. O sopro clássico é alto e contínuo, frequentemente com um frêmito. Um sopro de insuficiência aórtica secundária aos danos à valva aórtica adjacente pode estar superposto. A radiografia de tórax mostra sobrecarga de volume de ambos os ventrículos, com evidências de vascularidade de *shunt* e congestão venosa pulmonar. O ecocardiograma é diagnóstico. O cateterismo cardíaco verifica a integridade da artéria coronária adjacente ao aneurisma rompido.

Embora os sintomas possam diminuir conforme o coração se dilata, uma descompensação cardíaca progressiva normalmente resulta em morte um ano após a ruptura. Um aneurisma do seio de Valsalva roto, portanto, requer um reparo cirúrgico urgente.

Fístulas de artérias coronarianas

As fístulas surgem das artérias coronárias direita ou esquerda e, em 90% dos casos, drenam para o ventrículo direito, átrio direito ou artéria pulmonar, em ordem decrescente de frequência. Em geral, os pacientes jovens são assintomáticos, mas observam-se arritmias supraventriculares com a dilatação progressiva das câmaras cardíacas. A angina pode ocorrer à medida que a fístula promove um roubo coronariano pelo desvio do sangue do miocárdio. Observa-se insuficiência cardíaca congestiva com as grandes fístulas. Um sopro contínuo audível em um paciente jovem e acianótico deve sugerir o diagnóstico. A maioria das fístulas está associada a um pequeno *shunt* e, portanto, o sopro frequentemente é menor do que 3+/6+, sendo audível na área precordial. A menos que o *shunt* seja grande, o ECG é normal, assim como a radiografia de tórax. O ecocardiograma, especialmente o ETE, é diagnóstico. O fechamento percutâneo através de cateter com embolização por meio de uma mola representa a opção de escolha, mas a ligadura cirúrgica também constitui uma alternativa.

Origem anômala das artérias coronarianas

O tronco da artéria coronária esquerda normalmente provém do seio de Valsalva esquerdo e faz um trajeto à esquerda e posterior à via de saída do ventrículo direito. A artéria coronária direita surge do seio de Valsalva direito e realiza um trajeto para a direita, indo para o ventrículo direito. As origens ectópicas ou anômalas isoladas das

artérias coronárias (Fig. 57-8, no Capítulo 57) são observadas em 0,6% a 1,5% dos pacientes submetidos a uma angiografia coronariana.

A anomalia mais comum é a origem ectópica da artéria circunflexa esquerda – a partir do seio de Valsalva direito – seguida pela origem anômala da artéria coronária direita – a partir do seio esquerdo – e a origem anômala do tronco da artéria coronária esquerda – a partir do seio direito. Se a artéria coronária anômala não fizer nenhum trajeto entre a artéria pulmonar e a aorta, o prognóstico é favorável. Os riscos de isquemia, infarto do miocárdio e morte são maiores quando o tronco da coronária esquerda faz seu trajeto entre os dois grandes vasos.

As artérias coronárias também podem originar-se do tronco da artéria pulmonar. Se tanto a artéria coronária direita quanto a esquerda originam-se do tronco da pulmonar, a morte geralmente ocorre no período neonatal. Se apenas a artéria descendente anterior esquerda originar-se do tronco da pulmonar, a taxa de sobrevida até a idade adulta é de, aproximadamente, 10%, dependendo do desenvolvimento de um fluxo colateral retrógrado de uma artéria normal para a artéria anômala. Este fluxo colateral pode causar um sopro contínuo ao longo da borda esternal esquerda, insuficiência cardíaca esquerda por um grande *shunt* e uma síndrome de roubo coronariano, conforme o sangue é desviado da artéria normal.

Um óstio coronariano único dá origem a uma artéria coronária única, que se ramifica nas artérias coronárias direita e esquerda – a esquerda gerando as artérias circunflexa e descendente anterior. O óstio pode originar-se a partir do seio aórtico direito ou esquerdo. A circulação coronariana é funcionalmente normal, a menos que um de seus ramos passe entre a aorta e a artéria pulmonar.

Os procedimentos diagnósticos incluem angiografia, RM e ETE. Para uma artéria coronária anômala originada na artéria pulmonar, o reimplante cirúrgico na aorta é o procedimento preferido. Para uma artéria anômala que realiza um trajeto entre a artéria pulmonar e a aorta, prefere-se uma ponte vascular para o vaso distal.

Lesões complexas específicas

Tetralogia de Fallot

A tetralogia de Fallot, a malformação cardíaca cianótica mais comum, é caracterizada pelo deslocamento superior e anterior do septo infundibular subpulmonar, que causa a tétrade de estenose pulmonar, CIV, cavalgamento da aorta e hipertrofia ventricular direita. A CIV é perimembranosa em 80% dos casos. Anomalias cardíacas adicionais incluem um arco aórtico à direita em mais de 25% dos pacientes. Uma artéria descendente anterior esquerda anômala, originando-se da cúspide coronária direita e cruzando sobre o trato de saída do ventrículo direito, é observada em 10% dos casos. Outras anomalias associadas compreendem CIA, veia cava superior esquerda, defeitos no canal atrioventricular e insuficiência aórtica. Com a atresia pulmonar, ocorre fluxo sanguíneo pulmonar via colaterais aortopulmonares. A expectativa de vida é diminuída, a não ser que se realize uma cirurgia reconstrutora em etapas.

A fisiologia na tetralogia de Fallot não corrigida é determinada pela gravidade e pela localização da obstrução na via de saída pulmonar e pela interação da resistência vascular pulmonar com a sistêmica através de uma CIV não restritiva. Pelo fato de a estenose pulmonar provocar uma resistência pulmonar relativamente fixa, uma queda na resistência vascular sistêmica, conforme ocorre com o exercício, está associada a um aumento no *shunt* direito-esquerdo e na cianose. Uma criança que acocora-se após correr está tentando reverter o processo elevando a resistência vascular sistêmica ao agachar-se com os joelhos dobrados. O fluxo sanguíneo pulmonar nativo é normalmente insuficiente. A menos que um PCA tenha permanecido aberto, um adulto cianótico terá sido submetido a um procedimento paliativo para aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar.

Os exames nos pacientes que não se submeteram à cirurgia reparadora revelam cianose central e baqueteamento digital. O impulso ventricular direito é proeminente. A segunda bulha cardíaca é única e representa o som do fechamento aórtico com uma P_2 ausente ou abafada. Em geral, pouco ou nenhum sopro sistólico é audível através da válvula pulmonar, pois, quanto mais grave a obstrução, mais *shunt* direito-esquerdo ocorre e menos sangue flui através da via de saída ventricular direita diminuta. Um sopro diastólico de insuficiência aórtica é frequentemente ouvido em adultos. Na presença de um *shunt* arterial paliativo sistêmico-pulmonar, o gradiente de alta pressão gera um intenso sopro contínuo. Em um paciente não submetido a uma cirurgia, ocorrem estenose infundibular progressiva e cianose. Antes do advento da cirurgia paliativa, as taxas de mortalidade eram de 50% nos primeiros anos de vida e a sobrevida além da terceira década era incomum.

A intervenção cirúrgica completa consiste no fechamento da CIV utilizando-se um *patch*[9] e no alívio da obstrução da via de saída ventricular direita. O fluxo sanguíneo pulmonar adequado é assegurado pela reconstrução do leito arterial pulmonar distal. Os *shunts* paliativos prévios em geral são retirados. A intervenção cirúrgica completa na infância oferece uma taxa de sobrevida de 90% a 95% em dez anos, com bons resultados funcionais, e as taxas de sobrevida em 30 anos podem chegar a 85%. A correção total com baixa mortalidade e um acompanhamento a longo prazo favorável é possível mesmo na idade adulta.

Após a cirurgia, ocorre estenose pulmonar residual, proximal ou distal, com uma pressão ventricular direita 50% maior que a sistêmica em mais de 25% dos pacientes. É comum um certo grau de insuficiência pulmonar, particularmente se o *patch* foi inserido no nível da valva pulmonar ou se foi realizada uma valvotomia. Podem ser encontrados CIVs residuais em mais de 20% dos pacientes. Os pacientes podem ser assintomáticos ou manifestar sintomas relacionados com complicações a longo prazo após o reparo cirúrgico. Os sintomas podem refletir pressão ventricular direita residual, sobrecarga volumétrica ou arritmias em repouso ou com exercício. A angina pode ocorrer em um paciente jovem se o reparo cirúrgico danificou uma artéria descendente anterior esquerda anômala se esta faz seu trajeto através da via de saída do ventrículo direito. Em adultos acianóticos, o baqueteamento digital geralmente regride. Frequentemente, palpa-se um impulso ventricular direito, como resultado de uma insuficiência pulmonar ou de uma estenose residual. Em geral, não há nenhuma valva pulmonar funcionante e,

portanto, a segunda bulha cardíaca é única. Um sopro sistólico pode representar uma estenose pulmonar residual, uma CIV residual ou uma insuficiência tricúspide. Um sopro diastólico pode refletir insuficiência aórtica ou pulmonar. As arritmias ventriculares são comuns após a cirurgia, com uma incidência de morte súbita em torno de 5%.

O ECG na tetralogia de Fallot não corrigida mostra desvio do eixo para a direita, aumento atrial direito e forças ventriculares direitas dominantes nas derivações precordiais. A alteração mais comum após a intervenção é o bloqueio de ramo direito completo, observado em 80% a 90% dos pacientes. Normalmente, a radiografia de tórax mostra um ápice com a ponta voltada para cima, com um segmento arterial pulmonar côncavo, dando a aparência clássica de coração em forma de "bota". A Figura 69-8 demonstra as alterações em um adulto após a cirurgia. O ápice ainda persiste levantado para cima, apesar do segmento da artéria pulmonar não ser mais côncavo. A ecocardiografia confirma este diagnóstico e documenta as complicações intracardíacas nos pacientes reparados e não reparados. A permeabilidade do *shunt* pode ser determinada pelo estudo com Doppler. A RM pode revelar com precisão a estenose no leito distal pulmonar. O cateterismo cardíaco é reservado a pacientes nos quais se contempla um tratamento cirúrgico ou reoperação ou faz-se necessário verificar a integridade da circulação coronariana.

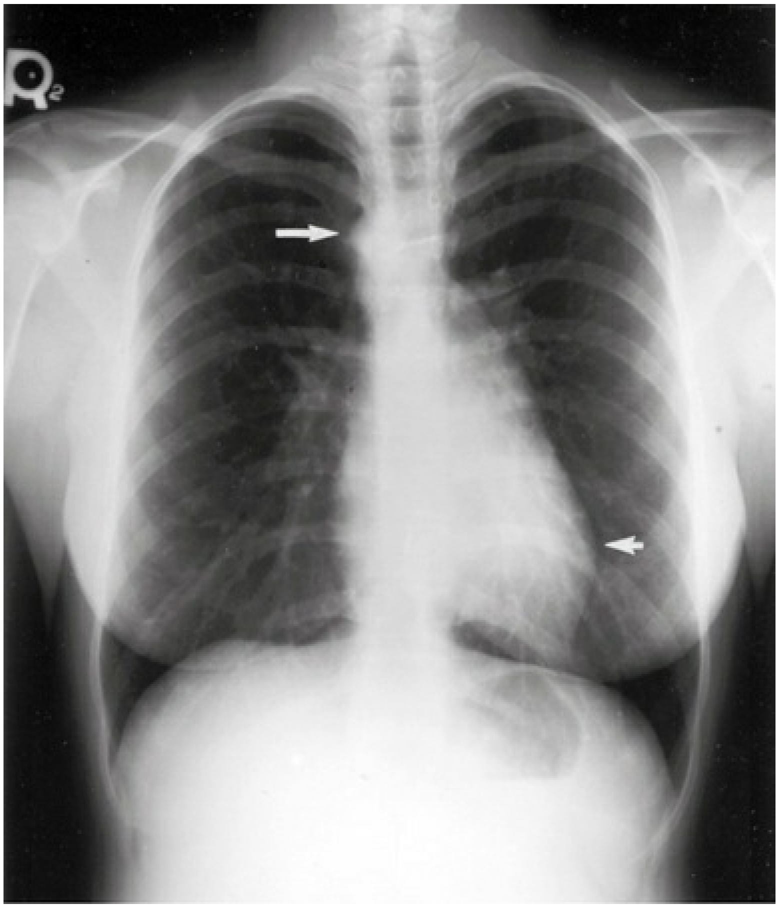

FIGURA 69-8 Radiografia torácica de um adulto após reparo da tetralogia de Fallot. Um arco aórtico direito com o desvio para a direita da traqueia *(seta grande)* pode ser visto. O ápice do ventrículo direito continua a ser elevado *(seta pequena)*. Observe os fios do esterno consistentes com a correção intracardíaca, demonstrando o aumento do segmento da artéria pulmonar, muitas vezes visto após a ampliação extensiva do ventrículo direito.

Pacientes com intolerância ao exercício, angina ou evidências de insuficiência cardíaca, assim como aqueles com arritmias sintomáticas e/ou síncope, devem ser encaminhados para uma avaliação completa. Em geral, considera-se a reintervenção cirúrgica quando a pressão ventricular direita for acima de dois terços da pressão sistêmica, devido a uma obstrução residual da via de saída do ventrículo direito, quando ocorrer uma insuficiência pulmonar com disfunção ventricular direita e/ou arritmias sustentadas, ou quando uma CIV residual causar um *shunt* significativo.

Transposição Completa das Grandes Artérias

A TGA completa é a segunda lesão cianótica mais comum, sendo cada vez mais frequente em adultos já corrigidos cirurgicamente. Na TGA simples, os átrios e os ventrículos estão em suas posições normais, mas a aorta emerge do ventrículo direito e a artéria pulmonar, do ventrículo esquerdo. Quando a aorta é anterior e à direita em relação à artéria pulmonar, como é mais comum, há uma D-transposição. A anatomia nativa apresenta as circulações pulmonar e sistêmica em paralelo, com o sangue desoxigenado recirculando entre o lado direito do coração e a circulação sistêmica, enquanto o sangue oxigenado recircula do lado esquerdo do coração para os pulmões. A condição é incompatível com a vida, a menos que esteja presente uma CIV, uma CIA ou uma PCA, ou seja criada uma CIA; uma CIV hemodinamicamente significativa aparece em 15% dos casos. A obstrução

subpulmonar da via de saída do ventrículo esquerdo ocorre em 10% a 25% dos casos.

As cirurgias de correção atrial de Senning ou de Mustard, feitas com anteparos que redirecionam o fluxo, que foram os primeiros procedimentos corretivos, redirecionam o sangue oxigenado do átrio esquerdo para o ventrículo direito, de modo que ele possa ser ejetado para dentro da aorta, enquanto o sangue desoxigenado desvia-se para o átrio direito e direciona-se para o ventrículo esquerdo e para dentro da artéria pulmonar. Apesar de esta operação resultar em uma fisiologia acianótica, o ventrículo direito assume uma posição permanente sob a aorta e bombeia contra pressões sistêmicas durante toda a vida, um trabalho para o qual ele não foi projetado. Quando a obstrução subpulmonar é significativa, o procedimento de Rastelli redireciona o sangue no nível ventricular através de um túnel do ventrículo esquerdo para a aorta por dentro do coração, por meio de uma CIV. Então, insere-se um conduto[10] por fora do coração entre o ventrículo esquerdo e a aorta. Mais recentemente, a operação de troca arterial transeciona a aorta e a artéria pulmonar acima de suas respectivas válvulas e troca-as, de modo a realinhá-las com suas vias de saída fisiológicas e ventrículos apropriados. As artérias coronárias proximais são translocadas dos seios da aorta nativa para a neoaorta (artéria pulmonar nativa). Nesta cirurgia, cada ventrículo reassume o papel que lhe era embriologicamente destinado preencher.

Se um paciente adulto está cianótico e tem um *shunt* intracardíaco nativo ou um *shunt* paliativo, deve-se encaminhá-lo a um hospital especializado para avaliar a possibilidade de uma intervenção intracardíaca. No momento, adultos com TGA submetem-se mais comumente a uma correção atrial, com uma taxa de sobrevida em 15 anos de 75% e uma taxa de sobrevida em 20 anos de 70%. Para pacientes com um procedimento de correção atrial, os sintomas incluem intolerância ao exercício, palpitações causadas por bradiarritmias ou *flutter* atrial e falência ventricular direita. Normalmente, o paciente fica acianótico, a menos que exista um escape no anteparo atrial. Os achados clínicos são determinados pela presença ou ausência de falência ventricular direita. Na ausculta, a segunda bulha cardíaca é normalmente única. O ECG revela bradicardia sinusal, mas ocorrem ritmos nodais e bloqueio atrioventricular à medida que o paciente envelhece. A radiografia mostra um grau variável de aumento ventricular direito. A ecocardiografia pode ser usada para confirmar o diagnóstico e explorar anomalias correlatas. O cateterismo cardíaco é realizado quando se contempla uma operação ou uma reoperação. A reoperação é realizada em aproximadamente 20% dos pacientes para complicações relacionadas com o anteparo, estenose progressiva da via de saída do ventrículo esquerdo ou insuficiência tricúspide grave.

Transposição Corrigida das Grandes Artérias

Na transposição corrigida das grandes artérias (TCGA), as grandes artérias estão transpostas, os ventrículos invertidos, mas os átrios permanecem na posição normal. A circulação sistêmica (átrio esquerdo, ventrículo morfologicamente direito, aorta) e a circulação pulmonar (átrio direito, ventrículo morfologicamente esquerdo, artéria pulmonar) estão em série. O paciente, portanto, apresenta-se acianótico, a não ser que

haja também um *shunt* intracardíaco. O ventrículo direito está alinhado com a aorta e desempenha durante toda a vida um trabalho sistêmico, o que é, em parte, responsável por sua eventual falência. As lesões associadas incluem CIV, estenose pulmonar e malformação de Ebstein da valva tricúspide, posicionada do lado esquerdo. Desenvolve-se bloqueio atrioventricular completo a uma taxa de 2% ao ano. Os pacientes com TCGA e nenhuma outra lesão associada podem permanecer livres de sintomas até a sexta década de vida, sendo que, nesta época, ocorre uma significativa insuficiência atrioventricular, falência do ventrículo direito (sistêmico), arritmias supraventriculares e bloqueio atrioventricular.

Anomalia de Ebstein da Valva Tricúspide, Posicionada do Lado Direito

As cúspides septal e posterior da válvula tricúspide são, em grande parte, derivadas do ventrículo direito, conforme ele libera uma camada muscular que se afasta da cavidade para tornar-se um tecido valvular. Quando este processo ocorre anormalmente, as cúspides posterior e septal da válvula tricúspide permanecem ancoradas ao músculo e aderem à superfície do ventrículo direito – por isso o aspecto mais típico da anomalia de Ebstein, o deslocamento apical do folheto tricúspide septal.

Na anomalia de Ebstein da válvula tricúspide (posicionada do lado direito), o lado direito do coração consiste em três componentes: o átrio direito propriamente dito, o ventrículo direito verdadeiro e a porção atrializada do ventrículo direito entre os dois. Os folhetos tricúspides septal e posterior encontram-se deslocados entre o ventrículo direito atrializado e o verdadeiro ventrículo direito. Na anomalia de Ebstein leve, o grau de encolhimento do folheto tricúspide é apenas leve, o folheto anterior retém sua mobilidade e o tamanho do verdadeiro ventrículo direito apenas reduz-se um pouco. A anomalia de Ebstein grave é associada a um grave encolhimento do tecido do folheto valvular e um ventrículo direito verdadeiro diminuto, hipocontrátil. Funcionalmente, a válvula é regurgitante, pois é incapaz de realizar a coaptação de seus três folhetos durante a contração ventricular. A insuficiência valvar e a função ventricular direita anormal assincrônica causam dilatação e insuficiência cardíaca direita, observadas nas formas mais graves da lesão. O amplo espectro de gravidade da anomalia baseia-se no grau de encolhimento do folheto tricúspide e a proporção relativa entre ventrículo atrializado e ventrículo direito verdadeiro. O defeito cardíaco mais comumente associado, uma CIA tipo *ostium secundum* ou um forame oval patente, é relatado em mais de 50% dos pacientes. No exame clínico, um clique semelhante ao som de “vela de barco” é ouvido como o segundo componente da $B_{1,}$ quando o fechamento da válvula tricúspide torna-se hiperfonético e atrasado.

O ECG de 12 derivações normalmente mostra ondas P bem apiculadas com um complexo QRS alargado, com frequência anormal. Ocorre pré-excitação em 20% dos pacientes; as taquiarritmias supraventriculares, a fibrilação atrial e o *flutter* atrial ocorrem em 30% a 40% dos pacientes e constituem os achados mais comuns em adolescentes e adultos com anomalia de Ebstein localizada no lado direito do coração.

Quando pacientes de todas as faixas etárias são tomados em conjunto, a mortalidade estimada é de, aproximadamente, 50% por volta da quarta e da quinta décadas de vida. As complicações incluem arritmias atriais, devido a um grande aumento do átrio direito, e cianose, causada por um *shunt* atrial direito-esquerdo à medida que a insuficiência tricúspide aumenta e o ventrículo direito entra em falência. As arritmias atriais, a cianose e a presença de uma comunicação interatrial também elevam o risco de AVC.

A intervenção é considerada quando o estado funcional ou a cianose agravam-se, são documentadas arritmias atriais significativas e/ou ocorre um AVC. As opções cirúrgicas incluem troca ou cirurgia da válvula tricúspide, e o fechamento de uma CIA. A exequibilidade da valvoplastia tricúspide depende do tamanho e da mobilidade do folheto anterior da tricúspide, que é usado para construir uma válvula unicúspide do lado direito.

Defeito do Canal Atrioventricular

A septação embriológica do canal atrioventricular resulta no fechamento da porção inferior do septo interatrial e da porção superior do septo interventricular. A septação é obtida com o crescimento de coxins endocárdicos, que também contribuem para o desenvolvimento das válvulas mitral e tricúspide. Daí a denominação *lesão do canal atrioventricular* ou *lesão do coxim endocárdico*, usada para designar este grupo de anomalias.

Uma lesão parcial do canal atrioventricular refere-se a uma CIA tipo *ostium primum* com uma fenda[11] na valva mitral. A anomalia manifesta-se como uma combinação funcional de uma CIA com graus variáveis de insuficiência mitral. O ECG de 12 derivações mostra os achados típicos do desvio do eixo para a esquerda com uma onda Q nas derivações DI e aVL e um intervalo PR prolongado. O ecocardiograma mostra uma lesão na porção inferior do septo interatrial e uma fenda na válvula mitral.

Uma lesão completa do canal atrioventricular é uma lesão atípica, consistindo em uma CIA tipo *ostium primum*, uma CIV de via de entrada que geralmente se estende para o septo interventricular membranoso e uma válvula atrioventricular comum. Os adultos não operados em geral têm síndrome de Eisenmenger, a menos que uma estenose pulmonar concomitante tenha protegido o leito vascular pulmonar ou a CIV tenha sofrido um fechamento espontâneo, sendo que, neste caso, as consequências fisiológicas são similares às de um canal atrioventricular parcial.

A correção cirúrgica de uma lesão atrioventricular consiste no fechamento da comunicação interatrial ou interventricular, com a reconstrução da valva atrioventricular comum ou o fechamento do orifício da valva mitral. Um adulto submetido a uma correção pode ter uma insuficiência residual significativa da valva mitral ou tricúspide. Mesmo após a cirurgia, a obstrução subaórtica adquirida pode ocorrer na longa via de saída do ventrículo esquerdo, que apresenta a clássica deformidade “pescoço de ganso” na angiografia cardíaca.

Coração Univentricular e Atresia Tricúspide

Os termos *ventrículo único, ventrículo comum* e *coração univentricular* têm sido empregados para descrever o ventrículo com "dupla via de entrada", no qual uma câmara ventricular recebe o fluxo tanto da valva tricúspide quanto da mitral. Em 75% a 90% dos casos, o ventrículo único é um ventrículo morfologicamente esquerdo. A obstrução de uma das grandes artérias é comum e, sem cirurgia, a expectativa de vida é curta. O paciente com maior probabilidade de sobreviver até a idade adulta corresponde àquele submetido a uma cirurgia paliativa ou, mais raramente, ao não operado que possui um ventrículo único do tipo morfologicamente esquerdo com uma estenose pulmonar, que protege o leito vascular pulmonar.

Na atresia tricúspide, não há nenhum orifício entre o átrio direito e o ventrículo direito, encontrando-se um ventrículo direito hiposdesenvolvido ou hipoplásico. O ventrículo morfologicamente esquerdo é normal e, portanto, torna-se o único ventrículo funcional. Em geral, o sangue flui para dentro do átrio direito e, depois, através de uma CIA obrigatória, para o átrio esquerdo, de onde prossegue para o ventrículo esquerdo. Características variáveis incluem uma CIV, a posição anormal das grandes artérias e o grau relativo de estenose pulmonar, todas usadas para classificar a atresia tricúspide. Sem cirurgia, 50% dos pacientes morrem nos primeiros seis meses de vida e 90% na primeira década.

Pacientes adultos raramente são não operados. Podem estar acianóticos após a cirurgia de Fontan; se cianóticos e já com cirurgia paliativa, o paciente pode beneficiar-se de uma cirurgia paliativa auxiliar ou pode ser indicado para uma cirurgia de Fontan. Com o *shunt* de Glenn ou com a cirurgia de Fontan, uma anastomose direta é criada entre as circulações venosas sistêmica e pulmonar. O sangue venoso flui passivamente das veias sistêmicas para a circulação pulmonar e retorna oxigenado para um átrio do lado esquerdo e para dentro de um ventrículo funcionalmente único, que, então, bombeia o sangue oxigenado para dentro da circulação sistêmica. A anastomose de Glenn desvia parte do retorno venoso sistêmico para os pulmões, onde o procedimento de Fontan torna o paciente acianótico pelo desvio da totalidade da circulação venosa sistêmica para o leito vascular pulmonar. Para melhores resultados, uma cirurgia de Fontan bem-sucedida requer uma baixa resistência vascular pulmonar, uma função preservada do ventrículo único e uma anastomose não obstruída entre as veias sistêmicas e as artérias pulmonares. No acompanhamento de cinco anos, 80% ou mais dos sobreviventes da cirurgia de Fontan estão nas classes funcionais do New York Heart Association I ou II, com gestações bem-sucedidas sendo relatadas em um pequeno número de pacientes. Quando pacientes de todas as faixas etárias são considerados em conjunto, as taxas de sobrevida em dez anos variam de 60% a 70%. As mortalidades tardias são devidas a reoperação, arritmia, falência ventricular e enteropatia perdedora de proteínas.

Malformações Vasculares

Anomalias do arco aórtico

Anéis Vasculares e Outras Anomalias do Arco

Um dos erros mais frequentes no desenvolvimento do arco aórtico é uma artéria subclávia direita anormal, originando-se distalmente à subclávia esquerda e fazendo um trajeto por trás do esôfago, no nível da terceira vértebra torácica. Apesar de o achado ser frequente, os sintomas são incomuns. Quando ocorrem sintomas, o termo *disfagia ilusória* é usado em referência à dificuldade na deglutição resultante da compressão esofagiana. O desenvolvimento atípico dos arcos braquiais e da aorta dorsal podem originar uma variedade de anomalias que levam à formação de anéis vasculares ao redor da traqueia e do esôfago. A evolução frequentemente é benigna, mas sintomas de comprometimento respiratório ou de disfagia justificam uma cirurgia. Quando a artéria pulmonar esquerda nasce da direita e passa para o lado esquerdo entre a traqueia e o esôfago, ocorre um *sling*[12] da artéria pulmonar. Os sintomas de compressão traqueal também justificam a correção.

Um arco aórtico direito ocorre quando o arco aórtico faz um trajeto para a direita em vez de para a esquerda. As ramificações com imagens em espelho são a variante anatômica mais comum. Na maioria dos casos, esta anomalia coexiste com outras lesões congênitas, notadamente a tetralogia de Fallot.

Conexões venosas anômalas

Anomalias do Retorno Venoso Sistêmico

Uma veia cava superior esquerda persistente pode ser diagnosticada por acaso em uma radiografia de tórax ou em um ecocardiograma. Sua relevância clínica depende do desenvolvimento do seio coronário. Com o seio coronário morfologicamente normal, a veia cava superior esquerda drena para dentro do átrio direito através do seio coronário. Se o seio coronário não se desenvolveu normalmente, a veia cava superior esquerda persistente drenará para o átrio esquerdo, resultando em cianose pelo *shunt* direito-esquerdo obrigatório. Este último ocorre comumente com uma CIA ou com uma anomalia cardíaca complexa.

O retorno venoso acima das veias renais pode ser anormal, com interrupção da veia cava inferior e continuação pela ázigos ou pela hemiázigos. Na primeira, o fluxo da veia cava inferior acima das veias renais continua para dentro da veia ázigos, que faz um trajeto normalmente para cima à direita da coluna vertebral, para esvaziar-se no local da junção entre a veia cava superior e o átrio direito. Em um arranjo anatômico menos comum, o fluxo caval esvazia-se dentro de uma veia hemiázigos, que se esvazia dentro de uma veia cava superior esquerda persistente. É raro o achado ocorrer isoladamente, mas pode ser observado em pacientes com malformações simples ou complexas associadas.

Anomalias do Retorno Venoso Pulmonar

No retorno venoso pulmonar anômalo parcial, uma ou mais, porém nem todas as quatro veias pulmonares, estão conectadas com o átrio esquerdo. O mais comum são as veias pulmonares direitas conectadas à veia cava superior, geralmente com uma CIA do tipo seio venoso. A conexão anômala das veias pulmonares direitas com a veia cava inferior resulta em uma sombra radiológica torácica que se assemelha a uma espada turca, daí a

denominação *síndrome de cimitarra*. Anomalias associadas incluem hipoplasia do pulmão direito, anomalias do sistema brônquico, hipoplasia da artéria pulmonar direita e dextrocardia. O retorno venoso parcial anômalo resulta em uma fisiologia de *shunt* esquerdo-direito similar ao de uma CIA.

No retorno venoso pulmonar anômalo total, todas as veias pulmonares conectam-se anormalmente ou ao átrio direito ou a uma das veias sistêmicas acima ou abaixo do diafragma. Há obstrução associada das veias pulmonares quando a drenagem ocorre abaixo do diafragma e variável quando a drenagem ocorre acima dele. Uma CIA é essencial para manter a vida. Um terço dos casos ocorre com grandes e complexas malformações cardíacas.

No *cor triatriatum*, as veias pulmonares drenam para dentro de uma câmara acessória, que geralmente está conectada ao átrio esquerdo através de uma abertura de tamanho variável. As consequências hemodinâmicas são determinadas pelo tamanho desta abertura e similares às da estenose mitral. Se ocorrerem sintomas de hipertensão venosa pulmonar, indica-se o tratamento cirúrgico.

Mal posicionamentos cardíacos

O coração normal encontra-se do lado esquerdo e, portanto, a designação *levocardia*. Os mal posicionamentos cardíacos são definidos em termos de posição intratorácica do coração com relação à posição das vísceras (*situs visceral*), que, em geral, são concordantes com a posição dos átrios. Isto é, quando o fígado está à direita e o estômago à esquerda, o átrio que recebe o sangue venoso sistêmico (átrio direito) está do lado direito e o átrio que recebe o sangue venoso pulmonar (átrio esquerdo) está do lado esquerdo. As síndromes de asplenia e de poliesplenia estão associadas a uma complexa variedade de malformações cardiovasculares.

Dextrocardia e Mesocardia

Na dextrocardia, o coração encontra-se do lado direito do tórax com ou sem *situs inversus*. Quando o coração está do lado direito com átrio invertido, o estômago está do lado direito e o fígado está do lado esquerdo, a combinação é dextrocardia com *situs inversus*. Neste arranjo, também chamado de *dextrocardia com imagem em espelho*, os ventrículos estão invertidos, mas as vísceras também e, portanto, os átrios. Em geral, o coração funciona normalmente e o diagnóstico com frequência é feito por acaso. As bulhas cardíacas são mais audíveis do lado direito do tórax e o fígado é palpável à esquerda. A radiografia de tórax mostra um ápice cardíaco do lado direito com um hemidiafragma esquerdo mais baixo e a bolha de ar do estômago do lado direito. O ECG mostra uma onda P e uma onda T invertidas na derivação DI, com uma deflexão QRS negativa e um padrão reverso entre aVR e aVL. Observa-se a progressão de uma imagem em espelho de V_1 para uma derivação V_6 do lado direito. Deve-se realizar um ecocardiograma para assegurar que a anatomia intracardíaca é normal.

Quando ocorre uma dextrocardia com *situs solitus*, os ventrículos estão invertidos, porém não as vísceras e, portanto, os átrios também não estão. Malformações cardíacas

graves associadas são comuns.

Na mesocardia, o coração está localizado no ponto central do tórax com anatomia atrial e visceral normais. O ápice é central ou deslocado para a direita na radiografia de tórax. Em geral, não há malformações cardíacas associadas.

Temas especializados

Profilaxia Contra Endocardite

A sobrevida prolongada dos pacientes com doença cardíaca complexa resultou em uma população sob maior risco de endocardite infecciosa (Capítulo 76). Os adultos com doença cardíaca congênita devem ser informados sobre os riscos de endocardite. Qualquer febre inexplicável requer hemoculturas a serem coletadas antes que os antibióticos sejam iniciados. Os ecocardiogramas transtorácicos e transesofágicos devem ser realizados para avaliar a presença de vegetações. Se a infecção do material protético for suspeita, a consulta inicial com um especialista que tem acesso a um cirurgião cardíaco congênito deve ser iniciada por causa do potencial para a deterioração rápida.

A profilaxia antibiótica antes de procedimentos odontológicos que envolvam a manipulação da gengiva, regiões periapicais dos dentes ou mucosa é indicada em pacientes com endocardite infecciosa anterior; lesões cianóticas não reparadas; *shunts* ou condutos paliativos; prótese de valvas ou materiais protéticos usados para o reparo da valva; doença cardíaca congênita reparada com material protético ou dispositivo percutâneo dentro de seis meses de intervenção; e doença cardíaca congênita reparada com lesões residuais ou adjacentes ao local de um *patch* ou dispositivo protético (Capítulo 76). Também é razoável considerar a profilaxia contra endocardite antes do parto vaginal, no momento da ruptura das membranas. A profilaxia não é indicada para procedimentos não dentários, na ausência de infecção ativa.

Exercício

O objetivo da avaliação para exercício consiste em analisar os resultados funcionais das intervenções terapêuticas e fornecer orientações a respeito das prescrições para o exercício. Pacientes com lesões hemodinâmicas residuais ou anomalias cardíacas congênitas não reparadas devem ser avaliados anualmente com exame clínico, um ECG e exame ultrassonográfico cardíaco, se indicado. Testes adicionais pertinentes são monitoração com Holter e teste ergométrico. Deve-se dar ênfase à detecção de hipertensão pulmonar, arritmias, disfunção miocárdica e sintomas, como tonturas causadas por exercício, síncope, dispneia ou dor torácica.

Uma série de orientações para o exercício foram propostas para os principais grupos de lesões cardíacas congênitas (Tabela 69-2). Pacientes com mais de seis meses após a cirurgia de uma única lesão com *shunt* sem hipertensão pulmonar, arritmias ou evidências de disfunção miocárdica podem praticar todos os esportes. Se a pressão arterial pulmonar de pico for menor do que 40 mm Hg na ausência de disfunção ventricular ou arritmias significativas, pacientes com *shunts* residuais podem realizar atividades de modo geral. Pacientes com resistência vascular elevada estão sob risco de

morte súbita durante o exercício intenso; apesar de a maioria se preservar em termos de atividade, a participação em esportes competitivos é contraindicada. Pacientes com estenoses aórtica e pulmonar devem ser aconselhados, conforme recomendado anteriormente, de acordo com a gravidade do gradiente. Para pacientes com coarctação da aorta não complicada, a prática esportiva é permitida se o gradiente pressórico entre o braço e a perna for de 20 mm Hg ou menos em repouso, e a pressão sistólica de pico durante o exercício for normal. Para pacientes após correção da tetralogia de Fallot, da TGA e da cirurgia de Fontan, as recomendações de exercício variam de acordo com a função ventricular residual e a presença ou ausência de arritmias.

Tabela 69-2

Recomendações de exercícios em adultos com doença cardíaca congênita

CONDIÇÃO	IRRESTRITO	INTENSIDADE BAIXA-MODERADA[*]	PROIBIDO
DSA[†]	Sem HP, sem arritmia, função ventricular normal	Pressão AP >40 mm Hg *com* TTE normal; sem arritmia	Síndrome de Eisenmenger
DSV[†]	Pequeno, sem HP, sem arritmia, função ventricular normal	DSV moderada	Síndrome de Eisenmenger
DAP[†]	Pequeno, sem HP, sem arritmia, função ventricular normal	Pressão AP >40 mm Hg *com* TTE normal; sem arritmia	Síndrome de Eisenmenger
Coarctação da aorta[‡]	Gradiente ≤20 mm Hg do braço para perna; PS normal em repouso e durante o exercício	Gradiente ≥20 mm Hg do braço para perna *com* PS normal e TTE normal	Gradiente ≥50 mm Hg do braço para perna *ou* aneurisma aórtico
EP	Gradiente <50 mm Hg; sem arritmia, função ventricular normal	Gradiente ≥50 mm Hg	Gradiente ≥70 mm Hg *ou* arritmia ventricular
EA	Gradiente ≤20 mm Hg; ECG normal; TTE normal; assintomático	Gradiente >20 mm Hg *com* ECG normal, TTE normal, assintomático	Gradiente ≥50 mm Hg *ou* arritmia ventricular
T4F após o reparo	Pressão de VD normal, sem *shunt*; sem arritmia	Pressão VD elevada *ou* RP moderada *ou* TSV	Pressão VD ≥65% sistêmica *ou* arritmia ventricular na TTE *ou* RP grave
Mustard ou Senning		Sem cardiomegalia, arritmia ou síncope; TTE normal	Cardiomegalia *ou* arritmia em repouso ou durante o exercício
TCGA não operado	Sem cardiomegalia; RT leve, sem arritmia; TTE normal	Disfunção VD moderada, RT moderada; sem arritmia	RT grave *ou* arritmia descontrolada
Anomalia de Ebstein	Anomalia de Ebstein leve; sem arritmia; operado com RT leve	RT moderada *sem* arritmia	Anomalia de Ebstein grave *ou* arritmia descontrolada
Cirurgia de Fontan		Saturação de O_2 normal *com* TTE quase normal e função ventricular	RM ou RT de moderada a grave *ou* arritmia descontrolada

EA = estenose aórtica; EP = estenose pulmonar; DSA = defeito do septo atrial; PS = pressão sanguínea; TCGA = transposição corrigida das grandes artérias; ECG = eletrocardiograma; TTE = teste de tolerância ao exercício; RM = regurgitação mitral; AP = artéria pulmonar; DAP = ducto arterial patente; HP = hipertensão pulmonar; RP = regurgitação pulmonar; EP = estenose pulmonar; VD = ventrículo direito; TSV = taquiarritmia supraventricular; T4F = tetralogia de Fallot; RT = regurgitação tricúspide; DSV = defeito do septo ventricular; PS = pressão sistólica.

[*]Com base no pico dos componentes dinâmicos e estáticos de exercício durante a competição para esportes individuais (veja os créditos).

[†]Não operado ou 6 meses após a cirurgia.

[‡]Não operado ou 1 ano após a cirurgia.

Com base nas diretrizes de Graham TP, Bricker TJ, James FW, et al. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 1: Congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:867. Reimpresso com permissão de American College of Cardiology.

No Brasil

Nos últimos 15 anos, a mortalidade geral por cardiopatias congênitas no Brasil diminuiu de 25 para 21/1.000.000 habitantes. Entre adultos manteve-se estável, em cerca de 4/1.000.000 habitantes com mais de 20 anos. Nos últimos quatro anos houve cerca de 16.000 internações/ano pelo tipo de malformação, com um investimento anual de cerca de 145 milhões de reais.[4]

Há poucos serviços no Brasil especializados exclusivamente no tratamento de cardiopatias congênitas na idade adulta, assim como há também poucos estudos sobre o tema.[5] Nas séries de casos descritas, encontram-se pacientes em acompanhamento de até 65 anos,[6] sendo mais frequentes mulheres em pós-operatório de comunicação interatrial, Tetralogia de Fallot, coarctação de aorta e comunicação interventricular.[7] A mortalidade em gestantes com cardiopatias congênitas descrita é alta quando estas são portadoras de cianose, síndrome de Eisenmenger ou lesões obstrutivas do coração esquerdo.[8]

Grau A

1. Gatzoulis, M. A., Beghetti, M., Galiè, N., et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008; 127:27–32.
2. Attie, F., Rosas, M., Granados, N., et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:2035–2042.
3. Dowson, A., Mullen, M. J., Peatfield, R., et al. Migraine intervention with STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008; 117:1397–1404.
4. Ministério da Saúde. DATASUS: informações em saúde [internet]. 2011 [atualizado em out/2011; citado em jan/2013] Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php.
5. Pedra, C. A., Haddad, J., Pedra, S. F., Peirone, A., Pilla, C. B., Marin-Neto, J. A. Paediatric and congenital heart disease in South America: an overview. *Heart*. 2009 Sep; 95(17):1385–1392.
6. Huber, J., Peres, V. C., Santos, T. J., Beltrão Lda, F., Baumont, A. C., Cañedo, A. D., Schaan, B. D., Pellanda, L. C. Congenital heart diseases in a reference service: clinical evolution and associated illnesses. *Arq Bras Cardiol*. 94(3), 2010 Mar. [313-8–333-8].
7. Amaral, F., Manso, P. H., Granzotti, J. A., Vicente, W. V., Schmidt, A. Congenital heart disease in adults: outpatient clinic profile at the Hospital das Clínicas of Ribeirão Preto. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Jun; 94(6):707–713.
8. Oliveira, T. A., Avila, W. S., Grinberg, M. Obstetric and perinatal aspects in patients with congenital heart diseases. *Sao Paulo Med J*. 1996 Sep-Oct; 114(5):1248–1254.

Leituras sugeridas

Penny, D. J., Vick, G. W., 3rd. Ventricular septal defect. *Lancet*. 2011; 377:1103–1112. *Revisão.*

Silversides, C. K., Marelli, A., Beauchesne, L., et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the Management of Adults with Congenital Heart Disease: executive summary. *Can J Cardiol*. 2010; 26:143–150. *Diretrizes práticas.*

Thaler, D. E., Kent, D. M. Rethinking trial strategies for stroke and patent foramen ovale. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23:73–78. *Revisão de potenciais riscos e benefícios.*

Warnes, C. A., Williams, R. G., Bashore, T. M., et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*. 2008; 118:e714–833. *Diretrizes de consenso.*

---

[1]Nota da Revisão da Científica: Refere-se a um desvio do fluxo da circulação sistêmica para a pulmonar ou vice-versa. É correntemente utilizado no Brasil o termo em inglês.

[2]Nota da Revisão da Científica: Ou mais comumente denominado comunicação interventricular (CIV).

[3]Nota da Revisão da Científica: Cleft, em inglês

[4]Nota da Revisão da Científica: Também denominado *ductus arteriosus.*

[5]Nota da Revisão da Científica: 2ª bulha em foco pulmonar.

[6]Nota da Revisão da Científica: 2ª bulha em foco aórtico.

[7]1ª bulha.

[8]Nota da Revisão da Científica: Ou, mais comumente, Persistência do Canal Arterial (PCA)

[9]Nota da Revisão da Científica: Remendo, geralmente de pericárdio bovino tratado.

[10]Nota da Revisão da Científica: Tubo geralmente valvado, que faz as vezes da via de saída do ventrículo.

[11]O termo *cleft* (em inglês) é usualmente utilizado no Brasil.

[12]Nota da Revisão da Científica: Termo utilizado também no Brasil, equivalente a uma forquilha que comprime a artéria.

Aterosclerose, trombose e biologia vascular

Göran K. Hansson and Anders Hamsten

A aterosclerose é responsável pela maior parte dos casos de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica. Ela é também uma das principais causas da insuficiência cardíaca crônica e demência vascular. A aterosclerose, que é uma resposta inflamatória crônica para o acúmulo de lipídios na parede arterial, no início é tipicamente caracterizada por placas íntimas clinicamente silenciosas nas artérias durante anos e até mesmo décadas. A fissura ou erosão das placas ateroscleróticas desencadeia a formação de um trombo que se acumula de segundos a minutos para produzir isquemia aguda do órgão acometido. Esta isquemia, por sua vez, resulta em manifestações clínicas dramáticas. Estima-se que aproximadamente 90% dos casos de infarto do miocárdio (Capítulo 73), 60% de AVE (Capítulo 414), a maioria dos casos de insuficiência cardíaca (Capítulo 58) e até um terço de todos os casos de demência (Capítulo 409) ocorrem devido à aterosclerose.

Fatores de risco para aterosclerose

Os principais fatores de risco que promovem o desenvolvimento de aterosclerose são: níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), níveis baixos da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (Capítulo 213), tabagismo, diabetes tipo 2 (Capítulo 237), hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 67) e um histórico familiar de doença coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico ou doença arterial periférica. Outras condições que podem aumentar o risco de doença aterosclerótica incluem a obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, níveis plasmáticos elevados de lipoproteína (a) [Lp (a)], hiperfibrinogenemia, proteína C-reativa (PCR) e inatividade física. Outros fatores de risco emergentes, incluindo o ácido úrico, estresse psicossocial, abrangendo os estressores externos (p. ex., estresse no trabalho, eventos da vida e problemas financeiros) e as reações ao estresse (p. ex., depressão [Capítulo 404], ansiedade, distúrbios psicossociais e distúrbios do sono [Capítulo 100]), também parecem contribuir. A elevação da homocisteína total do plasma também está associada a um maior risco cardiovascular, mas é possível que a presença de insuficiência renal crônica seja responsável por pelo menos parte da doenças vasculares encontradas na hiper-homocisteinemia.

Um fenótipo de lipoproteína aterogênica tem sido definido como a presença de uma predominância de pequenas partículas densas de LDL, a hipertrigliceridemia e baixa

concentração de colesterol HDL plasmático. Este fenótipo das lipoproteínas, que está fortemente ligado à obesidade, resistência à insulina, hipertensão e anormalidades no metabolismo das lipoproteínas pós-prandiais, é semelhante à então denominada síndrome metabólica, em que ambos estão associados a um grupo de risco aterogênico e fatores de risco trombóticos – níveis aumentados de fibrinogênio plasmático, inibidor-1 ativador de plasminogênio (PAI-1) e fator VII de coagulação, bem como hiperatividade das plaquetas.

Formação das lesões ateroscleróticas

O processo da aterosclerose inicia quando as lipoproteínas contendo apolipoproteína B (apoB100), predominantemente LDL, acumulam-se na íntima vascular, a camada mais interna da artéria (Fig. 70-1). Pequenas partículas de LDL densas são particularmente propensas a acumular-se na íntima, onde se associam com proteoglicanos da matriz extracelular. A lipoproteína lipase produzida localmente na artéria pode levar o LDL à matriz extracelular, e a fosfolipase e ações da esfingomielinase podem contribuir para o aprisionamento de LDL. Uma vez presas na parede da artéria, as partículas de LDL podem ser atacadas por enzimas como mieloperoxidase e NADPH oxidases; elas podem também ser modificadas por oxidação não enzimática. Durante a modificação oxidativa de LDL, determinadas espécies de fosfolipídios oxidadas, biologicamente ativas, são libertadas e ativam as células endoteliais e os macrófagos. Essa ativação leva à produção de quimiocinas e expressão de moléculas de adesão de leucócitos que, juntas, instigam recrutamento de monócitos e células T para a íntima. Os fatores de crescimento locais induzem os monócitos recrutados a desenvolverem-se em macrófagos.

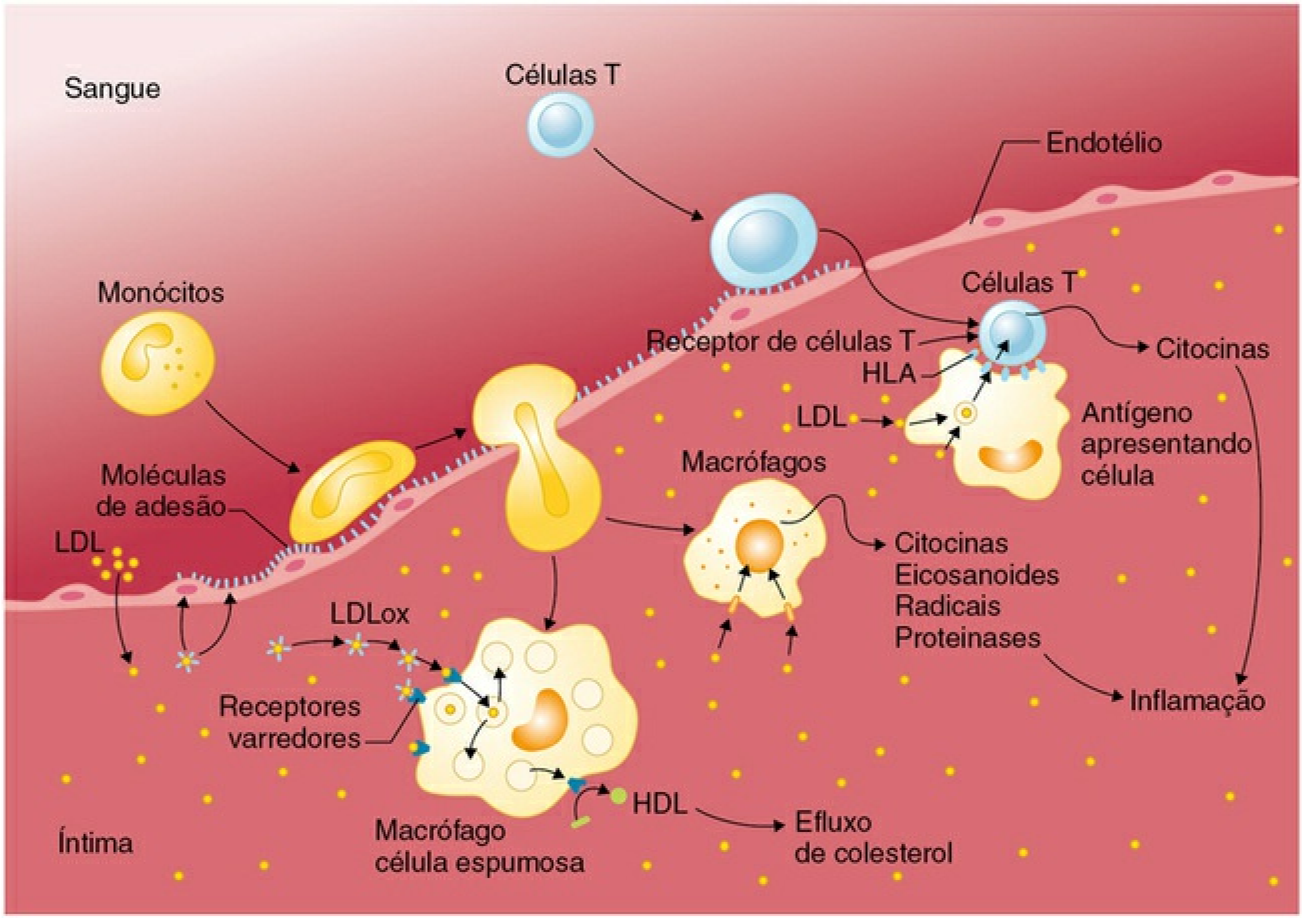

FIGURA 70-1 Formação de placas ateroscleróticas.
As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) transitam da corrente sanguínea para a íntima arterial e acumulam-se sob a camada de células endoteliais. As partículas de LDL sofrem modificação oxidativa na íntima (indicada por picos nas partículas de LDL) conduzindo, assim, a sua ligação ao receptor varredor e entrada nos macrófagos, que acumulam colesterol e se desenvolvem em células espumosas. O efluxo de colesterol para lipoproteína de alta densidade (HDL) neutraliza a tendência para a formação de células espumosas. As moléculas liberadas do LDL oxidado ativam as células endoteliais para expressar as moléculas de adesão de leucócitos, que promovem a ligação de monócitos e células T na superfície da artéria. As quimiocinas estimulam monócitos e células T para migrar para a íntima, onde os monócitos diferenciam-se em macrófagos. Embora muitos macrófagos desenvolvam-se em células espumosas, alguns são ativados, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, eicosanoides, radicais e proteases. As células T, que entram através de mecanismos similares aos monócitos, podem reconhecer os antígenos locais, como os componentes de LDL, que são apresentados a elas por células apresentadoras de antígeno (células dendríticas e macrófagos) que expressam as moléculas HLA. As células T cujos receptores podem reconhecer os antígenos locais são ativadas, levando à liberação de uma série de citocinas que podem ativar os macrófagos e aumentar a inflamação vascular. (Modificado de Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.)

Na íntima, os macrófagos captam o LDL oxidado por meio de seus receptores varredores, começam a acumular colesterol e são gradualmente transformados em células espumosas carregadas de colesterol. Alguns macrófagos na íntima produzem mediadores pró-inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), eicosanoides pró-inflamatórios, espécies de radicais de oxigênio e nitrogênio, e fatores pró-trombóticos.

As células T que são estimuladas a entrar na íntima podem reconhecer os antígenos apresentados por macrófagos. Estes antígenos incluem os componentes de LDL, outras proteínas endógenas e antígenos possivelmente microbianos. As células T intimais

ativadas produzem citocinas T_H1, tais como o interferon-γ, TNF e linfotoxina, sendo todos fortemente pró-aterogênicos. Com a entrada e ativação das células T e dos macrófagos, o acúmulo de lipídios na íntima conduz ao processo da doença inflamatória crônica da aterosclerose.

Embora se acredite que a imunidade adaptativa exerça um efeito pró-aterogênico, as respostas imunes antiaterogênicas contra LDL envolvem a ativação das células T reguladoras, a secreção das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e transformam o fator-β de crescimento e a produção de anticorpos anti-LDL. Além das células T e dos macrófagos, a formação de ateroma também é estimulada por células dendríticas que captam e apresentam os antígenos, e pelos mastócitos que secretam enzimas e mediadores bioativos.

As partículas de lipoproteínas remanescentes ricas em triglicerídeos, que têm efeitos adversos sobre a função endotelial, penetram no espaço subendotelial da íntima normal e das placas ateroscleróticas, onde são retidas. A partícula de lipoproteína Lp(a) exerce as ações tanto pró-aterogênicas quanto pró-trombóticas.

Inversamente, as partículas de HDL antiaterogênicas contrariam a formação de lesões ateroscleróticas. Estas partículas medeiam o efluxo de colesterol das células, agindo como receptores de colesterol entregues a partir de proteínas de transporte específicas denominadas proteínas ABC (tem cassete de ligação ao ATP) A1 e G1. Além disso, as partículas de HDL transportam as proteínas anti-inflamatórias e antioxidantes.

Crescimento, morte e progressão da doença

As lesões ateroscleróticas crescem pela acumulação de colesterol, infiltração das células inflamatórias, ativação, proliferação e morte dessas células e desenvolvimento gradual de um núcleo que contém detritos celulares e lipídios. Como uma resposta tecidual para este processo, as células musculares lisas formam uma estrutura de capa subendotelial dominada por fibras de colágeno, que são produzidos por estas células. A capa de colágeno estabiliza mecanicamente a placa e cria uma barreira entre os componentes hemostáticos do sangue e do material trombogênico da placa. Enquanto a placa não está muito avançada, a dilatação compensatória (da parede arterial (remodelamento) impede que ela fique significativamente saliente no lúmen arterial. No entanto, após o crescimento da placa a um tamanho suficiente, a artéria a remodela para dentro, muitas vezes acompanhada por vasoconstrição exagerada ou paradoxal.

Ativação da placa, trombose e infarto

O processo aterosclerótico normalmente fica em silêncio por meses, anos e até mesmo décadas, podendo nunca resultar em manifestações clínicas. No entanto, se e quando a superfície da placa for danificada, a oclusão trombótica da artéria pode ocorrer. A continuidade da superfície pode ser danificada por fissuras (a chamada ruptura de placa, observada em 60 a 80% dos casos de síndrome coronariana aguda) ou erosão da superfície (presente em 20 a 40% dos casos com trombose coronariana, especialmente

mulheres e jovens vítimas morte de súbita coronariana). As fissuras e erosões estimulam a aterotrombose expondo o material trombogênico dentro da placa, como os fosfolípidios, o fator tecidual e as moléculas da matriz, para as plaquetas e fatores de coagulação (Fig. 70-2). Os agregados plaquetários formados nas superfícies expostas são estabilizados por uma rede de fibrina. O fator tecidual, expresso nas células musculares lisas vasculares e nos macrófagos da placa aterosclerótica, é o iniciador celular primário da cascata de coagulação do sangue que leva à formação de fibrina. Os aterotrombos expandem-se rapidamente e podem preencher o lúmen em poucos minutos, levando à isquemia e infarto.

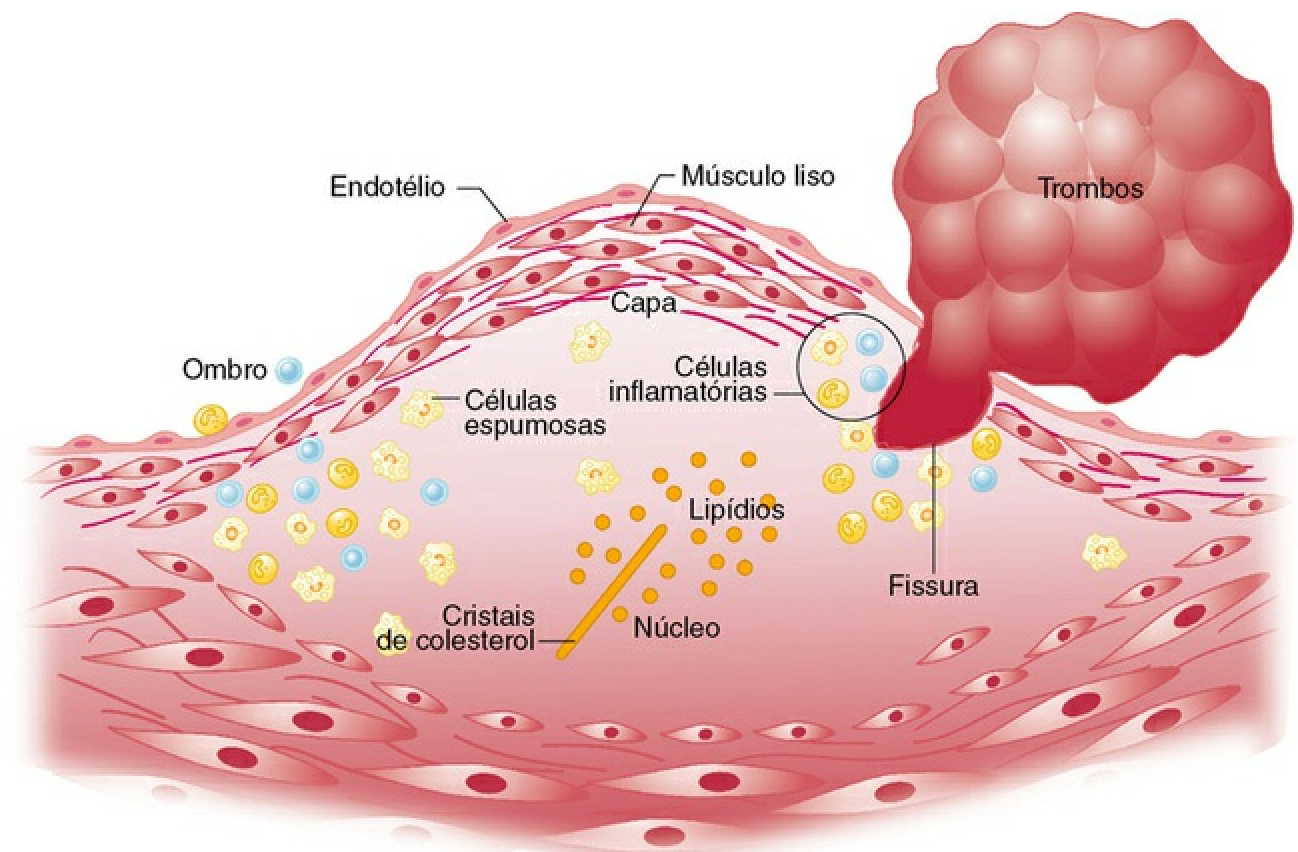

FIGURA 70-2 Ruptura da placa e aterotrombose.
A placa aterosclerótica avançada tem um núcleo central com lipídios, especialmente o colesterol, células vivas e mortas, material necrótico das células espumosas mortas e sais de cálcio. A placa é coberta por uma capa fibrosa que consiste em células musculares lisas e colágeno (produzido pelas células do músculo) e coberta por uma camada intacta de células endoteliais. As células inflamatórias (macrófagos, células T, mastócitos, células dendríticas e as células B ocasionais) são intercaladas com estes componentes e são particularmente abundantes nas regiões dos ombros das placas, onde as fissuras (também chamadas rupturas) podem expor o material do núcleo trombogênico (p. ex., lipídios, colágeno, fator tecidual) para os componentes sanguíneos. Este evento desencadeia a agregação plaquetária e a coagulação humoral, conduzindo assim à formação de trombos no local da fissura. Os trombos podem expandir-se localmente para obstruir o fluxo sanguíneo ou podem separar-se para causar embolização. (Modificado de Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.)

A causa da ruptura da placa ainda não está clara. Os estudos clínicos têm associado eventos aterotrombóticos isquêmicos, como o infarto do miocárdio (Capítulo 73) e o acidente vascular cerebral (Capítulo 414), com infecções e eventos estressantes. A análise histopatológica mostra aumento da inflamação com infiltração de macrófagos, células T

ativadas, células dendríticas e mastócitos, bem como espessura reduzida da capa fibrosa e neovascularização aumentada nos locais de ruptura de placa e trombose. As placas com ruptura também tendem a ter um grande núcleo lipídico necrótico. Por outro lado, as placas com erosões não têm um núcleo lipídico grande e mostram menos inflamação em comparação com as placas com ruptura.

Diversos membros da metaloproteinase de matriz e famílias de proteinases de cisteína são encontrados em locais de ruptura de placa e têm sido implicados neste fenômeno, mas seus efeitos sobre a composição e tamanho das lesões são complexos. A apoptose de células inflamatórias e células musculares lisas, que estão contidas na placa e podem contribuir para a sua ruptura, pode ser iniciada por ativação do grupo receptor de morte da superfamília de receptores de TNF. Os macrófagos apoptóticos liberam o fator tecidual, e um número reduzido de células musculares lisas leva a depleção de matriz e desestabilização da placa. Além disso, as células T ativadas inibem a síntese de matriz por produção de interferon-γ, uma citocina que inibe a formação de fibra de colágeno, bem como a proliferação das células musculares lisas.

Embora uma série de fatores contribua para a aterotrombose, a sequência precisa de eventos ainda não é conhecida. Do mesmo modo, o papel preciso da ativação das vias de coagulação e plaquetas combinadas com a inibição da fibrinólise precisa ser definido. A ruptura da placa ocorre frequentemente sem manifestações clínicas, refletindo possivelmente na variação da resposta trombótica dependendo da trombogenicidade de constituintes de placa expostas, hemorreologia local, ativação de plaquetas induzida pelo estresse de cisalhamento, atividade de coagulação sistêmica, função fibrinolítica e sensibilidade do órgão atingido para isquemia.

Princípios da terapia antiaterosclerótica

O tratamento atual da aterosclerose visa controlar fatores de risco, mantendo a perfusão nas artérias afetadas. No entanto, o progresso na compreensão da patogênese da aterosclerose deve resultar em abordagens mais diretas. Até o momento, as intervenções firmemente estabelecidas incluem a cessação do tabagismo, redução do LDL-colesterol pela dieta ou farmacológica (Capítulo 213) e controle da pressão arterial (Capítulo 67). Os dados disponíveis também apoiam com veemência a intervenção voltada para a hiperglicemia (Capítulo 237), os baixos níveis de colesterol HDL (Capítulo 213), a hipertrigliceridemia (Capítulo 213), a obesidade (Capítulo 227) e sedentarismo (Capítulo 15). As estatinas claramente reduzem as lesões ateroscleróticas e inibem a sua progressão.[1,2] As estatinas também podem prevenir a disfunção endotelial induzida pela nitroglicerina e a tolerância ao nitrato.[3] A aspirina e outros inibidores de agregação plaquetária, os β-bloqueadores e os inibidores da enzima conversora de angiotensina[4] ou os bloqueadores do receptor da angiotensina II também são parte da rotina de prevenção secundária da doença arterial coronariana (Capítulo 71). Os inibidores da agregação plaquetária são amplamente utilizados para a prevenção secundária da doença aterosclerótica cardiovascular. A aspirina inibe a formação de prostaglandinas pró-agregatórias, enquanto outros inibidores de agregação de plaquetas modulam a

expressão de moléculas de adesão de plaquetas. A nitroglicerina e os compostos semelhantes que imitam a ação do óxido nítrico endógeno continuam a ser os vasodilatadores mais importantes utilizados na prevenção secundária (Capítulo 71). Em um ensaio preliminar, o ácido eicosapentaenoico reduziu os eventos coronarianos em quatro a seis anos de tratamento.[5]

Perspectivas futuras

Novas oportunidades terapêuticas que estão sendo consideradas no momento incluem novos alvos para o tratamento hipolipemiante, a utilização de novos compostos imunossupressores e anti-inflamatórios e a vacinação com antígenos relacionados com a doença. Os agentes de investigação que visam às lipoproteínas aterogênicas incluem inibidores de sintase esqualeno, proteína de transferência triglicerídica microssômica, pró-proteína convertase subtilisina tipo Kexin 9 (PCSK9) e oligonucleotídeos antissenso para apoB. Os compostos para aumento do HDL incluem agonistas do receptor X hepático (LXR), inibidores da lipase endotelial e peptídeos miméticos apoA-I. As estatinas (Capítulo 213) têm ações benéficas que são independentes da redução do colesterol LDL, incluindo a atenuação da inflamação e a inibição da apresentação de antígeno. Além de seus efeitos benéficos sobre os níveis de lipídios e glicose no sangue, os agonistas do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPAR) (Capítulo 237) apresentam efeitos antiateroscleróticos diretos em estudos experimentais.

Os membros da superfamília de TNF de proteínas pró-inflamatórias, eicosanoides e ativação de células T específica dos antígenos promotores de proteínas de superfície celular são alvos especialmente promissores da terapia anti-inflamatória, ao passo que a estimulação das vias de sinalização anti-inflamatórias representa uma potencial terapia antiaterosclerótica diferente. A inibição da fosfolipase secretada e associada à lipoproteína A_2 já está sendo examinada em ensaios clínicos. Do mesmo modo, a vacinação contra epítopos imunogênicos nas porções de proteína e lipídio de LDL pode induzir imunidade reguladora anti-inflamatória e reduzir a captação de LDL em células da lesão aterosclerótica.

Grau A

1. Corti, R., Fuster, V., Fayad, Z. A. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:106–112.
2. Crouse, J. R., 3rd., Raichlen, J. S., Riley, W. A., et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA*. 2007; 297:1344–1353.
3. Liuni, A., Luca, M. C., Di Stolfo, G., et al. Coadministration of atorvastatin prevents nitroglycerin- induced endothelial dysfunction and nitrate tolerance in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:93–98.
4. Dagenais, G. R., Pogue, J., Fox, K., et al. Angiotensin-converting-enzyme

inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006; 368:581–588.

5. Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369:1090–1098.

Leituras sugeridas

Alsheikh-Ali, A. A., Kitsios, G. D., Balk, E. M., et al. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann Intern Med*. 2010; 153:387–395. *Análise.*

Bäck, M., Ketelhuth, D. F., Agewall, S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52:410–428. *Enzimas proteolíticas podem desempenhar um papel chave na ruptura da placa e infarto do miocárdio.*

Khera, A. V., Cuchel, M., de la Llera-Moya, M., et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364:127–135. *A capacidade de efluxo de colesterol está negativamente associada à íntima-média espessura da carótida e a probabilidade de doença arterial coronária angiográfica.*

71

Angina *pectoris* e doença cardíaca isquêmica estável

William E. Boden

Definição

A doença cardíaca isquêmica é mais comumente causada por obstrução ou estenose de uma ou mais das artérias coronárias por placas ateromatosas (Capítulo 70). A obstrução pode resultar em isquemia e infarto do miocárdio (Caps. 72 e 73) com sintomas associados de angina, isquemia, remodelação miocárdica, insuficiência cardíaca (Capítulo 58), complicações arrítmicas (Caps. 63, 64 e 65) e, por fim, morte.

A angina *pectoris* geralmente é uma consequência de um desbalanço oferta/consumo entre uma atividade que aumenta a carga de trabalho ou "consumo", o que resulta em um aumento na frequência cardíaca, pressão arterial ou ambos e na incapacidade de as artérias coronárias epicárdicas estreitadas (Capítulo 57) aumentarem o fluxo anterógrado ou "oferta" em resposta a este aumento no consumo. Tal desequilíbrio classicamente resulta em desconforto torácico (Capítulo 50) de intensidade e duração variáveis. A angina *pectoris* é geralmente definida como um desconforto no tórax ou áreas adjacentes causado por isquemia miocárdica. Muitas vezes, a angina é descrita incorretamente como "dor torácica". O termo *angina*, no entanto, é derivado de um neologismo de duas palavras em latim, "*angor animi*", que são literalmente traduzidas para "medo da vida sendo extinguida ('do peito')", de acordo com a descrição original de Heberden, em 1768. Se Heberden tivesse tentado transmitir o termo para dor torácica, mais provavelmente ele teria usado o termo em latim "*dolor pectoris*".

Classificação da Angina *Pectoris*

A escala de gradação da angina da Canadian Cardiovascular Society (CCS) é uma escala ordinal de quatro pontos amplamente usada que classifica a angina *pectoris* de branda (classe I: angina ocorrendo apenas durante a atividade física excessiva ou prolongada) à grave (classe IV: incapacidade de realizar qualquer atividade sem angina, ou angina em repouso) e inclui o espectro completo da angina de crônica estável a instável (Tabela 50-5, Cap. 50). Operacionalmente, a escala da angina da CCS permite que os médicos categorizem pacientes como brandos ou estáveis (geralmente classes I e II da CCS) *versus* graves ou instáveis (normalmente classes III e IV da CCS). Outros sistemas de gradação incluem uma escala de atividade específica, que é baseada no custo metabólico de

atividades específicas e uma pontuação anginosa, que integra as características clínicas e o tempo da angina com alterações eletrocardiográficas (ECG) e oferece informações prognósticas independentes, além das fornecidas pela idade, sexo, função ventricular e anatomia coronariana.

Epidemiologia

Atualmente, estima-se que 17.600.000 adultos nos Estados Unidos tenham doença cardíaca, 10.200.000 dos quais têm angina *pectoris* e 8.500.000 dos quais tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM). Aproximadamente 785.000 americanos vivenciarão um novo evento de doença cardíaca isquêmica anualmente e cerca de 470.000 terão um evento recorrente. Em 2006, a cardiopatia isquêmica foi responsável por 52% de todas as mortes por doença cardiovascular e foi a única causa mais frequente de morte em homens e mulheres norte-americanos, resultando em mais de uma em cada seis mortes. O ônus econômico da cardiopatia isquêmica nos Estados Unidos em 2010 foi estimado em $ 177,1 bilhões. Apesar do declínio mantido em taxas de fatalidade específicas da idade da doença arterial coronária ao longo das últimas décadas, a cardiopatia isquêmica é, atualmente, a principal causa de morte em todo o mundo e espera-se que essa taxa de aumento continue a se acelerar durante a próxima década como consequência do aumento epidêmico da obesidade (Capítulo 227), diabetes tipo 2 (Capítulo 237) e síndrome metabólica, que podem dar origem a um maior risco de desenvolver doença arterial coronária precoce em gerações mais novas. A Organização Mundial da Saúde fez uma projeção de que, ao longo da próxima década, o número global de mortes por doença arterial coronariana aumentará 46%, de 7,6 milhões em 2005 para 11,1 milhões em 2020. Estima-se que 8 milhões de pacientes procuram departamentos de emergência todos os anos por dor torácica e que aproximadamente 1,5 milhão são hospitalizados com síndrome coronariana aguda (SCA; Capítulo 72). Embora mulheres possam ter angina típica menos frequentemente do que os homens, mais mulheres do que homens morrem anualmente de cardiopatia isquêmica ou suas complicações nos Estados Unidos e a doença cardíaca isquêmica é a causa de morte mais comum em mulheres.

Fisiopatologia

A angina é a expressão clínica mais frequente da isquemia miocárdica. A isquemia, que rapidamente se desenvolve quando surge um desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio do miocárdio, pode se manifestar clinicamente de muitas maneiras diferentes além de angina, desde ser assintomática (isquemia silenciosa) até angina instável, IAM ou morte súbita. Ela pode permanecer estável por muitos anos em pacientes selecionados ou pode ser rapidamente progressiva com uma mudança abrupta na frequência e intensidade ao longo de dias a semanas. A aterosclerose, a causa mais comum de isquemia miocárdica, pode evoluir durante anos sem manifestações de isquemia.

Em contraste com a complexidade patogenética inerente mediada por diferentes mecanismos associados à ruptura abrupta da placa, fissuras ou erosão em pacientes com SCA (Caps. 70 e 72), a patogênese da angina crônica estável é, por comparação,

aparentemente menos complicada e heterogênea porque fundamentalmente envolve o desbalanço oferta/consumo de oxigênio do miocárdio. Na maioria dos pacientes com cardiopatia isquêmica estável, o processo da aterosclerose envolve uma histopatologia essencialmente diferente (pequenos núcleos lipídicos com uma capa fibrosa espessa ou muito espessa e uma baixa tendência à ruptura) em comparação à SCA ou angina instável, em que o principal quadro histopatológico é de um grande núcleo lipídico com uma capa subjacente fina e inflamada, que abriga as placas vulneráveis ou de alto risco com alta propensão à ruptura (Capítulo 70).

Dois mecanismos patogênicos principais podem resultar em isquemia miocárdica e angina no cenário crônico: a chamada angina de consumo, que é causada por um aumento no consumo miocárdico de oxigênio e da carga de trabalho e a angina de oferta, que é causada pela diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos do miocárdio. A angina de consumo é uma consequência do aumento do consumo miocárdico de oxigênio (O_2) que ocorre com o aumento da atividade física, emoção ou estresse. Em um paciente com suprimento crônico e restrito de O_2 devido ao estreitamento aterosclerótico de uma artéria coronária, esse aumento do consumo pode precipitar a angina. Outros fatores precipitantes extracardíacos da angina incluem as demandas metabólicas excessivas impostas por febre, tireotoxicose (Capítulo 233), anemia grave (Capítulo 161) por perda sanguínea, taquicardia por qualquer causa (Caps. 62, 63 e 64) e hipoglicemia (Capítulo 238).

Por outro lado, a angina de oferta pode ocorrer em pacientes com angina instável (Capítulo 72) e angina crônica estável por reduções transitórias no suprimento miocárdico de O_2 como consequência de vasoconstrição coronária com estenose coronariana dinâmica resultante. Na presença de estreitamento luminal coronariano devido à aterosclerose, trombos de plaquetas superpostas e leucócitos podem produzir substâncias vasoconstritoras, tais como a serotonina e o tromboxano A_2, enquanto o dano endotelial em artérias coronárias doentes pode diminuir a produção de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico e a adenosina. O resultado é uma resposta vasoconstritora anormal ao exercício e outros estímulos, tais como administração exógena de adenosina ou resposta vasoconstritora paradoxal à típica hiperemia reativa mediada por fluxo associada à compressão da artéria braquial. Em algumas situações clínicas, os pacientes que têm artérias coronárias normais ou estenoses não limitadoras de fluxo podem apresentar obstrução dinâmica isoladamente, que pode causar isquemia miocárdica e resultar em angina em repouso (a angina [variante] de Prinzmetal). Por outro lado, em pacientes com obstrução fixa grave ao fluxo sanguíneo coronariano, apenas um pequeno aumento na obstrução dinâmica pode reduzir o fluxo sanguíneo abaixo de um nível crítico e causar isquemia miocárdica.

A base fisiopatológica para a angina e isquemia em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável tem implicações importantes para a seleção de agentes anti-isquêmicos. Quanto maior a contribuição de demandas miocárdicas de O_2 aumentadas para o desbalanço oferta/consumo de oxigênio, maior a probabilidade de que agentes, tais como β-bloqueadores ou antagonistas do cálcio que reduzem a frequência cardíaca

propiciarão benefício clínico, enquanto os nitratos e os antagonistas do cálcio com propriedades vasodilatadoras mais potentes (principalmente as di-hidropiridinas) serão mais benéficos para aliviar a angina e a isquemia mediadas por vasoconstrição coronariana.

Embora a causa mais comum de cardiopatia isquêmica seja o estreitamento aterosclerótico das artérias coronárias epicárdicas resultando em obstrução limitante de fluxo ao fluxo sanguíneo, a doença arterial coronariana obstrutiva também pode ter causas não ateroscleróticas, tais como anormalidades congênitas das artérias coronárias (Capítulo 69), vasoespasmo, ponte miocárdica, arterite coronária em associação com vasculites sistêmicas (Capítulo 278) e doença coronariana induzida por radiação (Capítulo 19). Isquemia miocárdica e angina *pectoris* também podem ocorrer na ausência de doença arterial coronariana obstrutiva, como no caso de doença da valva aórtica (Capítulo 75), miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 60) e cardiomiopatia dilatada idiopática. Além disso, a cardiopatia isquêmica pode coexistir com essas formas de doença cardíaca.

Manifestações clínicas

Histórico

É importante reconhecer que há muitas causas de dor torácica (Tabela 50-2, Capítulo 50), que a dor torácica semelhante à angina pode não representar doença cardíaca isquêmica (Tabela 71-1), que a cardiopatia isquêmica provoca outros sintomas além de dor anginosa (Tabela 71-2) e que anormalidades não ateroscleróticas da artéria coronariana podem causar dor torácica isquêmica (Tabela 71-3).

Tabela 71-1

Probabilidade (%) de doença de artéria coronária por idade, sexo e sintomas

SEXO	IDADE (Anos)	ANGINA DEFINIDA	ANGINA ATÍPICA	DOR TORÁCICA NÃO CARDÍACA
Homens	30-39	83	46	3
	40-49	88	57	12
	50-59	94	71	18
	60-69	95	78	31
	≥70	97	94	63
Mulheres	30-39	—	20	4
	40-49	56	31	4
	50-59	68	30	6
	60-69	81	48	10
	≥70	96	56	—

De Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64:360-367.

Tabela 71-2

Sintomas de não dor torácica da doença cardíaca isquêmica crônica

DISPNEIA

Dispneia aos esforços

Dispneia em repouso

Dispneia noturna paroxística

Alteração temporal da dispneia por esforço crescente com declínio da tolerância ao esforço

LOCALIZAÇÕES DE DESCONFORTO QUE NÃO O TÓRAX (POR ESFORÇO OU EM REPOUSO)

Desconforto ou dor mandibular ou no pescoço

Aperto na garganta

Desconforto nos ombros

Desconforto na parte superior dos braços ou nos antebraços (mais frequentemente do lado esquerdo)

Desconforto interescapular ou infraescapular

MÉDIO-EPIGÁSTRICOS OU ABDOMINAIS

Queimação médio-epigástrica, muitas vezes pós-prandial

Dor abdominal aguda (atípica, porém, mais comum em mulheres)

Desconforto no quadrante superior direito (pode mimetizar doença da vesícula biliar ou pancreatite)

Náusea e/ou vômito (geralmente associados a tônus vagal aumentado secundário à isquemia miocárdica inferior ou infarto)
DIAFORESE
FADIGA E FRAQUEZA EXCESSIVAS
Frequentemente um pródromo discernível de fadiga crescente com tolerância ao esforço declinante
VERTIGEM E SÍNCOPE
Incomuns, a menos que precipitadas ou exacerbadas por alterações na frequência ou ritmo cardíaco (p. ex., bradiarritmia, taquiarritmia, bloqueio cardíaco), pressão arterial (p. ex., hipotensão), débito cardíaco (p. ex., perfusão cerebral diminuída)

Tabela 71-3

Causas não ateroscleróticas da dor torácica isquêmica

CAUSA CARDÍACA PRIMÁRIA
Anormalidades da artéria coronária
Espasmo coronário
Arterite coronária
Dissecção coronária
Coronária anômala (congênita)
Doença coronária induzida por radiação
Ponte miocárdica
Estenose aórtica
Miocardiopatia hipertrófica
Miocardiopatia dilatada
Taquicardia
CAUSA NÃO CARDÍACA PRIMÁRIA
Anemia
Anemia falciforme
Hipoxemia
Envenenamento por monóxido de carbono
Hiperviscosidade (p. ex., policitemia)
Hipertireoidismo
Feocromocitoma

A angina *pectoris* apresenta quatro características clínicas cardinais: o caráter do desconforto, seu local e distribuição, sua provocação e sua duração. O caráter de desconforto anginoso é tipicamente descrito como uma pressão que transmite uma sensação de estrangulamento e ansiedade (Capítulo 50). Outros adjetivos frequentemente utilizados para descrever este desconforto incluem pesado, compressor, constritor, sufocante e, às vezes, esmagador. Em alguns pacientes, a qualidade da sensação é mais vaga e atípica (frequentemente em mulheres e pacientes idosos) e estes

pacientes podem descrever o desconforto como uma sensação de queimação no epigástrio médio, ou como uma sensação desconfortável de dormência. Equivalentes anginosos (*i. e.*, sintomas de isquemia miocárdica além da angina), tais como dispneia, fadiga, tontura ou vertigem e eructações gástricas, podem, da mesma forma, ser descritos.

O local e a distribuição do desconforto anginoso são predominantemente médio-esternais ou retroesternais, mas podem ser precordiais. Radiação é comum, geralmente para o pescoço e ombro esquerdo e para baixo na superfície ulnar do braço esquerdo; o braço direito e a superfície externa de ambos os braços também podem estar envolvidos. Desconforto que se irradia para a mandíbula pode ser confundido com dor dentária. Desconforto epigástrico isoladamente ou em associação com pressão torácica pode ocorrer. Provocação da angina é classicamente causada por esforço ou atividade física, estresse emocional, exposição ao frio, intercurso sexual ou ingestão de uma lauta refeição. A angina, que ocorre em repouso ou noturnamente, prenuncia muitas vezes uma mudança no padrão de estável para instável e pode indicar que há uma ruptura incipiente da placa que leva à SCA. A angina vasoespástica (ou de Prinzmetal) pode ocorrer espontaneamente em repouso ou noturnamente sem provocação.

A duração típica de um episódio de angina *pectoris* é breve. Um episódio geralmente começa gradualmente e atinge sua intensidade máxima ao longo de um período de minutos antes de regredir. É incomum que a angina *pectoris* atinja sua intensidade máxima e mínima em menos de um minuto e é comum que os pacientes com angina ao esforço geralmente prefiram repousar, sentar ou parar de andar durante os episódios precipitados pela atividade física. Desconforto torácico que persiste por mais de 15 a 20 minutos, especialmente em repouso ou à noite, provavelmente representa SCA ou IAM. Por outro lado, as características que sugerem uma etiologia não cardíaca da dor torácica incluem dor pleurítica, dor reproduzida por movimento ou palpação da parede torácica ou braços, dor aguda ou constante durante muitas horas, dor ou desconforto que o paciente pode localizar na parede torácica com a ponta de um dedo, ou episódios muito breves de dor durante segundos (Capítulo 50). A angina *pectoris* típica geralmente é aliviada dentro de minutos com repouso ou uso de nitroglicerina sublingual, oral ou cutânea. A resposta à nitroglicerina sublingual geralmente é uma ferramenta diagnóstica útil, embora deva ser enfatizado que algumas dores não cardíacas (p. ex., espasmo esofágico) também podem responder à nitroglicerina.

Apesar de o desconforto torácico ser geralmente o sintoma predominante na angina (estável) crônica, na angina instável, na angina (variante) de Prinzmetal, na angina microvascular e no IAM, em alguns pacientes, o desconforto torácico está ausente, é atípico ou não proeminente. Pacientes com cardiopatia isquêmica crônica podem queixar-se predominante ou exclusivamente de dispneia, diminuição da tolerância ao exercício ou fraqueza. Outros pacientes podem apresentar um resultado anormal de teste ergométrico ou outras evidências de isquemia miocárdica sem quaisquer sintomas. Alguns pacientes irão se apresentar com arritmias cardíacas ou mesmo morte cardíaca súbita.

Exame Físico

Muitos pacientes com doença cardíaca isquêmica estável apresentam exame físico normal, mas um exame físico diligente pode revelar achados que representem as consequências da isquemia miocárdica ou evidências de fatores de risco para doença arterial coronária. A inspeção dos olhos pode revelar um arco corneano e o exame da pele pode mostrar xantomas (Fig. 50-12, Capítulo 50). Alterações arteriolares da retina são comuns em pacientes com doença arterial coronária que têm hipertensão ou diabetes melito (Figs. 431-26 e 431-24, Capítulo 431).

O exame cardíaco geralmente é de benefício limitado na avaliação de pacientes com dor torácica ou no estabelecimento de um diagnóstico de cardiopatia isquêmica. Durante um episódio de desconforto torácico, a isquemia miocárdica pode produzir uma terceira ou quarta bulha cardíaca.

A isquemia miocárdica também pode causar um sopro apical holossistólico transitório de insuficiência mitral que pode ocorrer devido à disfunção reversível do músculo papilar. Esses sopros são mais prevalentes em pacientes com doença de artéria coronária extensa, especialmente com isquemia inferior ou inferoposterior decorrente de doença de artéria coronária direita É importante distinguir esse sopro do sopro de estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (Tabelas 50-7 e 50-8, Capítulo 50). Um deslocamento do ictus, particularmente se discinético, é um sinal de disfunção sistólica VE significativa.

Se o paciente apresentar insuficiência cardíaca concomitante, podem estar presentes o aumento da pressão venosa jugular, estertores pulmonares e edema periférico (Capítulo 58). O exame físico pode revelar outras condições implícitas ou contribuintes, tais como o aumento da tireoide (Capítulo 233) ou anemia grave (Capítulo 161).

Diagnóstico e avaliação

Além de uma cuidadosa anamnese e exame físico, a avaliação de pacientes com cardiopatia isquêmica estável inclui o ECG de 12 derivações, a mensuração de marcadores inflamatórios e bioquímicos e testes diagnósticos não invasivos. O primeiro objetivo é avaliar a probabilidade de isquemia, de modo que uma avaliação adequada pode agilizar a terapia eficaz (Fig. 71-1).

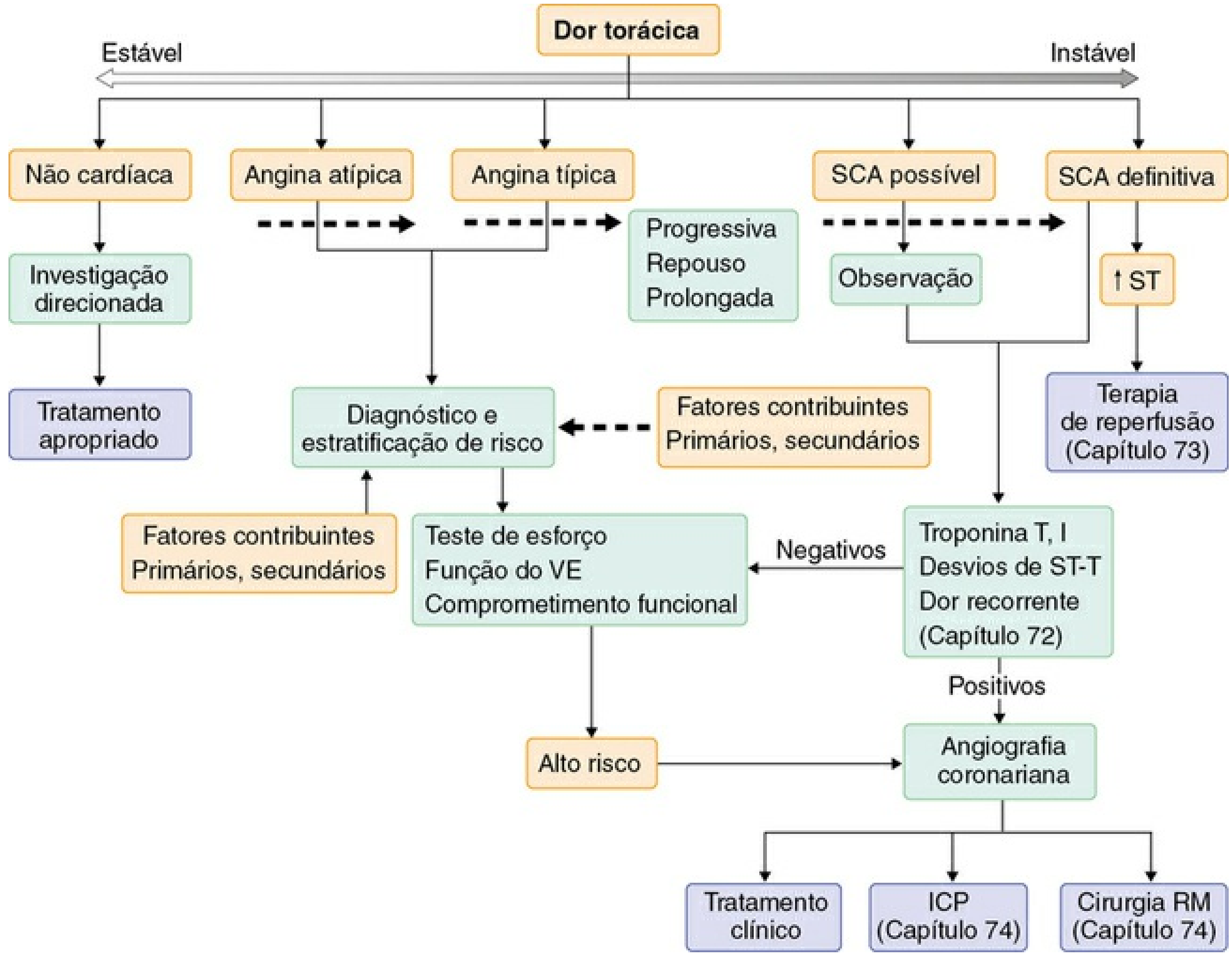

FIGURA 71-1 Avaliação da dor torácica.
SCA = síndrome coronária aguda; RM = cirurgia de revascularização miocárdica; VE = ventrículo esquerdo; ICP = intervenção coronária percutânea. (Adaptada de Théroux P. Angina *pectoris*. Em: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23ª ed. Filadélfia: Saunders Elsevier; 2008.)

Eletrocardiograma em Repouso

Embora possam ser encontradas alterações focais com depressão do segmento ST e inversão de onda T (Fig. 71-2) no ECG em repouso de pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica, mesmo pacientes com doença arterial coronariana anatômica extensa podem ter um traçado normal em repouso. Além da isquemia miocárdica, outras condições que podem produzir alterações de ST–onda T incluem hipertrofia e dilatação ventricular esquerda devidas à hipertensão de longa duração e doença valvar cardíaca (p. ex., estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica), anormalidades eletrolíticas, efeitos neurogênicos e drogas antiarrítmicas. A presença de novas alterações de ST–onda T no ECG em repouso, no entanto, pode ser útil para o diagnóstico de doença arterial coronária e pode se correlacionar com a gravidade da doença cardíaca subjacente.

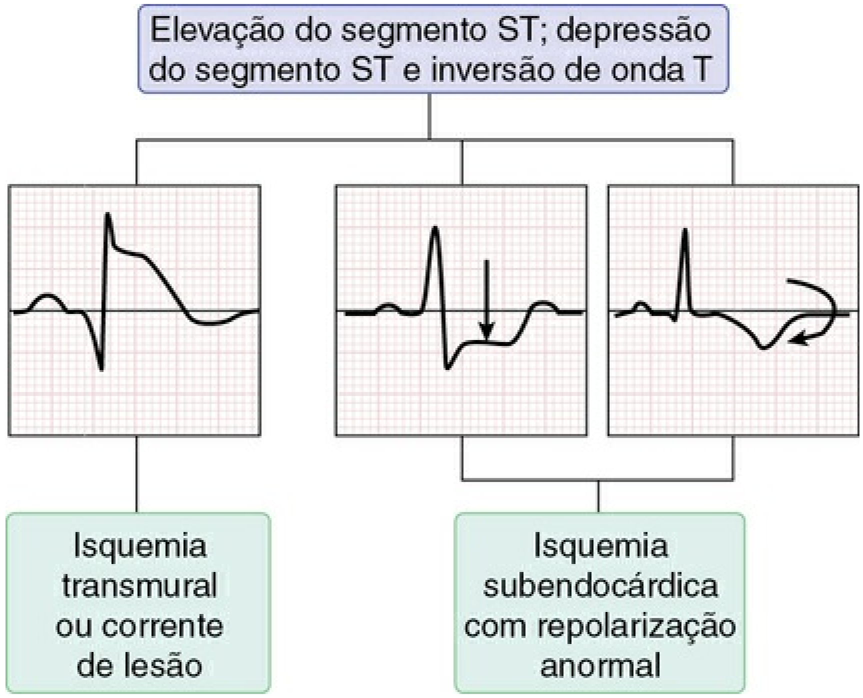

FIGURA 71-2 Deslocamentos isquêmicos do segmento ST e alterações na repolarização no eletrocardiograma (ECG).

Além de alterações de ST–onda T focais, o ECG pode revelar vários distúrbios de condução, mais frequentemente de bloqueio de ramo esquerdo e bloqueio fascicular anterior esquerdo (Capítulo 54). O achado de ondas Q anormais é relativamente específico para a presença de IAM prévio, mas pode não ajudar a determinar quando este ocorreu. Arritmias, especialmente extrassístoles ventriculares (Capítulo 65), podem estar presentes no ECG, mas têm baixa sensibilidade e especificidade para doença arterial coronária.

Durante um episódio de angina *pectoris* espontâneo ou durante esforço ou estresse, o ECG se torna anormal em 50% ou mais dos pacientes com ECGs de repouso normais. A anormalidade mais comum observada é o infradesnivelamento do segmento ST em uma ou mais derivações do ECG que representam a mesma parede, o que significa a presença de isquemia subendocárdica. Ocasionalmente, elevações diminutas transitórias do segmento ST ou inversões de onda T ou normalizações de depressões do segmento ST basais (pseudonormalização) podem se desenvolver durante a angina e isquemia crônicas, embora a elevação do segmento ST seja muito mais comumente observada em pacientes com SCA e ruptura de placa.

Exames Laboratoriais

Em pacientes com angina de início recente, ou agravamento dos sintomas, a dosagem de troponina pode distinguir IAM e SCA de doença cardíaca isquêmica estável (Caps. 72 e 73). Uma concentração plasmática elevada de BNP não ajuda a diagnosticar a doença cardíaca isquêmica estável, mas é sugestiva de insuficiência cardíaca (Capítulo 58) e está associada a um maior risco de eventos cardiovasculares futuros. A proteína-C reativa ultrassensível, um reagente de fase aguda da inflamação, tem uma correlação forte e consistente com o risco de eventos cardiovasculares futuros, e um nível elevado pode justificar avaliação diagnóstica e tratamento mais agressivos.

Todos os pacientes com angina crônica devem ter avaliação bioquímica de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) do colesterol, lipoproteína de alta densidade (HDL) do colesterol, triglicerídeos, creatinina sérica (filtração glomerular estimada) e glicemia em jejum (Tabela 71-4). Outros marcadores bioquímicos que não são recomendados de forma rotineira, mas que estão associados ao maior risco de eventos cardiovasculares futuros incluem a lipoproteína (a), apoproteína B, partículas densas pequenas de LDL colesterol e fosfolipase A_2 (Lp-PLA_2) associada à lipoproteína. As concentrações de homocisteína se correlacionam com o risco de desenvolvimento de doença coronariana, mas estudos aleatórios falharam em demonstrar uma redução de eventos clínicos quando os níveis elevados de homocisteína são reduzidos; como resultado, a dosagem da homocisteína não é recomendada.

Tabela 71-4

Testes sanguíneos para obtenção rotineira (ou seletiva*) em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável crônica

NÍVEIS LIPÍDICOS
Lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol
Nível de triglicerídeos
*Eletroforese de LDL (especialmente apoproteína B e partículas densas pequenas de LDL)
*Lipoproteína (a)
*Fosfolipase associada à lipoproteína (Lp-PLA2)
AVALIAÇÃO METABÓLICA
Glicemia de jejum
Creatinina sérica
Nível de tiroxina
*Hemoglobina A_{1c} em pacientes com diabetes conhecida ou suspeita
MARCADORES DE INFLAMAÇÃO OU FUNÇÃO CARDÍACA
*Proteína-C reativa de alta sensibilidade (PCR-us)
*Peptídeo natriurético tipo B (BNP)
AVALIAÇÃO PROTROMBÓTICA
Fibrinogênio plasmático
Contagem de plaquetas
*Fator V de Leiden
*Dímero-D
*Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI) tipo 1
PARA AVALIAR OUTROS FATORES DE RISCO CARDÍACO POTENCIAIS
*Homocisteína sérica

Testes não Invasivos

A realização de testes não invasivos para avaliação de isquemia miocárdica utilizando o teste ergométrico (em esteira ou bicicleta), a cintilografia de perfusão miocárdica com estresse (Capítulo 56), o ecocardiograma com estresse (Capítulo 55) ou outras modalidades de diagnóstico mais recentes, como a ressonância magnética cardíaca (RNM; Capítulo 56) ou tomografia com emissão de pósitrons (PET; Capítulo 56) (Fig. 71-3) é uma abordagem útil e clinicamente importante para o estabelecimento do diagnóstico e prognóstico em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. A precisão desses testes preditivos é definida não apenas por sua sensibilidade e especificidade, mas também pela prevalência da doença (ou probabilidade pré-teste) na população em estudo. Os testes não invasivos devem ser realizados somente se as informações adicionais forem alterar a estratégia de tratamento planejada. Assim, o valor dos testes não invasivos é maior quando a probabilidade pré-teste é intermediária, pois o resultado do teste tende a ter um maior efeito sobre a probabilidade pós-teste de doença arterial coronária e, portanto, sobre a tomada de decisão clínica.

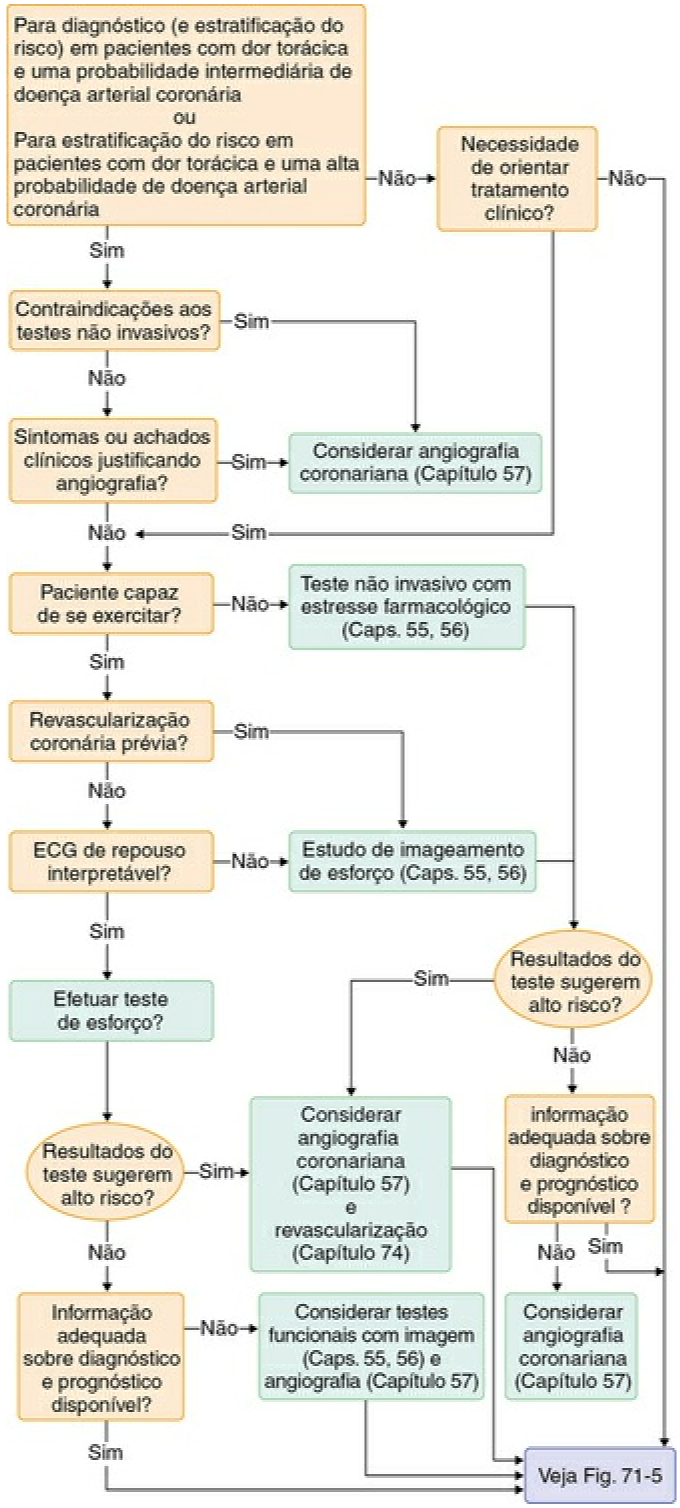

FIGURA 71-3 Abordagem para o uso do teste de esforço e angiografia para a avaliação de angina estável crônica.
ECG = eletrocardiograma. (Modificada de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines.* Filadélfia: Elsevier Science; 2000.)

Cada teste não invasivo tem uma sensibilidade e especificidade (Tabela 71-5), que, quando combinadas com uma probabilidade pré-teste do paciente (Tabela 71-1), podem produzir uma probabilidade pós-teste de doença arterial coronária (Fig. 71-4). A escolha entre os testes depende das características do paciente (Tabela 71-6).

Tabela 71-5

Sensibilidade e especificidade aproximadas de exames comuns para diagnosticar doença arterial coronária

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
ELETROCARDIOGRAFIA DE ESFORÇO		
depressão de ST >1 mm	0,70	0,75
depressão de ST >2 mm	0,33	0,97
depressão de ST >3 mm	0,20	0,99
CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO		
SPECT de esforço	0,88	0,72
SPECT farmacológica	0,90	0,82
ECOCARDIOGRAFIA		
Exercício	0,85	0,81
Estresse farmacológico	0,81	0,79
PET	0,95	0,95

PET = tomografia de emissão de pósitrons; SPECT = tomografia computadorizada de emissão de fótons isolados.

De Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation.* 2003;107:149-158.

Tabela 71-6

Testes não invasivos sugeridos em diferentes tipos de pacientes com angina estável

Angina de esforço, angina mista, angina atravessável, angina pós-prandial com ou sem infarto agudo do miocárdio prévio	
ECG normal em repouso	Teste de ECG de esforço em esteira
ECG em repouso anormal, não interpretável	Cintilografia de perfusão miocárdica de esforço (^{201}Tl, ^{99m}Tc-sestamibi) ou ecocardiografia de esforço
Inadequado para se exercitar	Cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenoson, ecocardiografia de esforço com dobutamina
Dor torácica atípica com ECG de repouso normal ou levemente anormal ou com ECG de esforço não diagnóstico, principalmente em mulheres	Cintilografia de perfusão miocárdica de esforço, ecocardiografia de esforço
Angina vasoespástica	ECG durante dor torácica, holter, teste de esforço
Miocardiopatia isquêmica dilatada com angina típica ou para avaliação de miocárdio hibernante ou atordoado	Fração de ejeção regional e global por ventriculografia radionuclídica ou ecocardiografia bidimensional, cintilografia de perfusão miocárdica radionuclídica; em pacientes selecionados, estudos de fluxo e metabólicos com tomografia de emissão de pósitrons
Síndrome X	ECG de esforço em esteira, fluxo sanguíneo coronariano por tomografia de emissão de pósitrons, explorador Doppler
Estenose aórtica grave conhecida ou miocardiopatia hipertrófica grave com angina estável	Testes de esforço com exercício contraindicados; cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenoson em pacientes selecionados; angiografia coronariana preferida
Doença valvar aórtica branda ou miocardiopatia hipertrófica com angina de esforço típica	Cintilografia de perfusão miocárdica "prudente" em esteira, cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol, adenosina ou regadenoson

ECG = eletrocardiograma de 12 derivações.

Modificada de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Care Cardiology*, 2ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 2003.

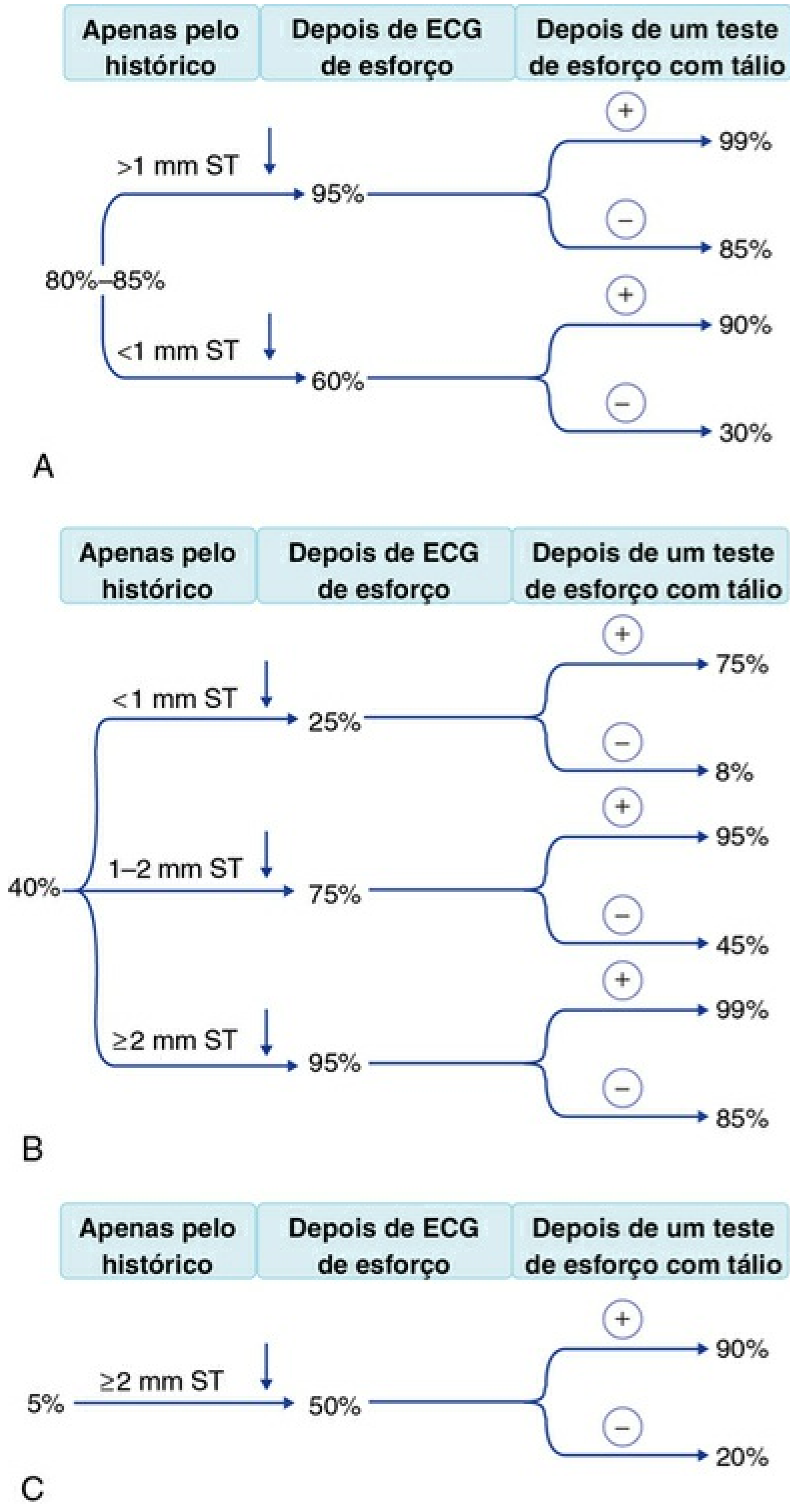

FIGURA 71-4 Probabilidades aproximadas de doença de artéria coronária em diferentes grupos de pacientes.
A, Probabilidade aproximada de doença arterial coronária antes e depois de testes não invasivos em um paciente com angina *pectoris* típica. Essas porcentagens demonstram como o uso sequencial de um eletrocardiograma (ECG) e um teste de exercício com tálio pode afetar a probabilidade da doença arterial coronária em um paciente com angina *pectoris* típica. **B**, Probabilidade aproximada de doença de artéria coronária antes e depois de testes não invasivos em um paciente com sintomas de angina atípica. **C**, Probabilidade aproximada de doença arterial coronária antes e depois de testes não invasivos em um indivíduo assintomático na faixa etária da doença arterial coronária. (Redesenhada a partir de Branch WB Jr, ed. *Office Practice of Medicine*, 3ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 1994:45.)

Eletrocardiograma de Esforço

Um ECG de esforço é o exame preferido nos pacientes com suspeita de angina *pectoris* e

considerados com uma probabilidade moderada de doença arterial coronária se o ECG em repouso for normal (*i. e.*, os segmentos ST não são obscurecidos por doença cardíaca estrutural ou medicação), desde que os indivíduos sejam capazes de atingir uma carga de trabalho adequada. A interpretação do ECG de esforço deve incluir a capacidade de exercício atingida (duração e equivalentes metabólicos da carga de trabalho externa; Tabela 50-3, Capítulo 50), a magnitude e o grau de desvio do segmento ST e as respostas clínicas e hemodinâmicas ao exercício.

Em geral, o protocolo do teste de esforço é ajustado à tolerância do paciente, visando de seis a 12 minutos de tempo de exercício (*i. e.*, estágios II a IV do protocolo de Bruce) para alcançar o consumo máximo de oxigênio e para obter evidências objetivas de isquemia induzível, se presentes. O teste de esforço por exercício é geralmente bastante seguro, com morte ou IAM ocorrendo em menos de um caso por 2.500 testes se o teste provocativo for evitado em pacientes com estenose aórtica grave, hipertensão grave ou insuficiência cardíaca descompensada. Outras contraindicações são IAM, arritmias sintomáticas, embolia pulmonar aguda e suspeita de dissecção aórtica aguda. Contraindicações relativas são hipertensão acima de 200 mm Hg sistólica ou 110 mm Hg diastólica, miocardiopatia hipertrófica e bloqueio atrioventricular de alto grau.

A terapia antianginosa concomitante (notadamente o uso de β-bloqueadores) reduz a sensibilidade do teste de esforço como uma ferramenta de triagem. Se o objetivo do teste de esforço é o diagnóstico da isquemia, ele deve ser realizado, sempre que possível, antes do início dos β-bloqueadores ou de dois a três dias após a sua suspensão.

Cardiologia Nuclear

A cintilografia de perfusão miocárdica de esforço (Capítulo 56) usando tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT) com exames eletrocardiográficos simultâneos (Fig. 56-1, Capítulo 56) é particularmente útil no diagnóstico de doença arterial coronária em pacientes com ECGs de repouso anormal e naqueles em que as respostas do segmento ST não podem ser interpretadas com precisão, tais como os pacientes com anormalidades de repolarização causadas por hipertrofia do VE, aqueles com bloqueio de ramo esquerdo e aqueles que recebem digital. Sua sensibilidade e especificidade são superiores à eletrocardiografia de esforço isoladamente para detectar doença arterial coronária, especialmente doença multiarterial, na identificação de defeitos de perfusão regional que podem ser correlacionados com as artérias doentes e para delinear a magnitude e a extensão de miocárdio isquêmico e infartado. Teste ergométrico em esteira é o preferido para os pacientes que são capazes de realizar tal atividade física por causa do diagnóstico adicional e informações prognósticas obtidas com exercícios gradativos. No entanto, nos 40% a 50% dos pacientes que são incapazes de se exercitar devidamente, o estresse com vasodilatador farmacológico com dipiridamol, adenosina ou regadenoson, pode ser a melhor opção para o teste não invasivo.

Ecocardiograma com Estresse

O ecocardiograma bidimensional com estresse com exercício ou estresse farmacológico pode detectar isquemia regional identificando novas anormalidades de movimento da

parede (Fig. 55-5, Capítulo 55). Informações clínicas adicionais sobre doença cardíaca estrutural associada, dimensões das câmaras e função da válvula podem ser prontamente obtidas. O ecocardiograma com estresse pode detectar a presença de doença arterial coronária com uma precisão semelhante à alcançada com a cintilografia de perfusão miocárdica de estresse e é útil para localizar e quantificar segmentos miocárdicos isquêmicos. O estresse farmacológico é geralmente realizado com dobutamina em pacientes incapazes de realizar exercício físico e naqueles incapazes de atingir frequências cardíacas adequadas com o exercício.

Monitoração Isquêmica Ambulatorial

Pacientes com isquemia miocárdica sintomática têm episódios de isquemia silenciosa que ocorrem com as atividades da vida diária e são detectáveis na monitoração ambulatorial, mas não são reconhecidos clinicamente por causa da ausência de angina ou equivalentes anginosos. Embora essa "isquemia miocárdica silenciosa" possa ser detectada durante registros ambulatoriais de ECG de 24 horas e possa fornecer uma estimativa quantitativa da frequência e da duração dos episódios isquêmicos, sua sensibilidade para detectar doença arterial coronária é muito menos confiável do que a do ECG de esforço.

Ressonância Magnética Cardíaca com Estresse

A RNM cardíaca com estresse farmacológico está se tornando cada vez mais disponível em muitos centros e pode fornecer capacidade diagnóstica adicional para a detecção de presença de doença cardíaca estrutural, além de suspeita de doença arterial coronária. A RNM de coração com realce tardio com gadolínio é o meio mais preciso para diagnosticar uma cicatriz de um IAM prévio (Fig. 56-7, Capítulo 56).

Radiografia de Tórax

A menos que não haja histórico de IAM prévio, insuficiência cardíaca ou doença cardíaca estrutural, a radiografia de tórax (Capítulo 53) é geralmente normal em pacientes com angina crônica ou doença cardíaca isquêmica estável. Se um aumento da silhueta cardíaca estiver presente, isso geralmente indica um IAM prévio com dilatação ventricular esquerda e remodelação cardíaca. Outras causas de cardiomegalia incluem hipertensão de longa duração, doença cardíaca valvar concomitante, derrame pericárdico ou miocardiopatia dilatada.

Angiotomografia de Artérias Coronárias

A angiotomografia de artérias coronárias (ATCC; Capítulo 56) é um método extremamente sensível para detectar calcificação coronariana (Fig. 56-2, Capítulo 56), que está fortemente associada à aterosclerose coronariana e também pode fornecer angiografia não invasiva das artérias coronárias proximais. Apesar de a calcificação coronariana ser um achado altamente sensível (aproximadamente 90%) em pacientes com doença arterial coronariana, a especificidade para a identificação de pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva é muito mais baixa (aproximadamente 50%). A

angiotomografia atualmente não é recomendada como uma abordagem de triagem de rotina para suspeita de doença arterial coronariana obstrutiva em indivíduos com baixo risco (<10% de risco estimado em dez anos de eventos coronarianos) devido ao risco de resultados falso-positivos resultando em exames desnecessários. A ATCC pode ser combinada ao PET em um PET híbrido e tomografia computadorizada, que pode fornecer uma avaliação quantitativa da anatomia coronariana juntamente com fluxo sanguíneo miocárdico regional e metabolismo cardíaco.

Cineangiocoronariografia Diagnóstica

Apesar de a evolução contínua de testes diagnósticos não invasivos, a cineangiocoronariografia (Capítulo 57) permanece o padrão-ouro para a definição anatômica de doença arterial coronária. Entre pacientes com o diagnóstico clínico de cardiopatia isquêmica encaminhados para angiografia coronariana, um estreitamento de diâmetro luminal de 70% ou mais é encontrado em uma (cerca de 25%), duas (cerca de 25%) ou nas três (cerca de 25%) artérias coronárias epicárdicas, em cerca de 75% dos casos; os outros 5% a 10% dos pacientes têm obstrução do tronco da coronária esquerda; e os 15% a 20% restantes não possuem obstruções coronarianas que limitam o fluxo sanguíneo. Estes dados enfatizam o papel persistente da angiografia coronariana para fins diagnósticos (Tabela 71-7), mas a angiografia também é útil para estratificação de risco em pacientes com angina clara e doença cardíaca isquêmica. Em pacientes com estenoses coronarianas menos graves (*i. e.*, 50% a 70% em angiografia), a ultrassonografia intravascular coronariana (Fig. 57-7, Capítulo 57) pode melhorar substancialmente a quantificação da obstrução e a vulnerabilidade do ateroma coronariano quanto à instabilidade futura. Um fio de pressão posicionado proximal e distalmente a uma estenose coronariana pode medir a gravidade da estenose e determinar se a redução de fluxo funcionalmente significativa pode ser melhorada por revascularização miocárdica.

Tabela 71-7

Angiografia coronariana para diagnóstico e estratificação do risco em pacientes com angina crônica e doença cardíaca isquêmica estável

INDICAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL

Recomendada com base em evidência ou consenso geral

Pacientes com suspeita de angina e evidência de isquemia moderada-grave de risco intermediário-elevado nos testes não invasivos, ou um padrão de angina em mudança que tenham sobrevivido à morte cardíaca súbita ou arritmia ventricular séria

Peso da evidência ou opinião a favor

Diagnóstico incerto após testes não invasivos e o benefício de um diagnóstico mais preciso supera o risco e custo da angiografia coronariana

Impossibilidade de fazer testes não invasivos por causa de incapacidade,

doença ou obesidade mórbida
Necessidade ocupacional de um diagnóstico definitivo
Suspeita da causa não aterosclerótica de isquemia miocárdica
Suspeita de espasmo coronariano
Alta probabilidade pré-teste do tronco da artéria coronária esquerda ou triarterial
Hospitalização recorrente para dor torácica na ausência de diagnóstico definitivo
Necessidade mandatória de um diagnóstico definitivo e probabilidade maior do que baixa de DAC
Não recomendável
Comorbidade importante em pacientes nos quais o risco da arteriografia coronariana supera o benefício do procedimento
Desejo pessoal mandatório de um diagnóstico definitivo e uma baixa probabilidade de DAC
PARA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO INICIAL OU INDICAÇÃO DE TRATAMENTO
Recomendável com base em evidência ou consenso geral
Com angina estável crônica incapacitante (classe III e classe IV da CCS), apesar da terapia clínica
Com critérios de alto risco nos testes não invasivos, independentemente da gravidade da angina
Pacientes com angina que sobreviveram à morte cardíaca súbita ou arritmia ventricular séria
Angina e sintomas e sinais de insuficiência cardíaca congestiva
Características clínicas que indicam uma alta probabilidade de DAC grave
Peso da evidência ou opinião é a favor
Disfunção ventricular esquerda significativa (FE < 45%), angina classe I ou classe II da CCS e isquemia demonstrável, porém critérios abaixo de alto risco nos testes não invasivos
Critérios de alto risco sugerindo isquemia nos testes não invasivos
Informação prognóstica inadequada após testes não invasivos
Características clínicas que indicam uma alta probabilidade de DAC severa
Angina classe I ou classe II da CCS, função ventricular esquerda preservada (FE > 45%) e critérios abaixo de alto risco nos testes não invasivos
Angina classe III ou classe IV da CCS que melhora para classe I ou classe II com terapia clínica
Angina classe I ou classe II da CCS, porém com intolerância (efeitos colaterais inaceitáveis) à terapia clínica adequada
Não recomendável
Angina classe I ou classe II da CCS em pacientes que respondem à terapia clínica e que não têm isquemia evidente nos testes não invasivos
Pacientes que preferem evitar revascularização depois de explicação adequada

DAC = doença arterial coronariana; CCS = Canadian Cardiovascular Society; FE = fração de ejeção.

Modificada de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation.* 2003;107:149-158.

Diagnóstico Diferencial da Angina

Muitas doenças não cardíacas podem se apresentar com características clínicas que podem ser confundidas com a angina *pectoris* (Tabela 50-2, Capítulo 50). Em alguns casos, os sintomas podem ser indistinguíveis da cardiopatia isquêmica. Por exemplo, muitos pacientes com angina apresentam doenças do esôfago coexistentes (Capítulo 140) e, tanto a angina quanto o desconforto esofágico, podem ser aliviados pela nitroglicerina (Capítulo 50). Uma característica que pode diferenciar o desconforto esofágico da angina é que o desconforto esofágico geralmente é aliviado por antiácidos, inibidores da bomba de prótons ou alimentação.

Costocondrite pode mimetizar a angina, mas geralmente pode ser distinguida pela presença de dor bem localizada à palpação. Entretanto, a pressão, se aplicada muito firmemente à parede torácica anterior durante o exame de um paciente com suspeita de angina *pectoris*, pode provocar sintomas de desconforto, mesmo em indivíduos normais. Radiculopatia cervical pode causar dor irradiando para os ombros, pescoço ou parte superior dos braços e pode ser confundida com angina. No entanto, esta condição classicamente causa uma dor constante, que é muitas vezes agravada pelo movimento ou rotação do pescoço e pode ser acompanhada por um déficit sensorial focal ou radiculopatia.

A *hipertensão pulmonar* (Capítulo 68) pode causar desconforto torácico ao esforço, que pode compartilhar muitas das características da angina *pectoris*. Acredita-se que a isquemia ventricular direita durante o esforço físico pode causar este desconforto, juntamente com sintomas associados de dispneia por esforço, tontura e síncope. Os achados no exame físico geralmente incluem um levantamento paraesternal, um alto (e algumas vezes palpável) componente pulmonar da segunda bulha cardíaca e os achados de hipertrofia ventricular direita no ECG.

Dor torácica pode ser uma importante característica clínica de apresentação de embolia pulmonar (Capítulo 98). Os achados físicos incluem tipicamente taquicardia e taquipneia, um componente pulmonar acentuado da segunda bulha cardíaca e, ocasionalmente, um galope de B_4 do lado direito. Desconforto pleurítico sugere infarto pulmonar, enquanto um histórico de dor exacerbada pela inspiração ou respiração profunda, juntamente com um ruído de atrito pleural, geralmente ajuda a distingui-lo da angina *pectoris*.

A *pericardite aguda* (Capítulo 77) pode ser confundida com o desconforto da angina *pectoris*, porém, a pericardite tende a causar dor torácica que, em geral, é aguda, não é

aliviada por repouso ou nitroglicerina, é exacerbada pelo movimento ou respiração profunda e está associada a um ruído de atrito pericárdico que pode ser evanescente. A dissecção aórtica (Capítulo 78), que pode se apresentar com dor torácica aguda e grave, pode ser confundida com um IAM, mas, geralmente, não com angina.

Estratificação do Risco

Critérios clínicos e não invasivos podem ser usados de uma maneira complementar para refinar a estimativa de risco para cada paciente com doença cardíaca isquêmica estável (Tabela 71-8). As características clínicas que incluem idade, sexo masculino, diabetes melito, IAM prévio e a presença de sintomas típicos da angina são preditivos da presença de doença arterial coronária. Insuficiência cardíaca e disfunção do VE (geralmente definida por uma fração de ejeção < 50%), a gravidade e a extensão da angina e os sintomas associados, tais como dispneia, também são importantes preditores prognósticos para pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.

Tabela 71-8

Uso dos resultados dos testes não invasivos para guiar a tomada de decisão

ALTO RISCO (TAXA DE MORTALIDADE ANUAL > 3%)
Disfunção ventricular esquerda grave em repouso (FEVE < 35%)
Índice de alto risco em teste ergométrico (≤ –11)[*]
Disfunção ventricular esquerda grave em exercício (FEVE exercício < 35%)
Grande defeito de perfusão induzido por esforço (principalmente se anterior)
Múltiplos defeitos de perfusão de tamanho moderado induzidos por esforço
Grande defeito fixo de perfusão com dilatação ventricular esquerda ou captação pulmonar aumentada (^{201}Tl)
Defeito moderado de perfusão induzido por esforço com dilatação ventricular esquerda ou captação pulmonar aumentada (^{201}Tl)
Alterações da contratilidade segmentar ao ecocardiograma (envolvendo mais de dois segmentos) desenvolvendo-se a uma baixa dose de dobutamina ou a uma frequência cardíaca baixa (< 120 batimentos/min)
Evidência, em ecocardiografia de esforço, de isquemia extensa
RISCO INTERMEDIÁRIO (TAXA DE MORTALIDADE ANUAL ENTRE 1-3%)
Leve a moderada disfunção ventricular esquerda em repouso (FEVE = 35%-49%)
Índice de risco intermediário em teste ergométrico (–11 < índice < 5)[*]
Defeito moderado de perfusão induzido por esforço sem dilatação ventricular esquerda ou captação pulmonar aumentada (^{210}Tl)
Isquemia limitada em ecocardiografia de esforço com uma alteração da contratilidade segmentar apenas a doses mais altas de dobutamina

envolvendo dois segmentos ou menos

BAIXO RISCO (TAXA DE MORTALIDADE ANUAL <1%)

Índice de baixo risco em teste ergométrico (≥ 5)[*]

Perfusão miocárdica normal ou com pequeno defeito em repouso ou com esforço[†]

Movimento da parede normal em ecocardiografia de esforço ou ausência de alteração de contratilidade segmentar durante esforço[†]

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda.

[*]Índice = (duração do exercício em minutos) – (5 × mm de depressão do segmento ST) – (4 × índice de angina), onde 0 = ausência de angina, 1 = angina não limitante e 2 = angina que causa interrupção do teste.

[†]Embora os dados publicados sejam limitados, pacientes com estes achados provavelmente não estarão em baixo risco na presença de um índice de alto risco em esteira ou grave disfunção ventricular esquerda em repouso (FEVE< 35%).

De Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-168.

A classificação simples da doença em doença uni, bi ou triarterial ou tronco da artéria coronária esquerda ainda é a abordagem mais amplamente usada (Tabela 71-9). Informações prognósticas adicionais são fornecidas pela gravidade e extensão do estreitamento luminal coronariano e sua localização. Por exemplo, lesões com obstrução importante no tronco da coronária esquerda ou equivalente, definidas por lesões graves proximais em artéria descendente anterior e artéria circunflexa, levam a um risco aumentado de morte. O estudo SYNTAX permitiu a identificação de subgrupos de pacientes com doença arterial coronária em três tercis de achados anatômicos de baixo, moderado e alto risco, com base em múltiplas características lesionais (Tabelas 71-8 e 71-9). Entretanto, deve ser mantido em mente que a placa que causa a estenose crônica mais grave não é necessariamente aquela que irá, subsequentemente, se romper para causar a síndrome coronariana aguda ou IAM.

Tabela 71-9

Indicador prognóstico de doença arterial coronariana

EXTENSÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	TAXA DE MORTALIDADE DE 5 ANOS (%)*
Uniarterial, 75%	7
Doença > 1 artéria, 50%–74%	7
Uniarterial, ≥ 95%	9
Biarterial	12
Biarterial, ambos ≥95%	14
Uniarterial, ≥95% DA proximal	17
Biarterial, ≥95% DA	17
Biarterial, ≥95% DA proximal	21
Triarterial	21
Triarterial, ≥95% em pelo menos 1	27
Triarterial, 75% DA proximal	33
Triarterial, ≥95% DA proximal	41

DA = artéria coronária descendente anterior esquerda.

*Supondo tratamento clínico apenas.

De Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. Task Force 5: stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1007-1019.

Tratamento

O tratamento abrangente da angina e da doença cardíaca isquêmica estável (Fig. 71-5) acarreta várias abordagens terapêuticas para a identificação e tratamento de doenças associadas que podem precipitar ou agravar a angina e a isquemia (Tabela 71-10): identificação e intervenção dos fatores de risco cardíaco; aplicação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas para a prevenção secundária; tratamento farmacológico e sintomático da angina e isquemia; e revascularização miocárdica com intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica, quando indicada (Tabela 71-11). Uma abordagem de tratamento multidimensional integra todas essas considerações, muitas vezes simultaneamente, em cada paciente. Entre farmacoterapias, três classes de medicamentos são classificadas como "modificadoras de doença" no que diz respeito a terem demonstrado redução na morbimortalidade em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável e função do VE preservada: aspirina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e redução eficaz do colesterol. Outras terapias como nitratos, β-bloqueadores, antagonistas de cálcio e ranolazina mostraram melhorar a angina, o desempenho físico e reduzir a isquemia, mas não comprovaram reduzir a mortalidade em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.

Tabela 71-10

Tratamento de pacientes com angina estável

MEDIDAS GERAIS
Descartar e controlar condições agravantes Doenças não cardíacas associadas Doença cardíaca associada Uso de drogas que agravam angina Cessação do tabagismo Aconselhamento dietético para controle do peso corporal e dislipidemia Prescrição de exercício Tratar até atingir os valores-alvo Hipertensão Dislipidemia Diabetes
TERAPIA FARMACOLÓGICA: RECOMENDAÇÕES DE FARMACOTERAPIA PARA PREVENIR IAM E MORTE E PARA REDUZIR SINTOMAS
Recomendada com base em evidência ou consenso geral Aspirina na ausência de contraindicação β-Bloqueadores como terapia inicial na ausência de contraindicação em pacientes com ou sem IAM prévio Inibidor da enzima conversora de angiotensina em todos os pacientes com DAC que também têm diabetes ou disfunção sistólica ventricular esquerda Terapia redutora de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em todos os pacientes com DAC documentada ou suspeita e LDL colesterol acima de 130 mg/dL, com um objetivo de LD L < 100 mg /dL Nitroglicerina sublingual ou nitroglicerina spray para alívio imediato de angina Antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos de ação longa como terapia inicial para redução de sintomas quando β-bloqueadores forem contraindicados Antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos de ação longa em combinação com β-bloqueadores quando tratamento inicial com β-bloqueadores não tiver sucesso Antagonistas dos canais de cálcio e nitratos de ação longa como substituto dos β-bloqueadores se o tratamento inicial com β-bloqueadores levar a efeitos colaterais inaceitáveis **Peso da evidência ou opinião é a favor** Clopidogrel quando aspirina for contraindicada Antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridinas de ação longa em vez de β-bloqueadores como terapia inicial Em pacientes com DAC documentada ou suspeita e níveis de LDL colesterol de 100 a 129 mg/dL, diversas opções terapêuticas são disponíveis (Nível de Evidência: B) Mudança no estilo de vida e/ou terapias com drogas para baixar LDL a menos de 100 mg/dL Redução de peso e atividade física aumentada em pessoas com a síndrome metabólica Instituição de tratamento de outros fatores de risco lipídicos ou não lipídicos; considerar uso de ácido nicotínico para triglicerídeos elevados ou baixo HDL colesterol Inibidor da enzima conversora de angiotensina em pacientes com DAC ou outra doença vascular **Utilidade não esclarecida** Anticoagulação de baixa intensidade com varfarina em adição à aspirina **Não recomendado** Dipiridamol Terapia de quelação

DAC = doença arterial coronariana; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; IAM = infarto do miocárdio.

De Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-168.

Tabela 71-11

Recomendações atuais para revascularização miocárdica em pacientes com angina estável crônica

REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA DO MIOCÁRDIO *VERSUS* TERAPIA CLÍNICA

Em pacientes com angina *pectoris* clinicamente refratária, revascularização cirúrgica do miocárdio (RM) está indicada para melhora dos sintomas.

Em pacientes com angina *pectoris* clinicamente estável, a cirurgia de RM é indicada para prolongar a vida e, possivelmente, para ajudar nos sintomas, em doença de tronco de coronária esquerda ou doença triarterial (independente da função ventricular esquerda).

A RM pode ser indicada para prolongar a vida se a artéria coronária descendente anterior esquerda proximal estiver comprometida (independentemente do número de artérias doentes).

A cirurgia de RM pode reduzir o desfecho composto por morte, infarto do miocárdio ou AVC em pacientes diabéticos com doença da artéria coronária multiarterial (bi ou triarterial) extensa em comparação à terapia clínica.

ICP *VERSUS* TERAPIA CLÍNICA

Para o tratamento inicial de pacientes com doença cardíaca isquêmica estável, a ICP não reduz o risco de morte, infarto do miocárdio ou de outros eventos cardiovasculares maiores quando adicionada à terapia clínica ideal.

Em pacientes com angina *pectoris* clinicamente refratária, a ICP está indicada para melhora dos sintomas.

A ICP pode ser indicada na presença de isquemia miocárdica grave, independentemente dos sintomas. A ICP não parece melhorar a sobrevida em comparação com o tratamento clínico em pacientes com doença uni ou biarterial.

Na ausência de sintomas de isquemia miocárdica, a ICP não é indicada (meramente pela presença de uma estenose anatômica).

ICP *VERSUS* RM

Para a doença de um só vaso, a ICP e a RM proveem excelente alívio dos sintomas, mas procedimentos repetidos de revascularização são necessários mais frequentemente após a ICP. A colocação de *stent* coronariano é preferível à ICP regular, mas, em comparação direta com a RM, é limitada.

Para diabéticos tratados com doença bi ou triarterial, a RM é a opção de tratamento.

Para não diabéticos, a ICP e a RM multiarteriais são alternativas aceitáveis. A escolha de ICP ou RM para tratamento inicial depende principalmente da perícia local e das preferências do paciente e do médico.

Em geral, a ICP é preferível em pacientes de baixo risco e a RM em pacientes de alto risco.

RM = revascularização cirúrgica do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea (angioplastia).

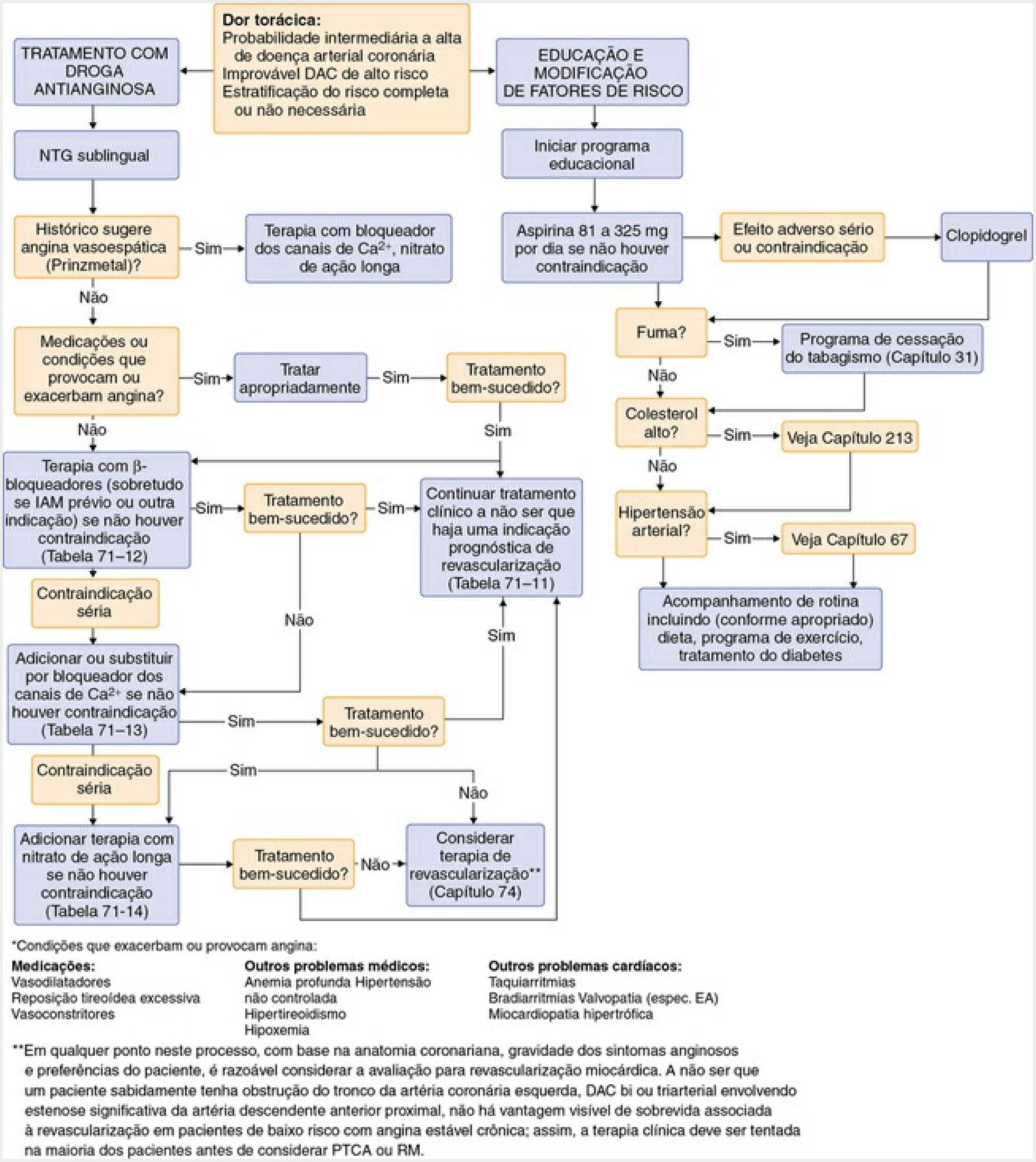

FIGURA 71-5 Algoritmo para o tratamento de angina estável.
EA = estenose aórtica; RM = cirurgia de revascularização miocárdica; DAC = doença arterial coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio; NTG = nitroglicerina; PTCA = angioplastia coronária transluminal percutânea. (Modificada de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines.* Filadélfia: Elsevier Science; 2000.)

Terapias Modificadoras de Doença

A atenção cuidadosa ao estilo de vida e o tratamento dos fatores de risco coronariano são essenciais (Fig. 71-6). Tais estratégias de prevenção secundária podem reduzir o

risco de doença coronariana progressiva, morbidade e mortalidade.

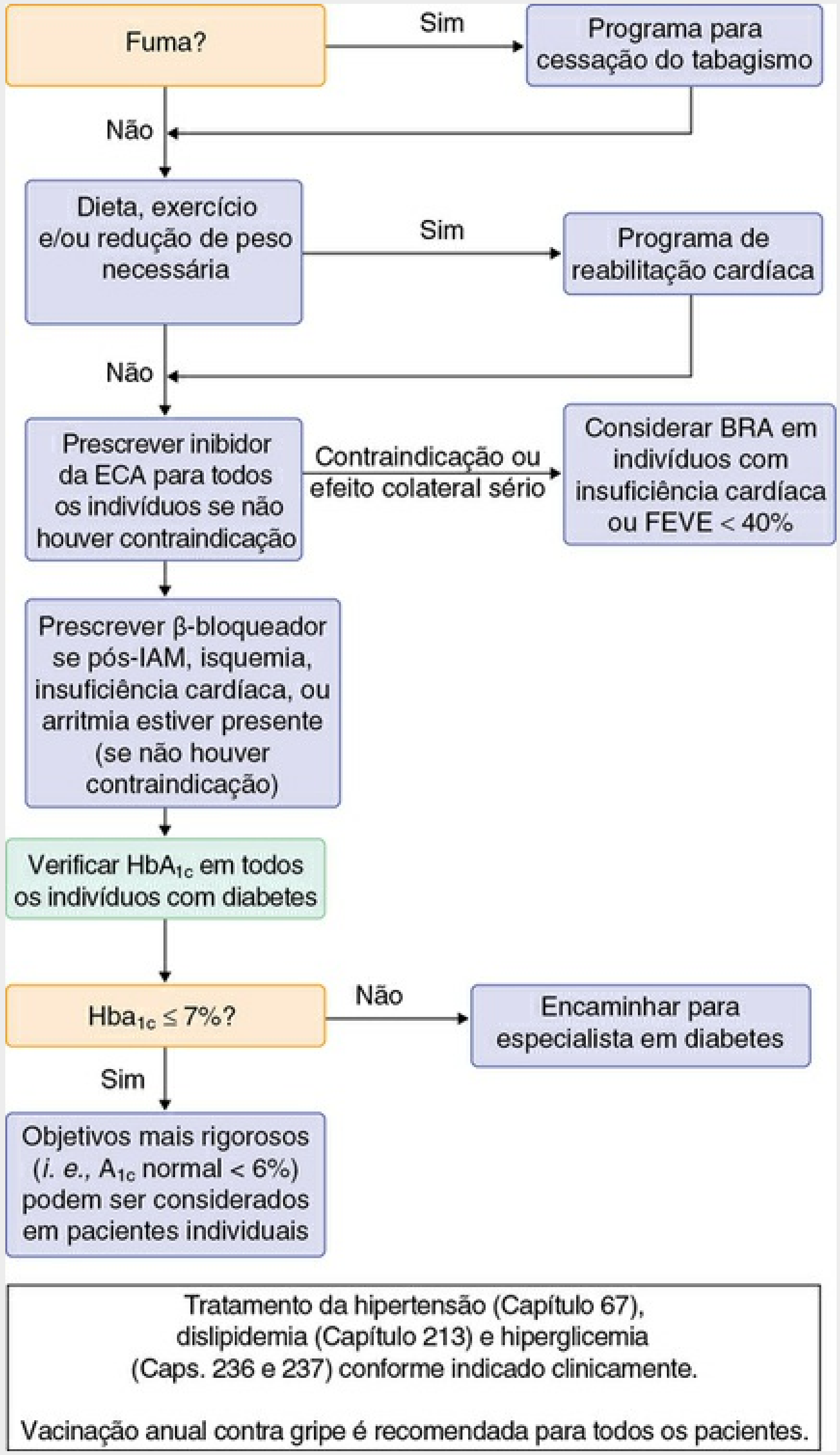

FIGURA 71-6 Abordagem para intervenções no estilo de vida e farmacoterapia. ECA = enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IAM = infarto agudo do miocárdio.

Medicamentos que Alteram o Metabolismo Lipídico

Cada 1% de aumento no nível de LDL colesterol resulta em 2 a 3% de aumento no risco de eventos coronarianos (Capítulo 51). Grandes estudos clínicos randomizados em pacientes com doença cardíaca isquêmica mostraram uma redução consistente e

significativa na mortalidade e eventos cardíacos com terapia com estatinas (Capítulo 213). Pacientes com angina estável devem ser rotineiramente tratados com estatinas para um LDL colesterol alvo de menos de 70 mg/dL,[1] utilizando qualquer uma das estatinas disponíveis. (Tabela 213-5, Capítulo 213).

A utilização do genfibrozil, um fibrato, na dose de 1.200 mg por dia, pode reduzir IAM fatal e não fatal em homens que tenham doença arterial coronária e níveis normais de LDL colesterol, mas que também tenham baixos níveis de HDL colesterol e aumento de triglicerídeos.[2] Entretanto, os fibratos não mostraram redução na mortalidade geral, apesar de uma redução de cerca de 10% nos eventos cardiovasculares maiores.[3] Outros agentes de redução do colesterol, como o ezetimiba e sequestrantes de ácido biliar podem ser usados em vez de estatinas em pacientes intolerantes ou podem ser adicionados a altas doses de estatinas em pacientes nos quais a meta de LDL não tenha sido atingida, mas não há estudos para indicar se esses agentes reduzem eventos cardíacos ou mortalidade.

Cada 1 mg/dL de declínio do HDL colesterol está associado a um aumento de 2 a 3% no risco de IAM e morte cardíaca. O ácido nicotínico nas doses de 1 a 2 g/dia eleva os níveis do HDL colesterol em cerca de 25% a 30%, mas a sua utilização tem sido limitada por efeitos colaterais, principalmente rubor. O ácido nicotínico reduz a espessura íntima média da artéria carótida, um indicador substituto para a progressão aterosclerótica, mas faltam dados de resultados clínicos. Os inibidores da proteína de transferência de colesteril éster podem ser muito eficazes para elevar os níveis de HDL, mas não demonstraram nenhum benefício em estudos clínicos até o momento.

Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

A administração de inibidores da ECA (Tabela 67-5, Capítulo 67) reduz eventos cardíacos, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas em pacientes com fatores de risco para ou com diagnóstico prévio de doença arterial coronária,[1,4] incluindo pacientes de alto risco com doença vascular ou diabetes e pacientes com doença arterial coronária estável sem evidência clínica de insuficiência cardíaca. Por outro lado, os inibidores da ECA não parecem impedir futuros eventos cardíacos em pacientes pós-IAM com função ventricular esquerda preservada. Ainda não se sabe se bloqueadores do receptor de angiotensina apresentam benefícios semelhantes em pacientes com angina crônica e doença cardíaca isquêmica estável.

Agentes Antiplaquetários e Anticoagulantes

A aspirina reduz o risco de eventos cardiovasculares adversos em 33% em pacientes com angina estável. A redução nos eventos vasculares é comparável para doses de 75 a 150 mg por dia e 160 a 325 mg por dia, porém, doses diárias inferiores a 75 mg apresentam menos benefícios.[5] Portanto, na ausência de contraindicações, a aspirina, de 75 a 325 mg uma vez ao dia, deve ser administrada rotineiramente em todos os pacientes com angina e doença cardíaca isquêmica estável.

O clopidogrel (Capítulo 37), que é a tienopiridina mais amplamente utilizada no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana, é de benefício comprovado

quando combinado com a aspirina para reduzir o desfecho composto de morte, IAM ou AVC em pacientes após um evento coronariano agudo. O regime-padrão é uma dose de ataque inicial de 300 a 600 mg por via oral, seguida por uma dose de manutenção de 75 mg diariamente. Entretanto, em pacientes com angina e doença cardíaca isquêmica estável, a adição de clopidogrel em baixa dose (75 a 162 mg/dia) a aspirina não reduz o desfecho composto de IAM, AVC ou morte por causas cardiovasculares,[6] de modo que o clopidogrel deve ser reservado para os pacientes que não toleram a aspirina ou que tiveram um evento coronariano agudo (Capítulo 72) ou um implante de *stent* (Capítulo 74). O prasugrel é uma nova tienopiridina que é aprovada em pacientes com SCA e naqueles que são submetidos à ICP com colocação de *stent*, mas que ainda não foi avaliada para o tratamento clínico de pacientes com angina crônica e doença estável da artéria coronária.

A varfarina geralmente é tão eficaz quanto a aspirina para a prevenção de eventos coronarianos em pacientes com angina e é preferível à aspirina para pacientes com fibrilação atrial concomitante (Capítulo 66), mas está associada a um maior risco de hemorragia. A terapia combinada de varfarina com aspirina é superior à aspirina isolada se a razão normalizada internacional for mantida acima de 2,0, porém, o benefício da combinação deve ser ponderado contra o risco de hemorragia, que pode ser de 1 em 100 pacientes/ano.[7] Anticoagulantes são mais comumente usados na Europa do que nos Estados Unidos.

Drogas para a Redução da Angina e da Isquemia

O objetivo da terapia antianginosa é reduzir os sintomas de isquemia cardíaca e melhorar a qualidade de vida. Os β-bloqueadores, que impedem a ligação de catecolaminas ao receptor β-adrenérgico, reduzem a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, reduzindo, dessa maneira, a carga de trabalho do miocárdio, a demanda miocárdica de oxigênio, isquemia e sintomas anginosos. Os β-bloqueadores elevam o limiar isquêmico e retardam ou evitam o início da angina com exercício. Os β-bloqueadores também reduzem a taxa de eventos cardíacos secundários e morte cardíaca súbita em pacientes pós-IAM, mas não há resultados de estudos controlados com placebo em pacientes com angina. Todos os β-bloqueadores parecem ser igualmente eficazes em pacientes com angina crônica estável (Tabela 71-12). A dose de β-bloqueador deve ser titulada para uma frequência cardíaca em repouso alvo de 50 a 60 batimentos por minuto, conforme tolerado pelo paciente.

Tabela 71-12

Uso clínico dos β-bloqueadores

COMPOSTO CONFORME A ATIVIDADE NO RECEPTOR	ATIVIDADE SIMPATOMIMÉTICA INTRÍNSECA*	EFEITO DE ESTABILIZAÇÃO DA MEMBRANA	MEIA-VIDA (h)	EXCREÇÃO	USO
β_1 E β_2					
Propranolol	–	++	1-6	Hepática	20–80 mg 2 v/dia–3 v/dia
Propranolol de ação longa	–	++	8-11	Hepática	80-360 mg 1 v/dia
Nadolol	–	–	40-80	Renal	40-80 mg 1 v/dia
Pindolol	+	+	3-4	Renal	2,5–7,5 mg 3 v/dia
Sotalol	–	–	7-18	Renal	40–160 mg 2 v/dia
Timolol	–	–	4-5	Hepático-renal	10-15 mg 2 v/dia
β_1 SELETIVOS					
Acebutolol	+	+	3-4	Hepática	200–600 mg 2 v/dia
Atenolol	–	–	6-9	Renal	50–200 mg 1 v/dia
Bisoprolol	–	–	9-12	50% renal	5-20 mg 1 v/dia
Metoprolol	–	–	3-7	Hepática	50–200 mg 2 v/dia
Metoprolol de ação longa	–	–	14-25	Hepática	100-400 mg
Esmolol	–	–	4,5 min	Esterases nos eritrócitos	*Bolus* 500 μg/kg 50–300 μg/kg/min IV
β_1, β_2, α_2					
Labetalol	+	–	6	Hepática	200–600 mg 2 v/dia
Carvedilol	–	+	6-10	Hepática	2,5-25 mg 2 v/dia

*Presença comumente associada à manutenção ou aumento na frequência cardíaca; ausência associada à diminuição na frequência cardíaca.

De Théroux P. Angina *pectoris*. Em: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23ª ed. Filadélfia: Saunders Elsevier; 2008.

Os *bloqueadores dos canais de cálcio* (Tabela 71-13) reduzem a pós-carga devido a seus efeitos vasodilatadores periféricos e, portanto, reduzem a carga de trabalho do miocárdio e a demanda miocárdica de oxigênio. Os bloqueadores dos canais de cálcio também reduzem a resistência vascular coronariana e inibem o vasoespasmo coronariano, impedindo a contração do músculo liso arterial coronariano. Esta redução favorável na demanda miocárdica de oxigênio, juntamente com um aumento no suprimento miocárdico de oxigênio, resulta em uma diminuição na angina e isquemia. Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, como o verapamil e o

diltiazem, também reduzem a frequência cardíaca. Por outro lado, os antagonistas dos canais de cálcio di-hidropiridínicos, como a anlodipina, têm efeito maior sobre o músculo liso vascular, são vasodilatadores periféricos e coronários melhores e, portanto, podem ter vantagens para uso em pacientes hipertensos com angina. Em ensaios clínicos randomizados, os bloqueadores dos canais de cálcio e β-bloqueadores geralmente são igualmente eficazes em aliviar a angina, melhorar o tempo para o início da angina e melhorar o tempo para a depressão de ST isquêmica durante o exercício. Como os bloqueadores dos canais de cálcio não demonstraram redução da mortalidade ou IAM em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável ou história de angina instável, esses agentes são geralmente usados em pacientes que não toleram β-bloqueadores ou que necessitam de farmacoterapia adicional para controlar os sintomas. Quando realizada associação entre verapamil ou diltiazem com β-bloqueadores, deve-se tomar cuidado para não causar bradicardia sintomática. Quando usado isoladamente, o diltiazem é muitas vezes preferido porque os bloqueadores do canal de cálcio di-hidropiridínicos podem aumentar a frequência cardíaca.

Tabela 71-13

Propriedades das drogas bloqueadoras dos canais de cálcio em uso clínico

DROGAS	DOSE USUAL	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)	*Efeito Hemodinâmico* FC	RVP	EFEITOS COLATERAIS
DI-HIDROPIRIDINAS					
Nifedipina PA*	10–40 mg 2 v/dia	10	↑↑	↓↓↓	Hipotensão, tontura, ruborização, edema, constipação
Nifedipina XL*	30-120 mg 1 v/dia	24	↑	↓↓	
Anlodipina	2,5-10 mg 1 v/dia	30-50	=	↓↓↓	Cefaleia, edema
Felodipina	2,5-10 mg 1 v/dia	11-16	↑	↓↓↓	Cefaleia, tontura
Isradipina	2,5-10 mg 2 v/dia	8	=	↓↓↓	Cefaleia, fadiga
Nicardipina	20–40 mg 3 v/dia	2-4	↑	↓↓↓	
Nicardipina SR*	30–60 mg 2 v/dia	8-10	↑	↓↓	Cefaleia, tontura, ruborização, edema
Nisoldipina	10-40 mg 1 v/dia	7-12	=	↓↓↓	Como a nifedipina
Nitrendipina	20 mg 1 v/dia ou 2 v/dia	5-12	↑	↓↓↓	Como a nifedipina
OUTRAS					
Bepridil	200-400 mg 1 v/dia	24-40	↓	↓	Arritmias, tontura, náusea
Diltiazem	30–90 mg 3 v/dia	4-6	↓	↓	Hipotensão, tontura, bradicardia, edema
Diltiazem CD*	120-540 mg 1 v/dia	—	↓	↓	
Verapamil	80–160 mg 3 v/dia	3-8	↓	↓↓	
Verapamil SR*	120–480 mg 1 v/dia	—	↓	↓↓	Hipotensão, insuficiência cardíaca, edema, bradicardia

FC = frequência cardíaca; RVP = resistência vascular periférica.

*PA, XL, SR, CD: ação longa

De Théroux P. Angina *pectoris*. Em: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23ª ed. Filadélfia: Saunders Elsevier; 2008.

Os *nitratos* (Tabela 71-14) continuam a ser amplamente prescritos para tratamento antianginoso e são eficazes quando administrados sublingual, oral ou topicamente. Eles atuam como vasodilatadores por penetrarem no músculo liso vascular, onde são metabolizados para óxido nítrico, que relaxa a musculatura lisa vascular, incluindo artérias coronárias. Esses efeitos reduzem a angina, melhorando o fluxo sanguíneo coronário. Os nitratos também diminuem a pré-carga devido a seus efeitos venodilatadores, com a consequente redução na pressão diastólica final do VE e a tensão parietal, que, por sua vez, diminui a demanda de oxigênio subendocárdica. Quando usados em pacientes com angina estável, os nitratos melhoram a tolerância ao

exercício, o tempo para o início da angina e a depressão do segmento ST durante o teste ergométrico em esteira. Nitratos de ação longa, que são frequentemente combinados com β-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, têm efeitos antianginosos e anti-isquêmicos aditivos e em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. A nitroglicerina sublingual ou em spray oral pode interromper um ataque de angina e pode ser usada como profilaxia para prevenir a angina por esforço. Nitratos de ação longa administrados oral ou transdermicamente são usados para prevenir angina e para melhorar a tolerância ao esforço. Para evitar a tolerância ao nitrato ou taquifilaxia, um intervalo livre de nitrato de oito a 12 horas diariamente é recomendado. Nitroglicerina e nitratos causam cefaleia induzida pela vasodilatação, diminuição da pressão arterial e, mais raramente, hipotensão grave com bradicardia devido à ativação do reflexo vagal de Bezold-Jarisch. Uma vez que a vasodilatação pela nitroglicerina é bastante intensa e prolongada na presença dos inibidores de fosfodiesterase sildenafil (Viagra®), vardenafil (Levitra®) e tadalafil (Cialis®), estes agentes e nitratos não devem ser usados concomitantemente.

Tabela 71-14

Uso clínico da nitroglicerina e nitratos

	DOSE	DURAÇÃO DE AÇÃO	INDICAÇÃO
NITROGLICERINA			
Sublingual ou spray bucal	0,15-1,5 mg	Alívio da angina	Antes ou ao início da dor
Pomada	7,5-40 mg	8-12 h	Profilaxia da angina
Transdérmica	0,2-0,8 mg/h	8-16 h	Profilaxia da angina
Intravenosa	5-400 μg/h	Contínua; aumentando doses conforme necessário	Dor torácica recorrente, hipertensão sistêmica, insuficiência cardíaca esquerda
DINITRATO DE ISOSSORBIDA			
Oral	5-40 mg 3 v/dia	6-8 h	Profilaxia da angina
5-MONONITRATO DE ISOSSORBIDA			
Oral	20 mg 2 v/dia	8-12 h	Profilaxia da angina
Oral, liberação lenta	30-240 mg/dia	12-20 h	Profilaxia da angina

De Théroux P. Angina *pectoris*. Em: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23ª ed. Filadélfia: Saunders Elsevier; 2008.

A *ranolazina* (iniciada a uma dose de 500 mg duas vezes ao dia e titulada até uma dose máxima de 1.000 mg duas vezes ao dia) é o mais novo agente antianginoso aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), a primeira nova classe de fármacos para angina desde que os bloqueadores dos canais de cálcio foram

introduzidos clinicamente 30 anos atrás. A ranolazina atua por redução da sobrecarga de cálcio intracelular em miócitos isquêmicos inibindo a entrada da corrente de sódio tardia. O efeito líquido da corrente tardia reduzida de sódio é uma diminuição na tensão da parede do VE e na demanda miocárdica de oxigênio, reduzindo, assim, a angina e a isquemia. A ranolazina aumenta a tolerância ao exercício em pacientes com angina estável, reduz os episódios de isquemia recorrente e apresenta benefícios antianginosos adicionais em pacientes que já estão na terapia antianginosa intensiva com β-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Em pacientes com SCA, a ranolazina também reduz as concentrações de hemoglobina A_{1c} em pacientes diabéticos e está associada a uma redução nos eventos arrítmicos, em particular, episódios de taquicardia ventricular e fibrilação atrial.[8] Embora a ranolazina possa prolongar minimamente o intervalo QT (em média, 6 a 8 ms), não foi demonstrado que ela aumente o risco de *torsades de pointes* (torção das pontas). Seu papel preciso no tratamento da angina estável continua a ser determinado.

Tratamento não Farmacológico

A contrapulsação externa aumentada é um tratamento alternativo para pacientes com angina refratária. A contrapulsação externa aumentada é geralmente administrada como 35 tratamentos sequenciais (uma hora por dia; cinco dias/semana) durante sete semanas. A contrapulsação externa aumentada não reduz a isquemia na imagem de perfusão miocárdica e os mecanismos subjacentes a seus efeitos são mal compreendidos. Os possíveis mecanismos incluem alterações hemodinâmicas duráveis que reduzem a demanda de O_2 do miocárdio, melhora na perfusão miocárdica por aumento diastólico de fluxo coronário retrógrado e melhora da função endotelial. Embora a contrapulsação externa aumentada tenha incrementado o tempo para depressão do segmento ST durante o teste de esforço, tenha reduzido a angina e tenha melhorado a qualidade de vida relacionada à saúde por pelo menos um ano em um estudo randomizado duplo-cego de pacientes com angina crônica estável, seu papel no tratamento da angina permanece incerto.[9]

Revascularização Miocárdica

A revascularização coronariana com ICP ou RM (Capítulo 74) pode prolongar a vida, reduzir os principais eventos cardiovasculares e melhorar o estado de saúde, a qualidade de vida e a capacidade funcional em pacientes selecionados com doença cardíaca isquêmica estável crônica.

Comparações da ICP com o Tratamento Clínico Otimizado

Estudos clínicos randomizados comparando a ICP ao tratamento clínico em pacientes com doença cardíaca coronariana estável são poucos, sendo que muitos dos pacientes recrutados eram predominantemente uniarteriais e eles foram concluídos antes do uso de rotina dos *stents* coronarianos e da terapia clínica preventiva agressiva contemporânea. Em geral, esses estudos mostraram benefícios da ICP em termos de sintomas[10], mas não em termos de IAM ou morte cardiovascular.[11] No mais recente

estudo, na era da ICP moderna com *stents*, (estudo COURAGE – Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation), *versus* tratamento médico agressivo, não houve nenhuma diferença significativa no principal desfecho composto de mortalidade por todas as causas ou IAM não fatal ou no AVC ou hospitalização por SCA entre as duas estratégias durante um período de acompanhamento de 2,5 a 7,0 anos (média 4,6 anos).[12] A ICP melhorou os sintomas por dois anos, especialmente em pacientes com angina mais grave, mas as diferenças já não estavam presentes em 36 meses, momento em que tanto a ICP quanto o tratamento médico agressivo levaram a um melhor controle dos sintomas do que foi observado na linha de base. Em função de a ICP como uma estratégia de tratamento inicial em pacientes com doença arterial coronária estável não reduzir a mortalidade, IAM ou outros eventos cardiovasculares importantes, quando adicionada à terapia clínica otimizada, a importância da farmacoterapia preventiva e da modificação do estilo de vida para a prevenção secundária de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DAC estável deve ser fundamental.

Comparações da RM com o Tratamento Clínico

Estudos randomizados comparando a RM com a terapia clínica indicam que uma maior gravidade da isquemia, uma maior extensão da doença e a presença de disfunção do VE favorecem uma maior magnitude de benefícios da RM em relação à terapia clínica na sobrevida. A RM prolonga a sobrevida de pacientes com doença arterial coronária com obstrução significativa do tronco da artéria coronária esquerda independentemente dos sintomas, de pacientes com doença arterial coronária multiarterial e função do VE prejudicada (fração de ejeção < 50%) e de pacientes com doença triarterial que inclui a artéria coronária descendente anterior proximal esquerda. Os pacientes com DAC multiarterial extensa parecem se beneficiar mais de cirurgia de RM se eles também tiverem diabetes, enquanto a ICP é mais adequada para pacientes com doença arterial coronária uni ou biarterial. É importante notar que esses estudos randomizados encontraram pouca diferença na mortalidade entre a cirurgia de RM e a terapia clínica em um ano, mas os benefícios da cirurgia de RM em relação à terapia clínica surgiram de forma constante nos três a cinco anos seguintes. Consequentemente, os benefícios da cirurgia de RM diminuíram, talvez como resultado de oclusão tardia de enxertos de veia safena, progressão da doença em artérias coronárias nativas não revascularizadas e o aumento da prevalência de cirurgia de RM no grupo clínico entre aqueles com anatomia de alto risco e sintomas graves (“*crossovers*”). É importante enfatizar que muito poucos pacientes nesses estudos preliminares receberam enxertos arteriais (o que provavelmente melhoraria os resultados a longo prazo da cirurgia de RM), aspirina para prevenir a oclusão do enxerto, estatinas para atenuar a progressão da doença tardia do enxerto ou inibidores da ECA. Com as melhorias nas técnicas cirúrgicas, o uso mais comum de agentes antiagregantes plaquetários, o uso mais intensivo de terapias moduladoras de doença e o tratamento mais agressivo dos fatores de risco durante a última década, os benefícios da cirurgia de RM moderna em comparação com o tratamento médico

moderno podem ter mudado.

Comparações da ICP com Cirurgia de RM para Doença Arterial Coronariana Multiarterial

Dos resultados dos estudos randomizados que compararam a ICP à RM em pacientes com doença arterial coronária multiarterial, a maioria excluiu pacientes com doença significativa do tronco da artéria coronária esquerda e foram conduzidos em uma era antes do advento de *stents* e outros avanços na tecnologia de ICP, incluindo tratamentos médicos adjuvantes mais recentes, que estão sendo cada vez mais usados clinicamente. O estudo BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) não encontrou nenhuma diferença geral nas taxas de sobrevida ou IAM entre a angioplastia percutânea com balão e a cirurgia de RM em dez anos, mas a RM apresentou uma vantagem de sobrevida significativamente melhor em pacientes com diabetes.[13] A RM também foi associada a uma melhora inicial maior na angina e à diminuição da necessidade de revascularização em comparação à angioplastia com balão. Uma vantagem de sobrevida significativa foi observada em pacientes com diabetes previamente tratada que se submeteram a RM em vez de angioplastia.

Mais recentemente, o estudo da BARI-2D com 2.368 pacientes diabéticos com doença arterial coronária que foram randomizados para a revascularização imediata com ICP ou RM *versus* revascularização tardia ou nenhuma revascularização com terapia clínica ideal não constatou nenhuma diferença significativa para desfecho primário de mortalidade total.[14] Assim, os resultados do BARI-2D replicam o principal achado do estudo COURAGE[10] – isto é, que uma estratégia inicial de ICP não oferece benefício clínico com relação à terapia clínica otimizada e mudança no estilo de vida isoladamente e que uma "terapia clínica otimizada inicial" em vez de uma estratégia de "ICP inicial" parece justificável em muitos pacientes diabéticos com doença coronariana.

Em um estudo randomizado de pacientes submetidos à RM ou ICP com doença do tronco da artéria coronária esquerda ou doença triarterial, as taxas de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (*i. e.*, morte por qualquer causa, acidente vascular cerebral, IAM ou necessidade de revascularização) aos 12 meses foram significativamente mais altas no grupo de ICP (18% *versus* 12% para a RM), em grande parte em razão de uma taxa aumentada de necessidade de revascularização (14% *versus* 6%).[15] Aos 12 meses, as taxas de morte e IAM foram semelhantes entre os dois grupos, embora a probabilidade de ocorrência do AVC tenha sido significativamente maior com a RM (2,2% *versus* 0,6% com ICP). Portanto, com base nessas descobertas de um ano, a RM ainda é geralmente considerada a melhor opção para pacientes com doença triarterial ou do tronco da artéria coronária esquerda.

Resumindo, entre aqueles que continuam sintomáticos apesar do tratamento agressivo, ou que têm isquemia substancial ou doença de artéria coronária extensa, a revascularização com ICP ou RM é apropriada, dependendo da complexidade anatômica da doença (Tabela 71-11 e Capítulo 73). A cirurgia de RM parece ser preferível para a ICP em pacientes sintomáticos com doença triarterial ou do tronco da

artéria coronária esquerda e em pacientes diabéticos com doença cardíaca isquêmica estável. A ICP fornece resultados de sobrevida equivalentes, porém, é necessário repetir os procedimentos com mais frequência e resultados sintomáticos geralmente não são tão bons quanto depois da RM.[16] Ainda não está claro se tecnologias mais recentes de *stent* alterarão estes achados.

Outras Síndromes Anginosas

Angina Variante ou Angina de Prinzmetal

O diagnóstico da angina variante ou de Prinzmetal é baseado na documentação de elevação transitória do segmento ST durante um episódio de dor torácica na ausência de uma estenose coronariana grave e fixa. Em geral, a angina variante de Prinzmetal é causada por um espasmo oclusivo superposto a uma estenose não grave de artéria coronária. Entretanto, em alguns pacientes, não são vistas estenoses subjacentes, ou a estenose subjacente pode ser grave. O fenômeno de Raynaud e a cefaleia associados foram descritos em alguns pacientes, sugerindo que a síndrome pode fazer parte de um distúrbio vasoespástico mais generalizado.

A dor torácica ocorre predominantemente em repouso, embora cerca de um terço dos pacientes também possa sentir a dor durante exercício. É recorrente a dor acordar o paciente nas primeiras horas da manhã quando a atividade simpática está aumentando. A síndrome frequentemente é cíclica, com períodos de exacerbação com episódios repetitivos de dor torácica que podem persistir durante segundos ou ser mais prolongados e graves, alternando com períodos com pouco ou nenhum sintoma. A dor é normalmente aliviada por nitroglicerina. A elevação do segmento ST que acompanha a dor significa isquemia transmural devida à oclusão abrupta total de uma estenose não significativa na ausência de uma circulação colateral adequada. A reperfusão rápida subsequente pode explicar a alta prevalência de arritmias graves ameaçadoras à vida.

A angiografia coronariana, com um teste provocativo para espasmo como injeção de acetilcolina na artéria coronária acometida, geralmente precipita a síndrome. Esse teste é útil para determinar o diagnóstico e para avaliar a resposta à terapia, especialmente em pacientes com angiogramas coronarianos normais ou quase normais, nos quais o diagnóstico, de outro modo, não está claro. Bloqueadores do canal de cálcio di-hidropiridínicos (p. ex., anlodipina, de 5 a 10 mg por via oral ao dia) são preferidos em pacientes com angina de Prinzmetal.

Angina Microvascular com Angiografia Coronariana Normal

A angina pode ocorrer apesar de artérias coronárias normais, mesmo após uma provocação com acetilcolina. O teste mais detalhado pode revelar aumento da resistência coronariana e uma inabilidade para aumentar a resistência coronariana e o fluxo coronariano em resposta a estímulos, tais como o exercício, adenosina, dipiridamol e estimulação atrial.

Os sintomas ocorrem com mais frequência em repouso e geralmente relacionados com

estresse emocional. Períodos de exacerbação comumente se alternam com períodos livres de sintomas. A síndrome é mais frequente em mulheres e alguns pacientes têm uma percepção alterada da dor, ou hipersensibilidade a certos estímulos.

O diagnóstico requer documentação objetiva de isquemia com base em alterações do segmento ST-T, anormalidade metabólica, defeito transitório da perfusão regional ou nova alteração segmentar na ecocardiografia, ou disfunção endotelial que limita a reserva de fluxo sanguíneo. A reatividade vascular dependente do endotélio anormal pode estar associada a defeitos de perfusão miocárdica regional em imagem por SPECT e PET.

β-bloqueadores podem ser úteis, principalmente quando houver uma taquicardia relativa, hipertensão ou variabilidade diminuída da frequência cardíaca em um monitoramento com Holter. A nitroglicerina alivia os sintomas em, aproximadamente, 50% dos pacientes, e nitratos de ação longa ou antagonistas do cálcio às vezes são úteis.

O prognóstico, em geral, é favorável e não diferente daquele de uma população geral pareada por idade na ausência de doença de artéria coronária. No entanto, alguns estudos demonstraram que uma resposta isquêmica ao exercício está associada à maior mortalidade.

Isquemia Miocárdica Silenciosa

Até 20% dos pacientes com cardiopatia isquêmica podem não apresentar angina. Esses pacientes são geralmente descritos como tendo isquemia miocárdica silenciosa. Alguns pacientes são totalmente assintomáticos apesar da doença de artéria coronária obstrutiva, que pode ser grave. Outros têm isquemia silenciosa após um IAM prévio. A terceira forma e mais comum ocorre em pacientes que também podem apresentar formas usuais de angina crônica estável, angina instável e angina de Prinzmetal. Quando monitorados, esses pacientes, que tipicamente apresentam episódios de isquemia silenciosa em adição à isquemia sintomática, são algumas vezes referidos como portadores de *angina mista*. Estima-se que a angina mista esteja presente em aproximadamente um terço de todos os pacientes tratados com angina, embora uma prevalência ainda maior tenha sido relatada em pacientes diabéticos. Nestes pacientes, cerca de 85% dos episódios isquêmicos ocorrem sem dor torácica e 66% dos episódios de angina não são acompanhados por depressão do segmento ST, sugerindo que a angina *pectoris* ostensiva é apenas “a ponta do iceberg isquêmico”. Agentes farmacológicos que reduzem ou eliminam os episódios de isquemia sintomática também reduzem ou eliminam os episódios de isquemia silenciosa.

Prognóstico com tratamento otimizado

Tratamentos modernos têm melhorado o prognóstico de pacientes com doença cardíaca isquêmica estável a uma taxa de mortalidade anual de 1 a 3% e uma taxa de 1 a 2% dos principais eventos isquêmicos. A taxa de morte cardiovascular de um ano é agora de 1,9% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,7 para 2,1), com uma taxa de mortalidade por todas as causas de 2,9% (IC de 95%, 2,6 a 3,2) e uma taxa dos resultados combinados de morte cardiovascular, IAM ou AVC de 4,5% (IC de 95%, 4,2 a 4,8).

Angina recorrente é uma queixa subsequente comum em muitos pacientes com doença

cardíaca isquêmica estável — mesmo aqueles que foram inicialmente tratados com sucesso com a ICP. Cerca de 30% dos pacientes continuam a apresentar angina uma ou mais vezes por semana, associada à maior limitação física e pior qualidade de vida e quase 80% dos pacientes submetidos à ICP inicialmente bem-sucedida para angina crônica ainda tomam um ou mais agentes antianginosos em um ano.

A escolha do tratamento ideal exige uma compreensão completa dos riscos e benefícios potenciais de cada abordagem de tratamento. Em pacientes com sintomas estáveis que não realizaram uma tentativa adequada de terapia clínica (p. ex., oito a 12 semanas de terapia clínica multifacetada e modificações no estilo de vida), tal abordagem inicial de terapia clínica agressiva é recomendada. Para pacientes cuja angina ou qualidade de vida não esteja adequadamente controlada com a terapia clínica ideal, a revascularização com ICP ou cirurgia de RM deve ser considerada. Embora os resultados de estudos aleatórios devam ser individualizados para pacientes específicos, uma abordagem multidisciplinar para a tomada de decisão clínica pode garantir que todas as opções terapêuticas sejam discutidas de forma completa e transparente de modo que se ofereça aos pacientes as recomendações de tratamento com base em evidências mais apropriadas.

Grau A

1. Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350:1495–1504.
2. Tenkanen, L., Mänttäri, M., Kovanen, P. T., et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med*. 2006; 166:743–748.
3. Jun, M., Foote, C., Lv, J., et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375:1875–1884.
4. Dagenais, G. R., Pogue, J., Fox, K., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006; 368:581–588.
5. Lièvre, M., Cucherat, M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010; 24:385–391.
6. Bhatt, D. C., Fox, K. A., Hacke, W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706–1717.
7. Anand, S. S., Yusuf, S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:62S–69S.
8. Morrow, D. A., Scirica, B. M., Karwatowska-Prokupczok, E., et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the MERLIM TIMI-36 randomized trial. *JAMA*. 2007; 297:1775–1784.
9. McKenna, C., McDaid, C., Suekarran, S., et al. Enhanced external

counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009; 13:1–90.

10. Weintraub, W. S., Spertus, J. A., Kolm, P., et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359:677–687.
11. Trikalinos, T. A., Alsheikh-Ali, A. A., Tatsioni, A., et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373:911–918.
12. Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Teo, K. K., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:1503–1516.
13. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1600–1606.
14. Frye, R., August, P., Brooks, M., et al. BARI 2D: a randomized clinical trial of treatment strategies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:2503–2515.
15. Serruys, P. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:961–972.
16. Hlatky, M. A., Boothroyd, D. B., Bravata, D. M., et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from 10 randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1190–1197.

Leituras sugeridas

Patel, M. R., Peterson, E. D., Dai, D., et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010; 362:886–895. *Apenas cerca de um terço dos pacientes tinha doença coronária significativa.*

Pfister, M. E., Zellweger, M. J., Gersh, B. J. Management of stable coronary artery disease. *Lancet*. 2010; 375:763–772. *Análise.*

Wijeysundera, H. C., Nallamothu, B. K., Krumholz, H. M., et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*. 2010; 152:370–379. *Em uma meta-análise, a ICP foi associada a um maior alívio da angina do que a terapia clínica, embora o benefício seja atenuado em estudos contemporâneos com o melhor uso de tratamentos médicos com base em evidências.*

72

Síndrome coronariana aguda: angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

Richard A. Lange and L. David Hillis

Definição

O termo *síndrome coronariana aguda* (SCA) é usado para descrever o conjunto de isquemia miocárdica que engloba angina instável ou infarto (com ou sem elevação concomitante do segmento ST). O paciente com *angina instável* apresenta dor torácica de origem cardíaca que é nova, com padrão de piora (*i. e.*, mais grave, mais prolongada ou mais frequente do que episódios anteriores da angina), ou ocorre em repouso, *sem* evidência bioquímica da necrose de miócitos (*i. e.*, sem elevação sérica de troponina ou da isoenzima MB da creatina-quinase [CK-MB]). O paciente que apresenta dor torácica cardíaca *com* evidência bioquímica de necrose miocárdica e sem elevação do segmento ST tem um *infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST* (IAMSEST). Como a angina instável e o IAM sem elevação do segmento ST são caracterizados pela ausência de elevação do segmento ST, eles são denominados coletivamente *SCA sem elevação do segmento ST* ou SCA-SSST (Fig. 72-1). O paciente que apresenta dor torácica cardíaca, de início agudo, com evidências bioquímicas de necrose miocárdica e elevação do segmento ST persistente (> 20 minutos) tem um *IAM com elevação do segmento ST* (Capítulo 73).

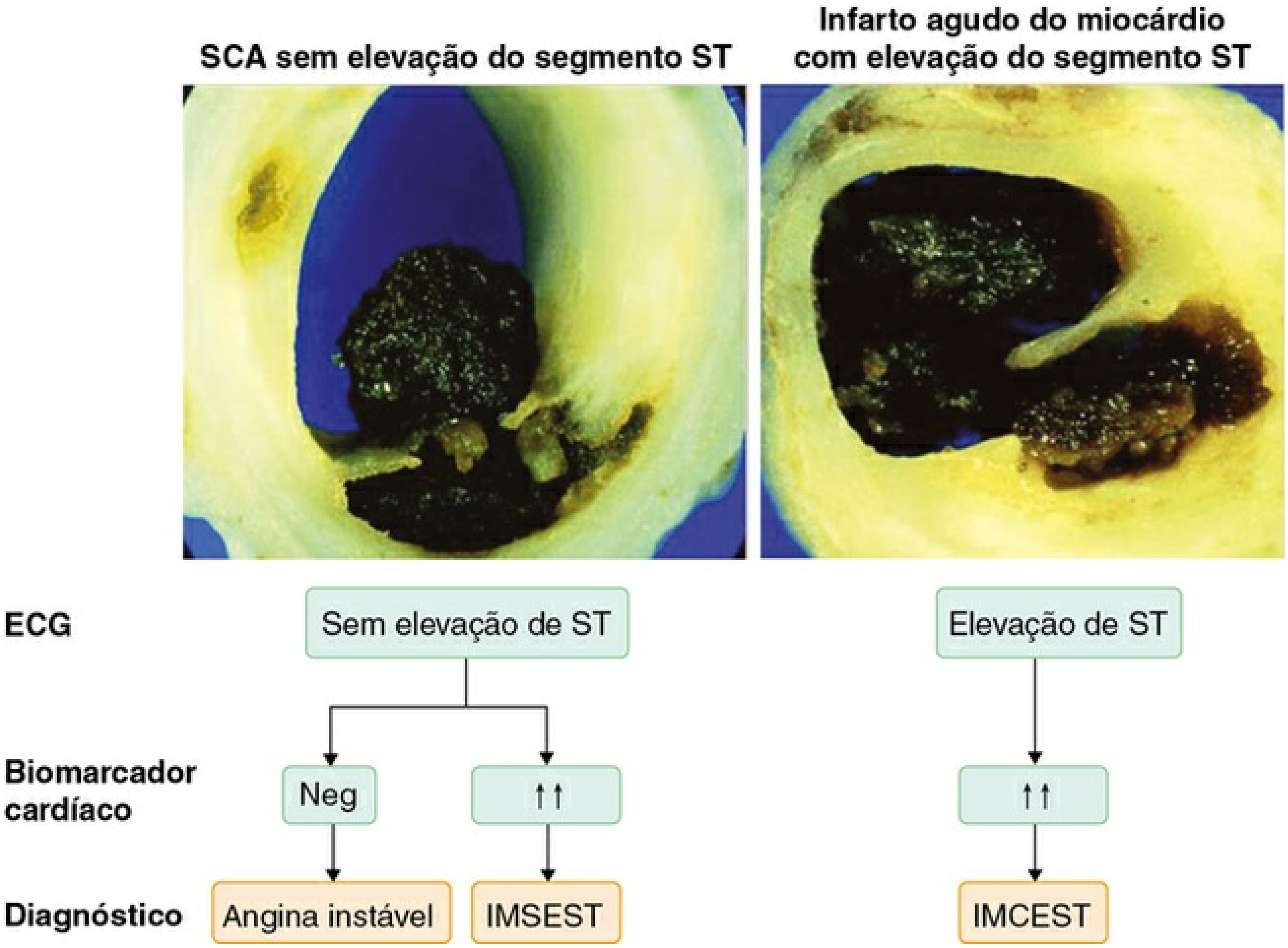

FIGURA 72-1 Síndrome coronariana aguda (SCA).
Achados sintomáticos, morfológicos, eletrocardiográficos (ECG) e bioquímicos em pacientes com diversos tipos de SCA. Indivíduos com SCA normalmente queixam-se de dor torácica. Se a artéria coronária comprometida estiver totalmente ocluída por trombo fresco (mostrada à *direita*), o ECG do paciente revela elevação do segmento ST; biomarcadores cardíacos subsequentemente ficam elevados; e o paciente é diagnosticado com um infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCEST). Se a artéria coronária comprometida estiver parcialmente ocluída por trombo fresco (mostrada à *esquerda*), o ECG do paciente não apresenta elevação do segmento ST. Se os biomarcadores cardíacos não estiverem elevados, o paciente é diagnosticado com angina instável (AI). Se os biomarcadores cardíacos estiverem elevados, o paciente é diagnosticado com IM sem elevação do segmento ST (IMSEST).

Epidemiologia

Mais de 1,4 milhão de pessoas nos Estados Unidos são hospitalizadas anualmente com SCA, das quais aproximadamente dois terços têm SCA-SSST. Mais da metade dos pacientes com SCA-SSST tem mais de 65 anos de idade e quase metade são mulheres. A SCA-SSST é mais comum em indivíduos com um ou mais fatores de risco para aterosclerose (Capítulo 51), doença vascular periférica ou um distúrbio inflamatório crônico, tais como artrite reumatoide, psoríase ou infecção.

A maioria dos pacientes com SCA tem a chamada SCA *primária*, que é precipitada pela ruptura de uma placa coronariana aterosclerótica, com subsequente agregação plaquetária e formação de trombos, levando, por sua vez, ao comprometimento do fluxo sanguíneo na artéria comprometida. Ocasionalmente, um indivíduo pode ter a chamada SCA *secundária*, que é causada por um desequilíbrio transitório ou persistente entre a oferta e a demanda de oxigênio no miocárdico. Reduções substanciais na oferta de

oxigênio, por exemplo, podem ser causadas por hipotensão arterial sistêmica grave, anemia ou hipoxemia; aumentos dramáticos na demanda de oxigênio podem ser causados por febre, taquicardia, hipertensão arterial sistêmica grave ou tireotoxicose. No indivíduo com diagnóstico de SCA secundária, a terapia deve ser dirigida para a correção da etiologia de base.

Fisiopatologia

O evento precipitante em quase todos os indivíduos com SCA-SSST é a ruptura ou erosão da placa coronária aterosclerótica, com subsequente agregação plaquetária e formação de trombos, levando à oclusão parcial da artéria comprometida. Ocasionalmente, se o paciente apresentar uma região do miocárdio que é irrigada por uma artéria ocluída e recebe extensa circulação colateral para esta região, a oclusão trombótica total da artéria leva à apresentação clínica de SCA-SSST, em vez de IM com elevação do segmento ST.

Raramente, um vasospasmo intenso de um segmento de uma artéria coronária epicárdica em consequência de disfunção endotelial focal (*i. e.*, angina de Prinzmetal) ou ingestão de drogas (causado, p. ex., por cocaína, agentes quimioterápicos ou um agonista do receptor de serotonina "triptanos") causa um comprometimento transitório ou sustentado do fluxo arterial coronariano, resultando em SCA-SSST. A dissecção de artéria coronariana de forma espontânea, que ocorre mais frequentemente em mulheres, no periparto e em pacientes com vasculite, pode resultar em SCA-SSST.

Ruptura da Placa

A ruptura ou erosão da placa aterosclerótica coronariana (Capítulo 70) é o evento inicial na maioria dos pacientes com SCA-SEST. Vários fatores podem desempenhar um papel na deterioração da capa fibrosa de proteção que separa o ateroma na parede dos vasos do lúmen da artéria coronária. Inflamação local e sistêmica, características mecânicas e alterações anatômicas contribuem para a transformação de uma placa aterosclerótica estável para a chamada placa "vulnerável", cuja ruptura desencadeia a aderência, ativação e agregação plaquetárias, com subsequente formação de trombo.

A deposição de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada na parede arterial coronariana estimula uma resposta inflamatória, que resulta no acúmulo de macrófagos e linfócitos T na borda da placa. Essas células inflamatórias secretam citosinas (p. ex., interferon-γ), que inibem a síntese e a deposição de colágeno, bem como enzimas (p. ex., metaloproteinases da matriz e catepsinas), que promovem a degradação de colágeno e elastina, tornando, desse modo, a capa fibrosa sobrejacente vulnerável à ruptura.

A inflamação sistêmica pode desempenhar um papel na ruptura da placa, como evidenciado pela predisposição de indivíduos com gengivite crônica, artrite reumatoide e infecção crônica ou até mesmo infecção aguda para desenvolver a SCA. Estudos angiográficos das artérias coronárias de pacientes com SCA geralmente demonstram ulceração e trombose da placa em mais de um local, sugerindo, assim, que um processo inflamatório sistêmico e difuso está presente.

As características mecânicas e a localização das placas arteriais coronarianas parecem influenciar sua estabilidade. Por exemplo, capas fibrosas finas são mais propensas à

erosão ou ruptura do que as espessas. Os locais de baixa tensão de cisalhamento, tais como bifurcações de vasos, têm produção reduzida de substâncias vasodilatadoras endoteliais (*i. e.,* óxido nítrico e prostaciclina), o acúmulo acelerado de lipídios e células inflamatórias, aumento da degradação da matriz extracelular e adelgaçamento da capa fibrosa, todos estes fatores contribuem para a instabilidade da placa.

O exame histológico detalhado das placas ateroscleróticas envolvidas revela uma rica neovascularização que é o resultado de peptídeos angiogênicos, tais como os fatores de crescimento de fibroblasto, fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento placentário, oncostatina M e fator indutor de hipóxia, que são secretados pelas células musculares lisas, células inflamatórias e plaquetas. Essa neovascularização contribui para o crescimento de ateroma e para o tráfego de leucócitos, hemorragia da placa e desestabilização.

Formação de Trombo

As plaquetas desempenham um papel central na fisiopatologia da SCA. Após a erosão ou ruptura de uma placa "vulnerável", as plaquetas circulantes *aderem* às proteínas subendoteliais expostas e, após isso, elas são *ativadas*. Com a ativação, as plaquetas mudam de forma discoide para estrelada, aumentando, assim, a área de superfície em que a formação de trombina pode ocorrer. As plaquetas, então, liberam os conteúdos de seus grânulos intracelulares (*i. e.,* tromboxano, serotonina, adenosina difosfato, fator de von Willebrand, fibrinogênio) dentro do ambiente imediato e promovem vasoconstrição focal do segmento arterial adjacente e ativação das plaquetas adjacentes. As plaquetas também aumentam o número de receptores da glicoproteína IIb/IIIa da superfície e a afinidade desses receptores para se ligarem ao fibrinogênio circulante. O resultado é a *agregação* plaquetária, que ocorre conforme o fibrinogênio se liga aos receptores de glicoproteína IIb/IIIa das plaquetas adjacentes, criando, assim, um "tampão plaquetário".

Simultaneamente à formação do tampão plaquetário, a ativação do sistema de coagulação com a geração de trombina é um potente estimulador da ativação e agregação plaquetárias. Além disso, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina, que é incorporada ao trombo. A suboclusão arterial coronariana por esse trombo rico em plaquetas compromete o fluxo sanguíneo na artéria envolvida, o que resulta em um desequilíbrio na oferta e na demanda de oxigênio dos miócitos perfundidos pela artéria. A embolização distal dos trombos ricos em plaquetas do local de uma placa rota contribui para o comprometimento no fluxo sanguíneo. Se o desbalanço na oferta-demanda for transitório, os miócitos envolvidos tornam-se isquêmicos, mas não morrem pelo fato de a isquemia não ter duração suficiente para causar necrose. O paciente normalmente se queixa de dor torácica cardíaca em repouso, porém, sem evidências bioquímicas de necrose miocárdica, caracterizada por ausência de elevação sérica de troponina ou CK-MB, neste caso, é feito o diagnóstico de *angina instável*. Em contrapartida, se o desbalanço entre oferta-demanda for sustentado, os miócitos isquêmicos começam a morrer e o infarto ocorre. O paciente normalmente se queixa de dor torácica cardíaca em repouso e apresenta elevação bioquímica de marcadores de

necrose miocárdica confirmando o diagnóstico de *IM sem elevação do segmento ST.*

Manifestações clínicas

Sintomas

O paciente com SCA-SSST normalmente se queixa de pressão retroesternal, aperto ou peso que pode ser intermitente e recorrente ou persistente (Capítulo 50). Se os episódios forem intermitentes e recorrentes, a duração de cada episódio pode variar de apenas alguns minutos a várias horas. A dor torácica pode irradiar para o braço esquerdo, pescoço ou mandíbula e pode ser acompanhada por diaforese, náuseas, dor abdominal, dispneia ou síncope.

Apresentações atípicas de SCA-SSST não são incomuns e podem incluir dor contínua ou um desconforto torácico vago, dor epigástrica, indigestão de início agudo, fadiga inexplicada ou dispneia. Tais queixas atípicas são frequentemente observadas em pacientes mais jovens (de 25 a 40 anos de idade) e mais velhos (>75 anos de idade), mulheres e pacientes com diabetes melito, insuficiência renal crônica ou demência.

Mulheres com SCA-SSST são mais propensas a terem diabetes melito, hipertensão, hiperlipidemia e insuficiência cardíaca e a serem mais velhas que os homens. Elas são menos propensas a serem fumantes ou a terem tido um IM prévio ou revascularização coronariana.

Exame Físico

O paciente com SCA-SSST muitas vezes apresenta um exame físico normal. Ocasionalmente, sinais de disfunção ventricular esquerda (Capítulo 58), como estertores em bases ou um galope ventricular, hipotensão ou hipoperfusão periférica, podem acompanhar um episódio de SCA-SSST ou aparecerem logo depois. Um importante objetivo do exame físico é excluir causas não cardíacas dos sintomas do indivíduo (*i. e.*, costocondrite, pneumotórax, embolia pulmonar, pneumonia) e doenças cardíacas de origem não isquêmica (*i. e.*, dissecção aórtica, pericardite, hipertensão arterial sistêmica grave), que podem causar dor torácica ou até mesmo elevação dos biomarcadores cardíacos (Capítulo 50). Assim, as diferenças da pressão arterial entre os membros superiores e inferiores, sons pulmonares diminuídos, estertores crepitantes e dor à palpação esternal sugerem outro diagnóstico que não SCA-SSST. Outros achados no exame físico, tais como pressão arterial elevada, palidez ou sudorese aumentada ou tremores, apontam para condições precipitantes, tais como hipertensão não controlada (Capítulo 67), anemia (Capítulo 161) ou tireotoxicose (Capítulo 233), respectivamente.

Diagnóstico

O paciente com suspeita de SCA deve ser avaliado prontamente, pois um diagnóstico apropriado e preciso permite o início da terapia apropriada no tempo certo, o que pode reduzir a taxa de complicações. A avaliação inicial deve ser direcionada para determinar

se os sintomas do indivíduo são provavelmente causados por isquemia miocárdica, IAM ou algum outro diagnóstico diferencial. A probabilidade de SCA pode ser estimada com base em dados da história, exame físico e eletrocardiograma (ECG) (Tabela 72-1).

Tabela 72-1

Probabilidade de que sintomas e sinais representem síndrome coronariana aguda por ruptura de placa arterial coronariana

ALTA PROBABILIDADE
Qualquer uma das seguintes características: Dor torácica ou no braço esquerdo como sintoma principal, de natureza semelhante à angina previamente notada Doença arterial coronariana conhecida Evidência no exame físico de sopro de insuficiência mitral transitório, hipotensão, diaforese ou edema pulmonar Desvio do segmento ST novo ou transitório (≥1 mm) ou inversão de onda T em múltiplas derivações precordiais Troponina sérica ou concentração de CK-MB elevada
PROBABILIDADE INTERMEDIÁRIA
Ausência de características de alta probabilidade e qualquer uma das seguintes características: Desconforto torácico ou no braço esquerdo como sintoma principal Idade > 70 anos Sexo masculino Diabetes melito Doença vascular extracardíaca Ondas Q, depressão do segmento ST (0,5-1 mm) ou inversão de onda T (>1 mm) em derivações com ondas R dominantes Troponina cardíaca ou CK-MB normal
BAIXA PROBABILIDADE
Ausência de características de probabilidade alta ou intermediária, mas pode haver: Sintomas isquêmicos prováveis na ausência de qualquer uma das características de probabilidade intermediária Uso recente de cocaína Desconforto torácico reproduzido por palpação Achatamento ou inversão de onda T < 1 mm em derivações com ondas R dominantes Eletrocardiograma normal Troponina sérica ou concentração de CK-MB normal

Modificada de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:e148-e304.

Em casos agudos, a presença ou ausência de fatores de risco tradicionais para a aterosclerose é bem menos importante para determinar a presença ou ausência de SCA do que os sintomas do paciente, achados do ECG e evidência bioquímica de necrose miocárdica. Como resultado, esses fatores de risco a longo prazo não são os fatores-chave que devem ser usados para determinar se um indivíduo deve ser avaliado, hospitalizado ou tratado para SCA.

Condições que aumentam a probabilidade de que o paciente sintomático esteja tendo isquemia miocárdica ou IAM incluem a idade mais avançada, sexo masculino, diabetes melito, doença vascular extracardíaca e dor torácica irradiando para o braço esquerdo, pescoço, ou mandíbula como o sintoma de apresentação. Isquemia miocárdica é altamente provável se sintomas anginosos estiverem acompanhados por anormalidades do ECG (*i. e.*, depressão ou elevação do segmento ST ≥ 1 mm em magnitude ou inversão

de onda T em múltiplas derivações precordiais), concentração sérica elevada de troponina ou CK-MB, ou evidência de disfunção ventricular esquerda.

Em um paciente com doença arterial coronária conhecida, os sintomas típicos têm probabilidade de serem causados pela isquemia miocárdica ou IAM do que por outra etiologia, particularmente se o paciente afirmar que seus sintomas são semelhantes aos episódios anginosos anteriores. Por outro lado, é pouco provável que um indivíduo jovem com um ECG normal e nenhum fator de risco para aterosclerose esteja tendo SCA mesmo quando apresentar dor torácica com características consistentes com isquemia ou infarto.

É importante perguntar sobre o uso de cocaína e metanfetaminas para o paciente com suspeita de SCA, especialmente em pacientes com menos de 40 anos de idade ou com poucos fatores de risco tradicionais para a aterosclerose. Estas drogas podem aumentar a demanda de oxigênio miocárdica e concomitantemente diminuir a oferta de oxigênio por causar vasospasmo e trombose. Uma análise toxicológica da urina deve ser considerada quando há suspeita de abuso de drogas como causa de ou contribuinte para a SCA.

Eletrocardiograma

Um ECG deve ser obtido e examinado imediatamente no paciente com suspeita de SCA. Um ECG obtido durante um episódio sintomático é particularmente valioso. Se o paciente tiver elevação do segmento ST persistente (>20 minutos), a terapia de reperfusão deve ser prontamente indicada (Capítulo 73). Anormalidades transitórias do segmento ST que se desenvolvem durante um episódio de isquemia em repouso e que se revertam quando o paciente está assintomático sugerem fortemente o diagnóstico de SCA-SSST. Depressão do segmento ST (ou elevação transitória do segmento ST) e anormalidades da onda T ocorrem em até 50% dos pacientes com SCA-SSST.

Um ECG completamente normal não exclui a possibilidade de SCA-SSST; de fato, cerca de 5% dos pacientes que recebem alta dos pronto socorros e são, por fim, diagnosticados com SCA têm um ECG normal. A isquemia ou infarto no território da artéria coronária circunflexa frequentemente escapa à detecção com um padrão de ECG de 12 derivações, mas pode ser detectado com derivações direitas (V_{4R} e V_{3R}) ou posteriores (V_7 a V_9). No paciente cujo ECG inicial é normal, os ECGs subsequentes devem ser obtidos nas primeiras 24 horas e durante episódios de dor ou na presença de sintomas e devem ser comparados a traçados prévios a fim de identificar novas anormalidades no segmento ST ou na onda T. A presença de inversão de onda T simétrica e profunda (> 2 mm) nas derivações anteriores é frequentemente associada a uma estenose hemodinamicamente significativa da artéria coronária descendente anterior.

Mais da metade de todos os episódios de isquemia miocárdica ocorre de forma assintomática. O monitoramento do segmento ST de 12 derivações assistido pelo computador contínuo on-line é uma ferramenta diagnóstica válida para detectar esses episódios. O monitoramento contínuo do segmento ST também acrescenta informações prognósticas independentes e adicionais ao ECG em repouso, as enzimas cardíacas e outras variáveis.

Biomarcadores Séricos

A troponina (Capítulo 73) é detectável no sangue com os ensaios convencionais dentro de três a quatro horas a partir do início da necrose miocárdica, mas, em alguns indivíduos, sua detecção pode ser retardada por até oito horas. Desta forma, uma única avaliação negativa de troponina sérica é insuficiente para excluir o diagnóstico de IAM em um paciente com sintomas recentes. Para confirmar ou excluir a necrose miocárdica, coletas seriadas de sangue e dosagens de troponina devem ser realizadas de seis a 12 horas após a avaliação inicial do paciente e após quaisquer outros episódios de dor torácica. Ensaios de troponina de alta sensibilidade podem detectar quantidades extremamente pequenas de troponina no sangue, auxiliando, assim, no diagnóstico precoce (*i. e.*, dentro de 2 horas a partir do início do sintoma) de IAM. Os níveis de troponina podem ser medidos no laboratório central do hospital ou com instrumentos de dosagem rápida (*point of care*) à beira do leito do paciente com o uso de dispositivos de mesa ou ensaios qualitativos rápidos e portáteis. A principal vantagem dos sistemas de dosagem rápida está na rapidez da sua realização, e o seu uso deve ser ponderado em relação a seus custos mais elevados e à necessidade de um controle de qualidade rigoroso. Além disso, ensaios de dosagem rápida são qualitativos ou semiquantitativos e dependentes do observador, enquanto o laboratório central fornece informações quantitativas mais precisas a respeito de dosagens de biomarcadores.

Até um terço dos pacientes com SCA cujas dosagens séricas de CK-MB são normais, têm concentrações séricas detectáveis de troponina T e I, indicando que ocorreu necrose miocárdica estabelecendo o diagnóstico de IAM-SEST. As recomendações atuais destacam o uso da concentração sérica de troponina para estratificação de risco no momento da chegada do paciente ao hospital.

Testes não Invasivos

O paciente considerado como de baixa probabilidade de SCA (com base no histórico, exame físico, ECG e biomarcadores séricos) deve ser submetido ao teste de estresse em momento oportuno (Capítulo 50). A realização de teste de isquemia pode não estabelecer ou excluir a presença de doença arterial coronária, mas possui um alto valor preditivo suficiente para guiar a tomada de decisões. Alternativamente, a angiotomografia coronariana com múltiplos detectores tem um alto valor preditivo negativo (>98%) para excluir a doença arterial coronariana quando realizada e analisada em centros com experiência em seu uso. Por outro lado, o paciente que é considerado como risco intermediário ou alto de SCA e que continua a ter dor torácica isquêmica típica com anormalidades do ECG ou biomarcadores cardíacos elevados não deve ser submetido ao teste de estresse diagnóstico ou angiotomografia coronariana. Quando esses pacientes estiverem livres de sintomas com o tratamento clínico instituído e, se não tiverem indicações para a angiografia coronariana (ver adiante), o teste de estresse, muitas vezes com mapeamento de perfusão miocárdica, deve ser realizado antes da alta hospitalar.

Um ecocardiograma pode ser útil em pacientes com dor torácica se o ECG não for diagnóstico (*i. e.*, anormalidades discretas do segmento ST e onda T). Se hipocinesia ou

acinesia ventricular esquerda for observada durante um episódio de dor torácica e apresentar melhora após o desaparecimento dos sintomas, então o diagnóstico de isquemia miocárdica é provável. No paciente com inversão de onda T nas derivações anteriores de etiologia incerta, a hipocinesia da parede ventricular anterior esquerda sugere que a anormalidade de onda T observada é devida a uma estenose grave da artéria coronária descendente anterior. Pelo fato de a ecocardiografia poder ajudar a avaliar e identificar os diagnósticos diferenciais para os pacientes com dor torácica, tais como miocardite (Capítulo 60), dissecção da aorta (Capítulo 78), ou embolia pulmonar (Capítulo 98), ela é recomendada em pacientes cujo diagnóstico seja incerto.

Angiografia Coronariana

A angiografia coronariana (Capítulo 57) deve ser realizada em pacientes considerados como de alto risco de um evento isquêmico cardíaco (morte, IAM ou isquemia recorrente) nos próximos dias, semanas e meses (ver adiante); com isquemia miocárdica induzível apesar da terapia clínica apropriada; ou com uma apresentação clínica confusa ou difícil e avaliação não invasiva subsequente inconclusiva. Os resultados da angiografia ajudam a determinar se a revascularização é indicada e, se assim for, se ela deve ser realizada cirurgicamente (através de enxerto de *bypass* na artéria coronariana [RM]) ou percutaneamente (através de intervenção coronariana percutânea (ICP]) (Capítulo 74).

Em pacientes com SCA-SSST, a angiografia coronariana encontra estreitamento de mais de 50% do diâmetro luminal no tronco da artéria coronária esquerda em cerca de 15% dos pacientes, das três principais artérias coronárias epicárdicas em cerca de 30% a 35% dos pacientes, de duas das três artérias epicárdicas em cerca de 20% a 30% dos pacientes e de uma artéria epicárdica importante em 20% a 30% dos pacientes. Aproximadamente 15% dos pacientes não têm nenhum estreitamento da artéria coronária de importância hemodinâmica. Mulheres com SCA-SSST são propensas a terem doença de artéria coronária menos difusa do que os homens, e os pacientes com IAM sem elevação do segmento ST, em geral, têm uma doença mais extensa do que aqueles com angina instável.

A lesão arterial coronariana responsável pela SCA-SSST (a chamada lesão culpada) tipicamente é assimétrica ou excêntrica, com bordas sobreponentes ou irregulares e um colo ou base estreita. Estas características angiográficas refletem a ruptura da placa subjacente e formação do trombo. Embora o trombo óbvio seja visível angiograficamente em apenas um terço dos pacientes com SCA-SSST, a angiografia coronariana mostra uma ruptura de placa com trombo sobrejacente na maioria dos casos.

Se o paciente tiver feito angiografia coronariana prévia, geralmente pode-se ver que a lesão culpada progrediu substancialmente. Curiosamente, a lesão responsável pela SCA normalmente não é intensamente estenótica na angiografia anterior; de fato, dois terços das lesões culpadas tinham menos de 50% de estreitamento do diâmetro luminal previamente (e, portanto, não teriam sido consideradas adequadas para a revascularização cirúrgica ou percutânea).

Durante os meses subsequentes à SCA-SSST, a lesão arterial coronária culpada está mais propensa a progredir e a precipitar outro episódio de SCA do que as outras lesões

no mesmo paciente. Lesões com bordas irregulares, sobreponentes ou trombos na angiografia têm uma maior probabilidade de causar outra SCA nos meses subsequentes quando comparadas àquelas que não apresentam essas características morfológicas.

Avaliação do Risco e Triagem

A avaliação inicial do paciente com possível ou suspeita de SCA deve se concentrar em uma classificação de risco de o paciente vir a apresentar um evento isquêmico cardíaco agudo (morte, IAM ou isquemia recorrente). Os pacientes devem ser internados imediatamente em uma unidade de terapia intensiva coronariana ou em uma unidade de cuidados intermediários monitorados cuidadosamente em uma unidade de avaliação de dor torácica, ou liberados para casa conforme a classificação de seu risco de IAM (Fig. 72-2; veja a Fig. 50-1 no Capítulo 50). Os pacientes considerados de baixo risco para um evento isquêmico cardíaco devem receber alta, com uma avaliação mais aprofundada realizada ambulatorialmente. Por outro lado, os pacientes que não são de baixo risco devem ser hospitalizados para avaliação e tratamento.

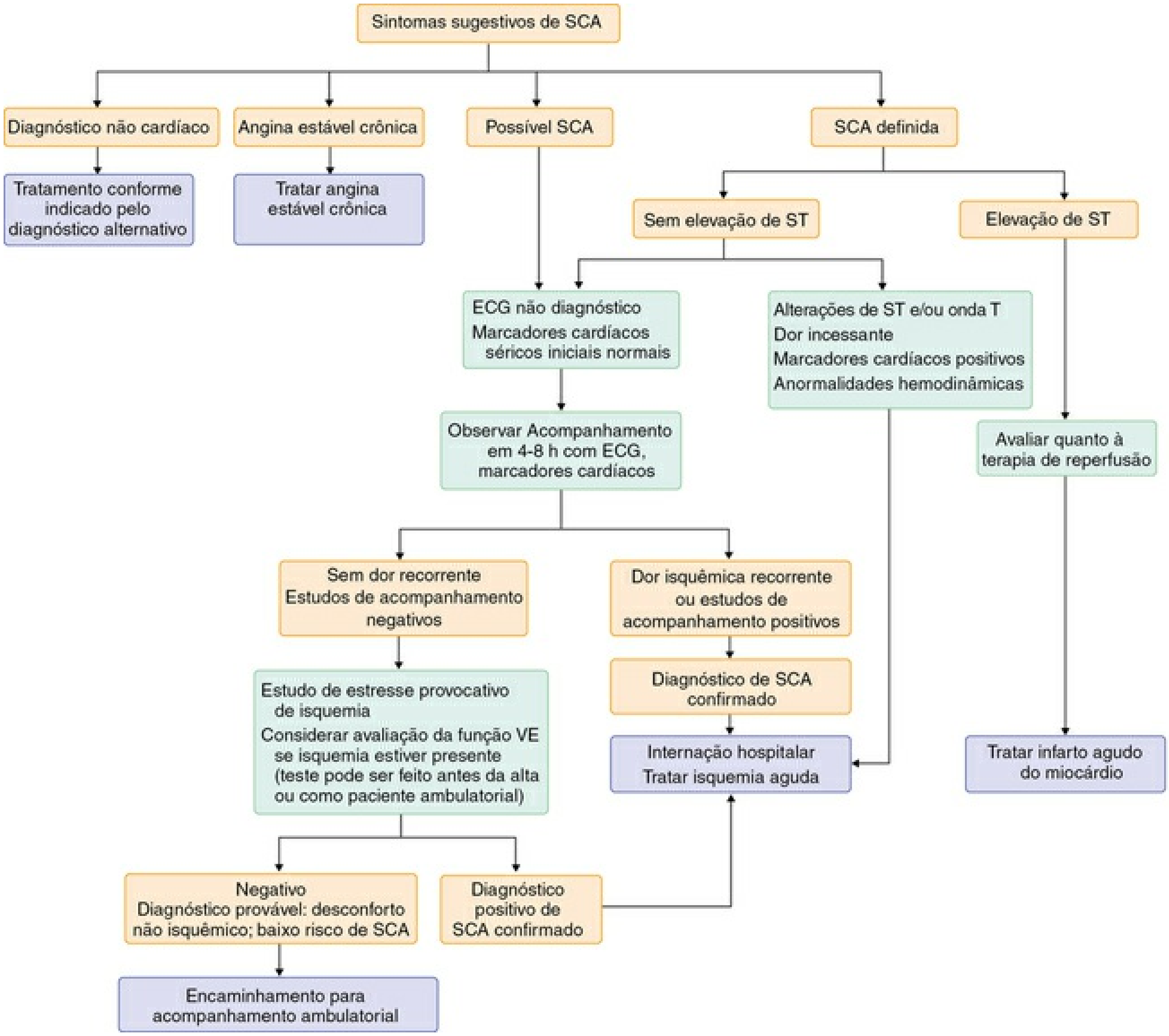

FIGURA 72-2 Triagem inicial para pacientes com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda (SCA).
ECG = eletrocardiograma; VE = ventricular esquerdo. (Modificada de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2007;116:e148-e304.)

Após a classificação de risco inicial, as intervenções terapêuticas urgentes são indicadas com base no risco de eventos adversos nas horas, dias, semanas e meses seguintes – estimado por meio de escores de risco como TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ou GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) – ponderando-se o risco de uma complicação hemorrágica pelo tratamento clínico agressivo (Tabela 72-2) ou um evento adverso decorrente de um procedimento cardíaco invasivo. Com base nesta avaliação inicial, o tratamento do paciente pode ser adaptado, reduzindo, assim, a probabilidade de eventos adversos.

Tabela 72-2

Variáveis de risco para eventos isquêmicos e complicações hemorrágicas

1. VARIÁVEIS DE RISCO PREDITIVAS DE MORTE, INFARTO DO MIOCÁRDIO OU ISQUEMIA RECORRENTE

A. ESCORE TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)*

Idade > 65 anos

Três ou mais fatores de risco para a aterosclerose

Doença arterial coronariana conhecida (angiografia coronariana ou infarto do miocárdio prévios)

Dois ou mais episódios de dor torácica anginosa nas 24 horas antes da hospitalização

Uso de aspirina nos últimos sete dias antes da hospitalização

Desvio do segmento ST ≥ 0,5 mV

Concentrações séricas elevadas de troponina ou CK-MB

B. ESCORE GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)†

Idade

Classe de insuficiência cardíaca

Frequência cardíaca

Pressão arterial sistólica

Desvio do segmento ST

Parada cardíaca durante apresentação

Concentração de creatinina sérica

Marcadores de necrose miocárdica séricos elevados

2. FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS COM TERAPIA AGRESSIVA‡

Sexo feminino

Idade mais avançada

Insuficiência renal

Baixo peso corporal

Taquicardia

Pressão arterial sistólica (alta ou baixa)

Anemia

Diabetes melito

*Indivíduos com três ou mais dessas variáveis são considerados de "alto risco", enquanto aqueles com 0, 1 ou 2 são considerados de "baixo risco". (De Diez JG, Cohen M. Balancing myocardial ischemic and bleeding risks in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:1396-1402.)

†A cada variável é atribuída uma pontuação numérica baseada em seu valor específico e as oito pontuações são somadas para resultar em uma pontuação total, que é aplicada a um nomograma de referência para determinar o risco do paciente. A ferramenta de aplicação GRACE está disponível on-line em *www.outcomes-umassmed.org/grace*. (De Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:888-894.)

‡O risco de sangramento do paciente pode ser estimado com a ferramenta disponível em *www.crusadebleedingscore.org*. (De Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE [Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines] Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.)

Embora os marcadores séricos de necrose miocárdica compreendam apenas uma das variáveis de risco do TIMI ou GRACE, a presença desta variável isoladamente parece identificar o paciente como sendo de "alto risco". Entretanto, apesar de marcadores séricos elevados indicarem necrose miocárdica, eles não fornecem informações sobre sua causa: em alguns indivíduos, a necrose miocárdica ocorre em outras entidades patológicas que não a doença arterial coronariana (p. ex., embolia pulmonar, insuficiência cardíaca descompensada, hipertensão severa ou taquicardia, anemia, sepse). Assim, ao avaliar o paciente com possível SCA, a presença de marcadores séricos elevados deve ser avaliada em conjunto com outras variáveis.

O aumento da idade está associado a uma maior incidência tanto de eventos isquêmicos cardíacos relacionados à SCA quanto de complicações do tratamento clínico agressivo e de procedimentos cardíacos invasivos. Embora as pessoas idosas tenham maior risco de complicações relacionadas com esse tratamento, elas obtêm maior benefício absoluto e relativo dessa terapia agressiva quando comparadas a indivíduos mais jovens. Além desta avaliação de risco inicial, os estados clínico geral e cognitivo, expectativa de vida, risco de complicações relacionadas com o tratamento e, mais importante, preferências pessoais do paciente com SCA devem ser avaliados e considerados.

Uma vez que a situação de risco do paciente com SCA é estabelecida, o tratamento é iniciado e adaptado de acordo com o risco de o paciente apresentar um evento cardíaco isquêmico subsequente ou uma complicação relacionada com o tratamento (Tabela 72-3). Por exemplo, o paciente considerado de baixo risco para um evento isquêmico subsequente não se beneficia da terapia antitrombótica agressiva ou com a angiografia coronariana e revascularização de rotina.[1] Por outro lado, em pacientes considerados como de alto risco de apresentar um evento isquêmico, a terapia ideal — incluindo a angiografia coronariana e a revascularização (se for apropriada) — resulta em uma redução substancial de 20% a 40% do risco de isquemia e IAM recorrentes e uma redução na mortalidade de aproximadamente 10%.[2,3] Em suma, a magnitude do benefício da terapia intensiva está correlacionada ao nível de risco do paciente.

Tabela 72-3

Estratégias de tratamento para pacientes com síndrome coronariana aguda

TERAPIA	INICIAÇÃO	DURAÇÃO	DOSE, VIA E DURAÇÃO	BENEFÍCIO *VS.* PLACEBO (INCIDÊNCIA REDUZIDA DE...)
PACIENTE DE BAIXO RISCO				
Antianginosa				
β-Bloqueador*	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	Metoprolol, *bolus* IV de 5 mg, (três doses administradas com dois a cinco minutos de intervalo), seguido de 50 mg via oral duas vezes ao dia titulados até 100 mg duas vezes	Isquemia recorrente

			ao dia ou atenolol, *bolus* IV de 5-10 mg, então, 100 mg via oral ao dia	
Nitroglicerina	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	0,3 a 0,6 mg sublingual ou 5 a 10 μg/min IV inicialmente e aumentando 10 μg/min a cada cinco min	Não estudado
Diltiazem ou verapamil*	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	30 a 90 mg via oral quatro vezes ao dia ou até 360 mg de preparação de longa atuação via oral por dia	IM, isquemia recorrente
Hipolipemiante				
Estatina	Antes da alta hospitalar	Indefinidamente	Atorvastatina, até 80 mg via oral por dia	Isquemia recorrente
Antiplaquetária				
Aspirina	Imediatamente	Indefinidamente	Dose inicial de 162-325 mg via oral, seguido de 81 mg oralmente, por dia	Morte, IM
Clopidogrel	Imediatamente	1-12 meses	Dose inicial de 300 mg via oral, seguido de 75 mg via oral, por dia	IM, isquemia recorrente
Anticoagulante				
Heparina não fracionada	Imediatamente	Dois a cinco dias	*bolus* IV de 60 U/kg, seguido de 12 U/kg IV ajustados para atingir um TTPa de 50 a 70 s	Morte ou IM (combinados)
PACIENTE DE ALTO RISCO				
Antianginosa				
β-Bloqueador*	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	Metoprolol, *bolus* IV de 5 mg, (três doses administradas com dois a cinco minutos de intervalo), seguido de 50 mg via oral duas vezes ao dia titulados até 100 mg duas vezes ao dia ou atenolol, *bolus* IV de 5-10 mg, seguido de100 mg via oral ao dia	Morte, IM, isquemia recorrente
Nitroglicerina	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	0,3 a 0,6 mg sublingual ou 5 a 10 μg/min IV inicialmente e aumentando 10 μg/min a cada cinco min	Não estudado
Diltiazem ou verapamil*	Imediatamente	Hospitalização ± indefinidamente	30 a 90 mg via oral quatro vezes ao dia ou até 360 mg de preparação de longa atuação via oral por dia	IM, isquemia recorrente
Hipolipemiante				
Estatina	Antes da alta hospitalar	Indefinidamente	Atorvastatina, até 80 mg via oral por dia	Isquemia recorrente
Antiplaquetária				
Aspirina	Imediatamente	Indefinidamente	Dose inicial de 162-325 mg via oral, seguido de 81 mg via oral	Morte, IM
Clopidogrel	Imediatamente	≥12 meses	Dose inicial de 300 mg via oral, seguido de 75 mg via oral, por dia	IM, isquemia recorrente
Inibidor de glicoproteína IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban, ou abciximab)	No momento da ICP	12-24 horas após a ICP	Abciximab, *bolus* IV de 0,25 mg/kg, seguido de 0,125 μg/kg/min IV (máx. 10 μg/min) por 12 horas ou eptifibatide, *bolus* IV de 180 μg/kg, seguido de 2,0 μg/kg/min IV por 18-24 horas ou tirofiban, 0,4 μg/kg/min IV por 30 min, seguido de 0,1 μg/kg/min IV por 12 a 24 horas	IM

Anticoagulantes				
Heparina não fracionada ou	Imediatamente	Dois a cinco dias; descontinuar após ICP bem-sucedida	*bolus* IV de 60 U/kg, seguido de 12 U/kg ajustados para atingir um TTPa de 50 a 70 s	Morte ou IM (combinados)
Enoxaparina ou	Imediatamente	Duração da hospitalização (até oito dias); descontinuar após ICP bem-sucedida	1 mg/kg via subcutânea duas vezes ao dia	IM, isquemia recorrente[†]
Bivalirudina	Imediatamente	Até 72 horas; descontinuar quatro h após a ICP	*bolus* IV de 0,1 mg/kg, seguido de 1,75 mg/kg/hora IV	Sangramento[‡]
Estratégia invasiva				
Angiografia coronariana seguida por revascularização (se apropriada)	Até 36-80 horas após a hospitalização; dentro de 24 horas em pacientes de "risco muito alto"			IM, isquemia recorrente

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; IV = intravenoso; IM = infarto do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea.

[*]Evitar no paciente com insuficiência cardíaca descompensada, hipotensão ou instabilidade hemodinâmica.

[†]Em comparação à heparina não fracionada.

[‡]Monoterapia em comparação à combinação de heparina e inibidor da glicoproteína IIb/IIIa.

Modificada de Lange RA, Hillis LD. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;260:2237-2240.

Diagnóstico Diferencial

Várias doenças cardíacas e não cardíacas, algumas das quais potencialmente fatais, podem mimetizar a SCA-SSST. O paciente com embolia pulmonar (Capítulo 98) frequentemente se queixa de dispneia e dor torácica e pode apresentar anormalidades no ECG e elevações séricas de troponina e CK-MB. A dissecção da aorta (Capítulo 78) deve ser considerada e excluída porque as terapias para a SCA-SSST são contraindicadas em pacientes com este diagnóstico. O acidente vascular cerebral (Capítulo 414) e a hemorragia subaracnoidea (Capítulo 415) podem ser acompanhados por anormalidades no ECG, anormalidades de contratilidade segmentar da parede miocárdica e elevações de biomarcadores séricos. Outras doenças cardíacas crônicas subjacentes, tais como doença cardíaca valvular (p. ex., estenose aórtica, insuficiência aórtica) e miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 60), podem estar associadas a sintomas semelhantes aos da SCA-SSST, com elevações de biomarcadores séricos e anormalidades no ECG. A miocardite (Capítulo 60), a pericardite (Capítulo 77) e a miopericardite frequentemente causam dor

torácica que se assemelha à angina, com anormalidades no ECG e elevações de biomarcadores séricos. Uma infecção semelhante a uma gripe ou do trato respiratório superior costuma preceder ou acompanhar essas condições. Pacientes com "cardiomiopatia do estresse" (síndrome de takotsubo) tipicamente apresentam dor torácica, anormalidades do segmento ST e ondas T profundamente invertidas e elevações discretas de biomarcadores séricos (Capítulo 60).

Prevenção e tratamento

Os objetivos do tratamento do paciente com SCA-SSST são prevenir a recorrência da isquemia corrigindo o desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio no miocárdico; prevenir a propagação do trombo; e estabilizar a placa "vulnerável". Medicamentos antianginosos, tais como a nitroglicerina, os bloqueadores β-adrenérgicos e os bloqueadores dos canais de cálcio atuam favoravelmente na oferta e na demanda de oxigênio no miocárdico, prevenindo, assim, a isquemia recorrente. Agentes antiplaquetários e antitrombóticos retardam a propagação do trombo e as estatinas promovem a estabilização da placa. Uma vez que o diagnóstico de SCA é estabelecido no paciente, o tratamento deve ser iniciado (Tabela 72-3).

Todo paciente com SCA-SSST, independentemente da classe de risco, deve imediatamente receber medicamentos antianginosos, terapia antiplaquetária (aspirina e clopidogrel) e estatina, a menos que contraindicado. Um paciente de "baixo risco" também deve receber heparina não fracionada, mas não terapia antiplaquetária ou anticoagulante mais agressiva, pois a anticoagulação além de aspirina, clopidogrel e heparina aumenta o risco de sangramento sem uma maior redução do risco de um evento cardíaco isquêmico. A angiografia coronariana e a revascularização de rotina não são benéficas e devem ser reservadas para pacientes com isquemia recorrente, apesar de tratamento clínico otimizado. Por outro lado, o paciente de alto risco deve receber medicamentos antianginosos, terapia antiplaquetária (aspirina e clopidogrel), uma estatina, terapia anticoagulante mais intensiva e angiografia coronariana seguida por revascularização (se indicada). Em pacientes cuja anatomia coronariana é favorável, a revascularização reduz a incidência de isquemia e IAM recorrente e, em determinados pacientes (ver adiante), ela melhora a sobrevida.

Terapia Antianginosa

Nitroglicerina

A nitroglicerina (Capítulo 71), que é um venodilatador em doses baixas e um dilatador arteriolar em doses maiores, pode prevenir a isquemia recorrente em pacientes com angina instável, mas nenhum estudo com poder estatístico suficiente determinou se ela é capaz de reduzir o risco de IAM nessa população. Em pacientes que se queixam de sintomas recorrentes, a nitroglicerina deve ser dada de forma sublingual ou por *spray* bucal (0,3 a 0,6 mg). Pacientes com dor torácica contínua ou recorrente devem receber nitroglicerina intravenosa (5 a 10 μg/minuto usando equipo de baixa absorção), com o aumento da dose em incrementos de 10 μg/minuto até que os sintomas se

resolvam ou efeitos adversos se desenvolvam. Os efeitos adversos mais comuns da nitroglicerina são cefaleia, náusea, tontura, hipotensão e taquicardia reflexa.

A tolerância ao nitrato pode ser evitada fornecendo ao paciente um período "livre de nitrato" (*i. e.,* uma breve interrupção da administração da droga). A nitroglicerina não deve ser dada ao paciente que tenha recebido um inibidor da fosfodiesterase-5 (*i. e.,* sildenafil, tadalafil, ou vardenafil) nas últimas 24 a 48 horas, devido ao risco de hipotensão grave.

Bloqueadores β-Adrenérgicos

Os bloqueadores β-adrenérgicos diminuem os sintomas e o risco de IAM em pacientes que ainda não estão recebendo um β-bloqueador no momento da internação hospitalar. No paciente normotenso sem dor torácica contínua ou taquicardia, o metoprolol deve ser iniciado na dose de 50 mg via oral a cada seis a oito horas, com a dose aumentada (para 100 mg duas vezes ao dia), conforme necessário para controlar a frequência cardíaca, a pressão arterial e os sintomas. Em pacientes de alto risco e em pacientes com taquicardia ou pressão arterial sistêmica elevada, o metoprolol deve ser administrado por via intravenosa (3 *bolus* de 5 mg cada, dados com cinco minutos de intervalo) inicialmente, após o qual uma dose oral deve ser iniciada. Uma frequência cardíaca-alvo razoável é 50 a 60 batimentos por minuto em repouso.

Os β-bloqueadores não devem ser administrados em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, hipotensão, instabilidade hemodinâmica ou bloqueio atrioventricular avançado. Como a maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença vascular periférica tolera β-bloqueadores sem dificuldade, essas condições não devem impedir seu uso.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio, que causam vasodilatação arterial sistêmica e coronariana, aumentam o fluxo sanguíneo arterial coronariano e reduzem a pressão arterial sistêmica. Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, o diltiazem e o verapamil, diminuem a frequência cardíaca e são recomendados para o paciente com contraindicação para uso de um bloqueador β-adrenérgico ou com sintomas persistentes ou recorrentes apesar do tratamento com nitroglicerina ou com um β-bloqueador. O diltiazem oral (de 30 a 90 mg quatro vezes ao dia da preparação de ação rápida ou até 360 mg uma vez ao dia, da preparação de ação prolongada) é o agente preferido porque estudos mostraram que ele reduz a incidência de isquemia miocárdica e IAM recorrente em pacientes com SCA-SSST.[4] O diltiazem é contraindicada para pacientes com disfunção ventricular esquerda ou congestão pulmonar. Deve-se ter cuidado ao se combinar um β-bloqueador com diltiazem porque os dois medicamentos podem agir sinergicamente para deprimir a função sistólica ventricular esquerda, bem como a condução sinusal e atrioventricular. A nifedipina de ação curta não deve ser administrada no paciente com SCA, a menos que ele já esteja recebendo um β-bloqueador, pois ela pode aumentar a mortalidade. Os riscos e benefícios das di-hidropiridinas de ação prolongada em pacientes com SCA-SSST não estão definidos.

Agentes Antiplaquetários

Em pacientes com SCA-SSST, a *aspirina* (Capítulo 36), na dose de 75 a 1.300 mg por dia, reduz o risco de morte ou IAM em cerca de 50%.[5] Uma vez que a alta dosagem de aspirina aumenta o risco de sangramento gastrointestinal, e não é mais eficaz que a aspirina em baixa dose, o paciente deve ser tratado com 75 a 162 mg ao dia, a menos que haja contraindicação (*i. e.*, o paciente com alergia a aspirina ou sangramento ativo). Uma vez iniciada, a terapia com aspirina deve ser continuada indefinidamente.

O *clopidogrel* (Capítulo 37) é um tienopiridínico que bloqueia o receptor $P2Y_{12}$ de adenosina difosfato (ADP), diminuindo, assim, a ativação plaquetária mediada pela ADP. Sua atividade antiplaquetária é sinérgica com a aspirina, pois os dois agentes inibem diferentes vias de ativação plaquetária. O clopidogrel é um pró-fármaco que deve ser metabolizado pelo sistema citocromo P-450 para a forma ativa. Polimorfismos do citocromo P-450 na isoforma CYP2C19, presentes em 15% a 20% dos indivíduos, desaceleram o metabolismo do pró-fármaco para a forma ativa, reduzindo, assim, a magnitude da inibição plaquetária.

Em pacientes com SCA-SSST, a adição de clopidogrel à aspirina reduz o desfecho composto de morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC em 20% (2,1% de redução no risco absoluto) em comparação ao tratamento apenas com aspirina.[6] O benefício de uma combinação aspirina-clopidogrel é visto precocemente em 24 horas após o início do medicamento e persiste durante os 12 meses do estudo; um aumento no sangramento menor é observado em pacientes que estão recebendo ambos os agentes.

A terapia dupla antiplaquetária (aspirina e clopidogrel) deve ser administrada rotineiramente no paciente com SCA, a menos que contraindicada. Os pacientes alérgicos ou intolerantes à aspirina devem receber clopidogrel isoladamente. Uma vez que a inibição plaquetária máxima só ocorre de três a cinco dias após o início do clopidogrel, a menos que uma dose alta seja administrada inicialmente, todo paciente deve receber uma dose de ataque de 300 a 600 mg e manter 75 mg ao dia por pelo menos um ano.

O tratamento com clopidogrel aumenta o risco de sangramento em pacientes submetidos à RM. O clopidogrel não deve ser iniciado em prováveis candidatos à RM; se já iniciado, ele deve ser descontinuado cinco dias antes da cirurgia planejada. Fármacos que são inibidores potentes da enzima CYP2C19 não devem ser administrados junto com o clopidogrel por interferirem com o metabolismo da sua forma ativa e reduzirem seus efeitos antiplaquetários. Tais drogas incluem omeprazol, esomeprazol, cimetidina, fluconazol, cetoconazol, voriconazol, etravirina, felbamato, fluoxetina e fluvoxamina. Para pacientes tratados com clopidogrel que precisam de terapia antiácido, o tratamento com ranitidina ou pantoprazol é recomendado.

O *prasugrel* (Capítulo 37) é outro tienopiridínico com um efeito antiplaquetário maior e um início de ação mais rápido do que o clopidogrel. Em pacientes com SCA que são encaminhados para a ICP, o prasugrel em combinação com a aspirina reduz eventos isquêmicos (*i. e.*, combinação de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC) em 20% em comparação à terapia concomitante com aspirina e clopidogrel (2,2% de

redução do risco absoluto).[7] No entanto, este benefício é obtido com risco de 0,5% maior de sangramento potencialmente fatal e com risco 0,3% maior de sangramento fatal. No momento, o prasugrel está aprovado para uso no paciente com SCA que é encaminhado para a ICP. Em combinação com a aspirina, ele é administrado com uma dose de ataque oral de 60 mg seguida por uma dose de manutenção de 10 mg por dia. Em função de complicações hemorrágicas associadas ao prasugrel serem maiores em pacientes com AVC ou ataque isquêmico transitório prévio, em pacientes com mais de 75 anos de idade ou um peso corporal menor que 60 kg, o seu uso deve ser evitado nestas situações.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (Capítulo 37) bloqueiam a agregação plaquetária em resposta a todos os agonistas em potencial e são os mais potentes agentes antiplaquetários disponíveis. Três inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, todos de administração por via parenteral, estão disponíveis: o abciximab é o fragmento Fab de um anticorpo monoclonal para o receptor; a eptifibatide é um peptídeo; e o tirofiban é uma molécula peptidomimética.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa reduzem a incidência de eventos isquêmicos recorrentes em pacientes com SCA-SSST submetidos à ICP, mas não em pacientes tratados apenas com tratamento clínico. Se um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa for administrado, ele deve ser iniciado no momento da angiografia, pois estudos previamente publicados mostraram que sua administração de rotina antecipadamente oferece um aumento do risco de sangramento e nenhuma melhora nos resultados.[8] A infusão do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (Tabela 72-3) geralmente é continuada por 12 a 24 horas após a ICP.

Anticoagulantes

A terapia anticoagulante deve ser administrada em todos os pacientes com SCA, a não ser que haja contraindicação, como presença de sangramento ativo. Para o paciente para o qual uma estratégia de tratamento orientada para a isquemia e estratificação não invasiva for escolhida, o tratamento com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux é apropriado, com o fondaparinux recomendado para o paciente com maior risco de sangramento. Para o paciente para o qual uma estratégia de tratamento invasiva é selecionada, a heparina não fracionada e a HBPM são os agentes de escolha. A bivalirudina pode ser preferível para indivíduos submetidos à ICP, mas não deve ser usada no tratamento inicial do paciente com SCA.

Heparina

A heparina não fracionada (Capítulo 37) exerce seu efeito anticoagulante por acelerar a ação da antitrombina circulante e impede a propagação do trombo, mas os trombos existentes não sofrem lise. No paciente com SCA-SSST, a adição de heparina à aspirina reduz a taxa de eventos isquêmicos intra-hospitalares (*i. e.*, morte ou IAM) em 33%.[9]

A heparina não fracionada deve ser iniciada com um *bolus* intravenoso de 60 U/kg, seguido por uma infusão contínua de aproximadamente 12 U/kg/hora (no máximo, 1.000 U/h), ajustada para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) em 1,5 a 2,5 vezes do controle (*i. e.*, 50 a 70 segundos) ou uma concentração de heparina de

0,3 a 0,7 U/mL (por determinações de fator anti-Xa). A infusão deve ser continuada por 48 horas ou até que seja realizada a revascularização, o que ocorrer primeiro. O monitoramento frequente da concentração de heparina ou níveis de TTPa é necessário porque a resposta anticoagulante a uma dose-padrão de heparina não fracionada varia amplamente entre os indivíduos, mesmo quando um nomograma baseado no peso (ver a Tabela 81-4 no Capítulo 81) é seguido, o TTPa está fora da faixa terapêutica em mais de um terço das vezes.

A trombocitopenia leve ocorre em 10% a 20% dos pacientes tratados com heparina não fracionada. Em 1% a 5% dos pacientes, desenvolve-se uma forma mais intensa de trombocitopenia. Esta resposta mediada por anticorpos ocorre geralmente de quatro a 14 dias após o início do tratamento, embora possa se manifestar muito mais rapidamente no indivíduo que recebeu heparina nos últimos seis meses. Essa trombocitopenia mediada por anticorpos está associada a sequelas tromboembólicas em 30% a 80% dos indivíduos.

Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)

As HBPMs (Capítulo 37), que são fragmentos de heparina não fracionada, exercem um efeito anticoagulante mais previsível, têm uma meia-vida mais longa e são menos propensas a causarem trombocitopenia em comparação com a heparina não fracionada. Uma vez que elas fornecem anticoagulação previsível e sustentada com a administração subcutânea uma ou duas vezes ao dia, o monitoramento do seu efeito anticoagulante não é necessário.

A HBPM é superior à heparina não fracionada na prevenção ao IAM ou morte durante a hospitalização em pacientes com SCA-SSST que apresentam elevação de biomarcadores cardíacos séricos, bem como naqueles considerados como de alto risco de isquemia recorrente (*i. e.*, o indivíduo com três ou mais fatores de risco TIMI).[10] No indivíduo de baixo risco, a heparina não fracionada e a HBPM possuem eficácia similar.[10] No paciente que provavelmente será submetido à cirurgia de RM durante a hospitalização, a heparina não fracionada é preferível à HBPM porque seus efeitos anticoagulantes podem ser mais rapidamente revertidos com protamina.

Duas HBPMs são aprovadas para o tratamento do paciente com SCA-SSST, a enoxaparina e a dalteparina. A dose de enoxaparina é de 1 mg/kg subcutaneamente duas vezes ao dia e a dose de dalteparina é de 120 UI/kg (máximo de 10.000 UI) subcutaneamente duas vezes ao dia. A terapia deve ser continuada durante toda a hospitalização, até oito dias, ou até que seja realizada a revascularização (o que ocorrer primeiro). Em pacientes obesos (>120 kg), magros (<60 kg), ou com alteração de função renal (*clearance* de creatinina < 30 mL/minuto), a dose de HBPM deve ser ajustada a fim de se alcançar uma concentração de fator anti Xa de 0,5 a 1,5 UI/mL de quatro a seis horas após a administração da droga.

A HBPM deve ser evitada em pacientes com histórico de trombocitopenia induzida pela heparina. Em pacientes com insuficiência renal, o tratamento com HBPM tem sido associado ao desenvolvimento de hipercalemia.

Fondaparinux

O *fondaparinux* (Capítulo 37), que é um inibidor seletivo do fator Xa, não requer o ajuste da dose e monitoramento. O fondaparinux não causa trombocitopenia. O fondaparinux é tão eficaz quanto a enoxaparina na prevenção de eventos cardíacos isquêmicos, mas com 50% a menos de episódios de sangramento importante (de 4,1% para 2,2%).[11] Uma maior incidência de trombose relacionada com o cateter tem sido relatada após o tratamento com fondaparinux, de modo que ele não é recomendado para o paciente que apresenta probabilidade de ser submetido a uma angiografia coronariana. Portanto, o fondaparinux é um anticoagulante desejável para o paciente com SCA que é tratado com uma estratégia não invasiva, especialmente se ele tiver um alto risco de uma complicação hemorrágica com terapia anticoagulante, mas não para outros pacientes.

Para o paciente com SCA, o fondaparinux é administrado como uma injeção subcutânea de 2,5 mg uma vez ao dia por até cinco dias ou até a alta hospitalar. Seu uso é contraindicado em pacientes com alteração renal grave e naqueles que pesam 50 kg ou menos e ele não deve ser utilizado como o único anticoagulante durante a ICP.

Bivalirudina

A bivalirudina, um inibidor direto da trombina, é atualmente recomendada como um anticoagulante alternativo para pacientes que se submetem à ICP. Ela não foi testada em tratamento de pacientes com SCA como uma estratégia orientada para a isquemia. Por isso, a administração de bivalirudina em um ambiente que não o laboratório de cateterismo cardíaco não é recomendada. No paciente submetido à ICP, a bivalirudina (*bolus* intravenoso de 0,75 mg/kg seguido por uma infusão de 1,75 mg/kg/h por até quatro horas após a ICP) é tão eficaz quanto a terapia combinada de heparina e inibidor da glicoproteína IIb/IIIa na prevenção de eventos isquêmicos, porém, ela causa menos episódios de sangramento importante.[12] A bivalirudina é o anticoagulante de escolha para o paciente com SCA que tenha trombocitopenia induzida pela heparina.

Estatinas

O início imediato da terapia com estatina é recomendado para todos os pacientes com SCA-SSST para promover a estabilização da placa e restaurar a função endotelial. Além disso, quando a terapia com estatina é iniciada durante a hospitalização do paciente (e não no momento da alta hospitalar), a adesão medicamentosa a longo prazo é substancialmente melhorada. Na ausência de contraindicações, atorvastatina em alta dose (80 mg por dia) deve ser administrada por via oral no paciente com SCA-SSST, independentemente do nível sérico de LDL-colesterol basal; uma dose mais baixa não é tão eficaz na redução de eventos isquêmicos.[13]

Angina Instável Recorrente ou Refratária

Na maioria dos pacientes hospitalizados com SCA-SSST, os sintomas não recorrem após a instituição de terapia antianginosa apropriada. O paciente com dor torácica contínua ou recorrente, apesar de terapia clínica adequada, tem alto risco de sofrer um IAM. Para o paciente com isquemia miocárdica refratária ou instabilidade

hemodinâmica apesar de terapia clínica otimizada, o balão intra-aórtico pode reduzir os episódios isquêmicos até que seja realizada a revascularização. A função do balão intra-aórtico é sincronizada com o ECG do paciente, de modo que ele infle durante a diástole e desinfle durante a sístole, aumentando, assim, o fluxo sanguíneo arterial coronariano e reduzindo a demanda miocárdica de oxigênio pela redução da pós-carga. O balão intra-aórtico pode causar isquemia do membro inferior em aproximadamente 3% dos pacientes, nos quais o dispositivo é colocado, mas esta complicação geralmente se resolve com a sua remoção.

Revascularização Miocárdica

A revascularização coronariana é realizada para aliviar a angina persistente ou recorrente apesar da terapia medicamentosa ideal, para prevenir a isquemia recorrente ou IAM em pacientes com alto risco de um evento isquêmico subsequente e para melhorar a sobrevida em pacientes com anatomia favorável.

A revascularização coronariana é eficaz em aliviar os sintomas em 90% dos pacientes com angina refratária ao tratamento clínico. Se a cirurgia de revascularização miocárdica ou a ICP é o método mais apropriado de revascularização, é determinado pela localização e gravidade da estenose arterial coronariana e pela presença de comorbidades clínicas que podem afetar o resultado ou segurança do procedimento de revascularização.

O paciente que recebeu a terapia clínica medicamentosa e permaneceu livre de sintomas deve ser submetido a uma estratificação para determinar se tem um risco alto ou baixo de apresentar um evento isquêmico cardíaco (morte, IAM ou isquemia recorrente) nos dias, semanas e meses subsequentes e o risco de uma complicação hemorrágica decorrente da terapia clínica agressiva ou de um procedimento cardíaco invasivo. Pacientes com baixo risco de terem um evento isquêmico (aqueles com uma concentração sérica normal de troponina, idade abaixo de 75 anos e com zero, uma ou duas variáveis de risco do TIMI) devem ser avaliados de forma não invasiva quanto à isquemia antes da alta hospitalar. Se o paciente tiver isquemia espontânea ou provocável, a angiografia coronariana e, se for apropriado, a revascularização devem ser realizadas.

O paciente com SCA com uma concentração sérica de troponina detectável, com mais de 75 anos de idade ou com três ou mais variáveis de risco do TIMI é considerado de alto risco e deve ser encaminhado para angiografia coronariana e revascularização de rotina (caso apropriado) durante a hospitalização em função de esta estratégia de tratamento reduzir a incidência de eventos cardíacos isquêmicos subsequentes.[3,14] Na maioria dos indivíduos, a terapia invasiva precoce (dentro de 24 horas de hospitalização) não é melhor na prevenção de morte, IAM ou AVC do que o tratamento invasivo tardio (média de 50 horas), embora ela esteja associada a uma pequena redução na ocorrência de isquemia recorrente.[2] Em contrapartida, para o um terço dos indivíduos considerados de risco muito alto (escore de risco GRACE de >140, correspondendo a uma incidência de morte intra-hospitalar ou IAM de >20%), uma estratégia de tratamento invasiva precoce é superior a uma estratégia tardia na redução

da incidência de morte, IAM ou AVC. [2]

O paciente com características clínicas ou resultados de testes não invasivos sugestivos de doença arterial coronariana grave (*i. e.*, disfunção ventricular esquerda, instabilidade hemodinâmica, arritmias ventriculares potencialmente fatais ou extensa área de isquemia induzida pelo estresse) deve ser encaminhado para angiografia coronariana a fim de determinar se doença arterial de tronco coronariana esquerda ou triarterial está presente, pois pacientes com esses achados anatômicos coronarianos obtêm melhor sobrevida com revascularização coronariana, se comparada à terapia clínica (Capítulo 74).

Complicações

Os pacientes com SCA-SSST podem desenvolver eventos isquêmicos recorrentes ou quaisquer as complicações associadas a um IAM com elevação do segmento ST, inclusive arritmias, insuficiência cardíaca e complicações mecânicas (Capítulo 73). No entanto, complicações agudas que não a isquemia recorrente ocorrem com menos frequência em indivíduos com SCA-SSST pelo fato de a quantidade de danos miocárdicos normalmente ser menor.

Em função de a terapia clínica agressiva juntamente com o tratamento intensivo poder levar a complicações hemorrágicas potencialmente fatais, o risco do paciente para tal deve ser avaliado antes de essas terapias serem instituídas. Sexo feminino, idade mais avançada, insuficiência renal, baixo peso corporal, taquicardia, pressão arterial sistólica, hematócrito e diabetes melito indicam um risco maior de sangramento importante, geralmente em decorrência da dosagem excessiva de agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. O risco de sangramento pode ser estimado com a ferramenta disponível em *www.crusadebleedingscore.org*.

Abordagem Integrada ao Tratamento

Apesar de o tratamento do indivíduo com SCA-SSST dever ser individualizado, levar em consideração as características específicas da doença e as circunstâncias específicas do paciente, os algoritmos fornecem uma ferramenta útil (Fig. 72-3).

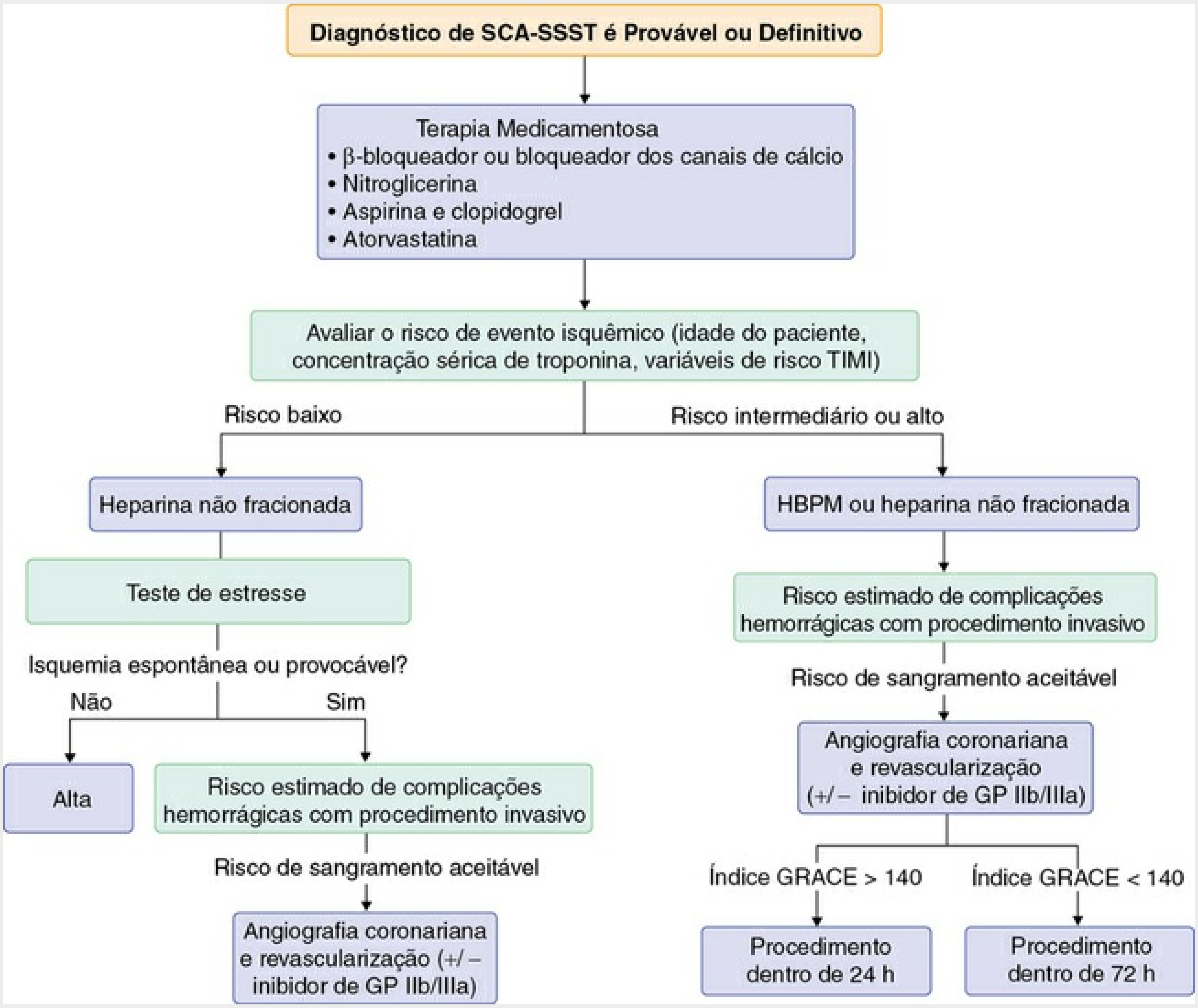

FIGURA 72-3 Abordagem para o paciente com síndrome coronariana aguda (SCA). Pacientes de baixo risco têm idade < 75 anos, concentração de troponina sérica sem elevação e duas ou menos variáveis de risco Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Pacientes de risco intermediário ou alto são aqueles com idade > 75 anos, concentração sérica de troponina elevada ou três ou mais variáveis de risco TIMI. O índice Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) está disponível em *www.outcomes-umassmed.org/grace*. GP = glicoproteína; HBPM = heparina de baixo peso molecular; SEST = sem elevação do segmento ST.

A SCA-SSST é um episódio agudo relacionado com uma lesão coronariana aguda, mas, com frequência, o paciente tem aterosclerose difusa. A cessação do tabagismo (Capítulo 31), redução do colesterol (Capítulo 213), controle da pressão arterial (Capítulo 67) e diabetes melito (Caps. 236 e 237) são estratégias importantes de prevenção a longo prazo. Manter a vigilância a longo prazo com o tratamento medicamentoso parece reduzir o risco de um evento isquêmico futuro em até 80%.

Prognóstico

Como o número de derivações de ECG mostrando a depressão do segmento ST e a magnitude de tal depressão são indicativos da extensão e gravidade da isquemia miocárdica e do IAM, não é de surpreender que a depressão do segmento ST se correlacione com o prognóstico do paciente. Em comparação com indivíduos sem depressão do segmento ST, o paciente com SCA-SSST com depressão do segmento ST de

1 mm ou mais em duas ou mais derivações tem uma probabilidade quase quatro vezes maior de morrer dentro de um ano, e o paciente com depressão do segmento ST de 2 mm ou mais em magnitude tem uma probabilidade quase seis vezes maior de morrer dentro de um ano. Se a depressão do segmento ST de 2 mm ou mais estiver presente em mais de uma derivação do ECG, a mortalidade é dez vezes maior. Mesmo os 20% dos pacientes com SCA que têm depressão do segmento ST de apenas 0,5 a 1 mm têm um prognóstico adverso. Pacientes com depressão do segmento ST também têm maior risco de eventos cardíacos subsequentes quando comparados a pacientes com apenas uma inversão da onda T (>1 mm).

A magnitude da concentração sérica de troponina prediz riscos a curto prazo (30 dias) e a longo prazo (1 ano) de IM recorrente e morte, independentemente de anormalidades no ECG ou dos marcadores de atividade inflamatória. A proteína C reativa medida com um teste altamente sensível, que é um marcador de inflamação amplamente usado, não tem papel no diagnóstico de SCA, mas é preditivo de mortalidade a longo prazo (seis meses) entre pacientes com SCA-SSST com troponina negativa. Níveis elevados de peptídeos natriuréticos (peptídeo natriurético do tipo B [BNP] ou seu pró-hormônio N-terminal [NT-proBNP]) estão associados a uma mortalidade de três a cinco vezes maior em pacientes com SCA-SSST, embora eles tenham um valor limitado para o diagnóstico, estratificação de risco inicial e escolha de uma estratégia de tratamento inicial. As concentrações de peptídeos natriuréticos medidas alguns dias após o início dos sintomas tem melhor valor preditivo do que aquelas medidas no momento da internação. Em pacientes com SCA-SSST, uma avaliação simultânea de troponina, PCR-us e BNP é superior à avaliação de um único biomarcador na previsão de prognóstico a curto prazo (intra-hospitalar e de 30 dias).

Durante as duas últimas décadas, o prognóstico de pacientes com SCA tem melhorado dramaticamente com a introdução da terapia clínica mais eficaz e das técnicas de revascularização. Diferentemente de indivíduos com IAM com elevação do segmento ST, nos quais a maioria dos eventos ocorre antes ou logo após a ida ao hospital, pacientes com SCA-SSST continuam a ter esses eventos durante dias, semanas ou meses subsequentes. Embora a mortalidade intra-hospitalar seja maior em pacientes com IAM com elevação do segmento ST do que entre aqueles com SCA-SSST (7% *versus* 5%, respectivamente), as taxas de mortalidade em seis meses são semelhantes para as duas condições (12% *versus* 13%, respectivamente). Durante o acompanhamento a longo prazo de pacientes hospitalizados com SCA, as taxas de morte são, na verdade, maiores em pessoas com SCA-SSST do que naquelas com IAM com elevação do segmento ST, com uma diferença de até duas vezes após quatro anos. Como resultado, as estratégias de tratamento para a SCA-SSST devem abordar as questões relacionadas com o evento agudo e com o tratamento de longo prazo.

Grau A

1. Morrow, D. A., Cannon, C. P., Rifai, N., et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients

with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001; 286:2405–2412.

2. Mehta, S. R., Granger, C. B., Boden, W. E., et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360:2165–2175.
3. O'Donoghue, M., Boden, W. E., Braunwald, E., et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300:71–80.
4. Gibson, R. S., Boden, W. E., Theroux, P., et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med*. 1986; 315:423–429.
5. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324:71–86.
6. Yusuf, S., Mehta, S. R., Zhao, F., et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107:966–972.
7. Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001–2015.
8. Giugliano, R. P., White, J. A., Bode, C., et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360:2176–2190.
9. Eikelboom, J. W., Anand, S. S., Malmberg, K., et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355:1936–1942.
10. Antman, E. M., Cohen, M., Bernink, P. J., et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284:835–842.
11. Yusuf, S., Mehta, S. R., Chrolavicius, S., et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 354:1464–1476.
12. Stone, G. W., McLaurin, B. T., Cox, D. A., et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 355:2203–2216.
13. Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350:1495–1504.
14. Cannon, C. P., Weintraub, W. S., Demopoulos, L. A., et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001; 344:1879–1887.

Leituras sugeridas

Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, E. M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary

Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007; 116:e148–304. *Diretrizes abrangentes.*

Chew, D. P., Anderson, F. A., Avezum, A., et al. Six month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010; 96:1201–1206. *ICP, RM, estatinas e clopidogrel foram os principais contribuintes para melhores resultados com os cuidados direcionados por diretrizes.*

Hillis, L. D., Lange, R. A. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360:2237–2240. *Revisão.*

Stone, G. W., Maehara, A., Lansky, A., et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364:226–235. *Lesões coronarianas responsáveis pela SCA muitas vezes são inicialmente angiograficamente leves (estenose de ~ 30%) com um fibroateroma de capa fina, grande carga da placa, pequena área luminal ou alguma combinação desses.*

No Brasil

As doenças que fazem parte do grupo das síndromes coronarianas agudas não devem ser notificadas compulsoriamente no Brasil. Esta característica representa uma dificuldade adicional para a compreensão das características epidemiológicas bem como das tendências do comportamento destas doenças ao longo do tempo. As informações disponíveis baseiam-se, em sua maior parte, em declarações de óbito e dados de alguns municípios ou de centros isolados. As informações epidemiológicas relativas à síndrome coronariana aguda (SCA) no Brasil têm características distintas. O infarto agudo do miocárdio não representa a primeira causa de morte, ficando atrás das doenças cerebrovasculares. Este panorama está modificando-se em algumas cidades, em especial nos grandes centros urbanos, como a cidade de São Paulo, onde esta situação está se invertendo. Um estudo retrospectivo que analisou 11.181 pacientes internados com o diagnóstico de infarto do miocárdio em uma mesma instituição no período de 1982 a 1994 revelou um aumento progressivo de indivíduos do sexo feminino, mais idosos e com diabetes como comorbidade, situações associadas a maiores taxas de morbimortalidade. Quando comparada à população que foi internada com o diagnóstico de SCA em outros países, a população brasileira era mais jovem, tinha prevalência mais elevada de tabagismo, porém menor prevalência de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e antecedente de infarto do miocárdio no passado. Este levantamento mostrou também que as intervenções coronarianas percutâneas, por cinecoronariografia e/ou angioplastia coronariana, foram mais frequentemente utilizadas na população brasileira.

Bibliografia

Caramelli, B., Fornari, L. S., Monachini, M., Ballas, D., Fachini, N. R., Mansur Ade, P., Ramires, J. A. Secular trends in a population with ischemic heart disease admitted to the Instituto do Coração in São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2003 Oct; 81(4):369–374. [363-8].

Yusuf, S., Flather, M., Pogue, J., Hunt, D., Varigos, J., Piegas, L., et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (organisation to assess strategies for ischaemic syndromes) Registry Investigators. *Lancet*. 1998; 352:507–514.

Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST e complicações do infarto do miocárdio

Jeffrey L. Anderson

Definição

Conceitualmente, o infarto do miocárdio (IM) é uma necrose miocárdica causada por isquemia. Na prática, o IM pode ser diagnosticado e avaliado por métodos clínicos, eletrocardiográficos, bioquímicos, radiológicos e histopatológicos. Os avanços tecnológicos para detecção de ínfimas quantidades de necrose miocárdica do que era possível previamente (p. ex., por determinações de troponina) exigiram uma redefinição do IM. Dados estes progressos, o termo *IM* agora deve ser qualificado no que concerne a tamanho, circunstância desencadeadora e cronologia. Este capítulo focaliza o infarto agudo do miocárdio (IAM) associado à elevação do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). Esta categoria de IAM é caracterizada por isquemia miocárdica aguda profunda ("transmural"), afetando áreas relativamente grandes de miocárdio. A causa subjacente quase sempre é a interrupção *completa* do fluxo sanguíneo miocárdico regional (resultante de oclusão coronariana, em geral, aterotrombótica) (Capítulo 70). Esta síndrome clínica deve ser distinguida do IAM sem elevação do segmento ST, no qual a obstrução do fluxo coronariano é incompleta e para a qual são indicadas diferentes tipos de tratamento (Capítulo 72).

Epidemiologia

A doença cardiovascular é responsável por quase a metade de todas as mortes nos Estados Unidos e outros países desenvolvidos, e por um quarto das mortes nos países em desenvolvimento (Capítulo 51). Por volta de 2020, a doença cardiovascular causará uma de cada três mortes em todo o mundo. A doença cardiovascular ocasiona quase 1 milhão de mortes nos Estados Unidos por ano; ela é responsável por 37% de todas as mortes e contribui para 58% das mortes. Anualmente, estima-se que 1,2 milhão de moradores dos EUA sofram um IAM fatal ou não fatal. A doença arterial coronariana, principal causa de morte cardiovascular, é substrato ou é causa associada de 650.000 mortes, ao ano. Metade das mortes por doença arterial coronariana (250.000/ano) é diretamente relacionada com IAM, e, pelo menos, metade destas mortes relacionadas com IAM ocorre dentro da primeira hora do início dos sintomas e antes que os pacientes cheguem à emergência de

um hospital.

Por ano, mais de 5 milhões de pessoas procuram serviços de emergências nos Estados Unidos para avaliação de dor torácica e sintomas correlatos, e quase 1,5 milhão são hospitalizadas em virtude de uma síndrome coronariana aguda (Capítulo 50). A presença de elevação do segmento ST ou um bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo no ECG distinguem os pacientes com diagnóstico de IAM que necessitam de terapia de recanalização imediata daqueles com síndrome coronariana aguda (IAM sem elevação do segmento ST/angina instável; Capítulo 72). As alterações demográficas, os estilos de vida e os tratamentos clínicos diminuíram a proporção de IAM com elevação do segmento ST para síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST ao longo dos últimos 10 a 15 anos, de modo que o IAM com elevação do segmento ST agora se responsabiliza por cerca de 30% de todos os IAMs. Entretanto, o IAM com elevação do segmento ST é associado à maior mortalidade intra-hospitalar (mas não pós-hospitalar) do que o IAM sem elevação do segmento ST, permanecendo um importante contribuinte para a mortalidade total da população.

Fisiopatologia

Tem-se atribuído a erosão, fissura ou ruptura de placas ateroscleróticas vulneráveis como sendo os mecanismos desencadeadores da oclusão trombótica, que gera hemorragia intraplaca, espasmo coronariano e trombose luminal oclusiva (Capítulo 70). A ruptura de placa ocorre com mais frequência em placas carregadas de lipídio com uma capa endotelial enfraquecida por atividade interna de colagenase (metaloproteinase), derivada principalmente de macrófagos. Estes macrófagos são recrutados para a placa de monócitos do sangue, respondendo a mediadores inflamatórios e moléculas de adesão.

Com a ruptura da placa, elementos da corrente sanguínea são expostos ao núcleo e à matriz altamente trombogênicos da placa, que contêm lipídio, fator tecidual e colágeno. As plaquetas aderem, são ativadas e agregam-se; mediadores vasoconstritores e trombogênicos são secretados; ocorre vasospasmo; gera-se trombina e forma-se fibrina; e é gerado um trombo parcial ou totalmente oclusivo, rico em plaquetas e fibrina. Quando o fluxo coronariano é interrompido, ocorre elevação do segmento ST eletrocardiográfico (IAM com elevação do segmento ST). Oclusão parcial, oclusão na presença de circulação colateral e embolização coronariana distal resultam em angina instável ou IAM sem elevação do segmento ST (Capítulo 72). Isquemia por perfusão miocárdica prejudicada causa lesão ou morte de células miocárdicas, disfunção ventricular e arritmias cardíacas.

Embora a maioria dos IMs seja causada por aterosclerose, ocasionalmente os pacientes podem desenvolver oclusões coronarianas completas devido a êmbolos coronarianos, trombose *in situ*, vasculite, vasospasmo primário, doenças infiltrativas ou degenerativas, doenças da aorta, anomalias congênitas de uma artéria coronária ou trauma (Tabela 73-1). Em um modelo canino de oclusão coronariana e recanalização, a morte das células miocárdicas começa dentro de 15 minutos da oclusão e prossegue rapidamente em uma frente de onda do endocárdio para o epicárdio. Salva-se parte do miocárdio liberando-se a oclusão dentro de três a seis horas; o grau de salvamento é inversamente proporcional à duração da isquemia e ocorre em uma frente de onda inversa, do epicárdio para o

endocárdio. A extensão da necrose miocárdica também pode ser alterada pela modificação das demandas metabólicas e do suprimento sanguíneo colateral. A dinâmica temporal do infarto em doença humana, embora mais complexa, é de modo geral semelhante.

Tabela 73-1

Outras condições além da aterosclerose coronariana que podem causar infarto agudo do miocárdio

Êmbolos coronarianos	As causas incluem lesões de valva aórtica ou mitral, trombos atriais ou ventriculares esquerdos, valvas protéticas, êmbolos de gordura, neoplasias intracardíacas, endocardite infecciosa e êmbolos paradoxais
Doença trombótica de artéria coronária	Pode ocorrer com uso de anticoncepcional oral, anemia falciforme ou outras hemoglobinopatias, policitemia vera, trombocitose, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, deficiência de antitrombina III e outros estados de hipercoagulabilidade, macroglobulinemia e outros estados de hiperviscosidade, mieloma múltiplo, leucemia, malária e fechamento do sistema fibrinolítico secundário à ativação prejudicada ou inibição excessiva do plasminogênio
Vasculite coronariana	Observada em doença de Takayasu, doença de Kawasaki, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso, esclerodermia, artrite reumatoide e degeneração vascular imunomediada em aloenxertos cardíacos
Vasospasmo coronariano	Pode ser associado à angina variante, descontinuação de nitrato, abuso de cocaína ou anfetamina e angina com artérias coronárias "normais"
Doença vascular coronariana infiltrativa e degenerativa	Pode resultar de amiloidose, doenças do tecido conjuntivo (p. ex., *pseudoxanthoma elasticum*), distúrbios de armazenamento lipídico e mucopolissacaridoses, homocistinúria, diabetes melito, doença colagenovascular, distrofias musculares e ataxia de Friedreich
Oclusão ostial coronariana	Associada à dissecção da aorta, aortite sifilítica, estenose aórtica e síndromes de espondilite anquilosante
Anomalias coronarianas congênitas	Incluindo síndrome de Bland-White-Garland de origem anômala da artéria coronária esquerda da artéria pulmonar, origem da artéria coronária esquerda do seio de Valsalva anterior, fístula ou aneurisma arteriovenosos coronarianos e ponte miocárdica com degeneração vascular secundária
Trauma	Associado a e responsável por dissecção, laceração ou trombose coronariana (com células endoteliais secundariamente a trauma como angioplastia) e a radiação e contusão cardíaca
Necessidades de oxigênio miocárdicas aumentadas excedendo a demanda de oxigênio	Encontradas com estenose aórtica, insuficiência aórtica, hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda severa, feocromocitoma, tireotoxicose, metemoglobinemia, envenenamento por monóxido de carbono, choque e síndromes de hiperviscosidade

Manifestações clínicas

Tradicionalmente, o diagnóstico do IAM tem base na tríade de desconforto torácico tipo isquêmico, anormalidades ECG e marcadores cardíacos séricos elevados. Considera-se um IAM quando, pelo menos, aparecem dois desses três indicadores. Com sua sensibilidade e especificidade crescentes, os marcadores cardíacos séricos (p. ex., troponina I [TnI] ou troponina T [TnT]) assumem um papel dominante na confirmação do diagnóstico de IAM em pacientes com características clínicas ou ECG sugestivas.

Histórico

O desconforto torácico tipo isquêmico é o sintoma clínico mais proeminente na maioria dos pacientes com IAM (Tabela 50-1 no Capítulo 50). O desconforto é caracterizado por sua qualidade, sua localização, sua duração, sua irradiação e seus fatores desencadeadores e aliviadores. O desconforto associado ao IAM é qualitativamente semelhante ao da angina *pectoris*, porém mais grave. Muitas vezes, ele é percebido como um peso, pressionando, esmagando, espremendo, ou como uma corda, um torno, estrangulando, constringindo, ferindo ou queimando; é raro ser percebido com dor nítida e, em geral, não ocorre como dor em punhalada (Caps. 50 e 71).

A localização principal da dor isquêmica típica é mais comum retroesternalmente, mas também pode se apresentar paraesternalmente à esquerda, precordialmente à esquerda ou através do tórax anterior (Capítulo 50). Às vezes, o desconforto é percebido de forma predominante no pescoço anterior, na mandíbula, nos braços ou no epigástrio. Geralmente, ele é um tanto difuso; a dor bem localizada (apontada com um dedo) raramente é angina ou IAM. O padrão mais característico de irradiação é para o braço esquerdo, mas o braço direito ou ambos os braços podem ser afetados. As áreas de ombros, pescoço, mandíbula, dentes, epigástrio e espaço interescapular também são locais de irradiação. Desconforto acima dos maxilares ou abaixo do umbigo não é típico de IAM. Frequentemente, os sintomas associados incluem náusea, vômito, diaforese, fraqueza, dispneia, agitação e apreensão.

O desconforto do IAM é mais grave e dura mais (normalmente, 20 minutos a várias horas) do que angina, não sendo aliviado de maneira satisfatória pelo repouso ou por nitroglicerina. Não é comum o início de o IAM estar relacionado com exercício ou outros fatores precipitantes aparentes. Não obstante, o IAM começa mais frequentemente durante estresse físico ou emocional e após algumas horas de levantar-se do que pelo simples acaso.

Estima-se que, pelo menos, 20% dos IAMs sejam indolores (“silenciosos”) ou atípicos (não reconhecidos). Pacientes idosos e pacientes com diabetes são bastante propensos a IAM indolores ou atípicos, o que ocorre de um terço à metade desses pacientes. Uma vez que o prognóstico é pior em pacientes idosos e nos pacientes com diabetes, é necessária vigilância diagnóstica. Nestes pacientes, o IAM pode apresentar-se com dispneia súbita (que pode progredir para edema pulmonar), fraqueza, tonteira, náusea e vômito. Confusão, perda súbita de consciência, mudança de ritmo e queda inexplicada na pressão arterial são outras apresentações incomuns. O diagnóstico diferencial do desconforto torácico isquêmico deve incluir também transtornos gastrintestinais (p. ex., esofagite de refluxo; Capítulo 140), dor musculoesquelética (p. ex., costocondrite), ataques de ansiedade ou pânico, pleurisia ou embolia pulmonar (Capítulo 98) e dissecção aguda da aorta (Tabela 50-2 no Capítulo 50 e Capítulo 78).

Exame Físico

Nenhum achado físico é diagnóstico ou patognomônico de IAM. O exame físico pode ser inteiramente normal ou pode revelar apenas anormalidades inespecíficas. Um galope de

B_4 frequentemente é encontrado se procurado com cuidado. A pressão arterial muitas vezes está elevada no início, mas pode ser normal ou baixa. Sinais de hiperatividade simpática (taquicardia, hipertensão ou ambas) acompanham com frequência o IAM de parede anterior, enquanto a hiperatividade parassimpática (bradicardia, hipotensão ou ambas) é mais comum com IAM de parede inferior.

O exame é mais bem focalizado em uma avaliação global da função cardíaca. A normalidade dos sinais vitais e da perfusão periférica deve ser observada. Sinais de insuficiência cardíaca, tanto esquerda quanto direita (p. ex., galope de B_3, congestão pulmonar, veias do pescoço elevadas) devem ser procurados, e a observação quanto a arritmias e complicações mecânicas (p. ex., sopros novos) é essencial. Se houver hipoperfusão, a determinação da sua causa primária (p. ex., hipovolemia, insuficiência cardíaca direita, insuficiência cardíaca esquerda) é fundamental para o tratamento.

Diagnóstico

Eletrocardiograma

Em pacientes com um possível IAM, um ECG deve ser realizado rapidamente. Embora o ECG inicial não seja nem perfeitamente específico nem perfeitamente sensível em todos os pacientes que desenvolvem infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST), ele desempenha um papel fundamental na estratificação inicial, na triagem e no tratamento (Capítulo 50). Em um contexto clínico apropriado, um quadro de elevação do segmento ST no ECG regional sugere oclusão coronariana causando isquemia miocárdica acentuada; a internação na unidade de terapia coronariana (UTC) de um hospital é indicada. Uma estratégia de recanalização de emergência (angioplastia primária ou fibrinólise) deve ser indicada, a não ser que haja contraindicação. Outros padrões ECG (depressão do segmento ST, inversão de onda T, alterações inespecíficas, ECG normal) em associação a desconforto torácico isquêmico são compatíveis com uma síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (IAM sem elevação do segmento ST ou angina instável) e são tratadas com estratégias diferentes de triagem e tratamento inicial (Capítulo 72).

Evolução Eletrocardiográfica

Traçados ECG seriados melhoram a sensibilidade e a especificidade do ECG para o diagnóstico do IAM e ajudam na avaliação dos resultados da terapia. Quando a elevação típica do segmento ST persiste durante horas e é seguida por inversões de onda T e ondas Q dentro de horas a dias, o diagnóstico de IAM pode ser feito com certeza. As alterações ECG no IAM com elevação do segmento ST evoluem através de três fases que se superpõem: (1) hiperaguda ou aguda inicial, (2) aguda evoluída e (3) crônica (estabilizada).

Fase Aguda Inicial

Esta fase mais inicial começa dentro de minutos, persiste e evolui em horas. Ondas T aumentam em amplitude e se alargam sobre a área de lesão (padrão hiperagudo). Os segmentos ST evoluem de côncavos para um padrão retificado para um padrão convexo para cima (padrão agudo). Quando proeminentes, o quadro de lesão aguda dos ST-T fundidos assume uma aparência de "túmulo" (Figs. 73-1 e 73-2). Depressões do segmento ST que ocorrem nas derivações opostas àquelas com elevação do segmento ST são conhecidas como *alterações recíprocas* e são associadas a áreas maiores de lesão e pior prognóstico, mas também com maiores benefícios da terapia de recanalização.

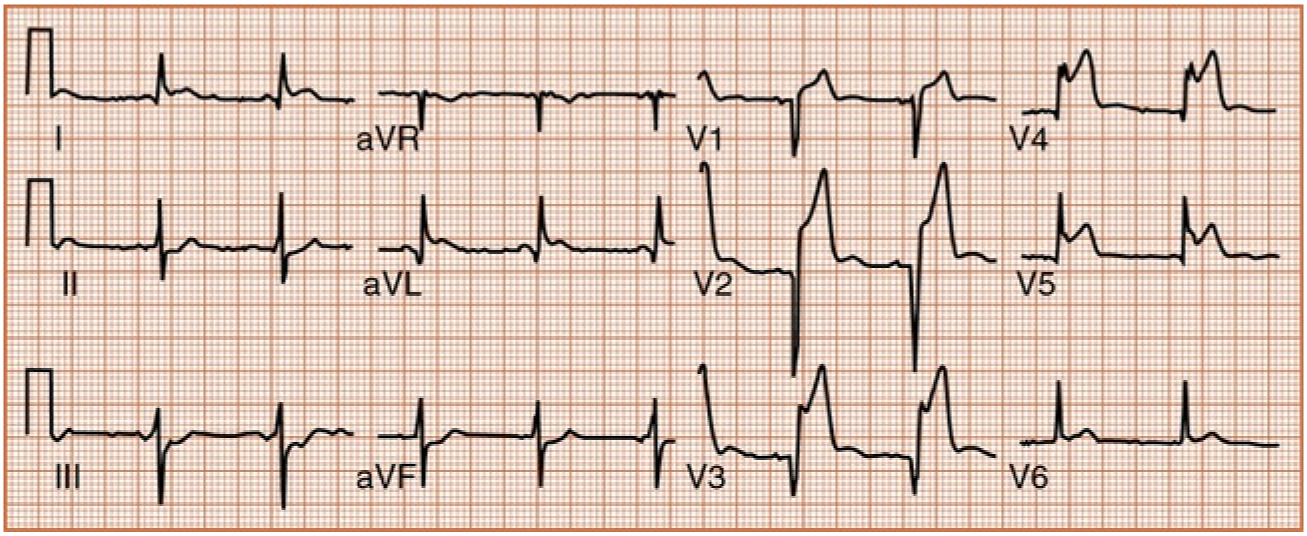

FIGURA 73-1 O traçado eletrocardiográfico mostra um infarto agudo do miocárdio anterolateral. Note a elevação do segmento ST nas derivações I, L e V_1 a V_6 com ondas Q em V_1 a V_4.

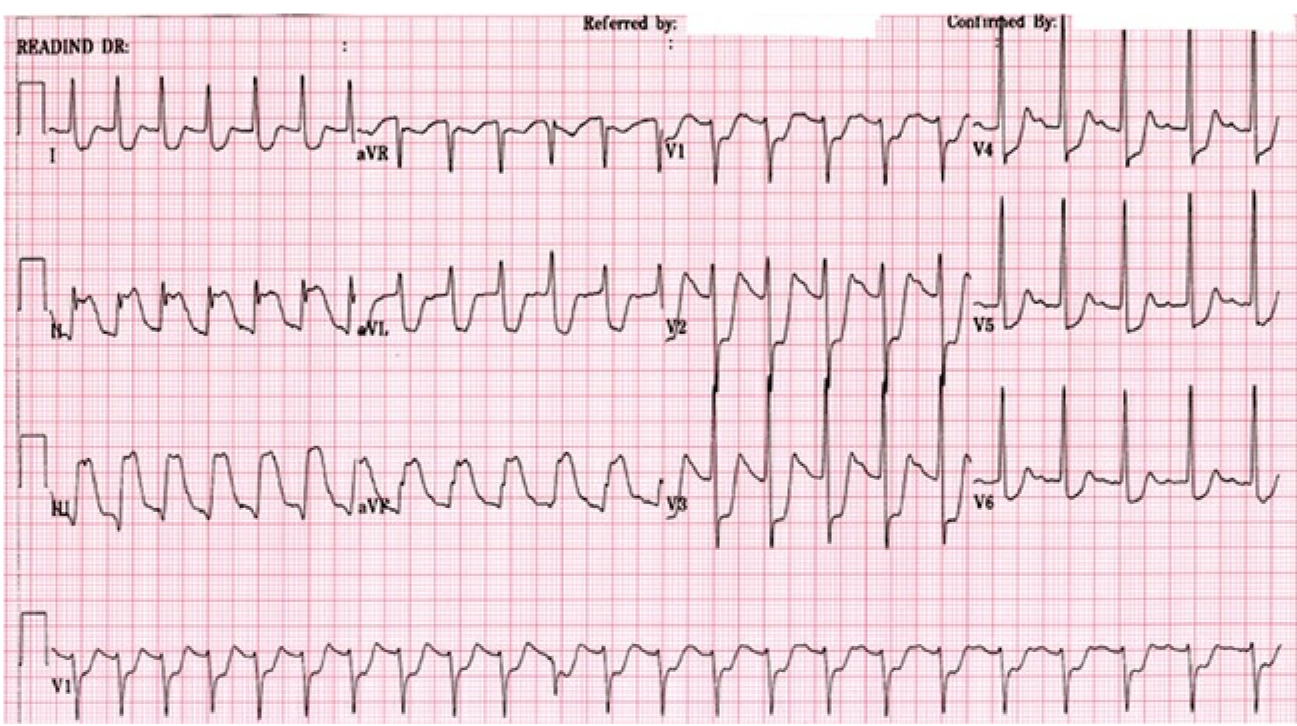

FIGURA 73-2 O traçado eletrocardiográfico mostra um infarto agudo do miocárdio inferoposterior.

Outras causas de elevação do segmento ST devem ser consideradas e descartadas.

Estas condições incluem pericardite (Capítulo 77), hipertrofia ventricular esquerda (HVE) com elevação do ponto J e variedade normal da repolarização precoce (Capítulo 54). A pericardite (ou miopericardite) preocupa bastante porque pode simular IAM clinicamente, mas a terapia fibrinolítica *não* é indicada e pode ser perigosa.

Fase Aguda Evoluída

Durante a segunda fase, a elevação do segmento ST começa a regredir, ondas T nas derivações com elevação do segmento ST se tornam invertidas e ondas Q ou QS patológicas se tornam completamente desenvolvidas (> 0,03 s de duração ou profundidade > 30% da amplitude da onda R, ou ambas).

Fase Crônica

A normalização da elevação do segmento ST é bastante variável. Em geral, ela está completa dentro de duas semanas no IAM inferior, mas pode ser retardada ainda mais, depois de um IAM anterior. A elevação persistente do segmento ST, muitas vezes vista em um grande IAM anterior, indica uma grande área de acinesia, discinesia ou aneurisma ventricular. Inversões de onda T simétricas podem-se normalizar ao longo de semanas a meses ou podem persistir durante um período indefinido; por isso, a idade de um IAM na presença de inversões de onda T é frequentemente *indeterminada*. Em geral, ondas Q não se normalizam após IAM anterior, mas frequentemente desaparecem após IAM de parede inferior.

A terapia de recanalização precoce acelera a evolução cronológica das alterações ECG de tal modo que, com a recanalização coronariana, o padrão pode evoluir de agudo para crônico em minutos a horas em vez de dias a semanas. Os segmentos ST recuam rapidamente, inversões de onda T e perdas de onda R ocorrem mais cedo e ondas Q podem não se desenvolver ou progredir, e, às vezes, podem regredir. Na verdade, a falha da queda de elevação do segmento ST em mais de 50% a 70% dentro de uma a duas horas sugere falha da fibrinólise e requer angiografia urgente para "angioplastia de resgate".

Padrões de Infarto Miocárdico Posterior Verdadeiro e Infarto Miocárdico de Circunflexa Esquerda

O IAM "posterior verdadeiro" apresenta um padrão de imagem em espelho no ECG nas derivações V_1 a V_2 a V_4 (Fig. 73-2). Anatomicamente, a localização da lesão do "IAM posterior verdadeiro" por imagem de ressonância magnética, habitualmente, envolve porções da parede ventricular esquerda *lateral* e é normalmente causada pela oclusão de uma artéria circunflexa esquerda não dominante. A fase aguda é caracterizada por depressão do segmento ST, em vez de elevação do segmento ST. As fases evoluída e crônica mostram amplitude de onda R aumentada e alargamento em vez de ondas Q. O reconhecimento de um padrão de IAM posterior verdadeiro é um desafio, mas é importante, porque o diagnóstico deve levar a uma estratégia de recanalização imediata. Complementar o ECG com as derivações posteriores esquerdas V_7 a V_9 aumenta a sensibilidade para a detecção de padrões de lesão relacionada com a circunflexa esquerda (*i. e.*, elevação do segmento ST) com excelente especificidade (Capítulo 54). Outras causas

de forças anterosseptais verticais proeminentes incluem hipertrofia ventricular direita (VD), variantes de pré-excitação ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White; Capítulo 64) e variantes normais com progressão precoce da onda R. O novo aparecimento destas alterações ou a associação a um IAM inferior ou em evolução em geral permite que o diagnóstico seja feito.

Infarto Ventricular Direito

A oclusão proximal da artéria coronária direita antes do ramo marginal agudamente pode causar IAM de VD, bem como inferior, em cerca de 30% dos casos. Como o prognóstico e o tratamento do IAM inferior diferem na presença de infarto do VD, é importante fazer este diagnóstico. O diagnóstico é ajudado pela obtenção das derivações ECG precordiais direitas, as quais são indicadas rotineiramente para o IAM inferior (Capítulo 54). A elevação aguda do segmento ST de, pelo menos, 1 mm (0,1 mV) em uma ou mais das derivações de V_{4R} a V_{6R} é ao mesmo tempo sensível e específica (> 90%) para identificação de lesão aguda do VD, e ondas Q ou QS identificam eficazmente infarto do VD.

Diagnóstico na Presença de Bloqueio de Ramo

A presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) frequentemente obscurece a análise do segmento ST em pacientes com suspeita de IAM. A presença de um BRE novo (ou presumivelmente novo) em associação a achados clínicos (e laboratoriais) sugestivos de IAM é relacionada com a alta mortalidade; os pacientes com BRE novo beneficiam-se bastante com terapia de recanalização e devem receber triagem e tratamento da mesma forma que os pacientes com IAM com elevação do segmento ST. Certos padrões ECG, embora relativamente insensíveis, sugerem IAM se presentes no contexto de BRE: ondas Q em duas das derivações I, aVL, V_5, V_6; regressão da onda R de V_1 a V_4; elevação do segmento ST de 1 mm ou mais nas derivações com um complexo QRS positivo; depressão do segmento ST de 1 mm ou mais nas derivações V_1, V_2 ou V_3; e elevação do segmento ST de 5 mm ou mais associada a um complexo QRS negativo. A presença de bloqueio de ramo direito (BRD) normalmente não mascara alterações típicas de ST-onda T ou onda Q, exceto em casos raros de IAM posterior verdadeiro isolado, caracterizado por altas ondas R precordiais direitas e depressões do segmento ST.

Diagnóstico Diferencial

Embora o IAM com elevação do segmento ST seja frequentemente um diagnóstico fácil de fazer com base na apresentação e nos resultados dos testes (ver adiante), outros diagnósticos diferenciais incluem pericardite aguda (Capítulo 77), miocardite aguda (Capítulo 60), síndrome de takotsubo induzida por estresse (Capítulo 60) e repolarização precoce (Tabela 73-2). Todas, menos a repolarização precoce podem estar associadas a biomarcadores anormais, mas nenhuma está associada a uma oclusão coronariana. A angiografia coronariana precoce é aconselhada quando qualquer uma dessas condições é sugerida ou quando IAM pode estar relacionado a uma causa diferente de aterosclerose (Tabela 73-1).

Tabela 73-2
Condições que podem mimetizar o infarto do miocárdio com elevação do segmento ST
Repolarização precoce com dor torácica não coronariana
Miocardite
Pericardite
Cardiomiopatia de Takotsubo

Marcadores Cardíacos Séricos

Marcadores ideais normalmente não estão presentes no soro, tornam-se rápidos e bastante elevados durante o IAM e não são liberados de outros tecidos lesados (Tabela 73-2). A sensibilidade e especificidade cada vez maiores dos marcadores cardíacos séricos, que são macromoléculas (proteínas) liberadas de miócitos sofrendo necrose, os tornaram o "padrão-ouro" para detecção de necrose miocárdica. Entretanto, em virtude do retardo de 1 a 12 horas depois do início dos sintomas para que os marcadores se tornem detectáveis ou diagnósticos, e dadas às demoras laboratoriais mesmo quando os marcadores são positivos, a decisão de prosseguir com uma estratégia de recanalização urgente (angioplastia primária ou fibrinólise) deve ser baseada no histórico clínico e no ECG inicial do paciente (Capítulo 50).

Troponinas I e T

As troponinas substituíram os outros marcadores porque são mais específicas no contexto de lesões de músculo esquelético ou de outros órgãos e também são mais sensíveis no contexto de lesão miocárdica mínima. A troponina I (cTnI) e a troponina T (cTnT) que são proteínas do sarcômero derivadas do coração não estão normalmente presentes no sangue e não são detectadas com ensaios de sensibilidade-padrão, além de possuírem sequências de aminoácidos distintas das suas isoformas do músculo esquelético. Mesmo em IAMs pequenos, as troponinas aumentam 20 vezes ou mais os limites inferiores do ensaio, e as elevações persistem por vários dias.

Em geral, as troponinas são detectadas primeiro dentro de duas a quatro horas depois da instalação do IAM, são extremamente sensíveis com oito a 12 horas do evento, chegam ao pico máximo com 10 a 24 horas e persistem por cinco a 14 dias. Sua longa persistência permitiu-lhes substituir outros marcadores para o diagnóstico de IAM agudo em pacientes que se apresentam tardiamente (> um a dois dias) após os sintomas. Entretanto, esta persistência pode obscurecer o diagnóstico de IM recorrente precoce, para o qual marcadores removidos mais rapidamente (*i. e.*, CK-MB) são mais úteis. Clinicamente, a cTnI e a cTnT parecem ser de utilidade quase equivalente, exceto pelo fato de a insuficiência renal tender a estar mais associada a elevações falso-positivas de

cTnT que de cTnI.

Ensaios de troponina ultrassensível aumentam a sensibilidade do exame e permitem, inclusive, diagnósticos mais precoces. Entretanto, como as troponinas também podem estar presentes em baixa concentração em uma série de doenças cardiovasculares não isquêmicas, a especificidade para IM permanece um problema.

Outros Testes Laboratoriais

Na internação, a avaliação de rotina do hemograma completo e contagem de plaquetas, bioquímica sanguínea padrão, painel lipídico e testes da coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial) são úteis. Os resultados ajudam a avaliar as comorbidades associadas e prognóstico, além de guiar a terapia. Testes hematológicos consistem em uma boa referência antes de iniciar terapia antiplaquetária, antitrombínica e fibrinolítica ou angiografia coronariana ou angioplastia. A lesão miocárdica precipita leucocitose polimorfonuclear, comumente resultando em uma elevação do leucograma até 12.000 a 15.000/μL, a qual aparece dentro de algumas horas e chega no pico máximo em dois a quatro dias. O painel metabólico provê uma verificação útil de eletrólitos, glicose e função renal. Na admissão hospitalar ou na manhã seguinte, um lipidograma em jejum é recomendável para ajudar na tomada de decisão sobre tratamento hipolipemiante durante a internação (p. ex., terapia com estatina se lipoproteína de baixa densidade for maior que 70 mg/dL; Capítulo 213). A não ser que seja suspeitada retenção de dióxido de carbono, a oximetria digital é indicada para titular a oxigenoterapia. O nível de proteína C reativa aumenta com IAM, mas seu valor prognóstico incremental no contexto agudo é desconhecido. O peptídeo natriurético tipo B, que aumenta com tensão da parede ventricular e sobrecarga relativa de líquido circulatório, pode oferecer informações prognósticas adicionais no contexto de IAM.

Exames por Imagem

A radiografia de tórax é o único teste de imagem feito *rotineiramente* na internação em casos de IAM. Embora a radiografia de tórax frequentemente seja normal, achados de congestão venosa pulmonar, cardiomegalia ou mediastino alargado podem contribuir bastante para diagnóstico e decisões de tratamento. Por exemplo, um histórico de dor torácica e nas costas grave, “dilacerante”, em associação a um mediastino alargado deve suscitar a possibilidade de um aneurisma dissecante da aorta (Capítulo 78). Nesses casos, a terapia fibrinolítica deve ser evitada enquanto aguarda exame de imagem para diagnóstico mais definitivo da aorta. Outros exames não invasivos (p. ex., ecocardiografia [Capítulo 55], cintilografia nuclear miocárdica [Capítulo 56] e outros testes) são efetuados para a avaliação de dúvidas clínicas específicas, incluindo suspeitas de complicações relacionadas com o IAM. A angiografia coronariana (Capítulo 57) é realizada com urgência, como parte de uma estratégia intervencionista para IAM, ou posteriormente para estratificação de risco em pacientes de alto risco que são tratados clinicamente.

Ecocardiografia

A ecocardiografia transtorácica bidimensional com Doppler colorido é geralmente o teste não invasivo mais útil obtido na admissão ou na fase inicial da internação hospitalar (Capítulo 55). A ecocardiografia avalia eficientemente a função cardíaca global e regional e capacita o clínico a avaliar as suspeitas de complicações relacionadas com IAM. A sensibilidade e a especificidade da ecocardiografia para avaliação da alteração segmentar da parede são altas (> 90%), embora a idade da anormalidade (nova *versus* antiga) tenha que ser distinguida clinicamente ou pelo ECG. A ecocardiografia é útil para determinar a causa da falência circulatória com hipotensão (hipovolemia relativa, insuficiência de VE, insuficiência de VD ou complicação mecânica do IAM). A ecocardiografia também pode ajudar a diferenciar pericardite e miopericardite de IAM. A ecocardiografia com Doppler é indicada para avaliar um sopro novo e outras suspeitas de complicações mecânicas do IAM (disfunção ou ruptura de músculo papilar, defeito septal ventricular agudo, ruptura da parede livre do VE com tamponamento ou pseudoaneurisma). Mais adiante, na evolução do IAM, a ecocardiografia pode ser usada para avaliar o grau de recuperação do miocárdio atordoado após terapia de recanalização, o grau de disfunção cardíaca residual e as indicações de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e outras terapias para insuficiência cardíaca, além da presença de aneurisma do VE e trombo mural (exigindo anticoagulantes).

Mapeamento Nuclear, Ressonância Magnética e Outros

As técnicas radionucleares geralmente são muito demoradas e complicadas para uso de rotina no contexto agudo. Mais comumente, elas são usadas em estratificação do risco antes ou depois da alta hospitalar para aprimorar o teste ergométrico ou o exame de estresse farmacológico (Capítulo 56). Tálio-201 e, cada vez mais, tecnécio-99m-sestamibi (isoladamente ou juntos – dupla imagem isotópica) permanecem como os traçados de "pontos frios" usados com mais frequência para avaliar a perfusão e a viabilidade miocárdicas, bem como o tamanho do infarto, embora traçados adicionais estejam tornando-se disponíveis. Traçadores de infarto para identificar, localizar e estimar o tamanho de necrose miocárdica recente já estão disponíveis, mas raramente são necessários para IAM com elevação do segmento ST. Tomografia computadorizada (Capítulo 56) e ressonância magnética (Capítulo 56) podem ser úteis para avaliar pacientes com suspeita de aneurisma dissecante da aorta e, junto com tomografia de emissão de pósitron, para finalidades de pesquisa e em certas aplicações clínicas, como avaliar a viabilidade do miocárdio (estimativa do tamanho do infarto). Quando há dúvidas quanto à causa não aterosclerótica de necrose miocárdica (p. ex., miopericardite simulando IAM), a tomografia computadorizada coronariana de múltiplos cortes contemporânea (p. ex., 64 cortes) (Capítulo 56) é capaz de avaliar a doença de artéria coronária qualitativa e semiquantitativamente, e ela também pode distinguir outras causas de dor torácica (Caps. 50 e 56).

Tratamento

Avaliação e Manejo

Fase Pré-hospitalar

Mais da metade das mortes relacionadas com IAM ocorre dentro de primeira hora do início dos sintomas e antes que o paciente chegue ao hospital. A maioria destas mortes é causada por fibrilação ventricular (FV) relacionada com isquemia e pode ser revertida por desfibrilação (Caps. 63 e 66). A desfibrilação rápida permite a ressuscitação em 60% dos pacientes quando o tratamento é aplicado por uma pessoa usando um desfibrilador externo automático no local ou por um primeiro-socorrista (Capítulo 63). Além disso, a primeira hora representa a melhor oportunidade para salvamento miocárdico com terapia de recanalização. Assim, os três objetivos do tratamento pré-hospitalar são os seguintes: (1) reconhecer os sintomas de imediato e buscar ajuda médica; (2) apresentar uma equipe médica capaz de realizar monitoramento cardíaco, desfibrilação e ressuscitação e tratamento médico de emergência (p. ex., nitroglicerina, lidocaína, atropina); e (3) transportar o paciente rapidamente para uma unidade de tratamento médico dotada de pessoal capaz de prover tratamento coronariano especializado, incluindo terapia de recanalização (angioplastia primária ou fibrinólise).

O maior problema na terapia de recanalização é a demora do paciente em pedir auxílio. Esforços de educação da população ocasionaram resultados diversos, e são necessárias condutas inovadoras. A exequibilidade de iniciar terapia fibrinolítica por equipe de socorro altamente treinada em sistemas coordenados de ambulância e de emergência já foi demonstrada. Mais recentemente, dados indicaram que uma alta dose de tirofiban pré-hospitalar (*bolus* de 25 μg/kg, então, 0,15 μg/kg/minuto por 18 horas) pode melhorar resultados imediatos em pacientes com IAM com elevação ST submetidos à intervenção coronariana percutânea e é equivalente ao abciximab.[1] Em sistemas coordenados e quando os atrasos no transporte são substanciais, o início da terapia fibrinolítica ou outras terapias antitrombóticas em campo podem ser considerados, reduzindo, assim, o tempo de recanalização.

Fases Hospitalares

Departamento de Emergência

Os objetivos dos cuidados no departamento de emergência são identificar pacientes com isquemia miocárdica aguda rapidamente, estratificá-los em IAM com elevação do segmento ST ou em outras síndromes coronarianas agudas (Fig. 72-1 no Capítulo 72 e Fig. 73-1), para iniciar uma estratégia de recanalização e outros cuidados médicos apropriados na caracterização de pacientes com IAM com elevação do segmento ST para priorizar pela triagem rapidamente para a internação (UCO, unidade intermediária, unidade de observação) ou tratamento ambulatorial (pacientes sem suspeita de isquemia) (Fig. 72-2 no Capítulo 72).

A avaliação de pacientes com dor torácica e outras suspeitas de síndromes coronarianas agudas começa com um ECG de 12 derivações, mesmo quando o médico inicia um histórico específico, incluindo contraindicações à fibrinólise e um exame físico direcionado. Deve-se iniciar o monitoramento ECG contínuo, obter um acesso venoso e realizar testes sanguíneos na admissão (incluindo marcadores cardíacos

como cTnI ou cTnT). Logo que possível, o paciente deve ser classificado como tendo um provável IAM com elevação do segmento ST, um IAM sem elevação do segmento ST, provável ou possível angina instável ou provável dor torácica não cardíaca.

Em pacientes com IAM com elevação do segmento ST por critérios clínicos e ECG, deve-se escolher uma estratégia de recanalização: as alternativas são intervenção coronariana percutânea primária (ICP primária; o paciente é transferido diretamente para o laboratório de cateterismo, com um tempo ideal da porta ao balão de menos de 90 minutos) ou fibrinólise (começada imediatamente no setor de emergência, com um tempo da porta à agulha de menos de 30 minutos) (Fig. 73-3).

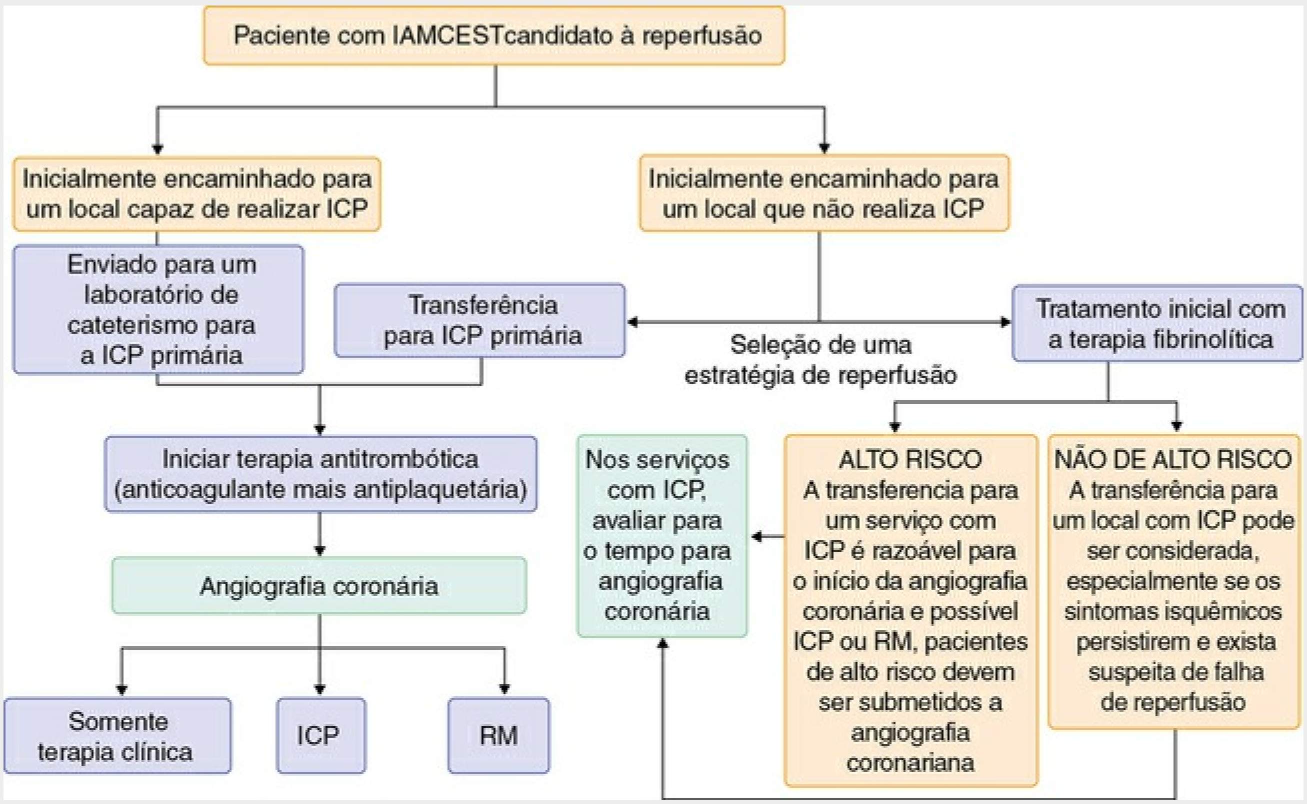

FIGURA73-3 Abordagem baseada em evidências da intervenção coronariana percutânea (ICP) e revascularização miocárdica (RM) da artéria coronária após infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST). (Adaptado de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHAguidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2205-2241.)

A aspirina (162 a 325 mg) deve ser dada a todos os pacientes, a menos que contraindicada (Fig. 73-3). Uma dose de ataque de tienopiridina (p. ex., clopidogrel, 600 mg, ou prasugrel, 60 mg) também é recomendada para pacientes com IAM com elevação do segmento ST para os quais a ICP é planejada. Além disso, é razoável iniciar o tratamento com um antagonista do receptor de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb-IIa) (abciximab, *bolus* IV de 0,25 mg/kg, seguido por 0,125 μg/kg/minuto [máximo, 10 μg/minuto] por até 12 horas), tirofiban (*bolus* IV de 25 μg/kg, seguido por 0,15 μg/kg/minuto por 12 a 18 horas; reduzir a taxa de infusão em 50% para *clearance* de cleatinina estimada menor que 30 mL/minuto) ou eptifibatide (*bolus* IV de 180 μg/kg, segundo *bolus* após 10 minutos, e seguido por 2,0 μg/kg/minuto por até 18 horas; reduzir a infusão em 50% para *clearance* de creatinina estimada menor que 50

mL/minuto) no momento da ICP primária para IAMCEST em pacientes selecionados, tais como aqueles com grande carga de trombo ou aqueles que não receberam a dose de ataque de tienopiridina. Não se sabe se há qualquer utilidade adicional em se iniciar os antagonistas do receptor da GP IIb/IIIa "contra a sequência", antes da chegada ao laboratório de cateterismo.

A heparina intravenosa (*bolus* inicial 60 UI/kg, máximo de 4.000 UI, depois 12 UI/h, máximo de 1.000 UI/h, para pacientes > 70 kg, ajustada para manter tempo de tromboplastina parcial ativada 1,5 a 2 vezes o valor controle) ou a heparina de baixo peso molecular (HBPM; p. ex., enoxaparina, 30 mg *bolus* intravenoso, depois 1 mg/kg via subcutânea duas vezes ao dia, para pacientes < 75 anos de idade sem insuficiência renal) ou bivalirudina (para aqueles se submetendo à estratégia de ICP primária, *bolus* de 0,75 mg/kg, depois infusão de 1,75 mg/kg/h) é apropriada na maioria dos pacientes. Em pacientes com IAM com elevação do segmento ST sendo submetidos à ICP com maior risco de sangramento, evidências apoiam anticoagulação com o uso de bivalirudin associada a uma tienopiridina, mas sem um antagonista do receptor de GPIIb-IIIa.[2]

Os pacientes com dor torácica devem receber nitroglicerina sublingual (0,4 mg a cada cinco minutos até três doses), seguida por uma avaliação quanto à necessidade de nitroglicerina intravenosa. A dor isquêmica persistente pode ser tratada com doses tituladas de morfina intravenosa (*i. e.*, 2 a 4 mg por via intravenosa [IV], repetida cada cinco a 15 minutos para aliviar dor). A terapia com β-bloqueador em geral é indicada, especialmente em pacientes com hipertensão, taquicardia e dor continuada; entretanto, insuficiência cardíaca descompensada é uma contraindicação ao início de terapia β-bloqueadora na fase aguda, principalmente por via intravenosa. O oxigênio deve ser usado em doses suficientes para evitar hipoxemia (p. ex., inicialmente de 2 a 4 L/min por cateter nasal; oximetria digital pode ser usada para monitorar o efeito). A pressão arterial sistólica ideal é 100 a 140 mm Hg. A hipertensão excessiva normalmente responde à dose titulada de nitroglicerina, terapia β-bloqueadora e morfina (também dada para dor). A hipotensão relativa pode exigir descontinuação destas medicações, hidratação ou outras medidas, conforme apropriado para o quadro hemodinâmico (Tabela 73-3). A atropina (0,5 a 1,5 mg IV) deve estar disponível para tratar bradicardia sintomática e hipotensão relacionada com vagotonia excessiva. A transferência direta para o laboratório de cateterismo ou a fibrinólise seguida por transferência para a UCO devem ocorrer logo que possível.

Tabela 73-3

Estados hemodinâmicos de infarto agudo do miocárdio

	PRESSÃO ARTERIAL (RELATIVA)	ACHADOS FÍSICOS TÍPICOS	ÍNDICE CARDÍACO (L/min/m²)	PRESSÃO AP (mm Hg)	INTERVENÇÕES SUGERIDAS
Normal	Normal	±B_4	>2,5	≤12	Nenhuma necessária
Hiperdinâmico	Normal ou alta	Ansioso	>3	<12	Controlar dor, ansiedade; β-bloqueador; tratar PAS para < 140 mm Hg
Hipovolemia	Baixa	Seco	≤2,7	≤9	Administrar hidratação para manter pressão normal; pode desenvolver edema pulmonar se hipotensão for causada por insuficiência VE não reconhecida
Insuficiência leve de VE	Baixa à alta	Estertores, ±B_3	2-2,5	>15	Diuréticos; nitratos, inibidor da ECA; considerar β-bloqueador em baixa dose
Insuficiência grave de VE	Baixa à normal	Acima +B_3, ± ↑ PVJ, ± edema	<2	>20	Diuréticos; nitratos; inibidor da ECA em baixa dose; evitar β-bloqueador; considerar inotrópicos, revascularização urgente
Choque cardiogênico	Muito baixa	Acima + frio, viscoso; ↓ função mental ou renal	≤1,5	>25	Evitar agentes hipotensores; colocar balão intra-aórtico; revascularização urgente, se possível
Infarto VD	Muito baixa	↑ PVJ com pulmões claros	<2,5	≤12	Administrar hidratação IV; evitar nitratos e agentes hipotensores; dobutamina, se refratário à hidratação

↑ = aumentado; ↓ = diminuído; ECA = enzima conversora de angiotensina; IV = intravenosa; PVJ = pressão venosa jugular; VE = ventrículo esquerdo; AP = artéria pulmonar; VD = ventrículo direito; PAS = pressão arterial sistólica.

Adaptado de Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295:1404-1413.

Fase Hospitalar Inicial: Unidade Coronariana

O tratamento em Unidade Coronariana para o cuidado hospitalar inicial do IAM reduziu a mortalidade intra-hospitalar mais de 50%. Os objetivos do tratamento na UCO incluem (1) monitoramento ECG contínuo e terapia antiarrítmica para arritmias graves (*i. e.*, desfibrilação rápida da FV), (2) início ou continuação de uma estratégia de recanalização coronariana para obter reperfusão miocárdica, (3) início ou continuidade de outras terapias clínicas, (4) monitoramento hemodinâmico e intervenções médicas apropriadas para diferentes estados hemodinâmicos de pacientes, e (5) diagnóstico e tratamento de complicações mecânicas e fisiológicas do IAM. Cuidados gerais e medidas de conforto também são instituídos. Apresenta-se um exemplo da prescrição

médica e da ficha clínica de admissão na UCO, na Tabela 73-4.

Tabela 73-4

Exemplo de medidas para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

Diagnóstico:	Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
Procedimento:	Unidade de terapia coronariana com telemetria
Condição:	Séria
Sinais vitais:	A cada ½ h até estabilizar, depois, a cada 4 h e conforme necessário; oximetria de pulso ×24 h; notificar se a frequência cardíaca for < 50 ou > 100; frequência respiratória < 8 ou > 20; PAS < 90 ou > 150 mm Hg; saturação O_2 < 90%
Atividade:	Repouso no leito ×12 h com cadeira higiênica à beira do leito; depois, atividade leve se estável
Dieta:	Nada via oral, exceto goles de água até parar dor e estabilizar; a seguir 2 g de sódio, dieta saudável para coração conforme tolerado, a não ser que aguardando chamada para cateterismo (ou outro teste exigindo jejum)
Testes laboratoriais:*	Troponina I ou T e CK/CK-MB cada 8 h ×3; bioquímica sanguínea completa, magnésio, hemograma completo com plaquetas; TP/RNI, TTPa; BNP; lipidograma (em jejum pela manhã); RX tórax à beira do leito
Terapia	Glicose 5% ou soro fisiológico para manter veia aberta (aumentar hidratação para hipovolemia relativa); segunda IV se dada medicação IV

IV:	
Terapia de recanalização:*	Angioplastia coronariana primária de emergência ou fibrinólise (se apropriada) 1. Angioplastia primária (preferida, se disponível dentro de 90 min) 2. Tenecteplase, alteplase, reteplase ou estreptoquinase (Tabela 73-5 para doses)
Medicações:	1. O_2 nasal a 2 L/min ×6 h, a seguir por prescrição (titulado para manter saturação de O_2 >90%) 2. Aspirina 162-325 mg mastigada já de início; a seguir, 81-162 mg VO cada dia 3. Heparina IV, 60 U/kg em *bolus* (máximo, 4.000 U) e 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), titulada para TTPa-alvo 1,5-2,0x controle (cerca de 50-70 s), OU enoxaparina (preferível com fibrinolítico), 30 mg IV, a seguir, 1 mg/kg SC a cada 12 h (doses SC máximo, 100 mg no dia 1; reduzir para 0,75 mg/kg para idade ≥75, aumentar intervalo para cada 24h para CrCl <30 mL/min), OU bivalirudina (com ICP primária), *bolus* IV de 0,75 mg/kg, então, 1,75 mg/kg/h (atraso de 30 min se heparina for dada) 4. Metoprolol, 12,5 VO a cada 6 h, aumentando para 25–50 mg a cada 6 h, conforme tolerado (suspender se PAS < 100 mm Hg, pulso < 50 batimentos/min, asma, insuficiência cardíaca); utiliza-se metoprolol IV se for necessário efeito imediato (taquiarritmia, hipertensão grave, dor não aliviada) na ausência de insuficiência cardíaca 5. Considerar nitroglicerina IV gota a gota ×24–48 h (titulada a PAS 100–140 mm Hg) 6. Sulfato de morfina, 2–4 mg IV e aumentar a 5–15 min, conforme necessário, para dor não aliviada 7. Emoliente fecal 8. Ansiolítico ou hipnótico, se necessário 9. Inibidor da ECA para hipertensão, IAM anterior ou disfunção VE, em baixa dose oral (p. ex., captopril 6,25 mg cada 8 h), começando dentro de 24 horas ou quando estável (PAS > 100 mm Hg) e ajustada para cima 10. Terapia hipolipemiante (*i. e.*, estatina) independentemente do LDL: LDL-alvo, pelo menos, <100 mg/dL (<70 mg/dL razoável); clopidogrel, 300-600 mg VO, a seguir, 75 mg VO por dia, ou prasugrel 60 mg VO, então, 10 mg VO ao dia (com estratégia de ICP), começar imediatamente após ICP (se RM não for planejada) 11. Tratamentos específicos para subgrupos hemodinâmicos (Tabela 73-3)

ECA = enzima conversora de angiotensina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; BNP = peptídeo natriurético cerebral; RM = revascularização cirúrgica do miocárdio; CSC = contagem sanguínea completa; CK = creatina cinase; CrCl = depuração de creatinina; RX = radiografia; D_5W = dextrose em água de 5% GP = glicoproteína; RNI = Razão Normalizada Internacional; IV = intravenoso; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VE = ventrículo esquerdo; IM = infarto do miocárdio; NVO = nada via oral; NS = soro fisiológico; ICP = intervenção coronariana percutânea; VO = via oral; PRN = conforme necessário; TP = tempo de protrombina; por dia = uma vez ao dia; PAS = pressão arterial sistólica; SC = subcutâneo.

*Se não prescrito no departamento de emergência.

Adaptado de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2009;120:2271-306.

As medidas de cuidados gerais incluem atenção a atividade, dieta e intestinos, educação, tranquilização e sedação. O repouso no leito é recomendado nas primeiras 12 horas. Na ausência de complicações, balançar as pernas para fora da cama e atividades de higiene pessoal podem ser realizados dentro de 24 horas. Quando há

estabilização, normalmente dentro de um a três dias, os pacientes são transferidos para uma unidade intermediária onde ocorre retomada progressiva da deambulação. O risco de êmese e aspiração ou a previsão de angiografia ou outros procedimentos em geral obriga o paciente a não receber nada por via oral ou apenas ter uma dieta leve nas primeiras quatro a 12 horas. Daí em diante, é recomendada uma dieta saudável para coração, em pequenas porções. Quando existe alto risco de sangramento de úlcera gástrica por estresse, um inibidor da bomba de prótons ou um antagonista H_2 são recomendáveis para profilaxia em pacientes recebendo terapia antitrombótica. Muitos pacientes beneficiam-se com um analgésico (p. ex., sulfato de morfina, em incrementos de 2 a 4 mg) para aliviar dor continuada e um ansiolítico ou sedativo durante a fase na UCO. Benzodiazepínico frequentemente é utilizado. Sedativos não devem substituir educação e tranquilização por parte da equipe multidisciplinar para aliviar a angústia emocional e melhorar o comportamento; o uso de rotina de ansiolíticos não é necessário nem recomendado. Frequentemente, ocorre constipação com narcóticos e o repouso no leito; emolientes fecais e uma cadeira higiênica ao lado da cama são aconselháveis.

O ECG deve ser monitorado continuamente na UCO (e normalmente na unidade intermediária) para detectar arritmias sérias e para guiar a terapia. Medidas para limitar o tamanho do infarto (*i. e.*, recanalização coronariana) e para aperfeiçoar a hemodinâmica também estabilizam o coração eletricamente. A profilaxia antiarrítmica de rotina (p. ex., com lidocaína ou amiodarona) não é indicada, porém arritmias específicas exigem tratamento (ver adiante).

A avaliação hemodinâmica é útil para avaliar o prognóstico e guiar a terapia (Tabela 73-3). A avaliação clínica e não invasiva dos sinais vitais é aconselhável para os pacientes normotensos sem congestão pulmonar. Pacientes com congestão venosa pulmonar isolada podem, em geral, ser tratados de forma conservadora. O monitoramento invasivo é apropriado quando a causa da falência circulatória é incerta e quando a titulação das terapias intravenosas depende de medições hemodinâmicas (p. ex., pressão de capilar pulmonar e débito cardíaco). Do mesmo modo, um cateter arterial não é necessário em todos os pacientes e pode ser associado a sangramento local após a fibrinólise ou terapia antiplaquetária potente e antitrombótica. Cateteres arteriais são apropriados e úteis em pacientes clinicamente instáveis e hipotensos, que não respondem a líquidos intravenosos para expandir o volume intravascular (ver adiante a discussão das complicações).

Fase Hospitalar Tardia

A transferência da UCO para a unidade intermediária normalmente ocorre dentro de um a três dias, quando o ritmo cardíaco e a hemodinâmica estão estáveis. A duração desta fase tardia do tratamento hospitalar é, em geral, de dois a três dias adicionais nos casos não complicados. Os níveis de atividade são aumentados progressivamente sob monitoramento ECG contínuo. A terapia clínica deve progredir de agentes parenterais e de ação curta para medicações orais apropriadas e convenientes para uso em pacientes ambulatoriais em longo prazo.

Estratificação de risco e avaliações funcionais são fundamentais para avaliar o

prognóstico e guiar a terapia quando se aproxima a data da alta. A avaliação funcional também pode ser estendida para o período inicial depois da alta hospitalar. Deve-se avisar sobre dieta, atividade física, fumo e outros fatores de risco (p. ex., lipídios, hipertensão, diabetes).

Medidas Terapêuticas Específicas

Terapia de Recanalização

A reperfusão precoce do miocárdio isquêmico no infarto representa o avanço conceitual mais importante e prático para IAM com elevação do segmento ST, constituindo o principal objetivo terapêutico. A recanalização coronariana é realizada usando-se ICP primária com angioplastia e, comumente, colocação de *stent* ou com terapia fibrinolítica (trombolítica). Com a ampla aplicação da terapia de recanalização, as taxas de mortalidade de 30 dias do IAM com elevação do segmento ST declinaram progressivamente ao longo das três últimas décadas (de 20% a 30% para 5% a 10%). Cada comunidade deve desenvolver e seguir um sistema de cuidados multidisciplinar ao IAM com elevação do segmento ST que ofereça consistentemente cuidados ideais ao IAM com elevação do segmento ST dentro dos recursos disponíveis.

Terapia Fibrinolítica

Vários agentes fibrinolíticos (Tabela 73-5) são úteis em pacientes com elevação do segmento ST ou BRE novo ou presumidamente novo que se apresentam para tratamento dentro de 12 horas do início dos sintomas e que não têm nenhuma contraindicação ao uso destes agentes (Tabela 73-6). Em comparação com nenhuma terapia de recanalização, os fibrinolíticos mais antigos como estreptoquinase reduziram em 18% a mortalidade (de 11,5% para 9,8%) depois de cinco semanas. Pacientes com elevação do segmento ST em parede anterior do ventrículo esquerdo se beneficiam mais (37 vidas salvas por 1.000) do que aqueles com elevação em parede inferior do segmento ST somente (oito vidas salvas por 1.000), e os pacientes mais jovens se beneficiam mais do que os idosos (> 75 anos). Nenhum benefício ou efeito adverso são observados em pacientes que se apresentaram com ECGs normais ou depressão de ST apenas. O benefício depende do tempo; ele declina de cerca de 40 vidas ou mais salvas por 1.000 dentro da primeira hora, para 20 a 30 vidas salvas por 1.000 nas duas a 12 horas, para sete vidas salvas por 1.000 nas 13 a 24 horas. Um esquema acelerado de ativador do plasminogênio tecidual (t-PA mais heparina intravenosa) reduz ainda mais a mortalidade aos 30 dias (em 14%, de 7,3 para 6,3%), em comparação com a estreptoquinase, porque a taxa de desobstrução da artéria relacionada com o infarto aos 90 minutos é mais alta com t-PA (81%) do que com estreptoquinase (53% a 60%). Variedades de ação mais longa de t-PA, dadas por injeções de *bolus* único (tenecteplase) ou *bolus* duplo (reteplase) estão agora em uso clínico amplamente difundido porque são mais convenientes para administrar, mas não melhoraram a sobrevida.

Tabela 73-5

Características dos agentes fibrinolíticos intravenosos aprovados pela food and drug administration

	ESTREPTOQUINASE (SK)	ALTEPLASE (t-PA)	RETEPLASE (r-PA)	TENECTEPLASE (TNK-t-PA)
Dose	1,5 MU em 30-60 min	100 mg em 90 min[*]	10 U + 10 U, 30 min de intervalo	30-50 mg[†] em 5 s
Meia-vida circulante (min)	≅20	≅4	≅18	≅20
Antigênica	Sim	Não	Não	Não
Reações alérgicas	Sim	Não	Não	Não
Depleção do fibrinogênio sistêmico	Grave	Leve a moderada	Moderada	Mínima
Hemorragia intracerebral	≅0,4%	≅0,7%	≅0,8%	≅0,7%
Taxa de desobstrução (TIMI-2/3), 90 min[‡]	≅51%	≅73-84%	≅83%	≅77-88%
Vidas salvas por 100 tratadas	≅3[§]	≅4[¶]	≅4	≅4
Custo por dose (dólares aprox).	300	1.800	2.200	2.200

[*]t-PA acelerada dada do seguinte modo: *bolus* de 15 mg, a seguir 0,75 mg/kg ao longo de 30 min (máximo, 50 mg), a seguir 0,50 mg/kg ao longo de 60 min (máximo, 35 mg).

[†]TNK–t-PA é administrado por peso (fornecido em frascos de 5 mg/mL): < 60 kg = 6 mL; 61–70 kg = 7 mL; 71–80 kg = 8 mL; 81–90 kg = 9 mL; > 90 kg = 10 mL.

[‡]TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction. Dados de Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. *Drugs.* 1992;44:293-325; e Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: the RAPID[II] Investigators. *Circulation*. 1996;94:891-898.

[§]Pacientes com elevação do segmento ST ou bloqueio de ramo, tratados < 6 h.

[¶]Baseado no achado do estudo GUSTO de que t-PA salva mais uma vida adicional por 100 tratados do que a SK. Dados dos Investigadores GUSTO. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-682; e Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1923-1928.

Tabela 73-6

Indicações e contraindicações da terapia fibrinolítica

INDICAÇÕES

Desconforto torácico tipo isquêmico ou equivalente durante 30 min–12 h com nova ou presumida nova elevação do segmento ST em duas derivações contíguas de ≥2 mm (≥0,2 mV) nas derivações V_1, V_2 ou V_3 ou ≥1 mm em outras derivações

Novo ou presumido novo bloqueio de ramo esquerdo com sintomas compatíveis com infarto do miocárdio
Ausência de contraindicações
CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS
Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (menstruação excluída)
AVC hemorrágico prévio, AVC isquêmico dentro de 3 meses, exceto AVC isquêmico agudo dentro de 3-4,5 horas
Neoplasia ou malformação arteriovenosa intracraniana ou da medula espinal
Dissecção da aorta suspeitada ou conhecida
Traumatismo craniano fechado ou facial dentro de 3 meses
CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS
Hipertensão grave, não controlada, pela história ou à apresentação (> 180/110 mm Hg)
Anticoagulação com razão normalizada internacional terapêutica ou elevada (> 2–3)
AVC isquêmico antigo (> 3 meses antes); outra doença intracerebral
Recente (< 3 semanas) grande trauma/cirurgia ou ressuscitação (> 10 min) cardiopulmonar prolongada ou sangramento interno
Úlcera péptica ativa
Punções vasculares não compressíveis recentes
Gravidez
Para estreptoquinase/anistreplase: exposição prévia (especialmente se > 5 dias antes) ou reação alérgica

Adaptado de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2009;120:2271-2306.

O principal risco da terapia fibrinolítica é sangramento. A hemorragia intracerebral é a complicação mais séria e frequentemente fatal; sua taxa de incidência é 0,5% a 1% com os esquemas atualmente aprovados. Idade mais avançada (> 70 a 75 anos), sexo feminino, hipertensão e doses relativas mais altas de t-PA e heparina aumentam o risco de hemorragia intracraniana. A relação risco-benefício deve ser avaliada em cada paciente quando a fibrinólise for considerada e esquemas específicos forem selecionados.

Para fibrinólise malsucedida, a ICP de resgate não é mais eficaz do que a repetição da fibrinólise.[3] Após a fibrinólise, independentemente do seu aparente sucesso, a melhor estratégia é transferir todos os pacientes com IAM com elevação do segmento ST com características de alto risco rapidamente para um hospital com instalações para ICP, a fim de serem submetidos à angiografia, em vez de transferir apenas pacientes

selecionados nos quais a fibrinólise tenha sido malsucedida ou se desenvolva isquemia recorrente.[4,5] Essa transferência precoce e estratégia de angiografia em uma média de três horas após a fibrinólise reduz o risco de reinfarto, isquemia recorrente, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico ou morte em 36%.

Intervenção Coronariana Percutânea Primária

A ICP imediata é a estratégia de recanalização preferível (Tabela 73-7).[6,7] A ICP obtém recanalização mecânica pela insuflação de um balão baseado em cateter centrado dentro da oclusão trombótica. A angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) é geralmente aperfeiçoada colocando-se um *stent* no local da oclusão como um arcabouço para aumentar a luz e manter a expansão ideal pós-angioplastia. A preferência é dada frequentemente a *stents* eluidores de drogas (p. ex., sirolimo, paclitaxel) que reduzem bastante as taxas de reestenose, mas podem aumentar o risco de trombose tardia (Capítulo 74). Os fatores que favorecem um *stent* de metal convencional incluem a incapacidade de manter pelo menos um ano de terapia antiplaquetária dupla por causa de um aumento do risco de sangramento, necessidade de anticoagulação concomitante, risco de má adesão ou necessidade antecipada de cirurgia, o que requer a interrupção da tienopiridina.

Tabela 73-7

Indicações da angioplastia primária e comparação com terapia fibrinolítica

INDICAÇÕES
Estratégia alternativa de recanalização para IAM com elevação do segmento ST ou BRE dentro de 12 h do início dos sintomas (ou > 12 h se sintomas persistirem)
Choque cardiogênico desenvolvendo-se dentro de 36 h de IAM com elevação do segmento ST/onda Q ou BRE agudo em pacientes < 75 anos de idade que podem ser revascularizados dentro de 18 h do início do choque
Recomendada apenas em centros que realizam > 200 ICP/ano com cirurgia cardíaca de prontidão e com operadores que efetuam > 75 ICP/ano
VANTAGENS DA ICP PRIMÁRIA
Taxas mais altas de recanalização inicial
Risco reduzido de hemorragia intracerebral
Menos estenose residual; menos isquemia ou infarto recorrente
Utilidade quando fibrinólise é contraindicada
Melhora nos resultados com choque cardiogênico
DESVANTAGENS DA ICP PRIMÁRIA (EM COMPARAÇÃO COM TERAPIA FIBRINOLÍTICA)
Acesso, vantagens restritas a centros de alto volume, operadores
Maior tempo médio até o tratamento

Maior dependência de operadores para resultados
Maior complexidade do sistema, custos
BRE = bloqueio de ramo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea (inclui angioplastia com balão, colocação de *stent*).

Os benefícios relativos da ACTP ou da ICP sobre a fibrinólise são confirmados por uma metanálise que encontrou uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa (4,4% *versus* 6,5%; razão de probabilidade, 0,66) e taxas mais baixas de reinfarto não fatal (2,9% *versus* 5,3%; razão de probabilidade, 0,53) e hemorragia intracerebral com ACTP primária em comparação com fibrinólise. A ICP produz melhores resultados que a fibrinólise em todos os grupos etários quando ela é efetuada dentro de uma a duas horas da apresentação a uma unidade de saúde.

Atualmente, uma estratégia de ICP primária começa com o início de uma tienopiridina no departamento de emergência, juntamente com a aspirina e um anticoagulante (p. ex., heparina ou bivalirudina), seguido pela rápida realização de angioplastia coronariana com colocação de *stent*. Terapia antiplaquetária com um inibidor da GP IIb/IIIa pode ser adicionada em pacientes selecionados, geralmente no momento do cateterismo. A adição de uma dose reduzida de um ativador de plasminogênio à terapia da GPIIb/IIIa em campo ou no departamento de emergência pode melhorar ainda mais os resultados apenas em pacientes selecionados que se submetem à ICP precoce, mas essa abordagem geralmente não é recomendada.[8] A ICP facilitada, pela qual os pacientes em hospitais sem capacidade de ICP recebem doses ajustadas de terapia fibrinolítica ou inibidores da GPIIb/IIIa, ou ambos, e, então, são transferidos para outros hospitais para ICP (*i. e.,* dentro de uma a duas horas) de emergência, em geral, parece não ser melhor do que a rápida transferência para ICP primária dentro de uma a duas horas.[8,9]

A experiência do hemodinamicista e da instituição é o fator mais importante para os resultados com a ICP primária que com a fibrinólise e foi incorporada nas recomendações atuais (Tabela 73-7). A ICP primária é exequível em hospitais de comunidade sem capacidade cirúrgica, mas permanecem as preocupações em relação ao tempo e a segurança. As diretrizes atuais admitem que ICP primária "poderia ser considerada" em hospitais sem cirurgia cardíaca no local, contanto que (1) haja um plano testado para transporte rápido e seguro para um hospital próximo com capacidade e disponibilidade de cirurgia cardíaca, e (2) a ICP seja feita por um operador habilitado (≥75 ICPs/ano) em um hospital qualificado (≥36 ICPs primária/ano).

A reperfusão mecânica, principalmente com colocação de *stent* e um antagonista do receptor de GPIIb-IIIa, para pacientes que se apresentem com mais de 12, porém menos de 48 horas após o início dos sintomas, também pode reduzir o tamanho do infarto e, provavelmente, eventos adversos.[10] Estender a ICP ao IAM com elevação do segmento ST além de 12 horas merece estudos adicionais em estudos maiores.

Uma indicação adicional importante é o choque cardiogênico ocorrendo dentro de 36 horas após o início do IAM e tratado dentro de 18 horas após o início do choque (Capítulo 107). No entanto, o benefício não foi estabelecido para pacientes com mais de 75 anos e o benefício foi maior com ICP mais precoce.

Experiências cada vez mais positivas com ICP da artéria tronco de coronária esquerda com *stents*, especialmente *stents* eluidores de drogas, sugerem que ela pode ser uma alternativa para a revascularização miocárdica da artéria coronária em pacientes com anatomia favorável, com baixo risco de complicações do procedimento de ICP e um risco aumentado de resultados cirúrgicos adversos.

A aspiração mecânica de trombo no momento da angiografia pode melhorar os resultados de pacientes com IAM com elevação do segmento ST submetidos à ICP primária.[11] Para reduzir o risco de nefropatia induzida por contraste, um meio de contraste isosmolar ou de baixo peso molecular juntamente com uma hidratação pré-procedimento é recomendado em pacientes submetidos à angiografia.

Seleção de uma Estratégia de Recanalização

Usar ICP ou terapia fibrinolítica depende dos recursos locais e da experiência, bem como de fatores do paciente. Os desfechos parecem ser determinados tanto pela cronologia quanto por fatores institucionais e da experiência do hemodinamicista. Em geral, em instalações qualificadas (≥200 ICP/centro; capacidade cirúrgica; ≥75 ICPs/hemodinamicista por ano; ICP primária frequente, p. ex., ≥36/ano/centro; ≥ 4/hemodinamicista/ano) que são capazes de mobilizar e tratar pacientes rapidamente (< 90 minutos até a insuflação do balão), a ICP primária é considerada a estratégia preferida, com colocação de *stent* preferível à ACTP com balão. A ICP é escolhida principalmente para pacientes com maior risco de mortalidade (incluindo choque), com apresentações mais tardias (> três horas) e em pacientes com maior risco de hemorragia cerebral (idade > 70 anos, sexo feminino, terapia com agentes hipertensivos). A terapia antitrombótica auxiliar com ICP primária inclui aspirina, heparina não fracionada ou HBPM ou bivalirudina e um inibidor de GPIIb/IIIa (preferivelmente iniciado à admissão antes do cateterismo). Clopidogrel é administrado logo depois da ICP e continuado após a alta.

Para outras situações, a terapia fibrinolítica torna-se a estratégia recomendada de recanalização. Se o tempo desde o início dos sintomas for dentro de três horas e a diferença entre o tempo previsto até ICP e administração de fibrinolítico for mais de uma hora, frequentemente a fibrinólise é a estratégia escolhida. A fibrinólise também é recomendável em centros sem experiência suficiente ou capacidade de ICP. Em hospitais com longos tempos de transporte de ambulância (> 60 a 90 minutos), uma estratégia de iniciação de fibrinólise pré-hospitalar pode ser considerada. A fibrinólise muito precoce ou pré-hospitalar seguida por uma estratégia invasiva rotineira de emergência à chegada no hospital (*i. e.*, dentro de uma a duas horas), isto é, a "terapia farmacoinvasiva", embora um conceito atraente, parece causar uma taxa *mais alta* de mortalidade intra-hospitalar, eventos isquêmicos cardíacos e AVCs, em comparação à ICP primária isolada ou por uma abordagem invasiva mais tardia após fibrinólise em pacientes estáveis4,5,12, e o seu uso não deve ser recomendado como uma estratégia

primária de recanalização. Mesmo se a fibrinólise antes da ICP for benéfica em certos subgrupos com IAM, tais como pacientes na primeira hora de sintomas e com um atraso previsto para ICP de duas horas ou mais, ela ainda merece estudos adicionais. Atualmente, no entanto, esforços devem ser feitos para indicar-se a ICP primária a uma porcentagem maior dos pacientes com IAM.

A seleção de um esquema fibrinolítico específico é baseada no risco de complicações do IAM, no risco de hemorragia intracerebral e na consideração das restrições econômicas. Usando estes fatores, variedades de ação mais longa da t-PA (*i. e.*, tenecteplase e reteplase) tornaram-se dominantes nos Estados Unidos e em outros países de elevado poder aquisitivo no mercado de assistência à saúde; em outros países, a estreptoquinase, que é menos cara, ainda é bastante usada. Um agente fibrinolítico não imunogênico é aconselhável para pacientes com histórico de uso prévio de estreptoquinase. A estreptoquinase está associada a um risco mais baixo de hemorragia intracerebral do que outros esquemas, se for evitado o uso excessivo de heparina. A tenecteplase combinada com enoxaparina foi mais eficaz que a tenecteplase com heparina padrão ou com um inibidor de GPIIb/IIIa (abciximab) e a heparina em apenas um estudo. Quando comparada com uso somente de heparina como coadjuvante, a associação de reteplase a abciximab não mostrou ser vantajosa com relação à mortalidade quando a combinação envolvia (em meia dose) abciximab; eventos isquêmicos diminuíram, mas a hemorragia intracerebral aumentou, especialmente em pacientes mais velhos. Ao longo da última década, a aplicação da terapia de recanalização permaneceu relativamente constante nos Estados Unidos e em outros países do Ocidente em 70% a 75% dos pacientes "elegíveis" com IAM. O uso da ICP primária aumentou substancialmente com o tempo, embora a terapia fibrinolítica continue a ser mais comumente utilizada, particularmente em países em desenvolvimento.

Terapias Auxiliares e Outras

Terapia Antiplaquetária

Aspirina

As plaquetas formam um componente fundamental dos trombos coronarianos. A aspirina inibe a agregação das plaquetas ao bloquear irreversivelmente a atividade da cicloxigenase-1 pela acetilação seletiva de serina na posição 530. A cicloxigenase-1 catalisa a conversão do ácido araquidônico em tromboxano-A_2, um potente agregador plaquetário (Capítulo 36).

A aspirina foi extensamente testada para prevenção de doença coronariana (Capítulo 37). Estudos com aspirina em IAM com elevação do segmento ST foram limitados, porém com resultados positivos. O estudo mais importante de aspirina em IAM com elevação do segmento ST randomizou mais de 17.000 pacientes com "suspeita de IAM" (representando predominantemente, mas não inteiramente, IAM com elevação do segmento ST) para aspirina ou controle e para estreptoquinase intravenosa ou controle. Depois de cinco semanas, o risco relativo de morte vascular foi reduzido 21% pela aspirina sozinha, 25% pela estreptoquinase sozinha e 40% pela aspirina em

combinação com estreptoquinase. Desde aquela época, a aspirina foi incluída como terapia-padrão na maioria dos esquemas de tratamento para IAM com elevação do segmento ST.

As diretrizes atuais recomendam fortemente aspirina (indicação classe I) na admissão em dose de 162 a 325 mg, de preferência mastigada. A administração de aspirina é continuada durante toda a hospitalização e, depois, de maneira contínua em dose de manutenção de 75 a 162 mg/dia ambulatorialmente (formas com revestimento entérico são populares).

Antagonistas do Receptor do Difosfato de Adenosina

A tienopiridina clopidogrel exerce potentes efeitos antiplaquetários bloqueando o receptor do difosfato de adenosina na membrana da plaqueta (Capítulo 37). Para pacientes alérgicos à aspirina, o clopidogrel tornou-se a alternativa de escolha para a terapia a curto e longo prazos de IAM com elevação do segmento ST. Uma única dose de ataque é administrada, normalmente 300 mg com terapia fibrinolítica, mas 600 mg com ICP. A dose de manutenção é de 75 mg/dia.

Em pacientes que podem tomar aspirina, a adição de clopidogrel (300 mg seguidos por 75 mg/dia) à aspirina e terapia fibrinolítica em pacientes de 75 anos de idade ou mais jovens reduz as taxas de oclusão pós-alta das artérias relacionadas ao infarto (em 41%) e reduz as complicações isquêmicas aos 30 dias (em 20%) sem aumentar as taxas de hemorragia intracerebral.[13] Quando dado sem uma dose de ataque, mas também sem restrição etária superior, o clopidogrel reduz as complicações isquêmicas em 15 dias em 9% e a morte por qualquer causa em 7%.[14] Portanto, o clopidogrel parece representar uma terapia auxiliar inicial benéfica em pacientes com IAM de elevação do segmento ST que são tratados com agentes fibrinolíticos. Entretanto, o clopidogrel aumenta o risco de sangramento relacionado com a revascularização cirúrgica do miocárdio (RM), de modo que ele é comumente iniciado apenas depois de a angiografia coronariana ser efetuada e cirurgia precoce descartada como escolha terapêutica; se a RM for planejada, o clopidogrel deve ser suspenso durante cinco a sete dias, a não ser que a urgência da cirurgia supere o risco do sangramento excessivo.

O prasugrel, uma nova e mais potente tienopiridina, pode reduzir eventos isquêmicos às custas de um pequeno aumento no sangramento em comparação ao clopidogrel após a ICP em pacientes com IAM com elevação do segmento ST.[15] O prasugrel é contraindicado em pacientes com histórico de AVC ou ataque de isquemia transitória e deve ser usado com cautela (ou em doses reduzidas) em pacientes mais idosos (≥75 anos) e magros (<60 kg).

Clopidogrel adicionado à aspirina, na admissão, em pacientes com IAM sem elevação do segmento ST ou angina instável (Capítulo 72) ou depois de uma ICP reduz eventos vasculares (em 22%) aos três a 12 meses, em comparação com aspirina sozinha. Estes achados levaram às recomendações de que o clopidogrel seja usado durante três a 12 meses como agente antiplaquetário alternativo em pacientes com IAM com elevação do segmento ST quando a aspirina for contraindicada e que seja considerado rotineiramente (em associação à aspirina) em pacientes após ICP primária.

Inibidores de Glicoproteína IIB/IIIA

Inibidores do receptor GPIIb/IIIa da membrana plaquetária, um receptor ao fibrinogênio, demonstraram beneficiar pacientes de alto risco com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (Caps. 37 e 72) na admissão ou após a ICP. O benefício no IAM com elevação do segmento ST é menor quando é realizada angioplastia com *stent* e a terapia GPIIb/IIIa for administrada apenas no laboratório de cateterismo. A inibição mais precoce ("contra a sequência") da glicoproteína antes da hospitalização ou no departamento de emergência (pré-cateterismo) é eficaz na melhora da obstrução coronariana no momento da angiografia de emergência, porém, benefícios adicionais nos resultados clínicos não foram estabelecidos. Se a RM precoce for uma possibilidade após a angiografia, um inibidor de ação mais curta (eptifibatide, tirofiban) pode conferir um risco pré-operatório mais baixo de sangramento do que o abciximab.

Terapia Antitrombínica

Heparinas de Baixo Peso Molecular

Em comparação às heparinas não fracionadas, as HBPMs têm atividade inibidora aumentada para fator Xa (Capítulo 37). Elas também têm biodisponibilidade mais confiável e durações de ação mais longas, permitindo administração subcutânea uma ou duas vezes ao dia em doses fixas (ajustadas pelo peso). As evidências sugerem que em pacientes com IAM com elevação do segmento ST que são tratados com terapia fibrinolítica, a HBPM pode melhorar os desfechos angiográficos e reduzir as taxas de reinfarto em 25% e a mortalidade em cerca de 10% em comparação à heparina não fracionada.[16] A enoxaparina pode, portanto, ser preferível à heparina não fracionada como um agente antitrombótico para IAM com elevação do segmento ST na maioria dos pacientes tratados com uma estratégia de fibrinólise. Quando usada como terapia auxiliar com um agente fibrinolítico, a enoxaparina pode ser dada a pacientes com menos de 75 anos de idade que não tenham insuficiência renal, sob a forma de uma dose de ataque intravenosa de 30 mg, seguida por 1 mg/kg via subcutânea duas vezes ao dia até a alta do hospital, e àqueles com 75 anos de idade ou mais sob a forma de 0,75 mg/kg via subcutânea duas vezes ao dia sem dose de ataque.

Heparina não Fracionada

A heparina não fracionada pode ser usada em pacientes submetidos à ICP primária e naqueles recebendo agentes fibrinolíticos específicos (*i. e.*, alteplase, reteplase ou tenecteplase; Fig. 73-3 e Tabela 73-4). Ela também pode ser usada com estreptoquinase ou anistreplase intravenosas para pacientes com alto risco de embolização sistêmica (p. ex., IAM extenso ou anterior com trombo no VE, fibrilação atrial [FA]). A ocorrência de sangramento excessivo quando a heparina é usada em combinação com esquemas antitrombóticos levou a reduções nas doses desta substância, resultando na maior segurança com seu uso. Quando administrada com um agente fibrinolítico, a heparina intravenosa é iniciada concomitantemente e deve ser mantida durante 48 horas. As doses atuais recomendadas incluem um *bolus* de 60 U/kg (no máximo, 4.000 U), seguido inicialmente por uma infusão a 12 U/ kg/h (no máximo, 1.000 U/h), com ajuste

depois de três horas baseado no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), alvo de 50 a 70 segundos ou 1,5 a 2 vezes o valor controle. Esquemas experimentais incluindo um inibidor de GPIIb/IIIa e um agente fibrinolítico usaram doses ainda mais baixas de heparina. Durante ICP primária, a heparina em alta dose é usada (TTPA de 300 a 350 segundos). Dada junto com um inibidor de GPIIb/IIIa durante ICP, a dose de heparina é ajustada para uma faixa mais baixa de TTPA (150 a 300 segundos).

Inibidores do Fator Xa

Inibidores seletivos do fator Xa (p. ex., fondaparinux, 2,5 mg subcutâneo uma vez ao dia por até oito dias durante a hospitalização) reduzem a morte ou o reinfarto em 30 dias em 18% a 23%, independentemente do uso de heparina em pacientes que recebem fibrinólise ou nenhuma terapia de recanalização, mas não têm nenhum benefício em pacientes que foram submetidos a ICP.[18] Estes resultados sugerem que o fondaparinux pode ser uma alternativa à heparina não fracionada ou nenhuma heparina (p. ex., em pacientes que se apresentam mais tardiamente ou em pacientes tratados com estreptoquinase) em pacientes com IAM com elevação do segmento ST que não estejam recebendo ICP primária.

Antitrombinas Diretas

A bivalirudina, uma hirudina sintética análoga com atividade antitrombina direta (Capítulo 37), em comparação à heparina e a um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa em pacientes com IAM com elevação do segmento ST tratado com ICP primária, obteve melhores taxas de sobrevida em um ano.[18] No entanto, um risco aumentado de eventos isquêmicos e trombose do *stent* ocorre em pacientes que usam bivalirudina e que não recebem uma dose de ataque de 600 mg de clopidogrel. Como resultado, a bivalirudina, juntamente com a administração precoce de clopidogrel, tornou-se um esquema antitrombótico amplamente usado na ICP primária para IAM com elevação do segmento ST.

Outras Terapias Farmacológicas

Nitratos

Nitroglicerina e outros nitratos orgânicos (dinitrato de isossorbida e mononitrato de isossorbida) induzem relaxamento do músculo liso ao gerarem óxido nítrico endotelial vascular. A vasodilatação resultante das veias e artérias periféricas e coronárias pode reduzir beneficamente as excessivas pré-carga e pós-carga cardíacas, aumentar o calibre coronariano em áreas responsivas de estenose, reverter a vasoconstrição arterial coronariana de pequenos vasos distais, melhorar o fluxo colateral coronariano para miocárdio isquêmico e inibir a agregação das plaquetas no IAM (Capítulo 71). Os resultados são melhora da oferta e diminuição do consumo de oxigênio. Os benefícios clínicos potenciais incluem alívio da isquemia, limitação do tamanho do infarto, prevenção de remodelamento dilatador, controle da hipertensão (pós-carga) e alívio da congestão (pré-carga).

Na era antecedente à reperfusão, os nitratos pareceram conferir um benefício em relação à mortalidade no IAM. No contexto da terapia fibrinolítica e da aspirina, no entanto, os benefícios em relação à mortalidade são modestos, com um benefício de

sobrevida relativo de cerca de quatro vidas salvas por 1.000 pacientes tratados. A nitroglicerina é definitivamente recomendada para as primeiras 24 a 48 horas para pacientes com IAM e congestão pulmonar, IAM anterior extenso, isquemia persistente ou hipertensão. Em outros pacientes sem contraindicações, nitratos parecem ser úteis.

Quando os nitratos estão claramente indicados no IAM, prefere-se nitroglicerina intravenosa. Pode-se começar com a nitroglicerina intravenosa aplicando-se uma injeção com um *bolus* de 12,5 a 25 μg seguido de 10 a 20 μg/minuto. A taxa de infusão é aumentada de 5 a 10 μg a cada cinco a 10 minutos até cerca de 200 μg/minuto com monitoramento hemodinâmico até os sintomas clínicos serem controlados ou os objetivos de pressão arterial serem atingidos (pressão arterial diminuída em 10% nos pacientes normotensos ou 30% nos pacientes hipertensos, porém não abaixo de 80 mm Hg média ou 90 mm Hg sistólica).

β-Bloqueadores

Os bloqueadores β-adrenoceptores reduzem a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, além de estabilizar o coração eletricamente. Estas ações melhoram o estado clínico da maioria dos pacientes com IAM, limitando o consumo de oxigênio miocárdico, aliviando isquemia, reduzindo o tamanho do infarto e prevenindo arritmias graves.

Na era antes da fibrinólise, uma metanálise de 28 estudos randomizados envolvendo 27.500 pacientes encontrou um modesto benefício inicial na mortalidade (redução de risco de 14%), parada cardíaca (redução de 16%) e reinfarto não fatal (redução de 19%). Em pacientes com IAM que estão recebendo terapia fibrinolítica, o metoprolol imediato (intravenoso e, a seguir, oral) reduz eventos isquêmicos recorrentes e reinfarto em comparação com terapia oral retardada. Outro estudo mostrou que a insuficiência cardíaca moderada a grave deve contraindicar o uso inicial de β-bloqueadores intravenosos, mas não a terapia oral pré-alta e ambulatorial iniciada em pequenas doses e cuidadosamente ajustada uma vez obtida estabilidade.

Administração precoce (primeiro dia) de β-bloqueador oral é geralmente recomendada a pacientes com IAM que tenham dor isquêmica continuada ou recorrente ou taquiarritmias, se eles não apresentarem insuficiência cardíaca ou outras contraindicações (asma, hipotensão, bradicardia grave), independentemente de fibrinólise ou ICP concomitante. Administração intravenosa (p. ex., metoprolol, 5 mg em dois minutos até um total de 15 mg em 10 a 15 minutos, ou atenolol, 2,5 a 5 mg em dois minutos até um total de 10 mg em 10 a 15 minutos) é razoável na ausência de contraindicações se houver uma indicação para terapia imediata, como uma taquiarritmia ou uma hipertensão. Entretanto, a administração de rotina de β-bloqueador intravenoso deve ser evitada porque ela não se associa ao benefício e, de fato, causa uma considerável incidência de mortes precoces por choque cardiogênico, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca preexistente.[14] Todos os pacientes sem contraindicações ou intolerância à terapia β-bloqueadora devem receber doses orais, tituladas até a tolerância ou até o objetivo (p. ex., metoprolol, 25 a 100 mg duas vezes ao dia, atenolol, 50 a 100 mg/dia ou carvedilol, 6,25 a 25 mg duas vezes ao dia). A terapia β-bloqueadora deve começar precocemente, na ausência de insuficiência

cardíaca e contraindicações, devendo ser continuada durante a fase convalescente intra-hospitalar do IAM com elevação do segmento ST e mantida posteriormente.

Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado no IAM e na insuficiência cardíaca. O uso de um inibidor da ECA demonstrou melhorar o remodelamento depois de IAM (especialmente após IAM anterior extenso). Inibidores da ECA também demonstraram eficácia na insuficiência cardíaca, na qual eles previnem progressão da doença, hospitalização e morte (Capítulo 59). Uma metanálise de três grandes estudos e 11 menores envolvendo mais de 100.000 pacientes mostrou uma redução global na mortalidade de 6,5%, representando cerca de cinco vidas salvas em 1.000 pacientes tratados. O benefício é concentrado e maior em pacientes de mais alto risco com IAM grande ou anterior e com disfunção do VE ou insuficiência cardíaca, embora pacientes com graus menores de disfunção do VE e apenas moderado risco cardiovascular também possam se beneficiar a longo prazo.

A *terapia com inibidor da ECA* oral deve começar dentro das primeiras 24 horas em pacientes com infarto anterior, congestão pulmonar ou fração de ejeção baixa (< 0,40) na ausência de hipotensão (pressão sistólica < 100 mm Hg ou > 30 mm Hg a menos que a básica usual) ou contraindicações conhecidas. Um *bloqueador do receptor da angiotensina* (BRA) deve ser dado aos pacientes que se encaixam nesse perfil e que são intolerantes a inibidores da ECA. Um inibidor da ECA ou um BRA também deve ser considerado para outros pacientes com IAM com elevação do segmento ST, especialmente aqueles com uma indicação relativa (p. ex., hipertensão, diabetes ou insuficiência renal leve), com a expectativa de benefício menor, porém valioso. Todos os pacientes sem contraindicações ou intolerância à terapia inicial com inibidor da ECA ou o BRA devem receber estas drogas durante a fase convalescente intra-hospitalar. Convém começar a terapia com inibidor da ECA com doses orais baixas, sendo progressivamente ajustada para dose plena conforme tolerado. Por exemplo, o agente de ação curta captopril pode ser iniciado em uma dose de 6,25 mg ou menos e ajustado em um a dois dias para 50 mg duas vezes ao dia. Antes da alta, uma transição pode ser feita em esquemas de doses graduadas para agentes de ação mais longa como ramipril (2,5 mg titulado até 10 mg/dia), lisinopril (2,5 a 5 mg titulado até 10 mg/dia), ou enalapril (2,5 mg, titulado até 20 mg duas vezes ao dia). Em pacientes que não conseguem tolerar inibidores da ECA (p. ex., por causa de tosse), doses graduais de um BRA podem substituí-los (p. ex., valsartan, 80 a 160 mg duas vezes ao dia, ou losartan, 50 a 100 mg/dia).

O *bloqueio do receptor da aldosterona* seletivo como eplerenona (25 a 50 mg/dia) reduz a mortalidade total e cardiovascular (inclusive morte súbita), bem como hospitalizações cardiovasculares em pacientes pós-IAM que tenham fração de ejeção menor ou igual a 0,40 e insuficiência cardíaca ou diabetes e que já recebam outras terapias ideais, inclusive inibidores da ECA.[19] A espironolactona também beneficia pacientes com insuficiência cardíaca avançada, inclusive aqueles nos quais ela é causada por um IM remoto. Por isso, o bloqueio do receptor da aldosterona deve ser adicionado a outras terapias-padrão durante a convalescença em pacientes com estas

características. A hiperpotassemia, que é o efeito colateral mais comum, exige monitoramento (Capítulo 59).

Agentes Antiarrítmicos

A terapia antiarrítmica é reservada para tratamento ou prevenção a curto prazo após arritmias ventriculares sintomáticas ou ameaçadoras à vida, junto com outras medidas apropriadas (cardioversão, tratamento de isquemia e distúrbios metabólicos). Um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) é indicado em pacientes com FV ou taquicardia ventricular (TV) sustentada hemodinamicamente significativa ocorrendo depois de 2 dias após o IAM com elevação do segmento ST ou em pacientes com TV ou FV indutível em estudo eletrofisiológico e uma fração de ejeção deprimida (≤ 0,40), pelo menos, um mês depois de IAM com elevação do segmento ST (Capítulo 65). Um CDI também pode ser considerado para pacientes com disfunção VE grave (fração de ejeção ≤0,30) pelo menos um mês após o IAM com elevação do segmento ST e três meses após RM sem TV ou FV espontânea ou induzida.[20] Essas diferenças refletem uma aparente dependência do tempo, na qual o benefício de um CDI aparentemente pode ser retardado até os períodos iniciais pós-IAM e pós-revascularização (Capítulo 66). Por comparação, a implantação precoce do CDI não é benéfica em um grupo mais amplo de pacientes, pois sua utilidade em prevenir mortes similares é compensada pela alta taxa de mortes não súbitas.[21]

Inotrópico

Digitálicos e inotrópicos intravenosos podem aumentar a demanda de oxigênio, provocar arritmias graves e aumentar o infarto. As recomendações atuais contemplam o uso de digoxina em alguns pacientes recuperando-se de IAM que desenvolvem taquiarritmias supraventriculares (p. ex., FA) ou insuficiência cardíaca refratária a inibidores da ECA e diuréticos. Inotrópicos intravenosos (p. ex., dobutamina, dopamina, milrinona e norepinefrina) são reservados para suporte temporário de pacientes com hipotensão e insuficiência circulatória que não respondem à reposição de volume (Caps. 59 e 107). Outras medidas de tratamento para estes pacientes (p. ex., balão intra-aórtico, revascularização precoce) são discutidos adiante.

Terapia Hipolipemiante

A redução dos lipídios, particularmente com inibidores de redutase de hidroximetilglutaril-coenzima A (estatinas), reduz as taxas de eventos em pacientes com doença coronariana e uma abordagem mais agressiva parece fornecer benefícios superiores (Capítulo 213).[22] Um lipidograma em jejum deve ser obtido na admissão, para que a estatina possa ser iniciada prontamente no hospital com um objetivo de lipoproteína de baixa densidade de menos de 70 mg/dL.

Outras Terapias Clínicas

Bloqueadores dos canais de cálcio, embora anti-isquêmicos, também são inotrópicos negativos e não mostraram reduzir a mortalidade após IAM com elevação do segmento ST. Com certos agentes e em grupos específicos de pacientes, foi sugerida nocividade. Por exemplo, foi descrito que a nifedipina de ação curta causou ativação simpática reflexa, taquicardia, hipotensão e mortalidade aumentada. Verapamil ou diltiazem

(drogas retardadoras da frequência cardíaca) podem ser dados a pacientes nos quais β-bloqueadores são ineficazes ou contraindicados, para controlar resposta ventricular elevada da FA ou aliviar isquemia continuada *na ausência de insuficiência cardíaca, disfunção do VE ou bloqueio atrioventricular* (BAV).

Magnésio não traz benefício aos pacientes com IAM que são tratados com fibrinólise. Suplementação é recomendada se a concentração de magnésio for mais baixa que o normal ou em pacientes com TV tipo torsades de pointes associada a um intervalo QT prolongado.

A *glicose-insulina-potássio* não oferece benefício em relação à mortalidade, parada cardíaca ou choque cardiogênico quando esta combinação é adicionada ao cuidado usual em pacientes com IAM com elevação do segmento ST. No entanto, o *controle da glicemia*, usando um esquema com base na insulina para alcançar e manter os níveis de glicose abaixo de 180 mg/dL enquanto evita a hipoglicemia, é recomendado na fase aguda do IM com elevação do segmento ST. Depois da fase aguda, indica-se tratamento individualizado, utilizando-se agentes ou combinações de agentes que melhor realizem controle glicêmico e sejam bem tolerados (Caps. 236 e 237).

Tratamento das Complicações

Dor Torácica Recorrente

Quando dor torácica recidiva após um episódio de IAM, as possibilidades diagnósticas incluem isquemia pós-infarto, pericardite, extensão do infarto e expansão do infarto. A caracterização da dor, exame físico, ECG, ecocardiografia e determinações de marcadores cardíacos ajudam no diagnóstico diferencial. A CK-MB frequentemente discrimina melhor o reinfarto que a cTnI ou cTnT.

Angina pós-infarto que se desenvolve espontaneamente durante hospitalização após IAM, apesar de terapia clínica, normalmente merece angiografia coronariana. β-bloqueadores (IV, depois via oral) e nitroglicerina (IV, a seguir oral ou topicamente) são terapias clínicas recomendadas. A dor com elevação recorrente do segmento ST ou elevação recorrente de marcadores cardíacos pode ser tratada com (re)administração de t-PA ou, possivelmente, um inibidor de GPIIb/IIIa, junto com nitroglicerina, β-bloqueadores e heparina. A estreptoquinase, que induz anticorpos neutralizadores, em geral, não deve ser readministrada depois dos primeiros dias. Se forem disponíveis instalações para angiografia, ICP e cirurgia, é aconselhável uma conduta invasiva para aliviar o desconforto de horas a dias depois de um IAM associado a sinais de isquemia. A perfusão miocárdica com estresse por medicina nuclear pode ser útil em pacientes com desconforto transitório ou de origem isquêmica incerta. Para lesões com graus questionáveis de estenose na angiografia, pressão coronariana (reserva de fluxo de fração) ou velocimetria com Doppler pode determinar se a ICP é justificada.

Expansão do infarto significa deslizamento circunferencial com adelgaçamento do miocárdio infartado. A expansão do infarto pode ser associada à dor torácica, mas sem elevação recorrente dos marcadores cardíacos. O remodelamento expansivo pode levar a um aneurisma do VE. O risco de remodelamento é reduzido com terapia de recanalização precoce e administração de inibidores da ECA.

A pericardite aguda manifesta-se mais comumente nos dias 2 a 4 em associação a grandes infartos "transmurais", causando inflamação pericárdica. Às vezes, desenvolve-se derrame hemorrágico com tamponamento; assim, a anticoagulação excessiva deve ser evitada. A pericardite desenvolvendo-se mais tardiamente (duas a 10 semanas) de IAM pode representar síndrome de Dressler, que é considerada imunomediada. A incidência desta síndrome pós-IAM diminuiu bastante na moderna era da reperfusão. A dor pericárdica é tratada com aspirina (aconselhável, especialmente no contexto agudo) ou outros agentes não esteroides (p. ex., indometacina); pacientes com sintomas mais graves poderiam necessitar de corticosteroides.

Perturbações do Ritmo

Arritmias Ventriculares

O IAM associa-se a um ambiente proarrítmico que inclui isquemia miocárdica heterogênea, tônus adrenérgico aumentado, distúrbio eletrolítico intracelular, lipólise e produção de ácidos graxos livres, além de produção de radicais livres de oxigênio com a recanalização. Arritmias, portanto, são comuns na fase aguda do IAM. A micro-reentrada é, provavelmente, o mecanismo eletrofisiológico mais recorrente de arritmias na fase inicial, embora a automaticidade aumentada e a atividade desencadeada também sejam observadas em modelos experimentais.

A FV primária, a mais grave arritmia relacionada com IAM, contribui, de modo importante, para a mortalidade dentro das primeiras 24 horas. Ela ocorre com uma incidência de 3% a 5% durante as primeiras quatro horas e depois declina rapidamente ao longo de 24 a 48 horas. A TV polimórfica e, menos comumente, a TV monomórfica são arritmias associadas que ameaçam a vida e que podem ocorrer neste contexto. As características clínicas (inclusive arritmias que advertem) não são bem específicas ou sensíveis para identificar os pacientes em risco de taquiarritmias ventriculares sustentadas, de modo que todos os pacientes devem ser monitorados continuamente. A lidocaína profilática, que reduz FV primária mas não diminui (e pode aumentar) a mortalidade, não é recomendável. A FV primária associa-se a uma taxa mais alta de mortalidade intra-hospitalar, mas o prognóstico em longo prazo não fica afetado nos sobreviventes.

O ritmo idioventricular acelerado (60 a 100 batimentos por minuto) ocorre em geral dentro das primeiras 12 horas e normalmente é benigno (*i. e.*, não é um fator de risco de FV). Na realidade, o ritmo idioventricular acelerado frequentemente anuncia a recanalização após a terapia fibrinolítica. A terapia antiarrítmica não é indicada, exceto para o ritmo idioventricular sustentado que causa comprometimento hemodinâmico.

A FV tardia, que é definida como FV desenvolvendo-se mais de 48 horas depois do início do IAM, ocorre com frequência em pacientes com IAMs maiores ou insuficiência cardíaca, prenuncia um prognóstico pior quanto à sobrevida e é uma indicação para medidas agressivas (p. ex., consideração de um CDI). TV monomórfica resultando de reentrada no contexto de um IM recente ou antigo também pode aparecer tardiamente depois do IM, e os pacientes podem necessitar de terapia em longo prazo (p. ex., um

CDI).

A cardioversão elétrica é necessária para a FV e a TV polimórfica sustentada (choque não sincronizado) e para a TV monomórfica sustentada que causa comprometimento hemodinâmico (choque sincronizado) (Caps. 65 e 66). A sedação intravenosa breve é dada aos pacientes conscientes "estáveis". Para a TV estável mais lenta e a TV não sustentada requerendo tratamento, normalmente é recomendável amiodarona intravenosa ou lidocaína intravenosa. Depois de episódios de TV ou FV, infusões de drogas antiarrítmicas podem ser dadas durante seis a 24 horas; o risco continuado de arritmia é, então, reavaliado. Distúrbios eletrolítico e acidobásico e hipóxia devem ser corrigidos. Um β-bloqueador é útil em pacientes com TV polimórfica frequente associada à ativação adrenérgica ("tempestade elétrica"). Outras medidas agressivas devem ser consideradas para reduzir a isquemia cardíaca (p. ex., ICP ou RM de emergência) e a disfunção do VE (balão intra-aórtico) em pacientes com TV polimórfica recorrente apesar do uso de β-bloqueadores ou amiodarona, ou ambos.

A prevenção e a terapia em longo prazo devem ser consideradas para pacientes com TV sustentada ou FV ocorrendo tardiamente na evolução hospitalar. Um CDI proporciona maior benefício de sobrevida que drogas antiarrítmicas em pacientes com arritmias ventriculares, e pode melhorar a sobrevida após IAM em pacientes com uma fração de ejeção de 30% ou menos, independentemente da sua condição de ritmo.[20]

Fibrilação Atrial e Outras Taquiarritmias Supraventriculares

A FA ocorre em até 10% a 15% dos pacientes após um IAM, normalmente dentro das primeiras 24 horas (Capítulo 64). A incidência de *flutter* atrial ou outra taquicardia supraventricular é muito mais baixa. O risco da FA aumenta com idade, IMs maiores, insuficiência cardíaca, pericardite, infarto atrial, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipóxia, doença pulmonar e estados hiperadrenérgicos. A incidência de FA é reduzida pela recanalização precoce e eficaz. Comprometimento hemodinâmico com frequências rápidas e embolismo sistêmico (em ∼2%) são consequências adversas da FA. Embolia sistêmica pode ocorrer no primeiro dia, portanto, anticoagulação com heparina é indicada.

As recomendações para tratamento da FA incluem o seguinte: cardioversão elétrica nos pacientes com comprometimento hemodinâmico grave ou isquemia; controle da frequência com digoxina intravenosa nos pacientes com disfunção ventricular (*i. e.*, dar 1,0 mg, metade inicialmente e metade em quatro horas), com um β-bloqueador intravenoso (p. ex., metoprolol, 5 mg ao longo de dois minutos até um total de 15 mg ao longo de 10 a 15 minutos) naqueles sem disfunção ventricular clínica, ou com diltiazem ou verapamil intravenoso em pacientes hemodinamicamente estáveis e com contraindicação ao uso de β-bloqueadores; e anticoagulação com heparina (ou HBPM). A amiodarona, que é geralmente reservada para pacientes com ou em alto risco de recorrência, pode ser continuada durante seis semanas se o ritmo sinusal for restaurado e mantido.

Bradicardias, Retardos da Condução e Bloqueio Cardíaco

Disfunção nodal sinusal e AV são comuns durante IAM. A bradicardia sinusal, um

resultado do tônus parassimpático aumentado, frequentemente em associação ao IAM inferior, ocorre em 30% a 40% dos pacientes. A bradicardia sinusal é comum durante a primeira hora do IAM e com recanalização da artéria coronária direita (reflexo de Bezold-Jarisch). O bloqueio AV mediado pelo vago também pode ocorrer neste contexto. A terapia anticolinérgica (atropina, 0,5 a 1,5 mg IV) é indicada para bradicardia sinusal *sintomática* (frequência cardíaca geralmente < 50 batimentos por minuto associada a hipotensão, isquemia ou arritmia de escape ventricular), incluindo assistolia ventricular, e bloqueio *sintomático* de segundo grau (Wenckebach) ou de terceiro grau ao nível nodal AV (ritmo de escape com complexo QRS estreito). A atropina não é indicada e pode piorar o bloqueio AV infranodal (IM anterior, ritmo de escape com complexo largo).

O bloqueio AV infranodal novo e retardos da condução ou bloqueios de ramos predizem uma maior mortalidade intra-hospitalar. Felizmente, sua incidência declinou na era da recanalização (de 10% a 20% para ~4%). A mortalidade é relacionada mais com o dano miocárdico extenso que com o próprio bloqueio, de modo que o marcapasso cardíaco melhora apenas um pouco a sobrevida. A colocação profilática de eletrodos patches multifuncionais, que permitem marca-passo (e desfibrilação) transcutâneo imediato, se necessário, é indicada na bradicardia sinusal sintomática refratária à terapia com medicamentos, bloqueios AV de segundo grau infranodal (Mobitz II) ou de terceiro grau e bloqueio bifascicular novo ou de tempo indeterminado (BRE; BRD com bloqueio fascicular anterior esquerdo ou posterior esquerdo) ou trifascicular (BR bilateral ou alternante [qualquer idade], BR com bloqueio AV de primeiro grau). A estimulação transcutânea é desconfortável e visa apenas ao uso profilático e temporário. Em pacientes que necessitam de um marca-passo para manter um ritmo ou estão em risco muito alto (>30%) para recebê-lo (inclusive pacientes com BR alternante, bilateral, com bloqueio bifascicular novo ou de idade indeterminada com bloqueio AV de primeiro grau e com bloqueio AV de segundo grau infranodal), deve-se colocar um eletrodo marca-passo transvenoso tão logo seja possível.

As indicações para marcapasso permanente após IAM dependem do prognóstico do bloqueio AV e não apenas dos sintomas. As indicações classe I incluem bloqueio AV de segundo grau transitório ou de terceiro grau em associação a BR e bloqueio AV sintomático em qualquer nível. O bloqueio avançado ao nível nodal AV (Wenckebach) raramente é persistente ou sintomático para justificar marcapasso permanente.

Insuficiência Cardíaca e Outros Estados de Baixo Débito

A falha da bomba cardíaca é a principal causa de falência circulatória e morte intra-hospitalar por IAM. As manifestações de insuficiência circulatória podem incluir pulso fraco, baixa pressão arterial, extremidades frias, terceira bulha cardíaca, congestão pulmonar, oligúria e obnubilação. Entretanto, diversos mecanismos diferentes, padrões hemodinâmicos e síndromes clínicas caracterizam o espectro da falência circulatória no IAM. Cada um requer uma abordagem específica ao diagnóstico, monitoramento e tratamento (Tabela 73-3).

Disfunção Ventricular Esquerda

O grau de disfunção VE correlaciona-se bem com a extensão da isquemia aguda ou infarto. O comprometimento hemodinâmico torna-se evidente quando afeta 20% a 25% do ventrículo esquerdo, e quando choque cardiogênico ou morte ocorrem com comprometimento de 40% ou mais (Capítulo 107). Congestão pulmonar e galopes de B_3 e B_4 são os achados físicos mais comuns. A recanalização precoce (com agentes firinolíticos, ICP ou RM) constitui a terapia mais eficaz para reduzir o tamanho do infarto, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca associada. O tratamento clínico da insuficiência cardíaca relacionada à disfunção ventricular do IAM é geralmente semelhante àquele da insuficiência cardíaca em outros contextos (Capítulo 59) e inclui bons índices de oxigenação e diuréticos (começando cedo, se a pressão arterial permitir, e continuando em longo prazo se necessário). Sulfato de morfina (*i. e.,* 2 a 4 mg IV, com doses adicionais, conforme necessário, após cinco a 15 minutos ou mais) é útil nos pacientes com congestão pulmonar. A nitroglicerina também reduz a pré-carga e alivia de modo eficaz os sintomas congestivos. A terapia com inibidor da ECA oral titulado (p. ex., captopril, aumentando de 3,125 a 6,25 mg três vezes ao dia para 50 mg duas vezes ao dia, conforme tolerado) também é indicada para insuficiência cardíaca e edema pulmonar, a não ser que haja hipotensão excessiva (pressão arterial sistólica < 100 mm Hg). O tratamento pode ser começado por via sublingual (0,4 mg a cada cinco minutos, três vezes) e a seguir a transição pode ser feita para a terapia intravenosa (inicialmente, 5 a 10 μg/minuto, acrescentando de 5 a 20 μg/minuto até os sintomas serem aliviados ou até que a pressão arterial média caia 10% em pacientes normotensos ou 30% em hipertensos, porém não <90 mm Hg ou >30 mm Hg a menos que nível basal). A terapia vasodilatadora intravenosa para reduzir a pré-carga e a pós-carga, suporte inotrópico e contrapulsação com balão intra-aórtico (BIA), junto com recanalização urgente, são indicados no choque cardiogênico (Capítulo 107).

Depleção de Volume

A hipovolemia relativa ou absoluta é uma causa frequente de hipotensão e insuficiência circulatória e é facilmente corrigida se for logo reconhecida e tratada. Hidratação deficiente, vômito, diurese e vasodilatação periférica induzida por doença ou por droga podem contribuir para esta condição. A hipovolemia deve ser identificada e corrigida com líquidos intravenosos antes de considerar terapias mais agressivas. Uma prova terapêutica com hidratação empírica pode ser experimentada no contexto clínico apropriado (p. ex., para hipotensão na ausência de congestão, para infarto inferior ou do VD e para hipervagotonia). Se as pressões de enchimento forem medidas, a administração cautelosa de líquido até uma pressão capilar pulmonar de cerca de 18 mm Hg pode aperfeiçoar o débito cardíaco e a pressão arterial sem prejudicar a oxigenação.

Infarto Ventricular Direito

Isquemia e infarto do VD ocorrem com oclusão proximal da artéria coronária direita (antes da saída dos ramos para o VD). Dez a 15% dos IAMs inferiores com elevação do segmento ST mostram quadros hemodinâmicos clássicos, e estes pacientes formam o

subgrupo de mais alto risco de morbidade e mortalidade (25% a 30% *versus* < 6% de mortalidade hospitalar). A melhora na função do VD ocorre comumente com o passar do tempo, um achado que sugere reversão do atordoamento isquêmico e outras acomodações favoráveis, se o tratamento de curto prazo tiver sucesso.

Hipotensão em pacientes com pulmões claros e pressão venosa jugular elevada no contexto de IAM inferior ou inferoposterior levanta a suspeita de infarto do VD. O sinal de Kussmaul (distensão da veia jugular à inspiração) é relativamente específico e sensível neste contexto. As derivações ECG direitas mostram elevação do segmento ST, principalmente em V_{4R} (Capítulo 54), nas primeiras 24 horas do infarto do VD. A ecocardiografia é útil para confirmar o diagnóstico (dilatação e disfunção do VD são observadas). Quando as pressões no coração direito são medidas, uma pressão atrial direita de 10 mm Hg ou mais e 80% ou mais da pressão capilar pulmonar são relativamente sensíveis e específicas de disfunção isquêmica do VD.

O tratamento do infarto do VD consiste na manutenção precoce da pré-carga do VD com líquidos intravenosos, redução da pós-carga do VD (*i. e.*, drogas que reduzem só a pós-carga como para disfunção do VE; considerar balão intra-aórtico), recanalização precoce, suporte inotrópico em curto prazo se necessário, e contraindicação de venodilatadores (p. ex., nitratos) e diuréticos usados para insuficiência VE (eles podem causar hipotensão acentuada). Carga de volume com soro fisiológico sozinho muitas vezes é eficaz. Se o débito cardíaco não melhorar após 0,5 a 1 L de líquido, suporte inotrópico com dobutamina intravenosa (começando a 2 μg/kg/ minuto e titulando para efeito hemodinâmico ou tolerância, até 20 μg/kg/minuto) é recomendável. O bloqueio AV de alto grau é comum, e a restauração do sincronismo AV com marca-passo sequencial AV temporário pode levar a uma melhora substancial no débito cardíaco. O início de FA (em até um terço dos infartos do VD) pode causar comprometimento hemodinâmico grave exigindo pronta cardioversão. A recanalização coronariana precoce com fibrinólise ou ICP melhora bastante os desfechos.

Choque Cardiogênico

O choque cardiogênico (Capítulo 107) é uma forma de insuficiência de VE grave caracterizada por hipotensão acentuada (pressões sistólicas < 80 mm Hg) e reduções no índice cardíaco (a < 1,8 L/min/m²), apesar de alta pressão de enchimento VE (pressão capilar pulmonar > 18 mm Hg). A causa é a perda de massa funcional crítica (> 40%) do ventrículo esquerdo. O choque cardiogênico é associado a taxas de mortalidade de mais de 70% a 80%, apesar de terapia clínica agressiva. Os fatores de risco incluem idade, IAM grave (normalmente anterior), IM prévio e diabetes. Em pacientes com suspeita de choque, monitoramento hemodinâmico e BIA são indicados. Intubação muitas vezes é necessária. Vasopressores frequentemente são necessários. A revascularização mecânica urgente precoce (ICP ou RM), se exequível, oferece a melhor chance de sobrevida, especialmente em pacientes com menos de 75 anos de idade (Capítulo 107).

O *BIA* permanece útil para pacientes com síndromes isquêmicas instáveis clinicamente refratárias e para choque cardiogênico. O cateter-balão desinflado é introduzido na artéria femoral e é avançado para dentro da aorta. O ECG dispara a

insuflação do balão durante o começo da diástole, aumentando o fluxo sanguíneo coronariano; e a desinsuflação ocorre no começo da sístole, reduzindo a pós-carga para o VE. A terapia primária com BIA para choque cardiogênico associado a IAM provê estabilização temporária, mas não reduz a mortalidade (> 80%). Hoje em dia, recomenda-se o BIA no contexto de IAM como uma medida de estabilização para pacientes submetidos a angiografia e subsequente ICP ou cirurgia, com (1) choque cardiogênico, (2) complicações mecânicas (insuficiência mitral aguda, defeito septal ventricular agudo), (3) isquemia refratária pós-IM ou (4) TV ou FV intratável recorrente associada a instabilidade hemodinâmica. O BIA não é aconselhável em pacientes com insuficiência aórtica importante ou doença vascular periférica grave.

Complicações Mecânicas

Em geral, complicações mecânicas ocorrem dentro das primeiras semanas e se responsabilizam por, aproximadamente, 15% das mortes relacionadas com IAM. Essas complicações incluem insuficiência aguda da valva mitral, defeito septal ventricular, ruptura de parede livre e aneurisma do VE. Suspeita e investigação de uma complicação mecânica devem ser levantadas na presença de um sopro novo ou súbita deterioração hemodinâmica progressiva com edema pulmonar ou um estado de baixo débito. A ecocardiografia com Doppler transtorácica ou transesofágica normalmente estabelece o diagnóstico. Um cateter com balão de flutuação pode ser útil para confirmar o diagnóstico. A angiografia coronariana para identificar doença corrigível de artéria coronária justifica-se na maioria dos casos. Deve-se requerer logo o parecer cirúrgico, e, em geral, a intervenção urgente é indicada.

A *insuficiência aguda da valva mitral* (Capítulo 75) resulta de ruptura ou disfunção de um músculo papilar relacionada com infarto. A ruptura total leva à morte em 75% dos pacientes dentro de 24 horas. A terapia clínica é iniciada com nitroprussiato (começando com 0,1 μg/kg/minuto e titulando para cima a cada três a cinco minutos até o efeito desejado, conforme tolerado pela resposta da pressão arterial até 5 μg/kg/minuto), para baixar a pré-carga e melhorar a perfusão periférica, e suporte inotrópico (p. ex., dobutamina, titulada a partir de 2 até 20 μg/kg/minuto em pacientes normotensos; dopamina, titulada de 2 até 20 μg/kg/minuto em pacientes hipotensos; ou dobutamina e dopamina combinadas). Um BIA é usado para manter a estabilidade hemodinâmica. Reparação cirúrgica de emergência (se possível) ou substituição valvar deve ser realizada. A cirurgia é associada a alta mortalidade (≥25% a 50%), mas leva a melhores resultados funcionais e de sobrevida do que apenas terapia clínica.

Ruptura septal pós-infarto com *defeito septal ventricular*, que ocorre com frequência aumentada em pacientes idosos, em pacientes com hipertensão, e, possivelmente, após fibrinólise, também merece intervenção cirúrgica urgente. Uma vez que um pequeno defeito septal ventricular pós-IM pode aumentar subitamente e causar colapso hemodinâmico rápido, todas as perfurações septais devem ser reparadas. Quando do diagnóstico, é recomendável monitoramento invasivo, junto com uso de vasodilatadores (p. ex., nitroprussiato, inicialmente 0,1 μg/kg/minuto, titulado para cima a cada três a cinco minutos até o efeito desejado, conforme tolerado pela resposta da pressão arterial, até 5 μg/kg/minuto) e, se necessário, uso com parcimônia de

agentes inotrópicos (p. ex., dobutamina, titulada de 2 até 20 µg/kg/minuto em pacientes normotensos; dopamina, titulada de 2 até 20 µg/kg/minuto em pacientes hipotensos; ou dobutamina e dopamina combinadas). Um BIA deve ser inserido, um parecer cirúrgico prontamente obtido e intervenção cirúrgica realizada tão logo seja possível.

A *ruptura da parede livre do VE* normalmente causa tamponamento cardíaco agudo com morte súbita. Em uma pequena porcentagem de casos, no entanto, a vedação ou a contenção localizada ("pseudoaneurisma") pode permitir estabilização clínica, geralmente com suporte inotrópico ou um BIA, seguida por intervenção cirúrgica de emergência.

Um *aneurisma do VE* pode desenvolver-se depois de um IAM extenso, normalmente anterior. Se ocorrer insuficiência cardíaca refratária, ou embolização sistêmica apesar da terapia clínica e ICP, é indicada aneurismectomia com RM.

Complicações Tromboembólicas

O tromboembolismo foi descrito em, aproximadamente, 10% das séries clínicas e 20% das séries de autópsia, um achado que sugere uma alta frequência de eventos não diagnosticados. O tromboembolismo contribuiu para até 25% das mortes hospitalares por IAM no passado, mas a incidência declinou na era da recanalização em associação a maior uso de antitrombóticos, reduções do tamanho do infarto e deambulação mais precoce. Êmbolos arteriais sistêmicos (incluindo êmbolos vasculares cerebrais) originam-se normalmente de um trombo mural no VE, enquanto êmbolos pulmonares, de trombos nas veias das pernas. A embolia arterial pode causar sérios eventos clínicos, como hemiparesia, perda de pulso, intestino isquêmico ou hipertensão súbita, dependendo da circulação regional comprometida.

Em geral, a trombose mural com embolia ocorre no contexto de um grande IAM (especialmente anterior) com elevação do segmento ST e insuficiência cardíaca. O risco de embolia é bastante alto quando um trombo mural é detectado por ecocardiografia. Assim, em pacientes com IAM anterior com elevação do segmento ST e em outros pacientes de alto risco, a ecocardiografia deve ser realizada durante a hospitalização; se os resultados forem positivos, deve ser começada anticoagulação (com uma antitrombina), se já não iniciada, e continuada (com varfarina) durante seis meses.

A trombose venosa profunda pode ser prevenida por terapia de compressão das extremidades inferiores, limitação da duração do repouso no leito e pelo uso de heparina não fracionada subcutânea ou HBPM (em pacientes em risco não recebendo heparina intravenosa) até que os pacientes estejam se movimentando e caminhando (Capítulo 81). Os pacientes com embolia pulmonar são tratados com heparina intravenosa e depois com anticoagulação oral durante seis meses (Capítulo 98).

Estratificação de Risco após Infarto do Miocárdio

O objetivo da estratificação de risco antes e logo depois da alta de IAM é avaliar a função ventricular e clínica, isquemia latente e risco de arritmia, usar estas informações para orientação do paciente e avaliação prognóstica e guiar estratégias terapêuticas (Fig. 73-3).

Cateterismo Cardíaco e Teste de Esforço Não Invasivo

A estratificação de risco geralmente envolve avaliação funcional por uma de três estratégias: cateterismo cardíaco, teste de esforço submáximo antes da alta (aos quatro a seis dias) ou teste de esforço limitado pelos sintomas entre duas a seis semanas após a alta. Muitos ou a maioria dos pacientes com IAM com elevação do segmento ST recebem avaliação para ICP primária ou após terapia fibrinolítica. Em geral, o cateterismo é realizado durante a hospitalização em pacientes de alto risco. Em outros, o teste de esforço submáximo pré-alta (até uma frequência cardíaca com pico de 120 a 130 batimentos por minuto ou 70% da máxima predita) parece seguro quando é realizada em pacientes que estão deambulando sem sintomas; ele deve ser evitado nos primeiros dois a três dias de IAM e em pacientes com angina pós-IAM, insuficiência cardíaca não compensada ou arritmias cardíacas sérias. Alternativa ou adicionalmente, os pacientes podem fazer teste de esforço limitado pelos sintomas entre duas a seis semanas antes de retornarem ao trabalho ou reassumirem outras atividades físicas. Resultados anormais de teste incluem não apenas depressão do segmento ST, mas também baixa capacidade funcional, hipotensão no esforço e arritmias graves. Os pacientes com resultados de teste positivos devem ser encaminhados para angiografia coronariana.

A sensibilidade do teste de esforço pode ser aumentada com perfusão miocárdica por medicina nuclear (tálio-201 ou tecnécio-99m-sestamibi, ou ambos; Capítulo 56) ou ecocardiografia (Capítulo 55). O exame de imagem complementar também pode quantificar a fração de ejeção do VE e medir a área de infarto ou isquemia (p. ex., imagem de ressonância magnética cardíaca; Capítulo 56). Em pacientes tomando digoxina ou naqueles com alterações do segmento ST que impedem interpretação precisa do ECG (p. ex., BRE basal ou hipertrofia do VE), é recomendado um estudo por imagem associado à prova de esforço. Em outros, um estudo por imagem pode ser realizado naqueles nos quais o resultado do teste de esforço for positivo ou duvidoso. Em pacientes incapazes de se exercitar, pode ser realizado teste de estresse farmacológico usando adenosina, ou *bolus* de longa ação análogo à adenosina (p. ex., o regadenoson) ou cintilografia com dipiridamol ou ecocardiografia com dobutamina.

Monitoramento Eletrocardiográfico

Os modernos sistemas de telemetria capturam informação do ritmo durante observações no hospital e permitem a identificação de pacientes com arritmias graves. Assim, não se aconselha o monitoramento de ECG ambulatorial durante 24 a 48 horas (Holter) de rotina antes ou depois da alta hospitalar. Pacientes com TV ou FV sustentada ocorrendo tardiamente durante hospitalização ou provocadas durante estudo eletrofisiológico em pacientes com TV não sustentada no monitoramento são candidatas a um CDI, especialmente se a fração de ejeção for menor que 40% (Fig. 73-4) (Caps. 65 e 66). A colocação profilática de CDI em pelo menos um mês após IAM impede morte súbita em pacientes com função ventricular gravemente deprimida (fração de ejeção ≤ 0,30), independente do estado do ritmo. 22

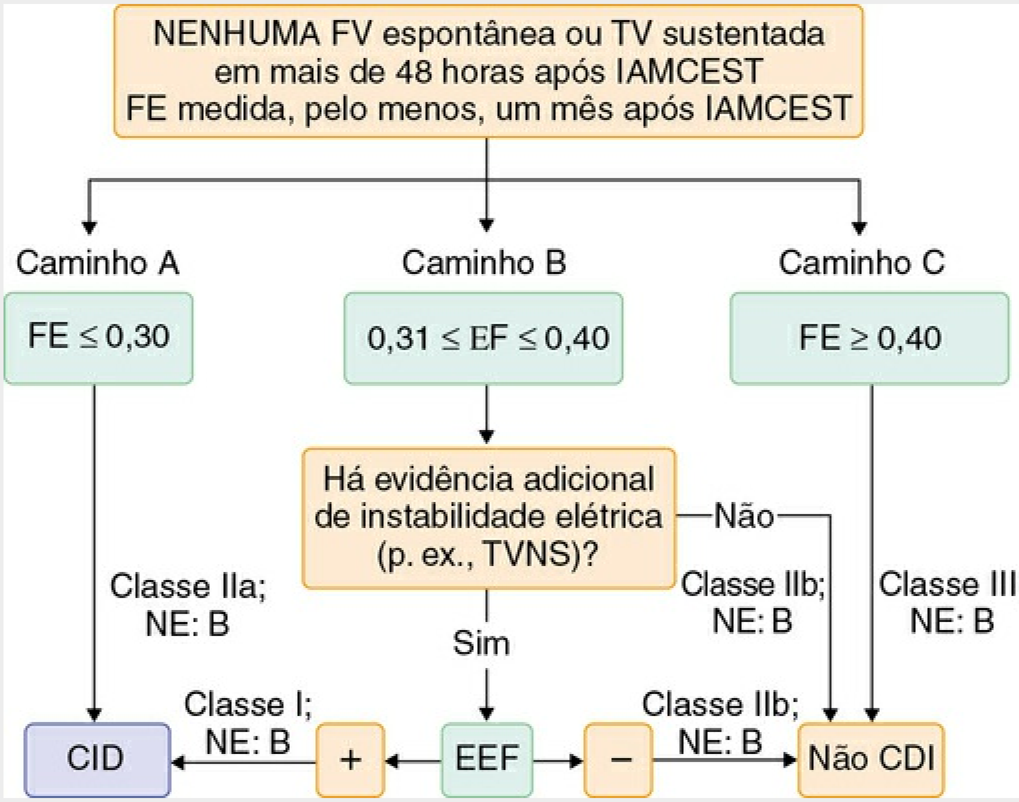

FIGURA 73-4 Algoritmo para ajudar na seleção de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) em pacientes com infarto agudo do miocárdico com elevação do segmento ST (IAMCEST) e fração de ejeção (FE) diminuída.
O caminho apropriado de tratamento é selecionado baseado na FE de ventrículo esquerdo medido, pelo menos, um mês depois do IAMCEST. Todos os pacientes, quer um CDI seja implantado quer não, devem receber terapia clínica. EEF = estudos eletrofisiológicos; NE = nível de evidência; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular. (Adaptado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 2004 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2004;110:588-536).

Prevenção Secundária, Educação do Paciente e Reabilitação

Prevenção Secundária

Os avanços em prevenção secundária resultaram em medidas cada vez mais efetivas para reduzir IM recorrente e morte cardiovascular. A prevenção secundária deve ser conscientemente realizada após IAM (Tabela 73-8).

Tabela 73-8

Lista de verificação da medicação na alta após infarto do miocárdio*

MEDICAÇÃO	DOSES	RAZÕES PARA NÃO USAR	COMENTÁRIOS
Aspirina	Inicial: 162-325 mg Manutenção: 75–162 mg cada dia	Alto risco de sangramento	Reduz mortalidade, reinfarto e acidente vascular cerebral

Clopidogrel	Dose inicial: 300-600 mg (75-150 mg após fibrinólise em pacientes >75 anos de idade) Manutenção: 75 mg ao dia	Alto risco de sangramento; resposta antiplaquetária subótima	Indicado depois de ICP durante ao menos 1 ano (tempo mais curto para *stent* de metal simples no caso de alto risco de sangramento); também reduz eventos vasculares quando adicionado à aspirina em IAM sem elevação do segmento ST (também útil baseando-se em estudos clínicos recentes após IAM com elevação do segmento ST) Variantes genéticas (CYP2C19) podem reduzir a resposta Interação controversa com IBPs (p. ex., omeprazol)
Prasugrel	Dose inicial: 60 mg Manutenção: 10 mg ao dia	Alto risco de sangramento	Evitar com histórico de AVC/AIT prévios Utilizar 5 mg diariamente em pacientes >75 anos de idade ou <60 kg
β-bloqueador (p. ex., metoprolol, carvedilol)	Metoprolol: 25 a 200 mg cada dia Carvedilol: 6,25 a 25 mg duas vezes ao dia	Asma, bradicardia, insuficiência cardíaca	Reduz mortalidade, reinfarto, morte súbita, arritmia, hipertensão, angina, progressão da aterosclerose
Inibidor da ECA (p. ex., ramipril, lisinopril) ou BRA (p. ex., valsartan, losartan)	Ramipril: 2,5–10 mg cada dia Lisinopril: 5–10 mg cada dia Valsartan: 80–160 mg cada dia – duas vezes ao dia Losartan: 50–100 mg cada dia	Hipotensão, alergia, hipercalemia	Reduz a mortalidade, reinfarto, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, diabetes, progressão da aterosclerose
Agente hipolipemiante (p. ex., uma estatina) (p. ex., atorvastatina, sinvastatina)	Atorvastatina: 10–80 mg cada dia Sinvastatina: 20–40 mg cada dia	Miopatia, rabdomiólise, hepatite	Objetivo = LDL < 100 e preferivelmente < 70 (estatinas também podem beneficiar pacientes com LDL mais baixo[†]); considerar adição de niacina ou fibrato para alto não HDL-colesterol, baixo HDL
Nitroglicerina sublingual	0,4 mg SL conforme necessário para angina	Estenose aórtica; uso de sildenafil (Viagra)	Instruir sobre uso conforme necessário e necessidade apropriada de atenção médica

ECA, enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor à angiotensina; BMS = *stent* de metal simples; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; IM = infarto do miocárdio; ICP = intervenção coronariana percutânea; PRN = conforme necessário; por dia = uma vez ao dia, SL = sublingual; AIT, ataque isquêmico transitório.

[*]Medicações dadas na alta hospitalar melhoram a adesão a longo prazo.

[†]Heart Protection Study (*Lancet*. 2002;360:7); e PROVE-IT Study (*N Engl J Med*. 2004;350:1495).

Adaptado de Kushner FG, Hand M, Antman EM, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention.

Circulation. 2009;120:2271-2306.

Aconselha-se um *lipidograma* em jejum à admissão e inicia-se no hospital uma *terapia hipolipemiante*, normalmente com uma estatina, com objetivo de manter LDL-colesterol abaixo de 70 mg/dL (Capítulo 213). Tabagismo continuado duplica o risco de mortalidade subsequente após o IAM e o *abandono do fumo* reduz o risco de reinfarto e morte dentro de 1 ano (Capítulo 31). Um plano individualizado de abandono do fumo deve ser elaborado, contemplando recursos farmacológicos (goma e adesivos de nicotina, bupropiona ou vareniclina).

A *terapia antiplaquetária* (Capítulo 37; Fig. 73-5) deve consistir em aspirina, dada em longo prazo a todos os pacientes sem contraindicações (dose de manutenção, 75 a 162 mg/dia). O clopidogrel (75 mg/dia) ou prasugrel (10 mg/dia) é dado a pacientes que receberam ICP com colocação de *stent* e o clopidogrel também é apropriado para outros com maior risco de eventos vasculares recorrentes. Recomenda-se o tratamento por, no mínimo, 1 mês após um *stent* de metal convencional, durante pelo menos três meses para *stents* eluidores de sirolimo, e durante pelo menos seis meses para *stents* eluidores de paclitaxel. Se os pacientes não estiverem alto risco de sangramento, a terapia é continuada por até um ano ou mais.

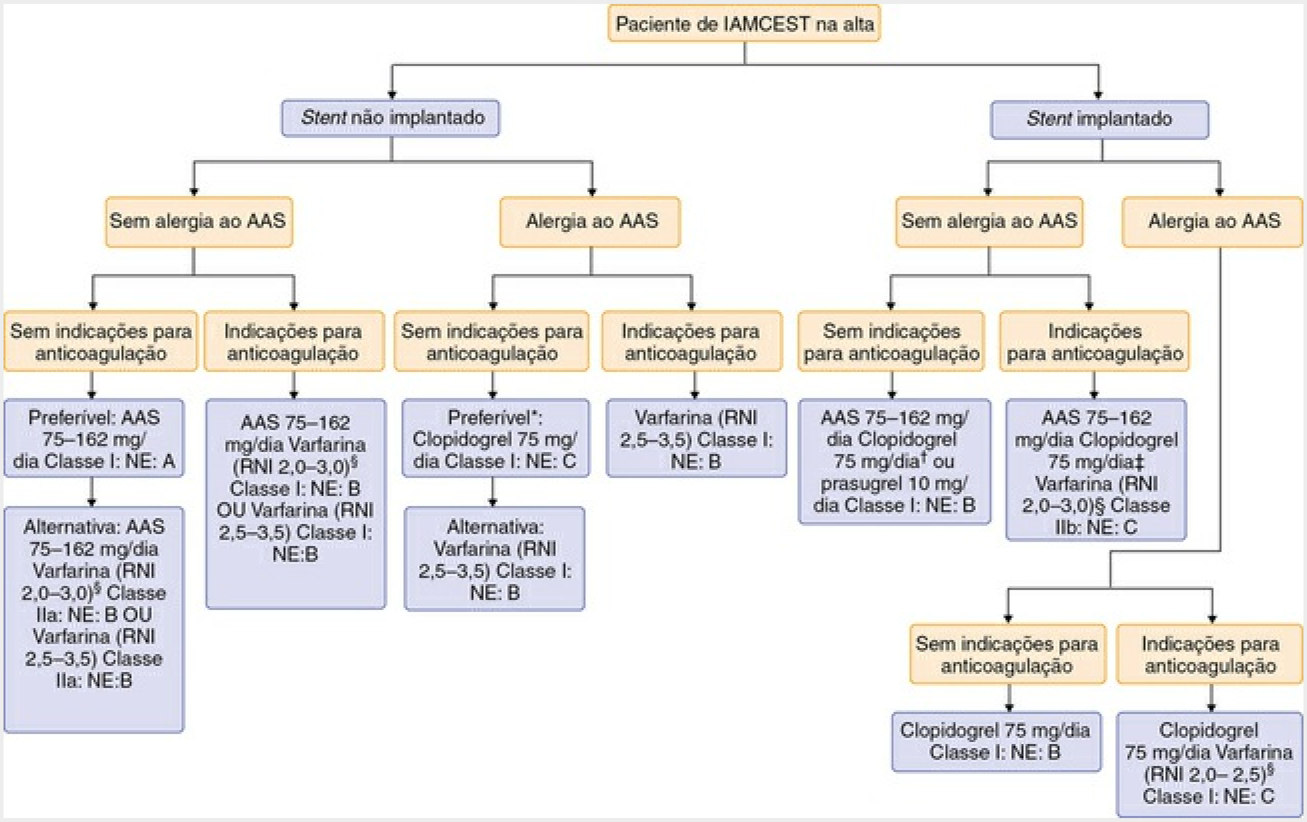

FIGURA 73-5 Terapia antitrombótica em longo prazo na alta hospitalar após infarto agudo do miocárdico com elevação do segmento ST (IAMCEST).
*Clopidogrel é preferível com relação à varfarina por causa do maior risco de sangramento e da baixa adesão do paciente em estudos com varfarina. †Durante 12 meses. ‡Descontinuar clopidogrel um mês depois da implantação de um *stent* de metal simples ou vários meses depois da implantação de um *stent* eluidor de droga (três meses após sirolimo e seis meses após paclitaxel) por causa do risco potencialmente aumentado de sangramento com varfarina e dois agentes antiplaquetárias. Continuar aspirina (AAS) e varfarina em longo prazo se a varfarina for indicada por outras razões como fibrilação atrial, trombo ventricular esquerdo, êmbolos cerebrais ou anormalidade extensa de movimento regional da parede. §Uma razão normalizada internacional (RNI) de 2,0 a 3,0 é aceitável com controle rigoroso, mas o extremo inferior desta faixa é preferível. A combinação de terapia antiplaquetária e varfarina pode ser considerada em pacientes com menos de 75 anos de idade que tenham um baixo risco de sangramento e que possam ser monitorados confiavelmente. NE = nível de evidência. (Adaptada de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation*. 2004;110:588-636).

A *terapia anticoagulante* (*i. e.*, varfarina, com uma razão normalizada internacional de 2,0 a 3,0) é indicada após IAM para os pacientes resistentes à terapia antiplaquetas (aspirina ou clopidogrel), para aqueles com FA persistente ou paroxística, para aqueles com trombo no VE e para aqueles que sofreram uma embolia sistêmica ou pulmonar. Anticoagulantes também podem ser considerados para pacientes com anormalidades extensas do movimento da parede e fração de ejeção bastante deprimida com ou sem insuficiência cardíaca. Dados sobre os benefícios e riscos da varfarina adicionada à terapia antiplaquetária (Fig. 73-5) são escassos.

A *terapia com inibidor da ECA* pode prevenir o remodelamento miocárdico adverso após o IAM e reduzir a insuficiência cardíaca e a morte; ela é claramente indicada para o uso a longo prazo em pacientes com IAM anterior ou uma fração de ejeção menor que 40%. Inibidores da ECA também reduzem IM recorrente em pacientes de maior

risco com uma fração de ejeção acima de 40%. Em contraste, os inibidores da ECA, quando adicionados a outras terapias contemporâneas, provêm pouco benefício adicional de redução de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana estável e baixo risco (< 5%/ano) de evento coronariano. Estes dados sugerem uma razão lógica para o uso a longo prazo de inibidores da ECA (p. ex., ramipril, 2,5 mg titulado até 10 mg/dia, ou lisinopril, 2,5 a 5 mg titulado até 10 mg/dia) em todos os pacientes após IM, exceto talvez aqueles com menor risco (*i. e.*, sem insuficiência cardíaca, hipertensão, intolerância à glicose ou fração de ejeção reduzida). Um BRA (p. ex., valsartan, 80 a 160 mg duas vezes ao dia, ou losartan, 50 a 100 mg/dia) deve ser usado em substituição em pacientes que não toleram um inibidor da ECA; em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, ambos um inibidor da ECA e um BRA podem ser complementares (Capítulo 59). Um bloqueador dos receptores da aldosterona (p. ex., eplerenona, 25 mg/dia via oral, aumentado para 50 mg/dia após quatro semanas, se tolerado, com monitoramento dos níveis de potássio sérico) deve, também, ser adicionado ao esquema de inibidor da ECA ou BRA (mas não a ambos) na base de longo prazo em pacientes com fração de ejeção deprimida (≤ 0,40) e clínica de insuficiência cardíaca ou diabetes, a não ser que esta conduta seja contraindicada.

A *terapia com β-bloqueador* em longo prazo é recomendada para todos os sobreviventes de IM sem insuficiência cardíaca descompensada ou outras contraindicações. Opções incluem o metoprolol, 20 a 200 mg por dia, ou carvedilol, 6,25 a 25 mg duas vezes ao dia. A terapia a longo prazo em pacientes de baixo risco (função ventricular normal, recanalização bem-sucedida, ausência de arritmia) é razoável, porém não obrigatória.

Prescreve-se *nitroglicerina* (0,4 mg) rotineiramente para administração sublingual ou oral para episódios anginosos agudos. A terapia oral de ação mais longa (mononitrato de isossorbida, 30 a 60 mg via oral cada manhã, ou dinitrato, 10 a 40 mg via oral duas a três vezes ao dia) ou nitroglicerina tópica (p. ex., começar com 1,25 cm, pode titular até 5 cm, a cada seis horas por dois dias) pode ser acrescentada aos esquemas de tratamento para angina ou insuficiência cardíaca em alguns pacientes.

Os *bloqueadores dos canais de cálcio* são inotrópicos negativos e *não* são dados rotineiramente em um tratamento a longo prazo; entretanto, podem ser dados a pacientes sem disfunção de VE (fração de ejeção > 0,40) que são intolerantes a β-bloqueadores e que necessitam destas drogas para terapia antianginosa (p. ex., anlodipina, 5 a 10 mg/dia via oral, ou diltiazem, 120 a 480 mg/dia via oral de liberação prolongada ou em doses divididas) ou para controle da frequência cardíaca em FA (p. ex., diltiazem, 120 a 480 mg/dia, ou verapamil, 180 a 480 mg/dia via oral, como liberação prolongada ou em doses divididas). A nifedipina de ação curta deve ser evitada.

Não se inicia *terapia hormonal* com estrogênio com ou sem progestina após um IAM porque isso aumenta o risco tromboembólico e não previne o reinfarto. Em mulheres que já recebam reposição hormonal, a terapia deve ser descontinuada, a não ser que haja outra razão de maior importância.

Hipertensão (Capítulo 67) e diabetes melito (Capítulo 236) devem ser avaliadas e rigorosamente controladas em pacientes após IAM. Inibidores da ECA ou β-

bloqueadores, conforme descrito anteriormente, são normalmente as primeiras terapias de escolha para hipertensão, com BRAs indicados quando os inibidores da ECA não são tolerados. Inibidores da ECA e BRAs também podem reduzir as complicações a longo prazo do diabetes.

A *suplementação de antioxidantes* (p. ex., vitamina E, vitamina C) não beneficia pacientes após IAM e *não* é aconselhável. A terapia com folato reduz os níveis de homocisteína, mas não foi eficaz na diminuição de eventos clínicos em estudos grandes de prevenção secundária. Suplementos de óleo de peixe não apresentaram benefícios no melhor estudo randomizado.

Drogas antiarrítmicas não são recomendadas de modo geral após IAM, e agentes antiarrítmicos classe I podem aumentar o risco de morte súbita. Drogas classe III (amiodarona, sotalol, dofetilida) podem ser usadas como parte da estratégia de tratamento de arritmias específicas (p. ex., FA, TV) (Caps. 64 e 65).

A infusão intracoronariana de células-tronco tem sido proposta como um mecanismo para reduzir o tamanho do infarto. Até o momento, no entanto, estudos têm sido inconclusivos.

Orientação e Reabilitação dos Pacientes

A estadia hospitalar proporciona uma oportunidade importante para orientar os pacientes acerca do seu IM e seu tratamento, fatores de risco coronariano e mudança de hábitos. A orientação deve começar na admissão e deve continuar depois da alta. Entretanto, o tempo antes da alta do hospital é bastante oportuno. Muitos hospitais usam gerentes de casos e especialistas em prevenção para auxiliar médicos e enfermeiras, fornecer materiais educacionais, rever conceitos importantes, ajudar na formulação e atualização de planos individuais de redução de risco e para garantir o acompanhamento adequado e oportuno dos pacientes externos. Este acompanhamento consta de visitas de controle agendadas com o médico do paciente (dentro de algumas semanas). Instruções sobre atividades também devem ser dadas antes da alta. Muitos hospitais possuem programas de reabilitação cardíaca que oferecem exercício supervisionado progressivo.

Grau A

1. Van't Hof, A. W., Ten Berg, J., Heestermans, T., et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:537–546.
2. Stone, G. W., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., et al. Bivalirudin during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358:2218–2230.
3. Wijeysundere, H. C., Vijayaraghavan, R., Nallamothu, B. K., et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:422–

430.
4. Cantor, W. J., Fitchett, D., Borgundvaag, G., et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 360:2705–2718.
5. DiMario, C., Dudek, D., Piscione, E., et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase *Stent* study in acute myocardial infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008; 371:559–568.
6. Keeley, E. C., Boura, J. A., Grines, C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361:13–20.
7. Andersen, H. R., Nielsen, T. T., Rasmussen, K., et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349:733–742.
8. Kushner, F. G., Hand, M., Antman, E. M., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009; 120:2271–2306.
9. Ellis, S. G., Tendera, M., de Belder, M. A., et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358:2205–2217.
10. Schomig, A., Mehilli, J., Antoniucci, D., et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293:2865–2872.
11. Svilass, T., Vlaar, P. J., vander Horst, I., et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008; 358:557–567.
12. Keeley, E. C., Boura, J. A., Grines, C. L. Comparison of primary and facilitated percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomized trials. *Lancet*. 2006; 367:579–588.
13. Sabatine, M. S., Cannon, C. P., Gibson, M., et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352:1179–1189.
14. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 of 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1622–1632.
15. Montalescot, G., Wiviott, S. D., Braunwald, E., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:723–731.
16. Antman, E. M., Morrow, D. A., McCabe, C. H., et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354:1477–1488.
17. Yusuf, S., Mehta, S. R., Chrolavicius, S., et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial

infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295:1519–1530.
18. Mehran, R., Lansky, A. J., Witzenbichler, B., et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:1149–1159.
19. Pitt, B., Remme, W., Zannad, E., et al. Eplerenone, a selective aldosterona blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348:1309–1321.
20. Moss, A. J., Zareba, W., Hall, J., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346:877–883.
21. Steinbeck, G., Andresen, D., Seidl, K., et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 361:1427–1436.
22. Cannon, C. P., Steinberg, B. A., Murphy, S. A., et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:438–445.

Leituras sugeridas

Cohen, M., Boiangiu, C., Abidi, M. Therapy for ST-segment elevation myocardial infarction patients who present late or are ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1895–1906. *Heparina de baixo peso molecular é recomendada para pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, mas que não o apresentam depois ou que são inelegíveis para terapia de reperfusão.*

Lambert, L., Brown, K., Segal, E., et al. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2010; 303:2148–2155. *Reperfusão imediata melhora os resultados comparada com a reperfusão tardia.*

Suh, H. S., Song, H. J., Choi, J. E., et al. Drug-eluting *stents* versus bare-metal *stents* in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Heatlh Care*. 2011; 27:11–22. *Stents eluidor de droga proporcionam melhores resultados em um ano, porém resultados em dois anos equivalentes.*

74

Tratamento cirúrgico e intervencionista da doença arterial coronariana

Paul S. Teirstein and Bruce W. Lytle

A intervenção coronária percutânea (ICP) e a revascularização do miocárdio (RM) representam abordagens diferentes e, às vezes, complementares para revascularização coronária. Cada um tem suas indicações, vantagens, desvantagens e contraindicações.

Intervenções coronarianas percutâneas

A intervenção coronariana percutânea (ICP) é aplicável à maioria das formas de doença de artéria coronária, incluindo doença multiarterial, oclusões totais, doença em enxerto de veia safena, angina instável (Capítulo 72) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (Capítulo 73). Estima-se que 2 milhões de ICPs são efetuadas a cada ano no mundo todo, fazendo com que seja um dos procedimentos mais usados. A popularidade da ICP deve-se, em grande parte, à sua simplicidade, à necessidade apenas de anestesia local, a uma hospitalização curta (aproximadamente 1 dia) e a um tempo mínimo de recuperação pós-procedimento.

Mecanismos e Considerações Técnicas

Sob anestesia local, uma agulha de calibre oco é inserida dentro de uma artéria periférica (geralmente, a artéria femoral ou a radial). Um guia (de, aproximadamente, 0,096 cm) é colocado por meio desta agulha e avançado para dentro da aorta. A agulha é removida, deixando o guia, sobre o qual um cateter de pequeno calibre (de cerca de 3 mm), de formato especial (chamado cateter-guia), avança para dentro do óstio da artéria coronária obstruída. Aplicando-se injeções de contraste radiológico que permitem uma visualização fluoroscópica do lúmen da artéria coronária, um fio-guia (de cerca de 0,035 cm) bem flexível é direcionado corrente abaixo pela artéria coronária, cruzando a lesão estenótica. Através desse guia, instrumentos terapêuticos como balões infláveis, *stents* e cateteres de aterectomia são passados para o interior do segmento lesado (Fig. 74-1).

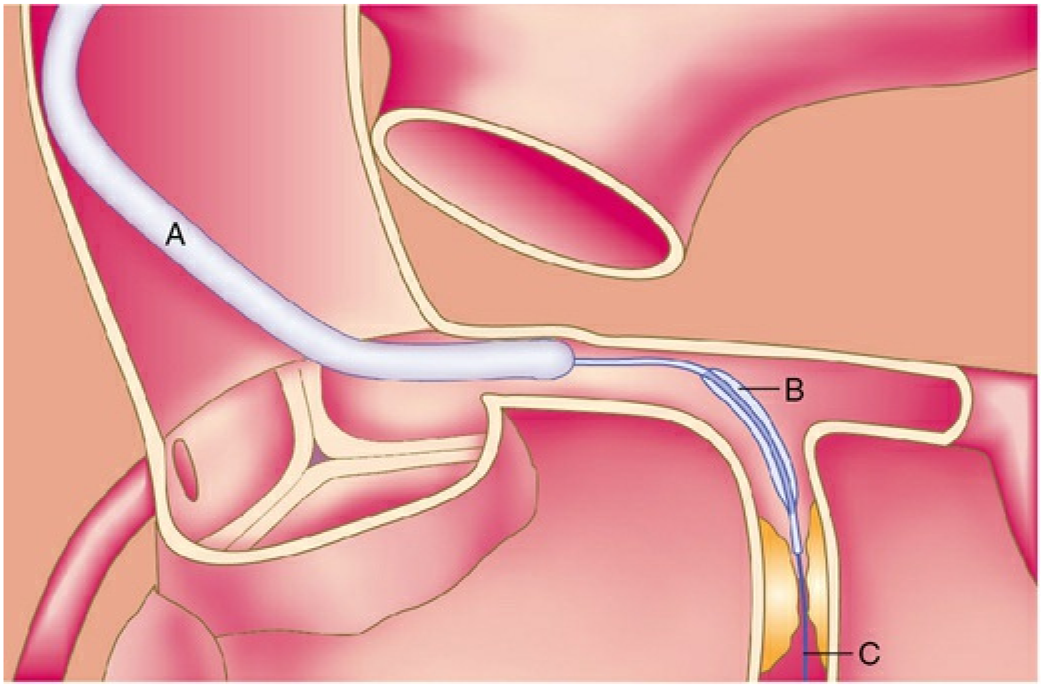

FIGURA 74-1 Vista esquemática da técnica de angioplastia coronariana. Um cateter-guia (A) é inserido para dentro do orifício da artéria coronária (nesta figura, a principal esquerda); um cateter-balão (B) é empurrado sobre um fio-guia fino (C) para dentro da lesão. A insuflação do balão dilata a região estenótica. (Modificado de Baim DS. Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention. In: Baim DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.)

Habitualmente, os cateteres-balão (Fig. 74-2) têm dois lúmens, um que permite sua passagem sobre um guia e outro para carrear uma mistura salina e de contraste radiológico usada para inflar um balão localizado na ponta distal do cateter. Sob fluoroscopia, o balão é centrado através da lesão e inflado a uma pressão de 3 a 20 atm. A inflação do balão alarga o lúmen estreitado pelo estiramento do vaso e, na maioria dos casos, causa uma laceração (uma dissecção terapêutica) nas bordas da placa, onde o ateroma encontra a média não dissecada. Os cateteres de aterectomia, que também são passados sobre um guia até o segmento lesado, removem a placa por um mecanismo de desbastamento, moedura, deslizamento ou sucção. Os *stents* coronarianos são dispositivos de arcabouço metálico comprimidos dentro de um cateter-balão desinflado antes de sua inserção no vaso lesado. Durante a inflação do balão, o *stent* colapsado expande-se para manter o lúmen vascular (Fig. 74-3). Enquanto os balões e os dispositivos de aterectomia criam um canal adequado, apesar de grosseiro, pelas artérias lesadas, a estrutura de suporte do *stent* pode alargar o lúmen até próximo a suas dimensões pré-lesão. Com um *stent*, os *flaps* de tecido são “empurrados” contra a parede e o recuo é limitado. A maioria dos *stents* é projetada de modo que as hastes metálicas envolvam apenas cerca de 20% da área superficial para permitir uma endotelização rápida (ao longo de duas semanas) e reduzir o risco de trombose. Como os *stents* coronarianos obtêm uma luz maior e mais garantida, alguns capazes de resistir à reestenose e outros são eluídos por medicações benéficas, eles são atualmente usados em mais de 95% das ICPs.

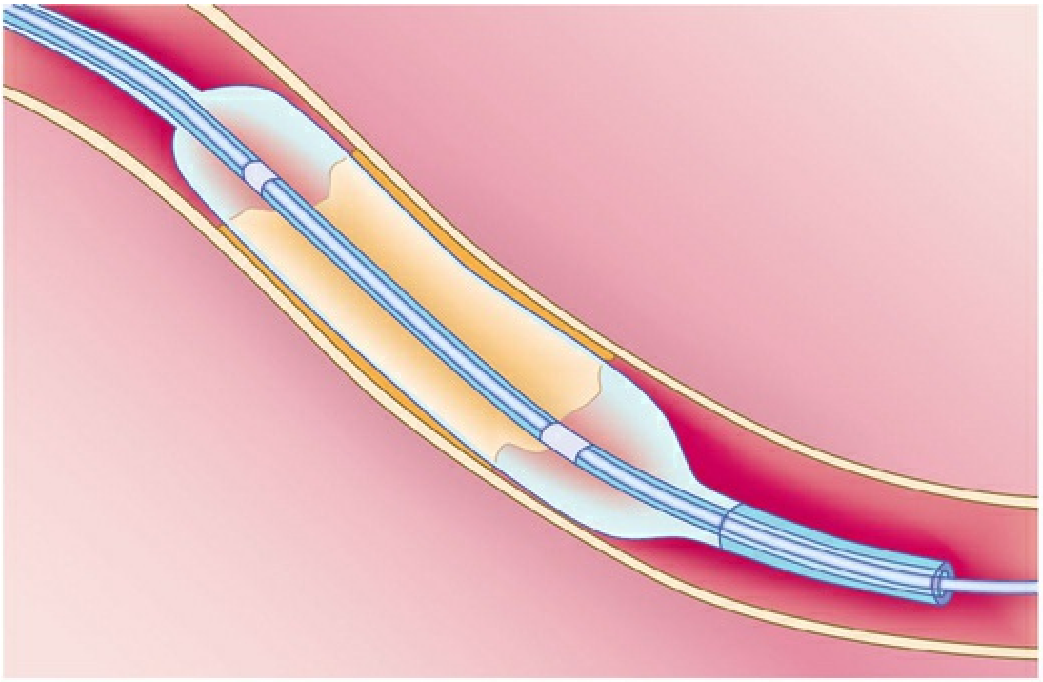

FIGURA 74-2 Cateter-balão de angioplastia.
O cateter consiste em dois lúmens, um lúmen de insuflação e um lúmen do fio-guia. Dois marcadores radiopacos, indicando as margens laterais do balão, ajudam no posicionamento do balão antes da insuflação.

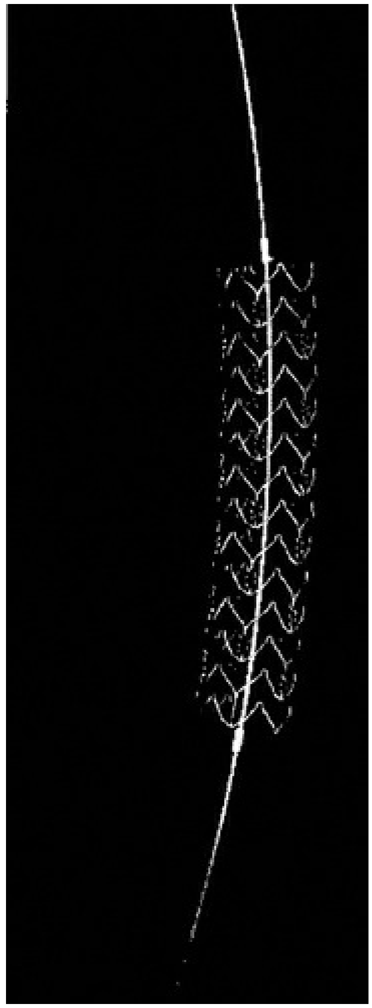

FIGURA 74-3 *Stent* coronariano balão expansível.
O *stent* de aço inoxidável é “comprimido” sobre um cateter-balão para permitir a passagem com baixo perfil através da artéria coronária. Quando ele atravessa a lesão, o balão é inflado, expandindo o *stent*. Depois do esvaziamento e remoção do balão, o *stent* permanece, formando um arcabouço que suporta o lúmen do vaso.

Durante o procedimento de angioplastia, o médico intervencionista tem condições de avaliar o vaso-alvo fluoroscopicamente, usando injeções de contraste através do cateter-guia (Fig. 74-4). Depois de a artéria coronária ser aberta com sucesso, todos os cateteres são removidos e o acesso arterial selado por pressão mecânica, com um *plug* absorvível ou um dispositivo de sutura remoto. Os pacientes sem comorbidades deambulam em três a seis horas. A alta hospitalar ocorre geralmente na manhã seguinte ao procedimento, após confirmar a estabilização da região de acesso arterial, dos biomarcadores cardíacos e dos eletrocardiogramas (ECGs). Em alguns centros médicos, os pacientes selecionados são tratados como ambulatoriais e liberados seis a 12 horas após o procedimento, sem pernoitar.

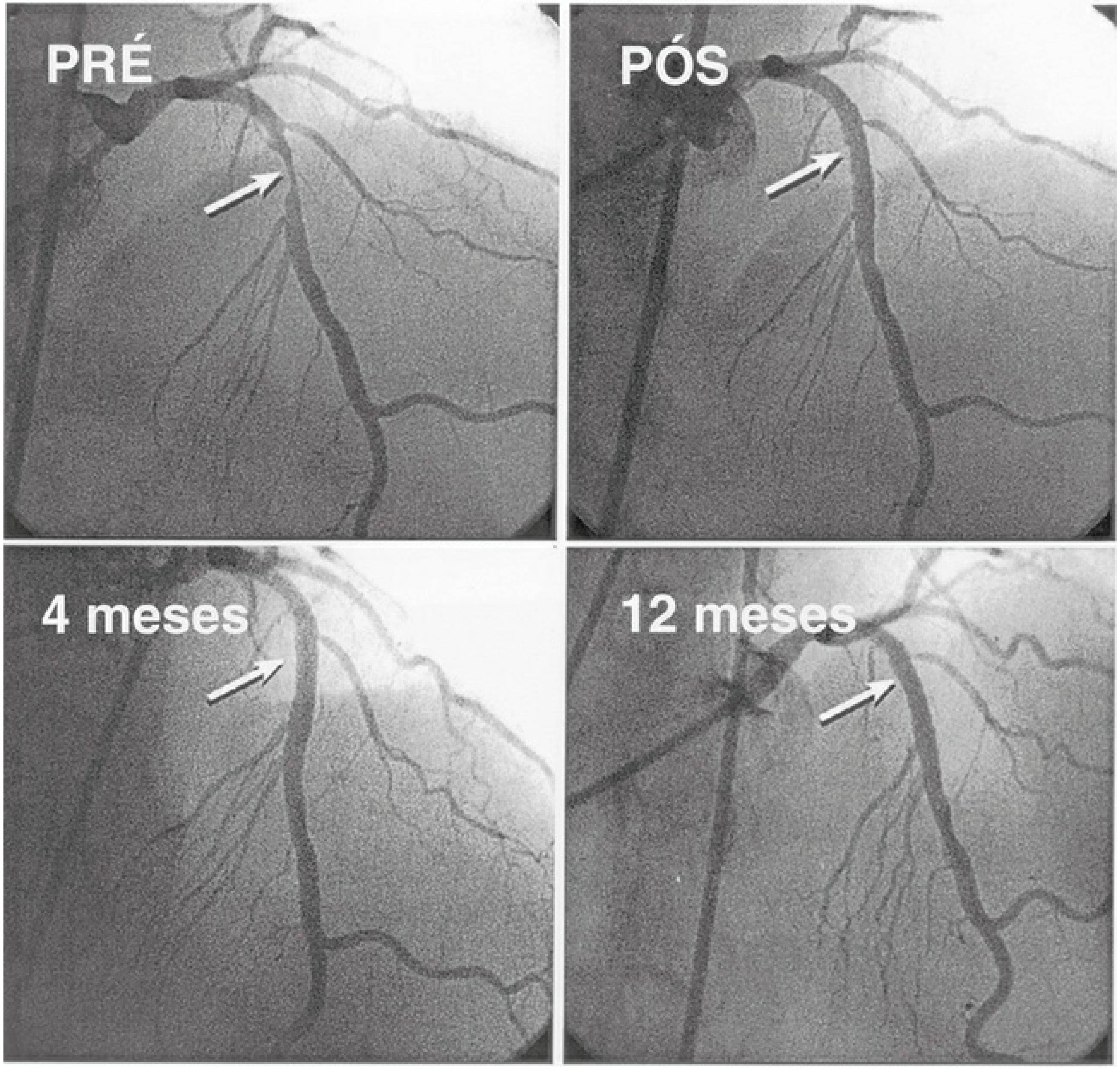

FIGURA 74-4 Imagens angiográficas antes, depois e no acompanhamento tardio depois da colocação de um *stent* eluidor de sirolimo.
A artéria descendente anterior contém uma estenose importante *(seta, painel em cima à esquerda)*. Depois da implantação do *stent (painel em cima à direita)*, a estenose está abolida *(setas)*. Acompanhamento com quatro e 12 meses *(painéis de baixo)* revela um lúmen completamente aberto, sem nenhuma evidência de reestenose *(setas)*.

Seleção dos Pacientes

Qualquer decisão concernente à realização de uma ICP inclui uma revisão da angiografia coronariana (Capítulo 57) por um profissional experiente, objetivando avaliar a adequação técnica da lesão para o procedimento. A lesão precisa obstruir o lúmen da artéria coronária em, pelo menos, 60% e a quantidade do miocárdio servido pelo vaso não deve ser trivial. As características da lesão de alto risco – como lesão mais longa, tortuosidade do vaso, calcificação ou presença de trombos – devem ser consideradas. Achados angiográficos sutis, como a presença de circulação colateral que irrigam um território miocárdico diferente, e que se origina distalmente ao alvo, também devem ser observados. Para cada paciente, os benefícios da ICP precisam ser contrapostos com o

risco do procedimento. As características do paciente que prenunciam maior risco incluem idade avançada (*i. e.*, >75 anos de idade), diabetes, vasos menores, que frequentemente são encontrados em mulheres, IM prévio, comprometimento importante da função ventricular esquerda e insuficiência renal.

Sucessos e Complicações do Procedimento

Usando-se modernas técnicas em pacientes selecionados, a maioria dos procedimentos ICP tem uma taxa de sucesso superior a 95%. A exceção está no vaso completamente ocluído (100% de obstrução do lúmen), sendo que, neste caso, a habilidade do médico em manobrar um guia pelo bloqueio é de apenas 50% a 80%. Com o aumento do uso de *stents* coronários e adjuvantes antiplaquetários (tienopiridinas e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa), o fechamento abrupto da artéria coronária é raramente encontrado. Quando a ICP é realizada por um profissional experiente, em pacientes devidamente selecionados, o risco de morte intra-hospitalar é menor que 1%; o de IM (em geral, um pequeno IM sem elevação do segmento ST) é de aproximadamente 5%; a necessidade de uma cirurgia de revascularização miocárdica (RM) de urgência ou emergência menor que 1%; o risco de AVC também é inferior a 0,1%; a chance de perfuração da coronária menor que 1%; e a morbidade à região de acesso arterial (*i. e.*, hematoma, pseudoaneurisma ou fístula arteriovenosa) ocorre em menos de 5%. Os balões e filtros colocados dentro de um vaso coronariano além da lesão-alvo para limitar a embolização distal da placa, os agregados plaquetários e outros debris podem reduzir ainda mais as complicações isquêmicas em pacientes de alto risco.

Reestenose e Trombose

A reestenose é a reobstrução de uma artéria após um procedimento de ICP, geralmente resultando de um destes dois mecanismos. O primeiro mecanismo, o remodelamento negativo e o recolhimento elástico, é um reestreitamento mecânico causado pela constrição adventícia e encolhimento do lúmen do vaso. O segundo mecanismo, a hiperplasia neointimal, ocorre devido à proliferação de células musculares lisas e da matriz, em resposta ao dano causado por balões, *stents* ou dispositivos de aterectomia. A reestenose ocorre em 10% a 50% dos pacientes de ICP, geralmente nos primeiros seis meses após o procedimento. Características associadas a maior risco de reestenose compreendem lesões mais longas, vasos de diâmetros menores, diabetes e doença multiarterial. O tratamento com a angioplastia por balão ou dispositivos de aterectomia gera taxas similares de reestenose. Os *stents* coronarianos proporcionam um arcabouço semirrígido dentro do lúmen e reduzem a reestenose pela eliminação da reobstrução mecânica causada pelo remodelamento negativo e recuo elástico. Em estudos randomizados, os *stents* reduziram a reestenose em aproximadamente um terço, de cerca de 30% a 40% em pacientes randomizados para a angioplastia por balão para 20% a 30% em pacientes que receberam *stents*.[1]

Apesar de os *stents* reduzirem a reestenose, eles não a eliminam, pois suas hastes, que penetram dentro da parede do vaso, aumentam a resposta proliferativa intimal à lesão.

Com os *stents*, elimina-se o componente mecânico da reestenose, mas, em contrapartida, o componente proliferativo é intensificado. A divisão da célula muscular lisa e a formação da matriz migram através das hastes do *stent* para reestreitar o lúmen vascular. Drogas antiproliferativas que estão inclusas em uma capa de polímero do *stent* são bastante eficazes para o controle de reestenose. Entretanto, os *stents* eluídos de drogas acarretam um risco mais alto de trombose tardia(>1 ano), especialmente se os pacientes não puderem ou não mantiverem aspirina e clopidogrel. Como resultado, os ensaios de *stents* que liberam o ciclo celular inibidor de sirolimus, everolímus, zotarolimus e paclitaxel têm demonstrado uma redução da necessidade de reintervenções precoces,[2] mas nem sempre têm encontrado resultados melhores a longo prazo em comparação com *stents* metálicos convencionais.[3,4] Entre os *stents* com eluição de medicamentos, os dados mais atuais são favoráveis para o everolimus e o sirolimus.[5,6]

Escolhas Relacionadas com a Colocação de *Stent*

Com base no acompanhamento de dados a longo prazo, a escolha entre um *stent* metálico convencional e um *stent* farmacológico permanece controversa. Os pacientes que receberam *stents* farmacológicos devem continuar a terapia antiplaquetária dupla com aspirina e uma tienopiridina por no mínimo 12 meses. Se um paciente apresentar dificuldades ou limitações em aderir a tal terapia devido aos riscos de sangramentos ou à necessidade de um procedimento invasivo ou cirúrgico, um *stent* de metal convencional é preferível. A aterectomia é raramente utilizada com exceção do Rotablator (Boston Scientific, Maple Grove, MN) que pulveriza a placa em micropartículas que passam pela microcirculação coronariana, sendo particularmente útil no tratamento de lesões com alto grau de calcificação. Após a remoção de parte da placa com Rotablator, habitualmente é implantado um *stent* farmacológico.

Problemas com a Alta

O planejamento da alta após ICP representa uma oportunidade importante para enfatizar o tratamento clínico baseado em evidências da doença aterotrombótica e modificação de fatores de risco coronariano. Todos os pacientes devem receber aspirina (81 a 325 mg/dia) continuadamente. Nos pacientes que receberam *stents* convencionais, é obrigatória a manutenção de no mínimo duas semanas de tienopiridínico (*i. e.*, clopidogrel 75 mg diariamente ou prasugrel 10 mg diariamente). Se um *stent* farmacológico é implantado, esta terapia antiplaquetária dupla deve ser extendida por, pelo menos, 12 meses e, depois, a terapia antiplaquetária dupla ou a aspirina deve ser continuada indefinidamente, se possível.[7] O uso prolongado de aspirina, clopidogrel, inibidores da enzima conversora de angiotensina, β-bloqueadores e agentes hipolipemiantes deve ser considerado, com base em experiências de estudos randomizados que mostraram melhores resultados a longo prazo, principalmente em pacientes que apresentam síndromes coronarianas agudas (Caps. 71, 72 e 73). Abandono do tabagismo (Capítulo 31), controle da pressão arterial (Capítulo 67), administração do

estresse, prática de atividades físicas, perda de peso, mudanças nos hábitos alimentares e controle da glicemia nos pacientes diabéticos (Capítulo 237) também são elementos importantes do plano de alta.

As restrições de atividade depois de ICP são poucas. Se a artéria femoral foi utilizada, é desaconselhável levantar grandes pesos por alguns dias. Normalmente, exercício aeróbico intenso é desaconselhável de duas a quatro semanas (especialmente após implante de *stent*), pois o exercício pode ativar as plaquetas e levar à formação de trombo no local da angioplastia. Os pacientes podem retornar ao trabalho um ou dois dias depois do procedimento, se entre suas atribuições não houver levantamento de grandes pesos ou intenso exercício físico. Em geral, não há restrição para dirigir automóveis.

Angioplastia coronariana *versus* tratamento clínico

O ICP reduz a angina e normalmente leva a um melhor desempenho do exercício na esteira e melhora da qualidade de vida. No entanto, o ICP não demonstrou ser capaz de reduzir os riscos de morte, IM ou outros eventos cardiovasculares maiores em comparação com o tratamento clínico moderno otimizado em pacientes com angina estável (Capítulo 71).[8] O ICP reduz os sintomas nos primeiros 24 meses, especialmente em pacientes com angina mais grave, mas os sintomas apresentaram melhora de forma semelhante em relação ao nível basal tanto com a terapia medicamentosa otimizada como com o ICP em 36 meses.[9] Em pacientes assintomáticos, a isquemia significativa deve ser documentada inicialmente por testes funcionais ou uma grande quantidade de miocárdio é irrigada pela artéria coronária estenosada. Pacientes que apresentam IAM com elevação do segmento ST (Capítulo 73) compõem um subgrupo importante no qual a IPC mostrou-se benéfica, comparada com o tratamento clínico (Fig. 74-5). No IAM com elevação do segmento ST, estudos randomizados consistentemente relataram uma redução na mortalidade, acidente vascular cerebral, IAM e isquemia recorrente com ICP imediata, comparado com a terapia trombolítica[10] ou com terapia trombolítica inicial, seguida por resgate de ICP, conforme necessário,[11] mesmo que o ICP imediata necessite de transferência para outro hospital. Para IAM sem elevações do segmento ST e de pacientes com angina instável, uma abordagem precoce e agressiva que inclui ou a ICP ou RM em pacientes angiograficamente favoráveis é geralmente preferível à estratégia conservadora,12,13 exceto em pacientes de baixo risco (Capítulo 72).

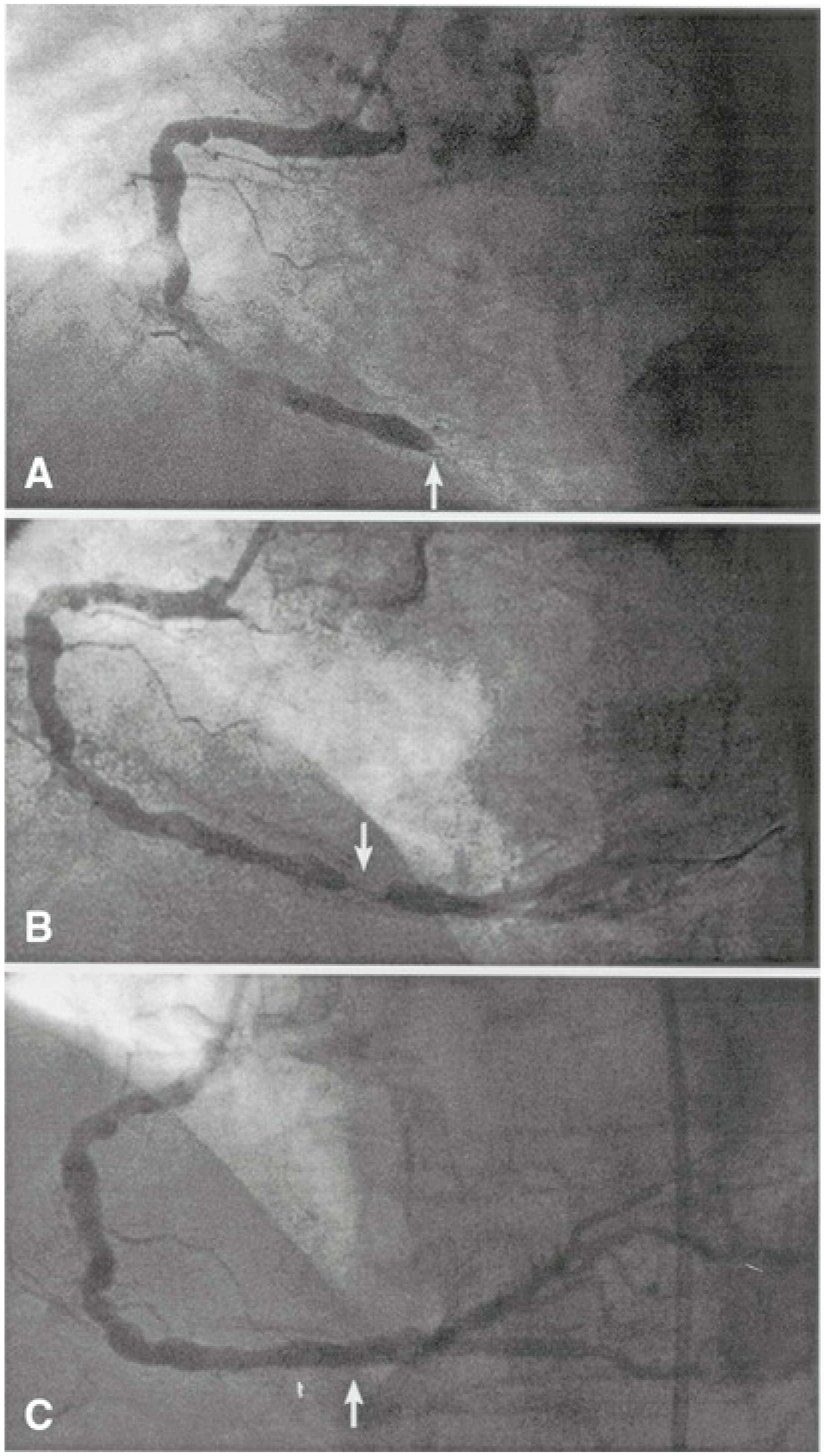

FIGURA 74-5 Angioplastia coronariana primária para infarto agudo do miocárdio. Este homem de 50 anos apresentou-se à meia-noite com 70 minutos de forte pressão torácica subesternal acompanhada por elevação do segmento ST inferior. A angiografia de emergência, efetuada 45 minutos depois da chegada, encontrou oclusão de 100% da artéria coronária direita (**A**, *seta*). Dentro de 10 minutos, um fio-guia foi passado através da obstrução (presumivelmente causada por trombo fresco), permitindo perfusão para dentro do vaso distal e revelando uma lesão estenótica de alto grau (**B**, *seta*). Depois do posicionamento de um *stent* coronário (**C**, *seta*), a estenose foi eliminada e o dano miocárdico, delimitado.

Cirurgia da artéria coronária

A revascularização cirúrgica do miocárdio baseia-se na premissa de que a morbidade e a mortalidade associadas à aterosclerose coronariana são, em grande parte, relacionadas com as estenoses ateroscleróticas coronarianas identificadas pela angiografia coronariana

(Capítulo 57) e que, ao se construir pontes que desviem o fluxo sanguíneo em torno destas estenoses, então o suprimento miocárdico de sangue poderia ser melhorado ou ser preservado, os sintomas cardíacos aliviados, os eventos cardíacos reduziriam e a sobrevida iria se prolongar. Ao longo do tempo, demonstrou-se que os fundamentos deste conceito estavam corretos.

Os tipos mais comuns de enxertos em RM são realizados com pontes com segmentos invertidos das veias safenas e com as artérias torácicas internas. As pontes com veias safenas são anastomosadas à aorta (anastomose proximal) e à artéria coronária distalmente à obstrução principal (Fig. 74-6). As pontes com veias safenas têm a vantagem da maior disponibilidade, tamanho maior do que a da maioria das artérias coronárias e características favoráveis a seu manuseio. No entanto, com o passar do tempo, as pontes com veias safenas podem desenvolver alterações patológicas intrínsecas, fibroplasia intimal e aterosclerose do enxerto venoso, cada uma delas podendo promover obstruções ou oclusões. Dez anos após a cirurgia, aproximadamente 30% das pontes de safenas tornam-se ocluídas e de 30% a 35% das pontes com veias safenas restantes exibem evidências angiográficas de aterosclerose. O tratamento com inibidores plaquetários e estatinas (Capítulo 213) diminui o risco de falência da ponte de safena, mas não o elimina.

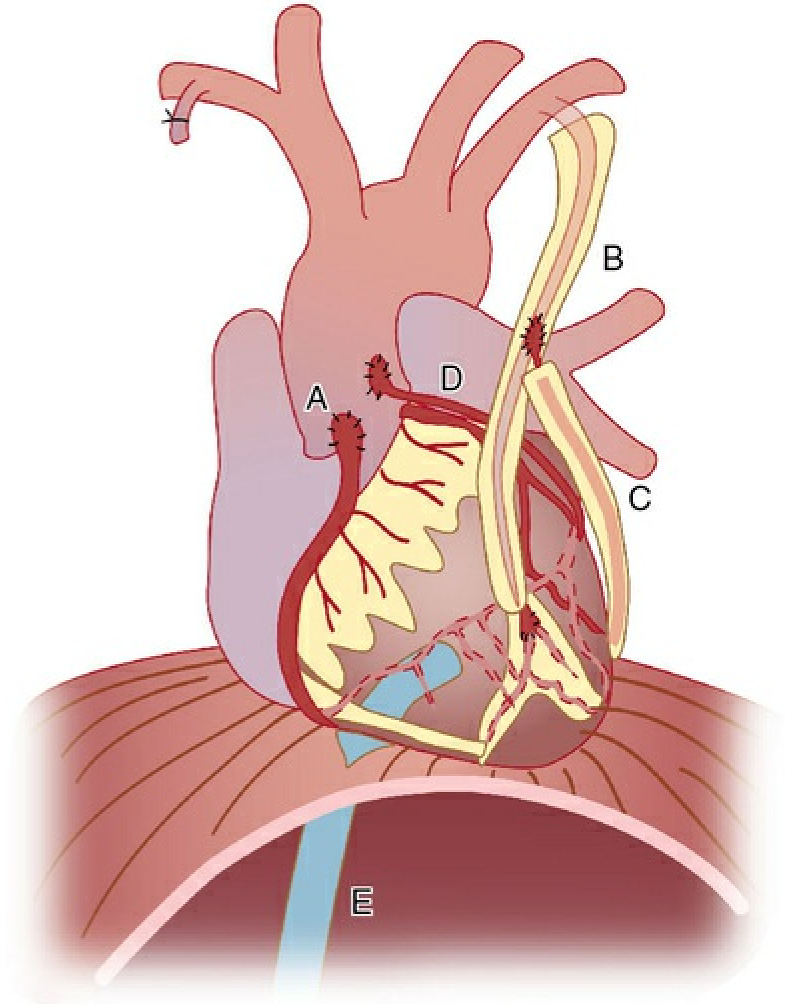

FIGURA 74-6 Tipos de pontes de safena.
Os enxertos de *bypass* incluem enxertos de veia safena invertidos da aorta para artéria coronária direita (A), enxerto de artéria mamária interna esquerda *in situ* para a artéria coronária descendente anterior (B), enxerto em Y da artéria mamária interna direita da artéria mamária interna esquerda para a artéria coronária circunflexa (C), enxerto de artéria radial da aorta para artéria coronária circunflexa (D), e enxerto gastroepiploico *in situ* para o ramo posterior descendente da artéria coronária direita (E).

As pontes com artérias torácicas internas (mamárias), por outro lado, são resistentes ao desenvolvimento de aterosclerose tardia. Quando usado como um enxerto (ponte) *in situ* (origem subclávia intacta) para a artéria coronária descendente anterior (ADA), a ponte com artéria torácica interna tem uma taxa de patência de mais de 90% até 20 anos após a cirurgia. Como a artéria coronária DA tem uma forte influência prognóstica, clinicamente, a ponte da artéria torácica esquerda (mamária esquerda) para a DA é uma parte importante da revascularização miocárdica. Pacientes que receberam uma artéria torácica interna esquerda como ponte para DA com ou sem pontes de safenas têm melhor taxa de sobrevida a longo prazo, menos reoperações e menos eventos cardíacos quando comparados com pacientes que receberam apenas pontes de safenas. A artéria torácica interna direita (mamária direita) também pode ser usada para a revascularização como uma ponte (enxerto) *in situ*, como uma ponte (enxerto) aorta coronariana ou como um componente de enxerto arterial da artéria torácica interna esquerda para uma artéria coronária. O uso de ambas as artérias torácicas internas como enxertos resultou em benefícios adicionais com relação à estratégia de revascularização com uma única ponte

de artéria torácica interna e produz melhor taxa de sobrevida e menor risco de reoperação. Comparativamente, os enxertos de artéria radial fornecem resultados que são essencialmente equivalentes aos de enxertos de veia safena.[14]

A maioria das cirurgias de RM tem sido realizada usando-se uma incisão completa de esternotomia mediana com o auxílio de circulação extracorpórea, clampeamento cruzado da aorta e solução cardioplégica – técnicas que permitem a exposição e a parada do coração, de modo que possam ser realizadas anastomoses microcirúrgicas meticulosas enquanto se protege eficazmente a função miocárdica. Comparativamente, as estratégias para efetuar operações através de incisões menores (cirurgia minimamente invasiva) tiveram aplicação limitada para revascularizações coronarianas, embora a cirurgia sem circulação extracorpórea com coração batendo ("off-bomba") tenha sido largamente defendida para evitar complicações neurológicas, que aparentemente não oferece tal proteção e resulta em menores taxas de permeabilidade do enxerto em comparação com RM tradicional.[15]

Riscos Perioperatórios

O risco da mortalidade associada à RM correlaciona-se com a isquemia no momento da cirurgia, com a função ventricular esquerda, com a extensão das estenoses coronarianas, com a aterosclerose não cardíaca, com as comorbidades e com a experiência, habilidade e julgamento do cirurgião. A proteção miocárdica eficaz diminui, em muito, o risco adicional baseado na gravidade da doença cardíaca. Para pacientes com menos de 70 anos de idade sem comorbidades graves, o risco de mortalidade da cirurgia de RM primária é inferior a 1% em mãos experientes, independentemente do número de artérias coronarianas estenóticas, e a disfunção ventricular esquerda aumenta apenas levemente o risco. No entanto, a cirurgia de RM na presença de isquemia em andamento devido a um infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável ou fechamento agudo de um vaso após a intervenção coronariana percutânea ainda está associada a um risco maior. Dados dos EUA sobre cirurgias de RM primárias mostraram uma taxa de mortalidade de 1,7% para cirurgias eletivas, de 2,6% para cirurgias de "urgência", de 6% para procedimentos de "emergência", e de 23% para as cirurgias de "salvamento". As comorbidades não cardíacas (aterosclerose da aorta, função renal, doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios do sistema de coagulação) aumentam o risco perioperatório quando estas condições são graves.

A morbidade pós-operatória mais grave após a RM é o acidente vascular cerebral (AVC), frequentemente relacionado com uma aterosclerose da aorta ou cerebrovascular e embolização aterosclerótica. Maior percepção sobre a importância da aterosclerose da aorta e carotídea e melhora das estratégias de tratamento, parecem ter diminuído o risco de AVC focal para pacientes previamente sob alto risco. Complicações sérias decorrentes da ferida da esternotomia mediana são incomuns (1% a 2%). Obesidade, diabetes e enxertos bilaterais das artérias torácicas internas (particularmente em combinação com a diabetes) estão associadas a maiores taxas de complicações da ferida operatória.

Prognósticos Tardios

Os prognósticos tardios após a RM estão relacionados com idade, gravidade da doença cardíaca antes da cirurgia, comorbidades não cardíacas, progressão da aterosclerose e à própria cirurgia. Muitos destes fatores podem ser influenciados por determinados tratamentos. A RM tende a diminuir, mas não a eliminar, as diferenças na sobrevida a longo prazo conforme o número de vasos coronarianos comprometidos, presença de estenose do tronco da artéria coronária esquerda e diferentes níveis de função ventricular esquerda. A obtenção de uma revascularização completa (pontes para todos os vasos coronarianos estenóticos) e o uso de enxerto com artéria torácica interna melhoram a sobrevida a longo prazo e os sintomas.

Os pacientes frequentemente têm uma sobrevida prolongada pós-RM, com mais de 80% dos pacientes vivos após mais de 10 anos da cirurgia. A longo prazo, o controle da progressão da aterosclerose por meio de modificações no estilo de vida, pelo tratamento farmacológico da hipertensão (Capítulo 67) e dos lipídios (Capítulo 213) e inibidores plaquetários (Capítulo 37) parecem prolongar os benefícios da RM.

Indicações para a cirurgia de revascularização

Os objetivos da RM são o alívio de sintomas e o prolongamento da expectativa de vida. Com base em estudos clínicos randomizados e na emergência de tratamentos clínicos e percutâneos alternativos, a população cirúrgica evoluiu na direção de pacientes com condições complexas, frequentemente envolvendo doença do tronco da coronária esquerda ou doença triarterial, estenoses coronarianas difusas, vasos totalmente obstruídos, função ventricular esquerda anormal e diabetes. Os pacientes tratados cirurgicamente por doença uniarterial geralmente têm estenoses da ADA ou apresentaram falhas nos tratamentos alternativos.

Alívio Sintomático

Se o paciente que experimentava angina tinha estenoses graves em artérias coronárias passíveis de receberem pontes que supriam áreas do miocárdio isquêmicas em repouso ou com estresse, a RM certamente aliviará a angina. Estudos randomizados demonstraram que o alívio da angina pós-RM é mais consistente do que o obtido com tratamentos alternativos. Quando sintomas intermitentes de insuficiência cardíaca representam um “equivalente anginoso” que também é causado pela isquemia, tais sintomas também respondem bem ao alívio desta isquemia pela RM. Pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca em repouso são mais complexos, mas a ecocardiografia com dobutamina (Capítulo 55) e a tomografia por emissão de pósitrons (Capítulo 56) podem identificar segmentos de miocárdio viável, porém hibernante (isquêmico em repouso), que podem melhorar com a revascularização, reduzindo, assim, os sintomas de insuficiência cardíaca.

Sobrevida

Angina Crônica Estável

Em estudos randomizados de pacientes com angina crônica estável leve a moderada, uma maior taxa de sobrevida foi observada em pacientes tratados com RM, comparada ao tratamento clínico na presença de estenose de mais de 50% de diâmetro no tronco da coronária esquerda, doença triarterial, doença biarterial com lesão proximal da ADA, função ventricular esquerda anormal e/ou um teste ergométrico fortemente positivo (Capítulo 71). A metanálise desses estudos randomizados também sugere um benefício de sobrevida de revascularização do miocárdio para qualquer paciente com uma lesão proximal de ADA e isquemia miocárdica. Estes são os subgrupos de pacientes para os quais a cirurgia de RM deve ser fortemente considerada mesmo na ausência de sintomas graves. Durante estes estudos, pacientes com angina grave não foram randomizados, mas incluídos em estudos observacionais que também observaram melhora na taxa de sobrevida com a RM em pacientes com doença bi ou triarterial e função ventricular esquerda preservada ou não. Tanto o tratamento clínico quanto os tratamentos cirúrgicos e percutâneos evoluíram substancialmente desde que estes estudos foram finalizados.

Angina Instável/Infarto do Miocárdio sem Elevação do Segmento ST

Dados atuais sugerem uma estratégia agressiva, incluindo RM quando indicada, em pacientes com angina instável ou IM sem elevação do segmento ST (Capítulo 72).[12]

Síndromes Isquêmicas sem Estudos Randomizados

Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

Para pacientes com IAM com elevação do segmento ST, a RM pode ser indicada no quadro agudo se a terapia trombolítica ou ICP não forem eficazes, na presença de isquemia em andamento, e em pacientes nos quais há grandes áreas de miocárdio sob risco. A RM após um IAM completado pode ser indicada para pacientes nos quais a isquemia persistente em áreas não infartadas do miocárdio produz angina pós-infarto ou instabilidade hemodinâmica. As complicações mecânicas da necrose miocárdica – incluindo a ruptura do músculo papilar, a ruptura do septo ventricular e a ruptura da parede livre do miocárdio – representam situações agudas ameaçadoras à vida, que geralmente exigem uma operação urgente para reparo do defeito, frequentemente combinada com a RM (Capítulo 73).

Falha na Intervenção Coronária Percutânea

A disponibilidade dos *stents* intracoronarianos diminuiu a necessidade de uma RM de emergência para tratar a falha aguda das intervenções coronarianas percutâneas. A atual indicação para a RM de emergência é o fechamento ou ameaça de fechamento de um vaso que irriga uma parte significativa do miocárdio.

Reoperações da Revascularização Miocárdica

Pacientes que desenvolvem estenoses novas em artérias nativas ou em pontes podem desenvolver síndromes isquêmicas recorrentes. Um estudo observacional de pacientes com aterosclerose grave nas pontes venosas indica que esta é uma lesão instável, que frequentemente leva a eventos cardíacos graves, particularmente se a ADA ou múltiplos vasos estiverem sob risco; a reoperação parece melhorar a taxa de sobrevida destes pacientes. As reoperações são mais difíceis e arriscadas do que os procedimentos primários, mas o risco, hoje, se aproxima do risco de procedimentos primários em instituições que realizam um grande número de reoperações. A intervenção coronariana percutânea frequentemente tem sido uma alternativa no tratamento de estenose de enxertos.

Doença Cardíaca Coexistente

Durante as cirurgias cardíacas realizadas para a doença valvar (Capítulo 75) ou doença de aorta (Capítulo 78), o tratamento-padrão é realizar as pontes para as artérias coronárias com estenoses angiográficas de mais de 50% de diâmetro luminal. Nenhum estudo randomizado avaliou esta questão, e estas indicações, apesar de lógicas devido à história natural da aterosclerose, ainda são condutas baseadas em consenso, mas não em dados definitivos.

Intervenção coronariana percutânea *versus* revascularização cirúrgica do miocárdio

A decisão entre a ICP e a cirurgia de RM é, em grande parte, determinada pelo estado clínico e padrões anatômicos, mas continua controversa. Para pacientes com síndromes coronárias agudas, a ICP é a abordagem inicial preferida e é conhecida por melhorar a taxa de sobrevida de pacientes com IAM com elevação do segmento ST. A revascularização do miocárdio é reservada para pacientes com falha na ICP ou com isquemia miocárdica residual. Para pacientes com doenças coronárias crônicas, atualmente não há dados para confirmar que o ICP prolongue a vida, independentemente de anatomia, enquanto estudos randomizados, embora antigos, demonstraram que a RM prolonga a expectativa de vida de pacientes com doença arterial coronariana grave, especialmente naqueles com disfunção ventricular esquerda ou isquemia grave. A cirurgia, por conseguinte, é muitas vezes a abordagem inicial para este subgrupo de pacientes.

Para pacientes nos quais o benefício de sobrevida da revascularização é menos claro, a decisão é muitas vezes relacionada com as características anatômicas. Para pacientes de baixo risco acompanhados por um ano após a revascularização, a necessidade de revascularização repetida é mais frequente após ICP (14%) do que após a RM (6%), acidente vascular cerebral é mais comum após revascularização miocárdica (2,2%) do que o ICP (0,6%), e as taxas de morte e IM são semelhantes (Fig. 74-7). Pacientes com obstruções coronarianas extensas e difusas parecem se beneficiar mais da cirurgia, enquanto os pacientes com obstruções coronarianas mais limitadas, incluindo alguns

com estenose do tronco da coronária esquerda, têm resultados equivalentes aos da ICP.[16]

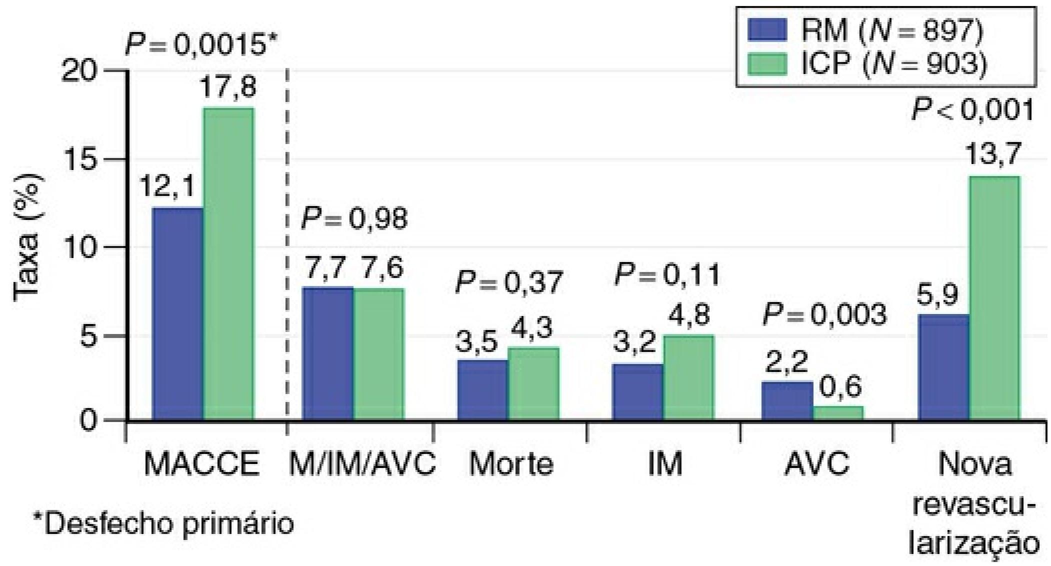

FIGURA 74-7 Estudo SYNTAX randomizou pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda ou com doença coranariana triarterial para revascularização do miocárdio (RM) *versus* a intervenção coronária percutânea (ICP).
Em 12 meses, as taxas de morte e infarto do miocárdio foram semelhantes, o risco de AVC foi maior em RM (2,2% *versus* 0,6%), e a ICP resultou em mais revascularizações repetidas. AVC = acidente vascular cerebral ou derrame; MACCE = morte, IM, AVC e nova revascularização; IM = infarto do miocárdio. (Dados de Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-972.)

A necessidade de procedimentos de revascularização repetidos é consistentemente maior em pacientes randomizados para IPC.[17] Em diversos estudos randomizados, os pacientes diabéticos com doença coronariana multiarterial têm melhores resultados com a cirurgia de revascularização miocárdica.[18,19]

Grau A

1. Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., et al. A randomized comparison of coronary-*stent* placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331:496–501.
2. Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., et al. Sirolimus-eluting *stents* versus standard *stents* in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349:1315–1323.
3. Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting *stents* with bare-metal *stents*. *N Engl J Med*. 2007; 356:1030–1039.
4. Spaulding, C., Daemen, J., Boersma, E., et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting *stents* with bare-metal *stents*. *N Engl J Med*. 2007; 356:989–997.
5. Stone, G. W., Rizvi, Newman, W., et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting *stents* in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:1663–1674.
6. Rasmussen, K., Maeng, M., Kaltoft, A., et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary *stents* in routine clinical care (SORT OUT III): a randomized controlled superiority trial. *Lancet*. 2010; 375:1090–1099.

7. Park, S. J., Park, D. W., Kim, Y. H., et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting *stents*. *N Engl J Med*. 2010; 362:1374–1382.
8. Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Teo, K. K., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:1503–1516.
9. Weintraub, W. S., Spertus, J. A., Kolm, P., et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2008; 359:677–687.
10. Keeley, E. C., Boura, J. A., Grines, C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361:13–20.
11. Di Mario, C., Dudek, D., Piscione, F., et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase *Stent* Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008; 371:559–568.
12. Mehta, S. R., Granger, C. B., Boden, W. E., for the TIMACS Investigators, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360:2165–2175.
13. O'Donoghue, M., Boden, W. E., Braunwald, E., et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with stable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300:71–80.
14. Goldman, S., Sethi, G. K., Holman, W., et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2011; 305:167–174.
15. Shroyer, A. L., Grover, F. L., Brack, H., et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:1827–1837.
16. Serruys, P. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:961–972.
17. Hlatky, Ma., Boothroyd, D. B., Bravata, D. M., et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1190–1197.
18. The BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1600–1606.
19. Frye, R. L., August, P., Brooks, M. M., for the BARI 2D Study Group, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:2503–2515.

Leituras sugeridas

Garg, S., Serruys, P. W. Coronary *stents*: current status. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:S1–S42. *Revisão.*

Magro, M., Garg, S., Serruys, P. W. Revascularization treatment of stable coronary artery disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12:195–212. *Revisão.*

Doença valvar cardíaca

Blase A. Carabello

As valvas cardíacas permitem o fluxo anterógrado não obstruído através do coração quando estão abertas, enquanto previnem o fluxo retrógrado quando estão fechadas. A maioria das doenças cardíacas valvares causa estenose valvar com obstrução ao fluxo anterógrado ou insuficiência valvar com fluxo retrógrado. A estenose valvar impõe uma sobrecarga de pressão sobre o ventrículo esquerdo ou direito, pois estas câmaras precisam gerar uma pressão acima do normal para superar a obstrução de modo a bombear o sangue para frente. A insuficiência valvar impõe uma sobrecarga de volume ao coração, que precisa bombear um volume adicional para compensar o que é regurgitado. Quando a doença valvar é grave, estas sobrecargas hemodinâmicas podem levar à disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e morte súbita (Tabela 75-1). Em quase qualquer circunstância, a terapia definitiva para a doença cardíaca valvar grave é o restabelecimento mecânico da função valvar.

Tabela 75-1

Resumo das cardiopatias valvares graves

	ESTENOSE AÓRTICA	ESTENOSE MITRAL	INSUFICIÊNCIA MITRAL	INSUFICIÊNCIA AÓRTICA
Etiologia	Calcificação idiopática de uma valva bicúspide ou tricúspide Congênita Reumática	Febre reumática Calcificação anular	Prolapso da valva mitral Cordas rotas Endocardite Disfunção ou ruptura de músculo papilar isquêmico Doenças e síndromes do colágeno Secundária a doenças miocárdicas do VE	Ectasia anuloaórtica Hipertensão Endocardite Síndrome de Marfan Espondilite anquilosante Dissecção aórtica Sífilis Doença do colágeno
Fisiopatologia	Sobrecarga de pressão sobre o VE com compensação por hipertrofia do VE À medida que a doença avança, reserva	Obstrução ao fluxo de entrada no VE aumenta a pressão atrial e limita o débito cardíaco, assim simulando insuficiência VE. Obstrução da	Coloca sobrecarga de volume sobre o VE. Ventrículo responde com hipertrofia excêntrica e dilatação, que possibilitam volume sistólico ventricular aumentado. Finalmente, no entanto,	*Crônica:* Volume sistólico total causa circulação hiperdinâmica e causa sobrecarga de pressão e volume. A compensação é por hipertrofia concêntrica e excêntrica. *Aguda:* Uma vez que não se desenvolveu

	reduzida de fluxo coronariano causa angina Hipertrofia e excesso de pós-carga levam à disfunção sistólica e diastólica do VE	valva mitral aumenta o trabalho de pressão do ventrículo direito. Sobrecarga de pressão ventricular direita é ainda maior quando se desenvolve hipertensão pulmonar.	disfunção VE desenvolve-se caso a sobrecarga de volume não for corrigida.	dilatação cardíaca, achados hiperdinâmicos estão ausentes. Alta pressão diastólica VE causa pré-fechamento da valva mitral e potencializa isquemia e insuficiência do VE.
Sintomas	Angina Síncope Insuficiência cardíaca	Dispneia Ortopneia Dispneia paroxística noturna Hemoptise Rouquidão Edema Ascite	Dispneia Ortopneia Dispneia paroxística noturna	Dispneia Ortopneia Dispneia paroxística noturna Angina Síncope
Sinais	Sopro sistólico de ejeção irradiando-se para o pescoço Ascensão carotídea retardada B_4, B_2 macia ou paradoxal	Ruflar diastólico após estalido de abertura B_1 hiperfonética Elevação ventricular direita P_2 hiperfonética	Sopro apical holossistólico, irradiando-se para a axila, B_3 Ponto de impulso máximo (*ictus*) desviado	*Crônica:* Sopro musical diastólico Circulação hiperdinâmica Ponto de impulso máximo (*ictus*) desviado Pulso de Quincke Sinal de Musset *Aguda:* Sopro musical diastólico curto B_1 macia
Eletrocardiograma	AAE HVE	AAE HVD	AAE HVE	AAE HVE
Radiografia de tórax	Coração em forma de bota Calcificação da valva aórtica na vista lateral	Retificação do bordo cardíaco esquerdo Duplo contorno no bordo cardíaco direito Linhas B de Kerley Artérias pulmonares aumentadas	Aumento cardíaco	*Crônica:* Aumento cardíaco Aorta desenrolada *Aguda:* Congestão pulmonar com coração de tamanho normal
Achados ecocardiográficos	HVE concêntrica Separação reduzida das cúspides da valva aórtica O Doppler mostra gradiente médio ≥40 mm Hg na	Movimento restrito dos folhetos da valva mitral Área da valva ≤1 cm^2 na maioria dos casos graves O Doppler tricúspide pode revelar	Aumento VE e AAE na doença crônica grave Doppler: grande jato regurgitante	*Crônica:* Aumento VE Grande jato Doppler TMP <400 msec *Aguda:* VE pequeno Pré-fechamento da valva mitral

	maioria dos casos graves	hipertensão pulmonar		
Achados de cateterismo	PDFVE aumentada Gradiente transaórtico 50 mm Hg AVA ≤0,7 na maioria dos casos graves	Pressão encunhada capilar pulmonar elevada Gradiente transmitral usualmente >10 mm Hg nos casos graves AVM <1 cm^2	Pressão encunhada capilar pulmonar elevada Ventriculografia mostra regurgitação de contraste para dentro do AE.	Larga pressão de pulso Aortografia mostra regurgitação de contraste para dentro do VE. Geralmente desnecessária
Terapia clínica	Evitar vasodilatadores. Digital, diuréticos e nitroglicerina nos casos inoperáveis	Diuréticos para sintomas brandos Anticoagulação na fibrilação atrial Digital, β-bloqueadores, verapamil ou diltiazem para controle da frequência	Vasodilatadores na doença aguda Nenhuma terapia comprovada em doença crônica	*Crônica:* Vasodilatadores podem ajudar na doença crônica assintomática com função ventricular esquerda normal. *Aguda:* Vasodilatores
Indicações para cirurgia	Aparecimento de sintomas em pacientes com doença grave (ver o texto)	Aparecimento de sintomas mais do que brandos Desenvolvimento de hipertensão pulmonar Aparecimento de fibrilação atrial persistente	Aparecimento de sintomas FE <0,60 DSF ≥40 mm	*Crônica:* Aparecimento de sintomas FE <0,55 DSF ≥55 mm *Aguda:* Insuficiência cardíaca mesmo branda Pré-fechamento da valva mitral

AVA = área da valva aórtica; FE = fração de ejeção; DSF = diâmetro sistólico final; AAE = aumento atrial esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; PDFVE= pressão diastólica final ventricular esquerda; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; TMP = tempo de meia pressão; PIM = ponto de impulso máximo; DNP = dispneia noturna paroxística; HVD = hipertrofia ventricular direita.

Estenose aórtica

Epidemiologia

Valvas Aórticas Bicúspides e Outras Valvas Congênitas Anormais

Aproximadamente 1% da população nasce com uma valva aórtica bicúspide com uma predominância masculina (Capítulo 69). Apesar de esta anomalia habitualmente não causar um distúrbio hemodinâmico ao nascimento, as valvas aórticas bicúspides tendem a se deteriorar com o envelhecimento. Quase um terço destas valvas torna-se estenótica, outro terço torna-se insuficiente e o restante causa apenas pequenas anormalidades

hemodinâmicas. Quando a estenose se desenvolve, geralmente manifesta-se em pacientes com 40, 50 e 60 anos de idade.

Algumas vezes, a estenose aórtica congênita por uma valva unicúspide, bicúspide ou até mesmo tricúspide anormal causa sintomas durante a infância e precisa de correção durante a adolescência. Ocasionalmente, estas valvas aórticas congenitamente estenóticas escapam à detecção até a idade adulta.

Estenose das Valvas Aórticas Tricúspides

Alguns pacientes nascidos com valvas aórticas tricúspides aparentemente normais desenvolvem espessamento e calcificação similares às que ocorrem nas valvas bicúspides. Quando a estenose aórtica se desenvolve em valvas aórticas tricúspides previamente normais, geralmente ocorre por volta dos 60 a 80 anos de idade. Apesar de as estenoses e calcificações das valvas aórticas bicúspides e tricúspides serem anteriormente consideradas processos degenerativos, está claro que este tipo de estenose aórtica provém de um processo inflamatório ativo similar ao da doença arterial coronariana. Este conceito é corroborado por muitas evidências. Primeiro, a lesão inicial da estenose aórtica é similar à placa da doença coronariana. Segundo, ambas as doenças têm hipertensão e hiperlipidemia como fatores de risco. Terceiro, há uma excelente correlação entre a calcificação da valva aórtica e a calcificação das artérias coronárias. Quarto, os pacientes com estenoses aórticas mais graves têm maiores níveis de proteína C reativa. No entanto, as estatinas, que são muito eficazes no tratamento da doença coronária, têm sido ineficazes para retardar a progressão da estenose aórtica moderadamente avançada.

Doença Cardíaca Valvar Reumática

Atualmente, a doença valvar reumática é uma causa rara de estenose aórtica em países desenvolvidos. Em praticamente todos os casos, a valva mitral também é detectavelmente anormal.

Fisiopatologia

A área valvar aórtica normal é de 3 a 4 cm^2 e poucos distúrbios hemodinâmicos ocorrem até que o orifício seja reduzido a aproximadamente um terço do normal, momento em que se desenvolve um gradiente sistólico entre o ventrículo esquerdo e a aorta. Normalmente, as pressões ventriculares esquerdas (VE) e as pressões aórticas são quase iguais durante a sístole. Na estenose aórtica, no entanto, a pressão intracavitária do VE precisa aumentar acima da pressão aórtica para produzir um fluxo anterógrado através da valva estenótica e obter uma pressão aceitável na circulação sistêmica (Fig. 57-2 no Capítulo 57). Há uma progressão geométrica na magnitude do gradiente conforme a área valvar é reduzida. Dado um débito cardíaco normal, o gradiente eleva-se rapidamente de 10 a 15 mm Hg com áreas valvares de 1,5 a 1,3 cm^2 para aproximadamente 25 mm Hg com 1,0 cm^2, 50 mm Hg com 0,8 cm^2, 70 mm Hg com 0,6 cm^2 e 100 mm Hg com 0,5 cm^2. A velocidade de progressão da estenose aórtica varia amplamente de paciente para paciente; pode permanecer estável por muitos anos ou aumentar 15 mm Hg por ano.

Uma importante resposta compensatória ao aumento da pressão do VE na estenose aórtica é o desenvolvimento de hipertrofia concêntrica do VE. A equação de Laplace – estresse (s) = pressão (p) × raio (r)/2 × espessura (th) — indica que a força em qualquer unidade do miocárdio do VE (pós-carga) varia diretamente com a pressão ventricular e com o raio, e inversamente com a espessura da parede. Conforme a pressão se eleva, ela frequentemente pode ser contrabalançada pelo aumento na espessura da parede do VE (hipertrofia concêntrica). As determinantes da fração de ejeção do VE são a contratilidade, a pré-carga e a pós-carga. Pela normalização da pós-carga, o desenvolvimento da hipertrofia concêntrica ajuda a preservar a fração de ejeção e o débito cardíaco, apesar da sobrecarga de pressão. A despeito da hipertrofia claramente servir a uma função compensatória, ela também tem um papel patológico, sendo parcialmente responsável pelos sintomas clássicos da estenose aórtica.

Angina

Em geral, a angina (Capítulo 71) ocorre pela isquemia miocárdica quando a demanda de oxigênio (e de outros nutrientes) pelo VE excede a oferta, o que é explicado pelo fluxo sanguíneo coronariano. Em indivíduos normais, o fluxo sanguíneo coronariano pode aumentar em até cinco a oito vezes sob demanda metabólica máxima, mas na estenose aórtica esta reserva é limitada. A reserva reduzida de fluxo sanguíneo coronariano pode ser causada por uma diminuição relativa no crescimento capilar para servir às necessidades do ventrículo esquerdo hipertrofiado ou por um gradiente transcoronariano reduzido para o fluxo sanguíneo coronário devido a uma pressão diastólica final do VE elevada. A reserva limitada de fluxo sanguíneo coronariano parece ser responsável pela angina em muitos pacientes com estenose aórtica, apesar das artérias coronárias epicárdicas normais. Em outros pacientes, a angina deve-se a uma demanda aumentada de oxigênio quando uma hipertrofia inadequada permite o aumento do estresse parietal, um determinante-chave para o consumo miocárdico de oxigênio.

Síncope

A síncope (Caps. 50 e 62) geralmente ocorre devido a uma perfusão cerebral inadequada. Na estenose aórtica, a síncope geralmente está relacionada ao esforço. Pode ocorrer quando o esforço provoca uma queda na resistência periférica total que não pode ser compensada pelo aumento do débito cardíaco, pois o débito está limitado pela obstrução ao fluxo de saída do VE; esta combinação reduz a pressão arterial sistêmica e a perfusão cerebral. Além disso, as pressões do VE elevadas durante o exercício podem desencadear uma resposta vasodepressora sistêmica que reduz a pressão arterial e provoca síncope. As arritmias cardíacas, possivelmente causadas pela isquemia de esforço, também causam hipotensão e síncope.

Insuficiência Cardíaca

Na estenose aórtica, a disfunção contrátil (insuficiência sistólica) e a falha no relaxamento normal (insuficiência diastólica) ocorrem e causam sintomas (Capítulo 58).

A extensão da contração ventricular é governada pela contratilidade e pela pós-carga. Na estenose aórtica, a contratilidade (a capacidade de gerar força) frequentemente está reduzida. Os mecanismos da disfunção contrátil podem incluir manuseio anormal do cálcio, hiperpolimerização microtubular, causando uma carga viscosa interna no miócito, e isquemia miocárdica. Em alguns casos, ainda que a função contrátil seja normal, a hipertrofia é inadequada para normalizar o estresse parietal e leva a uma pós-carga excessiva. A pós-carga excessiva inibe a ejeção, reduz o débito anterógrado e leva à insuficiência cardíaca.

O aumento na espessura parietal, que ajuda a normalizar o estresse, aumenta a rigidez diastólica. Mesmo se as propriedades musculares permanecerem normais, faz-se necessária uma maior pressão de enchimento para distender um ventrículo mais espesso. Conforme a estenose aórtica progride, o depósito de colágeno também enrijece o miocárdio e contribui para a disfunção diastólica.

Manifestações clínicas

Em geral, o diagnóstico da estenose aórtica é primeiramente suspeitado quando o sopro de ejeção sistólica clássico é audível durante o exame clínico (Capítulo 50). O sopro é mais audível na área aórtica e irradia-se para o pescoço. Em alguns casos, o sopro pode desaparecer sobre o esterno e reaparecer sobre o ápice do VE, dando a falsa impressão de que um sopro de insuficiência mitral também está presente (fenômeno de Gallavardin). A intensidade do sopro aumenta com a duração do ciclo, pois ciclos mais longos estão associados a maior fluxo aórtico. Na doença leve, o sopro faz um pico na sua intensidade no início ou no meio da sístole. Conforme a gravidade da estenose acentua-se, o sopro faz um pico progressivamente mais tardio na sístole. Talvez a pista mais útil para avaliar a intensidade da estenose aórtica no exame clínico seja o característico retardo no pulso carotídeo com a diminuição de seu volume (Fig. 50-5 no Capítulo 50); no entanto, em pacientes idosos, uma rigidez carotídea aumentada pode pseudonormalizar a elevação dos pulsos carotídeos. O impulso apical do VE na estenose aórtica não está desviado, mas sim alargado e propulsivo. A palpação simultânea de um *ictus* de VE propulsivo e um pulso carotídeo retardado e fraco representa uma pista persuasiva de que uma estenose aórtica grave. A B_1, na estenose aórtica, geralmente é normal. Na estenose aórtica congênita, quando a valva não está calcificada, a B_1 pode ser seguida por um click de ejeção sistólico. Na doença com calcificação, a B_2 pode ser única e suave quando o componente aórtico é perdido, pois a valva nem se abre nem se fecha bem. Em alguns casos, o esvaziamento retardado do VE secundário à disfunção pode criar um desdobramento paradoxal da B_2. Um galope de B_4 é comum. Na doença avançada, a hipertensão pulmonar e sinais de insuficiência cardíaca direita são comuns.

Devido às sérias consequências de não se estabelecer o diagnóstico de uma estenose aórtica, o médico não deve hesitar em obter um ecocardiograma sempre que não for possível excluir uma estenose aórtica pelo exame clínico, especialmente em pacientes com histórico de angina, síncope ou insuficiência cardíaca. Em pacientes assintomáticos com sopros suspeitos, o diagnóstico precoce permite que o paciente e o médico fiquem

mais vigilantes quanto aos possíveis sinais e sintomas precoces.

Diagnóstico

O eletrocardiograma (ECG) na estenose aórtica geralmente mostra sobrecarga do VE (Capítulo 54). No entanto, em alguns casos, até mesmo de estenose aórtica grave, a sobrecarga do VE está ausente no ECG, possivelmente devido à ausência de dilatação do VE. As anormalidades no átrio esquerdo são comuns, já que o ventrículo esquerdo rígido aumenta a pós-carga atrial esquerda e leva o átrio esquerdo a dilatar-se.

A radiografia de tórax na estenose aórtica geralmente não é diagnóstica. A silhueta cardíaca geralmente não está alargada, mas pode assumir uma configuração em formato de bota. Nos casos avançados, pode existir sinais de cardiomegalia e de congestão pulmonar; a calcificação da válvula aórtica pode ser observada na incidência lateral.

A ecocardiografia (Capítulo 55) é indispensável para avaliar a extensão da hipertrofia do VE, o desempenho de ejeção sistólico e a anatomia da valva aórtica (Fig. 75-1). A ecocardiografia com Doppler da valva aórtica utiliza a equação de Bernoulli modificada (gradiente = 4 × velocidade^2) para avaliar a gravidade da estenose (Capítulo 55). Conforme o sangue flui do corpo do ventrículo esquerdo através da valva estenótica, a velocidade do fluxo precisa acelerar-se para que o volume permaneça constante. A ecocardiografia com Doppler da valva pode ser realizada para detectar este aumento na velocidade e estimar o gradiente valvar. O pico da velocidade de fluxo aórtico em pacientes com uma função sistólica do VE preservada é um guia clínico útil para estimar o prognóstico. Em pacientes com uma velocidade de fluxo menor ou igual a 3,0 mL/s, os sintomas provavelmente não se desenvolverão nos próximos cinco anos; por outro lado, em pacientes com uma velocidade de fluxo igual ou maior do que 4 mL/s, os sintomas geralmente se desenvolvem em dois anos.

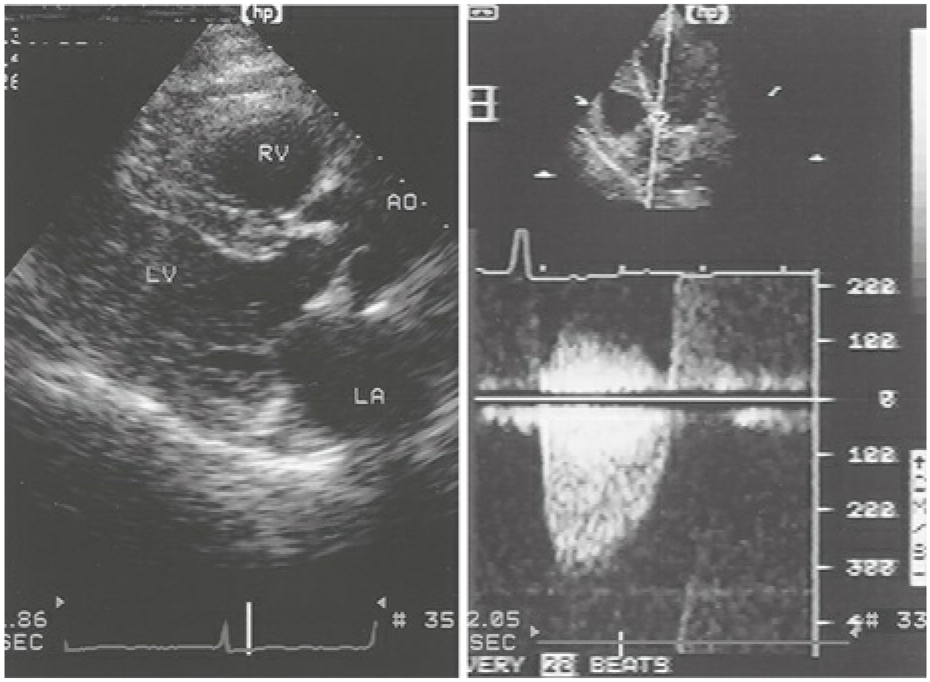

FIGURA 75-1 Ecocardiograma Doppler de um paciente com estenose aórtica. O *painel esquerdo* mostra folhetos espessados da valva aórtica que se salientam em cúpula para dentro da aorta com abertura restrita na sístole. O *painel direito* acima mostra uma vista apical de quatro câmaras miniaturizadas com um cursor Doppler através da aorta, enquanto o *painel direito abaixo* mostra um sinal Doppler espectral de onda contínua com uma velocidade máxima de 3 m/s. O gradiente máximo na valva pode ser calculado como 4×3^2, ou 36 mm Hg. AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito. (Cortesia de Dr. Anthony DeMaria.)

Apesar de o teste ergométrico ser contraindicado em pacientes sintomáticos com estenose aórtica devido ao elevado risco de complicações, um teste ergométrico cauteloso pode ser realizado nos pacientes assintomáticos. Este teste frequentemente revela sintomas latentes ou uma instabilidade hemodinâmica que não são reconhecidos durante as atividades diárias normais do paciente. A hipotensão induzida pelo exercício ou sintomas são indicações para a troca valvar aórtica em pacientes com estenose aórtica grave; em pacientes com estenose aórtica leve a moderada, outra fonte de limitação de exercício deve ser pesquisada.

Os níveis de peptídeo natriurético cerebral podem ser mais altos nos pacientes que se tornarão sintomáticos em um curto período. Níveis superiores a 550 pg/mL anunciam um mau prognóstico, mas o uso desse biomarcador para indicar a necessidade de substituição da válvula é ainda prematuro.

O cateterismo cardíaco para realização de arteriografia coronariana geralmente é efetuado antes da cirurgia porque a maioria dos pacientes com estenose aórtica está na idade em que a doença coronariana é comum. Quando a ecocardiografia evidencia uma estenose aórtica grave e o paciente apresenta um ou mais dos sintomas clássicos da doença, a documentação invasiva formal da gravidade da estenose aórtica não é necessária, e a angiografia coronariana não precisa ser realizada em adultos jovens. No entanto, quando o diagnóstico hemodinâmico não está claro, o cateterismo do coração direito e do coração esquerdo deve ser realizado para se obter o gradiente pressórico valvar transaórtico e o cálculo do débito cardíaco, que são usados para calcular a área valvar aórtica pela fórmula de Gorlin:

$$A = \frac{CO / SEP \times HR}{44.3\sqrt{h}}$$

em que o CO é o débito cardíaco (mL/min), SEP é o período de ejeção sistólica (segundos), HR é a frequência cardíaca, e *h* é o gradiente médio.

Tratamento

Terapia Clínica

Em pacientes assintomáticos, o tratamento não é indicado, nem é conhecido por ser benéfico. Mesmo as estatinas não são úteis, apesar da patobiologia semelhante entre a estenose aórtica e doença coronária.

Também não existe tratamento medicamentoso eficaz reconhecido para a estenose aórtica sintomática. Em pacientes com insuficiência cardíaca que aguardam a cirurgia, os diuréticos podem ser usados com cautela para tratar a congestão pulmonar. Os nitratos também podem ser usados cautelosamente para o tratamento de angina *pectoris*. Apesar de os vasodilatadores, especialmente os inibidores da ECA, terem se tornado uma pedra angular da terapia para insuficiência cardíaca, não são recomendados na estenose aórtica. Com a obstrução valvar fixa ao efluxo, a vasodilatação reduz a pressão distal à obstrução sem aumentar o débito cardíaco e pode causar síncope. Estatinas não retardam a progressão da estenose aórtica calcificada. Quando a cirurgia e a valvoplastia não são bem-sucedidas ou são impossíveis, digitálicos e diuréticos podem ser usados para melhorar os sintomas, sem, no entanto, melhorar a expectativa de vida.

Terapia Invasiva

Cirurgia para Troca Valvar

A única terapia eficaz para a estenose aórtica consiste na troca valvar aórtica. Mesmo os octogenários beneficiam-se da troca valvar, a menos que outras comorbidades impeçam a cirurgia; assim, a substituição da valva aórtica não deve ser simplesmente rejeitada com base na idade. Não se deve negar, também, a troca valvar devido a uma redução na fração de ejeção: o excesso de pós-carga imposto pela valva estenótica é aliviado com a troca valvar e o desempenho da fração de ejeção geralmente melhora bastante após a cirurgia. A exceção a esta regra é uma fração de ejeção muito reduzida, com apenas um pequeno gradiente da valva aórtica, na qual a gravidade da estenose aórtica pode ser superestimada devido a uma falência do ventrículo esquerdo, quando há dificuldade em se abrir uma valva estenótica de grau leve a moderado. Nestes casos, a disfunção do músculo do VE ou tem outra causa ou frequentemente é tão grave que não se recupera após a cirurgia. No entanto, há evidências de que até mesmo alguns pacientes bem selecionados nesta categoria, como aqueles que demonstram aumento do débito cardíaco durante a infusão de dobutamina, podem se beneficiar da troca

valvar aórtica.

Substituição Percutânea da Válvula Aórtica

O implante percutâneo da válvula aórtica reduz em um ano a taxa de mortalidade em 45% (de 51% a 31%) em pacientes com estenose aórtica grave e que estão debilitados demais para a cirurgia.[1] Também não é inferior à substituição cirúrgica da válvula em adultos de alto risco.[2] Neste procedimento, a valva nativa é dilatada, e, em seguida, uma valva com *stent* é inserida sobre um balão no anel aórtico (Fig. 75-2). O balão é expandido para fixar a valva e seu suporte com o objetivo de prevenir a reestenose. Duas dessas valvas já foram aprovadas na Europa, onde milhares de pacientes já receberam implantes com sucesso.

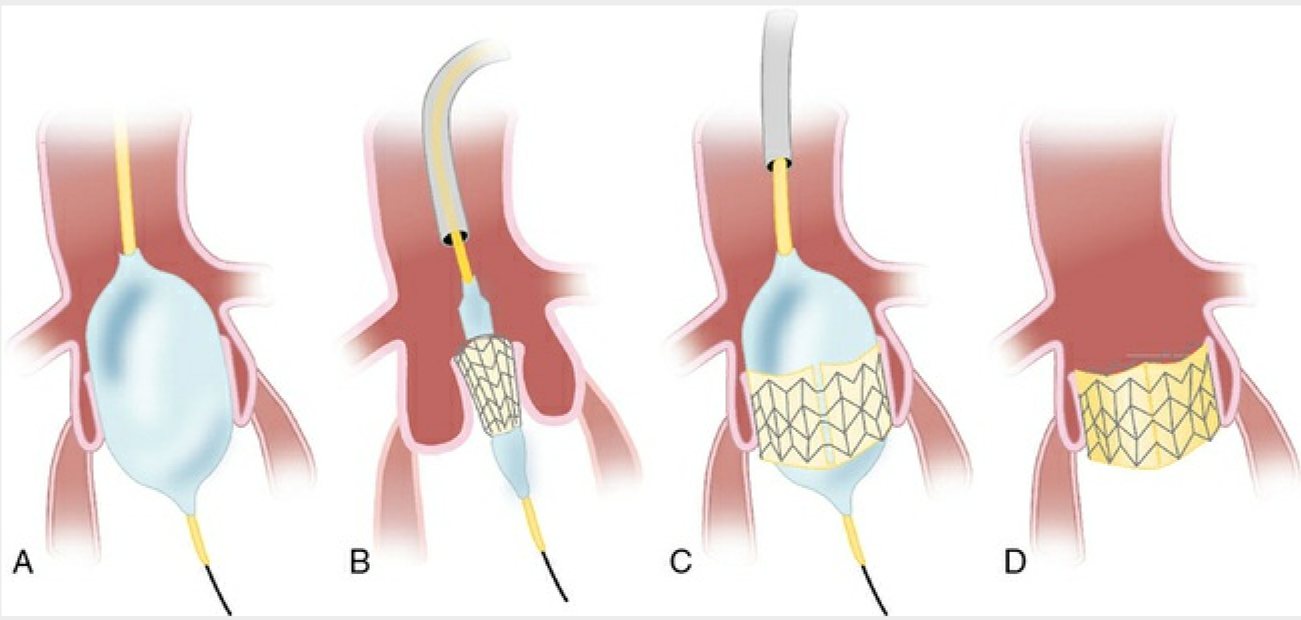

FIGURA 75-2 Passos para a valvotomia percutânea por balão.
A, Dilatação da valva estenótica nativa. **B**, Uma valva com *stent* foi inserida por meio de um fio guia para o anel aórtico. **C**, A insuflação do balão implanta a valva. **D**, O balão é desinsuflado e retirado com a troca valvar efetuada. (Modificado de http://my.clevelandclinic.org/heart/percutaneous/percutaneousValve.aspx.)

Valvotomia Aórtica por Balão

Na estenose aórtica calcificada adquirida, a restrição dos folhetos resulta da deposição intensa do cálcio nos próprios folhetos e não a uma fusão comissural. A valvotomia aórtica por balão é relativamente ineficiente na melhora da estenose aórtica, geralmente resultando em um gradiente residual de 30 a 50 mm Hg e uma área valvar de 1,0 cm^2. A mortalidade após este procedimento é similar à dos pacientes não tratados. A única indicação ocasional para a valvotomia aórtica por balão é paliativa em casos onde não é possível a troca valvar aórtica devido a comorbidades ou quando há necessidade de um alívio temporário imediato devido às demandas de outras condições não cardíacas.

Prognóstico

Em pacientes assintomáticos com valva aórtica bicúspide funcionando normalmente ou com disfunção mínima, a sobrevida é similar aos controles pareados por idade, e a morte súbita é rara, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes assintomáticos. No entanto, 27% dos pacientes necessitam de cirurgia por volta de 20 anos após o diagnóstico. Em adultos com estenose aórtica assintomática, mas hemodinamicamente significativa, os sintomas geralmente se desenvolvem dentro de cinco anos. O maior pico de velocidade do jato aórtico e altos níveis de peptídeo natriurético do tipo β preveem um prognóstico ruim.

A progressão da estenose aórtica leve à moderada para doença grave é a chave para a história natural da doença e é bastante variável. A estenose aórtica pode permanecer leve por uma década ou mais em alguns pacientes, enquanto em outros pode evoluir a para doença grave em até cinco anos.

Quando os sintomas se desenvolvem, a sobrevida declina subitamente. Aproximadamente 35% dos pacientes com estenose aórtica são inicialmente investigados por angina. Destes, 50% estarão mortos em cinco anos, a menos que seja realizada uma troca valvar aórtica. Aproximadamente 15% apresentam-se com síncope; destes, 50% estarão mortos em apenas três anos a menos que a valva aórtica seja substituída. Dos 50% que se apresentam com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, 50% morrem nos dois anos seguintes sem a troca valvar aórtica. Do total, apenas 25% dos pacientes com estenose aórtica sintomática sobrevivem três anos na ausência de troca valvar, e o risco anual de morte súbita varia de 10% em pacientes com angina, para 15% em pacientes com síncope, para 25% naqueles com insuficiência cardíaca. Após a cirurgia de troca valvar, o prognóstico se aproxima do normal, especialmente para pacientes com mais de 65 anos no momento do implante da válvula, provavelmente porque os pacientes mais velhos têm menos anos sob risco de complicações relacionadas com a doença valvar.

Estenose mitral

Epidemiologia

Em quase todos os casos de estenose mitral adquirida, a causa reside na doença cardíaca reumática. Ocasionalmente, a calcificação intensa do anel mitral pode levar à estenose mitral na ausência de envolvimento reumático. A estenose mitral é três vezes mais comum em mulheres e geralmente desenvolve-se por volta dos 40 aos 50 anos. Embora a doença tenha se tornado rara em países desenvolvidos devido à redução da incidência da febre reumática, a estenose mitral ainda é prevalente nas nações em desenvolvimento, onde a febre reumática é comum.

Fisiopatologia

No começo da diástole, um gradiente transitório entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo normalmente inicia o enchimento do VE. Após o enchimento precoce, as pressões do átrio esquerdo e do VE se equilibram. Na estenose mitral, a obstrução ao enchimento do VE aumenta a pressão atrial esquerda e produz um gradiente persistente entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo (Fig. 57-2 no Capítulo 57). A combinação

da pressão atrial esquerda elevada (e a pressão venosa pulmonar) e a restrição de influxo para dentro do ventrículo esquerdo limitam o débito cardíaco. Apesar de o envolvimento miocárdico proveniente do processo reumático ocasionalmente afetar a função muscular do VE, o músculo em si é normal na maioria dos pacientes com estenose mitral. No entanto, em aproximadamente um terço dos pacientes com estenose mitral, o desempenho da ejeção do VE é reduzido mesmo com a função muscular normal, devido a uma pré-carga reduzida (obstrução ao influxo) e pós-carga aumentada como resultado de uma vasoconstrição reflexa causada pelo débito cardíaco reduzido.

Considerando que o ventrículo direito gera a maior parte da força que impulsiona o sangue através da valva mitral, o ventrículo direito ressente-se da sobrecarga pressórica do gradiente transmitral. Além disso, desenvolve-se uma vasoconstrição pulmonar secundária, mas reversível, que aumenta ainda mais a pressão arterial pulmonar e a sobrecarga do ventrículo direito. Conforme o agravamento da estenose mitral desenvolve-se a falência ventricular direita (VD).

Manifestações clínicas

Os pacientes com estenose mitral geralmente permanecem assintomáticos até a área valvar reduzir-se a aproximadamente um terço de seu tamanho normal de 4 a 5 cm^2. Então, manifestam-se os sintomas típicos de falência cardíaca esquerda – dispneia aos esforços, ortopneia e dispneia paroxística noturna. Conforme a doença progride e ocorre a insuficiência do VD, são comuns a ascite e o edema. A hemoptise, comum na estenose mitral, mas incomum em outras causas de hipertensão atrial esquerda, desenvolve-se quando a elevada pressão atrial esquerda rompe anastomoses das pequenas veias brônquicas. Em alguns casos, um átrio esquerdo grande pode pressionar o nervo laríngeo recorrente, causando rouquidão (síndrome de Ortner), ou pode pressionar o esôfago, causando disfagia.

Exame Físico

Apesar de a estenose mitral produzir achados típicos e diagnósticos ao exame físico, o diagnóstico frequentemente deixa de ser estabelecido, pois os achados auscultatórios podem ser sutis. A palpação do precórdio constata um impulso apical discreto. Se hipertensão pulmonar e hipertrofia do VD se desenvolveram, o examinador observa um levantamento paraesternal. A B_1 tipicamente é hiperfonética e pode ser o achado mais proeminente no exame físico desta doença. Uma B_1 hiperfonética está presente porque o gradiente transmitral mantém a valva aberta durante toda a diástole até que a sístole ventricular feche a valva que se encontra completamente aberta, produzindo um intenso som de fechamento. No entanto, na doença bem avançada, a valva mitral pode estar tão danificada que nem se abre nem se fecha bem, de modo que a B_1 torna-se suave. A B_2 apresenta um desdobramento normal; o componente pulmonar aumenta em intensidade se a hipertensão pulmonar está presente. Os ritmos de galopes à esquerda com B_3 e B_4 que representam os componentes ventricular e atrial do enchimento rápido do VE, são excessivamente raros na estenose mitral, pois a obstrução na valva mitral impede o

enchimento rápido. A B_2 geralmente é seguida por um estalido de abertura. A distância entre a B_2 e o estalido de abertura fornece uma estimativa razoável da pressão atrial esquerda e da gravidade da estenose mitral. Quanto maior a pressão atrial, mais rapidamente a pressão atrial esquerda e a pressão em declínio do VE (relaxamento ventricular rápido) entram em equilíbrio. Neste ponto, a valva mitral abre-se e dá-se o estalido de abertura. Quando a pressão atrial esquerda é alta, o estalido de abertura segue-se muito de perto (0,06 segundo) à B_2. Reciprocamente, quando a pressão atrial esquerda é relativamente normal, o estalo ocorre mais tardiamente (0,12 segundo) e pode simular a cadência de um ritmo de galope de B_3. O estalido de abertura é seguido pelo clássico rufar protodiastólico de timbre baixo da estenose mitral, que aumenta em duração conforme a estenose mitral se agrava. Este sopro pode ser inaudível se o paciente tem um débito cardíaco em repouso relativamente baixo. Um esforço modesto como um "aperto forte de mão" isométrico, pode acentuar a intensidade do sopro. Se o paciente está em ritmo sinusal, a sístole atrial pode produzir um reforço pré-sistólico do sopro. Caso tenha se desenvolvido uma hipertensão pulmonar, o componente pulmonar de B_2 aumenta em intensidade para tornar-se tão alto ou mais alto do que o componente aórtico. Com a hipertensão pulmonar, um sopro diastólico suave de insuficiência pulmonar (sopro de Graham Steell) frequentemente é audível, apesar de que, em muitos casos, um sopro coexistente de insuficiência aórtica leve pode ser confundido. A saliência das veias do pescoço, a ascite e o edema estão presentes quando há insuficiência do VD.

Diagnóstico

Se o paciente está em ritmo sinusal, geralmente detecta-se uma anormalidade atrial esquerda no ECG. No entanto, a fibrilação atrial é comum. Se presente uma hipertensão pulmonar, frequentemente existem evidências de hipertrofia do VD.

Na radiografia de tórax, o aumento do átrio esquerdo produz uma retificação da borda cardíaca esquerda e uma dupla densidade na borda cardíaca direita devido à combinação das silhuetas do átrio direito e do átrio esquerdo. A hipertensão venosa pulmonar produz um aumento na vascularidade. As linhas B de Kerley, que representam um espessamento nos septos pulmonares devido ao engurgitamento venoso crônico, também podem ser observadas.

A ecocardiografia produz excelentes imagens da valva mitral, sendo o instrumento mais importante para confirmar o diagnóstico (Fig. 75-3). A ecocardiografia transtorácica ou, se necessário, a transesofágica, estabelece o diagnóstico em quase 100% dos casos e avalia com precisão a gravidade da estenose. A estenose mitral, de forma similar à estenose aórtica, pode ser quantificada pela avaliação do gradiente transvalvar pelo princípio de Bernoulli modificado. A estenose é considerada leve quando a área valvar calculada ou planimetrada é maior do que 1,75 cm^2, moderada com 1,25 a 1,75 cm^2, moderadamente grave com 1,0 a 1,25 cm^2 e grave com menos de 1,0 cm^2.

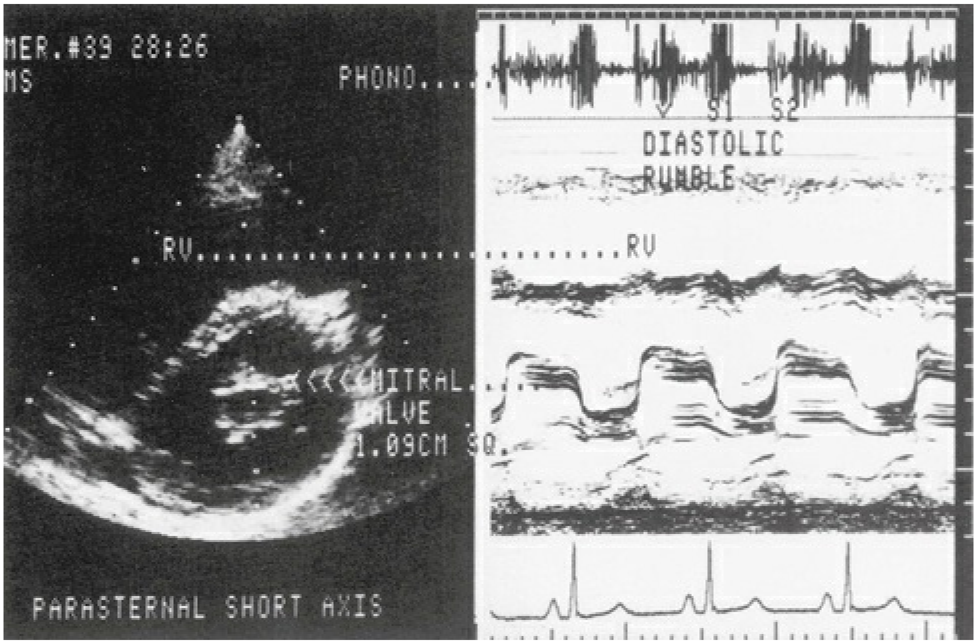

FIGURA 75-3 Estenose mitral.
Valva mitral estenótica na vista de eixo curto do ventrículo esquerdo é mostrada à *esquerda*. A planimetria do orifício da valva mitral forneceu uma área de 1,09 cm^2. 2. O ecocardiograma no modo M à *direita* foi alinhado com as estruturas apropriadas na *esquerda*. Ele mostra a abertura restrita da valva mitral na diástole associada ao clássico sopro em ruflar diastólico. VD = ventrículo direito. (De Assey ME, Usher BW, Carabello BA. The patient with valvular heart disease. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, eds. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998:709.)

Durante a ecocardiografia, a adequação da valva para uma valvotomia por balão também pode ser avaliada (ver adiante). Se até mesmo uma discreta insuficiência tricúspide estiver presente, o gradiente sistólico através da valva tricúspide pode ser usado para avaliar a pressão da artéria pulmonar, que representa um fator prognóstico importante na estenose mitral, pois o prognóstico torna-se mais sombrio conforme a pressão pulmonar se eleva.

Avaliação Invasiva

Cateterismo Cardíaco

O cateterismo cardíaco geralmente é desnecessário para avaliar a gravidade da estenose mitral. Pelo fato de muitos pacientes com estenose mitral encontrarem-se em idade comum à presença de doença coronariana, geralmente realiza-se uma arteriografia coronariana no caso de programação de cirurgia cardíaca ou se o paciente tiver angina coexistente. Nestes casos, comumente realiza-se cateterismo do coração esquerdo e do coração direito para confirmação do gradiente transmitral e para o cálculo da área valvar pela fórmula de Gorlin (ver anteriormente).

Tratamento, prevenção e prognóstico

Estenose mitral pode ser evitada pelo tratamento antibiótico apropriado das infecções por estreptococos β-hemolíticos (Capítulo 298).

Terapia Clínica

Pacientes assintomáticos com estenose mitral e ritmo sinusal não precisam de nenhum tipo de terapia. Sintomas como dispneia leve e ortopneia podem ser tratados apenas com diuréticos. Quando os sintomas agravam-se ou desenvolve-se hipertensão pulmonar, é preferível a correção mecânica da estenose à terapia clínica para melhorar a longevidade nos pacientes gravemente sintomáticos.

Pacientes com estenose mitral que desenvolvem fibrilação atrial geralmente descompensam, pois a frequência cardíaca rápida reduz o tempo de enchimento diastólico e aumenta a pressão atrial esquerda e diminui o débito cardíaco. A frequência cardíaca precisa ser controlada imediatamente, com preferência pela infusão de diltiazem ou esmolol para fibrilação atrial aguda, ou com digoxina oral, β-bloqueador ou bloqueador do canal de cálcio para fibrilação atrial crônica (Capítulo 64).

Conversão ao ritmo sinusal é recomendada rotineiramente, farmacologicamente ou por meio de cardioversão elétrica (Capítulo 64) depois que a anticoagulação estiver em nível terapêutico. Deve-se assinalar que os pacientes com fibrilação atrial reumática foram excluídos dos estudos de cardioversão guiada pelo ecocardiograma sem anticoagulação e estudos de controle da frequência *versus* controle do ritmo para o tratamento crônico da fibrilação atrial. Se o ritmo sinusal não puder ser mantido, a terapia mecânica para estenose mitral é geralmente recomendada, na esperança de que ritmo sinusal possa ser restaurado depois que a obstrução à ejeção atrial for corrigida. Entretanto, a causa da fibrilação atrial nos pacientes com estenose mitral provavelmente inclui inflamação reumática atrial, de modo que a restauração de ritmo sinusal é imprevisível mesmo depois da intervenção mecânica.

Como os pacientes com estenose mitral e fibrilação atrial concomitante têm um risco extraordinariamente alto de embolização sistêmica, eles devem ser anticoagulados cronicamente com varfarina, com o objetivo de atingir a meta da relação normatizada internacional (RNI) de 2,5 a 3,5. Justifica-se a anticoagulação em todos os pacientes, a menos que haja uma séria contraindicação para seu uso.

Terapia Mecânica

Quando os sintomas já progrediram, além da classe II da classificação da New York Heart Association, isto é, sintomas com atividades maiores do que o habitual ou tenha-se desenvolvido hipertensão pulmonar, o prognóstico é ruim, a menos que se corrija a estenose mitral. Na maioria das circunstâncias, pode ser obtido um excelente resultado com a valvotomia percutânea por balão. Em contraste com a estenose aórtica, há fusão dos folhetos valvares nas comissuras na estenose mitral. A dilatação com um balão produz uma comissurotomia e um aumento substancial na área valvar que parece persistir por pelo menos uma década e fornece uma melhora comparável à da comissurotomia fechada ou aberta em pacientes adequados. A elegibilidade para uma valvotomia por balão é parcialmente determinada durante a ecocardiografia. Pacientes com valvas flexíveis, pouca calcificação valvar, pouco envolvimento do aparato subvalvar e insuficiência mitral menos do que moderada constituem os candidatos ideais. Mesmo quando a anatomia valvar não é a ideal, no entanto, pode-se tentar a

valvotomia em casos de idade avançada ou em situações nas quais as comorbidades aumentam o risco cirúrgico. Por outro lado, para pacientes saudáveis com anatomia valvar desfavorável, a cirurgia para a realização de uma comissurotomia aberta ou troca valvar é indicada.

Insuficiência mitral

Epidemiologia

A valva mitral é composta do anel mitral, dos folhetos, das cordoalhas tendíneas e dos músculos papilares. Anormalidades em qualquer uma destas estruturas podem levar à insuficiência mitral. A causa mais comum de insuficiência mitral nos Estados Unidos é o prolapso da valva mitral, responsável por aproximadamente dois terços de todos os casos e compreende muitas doenças, incluindo a degeneração mixomatosa da valva. A isquemia miocárdica, que leva à disfunção ou ao infarto do músculo papilar, representa a segunda causa mais comum, sendo responsável por aproximadamente um quarto de todos os casos. A calcificação anular, a endocardite, as doenças vasculares do colágeno e a doença cardíaca reumática são causas menos comuns. O uso dos agentes anorexígenos dexfenfluramina e fenfluramina tem sido implicado como causa de danos valvares em poucos pacientes que receberam esta droga.

A insuficiência mitral pode ser subdividida com base em sua cronicidade. As causas comuns de insuficiência mitral aguda grave incluem ruptura das cordoalhas tendíneas, a disfunção ou ruptura do músculo papilar isquêmico e endocardite infecciosa. A insuficiência mitral crônica grave mais comumente resulta de uma degeneração mixomatosa da valva, doença cardíaca reumática ou calcificação anular.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da insuficiência mitral pode ser dividida em três fases (Fig. 75-4). Na insuficiência mitral aguda de qualquer causa, a súbita opção pela ejeção para dentro do átrio esquerdo “desperdiça” uma parte do volume de ejeção do VE como fluxo retrógrado em vez de anterógrado. Os fluxos regurgitantes e anterógrados combinados causam sobrecarga do ventrículo esquerdo, que estira os sarcômeros existentes na direção de seu comprimento máximo. O uso do mecanismo de Frank-Starling é maximizado, e o volume diastólico final aumenta concomitantemente. A via regurgitante descarrega o ventrículo durante a sístole, pois ela permite a ejeção para dentro do átrio esquerdo que tem uma impedância relativamente baixa, reduzindo o volume sistólico final. Embora o volume diastólico final aumentado e o volume sistólico final diminuído atuem em conjunto para aumentar o volume de ejeção total, o volume de ejeção anterógrado é subnormal, à medida que uma grande parte do volume de ejeção total é regurgitado para dentro do átrio esquerdo. Este volume regurgitante aumenta a pressão atrial esquerda, de modo que o paciente apresenta insuficiência cardíaca com baixo débito cardíaco e congestão pulmonar mesmo com uma função contrátil do VE normal.

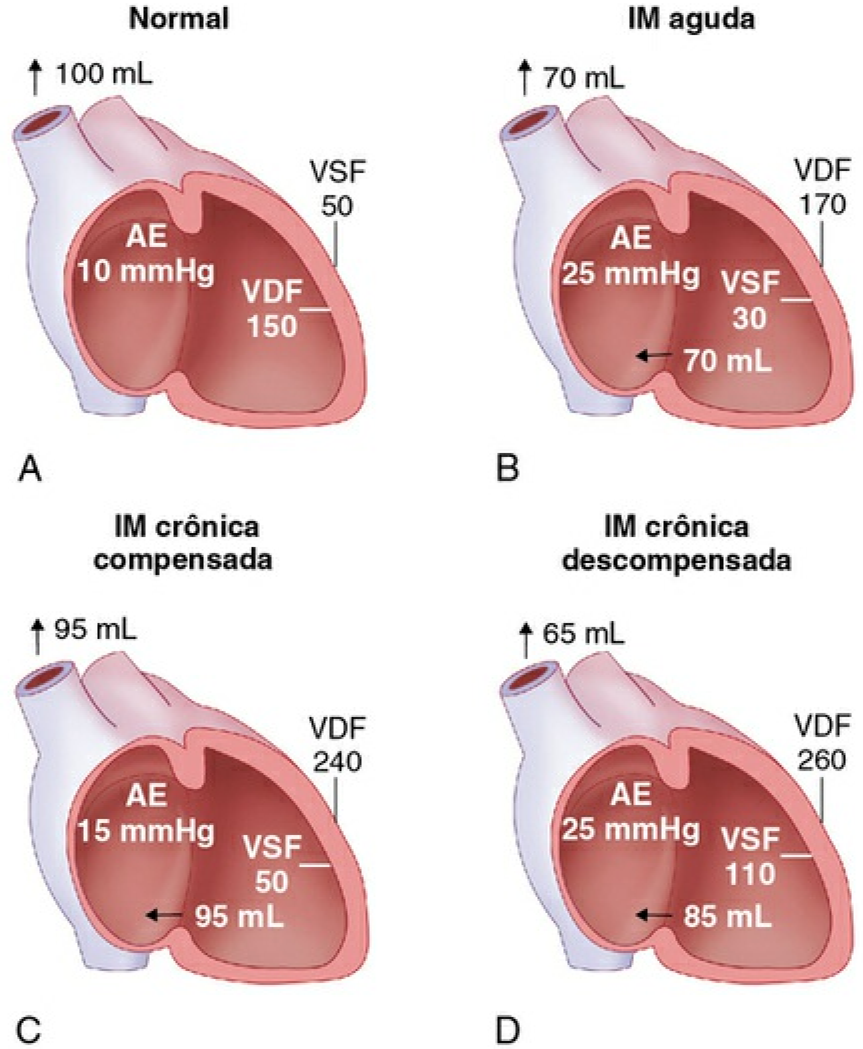

	Pré-carga CS (μ)	Pós-carga ESF (kdyne/cm²)	FC	FE	FR	VSA (mL)
N	2,07	90	N	,67	,0	100
IMA	2,25	60	N	,82	,50	70
IMCC	2,19	90	N	,79	,5	95
IMCD	2,19	120	↓	,58	,57	65

FIGURA 75-4 Insuficiência mitral.

A e **B**, A fisiologia normal (N) **(A)** é comparada com a fisiologia da insuficiência mitral aguda (IMA) **(B)**. Agudamente, a sobrecarga de volume aumenta a pré-carga (comprimento do sarcômero [CS]), e o volume diastólico final (VDF) aumenta de 150 para 170 mL. Descarregar o ventrículo esquerdo pela presença do caminho regurgitante diminui a pós-carga (esforço sistólico final [ESF]), e o volume sistólico final (VSF) cai de 50 para 30 mL. Estas alterações resultam em aumento na fração de ejeção (FE). Uma vez que 50% do volume sistólico ventricular esquerdo (VE) total (fração regurgitante [FR]) são ejetados para dentro do átrio esquerdo (AE), o volume sistólico anterógrado (VSA), no entanto, cai de 100 para 70 mL. Neste estágio, a função contrátil (FC) é normal. **C**, Insuficiência mitral crônica compensada (IMCC). Na IMCC, desenvolveu-se hipertrofia cardíaca excêntrica, e o VDF aumentou substancialmente. VDF aumentado, combinado com função contrátil normal, permite a ejeção de maior volume sistólico total e maior volume sistólico anterógrado do que na fase aguda. O aumento atrial esquerdo permite pressão atrial esquerda mais baixa. Uma vez que o termo do raio na equação de Laplace elevou-se com o aumento do volume do VE, a pós-carga e o VSF retornam ao normal. **D**, Insuficiência mitral crônica descompensada (IMCD). Neste estágio, a disfunção contrátil causa um grande aumento no VSF com uma queda no volume sistólico total e

anterógrado. O aumento adicional do VE leva à piora da insuficiência mitral. As condições de enchimento relativamente favoráveis nesta fase ainda permitem uma FE normal, apesar da disfunção contrátil. (De Carabello BA. Mitral regurgitation: basic pathophysiologic principles. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1988;57:53-57.)

Em muitos casos, a insuficiência mitral aguda grave demanda uma correção cirúrgica de emergência. Os pacientes que podem ser tratados durante a fase aguda, frequentemente entram na fase de compensação. Nesta fase, a hipertrofia excêntrica do VE e o volume diastólico final aumentado, combinados com uma função contrátil normal, permitem a ejeção de um volume total suficientemente grande para permitir que o volume de ejeção anterógrado volte ao normal. O aumento do átrio esquerdo permite a acomodação do volume regurgitante a uma pressão de enchimento menor. Nesta fase, o paciente pode ser relativamente assintomático, mesmo durante o exercício vigoroso.

Ainda que a insuficiência mitral grave possa ser tolerada por muitos anos, a lesão frequentemente causa disfunção do VE, fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca dentro de cinco anos da detecção da insuficiência mitral grave. O ventrículo agora lesado apresenta um desempenho prejudicado na ejeção e o volume sistólico final aumenta. Maior volume residual do VE no final da sístole aumenta o volume diastólico final e a pressão diastólica final, e os sintomas de congestão pulmonar podem reaparecer. Uma dilatação adicional do VE pode agravar o grau de insuficiência, causando alargamento adicional do anel mitral e desalinhamento dos músculos papilares. Apesar de existir uma disfunção contrátil substancial, a pré-carga aumentada e a presença de uma via regurgitante, que tende a normalizar a pós-carga mesmo com aumento ventricular, elevam a fração de ejeção e podem mantê-la dentro de uma variação relativamente normal.

As causas de disfunção contrátil do VE na insuficiência mitral podem estar relacionadas com perda das proteínas contráteis e a anormalidades no manuseio do cálcio. Em pelo menos alguns casos, a disfunção contrátil é reversível pela substituição da valva mitral no momento correto.

Manifestações clínicas

Na história clínica, os sintomas da insuficiência cardíaca esquerda devem ser pesquisados (Capítulo 58). Para identificar as causas em potencial, deve-se questionar a história prévia de sopro cardíaco ou de exame cardíaco anormal (Capítulo 50), doença cardíaca reumática, endocardite (Capítulo 76), infarto do miocárdio (Capítulo 73) ou uso de drogas anorexígenas.

A sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo desloca o impulso apical (*ictus*) para baixo e para a esquerda. A B_1 pode ser hipofonética, enquanto a B_2 geralmente apresenta um desdobramento fisiológico. Na insuficiência mitral grave, a B_2 é seguida pela B_3, que não indica insuficiência cardíaca, mas reflete o enchimento rápido do ventrículo esquerdo pelo grande volume de sangue armazenado no átrio esquerdo durante a sístole. O sopro típico da insuficiência mitral é um sopro apical holossistólico que frequentemente se irradia na direção da axila (Capítulo 50). Há uma correlação grosseira entre a intensidade do sopro e a gravidade da doença, mas esta correlação é muito fraca

para ser usada na tomada de decisão clínica, considerando-se que o sopro pode ser suave quando o débito cardíaco é baixo. Em contraste com a estenose aórtica, a intensidade do sopro não varia com o intervalo RR. Na insuficiência mitral aguda, a presença de uma grande onda v pode produzir um equilíbrio rápido das pressões atriais esquerdas e do VE, reduzindo o gradiente e encurtando o sopro. Pode-se desenvolver hipertensão pulmonar e produzir sinais de insuficiência cardíaca do lado direito, incluindo levantamento paraesternal do VD, hiperfonese de P_2 e, se presente, disfunção do VD, sinais de falência cardíaca direita.

Diagnóstico

O ECG geralmente mostra uma sobrecarga do VE e anormalidades atriais esquerdas. A radiografia de tórax habitualmente evidencia cardiomegalia; a ausência de cardiomegalia indica ou que a insuficiência mitral é leve, ou que ela não se tornou crônica o suficiente para permitir a ocorrência de uma dilatação cardíaca.

A ecocardiografia revela a extensão do aumento do átrio esquerdo e do VE (Capítulo 55). A imagem ultrassônica da valva mitral é excelente e oferece pistas para anormalidades que possam ser responsáveis pela insuficiência. Em alguns pacientes, a ecocardiografia tridimensional pode adicionar informação patoanatômica de uso potencial no auxílio à reparação cirúrgica da válvula. A ecocardigrafia com Doppler do fluxo colorido da valva (Fig. 75-5) ajuda a avaliar a gravidade da insuficiência, mas pelo fato de esta técnica realizar imagens de velocidade de fluxo em vez do fluxo real, ela está sujeita a erros de interpretação. A técnica Doppler é excelente para excluir a presença de insuficiência mitral e para distinguir entre os graus leve e grave. Embora técnicas mais novas possam quantificar a insuficiência mais precisamente, elas ainda não são de uso disseminado. O exame padrão com Doppler de fluxo colorido pode não ser o suficiente para a quantificação exata desta doença ou para determinar se a gravidade da lesão é suficiente para causar uma eventual disfunção do VE. Quando se está em dúvida quanto à gravidade da insuficiência mitral ou vislumbra-se uma cirurgia da valva mitral, o cateterismo cardíaco (Capítulo 57) constitui o procedimento mais adequado; ele deve incluir a arteriografia coronariana em pacientes com mais de 40 anos ou com sintomas sugestivos de doença coronariana (Capítulo 71).

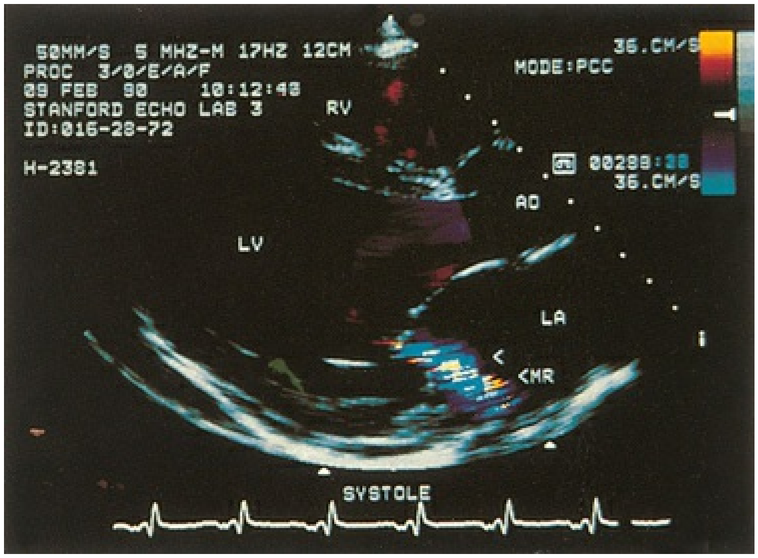

FIGURA 75-5 Ecocardiograma bidimensional de insuficiência mitral com mapeamento Doppler de fluxo superposto a uma parte da imagem.
A informação em cores é representada no setor do plano de imageamento que se estende do ápice do plano triangular até as *duas setas pequenas embaixo* do plano da imagem. A insuficiência mitral (IM) é indicada (*setas abertas*) e estende-se dos folhetos da valva mitral na direção da área posterior do átrio esquerdo (AE) durante a sístole. O mosaico de cores, representando o sinal regurgitante mitral, é típico de fluxo turbulento de alta velocidade. O sinal *castanho-alaranjado* de baixa intensidade representa fluxo dirigido para longe do transdutor na parede torácica, e os tons de *azul* representam sangue na via de saída do ventrículo esquerdo, movendo-se na direção do transdutor. AO = aorta; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito.

Tratamento e prognóstico

Terapia Clínica

Insuficiência Mitral Aguda Grave

Na insuficiência mitral aguda grave, o paciente geralmente está sintomático com insuficiência cardíaca ou até mesmo em choque. O objetivo da terapia clínica consiste em aumentar o débito cardíaco anterógrado enquanto concomitantemente reduz o volume regurgitante (Capítulo 59). Os vasodilatadores arteriais reduzem a resistência sistêmica ao fluxo e preferencialmente aumentam o efluxo aórtico ao mesmo tempo que diminuem a quantidade da regurgitação mitral e da hipertensão atrial esquerda. Se já há hipotensão, os vasodilatadores, como o nitroprussiato, reduzem ainda mais a pressão arterial e não podem ser usados. Nestes casos, o balão de contrapulsação intra-aórtica (Capítulo 107) é a opção de escolha se a valva aórtica for competente. A contrapulsação aumenta o débito cardíaco anterógrado pela redução da pós-carga ventricular, enquanto aumenta a pressão diastólica sistêmica.

Insuficiência Mitral Crônica Sintomática

Em pacientes com insuficiência mitral *sintomática*, os inibidores da ECA (como o lisinopril, 20 mg por dia) reduzem os volumes do VE e melhoram os sintomas. A cirurgia da valva mitral em detrimento da terapia clínica constitui a melhor conduta na maioria dos pacientes sintomáticos com insuficiência mitral. Quando presente a fibrilação atrial, a anticoagulação, em longo prazo, deve obter as mesmas variações de

RNI que as da estenose mitral.

Insuficiência Mitral Crônica Assintomática

Os vasodilatadores são pouco eficazes na redução do volume do VE ou no aumento da tolerância aos exercícios nos pacientes com insuficiência mitral, provavelmente porque a pós-carga geralmente não está aumentada nesses pacientes com insuficiência mitral crônica assintomática. Não há nenhuma indicação definitiva para começar a redução pós-carga antes que os sintomas apareçam, pois nenhum grande estudo randomizado foi realizado e os estudos menores geralmente não têm demonstrado benefício com estas terapias.

Terapia Cirúrgica

A fim de determinar o momento adequado para a cirurgia da valva mitral, é imprescindível avaliar os riscos da cirurgia e de uma prótese, caso seja inserida, *versus* o risco de uma disfunção irreversível do VE caso a cirurgia seja insensatamente atrasada. Para a maioria das doenças valvares, a correção cirúrgica geralmente requer a colocação de uma prótese valvar, mas, na insuficiência mitral, a valva nativa frequentemente pode ser reparada. Como a conservação da valva nativa contorna os riscos de uma prótese, a opção pelo reparo da valva mitral deve influenciar o paciente e o médico quanto à realização de uma operação mais precoce.

Tipos de Cirurgia para a Valva Mitral

Reparo da Valva Mitral

Quando exequível, o reparo da valva mitral (Fig. 75-6) é a cirurgia preferida. O reparo restabelece a competência valvar, mantém os aspectos funcionais do aparato e evita a inserção de uma prótese. O reparo é mais bem-sucedido em casos de ruptura da cordoalha posterior; o comprometimento anterior e o reumático o tornam mais difícil. Atualmente, a porcentagem de cirurgias da valva mitral que são reparações valvares varia de 0% a 95% em diferentes centros hospitalares, uma média geral de 60% nos Estados Unidos. O reparo percutâneo da valva mitral com implante de um dispositivo de grampo é menos eficaz do que o reparo da valva mitral convencional para reduzir a quantidade de regurgitação mitral, mas é mais seguro e proporciona um benefício clínico equivalente.[3] Em todos os casos, a viabilidade da reparação depende da patoanatomia que está causando a regurgitação mitral e a habilidade e experiência do cirurgião.

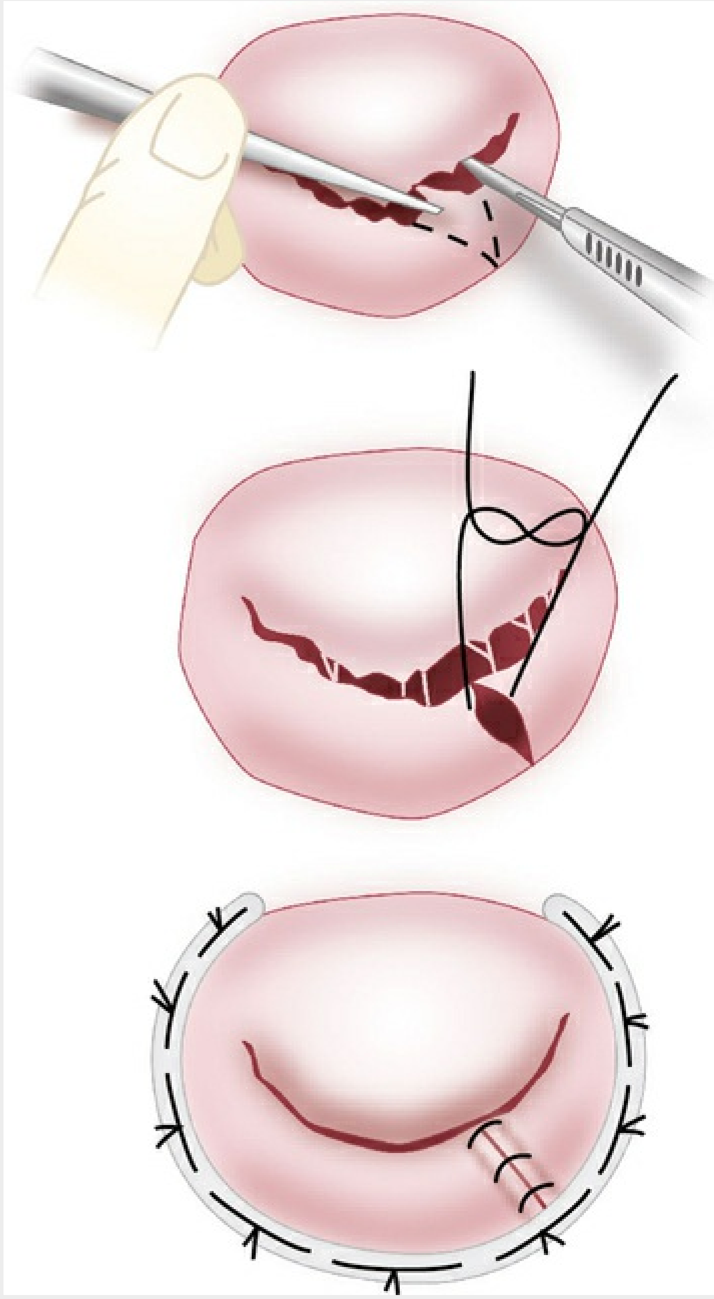

FIGURA 75-6 Estágios do reparo da válvula mitral. (Modificado de http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/valve/mvrepair.aspx.)

Troca Valvar Mitral com Preservação do Aparato

Neste procedimento, insere-se uma prótese valvar, mas mantém-se a continuidade entre os folhetos nativos e os músculos papilares. Este procedimento tem a vantagem de assegurar a competência da valva mitral enquanto preserva os aspectos funcionais do aparato mitral no VE. Mesmo se apenas o folheto e as cordoalhas posteriores forem preservados, o paciente beneficia-se de melhor função ventricular pós-operatória e de melhor sobrevida. Em muitos casos, é possível preservar os ancoramentos anterior e posterior das cordoalhas, embora a continuidade anterior possa estar associada à obstrução da via de saída do VE. A despeito de o paciente beneficiar-se do restabelecimento da competência da valva mitral e da manutenção da função do VE, a inserção de uma prótese ainda acarreta todos os riscos associados a ela.

Troca Valvar Mitral Padrão

Na troca valvar mitral padrão, os folhetos da valva mitral e de seu aparato são

removidos e uma prótese valvar é inserida. Ainda que esta operação praticamente garanta a competência da valva mitral, a destruição do aparato valvar mitral é problemático, dada a sua função fisiológica ser muito mais ampla do que simplesmente prevenir a insuficiência mitral. O aparato é responsável pela coordenação da contração do VE, além de ajudar a manter o formato elipsoide eficiente do ventrículo esquerdo. A destruição do aparato leva a uma queda súbita na função do VE e a um declínio da fração de ejeção pós-operatória que, com frequência, é permanente.

Momento Adequado para a Cirurgia

Pacientes Sintomáticos

A maioria dos pacientes com sintomas de dispneia, ortopneia ou fadiga deve submeter-se à cirurgia, independente de qual seja, visto que a doença já lhes impôs limitações a seu estilo de vida. A presença de sintomas pode agravar o prognóstico apesar de a função do VE estar relativamente bem preservada. O início dos sintomas ou seu agravamento representa uma síntese da fisiopatologia do paciente, podendo fornecer uma perspectiva mais ampla da integridade cardiovascular do que qualquer medida isolada de pressão ou de função.

Pacientes Assintomáticos com Função Ventricular Esquerda Normal

A cirurgia tem sido cada vez mais considerada em pacientes assintomáticos com função normal do VE, mas com achados ecocardiográficos que indicam a probabilidade de o *reparo* valvar ser bem-sucedido. Apesar de estes pacientes apresentarem baixo risco sem cirurgia, o risco do reparo valvar é inferior a 1%, e esta abordagem evita os riscos da *troca* valvar, que se fará necessária se a doença valvar progredir. O reparo valvar evita a necessidade de um acompanhamento prolongado, oneroso e fornece uma correção durável da lesão. Esta abordagem é sensata, no entanto, quando se tem certeza da realização do reparo valvar, pois a inserção de uma prótese acarreta riscos inaceitáveis neste grupo de baixo risco.

Pacientes Assintomáticos com Disfunção Ventricular Esquerda

O início da disfunção do VE na insuficiência mitral pode ocorrer sem a manifestação de sintomas. A cirurgia precoce é justificada para prevenir que a disfunção muscular torne-se grave ou irreversível. Tanto no reparo quanto na troca valvar, a sobrevida é prolongada para próximo ou praticamente o normal se a cirurgia for realizada antes da fração de ejeção declinar para menos de 0,60, ou antes que o ventrículo esquerdo seja incapaz de se contrair para uma dimensão sistólica final de 40 mm. Pacientes com insuficiência mitral grave devem ser monitorados anualmente com história clínica, exame físico e avaliação ecocardiográfica da função ventricular. Quando o paciente relata sintomas ou a ecocardiografia revela o início de uma disfunção do VE, a cirurgia deve ser realizada.

Pacientes Idosos Assintomáticos

Os pacientes com mais de 75 anos de idade podem apresentar resultados cirúrgicos piores do que os pacientes jovens, especialmente se a doença coronariana estiver presente ou se a troca valvar mitral, em vez de um reparo, precisar ser realizada. No

entanto, os resultados da cirurgia em pacientes idosos com insuficiência mitral melhoraram progressivamente durante a década passada e os pacientes idosos com sintomas refratários ao tratamento clínico podem se beneficiar com a cirurgia. No entanto, há pouca razão para submeter pacientes idosos *assintomáticos* à operação da valva mitral.

Prolapso da valva mitral

Definição

O prolapso da valva mitral ocorre quando ambos ou um dos folhetos da valva mitral fazem um prolapso para dentro do átrio esquerdo superiormente ao plano anular da valva mitral durante a sístole. A importância dessa condição varia de paciente para paciente. Em alguns casos, o prolapso é simplesmente uma consequência da fisiologia normal do VE, sem nenhum impacto clínico significativo, enquanto que, em outros casos, há uma intensa deformidade valvar associada a risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC), arritmias, endocardite e evolução para uma insuficiência mitral grave. Exemplos da primeira situação são aqueles que produzem um ventrículo esquerdo pequeno (p. ex., a manobra de Valsalva ou comunicação interatrial), nos quais a redução no volume ventricular causa um alongamento relativo nas cordoalhas tendíneas e subsequente prolapso da valva mitral. Na outra extremidade do espectro, a redundância grave e a deformidade da valva, que ocorrem na degeneração valvar mixomatosa, aumentam o risco das complicações mencionadas anteriormente.

Diagnóstico

História

A maioria dos pacientes com prolapso da valva mitral é assintomática. Em alguns casos, o prolapso da valva mitral está associado a um complexo sintomático, incluindo palpitações, síncope e dor torácica. Às vezes, a dor torácica está associada a uma cintilografia com tálio positiva, que indica a presença de isquemia verdadeira, apesar das artérias coronarianas epicárdicas normais, talvez porque a tensão excessiva sobre os músculos papilares aumenta o consumo de oxigênio e causa isquemia. A palpitação, síncope franca e a pré-síncope, quando presentes, estão ligadas a uma disfunção autonômica (Caps. 50, 62 e 427), que parece ser mais prevalente no prolapso da valva mitral.

Exame Físico

No exame clínico, a síndrome do prolapso da valva mitral produz achados característicos de um click mesossistólico e um sopro telessistólico. O clique ocorre quando as cordoalhas tendíneas estão estiradas ao máximo pela valva mitral prolapsante durante a

mesossístole. Conforme isto ocorre, os folhetos mitrais movimentam-se além de seu ponto de coaptação, permitem a insuficiência mitral e causam o sopro telessistólico (Tabela 50-7 no Capítulo 50). As manobras que tornam o ventrículo esquerdo menor, como a manobra de Valsalva, levam o clique a se tornar mais precoce e o sopro a ser mais holossistólico e frequentemente mais audível (Tabela 50-8 no Capítulo 50). Em alguns casos de prolapso da valva mitral comprovado ecocardiograficamente, nem o clique nem o sopro estão presentes; em outros casos, encontra-se apenas um destes achados.

Avaliação não Invasiva

A ecocardiografia é útil para comprovar a presença do prolapso, para realizar as imagens do grau de insuficiência e de seus efeitos fisiológicos e para discernir a anatomia patológica da valva mitral. Apesar de ser desnecessário um ecocardiograma para diagnosticar esta condição em pacientes com os achados clássicos, o ecocardiograma acrescenta informações prognósticas importantes, pois pode identificar pacientes que têm uma morfologia valvar especificamente anormal nos quais a maior parte das complicações da doença acontece.

Na década de 1990, ficou esclarecido que o anel mitral não existia em um único plano, mas tinha o formato de uma sela de cavalo. O prolapso, mostrado na projeção das quatro câmaras do ecocardiograma, deve ser confirmado na projeção paraesternal no eixo longo. Os diagnósticos ecocardiográficos realizados antes do conhecimento sobre o plano multidimensional da valva mitral (por volta de 1987) podem ter sido equivocados.

Tratamento Rx

Pelo fato de a maioria dos casos de prolapso da valva mitral ser assintomática, a terapia é desnecessária. Embora a profilaxia contra endocardite infecciosa fosse anteriormente recomendada nestes doentes, as diretrizes não recomendam profilaxia antibiótica com base nos dados disponíveis (Capítulo 76). Em pacientes com palpitações e disfunção autonômica, os β-bloqueadores são frequentemente eficazes no alívio dos sintomas. A terapia com aspirina em baixas doses é recomendada para pacientes com folhetos redundantes, pois estes apresentam um risco levemente aumentado de AVC. No entanto, não existem dados provenientes de grandes estudos para corroborar esta discussão. Em pacientes que desenvolvem uma insuficiência mitral grave, a terapia é a mesma adotada para outras causas de insuficiência mitral.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com prolapso da valva mitral tem um curso clínico benigno; mesmo aqueles com tendência a complicações com folhetos mitrais redundantes e malformados, as complicações são relativamente raras. Aproximadamente 10% dos pacientes com folhetos espessados experimentam endocardite infecciosa, AVC, progressão para uma insuficiência mitral grave ou morte súbita. A evolução para uma insuficiência mitral grave varia com o sexo e a idade, e os homens apresentam

aproximadamente duas vezes a possibilidade de progressão em relação às mulheres. Por volta dos 50 anos, apenas cerca de 1 em cada 200 homens precisa de cirurgia para corrigir a insuficiência mitral. Em torno dos 70 anos de idade, o risco aumenta para aproximadamente 3%.

Insuficiência aórtica

Definição

A insuficiência aórtica é causada ou por anormalidades nos folhetos aórticos, ou por anormalidades na parte proximal da raiz da aorta. As anormalidades dos folhetos que causam insuficiência aórtica incluem valva aórtica bicúspide, endocardite infecciosa e doença cardíaca reumática; as drogas anorexígenas também têm sido implicadas. Anormalidades comuns na raiz da aorta, que causam esta doença, incluem a síndrome de Marfan (Capítulo 268), ectasia anuloaórtica induzida pela hipertensão, dissecção aórtica (Capítulo 78), sífilis (Capítulo 327), espondilite anquilosante (Capítulo 273) e artrite psoriática (Capítulo 273). A insuficiência aórtica aguda é geralmente causada por endocardite infecciosa (Capítulo 76) ou dissecção aórtica.

Fisiopatologia

Conforme ocorre na insuficiência mitral, a insuficiência aórtica impõe ao ventrículo esquerdo uma sobrecarga de volume, já que este precisa bombear o fluxo anterógrado que entra pelo átrio esquerdo e o volume regurgitante que retorna através da valva aórtica incompetente. Assim como ocorre na insuficiência mitral, a compensação para a sobrecarga de volume ocorre pelo desenvolvimento da hipertrofia cardíaca excêntrica, que aumenta o tamanho da câmara e permite ao ventrículo bombear um volume de ejeção total maior e um maior volume de ejeção anterógrado. O aumento ventricular também possibilita que o ventrículo acomode a sobrecarga de volume a uma menor pressão de enchimento. Em contraste com a insuficiência mitral, na insuficiência aórtica, a totalidade do volume é ejetado dentro da aorta. Devido à pressão de pulso ser proporcional ao volume de ejeção e à elastância da aorta, o volume de ejeção elevado aumenta a pressão sistólica. A hipertensão sistólica leva a um excesso na pós-carga, que geralmente não ocorre na insuficiência mitral. A geometria ventricular também difere entre as insuficiências mitral e aórtica, pois o excesso de pós-carga na insuficiência aórtica causa um modesto elemento de hipertrofia concêntrica, assim como uma intensa hipertrofia excêntrica.

Na insuficiência aórtica aguda, como a que pode ocorrer na endocardite infecciosa, a sobrecarga de volume grave sobre o ventrículo esquerdo, previamente despreparado, resulta em queda súbita no débito anterógrado, enquanto aumenta extremamente a pressão de enchimento do VE. Provavelmente, é esta combinação de fatores fisiopatológicos que leva a uma descompensação rápida, presumivelmente porque o gradiente para o fluxo sanguíneo coronariano é intensamente diminuído, causando isquemia e deterioração progressiva na função do VE. Na insuficiência aórtica aguda, a

vasoconstrição reflexa aumenta a resistência vascular periférica. Na insuficiência aórtica crônica compensada, a vasoconstrição está ausente, e a resistência vascular pode ser reduzida e contribuir para a circulação hiperdinâmica observada nestes pacientes.

Manifestações clínicas

Os sintomas mais comuns da insuficiência aórtica crônica correspondente aos da insuficiência cardíaca esquerda, ou seja, dispneia aos esforços, ortopneia e fadiga. Na insuficiência aórtica aguda, o choque cardiogênico pode se desenvolver rapidamente. O início dos sintomas, na insuficiência aórtica crônica, geralmente prenuncia o início da disfunção sistólica do VE. Alguns pacientes sintomáticos têm aparentemente uma função sistólica normal, e os sintomas podem ser atribuíveis à disfunção diastólica. Outros pacientes podem ter disfunção ventricular e, ainda assim, permanecerem assintomáticos.

A angina também pode ocorrer em pacientes com insuficiência aórtica, mas menos comumente do que na estenose aórtica. A causa da angina na insuficiência aórtica é multifatorial. A reserva de fluxo sanguíneo coronariano é reduzida em alguns pacientes, pois o escape diastólico para dentro do ventrículo esquerdo reduz a pressão diastólica aórtica, enquanto aumenta a pressão diastólica do VE – estas duas influências reduzem o gradiente da pressão para o fluxo através do leito coronário. Quando a angina manifesta-se na insuficiência aórtica, ela pode ser acompanhada por rubor facial. Outros sintomas incluem dor na artéria carotídea e uma percepção desagradável do batimento cardíaco.

Diagnóstico

Exame Físico

A insuficiência aórtica produz uma miríade de sinais, visto que um ventrículo esquerdo hiperdinâmico e alargado ejeta um grande volume a pressões elevadas para a circulação sistêmica. A palpação do precórdio constata um impulso apical (ictus) hiperativo deslocado para baixo e para a esquerda. A B_1 e a B_2 geralmente são normais. A B_2 é seguida por um sopro diastólico suave mais audível ao longo da borda esternal esquerda, com o paciente sentado na posição ereta. Na doença de grau leve, o sopro pode ser curto, audível apenas no começo da diástole quando o gradiente entre a aorta e o ventrículo é maior. Conforme a doença evolui, o sopro pode persistir durante toda a diástole. Um segundo sopro, um ruflar na valva mitral, é audível no ápice do VE na insuficiência aórtica grave. Apesar de a causa ainda ser discutível, este sopro de Austin Flint provavelmente é produzido conforme o jato regurgitante lança-se sobre a valva mitral e causa a sua vibração.

Na insuficiência aórtica crônica, o elevado volume de ejeção e a resistência arterial sistêmica reduzida resultam em pressão de pulso alargada, que pode gerar uma pletora de sinais. Estes incluem o pulso de Corrigan (elevação abrupta e declínio rápido do pulso carotídeo), o sinal de Musset (balanço da cabeça), sinal de Duroziez (sopros sistólico e diastólico combinados criados pela compressão da artéria femoral com o estetoscópio) e

o pulso de Quincke (pletora sistólica e branqueamento diastólico no leito ungueal quando se faz uma tração suave sobre a unha). Talvez o sinal mais confiável de todos, no que se refere à insuficiência aórtica grave, seja o sinal de Hill, um aumento na pressão de pulso sistólica femoral de 40 mm Hg ou mais comparada com a pressão sistólica na artéria braquial.

Em contraste com a insuficiência aórtica crônica, que apresenta vários sinais clínicos, a insuficiência aórtica aguda pode ter uma manifestação mais sutil. A hipertrofia excêntrica, que compensa a insuficiência aórtica crônica, ainda não teve tempo de se desenvolver, e o grande volume de ejeção total responsável pela maioria dos sinais de insuficiência aórtica crônica está ausente. As únicas pistas indicativas da presença de insuficiência aórtica aguda podem resumir-se a um sopro diastólico curto suave e uma hipofonese de B_1. Este último sinal ocorre quando a elevada pressão diastólica do VE fecha a valva mitral precocemente na diástole (pré-fechamento da valva mitral) de modo que, quando ocorre a sístole ventricular, apenas o componente tricúspide da B_1 é audível.

Avaliação não Invasiva

O ECG na insuficiência aórtica é inespecífico, mas quase sempre mostra uma sobrecarga do VE. A radiografia de tórax mostra um coração alargado, frequentemente com a raiz da aorta desenrolada e alargada.

A ecocardiografia (Capítulo 55) é o exame não invasivo mais importante para a avaliação da gravidade da insuficiência aórtica e de seu impacto sobre a geometria e a função do VE (Fig. 75-7). Durante a ecocardiografia, a dimensão diastólica final do VE, a dimensão sistólica final e a fração de encurtamento são determinadas. A anatomia da valva aórtica e a anatomia da raiz da aorta podem ser avaliadas e a causa da insuficiência aórtica frequentemente pode ser determinada. O exame com Doppler colorido do fluxo da valva aórtica ajuda a quantificar a gravidade da insuficiência aórtica, avaliando a profundidade e a largura pelas quais o jato diastólico penetra no ventrículo esquerdo. Outra maneira de avaliar a gravidade da doença consiste no método de tempo de meia pressão: o exame com Doppler de onda contínua da valva aórtica apresenta o decaimento da velocidade do fluxo retrógrado através da valva. Na insuficiência aórtica leve, o gradiente através da valva é alto durante toda a diástole e sua velocidade de decaimento lenta, produzindo um tempo de meia pressão longo (o tempo que leva a velocidade decair de seu pico até aquele valor dividido pela raiz quadrada de 2). Na insuficiência aórtica grave, há um rápido equilíbrio entre a pressão na aorta e a pressão no ventrículo esquerdo, e o tempo de meia pressão é curto. Se detectado um pré-fechamento da valva mitral na insuficiência aórtica aguda, faz-se necessária uma cirurgia de urgência. Em casos em que a gravidade da insuficiência aórtica não foi definida, o cateterismo para a realização de uma aortografia constitui a melhor opção.

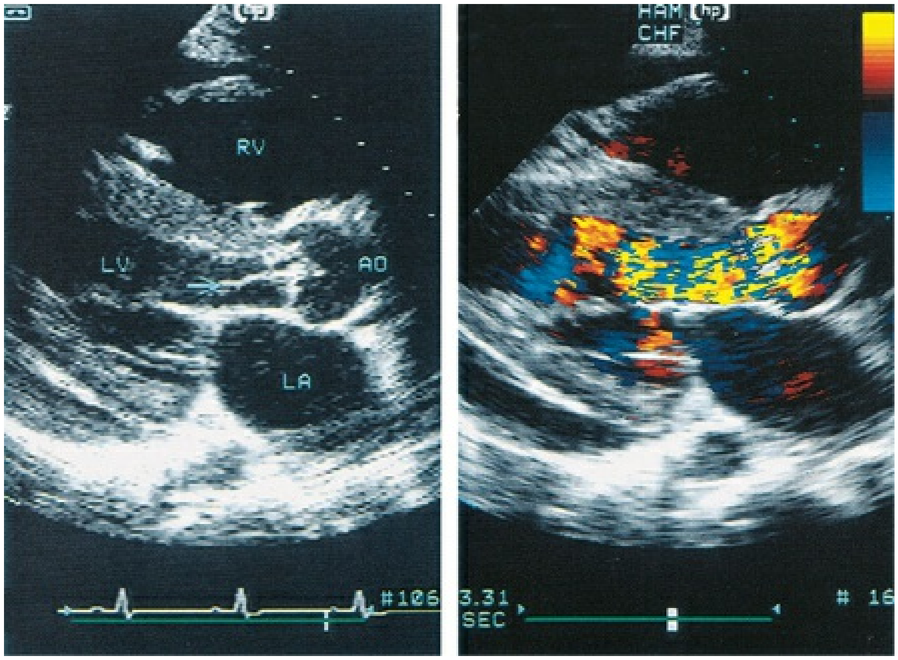

FIGURA 75-7 Ecocardiograma de um paciente com insuficiência aórtica causada por endocardite infecciosa.
O *painel esquerdo* mostra uma vegetação linear (*seta*) prolapsando para dentro da via de saída do ventrículo esquerdo do folheto da valva aórtica na diástole. O *painel direito* é um Doppler de fluxo em cores, exibindo fluxo sanguíneo turbulento que enche o ventrículo esquerdo durante a diástole. AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito. (Cortesia de Dr. Anthony DeMaria.)

Tratamento e prognóstico

Terapia Clínica

Pacientes Assintomáticos com Função Ventricular Esquerda Normal

Como a insuficiência aórtica aumenta a pós-carga do VE, diminuindo a eficiência cardíaca, a redução da pós-carga com nifedipina e outros vasodilatadores, incluindo os inibidores da enzima conversora de angiotensina e hidralazina, melhora a hemodinâmica em curto prazo. Embora os dados iniciais tenham sugerido que essa terapia poderia retardar ou reduzir a necessidade de cirurgia da valva aórtica, sem qualquer efeito adverso quando a cirurgia fosse finalmente efetuada, dados mais recentes sugerem ausência de benefício com essa terapia. Estes resultados discrepantes de estudos relativamente pequenos impedem recomendações firmes.

Pacientes Sintomáticos ou Pacientes com Disfunção Ventricular Esquerda

Os pacientes que são sintomáticos ou manifestam disfunção VE não devem ser tratados clinicamente, exceto para estabilização em curto prazo, mas devem receber cirurgia da valva aórtica tão logo seja possível.

Terapia Cirúrgica

Insuficiência Aórtica Aguda

Quando há o desenvolvimento de quaisquer sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca, mesmo que leves, a mortalidade clínica é alta, chegando a 75%. A terapia com

vasodilatadores, como o nitroprussiato, pode ajudar a melhorar as condições do paciente antes da cirurgia, mas não a substitui. Em pacientes com insuficiência aórtica aguda causada por endocardite bacteriana (Capítulo 76), a cirurgia pode ser adiada para permitir um curso completo ou parcial de antibióticos, mas se persistente, a regurgitação aórtica grave requer a substituição da válvula de emergência. Até mesmo quando as hemoculturas recentes revelarem-se positivas e a antibioticoterapia tenha sido de duração breve, a taxa de reinfecção da valva é baixa, 0% a 10%, tanto com a troca valvar ou seu reparo. A cirurgia de emergência não deve ser negligenciada simplesmente pelo fato de a duração da terapia antibiótica ter sido breve.

Regurgitação Aórtica Crônica

Pacientes assintomáticos que manifestam evidências de disfunção do VE beneficiam-se da cirurgia. Dadas as diferentes condições de sobrecarga entre a insuficiência aórtica e a mitral, os marcadores objetivos para a presença de disfunção de VE também diferem. Na insuficiência aórtica, quando a fração de ejeção é menor do que 0,55 ou a dimensão sistólica final maior do que 55 mm, o prognóstico pós-operatório não é tão otimista, presumivelmente porque estes marcadores indicam que a disfunção do VE já se desenvolveu. A cirurgia deve ser realizada antes de atingir estes pontos de referência. Um orifício regurgitante calculado acima 40 mm^2 indica um prognóstico ruim e também pode justificar a cirurgia.

Os pacientes com sintomas avançados têm risco aumentado de um resultado cirúrgico subótimo, independentemente de terem evidência de disfunção do VE. Os pacientes devem se submeter à substituição da valva aórtica antes que os sintomas prejudiquem o seu estilo de vida.

Embora alguns pacientes possam ser capazes de receber reparação bem-sucedida da valva aórtica para restaurar a competência desta, a maioria dos pacientes necessita da colocação de uma prótese de valva aórtica.

Insuficiência tricúspide

Definição

A insuficiência tricúspide geralmente é secundária a uma sobrecarga hemodinâmica sobre o ventrículo direito e não a uma deformidade estrutural da valva. As doenças que provocam hipertensão pulmonar, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou os *shunts* intracardíacos, levam à dilatação do VD e à insuficiência tricúspide subsequente. Considerando que a maior parte da força necessária para encher o ventrículo esquerdo é fornecida pelo ventrículo direito, a disfunção do VE, que provoca pressões de enchimentos de VE elevadas, também coloca o ventrículo direito sob uma sobrecarga hemodinâmica e, finalmente, pode levar à insuficiência do VD e insuficiência tricúspide. Em alguns casos, a insuficiência tricúspide pode ser causada por uma doença da própria valva. A causa mais comum de insuficiência tricúspide primária é a endocardite infecciosa, geralmente proveniente do abuso de drogas e injeções não estéreis. Outras causas incluem a síndrome carcinoide, o envolvimento reumático da

valva tricúspide, a degeneração mixomatosa, o infarto do VD e complicações durante uma biópsia endomiocárdica.

Diagnóstico

Os sintomas da insuficiência tricúspide são os de uma insuficiência cardíaca direita, incluindo ascite, edema e, ocasionalmente, dor no quadrante superior direito. No exame clínico, a insuficiência tricúspide produz distensão venosa jugular acentuada por uma grande onda v conforme o sangue é regurgitado para dentro do átrio direito durante a sístole. A regurgitação para dentro das veias hepáticas causa aumento hepático e pulsação do fígado. O aumento do VD é detectado com um levantamento paraesternal. A ascite e o edema são comuns.

O diagnóstico definitivo de insuficiência tricúspide é estabelecido durante a ecocardiografia. A avaliação com Doppler da valva tricúspide mostra distúrbio sistólico do fluxo sanguíneo atrial direito. A ecocardiografia (Capítulo 55) também pode ser usada para determinar a gravidade da hipertensão pulmonar, medir a dilatação do VD e avaliar se a própria valva é intrinsecamente normal ou anormal.

Tratamento e prognóstico Rx

A terapia para a insuficiência tricúspide secundária geralmente tem como alvo a causa da lesão. Se a falência do VE representa a causa da falência do VD e da insuficiência tricúspide, a terapia padrão para melhorar a falência do VE (Capítulo 59) reduz a pressão de enchimento do VE, diminui a hipertensão pulmonar secundária, alivia parte do ônus hemodinâmico sobre o ventrículo direito e parcialmente restabelece a competência da valva tricúspide. Se a doença pulmonar constitui a causa primária, a terapia é direcionada para a melhoria da função pulmonar. Os vasodilatadores, tão úteis no tratamento da falência ventricular esquerda, frequentemente são ineficazes no tratamento da hipertensão pulmonar. A terapia clínica direcionada para a insuficiência tricúspide em si limita-se ao uso de diuréticos.

A intervenção cirúrgica para a valva tricúspide raramente é feita isoladamente. No entanto, se outra cirurgia cardíaca for planejada para o paciente com insuficiência tricúspide grave, a anuloplastia por anel ou o reparo valvar tricúspide pode representar uma tentativa de assegurar a competência tricúspide pós-operatória. Uma vez que uma segunda operação para tratar insuficiência tricúspide residual após a cirurgia valvar bem-sucedida do lado esquerdo carrega uma taxa de mortalidade inaceitavelmente elevada, a anuloplastia tricúspide concomitante está agora sendo realizada mesmo em casos de insuficiência tricúspide leve a moderada durante a cirurgia valvar do lado esquerdo. A troca valvar tricúspide, por não ser bem tolerada, raramente é realizada, exceto em casos de deformidades graves, conforme observado na endocardite ou na doença carcinoide, que impedem o reparo da valva.

Estenose pulmonar

Definição

A estenose pulmonar é uma doença congênita resultante da fusão das cúspides valvares pulmonares (Capítulo 69). Geralmente, é detectada e corrigida durante a infância, mas eventualmente pode ser diagnosticada somente na idade adulta. Os sintomas de estenose pulmonar incluem angina e síncope. Ocasionalmente, pacientes desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca direita. Durante o exame clínico, a valva não calcificada, na estenose pulmonar, produz um click de ejeção sistólico precoce na abertura. Durante a inspiração, o clique diminui ou desaparece porque um fluxo aumentado para dentro do lado direito do coração, durante a inspiração, abre parcialmente a valva pulmonar na diástole, de modo que a sístole causa um som de abertura menos intenso. O clique é seguido por um sopro de ejeção sistólica, que se irradia para a base do coração. Se o gradiente transvalvar for elevado, desenvolve-se hipertrofia do VD e levantamento paraesternal.

O diagnóstico de estenose pulmonar é confirmado pela ecocardiografia, que quantifica o gradiente transvalvar e o grau de hipertrofia e disfunção do VD.

Tratamento e prognóstico

Um paciente assintomático com um gradiente menor que 25 mm Hg não requer nenhuma terapia. Quando há desenvolvimento de sintomas ou se o gradiente exceder a 50 mm Hg, a comissurotomia por balão é eficaz reduzir o gradiente e aliviar os sintomas. Embora o prognóstico em longo prazo ainda não esteja estabelecido, 90% dos pacientes não requerem reintervenção dez anos após a terapia de balão.

Cuidados Pós-operatórios dos Pacientes com Próteses Valvares

Após a inserção de uma prótese valvar, deve-se obter um ecocardiograma basal para fornecer um ponto de referência para a suspeita de uma disfunção da valva em uma data posterior. A ecocardiografia não precisa ser repetida, a menos que haja alguma modificação na condição clínica ou nos achados do exame clínico. As principais causas de disfunção valvar são a endocardite infecciosa, coágulos e degeneração valvar. A disfunção manifesta-se mais comumente pela insuficiência valvar, mas a estenose valvar também pode ocorrer com coágulos, vegetações ou degeneração, especialmente a degeneração de uma bioprótese.

Sempre que um paciente com uma prótese valvar cardíaca apresenta temperatura acima de 37,8° C, a endocardite precisa ser excluída pela hemocultura; para a febre com sinais de sepse, os antibióticos de amplo espectro precisam ser iniciados enquanto se aguardam os resultados da cultura. Para os pacientes com válvulas bioprostéticas, próteses mecânicas e homoenxerto, a profilaxia da endocardite deve ser instituída junto com os procedimentos que são associados a um risco elevado de bacteremia (Capítulo 76). A necessidade de profilaxia para os autoenxertos pulmonares ainda não foi esclarecida, mas os médicos geralmente a prescrevem para estes pacientes.

Todos os pacientes com valva cardíaca mecânica precisam de anticoagulação. Os valores recomendados de RNI variam de 2,0 para o paciente jovem normotenso em

ritmo sinusal com uma prótese valvar aórtica até 3,5 para o paciente com fibrilação atrial e uma prótese valvar mitral. A aspirina 325 mg é recomendada além da varfarina para reduzir o risco de trombose valvar em pacientes portadores de próteses valvares mecânicas que se encontram sob maior risco de complicações tromboembólicas. Quando a trombose ocorre em uma válvula protética, cerca de 60% dos pacientes podem ter a função da válvula restaurada após a infusão intravenosa de um agente trombolítico.

Escolhas entre Próteses Valvares

Tipos diferentes de próteses valvares (Fig. 75-8) têm vantagens e desvantagens diferentes (Tabela 75-2). No acompanhamento em longo prazo, a falência valvar primária com consequente necessidade de reoperação é muito mais comum com próteses biológicas[4,5] e o sangramento é geralmente mais comum com as válvulas mecânicas. Para valvas mitrais, a sobrevivência em longo prazo é semelhante à de próteses biológicas e mecânicas.[4] A sobrevida após a substituição da valva aórtica é provavelmente melhor com valvas mecânicas. Outra alternativa é a utilização da valva pulmonar do próprio paciente para substituir a valva aórtica doente e, em seguida, implantar uma prótese valvar pulmonar (o procedimento de Ross). Em um estudo randomizado, este procedimento foi superior a homoenxertos valvares e substituição da raiz aórtica, com uma sobrevida de 10 anos de 97% em comparação com 83%.[6]

Tabela 75-2

Vantagens e desvantagens das valvas cardíacas substitutas

TIPO DE VALVA	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Bioprótese (Carpentier-Edwards, Hancock)	Dispensa anticoagulação em pacientes com ritmo sinusal	Durabilidade limitada a 10–15 anos Relativamente estenótica
Valvas mecânicas (St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards)	Boas características de fluxo em pequenos tamanhos Duráveis	Exigem anticoagulação
Homoenxertos e autoenxertos	Anticoagulação não necessária Durabilidade aumentada em relação à das biopróteses	Implantação cirúrgica tecnicamente difícil

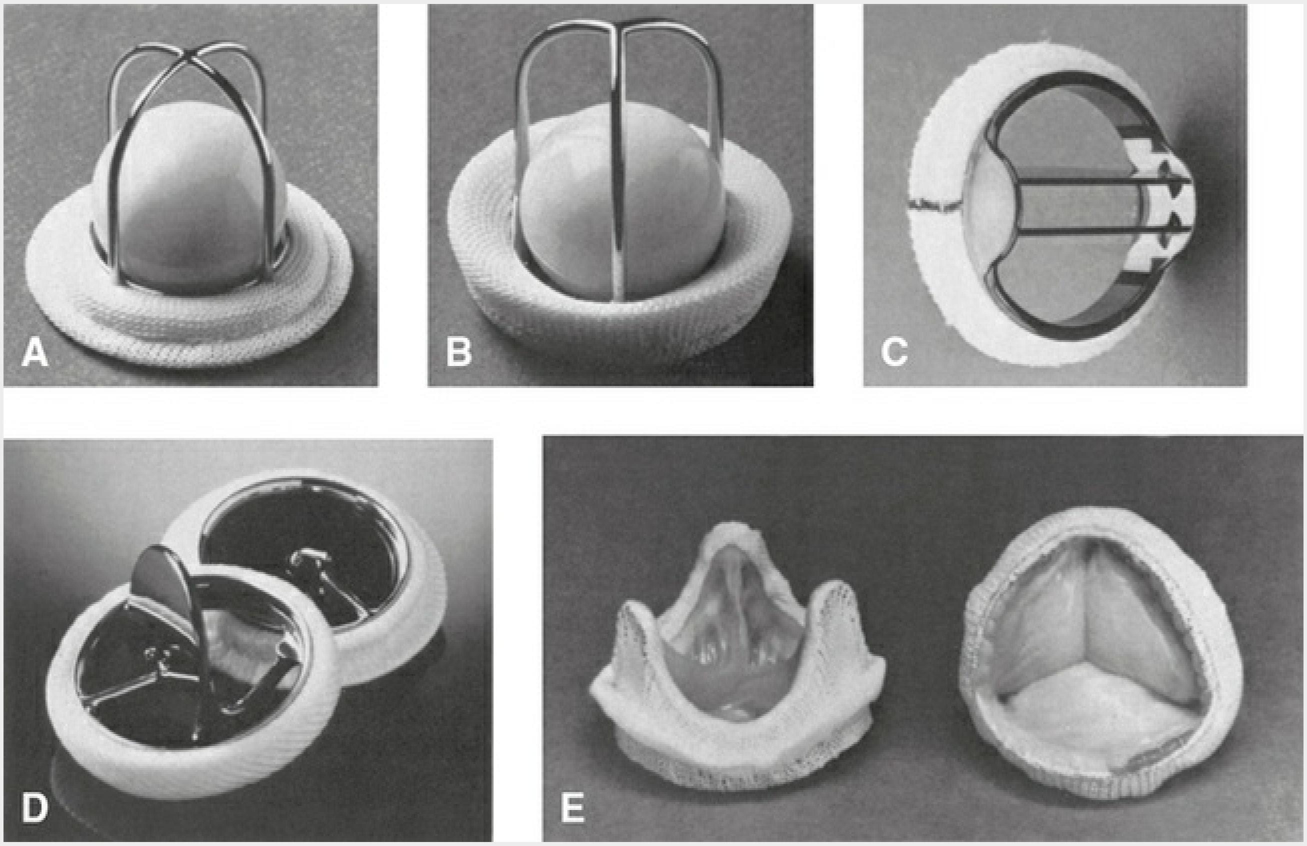

FIGURA 75-8 Diferentes tipos de próteses valvares comumente usadas.
A, Prótese mitral de bola em gaiola de Starr-Edwards. **B**, Prótese aórtica de Starr-Edwards. **C**, Prótese bivalvular St. Jude Medical. D, Valva de disco inclinável Medtronic-Hall. E, Bioprótese de Carpentier-Edwards. (De Wernly JA, Crawford MH. Choosing a prosthetic heart valve. *Cardiol Clin.* 1991;9:329-338.)

Em geral, uma valva de tecido é recomendada em pacientes que têm uma expectativa de vida de menos de 15 anos ou que são incapazes ou não querem manter a anticoagulação com varfarina. Uma valva mecânica é preferível em pacientes que já têm outra indicação para anticoagulação ou que têm uma maior expectativa de vida e querem minimizar o risco de reoperação. Como muitos pacientes preferem o risco de reoperação ao de anticoagulação, a idade em que são implantadas biopróteses tem diminuído constantemente, e muitos pacientes de 60 anos de idade preferem uma válvula de prótese biológica.

Grau A

1. Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010; 363:1597–1607.
2. Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M., for the PARTNER Trial Investigators, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement for aortic stenosis in patients at high risk for operation. *N Engl J Med*. 2011. [[Epub ahead of print]].
3. Feldman, T., Foster, E., Glower, D. G., et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011; 364:1395–1406.
4. Hammermeister, K., Sethi, G. K., Henderson, W. G., et al. Outcomes 15 years after

valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1152–1158.

5. Stassano, P., Di Tommaso, L., Monaco, M., et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1862–1868.
6. El-Hamamsy, I., Eryigit, Z., Stevens, L. M., et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:524–531.

Leituras sugeridas

Foster, E. Clinical practice. Mitral regurgitation due to degenerative mitral-valve disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:156–165. *Revisão.*

Rahimtoola, S. H. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2413–2426. *Revisão.*

Siu, S. C., Silversides, C. K. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2789–2800. *Revisão.*

Vaishnava, P., Fuster, V., Goldman, M., et al. Surgery for asymptomatic degenerative aortic and mitral valve disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8:173–177. *Artigo que sugere um papel-alvo para intervenção preventiva selecionada em indivíduos assintomáticos com SA ou MR.*

No Brasil

A doença cardíaca valvar no Brasil tem características epidemiológicas muito diferentes daquelas encontradas em países da América do Norte e Europa. A principal característica, que distingue este grupo de doenças no país, é a etiologia. Ao contrário dos países norte-americanos e europeus, a doença valvar reumática (DVR) tem significativa prevalência. No Brasil, a DVR é uma das doenças com maior custo para o sistema de saúde. Estima-se que 30% das intervenções cirúrgicas cardíacas no país sejam relacionadas com sequelas da DVR.

Aproximadamente 25% dos indivíduos afetados pela doença valvar reumática apresentam estenose mitral, enquanto que 40% têm dupla lesão mitral. As características demográficas e clínicas da doença valvar reumática configuram situações diferentes das descritas na versão em língua inglesa deste capítulo e devem ser lembradas. A DVR apresenta-se sob a forma de quatro tipos distintos de comprometimento valvar: fusão comissural (30%); das cúspides (15%); das cordas tendíneas (10%) e as combinadas. No caso da estenose aórtica, a etiologia reumática é responsável por 40% dos casos. A doença valvar reumática atinge uma população bem mais jovem e, frequentemente, cerca de duas vezes mais o sexo feminino do que o masculino. Existe a associação inversa entre nível socioeconômico e as taxas de incidência de doença valvar reumática. É mais frequente o envolvimento multivalvar com a válvula mitral em primeiro lugar e a aórtica em segundo em relação ao comprometimento pela doença valvar reumática. O comprometimento multivalvar e a faixa etária mais jovem de incidência contribuem para a criação de problemas

adicionais. Estes indivíduos devem ser acompanhados com rigor para prevenção de complicações como novos surtos de febre reumática e endocardite infecciosa. Além disso, pela expectativa de vida maior, não infrequentemente estes pacientes necessitam de mais de uma intervenção cirúrgica ao longo da vida para corrigir o problema valvar ou substituir uma prótese cardíaca malfuncionante.

Finalmente, é importante salientar que a profilaxia dirigida para a prevenção primária da DVR deve ser realizada em todos os indivíduos com suspeita ou com infecção pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield, cepa reumatogênica, com o objetivo de erradicar o agente etiológico. Para indivíduos que já tiveram DVR e, portanto, são mais suscetíveis à reinfecção e recidiva da doença, é recomendada a profilaxia dirigida para a prevenção secundária que consiste em administrar penicilina benzatina por via intramuscular a cada 21 dias.

Bibliografia

DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS. Ministério da Saúde – Sistema de Informações hospitalares do SUS (SIH/SUS). Acessado em 25/04/2009 no endereço http://www.datasus.gov.br.

Tarasoutchi, F., Montera, M. W., Grinberg, M., Barbosa, M. R., Piñeiro, D. J., Sánchez, C. R.M., et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq. Bras. Cardiol*. 2011; 97(5):01–67.

Diretrizes de Cirurgia nas Valvopatias. Arq. Bras. Cardiol. volume 82, Suplemento V, 2004.

76

Endocardite infecciosa

Vance G. Fowler, Jr. and Arnold S. Bayer

Definição

Endocardite infecciosa é uma infecção, geralmente bacteriana, da superfície endocárdica do coração. A endocardite infecciosa acomete principalmente as valvas cardíacas, embora os septos entre as câmaras ou o endocárdio mural possam ser comprometidos em alguns casos. Tradicionalmente, tem sido classificada como aguda ou subaguda, dependendo da duração dos sintomas; entretanto, a distinção é um pouco arbitrária. Uma classificação que considera os micro-organismos causadores e a valva comprometida é mais relevante do ponto de vista clínico.

Epidemiologia

É difícil determinar a incidência de endocardite infecciosa, por causa dos diferentes critérios para diagnóstico e dos métodos de descrição dos laudos. Uma análise baseada em definições criteriosas dos casos revela que apenas uma proporção relativamente pequena (cerca de 20%) dos casos clinicamente diagnosticados são classificados como definitivos. Não obstante, em 10 grandes levantamentos realizados, a endocardite infecciosa foi responsável por aproximadamente um caso em cada 1 mil admissões hospitalares nos Estados Unidos, com variação de 0,16 a 5,4 casos por 1 mil internações. Essa incidência não mudou significativamente nos últimos 30 anos e, conforme estimativas da American Heart Association, a incidência de endocardite infecciosa nos Estados Unidos é de 10 mil a 20 mil novos casos por ano.

Os homens são acometidos com mais frequência que as mulheres (proporção de homens para mulheres de 1,7:1 em 18 grandes séries). Entretanto, em pacientes com menos de 35 anos, mais casos ocorrem em mulheres. Atualmente, nos Estados Unidos, mais de 50% dos pacientes com endocardite infecciosa têm mais de 50 anos, o que pode ser consequência da baixa incidência de febre reumática aguda (Capítulo 298) e da baixa prevalência de cardiopatia reumática, em comparação com épocas anteriores e com os países em desenvolvimento, e também da elevação simultânea na prevalência de cardiopatia degenerativa, conforme a população vai aumentando a expectativa de vida.

Embora alguns pacientes não apresentem fator de risco claramente definível para endocardite, condições cardíacas que causam fluxo turbulento na superfície endocárdica ou através de uma valva (Capítulo 75) predispõem os pacientes à endocardite infecciosa (Tabela 76-1). Historicamente, a cardiopatia reumática com disfunção valvar foi a condição subjacente mais comum, embora sua contribuição tenha diminuído na era

antibiótica, especialmente nos países desenvolvidos. Valvopatia degenerativa também está associada à endocardite infecciosa, particularmente em pacientes idosos. A crescente relevância da calcificação senil como fator de risco é refletida na proporção crescente de comprometimento da valva aórtica na endocardite infecciosa. Defeitos cardíacos congênitos mais importantes (Capítulo 69) conferem maior risco de endocardite infecciosa, particularmente doença cianótica complexa como ventrículo único, transposição dos grandes vasos e tetralogia de Fallot. Da mesma forma, *shunts* pulmonar-sistêmicos cirurgicamente construídos e defeitos do septo interventricular situam os pacientes em alto risco de endocardite infecciosa.

Tabela 76-1

Condições predisponentes associadas a maior risco de endocardite

MAIS COMUNS	MENOS COMUNS
Prolapso da valva mitral	Cardiopatia reumática
Valvopatia degenerativa	Estenose subaórtica hipertrófica idiopática
Uso de drogas intravenosas*	*Shunts* pulmonar-sistêmicos*
Valva protética*	Coarctação da aorta
Anormalidades congênitas (defeito valvar ou septal)	Endocardite precedente* Cardiopatia congênita cianótica complexa*

*Indica lesões com mais alto risco de endocardite.

Atualmente, o prolapso de valva mitral é a condição cardíaca subjacente mais comum nos pacientes com endocardite infecciosa, estatística que reflete sua elevada prevalência na população em geral (4%). O prolapso de valva mitral confere maior risco para endocardite infecciosa somente em pacientes com válvulas mitrais espessadas e/ou com regurgitação, caso em que o risco de endocardite aumenta cerca de 10 vezes acima daquele da população geral. Além disso, os pacientes com miocardiopatia hipertrófica estão sob maior risco de endocardite infecciosa, particularmente na presença de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Por fim, a endocardite prévia está entre os mais altos fatores de risco de endocardite infecciosa.

Valvas cardíacas protéticas representam um importante fator de risco de endocardite infecciosa. Anualmente, mais de 150 mil valvas cardíacas são implantadas em todo o mundo, e endocardite infecciosa em valva protética se desenvolve em 1% a 4% dos pacientes no primeiro ano após a substituição valvar e em aproximadamente 0,8% dos receptores anualmente do primeiro ano em diante. Valvas protéticas mecânicas podem ser, inicialmente, mais suscetíveis a endocardite infecciosa, mas as valvas bioprotéticas tendem mais a desenvolver endocardite infecciosa após 1 ano; globalmente, a taxa é semelhante em qualquer dos dois tipos de prótese valvar.

A incidência de endocardite infecciosa em usuários de drogas injetáveis (Capítulo 33) pode ser trinta vezes mais elevada que na população em geral e quatro vezes mais alta que o risco em adultos com cardiopatia reumática. Em algumas áreas dos Estados

Unidos, o uso de drogas injetáveis é a causa predisponente mais comum de endocardite infecciosa em pacientes com menos de 40 anos. *Staphylococcus aureus* é o micro-organismo predominante, observando-se comprometimento da valva tricúspide em 78% dos casos, comprometimento mitral em 24% e comprometimento aórtico em 8%. Mais de uma valva é infectada em aproximadamente 20% dos casos, e algumas dessas infecções são polimicrobianas.

A endocardite infecciosa associada a tratamento de saúde decorre principalmente de terapias invasivas, incluindo cateteres intravenosos, marca-passos e fístulas de diálise. Em um recente estudo de coorte prospectivo, realizado com mais de 1.600 pacientes com endocardite em valva nativa e sem uso de drogas injetáveis, mais de um terço apresentou endocardite associada ao tratamento de saúde, e muitos desses casos foram contraídos na comunidade (p. ex., em pacientes que estavam fazendo hemodiálise ambulatorial). A importância emergente da endocardite infecciosa associada ao tratamento de saúde em nações industrializadas também influenciou a microbiologia da doença, com prevalência crescente de *S. aureus* e decrescente de estreptococos viridans em grande parte do mundo industrializado.

Condições clínicas sistêmicas predispõem os pacientes ao desenvolvimento de endocardite infecciosa. Por exemplo, a infecção por HIV constitui um fator independente de risco para o desenvolvimento de endocardite infecciosa em usuários de drogas injetáveis, com o risco aumentando à medida que a contagem de CD4 vai diminuindo. A bacteremia relacionada com cateter é um importante fator de risco de endocardite infecciosa nosocomial. Os pacientes com doença renal em estágio terminal, particularmente aqueles que se submetem a hemodiálise no longo prazo, e os pacientes com diabetes melito também estão sob maior risco, presumivelmente por causa do acesso vascular para a hemodiálise e devido à imunossupressão de baixo grau associada a ambas as condições.

Classicamente, a valva mitral tem sido a mais comumente acometida, seguida pela valva aórtica. Embora o prolapso de valva mitral ainda seja a condição subjacente mais comum, a frequência decrescente da cardiopatia reumática e o envelhecimento crescente da população podem responsabilizar-se pelo aumento da endocardite da valva aórtica, relatado em muitos estudos. As valvas mais comumente acometidas a seguir, em ordem descendente de prevalência, são a mitral e a aórtica juntas, a valva tricúspide, infecção mista direita e esquerda e a valva pulmonar.

Microbiologia

Cerca de 90% dos casos de endocardite infecciosa em valva nativa, adquiridos na comunidade, devem-se a estafilococos, estreptococos ou enterococos, germes comuns da pele, orofaringe e trato urogenital com acesso frequente à corrente sanguínea. Esses micro-organismos expressam receptores específicos para fixação e aderência a superfícies valvares danificadas. Espécies estreptocócicas (Capítulo 298) são a causa mais comum de endocardite infecciosa comunitária e sem histórico de uso de droga ou tratamento médico recente. Na presença de um desses fatores de risco, *S. Aureus* (Capítulo 298) é o agente principal de endocardite infecciosa. Como a exposição a tratamento médico

tornou-se um fator de risco predominante para infecções da corrente sanguínea, *S. aureus* é agora a causa mais comum de endocardite infecciosa em muitas regiões do mundo.

Estreptococos viridans (Capítulo 298) são os estreptococos mais comuns na endocardite infecciosa em valva nativa. Esse grupo de micro-organismos, que normalmente habita a orofaringe, inclui espécies como *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus mitis*. Estreptococos do grupo B, micro-organismos β-hemolíticos que constituem também a flora orofaríngea e urogenital normal, mais frequentemente causam endocardite infecciosa em pacientes com cirrose ou diabetes melito e em usuários de drogas injetáveis. Em contrapartida, os estreptococos do grupo A, embora também β-hemolíticos, raramente causam endocardite infecciosa. Atualmente, em algumas partes do mundo, o *Streptococcus bovis*, um estreptococo do grupo D, é a principal causa principal endocardite infecciosa; por exemplo, sua incidência na França aumentou significativamente nos últimos anos. Sua presença deve promover avaliação endoscópica à procura de adenocarcinoma de cólon ou outras lesões malignas do trato gastrointestinal.

A incidência de endocardite pneumocócica está diminuindo, porém, quando está presente, é fulminante. Pode ocorrer como parte da tríade de Austrian (ou de Osler), que consiste na associação de endocardite, meningite e pneumonia, associada a alta morbidade e mortalidade.

S. aureus (Capítulo 296) é o patógeno de maior preocupação entre os usuários de drogas injetáveis ou pacientes com histórico de tratamento médico recente. A evolução clínica da endocardite por *S. aureus* é tipicamente aguda, com progressão rápida. Uma vez que aproximadamente 12% dos pacientes com bacteriemia por *S. aureus* terão endocardite infecciosa, a possibilidade de comprometimento cardíaco sempre deve ser considerada em qualquer paciente com bacteriemia por *S. aureus*; aqueles com bacteriemia ou febre persistente, aquisição na comunidade ou achados cutâneos estão sob risco particularmente maior de endocardite infecciosa e outras complicações. Estafilococos coagulase-negativos são uma causa incomum de doença em valva nativa, mas são importantes na endocardite em valva protética; em geral, a apresentação é subaguda.

Os enterococos são responsáveis por um número significativo de casos de endocardite adquirida na comunidade e nosocomial, embora a bacteriemia sem endocardite por enterococos seja muito mais comum, particularmente em pacientes hospitalizados. Na maioria dos casos, a infecção provém do trato geniturinário e a apresentação é subaguda. Endocardite enterocócica, em oposição a bacteriemia enterocócica, é sugerida pela aquisição de infecção na comunidade, ausência de uma fonte clara de infecção, cardiopatia valvar preexistente e ausência de bacteremia polimicrobiana. Como na maior parte das infecções enterocócicas, a maioria dos casos (> 90%) deve-se a *Enterococcus faecalis*.

O grupo HACEK de micro-organismos Gram-negativos (*Haemophilus* sp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* sp.) é responsável por cerca de 5% dos casos de endocardite. Como, em geral, pelos métodos atualmente utilizados, esses micro-organismos aeróbios crescem em hemoculturas no

prazo de sete dias, a incubação prolongada não é mais necessária para isolar cepas de HACEK. Muitos outros bacilos Gram-negativos foram descritos como causadores de endocardite infecciosa, porém são ainda mais incomuns. Tradicionalmente, o uso de drogas injetáveis foi considerado o principal fator de risco para endocardite por enterobactérias Gram-negativas. No entanto, experiência recente de grandes estudos multinacionais mostra que o contato com tratamento de saúde, e não mais o uso de drogas injetáveis, é o principal fator de risco para endocardite por enterobactérias Gram-negativas.

É difícil diagnosticar e tratar a endocardite fúngica, sendo mais comumente encontrada em pacientes com histórico de uso de droga injetáveis, cirurgia cardíaca recente ou uso prolongado de cateteres vasculares de longa permanência, especialmente aqueles usados para nutrição parenteral total. Os fungos mais comuns encontrados na endocardite infecciosa são espécies de *Aspergillus* e *Candida*. *Aspergillus* (Capítulo 347) raramente cresce em hemoculturas e, em geral, é isolado de uma amostra anatomopatológica (um êmbolo ou vegetação); em contrapartida, *Candida* (Capítulo 346) frequentemente cresce em hemoculturas. A mortalidade é muito elevada e, em geral, é necessário fazer cirurgia de substituição valvar.

Situações Especiais: Endocardite Infecciosa Associada a Tratamento de Saúde e Valvas Protéticas

A endocardite infecciosa associada a tratamento de saúde é definida como uma endocardite que ocorre na presença de contato extenso com assistência à saúde. Tradicionalmente, essa definição era sinônimo de infecção nosocomial. Entretanto, a crescente complexidade da terapia ambulatorial e o aumento do número de pacientes em serviços de tratamento em longo prazo resultaram em um maior número crescente de pacientes não hospitalizados com bacteriemia e endocardite infecciosa associadas a tratamento de saúde. Esses pacientes apresentam muitos dos mesmos fatores de risco que aqueles com infecção nosocomial (p. ex., cateteres intravasculares de longa permanência, sondagens e procedimentos invasivos) e são infectados com a mesma flora bacteriana (p. ex., altas taxas de *S. Aureus* resistente à meticilina [MRSA]). Atualmente, a endocardite infecciosa associada a tratamento de saúde constitui cerca de um quarto de todos os casos e é mais frequentemente associada a cateteres vasculares de longa duração; como resultado, os micro-organismos mais comuns envolvidos na endocardite infecciosa nosocomial são *S. aureus* e estafilococos coagulase-negativos.

Endocardite da valva protética pode ser classificada em um dos três grupos com base no tempo entre a cirurgia da valva e o início da doença: precoce (< 2 meses após a cirurgia), intermediária (2 a 12 meses) e tardia (> 12 meses) (Tabela 76-2). Estafilococos, particularmente *S. aureus*, predominam no período precoce, quando a maioria dos episódios de endocardite infecciosa decorre de infecção perioperatória. O período intermediário tem um espectro microbiológico bastante semelhante, com organismos Gram-negativos incomuns e difteroides diminuindo e estreptococos aumentando. No período tardio, 1 ano ou mais após a cirurgia, o espectro de micro-organismos se torna

mais parecido com o da endocardite adquirida na comunidade, em que predominam *S. aureus* e estreptococos. Deve-se lembrar que aproximadamente 50% dos receptores de valva protética com bacteriemia por *S. aureus* desenvolvem endocardite infecciosa.

Tabela 76-2

Causas da endocardite de valva protética*

PRECOCE (< 2 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO)	TARDIA (> 12 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO)
Staphylococcus aureus	Estafilococos coagulase-negativos
Estafilococos coagulase-negativos	*Staphylococcus aureus*
Bacilos Gram-negativos	Estafilococos coagulase-negativos
Enterococos	Enterococos
Fungos	
Difteroides	

*Listada na ordem de frequência relativa

Adaptada de Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007; 297:1354-1361.

Fisiopatologia

Modelos experimentais de endocardite infecciosa demonstraram que o desenvolvimento da doença obedece a uma sequência previsível: lesão endocárdica, agregação de plaquetas e fibrina, criando uma vegetação estéril, bacteriemia transitória resultando em semeadura na vegetação, proliferação microbiana sobre a superfície endocárdica, e invasão dela, com infecção metastática para órgãos viscerais e cérebro.

A maioria dos casos de endocardite infecciosa começa com uma superfície endocárdica danificada. A lesão do endocárdio pode ser causada por vários fatores, que variam de doença reumática a degeneração senil e calcificação; de fato, qualquer turbulência excessiva ou gradiente de alta pressão pode causar lesão no endocárdio vizinho. Em seguida, agregados de fibrina-plaquetas se desenvolvem, formando vegetações estéreis e constituindo o que se denomina *endocardite trombótica não bacteriana*. Endocardite trombótica não bacteriana pode ocorrer espontaneamente em pacientes com doenças sistêmicas (p. ex., endocardite marântica em pacientes oncológicos [Capítulo 60] ou outras doenças consumptivas, e a endocardite de Libman-Sacks no lúpus eritematoso sistêmico [Capítulo 274]). Quando ocorre bacteriemia transitória – por exemplo, como resultado de infecção distante ou doença gengival –, a vegetação previamente estéril pode sofrer semeadura por bactérias. Algumas espécies bacterianas, como estafilococos e estreptococos, são mais avidamente aderentes do que outras às vegetações e, por essa razão, podem causar endocardite com mais frequência. As bactérias proliferam dentro da vegetação e podem alcançar uma carga de micro-organismos de 10^9 a 10^{11} unidades formadoras de colônias por grama de tecido. As superfícies das valvas cardíacas e as vegetações são avasculares, dificultando a antibioticoterapia e a cura.

Manifestações clínicas

Histórico

A apresentação inicial da endocardite infecciosa varia significativamente de paciente para paciente, e, assim, às vezes é difícil fazer o diagnóstico. Alguns casos se desenvolvem de forma aguda, com sintomas progredindo rapidamente durante dias. Outros casos se desenvolvem de forma insidiosa e se apresentam com sintomas inespecíficos ao longo de semanas ou meses. Em pacientes com suspeita de endocardite infecciosa, o histórico inicial deve incluir revisão completa dos sistemas, histórico de viagem e uma discussão completa acerca dos comportamentos relacionados à saúde, como uso de drogas ilícitas e atividade sexual. A maioria dos pacientes se queixa de febre e sintomas constitucionais inespecíficos, como fadiga, mal-estar ou perda de peso. Aproximadamente 50% deles se queixam de sintomas musculoesqueléticos que variam de artrite franca a mialgias difusas; 5% a 10% dos pacientes têm lombalgia como principal queixa, mesmo na ausência de osteomielite ou abscesso epidural. Muitos usuários de drogas intravenosas com endocardite se queixam de dor torácica pleurítica, porque a endocardite da valva tricúspide simula pneumonia. A endocardite infecciosa associada a tratamento de saúde tende a ser clinicamente oculta e exige alto índice de suspeição.

Exame Físico

O exame físico deve ser completo, incluindo a procura dos sinais periféricos da endocardite infecciosa (Tabela 76-3). Febre está presente em aproximadamente 50% dos pacientes na maioria dos estudos; entretanto, pacientes idosos e aqueles com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca podem ter endocardite com febre. Uma pressão de pulso alargada deve alertar o clínico para a possibilidade de insuficiência aórtica aguda (Capítulo 75). A pele e as unhas devem ser cuidadosamente examinadas à procura de fenômenos embólicos, como petéquias, nódulos de Osler, lesões de Janeway e hemorragias sob as unhas. Atualmente, esses achados são incomuns em endocardite infecciosa, mas são indícios extremamente úteis quanto estão presentes. Petéquias são encontradas com mais frequência na conjuntiva, palato e extremidades; como outros estigmas periféricos da endocardite infecciosa, elas são um achado inespecífico, porém sugestivo (Fig. 76-1). Os nódulos de Osler são pequenos nódulos dolorosos encontrados com mais frequência nas superfícies palmares dos dedos das mãos e dos pés; muitas vezes, aparecem e regridem (Fig. 76-2). Classicamente considerados um fenômeno imunológico, os nódulos de Osler podem ter um componente mediado por complexos imunológicos, mas é provável que sejam iniciados por microêmbolos. As lesões de Janeway (Fig. 50-11 no Capítulo 50) são máculas hemorrágicas indolores encontradas principalmente nas palmas e plantas; são de origem embólica e observadas com menos frequência do que os outros sinais cutâneos. As hemorragias em estilhas (Fig. 50-11 no Capítulo 50) são lesões vermelho-acastanhadas, lineares, que não descoram, nos leitos ungueais, perpendiculares à direção de crescimento da unha; são inespecíficas e também

podem ser encontradas em uma porcentagem significativa de pacientes hospitalizados sem endocardite infecciosa.

Tabela 76-3

Exame físico e achados laboratoriais na endocardite infecciosa

ACHADO	% DAS CAUSAS
Febre	96
Piora de sopro antigo	20
Sopro novo	48
Evento embólico vascular	17
Esplenomegalia	11
Hemorragias em estilhas	8
Nódulos de Osler	3
Lesões de Janeway	5
Manchas de Roth	2
VHS elevada	61
Hematúria	26
Fator reumatoide positivo	5
RXT anormal (derrame, infiltrado, êmbolos sépticos)	67-85 (endocardite infecciosa direita)

RXT = radiografia de tórax; VHS = velocidade de hemossedimentação.

Adaptada de Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-473.

FIGURA 76-1 Petéquias na endocardite infecciosa.

FIGURA 76-2 Nódulo de Osler na endocardite infecciosa.

O exame de fundo de olho deve ser realizado em busca de manchas de Roth (Fig. 431-28 no Capítulo 431), coriorretinite e endoftalmite, estando as duas últimas presentes em uma proporção substancial de casos de endocardite fúngica. Deve-se realizar o exame cardíaco com extremo cuidado, a fim de detectar qualquer sopro sistólico ou diastólico ou evidência de insuficiência cardíaca, o que é um sinal de mau prognóstico. É digno de nota que os pacientes com endocardite infecciosa associada a tratamento de saúde apresentam menos sopro à ausculta cardíaca na apresentação inicial do que os outros pacientes com endocardite infecciosa. O abdome deve ser examinado à procura de esplenomegalia (Capítulo 171), um achado mais comum em pacientes com a forma

subaguda de endocardite infecciosa. Por fim, deve-se realizar um exame neurológico completo, tanto para avaliar o paciente com relação a qualquer déficit neurológico focal quanto para servir como referência durante a hospitalização. O exame neurológico pode demonstrar evidência de embolia de grande vaso, paralisia de nervos cranianos, defeitos de campos visuais ou uma encefalopatia toxicometabólica generalizada com estado mental alterado.

Achados Laboratoriais

Os testes laboratoriais iniciais devem incluir hemograma completo com diferencial, eletrólitos séricos, medida da função renal, exame de urina, radiografia de tórax e eletrocardiograma (ECG). Todos os pacientes devem fazer pelo menos três pares de hemocultura, e muitos necessitam de ecocardiograma (ver adiante). A maioria dos pacientes com endocardite infecciosa subaguda tem anemia de doença crônica. A contagem de leucócitos pode ou não estar elevada; está mais frequentemente elevada em casos de endocardite infecciosa aguda, particularmente se *S. aureus* ou um fungo for o organismo causador. Em muitos casos, observa-se hematúria microscópica, além de proteinúria. A radiografia de tórax é anormal, demonstrando consolidação, atelectasia, derrame pleural ou êmbolos sépticos transparentes na maioria dos pacientes com endocardite infecciosa de câmeras direitas; em outros, pode apresentar evidências de insuficiência cardíaca. O ECG deve ser cuidadosamente examinado quanto a eventuais evidências de bloqueio de condução atrioventricular, especialmente intervalo PR prolongado (Figs. 64-7 a 64-11 no Capítulo 64), sugestivo de abscesso do anel aórtico ou infarto do miocárdio franco (Figs. 73-1 e 73-2 no Capítulo 73). Outros testes complementares poderiam incluir velocidade de hemossedimentação, que está elevada em quase todos os casos de endocardite, com valor médio de 57 mm/h. Fator reumatoide está positivo em cerca de metade dos casos, particularmente na endocardite subaguda.

Complicações

As complicações da endocardite infecciosa podem ser divididas em quatro grupos para facilitar a classificação: dano valvar direto e consequências da invasão local, complicações embólicas, infecções metastáticas por bacteriemia e fenômenos imunológicos. Lesão local ao endocárdio ou miocárdio é uma complicação temida de difíceis dignóstico e tratamento. A infecção pode inflitrar diretamente a valvacardíaca comprometida ou a parede miocárdica adjacente, resultando em perfurações valvares hemodinamicamente significativas ou fístulas cardíacas. Em geral, essas complicações locais se apresentam clinicamente como insuficiência cardíaca aguda e acarretam mau prognóstico, mesmo com pronta cirurgia cardíaca. Os abscessos do anel valvar também exigem intervenção cirúrgica e são mais frequentes em pacientes com valvas protéticas. Embora defeito de condução no ECG possa sugerir esse diagnóstico, a ecocardiografia transesofágica (ETE) é a técnica diagnóstica preferencial para identificcar abscesso paravalvar, perfuração de válvula ou fístula intracardíaca. Abscesso miocárdico franco foi encontrado em até 20% dos casos em necropsia; endocardite por *Aspergillus* invade o miocárdio em mais de 50%

dos casos. A pericardite é rara e associada a abscesso miocárdico na maioria dos casos. Infarto do miocárdio, considerado consequente à embolia de material de vegetação nas artérias coronárias, foi encontrado em 40% a 60% dos casos em necropsia, embora a maioria seja clinicamente silenciosa e sem alterações eletrocardiográficas características. Entretanto, até 16% dos pacientes idosos podem apresentar-se com evidência clínica de infarto agudo do miocárdio, com complicações potencialmente desastrosas se o infarto do miocárdio for considerado o evento primário, e o paciente receber terapia trombolítica. Insuficiência cardíaca é a principal causa de morte na endocardite infecciosa, geralmente relacionada ao dano valvar direto.

Eventos embólicos são menos comuns agora do que na era pré-antibiótica; não obstante, cerca de 35% dos pacientes têm pelo menos um evento embólico clinicamente evidente. Na endocardite fúngica, a maioria dos pacientes tem pelo menos um evento embólico, frequentemente com um êmbolo grande. A presença de vegetações grandes (> 10 mm), móveis, ao ecocardiograma, particularmente quando a cúspide anterior da valva mitral está envolvida, prediz alto risco de complicações embólicas. A maioria dos “estigmas clássicos” da endocardite infecciosa provavelmente é de origem embólica. Os pacientes também podem ter infarto franco de tecido cutâneo por êmbolos. Além da pele, os êmbolos mais comumente se alojam nos pulmões (na endocardite de câmeras direitas), rins, baço, grandes vasos sanguíneos ou sistema nervoso central (SNC). As vegetações da endocardite direita geralmente embolizam para os pulmões, resultando em anormalidade na radiografia de tórax.

Abscessos renais são raros na endocardite infecciosa, mas infarto renal é visto em mais de 50% dos casos de necropsia. Da mesma forma, infarto esplênico ocorre em até 44% dos casos confirmados em necropsia; embora frequentemente silenciosos, esses êmbolos podem causar dor no hipocôndrio esquerdo irradiada para o ombro esquerdo, às vezes como sintoma de apresentação inicial da endocardite infecciosa. Infarto esplênico progredindo para abscesso pode ser a causa de febre persistente em pacientes com endocardite infecciosa; os pacientes com endocardite infecciosa e febre persistente inexplicada devem ser submetidos a uma tomografia computadorizada abdominal para excluir essa complicação. Aneurismas vasculares, que, com frequência, ocorrem em pontos de bifurcação, podem ser clinicamente silenciosos até que se rompam (o que pode ocorrer meses a anos após o tratamento antibiótico aparentemente bem-sucedido da endocardite infecciosa), e foram encontrados em 10% a 15% dos casos em necropsia. A presença de grandes êmbolos ocluindo vasos importantes pode sugerir endocardite infecciosa fúngica. Aneurismas micóticos periféricos exigem ressecção cirúrgica; aneurismas intracerebrais devem ser ressecados se sangrarem ou se estiverem causando efeito de massa.

Por fim, muitos pacientes apresentam evidências de êmbolos vasculares cerebrais, os quais têm predileção pela distribuição da artéria cerebral média e podem ser devastadores. A maioria dos êmbolos para o SNC ocorre em fase precoce na evolução da doença e são evidentes no momento da apresentação ou logo depois. Acidentes vasculares cerebrais relacionados com esses êmbolos são propensos a uma transformação hemorrágica catastrófica. Não se deve desprezar a possibilidade de a

endocardite infecciosa direita levar a uma embolia paradoxal para o SNC através de um forame oval patente (Capítulo 69). É preciso observar que a maioria dos pacientes com endocardite fúngica tem um evento embólico no SNC.

Algumas complicações da endocardite infecciosa resultam de disseminação bacteriêmica causando infecção metastática em um local distante. Os pacientes podem apresentar osteomielite, artrite séptica ou abscesso epidural. Meningite purulenta (Capítulo 420) é uma complicação rara, exceto na endocardite pneumocócica, embora muitos pacientes com endocardite infecciosa por *S. aureus* submetidos a punção lombar tenham pleocitose. É importante saber que o achado de uma complicação metastática de endocardite infecciosa não exclui a possibilidade de locais adicionais de infecção hematogênica, particularmente na endocardite por *S. aureus*. Assim, a indicação de avaliações diagnósticas adicionais deve ser orientada pela evolução clínica do paciente. Abscessos intracranianos são incomuns na endocardite bacteriana, embora se mostrem frequentes na endocardite por *Aspergillus*; esse achado no contexto de endocardite com hemocultura negativa deve suscitar pronta consideração de *Aspergillus* como agente etiológico.

Podem ocorrer múltiplos fenômenos imunológicos, muitos deles diretamente relacionados com os complexos imunológicos circulantes característicos da doença. Biópsias renais efetuadas no contexto de endocardite infecciosa ativa mostram alguma anormalidade em quase todos os casos. Classicamente, a endocardite infecciosa causa glomerulonefrite com níveis reduzidos de complemento. Histopatologicamente, as alterações glomerulares podem ser focais, difusas ou membranoproliferativas, ou podem ser parecidas com a doença de complexos imunológicos encontrada no lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, muitas das condições musculoesqueléticas associadas à endocardite infecciosa, incluindo artrites monoarticulares e oligoarticulares, provavelmente são imunomediadas.

Diagnóstico

O “padrão-ouro” para o diagnóstico de endocardite infecciosa é a cultura do micro-organismo patogênico de uma válvula ou de outra superfície endocárdica. Entretanto, a não ser que o paciente receba substituição valvar ou nos casos de necropsia, o diagnóstico é feito clinicamente. Como resultado, vários critérios clínicos foram propostos com o passar dos anos, e o mais amplamente aceito é o critério de Duke modificado (Tabela 76-4), com sensibilidade estimada em 76% a 100% e especificidade de 88% a 100%, com valor preditivo negativo de pelo menos 92%.

Tabela 76-4

Critérios de duke modificados para o diagnóstico de endocardite infecciosa

CRITÉRIOS PRINCIPAIS
1. Hemocultura positiva a. Micro-organismo típico (estreptococo α-hemolítico, *Streptococcus bovis*, micro-organismos HACEK, ou *Staphylococcus aureus* adquirido na comunidade ou enterococo sem um foco primário) a partir de duas hemoculturas separadas *ou* b. Bacteriemia persistente com qualquer micro-organismo (duas culturas positivas separadas > 12 h ou três culturas positivas ou maioria de ≥ 4 culturas separadas > 1 h) *ou* c. Bacteriemia com *S. aureus*, independentemente de a bacteriemia ter sido adquirida nosocomialmente ou se um foco removível de infecção for encontrado 2. Evidência de comprometimento endocárdico a. Achados ecocardiográficos: massa móvel fixada na valva ou aparelho valvular, ou abscesso, ou deiscência parcial nova de valva protética b. Regurgitação valvar nova 3. Sorologia: hemocultura positiva isolada para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpo imunoglobulina G antifase 1 > 1 : 800
CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS
1. Condição predisponente: uso de drogas intravenosas ou condição cardíaca predisponente 2. Temperatura ≥ 38 °C 3. Fenômenos vasculares: embolia arterial, êmbolos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragias conjuntivais, lesões de Janeway 4. Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide 5. Achados de ecocardiograma compatíveis com endocardite, porém não satisfazendo os critérios principais 6. Evidência microbiológica: hemoculturas positivas não satisfazendo critérios principais ou evidência sorológica de infecção ativa compatível com endocardite
ENDOCARDITE INFECCIOSA DEFINIDA
1. Endocardite infecciosa patologicamente comprovada *ou* 2. Critérios clínicos satisfazendo a. Dois critérios principais *ou* b. Um critério principal e um secundário *ou* c. Três critérios secundários
POSSÍVEL ENDOCARDITE INFECCIOSA
Achados que estão aquém daqueles de endocardite infecciosa definida, mas ela não está rejeitada
ENDOCARDITE INFECCIOSA REJEITADA
1. Diagnóstico alternativo firme *ou* 2. Resolução da síndrome de endocardite infecciosa com antibioticoterapia de ≤ 4 dias *ou* 3. Ausência de evidência de endocardite infecciosa na cirurgia ou necropsia com antibioticoterapia de ≤ 4 dias

HACEK = *Haemophilus* spp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp; IgG = imunoglobulina G.

Adaptada de Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-638.

Os critérios de Duke se fundamentam amplamente no uso apropriado de hemoculturas e dados ecocardiográficos. Pelo menos três pares de hemoculturas (cada

par consistindo em um frasco aeróbico e um anaeróbico) devem ser obtidos de locais separados, com especial atenção à técnica asséptica. Idealmente, esses pares devem ser coletados com pelo menos 1 hora de intervalo para documentar bacteriemia contínua; entretanto, em alguns casos, quando o paciente está criticamente enfermo, essa abordagem não é exequível.

Na maioria dos casos de endocardite, na ausência de terapia antibiótica prévia, toda hemocultura é positiva porque a bacteriemia da endocardite é contínua. Hemoculturas são verdadeiramente negativas em menos de 5% dos casos de endocardite; entretanto, a administração prévia de antibiótico pode diminuir o rendimento das hemoculturas em até 35%. Por conseguinte, a maioria dos casos de endocardite "de hemocultura negativa" ocorre em pacientes que recentemente receberam agentes antimicrobianos. Esses casos são provavelmente causados pelos mesmos micro-organismos responsáveis pela maioria das endocardites em valvas nativas; estreptococos viridans e os organismos HACEK são os suspeitos mais prováveis, uma vez que são muito mais aeróbios do que estafilococos e enterococos e, portanto, tendem mais a ser afetados pela administração prévia de antibióticos. Em última análise, contudo, quando as hemoculturas são negativas e suspeita-se de endocardite, especialmente quando não há histórico de antimicrobianos recentes, devem-se levar em conta os micro-organismos de crescimento lento, fungos e os micro-organismos não cultiváveis (Tabela 76-5). Essa possibilidade deve receber particular atenção quando o histórico do paciente sugere exposição a animais de fazenda ou leite não pasteurizado (*Coxiella burnetii, Brucella*), gatos (*Bartonella henselae*), piolhos (*Bartonella Quintana*) ou contato com aves ou corte frequente de grama (*Chlamydia psittaci*). É importante notificar o laboratório de microbiologia de que existe suspeita de endocardite pelo fato de técnicas especiais de cultura poderem aumentar o rendimento para espécies HACEK, estreptococos nutricionalmente variantes (*Abiotrophia* e *Granulicatella* sp.), *Brucella*, *Legionella* e alguns fungos. A prática tradicional de "armazenar" hemoculturas por 2 a 4 semanas para investigar endocardite com hemocultura negativa não é mais necessária na rotina. Testes sorológicos específicos podem ser usados para diagnosticar endocardite relacionada a *C. burnetii* (agente da febre Q), espécie de *Brucella*, *Bartonella* e *C. psittaci*. *Tropheryma whippelii*, o agente etiológico na doença de Whipple e vários outros organismos podem ser diagnosticados por reação em cadeia de polimerase. Se a busca de um micro-organismo causador resultar infrutífera, deve-se levar em conta a possibilidade de haver causas não infecciosas, como a endocardite marântica ou a de Libman-Sacks e mixoma atrial (Capítulo 60).

Tabela 76-5

Micro-organismos causadores de endocardite "com hemocultura negativa"*

ORGANISMO	EPIDEMIOLOGIA	TESTES DIAGNÓSTICOS
HACEK sp.	Principalmente flora oral, portanto muitas vezes precedida por tratamento dentário ou histórico de doença periodontal	Incubação prolongada de hemoculturas-padrão; podem necessitar ser subcultivados em ágar-sangue ou ágar-chocolate
Estreptococos nutricionalmente variantes	Curso lento e indolente	Meios de cultura suplementados ou crescimento como colônias satélites em torno de estria de *S. aureus*
Coxiella burnetii (febre Q)	No mundo todo; exposição a leite cru, ambiente de fazenda ou áreas rurais	Testes sorológicos (altos títulos de anticorpo a antígenos de fase 1 e de fase 2); também PCR em sangue ou tecido valvar
Brucella sp.	Ingestão de leite ou produtos de leite contaminados; contato estreito com gado infectado	Vegetações volumosas geralmente vistas em ecocardiografia; hemoculturas positivas em 80% dos casos com tempo de incubação de 4-6 semanas; técnica de lise-centrifugação pode apressar o crescimento; testes sorológicos estão disponíveis
Bartonella sp.	*B. henselae:* transmitida por arranhão ou mordida de gato ou pulgas de gato *B. Quintana:* transmitida por piolho; fatores predisponentes incluem desamparo e abuso de álcool	Vegetações volumosas geralmente vistas em ecocardiografia; testes sorológicos (pode reagir cruzadamente com *Chlamydia* sp.); PCR de válvula ou êmbolo é o melhor teste; técnica de lise-centrifugação pode ser útil
Chlamydia psittaci	Exposição a pássaros; cortar grama	Testes sorológicos disponíveis, mas é necessário excluir *Bartonella*, por causa da reatividade cruzada; coloração direta com anticorpo monoclonal sobre tecido pode ser útil; PCR agora disponível
Tropheryma whipplei (Doença de Whipple)	Sintomas sistêmicos incluem artralgias, diarreia, dor abdominal, linfadenopatia, perda de peso, comprometimento do SNC; entretanto, endocardite pode estar presente sem sintomas sistêmicos	Exame histológico de valva com coloração PAS; culturas valvares podem ser feitas com linhagens celulares fibroblásticas; também PCR em material da vegetação
Legionella sp.	Sistemas de distribuição de água contaminados; frequentemente surtos nosocomiais; geralmente valvas protéticas	Técnica de lise-centrifugação; também subculturas periódicas sobre meio de extrato de levedura em carvão ativado tamponado; testes sorológicos estão disponíveis, bem como PCR
Aspergillus e outros fungos que não Cândida	Valva protética	Técnica de lise-centrifugação; também cultura e exame direto de quaisquer êmbolos

SNC = sistema nervoso central; HACEK = *Haemophilus* spp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp; PAS = ácido periódico de Schiff; PCR = reação em cadeia de polimerase.

*Listados em ordem aproximada de frequência relativa.

Tanto a ecocardiografia transtorácica (ETT) quanto a ETE (Capítulo 55) são exames altamente específicos (≈ 98%) quando usados como parte da avaliação diagnóstica de suspeita de endocardite. Em contrapartida, a ETE apresenta sensibilidade de 90% a 95% nesse contexto, que é significativamente melhor que a sensibilidade usual de 48% a 63% da ETT. Ainda existe significativa controvérsia sobre se a avaliação diagnóstica de

pacientes com suspeita de endocardite infecciosa deve começar com ETT ou ETE. Na maioria dos casos em que a endocardite é uma consideração diagnóstica séria, a avaliação deve começar com ETE, porque a ETT negativa não é suficientemente sensível para excluir endocardite (Fig. 76-3). Se a ETE estiver indisponível, for tecnicamente impossível ou for considerada excessivamente invasiva pelo paciente, é razoável começar com a ETT.

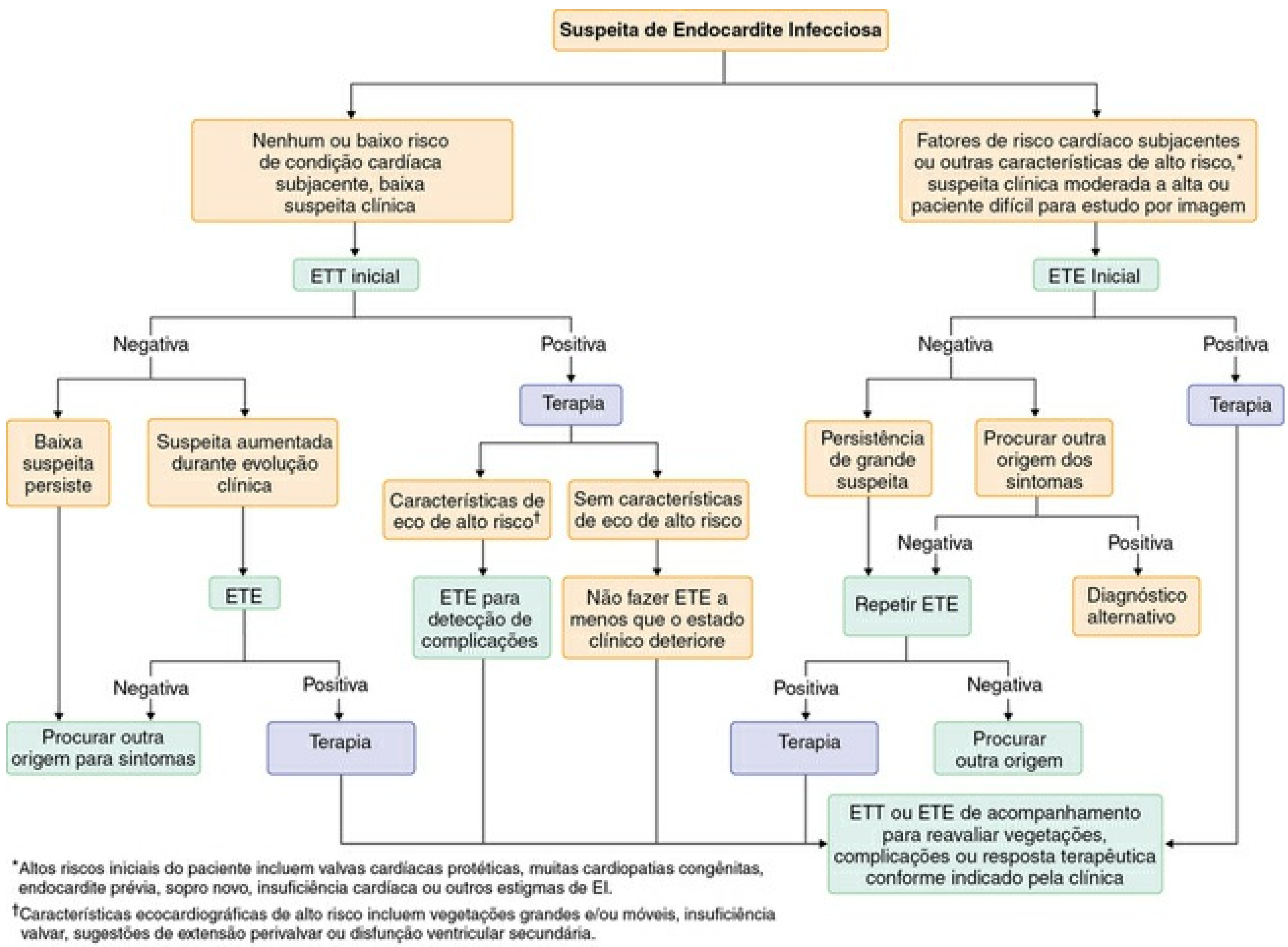

FIGURA 76-3 Algoritmo para aplicação diagnóstica da ecocardiografia em casos com suspeita de endocardite infecciosa (EI).
ETE = ecocardiografia transesofágica; ETT = ecocardiografia transtorácica. (Adaptado de Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation.* 1998;98:2936-2948.)

Algumas situações especiais podem também ditar que se comece com ETT ou ETE. A ETE é o único meio relativamente não invasivo de se detectar extensão perivalvar da infecção; a proximidade do explorador esofágico com a raiz aórtica e a parede septal basal do miocárdio permite melhor visualização dessas estruturas, que, frequentemente, estão mais comprometidas no alastramento local da infecção. Por essa razão, todos os pacientes com anormalidade nova do sistema de condução ou febre persistente — preditores clínicos de extensão perivalvar — devem ser avaliados com ETE. Da mesma forma, a sensibilidade aumentada da ETE é especialmente importante na avaliação de suspeita de endocardite de valva protética; a ETE fornece definição superior de vegetações em valva protética e abscessos de anel da valva. Por fim, a alta sensibilidade da ETE para se detectarem vegetações em valvas nativas pode ser usada em combinação com parâmetros clínicos (p. ex., pronta resolução da bacteriemia e defervescência) para

dar suporte à decisão clínica de se abreviar a terapia em pacientes com bacteriemia por *S. aureus* associada a cateter vascular.

A combinação de ETT negativa e ETE negativa tem valor preditivo negativo de 95%. Não obstante, quando a suspeita clínica de endocardite é elevada, e a ETE inicial, negativa, a repetição da ETE em 7 a 10 dias pode revelar o diagnóstico.

Tratamento Rx

O tratamento antibiótico definitivo da endocardite infecciosa (Tabela 76-6) é guiado pelo resultado das hemoculturas, incluindo a pesquisa de suscetibilidade do micro-organismo a antimicrobianos. Embora, em geral, seja aconselhável iniciar o tratamento empírico antes de o resultado definitivo das culturas estar disponível, nem todos os pacientes admitidos para exclusão do diagnóstico de endocardite necessitam ser tratados empiricamente. Pacientes que estão clinicamente estáveis, com apresentação subaguda da doença e sem evidência de insuficiência cardíaca ou de outras complicações de órgãos-alvo, podem ser cuidadosamente observados sem antibióticos, permitindo a realização de hemoculturas seriadas. Da mesma forma, pacientes estáveis que iniciaram antibióticos empíricos antes da hospitalização e antes de o sangue ser retirado para culturas podem descontinuar os antibióticos para que as hemoculturas possam ser obtidas, preferivelmente tanto tempo quanto possível depois de suspensos os antibióticos. Em contraposição, os pacientes agudamente enfermos, aqueles com evidência de complicações de endocardite ou com alta suspeita de endocardite devem ser tratados com antibióticos enquanto aguardam o resultado de culturas. Na maioria dos casos de endocardite infecciosa, é aconselhável buscar o parecer de um infectologista para ajudar a planejar o esquema antibiótico apropriado.

Tabela 76-6

Terapia definitiva da endocardite bacteriana

MICRO-ORGANISMO E ESQUEMA*	COMENTÁRIOS
ESTREPTOCOCOS VIRIDANS SUSCETÍVEIS À PCN (CIM ≤0,1 μg/mL) E *S. BOVIS*	
1. PCN 2-4 milhões unidades IV a/c 4 h × 4 semanas	1. Também eficaz para outros estreptococos não viridans PCN-suscetíveis
2. Ceftriaxona 2 g IV a/c dia × 4 semanas	2. Infecção não complicada com estreptococos viridans, candidato a terapia ambulatorial; também alergia a PCN
3. PCN 2-3 milhões unidades IV a/c 4 h × 2 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h × 2 semanas	3. Infecção não complicada, sem nenhuma das seguintes características: insuficiência renal, déficit do oitavo nervo craniano, infecção de valva protética, complicações no SNC, insuficiência cardíaca grave ou idade > 65 anos; também não aceitável para estreptococos nutricionalmente variantes
4. PCN 2-4 milhões unidades IV a/c 4 h × 4 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h × 2 semanas	4. Cepa variante nutricionalmente; para valva protética, 6 semanas de PCN

5. Vancomicina 15-20 mg/kg IV a/c 8-12 h × 4 semanas	5. Para alergia à PCN; objetivo nível mínimo de 15-20 mg/L
ESTREPTOCOCOS GRUPO VIRIDANS RELATIVAMENTE PCN-RESISTENTES (CIM 0,12 A < 0,5 μG/mL)	
1. PCN 4 milhões unidades IV a/c 4 h × 4 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h × 2 semanas	—
2. Vancomicina 15-20 mg/kg IV a/c 8-12 h × 4 semanas	2. Para alergia a PCN ou para evitar gentamicina; objetivo nível mínimo de 15-20 mg/L
ENTEROCOCOS[†] E ESTREPTOCOCOS GRUPO VIRIDANS PCN-RESISTENTES (PENICILINA CIM >0,5 μG/mL)	
1. PCN[‡] 18-30 milhões unidades IV por dia em doses divididas × 4-6 semanas ou ampicilina 12 g/24 h IV em 6 doses igualmente divididas mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8h × 4-6 semanas	1. Aumentar duração de ambas as drogas para 6 semanas em caso de infecção de valva protética ou sintomas > 3 meses em infecção enterocócica
2. Vancomicina 15-20 mg/kg IV a/c 8-12h × 6 semanas mais gentamicina 1 mg/kg a/c 8 h × 6 semanas[§]	2. Para alergia a PCN; dessensibilização à PCN também é uma opção; alto risco de nefrotoxicidade com esse esquema
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	
1. Oxacilina 2 g IV a/c 4 h × 4-6 semanas com adição opcional de gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h × 3-5 dias	1. Cepa suscetível a meticilina; omitir gentamicina se presente insuficiência renal importante
2. Vancomicina 15-20 mg/kg IV a/c 8-12 h × 6 semanas	2. Alergia à PCN (hipersensibilidade imediata ou anafilaxia) ou SARM
3. Oxacilina 2 g IV a/c 4 h × 2 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h × 2 semanas	3. Cepa suscetível à meticilina; esquema de 2 semanas para uso apenas em usuário de droga IV com infecção isolada de valva tricúspide, sem insuficiência renal e nenhuma infecção extrapulmonar
4. Oxacilina 2 g IV a/c 4 h × > 6 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h × 2 semanas mais rifampicina 300 mg VO/IV a/c 8 h × ≥ 6 semanas	4. Infecção de valva protética com cepa suscetível à meticilina; usar vancomicina em vez de oxacilina para cepas resistentes a meticilina
5. Cefazolina 2 g IV a/c 8 h × 4-6 semanas com adição opcional de gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h × 3-5 dia	5. Alergia a PCN diversa que não seja hipersensibilidade imediata
6. Daptomicina 6 mg/kg IV uma vez ao dia × 14-42 dias	Daptomicina é aprovada pela FDA para tratamento de endocardite infecciosa por *S. aureus* direita; para adultos, alguns especialistas recomendam 8-10 mg/kg IV
ESTAFILOCOCOS COAGULASE-NEGATIVOS, INFECÇÃO DE VALVA PROTÉTICA	
Vancomicina 15-20 mg/kg IV a/c 8-12 h × > 6 semanas mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h × 2 semanas mais rifampicina 300 mg VO/IV a/c 8 h × > 6 semanas	Pode substituir vancomicina por oxacilina em doses acima descritas se a cepa isolada for sensível a meticilina
CEPAS HACEK	
1. Ceftriaxona 2 g IV a/c dia × 4 semanas; 6 semanas para valvas protéticas	—
2. Ampicilina-sulbactam 3 g IV a/c 6 h × 4 semanas; 6 semanas para valvas protéticas	2. Cepas HACEK cada vez mais podem produzir β-lactamase
BACILOS GRAM-NEGATIVOS NÃO HACEK	
Enterobacteriaceae	
Penicilina de amplo espectro ou cefalosporina mais aminoglicosídeos para cepas suscetíveis	Tratar por um mínimo de 6-8 semanas. Algumas espécies de Enterobacteriaceae exibem resistência indutível a cefalosporinas de terceira geração. Cirurgia da valva é necessária na maioria dos pacientes com endocardite

	esquerda causada por bacilos Gram-negativos. Recomenda-se o parecer de um infectologista
Pseudomonas aeruginosa	
Tobramicina em alta posologia (8 mg/kg/dia IV ou IM em doses 1 vez ao dia), com manutenção de concentrações máximas e mínimas de 15-20 μg/mL e ≤2 μg/mL, respectivamente, em combinação com uma penicilina de largo espectro (p. ex., ticarcilina, piperacilina, azlocilina), ceftazidima, cefepima ou imipenem em doses plenas, ou imipenem	Tratar durante um mínimo de 6-8 semanas. Cirurgia precoce da valva é geralmente necessária na endocardite esquerda por *Pseudomonas*. Recomenda-se o parecer de um infectologista
Fungos	
Tratamento com um agente antifúngico parenteral (em geral, um produto contendo anfotericina B) e substituição da valva	Terapia supressora em longo prazo ou por toda a vida com agentes antifúngicos é, muitas vezes, necessária. Recomenda-se o parecer de um infectologista

HACEK = *Haemophilus* spp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp; CIM = concentração inibidora mínima; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; PCN = penicilina.

[*]As posologias são para pacientes com função renal normal; ajustes devem ser feitos para insuficiência renal para todas as drogas, exceto nafcilina, rifampicina e ceftriaxona. As doses de gentamicina devem ser ajustadas para se obter uma concentração sérica máxima de aproximadamente 3 μg/mL 30 minutos depois da aplicação e uma concentração de intervalo <1 μg/mL.

[†]Enterococos devem ser testados quanto à suscetibilidade a antimicrobianos. Essas recomendações servem para enterococos sensíveis a penicilina, gentamicina e vancomicina.

[‡]Ampicilina, 12 g/dia, pode ser usada em vez de PCN.

[§]Necessidade de adição de aminoglicosídeo não foi demonstrada com estreptococos PCN-resistentes.

Adaptada de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation.* 2005;111:e394-e433.

Para pacientes com suspeita de endocardite de valva nativa, há dois esquemas de antibioticoterapia empírica eficientes: nafcilina (ou oxacilina) + penicilina + gentamicina ou vancomicina + gentamicina (Tabela 76-7). A combinação Oxacilina + penicilina + gentamicina é adequada na maioria dos casos de suspeita de endocardite em valva nativa, fornecendo ótima cobertura para estreptococos, estafilococos, enterococos e organismos HACEK. Se houver epidemiologia indicativa de alto risco para estafilococo meticilino resistente, como nos casos de usuários de drogas injetáveis e aqueles com histórico de tratamento de saúde, a terapia empírica deve consistir em vancomicina e gentamicina. Esse esquema também é aceitável no caso de pacientes com alergia grave à penicilina. Pacientes com valvas protéticas devem ser tratados empiricamente com vancomicina, gentamicina e rifampicina para cobertura adequada de *S. aureus* (inclusive meticilino-resistente), estafilococos coagulase-negativos e micro-organismos Gram-negativos.

Tabela 76-7

Tratamento empírico da endocardite*

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	ESQUEMA DE TRATAMENTO*
Valva natural, aquisição da infecção na comunidade, SARM improvável	Oxacilina 2 g IV a/c 4 h mais penicilina 4 milhões unidades IV a/c 4 h mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h
Qualquer das seguintes: infecção associada a tratamento de saúde ou outra razão para suspeitar de SARM; alergia grave a penicilina	Vancomicina 15-20 mg/kg IV a/c 8-12 h† mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h
Valva protética	Vancomicina 15-20 mg/kg IV a/c 8-12 h† mais gentamicina 1 mg/kg IV a/c 8 h mais rifampicina 300 mg VO ou IV a/c 8 h

SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

*As posologias são destinadas a pacientes com função renal normal; devem ser feitos ajustes para insuficiência renal em todas as drogas, exceto nafcilina.

†Objetivo é um nível mínimo de 15-20 mg/L.

Tratamento de Micro-organismos Específicos

Quando o micro-organismo está definitivamente identificado, o tratamento antibiótico deve ser compatível. Esquemas padronizados foram desenvolvidos e validados para os micro-organismos mais comuns, e deve-se obedecer a esses protocolos assiduamente (Tabela 76-6). Há muita controvérsia acerca do tratamento de micro-organismos pouco usuais. Em casos tais, é aconselhável consultar um infectologista. Esses esquemas recomendam gentamicina em baixa dose, que reduz o risco de toxicidade, enquanto fornece concentrações adequadas para sinergismo. Nos casos em que o risco de toxicidade do aminoglicosídeo é significativamente aumentado (p. ex., pessoas idosas, pacientes com nefropatia ou comprometimento auditivo preexistentes e diabéticos), a exposição à gentamicina deve ser minimizada ou inteiramente evitada. De fato, para os micro-organismos relacionados na Tabela 76-6, a gentamicina serve para a cura somente em casos de endocardite enterocócica. Como resultado, as diretrizes atuais da American Heart Association classificam a terapia com gentamicina em baixa posologia, tratamento curto, como "opcional" para o tratamento de endocardite por *S. aureus* em valva nativa. Desde a publicação dessas diretrizes, uma análise posterior dos dados de um grande estudo aleatório mostrou ter ocorrido diminuição na depuração de creatinina em 22% dos pacientes que recebiam gentamicina em baixa dose inicial, em comparação com os 8% dos pacientes que não a receberam. Com base nesses resultados e nos dados mínimos que corroboram esse benefício, gentamicina em baixa dose inicial provavelmente não deve ser usada para bacteriemia por *S. aureus* em pacientes sem valvas protéticas e não deve ser usada para endocardite de valva nativa, exceto quando se suspeita de infecção enterocócica ou Gram-negativa.

Na endocardite estreptocócica viridans não complicada, a terapia ambulatorial com uma dose diária de ceftriaxone é tão eficaz quanto esquemas mais complexos, contanto que o paciente tenha sido observado no hospital para excluir complicações.[1] A decisão

de se administrar terapia antimicrobiana no contexto ambulatorial deve, evidentemente, levar em conta a situação social do paciente, a probabilidade de adesão e outros riscos envolvidos em um acesso venoso de demora ou múltiplos acessos venosos periféricos.

A terapia-padrão para endocardite infecciosa causada por enterococos inteiramente suscetíveis inclui penicilina ou ampicilina mais estreptomicina ou gentamicina. Embora a gentamicina seja preferível à estreptomicina, a escolha de um aminoglicosídeo específico deve basear-se na pesquisa de sensibilidade *in vitro*, e a duração da terapia com aminoglicosídeo pode ser tão curta quanto 2 a 3 semanas em alguns contextos clínicos. Embora a terapia ótima para endocardite infecciosa decorrente de enterococos sensíveis à ampicilina resistentes a aminoglicosídeo não esteja definida, dados *in vitro* e experimentais sugerem a potencial eficácia de uma combinação de ceftriaxona e ampicilina para essas infecções.

A terapia ótima para enterococos que são “resistentes” (p. ex., a aminoglicosídeos e/ou vancomicina) não está bem definida. A endocardite causada por cepas de enterococos resistentes à vancomicina pode ser tratada com daptomicina, quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas) ou linezolida (600 mg oralmente ou por via intravenosa duas vezes ao dia); entretanto, a experiência clínica com esses agentes é limitada. Nessa situação, as taxas de recidiva ou falha tendem a ser elevadas, e muitos casos exigem intervenção cirúrgica (discutido adiante).

Dados sugerem que os pacientes com endocardite por *S. aureus* meticilino resistente tratados com vancomicina apresentam taxas mais altas de falha bacteriológica do que aqueles tratados com nafcilina. Portanto, todo esforço deve ser feito para tratar se endocardite por *S. aureus* meticilino resistente com um β-lactâmico antiestafilocócico. Em uma experiência randomizada, a daptomicina 6 mg/kg uma vez ao dia durante 10 a 42 dias, dependendo da gravidade da infecção, mostrou-se tão eficaz quanto a penicilina antiestafilocócica semissintética ou vancomicina para o tratamento de bacteriemia por *S. aureus* e endocardite infecciosa direita.[2] A daptomicina é aprovada pela Food and Drug Administration para essas indicações.

Em geral, a endocardite fúngica resulta de extenso contato com tratamento de saúde. Tradicionalmente, a endocardite fúngica era considerada indicação para cirurgia valvar, enquanto a anfotericina B (Capítulo 339) era tida como o tratamento de escolha. No entanto, a alta mortalidade associada à endocardite fúngica e a disponibilidade de novas classes de antifúngicos sugerem que esses princípios devem ser reavaliados. O tratamento da endocardite fúngica deve envolver sempre a colaboração de um infectologista experimentado.

Em geral, a endocardite zoonótica é culturonegativa e é mais comumente causada por *Bartonella* sp. (Capítulo 323), *C. burnetii* (Capítulo 335) ou *Brucella* sp. (Capítulo 318). Os tratamentos de escolha para esses patógenos aeróbios se baseiam em dados limitados, porém a endocardite por *Bartonella* documentada é tratada com doxiciclina por 6 semanas e gentamicina por 2 semanas.

Em casos de presumida endocardite culturonegativa, em que houve exclusão razoável de micro-organismos pouco usuais (Tabela 76-5) e de outras infecções, indica-

se terapia empírica. Nesse caso, a maioria das autoridades recomenda um esquema de 4 a 6 semanas com ceftriaxona isolada, vancomicina-ceftriaxona ou vancomicina-gentamicina (se o contexto clínico sugerir enterococos).

Tratamento Continuado do Paciente com Endocardite

Além de antibióticos, o tratamento apropriado do paciente internado inclui vigilância cuidadosa do desenvolvimento de quaisquer complicações. Ecocardiografia repetida, conforme clinicamente indicado no contexto agudo no final da terapia antibiótica, e ECGs seriados devem ser obtidos para se procurar eventual desenvolvimento de doença no sistema de condução que possa indicar extensão perivalvular, especialmente em pacientes com valvas protéticas e febre persistente. A pressão de pulso que se alarga deve alertar o clínico para o possível desenvolvimento de insuficiência aórtica aguda (Capítulo 75). Da mesma forma, um exame cardíaco cuidadoso deve ser realizado diariamente, a fim de se avaliarem novos sopros regurgitantes. Quaisquer achados neurológicos devem levar a uma busca por evidências de complicação do SNC, como eventos embólicos, hemorragia cerebral, aneurisma micótico e abscesso cerebral. A função renal deve ser estreitamente monitorada, de modo que as doses de antibióticos possam ser ajustadas se necessário. Se for usada gentamicina por mais do que alguns poucos dias, o paciente deve ser alertado para os sinais e sintomas de toxicidade vestibular ou auditiva. Daí em diante, deve-se considerar a investigação audiométrica básica e periódica em pacientes que se apresentam em alto risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeo, incluindo os idosos, os pacientes com disfunção renal ou lesão auditiva preexistente e aqueles que recebem gentamicina por períodos longos. As concentrações séricas de gentamicina também devem ser determinadas a intervalos regulares (p. ex., duas vezes por semana e com mais frequência se a função renal estiver alterada) e devem ser inferiores a 1 μg/mL; concentrações mais elevadas devem levar a uma dosagem menor ou menos frequente, ou ambas. Hemoculturas de acompanhamento podem ser obtidas no fim da primeira semana de terapia em pacientes cuja endocardite infecciosa seja causada por micro-organismos para os quais o tratamento de primeira linha comumente falha, como *S. aureus* e enterococos. Nesse contexto, culturas positivas poderiam sugerir a necessidade de mudar a terapia ou realizar intervenção cirúrgica, enquanto culturas negativas são tranquilizadoras.

Os pacientes com endocardite infecciosa podem continuar febris por algum tempo após a instituição do tratamento antibiótico apropriado. Cerca 50% ficam afebris em três dias a contar do início dos antibióticos, 75% em 1 semana e 90% em 2 semanas. Os pacientes cuja endocardite é causada por *S. aureus*, micro-organismos Gram-negativos ou fungos tendem a ficar sem febre mais lentamente que aqueles infectados com outros micro-organismos. Febre prolongada (> 1 semana após a instituição dos antibióticos apropriados) deve levar à repetição das hemoculturas. Se essas culturas resultarem negativas, várias possibilidades devem ser levadas em conta: abscesso miocárdico, infecção extracardíaca (p. ex., aneurisma micótico, abscesso do psoas ou esplênico, osteomielite vertebral ou artrite séptica), dano tecidual mediado por

complexos imunológicos ou complicação da hospitalização e terapia (p. ex., febre medicamentosa, superinfecção nosocomial ou embolia pulmonar). A investigação apropriada inclui ETE, tomografia computadorizada do abdome, cintilografia óssea e exame de urina com microscopia do sedimento (para evidenciar nefrite intersticial). Os locais de cateteres intravenosos devem ser cuidadosamente examinados em busca de evidência de infecção, e vias de acesso centrais de demora devem ser trocadas.

A anticoagulação em indivíduos com endocardite infecciosa é controversa. Embora o início de anticoagulação no contexto da endocardite de valva nativa não pareça oferecer benefício, anticoagulação contínua pode ser aconselhável. Algumas sociedades recomendam anticoagulação contínua em pacientes com endocardite de valva protética mecânica. Entretanto, costuma-se recomendar a descontinuação de toda anticoagulação pelo menos pelas duas primeiras semanas de terapia antibiótica em pacientes com endocardite em valva protética por *S. aureus* que sofreram evento embólico recente para SNC; isso permite que o trombo se organize e potencialmente evita a transformação hemorrágica aguda de lesões embólicas. A reintrodução da anticoagulação nesses pacientes deve ser cautelosa, e a razão normalizada internacional (RNI) deve ser cuidadosamente monitorada. No caso de pacientes com outras indicações para anticoagulação, como trombose venosa profunda, embolização de grande vaso ou fibrilação atrial, a melhor opção não está tão clara e deve ser decidida de um modo multidisciplinar que equilibre os riscos e benefícios para cada paciente, individualmente. Aspirina não previne eventos embólicos e tende a aumentar a incidência de sangramento.[3]

Cirurgia

Alguns pacientes necessitam de tratamento cirúrgico, seja para estabelecer a cura da endocardite, seja para impedir a morte (Tabela 76-8). A maioria dos pacientes com evidências de extensão direta da infecção para estruturas miocárdicas, disfunção de valva protética ou insuficiência cardíaca por dano valvar induzido pela endocardite deve submeter-se a cirurgia. Além disso, muitos casos de endocardite causada por fungos ou micro-organismos Gram-negativos (p. ex., enterococos resistentes à vancomicina ou à gentamicina) necessitam de tratamento cirúrgico. A evolução da doença ou a persistência da febre e bacteriemia durante mais de 7 a 10 dias, na presença de terapia antibiótica apropriada, podem indicar necessidade de cirurgia. Entretanto, deve-se realizar uma avaliação minuciosa para excluir outros focos de infecção. O tratamento cirúrgico também deve ser considerado nos pacientes com eventos embólicos recorrentes (dois ou mais) ou vegetações grandes (> 10 mm) com um evento embólico, embora, nessas situações, os dados sejam menos convincentes. Casos de endocardite por *S. aureus* comprometendo a cúspide anterior da valva mitral com vegetações grandes (> 10 mm) podem ser uma circunstância especial para intervenções cirúrgicas precoces visando à redução do alto risco de êmbolos no SNC, especialmente quando se planeja plástica da valva mitral, em vez de substituição da valva.

Tabela 76-8

Indicações para cirurgia na endocardite

INDICAÇÃO	CLASSE*
ENDOCARDITE EM VALVA NATIVA	
Insuficiência aórtica ou regurgitação mitral agudas com insuficiência cardíaca	I
Insuficiência aórtica aguda com taquicardia e fechamento precoce da valva mitral no ecocardiograma	I
Endocardite fúngica	I
Evidência de abscesso anular ou aórtico; aneurisma verdadeiro ou falso de seio ou aórtico; deiscência de valva, ruptura, perfuração ou fístula	I
Evidência de disfunção valvar e infecção persistente após um período prolongado (7-10 dias) de terapia apropriada, contanto que não haja nenhuma causa cardíaca de infecção	I
Êmbolos recorrentes após terapia antibiótica apropriada	I
Infecção com micro-organismos Gram-negativos ou micro-organismos com má resposta a antibióticos em pacientes com evidência de disfunção valvar	I
Vegetação na válvula anterior da valva mitral (especialmente > 10 mm) ou vegetação persistente após embolização sistêmica	IIa
Aumento no tamanho da vegetação, apesar de terapia antimicrobiana apropriada	IIb
Infecções iniciais na valva mitral, a qual provavelmente pode ser reparada	III
Febre e leucocitose persistente com hemoculturas negativas	III
ENDOCARDITE EM VALVA PROTÉTICA	
Endocardite inicial em valva protética (< 2 meses após cirurgia)	I
Insuficiência cardíaca com disfunção de valva protética	I
Endocardite não estreptocócica	I
Evidência de “leak” perivalvar, abscesso anular ou aórtico, aneurisma verdadeiro ou falso de seio ou aórtico, formação de fístula ou distúrbios da condução de início novo	I
Bacteriemia persistente após 7-10 dias de antibioticoterapia apropriada sem causas não cardíacas para bacteriemia	IIa
Êmbolo periférico recorrente apesar de terapia	IIa
Vegetação de qualquer tamanho localizada sobre a prótese ou em suas proximidades	IIb

*Classe I = Condições para as quais há evidência e/ou acordo geral de que um dado procedimento ou tratamento é útil e eficaz. Classe II = Condições para as quais há evidência conflitante e/ou uma divergência de opinião acerca da utilidade/eficácia de um procedimento ou tratamento. Classe IIa = Peso da evidência/opinião é a favor de utilidade/eficácia. Classe IIb = Utilidade/eficácia está menos bem estabelecida pela evidência/opinião. Classe III = Condições para as quais há evidência e/ou acordo geral de que o procedimento/tratamento não é útil e, em alguns casos, pode ser até mesmo nocivo.

Adaptada com permissão de Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation.* 1998;98:1949-1984.

Desaconselha-se retardar a cirurgia em pacientes com função cardíaca em deterioração, em uma tentativa de “esterilizar” a valva afetada, pois o risco de insuficiência cardíaca congestiva progressiva ou complicações adicionais geralmente supera o risco relativamente baixo de endocardite infecciosa recorrente após implante

de valva protética. Contraindicações relativas à substituição da valva incluem êmbolos recentes no SNC ou sangramento (em virtude do risco de sangramento no período perioperatório quando é necessário realizar anticoagulação), múltiplas substituições de valvas prévias (em virtude da dificuldade de se suturar uma nova valva em tecido já enfraquecido por cirurgias prévias) e uso de drogas injetáveis. Ocasionalmente, pacientes têm uma indicação convincente para substituição da valva (p. ex., insuficiência cardíaca aguda) e um evento embólico no SNC recente. O risco de transformação hemorrágica dessas lesões durante a anticoagulação associada ao *bypass* cardíaco é controverso. Entretanto, aparentemente, o maior risco desses eventos de transformação é em êmbolos maiores (> 2 cm), especialmente aqueles que exibiram um componente hemorrágico. Nesses cenários, é prudente tentar adiar a cirurgia por, pelo menos, 2 a 4 semanas, para permitir a organização e a resolução de tais êmbolos. Aparentemente, a substituição da valva pode ser realizada com segurança e sem adiamento em pacientes com êmbolos menores e não hemorrágicos no SNC.

Após o tratamento cirúrgico definitivo, a maioria dos pacientes deve receber antibioticoterapia adicional, a não ser que a duração completa de antibióticos tenha ocorrido antes da operação e não haja mais evidências de infecção persistente. Se o paciente recebeu antibióticos por período inferior a 1 semana antes da cirurgia ou a cultura do local operatório for positiva, deve receber o equivalente a um curso inicial completo de antibióticos apropriado ao organismo. Se o paciente recebeu antibióticos por 2 semanas ou mais, e a cultura do local operatório for negativa, deve receber o que restar do curso originalmente planejado da antibioticoterapia apropriada.

Prevenção

Embora a administração de antibióticos profiláticos a pacientes com fatores de risco conhecidos para endocardite infecciosa antes de sua submissão a procedimentos conhecidos por causarem bacteriemia seja difundida, a eficácia dessa prática ainda não foi estabelecida. Em 2007, a American Heart Association reduziu substancialmente as situações em que se recomendavam antibióticos profiláticos. Essas recomendações revistas basearam-se nos seguintes pontos: (1) endocardite é muito mais propensa a resultar de exposição frequente a bacteremias aleatórias associadas a atividades diárias do que de bacteriemia causada por um procedimento dentário, do trato gastrointestinal ou do trato geniturinário; (2) profilaxia pode prevenir um número excessivamente pequeno de casos de endocardite infecciosa, se algum, em indivíduos submetidos a procedimentos dentários, do trato gastrointestinal ou do trato geniturinário; (3) o risco de eventos adversos associados a antibióticos muitas vezes excede o benefício, se houver, da antibioticoterapia profilática; e (4) manutenção da saúde oral ideal pode reduzir a incidência de bacteriemia decorrente de atividades diárias e é mais importante que antibióticos profiláticos para um procedimento dentário na redução do risco de endocardite infecciosa.

Atualmente, a profilaxia é tida como razoável em caso de pacientes com maior risco de resultados adversos da endocardite (Tabela 76-9) que devem submeter-se a

procedimentos dentários envolvendo manipulação de tecido gengival ou periodontal ou perfuração da mucosa oral; um procedimento invasivo do trato respiratório que envolve incisão ou biópsia da mucosa respiratória, como tonsilectomia e adenoidectomia; ou procedimentos invasivos envolvendo pele infectada, estruturas cutâneas ou tecido musculoesquelético (Tabela 76-10). As novas recomendações enfocam regimes orais de dose única, na maioria dos cenários clínicos.

Tabela 76-9

Condições cardíacas de alto risco para as quais a profilaxia da endocardite com procedimentos dentários é razoável

Valva cardíaca protética ou material protético usado para reparação da valva cardíaca
Endocardite prévia
Doença cardíaca congênita complexa envolvendo doença cardíaca congênita cianótica não reparada (incluindo *shunts* e condutos paliativos), doença cardíaca congênita completamente reparada com material protético dentro de 6 meses do procedimento, doença cardíaca congênita reparada com defeitos residuais no local ou adjacente ao local do material protético
Receptores de transplante cardíaco que desenvolvem valvopatia cardíaca

Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116:1736-1754.

Tabela 76-10

Recomendações para profilaxia da endocardite

PROFILAXIA É RAZOÁVEL*
Dentários: Todos os procedimentos dentários envolvendo a manipulação de tecido gengival ou região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral
Respiratórios: Procedimentos envolvendo incisão ou biópsia da mucosa respiratória, como tonsilectomia e adenoidectomia
Outros: Pele infectada, estruturas cutâneas ou tecido musculoesquelético
PROFILAXIA NÃO É RECOMENDADA
Dentários: Injeções anestésicas de rotina por meio de tecido não infectado, radiografias dentárias, colocação de aparelhos protéticos ou ortodônticos

removíveis, ajuste de aparelhos ortodônticos, colocação de brackets ortodônticos, descamação de dentes decíduos, sangramento decorrente de trauma nos lábios ou mucosa oral

Respiratórios: Procedimentos não envolvendo incisão ou biópsia da mucosa respiratória, incluindo broncoscopia (a menos que o procedimento envolva incisão da mucosa do trato respiratório)

Geniturinários: Profilaxia antibiótica somente para prevenir endocardite infecciosa não é recomendada

Gastrointestinais: Profilaxia antibiótica somente para prevenir endocardite infecciosa não é recomendada

*Apenas em pacientes com condições cardíacas subjacentes associadas a maior risco de resultado adverso da endocardite (listados na Tabela 76-9).

Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116:1736-1754.

Os antibióticos escolhidos para profilaxia pré-procedimento devem ser ativos contra os micro-organismos com mais tendência a serem liberados para a corrente sanguínea pelo procedimento (Tabela 76-11). Recomendam-se antibióticos que cobrem principalmente a flora oral. Para pacientes com as condições listadas na Tab. 76-9 submetidos a um procedimento para pele infectada, estrutura cutânea ou tecido musculoesquelético, pode ser razoável que o esquema terapêutico administrado para tratar a infecção contenha um agente ativo contra estafilococos e estreptococos β-hemolíticos.

Tabela 76-11

Antibióticos sugeridos para profilaxia de endocardite no caso de procedimentos dentários ou do trato respiratório* em pacientes com condições cardíacas de alto risco†

CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	ESQUEMA‡
Capaz de tomar medicações orais	Amoxicilina 2 g VO
Incapaz de tomar medicações orais	Ampicilina 2 g IV ou IM; ou cefazolina ou ceftriaxona 1 g IM ou IV
Alérgico a penicilina ou ampicilina e capaz de tomar medicações orais	clindamicina 600 mg VO; azitromicina 500 mg VO; ou claritromicina 500 mg VO Cefalosporinas não devem ser usadas em um indivíduo com histórico de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilina ou ampicilina
Alérgico a penicilina ou ampicilina e paciente incapaz de tomar medicações orais	clindamicina 600 mg IM ou IV

*Para os procedimentos aplicáveis, veja Tabela 76-10.

†Para as condições aplicáveis, veja Tabela 76-9.

‡Todos os esquemas consistem em uma única dose de 30-60 min antes do procedimento.

Adaptada de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116:1736-1754.

Prognóstico

Não tratada, a endocardite infecciosa é uniformemente fatal. O tratamento clínico e cirúrgico agressivo, contudo, melhorou significativamente esse desfecho. A mortalidade global da endocardite em valva nativa e protética ainda é bastante elevada, variando de 17% a 36%. Certos subgrupos apresentam um risco mais baixo de morte (endocardite relacionada a estreptococos viridans), enquanto endocardite devida a *S. aureus*, endocardite fúngica e endocardite zoonótica têm mortalidades mais altas. Insuficiência cardíaca e eventos do SNC são as causas mais frequentes de morte.

A endocardite recidiva em 12% a 16% dos pacientes, e é mais comum em usuários de drogas intravenosas, pessoas idosas e pacientes com valvas protéticas. A taxa de recidiva também varia de acordo com o micro-organismo causador. Infecções facilmente tratadas, como aquelas por estreptococos α-hemolíticos, têm uma baixa taxa de recaída (5%), enquanto micro-organismos que são mais difíceis de erradicar podem apresentar taxas significativamente mais altas.

Perspectivas

Com os métodos de imagem cardíaca melhorando progressivamente, a duração do tratamento da endocardite pode ser ditada, em parte, pelas características das vegetações visualizadas. Além disso, considerando que grandes vegetações causam mais eventos embólicos, procedimentos para remover vegetações (p. ex., plástica valvar e vegectomia) ou introdução de agentes que evitam a formação ou promovem a dissolução das

vegetações podem ser exequíveis. Por fim, atualmente estão sendo desenvolvidas condutas terapêuticas mais novas (p. ex., anticorpos antibacterianos e enzimas específicas para a parede celular) que podem ser coadjuvantes aos antibióticos, facilitando a limpeza bacteriológica.

Grau A

1. Sexton, D. J., Tenenbaum, M. J., Wilson, W. R., et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis*. 1998; 27:1470–1474.
2. Fowler, V. G., Jr., Boucher, H. W., Corey, G. R., et al. Daptomycin versus standard therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *N Engl J Med*. 2006; 355:653–665.
3. Chan, K. L., Dumesnil, J. G., Cujec, B., et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:775–780.

Leituras sugeridas

Prendergast, B. D., Tornos, P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010; 121:1141–1152. *Análise.*

Snygg-Martin, U., Rasmussen, R. V., Hassager, C., et al. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30:151–157. *Dados sugerindo que pacientes com endocardite de valva nativa em uso de terapia anticoagulante com varfarina apresentam menos complicações cerebrovasculares que os demais.*

Tissari, P., Zumla, A., Tarkka, E., et al. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet*. 2010; 375:224–230. *Plataforma de microarray com base no DNA é mais sensível e mais rápida que o método baseado na cultura.*

No Brasil

A experiência nacional de centros com alta prevalência de endocardite infecciosa (que, habitualmente, são referência em tratamento de pacientes portadores de valvopatias e próteses valvares) evidencia a ocorrência comum de casos de endocardite em portadores de valvopatia reumática (ainda com alta prevalência em nosso meio) após tratamento odontológico, e também após procedimentos gastrointestinais e geniturinários. Embora citado na literatura internacional, é extremamente incomum haver efeito adverso significativo de estratégias antibióticas profiláticas. Deve-se também destacar a alta prevalência da má saúde bucal em nosso meio, que raramente realiza as duas visitas anuais de rotina ao odontologista. Dessa forma, em nossa realidade, provavelmente é mais adequado ampliar a indicação de antibioticoterapia profilática de EI para:

- todos os pacientes portadores de valvopatias anatomicamente significativas, em vez de adotar essa estratégia apenas com aqueles que apresentam alto risco de

complicações em caso de adquirir EI;

- procedimentos potencialmente contaminados ou com manipulação de mucosa nos tratos gastrointestinal e geniturinário.

Recomenda-se a utilização dos mesmos esquemas antibióticos expostos na Tabela 76-11.

Bibliografia

Tarasoutchi, F., Montera, M. W., Grinberg, M., Barbosa, M. R., Piñeiro, D. J., Sánchez, C. R.M., Barbosa, M. M., Barbosa, G. V., et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(5 supl. 1):1–67.

Accorsi TAD, Grinberg M. Endocardite infecciosa: In: PROCLIM – Programa de Atualização em Clínica Médica – Módulo 3 – Ciclo 4. Editor: Antonio Carlos Lopes – Porto Alegre: Editora Artmed, 2007.

77

Doenças pericárdicas

William C. Little and Jae K. Oh

O pericárdio, que é um saco fibroso relativamente avascular que envolve o coração, tem duas camadas: o pericárdio visceral e parietal. O espaço potencial entre as duas camadas normalmente contém apenas 10 a 50 ml de fluido, que é um ultrafiltrado do plasma. O pericárdio é bem inervado, portanto a inflamação pericárdica pode produzir dor grave e desencadear os reflexos mediados de maneira vagal.

Como resultado de suas propriedades físicas relativamente inelásticas, o pericárdio limita a dilatação cardíaca aguda e aumenta as interações mecânicas das câmaras cardíacas. Em resposta ao estresse de longa duração, o pericárdio dilata para permitir um lento acúmulo do derrame pericárdico para se tornar muito grande sem comprimir as câmaras cardíacas e para permitir que o remodelamento ventricular esquerdo ocorra sem constrição pericárdica. Por outro lado, um pericárdio espessado ou cicatrizado pode limitar o preenchimento do coração, resultando na constrição pericárdica. Apesar das funções importantes do pericárdio normal, a ausência congênita ou a ressecção cirúrgica do pericárdio não parece ter qualquer efeito adverso principal.

Pericardite aguda

Epidemiologia e fisiopatologia

A inflamação aguda do pericárdio, com ou sem um derrame pericárdico associado, pode ocorrer como um problema clínico isolado ou como uma manifestação de doença sistêmica. Embora cerca de 85% de casos isolados de pericardite aguda sejam idiopáticos ou virais, a lista de outras causas potenciais é bastante extensa (Tabela 77-1). Os pacientes com febre maior que 38 °C, com uma evolução subaguda ou que não respondem prontamente à terapia são mais propensos a ter pericardite causada por uma doença autoimune sistêmica, malignidade ou infecção viral ou bacteriana.

Tabela 77-1

Causas da pericardite: infecciosa e não infecciosa

PERICARDITE INFECCIOSA (⅔ DOS CASOS)
Viral (mais comum): ecovírus E coxsackievírus (normal), influenza, VEB, CMV,

adenovírus, varicela, rubéola, caxumba, VHB, VHC, HIV, parvovírus B19, herpes-vírus humano 6 (relatórios crescentes)
Bacteriana: tuberculose (4-5%)* e *Coxiella burnetii* (mais comum); outras causas bacterianas (raras) incluem: pneumococos, meningococos, gonococos, *Haemophilus*, estafilococos, clamídia, *Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Listeria*
Fúngica (rara): histoplasmose mais provável em pacientes imunocompetentes; aspergilose, blastomicose, candidíase mais provável em pacientes imunossuprimidos
Parasítica (muito rara): *Echinococcus, Toxoplasma*
PERICARDITE NÃO INFECCIOSA (⅓ DOS CASOS)
Pericardite autoimune (<10%)*
Síndromes de lesão pericárdica: síndrome do infarto pós-miocárdico, síndrome pós-pericardiotomia, pericardite pós-traumática, incluindo pericardite iatrogênica (p. ex., após intervenções coronarianas percutâneas, implante de marca-passo, ablação).
Pericardite nas doenças autoimunes e autoinflamatórias: mais comum no lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, esclerose sistêmica, vasculites sistêmicas, síndrome de Behçet, sarcoidose, febre familiar do Mediterrâneo
Pericardite autorreativa*
Pericardite neoplásica (5-7%)*
Tumores primários (raros) mesotelioma pericárdico
Tumores metastáticos secundários (comuns): câncer de pulmão e de mama, linfoma.
Pericardite metabólica: uremia, mixidema (comum); outros raros
Pericardite traumática (rara)
Lesão direta: lesão torácica penetrante, perfuração esofágica, iatrogênica
Lesão indireta: lesão torácica não penetrante, lesão por radiação
Pericardite relacionada com o medicamento (rara): procainamida, hidralazina, isoniazida, fenitoína (síndrome como lúpus), penicilinas (pericardite hipersensível com eosinofilia), doxurubina e daunorubicina (muitas vezes associada à cardiomiopatia; pode provocar pericardiopatia)

O diagnóstico da pericardite autorreativa é estabelecido pelo uso dos seguintes critérios: (1) número elevado de linfócitos e células mononucleares >5.000/mm^3 (linfocítica autorreativa) ou a presença de anticorpos contra o tecido muscular cardíaco (antissarcolemal) no fluido pericárdico (mediada pelo anticorpo autorreativo); (2) sinais de miocardite nas biópsias epicárdicas ou endomiocárdicas por ≥14 células/mm^2; e (3) exclusão de infecções, neoplasia e distúrbios sistêmicos e metabólicos.

CMV = citomegalovírus; VEB = vírus Epstein-Barr ; VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

*As porcentagens referem-se aos casos não selecionados.

De Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulação.* 2010;121:916-928.

A pericardite pode ocorrer após um infarto agudo do miocárdio (IAM). Ocorre de um a três dias depois de um IAM transmural, presumivelmente devido à interação entre o epicárdio necrótico de cura e o pericárdio sobrejacente. A síndrome de Dressler, que é outra forma de pericardite associada com IAM, tipicamente ocorre semanas a meses após IAM. É semelhante à pericardite que pode ocorrer de dias a meses após a lesão pericárdica traumática, manipulação cirúrgica do pericárdio ou infarto pulmonar. Esta síndrome é suspeita de ser mediada por um mecanismo autoimune e está associada a sinais de inflamação sistêmica, incluindo febre e polisserosite.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com pericardite aguda apresenta dor torácica retroesternal aguda (Tabela 50-2, Capítulo 50), que pode ser muito grave e debilitante. Em alguns casos, no entanto, a pericardite é assintomática, como quando acompanha a artrite reumatoide. A dor pericárdica normalmente piora com a inspiração e quando em decúbito dorsal, e geralmente é aliviada ao sentar e inclinar para a frente. Tipicamente, a dor pericárdica é chamada de crista escapular, presumivelmente devido à irritação do nervo frênico, que passa adjacente ao pericárdio. A dor torácica da pericardite aguda deve ser diferenciada da embolia pulmonar e isquemia ou infarto do miocárdio (Tabela 77-2).

Tabela 77-2

Diferenciação da pericardite da isquemia ou infarto do miocárdio e embolia pulmonar

ACHADOS	ISQUEMIA OU INFARTO DO MIOCÁRDIO	PERICARDITE	EMBOLIA PULMONAR
DOR TORÁCICA			
Característica	Pesada como uma pressão, esforço	Aguda, lancinante, ocasionalmente maciça	Aguda, lancinante
Muda com a respiração	Não	Piora com a inspiração	Na fase com a respiração (ausente quando o paciente está em apneia)
Muda com a posição	Não	Piora quando em decúbito dorsal; melhora quando sentado ou inclinado para frente	Não
Duração	Minutos (isquemia); horas (infarto)	Horas a dias	Horas a dias
Responde à nitroglicerina	Melhora	Sem mudança	Sem mudança
EXAME FÍSICO			
Atrito	Ausente (a menos que a pericardite esteja presente)	Presente na maioria dos pacientes	Atrito pleural pode ocorrer
ELETROCARDIOGRAMA			
Elevação do segmento ST	Convexa localizada	Côncava disseminada	Limitada às derivações III, aVF e V_1
Depressão do segmento PR	Rara	Frequente	Nenhuma

Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulação.* 2006;113:1622-1632.

O atrito pericárdico é o achado clássico em pacientes com pericardite aguda. Um ruído de atrito é um som áspero de alta frequência que pode ter um, dois ou três componentes que ocorre quando os volumes cardíacos mudam mais rapidamente: durante a ejeção ventricular, durante o enchimento ventricular rápido no início da diástole e durante a sístole atrial. Um atrito pericárdico, que é diferenciado de um sopro áspero por sua qualidade, às vezes está localizado em uma área pequena na parede torácica e pode ir e vir espontaneamente ou com as mudanças de posição. Para ouvir um atrito pode ser necessário auscultar o coração com o paciente em várias posições, especialmente usando o diafragma com o paciente inclinando-se para a frente e prendendo a respiração. O atrito pericárdico deve ser diferenciado de um atrito pleural, que está ausente durante a respiração suspensa, enquanto o atrito pericárdico não é afetado.

Diagnóstico

No início da evolução da pericardite aguda, o eletrocardiograma (ECG) normalmente apresenta elevação do segmento ST difusa em associação a depressão PR (Fig. 77-1). A elevação do segmento ST geralmente está presente em todas as derivações exceto para

aVR, mas as alterações podem estar mais localizada na pericardite pós-IAM. Classicamente, as alterações do ECG da pericardite aguda evoluem ao longo de vários dias; a resolução da elevação do segmento ST é seguida por inversão da onda T disseminada, que subsequentemente se normaliza. A pericardite urêmica ocorre com frequência sem as anormalidades eletrocardiográficas típicas.

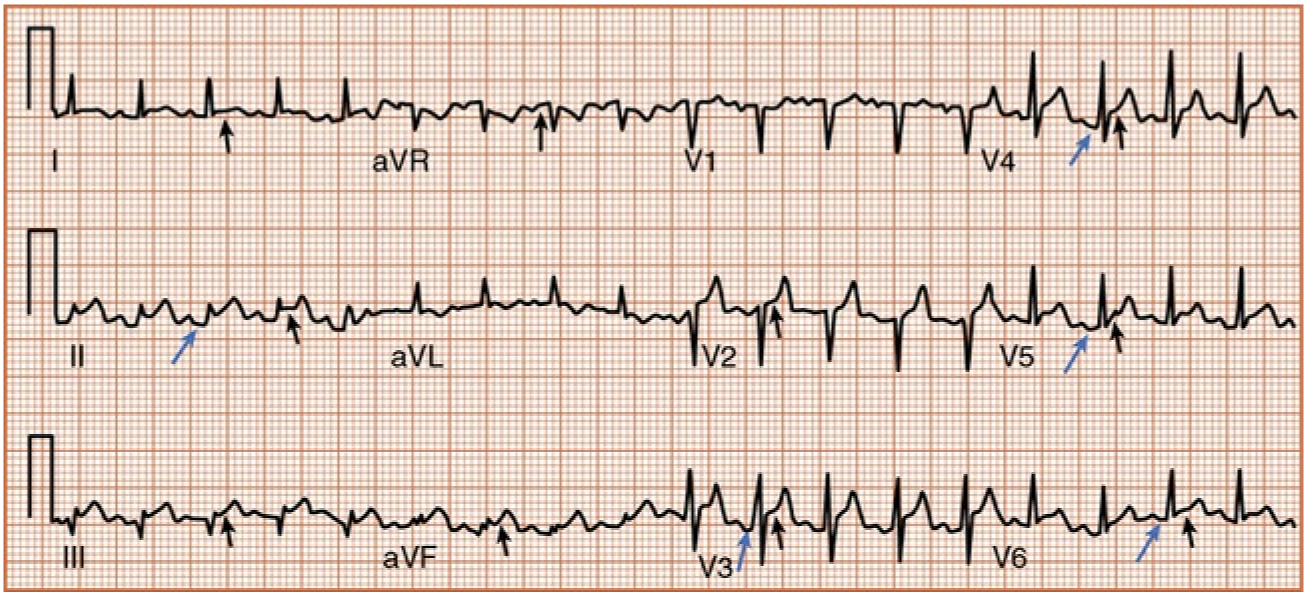

FIGURA77-1 Electrocardiograma demonstrando aspectos típicos da pericardite aguda em apresentação.
Há elevação ST difusa e depressão PR exceto em aVR, onde há depressão ST e elevação PR.

Os pacientes com pericardite aguda geralmente apresentam evidências de inflamação sistêmica, incluindo leucocitose, uma elevada taxa de sedimentação de eritrócitos e aumento do nível de proteína C reativa. A febre baixa é comum, mas uma temperatura maior que 38 °C é incomum e sugere a possibilidade de pericardite bacteriana.

Cerca de 85% dos casos de pericardite aguda são idiopáticos ou virais. As causas virais incluem os ecovírus e coxsackievírus do grupo B, mas a obtenção dos títulos virais específicos não altera o tratamento do paciente. Cerca de 6% dos casos são de origem neoplásica, cerca de 4% são causados por tuberculose, cerca de 3% são causados por outras infecções bacterianas ou fúngicas e cerca de 2% são causados por doença vascular do colágeno. Uma avaliação (Tabela 77-3) pode ajudar a identificar as diversas causas (Tabela 77-4).

Tabela 77-3

Testes diagnóstico selecionados da pericardite aguda

EM TODOS OS PACIENTES
Teste cutâneo com tuberculina (mais teste cutâneo de controle para excluir a anergia)
BUN e creatinina para excluir uremia

Taxa de sedimentação do eritrócito
Eletrocardiograma
Radiografia torácica
Ecocardiograma
NOS PACIENTES SELECIONADOS
Ressonância magnética cardíaca
ANA e fator reumatoide para excluir o lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide em pacientes com artrite aguda ou derrame pleural.
TSH e T_4 para excluir o hipotireoidismo em pacientes com achados clínicos sugestivos de hipotireoidismo e em pacientes assintomáticos com derrame pericárdico inexplicado
Teste de HIV para excluir a AIDS em pacientes com fatores de risco para a doença por HIV ou uma síndrome clínica compatível
Hemoculturas em pacientes febris para excluir a endocardite e a bacteriemia ineficazes
Testes sorológicos fúngicos em pacientes de áreas endêmicas ou em pacientes imunocomprometidos
Título ASO em crianças ou adolescentes com suspeita de febre reumática
Teste do anticorpo heterofílico para excluir a mononucleose em pacientes jovens ou de meia-idade com uma síndrome clínica compatível ou febre aguda, fraqueza e linfadenopatia

AIDS = vírus da imunodeficiência adquirida; ANA = anticorpo antinuclear; ASO = antiestreptolisina O; BUN = nitrogênio na ureia sanguínea; HIV = vírus da imunodeficiência humana; T_4 = tiroxina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Modificado de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. Em: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 2003:625.

Tabela 77-4
Apresentação e tratamento das causas mais comuns de pericardite

TIPO	PATOGÊNESE OU ETIOLOGIA	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO	COMPLICAÇÕES	COMENTÁRIOS
Viral	Coxsackievírus B Ecovírus tipo 8 Vírus Epstein-Barr	Leucocitose Taxa de sedimentação de eritrócitos elevados Elevação do biomarcador cardíaco branda	Alívio sintomático, AINEs	Tamponamento Pericardite recidiva	Picos na primavera e outono
Tuberculosa	*Mycobacterium*	Isolamento do	Regime triplo antituberculose	Tamponamento	1-8% dos

	tuberculosis	organismo do fluido da biópsia Granulomas não específicos	Drenagem pericárdica seguida por pericardiectomia precoce (4-6 semana) se sinais de tamponamento ou de constrição se desenvolvam	Pericardite constritiva	pacientes com pneumonia por tuberculose; exclui a infecção por HIV
Bacteriana	Estreptococo do grupo A *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae*	Leucocitose com desvio esquerdo acentuado Fluido pericárdico purulento	Drenagem pericárdica por cateter ou cirurgia Antibióticos sistêmicos Pericardiectomia caso a fisiologia constritiva se desenvolva	Tamponamento em um terço dos pacientes	Taxa de mortalidade muito alta caso não seja reconhecida no início
Pós-Infarto miocárdico	12 horas–10 dias após o infarto	Febre Atrito pericárdico Eco: efusão	Aspirina Prednisona	Tamponamento raro	Mais frequente em grandes infartos na onda Q Anterior > inferior
Urêmica	Insuficiência renal não tratada: 50% Diálise crônica: 20%	Atrito pericárdico: 90%	Diálise intensiva Indometacina: provavelmente ineficiente Drenagem por cateter Drenagem cirúrgica	Tamponamento Instabilidade hemodinâmica na diálise	Evitar AINEs Cerca de 50% respondem à diálise intensiva
Neoplásica	Por questão de frequência: câncer de pulmão, câncer de mama, leucemia e linfoma, outros	Dor torácica, dispneia Eco: efusão TC, RM: metástases tumorais para o pericárdio Exame citológico do fluido positivo em 85%	Drenagem por cateter Pericardiectomia subxifoide Quimioterapia direcionada na neoplasia maligna subjacente	Tamponamento Constrição	

TC = tomografia computadorizada; HIV = vírus de imunodeficiência humana; RM = ressonância magnética; AINEs = medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Modificado de Malik F, Foster E. Pericardial disease. Em: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*, 2ª edição, Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:449.

Tipicamente, os níveis de troponina são minimamente elevados na pericardite aguda devido a algum comprometimento do epicárdio pelo processo inflamatório. Um nível elevado de troponina na pericardite aguda geralmente retorna ao normal dentro de uma a duas semanas e não é associado a um prognóstico pior. Embora o nível elevado de troponina possa levar ao diagnóstico errôneo de um IAM com elevação do segmento ST (Capítulo 73), a maioria dos pacientes com níveis elevados de troponina e pericardite aguda têm angiogramas coronarianos normais. Um ecocardiograma (Capítulo 55) pode

ajudar a evitar a um diagnóstico falho de IAM.

O ecocardiograma pode demonstrar um pequeno derrame pericárdico, na presença de pericardite aguda, mas um ecocardiograma normal não exclui o diagnóstico da doença. Um ecocardiograma é fundamental, no entanto, para excluir o diagnóstico de tamponamento cardíaco (ver adiante). Quando o diagnóstico de pericardite aguda é duvidoso, a ressonância magnética (RM) pode demonstrar inflamação pericárdica como realce tardio do pericárdio (Fig. 77-2). A pericardiocentese diagnóstica é indicada na suspeita de tuberculose purulenta, pericardite maligna ou se o paciente tem tamponamento.

FIGURA 77-2 A ressonância magnética cardíaca de um paciente com pericardite aguda mostra o realce tardio do gadolínio do pericárdio e epicárdio.

Tratamento

Os pacientes gravemente doentes com febre devem ser hospitalizados, assim como os pacientes com suspeita de IAM (Capítulo 73), grandes derrames, evidência de comprometimento hemodinâmico iminente ou causa diferente de pericardite viral ou idiopática, devido ao risco de um derrame que se acumula rapidamente com o possível tamponamento. Os pacientes sem derrames geralmente podem ser acompanhados como pacientes ambulatoriais (Fig. 77-3).

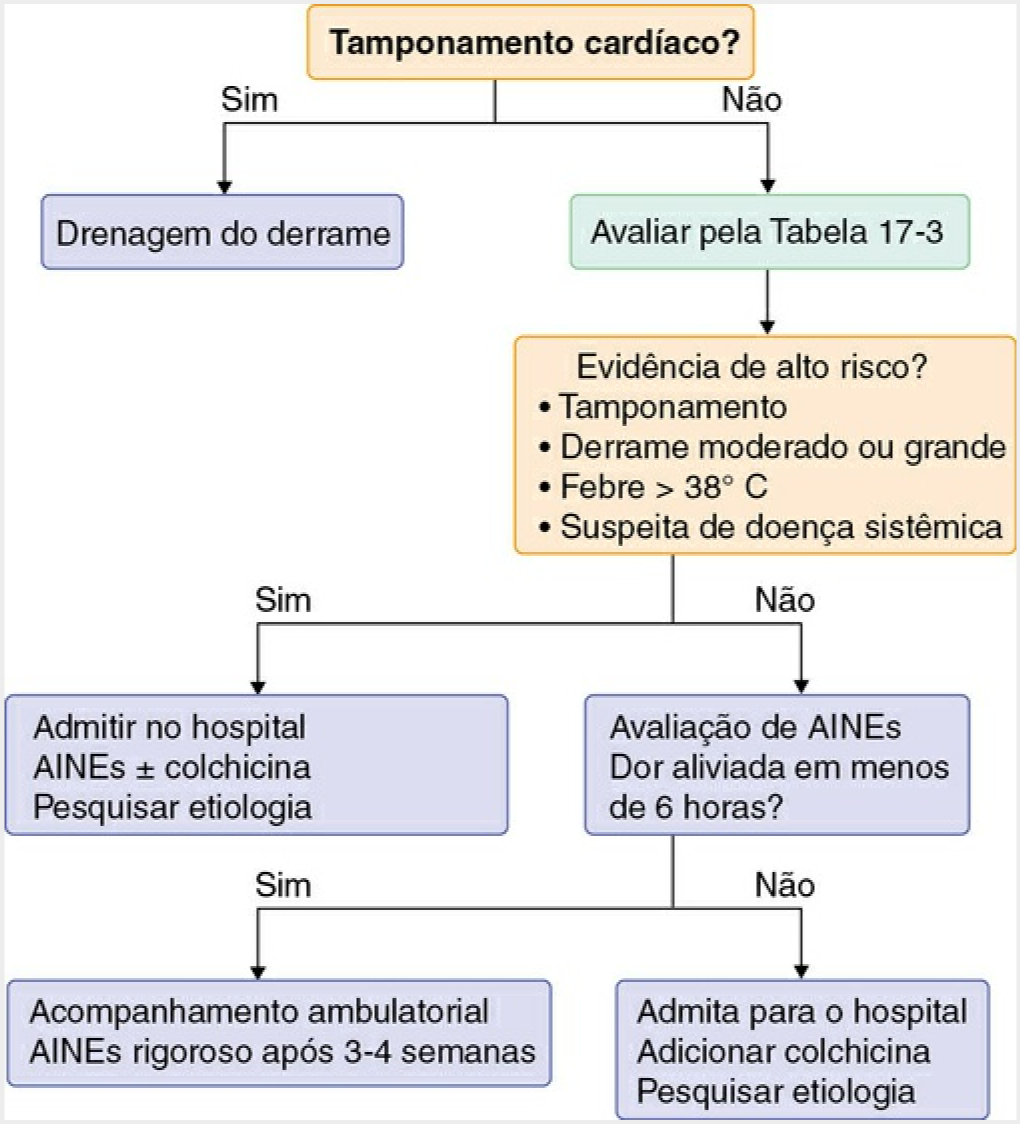

FIGURA 77-3 Tratamento inicial dos pacientes com pericardite.
AINEs = medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

Se a pericardite aguda é uma manifestação de uma doença subjacente, ela frequentemente responde ao tratamento de condição primária. A maioria dos casos de pericardite viral ou idiopática aguda é autolimitada e responde ao tratamento com aspirina (650 mg a cada seis horas) ou outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o ibuprofeno (300 a 800 mg a cada seis a oito horas). A dose de AINE deve ser reduzida gradualmente assim que os sintomas ou a efusão pericárdica estejam resolvidos, mas a medicação deve ser tomada por, pelo menos, três a quatro semanas para minimizar o risco da pericardite recorrente.

Se a dor pericárdica e inflamação não respondem aos AINEs ou se a pericardite aguda recorre, a colchicina (0,6 mg uma ou duas vezes ao dia) por três meses é eficaz no alívio da dor e prevenção da pericardite recorrente.[1] Em contraposição, a colchicina pode ser iniciada em todos os pacientes para aumentar a probabilidade de uma resposta favorável ao tratamento. O principal efeito colateral é a diarreia. A colchicina deve ser evitada em pacientes com função renal ou hepática anormal e em pacientes tratados com antibióticos macrolídeos, que alteram seu metabolismo.

Embora a pericardite aguda geralmente responda dramaticamente aos corticosteroides sistêmicos, os estudos observacionais sugerem que o uso de esteroides

aumenta a probabilidade de recidiva em pacientes tratados com colchicina. Por conseguinte, os esteroides sistêmicos devem ser considerados somente em pacientes com pericardite recorrente que não respondem aos AINEs e à colchicina ou quando necessário para tratar uma doença inflamatória subjacente. Se os esteroides forem usados, a prednisona em dose baixa (0,2 a 0,5 mg/kg) parece ser tão eficaz como as doses mais altas e é menos propensa a ser associado à recorrência. Os esteroides devem ser mantido por pelo menos um mês antes da redução lenta.

Um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazol (20 mg/dia), deve ser considerado para melhorar a tolerabilidade gástrica dos AINEs. O uso de varfarina e/ou heparina deve ser evitado se possível, a fim de minimizar o risco de hemopericárdio, mas a anticoagulação pode ser necessária na fibrilação atrial ou na presença de uma prótese valvar coexistente. É prudente evitar o exercício até depois de a dor torácica passar completamente. Se a pericardite ocorrer novamente, o paciente pode ser recarregado com colchicina e o cetorolaco intravenoso (20 mg) e depois continuado em um AINE oral e colchicina por pelo menos três meses. Todos os esforços devem ser feitos para evitar o uso de esteroides, reservando doses baixas de esteroides para pacientes que não toleram a aspirina e outros AINEs ou cuja recorrência não responde à colchicina e ao AINEs intravenosos. A pericardiocentese não é recomendada, a menos que a pericardite tuberculosa ou purulenta seja clinicamente suspeita ou se o paciente não responde a 2-3 semanas de tratamento com AINEs.

Prognóstico

O curso de pericardite viral e idiopática normalmente é autolimitado, e a maioria dos pacientes se recupera completamente. Cerca de 25% dos pacientes, no entanto, apresentam pericardite recorrente de semanas a meses mais tarde, provavelmente devido a uma resposta imunológica, e alguns pacientes podem ter episódios debilitantes múltiplos. A pericardite recorrente é mais comum em pacientes tratados com esteroides para o episódio agudo, especialmente durante uma rápida diminuição de esteroides. Nesses pacientes, o tratamento com AINE em alta dose prolongada (p. ex., ibuprofeno 300 a 600 mg três vezes ao dia) mais colchicina (0,6 mg duas vezes ao dia, diminuindo a uma vez ao dia, após três a seis meses) é recomendada.[2] Em pacientes que não toleram a colchicina ou que têm episódios recorrentes, apesar de o tratamento com AINE em altas doses (p. ex., indometacina 50 mg três vezes ao dia ou ibuprofeno 800 mg quatro vezes ao dia), esteroides orais (p. ex., prednisona 0,2 a 0,5 mg/kg/dia por duas a quatro semanas, então reduzida lentamente ao longo de vários meses) é geralmente recomendada com pericardiectomia reservada para casos refratários. Pacientes com pericardite recorrente estão sob risco aumentado de progressão para pericardite constritiva (ver adiante).

Efusão e tamponamento cardíaco

Epidemiologia

Um derrame pericárdico pode ser ocasionado por qualquer doença que causa a pericardite aguda (Tabela 77-1), mas a maioria dos casos é causada por condições que não a pericardite viral ou idiopática (Tabela 77-5). Por exemplo, o tamponamento ocorre em cerca de 10 a 15% dos pacientes com pericardite idiopática, mas ele se desenvolve em mais de 50% dos pacientes com pericardite maligna, tuberculosa ou pericardite purulenta. Tuberculose e doenças neoplásicas são tipicamente associadas com derrames serossanguinolentos, mas tais derrames também podem ser vistos com pericardite viral ou idiopática, com uremia, e após irradiação mediastinal. O hemopericárdio é observado mais comumente com trauma, ruptura do miocárdio após o IAM, ruptura do miocárdio ou de uma artéria coronária epicárdica induzida por cateter, pela dissecção aórtica com ruptura para dentro do espaço pericárdico ou por hemorragia primária em pacientes que estejam recebendo terapia anticoagulante (frequentemente após cirurgia valvar cardíaca). O quilopericárdio é raro e resulta de um vazamento ou de uma lesão ao ducto torácico.

Tabela 77-5

Causas dos derrames pericárdicos assintomáticos de grandes a moderados

CAUSA	% DAS CAUSAS
Idiopática/viral	37
Neoplásica	19
Iatrogênica/trauma	13
Tuberculosa ou purulenta	6
Infarto agudo do miocárdio	6
Doença vascular do colágeno	4
Insuficiência cardíaca	4
Uremia	4
Induzida por radiação	2
Dissecção aórtica	2
Hipotireoidismo	1
Outro	2

Modificado de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. Em: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 2003:625.

Fisiopatologia

Sob condições normais, o espaço entre o pericárdio parietal e visceral pode acomodar apenas uma pequena quantidade de fluido antes do desenvolvimento de uma fisiologia de tamponamento. As consequências clínicas de um derrame pericárdico dependem da taxa de aumento. Um derrame que se acumula rapidamente, como no hemopericárdio causado por trauma ou dissecção, pode resultar em uma fisiologia de tamponamento com a coleção de apenas 100 a 200 ml. Não é surpreendente, portanto, que a perfuração

cardíaca resulte no tamponamento. Em comparação, um derrame que se desenvolve mais lentamente, à medida que é típico com uremia e hipotireoidismo, pode permitir o estiramento gradual do pericárdio, com derrames assintomáticos ou minimamente sintomáticos de 1.500 ml ou mais.

A fisiologia do tamponamento ocorre quando o acúmulo de fluido no espaço intrapericárdico é suficiente para comprimir o coração, resultando no preenchimento cardíaco prejudicado. O aumento na pressão pericárdica no tamponamento cardíaco acentua a interdependência entre as câmaras cardíacas já que o volume cardíaco total é limitado pelo derrame pericárdico. Com a inspiração, o enchimento ventricular direito é intensificado, deslocando o septo interventricular na direção do ventrículo esquerdo e exagerando a redução no enchimento ventricular esquerdo e no volume de ejeção do VE resultante. Por causa das baixas pressões do lado direito, o ventrículo direito é mais vulnerável à compressão por um derrame pericárdico e o enchimento cardíaco direito anormal é o primeiro sinal de um derrame pericárdico hemodinamicamente significativo. No tamponamento, o enchimento cardíaco esquerdo ocorre preferencialmente durante a expiração, quando há menos enchimento do coração direito. O pequeno aumento respiratório normal no volume ventricular direito, com uma diminuição concomitante no volume ejetado ventricular esquerdo e pressão arterial sistólica, é bastante acentuado no tamponamento cardíaco e resulta no achado clínico do "pulso paradoxal". Um pulso paradoxal de pequena amplitude (<10 mm Hg) é normal e está relacionado com os ventrículos confinados dentro do pericárdio, compartilhando um septo comum. No tamponamento cardíaco, esse fenômeno é mais evidente, e a pressão arterial sistêmica cai por mais de 10 mm Hg durante a inspiração. O pulso paradoxal também pode estar presente no choque hipovolêmico, na doença pulmonar obstrutiva crônica e no broncoespasmo.

Manifestações clínicas

O acúmulo lento e isolado do derrame pericárdico é muitas vezes completamente assintomático. O exame físico pode ser normal, mas as bulhas cardíacas podem ser abafadas. O diagnóstico é geralmente sugerido por uma radiografia de tórax mostrando cardiomegalia com um coração globular (Fig. 77-4; Fig. 53-12, Capítulo 53) ou por meio de um ecocardiograma, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética realizada para outra indicação. Os pacientes com hipotireoidismo, uremia ou doença vascular do colágeno podem ter derrame assintomático descoberto durante uma avaliação abrangente.

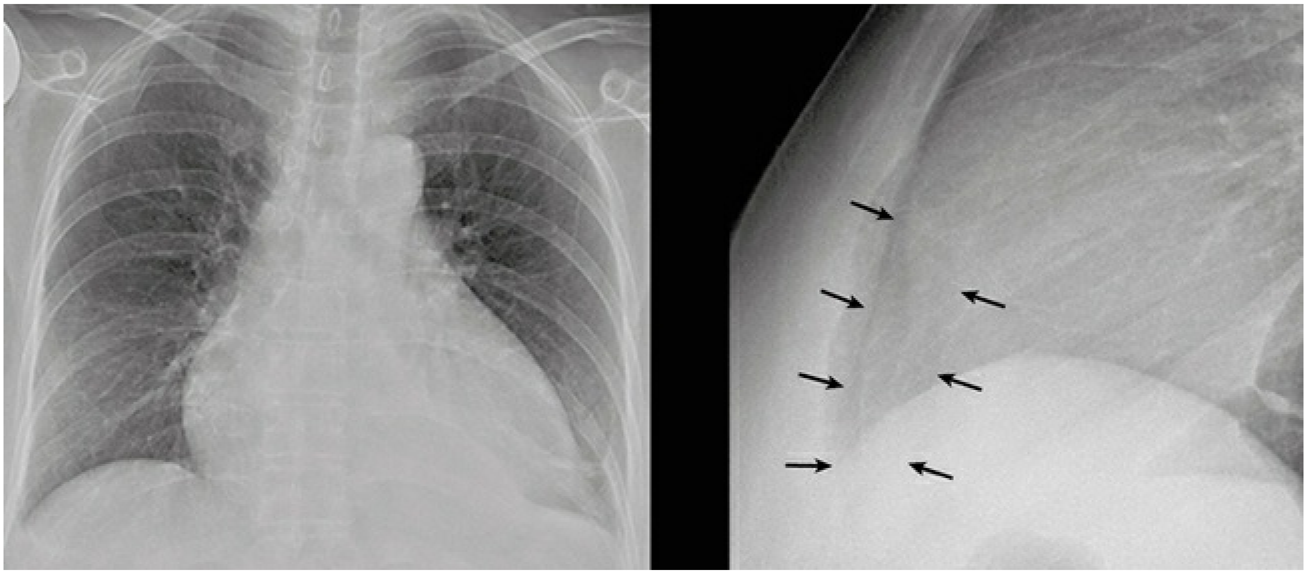

FIGURA 77-4 Radiografias torácicas em um paciente com grande derrame pericárdico. A silhueta cardíaca na visualização posteroanterior *(esquerda)* é aumentada com uma configuração "bolsa de água". A visualização lateral *(direita)* mostra uma separação entre as faixas de gordura pericárdicas e epicárdicas *(setas)*.

Os pacientes com tamponamento inicial ou iminente são geralmente ansiosos e taquicárdicos, e podem se queixar de dispneia, ortopneia e dor torácica. O aumento da pressão venosa geralmente é evidente como distensão venosa jugular. O descenso x (durante a sístole ventricular) é tipicamente a onda venosa jugular dominante, com pouco ou nenhum descenso y (durante o início da diástole) (Capítulo 50). As bulhas cardíacas são classicamente macias ou abafadas, especialmente se houver um grande derrame pericárdico. No tamponamento cardíaco em um rápido desenvolvimento, especialmente o tamponamento cardíaco hemorrágico, as veias jugulares podem não estar distendidas porque o tempo de evolução foi insuficiente para um aumento compensatório na pressão venosa. Esse tamponamento de "baixa pressão" também pode ocorrer com pericardite urêmica em pacientes com depleção de volume. O paciente pode apresentar sinais de insuficiência cardíaca direita, com edema periférico, dor no quadrante superior direito causada por congestão hepática ou enzimas hepáticas anormais e nível de bilirrubina sérica.

A marca característica de tamponamento cardíaco é um pulso paradoxal, definido como mais de 10 mm Hg de queda na pressão arterial sistólica durante a inspiração. Quando grave, o pulso paradoxal pode ser aparente como a ausência de um pulso braquial ou radial palpável durante a inspiração. Um pulso paradoxal também pode ocorrer quando há grandes oscilações da pressão intratorácica, embolia pulmonar (Capítulo 98) ou choque hipovolêmico (Capítulo 106). Um pulso paradoxal pode ser difícil de reconhecer na presença de choque grave.

Diagnóstico

O tamponamento cardíaco, que é uma causa é passível de choque (Capítulo 107), pode ser rapidamente fatal se não for reconhecido. Como tal, o tamponamento cardíaco deve ser considerado no diagnóstico diferencial de qualquer paciente com choque ou atividade elétrica sem pulso.

O exame clínico típico do tamponamento mostra uma distensão venosa jugular com um descenso x proeminente, taquicardia sinusal com hipotensão, pressão de pulso estreitada, pulso paradoxal elevado (>10 mm Hg) e bulhas cardíacas abafadas. O pulso paradoxal pode ser óbvio por palpação; ele é medido de maneira melhor com um esfingomanômetro durante a inspiração lenta.

O ECG mostra com voltagem baixa e, às vezes, uma alternância elétrica (Fig. 77-5) quando o coração oscila em um grande derrame pericárdico. A radiografia de tórax mostra uma sombra globular cardíaca aumentada (Fig. 53-12, Capítulo 53 e Fig. 77-4) sem congestão venosa pulmonar.

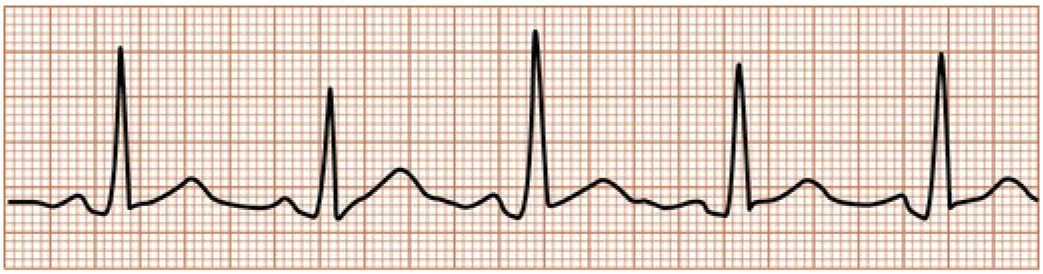

FIGURA 77-5 Alternância elétrica.
ECG na derivação V_5 de um paciente com um grande derrame pericárdico e fisiologia do tamponamento. Observe a tensão relativamente baixa e os alternantes elétricos.

A ecocardiografia, que é o principal método diagnóstico para tamponamento cardíaco, deve ser realizada sem demora em qualquer paciente suspeito de ter essa condição. A ecocardiografia visualiza o derrame pericárdico, um espaço livre de eco ao redor do coração (Fig. 77-6), demonstra a presença e o tamanho do derrame pericárdico e reflete suas consequências hemodinâmicas. A veia cava inferior é quase sempre aumentada, o colapso ventricular direito e atrial direito indica compressão cardíaca e a variação respiratória acentuada do enchimento ventricular é uma manifestação de interdependência ventricular aumentada. O colapso ventricular direito é mais específico para o tamponamento do que é o colapso atrial direito, mas as câmaras direitas podem não colapsar quando o tamponamento ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar. O tamponamento cardíaco pode resultar de um derrame pericárdico loculado após a cirurgia cardíaca ou trauma. Um derrame loculado podem não ser aparente na ecocardiografia transtorácica, mas a ecocardiografia transesofágica e torácica, TC ou RM podem delinear os derrames pericárdicos loculados.

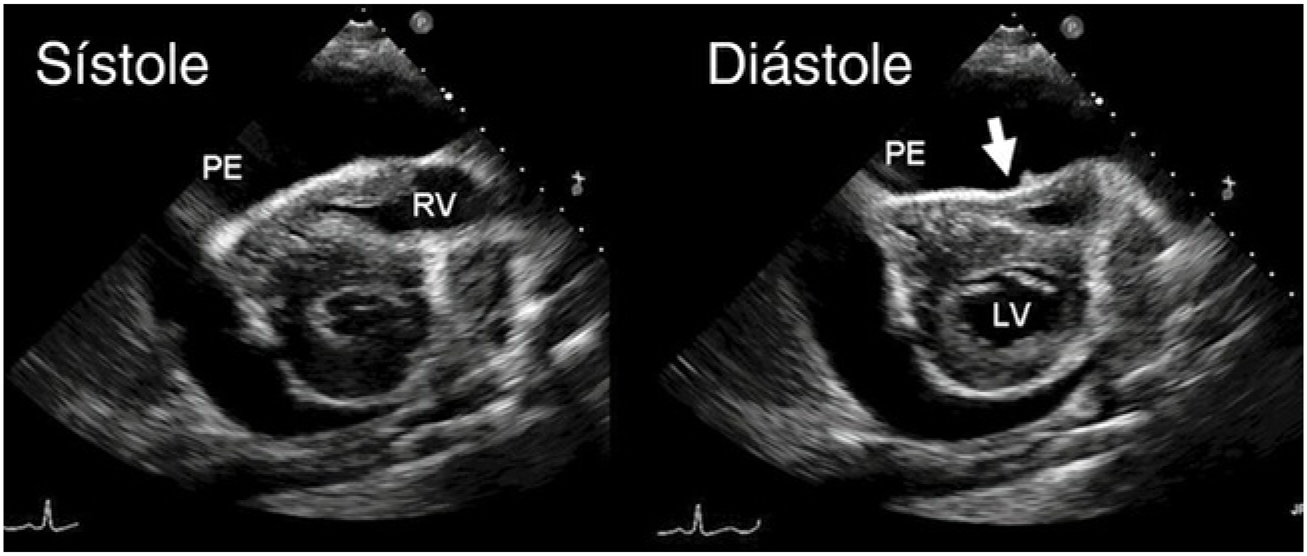

FIGURA 77-6 Ecocardiograma bidimensional de um paciente com tamponamento cardíaco. Um grande derrame pericárdico (DP) está aparente como um espaço livre de eco cercando o ventrículo esquerdo (VE) e o ventrículo direito (VD). Na diástole, há colapso do ventrículo direito *(seta)*.

Com o Doppler, a velocidade da injeção mitral (especialmente a velocidade diastólica precoce) normalmente aumenta com a expiração e diminui com a inspiração; a variação respiratória oposta é observada na velocidade de fluxo da tricúspide. Os achados do Doppler para tamponamento, que são mais sensíveis do que a ecocardiografia bidimensional, incluem aumento da variação respiratória das velocidades da injeção mitral e tricúspide como uma função da interdependência ventricular. Essas alterações podem ser observadas mesmo antes do comprometimento hemodinâmico franco devido ao derrame pericárdico. Embora a ecocardiografia Doppler forneça informações importantes, deve ser enfatizado que o tamponamento cardíaco, por fim, é um diagnóstico clínico.

A avaliação de rotina deve incluir uma avaliação da função renal, um nível de hormônio estimulador da tireoide, um hemograma completo com diferencial, uma contagem de plaquetas, os parâmetros de coagulação e um teste cutâneo tuberculínico. As medicações comuns que podem causar um derrame pericárdico incluem o cromoglicato, isoniazida, fenitoína; procainamida, hidralazina e reserpina são outros. As hemoculturas são indicadas quando se suspeita de uma causa infecciosa. Os níveis do complemento, os anticorpos antinucleares e a taxa de sedimentação podem sugerir lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), que raramente apresenta-se inicialmente como um derrame pericárdico isolado.

Tratamento Rx

Derrame Pericárdico sem Tamponamento

A pericardite aguda é muitas vezes acompanhada por um pequeno derrame pericárdico que não produz tamponamento. Se não houver comprometimento hemodinâmico e o diagnóstico puder ser estabelecido por outros meios, a pericardiocentese não é necessária (Fig. 77-7). Mesmo pequenos derrames pericárdicos

podem ser relacionados com doenças sistêmicas subjacentes, tais como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), amiloide cardíaca (Capítulo 194), esclerodermia (Capítulo 275), hipotireoidismo (Capítulo 233) ou AIDS, de modo que é importante considerar e tratar as enfermidades associadas. O derrame pericárdico quiloso, que é geralmente relacionado com a obstrução do ducto torácico, pode exigir um procedimento cirúrgico para alívio.

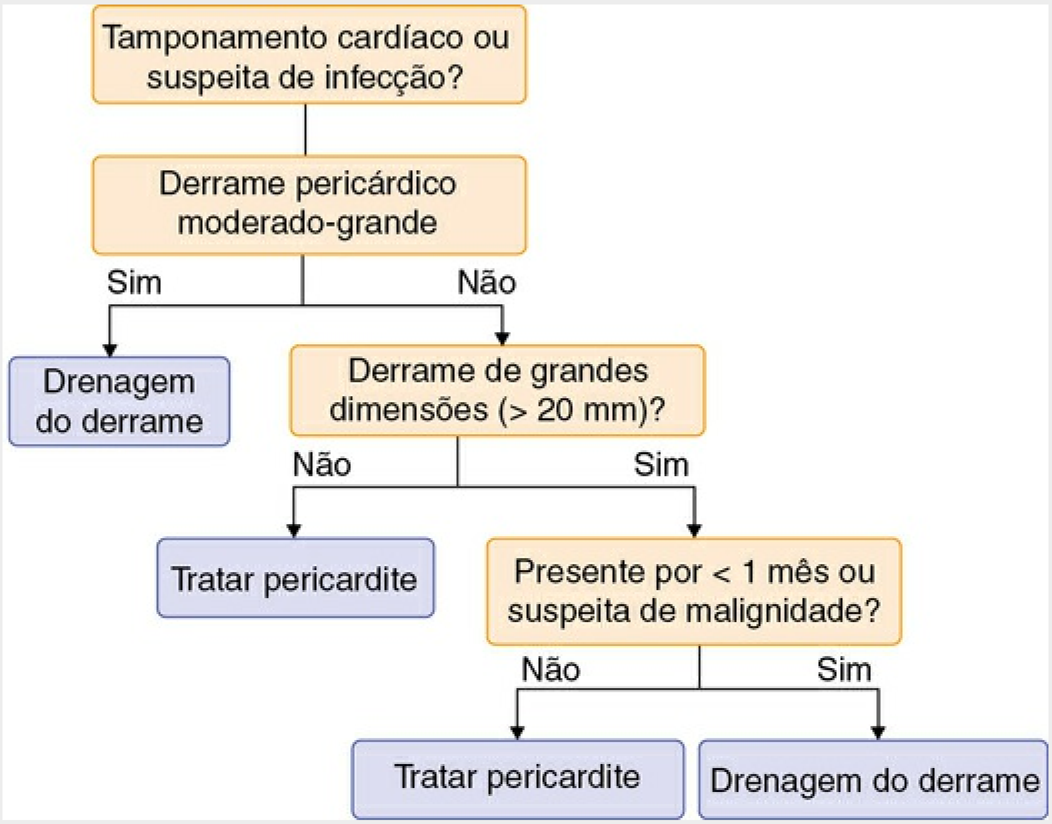

FIGURA 77-7 Algoritmo para tratar os pacientes com derrames pericárdicos de moderados a grandes. (Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulação.* 2006;113:1622-1632.)

Para suspeita de derrame pericárdico, a ecocardiografia transtorácica é o teste inicial de escolha, embora os derrames loculados possam ser mais bem-identificados pela TC ou RM. Caso se observe um pequeno (0,5 a 1 cm) derrame pericárdico ecotransparente ou "organizado", o paciente geralmente pode ser observado com um ecocardiograma de acompanhamento em uma a duas semanas mais rapidamente se for evidente uma deterioração clínica. Se o estudo de acompanhamento revelar um derrame menor, ecocardiogramas subsequentes não são necessários a menos que as condições clínicas do paciente modifiquem-se.

Para derrame pleural moderado (1 a 2 cm) ou grande (>2 cm) em pacientes que são hemodinamicamente estáveis e nos quais não há suspeita de tamponamento, um ecocardiograma de acompanhamento deve ser realizado em sete dias e, então, a cada mês até que o derrame seja mínimo. Se há suspeita de pericardite bacteriana ou maligna, deve-se realizar uma pericardiocentese diagnóstica, mesmo na ausência de instabilidade clínica ou de sugestão de tamponamento; a pericardite tuberculosa é mais bem-diagnosticada pela biópsia do pericárdio. A anticoagulação com a heparina

ou varfarina deve ser suspensa, a menos que o paciente seja portador de uma prótese valvar mecânica ou fibrilação atrial.

No hipotireoidismo, (Capítulo 233) o derrame e a cardiomiopatia coexistentes respondem à reposição hormonal, às vezes durante vários meses. Os derrames pericárdicos urêmicos também são comuns e constantemente respondem ao início ou à intensificação de uma diálise (Capítulo 132).

Tamponamento Cardíaco

O tratamento do tamponamento cardíaco é a drenagem urgente do derrame pericárdico, especialmente quando há comprometimento hemodinâmico. A reposição de fluidos pode ser de benefício transitório se o paciente estiver com depleção de volume (tamponamento cardíaco hipovolêmico), mas os agentes inotrópicos são geralmente ineficazes porque já existe estimulação adrenérgica endógena intensa. O início da ventilação mecânica em um paciente com tamponamento pode produzir uma queda repentina de pressão arterial, porque a pressão intratorácica positiva prejudica ainda mais o preenchimento cardíaco.

A pericardiocentese percutânea, que pode ser realizada no leito por operadores experientes (Fig. 77-8), é indicada se o paciente estiver em circunstâncias desesperadoras e pelo menos 1 cm de fluido for observado anterior à parede livre ventricular médio-direita durante a diástole. O local de entrada ideal (geralmente o ápice) é definido usando ecocardiografia como a distância da pele para o fluido pericárdico sem intervir nas estruturas. O espaço pericárdico é penetrado por uma agulha e então drenado através de um cateter. O máximo de fluido possível deve ser removido. A menos que a causa já tenha sido identificada, o fluido pericárdico deve ser enviado para avaliação (inclusive pH, glicose, lactato desidrogenase, proteína, contagem celular, citologia e culturas para bactérias, fungos e tuberculose). A drenagem contínua do fluido pericárdico através de um cateter intravenoso minimiza o risco de derrame recorrente. Para os derrames hemodinamicamente significativos de menos de 1 cm, derrames organizados ou multiloculados e derrames focais, uma toracotomia-mediastinoscopia limitada e a criação de uma janela pericárdica são aconselhadas.

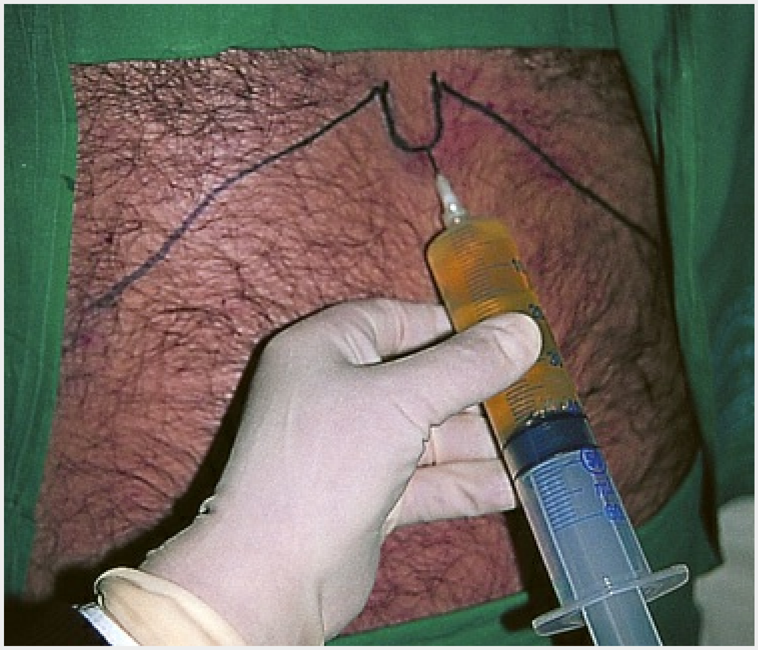

FIGURA 77-8 A aspiração do fluido pericárdico é indicada no tamponamento cardíaco ou para obter o fluido para fins diagnósticos.
Uma agulha de diâmetro extenso é inserida no epigástrio abaixo do processo xifoide e avançada na direção do terço medial da clavícula direita. Um local alternativo é sobre o ápice ventricular esquerdo. O procedimento deve ser realizado sob orientação ecocardiográfica, mas pode precisar ser feito com emergência para salvar vidas em outro contexto. As complicações do procedimento incluem punção cardíaca, arritmias, ataque vasovagal e pneumotórax. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

A drenagem cirúrgica pode ser o tratamento preferido se tecido pericárdico for necessário para o diagnóstico ou no caso de derrames recorrentes ou pericardite bacteriana. O derrame pericárdico maligno frequentemente ocorre novamente e, como os outros derrames pericárdicos recorrentes, pode exigir a criação de uma janela pericárdica cirúrgica que permite que o derrame seja drenado para o espaço pleural, prevenindo a recidiva do tamponamento cardíaco. Uma alternativa atraente nesses pacientes, especialmente se o prognóstico geral da malignidade é ruim, é a criação percutânea de uma janela pericárdica por dilatação por balão. Os derrames hemorrágicos relacionados com o trauma cardíaco ou com a dissecção aórtica são mais bem-tratados com uma cirurgia de emergência.

Prognóstico

Um derrame pericárdico pode recorrer ou persistir. Os sintomas geralmente são perda de peso, fadiga, dispneia com esforço e quaisquer sintomas estão associados a uma causa específica. O tratamento dos derrames idiopáticos crônicos ou recorrentes é semelhante ao tratamento da pericardite recorrente. Se a terapia clínica não obtiver sucesso, é indicada a criação de uma janela pericárdica.

Um grande derrame idiopático, assintomático, que persiste por seis meses ou mais pode resultar de maneira imprevisível no tamponamento em até 30% dos pacientes durante o acompanhamento a longo prazo; uma pericardiocentese diagnóstica, ocasionalmente, detecta uma causa tuberculosa ou neoplásica. Pericardiocentese com drenagem prolongada resolve muitos derrames pericárdicos grandes crônicos, mas a

pericardiectomia é muitas vezes necessária. O prognóstico a longo prazo depende da causa do derrame. Com o tamponamento pericárdico, a taxa de mortalidade hospitalar é menor que 10%, mas a taxa de mortalidade é de cerca de 75% com uma efusão maligna, em comparação com apenas 3% a 5% de mortalidade subsequente anual para outras causas.

Constrição pericárdica

Epidemiologia e fisiopatologia

A constrição pericárdica, que geralmente é o resultado de inflamação pericárdica de longa duração, ocorre quando um pericárdio calcificado, espessado e/ou cicatrizado prejudica o enchimento cardíaco limitando, assim, o volume cardíaco total. As causas mais frequentes no mundo desenvolvido são cirurgia cardíaca prévia, pericardite viral ou idiopática crônica e radioterapia mediastinal. A constrição pode seguir-se a uma cirurgia cardíaca após várias semanas ou meses, podendo ocorrer décadas após a irradiação direcionada à parede torácica. Nos países em desenvolvimento, a pericardite tuberculosa é a causa mais comum de pericardite constritiva. Outras causas menos comuns incluem doenças malignas, sobretudo câncer de pulmão, de mama, linfoma, histoplasmose ou artrite reumatoide e uremia. Entretanto, uma causa específica pode não ser identificada em muitos pacientes.

Com a constrição crônica, especialmente pela tuberculose, o pericárdio pode espessar de seus 3 mm normais para 6 mm ou mais, e adere ao epicárdio. Na constrição subaguda, a calcificação pode estar apenas minimamente espessada e menos calcificada. As cicatrizes fibrosas e as adesões de ambas as camadas pericárdicas levam à obliteração da cavidade pericárdica. Os ventrículos são incapazes de encher devido às limitações físicas impostas por um pericárdio rígido, espessado e, algumas vezes, calcificado. A característica fisiopatológica principal da constrição pericárdica é a dependência interventricular exagerada e o enchimento ventricular diferencial com a respiração.

Embora tanto o tamponamento cardíaco como a constrição pericárdica prejudiquem o enchimento ventricular diastólico e elevem a pressão venosa, o comprometimento no enchimento ventricular é mínimo no início da diástole até que o volume cardíaco atinja o limite anatômico ajustado pelo pericárdio não complacente, no momento em que a pressão diastólica eleva-se abruptamente e permanece elevada até o início da sístole. Este descenso y proeminente com um platô elevado de pressão ventricular foi denominado o sinal do dip e platô ou sinal da “raiz quadrada” (Fig. 77-9); em comparação, no tamponamento, o descenso y está ausente. O volume de ejeção e o débito cardíaco estão reduzidos devido ao enchimento prejudicado, enquanto a função sistólica intrínseca dos ventrículos pode ser normal ou apenas minimamente prejudicada.

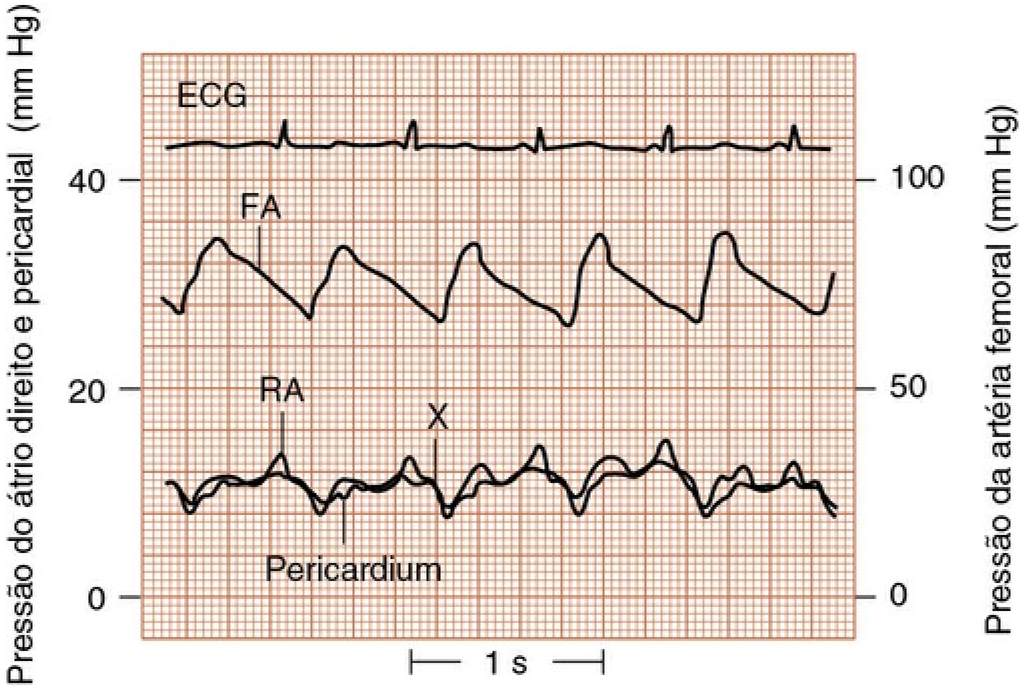

FIGURA 77-9 Registro da pressão do átrio direito (AD) de um paciente com pericardite constritiva. Observe a elevação na pressão e o descenso y proeminente, correspondendo ao esvaziamento diastólico precoce e rápido do átrio direito. ECG = eletrocardiograma; AF = artéria femoral. (De Lorell BH. Profiles in constriction, restriction and tamponade. Em: Baim DS, Grossman W, eds. *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention,* 6ª edição, Filadélfia: Williams & Wilkins; 2000: 832.)

Manifestações clínicas

Os pacientes com constrição pericárdica tipicamente apresentam manifestações de pressões venosas sistêmicas elevadas e baixo débito cardíaco. Como existe equalização das pressões cardíacas (incluindo as pressões atrial direita e esquerda), a congestão sistêmica é muito mais acentuada do que a congestão pulmonar. Tipicamente, os pacientes desenvolvem distensão venosa jugular acentuada, congestão hepática, ascite e o edema periférico, mas seus pulmões permanecem claros. O débito cardíaco limitado geralmente se apresenta como intolerância ao exercício e pode progredir para caquexia cardíaca com perda muscular. Na constrição pericárdica, os derrames pleurais, a ascite e a disfunção hepática de longa duração podem ser características clínicas proeminentes. Os pacientes com constrição pericárdica são muito mais propensos a ter derrames pleurais do lado esquerdo ou bilaterais do que os derrames do lado direito. Por causa dos sintomas clínicos proeminentes de ascite e anormalidades enzimáticas do fígado, os pacientes podem ser avaliados para doença hepática antes que a pericardite constritiva seja reconhecida.

As veias jugulares são distendidas com descensos x e y proeminentes. A queda inspiratória normal na distensão venosa jugular pode ser substituída por uma elevação na pressão venosa (sinal de Kussmaul). O achado auscultatório clássico de constrição pericárdica é um golpe pericárdico (Capítulo 50), que é um som muito alto no início da diástole quando há interrupção súbita de enchimento diastólico ventricular rápido, coincidindo como nadir do descenso y.

Diagnóstico

A constrição pericárdica deve ser considerada em qualquer paciente com congestão venosa sistêmica inexplicada. A calcificação pericárdica, mais bem-observada na radiografia simples de tórax lateral, é um achado clássico, mas está presente em apenas 25% dos pacientes com pericardite constritiva, principalmente naqueles com constrição de longa duração. Da mesma forma, a maioria dos pacientes com constrição pericárdica tem um pericárdio espessado (>2 mm) que pode ser visualizada por ecocardiografia, TC e RM (Fig. 77-10). É importante reconhecer, no entanto, que a constrição pericárdica pode estar presente sem calcificação pericárdica e, em cerca de 20% dos pacientes, sem qualquer evidência de espessamento pericárdico.

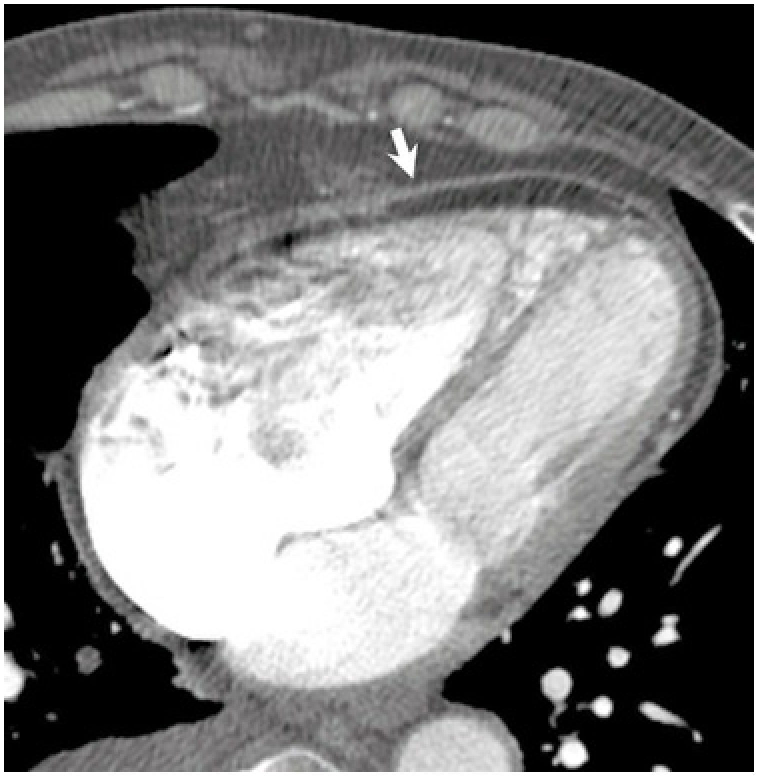

FIGURA 77-10 A tomografia computadorizada em um paciente com pericardite constritiva mostra um pericárdio espessado *(seta)*.

A ecocardiografia Doppler transesofágica pode demonstrar espessamento pericárdico e calcificação, mas uma espessura pericárdica aumentada pode ser negligenciada em um ecocardiograma transtorácico. A ecocardiografia também diferencia a constrição pericárdica de insuficiência cardíaca direita causada por doença da valva tricúspide e/ou associada a hipertensão pulmonar.

Diagnóstico Diferencial

A diferenciação mais difícil é entre a constrição pericárdica e cardiomiopatia restritiva (Capítulo 60), as manifestações clínicas que podem ser muito semelhantes às da constrição pericárdica (Tabela 77-6). A ecocardiografia Doppler é o método mais útil para distinguir a constrição de restrição. Os pacientes com constrição pericárdica geralmente têm variação respiratória acentuada (>25%) da injeção mitral, enquanto os pacientes com miocardiopatias restritivas não. Em alguns pacientes com constrição pericárdica e

pressões venosas elevadas acentuadamente, a variação respiratória pode estar presente apenas após a inclinação da cabeça para cima. A medida Doppler da velocidade inicial diastólica do anel mitral na porção septal quase sempre é reduzida em pacientes com restrição do miocárdio, enquanto ela permanece normal ou aumentada em pacientes com a constrição pericárdica. Uma velocidade de fluxo reverso diastólico proeminente da veia hepática durante a expiração é característica de constrição, enquanto a velocidade do fluxo reverso ocorre durante a inspiração em pacientes com insuficiência cardíaca direita de outras causas. Os pacientes com constrição pericárdica geralmente têm peptídeo natriurético do tipo B (BNP) apenas minimamente elevado (<200 pg/mL), mas os níveis de peptídeo natriurético estão acentuadamente aumentados (>600 pg/mL) em pacientes com cardiomiopatia restritiva.

Tabela 77-6

Diferenciação da constrição pericárdica da cardiomiopatia restritiva

ACHADOS	CONSTRIÇÃO PERICÁRDICA	CARDIOMIOPATIA RESTRITIVA
EXAME FÍSICO		
Congestão pulmonar	Normalmente ausente	Geralmente presente
Som diastólico precoce	Golpe pericárdico	S_3 (som grave)
ECO/DOPPLER		
Variação respiratória na onda E	>25%	<20%
Velocidade diastólica inicial porção septal do anel mitral	>7 cm/s	<7 cm/s
TC/RM		
Espessamento pericárdico	>2 mm (mas <2 mm em 20%)	<2 mm
BIOMARCADOR		
Peptídeo natriurético do tipo B	<200 pg/mL	>600 pg/mL
HEMODINÂMICA		
Pressão sistólica AP	<60 mm Hg	>60 mm Hg
Pressão diastólica PCW-VE	Variação respiratória com redução na inspiração	Sem variação
Variação respiratória na pressão sistólica o pico VD/VE	Discordante	Concordante

TC = tomografia computadorizada; VE = ventricular esquerda; RM = ressonância magnética; AP = artéria pulmonar; PCW = pressão capilar pulmonar; VD = ventricular direito.

Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation.* 2006;113:1622-1632

A confirmação do diagnóstico de constrição pode exigir o cateterismo cardíaco em pacientes cuja avaliação não invasiva não é clara. Os achados hemodinâmicos invasivos tradicionais de pressões diastólicas finais equalizadas nos ventrículos direito e esquerdo e o sinal "dip e platô" padrão da pressão diastólica ventricular esquerda não diferencia

de maneira confiável a constrição da cardiomiopatia restritiva. As características hemodinâmicas invasivas mais específicas de constrição e restrição são baseadas na variação respiratória no enchimento ventricular; a medição simultânea da pressão ventricular direita e esquerda demonstra mudanças discordantes em suas pressões sistólicas com a respiração na pericardite constritiva. Em comparação, a orientação destas pressões é concordante (ambos os lados esquerdo e direito aumentam com a expiração e diminuem com a inspiração) na miocardiopatia restritiva.

Todos os pacientes com constrição pericárdica documentada, porém não explicada, devem ser avaliados quanto a possível tuberculose.

Tratamento e prognóstico

Em alguns pacientes com constrição pericárdica de menos de três meses de duração, os sintomas e a constrição podem se resolver ao longo de várias semanas com o tratamento clínico que consiste de AINEs (p. ex., ibuprofeno 300 a 800 mg a cada seis a oito horas), colchicina (0,6 mg uma ou duas vezes ao dia) e uso de diuréticos com cautela. Para mais constrição pericardial crônica ou casos que não respondem à terapia clínica, o tratamento definitivo é a descorticação cirúrgica do pericárdio, com uma ampla ressecção tanto do pericárdio visceral quanto do parietal. Essa operação é a principal tarefa com risco substancial (>6% de mortalidade mesmo na maioria dos centros experientes). Em muitos pacientes, a cirurgia não restaura imediatamente a função cardíaca normal; pode levar semanas para voltar ao normal após a remoção do pericárdio constrito. O tratamento empírico de tuberculose (Capítulo 332) pode ser necessário em pacientes com constrição e uma alta suspeita de tuberculose, mesmo sem um diagnóstico definitivo.

Pericardite Efusivo-Constritiva

Em alguns pacientes (<10%) que apresentam tamponamento cardíaco, a pressão atrial direita elevada e a distensão venosa jugular não se resolvem após a remoção do fluido pericárdico. Nesses pacientes, a pericardiocentese converte a hemodinâmica daquela típica do tamponamento para a da constrição. Assim, a restrição de enchimento cardíaco não ocorre somente em função da efusão pericárdica, mas também da constrição pericárdica, envolvendo predominantemente o pericárdio visceral. A pericardite efusivo-constritiva mais provavelmente representa uma transição intermediária da pericardite aguda com derrame pericárdico para a constrição pericárdica. Frequentemente, os sintomas se resolvem após várias semanas de tratamento com um AINE (p. ex., ibuprofeno 300 a 800 mg a cada seis a oito horas).

Formas específicas da doença pericárdica

Síndrome Pós-cardiotomia

A síndrome da pós-cardiotomia é a pericardite aguda que ocorre de semanas a meses após a cirurgia cardíaca aberta. Os pacientes têm sintomas típicos de pericardite aguda, que é associada aos anticorpos antimiocárdicos. Um quadro clínico semelhante é visto com a síndrome de pós-perfusão causada por infecção por citomegalovírus (Capítulo 384) em pacientes que não foram infectados anteriormente, mas foram expostos ao sangue contaminado por citomegalovírus durante a cirurgia de *bypass* ou a transfusões sanguíneas. Os linfócitos atípicos e as enzimas hepáticas elevadas são frequentemente vistos. O tratamento da síndrome de pós-cardiotomia é semelhante ao tratamento da pericardite aguda.

Alguns pacientes que foram submetidos a cirurgia cardíaca desenvolvem constrição pericárdica tardia sem pericardite aguda precedente devido ao sangramento interno e ao redor do pericárdio aberto, seguido por inflamação, cicatriz e fibrose. Se houver inflamação ativa, um teste de agentes anti-inflamatórios pode ser instituído; no entanto, a remoção cirúrgica do coágulo sanguíneo, geralmente acompanhada por pericardiectomia mais extensa, é necessária.

Pericardite Pós-infarto do Miocárdico

A pericardite aguda pode se desenvolver vários dias depois de um IAM (Capítulo 73), geralmente em decorrência da extensão do infarto transmural para a superfície do pericárdio. Esta síndrome é incomum na era da reperfusão. A anticoagulação deve ser temporariamente suspensa para evitar uma efusão sanguinolenta que pode progredir para o tamponamento cardíaco.

Uma pericardite autoimune tardia, denominada *síndrome de Dressler*, pode se desenvolver de semanas a meses após o IAM. O diagnóstico e o tratamento são iguais aos da pericardite aguda.

Pericardite Urêmica

Os derrames pericárdicos se desenvolvem em pacientes com insuficiência renal grave, especialmente aqueles em diálise (Capítulo 133). A diálise agressiva pode diminuir o derrame pericárdico, mas, às vezes, o derrame persiste e requer drenagem ou mesmo pericardiectomia.

Pericardite Infecciosa

Pericardite bacteriana

A pericardite bacteriana purulenta pode resultar de uma extensão direta da pneumonia bacteriana, extensão direta do empiema pleural ou, raramente, da peritonite ou de um abscesso subfrênico. A maioria dos pacientes estão gravemente doentes com sepse sistêmica e desenvolvem tamponamento agudo. Os organismos mais comuns são os estreptococos, pneumococos e estafilococos. A pericardiocentese de urgência, necessária para o diagnóstico e terapia, mostra a leucocitose e o pus franco, e o nível de glicose é

bastante diminuído. A drenagem persistente ou recorrente com um cateter intravenoso ou punções repetidas com terapia antimicrobiana leva a uma alta taxa de sobrevida, mas a pericardite constritiva tardia exigindo pericardiectomia desenvolve-se em 30 a 40% dos pacientes.

Pericardite tuberculosa

A pericardite tuberculosa é comum nos países em desenvolvimento, mas é responsável por menos de 5% dos casos de pericardite aguda nos países desenvolvidos, geralmente em pacientes que são imunossuprimidos. Os sintomas são muitas vezes inespecíficos e a pericardite dolorosa aguda é rara. A maioria dos pacientes apresenta uma fisiologia efusivo-constritiva ou constrição pericárdica. A radiografia torácica sugere tuberculose pulmonar ativa em cerca de 30% dos casos, e uma efusão pleural está presente em 40% a 60% dos casos. O ecocardiograma mostra fitas fibrinosas no derrame pericárdico, com densidades múltiplas de eco aderentes à superfície pericárdica. A pericardiocentese é obrigatória se houver suspeita de pericardite tuberculosa. Cerca de 75% dos pacientes têm uma cultura positiva, e um fluido pericárdico do nível de adenosina deaminase de 40 U/L ou mais é visto em 75% dos pacientes. Os testes de reação em cadeia da polimerase e uma biópsia pericárdica são recomendados quando a suspeita de pericardite tuberculosa é forte, mas não confirmada.

A terapia antituberculosa agressiva (Capítulo 332) produz uma taxa de cura de cerca de 85% a 90%. O tratamento empírico pode ser necessário em pacientes com um quadro clínico, mas sem confirmação diagnóstica.

Mesmo com o tratamento imediato, 30 a 60% dos pacientes desenvolvem pericardite constritiva, para os quais a pericardiectomia cirúrgica é o tratamento de escolha. Para pacientes com suspeita de constrição tuberculosa, a terapia antituberculosa (Capítulo 332) deve ser administrada antes e após a cirurgia pericárdica.

Pericardite fúngica

A pericardite fúngica mais comum é a histoplasmose, que geralmente se resolve em várias semanas e pode ser tratada com sucesso com AINEs. A terapia antifúngica específica (Capítulo 340) é recomendada apenas em pacientes com histoplasmose disseminada.

Pericardite Maligna

Cerca de 6% dos casos de pericardite aguda que inicialmente não têm nenhuma causa óbvia e cerca de 20% dos casos de derrames pericárdicos de moderados a grandes são relacionados com doenças malignas; em pacientes com tamponamento cardíaco, a porcentagem é ainda maior. Cerca de 80% de pericardite maligna são associados ao câncer de mama (Capítulo 204), linfoma (Caps. 191 e 192) e leucemia (Caps. 189 e 190). O melanoma (Capítulo 210) é uma causa incomum de pericardite maligna, mas uma grande proporção de pacientes portadores de melanoma têm envolvimento do pericárdio.

A maioria dos pacientes tem extensão tumoral direta de uma lesão maligna adjacente ou um tumor de disseminação hematogênica ou linfática. O derrame pericárdico também pode ser causado por irritação pericárdica ou comprometimento da drenagem linfática em pacientes com linfoma mediastinal.

A pericardiocentese é a chave para o diagnóstico e tratamento. A citologia de fluido é positiva em cerca de 85% dos pacientes. A drenagem completa com um cateter intravenoso para dois ou três dias é o tratamento de escolha; se o derrame não se resolve, a pericardiectomia é recomendada. O prognóstico depende do tratamento do processo maligno subjacente, mas a mortalidade em um ano é de 80% ou mais.

Pericardite Pós-radiação

A pericardite pós-radiação se desenvolve em cerca de 2% dos pacientes após radioterapia do manto para a doença de Hodgkin (Capítulo 192) e em 0,4% a 5% dos pacientes após irradiação para câncer de mama A lesão pericárdica manifesta-se ocasionalmente durante o tratamento, mas aparece com mais frequência meses ou até mesmo uma década depois. A pericardite inicial e o derrame podem se resolver espontaneamente, mas a pericardite constritiva, a miocardite adjacente e até mesmo o dano da artéria coronária podem se desenvolver. A pericardiocentese é fundamental fazer a distinção entre a pericardite pós-radiação da doença pericárdica maligna. A pericardiectomia é recomendada para pericardite recorrente e para grandes derrames pericárdicos recorrentes.

Pericardite Autoimune

Até 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) têm pericardite, geralmente durante uma exacerbação aguda. Os pacientes geralmente apresentam pericardite aguda ou um derrame assintomático; o tamponamento cardíaco é incomum e a pericardite constritiva é rara. Se não houver suspeita de pericardite purulenta, a pericardiocentese geralmente não é necessária. A doença subjacente deve ser tratada de maneira agressiva.

A pericardite aguda ou o derrame pericárdico ou assintomático podem se desenvolver em pacientes com artrite reumatoide (Capítulo 272), esclerodermia (Capítulo 275) ou doença mista do tecido conjuntivo (Capítulo 275). O processo geralmente é autolimitado ou responde ao tratamento agressivo da doença subjacente, embora o tamponamento cardíaco possa se desenvolver.

Miopericardite

A miopericardite concomitante (Capítulo 60) pode se desenvolver em pacientes com pericardite, provavelmente devido a extensão direta do processo inflamatório, e é frequentemente manifestada por atrasos de condução no ECG, arritmias ventriculares e níveis elevados de troponina. Nenhum tratamento específico está disponível.

A dilatação ventricular aguda e súbita ou a insuficiência cardíaca progressiva

desenvolvem-se em alguns pacientes após a pericardiectomia para pericardite constritiva ou até mesmo após a drenagem de um grande derrame pericárdico. A síndrome pode ser a miocardite subjacente.

Anomalias Congênitas

A ausência congênita do pericárdio é assintomática e sem importância clínica. Entretanto, a ausência parcial ou localizada do pericárdio ao redor do átrio esquerdo pode causar herniação focal e levar ao estrangulamento. A TC ou RM podem estabelecer o diagnóstico. Os pacientes podem apresentar dor torácica atípica ou morte súbita. O reparo cirúrgico é frequentemente recomendado para um defeito parcial do pericárdio.

Cistos Benignos

Os cistos pericárdicos benignos são raros e geralmente são assintomáticos, mas podem ser associados à dor torácica. Eles são frequentemente vistos como estruturas arredondadas ou lobuladas adjacentes à estrutura cardíaca habitual na radiografia de tórax ou adjacentes ao átrio direito na ecocardiografia transtorácica (Capítulo 55). A TC e RM torácica são úteis no diagnóstico destes cistos. Os cistos raramente rompem e não precisam de tratamento, a menos que se tornem sintomáticos com dor torácica. Nesta situação, o cisto pode ser removido cirurgicamente ou drenado percutaneamente ou com um toracoscópio.

Grau A

1. Imazio, M., Bobbio, M., Cecchi, E., et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the colchicine for acute pericarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005; 112:2012–2016.
2. Imazio, M., Bobbio, M., Cecchi, E., et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis. Results of the CORE (Colchicine for Recurrent Pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1987–1991.

Leituras sugeridas

Imazio, M., Spodick, D. H., Brucato, A., et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulação*. 2010; 121:916–928. *Revisão das causas e tratamentos.*

Khandaker, M. H., Espinosa, R. E., Nishimura, R. A., et al. Pericardial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:572–593. *Análise.*

Mitiku, T. Y., Heidenreich, P. A. A small pericardial effusion is a marker of increased mortality. *Am Heart J*. 2011; 161:152–157. *Após ajuste para outras características, mesmo um pequeno derrame pericárdico é associado a uma mortalidade cerca de 17% mais alta.*

No Brasil

As taxas de morbidade e mortalidade relativas ao diagnóstico de pericardite no Brasil não são conhecidas. Entretanto, algumas séries de casos revelam a importância da tuberculose como etiologia frequente no país. Fernandes e cols. analisaram retrospectivamente um grupo de 38 pacientes com derrame pericárdico submetidos à biópsia para determinar o papel deste procedimento como exame complementar nesta situação. Somente em quatro pacientes (10,5%) a biópsia foi capaz de identificar a etiologia: em dois casos tratava-se de tuberculose e em outros dois outros se tratava de neoplasia. Em 34 pacientes, a biópsia encontrou pericardite crônica inespecífica o que levou os autores a concluir que, apesar da pequena amostra estudada, a biópsia pericárdica não é um método efetivo para determinar o diagnóstico etiológico em pacientes com derrame pericárdico. Os autores sugerem que a biópsia seja reservada para casos selecionados quando existe suspeita de tuberculose ou neoplasia.

Bibliografia

Fernandes, F., Ianni, B. M., Arteaga, E., Benvenutti, L., Mady, C. Value of pericardial biopsy in the etiologic diagnosis of pericardial diseases. *Arq Bras Cardiol*. 1998 Jun; 70(6):393–395.

Doenças da aorta

Eric M. Isselbacher

A aorta é composta de três camadas de tecidos. A íntima é uma camada interna fina, revestida por células endoteliais. A camada intermediária, ou a média, é a camada mais espessa da parede da aorta, composta por bainhas de tecido elástico que conferem a essa artéria uma notável força tênsil. A camada mais externa, a adventícia, é composta, principalmente, de colágeno e contém a *vasa vasorum*, que nutre a parede da aorta.

A aorta ascendente tem aproximadamente 3 cm de largura e 5 cm de comprimento e está localizada no mediastino anterior. A sua porção mais proximal (logo acima da valva aórtica) é chamada de *raiz da aorta*, sendo composta por três seios de Valsalva. No mediastino superior, a aorta ascendente encontra-se com o arco aórtico, originando as artérias braquiocefálicas. A aorta torácica descendente faz um trajeto posteriormente e tem cerca de 2,5 cm de diâmetro e 20 cm de comprimento. Após cruzar o diafragma, ela se torna a aorta abdominal, que normalmente tem 2 cm de largura e aproximadamente 15 cm de comprimento antes de bifurcar-se nas duas artérias ilíacas comuns.

Aneurismas da aorta

Definição

Um aneurisma da aorta é uma dilatação patológica dessa artéria. Os aneurismas são descritos em termos de sua localização, tamanho, formato e causa. O formato de um aneurisma é *fusiforme* quando há uma dilatação simétrica da aorta e *sacular* quando a dilatação envolve principalmente uma das paredes. Além disso, pode haver um *falso aneurisma*, ou *pseudoaneurisma*, quando a aorta está alargada como consequência de uma dilatação apenas das camadas externas da parede do vaso, como ocorre com uma ruptura contida da parede aórtica.

Epidemiologia

Os aneurismas podem envolver qualquer parte da aorta, mas os aneurismas da aorta abdominal são muito mais comuns do que os aneurismas torácicos. Os aneurismas da aorta abdominal são cinco a dez vezes mais frequentes em homens do que em mulheres e têm uma prevalência de pelo menos 3% em pessoas com mais de 50 anos. Entre os aneurismas da aorta torácica, os da aorta descendente são os mais comuns, seguidos por aneurismas envolvendo a aorta ascendente; os aneurismas do arco aórtico são incomuns.

Os aneurismas da aorta torácica descendente podem estender-se distalmente e envolver a aorta abdominal, criando um aneurisma aórtico toracoabdominal.

O tabagismo é o fator de risco mais importante associado ao desenvolvimento de aneurisma de aorta abdominal, seguido de idade, hipertensão e hiperlipidemia. Além disso, parece haver uma predisposição genética ao seu desenvolvimento porque até 28% dos parentes de 1° grau destes podem ser igualmente acometidos.

Fisiopatologia

A aterosclerose é a principal causa subjacente dos aneurismas da aorta abdominal. A aorta infrarrenal tende a ser mais intensamente afetada pelo processo aterosclerótico e, dessa forma, é um local comum para a formação de um aneurisma aórtico. No entanto, embora a aterosclerose aórtica contribua claramente para o processo, a patogenia do aneurisma abdominal aórtico é multifatorial, com fatores genéticos, ambientais, hemodinâmicos e imunológicos contribuindo para o desenvolvimento e crescimento progressivo dos aneurismas.

A firmeza da parede aórtica repousa em sua matriz extracelular, na qual os mais importantes componentes são a elastina e o colágeno. Consequentemente, a degradação destas proteínas estruturais enfraquece a parede aórtica, permitindo a formação de aneurismas. Há evidência histológica de infiltrado inflamatório, em particular macrófagos e linfócitos T, no interior das camadas média e adventícia dos aneurismas, e esta inflamação pode ocasionar degradação da matriz extracelular. Além disso, as metaloproteinases da matriz – enzimas produzidas pelo músculo liso e células inflamatórias que podem degradar a elastina e colágeno – estão significativamente elevadas nas paredes do aneurisma abdominal aórtico e provavelmente contribuem para sua formação. Desse modo, à medida que a parede começa a dilatar, a tensão nessa área aumenta de acordo com a Lei de Laplace (tensão é proporcional ao produto da pressão e do raio), promovendo expansão adicional do aneurisma.

A aterosclerose é uma causa comum de aneurismas da aorta torácica descendente. Entretanto, a causa mais importante dos aneurismas da aorta torácica ascendente é um processo conhecido como *degeneração cística da média*, que aparece histologicamente como necrose da célula muscular lisa e degeneração das camadas elásticas dentro da média. A degeneração cística da média é encontrada em quase todos os pacientes com síndrome de Marfan (Capítulo 268), o que os coloca em maior risco de formação de aneurismas aórticos. Entre os pacientes sem evidências francas de doença do tecido conjuntivo, uma válvula aórtica bicúspide e a síndrome familiar do aneurisma da aorta torácica são causas congênitas importantes (Capítulo 69). No entanto, um histórico de hipertensão constitui um fator de risco comum. A sífilis (Capítulo 327), antigamente uma causa comum de aneurisma da aorta torácica, tornou-se, no entanto, uma causa rara. Outras causas raras de aneurismas da aorta torácica incluem aortite infecciosa (Capítulo 76), arterite dos grandes vasos, trauma aórtico (Capítulo 112) e dissecção aórtica (ver adiante). Muitos aneurismas da aorta torácica são idiopáticos.

Manifestações clínicas

A maioria dos aneurismas abdominais e torácicos são assintomáticos e são descobertos incidentalmente em um exame clínico de rotina ou em um estudo com imagens. Quando os pacientes com aneurismas da aorta abdominal experimentam sintomas, a dor no hipogástrio ou na região lombar é a queixa mais frequente. A dor tende a ter uma qualidade contínua, como se estivesse roendo, que pode durar horas ou dias. A expansão do aneurisma ou a ruptura iminente pode ser prenunciada por uma dor nova ou agravamento da dor prévia, em geral de início súbito. Com a ruptura, a dor frequentemente se associa a hipotensão e à presença de uma massa abdominal pulsátil.

Pacientes com aneurismas aórticos torácicos podem ter dor torácica ou, menos frequentemente, dor nas costas. As complicações vasculares incluem insuficiência aórtica (algumas vezes com insuficiência cardíaca secundária), hemoptise e tromboembolismo. Um aneurisma que esteja crescendo pode produzir efeitos de massa local devido à compressão de estruturas mediastinais adjacentes, produzindo sintomas como tosse, sibilos, dispneia, rouquidão, pneumonia recorrente ou disfagia.

Diagnóstico

Os aneurismas da aorta abdominal podem ser palpáveis no exame clínico, embora a obesidade possa obscurecer até mesmo grandes aneurismas. Em geral, é difícil avaliar com precisão o tamanho dos aneurismas da aorta abdominal apenas pelo exame clínico, uma vez que as estruturas adjacentes com frequência fazem com que um aneurisma pareça maior do que realmente é. Os aneurismas da aorta torácica geralmente não podem ser palpados.

O diagnóstico definitivo do aneurisma torácico é estabelecido pelo exame radiológico. Os aneurismas da aorta abdominal podem ser detectados e seu tamanho analisado pela ultrassonografia abdominal ou pela tomografia computadorizada (TC). A ultrassonografia é extremamente sensível e é o método mais prático para o rastreamento dos aneurismas aórticos. O rastreamento é recomendado em homens e mulheres com 65 anos ou mais que já fumaram ou com um histórico familiar. Tais programas de rastreamento utilizando a ultrassonografia têm maior custo-benefício e têm mostrado reduzir a mortalidade em homens entre 65 a 79 anos.[1] A TC é ainda mais precisa (Fig. 78-1) e pode medir um aneurisma entre 2 mm de diâmetro. Embora a TC seja menos prática que a ultrassonografia como uma ferramenta de triagem, ela é a modalidade preferida para o monitoramento das mudanças seriadas em tamanho com o passar do tempo após a realização de diagnóstico.

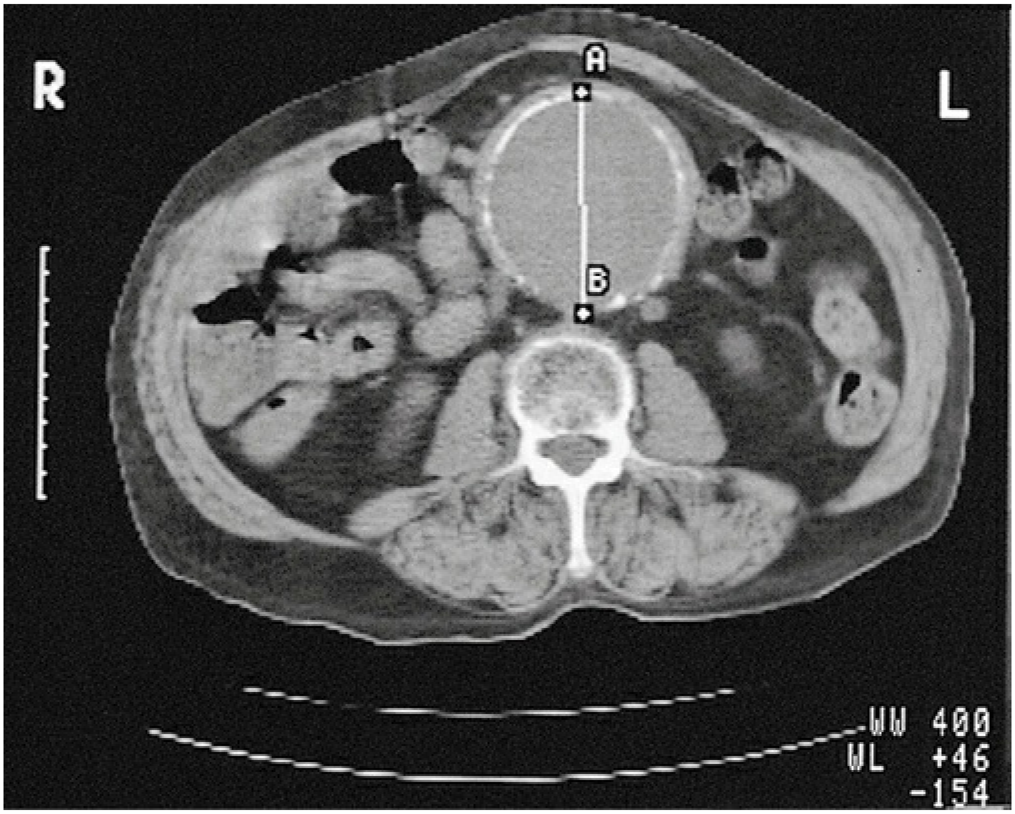

FIGURA 78-1 Tomografia computadorizada de aneurisma abdominal aórtico. Este método de imagem permite medir com precisão o tamanho (ponto A ao ponto B) e demonstra o espessamento da parede aórtica do aneurisma. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Os aneurismas da aorta torácica normalmente são reconhecidos nas radiografias de tórax, frequentemente produzindo alargamento da silhueta do mediastino, alargamento do arco da aorta ou deslocamento da traqueia da linha média. A TC é uma excelente modalidade para detecção e avaliação do tamanho dos aneurismas torácicos, sendo particularmente útil para acompanhar o tamanho dos aneurismas ao longo do tempo. A ecocardiografia transtorácica, que geralmente visualiza a raiz da aorta e a aorta ascendente muito bem, é útil para o rastreamento de pacientes com síndrome de Marfan, que estão sob risco particular de aneurismas envolvendo esta porção da aorta.

Tratamento Rx

O objetivo da terapia clínica para pacientes com aneurismas da aorta é reduzir o risco de expansão e ruptura do aneurisma. Embora, em geral, se recomende o controle da pressão sanguínea, os β-bloqueadores não reduzem a taxa de crescimento dos aneurismas aórticos abdominais. Dados não aleatórios sugerem um benefício potencial a partir da estatinas, dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, e ainda dos antibióticos macrolídeos, que podem agir como inibidores da metaloproteinases da matriz. Entretanto, nenhum tratamento médico específico pode ser recomendado atualmente. Os aneurismas devem ser acompanhados de perto com estudos de imagens seriados (p. ex., TC) para detectar qualquer alargamento progressivo ao longo do tempo que sinalize a necessidade de um reparo cirúrgico.

Os aneurismas aórticos que produzem sintomas secundários a sua expansão,

complicações vasculares ou compressão das estruturas adjacentes devem ser reparados. Evidências substanciais confirmam uma forte correlação entre o volume de cirurgias de aneurismas de um cirurgião e de um hospital e o resultado da reparação do aneurisma aórtico abdominal.

O tamanho é a principal indicação para o reparo dos aneurismas aórticos assintomáticos. Os aneurismas aórticos abdominais com mais de 5,5 cm devem ser reparados[2,3], assim como aqueles com mais de 5,0 cm em pessoas com boas condições cirúrgicas. Os aneurismas abdominais com 3,5 a 4,4 cm devem ser monitorados a cada 12 meses, e aqueles com 4,5 a 5,4 cm devem ser monitorados a cada seis meses. Os aneurismas da aorta descendente com mais de 6 cm devem ser submetidos a reparo cirúrgico. Os aneurismas da aorta ascendente devem ser reparados se tiverem 5,5 ou mais, exceto os pacientes com síndrome de Marfan ou com válvula aórtica bicúspide devem submeter-se a um reparo quando o aneurisma atinge 5 cm ou mais, devido ao elevado risco de ruptura nestes pacientes.

O reparo cirúrgico aberto consiste na inserção de um enxerto tubular de prótese sintética. Quando os aneurismas envolvem ramos da aorta, como as artérias renais ou mesentéricas, estas precisam ser reimplantadas no enxerto. Da mesma forma, quando uma raiz aórtica dilatada precisa ser substituída no reparo de um aneurisma da aorta torácica ascendente, as artérias coronárias precisam ser reimplantadas. Em alguns centros, uma abordagem alternativa para o reparo dos aneurismas aórticos abdominais (e alguns aneurismas torácicos descendentes) consiste na colocação percutânea de um enxerto com *stent* endovascular expansível dentro do aneurisma. Essa técnica endovascular está associada a um melhor resultado a curto prazo,[4,5] mas não há nenhuma vantagem de sobrevida após dois anos se comparado com a cirurgia aberta.[4-6] Em pacientes que não são candidatos a cirurgia aberta por causa de comorbidades ou devido ao alto risco cirúrgico, (Capítulo 439), a reparação endovascular reduz significativamente a mortalidade relacionada com o aneurisma, mas não reduz todas as causas de mortalidade comparado com um tratamento médico conservador.[7]

Prognóstico

A principal preocupação no tratamento do aneurisma aórtico é sua tendência à ruptura. Muitos aneurismas se expandem, e o risco de ruptura aumenta conforme a extensão.

Aneurismas da aorta abdominal menores que 4,0 cm têm apenas 0,3% de risco anual de ruptura, enquanto aneurismas entre 4,0 e 4,9 cm têm risco anual de ruptura de 1,5%, e os entre 5,0 e 5,9 cm têm 6,5% de risco anual de ruptura. A mortalidade geral em pacientes que tiveram ruptura de aneurisma da aorta abdominal é de 80%, incluindo uma mortalidade de 50%, mesmo entre aqueles que conseguiram chegar ao hospital.

Em geral, os aneurismas torácicos com menos de 5 cm expandem- se lentamente e, raramente, se rompem, mas a velocidade do crescimento e o risco de ruptura aumentam significantemente quando os aneurismas têm 6 cm ou mais. Similar aos aneurismas abdominais, a ruptura dos aneurismas torácicos tem uma elevada mortalidade precoce, de 76% em 24 horas.

Hematoma intramural aórtico e dissecção aórtica

Definição

O hematoma intramural aórtico ocorre quando há um sangramento da *vasa vasorum* ou uma fina ruptura intimal levando à formação de um hematoma dentro da camada média da aorta. A dissecção aórtica ocorre quando a camada média é rompida longitudinalmente, formando um falso lúmen que se comunica com o lúmen verdadeiro.

A localização de um hematoma aórtico intramural ou dissecção pode ser descrita de acordo com um dos diversos sistemas de classificação (Fig. 78-2). Dois terços das dissecções aórticas são do tipo A (proximais) e o outro terço é do tipo B (distal). Todos os esquemas de classificação servem ao mesmo propósito, ou seja, distinguir as dissecções que envolvem a aorta ascendente das daquelas que não o fazem. O envolvimento da aorta ascendente acarreta um elevado risco de ruptura precoce e de morte por tamponamento cardíaco, de modo que o prognóstico e o tratamento diferem de acordo com a extensão do envolvimento aórtico. As dissecções e os hematomas também são classificados de acordo com sua duração, sendo as dissecções presentes por menos de duas semanas consideradas agudas e as dissecções presentes por duas semanas ou mais consideradas crônicas.

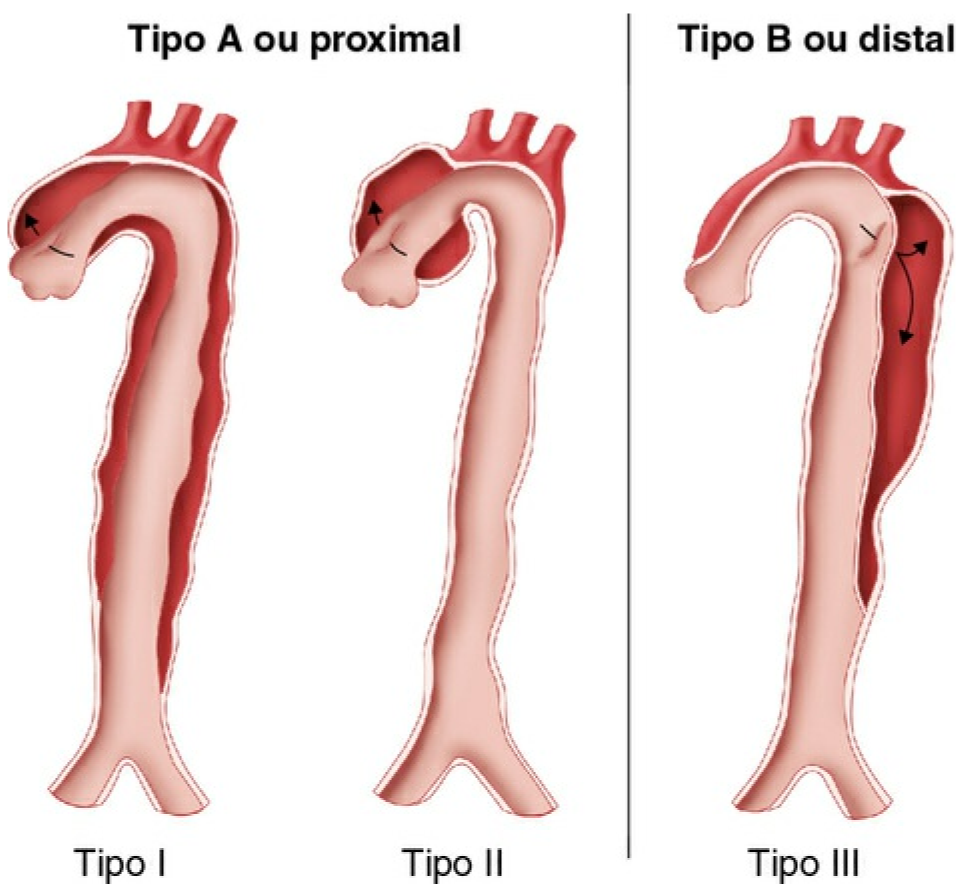

FIGURA 78-2 Classificação para dissecção aórtica. (De Isselbacher EM. Diseases of the aorta. Em: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1416.)

A incidência máxima de dissecção da aorta em pacientes sem síndrome de Marfan ocorre em indivíduos por volta de 60 a 70 anos de idade, e os homens são acometidos

duas vezes mais que as mulheres. Existe um histórico de hipertensão na maioria dos casos, enquanto é menos comum uma valva aórtica bicúspide ou aneurisma da aorta torácica preexistente conhecido. Raras vezes, ocorre dissecção em uma mulher jovem durante o período periparto. A dissecção aórtica também pode ter como causa um trauma iatrogênico proveniente de procedimentos de cateterização intra-aórtica ou cirurgia cardíaca.

Fisiopatologia

A doença da média da aorta, com a degeneração do colágeno e da elastina medial, representa o fator predisponente mais comum para a dissecção aórtica. Pacientes com síndrome de Marfan têm uma clássica degeneração cística da média e estão sob risco particularmente alto de dissecção aórtica em uma idade relativamente jovem. A dissecção aórtica classicamente começa com qualquer ruptura na íntima da aorta, expondo, desta forma, a camada média doente à pressão sistêmica do sangue dentro do vaso, ou com o hematoma intramural e ruptura subsequente da íntima sobrejacente. Este hematoma pode propagar-se longitudinalmente ao longo de um comprimento variável da aorta. Se a camada intimal permanecer intacta, o hematoma não se comunicará com o lúmen aórtico; entretanto, se a comunicação aberta ocorrer, o resultado é igual à da dissecção que começa com a ruptura intimal. A divisão da camada média em dois leitos longitudinais constitui um falso lúmen dentro da parede aórtica. Este falso lúmen se propaga distalmente (ou muitas vezes retrogradamente) em uma distância variável ao longo da aorta desde o local de ruptura da íntima.

Manifestações clínicas

A dor, que ocorre em 96% dos casos, e é tipicamente intensa, constitui o sintoma inicial mais comum da dissecção aórtica. A dor pode ser retroesternal, no pescoço, na garganta, interescapular, na região inferior das costas, abdominal ou nos membros inferiores, dependendo da localização da dissecção aórtica. A dor pode migrar conforme a dissecção migra distalmente. A dor torácica frequentemente tem início súbito, sendo mais intensa no início. Algumas vezes, é descrita como “lacerante”, “lancinante” ou “em punhalada”. Embora o hematoma isolado raramente provoque outros sintomas além de dor, a dissecção, dependendo de como tenha se iniciado, pode, também, resultar em insuficiência aórtica aguda (Capítulo 75), oclusão arterial coronariana direita, hemopericárdio (Capítulo 77), síncope (Caps. 50 e 62), acidente cerebrovascular (Capítulo 414), isquemia mesentérica (Capítulo 145) ou neuropatia isquêmica periférica (Capítulo 428).

A hipertensão é um achado comum no exame clínico e manifesta- se em 70% dos pacientes com dissecção aórtica distal. A hipotensão também pode ocorrer, particularmente entre os pacientes com dissecções proximais, e, em geral, deve-se a uma ruptura para dentro do pericárdio ou por insuficiência aórtica grave. Por fim, pode estar presente a pseudo-hipotensão, na qual há uma medida falsamente baixa da pressão sanguínea nas extremidades superiores devido ao envolvimento de uma artéria subclávia pela dissecção. Da mesma forma, déficits de pulso constituem um achado comum no

exame clínico, particularmente em pacientes com dissecções aórticas proximais, com envolvimento das artérias subclávias, carótidas e femorais. A insuficiência aórtica é outro achado clínico importante, que ocorre em mais de um terço dos pacientes com dissecção proximal. Paradoxalmente, quando a insuficiência aórtica aguda é grave, o sopro pode não ser audível, de modo que uma pressão de pulso aumentada e insuficiência cardíaca congestiva devem levantar a suspeita de sua presença.

As complicações vasculares pela dissecção aórtica incluem o comprometimento de uma artéria coronária com subsequente isquemia ou infarto do miocárdio. O envolvimento das artérias braquiocefálicas pode produzir um acidente vascular cerebral ou coma, enquanto o comprometimento das artérias espinhais pode produzir paraplegia. Quando uma dissecção estende-se para dentro da aorta abdominal, pode haver o comprometimento do fluxo para uma ou ambas as artérias renais, produzindo insuficiência renal aguda, que pode exacerbar a hipertensão. A isquemia ou um infarto mesentérico franco podem se apresentar como dor abdominal. Por fim, a dissecção pode estender-se distalmente para a bifurcação aórtica e comprometer ou ocluir uma das artérias ilíacas comuns, produzindo um déficit no pulso femoral e isquemia nos membros inferiores.

Uma anormalidade em uma radiografia de tórax frequentemente levanta a primeira suspeita de dissecção aórtica. No entanto, os achados na radiografia de tórax são inespecíficos e raramente diagnósticos. Uma silhueta do mediastino alargada representa o achado mais comum, mas pode estar presente em pouco mais de 65% dos casos em que a dissecção foi dignosticada ultimamente. Observa-se frequentemente um derrame pleural à esquerda em pacientes com envolvimento da aorta torácica descendente; este, quando pequeno, representa tipicamente um exsudato da parede aórtica inflamada. Uma radiografia de tórax normal não exclui o diagnóstico de dissecção aórtica. Os achados no eletrocardiograma na dissecção aórtica são inespecíficos.

Diagnóstico

Quando há suspeita clínica de dissecção aórtica, é essencial confirmar ou excluir o diagnóstico imediatamente, com estudos de imagens (Fig. 78-3). Várias modalidades de imagem podem diagnosticar a presença de dissecção aórtica com precisão, incluindo-se a aortografia, a TC (Capítulo 56), a ressonância magnética (Capítulo 56) e a ecocardiografia transesofágica (ETE; Capítulo 55). Cada instituição precisa determinar qual destas modalidades é a mais apropriada como abordagem diagnóstica inicial, com base em sua disponibilidade e na habilidade e experiência dos clínicos que realizam e interpretam os estudos.

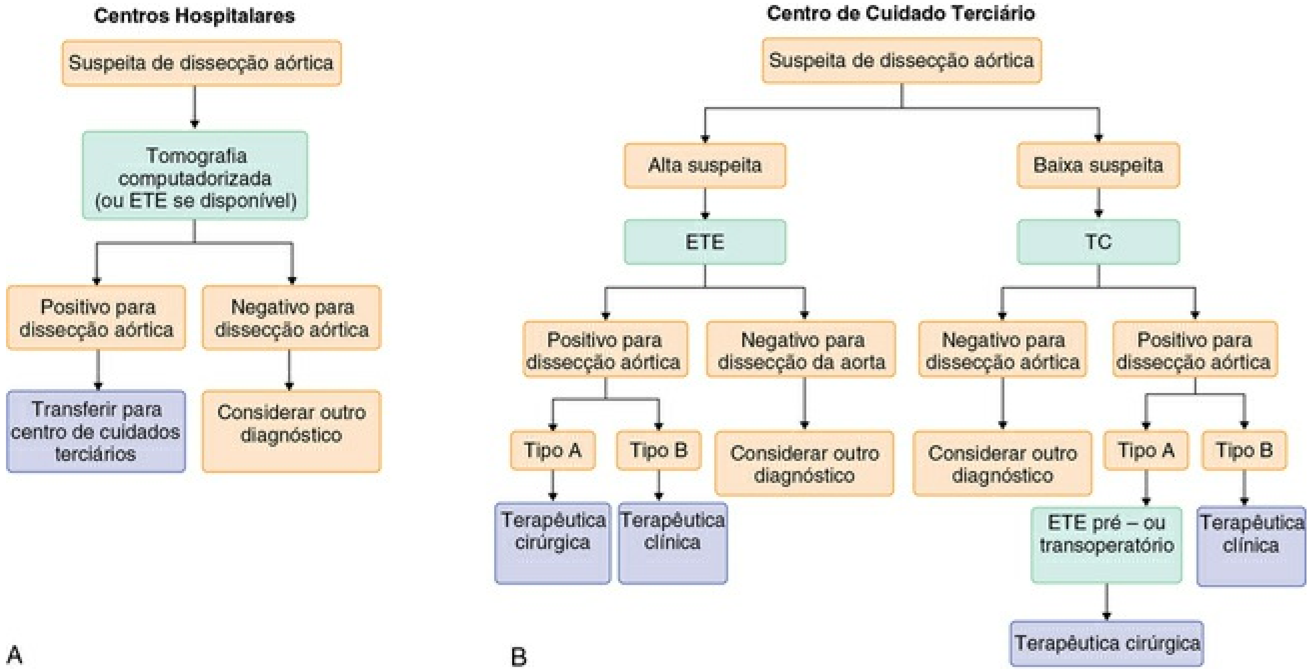

FIGURA 78-3 Algoritmo sugerido para avaliação da dissecção aguda da aorta. **A**, Abordagem utilizada em vários centros hospitalares onde a cirurgia cardíaca não está disponível. **B**, Abordagem utilizada em centros de cuidado terciários onde ecocardiograma transesofágico (ETE) e cirurgia cardíaca estão disponíveis. TC = tomografia computadorizada.

No entanto, quando a suspeita de dissecção aórtica é alta, a ETE (Fig. 78-4) é a modalidade mais rápida para fornecer detalhes suficientes para orientar com segurança o cirurgião. Quando a suspeita clínica é pequena (*i. e.*, quando se deseja eliminar uma dissecção aórtica), a TC contrastada (Fig. 78-5) constitui a melhor opção, pois é inteiramente não invasiva. Se a ETE não estiver prontamente disponível, a TC com realce pelo contraste é o exame preferido nos pacientes com alta e baixa probabilidade.

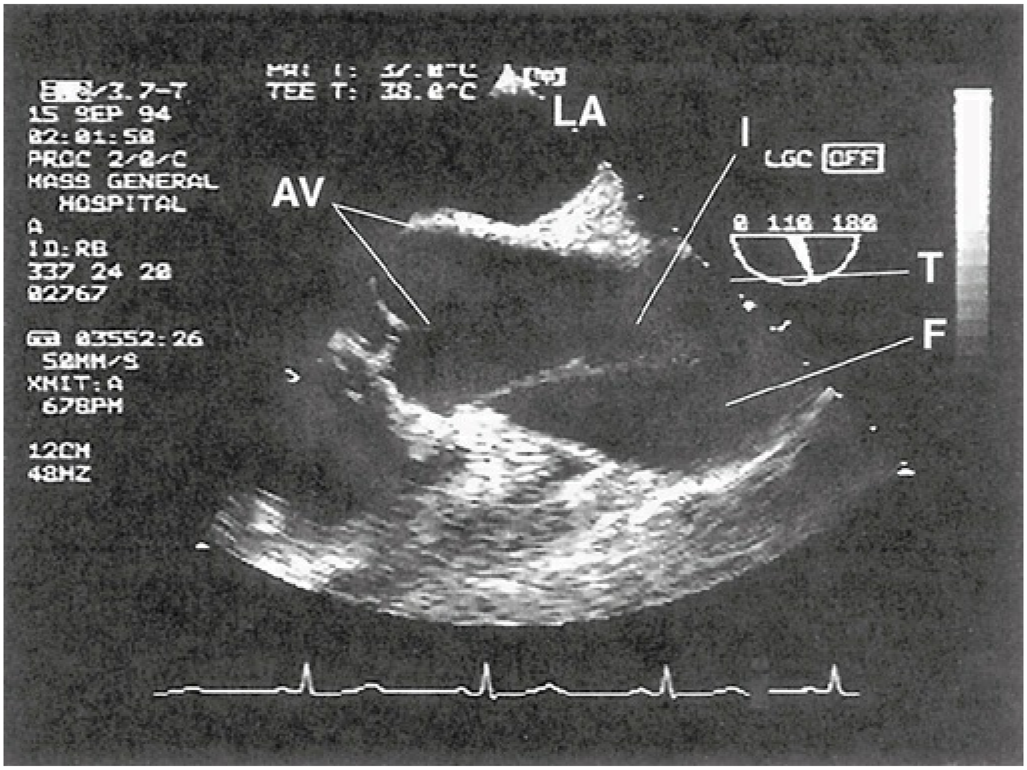

FIGURA 78-4 Ecocardiograma transesofágico da aorta ascendente no eixo longitudinal de paciente com dissecção aórtica tipo A.
A válvula aórtica (AV) está à esquerda e a extensão da aorta ascendente à direita. Dentro da aorta está o *flap* intimal (I) que se origina ao nível da junção sinotubular. O verdadeiro (V) e o falso (F) lúmen estão separadas pelo *flap* intimal. AE = átrio esquerdo. (De Isselbacher EM. Diseases of the aorta. Em: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1423.)

FIGURA 78-5 Dissecção aórtica.
Tomografia computadorizada de tórax contrastada no nível da artéria pulmonar mostra o *flap* intimal (I) separando os dois lumens e da aorta torácica ascendente (A) e descendente (D) em dissecação tipo A.

Em imagem de corte transversal, um hematoma isolado intramural aparece como um espessamento crescente em torno da parede aórtica em vez de lumens verdadeiros e falsos separados por uma aba da íntima (Fig. 78-6). A presença de um hematoma intramural pode estar despercebida em aortografia.

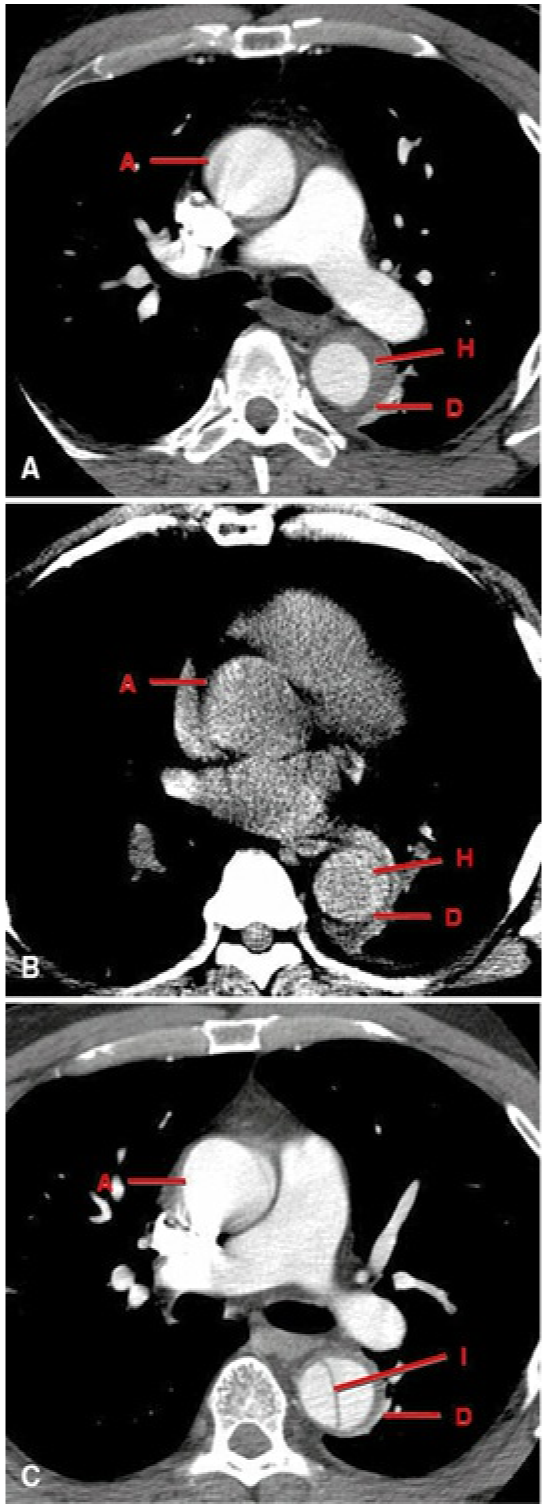

FIGURA 78-6 Hematoma intramural aórtico.
A, Tomografia computadorizada de contraste do tórax no nível da artéria pulmonar demonstra um hematoma intramural (H) da aorta torácica descendente (D). O hematoma aparece como um espessamento crescente da parede aórtica que não aumenta a partir do contraste no interior do lúmen da aorta. A aorta torácica ascendente (A) não é afetada. **B**, Imagem correspondente a partir de uma tomografia computadorizada sem contraste em que o hematoma intramural aparece como um espessamento brilhante crescente da parede aórtica porque a densidade do hematoma é maior do que a do sangue dentro do lúmen da aorta. **C**, Imagem correspondente a partir de um meio de contraste tomografia computadorizada realizada uma semana após a vigilância, em que o hematoma intramural evoluiu para uma dissecção aórtica clássica, com um *flap* intimal (I) e contraste evidente dentro de um falso lúmen pérvio.

Tratamento

O objetivo do tratamento clínico inicial para a dissecção aórtica aguda é deter a progressão adicional da dissecção aórtica e reduzir o risco de ruptura. O acompanhamento na fase aguda do hematoma isolado deve ser o mesmo da dissecção, em função do risco de propagação.

Sempre que existir uma suspeita de dissecção aórtica ou hematoma intramural aórtico, deve-se instituir imediatamente uma terapia enquanto se realizam os estudos de imagens, independentemente da confirmação do diagnóstico. O objetivo inicial é reduzir a força da contração ventricular e diminuir a pressão arterial sistólica para 100 a 120 mm Hg ou até o nível mais baixo que mantenha a perfusão cerebral, cardíaca e renal. O labetalol intravenoso (administrar 20 mg em 2 min, seguido de dose adicional de 20 a 80 mg a cada 10 a 15 minutos, até completar uma dose máxima de 300 mg, e, depois, manter uma infusão continua de 2 a 8 mg/min), que age como um α-bloqueador e um β-bloqueador, pode ser particularmente útil na dissecção aórtica para o controle da hipertensão e da força contrátil. Após a administração do labetalol ou um β-bloqueador puro (*i. e,* propranolol intravenoso com *bolus* de 1 mg a cada 3 a 5 minutos para iniciar, seguido de infusão continua de 20 mg/h), deve ser acrescentado o nitroprussiato intravenoso (0,5 a 8 μg /kg/min) para reduzir a pressão arterial minuto a minuto conforme necessário. Se os β-bloqueadores forem contraindicados, os bloqueadores dos canais de cálcio (*i. e,* diltiazem intravenoso com um *bolus* inicial de 20 mg em 2 min, seguido de infusão continua de 5 a 15 mg/h) podem ser úteis.

Quando os pacientes apresentam-se com hipotensão significativa, a pseudo-hipotensão primeiramente precisa ser cuidadosamente excluída. A hipotensão verdadeira pode ser resultado da ruptura de uma dissecção para dentro do pericárdio, produzindo hemopericárdio e tamponamento cardíaco. Estes pacientes devem ser tratados com expansão volumétrica e levados à cirurgia o mais rápido possível, uma vez que a mortalidade precoce é extremamente alta. A pericardiocentese deve ser realizada apenas como último recurso, visto poder precipitar colapso hemodinâmico e morte.

Após a terapia clínica inicial ter sido instituída e o diagnóstico de dissecção aórtica confirmado, a terapia definitiva precisa ser determinada. Sempre que uma dissecção aórtica envolver a aorta ascendente, está indicado um reparo cirúrgico para minimizar o risco de complicações ameaçadoras à vida, como ruptura, tamponamento cardíaco, insuficiência aórtica grave ou acidente vascular cerebral. Pacientes com dissecções agudas confinadas à aorta descendente estão sob risco muito mais baixo dessas complicações e tendem a evoluir tão bem com a terapia medicamentosa quanto com o reparo endovascular[8] ou cirúrgico. Quando uma dissecção do tipo B está associada a uma complicação grave, no entanto, tal como isquemia de órgão-alvo, a intervenção é indicada com técnicas endovasculares ou cirurgia. Pacientes com dissecção do tipo A crônica podem ser tratados clinicamente porque já sobreviveram ao período precoce de mortalidade alta associada a dissecções proximais agudas.

Para o hematoma intramural isolado, a probabilidade de progressão da dissecção ou

outras complicações é menor que em outros pacientes que são avaliados inicialmente com uma dissecção franca, especialmente aqueles que têm hematomas menores e dimensão normal da aorta. Embora 25% a 50% do risco de progressão possam garantir cirurgia precoce, imagens seriadas com cirurgia reservada para doença progressiva são razoáveis em pacientes que têm alto risco para a cirurgia. Para hematomas intramurais distais, o acompanhamento geralmente é o mesmo da dissecção distal.

Prognóstico

A taxa de mortalidade na fase aguda das dissecções aórticas não tratadas é em torno de 1%/hora. Os pacientes com dissecção aórtica que sobrevivem à hospitalização inicial, em geral, evoluem bem subsequentemente, quer sejam tratados clínica ou cirurgicamente. Podem ocorrer complicações tardias, como insuficiência aórtica, dissecção recorrente, formação de aneurismas e ruptura do aneurisma. Os medicamentos para controlar a hipertensão e reduzir a contratilidade ventricular podem diminuir bastante a incidência de complicações tardias e devem ser continuados indefinidamente. β-bloqueadores (*i. e.*, metoprolol, 25 a 200 mg, 2 vezes/dia ou atenolol, 25 a 200 mg/dia) são os fármacos preferidos, mas geralmente um segundo (*i. e.*, lisinopril 5 a 40 mg/dia) ou terceiro (amlodipina, 2,5 a 10 mg/dia) ou hidroclorotiazida (12,5 a 50 mg/dia) agentes são necessários para alcançar os níveis desejados de pressão arterial sistólica inferior a 120 mm Hg (Capítulo 67).

Os pacientes estão sob maior risco de complicações durante os primeiros dois anos após a dissecção aórtica. A expansão progressiva do aneurisma frequentemente ocorre sem sintomas, de modo que os pacientes devem ser observados de perto com imagens seriadas da aorta a intervalos de seis meses nos dois primeiros anos e anualmente daí em diante, contanto que a anatomia esteja estável.

Arterite de Takayasu

Definição

A arterite de Takayasu é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida que envolve a aorta e seus ramos. A média de idade de início é de 29 anos, sendo as mulheres acometidas oito vezes mais do que os homens. Ocorre mais frequentemente na Ásia e na África do que na Europa ou na América do Norte. Um estágio precoce, caracterizado por uma inflamação ativa envolvendo a aorta e seus ramos, progride em graus variáveis para um estágio esclerótico tardio, com hiperplasia intimal, degeneração da média e alterações obliterativas. A maioria das lesões arteriais resultantes é estenótica, mas também podem ocorrer aneurismas. O arco aórtico e os vasos braquiocefálicos são os mais frequentemente acometidos, e a doença tende a ser mais pronunciada nos pontos de ramificação na aorta. A aorta abdominal também frequentemente é envolvida e a artéria pulmonar algumas vezes também. A doença pode ser difusa ou esparsa, com as áreas acometidas sendo separadas por longos comprimentos de aorta normal.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes inicialmente apresenta-se com sintomas de um processo inflamatório sistêmico, como febre, sudorese noturna, artralgias e perda de peso. No entanto, frequentemente existe um retardo de meses a anos entre o início dos sintomas e diagnóstico. No momento do diagnóstico, 90% dos pacientes já entraram na fase esclerótica e têm sintomas de insuficiência vascular, tipicamente com dores nos membros superiores (ou menos frequentemente inferiores). Em geral, há ausência de pulsos e pressões arteriais diminuídas nos membros superiores, e a doença obteve a denominação de doença *sem pulsos*. Podem ocorrer sopros sobre as artérias acometidas. Uma hipertensão significativa (resultante do envolvimento da artéria renal) ocorre em mais da metade dos pacientes, mas pode ser difícil reconhecê-la, devido à diminuição da amplitude dos pulsos. A insuficiência aórtica pode resultar do envolvimento aórtico proximal. A insuficiência cardíaca pode resultar da hipertensão ou da insuficiência aórtica. O envolvimento dos óstios das artérias coronárias pode causar angina ou infarto do miocárdio. O envolvimento das artérias carótidas pode causar isquemia cerebral ou acidente vascular cerebral (AVC). A angina abdominal pode resultar do comprometimento da artéria mesentérica.

A sobrevida global em 15 anos para pacientes com diagnóstico de arterite de Takayasu é de 83%, com a maioria das mortes causadas por AVC, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca. A taxa de sobrevida para pacientes com complicações graves desta doença é de 66%; já sem uma complicação importante, a taxa de sobrevida é de 96%.

Diagnóstico

Anormalidades laboratoriais durante a fase aguda incluem uma velocidade de hemossedimentação elevada, níveis elevados de proteína C-reativa, discreta leucocitose, anemia e níveis elevados de imunoglobulina. A aortografia, a angiografia por TC ou a angiografia por ressonância magnética, representam a modalidade de exame por imagem que melhor diagnostica esta doença, revelando estenose da aorta e estenose ou oclusões de seus ramos, frequentemente com dilatação pós-estenótica ou aneurismas associados.

Tratamento

Os corticosteroides (*i. e.*, prednisona, 60 a 100 mg/dia, frequente por meses e reduzida após sintomas ou evidência de melhora da inflamação) constituem a terapia primária para o estágio inflamatório agudo. Podem ser eficazes na melhora dos sintomas constitucionais, reduzindo a velocidade de hemossedimentação e reduzindo a evolução da doença. A ciclofosfamida (2 mg/kg/dia) ou o metotrexato (15 a 25 mg/semana) podem ser usados quando a terapia com corticosteroides isolada mostra-se ineficaz. Ainda não se sabe se a terapia clínica reduz o risco de grandes complicações ou prolonga a vida.

A angioplastia por balão pode dilatar as lesões estenóticas da aorta e das artérias renais. A cirurgia pode ser necessária para ultrapassar ou reconstruir os segmentos-chave, como as artérias coronárias, carótidas ou renais, ou para tratar a insuficiência

aórtica. Idealmente a cirurgia não deve ser realizada durante a fase inflamatória.

Arterite por células gigantes

A arterite por células gigantes (Capítulo 279) é mais comum do que a arterite de Takayasu. Sua causa ainda não é conhecida, mas tende a ocorrer em uma população mais idosa, com média de idade de 67 anos. Em geral, afeta as artérias de tamanho médio, mas em 15% dos casos envolve a aorta e os ramos do arco aórtico. O estreitamento da aorta é raro, mas o enfraquecimento da parede ascendente da aorta pode levar a aneurismas aórticos torácicos localizados e insuficiência aórtica secundária. O estreitamento de ramos do arco aórtico produz sintomas similares aos observados na arterite de Takayasu. Como a artéria temporal é comumente envolvida, o diagnóstico geralmente é estabelecido por biópsia da artéria temporal. O tratamento envolve terapia com corticosteroides em altas doses (*i. e.*, prednisona, 60 a 100 mg/dia, com frequência por meses e reduzida após sintomas ou evidência de melhora da inflamação), à qual a doença geralmente responde.

Grau A

1. Thompson, S. G., Ashton, H. A., Gao, L., et al. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ*. 2009; 338:b2307–b2312.
2. United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002; 346:1445–1452.
3. Ashton, H. A., Buxton, M. J., Day, N. E., et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:1531–1539.
4. Lederle, F. A., Freischlag, J. A., Kyriakides, T. C., et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302:1535–1542.
5. United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010; 362:1863–1871.
6. De Bruin, J. L., Bass, A. F., Buth, J., et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010; 362:1881–1889.
7. United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med*. 2010; 362:1872–1878.
8. Nienaber, C. A., Rousseau, H., Eggebrecht, H., et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation*. 2009; 120:2519–2528.

Leituras sugeridas

Braverman, A. C. Acute aortic dissection: clinician update. *Circulation*. 2010; 122:184–188. *Análise.*

Hiratzka, L. F., Bakris, G. L., Beckman, J. A., et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010; 121:e266–e369. *Diretrizes de consenso.*

Moll, F. L., Powell, J. T., Fraedrich, G., et al. Management of abdominal aortic aneurysms: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41:S1–S58. *Diretrizes de consenso.*

79

Doença arterial aterosclerótica periférica

Christopher J. White

Definição

A doença arterial periférica aterosclerótica dos membros inferiores é uma das formas de manifestação das doenças vasculares periféricas, cuja definição engloba todos os distúrbios vasculares não coronarianos que podem afetar a circulação arterial, venosa (Capítulo 81), ou linfática. As doenças arteriais ateroscleróticas são caracterizadas por estreitamento ou oclusão arterial causados por placas ateroscleróticas que se formam na parede do vaso (Capítulo 70). A doença aterosclerótica arterial também pode levar à formação de aneurisma, que é o alargamento patológico da artéria e pode resultar em ruptura, dissecção ou tromboembolismo (Capítulo 78).

Epidemiologia

A prevalência de doença arterial periférica dos membros inferiores nos Estados Unidos, Europa e Ásia continua a aumentar à medida que a população envelhece e é exposta aos fatores de risco para aterosclerose (Capítulo 51). O diagnóstico de doença arterial periférica dos membros inferiores é estabelecido quando o índice tornozelo-braquial (ITB) — a razão entre a pressão arterial sistólica no tornozelo dividida pela pressão arterial sistólica no braço (Fig. 79-1) — for inferior a 0,90. Entre indivíduos com mais de 40 anos de idade, a prevalência é de 4,3% (intervalo de confiança de 95% [IC] 3,1-5,5%), mas chega até 20 a 30% em indivíduos diabéticos.

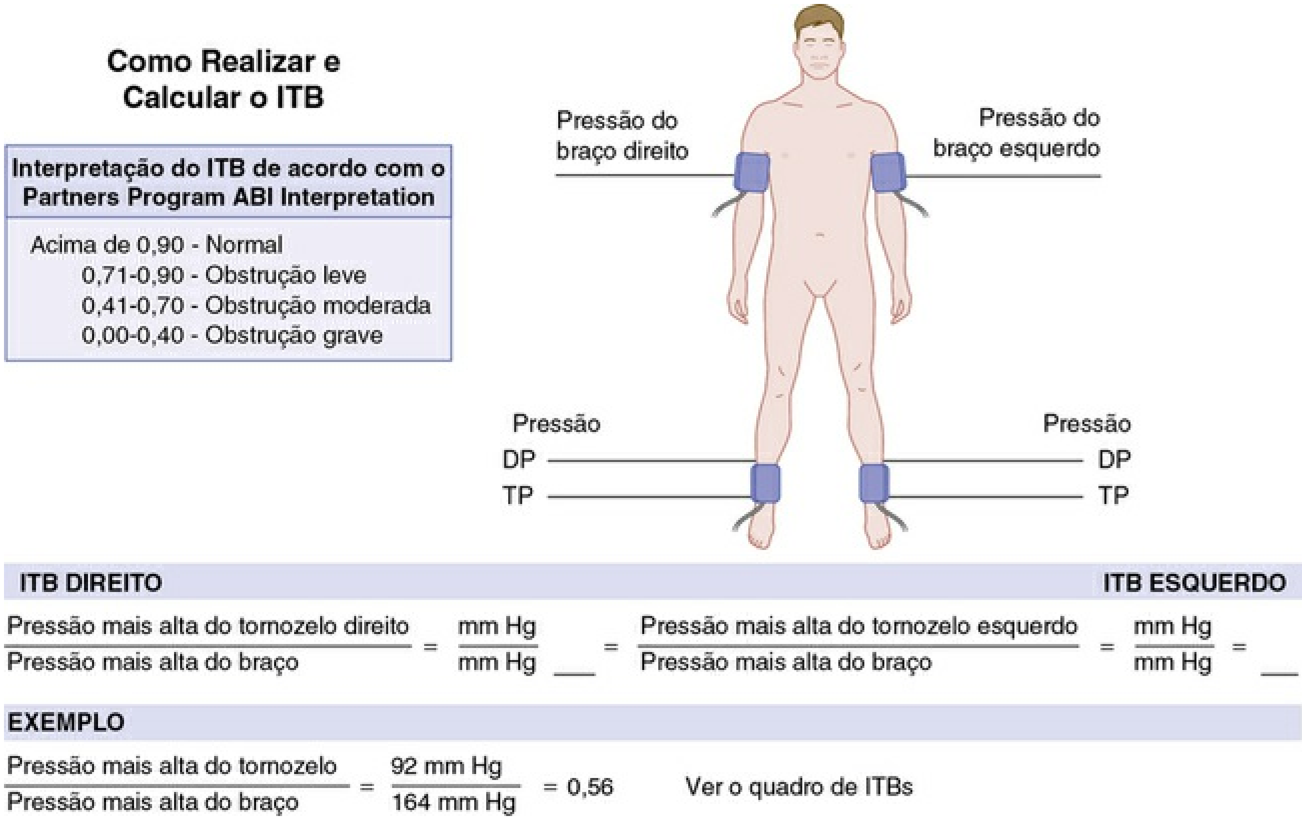

FIGURA 79-1 Medição da pressão arterial e cálculo do índice tornozelo-braquial (ITB). Para calcular o ITB, as pressões sistólicas são determinadas em ambos os braços e ambos os tornozelos com o uso de aparelho de Doppler. O maior valor de pressão sistólica para as artérias dorsal do pé (DP) e tibial posterior (TP) é utilizado para calcular o índice.

Os fatores de risco para aterosclerose (Capítulo 51) aumentam a probabilidade de desenvolver doença arterial periférica. Mais de 95% dos indivíduos com doença arterial periférica têm pelo menos um fator de risco cardiovascular tradicional, e a maioria tem múltiplos fatores de risco. Mais de um terço dos pacientes com doença arterial periférica têm doença arterial coronária significativa e até um quarto tem aterosclerose carotídea. Como resultado, o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e de morte é expressivamente aumentado em pacientes com doença arterial periférica.

Entre os fatores de risco, a exposição ao tabagismo é de duas a três mais relacionada com o aparecimento de doença arterial periférica dos membros inferiores do que à própria doença arterial coronária. A hipertensão também é associada à doença arterial periférica dos membros inferiores. O desenvolvimento da doença arterial periférica é mais provável em pacientes com dislipidemia (elevação de colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade – LDL, diminuição da lipoproteína do colesterol de alta densidade – HDLe hipertrigliceridemia), de forma que para cada 10 mg/dL de aumento do colesterol total o risco de doença arterial periférica dos membros inferiores aumenta de 5 a 10%. Níveis elevados de homocisteína estão associados a elevação de duas a três vezes do risco de desenvolver doença arterial periférica. Pacientes diabéticos têm risco duas a quatro vezes maior de apresentarem doença arterial periférica dos membros inferiores e este risco é proporcional à gravidade e duração do diabetes. O controle rigoroso da glicemia é importante, pois o risco de desenvolver a doença arterial periférica aumenta em 28% para cada 1% de aumento na hemoglobina glicada (Caps. 236 e 237). Pacientes diabéticos com doença arterial periférica apresentam risco de amputação sete a

15 vezes maior do que os não diabéticos.

A doença arterial periférica afeta desproporcionalmente indivíduos mais velhos (Fig. 79-2), negros não hispânicos, fumantes, diabéticos e indivíduos com função renal alterada. A prevalência global da doença arterial periférica nos Estados Unidos, entre pessoas com idade acima de 70 anos é de 14,5% (IC 95%:10,8-18,2%), o que corresponde a cerca de 4 milhões de indivíduos.

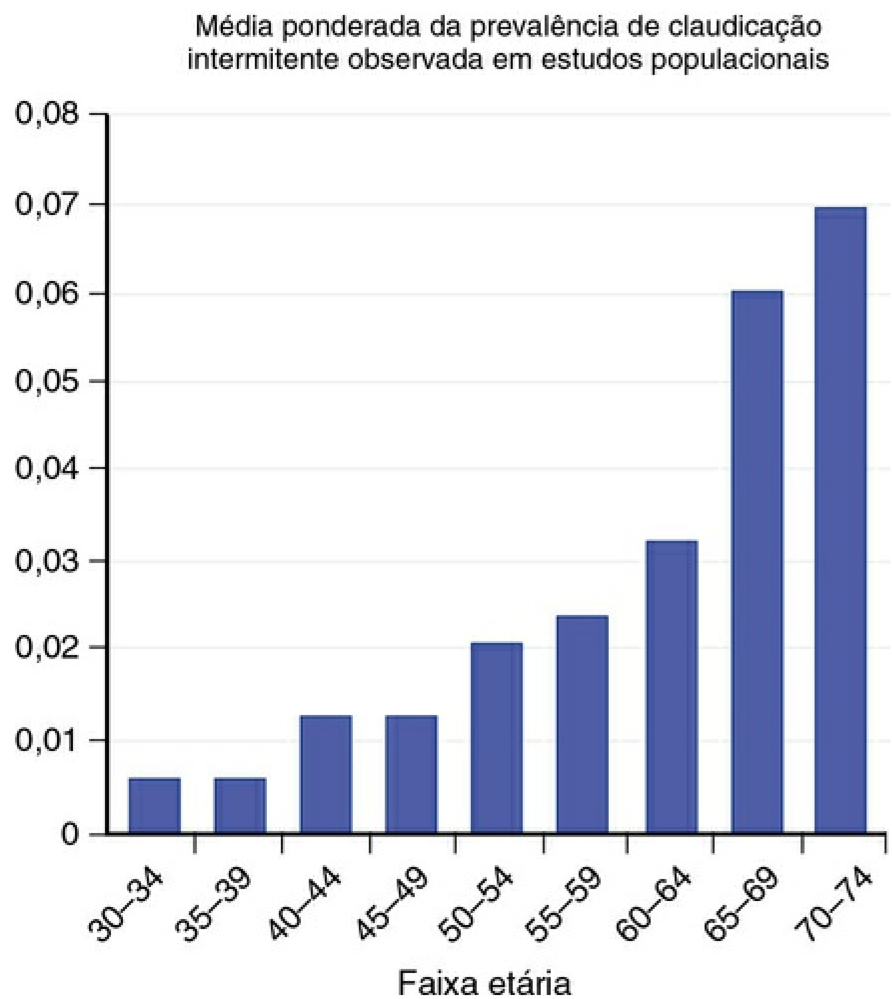

FIGURA 79-2 Média ponderada da prevalência de claudicação intermitente. (Modificado de Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group. *J Vasc Surg.* 2000;31:S1-S296.)

Fisiopatologia

Isquemia Aguda de Membro

A isquemia aguda do membro ocorre quando o fluxo arterial é interrompido abruptamente ou acentuadamente diminuído, resultando em hipoperfusão que ameaça a viabilidade do membro. A isquemia aguda é mais comumente causada por trombose ou embolia. O cenário clínico mais comum decorre da trombose de enxerto para revascularização. Já os êmbolos se originam em sua maioria de trombos das cavidades do coração; ou um trombo mural formado sobre área cicatricial de infarto do miocárdio

recente (Capítulo 73) ou trombo em apêndice atrial, em paciente com fibrilação atrial (Capítulo 64). A aorta com placas ateroscleróticas ou aneurisma também pode ser fonte emboligênica, embora menos comumente. (Caps. 78, 80) A trombose arterial *in situ* como resultado da instabilização de placa de ateroma representa o estágio final da evolução de uma artéria cronicamente doente, mais comumente a artéria femoral ou a artéria poplítea. Condições clínicas desfavoráveis, tais como desidratação grave ou insuficiência cardíaca de baixo débito favorecem a aterotrombose periférica. Se a trombose em artéria nativa ocorre na ausência de estenose preexistente, está indicada pesquisa de trombofilias. Trombose de aneurisma de artéria femoral ou poplítea pode determinar isquemia aguda de membro.

Isquemia do Membro Crônica

A doença arterial periférica crônica, manifestada por sintomas de claudicação intermitente, pode ser devido à aterosclerose, tromboembolismo, doença inflamatória, trauma, aneurisma, cisto de adventícia, síndrome compressiva ou anormalidades congênitas. Os aneurismas podem ser associados à aterosclerose ou podem ocorrer devido a doença hereditária (familiar) ou adquirida (p. ex., devido ao tabagismo ou trauma).

Os pacientes com isquemia crítica do membro apresentam fluxo sanguíneo insuficiente para manter a viabilidade do leito distal do tecido. Esta situação é mais frequentemente causada por aterosclerose, mas também pode ser causada por doença tromboembólica, vasculite, trombose *in situ* relacionada com a coagulopatia, tromboangeíte obliterante, doença cística da adventícia, compressão poplítea ou trauma. Tipicamente, os pacientes com isquemia crítica de membro apresentam doença multissegmentar ao longo do leito arterial.

A inflamação desempenha papel fundamental no desenvolvimento e progressão da aterosclerose (Capítulo 70). Níveis elevados de proteína-C reativa (PCR) são bastante associados com o desenvolvimento de doença arterial periférica. Marcadores de inflamação, como a interleucina-6, fator de necrose tumoral-α, PCR e ativação plaquetária estão elevados nos vasculopatas em comparação com indivíduos normais.

Nenhum marcador genético específico foi confirmado na doença arterial periférica, embora um estudo tenha identificado uma ligação com o cromossomo 1p. A proporção de ITB baixo atribuível à hereditariedade é estimada em 20%. As taxas de concordância entre gêmeos é cerca de 33% em pares monozigóticos e cerca de 31% em pares dizigóticos, sugerindo um papel limitado para a hereditariedade. Juntos, esses dados sugerem uma modesta, mas significativa, importância da hereditariedade na doença arterial periférica.

Manifestações clínicas

Isquemia Aguda do Membro

A manifestação clássica da isquemia aguda de membro é a de um paciente com extremidade fria e dolorosa. Tipicamente, os principais grupos musculares abaixo do nível da obstrução são sintomáticos. A ausência de pulso pode ajudar a achar o local de oclusão, mas os pulsos podem ser normais em casos de microêmbolos ou de embolia por colesterol (Capítulo 80). O enchimento capilar e venoso é indicativo da gravidade da isquemia. A perna deve ser cuidadosamente examinada para alterações de cor e temperatura. A palidez é vista no início, mas, com o tempo, a cianose é mais comum. A poiquilotermia, ou a pele fria, é um achado importante, particularmente se o membro oposto estiver quente. Um nível de transição para as alterações de cor e temperatura, que é frequentemente óbvio clinicamente, deve ser correlacionado com os pulsos e utilizado como parâmetro de referência para comparação com as reavaliações subsequentes.

Alterações sensoriais incluem dormência e parestesia, e a paralisia pode ocorrer em estágio muito avançado da isquemia de membro. A extensão de qualquer déficit motor é um índice do grau de anóxia tecidual e se correlaciona bem com o prognóstico. Déficits motores progridem de distal para proximal, de forma que a diminuição da força motora ocorre precocemente nos músculos intrínsecos do pé. A paralisia motora completa é um sintoma tardio que sugere lesão irreversível iminente. Evolutivamente, quando a isquemia irreversível ocorre, observa-se rigidez da musculatura acometida.

Isquemia do Membro Inferior Estável Crônica

Os pacientes com doença arterial periférica crônica podem ser clinicamente estáveis e assintomáticos, podem ter sintomas atípicos, ou então o típico sintoma de desconforto desencadeado por esforço (claudicação). A presença de dor em repouso, de lesão trófica ou gangrena define quadro de isquemia crítica que representa risco de perda de membro (Tabela 79-1). A maioria dos pacientes com doença arterial periférica crônica é assintomática e identificada pelo exame clínico vascular: alterações de pulso, redução do ITB (Fig. 79-1) ou pela investigação de sopros vasculares. Pacientes com o sintoma típico de claudicação intermitente são apenas a ponta do iceberg, representando não mais que 20% dos pacientes com evidência objetiva de doença arterial periférica.

Tabela 79-1

Classificações clínicas de fontaine e de rutherford para isquemia crônica dos membros inferiores

ESTÁGIO	*Fontaine*	*Rutherford*		
	CLÍNICAS	GRAU	CATEGORIA	CLÍNICAS
I	Assintomático	0	0	Assintomático
IIa	Claudicação leve	I	1	Claudicação leve
IIb	Claudicação moderada a severa	I	2	Claudicação moderada
		I	3	Claudicação severa
III	Dor em repouso	II	4	Dor em repouso
IV	Ulceração ou	III	5	Perda tecidual mínima
	gangrena	IV	6	Ulceração ou gangrena

Adaptado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al*. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:S1 S75.

A claudicação é definida como desconforto desencadeado por esforço, aliviado com repouso, em grupos musculares específicos e sob risco de isquemia durante o exercício. Os sintomas geralmente começam um segmento abaixo do nível do estreitamento arterial. Por exemplo, o bloqueio vascular (estenose ou oclusão) de vasos ilíacos geralmente causa dor no quadril, coxa e panturrilha, enquanto obstruções da artéria femoral e poplítea tipicamente causam sintomas na panturrilha e músculos do pé. A claudicação, que é uma síndrome vascular específica, deve ser diferenciada de outras condições que causam dor na perna por esforço, denominadas *pseudoclaudicação* (Tabela 79-2).

Tabela 79-2
Diferenciação da claudicação verdadeira da pseudoclaudicação

	CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE	ESTENOSE ESPINAL	ARTRITE	CONGESTÃO VENOSA	SÍNDROME COMPARTIMENTAL
Característica do desconforto	Cólicas, tensão ou cansaço	O mesmo que claudicação ou formigamento, fraqueza e perda de habilidade	Dor	Sensação de aperto, dor explosiva	Sensação de aperto, dor em queimação
Local do desconforto	Nádega, quadril, coxa, panturrilha, pé	Nádega, quadril, coxa	Quadril, joelho	Virilha, coxa	Panturrilha
Desconforto induzido por exercício	Sim	Variável	Variável	Após caminhar	Exercício excessivo
Distância da caminhada para desconforto	Reprodutível	Variável	Variável	Variável	Exercício excessivo
Ocorre enquanto está em pé	Não	Sim	Sim, mas posicional	Sim, mas posicional	Sim, mas posicional
Alívio do desconforto	Alívio rápido com repouso	Alívio ao sentar ou mudar de posição	Alívio lento, evitando carregar peso	Alívio lento com elevação da perna	Alívio lento com elevação da perna
Outro	Associada à aterosclerose e diminuição do pulso	Histórico de problemas nas costas	Desconforto nas articulações	Histórico de trombose venosa profunda, sinais de congestão venosa	Típica em atletas

De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.

Os sintomas são extremamente variáveis mesmo em pacientes com graus similares de estenose vascular, o que decorre em parte da formação de circulação colateral. Um paciente com oclusão da artéria femoral superficial mas com excelente rede colateral pela artéria femoral profunda e pela genicular, que fornece sangue para os vasos infrapoplíteos, pode ser oligossintomático ou até mesmo assintomático. Já um outro paciente com anatomia semelhante, mas com pouca circulação colateral, pode ter sintomas graves.

Isquemia Crônica e Crítica do Membro

A isquemia crítica do membro se desenvolve em cerca de 10% de todos os pacientes com doença arterial periférica; ela se apresenta com dor do membro em repouso ou com sinais de perda tissular iminente, tais como úlceras que não cicatrizam ou a presença de gangrena. Estes pacientes estão sob risco de perda de membro e mesmo os menores traumas (uso de calçado mal-adaptado ou unhas cortadas de maneira incorreta) podem

causar feridas que não cicatrizam ou infecção, tornando necessária a amputação. A isquemia crítica do membro pode ser exacerbada por condições que reduzem o fluxo sanguíneo para o leito microvascular, tais como diabetes, estados de baixo débito cardíaco graves e, raramente, doenças vasoespásticas.

Diagnóstico

Isquemia Aguda do Membro

Em pacientes com isquemia aguda do membro, a anamnese e o exame físico são importantes passos não só na avaliação da causa e da gravidade da isquemia, mas também para determinar o plano do diagnóstico e da terapia. Após a anamnese e exame físico, o médico deve ser capaz de responder às seguintes perguntas sobre a gravidade da isquemia do membro: o membro é viável? A sua viabilidade está ameaçada imediatamente? Existem alterações irreversíveis que podem impedir o salvamento do membro? Três achados que ajudam a diferenciar as extremidades "ameaçadas" das "viáveis" são a presença de dor persistente, perda sensorial e fraqueza muscular (Tabela 79-3).

Tabela 79-3

Categorias clínicas de isquemia aguda do membro

CATEGORIA	DESCRIÇÃO	PERDA SENSORIAL	FRAQUEZA MUSCULAR	DOPPLER ARTERIAL	DOPPLER VENOSO
I. Viável	Não ameaçado imediatamente	Nenhuma	Nenhuma	Perceptível	Perceptível
IIa. Ameaçado marginalmente	Recuperável se for rapidamente tratado	Mínimo ou nenhum	Nenhuma	Imperceptível	Perceptível
IIb. Ameaçado imediatamente	Recuperável se imediatamente tratado	Mais do que só nos dedos, associado a dor em repouso	Leve a moderada	Imperceptível	Perceptível
III. Irreversível	Grande perda de tecido inevitável	Profunda, anestésica	Profunda, paralisia, rigor	Imperceptível	Imperceptível

Adaptado de Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, *et al*. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-538.

Isquemia Crônica do Membro

A gravidade da isquemia do membro, aguda e crônica, pode ser avaliada semiquantitativamente usando as classificações de Fontaine e de Rutherford (Tabela 79-1). O médico deve distinguir a claudicação intermitente das causas não vasculares, que podem mimetizar a claudicação (*i. e.*, pseudoclaudicação), tais como a dor neurogênica de estenose espinal, a compressão da raiz do nervo (Capítulo 407), a dor musculoesquelética

decorrente de artrite, o desconforto por congestão venosa ou a síndrome compartimental (Tabela 79-2). Um histórico típico de claudicação possui sensibilidade baixa, mas alta especificidade para a doença arterial periférica.

Os pacientes portadores de doença arterial periférica devem ser avaliados quanto aos fatores de risco para aterosclerose (Tabela 79-4) e devem ser submetidos a exame físico vascular completo, incluindo a mensuração do ITB (Fig. 79-1). Em adultos saudáveis e sem doença oclusiva arterial, a pressão sistólica no tornozelo é tipicamente de 10 a 15 mm Hg acima da pressão sistólica braquial, devido ao efeito do reflexo da onda de pulso. O valor de ITB realmente normal é maior do que 1,10; embora a doença arterial periférica seja geralmente definida por ITB de 0,90 ou menos.

Tabela 79-4

Avaliação laboratorial inicial do paciente com doença arterial periférica

Eletrólitos séricos, glicemia de jejum
Função renal (creatinina sérica, ureia, taxa de filtração glomerular)
Hemograma completo
Perfil lipídico em jejum
Proteína-C reativa de alta sensibilidade
Índice tornozelo-braquial

Exames por Imagem

O dúplex combina a avaliação da imagem do vaso pela ultrassonografia com a avaliação da velocidade do fluxo sanguíneo aferida pelo Doppler, permitindo localizar obstruções vasculares e estimar a gravidade da lesão. A sensibilidade e especificidade da ultrassonografia com Doppler para o diagnóstico de estenose superior a 50% em artéria da extremidade inferior é de 90% ou mais. A ultrassonografia com dúplex tem se mostrado útil para a vigilância pós-operatória da patência do enxerto venoso nos membros inferiores, embora a sua utilidade especificamente para a vigilância pós-operatória de enxertos sintéticos, ou após a terapia endovascular, não tenha ainda sido demonstrada.

A angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) e a angiografia por ressonância magnética (angio-RM) obtêm imagens transversais que podem ser reconstruídas para um angiograma tridimensional (Fig. 79-3). A angio-TC necessita contraste intravenoso iodado e radiação ionizante, enquanto a angio-RM usa o contraste gadolínio e não expõe o paciente a radiação ionizante. A principal toxicidade do gadolínio é um distúrbio incomum, mas potencialmente letal, chamado de fibrose sistemica nefrogênica (Capítulo 275) ou dermopatia esclerosante; a doença renal crônica com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/minuto é o principal fator de risco para o

desenvolvimento desta complicação.

FIGURA 79-3 Aortografia com avaliação do leito distal em três diferentes pacientes por três métodos diferentes: angiografia de subtração digital (DSA), angiografia por tomografia computadorizada (A-TC) e a angiografia por ressonância magnética (A-RM). (De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med*. 2007;356:1241-1250.)

Uma vantagem da angio-TC sobre a angio-RM é sua capacidade de visualizar *stents* metálicos e *stents* em enxertos (Fig. 79-4). A angio-TC requer apenas cerca de um quarto da radiação necessária para a angiografia digital invasiva e pode ser realizada de maneira mais rápida e com um planejamento menor do que a angio-RM. Por outro lado, a calcificação vascular pode ser uma fonte de artefato na angio-TC, o que não ocorre na angio-RM. A angio-RM tende a superestimar lesões ostiais das artérias devido ao fluxo turbulento e não pode ser realizada em pacientes com implantes metálicos ferromagnéticos. Em um estudo randomizado comparando as duas técnicas para a

imagem inicial na doença arterial periférica, não houve diferença em termos de facilidade, utilidade clínica ou evolução do paciente, mas a angio-TC foi associada a menores custos[1]

FIGURA 79-4 **A**, Angiografia basal da perna esquerda mostrando oclusão *(setas)* do segmento femoropoplíteo. **B**, Angiografia após angioplastia com balão e colocação de *stent*. **C**, Mais de 5 anos depois, o paciente retorna com claudicação e índice tornozelo-braquial reduzido. A angiografia por tomografia mostra estreitamento da artéria femoral superficial entre os dois *stents*. **D**, Angiografia final após angioplastia com balão e colocação de *stent*.

A angiografia digital invasiva permanece como "padrão-ouro" para o diagnóstico e a avaliação da doença arterial periférica (Fig. 79-3), apesar da necessidade de material de contraste iodado e a exposição à radiação ionizante. Outra limitação é a obtenção apenas

de imagens bidimensionais, o que pode mascarar segmentos arteriais devido à tortuosidade e sobreposição de ramos vasculares. Procedimentos angiográficos invasivos (Capítulo 57) estão associados a taxa relativamente pequena, mas não desprezível, de complicações, incluindo alergia grave ao contraste em 0,1%, complicações hemorrágicas relacionadas com o acesso, nefropatia induzida por contraste e, muito raramente, infecção.

Tratamento

O tratamento de pacientes com doença arterial periférica é direcionado para salvamento do membro, melhora da distância de caminhada e redução do risco de eventos cardiovasculares. A decisão de realizar um procedimento de revascularização, convencional ou percutânea, para alívio da claudicação é baseada em uma avaliação do risco-benefício em que pesam, de um lado, a incapacidade e desconforto do paciente e, do outro lado, o sucesso a curto e longo prazo, bem como os riscos do procedimento. Como poucos pacientes com claudicação estão sob risco de perda de membro, o objetivo primário da revascularização é o alívio em longo termo dos sintomas, não o salvamento do membro.

Atualmente é dada maior ênfase aos procedimentos de revascularização endovascular do que aos procedimentos abertos tradicionais, dada a sua menor morbidade (Fig. 79-4). A utilização de *stents* aumenta a durabilidade e o sucesso das angioplastias.

Isquemia Aguda do Membro

Os pacientes com isquemia irreversível do membro não devem ser submetidos à angiografia e devem ser encaminhados para a amputação (Fig. 79-5). Todos os outros pacientes com isquemia aguda devem ser submetidos à angiografia de emergência. Antes da angiografia, deve-se iniciar anticoagulação para prevenir a propagação do trombo e/ou embolização (p. ex., a heparina não fracionada 5.000 UI *bolus*, então 1.000 UI/h em infusão) e analgesia (p. ex., a morfina 2 mg por via intravenosa, conforme necessário). Outras comorbidades (p. ex., insuficiência cardíaca) devem ser tratadas agressivamente para estabilizar o paciente. O método usado para a revascularização direta deve ser adaptado para cada paciente e para as habilidades do médico (convencional ou endovascular).

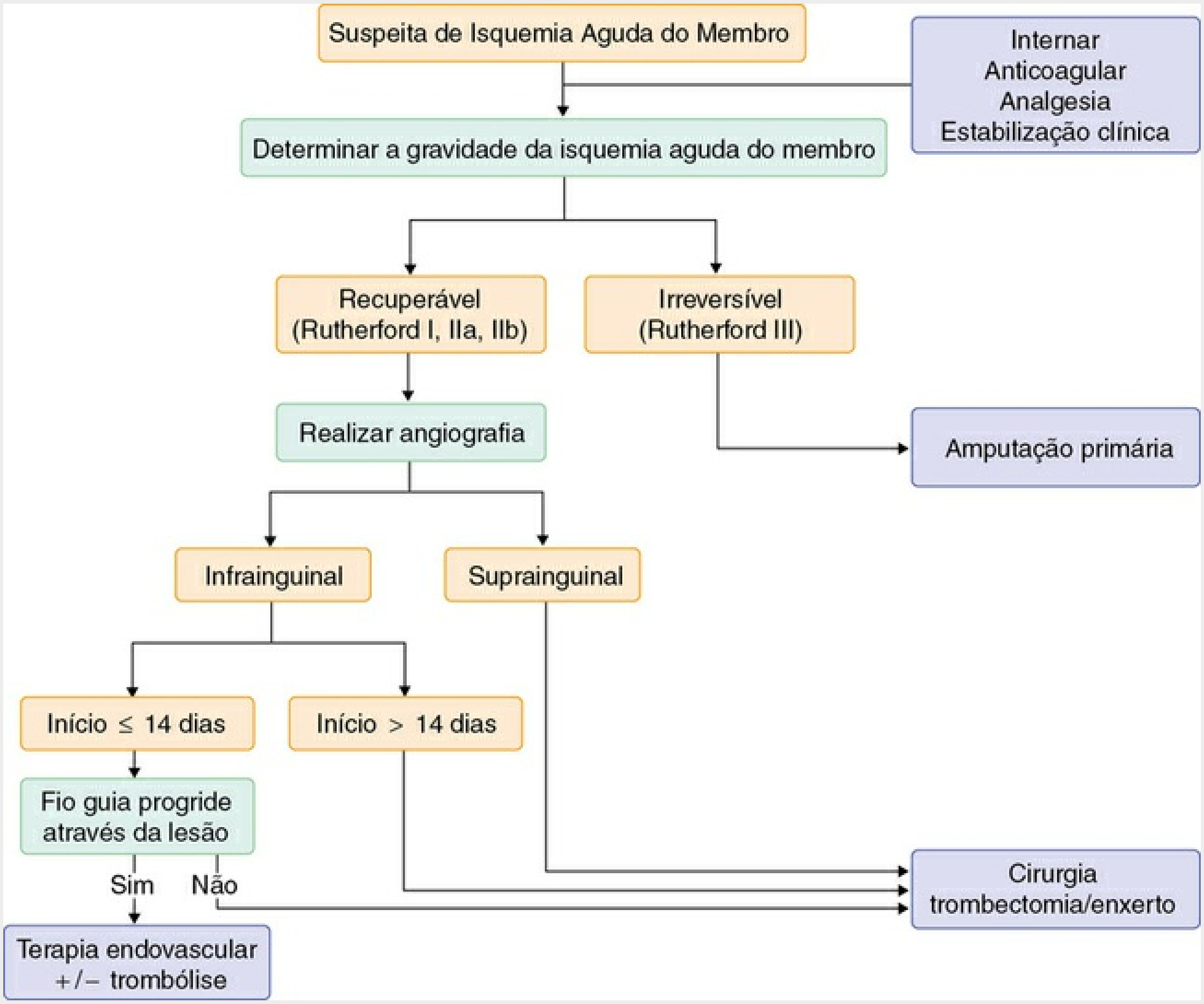

FIGURA 79-5 Algoritmo de tratamento para isquemia aguda. (Modificado de Gray BH, Conte MS, Dake MD, *et al*. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: lower-extremity revascularization: state of the art. *Circulation*. 2008;118:2864- 2872.)

As opções para a revascularização imediata consistem em terapias endovasculares com a trombólise intra-arterial (p. ex., ativador do plasminogênio tecidual recombinante 0,5 mg/hora intra-arterial), trombectomia ou trombectomia cirúrgica com ou sem enxerto arterial. Em geral, a terapia endovascular é recomendada para pacientes com início dos sintomas agudos há menos de 14 dias e a revascularização cirúrgica é recomendada para pacientes com evolução dos sintomas há mais de 14 dias. Esses tratamentos são geralmente complementares, cada um com suas próprias vantagens e limitações. A terapia endovascular é menos invasiva e permite a angiografia simultânea para guiar a terapia de reperfusão, mas pode ser difícil passar o guia através de uma oclusão total. A cirurgia convencional é a restauração definitiva do fluxo sanguíneo, com a trombectomia ou enxerto, mas está associada a maiores riscos a curto prazo. Para a escolha do tratamento devem ser considerados a localização da oclusão, o tipo de oclusão (trombo ou êmbolo), a duração da isquemia, riscos relacionados com o paciente, o tipo de enxerto, riscos e resultados esperados para a técnica. Por exemplo, um trombo *in situ* é mais suscetível a trombólise que um êmbolo, que pode necessitar trombectomia.

Isquemia Estável Crônica do Membro Inferior

O tratamento dos pacientes com claudicação é direcionado para melhorar a distância de caminhada e, provavelmente mais importante do que isso, para a redução do risco de complicações cardiovasculares da aterosclerose. A modificação dos fatores de risco (Capítulo 51), a terapia antiplaquetária (Capítulo 37) e a prescrição de exercício são os elementos básicos do tratamento da doença arterial periférica.

Terapia com Exercício

A melhora da distância de caminhada pode muitas vezes ser obtida com tratamento farmacológico, com a cessação do tabagismo e com a execução de programa regular de exercício supervisionado. Os pacientes devem ser orientados sobre o benefício do exercício, que este é o tratamento de primeira linha e que mesmo quando o exercício precipita a claudicação, ele não é prejudicial.[2] Uma meta-ánalise de oito estudos aleatórios demonstrou que um programa de exercício supervisionado em oposição a um não supervisionado melhora os sintomas da claudicação.[3] O exercício supervisionado geralmente consiste em caminhada na esteira inclinada, com carga inicial deflagrando sintomas após três a cinco minutos de caminhada. O paciente pode repousar até que os sintomas se resolvam, mas então deve retomar o exercício. Os benefícios máximos estão associados a programas que requerem que o paciente continue a caminhada até que a dor esteja próxima do ponto máximo e com sessões que duram mais de 30 minutos, ocorrendo de três ou mais vezes por semana, e continuando por mais de seis meses. Normalmente são necessários de um a dois meses para o paciente começar a perceber benefícios, que aumentam gradualmente ao longo de vários meses.

Farmacologia

Atualmente, dois medicamentos são aprovados nos Estados Unidos para o tratamento sintomático de claudicação intermitente: a pentoxifilina e o cilostazol. Em estudos clínicos randomizados, a pentoxifilina não mostrou benefício consistente, sendo assim, não está recomendada. O cilostazol (50 a 100 mg duas vezes ao dia), um inibidor da fosfodiesterase, melhorou a distância máxima de caminhada em 40 a 50% em comparação com o placebo.[4] O cilostazol é contraindicado para pacientes com insuficiência cardíaca. As prostaglandinas vasodilatadoras orais, vitamina E e a terapia de quelação com EDTA não têm sido eficazes na melhora dos sintomas ou no ganho de distância da caminhada.

Tratamento de Fator de Risco

A terapia antiplaquetária com aspirina (habitualmente nos Estados Unidos 81 mg/dia) é bem reconhecida pela sua importância na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco, com evidências clínicas de doença arterial coronária ou acidente vascular cerebral (Capítulo 414). Entretanto, o papel da aspirina em outras populações, tais como naqueles com doença arterial periférica mas sem evidência clínica de doença arterial coronária ou acidente vascular cerebral, não foi estabelecido. Os tienopiridínicos, tais como o clopidogrel (habitualmente 75 mg/ dia), são indicados se a aspirina não é tolerada, com base em dados sobre a eficácia do clopidogrel quando comparado com a aspirina em pacientes com doença arterial

periférica.[5]

Os pacientes com doença arterial periférica devem ser encorajados a modificar ou eliminar os fatores de risco para aterosclerose, como diabetes (Capítulo 237), tabagismo (Capítulo 31), hiperlipidemia (Capítulo 213), hipertensão (Capítulo 67) e incentivados a se exercitar regularmente (Capítulo 15). A terapia clínica, a reeducação alimentar e a prática adequada de exercício devem ser ajustadas para atingir as metas preconizadas pelas diretrizes atuais para controle de hiperlipidemia (Capítulo 213) e hipertensão (Capítulo 67).

Para pacientes com doença arterial periférica grave e níveis elevados de PCR, a terapia com estatina aumenta substancialmente a sobrevida global.[6] Este achado em pacientes com doença arterial periférica é condizente com achados de outros estudos com pacientes com histórico de doença vascular, com ou sem doença arterial periférica e com os níveis de LDL-colesterol ou níveis de PCR elevados. O controle da pressão arterial é muito importante, especialmente em pacientes diabéticos.[7] Os β-bloqueadores são eficazes como terapia anti-hipertensiva e não são contraindicados na doença arterial periférica. Inibidores da enzima conversora de angiotensina reduzem o risco de morte cardiovascular em pacientes com doença arterial periférica.[8]

Revascularização

Pacientes selecionados para revascularização para aliviar os sintomas de claudicação intermitente devem ter limitações funcionais significativas ou serem incapazes de trabalhar, e devem ter apresentado falha na terapia com exercícios e medicamentos. Eles também devem ter uma relação risco-benefício vantajosa e anatomia vascular favorável para o procedimento de revascularização planejada.

A estenose ou oclusão da artéria femoral superficial é a lesão mais comum associada com a claudicação (Fig. 79-6). A revascularização cirúrgica convencional ou a angioplastia transluminal percutânea é indicada para o alívio da claudicação limitante em pacientes que não responderam aos exercícios e a terapia medicamentosa. A angioplastia com colocação de *stent* é preferível, quando possível, em pacientes com menos de 50 anos, pois eles apresentam maior risco de falha do enxerto cirúrgico do que os pacientes mais velhos.

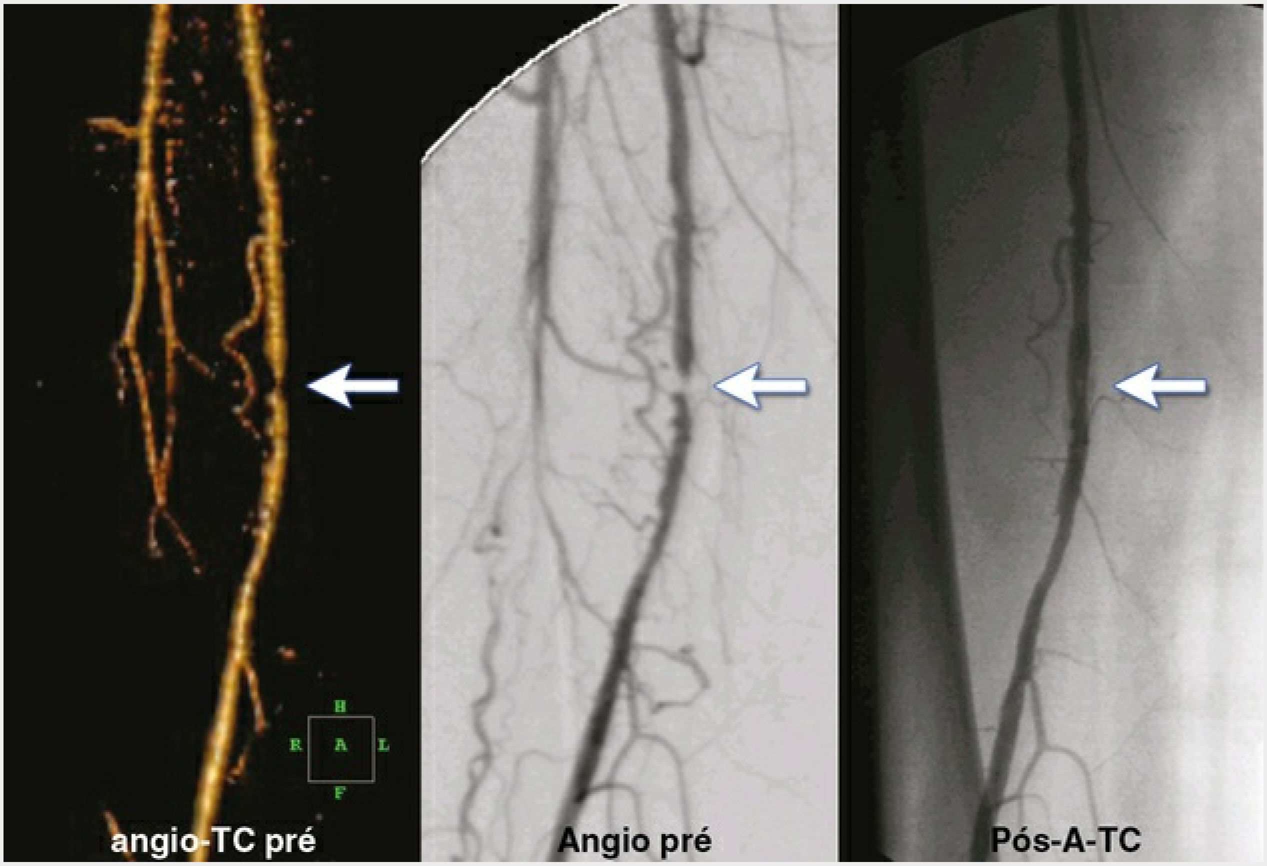

FIGURA 79-6 Estenose discreta *(setas)* da artéria femoral superficial esquerda avaliada em angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC; esquerda), em angiografia digital (meio) e angiografia digital, após a angioplastia transluminal percutânea (A-TC; direita). (De White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)

Ensaios clínicos comparando à terapia clínica e a angioplastia transluminal percutânea com e sem colocação de *stent* para pacientes com claudicação e para aqueles com doença arterial femoropoplítea demonstram alívio dos sintomas substancialmente melhor e maior permeabilidade vascular em longo prazo com a angioplastia. Uma meta-ánalise comparando a terapia de exercício com a angioplastia com balão em claudicantes não encontrou diferença nas medidas de qualidade de vida em três e seis meses, mas o ITB e a capacidade funcional melhoram mais com a angioplastia do que com a terapia de exercícios.[9]

Alguns estudos aleatórios comparando a cirurgia convencional com a angioplastia transluminal percutânea mostram taxas semelhantes de mortalidade, amputação e patência em quatro anos em pacientes com isquemia dos membros inferiores. Angioplastia é preferível para lesões tratáveis, por causa de sua menor morbimortalidade perioperatória. A angioplastia transluminal percutânea é mais custo-efetiva do que a cirurgia quando a previsão de patência em cinco anos do vaso tratado é de 30% ou mais. Os resultados da angioplastia transluminal percutânea femoropoplítea melhoraram com o passar do tempo, com taxas de patência atual de 87, 69 e 55% em um, três e cinco anos, respectivamente.

O sucesso clínico para pacientes com claudicação causada por estenose de artéria femoral depende da obtenção de um resultado de longa duração. Embora uma opção seja a angioplastia seguida de um "salvamento" por *stent* caso a angioplastia com balão não seja bem-sucedida, a inserção primária de *stent*, com os *stents* de nitinol

autoexpansíveis, é superior à utilização de *stent* após balonamento nos casos de lesões femorais mais longas (7 a 10 cm), em termos de reestenose, melhora do ITB e de distância de caminhada mais longa.[10] Em dois anos de acompanhamento, o benefício da inserção primária do *stent* se manteve, mas a taxa de reestenose para *stents* femorais é de cerca de 50%. Nas lesões femorais mais discretas (média 4,5 cm), uma estratégia de angioplastia com balão primária, com colocação de *stent* apenas para salvamento, é tão boa quanto a inserção de *stent* de rotina.[11,12] A diferença nos resultados para lesões pequenas *versus* longas é devido à eficácia primária igual a da angioplastia com *stent* para lesões longas e curtas, mas maior taxa de reestenose após a angioplastia com balão para as lesões mais longas; como resultado, os *stents* melhoram os resultados nestas lesões mais longas. Para lesões curtas da artéria femoral superficial, a estratégia de angioplastia transluminal percutânea com balão e colocação de *stent* para salvamento, se necessário, é preferível.

As técnicas adjuvantes à angioplastia, como a aterectomia, crioterapia e o "*cutting ballon*" não foram testados suficientemente e existem poucos dados para apoiar a sua utilização *versus* terapias convencionais mais baratas. Em ensaios clínicos randomizados, a angioplastia com laser não se mostrou melhor do que a angioplastia transluminal percutânea convencional e/ou colocação de *stent* na artéria femoral superficial. Dado o custo adicional substancial associado com estas técnicas, mais evidências de sua eficácia são necessárias antes da adoção generalizada poder ser justificada.

Tentativas de usar *stents* farmacológicos na artéria femoral para reduzir a taxa de reestenose têm falhado. No entanto, dois estudos controlados e randomizados mostraram que o uso de balões revestidos por paclitaxel em lesões femorais determinaram taxas de reestenose mais baixas em comparação com os balões controle. Apesar do número pequeno de pacientes testados, esses dois ensaios são animadores.

Causas Crônicas de Isquemia Crítica do Membro

Os pacientes com isquemia crítica do membro que têm necrose extensa ou gangrena infecciosa ou que não caminham podem ser tratados melhor com a amputação primária. Para outros pacientes com isquemia crítica do membro, o melhor tratamento é a revascularização imediata. A meta terapêutica é restabelecer o fluxo pulsátil direcionado para a parte distal do membro. O estabelecimento do fluxo ininterrupto para pelo menos um vaso infrapoplíteo (artéria tibial anterior ou posterior ou artéria fibular) é um pré-requisito para a cicatrização de feridas. A restauração transitória de fluxo para a extremidade pode efetivamente cicatrizar uma úlcera. A úlcera cicatrizada geralmente não apresenta recidiva mesmo se a reestenose ocorrer após vários meses, desde que não haja lesões recorrentes.

Em pacientes com isquemia crítica do membro causada por doença infrainguinal, a angioplastia transluminal percutânea e a cirurgia são comparáveis com terapias de primeira linha, mas angioplastia é menos cara e está associada a uma morbidade menor.[13] A angioplastia transluminal percutânea deve ser tentada primeiro caso o paciente seja elegível para o procedimento, particularmente se a expectativa de vida do

paciente for inferior a dois anos. A utilização de *stent* farmacológico pode ser preferível em relação à angioplastia regular.[14] Em pacientes com oclusões arteriais e isquemia crítica do membro.

Prognóstico

A doença arterial periférica é importante causa de doença aguda e crônica associada a comprometimento da capacidade funcional e da qualidade de vida, perda de membros e elevada mortalidade (Fig. 79-7). Aproximadamente dois terços dos pacientes com doença arterial periférica têm pelo menos uma artéria coronária gravemente doente e até um quarto dos pacientes tem estenose significativa de carótida. Consequentemente, os pacientes com doença arterial periférica apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e morte. Estima-se que pacientes com doença arterial periférica têm risco de complicação cardio ou cerebrovascular duas a quatro vezes maior do que o risco de complicação do membro.

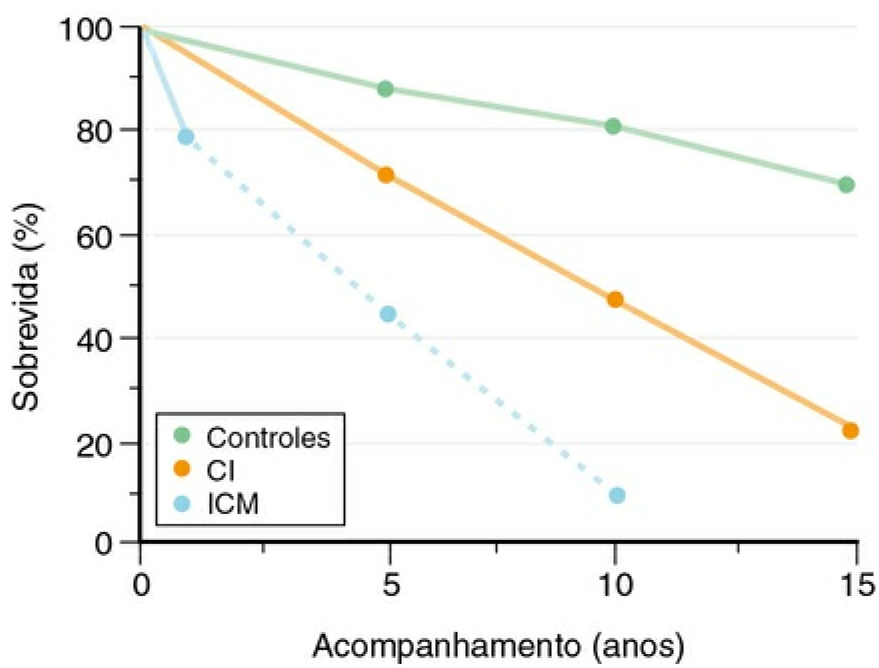

FIGURA 79-7 Curva de sobrevivência de pacientes com claudicação intermitente (CI) *versus* isquemia crítica do membro (ICM). (Modificado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al*. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:S1-S75.)

A mortalidade dos pacientes com doença arterial periférica é de 5% ao ano, mas ela é maior para os pacientes com doença grave. Por exemplo, estima-se que a mortalidade em um ano para os pacientes com isquemia crítica do membro é de 25%, mas esta taxa pode subir para 45% para os pacientes que necessitam de amputação; em contraste, a mortalidade dos pacientes com claudicação intermitente é de 1 a 2% ao ano. Pacientes com isquemia aguda de membro, têm risco de 40% de amputação em 30 dias e a mortalidade chega até 30%.

Pacientes com claudicação do membro inferior devem ser tranquilizados de que o risco da perda do membro é baixo e que a claudicação geralmente não piora, nem melhora, rapidamente. Além disso, o histórico de claudicação, por si só, aumenta apenas

discretamente o risco de amputação após dez anos de evolução. No entanto, a presença de ITB reduzido e diabetes melito está associada ao desenvolvimento de dor isquêmica em repouso e ulceração isquêmica, que pode levar à perda do membro. Entre os pacientes com doença arterial periférica, aqueles com diabetes melito têm probabilidade 15 vezes maior de amputação do que os pacientes sem diabetes melito, cuja taxa de amputação anual é de cerca de 0,6%

No Brasil

No Brasil, assim como no restante do mundo, a doença arterial periférica é muito prevalente. No estudo Corações do Brasil foram avaliados 1.170 pacientes com idade média jovem (44 anos) e a prevalência de ITB abaixo de 0,9 foi 10,5%. Infelizmente, o grau de conscientização dos pacientes sobre a gravidade da doença arterial periférica é baixo, e este fator está relacionado com menor efetividade no controle dos fatores de risco para aterosclerose, que é um dos pilares essenciais do controle da morbimortalidade desta doença. Além de buscar o diagnóstico precoce, o médico deve conscientizar o paciente sobre a gravidade da doença e a importância do controle dos fatores de risco para melhorar a efetividade do tratamento.

Bibliografia

Makdisse, M., Pereira, A. C., Brasil, D. P., et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Peripheral Arterial Disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91:370–382.

Chang, V. Y., Handa, K. K., Fernandes, M., et al. Improving cardiovascular prevention through patient awareness. *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58:550–556.

Grau A

1. Ouwendijk, R., de Vries, M., Pattynama, P. M., et al. Imaging peripheral arterial disease: a randomized controlled trial comparing contrast-enhanced MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology*. 2005; 236:1094–1103.
2. Mazari, F. A., Gulati, S., Rahman, M. N., et al. Early outcomes from a randomized, controlled trial of supervised exercise, angioplasty, and combined therapy in intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*. 2010; 24:69–79.
3. McDermott, M. M., Ades, P., Guralnik, J. M., et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301:165–174.
4. Dawson, D. L., Cutler, B. S., Hiatt, W. R., et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000; 109:523–530.
5. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348:1329–1339.
6. Schillinger, M., Exner, M., Mlekusch, W., et al. Statin therapy improves

cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J*. 2004; 25:742–748.
7. Mehler, P. S., Coll, J. R., Estacio, R., et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2003; 107:753–756.
8. Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342:145–153.
9. Whyman, M. R., Fowkes, F. G., Kerracher, E. M., et al. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 1997; 26:551–557.
10. Schillinger, M., Sabeti, S., Loewe, C., et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006; 354:1879–1888.
11. Kasapis, C., Henke, P. K., Chetcuti, S. J., et al. Routine *stent* implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009; 30:44–55.
12. Laird, J. R., Katzen, B. T., Scheinert, D., et al. Nitinol *stent* implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery twelve-month results from the RESILIENT Randomized Trial. *Circulation*. 2010; 3:267–276.
13. Conte, M. S. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010; 51:69S–75S.
14. Feiring, A. J., Krahn, M., Nelson, L., et al. Preventing leg amputations in critical limb ischemia with below-the-knee drug-eluting *stents*: the PARADISE (Preventinig Amputations using Drug eluting *Stents*) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1580–1589.

Leitura sugerida

Hamburg, N. M., Balady, G. J. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation*. 2011; 123:87–97. *Análise.*

80

Outras doenças arteriais periféricas

Jeffrey W. Olin

Livedo *reticularis*

O livedo *reticularis* caracteriza-se por um padrão reticular, em rede de pesca ou rendilhado, sobre a pele dos membros inferiores e outras partes do corpo. Apresenta-se vermelho ou azul, sendo causado pelo sangue desoxigenado nos plexos venosos circunjacentes dispostos horizontalmente.

O livedo *reticularis* primário ou benigno manifesta-se mais comumente em mulheres jovens entre 20 e 40 anos. Geralmente não há ulceração com esta forma de doença, que pode dever-se à instabilidade vasomotora ou hiper-reatividade dos vasos sanguíneos da derme. É intensificado pela exposição ao frio e aliviado pelo reaquecimento, e pode ocorrer em associação ao fenômeno de Raynaud. A variedade benigna de livedo reticularis muitas vezes não necessita de tratamento, a não ser medidas para manter o corpo o mais aquecido possível.

O livedo *reticularis* secundário ocorre em associação com a embolização ateromatosa (Fig. 80-1), poliarterite nodosa (Capítulo 278), lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), vasculite leucocitoclástica (Capítulo 278), crioglobulinemia (Capítulo 193), outras doenças do tecido conjuntivo, terapia com amantadina, várias doenças neoplásticas, neurológicas ou endócrinas, e em pacientes tratados com grandes doses de vasopressores como a epinefrina, a norepinefrina e a dopamina. O livedo *reticularis* também é uma das muitas manifestações cutâneas da síndrome do anticorpo antifosfolipídio (Capítulo 179). Em pacientes com livedo *reticularis* secundário, a terapia deve ser dirigida para a causa subjacente.

FIGURA 80-1 Livedo *reticularis* típico na porção lateral do pé esquerdo e ambos os calcanhares. O segundo e quarto dedos do pé estão cianóticos. Esses achados são típicos da doença, e o fato de os pés estarem envolvidos indica uma fonte emboligênica acima da bifurcação aórtica. (De Bartholomew JR, Olin JW. Atheromatous embolization EM: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, eds. *Peripheral Vascular Diseases*, 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1996.)

Vasculopatia Livedoide

Na vasculopatia do livedo, ou vasculite livedoide, um extenso livedo reticularis rodeia uma ulceração dolorosa, de aparência isquêmica, localizada na porção anterior ou posterior da região pré-tibial (Fig. 80-2). Patologicamente, há trombose da microvasculatura, com pouco ou nenhum componente inflamatório ativo. Pequenas doses do ativador do plasminogênio tecidual (10 mg por via intravenosa diariamente, durante 14 dias) podem ser eficazes no tratamento das ulcerações. A atrofia branca (*atrophie blanche*) (Fig. 80-3) é uma variante da vasculopatia livedoide. Estas ulcerações geralmente ocorrem ao redor do tornozelo ou do pé. Possuem uma base esbranquiçada ou amarelada, com pouco tecido de granulação e são extremamente dolorosas e de difícil cicatrização.

FIGURA 80-2 Vasculite livedoide.
A ulceração isquêmica é evidente na parte posterior da panturrilha, circundada por um padrão livedoide na pele.

FIGURA 80-3 Atrofia branca (*atrophie blanche*).
Aparência típica da atrofia branca. Observe a placa branco-perolada circundada por vênulas proeminentes e uma ulceração rasa. Essas lesões são bastante dolorosas e extremamente difíceis de curar.

Embolização ateromatosa

Definição

A embolização ateromatosa (embolização pelo colesterol) refere- se à embolização de cristais de colesterol ou de agregados de plaquetas e fibrina nas extremidades ou em um ou mais órgãos. Os êmbolos ateromatosos geralmente se originam de placas ateroscleróticas ulceradas ou estenóticas ou aneurismas que se encontram primariamente na aorta torácica ou abdominal, artéria ilíaca ou artéria carótida.

Epidemiologia e fisiopatologia

A embolização ateromatosa dos rins (Capítulo 127) é um achado histológico comum e pode ocorrer em 15% a 30% dos pacientes com aterosclerose aórtica significativa ou aneurisma da aorta abdominal. Uma placa aórtica, uma placa de ateroma aórtico protrusa e ateromas aórticos móveis estão associados a uma elevada probabilidade de embolização ateromatosa. A embolização ateromatosa pode ser espontânea, mas ocorre mais frequentemente após cateterismo cardíaco, angioplastia coronariana, arteriografia periférica ou cerebrovascular, ou angioplastia periférica. Patologicamente, as arteríolas são preenchidas por cristais de colesterol biconvexos, que produzem uma reação de corpo estranho na qual leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e células gigantes multinucleadas aparecem vários dias a semanas após o evento.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas mais comuns são as alterações da pele. Essas manifestações ocorrem em mais de um terço dos pacientes e geralmente localizam-se nos membros inferiores, embora possam envolver o tronco, as nádegas e, raramente, os membros superiores. Estas manifestações incluem o livedo *reticularis* (embolização para os vasos sanguíneos da derme), artelhos purpúreos ou azulados (Fig. 80-1), hemorragias subungueais ou “em lascas”, ulcerações ou gangrena digital e nódulos na presença de pulsos pediosos palpáveis. A dor associada a lesões isquêmicas é desproporcional ao tamanho do comprometimento tecidual.

A doença renal ateroembólica é uma doença oclusiva de pequenos vasos que leva à hipertensão descontrolada e insuficiência renal avançada ou terminal. A embolização ateromatosa também pode envolver o trato gastrointestinal e produzir isquemia intestinal com dor abdominal generalizada, náuseas, vômitos, melena ou hematoquezia. A embolia por colesterol para a vesícula biliar pode produzir colecistite aguda gangrenosa, enquanto os êmbolos para o pâncreas podem causar pancreatite aguda.

As manifestações cardíacas da ateroembolia incluem angina *pectoris* (Capítulo 71) e infarto do miocárdio (Capítulo 73). Os pacientes podem desenvolver amaurose fugaz ou cegueira provocada pela oclusão arterial retiniana. Placas de Hollenhorst (material ateromatoso amarelado altamente refringente) podem estar presentes na bifurcação dos vasos sanguíneos retinianos. Podem ocorrer acidente vascular cerebral (AVC), cefaleia, confusão, *delirium*, tonturas e infarto da medula espinal. Sinais e sintomas

constitucionais como febre, perda de peso, anorexia, fadiga, mialgia, cefaleia, náuseas, vômitos ou diarreia podem sugerir uma vasculite necrosante, infecção ou doença maligna.

Diagnóstico

A embolização ateromatosa frequentemente deixa de ser pesquisada ou é diagnosticada equivocadamente. Nenhum teste laboratorial isolado é diagnóstico. Achados inespecíficos como elevação na taxa de hemossedimentação, leucocitose ou anemia podem estar presentes. Níveis aumentados de amilase sérica, transaminases hepáticas, ureia ou creatinina séricas podem ser notados se o pâncreas, o fígado ou o rim estiverem envolvidos. O sedimento urinário pode ser anormal, mas é inespecífico. A eosinofilia e a eosinofilúria podem estar presentes no início do curso da doença, e a hipocomplementemia foi relatada em um pequeno número de séries. A biópsia ainda é o método mais específico para estabelecimento do diagnóstico, mas frequentemente é desnecessária porque os achados clínicos são altamente sugestivos da doença.

Uma aorta acentuadamente irregular e tortuosa pode ser observada em várias técnicas de imagens. Um ecocardiograma transesofágico pode detectar um ateroma móvel, fazendo uma protrusão, que está associado a risco muito alto de futura embolização.

A embolização ateromatosa pode simular uma vasculite, como a poliarterite nodosa ou a vasculite leucocitoclástica, ou sugerir uma doença maligna subjacente, como endocardite trombótica não bacteriana, endocardite bacteriana subaguda, mieloma múltiplo, síndrome do anticorpo antifosfolipídio ou mixoma atrial. Sempre se deve excluir uma fonte cardíaca de êmbolos.

Tratamento Rx

O tratamento da embolização ateromatosa possui três objetivos: (1) remoção da fonte do material ateromatoso (pela exclusão cirúrgica e *bypass*, angioplastia transluminal percutânea, implante de *stent* ou enxerto com *stent*), (2) controle dos sintomas em órgãos-alvo onde os êmbolos estão localizados e (3) tratamento ideal dos fatores de risco cardiovasculares (Capítulo 51) para prevenir infarto do miocárdio, AVC e morte cardiovascular.

O controle da dor e o tratamento local das úlceras isquêmicas são essenciais no manejo dos pacientes com embolização ateromatosa. Análogos intravenosos da prostaglandina (iloprost, 0,5 ng/kg/min a 2,0 ng/kg/min continuamente durante dez a 14 dias, seguido por infusões durante oito horas três vezes por semana durante duas a três semanas adicionais) podem ser úteis na cicatrização das ulcerações isquêmicas secundárias à embolização ateromatosa. Os pacientes devem ser submetidos à terapia antiplaquetária com aspirina (81 mg/dia) e clopidogrel (75 mg/dia). Uso de anticoagulantes como heparina ou o varfarina deve ser evitado, a menos que exista um motivo que imponha o uso dessa classe de drogas. Se estiver presente um componente vasoespástico, um bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínico (anlodipina, 2,5 a 10 mg/dia, ou nifedipina de liberação prolongada, 30 a 120 mg/dia) pode ser eficaz no

alívio de alguns dos sintomas. Simpatectomia química ou cirúrgica ou estimuladores da medula espinal são úteis para a cicatrização das úlceras e alívio da dor em alguns pacientes.

Quando tecnicamente factível, *stents* revestidos ou endopróteses, os quais podem ser implantados na aorta torácica ou abdominal para tratamento de aneurismas ou doença estenosante, são o tratamento de escolha para a prevenção de eventos embólicos. Em outros casos, o *bypass* cirúrgico é uma alternativa. Entretanto, pacientes de alto risco operatório podem necessitar de ligaduras das artérias femorais comuns seguidas de *bypass* extra-anatômico, tal como *bypass* axilobifemoral.

Prognóstico

Os pacientes com embolização ateromatosa geralmente têm aterosclerose avançada e prognóstico ruim. Todos os pacientes devem ser motivados a alterar radicalmente os fatores de risco (Capítulo 71) para lentificar a progressão da aterosclerose e diminuir a morbidade e a mortalidade cardíaca e cerebrovascular. Estatinas podem reduzir o risco de eventos embólicos.

Tromboangeíte obliterante (doença de Buerger)

Definição

A tromboangeíte obliterante (doença de Buerger) é uma doença não aterosclerótica, segmentar e inflamatória, que afeta mais comumente as artérias e veias de pequeno e médio calibre nos membros superiores e inferiores. A etiologia da doença de Buerger é desconhecida, mas há uma importante associação com o consumo do tabaco, e a progressão da doença está intimamente vinculada a seu uso continuado.

Epidemiologia

A doença de Buerger tem uma distribuição mundial, mas é mais prevalente no Oriente Médio, Oriente Próximo e Extremo Oriente do que na América do Norte e na Europa Ocidental. A prevalência da doença de Buerger está diminuindo à medida que declina o consumo de derivados do tabaco.

Fisiopatologia

Os pacientes com doença de Buerger podem estar em estado hipercoagulável, e alguns apresentam anticorpos anticélulas endoteliais, anticorpos anticolágeno, complexos imunológicos circulantes e/ou relaxamento dependente de endotélio prejudicado. Há, também, um aumento na sensibilidade celular ao colágeno do tipo I e III (constituintes normais das artérias humanas) em pacientes com tromboangeíte obliterante.

Na fase aguda da tromboangeíte obliterante, um trombo altamente inflamatório pode acometer tanto as artérias quanto as veias. A lesão caracteriza-se por uma inflamação aguda envolvendo todas as camadas da parede vascular associada a trombose celular inflamatória oclusiva. Ao redor da periferia do trombo, frequentemente existem

leucócitos polimorfonucleares com microabscessos que podem conter uma ou mais células gigantes multinucleadas. A lesão da fase aguda é seguida por uma fase intermediária, na qual há organização progressiva do trombo oclusivo agudo nas artérias e veias; pode haver um infiltrado inflamatório proeminente e persistente junto com o trombo. A fase crônica ou a lesão em estágio terminal caracteriza-se pela organização completa do trombo oclusivo com uma extensa recanalização, vascularização proeminente da média e da adventícia e fibrose perivascular.

Manifestações clínicas

Classicamente, a doença de Buerger ocorre em um paciente jovem do sexo masculino, tabagista, com o início de seus sintomas antes dos 40 a 45 anos de idade. No entanto, 20% a 30% dos pacientes com doença de Buerger podem ser mulheres. A doença de Buerger geralmente começa com isquemia dos dedos dos pés, pés, dedos das mãos e mãos (Fig. 80-4). Conforme a doença evolui, pode envolver as artérias mais proximais, mas o envolvimento das grandes artérias é incomum.

FIGURA 80-4 Doença de Buerger.
Dedo isquêmico de um paciente jovem **(A)** e dedos do pé isquêmicos de uma mulher de 28 anos **(B)** com a doença de Buerger.

Os pacientes podem apresentar-se com claudicação nos pés, pernas e, ocasionalmente, braços e mãos. A claudicação do pé ou do arco plantar pode ser a manifestação de apresentação e frequentemente é confundida com problemas ortopédicos. Setenta e cinco a 80% apresentam-se com dor isquêmica em repouso e/ou ulcerações. Dois ou mais membros quase sempre estão envolvidos, e anormalidades angiográficas são consistentemente encontradas nos membros que ainda não foram clinicamente comprometidos. A tromboflebite superficial e o fenômeno de Raynaud ocorrem em aproximadamente 40% dos pacientes.

Um teste de Allen positivo indica a natureza distal da tromboangeíte obliterante e o seu envolvimento com as extremidades inferiores e superiores, o que ajuda a diferenciá-la da aterosclerose. Neste teste, o médico oclui simultaneamente tanto a artéria radial quanto a ulnar. Quando a pressão é liberada de qualquer uma das duas artérias, deve ocorrer um enchimento imediato a partir da outra artéria, com o retorno da coloração

para a mão. Um teste positivo ocorre quando a cor não retorna à mão esbranquiçada.

Diagnóstico

Não há exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da doença de Buerger, mas os testes devem excluir vasculite, doenças do tecido conjuntivo, estados hipercoaguláveis e uma fonte proximal de êmbolos. Na arteriografia, as artérias proximais são normais e a doença é mais frequentemente infrapoplítea nos membros inferiores, e distal à artéria braquial nos membros superiores. Podem ocorrer múltiplas oclusões vasculares com circulação colateral ao redor da obstrução (colaterais em saca-rolhas), similar ao observado em outras doenças oclusivas de pequenos vasos, como a síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofagiana, esclerodactilia, telangiectasia) ou esclerodermia (Capítulo 275). No entanto, o aspecto arteriográfico da doença de Buerger também pode ser idêntico ao observado em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), vasculite reumatoide (Capítulo 272), doença mista do tecido conjuntivo (Capítulo 275) e síndrome do anticorpo antifosfolipídio (Capítulo 179), apesar do diagnóstico dessas doenças poder ser, geralmente, confirmado ou excluído por outros testes. Como o uso de cocaína e maconha (Capítulo 33) podem produzir um quadro clínico e angiográfico idêntico ao da tromboangeíte obliterante, um exame toxicológico pode ser indicado se o diagnóstico não é claro. Pacientes com arterite de Takayasu (Capítulo 78) ou arterite de células gigantes (Capítulo 279) apresentam-se com envolvimento vascular proximal e podem prontamente ser distinguidos dos pacientes com doença de Buerger.

Tratamento Rx

A pedra angular da terapia para a tromboangeíte obliterante é a suspensão completa do consumo de cigarro e de tabaco sob qualquer forma. Aqueles que abandonam o vício quase sempre evitam a amputação, enquanto 40% ou mais dos pacientes que mantêm o tabagismo evoluem para uma ou mais amputações.

Em um estudo prospectivo randomizado, o iloprost intravenoso foi superior à aspirina em 28 dias no alívio da dor em repouso e na cicatrização das ulcerações isquêmicas. Em seis meses, 88% dos pacientes que receberam iloprost (0,5 a 2,0 ng/kg/minuto, mantendo estabilidade hemodinâmica durante seis horas por dia por até 28 dias) responderam à terapia, em comparação com 21% no grupo de aspirina, e apenas 6% submeteram-se à amputação no grupo de iloprost, comparados com 18% no grupo de aspirina.[1] Outras medicações como bloqueadores de canais de cálcio (anlodipina, 2,5 a 10 mg/dia ou nifedipina de liberação prolongada de 30 a 120 mg/dia), antibióticos e anticoagulantes, bem como simpatectomia, são paliativos.

Bypass cirúrgico não é uma opção viável na maioria dos pacientes, porque eles podem não ter um vaso distal com leito viável para o enxerto. Simpatectomia e estimuladores implantáveis da medula espinal podem ajudar alguns pacientes, porém o iloprost é mais eficiente do que a simpatectomia lombar.[2] Células-tronco e terapia gênica ajudam na cicatrização de úlceras isquêmicas e na prevenção de amputação em

pacientes com doença de Buerger. O uso de compressão pneumática intermitente (dispositivo de bomba arterial) aumenta a circulação sanguínea do pé e é útil no alívio da dor de repouso e na cicatrização das úlceras em pacientes com doença oclusiva de pequenos vasos.

Doenças vasoespásticas e doenças vasculares associadas a alterações nas temperaturas ambientais

Fenômeno de Raynaud

Definição

O fenômeno de Raynaud é um fenômeno abrupto trifásico em cores (azul, vermelho e branco): uma palidez bem demarcada dos dígitos progride para cianose com dor e frequentemente dormência, seguida por hiperemia reativa ao reaquecimento. O fenômeno vasoespástico frequentemente é precipitado pela exposição ao frio ou pelo estresse. *O fenômeno de Raynaud primário* (anteriormente conhecido como doença de Raynaud) denota pacientes que não possuem causas subjacentes, enquanto o *fenômeno de Raynaud secundário* está associado a alguma doença sistêmica ou processo patológico ou é causado por ele (Fig. 80-5).

FIGURA 80-5 O fenômeno de Raynaud na fase aguda, com palidez grave da ponta de um dedo. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3ª ed, Londres: Mosby; 2003.)

Epidemiologia

O fenômeno de Raynaud é comum em pacientes com doenças do tecido conjuntivo. Aproximadamente 90% dos pacientes com esclerodermia (Capítulo 275) experienciam o fenômeno de Raynaud, que pode ser uma manifestação de apresentação em muitos deles. O fenômeno de Raynaud também é um componente da síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofagiana, esclerodactilia,

telangiectasias). Estes pacientes têm doença oclusiva dos pequenos vasos que pode levar a ulcerações ou lesões digitais e eventuais amputações.

Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos são usualmente associados ao fenômeno de Raynaud, pois bloqueiam os receptores β-vasodilatadores, deixando os receptores vasoconstritores α sem oposição. As preparações de ergotamina, o cloreto de polivinil e vários agentes quimioterápicos para o câncer também podem causar o fenômeno de Raynaud.

O fenômeno de Raynaud ocorre frequentemente em indivíduos que usam instrumentos vibratórios como martelos pneumáticos, motosserras, trituradores e moedores. Isto foi denominado como a *síndrome de vibração mão-braço* e a prevalência do fenômeno de Raynaud pode exceder 90% em dez anos em indivíduos com intensa exposição. O uso continuo de instrumentos vibratórios pode levar a uma doença crônica oclusiva dos pequenos vasos. A síndrome também foi descrita em datilógrafos, pianistas, cortadores de carne e operadores de máquinas de costura.

O trauma à artéria ulnar distal (vários centímetros distal ao punho) pode ocorrer com o golpear da palma da mão, karatê ou outras atividades que traumatizam a eminência hipotenar e provocam um aneurisma ou um pseudoaneurisma da artéria ulnar distal (síndrome do martelo hipotenar). O trombo dentro do aneurisma pode, então, embolizar para os dedos, ou a artéria ulnar distal pode trombosar.

Fisiopatologia

A manifestação inicial do fenômeno de Raynaud ocorre quando o dedo fica branco como resultado de uma intensa vasoconstrição ou espasmo das artérias digitais. Neste ponto, há uma interrupção total do fluxo sanguíneo e os dedos, frequentemente, tornam-se dormentes. Conforme a vasoconstrição arterial torna-se menos severa, a constrição venular pós-capilar leva a uma desoxigenação no sangue dos capilares e das veias, produzindo deste modo a aparência cianótica. Quando ocorre o reaquecimento, há um aumento acentuado do fluxo sanguíneo, provocando uma hiperemia reativa para os dedos (cor vermelha).

Os fatores fisiopatológicos envolvidos no fenômeno de Raynaud incluem anormalidades vasculares, neurais e intravasculares. Os fatores vasculares incluem doença oclusiva de pequenos vasos, como visto na esclerodermia, e anormalidades funcionais, como vasodilatação dependente de endotélio prejudicada (dependente de óxido nítrico) e vasodilatação independente do endotélio, produção reduzida de vasodilatadores e vasoconstrição aumentada. As anormalidades neurais incluem comprometimento na atividade do sistema nervoso simpático que perturba o equilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação. Fatores intravasculares como ativação plaquetária, fibrinólise prejudicada, ativação leucocitária, deformação prejudicada dos eritrócitos e estresse oxidativo podem desempenhar papéis importantes em alguns pacientes.

Manifestações clínicas

Os sinais do fenômeno de Raynaud incluem palidez (Fig. 80-5), cianose e hiperemia reativa. A resposta trifásica em cores ocorre em 4% a 65% dos pacientes. A exposição ao

frio é o fator precipitante típico, mas a labilidade emocional também pode causar ou exacerbar episódios em alguns pacientes. Os ataques vasoespásticos geralmente ocorrem apenas nos dedos, mas o vasoespasmo pode ocorrer nos dedos dos pés, nariz, orelhas, lábios e outras áreas do corpo.

Na fenômeno de Raynaud primário, o exame clínico é normal entre os episódios. No entanto, no fenômeno de Raynaud secundário, lesões ou ulcerações nas pontas dos dedos podem estar presentes em pacientes com esclerodermia, síndrome CREST ou tromboangeíte obliterante. Um teste de Allen durante o exame clínico indica uma obstrução arterial fixa.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Raynaud não é difícil quando se baseia na descrição dos episódios pelo paciente. Os pacientes com cianose persistente ou hiperemia persistente geralmente são portadores de alguma doença que não o fenômeno de Raynaud. No fenômeno de Raynaud primário, os episódios vasoespásticos são precipitados pela exposição ao frio ou a estímulos emocionais; há um envolvimento bilateral das extremidades sem gangrena, e, após uma pesquisa cuidadosa, não existem evidências de doença sistêmica subjacente que poderia ser responsável pelos episódios vasoespáticos (Tabela 80-1).

Tabela 80-1

Diferenciando o fenômeno de raynaud primário do secundário

CARACTERÍSTICAS	PRIMÁRIO	SECUNDÁRIO
Doenças associadas	Não	Sim
Idade no início da reação	Mais jovens (<30 anos)	Mais velhos (>30 anos)
Capilares na prega ungueal	Normal	Grandes e tortuosas com alterações
Autoanticorpos	Negativo ou títulos baixos	Frequente
Célula endotelial	Sim	Sim
Dano endotelial	Não	Frequente
Oclusão estrutural	Não	Sim
Gangrena digital	Rara; apenas superficial	Comum
Atividade α_2-adrenérgica	Alta	Alta
Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina	Baixo	Baixo

De Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001;357:2042-2048.

Para avaliação das doenças sistêmicas, deve-se incluir uma análise sorológica com hemograma completo, testes sorológicos multifásicos, exame de urina, velocidade de hemossedimentação, proteína-C reativa, anticorpo antinuclear, antígeno nuclear extraível (proteína anti-Smith e proteína ribonuclear), anti-DNA, crioglobulinas, complemento, anticorpos anticentrômeros e anticorpos SCL70 da esclerodermia. Além disso, a

capilaroscopia da dobra ungueal pode ser realizada para confirmar um diagnóstico de síndrome CREST ou esclerodermia em pacientes nos quais os sintomas não são evidentes. A capilaroscopia da dobra ungueal anormal indica que o paciente não tem Raynaud primário.

Exames vasculares não invasivos (registro de volume do pulso) são úteis para identificar o grau da doença arterial digital oclusiva (isquemia fixa) e para prever se as ulcerações digitais isquêmicas cicatrizarão. A arteriografia não é rotineiramente realizada.

Tratamento

Em pacientes com episódios vasoespásticos leves, a melhor conduta é a tranquilização com relação à natureza benigna da doença e instrução a respeito de como prevenir os episódios. Os pacientes devem limitar a exposição ao frio, agasalhar-se e proteger não somente os membros, mas também todo o corpo. As luvas do tipo *Mittens* são melhores do que as tradicionais para manter as mãos aquecidas. Os pacientes precisam ser especialmente cuidadosos ao lidar com objetos frios. Dispositivos de aquecimento das mãos e dos pés podem ser úteis. O tabagismo deve ser evitado, já que a nicotina causa vasoconstrição intensa. Os agentes β-bloqueadores podem potencializar os sintomas do fenômeno de Raynaud. Técnicas de condicionamento ou de *biofeedback* algumas vezes são úteis no controle dos episódios vasoespásticos.

Os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos representam a farmacoterapia mais eficaz para o fenômeno de Raynaud.[3] Pacientes com episódios infrequentes podem se beneficiar de um bloqueador de canal de cálcio de curta ação, como a nifedipina de 10 a 20 mg, dados 30 minutos a uma hora antes da exposição ao frio. Quando o vasoespasmo ocorre de maneira mais frequente, as preparações de liberação prolongada de nifedipina (30 a 120 mg/dia) ou a anlodipina (2,5 a 10 mg/dia) devem ser usadas. Os antagonistas do receptor α_1-adrenérgico, como o prazosin (1 a 10 mg duas vezes ao dia) ou o terazosin (2 a 20 mg/dia), também podem diminuir a intensidade, a frequência e a duração dos episódios vasoespásticos. A nitroglicerina pode ser usada topicamente (0,1 a 0,8 mg/hora),[4] enquanto a prostaciclina pode ser dada por via intravenosa (0,5 ng/kg/minuto por seis horas/dia por 21 dias).[5] Bloqueio duplo do receptor de endotelina (p. ex., bosentana 62,5 a 125 mg duas vezes ao dia) tem sido benéfico em ensaios clínicos randomizados.[6] A enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores fosfodiesterase-5, niacina e a papaverina não são de benefício comprovado. Vários trabalhos sugeriram um efeito benéfico proveniente dos inibidores da recaptação da serotonina, como a fluoxetina (20 a 40 mg/dia). Séries de casos menores sugerem que o cilostazol (100 mg duas vezes ao dia, meia hora antes do desjejum e meia hora antes do jantar) pode melhorar a cicatrização da úlcera em pacientes com fenômeno de Raynaud secundário. A L-arginina-L (2 a 8 g/dia) e o sildenafil (50 mg duas vezes ao dia) têm sido usados com sucesso variável.

Embora a simpatectomia seja benéfica em curto prazo, com uma taxa de melhora de aproximadamente 50%, os episódios vasoespásticos podem recorrer após seis meses a dois anos. Alguns pacientes com doença grave tiveram sucesso com a simpatectomia digital.

Prognóstico

O prognóstico em pacientes com Raynaud primário é excelente. Não há mortalidade associada a essa condição. Em um estudo de longo prazo envolvendo 307 pacientes com o fenômeno de Raynaud primário, 38% tinham uma doença estável, 36% melhoraram, 16% pioraram e a síndrome desapareceu em 10%. O prognóstico associado ao fenômeno de Raynaud secundário depende da condição subjacente que o causou.

Pérnio (Lesões pelo Frio)

Definição e epidemiologia

O *pernio* é um termo do latim que literalmente significa ”ulceração causada pelo frio“ (*frostbite*); em inglês, seu sinônimo *chilblains* é um termo anglo-saxão que significa “feridas pelo frio”. É uma lesão inflamatória localizada decorrente de uma resposta anormal ao frio. Enquanto no fenômeno de Raynaud há vasoespasmo reversível e agudo, no pérnio o vasoespasmo é mais prolongado. O pérnio é frequentemente constatado nos climas temperados e úmidos do noroeste da Europa e no norte dos Estados Unidos.

Fisiopatologia

O pérnio desenvolve-se em indivíduos suscetíveis expostos a frio não congelante. As alterações patológicas incluem edema da derme papilar, vasculite caracterizada por infiltração perivascular (com linfócitos) das arteríolas e das vênulas da derme, espessamento e edema das paredes dos vasos sanguíneos, necrose gordurosa e uma reação inflamatória crônica com formação de células gigantes.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O pérnio ocorre mais comumente em mulheres jovens entre 15 a 30 anos, mas pode acometer indivíduos mais idosos ou crianças. O pérnio agudo ocorre 12 a 24 horas após a exposição ao frio. Lesões eritematosas, purpúricas e edematosas múltiplas ou isoladas surgem acompanhadas por um intenso prurido ou queimação. Estas lesões podem ter uma coloração amarelada ou amarronzada e podem estar associadas a alguma descamação. Tendem a acometer os dedos dos pés e o dorso das falanges proximais. As lesões do pérnio agudo geralmente são autolimitadas, embora possam levar a uma doença recorrente. A circulação arterial é normal no exame clínico e aos exames vasculares não invasivos. O pérnio crônico ocorre quando a exposição repetida ao frio resulta na persistência de lesões, com cicatrizes subsequentes e atrofia. Caracteristicamente, as lesões começam no outono ou no inverno e desaparecem na primavera ou no início do verão. Nos casos avançados, a variação sazonal pode

desaparecer e desenvolver-se uma doença vascular oclusiva crônica.

Na forma típica, o paciente desenvolve bolhas violáceas ou amarelo-amarronzadas e úlceras rasas nos dedos dos pés que queimam e coçam (Fig. 80-6). O diagnóstico diferencial do pérnio inclui lesões recorrentes, eritematosas, nodulares e ulcerativas como eritema endurado, vasculite nodular, eritema nodoso e paniculite pelo frio. As lesões cutâneas do pérnio podem ser semelhantes às da embolização ateromatosa (ver anteriormente).

FIGURA 80-6 Pérnio sobre os dedos do pé direito.
As lesões no segundo, terceiro e quarto dedos são as lesões típicas de descamação vermelha, marrom e castanho-amarelada. A lesão no quinto dedo pode ser confundida com embolização ateromatosa.

Prevenção e tratamento Rx

A prevenção é a melhor forma de terapia. A exposição ao frio deve ser minimizada o máximo possível. Em ensaios clínicos randomizados, a nifedipina (20 a 60 mg/dia)[7] e a pentoxifilina (400 mg três vezes ao dia)[8] reduziram a dor e facilitaram o processo de cicatrização. O prurido intenso pode ser tratado com a aplicação local de um agente antipruriginoso.

Acrocianose

A acrocianose, uma descoloração persistente azulada ou cianótica dos dedos, ocorre mais comumente nas mãos e pode agravar-se com a exposição ao frio e melhorar com o reaquecimento. A forma primária é uma forma cosmética benigna, mas também pode ser observada em pacientes com doenças do tecido conjuntivo, tromboangeíte obliterante e doenças associadas a cianose central. A anormalidade fisiopatológica exata não é evidente, mas pode ser o vasoespasmo nas artérias e arteríolas cutâneas com dilatação compensatória nas vênulas pós-capilares.

A ulceração ou a perda do tecido é incomum, e o prognóstico em geral é excelente. Deve ser recomendada aos pacientes a precaução de manter o corpo e os membros aquecidos. Agentes bloqueadores α-adrenérgicos (prazosina, 1 a 10 mg duas vezes ao dia,

ou terazosina, 2 a 20 mg/dia) ou bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipina, 2,5 a 10 mg/dia, ou nifedipina de liberação prolongada, 30 a 120 mg/dia) podem ser úteis.

Geladuras (*Frostbite*)

Epidemiologia e fisiopatologia

A queimadura pelo frio é o congelamento dos tecidos resultante da exposição ao frio. Pode ocorrer em temperaturas acima do congelamento, sob circunstâncias como umidade, ventos fortes ou altas altitudes.

A resposta de uma pessoa ao frio tem como objetivo conservar a temperatura interna (corporal), assim como a viabilidade dos membros. A perda do calor é reduzida pela vasoconstrição periférica causada pela estimulação simpática e liberação de catecolaminas. A manutenção ou a ampliação do calor corporal é obtida por atividade muscular como o tremor. No entanto, a produção do calor pelo tremor não pode ser mantida por mais de algumas horas devido à depleção do glicogênio, que representa a fonte do calor durante o tremor. Os membros também são protegidos por ciclos irregulares alternados de vasoconstrição e vasodilatação de cinco a dez minutos, que protege os membros contra uma vasoconstrição sustentada excessiva, com perda mínima de temperatura corporal interna (*hunting reaction*). No entanto, quando o corpo é exposto ao frio de uma magnitude ou de uma duração que ameace a temperatura corporal interna, este mecanismo falha. Como a perturbação da temperatura interna é mais deletéria para o corpo do que a vasoconstrição periférica, a conservação da temperatura central tem preferência em relação ao reaquecimento dos membros, e os ciclos de vasoconstrição e vasodilatação são substituídos por uma vasoconstrição contínua e mais intensa, que promove queimaduras por frio por meio da formação de cristais de gelo, desidratação celular e trombose da microvasculatura.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Logo após a exposição ao frio, desenvolve-se dor que gradualmente evolui para dormência; as partes congeladas ficam brancas devido à intensa vasoconstrição (Fig. 80-7). Com o reaquecimento ou descongelamento, a circulação é restabelecida e as partes acometidas tornam-se hiperêmicas. O edema pode ocorrer nas primeiras horas após o descongelamento e persistir por dias ou semanas. As bolhas aparecem nas primeiras 24 horas e são reabsorvidas em uma a duas semanas, após as quais uma escara negra pode persistir. A hiperatividade do sistema nervoso simpático manifesta-se por hiper-hidrose ou por uma sensação de queimação.

FIGURA 80-7 Ulceração da mão em um alpinista.
Com o reaquecimento, a mão tornou-se dolorosa, vermelha e edemaciada, com sinais de gangrena provável no quinto dedo. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Setenta por cento das vítimas de geladura desenvolvem sequelas crônicas, inclusive sensibilidade ao frio, dor e distúrbios sensoriais, frequentemente assemelhando-se a uma síndrome de dor regional complexa (Capítulo 428). Nos casos particularmente graves, pode ocorrer artrite por queimaduras de frio.

É importante estabelecer a profundidade da queimadura pelo frio e determinar se o tecido é viável. Isto pode não ser óbvio no exame clínico inicial; geralmente é determinado em semanas ou meses após a lesão pelo frio, quando aparece a zona de demarcação e o tecido morto fica destacado.

Tratamento Rx

Nos casos leves de queimaduras pelo frio, o único tratamento restringe-se a banhos diários com hidromassagem e repouso no leito. No entanto, o tratamento da queimadura profunda pelo frio deve ser considerado uma emergência médica, já que a instituição precoce de terapia pode reduzir a quantidade de perda tissular. O descongelamento – o fundamento básico da terapia – não deve ser implementado se o paciente precisar ser reexposto ao frio, uma vez que o recongelamento do tecido descongelado pode promover dano tissular adicional. Caminhar sobre um membro congelado produz danos substancialmente menores do que caminhar sobre um membro descongelado.

Após a transferência do paciente para uma instalação médica, o tecido congelado deve ser rapidamente reaquecido com um banho de água de 40° a 42° C de 15 a 30 minutos até que ocorra o completo descongelamento. Feito isso, o reaparecimento de uma coloração normal significa o restabelecimento do fluxo sanguíneo. O descongelamento com frequência é um processo doloroso e pode demandar a administração de narcóticos.

Após o descongelamento, a extremidade precisa ser limpa duas vezes ao dia em banho com solução asséptica a 35-37° C. Deve-se tomar cuidado para evitar e tratar as

infecções secundárias. A profilaxia contra o tétano deve ser administrada. Um protocolo contra a queimadura pelo frio, que consiste no desbridamento de bolhas limpas com a aplicação tópica de babosa (aloe vera), ibuprofeno oral e hidroterapia diária, é altamente eficaz. Um princípio importante é evitar o desbridamento precoce ou a amputação, que só estão indicados quando ocorre gangrena infectada ou sepse.

Eritromelalgia

Definição e epidemiologia

A palavra *eritromelalgia* significa extremidades vermelhas e dolorosas. Pode ser classificada em uma categoria primária (ou idiopática) ou secundária. A forma primária pode ser familiar ou não familiar. A eritromelalgia secundária está associada a outras doenças, mais comumente a distúrbios mieloproliferativos, como a policitemia vera e a trombocitemia essencial. Outras doenças associadas à eritromelalgia secundária incluem hipertensão, diabetes, artrite reumatoide, gota, doenças da medula espinal, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite cutânea e infecção viral; também pode resultar da terapia com vários medicamentos (p. ex., nifedipina, nicardipina, verapamil, bromocriptina e pergolídeo).

Fisiopatologia

Famílias com eritromelalgia autossômica dominante demonstraram mutações no canal de sódio Na_v 1,7, que é seletivamente expressado dentro do gânglio nociceptivo da raiz dorsal e neurônios ganglionares simpáticos. As características histológicas variam desde achados normais até oclusão arterial com formação de trombo.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A eritromelalgia é caracterizada pela tríade clínica de eritema, dor em queimação e temperatura aumentada geralmente nos membros. Os pés, especialmente as plantas, são mais comumente envolvidos do que as mãos. Os pulsos periféricos geralmente se apresentam normais no tipo primário e variáveis na eritromelalgia secundária. Os sintomas, que podem ocorrer em salvas que duram minutos a horas ou, ocasionalmente, dias, são precipitados por um ambiente quente. Atividade física e a posição para baixo do membro tendem a exacerbar os sintomas. Os pacientes buscam alívio expondo o membro afetado a um ambiente mais fresco, os colocando em água fria, caminhando descalço em piso frio ou ligando o ar-condicionado mesmo no inverno. Essa resposta conduz muitas vezes a uma lesão vascular induzida pelo frio superposta à eritromelalgia. A eritromelalgia pode preceder o aparecimento clínico de um transtorno mieloproliferativo por vários anos, de modo que os pacientes com mais de 30 anos devem ser monitorados periodicamente com hemograma.

Tratamento Rx

Em geral, o tratamento da eritromelalgia é difícil e frustrante. Os sintomas podem ser tão debilitantes que levam ao suicídio. Na eritromelalgia secundária, o tratamento da doença subjacente (flebotomia em pacientes com policitemia vera e normalização da contagem plaquetária em pacientes com trombocitemia) pode aliviar os sintomas. A aspirina (81 a 325 mg/dia) é o tratamento mais eficaz disponível, particularmente para pacientes com eritromelalgia secundária a distúrbios mieloproliferativos. Outras terapias com sucesso variável incluem a metisergida, efedrina, anti-inflamatórios não esteroides, fenoxibenzamina, nitroglicerina, nitroprussiato de sódio, corticosteroides e a simpatectomia cirúrgica. Adesivos de lidocaína transdérmica nos pés e estimulação talâmica também foram usados em alguns casos.

Síndrome do aprisionamento da artéria poplítea

Na síndrome do aprisionamento da artéria poplítea, há compressão desta artéria por uma anomalia anatômica congênita ou por uma banda muscular ou fibrosa anormal. A anormalidade mais comum ocorre quando a cabeça medial do músculo gastrocnêmio comprime a artéria poplítea, ocasionando seu desvio medial.

A manifestação clínica característica é de um paciente saudável de "tipo atlético" queixando-se de sintomas típicos de claudicação na ausência de aterosclerose prematura. O desaparecimento do pulso com dorsiflexão passiva do pé ou com flexão plantar ativa contra a resistência pode sugerir o diagnóstico. A ultrassonografia com Doppler pode ajudar, e a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética pode confirmar o diagnóstico. Na arteriografia, o achado característico é um desvio medial da artéria poplítea com dilatação pós-estenótica. Outras doenças que podem causar oclusão popliteal incluem a doença cística da adventícia, o aneurisma trombosado da artéria poplítea e a aterosclerose das artérias femoral superficial e poplítea. O tratamento primário da síndrome do aprisionamento da artéria poplítea é a ressecção cirúrgica de banda muscular ou fibrosa anormal.

Doença cística da adventícia

Na doença cística da adventícia, um líquido gelatinoso acumula-se em um cisto na parede arterial que comprime a lúmen vascular resultando em estenose ou oclusão. O cisto surge na porção externa da camada média ou subadventícia, mais comumente na artéria poplítea. A doença cística da adventícia é uma lesão isolada, não associada a um processo sistêmico, desconhecendo-se o mecanismo fisiopatológico preciso.

A doença predomina em homens, com uma relação homem/mulher aproximada de 5:1, e a média de idade no diagnóstico é de aproximadamente 45 anos. A claudicação é o sintoma mais frequente. Os pulsos podem desaparecer na flexão do joelho (sinal de Ishikawa). No entanto, se a artéria estiver ocluída, os pulsos não são palpáveis.

Registros de volume do pulso podem mostrar a característica redução na pressão arterial e alterações na configuração do formato da onda no membro afetado. Uma estrutura cística perivascular pode ser visualizada na ultrassonografia com Doppler,

tomografia computadorizada ou ressonância magnética. A aspiração orientada pela TC pode remover parcialmente, mas não completamente, o líquido gelatinoso de alta viscosidade. A ressecção cirúrgica é indicada quando a claudicação interfere no estilo de vida do paciente ou quando a dor isquêmica em repouso está presente.

Displasia fibromuscular dos membros

Embora a displasia fibromuscular (em particular a fibroplasia medial) seja mais comum nas artérias renais e carótidas (Caps. 67 e 127), também pode ocorrer nas artérias periféricas dos membros (ilíacas, femorais superficiais, poplíteas, tibiais, subclávias, axilares, radiais e ulnares). Essas lesões podem ser assintomáticas ou produzir uma diferença na pressão arterial entre os dois membros com parestesias, claudicação ou isquemia crítica do membro.

A aparência arteriográfica típica de um "colar de contas" é praticamente patognomônica da fibroplasia medial (Fig. 80-8). Áreas longas e lisas de estreitamento são características da fibroplasia intimal, mas também podem ser observadas na arterite de Takayasu (Capítulo 78) e na arterite por células gigantes (Caps. 78 e 279).

FIGURA 80-8 Displasia fibromuscular.
Note o “colar de contas” ou a aparência de “sanfona” na artéria ilíaca externa. Essa aparência radiológica é o diagnóstico de displasia fibromuscular do tipo medial. Observe também o aneurisma proximal na área da displasia.

A terapia deve ser reservada para pacientes com claudicação ou isquemia crítica do membro que interferem em seu estilo de vida. Na maioria dos casos, a dilatação percutânea por balão é o tratamento preferido.

Grau A

1. Fiessinger, J. N., Schafer, M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans: The TAO Study. *Lancet*. 1990; 335:555–557.
2. Bozkurt, A. K., Köksal, C., Demirbas, M. Y., et al. Um estudo aleatório do iloprost intravenoso (um análogo da prostaciclina) *versus* a simpatectomia lombar no tratamento da doença de Buerger. *Int Angiol*. 2006; 25:162–168.
3. Thompson, A. E., Shea, B., Welch, V., et al. Bloqueadores do canal de cálcio para o fenômeno de Raynaud na esclerose sistêmica. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:1841–1847.
4. Chung, L., Shapiro, L., Fiorentino, D., et al. MQX-503, uma nova formulação de nitroglicerina, melhora a gravidade do fenômeno de Raynaud: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:870–877.

5. Kawald, A., Burmester, G. R., Huscher, D., et al. Terapia de baixa versus altas doses de iloprost sobre 21 dias em pacientes com fenômeno de Raynaud secundário e esclerose sistêmica: estudo aleatório, aberto, em um único centro. *J Rheumatol*. 2008; 35:1830–1837.
6. Nguyen, V. A., Eisendle, K., Gruber, I., et al. Efeito do receptor da endotelina dupla bosentan, sobre o fenômeno de Raynaud secundário à esclerose sistêmica: um estudo piloto duplo-cego e prospectivo, aleatório, controlado por placebo. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:583–587.
7. Rustin, M. H., Newton, J. A., Smith, N. P., et al. O tratamento de frieira com nifedipina: os resultados de um estudo piloto aleatório, duplo-cego, controlado por placebo e um ensaio clínico aberto a longo prazo. *Br J Dermatol*. 1989; 120:267–275.
8. Noaimi, A. A., Fadheel, B. M. O tratamento de perniose com a pentoxifilina em comparação com prednisona oral mais pomada de clobetasol tópica em pacientes iraquianos. *Saudi Med J*. 2008; 29:1762–1764.

Leituras sugeridas

Heidrich, H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa*. 2010; 39:33–41. *Revisão.*

Olin, J. W., Sealove, B. A. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg*. 2011; 53:826–836. *Revisão abrangente das manifestações clínicas e tratamento.*

Piazza, G., Creager, M. A. Thromboangiitis obliterans. *Circulation*. 2010; 121:1858–1861. *Revisão clínica.*

Prakash, S., Weisman, M. H. Idiopathic chilblains. *Am J Med*. 2009; 122:1152–1155. *Revisão clínica.*

81

Doenças venosas periféricas

Jeffrey Ginsberg

Trombose venosa profunda

Definição

A trombose venosa profunda (TVP), que é a doença mais importante que acomete as veias periféricas, tem uma incidência anual estimada de 0,1% nas populações brancas. A maioria dos êmbolos pulmonares (Capítulo 98) se origina de TVP das pernas. De fato, a TVP e a embolia pulmonar são geralmente consideradas manifestações clínicas diferentes de uma mesma doença, tromboembolismo venoso (TEV), uma vez que até 50% dos pacientes que se apresentam com TVP proximal (veia poplítea ou mais proximal) possuem cintigrafias pulmonares anormais sugestivas de êmbolos pulmonares clinicamente silenciosos, além do que até 90% dos pacientes com êmbolos pulmonares comprovados têm TVP, apesar de apenas 15% destes apresentarem sintomas nas pernas. Na sua maior parte, os fundamentos do tratamento da TVP e do embolismo pulmonar são os mesmos, anticoagulação imediata e a longo prazo.

Tromboflebite superficial consiste em trombose e inflamação de uma ou mais veias superficiais. Contanto que o trombo associado não tenha se estendido para as veias profundas, os pacientes acometidos têm um risco desprezível de desenvolvimento de êmbolos pulmonares e podem, muitas vezes, ser eficazmente tratados de maneira conservadora com gelo, elevação das pernas e medicação anti-inflamatória.

Epidemiologia

Em pacientes não gestantes, a TVP geralmente se origina em uma das veias distais ou da panturrilha, na qual ela tem pouco ou nenhum potencial de causar êmbolos pulmonares clinicamente significativos. A verdadeira incidência da trombose das veias das panturrilhas não é conhecida porque muitos pacientes acometidos permanecem assintomáticos enquanto o trombo se forma e se dissolve espontaneamente. Com base nos resultados dos estudos de pacientes *sintomáticos* com suspeita de TVP, cerca de 10% a 25% de fato têm uma TVP diagnosticável, dos quais cerca de 15% têm TVP isolada da panturrilha. Aproximadamente um quarto destes trombos que são inicialmente isolados a uma veia da panturrilha irá, subsequentemente, estender-se para as veias proximais, geralmente em uma semana da manifestação, nas quais eles têm, *então*, o potencial de causar êmbolos pulmonares.

Na gestação, a maioria dos trombos (~90%) ocorre nas veias profundas da perna

esquerda e frequentemente envolve as veias ílio-femorais, mas não as veias da panturrilha nem as veias poplíteas. Esses achados sugerem uma predisposição anatômica para a TVP ílio-femoral da perna esquerda, o que pode ser resultado da compressão da veia ilíaca esquerda pelo feto, uma exacerbação da "obstrução" que ocorre onde a artéria ilíaca direita cruza a veia ilíaca esquerda, e um aumento na rede venosa na veia ilíaca esquerda (síndrome de May-Thurner). Essas observações sugerem fortemente que a maior parte, se não todo o aumento de incidência de TEV na gestação, é atribuível ao aumento de TVP ilíaca esquerda.

De uma perspectiva clínica, os fatores de risco podem ser subdivididos conforme a duração, isto é, duração transitória e finita (p. ex., fratura da fíbula tratada com imobilização gessada), em comparação com permanente ou a longo prazo (p. ex., deficiência congênita de antitrombina, câncer metastático), e de acordo com a magnitude do risco, isto é, grande (cirurgia de prótese de quadril ou joelho) ou pequeno (viagem aérea a longa distância, uso de anticoncepcionais orais). A classificação dos pacientes de acordo com a presença ou ausência e o tipo de fator de risco é preditiva do risco de recorrência após um curso prolongado (≥ 3 meses) de anticoagulação e proporciona informação-chave que ajuda a determinar a duração ótima da terapia anticoagulante. Os pacientes nos quais se desenvolve TVP em associação a um fator de risco maior que foi eliminado têm risco muito mais baixo de recorrência após um período de três meses de anticoagulação do que os pacientes cuja TVP foi associada a um fator de risco menor transitório que foi resolvido, ou pacientes cuja TVP foi aparentemente idiopática ou associada a um fator de risco que continua a existir.

Fisiopatologia

A tríade de Virchow de hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão da parede vascular provê um modelo útil para se compreender muitos dos fatores de risco que levam à formação de trombose. Por exemplo, em pacientes que receberam cirurgia de colocação de prótese total de quadril ou de joelho, há lesão do endotélio venoso causada pela cirurgia, estase venosa consequente à imobilização perioperatória e hipercoagulabilidade como resultado do fibrinólise do pós-operatório. Em outros pacientes, uma "trombofilia" ou "tendência à coagulação", como a deficiência congênita de antitrombina (antigamente antitrombina III) ou a presença de fator V de Leiden (Capítulo 179), combinada com o uso de anticoncepcionais orais resulta em TVP em mulheres em idade reprodutiva. Entretanto, uma proporção relativamente grande de pacientes apresentam TVP inexplicada, sem fatores de risco "clínicos" que causem dano endotelial ou estase venosa ou trombofilias identificáveis que causem hipercoagulabilidade. Sem dúvida, alguns destes pacientes ainda têm trombofilias a serem determinadas, mas a TVP comumente é chamada de idiopática.

Manifestações clínicas

As características clínicas da TVP de membros inferiores incluem dor, hipersensibilidade, edema (Fig. 81-1), cordão palpável, alteração de coloração, distensão venosa, proeminência das veias superficiais e cianose. Na maioria dos pacientes cuja TVP

é clinicamente suspeita, os sinais e sintomas não são específicos e a doença é confirmada em menos de 50% dos casos. Em contraposição, pacientes com poucos sinais e sintomas podem apresentar TVP extensa.

FIGURA 81-1 Trombose venosa profunda (TVP) apresentada como um inchaço grave na perna esquerda.
Observe a dilatação das veias superficiais. A perna estava quente ao toque e a palpação ao longo da linha das veias poplíteas esquerdas e femorais provocaram dor. Menos de 50% das TVPs apresentam-se dessa forma, e outras condições podem mimetizar a TVP, portanto uma investigação mais aprofundada está sempre indicada. Observe a coincidência da lesão psoriática abaixo do joelho direito do paciente. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Em alguns pacientes, a TVP pode ser assintomática, mas o paciente se apresentará com embolia pulmonar. Em contraposição, embolia pulmonar ocorre em 50% dos pacientes com trombose objetivamente documentada das veias proximais da perna, mas muitos dos êmbolos são assintomáticos. Em geral, só uma parte do trombo se emboliza, de modo que 50% a 70% dos pacientes com êmbolos pulmonares angiograficamente documentados têm TVP detectável nas pernas no momento da avaliação inicial.

Diagnóstico

Por si mesmo, o diagnóstico clínico de TVP é impreciso porque nenhum sintoma ou sinal é suficientemente sensível ou específico para que o diagnóstico seja feito ou excluído. A

avaliação clínica pode classificar com razoável acurácia os pacientes, de acordo com sua probabilidade pré-teste de TVP. Combinando uma regra de predição validada (Tabela 81-1) para estimar a probabilidade pré-teste com os resultados de testes não invasivos, a acurácia diagnóstica pode ser aumentada, limitando ou eliminando a necessidade de investigação adicional (Fig. 81-2).

Tabela 81-1

Regras de previsão para a trombose venosa profunda

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	ESCORE*
Câncer ativo (tratamento contínuo prévio nos últimos 6 meses ou paliativo)	1
Paralisia, paresia ou imobilização recente com gesso dos membros inferiores	1
Repouso recente no leito de >3 dias ou grande cirurgia nos últimos 3 meses com uso de anestesia	1
Sensibilidade localizada das veias profundas da perna	1
Edema na perna inteira	1
Inchaço da panturrilha de >3 cm maior que o lado assintomático medido 10 cm abaixo da tuberosidade da tíbia	1
Edema depressível confinado à perna sintomática	1
Veias superficiais colaterais (não varicosas)	1
Trombose venosa profunda documentada anteriormente	1
Diagnóstico alternativo tão provável quanto, ou mais provável, que trombose venosa profunda	−2

*Um escore de 0 ou menos indica baixa probabilidade, 1 ou 2 indica probabilidade moderada e 3 ou mais indica probabilidade alta.

Modificado de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795-1798.

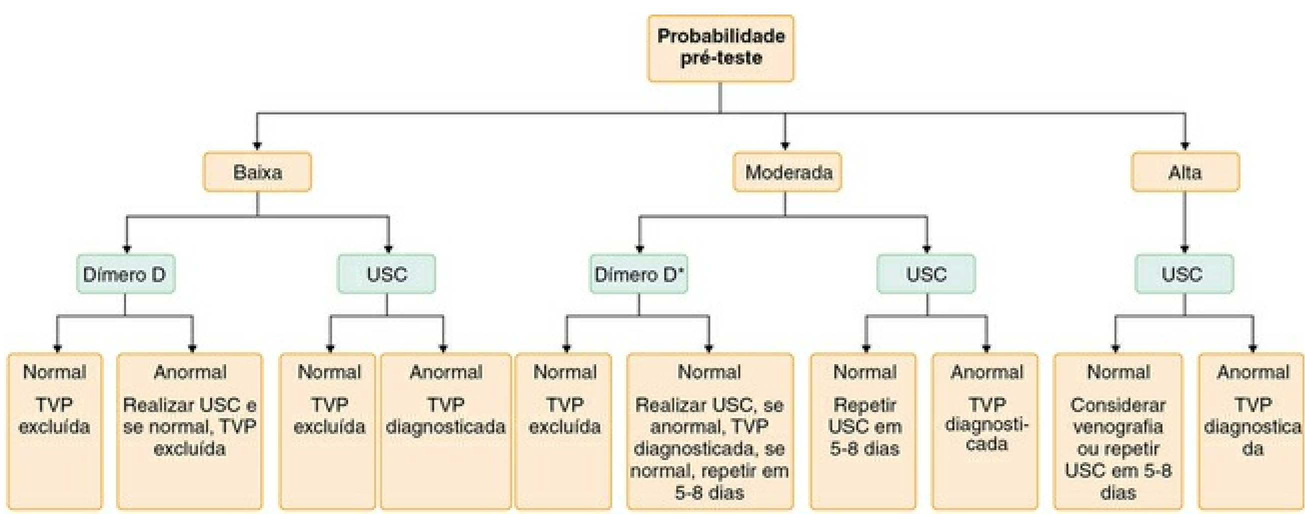

FIGURA 81-2 Algoritmo diagnóstico para suspeita de trombose venosa profunda. Esse algoritmo usa a avaliação da probabilidade pré-teste com base em uma regra de previsão clínica (Tabela 81-1) e o teste do dímero D para complementar a ultrassonografia por compressão (CUS). O *asterisco* indica o uso de um dímero D altamente sensível (>95%).

Exames por Imagem

Venografia com Contraste

A venografia contrastada ascendente ainda é o "padrão-ouro" para o diagnóstico, mas, em consequência de seu custo, desconforto para o paciente e potencial de efeitos adversos, atualmente só é indicada em pacientes sintomáticos quando persiste incerteza diagnóstica após exame não invasivo ou em caso de indisponibilidade destes. Um defeito de enchimento intraluminal constante é diagnóstico de trombose aguda (Fig. 81-3), e a TVP pode, essencialmente, ser excluída em pacientes que têm um venograma normal adequadamente executado. Efeitos colaterais menores de dor local, náusea e vômito não são incomuns, enquanto reações adversas mais sérias, como broncoespasmo, são raras; entretanto, a própria venografia pode induzir TVP.

FIGURA 81-3 O venograma anormal demonstra um defeito do enchimento intraluminal persistente (duas ou mais visualizações diferentes) na veia poplítea.

Ultrassonografia com Compressão

A ultrassonografia venosa sob compressão é, atualmente, o teste mais amplamente usado para suspeita de TVP devido a sua acurácia na detecção de trombo comprometendo as

poplíteas ou veias mais proximais; a ausência de compressibilidade (Fig. 81-4) das veias proximais da perna na ultrassonografia tem uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 96% em pacientes sintomáticos com suspeita de TVP. Assim, o achado de um segmento venoso não compressível, particularmente na veia poplítea ou femoral comum, tem um alto valor preditivo positivo de TVP em pacientes sintomáticos e é uma indicação para o tratamento. Dos pacientes com sintomas sugestivos de TVP, mas com achados normais no exame inicial das veias proximais com ultrassom, cerca de 15% terão TVP de panturrilha isolada não detectada; progressão para as veias proximais ocorre em uma minoria dos pacientes, em geral em uma semana da apresentação. A TVP de panturrilha isolada que não se estende para as veias proximais raramente, se associa a êmbolo pulmonar clinicamente significativo. A sensibilidade da ultrassonografia para TVP da panturrilha é bem menor que 90%, com uma ampla variedade de acurácias descritas em diferentes populações de pacientes.

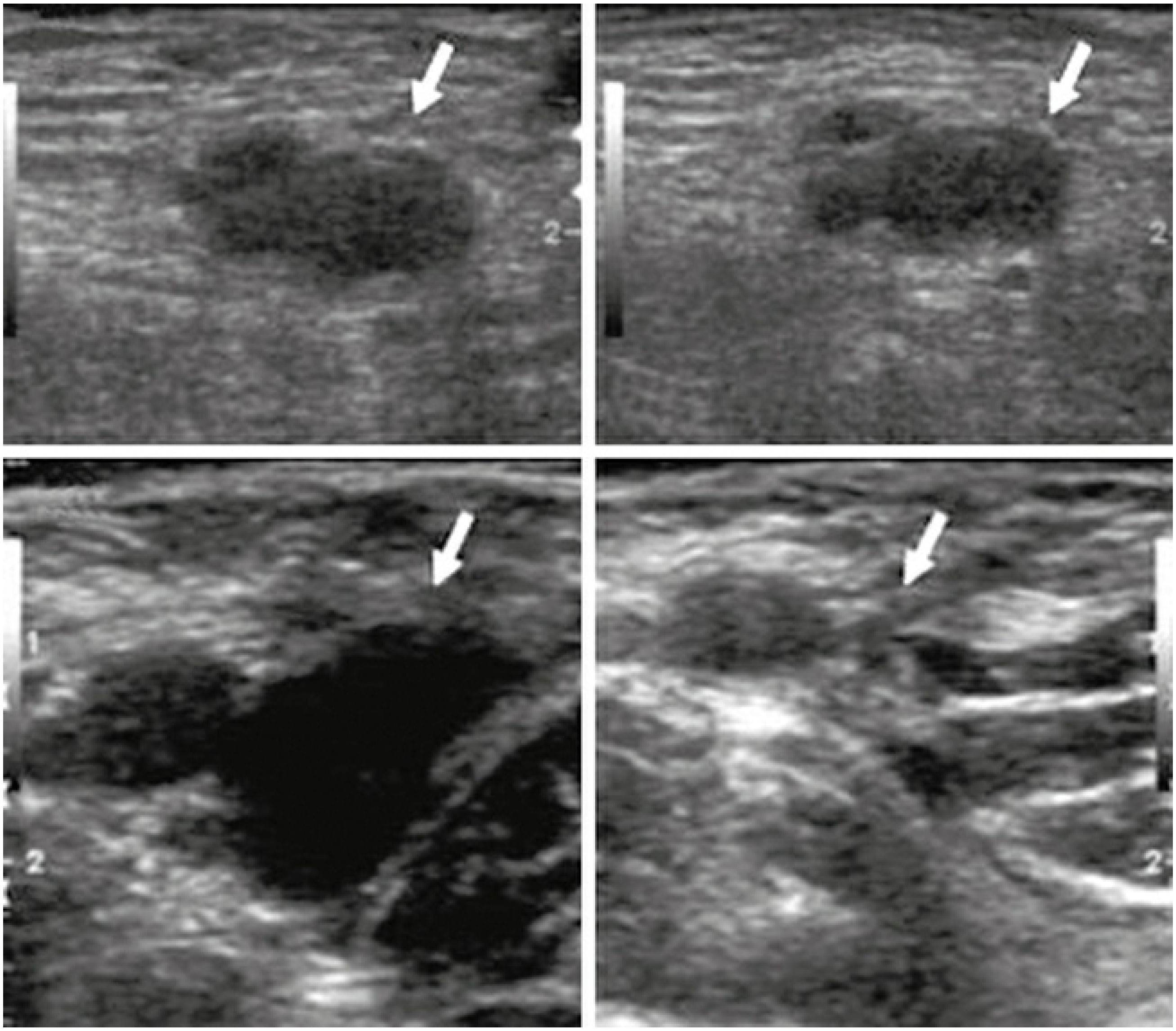

FIGURA 81-4 A ultrassonografia venosa de compressão demonstra trombose da veia poplítea. Os sonogramas na *linha superior* demonstram exame sem *(lado esquerdo)* e com *(lado direito)* compressão cuidadosa por sonda da pele sobrejacente da veia poplítea. A falta de compressibilidade é diagnóstica da trombose venosa profunda. A *linha superior* mostra as visualizações análogas da veia femoral, que mostra compressibilidade parcial.

A obtenção de imagem das veias da panturrilha é tempo-dependente e potencialmente inexata. Preferencialmente, dois pontos (femoral comum e poplítea) ou três pontos (dois pontos anteriores mais a "trifurcação" na panturrilha) deveriam ser avaliados ultrassonograficamente e, se os resultados forem normais, a ultrassonografia deve ser repetida em uma semana após o exame inicial. Essa conduta identificará o percentual de 20% a 25% dos pacientes que tiveram extensão proximal do coágulo distal nas veias da panturrilha. Se o exame ultrassonográfico repetido for normal, investigação e terapia adicionais podem ser restringidas com segurança. Nos centros com operadores altamente habilitados, no entanto, um ultrassom normal das veias proximais e da panturrilha na apresentação pode ser suficientemente acurado para excluir TVP importante e eliminar a necessidade para o teste de acompanhamento, sobretudo em pacientes com resultado do teste dímero D normal ou com uma probabilidade clínica pré-teste baixa (ver adiante).

Venografia por Ressonância Magnética

A venografia por ressonância magnética (VRM), que usa a diferença nos sinais de ressonância magnética entre o sangue fluindo e coágulo estacionário, tem uma alta sensibilidade e especificidade com relação à TVP proximal, mas ainda não foi usada amplamente em experiências de tratamento. Interesse recente foi focalizado na ressonância magnética para estudo direto do trombo, porque o trombo produz uma imagem positiva sem o uso de material de contraste, devido ao seu conteúdo de meta-hemoglobina. Embora a VRM seja indiscutivelmente precisa para diagnosticar e excluir a TVP, o exame é caro e ainda não está disponível na maioria dos centros fora dos Estados Unidos.

Testes Laboratoriais

Dímero D

O dímero D é uma proteína plasmática produzida especificamente após a lise de fibrina pela plasmina. As concentrações estão quase que invariavelmente elevadas na presença de tromboembolismo venoso (TEV) agudo, de modo que a mensuração das concentrações de dímero D é um teste sensível para TVP recente e embolia pulmonar. Infelizmente, inúmeras condições não trombóticas, incluindo sepse, gravidez, cirurgia e insuficiência cardíaca ou renal, também podem causar níveis elevados. Como resultado desta inespecificidade, o papel dos ensaios de dímero D é limitado a exclusão de TEV quando as concentrações não estão elevadas.

Os testes laboratoriais para dímero D usam um ensaio imunoenzimático (ELISA) ou técnicas de aglutinação, ambos envolvendo anticorpos monoclonais específicos. A sensibilidade e os pontos de corte variam entre os ensaios, de modo que os resultados não podem ser generalizados. Testes altamente sensíveis, consistindo em novos ensaios ELISA rápidos ou imunoturbidimétricos, possuem sensibilidades de 95% a 100% para TEV agudo, mas em geral têm baixas especificidades (20% a 50%). Testes moderadamente sensíveis, dos quais o ensaio SimpliRED de aglutinação de eritrócitos é o principal exemplo, têm uma sensibilidade descrita de aproximadamente 90%, mas uma especificidade mais alta (~75%) para TEV agudo. A ultrassonografia de dois pontos em série associada ao dímero D é tão boa quanto uma ultrassonografia com doppler colorido de perna inteira para o diagnóstico de TVP suspeita sintomática.[1] Ensaios de dímero D altamente sensíveis podem ser empregados como "testes isolados" para exclusão de TVP, mas os clínicos devem estar cientes da acurácia do ensaio na sua instituição antes de o utilizarem para definições terapêuticas. Um ponto de corte do teste com dímero D pode ajudar a excluir a TVP, o que é raro em pacientes com menos de quatro pontos usando a seguinte escala: sexo masculino, uso de contraceptivos hormonais, câncer ativo nos últimos seis meses, cirurgia no mês anterior, ausência de trauma na perna, distensão de veias colaterais (1 ponto cada), diferença maior que 3 cm na circunferência da panturrilha (2 pontos) e ensaio anormal do dímero D (6 pontos).

O dímero D medido após um tratamento inicial de três meses (ou mais) com varfarina também parece ser preditivo de TVP recorrente ou persistente. Além disso, o nível do dímero D elevado um mês após a interrupção do uso de varfarina prevê uma maior taxa

de recorrência clínica e estatisticamente significativa em relação aos pacientes cujos níveis de dímero D são normais ou baixos.

Algoritmos para Diagnóstico de Trombose Venosa Profunda

Alguns algoritmos diagnósticos foram testados em estudos prospectivos (Fig. 81-2).

Avaliação Clínica e Ultrassonografia Venosa

É seguro realizar apenas um único exame de ultrassom em pacientes com baixa probabilidade pré-teste segundo uma regra de predição clínica validada (Tabela 81-2). Outros pacientes necessitam de exames de ultrassonografia seriados caso apenas avaliação clínica e ultrassonografia forem utilizados. Venografia deve ser considerada nos pacientes com uma alta probabilidade pré-teste e ultrassonografia de compressão normal porque a probabilidade de TVP nesse grupo de pacientes ainda é de aproximadamente 20%.

Tabela 81-2

Diagnósticos alternativos em 87 pacientes consecutivos com trombose venosa clinicamente suspeita e venogramas normais*

DIAGNÓSTICO	PACIENTES (%)
Tensão muscular	24
Torção direta da perna	10
Inchaço da perna no membro paralisado	9
Linfangite, obstrução linfática	7
Refluxo venoso	7
Laceração muscular	6
Cisto de Baker	5
Celulite	3
Anormalidade interna do joelho	2
Desconhecido	26

*O diagnóstico foi feito uma vez que a trombose venosa foi excluída por venografia.

Avaliação Clínica, Teste de Dímero D e Ultrassonografia Venosa

Exames de imagem diagnósticos e tratamento podem ser seguramente restringidos em pacientes que têm (1) uma baixa probabilidade pré-teste baseada em uma regra validada de predição clínica e um valor negativo de dímero D em um ensaio moderadamente sensível ou (2) uma probabilidade pré-teste baixa ou intermediária e um valor negativo de dímero D em um ensaio altamente sensível. Os pacientes com alta probabilidade pré-teste precisam realizar ultrassonografia independente do resultado do dímero D. Um resultado normal de dímero D com uso de um ensaio de moderada ou alta sensibilidade

pode com segurança eliminar a necessidade de repetição do exame de imagem em pacientes com achados normais no exame ultrassonográfico inicial.

Diagnóstico Diferencial

Diversas condições podem simular TVP (Tabela 81-2), mas a TVP com frequência pode ser excluída com a realização de acurados testes diagnósticos. Em alguns pacientes, no entanto, a causa da dor, da hipersensibilidade e do edema permanece incerta.

Suspeita de Trombose Venosa Profunda Recorrente

Cerca de 10% dos pacientes com TEV não provocado apresentarão tromboembolismo recorrente no primeiro ano após a suspensão da terapia anticoagulante. Além disso, muitos pacientes terão edema posicional e dor na perna precocemente durante o tratamento como resultado da obstrução ao fluxo venoso ou tardiamente (≥6 meses após o diagnóstico) por causa da síndrome pós-trombótica, quando a incompetência valvular venosa se manifesta. Estes e outros transtornos não trombóticos podem produzir sintomas que são semelhantes à recorrência aguda da TVP, de modo que é mandatória a confirmação da recorrência por meio de acurados testes diagnósticos. Entretanto, anormalidades venosas residuais são comuns após um evento inicial; anormalidades persistentes são vistas na ultrassonografia de compressão em aproximadamente 80% dos pacientes após três meses e 50% dos pacientes após um ano de uma TVP proximal documentada. Por essas razões, a comparação com imagens ultrassonográficas prévias é necessária nos pacientes com suspeita de recorrência. Embora um aumento de 4 mm de diâmetro ou mais na veia comprimida sugira fortemente TVP recorrente, um novo segmento venoso proximal não compressível constitui o critério mais confiável para o diagnóstico de recorrência. Quando a ultrassonografia de compressão é inconclusiva, a venografia deve ser considerada; um novo defeito de enchimento intraluminal é diagnóstico de TVP aguda, e a ausência de um defeito de enchimento exclui o diagnóstico. O não enchimento de segmentos venosos pode mascarar a TVP recorrente e é considerado um achado não diagnóstico. Um resultado normal de teste de dímero D é útil para excluir TVP recorrente.

Gestação

Sintomas de dor ou edema nas pernas, falta de ar e dor torácica atípica são comuns durante a gravidez, de modo que são necessários testes objetivos para diagnosticar TEV. Tal como nas pacientes não grávidas, a ultrassonografia de compressão é o exame inicial de escolha. Um teste normal do dímero D também é hábil para excluir a TVP. Uma vez que a TVP ilíaca isolada e íleo-femoral é mais comum na gravidez e apresenta potencial de não ser identificada na ultrassonografia, deve-se considerar a venografia quando a suspeita clínica é alta, mesmo que os achados do exame ultrassonográfico inicial sejam normais. A venografia por ressonância magnética, que é sensível para TVP pélvica, pode ser útil nesta circunstância.

Tratamento

A terapia anticoagulante, que é o tratamento de escolha na maioria dos pacientes com TEV, reduz a extensão e a recorrência de TVP sintomática proximal e de panturrilha e reduz a mortalidade em pacientes com êmbolos pulmonares (Fig. 81-5). Derivados cumarínicos (p. ex., varfarina) em geral são as drogas preferidas para terapia anticoagulante a longo prazo, mas essas drogas têm um início retardado dos seus efeitos anticoagulantes (Capítulo 37). Portanto, a terapia inicial a curto prazo com uma heparina ou derivado de heparina de ação rápida é necessária durante aproximadamente uma semana a fim de prover um efeito antitrombótico imediato e reduzir o risco de crescimento ou embolização do trombo em pacientes com TVP aguda. A terapia ambulatorial inicial com uma heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux é preferida ao tratamento sob internação com heparina não fracionada intravenosa, sempre que possível, nos pacientes com TVP. Raramente, a terapia clínica não tem sucesso ou não pode ser tolerada; esses pacientes podem necessitar de outros procedimentos terapêuticos.

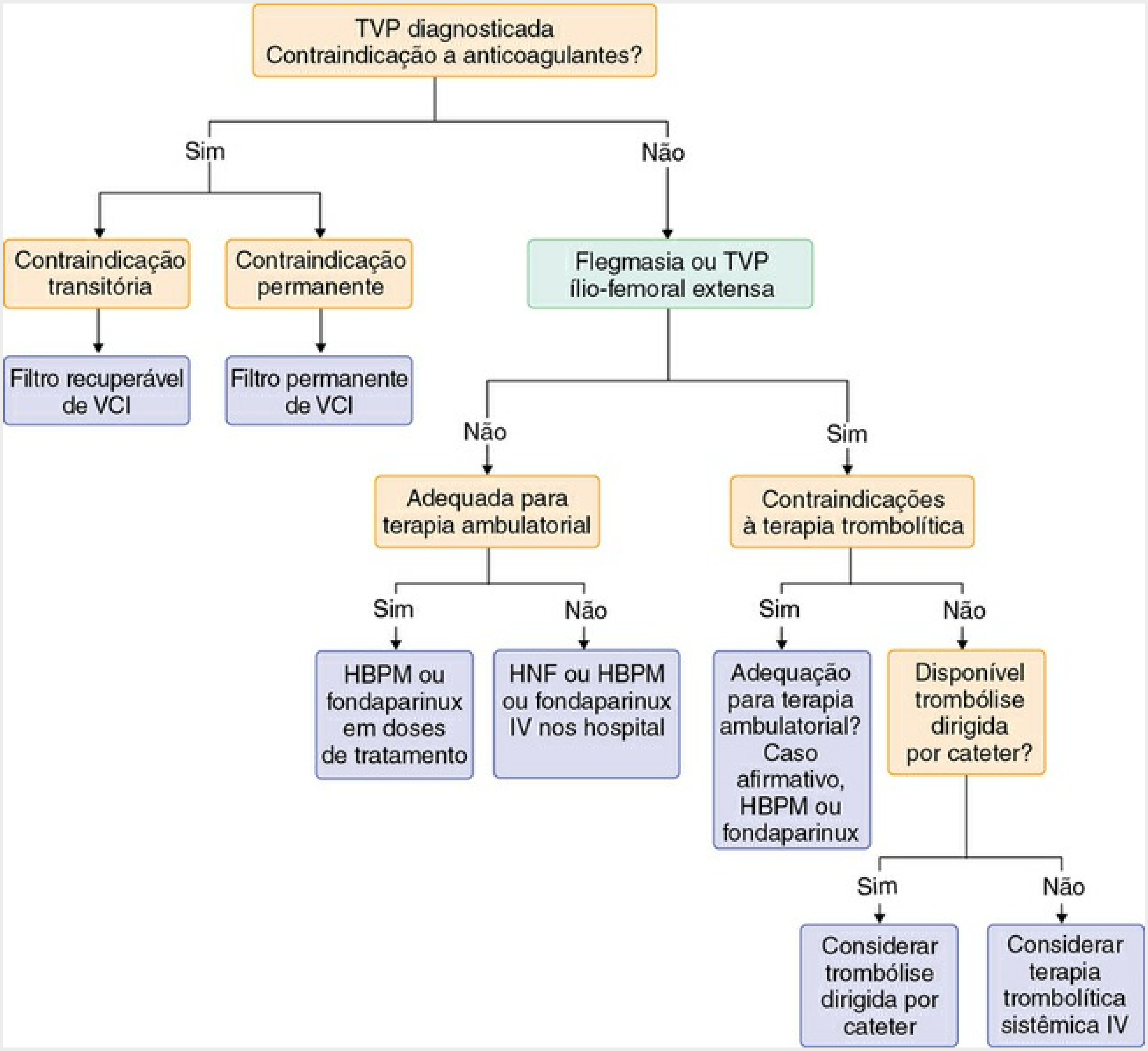

FIGURA 81-5 Diretrizes para tratamento da trombose venosa profunda (TVP). VCI = veia cava inferior; IV = intravenoso; HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não fracionada.

Tratamento Inicial

As preparações com HBPM, que são produzidas por despolimerização enzimática ou química da heparina não fracionada, têm pesos moleculares médios mais baixos variando de 4.000 a 6.000. O tamanho molecular reduzido fornece uma metade pentassacarídica suficiente para que a antitrombina iniba o fator Xa, porém reduz a habilidade da HBPM em inibir a trombina em comparação com a heparina não fracionada. Portanto, a HBPM tem uma proporção aumentada de atividade inibitória antifator-Xa em relação ao antifator IIa (trombina). O tamanho reduzido da HBPM também diminui com a afinidade a proteína de ligação não específica relacionada com a carga, resultando, desse modo, em biodisponibilidade subcutânea aumentada, resposta anticoagulante mais previsível e *clearence* renal predominantemente dose independente. Essas qualidades tornaram o tratamento ambulatorial da TVP com HBPM subcutânea não monitorado baseado no peso praticável e preferível.

Os produtos de HBPM diferem no seu método de produção, peso molecular e efeito

anticoagulante. Poucos trabalhos compararam diretamente diferentes preparações de HBPM para tratamento de TEV agudo, e conclusões definitivas a respeito da eficácia e segurança comparadas não podem ser feitas. Os esquemas posológicos diferem para as várias formulações de HBPM (Tabela 81-3), mas a administração uma vez ao dia da HBPM é considerada tão segura e eficaz quanto à administração duas vezes ao dia.

Tabela 81-3

Diretrizes para anticoagulação com heparina de baixo peso molecular e fondaparinux

INDICAÇÕES	DIRETRIZES
TEV suspeita	Obter a linha de base de TTPa, PT, CBC
	Verificar contraindicação à terapia com heparina
	Solicitar um estudo de imagem; considerar prescrição de heparina não fracionada (5.000 UI) ou HBPM
TEV confirmada	Administrar HBPM (dalteparina,[*] enoxaparina,[†] nadroparina,[‡] tinzaparina,[§] fondaparinux[||])
	Iniciar a terapia com varfarina no dia 1 com 5 mg e ajustar a dose diária subsequente de acordo com o INR
	Verificar a contagem de plaquetas entre os dias 3 e 5
	Interromper a terapia com HBPM após, pelo menos, 4 ou 5 dias da terapia combinada quando o INR for >2
	Anticoagular com varfarina por, pelo menos, 3 meses em um INR de 2,5, intervalo de 2-3

TTPa = tempo parcial de tromboplastina ativada; CBC = hemograma completo; INR = proporção normalizada internacional; HBPM = heparina de baixo peso molecular; TP = tempo de protrombina; TEV = tromboembolismo venoso.

[*]Dalteparina de sódio, 200 anti-Xa UI/kg/dia via subcutânea. Uma única dose não deve exceder 18.000 UI (aprovada no Canadá).

[†]Sódio de enoxaparina, 1 mg/kg q12h via subcutânea, ou sódio de enoxaparina, 1,5 mg/kg/dia via subcutânea. Uma dose diária única não deve exceder 180 mg (aprovado nos Estados Unidos e no Canadá).

[‡]Nadroparina de cálcio, 86 anti-Xa UI/kg duas vezes ao dia, via subcutânea, por 10 dias (aprovado no Canadá) ou nadroparina de cálcio, 171 anti-Xa UI/kg vai subcutânea diariamente. Uma única dose não deve exceder 17.100 anti-Xa UI.

[§]Tinzaparina de sódio, 175 anti-Xa UI kg/dia via subcutânea diariamente (aprovado no Canadá e nos Estados Unidos).

[||]Fondaparinux via subcutânea de acordo com o peso: <50 kg, 5 mg uma vez ao dia; 50-100 kg, 7,5 mg; e >100 kg, 10 mg.

Modificado de Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2001;119:176S-193S.

Uma vez que a resposta antitrombótica à aplicação da HBPM baseada no peso é previsível, o monitoramento laboratorial durante o tratamento com HBPM geralmente é desnecessário. Há, entretanto, três grupos de pacientes que devem ter o monitoramento com fator anti-Xa considerado: (1) pacientes com insuficiência renal (*clearence* de creatinina calculado inferior a 30 mL/min.); (2) pacientes obesos, nos quais o volume de distribuição da HBPM pode ser diferente, de modo que a posologia ajustada ao peso pode não ser apropriada; e (3) mulheres grávidas, nas quais não está claro se a dose deve ser ajustada de acordo com a mudança de peso da mulher. Os níveis em geral são determinados em amostras de sangue colhidas quatro horas após a

administração subcutânea; foram propostas as faixas terapêuticas de 0,6 a 1,0 U/mL para administração duas vezes ao dia e 1,0 a 2,0 U/mL para tratamento uma vez ao dia.

Meta-análises documentaram que a injeção subcutânea de dose fixa, não monitorada, da HBPM é tão eficaz e segura quanto a administração intravenosa de heparina não fracionada dose ajustada para o tratamento de TVP, 1 com tendência a uma diferença significativa de benefício na mortalidade favorecendo a HBPM, provavelmente em virtude da sobrevida melhorada em pacientes com doença maligna.[2] Contudo, os pacientes com TVP ílio-femoral extensa foram excluídos dos testes de HBPM e a terapia com heparina não fracionada intravenosa de duração estendida (*i. e.*, mais de cinco dias) é frequentemente administrada para esses pacientes. A terapia ambulatorial com HBPM é tão boa quanto o tratamento hospitalar, tornando, dessa maneira, a HBPM mais custo-eficaz do que a heparina não fracionada intravenosa na maioria dos contextos de tratamento médico.

Fondaparinux

O fondaparinux é um análogo sintético de crítica sequência pentassacarídica necessária para ligação das moléculas de heparina à antitrombina (Capítulo 37). Elaborada quimicamente, tem pequenas modificações com relação ao componente natural pentassacáride, desse modo melhorando a estabilidade e resultando em uma maior capacidade de ligação à antitrombina. Administrado por via subcutânea, o fondaparinux demonstra biodisponibilidade de 100%, com concentrações plasmáticas máximas ocorrendo 1,7 horas após a aplicação. A administração subcutânea uma vez ao dia de fondaparinux (5,0 mg/dia se o peso for menor que 50 kg; 7,5 mg/dia se o peso for de 50 a 100 kg; 10 mg/dia se o peso for acima de 100 kg) é uma alternativa eficaz e segura à HBPM durante os cinco a dez dias iniciais do tratamento de TVP.[3] A depuração é predominantemente renal, com aproximadamente 70% da dose inicial eliminada na urina de uma forma inalterada. Os pacientes com reduzido *clearence* de creatinina, como os idosos, têm concentrações máximas mais altas da droga e meia-vida mais longa, de modo que sua dose pode necessitar de redução.

Heparina não Fracionada

A heparina não fracionada é um glicosaminoglicano sulfatado que exerce seu efeito anticoagulante predominantemente ligando-se à antitrombina e induzindo uma alteração conformacional que acelera a velocidade com a qual a antitrombina inibe enzimas da coagulação (Capítulo 37). Ela consiste em um grupo heterogêneo de moléculas variando de peso molecular de 3.000 a 30.000, e apenas um terço das moléculas de heparina não fracionada contém a sequência pentassacarídica necessária para ligação à antitrombina. Esta heterogeneidade molecular, junto com a ligação inespecífica, relacionada com a carga, da heparina não fracionada a outras proteínas plasmáticas como fator de von Willebrand e fator 4 das plaquetas, contribui para a grande variabilidade na resposta anticoagulante individual dos pacientes.

A heparina não fracionada em geral é administrada por infusão intravenosa contínua, uma via que se revelou eficaz na redução de recorrência e extensão do trombo. O uso de nomogramas validados (Tabela 81-4), com dose inicial fixa ou dose de

acordo com o peso do paciente, resulta em obtenção mais rápida de concentrações terapêuticas de TTPa e melhora o resultado, embora seja necessário ajuste de acordo com a sensibilidade dos métodos locais de TTPa. O nível de TTPa inicial deve ser medido seis horas após o início da terapia. Mais de 25% dos pacientes com TEV têm resistência à heparina, definida como necessidade de doses maiores que o esperado de heparina não fracionada para atingir um TTPa "terapêutico". Se disponível, o monitoramento da atividade antifator Xa é recomendado em pacientes com resistência à heparina. Doses maiores (doses de acompanhamento iniciais e ajustadas ao peso) de heparina não fracionada subcutânea de 12 horas são tão seguras e eficazes quanto a HBPM sem exigir o monitoramento de TTPa. Entretanto, esse regime não foi muito adotado pelos médicos por causa de um viés para o monitoramento da heparina não fracionada com frequentes ajustes de TTPa.

Tabela 81-4

Nomograma com base no peso para terapia com heparina intravenosa

TTPa	DOSE (UI/kg)
Dose inicial	80 *bolus*, em seguida 18/h
<35 s (<1,2×)*	80 *bolus*, em seguida 4/h
35-45 s (1,2-1,5×)	40 *bolus*, em seguida 2/h
46-70 s (1,5-2,3×)	Sem mudança
71-90 s (2,3-3×)	Diminuir a taxa de infusão em 2/h
>90 s (>3×)	Manter a infusão 1h, em seguida diminuir a taxa de infusão em 3/h

TTPa = tempo parcial de tromboplastina ativada. No geral, com reagentes TTPa contemporâneos, o intervalo terapêutico-alvo é mais que 1,2 a 2,3 vezes o tempo controle.

*A figura nos parênteses mostra comparação com controle.

Modificado de Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. O nomograma com dose de heparina com base no peso em comparação com um nomograma de "cuidado-padrão": um estudo controlado aleatório. *Ann Intern Med.* 1993;119:874-881.

Transição para Tratamento Oral

Derivados Cumarínicos (Varfarina)

A varfarina é um antagonista da vitamina K que inibe tão bem a produção dos fatores da coagulação II (protrombina), VII, IX e X, quanto os anticoagulantes endógenos proteínas C e S. Em pacientes com TVP, a droga deve ser iniciada em 24 a 48 horas do início da heparina, com o objetivo de obter resultados de razão normalizada internacional (RNI) entre 2,0 e 3,0 (Capítulo 37). Um alvo mais alto de RNI de 3,0 a 4,0 foi associado a mais sangramento porém sem maior eficácia, mesmo em pacientes com a síndrome de anticorpo antifosfolipídico (Capítulo 179),[4] e a terapia com varfarina de mais baixa intensidade (RNI alvo 1,5 a 1,9) é significativamente menos eficaz na prevenção de TEV recorrente apesar de taxas de sangramento importante semelhantes.[5]

A dose é empírica, mas uma dose inicial de 5 a 10 mg é adequada para a maioria dos pacientes. As doses de varfarina são ajustadas de acordo com o tempo de protrombina, expresso sob a forma da RNI, efetuada diariamente ou em dias alternados até que os resultados fiquem na faixa terapêutica durante pelo menos 24 horas. Após a administração inicial, a varfarina pode ser monitorada duas ou três vezes por semana durante uma a duas semanas e, a seguir, menos frequentemente, dependendo da estabilidade dos resultados da RNI, até intervalos tão longos quanto quatro a seis semanas. Se for necessário ajuste da dose, como quando são introduzidas medicações que podem interagir com a varfarina, o ciclo de monitoramento mais frequente é repetido até que uma resposta estável à dose seja novamente obtida.

Agora está claro que a farmacogenética tem um grande impacto no intervalo relativamente amplo das doses de varfarina necessárias entre as diferentes populações, bem como na variabilidade das exigências de varfarina ao longo do tempo em um mesmo paciente. Os polimorfismos no gene que codifica a enzima 2C9 do citocromo P-450, enzima essa que, primeiramente, limpa o enantiômero S da varfarina, contribuem para a variação das respostas à varfarina; algumas variantes genéticas resultam em aumento de sensibilidade à varfarina e uma menor dose necessária. A vitamina K epóxido redutase (VKORC1) recicla a vitamina k epóxido para a forma reduzida da vitamina K e é alvo da varfarina. Suas variantes genéticas comuns resultam na sensibilidade alterada para a varfarina, e os polimorfismos *VKORC1* são associados à necessidade de doses menores de varfarina durante a terapia de longo prazo. O teste farmacogenético de rotina pode vir a ser recomendado em pacientes candidatos à terapia com varfarina a longo prazo (>3 meses) para identificar os indivíduos que necessitarão de doses mais altas ou mais baixas de varfarina.

Efeitos Colaterais dos Anticoagulantes

Sangramento é o efeito colateral mais comum da terapia anticoagulante. Sangramento importante (p. ex., intracraniano [Capítulo 415], gastrointestinal [Capítulo 137] ou retroperitoneal) que leva a hospitalização ou transfusão ou morte ocorre em aproximadamente 2% dos pacientes tratados com heparina não fracionada intravenosa para TEV. Fatores como cirurgia recente, trauma e terapia concomitante com aspirina ou trombolítico aumentam o risco de sangramento.

O risco de sangramento importante com varfarina em doses ajustadas para obter uma RNI alvo de 2,0 a 3,0 varia de 1% a 3% por ano e parece ser mais alto logo após o início do tratamento ou em caso de anticoagulação de difícil controle. O risco de sangramento importante aumenta de acordo com as características individuais, como idade avançada, presença de comorbidades (p. ex., diabetes, hipertensão, insuficiência renal, sangramento gastrointestinal anterior ou câncer) e o uso concomitante de drogas, em particular terapia antiplaquetária.

A trombocitopenia induzida pela heparina, que é uma complicação não hemorrágica comum da terapia com heparina não fracionada e muito incomum da HBPM, manifesta-se tipicamente com trombocitopenia e nova trombose (Capítulo 37). O monitoramento da contagem de plaquetas é recomendado em dias alternados até o dia 14 nos pacientes que recebem heparina não fracionada terapêutica, mas não é

recomendado rotineiramente com HBPM ou fondaparinux em virtude do risco extremamente baixo com essas medicações mais novas.

Tratamento a Longo Prazo

O tratamento a longo prazo preferido da TVP para a maioria dos pacientes é varfarina ou outro derivado cumarínico (p. ex., acenocumarol), continuado até que os benefícios do tratamento para reduzir TEV recorrente não superem mais os riscos de sangramento importante. A decisão de prolongar ou suspender a anticoagulação deve ser individualizada, e as preferências do paciente devem ser consideradas.

Os pacientes com TVP proximal sintomática ou êmbolos pulmonares devem ser tratados durante pelo menos três meses, mesmo se o TEV tiver sido associado a um fator de risco transitório,[6] mas a duração ótima do tratamento em pacientes cujo TEV não é associado a um fator de risco transitório é controversa. Três meses de tratamento associam-se a um risco de 10% a 27% de uma recorrência nos 12 meses após a suspensão da terapia anticoagulante, enquanto seis meses de terapia anticoagulante reduzem o risco de recorrência no primeiro ano para cerca de 10%. Em pacientes cujo TEV se desenvolveu em associação com fatores de risco secundários (p. ex., viagem aérea, gravidez, seis semanas de terapia estrogênica, após traumatismo ou imobilização de perna), o risco de recorrência é provavelmente inferior a 10%. A continuação do tratamento além de seis meses reduz o risco de TEV recorrente durante o curso da terapia, mas o benefício é perdido após a varfarina ser descontinuada.

A associação mais convincente de trombofilia com o risco de TEV recorrente é o anticorpo antifosfolipídio (anticoagulante lúpico ou anticorpo anticardiolipina; Capítulo 179), que está associado a um aumento de duas vezes no risco de recorrência. Fator V Leiden homozigoto, níveis elevados de homocisteína e deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S também foram associados a maior risco de recorrência em alguns relatos, mas outros dados sugerem que a testagem quanto à trombofilia hereditária não prediz recorrência de TEV nos primeiros dois anos após a interrupção da terapia anticoagulante. Na ausência de ensaios randomizados para avaliar diferentes durações de anticoagulação em pacientes com TEV e trombofilia, testagem rotineira para trombofilias não necessita ser realizada, mas deve ser considerada em pacientes jovens (<50 anos), pacientes com trombose venosa em locais incomuns e em pacientes com um forte histórico familiar de TEV (*i. e.*, um ou mais parentes em primeiro grau com um histórico de TEV).

A decisão de prolongar a terapia anticoagulante além de três meses deve ponderar o risco de TEV recorrente *versus* o risco de sangramento. O risco anual de sangramento importante quando a varfarina é ajustada para obter uma RNI alvo de 2,0 a 3,0 é de 1% a 3%, com uma taxa de fatalidade de 10% quando sangramento importante ocorre em pacientes que receberam tratamento por mais de três meses. Em comparação, a taxa de fatalidade de casos de TEV recorrente é de cerca de 5%. Em pacientes cujo TEV foi associado a um fator de risco transitório ou que estão sob alto risco de sangramento, o tratamento por três meses é geralmente adequado, porque o risco de TEV recorrente

fatal é mais baixo que o risco de sangramento fatal se o tratamento com varfarina for prolongado. Em pacientes sem uma causa reversível ou transitória, no entanto, a terapia prolongada com varfarina por mais de seis meses pode ser considerada, porque o risco de hemorragia fatal é contrabalançado pelo risco de recorrência fatal. O argumento para prolongar a terapia é mais forte em pacientes com trombofilia de alto risco (p. ex., fator V de Leiden homozigoto; anticorpo antifosfolipídico; deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S; ou estado heterozigoto combinado para fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina). Terapia indefinida (preferivelmente com HBPM) deve ser considerada nos pacientes com TEV relacionado com câncer (Capítulo 187) se o risco de sangramento não for alto, porque o risco de TEV recorrente é maior que 10% no primeiro ano após a suspensão da anticoagulação. Em pacientes motivados e capazes, o autocontrole da terapia com varfarina é melhor do que o controle por um médico ou enfermeira.[7]

Alternativas aos Derivados da Cumarina

Em pacientes nos quais a varfarina é impraticável ou contraindicada e naqueles que têm TEV recorrente enquanto estão sendo tratados com doses apropriadas de anticoagulantes orais, doses terapêuticas de HBPM são tão eficazes quanto a varfarina. Em pacientes com TEV relacionado com câncer (TVP, embolia pulmonar ou ambos), a HBPM ajustada para o peso, com redução para 75% da dose inicial após um mês de tratamento, reduz o risco de TEV recorrente, em comparação com a varfarina, com taxas de sangramento semelhantes.[8]

As estratégias terapêuticas para tratar pacientes nos quais o TEV sintomático recidiva durante o uso de varfarina de intensidade convencional incluem heparina não fracionada, HBPM, varfarina de intensidade mais alta (p. ex., faixa de RNI de 3,0 a 4,0), e inserção de um filtro na veia cava. Entretanto, o manejo ótimo desses pacientes é desconhecido, porque não foram realizados estudos randomizados.

Terapia Trombolítica

Embora a terapia trombolítica resulte em taxas aumentadas de desobstrução precoce das veias das pernas após TVP, não foi conclusivamente demonstrado que ela diminua a taxa subsequente de síndrome pós-trombótica ou êmbolos pulmonares. Excetuados os pacientes que têm isquemia de membro potencialmente letal devido à trombose maciça, a trombólise não é recomendada em pacientes com TVP. Um estudo comparando a trombólise direcionada por cateter *versus* a "terapia-padrão" deve fornecer a evidência definitiva a respeito da eficácia relativa da trombólise direcionada por cateter para a prevenção da síndrome pós-trombótica.

Filtros de Veia Cava

Em um estudo randomizado de 400 pacientes com TVP, a incidência de êmbolos pulmonares após 12 dias foi mais baixa em pacientes que receberam um filtro de veia cava inferior mais anticoagulação terapêutica do que naqueles que receberam anticoagulação isoladamente. Entretanto, os filtros não reduziram a mortalidade inicial ou tardia e não são recomendados em pacientes que podem receber anticoagulação

terapêutica, porque este benefício não persistiu em dois anos e foi contrabalançado e superado por uma quase duplicação do risco de TVP recorrente. Filtros de veia cava inferior devem ser usados em pacientes que têm contraindicações à terapia anticoagulante ou desenvolvem sangramento importante enquanto a recebem, bem como em pacientes que desenvolvem TEV recorrente enquanto estão recebendo anticoagulação apropriada. Os filtros de veia cava inferior recuperáveis ou removíveis podem ser recuperados e removidos no período entre 14 dias a várias semanas após a inserção, ou podem ser deixados no lugar permanentemente. Estes filtros são ideais para o paciente que tem uma causa reversível ou potencial de sangramento importante (p. ex., TVP após craniotomia, TVP na gravidez avançada).

Inibidores Diretos Orais da Trombina e Inibidores do Fator Xa

O ximelagatran é um inibidor direto oral da trombina que não exige monitoramento anticoagulante. Quando é usado para o tratamento agudo e a longo prazo dos pacientes com TEV aguda, o ximelagatran é tão eficaz e seguro quanto a heparina não fracionada ou HBPM seguida de varfarina na prevenção da TEV recorrente. Entretanto, a elevação das enzimas hepáticas, especialmente as alaninas aminotransferases, foi relatada em 5 a 10% dos pacientes com uso a longo prazo. Embora as implicações clínicas destas concentrações elevadas, que podem se reduzir para níveis normais com a continuidade do tratamento, não estejam esclarecidas, a droga foi retirada do mercado pelos fabricantes.

O rivaroxaban, um inibidor oral do fator Xa, é eficaz na dose de 15 mg duas vezes ao dia por três semanas, seguida de 20 mg por dia por até 12 meses, mas também está associado a níveis de aminotransferases elevados. Esses e outros inibidores de trombina estão sob desenvolvimento para o tratamento agudo e crônico da TEV. Embora nenhum tenha sido aprovado para uso na América do Norte para o tratamento da TVP e embolia pulmonar, alguns já foram aprovados para outras indicações.

Prevenção

Em um grande estudo randomizado, a rosuvastatina reduziu a taxa de TVP em 55%.[9] Não se sabe no momento se esse benefício pode ser atingido com outras estatinas. A despeito da existência de grandes estudos randomizados demonstrando a eficácia e a segurança de medidas mecânicas e farmacológicas na redução do risco de TEV em uma ampla gama de populações de pacientes hospitalizados, a profilaxia ainda é grosseiramente subutilizada. Os fatores que aumentam o risco de TVP incluem cirurgia (particularmente grande cirurgia de quadril e joelho, bem como neurocirurgia; Caps. 439 e 441), grande trauma (Capítulo 112), repouso no leito ou imobilização prolongados, episódios prévios de TEV, presença de doença maligna, paralisia, obesidade mórbida e envelhecimento.

Diretrizes de consenso abrangentes foram desenvolvidas para a prevenção de TEV em diferentes populações de pacientes (Tabela 37-2, no Capítulo 37). Em geral, profilaxia mecânica (meias antiembólicas e compressão pneumática intermitente) deve ser utilizada como adjunto à profilaxia farmacológica ou em pacientes com alto risco de sangramento. Para pacientes de clínica geral admitidos no hospital com uma doença

importante e nos quais a mobilidade tenda a ser reduzida em 72 horas ou mais, deve ser considerada a prescrição de heparina não fracionada em baixa dose ou HBPM (Tabela 37-2, no Capítulo 37). Em pacientes que se submetem a grande cirurgia de quadril ou joelho, deve-se usar varfarina (RNI de 2,0 a 3,0), HBPM subcutânea, fondaparinux subcutâneo (2,5 mg uma vez ao dia) ou rivaroxaban (10 mg uma vez ao dia) durante pelo menos os primeiros sete a 14 dias pós-operatórios. Em pacientes com imobilidade continuada, a profilaxia deve ser considerada até que esses readquiram sua mobilidade pré-operatória.

Tratamento da Trombose Venosa Profunda na Gravidez

O tratamento das gestantes com TVP (Capítulo 247) é problemático porque todos os derivados cumarínicos atravessam a placenta e têm o potencial de causar embriopatia, que consiste em hipoplasia nasal e pontilhado epifisário, se o recém-nascido tiver sido exposto à varfarina entre seis e 12 semanas de gestação. Consequentemente, a heparina não fracionada parenteral e a HBPM, que não cruzam a placenta e são seguras para o feto, são os agentes preferidos. A conduta mais fácil é iniciar a terapia com doses terapêuticas de HBPM ajustadas pelo peso (Tabela 81-3), durante a gravidez. Embora não esteja provado, é provável que a dose de HBPM possa ser diminuída com segurança para aproximadamente 80% da dose terapêutica após três meses de terapia. À medida que a gravidez progride, as mulheres normalmente ganham peso e em geral necessitam de doses mais altas de HBPM para obter um nível de fator anti-Xa semelhante àquele alcançado na época do diagnóstico. A adequação da dose pode ser avaliada medindo-se um nível de fator anti-Xa quatro horas após a injeção e mirando a dose para obter um nível de 0,5 a 1,0 U/mL para HBPM duas vezes ao dia e 0,8 a 1,5 U/mL para HBPM uma vez ao dia. Alternativamente, a dose de HBPM pode simplesmente ser ajustada periodicamente com base no peso da mulher.

A heparina não fracionada é menos atraente que a HBPM porque se associa a uma redução maior da densidade óssea e a risco mais alto de trombocitopenia induzida pela heparina. A heparina não fracionada pode ser iniciada por infusão intravenosa contínua em doses ajustadas para manter um TTPa na faixa terapêutica, seguida por injeções subcutâneas a cada 12 horas, ou simplesmente com injeções subcutâneas durante toda a gravidez. A dose deve ser ajustada para atingir um TTPa no meio do intervalo (seis horas pós-injeção) na faixa terapêutica.

As mulheres grávidas com uma TVP provavelmente devem ser tratadas durante toda a gravidez e durante pelo menos seis semanas pós-parto. Se a TVP tiver ocorrido no início da gravidez, recomenda-se indução eletiva do parto com cerca de 37 semanas com descontinuação da heparina 24 horas antes. Se a TVP ocorrer no final do terceiro trimestre, heparina intravenosa deve ser administrada por infusão contínua até aproximadamente seis horas antes da hora prevista do parto. Heparina não fracionada intravenosa ou HBPM subcutânea deve ser iniciada pós-parto tão logo se tenha obtido a hemostasia. A terapia materna com varfarina é segura para o lactente amamentado porque a varfarina e seus metabólitos não são secretados no leite materno em doses suficientes para causar um efeito anticoagulante. Consequentemente, a varfarina (com HBPM ou heparina não fracionada fazendo ponte até a RNI estar em 2,0 ou mais alta)

pode ser usada após o parto.

Trombose Venosa dos Membros Superiores

A TVP dos braços (incluindo a veia braquial e a axilar, subclávia e jugular interna, bem como a veia cava superior) é muito menos comum do que a TVP das pernas, mas não é rara. Os fatores associados à TVP do braço incluem cateter venoso central, trombofilias adquiridas ou hereditárias e compressão anatômica (costela cervical) e fisiológica (indivíduos musculosos) da veia. A incidência de síndrome pós-trombótica clinicamente importante não é alta se os pacientes forem tratados apenas com anticoagulantes.

Venografia contrastada é o padrão-ouro para o diagnóstico de TVP dos membros superiores, mas a ultrassonografia venosa é acurada e menos invasiva. Como não é exequível a realização de teste de compressão da veia subclávia, um diagnóstico de TVP subclávia por ultrassonografia é baseado em anormalidades de fluxo ou visualização direta de trombo no modo B. A TVP do braço pode causar êmbolos pulmonares, mas a frequência exata não é conhecida.

Há considerável controvérsia sobre o tratamento dos pacientes nos quais a TVP se desenvolve em associação com um cateter venoso central. Se o cateter não for necessário ou não for funcional, alguns recomendam simplesmente removê-lo sem terapia anticoagulante subsequente, enquanto outros tratam com anticoagulantes em doses plenas (um compos to relacionado com a heparina, seguido por um a três meses de varfarina). Se o cateter for funcional e tiver que permanecer no lugar (p.ex., sem acesso venoso alternativo), devem ser dados anticoagulantes em doses plenas. De outro modo, terapia anticoagulante deve ser dada a todos os pacientes com TVP do braço, com medicações, doses, esquemas e durações idênticos àqueles do tratamento de TVP da perna.

Tromboflebite superficial

A tromboflebite superficial comumente se manifesta com dor, edema, rubor e hipersensibilidade das veias superficiais. As veias varicosas (Fig. 81-6) podem ser vermelhas, quentes e estar agrupadas em uma área circunscrita. Quando a tromboflebite superficial ocorre nas veias safenas parva ou magna, em geral há vermelhidão, dor à palpação e, muitas vezes, endurecimento linear que acompanha o trajeto da veia comprometida (panturrilha ou coxa mediais). Tromboflebite superficial também pode ocorrer no local de inserção de um cateter intravenoso. Invariavelmente, tromboflebite superficial está associada à trombose da veia correspondente, e particularmente quando a veia safena magna está comprometida, a ultrassonografia venosa deve ser efetuada para excluir extensão para as veias profundas, o que ocorre em até 19% dos pacientes.

FIGURA 81-6 As veias varicosas são um fator de risco para a trombose venosa profunda e podem resultar dela. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e as doses moderadas ou plenas de HBPM são cerca de 70% melhores que o placebo para tratar a tromboflebite superficial.[10] A HBPM alivia mais rapidamente os sintomas e evita o crescimento de trombos mais eficazmente do que anti-inflamatórios não esteroidais. O fondaparinux, 2,5 mg diariamente por 45 dias, reduz o risco de TVP ou de embolia pulmonar em cerca de 1,3% a 0,2% sem efeitos colaterais.[11] Dessa forma, é razoável usar doses moderada de HBPM ou fondaparinux para o tratamento inicial de tromboflebite aguda, sintomática e superficial, especialmente para pacientes com sintomas graves, trombose proximal da veia safena, doença recorrente ou evidência de trombofilia. Alternativamente, e particularmente para a tromboflebite induzida por cateter intravenoso, um anti-inflamatório não esteroidal pode ser experimentado.

Síndrome pós-trombótica

A dor e edema iniciais em muitos pacientes com TVP são decorrentes de obstrução venosa ou processo inflamatório mediado pelo trombo agudo. Uma vez iniciada a terapia anticoagulante, a obstrução aguda, em geral, se resolve em um período de vários meses conforme ocorre recanalização e desenvolvimentos de veias colaterais, levando desse modo a uma melhora inicial da dor e do edema. Entretanto, a longo prazo,

provavelmente por causa da incompetência valvular venosa produzida quando os segmentos venosos trombosados recanalizam e algumas vezes por causa de obstrução crônica residual, hipertensão venosa e às vezes dor e edema podem recidivar.

Essa síndrome pós-trombótica se desenvolve em até 50% dos pacientes com TVP proximal, em geral nos primeiros um a dois anos após a TVP. A síndrome é frequentemente uma doença progressiva crônica com dor, edema e ocasionalmente ulceração da perna em pacientes com TVP prévia.

Prevenção e tratamento

O uso de meias de compressão graduada abaixo dos joelhos por dois anos após TVP aguda reduz o risco de síndrome pós-trombótica em 50%.[12] Alguns peritos recomendam terapia rotineira com meias em todos os pacientes com TVP. Outros recomendam aguardar até que o processo inflamatório agudo e a obstrução aguda ao fluxo tenham regredido (em geral até seis meses) e então prescrever meias, se os sintomas do paciente persistirem nessa época. O uso de meias elásticas de compressão gradual não reduz significativamente a trombose venosa profunda após o acidente vascular cerebral, mas resulta em efeitos adversos cutâneos.[13]

Entretanto, as meias são quentes no verão, relativamente caras, difíceis para muitos pacientes de calçar pela manhã e cosmeticamente pouco atraentes para muitos pacientes. Além disso, a simples alteração do estilo de vida (como elevação frequente das pernas, evitar ficar em pé ou sentado por longos períodos e uso ocasional de analgésicos) é suficiente para aliviar os sintomas em muitos pacientes. Se os sintomas forem intensos, isso, em geral, é consequente a trombo extenso causando edema maciço. Nesses pacientes, uma meia leve (como uma meia de baixa compressão) pode ser útil até o edema melhorar. Se os sintomas persistirem ou piorarem apesar dessas medidas, ou se ulceração parecer iminente (conforme evidenciado por alterações graves na pele), uma meia de força completa (30 a 40 mm Hg de pressão no tornozelo) pode ser prescrita. Entretanto, se os sintomas regredirem e o paciente permanecer assintomático ou tiver apenas sinais ou sintomas persistentes banais com pouco ou nenhum efeito sobre a qualidade de vida, é possível evitar as meias e o paciente pode ser observado à procura de sinais e sintomas clinicamente importantes da síndrome pós-trombótica.

Úlceras venosas

As úlceras venosas, que são a complicação mais grave da síndrome pós-trombótica, tipicamente ocorrem na área perimaleolar da perna. O melhor tratamento é a prevenção pela aplicação de meias de compressão graduada no momento do diagnóstico da TVP ou, em momento mais tardio, quando alterações cutâneas se desenvolvem em associação a edema da perna. Quando uma úlcera ocorre, deve ser iniciado tratamento com um emoliente e envoltório regular. Uma vez que a úlcera se cure, o paciente deve receber prescrição de meias de compressão graduada e ser observado à procura de ulceração

recorrente. O fechamento cirúrgico ou remoção da veia safena incompetente, associado ao tratamento por curativos nos pacientes com ulceração venosa crônica, não reduz o tempo de cura da úlcera aguda, em comparação com tratamento por curativos isolado, mas reduz significativamente a taxa de ulceração recorrente nos próximos quatro anos.[14]

Grau A

1. Bernardi, E., Camporese, G., Büller, H. R., et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300:1653–1659.
2. Hull, R. D., Pineo, G. F., Brant, R. F., et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006; 119:1062–1072.
3. Buller, H. R., Davidson, B. L., Decousus, H., et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140:867–873.
4. Crowther, M. A., Ginsberg, J. S., Julian, J., et al. Uma comparação de duas intensidades de varfarina para a prevenção de trombose recorrente em pacientes com a síndrome de anticorpo antifosfolipídeo. *N Engl J Med*. 2003; 349:1133–1138.
5. Kearon, C., Ginsberg, J. S., Kovacs, M. J., et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349:631–639.
6. Kearon, C., Ginsberg, J. S., Anderson, D. R., et al. Comparison of 1 month of anticoagulation with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *J Thromb Haemost*. 2003; 2:743–749.
7. Bloomfield, H. E., Krause, A., Greer, N., et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self- management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2011; 154:472–482.
8. Lee, A. Y., Levine, M. N., Baker, R. I., et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:109–111.
9. Glynn, R. J., Danielson, E., Fonseca, F. A., et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 360:1851–1861.
10. Di Nisio, N., Wichers, I. M., Middeldorp, S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2007. [CD004982].
11. Decousus, H., Prandoni, P., Mismetti, P., for the CALISTO Study Group, et al. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis. *N Engl*

J Med. 2010; 363:1222–1232.

12. Prandoni, P., Lensing, A. W., Prins, M. H., et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004; 141:249–256.
13. Dennis, M., Sandercock, P. A., Reid, J., for the CLOTS Trials Collaboration, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:1958–1965.
14. Gohel, M. S., Barwell, J. R., Taylor, M., et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 335:55–56.

Leituras sugeridas

Decousus, H., Quéré, I., Presles, E., et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2010; 152:218–224. *Cerca de 25% dos pacientes que têm trombose venosa superficial têm simultaneamente trombose venosa profunda no momento da apresentação, e cerca de 3% dos outros irão subsequentemente desenvolver trombose venosa profunda ou embolia pulmonar nos próximos três meses.*

Goldhaber, S. Z., Piazza, G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation*. 2011; 123:664–667. *Análise.*

Kucher, N. Prática clínica. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med*. 2011; 364:861–869. *Revisão com base em caso.*

Watson, H. G., Baglin, T. P. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2011; 152:31–34. *Análise.*

The CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153:553–562. *Em pacientes pós-AVC, TVPs são mais comuns com meias abaixo do joelho (8,8%) do que com meias acima da coxa (6,3%).*

van Gogh Investigators, Buller, H. R., Cohen, A. T., et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *N Engl J Med*. 2007; 357:1105–1112. *Um ensaio aleatório mostrou recorrências significativamente reduzidas de idraparinux, porém à custa de um aumento compensatório de graves hemorragias.*

van Gogh Investigators, Buller, H. R., Cohen, A. T., et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:1094–1104. *Em dois experimentos aleatórios, os tratamentos foram igualmemente efetivos para TVP, mas o tratamento padrão foi melhor para PE.*

Wells PS, Owen C, Doucette S, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? 2006;295: 199-207. *Uma análise de caso. Em pacientes com baixa probabilidade de dímero D negativo, TVP pode ser excluído sem ultrassom.*

Transplante cardíaco

Mariell Jessup

O transplante cardíaco é o tratamento de escolha em pacientes com insuficiência cardíaca refratária (Caps. 59, 60 e 107). Em 1994, em todo o mundo, o número de procedimentos de transplante cardíaco atingiu cerca de 4.500, mas, após, declinou, porque a velocidade com que se identificam potenciais doadores não se manteve compatível com o número aumentado de pacientes nas listas de espera. Nessas listas, a mortalidade anual é de 10% a 20% (Fig. 82-1). Uma vez que as mais novas opções terapêuticas geralmente falharam e sem outras opções, os pacientes encaminhados a transplante cardíaco estão se tornando progressivamente mais velhos e mais enfermos, com comorbidades médicas crescentes, o que tem aumentado significativamente o risco de transplante cardíaco. Em muitas instituições, pelo menos um terço dos pacientes é mantido em um dispositivo de assistência ventricular enquanto aguardam o transplante. Ao mesmo tempo, os critérios de seleção de doadores foram aumentados para o número de órgãos disponíveis. Como resultado, receptores mais doentes estão agora recebendo órgãos menos ideais que no passado.

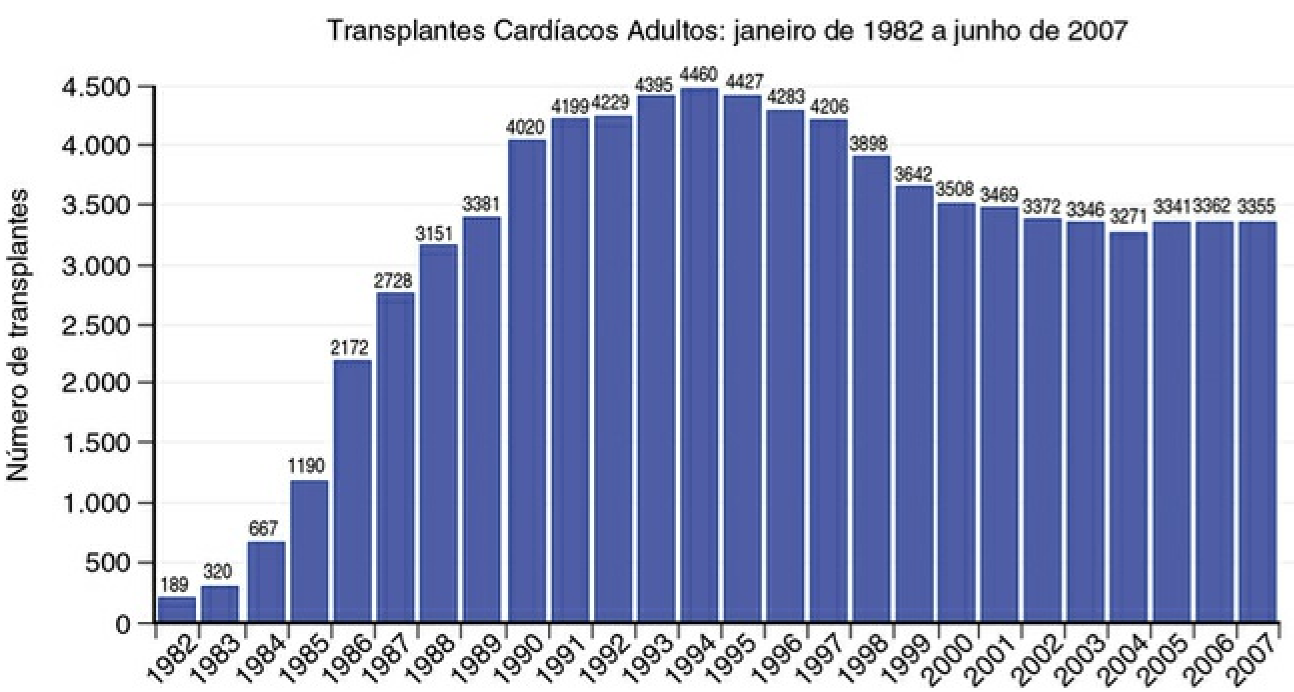

FIGURA 82-1 Número de procedimentos de transplante cardíaco por ano. (Dados de Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Reproduzido com permissão.)

População de pacientes

Avaliação do Receptor Potencial

A finalidade precípua do transplante cardíaco é prolongar e melhorar a qualidade de vida do paciente. Portanto, o médico deve compreender os benefícios potenciais do transplante, bem como as comorbidades que podem prenunciar um resultado insatisfatório. Os pacientes adequados para consideração têm choque cardiogênico, exigindo suporte mecânico ou drogas inotrópicas ou pressoras em doses elevadas (Capítulo 107); sintomas de insuficiência cardíaca estádio D, apesar de terapia máxima (Capítulo 59); arritmias recorrentes que ameaçam a vida, apesar de grandes intervenções, inclusive desfibrilador implantado (Caps. 63 e 65); ou, raramente, angina refratária sem o potencial de revascularização (Capítulo 71) (Tabela 82-1). O mais poderoso preditor do desfecho em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca é um teste de esforço metabólico limitado pelos sintomas, a fim de calcular o consumo máximo de oxigênio; um consumo inferior a 12 mL/kg/min indica sobrevida mais baixa com terapia clínica do que após transplante.

Tabela 82-1

Avaliação do receptor potencial de transplante cardíaco

INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE CARDÍACO		
Choque cardiogênico, necessitando de suporte mecânico ou medicamentos de alta dose de inotrópicos Estágio D sintomas de insuficiência cardíaca, apesar de terapia máxima Arritmias recorrentes com risco de vida, apesar de intervenções máximas e desfibrilador implantado Angina refratária sem potencial para revascularização		
CONTRAINDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE CARDÍACO		
	TRATAMENTO ALTERNATIVO	**OPÇÕES**
Idade > 70 anos	Considerar suporte mecânico permanente	Considerações de fim da vida ou terapia experimental
Doença maligna ativa ou recente	Considerações de fim da vida ou terapia experimental	
Diabetes com lesão grave de órgãos	Considerar suporte mecânico permanente	Considerações de fim da vida ou terapia experimental
VEF/CVF < 40%	Considerar transplante de coração-pulmão	Considerações de fim da vida ou terapia experimental
IMC < 20 ou IMC > 35	Modificação nutricional; IMC > 35,	

	considerar suporte mecânico permanente ou perda de peso	
Hipertensão pulmonar irreversível (≥ 4 unidades Wood)	Considerar transplante de coração-pulmão	Considerações de fim da vida ou terapia experimental
Outras comorbidades: cirrose, doença vascular, vícios, hepatite C, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, distúrbios sociais ou psiquiátricos	Decisões individuais da equipe de transplante	

IMC = índice de massa corporal; FEV = volume expiratório forçado; CVF = capacidade vital forçada.

Deve-se realizar extensa avaliação médica e psicológica, a fim de excluir contraindicações ao transplante. No contexto de hipertensão pulmonar fixa, esses pacientes ocasionalmente são considerados para transplante combinado de coração-pulmões.

Uma avaliação imunológica inclui determinação do tipo sanguíneo ABO, triagem de anticorpos, níveis de anticorpos reativos a um painel e tipagem de antígeno leucocitário humano (HLA). Através do uso de métodos virtuais de pareamento de dados, a citometria de fluxo baseada em simples testes de antígenos do grânulo pode identificar doadores com antígenos indesejáveis sem a necessidade de um pareamento prospectivo, permitindo, assim, combinações para além da área geográfica do receptor.

Tratamento do Paciente que Aguarda Transplante Cardíaco

De acordo com a United Network for Organ Sharing, a condição de prioridade de um paciente se baseia no estado do receptor, no tempo sanguíneo, no tamanho corporal e na duração em um nível particular de estado. Pacientes que podem ser tratados com sucesso fora do hospital são da mais baixa prioridade. Dá-se prioridade intermediária aos pacientes que necessitam de hospitalização e de algum suporte inotrópico contínuo. Atribui-se prioridade mais alta, estado 1A, aos pacientes que necessitam de suporte inotrópico com altas doses ou suporte mecânico, como balão intra-aórtico de contrapulsação ou aparelho de assistência ventricular. Os corações são oferecidos geograficamente, conforme a localização do doador, e limitados por um tempo isquêmico de aproximadamente quatro horas. Os pacientes que estão aguardando transplante são reavaliados regularmente quanto a uma eventual alteração em seu estado ou o desenvolvimento ou piora de uma comorbidade que impediria o procedimento.

O procedimento de transplante cardíaco

O Doador Cardíaco

O histórico importante para a avaliação de doadores cardíacos inclui presença ou ausência de traumatismo torácico, estabilidade hemodinâmica, necessidade de

medicamentos vasopressores e inotrópicos, duração da parada cardíaca, necessidade de ressuscitação cardiopulmonar e avaliação de episódios hipotensivos. Em muitos doadores potenciais, a morte cerebral causa uma deterioração hemodinâmica que exige suporte inotrópico e administração substancial de líquido. Doadores até a idade de 50 a 55 anos são considerados seguros pela maioria dos centros. A decisão final de se aceitar um coração para transplante é tomada no momento da colheita, depois do exame direto quanto à presença de infarto do miocárdio, trauma e calcificação coronariana.

Atualmente, o tempo de isquemia fria aceitável entre a explantação e a implantação é de aproximadamente quatro horas. Uma das principais razões de falha precoce do enxerto após transplante é a proteção miocárdica inadequada em períodos isquêmicos prolongados.

Considerações Cirúrgicas

A técnica de anastomose biatrial consiste em quatro linhas de sutura: átrio esquerdo, artéria pulmonar, aorta e átrio direito. A técnica de anastomose bicaval, introduzida para minimizar a deformação do coração e para preservar a condução atrial, tem cinco anastomoses: átrio esquerdo, artéria pulmonar, aorta, veia cava inferior e veia cava superior. Até agora, não houve nenhuma experiência prospectiva que possibilitasse estabelecer a superioridade de qualquer uma das duas técnicas. A impossibilidade de se desmamar um receptor de transplante cardíaco da circulação extracorpórea constitui comumente o resultado de insuficiência cardíaca direita, o que é evidenciado por baixo débito cardíaco, em face de uma pressão venosa central em elevação. Em geral, marca-passo cardíaco e desfibrilador cardíaco do coração nativo são removidos cirurgicamente ao término da operação, depois do fechamento do tórax.

Tratamento pós-operatório

Tratamento Pós-operatório Inicial

Questões Cardiovasculares

O tratamento inicial do receptor de transplante cardíaco depois da cirurgia não difere, de forma substancial, daquele dispensado depois de outros procedimentos cardíacos (Capítulo 74). Tipicamente, os pacientes de transplante cardíaco necessitam de suporte cronotrópico e inotrópico por alguns dias em uma unidade de terapia intensiva.

Quando o coração do doador é desnervado, a bradicardia é um problema frequente. Usualmente, ela é tratada com isoproterenol titulado, a fim de manter uma frequência cardíaca acima de 90 batimentos por minutos nos primeiros dias depois do transplante. Em todos os pacientes, é necessário usar cabos de marca-passo temporário, e até 10% a 15% deles necessitam de um marca-passo permanente depois da cirurgia de transplante.

Óxido nítrico inalado, em uma dose usual de 20 a 60 partes por milhão, é um vasodilatador potente que tem efeito seletivo sobre a vasculatura pulmonar, reduz a resistência vascular pulmonar e melhora a função ventricular direita em pacientes com

hipertensão pulmonar. Epoprostenol intravenoso, uma alternativa, é tipicamente usado a 5 a 50 ng/kg/min.

Imunossupressão

A maioria dos regimes imunossupressores começa com o uso simultâneo de três classes de drogas: glicocorticoides, inibidores de calcineurina e agentes antiproliferativos. Além disso, os pacientes podem receber uma variedade de drogas durante a terapia de indução (Capítulo 48).

Terapia de Indução Perioperatória

O objetivo da terapia de indução perioperatória é inibir somente as células T que respondem a antígenos do doador, obtendo, assim, não responsividade imunológica ao transplante em face de um sistema imune completamente funcionante, denominado tolerância doador-específico. Os agentes incluem os anticorpos antitimócitos policlonais, os antagonistas do receptor da interleucina-2 e daclizumab basiliximab e, menos frequentemente, o anticorpo anti-CD3 OKT3.

Imunossupressão Aguda e Manutenção

Inicialmente, os pacientes recebem altas doses de corticosteroides intravenosos (p. ex., 500 mg de metilprednisolona [IV] ao término do *bypass* cardiopulmonar, seguidos por 150 mg IV a cada oito horas por três doses adicionais). Em seguida, recebe esteroides orais, que são gradualmente diminuídos durante os seis meses seguintes, em uma tentativa de minimizar os efeitos colaterais (Capítulo 34). Em geral, corticosteroides também são a droga de primeira escolha para tratar rejeição aguda.

Os inibidores de calcineurina ciclosporina e tacrolimo atuam especificamente no sistema imune e não afetam outras células de proliferação rápida. Em uma metanálise, tacrolimo foi tão bom quanto a ciclosporina em termos de sobrevida e reduziu significativamente os episódios de rejeição aguda.[1] Efeitos colaterais importantes e muitas vezes limitadores incluem nefrotoxicidade, que ocorre em até 40% a 70% dos pacientes, e hipertensão. Níveis terapêuticos duas horas depois de uma dose melhoram o resultado.

Micofenolato mofetil substituiu a azatioprina como droga antiproliferativa de primeira linha, com várias experiências randomizadas demonstrando superioridade com relação à azatioprina.[2] Micofenolato mofetil pode causar leucopenia, diarreia debilitante e náuseas.

Sirolimo (muitas vezes chamado rapamicina) e everolimo são complementares aos inibidores da calcineurina, e ambas as drogas têm sido usadas como alternativas à imunossupressão padrão de manutenção e como drogas de resgate diante da rejeição. Em uma experiência aleatória usando ciclosporina e esteroides, a adição de sirolimo dividiu à metade o número de pacientes com rejeição aguda e reduziu o desenvolvimento de vasculopatia no coração doador, em comparação com a adição de azatioprina.[3]

Outras Questões Potenciais de Tratamento

Com frequência, o receptor de transplante frequentemente está debilitado ou subnutrido. Depressão (Capítulo 404) é comum, e muitos pacientes exibem labilidade emocional acentuada, que é agravada por esteroides em altas doses. As equipes bem-sucedidas de transplante de coração devem incluir fisioterapeutas, nutricionistas e assistentes sociais ou psicólogos dedicados, além de enfermeiras e médicos, a fim de que todas esstas necessidades possam ser tratadas.

Tratamento no Longo Prazo do Receptor de Transplante Cardíaco

Rejeição

A rejeição é classificada histológica e imunologicamente em três tipos principais: hiperaguda, aguda (celular ou humoral) e crônica. Atualmente, na transplantação é rara a rejeição hiperaguda, que ocorre quando há perda abrupta da função do aloenxerto dentro de minutos a horas depois de a circulação ter sido estabelecida no aloenxerto. O fenômeno é mediado por anticorpos preexistentes a antígenos alogênicos nas células endoteliais vasculares do órgão doador. Estes anticorpos fixam complemento, o que promove trombose intravascular, levando à oclusão rápida da vasculatura do enxerto e à rejeição imediata.

Comumente, a rejeição celular aguda – uma resposta inflamatória predominantemente linfocítica e mononuclear dirigida contra o aloenxerto cardíaco – ocorre desde a primeira semana até vários anos depois do transplante. O evento-chave na iniciação e na coordenação da rejeição é a ativação das células T. O risco de rejeição celular aguda nos primeiros seis meses é de 40% a 70%. Rejeição celular aguda depois de seis meses ocorre com mais frequência em pacientes que tiveram rejeição substancial logo após o transplante, redução recente na imunossupressão, infecção intercorrente ou desobediência à medicação.

A rejeição humoral aguda ocorre dias a semanas depois do transplante e é iniciada por aloanticorpos dirigidos contra HLA doador ou antígenos das células endoteliais, e não por células T. Os pacientes com maior risco de rejeição humoral são as mulheres e aqueles com uma triagem de painel de anticorpos altamente reativa ou uma prova cruzada positiva. Estima-se a ocorrência de rejeição humoral importante em cerca de 7% dos pacientes, mas a taxa pode chegar a 20%.

A rejeição crônica, ou falha tardia do enxerto, é uma deterioração gradual irreversível da função do enxerto que ocorre em muitos aloenxertos meses a anos depois do transplante. É caracterizada por espessamento e fibrose intimais, que levam à oclusão da luz da vasculatura do enxerto; muitas vezes, é chamada vasculopatia do aloenxerto cardíaco.

Diagnóstico

A rejeição do enxerto é mais frequente dentro do primeiro mês após o transplante cardíaco, e declina progressivamente depois após esse período. Os sintomas clínicos da

rejeição muitas vezes são vagos e relativamente tardios em termos de lesão imune dos miócitos. A biópsia endomiocárdica tem sido "padrão-ouro" para o diagnóstico de rejeição. As biópsias são realizadas por acesso transjugular semanalmente, durante três a quatro semanas, e, depois, por vários meses, em semanas alternadas. Em muitos programas de transplante, continua-se procedendo a biópsias mensais durante 6 a 12 meses. A graduação da rejeição celular pela biópsia se baseia na gravidade de infiltração linfocitária e necrose de miócitos (Tabela 82-2). Em um estudo aleatório, o perfil de expressão genética de sangue periférico reduziu o número de biópsias e forneceu resultados equivalentes, por uma média de seguimento de 19 meses entre os pacientes que ficaram estáveis por seis meses a cinco anos após o transplante.[4]

Tabela 82-2

Classificação padronizada da biópsia cardíaca: rejeição celular grave* 2004

Grau 0 R	Sem rejeição
Grau 1 R, leve	Intersticial e/ou infiltrado perivascular com até um foco de dano no miocárdico
Grau 2 R, moderado	Dois ou mais focos de dano no miocárdico associado a infiltrado
Grau 3 R, grave	Infiltrado difuso com dano no miócito multifocal, ± edema, ± hemorragia, ± vasculite

*International Society for Heart and Lung Transplantation.

Rejeição humoral é, em geral, suspeitada clinicamente quando há evidência de função subótima do enxerto, mas o espécime de biópsia endomiocárdica não mostra evidência de rejeição celular ou aponta apenas uma rejeição branda. Os marcadores patológicos de rejeição humoral identificáveis em tecido de biópsia endomiocárdica incluem depósitos de imunoglobulina M, imunoglobulina G ou complemento na microvasculatura ou nos miócitos. Em particular, C4d, que é um produto da degradação da via clássica do complemento e que se liga à membrana basal endotelial e de colágeno, é cada vez mais usado como marcador de rejeição humoral. Evidência de anticorpos na circulação com especificidade para antígenos não HLA no enxerto também suporta o diagnóstico de rejeição humoral.

Prognóstico

Rejeição aguda causa aproximadamente 12% das mortes no primeiro ano depois do transplante, mas a vasculopatia do aloenxerto cardíaco representa uma parte substancial da mortalidade anual depois de três anos. Além disso, os esforços para evitar rejeição com terapia imunossupressora potente são responsáveis por outras complicações comuns após o transplante cardíaco.

Infecção

Infecções causam aproximadamente 20% das mortes dentro do primeiro ano depois da cirurgia de transplante e continuam a ser uma causa comum de morbidade e mortalidade durante toda a vida do receptor. Infecções de qualquer tipo no primeiro mês depois do

transplante também aumentam o risco de uma infecção fatal subsequente por citomegalovírus (CMV) (Capítulo 384).

Profilaxia contra infecção CMV, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, infecção pelo vírus herpes simples e candidíase oral tornaram-se rotina durante os primeiros seis a 12 meses depois do transplante. Como resultado, as infecções mais comuns detectadas no primeiro mês após a cirurgia são as bacterianas e fúngicas nosocomiais relacionadas com ventilação mecânica, cateteres, local cirúrgico e infecções residuais de implantação prévia de dispositivos de assistência ventricular.

Tipicamente, o uso profilático de trimetoprim-sulfametoxazol durante o primeiro ano pós-transplantação eliminou a pneumonia por *P. jiroveci* (Capítulo 349) e também previne infecções por nocárdia e toxoplasmose. Em geral, a combinação de drogas é reiniciada no curso de episódios subsequentes de maior risco, como imunossupressão avançada. Aspergilose e candidíase (Caps. 346 e 347) são as infecções fúngicas mais comuns após transplante de coração; solução de nistatina oral ou pastilhas de clotrimazol são usadas rotineiramente nos primeiros seis a 12 meses. Infecções virais, especialmente infecção CMV (Capítulo 384), podem aumentar a imunossupressão, resultando em infecções oportunistas adicionais. Em geral, administra-se profilaticamente ganciclovir intravenoso ou valganciclovir oral por períodos variáveis de tempo ao receptor CMV-negativo de um doador CMV-positivo.

Manutenção da Saúde

Após cinco anos, 95% dos receptores têm hipertensão, 81% têm hiperlipidemia e 32% apresentam diabetes. Além disso, 25% a 50% têm vasculopatia no aloenxerto cardíaco e até 33%, insuficiência renal. A imunossupressão durante toda a vida torna todos os receptores mais suscetíveis a vários neoplasmas malignos, de modo que é necessário realizar um acompanhamento cuidadoso.

Em muitos centros, os receptores recebem aspirina diariamente, a fim de reduzir o risco de doença vascular, mas nenhuma experiência randomizada avaliou os benefícios da terapia antiplaquetas em pacientes de transplante de coração. De forma similar, a maioria dos receptores recebe vitaminas, emolientes fecais, suplementos de ferro e inibidores da bomba de prótons precocemente depois da cirurgia, com uma base empírica.

Vigilância

Novos Problemas de Saúde

Como a osteoporose (Capítulo 251) é um problema importante, em parte relacionado com o uso de corticosteroides, geralmente inicia-se profilaxia com cálcio e vitamina D. Depressão ocorre em até 25% dos receptores. Vários antidepressivos podem ser usados, mas é necessário considerar o potencial de interações adversas de drogas. O tratamento de gota é difícil porque a colchicina pode aumentar o risco de mioneuropatia, anti-inflamatórios não esteroidais que, muitas vezes, agravam a insuficiência renal e a

hiperpotassemia, e alopurinol usado com azatioprina pode causar neutropenia ameaçadora à vida. Em geral, providências como minimizar a administração de diurético e usar com parcimônia a colchicina com alopurinol usualmente aliviam a maior parte dos sintomas dos pacientes.

Os fatores de risco de doença maligna (Capítulo 183) incluem imunorregulação prejudicada, um efeito sinergístico com outros carcinogênios como nicotina ou exposição à luz ultravioleta, e causas oncogênicas, como vírus de Epstein-Barr e papilomavírus. A quantidade cumulativa de imunossupressão é correlacionada positivamente com o risco de transformação maligna. Doenças linfoproliferativas, cânceres de pele e lábios, e sarcoma de Kaposi são particularmente comuns. Neoplasmas malignos são responsáveis por 24% das mortes após cinco anos.

Vasculopatia do transplante

Epidemiologia e fisiopatologia

Vasculopatia do transplante ainda é a complicação mais assustadora no longo prazo em transplante de coração, com uma taxa de incidência anual de 5% a 10%. Depois do primeiro ano pós-operatório, vasculopatia do transplante cardíaco se torna cada vez mais importante como causa de morte. O risco de vasculopatia do transplante aumenta à medida que aumentam o número de incompatibilidades de HLA e o número e a duração dos episódios de rejeição. Infecção CMV e lesão de isquemia-reperfusão também aumentam o risco, o que também ocorre com os fatores de risco clássicos de doença aterosclerótica (Capítulo 51), como fumo, obesidade, diabetes, dislipidemia e hipertensão. Vasculopatia do transplante pode desenvolver-se logo, como, por exemplo, aos três meses depois do transplante, e é detectada angiograficamente em 20% dos enxertos após um ano e em 40% a 50% aos cinco anos.

Manifestações clínicas

Em contraste com as lesões excêntricas vistas na doença ateromatosa, a vasculopatia do aloenxerto cardíaco produz estreitamento concêntrico por proliferação neointimal das células musculares lisas vasculares e afeta a extensão inteira da árvore coronariana, desde os segmentos epicárdicos até os intramiocárdicos, levando a afilamento rápido, corte e obliteração de ramos de terceira ordem. A maioria dos pacientes não terá sintomas anginosos por causa da desnervação das artérias coronárias, de modo que a primeira manifestação clínica pode ser infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia ventricular ou morte súbita. Como resultado, a maioria dos centros de transplante faz triagem dos pacientes anualmente, em busca de possível vasculopatia do transplante.

Diagnóstico

A ultrassonografia intravascular – que, atualmente, é a técnica de imageamento mais sensível para se estudar vasculopatia precoce de transplante – fornece dados quantitativos sobre a espessura da íntima, área de seção transversa da luz e área de seção

transversa da membrana elástica externa. Aumento na espessura intimal de pelo menos 0,5 mm no primeiro ano após o transplante constitui um indicador confiável de vasculopatia do aloenxerto cardíaco e de mortalidade em cinco anos. Entretanto, a invasividade aumentada e o custo da ultrassonografia intravascular impedem sua aplicação amplamente difundida. Ecocardiografia de esforço com dobutamina (Capítulo 55) apresenta alta sensibilidade (83% a 95%) e especificidade (entre 53% e 91%) em comparação com angiografia. A maioria dos centros de transplante realiza um dos testes de triagem anualmente, a fim de avaliar o risco de nova vasculopatia do aloenxerto cardíaco.

Tratamento

O único tratamento definitivo da vasculopatia do transplante é a repetição do transplante. As estatinas pravastatina e sinvastatina reprimem a indução da expressão do antígeno do complexo de histocompatibilidade principal classe II pelo interferon-γe; desse modo, inibem a proliferação das células T e têm influência direta sobre a expressão de genes dos fatores de crescimento que são essenciais para a proliferação das células musculares lisas. Experiências controladas aleatórias mostraram que qualquer das duas drogas reduz significativamente as taxas de rejeição grave e vasculopatia do transplante, enquanto também reduz significativamente os níveis de colesterol e melhora a taxa de sobrevida (ver adiante).[5] Não está claro se todas as estatinas têm o mesmo benefício nessa população. Sirolimo e everolimo também estão sendo estudados para prevenir o desenvolvimento ou a progressão da vasculopatia do aloenxerto de coração, mas seu papel ainda não foi determinado.

Diabetes

Diabetes (Capítulo 237) ocorre em 33% dos receptores de transplante, e os pacientes que desenvolvem diabetes melito de início novo após transplantação estão em risco aumentado de morbidade e mortalidade. Embora a função prejudicada das células B pareça ser o principal mecanismo do diabetes de início novo induzido por inibidor da calcineurina, o uso periférico prejudicado da glicose também parece contribuir para resistência à insulina e metabolismo anormal da glicose. Fatores de risco incluem obesidade, idade aumentada, histórico familiar de diabetes, tolerância anormal à glicose e ascendência afro-americana ou hispânica. Em geral, o tratamento é semelhante àquele do paciente não transplantado.

Hipertensão e Insuficiência Renal

A incidência em cinco anos de hipertensão (Capítulo 66) na população de receptores de transplante cardíaco é de 95%. O elevado risco de hipertensão é atribuível principalmente ao uso de inibidores da calcineurina, em virtude dos efeitos diretos e da insuficiência renal associada. Com frequência, o tratamento exige uma combinação de agentes e, de maneira geral, é como no paciente não transplantado.

O risco de insuficiência renal crônica é de cerca de 16% aos 10 anos, em grande parte

relacionado à vasoconstrição arteriolar renal direta mediada por inibidor da calcineurina, níveis aumentados de endotelina-1, produção diminuída de óxido nítrico e alterações na capacidade do rim de se ajustar a mudanças na tonicidade sérica. Uma vez que tenha ocorrido insuficiência renal inicial, ainda não se detectou nenhum tratamento isolado que tenha sido eficaz.

Hiperlipidemia

Hiperlipidemia (Capítulo 213) ocorre em mais de 80% dos receptores de transplante cardíaco e está associada ao desenvolvimento de vasculopatia do enxerto cardíaco, doença vascular cerebral e doença vascular periférica. Caracteristicamente, os níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (colesterol), apolipoproteína B e triglicerídeos aumentam pelos três meses após o transplante e, em seguida, caem um pouco depois do primeiro ano. Corticosteroides, ciclosporina, sirolimo e micofenolato mofetil têm, todos, efeitos desfavoráveis sobre a concentração de lipídios, enquanto o tacrolimo provavelmente causa menos hiperlipidemia.

Nos receptores de transplante de coração, pravastatina e sinvastatina foram associadas a melhores desfechos, mas não há dados no longo prazo nessa população que revelem que a redução dos níveis de lipoproteína de baixa densidade-colesterol a menos de 100 mg/dL (em comparação com 100 a 130 mg/dL) com terapia de estatinas mais poderosa ou em doses mais altas melhore os resultados. Diferentes estatinas, são metabolizadas, de modo que é preciso ter cautela na prescrição de estatinas, além das doses usadas nas experiências randomizadas: sinvastatina, 20 a 40 mg diariamente, e pravastatina, 10 a 20 mg diariamente.

Resultado do transplante

Durante o primeiro ano após o transplante, as causas precoces de morte são falhas do enxerto, infecção e rejeição, com uma sobrevida global de 87,7% com um ano e 79,1% aos três anos (Fig. 82-2). A porcentagem de pacientes que morrem de falha precoce do enxerto, doença maligna e infecção permaneceu relativamente estável na última década. Depois de cinco anos, vasculopatia do aloenxerto e falha tardia do enxerto (33% em conjunto), doença maligna (23%) e infecção não CMV (11%) são as causas mais proeminentes de morte. Com os avanços de imunossupressão, a meia-vida média do aloenxerto cardíaco aumentou para aproximadamente 15 meses (de 8,8 anos para 10,5 anos) de 1986-1990 para 1992-2001.

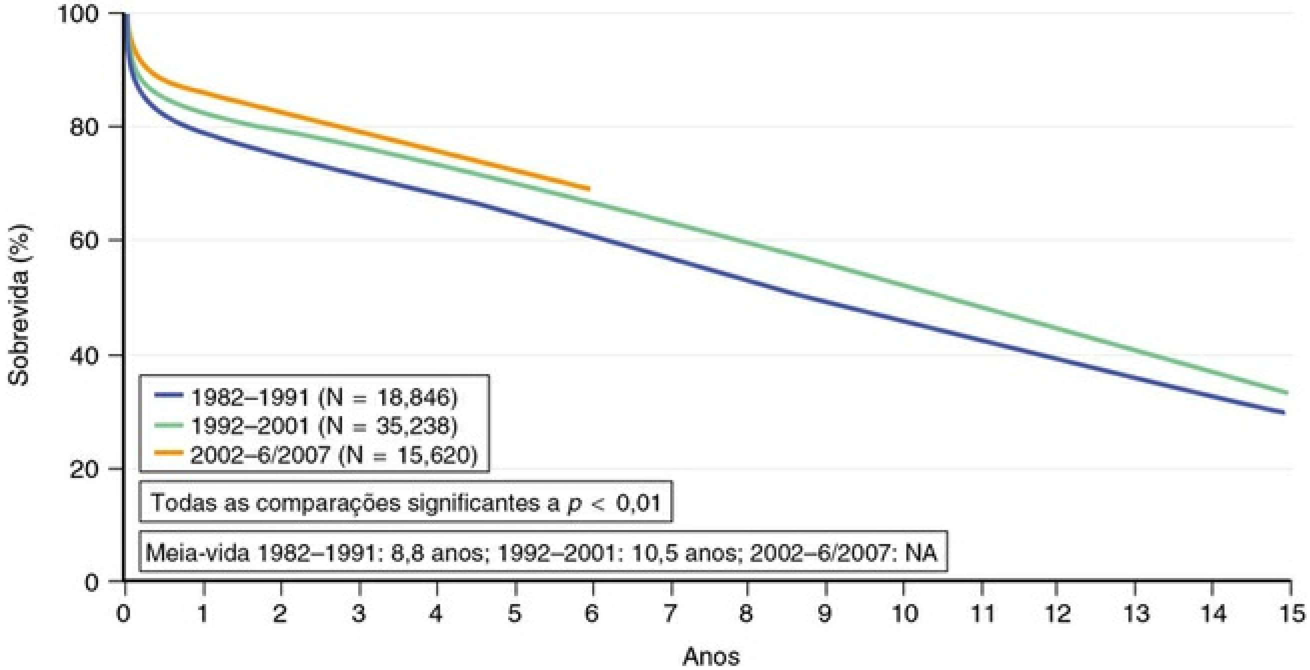

FIGURA 82-2 A sobrevida Kaplan-Meier de transplantes cardíacos realizados de janeiro de 1982 e junho de 2007.
O gráfico mostra uma melhora significativa na sobrevivência ao longo do tempo. (Dados de Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Reproduzido com permissão.)

Resultados Hemodinâmicos e Funcionais

O coração transplantado melhora significativamente a hemodinâmica cardíaca, mas pode haver um débito cardíaco máximo ligeiramente diminuído durante a prática de exercícios, secundário à desnervação, função atrial limitada, complacência miocárdica diminuída por causa de rejeição ou lesão isquêmica e desencontro de tamanho doador-receptor. Imediatamente após a cirurgia, observa-se com frequência um padrão hemodinâmico restritivo, mas há uma melhora gradual nesse quadro após alguns dias a semanas. Cerca de 10% a 15% dos receptores desenvolvem miocardiopatia restritiva crônica (Capítulo 60), que pode produzir fadiga e falta de ar durante a prática de exercícios. Uma vez que a inervação parassimpática, que normalmente baixa a frequência cardíaca, está ausente, a frequência típica em repouso de um receptor é de 90 a 115 batimentos por minuto.

Um ano após a realização do transplante, 90% dos pacientes sobreviventes relatam ausência de limitações funcionais e aproximadamente 35% retornam ao trabalho. A adaptação à vida depois do transplante depende de muitos fatores, inclusive da condição do paciente e da duração da doença antes do transplante, bem como da personalidade, da inteligência, do apoio social e do bem-estar financeiro.

Outras Questões-Chave no Longo Prazo para o Médico que não Realiza Transplante

Interação de Drogas

O médico fora do hospital de transplantes pode mostrar-se absolutamente relutante a

interagir com o receptor de transplante de coração, um temor que complica o tratamento abrangente desses pacientes. Muitas vezes, um simples telefonema ao centro de transplantes para esclarecer qualquer medicação proposta ou novos sintomas evita o deslocamento do receptor até o hospital de transplantes. Os erros mais comuns cometidos pelos médicos que não realizam transplantes são a adição de novas drogas que resultam em interações adversas; os exemplos incluem aciclovir, alopurinol, anlodipina, antiácidos, antidepressivos, cimetidina, claritromicina, clotrimazol, colchicina, diltiazem, eritromicina, felodipina, ganciclovir, suco de grapefruit, ferro, cetoconazol, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, estatinas, verruga-de-são-joão, trimetoprim-sulfametoxazol, valganciclovir e verapamil. Além disso, o índice de suspeição deve ser mais elevado ao se avaliar a possibilidade de infecção em um receptor de transplante (Capítulo 289).

Perspectivas futuras em transplante cardíaco

Não causa surpresa que não se tenha chegado a um acordo uniforme entre os centros de transplante a respeito das indicações precisas e da cronologia de inscrição para transplante cardíaco. O princípio básico da atribuição de órgãos envolve dois axiomas que, às vezes, são contraditórios: equidade, ou igual acesso de todos os pacientes aos órgãos doadores, com prioridade para aqueles que estão mais próximos da morte; e utilidade, uma orientação de alocação de órgãos que maximiza a sobrevida do paciente e o enxerto. À medida que a disponibilidade de novas terapias vão se tornando cada vez mais frequentes, o papel do transplante de coração necessitará ser redefinido.

Grau A

1. Ye, F., Ying-Bin, X., Yu-Guo, W., et al. Tacrolimus *versus* cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28:58–66.
2. Eisen, H. J., Kobashigawa, J., Keogh, A., et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil *versus* azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24:517–525.
3. Keogh, A., Richardson, M., Ruygrok, P., et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2004; 110:2694–2700.
4. Pham, M. X., Teuteberg, J. J., Kfoury, A. G., et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2010; 362:890–900.
5. Kobashigawa, J. A., Moriguchi, J. D., Laks, H., et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24:1736–1740.

Leituras sugeridas

Mancini, D., Lietz, K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010; 122:173–183. *Análise.*

Singh, T. P., Almond, C., Givertz, M. M., et al. Improved survival in heart transplant recipients in the United States: racial differences in era effect. *Circ Heart Fail*. 2011; 4:153–160. *A sobrevida precoce melhorou em todos os grupos étnicos, mas a sobrevivência a longo prazo aumentou em recipientes brancos, mas não negros ou hispânicos.*

Zimmer, R. J., Lee, M. S. Transplant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3:367–377. *Análise da patogênese e tratamento.*

No Brasil

O Brasil é um dos países pioneiros na realização de transplante cardíaco e tem uma importante experiência acumulada em diversos centros, inclusive transplante em pacientes com cardiopatia chagásica, incomum em outros países. A primeira diretriz específica para transplante cardíaco foi editada no Brasil em 1999, e a segunda, em 2010.

O transplante de coração é realizado em nove estados brasileiros, no âmbito de vinte centros atuantes. Apesar da existência de campanhas institucionais e governamentais, a experiência acumulada brasileira não está associada a taxas desejáveis de doação e transplantes de coração. De 2003 a 2013, foram realizados 2.832 transplantes de coração no Brasil (227 em 2012), o que corresponde a uma taxa média de doadores efetivos de 1,02 paciente por milhão de habitantes no período – uma taxa muito pequena, em função do número de doadores efetivos. Entre as variáveis relacionadas com o doador e que foram apontadas como causa da não efetivação da doação no primeiro trimestre de 2013, destacaram-se: não autorização familiar (44%), parada cardiorrespiratória (15%) e contraindicação médica (11%). Esses resultados indicam a necessidade de haver maior divulgação e conscientização dos critérios de inclusão em programas de transplante cardíaco e aprimoramento na identificação de potenciais doadores.

Por outro lado, a elevada ocorrência de novos casos de insuficiência cardíaca e o crescente aumento da lista de espera de pacientes aguardando transplante cardíaco indicam a necessidade de haver maior esforço na prevenção primária dessa doença, por meio do controle dos fatores de risco comuns no país.

Bibliografia

II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/diretriz_transplante_cardiaco.pdf. Acesso em 29/07/2013.

Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XIX, número 1 - Janeiro/Março 2013. Em: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt20131tr-parcial.pdf. Acesso em 29/07/2013.

SEÇÃO IX

Doenças pulmonares

OUTLINE

Capítulo 83: Avaliação do paciente com doença respiratória

Capítulo 84: Imageamento na doença pulmonar

Capítulo 85: Estrutura e função respiratórias: mecanismos e avaliação

Capítulo 86: Transtornos do controle ventilatório

Capítulo 87: Asma

Capítulo 88: Doença pulmonar obstrutiva crônica

Capítulo 89: Fibrose cística

Capítulo 90: Bronquiectasia, atelectasia, cistos e transtornos localizados do pulmão

Capítulo 91: Transtornos de enchimento alveolar

Capítulo 92: Doença pulmonar intersticial

Capítulo 93: Doença respiratória ocupacional

Capítulo 94: Lesões físicas e químicas do pulmão

Capítulo 95: Sarcoidose

Capítulo 96: Bronquite e traqueíte agudas

Capítulo 97: Visão geral da pneumonia

Capítulo 98: Embolia pulmonar

Capítulo 99: Doenças do diafragma, parede torácica, pleura e mediastino

Capítulo 100: Apneia obstrutiva do sono

Capítulo 101: Abordagens intervencionistas e cirúrgicas na doença pulmonar

83

Avaliação do paciente com doença respiratória

Monica Kraft

Sintomas respiratórios estão entre as principais causas de procura de atendimento médico, representando cerca de 20% das consultas aos clínicos gerais. As queixas respiratórias principais incluem tosse, sibilo, dispneia e hemoptise.

Avaliação do paciente com tosse

Tosse é a principal queixa respiratória pela qual os pacientes procuram assistência médica. Pacientes com quadros respiratórios crônicos complicados de etiologia desconhecida representam de 10 a 38% dos encaminhamentos para especialistas em doenças respiratórias.

Para os quadros agudos, definidos como aqueles de tosse com duração menor do que oito semanas, anamnese médica cuidadosa e exame físico minucioso geralmente revelam o diagnóstico (Tabela 83-1). Embora a maior parte dos quadros agudos de tosse tenha pouca consequência, ela pode ocasionalmente ser um sinal de doença potencialmente fatal, como no caso de embolismo pulmonar (Capítulo 98), pneumonia (Capítulo 97) ou insuficiência cardíaca (Capítulo 58).

Tabela 83-1

Espectro de causas e frequências de tosse em adultos imunocompetentes

COMUNS	MENOS COMUNS
TOSSE AGUDA	
Resfriado comum	Asma
Sinusite bacteriana aguda	Pneumonia
Pertussis (coqueluche)	Insuficiência cardíaca
Exacerbações da DPOC	Síndromes aspirativas
Rinite alérgica	Embolia pulmonar
Rinite por irritante ambiental	Exacerbação da bronquiectasia
TOSSE CRÔNICA	
Condições rinossinusais	Carcinoma broncogênico
Asma	Pneumonia intersticial crônica
Refluxo gastroesofágico	Sarcoidose
Bronquite crônica	Insuficiência cardíaca esquerda
Bronquite eosinofílica	
Bronquiectasia	
Inibidores da ECA	
Pós-infecção	

ECA = enzima conversora da angiotensina; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Até 98% de todos os casos de tosse crônica, definida como uma tosse que persiste por mais de oito semanas, em adultos imunocompetentes são causadas por oito condições comuns: síndrome de gotejamento pós-nasal por uma variedade de condições rinossinusais (Capítulo 259), asma (Capítulo 87), doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) (Capítulo 140), bronquite crônica (Capítulo 88), bronquite eosinofílica, bronquiectasia (Capítulo 90), uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA) e tosse pós-infecciosa. Esta última é geralmente não produtiva e perdura de três a oito semanas após infecção respiratória superior; pacientes têm radiografia de tórax normal. Causas incomuns de tosse crônica incluem carcinoma broncogênico, (Capítulo 197), pneumonia intersticial crônica (Capítulo 92), sarcoidose (Capítulo 95), falência ventricular esquerda (Capítulo 57) e broncoaspiração (Capítulo 94).

Diagnóstico

Nos quadros de tosse crônica (Fig. 83-1), suas características e padrão não auxiliam o diagnóstico. Radiografia de tórax deve ser realizada em todos os pacientes, porém outros testes não devem ser solicitados em pacientes fumantes ou que utilizem inibidores de enzima conversora de angiotensina até que o uso de tabaco ou da medicação tenham sido descontinuados por pelo menos quatro semanas. Radiografias de seios paranasais, esofagografia com bário, broncoprovocação com metacolina, pH esofágico e

broncoscopia podem ser solicitados como parte da avaliação inicial, dependendo do histórico clínico e achados de exame físico (Tabela 83-2 e Fig. 83-1). Se o exame apontar um possível diagnóstico, um período de tratamento experimental para aquela condição é necessário para confirmá-la.

Tabela 83-2

Características de ensaio de protocolo diagnóstico para avaliação da tosse crônica

TESTES	DIAGNÓSTICO	VALOR PREDITIVO POSITIVO, %	VALOR PREDITIVO NEGATIVO, %
Radiografia sinusal	Sinusite	57-81	95-100
Provocação por inalação de metacolina	Asma	60-82	100
Esofagograma de bário modificado	DRGE, estritura esofágica	38-63	63-93
pHmetria esofágica*	DRGE	89-100	<100
Broncoscopia	Massa/lesão endobrônquica	50-89	100

DRGE = Doença do refluxo gastroesofágico.

*monitoração do pH esofágico por 24 horas.

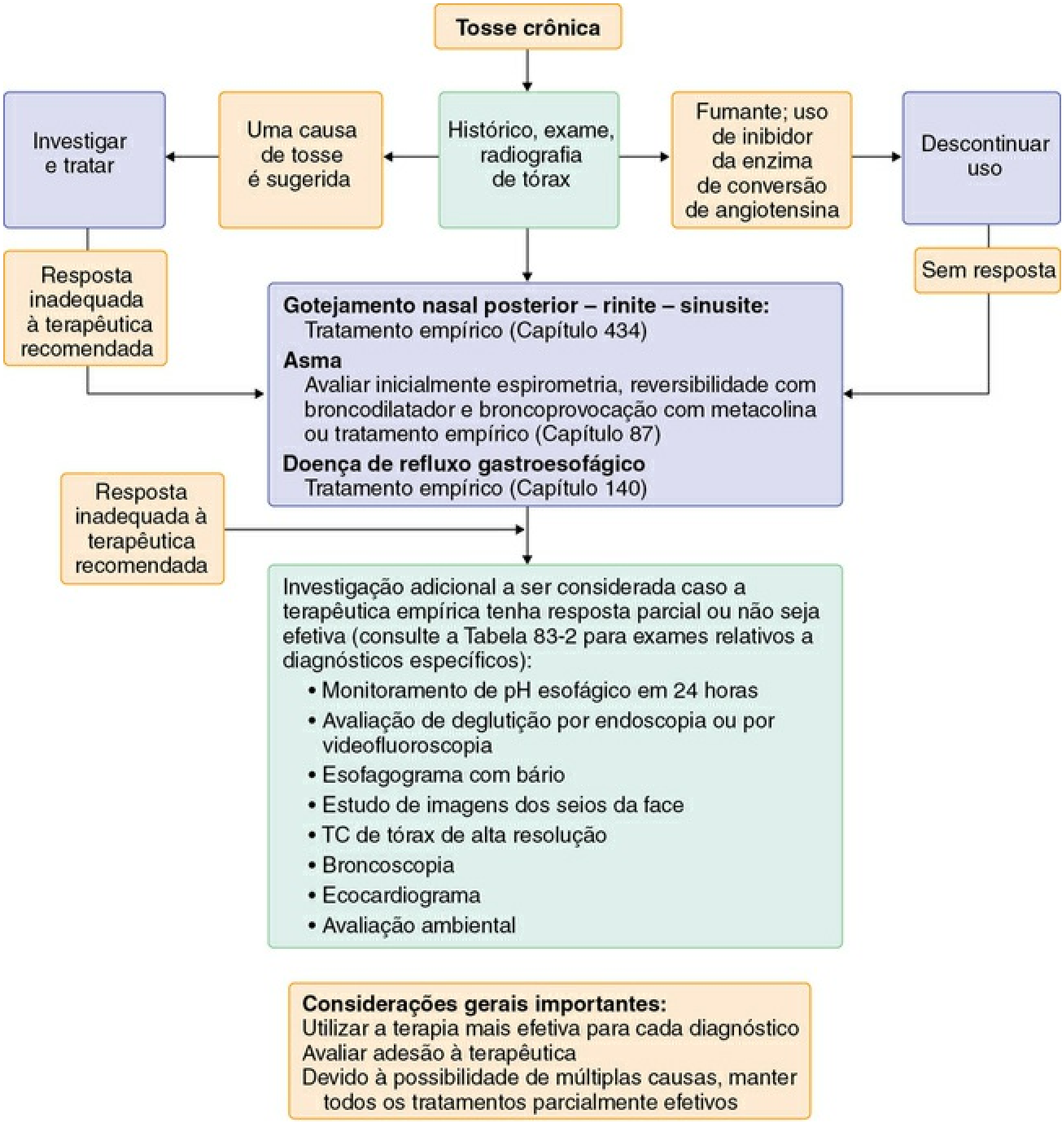

FIGURA 83-1 Algoritmo para o controle da tosse crônica que dura >8 semanas. TC = tomografia computadorizada; Rx = prescrição.

Tratamento Rx

A causa específica de quadros de tosse pode ser diagnosticada e tratada com sucesso em 84 a 98% dos casos, de maneira que a terapia inespecífica objetivando suprimi-la por si só é raramente indicada. Não há forte evidência de que terapias não específicas como antitussígenos, mucolíticos, descongestionantes ou combinações de descongestionantes e anti-histamínicos sejam eficazes para quadros agudos de tosse em casos de infecção respiratória alta. [1] Para tosse persistente não específica, o tratamento empírico da doença de refluxo gastroesofágico crônica com inibidor de bomba de prótons (Capítulo 140) não fornece mais do que um modesto benefício, com aproximadamente um de cinco pacientes melhorando.[2]

Avaliação do paciente com sibilo

Sibilo é um som musical que perdura por mais de 80 a 100 milissegundos, provavelmente gerados pelo fluxo de ar passando por um brônquio colapsável estreitado. Embora a sibilância expiratória seja um achado de exame físico comum em asma (Capítulo 87), as muitas causas de sibilância (Tabela 83-3), tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88), edema pulmonar (Capítulo 58), bronquiolite (Capítulo 92), bronquiectasia (Capítulo 90) e doenças menos comuns como carcinoide (Capítulo 240) e infecções parasitárias frequentemente podem ser distinguidas com base na anamnese, no exame físico e nas provas de função pulmonar (Capítulo 85).

Tabela 83-3

Diagnóstico de outras doenças selecionadas com sibilância que não a asma

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS
DOENÇAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES	
Síndrome de gotejamento retronasal	Histórico de gotejamento retronasal, pigarro, secreção nasal; exame físico mostra secreções de orofaringe ou aparência de paralelepípedos na mucosa.
Epiglotite	Histórico de dor de garganta desproporcional à faringite. Evidência de supraglotite em endoscopia ou radiografias laterais do pescoço.
Síndrome de disfunção das cordas vocais	Falta de resposta sintomática ao broncodilatador, presença de estridor mais sibilância na ausência de aumento da $P(A\text{-}a)o_2$; obstrução variável extratorácica nas alças fluxo-volume; inspiratória paradoxal e/ou início de adução expiratória das cordas vocais na laringoscopia durante sibilância. Esta síndrome pode estar mascarada como asma, ser provocada por exercício e muitas vezes coexiste com a asma.
Abscesso retrofaríngeo	Histórico de rigidez de nuca, dor de garganta, febre, trauma de faringe posterior; edema observado na região lateral do pescoço ou por tomografia computadorizada.
Lesão laringotraqueal decorrente de intubação da traqueia	Histórico de canulação da traqueia por tubo endotraqueal ou traqueostomia, evidência de obstrução intra ou extratorácica variável nas alças fluxo-volume, radiografias do pescoço e peito, laringoscopia, ou broncoscopia.
Neoplasias	Carcinoma broncogênico, adenoma ou tumor carcinoide são suspeitos quando há hemoptise, sibilos unilaterais, ou evidência de colapso lobar na radiografia do tórax ou combinações destes; o diagnóstico é confirmado pela broncoscopia.
Anafilaxia	Início abrupto de sibilos com urticária, angioedema, náuseas, diarreia e hipotensão, especialmente após picada de inseto, em associação com outros sinais de anafilaxia como hipotensão, urticária, ou administração de contraste IV ou de droga, ou histórico familiar.
DOENÇAS DAS VIAS AÉREAS INFERIORES	
DPOC	Histórico de dispneia de esforço e tosse produtiva em fumante. Como a tosse produtiva é inespecífica, só deve ser atribuída a DPOC quando outras síndromes de tosse-catarro forem excluídas, tempo de expiração forçada para esvaziar mais de 80% da capacidade vital >4 seg, e diminuição da intensidade da respiração, sibilância não forçada durante a ausculta e obstrução do fluxo aéreo expiratório irreversível na espirometria.
Edema pulmonar	Histórico e exame físico compatível com congestão passiva dos pulmões, SARA, vasos linfáticos pulmonares alterados; radiografia de tórax anormal, ecocardiograma, ventriculografia radioisotópica, cateterismo cardíaco, ou combinações destes.

Aspiração	Histórico de risco para a disfunção da faringe ou doença do refluxo gastroesofágico; deglutograma de bário anormal e/ou monitoração do pH esofágico por 24 horas.
Embolia pulmonar	Histórico de risco para doença tromboembólica, testes confirmatórios positivos.
Bronquiolite	Histórico de infecção respiratória, doença do tecido conjuntivo, transplante, colite ulcerativa, desenvolvimento de obstrução crônica das vias aéreas ao longo de meses a alguns anos, em vez de durante muitos anos em um não fumante; obstrutiva mista e padrão restritivo na TFP e hiperinflação; pode ser acompanhada por finos infiltrados nodulares em radiografia de tórax.
Fibrose cística	Combinação de tosse produtiva, hipocratismo digital, bronquiectasia, DPOC progressiva com colonização e infecção de *Pseudomonas* de espécies, azoospermia obstrutiva, histórico familiar, insuficiência pancreática, e duas determinações de cloreto no suor de >60 mEq/L; alguns pacientes não são diagnosticados até a idade adulta, ainda que tão tardio como aos 69 anos; quando o teste do suor é ocasionalmente normal, o diagnóstico definitivo pode exigir medições de tensão transepitelial nasal e de genotipagem.
Síndrome carcinoide	Histórico de episódios de rubor e diarreia aquosa, o nível elevado de ácido hidróxi-indoleacético-5 em amostra de urina de 24 h.
Bronquiectasia	Histórico de episódios de tosse produtiva, febre, ou pneumonias recorrentes; radiografias de tórax sugestivas ou achados de tórax típicos na TC; ABPA deve ser considerada quando bronquiectasia é central.
Carcinomatose linfangítica	Histórico de dispneia ou malignidade anterior; infiltrados reticulonodulares com ou sem derrame pleural; TC de tórax sugestivo de alta resolução; confirmado pela broncoscopia com biópsias.
Infecções parasíticas	Considere em um paciente não asmático que viajou para uma área endêmica e se queixa de fadiga, perda de peso, febre, eosinofilia periférica; infiltrados na radiografia de tórax; exames de fezes com ovos e parasitas não filariais; estudos sanguíneos sorológicos para causas filariais.

ABPA = aspergilose broncopulmonar alérgica; SARA = síndrome de angústia respiratória aguda; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; TC = tomografia computadorizada; IV = intravenoso; $P(A\text{-}a)O_2$ = gradiente da tensão de oxigênio alvéolo-arterial; TFPs = testes de função pulmonar.

Diagnóstico

Na prova de função pulmonar, a forma das alças fluxo-volume inspiratórias e expiratórias fornecem informações relevantes sobre a presença de obstrução das vias aéreas ou se a obstrução é intra ou extratorácica (Fig. 83-2). Lesões de cordas vocais são causa importante de obstruções extratorácicas (Capítulo 196). Obstrução intratorácica variável pode ser causada por traqueomalácia, enquanto obstrução fixa de vias aéreas superiores pode ser causada por tumor de traqueia proximal.

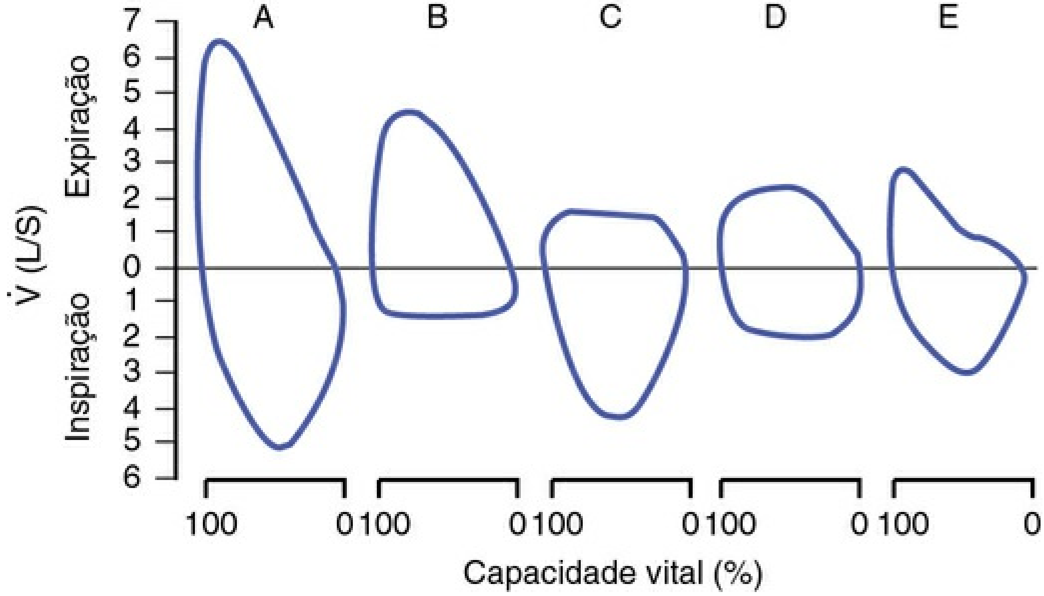

FIGURA 83-2 Configurações esquemáticas de alças fluxo-volume em um espectro de lesões das vias aéreas.
A é normal; *B* é obstrução das vias aéreas superiores extratorácicas variável; *C* é a lesão da via aérea superior intratorácica variável; *D* é a obstrução das vias aéreas superiores fixa; e *E* é a obstrução de pequenas vias aéreas. L/S = litros por segundo; $\dot{V}$ = ventilação.

Tratamento Rx

O tratamento da causa específica normalmente irá levar à resolução completa ou, pelo menos parcial, da sibilância. No entanto, o tratamento do refluxo gastroesofágico assintomático ou minimamente sintomático não é benéfico.[3]

Avaliação do paciente com dispneia

Dispneia é a sensação de respiração difícil, com esforço ou desconfortável. O vocábulo *desconfortável* é importante nesta definição; a respiração com esforço ou difícil que ocorre em indivíduos saudáveis durante a prática de exercícios não é considerada dispneia, pois é esperada para o grau de esforço requerido. A sensação de dispneia é frequentemente descrita de maneira pobre ou vaga pelo paciente. A fisiologia da dispneia permanece incerta, porém múltiplas vias neurais podem estar envolvidas nos processos que a causam.

Na dispneia aguda de instalação repentina, a anamnese, o exame físico e os testes laboratoriais devem primeiramente ser direcionados para condições potencialmente fatais, incluindo embolia pulmonar (Capítulo 98), edema pulmonar (Caps. 58 e 59), obstrução aguda de vias aéreas por anafilaxia ou corpos estranhos, pneumotórax (Capítulo 99) e pneumonia (Capítulo 97). Na dispneia crônica as condições específicas a serem consideradas incluem doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88), asma (Capítulo 87), doença pulmonar intersticial (Capítulo 92), insuficiência cardíaca (Capítulo 58), miocardiopatia (Capítulo 60), doença de refluxo gastroesofágico (Capítulo 140), outras doenças respiratórias e síndrome da hiperventilação.

Diagnóstico

Radiografia de tórax, eletrocardiograma, testes de função pulmonar, teste de exercício com monitoramento eletrocardiográfico (ECG) e oximetria de pulso em repouso e durante exercício são cruciais para a avaliação de pacientes com quadro de dispneia (Fig. 83-3). Para dispneia aguda, o teste de peptídeo natriurético tipo B pode ser extremamente útil para distinguir a insuficiência cardíaca de outras causas. [4] A utilidade de testes pulmonares mais detalhados com pressão máxima inspiratória e expiratória, alças fluxo-volume, com ou sem provocação com metacolina, avaliação de tórax por tomografia computadorizada e ecocardiografia depende da anamnese, exame físico e resultados dos exames iniciais descritos anteriormente. Quando a doença de refluxo gastroesofágico é a causa sob suspeita, um esofagograma com bário modificado ou o monitoramento do pH esofágico durante 24 horas, ou ambos, devem ser considerados (Capítulo 140). Outros testes mais invasivos, tais como cateterismo cardíaco ou biópsia de pulmão, podem ser indicados quando o resultado de testes menos invasivos não obtiveram resultados conclusivos.

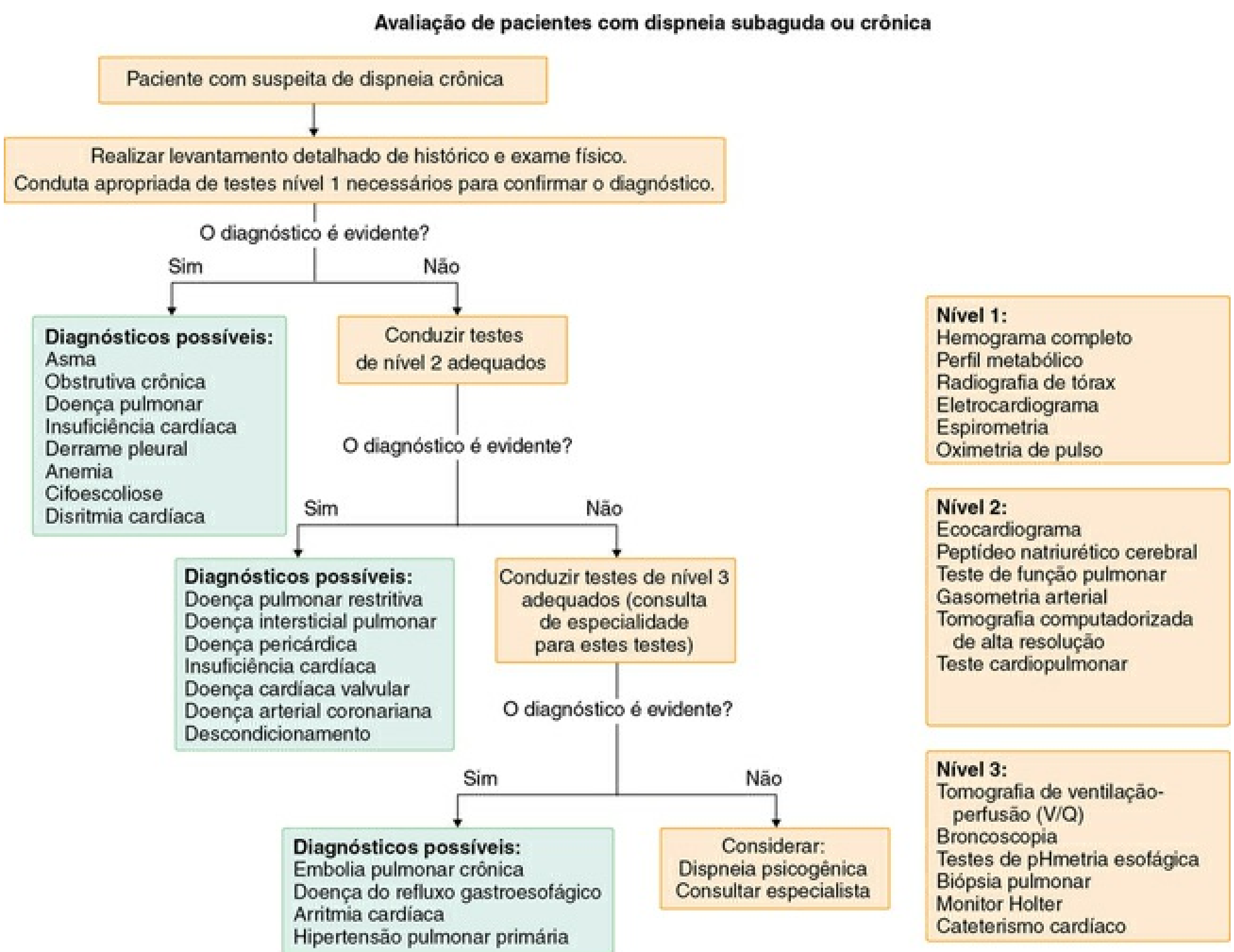

FIGURA 83-3 Algoritmo que define a abordagem de dispneia crônica. (Modificado de Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Phys.* 2005;71:1529-1537.)

Tratamento Rx

Sempre que possível a determinação final da causa da dispneia é feita por meio da observação da terapia específica que a elimina. Devido ao fato de que a dispneia pode ser decorrente de mais de uma condição clínica, pode ser necessário tratar cada uma das condições presentes.

Avaliação do paciente com hemoptise

Hemoptise é a expectoração de sangue proveniente do parênquima pulmonar ou das vias aéreas. Pode ser discreta, com apenas o aparecimento de raias de sangue vivo no escarro, ou maciça, com a expectoração de grande volume de sangue. Hemoptise maciça, a qual é definida como a expectoração de ao menos 600 mL de sangue em 24 a 48 horas, pode ocorrer em 3 a 10% dos pacientes com hemoptise. Coágulos vermelho-escuros podem ser expectorados quando o sangue esteve presente no pulmão por alguns dias.

Pseudo-hemoptise é a expectoração de sangue de uma fonte que não do trato respiratório inferior, e pode confundir o diagnóstico quando o paciente não consegue descrever claramente a fonte do sangramento. Pseudo-hemoptise pode ocorrer quando sangue da cavidade oral, aberturas da cavidade nasal, faringe ou língua ficam aderidos à parte posterior da garganta e disparam o reflexo de tosse, ou quando pacientes que têm hematêmese aspiram para o trato respiratório inferior. Quando a orofaringe está colonizada por *Serratia marcescens*, um bacilo aeróbico Gram-negativo produtor de pigmento vermelho, o escarro pode se tornar avermelhado e ser confundido com hemoptise.

Hemoptise pode ser causada por uma variedade de doenças. Virtualmente todas as causas de hemoptise (Tabela 83-4) podem resultar em hemoptise maciça, porém estes quadros são frequentemente causados por infecções, (p. ex., tuberculose [Capítulo 332], bronquiectasia e abscesso pulmonar [Capítulo 90] e câncer [Capítulo 197]). Infecções com aspergiloma (Capítulo 347) e em pacientes com fibrose cística (Capítulo 89) também são associados à hemoptise maciça. Causas iatrogênicas de hemoptise maciça incluem ruptura de uma artéria pulmonar que pode ocorrer em menos de 0,2% dos casos de cateterização guiada por balão e fístula de artéria traqueal como complicação de traqueostomia.

Tabela 83-4

Causas comuns de hemoptise maciça

Cardiovascular
Fístula brônquio-arterial
Insuficiência cardíaca, especialmente de estenose mitral
Fístula arteriovenosa pulmonar
Hemorragia intrapulmonar difusa
Doença parenquimal difusa
Iatrogênica
Tubo torácico mal posicionado
Ruptura da artéria pulmonar seguida de cateterização arterial pulmonar
Fístula traqueoarterial
Infecções
Aspergiloma
Bronquiectasia
Bronquite
Fibrose cística
Abcesso de pulmão
Esporotricose
Tuberculose
Malignidades
Carcinoma broncogênico
Leucemia
Câncer metastático
Trauma

Nos casos de hemoptise não maciça, a etiologia é bronquite em mais de um terço dos casos (Capítulo 88), carcinoma broncogênico (Capítulo 197) em um quinto dos casos, tuberculose (Capítulo 332) em 7%, pneumonia (Capítulo 97) em 5% e bronquiectasia (Capítulo 90) em 1%. Usando uma abordagem diagnóstica sistemática (ver adiante) a causa de hemoptise pode ser estabelecida em 68 a 98% dos casos. Os 2 a 32% remanescentes têm causas idiopáticas ou hemoptise central, a qual ocorre mais frequentemente em homens entre 30 e 50 anos. Seguimento prolongado de hemoptise idiopática quase nunca revela a fonte do sangramento, apesar de que 10% dos casos apresentarem sangramentos ocasionais.

Diagnóstico

A avaliação diagnóstica de hemoptise começa com uma anamnese detalhada e um exame físico completo. Informações sobre a quantidade de sangramento, assim como detalhes relativos à frequência, cronologia e duração da hemoptise devem ser obtidos. Por exemplo, episódios repetidos de hemoptise ocorridos durante um período de meses a anos sugerem adenoma brônquico ou bronquiectasia, enquanto pequenas quantidades de hemoptise ocorridas diariamente durante semanas são mais prováveis de serem causadas por carcinoma broncogênico. Histórico de realização de viagem sugere coccidioidomicose (Capítulo 341) e histoplasmose (Capítulo 340) nos Estados Unidos, paragonimíase e ascaridíase (Capítulo 366) na Ásia, e esquistossomose (Capítulo 363) na América do Sul. Ortopneia e dispneia paroxística noturna sugerem insuficiência cardíaca

(Capítulo 58), particularmente estenose mitral (Capítulo 75). Em pacientes que tenham exposição ocupacional a anidrido trimetílico, o que ocorre quando superfícies de metal aquecido recebem cobertura aerossolizada de resina epóxi resistente à corrosão, a hemoptise pode ser parte da síndrome pós-exposição. Em pacientes com a tríade de doença das vias aéreas superiores, doença das vias aéreas inferiores e doença renal deve-se suspeitar de granulomatose de Wegener (Capítulo 278). Hemorragia pulmonar pode ser também uma manifestação de lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274). A síndrome de Goodpasture, a qual ocorre tipicamente em homens jovens, é também associada à doença renal (Capítulo 123). Hemorragia alveolar difusa ocorre em 20% dos casos durante transplante autólogo de medula óssea (Capítulo 181) e deve ser suspeitada em pacientes submetidos recentemente a transplantes de medula óssea (Capítulo 181) quando estes apresentarem tosse, dispneia, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

Ao exame físico, a inspeção da pele e das membranas mucosas pode revelar teleangiectasia, sugerindo teleangiectasia hemorrágica hereditária (Capítulo 176), ou equimoses e petéquias, sugerindo anormalidades hematológicas (Capítulo 175). Pulsações transmitidas para uma cânula de traqueostomia devem aumentar a suspeita de fístula da artéria traqueal. Inspeção do tórax deve revelar evidência de trauma torácico recente ou antigo, e sibilos unilaterais ou crepitações podem prenunciar doença localizada como adenoma brônquico ou carcinoma. Embora embolia pulmonar (Capítulo 98) não possa ser diagnosticada definitivamente ao exame físico, taquipneia, flebite e atrito pleural sugerem o quadro. Caso crepitações sejam ouvidas ao exame de tórax, insuficiência cardíaca assim como outras doenças que causam hemorragia pulmonar difusa (veja anteriormente) ou hemossiderose pulmonar idiopática (Capítulo 92) devem ser consideradas. Exame cardiovascular cuidadoso pode auxiliar no diagnóstico de estenose mitral (Capítulo 75), fístula arterial pulmonar ou hipertensão pulmonar (Capítulo 68).

Estudos laboratoriais de rotina devem incluir hemograma completo, análise de urina e estudos de coagulação. O hemograma completo pode sugerir infecção, desordem hematológica ou perda sanguínea crônica. Análise de urina pode revelar hematúria e sugerir a presença de doença sistêmica (granulomatose de Wegener, síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso sistêmico) associada à doença renal. Estudos de coagulação podem revelar doença hematológica que seja responsável primariamente por hemoptise ou que contribua para sangramento excessivo ocasionado por outra doença. O eletrocardiograma pode sugerir a presença de alteração cardiovascular. Embora cerca de 30% dos pacientes com hemoptise tenham radiografia de tórax normal, este exame pode rotineiramente ser de valor diagnóstico.

Uma broncoscopia pode localizar o local do sangramento em até 93% dos pacientes quando se utiliza broncofibroscopia e em até 86% com broncoscopia rígida. Pode detectar locais de sangramento diferentes dos sugeridos pela radiografia de tórax. Os melhores resultados são obtidos quando a broncoscopia é realizada nas primeiras 24 horas de sangramento ativo, e as taxas de diagnóstico caem para cerca de 50% após 48 horas de sangramento. Quando não há sangramento ativo, a broncoscopia com lavado broncoalveolar pode ser útil em pacientes que possam ter tido hemorragia

intrapulmonar difusa. Achados típicos incluem sangue vermelho brilhante ou líquido de lavagem tingido com sangue proveniente de múltiplos lobos de ambos os pulmões ou um número expressivo de macrófagos com inclusões de hemossiderina (*i. e.*, pelo menos 20% do número total de macrófagos alveolares).

Dependendo dos resultados da avaliação inicial e da provável categoria de hemoptise, exames diagnósticos adicionais podem ser solicitados (Tabela 83-5). Broncoscopia pode não ser necessária em pacientes que apresentam bronquite crônica estável (Capítulo 88) com um episódio de expectoração com raias de sangue ou que tenham traqueobronquite aguda (Capítulo 88). Broncoscopia pode também não ser necessária em insuficiência cardíaca e embolia pulmonar, condições óbvias de hemoptise de causa cardiovascular.

Tabela 83-5

Exemplos de avaliações especiais para hemoptise de acordo com a categoria da doença*

DISTÚRBIOS TRAQUEOBRONQUIAIS
Escarro para TB, parasitas, fungos e citologia
Broncoscopia (se não foi feita)
Broncografia
TC torácico de alta resolução
DOENÇAS PARENQUIMAIS LOCALIZADAS
Escarro para TB, parasitas, fungos e citologia
TC de tórax
Biópsia pulmonar com colorações especiais
DOENÇAS PARENQUIMAIS DIFUSAS
Escarro para citologia
Nitrogênio uréico sanguíneo creatinina, anticorpo antinuclear, fator reumatoide, complemento, crioglobulinas, anticorpo citoplásmico de antineutrófilos, anticorpo de antimembrana basal glomerular
Biópsia de pulmão ou rins com colorações especiais
DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES
Ecocardiograma
Gás sanguíneo arterial em 21% e oxigênio 100%
Varredura da ventilação-perfusão
Arteriograma pulmonar
Aortograma, tomografia computadorizada com contraste
DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS
Estudos de coagulação
Medula óssea

TC = tomografia computadorizada; TB = tuberculose.

*Esta tabela não pretende ser exaustiva.

Tratamento

O tratamento é direcionado para a causa da hemoptise. As abordagens broncoscópicas (Capítulo 101) são cada vez mais usadas para lesões endobronquiais.

Grau A

1. Smith, S. M. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2008. [CD001831].
2. Chang, A. B., Lasserson, T. J., Kiljander, T. O., et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ*. 2006; 332:11–17.
3. Mastronarde, J. G., Anthonisen, N. R., Castro, M., et al. for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360:1487–1499.
4. Lam, L. L., Cameron, P. A., Schneider, H. G., et al. Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann Intern Med*. 2010; 153:728–735.

Leituras sugeridas

Benbassat, J., Baumal, R. V. Should teaching of the respiratoryphysical examination be restricted only to signs with proven reliability and validity? *J Gen Intern Med*. 2010; 25:865–872. *Análise do valor de toda a gama de achados físicos respiratórios.*

Burki, N. K., Lee, L. Y. Mechanisms of dyspnea. *Chest*. 2010; 138:1196–1201. *Análise.*

Pavord, I. D., Chung, K. F. Management of chronic cough. *Lancet*. 2008; 371:1375–1384. *Uma análise útil.*

Sakr, L., Dutau, H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010; 80:38–58. *Análise.*

Imageamento na doença pulmonar

Paul Stark

Imageamento dos pulmões, mediastino e parede torácica

Epidemiologia

No mundo inteiro, a radiografia de tórax é o procedimento de imagem mais usado; mais de 75 milhões de radiografias são feitas por ano só nos Estados Unidos. Proporcionam informações úteis a respeito da anatomia e da doença do paciente a um custo financeiro mínimo e com uma exposição à radiação que especialistas consideram insignificante. Embora haja hoje novas técnicas de imagem disponíveis, a radiografia simples do tórax continua a ser valiosa na avaliação inicial de distúrbios do pulmão, da pleura, do mediastino e da parede torácica.

Técnicas de Imageamento

Embora classicamente obtidas com cassetes e filmes de raios X, as radiografias de tórax são hoje comumente obtidas por imagem digital com exibição eletrônica em estações de trabalho e distribuição de dados através das redes. Independentemente da abordagem de processamento de imagem usada, a radiografia de tórax padrão é obtida a dois metros do ponto focal do tubo de raios X até o detector de imagem, em projeções frontais e laterais. Se possível, deve-se obter as radiografias com o paciente inalando até a capacidade pulmonar total. Essas imagens proporcionam visões dos pulmões, do mediastino e da parede torácica simultaneamente.

Radiografia Portátil

Embora a radiografia à beira do leito ou portátil represente um grande número de radiografias de tórax, as imagens obtidas geralmente apresentam qualidade técnica inferior, custam mais caro e são mais difíceis de interpretar. Os volumes pulmonares são baixos, levando ao apinhamento das estruturas vasculares, e a técnica de baixa voltagem necessária ao equipamento móvel gera radiografias com pulmões superexpostos e um mediastino subpenetrado. A projeção anteroposterior e a angulação levemente lordótica do feixe de raios X combinam-se, produzindo uma distorção das estruturas basais do pulmão e ampliando a silhueta cardíaca. Estudos em posição reclinada também dificultam o reconhecimento de derrames pleurais ou pneumotórax.

Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) tem múltiplas vantagens sobre a radiografia convencional. Ela exibe uma anatomia em corte transversal livre de sobreposição, com uma resolução de contraste 10 vezes maior. Os aparelhos de TC de multifatias obtêm uma série de dados contínuos, volumétricos e isotrópicos com possibilidades de reformatação bidimensional e tridimensional de alta qualidade (visualização volumétrica direta) em qualquer plano. A TC de alta resolução do parênquima pulmonar é uma aplicação importante; a colimação estreita do feixe combinada com um algoritmo de frequência espacial elevado de bordas realçadas resulta em detalhes apurados de pulmões normais e anormais, permitindo uma alta correlação com a anatomia patológica.

Ressonância Magnética

A imagem por ressonância magnética (IRM) depende das propriedades magnéticas dos átomos de hidrogênio. Espirais magnéticas e espirais de frequência de rádio levam à indução, excitação e posterior leitura da exibição de dados dos prótons magnetizados. O ambiente molecular de átomos de hidrogênio irá afetar a taxa em que eles liberam energia; essa energia produz uma distribuição espacial de sinais que são convertidos em uma imagem por algoritmos de computador, semelhante à TC. Devido à sua especificidade para tecidos moles, a IRM tem aplicações na avaliação de invasão da parede torácica, infiltração mediastinal e envolvimento diafragmático por câncer de pulmão ou mesotelioma maligno.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) utiliza fluorodeoxiglicose marcada para produzir imagem da trilha glicolítica de células tumorais ou outros tecidos metabolicamente ativos com afinidade para glicose. Essa técnica provou-se útil no estudo de tumores intratorácicos e tem facilitado o diagnóstico de nódulos pulmonares solitários. TEP e TC integrados têm melhorado o diagnóstico e estadiamento de tumores intratorácicos. [1]

Ultrassonografia

Fora do coração, a ultrassonografia tem um papel apenas limitado no imageamento torácico. A técnica é usada basicamente para localizar efusões pleurais e para orientar sua drenagem.

Avaliação de Imagens Torácicas

As imagens do tórax são mais bem avaliadas pelo exame de regiões do pulmão em busca de achados específicos e para relacionar esses achados a grupos de diagnósticos conhecidos. É preciso considerar uma série de aspectos radiográficos críticos, com uma apreciação das causas conhecidas dessas mudanças.

Doença Pulmonar Difusa

Doença pulmonar difusa é um termo genérico para uma série de padrões radiográficos anormais do parênquima pulmonar. Embora os radiologistas tenham tentado separar doença pulmonar alveolar da intersticial, não se recomenda mais tal distinção porque a correlação entre a localização radiográfica a um compartimento e os achados histopatológicos reais é relativamente ruim. Por exemplo, padrões nodulares podem ser produzidos tanto por doença alveolar quanto por intersticial. Por outro lado, os chamados processos patológicos alveolares podem induzir uma reação intersticial. Opacidades em vidro fosco podem ser induzidas tanto por doença alveolar quanto por intersticial. Broncogramas aéreos, o paradigma presumido de doença de ocupação do espaço aéreo, podem ser identificados em uma pequena porcentagem de pacientes com doença pulmonar predominantemente intersticial, tais como sarcoidose, linfoma pulmonar e calcinose pulmonar.

Devido a essas limitações, uma abordagem graficamente descritiva que combine análise de opacidades predominantes, avaliação da expansão pulmonar e distribuição e profusão da doença gera um diagnóstico diferencial. O termo *infiltrado* deve ser evitado; em vez disso, as opacidades pulmonares são classificadas como grandes (*i.e.*, >1 cm na maior dimensão) ou pequenas (*i.e.*, <1 cm de diâmetro).

Opacidades Grandes

Opacidades grandes (Tabela 84-1) são caracterizadas de acordo com a sua distribuição. Opacidades homogêneas difusas são típicas de lesão alveolar difusa (Fig. 84-1A), aumento da permeabilidade (não cardiogênica), edema pulmonar, pneumonia viral difusa ou pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Opacidades multifocais irregulares (Fig. 84-1B) são encontradas na broncopneumonia multifocal, aspiração recorrente ou vasculite. Opacidades lobares sem atelectasia são vistas tipicamente na pneumonia lobar. Opacidades lobares com atelectasia geralmente decorrem de obstrução de um brônquio lobar por corpos estranhos, tumores ou rolhas de muco. Opacidades peri-hilares são vistas no edema pulmonar hidrostático em consequência de insuficiência cardíaca esquerda (Fig. 84.2), insuficiência renal, sobrecarga de volume ou hemorragia pulmonar.

Tabela 84-1

Classificação de opacidades pulmonares grandes
Homogênea difusa
Irregular multifocal
Lobar sem atelectasia
Lobar com atelectasia
Peri-hilar
Periférica

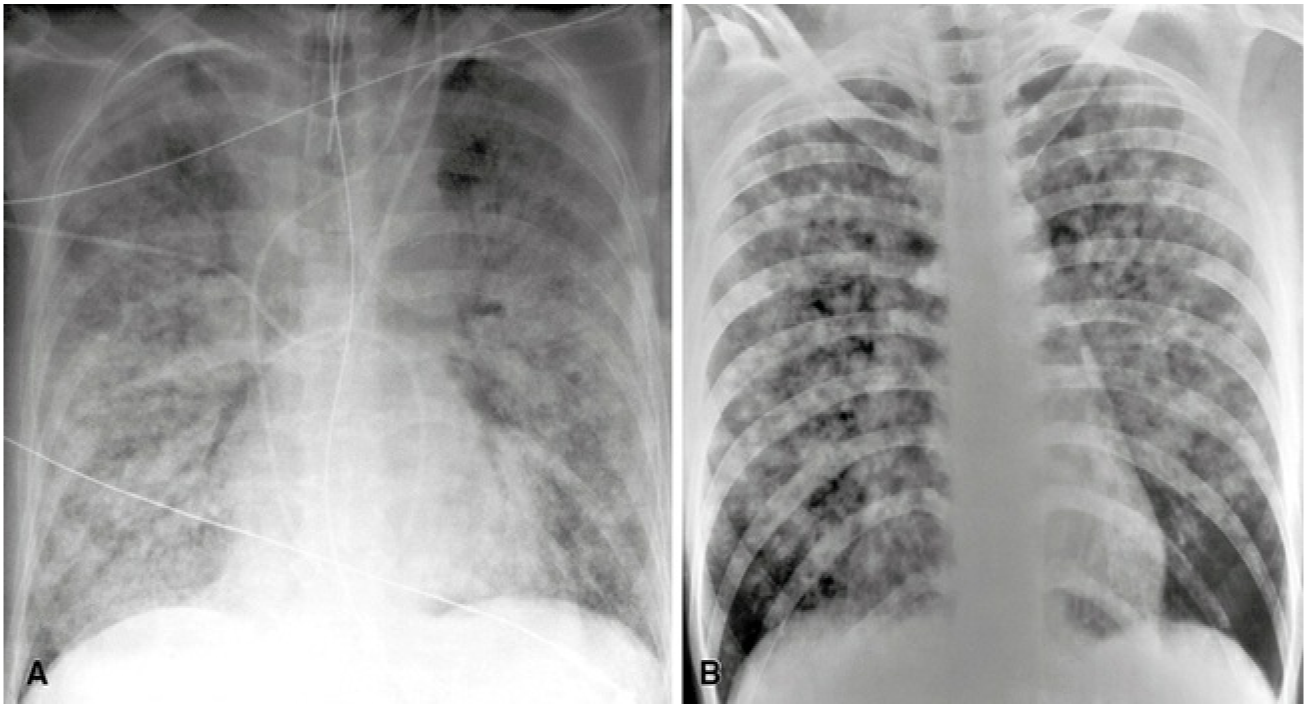

FIGURA 84-1 A, Paciente com dano alveolar difuso.
Radiografia do tórax mostra velamento difuso homogêneo de ambos os pulmões com aerobroncogramas claramente visíveis. **B,** Paciente com pneumonia de varicela aguda. Radiografia do tórax demonstra vários “nódulos” acinares com tendência para confluência, produzindo opacificação irregular multifocal do parênquima.

FIGURA 84-2 Paciente com edema pulmonar hidrostático devido à insuficiência cardíaca do lado esquerdo.
Radiografia do tórax frontal demonstra distribuição em ”asa de morcego“ clássica de edema pulmonar.

Opacidades Pequenas

Em contraste com as opacidades pulmonares grandes, vários padrões radiográficos caracterizam pequenas opacidades pulmonares na doença pulmonar difusa. É útil para diferenciar pequenos padrões nodulares, lineares, reticulares ou combinados (Tabela 84-2). Opacidades micronodulares, que incluem nódulos de 1 mm ou menores em diâmetro, podem resultar de granulomatose por talco em usuários de drogas intravenosas (Capítulo 33), microlitíase alveolar, casos raros de silicose, talcose, pneumoconiose de mineiros de carvão (Capítulo 93) e doenças pulmonares induzidas por berílio (Capítulo 93), bem como casos ocasionais de sarcoidose (Capítulo 95) ou hemossiderose. O padrão nodular inclui nódulos de até 1 cm de diâmetro. As causas frequentes incluem infecções ou granulomas inflamatórios tais como tuberculose miliar (Capítulo 332), sarcoidose (Capítulo 95), doenças fúngicas, alveolite alérgica extrínseca e histiocitose das células de Langerhans (Capítulo 92).

Tabela 84-2

Modelos de opacidades pulmonares pequenas

Micronodular
Acinar
Linear
Reticular
Brônquica
Arterial
Destrutiva

Padrões Lineares

Padrões lineares, também denominados linhas de Kerley, são basicamente um reflexo de septos interlobulares espessos. Linhas A de Kerley, que se irradiam 2 a 4 cm do hilo em direção à periferia pulmonar e particularmente aos lobos superiores (Fig. 84-3), refletem espessamento do compartimento intersticial axial e podem ser uma característica de insuficiência ventricular esquerda ou de reações alérgicas. Linhas B de Kerley, que refletem espessamento do compartimento intersticial subpleural, medem tipicamente cerca de 1 cm em comprimento e 1 mm em espessura, sendo geralmente encontradas na periferia dos lobos inferiores, adjacentes à pleura. As linhas B de Kerley são características de insuficiência ventricular esquerda subaguda e crônica (Capítulo 58), doença da válvula mitral (Capítulo 75), linfangite carcinomatosa, pneumonia viral e fibrose pulmonar (Capítulo 92). Linhas C de Kerley, raramente diagnosticadas por radiologistas, resultam do espessamento do interstício parenquimatoso pulmonar e formam um padrão reticular nas radiografias de tórax.

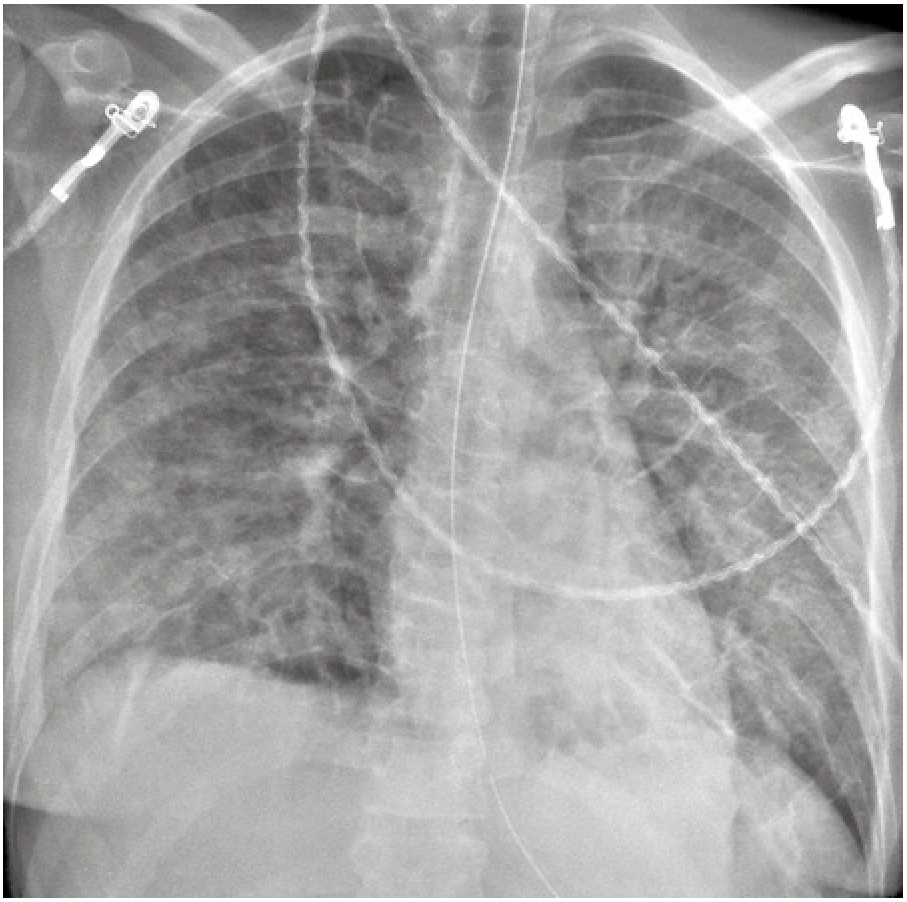

FIGURA 84-3 Paciente com reação conhecida à transfusão.
Radiografia do tórax mostra opacificação em vidro fosco de ambos os pulmões e linhas A de Kerley bilaterais, apresentando-se como longas estruturas lineares que se estendem desde as regiões hilares para a periferia pulmonar.

Padrões Reticulares

Padrões reticulares são pequenas opacidades poligonais, irregulares ou curvilíneas nas radiografias de tórax (Fig. 84-4). O diagnóstico diferencial varia de acordo com a progressão temporal da mudança patológica. O surgimento agudo de um padrão reticular pode ocorrer no edema intersticial (p. ex., devido à insuficiência do coração esquerdo), pneumonítides atípicas (p. ex., pneumonia viral ou por micoplasma), alterações exsudativas precoces em um distúrbio do tecido conjuntivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico; Capítulo 274) e reações alérgicas agudas (p. ex., reações a transfusões [Capítulo 180] ou reações a picadas de *Hymenoptera*). Os processos crônicos comuns que resultam em um padrão reticular são pneumonias intersticiais idiopáticas (Capítulo 92), doenças do tecido conjuntivo (particularmente escleroderma e pulmão reumatoide), asbestose (Capítulo 93), fibrose por radiação (Capítulo 92), pneumonite por hipersensibilidade avançada (Caps. 92 e 93), reações a medicações, disseminação linfangítica de câncer, infecção granulomatosa avançada, linfoma em sua forma broncovascular, sarcoma de Kaposi em sua manifestação broncovascular e sarcoidose.

FIGURA 84-4 Doença pulmonar reticular difusa.
Radiografia do tórax em um paciente de 94 anos com opacidades reticulares difusas devido à fibrose pulmonar idiopática com bronquiectasias de tração e faveolamento. Os volumes de pulmão são tipicamente reduzidos por uma complacência pulmonar reduzida.

Padrão em Favo de Mel

O padrão em favo de mel (ou faveolamento), que representa uma indicação de doença pulmonar intersticial avançada (Capítulo 92), reflete uma reestruturação da anatomia pulmonar acompanhada por bronquiolectasia. Favos de mel formam uma multicamada de pequenos espaços subpleurais entre 3 e 10 mm de diâmetro. Eles podem ser distinguidos de enfisema parasseptal pela sua parede mais espessa e múltiplas camadas.

Padrão Alveolar

Um padrão alveolar ou de espaço aéreo (Capítulo 91) caracteriza-se por nódulos acinares com 0,6 a 1 cm de diâmetro. Esses nódulos abrangem mais do que um ácino, no sentido estritamente anatômico, com tecido pulmonar peribronquiolar adjacente. Outros padrões incluem opacidades em vidro fosco (um reflexo do preenchimento alveolar incompleto), opacidades coalescentes grandes, consolidação envolvendo lobos ou segmentos inteiros, opacificação em uma distribuição broncocêntrica, broncogramas aéreos e alveologramas aéreos. Essas características radiográficas são úteis para localizar a doença em uma categoria radiológica particular, mas o padrão radiográfico denominado *alveolar* não corresponde simplesmente ao preenchimento alveolar exclusivamente histológico porque o compartimento intersticial está envolvido também na maioria dos casos. Uma descrição mais precisa é opacificação ou consolidação parenquimatosa em vez de alveolar.

Padrões Brônquicos

Os padrões brônquicos, mais bem representados por bronquiectasia difusa (Capítulo 90), são vistos em radiografias convencionais como opacidades ou lucências lineares, tubulares ou císticas que seguem a distribuição esperada dos brônquios, denominadas linhas de bonde pela semelhança a trilhos de bonde. A impactação mucoide, vista em pacientes com asma, aspergilose broncopulmonar alérgica ou bronquite plástica, levam a opacidades descritas como pasta de dente, cachos de uvas ou dedos de luva. O padrão de "pulmão sujo" visto nos tabagistas com bronquite crônica (Capítulo 88) resulta do espessamento da parede brônquica, fibrose peribrônquica, bronquiolite respiratória e hipertensão arterial pulmonar.

Padrões Vasculares

Padrões arteriais refletem mudanças na perfusão pulmonar. O termo *caudalização* reflete o padrão normal de distribuição do fluxo sanguíneo em uma pessoa em posição vertical na qual os vasos pulmonares basais são duas a três vezes mais largos do que a vasculatura do lobo superior. *Cefalização*, na qual as razões dos diâmetros dos vasos são inversas, é vista com frequência em pessoas reclinadas, nas quais pode ser considerada normal; entretanto, quando está presente em indivíduos cuja imagem foi obtida na posição vertical, indica insuficiência ventricular esquerda, doença da válvula mitral ou enfisema basal (Fig. 84-5). Equalização, ou fluxo equilibrado com vasos bem demonstrados nas zonas pulmonares superiores e inferiores, é encontrada na circulação hipercinética devido a anemia, obesidade, gravidez, doença de Graves e *shunts* esquerdo-direito. Equalização ou fluxo equilibrado com oligoemia podem ser vistos na hipovolemia, no enfisema difuso ou em *shunts* direito-esquerdo. Centralização reflete dilatação dos vasos pulmonares centrais, com uma circulação periférica normal ou diminuída. É vista tipicamente na hipertensão arterial pulmonar (Fig. 84-6). A lateralização do fluxo, favorecendo um pulmão em relação ao outro, também denominada *perfusão assimétrica*, é visível no enfisema unilateral, na bronquiolite obliterante unilateral (síndrome de Swyer-James-McLeod) ou na obstrução unilateral da artéria pulmonar. Vasos localmente dilatados ocorrem no enfisema irregular, na presença de múltiplos êmbolos pulmonares, em malformações arteriovenosas e na bronquiolite obliterante não uniforme. Este padrão produz uma perfusão em mosaico na varredura por TC de alta resolução.

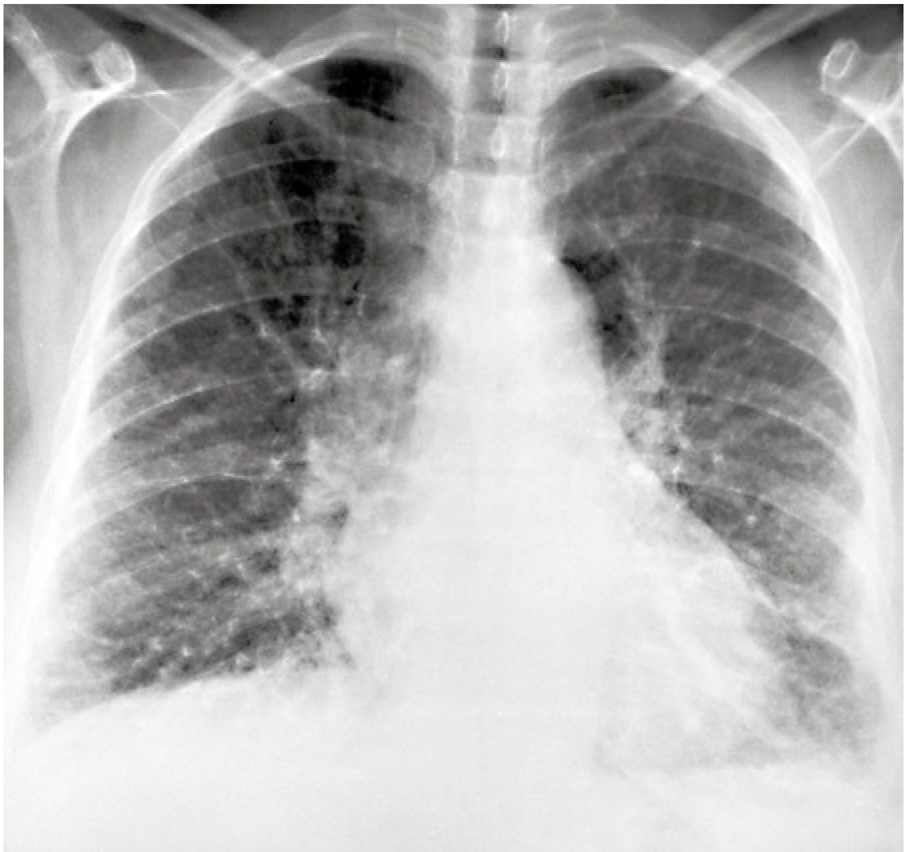

FIGURA 84-5 Paciente com insuficiência ventricular esquerda. Radiografia do tórax frontal mostra cefalização do fluxo sanguíneo pulmonar.

FIGURA 84-6 Paciente com hipertensão arterial pulmonar primária. Radiografia de tórax frontal mostra a centralização de fluxo com aneurismas de artéria pulmonar e oligoemia pulmonar periférica.

Volume Pulmonar

Radiografias convencionais e varreduras por TC são obtidas durante uma apneia após inspiração máxima. Baixos volumes pulmonares são inferidos pela posição elevada do diafragma e da concentração de estruturas vasculares basais (Tabela 84-3). Volumes pulmonares acima do esperado são encontrados comumente em pacientes com enfisema difuso (Fig. 84-7) (Capítulo 88), asma crônica (Capítulo 87) ou bronquiolite difusa e em atletas muito treinados. Com raras exceções, doenças pulmonares com padrão infiltrativo difuso e crônico (Capítulo 92) levam à perda de volume.

Tabela 84-3

Condições associadas a vários volumes pulmonares em pacientes com padrão de doença pulmonar difusa subjacente

VOLUMES PULMONARES GRANDES
Enfisema
Asma crônica
Bronquiolite obliterante difusa
Atletas altamente treinados

Linfangioleiomiomatose
VOLUMES PULMONARES PEQUENOS
Fibrose pulmonar em estágio final
Paralisia diafragmática bilateral
Ascite maciça
VOLUMES PULMONARES NORMAIS
Sarcoidose
Histiocitose de células de Langerhans
Neurofibromatose
Enfisema com fibrose pulmonar

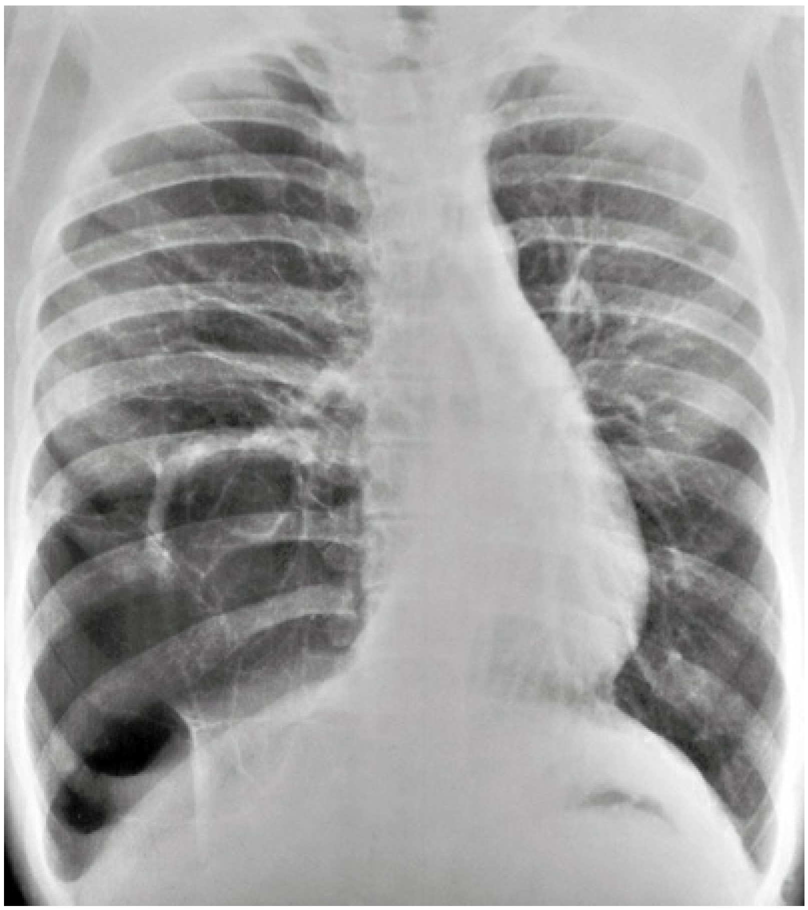

FIGURA 84-7 Paciente com enfisema grave.
Radiografia de tórax mostra hiperexpansão de ambos os pulmões com alterações bolhosas na base do pulmão direito e desvio do mediastino para a esquerda.

Distribuição Anatômica

A distribuição anatômica da doença pode facilitar significativamente a abordagem diagnóstica (Tabela 84-4 e Fig. 84-8). A patologia que acomete a zona superior do pulmão predomina na tuberculose, doença fúngica, sarcoidose, pneumonicose (exceto asbestose), histiocitose das células de Langerhans, espondilite anquilosante, fibrose cística, pneumonia cística por *P. jirovecii*, pneumonite por radiação e pneumonia por hipersensibilidade terminal. A doença pulmonar basal é preferencialmente encontrada

na bronquiectasia, aspiração, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia intersticial inespecífica, pneumonia intersticial usual, reações medicamentosas, asbestose, escleroderma e artrite reumatoide. Entretanto, qualquer processo pulmonar difuso acabará por evoluir, envolvendo ambos os pulmões independentemente das fronteiras zonais.

Tabela 84-4

Condições associadas a padrões de distribuição da doença

DOENÇA PULMONAR DA ZONA SUPERIOR
Tuberculose
Doença fúngica
Sarcoidose
Pneumoconiose
Histiocitose de células Langerhans
Fibrose cística
Pneumonite de hipersensibilidade em estágio final
Espondilite anquilosante
Pneumonite de radiação
DOENÇA PULMONAR BASAL
Bronquiectasia
Aspiração
Reações medicamentosas
Fibrose pulmonar intersticial, pneumonite intersticial inespecífica, pneumonite intersticial descamativa, pneumonia em organização criptogênica, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização
Asbestose
Esclerodermia

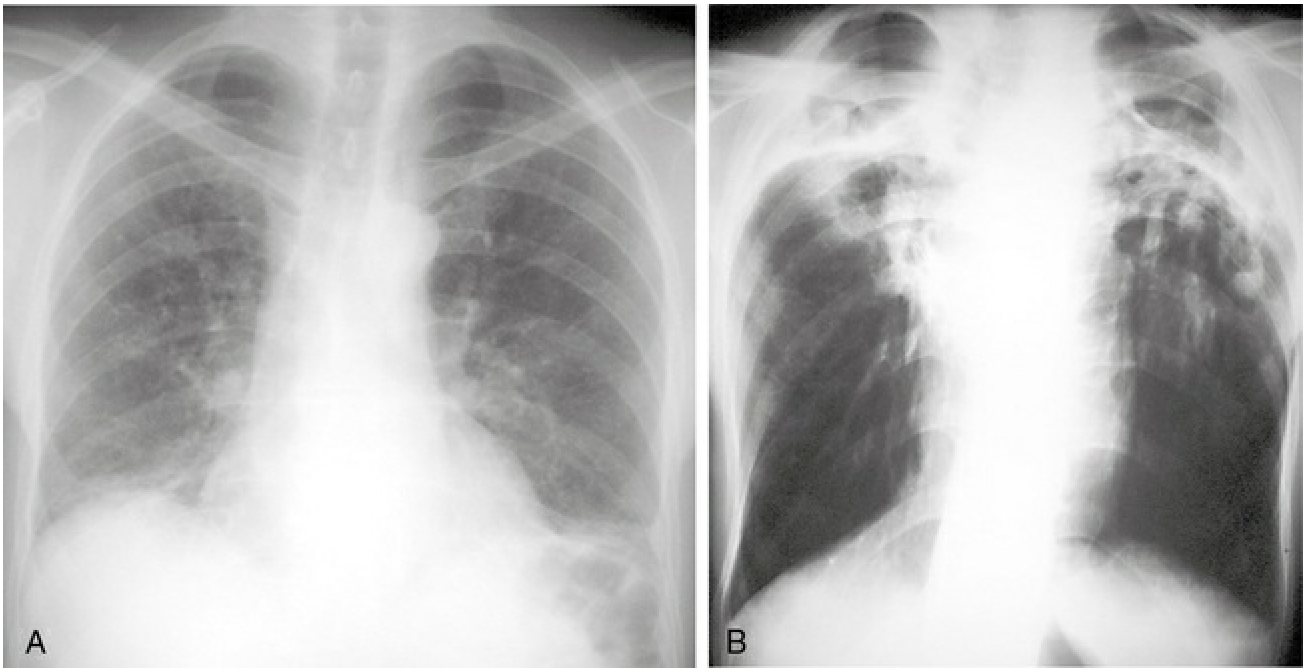

FIGURA 84-8 A, Doença pulmonar basal. Radiografia do tórax em um paciente de 48 anos de idade, com esclerodermia conhecida. Opacidades reticulares finas bibasais e bandas parenquimatosas são visíveis em ambos os lobos inferiores. **B,** Doença pulmonar apical. Radiografia do tórax em um paciente de 42 anos de idade, com espondilite anquilosante. Distorção arquitetural grave com atelectasia cicatrizante de ambos os lobos superiores, retração das artérias pulmonares cefálicas e formação de bolhas bilaterais que contêm bolas de fungos são evidentes.

Linfonodos

A hipertrofia dos linfonodos visível nas varreduras de TC e, quando maiores, nas radiografias de tórax, podem proporcionar informações diagnósticas (Tabela 84-5). As seguintes entidades podem estar associadas à doença pulmonar difusa e ao aumento simultâneo dos gânglios linfáticos: sarcoidose (Capítulo 95); linfoma; doença fúngica; tuberculose (Capítulo 332); pneumoconioses (Capítulo 93), particularmente silicose e doença pulmonar associada a berílio; câncer de pulmão; outra doença maligna metastática que não câncer de pulmão.

Tabela 84-5

Condições associadas a alargamento do linfonodo hilar e mediastinal

Condições associadas a alargamento do linfonodo hilar e mediastinal
Sarcoidose
Linfoma
Doença fúngica
Tuberculose
Câncer metastático
Silicose, pneumoconiose do trabalhador das minas de carvão, pulmão de berílio

Nódulos Pulmonares

Nódulos pulmonares solitários são abordados no Capítulo 197. A maioria dos pacientes com nódulos pulmonares múltiplos tem doença metastática de cânceres primários, dentro ou fora do pulmão (Fig. 84-9). Essas lesões têm uma predileção pelas regiões subpleurais do pulmão, incluindo as fissuras interlobares. Em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana, o sarcoma de Kaposi e o linfoma podem induzir a formação de tais nódulos. Processos infecciosos que manifestam nódulos múltiplos incluem abscessos múltiplos por aspiração recorrente (Capítulo 94) ou êmbolos sépticos (Capítulo 76); granulomas micobacterianos tuberculosos e não tuberculosos (Caps.332 e 333); processos fúngicos, incluindo histoplasmose (Capítulo 340), coccidioidomicose (Capítulo 341) e criptococose (Capítulo 344); e infecção com trematódeos, tais como *Paragonimus westermani* (Capítulo 364). Afecções inflamatórias não infecciosas que podem manifestar múltiplos nódulos pulmonares incluem granulomatose de Wegener (Capítulo 278), nódulos reumatoides (Capítulo 272), sarcoidose (Capítulo 95) e amiloidose (Capítulo 194).

FIGURA 84-9 Opacidades pulmonares multifocais.
Radiografia do tórax em um paciente de 70 anos de idade com carcinoma conhecido da glândula tireoide alargando o mediastino superior e deslocando a traqueia cervical para a direita. Nódulos pulmonares bilaterais grandes e pequenos e massas devido a tumor metastático estão presentes.

Doença Pleural

Doenças pleurais são abordadas no Capítulo 99. As anormalidades do espaço pleural

podem ser observadas facilmente por métodos radiográficos convencionais suplementados pela varredura por TC. O volume de derrame pleural pode ser estimado em filmes posteroanteriores padrão: 75 mL obscurecem o sulco costofrênico posterior, 150 mL obscurecem o sulco costofrênico lateral, 200 mL produzem uma película de 1 cm de espessura em filmes em decúbito, 500 mL obscurecem o diafragma e são também visíveis em filmes supinos, e 1.000 mL atingem o nível da quarta costela anterior em radiografias de tórax em posição vertical. É possível fazer amostragem de uma efusão de 200 mL ou mais por toracocentese. A menor quantidade visível em radiografias em decúbito é 10 mL. Com atenção, uma efusão de apenas 175 mL pode ser detectada em filmes supinos. Derrames de sobreposição livre produzem um véu de opacidade ou um efeito de filtro superimposto no pulmão aerado; os vasos pulmonares são claramente visíveis através da opacidade extra gerada pela efusão, e broncogramas aéreos não estão presentes.

Derrames infrapulmonares

Derrames infrapulmonares elevam a base do pulmão, simulando um hemidiafragma elevado. O maior ponto de curvatura do pseudodiafragma é desviado lateralmente. Grandes efusões podem levar à inversão diafragmática. A separação da base do pulmão do estômago contendo ar é indicativa de um derrame infrapulmonar, particularmente quando a bolha de ar do estômago está deslocada inferomedialmente. Efusões pleurais loculadas sugerem a presença de adesões pleurais. Esses acúmulos encapsulados têm ângulos obtusos de interface com a parede torácica e um bordo muito definido com o pulmão adjacente.

Placas Pleurais

As placas pleurais resultam do acúmulo pleural parietal de fibras de colágeno hialinizadas (Fig. 84-10); sua presença sugere exposição a amianto (Capítulo 93). As placas envolvem preferencialmente a pleura parietal adjacente à sexta até a nona costela e o diafragma. São menos pronunciadas nos espaços intercostais e poupam os sulcos costofrênicos, bem como os ápices. Calcificações são visíveis nas radiografias de tórax em 20% dos casos e na TC em 50% dos indivíduos com placas. Nas imagens em perfil, as placas produzem áreas focais de espessamento pleural aparente. Sobre o diafragma, elas têm uma aparência de calcificações curvilíneas ou conchas. Placas pleurais vistas *en face* podem simular câncer de pulmão. Sua aparência tem sido comparada a folhas de azevinho, padrões de explosão solar, padrões “geográficos” ou estruturas pontilhadas ou irregulares. Raras placas pleurais viscerais que ocorrem nas fissuras interlobares podem simular nódulos pulmonares.

FIGURA 84-10 Paciente com conhecida exposição anterior ocupacional ao amianto. Radiografia do tórax mostra extensas placas calcificadas bilaterais vistas de frente, de perfil e ao longo do contorno diafragmático.

Espessamento Pleural Difuso

O espessamento pleural difuso é uma resposta observada após exposição a algum estímulo incluindo infecção, inflamação, trauma, tumor, tromboembolia, radiação e amianto. O grave envolvimento resulta na formação de uma película pleural generalizada com margens atenuadas, medindo geralmente menos de 2 cm de espessura. O espessamento pleural radiologicamente difuso caracteriza-se por uma opacidade atenuada e ininterrupta que envolve pelo menos um quarto da circunferência da parede torácica, obliterando os sulcos costofrênicos e abrangendo também os ápices. Os critérios tomográficos de espessamento pleural difuso incluem um espessamento de pelo menos 3 mm.

Doença Maligna

Tumores malignos da pleura são mais comuns do que os benignos, e a doença metastática é mais frequente do que um mesotelioma pleural primário. Os tumores primários originam-se nas membranas pleurais. A invasão pleural por câncer de pulmão, placas subpleurais no linfoma, disseminação hematógena para a pleura e metastatização direta da pleura são outros mecanismos de envolvimento pleural por tumor. Tumores pleurais benignos incluem lipomas, tumores fibrosos e tumores neurogênicos. Os lipomas são os mais comuns; seu diagnóstico é facilitado pela TC. Tumores fibrosos da pleura originam-se de células mesenquimais pluripotentes encontradas na pleura

visceral ou, menos comumente, na pleura parietal. Podem induzir síndromes paraneoplásicas como a osteoartropatia hipertrófica (Capítulo 187) ou hipoglicemia, e apenas raramente invadem ou produzem metástase. Em quase a metade desses pacientes, o tumor pode ser um pedículo e mover-se quando o paciente muda de posição.

Pneumotórax

Pneumotórax significa ar no espaço pleural (Capítulo 99). O aspecto radiológico mais importante de um pneumotórax é uma linha ou borda pleural visceral convexa ou reta na direção da parede torácica e produzindo uma separação transparente da pleura visceral e parietal (Fig. 84-11). Na maioria dos casos, nenhuma estrutura vascular pulmonar é visível além da pleura visceral. Em radiografias de tórax em posição vertical, o ar é basicamente encontrado no espaço pleural apicolateral. Não há necessidade de radiografias de tórax expiratórias para detectar pneumotórax pequenos já que todos são visíveis nos filmes inspiratórios. Em radiografias de tórax em posição supina, o ar pleural acumula-se em uma localização infrapulmonar, delineando o sulco costofrênico, formando o sinal do sulco profundo. Um pneumotórax hipertensivo leva a um desvio acentuado do mediastino para o lado contralateral e ao achatamento ou inversão do hemidiafragma ipsilateral.

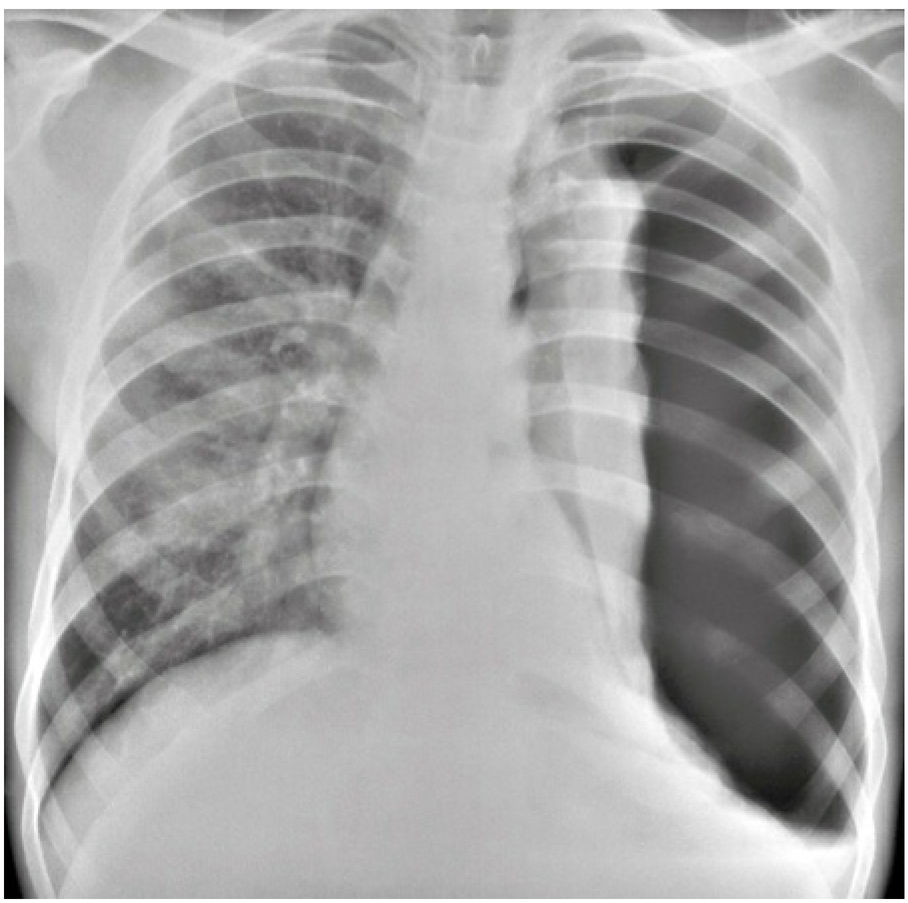

FIGURA 84-11 Paciente com hidropneumotórax espontâneo hipertensivo. Radiografia do tórax mostra atelectasia completa do pulmão esquerdo com um pneumotórax grande e um nível hidroaéreo basal esquerdo. O paciente tinha tuberculose primária.

Imageamento do Mediastino

O mediastino abrange as estruturas torácicas centrais delineadas pela pleura mediastinal, o diafragma, o esterno, a coluna vertebral e a abertura torácica. O mediastino divide-se comumente em um compartimento anterior, um medial visceral e um mediastinal posterior, paraespinhal (Tabela 84-6). Cada compartimento contém entidades patológicas específicas.

Tabela 84-6

Classificação dos compartimentos mediastinais

MEDIASTINO ANTERIOR
Retroesternal
MEDIASTINO MÉDIO—COMPARTIMENTO VISCERAL
Espaço subcarinal
Região paratraqueal
Espaço retrotraqueal
Janela aortopulmonar
Espaço retrocardíaco
MEDIASTINO POSTERIOR
Região paraespinhal

Técnicas de Imageamento

Em radiografias de tórax de boa penetração, a linha de junção anterior, a linha de junção posterossuperior, a faixa azigoesofágica, a faixa pleuroesofágica, a faixa paratraqueal e as faixas ou linhas para-aórtica e paraespinal devem ser avaliadas (Fig. 84-12). É preciso detectar e localizar primeiro a presença de massas mediastinais. Seus ângulos obtusos de interface com a pleura mediastinal, bem como a extensão a ambos os hemitórax, indicam a origem mediastinal de tais lesões.

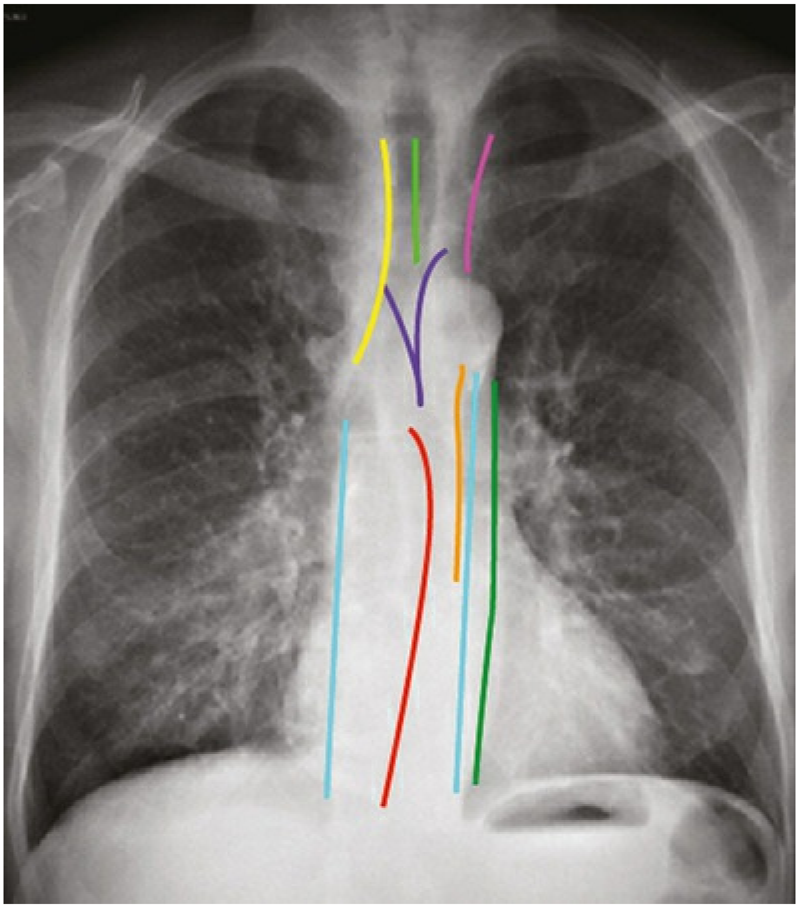

FIGURA 84-12 Radiografia do tórax com linhas mediastinais sobrepostas. *Amarelo:* linha paratraqueal direita. *Azul claro:* linhas paravertebrais direita e esquerda. *Vermelho:* linha azigoesofágica. *Marrom:* linha pleuroesofágica. *Roxo:* complexo da linha de junção anterior. *Rosa:* borda da artéria subclávia esquerda. *Verde-claro:* linha de junção posterossuperior *Verde-escuro:* linha para-aórtica.

A TC facilita a localização de uma massa em um compartimento mediastinal específico. Uma vez que se tenha determinado que a massa é predominantemente lipídica, cística, de tecido mole ou calcificada, pode-se fazer o diagnóstico diferencial. A IRM do mediastino tem um papel no diagnóstico de doença vertebral ou tumores neurogênicos com extensão ao canal vertebral. É tão boa quando a TC no diagnóstico de aneurisma e dissecção da aorta (Capítulo 78).

Compartimentos Mediastinais

O mediastino anterior é na verdade um espaço potencial que pode conter o timo substituído por tecido gorduroso e pequenos linfonodos normais. As lesões que ocupam espaço nesse compartimento incluem tipicamente timomas, linfomas, teratomas e outros tumores de células germinativas, bócios tireoidianos substernais, lipomas e outros tumores do tecido conjuntivo, bem como hemangiomas e linfangiomas (Fig. 84-13A).

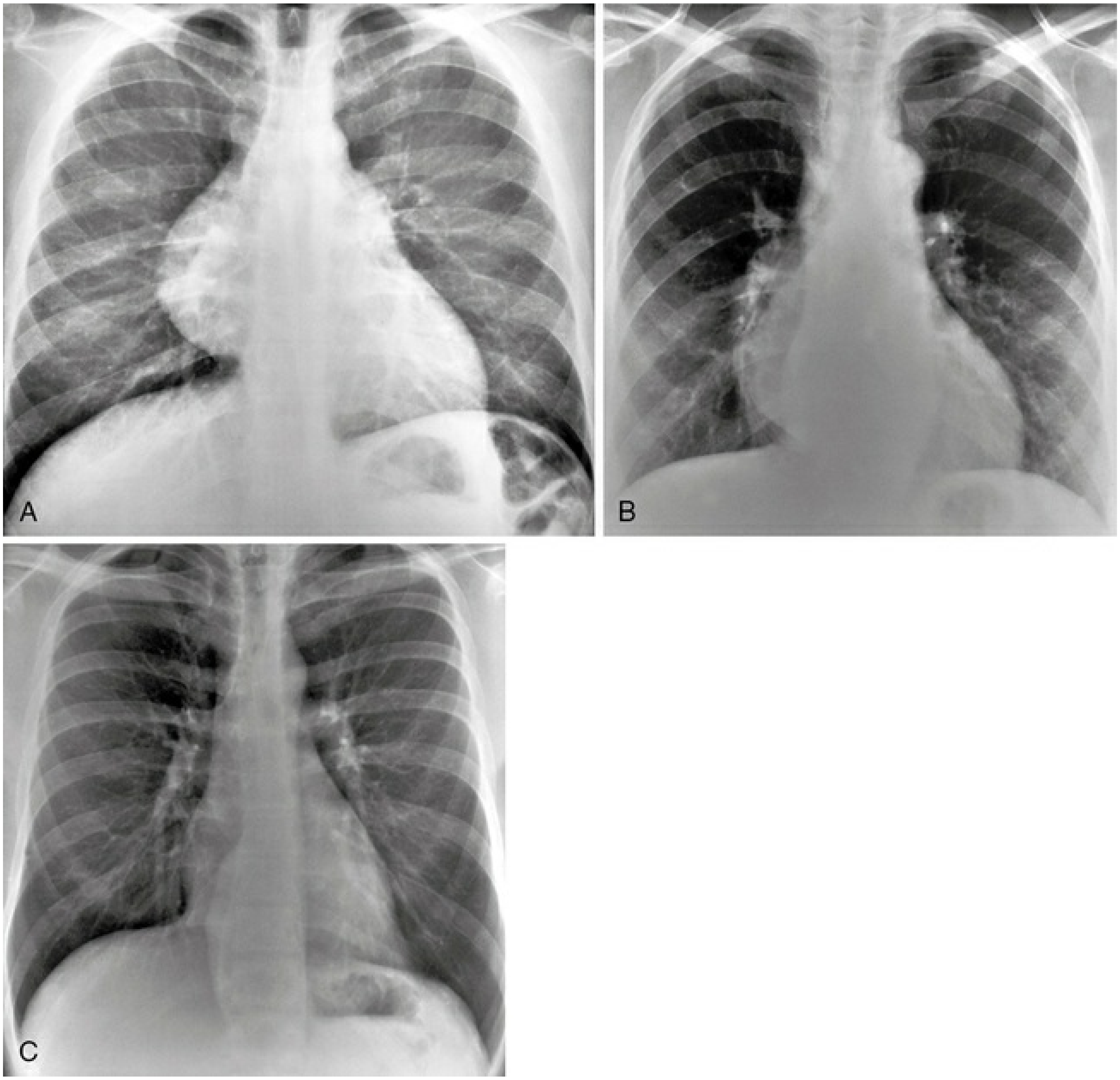

FIGURA 84-13 A, Paciente com teratoma mediastinal anterior. Radiografia do tórax mostra uma anormalidade do contorno mediastinal devido à projeção da massa no hemitórax direito. Observe o ângulo obtuso de interface formada pela pleura cobrindo a massa com o mediastino. **B,** Paciente com hiperplasia de linfonodo gigante de Castleman. Radiografia do tórax frontal mostra grande massa mediastinal média subcarinal que se projeta lateralmente para o átrio direito. **C,** Paciente com ganglioneuroma paraespinhal. Radiografia do tórax mostra anormalidade do contorno paraespinhal inferior direito alargando a região paravertebral direita e abrangendo a altura de três vértebras torácicas.

O mediastino médio é subdividido em espaço subcarinal, região paratraqueal, região retrotraqueal, região da janela aortopulmonar e espaço retrocardíaco. Lesões características desse local incluem linfonodos aumentados e malformações broncopulmonares do intestino anterior embrionário (Fig. 84-13B).

Na região retrotraqueal, podem-se encontrar artérias subclávias direitas aberrantes, bócios descendentes posteriores, tumores esofageanos, divertículos ou cistos do ducto torácico. Na janela aortopulmonar, divertículos do ducto, malformações broncopulmonares do intestino anterior embrionário ou aneurismas da artéria aórtica ou pulmonar podem formar lesões que ocupam espaço de compartimentos específicos.

A região paraespinhal é considerada em termos radiológicos como parte do mediastino

posterior. Massas importantes nesse espaço incluem tumores neurogênicos que se originam da cadeia simpática ou de raízes de nervos segmentares (Fig. 84-13C). A hematopoese extramedular em pacientes com anemia grave pode resultar em massas paravertebrais formadas por medula óssea hipertrofiada projetando-se das costelas ou de corpos vertebrais. Linfonodos aumentados devido a linfoma ou doença metastática são vistos ocasionalmente em uma localização paraespinhal. A doença vertebral, incluindo espondilite bacteriana ou tuberculosa, tumores e hematomas pós-traumáticos podem dilatar a região paraespinhal e produzir um contorno anormal.

Grau A

1. Fischer, B., Lassen, U., Mortensen, J., et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009; 361:32–39.

Leituras sugeridas

Oba, Y., Zaza, T. Abandoning daily routine chest radiography in the intensive care unit: meta-analysis. *Radiology*. 2010; 255:386–395. *A radiografia de tórax pode ser encomendada seletivamente sem aumentar resultados adversos.*

Petinaux, B., Bhat, R., Boniface, K., et al. Accuracy of radiographic readings in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2011; 29:18–25. *Aproximadamente 3% das radiografias são incorretamente lidas pelo médico de emergência, com doença do espaço aéreo e nódulos pulmonares mais comumente mal interpretados em radiografias de tórax.*

Estrutura e função respiratórias: mecanismos e avaliação

Herbert Y. Reynolds

Os pulmões são projetados para captação de oxigênio e eliminação de dióxido de carbono através do processo da ventilação e da difusão molecular. Para manter a saúde, o ar purificado deve entrar em contato com a superfície epitelial dos alvéolos para aerar o sangue capilar pulmonar. O ar ambiente, que contém fragmentos ambientais, micro-organismos e, possivelmente, toxinas solubilizadas, e que é às vezes misturado com as secreções orofaríngeas aspiradas, deve ser limpo. O ar ambiente inspirado encontra um sistema de defesa do hospedeiro que em geral remove esses contaminantes mecanicamente (por espirro, coriza, tosse e depuração mucociliar), através de mecanismos de imunidade inata (natural), ou imunologicamente através de imunidade adaptativa (adquirida). Esta função não ventilatória pode estar ausente (defeitos primários do hospedeiro) ou comprometida por enfermidades sistêmicas ou efeitos colaterais de outros tratamentos clínicos. Devido às funções ventilatória e não ventilatória estarem tão entrelaçadas, ambas serão descritas em conjunto; em seguida, serão apresentados métodos para avaliar a função clínica.

Estrutura e função respiratórias

Estrutura das Vias Respiratórias

Embora o trato respiratório seja um *continuum* de tubos de ramificação que conduzem à superfície alveolar de troca de ar, funcionalmente tem quatro segmentos anatômicos distintos: naso-orofaringe ou vias aéreas superiores, vias aéreas condutoras (laringe, traqueia e brônquios que se ramificam para os bronquíolos terminais), bronquíolos respiratórios e ductos alveolares e alvéolos. As estruturas vasculares e nervosas são parte integral de cada segmento; os canais linfáticos começam no nível dos bronquíolos respiratórios e seguem em um sentido cefálico para o interior dos linfonodos hilares. Mas muito ainda permanece desconhecido sobre as diversas linhagens de células que contribuem para o desenvolvimento do pulmão, o fenótipo e função de, talvez, metade das cerca de 40 células residentes que compõem o trato respiratório humano, e os papéis de células neuroendócrinas e várias células progenitoras que podem reconstituir as células estruturais após a lesão.

As vias aéreas e seu suprimento sanguíneo desenvolvem-se a partir de uma evaginação

do intestino primitivo e do esôfago primitivo. As vias aéreas de condução formam uma continuidade de aproximadamente 14 gerações de ramos, que se estendem por outros 10 ou mais ramos dentro das vias aéreas acinares, finalmente terminando como sacos alveolares. Esta estrutura anatômica é descrita como uma árvore com condutos irregulares e ramificantes, de forma dicotomizada. Desenvolvimentos posteriores do feto iniciam o adelgaçamento progressivo da camada epitelial da mucosa nos brônquios distais e em seguida nos bronquíolos respiratórios até uma superfície celular única, que define o começo da unidade de troca gasosa dentro das estruturas acinares/alveolares. Mecanismos para limpar o ar inspirado estão dispersos ao longo de todo o trato.

A *naso-orofaringe* inclui as vias aéreas altas e os seios da face associados (Capítulo 434). Ela começa nas narinas e nos lábios, estende-se posteriormente por uma mucosa ondulante e ricamente vascularizada que recobre a passagem nasal e através da glote, para dentro da traqueia extratorácica. Os pelos nasais e as conchas nasais filtram as partículas grandes (>10 μm de diâmetro) quando o ar inspirado passa sobre a superfície nasal em um padrão de fluxo turbulento. Neste processo, o ar é umidificado e aquecido à medida que passa através do nariz e ao longo do palato mole, mas tipicamente está totalmente condicionado antes de chegar à faringe posterior. Porque as secreções dos seios e nasais posteriores podem acumular-se na faringe posterior, a deglutição e a respiração são coordenadas primorosamente pela epiglote e pela musculatura laríngea para direcionar os líquidos e alimentos para dentro do esôfago e o ar para a traqueia subglótica. O controle não é perfeito, no entanto, e microaspiração pode ocorrer em pessoas normais durante o sono. O refluxo esofágico pode provocar tosse em indivíduos normais e sintomas de asma em pacientes com vias aéreas mais hiper-reativas (Caps. 87 e 140). A depuração mucociliar diminui com a idade, explicando, em parte, a ocorrência mais frequente de infecções respiratórias nos pacientes idosos.

As *vias aéreas de condução* começam na traqueia, um tubo flexível mantido aberto por anéis cartilaginosos em forma de ferradura com uma face muscular posterior que toca o esôfago. A traqueia tem cerca de 10 cm de comprimento e contém cerca de 15 anéis. Na carina, ela se divide em dois brônquios principais e, daí em diante, em vários ramos brônquicos menores que se ramificam em muitas subdivisões menores ainda. Entretanto, em conjunto, essa ramificação cria uma área transversal global muito maior, que não apenas reduz a resistência ao fluxo aéreo, mas também desacelera a velocidade das moléculas de ar quando elas se preparam para entrar nos ductos acinares e nos sacos alveolares. O fluxo aéreo além das vias aéreas condutoras é amplamente laminar; o movimento mais lento limpa ainda mais o ar, eliminando quaisquer partículas de 0,5 a 3 μm de diâmetro que ainda estejam presentes e iriam impactar nos pontos de ramificação. Esta ação é especialmente importante nos bronquíolos respiratórios, que servem como segmento de transição entre as vias aéreas de condução e os alvéolos, onde várias adaptações facilitam a maior remoção de partículas ou antígenos. Em toda a extensão das vias aéreas de condução (E-Fig. 85-1), a superfície mucosa exerce uma função de barreira devido às estreitas junções apicais entre as células epiteliais. Cerca de metade das células epiteliais é ciliada; uma película de líquido e muco cobre os cílios em movimento, criando o aparelho mucociliar. A espessura da superfície mucosa atenua-se à medida que

a camada de células pseudoestratificadas aplana-se para se tornar uma camada única de células nos bronquíolos terminais. Aqui, a superfície menos protegida pode se tornar mais vulnerável às lesões pelas toxinas e pelos micro-organismos inalados e mais suscetíveis à destruição da inflamação crônica (bronquiolite).

A camada de células epiteliais pseudoestratificadas das vias aéreas cria uma barreira física pela formação de junções apicais muito unidas que controlam a permeabilidade e promovem o fluxo pericelular de íons e líquido. Cerca de metade das células epiteliais tem cílios que impelem uma camada de revestimento de líquido e muco misturados, que pode coletar os fragmentos das vias aéreas e eliminá-los por um processo conhecido como *depuração mucociliar*. Essas células epiteliais têm uma substituição celular dinâmica de vários dias e uma autorrenovação contínua proveniente das células-tronco progenitoras, mas a taxa de replicação normal pode variar em diferentes locais ao longo das vias aéreas. Se a lesão das vias aéreas destruiu as células epiteliais e desnudou a superfície, a regeneração começa rapidamente a partir dos reservatórios de células-tronco de autorrenovação encontrados em nichos localizados nos ductos das glândulas submucosas na traqueia ou nos brônquios e dentro do epitélio de superfície das vias aéreas mais distais.

Os *bronquíolos respiratórios*, que estão posicionados entre as vias aéreas de condução distais e a superfície alveolizada de trocas gasosas, funcionalmente separam as vias aéreas altas e baixas. Este segmento forma um gargalo para o fluxo aéreo e é a última superfície para capturar pequenas partículas e micro-organismos ou fragmentos antigênicos antes do espaço alveolar; as respostas imunes podem ser iniciadas neste ponto. Contudo, os bronquíolos respiratórios podem ser o sítio de obstrução das vias aéreas, devido à inflamação típica da *bronquiolite obliterante* (Capítulo 92) e associados a várias doenças pulmonares, como a rejeição crônica do enxerto após transplante pulmonar (Capítulo 101) e o envolvimento pulmonar pelas colagenoses vasculares (Capítulo 92). Nesta região de transição da via aérea, várias alterações ocorrem: a superfície epitelial cuboide de camada única diferencia-se ainda mais em células alveolares do tipo I que recobrem a superfície de revestimento alveolar; as células secretoras de muco desaparecem, embora as células caliciformes possam se desenvolver em tabagistas; e surge um outro tipo de célula secretora, as células de Clara. Células pulmonares em escova, com tufos de microvilosidades, são adensadas nesta área e podem estar envolvidas em quimiossensibilidade e captura de partículas e poluentes, assim como em regulação de líquidos e absorção de solutos. Além disso, muitas células dendríticas similares a macrófagos, que podem constituir 1% das células, estão presentes para capturar os antígenos. As defesas de superfície do hospedeiro modificam-se da depuração mucociliar para os fagócitos macrófagos, células inflamatórias (neutrófilos ou eosinófilos) e opsoninas. Os canais linfáticos são formados para coletar o líquido linfático drenado pelos espaços intersticiais interalveolares para os capilares linfáticos que cursam ao longo dos capilares e das vênulas pulmonares nas paredes alveolares. A circulação arterial brônquica abastece as vias aéreas de condução, ao passo que a circulação arterial pulmonar para a capilar pulmonar engloba os alvéolos e é o *locus* para a difusão de oxigênio para o sangue e dióxido de carbono do sangue.

O compartimento de *trocas gasosas*, ou espaço alveolar, é composto de 480 milhões de alvéolos apoiados por uma estrutura fibrosa e entrelaçada com uma malha de capilares arteriais pulmonares, que permitem o contato entre o ar e o sangue. A captação de oxigênio e a eliminação de dióxido de carbono ocorrem através de uma fina camada de tecido de células epiteliais do tipo I e endotélio capilar que, em conjunto, criam uma grande superfície de aproximadamente 12 metros quadrados. Para aumentar a probabilidade de a função respiratória vir a dar suporte ao ciclo de vida humano saudável, apesar de poluentes, infecções ou doenças sistêmicas que afetam os pulmões, um intrincado sistema de defesa do hospedeiro evoluiu. O sistema especializado para os alvéolos é diferente do sistema descrito nas vias aéreas proximais. Embora um alvéolo seja razoavelmente protegido dos fragmentos transmitidos pelo ar pela filtração aerodinâmica que ocorre nas vias aéreas altas, pequenas partículas (<0,5 μm) podem permanecer em suspensão no ar ou gases tóxicos podem ter acesso diretamente aos alvéolos.

Defesas do Hospedeiro Celular

As defesas respiratórias do hospedeiro equilibram dois mecanismos que eliminam ou desintoxicam micro-organismos e outros materiais antígenos que entram nas vias aéreas (E-Fig. 85-2). O primeiro é uma reação de resposta inata ou de resposta rápida que produz inflamação como resultado (bronquite ou pneumonite), com subsequente apoptose dos neutrófilos e supressão da inflamação para limitar a reação. Em segundo lugar, ocorre um mecanismo mais dirigido que estimula as vias linfocíticas, criando uma resposta versátil e adaptativa, envolvendo atividade de células T específicas ou produção de imunoglobulinas (anticorpos).

Micro-organismos podem estar contidos no líquido aspirado ou carreados intravascularmente para o parênquima (septicemia). O micro-organismo que entra no alvéolo pode encontrar células apresentadoras de antígenos ou várias opsoninas no líquido de revestimento epitelial, incluindo anticorpos IgG (subtipos IgG1 e IgG3) e substâncias não imunes (proteínas A e D do surfactante secretadas por células tipo II, fibrinogênio e fragmentos do complemento [C3b]), que podem promover captura mediada por receptor ou fagocitose por macrófagos. Os linfócitos T alveolares podem estimular os macrófagos com citocinas, como interleucinas (IL)-1 e interferon-γ que aumentam sua atividade bactericida, ou, se os micro-organismos estiverem em número muito grande ou forem muito virulentos, podem rapidamente criar uma resposta inflamatória. As quimiocinas derivadas dos macrófagos ou das células epiteliais, incluindo IL-8, leucotrieno B_4 e fator de necrose tumoral, podem atrair neutrófilos e outros produtos inflamatórios dos capilares adjacentes para o interior do alvéolo. Se a inflamação, ou pneumonite, tiver sucesso em erradicar a infecção, os neutrófilos sofrem apoptose, a inflamação regride e a função normal do tecido pulmonar é restaurada. Se o processo inflamatório for prolongado, uma resposta inflamatória crônica, latente, pode persistir e levar à lesão tecidual que causa fibrose e cicatrização ou, dependendo da partícula antigênica ou do micro-organismo envolvido, uma reação granulomatosa pode

se desenvolver a partir de linfócitos T_H1 estimulantes de IL-2. Se essa cicatrização semelhante à de uma ferida ocorrer após lesão significativa, a função respiratória pode ser perdida permanentemente.

As células epiteliais têm aproximadamente o mesmo repertório de quimiocinas pró-inflamatórias, como o dos macrófagos alveolares, incluindo interleucina (IL-8), leucotrieno B_4, fator de crescimento transformador β, proteína 1 quimiotática de monócitos e RANTES. Elas também podem inibir ou infrarregular a inflamação. Esta capacidade dupla de ajudar a iniciar inflamação e, em seguida, suprimi-la faz do epitélio uma peça fundamental para a patogênese de doenças, como asma (Capítulo 87), bronquite, enfisema (Capítulo 88) e fibrose pulmonar (Capítulo 92). As alterações inflamatórias crônicas podem causar bronquiectasia (Capítulo 90) ou atipia celular que leva ao câncer endobrônquico (Capítulo 197).

As células dendríticas ou os macrófagos de superfície processam os antígenos, utilizando geralmente receptores *Toll-like* como TLR2 e TLR4, e os apresentam aos linfócitos $CD4^+$ compatíveis com o complexo de histocompatibilidade principal (MHC), porém naives, um processo facilitado pela citocina estimulante IL-12. IL-2 produzida por células T $CD4^+$ subsequentemente podem levar os linfócitos Th1 a se desenvolver e proliferar. As células Th1 podem produzir IL-1 e interferon-γ, que podem estimular os macrófagos para uma maior atividade (captação fagocítica) na via inflamatória. Ademais, a IL-2 pode induzir a expansão clonal de linfócitos $CD4^+$, o que contribui para criar granulomas para a contenção de certos micro-organismos, como as micobactérias ou partículas (sílica ou berílio).

Avaliação da função ventilatória pulmonar

A função fisiológica pulmonar pode ser medida pela análise das relações entre o fluxo de ar expirado e volume ou tempo ou por meio de testes que medem a capacidade de exercício ou a distância que pode ser percorrida em uma quantidade predefinida de tempo (tipicamente de seis minutos). Esses testes funcionais fornecem medidas da função fisiológica e podem ser utilizados para reproduzir os sintomas clínicos, como falta de ar ou dispneia, e correlacionar esses sintomas com o grau de limitação física. Esses testes são usados para medir o *status* basal, para monitorar o tratamento e para estimar o prognóstico.

Testes da Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar (Tabela 85-1) medem a capacidade ventilatória de uma pessoa em comparação com a de indivíduos normais. Com o ajuste para sexo, altura, etnia e idade, os valores para um determinado indivíduo podem ser comparados com os de indivíduos normais. Os testes básicos para avaliação preliminar e para a monitorização da progressão da doença incluem a espirometria, que é um registro do volume exalado *versus* o tempo durante uma expiração forçada (com ou sem a determinação da resposta a um broncodilatador inalado para possível reversibilidade do

fluxo aéreo); a capacidade de difusão, que mede a transferência de monóxido de carbono para indicar como os gases inspirados estão atravessando a interface alveolar-intersticial-endotelial capilar para o sangue; e a oximetria de pulso não invasiva, para saturação de oxigênio, medida em repouso ou durante a deambulação. Testes de função pulmonar (PFPs) realizados após teste ergométrico gradual em esteira ou provas de caminhada cronometradas em superfície plana proporcionam uma avaliação mais dinâmica das funções pulmonares e se correlacionam bem com o prognóstico em pacientes com doenças pulmonares crônicas como fibrose pulmonar e doença obstrutiva crônica. Exames mais especializados incluem a pletismografia corporal para determinação de volumes pulmonares totais e da resistência das vias respiratórias, bem como testes ergométricos para avaliar a função cardíaca e a captação/consumo de oxigênio. A utilidade clínica desses testes pode ser reconhecida por meio do entendimento de como eles podem ser aplicados para tipos representativos de pacientes (Tabela 85-2).

Tabela 85-1

Testes de função pulmonar

VOLUME PULMONAR	
CPT	Capacidade pulmonar total (volume de gás nos pulmões ao final da inspiração máxima)
CRF	Capacidade residual funcional (volume de gás nos pulmões quando o recolhimento elástico para dentro é equilibrado pela expansão para fora da parede torácica e diafragma)
VRE	Volume de reserva expiratória (volume de gás expirado da CRF na expiração máxima)
VR	Volume residual (CRF − VRE, volume de gás deixado nos pulmões após a exalação máxima)
FLUXO EXPIRATÓRIO	
VEF_1	Volume expiratório forçado (em um segundo)
CVF	Capacidade vital forçada
$VEF_1\%$	Proporção VEF_1/CVF (expressa em porcentagem)
CAPACIDADE DE DIFUSÃO	
DLCO	Capacidade de difusão para o monóxido de carbono
GASOMETRIAL ARTERIAL	
PaO_2	Pressão arterial do oxigênio
$PaCO_2$	Pressão arterial do dióxido de carbono
pH	

Tabela 85-2

Exemplos clínicos de testes em tipos representativos de pacientes com queixas pulmonares comuns

APRESENTAÇÃO	ACHADOS FÍSICOS E	TESTES DE FUNÇÃO	RESULTADOS DA FUNÇÃO	ANORMALIDADES	DIAGNÓSTICO

CLÍNICA	RADIOGRAFIA DE TÓRAX	PULMONAR	VENTILATÓRIA (% PREVISTA)	CARACTERÍSTICAS	
Adulto jovem com crises episódicas de tosse, chiado e ansiedade	Frequência respiratória rápida Chiado e expiração prolongada Tórax hipertimpânico Radiografia normal ou hiperinflada	Espirometria (mas tosse e dispneia podem impedir resultados completos) Oximetria Gasometria arterial (somente se o episódio é prolongado ou grave)	PFR > 60% VEF_1, 45-75% FMME 30-50% GSA (enquanto respirar ar ambiente): PaO_2, 70 mm Hg $PaCO_2$, 30 mm Hg	Diminuição do PFE, VEF_1, *FMME para classificar* o ataque como leve, moderado ou grave Hipoxemia, hipocapnia e pH na gasometria arterial durante um ataque	Agravamento da asma de intensidade moderada
Homem, de meia idade, ex-fumante	Obesidade abdominal (circunferência da cintura larga), PA 140/85 mm Hg BMI, 32 kg/m^2 Hiperglicemia Dislipidemia	Espirometria	VEF_1, 80% CVF, 84% VEF_1/CVF, 82%	Diminuição da VEF_1 e CVF; função restritiva	Síndrome metabólica com restrição pulmonar por obesidade abdominal
Meia idade, fumante moderado (20 cigarros por dia), dispneia leve, tosse e catarro ocasionais	Achados ao exame e radiografia tendem a ser normais	A espirometria basal e oximetria Teste de exercício cardiorrespiratório basal opcional	VEF_1 > 80% VEF_1/CVF, 70% DLCO, 80%	Ligeira diminuição na VEF_1 e talvez CVF	Fumante normal, com ocasionais episódios de bronquite aguda DPOC leve
Meia idade mais velho, fumante moderado por 30-40 anos, dispneia (a esforços moderados), tosse e catarro manhã, perda de peso leve	A frequência respiratória tende a aumentar em repouso Tórax hiperinflado Sons respiratórios atenuados Sibilos e crepitações dispersas Cianose do leito ungueal Radiografia normal ou hiperaerada; nenhuma lesão de massa	Espirometria e oximetria ou gasometria arterial teste de caminhada cronometrado Teste de exercício Cardiopulmonar (especialmente se a insuficiência cardíaca é evidente)	FEV_1 > 30% mas <50% FEV_1/FVC < 70% DLCO, 30% CPT e VR ~ 100% Teste de caminhada cronometrado mostra menos do que o previsto para idade e sexo	Diminuição da VEF_1 (normalmente aproximadamente 40% previsto), CVF, e VEF_1/CVF (<0,70); aumento do volume residual e capacidade pulmonar total Diminuição da DLCO Hipoxemia Retenção de CO_2 talvez	DPOC de intensidade moderada

	evidente				
Paciente idoso, fumante anterior, com início insidioso de dispneia (ocorre apenas com o esforço nos últimos 2 anos) e tosse não produtiva leve, sem relevantes exposições ocupacionais prévias	Magro Aumento das frequências respiratória e cardíaca Estertores crepitantes ouvidos nas bases pulmonares Leve hipocratismo Radiografia com infiltrados difusos, diminuição do volume pulmonar e áreas císticas nas bases	Espirometria DLCO Teste de caminhada cronometrada, com oximetria e gasometria arterial Teste de exercício cardiopulmonar Gasometria arterial basal	TLC, 65% CVF, 65% DLCO, 45% PaO_2, 70% (AA) O teste de caminhada cronometrada mostra valores de aproximadamente 50% do previsto	Redução dos volumes pulmonares (capacidade vital, capacidade pulmonar total) VEF_1/CVF aumento da proporção DLCO Aumento da Hipoxemia, CO_2 normal Tolerância limitada ao exercício	Fibrose pulmonar
Paciente anterior, aparentemente estável no último ano, e sem nenhuma terapia, desenvolveu dispneia que se agrava por mais de 3 semanas.	Como anteriormente Afebril Radiografia com mais opacidades de vidro fosco Difusas sem etiologia clara	Espirometria DLCO GSA	FVC, 52% DLCO, 30% Testes difíceis de obter devido ao desconforto respiratório	Como anteriormente, mas os testes podem ser difíceis de obter Encontrará mais restrição e piora das trocas gasosas	Exacerbação aguda Fibrose pulmonar
Mulher de meia-idade com esclerodermia e doença de espessamento da pele difusa por 3 anos; agora dispneia de esforço Não fumante Tomando prednisona 10 mg/dia	Espessamento da pele, tem tosse de Raynaud, seca Nenhuma falha cardíaca evidente TCAR com opacidades em vidro fosco Sem alargamento da artéria pulmonar	Espirometria DLCO GSA	TLC, 70% previsto CVF, 68% VEF_1/CVF, 83% CRF 74% VR, 70% DLCO, 47% (AA)	Restrição ventilatória com CVF entre 45% e 80% DLCO, 40-50%	Fibrose intersticial relacionada à esclerodermia possível hipertensão pulmonar leve

GSA= gasometria arterial; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DLCO = capacidade de difusão do pulmão para o monóxido de carbono; VEF_1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF = capacidade vital forçada; CRF= capacidade residual funcional; FMME = fluxo máximo médio-expiratório ; PFE = pico de fluxo expiratório, VR = volume residual; CPT= capacidade pulmonar total, AA = ar ambiente

Espirometria

Um traçado da relação entre o fluxo expiratório máximo e o tempo, chamado de *espirometria* é a medida mais comum da função pulmonar ventilatória. A espirometria é usada para documentar a função pulmonar basal, para fazer uma avaliação diagnóstica preliminar, ou para monitorar os pacientes à medida que a doença pulmonar ou cardíaca evolui e responde ao tratamento. A espirometria é registrada com o paciente sentado respirando calmamente várias vezes em volume corrente, quando então realiza uma inspiração máxima, seguida de uma expiração forçada, que é mantida por pelo menos seis segundos ou mais, com esforço vigoroso continuado (capacidade vital forçada [CVF]), e completada por uma inspiração completa vigorosa (capacidade vital inspiratória). Estas manobras são representadas como uma curva de volume-tempo ou como uma curva de fluxo-volume (registrando o fluxo contra a CVF e a capacidade vital inspiratória). As curvas de fluxo-volume são comparadas a padrões especiais, que podem indicar várias condições clínicas ou anatômicas (E-Fig. 85-3). Grande esforço físico e atenção são necessários para uma espirometria adequada. Os pacientes, especialmente durante a hospitalização, após os procedimentos médicos, ou se ainda descondicionados, muitas vezes não podem proporcionar o esforço máximo ou cooperar/coordenar bem, e os resultados nos testes não são ideais. Testes de função pulmonar (TFP) em um paciente que ainda está em tratamento para um agravamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma, mas que ainda não retornou ao estado de doença anterior, irão mostrar resultados que refletem o seu estado atual, mas não o seu estado inicial. O tratamento recente com um broncodilatador muitas vezes melhora os resultados do TFP e não reflete a função pulmonar intrínseca; cerca de oito a 12 horas deve decorrer a partir do último tratamento para fornecer dados mais úteis. A reprodutibilidade de várias tentativas do teste (pelo menos três) é importante e é um critério para interpretação válida do teste. Outros problemas clínicos que podem confundir o teste espirométrico incluem congestão pulmonar, tosse, disfunção tireoidiana, desnutrição e astenia muscular associada a corticosteroides. Os testes em série são necessários para avaliar a melhoria, um retorno à linha de base, ou a necessidade de tratamento intensificado no ambulatório.

Entre os valores espirométricos mais úteis estão a CVF (litros), o volume expiratório forçado no primeiro segundo da expiração (VEF_1) (litros), a relação entre o VEF_1 e a CVF (porcentagem) e o fluxo expiratório forçado no meio da expiração ($FEF_{25\text{-}75\%}$ litros/segundo). O volume residual (VR) (litros) não pode ser determinado pela espirometria e frequentemente é medido por diluição com hélio ou métodos pletismográficos. O VR é necessário para calcular a capacidade pulmonar total (CPT) (litros), que é uma medida da capacidade do ar do pulmão em insuflação máxima. O VEF_1, embora registrado como um volume, é igualado a uma medida do fluxo aéreo e é dependente de esforço.

Os valores de VEF_1, quando expressos como uma porcentagem dos valores previstos, correlacionam-se com a quantidade de atividade física que um paciente pode suportar. Pico de fluxo pode ser medido a partir de um rastreamento espirométrico ou usando um dispositivo portátil feito para o acompanhamento ambulatorial da função pulmonar;

esses dispositivos são comumente prescritos para pacientes com asma, DPOC ou doenças pulmonares intersticiais. Incentivar o paciente a manter um registro diário dos picos de fluxo para compartilhar com o médico ou equipe médica pode melhorar a adesão ao tratamento e melhoria do monitoramento ou a falta dele.

Embora uma pessoa jovem sadia possa produzir um pico de fluxo de 500 a 600 L/min, muitas pessoas com DPOC não são capazes de atingir um pico de fluxo superior a 200 a 350 L/min e apresentam dispneia significativa ao esforço quando o pico de fluxo diminui abaixo de 200 L/min. Os pacientes cujo pico de fluxo gira em torno de 150 L/min geralmente são sedentários.

A análise dos valores medidos para VEF_1 e CVF (e a sua proporção) e a capacidade pulmonar total permite que o médico faça o diagnóstico ventilatório da presença de fisiologia obstrutiva ou restritiva (E-Fig. 85-4). Um VEF_1 reduzido e uma relação VEF_1/CVF baixa combinados com uma grande CPT indicam doença obstrutiva das grandes vias aéreas e brônquios, um padrão tipicamente observado em pacientes com DPOC e asma. A CVF está preservada, porém o tempo de expiração está prolongado. Após administração de broncodilatadores, o VEF_1 e a CVF podem aumentar em 10 a 15%, especialmente na asma, indicando reversibilidade da obstrução das vias aéreas. Entretanto, muitas vezes é encontrado um menor grau de melhora em pacientes que já estejam usando broncodilatadores inalados regularmente. Uma diminuição na $FEF_{25-75\%}$ com valores relativamente preservados de VEF_1 e CVF é comumente encontrada em pacientes com obstrução das pequenas vias aéreas. Se um VEF_1 individual após administração de broncodilatador é menor que 80% do valor previsto e a relação VEF_1/CVF é menor que 70%, a limitação do fluxo aéreo não é totalmente reversível – uma característica que define a DPOC (Capítulo 88). Em pacientes com doença pulmonar restritiva, o VEF_1 e a CVF estão reduzidos, assim como a CPT, mas a relação VEF_1/CVF geralmente está normal ou aumentada. As causas de doença pulmonar intersticial compreendem fibrose do parênquima pulmonar causada por muitas exposições tóxicas e inalações, reações medicamentosas tóxicas (Capítulo 94) e doenças pulmonares intersticiais idiopáticas (Capítulo 92). A fisiologia restritiva com um VEF_1 normal ou baixo pode refletir o funcionamento da parede torácica, astenia dos músculos da parede torácica ou deformidade da parede torácica e espessamento pleural (Capítulo 99).

Capacidade de Difusão (DLCO)

A capacidade de difusão avalia o quão bem um gás marcador no ar inspirado pode cruzar do ar para o sangue. O teste mede a absorção de uma baixa concentração de monóxido de carbono no ar inalado pela hemoglobina nas hemácias que circulam através dos capilares pulmonares. Os resultados devem ser corrigidos para volumes pulmonares reduzidos, anemia, níveis elevados de monóxido de carbono em tabagistas e grande altitude. A capacidade de difusão oferece uma avaliação geral da interface ar-sangue; valores reduzidos são obtidos quando a fibrose intersticial é extensa, ou quando a superfície capilar está comprometida por obstrução vascular ou não perfusão (p. ex., embolia

pulmonar; Capítulo 98), ou destruída, como no enfisema (Capítulo 88).

Amostragem Específica de Sítios, Incluindo o Lavado Broncoalveolar

Uma avaliação da inflamação das vias aéreas pode ser feita através da medição da fração de óxido nítrico no ar exalado ou pH dos condensados do ar exalado. Também é possível medir endogenamente biomarcadores produzidos de estresse oxidativo nos condensados (*i. e.,* espécies reativas de oxigênio e nitrogênio ou aldeídos de peróxidos lipídicos danificados em membranas celulares). Mediadores da inflamação podem ser medidos em expectoração induzida (p. ex., IL-8, leucotrieno B_4, mieloperoxidase, IL-6 e os produtos da elastase). Por exemplo, à medida que a DPOC piora, os espécimes de escarro induzido ou de condensados exalados mostram evidências de inflamação neutrofílica com maiores concentrações de óxido nítrico exalado, fator de necrose tumoral-α, IL-6, fator de transformação do crescimento-β, IL-8 e fator de crescimento relacionado ao oncogene-α, bem como maior nível de LTB_4.

A coleta de amostras específicas de locais para retirar células por lavagem ou abrasão da superfície da mucosa, juntamente com a biópsia endobrônquica ou transbrônquica, pode oferecer amostras contíguas que contêm células viáveis, secreções não celulares e tecido adjacente. Vários locais podem ser amostrados; as funções das células da mucosa podem ser comparadas entre o nariz e as vias aéreas inferiores para detectar doenças alérgicas. O lavado broncoalveolar recupera células e secreções das vias aéreas distais e da superfície do espaço alveolar. Em combinação com uma avaliação clínica detalhada e exames por imagens dos pulmões, algumas vezes padrões celulares distintos podem tornar desnecessária a biópsia pulmonar (Tabela 85-3). O tecido de biópsia pode ser microdissecado com captura de *laser* para tipos celulares específicos, e as células recuperadas podem ser preparadas para análise por microarranjo (*microarray*), usando chips de gene criados especificamente para estudar o padrão de expressão de genes, que pode provar-se útil para o diagnóstico, prevendo a resposta para certos agentes terapêuticos, e para monitorar a atividade clínica.

Tabela 85-3

Achados líquidos e celulares do lavado broncoalveolar

ESTADO OU DOENÇA	PERFIL DA CÉLULA	COMPONENTES NÃO CELULARES	OUTRAS DOENÇAS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM ACHADOS SOBREPOSTOS
Não fumantes normais Médio, $1{,}3 \times 10^5$ células/mL de lavado broncoalveolar	Contagem de células diferenciais (média %): AM, 85%; linfócitos, 7-12%; PMN, 1-2%; eosinófilos - basófilos, <1%; células ciliadas, 1-5%, 1% células	95% como IgA (40% de IgA2), IgA 90% em forma dimérica com componente secretor, quase nenhum IgM, IgG (IgG1-3 /índices de albumina semelhantes a soro), aumento da IgG4	

recuperado (índice, 0,6-2,1)	dendríticas Subpopulações de linfócitos: CD4 auxiliar, 50%; CD8 supressor ou citotóxico, 30%; razão CD4/CD8, 1,5; linfócitos B (plasmócitos), 5%	Baixas concentrações de citocinas (IL-6, IL-8) Moléculas de adesão detectáveis Histamina detectável Surfactante presente	
Fumantes moderados saudáveis Média, $3{,}6 \times 10^5$ células/mL de lavado broncoalveolar recuperado (índice, 2,2-4,8)	Aumento de três vezes das células totais, 95% AM, 3 a 5 vezes mais AM, PMNs cerca de 3% Linfócitos 3% na contagem diferencial de células	Aumento da IgG como IgG/índice de albumina com soro, aumento da IgG3 e IgG4, diminuição do FSC, menos surfactante recuperado (perfil do componente lipídico mesmo que o de não fumante) Diminuição da atividade inibidora da elastase A_1AT Aumento da ACE (em MA) pode ser encontrado	
DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS			
Sarcoidose	Linfócitos, >30% de células totais, aumento das células CD4, aumento do índice CD4/CD8 Linfócitos-MA- (células T) formam rosetas espontâneas PMNs > 3% pode indicar deterioração e necessidade de tratamento Considerável aumento dos linfócitos T quando as células CD4 ou T_H1 e um índice elevado de CD4/CD8 é um achado comum Uma contagem de neutrófilos elevada pode estar correlacionada com doença mais grave na radiografia do tórax	Aumento do nível de IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1, TNF-α, interferon-γ ACE pode ser aumentado Aumento da molécula de adesão ICAM-1 Aumento de fibronectina PPARγ deficiente em MA MMP-12 e aumento da expressão de proteína e gene ADAMDECI	Doenças granulomatosas extratorácicas (p. ex., doença de Crohn), cirrose biliar primária, alveolite alérgica extrínseca, fibrose pulmonar idiopática, doença vascular do colágeno
Alveolite alérgica extrínseca (pneumonite por hipersensibilidade) Formas aguda e crônica	Aumento de linfócitos para >40-60% das células totais, frequentemente aumento de CD8 com ligeira inversão da razão CD4/CD8 Citoplasma espumoso de MA Aumento das células plasmáticas, às vezes aumento mastócitos ou basófilos Impressionante aumento de linfócitos T com a maioria como células CD8 é normal	Aumento de IgM e IgG; fração IgG pode ter uma atividade específica do anticorpo precipitante contra antígenos etiológicos (micróbios termofílicos) Aumento de IL-4, IL-10, interferon-γ, MIF, MCP	Hipersensibilidade induzida por drogas Forma fibrosa de PII
Fibrose pulmonar	Aumento de PMN;	Aumento de IgG, aumento de IgA	Geralmente diagnóstico de

idiopática	aproximadamente 5-15% das células Aumento de eosinófilos, aproximadamente 3-6% Aumento de linfócitos, 15% em alguns casos Uma porcentagem elevada de neutrófilos e eosinófilos é característica Um aumento de linfócitos e neutrófilos pode indicar um padrão de NSIP na biópsia pulmonar	monomérica Aumento de IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, TGF-β, MIF, galactina-1, CC quimiocinas (CCL 2, CCL 17, CCL 22) Aumento dos níveis de colagenase e histamina Aumento de fibronectina, diminuição de interferon-γ, metaloproteinases MMP7, MMP1, e os seus genes superexpressos	exclusão (ocupacional, ambiental) Aumento de linfócitos pode indicar CEA (HP) ouPII
Bronquiolite obliterante após transplante de pulmão	Aumento da PMNs que persiste, células CD4 T_H17 Persistência de neutrófilos >3% em série de amostras de contagem de células do LBA é um indício	Aumento de IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-17, fibronectina, colagenase	Resposta autoimune ao colágeno tipo V em pulmão de doadores
Esclerodermia (Esclerose sistêmica)	Aumento de PMNs para aproximadamente 3-10% das células Aumento de eosinófilos para aproximadamente 3% das células Linfócitos aproximadamente 10%, mas pode haver aumento das células CD8 Miofibroblastos podem ser recuperados Eosinofilia no LBA > 4% pode indicar fibrose pulmonar mais grave	Aumento de IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1, PDGF, TGF-β, CTGT, e atividade da trombina Interferon-γ aumentado em 15%	
Histiocitose de células de Langerhans	Perfil celular similar ao dos fumantes: aumento de células CD1+ (>5% AM) Corpo X citoplasmático ou grânulo Birbeck na EM		A maioria dos pacientes é fumante
Lipoproteinose alveolar (proteinose alveolar pulmonar)	Citoplasma espumoso de MA	Líquido turvo, lácteo, com proporções de fosfolipídeos alterados; aumento da proteína surfactante	Alveolite alérgica extrínseca, pneumonia lipoide, hipersensibilidade (p. ex., amiodarona), induzida por drogas
Pneumonia eosinofílica	Aumento na porcentagem de eosinófilos para 40% das células	Aumento de IL-5, IL-18, e VEGF	Aspergilose broncopulmonar alérgica Churg-Strauss, hipersensibilidade induzida por drogas, silicose
Hemorragia alveolar (de Goodpasture, de Wegener)	Acúmulo de hemossiderina nos MA		
Exposição à inalação (asbestose, fibra,	Corpos asbestos ou fibra em MA		Exposição subclínica deve ser considerada em sujeitos

sílica)	Modesto aumento em PMNs		assintomáticos

A_1AT = protease α_1-antitripsina; ACE = enzima conversora de angiotensina; MA = macrófagos alveolares; LBA = lavado broncoalveolar; CD4 =subgrupo de linfócitos-T auxiliar; CD8 = linfócito T supressor; CTGT = fator de crescimento do tecido conjuntivo; EM = microscopia eletrônica; FSC = componente secretor livre; ICAM-1 = molécula de adesão intercelular 1; Ig = imunoglobulina; IL = interleucina; MCP = proteína quimiotática de monócitos; MIF = fator de inibição da migração de macrófagos; MMP-12 e ADAMDECI = metaloproteinases da matriz; PII = pneumonia intersticial inespecífica ; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; PMN = neutrófilos polimorfonucleares; PPARγ = receptor proliferador ativado de peroxissoma γ; TGF-β = fator de crescimento transformador-β; TNF-α = fator de necrose tumoral-α; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Leituras sugeridas

Burney, P. G., Hoopar, R. Forced vital capacity. airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. *Thorax*. 2011; 66:49–54. *A capacidade vital forçada, mas não a obstrução das vias aéreas, prediz sobrevida em adultos assintomáticos e sem diagnóstico ou sintomas respiratórios crônicos.*

Konishi, K., Gibson, K. F., Lindell, K. O., et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:167–175. *Potencial para o uso de padrões genômicos como os primeiros indícios da doença iminente séria.*

Reynolds, H. Y. Present status of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15:479–485. *Uma visão geral para pesquisa e estudos clínicos.*

Woodruff, P. G., Modrek, B., Choy, D. F., et al. T-helper type 2 driven inflammation defines majorsubfenótipos da asma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:388–395. *Como expressão do gene pode identificar mecanismos moleculares que identificam os tipos clínicos de doenças da imunidade inata T_{2H}32 eosinofílicas orientadas.*

Transtornos do controle ventilatório

Atul Malhotra

Definições e patogênese

Controle Ventilatório

A ventilação é controlada por interações complexas entre quimiorreceptores centrais, que predominantemente são sensíveis a tensões de dióxido de carbono (CO_2) no sangue arterial, e quimiorreceptores periféricos, que predominantemente são sensíveis a tensões de CO_2 e de oxigênio (O_2) (Tabela 86-1). Distúrbios do controle ventilatório são causados por perturbações nestes mecanismos de controle.

Tabela 86-1
Classificação da apneia do sono central

SÍNDROME DA APNEIA DO SONO CENTRAL	MECANISMO	TERAPIA
Apneias da transição do sono	Flutuações do CO_2 durante as transições do sono-vigília-sono.	Reafirmação, ocasionalmente hipnóticos ou oxigênio
Terapia narcótica crônica	Falta de *drive* central	Reduzir a dose de narcótico Considere dispositivo de pressão positiva
Respiração de Cheyne-Stokes	Ganho em malha alta a partir da forte quimiossensibilidade e *drive* ventilatório	Otimizar a terapêutica médica para a insuficiência cardíaca, considere dispositivos PAP
Apneia central idiopática	Desconhecido	PAP de apoio, de dois níveis; considere estimulantes ventilatórios
Tratamento da apneia central emergente ou "apneia complexa"	Redução da resistência das vias aéreas superiores no início de CPAP melhora a eficiência da excreção de CO_2	Apoio, em geral, resolve-se espontaneamente
Síndromes de hipoventilação do sono	Queda no *drive* com a perda de estímulo de vigília, perda de atividade da musculatura acessória durante o sono REM.	Ventilação não invasiva

CPAP = pressão positiva das vias aéreas contínua; PAP = pressão positiva das vias aéreas; REM = movimento rápido dos olhos.

Síndromes de hipoventilação

Síndromes de hipoventilação são definidas por uma falta de ventilação alveolar adequada para manter uma tensão de CO_2 arterial de 40 mm Hg. Os dois mais comuns contextos clínicos que resultam em hipoventilação são doença pulmonar obstrutiva crônica grave (DPOC; Capítulo 88) e obesidade mórbida (Caps. 100 e 227); etiologias menos comuns incluem terapia de opiáceos crônica, fraqueza neuromuscular (Caps. 429 e 430) e cifoescoliose grave (Capítulo 99). A epidemiologia dessas síndromes de hipoventilação é pouco estudada, mas cerca de 15% dos pacientes com DPOC grave ou obesidade mórbida têm um elevado $PaCO_2$. Independentemente da causa, os pacientes com hipoventilação frequentemente têm agravamento da sua ventilação no início do sono, devido à perda de estímulo de vigília, que é o estímulo normal para respirar durante a vigília, e algum grau de colapso das vias aéreas superiores após o início do sono (Capítulo 100).

Pacientes com apneia do sono central (Capítulo 100), que é um grupo de condições em que a cessação do fluxo de ar ocorre devido a uma falta de esforço respiratório, são classificados em aqueles com estímulo (*drive*) de ventilação insuficiente e aqueles com *drive* excessivo. O paradoxo de como o *drive* excessivo leva à apneia central é explicado pelo conceito de ganho em malha. Um sistema com um ganho em malha alto é propenso à instabilidade que leva a períodos de respiração excessiva seguidos por períodos de apneia (Tabela 86-2). O protótipo de uma condição com ganho em malha elevado é respiração periódica ou respiração de Cheyne-Stokes (Fig. 86-1).

Tabela 86-2

Classificação de doenças hipercápnicas

DOENÇA HIPERCÁPNICA	MECANISMO	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
Overdose narcótica	*Drive* central reduzido	Histórico, pupilas narcotizadas, toxicologia	Tratamento de suporte, naloxona
Asma aguda grave	Obstrução grave do fluxo aéreo, espaço morto alto	Histórico típico, sibilância ao examinar, baixo VEF_1/CVF	Broncodilatadores, anti-inflamatórios, ventilação mecânica (geralmente invasiva)
Exacerbação aguda da DPOC	Obstrução do fluxo aéreo, espaço morto alto	Histórico, fumante de cigarros, baixo VEF_1/CVF, etiologia infecciosa	Broncodilatadores, anti-inflamatórios, ventilação não invasiva
Síndrome de hipoventilação por obesidade	Complacência do sistema respiratório baixa, resistência elevada das vias aéreas superiores, *drive* central baixo	IMC elevado, falta de outros diagnósticos; resposta ao CO_2 embotada	Perda de peso, pressão positiva da via aérea em dois níveis noturna
Síndrome da hipoventilação congênita central	Mutação de *PHOX2B*, falta de *drive* central	Testes genéticos	O tratamento de suporte, ventilação mecânica (geralmente não invasiva)
Doença neuromuscular (p.ex., mistenia grave, ELA, polimiosite, SGB/PDIA)	Falta de força muscular respiratória	Ortopneia imediata, baixo VC, baixo PIMs/PEMs	Causa subjacente; ventilação não invasiva noturna; cuidados de suporte
Doença pulmonar parenquimatosa grave, por exemplo, a DPOC	A falta de área de superfície alveolar; espaço morto pulmonar elevado e trabalho da respiração	Histórico típico, fumar, VEF_1 e VEF_1/CVF baixo	Broncodilatador, terapia anti-inflamatória, ventilação noturna não invasiva possível, parar de fumar
Cifoescoliose	Compatibilidade com o sistema respiratório baixo	Exame Físico	Tratamento de suporte, ventilação não invasiva

PDIA/SGB = polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda/síndrome de Guillain-Barré; ELA = esclerose lateral amiotrófica; IMC = índice de massa corporal; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF_1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF = capacidade vital forçada.

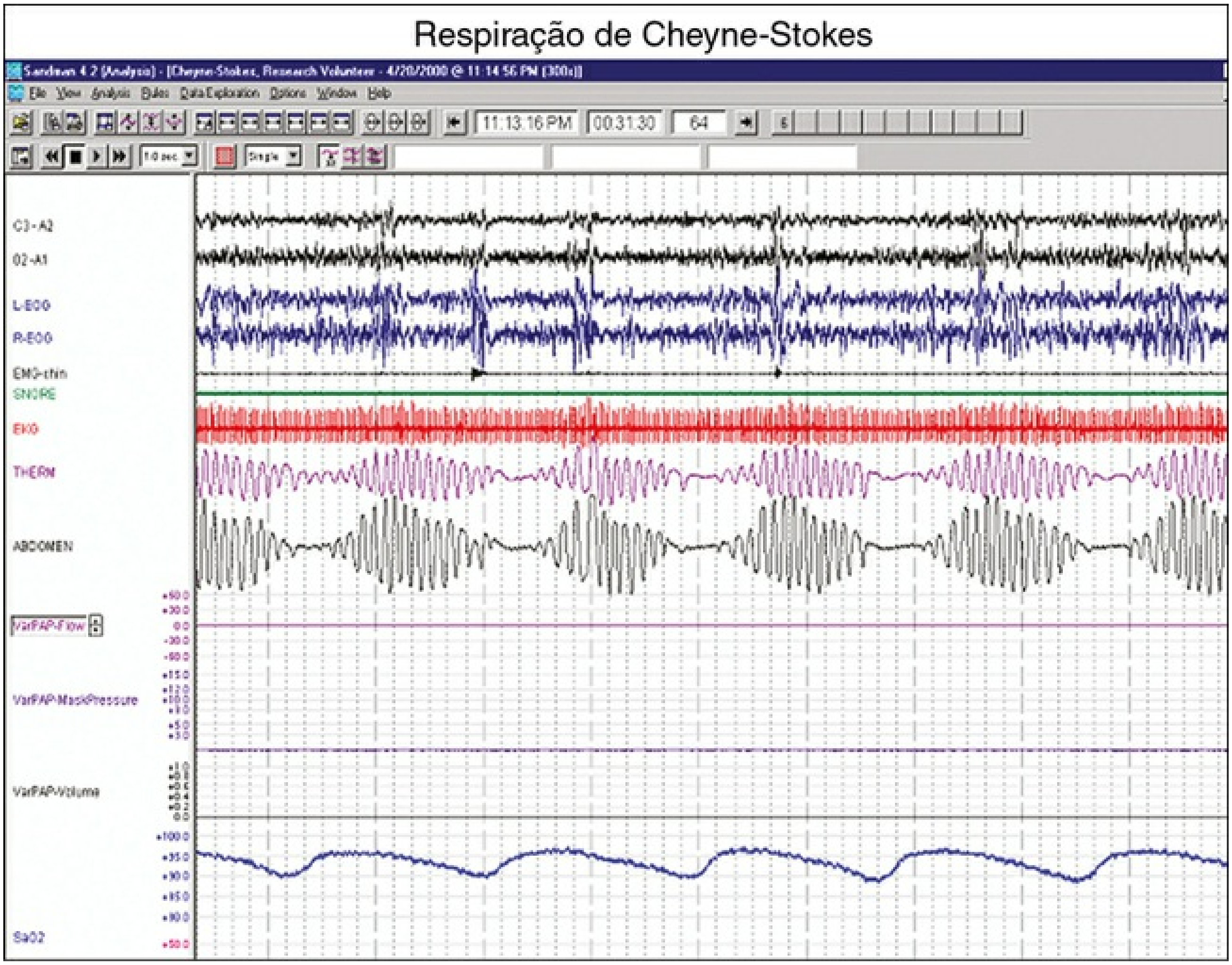

FIGURA 86-1 Respiração de Cheyne-Stokes com padrão crescente-decrescente de respiração. O termistor detecta mudanças de temperatura do ar na boca e no nariz. Observe ausências no fluxo de ar sem esforço respiratório observado nos cintos abdominais. Este padrão de respiração leva a dessaturações intermitentes, despertar do sono e explosões de taquicardia. O conceito de ganho em malha pode ser compreendido considerando a analogia do termostato em que um sistema de controle está funcionando para regular a temperatura ambiente estável (p. ex., 20° C). Por analogia, o sistema de controle respiratório está funcionando principalmente para manter uma $PaCO_2$ estável de 40 mm Hg e pH estável. Situações em que as flutuações marcadas na temperatura ambiente podem ocorrer iriam incluir uma em que o termostato é excessivamente sensível (*i. e.,* o compressor liga se a temperatura ambiente cai para 19,999° C); se o compressor é muito forte, uma marcada temperatura ambiente excedente será seguida por um período prolongado quando o compressor não vai funcionar. Na analogia para a respiração Cheyne-Stokes, o CO_2 é igualado à temperatura ambiente e se prediria que seria instável se a capacidade de resposta química (*i. e.,* o termostato) fosse excessivamente forte (um aumento acentuado na ventilação para pequena mudança no CO_2), se a eficiência da eliminação de CO_2 fosse alta (queda acentuada na $PaCO_2$ com aumento de ventilação), ou se o volume pulmonar expiratório final fosse pequeno. Situações que aumentam a propensão para flutuações de CO_2 levam ao ganho em malha elevado e, assim, aumentam o risco de respiração de Cheyne-Stokes.

Respiração de Cheyne-Stokes

Respiração de Cheyne-Stokes é um padrão crescente e decrescente de respiração que muitas vezes inclui períodos de apneia central. É visto mais comumente durante o sono em pacientes com insuficiência cardíaca.

Epidemiologia

Respiração de Cheyne-Stokes é uma forma de instabilidade ventilatória que ocorre em 30 a 40% de pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Sexo masculino, idade avançada, baixa $PaCO_2$ basal e fibrilação atrial são fatores de risco para a respiração de Cheyne-Stokes em pacientes com insuficiência cardíaca. Há controvérsias sobre se este padrão de respiração em si é prejudicial ou se é simplesmente um marcador da gravidade de doença cardíaca subjacente. A respiração de Cheyne-Stokes representa cerca de 5 a 10% dos casos de apneia do sono (Capítulo 100) e é rara entre os pacientes que não têm insuficiência cardíaca.

Fisiopatologia

Indivíduos com a respiração de Cheyne-Stokes têm forte quimiossensibilidade como evidenciado por aumentos acentuados da ventilação com pequenas mudanças no $PaCO_2$. O *drive* para respirar pode ser aumentado por meio de reflexos neurais que são acionados por fluido pulmonar extravascular e uma pressão esquerda atrial elevada. Hipoxemia intermitente e picos de catecolaminas, que são frequentes nesses pacientes, contribuem para o estresse oxidativo e ativação neuroendócrina, sendo ambos responsáveis pelo agravamento da insuficiência cardíaca subjacente.

Manifestações e diagnósticos clínicos

Os pacientes com a respiração de Cheyne-Stokes às vezes podem ser diagnosticados na beira do leito, através da observação cuidadosa do seu padrão de respiração. Durante o sono ou o exercício, a respiração se torna mais dependente de estímulos metabólicos. Os pacientes podem se queixar de fadiga ou sonolência porque o despertar do sono tende a ocorrer durante a fase hiperpneica. Dispneia paroxística noturna, um sintoma clássico de insuficiência cardíaca (Capítulo 58), mais comumente reflete a respiração de Cheyne-Stokes subjacente. Os pacientes muitas vezes são diagnosticados no laboratório do sono, enquanto submetidos à investigação de possível apneia obstrutiva do sono.

O diagnóstico de respiração de Cheyne-Stokes, se não for prontamente aparente, pode ser feito durante a polissonografia noturna, quando o padrão oscilatório típico de volume corrente é visto na ausência de esforços ventilatórios durante os períodos apneicos. Ao avaliar tais registros, é importante notar que a respiração de Cheyne-Stokes geralmente se resolve durante o sono de rápida movimentação dos olhos (REM), que os despertares no electroencefalograma tipicamente ocorrem durante a fase hiperpneica e que a respiração de Cheyne-Stokes geralmente não se resolve imediatamente quando é aplicada pressão das vias aéreas positiva contínua nasal (CPAP).

Tratamento

O tratamento médico da respiração de Cheyne-Stokes na maioria das vezes é o tratamento da insuficiência cardíaca subjacente (Capítulo 59). Muitos pacientes com respiração de Cheyne-Stokes clinicamente significativa estão tomando doses inadequadas de inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores β-

adrenérgicos ou diuréticos. Após a otimização do tratamento clínico, o padrão de respiração de Cheyne-Stokes frequentemente se resolve. Em comparação, CPAP não é melhor do que a terapia médica padrão. [1]

Síndrome da Hipoventilação Congênita Central

Definição e epidemiologia

Síndrome de hipoventilação congênita central é uma condição congênita rara, anteriormente conhecida como maldição de Ondina, caracterizada por uma diminuição da resposta ventilatória ao CO_2. A síndrome de hipoventilação congênita central foi tradicionalmente diagnosticada em recém-nascidos, mas é cada vez mais observada em adultos.

Fisiopatologia

A síndrome é agora definida por uma mutação no gene *PHOX2B*, localizado no cromossomo 4p12. Porque a maioria dos pais das crianças afetadas com a síndrome de hipoventilação central congênita não carregam uma mutação do *PHOX2B*, as mutações são novas. Cerca de 90% dos pacientes são heterozigóticos para uma mutação de expansão repetida de polialanina, em que o alelo afetado tem 24 a 33 alaninas, ao contrário dos normais com 20 alaninas. Os 10% dos pacientes restantes com síndrome de hipoventilação congênita central apresentam mutações do tipo *missense* (sentido trocado), *nonsense* (sem sentido), *frameshift* (em molduras diferentes) ou no gene *PHOX2B*.

O gene *PHOX2B* é um homeobox do tipo pareado que codifica um fator de transcrição altamente conservado essencial para o desenvolvimento autonômico de camundongos. Os camundongos geneticamente modificados para o gene *PHOX2B* têm respiração irregular, não respondem à hipercapnia e morrem de apneia central logo após o nascimento. Esses ratos têm perda neuronal no núcleo retrotrapezoide e região parafacial do tronco cerebral, o que, portanto, sugere a importância desta região medular na respiração normal. Anormalidades dos genes *PHOX2B* também têm sido associadas à doença de Hirschsprung (Capítulo 138), tumores da crista neural, assistolia cardíaca (Capítulo 63) e outras anormalidades do sistema nervoso autônomo (Capítulo 427).

Manifestações e diagnósticos clínicos

Os recém-nascidos podem apresentar-se com cianose no nascimento, apneias centrais recorrentes ou ambos. Os adultos podem apresentar apneia central do sono idiopática, hipercapnia inexplicável ou anormalidades autonômicas (Capítulo 427). A confirmação do diagnóstico requer a demonstração de uma anormalidade no gene *PHOX2B*.

Tratamento

Atualmente não existem tratamentos específicos para a síndrome de hipoventilação

central congênita além de cuidados de suporte. O aconselhamento genético é necessário para indivíduos afetados e suas famílias, dado o padrão de herança autossômico dominante. Os pacientes devem ser alertados contra o uso de sedativos, o que poderia precipitar insuficiência respiratória. A ventilação mecânica durante o sono seja invasiva (através de traqueostomia) ou não invasiva (por meio de suporte de pressão positiva das vias aéreas em dois níveis [Capítulo 100]) é necessária na maioria dos pacientes. Alguns pacientes permanecem totalmente dependentes do ventilador. Os tratamentos alternativos, como estimulantes ventilatórios e estimulação diafragmática, são geralmente ineficazes.

Síndromes de Hipoventilação Adquiridas

Definição e epidemiologia

Pacientes com síndromes de hipoventilação não podem manter a ventilação minuto adequada para manter a sua $PaCO_2$ em 40 mm Hg. Os pacientes podem ser classificados em aqueles que não possuem *drive* ventilatório central e aqueles que têm uma anormalidade pulmonar mecânica ou neuromuscular que impede a troca gasosa adequada. A frequência de casos é desconhecida, mas a insuficiência respiratória é um dos diagnósticos de admissão mais comuns em unidades de terapia intensiva.

Fisiopatologia

Os pacientes com condições caracterizadas pela ausência de *drive* central têm pulmões razoavelmente normais e função muscular respiratória, mas não têm uma resposta adequada para CO_2 e hipóxia. Em contraste, a maioria dos pacientes com alterações mecânicas ou neuromusculares têm um trabalho maior de respirar em comparação a indivíduos normais; as condições subjacentes mais comuns são DPOC grave (Capítulo 88) ou obesidade mórbida (Capítulo 227) com síndrome de hipoventilação por obesidade. Tais indivíduos têm capacidade de resposta química diminuída, mas não ausente. Outra causa de troca gasosa inadequada é a doença neuromuscular; causas comuns incluem distúrbios de transmissão neuromuscular (Capítulo 430), fraqueza muscular grave (Capítulo 429), resíduo a partir de infecção com poliovírus (Capítulo 423), síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428) ou intoxicação aguda (Capítulo 110).

Manifestações e diagnósticos clínicos

Os pacientes com hipoventilação tem uma infinidade de apresentações que vão desde alterações assintomáticas nos testes de laboratório (p. ex., $PaCO_2$ elevada, SaO_2 baixa inexplicável ou um nível de bicarbonato sérico elevado) até insuficiência respiratória na unidade de terapia intensiva (p. ex., infecção do trato respiratório com evidência laboratorial de anormalidades crônicas, como a acidose respiratória aguda em pacientes crônicos). Os pacientes com *overdose* aguda de agentes sedativo-hipnóticos ou narcóticos podem apresentar acidose respiratória aguda e perda de consciência. Outros pacientes

podem apresentar-se com apneia-hipopneia do sono central ou dessaturação de oxigênio noturna inexplicável.

Uma vez suspeito, o diagnóstico de hipoventilação é confirmado pela descoberta de $PaCO_2$ maior que 42 mm Hg na análise de uma amostra de sangue arterial. Se o aumento na $PaCO_2$ for de curta duração de forma que a compensação renal ainda não tenha ocorrido (Capítulo 120), o nível de bicarbonato sérico aumenta em 1 mEq/litro para cada 10 mm Hg de aumento na $PaCO_2$. Em comparação, se a acidose respiratória é de duração suficiente para ocorrer a compensação renal, o nível de bicarbonato de soro irá aumentar em 4 mEq para cada 10 mm de Hg de aumento na $PaCO_2$ (Fig. 86-2).

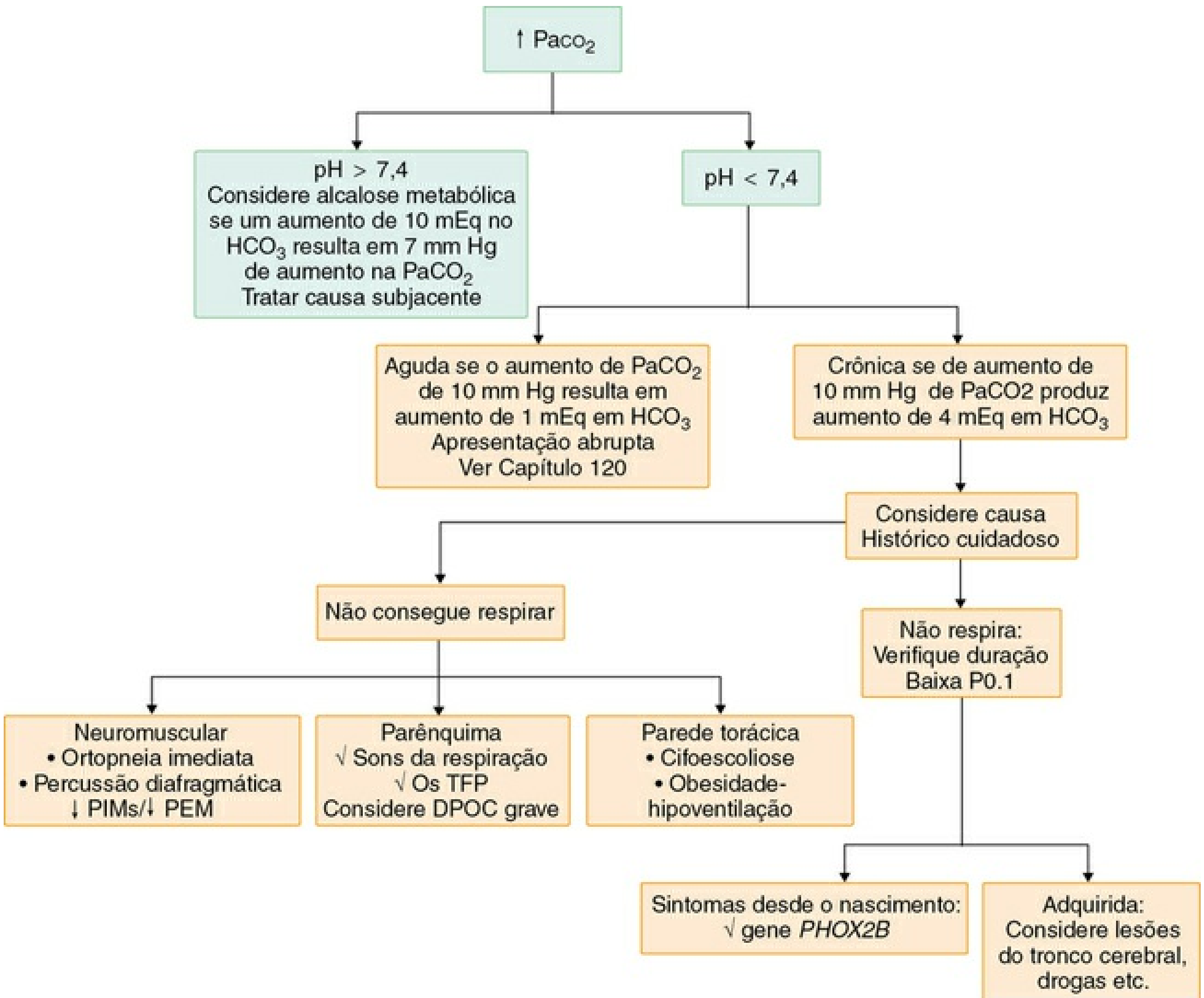

FIGURA 86-2 Um fluxograma de uma abordagem sistemática à hipercapnia e várias causas de hipoventilação.
A alteração do pH pode ajudar a determinar a causa e cronicidade. Histórico cuidadoso e exame físico, juntamente com testes de função pulmonar, podem ajudar a classificar os pacientes em aqueles que "não conseguem respirar" devido a alterações neuromusculares ou mecânicas do sistema respiratório, em comparação àqueles que "não vão respirar" devido à patologia do sistema nervoso central. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PEM = pressão expiratória máxima; PIM = pressão inspiratória máxima; P0.1 = pressão negativa na boca gerada durante os primeiros 100 ms de uma inspiração ocluída; TFP = teste de função pulmonar.

Uma vez que a $PaCO_2$ elevada está estabelecida, é apropriado distinguir os pacientes

que “não conseguem respirar” daqueles que “não vão respirar”. “Não poder respirar” implica que um problema respiratório mecânico ou fraqueza neuromuscular está causando a elevação da $PaCO_2$. Anormalidades em testes de função pulmonar (p. ex., uma capacidade vital significativamente diminuída) são consistentes com uma desordem do parênquima pulmonar ou parede torácica.

Pacientes que “não respiram” têm anormalidades do sistema nervoso central que afetam o *drive* central ou quimiossensibilidade, ou ambos.

Tratamento e prognóstico

O tratamento de hipoventilação deve incidir sobre a causa subjacente. As intoxicações agudas podem ser tratadas com apoio ou, em alguns casos, com antídotos específicos (Capítulo 110). Condições crônicas podem ser tratadas resolvendo-se a causa subjacente, como a perda de peso na síndrome de hipoventilação por obesidade ou inibidores da colinesterase na miastenia grave (Capítulo 430). Para a doença do parênquima pulmonar, o tratamento é dirigido para a causa subjacente (Caps. 88 e 92).

Medicamentos sedativos devem ser usados com cautela, pois eles podem ocasionalmente precipitar insuficiência respiratória aguda. Embora a hipoxemia profunda possa claramente ser deletéria, o oxigênio, ocasionalmente, pode precipitar acidose respiratória aguda grave, particularmente em pacientes com exacerbações da DPOC (Capítulo 88). Como resultado, os pacientes hipoventilantes com DPOC requererem a administração cuidadosa de oxigênio suplementar, que deve ser titulada para uma saturação de oxigênio arterial de 90% ou uma tensão de oxigênio arterial de 60 mm Hg.

Hipoventilação grave necessita de ventilação mecânica (Capítulo 105), tais como a ventilação não invasiva para exacerbação aguda da DPOC. [2] Para outras apresentações nas quais a $PaCO_2$ parece extremamente elevada, intubação endotraqueal e ventilação mecânica são frequentemente utilizadas, especialmente em pacientes com alteração da consciência. Para hipoventilação crônica em DPOC hipercápnica, a pressão positiva das vias aéreas não invasiva em dois níveis, através de uma máscara durante o sono, pode manter a ventilação alveolar e melhorar o resultado. [3] No entanto, a grande dificuldade de se aderir à terapia de dois níveis noturna em pacientes com DPOC enfatiza a necessidade de discussões com os pacientes e famílias sobre seus riscos e benefícios. Outras síndromes de hipoventilação crônica também são comumente tratadas com pressão positiva das vias aéreas em dois níveis, embora os dados sejam menos convincentes. Em algumas condições crônicas, como doença do neurônio motor (Capítulo 418), a traqueostomia deve ser discutida, embora o impacto dessas intervenções na qualidade de vida deve ser cuidadosamente considerado. Independentemente da causa subjacente, uma elevação no nível de $PaCO_2$ é considerado um sinal prognóstico ruim. Discussões de final de vida também são importantes nesses casos, porque o prognóstico de doentes com insuficiência respiratória é geralmente pobre.

Grau A

1. Bradley, T. D., Logan, A. G., Kimoff, R. J., et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 353:2025–2033.
2. Lightowler, J. V., Wedzicha, J. A., Elliott, M. W., et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonar disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326:185.
3. McEvoy, R. D., Pierce, R. J., Hillman, D., et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009; 64:561–566.

Leituras sugeridas

Brown, L. K. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med*. 2010; 31:249–270. *Análise de mecanismos e síndromes.*

Pack, A. I. Central sleep apnea. *Handb Clin Neurol*. 2011; 98:411–419. *Análise.*

Weese-Mayer, D. E., Berry-Kravis, E. M., Ceccherini, I., et al. An official ATS clinical policy statement. Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:626–644. *Análise da condição, que é definida pela presença da mutação PHOX2B.*

Asma

Jeffrey M. Drazen

Definição

A asma é uma síndrome clínica de etiologia desconhecida, caracterizada por três componentes distintos: (1) episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas, que regridem espontaneamente ou como resultado do tratamento; (2) resposta broncoconstritora exagerada a estímulos que têm pouco ou nenhum efeito nos indivíduos não asmáticos, um fenômeno conhecido como *hiper-responsividade das vias aéreas*; e (3) inflamação das vias aéreas, definida por uma variedade de critérios. Embora a obstrução das vias aéreas seja quase sempre reversível, atualmente acredita-se que, em algumas situações, as alterações nas vias aéreas asmáticas podem se tornar irreversíveis.

Epidemiologia

A asma é um transtorno extremamente comum, que afeta meninos mais comumente que meninas e, após a puberdade, mulheres com uma frequência discretamente maior que os homens; aproximadamente 8% da população adulta dos Estados Unidos têm sinais e sintomas consistentes com o diagnóstico de asma. Embora na maioria dos casos tenha início antes dos 25 anos de idade, a asma pode se desenvolver em qualquer época durante toda a vida.

A prevalência mundial de asma aumentou mais de 45% desde 1970. Os maiores aumentos na prevalência da asma ocorreram em países que recentemente adotaram um estilo de vida “industrializado”. Dados de muitas fontes agora mostram que crianças criadas em um ambiente de agricultura tem um risco muito menor de asma do que seus pares criados em um ambiente urbano; as exposições específicas responsáveis pela diminuição da doença não são conhecidas.

A asma é uma das razões mais comuns para buscar tratamento médico. Nos Estados Unidos, a asma é responsável por cerca de 15 milhões de consultas médicas ambulatoriais por ano e por aproximadamente dois milhões de internações hospitalares anuais. Os custos anuais diretos e indiretos do atendimento à asma estão em mais de US$ 8 bilhões, com mais de 80% desses custos atribuídos a gastos diretos com consultas médicas ou medicamentos para o tratamento da doença.

Fisiopatologia

Genética

Em estudos com gêmeos, a asma mostrou ter cerca de 60% de hereditariedade, indicando que tanto os fatores genéticos quanto os ambientais são importantes em sua etiologia. Um *locus* no cromossomo 17q21, em ou próximo ao *locus* para *ORMDL3*, um membro de uma família de genes que codifica proteínas transmembranares retículo endoplasmáticas, tem sido associado à asma que se inicia na infância. Embora a variante funcional exata nesta região não tenha sido identificada, o isolamento de um *locus* de asma com início na infância apoia a observação clínica de que a asma com início na idade adulta e início na infância parecem ser doenças distintas. Variantes genéticas que influenciam a resposta ao tratamento também foram identificadas e amplamente replicadas.

Patologia

A patologia da asma leve, como delineada por estudos broncoscópicos e de biópsia, é caracterizada por edema e hiperemia da mucosa, bem como por infiltração da mucosa com mastócitos, eosinófilos, linfócitos que exibem o fenótipo T_H2. Pequenos ensaios controlados com placebo com daclizumab, um anticorpo contra CD25, em pacientes com asma de gravidade moderada fornece sólida evidência para o papel patobiológico da ativação dos linfócitos na asma. As quimiocinas, como eotaxina, RANTES, proteína inflamatória 1 α de macrófagos (MIP1α) e interleucina-8 (IL-8), produzidas por células epiteliais e inflamatórias, além da perda da molécula de sinalização das células T T-bet, servem para amplificar e perpetuar os eventos inflamatórios dentro das vias aéreas. O papel da IL-4 e IL-13 como moléculas críticas de sinalização foi confirmado através de pequenos ensaios clínicos aleatorizados com pitakinra, um agente que inibe a ligação dessas citocinas aos seus receptores. Como resultado desses estímulos inflamatórios, acoplados com a deformação mecânica do epitélio pela constrição da musculatura lisa das vias aéreas, a parede dessas vias é espessada pelo depósito de colágeno dos tipos III e V abaixo da membrana basal verdadeira. Além disso, na asma crônica grave, ocorrem hipertrofia e hiperplasia das glândulas das vias aéreas e das células secretoras tanto da superfície epitelial como glandular, bem como hiperplasia do músculo liso das vias aéreas. Estudos morfométricos das vias aéreas de indivíduos asmáticos demonstraram o espessamento da parede dessas vias de magnitude suficiente para aumentar a resistência ao fluxo aéreo e estimular a responsividade das vias aéreas. Durante um evento asmático grave, a parede das vias aéreas está acentuadamente espessada; além disso, a oclusão focal das vias aéreas ocorre por uma mistura de muco hiperviscoso e agregados de células epiteliais descamadas pelas vias aéreas.

O estreitamento episódico das vias aéreas que constitui uma crise asmática resulta da obstrução da luz das vias aéreas ao fluxo de ar. Embora atualmente esteja bem estabelecido que a asma está associada à infiltração das vias aéreas por células inflamatórias, as ligações entre essas células e os processos fisiopatológicos responsáveis pela obstrução das vias aéreas asmáticas não foram claramente delineados. Três ligações possíveis, mas não mutuamente exclusivas, têm sido postuladas: (1) constrição da

musculatura lisa; (2) espessamento do epitélio; e (3) presença de líquido no lúmen das vias aéreas. Entre esses mecanismos, a constrição dos músculos lisos das vias aéreas secundária à liberação local de mediadores bioativos ou neurotransmissores constitui a explicação mais amplamente aceita para obstrução reversível aguda das vias aéreas nas crises de asma. Acredita-se que vários mediadores broncoativos sejam os agentes causadores da obstrução das vias aéreas no paciente asmático.

Mediadores da Resposta Asmática Aguda

Acetilcolina

A acetilcolina liberada dos nervos motores intrapulmonares causa constrição dos músculos lisos das vias aéreas através da estimulação direta dos receptores muscarínicos do subtipo M_3. O papel potencial para acetilcolina na broncoconstrição da asma deriva principalmente da observação de que o brometo de tiotrópio pode ser utilizado como um tratamento eficaz da asma.

Histamina

A histamina, ou imidazoliletilamina-β, foi identificada como um agente broncoativo endógeno potente há aproximadamente 100 anos. Os mastócitos, proeminentes nos tecidos das vias aéreas obtidos de pacientes com asma, constituem a principal fonte pulmonar de histamina. Estudos clínicos com novos anti-histamínicos potentes indicam que a histamina desempenha um papel menor como mediador da obstrução das vias aéreas na asma.

Leucotrienos e Lipoxinas

Os cisteinil leucotrienos – denominados LTC_4, LTD_4 e LTE_4, bem como o di-hidroxileucotrieno, LTB_4 – são derivados da lipoxigenação do ácido araquidônico liberado dos fosfolipídios da membrana das células-alvo durante ativação celular. A 5-lipoxigenase, a proteína de ativação da 5-lipoxigenase, e a sintase da LTC_4 constituem o conteúdo proteico e enzimático necessário para produzir os leucotrienos cisteínicos. A produção de LTB_4 exige a presença da 5-lipoxigenase, da proteína ativadora da 5-lipoxigenase e LTA_4 epóxido hidrolase. Os mastócitos, os eosinófilos e os macrófagos alveolares têm a capacidade enzimática de produzir cisteinil leucotrienos a partir de seus fosfolipídios da membrana, enquanto os leucócitos polimorfonucleares produzem exclusivamente LTB_4, predominantemente uma molécula quimioatraente; o LTC_4 e o LTD_4 estão entre os agonistas mais potentes para a contração dos músculos lisos das vias aéreas. Estudos clínicos com antagonistas dos receptores de leucotrienos ou inibidores de sua síntese demonstraram uma eficácia clínica significativa no tratamento da asma persistente crônica, levando à conclusão de que os leucotrienos são mediadores importantes – porém não exclusivos – da resposta asmática. As lipoxinas são lipoxigenases duplas, produtos do metabolismo do ácido araquidônico, e parecem ser infrarreguladoras endógenas das respostas inflamatórias. As quantidades de lipoxinas

são diminuídas nas vias aéreas de pacientes com asma grave.

Óxido Nítrico

Óxido nítrico (NO•) é produzido enzimaticamente pelas células epiteliais das vias aéreas e por células inflamatórias encontradas no pulmão asmático. NO• livre tem uma meia-vida da ordem de segundos nas vias aéreas e é estabilizado pela conjugação de tióis para formar RS-NO. NO• e RS-NO têm ações broncodilatadoras e podem desempenhar um papel homeostático nas vias aéreas. Paradoxalmente, altos níveis de NO•, quando codisponíveis com ânion superóxido, podem formar produtos tóxicos de oxidação, como o peroxinitrito ($OONO^-$), que podem lesar as vias aéreas. Pacientes com asma tem níveis de NO• mais altos do que o normal em seu ar expirado, e esses níveis diminuem consistentemente após o tratamento com corticosteroides.

Alterações Fisiológicas na Asma

O aumento da resistência ao fluxo aéreo é a consequência da obstrução das vias aéreas induzida por constrição da musculatura lisa, espessamento do epitélio das vias aéreas ou presença de líquido livre dentro da luz das vias aéreas. O aumento da resistência ao fluxo aéreo se manifesta pelo aumento na resistência das vias aéreas (Raw) e redução da velocidade de fluxo em toda a capacidade vital. No início de uma crise de asma, ocorre obstrução em todos os níveis das vias aéreas; à medida que a crise regride, estas alterações revertem – primeiramente nas grandes vias aéreas (*i. e.*, brônquios principais, lobares, segmentares e subsegmentares) e em seguida nas vias aéreas mais periféricas. Essa sequência anatômica de início e reversão reflete-se nas alterações fisiológicas observadas durante a regressão de um episódio de asma (Fig. 87-1). Especificamente, quando uma crise de asma regride, as taxas de fluxo normalizam-se inicialmente em um ponto elevado da capacidade vital, e apenas posteriormente num ponto baixo na capacidade vital. Como a asma é uma doença das vias aéreas e não uma doença do espaço aéreo, não se observa nenhuma alteração primária na curva pressão-volume estática pulmonar. Todavia, durante uma crise aguda de asma, o estreitamento das vias aéreas pode ser tão grave a ponto de resultar em fechamento das vias aéreas, com cada unidade pulmonar individual se fechando em um volume próximo ao seu volume máximo. Esse fechamento resulta em uma alteração da curva pressão-volume, de tal maneira que, para um determinado volume de gás contido no tórax, ocorre redução da retração elástica, o que, por sua vez, deprime ainda mais as taxas de fluxo expiratório.

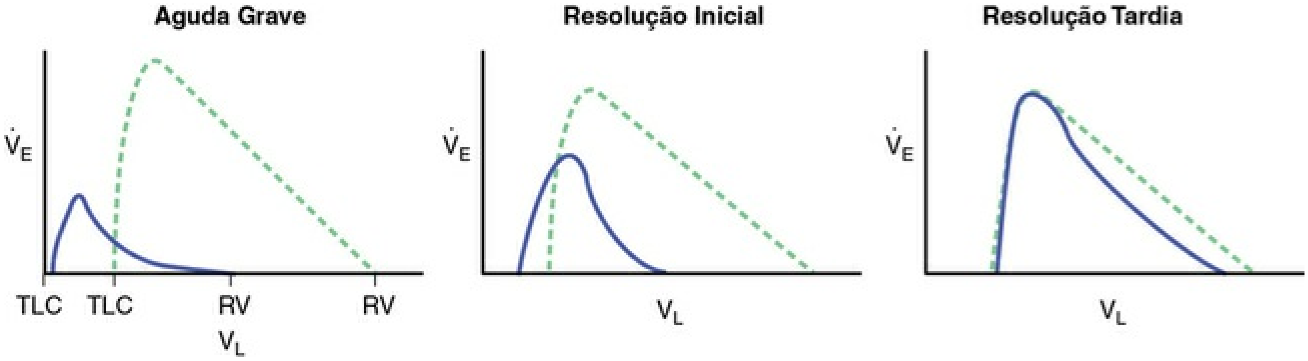

FIGURA 87-1 Curvas fluxo-volume esquemáticas em vários estágios da asma. Em cada Figura *a linha tracejada* representa a curva de fluxo-volume normal. Capacidade pulmonar total prevista e observada (TLC) e do volume residual (RV) são mostrados nos extremos de cada curva. V_E= índice do fluxo expiratório; V_L = volume pulmonar.

Outros fatores influenciam o comportamento mecânico dos pulmões durante uma crise aguda de asma. Durante a inspiração em uma crise de asma, a pressão pleural cai muito abaixo da pressão subatmosférica de 4 a 6 cm de H_2O, geralmente necessária para o fluxo aéreo corrente. A fase expiratória da respiração também se torna ativa, enquanto o paciente procura forçar a saída de ar dos pulmões. Como consequência, a pressão pleural máxima durante a expiração, que normalmente é, na melhor das hipóteses, de apenas alguns centímetros de água acima da pressão atmosférica, pode atingir 20 a 30 cm de H_2O acima da pressão atmosférica. As pressões pleurais baixas durante a inspiração tendem a dilatar as vias aéreas, enquanto as pressões pleurais elevadas durante a expiração tendem a estreitá-las. Durante uma crise de asma, as amplas oscilações de pressão, juntamente com alterações mecânicas nas paredes das vias aéreas, resultam em uma resistência ao fluxo de ar expiratório muito maior do que ao fluxo aéreo inspiratório.

A frequência respiratória costuma ser alta durante uma crise asmática aguda. Esta taquipneia não é desencadeada por anormalidades na composição dos gases do sangue arterial, mas sim pela estimulação dos receptores intrapulmonares, com efeitos subsequentes sobre os centros respiratórios centrais. Uma consequência da combinação do estreitamento das vias aéreas e do fluxo de ar rápido consiste na elevada sobrecarga mecânica sobre a bomba ventilatória. Em uma crise grave, a sobrecarga pode aumentar o trabalho respiratório em 10 vezes ou mais, podendo predispor à fadiga dos músculos respiratórios. A natureza focal do estreitamento das vias aéreas asmáticas resulta em uma má distribuição da ventilação (V) com relação à perfusão pulmonar (Q). Ocorre um desvio da preponderância normal de unidades V/Q, com uma relação próxima à unidade, para uma distribuição com grande número de unidades alvéolo-capilares, com uma relação V/Q de menos de uma unidade. O efeito final é indução de hipoxemia arterial. Além disso, a hiperpneia da asma reflete-se como hiperventilação com uma PCO_2 arterial baixa.

Manifestações clínicas

Histórico

Durante uma crise de asma aguda, os pacientes procuram atendimento médico pela dispneia acompanhada de tosse, sibilo e ansiedade. O grau de dispneia apresentado pelo paciente não tem boa correlação com o grau de obstrução ao fluxo aéreo, mas muitas vezes é influenciado pela natureza aguda da crise. A dispneia pode ocorrer apenas com prática de exercício (asma induzida por exercício), após a ingestão de ácido acetilsalicílico (doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico), após exposição a um alérgeno conhecido específico (asma extrínseca) ou sem razão identificada (asma intrínseca). Existem variantes da asma nas quais a tosse, a rouquidão ou a incapacidade de dormir durante a noite consistem nos únicos sintomas. A identificação de um estímulo desencadeante através de entrevista cuidadosa ajuda a estabelecer o diagnóstico da asma e pode ser terapeuticamente útil se o estímulo puder ser evitado. A maioria dos pacientes com asma queixa-se de dispneia quando expostos a rápidas mudanças na temperatura e na umidade do ar inspirado. Por exemplo, durante os meses de inverno, em climas menos temperados, os pacientes comumente apresentam dispneia ao saírem de um ambiente aquecido; nos climas úmidos e quentes, os pacientes podem se queixar de dispneia quando entram em um ambiente de frio seco, como um teatro com ar condicionado.

Um importante fator a ser considerado quando se colher a anamnese de um paciente com asma é o potencial para exposições ocupacionais na asma (Capítulo 93). A asma que é causada por exposições ocupacionais é denominada *asma ocupacional*; asma preexistente que é exacerbada pela exposição no local de trabalho é denominada *asma agravada pelo local de trabalho*. Na síndrome da disfunção das vias aéreas reativas (RADS), uma exposição única grande conduz a um fenótipo do tipo asmático persistente em um indivíduo anteriormente normal.

Exame Físico

Sinais Vitais

Características comuns notadas durante uma crise de asma aguda consistem em frequência respiratória alta (geralmente, 25 a 40 incursões respiratórias por minuto), taquicardia e pulso paradoxal (queda inspiratória exagerada na pressão sistólica). A magnitude do pulso está relacionada à gravidade do ataque; um valor maior do que 15mm Hg indica um ataque de gravidade moderada. A oximetria de pulso com o paciente respirando ar ambiente, comumente revela uma saturação de oxigênio próxima a 90%.

Exame do Tórax

A inspeção pode revelar que pacientes em crise aguda de asma estão usando seus músculos acessórios da respiração; se isso estiver ocorrendo, a pele sobre o tórax poderá estar retraída nos espaços intercostais durante a inspiração. O tórax geralmente está hiperinsuflado e a fase expiratória está prolongada com relação à fase inspiratória. A percussão do tórax demonstra hipertimpanismo, com perda da variação normal na macicez devido ao movimento diafragmático; o frêmito toracovocal está diminuído. A ausculta revela sibilos, que constituem o achado físico principal na asma, mas não

estabelecem o diagnóstico (Capítulo 83). Os sibilos, comumente mais altos durante a expiração, porém audíveis também durante a inspiração, são caracterizados como polifônicos, uma vez que mais de um tom pode ser ouvido simultaneamente. Uma gravação de sibilância de um paciente com asma pode ser ouvida em *www.expertconsult.com*. Ruídos adventícios adicionais podem incluir roncos sugestivos de secreções livres na luz das vias aéreas, ou estertores, que devem levantar a suspeita de diagnósticos alternativos e são indicativos de infecção localizada ou insuficiência cardíaca. A perda da intensidade ou a ausência do murmúrio vesicular em um paciente com asma é uma indicação de obstrução grave ao fluxo aéreo.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

Prova de Função Pulmonar

A principal anormalidade da função pulmonar durante um episódio de asma consiste na redução das taxas de fluxo aéreo em toda a capacidade vital. O pico do fluxo expiratório (PFE), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e o fluxo máximo na metade da expiração (FMME) estão diminuídos na asma (Capítulo 85). Na asma grave, a dispneia pode ser tão intensa que pode chegar a impedir ao paciente realizar um espirograma completo. Nesse caso, se dois segundos de expiração forçada puderem ser registrados, valores úteis para PFE e VEF_1 podem ser obtidos. Nunca é demais enfatizar que a gradação da gravidade da crise (Tabela 87-1) *deve* ser avaliada por medidas objetivas do fluxo aéreo; nenhum outro método produz resultados apurados e reprodutíveis. Quando a crise regride, o PFE e o VEF_1 aumentam para valores normais juntos, enquanto o FMME permanece substancialmente deprimido; com a resolução mais completa da crise, tanto o VEF_1 como o PFE podem se normalizar, enquanto o FMME permanece deprimido (Fig. 87-1). Mesmo quando a crise se resolveu clinicamente, a depressão residual do FMME não é incomum; essa depressão pode então desaparecer durante um curso prolongado de tratamento. Se o paciente puder cooperar permitindo a realização de medidas mais completas da função pulmonar, as medidas do volume pulmonar feitas durante uma crise irão demonstrar um aumento tanto na capacidade pulmonar total (CPT) quanto no volume residual (VR); as alterações no CPT e no VR desaparecem com o tratamento. Devido à cooperação extra necessária para este teste, ele não é aconselhável durante um evento asmático agudo; tal teste é, no entanto, indicado entre os episódios de asma.

Tabela 87-1

Gravidade relativa de uma crise asmática como indicado pelo PFE, VEF_1, E FMME

TESTE	VALOR PREVISTO (%)	GRAVIDADE DA ASMA
PFE	>80	
VEF_1	>80	Sem anormalidades espirométricas
FMME	>80	
PFE	>80	
VEF_1	>70	Asma leve
FMME	55-75	
PFE	>60	
VEF_1	45-70	Asma moderada
FMME	30-50	
PFE	<50	
VEF_1	<50	Asma grave
FMME	10-30	

VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FMME = fluxo máximo médio-expiratórioo; PFE= pico de fluxo expiratório.

NO• Exalado

A fração de NO• no ar exalado (FE_{NO}) está elevada nos pacientes com asma. Embora a concentração exata considerada "elevada" varie com os detalhes da técnica, uma concentração de 15 partes por bilhão constitui um nível conveniente e confiável que pode ser usado para distinguir indivíduos normais de pacientes com asma não tratada. No entanto, a medição do óxido nítrico exalado não demonstrou ser de valor no tratamento do dia a dia da asma.[1-3]

Gasometria Arterial

A gasometria arterial não precisa ser realizada em indivíduos com asma leve. Se a asma for de gravidade suficiente para merecer uma observação prolongada, entretanto, a gasometria arterial está indicada; nesses casos, a hipoxemia e a hipocapnia são a regra. Com o indivíduo respirando o ar ambiente, a PaO_2 em geral fica entre 55 e 70 mm Hg e a $PaCO_2$ entre 25 e 35 mm Hg. No início da crise, observa-se, habitualmente, uma alcalose respiratória pura apropriada; com crises de duração prolongada, o pH se normaliza como decorrência da acidose metabólica compensatória. Uma $PaCO_2$ normal em um paciente com obstrução moderada a grave do fluxo aéreo é razão de preocupação, porque pode indicar que a sobrecarga mecânica do sistema respiratório é maior do que a que os músculos ventilatórios conseguem suportar tornando a insuficiência respiratória iminente. Quando a $PaCO_2$ aumenta nestas circunstâncias, o pH diminui rapidamente,

porque as reservas de bicarbonato foram consumidas como resultado da compensação renal pela alcalose respiratória precedente prolongada. Como esta cadeia de eventos pode acontecer rapidamente, indica-se observação rigorosa para pacientes asmáticos com níveis “normais” de $PaCO_2$ e obstrução moderada a grave do fluxo aéreo.

Outros Achados no Sangue

Indivíduos asmáticos frequentemente são atópicos; portanto, eosinofilia no sangue periférico é comum, mas não universal. Além disso, níveis séricos elevados de IgE muitas vezes são documentados; estudos epidemiológicos indicam que a asma não é usual em indivíduos com níveis baixos de IgE. Se indicados pelo histórico do paciente, testes de radioalergoadsorção específicos (RAST), que medem a IgE direcionada contra antígenos agressores específicos, podem ser realizados. Em raras situações durante crises graves de asma, as concentrações séricas de aminotransferases, desidrogenase lática, creatina cinase muscular, ornitina transcarbamilase e hormônio antidiurético podem estar elevadas.

Alterações Radiográficas

A radiografia de tórax de um indivíduo asmático frequentemente é normal. A asma grave está associada à hiperinsuflação, como indicado pela depressão do diafragma e por campos pulmonares anormalmente transparentes. As complicações da asma grave, incluindo pneumomediastino ou pneumotórax, podem ser detectadas radiograficamente. Na asma leve a moderada, sem outros sons adventícios além dos sibilos, a radiografia de tórax não precisa ser realizada; se a asma for de gravidade suficiente para merecer internação hospitalar, o radiograma de tórax é aconselhado.

Achados Eletrocardiográficos

O eletrocardiograma, exceto pela taquicardia sinusal, em geral é normal na asma aguda. Entretanto, desvio do eixo elétrico para a direita, bloqueio do ramo direito e “P pulmonar” ou até mesmo anormalidades na onda ST-T podem surgir durante a asma grave e regredir quando a crise cessa.

Achados no Escarro

O escarro do paciente asmático pode ser claro ou opaco, com coloração esverdeada ou amarelada. A cor não determina invariavelmente infecção, indicando-se o exame de esfregaço do escarro pelo método de Gram e de Wright. Frequentemente, o escarro contém eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden (lisofosfolipase dos eosinófilos cristalizada), espirais de Curschmann (moldes bronquiolares compostos de muco e células), ou corpúsculos de Creola (agregados de células epiteliais das vias aéreas com cílios identificáveis que, em amostras frescas, muitas vezes podem ser vistos bater), que podem afetar a cor na ausência de infecção.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

É fácil reconhecer a asma em pacientes jovens sem condições clínicas concomitantes, que apresentam períodos de exacerbação e remissão, acompanhados de eosinofilia no sangue periférico. Em geral basta observar uma rápida resposta ao tratamento com broncodilatadores, para estabelecer o diagnóstico. No entanto, no paciente com crise de dispneia episódica, uma elevada FE_{NO} exalada pode estabelecer o diagnóstico de asma. Contudo, na ausência de FE_{NO} elevada, outras causas de dispneia (Tabela 83-3 no Capítulo 83) podem ser investigadas.

Prevenção e tratamento Rx

Atualmente não há maneira de impedir que um paciente desenvolva uma diátese asmática. Por exemplo, os ensaios de supressão de exposição a alérgenos na infância não tiveram êxito. Uma vez que o paciente apresente uma diátese, se houver um componente alérgico, a supressão de exposição a alérgenos pode reduzir a frequência dos ataques de asma. Por exemplo, a remoção de mofo no interior da residência pode melhorar os sintomas em 25% e reduzir o uso de medicação em 50%.

O tratamento da asma é direcionado para a obstrução das vias aéreas e para a propensão que as vias aéreas têm de se obstruírem bastante e facilmente em resposta aos broncoconstritores inalatórios. Não é uma prática aceitável tratar de pacientes com asma sem medidas objetivas da função pulmonar. A melhor medida é VEF_1, mas medidas de PFE podem substituir. Medidores de pico de fluxo de baixo custo e de fácil manuseio tornam esta última medida possível em praticamente todos os casos.

O tratamento da asma tem dois componentes. O primeiro é o uso de um agente aliviador (resgate) na fase aguda (broncodilatador) para reverter a obstrução aguda das vias aéreas asmáticas. O segundo é o uso de medicações controladoras, que modifiquem o ambiente das vias aéreas asmáticas, de forma que ocorra com menos frequência broncoconstrição aguda que necessite de tratamento de resgate.

Em cada indivíduo, a intensidade do tratamento da asma é ajustada, em sua maioria, para atingir cinco objetivos:

1. Permitir que o paciente siga com suas atividades de vida diárias sem a excessiva interferência da asma;
2. Permitir que o paciente durma sem o despertar causado pelos sintomas da asma;
3. Minimizar o uso de tratamentos de alívio com broncodilatadores;
4. Prevenir a necessidade de cuidados médicos imprevistos;
5. Manter a função pulmonar razoavelmente próxima do normal.

Um paciente que atende a esses padrões é dito estar "em controle," ao passo que um paciente cujas atividades da doença evitam que esses objetivos sejam atingidos é dito estar "fora de controle." O tratamento é titulado para alcançar o controle razoável para cada paciente. Recomendações para o controle da asma crônica são baseadas na Global Initiative for Asthma, revisão de 2009, (Fig. 87-2), mas não são tomadas literalmente a partir delas. Com base em uma anamnese e no exame clínico diretos, o grau de

controle corrente do paciente pode ser determinado e então serem estabelecidas as recomendações para o tratamento futuro.

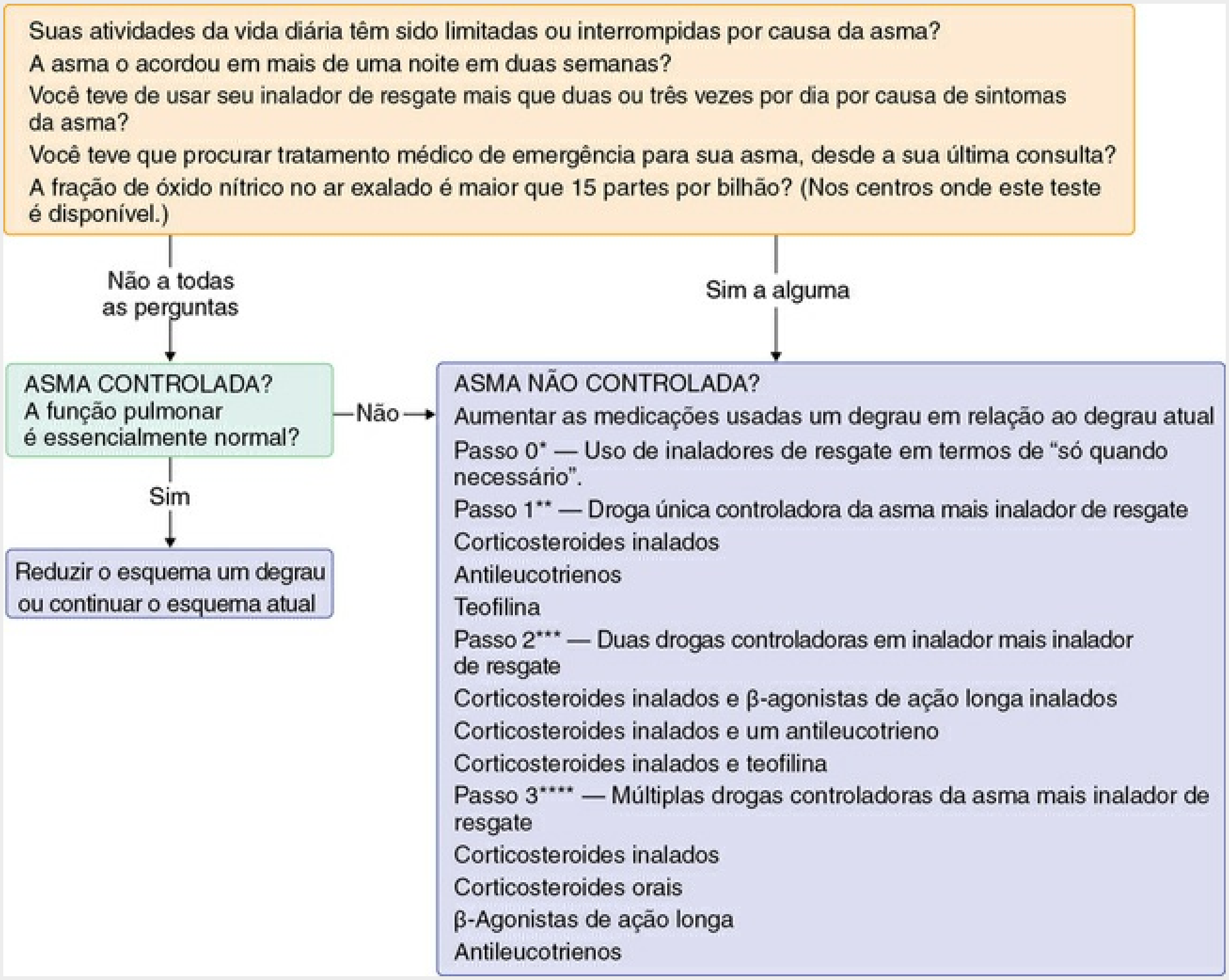

FIGURA 87-2 Abordagem no controle da asma crônica, bem como para o tratamento de sintomas agudos de asma.
* Salbutamol inalado ou, em pacientes predispostos aos efeitos adversos deste tratamento, brometo de ipratrópio inalado. ** A escolha entre esses dois agentes como terapia de primeira linha é feita pelo paciente e profissional de saúde. Corticosteroides inalados são mais potentes para melhorar a função pulmonar, mas têm efeitos adversos quando utilizado em doses elevadas por períodos prolongados. Devem ser feitos esforços para utilizar as doses mais baixas possíveis. Embora os antileucotrienos sejam menos eficazes, alguns pacientes preferem o tratamento oral ao por inalação e desejam evitar os efeitos colaterais dos esteroides inalados. Se uma resposta a um tratamento não for alcançada, faz sentido tentar o outro.*** A melhor combinação documentada é um β-agonista de ação prolongada mais um esteroide inalado, mas a dose de esteroides inalados deve ser, pelo menos, a dose mediana (Tabela 87-2) antes que os β-agonistas de ação prolongada sejam adicionados.**** O uso de múltiplos medicamentos indica asma de gravidade substancial. A menos que o sucesso seja facilmente alcançado, a consulta com um especialista em asma pode ser apropriada.

Tratamentos Aliviadores

Todos os pacientes com asma podem receber a prescrição de um agente broncodilatador inalatório de alívio para ser usado no caso de se desenvolver uma obstrução asmática aguda das vias aéreas.

Agentes β-Adrenérgicos

Os agentes β-adrenérgicos de curta duração administrados por inalação constituem a base do tratamento broncodilatador para a asma. O músculo liso das vias aéreas constrito relaxa em resposta à estimulação de receptores β_2-adrenérgicos. Agonistas β-adrenérgicos com graus variados de β_2-seletividade são disponíveis para uso em apresentações para inalação (por nebulizador ou inalador dosimetrado; Fig. 87-3), oral ou parenteral. Pacientes com asma intermitente leve devem ser tratados com inalador β_2-seletivo de curta duração (como o salbutamol) apenas em caso de necessidade (SOS). Esse tratamento deve consistir em dois "jatos" do inalador, sendo o primeiro separado do segundo por um intervalo de três a cinco minutos, que parece permitir tempo suficiente para que o primeiro jato dilate as vias aéreas estreitadas, com isso oferecendo ao agente um melhor acesso às áreas afetadas do pulmão. Os pacientes devem ser instruídos a exalar até um volume confortável, para inspirar muito lentamente (como se eles estivessem tomando uma sopa quente), e acionar o inalador durante a inspiração. A inspiração até quase a CPT é seguida pela suspensão da respiração por cinco segundos, a fim de permitir o depósito de pequenas partículas de aerossol nas vias aéreas mais periféricas. Este tratamento pode ser repetido a cada quatro ou seis horas; os pacientes podem ser instruídos para "avançar" seu tratamento de asma, como observado na Figura 87-2 se for necessário usar mais que 12 jatos de um β-agonista em um período de 72 horas.

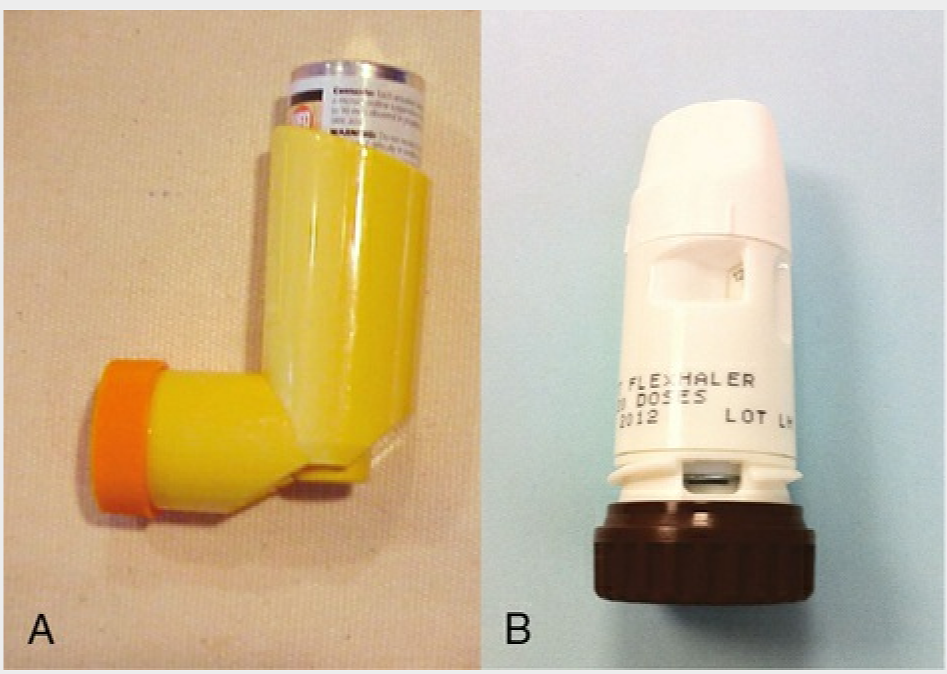

FIGURA 87-3 Inaladores comumente usados.
A, Um inalador dosimetrado pressurizado para uma forma de salbutamol de marca. Tais inaladores impelem o medicamento por meio de um gás pressurizado; muitos inaladores usam propulsores que não prejudicam a camada de ozônio. **B,** Um dos muitos tipos de inaladores de pó seco; o mostrado é um Flexhaler e libera budesonida. Quando esse tipo de inalador é ativado, o agente ativo é liberado como um pó seco, para uma câmara. O paciente cria a energia para o fluxo de ar por meio de um esforço inspiratório que é dirigido através do dispositivo e que arrasta a medicação para a via aérea inalada.

Os pacientes devem receber instruções específicas para o uso correto do inalador. Os "espaçadores" de aerossóis estão disponíveis em vários fabricantes para pacientes que têm dificuldade de coordenar inspiração com a aplicação do inalador. Existem evidências definitivas de estudos prospectivos aleatorizados, controlados com placebo de que o uso regularmente programado dos β-agonistas inalados profiláticos, de modo geral, não tem efeitos deletérios na maioria dos pacientes com asma.

Em 2008, os dispositivos inalatórios de salbutamol que contêm propelentes de clorofluorocarbonetos foram retirados do mercado e substituídos por inaladores impulsionados por hidrofluoroalcanos. Esses inaladores têm uma nuvem de aerossol de mais baixa velocidade, de modo que os pacientes observarão uma diferença subjetiva na sensação que o aerossol dá à medida que é dissipado dentro da boca; não obstante, experiências clínicas documentaram que a maioria dos inaladores de hidrofluoroalcanos terá efeitos terapêuticos aproximadamente idênticos.

Anticolinérgicos

Os agentes atropínicos inibem os efeitos da acetilcolina liberada pelos nervos motores intrapulmonares que correm no vago e inervam os músculos lisos das vias aéreas. O brometo de ipratrópio, agente atropínico usado terapeuticamente na asma, é disponível para o uso em inalador dosimetrado; a dose recomendada é de dois jatos do inalador dosimetrado a cada quatro ou seis horas. Em adultos com asma não controlada, tiotrópio inalado (18 μg cada manhã) adicionado a um glicocorticoide inalado é mais eficaz do que uma dose dupla de glicocorticoides, e com efeito semelhante ao salmeterol.[4]

Tratamentos para Controle

Corticosteroides Inalados

Corticosteroides inalados (Fig. 87-3), que têm menor impacto sistêmico para um dado nível de efeito terapêutico de esteroides sistêmicos, são tratamentos eficazes de controle para melhora da função pulmonar e prevenção das exacerbações asmáticas em pacientes com asma persistente. [5] O acúmulo de dados [6, 7] indica que o tratamento de pacientes cuja doença pode ser categorizada como "asma persistente leve" pode ser limitado a períodos em que os pacientes têm aumento dos sintomas de asma em vez de requerer um corticosteroide inalado regularmente. Entretanto, os corticosteroides inalados não alteram o histórico natural da asma. Uma ampla variedade de produtos de corticosteroides inalados está sendo comercializada no mercado (Tabela 87-2). Todos os produtos disponíveis mostraram tratar efetivamente a asma persistente, mas diferem quanto ao custo, a magnitude da supressão adrenal e ao potencial de efeitos sistêmicos, incluindo retardo de crescimento em crianças, perda da mineralização óssea, catarata e glaucoma. Entretanto, não há dado convincente disponível que sugira que haja razão para preferir um corticosteroide a outro. Efeitos adversos comuns a todos os corticosteroides inalados, nas doses recomendadas, são a candidíase oral e a rouquidão (atribuídos à miopatia dos músculos da laringe); o risco e a gravidade podem ser reduzidos por meio de espaçadores de aerossóis e boa higiene da orofaringe (*i. e.*, enxágue da boca por gargarejo após a dose).

Tabela 87-2

Dose diária equipotente estimada para glucocorticosteroides inalados para adultos

MEDICAMENTO	DOSE DIÁRIA BAIXA (μg)	DOSE DIÁRIA MÉDIA (μg)	DOSE DIÁRIA ALTA (μg)
Dipropionato de beclometasona	200-500	500-1.000	>1.000-2.000
Budesonida*	200-400	400-800	>800-1.600
Ciclesonida*	80-160	160-320	>320-1.280
Flunisolida	500-1.000	1.000-2.000	>2.000
Fluticasona	100-250	250-500	>500-1.000
Furoato de mometasona*	200-400	400-800	>800-1.200
Acetonido de triancinolona	400-1.000	1.000-2.000	>2.000

Nota: Algumas doses podem estar no rótulo exterior da embalagem. Doses do inalador dosimetrado são expressas como a quantidade de droga que deixa a válvula, nem todas elas serão disponíveis para o paciente. Doses de inalação de pó seco são expressas como a quantidade de droga no inalador após a ativação.

*A dosagem de uma vez por dia é aceitável.

Modificado de 2010 Global Initiative for Asthma guidelines (*www.ginasthma.com*).

Antileucotrienos

Agentes com propriedade de inibir a síntese dos leucotrienos (zileuton – liberação controlada, [Zyflo-CR], 1.200 mg, duas vezes ao dia) ou ação dos leucotrienos no receptor $CysLT_1$ (montelukast [Singulair], 10 mg, uma vez por dia; pranlukast, [Onon, Ultair], 225 mg duas vezes por dia, não disponível nos Estados Unidos; e zafirlukast, [Accolate], 20 mg, duas vezes por dia) são medicações efetivas para o controle do paciente com asma persistente leve ou moderada. Em pacientes tratados com zileuton, a função deve ser monitorizada durante os primeiros três a seis meses de tratamento; se os níveis sobem mais de três vezes o limite superior do normal, o medicamento deve ser interrompido. O metabolismo da teofilina é retardado pelo zileuton, assim a monitorização dos níveis é indicada se ambos são prescritos. Esses tratamentos podem ser usados isoladamente para a asma persistente leve ou em associação com esteroides inalados para asma mais grave.

β-Agonistas de Ação Prolongada

Ao contrário dos β-agonistas de ação intermediária, os β-agonistas de ação prolongada atualmente disponíveis nos Estados Unidos (salmeterol [Serevent, 42 μg por jato; a mesma dose é rotulada em 50 μg por jato, fora dos Estados Unidos; um ou dois jatos devem ser administrados cada 12 horas] e formoterol [Foradil, 12 μg através de um inalador de pó seco, marca registrada, a cada 12 horas]) têm uma duração de ação de quase 12 horas; sendo considerados mais como agentes para controle do que broncodilatadores. Estudos controlados aleatorizados demonstram que os β-agonistas de ação prolongada não devem ser usados como agentes para controle único. Outros ensaios mostraram que há excesso de mortes por asma (cerca de um para cada 650 pacientes anos de tratamento), quando β-agonistas de ação prolongada são utilizados.[8]

Portanto, os β-agonistas de ação prolongada devem ser usados somente quando eles são administrados em conjunto com corticosteroides inalados. A combinação de ambos os produtos, esteroides inalados e β-agonistas de longa duração no mesmo dispositivo aerosol, estão disponíveis. Esses produtos impedem os pacientes com asma de usar β-agonistas inalados de longa duração sem corticosteroides inalados. Ao prescrever um inalador de combinação, o médico deve determinar a dose inalada de corticosteroides (fluticasona, budesonida ou beclometasona) de que o paciente necessita e, em seguida, escolher um produto combinado que irá liberar uma dose de β-agonista de longa duração com o corticosteroide inalado quando administrado em dois jatos, duas vezes por dia. A dose de β-agonista de longa duração varia de acordo com a marca e o tipo de inalador usado.

Teofilina

A teofilina e seu congênere mais solúvel em água, a aminofilina, são broncodilatadores de potência moderada, úteis tanto para o tratamento da asma em pacientes internados quanto ambulatoriais. O mecanismo pelo qual a teofilina exerce seus efeitos não foi estabelecido com certeza, mas provavelmente está relacionado à inibição de certas formas de fosfodiesterase. A teofilina não é amplamente usada por sua toxicidade e pelas amplas variações na velocidade de seu metabolismo, tanto num único indivíduo com o decorrer do tempo, quanto entre indivíduos em uma população. Como os níveis de sangue precisam ser monitorados para a dosagem ideal, a maioria dos médicos reserva a teofilina para a terapia de terceira ou quarta linha. Para a maioria dos preparados, a dose de início pode ser de 300 mg/dia; a frequência dependerá da preparação utilizada.

Níveis plasmáticos aceitáveis para os efeitos terapêuticos estão entre 10 e 20 μg/mL; níveis mais elevados estão associados à toxicidade gastrointestinal, cardíaca e do sistema nervoso central, incluindo ansiedade, cefaleia, náusea, vômitos, diarreia, arritmias cardíacas e convulsões. Essas últimas complicações catastróficas podem ocorrer sem efeitos colaterais leves prévios, quando os níveis plasmáticos excedem 20 μg/mL. Em virtude dessas complicações potencialmente fatais do tratamento, os níveis plasmáticos precisam ser medidos com grande frequência em pacientes hospitalizados que recebem aminofilina intravenosa e, mais raramente, em pacientes ambulatoriais estáveis que recebem um preparado de teofilina de ação prolongada. A maioria dos médicos que trata de pacientes com asma utiliza doses e intervalos para obter níveis em equilíbrio dinâmico de teofilina de 10 a 14 μg/mL, evitando, assim, a toxicidade associada a reduções do metabolismo. O tratamento com teofilina é recomendado apenas para pacientes com asma persistente moderada ou grave que estejam recebendo medicações para controle, como os esteroides inalados ou antileucotrienos, mas cuja asma não está adequadamente controlada.

Corticosteroides Sistêmicos

Os corticosteroides sistêmicos são efetivos para o tratamento da asma persistente moderada a grave, bem como em exacerbações graves ocasionais em um paciente com asma usualmente leve. O mecanismo de seus efeitos terapêuticos na asma não foi

estabelecido. Não há consenso quanto ao tipo específico, à dose ou à duração dos corticosteroides a serem usados no tratamento da asma. Em pacientes não hospitalizados com asma refratária à terapia padronizada, é recomendado um “curso” de esteroides com doses iniciais de prednisona na ordem de 40 a 60 mg/dia, com diminuição gradual até a suspensão durante sete a 14 dias. Para pacientes que não conseguem interromper o uso de esteroides sem que tenham broncospasmos descontrolados recorrentes, a despeito da adição de vários outros tratamentos de controle, a administração de esteroides orais em dias alternados é preferível ao tratamento diário. Para pacientes cuja asma necessita de internação mas não é considerada uma ameaça à vida do paciente, um *bolus* intravenoso de 2 mg/kg de hidrocortisona, seguido de infusão contínua de 0,5 mg/kg/h, mostrou-se benéfico em 12 horas. Nas crises de asma potencialmente fatais, o uso de metilprednisolona intravenosa (125 mg a cada seis horas) é recomendado. Em ambos os casos, à medida que o paciente melhora, os esteroides orais passam a substituir os esteroides intravenosos, e a dose oral é descontinuada gradualmente durante uma a três semanas; a adição de esteroides inalados ao esquema terapêutico é fortemente recomendada quando os esteroides orais forem iniciados.

Tratamento com Anticorpo Monoclonal

Omalizumab

A administração subcutânea de omalizumab, um anticorpo monoclonal murino humanizado que se liga à IgE circulante, é associada a níveis séricos diminuídos de IgE livre (não total). Em pacientes que têm asma alérgica moderada a grave com níveis elevados de IgE sérica e que estão recebendo corticosteroides inalados, o tratamento com omalizumab melhora o controle da asma mesmo quando as doses de esteroides inalados são diminuídas. A dosagem é guiada por peso e em níveis de IgE pré-tratamento: uma dose subcutânea mensal de 0,016 mg × peso corporal (kg) × nível de IgE (IU/mL). Por exemplo, em um paciente que pesa 70 kg com um nível pré-tratamento de IgE total de 300 IU/mL, 336 mg de omalizumab seriam administrados mensalmente por injeção subcutânea. Calculadoras da dosagem podem ser encontradas *on-line* (p. ex., *http://www.xolairhcp.com/xolairhcp/determining-the-dose.html*). Anticorpos anti-IgE podem reduzir as exacerbações e melhorar a qualidade de vida em pacientes com asma alérgica grave, mas o seu lugar no esquema de tratamento não foi estabelecido. Devido ao potencial de anafilaxia, todos os pacientes precisam ser monitorados após a injeção; a duração do período de monitoração não é especificada pela Food and Drug Administration dos EUA (FDA), mas a maioria dos médicos monitoram durante 30 a 60 minutos.

Mepolizumab

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal dirigido contra IL-5. Embora não seja aprovado para uso clínico, em pequenos ensaios clínicos aleatorizados ele reduziu as exacerbações da asma entre os pacientes relativamente raros com asma moderadamente grave, que ainda tinham eosinofilia no escarro, apesar do tratamento com corticoides orais e inalatórios. Entre os pacientes com asma mais convencional, no

entanto, o tratamento com mepolizumab não teve um efeito salutar.

Outros Medicamentos Controladores

O cromoglicato de sódio (um ou dois jatos de um inalador dosimetrado, três ou quatro vezes ao dia) e o nedocromil sódico (dois jatos de um inalador dosimetrado, três ou quatro vezes ao dia) são medicamentos inalados não esteroides que provaram ser benéficos no tratamento da asma persistente leve a moderada. Eles parecem ser mais úteis em populações pediátricas ou quando um estímulo identificável (como um exercício ou exposição a alérgeno) desencadeia uma resposta asmática.

O uso de ouro sistêmico (como na artrite reumatoide), metotrexato ou ciclosporina foi sugerido como tratamento adjuvante para pacientes com asma crônica grave que não conseguem interromper o tratamento com corticosteroides em altas doses. Todavia, esses agentes são experimentais, e o seu uso rotineiro não é recomendado. Apesar dos primeiros ensaios encorajadores, os agentes que inibem a ação do fator de necrose tumoral-α não beneficiam pacientes com asma e não devem ser usados.

Com base na preocupação de que a asma pode ser causada por doença do refluxo gastroesofágico silenciosa, o tratamento com um inibidor da bomba de prótons foi preconizado em pacientes com asma leve a moderada mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais. Estudos clínicos adequadamente equipados sugerem que esta abordagem não proporciona nenhum benefício para o controle da asma.[9]

Vacinação para Influenza Sazonal e Doença Pneumocócica

A vacinação de pacientes para a gripe sazonal é segura e não está associada a exacerbações da asma avançada. Vacinação contra a gripe sazonal e doença pneumocócica é recomendada em pacientes com asma.

Ablação por Radiofrequência do Músculo Liso das Vias Aéreas

Um sistema exclusivo para a ablação do músculo liso brônquico, fornecendo energia de radiofrequência através de uma sonda colocada broncoscopicamente, reduziu as exacerbações da asma em ensaios controlados entre os pacientes cuja asma mantinha-se fora de controle, apesar do uso de vários medicamentos de controle. Um dispositivo para tal tratamento foi recentemente aprovado pela FDA.

Terapia da Asma Dirigida pelo Controle

Já que todo tratamento da asma é sintomático (*i. e.*, nenhum tratamento atual muda a história natural da doença), a abordagem para o manejo da asma é titular o tratamento para alcançar um nível adequado de controle. Se a asma de um paciente é bem controlada, o tratamento pode ser continuado ou “diminuído” (Fig. 87-2).[10] Se a asma de um paciente é mal controlada, a intensidade do tratamento deve ser aumentada. Na extremidade branda do espectro, um paciente que tem raras limitações nas atividades da vida diária, tem função pulmonar quase normal, e dorme sem interrupção pela asma pode receber apenas prescrição de tratamento de resgate inalado como necessário. Em geral, se um paciente puder controlar sua asma com o uso de um único inalador dosimetrado de tratamento de resgate fornecido a cada sete a oito semanas ou menos frequentemente, não há necessidade de tratamento controlador de fundo. Se

um paciente tiver necessidade de mais tratamento de resgate, tiver sintomas que interferem no sono durante a noite ou tiver função pulmonar moderadamente perturbada, deve ser acrescentada terapia controladora.

Terapia controladora com um único agente deve consistir em um corticosteroide ou um antileucotrieno inalado. Se o controle não é alcançado com um desses agentes, o paciente pode mudar para outro ou ter um segundo agente adicionado. A combinação de dois agentes mais bem estudada é a de corticosteroide inalado e um agonista β_2-adrenérgico de longa duração inalado, disponível em um inalador único sob os nomes comerciais de Symbicort® e Seretide® no Brasil. Essas combinações fornecem excelente controle da doença e muitas vezes permitem uma redução na dose de corticosteroides inalados. Os dados indicam que uma outra combinação, um antileucotrieno e esteroides inalados, é mais eficaz do que qualquer dos dois tratamentos isoladamente, mas este esquema não tem base de evidência tão substancial quanto a combinação de corticosteroide inalado e um β-agonista de ação longa.

Situações Específicas de Tratamento

Infecção Pulmonar Concomitante

Em alguns pacientes, as exacerbações agudas da asma podem ser causadas por infecção concomitante, exigindo tratamento específico (Caps. 88, 90 e 97).

Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina (Anteriormente denominada Asma Induzida pela Aspirina)

Aproximadamente 5% dos pacientes com asma persistente moderada a grave desenvolvem asma quando ingerem agentes que inibem a ciclo-oxigenase, como o ácido acetilsalicílico e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (Capítulo 36). Os inibidores da ciclo-oxigenase 2 são menos suscetíveis de causar essas reações, mas as reações do tipo aspirina têm sido relatadas em pacientes sensíveis tratados com inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2. Embora as manifestações fisiológicas da provocação por aspirina de base laboratorial podem ser bloqueadas por inibidores da via dos leucotrienos, esses agentes não previnem a doença respiratória exacerbada por aspirina clínica. Portanto, os pacientes com esta forma de asma devem evitar o ácido acetilsalicílico e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Asma no Serviço de Emergência

Quando um paciente com asma procura um serviço de emergência, as medidas objetivas de gravidade da crise, incluindo a quantificação do pulso paradoxal e a medida das taxas de fluxo aéreo (PFE ou VEF_1), devem ser avaliadas, além dos sinais vitais usuais. Se a crise for prolongada e não responder ao tratamento com broncodilatadores (p. ex., salbutamol por inalador dosimetrado, dois jatos a cada duas a três horas) e altas doses de esteroides (p. ex., mais de 2.000 μg por dia de beclometasona ou metade daquela quantidade de fluticasona) inalados antes da chegada ao serviço de emergência, os esteroides intravenosos (40 a 60 mg de metilprednisolona ou seu equivalente) devem ser administrados. Se o paciente não recebeu tratamento com antagonistas receptores de leucotrienos, tais agentes podem

ser administrados (10 mg de montelukast ou 20 mg de zafirlukast) tão logo quanto possível. [11] O tratamento com β-agonistas inalados (ou salbutamol nebulizado, 0,5 mL de uma solução de 0,5% – repetida em intervalos de 20 a 30 minutos, ou salbutamol por inalador dosimetrado, dois jatos cada 30 minutos) deve ser usado até que o PFE ou VEF_1 aumente acima de 40% dos valores previstos. Se este ponto não for atingido dentro de duas horas, a internação hospitalar para melhor tratamento é fortemente recomendada.

Quando os pacientes apresentarem valores de PFE e VEF_1 superiores a 60% de seu valor previsto na chegada ao serviço de emergência, é provável que o tratamento com β_2-agonistas inalados isoladamente (0,5 mL de uma solução de 0,083% de salbutamol) resulte em uma melhora objetiva nas taxas de fluxo aéreo. Se ocorrer uma melhora significativa no serviço de emergência, em geral esses pacientes podem ser tratados ambulatorialmente com β_2-agonistas inalados e com um outro agente de controle (Fig. 87-2). Uma boa estratégia é adicionar corticosteroides inalados se o paciente ainda não recebeu este tratamento ou tem utilizado uma única terapia de controle.

Para pacientes cujos valores de PFE e VEF_1 estejam entre 40 e 60% dos valores previstos no momento da avaliação inicial no serviço de emergência, um plano terapêutico de intensidade variável entre os dois citados anteriormente é indicado. A incapacidade de responder ao tratamento através de critérios objetivos (PFE e VEF_1), nas duas horas seguintes à chegada do paciente à emergência, constitui indicação para o uso de corticosteroides sistêmicos.

Estado de Mal Asmático

Os indivíduos asmáticos cujos valores de PFE ou VEF_1 não aumentam acima de 40% previstos com o tratamento, cuja $PaCO_2$ aumenta sem a melhora dos índices de obstrução do fluxo aéreo, ou que desenvolvam complicações importantes, como pneumotórax ou pneumomediastino, devem ser internados para monitorização rigorosa. Indicam-se tratamentos frequentes com β-agonistas inalados (0,5 mL de uma solução de 0,083% de salbutamol a cada duas horas), aminofilina intravenosa (em doses que produzam níveis plasmáticos máximos aceitáveis, isto é, 15 a 20 μg/mL; 500 a 1.000 mg de dose são dados durante uma hora seguidos por uma infusão de 30 a 60 mg/h) e esteroides intravenosos em altas doses (metilprednisolona, 40 a 60 mg a cada quatro a seis horas). Deve-se administrar oxigênio por máscara facial ou cânula nasal em fluxo suficiente para atingir valores de SaO_2 entre 92% e 94%; uma FIO_2 alta promove atelectasia de absorção e não oferece nenhum benefício terapêutico. Se houver evidências objetivas de infecção, o tratamento apropriado para aquele tipo de infecção deve ser administrado. Se não houver melhora com o tratamento e a insuficiência respiratória parecer iminente, o tratamento com broncodilatadores deve ser intensificado ao máximo tolerado pelo paciente, como indicado pela taxa máxima de tolerância cardíaca, geralmente de 130 a 140 batimentos por minuto. Se indicadas, a intubação traqueal e a ventilação mecânica podem ser instituídas; neste caso, o objetivo deve ser oferecer um nível de ventilação apenas adequado para manter a vida,

porém *não suficiente para normalizar a gasometria arterial*. Por exemplo, uma $PaCO_2$ de 60 a 70 mm Hg, ou até maior, é aceita para um paciente no estado de mal asmático.

Asma na Gravidez

A asma pode ser exacerbada, permanecer inalterada ou regredir durante a gravidez (Capítulo 247). Não há necessidade de modificações substanciais no tratamento rotineiro da asma durante a gravidez. Todavia, nenhuma medicação desnecessária deve ser administrada; os esteroides sistêmicos devem ser usados parcimoniosamente para evitar complicações fetais, e certos medicamentos devem ser evitados, incluindo a tetraciclina (para o tratamento de infecção intercorrente), brometo de ipratrópio (que pode causar taquicardia fetal), terbutalina (que é contraindicada durante o trabalho de parto ativo devido a seus efeitos tocolíticos) e mucolíticos que contêm iodo (como a solução saturada de iodeto de potássio). Além disso, o uso de prostaglandina $F_2\alpha$ com finalidades abortivas deve ser evitado nas pacientes asmáticas.

Prognóstico

A asma é um transtorno recorrente crônico. A maioria dos pacientes tem crises recorrentes sem perda importante na função pulmonar durante muitos anos. Uma minoria de pacientes apresenta uma perda irreversível significativa na função pulmonar durante e além do envelhecimento pulmonar normal. Métodos para distinguir estes diferentes fenótipos clínicos não têm sido desenvolvidos.

Grau A

1. Shaw, D. E., Berry, M. A., Thomas, M., et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:231–237.
2. de Jongste, J. C., Carraro, S., Hop, W. C., for the CHARISM Study Group, et al. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:93–97.
3. Szefler, S. J., Mitchell, H., Sorkness, C. A., et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:1065–1072.
4. Peters, S. P., Kunselman, S. J., Icitovic, N., et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363:1715–1726.
5. Busse, W. W., Pedersen, S., Pauwels, R. A., for the START Investigators Group, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:1167–1174.
6. Boushey, H. A., Sorkness, C. A., King, T. S., for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2005; 352:1519–

1528.

7. Papi, A., Canonica, G. W., Maestrelli, P., for the BEST Study Group, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007; 356:2040–2052.
8. Nelson, H. S., Weiss, S. T., Bleecker, E. R., for the SMART Study Group, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129:15–26.
9. Mastronarde, J. G., Anthonisen, N. R., Castro, M., for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360:1487–1499.
10. Peters, S. P., Anthonisen, N., Castro, M., for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2007; 356:2027–2039.
11. Silverman, R. A., Nowak, R. M., Korenblat, P. E., et al. Zafirlukast treatment for acute asthma- evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest*. 2004; 126:1480–1489.

Leituras sugeridas

Gibson, P. G., McDonald, V. M., Marks, G. B. Asthma in older adults. *Lancet*. 2010; 376:803–813. *Análise.*

Lazarus, S. C. Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363:755–764. *Análise.*

Morjaria, J. B., Proiti, M., Polosa, R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11:58–63. *Uma abordagem para o uso de agentes biológicos mais recentes.*

No Brasil

As doenças respiratórias agudas e crônicas apresentam grande impacto no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Cerca de 12% de todas as autorizações de internação hospitalar do SUS (AIHs) acontecem por diagnósticos de asma, pneumonia e DPOC, com gastos superiores a R$600 milhões de reais por ano aos contribuintes brasileiros.

A asma, apesar de apresentar tipicamente uma distribuição global, com grande prevalência em países industrializados, afeta também de forma importante países em desenvolvimento. No Brasil, a asma é um grave problema de saúde pública, pois mata mais de oito pessoas por dia, cerca de 2.500 óbitos ao ano que seriam evitáveis em grande número de casos. Dados revelam que cerca de 367 mil brasileiros dão entrada nos hospitais com crises agudas de asma, implicando gastos superiores aos da AIDS e da tuberculose.

A Fase 1 do Estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*), realizada por um consórcio de pesquisadores de muitos países, demonstrou uma alta prevalência da doença em crianças e adolescentes no Brasil e outros países da América

Latina, com prevalência variando de 18 a 27%. Já o estudo de Fase III do ISAAC verificou que a prevalência continua subindo na América Latina, quando se considera o intervalo de sete anos entre as Fases I e III, na razão de +0,32% ao ano, diferentemente de muitos outros países, que atingiram um *plateau*. Já Sole e cols., trabalhando apenas com os adolescentes do estudo, verificaram que houve uma ligeira redução da prevalência dos sintomas sibilância e tosse noturna, apesar deste dado não ser consistente em todas as cidades analisadas. No entanto, mesmo com esta redução, a prevalência de sintomas de asma no Brasil permanece a mais elevada da América Latina.

Alguns fatores de risco que compõem o quadro de asma, principalmente na infância, são aparentemente diferentes no Brasil dos descritos em países desenvolvidos. A atopia não é o principal fator de risco investigado no Sul do país, onde fatores como helmintíase e bronquiolite viral parecem prevalecer. No entanto, a atopia parece estar relacionada às formas mais crônicas e mais graves de asma. Já a condição socioeconômica e a área onde vivem os afetados parecem influenciar as manifestações da doença. Usando a coorte do estudo ISAAC, Solé e cols. descreveram a falta de associação entre a prevalência de sintomas sugestivos de asma e as condições socioeconômicas de suas famílias. Já Britto e cols., estudando crianças e adolescentes usuários de um grande hospital do SUS do Nordeste brasileiro, verificaram a ausência de efeito protetor das baixas condições socioeconômicas na prevalência de sintomas de asma. Quanto à área de residência, adolescentes que vivem em centros urbanos apresentam maior prevalência de sintomas de asma, em comparação a seus pares que vivem em áreas rurais do Brasil.

Bibliografia

Britto, M. C., et al. Baixa renda como fator de proteção contra asma em crianças e adolescentes usuários do Sistema Único de Saúde. *Brás Pneumol*. 2008; 34:251–255.

88

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Dennis E. Niewoehner

Definições

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é agora o termo preferido para uma condição que é caracterizada pela progressiva obstrução ao fluxo de ar, em grande parte irreversível, normalmente com aparecimento clínico em pessoas de meia-idade ou idosos com um histórico de consumo de cigarros, e que não pode ser atribuída a outra doença específica, tal como bronquiectasia (Capítulo 90) ou asma (Capítulo 87). Comumente os termos usados para esta condição no passado incluíam *bronquite crônica* e *enfisema*. Essa terminologia está ultrapassada, porque quase todos os pacientes com diagnóstico clínico de DPOC têm a destruição do espaço aéreo (ou seja, enfisema) e alterações patológicas da vias aéreas de condução consistentes com bronquite crônica.

O enfisema é definido patologicamente pelo aumento anormal dos espaços aéreos, devido à destruição e deformação das paredes alveolares. A gravidade do enfisema pode variar muito em pacientes com DPOC com graus semelhantes de obstrução ao fluxo aéreo. A bronquite crônica é definida clinicamente como tosse persistente e produção de expectoração e patologicamente como o alargamento anormal das glândulas mucosas no seio da vias aéreas centrais cartilaginosas. A bronquite crônica era considerada um elemento-chave na patogênese da obstrução crônica ao fluxo aéreo, mas sabe-se agora que o aumento da resistência ao fluxo de ar em pacientes com DPOC pode ser atribuído principalmente a uma variedade de alterações patológicas nas vias aéreas distais do pulmão ("doença das pequenas vias aéreas").

Epidemiologia

DPOC representa um problema crescente de saúde pública mundial, embora as estimativas variem muito de acordo com a definição utilizada. Fumar cigarros (Capítulo 31) é o principal fator de risco para DPOC, assim a prevalência tende a refletir os hábitos tabágicos da sociedade com uma fase de latência de 20 a 30 anos. O consumo de cigarros se estabilizou ou diminuiu em grandes segmentos da América do Norte e Europa, mas a prevalência da DPOC pode continuar a aumentar à medida que estas populações envelhecem. A maior carga futura da DPOC pode ser antecipada na Ásia e outras regiões do mundo devido ao aumento rápido do consumo de cigarro.

Mais de 10% da população com mais de 45 anos nos Estados Unidos tem obstrução ao fluxo de ar de pelo menos moderada gravidade, tal como avaliado por critérios espirométricos. DPOC é a quarta principal causa de morte nos Estados Unidos, com a

mortalidade em mulheres agora superior que nos homens. DPOC é projetada para se tornar a terceira maior causa de morte no mundo até 2020. Em 2007, as despesas médicas e a perda de produtividade atribuíveis à DPOC ultrapassaram US$ 40 bilhões nos Estados Unidos. Os custos médicos diretos sobem vertiginosamente quando a DPOC torna-se mais grave, com hospitalização por exacerbações representando mais da metade do total.

Tabagismo

O tabagismo é a principal causa da DPOC, mas a relação entre tabagismo e DPOC é complexa e não completamente compreendida. Obstrução ao fluxo aéreo é o distúrbio fisiológico sentinela em pacientes com DPOC, e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) é o melhor indicador isolado da gravidade. O tabagismo provoca declínio na função pulmonar que excede aquele esperado apenas pelo envelhecimento, e a magnitude da perda é dependente da intensidade e da duração da exposição à fumaça de cigarro. Assim, os efeitos cumulativos do tabagismo contribuem em grande parte para o aumento da prevalência da DPOC com o avançar da idade.

Perdas individuais da função pulmonar variam muito, mesmo após controle da intensidade do tabagismo. Após 30 anos de idade, todos perdem função pulmonar anualmente, mas fumar impacta ainda mais a taxa de perda da função pulmonar. A redução anual média do VEF_1 (Capítulo 85) no homem branco não fumante normal é de aproximadamente 25 mL por ano, mas a perda aumenta para uma média de aproximadamente 40 mL por ano entre os fumantes (Fig. 88-1). Uma pequena minoria de fumantes, “fumantes suscetíveis,” sofrem perda anual do VEF_1 de 100 mL ou mais, e podem desenvolver obstrução ao fluxo de ar clinicamente significativo nas quarta e quinta décadas de vida. Fatores que diferenciam o fumante suscetível do fumante médio permanecem largamente desconhecidos.

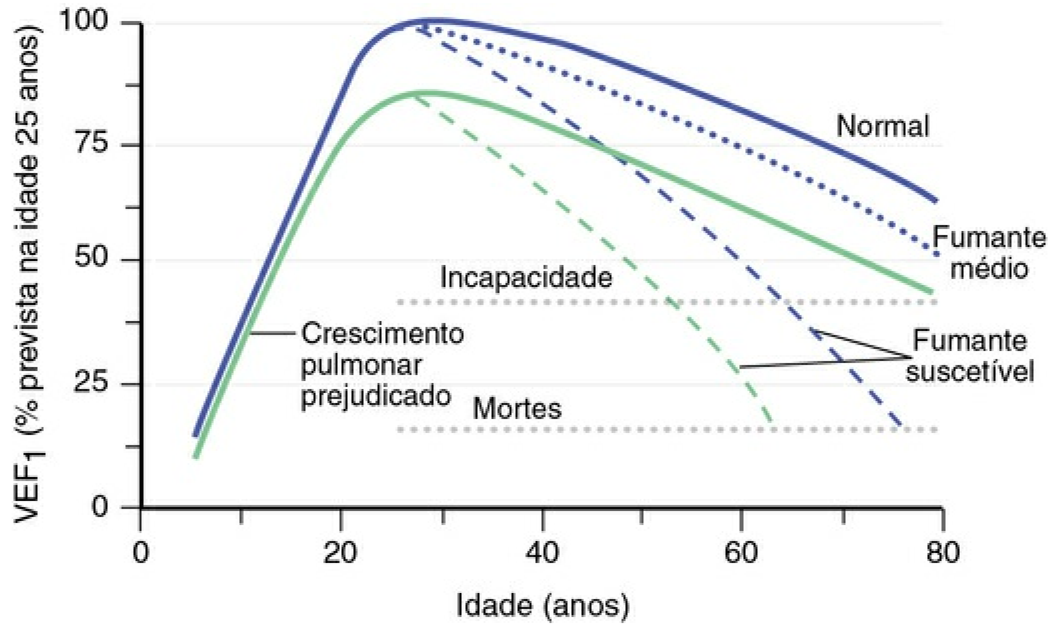

FIGURA 88-1 Crescimento pulmonar ocorre durante a infância e adolescência, com o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), alcançando um máximo em torno de 25 anos de idade. Daí em diante, o VEF_1 declina progressivamente devido aos efeitos do envelhecimento normal. A função pulmonar diminui mais rapidamente em fumantes, mas o efeito médio é tão pequeno que obstrução ao fluxo aéreo clinicamente importante pode nunca se desenvolver. Entretanto, uma proporção de fumantes “suscetíveis” perde a função pulmonar muito mais rápido do que a média, de modo que eles desenvolvem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) incapacitante. Se o crescimento é prejudicado, a reserva de função pulmonar é menor em um adulto jovem e um fumante suscetível irá desenvolver DPOC incapacitante em uma idade mais precoce.

Os efeitos adversos da fumaça do cigarro sobre a função pulmonar podem ocorrer já no desenvolvimento fetal. O tabagismo materno durante a gravidez, a exposição à fumaça do cigarro durante a primeira infância (fumante passivo) e tabagismo ativo durante a adolescência prejudicam o crescimento do pulmão. Em consequência, a redução da função pulmonar no início da idade adulta constitui um fator de risco para DPOC mais tarde na vida.

Outras Exposições Ambientais

Trabalhadores expostos à poeira em determinados ambientes de trabalho, tais como minas, fábricas de algodão e instalações de manuseio de grãos, comumente desenvolvem sintomas respiratórios e podem sofrer perda permanente da função pulmonar (Capítulo 93). Em algumas regiões do mundo, exposições repetidas à combustão de biomassa nos alojamentos confinados provocam obstrução ao fluxo aéreo. Poluição do ar urbana atual nos países economicamente desenvolvidos parece ter pouco efeito sobre a prevalência de obstrução ao fluxo aéreo, mas este fator pode ser mais importante em centros urbanos fortemente poluídos em países industrializados.

Infecções Respiratórias

Infecções respiratórias recorrentes eram consideradas um fator importante no desenvolvimento de obstrução do fluxo aéreo, mas estudos de coorte longitudinal forneceram resultados inconclusivos. Um efeito, se presente, parece ser fraco em

comparação ao consumo de cigarros. Não é tampouco claro se infecções respiratórias da infância deixam efeitos residuais sobre a função pulmonar adulta.

Responsividade das Vias Aéreas

Broncoconstrição aguda após inalação de concentrações diluídas de histamina ou metacolina, denominada *hiper-responsividade brônquica* (Capítulo 87), é uma característica de definição de asma, mas também está presente em muitos pacientes com DPOC. Hiper-responsividade brônquica prediz independentemente a perda acelerada da função pulmonar em pacientes com DPOC leve a moderada, especialmente entre pessoas que continuam a fumar.

Fatores Genéticos

Uma grave deficiência de α_1-antitripsina, que é o único fator de risco genético comprovado para DPOC, é encontrada em cerca de 1 a 2% dos pacientes com um diagnóstico estabelecido de DPOC. Alfa-1-antitripsina, que é um inibidor da serina protease secretado pelo fígado na circulação, parece proteger o tecido pulmonar contra a digestão pela elastase dos neutrófilos e por serina proteinases relacionadas que têm sido implicadas na patogênese do enfisema em seres humanos. O alelo mais comum no *locus* genético de α_1-antitripsina é o M e os homozigotos MM têm o que são considerados níveis normais de α_1-antitripsina (100 a 300 mg/dL). Numerosas variantes alélicas têm sido identificadas, mas a deficiência severa é mais comumente encontrada em indivíduos que são homozigotos para o alelo Z, nos quais os níveis séricos são geralmente menor que 20 a 30% do limite inferior do normal. As pessoas afetadas são muito suscetíveis à lesão induzida pela fumaça de cigarro e podem desenvolver DPOC grave em uma idade relativamente jovem. O risco para enfisema clinicamente importante parece ser muito menor se os pacientes com alelos de risco não fumam. Enfisema associado à deficiência grave de α_1-antitripsina é caracteristicamente do tipo panacinar com uma distribuição predominantemente basal.

Cerca de 2 a 3% das populações no norte da Europa têm soro heterozigótico MZ, com níveis séricos de α_1-antitripsina de cerca de metade do normal. Permanece obscuro se esses indivíduos estão em maior risco de desenvolvimento de DPOC. Os agregados familiares de DPOC não atribuíveis a estados de deficiência de α_1-antitripsina sugerem outros riscos genéticos. Mulheres com DPOC grave parecem ter relativamente mais doença das vias aéreas e menos enfisema quando comparada a homens com obstrução ao fluxo aéreo semelhante.

Fisiopatologia

Patologia

Enfisema

O enfisema é caracterizado por aumento anormal dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, com destruição das paredes alveolares, mas sem fibrose evidente. Bronquíolos terminais, que são as vias aéreas não alveoladas mais distais dentro da árvore brônquica, fornecem ventilação para uma unidade de pulmão que é denominada ácino. Distais aos bronquíolos terminais há duas ou três gerações de bronquíolos respiratórios parcialmente alveolados e, então, a zona alveolar, onde a maioria das trocas gasosas ocorre. Espaços aéreos podem crescer por toda a zona alveolada devido à destruição ou rearranjo de suas paredes.

Enfisema humano consiste em dois subgrupos principais. Enfisema centroacinar se localiza nos bronquíolos respiratórios logo distais aos bronquíolos terminais, enquanto o restante do ácino é em grande parte preservado. As lesões individuais, que podem ter até 10 mm de diâmetro, tendem a ser mais proeminentes no lobo superior. Enfisema centriacinar grave é quase sempre relacionado ao tabagismo, mas há enfisema centriacinar leve que pode ocorrer a partir de outras exposições ambientais. Áreas focais de inflamação, fibrose e pigmento carbonáceo estão comumente presentes nas paredes alveolares e bronquiolares adjacentes.

No enfisema panacinar, ductos alveolares são difusamente aumentados; os alvéolos adjacentes podem ser destruídos a tal ponto que unidades individuais não podem mais ser identificadas. Com a progressão da doença, as lesões individuais podem coalescer para formar bolhas grandes. Enfisema panacinar, que é típico da grave deficiência de α_1-antitripsina, também ocorre comumente em pacientes nos quais o principal fator de risco para a DPOC é o tabagismo. A maioria dos pacientes com DPOC grave parece ter elementos mistos de centroacinar e enfisema panacinar, e subtipos individuais não podem ser confiavelmente distinguidos na doença avançada.

Bronquite Crônica e Bronquiolite

Glândulas mucosas, localizadas entre a membrana basal epitelial e placas cartilaginosas dentro da árvore brônquica central, e as células caliciformes secretam muco no lúmen brônquico, para auxiliar o epitélio das vias aéreas na defesa do hospedeiro. Aumento das glândulas mucosas e expansão da população de células caliciformes epiteliais brônquicas, que ocorrem mais comumente na DPOC, são correlacionados com sintomas clínicos de excesso de tosse e produção de escarro, mas não com a obstrução do fluxo aéreo. Uma resposta inflamatória leve, consistindo em neutrófilos, macrófagos e linfócitos T $CD8^+$ também pode ser vista nas vias aéreas cartilaginosas de pacientes com DPOC.

Os principais sítios de aumento da resistência do fluxo aéreo na DPOC são pequenas vias aéreas distais que têm um diâmetro interno de menos de 2 mm próximo à capacidade residual funcional do pulmão. As alterações patológicas mais precoces identificadas em jovens tabagistas consistem em coleções focais de macrófagos com pigmentos marrons no bronquíolo respiratório e um infiltrado esparso de neutrófilos e linfócitos nas paredes dos bronquíolos terminais. Em pacientes idosos com DPOC estabelecida, a resposta inflamatória é mais intensa, mas ainda com uma mistura similar de neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Outras alterações patológicas nas vias aéreas

distais incluem fibrose, metaplasia de células caliciformes e do epitélio escamoso de revestimento, aumento do músculo liso nas paredes das vias aéreas e regiões esparsas de formação de tampões mucosos. Em comparação a indivíduos normais, as vias aéreas distais em pacientes com DPOC têm paredes das vias aéreas mais espessas e lumens menores.

Vasculatura Pulmonar

Hipoxemia causa vasoconstrição em pequenas artérias pulmonares e consequente aumento na resistência vascular pulmonar. A remodelação vascular em resposta à hipoxemia crônica resulta em hipertensão pulmonar irreversível (Capítulo 68). Aumento da musculatura lisa medial e fibrose da íntima em pequenas artérias pulmonares são as mais importantes alterações vasculares. Além disso, uma porção substancial do leito capilar pode ser destruída por enfisema grave.

Patogênese

Enfisema parece ser causado por uma alteração do equilíbrio elastase/antielastase no pulmão, devido ao excesso de elastase ou deficiência de antielastase. Os pulmões humanos contêm uma rica rede de fibras que contêm elastina e outras proteínas da matriz, que conferem integridade estrutural e elasticidade às paredes alveolares. A instilação intratraqueal de proteinases, particularmente aquelas capazes de hidrolizar a elastina nativa, induz lesões com características morfológicas e funcionais de enfisema em seres humanos em animais de experimentação. A inflamação crônica induzida pela fumaça de cigarro aumenta a quantidade de proteinases derivadas das células inflamatórias no parênquima pulmonar. Deficiências graves de α_1-antitripsina, um potente inibidor de elastase dos neutrófilos e outras serina proteinases, estão associadas ao desenvolvimento de enfisema panacinar grave em humanos. Além da elastase dos neutrófilos, outras serinas proteinases derivadas de neutrófilos, como a proteinase 3 e catepsina G, e as metaloproteinases de matriz degradam a elastina e outros componentes da matriz, incluindo colágeno, proteoglicanos e fibronectina. Uma metaloproteinase derivada de macrófagos, a MMP-12, é essencial para o desenvolvimento de enfisema induzido por fumaça de cigarro, em um modelo animal, e estudos genéticos mostram uma ligação com a região do genoma contendo DNA que codifica a MMP-12.

A patogênese da doença das vias aéreas distais é relativamente menos conhecida. Material particulado e gases tóxicos de fumaça de cigarro inalada iniciam uma resposta inflamatória composta principalmente de macrófagos e neutrófilos. Essa resposta inflamatória precoce pode ser mediada pelo sistema de defesa inata como uma resposta à lesão celular. Na doença mais avançada, a inflamação persiste mesmo após o paciente ter parado de fumar. Neste estágio, componentes humorais e celulares do sistema imunológico adaptativo podem predominar, possivelmente em resposta à infecção ou antígenos específicos a partir de outras fontes. A infiltração das vias aéreas com $CD4^+$, $CD8^+$, e linfócitos B é uma característica proeminente da DPOC mais avançada. O reparo de qualquer tipo de resposta imune pode causar remodelação das vias aéreas por

estimular a síntese da matriz de tecido conjuntivo e a formação de músculo liso e pelo aumento da proporção de células caliciformes secretoras dentro da camada epitelial.

Fisiopatologia

Mecânicas do Coração e Pulmão

Recolhimento elástico refere-se à tendência intrínseca do pulmão para desinflar após a insuflação dos alvéolos. Um labirinto denso de fibras elásticas e outros elementos da matriz dentro do parênquima pulmonar, juntamente com a tensão superficial na interface ar-líquido alveolar, conferem esta propriedade mecânica importante. O recolhimento elástico mantém a permeabilidade das pequenas vias aéreas através de ligações alveolares radiais, da mesma maneira que uma tenda é mantida por suas cordas, e fornece uma parte da pressão necessária durante a expiração. A perda de elasticidade do pulmão relacionada à idade explica em grande parte o declínio normal do VEF_1 com o avanço da idade. No enfisema, a perda da retração elástica pulmonar resulta em danos às fibras elásticas e perda de área de superfície alveolar.

Um aumento na resistência ao fluxo aéreo brônquico é outra característica sentinela da mecânica pulmonar em pacientes com DPOC. A resistência aumentada na DPOC é devida principalmente a alterações nas pequenas vias aéreas de menos de 2 mm de diâmetro. Comparada aos pulmões normais, a resistência do fluxo aéreo periférico da DPOC é maior em uma ordem de grandeza ou mais. Em contraste, a resistência ao fluxo aéreo nas vias centrais de pulmões de pacientes com DPOC difere pouco daquela dos pulmões normais. Um dos principais aspectos fisiológicos de DPOC é a limitação do fluxo aéreo expiratório (Fig. 88-2) devido à perda da retração elástica pulmonar e aumento da resistência viscosa do fluxo aéreo nas pequenas vias aéreas (Capítulo 85). A gravidade do enfisema e a obstrução do fluxo aéreo são diretamente relacionadas ao enchimento ventricular esquerdo prejudicado, à redução do volume sistólico e ao débito cardíaco menor, sem reduzir a fração de ejeção.

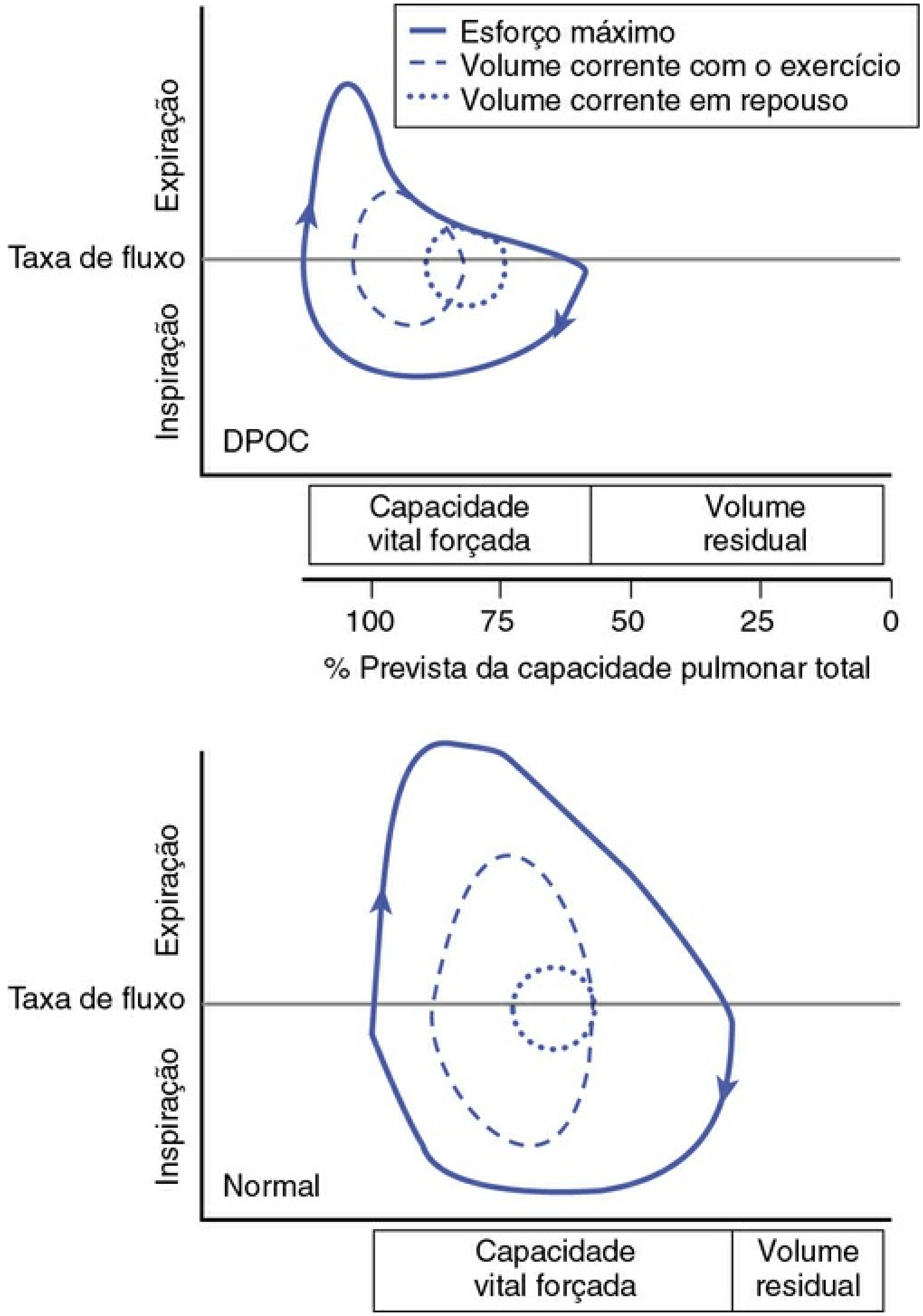

FIGURA 88-2 Alças fluxo-volume inspiratórias e expiratórias em repouso, com o exercício, e com esforço máximo em um indivíduo normal são comparadas àquelas em um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
O indivíduo normal pode facilmente apresentar aumento do volume corrente e frequência respiratória para se ajustar às necessidades metabólicas de exercício vigoroso. Em contraste, o paciente com DPOC apresenta uma limitação do fluxo expiratório máximo mesmo em repouso e deve respirar em volumes pulmonares maiores para otimizar o fluxo aéreo expiratório. Hiperinsuflação pulmonar requer maior trabalho respiratório, porque o pulmão e a parede torácica tornam-se mais rígidos em volumes maiores. Este efeito é acentuado durante o exercício, que faz o volume pulmonar expiratório final aumentar ainda mais. Este fenômeno é descrito como a *hiperinsuflação dinâmica* e é um mecanismo importante para limitar o exercício e causar dispneia.

Troca de Gás

A hipoxemia leve pode ser detectada nos estágios iniciais da DPOC, e a hipoxemia em

geral torna-se mais proeminente com a piora da obstrução ao fluxo aéreo. A hipercapnia geralmente aparece apenas na DPOC grave, mas algumas vezes está ausente mesmo em estágios avançados da doença. Os desequilíbrios na relação ventilação-perfusão, devidos às alterações tanto nas vias aéreas como nos vasos pulmonares, são responsáveis, em grande parte, por hipoxemia, sendo o evento primário a ventilação desigual. A troca gasosa é mais eficiente quando a relação ventilação/perfusão é uniforme em todas as regiões pulmonares. Na DPOC, há "ventilação desperdiçada", porque algumas regiões pulmonares têm fluxo sanguíneo pulmonar inadequado para a ventilação. O gradiente A-a calculado para o oxigênio é maior do que o esperado para a idade do paciente (Capítulo 103). Assim, na maioria dos casos de DPOC, aumentos modestos na fração inspirada de oxigênio resultam em uma resolução da hipoxemia clínica.

Manifestações clínicas

Histórico e Exame Físico

DPOC deve ser suspeitada em todos os adultos que se queixam de sintomas respiratórios crônicos, particularmente a dispneia (Capítulo 83), que limita as atividades da vida diária. As características clínicas que aumentam a probabilidade de DPOC incluem idade avançada; uso atual ou passado de cigarros; início insidioso de dispneia com progressão lenta; histórico de bronquite aguda para a qual se procura assistência médica; e sintomas de tosse crônica, produção de escarro e sibilos. Sintomas de tosse e escarro podem anteceder a dispneia por muitos anos. Alguns pacientes têm o início da dispneia com uma infecção respiratória, mas uma anamnese cuidadosa geralmente revela algum histórico de diminuição da tolerância ao exercício antes daquele evento. A ausência de cigarro não exclui um diagnóstico da DPOC porque alguns pacientes desenvolvem uma grave obstrução do fluxo aéreo irreversível, sem histórico de tabagismo e mesmo sem predisposições genéticas conhecidas. Alguns fumantes podem relatar histórico de exposição ocupacional à poeira ou a gases nocivos (Capítulo 94), mas, às vezes, nenhuma causa aparente pode ser percebida.

O exame físico geralmente é normal em pacientes com doença leve a moderada, e os sinais físicos característicos podem estar ausentes, mesmo na doença grave. Os achados do exame físico comumente presentes na DPOC grave incluem aparecimento de um tórax em formato de barril, diafragma rebaixado detectado por percussão, fase expiratória prolongada e uso de músculos acessórios da respiração. As bulhas são normalmente hipofonéticas e ausculta do tórax pode revelar sons respiratórios diminuídos ou uma variedade de roncos, sibilos e estertores. Sibilos auscultatórios podem ser proeminentes, especialmente durante as exacerbações, mas esse sinal físico não diferencia confiavelmente DPOC de asma. Com hipoxemia grave, cianose pode ser clinicamente evidente. O baqueteamento digital não é associado à DPOC, e sua presença deve sugerir outro diagnóstico. Edema nos tornozelos, distensão da veias jugulares e congestão hepática são sinais de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (Capítulo 68). Pacientes com DPOC avançada podem ser caquéticos, com perda de massa muscular e de

gordura subcutânea.

Fenótipos Clínicos

Um dos mais duradouros esforços para categorizar DPOC em subtipos é a descrição dos pacientes como “sopradores rosados” ou “pletóricos azuis”. O soprador rosado é descrito como um indivíduo caquético com dispneia persistente, sinais clínicos e radiográficos de hiperinflação pulmonar grave, e gases no sangue arterial normais ou quase normais em repouso. Características marcantes do pletórico azul são compleição corpulenta, tosse e escarro crônicos, dispneia menos preocupante e hipoxemia e hipercapnia graves, resultando em policitemia e sinais de *cor pulmonale*. Na descrição original desses fenótipos, o fenótipo do soprador rosa foi equacionado como enfisema grave, enquanto o pletórico azul pensava-se ter bronquite crônica predominante.

Alguns pacientes com DPOC se encaixam em um ou outro desses subtipos clínicos, mas a maioria simplesmente não pode ser classificada. Informações limitadas de estudos correlacionando alterações clínicas e patológicas não mostram uma associação consistente de qualquer subtipo clínico com características patológicas distintas no parênquima pulmonar ou nas vias aéreas. O fenótipo do pletórico azul pode agora ser menos comum, possivelmente porque a hipoxemia é reconhecida e tratada precocemente ou porque alguns pacientes com DPOC uma vez descritos como pletóricos azuis podem ter tido coexistência de apneia obstrutiva do sono (Capítulo 100).

Portadores de DPOC com graus similares de obstrução ao fluxo aéreo variam consideravelmente com relação à gravidade de dispneia, diminuição da tolerância ao exercício, frequência de exacerbações, constituição corporal e gravidade da gasometria arterial. Há compreensão limitada sobre os mecanismos subjacentes a essas características clínicas.

Diagnóstico

Testes da Função Pulmonar

A obstrução ao fluxo aéreo pode ser determinada apenas pela espirometria. Se a relação entre o VEF_1 e a CVF é menor que 0,70 (Capítulo 85) após a administração de um broncodilatador via inalatória, um defeito obstrutivo está presente (Tabela 88-1). Uma grande melhora de cerca de 30 a 40% no VEF_1 após o tratamento com broncodilatador inalado pode ajudar a identificar um paciente com asma predominante, mas o teste tem pouca utilidade clínica e não pode confiavelmente identificar pacientes que irão beneficiar-se de qualquer forma de terapia.

Tabela 88-1

Estágio e gravidade da dpoc de acordo com a espirometria pós-broncodilatador

ESTÁGIO E GRAVIDADE	DEFINIÇÃO
I: Leve	FEV_1/CVF < 0,70, FEV_1 ≥ 80% do previsto
II: Moderada	VEF_1/CVF < 0,70, 50% ≤ VEF_1 < 80% do previsto
III: Grave	VEF_1/CVF < 0,70, 30% ≤ VEF_1 < 50% do previsto
IV: Muito grave	VEF_1/CVF < 0,70, VEF_1 < 30% do previsto ou VEF_1 < 50% do previsto e insuficiência respiratória crônica

Dados de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. http://www.goldcopd.com.

As medidas do volume pulmonar podem ajudar a distinguir doenças pulmonares obstrutivas e restritivas em pacientes selecionados, mas são desnecessárias na maioria dos pacientes com DPOC. A capacidade de difusão de monóxido de carbono (DL_{CO}; Capítulo 85) mede a captação de monóxido de carbono entre o ar inspirado e a corrente sanguínea. Diminuições na DL_{CO} refletem a perda de área de superfície alveolar que está disponível para a transferência de gás e corresponde aproximadamente à gravidade do enfisema. Entretanto, o teste não fornece informações de valor prático no tratamento habitual de DPOC.

Após o diagnóstico ser estabelecido, a espirometria de seguimento pode ajudar a determinar se a piora da dispneia é devida à DPOC, como indicado por uma diminuição no VEF_1, ou por outra causa, como insuficiência cardíaca (Capítulo 58). No entanto, a repetição da espirometria não deve ser usada como um guia para a terapia medicamentosa, porque a variabilidade das medidas de fundo é grande em relação aos efeitos do tratamento.

Oximetria

A hipoxemia e a hipercapnia tornam-se cada vez mais comuns quando a DPOC piora. Já que o tratamento com oxigênio suplementar melhora a mortalidade, os pacientes com DPOC grave devem ser testados para a hipoxemia em intervalos regulares. A hipoxemia pode ser detectada e quantificada por meio da oximetria ou gasometria arterial. A oximetria geralmente é preferida porque é mais simples, mais barata e não causa desconforto. As informações coletadas de um conjunto de gases sanguíneos arteriais (Capítulo 103) são mais úteis em pacientes com DPOC com exacerbações graves.

Estudos Radiográficos

Os sinais comuns de DPOC grave em uma radiografia de tórax incluem pulmões hiperinsuflados, diafragmas retificados e espaço claro retroesternal aumentado (Fig. 88-3). As paredes de grandes bolhas enfisematosas podem ser visualizadas como linhas finas e curvilíneas, e enfisema grave pode aparecer como regiões de hipertransparência relativa. As radiografias de tórax geralmente são normais na DPOC leve a moderada e, às vezes, na DPOC grave. Portanto, uma radiografia de tórax não é um teste diagnóstico

adequado para DPOC, e ela é usada principalmente para excluir outras doenças pulmonares. Tomografia computadorizada (TC) do tórax, que é uma modalidade de imagem superior para avaliar a magnitude e a distribuição do enfisema (Fig. 88-4), não é útil para a condução do tratamento usual da DPOC.

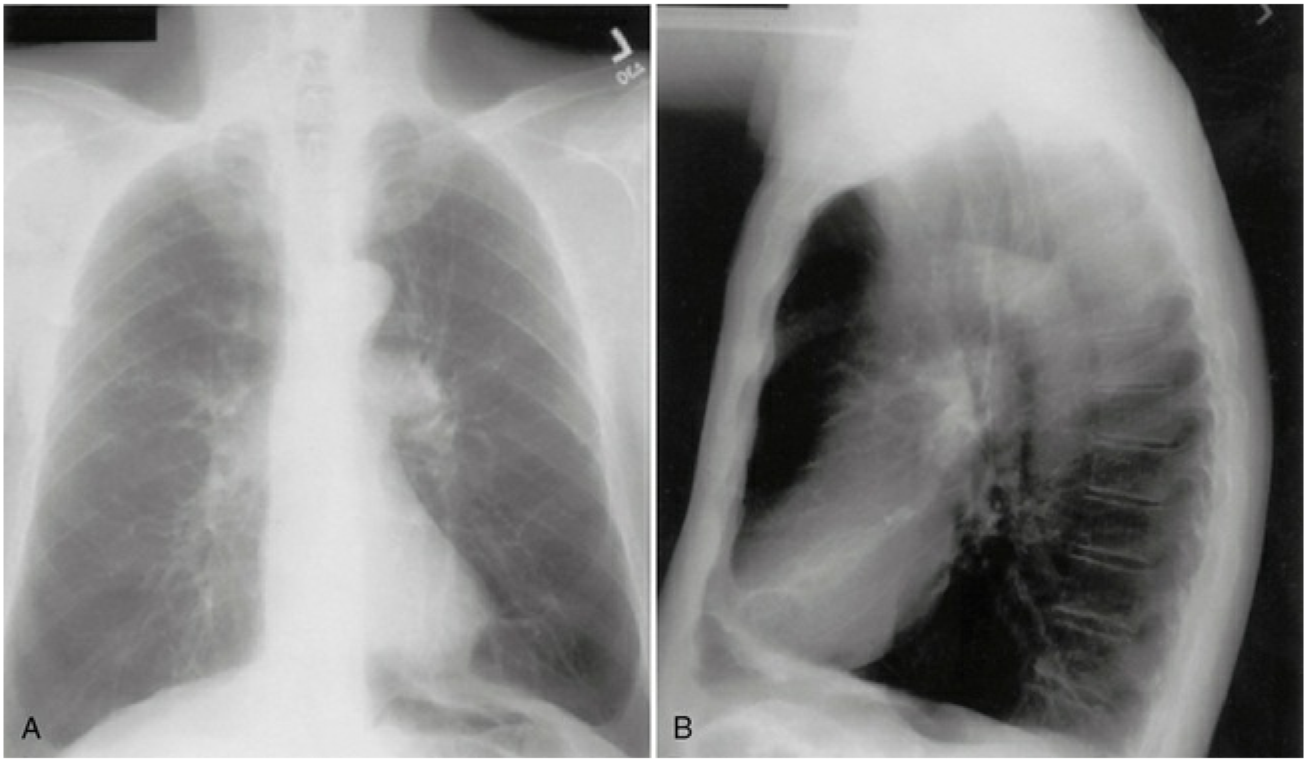

FIGURA 88-3 Radiografias posteroanterior (A) e lateral (B) do tórax em um paciente com enfisema.
As mais óbvias anormalidades são aquelas associadas ao aumento do volume pulmonar. Os pulmões aparecem escuros por causa de seu aumento de ar em relação ao tecido. Os diafragmas são caudais à sua posição normal e aparecem mais horizontalizados do que o normal. O coração é mais verticalmente orientado do que o normal por causa do deslocamento caudal do diafragma, e o diâmetro transversal do gradil costal aparece aumentado; como resultado, a largura do coração em relação ao gradil costal na incidência posteroanterior é diminuída. O espaço entre o esterno e o coração e grandes vasos é aumentado na visão lateral.

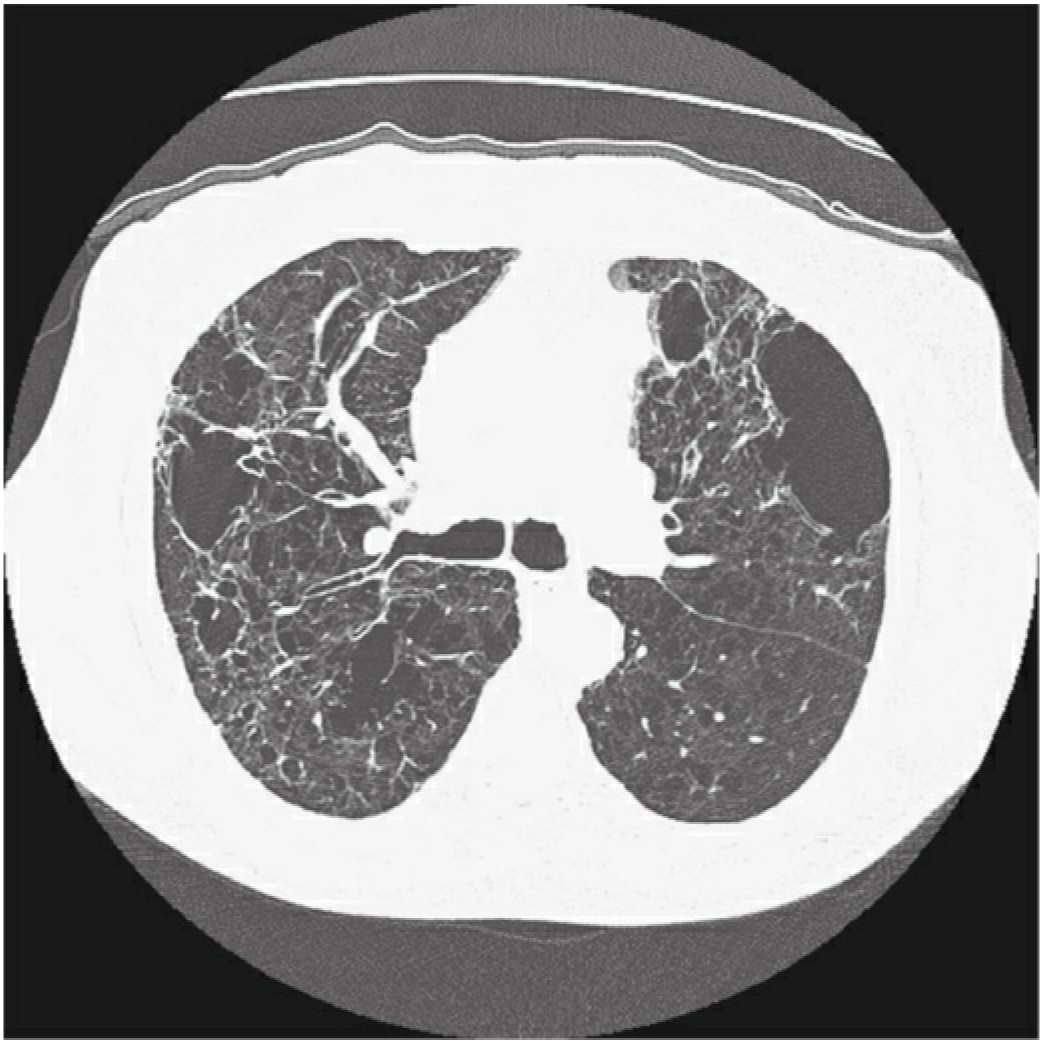

FIGURA 88-4 Tomografia computadorizada de alta resolução axial de um corte de 1-mm do tórax de um paciente com enfisema no nível da carina traqueal.
O pulmão direito é à *esquerda*. Múltiplas grandes bolhas – "buracos negros" – são evidentes. Muitas áreas menores de destruição tecidual semelhantes também estão presentes em ambos os pulmões. O brônquio do lobo superior direito é visto entrando no pulmão; suas paredes são espessadas, sugerindo inflamação crônica. (Cortesia do Dr. Bruce Maycher.)

Outros Estudos

A dosagem do nível sérico da deficiência de α_1-antitripsina pode ser considerada, particularmente se o paciente tiver um forte histórico familiar de DPOC ou se o início de obstrução do fluxo aéreo ocorre em uma idade precoce. Se o nível de α_1-antitripsina é menos de 20 a 30% do normal, testes adicionais com fenotipagem especializados e estudos de genótipos são necessários para confirmar o diagnóstico.

Diagnóstico Diferencial

A DPOC é mais comumente confundida com a asma (Capítulo 87), particularmente em pacientes mais velhos. As características clínicas que favorecem a asma com DPOC incluem o início da doença em uma idade precoce, presença de atopia, ausência de histórico de tabagismo, variabilidade substancial dos sintomas ao longo do tempo e obstrução do fluxo aéreo amplamente reversível. No entanto, o aparecimento de novos casos de asma pode ocorrer em pessoas idosas, alguns asmáticos fumam, um histórico

atópico não é um requisito para o desenvolvimento de asma, e obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com asma grave de longa duração pode se tornar fixa. Como o tratamento é muito parecido, distinguir asma de DPOC pode não ser tão importante.

A bronquiectasia (Capítulo 90) é caracterizada por uma inflamação crônica e dilatação anormal das vias aéreas associadas à tosse crônica e expectoração de escarro purulento. Ela pode ser distinguida da DPOC com um componente de bronquite predominante pela TC de tórax.

A bronquiolite obliterante é caracterizada por estreitamento cicatricial de vias aéreas distais com grave obstrução irreversível do fluxo aéreo. A condição pode ocorrer em associação com doenças vasculares do colágeno (Caps. 272 e 274) e é comumente vista após o transplante de pulmão (Capítulo 101). Um distúrbio semelhante tem sido descrito com certos inalantes industriais, tais como diacetil, um aroma de manteiga fabricado para uso em pipoca de micro-ondas (Capítulo 93). Em não fumantes, o diagnóstico de bronquiolite obliterante pode ser inferido a partir de histórico do paciente, da presença de obstrução do fluxo aéreo irreversível e da ausência de enfisema ou outras condições explicativas nas imagens de TC de tórax. A atribuição da causa em fumantes é mais difícil porque a patologia das vias aéreas com exposição ao diacetil é similar àquela encontrada com fumante de cigarros.

Tratamento Rx

Doença Estável

Parar de Fumar

Parar de fumar (Capítulo 31) reduz os sintomas de tosse e produção de escarro em muitos pacientes com DPOC, mas melhora a função pulmonar apenas ligeiramente (Fig. 88-5). Mais importante, após parar de fumar, a taxa de declínio de VEF_1 em pacientes com doença leve a moderada é revertida à forma observada nos não fumantes durante toda a vida, o que torna improvável que estes ex-fumantes irão desenvolver DPOC grave. Parar de fumar em pacientes com DPOC leve a moderada também melhora a mortalidade no longo prazo, reduzindo as mortes respiratória e cardiovascular. [1] Não se sabe se a cessação tabágica retarda o declínio da função do pulmão ou melhora a mortalidade em pacientes com doença grave.

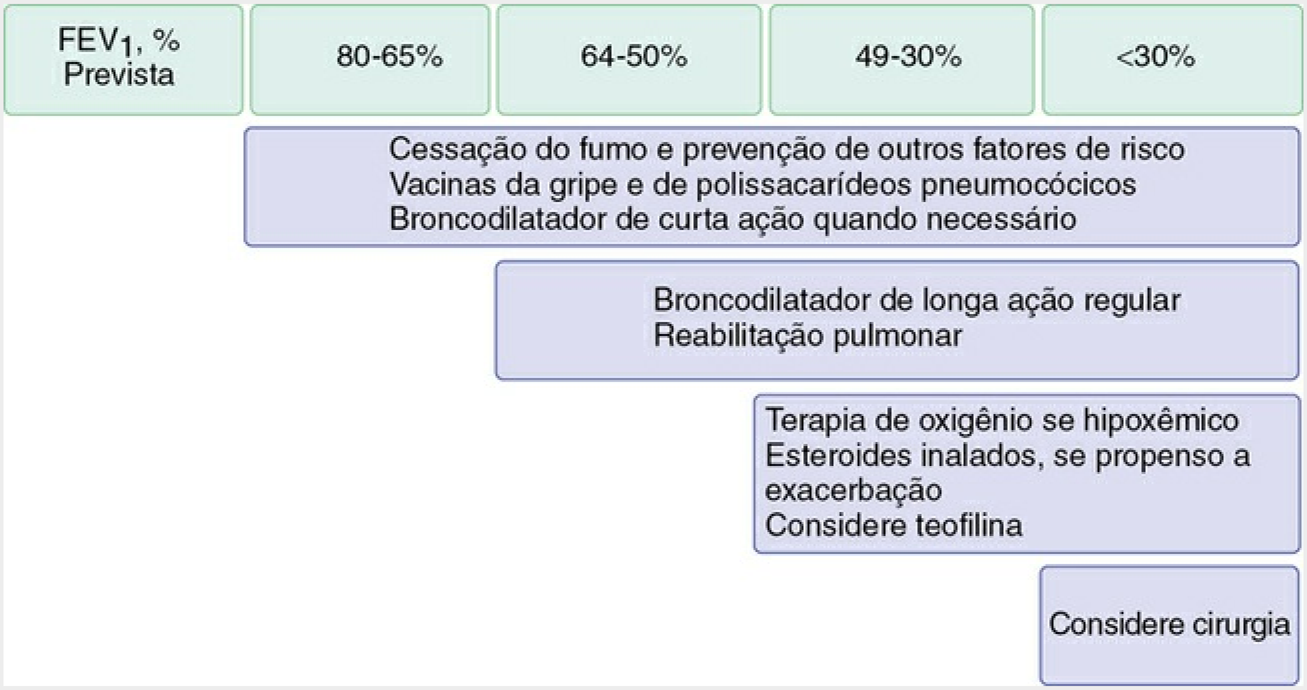

FIGURA 88-5 O fluxograma ilustra tratamento gradual de DPOC estável; mais terapias são adicionadas quando a doença se torna mais grave.
A porcentagem prevista do VEF_1 fornece apenas um guia aproximado para a gravidade da doença, de modo que outros fatores, tais como limitações do exercício e frequência de exacerbações, também devem ser considerados na avaliação global.

Informações limitadas indicam que o aconselhamento e a farmacoterapia alcançam o mesmo baixo índice de sucesso em pacientes com DPOC que na população em geral. Pacientes com DPOC tendem a parar de fumar à medida que a doença progride, possivelmente porque eles têm uma maior consciência da sua doença ou como a fumaça de cigarro torna seus sintomas respiratórios piores. Informações a respeito da espirometria anormal não motivam os pacientes a parar de fumar.

Broncodilatadores

Os agonistas β_2-adrenérgicos e anticolinérgicos são amplamente utilizados para tratar a DPOC (Tabela 88-2). Agonistas β_2-adrenérgicos de ação curta, como o salbutamol e o anticolinérgico brometo de ipratrópio de curta duração podem ser administrados por via oral ou por nebulização por meio de dispositivos inalatórios, com pouca superioridade objetiva de um dispositivo de liberação sobre outro se for usado um espaçador com o dispositivo inalador oral. Broncodilatadores de ação mais longa substituíram largamente os broncodilatadores de ação mais curta a drogas, mas drogas de ação curta como o salbutamol ainda são recomendadas para "resgate" ou "conforme necessário" para uso em pacientes que experimentam dispneia incômoda.

Tabela 88-2

Medicamentos comumente usados para dpoc estável

	MODO DE ADMINIS TRAÇÃO	DOSE E FREQUÊNCIA	POSSÍVEIS REAÇÕES ADVERSAS

BRONCODILATADORES INALADOS DE CURTA AÇÃO			
Salbutamol (agonista β_2-adrenérgico)	Inalador	100 μg por inalação; 1-2 inalações cada 4-6 horas, quando necessário	Palpitações, taquicardia, tremores, reação de hipersensibilidade
	Nebulizador	2,5 mg; cada 4-6 horas, quando necessário	
Ipratrópio (anticolinérgico)	Inalador	17 μg por inalação; 2 inalações 4 vezes ao dia, até 12 inalações por dia.	Boca seca, visão turva, reação de hipersensibilidade, tosse
	Nebulizador	0,5 mg; cada 6-8 horas	
Salbutamol, ipratrópio	Dispositivo para inalação	90 μg/18 μg por inalação; 2 inalações 4 vezes ao dia, até 12 inalações por dia	Todas aquelas que ocorrem com salbutamol e ipratrópio
	Nebulizador	2,5 mg/0,5 mg; 4 vezes ao dia, até duas doses adicionais diárias	
BRONCODILATADORES INALADOS DE AÇÃO PROLONGADA			
Formoterol (agonista β_2-adrenérgico)	Inalador	12 μg; 1 inalação duas vezes ao dia	Tontura, tremor, irritação da garganta, reação de hipersensibilidade
	Nebulizador	20 μg; duas vezes ao dia	
Salmeterol (agonista β_2-adrenérgico)	Inalador	50 μg; 1 inalação 2 vezes ao dia	Dor de cabeça, tremor, irritação da garganta, reação de hipersensibilidade
Tiotrópio (anticolinérgicos)	Inalador	18 μg; 1 inalação pela manhã	Boca seca, retenção urinária, sintomas de glaucoma de ângulo estreito, reação de hipersensibilidade
CORTICOSTEROIDES INALADOS			
Fluticasona em pó	Inalador	250 μg; 1-2 inalações, duas vezes ao dia	Dor de garganta, disfonia, dor de cabeça, reação de hipersensibilidade
Budesonida	Inalador	160 μg; 1-2 inalações, duas vezes ao dia	Nasofaringite, aftas, reações de hipersensibilidade
COMBINAÇÃO DE BRONCODILATADOR AGONISTA β-ADRENÉRGICO E CORTICOSTEROIDE INALADO			
Fluticasona/salmeterol	Inalador	250 μg/50 μg; 1 inalação duas vezes ao dia	Todos os que ocorrem com fluticasona ou salmeterol
Budesonida/formoterol	Inalador	160 μg/4.5 μg; 2 inalações duas vezes ao dia	Todos os que ocorrem com budesonida ou formoterol
METILXANTINAS			
Teofilina(liberação prolongada de 24 horas)	Comprimido	200-800 mg, 1 vez ao dia; iniciar com dose diária de 150-300 mg e titular para o nível de sangue de 8-12 μg/mL	Náuseas e vômitos, convulsões, tremores, insônia, taquiarritmia atrial multifocal, reação de hipersensibilidade

A inalação de broncodilatadores de ação prolongada, amplamente utilizados para DPOC incluem os agonistas β_2-adrenérgicos salmeterol e formoterol, ambos administrados por inalação duas vezes ao dia, e tiotrópio, de propriedades anticolinérgicas, administrado por inalação uma ou duas vezes ao dia. Em comparação ao placebo, ambas as classes de broncodilatadores de longa duração só provocam

melhora significativa da saúde em 10 a 15% dos pacientes. [2] Tiotrópio (18 μg uma vez ao dia) parece ser superior ao salmeterol (50 μg duas vezes ao dia) para reduzir exacerbações. [3]

Em comparação ao placebo, ambas as classes de broncodilatadores de ação prolongada reduzem as taxas de exacerbação em cerca de 15 a 20% em termos relativos. Uma vez que a média dos pacientes com DPOC grave tem cerca de uma exacerbação grave por ano, o número de pacientes que precisam ser tratados para evitar uma exacerbação é cerca de seis.

Eventos sintomáticos adversos de ambas as classes de broncodilatadores de ação prolongada em pacientes com DPOC são geralmente pequenos. Apesar das preocupações sobre sua segurança em longo prazo, os estudos maiores e mais longos até o momento não mostraram graves questões de segurança quando são utilizados agonistas β_2-adrenérgicos de ação prolongada e anticolinérgicos de ação prolongada para tratar a DPOC.

A teofilina é um broncodilatador pobre que tem sido substituído por drogas inaladas, mas seu efeito é aditivo quando administrado junto com a inalação de broncodilatadores. A teofilina também pode reduzir as exacerbações. A ser usado de maneira efetiva e segura, ela deve ser iniciada com uma dose oral diária entre 150 e 300 mg e titulada para alcançar níveis séricos de 8 a 12 μg/mL. Níveis maiores são mal tolerados, especialmente em pacientes mais velhos. A teofilina interage com numerosas outras drogas (p. ex., alopurinol, diazepam, cimetidina, ciprofloxacina), e condições como falência cardíaca e doença hepática podem reduzir sua taxas de eliminação. Os níveis da droga do paciente devem ser monitorados regularmente, e até mesmo um paciente com uma dose estável pode desenvolver níveis tóxicos. O roflumilast oral, um inibidor de fosfodiesterase-4 administrado na dose de 500 μg uma vez ao dia, pode aumentar o VEF_1 por 50 mL e reduzir as exacerbações da DPOC moderada a grave, mesmo em pacientes tratados com tiotrópio. [4]

Corticosteroides

Corticosteroides inalados produzem melhora marginal na função pulmonar e do estado de saúde respiratória em pacientes com DPOC, e reduzem as taxas de exacerbação da DPOC em cerca de 15 a 20% em termos relativos. [5] Corticosteroides inalados combinados com β_2- agonista inalatório de longa duração fornecem um benefício adicional sobre aquele visto com monoterapia. No entanto, vários grandes ensaios clínicos descobriram pouco efeito sobre corticosteroides inalados na queda do VEF_1 durante períodos de vários anos.

Os efeitos adversos mais comuns de corticosteroides inalatórios são candidíase oral das vias aéreas superiores e disfonia. Estudos observacionais sugerem que os corticosteroides inalados podem causar osteoporose (Capítulo 251) e catarata (Capítulo 431).

São prescritos corticosteroides sistêmicos regularmente para alguns pacientes com DPOC, geralmente em doses de 10 a 15 mg/ dia de prednisona ou seu equivalente. Esses pacientes algumas vezes são considerados “dependente de prednisona” porque

é frequentemente difícil retirar completamente a droga. Não existem benefícios comprovados dos efeitos das doses fracas de prednisona crônica em pacientes com DPOC, e efeitos adversos envolvendo ossos, olhos e outros órgãos estão bem documentados (Capítulo 34). Consequentemente, os esforços devem ser feitos para reduzir ou descontinuar o uso de corticoesteroides sistêmicos crônicos enquanto se otimiza outro tratamento.

Oxigênio

Hipoxemia crônica em pacientes com DPOC pode induzir hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* irreversível (Capítulo 68). A terapia com oxigênio no longo prazo estende a vida em pacientes que estejam persistentemente hipoxêmicos. [6] Os principais critérios de indicação são uma PaO_2 arterial menor que 56 mm Hg ou uma saturação arterial de oxigênio de menos de 89%, enquanto se respira ar ambiente em repouso em um estado clínico estável. Os pacientes também devem ser considerados para oxigênio domiciliar se sua PaO_2 é menor que 60 mm Hg na presença de insuficiência cardíaca direita ou policitemia. O tratamento deve consistir em oxigênio domiciliar para ser usado por pelo menos 18 horas por dia, para incluir tempo total de sono. Para determinar a prescrição adequada, a taxa de fluxo de oxigênio deve ser ajustada em 1-L/minuto com incrementos em intervalos de 15 minutos, até que a saturação de oxigênio ao repouso permaneça acima de 90%. Nos pacientes que se qualificarem, a policitemia também pode diminuir com o uso de oxigênio no longo prazo e haver melhora da função neuropsiquiátrica e da hipertensão pulmonar. O oxigênio não melhora a mortalidade em pacientes que apresentem obstrução grave do fluxo aéreo, mas hipoxemia mais leve.

Muitos pacientes com DPOC grave podem ser normoxêmicos em repouso, quando respiram ar ambiente, mas exibem a dessaturação de oxigênio com o exercício. Os médicos comumente prescrevem oxigênio ambulatorial neste contexto, com a expectativa de que irá melhorar a tolerância ao exercício e aumentar a atividade diária. Oxigênio ambulatorial melhora modestamente a tolerância ao exercício físico para tais pacientes em um ambiente de laboratório, mas os esforços para mostrar benefício durante as atividades do dia a dia têm sido predominantemente ineficazes. Também não está claro se os pacientes portadores de DPOC com hipoxemia noturna isolada se beneficiam com a terapia do oxigênio.

Imunizações

A vacinação anual para influenza (Capítulo 17) é recomendada para todos os pacientes com DPOC, embora poucos estudos tiveram como alvo essa população de pacientes. Estudos observacionais sugerem que a vacinação contra a gripe reduz substancialmente a hospitalização e as taxas de mortalidade em pacientes com DPOC. A vacinação pneumocócica polissacarídica (Capítulo 17) também é recomendada, embora as evidências de apoio sejam fracas.

Reabilitação Pulmonar

Pacientes com DPOC se tornam cada vez mais sedentários conforme a doença progride. A falta de atividade física provoca o descondicionamento muscular e

cardiovascular, que complica a capacidade de efetuar tarefas de rotina. O principal objetivo da reabilitação pulmonar é reverter este processo com um programa de aumento da tolerância ao exercício. Elementos educacionais e modificação de comportamento são geralmente incluídos em um esforço para melhorar as habilidades de enfrentamento e de desempenho psicológico. A maioria dos programas de base hospitalar é de três a quatro horas, e consistem em sessões de três vezes por semana, ao longo de um período de seis a 12 semanas. Pacientes que apresentam dispneia aos mínimos esforços ou que têm comorbidades que limitam o exercício não são candidatos apropriados.

Numerosos estudos aleatorizados e controlados mostraram que a reabilitação pulmonar confere melhoras substanciais na distância caminhada e no estado de saúde respiratório e possivelmente levam à redução no uso de cuidados de saúde. [7] Infelizmente, os benefícios de reabilitação pulmonar erodem de maneira rápida na ausência de um plano de continuação após o término do programa inicial. Reabilitação pulmonar também não é acessível para a maioria dos pacientes por uma variedade de razões.

Opções Cirúrgicas

Na cirurgia de redução do volume pulmonar (Capítulo 101), tecido gravemente enfisematoso é ressecado de lobos superiores de ambos os pulmões para permitir que partes menos doentes do pulmão não ressecado se expandam e funcionem mais normalmente. Os pacientes que estão gravemente incapacitados pela DPOC e que não têm outras morbidades podem ser candidatos a este procedimento se a imagem de TC mostrar que o enfisema grave é predominantemente localizado nos lobos superiores. Em comparação aos controles que não recebem tratamento cirúrgico, a cirurgia de redução do volume pulmonar melhora a função pulmonar, a capacidade de exercício e respiratória, o estado de saúde em portadores de DPOC com enfisema grave. [8] Não há nenhum benefício em relação à mortalidade por esse procedimento, com uma possível exceção no subgrupo de pacientes com enfisema predominante nos lobos superiores e baixa tolerância ao exercício.

O transplante de pulmão é uma opção para os pacientes que estão gravemente incapacitados pela DPOC e não apresentam morbidades (Capítulo 101). A sobrevida média após transplante pulmonar é de apenas cerca de cinco anos, primariamente devido ao desenvolvimento de bronquiolite obliterante, uma forma de rejeição crônica do enxerto causando obstrução grave do fluxo aéreo na periferia da vias aéreas. Não está claro se o transplante de pulmão estende a sobrevida em pacientes com DPOC, mas os pacientes que são afortunados o suficiente para evitar complicações são capazes de retornar às atividades diárias normais.

Exacerbações

As exacerbações representam um elemento importante na história natural da DPOC. Uma exacerbação é definida como uma combinação de dispneia, tosse e escarro produtivo, cada um dos quais apresenta piora em relação ao estado estável ou apareceu recentemente. Elas também podem ser associadas a sintomas de rinorreia,

dor de garganta, febre e congestão torácica. Um evento clínico baseado em sintomas, como descrito previamente, juntamente com a necessidade de administração de um antibiótico ou corticosteroide sistêmico ou que leve à admissão hospitalar é uma definição que tem sido amplamente utilizada em estudos clínicos.

Pacientes com DPOC grave podem apresentar uma média de cerca de uma exacerbação por ano, juntamente com exacerbações leves adicionais que atendem à definição sintomática mas não necessitam de intervenção médica As exacerbações são agudas no início, mas a recuperação pode requerer várias semanas. Exacerbações graves têm um grande impacto negativo sobre o estado de saúde e podem causar perda permanente da função pulmonar. Hospitalização por exacerbações consome mais que a metade do total de custos médicos para DPOC. Por motivos pouco compreendidos, alguns pacientes sofrem exacerbações frequentes, enquanto outros possuem muito poucas, apesar dos graus semelhantes de obstrução ao fluxo aéreo. Fatores de risco independentes incluem baixa função pulmonar, idade avançada, histórico de exacerbações frequentes e hospitalizações, presença de tosse produtiva, e presença de comorbidades cardiovasculares.

Infecções respiratórias são responsáveis pela maioria das exacerbações, embora muitos desses micro-organismos implicados podem ser isolados do escarro durante períodos da doença estável. As bactérias comumente implicadas incluem *Haemophilus influenzae* (Capítulo 308), *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297) e *Moraxella catarrhalis* (Capítulo 308). *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 314) e bacilos entéricos Gram-negativos (Caps. 312 e 313) são menos comuns, mas são vistos em pacientes com DPOC grave que foram recentemente hospitalizados ou intubados. Possíveis patógenos virais incluem os rinovírus (Capítulo 369), influenza (Capítulo 372), parainfluenza (Capítulo 371) e o vírus sincicial respiratório (Capítulo 370). Os períodos de aumento da poluição do ar com partículas de diesel, dióxido de enxofre, ozônio e dióxido de nitrogênio estão associados a mais hospitalizações por DPOC, mas nenhuma causa pode ser atribuída à maioria das exacerbações.

A avaliação e o tratamento de um paciente com suspeita de exacerbação variam de acordo com a gravidade. Exacerbações leves vistas em um ambiente de consultório ou ambulatório médico podem ser diagnosticadas e tratadas com base em uma anamnese curta e no exame físico. Os pacientes atendidos em serviço de emergência ou hospitais geralmente são mais graves e necessitam de uma avaliação mais extensa (Tabela 88-3). Deve ser realizada radiografia de tórax para identificar sinais de pneumonia (Capítulo 97), pneumotórax (Capítulo 99) e insuficiência cardíaca (Capítulo 58). Se há suspeita de embolia pulmonar (Capítulo 98), TC espiral do tórax é o exame de escolha. A gasometria arterial deve ser medida se houver qualquer suspeita de hipercapnia, porque esta informação influencia a terapia subsequente. Culturas de escarro não precisam ser feitas rotineiramente porque elas não dão orientações comprovadas para a terapia antibiótica. Durante os surtos sazonais de influenza (Capítulo 372), vírus do tipo A e B podem ser identificados com ensaios rápidos disponíveis comercialmente. Entretanto, a sensibilidade desses ensaios é apenas cerca de 50 a 70%, de modo que eles não devem ser utilizados para impedir a terapia antiviral se houver uma forte

suspeita clínica de influenza.

Tabela 88-3

Recomendações das diretrizes para conduta hospitalar das exacerbações da DPOC

	INICIATIVA GLOBAL PARA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA*	AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY†	NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE‡
Data da instrução	2010	2004	2010
Exames diagnósticos	Radiografia de tórax, oximetria, gasometria arterial e ECG. Outros testes como justificado por indicação clínica.	Radiografia de tórax, saturação de oxigênio, gasometria arterial, ECG, coloração de Gram e cultura de escarro.	Radiografia do tórax, GSA, ECG, hemograma completo, baciloscopia e cultura, hemoculturas se febril.
Terapia broncodilatadora	β_2-agonista inalado de curta duração é recomendado. Considere ipratrópio se a resposta clínica for inadequada. Considere teofilina ou aminofilina como terapêutica de segunda linha intravenosa.	β_2-agonista inalado de curta duração e/ou ipatrópio com espaçador ou nebulizador, quando necessário.	Administrar medicamentos por via inalatória por nebulização ou inalador portátil. Agentes específicos e regimes de dosagem não especificados. Considere teofilina se a resposta for inadequada aos broncodilatadores inalatórios.
Antibiótic	Recomendado se (1) aumento da dispneia, volume de escarro, e purulência do escarro todos estão presentes; (2) aumento da purulência do escarro, juntamente com aumento ou de dispneia ou	Escolha base sobre padrões locais de resistência bacteriana. Considere amoxicilina/clavulanato ou fluoroquinolonas respiratórias. Se	Administrar somente se houver histórico de expectoração purulenta. Iniciar

os	volume de muco; ou (3) necessidade de ventilação assistida. Veja o documento original para o algoritmo de tratamento complexo.	espécies de *Pseudomonas* e/ou outras enterobactérias são suspeitas, considerar terapia de combinação.	com uma aminopenicilina, um macrolídeo ou uma tetraciclina, tendo em conta padrões locais de resistência bacteriana. Ajustar terapia de acordo com as culturas de expectoração e sangue.
Corticosteroides sistêmicos	Prednisolona diariamente 30-40 mg (ou seu equivalente) oralmente por 7-10 dias.	Prednisolona diariamente 30-40 mg oralmente por 10-14 dias. Dose equivalente por via intravenosa se incapaz de tolerar a ingestão oral. Considere corticosteroides inalados	Prednisolona diariamente 30 mg (ou seu equivalente) oralmente por 7-14 dias.
Oxigênio suplementar	Manter saturação de oxigênio >90%. Monitorar gasometria arterial para hipercapnia e acidose.	Manter saturação de oxigênio >90%. Monitorar gasometria arterial para hipercapnia e acidose.	Manter a saturação de oxigênio dentro da meta individualizada. Monitorar gasometria arterial.
Ventilação assistida	Indicações para VNI (ventilação não invasiva por pressão positiva) incluem dispneia grave, acidose ($pH \leq 7{,}35$) e/ou hipercapnia ($PCO_2 > 45$ mm Hg), e frequência respiratória >25 respirações por minuto. Contraindicações à VNI incluem parada respiratória, instabilidade hemodinâmica, estado mental prejudicado, abundantes secreções brônquicas e obesidade mórbida. Entubar se contraindicação para VNI ou falha de uso da VNI (agravamento da gasometria arterial ou do estado clínico). Considere probabilidade de recuperação e desejos e expectativas do paciente antes da intubação.	Considere com $pH < 7{,}35$ e $PCO_2 > 45$-60 mm Hg e índice respiratório de > 24 respirações por minuto. Instituir VNI em um ambiente controlado, a menos que haja contraindicações (p. ex., parada respiratória, instabilidade hemodinâmica, estado mental prejudicado, abundantes secreções brônquicas e obesidade mórbida). Entubar se contraindicação para VNI ou falha de uso da VNI (agravamento da gasometria arterial ou do estado clínico).	VNI é o tratamento de escolha para insuficiência respiratória persistente hipercápnica. Considere estado funcional, índice de massa corporal, oxigênio em casa, comorbidade, internações anteriores em UTI, idade e FEV_1 quando avaliar a adequação de intubação e ventilação.

GSAs, gasometria arterial; ECG, eletrocardiograma, UTI, unidade de terapia intensiva; VNI, ventilação não invasiva por pressão positiva.

[*]Dados de http://www.goldcopd.com

[†]Dados de MacNee W. Normas para o diagnóstico e tratamento de pacientes com DPOC: um resumo do documento de posicionamento ATS / ERS. *Eur Respir J*. 2004;23:932-946.

[‡]Dados de http://www.nice.org.uk.

Doença cardíaca é uma comorbidade comum em pacientes com DPOC, e distinguir uma exacerbação da DPOC da insuficiência ventricular esquerda (Capítulo 58) pelo histórico e exame físico frequentemente é problemático. Dispneia (Capítulo 83) é comum a ambas as condições. O edema periférico (Capítulo 50) e a pressão venosa jugular elevada podem ocorrer com insuficiência ventricular esquerda ou com *cor pulmonale* secundária à DPOC. A ecocardiografia (Capítulo 55) e os níveis séricos de peptídeo natriurético cerebral (BNP) (Capítulo 58) são muito úteis neste contexto clínico, embora a ecocardiografia seja mais difícil de realizar em pacientes com DPOC grave. Níveis de peptídeo natriurético podem estar discretamente elevados tanto na DPOC estável como na exacerbada, na ausência de disfunção ventricular esquerda. Um nível de BNP normal exclui um diagnóstico de insuficiência cardíaca esquerda com um alto grau de confiança, mas um nível elevado não confirma a sua presença, a menos que acentuadamente elevados.

As decisões sobre a necessidade de hospitalização dependem principalmente da avaliação clínica porque não existem diretrizes bem validadas. A avaliação clínica deve considerar a intensidade de dispneia, o uso de músculos acessórios da respiração, a gasometria arterial, a estabilidade hemodinâmica e os distúrbios do nível de consciência.

Recomendações das diretrizes (Tabela 88-3) para o tratamento de pacientes hospitalizados com exacerbações da DPOC enfatizam que os antibióticos aceleraram a recuperação. [9] Antibióticos são mais eficazes quando tosse e escarro purulento estão presentes, mas ainda não há nenhum método bem validado para determinar quais pacientes devem ser tratados. Se os pacientes estão suficientemente doentes para procurar atenção médica por conta de uma exacerbação, mais provavelmente devem receber um antibiótico.

A maioria dos ensaios controlados por placebo aleatorizados avaliou a primeira geração de antibióticos, como amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol e tetraciclinas e não está claro se as classes mais novas de antibióticos, tais como macrolídeos e fluoroquinolonas, são mais eficazes. A escolha do antibiótico deve ser feita com considerações de custo, segurança e padrões locais de resistência a antibióticos entre as espécies bacterianas comumente isoladas da saliva durante exacerbações. Doxiciclina, 100 mg duas vezes ao dia por sete a 10 dias, ou trimetoprim/sulfametoxazol, 160 a 800 mg duas vezes ao dia por sete a 10 dias, seriam escolhas razoáveis para terapia inicial em muitos locais.

Corticosteroides sistêmicos melhoram a função pulmonar, reduzem o período de recuperação e previnem a recidiva quando administrados a pacientes que são hospitalizados ou procuram um serviço de emergência com uma exacerbação da

DPOC.[10] Pacientes gravemente sintomáticos observados em outros ambientes clínicos também são propensos a se beneficiar. Prednisona, 40 mg uma vez ao dia, por 10 a 14 dias, é adequada para a maioria dos pacientes. Períodos mais prolongados de terapia com corticosteroides sistêmicos são fortemente desencorajados porque não são mais eficazes e aumentam a probabilidade de efeitos adversos. Corticosteroides parenterais devem ser administrados se a absorção gastrointestinal é considerada prejudicada. O principal efeito adverso de corticosteroides sistêmicos é hiperglicemia transitória, que pode necessitar de tratamento, particularmente em pacientes com diabetes melito (Capítulo 237).

Os pacientes devem ser encorajados a aumentar seu uso de broncodilatadores de ação rápida durante o tratamento ambulatorial de uma exacerbação. Para pacientes hospitalizados, um broncodilatador de ação curta deve ser administrado em um esquema regular, a cada quatro a seis horas e, mais frequentemente, conforme necessário. Agentes anticolinérgicos e $\beta_2$agonistas são similarmente eficazes, e alguns pequenos estudos encontraram efeito aditivo significativo durante exacerbações. Alguns pacientes expressam preferência por nebulização, embora resultados objetivos equivalentes podem ser alcançados quando dispositivos inalatórios são utilizados com um espaçador.

O oxigênio deve ser fornecido para manter as saturações de oxigênio arterial logo acima de 90%, geralmente com as taxas de fluxo de oxigênio de 2 a 3 L/minuto administrado por cânula nasal. Mesmo em baixas taxas de fluxo, espera-se que a terapia com oxigênio aumente em média a $PaCO_2$ em cerca de 5 a 10 mm Hg em pacientes com hipercapnia crônica. É prudente usar o menor fluxo de oxigênio que atinja os resultados desejados. Se o oxigênio é prescrito para hipoxemia durante uma exacerbação, é importante retestar o paciente várias semanas depois após a recuperação para determinar se o oxigênio no longo prazo é necessário.

A introdução de ventilação com pressão positiva não invasiva (VNI) tem melhorado significativamente o tratamento de pacientes com exacerbações graves de DPOC que têm insuficiência respiratória. Com VNI, o paciente usa um ajuste firmemente nasal ou máscara facial completa, que é ligado a uma ventilação com pressão positiva, evitando a necessidade de um tubo endotraqueal ou traqueostomia (Capítulo 105). Em comparação ao tratamento habitual, o tratamento com VNI é associado a menos intubações, uma menor estadia hospitalar e melhora a mortalidade por todas as causas.

Prognóstico

DPOC grave é associada ao aumento de mortalidade, e a função pulmonar, geralmente expressa como a porcentagem do VEF_1 previsto, é o mais forte preditor isolado de morte. Apenas cerca de metade dos pacientes com $VEF_{1,}$ que é em torno de 40% do previsto, irá sobreviver cinco anos. Outros fatores de risco incluem gravidade de dispneia, perda de peso, distância de caminhada limitada, hospitalização por exacerbação, hipoxemia, hipercapnia e comprometimento da qualidade de vida. As únicas intervenções que

mostraram reduzir a mortalidade são parar de fumar em pacientes com DPOC leve a moderada e a terapia com oxigênio domiciliar para o subconjunto de pacientes com hipoxemia crônica.

Grau A

1. Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2006; 142:233–239.
2. Tashkin, D. P., Celli, B., Senn, S., et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359:1543–1554.
3. Vogelmeier, C., Hederer, B., Glaab, T., et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011; 364:1093–1103.
4. Calverley, P. M., Rabe, K. R., Goehring, U. M., et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. *Lancet*. 2009; 374:685–694.
5. Drummond, M. B., Dasenbrook, E. C., Pitz, M. W., et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300:2407–2416.
6. Cranston, J. M., Crockett, A., Moss, J., et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2005. [CD001744].
7. Lacasse, Y., Goldstein, R., Lasserson, T. J., et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2006. [CD003793].
8. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003; 348:2059–2073.
9. Ram, F. S.F., Rodriguez-Roisin, R., Granados-Navarrete, A., et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2006. [CD004403].
10. Walters, J. A., Gibson, P. G., Wood-Baker, R., et al. Systematic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2009. [CD001288].

Leituras sugeridas

Hurst, J. R., Vestbo, J., Anzueto, A., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:1128–1138. *As exacerbações se tornam mais frequentes à medida que a DPOC progride.*

Moullec, G., Laurin, C., Lavoie, K. L., et al. Effects of pulmonary rehabilitation on quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17:62–71. *A reabilitação provoca benefícios modestos.*

Niewoehner, D. E. Clinical practice: outpatient management of severe COPD. *N Engl J Med*. 2010; 362:1407–1416. *Análise com base em caso.*

Salvi, S. S., Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009; 374:733–743. *Análise que enfatiza poluição e exposições ocupacionais em ambientes fechados e ao ar livre.*

No Brasil

As doenças respiratórias agudas e crônicas apresentam grande impacto no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Cerca de 12% de todas autorizações de internação hospitalar do SUS (AIHs) acontecem por diagnósticos de asma, pneumonia e DPOC, com gastos superiores a R$ 600 milhões de reais por ano aos contribuintes brasileiros.

Apesar do enorme crescimento da prevalência e da mortalidade da DPOC, não existe nenhuma terapêutica que consiga controlar a evolução da doença estabelecida. Mesmo a interrupção do hábito de fumar costuma ser insuficiente no controle do declínio da função pulmonar. O tabagismo é aceito como o principal fator de risco isolado de desenvolvimento de DPOC. O aumento de risco está diretamente relacionado à carga tabágica. No entanto, é sabido que menos de 20% dos fumantes evolui para DPOC clinicamente evidente, o que sugere que haja uma população de tabagistas suscetíveis ao desenvolvimento da doença obstrutiva. A prevalência de tabagismo na população adulta brasileira é de 22,4%, sendo 27,1% no sexo masculino e 18,4% no sexo feminino em 2003 (Capítulo 30). O tabagismo é considerado a segunda maior causa de morte no mundo e, de acordo com a OMS, o cigarro mata, anualmente, cerca de cinco milhões de pessoas no mundo e é a principal causa de morte evitável. Só no Brasil ele é responsável por 200 mil mortes.

O principal estudo da prevalência de DPOC na América Latina, incluindo o Brasil, foi o Estudo PLATINO. Realizado em cinco cidades latino-americanas (São Paulo, Cidade do México, Montevidéu, Santiago do Chile e Caracas) o estudo consistiu na aplicação de questionário validado e na realização de espirometria em indivíduos acima de 40 anos. O estudo encontrou uma prevalência estimada global de 14,3%, sendo de 5,6% a prevalência de obstrução expiratória compatível com GOLD 2-4. Os fatores de risco predominantes foram idade, tabagismo atual, exposição ocupacional a poeiras e carvão. O estudo encontrou ainda 29,2% de fumantes na população acima de 40 anos. Este fator indica que ainda há um grande caminho a se percorrer em termos de políticas sanitárias preventivas em relação à DPOC.

Bibliografia

Menezes, A. M., et al. Cronic obstructive opulmonary disease in five Latin-american cities (the Platino study): a prevalence study. *Lancet*. 2005; 366:1875–1881.

Menezes, A. M., et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12:709–712.

Fibrose cística

Frank J. Accurso

Definição

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva, amplamente causada por mutações no gene que codifica o regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR). A fibrose cística afeta pulmões, pâncreas, intestinos, fígado, glândulas sudoríparas, seios e ducto deferente e resulta em uma morbidade substancial e mortalidade prematura, com doença pulmonar progressiva como a causa de morte em 90% dos pacientes.

Epidemiologia

A incidência de fibrose cística nos Estados Unidos, Europa e Austrália é de 1 em 3.000 a 5.000 nascimentos. A fibrose cística é mais comum na população branca não hispânica, mas também ocorre em números significativos em hispânicos (1 em 7.000), afro-americanos (1 em 12.000), e algumas populações nativas dos Estados Unidos. Ela também ocorre raramente em indivíduos de origem asiática.

Aproximadamente 30.000 pessoas nos Estados Unidos têm fibrose cística, de modo que a prevalência é de aproximadamente 1 em 10.000. Em todo o mundo, estima-se que 100.000 indivíduos são afetados. Exacerbações, particularmente aquelas que necessitam de hospitalização, são associadas a um enorme custo financeiro e social.

Fisiopatologia

Pulmão e Seio

A fisiopatologia da fibrose cística é baseada nas funções de transporte de íons do CFTR, que é uma glicoproteína de membrana, que funciona como um canal de cloreto, mas também está envolvida na regulação do transporte transepitelial de sódio e de bicarbonato. Nas vias aéreas, a disfunção de CFTR reduz a secreção de cloro da célula do revestimento epitelial para o lúmen das vias aéreas. Além disso, a absorção de sódio do lúmen para dentro da célula é acentuadamente aumentada. O efeito final é um adelgaçamento da camada de revestimento de líquido da superfície das vias aéreas, desse modo prejudicando crucialmente a depuração mucociliar. A infecção crônica subsequente leva a uma resposta inflamatória intensa neutrofílica. Os produtos de neutrófilos,

incluindo enzimas proteolíticas e oxidantes, parecem mediar as alterações patológicas subsequentes nas vias aéreas, incluindo bronquiectasia, bronquiolectasia, estenose brônquica e fibrose. Formação de tampões mucosos das vias aéreas, probabilidade de infecção crônica e inflamação são outras características proeminentes da doença das vias aéreas. Uma vez que o CFTR se expressa em uma concentração relativamente alta nas porções do ducto das glândulas submucosas, existe especulação de que o muco é anormal na fibrose cística, mas nenhuma anormalidade foi identificada.

Acredita-se que a origem da doença sinusal seja similar àquela do pulmão. A depuração mucociliar prejudicada leva à infecção crônica e inflamação. Os pólipos nasais e sinusais são comuns, mas sua etiologia é pouco compreendida.

Pâncreas

Estudos patológicos do pâncreas em crianças demonstram obstrução ductal e dilatação, assim como dilatação acinar. O CFTR se expressa no tecido ductal, sugerindo que o comprometimento da secreção de cloreto e bicarbonato no lúmen dos ductos leva a secreções viscosas que obstruem os ductos e causam dilatação acinar. A exposição do tecido pancreático a enzimas proteolíticas de origem acinar leva a um pâncreas fibrótico e cístico nos primeiros anos de vida. Ao contrário do pulmão, a lesão do pâncreas exócrino não envolve infecção. A insuficiência pancreática exócrina quase completa é vista em 85% dos pacientes e está relacionada ao genótipo.

Intestino e Fígado

O CFTR se expressa em todo o intestino. Em aproximadamente 15% dos casos, a fibrose cística é acompanhada por íleo meconial como uma manifestação de grave obstrução intestinal ao nascimento. A incidência de atresias e estenoses jejunais e ileais é muito maior comparada a indivíduos normais. Ainda não se sabe como essas anormalidades graves surgem, mas a obstrução da mucosa em criptas intestinais é frequentemente observada ao nascimento e sugere que anormalidades no CFTR levam a mecônio viscoso que interfere no desenvolvimento intestinal normal.

No fígado, obstrução do ducto biliar é a primeira mudança patológica observada. Áreas focais de esclerose ocorrem, provavelmente devido à obstrução de ductos biliares. A infecção não está envolvida na lesão hepática.

Glândula Sudorípara

Na glândula sudorípara, a disfunção do CFTR leva à falência de absorção de cloreto a partir do lúmen para a célula de revestimento ductal sudorípara. Em contraste, a anormalidade no pulmão envolve secreção de cloreto. A incapacidade de absorver cloreto e sódio, pela eletroneutralidade, resulta em elevações acentuadas no conteúdo de sódio e de cloreto no suor. Essa anormalidade não é acompanhada por destruição tecidual. A histologia da glândula sudorípara é normal.

Trato Reprodutivo Masculino

O canal deferente parece ser o órgão que é mais sensível para a disfunção de CFTR. Ele geralmente fica obstruído no feto ou no primeiro ano de vida. A reabsorção do ducto deferente ocorre muito cedo na vida, e o canal deferente, em última análise, não é identificável na maioria dos homens.

Envolvimento de Outros Órgãos

As anormalidades primárias na fibrose cística resultam em comprometimento secundário de vários outros sistemas. Diabetes (Caps. 236 e 237), que é cada vez mais comum em adolescentes e adultos, é considerada resultado da cicatrização extensa do pâncreas exócrino que se estende para as ilhotas de Langerhans. Osteopenia e osteoporose (Capítulo 251), que são comuns em adultos, resultam de uma combinação de desnutrição e infecção crônica. Puberdade retardada (Caps.242 e 243) também é comum. Os pacientes podem apresentar vasculite recorrente e/ou artralgias que se acredita serem causadas pela resposta do hospedeiro à infecção crônica. A insuficiência pancreática exócrina leva a um crescimento prejudicado e a uma variedade de potenciais complicações nutricionais, incluindo deficiências de vitaminas lipossolúveis e oligoelementos (Capítulo 225).

Genética

O gene que codifica a proteína CFTR se estende por mais de 250.000 pares de bases no braço longo do cromossomo 7. O CFTR (ABCC7), que é uma proteína de 1.480 aminoácidos, pertence à família de transportadores ABC. Mais de 1.500 mutações de cinco classes diferentes foram descritas (Tabela 89-1). Nos Estados Unidos, apenas cinco mutações estão presentes em mais de 1% dos casos. A mutação F508δ é, de longe, a mais comum e está presente em aproximadamente 90% dos pacientes nos Estados Unidos. A segunda mutação mais comum, G542X, está presente em apenas 4% a 5% dos pacientes.

Tabela 89-1

Classes de mutações de CFTR

CLASSE	MECANISMO	ANORMALIDADES MOLECULARES E GENÉTICAS	GENÓTIPO REPRESENTATIVO
I	Produção de proteína defeituosa	mRNA instável	
		Proteína truncada	
		Mutações de parada prematura	W1282X
		Deslocamento	Del394TT
		Variantes de ligação	1717-1G a A
II	Processamento de proteínas defeituoso	Anormalidade de tráfego	
		Proteína degradada em proteassoma	
		Deleção	F508del
III	Regulação defeituosa	Proteína na membrana	
		Falha de acoplamento	
		Substituição de aminoácido	G551D
IV	Condutância defeituosa	Proteína na membrana	
		Propagação diminuída	
		Substituição de aminoácido	R117H
V	CFTR diminuída ativa	CFTR tem atividade normal na membrana, mas é diminuída em quantidade	
		Variante de ligação	3849 + 10kb C a T
		Substituição	A455E

Em mutações de classe 1, a proteína não é produzida por causa de mutações sem sentido (*nonsense*). As mutações de classe II levam ao processamento alterado da proteína; no caso de 508δF, o tráfego de proteínas para a membrana celular é interrompido porque a proteína é reconhecida como sendo defeituosa por mecanismos de controle de qualidade celular, que a direciona para o proteossomo para degradação. Em mutações classe III, uma proteína é produzida e processada corretamente, mas o canal permanece fechado em resposta a estímulos fisiológicos. As mutações de classe IV estão presentes na membrana e resultam em um canal que se abre apenas parcialmente em resposta a estímulos. Nas mutações de classe V, CFTR normal é produzida, mas em quantidades reduzidas em virtude de *splicing* alterado.

Diferentes mutações levam a diferentes níveis de disfunção de CFTR. Mutações graves podem reduzir a atividade de CFTR a 1 a 3% do normal, enquanto mutações leves podem ser associadas à atividade de CFTR de 10 a 20% do normal. Uma correlação clínica importante de atividade do CFTR ocorre no pâncreas exócrino: pacientes com mutações graves quase sempre apresentam insuficiência pancreática, enquanto alguns pacientes com mutações mais brandas podem conservar a função pancreática. Pacientes com

mutações moderadas tendem, em média, a ter doença pulmonar menos grave.

O curso clínico da fibrose cística é variável, entretanto, mesmo após o controle para o tipo de mutação no gene CFTR, sugerindo outras influências hereditárias e ambientais. Os genes que codificam para o fator de crescimento transformador-β, lectina ligadora de manose e o regulador 1 do desenvolvimento relacionado ao interferon têm sido identificados como genes modificadores. Cada um parece modificar a resposta do hospedeiro à infecção e/ou o desenvolvimento de fibrose, em vez de modificar a função de transporte de íons do CFTR.

Manifestações clínicas

Sem cuidados de apoio específico, a maioria dos pacientes sucumbe no primeiro ano de vida ou no início da infância por causa da desnutrição ou doença pulmonar. Com o uso da terapia de reposição de enzimas pancreáticas, melhor cuidado pulmonar e o estabelecimento de centros especializados, a maioria dos pacientes vive até a terceira ou quarta décadas de vida.

Doença pulmonar

A tosse, muitas vezes persistente após infecções virais, é a característica inicial da doença mais proeminente. A infecção viral pode necessitar de hospitalização mais frequente em crianças com fibrose cística que em crianças normais.

Embora a doença pulmonar comece na infância, a função pulmonar é geralmente preservada até a adolescência, quando um declínio acentuado frequentemente começa; neste momento, as exacerbações pulmonares são comuns. A maioria dos pacientes com fibrose cística tem uma tosse produtiva diária no final da adolescência ou idade adulta jovem.

A fibrose cística causa doença pulmonar obstrutiva, inicialmente com diminuição do fluxo em baixos volumes pulmonares. Volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) (Capítulo 85) é o melhor desfecho e começa a diferir acentuadamente do normal durante a adolescência. A taxa de declínio no VEF_1 muitas vezes prediz o curso clínico.

No início da doença, a radiografia de tórax revela hiperinsuflação e espessamento peribrônquico. A tomografia computadorizada pode demonstrar bronquiectasia (Capítulo 90) precoce no curso da doença.

Infecção das vias aéreas, que é a principal manifestação clínica, pode ser detectada por cultura do escarro ou do lavado broncoalveolar. *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 314) é o patógeno primário, embora sua prevalência esteja diminuindo nos Estados Unidos, provavelmente devido ao melhor tratamento. *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296), que é outro patógeno proeminente, pode ser resistente à meticilina e existe em uma forma variante de colônia pequena que torna o tratamento antibiótico difícil.

A maioria das infecções permanece endobrônquica e raramente causa doença invasiva, embora a infecção por *Burkholderia* possa resultar em sepse que leva à morte. A infecção por *Burkholderia* também pode levar a um declínio acelerado na função pulmonar e resultar em morte ao longo de meses a anos. Infecção micobacteriana não tuberculosa

pode causar a doença granulomatosa nas vias aéreas. *Aspergillus* (Capítulo 347) e outras espécies de fungos, que são frequentemente identificadas em amostras de escarro, podem causar micoses broncopulmonares alérgicas, mas não se sabe se elas contribuem para endobronquite além da alergia.

A natureza polimicrobiana da doença das vias aéreas é cada vez mais reconhecida. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, e *Inquilinus limosus* são geralmente identificados em culturas das vias aéreas. Infecção anaeróbica também pode ser importante.

Indivíduos com fibrose cística estão sujeitos a exacerbações agudas caracterizadas por tosse, dispneia, diminuição da tolerância ao exercício, fadiga, aumento da produção do escarro, alteração na cor do escarro, que pode durar de dias a semanas. Frequentemente crepitações são aumentadas no exame físico, e tanto a saturação de oxigênio em repouso como a função pulmonar podem diminuir. Crescente evidência sugere que a perda permanente da função pulmonar é acelerada durante os períodos de exacerbação.

As complicações pulmonares também podem incluir pneumotórax (Capítulo 99), hemoptise (Capítulo 83), e hipertensão pulmonar (Capítulo 68). Alguns pacientes com doença mais avançada apresentam insuficiência respiratória aguda com infecção.

Doença gastrointestinal

Insuficiência pancreática exócrina, que é evidente no primeiro ano de vida na maioria dos pacientes, resulta em crescimento prejudicado e dificuldade ao longo da vida para manter o peso normal. Pacientes de todas as idades podem apresentar sinais de má absorção, incluindo fezes volumosas, com odor forte e flatulência. Deficiências de micronutrientes e vitaminas lipossolúveis não são incomuns e são difíceis de diagnosticar sem monitoramento laboratorial regular.

Cerca de 15% dos pacientes mantêm função exócrina do pâncreas normal, a maioria dos quais têm mutações leves associadas a 10 a 20% da função do CFTR. Aproximadamente um sexto desses pacientes está sujeito a episódios recorrentes de pancreatite (Capítulo 146), que podem levar a pseudocistos pancreáticos ou, em última instância, resultar em insuficiência pancreática exócrina.

A obstrução intestinal pode ocorrer em qualquer idade. Frequentemente a obstrução ocorre na válvula ileocecal, mas a constipação crônica generalizada (Capítulo 138) é ainda mais comum. A intussuscepção do apêndice pode também ocorrer. Doença inflamatória intestinal (Capítulo 143) e malignidades gastrointestinais (Caps. 198 e 199) parecem ser mais comuns do que na população geral. Dor abdominal crônica pode ocorrer em qualquer momento da vida, e sua causa muitas vezes é difícil de identificar.

A maioria dos pacientes que desenvolve a doença hepática o faz na infância ou adolescência. Anormalidades hepáticas são, muitas vezes, primeiramente observadas quando um exame físico revela esplenomegalia palpável ou um fígado firme. Ocasionalmente, hematêmese leva à identificação de varizes esofágicas ou gástricas que são indicativos de hipertensão portal. Sequestro esplênico pode levar a uma neutropenia ou trombocitopenia. A redução na produção hepática dos fatores de coagulação também

pode contribuir para o sangramento. Ocasionalmente, a icterícia é um sinal de apresentação de doença hepatobiliar. Exceto para os níveis de γ-glutamil transpeptidase (GGT), enzimas hepáticas são frequentemente normais, mesmo em pacientes com doença avançada. Cálculos biliares (Capítulo 158) são comuns e podem ou não levar a sintomas. A síndrome hepatopulmonar (Capítulo 157) pode ocorrer.

Envolvimento de outros órgãos

Embora a maioria dos pacientes tenha evidências radiológicas de doença sinusal, sinusite aguda ou crônica ocorre em apenas uma minoria de indivíduos. A sinusite pode ser acompanhada por cefaleia debilitante e anosmia. Polipose nasal ou do seio pode levar à obstrução da respiração durante o sono.

Hipoeletrolitemia pode ocorrer em qualquer idade. Os sintomas variam de náuseas, vômitos e diminuição do apetite a convulsões e colapso circulatório com consequências fatais. Perda de eletrólitos no suor é frequentemente um problema subestimado na fibrose cística.

Quase todos os homens são estéreis devido a alterações no ducto deferente. A espermatogênese é normal, no entanto.

Diabetes relacionado à fibrose cística (Capítulo 236) aumenta em frequência com a idade. Por volta dos 30 anos de idade, aproximadamente um terço dos pacientes apresenta diabetes. Embora os pacientes raramente desenvolvam cetoacidose, as complicações microvasculares e macrovasculares do diabetes podem ocorrer. Além disso, os pacientes com diabetes parecem ter um declínio acelerado na função pulmonar. A osteoporose (Capítulo 251), a osteopenia e o aumento de fraturas também aumentam em frequência com a idade. Vasculite acompanhada por erupção cutânea ou artralgia podem ocorrer em qualquer momento da vida. Dor crônica e depressão são outras complicações importantes que aumentam com a idade.

Diagnóstico

Triagem Neonatal e Diagnóstico

Nos Estados Unidos, todos os 50 estados norte-americanos exigem rastreamento de recém-nascidos para permitir o diagnóstico precoce e o tratamento imediato. Todos os programas de triagem neonatal atualmente medem o tripsinogênio imunorreativo, um marcador de lesão pancreática, de uma mancha de sangue seco colhido durante os primeiros dias de vida como o primeiro passo no processo de triagem ("teste do pezinho"). Essa triagem bioquímica identifica um grande número de lactentes, apenas uma fração dos quais tem fibrose cística. A maioria dos programas realiza a análise de mutação genética como o passo seguinte. Teste de suor é necessário para estabelecer o diagnóstico se pacientes suspeitos têm apenas uma mutação identificável, mas a maioria dos programas realiza testes confirmatórios do suor, mesmo se duas mutações estão presentes.

O teste de suor mede a concentração de cloreto no suor que é estimulado pela iontoforese com pilocarpina. O resultado é considerado anormal em crianças e adultos quando a concentração de cloreto no suor é maior do que 60 mmol/L; em crianças, uma concentração maior que 40 mmol/L é considerada diagnóstica. Um histórico de família de fibrose cística também fornece evidência de apoio. Em partes do mundo onde o teste genético não é prontamente disponível, o aparecimento na lactância ou infância de obstrução intestinal ou problemas pulmonares recorrentes devem levar ao teste do suor.

Diagnóstico na Idade Adulta

Cinco por cento dos pacientes são diagnosticados após os 18 anos de idade, principalmente na base da pancreatite recorrente, sinusite crônica, polipose nasal, bronquiectasia, infertilidade masculina, micoses broncopulmonares alérgicas e infecção micobacteriana não tuberculosa (Tabela 89-2). Se os sintomas predominantes são respiratórios, o diagnóstico diferencial inclui discinesia ciliar primária, deficiência imunológica ou bronquiectasia pós-infecciosa (Capítulo 90). Se o sintoma predominante é pancreatite recorrente (Capítulo 146), o diagnóstico diferencial inclui a pancreatite hereditária com anormalidades no gene *SPINK*. Diferenças de potencial transepitelial são alteradas na fibrose cística devido ao transporte anormal de sódio e cloreto. A medição da diferença de potencial nasal, portanto, às vezes pode ser usada como uma ferramenta de diagnóstico, particularmente em adultos.

Tabela 89-2

Abordagem para o diagnóstico de fibrose cística nos pacientes adultos

CONDIÇÕES QUE SEGUEM O DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA EM ADULTOS
Pancreatite recorrente
Infertilidade masculina
Sinusite crônica
Pólipos nasais
Infecção micobacteriana não tuberculosa
Micose broncopulmonar alérgica
Bronquiectasia
ESTUDOS DE DIAGNÓSTICOS RECOMENDADOS
Determinação de eletrólitos no suor
Análise aumentada de mutações de CFTR
Diferença de potencial nasal
Tomografia computadorizada de alta resolução para identificar bronquiectasia
Tomografia computadorizada dos seios para a polipose
Indução de escarro ou lavado broncoalveolar para identificar os patógenos de

bactérias e fungos
CFTR = regulador da condutância transmembranar da fibrose cística.

É cada vez mais reconhecido que alguns pacientes parecem ter fibrose cística com base na clínica, mas não atendem aos critérios para o diagnóstico, porque o teste do suor fica na faixa normal ou não podem ser identificadas duas mutações genéticas. Esses pacientes algumas vezes são diagnosticados como tendo fibrose cística atípica, fibrose cística não clássica ou variante de fibrose cística. A análise completa da codificação da CFTR e de regiões de flanqueamento pode ser útil para fazer o diagnóstico. Tais pacientes devem ser acompanhados em um centro de fibrose cística de modo que sua doença pulmonar possa ser tratada e possam ser monitorados para outras complicações da fibrose.

Tratamento Rx

O consenso geral é que o tratamento é mais bem conduzido em centros especializados que utilizam uma abordagem de equipe. Grande parte do seu sucesso é baseada na educação dos pacientes e famílias com relação à faixa de sintomas e complicações, assim como o monitoramento da função pulmonar e a intervenção rápida para quaisquer anormalidades detectadas.

Infecções Pulmonares

As infecções pulmonares podem ser tratadas com antibióticos orais, inalatórios ou sistêmicos. O aumento na tosse ou outros sintomas respiratórios podem ser tratados com a introdução de antibióticos ou uma mudança de antibióticos dentro de poucos dias. Antibióticos nebulizados (quatro semanas de aztreonam 75 mg duas ou três vezes ao dia [1] ou tobramicina 300 mg duas vezes ao dia [2]), sozinha ou em combinação com antibióticos orais, melhoram a função pulmonar e diminuem exacerbações em pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas*. [3] Tratamento macrolídeo oral crônico (p. ex., azitromicina 5 a 15 mg/kg/dia, 500 mg três vezes por semana, ou 1.250 mg uma vez por semana [4, 5]) pode reduzir as exacerbações por até seis meses. Ainda não está claro se o uso crônico de antibióticos leva ao desenvolvimento de organismos mais resistentes.

As alterações mais graves nos sintomas ou uma queda aguda na função pulmonar necessita de antibióticos intravenosos direcionados pela cultura do patógeno (Capítulo 97). Infecções micobacterianas não tuberculosas são tratadas por seis meses ou mais, usando múltiplos agentes antibióticos (Capítulo 333). As micoses broncopulmonares alérgicas são tratadas com corticosteroides e agentes antifúngicos (Capítulo 339).

Agentes para alterar a viscosidade das secreções respiratórias incluem a inalação de solução salina hipertônica (7%), o que pode aumentar a função pulmonar e reduzir as exacerbações.[6] O uso diário de rhDNase inalado (2,5 mg) está associado à melhora da função pulmonar e menos exacerbações.[7] Ao contrário, derivados de tiol nebulizados

não parecem ser benéficos.[8]

Muitos pacientes têm vias aéreas hiper-reativas e podem se beneficiar de broncodilatadores inalatórios (Capítulo 87). Os corticosteroides inalados são controversos e não têm benefícios comprovados.[9] Corticoesteroides orais em "surtos" (p. ex., cinco dias de prednisona, 1 mg/kg duas vezes ao dia em crianças e 30 mg/kg duas vezes ao dia em adultos) muitas vezes são úteis, mas a administração crônica de corticosteroides orais pode resultar em complicações graves, incluindo diabetes e retardo do crescimento. A maioria dos pacientes realiza fisioterapia respiratória para depuração da secreção das vias aéreas, uma ou mais vezes por dia.

Mesmo a exposição ao fumo passivo é deletéria. Terapia com oxigênio é muitas vezes necessária para manter a saturação e prevenir o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Ventilação não invasiva é usada principalmente em pacientes com doença mais avançada. Pneumotórax quase sempre exige pleurodese. Hemoptise recorrente ou persistente é tratada com a embolização da artéria brônquica. Ocasionalmente, é necessária uma lobectomia. Pacientes com insuficiência ventilatória aguda devem receber ventilação mecânica, a menos que eles já tenham decidido evitar esse tratamento. A possível necessidade de ventilação deve ser discutida com os pacientes com doença avançada antes que surja a necessidade.

O transplante de pulmão (Capítulo 101) é uma opção para muitos pacientes adultos. Os indivíduos com fibrose cística têm taxas de sobrevida após o transplante comparáveis ou melhores do que as de outros pacientes.

Doenças Gastrointestinais

A substituição da enzima pancreática (Capítulo 146) é a base do tratamento para a insuficiência pancreática exócrina Uma vez que o ácido gástrico diminui a atividade enzimática, bloqueadores H_2 (p. ex., ranitidina, 150 mg duas vezes ao dia em crianças que pesam >30 kg e em adultos) ou inibidores da bomba de prótons (p. ex., lansoprazol, 30 mg por via oral uma vez ao dia em crianças que pesam >30 kg e em adultos) são frequentemente utilizadas. Crianças e adolescentes muitas vezes usam suplementos nutricionais múltiplos diariamente para manter o peso. A terapia de reposição de vitaminas lipossolúveis é necessária na maioria dos pacientes. Entre 10 e 20% dos pacientes podem necessitar de alimentação por gastrostomia para auxiliar o crescimento ou manter o peso.

Para prevenir a obstrução intestinal, dieta com fibras deve ser recomendada, e polietileno glicol em várias doses (p. ex., 17 mg por via oral com 240 mL de água de uma a três vezes por dia) é frequentemente usado diariamente. Obstruções agudas podem ser tratadas com o uso mais intensivo de polietileno glicol ou enema com Gastrografin®. Ocasionalmente, a constipação refratária (Capítulo 138) requer abordagens cirúrgicas que podem resultar em perda do intestino.

Outros Sistemas e Órgãos

Uma combinação de lavagens nasais e corticosteroides aplicados topicamente e antibióticos é usada para tratar a doença sinusal (Capítulo 434). A cirurgia é muitas

vezes necessária, no entanto, especialmente para pólipos.

Muitos pacientes pediátricos recebem suplementação diária de sal. Os adultos devem ser aconselhados sobre os sintomas de depleção de sal e encorajados a aumentar a quantidade de sal na dieta se não houver contraindicações médicas para fazê-lo.

A triagem regular para o início da homeostase prejudicada da glicose ou diabetes franco é necessária em todos os pacientes com mais de 10 anos. Diabetes (Capítulo 236) é tratado com insulina porque a segurança e a eficácia de agentes anti-hiperglicêmicos orais não foram demonstrados na fibrose cística. A saúde óssea é abordada por meio de suplementação de vitamina D, suplementação de cálcio e terapia com bisfosfonatos orais (Capítulo 251). Puberdade retardada e baixa estatura exigem consulta com endocrinologistas e, às vezes, a administração hormonal. A maioria dos clínicos acredita que tanto o exercício aeróbico quanto a musculação podem ter efeitos benéficos, embora a implementação de programas de exercício seja difícil na prática clínica. Homens com fibrose cística podem gerar filhos através do uso de aspiração de espermatozoides do epidídimo, seguida por fertilização *in vitro*.

Cuidados Gerais

Dadas todas as terapias, pulmonares, nutricionais e outras prescritas para indivíduos com fibrose cística, seus cuidados necessitam de várias horas por dia. Esta carga tem uma influência importante sobre a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias e podem contribuir para o aumento da incidência de depressão observada nessa população.

O cuidado no final da vida abrange muitas questões complexas. Os pacientes em geral são deprimidos e experimentam dor crônica. Eles são solicitados a realizar esquemas terapêuticos cada vez mais intensos. Eles podem ter mudado de residência para aguardar o transplante. As relações médicas, familiares e profissionais são perturbadas. É necessária comunicação excelente com os cuidadores sobre orientações antecipadas e outros planejamentos.

Prevenção

A triagem pré-natal de portadores, que é oferecida em muitos países, pode diminuir a incidência de fibrose cística em aproximadamente 25%. Programas de triagem neonatal também podem ajudar a diminuir a incidência influenciando as futuras decisões reprodutivas dos pais de uma criança afetada.

Prognóstico

O prognóstico melhorou muito atualmente em comparação com a história natural da doença. A expectativa média de sobrevida nos Estados Unidos é de 37 anos, mas o pico de idade da morte é de 26 anos, demonstrando que alguns pacientes são particularmente vulneráveis à doença pulmonar devastadora. O final da adolescência e o início da idade adulta são de alto risco para insuficiência pulmonar. Os pacientes que sobrevivem até aos 30 anos de idade e além são frequentemente mais estáveis, com um declínio lento na

função pulmonar.

Esta variabilidade no prognóstico está relacionada à capacidade do paciente em manter a função pulmonar, reconhecendo que aqueles com mutações graves sucumbem na adolescência ou idade adulta jovem, enquanto os pacientes com mutações "leves" muitas vezes vivem mais tempo.

Grau A

1. McCoy, K. S., Quittner, A.l., Oermann, C. M., et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:921–928.
2. Ramsey, B. W., Pepe, M. S., Quan, J. M., et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999; 340:23–30.
3. Langton Hewer, S. C., Smyth, A. R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 7, 2009. [CD004197].
4. Kabra, S. K., Pawaiya, R., Lodha, R., et al. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2010; 9:17–23.
5. Steinkamp, G., Schmitt-Grohe, S., Doring, G., et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Respir Med*. 2008; 102:1643–1653.
6. Elkins, M. R., Robinson, M., Rose, B. R., et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006; 354:229–240.
7. Fuchs, H. J., Borowitz, D. S., Christiansen, D. H., et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994; 331:637–642.
8. Nash, E. F., Stephenson, A., Ratjen, F., et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 21, 2009. [CD007168].
9. Balfour-Lynn, I. M., Welch, K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 21, 2009. [CD001915].

Leituras sugeridas

Accurso, F. J., Rowe, S. M., Clancy, J. P., et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010; 363:1991–2003. *Em um ensaio de segurança/eficácia em adultos com fibrose cística, VX-770 em várias doses melhorou a função do CFTR e também melhorou o volume expiratório forçado no primeiro segundo em cerca de 9%.*

Sears, E. H., Gartman, E. J., Casserly, B. P. Treatment options for cystic fibrosis: state of the art and future perspectives. *Rev Recent Clin Trials*. 2011. *[Epub ahead of print.] Análise.*

Simmonds, N. J., Macneill, S. J., Cullinan, P., et al. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study. *Eur Respir J*. 2010; 36:1277–1283. *A sobrevivência é melhor em pacientes com maior índice de massa corporal e capacidade vital forçada e sem histórico de infecção por Pseudomonas ou pneumotórax.*

Bronquiectasia, atelectasia, cistos e transtornos localizados do pulmão

Anne E. O'Donnell

Bronquiectasia

Definição

Bronquiectasia é uma dilatação anormal permanente dos brônquios e bronquíolos causada por ciclos repetidos de infecção e inflamação das vias aéreas. As vias aéreas distais se tornam espessas; as superfícies mucosas desenvolvem edema, inflamação e supuração. E, finalmente, ocorre neovascularização das arteríolas brônquicas adjacentes. A bronquiectasia, que pode ser focal ou difusa, é desencadeada por uma variedade de alterações genéticas, anatômicas e processos sistêmicos. As anormalidades dos cílios, da depuração do muco, da reologia de muco, da drenagem das vias aéreas e das defesas do hospedeiro podem resultar em bronquiectasia. Independentemente da causa, pacientes com bronquiectasia desenvolvem infecções crônicas, que podem levar à destruição progressiva dos pulmões.

Epidemiologia

Com base nas revisões de solicitações de seguro, estima-se que haja pelo menos 110.000 pessoas nos Estados Unidos fazendo tratamento de bronquiectasia não relacionada à fibrose cística (Capítulo 89). Nos Estados Unidos, há prevalência relatada de 4,2 para cada 100.000 pessoas com idade entre 18 e 34 anos e 272 para cada 100.000 entre indivíduos com mais de 75 anos. Em idades mais avançadas, as mulheres são representadas de forma desproporcional. Em Hong Kong, a bronquiectasia resulta em uma taxa de internação de 14,4 para cada 100.000 pessoas. Outras pesquisas epidemiológicas sugerem que haja maior risco de desenvolvimento de bronquiectasias em indivíduos com acesso reduzido aos cuidados de saúde e maiores índices de infecção pulmonar na infância.

Fisiopatologia

A causa da bronquiectasia não é identificada em até um terço dos casos. Outros casos estão relacionados a infecções pulmonares, causas genéticas, anormalidades anatômicas e doenças autoimunes e imunes.

Infecções Pulmonares

Aproximadamente um terço dos pacientes com bronquiectasia têm um gatilho infeccioso, geralmente anos antes do início da doença. Infecções virais na infância, tais como pertussis (Capítulo 321) e infecção bacteriana, podem causar um dano permanente às vias aéreas, levando à bronquiectasia anos depois da infecção inicial. A tuberculose micobacteriana, com sua resultante inflamação granulomatosa do parênquima pulmonar, das vias aéreas e dos linfonodos, pode causar bronquiectasia subsequente (Capítulo 332), e as infecções por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) têm sido reconhecidas como uma causa cada vez maior de complicação de infecções e bronquiectasia, principalmente em mulheres brancas com mais de 55 anos de idade (Capítulo 333). A bronquiectasia relacionada à MAI envolve tipicamente o lobo médio e a língula direita e pode estar associada ao padrão de infecção bronquiolar em "árvore em brotamento".

Genética

A fibrose cística (Capítulo 89) é caracterizada por bronquiectasia difusa bilateral. Embora muitos pacientes com fibrose cística sejam diagnosticados na infância com doença multissistêmica, os pacientes mais velhos podem apresentar manifestações apenas pulmonares ou sinusais e pulmonares.

Na discinesia ciliar primária, as anormalidades nos braços de dineína impedem o batimento ciliar normal. Pacientes com discinesia ciliar primária geralmente têm doença sinopulmonar significativa e infertilidade, sendo que cerca de metade desses pacientes têm síndrome de Kartagener com *situs inversus* (Capítulo 69). Os pacientes com deficiência de α_1-antitripsina também podem desenvolver bronquiectasias.

Causas Anatômicas

Os pacientes com anormalidades crônicas no mecanismo de deglutição ou disfunção esofágica podem desenvolver bronquiectasia focal ou difusa com predominância nos lobos inferiores (Capítulo 140). Lesão pulmonar direta por aspiração de matéria particulada ou ácido, ou ainda pneumonia recorrente, podem levar a bronquiectasias.

A doença pulmonar obstrutiva crônica é, às vezes, complicada pela bronquiectasia (Capítulo 88). Pacientes com colonização bacteriana crônica das vias aéreas inferiores e aumento da inflamação das vias aéreas podem desenvolver áreas de bronquiectasia. Raramente se encontra pacientes com asma (Capítulo 87) e bronquiectasia. Aspergilose broncopulmonar alérgica (Capítulo 347) pode causar uma bronquiectasia central distinta, do tipo "dedos na luva", devido à inflamação crônica e formação de tampões mucosos. Anormalidades das vias aéreas, como tumores endobrônquicos (Capítulo 197), compressão extrínseca por linfonodos (síndrome do lobo médio direito) e corpos estranhos também são causas raras de bronquiectasia focal. Traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) está associada à bronquiectasia distal.

Doenças Autoimunes e Imunes

Hipogamaglobulinemia primária (Capítulo 258) causa infecções pulmonares recorrentes que podem resultar em bronquiectasia. Pacientes com deficiências específicas da

subclasse de imunoglobulina G podem desenvolver bronquiectasias se a deficiência levar à redução da produção de anticorpos. Os defeitos de adesão de neutrófilos e a quimiotaxia (Capítulo 172) também causam bronquiectasia. Os pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (Capítulo 394) têm maior prevalência de bronquiectasia do que indivíduos com funcionamento normal do sistema imunológico.

A bronquiectasia é uma complicação bem reconhecida das doenças vasculares do colágeno, principalmente a artrite reumatoide (Capítulo 272) e a síndrome de Sjögren (Capítulo 276). A lesão das vias aéreas provavelmente se deve à inflamação crônica ou disfunção esofágica. A doença inflamatória intestinal (Capítulo 143) também causa bronquiectasia por mecanismos indeterminados.

Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam tosse crônica e, em geral, produzem expectoração purulenta ou mucopurulenta. Ocasionalmente, uma tosse não produtiva seca é a manifestação primária. Outros sintomas incluem dispneia, hemoptise intermitente e dor torácica pleurítica. Às vezes, podem ocorrer perda de peso, mal estar e fadiga. Quando os pacientes têm exacerbações infecciosas, eles podem desenvolver febre e exacerbação dos sintomas iniciais. Os achados físicos em pacientes com bronquiectasia não são específicos: exame de tórax anormal com sibilância ou estertores, ou ambos. O baqueteamento digital é raro.

O curso clínico de pacientes com bronquiectasia é variável. Alguns pacientes apresentam poucos ou nenhum sintoma, outros têm tosse diária com produção de escarro e alguns, exacerbações frequentes ou ocasionais. Um declínio lento na função pulmonar é observado com a bronquiectasia; o declínio é mais rápido em pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 314) e em pacientes com exacerbações mais frequentes.

Diagnóstico

Estudo de Imagens

Embora possa haver suspeita do diagnóstico pela radiografia simples do tórax, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é o “padrão-ouro” para confirmar a bronquiectasia. Os achados característicos da tomografia computadorizada (TC) são ausência de afunilamento, brônquios visíveis no 1 cm periférico dos pulmões e diâmetro brônquico interno maior do que o diâmetro da artéria brônquica concomitante. Outros achados associados à TCAR são cistos fora da extremidade de um brônquio, linhas de ramificação irregular, indicando a impactação de muco e, ocasionalmente, consolidação associada (Fig. 90-1). A localização das vias aéreas com bronquiectasia pode sugerir a causa: predominância nos lobos superiores é observada em fibrose cística; predominância nos lobos inferiores, em síndromes de aspiração. Envolvimento do lobo médio direito e da língula sugere a presença de infecção micobacteriana não tuberculosa

(Fig. 90-2), enquanto a bronquiectasia central é observada na aspergilose broncopulmonar alérgica (Fig. 90-3).

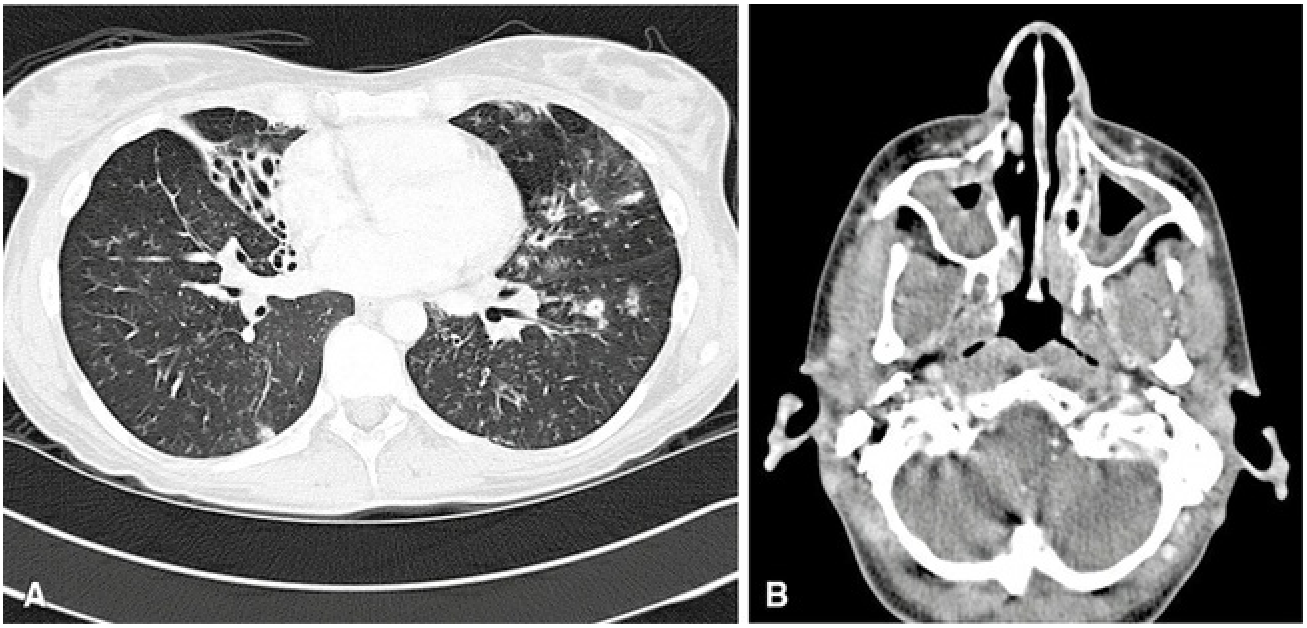

FIGURA 90-1 A e B, imagens de tomografia computadorizada de alta resolução mostrando bronquiectasia bilateral em paciente com discinesia ciliar primária.

FIGURA 90-2 Imagens de tomografia computadorizada de alta resolução mostrando bronquiectasia nodular decorrente de infecção micobacteriana não tuberculosa.

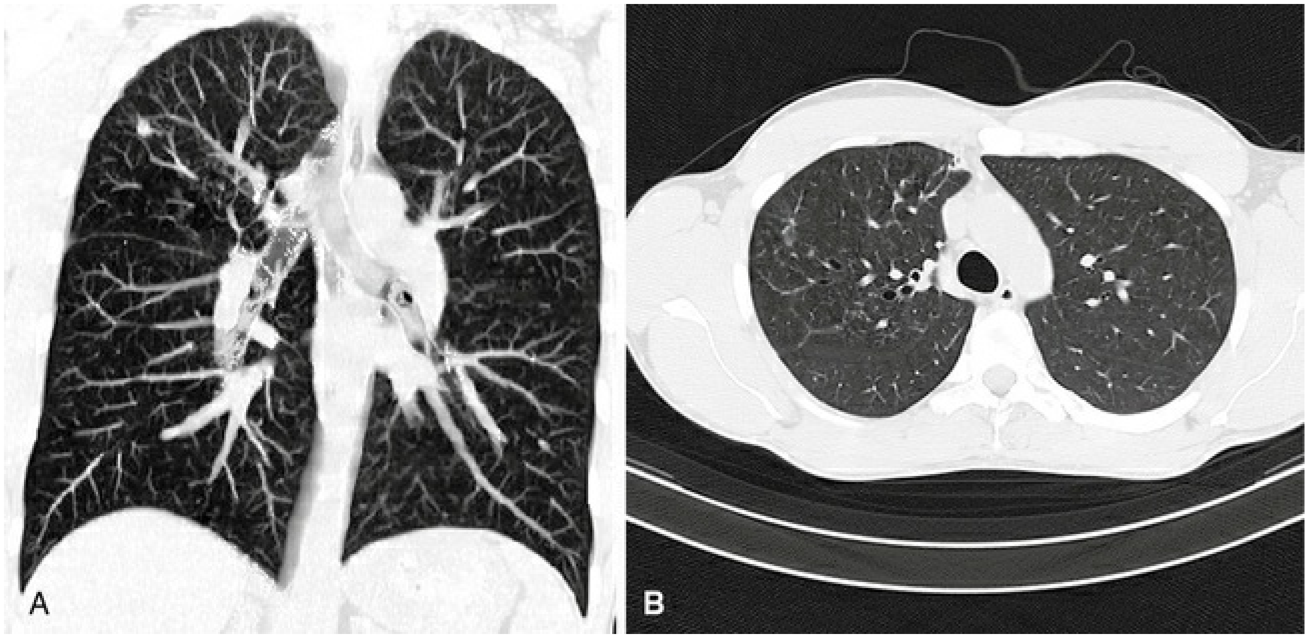

FIGURA 90-3 A e B, imagens de tomografia computadorizada de alta resolução mostrando bronquiectasia central do tipo “dedo na luva” decorrente de aspergilose broncopulmonar alérgica.

Os testes de função pulmonar, que devem ser realizados em todos os pacientes com suspeita de bronquiectasia, geralmente mostram obstrução ao fluxo aéreo, conforme medido pela relação entre o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) (Capítulo 85). A gravidade da obstrução das vias aéreas e a taxa de declínio se correlacionam com a extensão radiológica da doença e a frequência de exacerbação. A broncoscopia detecta anormalidades das vias aéreas, incluindo tumores, deformidades estruturais e corpos estranhos e, portanto, deve ser considerada na avaliação de bronquiectasia localizada.

As culturas de escarro e de lavado broncoalveolar, quando o escarro expectorado não está disponível, têm um papel importante na avaliação das complicações infecciosas da bronquiectasia. A presença de *P. aeruginosa* prenuncia um pior prognóstico e exacerbações mais frequentes. Pacientes sem patógenos identificáveis têm a doença mais leve. A presença de *Staphylococcus aureus* nas vias aéreas pode sugerir fibrose cística como causa da bronquiectasia. As micobactérias não tuberculosas são encontradas com maior frequência nas vias aéreas de pacientes com bronquiectasia, geralmente como uma complicação de bronquiectasia preexistente, mas, ocasionalmente, como causa primária. A avaliação laboratorial de pacientes com bronquiectasia deve ser individualizada. Todos os pacientes devem fazer a cultura de escarro para testes micobacterianos e bacterianos. Outros testes que devem ser considerados incluem a mensuração dos níveis séricos de imunoglobulinas e a triagem para doenças genéticas, principalmente em pacientes com bronquiectasia difusa. Fibrose cística (Capítulo 89) é diagnosticada por meio da elevação dos níveis de cloro no suor e testes genéticos. Discinesia ciliar primária é confirmada pela avaliação microscópica eletrônica de cílios da mucosa das vias aéreas. Deficiência de α_1-antitripsina é diagnosticada pela mensuração dos níveis e realização de fenotipagem (Capítulo 88). Ttriagem da artrite reumatoide (Capítulo 272) ou síndrome de Sjögren (Capítulo 276) também podem ser razoáveis em pacientes com broncoectasias.

Tratamento

Os objetivos do tratamento são a redução do número de exacerbações e, potencialmente, a melhora da qualidade de vida, reduzindo os sintomas e alterando o histórico natural da doença (Tabela 90-1). Atualmente, o tratamento de manutenção é considerado em casos de pacientes com doença mais avançada ou exacerbações mais frequentes. As exacerbações devem ser tratadas com base na evolução clínica. Como os pacientes são heterogêneos e os ensaios terapêuticos são poucos, a terapia normalmente é individualizada em pacientes com bronquiectasia.

Tabela 90-1

Tratamentos potenciais para bronquiectasia

Se possível, tratar causa subjacente
Terapia antimicrobiana
Patógeno específico
Terapia anti-inflamatória
Esteroides inalados
Macrolídeos
Mobilização das secreções
Farmacológico
Mecânico
Cirurgia
Doença localizada ou refratária
Transplante
Doença em fase terminal

Reimpresso com permissão de O'Donnell A. *Chest.* 2008;134:815-823.

Evitando Exacerbações

A vacina pneumocócica 23-valente é recomendada para pacientes com bronquiectasia. A rotina de vacinação contra influenza também é padrão. No momento, não há vacinas para a prevenção de outras complicações infecciosas da bronquiectasia.

Tratamento da Doença Subjacente

Para condições tratáveis, como deficiência de imunoglobulinas, deve-se considerar a terapia de reposição (Capítulo 258), mesmo havendo poucos dados sobre a alteração do histórico natural da doença pulmonar. Os pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica (Capítulo 347) devem ser tratados com esteroides para atenuar o processo inflamatório que causa bronquiectasia.

Terapia Antimicrobiana

A nebulização com gentamicina (80 mg duas vezes ao dia) por 12 meses pode proporcionar benefícios clínicos e bacteriológicos sustentáveis.[1] Estudos clínicos demonstraram os benefícios microbiológicos com tobramicina inalada, 300 mg duas vezes ao dia como um estudo clínico de quatro semanas por um ciclo e um estudo

clínico de duas semanas sim/duas semanas não por três ciclos,[2] mas o benefício clínico não foi estabelecido e alguns pacientes apresentaram efeitos colaterais respiratórios inaceitáveis. A resistência antimicrobiana também é uma preocupação. Em um estudo retrospectivo, atingiu-se a estabilidade radiológica em um número limitado de pacientes que receberam ciclos de antibióticos alternados, incluindo uma quinolona, durante seis a 84 meses. No momento, não há evidência firme para sustentar o uso rotineiro de antibióticos de manutenção, embora tal terapia possa ser considerada em pacientes com exacerbações frequentes e destruição pulmonar progressiva. Quando o cultivo de espécies de micobactérias é feito em pacientes com bronquiectasia, as decisões com relação a tratar ou não e quais agentes antimicrobianos serão usados são baseadas nas diretrizes publicadas (Caps. 332 e 333).

Redução da Inflamação das Vias Aéreas

Em dois estudos aleatórios de pacientes tratados por três e 12 meses, a fluticasona inalada, 500 μg duas vezes ao dia, melhorou o quadro clínico em comparação ao placebo.[3, 4] Pequenos estudos pilotos de eritromicina oral duas ou três vezes por semana (500 mg duas vezes ao dia por oito semanas) e azitromicina (500 mg duas vezes por semana por seis meses) sugerem que a terapia com macrolídeos pode ser benéfica na bronquiectasia, mas esses agentes não devem ser utilizados isoladamente na presença de infecção, pois podem resultar em organismos micobacterianos não tuberculosos resistentes. Esteroides orais, embora algumas vezes utilizados na bronquiectasia, nunca foram testados em um contexto de estudo clínico.

Outros Tratamentos

A fisioterapia torácica e o uso de dispositivos para auxiliar a depuração mucociliar parecem ser benéficos na bronquiectasia sem fibrose cística. Em um estudo clínico randomizado, o uso do equipamento de pressão expiratória positiva oscilatória (Acapella®), duas vezes ao dia, melhorou o volume do escarro e a qualidade de vida em comparação à ausência de fisioterapia rotineira. [5] Outras técnicas que também podem ter um papel na limpeza das vias aéreas incluem a fisioterapia torácica tradicional com drenagem postural e o uso de osciladores da parede torácica. Pelo menos um estudo clínico [6] apresentou melhora no estado clínico geral dos pacientes com bronquiectasia inscritos em um programa de reabilitação pulmonar.

A terapia por inalação com solução salina hipertônica nebulizada (7%) pode melhorar a limpeza das vias aéreas e diminuir as exacerbações, mas, no longo prazo, não foram realizados ensaios clínicos em pacientes com bronquiectasias em fibrose cística. Os dados preliminares sugerem que a inalação de manitol pode aumentar a depuração de secreção por melhorar as propriedades físicas do escarro. Embora a DNase recombinante humana seja eficaz na bronquiectasia com fibrose cística, um grande estudo clínico mostrou seus efeitos deletérios em pacientes com bronquiectasia sem fibrose cística quando administrada como terapia de manutenção; portanto, ela não deve ser utilizada.

Não há estudos aleatórios que apoiam o uso rotineiro de β-agonistas ou

broncodilatadores anticolinérgicos na bronquiectasia. Entretanto, um subgrupo de pacientes com reatividade das vias aéreas geralmente se beneficia do uso desses agentes (Capítulo 87).

Cirurgia e Transplante

A ressecção cirúrgica pode ter um papel importante para os pacientes com doença focal ou pacientes com hemoptise que não pode ser controlada por embolização dos vasos com sangramento (Capítulo 101). A ressecção cirúrgica também pode beneficiar alguns pacientes com bronquiectasia difusa que não respondem à terapia convencional e alguns pacientes infectados por micobactérias não tuberculosas. O transplante bipulmonar (Capítulo 101) tem sido realizado com sucesso em pacientes com doença pulmonar em estágio terminal devido à bronquiectasia sem fibrose cística, e os resultados clínicos são semelhantes aos observados em pacientes com transplante por outras doenças pulmonares em fase terminal.

Tratamento das Exacerbações Agudas da Bronquiectasia

Quando os pacientes com bronquiectasia vivenciam uma exacerbação aguda, os tratamentos antimicrobianos devem ser direcionados para os organismos infecciosos conhecidos. Exacerbações leves a moderada podem ser tratadas com antibióticos orais, direcionados de acordo com o resultado da cultura de escarro, por duas a três semanas. Exacerbações mais graves ou exacerbações decorrentes de organismos resistentes geralmente necessitam de antibióticos intravenosos administrados no hospital ou em casa. Até hoje, não foi apresentado nenhum benefício da adição de um antibiótico inalado na terapia sistêmica para tratamento de exacerbação aguda. Pacientes que vivenciam uma exacerbação aguda provavelmente se beneficiam das modalidades de desobstrução das vias aéreas e das outras terapias não antibióticas discutidas anteriormente.

Prognóstico

Sem fibrose cística, bronquiectasia é uma doença heterogênea com um prognóstico amplamente variável. Pacientes com achados restritivos e obstrutivos mais graves durante os testes de função pulmonar, péssima transferência de gases e infecção por *Pseudomonas* crônica têm o pior prognóstico. A extensão radiológica da doença, hipoxemia, hipercapnia e evidências de insuficiência cardíaca direita também são preditores do resultado. Pacientes com bronquiectasia admitidos em unidade de terapia intensiva para tratamento de insuficiência respiratória apresentam índice de sobrevida de 60% em quatro anos.

Atelectasia

Definição

A atelectasia, ou colapso, ocorre devido à hipoventilação dos pulmões. Pode envolver

todo o pulmão ou um lobo, segmento ou subsegmento. A atelectasia pode ser causada por obstrução intrínseca de uma via aérea ou compressão externa dos linfonodos, massas parenquimatosas ou outras entidades. Quando os pulmões são atelectasiados, a desproporção ventilação-perfusão causa hipoxemia. A infecção pode resultar de atelectasia sustentada.

Epidemiologia e fisiopatologia

As bases pulmonares e os segmentos posteriores são vulneráveis à atelectasia dependente, que é causada por ventilação inadequada, principalmente em pacientes imobilizados ou no pós-operatório. A atelectasia esparsa é causada por processos de enchimento alveolar, tais como hemorragia e edema (Capítulo 91). A atelectasia passiva, de relaxamento, ou compressiva ocorre quando o pulmão retrai-se a um volume menor devido a líquido ou ar no espaço pleural adjacente.

A atelectasia obstrutiva ou reabsortiva se deve ao bloqueio brônquico na entrada de ar, resultando em consolidação retrátil. A obstrução intrínseca das vias aéreas pode ser causada por tampões mucosos, corpos estranhos ou tumores. A obstrução extrínseca das vias aéreas resulta da sua compressão devido ao aumento de tamanho dos linfonodos ou outras massas que incidem sobre as vias aéreas.

A atelectasia redonda é causada pelo espessamento pleural que se invagina e aprisiona o pulmão adjacente. Qualquer doença pleural crônica pode causar atelectasia redonda, principalmente doença pleural relacionada ao amianto.

Manifestações e diagnósticos clínicos

A atelectasia é tipicamente assintomática e diagnosticada no estudo de imagens do tórax, mas pode causar dispneia e taquipneia e resultar em hipoxemia. Em pacientes no pós-operatório, a atelectasia pode ser uma das causas de febre baixa. Radiografia simples de tórax apresenta perda de volume pulmonar e deslocamento da fissura lobar, do mediastino ou do diafragma para o pulmão acometido (Figs. 90-4 e 90-5). A atelectasia em placas ou discoide refere-se ao surgimento de linhas horizontais ou curvilíneas na radiografia simples. A atelectasia redonda tem densidade semelhante a de uma massa, arredondada, que toca a pleura. O tipo e a causa da atelectasia podem, às vezes, ser elucidados por TC ou ultrassonografia. A broncoscopia é necessária para confirmar compressão intrínseca *versus* extrínseca na atelectasia obstrutiva-reabsortiva e para determinar a patologia exata da obstrução. Uma concentração de saturação de oxigênio pode ajudar a avaliar a gravidade da atelectasia e a disfunção pulmonar em geral.

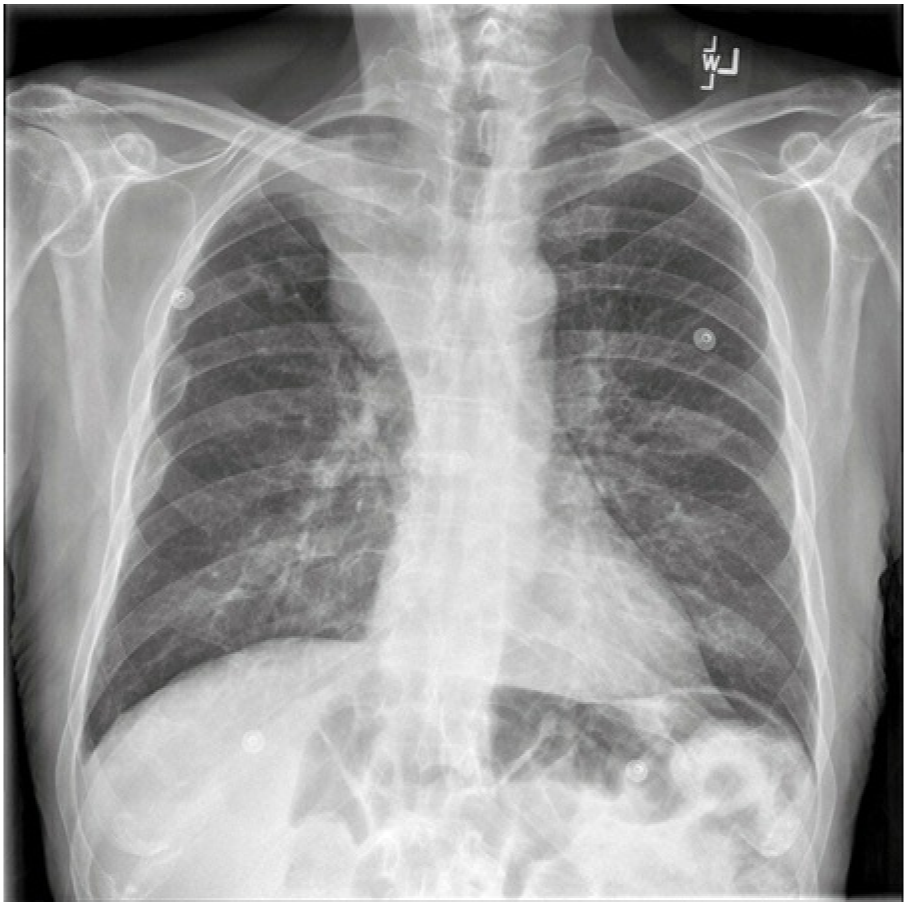

FIGURA 90-4 Radiografia simples do tórax mostrando atelectasia do lobo superior direito (decorrente de tumor endobrônquico).

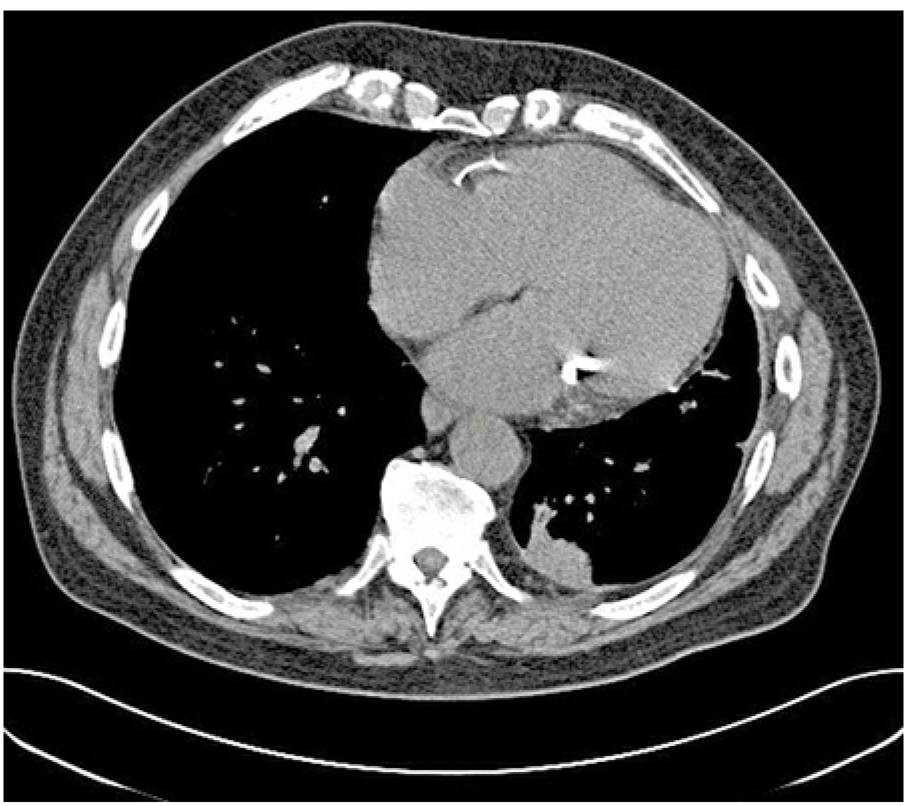

FIGURA 90-5 Imagem de tomografia computadorizada de atelectasia redonda.

Prevenção e tratamento

Espirometria de incentivo é comumente prescrita para prevenir ou tratar atelectasia em pacientes com mobilidade limitada devido a cirurgia recente, fraqueza neuromuscular ou qualquer imobilização prolongada, mas não há ensaios randomizados controlados que comprovem sua eficácia. O treinamento da musculatura inspiratória pré-operatório reduz a atelectasia em pacientes submetidos a cirurgia abdominal superior[7], e o uso profilático de ventilação não invasiva pode reduzir a disfunção pulmonar após ressecção pulmonar cirúrgica.[8] Outras modalidades, como os dispositivos de pressão expiratória e a liberação das vias aéreas com oscilação da parede torácica não apresentam benefícios concretos.

A atelectasia esparsa é tratada ao abordar o processo de doença subjacente no parênquima pulmonar. A atelectasia compressiva é tratada pelo alívio do processo do espaço pleural.

A atelectasia obstrutiva ou reabsortiva geralmente requer broncoscopia para o diagnóstico e o tratamento. Em pacientes com obstrução devido a secreções retidas, geralmente são necessárias múltiplas broncoscopias, mas o muco muitas vezes se reacumula rapidamente e se resolve apenas quando o estado geral do paciente melhora.

A atelectasia redonda não necessita de tratamento. A TC é útil para distinguir a atelectasia redonda do tumor parenquimatoso.

Doenças císticas congênitas do tórax

Cistos torácicos, que são extremamente raros, se desenvolvem por causa do desenvolvimento anormal ou ramificação do intestino primitivo. Os cistos podem se desenvolver no mediastino em uma fase inicial da gestação ou no parênquima pulmonar em um estágio mais avançado. Anormalidades incluem cistos broncogênicos (mediastinal e parenquimatoso), malformação congênita das vias aéreas pulmonares e sequestros pulmonares. Os cistos são revestidos por epitélio alveolar e das vias aéreas, mas não se comunicam normalmente com as vias aéreas ou tecido pulmonar.

A maioria dos pacientes com cistos torácicos tem apresentação na infância, mas os cistos podem permanecer assintomáticos e despercebidos até a vida adulta. Na ausência de sintomas, essas lesões císticas às vezes se apresentam como um achado ocasional nas imagens do tórax realizadas por outra indicação. Doenças císticas congênitas podem causar pneumonia recorrente, hemoptise ou compressão das estruturas normais.

A TC com angiotomografia geralmente consegue detectar lesões císticas congênitas do tórax, mas a angiografia pulmonar ou brônquica é algumas vezes necessária para definir o fluxo sanguíneo da lesão.

Cistos broncogênicos geralmente são encontrados nas áreas paratraqueal direita ou subcarinal do mediastino, mas ocasionalmente são vistos no parênquima pulmonar. Esses cistos frequentemente são assintomáticos, mas podem causar sibilância, dispneia e tosse quando comprimem as estruturas adjacentes. Pode ocorrer infecção secundária nos

cistos e há poucos relatos de casos de transformação maligna. Geralmente recomenda-se a ressecção cirúrgica completa, mas a excisão parcial dos cistos com desepitelização também tem sido realizada. A observação também é uma opção quando os cistos são assintomáticos.

Malformação congênita das vias aéreas pulmonares, que foi previamente chamada de *malformação adenomatoide cística congênita do pulmão*, é uma anormalidade extremamente rara com incidência de 1 em cada 25.000 a 35.000 gestações. A anormalidade é causada por interrupção no desenvolvimento da árvore brônquica. A maioria dos pacientes é diagnosticada no exame pré-natal pela ultrassonografia, mas alguns adultos se apresentam primeiramente com complicações, incluindo pneumotórax e embolia gasosa. O tratamento ideal consiste na ressecção cirúrgica.

Os *sequestros pulmonares* são áreas de parênquima pulmonar não funcionante sem comunicação com a árvore traqueobrônquica e suprimento arterial e drenagem venosa anormais (Fig. 90-6). O sequestro interlobar, que é responsável por cerca de 75% dos casos, não tem pleura visceral e geralmente é encontrado em um lobo inferior, com maior frequência do lado esquerdo do que do lado direito. Os sequestros extralobares têm pleura visceral própria, são separados dos lobos normais e podem até mesmo ser encontrados abaixo do diafragma. Os sequestros geralmente têm um vaso alimentador que se origina da aorta. Pacientes com os sequestros podem ser assintomáticos, mas, algumas vezes, desenvolvem infecções recorrentes e/ou hemoptise. A excisão cirúrgica com cuidado especial do vaso alimentador é curativa. A embolização do vaso alimentador algumas vezes é uma opção de tratamento bem-sucedida.

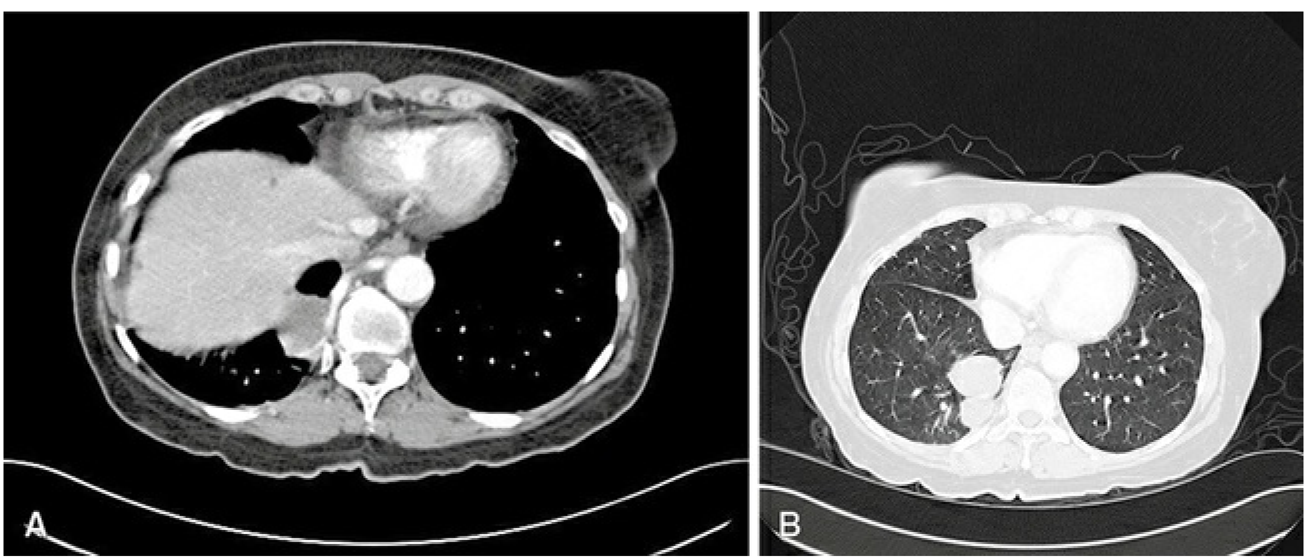

FIGURA 90-6 Sequestro pulmonar.
A, Imagem de tomografia computadorizada de sequestro pulmonar no lobo inferior direito. **B,** Vaso alimentador visível e originando-se na aorta.

Pulmões hiperlucentes são diagnosticados por uma escassez de trama vascular e intersticial observadas nas imagens torácicas. Coleções de ar do parênquima pulmonar podem ser causadas por cistos parenquimatosos congênitos, enfisema lobar congênito (quase exclusivamente diagnosticado na infância), enfisema bolhoso gigante (síndrome

do pulmão desaparecido) ou síndrome de Swyer-James. Os cistos do parênquima pulmonar podem ser do tipo alveolar bolhoso ou podem conter elementos da parede brônquica, como cartilagem, músculo liso e glândulas. Eles podem ser infectados e podem se romper, causando pneumotórax. A ressecção cirúrgica é geralmente recomendada, a menos que as lesões sejam pequenas. Enfisema lobar congênito, também conhecido como *lobo hipertransparente grande congênito*, pode causar angústia respiratória grave em lactentes devido à compressão do tecido pulmonar circunvizinho. Enfisema bolhoso gigante é uma condição rara que geralmente afeta os lobos superiores de tabagistas jovens do sexo masculino. A compressão do parênquima pulmonar normal a partir desses lobos hiperdistendidos pode necessitar de ressecção cirúrgica.

A *síndrome de Swyer-James-Macleod*, que é caracterizada por uma luminosidade unilateral de todo o pulmão, é causada por bronquiolite obliterante infantil devido à infecção viral ou bacteriana ou inalação tóxica. A TC mostra o aprisionamento de ar e uma hipertransparência do pulmão afetado, com um pulmão contralateral normal. Não há necessidade de tratamento.

Grau A

1. Murray, M. P., Govan, J. R., Doherty, C. J., et al. A randomized controlled trial of nebulised gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:491–499.
2. Scheinburg, P., Shore, E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest*. 2005; 127:1420–1426.
3. Martinez-Garcia, M. A., Perpina-Tordera, M., Roman-Sanchez, P., et al. Inhaled steroids improved quality of life in patients with steady state bronchiectasis. *Respir Med*. 2006; 100:1623–1632.
4. Tsang, K. W., Tan, K. C., Lam, W. K., et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax*. 2005; 60:239–243.
5. Murray, M. P., Pentland, J. L., Hill, A. T. A randomized crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009; 34:1086–1092.
6. Newall, C., Stockley, R. A., Hill, S. L. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2005; 60:943–948.
7. Guimaraes, M. M., El Dib, R., Smith, A. F., et al. Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2009. [CD0006058].
8. Perrin, C., Jullien, V., Venissac, N., et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. *Respir Med*. 2007; 101:1572–1578.

Leituras sugeridas

Gursoy, S., Ozturk, A. A., Ucvet, A., et al. Surgical management of bronchiectasis: the indications and outcomes. *Surg Today*. 2010; 40:26–30. *Análise de cirurgias para bronquiectasias.*

King, P. T. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J COPD*. 2009; 4:411–419. *Visão geral da patobiologia.*

Lai, P. S., Cohen, D. W., DeCamp, M. M., et al. A 40 year old woman with an asymptomatic cystic lesion in her right lung. *Chest*. 2009; 136:622–627. *Análise das anormalidades das vias aéreas e pulmonares congênitas.*

Pasteur, M. C., Bilton, D., Hill, A. T. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010; 65(Suppl 1):i1–i58. *Diretrizes.*

91

Transtornos de enchimento alveolar

Stephanie M. Levine

Definição

Os transtornos do enchimento alveolar (Tabela 91-1) são caracterizados por achados em radiografia de tórax de comprometimento alveolar que variam desde uma aparência de vidro fosco até consolidação; o processo patológico mostra comprometimento primário dos espaços aéreos alveolares distais aos bronquíolos terminais. Por exemplo, na proteinose alveolar pulmonar, os alvéolos estão cheios de líquido proteináceo; no carcinoma bronquioloalveolar, as paredes alveolares estão revestidas por células de adenocarcinoma. Na pneumonia intersticial aguda, infiltrados fibroproliferativos exsudativos em organização enchem o espaço alveolar; nos transtornos de hemorragia alveolar, sangue enche o espaço alveolar. Espaços alveolares cheios de células inflamatórias agudas, como na pneumonia bacteriana (Capítulo 97), ou de água, como no edema pulmonar cardiogênico ou hidrostático (Capítulo 58), ou de líquido rico em proteína, como no edema pulmonar não cardiogênico ou de permeabilidade aumentada (Capítulo 104), também fazem parte do diagnóstico diferencial radiográfico dos transtornos de enchimento alveolar e precisam ser excluídos.

Tabela 91-1
Transtornos de enchimento alveolar

DOENÇAS	FISIOPATOLOGIA	ACHADOS RADIOLÓGICOS
Proteinose alveolar pulmonar	Dificuldade de processamento de surfactante pelos macrófagos alveolares devido aos defeitos de sinalização GM-CSF	Infiltrados alveolares bilaterais com "pavimentação maluca" e áreas difusas de atenuação em vidro moído na TC
Pneumonia intersticial aguda	Dano alveolar difuso com uniformidade temporal	Processo de enchimento alveolar difuso semelhante à síndrome da angústia respiratória aguda
Hemorragia alveolar difusa	Sangramento decorrente de microcirculação pulmonar, geralmente dos capilares	Desenvolvimento agudo de infiltrados alveolares bilaterais
Carcinoma de células broncoalveolares	Crescimento de células cancerígenas nos septos alveolares	Infiltrado pneumônico ou nódulos (tanto solitário ou múltiplos)

TC = tomografia computadorizada; GM-CSF = fator estimulador de colônias de macrófago-granulócito.

Uma abordagem geral a estas doenças de enchimento alveolar suspeitas (Fig. 91-1)

pode ser estratificada pelo tempo decorrido desde o início dos sintomas. O paciente típico pode se apresentar com o início de tosse (usualmente seca) e dispneia de duração variável, dependendo do processo de doença. Hemoptise é um sintoma frequente de apresentação nos transtornos hemorrágicos alveolares. Com exceção da pneumonia intersticial aguda, sintomas infecciosos agudos como febre, leucocitose e tosse produtiva geralmente estão ausentes. Se a radiografia de tórax inicial ou a imagem de tomografia computadorizada (TC) for compatível com um possível processo de enchimento alveolar (Capítulo 84), e pneumonia aguda e edema pulmonar forem excluídos, broncoscopia com lavagem broncoalveolar (Capítulo 85) e biópsia transbrônquica devem ser realizadas, particularmente se houver suspeita de proteinose alveolar pulmonar, carcinoma bronquioloalveolar (Capítulo 197) ou hemorragia alveolar. Quando esses testes são não diagnósticos e na maioria dos casos de suspeita de pneumonia intersticial aguda, uma biópsia pulmonar cirúrgica obtida por toracoscopia ou um procedimento cirúrgico aberto estão indicados.

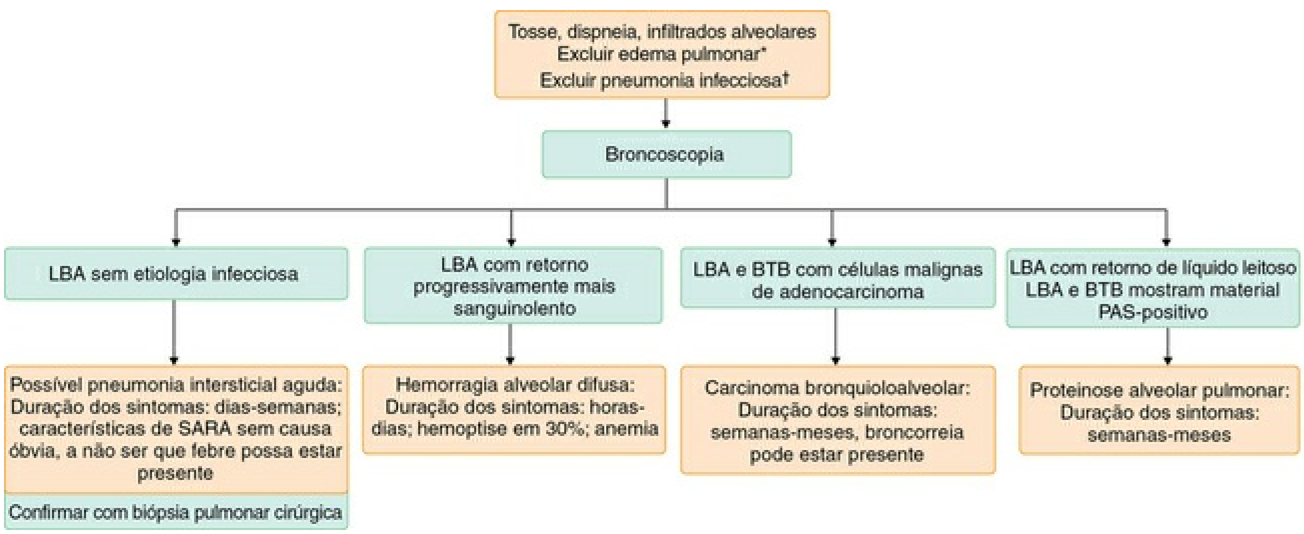

FIGURA 91-1 Abordagem geral nos transtornos de enchimento alveolar. *Consulte o Capítulo 58. †Consulte o Capítulo 97. SARA = síndrome da angústia respiratória aguda; LBA = lavagem broncoalveolar; PAS = ácido periódico de Schiff; BTB = biópsia transbrônquica.

Proteinose alveolar pulmonar

Epidemiologia

A proteinose alveolar pulmonar é uma doença de enchimento alveolar rara causada pela acumulação de material fosfolipoproteináceo nos alvéolos. A incidência é estimada em 3,7 casos por milhão de pessoas. A proteinose alveolar pulmonar em adultos é uma doença primária adquirida em mais de 90% dos casos, porém características histopatológicas semelhantes podem ser encontradas com causas identificáveis, como silicose aguda (silicoproteinose; Capítulo 93), exposição à poeira de alumínio (Capítulo 93), transtornos de imunodeficiência (p. ex., gamopatia monoclonal de imunoglobulina G e síndrome de imunodeficiência combinada grave), neoplasmas malignos hematológicos

(particularmente leucemia mieloide; Caps. 189 e 190) e certas infecções (p. ex., pneumonia por *Pneumocystis*). Proteinose alveolar pulmonar também foi descrita após transplante de medula óssea (Capítulo 181).

Fisiopatologia

A patogênese da proteinose alveolar pulmonar é relacionada ao processamento prejudicado do surfactante pelos macrófagos alveolares, devido a defeitos na sinalização do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Este comprometimento pode ser devido a autoanticorpos contra GM-CSF ou mutações do gene do receptor a GM-CSF, mas não é considerado que seja devido a um problema com a produção de GM-CSF. Uma forma congênita recessiva autossômica de proteinose alveolar pulmonar, causada por uma mutação nos genes que codificam para proteína B ou C do surfactante, resulta em função anormal de surfactante e angústia respiratória grave em lactentes homozigotos. O resultado desse comprometimento é a acumulação de material rico em surfactante e disfunção progressiva da fagocitose, devido à produção excessiva ou remoção diminuída de surfactante pelos macrófagos alveolares.

O exame histológico na proteinose alveolar pulmonar revela alvéolos cheios com material lipoproteináceo que se cora em róseo (reação positiva) com coloração pelo ácido periódico Schiff (PAS). Classicamente, não há destruição da arquitetura alveolar. Microscopia eletrônica revela corpos de mielina lamelares (que contêm fosfolipídeo).

Manifestações clínicas

A proteinose alveolar pulmonar se apresenta em pacientes na terceira a quarta décadas com uma predominância masculina de 2:1. A maioria dos pacientes (72%) é fumante. Os pacientes se apresentam com o início insidioso de dispneia e tosse, que pode ser seca ou ocasionalmente produtiva de material acinzentado. A duração dos sintomas antes do diagnóstico é tipicamente de seis semanas a seis a oito meses. Febres de baixo grau, mal-estar e perda de peso também podem estar presentes. Hemoptise é rara. Ao exame físico, estertores estão presentes em 50% dos casos. Baqueteamento é um achado incomum até fases mais tardias da doença.

Diagnóstico

Contagens de leucócitos pouco elevadas e níveis leve a moderadamente elevados de desidrogenase lática podem ser observados em mais de 80% dos pacientes; os níveis de desidrogenase láctica podem se correlacionar com a gravidade da doença. Radiografia de tórax (Fig. 91-2) e TCs de tórax demonstram um processo de enchimento alveolar simétrico difuso com predominância nos dois terços inferiores dos campos pulmonares; o aspecto radiológico pode simular edema pulmonar. O padrão característico em TC é frequentemente descrito como "pavimentação maluca", que é devido a áreas esparsas ou difusas de atenuação em vidro fosco com espessamento de estruturas intralobulares e septos intralobulares em formas poligonais (Fig. 91-3). Esse padrão radiográfico não é específico desta doença e pode ser visto com síndrome de angústia respiratória aguda (SARA; Capítulo 104), pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (Capítulo 349), carcinoma

bronquioloalveolar (Capítulo 197), pneumonia lipoide (Capítulo 94), sarcoidose (Capítulo 95), pneumonia em organização (Capítulo 92), reações de drogas, e hemorragia pulmonar, bem como com edema pulmonar cardiogênico (Capítulo 59) e pneumonias intersticiais agudas. Testes de função pulmonar, às vezes, mas nem sempre, mostram um padrão restritivo, com uma capacidade de difusão reduzida. Gasometrias arteriais revelam hipoxemia.

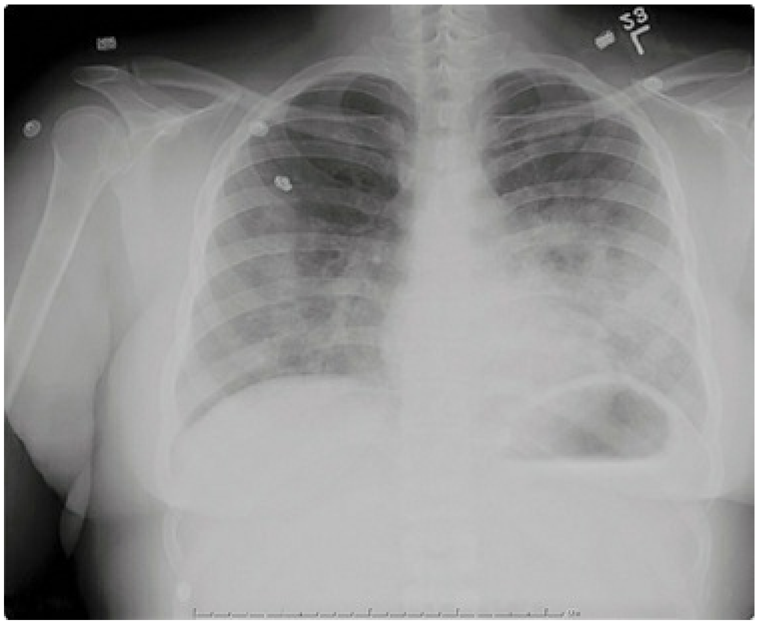

FIGURA 91-2 Radiografia do tórax mostrando infiltrados alveolares bilaterais em paciente com proteinose alveolar pulmonar.

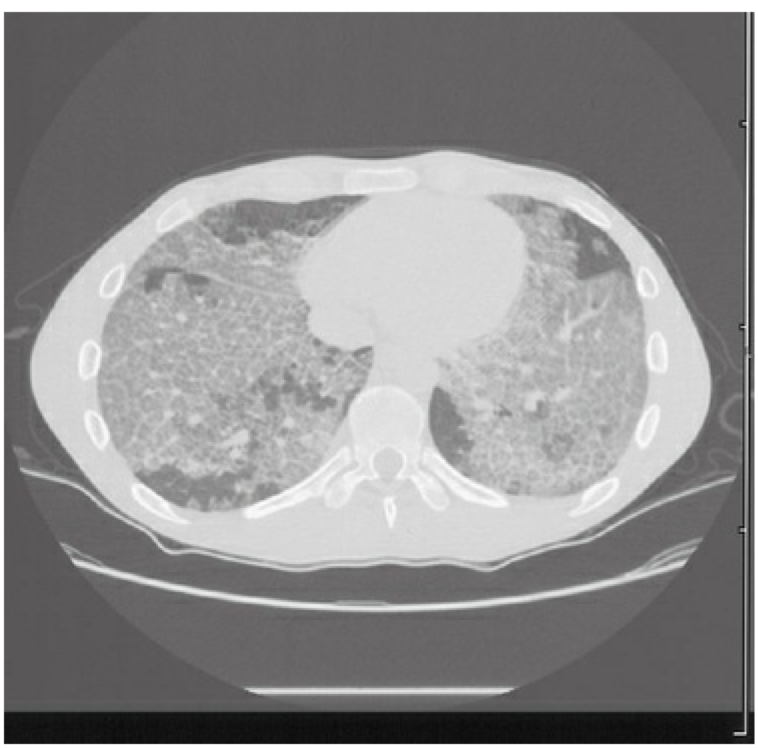

FIGURA 91-3 Tomografia computadorizada do tórax mostrando o padrão característico de “pavimentação maluca” da proteinose alveolar pulmonar.

Broncoscopia deve ser o procedimento inicial quando se suspeita de proteinose alveolar pulmonar. O diagnóstico de proteinose alveolar pulmonar pode ser estabelecido na maioria dos casos pela recuperação de líquido branco-leitoso a cor de areia ou castanho-claro no lavado broncoalveolar. Quando é submetido a uma análise microscópica, o líquido do lavado broncoalveolar tem uma reação positiva em coloração com ácido periódico Schiff. Biópsia transbrônquica ou biópsia toracoscópica podem confirmar o diagnóstico ao fornecerem tecido que possui características tintoriais semelhantes.

Tratamento Rx

Cerca de 8 a 30% dos casos de proteinose alveolar pulmonar se resolvem espontaneamente e o abandono do fumo pode contribuir para resolução espontânea. Um segundo grupo de pacientes progredirá para insuficiência respiratória. Os restantes terão doença estável. Superinfecção com *Nocardia*, micobactérias atípicas e outros organismos oportunistas podem ocorrer em mais de 15% dos pacientes como resultado de disfunção macrófago-fagocítica.

A terapia começa com lavagem pulmonar total em múltiplos tempos ou sequencial sob anestesia geral com um tubo endotraqueal de luz dupla. Este procedimento pode ter que ser repetido a intervalos variáveis. Um pequeno ensaio clínico aberto usando GM-CSF resultou na melhoria da qualidade de vida, oxigenação, função pulmonar e capacidade de exercício de 48% dos pacientes estudados. Transplante pulmonar pode ser realizado, mas proteinose alveolar pulmonar recorrente foi descrita.

As taxas de sobrevida de cinco anos se aproximam de 75%.

Pneumonia intersticial aguda

Definição

A pneumonia intersticial aguda, também denominada *síndrome de Hamman-Rich*, é uma doença rara e muitas vezes fatal que simula SARA (Capítulo 104). A etiologia é desconhecida, e a pneumonia intersticial aguda é às vezes definida como o desenvolvimento de SARA na ausência de gatilhos conhecidos. Uma apresentação aguda semelhante pode ser vista em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 92), mas a maioria dos investigadores acredita que a pneumonia intersticial aguda é um processo de doença separado.

Fisiopatologia

A patogênese da pneumonia intersticial aguda é a lesão do epitélio das membranas alveolares por um mecanismo mediado pelos neutrófilos; o resultado é derramamento de exsudato nos espaços aéreos na fase exsudativa inicial da doença. O exame histológico revela dano alveolar difuso com formação de membrana hialina intra-alveolar, edema intersticial e intra-alveolar, inflamação aguda, e necrose de células epiteliais com uma

distribuição inespecífica e uniformidade temporal. Este processo progride para a fase de organização, caracterizada por espessamento dos septos alveolares, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e proliferação de fibroblastos ao longo do interstício e espaços alveolares. Trombos *in situ* nas pequenas artérias pulmonares podem estar presentes. Finalmente vem uma fase fibrótica com espessamento dos septos alveolares por fibrose organizada. Um dos achados-chave patológicos na pneumonia intersticial aguda é a uniformidade temporal do dano alveolar difuso e do tecido conjuntivo em organização e proliferação. Essa uniformidade dá apoio a uma lesão aguda única em um ponto particular no tempo. Fibrose de longa duração não é um achado patológico típico na pneumonia intersticial aguda.

Manifestações clínicas

Pneumonia intersticial aguda se manifesta com igual frequência em homens e mulheres, tipicamente em indivíduos previamente sadios na faixa etária de 50 a 55 anos de idade. Ela se desenvolve aguda a subagudamente durante alguns dias a algumas semanas. A duração média dos sintomas é 15 dias. Tosse seca, falta de ar, mal-estar e febre (em 50% dos pacientes) são achados clínicos típicos. Um período prodrômico semelhante a uma virose foi descrito. Estertores pulmonares são auscultados ao exame físico, e hipoxemia é característica. A pneumonia intersticial aguda muitas vezes progride para insuficiência ventilatória hipoxêmica, e geralmente é necessária admissão em unidade de terapia intensiva com ventilação mecânica. A mortalidade precoce é alta. As características radiográficas da pneumonia intersticial aguda são infiltrados alveolares difusos e consolidação dos espaços aéreos semelhante ao aspecto da SARA; TCs revelam consolidação de espaços aéreos bilateralmente com áreas de opacidades em vidro fosco com pouco faveolamento. Espessamento septal e uma distribuição subpleural das opacidades também podem estar presentes.

Diagnóstico

O diagnóstico da pneumonia intersticial aguda é feito no contexto clínico apropriado em um paciente que tem uma apresentação clínica compatível com SARA, porém sem uma etiologia nítida. O diagnóstico diferencial histológico e clínico inclui outras causas de SARA (Capítulo 104), como infecção grave, trauma e sepse, e outras causas de lesão pulmonar aguda (Capítulo 94), como toxicidade de droga, lesão por inalação e doenças colagenovasculares. A apresentação é clínica e radiograficamente semelhante à da hemorragia alveolar difusa, pneumonite por hipersensibilidade aguda, exacerbação aguda de fibrose pulmonar, pneumonia eosinofílica aguda e pneumonia criptogênica em organização. Broncoscopia com lavagem broncoalveolar é frequentemente realizada para excluir hemorragia alveolar, pneumonia eosinofílica e causas infecciosas de lesão pulmonar. Em um pequeno número de casos, uma biópsia transbrônquica pode fornecer o diagnóstico, mas o diagnóstico definitivo na maioria dos casos de pneumonia intersticial aguda exige uma biópsia pulmonar cirúrgica.

Tratamento

O tratamento inclui manejo de suporte em unidade de terapia intensiva. Em pequenas séries de casos, corticosteroides em doses de 1 g de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante três dias consecutivos seguida por prednisona ou equivalente a 1 mg/kg/dia com diminuição gradativa durante várias semanas a meses, com ou sem ciclofosfamida, podem ser benéficos, mas a mortalidade permanece acima de 60% durante os seis meses seguintes. Os pacientes também podem ter recorrências em meses a anos. Alguns casos de pneumonia intersticial aguda podem se resolver sem sequelas, mas em algumas séries mais de 50% dos sobreviventes podem ficar com fibrose residual.

Hemorragia alveolar difusa

Definição

As síndromes de hemorragia alveolar causam doença de enchimento alveolar, usualmente com um início agudo e frequentemente com gravidade que ameaça a vida. Elas podem ser associadas a vasculites, como poliangiíte microscópica (Capítulo 278) e vasculite associada ao c-ANCA (de Wegener) (Capítulo 278); doenças imunológicas, como síndrome de Goodpasture (doença de anticorpo antimembrana basal glomerular; Capítulo 123); doenças colagenovasculares, como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274); inalação de cocaína (Capítulo 33); drogas (incluindo penicilamina, mitomicina C, anidrido trimelítico, ácido *trans*-retinoico, propiltiuracil e isocianatos); transplante de medula óssea (Capítulo 181); coagulopatia (Capítulo 180) e estenose mitral (Capítulo 75). Uma pequena porcentagem de casos idiopáticos e recorrentes são chamados de *hemossiderose pulmonar idiopática*. Na síndrome de Goodpasture, há uma forte associação com uso de tabaco e uma predominância masculina, com homens jovens afetados mais frequentemente. Uma síndrome viral e exposição a hidrocarbonetos podem simular doença de Goodpasture. Hemossiderose pulmonar idiopática ocorre mais em crianças e adultos jovens.

Fisiopatologia

A hemorragia alveolar é causada por sangramento a partir da microcirculação pulmonar, incluindo capilares, arteríolas e vênulas. Ela pode ser associada à lesão ou inflamação neutrofílica dos capilares ou uma capilarite, usualmente quando é associada a processos colagenovasculares ou vasculíticos. Na síndrome de Goodpasture, por exemplo, os anticorpos circulantes antimembrana basal glomerular são dirigidos contra a cadeia α_3 do colágeno tipo IV na membrana basal glomerular, onde eles causam glomerulonefrite; esses anticorpos centrais podem reagir cruzadamente com as membranas basais capilares alveolares, resultando em hemorragia alveolar. Alternativamente, hemorragia alveolar pode ser associada a alterações patológicas relativamente brandas com eritrócitos nos espaços alveolares. Hemossiderose pulmonar idiopática é um exemplo de

hemorragia branda.

Manifestações clínicas

Os pacientes se apresentam agudamente (usualmente em horas a uma semana) com dispneia, falta de ar, hemoptise (que pode não estar presente em todos os pacientes) e tosse. Alguns pacientes também têm febre de baixo grau. O exame pulmonar revela estertores.

O exame laboratorial pode revelar anemia. Na síndrome de Goodpasture e na vasculite associada ao ANCA (de Wegener), hematúria e insuficiência renal devidas à glomerulonefrite tipicamente estão presentes.

As características radiográficas incluem o desenvolvimento agudo de doença de enchimento alveolar bilateral similar a edema pulmonar, mas sem cardiomegalia ou derrames pleurais. Remissão rápida e recorrências são vistas com repetidos episódios de sangramento, os quais também podem resultar em alterações intersticiais crônicas na radiografia de tórax. Teste funcional pulmonar pode revelar aumento na capacidade de difusão de monóxido de carbono em virtude da presença de hemoglobina nos espaços alveolares.

Diagnóstico

O diagnóstico da hemorragia alveolar é feito usualmente no contexto clínico apropriado pela tríade de infiltrados alveolares difusos (Fig. 91-3), hemoptise (em dois terços dos pacientes) e anemia. Lavagem broncoalveolar tipicamente demonstra o retorno de alíquotas de líquido progressivamente mais sanguíneo, e a análise citológica revela que mais de 20% dos macrófagos estão carregados de hemossiderina. Síndrome de Goodpasture é diagnosticada por anticorpos circulantes antimembrana basal glomerular, os quais estão presentes em mais de 90% dos pacientes, ou pela demonstração da deposição linear de anticorpos imunoglobulina G ao longo do tecido da membrana basal alveolar ou capilar renal quando ela é vista por imunofluorescência direta. A vasculite associada ao ANCA causa glomerulonefrite necrotizante, segmentar e focal e está associada à presença de anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos de proteinase-3 em 90% dos casos ativos (Capítulo 278). Inflamação granulomatosa necrosante é frequentemente encontrada na via aérea superior além dos pulmões e rins. Um anticorpo antineutrofílico à mieloperoxidase perinuclear muitas vezes está presente em associação com poliarterite microscópica (Capítulo 278). Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico usualmente têm anticorpos antinucleares (Capítulo 274). Hemossiderose idiopática é um diagnóstico de exclusão depois que outras causas de hemorragia alveolar difusa foram eliminadas.

Tratamento Rx

O tratamento da hemorragia alveolar varia de acordo com sua causa subjacente. Hemoptise maciça por qualquer causa de hemorragia alveolar deve ser tratada conforme necessário. No caso de hemorragia alveolar relacionada a droga ou toxina, o

agente ofensor deve ser retirado, e está indicado tratamento de suporte. Na síndrome de Goodpasture, vasculite associada ao ANCA e outras vasculites (Capítulo 278), o tratamento tipicamente inclui agentes imunossupressores como corticosteroides (metilprednisolona, 500 a 2.000 mg/dia em doses divididas durante três a cinco dias, seguida por uma diminuição gradativa com prednisona começando com 1 mg/ kg/dia durante os seguintes seis a nove meses) e ciclofosfamida (2 mg/ kg/dia via oral ou 0,75 g/m^2 via intravenosa por uma dose). Na síndrome de Goodpasture, plasmaférese é também um sustentáculo da terapia para remover o anticorpo circulante ofensor. A plasmaférese (três a 14 trocas) também pode ser usada em alguns casos de hemorragia alveolar decorrente da vasculite associada ao ANCA e de lúpus eritematoso sistêmico.

Prognóstico

Hemorragia alveolar recorrente de qualquer causa, como hemossiderose idiopática, pode ser associada ao desenvolvimento de fibrose pulmonar. Hemorragia alveolar relacionada a doença colagenovascular, vasculites e hemossiderose pulmonar idiopática podem ter taxas de mortalidade que variam de 25 a 50%. Com síndrome de Goodpasture, insuficiência renal é comum, e o grau de comprometimento renal pode se correlacionar com o desfecho.

Carcinoma bronquioloalveolar

Definição

Carcinoma bronquioloalveolar, um adenocarcinoma broncogênico, é caracterizado por células malignas bem diferenciadas que revestem a parede de células alveolares (Capítulo 197). Dos carcinomas broncogênicos, o carcinoma bronquioloalveolar é o menos fortemente associado ao uso de tabaco, sendo que há maior probabilidade de os pacientes não fumarem. Diferentemente de outros cânceres pulmonares de células não pequenas, a proporção mulher-homem chega a 1:1 e os pacientes mais jovens podem ser afetados. Usando esta definição estritamente patológica, a prevalência de carcinoma broncoalveolar dentre os carcinomas de células não pequenas é inferior a 5%.

Fisiopatologia

O carcinoma bronquioloalveolar geralmente se origina na periferia do pulmão e é caracterizado por crescimento lepídico puro, que significa um crescimento contíguo ao longo dos septos alveolares intactos, sem invasão estromal, pleural ou linfática e sem um adenocarcinoma primário conhecido em outro local. Carcinoma bronquioloalveolar pode ser classificado histologicamente em formas mucinosa e não mucinosa; o tipo mucinoso é considerado derivado das células caliciformes respiratórias, e o tipo não mucinoso derivado dos pneumócitos tipo II ou células de Clara.

Manifestações clínicas

Os pacientes se apresentam com o início gradual de falta de ar e tosse. A duração dos

sintomas é usualmente de vários meses. Sintomas constitucionais como mal-estar e perda de peso podem estar presentes. Um achado clínico incomum, porém exclusivo, é broncorreia, com pacientes relatando a produção de quantidades copiosas de expectoração clara diariamente. Este achado é mais comum na forma pneumônica da doença. O envolvimento nodal e a metástase extratorácica são menos frequentes do que em outras formas de câncer pulmonar de células não pequenas.

Diagnóstico

Os padrões radiográficos variam e podem incluir doença localizada com nódulos ou massas solitários ou múltiplos periféricos em 60% dos casos, ou um padrão pneumônico persistente em 40% dos casos (Fig. 91-4). Os achados radiográficos são considerados compatíveis com pneumonia, e uma apresentação clínica típica é a de uma densidade periférica que não se resolve na radiografia de tórax. Além disso, a tomografia computadorizada pode apresentar áreas de atenuação em vidro moído. Tomografia de emissão por pósitron pode ser normal em virtude da baixa captação de glicose desta lesão. O diagnóstico de carcinoma bronquioloalveolar é mais frequentemente feito por broncoscopia com biópsia transbrônquica.

FIGURA 91-4 Tomografia computadorizada do tórax de um paciente com carcinoma broncoalveolar revelando uma forma pneumônica da doença.

Tratamento Rx

Para estadiamento e tratamento, o carcinoma de células broncoalveolares é abordado da mesma forma que os outros tipos de cânceres pulmonares de células não pequenas (Capítulo 197), embora o carcinoma broncoalveolar possa responder aos agentes receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Transplante pulmonar bilateral foi realizado, mas recorrência nos pulmões transplantados foi descrita.

Prognóstico

O prognóstico se correlaciona com o estádio da doença e provavelmente com os padrões histológico e radiográfico. Pacientes com um único foco de doença (ou seja, um nódulo solitário) que se submetem à ressecção cirúrgica têm um prognóstico melhor que o dos pacientes com adenocarcinoma não bronquioloalveolar de estádio semelhante. Formas multinodulares, pneumônicas e difusas da doença têm um prognóstico pior, do mesmo modo que o subtipo histológico mucinoso.

Leituras sugeridas

Das, M., Salzman, G. A. Pulmonary alveolar proteinosis: an overview for internists and hospital physicians. *Hosp Pract (Minneap)*. 2010; 38:43–49. *Considerações Gerais.*

Lara, A. R., Schwarz, M. I. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*. 2010; 137:1164–1171. *Análise.*

Luisetti, M., Kadija, Z., Mariani, F., et al. Therapy options in pulmonary alveolar proteinosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2010; 4:239–248. *Enfatiza a utilidade da lavagem de pulmão inteiro na proteinose alveolar pulmonar.*

Perlman, C. E., Lederer, D. J., Bhattacharya, J. Micromechanics of alveolar edema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 44:34–39. *Considerações gerais das causas e implicações.*

Suzuki, T., Maranda, B., Sakagami, T., et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J*. 2011; 37:201–204. *Gene que pode ser responsável pelo iníco da doença hereditária na fase aguda.*

92

Doença pulmonar intersticial

Ganesh Raghu

Definição

Em um hospedeiro aparentemente imunocompetente, a doença pulmonar intersticial (DPI) é um termo clínico utilizado para um grupo heterogêneo de transtornos do trato respiratório inferior com muitas causas potenciais. Entretanto, as características clínicas e fisiológicas comuns incluem dispneia de esforço, um padrão de anormalidade fisiológica restritivo no teste funcional pulmonar (Capítulo 85), obstrução coexistente do fluxo aéreo, capacidade de difusão (DLCO) diminuída, diferença de oxigênio alveoloarterial (PAO_2-PaO_2) (Capítulo 103) aumentada em repouso ou durante exercício e ausência de infecção ou neoplasia pulmonar. As DPIs compreendem diversos transtornos pulmonares agudos e crônicos com graus variáveis de fibrose pulmonar (Tabela 92-1). O termo *intersticial* no acrônimo DPI, comumente usado, é impróprio porque os processos fisiopatológicos não são restritos ao interstício, que é o espaço microscópico limitado pelas membranas basais das células epiteliais e endoteliais. Em lugar disso, todos os vários constituintes celulares e solúveis que constituem as unidades de troca gasosa (parede alveolar, capilares, espaço alveolar e ácinos), luz bronquiolar, bronquíolos terminais e parênquima pulmonar, além das unidades de troca gasosa (bem como a pleura, linfáticos, e às vezes os linfonodos), são comprometidos na patogênese e manifestações da DPI.

Tabela 92-1

Classificação clínica da doença pulmonar intersticial

PNEUMONIAS INTERSTICIAIS IDIOPÁTICAS
Fibrose pulmonar idiopática
Fibrose pulmonar não específica
Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória
Pneumonia intersticial descamativa
Pneumonia intersticial aguda
Pneumonia organizante criptogênica
Pneumonia intersticial linfoide
DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL ASSOCIADA À DOENÇA DO

COLÁGENO
Esclerose sistêmica progressiva
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Dermatomiosite e polimiosite
Síndrome de Sjögren
Doença mista do tecido conjuntivo
Espondilite anquilosante
PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE
Fatores ocupacionais e ambientais (p. ex., pulmão de fazendeiro, pulmão de criador de pássaros)
Iatrogênica
DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL IATROGÊNICA E INDUZIDA POR MEDICAMENTOS
Consulte a Tabela 92-2
TRANSTORNOS DE PREENCHIMENTO ALVEOLAR (CAPÍTULO 91)
Síndrome de Goodpasture
Proteinose alveolar pulmonar
Hemossiderose pulmonar
Síndromes de hemorragia alveolar
Pneumonia eosinofílica crônica
DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL ASSOCIADA À VASCULITE PULMONAR
Capilarite pulmonar
Granulomatose de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss
OUTRAS FORMAS ESPECÍFICAS DE DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL
Sarcoidose
Histiocitose das células de Langerhans (Histiocitose X)
Linfangioleiomiomatose
FORMAS HEREDITÁRIAS DA DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL
Fibrose pulmonar idiopática familiar
Fibrose pulmonar familiar ou pneumonia intersticial
Esclerose tuberosa
Neurofibromatose
Doença de Gaucher
Doença de Niemann-Pick
Síndrome de Hermansky-Pudlak

Epidemiologia

Dentre as pessoas com mais de 18 anos de idade, a prevalência de todas as DPIs nos Estados Unidos é de cerca de 81 para cada 100.000 homens e 67 para cada 100.000 mulheres. A incidência global também é mais alta em homens (31,5 por 100.000 por ano) do que em mulheres (26,1 por 100.000 por ano). Além disso, a prevalência de DPI não diagnosticada ou inicial é estimada em 10 vezes em relação à clinicamente reconhecida; à medida que a percepção dos médicos em relação a essas entidades aumenta, prevê-se que se eleve a frequência do diagnóstico de DPI. Dentre as DPIs, a mais comum é a fibrose pulmonar idiopática, que representa pelo menos 30% dos casos incidentes. Nos Estados Unidos, a incidência anual é estimada em 6,8 a 16,3 para cada 100.000, com prevalência de 14,0 a 42,7 para cada 100.000.

Fisiopatologia

As DPIs são consideradas como resultado de uma lesão tecidual desconhecida e tentativa de reparo do pulmão em uma pessoa geneticamente predisposta. Variantes genéticas nos componentes do gene da proteína surfactante e do gene da telomerase *hTERT* ou *hTR* tem sido associadas a um subconjunto de fibroses pulmonares familiares e em alguns casos esporádicos. Um polimorfismo do promotor *MUC5B* está associado à pneumonia intersticial familiar e à fibrose pulmonar idiopática.

Na *fibrose pulmonar idiopática*, vários graus de fibroproliferação aguda, subaguda e crônica estão presentes nos pulmões no momento do diagnóstico. Em última análise, a fibrose progressiva resultará em faveolamento, um achado terminal que frequentemente é associado à resistência vascular pulmonar aumentada e hipertensão pulmonar secundária. Como reflexo destes processos dinâmicos, o exame histopatológico do tecido pulmonar revela frequentemente achados muito heterogêneos; por exemplo, um único espécime de biópsia pode mostrar alvéolos normais adjacentes a áreas de inflamação e fibrose, com ou sem granulomas, vasculite ou alterações vasculares secundárias dentro do parênquima pulmonar.

Manifestações clínicas

As DPIs são tipicamente caracterizadas por dispneia progressiva. Tosse não produtiva e fadiga também são queixas comuns. A dor torácica pleurítica pode ocorrer com certas DPIs relacionadas a doenças do colágeno ou induzidas por medicamentos, enquanto a dor torácica pleurítica aguda com dispneia pode representar um pneumotórax espontâneo (Capítulo 99) em associação com a linfangioleiomiomatose, a esclerose tuberosa (Capítulo 426), a neurofibromatose ou a histiocitose de células de Langerhans. A hemoptise sugere síndrome hemorrágica alveolar difusa, lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), linfangioleiomiomatose, granulomatose de Wegener (Capítulo 283) ou síndrome de Goodpasture (Capítulo 123); ela é rara em outras DPIs. Em pacientes com DPI preexistente, novos episódios de hemoptise devem levar em consideração neoplasia superposta, embolia pulmonar ou infecção como aspergilose.

Em alguns pacientes, o primeiro e único indício da presença de DPIs pode ser o achado de estertores grosseiros (crepitantes) à ausculta dos pulmões. Essas crepitações grosseiras devem ser distinguidas dos estertores mais finos típicos da insuficiência

cardíaca (Capítulo 58) ou do edema pulmonar não cardiogênico (Capítulo 104). Diferentemente dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva, sibilos não são comuns. Uma história de sibilos sugere a coexistência de hiperreatividade oculta de vias aéreas/obstrução ao fluxo aéreo, e levanta a possibilidade de aspergilose broncopulmonar alérgica (Capítulo 347), síndrome de Churg-Strauss (Capítulo 278), pneumonia eosinofílica crônica (ver adiante) ou infecção parasitária (Capítulo 352). Em alguns pacientes, a apresentação inicial pode ser com cianose periférica, baqueteamento digital ou sinais e sintomas de uma doença sistêmica subjacente (ver adiante).

Diagnóstico

Em paciente com uma DPI, a primeira chave é estabelecer o diagnóstico sindrômico e em seguida investigar o diagnóstico diferencial da sua causa específica (Fig. 92-1). Entretanto, uma causa conclusiva pode muitas vezes não ser identificada apesar de anamnese exaustiva e intervenções diagnósticas invasivas, inclusive com amostras de biópsia pulmonar suficientemente grandes e múltiplas. Assim, a causa de várias DPIs, mesmo quando diagnosticadas como entidades específicas, permanece desconhecida.

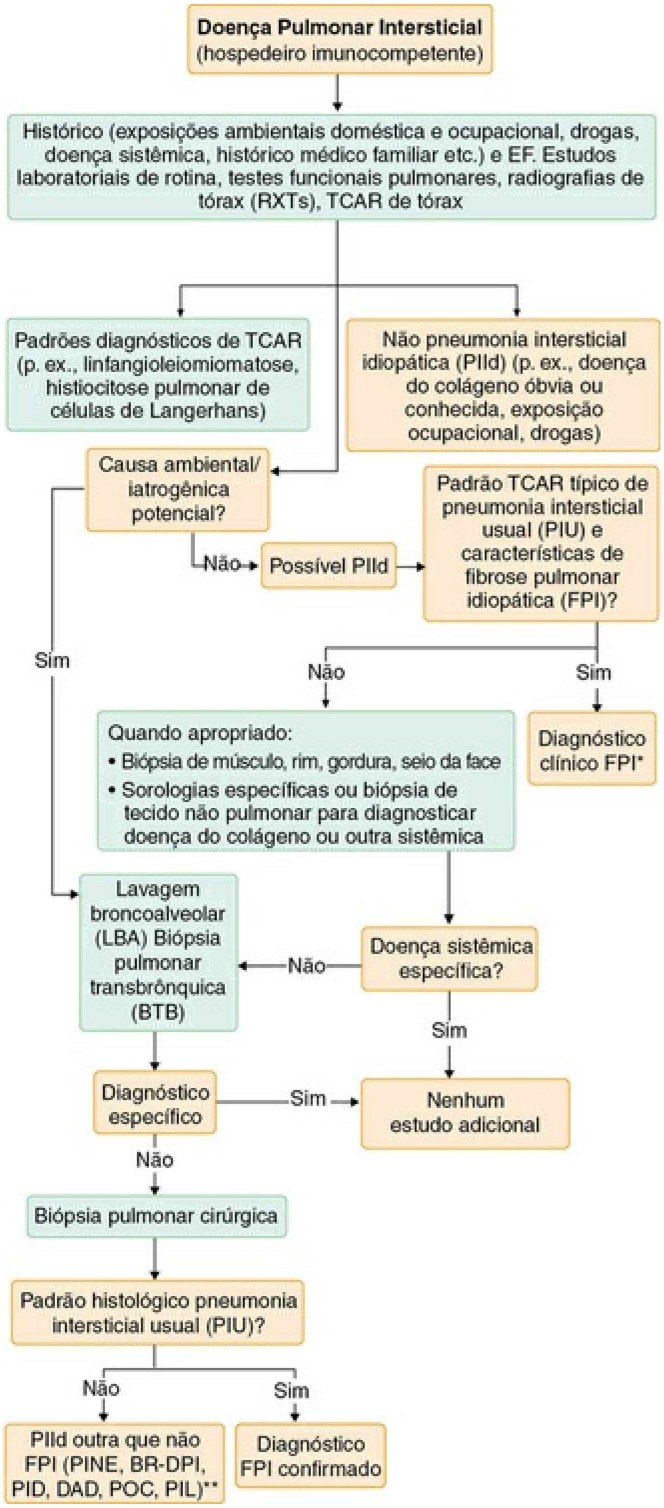

FIGURA 92-1 Abordagem da doença pulmonar intersticial.
DAD = dano alveolar difuso; PID = pneumonia intersticial descamativa; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução; PIL = pneumonia intersticial linfoide; PINE = pneumonia intersticial não específica; POC = pneumonia organizante criptogênica; EF = exame físico; DPI-BR = doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória; PIU = pneumonia intersticial usual.
*Adaptado de American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304 e Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.

Histórico

Idade, sexo e histórico de tabagismo do paciente podem fornecer indicações úteis quanto ao diagnóstico. A fibrose pulmonar idiopática é uma doença de adultos que usualmente

ocorre em pacientes com mais de 50 anos de idade. A sarcoidose pulmonar (Capítulo 95), em contraste, é mais comum em adultos jovens e pessoas de meia-idade. A histiocitose de células de Langerhans pulmonar (anteriormente conhecida como histiocitose X ou granuloma eosinofílico pulmonar) caracteristicamente ocorre em homens jovens tabagistas, enquanto a linfangioleiomiomatose ocorre exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva. A doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória é vista quase exclusivamente em tabagistas, mas ocorre em homens e mulheres de todas as idades.

O histórico médico também deve focar fatores ambientais, especialmente mudanças na exposição ambiental (saunas domésticas e recreacionais, banheiras de hidromassagem, piscina coberta, sistema de ventilação domiciliar, automóvel e local de trabalho), exposição ocupacional, medicação e uso de drogas (Caps. 93 e 94). Um antecedente familiar deve abordar possível DPI familiar. Fatores de risco ambientais que podem sugerir o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade incluem agricultura ou exposição a antígenos de aves (pulmão de criador de pássaros ou pulmão de criador de pombos), mofo visível, goteiras ou umidificadores no ambiente doméstico (hipersensibilidade a actinomicetos termofílicos). Outras ocupações de risco incluem mineração (pneumoconioses), uso de ferramentas de trituração e polimento, jateamento de areia e trabalho com granito (silicose), solda e trabalho em estaleiro (asbestose) e trabalho nas indústrias aeroespacial ou eletrônica (beriliose) (Caps. 93 e 94). Em virtude do longo intervalo entre a exposição e o início dos sintomas em muitas ocupações associadas à DPI, é importante colher um histórico ocupacional de toda a vida (Capítulo 18), bem como estabelecer o intervalo entre a exposição e o início dos sintomas. Uma vez que a lista de medicações conhecidas como causas de DPI é longa e crescente (Tabela 92-2), uma anotação cuidadosa do histórico sobre o uso recente de medicações, incluindo as que são vendidas livremente, é essencial. Fatores de risco que levem à imunossupressão, incluindo infecção com vírus da imunodeficiência humana, levantam a possibilidade de infecções pulmonares oportunistas (Capítulo 398), neoplasia (Capítulo 197) e complicações pulmonares relacionadas ao transplante.

Tabela 92-2

Doença pulmonar intersticial iatrogênica e induzida por medicamentos*

AGENTES ANTIMICROBIANOS
Cefalosporina
Isoniazida
Nitrofurantoína
Penicilina
Sulfonamidas
AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS
Aspirina

Ouro
Metotrexato
Anti-inflamatórios não esteroides
Penicilamina
Fenilbutazona
Zafirlukast
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES
Amiodarona
Inibidores de enzima conversora de angiotensina
β-Bloqueadores
Hidralazina
Hidroclorotiazida
Procainamida
Sulfato de protamina
Tocainida
AGENTES QUIMIOTERÁPICOS E ANTINEOPLÁSICOS
Bleomicina
Bussulfan
Clorambucil
Ciclofosfamida
Erlotinibe
Gefitinibe
Gemcitabina
Imatinibe
Melfalano
Mercaptopurina
Metotrexato
Mitomicina
Nitrosoureia
Procarbazina
MEDICAMENTOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Carbamazepina
Clorpromazina
Imipramina
Fenitoína
AGENTES HIPOGLICÊMICOS ORAIS
Clorpropamida
Tolazamida
Tolbutamida
DROGAS ILÍCITAS
Cocaína
Heroína
Metadona

Propoxifeno
OUTROS AGENTES
Globulina antitimócitos
Todos os ácidos *trans*-retinoicos
Fatores estimulantes de colônias de granulócitos
Interferon-α e -β
Irradiação
Micofenolato mofetil
Agentes moduladores do fator de necrose tumoral-α
Alta fração de oxigênio inspirado (FIO_2) com ventilação mecânica
*Essa lista contém exemplos apenas e não tem intenção de ser exaustiva.

Uma atenção particular deve ser dada a início e duração dos sintomas, velocidade de progressão da doença e associação com hemoptise, febre ou sintomas extratorácicos. Sintomas que duram menos de quatro semanas e a presença de febre sugerem pneumonia organizante criptogênica, lesão pulmonar induzida por medicamento ou pneumonite de hipersensibilidade, enquanto fibrose pulmonar idiopática, DPI associada a doenças do tecido conjuntivo e histiocitose de células de Langerhans tendem a ter um início mais subagudo. Sintomas extrapulmonares sugerem que a DPI pode estar associada a doenças sistêmicas (p. ex., sarcoidose; Capítulo 95) e sintomas como disfagia, olhos ou boca secos ou artrite podem sugerir doença associada a colagenoses (Caps. 274 e 278). Dor ou fraqueza muscular proximal sugere a possibilidade de polimiosite ou dermatomiosite (Capítulo 277), e sinusite recorrente sugere granulomatose de Wegener (Capítulo 278). As manifestações extratorácicas presentes na esclerose tuberosa (Capítulo 426) incluem hematúria, epilepsia e retardo mental.

Exame Físico

O exame físico do sistema respiratório raramente é útil na avaliação diagnóstica de DPI porque achados como roncos e estertores à ausculta ou baqueteamento digital são inespecíficos. Achados do exame cardíaco, como uma P_2 acentuada, uma elevação na palpação do íctus ventricular direito ou insuficiência tricúspide são sugestivos de hipertensão pulmonar (Capítulo 68) e *cor pulmonale* em pacientes com doença pulmonar avançada. Entretanto, os achados extratorácicos como anormalidades da pele, linfadenopatia periférica e hepatoesplenomegalia podem ser mais especificamente associados à sarcoidose subjacente (Capítulo 95); dor à palpação muscular e fraqueza muscular proximal podem apontar polimiosite coexistente (Capítulo 277); sinais de artrite podem indicar doença vascular do colágeno (Caps. 272, 274 e 278) ou sarcoidose (Capítulo 95). Erupções cutâneas características ocorrem em várias doenças do colágeno, histiocitose de células de Langerhans disseminada, esclerose tuberosa e neurofibromatose. Os achados oftalmológicos (Capítulo 431) tais como iridociclite, uveíte

ou conjuntivite podem ser um indício do diagnóstico de sarcoidose ou uma doença do colágeno, enquanto anormalidades do sistema nervoso central podem estar presentes em sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, histiocitose de células de Langerhans ou esclerose tuberosa.

Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais de rotina devem incluir hemograma completo, contagem diferencial dos leucócitos, velocidade de hemossedimentação, perfil bioquímico (cálcio, enzimas hepáticas, eletrólitos, creatinina) e exame de urina. Embora esses dados raramente forneçam um diagnóstico específico, eles podem fornecer indícios úteis. Quando apropriado, os pacientes devem ser triados quanto a lúpus eritematoso sistêmico (p. ex., anticorpos antinucleares), artrite reumatoide (fator reumatoide, anticorpo antipeptídeo citrulinado), esclerodermia (ScL 70), dermatomiosite ou polimiosite (creatinoquinase, aldolase e anticorpo anti–Jo-1), granulomatose de Wegener (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) e síndrome de Goodpasture (anticorpos antimembrana basal).

Hipoxemia leve está tipicamente presente na gasometria arterial, em virtude de distúrbios da relação ventilação-perfusão, especialmente nos casos moderados a graves de DPI. Entretanto, retenção de dióxido de carbono é rara e sugere possível enfisema coexistente (Capítulo 88) ou um distúrbio de hipoventilação (Capítulo 86).

Avaliação não Invasiva

Radiografia de Tórax

A distribuição e aparência das anormalidades radiográficas (Capítulo 84) podem ser úteis para diferenciar as síndromes clinicopatológicas em pacientes com DPI (Tabela 92-3). A comparação de radiografias de tórax prévias com a atual é importante para o estabelecimento da velocidade de progressão da doença do paciente. Um padrão de vidro fosco difuso é muitas vezes observado inicialmente no curso da DPI, seguido por progressão para infiltrados reticulares (lineares) com nódulos (infiltrados reticulonodulares) ou, no caso de transtornos de preenchimento alveolar, nódulos pouco definidos (rosetas acinares) com broncogramas aéreos. A maioria das DPIs causa infiltrados nas zonas pulmonares inferiores, mas a predominância em lobos superiores está tipicamente presente na sarcoidose, beriliose, histiocitose de células de Langerhans, silicose, pneumonite de hipersensibilidade crônica, fibrose cística e espondilite anquilosante, enquanto as anormalidades mais proeminentes nas zonas pulmonares médias e inferiores são encontradas na linfangite carcinomatosa, fibrose pulmonar idiopática, pneumonia eosinofílica subaguda, asbestose e na fibrose pulmonar causada por artrite reumatoide ou esclerose sistêmica progressiva. Adenopatia hilar e mediastinal não são comuns em DPIs; sua presença deve sugerir sarcoidose, beriliose, silicose, pneumonia intersticial linfocítica, amiloidose ou doença de Gaucher. Um padrão de infiltrados pulmonares localizados perifericamente nas zonas pulmonares superiores e

médias com zonas peri-hilares e centrais relativamente poupadas é um indício de pneumonia eosinofílica crônica. Os infiltrados recorrentes levantam a possibilidade de pneumonia organizante criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica ou pneumonite induzida por medicamento, ou radiação, enquanto infiltrados fugazes ou migratórios podem ocorrer na síndrome de Churg-Strauss (angeíte alérgica), aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonia eosinofílica tropical ou síndrome de Löffler. As placas pleurais localizadas podem indicar asbestose, enquanto o espessamento pleural difuso pode resultar de asbestose, artrite reumatoide, esclerose sistêmica progressiva, pneumonite por radiação, pneumonite por nitrofurantoína ou neoplasias. Na ausência de insuficiência ventricular esquerda, a presença de um derrame pleural (Capítulo 99) levanta a possibilidade de artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, pneumonite de hipersensibilidade aguda, sarcoidose, asbestose, amiloidose, linfangioleiomiomatose ou linfangite carcinomatosa. A redução de volumes pulmonares é típica na maioria das DPIs; a presença de volumes pulmonares preservados ou hiperinsuflação deve levantar a suspeita de pneumonite de hipersensibilidade crônica, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, sarcoidose ou esclerose tuberosa. Entretanto, as radiografias simples do tórax podem estar normais em 10% dos pacientes com DPIs.

Tabela 92-3

Padrões radiológicos torácicos característicos em pacientes com doença pulmonar intersticial

PADRÃO	DIAGNÓSTICO SUGERIDO*
Diminuição do volume pulmonar	Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica, pneumonia intersticial descamativa, doença do colágeno, pneumonia eosinofílica crônica, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica ou doença pulmonar intersticial (DPI) induzida por medicamentos
Aumento ou preservação do volume pulmonar	Fibrose pulmonar idiopática com enfisema, DPI associada à bronquiolite respiratória, pneumonia organizante criptogênica, pneumonite por hipersensibilidade, linfangioleiomiomatose, histiocitose das células de Langerhans, sarcoidose, neurofibromatose, esclerose tuberosa
Micronódulos	Infecção, pneumonite por hipersensibilidade, sarcoidose, DPI associada à bronquiolite respiratória
Espessamento septal	Neoplasia, infecção, insuficiência cardíaca congestiva crônica, doença veno-oclusiva pulmonar
Padrão em favo de mel (faveolamento)	Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica fibrótica, doença do colágeno, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica, sarcoidose
Infiltrados recorrentes	Pneumonia organizante criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica, DPI induzida por radiação ou medicamento
Infiltrados migratórios ou transitórios	Pneumonia organizante criptogênica, pneumonite por hipersensibilidade, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Löffler, aspergilose broncopulmonar alérgica
Doença pleural	Doença do colágeno, asbestose, neoplasias, DPI induzida por radiação, amiloidose, sarcoidose, linfangioleiomiomatose, DPI induzida por nitrofurantoína
Pneumotórax	Histiocitose das células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, esclerose tuberosa, neurofibromatose
Adenopatia mediastinal e/ou hilar	Pneumonia intersticial linfocítica, doença do colágeno, silicose, beriliose crônica, neoplasias, infecção, sarcoidose, amiloidose, doença de Gaucher
Normal (rara)	Pneumonia intersticial não específica celular, doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória, doença do colágeno, pneumonite por hipersensibilidade, sarcoidose

LOCALIZAÇÃO DA ANORMALIDADE RADIOLÓGICA	DIAGNÓSTICO SUGERIDO*
Região pulmonar intermediária a superior	Pneumonite por hipersensibilidade, beriliose crônica, espondilite anquilosa, silicose, histiocitose das células de Langerhans, sarcoidose, fibrose cística
Região pulmonar inferior	Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica (fibrótica), doença do colágeno, asbestose, pneumonite por hipersensibilidade crônica
Periférica	Fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica (fibrótica), pneumonia organizante criptogênica, pneumonia eosinofílica crônica

*Esta lista não tem a intenção de ser abrangente.

Adaptado de Raghu G, Brown K. Clinical issues: patient evaluation. In: Baughman RP, du Bois RM, eds. *Diffuse Lung Disease: A Practical Approach.* New York: Oxford University Press; 2004.

Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

Em virtude da sua sensibilidade aumentada e da capacidade de distinguir alterações em vidro fosco, que geralmente são consideradas áreas reversíveis de doença pulmonar em comparação a alterações fibróticas e de faveolamento, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é essencial no diagnóstico e no estadiamento da DPI. Embora a DPI microscópica não possa ser excluída por uma TCAR normal, a TCAR permite reconhecer as anormalidades que não estão aparentes em uma radiografia simples, podendo levar a um diagnóstico mais precoce, ajudar a estreitar os diagnósticos diferenciais (Tabela 92-4), ajudar a selecionar o local ou os locais para lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar, além de ajudar na escolha entre as opções terapêuticas e a estimar a resposta ao tratamento. A presença de reticulado focal subpleural e espessamento septal em bases, bronquiectasia de tração e formação de faveolamento aumenta o nível de confiança diagnóstica para o padrão de pneumonia intersticial usual, que é característico da fibrose pulmonar idiopática. O achado de cistos bilaterais, incluindo tamanho, configuração, distribuição e aspecto, ajuda a diferenciar entre linfangioleiomiomatose, esclerose tuberosa e histiocitose pulmonar de células de Langerhans. A TCAR é capaz de detectar DPI apesar das radiografias de tórax normais em pacientes com asbestose, silicose, sarcoidose e esclerodermia. Os pacientes com doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória têm, caracteristicamente, atenuação focal em vidro fosco na TCAR em associação à acentuação do interstício bilateralmente, infiltrados nodulares finos e volumes pulmonares normais. As imagens obtidas em posições supinas e decúbito ventral e durante a inspiração profunda e expiração às vezes ajudam a diferenciar a fibrose da atelectasia.

Tabela 92-4

Características radiológicas das pneumonias intersticiais idiopáticas

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS COMUNS	ACHADOS TÍPICOS NA TCAR
Fibrose pulmonar idiopática	Reticulado predominantemente basal com perda de volume	Reticulação subpleural, basal e periférica com padrão de favo de mel, bronquiectasia por tração e atenuação focal em vidro fosco
Pneumonia intersticial não específica	Opacificação reticular e em vidro fosco	Atenuação em vidro fosco simétrica, subpleural, basal e periférica com linhas irregulares e consolidação
Pneumonia organizante criptogênica	Consolidação bilateral focal	Consolidação focal subpleural ou peribrônquica e/ou nódulos
Pneumonia intersticial aguda	Densidade/consolidação difusa em vidro fosco	Consolidação difusa e opacificação em vidro fosco, geralmente com preservação lobular e tardiamente bronquiectasia por tração
Pneumonia intersticial descamativa	Opacidade em vidro fosco	Atenuação em vidro fosco na região pulmonar inferior e periférica com reticulação e/ou pequenos cistos
Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória	Espessamento da parede brônquica, opacificação em vidro fosco	Espessamento difuso da parede brônquica com nódulos centrolobulares mal definidos e opacificação focal em vidro fosco
Pneumonia intersticial linfocítica	Opacidades reticulares e nódulos	Nódulos centrolobulares difusos, atenuação em vidro fosco, espessamento da parede broncovascular e septos e cistos de paredes finas

TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução

Adaptado de American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304.

Testes da Função Pulmonar

As anormalidades fisiológicas mais características em pacientes com DPI, independentemente da etiologia, são alteração pulmonar restritiva e DLCO diminuída (Capítulo 85). O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) são diminuídos proporcionalmente de tal modo que a relação entre as duas permanece normal ou pode mesmo estar aumentada. A capacidade pulmonar total e os volumes pulmonares medidos por pletismografia corporal são reduzidos. Os testes funcionais pulmonares (TFPs) podem ser úteis no monitoramento da progressão da doença e para o prognóstico; alterações importantes na CVF, DLCO (corrigida para a hemoglobina) e medidas fisiológicas (CVF, DLCO) após um ano anunciam uma pior sobrevida nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Certos achados nos TFPs também podem ajudar no diagnóstico diferencial. Um padrão obstrutivo-restritivo misto ocorre em pacientes com síndrome de Churg-Strauss, aspergilose broncopulmonar alérgica, sarcoidose endobrônquica, pneumonite por hipersensibilidade, pneumonia organizante criptogênica, eosinofilia intersticial pulmonar tropical, doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma coexistentes, ou bronquiectasia secundária. As doenças associadas à fraqueza muscular respiratória,

como a polimiosite, a esclerose sistêmica progressiva e o lúpus eritematoso sistêmico, podem exibir diminuição na ventilação voluntária máxima e no volume residual aumentado desproporcionalmente à diminuição no VEF_1.

Teste de Exercício

A magnitude do aumento na PAO_2-PaO_2 em exercício se correlaciona bem com a gravidade da doença e o grau de fibrose pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Outras anormalidades fisiológicas induzidas pelo exercício na DPI incluem diminuição na taxa de trabalho e no consumo máximo de oxigênio, ventilação/minuto anormalmente alta a taxas submáximas de exercício, ventilação/minuto máxima diminuída e falta de aumento dos volumes correntes a níveis submáximos de exercício, enquanto a frequência respiratória aumenta desproporcionalmente. O teste de caminhada de seis minutos, realizado em superfície plana, pode fornecer dados quantitativos sobre a capacidade de exercício e dessaturação de oxigênio com exercícios.

Avaliação Invasiva

Uma interação e discussões multidisciplinares entre o pneumologista, radiologista de tórax, cirurgião torácico e patologista podem ajudar a determinar a melhor abordagem diagnóstica para um paciente (Fig. 92-1).

Os achados do lavado broncoalveolar (LBA) podem ser diagnosticados em alguns pacientes com DPI e podem estreitar o diagnóstico diferencial em outros (Tabela 85-3 no Capítulo 85). Por exemplo, um padrão celular com predomínio de linfócitos levanta a possibilidade de sarcoidose ou pneumonite por hipersensibilidade no contexto clínico apropriado. Os eosinófilos são observados na granulomatose de células de Langerhans, uma contagem de corpos de asbesto maior do que uma fibra por mililitro de líquido de LBA é vista na asbestose, e material com coloração de surfactante é visto na proteinose alveolar. Uma biópsia pulmonar transbrônquica pode revelar granulomas não caseosos na sarcoidose, granulomas "frouxos" não caseosos na pneumonite de hipersensibilidade, granulomas com células gigantes na pneumoconiose por metal duro ou proliferação de músculo liso na linfangioleiomiomatose. Entretanto, a impossibilidade de estabelecer um diagnóstico com LBA e biópsia transbrônquica não exclui essas entidades.

A biópsia toracoscópica videoassistida (Capítulo 101) ou a biópsia pulmonar aberta podem ser necessárias para obter uma amostra adequada para avaliação histológica de um paciente com sinais e sintomas inexplicados quando outros estudos falharem ao estabelecer um diagnóstico. Porém, a maioria dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática não necessita de biópsia para confirmar o diagnóstico. A taxa de mortalidade do procedimento é de menos de 1%; e a morbidade, menos de 3%.

Tratamento Rx

Quando a causa da DPI é claramente conhecida (p. ex., pneumonite por hipersensibilidade aguda ou subaguda, DPI ocupacional, iatrogênica), é essencial o

afastamento do agente ou agentes causadores (Capítulo 93). Embora corticosteroides sistêmicos sejam geralmente indicados e sejam associados a uma boa resposta para algumas DPIs, a posologia e duração não estão claras e são essencialmente baseadas na experiência de relatos de caso (Tabela 92-5).

Tabela 92-5

Doença pulmonar intersticial: resposta clínica aos corticosteroides sistêmicos isoladamente*

RESPOSTA GERAL	AUSÊNCIA DE RESPOSTA†
Sarcoidose Pneumonite por hipersensibilidade aguda Induzida por Medicamentos Causas ambientais (algumas) Pneumonia intersticial idiopática Pneumonia organizante criptogênica Pneumonia intersticial não específica (celular) DPI associada à bronquiolite respiratória Pneumonia intersticial linfocítica Pneumonia intersticial descamativa (subconjunto) Pneumonia intersticial aguda (?) Capilarite pulmonar aguda Pneumonia eosinofílica (aguda e crônica) Pneumonite por radiação aguda‡ Pneumonia organizante associada à doença do colágeno	Pneumonia intersticial idiopática Fibrose pulmonar idiopática (pneumonia intersticial usual) Pneumonia intersticial descamativa (subconjunto) Fibrose pulmonar crônica avançada e secundária Pneumonite por hipersensibilidade crônica (subconjunto) Fibrose por radiação crônica Pneumonia organizante criptogênica (subconjunto) Pneumonia intersticial aguda (?) Síndromes de hemorragia pulmonar crônica Doença veno-oclusiva pulmonar Ambiental (p.ex., asbestose, pneumoconiose) DPIs em estágio terminal, fibrose pulmonar concomitante ou associada à hipertensão pulmonar Granulomatose pulmonar das células de Langerhans Linfangioleiomiomatose

DPI = doença pulmonar intersticial.

*A dosagem e duração dos corticosteroides utilizados é variável e baseada em experiências relatadas, opiniões individuais de especialistas, julgamento clínico e resposta conforme avaliada por medidas objetivas (clínicas, radiológicas e/ou fisiológicas). A prednisona/prednisolona oral é o corticosteroide mais comumente utilizado. A maioria dos pacientes que responde durante as primeiras semanas com 20 a 60 mg de prednisona por dia necessita de uma baixa dose de manutenção de prednisona oral, de 5 a 10 mg/dia para depois de seis meses. Alguns pacientes que necessitam de dose de manutenção de prednisona oral maior de 20 mg/dia para depois de 4-6 meses pode tolerar doses menores de prednisona se outros agentes imunomoduladores (p. ex., azatioprina, micofenolato) forem usados em combinação. Não há evidências para recomendar um regime específico. Os pacientes devem ser monitorados com cuidado e regularmente quanto aos efeitos colaterais conhecidos decorrentes do uso de corticosteroides (p. ex., osteoporose, intolerância à glicose) e medidas terapêuticas e preventivas devem ser tomadas.

†Alguns pacientes que não respondem aos corticosteroides orais apenas podem responder a uma combinação de tratamento com corticosteroides e outros medicamentos imunomoduladores (p. ex., azatioprina, micofenolato).

‡Embora a maioria dos pacientes responda a doses modestas de prednisona oral (inicialmente 40 a 60 mg/dia), é importante diminuir a dose bem lentamente para atingir uma dose de manutenção de 5 a 10 mg/dia por mais de seis meses; a diminuição rápida da dosagem de prednisona oral está associada a um “rebote” — lesão pulmonar exagerada que vai além do segmento irradiado do pulmão e no pulmão contralateral.

A suplementação de oxigênio de suporte é ditada pelas necessidades clínicas. Para pacientes selecionados com DPIs terminais, como as associadas à fibrose pulmonar importante e hipertensão pulmonar, o transplante pulmonar (Capítulo 101) pode ser uma opção exequível e viável. Tratamentos para a hipertensão pulmonar (Capítulo 68)

geralmente são recomendados, embora a utilidade para pacientes com DPIs não tenha sido comprovada.

Tipos específicos de doença pulmonar intersticial

Pneumonias Intersticiais Idiopáticas

As pneumonias intersticiais idiopáticas, que são um subconjunto de DPIs agudas ou crônicas de etiologia desconhecida, são caracterizadas pela presença de graus variados de inflamação e fibrose intersticiais e alveolares. Distintas formas clinicopatológicas de pneumonias intersticiais idiopáticas incluem fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica (PINE), DPI associada à bronquiolite respiratória, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia intersticial aguda, pneumonia organizante criptogênica e pneumonia intersticial linfocítica.

Embora a gravidade clínica possa variar, as pneumonias intersticiais idiopáticas tendem a se manifestar por um início insidioso de dispneia aos esforços e uma tosse não produtiva. Dor torácica e sintomas sistêmicos, como perda de peso e fadiga, podem estar presentes. Os estertores crepitantes inspiratórios finais bibasilares são muitas vezes ouvidos na ausculta. O baqueteamento, embora não específico, é encontrado em 25 a 50% dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Os achados na radiografia de tórax são mais frequentemente inespecíficos, e a presença de achados pulmonares normais, na radiografia de tórax, não exclui a DPI. Na TCAR, muitas entidades patológicas possuem padrões de imagem característicos que têm ajudado grandemente no diagnóstico (Tabela 92-4).

Fibrose pulmonar idiopática

Epidemiologia e manifestações clínicas

A fibrose pulmonar idiopática é responsável por 50 a 60% de todas as pneumonias intersticiais idiopáticas. A fibrose pulmonar idiopática ocorre em homens e mulheres adultos com idade média inicial de 62 anos. É uma entidade distinta limitada aos pulmões em adultos, geralmente com mais de 50 anos de idade, ocorrendo principalmente em homens com histórico de tabagismo. As manifestações típicas incluem início e progressão graduais de dispneia de esforço, anormalidades restritivas nos TFPs (Capítulo 85) e um padrão distinto de fibrose pulmonar bilateral na TCAR. Na maioria das vezes, os pacientes estão em boa saúde e não têm doença do colágeno conhecida, exposição a drogas ou fatores ambientais conhecidos como causadores de fibrose pulmonar, embora os pacientes com histórico significativo de tabagismo possam ter enfisema coexistente.

O curso natural da fibrose pulmonar idiopática, na maioria dos pacientes, é um declínio lento e constante com uma média de sobrevida de três a cinco anos após o diagnóstico. Um pequeno subgrupo de pacientes declina em uma taxa rápida ao longo de vários meses. Outro subconjunto de pacientes permanece estável ao longo de vários anos

antes do declínio. Cerca de 5 a 10% dos pacientes vivenciam uma exacerbação aguda que exige hospitalização e cuidados intensivos. Não há fatores de risco conhecidos ou biomarcadores que identificam com precisão quais pacientes apresentam os vários cursos clínicos.

Diagnóstico

As radiografias de tórax mostram anormalidades reticulares predominantemente basais com redução dos volumes pulmonares. As características diagnósticas na TCAR são: reticulado intralobular em focos, periférico, predominantemente basal, muitas vezes com cistos subpleurais em favo de mel, bronquiectasia de tração e bronquiolectasia de tração à medida que a doença se torna mais avançada (Fig. 92-2A). O reticulado pode progredir para o faveolamento, embora não estejam presentes nem consolidação alveolar nem nódulos parenquimatosos. Quando comparada a outras pneumonias intersticiais idiopáticas, o aspecto na TCAR da fibrose pulmonar idiopática é distinguido por uma maior extensão das anormalidades fibróticas, pelo faveolamento característico e por uma ausência notável de micronódulos, cistos, consolidação, adenopatia mediastinal significativa e extensas opacidades em vidro fosco; o conjunto de todos esses achados é típico de *pneumonia intersticial usual*.

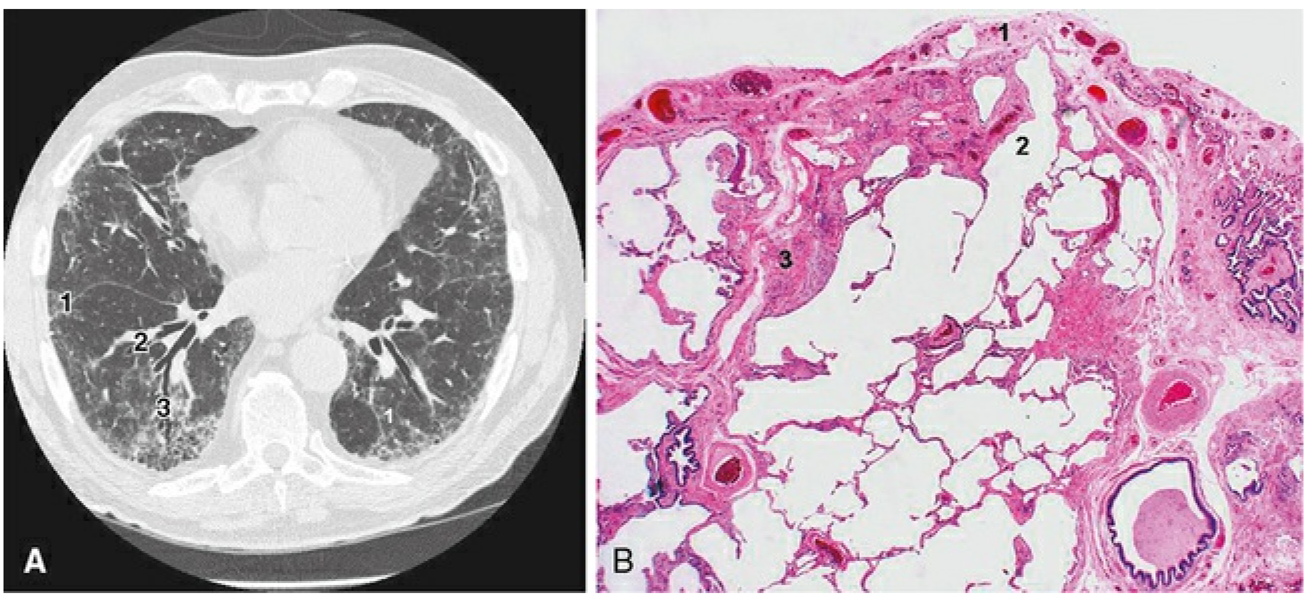

FIGURA 92-2 Diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática.
A, Padrão de pneumonia intersticial usual da fibrose pulmonar idiopática nos lobos inferiores durante tomografia computadorizada de alta resolução, compreendendo (1) alterações fibróticas subpleurais com (2) bronquiectasia de tração e (3) cistos em favo de mel nos lobos inferiores. **B,** Padrão de pneumonia intersticial usual da fibrose pulmonar idiopática. Observe a presença de (1) fibrose subpleural com (2) enfisema de tração, (3) focos fibroblásticos e heterogeneidade temporal de anormalidades microscópicas em baixa magnificação (cortesia de Dr. Kevin Leslie).

Os TFPs geralmente apresentam um padrão restritivo progressivo. Contudo, pacientes com doença mais leve podem ter volumes pulmonares normais e pequena diminuição de DLCO; raramente os TFPs são normais.

O padrão celular do LBA, que é inespecífico, é marcado por um excesso de neutrófilos

proporcionalmente à extensão da alteração reticular na TCAR; a porcentagem de eosinófilos pode ser levemente aumentada. O padrão histopatológico chamado pneumonia intersticial usual consiste em alterações intersticiais focais alternando zonas de faveolamento, fibrose, mínima quantidade de células inflamatórias, deposição de colágeno com áreas de pulmão normal (Fig. 92-2B). Os focos fibroblásticos subepiteliais, pequenos agregados de miofibroblastos e fibroblastos dentro de matriz mixoide, estão invariavelmente presentes e representam áreas de fibrose ativa. A presença de heterogeneidade temporal ou áreas em diferentes estágios de fibrose, a transição de áreas normais com áreas de faveolamento, juntamente com focos fibróticos dentro do pulmão, constituem uma característica essencial da pneumonia intersticial usual que a distingue de outros processos, como a pneumonia intersticial não específica. A inflamação celular intersticial é mínima na pneumonia intersticial usual. Embora a pneumonia intersticial usual caracterize a anormalidade histológica na fibrose pulmonar idiopática, os mesmos padrões histológicos e radiológicos também podem ser vistos em pacientes com doenças pulmonares secundárias a doenças reumatológicas e na asbestose (Capítulo 93).

No contexto clínico apropriado (e depois da exclusão de outras condições clínicas conhecidas associadas à DPI) (mais adiante), um diagnóstico definitivo de fibrose pulmonar idiopática é baseado na presença de um padrão de pneumonia intersticial usual em biópsia de pulmão e/ou TCAR (Tabela 92-6).

Tabela 92-6

Diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática: critérios

O diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática necessita da presença de pneumonia intersticial usual (PIU) na ausência de outras causas de doença pulmonar intersticial (p. ex., exposições domésticas, ocupacionais e ambientais, doença do tecido conjuntivo e toxicidade medicamentosa) E
a. Presença de um padrão de PIU na TCAR do tórax na ausência de biópsia pulmonar ou b. Combinações específicas[*] de padrões na TCAR do tórax (PIU, possível PIU, inconsistente com PIU) e características histopatológicas (PIU, PIU provável, PIU possível, sem PIU) durante biópsia pulmonar cirúrgica

CARACTERÍSTICAS DA PIU NA TCAR	CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DA PIU
• Predominância subpleural, basal • Anormalidade reticular • Padrão de favo de mel com ou sem bronquiectasia de tração • Ausência da predominância peribroncovascular, anormalidade em vidro fosco extensa, micronódulos difusos, cistos discretos, atenuação em mosaico difusa ou consolidação	• Evidências de extensa fibrose /distorção arquitetural, +/− padrão em favo de mel em distribuição predominantemente subpleural/parasseptal • Presença de envolvimento desigual do parênquima pulmonar pela fibrose • Presença de focos de fibroblastos • Ausência de características contra um diagnóstico de PIU que sugiram diagnóstico alternativo[*]

TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução

[*]De Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.

Tratamento

Uma vez que nenhum esquema de tratamento até agora demonstrou melhora na sobrevida e resultados clinicamente significativos, todos os tratamentos devem ser considerados experimentais para a fibrose pulmonar idiopática. Os médicos são encorajados a colocar os pacientes com fibrose pulmonar idiopática em um dos muitos estudos clínicos em andamento. O médico deve dedicar certo tempo para adequar o tratamento de acordo com as preferências e valores individuais dos pacientes.

Uma experiência clínica recente demonstrou melhor estabilidade dos resultados de TFPs após um ano de tratamento combinado com prednisona oral (iniciada a 0,5 mg/kg peso corporal ideal por dia durante o primeiro mês e diminuída gradativamente a uma dose de manutenção de 0,1 a 0,2 mg/ kg de peso corporal ideal, ou ≈10 mg/dia, durante os três a quatro meses subsequentes), azatioprina (dose de manutenção de 2 mg/kg de peso corporal ideal por dia, ou 100 a 150 mg/dia) e *N*-acetilcisteína (600 mg três vezes ao dia) do que com a prednisona e a azatioprina.[1] Contudo, nenhum estudo aleatório comparou os resultados do regime de medicamento triplo a um grupo controle, sem tratamento

Pirfenidona (1.800 mg ao dia por um ano), um novo agente antifibrótico, reduziu a perda de função pulmonar e melhorou a sobrevida livre de progressão em um estudo clínico randomizado realizado no Japão, onde foi aprovada para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática.[2] Interferon-γ1b, [3] colchicina, D-penicilamina, ciclofosfamida e corticosteroides orais como monoterapia ou em combinação com agentes imunossupressores não são benéficos.

Apesar da ausência de dados, os pacientes que necessitam de hospitalização e cuidados intensivos para uma exacerbação aguda com perda da função respiratória, na ausência de infecção ou de outras complicações, são geralmente tratados com corticosteroides intravenosos empíricos (p. ex., metilprednisolona, 1,0 g por via intravenosa como uma dose uma vez ao dia por três dias e seguida por hidrocortisona, 125 mg a cada seis horas por outros três a cinco dias), com doses adicionais dependendo da resposta clínica. Medidas complementares de tratamento, incluindo oxigênio suplementar baseado em necessidades clínicas e fisiológicas, pronta detecção e tratamento de infecções do trato respiratório e embolismo pulmonar (Capítulo 98), reabilitação pulmonar e imunização contra gripe, herpes zóster e pneumococo, são intervenções apropriadas. A hipertensão pulmonar, quando presente, pode ser tratada (Capítulo 68). O transplante pulmonar (Capítulo 101) é indicado em pacientes selecionados, mas cerca de dois terços dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática têm mais de 60 a 65 anos, o que é uma contraindicação relativa ao transplante pulmonar. Refluxo gastroesofágico, que é mais comum em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, deve receber tratamento apropriado (Capítulo 140). É importante iniciar a discussão sobre cuidados paliativos antes dos pacientes atingirem os estágios terminais da doença.

Prognóstico

A evolução clínica habitual é o comprometimento progressivo da função pulmonar e das trocas gasosas, com um resultado fatal, a não ser que o paciente receba transplante de pulmão. A sobrevida média é de três a cinco anos após o diagnóstico. Os pacientes que sobrevivem mais tempo geralmente têm menos fibrose na TCAR, menos comprometimento funcional, sem evidências de hipertensão pulmonar e dessaturação de oxigênio não importante durante uma versão modificada do teste de caminhada de seis minutos. Pacientes com enfisema concomitante, hipertensão pulmonar ou episódios de exacerbação aguda têm sobrevida ainda mais curta.

Pneumonia intersticial não específica

Pneumonia intersticial não específica é uma DPI que muitas vezes está associada a doenças do colágeno ou pneumonite por hipersensibilidade, mas também pode ocorrer como entidade idiopática. Dois subgrupos foram descritos: celular e fibrótico. Como a idade média ao início é de cerca de 10 anos mais cedo na pneumonia intersticial não específica do que na fibrose pulmonar idiopática, e como as características clínicas de pneumonia intersticial não específica são muito semelhantes aos casos iniciais de fibrose pulmonar idiopática, as dúvidas persistem quanto ao fato de a pneumonia intersticial não específica fibrótica idiopática ser uma entidade clínica distinta ou representar uma forma inicial da fibrose pulmonar idiopática.

Diagnóstico

Radiografias de tórax mostram infiltrados pulmonares focais bilaterais com predominância basal pulmonar em todas as formas de pneumonia intersticial não específica. A TCAR revela uma predominância de atenuação em vidro fosco, geralmente bilateral e subpleural e muitas vezes associada à perda volumétrica no lobo inferior. Na pneumonia intersticial não específica celular, a TCAR mostra opacificação em vidro fosco, consolidação ou ambos, enquanto a biópsia mostra inflamação crônica intersticial linfoplasmocítica leve a moderada. O principal diagnóstico diferencial a considerar como alternativa à PINE celular é pneumonite por hipersensibilidade aguda ou subaguda, de modo que um histórico completo referente a exposições ambientais é crucial. Em contraste, a PINE fibrótica possui uma distribuição em lobos inferiores bilateralmente com desarranjo arquitetural na TCAR; histopatologicamente, encontra-se fibrose intersticial uniformemente densa e, às vezes, pode ser difícil distingui-la da fibrose pulmonar idiopática/pneumonia intersticial usual nos estádios clínicos iniciais. Nestas circunstâncias, o diagnóstico de pneumonia intersticial não específica fibrótica pode ser elucidado somente pelas características histológicas em uma amostra de biópsia pulmonar cirúrgica.

Tratamento e prognóstico Rx

Pacientes com pneumonia intersticial não específica celular geralmente respondem ao tratamento com corticosteroides (Tabela 92-5) e o seu prognóstico geralmente é melhor do que aquele dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Dadas as

semelhanças com a fibrose pulmonar idiopática, as condutas de tratamento para PINE fibrótica foram extrapoladas de estudos sobre fibrose pulmonar idiopática. Contudo, não há estudos clínicos documentados para esta abordagem.

Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória

Esta DPI é quase invariavelmente associada ao tabagismo crônico e atual e, em geral, se manifesta clinicamente durante a quarta ou quinta décadas de vida. Entretanto, também pode ser detectada incidentalmente em radiografias de pessoas relativamente mais jovens e assintomáticas com um histórico pregresso de tabagismo ou em pessoas expostas passivamente à fumaça de cigarros de modo crônico.

Diagnóstico

Os TFPs mostram graus variados de obstrução das vias aéreas, capacidade pulmonar total levemente diminuída ou preservada e DLCO diminuída. A radiografia de tórax tipicamente revela espessamento das paredes brônquicas e áreas de atenuação em vidro fosco. A TCAR revela nódulos centrolobulares com uma predominância nos lobos superiores, atenuação focal em vidro fosco e espessamento septal alveolar peribrônquico (Fig. 92-3A). As áreas de hipoatenuação (atenuação em mosaico) representam aprisionamento aéreo como resultado de doença das pequenas vias aéreas. O achado característico no LBA representa os numerosos macrófagos alveolares com pigmentação acastanhada, muitas vezes com um aumento modesto de neutrófilos. A marca característica histopatológica na biópsia é o acúmulo de macrófagos alveolares pigmentados com citoplasma eosinofílico e pigmentação granular dentro dos bronquíolos respiratórios, tipicamente com um infiltrado celular inflamatório crônico nos bronquíolos e paredes alveolares circundantes (Fig. 92-3B). Focos fibroblásticos e faveolamento não estão presentes, mas o enfisema centrilobular é frequente.

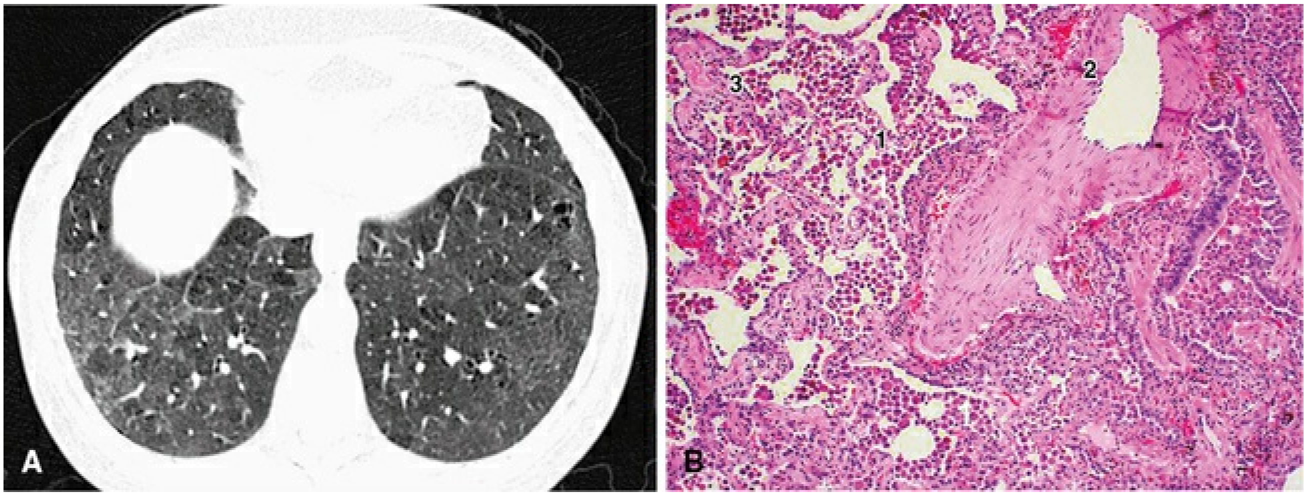

FIGURA 92-3 Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória. **A**, Atenuação em vidro fosco com padrão de atenuação em mosaico na tomografia computadorizada de alta resolução. **B,** Observe os agregados densos de (1) macrófagos pigmentados presentes nos espaços aéreos em torno das vias aéreas terminais com (2) metaplasia bronquiolar variável e (3) fibrose intersticial.

Tratamento e prognóstico

A progressão para faveolamento e fibrose terminal raramente ocorre, e o prognóstico é bom com a cessação do fumo. Cessação do tabagismo é essencial, e os pacientes podem se beneficiar com corticosteroides em baixa dose (p. ex., prednisona, 10 a 20 mg/dia) durante alguns meses.

Pneumonia intersticial descamativa

A pneumonia intersticial descamativa é uma entidade rara (<3% de todas as DPIs) que pode representar uma forma mais extensa de DPI associada à bronquiolite respiratória. Embora a vasta maioria dos indivíduos afetados seja de fumantes, o padrão histológico da pneumonia intersticial descamativa também pode ocorrer na pneumoconiose, nas doenças reumatológicas e na DPI associada a medicamento. Os pacientes muitas vezes são inicialmente vistos com doença avançada e hipoxemia notável.

Diagnóstico

Os TFPs revelam um defeito pulmonar restritivo e DLCO diminuída com ou sem obstrução concomitante das vias aéreas. A radiografia de tórax mostra consolidação focal basal com uma predominância periférica e em lobos inferiores. A TCAR mostra opacidades em vidro fosco simétricas bilaterais com uma distribuição predominantemente basal e periférica, bem como espessamento septal alveolar difuso (Fig. 92-4A). Opacidades lineares irregulares, tipicamente associadas à bronquiectasia de tração, podem ser observadas. O achado de pequenos cistos isolados, que representam o ar aprisionado em bronquíolos dilatados entremeados a áreas de alterações em vidro fosco e de parênquima pulmonar normal é altamente sugestivo de pneumonia intersticial descamativa. O líquido recuperado do LBA, muito frequentemente, mostra número

aumentado de macrófagos alveolares pigmentados com aumento do número de neutrófilos. Os achados histopatológicos na biópsia incluem espessamento septal alveolar difuso, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e acúmulo intenso de macrófagos granulosos pigmentados intra-alveolares de uma maneira uniforme (Fig. 92-4B); a fibrose é mínima.

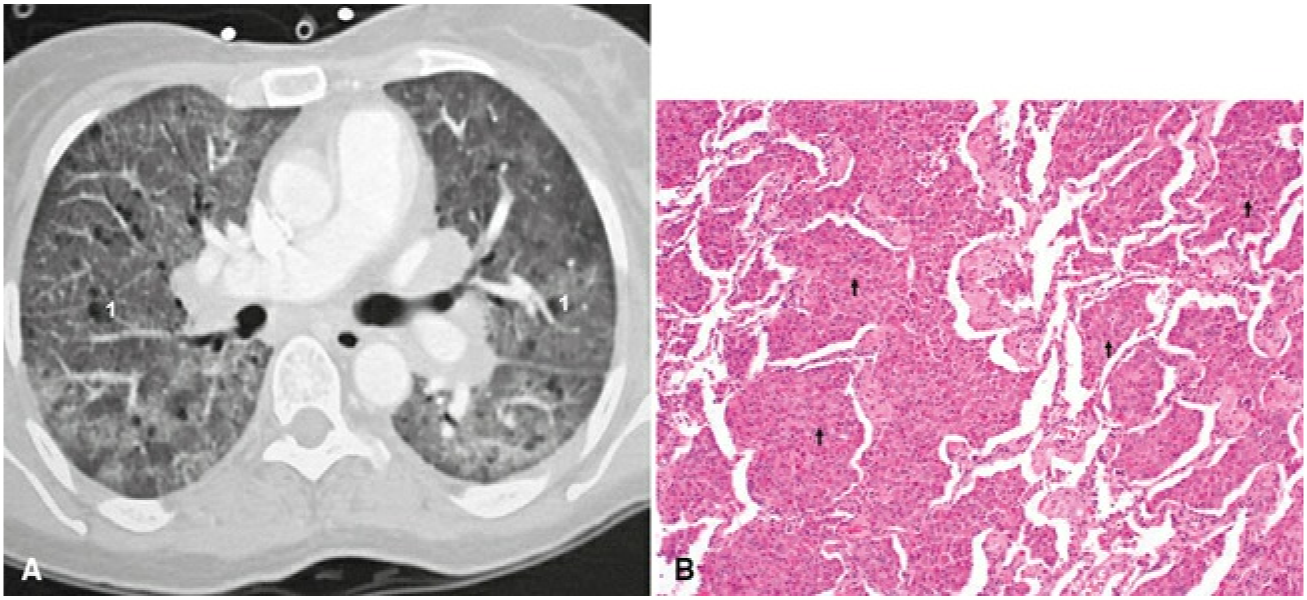

FIGURA 92-4 Pneumonia intersticial descamativa.
A, Atenuação em vidro fosco com (1) espaços císticos na tomografia computadorizada de alta resolução. **B**, Observe que os espaços alveolares são densamente preenchidos por macrófagos *(setas)*.

Tratamento e prognóstico

Os resultados terapêuticos são geralmente bons, em particular com a cessação do fumo e administração de terapia corticosteroide oral (Tabela 92-5). A taxa de sobrevida global estimada é de 70% em 10 anos. Entretanto, um subgrupo de pacientes pode evoluir a despeito da cessação do tabagismo, e uma tentativa de terapia com corticosteroide e transplante de pulmão é uma consideração apropriada para pacientes selecionados.

Pneumonia intersticial aguda

A *pneumonia intersticial aguda* é vista em pessoas previamente sadias, logo após uma aparente infecção respiratória viral de vias aéreas superiores (Fig. 92-5). A síndrome, historicamente conhecida como síndrome de Hamman-Rich (Capítulo 91), simula a síndrome de angústia respiratória aguda.

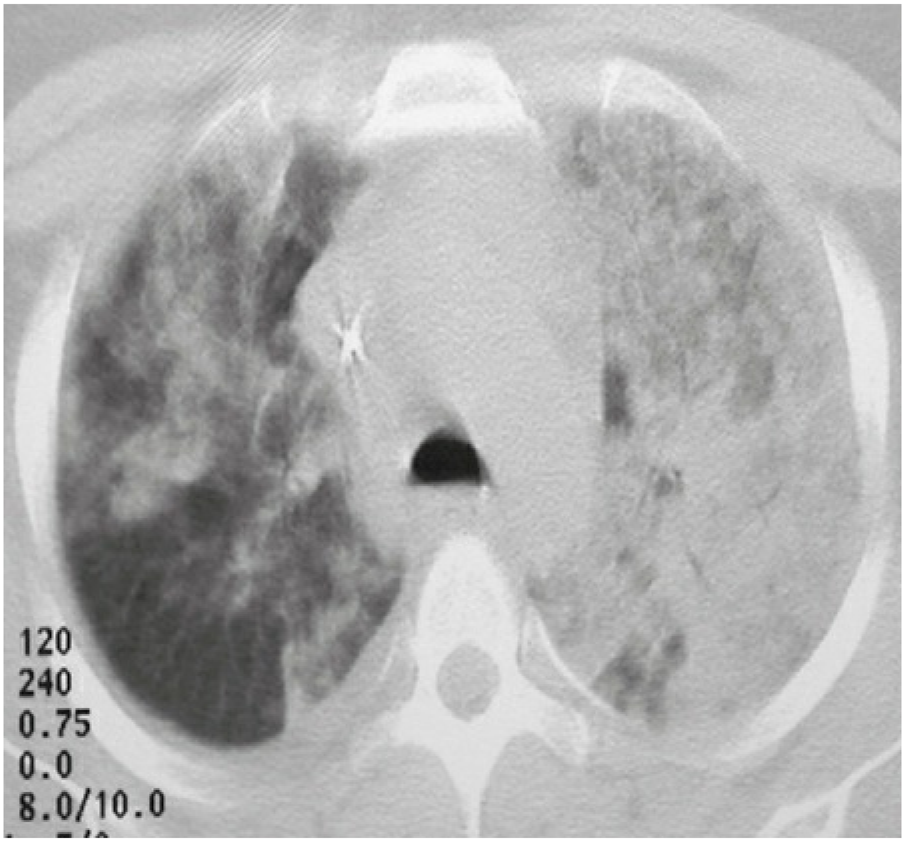

FIGURA 92-5 Pneumonia intersticial aguda com dano alveolar difuso histologicamente. Observe a consolidação densa do espaço aéreo.

Pneumonia organizante criptogênica

A *pneumonia organizante criptogênica*, previamente denominada de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) de causa desconhecida, é uma pneumonia idiopática que se manifesta, mais comumente, como uma enfermidade semelhante à gripe, com tosse não produtiva, seguida por dispneia aos esforços.

Diagnóstico

Os TFPs mostram um defeito restritivo, mas 20% dos pacientes, a maioria deles fumantes atuais ou prévios, também têm um defeito obstrutivo. A radiografia de tórax revela opacidades focais alveolares uni ou bilaterais que podem ser periféricas ou migratórias; pequenas opacidades nodulares são vistas em 10 a 50% dos casos. Em cerca de 90% dos pacientes, a TCAR mostra áreas de consolidação dos espaços aéreos com predominância nas zonas pulmonares inferiores, frequentemente em uma distribuição subpleural ou peribrônquica; outras características incluem micronódulos ao longo dos feixes broncovasculares e atenuação em vidro fosco. O LBA é inespecífico. Aumento do número de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos podem ser vistos. Na biópsia, os aspectos histológicos fundamentais são a excessiva proliferação de tecido de granulação dentro das pequenas vias aéreas e ductos alveolares, bem como a inflamação crônica nos alvéolos circundantes.

Tratamento e prognóstico Rx

A maioria dos pacientes se recupera rápida e completamente com corticosteroides orais (Tabela 92-5) durante seis meses, mas pode recair após a descontinuação e necessitar de corticosteroides orais indefinidamente, muitas vezes com associação de agentes imunossupressores como a azatioprina. Um pequeno subconjunto de pacientes, nos quais a fibrose pulmonar se desenvolve apesar dos corticosteroides e da azatioprina, se comporta similarmente a pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Remissões espontâneas ocorrem.

Pneumonia intersticial linfoide e linfocítica

Esta condição é mais comum em mulheres, especialmente na quinta década de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade. É uma doença associada a uma colagenose ou a uma doença autoimune (especialmente síndrome de Sjögren) que deve ser investigada porque a pneumonia intersticial linfocítica idiopática é muito rara. Os sintomas são inespecíficos e incluem um início gradual de tosse e dispneia de esforço.

Diagnóstico

As radiografias de tórax mostram um padrão reticular ou reticulonodular que compromete predominantemente as zonas pulmonares inferiores. A TCAR revela atenuação em vidro fosco bilateral, micronódulos ou nódulos maiores e cistos esparsos; faveolamento perivascular e anormalidades reticulares também podem ser vistos. Número aumentado de linfócitos é encontrado no LBA, e a biópsia revela um infiltrado intersticial linfocítico denso.

Tratamento e prognóstico Rx

Alguns pacientes respondem aos corticosteroides orais ou se estabilizam com eles (Tabela 92-5). O prognóstico é variável, e em mais de um terço dos pacientes a doença progride para fibrose pulmonar difusa.

Doença Pulmonar Intersticial Associada à Doença do Colágeno

Muitas doenças do colágeno, incluindo a esclerose sistêmica progressiva (Capítulo 275), a artrite reumatoide (Capítulo 272), o lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), a dermatomiosite e polimiosite (Capítulo 290), a síndrome de Sjögren (Capítulo 276) e a doença mista do tecido conjuntivo (Capítulo 275), podem ter DPI como uma de suas manifestações. De fato, até 20% dos pacientes com doença do colágeno podem inicialmente ser considerados como tendo uma DPI isolada. Portanto, esses diagnósticos devem ser considerados nos pacientes com DPI, mesmo na ausência de achados sistêmicos. Em contrapartida, uma vez que o comprometimento pulmonar é uma causa importante de morte em pacientes com doença do colágeno, a presença de DPI deve ser cuidadosamente pesquisada nos pacientes afetados. Todas as formas de pneumonia

intersticial idiopática podem ocorrer em pacientes com doença do colágeno. A história natural da DPI secundária à doença do colágeno é variável, em especial quando a doença vascular pulmonar ou o comprometimento pulmonar não parenquimatoso concomitante podem estar presentes.

Esclerose sistêmica progressiva

Das doenças do colágeno, a esclerose sistêmica progressiva é a mais frequentemente associada à DPI. Os sintomas pulmonares podem preceder as manifestações cutâneas ou digitais da doença por vários anos. A grande maioria dos pacientes afetados tem pneumonia intersticial não específica, uma minoria tem um padrão de pneumonia intersticial usual, e os níveis da DLCO se correlacionam com a mortalidade. A hipertensão pulmonar, que pode ocorrer na ausência de fibrose pulmonar, pode resultar em *cor pulmonale*. A fibrose pulmonar crônica também aumenta o risco de carcinoma broncogênico, usualmente o carcinoma bronquioloalveolar ou o adenocarcinoma. Em um estudo clínico controlado, o tratamento com ciclofosfamida (50 a 100 mg/dia por via oral) por um ano estabiliza os achados de TFPs e melhora a qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar intersticial relacionada ao escleroma [4].

Artrite reumatoide

Embora a artrite reumatoide seja mais comum em mulheres (proporção 2:1 a 4:1), a DPI associada à artrite reumatoide é mais comum em homens (proporção 3:1). A maioria dos casos ocorre aos 50 e 60 anos de idade, e os sintomas pulmonares ocorrem no início da artrite em aproximadamente 75% dos casos. O comprometimento pulmonar na artrite reumatoide pode assumir muitas formas, mas a bronquiectasia, a bronquiolite, as pneumonias intersticiais idiopáticas e os derrames pleurais ou espessamento pleural são algumas das mais comuns. Cedo na evolução, as alterações histológicas são similares àquelas das pneumonias intersticiais idiopáticas, inclusive fibrose pulmonar, mas são distinguidas por um infiltrado linfocitário proeminente que pode conter folículos germinativos adjacentes aos vasos e vias aéreas. À medida que a doença progride, a infiltração se torna menos pronunciada e é substituída por tecido fibroso ou faveolamento, ou ambos. Outras manifestações pulmonares incluem nódulos pulmonares, vasculite, hipertensão pulmonar e síndrome de Caplan (fibrose pulmonar nodular progressiva de lobos superiores em um minerador com artrite reumatoide), mas são relativamente raras. O tratamento é dirigido para a artrite reumatoide subjacente (Capítulo 272).

Lúpus eritematoso sistêmico

As anormalidades pulmonares no lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) podem variar grandemente. A doença pleural ou os derrames pleurais (ou ambos) estão comumente presentes na doença pulmonar do lúpus eritematoso sistêmico. A pneumonite aguda de lúpus pode simular pneumonia intersticial aguda, com atenuação em vidro fosco disseminada entremeada com consolidação, ou pode ser manifestada

como hemorragia alveolar difusa. Também pode ocorrer a DPI crônica. A infecção deve sempre ser considerada em pacientes agudamente enfermos que receberam esteroides ou outra terapia imunossupressora. Raramente, o defeito pulmonar restritivo, que pode ser predominantemente resultante de fraqueza diafragmática, leva a um padrão de radiografia de tórax com aparência de pulmão pequeno, que pode parecer progressivamente menor com o passar do tempo. Este é o chamado pulmão retraído, geralmente resistente a corticosteroides ou outros agentes imunossupressores usados para tratar o lúpus eritematoso sistêmico. Sob outros aspectos, o tratamento da DPI é similar ao tratamento do lúpus eritematoso sistêmico subjacente.

Dermatomiosite e polimiosite

Em contraste com a esclerose sistêmica progressiva, o padrão de comprometimento pulmonar na dermatomiosite e polimiosite é mais heterogêneo. Foram descritas pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial não específica e pneumonia organizante criptogênica. A maioria dos pacientes possui anticorpo anti–Jo-1, e a doença é tipicamente progressiva com o tempo. Uma síndrome semelhante à pneumonia intersticial aguda ocorre em um subconjunto de pacientes e é associada a uma alta mortalidade, apesar de terapia imunossupressora agressiva e de corticosteroides em altas doses. A DPI pode preceder as manifestações musculares por meses a anos ou ser superposta à doença muscular estabelecida. A gravidade da doença muscular não se correlaciona com a da DPI. O tratamento é direcionado para a doença subjacente (Capítulo 277).

Síndrome de Sjögren

A DPI é vista em pacientes com síndrome de Sjögren, particularmente aqueles com a forma primária da doença. A pneumonia intersticial linfocítica é o subtipo mais frequente, mas também pode estar presente a pneumonia organizante criptogênica. As infecções respiratórias e a bronquiectasia são comuns nas fases avançadas, talvez por causa do muco espessado. A resposta à terapia corticosteroide ou imunossupressora é geralmente boa (Capítulo 275).

Doença mista do tecido conjuntivo

Esta síndrome de superposição (Capítulo 275) combina características de esclerose sistêmica progressiva, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e polimiosite/artrite. A doença pulmonar é comum, mas é frequentemente subclínica e identificada apenas radiograficamente. O tratamento inclui corticosteroides e outros agentes imunomoduladores para a doença subjacente.

Espondilite anquilosante

A manifestação pulmonar mais comum da espondilite anquilosante (Capítulo 273) é infiltrado reticulonodular bilateral com formação de cistos, resultado da destruição parenquimatosa. Não há terapia eficaz conhecida para esta doença fibrobolhosa apical.

Pneumonite de Hipersensibilidade

Epidemiologia e fisiopatologia

A pneumonite de hipersensibilidade, também conhecida como alveolite extrínseca alérgica, é uma síndrome causada pela inalação repetida de antígenos específicos a partir de exposição ocupacional ou ambiental (Caps. 93 e 94) em indivíduos sensibilizados. Dentro de um curto período de tempo após a inalação do agente causador, os pacientes desenvolvem uma pneumonite difusa não específica com infiltrado de células inflamatórias nos bronquíolos, alvéolos e interstício. Nos estádios subagudo e crônico, formam-se granulomas de células epitelioides frouxamente formados, não caseosos, dispersos no interstício. A pneumonite de hipersensibilidade pode ocorrer com exposição a uma ampla variedade de antígenos inalados (Caps. 93 e 94). Algumas das exposições mais comuns são: pulmão de fazendeiro, pulmão de criador de pássaros, pulmão de criador de periquitos e pulmão de criador de pombos. Os *hobbies* (pulmão de marceneiro) e as atividades de recreação (pulmão de usuário de sauna) podem ser implicados, bem como situações de exposição ocupacional (Capítulo 93).

Manifestações clínicas

As características clínicas e a gravidade dos sintomas variam de acordo com a frequência e intensidade da exposição. Um histórico de exposição a agentes potenciais ou mudanças nos ambientes doméstico e outros (ou ambos) é essencial para o diagnóstico e tratamento (Caps. 18 e 93) O intervalo entre a exposição ao antígeno e as manifestações clínicas de doença pulmonar é desconhecido, embora os sintomas possam ocorrer precocemente entre quatro e 12 horas após a exposição. Nesses casos, febre e calafrios são sintomas comuns e são relacionados à frequência e temporalmente ao local de trabalho ou aos *hobbies*; esses sintomas podem, na realidade, desaparecer nas férias ou durante afastamento do local de exposição, e apenas recidivar quando a exposição é reassumida. No entanto, em exposições mais crônicas e em baixa quantidade, o início é insidioso.

Diagnóstico

Na pneumonite de hipersensibilidade, os achados na radiografia de tórax são variados, com consolidação em áreas focais ou com uma aparência difusa de vidro fosco, atenuação micronodular e reticular nas formas subagudas, e reticulação difusa com faveolamento predominantemente nas zonas superiores dos pulmões na forma crônica. As radiografias de tórax podem ser normais em até 30% dos pacientes com anormalidades fisiológicas importantes.

Na TCAR, são vistos micronódulos centrolobulares pouco definidos com densidade de vidro fosco, junto com evidência de atenuação em mosaico (aprisionamento aéreo) como resultado de bronquiolite concomitante. Cronicamente, os achados de fibrose pulmonar podem ser indistinguíveis dos padrões vistos na pneumonia intersticial usual e fibrose pulmonar idiopática.

O LBA pode ser muito útil ao mostrar o aumento mais acentuado nos linfócitos dentre todas as DPIs, bem como número aumentado de plasmócitos. A tríade histológica característica na pneumonite de hipersensibilidade é pneumonia intersticial não específica celular, bronquiolite celular e inflamação granulomatosa; entretanto, esta tríade é vista em não mais que 75% dos pacientes afetados. A diferenciação da pneumonia intersticial não específica celular pode ser desafiadora.

A presença de anticorpos séricos chamados precipitinas para causas potenciais de pneumonite por hipersensibilidade confirma a exposição, mas não a relação de causa e efeito, e a ausência de anticorpos não exclui a pneumonite por hipersensibilidade. Em alguns casos, uma completa investigação de trabalho na casa do paciente, feita por um higienista industrial, pode revelar espécies de termoactinomicetos, fungos, esporos e outras causas.

Tratamento e prognóstico Rx

Supressão adicional da exposição ao antígeno ou antígenos e tratamento com corticosteroides (Tabela 92-5) são importantes para que seja obtida melhora. A exposição continuada ou prolongada a antígenos não identificáveis leva à pneumonite de hipersensibilidade crônica e à fibrose irreversível que podem não responder a qualquer esquema de tratamento. Nos estágios fibróticos, o prognóstico pode ser semelhante ao da fibrose pulmonar idiopática.

Doenças Pulmonares Intersticiais Ocupacionais

As DPIs associadas a ocupações específicas geralmente envolvem a inalação e deposição de poeira nos pulmões, seguida por uma reação tecidual que em última análise resulta em fibrose. Os exemplos incluem a silicose (inalação de sílica em forma cristalina ou dióxido de silício sob forma de quartzo, cristobalita ou tridimita; as ocupações de risco incluem jateamento de areia e trabalho com granito), pneumoconiose dos mineradores de carvão (inalação de poeira de carvão), asbestose (deposição de fibras durante mineração, moagem ou outra manipulação de asbesto; soldagem e trabalho em estaleiro são duas ocupações de risco), beriliose (vista em trabalhadores de indústrias aeroespaciais e eletrônicas) e doença por metal duro (Capítulo 93). As características radiológicas variam dependendo do inalante causador. A cessação da exposição é importante, mas a fibrose geralmente é irreversível.

Doença Pulmonar Intersticial Induzida por Medicamento

Mais de 300 drogas, biomoléculas ou remédios homeopáticos (Tabela 92-2) podem causar DPI aguda, subaguda ou crônica e a lista continua a aumentar à medida que novos medicamentos são introduzidos. As manifestações clínicas e radiográficas são bastante variadas. Exemplos de síndromes conhecidas incluem DPI crônica induzida por nitrofurantoína que simula fibrose pulmonar idiopática (e é fatal em aproximadamente

8% dos casos), pneumonite granulomatosa secundária a metotrexato (<5%), DPI granulomatosa semelhante à sarcoidose induzida por interferon-α e agentes moduladores do fator de necrose tumoral, anormalidades inflamatórias, fibróticas alveolares e intersticiais bilaterais inespecíficas causadas pela bleomicina e outros agentes quimioterápicos, e anormalidades alveolares, intersticiais e densidades nodulares na toxicidade pulmonar aguda e crônica pela amiodarona. A maioria das DPIs induzidas por medicamentos é reversível se reconhecida precocemente e se o uso da droga responsável for descontinuado. Além da descontinuação da droga implicada, o tratamento com corticosteroides (Tabela 92-5) está indicado em pacientes com comprometimento funcional moderado a grave.

Transtornos de Preenchimento Alveolar

Nos transtornos de preenchimento alveolar (Capítulo 91), os espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais são enchidos de sangue, lípides, proteína, água ou células inflamatórias. O aspecto radiográfico é o de um infiltrado alveolar com pequenas densidades nodulares e margens pouco definidas; portanto, a imagem radiográfica é semelhante a uma DPI, e virtualmente todos os transtornos de preenchimento alveolar podem resultar em DPI, incluindo a síndrome de Goodpasture, a proteinose alveolar pulmonar (primária e secundária), as síndromes de hemorragia alveolar (Capítulo 91), a pneumonia intersticial aguda e o carcinoma bronquialveolar (Capítulo 197).

Hemossiderose pulmonar idiopática

Esta doença rara que acomete crianças e adultos jovens é caracterizada por hemorragia alveolar intermitente, difusa, sem evidência de vasculite, inflamação, granulomas ou necrose. A etiologia é pouco compreendida. A anemia e hepatoesplenomegalia podem estar presentes. Macrófagos, com hemossiderina no líquido do LBA e no tecido pulmonar, fazem parte do quadro diagnóstico. A radiografia de tórax revela infiltrados alveolares difusos bilaterais. Um infiltrado intersticial crônico pode se desenvolver após repetidos episódios, raramente com adenopatia hilar e mediastinal. Os corticosteroides sistêmicos (Tabela 92-5) podem ser benéficos para tratar a doença aguda.

Pneumonia eosinofílica crônica

A manifestação clínica da pneumonia eosinofílica crônica varia dentro de um largo espectro, desde assintomática até insuficiência respiratória. A doença frequentemente ocorre em mulheres entre a segunda e quarta décadas de vida; essas mulheres muitas vezes manifestam sintomas constitucionais de febres, sudorese, perda de peso, fadiga, dispneia e tosse. A eosinofilia no sangue periférico (Capítulo 173), usualmente em níveis de 10 a 40%, é comum, mas pode estar ausente em até um terço dos pacientes afetados na avaliação inicial. Na radiografia de tórax e TCAR, a característica cardinal é a consolidação multifocal periférica, predominantemente nas zonas pulmonares superiores e médias. Estes infiltrados periféricos densos, que às vezes foram chamados

“imagem fotográfica negativa do edema pulmonar”, muitas vezes se resolvem dramaticamente após tratamento com corticosteroides. Atenuação em vidro fosco comumente acompanha a consolidação. O líquido do LBA pode mostrar mais de 40% de eosinófilos durante exacerbações. O tratamento com corticosteroides (Tabela 92-5) resulta em resposta rápida, frequentemente dentro de horas; de fato, essa resolução dramática dos sintomas com desaparecimento radiográfico dos infiltrados brevemente após início da terapia corticosteroide é considerada “diagnóstica”. Entretanto, a taxa de recaída é alta, de modo que a maioria dos pacientes necessita de tratamento prolongado com corticosteroides em baixa dose (prednisona, 5 a 10 mg/dia) para permanecerem em remissão.

Doença Pulmonar Intersticial Associada a Vasculites Pulmonares

Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener (Capítulo 278) é a forma mais comum de vasculite que compromete o pulmão. A inflamação granulomatosa necrosante sistêmica e vasculite de pequenos vasos são muitas vezes manifestadas primeiramente no trato respiratório superior sob a forma de rinite ou sinusite crônicas (ou ambas), epistaxe, ulcerações orofaríngeas, hiperplasia gengival com formação de fendas ou otite média serosa. A destruição da cartilagem nasal pode levar à perfuração do septo ou a uma deformidade de nariz em sela. As lesões ulcerativas da árvore traqueobrônquica, os nódulos com cavitação dentro do parênquima pulmonar e a hemorragia alveolar difusa, causada por capilarite pulmonar, são manifestações no trato respiratório inferior. A glomerulonefrite necrosante segmentar focal é a manifestação extratorácica mais comum, embora o comprometimento pulmonar possa ocorrer sem doença renal. A radiografia do tórax usualmente revela múltiplos infiltrados nodulares ou com cavitação, mas nódulos isolados também podem ser encontrados. O diagnóstico é mais comumente feito sorologicamente, com demonstração de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, embora um teste negativo não exclua a doença. O tratamento é usualmente com ciclofosfamida (50 a 100 mg/dia ou 2 mg/kg de peso corporal ideal por dia, mas não mais que 150 mg/dia) em conjunto com corticosteroides orais (prednisona, 10 a 40 mg/dia). A remissão inicial ocorre em mais de 90% dos pacientes, porém a maioria dos pacientes necessita de tratamento durante vários anos. As recaídas podem ocorrer em até 30% dos pacientes, especialmente quando o tratamento é diminuído gradualmente; eles podem necessitar de tratamento indefinidamente. Rituximabe é uma alternativa se a ciclofosfamida não for bem-sucedida ou não for tolerada (Capítulo 278). A profilaxia para infecção por *Pneumocystis carinii* é indicada para os pacientes que recebem tratamento crônico.

Síndrome de Churg-Strauss (angeíte alérgica)

Esta vasculite necrosante sistêmica (Capítulo 291) afeta ambos os tratos respiratórios

superior e inferior e é quase invariavelmente precedida por doenças alérgicas como asma, rinite alérgica, sinusite ou uma reação à droga. Eosinofilia periférica e pulmonar, broncospasmo, níveis aumentados de imunoglobulina E e erupções cutâneas são manifestações comuns. Os achados radiográficos pulmonares são infiltrados fugazes focais bilaterais, infiltrados nodulares difusos ou doença reticulonodular difusa. O exame histopatológico do tecido pulmonar geralmente é diagnóstico, com características de angeíte ou vasculite granulomatosa. Embora seja indicado tratamento com corticosteroides, a posologia e duração não estão claras (Tabela 92-5).

Capilarite pulmonar idiopática

A capilarite pulmonar idiopática pode comprometer a vasculatura pulmonar dentro das paredes alveolares e ser manifestada como DPI. Os pacientes também podem ter hemorragia alveolar subclínica, muitas vezes associada à presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares. Os corticosteroides são o sustentáculo do tratamento, mas a dose e a duração do tratamento não estão claras. Frequentemente, os pacientes necessitam de tratamento adjuvante com ciclofosfamida ou rituximabe, semelhante aos pacientes com vasculite e granulomatose de Wegener (Capítulo 278).

Outras Formas de Doença Pulmonar Intersticial

Sarcoidose

Consulte o Capítulo 95.

Histiocitose pulmonar de células de langerhans

Esta condição, previamente conhecida como histiocitose X pulmonar ou granuloma eosinofílico do pulmão, é uma DPI granulomatosa idiopática que tipicamente ocorre na segunda ou terceira década de vida. Há uma preponderância masculina. O termo atualmente aceito é *histiocitose de células de Langerhans*. A histiocitose pulmonar de células de Langerhans é rara, com uma incidência populacional estimada de dois a cinco casos por milhão. A grande maioria (~90%) dos afetados é fumante e a evidência atual sugere que o transtorno resulta de uma resposta imunológica anormal a um componente ou derivado da fumaça de cigarro.

Manifestações clínicas

Os achados clínicos são variáveis e compreeendem desde uma radiografia anormal de tórax em um paciente assintomático à dispneia progressiva com tosse não produtiva. Podem estar presentes sintomas sistêmicos de mal-estar, febre e perda de peso. A hemoptise é rara. O pneumotórax espontâneo, que ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes devido à ruptura de cistos subpleurais, pode ser um achado inicial. A histiocitose de células de Langerhans pode ser limitada ao pulmão ou pode ser um componente de uma doença multissistêmica que inclui lesões ósseas císticas dolorosas e diabetes insípido (Capítulo 232).

Diagnóstico

A radiografia de tórax mostra opacidades reticulonodulares simétricas difusas superpostas a múltiplos pequenos cistos nas zonas pulmonares superiores e médias. A TCAR revela nódulos subpleurais, opacidades em vidro fosco esparsas e cistos irregulares variáveis em número, tamanho e configuração em ambos os pulmões, poupando as bases pulmonares; no contexto clínico apropriado, este padrão pode ser patognomônico. À medida que a doença progride, o aumento da fibrose e dos cistos pode levar ao faveolamento do pulmão. Os TFPs são caracterizados por um padrão misto restritivo e obstrutivo, que inclui uma redução na capacidade de difusão. A capacidade vital é desproporcionalmente reduzida em comparação à capacidade pulmonar total, por causa do aprisionamento de ar dentro dos cistos; o resultado é um volume residual aumentado. O LBA revela células de Langerhans (histiócitos atípicos) que têm o característico "corpo x" (*i. e.*, grânulo de Birbeck) na microscopia eletrônica; a imuno-histoquímica mostra antígeno CD1 na superfície celular e proteína S-100 no citoplasma. Contudo, a ausência desses achados não exclui o diagnóstico. O diagnóstico geralmente é feito por biópsia transbrônquica ou biópsia pulmonar aberta, que revela agregados intersticiais e peribronquiolares de histiócitos, eosinófilos e linfócitos, nódulos peribronquiolares e cistos com áreas de fibrose central estrelada.

Tratamento e prognóstico

Embora a regressão definitiva após interrupção do fumo não tenha sido provada, pequenas séries relatam melhora de modo que os pacientes devem ser incentivados a parar de fumar. O prognóstico na histiocitose pulmonar de células de Langerhans é usualmente favorável com aproximadamente 75% dos pacientes melhorando ou estabilizando, especialmente com cessação do fumo. Alguns pacientes, no entanto, podem progredir para a doença pulmonar terminal. Em pacientes com doença progressiva, corticosteroides (Tabela 92-5) com ou sem vincristina, ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina foram usados com alguns relatos episódicos de sucesso. O transplante pulmonar foi realizado, mas a recorrência da doença foi descrita no aloenxerto.

Linfangioleiomiomatose

Esta rara doença pulmonar intersticial pulmonar é limitada a mulheres, principalmente em idade reprodutiva. A proliferação de músculo liso anormal em torno dos bronquíolos leva a pequenos cistos bilaterais, os quais dão um aspecto de DPI nas radiografias de tórax e comprometimento progressivo da função pulmonar. A hemoptise, o pneumotórax (por ruptura de cistos subpleurais) e o quilotórax (por obstrução linfática) podem ser sintomas iniciais que distinguem esta doença de outras doenças pulmonares difusas. Embora a linfangioleiomiomatose seja usualmente limitada aos pulmões, foi descrita uma associação com os angiomiolipomas dos linfonodos mediastinais e retroperitoniais e do rim, de modo que a doença pode simular as manifestações da esclerose tuberosa

(Capítulo 426). Infiltrados reticulonodulares grosseiros, muitas vezes com cistos ou bolhas, tipicamente são vistos em radiografias de tórax. Em contraste com a maioria das outras DPIs, volumes pulmonares aumentados podem estar presentes e devem levar em consideração este diagnóstico em uma mulher não fumante em idade reprodutiva. A TCAR mostra cistos difusos característicos de paredes finas, geralmente com menos de 2 cm de diâmetro. O LBA pode mostrar hemorragia alveolar oculta. A biópsia pulmonar revela células musculares lisas anormais revestindo as vias aéreas, os linfáticos e os vasos sanguíneos, com obstrução do fluxo aéreo concomitante e substituição do parênquima pulmonar por cistos.

Tratamento e prognóstico

Em um estudo clínico randomizado, o sirolimus, um inibidor da sinalização da rapamicina, inicialmente em 2 mg por dia e titulado para manter níveis séricos entre 5 e 15 ng/mL, foi seguro e estabilizou a função pulmonar. O tratamento com progesterona ou tamoxifeno foi tentado em algumas pacientes, mas não há estudos randomizadas para sustentar o uso de intervenções que alterem o equilíbrio estrogênio-progesterona. Embora o transplante pulmonar seja indicado quando a paciente atinge comprometimento funcional grave, a doença pode recidivar no pulmão transplantado. A maioria dos pacientes morre de insuficiência respiratória cerca de 10 anos após o início dos sintomas.

Doenças Hereditárias

Diversas doenças genéticas raras são associadas à DPI e à fibrose pulmonar. A herança é dominante autossômica com penetrância variável na maioria dos casos de fibrose pulmonar idiopática familiar e pneumonia intersticial idiopática e na esclerose tuberosa (Capítulo 426), neurofibromatose (Capítulo 426) e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (Capítulo 253). A herança é autossômica recessiva na doença de Gaucher (Capítulo 215), doença de Niemann-Pick (Capítulo 215) e síndrome de Hermansky-Pudlak (Capítulo 215). A forma congênita do transtorno de preenchimento alveolar, proteinose alveolar pulmonar, também é herdada de uma maneira autossômica recessiva.

A *esclerose tuberosa* (Capítulo 426), que é uma doença autossômica dominante de penetrância variável, é caracterizada patologicamente pela presença de hamartomas em múltiplos órgãos. As manifestações clínicas mais bem conhecidas incluem epilepsia, retardo mental, adenoma *sebaceum* e angiomiolipomas renais. A DPI ocorre em apenas 1% dos pacientes com esclerose tuberosa, usualmente em mulheres com mais de 30 anos com pouco ou nenhum retardo mental. O comprometimento pulmonar, que é indistinguível de linfangioleiomiomatose radiográfica e histopatologicamente, pode ser manifestado como dispneia de esforço, pneumotórax recorrente e hemoptise. A TCAR revela cistos de paredes finas e um infiltrado reticulonodular difuso. A hemorragia parenquimatosa recorrente pode levar à deposição de hemossiderina e fibrose pulmonar intersticial. Não há cura, e o tratamento é de suporte.

A *neurofibromatose* (Capítulo 426) pode afetar todas as faixas etárias e ambos os sexos. O tipo 1 (doença de von Recklinghausen) é caracterizado por manchas café com leite, neurofibromas, glioma óptico e lesões ósseas; o tipo 2, mais raro, é associado a neuromas acústicos bilaterais. A DPI difusa é manifestada como fibrose bilateral dos lobos inferiores, bem como bolhas ou alterações císticas. A fibrose intersticial e alveolite com espessamento dos septos alveolares, acompanhadas por um infiltrado celular, são vistos na biópsia pulmonar. O tratamento é o mesmo para a fibrose pulmonar idiopática.

A *doença de Gaucher* (Capítulo 215), um transtorno de armazenamento de glicolipídeo lisossomal, tem uma predileção pela população judia asquenaze. As manifestações pulmonares, que ocorrem mais frequentemente na doença tipo 2, podem ser um resultado da infiltração intersticial por células de Gaucher com fibrose, consolidação alveolar e preenchimento dos espaços aéreos. A obstrução capilar por células de Gaucher pode causar hipertensão pulmonar secundária. O tratamento é o mesmo para a doença sistêmica, e as condutas gerais para as pneumonias intersticiais idiopáticas e hipertensão arterial pulmonar podem ser seguidas para esses pacientes.

A *doença de Niemann-Pick* (Capítulo 215) é uma rara doença do armazenamento lipídico que pode causar infiltração por “células espumosas” em todos os linfáticos pulmonares, artérias pulmonares e alvéolos pulmonares. Os pacientes com tipo B podem sobreviver até a idade adulta. O tratamento é o mesmo da doença sistêmica.

A *síndrome de Hermansky-Pudlak* (Capítulo 215) é caracterizada por albinismo oculocutâneo, uma diátese hemorrágica e inclusões ceroides nos macrófagos. A maioria dos pacientes é de ancestralidade portorriquenha, e as mulheres são afetadas mais frequentemente do que homens. A fibrose pulmonar, com início na terceira ou quarta década, é lentamente progressiva. Os princípios de tratamento e as intervenções são em grande parte de suporte e extrapolados de outras condições relacionadas, especialmente fibrose pulmonar idiopática.

Grau A

1. Demedts, M., Behr, J., Buhl, R., et al. High dose acetyl cysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2229–2242.
2. Taniguichi, H., Ebina, M., Kondoh, Y., et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010; 35:821–829.
3. King, T. E., Jr., Albera, C., Bradford, W. Z., et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:222–228.
4. Tashkin, D. P., Elashoff, R., Clements, P. J., et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006; 354:2655–2666.
5. McCormack, F. X., Inoue, Y., Moss, J., et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011; 364:1595–1606.

Leituras sugeridas

Chan, A. L., Rafil, R., Louie, S., et al. Therapeutic update in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011. *[Epub antes da impressão]. Análise.*

Fernández Pérez, E. R., Daniels, C. E., Schroeder, D. R., et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010; 137:129–137. *A sobrevivência média foi cerca de quatro anos.*

Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:788–824. *Diretrizes de consenso.*

Doença respiratória ocupacional

Susan M. Tarlo

Doenças pulmonares ocupacionais incluem um amplo espectro de doenças respiratórias com sintomas, sinais e resultados de testes diagnósticos que frequentemente se apresentam com características semelhantes às doenças não ocupacionais (Tabela 93-1). Por exemplo, a asma com início na vida adulta (Capítulo 87) pode ser asma ocupacional; suspeita de sarcoidose (Capítulo 95), pode realmente ser beriliose; fibrose pulmonar idiopática aparente pode ser asbestose, ou uma suspeita de pneumonia viral (Capítulo 97) pode ser na verdade uma pneumonite por hipersensibilidade decorrente de uma causa ocupacional como exposição a líquidos de metalurgia contaminados.

Tabela 93-1

Exemplos de doenças respiratórias ocupacionais que poderiam ser diagnosticadas erroneamente como uma doença respiratória não ocupacional comum

DOENÇA QUE É IMITADA	POSSÍVEL DOENÇA OCUPACIONAL	EXEMPLOS E CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS QUE LEVAM AO DIAGNÓSTICO CORRETO
Asma	Asma ocupacional decorrente de um sensibilizante no trabalho	Sintomas da asma começam e pioram durante o período de trabalho, com alguma melhora nos dias de folga ou férias. Exposição a sensibilizante de alto e baixo peso molecular no local de trabalho
	Asma ocupacional — induzida por agente irritante, incluindo síndrome da disfunção reativa das vias aéreas	Asma começa dentro de alguns dias após a exposição (acidental) de alto nível no local de trabalho
	Asma exacerbada pelo local de trabalho	Asma geralmente tem início antes de começar o trabalho ou a exposição, mas a gravidade piora nos dias de trabalho, ou as exposições aos agentes desencadeadores ou alérgenos comuns são esperadas no local de trabalho
DPOC	DPOC Ocupacional	Exposição prolongada a poeiras e gases no local de trabalho
Pneumonia	Pneumonite por hipersensibilidade aguda	Sintomas tipicamente se resolvem em alguns dias e recorrem durante nova exposição ao mesmo agente desencadeador (p. ex., líquido de metalurgia, feno embolorado, umidificadores)
Pneumonia ou doença	Febre do umidificador, síndrome da poeira tóxica	A exposição desencadeia os episódios

respiratória viral aguda	orgânica, febre de gases de metal, febre de gases de polímero, febre de pó de algodão	
Sarcoidose	Beriliose crônica	Histórico de exposição ao pó de berílio por até 30 anos ou mais antes do início da doença
	Silicose	Histórico de exposição; achados radiológicos típicos de opacidades arredondadas no lobo superior e fibrose massiva progressiva; biópsia
Fibrose pulmonar idiopática	Asbestose	Histórico de exposição prévia a asbesto alta ou moderada e período de latência apropriado, geralmente com outros marcadores da exposição ao asbesto, como evidências radiológicas de placas pleurais
	Pneumonite por hipersensibilidade crônica	± Exposição no trabalho a um agente desencadeador conhecido, ± melhora durante períodos longe da exposição
	Pulmão do funcionário têxtil (Bissinose)	Bronquiolite linfocítica e doença pulmonar intersticial decorrente e microfibras têxteis de náilon/sintéticas
Fibrose pulmonar idiopática ou pneumonite por hipersensibilidade	Doença por metal duro	Histórico de exposição ao metal duro (tungstênio, cobalto) e achados histológicos de pneumonite de células gigantes na biópsia pulmonar
Infecções torácicas	Causas ocupacionais de infecções torácicas, por exemplo SARS ou TB nos trabalhadores da saúde, histoplasmose nos trabalhadores de construção, antraz nos trabalhadores de lã ou fazendeiros	Histórico de ocupação e exposições
Derrame pleural	Derrame pleural benigno relacionado a asbesto	Exposição prévia ao asbesto com latência apropriada; placas pleurais comumente presentes
Nódulo pulmonar incidental	Atelectasia redonda decorrente de asbestos	Exposição prévia ao asbesto com latência apropriada; placas pleurais comumente presentes
Nódulos múltiplos	Silicose ou pneumoconiose	Histórico de exposição, distribuição de nódulos, presença de fibrose maciça progressiva
Câncer de pulmão	Câncer pulmonar ocupacional	Histórico de exposição a carcinógenos no local de trabalho, com período de latência apropriado (p. ex., asbestos, radônio, cromo)
Bronquiolite obliterante	Pulmão de pipoca	Histórico de trabalho com pipoca de micro-ondas ou aromas

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; SARS = síndrome respiratória aguda grave; TB = tuberculose.

Ao avaliar qualquer doença respiratória, o médico deve considerar a possibilidade de haver uma causa ou contribuição ocupacional (E-Fig. 18-1 no Capítulo 18; Tabela 93-1). O início da doença após uma exposição ocupacional pode ocorrer com um curto período de latência, como na lesão por inalação tóxica aguda, ou ao longo de meses ou anos, como na asma ocupacional ou pneumonite por hipersensibilidade. A latência pode ser de 20 anos ou mais na beriliose crônica ou câncer pulmonar decorrente de cromo, asbesto ou outros carcinógenos. Os históricos de exposição ocupacional mais relevantes dependem, portanto, do tipo de doença pulmonar: para síndromes agudas, a exposição recente durante o trabalho é mais relevante; para asma ou pneumonite por hipersensibilidade, exposições no início dos sintomas e exposições contínuas são mais relevantes; mas para

doenças crônicas ou doenças que podem resultar de um longo período de latência, é essencial fazer um histórico completo. Consideração também deve ser dada para exposições potencialmente relevantes que podem estar relacionadas aos *hobbies* e vocações do paciente (p. ex., trabalho com madeira, construção de maquetes ou coleção de insetos).

A relevância clínica de uma atribuição ocupacional correta é mais aparente nas doenças com uma estreita relação temporal entre a exposição e o início dos sintomas, pois a intervenção para reduzir ou remover a exposição pode reverter o processo ou prevenir a progressão. Além disso, as intervenções no local de trabalho podem reduzir ou prevenir a doença em outros trabalhadores. Entretanto, mesmo para as doenças com potencial de latência longa, tais como a doença crônica pelo berílio, a identificação da doença em um trabalhador deve ser considerada como um evento sentinela que pode levar à investigação das exposições no local de trabalho e da introdução de medidas preventivas. Com o auxílio de seus médicos, trabalhadores com doenças pulmonares ocupacionais também podem qualificar-se para a compensação de trabalhadores.

Epidemiologia

Não existem dados confiáveis para a incidência total ou prevalência de doenças pulmonares ocupacionais, sendo que a variação regional em ocupações e exposições é substancial. A asma relacionada ao trabalho tem se tornado a doença pulmonar ocupacional crônica mais comum em países desenvolvidos, onde a asma ocupacional (asma provocada pelo trabalho) é responsável por cerca de 15% de todos os casos de asma com início na vida adulta e a asma exacerbada pelo trabalho ocorre em 25 a 52% dos trabalhadores asmáticos. A contribuição ocupacional da poeira, do fumo e dos gases do local de trabalho com a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é estimada em 15%.

Em contraste, a silicose e a pneumoconiose dos mineradores de carvão, embora ainda importante nos países em desenvolvimento, está em declínio nos países desenvolvidos (E-Fig. 93-1) como resultado de medidas de higiene ocupacional. Por exemplo, aproximadamente 100.000 americanos receberam benefícios do Programa Federal Black Lung em 2005 em comparação a cerca de 500.000 em 1980, e a porcentagem de mineradores de carvão com pneumoconiose caiu de 11% em meados da década de 1970 para 3%. Entretanto, as exposições mais recentes que levam à silicose incluem o uso que a indústria têxtil faz do jateamento de sílica no jeans, relatados da Turquia. Doenças relacionadas ao asbesto recém-descobertas continuam a ocorrer devido ao longo período de latência entre a exposição e a doença clínica, apesar da redução da exposição ao asbesto em países desenvolvidos. Embora as mortes anuais decorrentes de asbestose tenham atingido um platô na América do Norte e, provavelmente, diminuirão, os novos casos de mesotelioma, que tem um período de latência de até 35 anos ou mais, não são estimados para se estabelecer até 2020.

A beriliose diminuiu em frequência e gravidade após a eliminação de berílio das lâmpadas fluorescentes na década de 1950, mas, depois, aumentou em virtude do uso cada vez maior de berílio em instalações nucleares, aeroespaciais, eletrônicos, cerâmicas dentárias, ligas metálicas, reciclagem de metais e produtos como tacos de golfe e

bicicletas. O teste de proliferação de linfócitos de berílio consegue identificar sensibilidade ao berílio, que pode ser encontrada em até 10% dos trabalhadores expostos e facilita o diagnóstico precoce da beriliose.

Doenças pulmonares ocupacionais específicas

Doenças pulmonares ocupacionais são, muitas vezes, diagnosticadas erroneamente como sendo outras doenças não ocupacionais comuns, mas o histórico cuidadoso e as pesquisas apropriadas podem levar a um diagnóstico correto. Para muitas doenças pulmonares ocupacionais, o diagnóstico pode melhorar significativamente o prognóstico e levar a medidas que previnem a doença em outros trabalhadores.

Asma Relacionada ao Trabalho

A asma relacionada ao trabalho inclui tanto a asma ocupacional, causada pelo trabalho, quanto a asma que não é provocada pelo trabalho, mas que é exacerbada pelas exposições no local de trabalho.

Asma ocupacional induzida por sensibilizantes

Epidemiologia

A asma ocupacional é mais comumente associada a uma resposta imunológica específica para um sensibilizante de alto ou baixo peso molecular (Tabela 93-2). A asma ocupacional induzida por sensibilizantes geralmente afeta não mais que 5 a 10% dos trabalhadores expostos ao agente sensibilizante, mas a exposição aos sais de platina complexos ou enzimas de detergentes pode resultar em sintomas em cerca de 50% dos trabalhadores expostos. Na maioria dos estudos, níveis mais elevados de exposição estão associados a taxas mais altas de sensibilização em populações expostas, mas não há um limiar de exposição claro que proteja todos os trabalhadores do risco de sensibilização.

Tabela 93-2

Causas comuns da asma ocupacional induzida por sensibilizante

OCUPAÇÃO	ALÉRGENO POR CENÁRIO
Padeiros	Trigo, centeio, amilase fúngica na farinha
Trabalhadores de laboratório	Alérgenos animais, p. ex., proteínas da urina dos ratos, camundongo ou coelho
Fabricação de detergente, limpeza de instrumentos médicos, trabalhadores de laboratórios ou farmacêuticos	Enzimas: p; ex. *Bacillus subtilis*, enzimas pancreáticas
Fazendeiros	Grãos, plantas e alérgenos animais; micuins
Trabalhadores de estufa e floristas	Pólen, fungos, micuins
Trabalhadores de alimentos	Alérgenos alimentares transmitidos pelo ar, como leite em pó, ovos e legumes
Alguns trabalhadores de escritório	Alérgenos fúngicos em prédios embolorados
Trabalhadores da saúde	Alérgenos do látex das luvas, glutaraldeído, ortoftaldeído, medicamentos em aerossol
Trabalhadores industriais e de outras fábricas	Produtos químicos em tintas *spray*, colas, poliuretano, revestimentos e isolantes, adesivos
Trabalhadores de eletrônica	Fluxo de solda com colofônia

Fisiopatologia

Fatores genéticos aumentam o risco de sensibilização, mas o risco parece ser poligênico e pode ser diferente para os diferentes alérgenos e sensibilizantes. A atopia subjacente, como exemplificado por um histórico de alergia ou testes cutâneos positivos a alérgenos ambientais comuns (Capítulo 257), carrega um risco aumentado de sensibilização a alérgenos de alto peso molecular, e o tabagismo (Capítulo 31) tem sido relatado como um fator de risco para a sensibilização por sais de platina complexos. Atualmente, nenhum fator do hospedeiro é suficientemente específico para justificar a exclusão dos trabalhadores de ambientes com exposição a sensibilizantes potenciais.

A asma ocupacional decorrente de alérgeno de alto peso molecular está associada à produção de anticorpos de imunoglobulina E (IgE) específicos. Os sensibilizadores de baixo peso molecular podem atuar como haptenos ou podem induzir neoantígenos ao interagir com as proteínas *in vivo*, mas anticorpos IgE específicos foram demonstrados apenas com alguns sensibilizantes de baixo peso molecular, tais como os sais de platina complexos e anidridos de ácido usados nos compostos de epóxi.

Manifestações clínicas

A asma ocupacional induzida por sensibilizantes tem um período de latência que varia de semanas a vários anos antes de se desenvolver, mas a maioria dos pacientes desenvolve os sintomas nos primeiros anos da exposição. Depois que o paciente se tornou sensibilizado e desenvolveu asma, mesmo exposições subsequentes bem pequenas podem desencadear sintomas, algumas vezes incluindo exposições que podem

estar abaixo do limite de detecção mensurável. A função pulmonar e as alterações histológicas são semelhantes àquelas encontradas na asma não ocupacional (Capítulo 87). A asma ocupacional induzida por sensibilizantes decorrente de um agente de alto peso molecular tipicamente causa uma resposta asmática imediata dentro de minutos após a exposição, com ou sem uma fase tardia da resposta asmática, começando quatro a seis horas após a exposição. Por comparação, as respostas à sensibilização de baixo peso molecular tipicamente começam em quatro a seis horas após a exposição.

Diagnóstico

Há suspeita clínica de diagnóstico de asma ocupacional induzida por sensibilizantes por conta do histórico, sendo que esta deve ser considerada em todos os casos novos de asma em pacientes que trabalham. As características que favorecem o diagnóstico incluem a melhora sintomática quando se está longe do local de trabalho, como nos finais de semana e feriados, mas não necessariamente nas noites após o trabalho, quando os sintomas de uma resposta asmática tardia podem ocorrer. Em pacientes expostos a sensibilizantes de alto peso molecular, a rinite alérgica ou conjuntivite associada ao trabalho frequentemente aparecem antes do desenvolvimento da asma. O histórico ocupacional detalhado (Capítulo 18) ou uma revisão dos relatórios de dados de segurança do material, ou o relatório de higiene ocupacional, podem revelar um sensibilizante ocupacional conhecido. Mais de 300 sensibilizantes respiratórios ocupacionais são atualmente conhecidos, e novos agentes e exposições são relatados a cada ano; no entanto, a ausência de um sensibilizante conhecido não exclui asma ocupacional.

Embora o histórico possa ser bem útil, a avaliação sempre deve incluir teste da função pulmonar (Capítulo 85) para confirmar a asma, mesmo quando o paciente tem sintomas ou dentro de 24 horas da suspeita de exposição no local de trabalho (Fig. 93-1). Testes cutâneos de alergias, amostras de sangue, ou ambos, devem ser obtidos para teste dos anticorpos IgE específicos para qualquer sensibilizante relevante, se possível. O monitoramento seriado das taxas de pico de fluxo expiratório, diários de sintomas ou o uso de medicação de resgate podem fornecer informações de adicionais. Os resultados de um teste de broncoprovocação com metacolina (Capítulo 87) no final de uma semana típica de trabalho podem ajudar quando comparados aos resultados após 10 dias sem exposição. Uma comparação da contagem de eosinófilos no escarro induzido durante o trabalho e depois de um período afastado da exposição, mostrando níveis mais elevados quando exposto, fornece informações diagnósticas de apoio. Se o diagnóstico ainda for duvidoso, uma inalação específica cuidadosamente controlada quando houver suspeita de sensibilizante no local de trabalho pode ser realizada. Todas as investigações podem ser falsamente positivas ou negativas; então, uma combinação de investigações se faz necessária enquanto o paciente continua a trabalhar, e até que o diagnóstico seja confirmado. Considerando a natureza especializada de muitos desses estudos, recomenda-se uma consulta com um especialista. O principal diagnóstico diferencial para pacientes com asma confirmada é o início coincidente de asma com asma exacerbada no local de trabalho. Outras condições, como disfunção de prega vocal,

podem explicar os sintomas ou podem coexistir com a asma e confundir o diagnóstico.

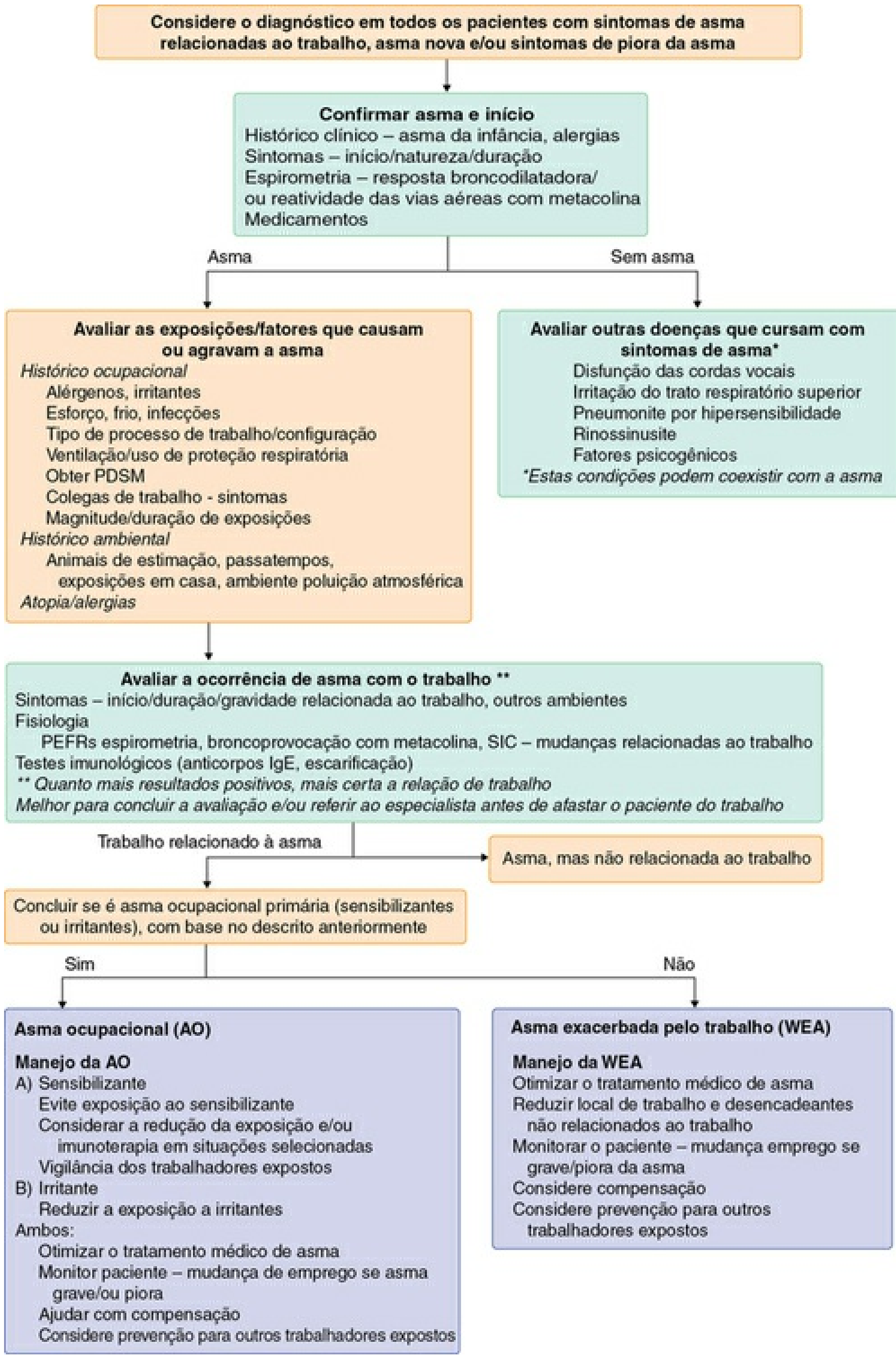

FIGURA 93-1 Avaliação clínica e tratamento da asma relacionada ao trabalho. IgE = imunoglobulina E; PDSM = Planilha de Dados de Segurança do Material; PEFR = taxa de pico de fluxo expiratório ; SIC = broncoprovocação de inalação específica. (Da American College of Chest Physicians. Consensus statement: diagnosis and management of work-related asthma. *Chest.* 2008;134:1S-41S.)

Tratamento e prevenção

O tratamento ideal de pacientes com asma ocupacional induzida por sensibilizante inclui a remoção completa de futuras exposições ao sensibilizante e agentes de

reatividade cruzada combinado com a abordagem farmacológica comum para o tratamento da asma (Capítulo 87) e defesa da compensação adequada do trabalhador. A consideração de outros trabalhadores expostos tipicamente inclui a comunicação com os agentes de saúde pública e segurança no trabalho, na esperança de que medidas possam ser instituídas para proteger outros trabalhadores de exposições e sintomas semelhantes. As recomendações de prevenção primária foram feitas para reduzir as exposições aos sensibilizantes ocupacionais sempre que possível, removendo os agentes sensibilizantes desnecessários (p. ex., removendo as luvas de látex com alto teor de talco e proteína) e limitando as exposições aos sensibilizantes com medidas de higiene ocupacional. O monitoramento médico contínuo no local de trabalho também pode ser importante.

Prognóstico

O resultado é melhor se o diagnóstico precoce resultar na remoção de maiores exposições, enquanto a asma é relativamente leve. A melhora pode continuar a ocorrer até 10 anos após a remoção da exposição, mas a asma não se resolve completamente na maioria dos pacientes. Para pacientes com asma ocupacional decorrente do látex de borracha natural, o uso de luvas de látex com baixo teor de proteína pelos colegas de trabalho e evitar diretamente os produtos de borracha natural pelo trabalhador sensibilizado resulta em melhoria semelhante à melhora em pacientes completamente afastados do trabalho.

Asma Exacerbada pelo Trabalho

Epidemiologia e manifestações clínicas

A asma exacerbada pelo trabalho é definida como uma asma que não é causada por um trabalho, mas é agravada ou exacerbada pelas condições de trabalho. A asma pode estar presente antes de se começar a trabalhar ou pode começar coincidentemente durante o emprego, mas ela não é causada pelo trabalho. As exposições no local de trabalho que comumente exacerbam a asma incluem temperatura ou umidade extrema, poeiras, fumos e gases. Os pacientes podem estar expostos no trabalho a alérgenos ambientais comuns (p. ex., alérgenos fúngicos em um ambiente de consultório médico ou de animais ou ácaros da poeira doméstica, em ambientes domésticos), que exacerbam a asma em pacientes que estão sensibilizados a alérgenos sazonais. Os sintomas de asma exacerbada pelo trabalho podem ocorrer transitoriamente com uma exposição (p. ex., durante uma reforma em um prédio) ou pode ocorrer em bases diárias (p. ex., exposição diária aos vapores enquanto se realiza esforço físico em um ambiente industrial).

Diagnóstico e tratamento Rx

A asma temporária exacerbada pelo trabalho é comumente diagnosticada com base no histórico de exposições no trabalho e o aumento associado de sintomas asmáticos,

necessidades de medicamentos ou visitas regulares ao médico. A avaliação recomendada dos pacientes com exacerbações diárias ou frequentes de asma é semelhante à dos pacientes com suspeita de asma ocupacional. As alterações relacionadas ao trabalho nos registros do pico de fluxo seriado imitam às da asma ocupacional, mas a contagem de eosinófilos no escarro é menor do que o observado na asma ocupacional. Se a exposição no local de trabalho inclui um sensibilizante potencial, o teste imunológico ou exposição controlada pode confirmar se a sensibilização respiratória realmente ocorreu.

O tratamento inclui as mesmas medidas farmacológicas das exacerbações não relacionadas ao local de trabalho, incluindo otimização do tratamento farmacológico da asma (Capítulo 87) e, quando necessário, ajustes nas exposições no local de trabalho para evitar exacerbações contínuas. A higiene ocupacional pode reduzir as exposições, mas alguns pacientes necessitam de uma alteração da função ou da área de trabalho. A compensação do trabalhador pode estar disponível para pacientes que perdem o dia de trabalho devido a uma exacerbação de asma.

Exposição A irritante e síndrome da disfunção reativa das vias aéreas

Um elevado nível de exposição acidental geralmente a um agente irritante pode causar asma. Embora as manifestações clínicas possam ser dramáticas, a asma ocupacional induzida por agentes irritantes representa uma parcela relativamente pequena de todos os casos de asma ocupacional. Os critérios mais definitivos para essa condição são os aplicados ao termo *síndrome da disfunção reativa das vias aéreas*: o início dos sintomas de asma dentro de 24 horas de exposição, geralmente grave o suficiente para levar a uma consulta médica não programada; exposição a um único agente irritante em altos níveis; sintomas de asma que persistem por pelo menos três meses; testes de função pulmonar que confirmam a asma com resposta significativa aos broncodilatadores ou resposta broncoconstritora para um desafio com metacolina; e ausência de doença pulmonar preexistente ou outras condições que explicam os sintomas. Quando esses critérios não são completamente atendidos (p. ex., os sintomas começam mais de 24 horas depois da exposição ou se resolvem dentro de semanas após a exposição), o termo *asma induzida por agente irritante* é comumente aplicado, reconhecendo que este diagnóstico é menos evidente do que o da síndrome de disfunção reativa das vias aéreas.

Asma induzida por agente irritante e síndrome da disfunção reativa das vias aéreas podem desaparecer depois de algumas semanas ou meses. O tratamento é o mesmo das outras causas de asma (Capítulo 87), embora tais pacientes sejam menos responsivos ao tratamento farmacológico usual.

Medidas de higiene ocupacional no local de trabalho devem ser melhoradas para evitar exposições futuras semelhantes. Os pacientes afetados podem necessitar de um ambiente de trabalho modificado para prevenir exacerbações subsequentes de asma.

Doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional

A exposição crônica à poeira e gases pode causar DPOC induzida pelo trabalho, com alterações fisiopatológicas essencialmente idênticas às observadas na DPOC relacionada ao tabagismo (Capítulo 88). Os sintomas de bronquite crônica, incluindo tosse crônica e produção de escarro, podem ocorrer com ou sem alterações no teste de função pulmonar. As causas incluem pó de minerais, como sílica, e exposições à poeira orgânica, tais como a de fazendeiros e marceneiros; a matéria particulada nos gases de escape de diesel; e óxido de nitrogênio, ozônio e partículas ultrafinas nos gases de solda.

Não há testes diagnósticos específicos para distinguir uma causa ocupacional de outra não ocupacional de DPOC. O histórico de exposição, com documentação objetiva, é útil. A confirmação da ausência de histórico de tabagismo pode auxiliar na determinação da probabilidade de haver uma causa ocupacional, mas o histórico positivo de tabagismo não exclui uma contribuição ocupacional.

O tratamento é o mesmo dos pacientes com DPOC não ocupacional (Capítulo 88). No entanto, futuras exposições à poeira e gases que provavelmente pioram a doença devem ser minimizadas.

Pneumonite por hipersensibilidade

Muitas das exposições que levam à pneumonite por hipersensibilidade (Capítulo 92) ocorrem no local de trabalho e várias possuem o nome da ocupação ou trabalho associado a elas: pulmão de fazendeiro, pulmão do lavador de queijo, pulmão do trabalhador de cogumelo e pneumonite por hipersensibilidade de líquidos de metais (Tabela 93-3). As causas ocupacionais também incluem exposição aos umidificadores contaminados (com protozoários ou fungos) em fábricas ou escritórios (pulmão umidificador), bem como os salva-vidas expostos aos *sprays* de água das piscinas contaminadas com micro-organismos. Os trabalhadores de metalúrgicas e maquinistas podem desenvolver pneumonite por hipersensibilidade decorrente de resfriadores recirculados que ficam contaminados com bactérias Gram-negativas ou micobactérias atípicas, que, então, são aerossolisadas na névoa do resfriador e inaladas.

Tabela 93-3

Exemplos de causas ocupacionais da pneumonite por hipersensibilidade

OCUPAÇÃO	CAUSA
Fazendeiro	Actinomicetos termofílicos no feno embolorado
Trabalhadores metalúrgicos	Contaminação dos líquidos de metais com micro-organismos, como *Mycobacteria immunogens* ou fungos
Trabalhador exposto a umidificadores	Contaminação com micro-organismos, como protozoários ou fungos
Trabalhador de cana de açúcar	Cana de açúcar embolorada (bagaçose)
Lenhador	Fungos
Trabalhador de frangos ou perus	Proteínas aviárias
Trabalhador farmacêutico	Penicilina
Pessoa que manuseia alimentos	Soja
Trabalhador de escritório	Micro-organismos que contaminam ar condicionado e umidificador
Funcionário de piscina	Contaminação fúngica pelos *sprays* em torno da piscina
Trabalhador com animais	Proteínas de rato
Trabalhador de cogumelo	Fungos
Plantador ou manipulador de trigo	Farinha infestada por gorgulho
Trabalhador de estufa	Fungos
Trabalhadores que pulverizam tinta de uretano ou adesivos/selantes (ou, menos frequentemente, outros trabalhadores que usam diisocianato)	Metileno difenil diisocianato, hexametileno diisocianato, tolueno diisocianato
Trabalhador químico que utiliza plástico, resina e tinta	Anidrido trimetílico

Fisiopatologia

A maioria das exposições antigênicas que causam pneumonite por hipersensibilidade são actinomicetos orgânicos, principalmente termofílicos (Capítulo 337), fungos, micobactérias atípicas (Capítulo 333) e protozoários. Outros antígenos comuns incluem proteínas de aves e ratos. De forma menos comum, a pneumonite por hipersensibilidade pode ser induzida pelos antígenos químicos de baixo peso molecular, como penicilina ou metileno difenil diisocianato (MDI), que é usado como selante ou ligante. Partículas pequenas, comumente de 3 a 5 μm de diâmetro aerodinâmico médio da massa, atingem as vias aéreas pequenas e os alvéolos, onde a resposta imunológica leva à pneumonite por hipersensibilidade. Essa resposta imunológica está associada a anticorpos IgG específicos e linfócitos T, sendo que recorrem com a repetição das exposições.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A forma aguda da doença se manifesta como tosse, dispneia, calafrios e mal estar,

geralmente de quatro a oito horas após a exposição e se resolve 12 a 24 horas depois. Ao exame, os pacientes geralmente ficam febris e taquipneicos, com redução da expansão do tórax e estertores basais. A neutrofilia é comum e a radiografia do tórax apresenta infiltrados agudos. Os testes de função pulmonar podem apresentar um padrão restritivo, com uma capacidade de difusão reduzida, e gases no sangue arterial podem mostrar hipoxemia devido ao desequilíbrio ventilação-perfusão.

A pneumonite por hipersensibilidade crônica pode acompanhar os episódios agudos repetitivos ou se iniciar de maneira independente. Causa uma tosse seca crônica, dispneia progressiva e, muitas vezes, perda de peso significativa. O exame físico geralmente revela redução da expansão torácica e estertores basais. Os resultados dos testes de função pulmonar e achados radiológicos podem ser semelhantes à fibrose pulmonar idiopática inespecífica (Capítulo 92) e opacidades em vidro fosco são frequentemente observadas em uma tomografia computadorizada (TC) do tórax. O lavado broncoalveolar apresenta tipicamente um aumento na contagem de linfócitos, podendo haver uma predominância de linfócitos T CD8 (Capítulo 85).

Pode haver suspeita de causa ocupacional específica da pneumonite por hipersensibilidade em decorrência de uma relação temporal às exposições no local de trabalho. O diagnóstico diferencial da forma crônica inclui fibrose pulmonar idiopática, embora o baqueteamento seja menos comum em pneumonite por hipersensibilidade. Achados radiológicos e testes de função pulmonar também podem imitar a fibrose pulmonar idiopática, mas um achado que diferencia as duas entidades é o lavado broncoalveolar, que mostra linfocitose (60 a 80% das células), geralmente com uma predominância de linfócitos T $CD8^+$, mas, às vezes, com predominância de células $CD4^+$ nas formas crônicas da doença.

Investigações laboratoriais incluem a determinação da presença de anticorpos IgG séricos para o antígeno suspeito. No entanto, os anticorpos IgG também podem estar presentes em indivíduos expostos que não têm a doença e, portanto, não são específicos para o diagnóstico. Por outro lado, a incapacidade de demonstrar anticorpos específicos não é incomum na pneumonite por hipersensibilidade, pois o número limitado de antígenos utilizados para o teste pode não incluir o antígeno ocupacional relevante. Às vezes é necessária a provocação específica com o antígeno suspeito em um ambiente de laboratório, caso haja dúvidas quanto ao diagnóstico.

Alguns pacientes podem ser seguramente submetidos à "provocação do trabalho", que monitora as alterações nos sintomas, febre, contagem de neutrófilos sanguíneos, achados radiológicos e função pulmonar, com e sem exposição ao agente suspeitado. A biópsia pulmonar, quando realizada, pode apresentar granulomas e células gigantes de corpo estranho. Porém, se outros achados corroborarem o diagnóstico de pneumonite por hipersensibilidade, geralmente a biópsia a céu aberto e as provocações não são necessárias.

Tratamento e prognóstico Rx

Os princípios de tratamento são os mesmos da pneumonite por hipersensibilidade

não ocupacional (Capítulo 94). A remoção da exposição ao agente causal é o tratamento primário. Assim como na asma ocupacional por sensibilizante, a remoção deve ser completa e, frequentemente, requer uma mudança no trabalho se o agente etiológico não puder ser removido. A redução da exposição pelo uso de equipamentos de proteção respiratória geralmente não é prática e não é eficaz, com exceção do respirador com suprimento de ar para exposições ocasionais de curta duração. Pacientes com pneumonite por hipersensibilidade aguda podem não necessitar de medicamentos além da remoção da exposição ao antígeno, mas se os episódios agudos forem graves, eles podem necessitar de medidas de apoio, incluindo corticosteroides (p. ex., 20 a 60 mg de prednisona oral por dia), oxigênio suplementar e cuidados intensivos (Capítulo 94). Pneumonite por hipersensibilidade crônica pode necessitar de tratamento com corticosteroides orais adicionais (p. ex., 5 a 10 mg de prednisona via oral por dia) assim como a pneumonite crônica por hipersensibilidade não ocupacional, sendo que a fibrose em fase terminal grave pode levar à necessidade de transplante de pulmão. O prognóstico é melhor com o diagnóstico precoce e a remoção completa da exposição ao agente causal. As medidas preventivas incluem medidas de higiene ocupacional para evitar a contaminação de líquidos, aerossol ou poeiras com micro-organismos e uso de dispositivos de proteção respiratória apropriada.

Beriliose crônica

Epidemiologia e fisiopatologia

Pneumonite aguda tóxica foi descrita em trabalhadores que tiveram alta exposição ao berílio na fabricação de lâmpadas fluorescentes na década de 1940, sendo que uma resposta de hipersensibilidade que provocou a beriliose crônica foi descrita na década de 1950. Agora, os efeitos tóxicos agudos são raros, mas a beriliose crônica permanece um problema em razão da expansão do uso de berílio (Tabela 93-4) e um melhor reconhecimento de sensibilização pelo desenvolvimento de um teste sanguíneo imunológico.

Tabela 93-4

Exposições potenciais ao berílio

EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS
Produção de metal e liga (ligas de alumínio, cobre e níquel; recentemente incluem-se tacos de golfe e canetas com clipe metálico)
Fabricante de cerâmica
Revestimento metálico, incluindo técnicos dentários (coroas, pontes)
Eletrônica, incluindo componentes de computador, transístores, micro-ondas e raios X, dissipadores de calor, telecomunicações

Engenharia atômica e aeroespacial (combustível de foguete, blindagens térmicas e peças de metal)
Conserto e fabricação de aeronaves
Reatores nucleares, armas nucleares e indústria de defesa
Revestimento de tubos de raios catódicos para radares e instalações semelhantes
Laboratórios
Extração de minério
Recuperação e reciclagem de metal
EXPOSIÇÕES NÃO OCUPACIONAIS
Membros familiares expostos às poeiras das roupas do trabalhador
Quebra de lâmpadas fluorescentes (feitas antes de 1950 na América do Norte)
Exposições decorrentes de acidentes industriais (p. ex., de uma usina de processamento nuclear no Cazaquistão, antiga União Soviética, em 1990)

De Tarlo SM, Rhee K, Powell E, et al. Marked tachypnoea in siblings with chronic beryllium disease due to copper-beryllium alloy. *Chest.* 2001;119:647-650.

A beriliose crônica é uma doença de hipersensibilidade com uma forte associação genética com as variantes do gene HLA-DPB1 que codificam Glu69 e que foram identificados em 83 a 97% dos pacientes com a doença. No entanto, esta variante genética ocorre em 30 a 48% da população geral e, como resultado, não é útil como teste de triagem.

Manifestações clínicas

As características clínicas pulmonares da beriliose crônica são semelhantes às da sarcoidose (Capítulo 95), que varia de achados radiológicos e histológicos em pacientes assintomáticos até quadros clínicos graves com doença pulmonar restritiva importante. O início pode ocorrer em até 20 anos após a exposição ao berílio, mesmo que o paciente não seja mais exposto. O histórico clínico em todos os pacientes com sarcoidose aparente deve incluir perguntas sobre possível exposição ao berílio, mesmo se esta ocorreu há muitos anos.

Diagnóstico e tratamento Rx

A radiografia do tórax mostra alterações que parecem idênticas às da sarcoidose com aumento de linfonodos hilares ou mediastinais ou múltiplos nódulos pulmonares, ou ambos (Fig. 93-2). A sensibilização ao berílio pode ser detectada por um teste de proliferação de linfócitos de berílio que demonstram a presença de linfócitos sensibilizados no sangue ou no lavado broncoalveolar. Este teste também pode detectar a sensibilização ao berílio entre pacientes expostos e assintomáticos, que,

então, podem ser avaliados quanto a uma possível beriliose crônica e aconselhados quanto à redução ou eliminação de novas exposições no local de trabalho.

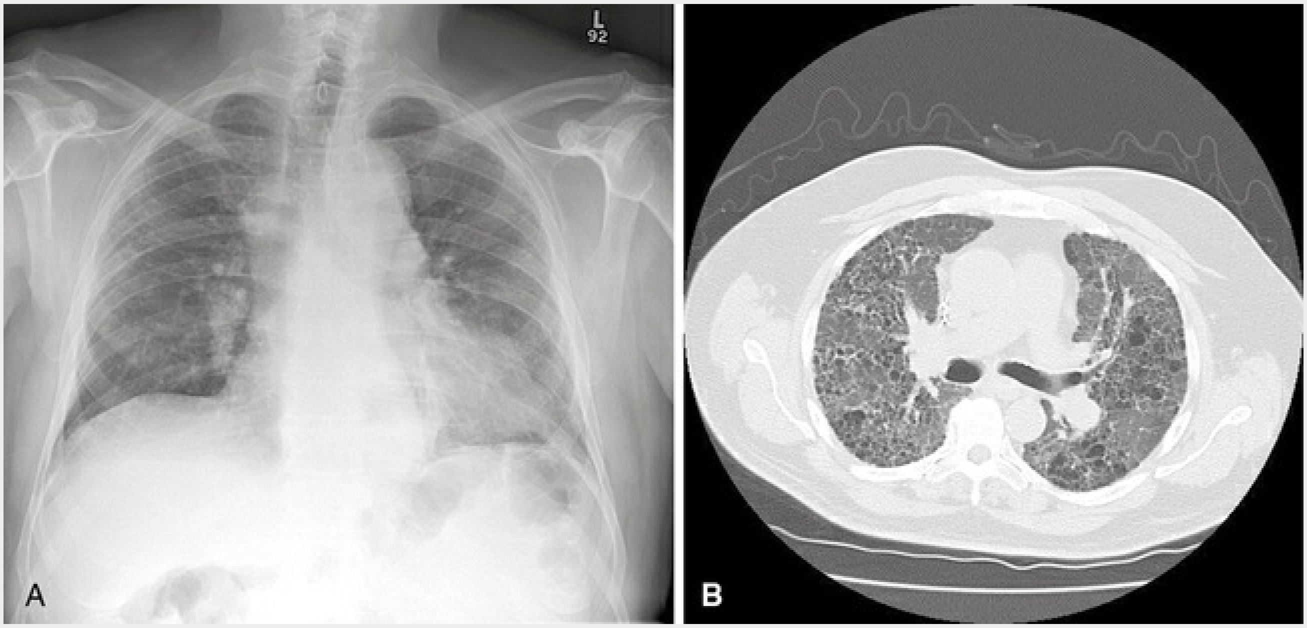

FIGURA 93-2 Radiografia do tórax posteroanterior (A) e tomografia computadorizada de alta resolução (B) de pacientes com beriliose crônica.
A radiografia do tórax demonstra adenopatia hilar e infiltrados, sendo que as imagens mostram destruição dos espaços aéreos e infiltrados.

Após a doença se desenvolver, aconselha-se remover a exposição, mas ainda assim a doença pode piorar. A deterioração progressiva na função pulmonar é tratada de forma semelhante à sarcoidose (Capítulo 95), com a administração oral de corticosteroides e medidas de apoio.

Doenças relacionadas ao asbesto

Embora o uso do asbesto tenha diminuído, e melhores equipamentos de proteção tornaram-se obrigatórios, as doenças relacionadas ao asbesto continuam ocorrendo devido ao longo período de latência entre a exposição e a doença. O asbesto de crisotila tem menos efeito sobre os pulmões do que as outras formas de asbestos, ou seja, os anfibólios. Efeitos da exposição incluem doença maligna e benigna.

A *doença benigna do asbesto* é frequentemente assintomática e identificada nas imagens de tórax. O espessamento pleural e as placas pleurais, comumente com calcificação, podem ocorrer 20 a 30 anos após a primeira exposição e, inicialmente, podem aparecer na radiografia de tórax como opacidades lineares calcificadas e sobre os hemidiafragmas e a borda cardíaca (Fig. 84-10 no Capítulo 84). Se extensas, pode ser difícil excluir as opacidades intrapulmonares, exceto pela TC. As placas pleurais são um marcador de exposição ao asbesto, mas não ocorrem em todos os trabalhadores com exposição significativa ao asbesto. Eles geralmente não causam alterações significantes na função pulmonar, exceto que o espessamento pleural difuso pode resultar em dispneia de esforço e doença restritiva. O espessamento pleural pode causar atelectasia redonda

(Capítulo 90) quando o envolvimento de uma parte do tecido pulmonar periférico pela pleura espessa causa um nódulo pulmonar aparente, tipicamente com um "sinal de cometa" mostrando a pleura espessa. O derrame pleural benigno pode se desenvolver, tipicamente cerca de 10 a 15 anos após a exposição ao asbesto. E ele requer investigações adicionais, pois o diagnóstico diferencial inclui o derrame pleural maligno (Capítulo 99).

Asbestose é o termo usado para a doença pulmonar intersticial causada por asbesto. A apresentação clínica geralmente se dá com tosse seca e dispneia ao esforço. O exame físico geralmente revela estertores basais na ausculta pulmonar e baqueteamento digital. A radiografia de tórax mostra doença pulmonar intersticial basal, com ou sem alterações pleurais adicionais, como descrito anteriormente. Os testes de função pulmonar mostram doença pulmonar restritiva (Capítulo 85) e os achados histológicos são os mesmos da pneumonia intersticial usual (Capítulo 92). Os achados que apoiam o diagnóstico de asbestose em vez de pneumonia intersticial usual incluem duração e nível de exposição significante ao asbesto, um período de latência de normalmente 20 a 40 anos após a primeira exposição e o achado de corpos de asbesto enferrujados no escarro ou tecido pulmonar (Fig. 93-3). Infelizmente, o tratamento farmacológico não é eficaz e a doença pulmonar pode progredir para fibrose em fase terminal. O tratamento é de suporte, incluindo oxigênio suplementar e consideração para o transplante de pulmão (Capítulo 101). Assim como ocorre com outras doenças de latência longa, prevenir a exposição é fundamental.

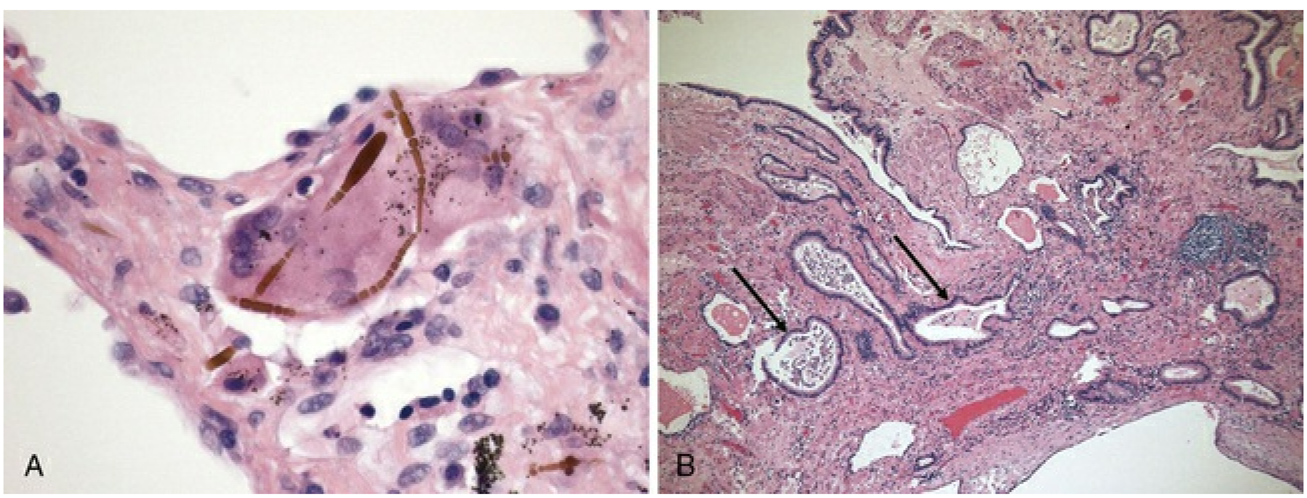

FIGURA 93-3 Histologia de uma biópsia pulmonar mostrando corpos de asbestos. Corpos ferruginosos incluem fibras de asbestos revestidas por material mucopolissacarídeo com base em proteína e ferro, com aparência dourada e na forma de "colar de pérolas". Os dois maiores corpos de asbestos no centro da Figura estão presentes dentro de uma célula gigante multinucleada (hematoxilina e corante de eosina, × 400). (Cortesia de Dr. David Hwang, Toronto General Hospital).

Mesotelioma (Capítulo 197), um tumor maligno da pleura, peritônio, ou ambos, é uma das complicações da exposição ao asbesto que pode ocorrer mesmo depois de exposição relativamente menor, como a exposição secundária dos familiares à poeira nas roupas daqueles que trabalham com a exposição. Ela geralmente ocorre 30 a 40 anos após a exposição ao asbesto e pode se apresentar incidentalmente em estudo de imagem do tórax ou com dor torácica ou perda de peso. As radiografias apresentam espessamento

pleural e um derrame pleural pode estar presente. O mesotelioma é difícil de ser distinguido do espessamento pleural benigno sem uma biópsia. Nenhum tratamento comprovou ser eficaz (Capítulo 197), de modo que a triagem de rotina para detectar mesotelioma em pessoas expostas não é atualmente recomendada. O risco de câncer de pulmão (Capítulo 197) aumenta após exposição significativa ao asbesto, geralmente com um período de latência de 20 a 30 anos. Exposição ao fumo e exposição ao asbesto têm inúmeros efeitos sobre o risco de câncer pulmonar.

Silicose e outras pneumoconioses

As incidências de silicose e outras doenças causadas por poeiras inorgânicas (Tabela 93-5) diminuíram substancialmente nas últimas décadas devido à melhor proteção em minas, jateamento e outros cenários. Há uma associação entre a silicose e o desenvolvimento de doença vascular do colágeno, principalmente artrite reumatoide. Pacientes com pneumoconiose e artrite reumatoide podem apresentar maior risco de desenvolver nódulos reumatoides no pulmão, a tão conhecida síndrome de Caplan, e infecções micobacterianas.

Tabela 93-5

Empregos que podem levar à silicose

Empregos que podem levar à silicose
Mineração: mineração subterrânea (túneis) ou de superfície
Moagem: sílica moída para abrasivos e enchedores
Pedreiras
Jateamento: por exemplo, de prédio, preparando o aço para ser pintado
Cerâmica; ou pessoas que trabalham com argila
Trituração, polimento usando rodas de sílica
Trabalho com pedras
Fundição: moagem, modelagem, lascas
Trabalho com pedras refratárias
Vidro: para polir e usar como abrasivo
Caldeira: limpar caldeiras
Manufatura de abrasivos

Inicialmente, os pacientes podem ser identificados de forma incidental durante um programa de monitoramento médico ou através da radiografia do tórax, que mostra pequenos e múltiplos nódulos pulmonares, geralmente com linfonodos mediastinais aumentados que imitam a sarcoidose (Fig. 93-4). Os nódulos podem coalescer e causar fibrose massiva progressiva, principalmente a parte superior dos pulmões, com enfisema

compensatório na parte inferior. Nas imagens do tórax, os linfonodos mediastinais podem ter uma característica de calcificação em “casca de ovo” na silicose. O tratamento é de suporte. Pacientes com exposição à sílica ou poeira de carvão podem desenvolver DPOC decorrente da exposição. Pacientes que evoluem com doença pulmonar em estágio terminal podem ser considerados para transplante de pulmão.

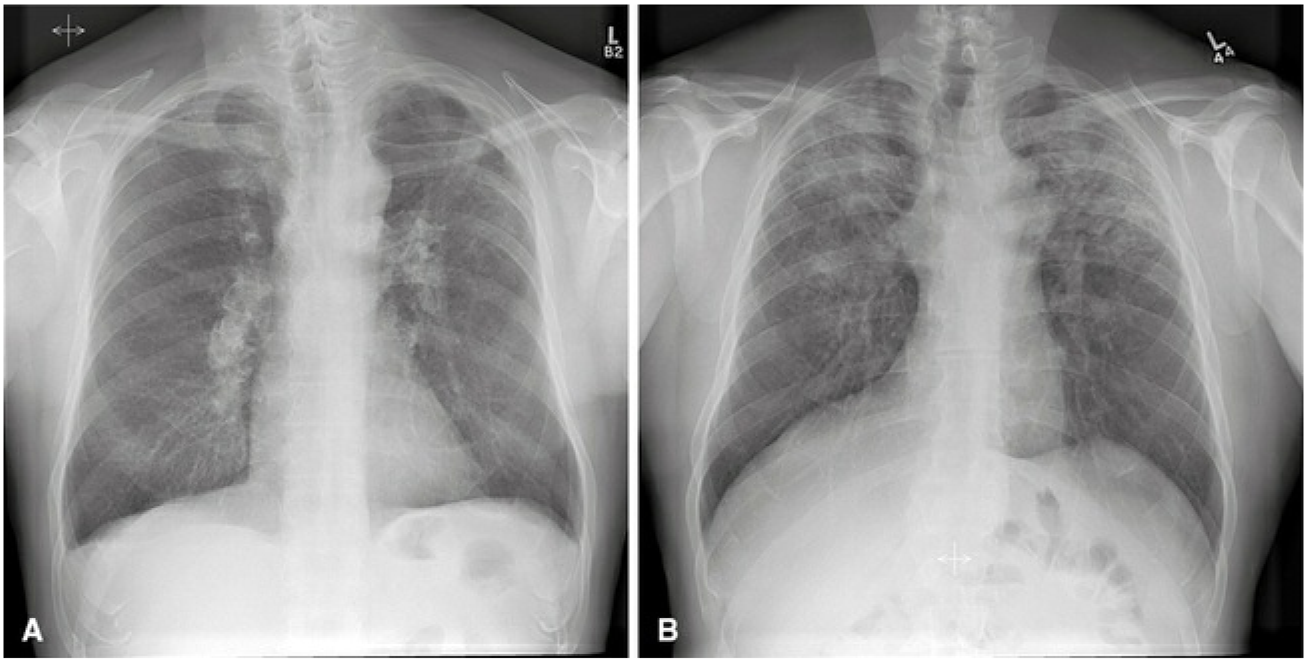

FIGURA 93-4 Radiografia do tórax posteroanterior de dois pacientes com silicose. **A**, Pequenos nódulos e calcificação em casca de ovo nos linfonodos hilares. **B**, Fibrose maciça progressiva das áreas superiores do pulmão com enfisema compensatório.

Síndromes febris agudas

Uma variedade de exposições ocupacionais pode causar síndromes respiratórias febris agudas que podem imitar a doença respiratória viral aguda (Tabela 93-6). O mecanismo dessas síndromes não é totalmente compreendido, mas elas estão associadas à neutrofilia sistêmica e ativação de citocinas, geralmente com aumento da interleucina-6 (IL-6) e IL-8.

Tabela 93-6

Causas ocupacionais de síndrome febril aguda

SÍNDROME	CAUSA
Febre de gás de polímero ou Febre de teflon	Politetrafluoroetileno e outros gases de polímeros de fluorocarbono
Febre dos gases de metal	Gás de zinco decorrente da soldagem de aço galvanizado, menos comumente, gases de outros metais
Febre da fábrica de algodão	Pó e endotoxinas decorrente de contaminação bacteriana de algodão não processado, linho e cânhamo
Febre do umidificador	Micro-organismos encontrados em reservatórios, como umidificadores, ar condicionado, aquário
Síndrome da poeira tóxica orgânica	Poeira em grãos, pedaços de madeira embolorada

Manifestações clínicas e diagnóstico

De forma típica, calafrios, febre, mal estar, tosse seca e opressão torácica começam em 6-8 horas após o início da exposição no local de trabalho e geralmente se resolvem no dia seguinte. Ocasionalmente, a falta de ar e outros sintomas respiratórios são graves o suficiente para fazer com que os pacientes busquem atenção médica emergencial. Pode ocorrer infiltrado pulmonar neutrofílico e hipoxemia, achados semelhantes aos da pneumonia aguda ou pneumonite por hipersensibilidade aguda. Os sintomas e sinais geralmente se resolvem em 24-48 horas sem antibióticos e recorrem com outras exposições, embora as manifestações clínicas fiquem mais sutis com as exposições diárias repetidas (p. ex., a febre de segunda-feira de manhã nos trabalhadores de moinho de algodão). Os trabalhadores geralmente estão familiarizados com a síndrome, pois ela afeta comumente 30% dos trabalhadores expostos. Contudo, se o diagnóstico não for dado pelo paciente, é necessário fazer um levantamento cuidadoso das potenciais exposições no local de trabalho.

Tratamento Rx

O tratamento é de suporte. Se a exposição causadora puder ser removida (p. ex., limpar um umidificador contaminado), os sintomas podem ser prevenidos. Se a causa não puder ser removida e os sintomas forem graves, o paciente pode precisar de uma redução ou alteração da exposição no local de trabalho.

Câncer pulmonar ocupacional

Uma duração significante e o nível de exposição a um carcinógeno reconhecido, como asbestos, cromo hexavalente (como na produção de cromato e indústria de pigmentos), compostos de radônio solúveis ou gases, hidrocarbonos aromáticos policíclicos, éteres clorometílicos, arsênico ou sílica podem aumentar o risco de câncer pulmonar (Capítulo

197). Este histórico deve ser levantado nos pacientes. A Agência Internacional de Pesquisa de Câncer fornece uma listagem com os carcinógenos pulmonares ocupacionais e a probabilidade de associação ao câncer (*http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php*).

Leituras sugeridas

CDC NIOSH Work-Related Lung Disease (WoRLD) Surveillance System. http://www2.cdc.gov/drds/WorldReportData. Acessado em 27 de outubro, 2010. *Informações sobre a prevalência de doenças pulmonares ocupacionais nos Estados Unidos* *Informações sobre a prevalência de doenças pulmonares ocupacionais nos Estados Unidos*

Peden, D. B., Bush, R. K. Advances in environmental and occupational respiratory diseases in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:559–562. *Análise.*

Sawyer, R. T., Maier, L. A. Chronic beryllium disease: an updated model interaction between innate and acquired immunity. *Biometals*. 2011; 24:1–17. *Análise de como o berílio leva à inflamação crônica e formação de granulomas.*

No Brasil

A silicose é a pneumoconiose mais prevalente no Brasil. Em estudo retrospectivo, realizado na Universidade Estadual de Campinas, foram identificados 1.147 casos de pneumoconiose: 93% eram de silicose; 4%, de pneumoconiose por poeira mista; 1%, de asbestose; 1%, de pneumoconiose por rocha fosfática; e 1%, de outras pneumoconioses (por carvão, grafite e metais duros). Estima-se que a prevalência de silicose tenha se reduzido no Brasil, principalmente a partir da última década, relacionada a um melhor controle das condições de trabalho.

O Brasil é o quinto maior produtor de asbesto, cuja extração foi iniciada no início da década de 1940. A sua mineração e moagem, atualmente, é realizada em mina localizada em Goiás. A Universidades Estadual de Campinas, a Universidade Federal de São Paulo e a Universidade de São Paulo estão envolvidas em projeto de avaliação dos trabalhadores desta mina. Em publicação recente, demonstrou-se que as medidas de higiene e controle, instaladas nos últimos anos, reduziram a prevalência de comprometimento pulmonar decorrente da exposição.

Bibliografia

Ministério do Trabalho e Emprego. FUNDACENTRO. Programa Nacional de Eliminação da Silicose. http://www.fundacentro.gov.br/index.asp?D=SES. *Sítio do Ministério do Trabalho, em que se encontram dados relacionados ao programa nacional de eliminação da silicose.*

Bagatin, E., Neder, J. A., Nery, L. E., et al. Non-malignant consequences of decreasing asbestos exposure in the Brazil chrysotile mines and mills. *Occup Environ Med*. 2005; 62:381–389. *Avaliação dos trabalhadores de minas de asbesto no Brasil.*

Lido, A. V., Kitamura, S., Oliveira, J. I., et al. Exposição ocupacional e ocorrência de pneumoconioses na região de Campinas (SP) Brasil, 1978-2003. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(6):367–372. *Prevalência de pneumoconioses em um centro universitário brasileiro.*

Lesões físicas e químicas do pulmão

David C. Christiani

Incidentes de submersão: afogamento

Definição

Afogamento é definido como “o processo de sofrer por comprometimento respiratório por submersão/imersão em líquido”. O termo *quase afogamento* era usado anteriormente para descrever indivíduos que sobreviveram a um acidente de submersão, pelo menos temporariamente, mas foi abandonado com base nas recomendações do Primeiro Congresso Mundial sobre Afogamento, em Amsterdã, em 2002.

Epidemiologia

A estimativa do número de mortes anuais em decorrência de afogamento no mundo todo é de 500.000. Cerca de 4.200 pessoas são tratadas por ano de afogamento não fatal nos departamentos de emergência nos EUA, e outras 3.400 sofrem afogamento fatal. Uso de álcool, idade abaixo de quatro anos e sexo masculino são associados a taxas aumentadas de afogamento não fatal e fatal.

Fisiopatologia

A resposta inicial à submersão/imersão é apneia, seguida quase invariavelmente por aspiração. O laringospasmo pode resultar na aspiração de uma quantidade variável de meio líquido para dentro dos pulmões. A hipoxemia, a hipercapnia e a acidemia desenvolvem- se agudamente. A aspiração de água doce ou salgada resulta na oclusão da via aérea, atividade reduzida de surfactante, lesão alveolar direta e broncospasmo. A lesão pulmonar aguda ou a síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), associada a edema pulmonar não cardiogênico e hipoxemia acentuada, podem desenvolver-se horas ou dias depois do acidente. A mortalidade é devida principalmente a efeitos cardiovasculares, como resultado de hipóxia grave precoce ou tardia. A consequência secundária mais séria da hipóxia é lesão cerebral anóxica. Também pode ocorrer insuficiência renal aguda. O consumo de álcool também aumenta o risco de hipotermia. As alterações dos eletrólitos séricos por afogamento em água doce ou água salgada não são importantes clinicamente.

Manifestações clínicas

A apresentação inicial de uma vítima de afogamento varia amplamente. A hipotermia, que é comum em vítimas de afogamento, pode ser associada à bradicardia ou à parada cardíaca devida à assistolia ou à fibrilação ventricular. Taquipneia, taquicardia e febre de baixo grau são típicas nos pacientes não hipotérmicos. A cianose pode estar presente, e um paciente tossindo pode produzir expectoração espumosa rosada. A avaliação neurológica pode revelar agitação com ou sem intoxicação ou coma. O paciente deve ser examinado cuidadosamente quanto a sinais de trauma associado.

Os achados laboratoriais esperados incluem anormalidades eletrolíticas brandas, independentemente de se a submersão ocorreu em água salgada ou água doce, leucocitose moderada, leve diminuição no hematócrito nas primeiras 24 horas ou leve aumento na hemoglobina livre com um hematócrito estável na submersão em água doce, devido à hemólise, hipoxemia grave e acidose metabólica. A evidência de coagulação intravascular disseminada pode ocorrer. As alterações eletrocardiográficas iniciais incluem taquicardia sinusal e alterações inespecíficas de segmento ST e onda T, que revertem para o normal dentro de horas. As arritmias ventriculares ameaçadoras à vida, o bloqueio cardíaco completo ou a evidência de infarto do miocárdio podem ocorrer cedo ou tarde na evolução. As radiografias de tórax podem inicialmente ser normais, apesar do comprometimento respiratório grave. Os infiltrados alveolares focais bilaterais, que indicam progressão para lesão pulmonar aguda ou SARA, podem se desenvolver.

Diagnóstico

O diagnóstico de afogamento é feito com base na história clínica de submersão em meio líquido com resultante comprometimento respiratório. Os pacientes com circunstâncias incomuns de apresentação devem ser cuidadosamente examinados quanto à evidência de trauma ou agressão.

Prevenção

Os acidentes de afogamento são em grande parte evitáveis, particularmente em crianças. Cercar as piscinas constitui uma estratégia eficaz comprovada para prevenir afogamento. A principal causa de afogamento de lactentes e crianças pequenas é falta de supervisão adulta, sendo recomendada a supervisão de todas as crianças pequenas na proximidade da água. O papel do álcool em incidentes de adolescentes e adultos é substancial, e todos os indivíduos que participam em atividades na água devem restringir a ingestão de álcool. O uso de equipamento de flutuação pessoal é recomendado para crianças e adultos.

Tratamento Rx

Uma vez que a vítima tenha sido recuperada da submersão, o tratamento deve ser focalizado em algoritmos de suporte básico da vida, incluindo notificação ao pessoal de atendimento de emergência e estabelecimento de uma patência adequada da via aérea e ressuscitação cardiopulmonar, se necessário (Capítulo 63). Se a vítima estiver apneica, a respiração de socorro deve ocorrer imediatamente, mesmo antes da remoção

da água. A estabilização da coluna cervical é necessária se houver uma história de mergulho, uso de escorregador aquático, sinais de traumatismo ou sinais de intoxicação alcoólica. Caso contrário, a lesão raquimedular (Capítulo 406) é improvável e técnicas e equipamento de estabilização da coluna cervical podem impedir o tratamento a tempo e eficaz. Tentativas de remover água da via aérea são desnecessárias. As arritmias cardíacas devem ser tratadas com protocolos de Suporte Cardíaco Avançado da Vida (SCAV; ACLS), incluindo o uso de desfibrilador externo automático quando apropriado (Capítulo 63). A maioria das vítimas de afogamento que receberem ressuscitação cardiopulmonar ou respiração de socorro vomitará; se ocorrer vômito, a cabeça deve ser virada para o lado e o vômito removido com um dedo. Quando ocorre vômito em pacientes que podem ter lesão da medula espinal, são recomendadas técnicas de rolar como um tronco para virar o paciente para o lado.

Todas as vítimas de um acidente de submersão devem ser transportadas para um hospital para avaliação adicional, tratamento (Capítulo 104) e monitoramento durante até 24 horas. A broncoscopia pode ser necessária para avaliar sibilos localizados ou atelectasia persistente. Os antibióticos profiláticos não são úteis, mas a evidência de pneumonia (Capítulo 97) deve ser tratada com antibióticos apropriados. Uma vez que micro-organismos não usuais podem ser isolados das vias aéreas inferiores, esforços devem ser feitos para identificar a flora microbiana específica do local do incidente de afogamento.

O tratamento da lesão neurológica é focalizado no tratamento de suporte enquanto a extensão do edema cerebral é minimizado. Para diminuir o edema cerebral e pressão intracraniana, salina hipertônia intravenosa a 23% (30 mL inicialmente, depois 75 a 100 mL/hora; nível de sódio sérico como meta é de 155 mM/L) através de acesso venoso central, que pode ter preferência sobre o manitol (1 g/kg *bolus* de 20% de solução inicialmente, com doses repetidas de 0,25 a 0,5 g/kg a cada 6-8 horas). Hiperventilação de $PaCO_2$ de 34 a 36 mm Hg pode ser útil. A pressão intracraniana pode aumentar em resposta a tremor ou movimentos sem finalidade, que devem ser reduzidos. A hipotermia terapêutica induzida melhora o resultado neurológico após parada cardíaca (Capítulo 109), e as recomendações atuais para vítimas de afogamento, que permanecem comatosas após o resgate, são: evitar reaquecimento a temperaturas centrais ou timpânicas acima de 34 °C e manter temperatura de 32 °C a 34 °C durante 24 a 48 horas. A hipertermia deve ser evitada o tempo todo.

Prognóstico

A taxa de mortalidade das vítimas de afogamento que se apresentam vivas em um departamento de emergência é cerca de 25%. Os déficits neurológicos no longo prazo persistem em aproximadamente 6% das vítimas de afogamento não fatal. Embora a duração prolongada da submersão seja associada a um pior prognóstico, crianças pequenas que estão hipotérmicas, quando são resgatadas após tempos de submersão de até 60 minutos, se recuperaram sem dano neurológico. Outros fatores associados ao mau prognóstico incluem hipotensão, apneia persistente, coma, uma demora de mais de 10

minutos para receber suporte básico da vida e duração da ressuscitação de mais de 25 minutos.

Doenças de alta altitude

Definição

Os transtornos neurológicos e pulmonares, devidos principalmente aos efeitos diretos da hipóxia, ocorrem nos indivíduos que ascendem ou residem em altitudes de 2.133 metros (7.000 pés) ou mais (Tabela 94-1).

Tabela 94-1

Síndromes de alta altitude

SÍNDROME	DESCRIÇÃO CLÍNICA
Mal das montanhas agudo	Subida recente para altitudes acima de 2.133 metros; dor de cabeça, anorexia e mal-estar; comum
Mal das montanhas crônico	Moradias acima de 3.048 metros; dor de cabeça, fadiga, dispneia e distúrbios digestivos; incidência 5-18%
Edema cerebral de alta altitude	Acima de 4.572 metros; confusão, ataxia, alucinações, coma ou morte; rara
Edema pulmonar de alta altitude	Acima de 3.000 metros; dispneia, tosse e taquicardia; incidência 2-6%
Hemorragia retinal de alta altitude	Acima de 4.572 metros; alterações visuais assintomáticas ou reversíveis; comum

Epidemiologia

O mal das montanhas agudo é a síndrome de alta altitude mais comum. Ocorre em aproximadamente 20% dos indivíduos que ascendem a altitudes de 2.133 a 2.743 metros, 40% a 3.048 a 4.267 metros, e mais de 50% acima de 4.267 metros. A incidência do mal das montanhas crônico, também conhecido como doença de Monge, é considerada entre 5 e 18%. As perturbações neurológicas mais graves devidas a edema cerebral de alta altitude são raras, ocorrendo em aproximadamente 1 a 2% dos indivíduos que ascendem a altitudes acima de 4.572 metros. O Edema pulmonar das altas altitudes ocorre em aproximadamente 2% a 6% de indivíduos hígidos que sobem a altitudes entre 2.432 e 4.572 metros. Entretanto, a incidência em indivíduos com uma história pregressa de edema pulmonar de alta altitude pode ser tão alta quanto 60%, ou mais alta durante ascensões rápidas. A ocorrência de hemorragia retiniana de alta altitude é aproximadamente 33% em indivíduos que ascendem a altitudes muito altas (até 5.791 metros), é aparentemente também comum em altitudes mais baixas. A hemorragia retiniana de alta altitude não é associada a edema cerebral de alta altitude ou a consequências visuais no longo prazo.

Fisiopatologia

A hipoxemia clinicamente importante é o fator subjacente em todas as doenças de alta altitude. A diminuição na pressão barométrica durante uma subida de altitude causa uma diminuição na pressão alveolar de oxigênio (PAO_2). Por exemplo, a PAO_2 cai de 105 mm Hg ao nível do mar para 60 mm Hg a 3.048 metros e para 40 mm Hg a 5.486 metros. Abaixo de 60 mm Hg, o oxigênio se dissocia da hemoglobina mais facilmente (Fig. 161-2 no Capítulo 161), desse modo diminui a saturação de oxigênio e a distribuição de oxigênio aos tecidos. O efeito é ainda mais notável em indivíduos com capacidade de difusão prejudicada; por exemplo, enfisema, doenças pulmonares intersticiais ou insuficiência cardíaca. Além disso, o estímulo ventilatório aumentado induz uma alcalose respiratória aguda. No cérebro, a hipóxia causa vasodilatação cerebral, enquanto a redução da pressão barométrica causa vasoconstrição cerebral. Na hipóxia grave, a vasodilatação é a causa provável de edema cerebral nos indivíduos suscetíveis. A resposta à hipóxia nos pulmões ocorre principalmente por pressões arteriais pulmonares aumentadas devido à vasoconstrição pulmonar hipóxica, que resulta em lesão reversível dos capilares pulmonares, permeabilidade capilar aumentada e eventualmente edema pulmonar. O consumo reduzido de oxigênio também ocorre, talvez a partir de função mitocondrial prejudicada na presença de hipóxia. A respiração periódica do sono também é observada, mas é mínima, ainda que haja qualquer significado clínico.

Manifestações clínicas

Os sintomas do mal das montanhas agudo começam duas a três horas depois da subida e incluem falta de ar, tontura, fadiga, náusea, anorexia, cefaleia e insônia. A maioria dos sintomas se resolve dentro de dois a três dias, embora insônia possa persistir. Os sintomas crônicos de cefaleia, fadiga, perturbações do sono, dispneia e queixas digestivas são vistos como mal das montanhas crônico em indivíduos que residem em altitudes maiores. O mal das montanhas crônico pode ser associado à policitemia (concentrações de hemoglobina acima de 21 g/dL). Os sintomas neurológicos graves com edema cerebral de alta altitude incluem ataxia e confusão que podem progredir para coma ou morte. Os sintomas de edema pulmonar de alta altitude que usualmente começam dois a quatro dias depois da ascensão a altitudes mais altas incluem dispneia, tosse e taquicardia. As alterações fundoscópicas de hemorragias em forma de chama de vela são vistas com hemorragia retiniana de alta altitude.

Diagnóstico

O diagnóstico da maioria das doenças de alta altitude é feito com base nas manifestações clínicas em alta altitude. O diagnóstico do mal das montanhas crônico, e uma forma mais branda muitas vezes chamada mal das montanhas subagudo, é mais desafiador porque pode simular outra doença cardiopulmonar, neurológica ou psiquiátrica. Os indivíduos com mal das montanhas crônico tipicamente têm concentrações mais altas de hemoglobina, níveis mais altos de eritropoietina sérica, frequências cardíacas noturnas mais altas, saturação de oxigênio noturna mais baixa e pressão arterial sistólica e diastólica mais alta do que os indivíduos normais que vivem em uma altitude semelhante.

Prevenção

A prevenção da doença de alta altitude pode ser obtida pelo evitamento de indivíduos de alto risco, como crianças pequenas e pessoas com uma história de doença de alta altitude. A subida gradual e aclimatação são cruciais para prevenção da doença de alta altitude, particularmente em altitudes extremas. Em altitudes até 3.048 metros, dois a três dias ou mais podem ser necessários para ajustamento dos efeitos da hipóxia. Para montanhistas, as recomendações atuais são para subir aproximadamente não mais que 300 metros por dia a altitudes acima de 3.000 metros.

Quando a ascensão rápida é inevitável, como em voos para locais de alta altitude, o inibidor da anidrase carbônica acetazolamida (250 mg via oral uma ou duas vezes ao dia) fornece profilaxia eficaz do mal das montanhas agudo, e 125 mg à noite podem melhorar o sono. [1] A dexametasona (dada em doses de 4 mg duas vezes ao dia) [2] e a prednisolona (20 mg por dia) demonstraram diminuir a gravidade do mal das montanhas agudo. O agonista β-adrenérgico de ação longa salmeterol (125 μg inalados duas vezes ao dia) também reduz o risco de edema pulmonar de alta altitude. [3] Sumatriptano, 50 mg, após a subida é útil para reduzir os sintomas. [4] O bloqueador do canal de cálcio nifedipina (20 mg de formulação de liberação lenta) é útil para prevenir o edema pulmonar de alta altitude recorrente em indivíduos com episódios anteriores.

Tratamento

Para os sintomas agudos, que ameaçam a vida, tais como edema pulmonar de alta altitude e edema cerebral de alta altitude, o melhor tratamento é a descida imediata, se possível, associada à terapia de complementação com oxigênio e, se necessário, uso de câmara hiperbárica portátil. Para os indivíduos que também desenvolvem sintomas menos graves, sildenafil (50 mg) pode aumentar a capacidade de exercício em altitude de 10 a 35%. [5] O aumento das frações inspiradas de oxigênio nas instalações de trabalho em alta altitude também melhora a produtividade e a qualidade do sono. Teofilina de liberação prolongada (375 mg duas vezes ao dia) reduz significantemente os sintomas de mal das montanhas agudo em comparação ao placebo. [6] Acetazolamida (250 mg ou 500 mg uma vez ao dia) também é útil no tratamento de sintomas de mal das montanhas crônico. [7] As formas mais leves do mal das montanhas agudo, como dores de cabeça, podem ser tratadas com doses típicas de anti-inflamatórios não esteroides, incluindo aspirina e paracetamol.

Prognóstico

Os sintomas da doença de alta altitude respondem rapidamente à descida imediata. Entretanto, edema cerebral de alta altitude e edema pulmonar de alta altitude podem ser fatais, particularmente em altitudes e condições atmosféricas extremas quando a descida pode ser impossível.

Doença de descompressão: enfermidade de descompressão, barotrauma e embolia gasosa arterial

Definição

As exposições a alterações na pressão ambiente causam um espectro de enfermidades, seja (1) aumentando ou diminuindo o volume de gás nas cavidades do corpo preenchidas por ar, seja (2) causando a liberação de bolhas de gás inerte a partir da sua solução nos tecidos ou vasos sanguíneos. Os sintomas associados à redução da pressão ambiente, que ocorrem mais comumente com a subida a partir da profundidade durante mergulho por lazer ou ocupação, são conhecidos como doença de descompressão. A forma mais comum da doença de descompressão é a enfermidade de descompressão, que é classificada como tipo I (sintomas brandos, como fadiga geral ou dor nas articulações) ou tipo II (transtornos mais graves neurológicos ou pulmonares). As formas da doença de descompressão com risco de vida incluem barotrauma e síndromes de embolia gasosa arterial. Durante um mergulho, o aumento da pressão ambiente pode causar sintomas brandos de dor facial ou sinusal, chamados “apertos” ou “pressões” (*squeezes*).

Epidemiologia

Além dos aproximadamente 9 milhões de mergulhadores de lazer nos Estados Unidos, aviadores, astronautas e trabalhadores com ar comprimido também são expostos a alterações na pressão ambiente que podem causar doença de descompressão. Entre os mergulhadores recreacionais, a taxa de incidência anual de enfermidade de descompressão tipo I ou tipo II é estimada em um caso por 5.000 a 10.000 mergulhos. Aproximadamente 1.000 episódios de enfermidade de descompressão suficientemente graves para merecer terapia de recompressão ocorrem a cada ano, até 10% deles são fatais. Os fatores de risco bem reconhecidos da doença de descompressão incluem longa duração dos mergulhos, mergulhos profundos, mergulhos repetidos, esforço intenso na profundidade, água fria e subida rápida. O risco adicional ocorre em indivíduos que experimentam diminuições adicionais na pressão ambiente depois do mergulho, como em aviões comerciais ou particulares ou ao dirigir em áreas montanhosas.

Fisiopatologia

Os princípios da lei de Boyle e da lei de Henry descrevem as propriedades dos gases durante alterações na pressão ambiente. A lei de Boyle afirma que o volume de um gás varia inversamente a alterações na pressão, $P_1V_1 = P_2V_2$. Durante um mergulho, a dor devida aos “apertos” é causada por pressões ambientes crescentes que não são equalizadas por um aumento no volume de gás. A pressão negativa resultante causa um efeito de vácuo na máscara associado ao ingurgitamento dos vasos sanguíneos dos tecidos adjacentes, como os vasos periorbitários e oculares, e pode resultar em edema, dor e hemorragias subconjuntivais. Os seios paranasais, o ouvido médio e o canal auditivo externo também podem ser afetados.

O barotrauma em tecidos sinusais, óticos ou pulmonares pode ser devido a alterações

nas pressões ambientes e o resultante aumento ou diminuição no volume de gás. Durante a descida, o volume decrescente do gás causa ingurgitamento vascular nos seios e compartimentos auriculares e pode resultar em ruptura das membranas timpânica ou do ouvido interno. Durante a subida, o prender da respiração, particularmente com aparelhos de ar comprimido (mergulho autônomo com SCUBA) e a presença de doença pulmonar obstrutiva com tempos de exalação retardados e represamento de ar prejudicam o equilíbrio e aumentam o risco de barotrauma pulmonar. Se o volume de gás em expansão causar um gradiente de pressão entre os alvéolos e o interstício pulmonar que exceda a complacência do pulmão, a ruptura alveolar levará a enfisema intersticial. A extensão adicional do gás ao longo dos tecidos pulmonares pode causar barotrauma adicional, levando a pneumotórax, enfisema mediastinal, pneumopericárdio e enfisema subcutâneo.

A embolia gasosa arterial, que é uma consequência séria do barotrauma pulmonar, resulta no desenvolvimento de gás livre na circulação arterial pulmonar. As bolhas resultantes podem então entrar na circulação sistêmica ao superarem o mecanismo de filtração dos capilares pulmonares ou através de um *shunt* intracardíaco direita-esquerda (Capítulo 69), tal como forame oval patente. Bolhas podem seguir e migrar para o cérebro, medula espinal, coração, pulmão ou rim e levar à isquemia ou infarto do tecido.

A lei de Henry afirma que a solubilidade de um gás em um líquido é proporcional à pressão parcial desse gás acima do líquido. Um aumento na pressão parcial dos gases durante a descida fará, portanto, aumentar a quantidade de gás dissolvida nos capilares pulmonares. O oxigênio dissolvido é usado durante o metabolismo normal do corpo; entretanto, o nitrogênio inerte, que é abundante no ar inspirado, fica dissolvido no sangue e nos tecidos, particularmente na gordura, onde ele é cinco vezes mais solúvel que na água. Durante a subida, a pressão ambiente decrescente faz os tecidos se tornarem supersaturados com nitrogênio, e o nitrogênio é subsequentemente liberado para dentro dos vasos sanguíneos e dos tecidos sob a forma de bolhas de gás. As bolhas de gás induzidas pela descompressão causam doença de descompressão pela compressão mecânica dos tecidos ou pela embolização através dos vasos sanguíneos até os órgãos finais. As bolhas que obstruem capilares e vênulas danificam o endotélio e causam isquemia tecidual, o que conduz à ativação de mediadores inflamatórios ou lesão de reperfusão tecidual. Embora não bem compreendidos, os efeitos tóxicos devidos à pressão parcial aumentada dos gases também tendem a contribuir para sintomas de doença de descompressão, possivelmente por desnaturação de proteínas e liberação de ácidos graxos das membranas celulares.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas da doença de descompressão podem ocorrer dentro de minutos e até 24 horas ou mais, após exposição a alterações na pressão ambiente associadas a mergulhos de seis metros de profundidade ou mais. A gravidade dos sintomas depende da velocidade e da magnitude da alteração da pressão ambiente e pode variar entre os indivíduos. O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas, que podem ser classificadas conforme elas sejam causadas pela formação de bolhas de gás nitrogênio

inerte ou pelos efeitos tóxicos localizados do gás (associados à enfermidade de descompressão), por barotrauma associado à descida (barotrauma sinusal ou ótico), por barotrauma associado à subida (barotrauma pulmonar) ou por síndromes mais graves de embolia gasosa arterial.

Os sintomas variam de acordo com a localização da formação de bolhas. Por exemplo, a doença de descompressão tipo I, também chamada mal dos caixões, é tipicamente associada à dor nas articulações, leve a grave, e a parestesias de extremidades. Erupções e linfedema podem também ocorrer. Os sintomas de enfermidade de descompressão tipo II podem ser sistêmicos (fadiga, choque hipovolêmico), cardiopulmonares (tosse, dor torácica retroesternal, taquipneia, asfixia), ótico-vestibulares (vertigem, perda auditiva) ou neurológicos (ataxia, afasia, perturbações da fala, incontinência, confusão, alterações da personalidade, depressão, paralisia e perda de consciência).

O barotrauma auditivo, que tipicamente ocorre durante a descida, pode afetar o ouvido externo, médio ou interno (Capítulo 431). Os sintomas do ouvido externo, como sensação de repleção do ouvido ou otalgia, são causados por um bloqueio do canal, por exemplo, com o uso de protetores auditivos ou presença de cerume. Os sintomas do ouvido médio, otalgia, vertigem, zumbido, perda auditiva condutiva transitória e paralisia do nervo facial ocorrem quando a equalização inadequada das pressões resulta de tubas auditivas bloqueadas, tipicamente em associação com rinite alérgica ou infecções de vias aéreas superiores. O barotrauma do ouvido interno, que é uma forma mais séria de barotrauma auditivo, é associado à pressão intracraniana elevada e à ruptura da membrana interna. O barotrauma do ouvido interno causa sintomas de surdez neurossensorial, zumbido, vertigem, náusea e vômito. O barotrauma sinusal ocorre caracteristicamente durante a descida, é associado à dor facial, e epistaxe e ocorre, mais frequentemente, em indivíduos com inflamação da mucosa devida a alergias ou infecção.

O barotrauma pulmonar, que é a segunda principal causa de morte em mergulhadores, deve ser suspeitado em indivíduos pós-mergulho, particularmente indivíduos em risco, com sintomas de dor pleurítica súbita, dispneia ou tosse. Os achados do exame físico incluem taquipneia, enfisema subcutâneo e submacicez à percussão ou sons respiratórios diminuídos relacionados a pneumotórax. O desenvolvimento de pneumotórax hipertensivo (Capítulo 99) ou pneumomediastino grave pode levar ao retorno venoso sistêmico e pré-carga cardíaca reduzidos, uma situação que é caracterizada por hipotensão e pode levar ao choque refratário ou parada cardíaca. As radiografias de tórax e pescoço são recomendadas para diagnóstico, particularmente porque pneumotórax tem que ser drenado antes da terapia de recompressão.

Uma vez que síndromes de embolia gasosa arterial são causadas por barotrauma pulmonar, a avaliação neurológica cuidadosa é crítica. Os achados neurológicos são semelhantes àqueles de um acidente vascular cerebral agudo (Capítulo 414), com manifestações de déficits motores focais ou unilaterais, perturbações visuais, déficits sensitivos, dificuldades de fala e distúrbios cognitivos, inclusive perda de consciência. Os sintomas característicos ocorrem dentro de 10 minutos depois da subida. Os sintomas neurológicos tardios tendem a ser devidos à doença de descompressão tipo II.

Prevenção

A educação é o método mais eficaz de prevenir a doença de descompressão. Antes de participarem de atividades relacionadas a mergulho, todos os indivíduos devem se submeter a um programa de treinamento completo e intensivo. A instrução sobre técnicas adequadas de equalização da pressão é crítica na prevenção de doença de descompressão. As pessoas com asma, que querem mergulhar, devem ser avaliadas por um médico (preferivelmente com experiência no campo de medicina de mergulho), não ter sibilos ao exame físico e ter espirometria normal antes e depois do exercício. A presença de pneumopatia estrutural (p. ex., cistos ou bolhas nos pulmões) é associada a um aumento importante no risco de pneumotórax que é uma contraindicação ao mergulho. A presença de *shunt* intracardíaco direita-esquerda conhecido como forame oval patente, não constitui uma contraindicação absoluta ao mergulho, embora seja recomendado mergulho conservador, e os pacientes devem ser advertidos de que estão em risco aumentado para doença de descompressão.

Tratamento Rx

Os sintomas de enfermidade de descompressão em altitude devem ser tratados com oxigênio suplementar e retorno à mais baixa altitude possível. A doença de descompressão grave associada ao mergulho exige avaliação imediata por pessoal de emergência, incluindo suporte básico e avançado da vida (Capítulo 63) quando houver instabilidade hemodinâmica. O pneumotórax (Capítulo 99) deve ser tratado imediatamente com descompressão por punção ou drenagem de tórax. Os sintomas, que persistem durante mais de duas horas ou aumentam em intensidade, exigem terapia de recompressão, preferivelmente com oxigênio 100% ou transferência para uma instituição com uma câmara hiperbárica, onde devem ser seguidos protocolos padronizados. Tenoxicam (20 mg diariamente) diminui o número de tratamentos de recompressão necessários em mergulhadores com enfermidade de descompressão. [8]

Prognóstico

A sobrevida dos pacientes com doença de descompressão depende de pronta avaliação e tratamento médicos. A oxigenoterapia hiperbárica imediata, conforme protocolo padrão, é associada à resolução dos sintomas em 95% dos casos. Entretanto, os sintomas da enfermidade de descompressão, mesmo déficits neurológicos, podem responder à terapia de recompressão decorridas 24 horas ou mais.

Inalação de fumaça

Inalação de Fumaça e Lesão Térmica

Definição

As complicações pulmonares, causadas em grande parte por inalação de fumaça,

ocorrem em grande proporção das vítimas de queimaduras (Capítulo 112) e causam um número substancial de mortes nesses pacientes. Mesmo pacientes que não sofrem queimaduras da superfície em um incêndio podem inalar fumaça suficiente para resultar em lesão dos pulmões ou vias aéreas.

Epidemiologia

Os códigos modernos de construção e a presença generalizada de bombeiros nas comunidades diminuíram a importância de incêndios como causa de morte nos Estados Unidos. Entretanto, o fogo continua a causar vários milhares de mortes anualmente. Por outro lado, incêndios de maior escala com feridos em massa e incêndios em florestas, que afetam grandes áreas geográficas, ainda ocorrem ocasionalmente.

Patogênese

A fumaça perde calor rapidamente ao atravessar a via aérea superior, de modo que a lesão térmica direta muitas vezes é limitada à mucosa da via aérea supraglótica. Uma exceção notável é a inalação de vapor, que pode produzir lesão térmica por toda a extensão das vias aéreas. A lesão por inalação de fumaça afeta todo o trato respiratório. A patogênese da inalação de fumaça é complicada pela ampla variedade de irritantes pulmonares na fumaça, muitos dos quais são diretamente tóxicos para o epitélio respiratório ou células alveolares: aldeídos como acroleína, acetaldeído e formaldeído; ácidos como clorídrico, fluorídrico e cianídrico; e amônia, óxidos de nitrogênio e fosgênio.

Os irritantes podem induzir rapidamente intensa inflamação neutrofílica, que evolui durante 12 a 24 horas depois da lesão e é caracterizada por edema e ulceração da mucosa, permeabilidade anormalmente aumentada dos capilares pulmonares com resultante extravazamento capilar e disfunção epitelial, alveolar e da imunidade celular. Broncospasmo ou broncorreia podem ocorrer, e os processos podem resultar em SARA. Além disso, uma vez que o oxigênio é consumido nos incêndios, a respiração de ar hipóxico durante períodos prolongados pode potencializar outras lesões ou causar hipóxia clinicamente importante por si só.

Manifestações clínicas

A lesão térmica da mucosa das vias aéreas superiores pode causar comprometimento da via aérea, particularmente devido a edema da laringe, às vezes rapidamente e às vezes após 12 a 24 horas. As queimaduras de face, boca e pescoço podem danificar externamente e deformar estruturas das vias aéreas superiores e causar comprometimento da via aérea subaguda e tardiamente na evolução. A lesão de inalação se manifesta principalmente por broncospasmo e broncorreia, que causam tosse, dispneia ou sibilos e podem progredir rapidamente para insuficiência respiratória. Acúmulo de secreções, redução da depuração mucociliar, mecanismos imunes e necrose epitelial predispõem à infecção pulmonar, particularmente três a cinco dias depois da lesão. As complicações pulmonares tardias também podem ser causadas indiretamente pela formação de cicatrizes e restrição do movimento torácico.

Diagnóstico

Os pacientes com queimaduras aparentes ou suspeitadas (Capítulo 112) devem ser avaliados imediatamente quanto à manutenção da patência das vias aéreas. Queimaduras da cabeça ou do pescoço, desconforto respiratório, estridor ou mucosa oral visivelmente eritematosa ou edemaciada requerem imediata avaliação laringoscópica da orofaringe e da via aérea supraglótica. A hipoxemia pode se desenvolver e ser suficientemente grave para preencher os critérios de SARA. A radiografia de tórax deve ser realizada seriadamente para detectar a evolução da lesão pulmonar ou superinfecção.

Tratamento

Se a patência da via aérea estiver ameaçada, intubação traqueal deve ser realizada imediatamente. O retardo pode resultar em aumento do edema e maior dificuldade técnica da intubação. Os pacientes que não possam ser intubados devem ser submetidos à traqueostomia de emergência. Em virtude do risco de SARA, deve ser considerada a ventilação mecânica, visando o volume corrente de 3 a 6 mL por quilograma de peso corporal ideal. Todos os pacientes devem receber oxigênio suplementar com o objetivo de fornecer uma alta fração de oxigênio inspirado (FIO_2) para reverter os efeitos da hipóxia e inalação de monóxido de carbono (ver adiante).

A higiene pulmonar é essencial para remover as secreções em face da broncorreia e destruição epitelial. Em virtude do risco de superinfecção, a observação em relação à infecção deve ser vigilante, incluindo broncoscopia diagnóstica se for suspeitada pneumonia associada à ventilação mecânica.

Prognóstico

Os pacientes que sobrevivem a queimaduras e se recuperam não têm, em geral, sequelas pulmonares no longo prazo. A traqueostomia realizada no momento da lesão pode geralmente ser removida mais tarde, a não ser que as vias aéreas fiquem danificadas ou deformadas. A função pulmonar prejudicada é incomum, mas pode ser manifestada sob a forma de hiper-responsividade das vias aéreas, que foi denominada como *síndrome de disfunção reativa das vias aéreas*.

Envenenamento por Monóxido de Carbono

Definição e epidemiologia

O monóxido de carbono é um gás incolor, inodoro, produzido pela combustão de combustíveis à base de carbono. Em virtude da ubiquidade dessas substâncias, a inalação de monóxido de carbono muitas vezes coincide com a inalação de fumaça em incêndios ou pode ocorrer acidentalmente em associação com o mau funcionamento de equipamento ou exaustão inadequada de aquecedores, fornos, motores a combustão interna ou outros aparelhos semelhantes. Além disso, a inalação intencional de monóxido de carbono é um método comumente usado na tentativa de suicídio (404). A

inalação de monóxido de carbono é a principal causa de morte por envenenamento (Capítulo 110) mundialmente.

Fisiopatologia

O monóxido de carbono se difunde facilmente através da interface alveolocapilar e se liga à hemoglobina com afinidade extremamente alta. Quando a molécula resultante de carboxiemoglobina sofre uma transformação alostérica nos locais de ligação de oxigênio, a capacidade do oxigênio ligado de dissociar-se e ser distribuído aos tecidos periféricos é grandemente reduzida. Esta hipóxia tecidual pode causar grave comprometimento funcional e lesão isquêmica dos tecidos sensíveis ao oxigênio, particularmente o cérebro e o coração.

Manifestações clínicas

A intoxicação branda por monóxido de carbono pode passar despercebida, uma vez que os sintomas são inespecíficos e podem incluir cefaleia, náusea, mal-estar, fadiga e tonteira. Com intoxicações mais graves, sintomas neuropsiquiátricos podem variar de pequenas perturbações na atenção e na cognição a agitação, confusão, alucinação, ou, nas piores intoxicações, convulsões ou coma. Os achados físicos, que em geral são inespecíficos, podem incluir taquicardia ou hipertermia. A pele "vermelho-cereja" clássica associada à intoxicação por monóxido de carbono é vista raramente. Outras manifestações de intoxicações graves podem incluir acidose lática, disfunção cardíaca com arritmia ou isquemia, edema pulmonar e rabdomiólise.

Diagnóstico

Um alto índice de suspeição é necessário para o diagnóstico, porque os achados clínicos são inespecíficos. Todo paciente que se souber estar envolvido em incêndio, tentativa de suicídio ou outros cenários compatíveis com exposição devem ter o seu nível de carboxiemoglobina arterial verificado por carboximetria. Embora as concentrações não se correlacionem bem com os achados clínicos ou o risco de complicação, sintomas geralmente ocorrem a concentrações de carboxiemoglobina de 10% ou mais.

Tratamento Rx

Todos os pacientes devem ser tratados com oxigênio suplementar a 100%, que compete com o monóxido de carbono pelos locais de ligação de hemoglobina e gradualmente o elimina do sangue. Se os pacientes necessitarem de ventilação mecânica por causa da depressão neurológica ou problemas respiratórios, oxigênio a 100% deve ser administrado por tubo endotraqueal. Tratamento com oxigênio hiperbárico a uma pressão de 2,5 a 3,0 atm pode aumentar o conteúdo de oxigênio dissolvido do sangue mais de 10 vezes, e pelo menos um tratamento de aproximadamente duas horas deve ser considerado nos casos graves, a fim de reverter os efeitos da intoxicação aguda; três tratamentos com oxigênio hiperbárico dentro de 24 horas do diagnóstico reduzem as sequelas neurocognitivas. Um estudo

randomizado pequeno, mas intrigante, com sete voluntários saudáveis, examinou a hiperpneia normocápnica e a eliminação de CO e mostrou que pessoas randomizadas na hiperpneia normocápnica (comparada às que obtinham 100% de O_2 na ventilação normal) tinham uma meia-vida significantemente mais rápida quanto à diminuição de carboxi-hemoglobina.

Prognóstico

A taxa de mortalidade é altamente variável de acordo com a gravidade da intoxicação, mas pode se aproximar de 30% nos casos graves. Aproximadamente dois terços dos pacientes que sobrevivem à intoxicação aguda se recuperarão sem sequelas. Muitos dos restantes sofrerão de sintomas neuropsiquiátricos no longo prazo, incluindo disfunção cognitiva, humor ou afeto anormal, distúrbios da memória e outras anormalidades motoras ou sensitivas, que podem muitas vezes ocorrer dentro do primeiro mês, mas podem ser retardadas até seis a nove meses.

Cianeto e Outros Gases

Fisiopatologia

Além do monóxido de carbono e dos irritantes pulmonares, gás cianeto pode ser formado quando várias outras substâncias comumente encontradas, particularmente plásticos e têxteis, sofrem combustão. Esse gás é altamente tóxico e rapidamente pode causar morbidade e morte ao se ligar a enzimas do complexo citocromo e inibir a respiração celular.

Outros gases inalados que podem lesar os pulmões em contextos ocupacionais incluem amônia, cloro, dióxido de nitrogênio, poeira orgânica, paraquat, fosgênio (que também foi usado com arma química), dióxido de enxofre e fumaças metálicas tóxicas como cádmio e mercúrio.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A intoxicação pelo cianeto tipicamente inclui choque, acidose láctica e coma; ela pode rapidamente levar à morte antes que os resultados de laboratório estejam disponíveis. No contexto de possível exposição, uma saturação venosa central de oxigênio elevada indica que o cianeto está impedindo as células de extraírem oxigênio do sangue arterial.

Outros gases inalados que podem produzir respostas irritantes potentes incluem amônia, cloro e dióxido de nitrogênio (“pulmão de enchedor de silo”). O fosgênio é notável pela sua propensão a causar sintomas tardios, até 24 horas depois da exposição. Outros inalantes podem produzir uma pneumonite química aguda com desconforto respiratório (Capítulo 93). Um grupo diverso de toxinas inaladas pode causar síndromes de febre por inalação, incluindo fumaça de metais pesados, de polímeros e de poeiras orgânicas que contêm bactérias termofílicas, bactérias Gram-negativas e suas endotoxinas e elementos fúngicos. Essas inalações são caracterizadas por febre e mal-estar com sintomas respiratórios brandos e também são notáveis pela taquifilaxia com

exposição repetida (e assim chamadas febre da manhã de domingo em algumas profissões).

Tratamento

A intoxicação por cianeto é tratada pelo uso de um *kit* de antídoto contra cianeto (Taylor) que contém ampolas de gás nitrato de amilo (uma ampola de 0,3 mL cada minuto até começar infusão de nitrato de sódio) para inalação. Este tratamento é seguido pela administração intravenosa de nitrito de sódio (300 mg), que atua convertendo hemoglobina em meta-hemoglobina. Finalmente, os pacientes são tratados com tiossulfato de sódio intravenoso (12,5 g), que converte cianeto em íons tiocianato menos nocivos. Se estiver presente carboxi-hemoglobinemia, o tiossulfato de sódio deve ser usado isolado em virtude da toxicidade aditiva desta condição com a meta-hemoglobinemia.

A hidroxocobalamina, que se liga diretamente ao cianeto, pode ser usada em conjunto com o tiossulfato de sódio. É considerado mais seguro do que as ampolas de gás nitrato de amilo, pois não causa metemoglobinemia e é mais adequado para os cuidados pré-hospitalares.

A base do tratamento de outras inalações irritantes é remover o paciente imediatamente do ambiente tóxico e aplicar tratamento de suporte para lesão respiratória. Dependendo da intensidade e duração da exposição, a maioria dos pacientes se recuperará completamente sem sequelas.

Intoxicação pelo oxigênio

Definição

A insuficiência respiratória hipóxica frequentemente exige tratamento com oxigênio suplementar para manter a oxigenação dos tecidos. Em alguns contextos, como SARA, os pacientes podem necessitar de alta FIO_2 durante períodos prolongados para combater a hipóxia grave. Entretanto, há muito tem sido reconhecido que o oxigênio pode ser tóxico para os pulmões quando está presente em concentrações mais altas do que as encontradas no ar ambiente.

Fisiopatologia

Quando a concentração de oxigênio nas vias aéreas é alta, a formação de espécies de oxigênio reativo e radicais livres é aumentada. Em circunstâncias normais, os mecanismos antioxidantes inatos no epitélio das vias aéreas e nos alvéolos são suficientes para anular o efeito destas moléculas. Entretanto, em condições de doença crítica, a exposição prolongada a concentrações aumentadas destas toxinas pode suplantar as defesas. Os radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxila podem oxidar diretamente os componentes celulares. O dano celular potencializa a inflamação e pode ser sinérgico a processos inflamatórios já em evolução no pulmão doente; o

resultado pode ser edema alveolar, formação de membrana hialina, hipoxemia e progressão para fibrose e obliteração das estruturas alveolares e capilares. Além disso, a remoção do nitrogênio dos espaços aéreos pode resultar em atelectasia por absorção se o oxigênio for removido pela circulação mais rapidamente do que ele pode ser reabastecido pela ventilação (especialmente no contexto de desequilíbrio ventilação-perfusão). A hiperóxia também pode piorar a hipercapnia através de múltiplos mecanismos, tal como ocorre em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica que sofrem retenção de dióxido de carbono.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Embora as concentrações exatas de hiperóxia que causam lesão pulmonar não estejam claras, ela parece ocorrer com exposição a uma FIO_2 de 50 a 60% após períodos tão curtos quanto seis horas de duração. Em virtude do alto fluxo de oxigênio suplementar necessário para fornecer esta FIO_2, a intoxicação pelo oxigênio é observada principalmente em pacientes mecanicamente ventilados que são tratados de insuficiência respiratória hipóxica. Este nível de exposição pode causar uma traqueobronquite clinicamente detectável, demonstrável por sintomas de tosse e dispneia, bem como eritema das vias aéreas que é visível macroscopicamente na broncoscopia. Esta síndrome pode prejudicar a depuração mucociliar e resultar na impactação de secreções, especialmente em associação com atelectasia por absorção.

Os pacientes que podem ser suscetíveis à toxicidade do oxigênio geralmente já têm um grau importante de lesão a partir de outros processos. Assim, embora alguns pacientes possam parecer demonstrar uma síndrome de piora da doença dos espaços aéreos, atelectasia, consolidação, hipóxia e lesão alveolar difusa, não está claro quando essas relações são relacionadas à terapia com oxigênio ou meramente ocorrem como parte da lesão pulmonar aguda a partir de outras causas.

Tratamento Rx

Uma vez que a concentração limiar para intoxicação pelo oxigênio é desconhecida, uma diretriz geral para o tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica (Capítulo 104) trata que os pacientes devem ser ventilados com menor FIO_2 capaz de restaurar uma saturação de oxigênio aceitável. Uma SaO_2 de 90% que corresponda a uma PaO_2 de 55 a 60 mm Hg, é geralmente considerada o nível mínimo aceitável. Infelizmente, sob condições de hipóxia grave, como na SARA, os pacientes muitas vezes necessitam de FIO_2 que se aproxima de 100% para alcançar este nível de oxigenação. As manobras para melhorar a oxigenação sem aumentar a FIO_2 incluem transfusão de eritrócitos para melhorar a distribuição de oxigênio; estratégias alternativas de ventilação, como a oscilatória de alta frequência, a de pressão, a ventilação em proporção inversa e o posicionamento em pronação; e manobras de recrutamento alveolar usando pressão positiva expiratória final ou pressões de insuflação transitoriamente aumentadas (Capítulo 105).

Prognóstico

Os pacientes que sofrem toxicidade de oxigênio no contexto de exposição prévia à bleomicina podem desenvolver fibrose pulmonar residual. Em outros pacientes, o impacto incremental da toxicidade do oxigênio sobre o prognóstico é desconhecido.

Lesão pulmonar

Lesão Pulmonar por Radiação

Definição

As exposições acidentais ou ocupacionais à radiação (Capítulo 19) são em geral caracterizadas por toxicidade sistêmica que supera qualquer lesão dos pulmões. Desta forma, a lesão pulmonar por radiação refere-se a uma pneumonite que pode progredir para fibrose pulmonar e que resulta do uso terapêutico da radiação, usualmente no tratamento de neoplasias malignas.

Epidemiologia

Até 50% dos pacientes que recebem irradiação torácica mostrarão anormalidades radiográficas depois do tratamento, desde que a duração e a dose da terapia afetem as probabilidades de desenvolvimento de lesão pulmonar. Entretanto, a maioria desses pacientes nunca terá lesão pulmonar por radiação clinicamente importante. Por motivos que não estão claros, a incidência de lesão pulmonar parece variar pelo tipo de doença maligna subjacente e modalidade de tratamento. A frequência mais alta parece ser encontrada em pacientes com câncer pulmonar (10 a 15%).

Fisiopatologia e manifestações clínicas

A patogênese da lesão pulmonar pela radiação é frequentemente dividida em três ou quatro fases com base na evolução temporal. De modo característico, a fase inicial ocorre imediatamente após a exposição e é caracterizada por lesão dos pneumócitos, resultando em alveolite leve, recrutamento de células inflamatórias, extravasamento capilar e edema pulmonar. Essas alterações usualmente são assintomáticas; os pacientes não vêm em geral para a atenção do clínico, embora a radiografia de tórax vá ser anormal se for realizada. Na maioria dos pacientes, essas alterações se resolvem sem progressão dentro de um a três meses.

Uma minoria dos pacientes progredirá para a fase seguinte, na qual células alveolares descamam e os espaços aéreos se enchem de líquido rico em proteína. Nesta fase, chamada pneumonite de irradiação, os pacientes se queixarão de tosse, dispneia e ocasionalmente febre ou dor torácica pleurítica. Os casos graves podem se apresentar com insuficiência respiratória hipoxêmica. Esta fase geralmente se resolve dentro de três a seis meses após a exposição e é seguida por uma fase de organização, na qual o edema alveolar regride e os alvéolos danificados se curam. De modo clínico, os pacientes geralmente mostram melhora nos sintomas durante este período. Entretanto, esta fase

também é caracterizada por proliferação fibroblástica e deposição de colágeno nos pulmões. Em uma minoria dos pacientes, este processo prosseguirá descontrolado e resultará em fibrose clinicamente importante, com perda progressiva de superfície alveolocapilar e desenvolvimento de doença pulmonar restritiva.

Diagnóstico

A história clínica e a avaliação radiográfica são frequentemente suficientes para o diagnóstico da lesão pulmonar de irradiação, uma vez que os pacientes tipicamente se apresentam com sintomas respiratórios e opacidades na radiografia de tórax depois de se submeterem à radioterapia. A radiografia pode mostrar doença dos espaços aéreos com enchimento alveolar ou consolidação durante a fase de pneumonite, que podem progredir para um padrão intersticial e eventual faveolamento com distorção parenquimatosa na fase crônica. Uma vez que a radiação caracteristicamente só causa lesão dentro do tecido pulmonar diretamente afetado, a radiografia pode mostrar opacidades que são bem demarcadas e formam linhas retas que cruzam regiões anatomicamente distintas do pulmão. Este achado é raro, se visto em outras condições.

O diagnóstico diferencial pode incluir pneumonia, progressão de doença e doença maligna metastática. Ocasionalmente, a avaliação invasiva com lavado broncoalveolar ou mesmo biópsia é necessária para excluir essas possibilidades se o histórico clínico e o imageamento não fornecerem um diagnóstico.

Tratamento e prevenção

Os corticosteroides como prednisona, 1 mg/kg de peso corporal/dia, seguindo-se uma diminuição lenta durante várias semanas ou meses, são a base do tratamento. A resposta ao tratamento geralmente é dramática, e os sintomas podem recidivar depois que o tratamento for descontinuado. Outros agentes imunossupressores foram usados com sucesso, segundo relatos de casos de pacientes que não responderam aos corticosteroides. Amifostina profilática, um agente citoprotetor (340 mg/m^2 administrado 15 minutos antes da irradiação), reduz significantemente o risco de pneumonite por radiação em pacientes que recebem o tratamento de radiação para câncer de pulmão. [9]

Prognóstico

Num período de até dois anos após a exposição inicial, a progressão usualmente se retarda, e os sintomas e a função pulmonar se estabilizam e melhoram. Decorrido esse tempo, é incomum a melhora ou a piora adicional. Em casos graves que se tornam crônicos, os pacientes podem desenvolver características de doença pulmonar intersticial avançada, incluindo hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória hipóxica.

Lesão por Aspiração

Definição

A aspiração, que é definida como a inalação de qualquer substância estranha não gasosa para dentro dos pulmões, geralmente se refere especificamente à inalação de conteúdo gástrico ou secreções da orofaringe. A aspiração é uma ocorrência comum, e na maioria dos casos se resolve espontaneamente sem manifestações clínicas. A aspiração clinicamente importante pode variar desde pneumonite aguda e insuficiência respiratória causadas por uma única aspiração maciça até sintomas crônicos de doença respiratória causados por microaspirações recorrentes. Estas síndromes podem ter a superposição de pneumonia que ocorre quando os pulmões são expostos a bactérias do trato gastrointestinal (Capítulo 97).

Fisiopatologia

O elemento comum da aspiração clinicamente importante é o comprometimento dos mecanismos protetores normais das vias aéreas. Em circunstâncias normais, a via aérea é protegida pela deglutição normal, o reflexo de tosse e a anatomia da via aérea supraglótica. Entretanto, mesmo indivíduos sadios experimentam microaspiração apesar de terem mecanismos protetores funcionais. Estas secreções são manejadas pelos mecanismos de depuração pulmonar normais.

Qualquer perturbação desses mecanismos protetores pode resultar em lesão pulmonar por aspiração. Um nível alterado de consciência pode prejudicar a deglutição normal e suprimir o reflexo de tosse. Mesmo em pacientes que estejam alertas, a lesão neurológica pode resultar em disfagia e aspiração concomitante, como em pacientes que têm déficits neurológicos bulbares em associação com AVC isquêmico. Os pacientes com anatomia alterada da via aérea ou orofaringe, como pacientes que receberam cirurgia ou radioterapia para neoplasias malignas de cabeça e pescoço, também podem ser altamente suscetíveis à aspiração de secreções orais.

A natureza do material aspirado é também importante em determinar se ocorrerá uma lesão. Os materiais com um pH abaixo de 2,5, como conteúdo gástrico ácido, tendem a causar uma pneumonite química importante. O material particulado também aumenta a probabilidade de desenvolvimento de inflamação clinicamente importante. Uma aspiração volumosa difusa nos pulmões tende a produzir uma pneumonite aguda grave.

Quando o material é aspirado para dentro dos pulmões, a lesão que ocorre é semelhante a uma queimadura química. O ácido rapidamente lesa o epitélio das vias aéreas e os pneumócitos; dentro de poucas horas, as células se tornam disfuncionais e ocorre extravasamento capilar, que resulta em edema pulmonar não cardiogênico acentuado. Nos casos graves, pode ocorrer dano alveolar difuso.

Manifestações clínicas

O epônimo clássico aplicado à pneumonia de aspiração é síndrome de Mendelsohn, que se refere a uma única aspiração de grande volume de conteúdo gástrico seguida por insuficiência respiratória hipoxêmica rapidamente progressiva que se desenvolve dentro de poucas horas. Os pacientes podem sofrer de tosse, dispneia, febre e desconforto respiratório. O exame físico pode revelar crepitações difusas, sibilos, cianose e

hipotensão. A radiografia do tórax pode mostrar um padrão de enchimento alveolar com comprometimento bilateral difuso ou comprometimento das regiões dependentes, particularmente a do lobo inferior direito. Em muitos pacientes, este período de deterioração aguda é seguido por estabilização e resolução dentro de dois ou três dias. Em outros pacientes, a deterioração pode continuar, e os pacientes podem satisfazer os critérios clínicos de SARA. Se o volume de material aspirado for suficientemente grande, a aspiração inicial pode ser suficiente para causar obstrução traqueal e asfixia.

Em pacientes que melhoram inicialmente, uma pequena porcentagem mostrará deterioração adicional após dois ou três dias. Essa deterioração requer uma investigação de superinfecção bacteriana.

Diagnóstico

O histórico clínico e a apresentação são geralmente suficientes para o diagnóstico da pneumonite de aspiração. A pneumonia bacteriana e outras causas de SARA também devem ser consideradas, do mesmo modo que o edema pulmonar cardiogênico. O eritema e o edema das vias aéreas na broncoscopia podem ser sugestivos de aspiração. A lavagem broncoalveolar pode ajudar a avaliar a presença de infecção bacteriana.

Prevenção

A prevenção deve focar a identificação de pacientes que estão em risco de aspiração e seguir estratégias para minimizar o risco. Os pacientes com disfunção da deglutição ou anormalidades das vias aéreas podem aprender estratégias eficazes para deglutição com fonoaudiólogos. Aqueles que não têm sucesso ou não se prestam a esta conduta podem se beneficiar com traqueostomia ou nutrição nasoenteral, que não evita microaspiração mas pode prevenir aspiração de grande volume. Em pacientes hospitalizados, particularmente, que estejam com estado mental alterado devido à enfermidade ou à sedação, estratégias simples como o ato de evitar alimentação oral e o posicionamento elevado da cabeceira podem reduzir eficazmente o risco de aspiração. O uso de bloqueadores histamina-2 ou inibidores da bomba de prótons (Capítulo 141) podem alterar o pH gástrico e reduzir o risco da aspiração de secreções ácidas.

Tratamento Rx

Diante do caráter agudo e grave da pneumonite de aspiração, a atenção imediata deve ser dedicada à manutenção da via aérea. A orofaringe e a traqueia devem ser aspiradas para retirar qualquer material potencialmente obstrutivo, e a intubação endotraqueal deve ser efetuada se necessário (Capítulo 105). A broncoscopia frequentemente é realizada para limpar material particulado ou substância sólida, mas ela não é capaz de remover secreções ácidas, que danificam as vias aéreas e o parênquima rapidamente e são, em seguida, neutralizadas. A suplementação de oxigênio deve ser administrada conforme necessário para hipóxia. Não foi demonstrado que corticosteroides sejam benéficos. Os antibióticos devem ser reservados para pacientes que pareçam ter desenvolvido superinfecção (Capítulo 97).

Prognóstico

Nos pacientes com insuficiência respiratória grave ou SARA, a mortalidade pode ser alta. Em outros, a melhora pode ser esperada dentro de dias. Se o fator subjacente que levou à aspiração for irreversível, os pacientes terão uma probabilidade aumentada de episódios recorrentes.

Pneumonia Lipoídica

Definição

A pneumonia lipoídica é uma reação inflamatória crônica dos pulmões à presença de substâncias lipídicas. A pneumonia lipoídica exógena resulta da aspiração de óleos vegetais, animais ou (mais comumente) minerais.

Fisiopatologia

O óleo mineral é o agente mineral mais frequentemente utilizado, como laxativo e para reduzir disfagia, em forma líquida transparente ou em forma de geleia de petróleo (vaselina líquida). Esse óleo não é irritante e, quando introduzido na faringe, pode entrar na árvore brônquica sem provocar o reflexo de tosse. Também impede mecanicamente a ação ciliar do epitélio da via aérea. O risco de aspiração de óleo mineral é aumentado em pacientes debilitados ou senis, naqueles com doença neurológica que interfere na deglutição, e em pacientes com doença esofágica. O óleo mineral que é usado em gotas nasais para aliviar ressecamento nasal também pode causar pneumonia lipoídica. A inalação de névoa de óleo mineral por mecânicos de aviões e de automóveis também foi implicada como causa.

Os óleos minerais, que não podem ser hidrolisados no corpo, provocam uma reação inflamatória crônica que pode não se tornar clinicamente evidente até anos mais tarde. Nos espaços alveolares, os macrófagos se acumulam e fagocitam o óleo emulsificado. Alguns macrófagos se desintegram, liberando suas enzimas lisossômicas e óleo. Os septos alveolares se tornam espessados e edematosos, contendo linfócitos e macrófagos carregados de lipídios. Gotículas de óleo são vistas nos linfáticos pulmonares e nos linfonodos hilares. Mais tarde, desenvolve-se fibrose, e a arquitetura pulmonar normal é alterada. Uma única amostra de patologia pode incluir tanto o quadro inflamatório inicial quanto o fibrótico mais tardio, confirmando aspirações repetitivas durante muitos meses ou anos. As lesões nodulares podem se assemelhar macroscopicamente a tumor e ser chamados parafinomas.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes é assintomática e vem à atenção do médico por causa de uma radiografia anormal de tórax. Quando os pacientes são sintomáticos, tosse e dispneia de esforço são as queixas mais frequentes. Dor torácica (às vezes pleurítica), hemoptise, febre (geralmente baixa), calafrios, sudorese noturna e perda de peso podem estar presentes. Os achados de exame físico podem ser completamente normais, mas febre,

taquipneia, submacicez à percussão do tórax, sons respiratórios brônquicos ou broncovesiculares, estertores e roncos podem ser encontrados. Baqueteamento e cor pulmonale são raros.

Diagnóstico

Na pneumonia lipoídica leve, os valores de gasometria arterial podem ser normais com o paciente em repouso, mas podem mostrar hipoxemia após exercício. Em doença mais grave, desenvolvem-se hipoxemia em repouso, hipocapnia e alcalose respiratória leve. Os testes de função pulmonar revelam um defeito ventilatório restritivo; a complacência pulmonar está diminuída. O único achado laboratorial específico é a presença no escarro de macrófagos com coleções de vacúolos que têm 5 a 50 μm de diâmetro e se coram em laranja-escuro com Sudan IV; gotículas extracelulares podem se corar similarmente.

No exame radiográfico, as anormalidades mais iniciais são opacidades alveolares, mais frequentemente nas porções dependentes do pulmão. As opacidades podem ser unilaterais ou bilaterais, localizadas ou difusas. Broncogramas aéreos podem ser vistos. A adenopatia hilar e a reação pleural são raras. À medida que se desenvolve fibrose, ocorre perda de volume e aparecem opacidades lineares e nodulares. Uma lesão sólida que lembra carcinoma broncogênico pode se desenvolver. A tomografia computadorizada de alta resolução usualmente mostra áreas consolidadas de hipoatenuação e "pavimentação maluca" ("*crazy paving*") (Fig. 94-1).

FIGURA 94-1 Pneumonia lipoídica em uma tomografia computadorizada.

O diagnóstico diferencial é extenso, particularmente na fase tardia, quando múltiplas outras causas de fibrose pulmonar têm que ser consideradas. A chave do diagnóstico

correto antes da biópsia é o histórico de uso oral ou intranasal de um produto à base de óleo ou de lipídio ou uma exposição ocupacional a névoas de óleo. A presença de macrófagos carregados de lípides no escarro ou no lavado broncoalveolar também pode ser usada para confirmar o diagnóstico, particularmente em conjunção com achados típicos na tomografia computadorizada de alta resolução.

Tratamento e prevenção Rx

Uma vez que o diagnóstico tenha sido feito e a aspiração tenha parado, a evolução subsequente é variável. Uma vez que a única maneira pela qual o pulmão pode eliminar o óleo mineral é por expectoração, o paciente deve ser instruído em exercícios de tosse a serem realizados várias vezes por dia durante meses. Os expectorantes não demonstraram ajudar. Em alguns relatórios e casos não controlados, corticosteroides sistêmicos em várias doses e durações foram associados a um resultado bem-sucedido, mas não são rotineiramente recomendados para o tratamento.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI)

Definição

A síndrome de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI; Capítulo 180) envolve o início rápido de desconforto respiratório dentro de minutos a horas após a transfusão de produtos de sangue (plasma congelado fresco, plaquetas e hemácias). O quadro clínico inicial é indistinguível de lesão pulmonar aguda ou SARA devido a outras causas, como sepse, politraumatismo e traumatismo pulmonar. A TRALI pode, similarmente, ser confundida com edema pulmonar devido à sobrecarga de volume (Capítulo 58).

Epidemiologia

A incidência verdadeira da TRALI é desconhecida; a incidência é subestimada em virtude da dificuldade para distinguir a TRALI das outras causas de insuficiência respiratória aguda, e da avaliação trabalhosa e cara que é necessária. As incidências relatadas variam de 1:1.000 a 1:100.000 unidades de produtos de sangue transfundidas. O risco da TRALI varia de acordo com o tipo de produto transfundido, produtos multidoados sendo associados a uma incidência mais alta. Apenas oito a 21 mortes relacionadas à TRALI são notificadas à Food and Drug Administration anualmente, e mesmo as estimativas liberais que levam em conta a subnotificação sugerem que o número pode ser apenas tão alto quanto 300 por ano em estimadas 25 milhões de transfusões nos Estados Unidos.

Fisiopatologia

As manifestações fisiológicas da TRALI são causadas pelo enchimento alveolar com líquido e proteína. Este processo alveolar é o resultado de permeabilidade microvascular aumentada devido à lesão endotelial pulmonar mediada por anticorpos leucocitários ou

o preparo e ativação de neutrófilos na circulação pulmonar por substâncias bioativas.

A TRALI ocorre mais comumente quando anticorpos a antígeno leucocitário humano (HLA) tipo I ou II ou a antígenos neutrófilo-específicos a partir do doador se fixam aos leucócitos do receptor, levando à liberação de produtos lesivos oxidativos e não oxidativos. O desenvolvimento de anticorpos HLA ocorre comumente em mulheres durante a gravidez, e a paridade aumentada nas doadoras de sangue é associada a um risco aumentado da TRALI.

Os episódios de TRALI, que ocorrem em pacientes sem anticorpos a HLA ou a antígenos específicos para neutrófilos no doador ou no receptor, são causados por um processo em dois tempos de preparo e ativação dos neutrófilos. Os neutrófilos são preparados e sequestrados no pulmão por condições que muitas vezes ocorrem em pacientes que necessitam de produtos de sangue, como politraumatismo, cirurgia ou sepse. Os neutrófilos preparados são, a seguir, ativados por lipídios bioativos e citocinas armazenados nos hemoconcentrados, levando desse modo à lesão pulmonar e ao dano alveolar. As concentrações desses lipídios bioativos ou citocinas podem aumentar após armazenamento prolongado dos hemocomponentes.

Manifestações clínicas

Embora a maioria dos casos de TRALI se apresente dentro de uma a duas horas depois da transfusão de produtos de sangue, taquipneia, hipoxemia, cianose, dispneia e febre podem se desenvolver durante a transfusão ou até seis horas mais tarde. A hipertensão ou a hipotensão ocorre comumente, dependendo da gravidade da reação. Quantidades copiosas de líquido de edema róseo, espumoso, podem estar presentes. A ausculta pulmonar geralmente revela estertores crepitantes bilaterais e sons respiratórios diminuídos nas bases.

Diagnóstico

Os infiltrados focais bilaterais com edema alveolar são encontrados em radiografias simples de tórax, tipicamente sem derrame. A gasometria arterial demonstra PO_2 reduzida, e exames laboratoriais adicionais podem revelar trombocitopenia ou uma leucopenia transitória. O diagnóstico de TRALI exige a presença do seguinte: início agudo de hipoxemia com $PaO_2/FIO_2 \leq 300$ ou saturação de oxigênio em ar ambiente inferior a 90% durante as seis horas após a transfusão; infiltrados bilaterais em radiografias de tórax; ausência de evidências de hipertensão atrial esquerda; sem preexistência de lesão pulmonar aguda antes da transfusão; e ausência de relação temporal com um fator de risco alternativo para a lesão pulmonar aguda.

O diagnóstico de "possível TRALI" é feito em pacientes que têm um diagnóstico concomitante de um outro fator de risco de lesão pulmonar aguda, incluindo: (1) lesão pulmonar direta por aspiração, pneumonia, inalação tóxica, contusão pulmonar ou afogamento não fatal; e (2) lesão pulmonar indireta por sepse grave, choque, politraumatismo, queimadura, pancreatite aguda, circulação extracorpórea ou overdose de droga. A confirmação absoluta do diagnóstico exige teste para anticorpos a HLA e a antígenos neutrófilo-específicos, usualmente efetuada primeiro em doadoras mulheres, e

depois em doadores homens e, finalmente, no receptor.

Tratamento

A maioria dos casos é autolimitada e se resolve dentro de horas a dias com oxigênio suplementar e tratamento de suporte. A ressuscitação volêmica, com ou sem vasopressores, é necessária em caso de hipotensão. A ventilação mecânica deve ser manejada como para qualquer outro caso de lesão pulmonar aguda, com a implementação de uma estratégia de baixo volume corrente para evitar lesão pulmonar adicional, induzida pelo ventilador. A diurese deve ser atentada cautelosamente e pode mesmo ser deletéria porque as pressões de enchimento intravasculares frequentemente estão baixas.

Prognóstico

A mortalidade da TRALI é aproximadamente 5%. Se um doador implicado puder ser identificado, o receptor não deve mais receber transfusão adicional desse doador, mas os pacientes não estão em risco aumentado de episódios adicionais da TRALI a partir de transfusões de doadores não implicados.

Grau A

1. van Patot, M. C., Leadbetter, G., 3rd., Keyes, L. E., et al. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2008; 9:289–293.
2. Fischler, M., Maggiorini, M., Dorschner, L., et al. Dexamethasone but not tadalafil improves exercise capacity in adults prone to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:346–352.
3. Sartori, C., Allemann, Y., Duplain, H., et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2002; 346:1631–1636.
4. Jafarian, S., Gorouhi, F., Salimi, S., et al. Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Ann Neurol*. 2007; 62:273–277.
5. Ghofrani, H. A., Reichenberger, F., Kohstall, M. G., et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med*. 2004; 141:169–177.
6. Küpper, T. E., Strohl, K. P., Hoefer, M., et al. Low-dose theophylline reduces symptoms of acute mountain sickness. *J Travel Med*. 2008; 15:307–314.
7. Richalet, J. P., Rivera-Ch, M., Maignan, M., et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1370–1376.
8. Bennett, M. H., Lehm, J. P., Mitchell, S. J., et al. Recompression and adjunctive therapy for decompression illness: a systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2010; 111:757–762.

9. Sasse, A. D., Clark, L. G., Sasse, E. C., et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64:784–791.

Leituras sugeridas

Divers Alert Network. Disponível em http://www.diversalertnetwork.org/index.asp. *Este site inclui um link para uma hotline 24 horas para emergências de mergulho.*

Nasrullah, M., Muazzam, S. Drowning mortality in the United States, 1999-2006. *J Community Health*. 2011; 36:69–75. *Cerca de 3.500 americanos se afogam anualmente, sendo o maior risco no sexo masculino de nas minorias.*

Sololovic, M., Pastores, S. M. Transfusion therapy and acute lung injury. *Expert Rev Respir Med*. 2010; 4:387–393. *Análise.*

No Brasil

Afogamento

Dados publicados pela SOBRASA (Sociedade Brasileira de Salvamento Aquático), baseados em informações do DATASUS, mostra que houve redução da notificação de óbitos por afogamento entre 1979 e 2007 da ordem de 33%. Em 2010 foram notificados 5.548 afogamentos acidentais, que significa óbitos por 100 mil habitantes, 50% entre os 20 e 50 anos, 25% menores de 15 anos de idade. No Brasil, afogamento não intencional é a segunda causa de morte no grupo etário entre um e nove anos, e a terceira entre 10 e 19 anos, segundo os mesmos dados. Entre as regiões do país parece haver certa homogeneidade entre a proporção de óbitos/100 mil habitantes, com discreto predomínio da Região Norte. No que se refere à morbidade e aos custos, a SOBRASA mostra dados brasileiros de internações hospitalares entre 2010 e 2011 estimando um custo total superior a 1 milhão de reais.

Altitude

As características geográficas do Brasil, classicamente compostas de planícies e regiões pouco montanhosas, tornam a prevalência das doenças respiratórias ou do sono relacionadas à vida em altitude muito baixa. A cidade brasileira mais alta é Campos do Jordão, no estado de São Paulo, com 1.628 m, e o ponto mais alto do país é o Pico da Neblina com 3.014m. Desta forma, a história clínica de viagens recentes a outros locais de altitude serão bastante importantes para a consideração do diagnóstico de Mal das Montanhas Crônico. E pela rapidez de instalação do Mal das Montanhas Agudo, do Edema Cerebral de Alta Altitude e do Edema Agudo de Pulmão de Alta Altitude, assim como a boa resposta dessas situações com a descida, essas doenças tornam-se extremamente raras em nosso meio.

Descompressão

As atividades de extração de petróleo e seus componentes no Brasil, assim como as perfurações de túneis, são atividades ocupacionais relevantes, e que guardam consigo

risco de doença de descompressão no período que segue o retorno à superfície. Existem normas e regulamentações específicas do Ministério do Trabalho brasileiro na Norma Regulamentadora NR-15, definindo exatamente as condições de segurança e saúde dessas atividades, inclusive as exigências de médico do trabalho com conhecimento em situações de submersão e estratégias de descompressão em câmara hiperbárica.

Bibliografia

SZPILMAN, D. Afogamento: Mortalidade no Brasil. Disponível em www.sobrasa.org. Acesso em 09/09/2012.

SZPILMAN, D., et al. Drowning: current concepts. *N Engl J Med*. 2012; 366:2102–2110.

95

Sarcoidose

Michael Iannuzzi

Definição

A sarcoidose, doença granulomatosa sistêmica de causa desconhecida, é caracterizada por uma apresentação clínica e curso variáveis. Mais de 90% dos pacientes apresentam envolvimento torácico com aumento de tamanho dos linfonodos mediastinais e hilares ou doença pulmonar parenquimatosa, mas qualquer órgão pode estar envolvido. O curso clínico é variável, de doença assintomática com resolução espontânea até doença progressiva com insuficiência de órgãos e até mesmo morte.

Epidemiologia

A sarcoidose ocorre em todo o mundo, afeta pessoas de todos os grupos raciais e étnicos e pode aparecer em qualquer idade. Geralmente se desenvolve antes dos 50 anos de idade com incidência maior aos 20 a 39 anos. A incidência da sarcoidose flutua em todo o mundo, mais provavelmente por causa das diferenças na apresentação da doença e nos métodos de diagnóstico utilizados. A incidência anual da sarcoidose é mais alta nos países do norte europeu, onde chega a cinco a 40 casos por 100.000 pessoas. A incidência no Japão é de cerca de um a dois casos por 100.000 pessoas. Nos Estados Unidos, a incidência anual ajustada entre negros norte-americanos é de cerca de 3,5 vezes maior do que entre os brancos norte-americanos (35,5 casos por 100.000 em comparação com 10,9 por 100.000). Independentemente do grupo étnico ou racial, a sarcoidose afeta mulheres com maior frequência. A baixa incidência relatada em certas regiões, como África, China, Índia e Rússia, pode ser causada pelo baixo acesso aos cuidados de saúde, monitoramento mínimo e diagnóstico errôneo de sarcoidose como tuberculose ou hanseníase.

Nos Estados Unidos, as mulheres negras têm maior risco de desenvolvimento de sarcoidose (2,7%). Nos homens e mulheres negros, a sarcoidose ocorre mais tarde na vida, com picos na quarta década de vida, sendo que é mais provável de ser crônica e fatal. A condição socioeconômica não afeta a incidência da sarcoidose, mas baixa renda e outras barreiras financeiras para cuidados de saúde estão mais associadas à sarcoidose, mesmo após ajustes quanto a idade, sexo e raça ou etnia.

A sarcoidose se agrupa em famílias e os gêmeos monozigóticos são mais frequentemente concordantes para a doença do que os gêmeos dizigóticos. A sarcoidose familiar ocorre em 10% dos casos na Holanda, 7,5% na Alemanha, 6% no Reino Unido, 4,7% na Finlândia e 0,8% na Espanha. Nos Estados Unidos, os pacientes com sarcoidose

são cinco vezes mais propensos a ter irmãos ou pais com sarcoidose do que os indivíduos-controles. Entretanto, menos de 1% dos parentes de primeiro grau de pacientes com sarcoidose são afetados; então, a triagem para a doença em parentes assintomáticos é ineficaz.

Fisiopatologia

O desenvolvimento e o acúmulo de granulomas representam um achado patológico básico na sarcoidose. Granulomas sarcoídicos são lesões firmemente organizadas de macrófagos e células epitelioides, derivadas de macrófagos, circundadas por linfócitos. A fusão de células epitelioides, que se tornam células gigantes multinucleadas, é frequentemente observada espalhada por todo o granuloma. Esta aparência sugere que o granuloma deve conter um agente desencadeador, mas nenhum agente foi identificado.

A formação do granuloma começa com o processamento HLA- mediado de antígenos pelos macrófagos. A ativação das células T prossegue, com expansão oligoclonal de linfócitos $CD4^+$ (auxiliadores- indutores). Essas células $CD4^+$, principalmente do fenótipo T_H1, produzem interferon-γ (IFN-γ) e interleucina-2 (IL-2). Uma complexa interação de citocinas, juntamente com o fator-α de necrose tumoral derivado dos macrófagos (TNF-α), organiza as células inflamatórias em granulomas. Em alguns casos, os fibroblastos e o colágeno envolvem os granulomas com fibrose subsequente. A fibrose está associada a uma mudança nos linfócitos envolvidos do fenótipo T_H1 (IL-2 e IFN-γ) para o fenótipo T_H2 (IL-4, -10 e -13). Este processo fibrótico altera, de forma irreversível, a arquitetura e função do órgão. O aumento na atividade da hidroxilase 1-α nos macrófagos dentro dos granulomas e dos alvéolos converte a 25-hidroxivitamina D para uma forma biologicamente ativa de 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol) e, assim, resulta no aumento da absorção intestinal de cálcio.

Na sarcoidose, existe um paradoxo imunológico: os pacientes muitas vezes desenvolvem anergia como indicado pela supressão de resposta à tuberculina, apesar da inflamação granulomatosa ativa. Essa anergia resulta em parte de uma expansão de células T reguladoras $CD25^+$, que são um subgrupo de linfócitos T $CD4^+$ e que podem abolir a produção de IL-2 e inibir a proliferação das células T. Embora a sarcoidose seja predominantemente uma doença direcionada pela célula T, a presença de hiperglobulinemia policlonal indica que os linfócitos B também podem desempenhar um papel.

Vários agentes incitadores, em vez de um único patógeno, são propensos a causar sarcoidose. Antígenos aeroalérgenos são suspeitos, pois os pulmões, seguidos dos olhos e pele, são os órgãos mais comumente envolvidos. Uma etiologia microbiana dos antígenos é favorecida em virtude de a sarcoidose ocorrer esporadicamente em aglomerados e mundialmente. Além disso, a sarcoidose pode recorrer em órgãos transplantados e pode se desenvolver em receptores de tecidos de doadores com sarcoidose.

Várias exposições ambientais são modestamente associadas ao risco de sarcoidose, cada uma delas com razões de 1,5: mofo ou bolor, odores de mofo no local de trabalho,

emprego agrícola e indústrias que usam pesticidas. Métodos extremamente sensíveis para detectar DNA microbiano e proteínas, como a reação em cadeia de polimerase e espectrometria de massa, resultaram em agentes etiológicos potenciais. Um candidato promissor de origem microbiana é a proteína KatG micobacteriana.

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC) e os genes não MHC localizados no braço curto do cromossomo 6p foram implicados como fatores de risco genético da sarcoidose. Os alelos HLA-DQB1*0201 e HLA-DRB1*0301 estão fortemente associados a doença aguda e bom prognóstico. O haplótipo HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 prevê um curso crônico e sarcoidose pulmonar grave. Estudos de rastreamento genético identificaram os genes candidatos *BTNL2* (gene semelhante a butirofilina 2) e *ANXA11* (anexina A11).

Manifestações clínicas

Os pacientes podem se apresentar com qualquer órgão envolvido, com ou sem envolvimento intratorácico concomitante. A gravidade dos sintomas e disfunção de órgãos também varia, e até 30 a 50% dos pacientes não apresentam sintomas no momento do diagnóstico. Manifestações clínicas também variam por sexo, raça e etnia, bem como pelo sistema de órgãos particular predominantemente afetados.

Muitas vezes, a sarcoidose chama a atenção durante a triagem de rotina quando linfonodos mediastinais e hilares aumentados são detectados em uma radiografia de tórax (Fig. 95-1). Indivíduos sintomáticos costumam experimentar fadiga, sudorese noturna e perda de peso. A fadiga geralmente permanece um problema proeminente e pode levar ao comprometimento da qualidade de vida.

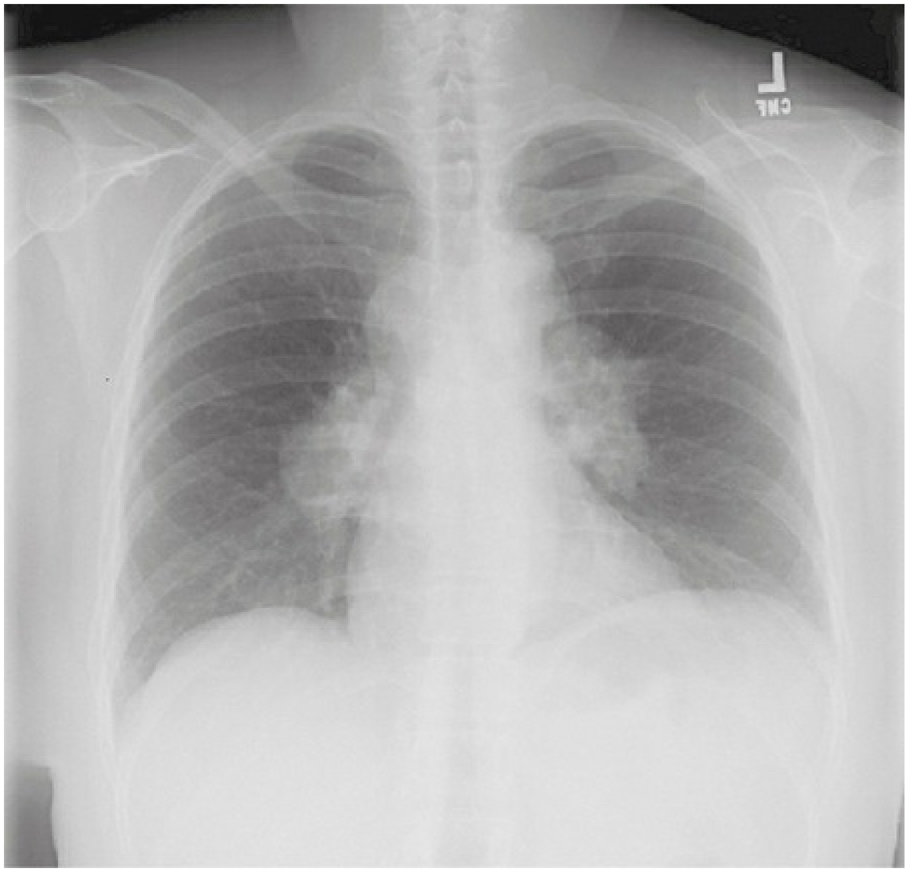

FIGURA 95-1 Radiografia do tórax mostrando doença estádio I com linfonodos hilares e mediastinais em tamanho maior.

A sarcoidose sintomática pode apresentar-se de forma insidiosa ou como uma doença aguda. A síndrome de Löfgren, uma forma aguda da doença, consiste em eritema nodoso (Fig. 448-23, Capítulo 448), artrite e adenopatia hilar bilateral. Febre e uveíte também podem acompanhar a síndrome de Löfgren. Eritema nodoso ocorre predominantemente em mulheres, enquanto a artrite predomina em homens.

Doença do Sistema Respiratório

Mais de 90% dos pacientes têm envolvimento do trato respiratório, algumas vezes com sintomas e outras com anormalidades radiográficas assintomáticas. Os sintomas respiratórios mais comuns são tosse seca e dispneia. Dor torácica, quando presente, é vaga e inespecífica.

Envolvimento do trato respiratório superior ocorre em 2 a 6% dos pacientes, a maioria tendo comprometimento da mucosa nasal. Doença do trato respiratório superior grave pode levar à anosmia, erosão da cartilagem septal nasal e deformidade nasal. Envolvimento glótico e supraglótico pode causar tosse, estridor, disfonia e disfagia.

O exame do tórax frequentemente revela poucos ou nenhum achado. Sibilos localizados sugerem doença granulomatosa endobrônquica, enquanto sibilos difusos sugerem hiper-reatividade das vias aéreas. Estertores crepitantes podem ser detectados quando bronquiectasia e fibrose estão presentes. Hemoptise pode ocorrer com bronquiectasia ou doença cavitária.

Os achados radiográficos mais comuns são aumento dos linfonodos intratorácicos com ou sem envolvimento do parênquima pulmonar. Linfadenopatia mediastinal sem

adenopatia hilar é extremamente rara. O aumento dos linfonodos hilares em geral é simétrico e menos de 3% dos pacientes têm um aumento unilateral. O aumento concomitante dos linfonodos paratraqueais direitos e da janela pulmonar-aórtica é comum.

A radiografia de tórax é classificada tradicionalmente em cinco estádios (Tabela 95-1), mas esses estádios não denotam necessariamente a progressão cronológica ou gravidade da doença, principalmente quando houver envolvimento extratorácico. Além disso, 50 a 94% dos pacientes terão linfadenopatia hilar ou mediastinal na tomografia computadorizada (TC), independentemente de seu estádio em uma radiografia simples de tórax.

Tabela 95-1

Estadiamento radiológico torácico

Estadiamento radiológico torácico
Estádio 0: Normal
Estádio 1: Adenopatia hilar bilateral, geralmente com adenopatia paratraqueal direita
Estádio 2: Adenopatia hilar bilateral e infiltração parenquimatosa
Estádio 3: Infiltração parenquimatosa sem linfadenopatia
Estádio 4: Doença parenquimatosa avançada mostrando fibrose e pode incluir padrão de faveolamento, cistos, bolhas e bronquiectasia de tração

A TC do tórax pode apresentar nódulos, opacidade em vidro fosco, bronquiectasia, cistos e espessamento da superfície pleural (Fig. 95-2). A TC, entretanto, incrementa pouco ao diagnóstico e tratamento, principalmente para aqueles com radiografia de tórax estádio I. A TC pode ser justificada quando achados clínicos atípicos e radiológicos do tórax estiverem presentes, uma radiografia de tórax normal é encontrada durante a avaliação de suspeita de doença extratorácica, ou com suspeita de complicações.

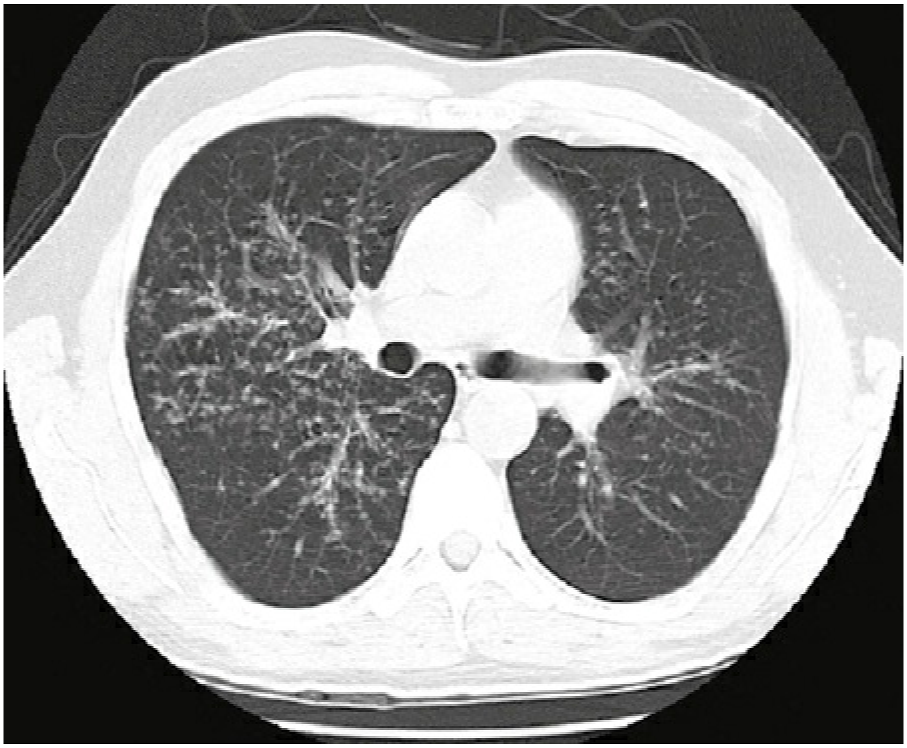

FIGURA 95-2 Tomografia computadorizada de alta resolução mostrando inúmeros micronódulos em uma distribuição predominantemente peribroncovascular.

Sarcoidose endobrônquica pode levar à estenose brônquica e pneumonias obstrutivas recorrentes. Os derrames pleurais são incomuns na radiografia simples (1 a 3% dos pacientes). A hipertensão pulmonar (Capítulo 68) pode complicar a sarcoidose, principalmente quando houver fibrose pulmonar.

Doença Cutânea

O envolvimento cutâneo ocorre em 25 a 35% dos pacientes, mas as lesões são erroneamente diagnosticadas porque podem se apresentar como máculas, pápulas, placas, lesões subcutâneas, áreas de aumento ou diminuição da pigmentação e ulcerações. As lesões são frequentemente encontradas na parte superior do dorso, na nuca e nas extremidades (Fig. 95-3) e apresentam uma predileção para cicatrizes e tatuagens. A manifestação de pele mais comum é uma erupção maculopapular, consistindo em lesões violáceas e firmes, que têm uma predileção pela pálpebra e área perioral. Pode ocorrer envolvimento do couro cabeludo com alopecia. As lesões de pele em pacientes negros americanos frequentemente deixam cicatrizes e áreas pálidas ou despigmentadas.

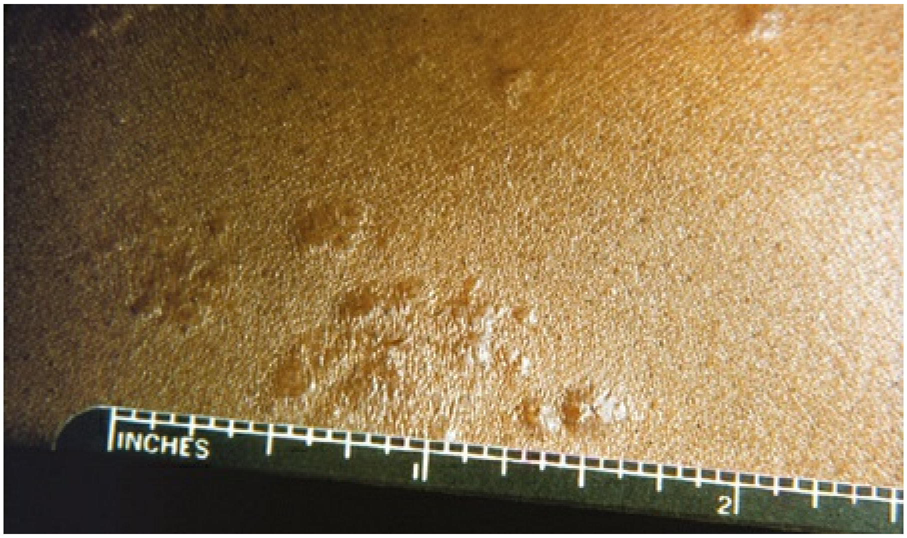

FIGURA 95-3 Lesões cutâneas da sarcoidose.
Lesões sarcoídicas podem ocorrer em qualquer local. As pápulas do paciente têm aparência serosa e estão localizadas na parte superior das costas.

Eritema nodoso ocorre em cerca de 10% dos pacientes e geralmente como parte da síndrome de Löfgren. Ela se apresenta como lesões nodulares elevadas, vermelhas, quentes e sensíveis, mais comumente nos tornozelos, mas, algumas vezes, também nos braços e nas nádegas (Fig. 448-3, Capítulo 448). Lesões persistem por uma a três semanas e podem recidivar. As lesões de eritema nodoso tipicamente apresentam paniculite septal inespecífica sem granulomas sarcoides, de modo que a biópsia geralmente não é útil. Eritema nodoso prenuncia um bom prognóstico, sendo que em até 85% dos pacientes a resolução da sarcoidose ocorre em dois anos.

O lúpus pérnio (Fig. 95-4) consiste em dermatite crônica, violácea, placas enduradas e nódulos distribuídos ao redor do nariz, bochechas, lábios e orelhas; ele é específico da sarcoidose. Pacientes com lúpus pérnio normalmente apresentam uma evolução crônica, doença pulmonar fibrótica e envolvimento do trato respiratório superior.

FIGURA 95-4 Lúpus pérnio é o termo usado para descrever as lesões cutâneas infiltrantes que afetam nariz, bochechas e orelhas na sarcoidose crônica.

Doença Ocular

Mais de 25% dos pacientes apresentam comprometimento ocular (Capítulo 431) e qualquer parte do olho e anexos pode estar envolvida. O aumento da glândula lacrimal e envolvimento conjuntival são comuns. O envolvimento conjuntival consiste em nódulos amarelo-pálidos que demonstram granulomas na biópsia. O envolvimento da córnea é raro. A uveíte anterior aguda apresenta-se com dor, fotofobia, lacrimejamento e vermelhidão. Uveíte anterior crônica, que é mais comum do que a uveíte aguda, pode apresentar sintomas mínimos. A uveíte posterior, que ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com sarcoidose ocular, normalmente vem acompanhada pelo envolvimento do sistema nervoso central. As lesões da coroide ocorrem em qualquer lugar do fundo e podem ser multifocais. Em 10 a 15% dos pacientes com uveíte, tanto os segmentos anteriores quanto os posteriores são afetados.

A uveíte pode anunciar os sinais monoculares de sarcoidose e pode preceder o diagnóstico de sarcoidose por décadas. A uveíte anterior crônica pode levar à catarata e glaucoma. A síndrome de Heerfordt consiste em uveíte anterior acompanhada por aumento da glândula parótida e febre.

Doença Cardíaca

Granulomas cardíacos são encontrados em cerca de 25% dos pacientes com sarcoidose

examinados na autópsia, mas há suspeita de sarcoidose cardíaca em apenas 5% dos pacientes. Na sarcoidose cardíaca (Capítulo 60), os granulomas infiltram com maior frequência a parede livre ventricular esquerda. Mais frequentemente, os granulomas sarcoídicos infiltram o septo intraventricular, onde frequentemente envolvem o sistema de condução. Manifestações cardíacas incluem bloqueio atrioventricular, arritmias ventriculares, disfunção ventricular esquerda e morte súbita.

Doença Neurológica

Granulomas do sistema nervoso são encontradas em até 25% dos pacientes com sarcoidose submetidos à autópsia, mas somente 10% dos pacientes apresentam sintomas neurológicos (Tabela 95-2). Em pacientes com envolvimento neurológico, os sinais ou sintomas neurológicos precedem o diagnóstico de sarcoidose em até 75% dos pacientes e podem ser a única manifestação de sarcoidose.

Tabela 95-2

Neurossarcoidose

Neuropatias cranianas
VII — Paralisia do nervo facial (unilateral, bilateral)
II — Nervo óptico (unilateral e bilateral)
VIII — Perda da audição
Outras neuropatias cranianas
Mielopatia (sensorial e motora)
Convulsão
Meningite basilar
Diabetes insípido central
Pan-hipopituitarismo
Massa intraparenquimatosa
Hidrocefalia
Neuropatia periférica

A neurossarcoidose tem uma predileção para a base do cérebro, hipotálamo e glândula pituitária. Mielopatia pode ocorrer em qualquer lugar na medula espinal e acarretar mau prognóstico. A neuropatia periférica (Capítulo 428) pode se manifestar como mononeuropatia ou polineuropatia.

Fígado e Baço

O comprometimento hepático é duas vezes mais comum em afro-americanos do que em brancos americanos. Os sintomas devidos à doença hepática são infrequentes, mas dor abdominal e prurido são sintomas bem comuns. Febre, perda de peso e icterícia estão presentes em menos de 5% dos pacientes com envolvimento hepático. Cerca de 20% dos pacientes têm hepatomegalia no exame físico e 35% têm um nível sérico elevado de aminotransferase ou fosfatase alcalina. A sarcoidose raramente (<1%) causa doença hepática progressiva que leva à hipertensão portal com sangramento de varizes; também pode ocorrer síndrome hepatopulmonar, com hipoxemia refratária, cirrose e insuficiência

hepática.

A esplenomegalia é encontrada no exame físico em 5 a 15% dos pacientes com sarcoidose. Esplenomegalia massiva é rara.

Osso e Articulação

A maioria dos pacientes se queixa de artralgias, mas apenas 35% desenvolve artrite. A artrite sarcoide aguda (Capítulo 283) consiste em periartrite de grandes articulações, envolvendo principalmente os tornozelos e os joelhos, e ocorrendo com maior frequência na síndrome de Löfgren. Esses pacientes frequentemente relatam dificuldade de deambulação relacionadas à dor articular. A artrite sarcoide aguda geralmente persiste por até três meses, mas é autolimitada. A artrite sarcoide crônica com infiltração sinovial granulomatosa direta é rara. A sarcoidose óssea geralmente não produz sintomas.

Metabolismo de Cálcio

O metabolismo anormal de cálcio e vitamina D ocorre em até 50% dos pacientes e pode resultar em cálculos renais (Capítulo 128), nefrocalcinose com insuficiência renal e hipercalciúria (cálcio urinário > 300 mg/24 horas), com ou sem hipercalcemia (Capítulo 253). Na sarcoidose crônica, 10 a 14% dos pacientes têm pelo menos um cálculo renal sintomático.

Envolvimento Renal

O envolvimento renal, exceto quando decorrente da desregulação do metabolismo de cálcio, ocorre em menos de 1% dos pacientes. A doença renal pode incluir nefrite intersticial granulomatosa, doença glomerular, disfunção tubular renal, doença vascular renal e uropatia obstrutiva. A nefrite intersticial granulomatosa é mais comum em homens brancos.

Diagnóstico

O diagnóstico de sarcoidose deve ser baseado em achados clínicos e radiológicos compatíveis e apoiados por evidências histológicas de granulomas não caseosos em um ou mais órgãos na ausência de quaisquer partículas estranhas ou organismos. O histórico ocupacional consistente com exposição ao berílio (Capítulo 93), tal como o emprego em indústrias aeroespaciais, automotivas, de cerâmica ou computadores, requer investigação adicional, pois a beriliose crônica não pode ser clínica ou histologicamente diferenciada da sarcoidose.

Um diagnóstico de sarcoidose é razoavelmente certo mesmo sem confirmação histológica em pacientes que apresentam síndrome de Löfgren. Em todos os outros casos, deve-se obter uma amostra de biópsia de um órgão envolvido. O órgão para o qual a biópsia é mais segura, tais como pele, linfonodos periféricos, conjuntiva ou glândulas lacrimais, deve ser amostrado.

Se o diagnóstico necessitar de amostragem intratorácica, a biópsia transbrônquica por meio da broncoscopia tem uma acurácia de pelo menos 85%. Mesmo quando o

envolvimento parenquimatoso pulmonar não é visível na radiografia simples do tórax, a biópsia transbrônquica tem um excelente rendimento diagnóstico quando vários segmentos do pulmão são examinados. A coleta de amostras de lavado broncoalveolar demonstra linfocitose com contagem baixa ou normal de polimorfonucleares em mais de 85% dos pacientes (Capítulo 85). A relação CD4/CD8 está aumentada no lavado broncoalveolar em cerca de 50% dos pacientes com sarcoidose, mas os achados do lavado são inespecíficos e não devem ser usados para diagnosticar a sarcoidose e nem podem predizer o prognóstico ou resposta à terapia com corticosteroides.

A aspiração por agulha fina dos linfonodos intratorácicos aumentados, guiada por ultrassom, tem uma probabilidade de 80% de rendimento diagnóstico e é significativamente mais provável para fazer o diagnóstico do que em uma biópsia transbrônquica não guiada [1]. O ultrassom endobrônquico (EBUS) permite a visualização das estruturas mediastinais, incluindo o espaço subcarinal, espaço paraesofágico e janela aortopulmonar. A broncoscopia e a aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endobrônquico geralmente tornam desnecessárias abordagens mais invasivas, tais como biópsias por mediastinoscopia ou cirúrgica toracoscópica videoassistida.

Granulomas sarcoídicos produzem inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Embora os níveis séricos de ECA sejam elevados em 60% dos pacientes com sarcoidose, o valor de um nível sérico de ECA no diagnóstico de sarcoidose permanece limitado porque os valores preditivos positivo e negativo são apenas cerca de 84 e 74%, respectivamente.

Os pacientes devem ser submetidos rotineiramente ao teste de função pulmonar, que muitas vezes não se correlaciona com o estádio da radiografia de tórax. Por exemplo, os testes de função pulmonar podem ser anormais, mesmo em pacientes com uma radiografia de tórax normal. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_{LCO}) em geral é a primeira anormalidade detectada e a última a ser normalizada na remissão. Uma D_{LCO} inferior a 50% do previsto está associada à dessaturação de oxigênio induzida por exercício e deve merecer um teste formal de saturação de oxigênio com o exercício.

Cerca de dois terços dos pacientes têm limitação do fluxo aéreo na apresentação. A espirometria geralmente indica distúrbio ventilatório restritivo com redução da capacidade vital forçada (CVF) e redução do volume expiratório forçado em um segundo (FEV_1). Pelo menos 50% dos pacientes têm doença obstrutiva das vias aéreas concomitante. A hiper-reatividade das vias aéreas, como medido pelo aumento da resposta à metacolina, ocorre em até 83% dos pacientes. Nos pacientes com achados espirométricos anormais no momento do diagnóstico, a espirometria retorna ao normal em 80%. As alterações nos testes de exercícios cardiopulmonares foram relatadas em quase 50% dos pacientes com sarcoidose. Anormalidades, incluindo uma limitação ventilatória com o exercício e um gradiente alveoloarterial O_2 aumentado, podem estar presentes. CVF é o melhor teste para acompanhar o envolvimento respiratório e se correlaciona bem com o VEF_1, capacidade pulmonar total e D_{LCO}.

Como o envolvimento ocular é comum e a perda de visão pode ocorrer, a avaliação ocular completa com lâmpada de fenda e exame fundoscópico deve ser rotineiramente realizada durante a avaliação inicial e, então, anualmente em pacientes com doença

sistêmica ativa.

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado na primeira consulta. A triagem para sintomas cardíacos (palpitações, tonteira e síncope) deve ser realizada durante a avaliação inicial e rotineiramente durante as consultas de acompanhamento se a doença estiver ativa. Qualquer sintoma cardíaco ou anormalidade no ECG deve suscitar novo monitoramento de evento cardíaco através do Holter (Capítulo 62) e ecocardiograma (Capítulo 55). A biópsia endomiocárdica tem menos de 20% de rendimento diagnóstico, pois o envolvimento cardíaco é irregular e geralmente é mais denso no ventrículo esquerdo e septo ventricular basal, onde evitamos fazer a biópsia endomiocárdica. Se houver suspeita de envolvimento cardíaco, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou imagem por ressonância magnética com contraste (IRM) deve ser realizada. Para sintomas significativos, como arritmias, diminuição da função ventricular ou envolvimento do septo detectada na RM ou PET, estudos eletrofisiológicos devem ser considerados e a necessidade de um cardioversor desfibrilador implantável automático (CDI) deve ser avaliada (Caps. 65 e 66).

Os critérios para o diagnóstico de neurossarcoidose na ausência de confirmação histológica não foram estabelecidos. Os achados compatíveis na IRM, a apresentação característica e a exclusão de outras doenças neurológicas são necessários. Confirmação histológica da doença em outros lugares sustenta o diagnóstico de neurossarcoidose. Análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) tipicamente demonstra inflamação linfocítica inespecífica (Capítulo 420). O nível de glicose do LCR pode ser tão baixo quanto 14 mg/dL, com contagem de glóbulos brancos no sangue tão alta quanto 350 células/μL e uma alta concentração de proteína, 670 mg/dL. Os níveis de ECA no LCR não são sensíveis nem específicos. As faixas de imunoglobulina oligoclonais no LCR são elevadas em um terço dos pacientes, dificultando a diferenciação da sarcoidose de esclerose múltipla (Capítulo 419).

Até 65% dos pacientes têm granulomas na biópsia hepática, mas os granulomas hepáticos (Capítulo 154) ocorrem comumente com outros distúrbios, como infecções e hepatite induzida por medicamento. Como resultado, o diagnóstico de sarcoidose não deve ser baseado apenas na detecção de granulomas hepáticos.

Nas imagens de radiografia simples, a maioria das lesões esqueléticas de sarcoidose é vista nos pequenos ossos das mãos e pés. IRM e exames PET mostram envolvimento muito maior do esqueleto axial e ossos longos, e a sarcoidose óssea pode parecer semelhante à doença metastática em um PET.

Terapia com Interferon Tipo 1 Complicada pela Sarcoidose

Os interferons tipo 1, IFN-α e IFN-β, usados para tratar hepatite viral (Capítulo 151), esclerose múltipla (Capítulo 419) e doenças autoimunes e malignas, podem aumentar as citosinas T_H1, IFN-γ e IL-2, e, raramente, (<1% a 5%) resultam na sarcoidose. A maioria dos casos relatados de sarcoidose induzida por interferon ocorre dentro de seis meses de terapia e se manifesta principalmente com envolvimento cutâneo e pulmonar.

Prevenção e tratamento

Como o agente causador ainda não foi identificado, nem fatores de risco genéticos foram firmemente estabelecidos, não existem meios para prevenir a sarcoidose. A maioria dos pacientes com sarcoidose não é incapacitada pela doença, de modo que a decisão de recomendar o tratamento deve pesar os riscos de usar corticosteroides (Capítulo 34), que são o tratamento mais comum, contra os benefícios potenciais (Tabela 95-3). Hipercalcemia, doença cardíaca e doenças neurológicas são indicações para tratamento, e o tratamento imediato é adequado sempre que a função do órgão estiver ameaçada ou quando os sintomas forem graves. A detecção de inflamação granulomatosa no exame físico, biópsia ou imagem, ou a presença de um nível sérico de ECA elevado não é compulsória para fornecer tratamento.

Tabela 95-3

Tratamento

ÓRGÃO	ACHADOS CLÍNICOS	TRATAMENTO
Respiratório	Dispneia, tosse persistente, CVF < 70%	Prednisona, 20-40 mg/dia
	Tosse leve, sibilos	Corticosteroides inalatórios
Pele	Lúpus pérnio	Prednisona, 20-40 mg/dia Hidroxicloroquina, 400 mg/dia Metotrexato, 10-15 mg/semana Infliximabe, 3-5 mg/kg a cada 2-4 semanas
	Erupções maculopapulares	Corticosteroide tópico Hidroxicloroquina, 400 mg/dia Prednisona, 20-40 mg/dia
	Eritema nodoso	AINES*
Olhos	Uveíte anterior	Corticosteroide tópico
	Uveíte posterior	Prednisona, 20-40 mg/dia
Cardiológico	Bloqueio cardíaco completo, arritmias ventriculares	CDI, prednisona, 20-40 mg/dia
	FEVE diminuído (<35%)	CDI, prednisona, 20-40 mg/dia
Sistema nervoso central (SNC)	Paralisia do nervo craniano	Prednisona, 20-40 mg/dia
	Mielopatia	Prednisona, 40-60 mg/dia e azatioprina, 150 mg/dia (ou micofenolato mofetil ou ciclofosfamida)
	Envolvimento intracerebral	Prednisona, 40-60 mg/dia e azatioprina, 150 mg/dia (ou micofenolato mofetil ou ciclofosfamida)
Fígado	Hepatite colestática	Prednisona, 20-40 mg/dia
Osso e articulação	Artralgias	AINES
	Artrite granulomatosa	Prednisona, 20-40 mg/dia Metotrexato, 10-15 mg/semana
	Destruição/dor óssea	Prednisona, 20-40 mg/dia Metotrexato, 10-15 mg/semana
Hipercalciúria e hipercalcemia	Cálculos renais	Prednisona, 20-40 mg/dia Hidroxicloroquina, 400 mg/dia

CDI = cardioversor desfibrilador automático implantável; CVF = capacidade vital forçada; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; AINES = anti-inflamatórios não esteroides.

*Por exemplo, ibuprofeno, 200-800 mg três vezes ao dia.

A prednisona oral em uma dose de 20 a 40 mg por dia por três meses geralmente é a terapia inicial recomendada. A resposta ao tratamento é indicada pela melhora nos sintomas ou medidas objetivas, como a diminuição do tamanho e número de lesões cutâneas, aumento da CVF ou redução de lesões cardíacas e cerebrais detectáveis. Quanto ao envolvimento pulmonar, esteroides melhoram os sintomas, os resultados de teste de função pulmonar e os achados radiológicos no tórax [2]. Se uma resposta for

observada em três meses, a dose de prednisona deve ser gradualmente diminuída para 10 a 15 mg/dia por um período adicional de seis a nove meses e, então, retirada. Como pode haver recidiva, os pacientes devem ser acompanhados de perto por um a dois anos após a suspensão do tratamento. As indicações para reiniciar o tratamento são as mesmas utilizadas para iniciá-lo. A ausência de resposta após um estudo clínico de três meses sugere não aderência à terapia, uma dose inadequada de prednisona ou doença fibrótica irreversível. Os corticosteroides inalados devem ser usados somente em pacientes com tosse persistente ou hiper-reatividade brônquica.

Medicamentos citotóxicos e imunossupressores foram usados para tratar pacientes que não respondem à terapia com corticoides ou que não conseguem tolerá-la (Tabela 95-3), mas os dados sobre os benefícios são inconclusivos [3] e nenhum grande estudo aleatório confirma o agente ideal. Geralmente são necessários três a seis meses de tratamento citotóxico e imunossupressor para determinar se houve uma resposta. Para os pacientes que respondem, a duração do tratamento deve ser de nove a 12 meses. Em pacientes que são dependentes de esteroides, mas têm doença extrapulmonar em andamento, a adição de infliximabe, 3 a 5 mg/kg por 24 semanas, pode ser eficaz [4] .

Doses moderadas de corticosteroides (15 a 20 mg de prednisona) reduzem os níveis séricos e urinários de cálcio dentro de poucos dias a partir do início do tratamento. A falha de normalização do nível sérico de cálcio em duas semanas deve alertar o médico para um diagnóstico alternativo, como o hiperparatireoidismo ou malignidade (Capítulo 253). Com o tratamento, a maioria dos pacientes com nefrite intersticial granulomatosa consegue recuperar sua função renal, mas frequentemente são deixados com doença renal crônica de gravidade variável.

Menos de 1% dos transplantes de coração e fígado e cerca de 3% dos transplantes de pulmão são realizados em pacientes com sarcoidose. A taxa de sobrevida de enxerto em um e cinco anos para o transplante de pulmão, fígado e coração em pacientes com sarcoidose se compara favoravelmente aos resultados obtidos em pacientes com outros distúrbios.

Prognóstico

Os pacientes que apresentam síndrome de Löfgren tendem a ter bom prognóstico caracterizado por resolução espontânea com poucas consequências. Em geral, a remissão espontânea com poucas ou nenhuma sequela ocorre em mais de 50% dos pacientes dentro de três anos após o diagnóstico e em dois terços dos pacientes em uma década. Depois de um ou mais anos de remissão sem tratamento, a recidiva ocorre em menos de 5% dos pacientes. Até um terço dos pacientes têm doença refratária que leva ao comprometimento significante do órgão, mas menos de 5% dos pacientes morrem de sarcoidose. Afro-americanos tendem a ter um prognóstico pior, com doença mais crônica e maior envolvimento extratorácico de olhos, fígado, medula óssea, linfonodos extratorácicos e pele. Os pacientes com envolvimento cardíaco e neurológico apresentam pior prognóstico.

Grau A

1. Tremblay, A., Stather, D. R., Maceachern, P., et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest*. 2009; 136:340–346.
2. Paramothayan, N. S., Lasserson, T. J., Jones, P. W. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18, 2000. [CD001114].
3. Paramothayan, S., Lasserson, T. J., Walters, E. H. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2006. [CD003536].
4. Judson, M. A., Baughman, R. P., Costabel, U., et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomized trial. *Eur Respir J*. 2008; 31:1189–1196.

Leituras sugeridas

Dubrey, S. W., Falk, R. H. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52:336–346. *Revisão das manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.*

Iannuzzi, M. C., Fontana, J. R., Sarcoidosis:. clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011; 305:391–399. *Análise.*

Jones, N., Mochizuki, M., Sarcoidosis:. epidemiology and clinical features. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010; 18:72–79. *Revisão com ênfase no envolvimento ocular.*

Kollert, F., Geck, B., Suchy, R., et al. The impact of gas exchange measurement during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2011; 105:122–129. *Troca gasosa reduzida durante o exercício reflete atividade de doença e necessidade do uso de terapia prolongada.*

No Brasil

Estima-se que a prevalência da sarcoidose no Brasil seja de 10/100.000 habitantes, entre as mais baixas descritas na literatura internacional, o que pode ser explicado parcialmente pelo ainda pobre registro de dados em saúde no país e, também, pelo baixo acesso da população à atenção médica. Mas não podemos negligenciar o baixo conhecimento dos nossos profissionais sobre a doença.

Já existem alguns inquéritos epidemiológicos e séries de casos publicados na literatura internacional sobre as características dos pacientes brasileiros com sarcoidose. Seguindo a tendência mundial, a doença acomete igualmente homens e mulheres, naqueles mais jovens que 40 anos e com acometimento torácico predominante. Os principais sintomas nessas populações foram tosse seca e perda de peso, a metade tinha espirometria normal e os restantes se dividiam entre distúrbio ventilatório restritivo e obstrutivo. A grande maioria tinha estádios I e II nas radiografias de tórax iniciais e prednisona é o tratamento de primeira escolha, tendo sido necessária em torno de 70% dos pacientes descritos nas duas principais séries de dois grandes centros brasileiros, um em Porto Alegre e o outro no Rio de Janeiro.

No que se refere à distribuição da sarcoidose por raça no Brasil, ainda existe muita

controvérsia. Num levantamento conduzido em Porto Alegre por Corrêa da Silva et al, 80% dos pacientes eram caucasianos, seguindo a proporção habitual da raça naquela região geográfica. Em outra casuística publicada por Lemos-Silva et al., dessa vez do Rio de Janeiro, 73% dos pacientes se consideravam não brancos, novamente explicado pelas situações geográficas. Fato é que as mulheres negras são as pacientes com doença mais grave, que acomete maior número de órgãos e que mais necessita de tratamento específico, de acordo com os dados da literatura internacional.

Estudo recente conduzido por Mukhopadhyay *et al* em diferentes centros do mundo cumpriu o objetivo de levantar as principais etiologias de doença granulomatosa em 500 casos consecutivos de análise histológica em que se identificaram granulomas no tecido pulmonar. Cada centro contribuiu com 50 casos, e, no Brasil, a principal causa foi a infecciosa, identificada em 24 casos; já sarcoidose foi a segunda mais importante com seis casos. Quando analisado todos os centros conjuntamente, sarcoidose e infecção eram as principais etiologias, com 27 e 25%, respectivamente. Interessante notar que o diagnóstico etiológico só foi conclusivo em apenas 58% das 500 amostras analisadas, proporção semelhante nas amostras brasileiras.

Entende-se assim que as infecções pulmonares, especialmente as micobactérias e os fungos, ainda mais no contexto endêmico da tuberculose pulmonar no Brasil, são os principais diagnósticos diferenciais quando é encontrado granuloma na histologia. A busca ativa rigorosa do agente na histologia, através de colorações específicas, se faz imperativa para, em conjunto com vários achados associados (p. ex., a presença de necrose, e se padrão caseoso ou não), se obter um diagnóstico preciso. E se considerarmos que os tratamentos dessas patologias são antagônicos e deletérios (corticoterapia em paciente com doença infecciosa pode ter uma evolução catastrófica), a precisão do diagnóstico tem sua importância amplamente justificada.

Para o diagnóstico diferencial entre sarcoidose e infecção é importante considerar os achados de lesão em outro órgão que não o pulmão, tais como hipercalcemia, hipercalciúria, uveíte (panuveíte), eritema nodoso, linfadenomegalia hilar e mediastinal bilateral, a qual é geralmente simétrica. Embora não sejam exclusivos de sarcoidose, devem servir como sinal de alarme para considerar essa etiologia.

Bibliografia

LEMOS-SILVA, V., et al. Características epidemiológicas de pacientes com sarcoidose na cidade do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(4):438–445.

SILVA, L. C.C., et al. Sarcoidose no sul do Brasil: estudo de 92 pacientes. *J Bras Pneumol*. 2005; 31(5):398–406.

MUKOPADHYAY, S. Causes of pulmonar granuloma: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J Clin Pathol*. 2012 Jan; 65(1):51–57. [Epub 2011 Oct 19].

Bronquite e traqueíte agudas

Richard P. Wenzel

Definição

O termo *bronquite e traqueíte agudas* define uma inflamação autolimitada (uma a três semanas) das grandes vias aéreas do pulmão que se estende até os brônquios terciários (Fig. 96-1). Em pacientes com sintoma principal de tosse (Capítulo 83), o diagnóstico é feito se não houver evidência clínica ou radiológica de pneumonia. À beira do leito, a ausência de critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (Capítulo 108) sugere bronquite e traqueíte e torna improvável um diagnóstico de pneumonia (Capítulo 97). Os critérios de SRIS são satisfatórios se o paciente tiver mais de dois dos seguintes: temperatura mais baixa que 36° C ou mais alta que 38° C, pulso acima de 90 batimentos/min, frequência respiratória acima de 20 incursões/min, ou leucometria abaixo de 4.000/mm^3 ou acima de 12.000/mm^3 ou com mais de 10% de formas em bastão.

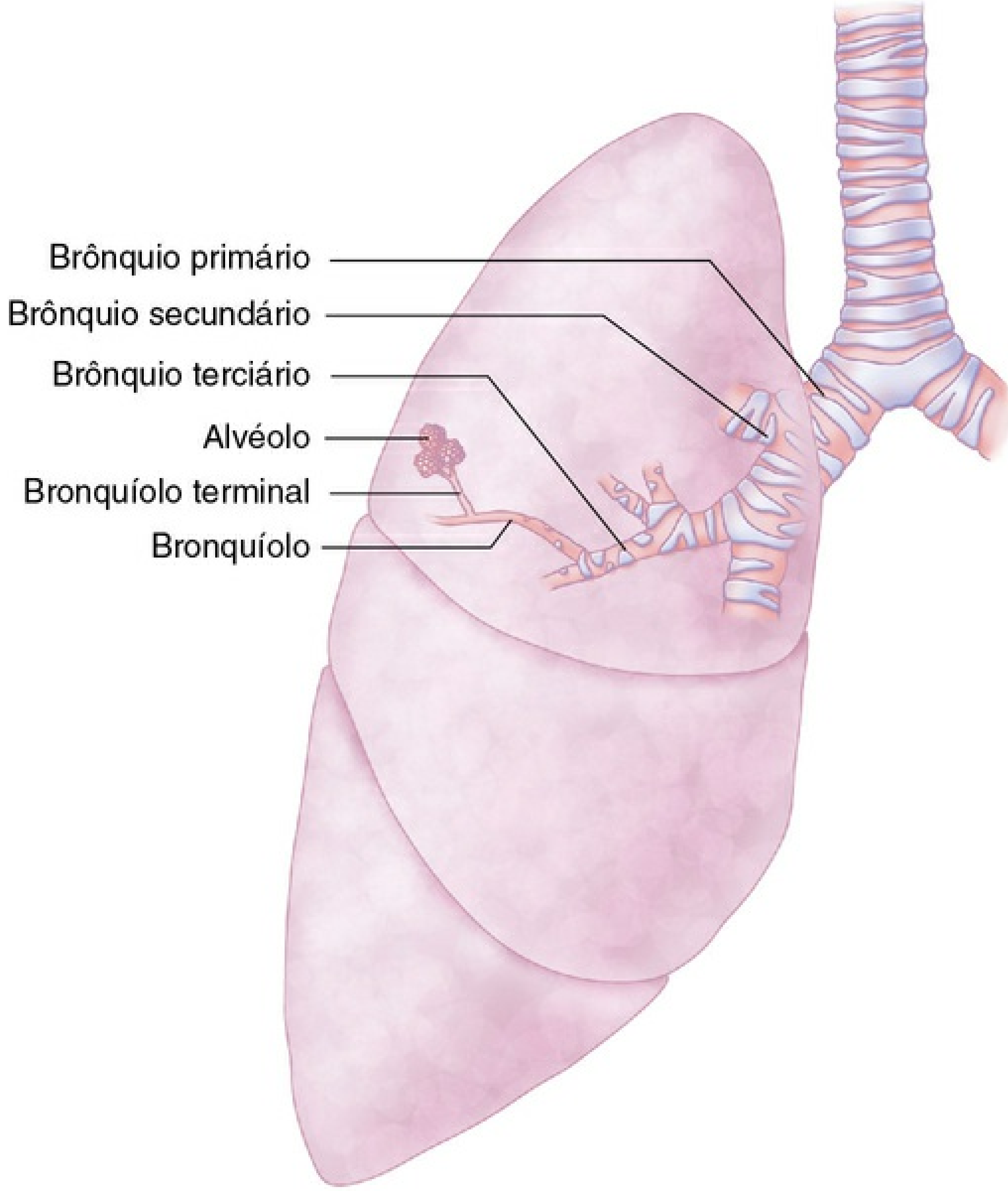

FIGURA 96-1 Muitos agentes infecciosos que causam bronquite e traqueíte podem infectar grandes e pequenas vias aéreas do pulmão e ocasionalmente os alvéolos.
Não surpreendentemente, um largo espectro de sinais e sintomas associa-se à bronquite, incluindo tosse, sibilos e falta de ar.

A definição de bronquite e traqueíte agudas também procura diferenciar a doença da inflamação aguda das pequenas vias aéreas (bronquiolite), ainda que os sintomas que acompanham a primeira possam incluir expectoração, sibilos e falta de ar. Entre os pacientes com doença, principalmente das pequenas vias aéreas, pode ser esperado encontrar sons respiratórios diminuídos nas áreas afetadas. A bronquite e a traqueíte agudas também são diferentes da bronquiectasia (Capítulo 90), que é associada à dilatação permanente dos brônquios e à tosse crônica. Além disso, um diagnóstico de bronquite crônica (Capítulo 88) é reservado para os pacientes que têm tosse e produção de expectoração prolongadas: pelo menos três meses do ano durante dois anos consecutivos.

Epidemiologia

Ocorrendo a uma taxa de 44 por 1.000 adultos por ano, a bronquite e a traqueíte agudas afetam aproximadamente 5% dos adultos anualmente. Uma incidência mais alta é

observada no inverno e no outono do que no verão e na primavera. Nos Estados Unidos, a bronquite e a traqueíte agudas são a nona doença mais comum em pacientes ambulatoriais, conforme descrito pelos médicos.

O transtorno é considerado de origem viral quase todas as vezes. Entretanto, os vírus foram isolados em apenas 8 a 37% dos pacientes. Assim, as causas verdadeiras da enfermidade são desconhecidas na maioria dos casos. Não obstante, pelo menos 70% dos pacientes com bronquite e traqueíte agudas, nos Estados Unidos, recebem antibióticos após consultarem um médico. É importante ressaltar que, apesar das mesmas bactérias que são comumente relacionadas às pneumonias comunitárias também serem encontradas em metade dos pacientes, seu papel na fisiopatologia da bronquite e traqueíte agudas ou seus sintomas acompanhantes não estão claros, e as biópsias brônquicas não demonstraram invasão bacteriana.

Fisiopatologia

Admite-se que as infecções do epitélio dos brônquios e traqueia incitem uma resposta inflamatória. Na histopatologia, observa-se espessamento microscópico da mucosa brônquica e traqueal correspondente às áreas inflamadas. Esses achados de patologia são também compatíveis com o ocasional relato de casos de inflamação das vias aéreas superiores limitada aos brônquios e traqueia detectada pela tomografia de emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) marcada com 18F.

Em infecções experimentais humanas por rinovírus (Capítulo 369), ocorreu detecção de vírus em todas as amostras de escarro induzido dos sujeitos estudados e também em aproximadamente um terço dos espécimes de biópsia brônquica, quase um quarto das amostras de lavado broncoalveolar, e mais de um terço das amostras de biópsia e escovado. Esses dados, que indicam infecção viral das vias aéreas inferiores, podem ajudar a explicar a relação observada entre infecção por rinovírus e exacerbações de asma (Capítulo 87). Além disso, ilhas histopatológicas de inflamação foram encontradas na traqueia com infecção por rinovírus, apoiando assim a ideia de uma distribuição em focos. Os vírus implicados na bronquite e traqueíte agudas incluem influenza A e B (Capítulo 372), parainfluenza (Capítulo 371), vírus sincicial respiratório (Capítulo 370), coronavírus (Capítulo 374), adenovírus (Capítulo 373) e rinovírus (Capítulo 369), geralmente nesta ordem do mais comum para o menos comum. Entretanto, um estudo francês recente de adultos vacinados contra gripe encontrou uma causa viral em 37% de 164 casos de bronquite aguda, 21% dos quais eram rinovírus. Assim, pelo menos três variáveis podem influenciar o encontro de patógenos específicos: a presença de epidemia, a estação do ano e o estado de vacinação da população contra a gripe. Mais recentemente, o metapneumovírus humano (Capítulo 369) foi identificado como agente etiológico.

Até 10% dos casos de bronquite e traqueíte agudas podem ser devidos a bactérias "atípicas": *Bordetella pertussis* (Capítulo 321), *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* (Capítuloo 325) e *Mycoplasma pneumoniae* (Capítulo 326). A bronquiolite grave também foi descrita com *M. pneumoniae*, ainda que este patógeno seja usualmente associado a pneumonia ou bronquite e traqueíte agudas em adultos. Em crianças, a bronquiolite foi

associada ao vírus sincicial respiratório, vírus de gripe, vírus parainfluenza e metapneumovírus (Capítulo 369). Assim, provavelmente, há variações amplas na distribuição anatômica de todos os patógenos que causam bronquite e traqueíte agudas, estendendo-se desde a mucosa nasal até o epitélio bronquiolar.

Manifestações clínicas

O sintoma clínico cardeal é tosse (Capítulo 83) de início recente. Uma vez que a maioria das infecções respiratórias superiores se resolve dentro de uma semana, um período mais extenso de tosse é útil para considerar o diagnóstico de bronquite aguda. Os pacientes usualmente buscam tratamento com seu médico após quatro a sete dias de tosse que não está resolvida. No caso da bronquite aguda, há, muitas vezes, uma tosse persistente e às vezes uma tosse agravada que dura de uma a três semanas iniciais. Os sintomas associados variam e incluem produção de escarro, febre, mal-estar, sibilos e dispneia. Os adultos com coqueluche podem exibir paroxismos de tosse, guincho ou vômito, embora menos comumente do que os vistos em crianças com esta infecção.

Diagnóstico

Os pacientes agudamente doentes podem não ser capazes de distinguir os seus sintomas iniciais daqueles que acompanham infecções respiratórias superiores muito brandas. Entretanto, com a bronquite e a traqueíte agudas, uma fase protraída de tosse persiste além de um a cinco dias, tempo durante o qual os testes de função pulmonar podem se tornar anormais. Uma proporção substancial dos pacientes terá declínios importantes no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) (Capítulo 85).

Existem testes diagnósticos rápidos para a maioria dos vírus ligados à bronquite e traqueíte agudas. Entretanto, o seu valor reside em identificar um vírus para o qual há terapia ou evitar antibióticos se algum vírus for identificado. Nem todos os testes rápidos são amplamente disponíveis, além de serem caros e raramente custo-efetivos no contexto ambulatorial.

Quando as bactérias “atípicas” são identificadas por cultura ou sorologia, os pacientes tendem a ser vistos mais tarde no curso da sua doença do que os pacientes com causas virais, e mais frequentemente têm sibilos. Em alguns estudos, 12 a 32% dos pacientes com tosse, que persiste mais de uma semana, tinham coqueluche. Em outros estudos, no entanto, a coqueluche só foi confirmada em 1% desses pacientes.

Reações de polimerase em cadeia (PCR) de *swabs* ou aspirados nasofaríngeos são as formas mais fáceis e mais sensíveis de diagnosticar infecções por *B. pertussis*, *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*; a maioria dos especialistas recomenda *swabs* de alginato de cálcio para coqueluche porque o algodão inibe seu crescimento. Os *swabs* de dácron com cabo de alumínio são preferidos para colher espécimes para diagnosticar *Chlamydophila* uma vez que o algodão, o alginato de cálcio e as hastes de madeira podem todos inibir o crescimento do organismo. As culturas para *M. pneumoniae* são lentas e insensíveis. Em geral, a procura de organismos atípicos não deve ser feita por causa do custo da PCR, da insensibilidade e da lentidão das culturas. Entretanto, se o clínico suspeitar de um surto na comunidade ou a probabilidade de coqueluche, os testes de análise rápida por PCR

podem ser muito benéficos.

Tratamento

Em uma meta-análise de nove estudos aleatórios de antibióticos para bronquite aguda, demonstrou-se uma tendência significante a que os pacientes que receberam antibióticos tivessem menos tosse, mas os seus 0,58 menos dias com tosse, 0,52 menos dias de tosse produtiva e 0,58 menos dias sentindo-se mal não foram estatisticamente significantes. [1] Um ensaio clínico grande, em uma população com alta prevalência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, observou que a amoxicilina por sete dias não foi melhor que o placebo. [2]

Esses resultados não são surpreendentes, porque no máximo cerca de 50% dos casos são provavelmente causados por patógenos bacterianos. Não obstante, antibióticos são usados em 50 a 85% dos casos em todo o mundo.

Os antibióticos podem ser usados em pacientes com patógenos atípicos conhecidos, mas mesmo nesse caso o efeito sobre os resultados não está claro, exceto para limitar a disseminação da coqueluche, especialmente durante um surto definido. Em adultos com suspeita de ter coqueluche, a eritromicina, 500 mg quatro vezes ao dia durante 14 dias, é considerada a mais eficaz. Entretanto, muitos pacientes não conseguem tolerar a eritromicina, sendo doxiciclina, 100 mg cada 12 horas ou um macrolídeo mais recente como azitromicina, 500 mg no dia 1 e 250 mg/dia em diante, também eficazes. As duas últimas drogas também são ativas contra *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*, embora a duração da terapia ótima para a bronquite aguda seja desconhecida. Uma faixa útil é cinco a 14 dias.

Durante a estação da gripe, agentes antigripais podem ser úteis para diminuir os sintomas por aproximadamente um dia e podem levar a um retorno 0,5 dia mais cedo à atividade normal em pacientes com gripe. As drogas de primeira geração como amantadina e rimantadina são ineficazes contra vírus influenza A H3N2 e não são recomendadas. Drogas de segunda geração como zanamivir (duas inalações de 5 mg, duas vezes ao dia) ou oseltamivir (75 mg duas vezes ao dia) podem ser dadas durante cinco dias. Até 20% dos pacientes que recebem oseltamivir terão náusea ou vômito.

Anti-histamínicos, antitussígenose expectorantes vendidos livremente não têm valor aparente. Subgrupos de pacientes com hiperresponsividade brônquica podem se beneficiar de β-agonistas, mas nenhum dado suporta o uso de esteroides inalados. Os agentes mucolíticos também podem ter um certo benefício. [3]

Em resfriados experimentais por rinovírus, drogas não esteroides, isoladamente ou em combinação com anti-histamínicos, reduzem a gravidade dos sintomas, inclusive a tosse. Entretanto, o uso amplamente difundido de qualquer tipo de droga, isoladamente ou em combinação, em bronquite e traqueíte de ocorrência natural adquiridas na comunidade não foi avaliado. Em pacientes com bronquite aguda, uma meta-análise de quatro ensaios clínicos controlados com placebo sugeriu que o *Pelargonium sidoides* (um perene herbáceo amplamente usado na Europa) reduziu os escores de sintomas de bronquite até o dia 7.[4]

Prognóstico

A tosse usualmente dura 10 a 14 dias, tempo durante o qual a enfermidade causa diminuições transitórias importantes na vitalidade e no funcionamento social. Dados limitados sobre os desfechos no curto e longo prazos mostram que até 20% dos pacientes têm sintomas persistentes ou recorrentes durante um mês. Os antibióticos podem reduzir os sintomas por uma fração de um dia, mas os efeitos colaterais, o aparecimento de resistência a antibiótico e o custo devem ser ponderados em relação aos seus benefícios modestos. A duração média de uma consulta para adultos nos Estados Unidos com infecção do trato respiratório superior é de 14,2 minutos quando antibióticos são prescritos *versus* 15,2 minutos sem prescrição de antibióticos, mas o uso de antibiótico não é um preditor independente da duração da consulta. O uso futuro amplamente difundido de testes diagnósticos rápidos para patógenos bacterianos e virais específicos será útil para direcionar terapias eficazes.

Grau A

1. Smucny, J., Fahey, T., Becker, L., et al, Antibiotics for acute bronchitis. The Cochrane Collaboration. J Wiley & Sons: New York, 2005:1–26 Disponível em *http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000245.html*
2. Nduba, V. N., Mwachari, C. W., Margaret, A. S., et al. Placebo found equivalent to amoxicillin for treatment of acute bronchitis in Nairobi, Kenya: a triple-blind randomized, equivalence trial. *Thorax*. 2008; 63:999–1105.
3. Poole, P., Black, P. N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2010. [CD001287].
4. Agbabiaka, T. B., Guo, R., Edzard, E. *Pelargonium sidoides* for acute bronchitis: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2008; 15:378–385.

Leituras sugeridas

Fahy, J. V., Dickey, B. F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010; 363:2233–2247. *Análise.*

Sethi, S. Antibiotics in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8:405–417. *Análise de diretrizes.*

97

Visão geral da pneumonia

Andrew H. Limper

Constitui uma distinção útil separar as pneumonias, que são infecções do parênquima pulmonar e assim distintas de infecções limitadas à traqueia ou grandes brônquios (Capítulo 96), entre aquelas adquiridas na comunidade (pneumonia adquirida na comunidade) e aquelas originadas em contextos de instituições, sendo este grupo composto da pneumonia hospitalar, pneumonia associada ao ventilador e pneumonia associada ao tratamento de saúde. Essas duas categorias principais de pneumonias são consideradas separadamente neste capítulo. Consideração adicional também será dada à pneumonia causada por aspiração recorrente de conteúdo orofaríngeo.

Entretanto, por si só, o termo *pneumonia* inclui outras causas de inflamação dos espaços aéreos das vias respiratórias inferiores, particularmente dos alvéolos como a pneumonia eosinofílica aguda ou crônica, a pneumonia em organização criptogênica e a pneumonia intersticial usual, que são apresentadas em mais detalhes em outro ponto deste livro (Capítulo 92).

Pneumonia adquirida na comunidade

Definição

A pneumonia adquirida na comunidade inclui casos de pneumonia infecciosa em pacientes que vivem independentemente na comunidade. Os pacientes que estiveram hospitalizados por outras razões durante menos de 48 horas antes do desenvolvimento de sintomas respiratórios também são considerados como tendo pneumonia adquirida na comunidade porque é provável que a inoculação tenha ocorrido antes da admissão. Entretanto, aqueles previamente hospitalizados, por no mínimo dois dias nos 90 dias que precederam a infecção, os institucionalizados, que receberam antibioticoterapia endovenosa, quimioterapia ou tratamento de ferida nos últimos 30 dias e os pacientes de centros de hemodiálise são considerados como tendo pneumonia associada ao tratamento de saúde e por essa razão são excluídos da definição de pneumonia adquirida na comunidade. Os pacientes que contraem pneumonia mais de 48 horas depois da instituição de intubação endotraqueal e ventilação mecânica também são excluídos, uma vez que são considerados como tendo pneumonia associada ao ventilador. Essas distinções são importantes porque ajudam a definir os agentes infecciosos mais prováveis e, portanto, influenciam fortemente as escolhas apropriadas para terapia

antibiótica inicial.

Epidemiologia

Mais de 10 milhões de casos de pneumonia infecciosa ocorrem anualmente nos Estados Unidos e resultam em mais de um milhão de hospitalizações. A pneumonia é uma das principais causas de morte em todo o mundo, a sexta principal causa de morte nos Estados Unidos e a mais comum doença infecciosa letal. A taxa de mortalidade associada à pneumonia adquirida na comunidade varia de menos de 5% em pacientes ambulatoriais com acometimento leve a algo mais que 12% em pacientes que são admitidos em um hospital. A mortalidade é ainda maior em pacientes que têm doença invasiva grave, que, muitas vezes, é associada à bacteremia, e em pacientes idosos institucionalizados. A mortalidade da pneumonia pode exceder 40% em pacientes que necessitam de tratamento na unidade de terapia intensiva (UTI). Custa aproximadamente US$7.000 tratar um caso não complicado de pneumonia no hospital, ou cerca de 20 vezes mais do que tratá-lo no contexto ambulatorial.

Fisiopatologia

Aspiração do Conteúdo Orofaríngeo

O mecanismo mais comum pelo qual o pulmão é inoculado com micro-organismos patogênicos é através da microaspiração de conteúdo da orofaringe, um processo que ocorre em indivíduos saudáveis durante o sono (Capítulo 94). Por conseguinte, a colonização da orofaringe por micro-organismos patogênicos, como o *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297), pode acumular micro-organismos em quantidades suficientes para infectar o pulmão. Ao contrário, a aspiração maciça normalmente ocorre apenas em indivíduos com alteração sensorial, rebaixamento da consciência, anormalidades dos reflexos protetores da tosse ou do vômito ou refluxo gastroesofágico substancial. A aspiração maciça, que também pode liberar um grande número de bactérias anaeróbias pelas vias respiratórias baixas, é um fator contribuidor importante da infecção pulmonar anaeróbica e da formação de abscessos (Capítulo 90).

Inalação de Partículas Aerossolizadas

O segundo mecanismo mais frequente de infecção pulmonar é a inalação de pequenas gotículas aerossolizadas em suspensão que variam de 0,5 a 1 μm de diâmetro e que podem conter micro-organismos. Em vista do número limitado de micro-organismos que podem chegar aos pulmões desta maneira, apenas agentes patogênicos relativamente agressivos, como *Mycobacterium tuberculosis* (Capítulo 332), *Legionella pneumophila* (Capítulo 322), *Yersinia pestis* (peste; Capítulo 320), *Bacillus anthracis* (antraz; Capítulo 302) e algumas infecções virais podem ser transmitidas dessa forma.

Infecção da Corrente Sanguínea

Menos comumente, o pulmão pode ser infectado como consequência de uma infecção na corrente sanguínea (hematogênica). Em especial, a pneumonia transmitida pelo sangue é encontrada na sepse estafilocócica (Capítulo 296) ou na endocardite do coração direito (Capítulo 76), que são mais comuns em usuários de drogas intravenosas (Capítulo 33) e em bacteremias Gram-negativas, em particular em um hospedeiro imunocomprometido. Raramente, o pulmão também pode ser inoculado diretamente por traumatismo torácico penetrante ou por disseminação local de um órgão próximo infectado (abscesso hepático amebiano ou bacteriano ou paragonimíase, Caps.360 e 364) ou uma infecção dos tecidos moles contíguos.

Felizmente, o pulmão é bem equipado para se defender contra a inoculação da maioria dos micróbios. Quando grandes gotículas de material infectado atingem as vias respiratórias, elas são removidas pelo sistema mucociliar, que funciona como uma "escada rolante", varrendo o conteúdo aprisionado para cima, na direção da orofaringe, onde são deglutidos ou expectorados. Pequenas partículas menores com 0,5 a 2,0 μm são depositadas nos alvéolos, onde a maioria dos patógenos é fagocitada e destruída pelos macrófagos alveolares. Além disso, esses macrófogos são ativados para liberar potentes citocinas e quimiocinas, incluindo o fator de necrose tumoral alfa, interleucina 8 e leucotrienos B4 que ajudam a recrutar neutrófilos da corrente sanguínea para os espaços alveolares, onde participam na captação e destruição dos micro-organismos. Para muitos agentes patogênicos, como o *S. pneumoniae* (Capítulo 297), a depuração da infecção é muito facilitada pelo desenvolvimento de imunoglobulina G específica que se liga à superfície dos micro-organismos ou à sua cápsula de polissacarídeos. Esses anticorpos específicos, que atuam como opsoninas imunes, aumentam muito a capacidade dos neutrófilos e dos macrófagos de fagocitarem e destruírem as bactérias. Além disso, os receptores de reconhecimento de padrões e outras opsoninas não imunes, incluindo as proteínas dos surfactantes A e D, a fibronectina e a vitronectina, também se ligam a epítopos específicos na superfície dos micro-organismos que atingem as vias respiratórias baixas e ajudam no seu reconhecimento e eliminação. Apenas quando os micro-organismos são em número maciço ou escapam desses vários sistemas de defesa do hospedeiro é que a inoculação do pulmão tem como consequência a pneumonia clinicamente significativa.

Manifestações clínicas

A possibilidade de pneumonia deve ser considerada em qualquer paciente com novos sintomas respiratórios, incluindo tosse, expectoração ou dispneia, particularmente quando esses sintomas são acompanhados de febre ou anormalidades no exame físico do tórax, como roncos e estertores. A apresentação inicial é frequentemente mais sutil em pacientes idosos ou que tenham um estado imune alterado; nesses pacientes, sintomas inespecíficos, como perda de apetite, confusão mental, desidratação, agravamento dos sintomas ou sinais de outras enfermidades crônicas, podem ser as manifestações iniciais da pneumonia. A pneumonia é cada vez mais prevalente em pacientes com comorbidades específicas, que incluem tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Capítulo 88), diabetes melito, malignidade, insuficiência cardíaca, doenças

neurológicas, uso de substâncias narcóticas e bebidas alcoólicas e doença hepática crônica.

Os sintomas e os sinais na apresentação frequentemente variam de paciente para paciente e não podem ser confiavelmente usados para estabelecer um diagnóstico específico (microbiológico). Achados físicos clássicos de pneumonia lobar incluem a evidência de consolidação com transmissão alterada dos murmúrios vesiculares, egofonia, crepitações e alterações no frêmito tátil. Entretanto, em muitos pacientes, os achados físicos são mais sutis e podem ser limitados a roncos esparsos. Um exame físico detalhado, uma radiografia de tórax em incidência posteroanterior e em perfil e a leucometria diferencial devem ser realizados na suspeita de pneumonia. Uma avaliação das trocas gasosas (oximetria ou gasometria arterial) deve ser realizada em todos os pacientes hospitalizados. O médico precisa ter em mente os diagnósticos diferenciais que podem mimetizar a apresentação de pneumonia, como a embolia pulmonar (Capítulo 98), carcinoma broncogênico e bronquioloalveolar (Capítulo 197), doenças pulmonares induzidas por drogas (Capítulo 94) e doenças pulmonares intersticiais idiopáticas (Capítulo 92).

Diagnóstico

Mesmo com a investigação laboratorial extensa, a causa microbiológica específica só é estabelecida com certeza em aproximadamente 50% dos pacientes com pneumonia. O micro-organismo predominante varia com base nos fatores epidemiológicos do hospedeiro, na gravidade da doença e na avaliação laboratorial usada para estabelecer o diagnóstico.

Pneumonia Bacteriana

O *S. pneumoniae* (Capítulo 297) é o micro-organismo mais frequentemente detectado por cultura do escarro ou sangue. Ao contrário, o *Mycoplasma pneumoniae* (Capítulo 325) é, com frequência, detectado por exames sorológicos. Outros agentes bacterianos incluem *Haemophilus influenzae* (Capítulo 308), *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296), bacilos entéricos Gram-negativos (Caps. 290 e 314) e *L. pneumophila* (Capítulo 322). A *Chlamydia* e os vírus respiratórios também estão implicados em até 10% dos casos. Os assim chamados patógenos atípicos, que incluem *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella* spp, são cada vez mais identificados como causas importantes e prevalentes de pneumonia. Infecções mistas, particularmente aquelas relacionadas à coinfecção por esses patógenos "atípicos" associados a patógenos bacterianos habituais, são relatadas em até um terço dos pacientes com infecção das vias respiratórias inferiores.

Fatores específicos do hospedeiro também influenciam o risco relativo da infecção por micro-organismos específicos (Tabela 97-1). Por exemplo, tabagistas e pacientes com DPOC estão sujeitos a maior risco de *S. pneumoniae* invasivo, assim como *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (Capítulo 308) e espécies de *Legionella*. O etilismo está associado a um maior risco de infecção por *S. pneumoniae* resistente, por infecção pulmonar anaeróbia e por tuberculose.

Tabela 97-1

Fatores hospedeiros associados a causas patogênicas específicas da pneumonia

CONDIÇÕES SUBJACENTES	MICRO-ORGANISMO ASSOCIADO
Tabagismo ativo/doença pulmonar obstrutiva crônica	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Chlamydophila pneumonia*
Residentes em instituições	*S. pneumoniae*, bacilos Gram-negativos, *H. influenzae, Staphylococcus aureus, Chlamydophila pneumonia*, anaeróbios, *Mycobacterium tuberculosis*
Alcoolismo	*S. pneumoniae* (incluindo cepas resistentes ao medicamento), bacilos Gram-negativos, anaeróbios, *Mycobacterium tuberculosis, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter* spp.
Aspiração macroscópica/má dentição	Anaeróbios, patógenos entéricos Gram-negativos
Viagem ao sudoeste dos EUA	*Coccidioides immitis*
Exposição a morcegos	*Histoplasma capsulatum*
Exposição a aves	*Cryptococcus neoformans, Chlamydia psittaci, H. capsulatum*
Exposição a coelhos	*Francisella tularensis*
Exposição a animais de fazenda	*Coxiella burnetii* (febre Q)
Influenza viral	Influenza, *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae*
Bronquiectasia, fibrose cística	*Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus, Aspergillus* spp., complexo *Mycobacterium avium*
Abscesso pulmonar	CA-MRSA, anaeróbios orais, pneumonia endêmica fúngica, *M. tuberculosis*, micobactérias atípicas
Uso de medicamento intravenoso	*S. aureus*, anaeróbios, *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae*
Obstrução endobronquial	Anaeróbios
Terapia recente com antibióticos	*S. pneumoniae* resistente ao fármaco, *P. aeruginosa*
HIV (inicial)	*S. pneumoniae, H. influenza, M. tuberculosis*
HIV (tardio)	Os patógenos listados para a infecção inicial por HIV, além de *Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus*, micobactérias atípicas (principalmente *M. kansasii* e complexo do *M. avium*), *P. aeruginosa, H. influenza*
No contexto do bioterrorismo	*Bacillus anthracis* (antrax), *Yersinia pestis* (peste), *Francisella tularensis* (tularemia)

CA-MRSA = *Staphylococcus aureus* comunitário resistente à meticilina; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Adaptado da Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

O médico deve solicitar informações acerca de exposições no ambiente doméstico e no local de trabalho, assim como a exposição a outras pessoas enfermas e viagens a regiões geográficas específicas, como a região central dos Estados Unidos, onde a histoplasmose

é endêmica (Capítulo 340), ou o sudoeste dos Estados Unidos, onde a coccidioidomicose é encontrada (Capítulo 341), ou a regiões do norte ou centrais dos Estados Unidos, onde a blastomicose é encontrada (Capítulo 342). Viagem recente a regiões com infecções respiratórias virais epidêmicas, incluindo influenza sazonal, aviária e H1N1 (suína) e síndrome respiratória aguda grave (SARS), ou viagem à Ásia, África e Europa central e oriental, que são altamente endêmicas de tuberculose, deve ser considerada (Capítulo 332). Além disso, a exposição ambiental a pássaros (psitacose), fezes de aves (histoplasmose), morcegos (histoplasmose), coelhos (tularemia, Capítulo 319) e animais de fazenda (febre Q, Capítulo 335) são dados adicionais que devem ser obtidos durante o histórico.

Pneumonia Viral

Embora a maior atenção concentre-se nas causas bacterianas da pneumonia grave adquirida na comunidade, os vírus também podem causar diversas infecções nas vias respiratórias inferiores. Os vírus respiratórios que causam predominantemente a pneumonia grave incluem diversos vírus de influenza e o vírus sincicial respiratório (VSR) (Capítulo 370). Tanto o vírus influenza quanto o VSR podem ser detectados em secreções respiratórias que devem ser colhidas nos casos suspeitos. Estima-se que as infecções pelo vírus da gripe sejam responsáveis por 36.000 mortes por ano nos Estados Unidos por causas respiratórias ou cardíacas, predominantemente em pacientes idosos e em pacientes com doenças cardiopulmonares ou metabólicas subjacentes. A pneumonia associada ao vírus influenza deve ser considerada no diagnóstico diferencial de infecções respiratórias em pacientes de alto risco com doença subjacente e em residentes de asilos ou outros estabelecimentos de cuidados crônicos durante o período de outubro a maio, especialmente em pacientes que não receberam vacinação apropriada.

Cada vez mais, também, devemos levar em conta que o VSR e o vírus parainfluenza (Capítulo 371), embora anteriormente considerados infecções que acometiam principalmente crianças, podem levar a infecções graves das vias respiratórias inferiores em adultos durante o período de inverno. A imunidade do hospedeiro contra a infecção pelo VSR, na infância, é incompleta, e infecções recorrentes podem ocorrer tanto em adultos imunocompetentes quanto imunocomprometidos, particularmente em pacientes idosos. Estima-se que o VSR esteja associado a mais de 11.000 mortes por ano nos Estados Unidos, com mais mortes ocorrendo entre os idosos e em pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas.

As infecções de influenza emergentes também devem ser consideradas. Embora a influenza sazonal típica tenda a ocorrer na América do Norte durante os meses de outubro a maio, os novos vírus de influenza nem sempre seguem essa epidemiologia. Particularmente na primavera e no verão de 2009, um novo vírus de influenza H1N1 (suína) ocorreu em proporções epidêmicas no México e se disseminou rapidamente pelo mundo. Em contraste com muitos outros surtos de influenza, o vírus continuou circulando nos meses do verão nos hemisférios norte e sul. O H1N1 geralmente produzia uma síndrome típica com febre, cefaleia, tosse, mal-estar e mialgia. A maioria dos casos eram brandos ou autolimitados. No entanto, o excesso de hospitalização e mortalidade

decorrentes da infecção por H1N1 foi observado em lactentes, crianças e adultos abaixo de 24 anos. Mulheres grávidas e crianças, particularmente as imunossuprimidas, correm um risco específico.

A influenza A aviária (H5N1; Capítulo 372) geralmente infecta aves selvagens, que transportam o vírus H5N1 no intestino, mas geralmente não ficam muito doentes por causa do vírus. No entanto, a influenza aviária pode ser altamente contagiosa e fatal entre aves domesticadas, incluindo frangos, perus e patos. A transmissão para os seres humanos tem sido relativamente incomum, apesar da falta de imunidade contra o vírus. Entretanto, os surtos humanos ocorreram através do contato com aves infectadas (p. ex., frangos e perus domesticados) ou com suas secreções ou excreções.

A SARS emergiu como uma forma adicional de pneumonia atípica ameaçadora à vida que foi detectada pela primeira vez na província de Guangdong na China em fins de 2002, com grandes surtos em Hong Kong, Guangdong, Cingapura e Canadá (Toronto e Vancouver). A doença é causada por um novo coronavírus (Capítulo 374) com um período de incubação de dois a 10 dias. A fonte inicial da infecção permanece incerta, embora gatos civetas e furões texugos chineses abriguem um coronavírus com mais de 99% de similaridade aos isolados da SARS humana. Mundialmente, no entanto, a doença é predominantemente uma doença nosocomial, com profissionais de saúde representando uma fração importante dos indivíduos infectados. A SARS é caracterizada por um início insidioso de febre, calafrios, cefaleia, tosse, mal-estar e dispneia, com evidência radiológica de pneumonia. Embora sintomas de vias aéreas superiores sejam incomuns, diarreia aquosa volumosa sem muco ou sangue se desenvolve em até 70% dos pacientes. Acredita-se que a SARS seja transmitida principalmente por gotículas respiratórias. O tratamento atual é de suporte, nenhum agente antiviral comprovou ser eficaz. A pneumonia por SARS tende a se resolver lenta e espontaneamente, em geral na terceira semana de doença. Entretanto, a mortalidade estimada permanece em aproximadamente 10%. A SARS é altamente contagiosa e a transmissão letal a profissionais de saúde foi documentada. Os procedimentos de isolamento e os equipamentos de proteção individual apropriados para a SARS incluem precauções de isolamento padronizadas de contato e de transmissão pelo ar, como a higiene intensa das mãos, o uso de jalecos, luvas descartáveis, o uso de máscaras N95 e óculos protetores para prevenir a transmissão em instituições de saúde. Os casos suspeitos de SARS exigem a notificação aos departamentos locais de saúde pública e aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças.

Agentes de Bioterrorismo

Os médicos devem também ser vigilantes quanto a indícios de pneumonia relacionados a agentes de bioterrorismo (Capítulo 20). Esses indícios podem incluir surtos de doença grave e pneumonia em vários indivíduos sadios ou o isolamento de organismos incomuns em pacientes com pneumonia. Os micro-organismos com maior tendência a serem associados à pneumonia grave durante exposição por inalação relacionada a bioterrorismo incluem *B. anthracis* (Capítulo 302), *Francisella tularensis* (Capítulo 319) e *Y. pestis* (Capítulo 320). O antraz inalacional indica sempre uma ameaça de bioterrorismo,

enquanto peste pneumônica ou tularemia podem ou não ser associadas a bioterrorismo.

Radiografia

A suspeita clínica de pneumonia deve merecer uma radiografia de tórax em incidência posteroanterior e em perfil. Embora o padrão de infiltração raramente possa estabelecer uma etiologia microbiológica específica, as radiografias de tórax são mais úteis para fornecer informações essenciais sobre a distribuição e a extensão do envolvimento, bem como possíveis complicações da pneumonia. Muitas pneumonias bacterianas resultam em infiltrados alveolares e consolidações localizadas. Apesar de a pneumonia pneumocócica ser classicamente descrita como tendo uma distribuição lobar, o padrão pode ser multilobar (Fig. 97-1) ou bilateral. O sinal da fissura "abaulada", que representa o enchimento e a consolidação lobar, tradicionalmente é atribuído à *Klebsiella pneumoniae*, mas esse achado não é específico e pode ser observado com o *S. pneumoniae* e outras bactérias, e até mesmo no carcinoma bronquioloalveolar. Os infiltrados intersticiais e alveolares difusos devem sugerir infecções virais (citomegalovírus, influenza ou vírus sincicial respiratório), *L. pneumoniae* ou pneumonia por Gram-negativos entéricos, particularmente em pacientes neutropênicos. Esses infiltrados pulmonares difusos podem não ser distinguíveis de outras causas de síndrome de desconforto respiratório aguda. As infiltrações intersticiais e alveolares difusas também podem ser observadas em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (Capítulo 349) associada ao imunocomprometimento, como na AIDS. As lesões cavitárias frequentemente indicam uma infecção necrosante relacionada ao *S. aureus*, *M. tuberculosis* (Fig. 97-2) ou à infecção por *Coccidioides immitis* ou por espécies de *Aspergillus* no paciente imunocomprometido (Capítulo 347), ou infecção pulmonar anaeróbica com formação de abscessos. O alargamento e a adenopatia mediastinal têm sido observados em infecções por inalação de antraz.

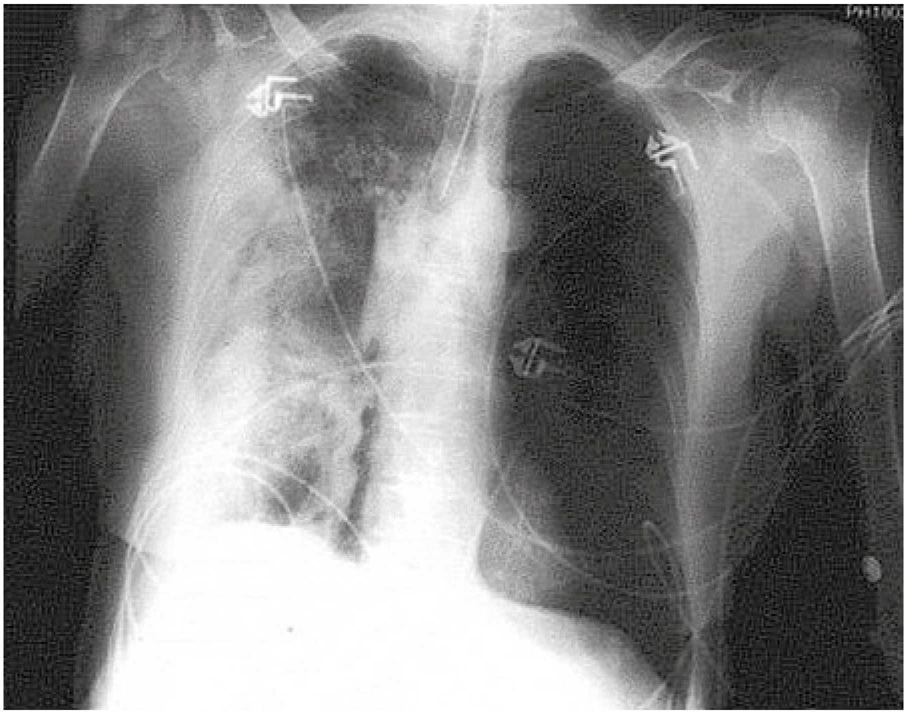

FIGURA 97-1 Diagnóstico radiológico da pneumonia.
Uma radiografia posteroanterior padrão em uma mulher de 70 anos demonstra doença pulmonar obstrutiva crônica complicada pela pneumonia multilobar direita por *Streptococcus pneumoniae* e empiema.

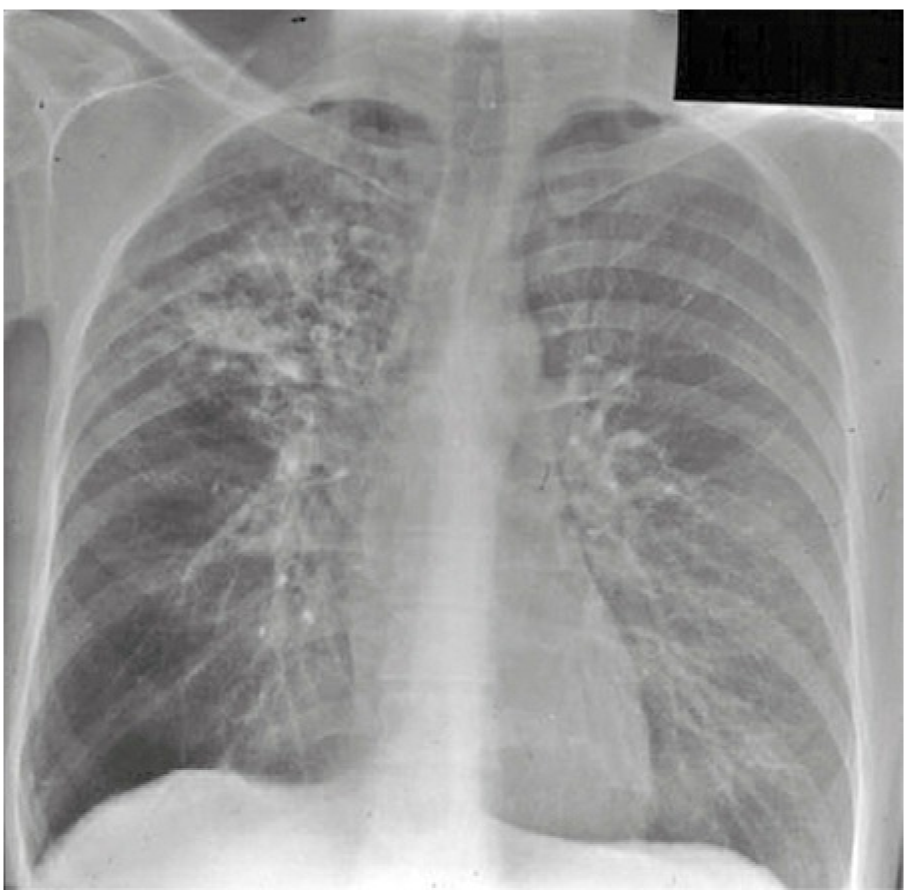

FIGURA 97-2 Lesões cavitárias.
Uma radiografia posteroanterior padrão em um homem de 54 anos com tosse e febre mostra um processo cavitário no lobo superior direito causado por uma infecção por *Mycobacterium tuberculosis.*

A radiografia de tórax oferece outras informações importantes acerca das complicações infecciosas potenciais da pneumonia. Os derrames pleurais (Capítulo 99), que ocorrem em uma variedade de infecções respiratórias, são mais bem documentados nas incidências em decúbito lateral ou em tomografias computadorizadas (TC) do tórax. A descoberta de qualquer derrame pleural com uma espessura superior a 10 mm na radiografia em decúbito lateral ou de qualquer derrame loculado deve merecer uma toracocentese para ajudar a identificar um derrame parapneumônico complicado ou empiema que pode necessitar de drenagem definitiva (Capítulo 99). O aumento dos linfonodos mediastinais e hilares, raro na infecção bacteriana aguda, sugere infecção fúngica ou por micobactérias, ou um câncer de pulmão subjacente. A perda do volume de um segmento ou um lobo pulmonar deve levantar a suspeita de pneumonia pós-obstrutiva distal a uma lesão endobrônquica causada por neoplasia, corpo estranho oculto ou broncolitíase.

Achados Laboratoriais

Bacterioscopia e Cultura do Escarro

Existe uma grande controvérsia acerca da avaliação microbiológica apropriada em um paciente com suspeita de pneumonia. Apesar de intensa avaliação microbiológica, um micro-organismo específico não pode ser descoberto em metade dos pacientes com pneumonia. Além disso, a maioria dos pacientes com pneumonia responde satisfatoriamente a esquemas antibióticos simples, relativamente atóxicos, com base no micro-organismo com maior probabilidade de ser o agente causal da infecção. Portanto, permanece incerta a necessidade de documentar a causa precisa do processo.

Ainda é motivo de debate a necessidade de realizar o exame de escarro com coloração pelo método de Gram em todo paciente com pneumonia comunitária. Um painel de consenso da American Thoracic Society recomendou a realização da coloração pelo método de Gram e cultura do escarro, principalmente quando houver suspeita de um micro-organismo resistente ao esquema terapêutico empírico habitual. Para ser útil, o escarro deve conter menos de 10 células escamosas e mais de 25 leucócitos por campo de baixo poder de resolução. Uma coloração de Gram bem realizada pode revelar um micro-organismo predominante único como cocos Gram-positivos encapsulados (pneumococos) ou pequenos cocobacilos Gram-negativos pleomórficos (*Haemophilus*). Todavia, não está claramente estabelecida a correlação entre os achados da coloração pelo método de Gram com os resultados da cultura de material dos alveólos em grande número de pacientes com pneumonia comunitária. Apesar disso, o exame de escarro pode apoiar fortemente o diagnóstico de certas infecções específicas, incluindo *M. tuberculosis* (coloração ácido-rápida), fungos endêmicos (preparados de KOH), *P. jirovecii* (metenamina ou coloração com anticorpos fluorescentes), ou *Legionella* spp. (coloração direta com anticorpos fluorescentes). Na maioria dos casos de pneumonia comunitária, a intenção do exame do escarro pelo método de Gram, se realizado, deve ser a detecção de patógenos não habituais e então expandir e não estreitar a antibioticoterapia inicial. Muito frequentemente, uma amostra adequada de escarro não pode ser obtida e a

interpretação do esfregaço do escarro corado pelo método de Gram pode ser duvidosa. Por conseguinte, um plano terapêutico inicial deve ser formulado com base nos patógenos que têm maior probabilidade de serem responsáveis pela pneumonia.

Se os patógenos não usuais ou resistentes a medicamentos forem suspeitos, as amostras de escarro devem ser enviadas para cultura antes que a antibioticoterapia seja instituída. Quando os resultados da cultura ficarem disponíveis, eles deverão ser comparados aos micro-organismos predominantemente observados na coloração pelo método de Gram. Infelizmente, a sensibilidade e a especificidade da cultura de escarro não são ideais, ambas girando em torno de 50%. O teste de suscetibilidade aos antibióticos em um micro-organismo patogênico isolado pode, entretanto, ser útil para a vigilância epidemiológica e para o controle do paciente que não responde à terapia empírica inicial.

Outras Culturas Bacterianas

A cultura de líquidos corporais normalmente estéreis, como sangue, líquido pleural ou, em alguns casos, líquido cefalorraquidiano (LCR), é altamente específica quando positiva. Cerca de um quarto dos pacientes com pneumonia bacteriana tem bacteremia. As hemoculturas devem ser obtidas antes da administração de antibióticos em pacientes gravemente enfermos devido à pneumonia, e a toracocentese diagnóstica deve ser realizada se o derrame for suficientemente grande para ser puncionado com segurança. O exame do LCR geralmente fica reservado para pacientes com outros sinais e sintomas de irritação meníngea (Capítulo 420) ou anormalidades do exame neurológico.

Avaliação na Suspeita de Bioterrorismo

Os exames recomendados quando há suspeita de antraz são a hemocultura e a TC de tórax. Para o diagnóstico de peste pneumônica, a hemocultura bem como a bacterioscopia com Gram e a cultura de escarro são aconselhadas. Para a pneumonia tularêmica devem ser feitas hemocultura, cultura de escarro e da faringe. A cultura desses organismos extremamente virulentos deve ser realizada em um laboratório com biossegurança nível 3 (BL3).

Estudos Imunológicos

As técnicas imunológicas, como imunofluorescência, enzima imunoensaio, detecção de antígeno, reação em cadeia da polimerase e hibidrização do DNA podem ser considerados quando micro-organismos específicos forem fortemente suspeitos com base clínica, porém esses testes não são especificamente indicados na maioria dos casos em pneumonias comunitárias. Por exemplo, a pesquisa do antígeno urinário da *Legionella* e sorologias nas fases aguda e convalescente podem ser úteis quando a pneumonia por *L. pneumophila* for suspeita (Capítulo 322). O teste para o antígeno urinário da *Legionella* pode subdiagnosticar infecções causadas por organismos outros que os do sorogrupo I da *Legionella*. Além disso, o uso criterioso de sorologias fúngicas pode detectar micoses endêmicas, particularmente histoplasmose e coccidioidomicose (Caps. 340, 341 e 342). A histoplasmose também pode ser confirmada pelo teste do antígeno urinário, com alta

sensibilidade. A medição do antígeno *Aspergillus galactomannan* no soro pode ser útil no diagnóstico da pneumonia invasiva por *Aspergillus* em vários pacientes imunocomprometidos. A broncoscopia com lavado para imunocoloração pode, em circunstâncias selecionadas, fornecer uma maior sensibilidade, como no diagnóstico de pneumonia por *P. jirovecii* (Capítulo 349).

Estudos Virais

Os testes rápidos de detecção de antígeno são agora disponíveis, com testes que distinguem entre influenza A e B como preferidos. Esses testes são atualmente recomendados para finalidades epidemiológicas na comunidade e também ajudam a dirigir a terapia individual. Os testes de detecção de antígeno de vírus VSR são similarmente disponíveis, mas são relativamente menos sensíveis quando aplicados ao escarro em pacientes adultos. Uma variedade de outros ensaios, incluindo a reação da cadeia de polimerase (PCR) e o teste do antígeno especializado, está disponível em laboratórios de referência para a detecção do diagnóstico da nova influenza H1N1 (suína), H5N1 (aviária) e o coronavírus da SARS.

Broncoscopia

A coleta invasiva de secreções respiratórias geralmente não é necessária em pacientes com pneumonia comunitária. A coleta de escovado e lavado broncoalveolar por broncofibroscopia com cateter protegido suplantou amplamente a aspiração transtraqueal e transtorácica com agulha. A broncoscopia está indicada em situações clínicas selecionadas, nas quais o retardo no diagnóstico acurado pode ter graves consequências, particularmente em indivíduos imunocomprometidos ou em pacientes cujas condições pioraram apesar da terapia antimicrobiana inicial. Outras indicações da broncoscopia na vigência de suspeita de pneumonia comunitária incluem o abscesso pulmonar detectado na radiografia de tórax (Capítulo 84) ou evidências de perda de volume e consolidação distal que sugerem uma obstrução endobrônquica.

Prevenção

À luz da morbidade significativa e da mortalidade potencial da pneumonia, medidas apropriadas devem ser instituídas para reduzir a possibilidade de infecção pulmonar. Intervenções importantes, porém muitas vezes negligenciadas, incluem cessar o tabagismo (Capítulo 31) e evitar o uso de drogas ilícitas (Capítulo 33) ou de bebida alcoólica em excesso (Capítulo 32), que podem comprometer a consciência. A otimização do estado nutricional também é importante, uma vez que pacientes muito abaixo do peso ou obesos estão sujeitos a maior risco. Finalmente, o uso apropriado e consistente de vacinas pode reduzir em muito o risco de pneumonia em populações selecionadas (Capítulo 17). A vacina pneumocócica atual contém 23 polissacarídeos capsulares purificados dos sorotipos de *S. pneumoniae* que são responsáveis por mais de 85% das infecções pneumocócicas invasivas. De modo geral, essa vacina tem uma efetividade de aproximadamente 50 a 80% em prevenir a morte em decorrência da infecção invasiva.

Consoantemente, as recomendações atuais são que as vacinas devam ser administradas em todos os pacientes com mais de 65 anos e para pacientes abaixo de 65 anos que tenham doenças pulmonares crônicas, doenças cardíacas, diabetes melito, etilismo, doença hepática crônica, extravasamento de líquido cefalorraquidiano, asplenia e para pacientes que vivem em certas condições, como os nativos que vivem no Alasca, população nativa americana de alto risco, e indivíduos que vivem em asilos. As vacinas pneumocócicas atuais têm pouca toxicidade, limitada principalmente à irritação no local de aplicação. Os indivíduos geralmente recebem uma dose da vacina, mas uma única revacinação deve ser considerada cinco anos depois para aqueles que receberam a vacinação antes dos 65 anos de idade ou que estão sujeitos a um risco maior de pneumonia grave. A vacina pneumocócica pode ser seguramente administrada no momento da hospitalização por pneumonia comunitária.

A vacinação (Capítulo 17) contra a gripe também deve ser considerada (Capítulo 372). Embora, em geral, manifeste-se como uma infecção das vias respiratórias superiores, a gripe pode, por si só, causar pneumonia tanto nos indivíduos imunocompetentes quanto nos imunossuprimidos. Mais comumente, a gripe pode precipitar uma infecção bacteriana subsequente, em geral devida ao *S. aureus*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae*. Todos os anos vacinas antigripais são desenvolvidas contra as cepas atuais do vírus influenza de modo que a revacinação anual é necessária (Capítulo 17). As vacinas antigripais têm uma efetividade aproximada e estimada de 80% em prevenir a mortalidade relacionada à gripe. A vacina deve ser considerada em todos os pacientes com mais de 50 anos, residentes em asilos e outras instituições, pessoas com doenças cardíacas, pulmonares crônicas ou com outras doenças crônicas que precisem de atendimento médico contínuo, em mulheres grávidas no segundo ou terceiro trimestre durante a estação de maior prevalência de influenza e em todos os profissionais de saúde com contato direto com pacientes. Uma vacina enfraquecida contra o vírus, que é administrada por aplicação nasal, não causa influenza e foi aprovada para pessoas saudáveis de dois a 49 anos que não estejam grávidas. Uma vacina inativada que contém o vírus morto, administrada por injeção, é aprovada a partir dos seis meses de idade incluindo pessoas saudáveis e com condições médicas crônicas e mulheres grávidas. Ambas demonstraram eficiência na prevenção da influenza e suas complicações relacionadas, incluindo pneumonia.

As contraindicações da vacina antigripal incluem a alergia a ovos crus ou timerosal. Os efeitos colaterais geralmente são autolimitados e incluem uma dor no local da injeção, mialgia, febre leve e mal-estar. A vacinação contra a influenza sazonal não leva a exacerbações da asma.

A vacina deve ser administrada no outono, mas pode ser também aplicada durante epidemias locais.

Tratamento Rx

As agências de supervisão estão cada vez mais focalizadas em medidas objetivas de tratamento ótimo para pneumonia adquirida na comunidade, particularmente no contexto hospitalar. Embora as recomendações estejam evoluindo e às vezes variem, as

atuais são para que os pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade devam receber avaliação da oxigenação, início de terapia antibiótica no setor de emergência, coleta de sangue para cultura, uma intervenção para cessação de tabagismo e revisão e atualização do estado de imunização. A maioria dos especialistas também sugere uma radiografia de tórax no momento da internação. O uso de biomarcadores para a infecção bacteriana, como os níveis de procalcitonina, pode se provar útil para determinar quais pacientes podem evitar os antibióticos imediatos ou descontinuar os antibióticos empíricos iniciais, devido à baixa probabilidade de infecção bacteriana. [1]

Terapia Empírica Inicial

Como a etiologia microbiológica da pneumonia comunitária somente é determinada em 50% dos casos e leva um dia ou dois, os médicos devem instituir terapia empírica apropriada com base nos agentes causais mais prováveis da infecção pulmonar (Tabela 97-2). A terapia empírica deve ser iniciada assim que possível após o diagnóstico – imediatamente no ambulatório e no setor de emergência, se o paciente estiver hospitalizado. A terapia antimicrobiana empírica é baseada na gravidade da enfermidade (pacientes internados ou ambulatoriais) e tem ampla cobertura contra os micro-organismos mais prováveis. Os patógenos bacterianos mais comuns são o *S. pneumoniae* (Capítulo 297) e *H. influenzae* (Capítulo 308); entretanto, os assim chamados patógenos atípicos, inclusive *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *Legionella* spp. (Caps.325, 326 e 322, respectivamente), podem ser os agentes primários ou coinfectantes em até 40% das pneumonias comunitárias e devem ser cobertos pelo esquema empírico de antibióticos. A terapia pode ser posteriormente deescalonada com base em qualquer informação relevante da cultura.

Tabela 97-2

Causas microbiológicas mais comuns da pneumonia comunitária em ordem aproximada de frequência

PACIENTES DE AMBULATÓRIO	PACIENTES HOSPITALIZADOS	PNEUMONIA GRAVE/UTI
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae*	*S. pneumoniae*
Mycoplasma pneumoniae	*M. pneumoniae*	*Staphylococcus aureus*
Haemophilus influenzae	*C. pneumoniae*	*Legionella* spp.
Chlamydophila pneumoniae	*H. influenzae*	Bacilos Gram-negativos
Vírus respiratórios	*Legionella* spp.	*H. influenzae*
	Aspiração	
	Vírus respiratórios	

Adaptado de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

Orientações para Admissão Hospitalar e em Unidade de Terapia Intensiva

e Tratamento

As diretrizes atuais estratificam os pacientes de acordo com o local onde o tratamento é iniciado (paciente ambulatorial, internado ou em UTI), a presença de doença cardiopulmonar subjacente e outros fatores modificadores, como infecção por *S. pneumoniae* resistente, bacilos entéricos Gram-negativos ou *Pseudomonas aeruginosa*. Seguir essas recomendações reduz o número de admissões hospitalares sem afetar adversamente os desfechos.

A decisão de internar o paciente no hospital deve ser tomada com base clínica. Esses pacientes podem ser controlados, de modo efetivo e seguro ambulatorialmente, se estiverem levemente enfermos, tiverem menos de 65 anos de idade e não apresentarem doenças cardiopulmonares, malignidade, imunocomprometimento, doenças renais, hepáticas ou outras doenças sistêmicas significativas coexistentes (Tabela 97-3).

Tabela 97-3

Diretrizes de triagem para a pneumonia comunitária

DECISÃO DE INTERNAR
Siga as Diretrizes CURB-65 e interne os pacientes com dois ou mais dos seguintes: Confusão Uremia (com ureia sanguínea ≥50 mg/dL) Frequência respiratória >30 incursões/min Pressão arterial ≤90 mm Hg sistólica ou <60 mm Hg diastólica Idade ≥65 anos
INDICAÇÕES PARA INTERNAÇÃO NA UTI (UM PRINCIPAL E ≥ TRÊS INFERIORES)
Critérios principais
Hipotensão exigindo vasopressores Comprometimento respiratório exigindo ventilação mecânica
Critérios inferiores
Frequência respiratória >30 incursões/min Relação PaO_2/FIO_2 ≤250 Infiltrado multilobar Confusão/desorientação Uremia (ureia plasmática ≥50 mg/dL) Leucopenia (contagem de leucócitos ≤4.000 células/mm^3) Trombocitopenia (plaquetas ≤100.000 células/mm^3) Hipotermia (≤36° C) Hipotensão exigindo reanimação hídrica agressiva

Em geral, os pacientes ambulatoriais, que estão levemente enfermos e sem doença cardiopulmonar ou outros fatores modificadores, são infectados por *S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. Influenzae,* vírus respiratórios ou *Legionnela* spp. Esses pacientes ambulatoriais não complicados podem ser controlados por macrolídeos de última geração, como azitromicina ou claritromicina, que são mais bem tolerados e têm melhor cobertura contra o *Haemophilus* do que a eritromicina. [2] Alternativamente,

a doxiciclina pode ser usada em pacientes que não toleram os macrolídeos, embora esse medicamento seja menos adequado, considerando os níveis crescentes de resistência à tetraciclina em isolados de *S. pneumoniae*. Os pacientes ambulatoriais com comorbidade subjacente (p. ex., doença cardíaca, pulmonar, hepática ou renal crônica, diabetes melito, alcoolismo, asplenia, condições ou drogas imunossupressoras, uso de antibióticos nos últimos três meses ou exposição a uma criança em uma creche) estão em risco mais alto de adquirir o *S. pneumoniae* resistente ao medicamento. Se a pneumonia não for suficientemente grave para indicar a internação, e qualquer comorbidade estiver estável e compensada, o paciente pode ser tratado com fluoroquinolonas respiratórias (p. ex., moxifloxacina, gemifloxacina ou levofloxacina) ou com um β-lactâmico mais um macrolídio (p. ex., amoxicilina de dose alta ou amoxicilina-clavulanato é preferido; as alternativas incluem ceftriaxona, cefpodoxima e cefuroxima; a doxiciclina é uma alternativa ao macrolídio) (Tabela 97-4). Nas regiões com alta incidência de *S. pneumoniae* resistente a macrolídio (> 25%), os agentes alternativos devem ser usados. Quando a pneumonia é tratada no ambulatório, os pacientes requerem um monitoramento rigoroso para garantir que respondam nas primeiras 72 horas de terapia. O clínico deve manter vigilância em tais pacientes quanto à necessidade de hospitalização em caso de deterioração ou falha de resposta à terapia empírica inicial.

Tabela 97-4

Diretrizes de tratamento empírico para a pneumonia comunitária

TRATAMENTO EM AMBULATÓRIO
1. Pacientes previamente saudáveis sem comorbidades e sem o uso de antimicrobianos dentro dos últimos três meses Um macrolídio (preferido) (p. ex., claritromicina, liberação prolongada, 1.000 mg por via oral por dia no mínimo por cinco dias ou azitromicina, 500 mg por via oral no dia 1, seguidos por 250 mg por via oral a cada dia nos dias 2-5) Doxiciclina, 100 mg por via oral duas vezes ao dia no mínimo por cinco dias 2. Presença de comorbidades como doença cardiopulmonar crônica, hepática ou renal crônica; diabetes melito; alcoolismo; malignidades; asplenia; condições ou drogas imunossupressoras; ou uso de antibióticos nos últimos três meses (nesse caso, selecione um agente alternativo de uma classe diferente) Uma fluoroquinolona respiratória (moxifloxacina oral, 400 mg/dia ou gemifloxacina 320 mg/dia, ou levofloxacina 750 mg diariamente no mínimo por cinco dias), *ou* Um β-lactâmico (p. ex., ceftriaxona 1-2 g IM por dia no mínimo por cinco dias) *mais* um macrolídeo (p. ex., azitromicina 500 mg por via oral no dia 1, seguida por 250 mg por via oral diariamente nos dias 2-5) 3. Nas regiões com um alto índice (> 25%) de infecção com *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrolídeo de alto nível (MIC ≥16 mg/mL), considere um agente alternativo, conforme observado em (2) para os pacientes sem comorbidades.
PACIENTES INTERNADOS, TRATAMENTO FORA DA UTI
1. Uma fluoroquinolona respiratória (moxifloxacina, 400 mg/dia ou gemifloxacina 320 mg/dia, ou levofloxacina 750 mg IV por dois dias, seguida pela oral no mínimo por cinco dias), *ou* 2. Um β-lactâmico (p. ex., ceftriaxona 1-2 g IV por dia no mínimo por 1-2 dias, seguido por 1-2 g IM diariamente no mínimo por cinco dias no total), *mais* Um macrolídeo (azitromicina 500 mg IV diariamente no mínimo por dois dias, seguida por 500 mg por via oral diariamente no mínimo por cinco dias no total)
PACIENTES INTERNADOS, TRATAMENTO NA UTI
1. Um β-lactâmico (cefotaxima, 1-2 g IV a cada 6-8 h, ou ceftriaxona, 1-2 g IV diariamente, ou ampicilina-sulbactam, 1,5-3 g IV a cada seis horas, até no máximo 4 g de sulbactam/dia, por 7-14 dias, *mais* Azitromicina 500 mg IV diariamente no mínimo por dois dias, seguido por 500 mg por via oral diariamente no mínimo por um total de cinco dias, ou uma fluoroquinolona respiratória (p. ex., moxifloxacina 400 mg/dia ou gemifloxacina 320 mg/dia ou levofloxacina 750 mg IV diariamente por 7-14 dias) 2. Para pessoas alérgicas a penicilina, uma fluoroquinolona respiratória (p. ex., moxifloxacina 400 mg/dia ou gemifloxacina 320 mg/dia ou levofloxacina 750 mg IV diariamente por 7-14 dias) e aztreonam, 2 g IV a cada 6-8 h por 7-14 dias, é recomendada.
QUESTÕES ESPECIAIS
Se *Pseudomonas* spp. é uma questão: 1. Um β-lactâmico antipneumocócico e antipseudomonas (piperacilina-tazobactam, 3,375 g IV a cada seis horas, ou cefepima 1-2 g a cada 12 horas, ou imipenem 500 mg a cada seis horas ou 1 g a cada oito horas, ou meropenem, 1 g IV a cada oito horas), *mais* ciprofloxacina 400 mg IV a cada oito horas, ou levofloxacina 500-750 mg IV diariamente por 7-14 dias, *ou* 2. O β-lactâmico acima mais um aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina 7 mg/kg/dia em três doses divididas com monitoramento para manter os níveis de vale abaixo de 1 μg/mL, ou tobramicina, 7 mg/kg/dia em três doses divididas com monitoramento para manter os níveis de vale abaixo de 1 μg/mL) e azitromicina (500 mg IV diariamente por pelo menos dois dias, seguido por 500 mg por via oral diariamente) por 7-14 dias, *ou* 3. O β-lactâmico acima mais um aminoglicosídeo (conforme descrito acima) e uma fluoroquinolona antipneumocócica (ciprofloxacina 400 mg IV a cada oito horas, ou levofloxacina 500-750 mg IV diariamente) por 7-14 dias Para os pacientes alérgicos à penicilina, use o aztreonam 2 g IV a cada 6-8 horas por 7-14 dias, em vez do β-lactâmico. Se a infecção comunitária por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) for uma possibilidade, adicione vancomicina 15 mg/kg a cada 12 h com monitoramento para manter o vale em 15-20 μg/mL, ou linezolida 600 mg a cada 12 h por 7-14 dias.

Adaptado de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

Os pacientes com doenças respiratórias mais graves, doenças comórbidas

significativamente instáveis ou descompensadas ou uma resposta inicial ruim a uma terapia ambulatorial que seria apropriada sob outros aspectos, geralmente devem ser internados imediatamente. Os pacientes que requerem hospitalização, mas não a terapia intensiva, devem ser tratados inicialmente com fluoroquinolona respiratória intravenosa, como levofloxacina ou moxifloxacina, [3] ou com a combinação de um β-lactâmico intravenoso com um macrolídeo.

Os pacientes que apresentam insuficiência respiratória, septicemia, choque ou disfunção significativa de múltiplos órgãos, com ou sem necessidade de suporte ventilatório mecânico, demandam tratamento em UTI e avaliação para excluir infecção por *P. aeruginosa* (Capítulo 314). A internação na UTI também deve ser considerada para os pacientes que mostram três ou mais dos critérios secundários da pneumonia comunitária grave (Tabela 97-3).

Entre os pacientes com pneumonia comunitária grave, os que apresentam um risco elevado de infecção por *P. aeruginosa* são aqueles com doenças pulmonares estruturais (particularmente bronquiectasias), histórico pregresso de terapia com corticoesteroides em dose superior a 10 mg/dia, neutropenia, desnutrição ou uso pregresso de antibiótico de amplo espectro por mais de sete dias no último mês. Os pacientes de UTI, que não são considerados de risco para infecção por *P. aeruginosa*, podem ser tratados inicialmente com um β-lactâmico (como cefotaxima, ceftriaxona ou ampicilina-sulbactam) combinado com a azitromicina ou uma fluoroquinolona respiratória (moxifloxacina ou levofloxacina) (Tabela 97-4). Nos pacientes alérgicos à penicilina, uma fluoroquinolona respiratória e o aztreonam são um regime razoável. A monoterapia com fluoroquinolona não é considerada apropriada na vigência de pneumonia comunitária grave. Em uma população de pacientes de UTI considerada de risco para infecção por *P. aeruginosa*, a terapia antipseudomonas combinada deve ser usada incluindo um antipneumocócico, o β-lactâmico antipseudomonas (piperacilina/tazobactam, cefepima, imipenem ou meropenem) mais ciprofloxacina ou levofloxacina ou um β-lactâmico mais um aminoglicosídeo e a azitromicina. Se a infecção comunitária por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) for uma consideração, a vancomicina ou a linezolida devem ser adicionadas ao esquema.

Infecção Viral Suspeitada ou Comprovada

As terapias para infecção viral suspeitada e comprovada são relativamente limitadas em comparação àquelas para infecções bacterianas. O tratamento precoce da gripe A ou B, dentro das primeiras 48 horas de sintomas com oseltamivir (75 mg via oral tomados duas vezes ao dia durante cinco dias) ou zanamivir (duas inalações de 5 mg por inalação a cada 12 horas durante cinco dias), é eficaz para reduzir os sintomas e a duração da doença (Capítulo 368). Os dois agentes têm sido usados na nova influenza H1N1 suína, e o oseltamivir também pode ter uma atividade contra a gripe aviária H5N1. O tratamento antibiótico empírico de possível superinfecção bacteriana associada à influenza deve incluir agentes efetivos contra *S. pneumoniae* (Capítulo 297), *S. aureus* (Capítulo 296) e *H. influenzae* (Capítulo 308). Nestas considerações, amoxicilina-clavulanato, cefpodoxima, cefprozil, cefuroxima ou uma fluoroquinolona

respiratória seriam apropriadas. As pneumonias causadas por vírus varicela-zóster e herpes simples devem ser tratadas com aciclovir parenteral (10 mg/kg por via intravenosa a cada oito horas durante sete dias) (Caps.382 e 383). Nenhum agente antiviral tem eficácia estabelecida contra VSR em adultos, vírus parainfluenza, adenovírus, metapneumovírus, coronavírus da SARS ou hantavírus. O tratamento é predominantemente suportivo, com oxigenoterapia e ventilador conforme necessário.

Duração da Terapia

A maioria dos pacientes responde aos esquemas antibióticos empíricos nos primeiros três dias de tratamento. Em geral, não é aconselhável alterar o esquema antibiótico nas primeiras 72 horas, a menos que as condições do paciente estejam se deteriorando ou os resultados da cultura indiquem um outro tratamento. Quando o tratamento é iniciado por via parenteral, a substituição para a via oral deve ser conduzida quando os pacientes estiverem afebris (temperatura abaixo de 38° C em duas ocasiões com oito horas de intervalo) e apresentarem melhora em relação à tosse, dispneia e leucocitose.

Os pacientes com pneumonia comunitária devem ser tratados pelo menos por cinco dias, [4] estar afebris no mínimo por 48 a 72 horas e não devem mostrar sinais de instabilidade clínica antes da descontinuação da terapia com antibióticos. Por conseguinte, a duração total dos antimicrobianos deve ser individualizada de acordo com a resposta clínica do paciente. Esquemas iniciais com associação de um β-lactâmico a macrolídeos para a cobertura de *Legionella* e *Mycoplasma* podem ser substituídos após alguns dias por antibioticoterapia de menor alcance, com o uso de β-lactâmico somente, se o antígeno urinário de *Legionella* e a sorologia de *Mycoplasma* se revelarem negativos. Permanece a advertência clínica, no entanto, de que macrolídeos ainda podem ser necessários em situações clínicas nas quais persistirem uma suspeita clínica forte de *Legionella*, porque a pesquisa de antígeno urinário não detecta outros organismos que não o sorogrupo 1 de *Legionella*. Ademais, em situações nas quais um organismo causador é isolado de um local normalmente estéril, como sangue ou líquido pleural, a antibioticoterapia deve ser simplificada e dirigida pelo antibiograma. Finalmente, quando outros diagnósticos clínicos alternativos, que não o de pneumonia, forem comprovados como causa dos sintomas respiratórios e todas as culturas permanecerem negativas durante as primeiras 72 horas, a terapia antibiótica pode com segurança ser descontinuada.

Falha do Tratamento

As falhas de tratamento ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, e as complicações ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes. A adesão às diretrizes de tratamento, como as descritas anteriormente, aumenta a probabilidade de um bom desfecho.

Para os poucos pacientes que não respondem à cobertura empírica inicial, uma pesquisa agressiva deve ser realizada para detectar patógenos não habituais, outros diagnósticos, como embolia pulmonar, (Capítulo 98) ou complicações da pneumonia, como derrame pleural complicado (Capítulo 99), empiema ou abscesso pulmonar

(Capítulo 90). Outros exames diagnósticos podem incluir tomografia computadorizada (TC) do tórax, coleta de líquido pleural e broncoscopia com coleta de secreções respiratórias, escovado e lavado broncoalveolar para análise microbiológica.

Seguimento após o Tratamento

Mesmo quando o paciente parece responder ao esquema antibiótico inicial, os sinais da radiografia de tórax regridem mais lentamente (durante seis a oito semanas) em relação a outros sinais e sintomas clínicos. O médico deve documentar que as anormalidades da radiografia do tórax regrediram completamente ou, em alguns casos, levaram à formação de cicatriz fibrótica. A prática habitual inclui obtenção de outra radiografia após seis a oito semanas da complementação do esquema antibiótico. A persistência de anormalidades na radiografia de tórax ou o desenvolvimento de pneumonia recorrente em uma distribuição similar deve merecer uma pesquisa cuidadosa para obstrução endobrônquica subjacente, como uma neoplasia oculta (Capítulo 197), corpo estranho, broncoestenose ou broncolitíase. A TC de seguimento em geral antecede a consulta formal com pneumologista para a consideração de broncoscopia e outros exames diagnósticos.

Pneumonia de aspiração

Epidemiologia e fisiopatologia

Embora a microaspiração seja o mecanismo subjacente à maioria dos casos de pneumonia, o clínico confronta ocasionalmente pneumonia bacteriana recorrente em um paciente que sofre repetida aspiração macroscópica de conteúdo orofaríngeo. A maioria desses pacientes tem dificuldade de deglutição relacionada a transtornos neuromusculares subjacentes ou sensórios alterados como resultado de medicações, drogas, álcool ou doenças neurológicas subjacentes. Os cenários clínicos comuns associados à pneumonia de aspiração recorrente incluem fístulas traqueobrônquicas secundárias a neoplasias esofágicas ou traqueais, obstrução esofágica relacionada ao câncer e seu tratamento (Capítulo 198) e uma ampla variedade de transtornos neurológicos, incluindo esclerose lateral amiotrófica (Capítulo 418), esclerose múltipla (Capítulo 419), AVC (Capítulo 414) e outros processos miopáticos. Outros pacientes com refluxo esofágico grave (Capítulo 140) também podem experimentar aspiração importante durante o sono apesar dos mecanismos de deglutição e reflexos protetores aparentemente normais durante a vigília. Os pacientes com transtornos neuromusculares tendem a ter maior dificuldade para deglutir substâncias ralas ou líquidas, enquanto pacientes com obstrução por neoplasias malignas ou estenose benigna tendem a ter maior dificuldade na deglutição de alimento sólido.

Manifestações clínicas

As pneumonias de aspiração tendem a ter uma manifestação menos aguda que as pneumonias bacterianas usuais, com o início de febre, dispneia, escarro purulento, mal

estar e outros sintomas sistêmicos, incluindo perda de apetite, evoluindo durante alguns dias. O exame físico do tórax geralmente revela apenas roncos esparsos nos lobos inferiores ou regiões dependentes dos pulmões.

Diagnóstico

O diagnóstico de pneumonia de aspiração depende predominantemente da manutenção de um alto índice de suspeita clínica. A recuperação de secreções traqueais que contêm partículas de alimento ou macrófagos carregados de lipídeo suporta fortemente o diagnóstico. Em pacientes que recebem alimentação por sonda, as secreções respiratórias devem ser testadas quanto à glicose, porque essas secreções normalmente contêm baixos níveis de glicose. Alternativamente, o azul de metileno ou os corantes traçadores semelhantes podem ser adicionados aos alimentos administrados por sonda para confirmar a presença de aspiração. As modalidades diagnósticas adicionais incluem o uso de estudos cinerradiográficos da deglutição com agentes de contraste ralos, hidrossolúveis, para confirmar a aspiração. As cintilografias com alimentos radiomarcados podem também documentar aspiração em adultos cujo estado neurológico os impede de cooperar por completo com os estudos cinerradiográficos. O monitoramento do pH esofágico durante a noite pode ser realizado em indivíduos que são suspeitos de ter refluxo esofágico e eventos de aspiração recorrentes à noite. Entretanto, exceto nos casos mais graves, é difícil predizer que pacientes com refluxo gastroesofágico desenvolverão pneumonia de aspiração.

As radiografias de tórax devem ser revistas à luz da posição provável do paciente durante a aspiração. Os lobos inferiores, particularmente os segmentos superiores do lobo inferior direito, e os segmentos posteriores dos lobos superiores são muitas vezes comprometidos. Entretanto, a aspiração unilateral ou para qualquer segmento pulmonar já foi descrita, dependendo da posição do paciente durante o evento de aspiração. O aspecto radiográfico usualmente reflete um processo parenquimatoso broncopneumônico. O comprometimento pleural é incomum inicialmente, a não ser que esteja presente infecção anaeróbica agressiva. A pneumonia de aspiração, que não se resolve ou inadequadamente tratada, pode resultar em abscesso pulmonar e formação de empiema.

A broncoscopia, apesar de não necessária rotineiramente, pode confirmar a presença de aspiração ao recuperar partículas alimentares ou macrófagos carregados de lipídeos derivados das gorduras presentes no alimento aspirado. A broncoscopia com LBA pode ser útil para fornecer contagens quantitativas de bactérias aeróbias, e espécimes de escovado obtido por cateter protegido podem documentar organismos anaeróbios, embora culturas negativas não excluam a presença de anaeróbios.

Microbiologia

As secreções orofaríngeas contêm números maciços de micro-organismos com contagens de bactérias aeróbias que variam entre 10^6 e 10^8, e os organismos anaeróbios sendo até 10^9 por mililitro de saliva. Portanto, a pneumonia de aspiração deve ser vista como uma infecção polimicrobiana, com as manifestações clínicas sendo impulsionadas pelos

organismos predominantes e mais agressivos na mistura. A colonização orofaríngea é fortemente influenciada pelo contexto clínico no qual o paciente estava vivendo no momento da aspiração (paciente externo *versus* hospitalizado ou internado em instituição). Em pacientes externos sadios sob os demais aspectos, podem estar presentes organismos agressivos como *S. pneumoniae, S. aureus* e *H. influenzae*. Em contraste, as secreções orofaríngeas dos pacientes hospitalizados e residentes em instituições de repouso incluem bactérias Gram-negativas aeróbias e *P. aeruginosa*. Os organismos anaeróbios, que são uma consideração importante em ambos os contextos, incluem estreptococos anaeróbios e microaerófilos, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella* spp. As culturas de escarro e secreções traqueais provavelmente documentam essa flora mista.

Tratamento

A terapia antibiótica empírica deve ser iniciada rapidamente uma vez que seja feito o diagnóstico de pneumonia de aspiração; o esquema pode ser modificado mais tarde após informação de cultura do escarro, secreções traqueais ou quando a amostragem broncoscópica estiver disponível. Por outro lado, indivíduos sadios com pneumonia de aspiração isolada relacionada a trauma, convulsões ou sedação excessiva podem ser tratados inicialmente com amoxicilina-clavulanato oral (amoxicilina 875 mg e ácido clavulânico 125 mg, por via oral a cada 12 horas pelo menos por cinco dias), clindamicina intravenosa (600 mg por via intravenosa [IV] a cada oito horas pelo menos por cinco dias) ou piperacilina-tazobactam intravenoso (3,375 g IV a cada seis horas pelo menos por cinco dias), dependendo da gravidade da doença. Na pneumonia de aspiração descomplicada branda a moderada em pacientes idosos, a clindamicina intravenosa é tão efetiva, mais barata e associada a uma taxa mais baixa de ocorrências de MRSA pós-tratamento. [5] Em pacientes com doenças crônicas subjacentes, a piperacilina-tazobactam intravenosa (3,375 g IV a cada seis horas por sete a 14 dias) ou as fluoroquinolonas intravenosas que cobrem anaeróbios, como moxifloxacina (400 mg IV por dia por sete a 14 dias), podem ser considerados. Em indivíduos seriamente doentes, particularmente pacientes que necessitam de intubação e ventilação mecânica, bem como pacientes que sofrem aspiração no hospital ou em contexto de casa de repouso, a cobertura deve ser ampliada para bactérias Gram-negativas aeróbias e espécies de *Pseudomonas*; as considerações de tratamento incluem combinações de β-lactâmico/inibidor de β-lactamase de espectro ampliado tais como piperacilina-tazobactam (3,375 g IV a cada seis horas por sete a 14 dias), ticarcilina-clavulanato (3 g de ticarcilina e 0,1 g ácido clavulânico IV a cada quatro a seis horas por sete a 14 dias) ou carbapenêmicos, como o imipenem (500 mg IV a cada seis a oito horas por sete a 14 dias). A clindamicina intravenosa (600 mg IV a cada oito horas) pode ser associada neste contexto ou, alternativamente, pode ser dada em combinação com ciprofloxacina (400 mg IV a cada oito horas por sete a 14 dias) ou aztreonam (2 g IV a cada seis a oito horas por sete a 14 dias). Em pacientes com preocupação com organismos com altos níveis de resistência antibiótica, como *P. aeruginosa*, um β-lactâmico antipseudomonas

como ceftazidima (2 g IV a cada oito horas por sete a 14 dias) ou cefepima (2 g IV a cada oito horas por sete a 14 dias), pode ser combinada com uma fluoroquinolona antipseudomonas, como ciprofloxacina, ou um aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina 7 mg/kg/dia em três doses IV divididas por sete a 14 dias, medindo os níveis do medicamento e ajustando as doses para atingir um nível de concentração de <1 μg/mL). Novamente, a ampliação da cobertura anaeróbia com clindamicina deve ser considerada. Finalmente, se o paciente for portador conhecido ou suspeito de MRSA, a vancomicina intravenosa (15 mg/kg a cada 12 horas IV medindo os níveis do medicamento e ajustando as doses para atingir um nível de concentração de 15 a 20 μg/mL) ou a linezolida (600 mg IV a cada 12 horas) por 10 a 14 dias deve ser adicionada ao esquema.

Terapia Cirúrgica

Nutrição adequada é uma preocupação nos pacientes com múltiplos episódios de pneumonia de aspiração e doença neurológica ou malignidade subjacente. A colocação endoscópica ou cirúrgica de um tubo de alimentação por gastrostomia ou jejunostomia pode ser considerada para ajudar a fornecer nutrição, líquidos e medicações paliativas desses pacientes. O maior desafio são os pacientes que continuam a ter pneumonia relacionada à aspiração de saliva, às vezes em torno de tubo endotraqueal e traqueostomia. Se a terapia agressiva for considerada apropriada, a ligadura dos ductos salivares submaxilares e parotídeos pode diminuir a produção de saliva.

Pneumonia hospitalar, pneumonia associada ao ventilador e pneumonia em pacientes sob tratamento de saúde

Epidemiologia

A pneumonia hospitalar, a associada ao ventilador e a associada ao tratamento de saúde representam a segunda infecção nosocomial mais comum nos Estados Unidos. A pneumonia hospitalar aumenta em média a duração da hospitalização em sete a nove dias, a um custo adicional de mais de $40.000 por paciente. É responsável por um quarto de todas as infecções em UTI e metade de todo o uso de antibiótico. A pneumonia hospitalar e a associada ao ventilador precoces, definidas como infecções que ocorrem dentro dos primeiros quatro dias de internação, tendem a ser causadas por bactérias suscetíveis a antibióticos, enquanto as infecções de início tardio são mais frequentemente causadas por organismos resistentes a múltiplas drogas (MDR) (Tabela 97-5), os quais são associados a maior morbidade e mortalidade. A mortalidade global atribuída à pneumonia hospitalar pode ser tão alta quanto de 30 a 50%.

Tabela 97-5

Fatores de risco do hospedeiro associados ao desenvolvimento de infecção resistente a multimedicamentos durante PH, PAV e PATS

Tratamento com antibióticos nos últimos 90 dias
Alta incidência de resistência a antibióticos na comunidade ou na unidade hospitalar específica
Hospitalização atual por cinco dias ou mais
Doença ou terapia imunossupressora
Presença de fatores de risco para PATS
- Hospitalização por dois dias ou mais nos últimos 90 dias
- Paciente residente em instituição ou clínica médica
- Terapia de infusão domiciliar (incluindo antibióticos)
- Diálise crônica nos últimos 30 dias
- Tratamento de ferimentos em casa
- Membro da família com um patógeno RMM

PH = pneumonia hospitalar; PATS = pneumonia associada ao tratamento de saúde; RMM = resistente a multimedicamentos; PAV = pneumonia associada ao ventilador.

Adaptado de American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.

Fisiopatologia

As pneumonias bacterianas por Gram-negativos são bastante incomuns em pacientes previamente sadios, exceto em pacientes com imunidade prejudicada ou pneumopatia estrutural subjacente como doença pulmonar obstrutiva crônica. Entretanto, bacilos Gram-negativos aeróbios, incluindo *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* e *Acinetobacter* spp. desempenham papéis importantes nos pacientes com pneumonia hospitalar, pneumonia associada ao ventilador e pneumonia em pacientes sob tratamento médico. Muitos casos são polimicrobianos, e agentes Gram-positivos como *S. aureus*, particularmente cepas de MRSA, são cada vez mais comuns. A frequência de bactérias MDR varia conforme a população de pacientes, hospital, UTI e uso local de agentes antimicrobianos, de modo que a vigilância e o monitoramento de rotina dos patógenos locais e sensibilidades a drogas são a chave para ajustar apropriadamente o uso de antibióticos.

P. aeruginosa, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* e o complexo de *Burkholderia cepacia* são preocupações particulares porque esses organismos rapidamente se tornam resistentes a múltiplas classes de antibióticos. Os organismos MDR são mais comumente encontrados em pacientes com doença crônica subjacente grave, em pacientes sob tratamento de saúde, nas pneumonias nosocomiais tardias e em pneumonia associada ao ventilador. Embora a ênfase considerável seja posta em bactérias Gram-negativas no contexto hospitalar, os patógenos bacterianos mais

tradicionais como *S. pneumoniae* e *H. influenzae* devem também ser considerados como causas potenciais. A *L. pneumophila* também ocorre ocasionalmente como infecção nosocomial, particularmente onde há água contaminada ou durante construção.

Manifestações clínicas

A pneumonia hospitalar, a associada ao ventilador e a associada ao tratamento de saúde são, muitas vezes, primeiro suspeitadas com a demonstração de piora ou novos infiltrados radiográficos, juntamente com outros sinais clínicos de infecção, incluindo febre, leucocitose e escarro purulento. A oxigenação também pode ter piorado. Em geral, duas das três características clínicas principais (febre, leucocitose, escarro purulento) devem estar presentes. Em pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda, no entanto, um único fator clínico isolado deve provocar investigação adicional e cultura microbiológica.

Diagnóstico

Todos os pacientes com suspeita de pneumonia hospitalar, a associada ao ventilador e a associada ao tratamento de saúde devem receber uma anamnese e exame físico abrangentes para definir a gravidade da doença e fontes potenciais de infecção. A radiografia de tórax é essencial para determinar a extensão da pneumonia, particularmente se ela é focal ou multilobar. Alguns pacientes sem infiltrados radiográficos novos ou em evolução mas com outros sinais de infecção podem ter traqueobronquite purulenta (Capítulo 96), que pode exigir terapia antibiótica se sinais clínicos de infecção estiverem presentes. A gasometria arterial, o hemograma completo, os eletrólitos e a função hepática e renal devem também ser avaliados. Sempre que possível, antes de instituir novos antibióticos, deve ser colhido sangue para cultura, embora ela seja positiva apenas em uma minoria dos pacientes.

As secreções do trato respiratório inferior devem ser obtidas para cultura de todos os pacientes por aspiração endotraqueal, LBA ou escovado brônquico com cateter protegido sempre que possível antes de mudanças na antibioticoterapia; uma bacterioscopia confiável pelo Gram pode ajudar a dirigir a terapia empírica inicial. Uma cultura estéril de secreções do trato respiratório inferior sem a administração de um novo antibiótico nas últimas 72 horas essencialmente exclui a maioria das pneumonias com um valor preditivo negativo de 94%, embora a *Legionella* e a infecção viral ainda sejam possíveis nesta situação. O limiar diagnóstico quantitativo para infecção bacteriana importante, na ausência de mudanças recentes (<72 horas) nos esquemas antibióticos, é como se segue: acima de 106 unidades formadoras de colônias (ufc)/mL para aspirados traqueais, acima de 104 ou 105 ufc/mL para líquido de LBA quantitativo e acima de 103 ufc/mL para escovados de cateter protegido. O direcionamento do tratamento por cultura bacteriana quantitativa de espécimes obtidos broncoscopicamente reduz a mortalidade de 14 dias na suspeita de pneumonia associada ao ventilador.

Tratamento

Terapia Empírica Inicial

Se o paciente for instável ou tiver evidência de sepse ou se houver uma alta suspeita de pneumonia hospitalar, pneumonia associada ao ventilador ou pneumonia associada ao tratamento de saúde, a antibioticoterapia imediata é necessária independentemente de bactérias serem encontradas no exame microscópico inicial de amostras do trato respiratório inferior, porque atrasos na terapia antimicrobiana aumentam a mortalidade. A escolha da terapia empírica inicial é baseada em vários fatores, incluindo se a pneumonia é de início precoce, se há fatores de risco de infecções bacterianas MDR (Tabela 97-6) e sobre os dados da vigilância local sobre prevalência e suscetibilidades bacterianas.

Tabela 97-6

Tratamento empírico com antibióticos para pneumonia hospitalar, pneumonia associada ao ventilador e pneumonia associada ao tratamento de saúde

GRUPO A: PACIENTES COM PH OU PAV, SEM FATORES DE RISCO DE PATÓGENOS RMM E PNEUMONIA DE INÍCIO PRECOCE	
PATÓGENOS EM POTENCIAL	**TERAPIA RECOMENDADA**
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina Bacilos Gram-negativos entéricos sensíveis ao antibiótico *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* spp. Espécies de *Proteus* *Serratia marcescens*	Ceftriaxona, 1-2 g IV/IM a cada 12-24 h, máximo de 4 g/dia, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada, conforme descrito no texto *ou* Levofloxacina, 500-750 mg IV diariamente, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada; ou ciprofloxacina, 400 mg IV a cada oito horas, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada; ou moxifloxacina 400 mg IV ou por via oral a cada 24 horas, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada *ou* Ampicilina-sulbactam, 1,5-3 g (1-2 g de ampicilina e 0,5-1 g de sulbactam) IV/IM a cada seis horas, máximo de 4 g sulbactam/dia, dependendo do tipo e gravidade da infecção, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada *ou* Ertapenem, 1 g IV/IM uma vez ao dia, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada

GRUPO B: PACIENTES COM PAH, PAV OU PATS E PNEUMONIA DE INÍCIO TARDIO OU FATORES DE RISCO PARA PATÓGENOS RMM	
ORGANISMOS	**TERAPIA**
Streptococcus pneumoniae *Haemophilu*	Cefalosporina antipseudomonas (ceftazidima, 2 g IV a cada oito horas, ou cefepima, 1-2 g a cada 8-12 horas, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada) *ou*

s influenzae *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina Bacilos G-negativos entéricos sensíveis ao antibiótico *E. coli* *K. pneumoniae* *Enterobacter* spp. *Proteus* spp. *S. marcescens* Patógenos RMM *Pseudomonas aeruginosa* *K. pneumoniae* (produtor de β-lactamase de amplo espectro) *Acinetobacter* spp. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina *Legionella pneumophila*	Carbapenêmico antipseudomonas (meropenem, 1 g a cada oito horas, ou imipenem, 500 mg a cada seis horas ou 1 g a cada oito horas, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada) *ou* Inibidor do β-lactâmico/β-lactamase (piperacilina-tazobactam, 4,5 g IV a cada seis horas, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada) *mais* Fluoroquinolona antipseudomonas (levofloxacina, 750 mg IV diariamente, ou ciprofloxacin, 400 mg IV a cada 8 horas, com a duração dependente da resposta clínica e individualizada) *ou* Aminoglicosídeo (amicacina, 15-20 mg/kg/dia, dividida cada 8-12 horas, com monitoramento para manter o nível de vale abaixo de 4-5 μg/mL; ou gentamicina, 7 mg/kg/dia como uma dose diária única, com monitoramento para manter o nível de vale abaixo de 1 μg/mL; ou tobramicina, 4-7 mg/kg/dia como uma dose diária única, com monitoramento para manter o nível de vale abaixo de 1 μg/mL e duração dependente da resposta clínica e individualizada) *mais* Vancomicina (15 mg/kg IV a cada 12 horas, com monitoramento para manter o nível de vale em 10-15 μg/mL e duração dependente da resposta clínica e individualizada) ou linezolida (600 mg IV a cada 12 horas, com duração dependente da resposta clínica e individualizada)

PH = pneumonia hospitalar; PATS = pneumonia associada ao tratamento de saúde; RMM = resistente a multimedicamentos; PAV = pneumonia associada ao ventilador.

Suspeita ou Doença de Início Precoce

Em pacientes com suspeita de pneumonia hospitalar ou associada ao ventilador, com doença de início precoce e sem fatores de risco identificáveis para organismos MDR, a terapia empírica inicial pode incluir cefriaxona, uma fluoroquiolona intravenosa (levofloxacina, moxifloxacina ou ciprofloxacina), ampicilina-sulbactam ou ertapenem. Essas opções cobrirão *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, MRSA e a maioria dos bacilos Gram-

negativos sensíveis a antibióticos, incluindo *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. e *Serratia marcescens*.

Doença de Início Tardio

Em contraste, no caso de início tardio de pneumonia hospitalar, pneumonia associada ao ventilador ou pneumonia associada ao tratamento de saúde ou quando fatores de risco de infecção MDR forem identificados, devem ser usados inicialmente esquemas com múltiplos agentes. As opções incluem uma cefalosporina antipseudomonas como ceftazidima ou cefepima, um carbapenêmico antipseudomonas (meropenem ou imipenem) ou um agente β-lactâmico/inibidor de β-lactamase tal como piperacilina tazobactam; além disso, uma fluoroquinolona antipseudomonas (ciprofloxacina ou levofloxacina) ou um aminoglicosídeo como amicacina, gentamicina ou tobramicina deve ser usado. Em combinação, esses agentes devem empiricamente lidar com a maioria dos patógenos MDR, incluindo cepas de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e *K. pneumoniae* com produção de β-lactamase de espectro estendido. A maioria dos isolados de *L. pneumophila* também será coberta, mas se a *Legionella* for fortemente suspeitada, um macrolídeo como azitromicina deve ser incluído. Finalmente, vancomicina ou linezolida deve ser adicionada para cobertura de MRSA se fatores de risco estiverem presentes ou o risco de MRSA for alto localmente.

Duração do Tratamento

A instituição de terapia antibiótica empírica obriga à avaliação diária cuidadosa. Se o paciente melhorar durante as primeiras 48 a 72 horas, forte consideração deve ser dada a descalonar a antibioticoterapia baseada nos resultados de cultura. Se as culturas do trato respiratório inferior permanecerem negativas, mas o paciente não tiver melhorado, um local de infecção extrapulmonar deve ser considerado. Estudos radiológicos adicionais e culturas do pulmão, pleura e outros locais podem ser úteis. Portanto, a duração total da terapia deve ser individualizada. Em geral, uso de aminoglicosídeo deve ser limitado entre cinco a sete dias. A antibioticoterapia pode ser tão curta quanto sete dias se o paciente tiver melhorado, mas os pacientes com melhora arrastada podem necessitar de 14 a 21 dias de tratamento.

Prevenção

As fontes de patógenos de pneumonia hospitalar incluem o ambiente, os aparelhos e a transferência de micróbios pelos pacientes, equipe de profissionais e visitantes. Assim, a higiene cuidadosa das mãos é essencial para reduzir essas infecções. A colonização mais aspiração de patógenos orofaríngeos ou vazamento de secreções em torno de tubos endotraqueais é a via usual de inoculação. O estômago e os seios paranasais podem ser locais adicionais que abrigam patógenos. As biopelículas infectadas sobre tubos endotraqueais também podem servir como reservatório importante para essas infecções. A esta luz, medidas agressivas devem ser obrigadas, para reduzir o risco de pneumonia hospitalar e a associada ao ventilador. A prevenção centraliza-se primeiro na educação da equipe e na obediência à desinfecção das mãos com base em álcool, que deve ser usada

antes e depois da interação com cada paciente. Além disso, os pacientes com organismos MDR documentada devem ser isolados para reduzir o risco de contaminação cruzada entre os pacientes. A vigilância microbiológica dentro do ambiente hospitalar também é necessária para identificar organismos MDR e determinar o uso de antibióticos e padrões de suscetibilidade. Dentro da UTI, as taxas de intubação e reintubação devem ser monitoradas e reduzidas conforme possível, a duração da ventilação mecânica deve ser minimizada para reduzir o risco de pneumonia associada ao ventilador, e devem ser seguidos métodos reconhecidos para reduzirem as taxas de infecção (Capítulo 105). A pneumonia associada ao ventilador pode ser reduzida pela elevação da cabeceira do leito, protocolos de despertar diário da sedação, análise diária da prontidão do paciente para a extubação, profilaxia da doença de úlcera péptica e profilaxia da trombose venosa profunda. Além disso, a aspiração contínua das secreções subglóticas é um procedimento seguro que também reduz o uso de agentes antimicrobianos e a incidência da pneumonia associada ao ventilador nos pacientes em risco. [6]

Grau A

1. Schuetz, P., Albrich, W., Christ-Crain, M., et al. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8:575–587.
2. Paris, R., Confalonieri, M., Dal Negro, R., et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomized comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *J Chemother*. 2008; 20:77–86.
3. Vardakas, K. Z., Siempos, I. I., Grammatikos, A., et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2008; 179:1269–1277.
4. Shorr, A. F., Zadeikis, N., Xiang, J. X., et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged > or = 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 2005; 27:1251–1259.
5. Kadowaki, M., Demura, Y., Mizuno, S., et al. Reappraisal of clindamycin IV monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. *Chest*. 2005; 127:1276–1282.
6. Bouza, E., Perez, M. J., Munoz, P., et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest*. 2008; 134:938–946.

Leituras sugeridas

Fung, H. B., Monteagudo-Chu, M. O. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010; 8:47–61. *Análise.*

McCabe, C., Kirchner, C., Zhang, H., et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1525–1531. *Cumprimento*

da atual IDSA e das diretrizes da pneumonia adquirida na comunidade ATS reduz a mortalidade e o tempo de internação.

Mortensen, E. M., Copeland, L. A., Pugh, M. J., et al. Diagnosis of pulmonary malignancy after hospitalization for pneumonia. *Am J Med*. 2010; 123:66–71. *Cerca de 9% dos pacientes hospitalizados com pneumonia foram diagnosticados com um tumor maligno pulmonar no ano seguinte.*

Ruuskanen, O., Lahti, E., Jennings, L. C., et al. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011; 377:1264–1275. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, a pneumonia comunitária é a principal causa de internação hospitalar quando se excluem as internações obstétricas por parto. Além da alta morbidade, também é responsável por grande mortalidade principalmente nos extremos de idade, sendo a segunda principal causa de morte em decorrência de patologias respiratórias.

Em um estudo brasileiro no período de 1993 a 2004, foram avaliadas 6.470 cepas invasivas do pneumococo. Nenhuma amostra mostrou-se resistente à quinolona respiratória, apesar de alta taxa de resistência aos macrolídeos, atingindo valores acima de 10%. Em relação à penicilina, houve um aumento de cepas penicilinorresistentes, variando de 10,2% a 27,9%. Em 1993, havia 9,1% de cepas intermediárias e 1,1% de resistentes, enquanto, em 2004, essas taxas subiram para 22,0% e 5,9%, respectivamente. Por outro lado, novas classificações para avaliação de resistência à penicilina consideram pontos de cortes maiores como 8mg/L. Nenhuma das amostras desse estudo apresentavam valores superiores a este patamar. Desta forma, a sensibilidade do pneumococo, agente mais comumente relacionado à pneumonia comunitária no Brasil, à penicilina ainda é alta.

Em relação à pneumonia hospitalar, o Brasil segue a tendência mundial de germes multirresistentes. Em um estudo brasileiro, cerca de 80% dos agentes relacionados à pneumonia associada à ventilação mecânica apresentavam multirresistência, sendo o *S aureus* o agente mais frequente. Este dado contrapõe achados do estudo de vigilância da America Latina (Sentry) que aponta a *P. aeruginosa* como a principal bactéria relacionada a casos de pneumonia hospitalar e associada à ventilação mecânica no Brasil.

Essas informações corroboram o conceito da necessidade de se conhecer a prevalência dos germes de cada hospital e unidades de terapia intensiva. O uso de terapia empírica baseada em dados externos pode acarretar a falha terapêutica inicial, considerado pior fator prognóstico para pacientes com pneumonia hospitalar. O Ministério da Saúde publicou portaria que orienta todos os hospitais a conhecer, e divulgar de forma sistemática, os germes mais prevalentes, o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e, a partir daí, elaborar seus protocolos de tratamento.

Bibliografia

Datasus. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: http://www.datasus.gov.br.

Brandileone, M. C., Casagrande, S. T., Guerra, M. L., Zanella, R. C., Andrade, A. L., Di Fabio, J. L. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive Streptococcus pneumoniae in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage.

J Med Microbiol. 2006; 55(5):567–574.

Teixeira, P. J.Z., Hertz, F. T., Cruz, D. B., Caraver, F., Hallal, R. C., Moreira, J. S. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Pneumol*. 2004; 30(6):540–548.

Sader, H. S., Jones, R. N., Gales, A. C., Silva, J. B., Pignatari, A. C. SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis*. 2004; 8(1):25–79.

Embolia pulmonar

Jeffrey I. Weitz

Definições

Embolia pulmonar (EP) refere-se a uma obstrução de uma artéria pulmonar, por um material que se deslocou de uma parte do corpo até os pulmões, levado pela corrente sanguínea. Os trombos de veias profundas das pernas ou braços representam o tipo mais comum de material que emboliza os pulmões – um processo conhecido como tromboembolismo venoso (TEV). Além dos êmbolos pulmonares trombóticos, o material não trombótico também pode embolizar os pulmões. Esse material inclui gordura, líquido amniótico, células de tumores, talco em usuários de drogas intravenosas e vários dispositivos médicos. Independentemente do tipo de material embólico, o bloqueio do fluxo sanguíneo pelos pulmões e o aumento resultante na pressão do ventrículo direito são responsáveis pelos sintomas e sinais de EP.

Embolia pulmonar trombótica

Epidemiologia

O TEV, que inclui a trombose venosa profunda (TVP, Capítulo 81) e a EP, representa a terceira causa mais comum de morte cardiovascular depois do infarto do miocárdio e do AVC. O primeiro episódio de TEV ocorre em cerca de uma pessoa a cada 1.000 por ano, nos EUA. A incidência aumenta exponencialmente com a idade, com cinco casos por 1.000 pessoas aos 80 anos. Embora os homens e mulheres sejam afetados igualmente, a incidência é mais alta nos caucasianos e afrodescendentes que em hispânicos e moradores das ilhas da Ásia-Pacífico.

Aproximadamente um terço dos pacientes com TEV sintomático apresentam EP, enquanto os demais apresentam apenas a TVP. Até metade dos pacientes com um primeiro episódio de TEV não têm fatores de risco identificáveis e são descritos como apresentando o TEV não provocado ou idiopático. Os demais desenvolvem o TEV secundário a fatores de risco transitórios bem conhecidos, como cirurgia ou imobilização. A EP é responsável por cerca de 15% das mortes de pacientes hospitalizados, com pelo menos 100.000 mortes decorrentes de EP por ano nos EUA.

Fisiopatologia

A EP e a TVP são parte do espectro do TEV e compartilham os mesmos fatores genéticos

e de risco adquiridos, que determinam o risco intrínseco de TEV para cada indivíduo (Fig. 98-1). Os fatores de risco genético incluem anormalidades associadas à hipercoagulabilidade do sangue (Capítulo 174), a mais comum sendo o fator V Leiden e a mutação do gene 20210 da protrombina. Os fatores adquiridos incluem idade avançada, histórico de TEV prévio, obesidade e câncer ativo, todos os quais limitando a mobilidade e podendo ser associados à hipercoagulabilidade. Sobreposto a este risco secundário, o TEV frequentemente ocorre na presença de um fator desencadeante, que aumenta o risco acima do limiar crítico. Os fatores desencadeantes, que incluem cirurgia e gravidez ou terapia com estrogênio, levam a danos vasculares, estase e hipercoagulabilidade, que são os componentes da tríade de Virchow.

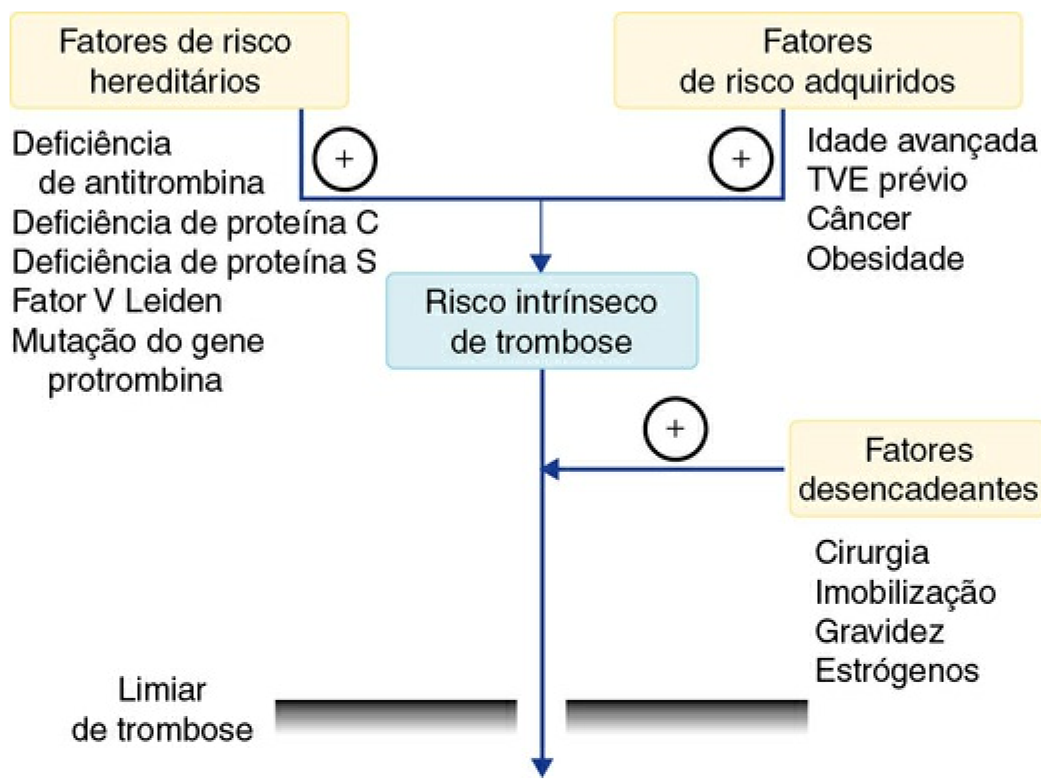

FIGURA 98-1 Limiar da trombose.
Os fatores de risco hereditários e adquiridos se combinam para criar um risco intrínseco de trombose para cada indivíduo. O risco é elevado por fatores extrínsecos de desencadeamento. Se as forças intrínsecas e extrínsecas ultrapassarem um limiar crítico em que a geração de trombina se sobrepõe aos mecanismos de proteção, a trombose ocorre. TEV - tromboembolismo venoso.

Em pelo menos 90% dos pacientes, a EP se origina da TVP nos membros inferiores, e até 70% dos pacientes com EP comprovada ainda apresentam a TVP demonstrável. Os trombos geralmente iniciam nas veias da perna. Em seguida, cerca de 20% desses trombos nas veias da perna se estendem às veias poplíteas e mais proximais da coxa, a partir das quais a embolia é mais provável. Embora frequentemente seja assintomática, a EP pode ser detectada em cerca de 50% dos pacientes com TVP proximal (Capítulo 81). A TVP da extremidade superior, envolvendo as veias axilares ou subclávias, também pode provocar a EP, mas apenas 10 a 15% desses pacientes desenvolvem a EP. Com frequência, a TVP da extremidade superior ocorre nos pacientes com câncer (Capítulo 187), particularmente naqueles com cateteres intravenosos. A TVP não provocada na

extremidade superior, que geralmente envolve o braço dominante, pode ocorrer em um esforço extremado – a chamada síndrome de Paget-Schroetter.

A EP geralmente envolve os dois pulmões, e os lobos inferiores são afetados com mais frequência que os superiores. Os êmbolos maiores tendem a se alojar na artéria pulmonar principal ou suas ramificações, enquanto os menores ocluem as artérias mais periféricas. A EP periférica pode levar ao infarto pulmonar, que é caracterizado pela hemorragia intra-alveolar e à necrose possivelmente baseada na pleura. Uma vez que a circulação para os pulmões se origina nas artérias bronquiais e também nas pulmonares, o infarto pulmonar ocorre em apenas cerca de 10% dos pacientes sem doença cardiopulmonar subjacente. Por outro lado, o infarto pulmonar ocorre em até 30% dos pacientes que têm a oxigenação comprometida das áreas afetadas do pulmão, devido a distúrbios preexistentes como doença das vias aéreas ou aumento da pressão venosa pulmonar por causa de uma disfunção ventricular esquerda.

O impacto clínico da EP depende da extensão da redução no fluxo sanguíneo pulmonar, o período de tempo em que a obstrução vascular ocorre e a ausência ou presença de uma doença cardiopulmonar subjacente. Na EP aguda, a maioria dos pacientes desenvolve taquipneia e um certo grau de hipoxemia. A estimulação de receptores irritantes nos pulmões provavelmente é responsável pelo aumento na frequência respiratória. A obstrução das artérias pulmonares contribui com a hipoxemia e o aumento do gradiente de tensão do oxigênio alveolar-arterial, que reflete a transferência ineficiente do oxigênio através dos pulmões. Essas anormalidades resultam principalmente do aumento no espaço morto alveolar, que ocorre porque a ventilação para os alvéolos excede o fluxo sanguíneo nos capilares adjacentes, nas partes do pulmão afetadas pela EP. Outros fatores que contribuem com a hipoxemia incluem o desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão, por causa da relativa perfusão em excesso das áreas normais do pulmão, e do desvio do sangue através de áreas pulmonares atelectásicas não ventiladas ou em colapso, que retêm pelo menos uma parte da perfusão.

A resistência vascular pulmonar aumenta com a EP por causa da oclusão vascular pelos trombos. Além disso, os mediadores humorais como serotonina e tromboxano são liberados das plaquetas ativadas e podem desencadear a vasoconstrição nas áreas não afetadas do pulmão. Consequentemente, o aumento na resistência vascular pulmonar pode ser desproporcional à extensão da oclusão vascular pulmonar. Com a obstrução de menos de 50% do leito vascular pulmonar, a pressão média da artéria pulmonar raramente excede 25 mm Hg. Nessas circunstâncias, o ventrículo direito mantém seu débito para que o débito cardíaco e a pressão arterial sistêmica permaneçam normais.

Com a oclusão aguda de mais de 50% da circulação pulmonar, a pressão sistólica da artéria pulmonar aumenta, aumentando assim a pós-carga ventricular direita. A pressão sistólica da artéria pulmonar raramente excede 55 mm Hg com a oclusão repentina, por causa do tempo insuficiente para a ocorrência da hipertrofia ventricular direita. Se o ventrículo direito, com suas paredes finas, não conseguir manter o débito em face ao aumento da pressão na artéria pulmonar, ele dilata e inicia-se falência cardíaca direita. As pressões diastólica final ventricular direita e atrial direita aumentam à medida que o

ventrículo direito falha. A dilatação do ventrículo direito pode resultar na regurgitação da tricúspide, que pode comprometer o enchimento ventricular esquerdo e levar ao débito cardíaco reduzido e a uma hipotensão subsequente. A protuberância do septo intraventricular para a direita também pode contribuir com a disfunção diastólica ventricular esquerda. O aumento na pressão aórtica, junto com o aumento na pressão ventricular direita, pode produzir a isquemia do ventrículo direito por causa da perfusão reduzida da artéria coronária direita, apesar do aumento na demanda pelo ventrículo direito dilatado. Se esse processo ocorrer em um período rápido, a primeira manifestação da EP grave pode ser a síncope ou a morte súbita, frequentemente associada à dissociação eletromecânica.

Com diversos êmbolos pulmonares por um período prolongado, o ventrículo direito tem a oportunidade de se adaptar à resistência vascular pulmonar elevada. O aumento subsequente na pressão sistólica ventricular direita resulta em menos insuficiência cardíaca direita do que a observada na EP grande aguda. Pacientes com diversas EPs menores por um período prolongado frequentemente apresentam uma dispneia crescente, com tolerância progressivamente reduzida ao exercício. Com o débito cardíaco mantido, a hipotensão não se desenvolve. No entanto, os êmbolos adicionais podem converter o quadro clínico para a EP aguda grave.

Os pacientes com doença cardiopulmonar subjacente ou que sejam idosos, frágeis e debilitados serão mais sensíveis aos efeitos da EP do que os pacientes previamente saudáveis. Consequentemente, até mesmo uma EP pequena pode ser fatal em pacientes com reserva limitada.

Manifestações clínicas

Os pacientes com EP frequentemente apresentam histórico de dispneia, que pode ter início repentino e tende a progredir em gravidade com o passar do tempo. A dispneia pode ser associada a uma dor torácica pleurítica, tosse e hemoptise, particularmente nos pacientes com infarto pulmonar. Embora os sintomas e sinais de EP possam ser inespecíficos, o diagnóstico é suspeito em pacientes com fatores de risco de TEV, como imobilidade prolongada, cirurgia recente ou malignidade ativa. Os pacientes com TEV associado (Capítulo 81) podem apresentar início recente de dor na perna ou edema e dor à palpação ao longo do curso das veias profundas. As veias superficiais da perna podem estar dilatadas e a perna afetada pode estar quente ao toque, com a pele vermelha ou azul parda.

A maioria dos pacientes com EP têm taquipneia e taquicardia associadas à hipoxemia, mas esses achados também podem ocorrer em distúrbios como insuficiência cardíaca, pneumonia ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Outros sintomas inespecíficos incluem palpitação, ansiedade e tontura.

Os pacientes com EP grave aguda muitas vezes se queixam de dispneia em repouso ou com esforço mínimo e podem apresentar síncope (Caps. 50 e 62) por causa da hipoxemia e do débito cardíaco baixo. A combinação entre hipotensão, hipoxemia e carga de trabalho cardíaco elevada pode desencadear a angina (Capítulo 72) ou o infarto de miocárdio evidente (Capítulo 73).

A cianose central e periférica pode ocorrer e o ritmo de galope pode se desenvolver como consequência da insuficiência cardíaca. As veias jugulares podem ficar distendidas se a insuficiência cardíaca direita se desenvolver. O segundo som cardíaco pode se dividir amplamente, com um alto componente pulmonar devido ao esvaziamento atrasado do ventrículo direito. A dilatação do ventrículo direito pode estar presente na EP massiva e na hipertensão pulmonar aguda.

Diagnóstico

A maioria dos pacientes com EP terá uma ou mais das seguintes características clínicas: dispneia, muitas vezes de início repentino; taquipneia com frequência respiratória de mais de 20 respirações/minuto; e desconforto no peito, que geralmente é subesternal e frequentemente tem natureza pleurítica. Quando o paciente apresenta essas características, o diagnóstico diferencial inclui distúrbios pulmonares como pneumonia (Capítulo 97), exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88) ou asma (Capítulo 87); pleurite secundária à doença do tecido conjuntivo (Capítulo 99); distúrbios cardíacos como insuficiência (Capítulo 58), síndrome coronariana aguda (Capítulo 72), pericardite (Capítulo 77); e distúrbios musculoesqueléticos como fratura da costela.

Uma vez que as características clínicas são específicas, o diagnóstico da EP requer um teste objetivo. Os pacientes que precisam desse teste podem ser identificados pela probabilidade pré-teste de EP, usando as regras da previsão clínica validada (Tabela 98-1), que incluem os componentes da avaliação clínica, a presença de fatores de risco de TEV e a ausência de um diagnóstico alternativo para explicar os sinais e sintomas. Algumas regras de previsão clínica incluem os resultados de testes simples como o eletrocardiograma (ECG) e a radiografia de tórax.

Tabela 98-1

Regra de previsão clínica de wells para a probabilidade de embolia pulmonar

VARIÁVEL	PONTOS
FATORES DE PREDISPOSIÇÃO	
TEV prévio	1,5
Cirurgia ou imobilização recente	1,5
Câncer	1
SINTOMAS	
Hemoptise	1
SINAIS	
Frequência cardíaca acima de 100 batimentos/minuto	1,5
Sinais clínicos de TVP	3
JULGAMENTO CLÍNICO	
Diagnóstico alternativo menos provável que EP	3

PROBABILIDADE CLÍNICA	TOTAL DE PONTOS
Baixa	<2
Moderada	2-6
Alta	>6

TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; TEV = tromboembolismo venoso.

Adaptado de Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129: 997-1005

Com base nos resultados dessa avaliação, a probabilidade pré-teste da EP pode ser designada como baixa, moderada ou alta; em seguida, a probabilidade orienta a seleção subsequente de testes sanguíneos como o ensaio do dímero D e testes não invasivos ou invasivos para diagnóstico de EP ou TVP (Fig. 98-2) (Capítulo 81). Os testes para diagnóstico da TVP são relevantes, porque seu diagnóstico em pacientes com suspeita de EP fornece uma base suficiente para o início do tratamento, e o tratamento de ambas é geralmente o mesmo. Os testes não invasivos incluem a tomografia computadorizada (TC), a angiografia pulmonar ou a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão para o diagnóstico de EP e o ultrassom de compressão venosa para diagnóstico de TVP. Esses testes substituíram a angiografia pulmonar para diagnosticar a EP e a venografia para diagnosticar a TVP.

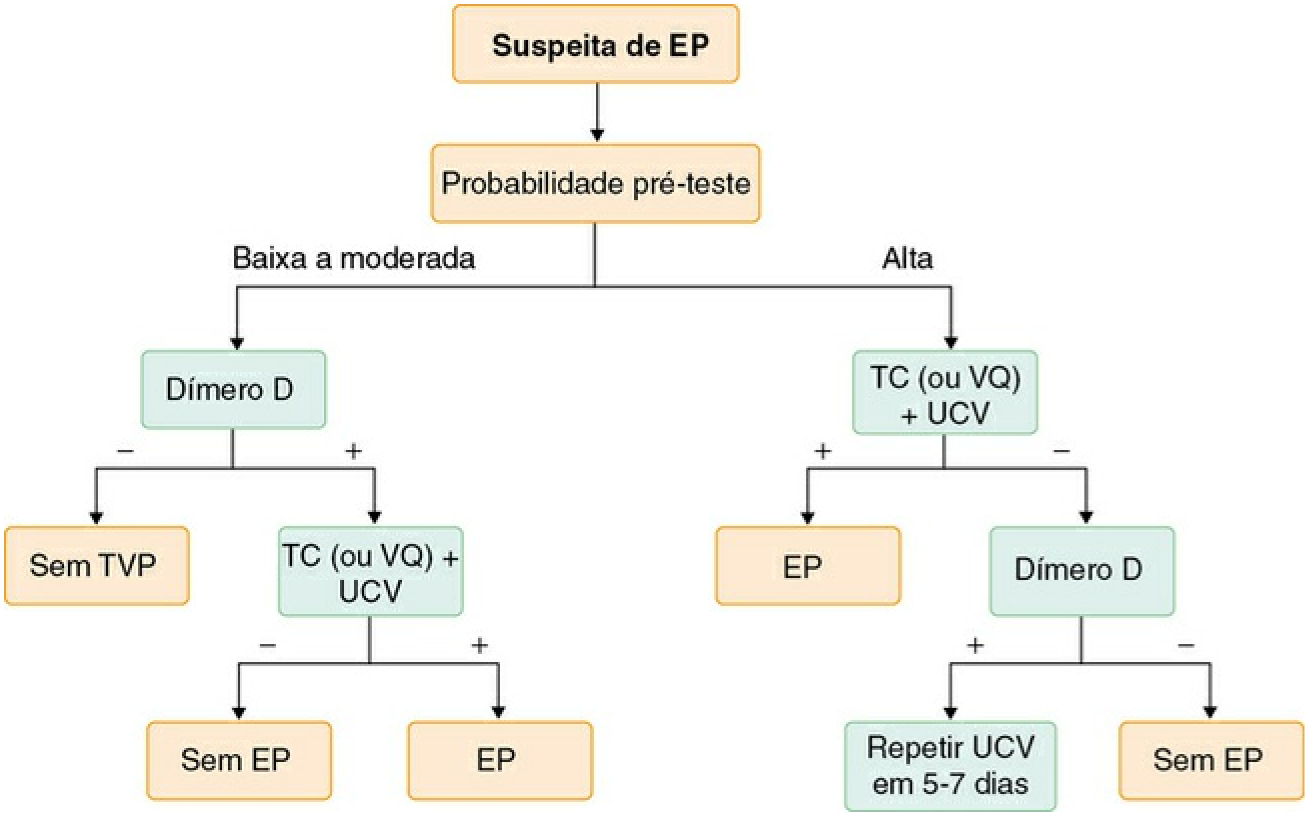

FIGURA 98-2 O tratamento clínico de pacientes com suspeita de embolia pulmonar (EP). TC = tomografia computadorizada; UCV = ultrassom de compressão venosa; TVP = trombose venosa profunda; VQ = cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão.

Exames Diagnósticos

Dímero D

Um produto de degradação derivado da plasmina da fibrina de ligação cruzada, o dímero D pode ser medido no sangue integral ou no plasma para fornecer um índice direto da ativação continuada do sistema de coagulação. Um nível elevado de dímero D tem uma sensibilidade de 85 a 98% para diagnóstico de EP, mas todos os ensaios do dímero D disponíveis apresentam baixas especificidades. As elevações falso-positivas do dímero D podem ocorrer na idade avançada, condições inflamatórias crônicas e malignidade. Além disso, os pacientes hospitalizados são mais prováveis de ter um nível elevado de dímero D que os pacientes de ambulatório. Devido a essa falta de especificidade, o valor do ensaio do dímero D reside em seu alto valor preditivo negativo e em sua capacidade, quando normal, de reduzir a probabilidade da EP o suficiente para evitar outros testes diagnósticos em pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou moderada, [1] que representam até 30% dos pacientes com suspeita de TEV.

Angiografia Pulmonar por Tomografia Computadorizada

A angiografia pulmonar por TC com multidetectores substituiu a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão para o diagnóstico de EP, devido à sua ampla disponibilidade e à rapidez de seus resultados. Em contraste com a cintilografia pulmonar, a angiografia pulmonar por TC não apenas permite a visualização direta dos trombos nas artérias pulmonares de pacientes com EP (Fig. 98-3), mas também fornece um diagnóstico

alternativo em muitos daqueles que provam não ter EP. Com a evolução dos *scanners* de TC com um ou vários detectores, a sensibilidade e a especificidade da angiografia pulmonar por TC são suficientes para seu uso como teste autônomo: um angiograma pulmonar por TC mostrando trombos nas artérias pulmonares até o nível segmentar fornece a evidência da EP, enquanto o angiograma negativo exclui a EP com resultados clínicos subsequentes pelo menos tão bons quanto a cintilografia pulmonar. [2] Comparada à varredura pulmonar, a angiografia pulmonar por TC detecta mais trombos subsegmentares isolados em cerca de 1 a 5% dos pacientes, mas a importância desses trombos não está clara porque os pacientes com defeitos subsegmentares isolados têm bons resultados, apesar da interrupção do tratamento. Um dímero D negativo ou o exame por ultrassom de compressão venosa normal podem ajudar a excluir a possibilidade de TEV neste cenário.

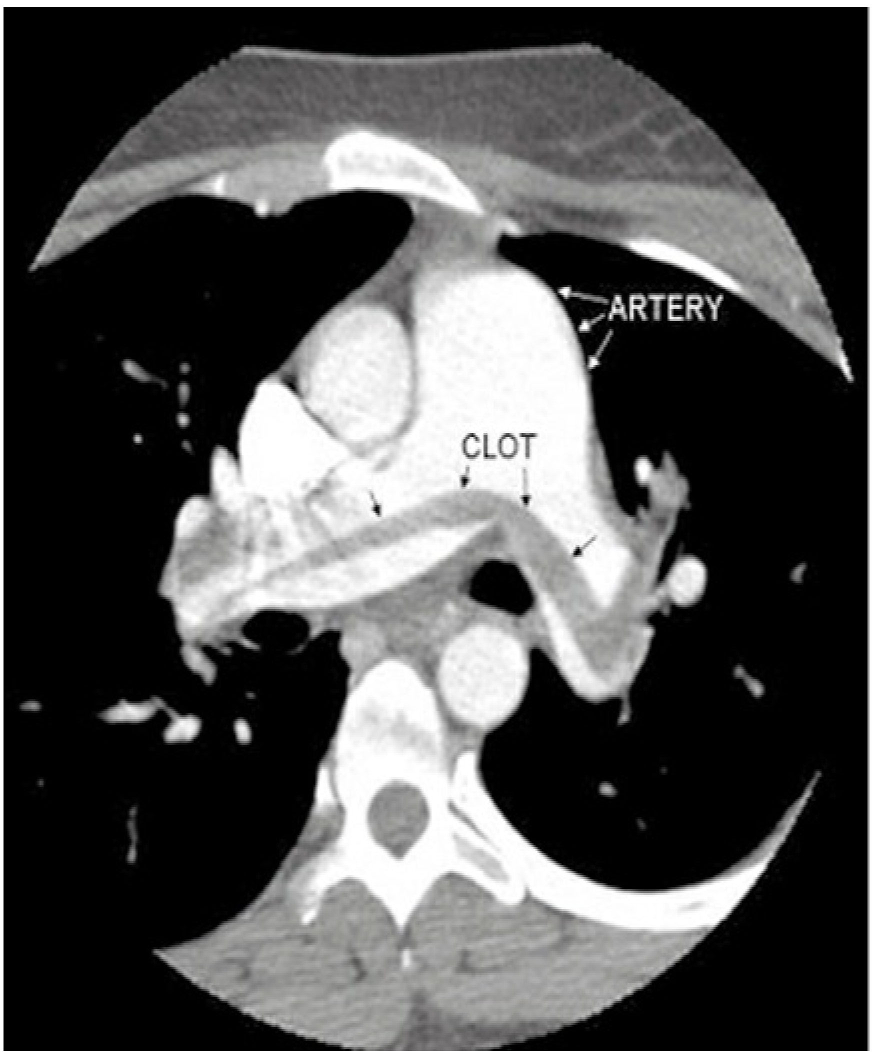

FIGURA 98-3 Arteriograma pulmonar tomográfico computadorizado demonstrando um êmbolo pulmonar.

Cintilografia Pulmonar de Ventilação-Perfusão

Neste teste de duas partes, a fase da ventilação envolve a inalação de uma forma de xenônio ou tecnécio em aerossol para avaliar o transporte do ar para várias partes do pulmão, enquanto a fase da perfusão envolve a injeção intravenosa de macroagregados

de albumina rotulados com tecnécio, permitindo a avaliação do fluxo sanguíneo dentro dos pulmões uma vez que os agregados se alojam na microcirculação pulmonar. As imagens das duas partes do teste são adquiridas usando um contador gama. As áreas do pulmão afetadas pela EP não ficam iluminadas na cintilografia da perfusão, porque os macroagregados de albumina não chegam aos locais em que as artérias pulmonares estão ocluídas (Fig. 98-4). Por outro lado, as áreas com perfusão anormal têm ventilação normal, produzindo um desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão.

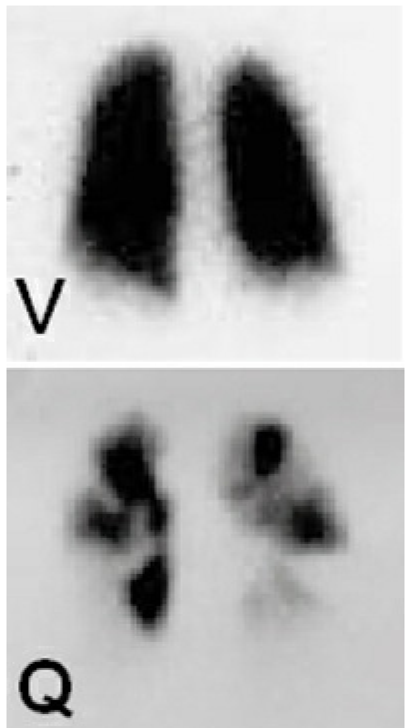

FIGURA 98-4 Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão demonstrando êmbolos pulmonares.

A cintilografia pulmonar normal exclui efetivamente o diagnóstico de EP, mas apenas 25% dos pacientes com suspeita de EP apresentam uma cintilografia normal. Um ou mais defeitos de perfusão segmentar ou maior que ventilam normalmente caracterizam uma cintilografia pulmonar de alta probabilidade, estabelecendo o diagnóstico de EP; porém, o uso da tecnologia de TC de emissão de fótons únicos identifica apenas cerca de 10% dos pacientes com suspeita de EP como tendo uma cintilografia pulmonar de alta probabilidade. Os demais 65% das cintilografias pulmonares exibem áreas menores de desequilíbrio ou de defeitos equiparados e estão dentro da categoria de probabilidade "não alta". Uma vez que até 40% dos pacientes com cintilografia de probabilidade não alta apresentam EP, eles precisam de investigações adicionais para excluir o diagnóstico.

Embora a angiografia pulmonar por TC tenha substituído a cintilografia pulmonar, esta permanece o teste diagnóstico de escolha para pacientes com comprometimento renal ou histórico de alergia ao meio de contraste angiográfico. Para o diagnóstico da EP na gravidez, a angiografia pulmonar produz menos exposição materna e fetal à radiação e é preferível à angiografia pulmonar por TC.

Ressonância Magnética

Diferentemente da angiografia pulmonar por TC, a ressonância magnética (RM) com gadolínio não submete o paciente à radiação ionizante, e o gadolínio pode ser aplicado com segurança aos pacientes com histórico de alergia ao corante de contraste. Embora originalmente promovido como teste de escolha para o diagnóstico da EP em pacientes com comprometimento renal, o surgimento da fibrose sistêmica nefrogênica (Capítulo 275) como a complicação da administração do gadolínio nesses pacientes diminuiu o entusiasmo por esse teste. A precisão da RM para a detecção da EP parece semelhante à da angiografia pulmonar por TC, porém a angiografia pulmonar por ressonância magnética (RM) é mais tecnicamente exigente. A angiografia pulmonar por RM tem uma sensibilidade mais alta para o diagnóstico da EP quando combinada à venografia por RM. Com essas limitações, a RM deve ser usada para diagnosticar a EP apenas nas clínicas com experiência no teste e nos pacientes para os quais os testes padrão são contraindicados.

Angiografia Pulmonar

A angiografia pulmonar requer uma injeção de contraste direto nas artérias pulmonares, seguida pela imagem usando a tecnologia de subtração digital para fornecer imagens de alta qualidade. A presença de um trombo, que aparece como um defeito de enchimento ou um corte repentino do fluxo sanguíneo em uma ramificação da artéria pulmonar, estabelece o diagnóstico de EP. Embora a angiografia direta permita a visualização de pequenos trombos nas artérias pulmonares subsegmentares, a alta variabilidade interobservador na interpretação de achados isolados neste nível limita a especificidade deste achado. Como teste invasivo, o índice de mortalidade associado à angiografia pulmonar é de 0,2%, com as mortes ocorrendo normalmente nos pacientes com comprometimento hemodinâmico ou insuficiência respiratória. Devido aos riscos associados e uma vez que angiografia pulmonar por TC oferece informações semelhantes ou melhores, hoje a angiografia pulmonar direta é raramente executada, exceto no paciente que poderá ser submetido a uma embolectomia pulmonar.

Estratégias Diagnósticas

O diagnóstico de TVP (Capítulo 81) é normalmente baseado no ultrassom de compressão venosa, que tem sensibilidade e especificidade de aproximadamente 95% para o diagnóstico de TVP proximal. Nos pacientes com suspeita de EP, o exame por ultrassom de compressão venosa pode ser limitado às veias proximais, que são as fontes da maioria das EPs.

A venografia por TC pode ser combinada com a angiografia pulmonar por TC como um teste simples para diagnosticar a TVP, porque os dois testes exigem apenas uma injeção de corante de contraste. Em comparação com a angiografia pulmonar por TC sozinha, a combinação com a venografia por TC aumenta a sensibilidade de 83 para 90%, mas a especificidade permanece a mesma, resultando assim em um aumento apenas modesto no valor preditivo negativo. A venografia por TC acrescenta uma exposição significativa à radiação e aumenta apenas marginalmente a taxa de detecção geral; portanto, o ultrassom de compressão venosa é preferível porque fornece as mesmas informações

sem expor o paciente à radiação ionizante. A venografia padrão não é recomendada nos pacientes com suspeita de EP.

Em resumo, os pacientes com probabilidade pré-teste baixa a moderada devem passar pelo teste do dímero D (Fig. 98-2). O teste de dímero D negativo exclui o diagnóstico de EP nesses pacientes, mas o positivo indica a necessidade da angiografia pulmonar por TC com multidetectores. Os pacientes com alta probabilidade pré-teste de EP devem ser enviados diretamente para a angiografia pulmonar por TC com multidetectores. Um diagrama pulmonar por TC positivo estabelece o diagnóstico de EP, enquanto o teste negativo o exclui.

A função do ultrassom de compressão venosa permanece controversa. Devido à sensibilidade subótima da angiografia pulmonar por TC de detector único para o diagnóstico de EP, o ultrassom de compressão venosa bilateral também deve ser realizado se a tecnologia de multidetector não estiver disponível. Embora a angiografia pulmonar por TC negativo exclua com segurança a EP, pelo menos nos pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou moderada o ultrassom de compressão venosa bilateral ainda pode ser útil. Por exemplo, o achado da TVP proximal torna óbvia a necessidade de testes adicionais, um resultado que pode ser particularmente útil nos pacientes que sejam maus candidatos para a angiografia pulmonar por TC, como aqueles com comprometimento renal ou histórico de alergia ao corante de contraste. Os pacientes com uma cintilografia pulmonar de probabilidade não alta ou achados equívocos no angiograma pulmonar por TC devem fazer o exame de ultrassom de compressão venosa serial para excluir a possibilidade da TVP da perna, que então se estende para as veias proximais.

Outros Ensaios

Os marcadores sanguíneos da disfunção ventricular direita, que são vistos nos êmbolos pulmonares mais graves, incluem o peptídeo natriurético do cérebro (BNP) ou seu precursor N-terminal proBNP, que são liberados em resposta ao alongamento do miocárdio. Embora os níveis elevados desses marcadores em pacientes com EP sejam associados a um prognóstico pior, seu valor preditivo positivo é baixo.

Os níveis elevados de troponina I ou T e a proteína de ligação do ácido graxo fornecem evidências da lesão do miocárdio nos portadores de EP com infarto do ventrículo direito. Nos pacientes de EP com comprometimento hemodinâmico, os níveis elevados desses marcadores são associados ao aumento na mortalidade.

O ECG pode mostrar novas alterações sugestivas da distensão do ventrículo direito, como inversão da onda T nas derivações V_1 a V_4; o padrão S1, Q3, T3 clássico (Fig. 98-5); e o bloqueio do ramo direito completo ou incompleto. No entanto, essas alterações no ECG possuem sensibilidade limitada e são vistas predominantemente nos pacientes com êmbolos pulmonares mais graves.

FIGURA 98-5 Eletrocardiograma clássico de êmbolos pulmonares. Observe o padrão “S1, Q3, T3”.

Os achados da ecocardiografia sugestivos de disfunção do ventrículo direito incluem dilatação ou hipocinesia ventricular direita, aumento do diâmetro do ventrículo direito em relação ao esquerdo e aumento na velocidade da regurgitação do jato da tricúspide. A ecocardiografia também pode detectar um desvio da direita para a esquerda através do forame oval patente e pode fornecer evidências de trombos no ventrículo direito, ambos associados ao aumento da mortalidade dos pacientes com EP. Sem critérios universais para o diagnóstico da disfunção ventricular direita, no entanto, a utilidade da ecocardiografia de rotina permanece incerta. Em geral, a ecocardiografia de rotina é recomendada apenas em pacientes com hipóxia grave ou outras evidências que sugiram o comprometimento hemodinâmico.

Outros testes de rotina incluem o hemograma completo, a contagem de plaquetas e a razão normalizada internacional (INR) para ajudar a orientar na anticoagulação. O nível de creatinina e do nitrogênio ureico sanguíneo fornecem informações úteis para a linha de base, assim como os eletrólitos séricos e as enzimas do fígado.

Tratamento Rx

Embora a terapia anticoagulante permaneça a base do tratamento da EP, os pacientes com EP grave precisam da terapia de reperfusão para aumentar rapidamente o fluxo sanguíneo das artérias pulmonares e reduzir sua pressão. [3] Portanto, a estratificação rápida do risco é crucial para ajudar a orientar o tratamento. Os

pacientes de EP com contraindicações à terapia anticoagulante podem precisar da inserção de um filtro.

Embolia Pulmonar Grave

Os pacientes de alto risco podem ser identificados no leito (Tabela 98-2) com base na presença ou ausência de comprometimento hemodinâmico, disfunção ventricular direita e biomarcadores elevados. Os pacientes com EP grave normalmente morrem porque desenvolvem falência ventricular direita aguda, o que causa um baixo débito sistêmico. Os pacientes com EP grave precisam de suporte hemodinâmico e respiratório e podem exigir a terapia de reperfusão. Os pacientes com falência ventricular direita frequentemente precisam da expansão hídrica modesta e podem precisar de agentes inotrópicos como a dobutamina (iniciando a uma dose de 0,5 a 1 μg/kg/minuto e depois titulada de acordo com a pressão arterial), dopamina (iniciando em uma dose de 5 μg/kg/minuto e depois aumentando gradualmente em incrementos de 5- a 10-μg/kg/minuto, de acordo com a pressão arterial) ou norepinefrina (iniciando a uma dose de 2 a 4 μg/kg/minuto e depois titulada de acordo com a pressão arterial) para a hipotensão grave ou choque. Os dados emergentes levantam a possibilidade de que os antagonistas da endotelina e os inibidores da fosfodiesterase-5 possam atenuar a hipertensão pulmonar dos pacientes com EP grave, mas esses medicamentos não são atualmente aprovados para uso na EP.

Tabela 98-2

Estratificação do risco de pacientes com embolia pulmonar e tratamentos além da anticoagulação

CLASSIFICAÇÃO	COMPROMETIMENTO HEMODINÂMICO	DISFUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA	NÍVEIS ELEVADOS DE TROPONINA E/OU BNP*	TRATAMENTO
Grave	Sim	Sim	Sim	Terapia fibrinolítica
Moderada	Não	Sim	Sim	Pode considerar a terapia fibrinolítica se for muito sintomático
Moderada	Não	Não	Não	Considerar o tratamento em ambulatório

*Os marcadores sanguíneos incluem troponina, peptídeo natriurético do cérebro (BNP) e N-terminal proBNP.

Os pacientes com EP frequentemente têm hipoxemia e hipocapnia. A hipoxemia normalmente pode ser revertida com o oxigênio nasal. As medidas para reduzir a febre e a agitação com acetaminofeno e sedação branda podem ajudar a minimizar o consumo de oxigênio. Em pacientes com EP grave que precisam de ventilação mecânica, volumes correntes baixos devem ser usados e a pressão expiratória final positiva deve ser aplicada com cuidado, porque pode reduzir o retorno venoso e piorar a insuficiência ventricular direita (Capítulo 105).

Terapia de Reperfusão

Os pacientes com EP grave associada a hipotensão ou choque podem se beneficiar da terapia de reperfusão farmacológica, mecânica ou cirúrgica. A reperfusão farmacológica geralmente envolve a administração sistêmica de um agente fibrinolítico (Tabela 98-3), preferivelmente dentro de quatro horas após o início dos sintomas, mas o tratamento tardio ainda pode ter benefícios. Até 13% dos pacientes que recebem tratamento fibrinolítico apresentam um sangramento significativo e o índice de sangramento intracraniano ou fatal pode atingir 1,8%. Por consequência, esse tratamento é atualmente justificado apenas nos pacientes com EP grave e sem contraindicações (Tabela 98-4). Ainda não está claro se os benefícios do tratamento fibrinolítico compensam os riscos nos pacientes com risco intermediário.

Tabela 98-3

Regimes aprovados para a terapia fibrinolítica no tratamento da embolia pulmonar grave

AGENTES	REGIMES RECOMENDADOS
Estreptoquinase	250.000 IU como dose de carga por 30 minutos, seguido por 100.000 IU/h por 12 a 24 horas
Ativador do plasminogênio do tecido	100 mg por 2 h ou 0,6 mg/kg por 10 a 15 minutos (dose máxima de 50 mg)

Tabela 98-4

Contraindicações à terapia fibrinolítica

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS
Qualquer AVC hemorrágico ou de origem desconhecida
Dano ao sistema nervoso central ou neoplasia
Trauma significativo, cirurgia ou lesão cefálica nas últimas três semanas
Sangramento gastrointestinal no último mês
Sangramento atual significativo
CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS
AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório nos últimos seis meses
Tratamento com um antagonista da vitamina K
Gravidez ou dentro de uma semana do parto
Local de punção não compressível
Ressuscitação traumática
Doença hepática avançada
Endocardite infecciosa
Doença ativa de úlcera péptica

A reperfusão mecânica incluía embolectomia por cateter percutâneo com a fragmentação do trombo, uma abordagem que evita a necessidade dos medicamentos fibrinolíticos, ou tratamento fibrinolítico direcionado por cateter, que exige dose de agentes fibrinolíticos mais baixas que as usadas na administração sistêmica. Em algumas clínicas, a embolectomia pulmonar cirúrgica pode ser uma opção para os pacientes com EP grave e que estejam em alto risco de sangramento com o tratamento fibrinolítico sistêmico ou nos quais esse tratamento falhou. As técnicas mecânicas requerem operadores habilidosos, mas fornece alternativas úteis ao tratamento fibrinolítico sistêmico para pacientes com EP grave e alto risco de sangramento.

Terapia de Anticoagulação

A terapia de anticoagulação é a base do tratamento da EP e deve ser iniciada imediatamente com anticoagulantes parenterais, como heparina, heparina de peso molecular baixo (LMWH) ou fondaparinux, mesmo enquanto os pacientes com suspeita de EP aguardam os resultados dos testes de confirmação. Os pacientes com EP grave devem ser tratados com a heparina porque a LMWH e o fondaparinux não foram extensamente avaliados neste cenário. A heparina deve ser usada nos pacientes com comprometimento renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/minuto), porque a LMWH e o fondaparinux são eliminados pelos rins. Se a LMWH ou o fondaparinux forem usados nos pacientes com comprometimento renal moderado (depuração de creatinina de 30 a 50 mL/min), os níveis do Xa antifator devem ser medidos no vale para garantir que não haja acúmulo.

A heparina deve ser administrada pela infusão intravenosa continuada e dosada usando os nomogramas baseados no peso (consulte a Tabela 81-4 no Capítulo 81). Tipicamente, um *bolus* de 80 U/kg é seguido por uma infusão na taxa de 18 U/kg/hora, e as doses subsequentes são ajustadas com base nos resultados do tempo da tromboplastina parcial ativada (TTPa). A aquisição rápida e a manutenção do TTPa terapêutica são importantes para reduzir o risco da EP recorrente. Além de monitorar o TTPa, a contagem de plaquetas deve ser medida com frequência por causa do risco da trombocitopenia induzida pela heparina (Capítulo 37).

A LMWH ou o fondaparinux podem ser usados para os pacientes de EP de risco intermediário ou baixo (Tabela 98-2), usando os regimes ilustrados na Tabela 98-5. [4,5] Diferentemente da heparina, esses agentes não exigem a monitoração da coagulação. Além disso, o risco da trombocitopenia induzida pela heparina é mais baixo com a LMWH que com a heparina, e é mínimo com o fondaparinux. O tratamento da EP em ambulatório é seguro para os pacientes de baixo risco. Nos pacientes de EP com risco intermediário (Tabela 98-2), o tratamento em ambulatório pode ser considerado, mas uma hospitalização breve pode ser uma abordagem mais segura.

Tabela 98-5

Regimes de heparina de peso molecular baixo e fondaparinux para o tratamento de embolia pulmonar

AGENTE	DOSE	INTERVALO
Enoxaparina	1 mg/kg	Duas vezes ao dia
	1,5 mg/kg	Uma vez por dia
Dalteparina	100 U/kg	Duas vezes ao dia
	200 U/kg	Uma vez por dia
Tinzaparina	175 U/kg	Uma vez por dia
Fondaparinux	5 mg (peso < 50 kg)	Uma vez por dia
	7,5 mg (peso 50-100 kg)	Uma vez por dia
	10 mg (peso > 100 kg)	Uma vez por dia

Após o tratamento inicial com um anticoagulante parenteral, a maioria dos pacientes com EP recebe o tratamento prolongado com um antagonista da vitamina K como a varfarina (Capítulo 81) para impedir a recorrência da TVP e da EP. Nos pacientes de EP com risco baixo ou intermediário (Tabela 98-2), a varfarina pode ser iniciada no mesmo dia que a terapia com o anticoagulante parenteral. A terapia com o anticoagulante parenteral deve ser continuada no mínimo por cinco dias e interrompida apenas quando o INR estiver dentro do intervalo terapêutico de 2 a 3, que é necessário para a terapia de longo prazo, por dois dias consecutivos. O início do tratamento com a varfarina deve ser adiado nos pacientes com EP grave; eles devem receber a heparina até que estejam estabilizados.

Uma opção emergente é o etexilato de dabigatran de dose fixa e não monitorado (150 mg duas vezes ao dia) para os pacientes com TEV, incluindo a EP. Os índices de TEV recorrente e sangramento são semelhantes com o dabigatran e a varfarina, mas o primeiro é superior para impedir o AVC nos pacientes com fibrilação atrial. [6] Esse agente e os inibidores orais do fator Xa (p. ex., rivaroxaban, apixaban e edoxaban) têm o potencial de substituir a varfarina, simplificando assim o tratamento anticoagulante de longo prazo.

Os pacientes que desenvolvem EP como complicação de um fator de risco reversível, como cirurgia, trauma ou doença médica, apresentam baixo risco de recorrência quando a terapia anticoagulante é interrompida. Como consequência, um curso de três meses de terapia de varfarina representa um tratamento adequado nesses pacientes, desde que os fatores de risco tenham se resolvido. As mulheres que desenvolvem EP com a terapia de estrogênio também podem ser tratadas por três meses, desde que o tratamento hormonal seja interrompido. Por outro lado, os pacientes com EP não provocada apresentam uma taxa mais alta de TEV recorrente quando a terapia anticoagulante é interrompida e exigem um tratamento mais longo; alguns especialistas recomendam a terapia anticoagulante indefinida, desde que o risco de sangramento permaneça baixo. Um mês após a interrupção da terapia anticoagulante,

um nível de dímero D elevado ou as anormalidades no ultrassom de compressão venosa residual identificam pacientes em risco mais alto de recorrência, que precisam de uma terapia anticoagulante indefinida. [7,8] Depois de um curso mínimo de três meses de varfarina na intensidade usual (INR-alvo entre 2 e 3), um regime de intensidade inferior (INR-alvo entre 1,5 e 2) pode simplificar o tratamento, reduzindo a frequência do monitoramento do INR e o risco de sangramento, [9] mas o risco de TEV recorrente é ligeiramente mais alto nesse regime de varfarina de intensidade inferior.[10]

Filtros de Veia Cava

Os filtros, que são inseridos por via percutânea, são geralmente colocados abaixo da altura das veias renais, mas podem ser colocados mais altos para os trombos na veia cava inferior. Os filtros permanentes e temporários reduzem o risco da EP recorrente mas não foi mostrado que prolonguem a sobrevivência, em parte porque os filtros permanentes podem ser associados a complicações de longo prazo, incluindo oclusão da veia cava inferior, por causa de trombos, TVP recorrente e síndrome pós-trombótica. [11] Os filtros temporários, projetados para serem removidos dentro de duas a quatro semanas após a implantação, podem evitar essas complicações de longo prazo, mas a migração de dispositivo e a trombose ocorrem em até 10% dos pacientes com filtros temporários porque a maioria deles não é removida. Devido a esses problemas em potencial, os filtros de veia cava devem ser estendidos aos pacientes com alto risco de EP recorrente e uma contraindicação absoluta à anticoagulação, como os pacientes que desenvolvem EP depois de uma cirurgia de grande porte, que apresentam um sangramento grande na terapia anticoagulante e mulheres grávidas que tenham EP logo depois do parto. Os filtros temporários devem ser usados nesses casos e os dispositivos devem ser removidos assim que a terapia anticoagulante possa ser administrada com segurança. Os filtros permanentes são adequados para os pacientes com contraindicações continuadas à anticoagulação.

Subgrupos Específicos de Pacientes

Os pacientes com EP no cenário de um câncer ativo, mulheres que sofrem EP durante a gravidez e pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Capítulo 68) exigem um tratamento especial.

Câncer

O câncer ativo e seu tratamento com quimioterapia, radiologia e fatores de crescimento ou outros agentes biológicos aumentam o risco de TEV (Capítulo 187). Os pacientes com câncer avançado geralmente têm mobilidade limitada, o que aumenta o seu risco de TEV. Além disso, os cateteres de acesso venoso central podem desencadear a TVP da extremidade superior, podendo levar à EP. Portanto, o índice de suspeita deve ser alto nos pacientes de câncer que apresentam sinais e sintomas sugestivos de EP, TVP ou ambas. Com os avanços na imagem diagnóstica, a EP incidental pode ser descoberta nas varreduras de TC executadas para fins de estadiamento ou para monitorar a resposta ao tratamento. Embora 20% dos pacientes com TEV tenham uma malignidade subjacente, os portadores de EP não devem fazer a

triagem rotineira extensiva para o câncer.

Como os pacientes sem câncer, o tratamento inicial da EP nos pacientes com câncer envolve a administração de um anticoagulante parenteral de ação rápida. Para o tratamento estendido, no entanto, a LMWH reduz o risco da TEV recorrente em maior extensão que a varfarina. Além disso, em face de uma nutrição ruim, náusea e vômito graves, trombocitopenia transitória ou procedimentos invasivos, a LMWH é mais fácil de gerenciar que a varfarina.

Os pacientes de câncer que desenvolvem a EP depois de uma cirurgia curativa ou com a quimioterapia adjuvante para a doença de estádio limitado devem ser tratados no mínimo por três meses ou até que tenham concluído sua série de quimioterapia. Os portadores de EP no cenário do câncer avançado apresentam risco de recorrência de pelo menos 20% no primeiro ano após a interrupção da terapia anticoagulante, portanto exigem tratamento vitalício.

Gestação

O tratamento da EP na gravidez (Capítulo 247) é focado principalmente na heparina ou LMWH porque, diferentemente da varfarina, esses agentes não atravessam a placenta. Embora ambos os agentes possam ser aplicados por via subcutânea, a LMWH ajustada para o peso tem vantagens sobre a heparina porque pode ser administrada uma vez ao dia sem o monitoramento de rotina, e porque os riscos de trombocitopenia induzida pela heparina e de osteoporose são mais baixos com a LMWH que com a heparina. O monitoramento antifator Xa da LMWH deve ser considerado em mulheres nos extremos do peso corporal e nos portadores de comprometimento renal. O fondaparinux deve ser considerado para mulheres grávidas com histórico de trombocitopenia induzida pela heparina, ou que desenvolvem reações no local da injeção de heparina ou LMWH.

A heparina ou a LMWH devem ser continuadas por toda a gravidez. A varfarina deve ser evitada porque atravessa a placenta e pode causar anormalidades ósseas e no sistema nervoso central, hemorragia fetal e descolamento da placenta. Durante o trabalho de parto e o parto, a analgesia epidural deve ser evitada a menos que a LMWH profilática tenha sido interrompida pelo menos 12 horas antes da inserção do cateter epidural, e que a LMWH terapêutica tenha sido interrompida pelo menos 24 horas antes. O tratamento pode ser retomado dentro de seis horas após a remoção do cateter. Após o parto, a terapia anticoagulante deve ser continuada no mínimo por três meses; a varfarina pode ser usada porque não foi detectada no leite materno.

Os agentes fibrinolíticos têm sido usados com sucesso para o tratamento da EP grave na gravidez, mas podem causar sangramento, geralmente no trato genital. Se a EP se desenvolver no final da gravidez, um filtro temporário pode impedir a recorrência durante o parto, quando a terapia anticoagulante deve ser interrompida.

Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica

Uma complicação da EP, a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica se desenvolve em 0,5 a 5% dos pacientes no decorrer de meses ou anos em que os êmbolos das principais artérias pulmonares são substituídos por tecido fibroso, que se

torna incorporado à parede do vaso e, portanto, o estreita ou obstrui. A obstrução crônica do leito vascular pulmonar aumenta a resistência da artéria pulmonar e pode levar a uma insuficiência cardíaca direita. Embora os pacientes possam ser assintomáticos inicialmente, apresentam dispneia crescente no esforço e hipoxemia à medida que a doença progride. A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica deve ser suspeita nos pacientes com hipertensão pulmonar (Capítulo 68) e o diagnóstico pode ser estabelecido com uma combinação de ecocardiografia e cintilografia pulmonar ou angiografia pulmonar por TC.

A terapia médica se concentra no tratamento da insuficiência cardíaca direita e no uso da prostaciclina, antagonistas do receptor de endotelina ou inibidores da fosfodiesterase-5, ou uma combinação entre estes, para diminuir a pressão da artéria pulmonar (Tabela 68-2 e Fig. 68-7 no Capítulo 68). No entanto, esses agentes podem ter utilidade limitada devido à natureza fibrótica do material da obstrução. O tratamento definitivo envolve a tromboendarterectomia cirúrgica para remover o material de oclusão das artérias pulmonares. Esse procedimento é associado a uma taxa de mortalidade perioperatória que pode chegar aos 4%, dependendo da gravidade da doença, e a taxa de sobrevivência em três anos é de cerca de 80%.

Prevenção

Pelo menos metade dos pacientes de ambulatório com TEV recém-diagnosticado têm um histórico de hospitalização recente, e a maioria não recebeu a tromboprofilaxia durante a hospitalização; como resultado, a EP é a causa prevenível mais comum da morte em pacientes hospitalizados nos EUA. As diretrizes da profilaxia primária estão disponíveis e devem ser seguidas (Tabelas 37-2 e 37-3 no Capítulo 37).

Prognóstico

Com o diagnóstico estabelecido e a terapia anticoagulante adequada iniciada, a maioria dos pacientes com EP sobrevive. Os índices de fatalidade do caso um mês depois do diagnóstico de TVP ou EP são de 6 e 12%, respectivamente. Os pacientes com EP grave que apresentam choque têm o índice de mortalidade mais alto e muitos morrem dentro de um hora após a apresentação. Embora o índice de fatalidade do caso nos pacientes com EP seja o dobro da TVP, muitas das mortes resultam de condições comórbidas e não da EP propriamente dita. Os fatores associados à mortalidade precoce depois do TEV incluem a apresentação como EP, idade avançada, câncer e doença cardiovascular subjacente. A complicação de longo prazo mais grave da EP é a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Capítulo 68), uma condição rara associada à mortalidade e à morbidez significativas.

Apesar da terapia anticoagulante, o TEV recorrente ocorre em cerca de 6% dos pacientes durante os primeiros seis meses. Durante o tratamento de anticoagulação, os pacientes com TEV não provocado ou secundário têm riscos de recorrência semelhantes. Por outro lado, quando a terapia anticoagulante é interrompida, os pacientes com TEV não provocado têm um risco de recorrência de 10% em um ano e 30% em cinco anos,

enquanto a secundária apresenta índices de recorrência de 3 e 10%, respectivamente. Os eventos recorrentes muitas vezes espelham os eventos de índice; após a EP inicial, cerca de 60% das recorrências são de EP. Devido ao alto risco de recorrência nos pacientes com TEV não provocado, muitos especialistas recomendam a terapia anticoagulante indefinida para esses pacientes. Por outro lado, devido ao risco inferior de recorrência, a terapia anticoagulação pode ser interrompida depois de três meses nos pacientes com TEV secundário, cujos fatores de risco tenham se resolvido.

Embolia pulmonar não trombótica

Definição

O material não trombótico que pode embolizar para os pulmões inclui gordura, líquido amniótico, células de tumores, talco em usuários de drogas intravenosas e dispositivos médicos.

Síndrome Embolia Gordurosa

Epidemiologia

Essa síndrome normalmente ocorre no cenário de trauma, particularmente após a fatura de ossos longos ou da pelve. O risco aumenta com o número de ossos fraturados e a síndrome ocorre com mais frequência em fraturas fechadas que nas abertas. A embolia gordurosa também pode complicar a cirurgia ortopédica ou trauma em tecidos ricos em gordura, como pode ocorrer na lipoaspiração.

Fisiopatologia

Caracterizada por uma combinação de manifestações respiratórias, neurológicas, hematológicas e cutâneas, a síndrome de embolia gordurosa reflete uma combinação da obstrução vascular por glóbulos de gorduras, bem como efeitos prejudiciais dos ácidos graxos livres liberados desses glóbulos pela ação das lipases da lipoproteína. Esses ácidos graxos livres aumentam a permeabilidade vascular, induzem uma síndrome de vazamento capilar e podem desencadear a agregação de plaquetas.

Manifestações clínicas

Os sintomas geralmente se desenvolvem em 24 a 72 horas após o trauma ou cirurgia. Os pacientes muitas vezes se queixam de dor vaga no tórax e falta de ar. A taquipneia e a febre associadas à taquicardia desproporcional são comuns. A síndrome pode progredir rapidamente para a hipoxemia grave que exige a ventilação mecânica. As manifestações neurológicas, que frequentemente começam após a angústia respiratória, incluem sonolência, confusão, nível de consciência reduzido e convulsões. Os pacientes podem ter petéquias, envolvendo particularmente a conjuntiva, a mucosa bucal e a metade superior do corpo.

Diagnóstico

A síndrome de embolia gordurosa deve ser suspeita quando a angústia respiratória ocorrer um dia ou mais depois de um trauma significativo ou da cirurgia ortopédica, particularmente quando existem defeitos neurológicos associados e petéquias. A radiografia de tórax pode revelar infiltrados alveolares difusos. Embora as gotículas de gordura possam ser encontradas no líquido de lavagem broncoalveolar, esse achado não tem especificidade para a síndrome de embolia gordurosa.

Prevenção, tratamento e prognóstico Rx

A estabilização precoce das fraturas de ossos longos reduz o risco de embolização da gordura. O tratamento de suporte deve ser fornecido, incluindo oxigênio e ventilação mecânica. A utilidade dos corticosteroides continua sendo controversa.

Embora os índices de mortalidade tão altos quanto 10% tenham sido relatados, o prognóstico é geralmente bom.

Embolia Gasosa Venosa

Epidemiologia

A embolia gasosa venosa, que inclui o aprisionamento do ar ambiental ou gás exógeno no sistema venoso, requer a comunicação direta entre o ar e uma veia, bem como um gradiente de pressão que favoreça a entrada do ar na veia. O ar pode ser introduzido por um cateter venoso central como consequência de procedimentos médicos ou cirúrgicos invasivos ou depois de um barotrauma.

Fisiopatologia

Os êmbolos gasosos venosos grandes obstruem o trato de saída pulmonar do ventrículo direito, enquanto as misturas de bolhas de ar e trombos de fibrina podem obstruir as arteríolas pulmonares. Em qualquer um desses casos, a insuficiência ventricular direita pode ocorrer. No forame oval patente (Capítulo 69), os êmbolos gasosos venosos podem entrar na circulação coronariana, cerebral ou sistêmica.

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas dependem do volume de ar e da rapidez de sua entrada na circulação. *Bolus* grandes e rápidos de ar são menos toleráveis que a entrada lenta de quantidades menores. Os êmbolos gasosos pequenos podem ser assintomáticos. Nos êmbolos grandes, os pacientes frequentemente se queixam de dispneia e desconforto retroesternal no tórax, e também podem sentir tontura. Os achados físicos incluem taquipneia, taquicardia e evidência de desconforto respiratório. Os pacientes podem ter sinais de insuficiência cardíaca direita. Um sopro contínuo, ritmado e de “roda de moinho”, que reflete o ar no ventrículo direito, pode ser ouvido.

Diagnóstico

Os pacientes podem apresentar evidências no ECG de disfunção ventricular direita associada a níveis elevados de troponina, que indiquem a lesão do miocárdio. A ecocardiografia ou a TC do tórax pode revelar o ar no ventrículo direito. Os pacientes podem ter hipoxemia e hipercapnia, e a contagem de plaquetas pode ser baixa.

Prevenção e tratamento Rx

Todos os cateteres devem ser removidos usando técnicas que minimizem a embolia gasosa, o ar deve ser removido das seringas antes da injeção e é necessário cuidado durante a cirurgia para garantir que as bolhas de ar não se formem nos vasos sanguíneos. Para evitar a embolia gasosa associada ao barotrauma, os mergulhadores precisam de um treinamento sobre como mergulhar e reemergir com segurança (Capítulo 94).

A fonte de qualquer embolia gasosa deve ser identificada para que a embolia adicional possa ser prevenida. O posicionamento em decúbito lateral esquerdo pode beneficiar os pacientes que tenham uma bolha de ar grande aprisionada no trato de saída do ventrículo direito; esse posicionamento coloca o trato de saída abaixo da cavidade ventricular direita, permitindo assim a migração da bolha de ar para uma posição que não cause obstrução. A aspiração do ventrículo direito através de um cateter venoso central também pode ser benéfica. Os pacientes devem receber o oxigênio suplementar de fluxo alto e a oxigenação hiperbárica deve ser considerada para os pacientes com disfunção cardíaca ou neurológica.

Prognóstico

O resultado depende da extensão da embolia gasosa. Com um bom atendimento de suporte, o índice de mortalidade pode ser menor que 10%, mesmo nos pacientes com êmbolos gasosos grandes. No entanto, os defeitos neurológicos residuais geralmente persistem.

Embolia do Líquido Amniótico

Epidemiologia e fisiopatologia

A embolia do líquido amniótico é uma complicação rara, mas catastrófica da gravidez, ocorrendo em cerca de 1 em 8.000 a 1 em 80.000 gravidezes. A síndrome se desenvolve quando o líquido amniótico e as células fetais entram na corrente sanguínea materna através de pequenas lacerações nas veias uterinas durante o trabalho de parto. Os êmbolos no coração e nos pulmões causam disfunção cardíaca e angústia respiratória. Além disso, o líquido amniótico e outros detritos ativam o sistema de coagulação e a trombina resultante desencadeia, em seguida, a formação de fibrinas e a ativação das plaquetas para induzir a coagulação intravascular disseminada.

Manifestações e diagnósticos clínicos

Frequentemente, a síndrome começa com o início abrupto de dispneia, cianose e hipotensão que podem progredir rapidamente para o colapso cardiovascular e a morte. Os pacientes que sobrevivem a essa fase muitas vezes desenvolvem manifestações de coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178) caracterizadas por sangramento difuso, petéquias e equimose.

O diagnóstico deve ser suspeito em mulheres no final da gravidez, geralmente no trabalho de parto, que apresentem o início repentino de angústia respiratória seguida por cianose, hipotensão e choque. Esses achados são frequentemente associados à confusão ou nível reduzido de consciência, convulsões e evidência de coagulopatia de consumo.

Tratamento Rx

As medidas de suporte incluem oxigênio, ventilação mecânica e suporte hemodinâmico. A transfusão de plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado pode ser administrada para substituir os fatores de coagulação consumidos e as plaquetas. A heparina, geralmente em doses terapêuticas baixas, pode ser útil em alguns casos. Se a embolia do líquido amniótico ocorrer antes ou durante o parto, o feto frequentemente terá um mau resultado. Assim que a mãe estabilizar, portanto, devem ser feitas todas as tentativas de parto do feto.

Prognóstico

Embora rara, a embolia do líquido amniótico continua sendo a principal causa de morte materna durante o trabalho de parto e as primeiras horas depois do parto. Apesar dos avanços no tratamento crítico, os índices de mortalidade materna e fetal continuam sendo cerca de 60 e 20%, respectivamente, com até a metade dos sobreviventes (mães e bebês) sofrendo disfunção neurológica permanente induzida pela hipóxia.

Outros Materiais Embólicos

Muitas substâncias, como talco, amido e celulose, são usados como veículos na fabricação de medicamentos. Alguns desses medicamentos são moídos por usuários de drogas (Capítulo 33), misturados em líquidos e depois injetados intravenosamente. As partículas do veículo podem ficar aprisionadas na vasculatura pulmonar, onde podem induzir a formação de granulomas.

Os êmbolos de tumor (Capítulo 179) no pulmão podem imitar pneumonia, tuberculose ou doença pulmonar intersticial na radiografia do tórax. Os cânceres da próstata e de mama são as fontes mais comuns desses êmbolos, seguidas pelo hepatoma e os cânceres de estômago e pâncreas. Embora sejam encontrados em até 26% das autópsias nos pacientes com câncer avançado, os êmbolos de tumores não são identificados com frequência antes da morte.

Vários tipos de dispositivos intravasculares podem embolizar para os pulmões,

incluindo os filtros de veia cava, pontas quebradas de cateteres, fios-guias, fragmentos de sondas e bobinas usadas para a embolização. Muitos desses dispositivos se alojam no átrio direito, ventrículo direito ou artérias pulmonares. A recuperação intravascular pode recuperar a maioria deles; a cirurgia aberta pode ser exigida para os demais.

Grau A

1. Kearon, C., Ginsberg, J. S., Douketis, J., for the Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144:812–821.
2. Anderson, D. R., Kahn, S. R., Rodger, M. A., et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298:2743–2753.
3. Wan, S., Quinlan, D. J., Agnelli, G., et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004; 110:744–749.
4. Quinlan, D. J., McQuillan, A., Eikelboom, J. W. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004; 140:175–183.
5. Büller, H. R., Davidson, B. L., Decousus, H., for the Matisse Investigators, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003; 349:1695–1702.
6. Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., for the RE-COVER Study Group, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361:2342–2352.
7. Palareti, G., Cosmi, B., Legnani, C., for the PROLONG Investigators, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006; 355:1780–1789.
8. Prandoni, P., Prins, M. H., Lensing, A. W., for the AESOPUS Investigators, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:577–585.
9. Ridker, P. M., Goldhaber, S. Z., Danielson, E., et al. for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 348:1425–1434.
10. Kearon, C., Ginsberg, J. S., Kovacs, M. J., for the Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolism Investigators, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349:631–639.

11. The PREPIC Study Group. Eight year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. *Circulation*. 2005; 112:416–422.

Leituras sugeridas

Agnelli, G., Becattini, C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010; 363:266–274. *Análise.*

Bourjeily, G., Paidas, M., Khalil, H., et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375:500–512. *Análise.*

Ceylan, N., Tasbakan, S., Bayraktaroglu, S., et al. Predictors of clinical outcome in acute pulmonary embolism: correlation of CT pulmonary angiography with clinical, echocardiography and laboratory findings. *Acad Radiol*. 2011; 18:47–53. *Nem achados angiográficos de TC pulmonar nem ecocardiografia preveem mortalidade intra-hospitalar.*

Jakobsson, C., Jimenez, D., Gomez, V., et al. Validation of a clinical algorithm to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:1242–1247. *Valida um sistema de pontuação de risco fácil de usar para identificar pacientes de baixo risco, cuja embolia pulmonar pode ser tratada em nível ambulatorial.*

Piazza, G., Goldhaber, S. Z. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation*. 2010; 122:1124–1129. *Análise.*

99

Doenças do diafragma, parede torácica, pleura e mediastino

F. Dennis Mccool

Diafragma

O diafragma é uma estrutura em formato de abóbada que separa o tórax do abdome. Consiste em um tendão central e um componente muscular periférico inserido na caixa torácica lateralmente ao longo da superfície interna das seis costelas inferiores, nas cartilagens costais no sentido anteromedial e nos três corpos vertebrais lombares posteriormente. O diafragma é inervado pelo nervo frênico, que se origina das raízes dos nervos cervicais C3 a C5.

Fraqueza e paralisia do diafragma

Epidemiologia e fisiopatologia

Quando o diafragma é ativado, ele contrai e desce no sentido caudal. A descida do diafragma no sentido inferior expande a caixa torácica e diminui a pressão pleural, promovendo assim a inflação do pulmão. Ele é o principal músculo da inspiração, e sua ação é responsável por aproximadamente 70% do volume corrente inspirado no indivíduo normal. A função do diafragma pode ser comprometida por distúrbios que afetam o cérebro (Capítulo 411), medula espinal (Capítulo 407), nervo frênico (Capítulo 428), junção neuromuscular (Capítulo 430) e o músculo propriamente dito (Capítulo 429). A incidência e prevalência da paralisia e fraqueza do diafragma são desconhecidas.

Manifestações clínicas

A fraqueza ou paralisia diafragmática pode envolver um ou os dois hemidiafragmas. Na paralisia diafragmática unilateral, os pacientes são geralmente assintomáticos em repouso, mas podem ter dispneia no esforço ou na posição supina. Se eles forem assintomáticos, a anormalidade pode ser descoberta como um achado incidental de um hemidiafragma elevado na radiografia do tórax.

A paralisia diafragmática bilateral não é tão comum quanto a unilateral. Geralmente, a incapacidade na paralisia bilateral é mais drástica que na unilateral. A ortopneia é um sintoma particularmente proeminente, e os pacientes muitas vezes não conseguem dormir na posição supina. Esses indivíduos também apresentam uma dispneia

significativa no esforço e um risco elevado de hipoventilação durante o sono, principalmente no de movimentos oculares rápidos (REM). Consequentemente, os sintomas iniciais de indivíduos com fraqueza ou paralisia bilateral ou unilateral do diafragma podem ser relacionados à hipoventilação noturna e incluem despertar noturno frequente, noctúria, pesadelos vívidos, sudorese noturna, hipersonolência durante o dia, depressão e cefaleias pela manhã.

O exame físico é notável para o uso dos músculos acessórios da inspiração e o movimento paradoxal interno da parede abdominal durante a inspiração, que é particularmente nítido quando esses indivíduos ficam deitados na horizontal. A percussão durante a inspiração e a expiração pode detectar a ausência do movimento diafragmático.

Diagnóstico

Os distúrbios que podem causar a fraqueza ou paralisia diafragmática unilateral (Tabela 99-1) incluem a lesão traumática do nervo frênico, herpes zóster (Capítulo 383), doença da medula cervical (Capítulo 407), compressão tumoral e lesão do nervo frênico relacionada à cirurgia cardíaca ou torácica. O diagnóstico é frequentemente sugerido pela elevação do diafragma na radiografia de tórax. Ele pode ser confirmado pela realização de um "teste de sniff" usando a fluoroscopia, no qual o movimento paradoxal (na direção cefálica) do hemidiafragma ocorre durante a manobra de sniff (pressão inspiratória nasal).

Tabela 99-1

Causas da fraqueza e paralisia diafragmática

TRAUMA
Cirurgia cardíaca com cardioplegia a frio
Trauma obtuso
Lesão na medula espinal
Manipulação cervical
Bloqueio do nervo escaleno e braquial
COMPRESSÃO DO TUMOR
Câncer de pulmão
Tumor mediastinal metastático
METABÓLICA
Diabetes
Deficiência de vitamina (B_6, B_{12}, folato)
Hipotireoidismo
Deficiência de maltase ácida
NEURITE INFLAMATÓRIA
Amiotrofia neurálgica (Parsonage-Turner)

Mononeurite multiplex
Vasculite
Paraneoplásico
DISTROFIAS MUSCULARES
Circunferência dos membros
Duchenne e Becker
DIVERSOS
Amiloidose
Desnutrição
Lesão de radiação
Espondilose cervical
Poliomielite
Esclerose lateral amiotrófica
IDIOPÁTICA

A presença da paralisia diafragmática bilateral pode ser muito mais difícil de determinar que a unilateral. A radiografia torácica, que geralmente mostra elevação dos dois hemidiafragmas, pode ser interpretada como "esforço inspiratório ruim" ou "volume pulmonar baixo".

Os testes que podem suportar ou refutar o diagnóstico incluem o teste da função pulmonar (Capítulo 85), que tipicamente mostra uma redução moderada a grave da capacidade vital (CV) e da capacidade pulmonar total (CPT) (30 a 60% previstos). A restrição se torna mais grave (redução de mais 10 a 30% na paralisia unilateral e 30 a 50% a mais na bilateral) quando o indivíduo está na posição supina. A pressão inspiratória estática máxima medida na abertura da via aérea (PI_{max}) é reduzida para 20 a 30% do previsto nos indivíduos com paralisia diafragmática bilateral. O diagnóstico pode ser confirmado se as medições da pressão transdiafragmática (a diferença de pressão entre a cavidade torácica e abdominal) não mudarem com a inspiração. A eletromiografia do diafragma e os estudos de condução do nervo frênico podem ser úteis para distinguir a neuropatia ou miopatia. Diferentemente da paralisia diafragmática unilateral, o teste de sniff não é útil nos indivíduos com paralisia bilateral, porque pode produzir resultados falso-negativos e falso-positivos. Usando o ultrassom tridimensional, o engrossamento normal do diafragma durante a inspiração não será observado. Se o diagnóstico da paralisia diafragmática bilateral for confirmado, uma avaliação da hipoventilação noturna (Capítulo 86) deve ser realizada.

Tratamento e prognóstico Rx

A paralisia diafragmática bilateral pode não ser reversível, a menos que a causa subjacente seja tratável. Por exemplo, as miopatias (Capítulo 429) relacionadas aos distúrbios metabólicos podem melhorar com a correção dos desequilíbrios de

eletrólitos ou a reposição do hormônio da tireoide. Os distúrbios tóxicos ou metabólicos relacionados a diabetes, álcool ou infecções virais podem se resolver com o tratamento da doença subjacente. A paralisia diafragmática idiopática ou decorrente da amiotrofia neurálgica (neurite do plexo braquial) pode melhorar espontaneamente ou se resolver completamente em cerca de 60% dos indivíduos, mas a recuperação pode demorar de 18 meses a três anos. Os danos ao nervo frênico relacionados à cirurgia cardíaca normalmente se resolvem de maneira espontânea. Para uma lesão alta da medula espinal, na qual as raízes do nervo frênico permanecem intactas (lesão acima de C-3), a estimulação do nervo frênico pode promover a ventilação.

Nas pausas respiratórias durante o sono (Capítulo 100), a ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI) é o método de tratamento preferível para os pacientes com paralisia diafragmática, pois pode melhorar os sintomas e os desarranjos fisiológicos.

A ventilação com pressão positiva no período noturno é associada a vários benefícios nos pacientes com doença neuromuscular (Tabela 99-2). O aprimoramento na ventilação pode ser relacionado ao repouso do diafragma durante períodos de ventilação mecânica; esse trabalho reduzido parece reverter a fadiga crônica do músculo respiratório e melhorar a função durante o dia. Outros benefícios podem ser relacionados a mudanças no controle da respiração revertendo a adaptação do cérebro aos altos níveis de CO_2 “reiniciando” o controlador central para o normal. Quando o paciente com paralisia unilateral tem sintomas graves, a plicatura cirúrgica do hemidiafragma paralisado pode melhorar a capacidade vital.

Tabela 99-2

Benefícios terapêuticos da ventilação mecânica não invasiva em pacientes com distúrbios neuromusculares e da parede torácica [*]

ÍNDICES DE TROCA GASOSA	
PaO_2	Aumento
$PaCO_2$	Redução
Bicarbonato	Redução
MECÂNICA RESPIRATÓRIA	
PIM, PEM	Sem alterações ou leve aumento
PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	
PAP	Redução
CONTROLE VENTILATÓRIO	
Resposta ventilatória hipercápnica	Aumento
SONO	
Escore de sonolência de Epworth	Redução
OUTROS PARÂMETROS	
Qualidade de vida	Melhoria
Sobrevida	Aumento

PEM = pressão expiratória máxima; PIM = pressão inspiratória máxima; PAP = pressão da artéria pulmonar.

[*] Dados de eficiência derivados principalmente de estudos não controlados e não aleatórios.

Distúrbios diversos do diafragma

A eventração diafragmática resulta da atrofia localizada do músculo do diafragma ou quando uma parte do diafragma é substituída por tecido fibroelástico. Frequentemente, a eventração resulta na elevação da porção anteromedial direita do diafragma. Os tumores metastáticos para o diafragma geralmente são relacionados à extensão direta do câncer de pulmão. Os tumores primários do diafragma são muito raros. Os lipomas são os tumores benignos mais comuns e os fibrossarcomas são as neoplasias malignas mais comuns.

Parede torácica

A parede torácica é um componente-chave da “bomba inspiratória” e permite a manutenção da ventilação alveolar normal. Ela consiste nas estruturas ósseas da caixa torácica, as articulações entre as costelas e vértebras, o diafragma, os músculos intercostais e o abdome. Os distúrbios que afetam qualquer componente da parede torácica podem resultar no comprometimento da respiração.

Cifoescoliose

Epidemiologia e fisiopatologia

A cifoescoliose, que é um distúrbio espinal comum, afeta aproximadamente um em 1.000 indivíduos; cerca de um em 10.000 afetados tem uma deformidade espinal grave. As deformidades incluem a curvatura espinal excessiva nos planos coronal (escoliose) e sagital (cifose) e também a rotação do eixo espinal. A cifoescoliose pode ser idiopática ou secundária (paralítica) e associada a doenças neuromusculares como a distrofia muscular e a poliomielite (Caps.423 e 429).

A cifoescoliose idiopática, na qual pode haver uma predominância familiar, normalmente se manifesta no final da infância e início da adolescência, envolvendo mais as mulheres que os homens em uma proporção de 4:1. Embora um defeito na família de genes de remodelação da cromatina (*CHD7*) tenha sido associado à cifoescoliose idiopática, outros genes também foram identificados.

A cifoescoliose produz um dos comprometimentos mais graves e restritivos de todas as doenças da parede torácica. A capacidade pulmonar total e a capacidade vital podem ser reduzidas para apenas 30% dos valores previstos. Essa patologia restritiva se torna mais grave à medida que o grau de angulação espinal aumenta. A idade do paciente, o grau de rotação espinal, a presença de fraqueza do músculo respiratório e o envolvimento das vértebras torácicas são fatores que promovem o processo restritivo. A insuficiência respiratória é uma causa comum da morbidez e mortalidade nos pacientes com cifoescoliose.

Manifestações clínicas

Os indivíduos com cifoescoliose branda a moderada podem ter queixas de dor nas costas e problemas psicossociais como resultado de sua deformidade. Os adolescentes com cifoescoliose idiopática branda normalmente têm capacidade normal para o exercício, mas os casos moderados possuem capacidade reduzida para o exercício, com limitações adicionais devido ao descondicionamento. Nas deformidades graves, os pacientes podem ter dispneia no esforço mínimo ou em repouso.

A cifoescoliose grave pode ser prontamente diagnosticada no exame físico. Os achados típicos são a corcunda dorsal, que decorre das costelas anguladas e da assimetria dos ombros, bem como a inclinação do quadril relacionada à rotação espinal. Nos indivíduos mais jovens com deformidades espinais mais brandas, as alterações iniciais podem ser sutis. O teste de Adam com inclinação para frente, no qual o examinador observa a assimetria da região torácica ou lombar enquanto o paciente inclina o tórax para frente até que fique paralelo ao chão, pode ajudar a detectar as deformidades mínimas. Na cifoescoliose grave, os sinais de insuficiência cardíaca direita (Capítulo 58) podem estar presentes como cianose, veias distendidas do pescoço, edema periférico e hepatomegalia.

Os portadores de cifoescoliose são particularmente propensos à hipoventilação durante o sono, principalmente o REM. Uma vez que as anormalidades relacionadas ao sono e seus efeitos na função cardiorrespiratória são potencialmente tratáveis, os indivíduos com cifoescoliose devem ser avaliados para a hipoventilação noturna bem

antes do desenvolvimento hipercapnia diurna.

Diagnóstico

Embora a deformidade espinal muitas vezes seja prontamente aparente no exame físico, seu grau deve ser avaliado pelo cálculo do ângulo da curvatura espinal (o ângulo de Cobb) nas radiografias. Esse ângulo é formado pela intersecção das linhas paralelas às vértebras superior e inferior da curva escoliótica ou cifótica (Fig. 99-1). Ângulos acima de 100 graus são geralmente associados a sintomas respiratórios; e acima de 120 graus à insuficiência respiratória. Os fatores associados à progressão da deformidade espinal incluem fraqueza do músculo inspiratório, curvatura espinal grande no momento da apresentação, imaturidade esquelética e localização torácica do ápice da curva. Os indivíduos com fraqueza do músculo inspiratório e cifoescoliose são mais propensos a desenvolver a insuficiência respiratória que aqueles com uma força normal no músculo inspiratório.

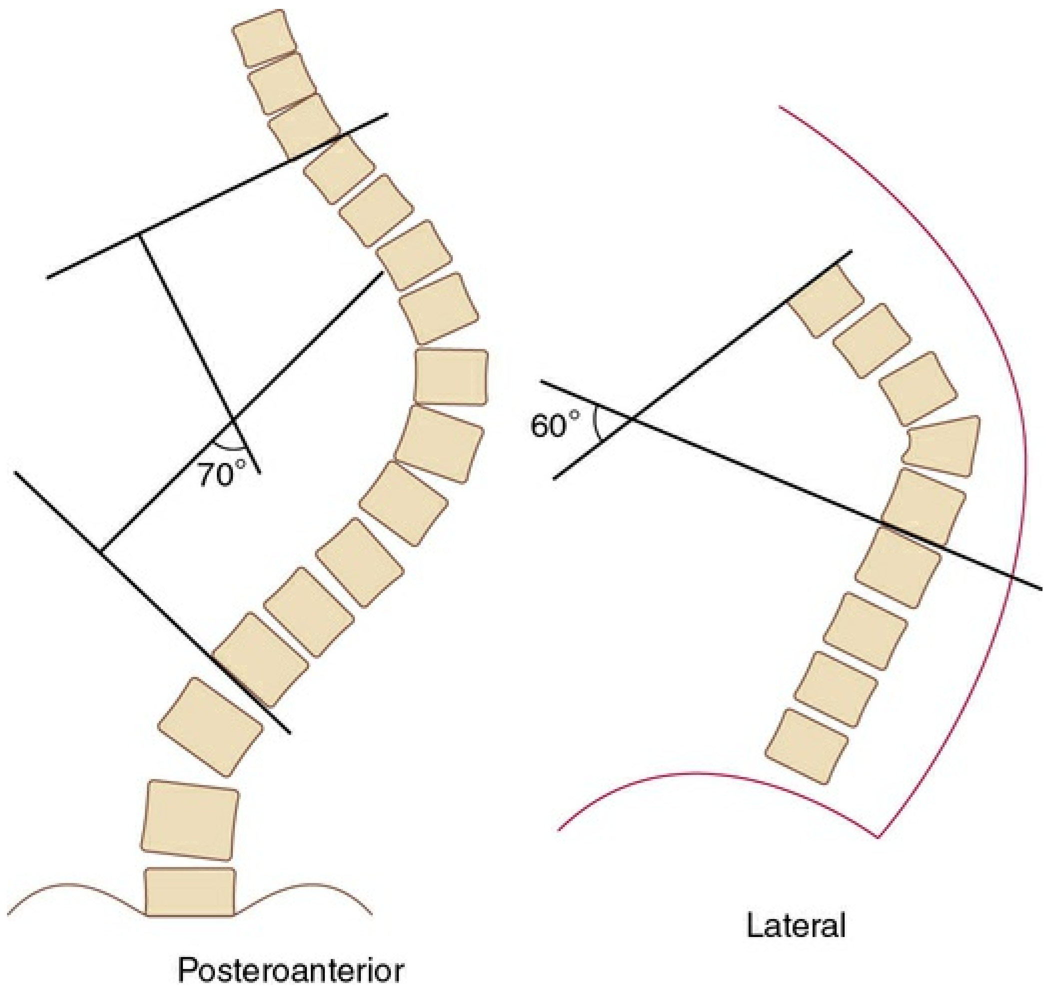

FIGURA 99-1 Desenhos esquemático da coluna, ilustrando as linhas construídas para medir o ângulo de Cobb na escoliose e cifose.
O ângulo pode ser calculado a partir da interseção das linhas paralelas às vértebras (mostrado para a cifose, à direita) ou perpendiculares (escoliose, à esquerda).

Tratamento

Os pacientes devem ser incentivados a permanecer fisicamente ativos, para minimizar o descondicionamento do músculo periférico. Além disso, as medidas gerais de suporte, incluindo imunização contra influenza e pneumococo (Capítulo 17), cessação do tabagismo (Capítulo 31), conservação do peso corporal normal (Capítulo 227) e tratamento de infecções respiratórias em tempo hábil, devem ser instituídas. Os pacientes com cifoescoliose grave e ângulos de Cobb acima de 100 graus devem ser monitorados rigorosamente quanto às complicações respiratórias. A insuficiência respiratória pode ser precipitada pelas infecções respiratórias ou por medicamentos que produzam a depressão do sistema nervoso central.

A hipoventilação noturna geralmente precede os achados da hipercapnia diurna e hipoxemia e deve ser tratada com VNI. As indicações para instituir a VNI incluem os sintomas de hipoventilação noturna ou sinais de *cor pulmonale* (Capítulo 68) com $PaCO_2$ diurno elevado ou saturação noturna do oxigênio abaixo de 89% por cinco dias consecutivos. O oxigênio suplementar pode ser necessário se a hipoxemia persistir apesar da correção da hipoventilação. A VNI pode reduzir o número e a duração das hospitalizações e melhorar a troca gasosa, os gases sanguíneos durante o dia, a qualidade de vida e a mortalidade (Tabela 99-2).

Os tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos (suporte dorsal) têm sido usados em pacientes esqueleticamente imaturos com cifoescoliose idiopática, no esforço de corrigir ou impedir a progressão da deformidade espinal. Os suportes têm sido usados para crianças em crescimento com ângulos de Cobb entre 25 e 40 graus, enquanto cirurgia é usada nos adolescentes com ângulos acima de 45 graus. Ainda não está claro o papel geral do tratamento cirúrgico para equiparar a função à de indivíduos não escolióticos e minimizar a possibilidade de insuficiência respiratória.

Prognóstico

A cifoescoliose idiopática tem um prognóstico melhor que a cifoescoliose secundária a doenças neuromusculares. Em geral, os indivíduos com cifoescoliose idiopática branda possuem um curso geralmente benigno. Pacientes com deformidades moderadas ou graves correm um risco mais alto de desenvolver complicações respiratórias.

Na cifoescoliose secundária, fatores como idade precoce de início, progressão rápida da curva durante o crescimento, progressão da escoliose após a maturidade esquelética, curvas grandes no momento da apresentação e uma localização torácica (não toracolombar ou lombar) do ápice da curva, são fatores de risco para complicações respiratórias. A insuficiência respiratória pode ocorrer nos indivíduos com cifoescoliose branda ou moderada, devido à disfunção concomitante do músculo respiratório. A força muscular deve ser avaliada nos indivíduos com insuficiência respiratória e ângulos de Cobb abaixo de 100 graus. Quando *cor pulmonale* se desenvolve (Capítulo 68) o prognóstico é ruim e a morte pode ocorrer dentro de um ano sem tratamento.

Pectus excavatum

Epidemiologia e fisiopatologia

Pectus excavatum, uma deformidade da parede torácica que ocorre em aproximadamente 0,5 a 2% da população, é caracterizada pela depressão excessiva do esterno e suas cartilagens costais adjacentes. A proporção de homens para mulheres afetadas é de 4:1 e o histórico familiar é comum. O *pectus excavatum* produz o comprometimento funcional mínimo do sistema respiratório. Ocasionalmente, um defeito restritivo estará presente nas reduções brandas na CV e na CPT. Os indivíduos com deformidades peitorais mais graves podem exibir uma redução branda na capacidade máxima para o exercício.

Manifestações clínicas

As preocupações estéticas são os motivos usuais para buscar ajuda médica. A dispneia com a atividade ou exercício pode estar presente, mas geralmente é desproporcional a qualquer anormalidade mensurável na função cardiopulmonar. No exame físico, a depressão do esterno é prontamente aparente e existe uma excursão normal da caixa torácica durante a inspiração. Um grau brando de escoliose pode estar presente em 40 a 60% dos indivíduos.

Diagnóstico

A tomografia computadorizada (TC) do tórax é o melhor meio para analisar a deformidade esternal. Os diâmetros anteroposterior e transverso da caixa torácica são medidos no nível da depressão esternal mais profunda. Normalmente, a razão do diâmetro transverso-anteroposterior é 2,5. Uma proporção acima de 3,5 indica uma deformidade peitoral significativa.

Tratamento e prognóstico Rx

A correção cirúrgica da deformidade é considerada para os pacientes com uma razão do diâmetro transverso-anteroposterior calculado através da TC acima de 3,5 combinada com sintomas de dispneia ou evidência laboratorial de restrição cardíaca ou pulmonar. No entanto, não existem evidências convincentes de que a correção da deformidade melhora a função cardiopulmonar ou a capacidade para o exercício. As abordagens cirúrgicas invasivas incluem a ressecção da cartilagem costal e o reposicionamento do esterno. A necrose do esterno e a infecção podem complicar os procedimentos cirúrgicos invasivos e a osteotomia do esterno deve ser evitada no início da infância, porque pode ser complicada pelo crescimento interrompido da caixa torácica. As abordagens minimamente invasivas inserem bastões curvados de metal no esterno através de pequenas incisões a cada lado da caixa torácica; com o passar do tempo, o bastão é girado para forçar o esterno para fora. Depois de aproximadamente dois anos, os bastões são removidos. O prognóstico é excelente nos indivíduos com deformidade apenas branda e nos pacientes que passaram pela correção cirúrgica minimamente invasiva das deformidades mais graves.

Tórax instável

Epidemiologia e fisiopatologia

O tórax instável ocorre depois de um trauma em que houve fraturas duplas de três ou mais costelas contíguas ou fraturas combinadas do esterno e de costelas. O resultado é um segmento instável da parede torácica, que se move paradoxalmente para dentro na inspiração e para fora na expiração. Nos adultos, o tórax instável é mais comumente uma consequência de um trauma na parede torácica devido a acidentes automobilísticos ou quedas (Capítulo 112).

No tórax instável, a capacidade inspiratória é limitada e a CV pode ser reduzida em 50% ou mais. As reduções na complacência pulmonar, devido à contusão ou microatelectasia pulmonar concomitante, pioram a disfunção restritiva e comprometem a troca gasosa. A localização mais comum de um segmento instável é a parede torácica lateral, e essa localização é geralmente associada a mais desarranjos clínicos. Por outro lado, um segmento posterior instável causa menos impacto no sistema respiratório por causa do apoio fornecido pelos músculos paraespinais.

A hipoventilação e as alterações induzidas pela instabilidade na função do músculo respiratório são fatores-chave para o desenvolvimento da insuficiência respiratória nos indivíduos com tórax instável (E-Figura 99-1). O encurtamento excessivo dos músculos inspiratórios relacionados ao segmento instável aumenta o trabalho respiratório. O trabalho elevado, em combinação com o suprimento reduzido de oxigênio devido à contusão pulmonar ou hipoventilação, predispõe os indivíduos ao desenvolvimento de fadiga da musculatura respiratória. A dor associada às fraturas de costela e o movimento desordenado do segmento instável durante a expiração comprometem a tosse.

Diagnóstico

A inspeção no leito e a palpação delicada da caixa torácica e abdome podem revelar o característico movimento paradoxal do segmento instável durante a respiração espontânea. As radiografias de tórax confirmam a presença de diversas fraturas de costelas, mas uma reconstrução tridimensional da TC torácica pode fornecer uma visualização melhor das lesões torácicas, incluindo a contusão pulmonar. O diagnóstico pode ser menos aparente em um paciente sedado e mecanicamente ventilado, no qual o movimento paradoxal de um segmento da caixa torácica pode não ocorrer porque a pressão alveolar e pleural positivas agem como um "apoio pneumático" e permitem a inflação uniforme da parede torácica. No entanto, após a interrupção da sedação, a respiração espontânea deve revelar o segmento instável.

Tratamento Rx

O tratamento não cirúrgico do tórax instável consiste em analgesia adequada, depuração das secreções bronquiais e assistência ventilatória mecânica, se necessário. O alívio da dor (Capítulo 29) pode ser obtido com medicamentos orais, bombas analgésicas controladas pelo paciente, bloqueios do nervo intercostal ou anestesia

epidural. Frequentemente, essas intervenções produzem um resultado bem-sucedido evitando a insuficiência respiratória e a ventilação mecânica; à medida que a caixa torácica se recupera, a função é restaurada. Se a insuficiência respiratória ocorrer, além de a ventilação mecânica melhorar a troca gasosa, a pressão pleural positiva fornecida pelo ventilador durante a inspiração também estabiliza o segmento instável. A ventilação fornecida por máscara nasal ou facial nos pacientes que estejam respirando espontaneamente melhora a troca gasosa e pode permitir a mobilização e o acesso à fisioterapia.

As técnicas cirúrgicas, nenhuma delas suportadas por evidências de ensaios clínicos randomizados, incluem a toracotomia aberta com a estabilização das costelas fraturadas. As indicações da fixação cirúrgica não são totalmente definidas, mas os pacientes incapazes de progredir com o desmame da ventilação mecânica devido à instabilidade da parede torácica, ou submetidos à toracotomia para lesões concomitantes, podem ser candidatos para a fixação cirúrgica.

Prognóstico

A mortalidade geral decorrente do trauma na parede torácica é alta, variando de 7 a 14%. Se a contusão pulmonar concomitante estiver presente, o índice de mortalidade aumenta ainda mais e pode chegar a 70%. O alto índice de mortalidade associado também se deve parcialmente à coexistência de outras lesões, como fraturas dos ossos longos, traumatismo cranioencefálico ou ruptura de estruturas vasculares nobres (Capítulo 112). A idade avançada é outro fator de prognóstico ruim.

Nos pacientes com tórax instável e sem contusão pulmonar, o comprometimento restritivo pode se resolver e a capacidade vital retornar aos valores basais dentro de seis meses após a lesão aguda. Por outro lado, indivíduos com tórax instável e contusão pulmonar concomitante muitas vezes têm um comprometimento persistente da função pulmonar, que pode durar até quatro anos após a lesão. A fixação operatória da parede torácica pode reduzir a disfunção respiratória de longa duração nesses indivíduos.

Espondilite anquilosante

Epidemiologia e fisiopatologia

A espondilite anquilosante (Capítulo 273) é uma doença inflamatória que envolve as estruturas ligamentosas de articulações da coluna vertebral, sacroilíacas e periféricas grandes. Ela afeta mais os homens que as mulheres e a idade de início mais comum é entre 15 e 25 anos. Existe uma predisposição genética e o antígeno HLA-B27 está presente em 95% dos caucasianos com espondilite anquilosante. A inflamação crônica da coluna vertebral e das articulações periféricas pode causar a fibrose e a ossificação das estruturas adjacentes à coluna. A fusão das articulações costovertebral e esternoclavicular produz a fixação relativa da caixa torácica na posição inspiratória, com o movimento limitado da caixa torácica durante a inspiração e o comprometimento respiratório restritivo brando. O grau de restrição é proporcional à atividade e duração da

doença, e também ao grau de imobilidade da coluna e da caixa torácica. A cifose concomitante, que pode ocorrer na doença avançada ou ser secundária à osteoporose, pode comprometer mais ainda a função respiratória. Uma vez que a caixa torácica é menos distensível, o diafragma encurta mais em um determinado volume corrente, aumentando assim o trabalho executado. A atrofia dos músculos intercostais secundária à mobilidade reduzida da caixa torácica pode causar a fraqueza da musculatura inspiratória.

Cerca de 1 a 4% dos pacientes com espondilite anquilosante desenvolvem a doença do lobo superior fibrobolhoso. A causa dessa doença apical é desconhecida, mas sua presença pode comprometer a troca gasosa. Ocasionalmente, os indivíduos com espondilite anquilosante desenvolvem a doença pulmonar intersticial não apical (Capítulo 92).

Manifestações clínicas e diagnóstico

A espondilite anquilosante é diagnosticada quando existe um histórico de dor e rigidez lombar por mais de três meses, expansão limitada da parede torácica, movimento limitado da coluna lombar no plano sagital e frontal e evidência radiográfica de sacroileíte. Os achados radiográficos incluem calcificações e ossificações das vértebras e dos tecidos paravertebrais.

A dor lombar e a rigidez vertebral são os sintomas mais comumente presentes. A dispneia pode estar presente à medida que a doença progride e a expansão da parede torácica torna-se mais restrita. O exame físico pode revelar a perda da flexão lateral da coluna lombar, dor à palpação sobre as articulações sacroilíacas e cifose.

Tratamento e prognóstico Rx

Os programas de exercícios de fisioterapia podem aprimorar a aptidão cardiorrespiratória e a mobilidade da coluna. A espondilite anquilosante é tratada com agentes anti-inflamatórios não esteroidais e agentes biológicos, como antagonistas do fator de necrose tumoral que aliviam sintomas, reduzem a inflamação na coluna e melhoram a qualidade de vida. [2] Esses agentes também são associados à melhora na expansibilidade da caixa torácica. Os corticosteroides não impedem a progressão da doença fibrobolhosa, que pode ser complicada por hemoptise significativa. A cirurgia torácica pode ser indicada para a hemoptise, mas a intervenção cirúrgica envolve um risco grande, com 50 a 60% dos pacientes desenvolvendo fístulas broncopleurais. A espondilite anquilosante raramente leva a uma incapacidade, a menos que o indivíduo desenvolva a doença fibrobolhosa.

Obesidade

Fisiopatologia

O grau de obesidade (Capítulo 227) pode ser avaliado com a medição do índice de massa

corpórea (IMC), que é a razão do peso corporal (PC) em quilos pelo quadrado da altura (A) em metros (PC/A^2). Os indivíduos com o IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 são normais, e acima de 40 kg/m^2 são classificados como portadores de obesidade grau 3.

A obesidade pode ser acompanhada por alterações na função pulmonar ou no controle respiratório. Tipicamente, ela reduz o volume pulmonar expiratório final ou a capacidade residual funcional (CRF) e o volume de reserva expiratório (VRE). A capacidade pulmonar total (CPT) e a capacidade vital (CV) podem ser normais ou apenas levemente reduzidas, exceto nos casos mais graves. A obesidade pode ser acompanhada por alterações no controle respiratório que resultam em níveis elevados de $PaCO_2$ (Capítulo 86).

A dispneia e a intolerância ao exercício, que são as queixas respiratórias mais frequentes dos indivíduos obesos, podem ser relacionadas a desordens na mecânica da parede torácica, disfunções pulmonares restritivas, controle respiratório alterado ou presença de mediadores inflamatórios como os que associam a obesidade à hiper-responsividade das vias aéreas. A perda de peso (Capítulo 227) é a terapia ideal e melhora os volumes pulmonares, o desempenho dos músculos respiratórios, as trocas gasosas, a dispneia e a apneia do sono. Nos indivíduos com a síndrome de hipoventilação da obesidade (Capítulo 100), a ventilação não invasiva com pressão positiva noturna pode reverter as anormalidades nas trocas gasosas.

Pleura

A pleura, que é uma fina membrana que cobre as superfícies internas da cavidade torácica, consiste em uma camada de células mesoteliais suportadas por uma rede de tecido conjuntivo e fibroelástico. A pleura visceral reveste o pulmão, enquanto a parietal reveste a caixa torácica, o diafragma e as estruturas do mediastino. O espaço fechado entre a pleura visceral e parietal é denominado espaço pleural. O suprimento vascular da superfície pleural parietal vem da circulação sistêmica e contém os nervos sensoriais e vasos linfáticos. Por outro lado, a pleura visceral é dotada dos vasos sanguíneos da circulação pulmonar e não possui nervos sensoriais.

Derrame pleural

Epidemiologia e fisiopatologia

A frequência geral do derrame pleural na radiografia torácica varia de 0,3 a 1%, mas pode variar amplamente de acordo com a doença subjacente. O derrame pleural ocorre com mais frequência nos pacientes com pneumonia (Capítulo 97) ou insuficiência cardíaca (Capítulo 58).

Normalmente, uma pequena quantidade de líquido no espaço pleural forma uma camada fina entre as superfícies pleurais visceral e parietal, e age como lubrificante para minimizar a fricção entre a parede torácica e o pulmão enquanto se movem um contra o outro durante a inspiração e a expiração. Existe um movimento contínuo do líquido para dentro e fora do espaço pleural. Esse fluxo depende da pressão oncótica e hidrostática

dentro da pleura parietal e visceral, bem como da pressão dentro do espaço pleural propriamente dito. A pressão hidrostática na pleura parietal é semelhante à circulação sistêmica (30 cm H_2O), enquanto a da visceral é semelhante à pulmonar (10 cm H_2O). Assim, a maior parte do líquido no espaço pleural é filtrada das estruturas vasculares de pressão mais alta para a pleura parietal. Uma vez que a pressão dentro do espaço pleural propriamente dito é mais subatmosférica no ápice que na base, a maior parte do líquido é filtrada a partir das zonas superiores menos dependentes do pulmão. O líquido é drenado principalmente através dos vasos linfáticos para a pleura parietal. Ele entra pelos orifícios dos linfáticos na superfície da pleura parietal, que estão localizados abaixo da monocamada mesotelial. A renovação normal do líquido dentro do espaço pleural é 10 a 20 mL/dia, com apenas 0,2 a 1 mL permanecendo no espaço pleural.

Em circunstâncias anormais, o líquido pode se acumular dentro do espaço pleural. O aumento na pressão hidrostática, a redução na pressão oncótica, a pressão reduzida no espaço pleural, a permeabilidade elevada da membrana pleural ou a obstrução dos vasos linfáticos pleurais promovem o acúmulo de líquidos pleurais (Tabela 99-3).

Tabela 99-3

Mecanismos que promovem o acúmulo do líquido pleural

CIRCULAÇÃO MICROVASCULAR
Aumento na pressão hidrostática (insuficiência cardíaca)
Redução na pressão oncótica (hipoalbuminemia grave)
Aumento na permeabilidade (pneumonia)
ESPAÇO PLEURAL
Pressão reduzida (colapso do pulmão)
LINFÁTICO
Drenagem linfática comprometida (derrame maligno)
DIAFRAGMA
Movimento do líquido a partir do espaço peritoneal (hidrotórax hepático)

O aumento na pressão hidrostática ou a redução na pressão oncótica resulta em um acúmulo de líquido pleural pobre em proteínas, caracterizado como *transudatos* (Tabela 99-4). Por exemplo, a insuficiência cardíaca (Capítulo 58) pode produzir transudatos aumentando a pressão hidrostática do sistema venoso pulmonar, a atelectasia (Capítulo 90) pode promover os transudatos tornando a pressão pleural mais subatmosférica e, ocasionalmente, a pressão oncótica pode ser suficientemente reduzida para causar os transudatos (p. ex., com a hipoalbuminemia). As alterações na permeabilidade da membrana pleural podem produzir derrames ricos em proteínas, que são caracterizados como *exsudatos* e podem ser vistos nos estados inflamatórios como pneumonia,

tuberculose ou artrite reumatoide. Os tumores podem interromper a integridade da camada mesotelial ou do epitélio capilar, resultando assim em exsudatos, ou podem bloquear a drenagem linfática através da interferência nas aberturas dos linfáticos para o espaço pleural ou da obstrução dos canais linfáticos.

Tabela 99-4

Condições que causam a derrame pleural

TRANSUDATOS
Insuficiência cardíaca
Síndrome nefrótica
Hidrotórax hepático
Síndrome da veia cava superior
Diálise peritoneal
Atelectasia
Urinotórax
EXSUDATOS
Derrames parapneumônicos
Simples
Complicado
Empiema
Outras infecções
Tuberculose
Fúngica
Parasitas
Nocardia
Ruptura do esôfago
Malignidade
Carcinoma
Linfoma
Mesotelioma
Doença metastática
DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS
Doença do tecido conjuntivo
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Churg-Strauss
Granulomatose de Wegener
Febre familiar do Mediterrâneo
Doença abdominal
Abscesso subdiafragmático (hepático, esplênico)
Pancreatite, pseudocisto pancreático
Pós-operatório
Iatrogênico
Induzido por fármacos
Deslocamento da sonda enteral
Intervenções de endoscopia esofágica
Diversos
Exposição ao amianto
Atelectasia
Efusão do colesterol

Quilotórax
Síndrome de Dressler
Síndrome de Meigs
Êmbolos pulmonares
Radiação
Sarcoidose
Encarceramento pulmonar
Uremia
Síndrome das unhas amarelas

Manifestações clínicas

Os pacientes com derrame pleural podem ser assintomáticos ou apresentar dispneia. Quando a pleura parietal está ativamente inflamada, a dor pode estar presente e é geralmente unilateral, aguda e piora com a inspiração. Às vezes, a efusão pode ser suficientemente grande para contribuir com a insuficiência respiratória. Os achados físicos incluem macicez à percussão na área do derrame, junto com murmúrios vesiculares reduzidos e frêmito toracovocal ausente.

Diagnóstico

A radiografia do tórax é frequentemente o primeiro método de imagem usado para detectar o derrame pleural (Fig. 99-2). O volume de líquido no espaço pleural precisa exceder 250 mL para ser visualizado na radiografia do tórax. Quando um derrame está presente, ocorre o velamento do seio costofrênico na radiografia torácica posteroanterior (Fig. 99-3), e o sinal do menisco pode ser visto posteriormente na radiografia de tórax em perfil (Fig. 99-2B). O líquido também pode se acumular nas fissuras maior ou menor. Ocasionalmente, os acúmulos de líquido pleural nas fissuras maior ou menor podem aparecer como uma massa pulmonar e serão denominados *pseudotumores*. Uma radiografia do tórax em decúbito lateral pode ser obtida para determinar se o líquido está fluindo livremente ou loculado. A TC do tórax fornece uma caracterização muito melhor das anormalidades pleurais e parenquimatosas porque define melhor os derrames loculados, distinguindo atelectasia de derrame pleural e derrame loculado de abscesso pulmonar (Fig. 99-4).

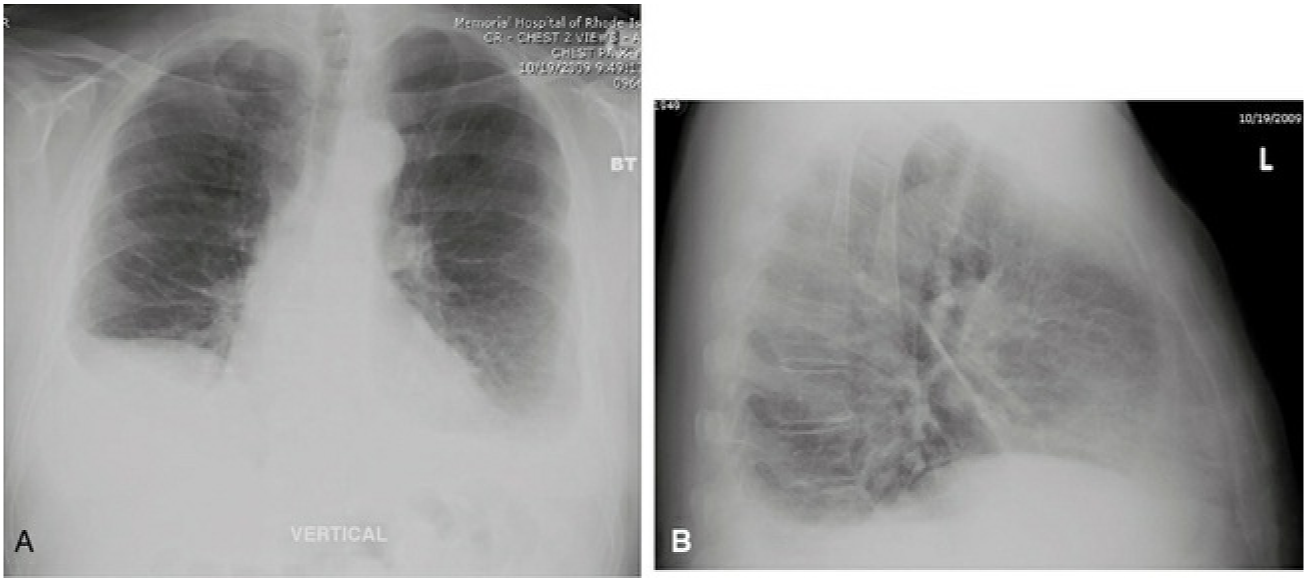

FIGURA 99-2 Paciente com derrame pleural bilateral observado na radiografia posteroanterior (A) e lateral (B) do tórax.

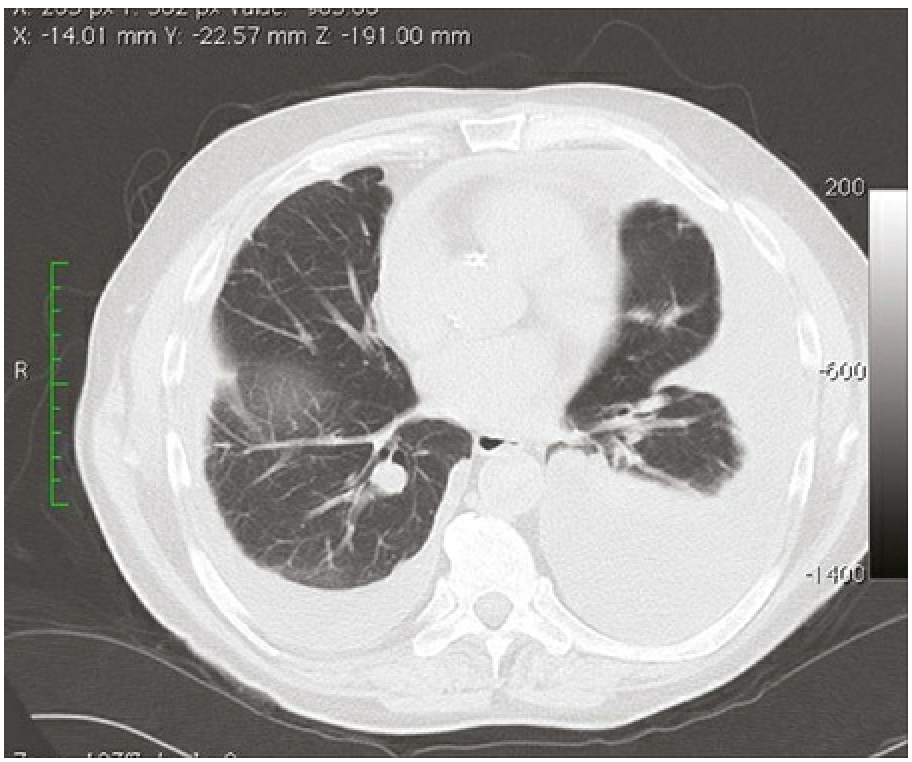

FIGURA 99-3 Tomografia computadorizada do tórax mostrando derrame pleural no mesmo paciente que na Fig. 99-2.

FIGURA 99-4 Angiotomografia computadorizada do tórax de um paciente com mesotelioma. Existe um espessamento difuso da pleura e do pericárdio à direita, com uma aparência semelhante a uma película.

Uma amostra do líquido do espaço pleural por toracentese é o segredo para determinar a etiologia do derrame pleural. Os testes necessários para firmar um diagnóstico exigem uma quantidade relativamente pequena de líquido (30 a 50 mL). Volumes maiores de líquido podem ser removidos (1 a 1,5 L) na tentativa de aliviar os sintomas. A remoção de volumes acima de 1,5 L pode resultar no edema pulmonar de reexpansão. A maioria das toracenteses pode ser realizada no leito, usando a orientação do ultrassom para aumentar a segurança do procedimento. Nos casos em que o derrame é pequeno ou o fluido é loculado, uma varredura por TC pode ajudar a orientar o cateter de toracentese para o líquido que, sob outros aspectos, seria difícil de drenar. As contraindicações relativas à toracentese diagnóstica incluem a diátese hemorrágica, um volume muito pequeno de líquido pleural e uma baixa relação risco-benefício.

Uma vez que líquido é obtido, o diagnóstico definitivo pode ser firmado e o líquido pode ser classificado como um transudato ou exsudato (Tabela 99-5). Para diferenciar um exsudato de um transudato, o fluido pleural precisa ser analisado quanto à proteína e à desidrogenase lática (DHL). Os valores séricos simultâneos de proteína e DHL também precisam ser obtidos. Um exsudato é caracterizado por uma relação proteína do líquido pleural/proteína sérica acima de 0,5, ou uma relação líquido pleural/DHL sérica acima de 0,6 e a DHL do líquido pleural acima de dois terços do valor sérico normal para DHL. Um exsudato também pode ser definido se o colesterol no líquido pleural for maior que 45 mg/dL, proteína maior que 2,9 g/dL ou DHL pleural maior que dois terços do limite superior no soro.

Tabela 99-5

Características de exsudatos no líquido pleural

CRITÉRIOS DE LIGHT	
Proteína	>0,5 líquido pleural/valor sérico
DHL	>0,6 líquido pleural/valor sérico
DHL	>2/3 limite superior do valor sérico normal
REGRA DOS DOIS TESTES	
DHL	>0,45 do limite superior do valor sérico normal
Colesterol	>45 mg/dL
CRITÉRIOS DE TRÊS ETAPAS	
DHL	>0,45 do limite superior do valor sérico normal
Colesterol	>45 mg/dL
Proteína	>2,9 g/dL

DHL = Desidrogenase lática

Transudatos

O derrame pleural que se acumula graças às alterações nas forças osmóticas e hidrostáticas geralmente forma transudatos. O derrame pleural transudativo é mais comumente decorrente da insuficiência cardíaca, na qual o derrame pleural é frequentemente bilateral ou, se unilateral, envolve preferencialmente o hemitórax direito. Os transudatos também podem ser vistos na cirrose (Capítulo 156), síndrome nefrótica (Capítulo 123), mixedema (Capítulo 233), embolia pulmonar (Capítulo 98), obstrução da veia cava superior e diálise peritoneal (Capítulo 133). Na cirrose, a ascite pode atravessar do peritônio para o espaço pleural através de pequenos defeitos no diafragma (hidrotórax hepático) (Tabela 99-4). As causas incomuns de transudatos incluem a diálise peritoneal e a atelectasia. Embora a malignidade geralmente cause exsudato, ela ocasionalmente produz um transudato. O urinotórax, que é uma causa rara de transudato, resulta da obstrução do sistema urinário.

Exsudatos

O derrame pleural é caracterizado como exsudato quando preenche um dos seguintes critérios: relação líquido pleural/proteína sérica acima de 0,5, relação líquido pleural/DHL sérica acima de 0,6 ou concentração de DHL do líquido pleural acima de dois terços do valor sérico normal. O nível de colesterol também pode ser elevado nos exsudatos (>45 mg/dL). A análise do líquido pleural ajuda a distinguir as causas dos exsudatos pleurais (Tabela 99-6).

Tabela 99-6

Correlação das características dos exsudatos pleurais com a doença específica

TESTE	DOENÇA
pH < 7,2	Empiema, malignidade, ruptura do esôfago; pleurite reumatoide, lúpica e tuberculosa
Glicose (<60 mg/dL)	Infecção, pleurite reumatoide, derrame tuberculoso e do lúpus, ruptura do esôfago
Amilase (>200 μg/dL)	Doença pancreática, ruptura do esôfago, malignidade, gestação ectópica rota
Células de FR, FAN, LE	Doença vascular do colágeno
↓ Complemento	LES, AR
CGV (>5000/μL)	Trauma, malignidade, êmbolos pulmonares
Quilotórax (triglicerídeos > 110 mg/dL)	Tuberculose, rompimento do ducto torácico (trauma, malignidade)
Citologia ou biópsia (+)	Malignidade
ADA (>50 μg/L)	Tuberculose

ADA = adenosina deaminase; FAN = anticorpo antinuclear; AR = artrite reumatoide; CGV = contagem de glóbulos vermelhos; FR, fator reumatoide; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

Derrame Parapneumônico

O derrame parapneumônico, que é o tipo mais comum de derrame pleural exsudativo, ocorre em até 40% dos pacientes com pneumonia. Ele tipicamente ocorre nos pacientes com pneumonia bacteriana (Capítulo 97) e pode ser classificado como complicado ou não complicado. No derrame parapneumônico não complicado, o pH é geralmente maior que 7,3, o conteúdo de glicose maior que 60 mg/dL e o DHL do líquido pleural abaixo de 1000 IU/L. Os derrames não complicados geralmente têm fluxo livre, não exigem drenagem e respondem à mesma terapia com antibióticos que a própria pneumonia. No entanto, os derrames parapneumônicos não complicados às vezes podem sofrer uma transição para derrames complicados. Os derrames complicados são caracterizados por um pH abaixo de 7,2 e frequentemente um baixo teor de glicose. Eles geralmente não respondem apenas ao tratamento com antibióticos, mas precisam de drenagem para impedir a formação de um empiema ou espessamento pleural.

Empiema

O empiema está presente quando o pus evidente é aspirado do espaço pleural, ou quando encontram-se bactérias no líquido pleural. A pneumonia causada por infecção com *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297) ou *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296) pode provocar o empiema. Os indivíduos com pneumonia aspirativa correm o risco de empiema causado por organismos anaeróbios e os pacientes com tuberculose (Capítulo 332) podem desenvolver um empiema tuberculoso. Os estafilococos resistentes à meticilina, a pneumonia por espécies de *Klebsiella* e as infecções por espécies de *Pseudomonas* podem causar um empiema difícil de tratar. As causas infecciosas incomuns de derrame pleural incluem espécies de *Actinomyces* (Capítulo 337), *Nocardia* (Capítulo

338), amebíase (Capítulo 360), *Echinococcus* (Capítulo 362) e paragonimíase (Capítulo 364).

Os indivíduos com empiema frequentemente se queixam de dor torácica pleurítica e têm febre refratária por vários dias no curso de sua pneumonia. Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver o empiema mais cedo e mais rapidamente. Quando o empiema está presente, ele requer uma drenagem imediata com um tubo torácico. Se a drenagem com tubo torácico não tiver êxito para resolver o empiema, a videotoracoscopia assistida (VATS) (Capítulo 101) é preferível, com a estreptoquinase intrapleural reservada para os pacientes que sejam maus candidatos para essa cirurgia ou em situações em que ela não esteja disponível.[3]

Derrame Pleural por Tuberculose

A tuberculose (Capítulo 332) pode causar derrame pleural em até 30% dos pacientes que residem em locais endêmicos. Normalmente, o derrame pleural não se deve à infecção direta por micobactérias, mas sim ao aumento na permeabilidade vascular da membrana pleural por causa de uma reação de hipersensibilidade às proteínas micobacterianas. No líquido pleural geralmente predominam linfócitos e a cultura é muitas vezes negativa para bacilos ácido-álcool resistentes. Os níveis de adenosina deaminase (ADA) acima de 50 U/L podem ser úteis para identificar derrame pleural secundário à tuberculose. O empiema tuberculoso, que é diferente de uma derrame pleural tuberculoso, é caracterizado pela extensão direta da infecção a partir dos linfonodos torácicos ou a disseminação hematogênica da tuberculose para o espaço pleural.

Malignidade

Os derrames pelurais malignos são a segunda causa mais comum da formação de exsudatos. Raramente derrame neoplásico pode ser um transudato. O câncer de pulmão (Capítulo 197) é a causa mais frequente de derrame pleural neoplásico, e outras malignidades que podem envolver o espaço pleural incluem câncer de mama (Capítulo 204), ovário (Capítulo 205), gástrico (Capítulo 198) e linfoma (Caps. 191 e 192). Quando a malignidade envolve o espaço pleural, o prognóstico é ruim. No entanto, o achado de derrame pleural em um indivíduo com malignidade subjacente não implica necessariamente que existe um processo metastático maligno envolvendo o espaço pleural. O derrame benigno em pacientes com malignidade subjacente pode ser decorrente de atelectasia, pneumonia pós-obstrutiva, hipoalbuminemia, embolia pulmonar (Capítulo 98), obstrução linfática e complicações da radioterapia (Capítulo 19) ou quimioterapia. Por esse motivo, é importante obter uma amostra do líquido pleural nesses indivíduos. O diagnóstico de derrame pleural maligno é estabelecido demonstrando as células malignas no líquido pleural. Aproximadamente 60% dos derrames pleurais malignos podem ser diagnosticados com uma toracentese, e a sensibilidade aumenta para 80% com a toracentese repetida. Se necessário, uma biópsia da pleura pode ser útil para identificar a malignidade. A biópsia da pleura é idealmente obtida pela toracoscopia cirúrgica (Capítulo 101) e não de maneira cega (p. ex., usando uma agulha de Cope ou Abrams).

Distúrbios Inflamatórios Sistêmicos

O derrame pleural pode ser visto em até 15% dos pacientes com artrite reumatoide (Capítulo 272), com predomínio masculino. Geralmente, o derrame pleural aparece dentro de cinco anos após o início da doença, mas ocasionalmente ocorre antes do início da doença articular. O fator reumatoide no líquido pleural é frequentemente maior que 1:320 e a glicose do líquido pleural é baixa (<60 mg/dL, ou a relação líquido pleural/glicose sérica é <0,5). Outras causas da glicose baixa no líquido pleural incluem derrames parapneumônicos complicados ou empiema, derrames neoplásicos, pleurite tuberculosa, pleurite do lúpus e ruptura do esôfago. Os derrames pleurais podem ser vistos em 15 a 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). As células do lúpus eritematoso e os baixos níveis de complemento (C3 e C4) podem ser vistos nos derrames pleurais decorrentes de LES. A granulomatose de Wegener, a síndrome de Sjögren e a sarcoidose são causas menos comuns das derrame pleural.

Pancreatite

Os pacientes com pancreatite ou pseudocistos pancreáticos (Capítulo 146) podem desenvolver derrame pleural exsudativo que frequentemente envolve o hemitórax esquerdo. Uma concentração de amilase no líquido pleural que seja maior que o limite superior da normalidade para a amilase sérica é coerente com a pancreatite aguda ou crônica como causa do derrame. A amilase também pode ser vista no líquido pleural com ruptura ou malignidade do esôfago. A doença pancreática é associada à amilase da isoenzima pancreática, enquanto a malignidade e a ruptura do esôfago são caracterizadas por uma predominância de isoenzimas da amilase salivar.

Quilotórax

O quilotórax tem uma aparência leitosa e branca e é caracterizado por altos níveis de triglicerídeos (>110 mg/dL) e quilomícrons. O quilotórax é causado pelo vazamento da linfa do ducto torácico para o espaço pleural, mais comumente relacionado à malignidade do mediastino, mas ocorrendo também depois de um trauma do ducto torácico. As principais complicações do quilotórax são a desnutrição e o comprometimento imunológico quando a gordura, a proteína e os linfócitos são esgotados por causa da toracentese repetida ou da drenagem com tubo torácico. O derrame pleural quiloso pode ser diferenciado do pseudoquiloso, que tem uma aparência branca mas são desprovida de quilomícrons e indica um derrame duradouro e crônico.

Hemotórax

O sangue no tórax é facilmente reconhecido durante uma toracentese. O hemotórax tem um hematócrito do líquido pleural que é pelo menos metade do hematócrito circulante. Por outro lado, o derrame pleural sanguinolento é vermelho, mas tem um valor menor de hematócrito. Um derrame pleural sanguinolento frequentemente sugere um processo maligno. Outras causas incluem trauma, infarto pulmonar (Capítulo 98), tuberculose (Capítulo 332), doença vascular do colágeno (Caps.272 e 274) e distúrbios hematológicos.

Geralmente, o sangue removido do espaço pleural não coagula, enquanto o sangue decorrente do trauma da toracentese propriamente dita coagula quando coletado. Uma vez que o sangue no espaço pleural não coagula, ele pode ser removido pelos vasos linfáticos se o volume for pequeno. Hemotórax maiores exigem a drenagem com tubo torácico.

Exposição ao Amianto

O derrame pleural pode ocorrer após a exposição ao amianto. É frequentemente pequeno, unilateral e sorossanguíneo, com menos de 6.000 células/mL. O derrame tende a se resolver dentro de um ano, resultando em placas pleurais que podem se calcificar com o passar do tempo. A possibilidade de mesotelioma maligno deve ser excluída nesses indivíduos.

Outras Causas de Exsudatos Pleurais

A síndrome de Meigs é a tríade de tumor ovariano (Capítulo 205), ascite e derrame pleural. O derrame, que geralmente é grande e do lado direito, é formado quando o líquido se move do abdome para o espaço pleural através dos defeitos diafragmáticos. A síndrome de Meigs geralmente ocorre em mulheres pós-menopausa e se resolve após a remoção do tumor.

A síndrome de Dressler pode ocorrer de três a 30 dias após uma cirurgia cardíaca aberta ou o infarto do miocárdio. O paciente normalmente experimenta a dor pleurítica e tem um derrame pequeno a moderado do lado esquerdo. O tratamento é o mesmo realizado para o derrame pericárdico que acompanha o quadro (Capítulo 77).

A uremia (Capítulo 132), que pode causar uma polisserosite com derrame pleural, deve ser diferenciada do transudato comumente visto na síndrome nefrótica (Capítulo 123). Os processos subdiafragmáticos como abscesso hepático ou esplênico (Capítulo 154) podem causar derrame. O encarceramento ocorre quando um lobo ou segmento não é capaz de se expandir devido a um revestimento pleural visceral restritivo ou a uma massa endobrônquica. A pressão intrapleural negativa elevada, associada ao encarceramento, promove a formação de uma efusão. Alguns medicamentos, incluindo amiodarona, bleomicina, dantrolene, hidralazina, isoniazida, metotrexato, metisergida, mitomicina, procainamida e procarbazina, podem causar derrame pleural. O tratamento consiste em descontinuar o agente ofensivo, embora o tratamento com corticosteroides orais possa ser necessário (Capítulo 262).

Tratamento e prognóstico Rx

O empiema e os derrames parapneumônicos complicados exigem drenagem torácica, combinada com o tratamento antibiótico apropriado. As opções de tratamento para o derrame pleural maligno incluem observação, pleurodese química com derivados de talco ou tetraciclina, cateter de drenagem no ambulatório e tratamento da malignidade subjacente. Uma resposta completa ocorre em talvez 50%

dos pacientes. O pH baixo do líquido pleural (< 7,2) tende a causar uma resposta ruim à pleurodese química. Os derrames neoplásicos com tendência de responder à quimioterapia sistêmica incluem aqueles relacionados ao câncer de mama (Capítulo 204) e ao carcinoma de pequenas células do pulmão (Capítulo 197). Os derrames malignos relacionados aos linfomas e a obstrução da drenagem linfática do espaço pleural também podem responder ao tratamento da doença subjacente. O tratamento dos derrames inflamatórios é focado no uso dos agentes anti-inflamatórios e corticosteroides (Caps. 272 e 274). O tratamento dos derrames quilosos pode envolver a drenagem, embora a desnutrição seja uma possível consequência. A tentativa de reduzir a formação de quilo pode ser realizada por hiperalimentação intravenosa, ingestão reduzida de gorduras e ingestão de ácidos graxos de cadeia média a leve, que são absorvidos diretamente da circulação portal. A ligação do ducto torácico deve ser considerada para o quilotórax traumático.

Mesotelioma

Epidemiologia e fisiopatologia

Os mesoteliomas malignos são neoplasias que surgem da membrana serosa das cavidades corporais. Entre os mesoteliomas, 80% se originam no espaço pleural e a maioria dos demais surge do peritônio. Os indivíduos geralmente têm mais de 55 anos e frequentemente um histórico de exposição ao amianto em um passado distante (frequentemente, 30 ou 40 anos atrás). O tabagismo não é um fator de risco para desenvolver mesotelioma mas, quando aliado à exposição ao amianto, aumenta o risco de câncer de pulmão. Aproximadamente 3.000 casos de mesotelioma ocorrem nos EUA a cada ano. A incidência anual está diminuindo nos EUA graças ao controle melhor da exposição ocupacional, mas ainda aumenta em outros países em que existem menos regulamentos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes com mesotelioma frequentemente se queixam de dispneia, perda de peso e dor.

O mesotelioma maligno pode se apresentar como uma massa extremamente grande ou um derrame pleural que ocupa todo o hemitórax, às vezes. A TC do tórax pode demonstrar o espessamento pleural localizado ou circunferencial associado a várias placas pleurais calcificadas (Fig. 99-4). A toracoscopia é o meio mais eficiente de obter diagnóstico. Os níveis elevados de ácido hialurônico no líquido pleural, bem como microscopia eletrônica do tecido da biópsia, podem ajudar a fazer a difícil distinção entre o adenocarcinoma metastático e o mesotelioma.

Uma fração dos mesoteliomas é benigna. Os mesoteliomas benignos são geralmente grandes e pedunculados no momento do diagnóstico.

Tratamento e prognóstico

Infelizmente, nenhuma terapia específica, cirúrgica ou quimioterápica, teve grande sucesso no mesotelioma maligno e a sobrevivência média é apenas de oito a 12 meses depois do diagnóstico. [4] A pleurodese com talco e a pleurectomia são geralmente realizadas para um tratamento paliativo e o controle dos sintomas relacionados ao derrame pleural. Em pacientes altamente selecionados com doença localizada e sem comorbidades, a ressecção cirúrgica ou a pneumonectomia extrapleural radical podem ser tentadas. A terapia de radiação pode fornecer um alívio para os sintomas e tem sido usada após as tentativas de cirurgia curativa. O tratamento do mesotelioma benigno envolve a ressecção cirúrgica.

Pneumotórax

Pneumotórax se refere ao acúmulo de ar no espaço pleural. Normalmente, a pressão dentro do espaço pleural é ligeiramente subatmosférica. No entanto, quando algo maior que uma quantidade muito pequena de ar se acumula dentro do espaço pleural, a pressão dentro dele se torna positiva e existe uma compressão do pulmão subjacente.

Epidemiologia e fisiopatologia

O pneumotórax é frequentemente associado a um trauma contuso ou penetrante. No trauma penetrante, o ar pode vazar para o espaço pleural através da parede torácica ou do pulmão danificado. Os pacientes com doença pulmonar subjacente, submetidos à ventilação mecânica, podem desenvolver agudamente um pneumotórax quando a pressão elevada rompe o tecido pulmonar, levando assim a um vazamento (Capítulo 105).

O pneumotórax também pode ocorrer espontaneamente ou secundário a uma doença pulmonar subjacente. Tipicamente, o pneumotórax espontâneo ocorre em homens altos, jovens e magros, supostamente como resultado de bolhas apicais preexistentes. As doenças associadas ao pneumotórax incluem enfisema (Capítulo 88), fibrose cística (Capítulo 89), inflamação granulomatosa, pneumonia necrotizante, fibrose pulmonar (Capítulo 92), doença granulomatosa eosinofílica, sarcoidose (Capítulo 95) e endometriose (Capítulo 244).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas geralmente incluem falta de ar aguda e dor torácica intensa. O exame físico é caracterizado por taquicardia, murmúrios vesiculares reduzidos, frêmito toracovocal reduzido, atrito pleural, enfisema subcutâneo, hipertimpanismo à percussão e um desvio da traqueia na direção do hemitórax não envolvido.

O ar dentro do espaço pleural separa a pleura visceral da parietal e aparece como uma área de lucência na radiografia do tórax (Fig. 99-5). Em um pneumotórax pequeno, a lucência é mais bem apreciada no ápice do pulmão quando o paciente está na posição vertical (Fig. 84-11 no Capítulo 84). A radiografia em expiração é particularmente útil para diagnosticar um pneumotórax pequeno. Durante a expiração, a densidade do pulmão

aumenta por causa da redução no volume, destacando assim a diferença entre o gás pleural e o parênquima pulmonar. Quando uma radiografia torácica portátil é obtida com o paciente na posição supina, por exemplo na UTI, a área lucente pode ser mais perceptível na parte inferior da caixa torácica (sinal do sulco superior).

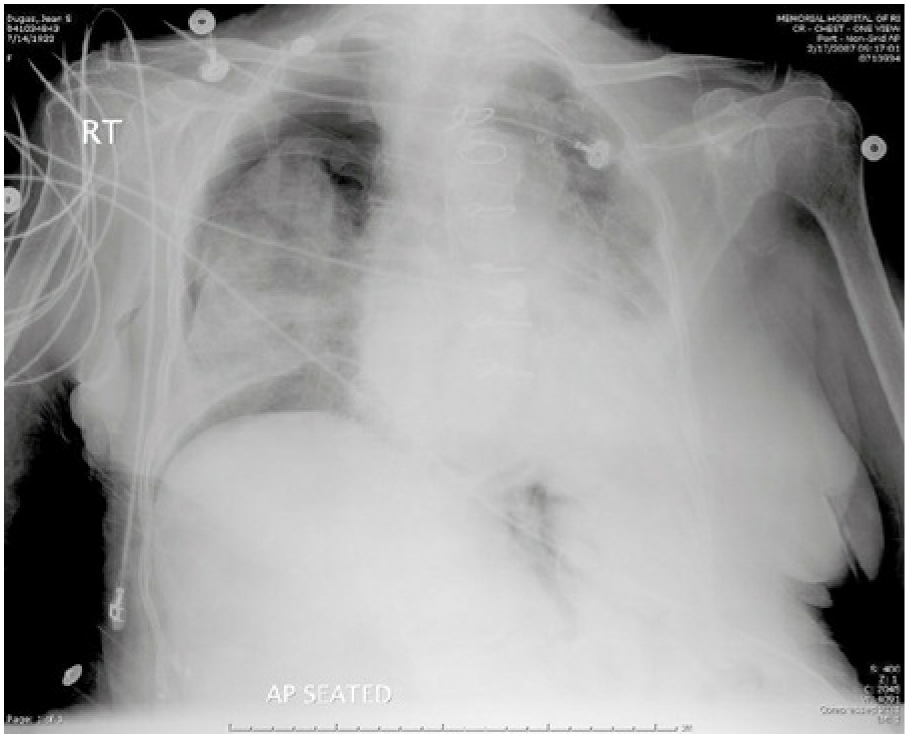

FIGURA 99-5 Uma radiografia anteroposterior portátil do tórax, demonstrando um pneumotórax no lado direito.
Observe que o pulmão direito sofreu um colapso e tem menos da metade do tamanho do hemitórax direito. Além disso, um pneumoperitôneo é visto como um acúmulo de ar embaixo do hemidiafragma direito.

Um pneumotórax hipertensivo é definido como um pneumotórax associado ao desvio do mediastino e ao comprometimento hemodinâmico, geralmente porque a pressão intratorácica elevada comprime a veia cava e o átrio. Isso resulta em extravazamento constante do ar para o espaço pleural.

Tratamento e prognóstico

Se o pneumotórax for pequeno e o paciente não demonstrar sinais de desconforto respiratório, a drenagem torácica não é necessária e apenas a observação pode ser suficiente. Se o pneumotórax ocupar mais de 50% do hemotórax, o paciente desenvolver sintomas ou um pneumotórax hipertensivo se desenvolver, a drenagem torácica sob selo d’água é indicada. Se o vazamento continuar apesar da drenagem, uma fístula broncopleural pode ser suspeita. Nesse caso, a pleurodese química ou a correção cirúrgica, geralmente por videotoracoscopia assistida (VATS), pode ser necessária (Capítulo 101).

Mediastino

O mediastino, que é a parte central da cavidade torácica, fica entre o pulmão direito e o esquerdo. Ele contém o coração e a aorta, o esôfago, a traqueia, linfonodos, o timo e os grandes vasos. É margeado pelas duas cavidades pleurais lateralmente, o diafragma no plano inferior e a entrada torácica no superior.

Massas mediastinais

Fisiopatologia

Para fins clínicos, o mediastino foi dividido em três compartimentos: anterior, médio e posterior (E-Figura 99-2). O compartimento anterior contém o timo, as extensões subesternais da tireoide, os vasos sanguíneos, o pericárdio e linfonodos. O médio contém o coração, os grandes vasos, a traqueia, os brônquios principais, linfonodos e os nervos frênico e vago. O posterior contém as vértebras, a aorta descendente, o esôfago, o ducto torácico, a veia ázigos e hemiázigos, a porção inferior do vago, a cadeia simpática e linfonodos.

Manifestações clínicas

As massas mediastinais normalmente não são acompanhadas por sintomas, e a maioria é incidentalmente encontrada na radiografia ou TC do tórax. Se estiverem presentes, no entanto, os sintomas incluem dor no peito, tosse, rouquidão, estridor, disfagia e dispneia. Um terço dos pacientes com timoma mediastinal tem sintomas ou fraqueza decorrente da miastenia gravis (Capítulo 430) e os portadores de linfoma do mediastino (Caps.191 e 192) podem ter sintomas sistêmicos como febre, sudorese noturna e perda de peso. Ocasionalmente, uma massa pode produzir obstrução da veia cava superior com o edema facial resultante e dilatação das veias do pescoço e tórax (Fig. 99-6).

FIGURA 99-6 Obstrução da veia cava superior no carcinoma broncogênico. Observe o edema da face e do pescoço e o desenvolvimento da circulação colateral nas veias da parede torácica.

Diagnóstico

Uma vez que a massa é identificada na radiografia ou TC do tórax, uma avaliação adicional é obrigatória. Se houver suspeita de um processo benigno, uma TC de acompanhamento pode ser indicada. Se houver suspeita de processo maligno, a avaliação radiológica pode incluir angiografia, tomografia por emissão de pósitrons ou ressonância magnética. A biópsia pode ser obtida com mediastinoscopia, mediastinotomia ou aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassom. A amostragem direta através da aspiração com agulha orientada pela TC transtorácica pode ser útil para avaliar as massas mediastinais anteriores ou posteriores. A avaliação e o diagnóstico diferencial das massas mediastinais são orientados pelo compartimento em que surgem (Tabela 99-7). O *compartimento mediastinal anterior* inclui lesões como timomas, tumores de célula germinativa, linfomas e tecido intratorácico da tireoide. Os timomas constituem cerca de 20% das neoplasias mediastinais em adultos, nos quais são as neoplasias primárias mediastinais anteriores mais comuns. Os pacientes com linfoma frequentemente apresentam o envolvimento do mediastino, mas apenas 5 a 10% dos pacientes com linfoma apresentam lesões mediastinais primárias. Os teratomas, responsáveis por 10% dos tumores mediastinais, podem conter células escamosas, folículos capilares, glândulas sudoríparas, cartilagem e calcificações lineares; cerca de um terço é maligno. O bócio intratorácico (Capítulo 233) (Fig. 99-7) pode comprimir a traqueia e causar estridor, tosse, dispneia e, ocasionalmente, obstrução da veia cava superior. As massas anteriores no ângulo cardiofrênico direito, que são raras e podem ser associadas aos defeitos pericárdicos ou obesidade, podem ser decorrentes da herniação do conteúdo do fígado ou intestino através dos forames de Morgagni.

Tabela 99-7

Causas das massas mediastinais

ANTERIOR	MÉDIO	POSTERIOR
Teratoma	Cisto pericárdico	Tumor neurogênico
Timoma	Hiperplasia dos linfonodos	Tumor de esôfago
Tumor de tireoide	Tumor broncogênico	Tumor broncogênico
Bócio	Cisto broncogênico	Cisto broncogênico
Aneurisma	Aneurisma	Aneurisma
Linfoma	Linfoma	Linfoma
Tumor da paratireoide		Meningocele
Lipoma		Cisto entérico
Hérnia de diafragma de Morgagni		Divertículos esofágicos
		Hérnia de diafragma de Bochdalek

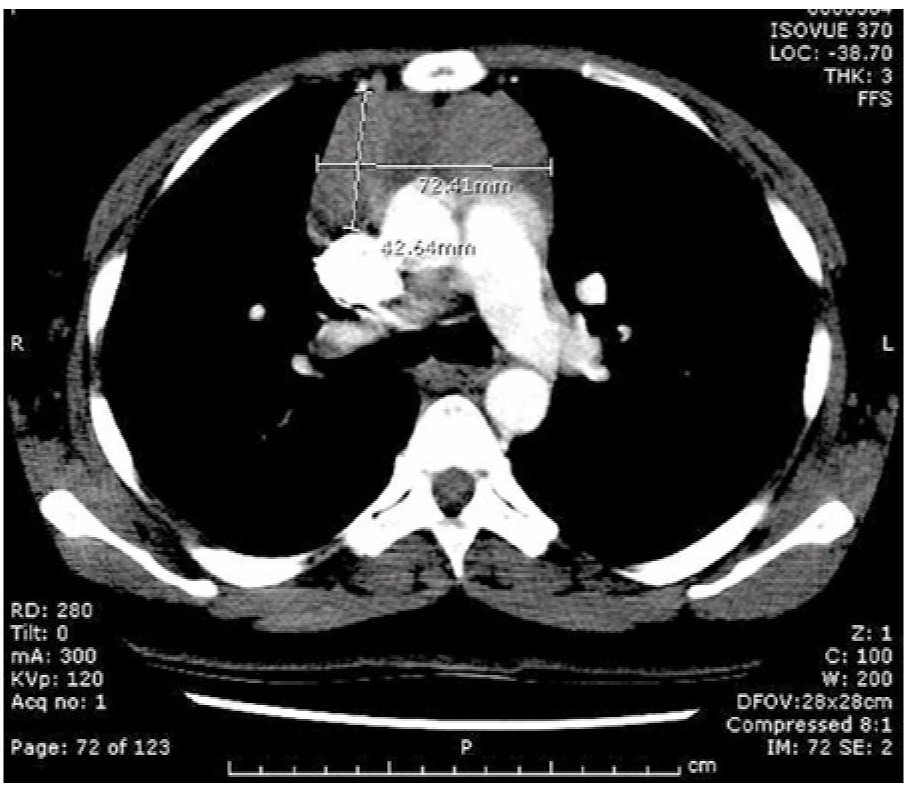

FIGURA 99-7 Tomografia computadorizada do tórax de um paciente com massa mediastinal anterior, que foi comprovada como um bócio subesternal.

No mediastino posterior, os tumores neurogênicos são as lesões mais comuns. Muitos desses tumores são benignos e se originam na bainha de nervos ou nas células do gânglio simpático (ganglioneuroma). As massas mediastinais posteriores também incluem cistos, meningocele, linfoma (Caps. 191 e 192), aneurisma aórtico (Capítulo 78) e distúrbios do esôfago (Capítulo 140) como divertículos e neoplasma. A herniação do conteúdo abdominal para o tórax pode resultar em massas mediastinais posteriores. A

herniação do conteúdo abdominal através dos forames de Bochdalek resulta em uma massa na área posterolateral do diafragma, geralmente no lado esquerdo; esta é a hérnia congênita mais comum e pode conter o baço ou rim. A herniação do estômago através do hiato do esôfago (Capítulo 140), que é o tipo mais comum de herniação diafragmática, produz uma massa posterior ao coração, frequentemente com um nível de ar/líquido.

Os cistos benignos podem ocorrer nos compartimentos anterior, médio ou posterior. Os cistos pericárdicos, que muitas vezes são localizados no ângulo cardiofrênico, contêm líquido transparente. Os cistos broncogênicos ocorrem no compartimento médio ou posterior e são cheios de líquido e revestidos por epitélio respiratório; eles geralmente se desenvolvem ao redor da área paratraqueal ou carina e não se comunicam com a árvore brônquica.

Tratamento Rx

O tratamento de uma massa mediastinal muitas vezes depende da patologia subjacente. Algumas lesões, como timomas, teratomas, cistos, tumores neurogênicos e hérnias, exigem a ressecção cirúrgica. Outros, como o linfoma, são tratados com radioterapia ou quimioterapia. Alguns podem ser monitorados com o passar do tempo.

Mediastinite

A mediastinite aguda é mais comumente causada pela infecção bacteriana. As infecções mediastinais podem ser iatrogênicas depois da esternotomia ou procedimentos invasivos envolvendo o esôfago e a árvore traqueobrônquica. A ruptura do esôfago ou traqueia por causa do trauma ou necrose do tecido pode causar mediastinite. O tratamento da mediastinite aguda requer antibióticos, drenagem pleural e evacuação do tecido necrótico. A mediastinite crônica (fibrosante) é uma doença progressiva que pode ser idiopática ou causada por infecção granulomatosa, neoplasia, radioterapia ou fármacos (como o metisergida). Os pacientes com mediastinite crônica permanecem assintomáticos até que as estruturas vasculares ou neurológicas sejam afetadas, e o diagnóstico e o tratamento com frequência requerem uma exploração cirúrgica.

Pneumomediastino

O pneumomediastino ocorre quando o ar se infiltra nas estruturas mediastinais depois de uma ruptura de esôfago, traqueia ou tecido alveolar. A perda da integridade do esôfago ou traqueia frequentemente resulta do trauma, enquanto o extravasamento a partir dos alvéolos pode resultar de trauma, ocorrer espontaneamente ou como complicação da ventilação mecânica. O diagnóstico pode ser firmado com a observação de colunas finas de hiperlucência entre as estruturas mediastinais na radiografia ou TC do tórax. O pneumomediastino pode se apresentar como dor de garganta, torcicolo ou falta de ar. Frequentemente, o ar do mediastino disseca para os tecidos subcutâneos do

pescoço e parede torácica, onde resulta em um enfisema subcutâneo. Uma crepitação característica é palpável quando o enfisema subcutâneo está presente. O pneumomediastino espontâneo geralmente se resolve sem tratamento. Quando ocorre acúmulo mais importante de ar subcutâneo, a descompressão cirúrgica é geralmente indicada.

Grau A

1. Consensus Conference. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest*. 1999; 116:521–534.
2. van der Heijde, D., Kivitz, A., Schiff, M. H., et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2136–2146.
3. Maskell, N., Davies, C., Nunn, A., et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005; 351:865–874.
4. Muers, M. F., Stephens, R. J., Fisher, P., et al. Symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2008; 371:1685–1694.

Leituras sugeridas

Mishra, E. K., Davies, R. J. Advances in the investigation and treatment of pleural effusions. *Expert Rev Respir Med*. 2010; 4:123–133. *Análise.*

Uzbeck, M. H., Almeida, F. A., Sarkiss, M. G., et al. Management of malignant pleural effusions. *Adv Ther*. 2010; 27:334–347. *Análise das abordagens farmacêuticas e não farmacêuticas.*

Volpicelli, G. Sonographic diagnosis of pneumothorax. *Intensive Care Med*. 2011; 37:224–232. *Ultrassom pode exatamente diagnosticar ou excluir pneumotórax à beira do leito, na maioria dos pacientes.*

Apneia obstrutiva do sono

Robert C. Basner

Definição

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição crônica com obstrução cíclica das vias aéreas superiores durante o sono, combinada com os sinais e sintomas de distúrbios do sono (Capítulo 412), sendo os mais comuns a sonolência excessiva durante o dia e o ronco alto. Uma frequência de pelo menos cinco eventos obstrutivos por hora de sono é um critério mínimo para diagnosticar a AOS em adultos, embora uma frequência mais alta de eventos obstrutivos seja mais persistentemente correlacionada ao risco elevado de distúrbios cardiovasculares e neurocognitivos.

Epidemiologia

A AOS não é devidamente reconhecida pelos médicos e nem relatada pelos pacientes. Estima-se que a maioria dos adultos com a AOS moderada a grave não foram diagnosticados. Em adultos, ela é tipicamente encontrada em pessoas acima do peso, embora outras anormalidades anatômicas (principalmente craniofaciais e de vias aéreas superiores) e ventilatórias também podem predispor ao desenvolvimento da síndrome. A presença de pelo menos cinco eventos obstrutivos por hora de sono foi encontrada em 9 a 28% das pessoas com fatores de risco específicos ou sintomas da AOS. Sua prevalência geral parece muito maior nos homens que nas mulheres, mas as mulheres pós-menopáusicas e obesas apresentam um risco elevado. As populações com uma prevalência particularmente alta de AOS incluem pessoas acima de 60 anos; pacientes com hipertensão sistêmica, particularmente quando mal controlada (Capítulo 67); pacientes que sofreram AVC (Capítulo 414); pacientes com insuficiência cardíaca (Capítulo 58); e com epilepsia clinicamente refratária (Capítulo 410). Os afrodescendentes, particularmente com menos de 25 e mais de 65 anos, hispânicos adultos e asiáticos têm uma incidência mais alta e/ou maior gravidade na AOS que os caucasianos. Existe uma forte predisposição familiar à AOS, de forma que a presença da AOS em um determinado paciente mais do que dobra a chance de seus parentes terem o distúrbio, em comparação aos controles. Os custos médicos anuais médios para pacientes com o AOS não tratada são quase o dobro de pessoas normais em outros aspectos, e aumentam em proporção conforme a gravidade da AOS.

Fisiopatologia

Aspectos Genéticos

A maioria dos genes candidatos identificados e ligados à AOS compartilham ligações com o índice da massa corporal (IMC). Da mesma forma, a maioria das sequências de DNA polimórfico relacionadas à expressão da AOS parecem ligadas a características que predispõem ao distúrbio, incluindo obesidade, transporte da serotonina e estrutura craniofacial, ou correlatos como a pressão arterial elevada. Portanto, nenhum gene específico ou local genético da AOS foi identificado até a data.

Patogênese

A AOS envolve o fechamento completo ou parcial de segmentos colapsíveis da faringe, incluindo velofaringe, orofaringe e hipofaringe. A apneia obstrutiva é definida pela ausência de fluxo aéreo de pelo menos 10 segundos associada a esforço ventilatório contínuo. Obstrução parcial é referida como hipopneia e é reconhecida funcionalmente por um decréscimo discreto, não a cessação, do fluxo aéreo através das vias aéreas superiores por pelo menos 10 segundos, associado a uma redução patológica da saturação de oxigênio da hemoglobina (SaO_2) ou a um despertar abrupto do sono, tipicamente com esforço ventilatório progressivo e/ou ronco crescente. O esforço respiratório e o despertar relacionado ocorrem quando as limitações no fluxo do ar e a diminuição na SaO_2 não são graves o suficiente para causar a hipopneia, mas o esforço ventilatório progressivo é, todavia, associado ao despertar abrupto do sono.

Tanto o excesso de peso quanto o aumento de peso são estreitamente ligados ao desenvolvimento da AOS e à exacerbação da AOS existente em adultos. Por outro lado, a perda de peso (cirúrgica ou não) foi associada a uma melhora na AOS (consulte Tratamento). Explicações anatômicas e fisiológicas de como o excesso de peso contribui com a AOS incluem restrição do movimento da parede torácica, com o resultante estreitamento mecânico e reflexo da via aérea superior; aumento da complacência e estreitamento da via aérea superior; instabilidade ventilatória; e capacidade comprometida de compensar a resistência elevada da via aérea no início do sono.

O trajeto final em cada evento obstrutivo é a ocorrência da pressão crítica de fechamento da faringe. Após o colapso, a faringe é mais difícil de expandir durante o próximo esforço inspiratório, resultando na característica geração de mais esforços inspiratórios forçados contra a via aérea superior obstruída e de excursões cada vez mais negativas da pressão intratorácica. O despertar subsequente é normalmente associado à reabertura da via aérea. Depois de várias respirações hiperpneicas, a retransição ao sono geralmente ocorre. O ciclo dos gases sanguíneos e as transições recorrentes de despertar/dormir interferem na necessidade dos controladores respiratórios de encontrar um ponto de referência durante o sono. A hipopneia ou apneia evidente seguida da hiperpneia é a marca da AOS.

A importância patogênica da periodicidade respiratória na AOS varia conforme a fase do sono (Capítulo 412). A transição nos estágios “leves” do sono, denominados *N1 e N2 do movimento ocular não rápido (NREM)*, é caracterizada por uma tendência de despertar e pelos ciclos dormir/despertar. Essas fases são mais prováveis de demonstrar os eventos

obstrutivos periódicos característicos da AOS. Em contrapartida, o sono NREM profundo, denominado *estágio N3 ou sono de ondas lentas*, é caracteristicamente um período de *output* do sistema nervoso central razoavelmente regular, com tendência à redução de despertar, regularização da respiração e relativa escassez de eventos obstrutivos, mesmo com um aumento geral da resistência das vias áreas superiores quando comparado ao sono N1 e N2. Durante o sono com movimento rápido dos olhos (REM), a inibição neural descendente dos músculos respiratórios acessórios pode levar a uma hipoventilação alveolar intensa. A hipoxemia intensa, causada por uma combinação entre os eventos obstrutivos e o desequilíbrio da ventilação-perfusão, é um achado característico do sono REM em pacientes com AOS.

Fisiopatologia

A cada evento obstrutivo, a combinação de asfixia progressiva, pressão intratorácica negativa crescente e súbito despertar autonômico resulta em alterações cerebrovasculares e cardíacas agudas, incluindo aumento da pós-carga tanto no ventrículo direito quanto no esquerdo, redução da complacência do ventrículo esquerdo, aumento de pressão arterial pulmonar, redução do fluxo sanguíneo arterial coronariano e aumento da demanda miocárdica de oxigênio (Capítulo 52). O despertar abrupto ao término da maioria dos eventos obstrutivos é associado à descarga simpática, levando à vasoconstrição periférica e abrupto aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica e diastólica, mesmo quando o débito cardíaco continua a diminuir quando a ventilação recomeça com a reabertura das vias áreas superiores. Consequentemente, a pressão arterial sistêmica é caracterizada por flutuações; ela é relativamente baixa durante a apneia e agudamente elevada no final do evento obstrutivo (Capítulo 67). As anomalias eletrocardiográficas incluem ritmo sinusal bradicárdico durante os eventos obstrutivos e aceleração ao despertar; no sono REM, no qual, em um momento de tônus vagal aumentado, os bloqueios sinoatrial e atrioventricular podem ser observados. As ectopias ventriculares e supraventriculares e a fibrilação atrial podem ocorrer na AOS. No final da apneia obstrutiva, o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação estão reduzidos. O despertar abrupto e recorrente do sono ao final de cada evento obstrutivo está associado ao sono fragmentado e à inabilidade de consolidação do sono restaurador.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

As manifestações cardinais da AOS incluem o ronco alto e crônico, excessiva sonolência durante o dia e apneias testemunhadas por terceiros. O ronco na AOS reflete a oclusão parcial do tecido mole da faringe com vibrações sonoras desses tecidos moles, principalmente quando a boca está aberta e, normalmente, ocorre em um padrão crescente, com um ruído mais alto no final do evento. O ronco alto sem a existência da AOS pode progredir para a AOS, principalmente se o paciente ganhar peso.

No cenário hospitalar, a AOS pode ser detectada devido à apneia ou à redução refratária da SaO_2 durante procedimentos cirúrgicos ou endoscópicos que demandam sedação ou anestesia. Em outros casos, o diagnóstico pode ser suspeito quando a equipe do hospital observa bloqueio cardíaco noturno ou disritmia durante o sono.

Sonolência Excessiva durante o Dia

Os pacientes com sonolência excessiva durante o dia (Capítulo 412) podem adormecer inesperadamente; isso é tipicamente um microssono, não episódios de sono continuados. A sonolência diurna excessiva pode ser quantificada por testes laboratoriais que monitoram a propensão do indivíduo de adormecer durante o dia ou por questionários ou escalas subjetivas que avaliam a sonolência ou as reduções na qualidade de vida. O tratamento da AOS não necessariamente cura a sonolência diurna excessiva, o que sugere, portanto, a possibilidade de permanência de alterações neurológicas ocasionadas pela hipoxemia crônica intermitente. No entanto, muitos pacientes que apresentam AOS marcante não se queixam da sonolência diurna excessiva, nem tampouco estão cientes do grau de fragmentação do sono. Alterações do humor, incluindo depressão e irritabilidade, assim como alterações na memória visual e na memória no trabalho, parecem relacionadas à intensidade de fragmentação do sono e à a hipoxemia.

Obstrução da Respiração

Os companheiros do paciente de AOS normalmente descrevem a interrupção da respiração em vez de obstrução da respiração; uma averiguação mais persuasiva frequentemente revela a natureza obstrutiva da respiração. Os pacientes podem estar cientes do seu próprio ronco ou reclamar de constantes engasgos ou dispneia, particularmente em relação à dificuldade de dormir em decúbito dorsal. A boca seca pela manhã é um sintoma comum, assim como a cefaleia.

Insônia e Parassonia

A insônia, que é a reclamação subjetiva de dificuldade de dormir ou começar a dormir (Capítulo 412), está associada a uma interrupção do sono consistente, característica da AOS. Os despertares transitórios durante o sono N3 podem resultar em parassonias confusionais, como o sonambulismo e a fala durante o sono. Os despertares durante o sono e o aumento do trabalho respiratório podem acarretar um sono não repousante e em sudorese noturna. A noctúria, possivelmente mediada por receptores natriuréticos atriais, pode se resolver com o tratamento da AOS.

Alterações nas Vias Aéreas Superiores

Congestão nasal, rinite, sinusite crônica e alterações anatômicas na nasofaringe são frequentemente associadas à AOS, assim como as anomalias craniofaciais como a micrognatia e a retrognatia. Tonsilas grandes, tecido do palato mole redundante e língua grande podem estar associados a uma “orofaringe congestionada”, mas o papel preciso dessas anomalias das vias aéreas superiores na patogenia da AOS adulta ainda não é bem definido.

Diagnóstico

Os aspectos dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono, exceto a AOS, incluem hipoventilação e alterações na troca gasosa que podem piorar com o sono, incluindo asma noturna (Capítulo 87), doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88), alterações na caixa torácica e neuromusculares (Capítulo 99) e síndrome da obesidade-hipoventilação (Capítulo 227), assim como outras doenças nas quais a apneia central (Capítulo 412) é proeminente, como apneia central idiopática, respiração de Cheyne-Stokes e hipoventilação alveolar central (Capítulo 86). Os pacientes que sofrem apenas de AOS tipicamente não hipoventilam enquanto acordados, ao contrário de pacientes com outras alterações de hipoventilação. Os distúrbios associados à hipersonia, como narcolepsia, sono insuficiente, higiene ao dormir deficiente, desordem periódica do movimento límbico e alterações no ritmo circadiano como mudanças do turno de trabalho, também devem ser levados em consideração nos pacientes com suspeita de AOS (Capítulo 412).

Polissonografia

O estudo definitivo para o diagnóstico é a polissonografia (Fig. 100-1), que geralmente envolve um monitoramento durante toda a noite em um laboratório do sono através de eletroencefalografia, eletro-oculografia (principalmente para determinar os movimentos oculares rápidos, característicos do sono REM), eletrocardiografia, eletromiografia da perna e do queixo e medições do esforço respiratório, fluxo aéreo, SaO_2 e dióxido de carbono alveolar ou arterial (normalmente CO_2 final ou transcutâneo). A gravação audiovisual pode identificar o ronco crescente e o esforço respiratório paradoxal toracoabdominal, para ajudar a diferenciar a hipopneia obstrutiva da não obstrutiva.

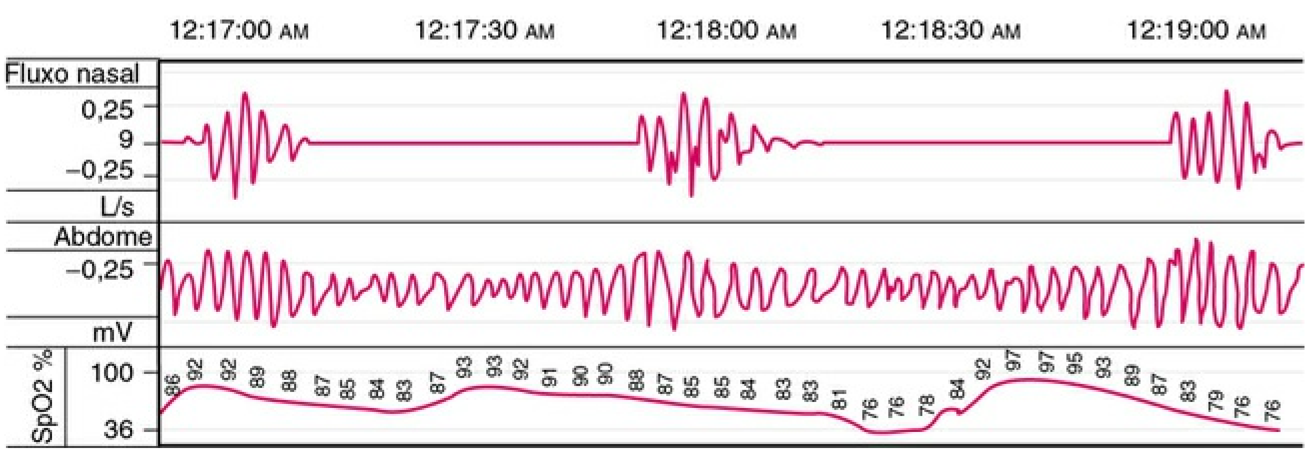

FIGURA 100-1 Traçado polissonográfico de um paciente com apneia obstrutiva do sono durante dois minutos de sono com movimentos oculares não rápidos.
O fluxo aéreo nas vias aéreas superiores ("fluxo nasal") é mostrado, registrado com um transdutor de pressão nasal; esforço respiratório (abdome) registrado pela pletismografia de indutância e saturação do oxigênio da hemoglobina (SpO_2) registrada com ao oximetria de pulso.

A gravidade da AOS é normalmente descrita pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), que é o número de apneias obstrutivas somado às hipopneias por hora de sono (Fig. 100-

2). O termo índice de distúrbios respiratórios inclui as apneias e hipopneias obstrutivas e também os eventos obstrutivos que não chegam a ser caracterizados como hipopneia, mas, ainda assim, resultam em despertar discreto que parece estar relacionado a índices anormais de dessaturação do oxigênio. Mais diretamente, a dessaturação do oxigênio reflete a hipóxia intermitente crônica que foi cada vez mais ligada a efeitos e resultados cardiovasculares adversos.

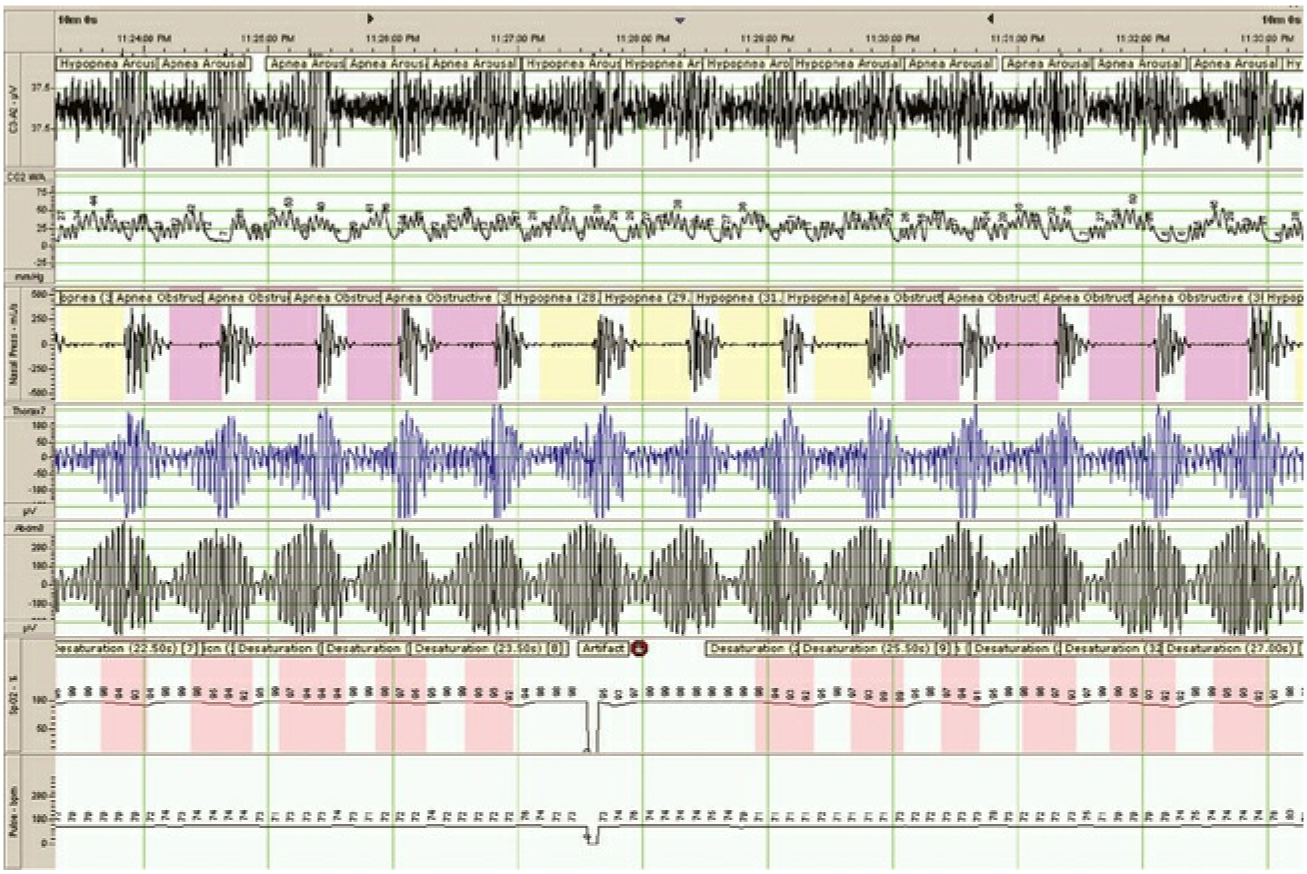

FIGURA 100-2 Traçado polissonográfico contínuo de 10 minutos em um paciente com AOS grave. As 14 apneias obstrutivas repetitivas constituem um índice de apneia/hipopneia de 84/hora. Cada evento obstrutivo é associado a um esforço respiratório cíclico de exacerbação e remissão (observado nos traçados do esforço abdominais e torácicos). fluxo de ar ausente (no transdutor de pressão nasal), despertar no eletroencefalograma (C3-A2, traçado superior), dessaturação do oxigênio e PCO_2 final elevado.

É possível diagnosticar a AOS através de estudos caseiros sem supervisão que incluem monitoramento cardiorrespiratório e/ou uso de um dispositivo automático de pressão positiva para as vias aéreas superiores (PAP) autoajustável, que se autoajusta continuamente ao nível de pressão positiva direcionado às vias aéreas superiores a cada respiração do paciente em resposta a mudanças de impedância nas vias aéreas superiores. Esta autotitulação permite diagnóstico imediato e tratamento do paciente com suspeita de apresentar AOS intensa.

Tratamento

O objetivo do tratamento é diminuir a fragmentação do sono, a asfixia repetitiva, o

estresse cardiovascular e cerebrovascular resultante e o esforço respiratório aumentado associados à AOS.

Terapia Mecânica

Pressão Positiva nas Vias Aéreas (PAP)

O PAP, que é a atual terapia de primeira linha da AOS, diminui consistentemente o IAH, a dessaturação do oxigênio e a pressão arterial diurna e noturna; melhora a eficácia do sono, a sonolência diurna e a qualidade de vida por um custo razoável, em comparação aos aparelhos orais ou ausência de tratamento, [1] principalmente nos pacientes com um IAH acima de 30/hora. Para pacientes com AOS menos graves, a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é geralmente recomendada na dessaturação proeminente do oxigênio, sonolência diurna ou doença respiratória, cardiovascular ou cerebrovascular concomitante. O CPAP melhora a função cognitiva e a função do ventrículo esquerdo nos pacientes com insuficiência cardíaca, e reduz o risco de acidentes em veículos motorizados.

O principal equipamento exigido para administrar a PAP incluiu uma interface com capacete, fitas fixadoras, dispositivo nasal e um gerador de fluxo compacto (Fig. 100-3). Com o CPAP, o nível fixo de pressão positiva para as vias aéreas superiores age como um suporte fisiológico durante o ciclo respiratório, levando o paciente a executar ventilações normais, assim como sono mais profundo e contínuo. O CPAP não fornece ventilação acima deste padrão; a pressão expiratória final pode, no entanto, melhorar a oxigenação.

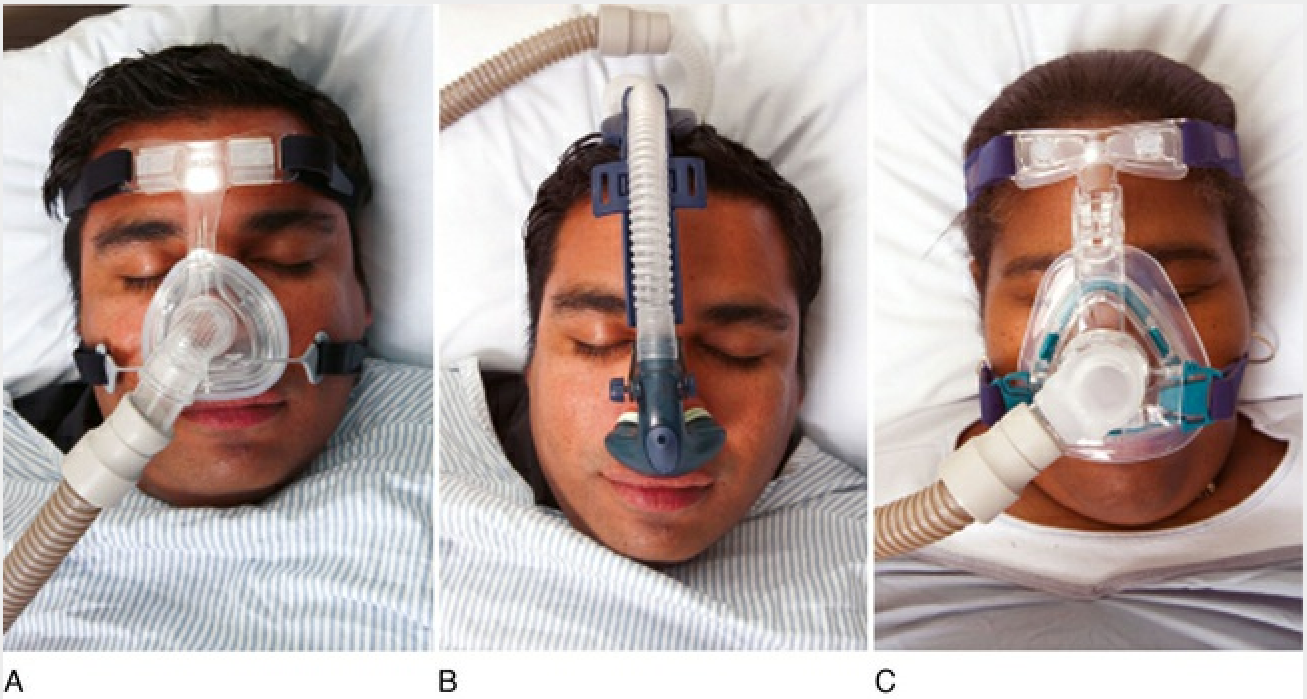

FIGURA 100-3 Pressão positiva da via aérea; interface do paciente
A, Paciente usando uma máscara nasal e capacete com a pressão positiva da via aérea sendo aplicada. A pressão positiva é aplicada apenas na via aérea nasal; a abertura da boca pode causar o vazamento do ar e diminui a eficácia do regime da pressão positiva. **B,** Paciente usando coxins nasais. A pressão positiva é aplicada diretamente nas narinas em vez de cobrir o nariz ou a boca; um capacete mínimo é necessário para ancorar a interface no lugar. **C,** Paciente usando uma máscara facial total. A pressão positiva é aplicada no nariz e na boca com base na partição do fluxo aéreo nasal e oral a cada respiração do paciente.

Prescrição do PAP

O PAP é tipicamente prescrito após titulação terapêutica no laboratório do sono, começando com CPAP mínimo de 2 a 4 cm de H2O e aumentando a cada 1 a 2 cm de H_2O até o nível mínimo que elimina eventos obstrutivos em todas as fases do sono. Esse nível deve reduzir outras evidências de resistência de vias aéreas superiores e esforço respiratório (p. ex., ronco, uso de musculatura inspiratória acessória e respiração toracoabdominal paradoxal), bem como melhora do sono. Embora tipicamente o CPAP seja prescrito no nível entre 8 e 12 cm de H_2O, não é incomum em pacientes com AOS grave a necessidade de pressão de até 20 cm de H_2O. Porém, quando a pressão se eleva acima de 12 a 14 cm de H_2O, aumenta a chance de escape de ar e desconforto. Quando a titulação em laboratório não está disponível, é razoável iniciar o CPAP em um nível de 10 cm H_2O. Os resultados de curto prazo, incluindo IAH, sonolência sintomática e qualidade de vida, são semelhantes, independentemente de o CPAP ser orientado pela titulação ou em uma clínica do sono, ou uso de uma máquina de autotitulação em casa para determinar uma pressão fixa. [2,3] O acréscimo de uma característica que reduz a pressão expiratória (“alívio da pressão”) não melhora os resultados ou a adesão e nem reduz os efeitos colaterais. [4]

A primeira noite de CPAP, em geral, apresenta “rebote” do sono NREM de ondas curtas e REM, associado a uma melhora das flutuações agudas na frequência cardíaca e pressão arterial. A sonolência diurna e a vigília melhoram progressivamente com o uso

crônico do CPAP; a pressão arterial diurna e noturna e o nível de catecolaminas diminuem, enquanto a fração de ejeção de ventrículo esquerdo e a função diastólica melhoram. No entanto, a AOS retorna quando o CPAP é removido e portanto ele deve ser usado todas as noites durante o sono. O termo apneia complexa do sono se refere ao surgimento comumente notado de apneias centrais durante a titulação do CPAP; a importância desse fenômeno ainda não foi esclarecida.

PAP de Dois Níveis

Em alguns casos, um modo mais ventilatório de aplicação da pressão – geralmente o PAP de dois níveis (BIPAP), no qual a pressão inspiratória é maior que a expiratória – pode ser útil após o nível de pressão positiva expiratória necessário para impedir o fechamento da via aérea durante a expiração ser determinada. O BIPAP pode ter frequência respiratória de suporte, similar ao modo de ventilação assist/control. O BIPAP deve ser considerado nos portadores de síndromes hipoventilatórias que se sobrepõem à AOS, como indivíduos obesos que continuam a apresentar hipoventilação ou alteração ventilação-perfusão com hipoxemia apesar do CPAP. Para a maioria dos pacientes de AOS que começam o tratamento, no entanto, nenhum dado de alta qualidade mostra resultados aprimorados ou a eficácia de custo do BIPAP em comparação ao CPAP, mesmo quando usado como terapia secundária quando o CPAP não tem sucesso; numerosos ensaios controlados aleatórios demonstraram adesão semelhante com o CPAP e o BIPAP. [5]

PAP de Autotitulação

O CPAP e o BIPAP podem ser aplicados de maneira que a pressão se ajuste automaticamente à respiração do paciente, com base na detecção de alterações na resistência da via aérea a cada respiração ou no padrão respiratório. No entanto, o PAP de autotitulação não melhora a adesão ou os resultados, em comparação ao CPAP de pressão fixa. [5]

Interface PAP-Paciente

A escolha da interface é importante para se obter eficácia ótima e adesão. Além de várias formas, tamanhos e consistência de máscaras nasais (Fig. 100-3A), existem coxins ou pinças flexíveis (Fig. 100-3B) que se encaixam diretamente nas narinas, evitando o desconforto da máscara sobre o nariz, e evitando dor e pressão sobre a ponte nasal e arcada dentária superior. Embora o CPAP nasal seja mais comum, o compartimento nasal é frequentemente inefetivo devido a congestão nasal, anormalidades anatômicas nasofaríngeas ou inabilidade em manter a boca fechada, levando a escape de ar pela boca e inefetiva pressão destinada à via aérea colapsada. Interfaces híbridas macias, que possuem uma peça bucal e pinças nasais para permitir a respiração pela boca e o nariz, são muitas vezes utilizadas nesses cenários. Máscaras faciais totais (Fig. 100-3C) melhoram a eficácia do CPAP nestas situações, mas estufamento gastrointestinal secundário à deglutição do ar é um efeito colateral frequente, e o risco de vômito e aspiração é uma preocupação. Independentemente da interface usada, o paciente deve ficar atento para manter a máscara durante todo o sono, principalmente após mudança de posição. A umidificação fria ou aquecida pode

ser adicionada diretamente ao circuito para aumentar o conforto e a adesão, mas a contaminação do umidificador com organismos patogênicos deve ser evitada.

Adesão e Resultados

A adesão ao PAP é similar à de tratamentos para outras doenças crônicas, porém a maioria dos estudos sugere que o CPAP não é otimizado ao máximo para a restauração do sono. A adesão pode ser melhorada por meio de estratégias comportamentais cognitivas e educativas, e também voltadas a aspectos específicos de cada paciente. [6] O tratamento com PAP pode ser objetivamente monitorado mediante rastreamento do tempo que o PAP fisiologicamente efetivo foi liberado.

Oxigênio

Embora o oxigênio suplementar sozinho durante o sono possa melhorar a hipoxemia e a qualidade do sono na AOS, esse tratamento pode prolongar as apneias, causar a exacerbação paradoxal da SaO_2 e deixar de melhorar a fragmentação do sono. Portanto, oxigênio apenas não deve ser usado como tratamento de primeira linha para a suspeita ou comprovação de AOS sem monitoramento noturno.

Quando a SaO_2 do sono permanece baixa apesar dos níveis de CPAP ou BIPAP ideais em outros aspectos, o oxigênio pode ser adicionado diretamente à máscara, a um adaptador perto da máscara ou abaixo da máscara através de cânulas nasais. Taxas mais altas de fluxo do oxigênio podem ser necessárias à medida que os níveis de PAP aumentam, particularmente se o BIPAP for utilizado.

Outras Formas de Melhorar a Obstrução

Os aparelhos orais, geralmente na forma de dispositivos de avanço mandibular ajustados por um especialista, melhoram os sintomas nos pacientes com AOS branda a moderada, principalmente na AOS predominantemente em supino. No entanto, esses dispositivos são geralmente menos eficientes que o CPAP para melhorar o IHA e a dessaturação do oxigênio durante o sono, [7] e atualmente são recomendados apenas para pacientes com AOS branda ou moderada que não se beneficiam com o CPAP ou que os preferem.

Princípios Gerais

Posicionamento no Sono e Tratamentos Nasais

O posicionamento durante o sono pode beneficiar muitos pacientes que tenham AOS predominantemente na posição supina, embora esse posicionamento não pareça tão efetivo quanto o CPAP na redução do IHA.[8] O tratamento da congestão nasal crônica e inflamação com esteroides nasais, lavagens com solução salina e regime de anti-histamínicos sistêmicos-descongestionantes podem melhorar a AOS em muitos casos. A consulta ao otorrino pode ser útil para identificar os distúrbios nasofaríngeos tratáveis, incluindo o raro neoplasma nasofaríngeo.

Perda de Peso

O emagrecimento é o tratamento primário em pacientes acima do peso que apresentam AOS. Ele não apenas afeta a gravidade do distúrbio respiratório durante o

sono, como também contribui para a regressão de alterações metabólicas e cardiovasculares prejudiciais associadas à AOS. Em pacientes diabéticos obesos com um IMC médio maior que 35 kg/m^2, uma intervenção intensiva no estilo de vida resultando em uma perda média de 10,8 kg produziu a diminuição significativamente maior no número de eventos de apneia/hipopneia por hora, menos dessaturação do oxigênio durante o sono e um índice melhor da solução da AOS que o adquirido em um grupo de controle com uma perda média de 0,6 kg.[9] Os pacientes não morbidamente obesos que fazem o emagrecimento não cirúrgico também têm aprimoramentos significativamente maiores na AOS que os controles sem essa perda de peso. Nos pacientes gravemente obesos com AOS acentuada, a perda de peso adquirida com a cirurgia bariátrica melhora significativamente, mas geralmente não resolve, a AOS.[10]

Tratamento de Outras Doenças Associadas

É importante tratar condições subjacentes como diabetes (Capítulo 237) e insuficiência cardíaca (Capítulo 59) nos pacientes com AOS, mas esse tratamento não substitui o tratamento da AOS propriamente dita. Por exemplo, nos pacientes com AOS e insuficiência cardíaca, a superestimulação atrial cardíaca fornece pequenos aprimoramentos nos IAH e na dessaturação do oxigênio relacionada ao sono, mas não é tão eficiente quanto o CPAP.

Cirurgia

Traqueostomia

A traqueostomia que ultrapassa o local da obstrução da via aérea diminui a morbidade e a mortalidade e melhora as anormalidades gasosas na AOS. No entanto, a traqueostomia dificulta a fala e é reservada apenas para os casos mais graves e para pacientes cuja síndrome concomitante de hipoventilação não responde a formas não invasivas de PAP.

Uvulopalatofaringoplastia

Os procedimentos para reduzir o tecido da úvula ou palato, que antigamente eram amplamente recomendados, não mostraram um benefício coerente em estudos de alta qualidade. [11] Como resultado, a uvulopalatofaringoplastia, a redução volumétrica de tecido do palato ou da língua (ou de ambos) por radiofrequência, e a uvuloplastia por *laser* não são recomendados como terapias de primeira linha para tratar os pacientes de AOS sintomáticos.

Terapia Medicamentosa

No momento, não existe uma terapia farmacológica aceitavelmente eficaz para a AOS. Estimulantes respiratórios, incluindo medroxiprogesterona e acetazolamida, não provaram ser efetivos em pacientes com $PaCO_2$ normal. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, incluindo fluoxetina e paroxetina, têm sido associados à diminuição do índice de apneia durante o sono NREM, mas não no sono REM em um pequeno número de pacientes. Antidepressivos tricíclicos mostraram alguma utilidade

predominantemente na AOS durante o sono REM, por diminuirem o volume de sono REM, porém efeitos colaterais postergam seu uso. A terapia de reposição hormonal pode melhorar o distúrbio em mulheres pós-menopausa.

Prognóstico

Os estudos na população mostraram um risco elevado de mortalidade por todas as causas, cerebrovascular e coronariana nos pacientes com AOS grave não tratadas e com o IAH de 30 ou mais por hora, independentemente de outros fatores de risco importantes. Quando o CPAP é prescrito para pacientes com AOS grave, o índice de sobrevivência em cinco anos é significativamente mais alto se com uma boa adesão de CPAP (> 6 horas/dia) do que naqueles com adesão ruim. Como outros pacientes com distúrbios do sono (Capítulo 142), os portadores de AOS apresentam maior risco de morbidez e mortalidade em acidentes em veículos, em comparação aos motoristas que não sofrem de AOS.

Grau A

1. Giles, T., Lasserson, T. J., Smith, B. H., et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2006. [CD001106].
2. Mulgrew, A. T., Fox, N., Ayas, N. T., et al. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med*. 2007; 146:157–166.
3. Berry, R. B., Hill, G., Thompson, L., et al. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep*. 2008; 31:1423–1431.
4. Nilius, G., Happel, A., Domanski, U., et al. Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance. *Chest*. 2006; 130:1018–1024.
5. Smith, I., Lasserson, T. J. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD003531].
6. Smith, I., Nadig, V., Lasserson, T. J. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines for adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD007736].
7. Lim, J., Lasserson, T. J., Fleetham, J., et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2006. [CD004435].
8. Skinner, M. A., Kingshott, R. N., Filsell, S. Efficacy of the "tennis ball technique" versus nCPAP in the management of position-dependent obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology*. 2008; 5:708–715.
9. Foster, G. D., Borradaile, K. E., Sanders, M. H., et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *The Sleep Ahead Study. Arch Intern Med*. 2009; 169:1619–1626.

10. Greenburg, D. L., Lettieri, C. J., Eliasson, A. H. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009; 122:535–542.
11. Aurora, R. N., Casey, K. R., Kristo, D., et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010; 33:1408–1413.

Leituras sugeridas

Kasai, T., Bradley, T. D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:119–127. *Análise.*

Pack, A. I., Pien, G. W. Update on sleep and its disorders. *Annu Rev Med*. 2011; 62:447–460. *Análise com foco em apneia obstrutiva do sono.*

No Brasil

Existem vários dados sugerindo que a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é muito prevalente no Brasil. No estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo em 2008, onde cerca de 1.100 indivíduos realizaram polissonografia completa, a prevalência da SAOS foi de cerca de 30%. Os indivíduos estudados nesse estudo foram cuidadosamente escolhidos e, portanto, são uma amostra representativa da cidade. Esses números são mais altos do que os anteriormente publicados em outras partes do mundo. Uma possível explicação é que o estudo brasileiro é mais recente e empregou metodologia mais sensível para a detecção de eventos respiratórios. Outro dado alarmante desse estudo foi a constatação de alta prevalência de obesidade na cidade de São Paulo.

Os motoristas profissionais no Brasil e no mundo são um grupo de alto risco para SAOS, pois são na maioria homens de meia-idade, sedentários, com hábitos alimentares inadequados. Nesse grupo a prevalência de obesidade é extremamente alta. Um estudo realizado com mais de 10.000 motoristas profissionais no Estado de São Paulo encontrou que 26% apresentavam alto risco de SAOS através do questionário de Berlim, que avalia três domínios: ronco, cansaço e presença de obesidade ou hipertensão arterial sistêmica. Entre os indivíduos com alto riso de SAOS a maioria admitiu que já tinha ao menos uma vez cochilado ao volante. A SAOS é reconhecidamente um fator de risco para acidentes automobilísticos, e portanto o Brasil não foge desse grave problema. No ano de 2008 surgiu uma lei determinando que os motoristas profissionais, ao renovarem sua carteira profissional, deverão passar por avaliação de risco de SAOS por meio de questionário e exame físico padronizado. Os motoristas com alto risco de SAOS deverão ser encaminhados para avaliação especializada. Um problema é que o país não terá condições de realizar polissonografia completa em todos os motoristas profissionais. Uma perspectiva, estudada em vários países, incluindo o Brasil, é a validação de sistemas simplificados de monitorização

portátil realizada na residência para o diagnóstico de SAOS.

Bibliografia

Moreno, C. R., Carvalho, F. A., Lorenzi, C., Matuzaki, L. S., Prezotti, S., Bighetti, P., Louzada, F. M., Lorenzi-Filho, G. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int*. 2004; 21(6):871–879.

Santos-Silva R, Tufi k S, Comway SG, Taddei JA, Bittencourt LRA: São Paulo Epidemiologic Sleep Study: Rationale, Design, Sampling, and Procedures. Sleep Med in press.

101

Abordagens intervencionistas e cirúrgicas na doença pulmonar

Armin Ernst and Malcolm M. Decamp

Os procedimentos intervencionistas e cirúrgicos atualmente disponíveis podem fornecer informações diagnósticas sobre o estadiamento, e por vezes permitem tratar definitivamente ou paliar efetivamente os pacientes com doenças pulmonares benignas, infecciosas e malignas.

Broncoscopia

A broncoscopia permite uma visualização direta das vias aéreas principais e acesso ao parênquima pulmonar para a biópsia às cegas. A terapia endobrônquica tem sido usada convencionalmente para o tratamento da obstrução central da via aérea, mas novos desenvolvimentos tecnológicos permitem o diagnóstico minimamente invasivo e o estadiamento do câncer de pulmão com o ultrassom endobrônquico (EBUS) e abordagens endoscópicas para doenças como o enfisema.

Broncoscopia para a Obstrução Central da Via Aérea

Os distúrbios que causam a obstrução central das vias aéreas, como a traqueia, brônquios principais e brônquios intermediários, são uma indicação comum da broncoscopia terapêutica. A obstrução da via aérea pode ser causada por neoplasias (p. ex., carcinoma broncogênico ou doença metastática para os brônquios) e distúrbios benignos (sarcoidose, amiloidose, bócio). A redução no lúmen da via aérea pode permanecer assintomática até que um diâmetro crítico (5 a 8 mm) seja atingido, ou um novo evento (infecção, sangramento ou obstrução por muco) exacerbe o estreitamento adjacente.

Manifestações clínicas e diagnósticos

Um alto índice de suspeita é obrigatório, porque pacientes com obstrução central da via aérea muitas vezes não apresentam sintomas específicos. O estridor é um sinal de insuficiência respiratória iminente e requer uma intervenção urgente.

A hemoptise pode ser proeminente nos pacientes com neoplasias. Alguns pacientes podem apresentar uma pneumonia pós-obstrutiva que não responde bem ao tratamento com antibióticos ou sofre recorrência. No entanto, a maioria dos pacientes apresenta sintomas inespecíficos, incluindo dispneia e tosse.

Os pacientes que tenham fatores de risco para a obstrução crônica da via aérea, que apresentem sintomas coerentes com a obstrução e que não respondam à terapia convencional, devem fazer uma tomografia computadorizada (TC) da via aérea (Fig. 101-1) e uma broncoscopia flexível (Fig. 101-2). Uma vez que a perda da patência das vias aéreas pode ser fatal, a avaliação desses pacientes deve ser realizada por indivíduos experientes no manejo das disfunções críticas das vais aéreas.

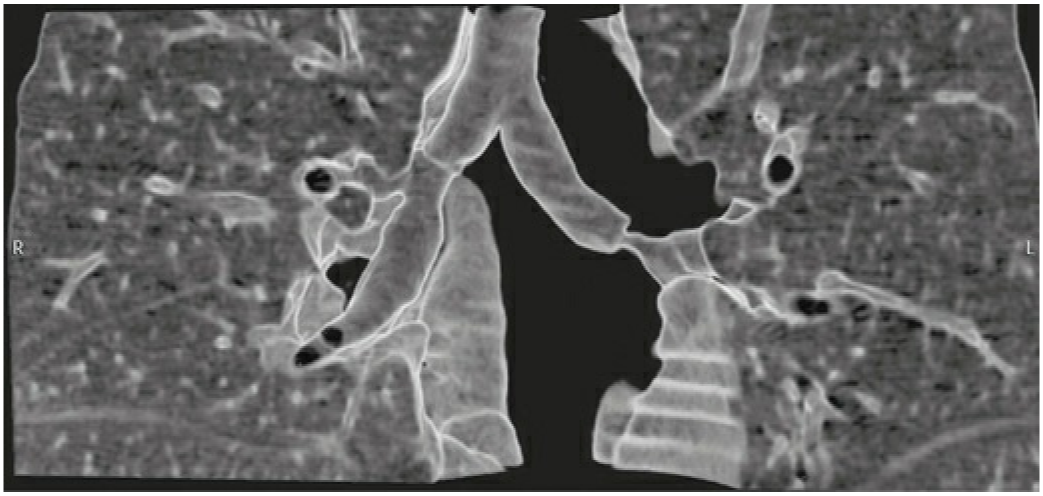

FIGURA 101-1 Reconstrução tridimensional de tomografia computadorizada de uma mulher de 20 anos após o transplante pulmonar bilateral.
A imagem mostra claramente a estenose de alto grau no nível da anastomose principal esquerda.
As vias aéreas à direita estão normais.

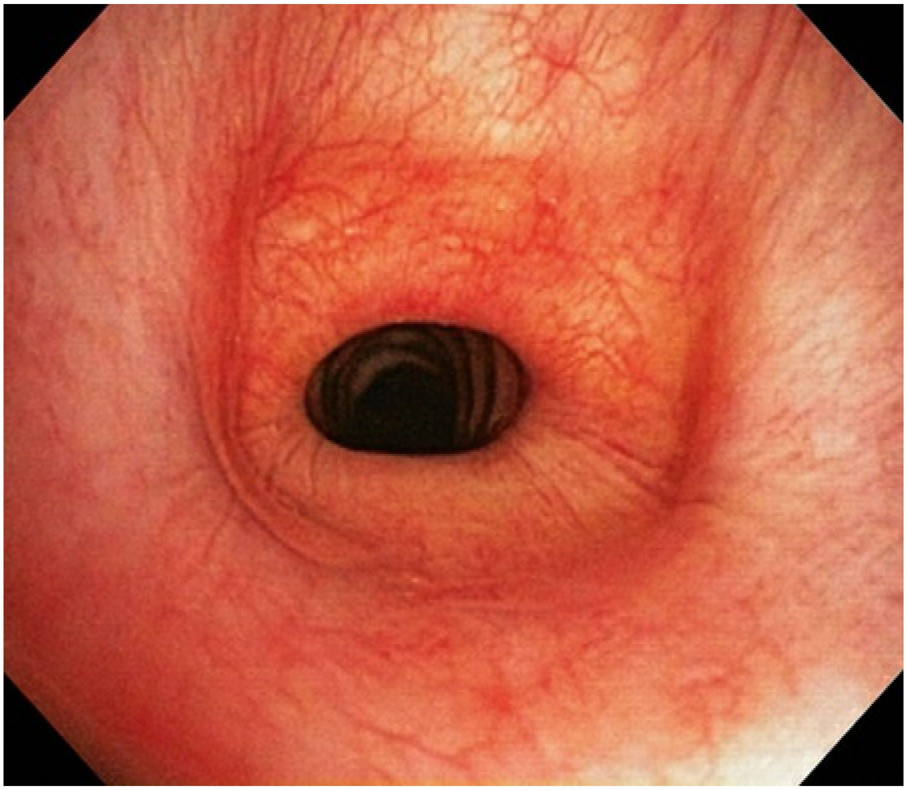

FIGURA 101-2 Visão broncoscópica da traqueia proximal em um homem de 54 anos com falta de ar e estridor.
Observa-se estreitamento circunferencial significativo no espaço subglótico, coerente com estenose subglótica induzida pelo refluxo gástrico.

Tratamento

A remoção do tecido que causa a obstrução é um objetivo-chave no alívio da obstrução da via aérea. O desbridamento mecânico, que é acompanhado pela "enucleação" do tecido com o cilindro do broncoscópio rígido, é a abordagem mais segura nos pacientes com obstrução crônica da via aérea. Embora o *laser* e a eletrocauterização possam ser usados para a vaporização do tecido tumoral, a técnica preferencial é usar a eletrocauterização ou a coagulação com plasma de argônio antes do desbridamento mecânico, em um procedimento conhecido como *desbridamento mecânico pelo calor*.

A colocação de *stents* na via aérea é o principal tratamento para a obstrução causada por compressão extrínseca, como observado nos pacientes com grandes massas mediastinais malignas. No entanto, a colocação de *stents* é associada a complicações no longo prazo, incluindo fratura de *stents*, lesão das vias aéreas, oclusão secundária, infecção e migração da prótese. Portanto, ela deve ser considerada essencialmente um procedimento paliativo para as neoplasias.

Para as neoplasias, o desbridamento local pode melhorar provisoriamente a situação clínica enquanto as opções de ressecção são consideradas. Se a lesão ou o paciente for considerado inoperável, esses procedimentos (com ou sem a colocação de *stents*) são normalmente um complemento da terapia definitiva com radioterapia. Os pacientes com obstrução neoplásica da via aérea tratados por endoscopia geralmente apresentam uma melhora significativa na qualidade de vida e tem menores chances de

apresentar complicações pela doença regional em relação a complicações pela doença a distância.

Ultrassom Endobrônquico

A broncoscopia é um componente essencial na avaliação e no estadiamento dos pacientes com tumores torácicos. O ultrassom endobrônquico é incorporado à ponta de endoscópios especiais e fornece a visualização ultrassonográfica de anormalidades no perímetro da via aérea, permitindo que biópsias transbrônquicas por agulha sejam direcionadas às áreas anormais, em vez de serem feitas de maneira cega. O emprego do ultrassom endobrônquico para biópsia dos linfonodos aumentados diminuiu a necessidade de emprego da mediastinoscopia como instrumento para a biópsia de linfonodos mediastinais no estadiamento ou diagnóstico do câncer, e pode ser útil para o diagnóstico da sarcoidose (Capítulo 95). Por exemplo, o acréscimo do ultrassom endobrônquico para o estadiamento cirúrgico melhora a sensibilidade para localizar as metástases linfonodais e pode reduzir o índice de toracotomia desnecessária de 18 para 7%. [1]

Abordagens Cirúrgicas

Cirurgias Abertas

A toracotomia tem sido a cirurgia padrão para avaliação do espaço pleural, parênquima, hilo pulmonar, mediastino e diafragma ipsilateral. A ventilação pulmonar seletiva, obtida pelo uso de um tubo endotraqueal de duplo lúmen ou de um bloqueador brônquico, permite que o pulmão seja desinsuflado e visualizado. Dada a precisão e a exatidão da ressonância magnética (RM) e da TC na avaliação pré-operatória, muitas cirurgias podem ser realizadas com incisões menores, com uma técnica que poupa os músculos e permite acesso específico à patologia local. Muitas doenças pulmonares também podem ser abordadas pela esternotomia mediana, que permite acesso aos dois pulmões, embora o acesso ao lobo inferior esquerdo possa ser difícil por essa incisão.

Cirurgia Toracoscópica Videoassistida

A toracoscopia, ou cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS), exige duas ou três incisões, chamadas de *portas*, para inserir os instrumentos em qualquer espaço intercostal. Uma configuração comum é colocar uma porta para o videotoracoscópio e duas para a instrumentação endoscópica. Na abordagem com VATS, a recuperação é mais curta do que a de uma toracotomia aberta, porque pouco (ou nenhum) músculo é seccionado e os espaçadores mecânicos de costelas não são usados.

O tamanho das incisões cirúrgicas depende dos objetivos do procedimento e dos achados anatômicos no momento da exploração. Aderências pleurais inesperadas ou fissuras lobares incompletas podem demandar extensão da incisão para facilitar a visualização. Em pacientes submetidos à ressecção anatômica, como segmentectomia ou

lobectomia, pelo menos uma das incisões de porta é ampliada em 4 a 8 cm para permitir a extração do pulmão ressecado do hemitórax.

Cirurgia para a doença pulmonar benigna

Várias doenças pulmonares benignas se manifestam como lesões parenquimatosas focais que exigem biópsia tecidual para o diagnóstico. Essencialmente, a toracoscopia substituiu a toracotomia limitada e a ressecção em cunha para esse fim. A VATS fornece uma visão mais completa do hemitórax ipsilateral, incluindo as pleuras visceral, parietal e mediastinal. Nódulos subpleurais que são muito pequenos para serem visualizados pelos exames de imagem pré-operatórios podem ser identificados e biópsias representativas podem ser obtidas.

Pneumotórax Espontâneo

Embora a maioria dos pneumotórax espontâneos (Capítulo 99) não seja complicada, até 20% dos pacientes desenvolvem complicações como pneumotórax hipertensivo, escape aéreo persistente apesar da drenagem com tubo ou pneumotórax recorrente ipsi- ou contralateralmente. Os pacientes que desenvolvem um segundo pneumotórax têm uma chance de 70 a 80% de uma terceira recorrência dentro de dois anos. A conduta cirúrgica para o tratamento dos pneumotórax recorrentes é a ressecção com VATS dos *blebs* (bolhas) subpleurais responsáveis pelo pneumotórax, normalmente combinada com a abrasão mecânica da pleura parietal ou pleurodese química com instilação de talco para causar uma reação inflamatória que permita a adesão do pulmão à parede torácica.

Bolhas Gigantes

A maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem doença parenquimatosa difusa, mas um pequeno número de pacientes com DPOC apresenta bolhas como apresentação predominante ou bolhas gigantes que podem ocupar 50% ou mais do volume do hemitórax, comprimindo parênquima pulmonar relativamente preservado. As indicações da bulectomia incluem sintomas progressivos com incapacidade física comprovada, espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo (Capítulo 85) e uma única lesão bolhosa ou dominante com demonstração radiográfica de compressão de parênquima pulmonar preservado. Tanto a incisão como a plicatura podem remover a lesão bolhosa.

Doença Pulmonar Neoplásica

Nódulos Pulmonares Solitários

A maioria dos nódulos pulmonares solitários (Fig. 197-5 no Capítulo 197) se apresenta na periferia do pulmão, além do alcance da broncoscopia diagnóstica. Para essas lesões, a biópsia excisional com VATS de um pequeno nódulo pulmonar leva a um diagnóstico

definitivo em quase todos os casos e geralmente é preferível à biópsia com agulha transtorácica. Além disso, a toracoscopia pode permitir o estadiamento nodal concomitante nos casos onde uma neoplasia primária (Capítulo 197) for confirmada. Na ausência de adenopatia regional, os pacientes com lesões primárias de pulmão malignas podem fazer a ressecção definitiva no mesmo tempo cirúrgico.

Câncer Pulmonar Primário

Nos pacientes com neoplasia primária de pulmão, estadiamento linfonodal negativo e reserva pulmonar adequada, a lobectomia ou pneumonectomia é indicada para obter a maior taxa de sobrevida e reduzir o risco de recorrência local. A lobectomia pode ser realizada por uma toracotomia ou VATS com resultados semelhantes. Embora a ressecção em cunha da VATS no câncer primário de pulmão não tenha sido estudada especificamente em ensaios randomizados, as evidências disponíveis sugerem que uma ressecção aberta em cunha possa não ser tão boa quanto a lobectomia para o estadiamento ou a sobrevida livre de doença.

Câncer Metastático

O pulmão é um local frequente de recorrência de metástases. As histologias mais comuns incluem câncer colorretal (Capítulo 199), carcinoma de células renais (Capítulo 203) sarcoma (Capítulo 209), melanoma (Capítulo 210), câncer de mama (Capítulo 204) e câncer de cabeça e pescoço (Capítulo 196). A VATS é frequentemente o procedimento diagnóstico de escolha para detectar e localizar nódulos muito pequenos para uma biópsia percutânea confiável.

A função da metastectomia pulmonar como terapia para a doença avançada continua sendo controversa. Índices de sobrevida em cinco anos em torno de 20 a 30% foram relatados para pacientes selecionados, principalmente se o intervalo livre de doença desde o diagnóstico original até a metástase para o pulmão for superior a três anos. Com frequência, esses casos requerem a ressecção de nódulos pulmonares bilaterais, o que por sua vez indica a esternotomia mediana, a incisão em *clamshell* (bitoracotomia anterolateral transesternal) ou a VATS bilateral e sequencial.

Cirurgia para doenças pulmonares avançadas: cirurgia de redução do volume pulmonar

O enfisema (Capítulo 88) é a doença pulmonar progressiva crônica incapacitante mais comum tratada por pneumologistas e cirurgiões torácicos. Em pacientes selecionados (Tabela 101-1), a cirurgia de redução do volume pulmonar confere benefícios duráveis sintomáticos, fisiológicos e de sobrevida, em comparação com a terapia medicamentosa (Fig. 101-3), para os pacientes com enfisema grave, mas que não têm um volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) abaixo de 20% do previsto e uma distribuição homogênea do enfisema na TC ou uma capacidade de difusão abaixo de 20% do previsto. [2] No entanto, análises de subgrupo sugerem que o benefício está principalmente nos

pacientes com doença predominante nos lobos superiores.

Tabela 101-1

Critérios de inclusão e exclusão para a cirurgia de redução do volume pulmonar

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
Evidência radiográfica de enfisema, envolvendo principalmente os lobos superiores
Hiperinflação evidenciada por CPT > 100% predito e VR > 150% predito
VEF1 > 20 e < 45% previsto (após broncodilatador)
DLCO > 20% previsto
Dispneia grave
Restrição das atividades de vida diária
Redução na qualidade de vida
Abstinência de tabaco
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Tabagismo ativo
Bronquiectasias
Nódulo pulmonar exigindo avaliação
Produção excessiva de escarro diariamente
Toracotomia prévia
Doença pleural óbvia
Isquemia coronariana ativa ou induzível
Hipertensão pulmonar
FEVE deprimida (<45%)
Obesidade (IMC > 32)
Incapaz ou não disposto a participar da reabilitação pulmonar
Esteroides sistêmicos, ≥20 mg prednisona/dia

IMC = índice de massa corporal; DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total.

Adaptado de DeCamp MM Jr, McKenna RJ Jr, Deschamps CC, et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality and morbidity. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:442-446; and DeCamp MM Jr, Lipson D, Krasna M, et al. The evaluation and preparation of the patient for lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:427-431.

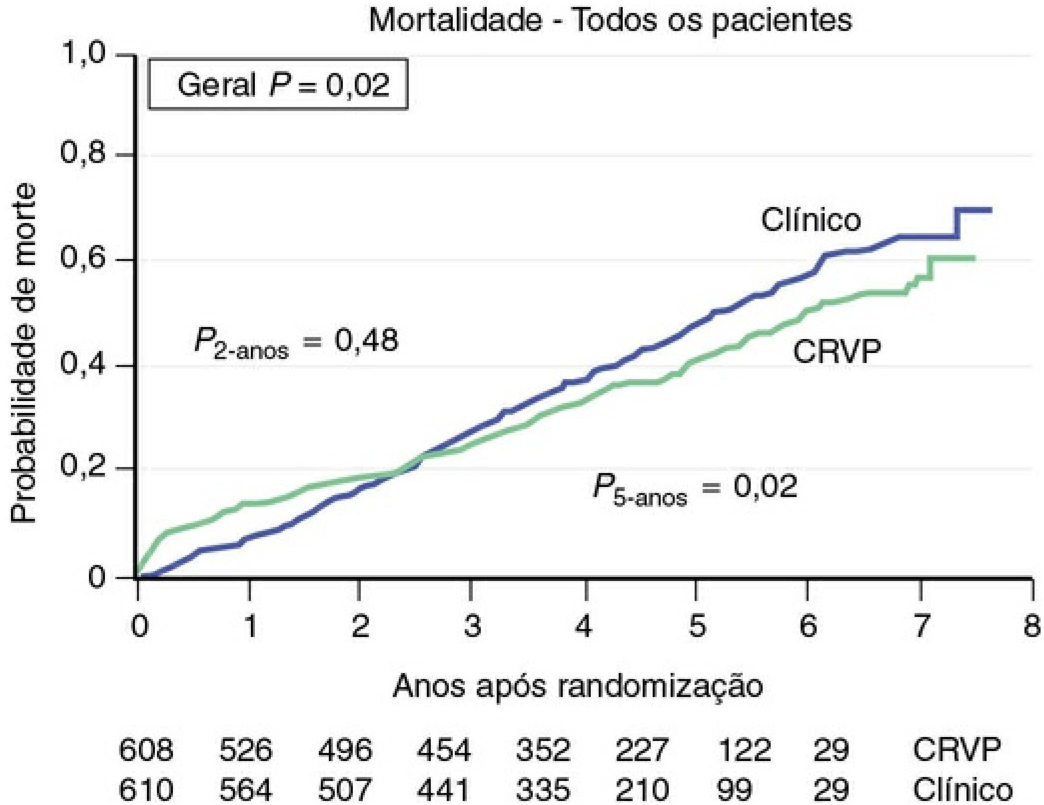

FIGURA 101-3 Mortalidade em longo prazo de todos os pacientes tratados com cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP) *versus* terapia clínica otimizada no National Emphysema Treatment Trial.
Observe a redução estatisticamente significativa (P = 0,02) no risco relativo (RR = 0,85) de morte para a coorte cirúrgica. (Adaptado de Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al, for the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:431-443.)

Para os pacientes elegíveis, a maioria dos programas requer reabilitação pulmonar pré-operatória de seis a 10 semanas, seguida pelo teste cardiopulmonar de exercício para analisar os riscos e benefícios da cirurgia. Os pacientes com enfisema predominante no lobo superior e baixa capacidade de exercício pré-operatório têm um risco quase 50% menor de morte após a cirurgia de redução do volume pulmonar, em comparação com a terapia clínica continuada. Os pacientes de alto risco (obstrução acentuada da via aérea – VEF1 < 20%) devem ser avaliados para transplante de pulmão a menos que a doença seja localizada no lobo superior e a troca gasosa, definida pela capacidade de difusão, esteja preservada (Tabela 101-2).

Tabela 101-2

Guia de decisão para a seleção de cirurgia de redução do volume pulmonar *versus* transplante para a doença pulmonar obstrutiva crônica grave

FATORES QUE FAVORECEM A CRVP	FATORES QUE FAVORECEM O TRANSPLANTE
Idade > 65 anos	VEF1 ≤ 20% previsto
Doença predominante no lobo superior	DLCO ≤ 20% previsto
Condições médicas crônicas	Distribuição homogênea ou no lobo inferior da doença
Hepatite B e/ou C	CPT < 100% previsto
Infecção por HIV	VR < 150% previsto
Insuficiência renal	$PaCO_2$ > 60 mm Hg
Cirrose	PaO_2 < 45 mm Hg
Neuropatia	TC6M < 140 m ou
Diabetes mal controlado	< 3 minutos pedalando em bicicleta ergométrica sem carga
Osteoporose	Hipertensão pulmonar
DRGE grave	Bronquiectasia
Dismotilidade esofágica	Infecções pulmonares recorrentes
Neoplasia	
Incapacidade de manter o acompanhamento de longo prazo	
Questões psiquiátricas que limitam a adesão	
Apoio social insuficiente	

TC6M = distância no teste de caminhada em 6 minutos; DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; DRGE = doença de refluxo gastroesofágico; HIV = vírus da imunodeficiência humana; CRVP = cirurgia de redução do volume pulmonar; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total.

Adaptado de Patel N, DeCamp M, Criner GJ. Lung transplantation and lung volume reduction surgery versus transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:447-453.

Em centros experientes, a abordagem bilateral com ressecção com uso de grampeador cirúrgico resulta em quase o dobro do benefício fisiológico em relação à cirurgia unilateral de redução do volume pulmonar, sem afetar adversamente a morbidade ou a mortalidade operatória. A cirurgia de redução do volume pulmonar bilateral usando a abordagem da VATS reduz a duração da hospitalização e aumenta a probabilidade de autonomia nas atividades de vida diária 60 dias após a cirurgia.[3]

Tratamento endoscópico do enfisema

As abordagens endoscópicas de redução do volume pulmonar incluem válvulas de via aérea, bloqueadores, *stents*, uso de selantes e implantes. Diferentemente da cirurgia de redução do volume pulmonar, que causa a cicatrização da pleura peridiafragmática e pode restringir o movimento do diafragma quando se trata o enfisema dos lobos inferiores, a redução endoscópica do volume pulmonar não causa tal cicatrização e pode ter melhores resultados funcionais pós-operatórios. A redução endobrônquica do volume pulmonar pode permitir uma abordagem gradual e em etapas, facilitando o desmame ventilatório dos pacientes com DPOC. Além disso, algumas modalidades dessa terapia, como as válvulas endobrônquicas, são reversíveis e podem ser removidas se não forem benéficas ou se surgirem complicações.

As válvulas endobrônquicas foram desenvolvidas para excluir da ventilação as regiões enfisematosas mais afetadas e reduzir o aprisionamento aéreo dinâmico. Se for possível induzir a atelectasia segmentar ou lobar, um efeito fisiológico semelhante à cirurgia de redução do volume pulmonar pode ser obtido. Em um ensaio randomizado, o implante broncoscópico de válvulas endobrônquicas unidirecionais para permitir o escape, mas não a entrada de ar nas áreas enfisematosas do pulmão, resultou em uma melhoria relativa de 7% no VEF1, mas às custas de maiores taxas de hemoptise, pneumonia e exacerbação da DPOC. [4] A terapia com válvula endobrônquica para o enfisema é mais segura que a cirurgia de redução do volume pulmonar, com um índice de mortalidade relatado de aproximadamente 1%, e a maioria dos pacientes tem alta dentro de dois a quatro dias. A pneumonia pós-obstrutiva não foi uma complicação comumente relatada.

A criação de fenestrações brônquicas extra-anatômicas por broncoscopia permite que o ar aprisionado escape, desviando das vias aéreas obstruídas, desinflando assim parcialmente os segmentos enfisematosos do pulmão através do aumento da ventilação colateral.

Os selantes biológicos induzem atelectasia localizada irreversível, vedando áreas altamente danificadas do pulmão. Diferentemente das válvulas endobrônquicas ou do desvio, os selantes funcionam no nível alveolar, onde a inflamação dos espaços aéreos e a remodelação causam a cicatrização e a contração do parênquima pulmonar. Dentro de seis a oito semanas, uma cicatriz madura e a redução do volume pulmonar funcional reduzem o espaço morto e o volume residual em um grau semelhante ao que pode ser obtido com a cirurgia de redução do volume pulmonar.

Transplantes de pulmão

Aproximadamente 150 centros de transplantes de pulmão no mundo realizam mais de 2.700 transplantes por ano. No Brasil, no ano de 2011, foram realizados cerca de 49 transplantes. O transplante de pulmão é agora uma terapia aceita para todas as formas de doença pulmonar avançada.

As indicações mais comuns para o transplante (Tabela 101-3) são doenças ou condições que compartilham as seguintes características: produzem extrema incapacidade nos pacientes afetados, não respondem à terapia clínica e são responsáveis por uma expectativa de vida limitada. Com exceção de um pequeno número de casos de sarcoidose e de linfangioleiomiomatose, a doença pulmonar original normalmente não recorre após o transplante pulmonar.

Tabela 101-3

Indicações e contraindicações do transplante de pulmão

TRANSPLANTE DE PULMÃO UNILATERAL	PACIENTES (%)	TRANSPLANTE DE PULMÃO BILATERAL	PACIENTES (%)
INDICAÇÕES			
DPOC	49	FC, bronquiectasia	31
Fibrose pulmonar, sarcoidose	31	Enfisema	26
Deficiência de α_1-antitripsina	6	Deficiência de α_1-antitripsina	8
HPP, Eisenmenger	1,2	HPP, Eisenmenger	6
FC, bronquiectasia	2,4	Fibrose pulmonar, sarcoidose	17
Retransplante	3	Retransplante	2
Outro*	7	Outro*	10
CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS			
Disfunção avançada de órgão extrapulmonar intratável (p. ex., coração, fígado, rim)			
DAC não tratável por ICP ou revascularização miocárdica			
Função ventricular esquerda ruim (possibilidade de considerar o transplante de coração-pulmão)			
Neoplasia dentro de dois anos (exclui carcinoma espinocelular ou basocelular)			
Intervalo preferencial de cinco anos livre de doença			
Infecção extrapulmonar incurável			
Infecção por vírus de imunodeficiência humana			
Positividade para o antígeno da hepatite B			
Hepatite C com evidência histológica da doença hepática ativa			
Abuso ativo de substâncias (incluindo cigarro)			
Doença musculoesquelética grave afetando o tórax			
Má aderência documentada			
Condição psiquiátrica intratável que compromete a adesão			
Ausência de um apoio social coerente e confiável			
CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS			
Idade fisiológica > 65 anos			
Status nutricional ruim (<70% peso corporal ideal)			
Obesidade grave (IMC > 30 kg/m)			
Osteoporose sintomática			
Colonização com fungos, micobactérias ou bactérias altamente virulentos e/ou altamente resistentes			
Necessidade de ventilação invasiva e/ou suporte circulatório			
Condições médicas crônicas descontroladas (p. ex., diabetes, hipertensão, DRGE)			
Status funcional grave com potencial de reabilitação ruim			
Problemas psicossociais potenciais que afetem adversamente o resultado			
Uso de dose alta de corticosteroides (>20 mg de prednisona diariamente)			

BMI = índice de massa corporal; DAC = doença arterial coronariana; FC = fibrose cística; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; VE = ventrículo esquerdo; ICP = intervenção coronariana percutânea; HPP = hipertensão pulmonar primária.

*Outro inclui linfangioleiomatose, bronquiolite obliterante não relacionada a retransplante e outras indicações.

Adaptado de Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report—2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:989-1049; and Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update. A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-755.

Tipos de Procedimentos

Atualmente, quatro tipos de procedimentos para transplantes de pulmão são realizados. O transplante unilateral de pulmão é tipicamente realizado através de toracotomia com incisão posterolateral e demanda três anastomoses: do brônquio principal, da artéria pulmonar e das veias pulmonares e átrio esquerdo. O pulmão contralateral não é removido, de modo que o transplante unilateral de pulmão não é realizado em pacientes com pulmões acometidos por infecção bilateralmente (p. ex., pacientes com fibrose cística ou bronquiectasias) (Tabela 101-3).

O *transplante pulmonar bilateral (ou duplo)* é realizado de maneira sequencial, o que é, funcionalmente, equivalente a dois transplantes unilaterais de pulmão realizados durante uma só cirurgia, mais comumente através de uma esternotomia transversa (incisão em *clamshell* [bitoracotomia anterolateral transesternal, aspecto em "casca de marisco"]). Ela envolve a realização de seis anastomoses: de ambos os brônquios principais, ambas as artérias pulmonares e ambos os conjuntos de veias pulmonares. É o procedimento de escolha em pacientes com pulmões infectados bilateralmente e também em certos pacientes com enfisema, hipertensão pulmonar primária e outras doenças (Tabela 101-3). O transplante bilateral é o procedimento de escolha para quase todas as indicações, porque o receptor de dois pulmões pode esperar uma sobrevida de 6,6 anos, em comparação a 4,6 anos para o receptor de um único pulmão.

Atualmente, o *transplante de coração-pulmão* é realizado em apenas cerca de 75 casos por ano. Trata-se de um procedimento em bloco, com anastomoses atrial direita, aórtica e traqueal distal. Ele é realizado em pacientes com doença pulmonar avançada e cardiopatia irreparável coexistente, normalmente associada a uma hipertensão pulmonar fixa, e síndrome de Eisenmenger (Capítulo 69).

O *transplante lobar de um doador vivo* envolve a remoção de um lobo inferior de cada dois doadores vivos. Um lobo é implantado em cada hemitórax do receptor, de maneira similar ao transplante pulmonar bilateral.

Avaliação dos Receptores Potenciais de Transplantes

O candidato ideal para o transplante pulmonar é o portador de doença pulmonar não responsiva à terapia clínica, mas que, no restante, exibe boa saúde. Pacientes que apresentam enfermidades graves devido à doença pulmonar frequentemente também apresentam estado nutricional precário, disfunção orgânica coexistente importante, infecção refratária ou outras contraindicações ao transplante. As recomendações específicas, baseada em evidências, para referência com vistas à avaliação do paciente para o transplante variam na dependência da doença de base.

Nos EUA, o sistema de alocação de pulmões para transplante é baseado na sobrevida estimada específica da doença e do paciente durante o período de espera e após o enxerto do órgão, refletindo assim um benefício global do transplante. As avaliações iniciais do sistema, que foi introduzido em 2005, indicam um tempo de espera menor, aumento no número total de transplantes realizados, diminuição da mortalidade na lista de espera e

uma sobrevida global inalterada após o transplante. Até 2012, o Brasil não dispõe de sistema de alocação para priorização de pacientes para transplantes, de modo que os pacientes são transplantados seguindo a ordem de inclusão na lista.

Questões Pós-transplante

A maioria das questões médicas com as quais pacientes e médicos se deparam após o transplante de pulmão, independentemente da doença de base que motivou a realização da cirurgia, são as consequências do transplante e dos medicamentos pós-transplante. Exemplos dessas questões incluem a imunossupressão, as infecções e suas profilaxias, a rejeição aguda e crônica do aloenxerto e as complicações não pulmonares do transplante.

Imunossupressão

O esquema quimioterápico padronizado para imunossupressão após o transplante de pulmão consiste em um inibidor de calcineurina, como ciclosporina ou tacrolimus, azatioprina ou micofenolato mofetil, e corticosteroides. Alguns centros acrescentam uma medicação com anticorpos antilinfócitos nos primeiros dias após o transplante, mas o efeito dessa prática nas não mostrou melhora nos desfechos.

Infecções e Profilaxia após o Transplante de Pulmão

Os receptores de transplante de pulmão estão sujeitos a alto risco de infecções bacterianas, virais, fúngicas e protozoárias. As infecções são a principal causa de morte durante o período pós-transplante inicial. Nos três primeiros meses após o transplante, as infecções bacterianas são responsáveis pela maioria dos óbitos. Em aproximadamente um terço dos pacientes, a pneumonia é diagnosticada nas primeiras semanas após o transplante, sendo as bactérias Gram-negativas a causa em 75% dos casos. Os pacientes com rejeição crônica frequentemente desenvolvem colonizações e infecções recorrentes, em geral, por *Pseudomonas* spp.

Entre os patógenos virais potenciais, o citomegalovírus (CMV, Capítulo 384) é o mais importante nos receptores de transplante de pulmão. Os pacientes soronegativos que recebem o enxerto de um doador soropositivo estão sujeitos a um risco particularmente alto de desenvolver uma infecção clinicamente significativa pelo CMV. Os pacientes soronegativos que têm um doador soronegativo têm um risco baixo de infecção se forem tratados com hemoderivados soronegativos. O vírus Epstein-Barr (EBV) está associado ao desenvolvimento de doenças linfoproliferativas pós-transplante.

As espécies de *Aspergillus* são a causa mais comum de infecção fúngica invasiva (Capítulo 347). Os pacientes colonizados e aqueles considerados de risco podem receber anfotericina B inalada profilática.

Devido à natureza do esquema quimioterápico imunossupressor usado, os pacientes estão sujeitos a um alto risco de infecção pelo protozoário *Pneumocystis jirovecii* (Capítulo 349). O uso profilático da associação de sulfametoxazol-trimetoprim (um comprimido com dose dobrada três vezes por semana, indefinidamente) praticamente eliminou a

pneumonia por *Pneumocystis*.

Rejeição Aguda

Histopatologicamente, a manifestação inicial da rejeição aguda é uma resposta inflamatória com predominância de linfócitos, em geral, centrada em torno dos vasos sanguíneos e/ou das vias respiratórias. Por convenção, a rejeição aguda é graduada histologicamente de 0 (normal) a 4 (grave) com subclasses definidas pela presença ou ausência de inflamação das vias aéreas.

O risco de rejeição aguda do aloenxerto é maior nos primeiros meses após o transplante e declina com o passar do tempo. Múltiplos episódios de rejeição aguda são o principal fator de risco para o desenvolvimento subsequente da rejeição crônica.

Clinicamente, os pacientes podem apresentar febre, tosse e dispneia ao esforço. A avaliação pode demonstrar estertores e roncos na ausculta pulmonar, um declínio da função pulmonar pela espirometria, leucocitose, opacidades na radiografia de tórax e dessaturação ao esforço. A apresentação clínica é indistinguível da pneumonia de etiologia infecciosa e a impressão clínica é acurada em apenas 50% dos casos.

O tratamento da rejeição aguda consiste, frequentemente, em corticosteroides (1 g/dia de metilprednisolona por via intravenosa por três dias).

Rejeição Crônica

Fisiopatologia

A síndrome da bronquiolite obliterante parece ser a manifestação de rejeição crônica. Os fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome incluem o número de episódios de rejeição aguda e, em alguns estudos, infecção prévia sintomática por CMV. Histopatologicamente, as lesões "precoces" demonstram inflamação e ruptura do epitélio das pequenas vias aéreas, seguidas pelo crescimento de tecido de granulação no lúmen das vias aéreas que resulta em obstrução completa ou parcial. O tecido de granulação, então, organiza-se em um padrão estereotipado com fibrose que oblitera a luz da via aérea.

Manifestações clínicas

Clinicamente, a bronquiolite obliterante apresenta sintomas inespecíficos. Caracteristicamente, os pacientes desenvolvem dispneia progressiva ao esforço e a prova de função pulmonar demonstra evidências de obstrução progressiva do fluxo aéreo (Capítulo 85). A bronquiolite obliterante é classificada de acordo com o VEF1: 0 (sem anormalidades significativas) se o VEF1 for maior que 80% do predito; 1 (leve) se o VEF1 for de 65 a 80% do predito; 2 (moderada), se o VEF1 for de 50 a 65% do predito; 3 (grave), se o VEF1 estiver com um valor igual ou inferior a 50% do predito. Nos estágios iniciais, a radiografia de tórax mostra apenas hiperinsuflação, mas bronquiectasias podem surgir à medida que a síndrome progride. Os estágios tardios da bronquiolite obliterante podem evoluir para síndrome de bronquiectasia com tosse produtiva crônica e colonização das

vias respiratórias por espécies de *Pseudomonas*.

Diagnóstico

O diagnóstico de bronquiolite obliterante é feito com base na clínica e na histopatologia. A biópsia transbrônquica tem um baixo rendimento para demonstrar evidências histológicas de bronquiolite obliterante; mas quando encontradas, são diagnósticas. Em pacientes com suspeita clínica, a exclusão de estenose anastomótica e de infecção pulmonar oculta é suficiente para estabelecer o diagnóstico.

Tratamento Rx

Vários tratamento foram tentados, incluindo pulsoterapia com corticosteroides, anticorpos antilinfócitos, irradiação linfoide total, fotoforese e ciclosporina inalatória, mas nenhum foi claramente estabelecido como efetivo. A maioria dos pacientes com bronquiolite obliterante apresenta declínio progressivo na função pulmonar, apesar da imunossupressão.

Prognóstico

A bronquiolite obliterante é a principal causa de mortalidade tardia após transplante de pulmão. Metade dos receptores de transplante de pulmão que sobreviverem até cinco anos terá bronquiolite obliterante comprovada na biópsia ou o diagnóstico clínico da respectiva síndrome.

Complicações Clínicas não Pulmonares do Transplante de Pulmão

A maioria das complicações clínicas não pulmonares que surgem em pacientes após o transplante de pulmão é resultado da terapia imunossupressora. Praticamente todos os receptores de transplante pulmonar desenvolvem uma ou mais dessas complicações.

A osteoporose (Capítulo 251) é comum devido ao uso prolongado de corticoesteroides e ciclosporina. A densidade óssea deve ser monitorizada periodicamente e terapia farmacológica deve ser instituída se houver perda óssea excessiva.

A insuficiência renal crônica (Capítulo 132) é comum e resultante da terapia com os inibidores da calcineurina ciclosporina ou tacrolimus, pois ambos afetam o tônus aferente vascular renal e provocam uma queda média de 50% na taxa de filtração glomerular nos 12 meses após o transplante de pulmão. A hipertensão arterial sistêmica é comum e causada por corticoesteroides e ciclosporina. Os bloqueadores dos canais de cálcio, frequentemente usados para tratar a hipertensão arterial, elevam os níveis séricos de ciclosporina; a monitorização apropriada e o ajuste da dose são necessários quando se inicia essa terapia. Tanto os corticosteroides quanto o tacrolimus contribuem para o desenvolvimento de diabetes melito e hiperlipidemia.

O transplante de órgãos sólidos está associado a uma maior incidência de neoplasias, provavelmente devido à imunossupressão farmacológica e à alteração na vigilância imunológica. Os pacientes têm maior risco de desenvolver doenças linfoproliferativas e

outros tipos de câncer. As doenças linfoproliferativas pós-transplante ocorrem em cerca de 4% dos pacientes, a maioria associada ao EBV. Essas síndromes podem ser policlonais ou monoclonais. A redução na imunossupressão algumas vezes é terapêutica naqueles com doença policlonal. O prognóstico em pacientes com doença monoclonal é ruim, com pouca resposta à modificação do esquema imunossupressor ou quimioterápico. Os pacientes também estão sujeitos ao maior risco de neoplasias dermatológicas, cervical, anogenital e hepatobiliar após transplante de órgãos sólidos.

Resultados após o Transplante de Pulmão

Atualmente, a mortalidade anual após o transplante de pulmão é de 8 a 10%, principalmente devido à síndrome da bronquiolite obliterante. A sobrevida média após o transplante de pulmão é de aproximadamente 5,4 anos (Fig. 101-4).

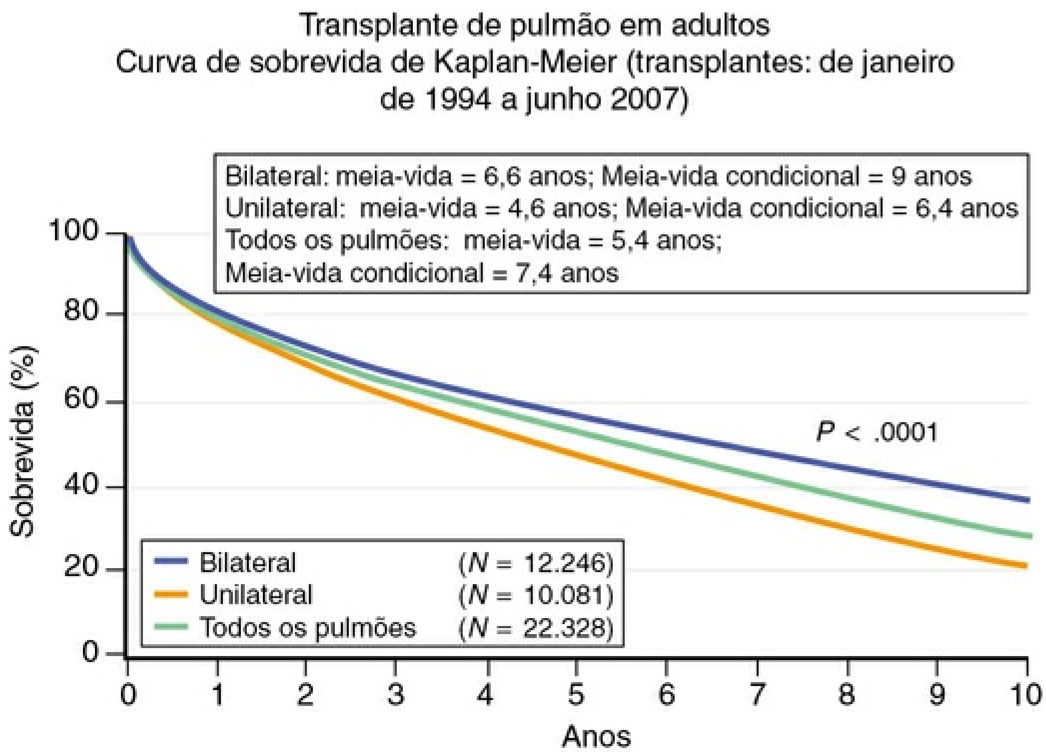

FIGURA 101-4 Estimativas de sobrevida pela curva de Kaplan-Meier para todos os transplantes de pulmão relatados para o Registro Internacional de Transplantes de Pulmão e Coração entre 1994 a 2007.
Observe a grande vantagem de sobrevida estatisticamente significativa conferida pelo transplante bilateral. (Adaptado do Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report—2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:989-1049.)

Grau A

1. Annema, J. T., van Meerbeeck, J. P., Rintoul, R. C., et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304:2245–2252.
2. Naunheim, K. S., Wood, D. E., Mohsenifar, Z., for the National Emphysema

Treatment Trial Research Group, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82:431–443.

3. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127:1350–1360.
4. Sciurba, F. C., Ernst, A., Herth, F. J.F., et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010; 363:1233–1244.

Leituras sugeridas

Ernst, A., Anantham, D. Endoscopic management of emphysema. *Clin Chest Med*. 2010; 31:117–126. *Análise.*

Floreth, T., Bhorade, S. M. Current trends in immunosuppression for lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31:172–178. *Análise.*

Kreisel, D., Krupnick, A. S., Puri, V., et al. Short- and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141:215–222. *A sobrevivência de cinco anos está melhorando, mas é limitada pelo desenvolvimento de bronquiolite obliterante.*

SEÇÃO X

Medicina de cuidados críticos

OUTLINE

Capítulo 102: Abordagem ao paciente no cenário de tratamento intensivo

Capítulo 103: Monitoração respiratória em terapia intensiva

Capítulo 104: Insuficiência respiratória aguda

Capítulo 105: Ventilação mecânica

Capítulo 106: Abordagem ao paciente em choque

Capítulo 107: Choque cardiogênico

Capítulo 108: Síndromes de choque relacionado à sepse

Capítulo 109: Transtornos decorrentes do calor e do frio

Capítulo 110: Envenenamento agudo

Capítulo 111: Lesão elétrica

Capítulo 112: Aspectos clínicos do tratamento do trauma e das queimaduras

Capítulo 113: Picadas de cobras venenosas

Capítulo 114: Venenos de organismos marinhos

Capítulo 115: Rabdomiólise

Abordagem ao paciente no cenário de tratamento intensivo

Deborah J. Cook

A equipe multidisciplinar liderada pela intensivista

Os pacientes portadores de doenças graves na unidade de tratamento intensivo (UTI) geralmente requerem suporte avançado para sobrevivência como ventilação mecânica, agentes inotrópicos ou diálise. A morbidade associada à doença grave inclui complicações decorrentes de doenças agudas e doenças crônicas, de consequências nosocomiais e iatrogênicas, e baixa qualidade de vida entre os sobreviventes. Pacientes criticamente acometidos apresentam maior risco de morte do que qualquer outra população hospitalar. Dessa maneira, os objetivos da terapia intensiva são reduzir a morbidade e a mortalidade, manter a função orgânica e restaurar a saúde. Diferentemente de muitas outras especialidades, a medicina intensiva não se limita especificamente a uma população, doença, diagnóstico ou sistema orgânico.

As equipes de UTIs com médicos de terapia intensiva, geralmente chamados de *intensivistas*, que proveem a consulta obrigatória ou cuidados principais, estão associadas a uma mortalidade na UTI e hospitalar significativamente mais baixa e um tempo de permanência menor na UTI e no hospital. Estes achados enfatizam o valor da disponibilidade local de um médico treinado, que é responsável por conduzir de maneira apropriada triagem, prevenção, diagnóstico, monitoração, tratamento e cuidados paliativos de pacientes críticos.

Além disso, as visitas diárias por um médico da UTI que lidera uma equipe multidisciplinar aparentemente melhoram os resultados. As evidências emergentes sugerem que a liderança, a comunicação e a cultura organizacional possam conduzir o processo de cuidados intensivos. Esses achados favoráveis podem ser atribuídos ao intensivista que coordena um time de trabalho com médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas e capelães para atender às necessidades de pacientes e familiares.

Reposição de líquidos

A infusão intravenosa de líquidos para manter ou restaurar o volume intravascular é um componente importante da terapêutica na UTI. As soluções cristaloides e coloides são de uso disseminado. Cristaloides estão prontamente disponíveis e são baratos, enquanto

coloides requerem menos volume administrado para alcançar um objetivo fisiológico específico. A albumina é uma proteína coloide natural que aumenta a pressão oncótica no meio intravascular, mas sua utilização também está associada a um pequeno risco de transmissão de infecção.

Em um amplo estudo clínico randomizado de reposição de líquidos com soro fisiológico normal ou de albumina a 4%, a mortalidade foi a mesma (21%) em ambos os grupos e não houve diferenças na falência de órgãos, na duração da ventilação mecânica, na terapia de substituição renal ou na extensão de UTI ou estadia hospitalar [1] ; entretanto, o cristaloide resultou em mortalidade mais baixa para o subgrupo pré-específico de pacientes com traumatismo cranioencefálico. Fundamentado nesses dados, a reposição de líquidos com base em cristaloide ou albumina é recomendada para a maioria dos pacientes criticamente doentes, mas os cristaloides são recomendados para pacientes com lesões cranioencefálicas.

O amido hidroxietil intravenoso que, como a albumina, retira líquido extravascular para o espaço intravascular, parece estar associado ao risco aumentado de achados adversos, especialmente a necessidade de terapia de substituição renal no contexto de sepse grave e choque séptico. [2] Embora o amido não demonstre aumento do índice de mortalidade global, ele deve ser evitado em pacientes com sepse grave e choque séptico pendentes em andamento de estudos randomizados.

Sedação, analgesia e estudos clínicos de respiração espontânea

Intubação traqueal, cateterismo venoso central, manejo da dor pós-operatória e outros procedimentos realizados na UTI requerem sedação, analgesia, ou ambas, na maioria dos pacientes. A infusão contínua de sedativos e analgésicos é preferível a *bolus* intermitente porque as infusões garantem a tolerância contínua à ventilação mecânica e fornecem alívio consistente de dor e ansiedade.

A interrupção diária da infusão de sedativos e analgésicos, usando protocolos que oferecem uma oportunidade para que o paciente seja observado em um estado menos sedado, está associada à menor duração da ventilação mecânica e do tempo de estadia na UTI. [3] A abordagem padronizada para sedação e analgesia, combinando um protocolo de titulação de medicamento com uma escala de sedação, pode impactar favoravelmente os resultados da UTI e o gasto com recursos.

A descontinuação de suporte ventilatório é afetada pela sedação e infusões analgésicas e vice-versa. Descansos diários de sedação seguidos por um teste de respiração espontânea aumentam os dias de respiração sem assistência e encurtam a estadia na UTI comparada ao tratamento de sedação usual mais o teste de respiração espontânea diária. [4] Embora as pausas de sedação possam aumentar o risco de autoextubação, o número de pacientes que necessitam de reintubação não parece ter aumentado. No ano seguinte ao estudo, os pacientes que foram tratados com um protocolo "acordar e respirar", que ligou os períodos de pausa de sedação diária com estudos clínicos de respiração espontânea, tiveram uma taxa de sobrevida 32% melhor. Com base nesses dados, uma

escala de tratamento de sedação e analgésico implementada por uma enfermeira com interrupção diária de medicamento e estudos clínicos de respiração espontânea diária é recomendada para pacientes criticamente doentes e ventilados mecanicamente.

Prognósticos a longo prazo para sobreviventes

Para os pacientes que sobrevivem a uma doença crítica, os critérios para a alta da UTI são restabelecimento da estabilidade hemodinâmica, capacidade de proteção de vias respiratórias e respiração espontânea. Entretanto, marcadores de inflamação, disfunção orgânica residual e algum grau de incapacidade funcional persistem na maioria dos sobreviventes da UTI. Os tratamentos administrados na UTI também apresentam sérias sequelas. Por exemplo, bloqueadores neuromusculares e corticoides podem contribuir para a polineuropatia crítica. Esses problemas têm particularmente consequências adversas sérias para pacientes críticos idosos que são restritos antes da hospitalização.

Além disso, ansiedade, estresse pós-traumático e alterações maiores do humor são comuns entre os pacientes e para aqueles que o cuidam durante a recuperação. Entretanto, apesar de a alta da UTI e a alta hospitalar serem marcos na trajetória do paciente, a sequela da doença crítica raramente está resolvida completamente quando o paciente está no hospital ou em casa. Dessa forma, a reabilitação multidimensional pode ser necessária para otimizar o prognóstico a longo prazo entre os sobreviventes de doença crítica e a sua família.

A imobilidade induzida por sedativo é agora conhecida por ser um contribuinte evitável para fraqueza adquirida em UTI e o comprometimento funcional na fase de recuperação de doença crítica. Este conceito sugeriu as intervenções multifacetadas para aprimorar os prognósticos a longo prazo. Em um estudo clínico randomizado de pacientes anteriormente independentes que receberam ventilação mecânica por 72 horas ou menos, a adição da fisioterapia graduada, individualizada e precoce e a terapia ocupacional durante os períodos de pausas de sedação diária aprimoraram a capacidade funcional na alta hospitalar, reduziram a duração de delírios e também o número de dias de ventilação durante o acompanhamento de 28 dias. [5] A descontinuação da terapia como um resultado de instabilidade do paciente, geralmente a assincronia paciente-ventilador, ocorreu em apenas 4% de todas as sessões. Esse estudo clínico destaca como a recuperação de pacientes criticamente doentes pode ser melhorada pelo cuidado multidisciplinar coordenado, incluindo interrupção da sedação, fisioterapia e terapia ocupacional nos primeiros dias de doença crítica.

Aplicação de evidências para a prevenção de complicações de doenças críticas

Consideráveis evidências de intervenções preventivas e terapêuticas eficazes de UTI surgiram em estudos randomizados na última década. Entretanto, as barreiras à aplicação dessas evidências em UTIs em ritmo acelerado podem levar à falta de responsabilidade, à autoridade decisional e aos erros de omissão.

A análise da maioria das práticas clínicas mostra que a disseminação passiva de informações, se escrita ou verbal, geralmente é ineficaz na modificação do comportamento dos médicos. Estratégias mais efetivas para incentivar a implementação de recomendações com base em evidências são educação interativa, auditoria e reação, lembretes (escritos ou digitais), envolvimento de formadores de opinião locais e abordagens multilaterais. No ambiente de UTI de alta perspicácia, as ordens médicas preestabelecidas (pré-impressas) podem ajudar (porém nunca ditar) no manejo do paciente (Tabela 102-1). Os destaques para o tratamento com base em evidências incluem baixo volume corrente de ventilação, alta pressão positiva expiratória final, [6] infusão inotrópica de vasopressores, corticosteroides em baixas doses, nutrição enteral precoce de intestino delgado, elevação da cabeceira da cama, assepsia oral, profilaxia de úlceras de estresse, tromboprofilaxia e terapia insulínica direcionada para evitar a hiperglicemia acentuada, mas não atingir a normoglicemia (Caps. 104 e 105). [7,8] Outra estratégia de tratamento útil é a descontaminação oral com agentes antissépticos não absorvíveis, tais como clorexidina, que diminui o risco de pneumonia. Esta abordagem antisséptica é favorecida por uso de antibióticos para descontaminação seletiva e convencional do trato digestivo, dada as preocupações sobre a resistência a antibióticos e microbianos global. [9] Em adultos ventilados mecanicamente, as radiografias de tórax sob demanda fornecem resultados clínicos equivalentes como as radiografias de rotina, apesar de cerca de um terço a menos de radiografias. [10] Mais tarde, durante a fase de recuperação da doença crítica, o tratamento com base em evidências inclui a interrupção diária das infusões de sedação, as tentativas de respiração espontâneas diárias e mobilização precoce.

Tabela 102-1

Pedidos de admissão na UTI: exemplo para um paciente com urossepse e SARA

ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO	ORDENS	REAVALIAÇÃO
FASE AGUDA		
Ventilação mecânica	Objetivo TV de 5-7 mL/kg do peso corporal ideal, PC 16 cm, frequência respiratória 12, FIO_2 0,7, PEEP 18 cm, pressão de platô <30 cm	PRN
Fluido de manutenção	Ringer lactato 75 mL/hora IV	PRN
Norepinefrina	Titular para a média da pressão arterial >65 mmHg	PRN
Corticosteroides	Hidrocortisona de 50 mg IV cada 6 horas enquanto dependente de vasopressor	Diário
Sedação	Midazolam 2-8 mg/hora IV, *bolus* 2-4 mg PRN	PRN
Analgesia	Morfina 1-4 mg IV PRN	PRN
Antibióticos	Ampicilina 2 g IV a cada 6 horas	Diário
Cabeceira do leito	Elevação de 45 graus	PRN
Antissepsia oral	Clorexidina 15 mL a cada 6 horas	Diário
Nutrição enteral pequena delgada	10 mL/hora de alimento balanceado comercial contendo aproximadamente 1 kcal/mL; aumento de 10 mL a cada 6 horas para 70 mL/hora	Diário
Profilaxia da úlcera de estresse	Ranitidina 50 mg IV a cada 8 horas	Diário
Tromboprofilaxia	Heparina não fracionada 5.000 U SC a cada 12 horas	Diário
Terapia intensiva com insulina caso a glicose seja >180 mg/dL	50 U insulina em 50 mL NS; inicia a 0,5 U/h, glicose repetido a cada 1 hora por 4 horas, e reavaliação; objetivo 110-150 mg/dL	Diário
Calibração de glucometer	Calibrar a glicose a partir de glucometer e laboratório central a cada manhã	Diário
Testes	Glicose a cada 4 horas quando estável, ABG com cada mudança de ventilador, outros testes como por equipe de UTI	PRN
Monitoração	Cateter arterial para a pressão arterial sistólica, cateter venoso central para a pressão venosa central e saturação de oxigênio venoso misto, ECG, oximetria, ABGs, escala de sedação, cateter de Foley, outros como por protocolos de monitoramento na UTI	PRN
FASE DE RECUPERAÇÃO		
Pausa de sedação	Interrupção diária de sedação de 7:00 a 9:00 horas; reinicie a uma meia infusão anterior a 9:00 horas conforme tolerado	Diário
Estudos clínicos de respiração espontânea	Estudos clínicos de respiração espontânea na correspondência de critérios de prontidão de desmame	Diário
Mobilidade precoce	Fisioterapia e terapia ocupacional quando hábil	Diário

ABG = gasometria arterial; SARA = síndrome de angústia respiratória aguda; ECG = eletrocardiograma; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; UTI = unidade de terapia intensiva; IV = intravenoso; NS = salina normal; PC = pressão controlada; PEEP = pressão expiratória final positiva; PRN = conforme necessário; SC = subcutâneo; TV = volume corrente.

Por exemplo, em um estudo estadual, a criação e treinamento de equipes de segurança

para conduzir à educação multidisciplinar, os "carrinhos" de cateteres venosos centrais abastecidos com equipamentos necessários, uma lista de verificação de procedimento com cinco etapas para diminuir as infecções da corrente sanguínea (lavagem das mãos, precauções de barreira completas para inserção do cateter, limpeza de pele com clorexidina, anulação do local femoral e a remoção de cateteres desnecessários) e retroalimentação periódica e específica do local em taxas de infecção diminuiu as infecções de corrente sanguínea relacionada com o cateter de 7,7 por 1.000 cateteres-dia para 1,4 aos 18 meses de acompanhamento. [11]

Prognóstico, preferências e cuidados paliativos

Com o envelhecimento da população e o desenvolvimento de novas tecnologias, aumentará o uso de suporte de vida básico e avançado. Como a demanda de leito de UTI está ultrapassando a oferta, a seleção de pacientes para receber cuidados críticos é um desafio. Três abordagens comuns, mas não mutuamente exclusivas, para racionalização dos leitos de UTI são a admissão do paciente mais adoentado; admissão com base na ordem de chegada; e triagem de acordo com a probabilidade de benefício. Quando os leitos de UTI são racionados, os pacientes recusados na UTI por causa de uma percepção de mínimo potencial benéfico têm mortalidade hospitalar três vezes maior do que os pacientes que são admitidos na UTI. Entretanto, quando os leitos de UTI são reduzidos por fechamento de leitos, pacientes admitidos são mais doentes, são menos admitidos para monitoração e têm estada mais curta sem efeitos colaterais.

O prognóstico de muitos doentes criticamente acometidos melhora uma vez na UTI. Para outros, as respostas ao tratamento são retardadas ou não realizadas, a disfunção orgânica melhora, mas não se resolve e complicações aparecem. Independentemente dos melhores esforços da equipe multidisciplinar da UTI, a doença crítica é fatal entre 5% a 40% dos adultos. Quando uma tentativa terapêutica é iniciada, e particularmente quando ela falha, é crucial a discussão com os familiares do prognóstico de maneira aberta. Os familiares trazem informações importantes sobre as funções prévias e as preferências dos pacientes. No modelo de decisão compartilhada que domina hoje, estas trocas geralmente resultam em planos para manter ou para retirar os suportes de vida básicos e avançados (*).

A ventilação mecânica é o suporte de vida mais frequentemente administrado e retirado de pacientes criticamente enfermos. A retirada do ventilador muitas vezes antecede a morte na UTI. Os pacientes submetidos à retirada do ventilador ou que falecem enquanto ventilou-se mecanicamente têm uma estadia na UTI menor do que os pacientes que são desmamados do ventilador com sucesso. Tais retiradas podem ser guiadas pela gravidade da doença e outras características fisiológicas, mas são mais fortemente influenciadas pelo modelo de suporte contemporâneo de vida que atenta aos valores de um paciente e a predição do médico sobre a qualidade de vida futura. Esta complexidade reduz a necessidade de a equipe da UTI ser perita em comunicação, sensível para executar as preferências dos pacientes, em tempo de alívio do sofrimento e misericordioso em prover dignidade aos pacientes falecidos enquanto administra

cuidados no fim da vida centrados na família culturalmente competente.

Grau A

1. The SAFE. Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350:2247–2256.
2. Zarychanski, R., Turgeon, A. F., Fergusson, D. A., et al. Renal outcomes following hydroxyethyl starch resuscitation in critically ill patients: a meta-analysis of randomized trials. *Open Med*. 2009; 3:196–209.
3. Kress, J. P., Pohlman, A. S., O' Connor, M. F., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000; 342:1471–1477.
4. Girard, T., Kress, J. P., Fuchs, B. D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:126–134.
5. Schweickert, W. D., Pohlman, M. C., Pohlman, A. S., et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:1874–1882.
6. Briel, M., Meade, M., Zhou, Q., et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303:865–873.
7. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360:1283–1297.
8. Soylemez Wiener, R., Wiener, D. C., Larson, R. J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300:933–944.
9. Chaney, E., Ruest, A., Meade, M. O., et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 334:889.
10. Hejblum, G., Chalumeau-Lemoine, L., Ioos, V., et al. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomized, twoperiod crossover study. *Lancet*. 2009; 374:1687–1693.
11. Pronovost, P., Needham, D., Berenholtz, S., et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006; 355:2725–2732.

Leituras sugeridas

Magder, S. Hemodynamic monitoring in the mechanically ventilated patient. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17:36–42. *Análise.*

Pronovost, P. J., Goeschel, C. A., Colantuoni, E., et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ*. 2010; 340:c309. *Intervenção de multimodalidade para reduzir as infecções de corrente sanguínea mostrada em 18 meses de benefício continuado após a intervenção ter finalizado.*

Scales, D. C., Dainty, K., Hales, B., et al. A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units. *JAMA*. 2011; 305:363–372. *Em comunidade UTIs, uma intervenção de aprimoramento de qualidade multifacetada aprimorou a adoção de práticas de melhoria da qualidade.*

Wunsch, H., Guerra, C., Barnato, A. E., et al. Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA*. 2010; 303:849–856. *Os sobreviventes da UTI apresentaram uma taxa de mortalidade mais alta do que os controles, especialmente se eles exigiam a ventilação mecânica.*

No Brasil

(*) No Brasil a lei não nos permite a retirada dos suportes respiratórios e hemodinâmicos instituídos previamente. Contudo, a recente decisão do Conselho Federal de Medicina de que o paciente tem o direito de decidir sobre as intervenções e terapêuticas que aceita ou não, permite uma conduta mais humanizada nos últimos momentos de vida. As decisões do paciente sobre o que deseja que seja realizado em termos de condutas médicas podem e devem ser escritas enquanto tiver consciência. Esta visão se baseia na garantia dos direitos básicos dos pacientes em poderem decidir que procedimentos diagnósticos, cirúrgicos e terapêuticos aceitam.

Bibliografia

RESOLUÇÃO CFM n° 1.995/2012

(Publicada no D.O.U. de 31 de agosto de 2012, Seção I, p.269-70).

http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2012/1995_2012.pdf.

103

Monitoração respiratória em terapia intensiva

James K. Stoller and Nicholas S. Hill

O monitoramento do sistema respiratório envolve uma ampla gama de técnicas de avaliação, variando de abordagens de baixa tecnologia como um exame físico cuidadoso até tecnologias muito sofisticadas para monitorar oxigenação e ventilação.

Exame físico

O exame físico pode fornecer informações importantes a respeito da ventilação e oxigenação do paciente. A ventilação pode ser avaliada pelo registro da frequência respiratória (normalmente de 12 a 20 respirações/minuto em adultos), bem como o padrão de movimento da parede torácica durante a inspiração e observando o uso de músculos inspiratórios acessórios (p. ex., escalenos, trapézio e os músculos esternocleidomastóideos). A hipopneia (respiração lenta) ou uma frequência respiratória baixa (bradipneia) pode indicar a diminuição da ventilação. A respiração superficial pode estar relacionada à fraqueza muscular (Capítulo 429) ou aumento da rigidez pulmonar, que é comumente acompanhado por um aumento compensatório na frequência respiratória para manter a ventilação. A bradipneia pode estar relacionada a um *drive* respiratório suprimido (p. ex., excesso de uso de narcóticos diminuindo a frequência respiratória). Por outro lado, a taquipneia contínua (p. ex., >35 incursões respiratórias/minuto em um adulto) pode indicar aumento do trabalho respiratório, insuficiência respiratória iminente e a necessidade de assistência mecânica, tais como a entubação e ventilação não invasiva ou ventilação mecânica, dependendo da etiologia da insuficiência respiratória.

A contração dos músculos esternocleidomastóideos ou músculos escalenos, muitas vezes com uma postura sentada, inclinada, é chamada de *sinal de tripé* (E-Fig. 103-1). Essa resposta indica uma função diafragmática inadequada, mais comumente no contexto de enfisema associada a retificação diafragmática, o que causa uma desvantagem de contração diafragmática. Nessa circunstância, os pacientes podem demonstrar o sinal de Hoover, que é a retração inspiratória da caixa torácica na zona de aposição, onde o diafragma se insere na parede torácica.

O exame físico dos leitos ungueais e lábios também pode revelar cianose, o que sugere a hipoxemia. A cianose ocorre quando a saturação cai, mas requer a presença de 5 g de

hemoglobina dessaturada. Como tal, os pacientes policitêmicos podem mostrar cianose com valores de saturação de oxi-hemoglobina relativamente altos, enquanto os pacientes com anemia profunda podem não demonstrar cianose, mesmo em face de baixos valores de saturação da oxi-hemoglobina.

Análise da gasometria arterial sistêmica

A coleta de sangue arterial, pela punção arterial percutânea ou pela retirada de sangue a partir de um cateter arterial, fornece informações importantes sobre o estado de oxigenação e ventilação do paciente, bem como a acuidade e a compensação dos distúrbios. A pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) reflete a ventilação, a eliminação de dióxido de carbono. Em muitos casos mas não todos, a $PaCO_2$ está próxima à PCO_2 alveolar mista. A $PaCO_2$ no sangue arterial é relacionado à razão da produção metabólica de CO_2 para a ventilação alveolar:

$$\text{Paco}_2 = (\text{K})(\text{taxa de produ ç ã o CO}_2) / (\text{ventila ç ã o alveolar } [\text{V}_\text{A}])$$

A pressão parcial de oxigênio (PaO_2) reflete o nível de oxigenação, com níveis **(1)** normais de oxigenação definidos pelo gradiente alvéolo arterial de oxigênio $P(A-a)O_2$, que é calculado como:

$$\text{P(a-a)o}_2 = \text{Fio}_2(\text{P}_\text{B} - \text{P}_{\text{H}_2\text{O à pressão e temperatura corporal normais}}) - (\text{Pao}_2 + \text{Paco}_2 / \text{quociente respirat ó rio})$$

na qual o quociente respiratório é igual ao número de mols de CO_2 produzidos **(2)** para cada mol de oxigênio consumido (geralmente cerca de 0,8 sob condições metabólicas normais em repouso, mas variável com a ingestão dietética e a taxa metabólica). O valor normal do gradiente de oxigênio alvéolo-arterial varia com a idade e a posição e pode ser estimado pela simples equação:

$$\text{P(a-a)o}_2 = (\text{idade} / 4) + 4$$

Os valores normais de PaO_2 relacionados à idade em posição sentada podem ser **(3)** determinados pela equação:

$$Pao_2 \text{ sentada} = 104,2 - (0,27 \times \text{idade em anos})$$

Os valores normais de PaO_2 estão geralmente na faixa de 70 a 95 mm Hg, **(4)** dependendo da idade do paciente.

A $PaCO_2$ ajuda a avaliar a adequação da ventilação do paciente. Ao nível do mar, os valores normais de $PaCO_2$ variam de 35 a 45 mm Hg. Os valores de $PaCO_2$ abaixo de 35 mm Hg indicam hiperventilação, tanto como um evento respiratório primário (p. ex., com ansiedade) ou em resposta a outra lesão (p. ex., hipoxemia, sepse, doença hepática). Da mesma forma, os valores de $PaCO_2$ superiores a 45 mm Hg indicam hipoventilação, hipercapnia e acidose respiratória, que pode resultar da supressão do impulso respiratório (Capítulo 86) (p. ex., excesso de narcóticos; Capítulo 33) ou de insuficiência respiratória (p. ex., fraqueza dos músculos respiratórios; Capítulo 429).

A análise dos valores de bicarbonato do paciente (HCO_3^-) ajuda a definir a cronicidade de alterações na PCO_2 do paciente. O valor de bicarbonato é definido pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6,1 + \log_{10}[HCO_3^-] / 0,003\, Paco_2$$

Os aumentos agudos na $PaCO_2$ direcionam o rim normal para reter bicarbonato **(5)** (Capítulo 120), enquanto as diminuições agudas na $PaCO_2$, como na hiperventilação da ansiedade ou doença hepática, levam à excreção de bicarbonato pelo rim normal de modo a preservar o pH do corpo (normalmente 7,35 a 7,45).

O médico também pode determinar se a resposta ventilatória do paciente à acidose metabólica é apropriada ou inadequada usando a equação de Winter, que prediz a esperada $PaCO_2$ em face de uma diminuição do bicarbonato na acidose metabólica (Equação 6). Especificamente, uma $PaCO_2$ acima do valor esperado indica uma resposta ventilatória inadequada, enquanto um valor da $PaCO_2$ que cai dentro da variação esperada indica uma resposta respiratória apropriada esperada para o distúrbio metabólico (ou seja, acidose).

$$Paco_2 = (1,5[HCO_3^-] + 8) \pm 2$$

Quando o paciente é hipercápnico e hipoxêmico, uma medida útil é calcular $P(A-a)O_2$ em ar ambiente e determinar se é normal ou se está acima para a idade do **(6)** paciente. Dos seis mecanismos de hipoxemia, apenas dois (hipoventilação e diminuição

da concentração de oxigênio ambiente, como em altitudes ou a partir de uma mistura de gases hipóxicos) estão associados a uma P (A-a)O_2 preservada (Tabela 103-1). Sob circunstâncias clínicas, ao nível do mar, em face de uma P(A-a)O_2 normal, indica que a hipoxemia do paciente é causada por hipoventilação e deve-se levar ao médico para considerar as várias etiologias do *drive* respiratório suprimido (Capítulo 86) ou insuficiência respiratória que impede a resposta ventilatória normal (p. ex., fraqueza dos músculos respiratórios; Capítulo 429).

Tabela 103-1

Mecanismos fisiológicos de hipoxemia e acompanhamento dos valores do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio em ar ambiente

MECANISMO/PROCESSO FISIOLÓGICO	EXEMPLO	GRADIENTE ALVÉOLO-ARTERIAL DE OXIGÊNIO EM AR AMBIENTE
Distúrbio ventilação-perfusão	Pneumonia	Aumentado
Alteração de difusão	Doença pulmonar intersticial	Aumentado
Shunt anatômico direito- esquerdo	Malformação arteriovenosa pulmonar	Aumentado
Hipoventilação	Fraqueza neuromuscular	Normal
Respiração de baixa concentração de oxigênio (condições hipobáricas [p. ex., altitude] ou respiração de uma mistura de gás com baixa fração inspirada de oxigênio	Exposição a altitude	Normal
Distúrbio de difusão-perfusão	Síndrome hepatopulmonar	Aumentado

Oximetria de pulso

A oximetria de pulso é um método não invasivo para avaliar a oxigenação arterial. A porcentagem de hemoglobina oxigenada é medida pela passagem de dois diferentes comprimentos de onda de luz (660 nm [de desoxi-hemoglobina] e 940 nm [de oxi-hemoglobina]) através da pele (p. ex., dedo, lóbulo auricular, testa), identificando o componente pulsátil (que contém o sangue arterial e os elementos teciduais de fundo) e subtraindo o componente não pulsátil para isolar o componente arterial. O aparelho pode estimar o percentual da hemoglobina oxigenada ao longo da faixa de 100% para cerca de 75%. A maioria dos médicos considera os oxímetros de pulso imprecisos para os valores de saturação menores de 70%, embora a probabilidade de uma baixa saturação não deva ser desprezada (Fig. 103-1). As medições de oximetria de pulso podem ajudar a identificar de modo significativo as quedas na PaO_2 abaixo de 60 a 65 mm Hg, mas é relativamente insensível às alterações na PaO_2 de 90 a 65 mm Hg.

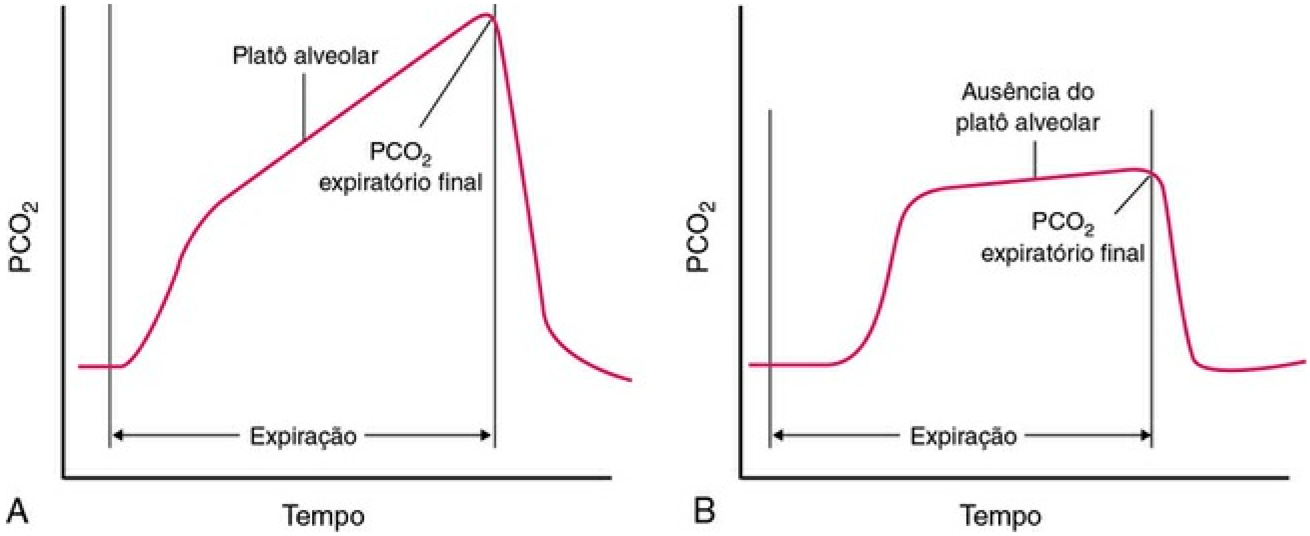

FIGURA 103-1 Capnografias no final de expiração anormal e normal.
A, Ilustração de uma capnografia de um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica, na qual a PCO_2 no final da expiração está aumentada e por toda a expiração conforme a excreção de CO_2 varia de diferentes partes do pulmão. **B,** Ilustração de uma capnografia normal, na qual a PCO_2 de final de expiração atinge um platô com excreção de CO_2 mais uniforme. A PCO_2 de final de expiração ($P_{ET}CO_2$) é o ponto mais alto do platô alveolar.

Monitoramento de dióxido de carbono: capnometria e medição de dióxido de carbono transcutâneo

A fração de CO_2 no ar exalado pode ser medida em tempo real por capnometria infravermelha. As pressões parciais podem, então, ser calculadas com base no conhecimento da pressão atmosférica. A capnografia expiratória (Fig. 103-1) representa uma ação contínua da PCO_2 expirada *versus* o tempo ou volume expirado e reflete o aparecimento sequencial de gás dos vários compartimentos (p. ex., tubo endotraqueal, vias aéreas e, finalmente, os alvéolos, onde a PCO_2 está em equilíbrio com o sangue capilar terminal). A forma de capnografia fornece dicas para a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica, em que o esvaziamento de áreas pulmonares com espaço morto aumentado (ver adiante) pode fazer com que o capnografia tenha uma curva ascendente (Fig. 103-1A), enquanto a obtenção de um platô alveolar na capnografia normal (Fig. 103-1B) indica que o gás alveolar é composto de uma mistura com contribuição relativamente pequena de áreas de espaço morto aumentado. O valor de P_ECO_2 medido no final da expiração no capnômetro (*i. e.*, o maior valor registrado) representa a $P_{ET}CO_2$ expirada final. Notavelmente, o valor de $P_{ET}CO_2$ é sempre abaixo da $PaCO_2$, porque há um componente normal de ventilação de espaço morto (V_D/V_T) relacionado com o espaço morto anatômico das vias aéreas de condução (ou seja, a traqueia e as vias aéreas sem troca gasosa). A diferença numérica entre a $PaCO_2$ e a tensão de CO_2 exalada mista (P_ECO_2, definida como a pressão parcial de dióxido de carbono que poderia ser medida em um balão no qual todo o volume expirado é recolhido) está relacionada à magnitude de ventilação de espaço morto (ou seja, as áreas do pulmão que são ventiladas mas não perfundidas, normalmente ~ 0,3 a 0,4), conforme

definido pela equação de Bohr:

$$Vd / Vt = (Paco_2 - P_Eco_2) / Paco_2$$

A diferença entre a $PaCO_2$ e P_ECO_2 pode ser tão baixa como vários milímetros de **(7)** mercúrio, mas a mudança de condições de ventilação-perfusão (p. ex., com embolia pulmonar [Capítulo 98], atelectasia [Capítulo 90]) pode alterar o gradiente ao longo do tempo. A medição do $P_{ET}CO_2$ pode ser clinicamente útil para avaliar as tendências, para ajudar a detectar entubação esofágica, detectar a desconexão do ventilador e detectar a perfusão durante a ressuscitação cardiopulmonar, mas não é um substituto confiável para $PaCO_2$. Além disso, a medição da fração do espaço morto tem valor prognóstico em pacientes com início de síndrome de angústia respiratória aguda (Capítulo 104), no qual o espaço morto crescente é linearmente relacionado ao aumento da mortalidade.

A medição da PCO_2 transcutânea usando dispositivos aquecidos sobre a pele representa um método alternativo não invasivo para estimar a $PaCO_2$. Esta abordagem é menos utilizada clinicamente, pelo menos em adultos, por causa dos requisitos técnicos, tais como rotação do local do dispositivo, calibração repetitiva e geralmente da baixa precisão na estimativa da $PaCO_2$.

Conteúdo arterial de oxigênio e oferta sistêmica de oxigênio

O conteúdo arterial (CaO_2) e venoso (CvO_2) de oxigênio são utilizados para calcular o débito cardíaco utilizando a equação Fick (Equação 8), que é um método alternativo ao método de termodiluição utilizando o cateter arterial pulmonar de fluxo direcionado (Swan-Ganz) (Capítulo 57). A equação Fick é:

$$\text{Consumo de oxigênio } (mLO_2 / min) = \text{débito cardíaco} \times (Cao_2 - Cvo_2)$$

em que o conteúdo de oxigênio tem as unidades de mL O_2/100 mL de sangue e é **(8)** calculado como:

$$\text{Conteúdo de oxigênio} = 1,34(\text{hemoglobina})(\%\text{ de saturação}) + 0,0031(Pao_2)$$

Sob condições normais (p. ex., com saturação arterial de 95% e uma hemoglobina de 15 g/100 mL e um consumo de oxigênio de 250 mL/minuto), o conteúdo de oxigênio arterial é de cerca de 20 mL/100 mL e uma vez que a saturação de oxigênio venoso misto é de cerca de 75%, o conteúdo de oxigênio venoso central é de cerca de 15 mL/100 mL. Portanto, a diferença normal do conteúdo arteriovenoso de oxigênio com um débito cardíaco normal é de cerca de 5 mL/100 mL. **(9)**

O transporte sistêmico de oxigênio define a quantidade de oxigênio liberado para os tecidos e multiplica o conteúdo de oxigênio arterial pelo débito cardíaco:

$$\text{Transporte de oxigênio sistêmico(mL / min)} = \text{débito cardíaco} \times Cao_2$$

cujo valor normal é de cerca de 1.000 mL/minuto. **(10)**

Medidas de ventilação: ventilação minuto e ventilação alveolar

A ventilação minuto (V_M), que é a quantidade de gás exalado das vias aéreas por minuto, é o produto da frequência respiratória pelo volume corrente exalado, medido sob temperatura corporal e padronizado para a pressão barométrica no nível do mar, saturado com o vapor d' água (BTPS). O padrão BTPS (do inglês: *body temperature and pressure, saturated*) é uma condição-padrão em que muitas medições são feitas na maioria dos equipamentos de função pulmonar e ventiladores mecânicos. Esses dispositivos utilizam um medidor de fluxo de ar para aferir o fluxo de ar exalado e integrar o sinal para obter o volume corrente. Uma forma alternativa para medir o volume corrente em um contexto de cuidados intensivos é a pletismografia por impedância respiratória, que utiliza espirais magnéticos calibrados em cintos em torno do tórax e abdome para monitorar a frequência respiratória e alterações no volume torácico.

A ventilação alveolar é a taxa de liberação de gás em litros por minuto para as áreas do pulmão com troca gasosa (ou seja, os alvéolos e os ductos alveolares). A fração da ventilação minuto não submetida à troca gasosa é a ventilação de espaço morto (V_D) e é determinada pela Equação 7 anteriormente. As ventilações minuto, alveolar (V_A) e de espaço morto são relacionadas conforme segue:

$$Vm = Va + Vd$$

(11)

Condições como lesão pulmonar aguda ou a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA; Capítulo 104), que são patologias associadas a taxas de

espaço morto muito elevadas, exigem uma V_M alta para atingir V_A suficiente. Por outro lado, os distúrbios que causam fraqueza neuromuscular (Capítulo 429) estão associados a pequenos volumes correntes e têm uma alta relação V_D/V_T porque o espaço morto anatômico é fixo e constitui uma maior fração do volume corrente diminuído.

Medição da produção de dióxido de carbono

A medição da produção de CO_2 é às vezes referida como a *calorimetria indireta*, pois fornece um índice de taxa metabólica e permite a estimativa das necessidades calóricas. Os "carts" metabólicos, que medem simultaneamente não apenas a produção de CO_2, mas também o consumo de O_2 e o quociente respiratório, são comumente utilizados para estimar as necessidades metabólicas e orientar a prescrição da terapia nutricional (Capítulo 223). A produção normal de CO_2 de base está na faixa de 200 mL/minuto, mas está sujeita à ampla variação em razão de estados hipermetabólicos comumente encontrados em pacientes graves, tais como sepse ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Uma alta produção de CO_2 pode ser usada como indicação para aumentar a liberação calórica.

O quociente respiratório também fornece informações sobre a composição de alimentos porque os carboidratos produzem um quociente respiratório de 1, ao passo que os ácidos graxos produzem uma proporção de 0,8 e aminoácidos uma proporção de 0,7. Assim, uma nutrição balanceada deve fornecer um quociente respiratório de aproximadamente 0,85. Um quociente respiratório de 1 em combinação com uma alta produção de CO_2 sugere que a proporção dos carboidratos na dieta está excessiva.

Medição de complacência respiratória

A complacência respiratória é a alteração no volume do sistema respiratório induzida por uma alteração na pressão aplicada (ou seja, pressão inspiratória) e é o inverso da elastância. A complacência diminui em condições como lesão pulmonar e SDRA (Capítulo 104) ou fibrose pulmonar (Capítulo 92), na qual a inflamação difusa e o processo de cicatrização alteram a estrutura pulmonar e contribuem para aumentar a "rigidez" pulmonar. A complacência respiratória estática é medida em pacientes com ventilação mecânica limitada por volume aplicando-se uma breve pausa inspiratória final. Supondo que o paciente não apresente esforço respiratório espontâneo, a pressão de vias aéreas medidas quando o fluxo aéreo cessa é referida como pressão de platô ($P_{plateau}$). A diferença entre esta pressão e a pressão expiratória final positiva (PEEP) é tida como uma pressão de disparo necessária para liberar o volume corrente (Fig. 103-2). A complacência estática do sistema respiratório (C_{RS}), então, é calculada como:

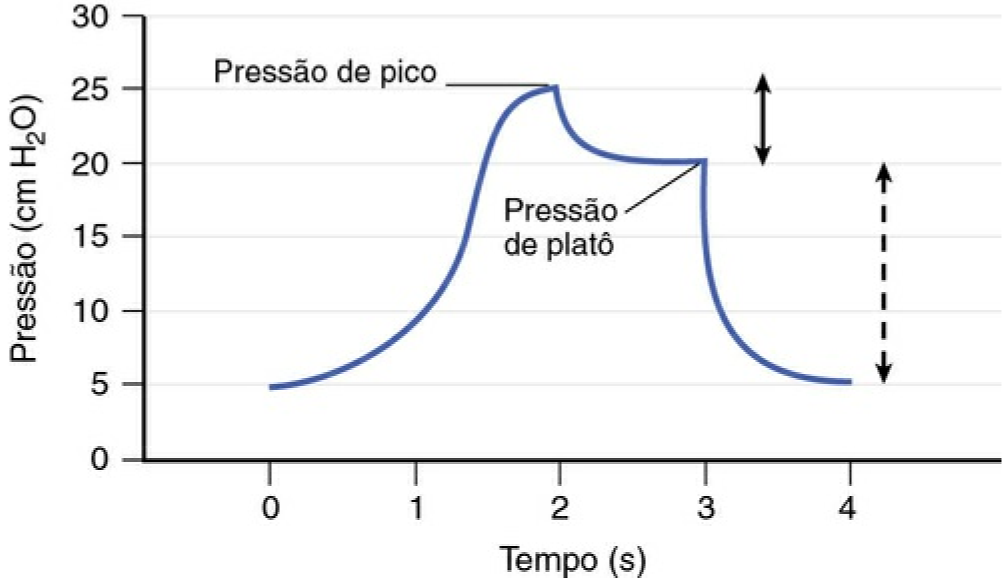

FIGURA 103-2 Ilustração da manobra em pausa inspiratória para determinar a pressão de platô ($P_{plateau}$).
A pressão das vias aéreas durante a ventilação mecânica volume-controlada aumenta à medida que o volume corrente é liberado e alcança o pico. Uma pausa inspiratória é iniciada na pressão de pico que previne a expiração, de modo que a pressão cai para o "platô" para cerca de 20 cm H_2O. A queda na pressão reflete a pressão necessária para superar a resistência das vias aéreas. Após um pouco mais que um segundo, a pausa inspiratória é liberada e a pressão das vias aéreas cai para a pressão expiratória final positiva (PEEP). A diferença entre ($P_{plateau}$) e PEEP é utilizada para calcular a complacência estática dividindo-se a diferença pelo volume corrente.

$$C_{RS} = \Delta V(\text{volume corrente exalado}) / \Delta P(P_{plateau} - \text{PEEP})$$

A complacência não apenas reflete o estado do pulmão, mas também inclui a **(12)** parede torácica e o abdome. Assim, os pacientes com deformidades da parede torácica ou obesidade mórbida têm valores mais baixos da complacência respiratória, mesmo na ausência de anormalidades pulmonares (Capítulo 99). A complacência respiratória normal está na faixa de 50 a 70 mL/cm H_2O e os pacientes com SDRA geralmente têm valores de C_{RS} de menos de 30 cm H_2O. Se a complacência respiratória está abaixo de 20 a 25 cm H_2O, o desmame da ventilação mecânica (Capítulo 105) é improvável devido ao alto trabalho respiratório (ver adiante).

Medição do *drive* respiratório

O centro respiratório, localizado na ponte e na medula, regula o impulso respiratório. A hipercapnia é um forte estímulo para a ventilação (Capítulo 86). Essa resposta pode ser bloqueada pela retenção de CO_2 crônica ou por medicamentos como narcóticos. A hipoxemia é uma estímulo ventilatório fraco que é potencializado pela hipercapnia e inibido pela hipocapnia.

Assim, o impulso respiratório pode ser avaliado como a resposta ao CO_2 no sangue.

Em uma técnica para medir o impulso respiratório, o paciente respira o próprio ar exalado enquanto a ventilação minuto e $P_{ET}CO_2$ são monitorados; um gráfico relacionando a $P_{ET}CO_2$ com ventilação minuto é usado para medir o impulso respiratório. Entretanto, essa técnica é impraticável em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Outra técnica é medir a oscilação negativa na pressão das vias aéreas durante os primeiros 100 ms da inspiração (P_{100}). Essa técnica evita o problema da resposta ventilatória diminuída devido à obstrução das vias aéreas, mas ainda está sujeita ao embotamento causado por algumas drogas e ainda subestima os pacientes com fraqueza dos músculos respiratórios, um problema comum em UTIs. Em pacientes que apresentam falhas no desmame da ventilação mecânica, uma maneira prática para avaliar a integridade do *drive* respiratório é determinar se existe um aumento na frequência respiratória, geralmente em 30 s ou 40 s, à medida que a $PaCO_2$ aumenta após o paciente ser removido do suporte ventilatório.

Medição da força muscular respiratória

A fraqueza dos músculos respiratórios tem sido reconhecida há muito tempo como um contribuinte para a insuficiência respiratória e o insucesso do desmame da ventilação mecânica na UTI (Capítulo 105). Esse reconhecimento se intensificou nos últimos anos na UTI com o aumento da percepção da fraqueza seguida de uma doença grave. No entanto, a medição da força da musculatura respiratória permanece um desafio por causa da necessidade de se diferenciar entre a fraqueza real e o desempenho muscular reduzido devido à incapacidade de cooperar ou para exercer um esforço inspiratório total.

As medidas mais comumente usadas da força da musculatura respiratória são as pressões inspiratória e expiratória máximas (PI_{max} ou PIM e PE_{max} ou PEM). Esses valores são obtidos pela medição da mudança de pressão com um manômetro quando o paciente inala com força máxima a partir do volume residual e exala com força máxima a partir da capacidade pulmonar total. O PIM normal é geralmente mais negativo do que −75 cm H_2O, e PEM normal é geralmente mais positivo do que 125 cm H_2O. Quando o valor para PIM é menos negativo do que −20 ou −30 cm H_2O, o desmame pode ser difícil e valores positivos menores que 60 cm H_2O sugerem tosse ineficiente. Entretanto, esses valores têm um baixo valor preditivo em pacientes mecanicamente ventilados porque muitos deles são incapazes de cooperar. Esse problema pode ser abordado pela ligação de uma válvula unidirecional à extremidade do tubo endotraqueal que permite a expiração, mas não a inalação, e então mede-se a pressão inspiratória de 20 a 25 segundos.

Medição do trabalho respiratório

O trabalho respiratório é o produto da pressão e volume de cada respiração (Fig. 103-3). Os componentes incluem: o trabalho necessário para superar o recolhimento elástico do pulmão e para deslocar a parede torácica e o abdome, bem como o trabalho necessário

para superar a resistência das vias aéreas e a viscosidade pulmonar e o trabalho necessário para superar a inércia. Com doenças pulmonares restritivas, o trabalho inspiratório é aumentado por causa da diminuição da elasticidade do pulmão. Com doenças obstrutivas, o trabalho respiratório é aumentado por causa do aumento da resistência das vias aéreas.

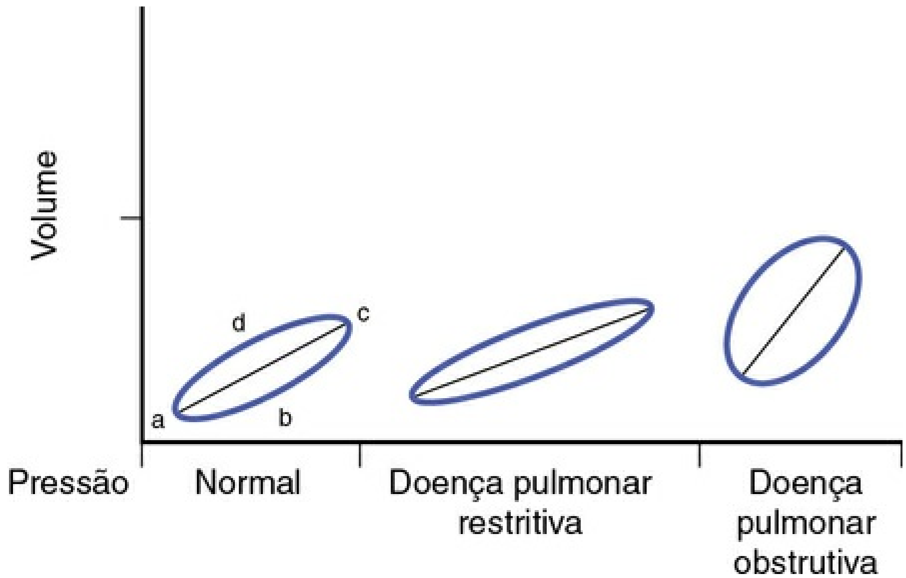

FIGURA 103-3 Curvas pressão-volume ilustrando os componentes do trabalho em um indivíduo normal e em pacientes com doença restritiva ou obstrutiva.
A linha entre **a** e **c** representa um trabalho elástico à medida que o pulmão se expande, mas o trabalho líquido é zero porque as forças estáticas fazem com que o pulmão volte à posição neutra. A curva restritiva é mais estreita do que o normal porque o pulmão é mais rígido e o volume varia menos para uma dada a mudança na pressão. A curva obstrutiva tem uma inclinação maior (p. ex., no enfisema) porque o pulmão é mais complacente e começa a inalação de um volume maior. A curva **abc** representa um trabalho resistivo durante a inspiração e a **cda** representa o trabalho resistivo durante a expiração. O trabalho resistente durante a expiração é maior em pacientes com doença pulmonar obstrutiva.

Em situações clínicas, uma maneira mais prática para avaliar o trabalho inspiratório é calcular o produto pressão-tempo (PTP) em cm H_2O- segundos. O PTP pode ser calculado usando-se a diminuição da pressão das vias aéreas durante a inspiração, a pressão esofágica (medida usando-se um balão esofágico com manômetro) ou pressão transdiafragmática (medida usando manômetros com balão esofágico e gástrico) – como um índice de trabalho diafragmático. O trabalho pode ser calculado como trabalho da respiração por incursão respiratória ou como trabalho da respiração por minuto pela multiplicação do trabalho por incursão pela frequência respiratória. Os dispositivos comercialmente disponíveis usando automaticamente a manometria esofágica calculam o trabalho da respiração inspiratória, que pode ser de algum valor na avaliação da probabilidade do desmame da ventilação mecânica. Se a queda na pressão inspiratória necessária para obter um volume corrente adequado é muito grande, o trabalho da respiração calculado será alto e a probabilidade de sucesso no desmame será reduzida.

Leituras sugeridas

De Wit, M., Miller, K., Green, D., et al. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009; 37:2740–2745. *Os traçados geográficos do ventilador mecânico são correlacionados com a duração da ventilação mecânica.*

Gattinoni, L., Carlesso, E., Cressoni, M. Assessing gas exchange in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: diagnostic techniques and prognostic relevance. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17:18–23. *Espaço morto e a retenção de CO_2 são os mais estreitamente associados ao desfecho.*

See, K. C., Phua, J., Mukhopadhyay, A. Monitoring of extubated patients: are routine arterial blood gas measurements useful and how long should patients be monitored in the intensive care unit? *Anaesth Intens Care*. 2010; 38:96–101. *Dados sugerindo que a gasometria a 1 e 3 horas não são preditores úteis na extubação com sucesso.*

Insuficiência respiratória aguda

Leonard D. Hudson and Arthur S. Slutsky

Insuficiência respiratória aguda

Definição

A insuficiência respiratória aguda ocorre quando a disfunção do sistema respiratório resulta em troca gasosa anormal que é potencialmente ameaçadora à vida. É importante entender cada elemento dessa definição. O termo *agudo* significa um surgimento relativamente súbito (de horas a dias) e uma mudança substancial na condição de base do paciente. A disfunção do sistema respiratório indica que a troca anormal de gás pode ser causada por anormalidades em qualquer elemento do sistema respiratório (p. ex., uma anormalidade no sistema nervoso central afetando a regulação da respiração ou uma anormalidade musculoesquelética torácica afetando a ventilação; Capítulo 83), além de anormalidades no pulmão em si. O termo *respiração* no seu sentido amplo refere-se à oferta de oxigênio (O_2) para os tecidos metabolicamente ativos com o objetivo de produzir energia e remoção do dióxido de carbono (CO_2) desses tecidos (Tabela 104-1). A insuficiência respiratória é a falência desse processo de distribuir O_2 e/ou remover CO_2 dos tecidos. As anormalidades na periferia (p. ex., intoxicação por cianeto, distribuição patológica do fluxo sanguíneo dos órgãos na sepse) também podem levar à hipóxia tecidual; embora essas condições representem formas de insuficiência respiratória na amplitude do termo, este capítulo focaliza a insuficiência respiratória secundária à disfunção dos pulmões, da parede torácica e do controle da respiração.

Tabela 104-1

Abreviações comumente utilizadas na função respiratória aguda

GSA	Gasometria arterial ou análise dos gases sanguíneos arteriais
LPA	Lesão pulmonar aguda
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
IRpA	Insuficiência respiratória aguda
cm H_2O	Centímetros de água
Cao_2	Conteúdo de oxigênio no sangue arterial
Cco_2	Conteúdo de oxigênio no sangue capilar final

CO_2	Dióxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas (usado quando a pressão positiva durante a expiração é aplicada com a ventilação espontânea)
Cvo_2	Conteúdo de oxigênio no sangue venoso misto
Fio_2	Fração de oxigênio inspirado
g/dL	Gramas por decilitro
HbO_2	Saturação da hemoglobina pelo oxigênio
L/min	Litros por minuto
mL/kg	Mililitros por quilograma
mL/min	Mililitros por minuto
mm Hg	Milímetros de mercúrio
VNIPP	Ventilação não invasiva por pressão positiva
O_2	Oxigênio
$P(A-a)o_2$	Diferença de pressão parcial de oxigênio entre o gás alveolar médio e o sangue arterial médio (diferença de oxigênio de alveolar para arterial)
$PAco_2$	Pressão parcial do dióxido de carbono em gás alveolar
$Paco_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAo_2	Pressão parcial do oxigênio em gás alveolar
Pao_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
Pao_2/Fio_2	Relação entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio
PCP	Peso corporal predito
$Pcco_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue capilar final
Pco_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue capilar final
PEEP	Pressão expiratória final positiva (usado quando a pressão positiva durante a expiração é aplicada com a ventilação mecânica)
P/F	Relação Pao_2/Fio_2
Pio_2	Pressão parcial do oxigênio em gás inspirado
Po_2	Pressão parcial do oxigênio
$Pvco_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto
Pvo_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto
Q	Fluxo sanguíneo ou perfusão
FR	Frequência respiratória
Sao_2	Porcentagem de saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial
$\dot{V}$	Ventilação
$\dot{V}/\dot{Q}$	Relação ventilação/perfusão
VC	Volume corrente

Fisiopatologia

A troca de gás anormal é a marca fisiológica da insuficiência respiratória aguda, que pode ser classificada de diversas maneiras (Tabela 104-2). Embora a troca gasosa possa estar anormal tanto pela oxigenação quanto pela remoção do CO_2, hipoxemia importante está quase sempre presente quando os pacientes com insuficiência respiratória respiram em ar ambiente. Se ocorre retenção de CO_2 em um nível que seja ameaçador à vida, isto habitualmente é acompanhado por hipoxemia importante (ver adiante). A condição de *ameaça à vida* coloca o grau de anormalidade da troca gasosa em um contexto clínico que requer tratamento urgente.

Tabela 104-2

Sistemas de classificação da insuficiência respiratória aguda

IRPA HIPÓXICA *VS.* HIPERCÁPNICA - HIPÓXICA
Causas de IRpA Hipóxica
Lesão pulmonar aguda/SDRA Pneumonia Tromboembolismo pulmonar Atelectasia lobar aguda Edema pulmonar cardiogênico Contusão pulmonar Doença vascular de colágeno aguda (síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso sistêmico)
Causas de IRpA Hipercápnica-hipóxica
Doença pulmonar DPOC Asma: asma avançada, aguda, grave Medicamentos que causam depressão respiratória Neuromuscular Síndrome de Guillain-Barré Miastenia *gravis* aguda Tumores da medula espinal Distúrbios metabólicos que causam fraqueza (incluindo hipofosfatemia, hipomagnesemia) Musculoesquelética Cifoescoliose Espondilite anquilosante Síndrome de hipoventilação por obesidade (muitas vezes sobreposta a anormalidade aguda como causa de IRpA)
MECANISMOS ETIOLÓGICOS DE HIPOXEMIA
Normal P(A-a)O2*
$\downarrow Pio_2$ Alta altitude; administração inadvertida de baixa Fio_2 Hipoventilação Consulte as causas de IRpA hipercápnica-hipóxica anteriormente
Aumento de P(A-a)O2*
Distúrbio ventilação-perfusão($\dot{V} / \dot{Q}$) Doença das vias aéreas Doença vascular, incluindo tromboembolismo pulmonar *Shunt*

Lesão pulmonar aguda/SDRA Pneumonia Doença do parênquima pulmonar Edema pulmonar cardiogênico Infarto pulmonar Limitação da difusão[†]
IRPA COM E SEM DOENÇA PULMONAR CRÔNICA
Com Doença Pulmonar Crônica
DPOC Asma Doenças do parênquima pulmonar Doenças pulmonares restritivas/da parede torácica
Sem Doença Pulmonar Crônica[‡]
Lesão pulmonar aguda/SDRA Pneumonia Tromboembolismo pulmonar
IRpA POR SISTEMAS E ÓRGÃOS ENVOLVIDOS
Respiratório (Pulmões e Tórax)
Obstrução de vias aéreas/fluxo de ar DPOC Asma Parênquima pulmonar Pneumonia Lesão pulmonar aguda/SDRA Agudização de doença vascular do colágeno crônica (p. ex., síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso sistêmico).
Sistema Nervoso Central
Depressão respiratória Aumento de sedativos, tranquilizantes com efeito respiratório; opiáceos, álcool Envolvimento de tronco cerebral e medula espinal Tumores, trauma, acidentes vasculares
Neuromuscular
Síndrome de Guillain-Barré Miastenia *gravis*
Cardiovascular
Edema pulmonar cardiogênico Tromboembolismo pulmonar
Renal/Endócrino
Sobrecarga de volume Anormalidades metabólicas

SDRA = Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; IRpA = insuficiência respiratória aguda; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; $P(A\text{-}a)O_2$ = diferença de oxigênio alvéolo-arterial; PIO_2 = pressão parcial de oxigênio inspirado; $\dot{V}/\dot{Q}$ = relação ventilação/perfusão.

[*]Cálculo utilizando a equação ar alveolar; consulte o texto para a descrição.

[†]Consulte o texto para discussões.

[‡]Isso também pode ser sobreposto na doença crônica.

O diagnóstico de insuficiência respiratória aguda requer uma alteração significativa na gasometria de base. Muitos pacientes com problemas respiratórios crônicos podem viver com tensões de gases no sangue que poderiam ser alarmantes em uma pessoa normal. Com o tempo, esses pacientes portadores de insuficiência respiratória crônica desenvolvem mecanismos para compensar a troca gasosa inadequada. Por outro lado, esta condição de cronicidade os torna vulneráveis a lesões que poderiam ser facilmente toleradas por um indivíduo previamente saudável.

Na insuficiência respiratória aguda, o O_2 contido no sangue (disponível para o uso tecidual) está reduzido a um nível no qual a possibilidade de disfunção orgânica final aumenta acentuadamente. O valor da pressão parcial de O_2 no sangue arterial (PaO_2) que demarca essa zona vulnerável é o ponto da curva de dissociação da oxi-hemoglobina no qual qualquer diminuição na PaO_2 resulta em decréscimos agudos na quantidade de hemoglobina saturada com O_2 (SaO_2) e no conteúdo de O_2 do sangue arterial (CaO_2). Embora seja um critério arbitrário, a insuficiência respiratória aguda frequentemente é definida na prática quando a PaO_2 é menor que 55 mm Hg (Fig. 104-1). Em geral, o ponto na curva que indica a pressão parcial na qual o O_2 é liberado para os tecidos é o fator determinante mais importante de quanto O_2 está disponível para as células e suas mitocôndrias. Usualmente, a capacidade de liberação do O_2 para os tecidos pode compensar pequenas diminuições na quantidade de O_2 captado nos pulmões quando a curva de dissociação da oxi-hemoglobina está desviada para a direita. Com um desvio da curva para esquerda, o O_2 está ligado mais firmemente à hemoglobina, de forma que menos O_2 está disponível para os tecidos.

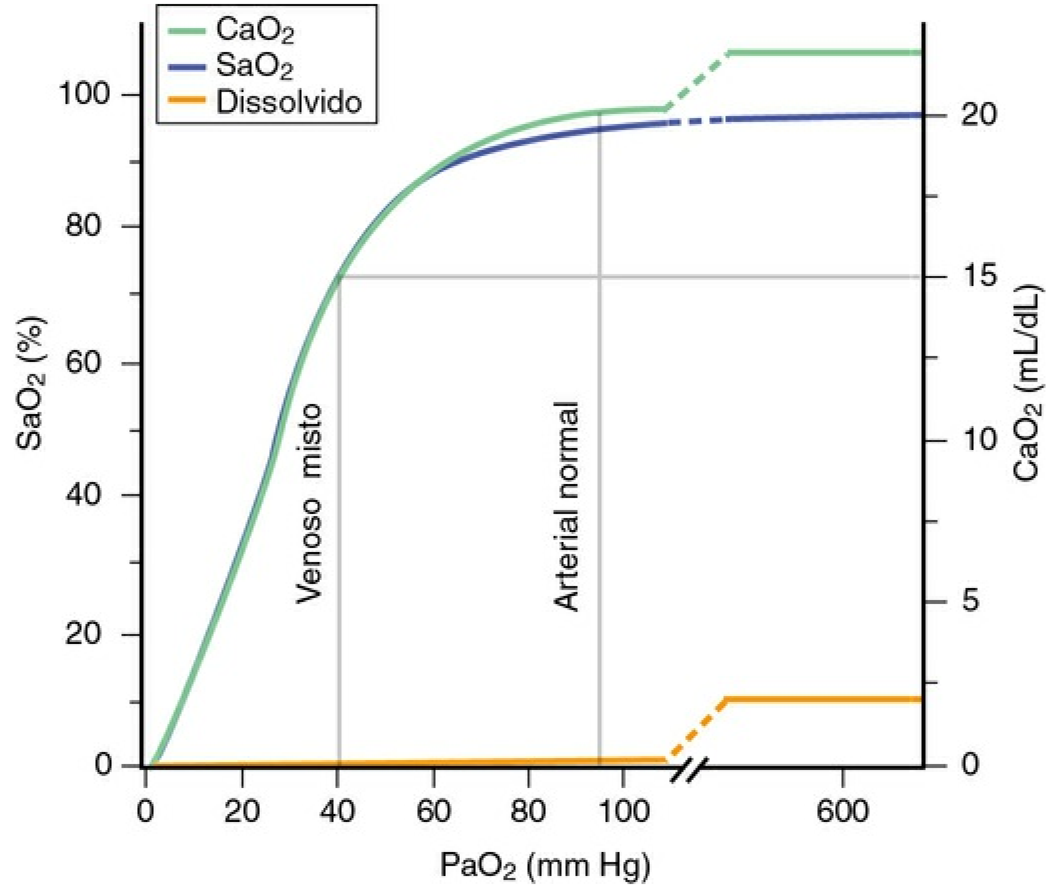

FIGURA 104-1 Curva de dissociação da oxi-hemoglobina. O eixo da saturação de oxigênio no sangue arterial (SaO_2) está à esquerda e o eixo de conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) está à direita. O CaO_2 é a soma do oxigênio dissolvido no plasma (denominado "Dissolvido" na figura) com o oxigênio ligado a hemoglobina. Em níveis normais de hemoglobina, a maior parte do oxigênio é transportada ligada à hemoglobina, e apenas uma quantidade relativamente pequena de oxigênio dissolvido no plasma. Quando o valor da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) está na porção "chata" da curva (PaO_2 ≥60 a 65 mm Hg, pressão parcial de dióxido de carbono normal [PCO_2], e pH normal), um aumento da PaO_2 tem efeito relativamente pequeno no conteúdo total de oxigênio. Os aumentos na temperatura, PCO_2, concentração de íon de hidrogênio ou 2,3-difosfoglicerato causam o deslocamento para a direita na curva de dissociação da oxi-hemoglobina.

Essas considerações clínicas indicam que qualquer definição de insuficiência respiratória aguda baseada em um nível absoluto de PaO_2 é arbitrária. Um indivíduo jovem, hígido, condicionado, escalando altas altitudes, pode apresentar uma PaO_2 menor que 50 mm Hg devido à redução na pressão de O_2 inspirado. Esse indivíduo não está em insuficiência respiratória aguda mesmo que a PaO_2 esteja por volta de 40. Um paciente que apresente doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e cuja faixa usual de PaO_2 seja de 50 a 55 mm Hg não seria considerado em insuficiência respiratória aguda se a PaO_2 estivesse em 50 mm Hg. Se a PaO_2 usual de um paciente for de 60 a 70 mm Hg, no entanto, uma PaO_2 de 50 mm Hg estaria associada a um risco substancial de ameaça à vida se ocorresse uma maior redução na oxigenação; esse paciente deve ser considerado em insuficiência respiratória aguda.

O nível de pressão parcial de CO_2 arterial ($PaCO_2$) que define a insuficiência respiratória aguda tradicionalmente tem sido maior ou igual a 50 mm Hg se acompanhado por uma acidose arterial com pH menor ou igual a 7,30. A $PaCO_2$ está

ligada ao pH na definição porque considera-se que a acidose leva à disfunção tecidual e seus sintomas. Os pacientes com DPOC grave podem apresentar retenção de CO_2 crônica, porém a compensação renal para a acidose respiratória os protege contra anormalidades relacionadas à elevação do CO_2. Uma maior elevação aguda na $PaCO_2$ pode precipitar sintomas e outras disfunções de órgãos; entretanto, mesmo a acidose respiratória grave (pH de 7,1) parece ser mais bem tolerada do que a acidose metabólica do mesmo pH na maioria dos indivíduos previamente hígidos se a oxigenação arterial e tecidual forem adequadas.

Fisiopatologia

Cinco mecanismos podem levar à redução na PaO_2: (1) pressão parcial de O_2 inspirada diminuída (PIO_2) (p. ex., em altas altitudes ou quando respira-se uma mistura com percentual de O_2 diminuído); (2) hipoventilação; (3) distúrbio de ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$); (4) um *shunt* da circulação pulmonar para a sistêmica, desviando dos alvéolos anatômica ou funcionalmente; e (5) difusão de O_2 anormal dos alvéolos para dentro do sangue capilar. Em essência, um *shunt* é um distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ extremo no qual o sangue perfunde o alvéolo *sem* ventilação; isso é diferenciado clinicamente de outros distúrbios $\dot{V}/\dot{Q}$ pela resposta à oferta suplementar de O_2 respiratório (ver adiante).

Para propósitos clínicos, anormalidades da difusão não são uma causa importante de hipoxemia ao nível do mar porque há tempo suficiente para a difusão adequada do O_2 durante o trânsito de uma hemácia através do leito capilar pulmonar, mesmo na presença de doença pulmonar grave. Até quando as anormalidades de difusão estão presentes e contribuem para hipoxemia, o distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ ou *shunt* quase sempre coexistem e quantitativamente são causas mais importantes de hipoxemia. Exceto em altas altitudes ou quando um indivíduo respira uma mistura pobre em O_2, a hipoventilação, o distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ e o *shunt* são as causas dominantes de insuficiência respiratória aguda.

Se apenas a hipoventilação estiver presente, a hipoxemia resultante está associada a diferença entre os níveis calculados de oxigenação alveolar e medidos de oxigenação arterial ($P(A\text{-}a)O_2$). Neste cenário, uma $PaCO_2$ elevada sugere alterações que afetam a função respiratória não pulmonar (p. ex., depressão respiratória central resultante de superdose de drogas, doenças neuromusculares como síndrome de Guillain-Barré, ou doença da parede torácica, como tórax instável; Capítulo 86). Ao contrário, distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ e *shunt* estão associados a uma $P(A\text{-}a)O_2$ elevada, que pode ou não coexistir com a hipoventilação. O valor normal para $P(A\text{-}a)O_2$ varia em função da fração inspirada de oxigênio O_2 (FIO_2), aumentando conforme a FIO_2 aumenta.

Quando o distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ ou *shunt* são a causa de hipoxemia, algumas regiões alveolares apresentam $PACO_2$ elevada e PAO_2 reduzida; o sangue nos vasos que perfundem esses alvéolos reflete essas tensões gasosas anormais. Esta $PACO_2$ elevada habitualmente pode ser revertida aumentando-se a ventilação, mas a hiperventilação não

corrige a PaO_2 diminuída.

O distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ é distinguido do *shunt* avaliando-se resposta da PaO_2 à administração de O_2 elevada. A hipoxemia causada pelo distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ pode ser corrigida a uma saturação de O_2 da hemoglobina quase completa na maioria dos pacientes por meio de um aumento relativamente pequeno na FIO_2, como de 0,24 para 0,28 por máscara facial ou 1 para 2 L/minuto de O_2 pelo cateter nasal em pacientes com exacerbações agudas da DPOC. Se as vias aéreas para alvéolos malventilados permanecem abertas e a mistura enriquecida de O_2 é administrada por um período de tempo adequado (variando de poucos minutos a 20 minutos, dependendo do grau de disfunção $\dot{V}/\dot{Q}$), a PIO_2 aumentada é refletida por uma PAO_2 aumentada e por uma PaO_2 aumentada. Quando um *shunt* está presente (sem ventilação mas com perfusão), um aumento relativamente pequeno na FIO_2 tem pouco ou nenhum efeito na PaO_2, e mesmo grandes aumentos na FIO_2 até 1,0 resultam em moderados aumentos na PaO_2 (Fig. 104-2).

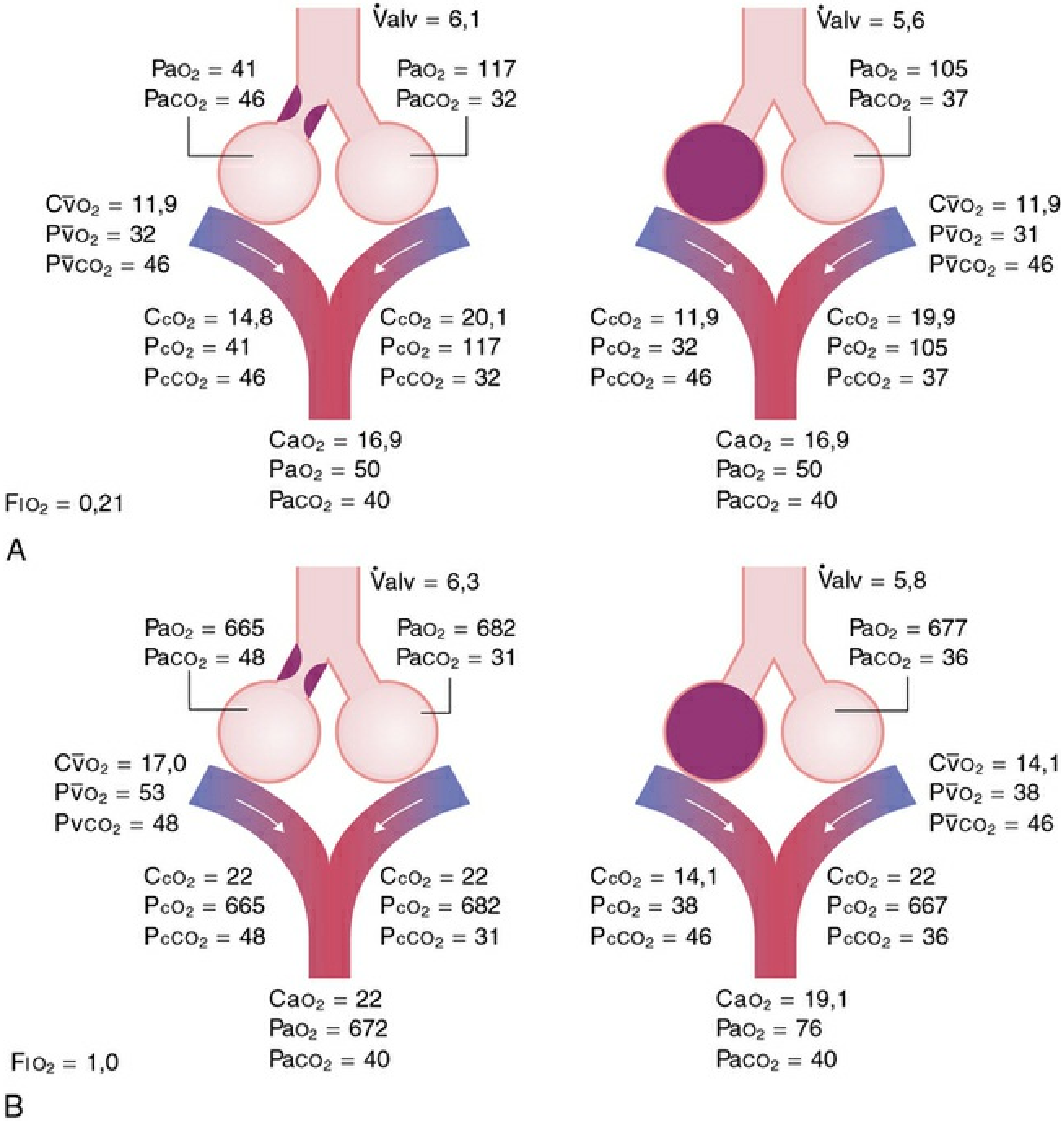

FIGURA 104-2 Oxigenação arterial.
Comparação do efeito na oxigenação arterial do aumento da fração inspirada de oxigênio (FIO_2) respirando o ar ambiente (FIO_2 = 0,21) (**A**) e respirando 100% de oxigênio (FIO_2 = 1,0) (**B**) com uma baixa relação ventilação/perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) (esquerda) e um *shunt* (direita), usando um modelo pulmonar de dois compartimentos. *Shunt* e $\dot{V}/\dot{Q}$ baixa podem levar a gases idênticos no sangue arterial (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial [PaO_2] = 50 mm Hg; pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial [$PaCO_2$] = 40 mm Hg). A resposta à administração de oxigênio suplementar é acentuadamente diferente. A hipoxemia é apenas parcialmente corrigida pela respiração de 100% de oxigênio quando um *shunt* está presente porque a oxigenação arterial representa uma média do conteúdo capilar final de oxigênio (CCO_2) de várias partes do pulmão, e não uma média da pressão parcial de oxigênio (pressão parcial de dióxido de carbono no sangue capilar final [$PcCO_2$]). Quando os valores de CCO_2 estiverem misturados, a PaO_2 é determinada de um conteúdo resultante do oxigênio no sangue arterial (CaO_2) pela relação da dissociação da oxi-hemoglobina (Fig. 104-1). Com o valor baixo $\dot{V}/\dot{Q}$ (conforme é frequente em casos de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica), um aumento na FIO_2 eleva a pressão parcial de oxigênio

alveolar (PO_2) da unidade $\dot{V}/\dot{Q}$ baixa e conduz a um aumento importante na PO_2 arterial. Os valores desta figura foram gerados a partir de modelos para resultar na mesma $PaCO_2$ (40 mm Hg) para todas as quatro situações exibidas: esta é a razão para ligeiras alterações na ventilação alveolar ($\dot{V}/\dot{Q}$alv) para algumas dessas condições. Várias premissas são feitas: (1) nenhuma limitação de difusão está presente; (2) o consumo de oxigênio = 300 mL/minuto e produção de CO_2 = 240 mL/minuto; (3) débito cardíaco = 6,0 L/minuto; (4) as regiões com baixa $\dot{V}/\dot{Q}$ à esquerda do painel representam 60% do débito cardíaco perfundindo alvéolos com $\dot{V}/\dot{Q}$ 25% do normal e (5) os *shunts* à direita do painel representam um *shunt* de 37% (ou seja, 37% do débito cardíaco está perfundindo alvéolos sem nenhuma ventilação).

Manifestações clínicas

A principal característica da insuficiência respiratória aguda é a incapacidade de manter oxigenação adequada ou a incapacidade de manter uma $PaCO_2$ apropriada. Os pacientes se apresentam tipicamente dispneicos e taquipneicos, a não ser que a insuficiência respiratória progressiva cause fadiga — às vezes levando à parada respiratória — ou uma superdose de droga ou condição neuromuscular impeçam uma resposta respiratória apropriada à hipóxia e/ou à acidose hipercapnica. A função neurológica pode deteriorar, e isquemia miocárdica ou mesmo o infarto podem ser precipitados pela hipoxemia. Além disso, cada causa possui suas próprias manifestações específicas (ver adiante).

Diagnóstico

Como parte do diagnóstico de insuficiência respiratória aguda, o médico tem três objetivos: (1) confirmar a suspeita clínica de insuficiência respiratória aguda; (2) classificar o tipo de insuficiência respiratória aguda (p. ex., hipoxemia causada por hipoventilação *vs*. hipoxemia causada por distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ ou *shunt*); e (3) determinar a causa específica (p. ex., lesão pulmonar aguda secundária à sepse ou DPOC descompensada devido à bronquite aguda). Definir o tipo de insuficiência respiratória aguda e a causa específica são pré-requisitos para o tratamento ideal.

A abordagem inicial do diagnóstico considera as informações de quatro fontes: (1) a história clínica e o exame físico; (2) as anormalidades fisiológicas, particularmente as alterações dos gases arteriais, que ajudam a estabelecer os mecanismos fisiopatológicos da hipoxemia; (3) os achados da radiografia de tórax; (4) outros testes dirigidos para elucidar causas específicas. Em muitos casos, o quadro clínico a partir da anamnese é tão claro que o tipo de insuficiência respiratória aguda (e algumas vezes a causa) é óbvio, de forma que o tratamento pode ser iniciado enquanto os exames laboratoriais confirmatórios são solicitados. Em outros casos, o clínico pode ser chamado para avaliar o paciente devido a uma radiografia de tórax anormal ou uma gasometria arterial anormal que foram solicitadas por outra pessoa e obter o histórico pertinente baseado nesses exames. Quando o grau de hipoxemia é ameaçador à vida, as decisões terapêuticas devem ser tomadas rapidamente, mesmo se os dados forem limitados. O clínico deve obter informações atualizadas continuamente e deve observar a maioria das decisões de tratamento como estudos terapêuticos, com monitoração cuidadosa para avaliar os

benefícios desejados e os possíveis efeitos prejudiciais.

Avaliação Clínica

Frequentemente a apresentação reflete esses três cenários clínicos: (1) os efeitos da hipoxemia e/ou acidose respiratória; (2) os efeitos das doenças primárias (p. ex., pneumonia) ou secundárias (p. ex., insuficiência cardíaca) envolvendo os pulmões; e (3) os efeitos não pulmonares da doença de base. Os efeitos clínicos da hipoxemia e/ou acidose respiratória se manifestam principalmente no sistema nervoso central (p. ex., irritabilidade, agitação, alterações de personalidade, rebaixamento do nível de consciência, coma) e no sistema cardiovascular (p. ex., arritmias, hipotensão, hipertensão) (Tabela 104-3). Nos pacientes com DPOC subjacente (Capítulo 88) com surgimento gradual de insuficiência respiratória aguda, as anormalidades do sistema nervoso central podem ser os principais achados. A cianose requer pelo menos 5 g/dL de hemoglobina insaturada para ser detectável e pode não ser percebida antes do desenvolvimento de hipóxia tecidual grave, especialmente nos pacientes com anemia subjacente.

Tabela 104-3

Manifestações clínicas de hipoxemia e hipercapnia

HIPOXEMIA	HIPERCAPNIA
Taquicardia	Sonolência
Taquipneia	Letargia
Ansiedade	Inquietação
Diaforese	Tremor
Status mental alterado	Fala arrastada
Confusão	Cefaleia
Cianose	Asterixe
Hipertensão	Papiledema
Hipotensão	Coma
Bradicardia	Diaforese
Convulsões	
Coma	
Acidose láctica*	

*Geralmente requer redução adicional na oferta de oxigênio em razão do débito cardíaco inadequado, anemia grave ou redistribuição do fluxo sanguíneo.

Os sinais e sintomas pulmonares frequentemente refletem a doença que está causando a insuficiência respiratória aguda. Os exemplos incluem tosse e escarro na pneumonia (Capítulo 97) ou dor torácica no tromboembolismo com infarto pulmonar (Capítulo 98). A dispneia e o desconforto respiratório são reflexos inespecíficos de uma dificuldade do sistema respiratório em atender ao aumento da demanda de doenças pulmonares ou não

pulmonares.

Os achados do exame físico podem estar associados a uma doença pulmonar em particular, como pneumonia, que apresenta roncos e estertores na ausculta, ou os estertores crepitantes do edema pulmonar cardiogênico (Capítulo 58). Os achados anormais do exame físico podem ser mínimos ou ausentes na lesão pulmonar aguda ou no tromboembolismo pulmonar.

Em alguns pacientes, o quadro clínico é dominado pela doença de base, particularmente com doenças que causam lesão pulmonar aguda, como a sepse (Capítulo 108), a pneumonia grave (Capítulo 97), a aspiração de conteúdo gástrico (Capítulo 94) e o trauma. Nessas condições, o exame físico frequentemente é inespecífico e não tem sinais óbvios, exceto, por exemplo, febre na sepse ou pneumonia e hipotensão no choque séptico.

Avaliação das Anormalidades Fisiológicas

A suspeita clínica de insuficiência respiratória aguda deve ser investigada pela análise da gasometria arterial a fim de responder a algumas questões.

1. *A hipoxemia está presente*? A resposta baseia-se no valor da PaO_2 ou na SaO_2, e o grau de hipoxemia não apenas confirma o diagnóstico de insuficiência respiratória aguda, mas também ajuda a definir a sua gravidade.
2. *A hipoventilação está presente*? Se a $PaCO_2$ está elevada, há hipoventilação alveolar.
3. *O grau da hipoventilação explica a hipoxemia*? Se a $P(A\text{-}a)O_2$ está normal, a hipoventilação explica a presença e o grau da hipoxemia. Nesse caso, as causas mais prováveis de insuficiência respiratória aguda são as anormalidades do sistema nervoso central ou da parede torácica. Se a $P(A\text{-}a)O_2$ está aumentada, mas a hipoventilação não explica a hipoxemia, outra condição deve estar presente; os diagnósticos comuns incluem DPOC, asma grave e o estágio inicial da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).
4. Se a hipoxemia existe sem hipoventilação, um nível elevado da $P(A\text{-}a)O_2$ deve ser confirmado, e a melhora na respiração com uma mistura enriquecida de O_2 deve responder à questão: *O aumento da $P(A\text{-}a)O_2$ é resultado de distúrbio* $\dot{V}/\dot{Q}$ ou de *shunt*? Se a hipoxemia é primariamente devido a um distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$, a causa provável é uma doença da via aérea, como DPOC ou asma grave aguda, ou uma doença vascular, como o tromboembolismo pulmonar. Se o *shunt* é a principal explicação para a hipoxemia, um processo que preenche o espaço aéreo (p. ex., o edema pulmonar cardiogênico, o edema pulmonar não cardiogênico da lesão pulmonar aguda ou da SDRA, ou as secreções pulmonares purulentas na pneumonia aguda) ou, menos comumente, um *shunt* intracardíaco ou intrapulmonar anatômico é a provável causa. As condições que preenchem os espaços aéreos devem ser confirmadas por uma radiografia de tórax anormal; se a radiografia é normal, um *shunt* intracardíaco deve ser considerado e confirmado pela ecocardiografia.

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax na insuficiência respiratória aguda deve demonstrar provavelmente um dos três padrões: (Fig. 104-3): (1) normal (ou relativamente normal), (2) infiltrado alveolar localizado e (3) infiltrado alveolar difuso. Os infiltrados intersticiais difusos também são possíveis, mas as doenças que causam esse padrão habitualmente têm um surgimento mais gradual e são associadas à insuficiência respiratória crônica. Se a radiografia de tórax é normal (*i. e.*, campos pulmonares limpos ou relativamente limpos), doenças das vias aéreas, como a DPOC e a asma, ou as doenças vasculares pulmonares, como o tromboembolismo, são mais prováveis. Se um infiltrado alveolar localizado está presente, a pneumonia é a principal hipótese, mas a embolia e o infarto pulmonares também devem ser considerados. Quando o infiltrado alveolar difuso (bilateral) está presente, o edema pulmonar cardiogênico, a lesão pulmonar aguda (p. ex., como a vista na sepse, no trauma ou na aspiração de conteúdo gástrico) e a pneumonia difusa são as principais considerações. A interpretação combinada da radiografia de tórax e da gasometria arterial pode ser útil. O achado de um *shunt* significativo pode sugerir lesão pulmonar aguda em um paciente no qual esse diagnóstico não estava clinicamente óbvio; a radiografia de tórax pode ajudar a confirmar essa possibilidade.

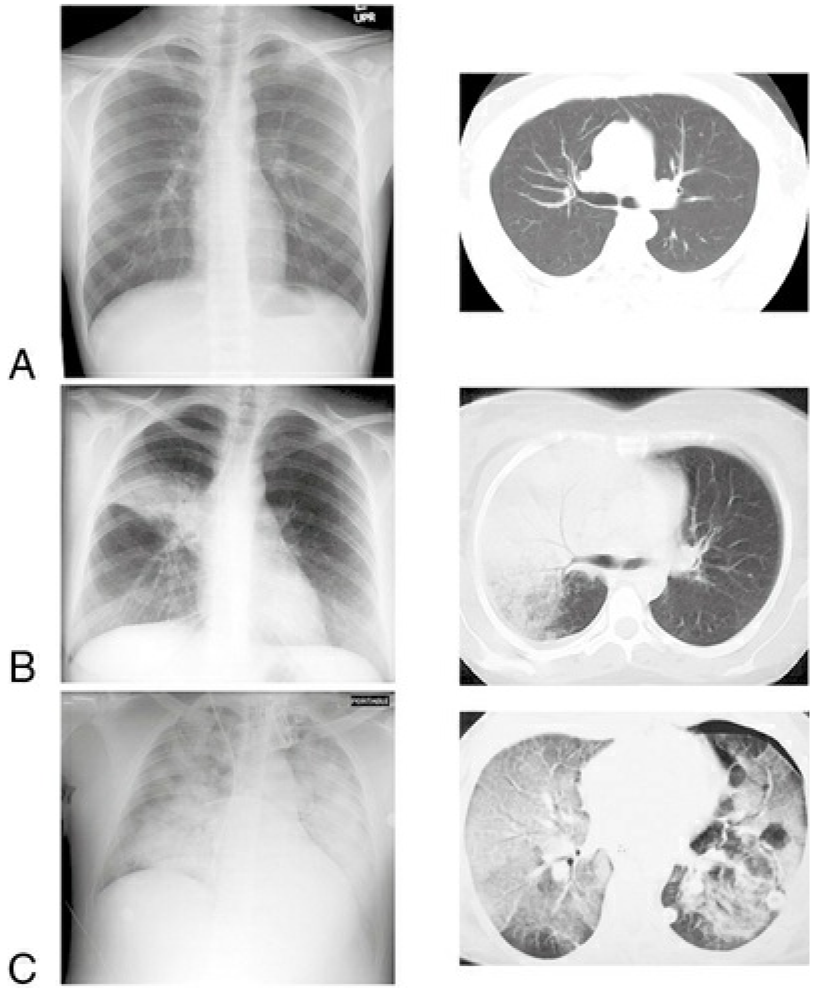

FIGURA 104-3 As radiografias de tórax (esquerda) e a tomografia computadorizada (TC) (direita) de três achados mais comuns em doenças que causam a insuficiência respiratória aguda. **A**, Tórax relativamente limpo, consistente com uma exacerbação aguda de doença das vias aéreas (p. ex., asma, doença pulmonar obstrutiva crônica) ou doença do sistema nervoso central ou neuromuscular como a causa da insuficiência respiratória aguda. **B**, Opacidade alveolar localizada, mais comumente observada em pneumonia aguda. **C**, Opacidades alveolares bilaterais difusas consistentes com a lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo. O exame de TC em **C** mostra um pequeno pneumotórax à esquerda e cavidades ou cistos que não são aparentes na radiografia anteroposterior do tórax.

Outros Testes Diagnósticos

Todos os pacientes com insuficiência respiratória aguda devem realizar um hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, testes bioquímicos de rotina, tempo de protrombina e exame de urina para rastrear possíveis causas de base e comorbidades. Outros testes sanguíneos devem ser direcionados pelo quadro clínico. Os exemplos incluem uma dosagem sérica de amilase se pancreatite for uma possível causa para a SDRA e testes tireoidianos se hipotireoidismo grave for uma possível causa de hipoventilação. Hemoculturas são recomendadas sempre que haja suspeita de sepse.

Qualquer coleção líquida anormal, especialmente derrame pleural (Capítulo 99), deve ser aspirada com objetivo diagnóstico. A cultura de escarro e a coloração com Gram estão indicadas quando a pneumonia é suspeitada.

Outros testes específicos devem ser direcionados pelo histórico, exame físico, gasometria arterial e radiografia de tórax. Uma tomografia computadorizada (TC) de

abdome pode estar indicada para procurar a fonte de infecção de um paciente com sepse e lesão pulmonar aguda. Uma tomografia de tórax pode ajudar a definir uma doença pulmonar se a radiografia de tórax não é definidora. Um arteriograma por TC em espiral da circulação pulmonar pode diagnosticar tromboembolismo pulmonar (Capítulo 98). Uma tomografia de crânio pode estar indicada se houver suspeita de um acidente vascular cerebral envolvendo o centro respiratório. A bioquímica do sangue pode detectar cetoacidose diabética ou insuficiência renal como causas contribuintes.

Tratamento Rx

Medidas Gerais

O tratamento da insuficiência respiratória aguda depende da sua causa, das suas manifestações clínicas e do estado clínico do paciente. Algumas metas são aplicadas para todos os pacientes: (1) melhorar a hipoxemia para eliminar ou reduzir acentuadamente o risco de morte inicial, (2) melhorar a acidose se esta for considerada ameaçadora à vida, (3) manter o débito cardíaco ou melhorá-lo se ele estiver comprometido, (4) tratar a doença de base e (5) evitar complicações previsíveis.

Os métodos precisos para melhorar a hipoxemia dependem das causas da insuficiência respiratória aguda. Entretanto, um aumento na concentração de O_2 inspirado é a pedra angular no tratamento para quase todos os pacientes.

O nível de acidose que requer tratamento além do tratamento da doença de base não está claro. Embora a normalização do pH arterial tenha sido sugerida no passado, a acidose respiratória é aparentemente bem-tolerada em muitos pacientes com SDRA grave; por isso um paciente com um pH mínimo de 7,15 pode não requerer tratamento com bicarbonato. Se a acidemia coexistir com complicações clínicas, como arritmias cardíacas ou diminuição do nível de consciência, sem que tenha outra causa óbvia, os tratamentos que aumentam o pH devem ser considerados. O objetivo terapêutico é aliviar ou reduzir as complicações associadas melhorando o nível de acidose; habitualmente não é necessário normalizar o pH (Capítulo 120).

A manutenção do débito cardíaco é crucial para a distribuição de O_2 na insuficiência respiratória aguda, especialmente porque a ventilação mecânica e a pressão expiratória final positiva (PEEP) podem comprometer o débito cardíaco. A inserção do cateter de artéria pulmonar permite a medição do débito cardíaco e pressões de enchimento, mas os pacientes que têm esses cateteres não evoluem melhor do que pacientes similares tratados sem eles. [1]

Muitas intervenções terapêuticas que melhoram variáveis fisiológicas em curto prazo podem piorar, em longo prazo, os resultados clínicos. A transfusão de todos os pacientes para manter um nível de hemoglobina maior do que 10 g/dL aumenta criticamente a mortalidade em pacientes doentes que não tiveram infarto agudo do miocárdio e não têm angina instável, mesmo que a capacidade de transporte de O_2 do sangue seja agudamente elevada. O uso de um volume corrente relativamente grande (p. ex., 12 mL/kg de peso corporal, que é equivalente a 10 a 10,5 mL/kg de peso corporal

medido em pacientes com um pouco de sobrepeso) aumenta a mortalidade em pacientes com SDRA quando comparado com um volume corrente mais baixo (6 mL/kg de peso corporal prognosticado), mesmo que aumente mais a PaO_2 em curto prazo do que um volume corrente mais baixo. O uso conservador de líquidos melhora a função pulmonar e encurta o tempo de ventilação mecânica e de terapia intensiva. [2]

Correções na oxigenação, no equilíbrio acidobásico e no débito cardíaco são benefícios temporários, a menos que a doença de base seja diagnosticada e tratada apropriadamente. Em pacientes com lesão pulmonar aguda, a sepse pode piorar as lesões do pulmão e outros órgãos apesar do cuidado adequado. Da mesma forma, se a causa precipitante de insuficiência respiratória aguda no paciente com DPOC não for identificada e tratada, a terapia de suporte é provavelmente inútil. As complicações podem surgir dos efeitos fisiológicos da insuficiência de troca gasosa, da doença que causa a insuficiência respiratória aguda, ou por ser um doente grave com distúrbios da homeostase (p. ex., privação do sono) ou pelos efeitos adversos relacionados ao tratamento.

Terapia Mecânica para Melhorar a Oxigenação

Uma PaO_2 acima de 60 mm Hg é habitualmente adequada para produzir uma SaO_2 acima de 90%. A PaO_2 pode ser aumentada pela administração de O_2 suplementar, por intervenções farmacológicas, por pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP), por ventilação mecânica com ou sem manobras como PEEP e pela posição prona. PEEP, tratamento farmacológico e posicionamento são usados primariamente em pacientes com lesão pulmonar aguda (ver adiante).

A escolha inicial da concentração e da quantidade de O_2 suplementar é baseada na gravidade da hipoxemia, no diagnóstico clínico, no provável mecanismo da hipoxemia e no sistema de oferta de O_2 disponível. Para que a FIO_2 traqueal seja a mesma FIO_2 fornecida, o sistema de oferta de O_2 deve gerar um fluxo que seja capaz de atingir o pico de fluxo inspiratório do paciente com o gás de uma FIO_2 conhecida. Os misturadores de alto fluxo de O_2 podem alcançar esse objetivo fornecendo um fluxo de ar igual ou maior a 80 L/min para um paciente não intubado. Entretanto, esses sistemas requerem um grande fluxo de O_2 (de uma unidade de parede ou de um cilindro) e não estão disponíveis de forma universal. Outros sistemas para pacientes não intubados (incluindo cateteres nasais, máscaras faciais simples e máscaras sem reinalação e com reinalação parcial) usam um simples regulador que mistura o ar ambiente com O_2 a 12 L/min da unidade da parede ou do cilindro, resultando em fluxos que frequentemente não são capazes de atingir o pico de fluxo inspiratório do paciente. O paciente inspira mais ar do ambiente e a FIO_2 traqueal resultante ou a pressão parcial de oxigênio no gás inspirado (PIO_2) é desconhecida. A quantidade de ar que entra no sistema depende do padrão inspiratório do paciente e da ventilação/minuto. Embora a FIO_2 resultante seja desconhecida, esses sistemas são satisfatórios se o fornecimento for constante e se ele resultar em uma saturação arterial de O_2

adequada, monitorado pela gasometria arterial e pela oximetria. Os cateteres nasais são capazes de fornecer uma FIO_2 traqueal de aproximadamente 0,50, e as máscaras sem reinalação podem fornecer 50% a 100% de O_2, em ambos os casos dependendo do padrão inspiratório e do fluxo. Se somente a hipoventilação ou o distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ estiver presente, provavelmente apenas um pequeno aumento na FIO_2 é necessário (p. ex., uma FIO_2 de 0,24 ou 0,28 fornecida por máscara de Venturi ou por ventilação mecânica, ou 1 a 2 L/min de O_2 fornecidos por cateter nasal). Por comparação, se um *shunt* importante ou muitas unidades pulmonares com baixo, mas não zero, distúrbio $\dot{V}/\dot{Q}$ é a causa da hipoxemia, uma FIO_2 consideravelmente alta (p. ex., > 0,7) pode ser necessária e mesmo esta alta em FIO_2 pode não reverter a hipoxemia. Uma prática comum quando um *shunt* significativo é suspeito é dar uma FIO_2 de 1,0, é ajustar a redução da FIO_2 baseado na PaO_2 ou SaO_2 resultante.

A concentração de O_2 que é tóxica para os pulmões nos pacientes em estado grave não é conhecida, mas lesão prévia pode proporcionar tolerância à toxicidade do O_2, enquanto outros agentes combinados, como a bleomicina, podem aumentar a lesão oxidativa. Uma FIO_2 igual ou maior do que 0,7 geralmente é considerada lesiva ao pulmão humano normal. Por não se conhecer abaixo de que concentração é seguro, os pacientes devem receber a menor FIO_2, suficiente para prover uma saturação adequada de SaO_2 (≥ 90%). Se uma FIO_2 igual ou maior que 0,5 a 0,7 for necessária para uma oxigenação adequada, outras medidas, especialmente PEEP e CPAP, devem ser consideradas. Mesmo uma FIO_2 abaixo de 0,5 pode estar associada a prejuízo do movimento ciliar nas vias aéreas e prejuízo da destruição das bactérias pelos macrófagos alveolares, mas a importância clínica desses efeitos é desconhecida.

Uma concentração baixa de O_2 suplementar pode ser administrada por cateteres ou por cânula nasais, os quais a maioria dos pacientes acha confortável pois permitem tossir, falar, comer e beber enquanto recebem O_2. Se as vias nasais estão abertas, a PIO_2 não depende muito se o paciente respira pelo nariz ou pela boca, porque o O_2 entra pela nasofaringe posterior durante uma respiração feita pela boca. O nível de O_2 pode ser ajustado pela taxa do fluxo dos cateteres nasais. Nos pacientes com DPOC, fluxos baixos de 0,5 a 2 L/min são habitualmente adequados, a menos que um *shunt* intrapulmonar esteja contribuindo para a hipoxemia, como geralmente ocorre na pneumonia aguda. Em fluxos maiores do que aproximadamente 6 L/min, apenas um pequeno aumento na PIO_2 pode ser alcançado. Porque o fluxo de gás tem um efeito de ressecar e irritar a mucosa nasal, uma máscara facial deve ser considerada quando forem necessários fluxos maiores. As máscaras faciais de O_2 que utilizam o princípio de Venturi permitem a regulação da FIO_2 e podem ser úteis particularmente quando se suspeita de DPOC e é importante evitar a retenção de CO_2 associada à administração desregulada de O_2. Uma FIO_2 maior que 0,5 a aproximadamente 1,0 pode ser administrada através de uma máscara facial sem inalação com um reservatório de O_2.

Se uma FIO_2 igual ou maior que 0,70 é necessária por mais do que algumas horas, especialmente em um paciente instável, a intubação endotraqueal deve ser considerada de forma que o O_2 possa ser administrado em um sistema fechado com uma manutenção confiável da SaO_2 do paciente. As indicações para o uso de tubo endotraqueal em um paciente com insuficiência respiratória aguda incluem proteção da via aérea contra aspiração maciça de conteúdo gástrico, oferta de uma FIO_2 alta, facilitação da ventilação mecânica prolongada e ajuda na aspiração das secreções respiratórias (Capítulo 105).

As manobras ventilatórias que podem aumentar a oxigenação arterial incluem a ventilação mecânica por si própria e a administração de PEEP ou CPAP, pois todas elas permitem a ventilação de áreas do pulmão que previamente eram pouco ventiladas ou não ventiladas. Embora a ventilação mecânica com grandes volumes correntes possa abrir áreas de atelectasia e melhorar a oxigenação inicialmente, esses volumes correntes maiores podem causar injúria pulmonar, particularmente se o pulmão já estiver lesado (Capítulo 105).

CPAP refere-se à manutenção da pressão positiva durante o ciclo expiratório no modo ventilação espontânea. PEEP refere-se à manutenção de pressão positiva durante o ciclo expiratório, quando aplicada juntamente com a ventilação mecânica (Capítulo 105). CPAP e PEEP podem recrutar regiões microatelectásicas do pulmão que estão perfundidas, mas não estavam previamente ventiladas, contribuindo, assim, substancialmente para a hipoxemia. CPAP e PEEP têm a vantagem teórica de manter algumas dessas regiões abertas durante a expiração, prevenindo fechamento e reaberturas cíclicas das unidades pulmonares, que poderiam gerar estresse e lesão da parede alveolar.

Medidas de Suporte

Todo paciente com insuficiência respiratória aguda está em risco de trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e ulceração gástrica de estresse. Anticoagulação profilática é recomendada em pacientes que não apresentam alto risco de sangramento; terapia de compressão sequencial das pernas pode ser preferida nos pacientes que apresentam alto risco (Capítulo 81).

O melhor meio de prevenção de ulceração de estresse não é conhecido. A evidência atual indica que o uso de um bloqueador H_2 é superior à administração gástrica de sucralfato, baseando-se em um grande estudo controlado aleatório que observou uma incidência mais alta de sangramento importante em pacientes recebendo sucralfato do que aqueles que recebem ranitidina. A evidência também indica que inibidores da bomba de prótons podem se úteis no tratamento agudo. Há pouca evidência para guiar o manejo nutricional em pacientes com insuficiência respiratória aguda (Caps. 221 e 224).

A evidência atual suporta a manutenção da cabeceira do leito do paciente grave em um ângulo de 45° para reduzir aspiração. Deve-se assegurar um padrão normal de sono dia e noite, incluindo minimizar a atividade e reduzir a iluminação direta à noite.

O paciente deve mudar de posição frequentemente, inclusive sentando-se em uma cadeira e andando curtas distâncias se possível, mesmo enquanto ainda estiver recebendo suporte ventilatório mecânico. A mobilização pode aumentar a remoção de secreções, ajudar a manter a função musculoesquelética, reduzir o risco de trombose venosa profunda e prover benefícios psicológicos.

Síndromes específicas de insuficiência respiratória aguda

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Epidemiologia e fisiopatologia

A epidemiologia e fisiopatologia da DPOC encontram-se discutidas no Capítulo 88.

Manifestações clínicas

Quando a DPOC causa insuficiência respiratória aguda, os pacientes frequentemente referem um histórico de aumento da dispneia e da secreção brônquica. Entretanto, a insuficiência respiratória aguda pode se apresentar de forma mais grave, com alterações do nível de consciência, arritmias ou outras anormalidades cardiovasculares. A insuficiência respiratória aguda deve ser considerada toda vez que pacientes com DPOC têm mudanças clínicas inespecíficas significativas.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser confirmado ou excluído pela gasometria arterial. O pH é útil na avaliação se a hipoventilação é parcial ou exclusivamente aguda: o pH cai aproximadamente 0,08 para cada aumento de 10 mm Hg na $PaCO_2$ na acidose respiratória aguda sem compensação renal. Em comparação, na acidose respiratória crônica com compensação renal normal, a queda do pH é de apenas 0,03 para cada aumento de 10 mm Hg na $PaCO_2$.

Tratamento Rx

Cuidados Gerais

Assim que a insuficiência respiratória aguda é confirmada em um paciente com DPOC, a atenção deve ser focada para detectar quaisquer fatores precipitantes (Tabela 104-4), incluindo a diminuição do *drive* respiratório, geralmente devido a excesso de sedação; redução da força ou da função muscular, frequentemente relacionada a alterações eletrolíticas, incluindo hipofosfatemia e hipomagnesemia; diminuição da expansibilidade torácica, possivelmente associada à fratura de arco costal, derrame pleural, íleo ou ascite; atelectasia, pneumonia ou edema pulmonar; aumento da resistência de vias aéreas, causada por broncoespasmo ou aumento de secreção; ou aumento da demanda metabólica de O_2, como na sepse. Muitas dessas anormalidades

podem prejudicar o mecanismo de tosse, diminuindo a eliminação das secreções respiratórias e precipitando a insuficiência respiratória aguda.

Tabela 104-4

Princípios-chave no tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com insuficiência respiratória aguda

1. Monitorar e tratar a hipoxemia que ameaça a vida (estas medidas devem ser realizadas simultaneamente).

    a. Avaliar o paciente clinicamente e medir a oxigenação por gasometria arterial e/ou por oximetria.

(1) Se o paciente é hipoxêmico, inicie a terapia com oxigênio suplementar com cateteres nasais (baixos fluxos [0,5-2 L/min] são usualmente suficientes) ou pela máscara facial de Venturi (24 ou 28% de oxigênio liberado).
(2) Se o paciente necessita de suporte ventilatório, considere a ventilação não invasiva.
(3) Determine se o paciente precisa ser intubado; isso é quase sempre uma decisão clínica. É exigida a ação imediata caso o paciente esteja em estado comatoso ou muito obnubilado.

    b. Uma meta razoável na maioria dos pacientes é Pao_2 de 55-60 mm Hg ou Sao_2 de 88-90%.
    c. Após mudanças na Fio_2, verifique a gasometria e os sinais de retenção de dióxido de carbono com regularidade.

2. Inicie a correção da acidose que ameaça a vida.

    a. A abordagem mais eficaz é a correção da causa subjacente da IRpA (p. ex., broncoespasmo, infecção, insuficiência cardíaca).
    b. Avalie a necessidade de suporte ventilatório com base, em grande parte, em considerações clínicas.
    c. Com acidose grave, o uso de bicarbonato pode ser considerado, mas é frequentemente ineficaz e há pouca evidência de um benefício clínico.

3. Se for necessário suporte ventilatório, considere o uso de ventilação mecânica não invasiva.

    a. Os pacientes devem ter os reflexos de vias aéreas superiores intactos e devem estar alertas, cooperativos e hemodinamicamente estáveis.
    b. O monitoramento cuidadoso é necessário; caso o paciente não tolere a máscara, torne-se hemodinamicamente instável ou apresente uma deterioração do estado mental, considere a intubação.

4. Trate a obstrução das vias aéreas e a doença subjacente que desencadeou o episódio de IRpA.

    a. Trate a obstrução das vias aéreas com agentes farmacológicos: corticosteroides sistêmicos e broncodilatadores (ipatropium e/ou agentes β-adrenérgicos).
    b. Eliminação de secreções: incentive o paciente a tossir; aplique manobras fisioterápicas se a tosse estiver enfraquecida ou se julgar necessário.
    c. Trate a doença subjacente (p. ex., antibióticos, diuréticos).

5. Previna complicações da doença e minimize as complicações iatrogênicas.

    a. Profilaxia de tromboembolismo pulmonar: uso da heparina subcutânea caso não exista nenhuma contraindicação.
    b. Complicações gastrointestinais: administre a profilaxia para sangramento gastrointestinal.
    c. Hemodinâmica: se o paciente está em ventilação mecânica, monitore e minimize o auto PEEP

(1) Trate a obstrução subjacente
(2) Minimize a ventilação/minuto; utilize a hipoventilação controlada.
(3) Utilize pequenos volumes correntes; aumente o fluxo inspiratório para diminuir o tempo inspiratório e fortaleça o tempo expiratório.

    d. Arritmias cardíacas: mantenha a oxigenação e normalize os eletrólitos.

IRpA = insuficiência respiratória aguda; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; PaO_2 = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PEEP = pressão expiratória final positiva; SaO_2 = saturação de oxigênio.

IRpA = insuficiência respiratória aguda; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; PaO_2 = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PEEP = pressão expiratória final positiva; SaO_2 = saturação de oxigênio.

Infecção

O evento precipitante específico mais comum é a infecção respiratória, especialmente a bronquite aguda. O papel exercido por agentes virais, *Mycoplasma pneumoniae*, contaminantes crônicos da via aérea inferior, como o *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, e outros patógenos agudos, é difícil de determinar em uma base clínica ou mesmo microbiológica. As exacerbações agudas da DPOC geralmente resultam de novas infecções mais do que da emergência de uma infecção a partir de uma colonização preexistente. Os antibióticos reduzem modestamente a duração da exacerbação sem um aumento significativo na toxicidade, comparados com placebo; o impacto dos antibióticos no surgimento subsequente de micro-organismos resistentes é desconhecido. Entretanto, é uma prática comum utilizar antibióticos para tratar o paciente com DPOC que tem uma exacerbação grave levando à insuficiência respiratória aguda, e que tem evidência sugestiva de traqueobronquite aguda (Caps. 88 e 96). A pneumonia pode corresponder a 20% dos casos de insuficiência respiratória aguda em pacientes com DPOC. Comparados com a população geral, os pacientes com DPOC são mais passíveis de ter pneumonia adquirida comunitária por enterobactérias Gram-negativas ou por infecções por *Legionella* e por micro-organismos resistentes a antibióticos.

Outras Causas Precipitantes

Outras causas precipitantes comuns de insuficiência respiratória aguda incluem a insuficiência cardíaca e a piora da DPOC, frequentemente relacionada a não adesão à medicação. Menos comum e geralmente difícil de diagnosticar nesse cenário é o tromboembolismo pulmonar.

Local de Tratamento

Muitos pacientes com DPOC e insuficiência respiratória aguda podem ser tratados em uma enfermaria clínica, em vez de em uma unidade de tratamento intensivo, se a causa precipitante da insuficiência respiratória aguda for diagnosticada e for potencialmente responsiva ao tratamento apropriado, se qualquer anormalidade na gasometria responder à terapia com O_2 e não for ameaçadora à vida, se o paciente cooperar com o tratamento, e se cuidados respiratórios e de enfermagem apropriados puderem ser fornecidos (Capítulo 88). Um paciente instável que necessite de observação e monitoração próximas deve ser admitido em uma unidade de tratamento intensivo.

Terapia Mecânica

A decisão de usar ventilação mecânica nos pacientes com DPOC e insuficiência respiratória aguda deve ser tomada com bases clínicas e não é ditada por valores gasométricos particulares. Em geral, se o paciente está alerta e é capaz de cooperar com o tratamento, a ventilação mecânica não tende a ser necessária. Se for necessário suporte ventilatório (Capítulo 105), a decisão é sobre utilizar ventilação não invasiva de pressão positiva (sem intubação endotraqueal) ou intubação endotraqueal e ventilação com pressão positiva. Muitos estudos mostraram que a ventilação não invasiva de

pressão positiva é particularmente benéfica para pacientes com DPOC e pode diminuir a mortalidade se aplicada em pacientes apropriados sem fatores que levem a complicações. [3]

Prognóstico

Insuficiência respiratória aguda em pacientes com DPOC grave é associada a uma mortalidade intra-hospitalar de 6% a 20%. A gravidade da doença subjacente e a gravidade da doença aguda precipitante são determinantes importantes da sobrevida hospitalar. A mortalidade hospitalar é mais alta se a insuficiência respiratória for associada ao pH menor que 7,25. O pH, a $PaCO_2$ e outras características clínicas não são muito confiáveis em prognosticar as chances de sobrevivência de um paciente em particular.

Lesão Pulmonar Aguda/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Definição

A SDRA foi descrita pela primeira vez em 1967 como o início abrupto de lesão pulmonar difusa caracterizada por hipoxemia grave (por *shunts*) e infiltrados pulmonares generalizados na radiografia de tórax, na ausência de insuficiência cardíaca franca. No começo da década de 1990, o termo *lesão pulmonar aguda* foi introduzido oficialmente para incluir a SDRA tradicional e formas menos graves de lesão pulmonar. Tanto a lesão pulmonar aguda quanto a SDRA por definição, requerem infiltrados pulmonares bilaterais compatíveis com edema pulmonar na ausência de insuficiência cardíaca clínica (usualmente, falta de evidência de pressão atrial esquerda elevada). As duas formas são diferenciadas pelo grau de oxigenação anormal: por definição, os pacientes têm lesão pulmonar aguda se a PaO_2 dividida por FIO_2 (PaO_2/FIO_2, também chamada de relação P/F) for menor ou igual a 300. Quando a PaO_2/FIO_2 for menor ou igual a 200, o paciente atende aos critérios de SDRA.

Epidemiologia

Lesão pulmonar aguda e SDRA são graves problemas de saúde pública e causas importantes de morte. A incidência anual de lesão pulmonar aguda é de cerca de 80 casos por 100.000 de população adulta. As taxas de mortalidade são de 30% a 50% e são altamente dependentes da gravidade da doença e da condição predisponente de base.

Etiologia

A lesão pulmonar aguda é uma síndrome clínica secundária a alguma outra causa (Tabela 104-5). Este fator precipitante subjacente pode acometer e lesar os pulmões diretamente, como no caso de pneumonia difusa ou aspiração de conteúdo gástrico, ou pode afetar os pulmões indiretamente, como na sepse grave (Capítulo 108) ou no trauma não torácico

grave (Capítulo 112). Sepse grave é a causa precipitante mais comum de lesão pulmonar aguda em todo o mundo. Os micro-organismos variam amplamente, desde bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e vírus (p. ex., a influenza H1N1 em 2009), a infecções por leptospiras ou a malária. Pode ser difícil determinar se a pneumonia é difusa, com disseminação brônquica comprometendo a maior parte dos pulmões, ou se uma pneumonia localizada precipitou uma síndrome séptica com lesão secundária de outras partes do pulmão.

Tabela 104-5

Distúrbios associados às lesões pulmonares agudas e síndrome do desconforto respiratório agudo

COMUNS
Sepse (bacterianas, Gram-positivas ou Gram-negativas, viral, fúngica ou infecção parasitária)
Pneumonia difusa (bacteriana, viral ou fúngica)
Aspiração do conteúdo gástrico
Trauma (geralmente graves)
MENOS COMUNS
Quase afogamento (água doce ou salgada)
Superdose de drogas
 Ácido acetilsalicílico
 Heroína e outras drogas narcóticas
Transfusão maciça de sangue (provavelmente um marcador de trauma grave, mas também observada com hemorragia gastrointestinal, especialmente em pacientes com doença hepática grave)
Reações de leucoaglutinação
Inalação de fumaça de cigarro ou gases corrosivos (geralmente exige altas concentrações)
Pancreatite
Embolia gordurosa
INCOMUNS
Tuberculose miliar
Intoxicação por paraquat
Lesão do sistema nervoso central ou anóxia (edema pulmonar neurogênico)
Bypass cardiopulmonar

Fisiopatologia

Patologia

Apesar da variedade de doenças subjacentes que levam à lesão pulmonar aguda, a resposta a estes insultos é monotonamente característica, manifestada por achados clínicos, alterações fisiológicas e anormalidades morfológicas semelhantes. As anormalidades patológicas na lesão pulmonar aguda e na SDRA são inespecíficas e são descritas como *lesão alveolar difusa* pelos patologistas. O processo inicial é de natureza inflamatória, geralmente com predomínio de neutrófilos no fluido alveolar. Membranas hialinas, semelhantes às vistas em recém-nascidos prematuros com síndrome de angústia respiratória do recém-nascido, desenvolvem-se, presumivelmente relacionadas à presença de proteínas de grande peso molecular que extravasaram para o interior do espaço alveolar. A inundação alveolar leva ao comprometimento do surfactante, o qual está alterado em quantidade e qualidade. O resultado é microatelectasia, que pode estar associada a uma função imune debilitada. Citocinas e outros mediadores inflamatórios estão acentuadamente elevados usualmente, embora com diferentes padrões ao longo do tempo no lavado broncoalveolar e no sangue sistêmico. A reparação pulmonar também está alterada; a evidência precoce de processos pró-fibróticos inclui o aparecimento de produtos de degradação do pró-colágeno no lavado broncoalveolar, seguido por processo cicatricial. A fibrose pulmonar observada na biópsia pulmonar ou na autópsia é idêntica àquela observada em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 92). Uma vez que a função pulmonar melhora com o tempo nos sobreviventes de SDRA, assume-se que esta cicatrização é frequentemente reversível.

Fisiopatologia

Dentre as anormalidades fisiológicas predominam hipoxemia grave com formação de *shunts*, complacência pulmonar diminuída, capacidade residual funcional diminuída e trabalho respiratório aumentado. Inicialmente, a $PaCO_2$ é baixa ou normal, em geral associada à ventilação alveolar aumentada. Considera-se que as anormalidades iniciais na oxigenação são relacionadas à inundação e ao colapso alveolares. À medida que a doença progride, especialmente em pacientes que necessitam de suporte ventilatório, desenvolve-se fibroproliferação; os pulmões (incluindo alvéolos, vasos sanguíneos e pequenas vias aéreas) remodelam-se e cicatrizam, com perda da microvasculatura. Essas alterações podem levar à hipertensão pulmonar e ao aumento do espaço morto; elevações acentuadas na ventilação/minuto são necessárias para obter uma $PaCO_2$ normal mesmo quando as anormalidades da oxigenação estão melhorando.

Manifestações clínicas

Na maioria dos casos de lesão pulmonar aguda, o início coincide com ou ocorre dentro de 72 horas do começo da doença de base; o tempo médio desde o início da causa subjacente até o começo da lesão pulmonar aguda é de 12 a 24 horas. No quadro de apresentação destacam-se a angústia respiratória e os achados laboratoriais de hipoxemia grave e infiltrados ou opacidades generalizados na radiografia de tórax. Alternativamente, podem se destacar as manifestações da doença subjacente, como

sepse grave com hipotensão e outras manifestações de infecção sistêmica

Diagnóstico

A chave é distinguir a SDRA de edema pulmonar cardiogênico (Tabela 104-6). Não existe teste bioquímico específico para definir SDRA. Certas anormalidades sanguíneas ou do lavado broncoalveolar (Capítulo 85) são frequentes, mas não são suficientemente específicas.

Tabela 104-6

Características associadas ao edema pulmonar não cardiogênico e cardiogênico*

EDEMA NÃO CARDIOGÊNICO (SDRA)	EDEMA CARDIOGÊNICO/SOBRECARGA DE VOLUME
HISTÓRICO ANTERIOR	
Mais jovem	Mais velho
Nenhum histórico de doença cardíaca	Histórico anterior de doença cardíaca
Balanço hídrico apropriado (dificuldade em avaliar após a ressuscitação de choque ou trauma)	Hipertensão, dor no peito, surgimento de palpitações; balanço hídrico positivo
EXAME FÍSICO	
Veias "planas" do pescoço	Veias saltadas do pescoço
Pulsos hiperdinâmicos	Dilatação ventricular esquerda, levantar, erguer, discinesia
Galope fisiológico	S_3 e S_4; sopro
Ausência de edema	Edema: flanco, pré-sacral, pernas
ELETROCARDIOGRAMA	
Taquicardia sinusal, alterações não específicas do segmento ST- onda T	Evidência de isquemia anterior ou existente, taquicardia supraventricular, hipertrofia do ventrículo esquerdo
RADIOGRAFIA DE TÓRAX	
Área cardíaca normal	Cardiomegalia
Distribuição periférica de infiltrados	Infiltrados centrais ou basilares; congestão peribronquial e vascular
Broncograma aéreo comum (80%)	Linhas septais (linhas de Kerley), broncograma aéreo (25%), derrame pleural
MEDIDAS HEMODINÂMICAS	
Pressão de oclusão da artéria pulmonar (*wedge*) <15 mm Hg, índice cardíaco >3,5 L/min/m^2	Pressão de oclusão da artéria pulmonar (*wedge*) >18 mm Hg, índice cardíaco <3,5 L/min/m^2 com isquemia, pode ser >3,5 L/min/m^2 com sobrecarga de volume

SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo.

*Essas características não são altamente sensíveis nem específicas. Embora os achados sejam mais comumente associados ao tipo de edema pulmonar, conforme listado, eles não têm um alto valor preditivo positivo ou negativo.

Tratamento Rx

O tratamento da lesão pulmonar aguda e da SDRA consiste predominantemente em suporte respiratório e tratamento da doença subjacente (Fig. 104-4). Embora a sepse

seja uma condição comum predisponente para o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda, um pequeno estudo avaliando a utilidade de proteína C ativada em pacientes com lesão pulmonar aguda não demonstrou nenhum efeito benéfico em termos de tempo de ventilação mecânica ou mortalidade.

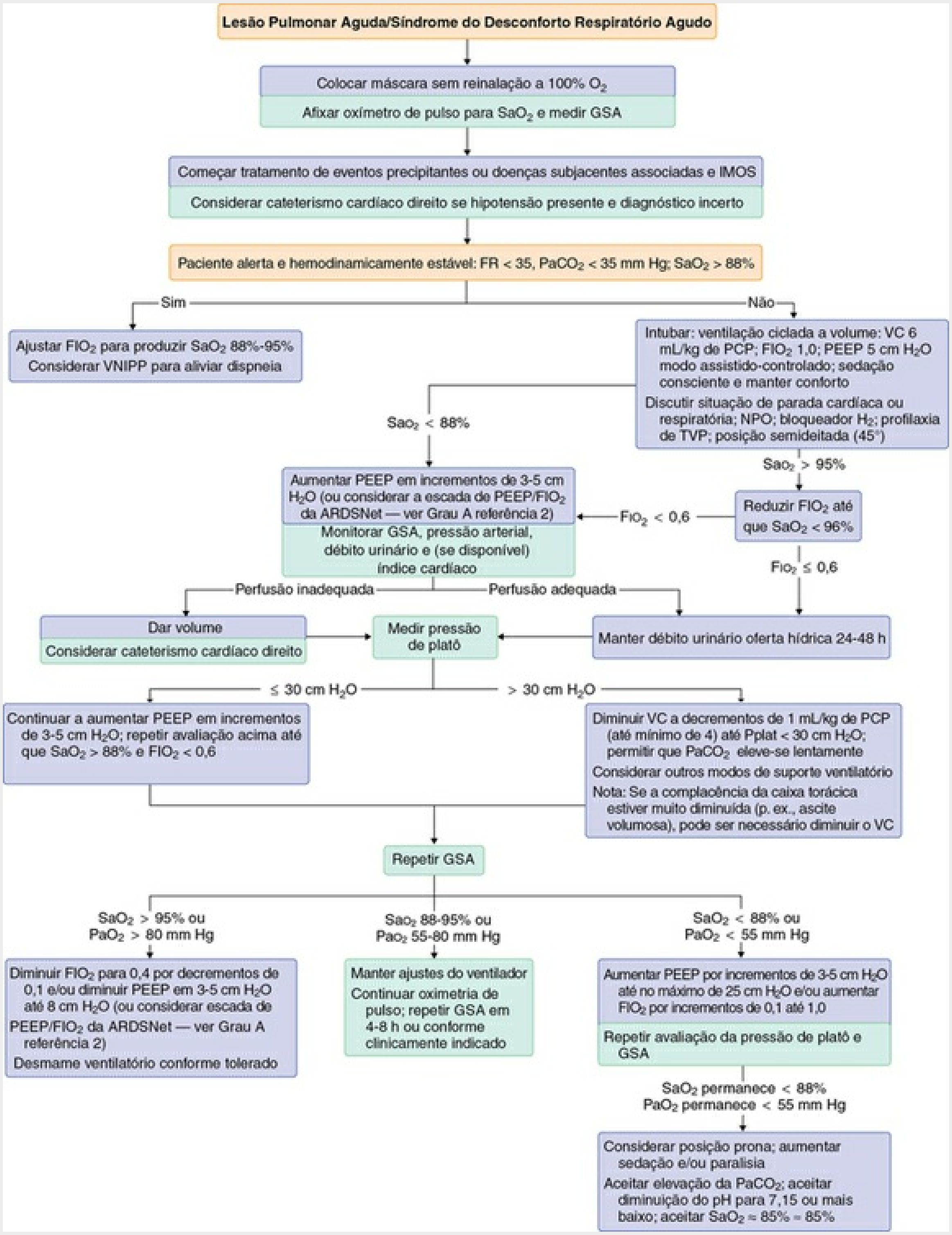

FIGURA 104-4 Algoritmo para o tratamento inicial da síndrome do desconforto respiratório agudo.
GSA = análise de gases sanguíneos arteriais; CO_2 = dióxido de carbono; TVP = trombose venosa profunda; FIO_2 = concentração de oxigênio inspirado; IMOS = insuficiência múltipla de órgãos e sistemas; VNIPP = ventilação não invasiva com pressão positiva intermitente; O_2 = oxigênio; $PaCO_2$ = pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PaO_2 = pressão parcial arterial de oxigênio; PCP = peso corporal predito; PEEP = pressão expiratória final positiva; P_{plat} = pressão de platô; FR = frequência respiratória; SaO_2 = saturação de oxigênio arterial; VC = volume corrente.

Terapia Mecânica

As recomendações atuais para ventilação mecânica por meio de intubação

endotraqueal (Tabela 104-7) enfatizam os volumes correntes mais baixos com base no peso corporal predito do paciente (Capítulo 105).[4] PEEP é um suporte na estratégia respiratória para lesão pulmonar aguda, e, embora o método para determinar o seu nível ideal não tenha sido estabelecido, níveis mais elevados de PEEP parecem apresentar benefício para os pacientes com SDRA.[4,5] PEEP permite que uma FIO_2 menor possa fornecer oxigenação adequada, evitando a toxicidade por O_2. Ela também pode evitar o colapso e reabertura cíclicos das unidades pulmonares, um processo que é considerado uma causa importante de lesão pulmonar induzida pelo ventilador, mesmo quando oxigenação adequada pode ser obtida com níveis relativamente baixos de FIO_2. O uso precoce de besilato de cisatracúrio (15 mg em infusão rápida seguida por 37,5 mg/hora por 48 horas), um bloqueador neuromuscular, pode reduzir as taxas de mortalidade da SDRA em aproximadamente 25%.[6] Em pacientes com SDRA grave, que não respondem à terapia-padrão, mas têm uma expectativa de vida razoável, a oxigenação por membrana extracorpórea pode melhorar a sobrevida de seis meses de 47% a 63% por um custo de cerca de US$ 35.000,00 por ano de vida salva ajustado pela qualidade.[7]

Tabela 104-7

Conduta ventilatória ARDSNet protocolo para volume corrente e pressão de platô

Calcule PCP:
PCP Homem: 50 + 2,3 (altura em polegadas − 60) ou 50 + 0,91 (altura em centímetros − 152,4)
PCP Mulher: 45,5 + 2,3 (altura em polegadas − 60) ou 45,5 + 0,91 (altura em centímetros − 152,4)
Selecione o modo assistido-controlado
Ajuste o Vc inicial a 8 mL/kg de PCP
Reduza o Vc 1 mL/kg em intervalos < 2 h até que VC = 6 mL/kg de PCP
Ajuste a FR inicial para a ventilação/minuto aproximada da linha de base (máxima FR = 35/min)
Ajuste o fluxo inspiratório mais alto do que a demanda do paciente (geralmente > 80 L/min)
Ajuste Vc e FR para alcançar o P_{plat} e as metas de pH
Se P_{plat} > 30 cm H_2O: diminuía Vc 1 mL/kg PCP (mínimo = 4 mL/kg PCP)
Se pH ≤ 7,30, aumente a FR (máximo = 35)
Se pH < 7,15, aumente a FR para 35; considere a administração do bicarbonato de sódio ou aumente o Vc

PCP = peso corporal predito; P_{plat} = pressão de platô (a pressão de vias aéreas ao final de um volume corrente durante uma condição de ausência de fluxo de ar); FR = frequência respiratória; Vc = volume corrente.

Visite o site da ARDSNet (http://www.ardsnet.org) para detalhes adicionas sobre os protocolos, incluindo a abordagem para o ajuste da pressão expiratória final positiva e fração inspirada de oxigênio.

Insuficiência Respiratória Aguda sem Doença Pulmonar

Insuficiência respiratória aguda sem anormalidades pulmonares (Tabela 104-2) é vista em pacientes com *drive* ventilatório deprimido secundário à disfunção do sistema nervoso central e em pacientes com doença neuromuscular grave. O protótipo de paciente com *drive* ventilatório suprimido tomou uma superdose de uma medicação sedativa ou tranquilizante (Capítulo 110). O protótipo de paciente com doença neuromuscular é portador da síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428). O tratamento para esses dois tipos de pacientes é de suporte. Em caso de paciente com superdose de sedativo, deve haver um baixo limiar para decidir pela intubação com suporte ventilatório mecânico, porque esta condição temporária é rapidamente reversível quando a droga responsável for eliminada. Tal paciente pode necessitar de intubação para proteção da via aérea contra aspiração de conteúdo gástrico.

Os pacientes com síndrome de Guillain-Barré ou outras formas de doença neuromuscular progressiva devem ser monitorados com medições seriadas da capacidade vital. Em geral, quando a capacidade vital diminui para menos de 10 a 15 mL/kg de peso corpóreo, a intubação e o suporte ventilatório mecânico devem ser considerados independentemente da $PaCO_2$ do paciente.

Grau A

1. Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2213–2224.
2. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564–2575.
3. Ram, F. S., Lightowler, J. V., Wedzicha, J. A. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3. [CD004104].
4. Putensen, C., Theuerkauf, N., Zinserling, J., et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009; 151:566–576.
5. Briel, M., Meade, M., Mercat, A., et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress

syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303:865–873.
6. Papazian, L., Forel, J. M., Gacouin, A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010; 363:1107–1116.
7. Peek, G. J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilator support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:1351–1363.

Leituras sugeridas

Del Sorbo, L., Slutsky, A. S. Síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência múltipla de órgãos. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17:1–6. *Análise.*

Esan, A., Hess, D. R., Raoof, S., et al. Insuficiência respiratória hipoxêmica grave a: parte 1 - estratégias de respiração. *Chest*. 2010; 137:1203–1216. *Análise.*

Raoof, S., Goulet, K., Esan, A., et al. Insuficiência respiratória hipoxêmica grave: parte 2 - estratégias de não respiração. *Chest*. 2010; 137:1437–1448. *Análise.*

No Brasil

Insuficiência Respiratória Aguda

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo – Definição de Berlim	
Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)	
Intervalo de tempo	Dentro de 1 semana da ocorrência de um insulto clínico conhecido ou sintomas respiratórios novos ou piora dos sintomas.
Imagem Radiográfica (a)	Opacidade bilateral – não explicada plenamente por efusões, colapso lobar ou pulmonar ou nódulos.
Origem do edema	Falência respiratória não plenamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de volume. Necessidade de avaliação objetiva (p. ex., ecocardiograma) para excluir edema hidrostático se nenhum fator de risco para SDRA estiver presente.
Oxigenação (b) Classificação da SDRA (c)	
Leve	200 mm Hg < $PaO_2/FIO_2 \leq$ 300 mm Hg com PEEP ou CPAP ≥5 cm H_2O (d)
Moderada	100 mm Hg < $PaO_2/FIO_2 \leq$ 200 mm Hg com PEEP ≥5 cm H_2O
Grave	$PaO_2/FIO_2 \leq$ 100 mm Hg com PEEP ≥5 cm H_2O

CPAP: pressão de vias aéreas positiva contínua; FIO_2, fração inspirada de oxigênio; PaO_2, pressão parcial de oxigênio arterial; PEEP, pressão expiratória final positiva;

(a) Radiografia ou tomografia computadorizada de tórax.

(b) Se a altitude for maior que 1000 m, o fator de correção deve ser utilizado: [PaO_2/FIO_2 X (pressão barométrica/760)].

(c) O termo lesão pulmonar aguda (LPA) foi removido.

(d) Ventilação mecânica não invasiva pode ser utilizada no grupo SDRA leve

As definições de SDRA utilizadas até então são da Conferência Euro-Americana para o Consenso realizada em 1994. Esta definição apresenta restrições de ordem prática para a clínica.

1. A definição estabelecia instalação aguda da insuficiência respiratória, mas não deixa claro o tempo (horas, dias...).
2. A hipoxemia se altera em resposta a parâmetros da ventilação mecânica, particularmente a PEEP, que não faz parte da definição do Consenso de 1994.
3. A definição também inclui a pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAWP) de até 18 mm Hg. No entanto, edema hidrostático secundário à insuficiência cardíaca e/ou oferta elevada de volume pode coexistir com SDRA.

Em 2011, uma iniciativa da European Society of Intensive Care Medicine, endossada pela American Thoracic Society e Society of Critical Care Medicine, propôs uma revisão na definição de SDRA.

Bibliografia

JAMA, June 20, 2012 — Vol 307, No. 23.

Ventilação mecânica

Arthur S. Slutsky and Leonard D. Hudson

Definição

A ventilação mecânica, uma terapia para a manutenção da vida em pacientes com insuficiência respiratória (Capítulo 104), é fornecida parcial ou completamente por fontes externas por meio de uma variedade de estratégias mecânicas denominadas *modos ventilatórios*. Além de prover a ventilação, o médico que assiste o paciente pode também alterar a fração inspirada de oxigênio, a pressão no final da expiração e outros aspectos do padrão volume ou pressão impostos ao paciente. As abordagens atuais se concentram em estratégias ventilatórias que minimizem a lesão iatrogênica utilizando volume corrente na ordem de 6 mL/kg de peso corporal predito ou pressão inspiratória-final de vias aéreas de 25-30 cm H_2O ou menor, mesmo que os gases no sangue arterial não se encontrem numa "faixa normal".

Tipos de respiradores mecânicos

Respiradores de Pressão Negativa

Oferta de gás para os pulmões requer um gradiente de pressão hidrostática entre a abertura das vias aéreas e as vias aéreas e os alvéolos. Durante a respiração espontânea, este gradiente de pressão é gerado pelo desenvolvimento de uma pressão pleural negativa resultante da contração dos músculos respiratórios. Alguns respiradores operam gerando pressão negativa ao redor da caixa torácica (conhecidos como "*iron chest*"ou "*chest respirator*") ou do corpo inteiro abaixo da região cervical (p. ex., pulmão de aço). Tais ventiladores apresentam duas vantagens principais: não há necessidade de intubar o paciente para instituir a ventilação mecânica e os efeitos deletérios hemodinâmicos são minimizados se os respiradores gerarem pressão negativa apenas ao redor da caixa torácica. Entretanto, esses ventiladores apresentam várias dificuldades. Primeiro, o dispositivo ao redor da parede torácica ou do corpo do paciente usado para aplicar a pressão negativa deve ter uma vedação adequada de modo que a pressão negativa não seja dissipada para o ambiente – uma tarefa que nem sempre é fácil de realizar de uma maneira que seja confortável para o paciente. Segundo, o cuidado de enfermagem com o paciente nestes respiradores pode ser difícil, especialmente com o pulmão de aço, que recobre todo o paciente abaixo da região cervical. Este tipo de respirador foi amplamente utilizado durante a epidemia de pólio em meados dos anos de

1950, mas atualmente seu único uso é para pacientes com pulmões relativamente normais mas que requerem ventilação mecânica por longos períodos em função de doença neuromuscular.

Respiradores de Pressão Positiva

A abordagem mais amplamente utilizada de ventilação mecânica é a oferta de gás para os pulmões usando a ventilação por pressão positiva (VPP) aplicada através de um tubo traqueal, traqueostomia ou máscara facial. A abordagem usando máscara é denominada ventilação não invasiva (VNI) e será discutida separadamente.

O modo mais básico de VPP é o de *ventilação controlada,* no qual um dado volume corrente, numa frequência determinada, é liberado ao paciente independentemente das necessidades ou dos esforços deste. Este tipo de ventilação geralmente é instituído em um paciente que não pode iniciar incursões respiratórias espontâneas (p. ex., paciente em sedação profunda ou com paralisia) ou naqueles que necessitam de suporte ventilatório completo em função de grave doença pulmonar ou cardiovascular (p. ex., choque grave). Este modo não é rotineiramente utilizado em pacientes que são capazes de manter esforços respiratórios espontâneos pela possibilidade de levar a um assincronismo entre os esforços do paciente e as incursões respiratórias geradas pelo respirador. *Ventilação assistida* é o termo usado quando está presente o esforço respiratório espontâneo; o início da ventilação é disparado pelo esforço respiratório do paciente, em vez de ser baseado estritamente no tempo entre as incursões.

A ventilação mecânica pode ser aplicada utilizando-se o modo controlado por volume ou o modo controlado por pressão. Na ventilação controlada por volume, o volume corrente e a frequência respiratória desejados são ajustados pelo usuário e a pressão de vias aéreas é a variável dependente, que muda de acordo com as propriedades mecânicas do sistema respiratório do paciente e com o fluxo ajustado no respirador. Na ventilação controlada por pressão, a pressão imposta na abertura das vias aéreas e a frequência respiratória são ajustadas pelo usuário e o volume corrente se torna a variável dependente.

Pressão Expiratória Final Positiva

Uma característica-chave que pode ser usada com qualquer modo ventilatório é o nível de pressão no final da expiração. A pressão expiratória final positiva (PEEP) é usada em pacientes com doença pulmonar difusa (p. ex., edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo [SDRA]) para recrutar regiões alveolares colapsadas, para mantê-las em estado recrutado, para reabrir vias aéreas colapsadas, para redistribuir o líquido pulmonar, para aumentar a capacidade residual funcional e para redistribuir a ventilação para regiões dependentes. Todas estas mudanças podem melhorar a relação ventilação/perfusão, assim como a oxigenação, permitindo, desta forma, a redução da fração inspirada de oxigênio (F_{IO_2}). A PEEP geralmente não melhora a ventilação alveolar e, de fato, pode aumentar o espaço morto por sobredistensão alveolar, com concomitante redução no fluxo sanguíneo capilar em certas regiões do pulmão. A PEEP também pode

ser administrada em pacientes em ventilação espontânea pelo uso da técnica de *pressão positiva contínua de vias aéreas.* A pressão positiva contínua de vias aéreas e a PEEP podem ser usadas em pacientes com exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) para sobrepor a auto-PEEP (ver adiante) e para minimizar o trabalho respiratório, desde que a magnitude da PEEP seja baixa o suficiente para não causar hiperinsuflação adicional.

Ventilação Controlada por Volume

O termo *ventilação controlada por volume* (ou *ventilação limitada por volume*) refere-se à ventilação mecânica na qual o volume corrente é determinado. A maior vantagem é que o volume corrente liberado é mantido mesmo que a mecânica pulmonar mude, assegurando desta maneira uma pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) mais constante. A desvantagem potencial é que se a mecânica pulmonar se deteriorar, pressões mais altas podem ser necessárias para alcançar o volume corrente determinado, e regiões de hiperinsuflação com lesão pulmonar podem ocorrer. Apesar de a ventilação controlada, como descrito anteriormente, poder ser limitada por volume (volume corrente determinado) ou limitada por pressão (pico de pressão de vias aéreas determinado) os médicos geralmente usam o termo *ventilação mecânica controlada* para se referir à ventilação limitada por volume com uma frequência ajustada. Em ventilação controlada por volume, estipula-se um limite superior para a pressão por razões de segurança.

A forma mais comum de ventilação controlada por volume é aquela na qual o paciente dispara pelo menos algumas das incursões respiratórias. O termo *ventilação mecânica assistida* pode se referir tanto à ventilação limitada por volume quanto à ventilação limitada por pressão, quando o paciente dispara algumas ou todas as incursões respiratórias, mas o respirador vai disparar um número mínimo de incursões respiratórias se houver apneia. Este modo também é conhecido como *ventilação assistida/controlada* (A/C).

Ventilação Mandatória Intermitente

O termo *ventilação mandatória intermitente* (IMV) refere-se ao modo no qual se permite que o paciente respire espontaneamente através de um tubo endotraqueal ou traqueostomia, mas também receba um número preestabelecido (e assim mandatório) de ventilações limitadas por volume a partir do respirador. Nos respiradores usados atualmente, as ventilações mandatórias são disparadas pelo esforço do paciente, estando desta maneira em sincronismo (IMV sincronizada); entretanto, se o paciente for incapaz de apresentar esforço respiratório espontaneamente, o número de incursões respiratórias ajustadas no respirador será executado. A IMV sincronizada é uma forma de suporte ventilatório parcial, porque algumas respirações são espontâneas, diferentemente do suporte ventilatório total, no qual todas as incursões respiratórias são realizadas pelo respirador. Este modo permite ao paciente executar um trabalho respiratório variável, mas com uma frequência respiratória mínima de suporte caso as ventilações espontâneas

cessem.

Ventilação Controlada por Pressão

A *ventilação controlada por pressão* é um modo ventilatório no qual o respirador libera para o paciente as respirações limitadas à pressão; o volume se torna uma variável dependente. O início de cada incursão respiratória pode ser feito pelo paciente (ventilação assistida) ou pelo respirador (ventilação controlada). O volume corrente depende da pressão determinada, da frequência respiratória, da relação inspiração/expiração e da mecânica respiratória do paciente (resistência, complacência e auto-PEEP). Com a pressão e a relação inspiração/expiração fixadas, o volume corrente se reduz quando há aumento da frequência respiratória. Em pacientes com DPOC, o volume corrente é relativamente alto quando a frequência respiratória é baixa, porém se reduz substancialmente conforme há aumento da frequência respiratória. Por outro lado, em pacientes com rigidez do sistema respiratório (p. ex., SDRA), o volume corrente não varia muito com a frequência respiratória porque os pulmões rapidamente se insuflam com os gases.

Ventilação com Pressão Suporte

A *ventilação com pressão suporte* é um modo ventilatório limitado por pressão que é disparado pelo paciente. Uma vez que o paciente dispare o respirador, por criar uma pequena pressão negativa ou um baixo fluxo inspiratório nas vias aéreas, o respirador muda para o modo de inspiração e fornece o fluxo de gases necessário para atingir a pressão determinada. Em contraste com o modo de ventilação controlada por pressão, a inspiração termina quando o fluxo inspiratório de gases se reduz a um nível limite (o algoritmo específico varia de respirador para respirador). Este modo oferece flexibilidade ao paciente em relação ao volume corrente, fluxo inspiratório e tempo inspiratório/expiratório. O volume corrente depende de fatores relacionados ao paciente (esforço), da mecânica do sistema respiratório e do ajuste de pressão suporte. A ventilação com pressão suporte é uma forma de suporte ventilatório parcial no qual o volume de cada respiração é determinado em parte pelo esforço muscular do paciente e em parte pelo respirador. Este modo pode compensar o trabalho respiratório adicional imposto pelo tubo endotraqueal quando comparado às vias aéreas naturais. A ventilação com pressão suporte tem sido largamente utilizada para o desmame do suporte respiratório, porque ela oferece um caminho simples para a redução da magnitude do suporte mecânico, enquanto o paciente assume um trabalho respiratório maior.

Ventilação de Alta Frequência

O termo *ventilação de alta frequência* refere-se a certos modos ventilatórios que têm a característica em comum de oferecer ventilação usando frequências respiratórias substancialmente maiores do que aquelas que ocorrem durante a respiração natural. Diversas abordagens são utilizadas para realização da ventilação de alta frequência: PPV de alta frequência, ventilação a jato de alta frequência e ventilação oscilatória de alta

frequência. Durante a ventilação de alta frequência, o volume corrente pode ser menor que o espaço morto, assim o transporte adequado dos gases ocorre por vários mecanismos de convecção e de difusão. O interesse nestes modos ventilatórios ocorreu e desapareceu nas últimas duas décadas. Em anos recentes, o interesse em ventilação com alta frequência ressurgiu com base no conceito de que ela pode ser a maneira ideal de minimizar a lesão induzida pelo respirador, pois os baixos volumes correntes utilizados facilitam a prevenção tanto da sobredistensão de unidades pulmonares quanto da lesão que ocorre durante a ventilação em baixos volumes pulmonares. Os dados de estudos animais que dão suporte a esta abordagem são muito fortes em modelos de lesão pulmonar aguda. Dados recentes em crianças e em adultos com síndrome do desconforto respiratório, SDRA, sugerem que a ventilação com alta frequência pode ser tão eficiente quanto à assistência ventilatória mecânica convencional.

Ventilação Auxiliar Proporcional e Assistência Ventilatória Neuralmente Ajustada

Uma das dificuldades no fornecimento de ventilação assistida para pacientes é garantir que haja a sincronia adequada entre a condução respiratória do paciente e a liberação de cada respiração do ventilador. Esta questão é particularmente problemática para pacientes com grave doença obstrutiva das vias aéreas, especialmente se eles têm auto-PEEP significativo. Os dois mais novos modos de ventilação, ventilação auxiliar proporcional (PAV) e assistência ventilatória neuralmente ajustada (NAVA), foram desenvolvidos e implementados em alguns respiradores em parte para lidar com esta preocupação. Esses dois modos liberam a ventilação na proporção dos esforços instantâneos do paciente, mas os princípios são diferentes. Embora ambos melhorem a sincronia paciente-respirador, os dados são insuficientes para saber se haverá resultados clinicamente importantes.

A PAV tem como base as relações matemáticas entre a pressão das vias aéreas e o fluxo de ar; elas estabelecem que a pressão aplicada pelos músculos respiratórios é usada para superar as forças elásticas (ou seja, complacência) e as forças de resistência do sistema respiratório. Com PAV, a pressão que é aplicada durante a inspiração varia de acordo com o esforço inspiratório do paciente e da mecânica do sistema respiratório. Esta forma de ventilação não está atualmente em amplo uso, em parte devido à sua complexidade e à necessidade de estimar a complacência e resistência do paciente periodicamente. Esta última questão é abordada em novas versões da técnica, nas quais medições intermitentes de complacência e de resistência são realizadas de forma automática e repetitiva.

Por outro lado, a NAVA faz o uso da atividade elétrica do diafragma (Edi) conforme medido por uma série de eletrodos ligados a um tubo nasogástrico inserido no esôfago. A pressão é então liberada pelo respirador em proporção direta ao Edi (virtualmente) instantâneo. Em razão do início e da liberação de respiração pelo ventilador não serem dependentes da medição das pressões no pulmão, a sincronia paciente-ventilador é melhorada em pacientes com auto-PEEP. O modo é relativamente fácil de usar; o único

parâmetro para ajuste é o fator de proporcionalidade estabelecendo a ligação do Edi e da pressão emitida pelo respirador.

Ventilação por Pressão Positiva não Invasiva

Desde meados da década de 1990 tem crescido o interesse em oferecer VPP com máscara em vez de tubo traqueal. Este método é chamado de *não invasivo* porque o paciente não está intubado. Esta abordagem, apesar de conceitualmente simples, requer implementação apropriada e monitoração para o sucesso de sua aplicação. De grande importância são a seleção dos pacientes e o treinamento apropriado da equipe hospitalar. Os pacientes devem estar alerta, cooperativos e hemodinamicamente estáveis. Os pacientes devem também apresentar os reflexos de vias aéreas superiores intactos, para não aspirar material das vias aéreas superiores para dentro do pulmão, e não devem apresentar nenhum trauma facial que impeça o uso da máscara. Uma vez que o paciente comece a VNI, ele deve ser cuidadosamente monitorado e a VNI deve ser interrompida caso o paciente não tolere a máscara, se existir evidência clínica da possibilidade de aspiração, se ocorrer instabilidade cardiovascular ou se o nível de consciência se deteriorar. A VNI também pode ser administrada pelo "capacete", que evita alguns dos problemas associados ao uso de máscaras faciais.

A VNI tem vantagens potenciais quando comparada à ventilação invasiva. É relativamente fácil de aplicar e pode ser utilizada por curtos períodos, pois pode ser iniciada e parada muito facilmente. As principais vantagens são: evita as complicações provenientes da intubação traqueal, é mais confortável para o paciente e reduz a necessidade de sedação. Pacientes com VNI podem se comunicar com a equipe médica e com membros da família, podem até dormir melhor, e comer, caso eles estejam suficientemente estáveis para a remoção da máscara por curtos intervalos de tempo.

Entretanto, a VNI tem várias desvantagens. Inicialmente a implementação da VNI toma mais tempo da equipe de assistência ventilatória e o tempo para a correção dos gases sanguíneos é maior do que geralmente ocorre quando o paciente está intubado e ventilado. A distensão gástrica é uma complicação incomum; a equipe médica deve estar alerta para esta ocorrência e deve procurar por sinais de distensão abdominal. Os dados da literatura dão suporte consistente para o uso de VNI em pacientes com DPOC (ver adiante) e é preferível no edema pulmonar cardiogênico, [1] porém se ela oferece um melhor prognóstico em outras formas de insuficiência respiratória é incerto.

Complicações

Intubação

A intubação endotraqueal pode ser utilizada para assegurar as vias aéreas do paciente, para funcionar com um condutor para liberação de gases do respirador para o pulmão, e/ou para ajudar na limpeza pulmonar quando há aumento de secreção. Porém, a intubação traqueal pode estar associada a certas complicações, incluindo trauma das vias aéreas superiores, alteração dos mecanismos naturais de defesa do paciente e risco de

aspiração durante o procedimento de inserção do tubo endotraqueal. A pressão do balonete do tubo, que fornece uma vedação pneumática entre o tubo e a traqueia, pode levar a regiões de isquemia da traqueia e pode, eventualmente, causar estenose de traqueia como resultado do processo de reparo da lesão. O tubo endotraqueal provoca um aumento na resistência das vias aéreas porque seu diâmetro é menor do que a via aérea onde está inserido. A magnitude do aumento depende da extensão, do diâmetro e da forma do tubo, bem como o acúmulo de secreções e de muco que estreitam o diâmetro do tubo. Mais ainda, as vias aéreas superiores são normalmente um meio eficiente de aquecimento e umidificação dos gases inspirados. Este sistema natural é transposto pela cânula traqueal; umidificação inadequada pode reduzir a atividade mucociliar, podendo levar ao espessamento das secreções traqueais.

A tosse está prejudicada em pacientes intubados. Normalmente, a tosse envolve um aumento da pressão das vias aéreas como resultado da contração da musculatura respiratória contra a glote fechada. Quando a glote se abre, o fluxo expiratório aumenta agudamente, resultando em uma compressão dinâmica da vias aéreas principais. A presença do tubo traqueal limita a formação da pressão das vias aéreas e altera a dinâmica do fluxo expiratório, reduzindo de maneira significativa a eficiência da tosse do paciente.

Um tubo traqueal com balonete ajuda a prevenir a aspiração grosseira, mas a secreção da faringe que fica na superfície do balonete geralmente se infiltra para o pulmão, aumentando a possibilidade de pneumonia nosocomial (Capítulo 97). Tubos endotraqueais também dificultam a deglutição e a comunicação. Os tubos cobertos com prata reduzem o risco de pneumonia associado à ventilação, mas são consideravelmente mais caros do que os tubos endotraqueais convencionais e são improváveis de ser usados rotineiramente para intubação inicial. Os tubos endotraqueais com um orifício que permite a aspiração de secreções acima do balonete também podem reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação, embora os resultados dos estudos tenham sido heterogêneos.

Comprometimento Hemodinâmico

Os principais determinantes da hemodinâmica cardiovascular durante a ventilação mecânica são a pressão intratorácica, as alterações no volume pulmonar e o volume circulatório do paciente. Um aumento no volume pulmonar pode causar uma redução benéfica da resistência vascular pulmonar, se as unidades pulmonares que estavam fechadas forem abertas como resultado da ventilação mecânica, ou pode levar a um aumento deletério da resistência vascular pulmonar relacionado a uma sobredistensão do pulmão com concomitante compressão e estiramento dos vasos alveolares.

VPP pode ter maiores impactos na hemodinâmica cardiovascular através de seus efeitos na pressão pleural, um efeito que é diretamente relacionado a alterações no volume pulmonar e não necessariamente se reflete diretamente nas medidas de pressão de vias aéreas; a relação entre pressão alveolar e volume pulmonar depende da mecânica do sistema respiratório. Por exemplo, num paciente com pulmão “duro” (p. ex., SDRA),

um dado aumento na pressão de platô (Pplat) levará a um aumento muito menor no volume pulmonar do que em um paciente com DPOC, então o aumento na pressão pleural será muito menor em pacientes com SDRA. Como resultado, pacientes com SDRA toleram níveis de PEEP relativamente maiores, enquanto níveis semelhantes de PEEP em pacientes com pulmões normais (p. ex., superdose de drogas) ou em pacientes com DPOC podem reduzir significativamente o débito cardíaco. Em volumes pulmonares muito altos, um efeito direto da pressão pulmonar sobre o coração pode aumentar a pressão pericárdica e, desta maneira, reduzir o enchimento cardíaco.

Auto-PEEP e Hiperinsuflação Dinâmica

Um fator-chave que afeta a hemodinâmica cardiovascular e outras variáveis fisiológicas durante a ventilação mecânica é o desenvolvimento de *auto-PEEP,* definida como a diferença entre a pressão alveolar e a pressão de vias aéreas ao final da expiração. Auto-PEEP leva a uma hiperinsuflação dinâmica, que é um aumento no volume pulmonar no final da expiração maior do que o valor que seria obtido se houvesse exalação completa até a capacidade residual funcional estática. Este fenômeno acontece sempre que o tempo é insuficiente para ocorrer a exalação completa; desta maneira, o sistema respiratório não consegue atingir o seu volume estático ao final da expiração. Os principais determinantes da auto-PEEP e, portanto, da hiperinsuflação dinâmica são o aumento da resistência das vias aéreas na expiração, ventilação/minuto elevada, aumento da complacência do sistema respiratório e redução do tempo expiratório.

A auto-PEEP é mais provável de ocorrer em pacientes com obstrução de vias aéreas. Evitar altos níveis de auto-PEEP utilizando abordagens como hipoventilação controlada é um princípio fundamental ao ventilar os pacientes com obstrução das vias aéreas.

A auto-PEEP pode não ser detectada por medidas rotineiras de pressão de abertura de vias aéreas, porque a maior queda de pressão ocorre através das vias aéreas. Mais ainda, medidas de auto-PEEP são difíceis de ser realizadas em pacientes com respiração espontânea. Quando o paciente não apresenta esforço respiratório espontâneo, a auto-PEEP pode ser avaliada como a pressão resultante da diferença entre a PEEP ajustada e a pressão obtida quando as vias aéreas são ocluídas no final da expiração (Fig. 105-1). A auto-PEEP também pode ser calculada usando-se a alteração na Pplat após uma pausa prolongada durante um ciclo de ventilação por volume. Se for considerado seguro para o paciente, uma estimativa rápida do efeito da auto-PEEP sobre a hemodinâmica cardiovascular pode ser obtida pela desconexão transitória do respirador, permitindo que a auto-PEEP se aproxime do zero durante uma longa expiração. Se a auto-PEEP for menor do que 5 cm H_2O, é improvável que ela cause alterações significativas nas pressões intravasculares.

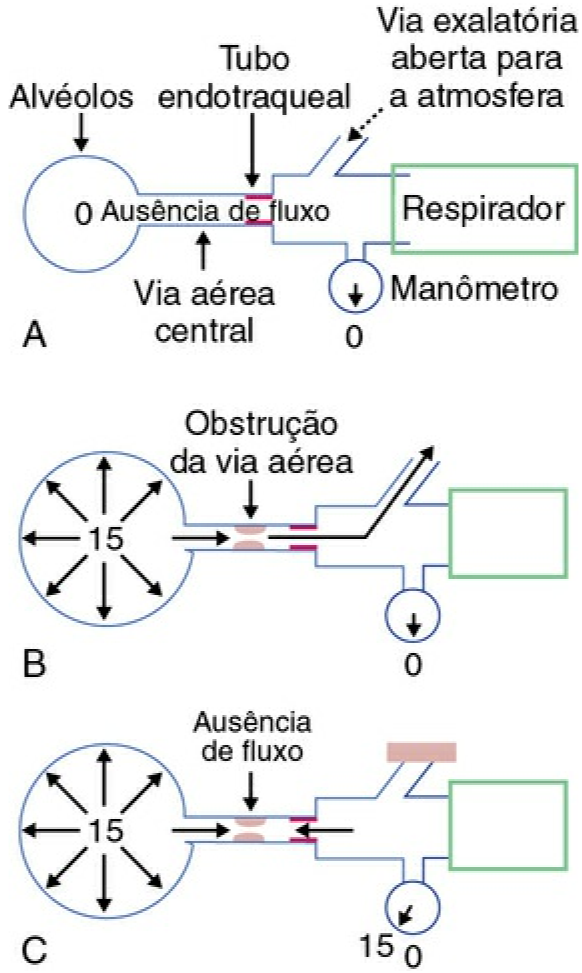

FIGURA 105-1 As relações entre as pressões alveolar, via aérea central e do circuito do ventilador no final da expiração sob as seguintes condições:
A, Normal (sem pressão expiratória final autopositiva [auto-PEEP]) **B,** Grave obstrução dinâmica das vias aéreas, via exalatória aberta. **C,** Grave obstrução dinâmica das vias aéreas com a via exalatória ocluída ao fim da expiração. A auto-PEEP é identificada pela criação de uma pausa expiratória final, permitindo que as pressões alveolares, das vias aéreas e do circuito do ventilador se equilibrem pois não há fluxo no circuito. Durante o equilíbrio, o nível de auto-PEEP pode ser lido no manômetro no circuito do ventilador. (Adaptado de Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126: 166-170.)

Se a auto-PEEP não for considerada na interpretação da mecânica respiratória, as medidas da complacência do sistema respiratório serão falsamente baixas. A hiperinsuflação dinâmica pode ser medida como o volume de gás que é liberado quando o tempo expiratório de uma dada incursão respiratória é aumentado de 20 para 30 segundos. Nestas técnicas se assume que nenhum esforço respiratório é feito e o alvéolo se comunica com as vias aéreas abertas, permitindo, desta forma, o equilíbrio de pressões ou a exalação total dos gases. Entretanto, este preceito não é necessariamente correto em pacientes com grave obstrução das vias aéreas (p. ex., mal asmático).

Deve-se suspeitar de auto-PEEP sempre que for detectado fluxo ao final da expiração ou quando o paciente não for capaz de disparar o respirador com o esforço respiratório. A incapacidade de disparar o respirador ocorre porque o paciente precisa gerar pressão suficiente para superar o nível de auto-PEEP antes que uma deflexão negativa de pressão seja percebida nas vias aéreas abertas ou geração de fluxo inspiratório (um ou outro pode ser utilizado pelo respirador para detectar o início da inspiração).

A auto-PEEP e a hiperinsuflação dinâmica possuem várias consequências deletérias.

Em um paciente que não está respirando espontaneamente, a hiperinsuflação dinâmica aumenta a pressão pleural e a pressão de átrio direito, levando, desta forma, a uma redução da pressão de condução do retorno venoso, com concomitante redução do débito cardíaco. Este efeito pode ser amplificado nos pacientes com obstrução das vias aéreas imediatamente após a intubação e o início da ventilação mecânica, porque os mecanismos compensatórios para aprimorar o retorno venoso estão prejudicados pelos agentes farmacológicos que geralmente são utilizados na preparação do paciente para a inserção do tubo endotraqueal e que também reduzem o tônus venoso e arterial. Nestes pacientes, a auto-PEEP pode levar a um erro de interpretação das pressões vasculares. Por exemplo, o valor absoluto da pressão encunhada capilar será diretamente afetado pelo aumento da pressão intratorácica durante a auto-PEEP. O médico pode interpretar esta alta (absoluta) pressão como um indicador de enchimento ventricular adequado, quando, de fato, a pressão encunhada capilar transmural está baixa porque a pressão intratorácica também está alta. Esta interpretação errada, juntamente com a redução do débito cardíaco relacionada à alta pressão intratorácica, pode sugerir o diagnóstico de choque cardiogênico, em vez do correto diagnóstico de auto-PEEP.

O tratamento das consequências hemodinâmicas deletérias da auto-PEEP incluem a redução da auto-PEEP aumentando-se o tempo expiratório, reduzindo a resistência das vias aéreas (p. ex., broncodilatadores, quando apropriados) ou reduzindo a ventilação/minuto. Esta última abordagem é geralmente a manobra ventilatória mais eficaz apesar de resultar em um aumento na $PaCO_2$. A hemodinâmica cardiovascular pode também ser restaurada com a infusão de fluidos.

Em um paciente em ventilação espontânea, a hiperinsuflação dinâmica pode aumentar significativamente o consumo de oxigênio da respiração por dois motivos. Primeiro, devido ao sistema respiratório estar rígido com altos volumes pulmonares, mais energia é necessária para completar cada ciclo respiratório. Segundo, para iniciar o fluxo para dentro do pulmão, o paciente deve gerar uma pressão na zona alveolar que é menor do que a pressão atmosférica. Entretanto, se a hiperinsuflação dinâmica estiver presente, o paciente primeiro deve gerar um esforço inspiratório suficiente para sobrepor a pressão alveolar no final da expiração (positiva) antes que ele comece a reduzir a pressão alveolar para menos do que a pressão atmosférica para iniciar o influxo de ar. O aumento no volume pulmonar associado à hiperinsuflação dinâmica também tem um impacto na eficiência dos músculos respiratórios: com altos volumes, o diafragma está relativamente ’plano’, de modo que ele está em desvantagem para produzir alterações na pressão pleural. A ventilação mecânica por apenas 18 a 69 horas causa atrofia extensa de fibras musculares do diafragma.

Lesão Pulmonar Induzida pelo Respirador

A ventilação mecânica por si só pode levar a vários tipos de lesões pulmonares (Fig. 105-2). O termo *barotrauma* refere-se a grandes vazamentos de ar, tais como pneumotórax e pneumomediastino. Entretanto, também pode ocorrer uma lesão muito mais sutil, *lesão alveolar difusa*, que se apresenta como edema pulmonar. Para ambos os tipos de lesão, o

fator crítico é o grau de sobredistensão do pulmão, mais bem avaliado pela pressão transpulmonar (Ptp = P de abertura das vias aéreas menos a pressão pleural) A pressão esofágica, medida usando-se um balão esofágico, estima a pressão pleural (Ppl), mas não é realizada rotineiramente na prática clínica.

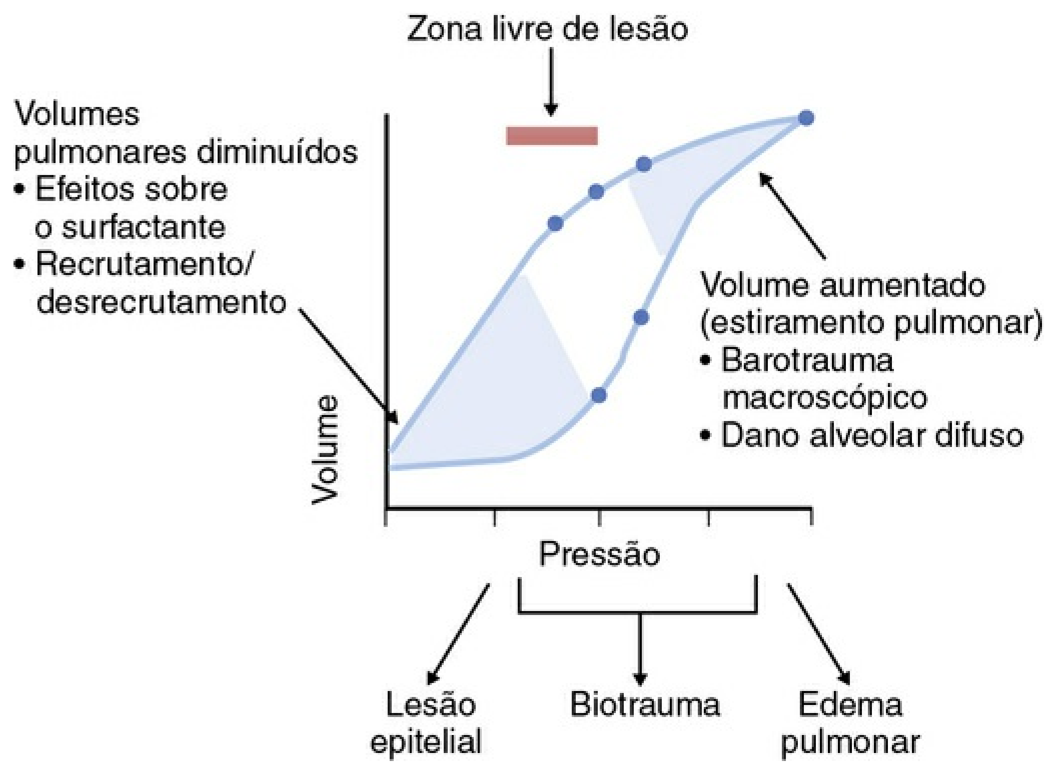

FIGURA 105-2 Representação esquemática da curva pressão-volume de um pulmão com edema alveolar difuso.
A ventilação mecânica pode induzir ou piorar a lesão pulmonar por diversos mecanismos quando a ventilação ocorre em altos volumes pulmonares ou quando a ventilação ocorre em pulmões de volume reduzido. As estratégias de proteção ao pulmão durante a ventilação de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo devem manter o padrão ventilatório na *zona livre de lesões*. Os dados em pacientes confirmam o benefício de assegurar que a hiperdistensão não ocorra.

As pressões geralmente medidas durante a ventilação mecânica são as pressões de vias aéreas relativas à pressão atmosférica. O pico de pressão inspiratória (PPI) é fácil de medir, mas sua interpretação nem sempre é simples. O PPI representa a soma da pressão necessária para insuflar os pulmões e a pressão necessária para sobrepor a resistência ao fluxo. Assim, uma alta PPI não indica necessariamente uma maior propensão para o desenvolvimento de lesão pulmonar induzida pelo respirador. Por exemplo, se o fluxo inspiratório é constante e um tubo endotraqueal de pequeno calibre é usado, o PPI irá aumentar, mas o risco de sobredistensão pulmonar não será maior quando comparado com a ventilação utilizando-se um tubo de maior calibre. A Pplat, que é a pressão das vias aéreas ao final da pausa inspiratória (>0,5 segundo), é a pressão que pode ser mais facilmente medida no leito e que possui alguma relação dependendo de Ppl, para o desenvolvimento de hiperdistensão; no entanto, não há um único valor de Pplat que seja "perigoso" no que se refere à lesão pulmonar porque a Ppl pode variar muito. Entretanto, com base na ARDS Clinical Network (ARDSNet), um valor máximo razoável de Pplat em

pacientes com lesão pulmonar aguda é de 30 cm H_2O. Certas ressalvas precisam ser notadas na interpretação de Pplat e PIP, relacionadas às mudanças na Ppl. Se o paciente respira espontaneamente, a Ppl será negativa, e a sobredistensão pode ocorrer mesmo com uma Pplat menor do que 30 cm H_2O. Ao contrário, em pacientes paralisados ou incapazes de efetuar esforço respiratório e que apresentam uma parede torácica muito rígida (p. ex., devido a ascite, obesidade ou gravidez), conforme a pressão de vias aéreas aumenta, a maior parte da queda da pressão será dissipada através da parede torácica, levando assim a valores de Ppl que são positivos. Neste cenário, uma Pplat alta pode não ser indicativa de uma alta Ptp, e assim pode não indicar um aumento na distensão pulmonar. Assim, o médico, ao cuidar de um paciente em ventilação mecânica, deve analisar as pressões medidas de vias aéreas dentro de seu contexto clínico. Como discutido anteriormente, medidas de Ppl podem ajudar a resolver estas dificuldades.

Durante a ventilação mecânica, algumas áreas do pulmão podem ser submetidas a recrutamento e desrecrutamento cíclicos. Este processo, que é de interesse particular para pacientes que têm lesão pulmonar aguda ou SDRA, tem sido chamado de *atelectrauma* e pode causar lesões pulmonares significativas. O mecanismo preciso de lesão não está completamente esclarecido, mas parece resultar do estresse de cisalhamento devido à abertura e ao fechamento das unidades pulmonares, hipóxia em unidades pulmonares atelectasiadas, e efeitos sobre o surfactante. A prevenção deste tipo de lesão fornece em parte o substrato para o uso de PEEP, a fim de manter o recrutamento das unidades pulmonares durante a ventilação corrente.

Finalmente, evidências sugerem que estratégias de ventilação mecânica que promovem sobredistensão e atelectrauma podem levar a uma resposta inflamatória no pulmão, um mecanismo de lesão chamado de *biotrauma*, através da liberação de certas citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Conforme estes mediadores podem se translocar do pulmão para a circulação sistêmica, eles podem potencialmente levar à disfunção de outros órgãos (Fig. 105-3). Este conceito sugere que estratégias ventilatórias ótimas são importantes não apenas para manter a função pulmonar, mas também para a prevenção do desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos (Capítulo 104) que comumente ocorre neste cenário. Esta hipótese pode explicar a redução da mortalidade recém-observada com uma estratégia designada para evitar a sobredistensão em um grande estudo randomizado sobre ventilação mecânica em pacientes com SDRA.

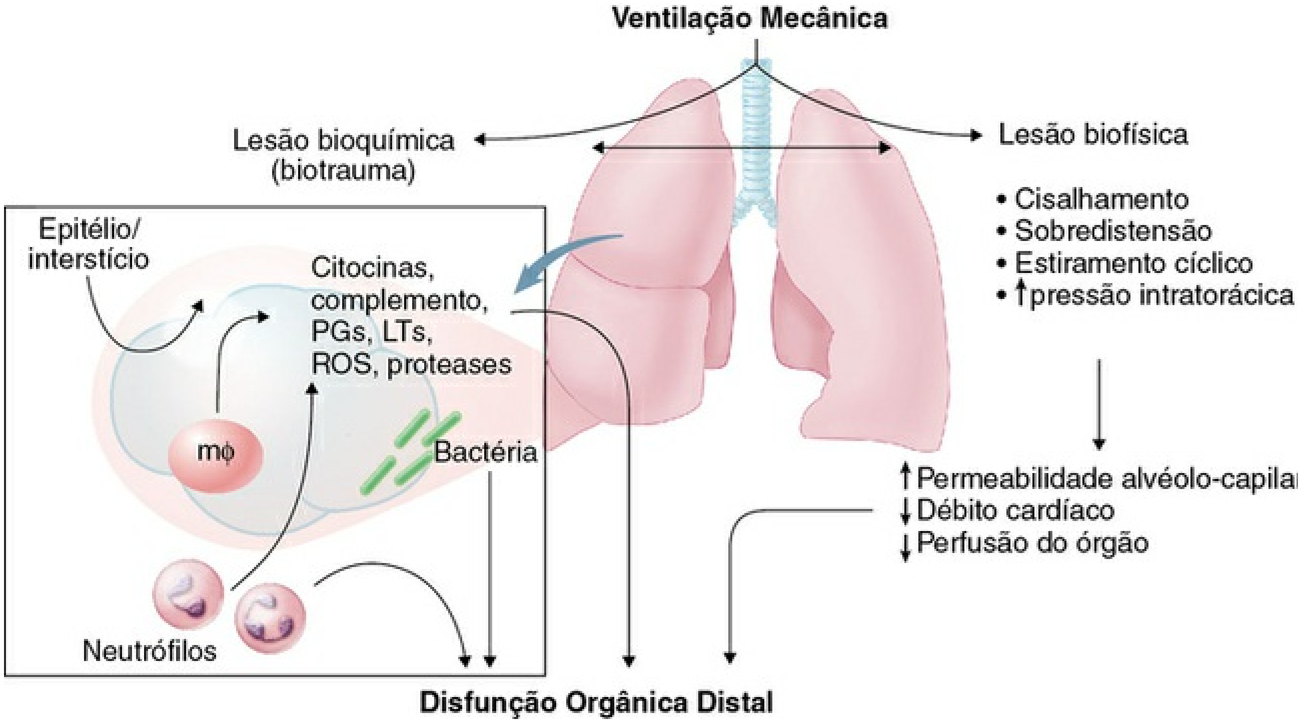

FIGURA 105-3 Mecanismos pelos quais a ventilação mecânica pode levar à disfunção de órgãos distais
LTs = leucotrienos; mø = macrófagos; PGs = prostaglandinas; ROS = espécies reativas de oxigênio.
(Adaptado de Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1721-1725.)

Tratamento específico em situações comuns

Início da Ventilação Mecânica

O início da ventilação mecânica envolve várias etapas na realização da decisão clínica (Tabela 105-1). Independentemente da utilidade dessas diretrizes, cada paciente deve ser avaliado para fatores específicos que podem modificar a recomendação ou ordenar uma alternativa.

Tabela 105-1

Etapas e diretrizes para início da ventilação mecânica*

1. Modo ventilatório

   Pacientes não intubados:

   - VNI em pacientes com DPOC e insuficiência respiratória hipercapneica aguda se alerta, cooperativa e hemodinamicamente estável
   - VNI não é rotineiramente recomendada para insuficiência respiratória hipoxêmica aguda

   Pacientes intubados:

   - Ventilação assistida/controlada limitada por volume como modo inicial
   - Considerar as indicações específicas para PCV ou HFOV (consulte o texto) na lesão pulmonar aguda
   - SIMV: considerar se existe algum esforço respiratório, dissincronia
   - PSV: considerar se o esforço do paciente é bom, se a necessidade ventilatória é moderada a baixa e se o paciente está mais confortável durante um teste clínico com PSV.

2. Oxigenação

   - Se há infiltrados na radiografia de tórax, então
     Fio_2: comece com 0,8-1,0, reduza de acordo com Spo_2
     PEEP: comece com 5 cm H_2O, aumentando de acordo com Pao_2 ou Spo_2, as exigências Fio_2 e os efeitos hemodinâmicos; considere PEEP/Fio_2 “degraus” (Fig. 105-4); objetivo de Spo_2 >90%, $Fio_2 \leq 0,6$
   - Nenhuma infiltração na radiografia do tórax (DPOC, asma, TEP),
     Fio_2: comece com 0,4 e ajuste de acordo com a Spo_2 (considere começando pelo maior se a embolia pulmonar for fortemente suspeita)

3. Ventilação

   - Volume corrente: comece com 8 mL/kg PCP; (consulte a Fig. 105-4 para fórmulas); diminuir a 6 mL/kg PCP em um período de poucas horas se for lesão pulmonar aguda (Fig. 105-4)
   - Frequência: começar com 10-20 respirações/min (10-15 se não acidóticos; 15-20 se acidóticos); ajustar o pH; objetivo pH > 7,3 com frequência máxima de 35; pode aceitar um objetivo menor se a ventilação por minuto estiver elevada

4. Modificações secundárias

   - Disparo: em modos espontâneos, ajuste dos níveis de sensibilidade para minimizar o esforço
   - Taxa de fluxo inspiratório de 40-80 L/min; maior se taquipneicos com desconforto respiratório ou se a auto-PEEP estiver presente, menor quando a alta pressão no circuito do ventilador leva a um alarme de alta pressão.
   - Avaliação de auto-PEEP, especialmente em pacientes com aumento da obstrução das vias aéreas (p. ex., asma, DPOC)
   - Relação I/E: 1:2, conjunto ou como função da taxa de fluxo; maior (1:3 ou maior) se a auto-PEEP estiver presente
   - Padrão de fluxo: a rampa de desaceleração reduz a pressão de pico

5. Monitoração

   - Clínica: pressão arterial, ECG, observação do padrão respiratório incluindo a avaliação de dissincronia, esforço ou trabalho pelo paciente; avaliação do fluxo de ar por todo ciclo expiratório
   - Ventilador: volume corrente, ventilação/minuto, pressões nas vias aéreas (incluindo a auto-PEEP), complacência total
   - Gasometria arterial, oximetria de pulso

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG = eletrocardiograma; Fio_2 = fração inspirada de oxigênio; HFOV = ventilação de alta frequência oscilatória; I/E = relação inspiração/expiração; VNI = ventilação não invasiva; PaO_2 = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PCP = peso corporal predito; PCV = ventilação controlada por pressão; PEEP = pressão expiratória final positiva; PSV = ventilação com pressão de suporte; TEP = tromboembolismo pulmonar; SIMV = ventilação mandatória intermitente sincronizada; SpO_2 = saturação arterial de oxigênio pela oximetria de pulso.

*As decisões dentro desse algoritmo podem ser influenciadas pelas condições específicas do paciente individual

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Os pacientes com SDRA (Capítulo 104) apresentam edema pulmonar não cardiogênico, com capacidade residual funcional reduzida e taxa de mortalidade de 30%-60%. Apesar de existir terapia disponível para a doença de base que leva à SDRA (p. ex., antibióticos para uma pneumonia), nenhuma terapia é diretamente dirigida para a lesão alveolar difusa. Esses pacientes necessitam de ventilação mecânica como terapia de suporte para melhorar a oxigenação e para reduzir o consumo de oxigênio até que seus pulmões se recuperem da injúria primária que levou à lesão alveolar.

Os pulmões em um paciente com SDRA são rígidos e se caracterizam, na tomografia computadorizada, por infiltrados irregulares e heterogêneos que consistem em regiões atelectasiadas ou consolidadas. Muitos pacientes têm uma região pulmonar dependente que é consolidada, atelectasiada ou preenchida por líquido, uma região não dependente que parece relativamente normal, e uma região média que apresenta algumas áreas que parecem com regiões dependentes mas que podem ser recrutadas e aparentar regiões não dependentes se volumes correntes suficientes e/ou níveis elevados de pressão nas vias aéreas forem utilizados de maneira transitória; estas últimas abordagens são chamadas de *manobras de recrutamento.*

O desafio em ventilar pacientes com SDRA é prover troca gasosa adequada sem causar mais lesão pulmonar (ver anteriormente) uma abordagem chamada *estratégia de ventilação protetora pulmonar*. A saturação arterial de oxigênio pode ser elevada com o uso de altos volumes correntes, mas à custa de uma sobredistensão regional de unidades pulmonares que não foram afetadas pela doença, melhorando inicialmente desta forma a saturação de oxigênio, mas, com o tempo, piorando a lesão pulmonar e o desfecho clínico.

A lesão causada pela ventilação mecânica pode ser reduzida utilizando-se estratégias que evitem ou minimizem a sobredistensão regional pulmonar: limite da pressão inspiratória para algum nível ”seguro“ ou utilização de volumes correntes menores para limitar a distensão ao final da inspiração ou ambos. Entretanto, em alguns pacientes, estes baixos volumes correntes resultam em maiores níveis de $PaCO_2$ (também chamada de hipercapnia permissiva) e um pH mais baixo. Os volumes correntes mais elevados (12 mL/kg de peso corporal predito) acarretaram gases sanguíneos mais próximos ao normal, porém os volumes correntes mais baixos (6 mL/kg de peso corporal) reduziram a mortalidade em 22% (de um valor absoluto de 40% para 31%) em um grande estudo clínico (Fig. 105-4).

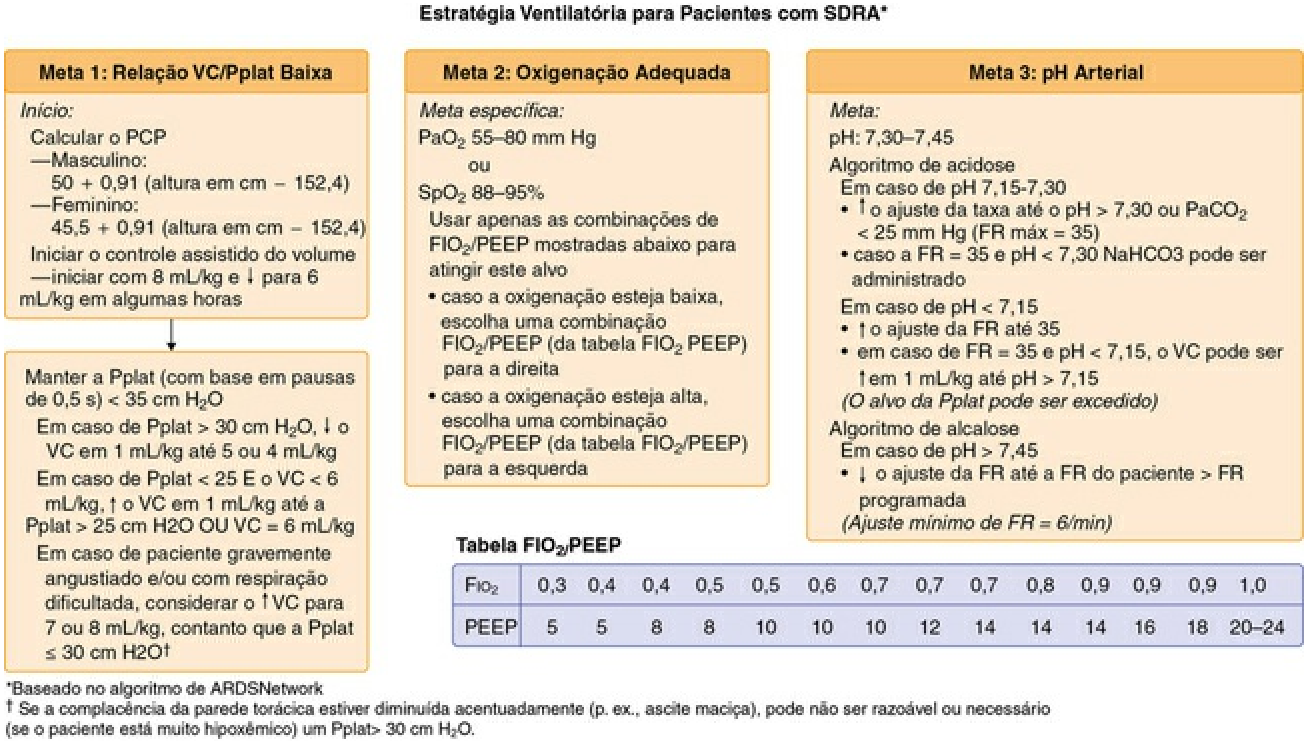

FIO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20–24

FIGURA 105-4 Estratégia ventilatória para pacientes com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).
Várias ressalvas devem ser consideradas quando se utiliza a estratégia de baixo volume corrente: (1) a volume corrente (VC) tem como base o peso corporal predito (PCP), [1] não o peso corporal atual; PCP tende a ser cerca de 20% menor do que o peso corporal real; (2) o protocolo exige a diminuição do VC para 6 mL/kg de PCP se a pressão de platô (Pplat) for maior do que 30 cm H_2O e permite pequenos aumentos no VC se o paciente estiver gravemente angustiado e/ou se houver empilhamento e ar, contanto que a Pplat permaneça em no máximo 30 cm H_2O; (3) porque os níveis de dióxido de carbono (CO_2) aumentam, o pH cai; a acidose é tratada com estratégias cada vez mais agressivas dependendo do pH arterial; (4) o protocolo não tem estipulações específicas para pacientes com rigidez da parede torácica, que neste contexto refere-se à caixa torácica e ao abdome; nesses pacientes, parece razoável permitir que Pplat aumente até mais do que 30 cm H_2O, mesmo que não seja obrigatória para o protocolo; nesses casos, o limite da Pplat pode ser modificado com base na análise da pressão abdominal, que pode ser estimada pela mensuração da pressão vesical. FR = frequência respiratória; SpO_2 = saturação de oxigênio com base na oximetria de pulso

Os dados também sugerem que limitar o volume corrente em pacientes ventilados que foram intubados por outros motivos além da lesão pulmonar aguda previne a lesão posterior no curso da sua internação na unidade de tratamento intensivo. Uma estratégia protetiva pulmonar com limitação do volume corrente deve ser considerada em pacientes ventilados que estão em alto risco de desenvolvimento de lesão pulmonar aguda ou SDRA.

Pressão Expiratória Final Positiva

A PEEP tem sido tradicionalmente utilizada para melhorar a oxigenação e ao mesmo tempo permitir a redução da Fio_2 para níveis relativamente não tóxicos. Dentro do contexto do paradigma atual de tentar minimizar as complicações iatrogênicas da ventilação mecânica, a PEEP é vista como uma terapia que potencialmente pode abolir ou minimizar a lesão causada pelo respirador em pulmões de volume reduzido, por recrutar

unidades pulmonares e mantê-las abertas. Não existe uma resposta definitiva a respeito de como os níveis de PEEP devem ser aplicados em pacientes com SDRA; os resultados parecem ser semelhantes com o uso de rotina de níveis mais altos (≈13 cm H_2O) e baixos (≈8 cm H_2O) de PEEP. As questões críticas são como avaliar o nível de PEEP em um paciente individual e como determinar se os procedimentos para recrutar as unidades pulmonares e mantê-las abertas são menos prejudiciais do que permitir que as unidades pulmonares permaneçam desrecrutadas. Uma opção experimental é a tomografia computadorizada de tórax, para avaliar se as áreas pulmonares estão recrutadas, mas esta técnica não é prática para a avaliação de rotina. Uma segunda abordagem é medir as propriedades mecânicas do sistema respiratório através da curva pressão-volume (Fig. 105-2). Pesquisadores têm sugerido que a estratégia ótima é ajustar a PEEP logo acima do ponto inferior de inflexão, que é tido como a pressão de abertura do pulmão, e ajustar o volume corrente para que a Pplat esteja logo abaixo do ponto de inflexão superior, onde a complacência diminui. Embora os pulmões continuem a ser recrutados acima do ponto de inflexão inferior, e o ponto de inflexão superior poder não indicar sobredistensão, dois estudos clínicos que basearam suas estratégias de proteção na curva pressão-volume demonstraram redução na mortalidade; entretanto, ambos os estudos também incluíram outros procedimentos para reduzir a lesão pulmonar, assim o uso da curva pressão-volume para ajustar o nível de PEEP e o volume corrente (ou o limite de pressão) não pode ser recomendado até o momento. Em um estudo que demonstrou o benefício de baixos volumes correntes, o nível de PEEP foi individualizado com base em uma tabela PEEP/F_{IO_2} (Fig. 105-4); um estudo subsequente usando PEEP em torno de 5 cm H_2O mais alto não encontrou benefício adicional. A PEEP mais alta (para atingir uma pressão de platô de 28 a 30 cm de H_2O) pode reduzir a duração da ventilação e falência de órgãos, mas não a mortalidade se comparado com a PEEP moderada (5 a 9 cm H_2O). [2] Os protocolos de terapia de ventilação multifacetada utilizando volumes correntes menores, manobras de recrutamento e alta PEEP podem melhorar a oxigenação, mas não reduzem o barotrauma ou a mortalidade em comparação com a terapia convencional. [3] A PEEP guiada pela pressão esofágica medida por um balão intraesofágico pode resultar em níveis significativamente maiores de PO_2 e melhor complacência respiratória que o tratamento guiado por um protocolo-padrão. [4] Os resultados de todos os estudos sugerem que PEEP mais elevada melhora a sobrevida apenas de pacientes com SDRA. [5]

Doenças Obstrutivas das Vias Aéreas

A principal anormalidade fisiopatológica em pacientes com doença obstrutiva das vias aéreas é um aumento na resistência das vias aéreas levando a uma limitação do fluxo expiratório; os pacientes podem apresentar também um aumento concomitante na ventilação/minuto. Estes fatores podem levar à hiperinsuflação dinâmica, que está associada a numerosas complicações, incluindo comprometimento dos músculos respiratórios, aumento do consumo de oxigênio pelo trabalho respiratório e comprometimento hemodinâmico. Assim, os principais objetivos do suporte ventilatório

em pacientes com doenças obstrutivas das vias aéreas (DPOC, asma) são para minimizar a auto-PEEP, descansar os músculos respiratórios, manter as trocas gasosas adequadas, reduzir o consumo de oxigênio e, simultaneamente, minimizar as complicações iatrogênicas da ventilação mecânica, permitindo, assim, tempo para realização do diagnóstico e do tratamento corretos da causa primária da exacerbação e o resultante aumento na obstrução das vias aéreas (Caps. 87 e 88).

Ventilação não Invasiva

Para pacientes com insuficiência respiratória aguda resultante da exacerbação da DPOC, a abordagem preferida é a VNI, se o paciente estiver hemodinamicamente estável, alerta e cooperativo, e não necessita de intubação para proteção das vias aéreas. É importante escolher uma máscara confortável e acalmar o paciente porque alguns deles têm dificuldade de tolerar a máscara. Esta estratégia pode ser aplicada usando-se vários modos ventilatórios, incluindo pressão suporte ou dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas. O ajuste no respirador é feito para melhorar a oxigenação e assegurar o conforto do paciente. A despeito desta abordagem, alguns pacientes com DPOC necessitam de intubação e ventilação devido à parada cardíaca ou respiratória, agitação, aumento de secreções ou outros distúrbios graves concomitantes.

Intubação e Ventilação

O objetivo-chave após a intubação é minimizar os efeitos deletérios da hiperinsuflação dinâmica. A forma mais efetiva para minimizar a hiperinsuflação dinâmica é reduzir a ventilação/minuto, mesmo que isso signifique um aumento na $PaCO_2$, uma estratégia conhecida como *hipercapnia permissiva* ou *hipoventilação controlada*. O uso prudente de sedação pode reduzir a produção de dióxido de carbono e melhorar o sincronismo paciente-respirador. [6] Em um estudo randomizado, nenhuma diferença foi encontrada entre dexmedetomidina e midazolam no tempo de sedação-alvo, mas a dexmedetomidina resultou em menos tempo de ventilação mecânica, menos delírio, hipertensão e taquicardia, porém maior incidência de bradicardia. [7] Deve-se tomar cuidado com o uso de agentes paralisantes, especialmente quando os pacientes com asma também estiverem recebendo corticosteroides. Porém, o bloqueio neuromuscular usando besilato de cisatracúrio (15 mg infusão rápida seguido de 37,5 mg/hora por 48 horas) pode reduzir a mortalidade em 25% em pacientes com SDRA. [8]

Aumentar o tempo expiratório usando-se um maior pico de fluxo inspiratório pode ser útil de alguma forma, mas isto não é nem de perto tão eficaz quanto reduzir a ventilação/minuto. Qual o nível de $PaCO_2$ (e pH) que deve ser tolerado não é conhecido com certeza, mas manter o pH mais alto do que aproximadamente 7,15 é um objetivo razoável, apesar de que valores muito mais baixos têm sido relatados na literatura.

Em pacientes com DPOC em respiração espontânea, a adição de PEEP externa em um nível que seja levemente menor do que o necessário para sobrepor-se à auto-PEEP pode reduzir o esforço inspiratório de que o paciente precisa para gerar o início do fluxo inspiratório e não aumentar a Pplat. Esta estratégia não parece ser tão eficiente em

pacientes com mal asmático, nos quais isto pode causar um aumento na Pplat. As medidas de auto-PEEP pela oclusão das vias aéreas podem não ser precisas em pacientes com mal asmático, provavelmente por causa do aprisionamento de gás ao final da expiração com o fechamento de regiões pulmonares que não se comunicam com as vias aéreas centrais.

Adjuntos

A insuflação traqueal de gás está relacionada à remoção do gás rico em dióxido de carbono no espaço morto anatômico utilizando-se gás fresco pelo cateter especial ou tubo endotraqueal, permitindo desta forma uma redução no volume corrente enquanto se mantém a mesma $PaCO_2$. Um benefício significativo no desfecho clínico não foi ainda demonstrado com a insuflação traqueal de gás.

A posição prona comparada com a posição em supino, em pacientes com lesão pulmonar aguda, resulta em melhora na oxigenação em aproximadamente 70% dos pacientes e possui um fundamento (através de uma melhor distribuição da pressão pleural) para a prevenção da lesão pulmonar induzida pelo respirador e diminuição da F_{IO_2}. Os estudos em adultos, no entanto, não demonstraram benefícios no resultado, incluindo um estudo clínico desse posicionamento por 16 horas por dia sendo todos os pacientes ventilados com a estratégia de ventilação protetora do pulmão usada no estudo clínico ARDSNet. Com base em estudos atuais, a posição prona não pode ser recomendada para uso de rotina, mas deve ser considerada em pacientes com grave alteração na troca gasosa (p. ex., $P/F \leq 100$) que necessitem de altos níveis de PEEP e F_{IO_2}.

Óxido nítrico inalado é um potente vasodilatador e broncodilatador que pode aumentar a oxigenação arterial. Entretanto, não foi demonstrado que melhore o resultado em estudos clínicos, de modo que o seu uso de rotina não pode ser recomendado.

Desmame da ventilação mecânica

Para minimizar as consequências iatrogênicas da intubação e da ventilação mecânica, o desmame da ventilação mecânica e a extubação devem ocorrer tão logo seja possível. Entretanto, se a retirada for muito precoce, o paciente pode deteriorar e necessitar de reintubação de urgência.

Desde o início da ventilação mecânica, é importante que o médico comece a planejar a eventual retirada do suporte ventilatório. Um aspecto-chave desta abordagem é a avaliação seriada, com o tratamento agressivo dos fatores que contribuem para dependência do suporte ventilatório, incluindo fatores relacionados ao sistema respiratório (p. ex., músculos respiratórios), fatores cardiovasculares (p. ex., isquemia do miocárdio), fatores neurológicos (p. ex., fraqueza dos músculos respiratórios) e fatores metabólicos (p. ex., consumo de oxigênio aumentado).

Duas principais estratégias de desmame foram historicamente utilizadas: (1) um modo ventilatório que apresse o processo de desmame e (2) a monitoração diária do paciente com critérios que sugiram a probabilidade de sucesso no desmame e um teste de

respiração espontânea para aqueles que tenham probabilidade de sucesso. A pesquisa de modos ventilatórios de desmame tem incluído estudos nos quais se permite que o paciente respire espontaneamente ofertando um suporte de gás ao tubo traqueal (conhecido como tubo T), estudos com IMV e estudos com ventilação com pressão de suporte. Em todas as abordagens, o nível de suporte ventilatório vai sendo gradualmente reduzido até que a extubação seja tolerada pelo paciente. Estes métodos foram comparados em estudos randomizados controlados, com resultados mistos, apesar de o desmame com IMV parecer ser menos favorável na maioria dos estudos. Desta mesma forma, utilizando-se os critérios ventilatórios de predição de sucesso no desmame, os resultados têm sido desanimadores, principalmente porque alguns pacientes que não atingem os critérios serão extubados com sucesso se lhes for dada a oportunidade de respirar espontaneamente. O critério com maior precisão preditiva é o chamado índice de respiração rápida e superficial, na qual a frequência respiratória é dividida pelo volume corrente (em litros); um valor menor do que 105 sugere a capacidade de desmame; entretanto, resultados falso-negativos e falso-positivos do teste podem acontecer.

Mais recentemente, a abordagem de desmame tem sido baseada no conceito de que um paciente está pronto para ser retirado do suporte ventilatório quando o processo da doença de base que levou à intubação foi resolvido ou melhorou substancialmente. Em vez de se aplicar rigorosos critérios ventilatórios, o único critério é que o paciente esteja clinicamente estável (*i. e.*, tenha demonstrado melhoras no processo de base), esteja hemodinamicamente estável e que tenha necessidades de oxigênio que possam ser satisfeitas por meio de máscara facial, uma vez que o paciente seja extubado. Se o paciente atender a esses critérios gerais, então um teste de respiração espontânea é recomendado (Fig. 105-5); se o paciente passar no teste, poderá ser extubado. Uma conclusão é que um desmame gradual não é necessário; pelo contrário, pacientes devem ser avaliados diariamente para a possibilidade de desmame do suporte ventilatório, e, se eles não estiverem prontos, um modo ventilatório confortável, que não leve à fadiga, deve ser utilizado entre as avaliações. Modos ventilatórios assistidos são preferidos entre as tentativas de respiração espontânea.

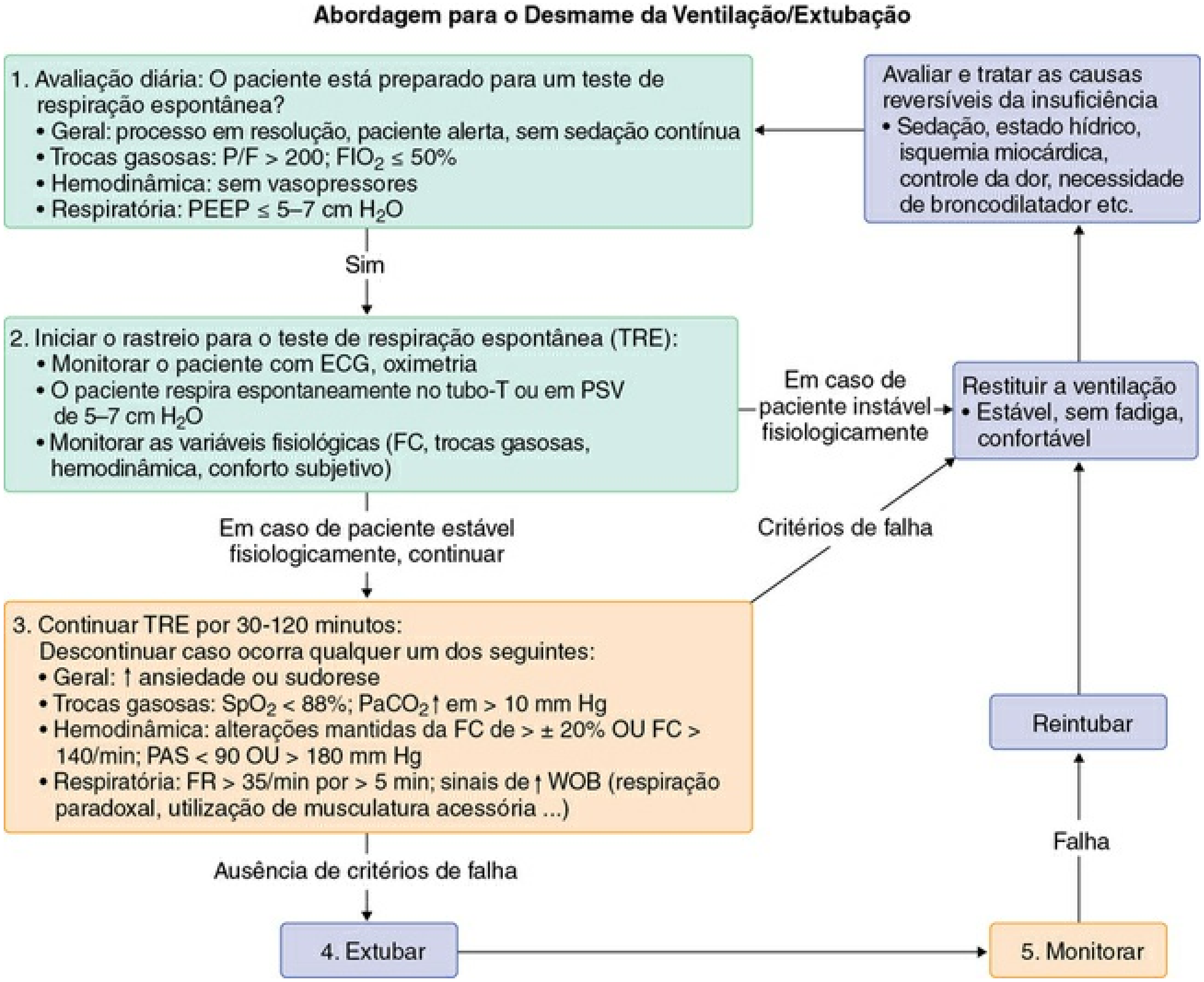

FIGURA 105-5 Algoritmo para avaliar se um paciente está pronto para ser liberado da ventilação mecânica e extubado.
ECG = eletrocardiograma; FC = frequência cardíaca; P/F = PaO_2/FIO_2; PSV = ventilação com pressão de suporte; FR = frequência respiratória; PAS = pressão arterial sistólica; SpO_2 = saturação de oxigênio com base na oximetria de pulso; WOB = trabalho respiratório.

Uma recomendação importante em relação ao desmame ou retirada da ventilação mecânica é que as unidades de cuidados intensivos devem desenvolver protocolos para serem implementados por outros profissionais de saúde que não médicos. Três grandes estudos randomizados demonstraram que protocolos implementados por profissionais de saúde outros que não os médicos melhoraram o cuidado e foram associados à redução substancial nos custos, comparados com abordagens gerenciadas de maneira-padrão, mesmo sendo as características dos protocolos diferentes. Mais recentemente, uma estratégia de despertar espontâneo, com base na interrupção de sedativos, com testes de respiração espontânea melhorou taxas de extubação, reduziu o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e reduziu a mortalidade em 32%. [9]

Uma questão importante para avaliar antes da extubação é a patência das vias aéreas e se o paciente é capaz de eliminar as secreções após a extubação. A avaliação da existência de vias aéreas patentes pode ser conseguida medindo-se o *volume com o balonete vazio*, e observando-se a diferença entre os volumes correntes inspiratórios e expiratórios quando o balonete do tubo está desinsuflado. Se esta diferença for maior do que 110 mL, geralmente é uma indicação de que não haverá grandes obstruções de vias aéreas

superiores após a extubação. Apesar de este teste não ser necessário antes da extubação, um baixo *escape de volume com o balonete vazio* alerta para cuidados adicionais, como a disponibilidade de equipamento e pessoal para o manejo de uma reintubação difícil, quando da extubação do paciente. Em pacientes que têm sido ventilados por mais de 36 horas, a metilprednisolona (20 mg por via intravenosa) iniciada 12 horas antes de uma extubação planejada e repetida a cada quatro horas até a remoção do tubo, reduz substancialmente o edema laríngeo pós-extubação e a necessidade de reintubação em 50%. [10]

A despeito do uso de todas estas técnicas, aproximadamente 5% a 25% dos pacientes terão que ser reintubados e ter a ventilação mecânica reinstituída. Uma vez que o paciente é reintubado, é necessário que mais uma vez sejam avaliadas as causas respiratórias e não respiratórias para esta falha.

A escolha de um protocolo de desmame específico deve ser decisão da instituição e deve ser individualizada para um grupo específico de pacientes. Ao instituir esses protocolos, vários pontos-chave devem ser reconhecidos. Primeiro, protocolos são roteiros que não devem substituir o julgamento clínico. Se um médico não seguir alguns aspectos de um protocolo, deve existir um mecanismo para apontar qual parte das recomendações não foi aceita, com uma explicação do motivo; estes dados devem ser conferidos e usados para a reavaliação do protocolo. Segundo, protocolos devem ser vistos como estruturas dinâmicas que estão abertas a mudanças e devem ser reavaliados de maneira regular. Terceiro, a implementação de um protocolo requer recursos adequados, e a instituição deve não só desenvolver protocolos, como também aplicá-los e avaliá-los.

Grau A

1. Gray, A., Goodacre, S., Newby, D. E., et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008; 359:142–151.
2. Mercat, A., Richard, J. C., Vielle, B., et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:646–655.
3. Meade, M. O., Cook, D. J., Guyatt, G. H., et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:637–645.
4. Talmor, D., Sarge, T., Malhotra, A., et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008; 359:2095–2104.
5. Briel, M., Meade, M., Mercat, A., et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303:865–873.
6. Strom, T., Martinussen, T., Toft, P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized trial. *Lancet*. 2010; 375:475–480.

7. Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 301:489–499.
8. Papazian, L., Forel, J. M., Gacouin, A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010; 363:1107–1116.
9. Girard, T. D., Kress, J. P., Fuchs, B. D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:126–134.
10. Francois, B., Bellisant, E., Gissot, V., et al. 12-h Pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369:1083–1089.

Leituras sugeridas

Bouferrache, K., Viellard-Baron, A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17:30–35. *Até 25% de incidência de cor pulmonale aguda podem ser evitados mantendo a pressão de platô abaixo de 27-28 cm H_2O, controlando a hipercapnia, evitando a PEEP intrínseca e mantendo a aplicação de PEEP baixa.*

Burns, K. E., Adhikari, N. K., Keenan, S. P., et al. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ*. 2009; 338:b1574. *Análise de dados para apoiar esta abordagem.*

Magder, S. Hemodynamic monitoring in the mechanically ventilated patient. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17:36–42. *Uma abordagem prática.*

Phoenix, S. I., Paravastu, S., Columb, M., et al. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2009; 110:1098–1105. *As evidências favorecem o uso de PEEPs altas ao ventilar pacientes com SDRA grave.*

Abordagem ao paciente em choque

Emanuel P. Rivers

Definição

A característica principal do choque é a hipoperfusão tecidual, e não um nível específico de pressão sanguínea arterial sistêmica. O quadro clínico pode ser críptico ou óbvio.

Epidemiologia

Mais de 1 milhão de pacientes apresentam-se em choque ou desenvolvem o choque em hospitais americanos a cada ano, com um custo anual ao país de mais de 100 bilhões de dólares. O choque pode ser classificado como hipovolêmico, cardiogênico (Capítulo 107) extracardíaco/obstrutivo, distributivo ou dissociativo.

Fisiopatologia

A oferta e utilização de oxigênio são essenciais para a viabilidade celular e a falha em liberar ou utilizar o oxigênio é essencial ao conceito de choque e sua patogênese (Fig. 106-1). O fornecimento de oxigênio sistêmico – isto é, a quantidade de oxigênio liberado para os tecidos por sangue arterial – depende da concentração de hemoglobina no sangue, a saturação fracional da hemoglobina com oxigênio (SaO_2), a quantidade de oxigênio dissolvido no sangue (PaO_2) e o débito cardíaco. O débito cardíaco é o produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico. O volume sistólico é determinado pela pré-carga e a pós-carga ventricular, assim como a contratilidade do coração do lado direito ou esquerdo. A resistência vascular sistêmica (RVS), a força de resistência à contração cardíaca, pode ser calculada com a equação 1:

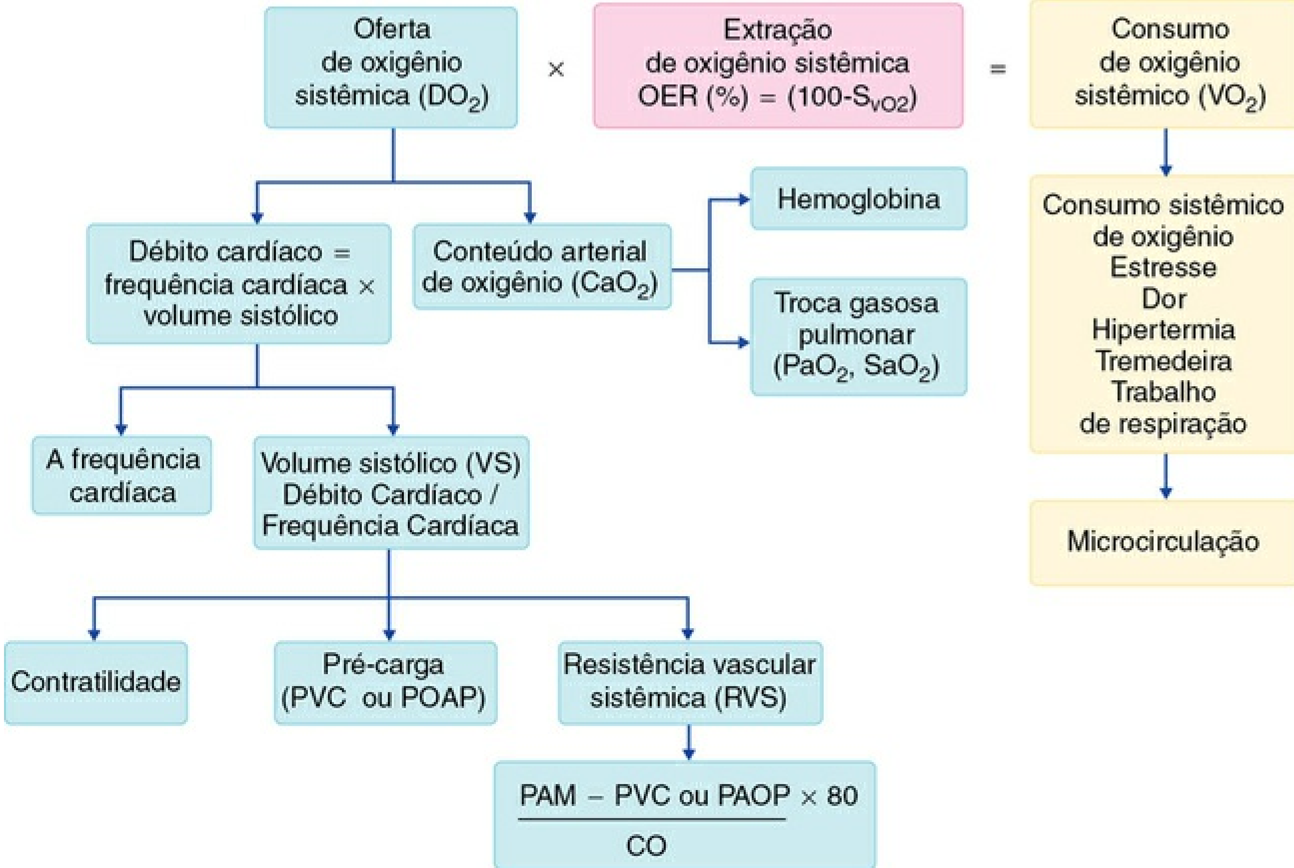

FIGURA 106-1 A hemodinâmica, o transporte de oxigênio e a utilização de componentes de oxigênio do tratamento de choque.
A oferta de oxigênio sistêmico é afetada por débito cardíaco (CO) e o conteúdo de oxigênio arterial. Os determinantes de sangue cardíaco e pulmonar da oferta sistêmica de oxigênio são indicados. PVC = pressão venosa central; MAP = pressão arterial média; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar.

$$RVS = (PAM - PVC) * 80 / CO \quad (1)$$

$$PAM = \text{pressão arterial diastólica} + (\text{sistólica} - \text{pressão arterial diastólica}) / 3 \quad (2)$$

PAM significa pressão arterial sistêmica média, PVC significa pressão venosa central e CO o débito cardíaco. RVS é determinado principalmente pelo grau do tônus vasomotor nos esfíncteres pré-capilares de músculo liso.

A circulação sistêmica é normalmente autorregulada, de modo que, quando a pressão arterial sistêmica aumenta, o diâmetro do vaso diminui para manter o fluxo em um nível estável. O significado clínico destas relações é aparente quando um paciente apresenta uma diminuição no débito cardíaco, mas um aumento compensatório na resistência vascular sistêmica que mantém uma pressão arterial média normal. Apesar de a pressão sanguínea estar próxima do normal, no entanto, os pacientes estão em "choque críptico"

por causa da hipoperfusão tecidual. Os mecanismos compensatórios são específicos de órgãos. O fluxo sanguíneo para os órgãos, como coração e cérebro, é cuidadosamente regulado e mantido em uma ampla escala de variação das pressões arteriais. No entanto, em outros órgãos, como no intestino ou fígado, a autorregulação não é tão rigorosamente mantida.

O consumo de oxigênio sistêmico, que é a quantidade de oxigênio consumida por minuto, é calculado como a oferta de oxigênio sistêmico multiplicada pela taxa de extração de oxigênio sistêmico. A demanda de oxigênio é a quantidade necessária de oxigênio por tecidos para evitar o metabolismo anaeróbico. Normalmente, a oferta de oxigênio sistêmico é suficiente de modo que o consumo de oxigênio sistêmico não é alterado ou não seja dependente de modificações na oferta. Entretanto, se a oferta de oxigênio sistêmico cair abaixo de um valor crítico, um aumento compensatório na taxa de extração de oxigênio mantém o consumo de oxigênio sistêmico em níveis adequados para atender às demandas de oxigênio sistêmico. Quando esta resposta compensatória na taxa de extração de oxigênio for inadequada para atender às demandas de oxigênio sistêmico, ocorrerá a troca do metabolismo aeróbico para o anaeróbico, um metabolismo menos eficaz. O resultado é a depleção de trifosfato de adenosina (ATP) e das reservas intracelulares de energia. Ocorre a acidose intracelular e a glicólise anaeróbica leva à produção de lactato. Abaixo desse valor crítico de oferta de oxigênio sistêmico, o consumo do mesmo é dependente da oferta de oxigênio sistêmico, uma relação chamada de *dependência fisiológica do suprimento de oxigênio.*

Existe uma dependência patológica de oferta de oxigênio em pacientes portadores de sepse, trauma ou síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e após a ressuscitação de parada cardíaca prolongada. Esses pacientes têm oferta sistêmica de oxigênio em níveis normais ou elevados, mas um comprometimento da utilização de oxigênio. Essa condição de hipóxia tecidual citopática é o resultado de uma distribuição inadequada do fluxo sanguíneo ou de um defeito na utilização subcelular ou da microcirculação dos substratos. Essa dependência do suprimento patológico é acompanhada por altíssimos níveis de saturação de oxigênio venoso misto ou hiperoxia venosa, bem como por níveis elevados de lactato. Acredita-se que esse processo seja um mecanismo importante de lesão celular nas várias formas de choque.

Respostas Compensatórias

As pequenas reduções na pressão sanguínea arterial e oferta de oxigênio sistêmico ativam o reflexo barorreceptor via receptores de estiramento ou sensores localizados no seio carotídeo, no vascular esplâncnico, no arco aórtico, no átrio direito e no aparelho justaglomerular do rim, assim como em quimiorreceptores sensíveis à concentração de dióxido de carbono ou oxigênio localizados no sistema nervoso central, principalmente na medula oblonga. Essas respostas compensatórias mediadas pela ativação do sistema nervoso simpático incluem (1) liberação de cortisol, aldosterona e epinefrina; (2) ativação do sistema renina-angiotensina; (3) liberação de arginina vasopressina (AVP) a partir da hipófise posterior; (4) aumento da contratilidade miocárdica e frequência cardíaca; (5) constrição dos vasos de capacitância venosa e arterial, particularmente no leito

esplâncnico, aumentando, assim, o retorno venoso; (6) redistribuição do fluxo sanguíneo para longe dos leitos de músculo esquelético e das vísceras esplâncnicas; e (7) a criação de um ambiente tecidual local para aumentar a oferta de oxigênio para os tecidos e melhorar sua extração em razão da acidose, pirexia e do aumento do 2,3-difosfoglicerato das hemácias.

Respostas não Compensatórias

As respostas não compensatórias se desenvolvem quando ajustes fisiológicos são exagerados ou levam a resultados patológicos. O choque vasodilatador resulta de muitas fontes, incluindo a síntese não regulada de óxido nítrico, síntese inadequada de ATP nas células do músculo vascular liso, na ativação da enzima poli (ADP ribosil) polimerase (PARP)-1, nos mediadores lipídicos e a abertura dos canais de potássio sensíveis a ATP nas células do músculo vascular liso. Este ataque multifacetado leva ao acúmulo de fluido intersticial e edema celular, que impede a difusão de oxigênio a partir dos capilares, causando uma falha de transporte de íons dependente de energia da célula, uma produção de lactato e uma incapacidade de manter os gradientes transmembranas normais de potássio, cloro e cálcio. As células perdem sua habilidade para utilizar oxigênio disponível como resultado de disfunção mitocondrial, metabolismo anormal dos carboidratos e falha de muitas das reações enzimáticas dependentes de energia.

A acidose comumente acompanha o choque. Quando uma molécula de ATP é hidrolisada à adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorgânico, a reação também gera um próton. O rendimento líquido de prótons é positivo quando o ATP é hidrolisado na célula e, então, regenerado apenas pela quebra anaeróbica de glicose. Assim, durante a glicólise anaeróbica, o uso de ATP para energizar os processos celulares, juntamente com a produção anaeróbica de ATP pelas reações de fosforilação de nível de substrato, resultam em desenvolvimento de acidose.

As células em órgãos como rins, fígado e cérebro podem converter o lactato em glicose pela gliconeogênese ou oxidar o lactato e então, finalmente, o piruvato para dióxido de carbono e água.

Os níveis de lactato são um reflexo da hipóxia tecidual, da depuração e das fontes alternativas de produção. Quando a circulação esplâncnica está comprometida no choque, a depuração de lactato hepático é prejudicada, contribuindo para o aumento dos níveis de lactato na circulação. Na sepse, entretanto, a taxa de glicólise aumenta, mesmo na ausência de hipóxia tecidual. Este fenômeno, que tem sido denominado *glicólise aeróbica acelerada*, pode refletir uma mudança na proporção da forma ativa para a inativa de piruvato desidrogenase, que é a etapa limitante da taxa para a entrada de substrato para o ciclo do ácido tricarboxílico mitocondrial.

Quando a oferta de oxigênio sistêmico continua a não atender às demandas de oxigênio sistêmico, o débito de oxigênio se acumula. Podem ocorrer três fases de choque. O primeiro estágio, chamado de inicial, reversível ou em choque compensado, é caracterizado por respostas compensatórias para minimizar a lesão tecidual. Essa fase de choque pode ser autolimitada, com recuperação completa e morbidade residual mínima se a causa for reconhecida e tratada precocemente. Se o débito de oxigênio substancial

persistir sem retribuição ou resolução conveniente, a inflamação e as lesões celulares e microvasculares definem o segundo estágio de choque associado à recuperação prolongada e geralmente é complicada pela falência de órgãos, incluindo a lesão pulmonar aguda e necrose tubular aguda. O terceiro estágio é o último, irreversível, ou choque descompensado. Nesta situação, o débito de oxigênio é grande e a retribuição é lenta a inexistente. Quando o choque atinge este ponto, a lesão celular e tecidual é extensa e basicamente irreversível. A progressão à falência múltipla de órgãos e/ou morte é inevitável independentemente da terapia.

Manifestações clínicas

Os cinco tipos gerais de choque são cardiogênico, distributivo, hipovolêmico, obstrutivo e dissociativo. A distinção entre essas cinco síndromes de choque pode ser feita pela combinação do quadro clínico, histórico e medições hemodinâmicas. O choque cardiogênico (Capítulo 107) e as síndromes de choque relacionadas à sepse (Capítulo 108) são discutidos com detalhes em outras partes.

A apresentação clínica do choque é variável e depende da causa inicial e da resposta de múltiplos órgãos. O choque tipicamente se apresenta como hipotensão arterial sistêmica absoluta ou relativa e as evidências de disfunção de órgão final (Tabela 106-1). As extremidades são frias e pálidas se o choque é associado à vasoconstrição periférica, que é típico de choques hipovolêmicos, cardiogênicos e obstrutivos, mas são tipicamente quentes e rosadas à vasodilatação periférica de choque distributivo e choque dissociativos (envenenamento por cianeto).

Tabela 106-1

Sinais de exames físicos e laboratoriais selecionados no choque

Sistema nervoso central	Delírio agudo, inquietação, desorientação, confusão e coma, que podem ser secundários à diminuição da pressão de perfusão cerebral (pressão arterial média menos a pressão intracrania). Os pacientes com hipertensão crônica ou aumento da pressão intracraniana podem ser sintomáticos em pressões arteriais normais. A respiração de Cheyne-Stokes pode ser vista com insuficiência cardíaca descompensada grave. A cegueira pode ser uma queixa de apresentação ou complicação.
Temperatura	A hipertermia resulta em respiração excessiva tecidual e mais exigências de oferta de oxigênio sistêmico. A hipotermia pode ocorrer quando a diminuição da oferta de oxigênio sistêmico ou a respiração celular enfraquecida diminui a geração de calor.
Pele	As extremidades distais frias (níveis de bicarbonato sérico baixo combinado ou de lactato arterial alto) ajudam a identificar os pacientes com hipoperfusão. Palidez, cianose, sudorese e redução da recarga capilar, extremidades pálidas, escuras ou pegajosas indicam hipoperfusão sistêmica. Membranas mucosas secas e diminuição de turgor da pele indicam o baixo volume vascular. A baixa temperatura dos dedos se correlaciona com a gravidade do choque.
Cardiovascular geral	A distensão das veias do pescoço (p. ex., insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, tamponamento pericárdico) ou achatamento (p. ex., hipovolemia), taquicardia e arritmias. A diminuição da pressão de perfusão coronariana pode levar à isquemia, à diminuição da complacência ventricular e ao aumento da pressão diastólica ventricular esquerda. Um sopro cardíaco da "roda de moinho" pode ser ouvido com uma embolia gasosa.
Frequência cardíaca	Geralmente elevada. Entretanto, a bradicardia paradoxal pode ser vista em pacientes com doença cardíaca preexistente e hemorragia grave. A variabilidade da frequência cardíaca é associada a resultados fracos.
Pressão arterial sistólica	Na realidade, pode aumentar levemente quando a contratilidade cardíaca aumenta em choque precoce e cai quando o choque avança. Um único episódio de células indiferenciadas, hipotensão com uma pressão arterial sistólica <80 mmHg acarreta uma mortalidade intra-hospitalar de 18%.
A pressão arterial diastólica	Correlaciona-se com a vasoconstrição arteriolar e pode elevar-se inicialmente no choque e cai quando a compensação cardiovascular falha.
Pressão de pulso	Definida como pressão sistólica menos pressão diastólica e relacionada com o volume sistólico e a rigidez da aorta. Aumenta precocemente em choque e diminui antes da pressão sistólica cair.
Pulso paradoxal	Uma mudança exagerada na pressão arterial sistólica com a respiração (a pressão sanguínea sistólica declina em >10 mmHg) observada em asma, tamponamento cardíaco e a embolia gasosa.
Pressão média arterial	Pressão arterial diastólica + [pressão de pulso/3]
Índice de choque	Pressão arterial sistólica/frequência cardíaca. Normal = 0,5 a 0,7. A elevação persistente do índice de choque (>1,0) indica a função ventricular esquerda enfraquecida (como resultado da perda de sangue e/ou depressão cardíaca) e está associada a aumento da mortalidade.
Respiratória	Taquipneia, aumento da ventilação minuto, aumento do espaço morto, broncoespasmo, hipocapnia com progressão para insuficiência respiratória, lesão pulmonar aguda e síndrome de angústia respiratória em adultos.
Abdome	Os estados de baixo fluxo podem resultar em dor abdominal, íleo, sangramento gastrointestinal, pancreatite, colecistite acalculosa, isquemia mesentérica e choque no fígado.
Renal	Pelo fato de o rim receber 20% do débito cardíaco, o débito cardíaco baixo reduz a taxa de filtração glomerular e redistribui o fluxo sanguíneo renal do córtex renal em direção à medula renal, levando à oligúria. Poliúria paradoxal na sepse pode ser confundida com a hidratação adequada.
Metabólica	A alcalose respiratória é a primeira anormalidade acidobásico, mas acidose metabólica ocorre quando o choque progride. Hiperglicemia, hipoglicemia e hiperpotassemia podem se desenvolver.

Os achados neurológicos mais frequentes em choque são as alterações do nível de consciência, variando da confusão ao coma. Muitas das manifestações clinicamente evidentes do comprometimento cardíaco no choque resultam da estimulação simpático suprarrenal, sendo a taquicardia o indicador mais sensível da presença do choque. A lesão pulmonar aguda causa prejuízo da troca de gás; o trabalho respiratório é aumentado e a fadiga da musculatura respiratória e insuficiência ventilatória necessitam de ventilação mecânica. A hipovolemia com ou sem necrose tubular aguda resulta em oligúria, embora a poliúria possa ser vista em choque precoce.

As manifestações clínicas típicas do comprometimento do intestino durante o choque incluem dor abdominal, íleo, gastrite erosiva, pancreatite, colecistite acalculosa e hemorragia submucosa. Se a integridade da barreira intestinal for comprometida, a bactéria e suas toxinas são translocadas para a corrente sanguínea. A manifestação mais comum do comprometimento do fígado no choque é um discreto aumento nos níveis séricos das transaminases e da desidrogenase lática. Na hipoperfusão grave, as alterações hepáticas podem se manifestar por elevações maciças das transaminases e extensa lesão hepatocelular.

A trombocitopenia pode resultar da diluição durante a reposição de volume ou da destruição imunológica das plaquetas, que é especialmente comum durante o choque séptico. A ativação da cascata da coagulação pode levar à coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178) que resulta em trombocitopenia, diminuição do fibrinogênio, elevação dos produtos de degradação da fibrina e anemia hemolítica microangiopática.

Choque Hipovolêmico

O choque hemorrágico, seja de hemorragia interna ou externa, é a causa mais comum de choque hipovolêmico (Tabela 106-2). O choque hipovolêmico não hemorrágico pode ser causado por desidratação grave devido à excreção urinária maciça ou de perdas de fluidos gastrointestinais. Tais perdas são comuns em condições como cetoacidose diabética (Capítulo 236) ou diarreia de algumas doenças infecciosas como a cólera (Capítulo 310). As grandes perdas insensíveis de água ou perspiração podem precipitar o choque em pacientes com grandes queimaduras (Capítulo 112) ou internação (Capítulo 109). O sequestro de fluido no compartimento extravascular, comumente referido como “terceiro espaço”, pode causar choque em pacientes como resultado de uma cirurgia, obstrução intestinal, insuficiência hepática (Capítulo 157), inflamação sistêmica, pancreatite aguda (Capítulo 146), ou lesões térmicas (Capítulo 112). Independentemente se o choque hipovolêmico ocorrer devido à hemorragia ou perdas de líquido, a velocidade de perda é um componente crítico da apresentação. Se a perda de volume ocorrer em uma taxa lenta, os mecanismos compensatórios são em geral eficazes e qualquer quantidade de depleção de volume geralmente é mais bem tolerada do que se o mesmo volume for perdido agudamente. Além disso, as doenças subjacentes, especialmente aquelas que limitam a reserva cardíaca, podem influenciar a gravidade clínica de um insulto hipovolêmico.

Tabela 106-2

Classificação de choque hemorrágico*

	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV
Perda de sangue (mL)	Até 750	750-1.500	1.500-2.000	>2.000
% de Volume	Até 15	15-30	30-40	>40
Pulsação arterial (por min)	<100	>100	>120	>140
Pressão arterial	Normal	Normal	Reduzido	Reduzido
Pressão de pulso	Normal ou aumentado	Reduzido	Reduzido	Reduzido
Frequência respiratória (por min)	14-20	20-30	30-40	>35
Produção de urina (mL/h)	>30	20-30	5-15	Insignificante
Status mental	Um pouco ansioso	Ligeiramente ansioso	Ansioso, confuso	Confuso, letárgico
Reposição dos fluidos	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide e sangue	Cristaloide e sangue

*Estimativas com base em um paciente com 70 kg.

*Da Committee on Trauma of the American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support for Doctors*. Chicago: American College of Surgeons; 1997:108.

Choque Distributivo

A causa mais importante e prevalente do choque distributivo é choque séptico (Capítulo 108), mas anafilaxia (Capítulo 261), superdosagem de medicamentos (Capítulo 33), lesões neurogênicas e a crise addisoniana (Capítulo 234) podem também produzir choque vasodilatador. A sepse pode ser uma combinação de hipovolemia, vasodilatação, supressão do miocárdio e o uso de oxigênio tecidual prejudicado (choque dissociativo). Em aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com choque séptico, a disfunção miocárdica resulta em uma forma cardíaca baixa de choque. As intervenções precoces (Capítulo 108) podem melhorar os desfechos substancialmente.

Choque Cardiogênico

O choque cardiogênico (Capítulo 107) é definido por uma diminuição na oferta de oxigênio sistêmico causada por uma deterioração aguda ou crônica da função cardíaca devido às causas miocárdica, valvular, estrutural, tóxica ou infecciosas. O quadro clínico de choque cardiogênico é variável, dependendo de qual componente estrutural do ventrículo é prejudicado.

Choque Obstrutivo Extracardíaco

Essa forma de choque resulta de uma obstrução ao fluxo na circulação. Os exemplos incluem o enchimento diastólico enfraquecido do ventrículo direito (p. ex., síndrome da veia cava superior; Capítulo 187), obstrução do débito ventricular direito (p. ex., embolia

pulmonar maciça; Capítulo 98) ou um êmbolo proveniente de *bypass* cardiopulmonar ou a colocação de um cateter venoso central (Capítulo 98). A hipertensão arterial sistêmica (Capítulo 67) grave o suficiente para comprometer a função ventricular esquerda ou tamponamento pericárdico agudo ou pericardite constritiva (Capítulo 77) também pode produzir um padrão de choque obstrutivo.

Choque Dissociativo

O choque dissociativo resulta de anormalidades microvasculares, com má distribuição ou *shunt* do fluxo sanguíneo ou hipóxia tecidual citopática. O choque dissociativo inclui distúrbios que inibem a utilização de oxigênio, tais como envenenamento por cianeto, o uso de nitroprussiato de sódio e sepse.

Estados de Choque Mistos

O choque pode surgir a partir de múltiplas causas. Por exemplo, um paciente com pneumonia e um histórico de cardiomiopatia isquêmica pode apresentar uma hipodinâmica maior do que um estado hiperdinâmico quando combinado com sepse. Assim, uma mistura de choque cardiogênico, distributivo, hipovolêmico pode ser vista no mesmo paciente.

Diagnóstico

Um elemento-chave na abordagem para o choque é um histórico dirigido de problema e exame físico. Alguns pacientes apresentam poucos sintomas de fraqueza generalizada, letargia ou estado mental alterado. A discussão com o paciente e os membros da família deve abordar especificamente os sintomas que sugerem a depleção de volume, incluindo hemorragia, vômitos, diarreia, urinação excessiva, perdas insensíveis devido à febre ou tontura ortostática. O histórico também deve inquirir sobre evidência atual ou prévia de doença cardiovascular, especialmente os episódios de dor torácica (Capítulo 50) ou sintomas de insuficiência cardíaca (Capítulo 58). As doenças neurológicas prévias podem tornar os pacientes mais suscetíveis a complicações de hipovolemia. O uso de medicamentos, tanto daqueles prescritos quanto não prescritos, deve ser averiguado. Alguns medicamentos podem causar depleção de volume (p. ex., diuréticos), enquanto outros deprimem a contratilidade miocárdica (p. ex., bloqueadores β, bloqueadores dos canais de cálcio). A possibilidade de uma reação anafilática a uma nova medicação ou a depressão cardiovascular devido à toxicidade medicamentosa deve ser considerada. Um histórico recente ou remoto do uso de esteroides pode sugerir insuficiência adrenal (Capítulo 34).

Os achados no exame físico podem fornecer a informação crítica para auxiliar no diagnóstico (consulte a Tabela 106-1). Tradicionalmente, o choque é definido por uma pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg ou 40 mmHg menor que a pressão arterial sistólica de linha de base se o paciente tem um histórico de hipertensão.

Acidose

Um tema comum no choque é que a hipóxia tecidual leva à acidose (Capítulo 120), que se desenvolve como consequência de metabolismo anaeróbico e ocorre geralmente em paralelo com a gravidade do choque. As manifestações laboratoriais podem incluir um déficit de base, níveis arterial e venoso de pH baixos e um nível elevado de lactato sérico. O déficit de base é a diminuição absoluta da concentração sérica de bicarbonato (normal menos o bicarbonato do paciente). Um déficit de base de −2 a −5 é leve, de −6 a −14 é moderado, e grave é de −15 mM/L ou maior. Quando os pacientes são ressuscitados com o uso de grandes volumes de salina normal, a grande carga de líquidos pode causar uma acidose dilucional e a grande carga de cloreto pode induzir a acidose metabólica mesmo na ausência de hipóxia tecidual e do metabolismo anaeróbico. O déficit de base também pode ser causado por cocaína, álcool e cetoacidose diabética. Apesar destas limitações, déficit de base proporciona ao clínico um indicador rápido para avaliar a gravidade de hiperfusão tecidual e a adequação da ressuscitação em aliviar o metabolismo anaeróbico e débito de oxigênio.

O pH baixo de acidose metabólica pode resultar de diferentes ácidos. A acidose causada por ânions lactatos e não identificados produz uma lacuna de íons. A concentração de lactato arterial aumenta com o aumento do metabolismo anaeróbico, como é visto em choque, mas também em cetoacidose diabética (Capítulo 236), nutrição parenteral total (Capítulo 224), convulsões (Capítulo 410), deficiência de tiamina (Capítulo 225), o tratamento da infecção por HIV com inibidores da protease (Capítulo 396) e a administração de metformina, salicilato, isoniazida, propofol e o cianeto (Capítulo 110). Uma concentração de lactato maior que 4 mmol/L é incomum em pacientes hospitalizados normais e não criticamente doentes e garante a preocupação. Uma concentração de lactato acima de 4 mmol/L é associada a uma mortalidade intra-hospitalar excedendo 25%, independentemente da causa, e a falha para diminuir os níveis de lactato durante as primeiras 6 horas de choque é associada a um aumento da resposta inflamatória, desenvolvimento de insuficiência de órgãos e mortalidade.

Déficit Urinário

Os rins normalmente recebem 20% da oferta de oxigênio sistêmico e devido a esta grande quantidade de fluxo sanguíneo por grama de tecido, eles são altamente sensíveis a alterações no fluxo sanguíneo renal. O débito urinário é um indicador valioso da perfusão renal e o fluxo de sangue para os órgãos vitais. Embora uma queda significativa na diurese indicar a redução do fluxo sanguíneo renal, um débito urinário adequado não indica sempre uma ressuscitação bem-sucedida. Outros fatores que podem afetar o débito urinário incluem o uso de manitol ou os diuréticos. As condições preexistentes, como insuficiência renal, também podem limitar a capacidade desta medição para refletir a adequação de ressuscitação.

Tratamento Rx

O objetivo inicial do tratamento é a restauração global e microvascular para níveis que sustentam a respiração celular aeróbica. Os múltiplos estudos randomizados demonstraram uma redução consistente e significativa na mortalidade quando o choque é revertido agressivamente antes que se desenvolva a insuficiência de órgãos. Uma vez que este tratamento inicial é realizado, o diagnóstico definitivo leva a uma terapia mais específica com base na causa de choque.

Os marcadores de choque servem não somente como ferramentas de diagnóstico para estratificação de risco, mas também como alvos ou objetivo almejado para a restauração precoce da perfusão tecidual adequada. O monitoramento clínico da oxigenação tecidual e a função do órgão envolvem comumente a medição de pontos finais tradicionais de ressuscitação como frequência cardíaca, pressão arterial, estado mental, débito urinário e perfusão cutânea. Muitos médicos continuam a usar esses parâmetros como indicadores que os desequilíbrios de oxigenação sistêmica foram corrigidos. Contudo, há evidência crescente de que os parâmetros clínicos podem ser indicadores fracos de que a hipóxia tecidual contínua está associada ao aumento da mortalidade.

Tratamento Inicial

O tratamento inicial de choque requer intervenções diagnósticas e terapêuticas, incluindo atenção às vias respiratórias, respiração, circulação e o diagnóstico definitivo e o tratamento (Capítulo 63). O primeiro passo para otimizar a oferta de oxigênio sistêmico é fornecer o oxigênio suplementar para aumentar o conteúdo de oxigênio arterial. Se houver alguma dúvida sobre a patência das vias respiratórias ou a adequação da ventilação, devem ser efetuadas intubação endotraqueal e ventilação mecânica iniciada (Capítulo 105). Ventilação mecânica ajuda a fornecer a oxigenação adequada e a eliminação de dióxido de carbono além de diminuir na utilização de oxigênio pelos músculos respiratórios, que podem ser responsáveis por até 40% do consumo de oxigênio e produção de lactato.

Embora a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica possam ser críticas para pacientes em choque, o aumento súbito na pressão das vias respiratórias pode levar a uma série de complicações hemodinâmicas deletérias, especialmente em pacientes que são hipovolêmicos ou vasodilatados ou têm função cardíaca comprometida. Em tais pacientes, a diminuição resultante do retorno venoso, o aumento da resistência vascular pulmonar e a diminuição da complacência ventricular podem levar à hipotensão e ao colapso cardiovascular. Além disso, quando os agentes sedativos, ansiolíticos ou de indução são usados durante e depois da intubação, a diminuição nos níveis de catecolaminas, a resistência vascular periférica e os níveis de cortisol podem resultar em hipotensão. Se possível, as preparações devem ser feitas para monitorar as variáveis fisiológicas e assegurar a administração adequada de fluidos; o fornecimento de acesso rápido aos vasopressores deve fazer a pressão arterial sistêmica cair para níveis perigosamente baixos.

Na apresentação inicial, é uma boa prática colocar um ou dois cateteres intravenosos periféricos de amplo diâmetro (≥16 aferição) e para administrar uma solução

cristaloide (solução salina normal ou solução de Ringer lactato). Caso a PAM esteja abaixo de 60 a 65 mmHg, a pressão arterial sistólica menor do que 90 mmHg ou evidências de hipoperfusão tecidual, um desafio hídrico intravenoso (20 a 40 mL/kg de cristaloide ou coloide) deve ser administrado rapidamente. Um *bolus* de 500 mL a cada 30 minutos titulada para PAM (CONCEITUAL) ou medição da pré-carga é recomendada. Em uma pessoa, o volume intravascular médio é de 5 L. Em estados de choque, tais como choque séptico, na qual a hipovolemia intravascular é uma característica predominante, uma quantidade de 5 a 6 L de líquido durante as primeiras 6 horas é considerada como um volume médio de ressuscitação. Se a hemorragia é considerada como causa de choque, o sangue deve ser utilizado para repor o volume. Os fluidos não devem ser suspensos, mesmo em pacientes com doença renal em fase terminal.

O acesso venoso central e o monitoramento da pressão arterial devem ser estabelecidos para monitorar a hemodinâmica da gasometria venosa e da arterial, respectivamente. O monitoramento eletrocardiográfico e a medição contínua de saturação de oxigênio pela oximetria de pulso são coadjuvantes úteis. Em razão da posição de Trendelenburg poder prejudicar a troca gasosa e promover a aspiração, uma alternativa é elevar as pernas do paciente acima do nível do coração com o paciente na posição supina.

Caso o paciente permaneça hipotenso, devem ser administrados os vasopressores como a dopamina ou a norepinefrina (Tabela 106-3) para restabelecer a pressão arterial adequada, enquanto prossegue a avaliação diagnóstica. O tratamento com o uso de vasopressores não deve ser adiado enquanto tenta-se obter uma volemia normal pelo uso de *bolus* de líquido, porque os pacientes com doença arterial coronariana e cerebrovascular podem ser intolerantes ao intervalo de hipotensão. No entanto, o uso de vasopressores podem também mascarar a hipovolemia quando elas aumentam a pressão arterial. Se o *status* do volume permanece indefinido ou a condição hemodinâmica exige desafios de fluidos repetidos ou tratamento com vasopressor, um cateter venoso central deve ser inserido para determinar a saturação de oxigênio venoso central, as pressões de enchimento ventriculares e o *status* de volume intravascular enquanto a ecocardiografia é realizada. Com base nesses dados, geralmente os pacientes podem ser classificados e tratados de acordo com seus padrões de transporte hemodinâmicos e de oxigênio (Figs. 106-2 e 106-3).

Tabela 106-3

Agentes vasopressores

		VASCULATURA PERIFÉRICA		EFEITOS CARDÍACOS			
AGENTE	INTERVALO DE DOSAGEM	VASOCONSTRIÇÃO	VASODILATAÇÃO	FREQUÊNCIA CARDÍACA	CONTRATILIDADE	ARRITMIAS	USO TÍPICO
Dopamina	1-4 µg/kg/min	0	1+	1+	1+	1+	"Dose renal" não melhora a função renal; pode ser utilizado com bradicardia e hipotensão
	5-10 µg/kg/min	1-2+	1+	2+	2+	2+	
	11-20 µg/kg/min	2-3+	1+	2+	2+	3+	Intervalo de vasopressor
Vasopressina	0,04-0,1 unidade/min	3-4+	0	0	0	1+	Choque séptico, estado de choque do *bypass* pós-cardiopulmonar, nenhum benefício na sepse
Fenilefrina	20-200 µg/min	4+	0	0	0	1+	Choque vasodilatador, melhor para taquicardia supraventricular
Norepinefrina	1-20 µg/min	4+	0	2+	2+	2+	Vasopressores de primeira linha para choque séptico, choque vasodilatador
Epinefrina	1-20 µg/min	4+	0	4+	4+	4+	Choque refratário, choque com bradicardia, choque anafilático
Dobutamina	1-20 µg/kg/min	1+	2+	1-2+	3+	3+	Choque cardiogênico, choque séptico
Milrinona	37,5-75 µg/kg *bolus* seguido de 0,375-0,75 µg/min	0	2+	1+	3+	2+	Choque cardiogênico, insuficiência cardíaca direita, dilata a artéria pulmonar; cautela na insuficiência renal

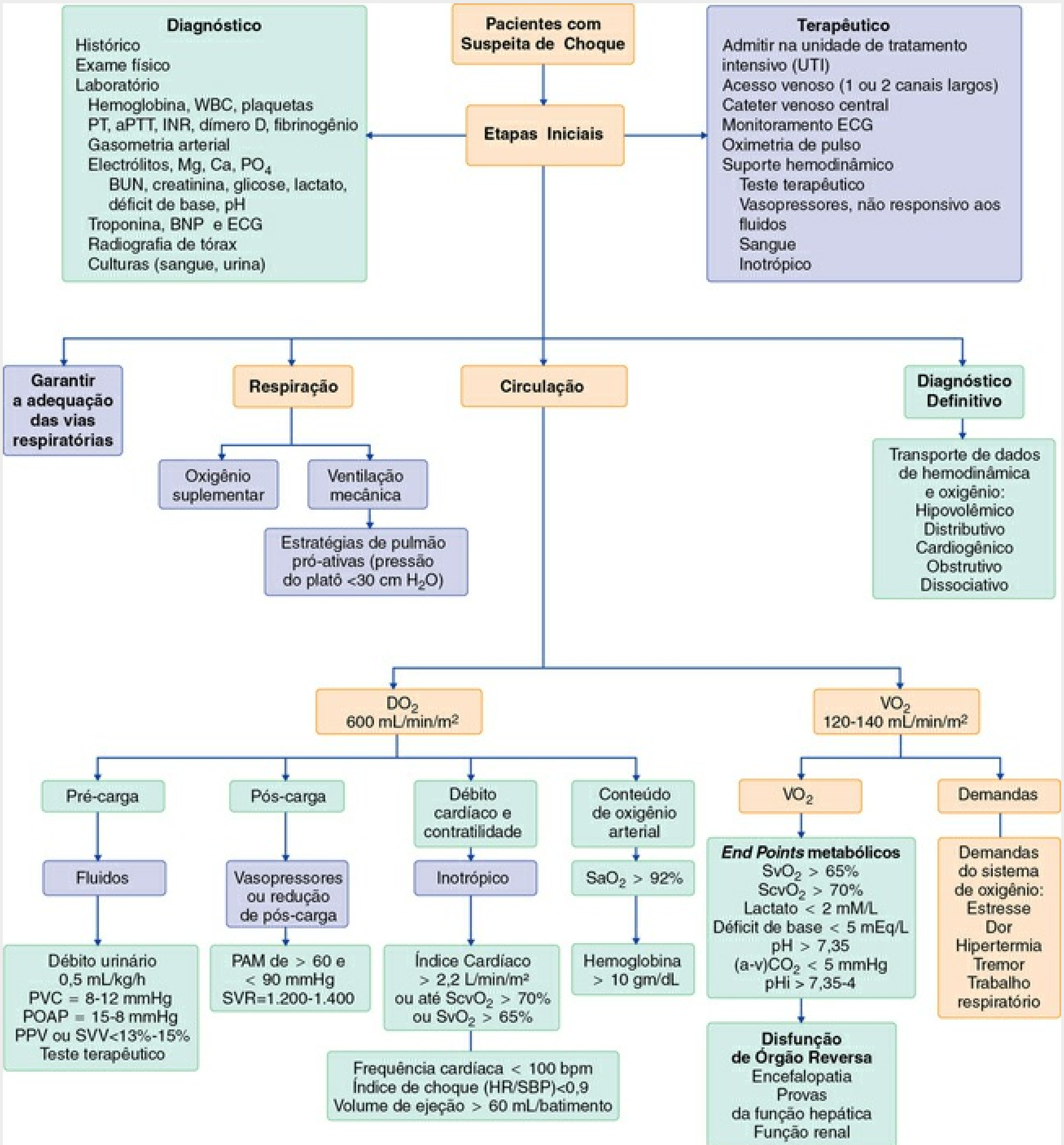

FIGURA 106-2 Tratamento hemodinâmico geral.
aPTT = tempo de tromboplastina parcial ativada; BNP = peptídeo natriurético cerebral; bpm = batimentos por minuto; PVC = pressão venosa central; DO_2 = distribuição de oxigênio (sistêmica); ECG = eletrocardiograma; HR = frequência cardíaca; INR = razão normalizada internacional; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar; pHi = pH da mucosa intestinal; PPV = variação de pressão de pulso; PT = tempo de protrombina; SBP = pressão arterial sistólica; SVR = resistência vascular sistêmica; SVV = variação do volume sistólico; VO_2 = consumo (sistêmico) de oxigênio; WBC = hemácias.

Choque

	Hipovolêmico	Cardiogênico	Extracardíaco/Obstrutivo	Distributivo	Dissociativo
Definição	Perda de sangue ou fluido gerando um volume de circulação sanguínea reduzido, pressão de enchimento diastólico e volume.	Redução grave da função cardíaca proveniente de dano direto miocárdico ou uma anormalidade mecânica do coração.	Obstrução do fluxo no circuito cardiovascular que gera enchimento diastólico inadequado ou função sistólica reduzida em razão da pós-carga elevada.	A dilatação arterial e venosa gera uma redução na pré-carga, com débito cardíaco reduzido, normal, ou elevado, dependendo da presença da depressão miocárdica. Causas inflamatórias produzem disfunção microcirculatória, hipotensão e disfunção do sistema de múltiplos órgãos sem uma redução no débito cardíaco.	Deficiência na utilização do oxigênio ou deficiência no mecanismo celular.
Etiologias	**Hemorrágico:** Trauma Gastrointestinal Retroperitoneal Procedimentos cirúrgicos pós-operatórios **Depleção de fluido (não hemorrágico):** Perda de fluido externo Desidratação Vômitos Diarreia Poliúria **Redistribuição intersticial de fluido:** Lesão termal Trauma Anafilaxia **Capacidade vascular aumentada (venodilatação):** Sepse Anafilaxia Toxinas/fármacos	**Miopática:** Infartação do miocárdio Ventrículo esquerdo Ventrículo direito **Contusão miocárdica (trauma):** Miocardite Cardiomiopatia Atordoamento miocárdico pós-isquêmico Depressão miocárdica séptica Farmacológico Cardiotoxicidade antraciclina Bloqueadores do canal de cálcio **Mecânico:** Falha valvular (estenótica ou regurgitante) Cardiomiopatia hipertrófica Lesão do septo ventricular **Arritmias:** Bradicardia Taquicardia	**Enchimento diastólico deficiente (pré-carga ventricular reduzida):** Obstrução venosa direta (veia cava) Tumores obstrutivos intratorácicos **Pressão intratorácica elevada:** Pneumotórax hipertensivo Ventilação mecânica (com pressão excessiva ou depleção de volume) Asma **Adesão cardíaca reduzida:** Pericardite constritiva Tamponamento cardíaco **Contração sistólica deficiente (pós-carga ventricular elevada):** Ventrículo direito Êmbolo pulmonar (massivo) Embolia gasosa Hipertensão pulmonar aguda Oclusão do ventrículo esquerdo ou dissecção aórtica	Séptica (bacteriana, fúngica, viral, riquetsial) Síndrome do choque tóxico Anafilactoide anafilática Neurogênico (choque medular) Endocrinológico Crise suprarrenal Crise tireotóxica	Tóxico (p. ex., nitroprussiato, bretílio, cianeto) Sepse em estágio final Toxicidade das catecolaminas
Caracterização Hemodinâmica	PVC/RA ↓ POAP ↓ $CO/CI/DO_2$ ↓ RVS ↑ $SvO_2/ScvO_2$ ↓ Comentários: Doença cardíaca preexistente pode alterar a pressão de enchimento	PVC/RA ↑ POAP ↓ precoce ↑ tardio $CO/CI/DO_2$ ↓↓ RVS ↑ $SvO_2/ScvO_2$ ↓ Comentários: Caso haja um VSD, pode haver $ScvO_2/SvO_2$ ou uma aceleração do átrio direito para o ventrículo direito para a artéria pulmonar. A grande onda V é vista no cateter PA com insuficiência mitral	PVC/RA ↑↑ POAP ↓ $CO/CI/DO_2$ ↕ RVS ↑ $SvO_2/ScvO_2$ ↓ Comentários: A equalização da pressão diastólica intracardíaca é consistente com tamponamento pericárdico. Um queda de X rápido e Y fechado na forma de onda PVC indica a incapacidade de enchimento do coração.	PVC/RA ↓ precoce normal para tardio POAP ↓ precoce normal para tardio $CO/CI/DO_2$ ↓ precoce ↑ tardio RVS ↑ precoce ↓ tardio $SvO_2/ScvO_2$ ↓ precoce ↑ tardio Comentários: No estágio inicial, as pressões de enchimento são baixas, resultando em uma transição de nível baixo para normal de débito cardíaco e $ScvO_2/SvO_2$ variável. Caso a depressão miocárdica acompanhar, então um perfil similar de choque cardiogênico é visto. Após a reposição uma circulação hiperdinâmica é vista.	PVC/RA ↓ precoce normal para ↑ tardio POAP ↓ precoce normal para ↑ tardio $CO/CI/DO_2$ ↓ precoce ↑ tardio RVS ↑ precoce ↓ tardio $SvO_2/ScvO_2$ ↑ precoce ↑↑ tardio Comentários: As pressões de enchimento podem ser variáveis, dependendo do estágio da doença. O débito cardíaco é geralmente elevado. A RVS é reduzida e o $ScvO_2/SvO_2$ e lactato são elevados.
Terapia	Reposição rápida do sangue, coloide ou cristaloide Identificar fonte de perda de sangue/fluido Repor fatores de coagulação deficientes Considerar fator VIIa Endoscopia/colonoscopia Angiografia CT/RM/US ou outro	infarto LV: balão intra-aórtico Angiografia coronariana (IABP) Recanalização: terapia trombolítica, angioplastia, cirurgia *bypass* coronariana infarto RV: fluidos e inotrópicos com cateter PA Anormalidade mecânica: ecocardiografia, cateterização cardíaca Cirurgia corretiva: dispositivos mecânicos de assistência, transplante	Tamponamento pericárdico: pericardiocentese, drenagem cirúrgica (se necessário) Pneumotórax: tubo no tórax Embolia pulmonar: ventilação heparina-angiografia de perfusão e tomografia pulmonar consideram a terapia trombolítica, embolectomia Hipertensão grave: redução pós-carga	Identificar o local da infecção Agentes antimicrobianos Terapia de meta direcionada precoce de fluidos agentes vasopressores inotrópicos Metas: ScO_2 > 70% PVC> 8 mmHg PAM> 65 mmHg Aprimorando a função do órgão Níveis reduzidos de lactato Considerar proteína C ativada Vasopressores requeridos, considerar corticosteroides	Antídoto de toxina ou agente removedor, terapia de oxigênio hiperbárico Proteína C recombinante ativada Nitroglicerina (especulativo) Prostaciclina (especulativo)

FIGURA 106-3 Definições, etiologia e terapias de vários estados de choque
CI = índice cardíaco; CO = débito cardíaco; TC = tomografia computadorizada; PVC = pressão venosa central; DO_2 = entrega de oxigênio sistêmico; ECG = eletrocardiograma; IABP = bomba de balão intra-aórtico; LV = ventricular esquerdo; PAM = pressão média arterial; RM = ressonância magnética; PA = artéria pulmonar; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar; RA = atrial direita; RV = ventricular direito; RVS = resistência vascular sistêmica; US = ultrassonografia; VSD = defeito do septo ventricular.

Reposição dos Fluidos

A restauração rápida e adequada do volume vascular diminui a necessidade de uma terapia de vasopressor, a terapia de reposição da suprarrenal e o monitoramento invasivo; além disso, ele modula a inflamação que surge quando um paciente progride para choque grave. O objetivo da reanimação hídrica não é meramente obter um volume predeterminado, mas, em vez disso, a titular o fluido para otimizar a oferta de oxigênio sistêmico e atender às demandas de oxigênio

Para avaliar a adequação da pré-carga cardíaca durante a ressuscitação de um paciente com choque, um cateter venoso central é tão bom quanto um cateter de artéria pulmonar. [1] No entanto, a PVC não se correlaciona bem com o volume diastólico final ventricular esquerdo: embora a PVC baixa indique hipovolemia, uma PVC "normal" não exclui uma pré-carga inadequada como uma causa de choque. Um desafio hídrico em um paciente responsivo a volume aumenta o débito cardíaco em aproximadamente 20% para uma variação de 2 cm H_2O na PVC; por comparação, o débito cardíaco não muda se a PVC é elevada em um paciente com volume ventricular esquerdo adequado.

Quando a pressão intratorácica aumenta durante a aplicação de pressão positiva das vias respiratórias em um paciente mecanicamente ventilado, o retorno venoso diminui e, como consequência, o volume de ejeção ventricular esquerda também diminui. A variação na pressão de pulso ou no volume sistólico durante a respiração de pressão positiva também pode prever a resposta do débito cardíaco às alterações na pré-carga. A variação de pressão de pulso é definida pela equação 3:

$$100 \times (PP_{max} - PP_{min}) \,/\, [(PP_{max} + PP_{min}) \,/\, 2] \quad \textbf{(3)}$$

PPmáx e PPmin são as pressões de pulso máxima e mínima, respectivamente, em um ciclo respiratório. Os valores de variação de pressão de pulso de 13% a 15% sugerem que a hipovolemia está presente e que o índice cardíaco vai aumentar por pelo menos 15% após a infusão rápida de 500 mL de cristaloides. A variação da pressão de pulso é geralmente o melhor preditor do *status* de volume e de resposta aos líquidos, embora as arritmias atriais possam interferir na utilidade dessa técnica.

Tipos de Líquidos

As duas soluções cristaloides mais comumente utilizadas são a solução de cloreto de sódio de 0,9% (salina normal) e a solução de Ringer lactato. Embora essas duas soluções sejam consideradas como essencialmente permutáveis, os dados acumulados sugerem que grandes volumes de salina normal, mas não solução de Ringer lactato, promovem o desenvolvimento de acidose metabólica hiperclorêmica e coagulopatia (Tabela 106-4).

Tabela 106-4

Fluidoterapia

Salina normal	A solução de salina normal é uma solução hiperosmolar contendo 154 mEq/L de sódio e cloreto. Devido à concentração de cloreto relativamente alta e pH baixo, a salina normal provoca um risco de induzir a acidose metabólica hiperclorêmica, quando administrado em grandes quantidades.
Solução Ringer lactato (RL)	O lactato é metabolizado para dióxido de carbono (CO_2) e água pelo fígado, levando à liberação de CO_2 nos pulmões e à excreção de água pelos rins. RV é preferível à solução salina normal e acidose "*buffers*". Em razão de o RVP conter uma pequena quantidade de potássio, há um pequeno risco de induzir a hipercalemia em pacientes com insuficiência renal ou falhas renais. O RVP pode ser incompletamente metabolizado em insuficiência hepática grave.
Albumina	A albumina é uma proteína derivada de plasma humano e está disponível em diversas concentrações de 4% a 25%. Um estudo que compara a reposição de volume com albumina *versus* salina descobriu uma mortalidade semelhante de 28 dias e resultados secundários em cada braço.[3] No entanto, uma análise de subgrupo *post-hoc* de pacientes com sepse e lesão pulmonar aguda ressuscitados com albumina mostrou uma tendência a uma redução na mortalidade. Houve um aumento significativo na mortalidade em pacientes de trauma, particularmente aqueles com lesão cranioencefálica.
Hidroxietilamido (HES)	O HES, que é um coloide sintético derivado da amilopectina hidrolisada, causa alteração renal em doses recomendadas e sobrevida enfraquecida a longo prazo em altas dosagens. O HES também podem causar complicações da coagulopatia e sangramento reduzido de fator VIII e os níveis de fator de von Willebrand, assim como função plaquetária enfraquecida. O HES aumenta o risco de insuficiência renal aguda e reduz a probabilidade de sobrevida em pacientes com sepse.
Dextrans	Os dextrans são coloides artificiais sintetizados pela bactéria *Leuconostoc mesenteroides* desenvolvida em meios de sacarose. Os dextrans são usados mais frequentemente para reduzir a viscosidade do sangue do que para expansão rápida do plasma. Eles podem causar disfunção renal bem como reações anafilactoides.
Gelatinas	As gelatinas são produzidas a partir de colágeno bovino. Por terem um pequeno peso molecular, elas não são muito eficazes em expansão do volume plasmático, mas a um custo menor do que outras opções. Elas têm sido relatadas como capazes de causar alteração renal bem como reações alérgicas, variando de prurido e anafilaxia. As gelatinas não estão atualmente disponíveis na América do Norte.

Os coloides são soluções de grande peso molecular que aumentam a pressão

oncótica plasmática e são classificados como naturais (albumina) ou artificiais (amidos, hetarstarch, pentastarch, dextrans e gelatinas). Os coloides são dissolvidos em solução salina normal ou solução balanceada em sal. Não há diferenças clinicamente significativas entre as várias soluções coloides quando são usadas para ressuscitação de choque. Quando comparado com soluções à base de salina, o hetarstarch dissolvido em uma solução de sal equilibrada contendo cálcio e pouco cloreto pode ser associado a menos acidose e menor uso de produtos de sangue, mas seu uso na sepse grave e choque séptico tem sido associado ao aumento da insuficiência renal e mortalidade. [2]

Os coloides permanecem no espaço intravascular significativamente por mais tempo do que os cristaloides, com uma meia-vida intravascular de 16 horas para albumina *versus* 30 a 60 minutos para solução salina normal ou Ringer lactato. Quando titulado ao mesmo *status* de volume, os coloides e os cristaloides restauram a perfusão tecidual à mesma magnitude, mas um volume de 2 a 4 vezes maior de cristaloides é necessário para alcançar o mesmo ponto final. Vários tipos de líquidos têm vantagens e desvantagens potenciais, mas os resultados de pacientes com choque hipovolêmico são equivalentes entre cristaloides e albumina (consulte a Tabela 106-4). [3]

Estratégias de Tratamento de Líquidos

Uma ressuscitação de líquido agressiva e inicial geralmente ocorre em até 6 horas da apresentação, mas diferentes estratégias são necessárias para o tratamento a longo prazo do estado líquido, especialmente em pacientes com lesão pulmonar aguda. Por exemplo, a terapia de volume conservador (euvolemia), começando a uma média de 47 horas após a admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) e 24 horas após o estabelecimento de lesão pulmonar aguda, resulta em uma melhora significativamente melhor da função do pulmão e do sistema nervoso central além da necessidade de diminuir a sedação, a ventilação mecânica e os cuidados na UTI. [4] No entanto, os pacientes que recebem a reposição de volume conservador transitoriamente podem precisar de mais suporte vasopressor.

Hemoglobina Ideal

No choque hemorrágico, a administração rápida de concentrado de hemácias e, se indicado, as plaquetas e o plasma fresco congelado (PFC) pode salvar vidas. Sempre que possível, são preferíveis as hemácias totalmente checadas quanto a compatibilidade, mas o sangue de tipo específico precisa ser dado com segurança quando a terapia imediata é garantida (Capítulo 180). Em emergências graves, o sangue tipo O Rh negativo pode ser administrado para mulheres com potencial reprodutivo e o sangue tipo O Rh negativo ou Rh positivo pode ser administrado para homens ou mulheres na pós-menopausa.

O nível de hemoglobina em choque permanece controverso, mas um valor de 10 mg/dL é frequentemente recomendado contanto que o paciente apresente aumento dos níveis de lactato, diminuição da saturação de oxigênio venoso ou houver evidências de hipoperfusão sistêmica. Uma estratégia de transfusão mais conservadora (valor de hemoglobina de 7 a 10 mg/dL) é apropriada quando o paciente está na fase

mais convalescente de doença crítica.

Terapia de Vasopressor

Para otimizar a perfusão de órgãos, a segunda fase da intervenção após a administração adequada de líquidos na terapia é manter a pressão de perfusão. A meta PAM específica não foi estabelecida para todos os estados de choque, mas uma PAM de pelo menos, 60 a 65 mmHg é um objetivo razoável.

As mais comuns são o uso de vasopressores agonistas em vários receptores adrenérgicos. Os receptores incluem receptores α-adrenérgicos periféricos que levam à vasoconstrição, os receptores cardíacos β_1 com efeitos cronotrópicos e inotrópicos, os receptores β_2 localizados na circulação e nas vias respiratórias que medeiam a vasodilatação e a broncodilatação e os receptores dopaminérgicos localizados em toda a circulação cardiovascular, mesentérica e renal. Com base nesses mecanismos, a terapia pode ser adaptada para uma circunstância específica. Por exemplo, um paciente com taquicardia grave deveria ser mais bem atendido por um agente com mais atividade seletiva α e menos atividade β para evitar a taquicardia e o aumento do consumo miocárdico de oxigênio (Tabela 106-3).

A norepinefrina, que é um vasoconstritor e inotrópico, proporciona melhor utilização de oxigênio esplâncnico em comparação com a dopamina. Geralmente é considerada a primeira linha de vasopressor para o tratamento de hipotensão persistente apesar de ressuscitação adequada em pacientes sépticos, [5] e pode ser superior à dopamina no tratamento do choque cardiogênico. Por exemplo, um estudo clínico randomizado comparando a dopamina com a noradrenalina em pacientes com choque não mostrou nenhuma diferença significativa na mortalidade por choques hipovolêmico e séptico, mas um benefício significativo de norepinefrina em choque cardiogênico. [5] Além disso, houve um significativo aumento de duas vezes nos eventos arrítmicos com dopamina em comparação com a noradrenalina (24,1 *vs*. 12,4%).

Os efeitos da dopamina resultam da transdução nos receptores dopaminérgicos nas circulações renal, mesentérica, coronariana e sistêmica. Os efeitos positivos cronotrópicos e inotrópicos da dopamina podem levar à taquicardia e taquiarritmias; esse efeito frequentemente limita a sua dosagem, pois o aumento das necessidades miocárdicas de oxigênio promove o desenvolvimento de isquemia miocárdica, especialmente na presença de doença arterial coronariana.

A fenilefrina é uma catecolamina sintética que é um agonista α-adrenérgico seletivo e ideal em pacientes com taquicardia. Entretanto, o aumento resultante do consumo de oxigênio do miocárdio e a diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico e do débito cardíaco podem ser prejudiciais para pacientes com choque séptico.

A epinefrina, que é um agonista α, β_1 e β_2 adrenérgico potente, aumenta o tônus arteriolar periférico assim como a contratilidade cardíaca. É o agente de primeira linha para o tratamento de choque anafilático e utilizado para sustentar a contratilidade miocárdica seguida da cirurgia cardíaca. A epinefrina aumenta a contagem de leucócitos e a concentração de lactato sanguíneo por causa da gliconeogênese aeróbica acelerada e/ou má distribuição do fluxo sanguíneo.

A deficiência de vasopressina acompanha o choque vasodilatador. A vasopressina não é um potente vasopressor em indivíduos normais, mas em doses muito baixas (0,04 unidade/minuto) aumentam acentuadamente a pressão arterial em pacientes sépticos com hipotensão intratável. Além disso, a vasopressina aumenta a resposta pressórica a catecolaminas.

Disfunção Suprarrenal

Além de suas funções metabólicas, os glicocorticoides são necessários para manter a resposta a vasopressores, o volume intravascular, a permeabilidade vascular e a contratilidade miocárdica. Se os eixos adrenocortical-hipofisário-hipotalâmico estão enfraquecidos em choque, os achados clínicos podem incluir a febre inexplicada, a hipoglicemia, a acidose metabólica, a hipotensão refratária à ressuscitação de fluidos e a eosinofilia. Os níveis de cortisol e os resultados do teste de estimulação com cosintropina podem não ser clinicamente úteis. Se a insuficiência adrenal for fortemente suspeita ou se o paciente apresentar hipotensão refratária apesar da otimização de vasopressores e otimização hemodinâmica já realizada, as dosagens de estresse de hidrocortisona intravenosa (p. ex., 50 mg a cada 6 horas) são recomendadas. [6]

Prognóstico

As características clínicas associadas a um resultado fraco incluem gravidade do choque, duração temporal, causa subjacente, reversibilidade e disfunção preexistentes de órgãos vitais. A medição não invasiva direta do consumo máximo de oxigênio prevê os resultados em pacientes que apresentam choque cardiogênico. Os níveis persistentemente elevados de lactato são prognósticos no trauma, choque séptico e após a parada cardíaca e uma acidose metabólica com ânion gap aumentado é associada à mortalidade hospitalar significativamente maior do que a acidose hiperclorêmica. As medições regionais de pH são resultados altamente preditivos; por exemplo, se o pH da mucosa gástrica permanece abaixo de 7,3 por 24 horas, a taxa de mortalidade hospitalar é de cerca de 50%. A gravidade do déficit de base se correlaciona com o desenvolvimento de falência múltipla dos órgãos no trauma. A mortalidade de um paciente não diagnosticado enviado para uma enfermaria de clínica geral e desenvolve o choque é três vezes maior do que para um paciente que foi enviado diretamente para a UTI.

Grau A

1. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2213–2224.
2. Brunkhorst, F. M., Engel, C., Bloos, F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008; 358:125–139.
3. Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., et al. A comparison of albumin and saline for fl

uid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350:2247–2256.

4. The National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials, Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564–2575.
5. De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362:779–789.
6. Sprung, C. L., Annane, D., Keh, D., et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358:111–124.

Leituras sugeridas

Barbee, R. W., Reynolds, P. S., Ward, K. R. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock*. 2010; 33:113–122. *Incorpora o conceito da relação do suprimento e da oferta de oxigênio com o débito de oxigênio e mostra a sua relevância para choque e ressuscitação.*

Greer, R. The temporal evolution of acute respiratory distress syndrome following shock. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27(3):226–232. *Visão geral abrangente.*

Groeneveld, A. B., Navickis, R. J., Wilkes, M. M. Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg*. 2011; 253:470–483. *Entre coloides, a albumina é mais segura que as soluções de amido hidroxietil.*

Strehlow, M. C. Early identification of shock in critically ill patients. *Emerg Med Clin North Am*. 2010; 28:57–66. *Revisa a definição, a importância de intervenção precoce, e os sinais clínicos e diagnósticos que médicos podem usar para identificar os pacientes em choque.*

107

Choque cardiogênico

Steven Hollenberg

Definição

O choque cardiogênico é a síndrome que ocorre quando o coração não é capaz de distribuir sangue suficiente para manter a perfusão tecidual adequada. O quadro hemodinâmico inclui hipotensão sistêmica sustentada, pressão capilar pulmonar (*wedge*) (PCWP) maior que 18 mmHg e o índice cardíaco abaixo de 2,2 L/min/m^2 (Tabela 107-1). Embora a pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg seja um limiar comumente aceito para choque, uma queda de 30 mmHg a partir da linha de base também pode ser utilizada. O diagnóstico de choque cardiogênico é frequentemente feito em bases clínicas – hipotensão combinada com sinais de má perfusão tecidual, incluindo oligúria, sensorium obnubilado e extremidades frias, todas no contexto de disfunção miocárdica. Para fazer o diagnóstico, é importante documentar a disfunção miocárdica e excluir ou corrigir fatores como hipovolemia, hipoxemia e acidose.

Tabela 107-1

Diagnóstico de choque cardiogênico

SINAIS CLÍNICOS
Hipotensão
Oligúria
Sensibilidade obnubilada
Extremidades frias e mosqueadas
CRITÉRIOS HEMODINÂMICOS
Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou > 30 mmHg diminuição dos valores de referência para > 30 min
Índice cardíaco < 2,2 L/min/m^2
Pressão capilar pulmonar (*wedge*) > 18 mmHg
OUTROS
Disfunção miocárdica documentada
Exclusão de hipovolemia, hipóxia, acidose

Epidemiologia

A causa predominante de choque cardiogênico (Fig. 107-1) é a insuficiência ventricular secundária esquerda a infarto do miocárdio (IM) – um primeiro IM agudo extenso, perda cumulativa da função miocárdica em um paciente com IM prévio ou cardiomiopatia ou uma complicação mecânica do IM (Capítulo 73). Entretanto, qualquer causa de disfunção ventricular grave do ventrículo esquerdo (LV) ou direito (RV) pode conduzir o choque cardiogênico, incluindo a cardiomiopatia em fase terminal (Capítulo 60), *bypass* cardiopulmonar prolongado, doença valvular (Capítulo 75), contusão do miocárdio (Capítulo 112), sepse com depressão miocárdica incomumente profunda (Capítulo 108) e miocardite fulminante (Capítulo 60) (Tabela 107-2). A cardiomiopatia (*Takotsubo*) induzida por estresse (Capítulo 60), uma síndrome de disfunção ventricular esquerda apical aguda que ocorre após estresse emocional, também pode se apresentar com choque cardiogênico. A regurgitação valvular aguda, mais frequentemente causada por endocardite (Capítulo 76) ou ruptura cordal (Capítulo 75), pode levar ao choque e ao estresse fisiológico no contexto de estenose valvular grave. O tamponamento cardíaco (Capítulo 77) e a embolia pulmonar maciça (Capítulo 98) com insuficiência de VD aguda podem causar choque sem edema pulmonar.

Tabela 107-2

Causas do choque cardiogênico

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO
Insuficiência da bomba
Infarto grave
Infarto leve com disfunção ventricular esquerda preexistente
Extensão de infarto
Reinfarto
Expansão de infarto
Complicações mecânicas
Insuficiência mitral aguda em razão da ruptura muscular papilar
Defeito septal ventricular
Ruptura de parede livre
Tamponamento pericárdico
Infarto ventricular direito
CARDIOMIOPATIA
Miocardite
Cardiomiopatia periparto
Insuficiência cardíaca de baixo débito em fase terminal
Cardiomiopatia hipertrófica com obstrução do trato de fluxo
Cardiomiopatia do estresse
DOENÇA VALVAR CARDÍACA

Insuficiência mitral aguda (ruptura cordal)
Insuficiência aórtica aguda
Estenose aórtica ou mitral com taquiarritmia ou outra condição comórbida que causa descompensação
Disfunção da válvula protética
TAQUIARRITMIAS
OUTRAS CONDIÇÕES
Bypass cardiopulmonar prolongado
Choque séptico com depressão miocardial grave
Trauma cardíaco fechado ou penetrante
Rejeição do transplante ortotópico
Embolia pulmonar maciça
Tamponamento pericárdico

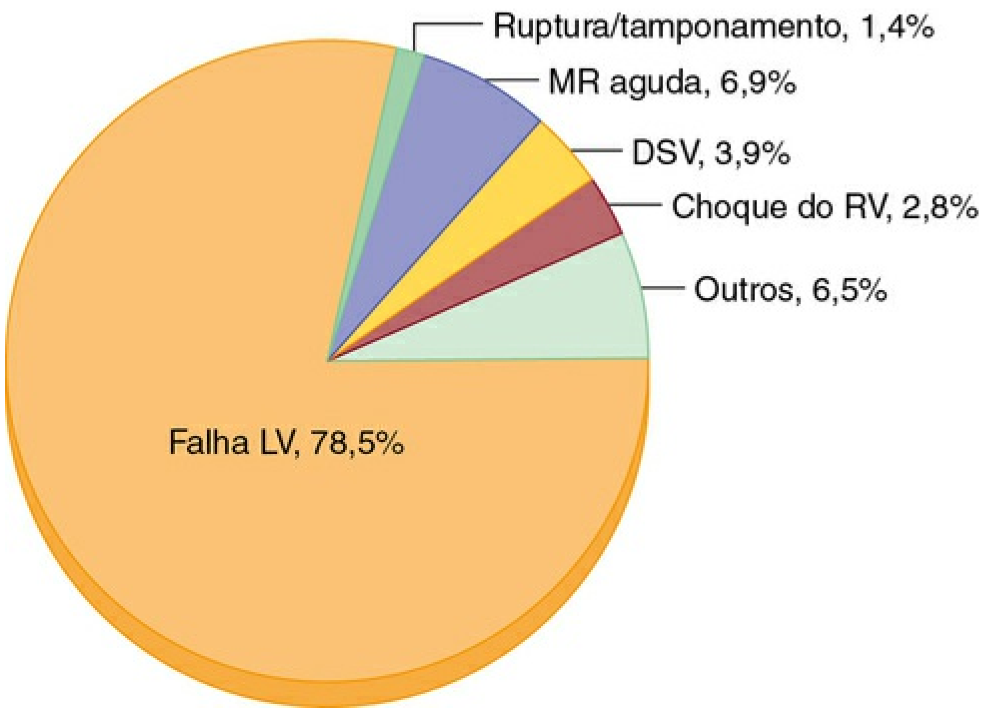

FIGURA 107-1 Causas de choque cardiogênico em pacientes com infarto do miocárdio no registro de estudo clínico CHOQUE.
LV = ventricular esquerdo; MR = insuficiência mitral; RV = ventricular direito; DSV = defeito do septo ventricular. (Adaptado de Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Report of an international registry. SHOCK registry investigators. *Circulation.* 1995;91:873- 881).

A incidência e a mortalidade associada a choque cardiogênico parecem estar diminuindo. Nos últimos 30 anos, a incidência caiu para cerca de 8 a 6% dos IMs, devido, em grande parte, ao benefício precoce das estratégias de perfusão (Capítulo 73). Paralelamente, a mortalidade com choque cardiogênico diminuiu de 70 a 80% para 50% ou menos, sugerindo que o tratamento precoce cada vez mais eficaz junto com a adoção generalizada de revascularização precoce melhoraram os resultados de pacientes em que o choque já foi desenvolvido.

Fatores de risco para o desenvolvimento de choque cardiogênico no IM são paralelos àqueles com disfunção VE e à gravidade da doença arterial coronariana. As características do paciente incluem idade avançada, IM anterior, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana multivascular (DAC), IM prévio e doença vascular periférica e cerebrovascular. Os fatores de riscos clínicos incluem frações de ejeção diminuída, infartos com danos maiores e falta de hipercinese compensatória em territórios miocardiais distantes da área do infarto. Os indícios clínicos de choque iminente incluem o grau de hipotensão e taquicardia na apresentação do hospital. Os fatores que preveem a mortalidade refletem a gravidade da lesão aguda, assim como as condições de comorbidade.

A angiografia coronariana demonstra mais frequentemente o DAC multivascular. Cerca de 30% dos pacientes têm uma oclusão arterial coronariana principal esquerda, cerca de 60% têm a doença triarterial e apenas cerca de 20% têm doença de um vaso. O DAC multivascular ajuda a explicar a falha ao desenvolver a hipercinesia compensatória dos segmentos miocárdicos remotos, como de um infarto prévio ou estenoses coronarianas de alto grau.

Apenas 25% dos pacientes que desenvolvem choque cardiogênico estão em choque quando inicialmente se apresentam no hospital; em outros, o choque geralmente evolui ao longo de várias horas, sugerindo que o tratamento precoce pode prevenir o choque. A comparação de características clínicas dos pacientes com choque inicial e o tardio mostra as características demográficas, históricas, clínicas e hemodinâmicas semelhantes, mas os choques tendem a se desenvolver antes em pacientes com DAC uniarterial do que naqueles com doença trivascular. Este achado sugere que o choque inicial no ajuste de IM agudo pode estar mais suscetível à revascularização do vaso envolvido pela trombólise ou pela angioplastia (Capítulo 73), enquanto o choque que se desenvolve mais tarde pode necessitar de revascularização mais completa com a intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização arterial coronariana (CRAC) (Capítulo 74).

Fisiopatologia

O choque cardiogênico é caracterizado por uma cascata de eventos na qual a disfunção miocárdica reduz o volume sistólico, o débito cardíaco e a pressão arterial; essas alterações comprometem a perfusão miocárdica, exacerba a isquemia e deprime a função miocárdica, o débito cardíaco e a perfusão sistêmica. A disfunção diastólica concomitante aumenta a pressão atrial esquerda, que leva à congestão pulmonar e hipoxemia além de exacerbar a isquemia miocárdica e comprometer o desempenho ventricular.

Os mecanismos compensatórios incluem a estimulação simpática, a qual aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade, e a retenção de fluido renal, que aumenta a pré-carga. Aumentam a frequência cardíaca e a contratilidade da demanda miocárdica por oxigênio além de exacerbar a isquemia. Outro mecanismo compensatório, a vasoconstrição para manter a pressão arterial, aumenta a pós-carga do miocárdio, danificando ainda mais o desempenho cardíaco e aumentando a demanda miocárdica de oxigênio. Em face da perfusão inadequada, esse aumento da demanda pode piorar a isquemia e perpetuar um círculo vicioso que, se não desfeito, pode culminar em morte. A

interrupção deste ciclo de disfunção miocárdica e isquemia é a base dos regimes terapêuticos para o choque cardiogênico.

Em choque cardiogênico, a disfunção VE não é sempre grave. Em um estudo de grande porte, a fração média de ejeção do VE foi de 30%, indicando que os outros mecanismos diferentes da falha de bomba primária foram operativos. Além disso, a resistência vascular sistêmica não é sempre elevada, sugerindo que a vasoconstrição compensatória não é universal. As respostas inflamatórias podem contribuir para a vasodilatação e disfunção miocárdica em choque cardiogênico.

Os pacientes em choque cardiogênico podem ter áreas de miocárdio viáveis, mas não funcionais devido ao atordoamento ou hibernação. O atordoamento miocárdico representa a disfunção pós-isquêmica que persiste apesar da restauração de fluxo sanguíneo normal. Os segmentos hibernantes de miocárdios prejudicam persistentemente a função afetada em repouso devido ao grave fluxo sanguíneo coronariano reduzido; esses segmentos podem ser normalizados melhorando a função no fluxo sanguíneo. Embora hibernação seja conceitualmente diferente do atordoamento, as duas condições podem não se diferirem muito clinicamente. Os episódios repetitivos de atordoamento miocárdico podem ocorrer em áreas viáveis de miocárdio subtendidas por uma estenose coronariana crítica. Esses episódios podem recapitular o fenótipo de hibernação, prejudicando a distinção entre atordoamento miocárdico e hibernação. Independentemente do grau de superposição, as implicações terapêuticas fazem a distinção entre as duas condições vitais em pacientes com choque cardiogênico. A função contrátil do miocárdio hibernante melhora com a revascularização, enquanto o miocárdio atordoado retém a reserva inotrópica e pode responder aos estímulos inotrópicos. Além disso, a gravidade do ataque isquêmico antecedente determina a intensidade do atordoamento, fornecendo uma justificativa para restabelecer a patência das artérias coronárias ocluídas em pacientes com choque cardiogênico. Finalmente, a noção de que algum tecido miocárdico pode recuperar a função enfatiza a importância das medidas para suportar o paciente hemodinamicamente e minimizar a necrose do miocárdio em pacientes com choque.

Manifestações clínicas

O exame físico deve ser direcionado para a avaliação de congestão e perfusão sistêmica para caracterizar o perfil hemodinâmico do paciente (Tabela 107-3). Uma avaliação de se o paciente está “úmido” ou “seco” e “frio” ou “quente” é integral para o tratamento. Os sinais de congestão (Capítulo 58) incluem a distensão venosa jugular (Fig. 50-3 no Capítulo 50) e estertores pulmonares e podem incluir edema periférico e ascite. Se o paciente está “frio” ou “quente” é uma indicação de perfusão sistêmica.

Tabela 107-3

Sinais clínicos de *status* de volume e perfusão

SINAIS E SINTOMAS DE CONGESTÃO
Ortopneia, dispneia paroxística noturna
Distensão venosa jugular
Refluxo abdominojugular
Estertores
Hepatomegalia
Edema
Sensibilidade do quadrante superior direito
POSSÍVEIS EVIDÊNCIAS DE BAIXA PERFUSÃO
Pressão de pulso estreito
Obnubilação
Extremidades frias
Caquexia, perda muscular
Tolerância diminuída ao exercício
Disfunção renal/hepática
Hipotensão com a inibição de enzima com conversão de angiotensina

A maioria dos pacientes apresenta choque cardiogênico “úmido” e “frio”. Os pacientes com choque são geralmente acinzentados ou cianóticos e têm pele fria e manchada nas extremidades. A hipoperfusão cerebral pode mascarar o sensório. Os pulsos, que são rápidos, podem ser irregulares e fracos na presença de arritmias. A distensão venosa jugular e os estertores pulmonares geralmente estão presentes, mas a ausência não exclui o diagnóstico. Um impulso precordial resultante da discinesia do VE pode ser palpável. As bulhas cardíacas podem ser abafadas e a terceira e/ou quarta bulha cardíaca está/estão usualmente presente(s). Um sopro sistólico de insuficiência mitral ou um defeito septal ventricular pode ser audível, mas qualquer complicação pode ocorrer sem um sopro audível (Capítulo 73).

Diagnóstico

Após o reconhecimento de manifestações clínicas de choque cardiogênico aparente, o médico deve confirmar sua presença e avaliar sua causa enquanto, simultaneamente, inicia a terapia de suporte antes que haja danos irreversíveis aos órgãos vitais. O médico deve ponderar excessiva busca por um diagnóstico etiológico antes de atingir a estabilização com o tratamento empírico em excesso sem estabelecer a fisiopatologia subjacente.

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado imediatamente. Em choque cardiogênico causado por IM agudo, o ECG mais comum mostra a evolução de ST, mas a depressão de ST ou mudanças não específicas é encontrada em 25% dos casos. Se houver suspeita de infarto do VD, a elevação de ST com diferenças no lado direito pode ser diagnosticada (Capítulo 73). O ECG também pode fornecer informações sobre IMs prévios e anormalidades do ritmo. Um ECG relativamente normal ou um mostrando

apenas as mudanças difusas e inespecíficas em um paciente com choque cardiogênico clínico deve sugerir miocardite (Capítulo 60), especialmente se o paciente tem arritmias. Na insuficiência cardíaca em fase terminal, o ECG pode mostrar as ondas Q e/ou bloqueio de ramo, indicativo de doença extensa.

Outros testes iniciais de diagnósticos incluem radiografia de tórax, hemograma completo e a medição de gasometria arterial, eletrólitos e biomarcadores cardíacos. Uma radiografia de tórax de alta qualidade pode avaliar os sinais de edema pulmonar e é útil quando os sinais sugerem um diagnóstico alternativo, como um indicativo de mediastino alargado de dissecção aórtica (Capítulo 78).

Ecocardiografia

A ecocardiografia deve ser realizada o quanto antes, preferencialmente com Doppler e fluxo em cores, para fornecer uma rápida avaliação do tamanho das câmaras cardíacas, da função do VD e do VE, da estrutura e do movimento valvular, do tamanho atrial e do pericárdio (Capítulo 55). A ecocardiografia também pode avaliar e diagnosticar a função sistólica regional e geral, a função diastólica, a ruptura do músculo papilar, o defeito septal ventricular agudo, a ruptura da parede livre, o grau de insuficiência mitral, a presença de infarto do VD, o tamponamento cardíaco e a estenose valvular.

Cateterismo do Lado Direito do Coração

Se o histórico, o exame físico, a radiografia de tórax e a ecocardiograma demonstram hipoperfusão sistêmica, um baixo débito cardíaco e elevação das pressões venosas, o cateterismo cardíaco do lado direito pode não ser necessário para o diagnóstico. Entretanto, a terapia com os agentes vasopressores e inotrópicos é melhor otimizada utilizando medidas hemodinâmicas. O cateterismo cardíaco do lado direito pode excluir as outras causas de choque, tais como a depleção de volume e sepse além de ajudar a diagnosticar complicações mecânicas. Um aumento na saturação de oxigênio entre o átrio direito e artéria pulmonar pode indicar um defeito do septo ventricular (Capítulo 69) e grandes ondas em "V" no traçado PCWP podem refletir a insuficiência mitral grave aguda. O infarto do VD deve ser suspeitado quando o PCWP é normal, mas as pressões de enchimento do lado direito são notavelmente elevadas.

O cateterismo do lado direito do coração é mais útil, no entanto, para otimizar a terapia em pacientes instáveis. Nesses pacientes, as estimativas clínicas das pressões de enchimento podem não ser confiáveis e as alterações no desempenho miocárdico ou intervenções terapêuticas podem mudar o débito cardíaco e as pressões de enchimento. Embora os pacientes com um baixo índice cardíaco ($< 2,2$ L/min/m^2) e um PCWP maior que 18 mmHg atendam à definição de choque cardiogênico, a pressão ideal de enchimento pode ser maior em pacientes individuais com disfunção diastólica do VE.

Tratamento

Tratamento Inicial

A estabilização inicial do paciente em choque cardiogênico suspeito consiste de acesso venoso, oxigênio suplementar e monitoramento contínuo do ECG (Fig. 107-2). Muitos pacientes precisam de intubação endotraqueal e ventilação mecânica (Capítulo 105) apenas para reduzir o trabalho da respiração e para facilitar a sedação e estabilização antes do cateterismo cardíaco. As anormalidades dos eletrólitos devem ser corrigidas. A morfina (1 a 2 mg a cada 5 minutos) alivia a dor e a ansiedade, reduz a atividade simpática em excesso e diminui a demanda de oxigênio, pré-carga e pós-carga. As bradiarritmias atriais ou taquiarritmias, ou as taquiarritmias ventriculares (Capítulo 64) podem reduzir o débito cardíaco e devem ser prontamente corrigidas com fármacos antiarrítmicos (Tabela 64-7, Capítulo 64), cardioversão ou estimulação (Capítulo 66).

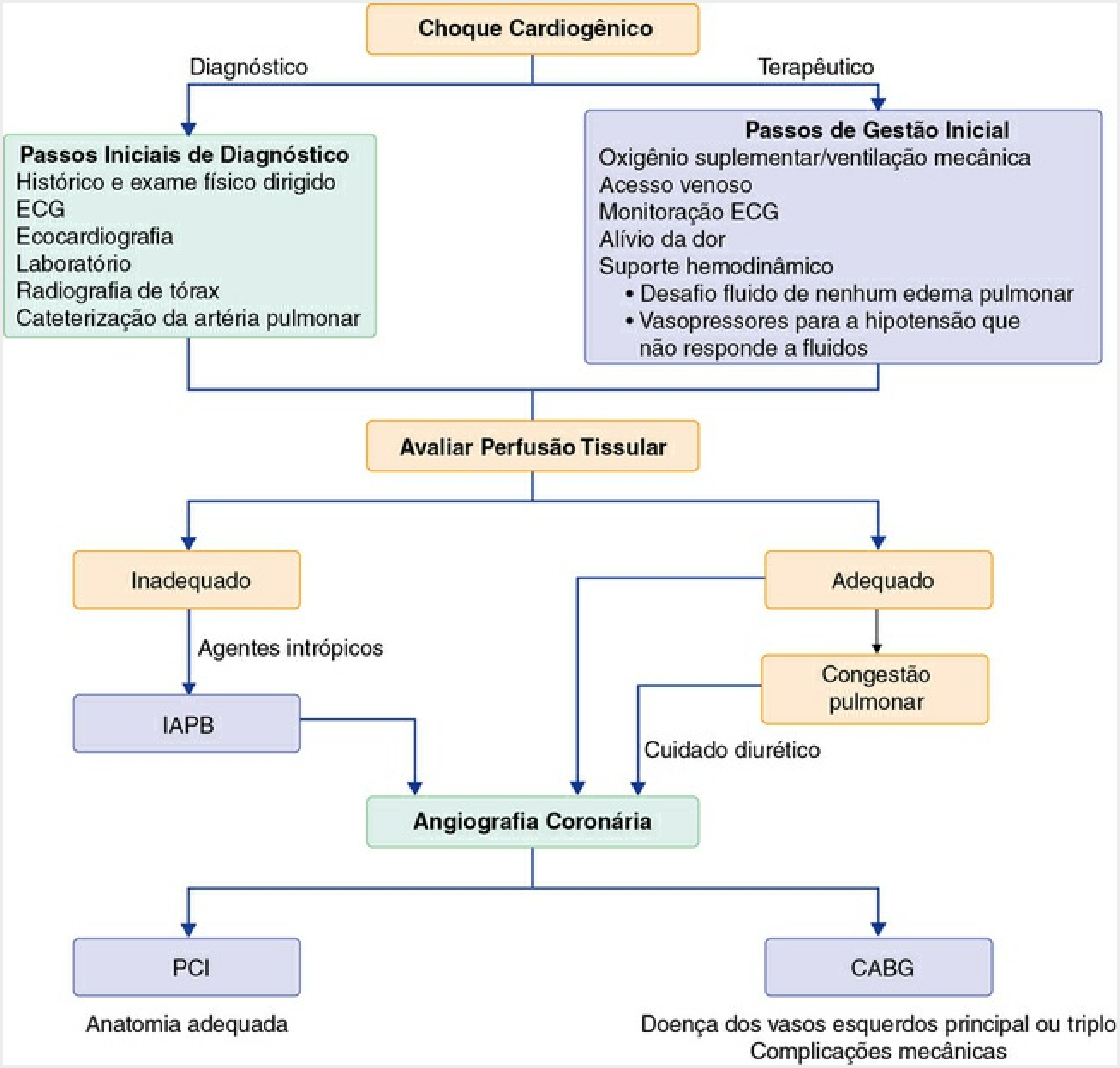

FIGURA 107-2 Abordagem para o diagnóstico e tratamento de choque cardiogênico causado por infarto do miocárdio.
Infarto ventricular direito e as complicações mecânicas são discutidos no texto. CABG = enxerto de *bypass* da artéria coronária; ECG = eletrocardiograma; IABP = bomba de balão intra-aórtico; PCI = intervenção coronária percutânea. Adaptado de Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality: results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation.* 1995;91:873-881.

Se a causa é provavelmente um IM, a aspirina e a heparina devem ser administradas imediatamente (Capítulo 73). Algumas terapias utilizadas rotineiramente em IM agudo (p. ex., os nitratos, os bloqueadores β, os inibidores da enzima conversora de angiotensina) têm o potencial para exacerbar a hipotensão em choque cardiogênico e devem ser evitadas em pacientes com estado hemodinâmico tênue até que se estabilizem.

Uma avaliação inicial do estado de hidratação e perfusão sistêmica deve ser realizada. Os pacientes são geralmente diaforéticos, e a hipovolemia relativa pode estar presente. A isquemia desenvolve a disfunção diastólica; então altas pressões de enchimento podem ser necessárias para manter o volume sistólico em alguns pacientes. Alguns pacientes podem se beneficiar da reposição meticulosa de fluidos

com infusões rápidas predeterminadas de 100 a 200 mL de solução salina normal titulada para pontos finais clínicos. Os pacientes que não respondem rapidamente ao tratamento inicial devem ser considerados para o monitoramento hemodinâmico invasivo para identificar a pressão de enchimento no qual o débito cardíaco é maximizado. A manutenção da pré-carga adequada é particularmente importante em pacientes com infarto do VD.

Seguindo a estabilização inicial e a restauração da pressão arterial adequada, a perfusão tecidual deve ser avaliada. Se a perfusão tecidual for adequada, mas uma congestão pulmonar significativa permanecer, os diuréticos em baixa dose podem ser usados, tomando-se cuidado para não remover muito líquido. Se a perfusão tecidual permanecer inadequada, o suporte inotrópico ou um balão intra-aórtico (BIA) deve ser utilizado.

Vasopressores e Inotrópicos

A manutenção da pressão arterial adequada é essencial para quebrar o círculo vicioso da hipotensão progressiva e isquemia miocárdica. Quando a pressão arterial permanecer inadequada, a terapia com agentes vasopressores, titulada não apenas para pressão arterial, mas também para índices clínicos da perfusão e de saturação de oxigênio venoso misto, pode ser necessária. Nesta situação, a norepinefrina e a dopamina são consideradas fármacos de primeira linha para a hipotensão. A dopamina age tanto como antrópico (particularmente em 3 a 10 μg/kg/min) quanto vasopressor (10 a 20 μg/kg/min). A norepinefrina (0,02 a 1,0 μg/kg/min) atua primariamente como um vasoconstritor, tem um efeito inotrópico leve e aumenta o fluxo coronariano. Em um estudo randomizado de pacientes com choque, não houve diferença significativa geral em mortalidade de 28 dias entre aqueles que receberam dopamina e aqueles que receberam norepinefrina, mas a norepinefrina reduziu a mortalidade em um subgrupo pré-específico de pacientes com choque cardiogênico. [1] As infusões de vasopressor precisam ser tituladas cuidadosamente em pacientes com choque cardiogênico para maximizar a pressão de perfusão coronariana com o mínimo possível de aumento na demanda miocárdica de oxigênio. O monitoramento hemodinâmico invasivo com uma linha arterial e cateterização do lado direito do coração são aconselháveis durante a titulação inicial dos agentes vasoativos.

Se a perfusão tecidual inadequada permanecer apesar da norepinefrina, o tratamento com inotrópico deve ser iniciado. A dobutamina (2,5 a 20 μ/kg/min), um agonista receptor adrenérgico seletivo β_1, pode melhorar a contratilidade miocárdica e aumentar o débito cardíaco, e é o agente inicial de escolha em pacientes com uma síndrome de baixo débito e pressão arterial sistólica maior do que 90 mmHg. A dobutamina pode exacerbar a hipotensão em alguns pacientes devido a seus efeitos vasodilatadores e pode precipitar as taquiarritmias. A milrinona (0,125 a 0,75 μg/kg/min), um inibidor da fosfodiesterase, tem menos efeito cronotrópico e arritmogênico do que as catecolaminas, mas tem uma meia-vida longa e pode causar hipotensão; em pacientes cujo estado clínico é tênue, ela usualmente é reservada para situações nas quais outros agentes têm se mostrado ineficazes. O levosimendan (0,05 a

0,2 µg/kg/min) é um sensibilizador ao cálcio, que possui as propriedades vasodilatadoras e inotrópicas e não aumenta o consumo miocárdico de oxigênio. O levosimendan é mais eficaz do que a dobutamina no tratamento da insuficiência cardíaca de baixo débito, [2] mas pode causar hipotensão e deve ser usado com cautela em pacientes com choque cardiogênico. As tentativas para inibir a sintase de óxido nítrico não têm sido benéficas.

Contrapulsação do Balão Intra-aórtico

Um BIA reduz a pós-carga sistólica e aumenta a pressão de perfusão diastólica. Em contraste aos efeitos de agentes inotrópicos ou vasopressores, estes benefícios ocorrem sem um aumento na demanda de oxigênio. No entanto, os BIAs não produzem um aprimoramento significativo no fluxo sanguíneo distal para uma estenose coronariana crítica; assim, eles atuam como uma ponte, ajudando os pacientes por um período crítico de choque, mas eles não são um tratamento definitivo.

Um BIA deve ser usado por pacientes com IM quando o choque cardiogênico não é rapidamente revertido com a terapia farmacológica. Embora não tenha sido mostrada uma melhora na mortalidade quando usado isoladamente, a utilização de um BIA no IM agudo e complicado com choque cardiogênico melhora a sobrevida em 30 dias e 1 ano, [3] sugerindo sua eficácia como uma medida de estabilização antes da angiografia e da revascularização imediata em pacientes selecionados.

Perfusão

A terapia de apoio pode melhorar a pressão sanguínea e o débito cardíaco no choque cardiogênico, mas não interrompe o círculo vicioso da disfunção miocárdica e isquemia. A rápida restauração do fluxo sanguíneo miocárdico é a pedra angular da terapia para pacientes com choque cardiogênico decorrente de IM (Capítulo 73). A terapia fibrinolítica (Tabela 73-5, Capítulo 73) restaura a patência da artéria infartada e diminui a probabilidade de progressão para choque cardiogênico. Após o choque cardiogênico já ter sido desenvolvido, no entanto, a terapia fibrinolítica é menos eficaz em alcançar e manter a reperfusão, provavelmente devido a uma combinação de fatores hemodinâmicos, mecânicos e metabólicos que impedem a obtenção e a manutenção da desobstrução da artéria relacionada ao infarto.

A revascularização imediata é a única intervenção que consistentemente reduz as taxas de mortalidade em pacientes com choque cardiogênico. Em um estudo randomizado de pacientes com insuficiência VE complicando o IM de ST elevado, o cateterismo cardíaco com ICP ou CABG em até 48 horas da apresentação reduziu a mortalidade de todas as causas marginalmente aos 30 dias (47% no grupo de revascularização *vs*. 56% no grupo de terapia médica; $P = 11$) e significativamente em 6 meses, 1 ano, [4] e 6 anos [5] em comparação com o tratamento clínico, incluindo o BIA, em 86% dos pacientes. A análise do subgrupo também revelou os benefícios em pacientes com menos de 75 anos de idade, aqueles com IM prévio e aqueles randomizados em menos de 6 horas a partir do início do infarto. Outro estudo com um padrão similar foi interrompido precocemente devido às dificuldades no recrutamento

dos pacientes, mas que também demonstrou uma tendência a uma redução na mortalidade de 30 dias a 1 ano. Em conjunto, esses estudos sugerem que, para cada 100 pacientes tratados, 9 vidas serão salvas em 30 dias e 13,2 serão salvas em 1 ano.

Com base nesses resultados, a revascularização coronariana emergente, mais frequentemente com ICP e *stents*, é o padrão de cuidado para choque cardiogênico em razão da falha da bomba no IM agudo. Os resultados são melhores quando a ICP é realizada em até 6 horas após o início dos sintomas, mas os benefícios da sobrevida ainda são demonstráveis em até 48 horas após o início do IM e 18 horas após o início do choque. Os pacientes idosos que estão em conformidade com a terapia agressiva também parecem se beneficiar.

É mais provável que a cirurgia de CABG forneça uma revascularização completa e atinja as taxas de sobrevida a longo prazo comparável à ICP, frequentemente com pior anatomia coronariana e uma prevalência maior de diabetes. Na prática, no entanto, a CABG de emergência é realizada em menos de 10% do tempo.

Quando o choque cardiogênico resulta de complicações mecânicas de IM (Capítulo 73), a cirurgia é recomendada quando possível. Para insuficiência mitral aguda devido à ruptura do músculo papilar, a terapia de suporte com um BIA e agentes vasoativos é uma medida de contemporização; a terapia definitiva exige um reparo cirúrgico rápido ou substituição valvular (Capítulo 75). Embora a mortalidade seja de 20 a 40%, a função de sobrevida e a ventricular são mais bem comparadas com a terapia clínica.

A cirurgia também é crítica em pacientes cujo choque cardiogênico é causado por ruptura do septo ventricular e da parede livre. Como as perfurações são expostas a forças de cisalhamento, o local de ruptura pode expandir-se abruptamente. O reparo pode ser tecnicamente difícil devido à necessidade de sutura em áreas necrosadas. A mortalidade cirúrgica é de 20 a 50% e é especialmente alta para rupturas inferoposteriores serpiginosas, que são tipicamente menos bem circunscritas do que as rupturas anteroapicais. A função do VD é um importante determinante do desfecho neste contexto. O momento da cirurgia tem sido controverso, mas as diretrizes atuais recomendam que o reparo cirúrgico seja realizado cedo, em até 48 horas da ruptura. A colocação de um dispositivo de oclusão do septo pode ser útil em pacientes selecionados.

Suporte Circulatório

O suporte mecânico com um aparelho de assistência ventricular esquerda (AAVE; Capítulo 73) pode interromper a progressiva disfunção do miocárdio em espiral, a hipoperfusão e a isquemia no choque cardiogênico, permitindo, assim, tempo para a recuperação do miocárdio hibernado ou atordoado. Em choque cardiogênico após o IM agudo, os AAVEs percutâneos podem ser colocados no laboratório de cateterismo. Esses dispositivos fornecem o suporte no curto prazo e geralmente são destinados como uma ponte para a recuperação ou, ocasionalmente, como uma ponte para o transplante. O suporte extracorpóreo tem sido utilizado em pacientes selecionados.

Tratamento de Condições Especiais

No estágio final de cardiomiopatia dilatada ou restritiva (Capítulo 60), um baixo débito cardíaco pode resultar em choque cardiogênico. Uma pesquisa para as causas precipitantes reversíveis deve ser realizada. Alguns pacientes respondem à terapia inotrópica e têm um breve período de melhora relativa. Os candidatos apropriados devem ser encaminhados para avaliação de um possível transplante cardíaco (Capítulo 82). Em pacientes selecionados, um AAVE cirurgicamente colocado, como dispositivo de fluxo contínuo, pode levar 45% de sobrevida em 2 anos livre de cirurgia ou AVE incapacitante. [6] Os AAVEs podem ser utilizados tanto como uma ponte para o transplante ou quanto como terapia de destinação. Uma discussão sobre cuidados para pacientes terminais é também justificada.

A miocardite aguda (Capítulo 60) pode ter um curso fulminante, levando ao choque em 10% a 15% dos casos. Os pacientes com miocardite aguda são tipicamente mais jovens do que aqueles com choque cardiogênico devido a IM, e eles se apresentam mais comumente com dispneia do que com dor torácica. A ecocardiografia usualmente mostra disfunção global do VE. A terapia de suporte é indicada; alguns pacientes podem necessitar de suporte circulatório e até mesmo a consideração de transplante cardíaco. Neste contexto, a terapia imunossupressora não aprimora o resultado.

Os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (Capítulo 60) podem se apresentar com obstrução do trato de saída grave e choque. O reconhecimento desta condição é importante, pois o tratamento com diurético ou inotrópico pode piorar a obstrução. A reposição de volume e o uso de um agonista α puro, como a fenilefrina (0,1 a 0,3 mg/kg/min), pode aumentar a pós-carga e o tamanho da cavidade. Os bloqueadores β (esmolol 0,05 a 0,2 mg/kg/min; metoprolol 2,5 a 5 g IV a cada 2 a 5 minutos, até 15 mg) e/ou bloqueadores dos canais de cálcio com propriedades inotrópicas negativas (p. ex., diltiazem 5 mg IV a cada dois minutos, até 20 mg) também podem ser úteis.

Alguns pacientes com cardiomiopatia de estresse (*Takotsubo*) (Capítulo 60) podem ter disfunção VE grave o suficiente para produzir o choque. Porque a apresentação é semelhante àquela de IM agudo, com dor torácica e alterações do ECG, o diagnóstico geralmente é feito no laboratório de cateterismo, quando a obstrução coronariana significativa for excluída e a hipocinesia ou discinesia apical característica for documentada. O tratamento é de suporte e pode incluir um BIA. A maioria dos pacientes têm recuperação da função do VE, em dias a semanas e o prognóstico a longo prazo é excelente.

A regurgitação valvular aguda (Capítulo 75) se apresenta com edema pulmonar e diminuição do débito cardíaco anterógrado. O sopro pode ser suave regurgitante ou inaudível e o diagnóstico é mais bem feito por ecocardiografia. A insuficiência mitral isquêmica aguda é geralmente associada à ruptura do músculo papilar posterior, que tem um suprimento sanguíneo único. Outras causas incluem ruptura cordal espontânea, endocardite infecciosa (Capítulo 76), febre reumática (Capítulo 298) e trauma (Capítulo 112). O controle imediato inclui a redução da pós-carga (Capítulo 59) e um BIA como medidas temporárias. A terapia inotrópica ou de vasopressor também pode ser necessária para dar suporte ao débito cardíaco e à pressão arterial. A terapia definitiva, porém, consiste de reparo ou substituição valvar cirúrgica (Capítulo 75).

A regurgitação aórtica aguda resulta mais comumente de endocardite infecciosa (Capítulo 76), com destruição do folheto, mas também pode ser causada por lesão traumática (Capítulo 112) ou dissecção aórtica aguda (Capítulo 78). A pressão de pulso geralmente é estreita e o volume sistólico anterógrado é diminuído, indicando geralmente que pulsos latejantes vistos com regurgitação aórtica crônica geralmente estão ausentes. As medidas de temporização incluem a redução da pós-carga, suporte de vasopressor e inotrópico conforme necessário. O BIA é contraindicado e a redução excessiva da frequência cardíaca pode piorar a hemodinâmica, prolongando a diástole. A terapia definitiva é a cirúrgica.

Prognóstico

O choque cardiogênico ainda é a causa mais comum de morte em IM agudo. As taxas de sobrevida estão melhorando, entretanto, coincidindo com o aumento do uso de terapia de reperfusão em pacientes selecionados. A hemodinâmica prediz a mortalidade a curto prazo, mas não a longo prazo. Entre os pacientes submetidos à revascularização, a idade, o tempo para a revascularização e a restauração do fluxo sanguíneo coronariano independentemente predizem a sobrevida, mas os benefícios de revascularização são vistos em cada nível de risco com uma média de sobrevida em 1 ano de 50 a 55%. De modo incentivador, o benefício da sobrevida da revascularização precoce é mantido em um acompanhamento de 6 anos, com abordagem de sobrevida de 5 anos de 45%. A qualidade de vida em sobreviventes geralmente é excelente, com 83% assintomáticos ou apresentando apenas uma leve insuficiência cardíaca sintomática. Para pacientes com doença miocárdica não isquêmica em fase terminal, o prognóstico é muito ruim na ausência de transplante de coração.

Grau A

1. De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362:779–789.
2. Follath, F., Cleland, J. G.F., Just, H., et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002; 360:196–202.
3. Stone, G. W., Marsalese, D., Brodie, B. R., et al. A prospective, randomized evaluation of prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in high-risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:1459–1467.
4. Hochman, J. S., Sleeper, L. A., White, H. D., et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001; 285:190–192.
5. Hochman, J. S., Sleeper, L. A., Webb, J. G., et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006; 295:2511–2515.
6. Slaughter, M. S., Rogers, J. G., Milano, C. A., et al. Advanced heart failure treated

with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009; 361:2241–2251.

Leituras sugeridas

Goldstein, D., Neragi-Miandoab, S. Ponte mecânica para a decisão: quais são as opções para o tratamento de choque cardiogênico refratário agudo? *Curr Heart Fail Rep*. 2011; 8:51–58. *Análise.*

Sarswat, N., Hollenberg, S. M. Choque cardiogênico. *Hosp Pract (Minneap)*. 2010; 38:74–83. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, a miocardiopatia dilatada decorrente da doença de Chagas é uma importante causa de choque cardiogênico. A cardiomiopatia chagásica é uma das principais indicações para o transplante cardíaco em nosso país, sendo uma afecção de elevada mortalidade nas fases mais avançadas de comprometimento miocárdico. Por outro lado, apesar dos bons resultados apresentados com o emprego do transplante cardíaco no tratamento da cardiomiopatia chagásica, um número elevado de pacientes portadores desta afecção evolui em choque cardiogênico, geralmente resultante de um comprometimento biventricular, vindo a falecer durante a espera de um doador. A evolução do choque cardiogênico parece ser mais rápida na cardiomiopatia chagásica, sendo importante a indicação precoce de dispositivos de assistência mecânica, como ponte para a realização do transplante cardíaco.

Bibliografia

Moreira, L. F.P., Galantier, J., Benício, A., Leirner, A. A., Fiorelli, A. I., Stolf, N. A.G., Oliveira, S. A. Perspectivas da evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia chagásica listados em prioridade para o transplante cardíaco. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2005; 20(3):261–269.

108

Síndromes de choque relacionado à sepse

James A. Russell

Definição

Sepse é definido pela presença de pelo menos dois dos quatro sinais da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS): (1) febre (> 38 °C) ou hipotermia (< 36 °C); (2) taquicardia (> 90 *beats*/minuto); (3) taquipneia (> 20 respirações/minuto), hipocapnia (pressão parcial de dióxido de carbono < 32 mmHg) ou a necessidade de assistência ventilatória mecânica; e (4) leucocitose (> 12.000 células/mm^3), leucopenia (< 4.000 células/mm^3), ou um desvio para a esquerda (> 10% células em bastão — imaturas) no leucograma diferencial e infecção suspeitada ou provada. *Bacteremia* é definida como crescimento de bactérias em hemoculturas, mas para estabelecer o diagnóstico de sepse não é necessário provar por culturas positivas a infecção. *Sepse grave* é sepse em adição a disfunção de um ou mais órgãos ou sistemas (p. ex., hipoxemia, oligúria, acidose lática, trombocitopenia, diminuição da escala de coma de Glasgow). *Choque séptico* é definido como sepse grave em adição a hipotensão (pressão arterial sistólica <90 mmHg ou uma diminuição de > 40 mmHg da basal) apesar de reposição hídrica adequada.

Epidemiologia

Aproximadamente 750.000 casos de sepse grave ou choque séptico ocorrem a cada ano nos Estados Unidos. Sepse causa tantas mortes quanto infarto agudo do miocárdio, e choque séptico e suas complicações são as causas mais comuns de morte em unidades de terapia intensiva não coronariana (UTIs). Os custos da assistência médica associados à sepse são de aproximadamente 16,7 bilhões de dólares por ano somente nos Estados Unidos. A frequência de choque séptico está aumentando à medida que os médicos efetuam cirurgia mais agressiva, à medida que organismos mais resistentes estão presentes no ambiente e à medida que aumenta o imunocomprometimento resultante de doença e fármacos imunossupressores. Estudos recentes sugerem que afro-americanos tenham maior incidência de sepse grave do que brancos (6,0% *vs*. 3,6 por 1.000 habitantes) e uma taxa de mortalidade mais alta em UTIs (32,1 *vs*. 29,3%; $P < 0,0001$), mesmo após o ajuste para os níveis de pobreza. Os mecanismos dessa aparente diferença no risco de mortalidade da sepse não são conhecidos.

O choque séptico pode ser causado por bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas, fungos e, muito raramente, por protozoários ou riquétsias. Causas cada vez mais comuns de choque séptico são bactérias Gram-positivas, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, enterococos resistentes à vancomicina, *Streptococcus pneumoniae*

resistente à penicilina e bacilos Gram-negativos resistentes.

As infecções comuns que causam o choque séptico são pneumonia, peritonite, pielonefrite, abscesso (especialmente intra-abdominal), bacteremia primária, colangite, celulite, fasciíte necrosante e meningite. Pneumonia nosocomial é a causa mais comum de morte por infecção nosocomial.

Fisiopatologia

Inicialmente, o choque séptico ativa a inflamação, conduzindo à coagulação intensificada, plaquetas ativadas, neutrófilos e células mononucleares aumentadas e fibrinólise diminuída (Tabela 108-1). Depois de vários dias, uma resposta anti-inflamatória compensadora com imunossupressão pode contribuir para a morte. Diversas vias amplificam um ao outro: inflamação desencadeia a coagulação e coagulação desencadeia a inflamação, desse modo resultando em uma alça de retroalimentação positiva que é pró-inflamatória e pró-coagulante. A hipóxia tecidual no choque séptico também amplifica inflamação e coagulação. Muitos mediadores que são críticos para controle homeostático de infecção podem ser lesivos para o hospedeiro (p. ex., fator de necrose tumoral-α [TNF-α]), e assim as terapias que neutralizam por completo esses mediadores são, em grande parte, ineficazes.

Tabela 108-1

Vias; mediadores; e ensaios atrativos potencialmente positivos e negativos em choque séptico

VIAS	MEDIADORES	ECRs POSITIVOS[*]	ECRs NEGATIVOS	EXEMPLOS DE TERAPIAS POTENCIAIS
Características de organismo	Superantígenos: TSST-1			Anti-TSST1
	Streptococcal exotoxins (exotoxina pirogênica A)			Polimixina B hemoperfusão[†] Antiexotoxinas
	Lipopolissacarídeo (endotoxina)		Antilipopolissacarídeo	
Imunidade natural	TLR-2, TLR-4			Agonista TLR; agonistas TLR
	Monócitos e macrófagos			GM-CSF, interferon-γ
	Neutrófilos			G-CSF[‡]
Imunidade adaptativa	Células B, células plasmáticas, imunoglobulina			Imunoglobulina G
	Células T: CD4, T_H1, T_H2			
Via pró-inflamatória	TNF-α		Anti–TNF-α	
	IL-1β		Antagonista receptor de IL-1	

	IL-6			Antagonista IL-6
	Prostaglandinas, leucotrienos		Ibuprofeno, corticosteroide de alta dosagem	
	Bradicinina		Antagonista bradicinina	
	Fator de ativação de plaqueta		Acetil-hidrolase de fator de ativação de plaqueta	
	Proteases (p. ex., elastase)		Inibidor de elastase [§]	
	Oxidantes			Antioxidantes (p. ex., *N*-acetilcisteína)
	Óxido nítrico		Inibidor de síntese de óxido nítrico	
Via pró-coagulante	↓ Proteína C	Proteína C ativada[14]		
	↓ Proteína S			Proteína S
	↓ Antitrombina		Antitrombina	
	↓ Inibidor da via do fator tecidual		Inibidor da via do fator tecidual	
	↑ Fator tecidual			Antagonista de fator tecidual
	↑ Inibidor de ativador plasminogênio (PAI-1)			Ativador plasminogênio tecidual
			Heparina[‖]	
Via anti-inflamatória	IL-10		IL-10[¶]	
	Receptores TNF-α		Receptores TNF-α	
Hipóxia tecidual	HIF-1α, VEGF	Terapia inicial direcional[3]	Liberação de oxigênio supernormal	Eritropoietina[**]
			Epinefrina, norepinefrina, dobutamina[††]	
Imunossupressão/apoptose	Apoptose linfócito			Anticaspases
	Apoptose da célula epitelial intestinal			Anticaspases
Disfunção endócrina	Insuficiência da suprarrenal		Corticosteroides[‡‡]	Corticosteroides[§§]
	Deficiência de vasopressina			Vasopressina[‖‖]
	Hiperglicemia			Insulina intensiva[¶¶]
Disfunção renal	Metabólito com depuração plasmática		Suporte renal intenso[***]	

↑ = aumentado; ↓ = diminuído; G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos; GM-CSF = fator estimulante de colônias de macrófagos; HIF-1α: fator induzido por hipóxia 1α; IL = interleucina; RCT = estudo clínico randomizado controlado; T_H1 e T_H2 = célula T auxiliar tipo 1 e 2, respectivamente; TNF-α = fator de necrose tumoralα; TLR = receptor do tipo Toll; TSST-1 = síndrome de choque tóxico da toxina 1; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular.

[*]ECRs positivos são ensaios clínicos randomizados fundamentais com força para mortalidade como ponto final primário.

[†]Em um pequeno ECR, a polimixina B hemoperfusão diminuiu a mortalidade em comparação com o tratamento habitual.

[‡]G-CSF é eficaz em pacientes sépticos com neutropenia profunda.

[§]Inibidor de elastase foi ineficaz em um estudo clínico de fase II em lesão aguda do pulmão.

[||]Heparina não fracionada não reduziu a mortalidade na sepse aguda.

[¶]IL-10 foi ineficaz em um estudo clínico de fase II em lesão aguda do pulmão.

[**]A eritropoietina não diminui as transfusões de glóbulos vermelhos em doentes críticos e pode aumentar o risco de eventos trombóticos.

[††]Em um ECR de norepinefrina mais dobutamina *versus* epinefrina, isoladamente, não houve diferença na mortalidade.

[‡‡]Em um estudo clínico, randomizado e controlado por placebo, os corticosteroides não mudaram a mortalidade no choque séptico, independentemente se houve um teste de estimulação de corticotrofina anormal.

[§§]Os corticosteroides, que não têm efeito sobre a mortalidade geral de 28 dias, a redução da mortalidade em um subgrupo de pacientes não responsivos à corticotrofina em um estudo [12] mas não em outro. [2]

[||||]Em um ECR, a vasopressina comparada com a norepinefrina não mudou a mortalidade geral, mas foi associada à diminuição da mortalidade em pacientes que tiveram choque séptico menos grave (infusão de norepinefrina 5-15 μg/min).

[¶¶]Insulina intensiva (em comparação com a insulina convencional) não mudou a mortalidade em um ECR e aumentou a mortalidade em outro.

[***]Em um ECR, o suporte renal intensivo (6 vezes/semana), comparado com o suporte renal convencional (3 vezes/semana) não mudou a mortalidade em pacientes criticamente doentes com lesão renal aguda (muitos dos quais tinham sepse).

Lesão endotelial amplamente disseminada constitui uma característica importante do choque séptico; um endotélio lesionado é mais permeável, de modo que o fluxo de fluido rico em proteína para dentro de tecidos, como, por exemplo, o pulmão aumenta. As células endoteliais lesionadas liberam óxido nítrico, um vasodilatador potente que é um mediador-chave do choque séptico. Choque séptico também lesiona as células epiteliais do pulmão e intestino. A lesão epitelial intestinal aumenta a permeabilidade intestinal; isto leva à translocação epitelial de bactérias e endotoxinas intestinais, as quais aumentam ainda mais o fenótipo inflamatório do choque séptico.

Infecção Inicial, Resposta Imune Inata, Inflamação e Endotélio

A defesa do hospedeiro é organizada em respostas imunes inata (natural) e adaptativa (adquirida). O sistema imune inato responde usando receptores de reconhecimento de padrão [p. ex., receptores toll-like (TLRs)] aos padrões moleculares associados a patógenos, os quais são moléculas extremamente bem conservadas dos micro-organismos. Moléculas de superfície das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (peptidoglicano e lipopolissacarídeo, respectivamente) se ligam ao TLR-2 e TLR-4, respectivamente (Fig. 108-1). A ligação a TLR-2 e TLR-4 dá início a uma cascata de sinalização intracelular que culmina no transporte nuclear do fator de transcrição nuclear, fator kappa B (NFκB), o que desencadeia a transcrição de citocinas como TNF-α e interleucina- 6 (IL-6). As citocinas aumentam a expressão das moléculas de adesão dos neutrófilos e células endoteliais, e a ativação dos neutrófilos leva a uma ação bactericida. No entanto, as citocinas também lesionam diretamente as células endoteliais hospedeiras, assim como os neutrófilos, os monócitos e as plaquetas. A inibição precoce de citocinas mediadoras da sepse, como TNF-α e IL-1β, não se comprovou bem-sucedida, provavelmente, em parte, porque o TNF-α e a IL-1β chegam a um máximo e então declinam rapidamente, antes que estas terapias antagonistas possam ser aplicadas clinicamente.

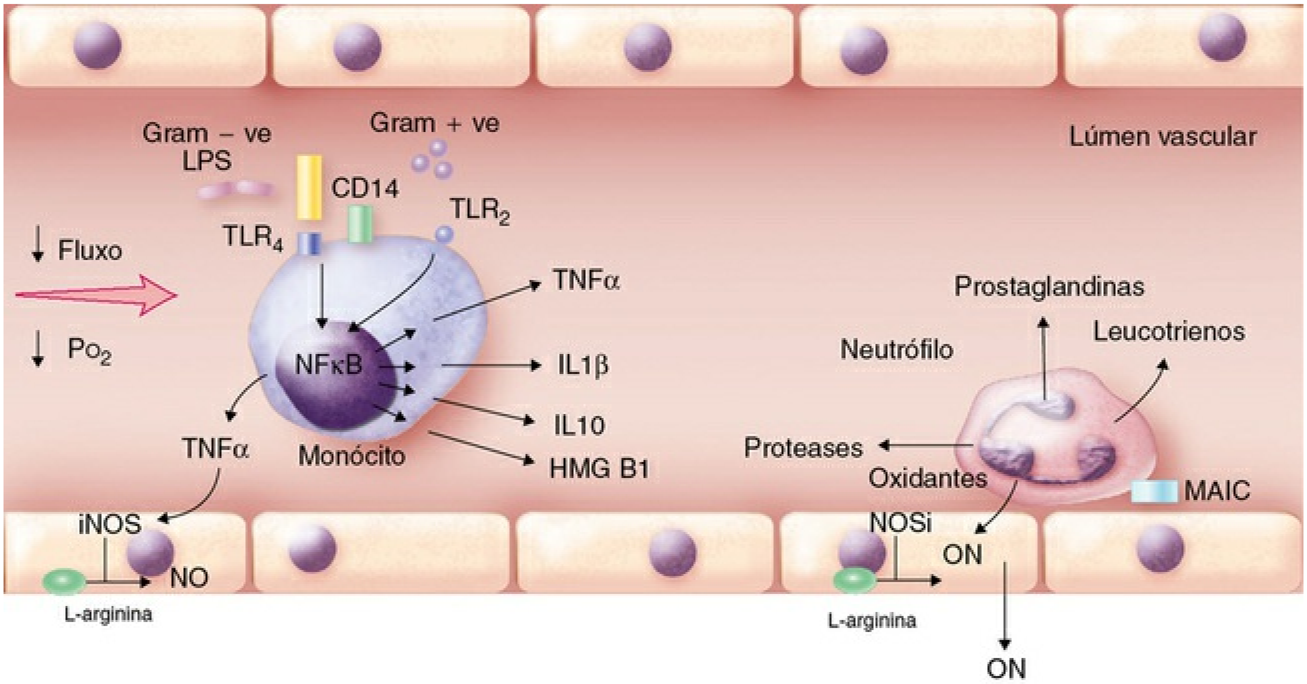

FIGURA 108-1 Respostas inflamatórias para sepse.
As bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, os vírus e os fungos têm moléculas de parede celular única denominadas padrões moleculares associados a patógenos que se ligam aos receptores de reconhecimento de padrão (chamados de receptores do tipo Toll [TLRs]) na superfície de células imunes. A expressão de lipopolissacarídeos (LPS) dos bacilos Gram-negativos se liga à proteína que liga a CD14 complexa. Os peptidoglicanos das bactérias Gram-positivas e o LPS das bactérias Gram-negativas se ligam a TLR-2 e TLR-4, respectivamente. A ligação a TLR-2 e TLR-4 ativa as vias de transdução de sinal intracelular que levam à ativação do fator de transcrição citosólica do fator nuclear kappa B (NFκB). Os ativados NFκBs se movem do citoplasma para o núcleo, se ligam a locais iniciais de transcrição e aumentam a transcrição de citocinas, tais como fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina-1β (IL-1β) e a interleucina-10 (IL-10). TNF-α e IL-1β são citocinas pró-inflamatórias que ativam a resposta imune adaptativa, mas também causam lesão direta e indireta no hospedeiro. O IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que inativa macrófagos e tem outros efeitos anti-inflamatórios. A sepse aumenta a atividade da sintase de óxido nítrico induzido (NOSi), que aumenta a síntese de óxido nítrico (ON), um potente vasodilatador. As citocinas ativam células endoteliais pela regulação dos receptores de adesão, tais como a molécula de adesão intercelular (MAIC) e eles danificam as células endoteliais pela ativação e ligação de neutrófilos, monócitos, macrófagos, plaquetas e células endoteliais. Essas células efetoras liberam os mediadores, tais como proteases, oxidantes, prostaglandinas e leucotrienos MAIC. As citocinas também ativam a cascata de coagulação.

Após a resposta inflamatória inicial de citocinas, as células imunes, incluindo macrófagos e neutrófilos, liberam os mediadores subsequentes tais como alta mobilidade de grupo caixa 1 (HMGB-1). HMGB-1 ativa neutrófilos, monócitos e endotélio. Diversamente dos antagonistas do TNF-*α*, os inibidores do HMGB-1 diminuem a mortalidade mesmo quando são dadas 24 horas depois da indução de peritonite experimental.

A Imunidade Adaptativa Acrescenta Especificidade e Amplificação da Resposta Imune

Os micro-organismos estimulam respostas imunes adaptativas específicas humorais e celulares que amplificam a imunidade inata. As células B liberam imunoglobulinas que se ligam aos micro-organismos e, desse modo, facilitam a apresentação dos micro-

organismos às células *natural killer* e neutrófilos. Na sepse, as células T auxiliares tipo 1 (T_H1) geralmente secretam citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β), e as células T auxiliares tipo 2 (T_H2) secretam citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10).

Resposta da Coagulação à Infecção

O choque séptico ativa o sistema da coagulação (Fig. 108-2) e, em última análise, converte fibrinogênio em fibrina, que é ligada às plaquetas para formar trombos microvasculares. Os trombos microvasculares amplificam ainda mais a lesão endotelial, pela liberação de mediadores e por hipóxia tecidual, em virtude da obstrução ao fluxo sanguíneo.

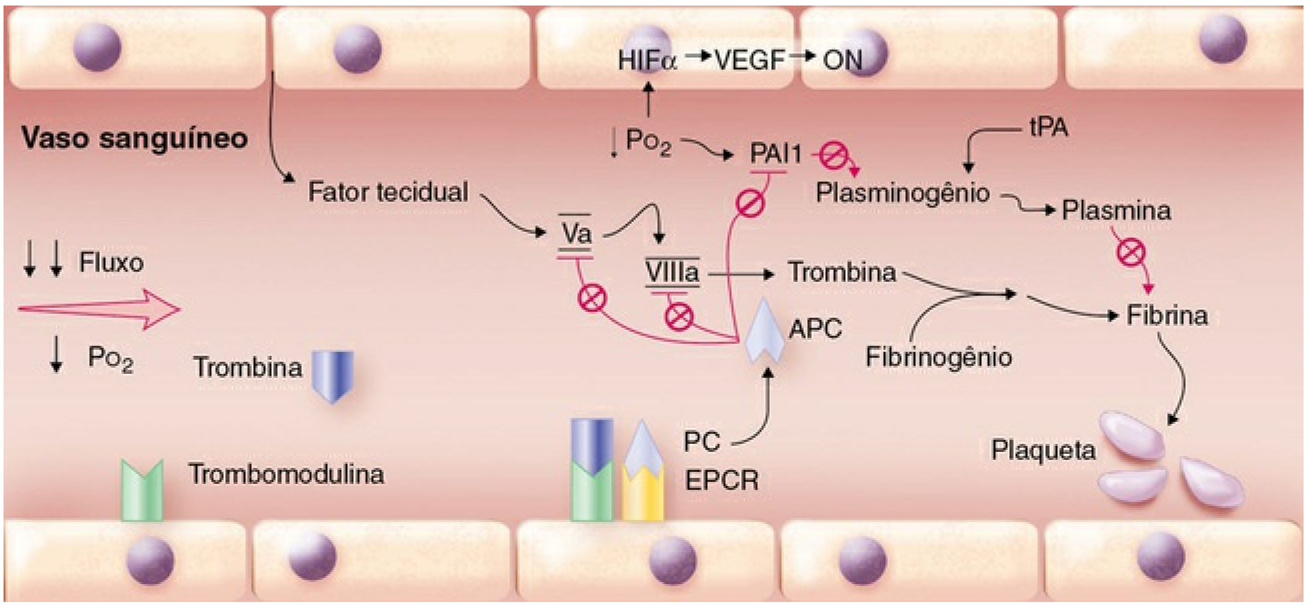

FIGURA 108-2 Resposta pró-coagulante em sepse.
A sepse inicia a coagulação pela ativação do endotélio para aumentar o fator tecidual. A ativação dos fatores Va e VIIIa leva à formação de trombina-α, que converte o fibrinogênio em fibrina. A fibrina se liga às plaquetas que aderem às células endoteliais, formando os trombos microvasculares. Os trombos microvasculares amplificam a lesão pela liberação de mediadores e por obstrução microvascular, que causa isquemia distal e hipóxia tecidual. Normalmente, os anticoagulantes naturais - proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina e inibidor da via do fator tecidual (TFPI) amortecem a coagulação, intensificam a fibrinólise e removem os microtrombos. A trombina α se liga à trombomodulina nas células endoteliais e, portanto, ativa a ligação de PC ao receptor de PC (EPCR). O PC forma um complexo com o cofator PS. A ligação de PC ao EPCR aumenta a ativação de PC para o PC ativado (APC). O APC proteoliticamente inativa os fatores Va e VIIIa e diminui a síntese de inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). A sepse diminui os níveis de PC, PS, antitrombina, e o TFPI. Lipopolissacarídeo e fator de necrose tumoral α (TNF-α) diminuem a trombomodulina e o EPCR, diminuindo, assim, a ativação de PC. O lipopolissacarídeo e o TNF α também inibem o PAI 1, então a fibrinólise é inibida. HIFα = fator de indução de hipóxia α; ON = óxido nítrico; tPA = ativador de plasminogênio tecidual; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular.

Normalmente, anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual) amortecem a coagulação, intensificam a fibrinólise e removem os microtrombos. A trombina-α se liga à trombomodulina, a qual ativa a proteína C quando essa está ligada ao receptor endotelial de proteína C (REPC). Proteína C ativada amortece o fenótipo pró-coagulante porque inativa os fatores Va e VIIIa e inibe a síntese de inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1). Proteína C ativada também

diminui a apoptose, ativação e adesão leucocitárias e a produção de citocinas.

O choque séptico diminui as concentrações dos anticoagulantes naturais da proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual. Além disso, lipopolissacarídeo e TNF-α diminuem a trombomodulina e o REPC, desse modo limitando a ativação da proteína C. Lipopolissacarídeo e TNF-α também aumentam as concentrações de IAP-1, inibindo, assim, a fibrinólise.

Hipóxia Tecidual no Choque Séptico

A hipóxia tecidual ativa independentemente a inflamação (por ativação de NFκB e citocinas, por síntese de óxido nítrico e por ativação de HMGB-1), induz coagulação (pelo fator tecidual e IAP-1) e ativa neutrófilos, monócitos e plaquetas. A hipóxia induz o fator indutor de hipóxia-1α (HIF-1α), o qual eleva a produção da eritropoietina e fator de crescimento endotelial vascular (FCEV). A eritropoietina é protetora para o cérebro e outros tecidos. FCEV inibe a fibrinólise e aumenta a óxido nítrico sintase induzível, o que aumenta a vasodilatação induzida por óxido nítrico. O óxido nítrico tem efeito prejudicial adicional: em excesso inibe as ações benéficas do HIF-1α (p. ex., elevando a síntese de eritropoietina) durante hipóxia.

Choque Séptico Tardio, Imunossupressão e Apoptose das Células Imunes e Epiteliais

Depois de cerca de uma semana de choque séptico, a morte pode ser o resultado de imunossupressão, o que é sugerido por anergia, linfopenia, hipotermia e infecção nosocomial. A disfunção múltipla de órgãos poderia ser um fenótipo anti-inflamatório em virtude da apoptose de células imunes, epiteliais e endoteliais. As células T $CD4^+$ ativadas evoluem para um fenótipo pró-inflamatório T_H1 (TNF-α, IL-1β) ou a T_H2 anti-inflamatório (IL-4, IL-10). A sepse leva à migração de um fenótipo T_H1 para T_H2; por exemplo, elevação persistente de IL-10 é associada a risco aumentado de morte. Imunossupressão também se desenvolve por causa de apoptose dos linfócitos. Citocinas pró-inflamatórias, células B e T ativadas e glicocorticoides induzem apoptose dos linfócitos, enquanto TNF-α e endotoxina induzem apoptose das células epiteliais pulmonares e intestinais. O fato de que os glicocorticoides também estimulam a apoptose pode ser a explicação biológica para a observação de que os pacientes com choque séptico tratados com hidrocortisona têm mais superinfecções do que os pacientes tratados com placebo.[1]

A morte por doença infecciosa parece ser altamente herdável. A sepse é um exemplo principal de uma doença poligênica relacionada com interação de múltiplos genes e um ataque ambiental (infecção). Os polimorfismos de um único nucleotídeo de citocinas (TNF-α, IL-6, IL-10), os fatores de coagulação (proteína C, fibrinogeno-β), a via das catecolaminas (receptores β-adrenérgicos) e os genes da imunidade inata (CD14, TLR-1, TLR-2) foram variavelmente associados a um risco aumentado de morte por sepse.

Disfunção Cardiovascular

Perfusão tecidual inadequada e hipóxia tecidual são as características cardeais de todos os tipos de choque. Inicialmente no choque séptico, a maioria dos pacientes tem taquicardia sinusal e, por definição, pressão arterial diminuída (< 90 mmHg sistólica, uma diminuição de ≥ 40 mmHg da pressão sistólica básica ou pressão arterial média < 65 mmHg; Tabela 108-2). O choque séptico é a forma clássica do choque distributivo (Capítulo 106), caracterizado por pressão de pulso aumentada (pulsos latejantes), resistência vascular sistêmica diminuída (pele ruborizada quente) e hipovolemia funcional (baixa pressão venosa jugular). O choque distributivo significa que a distribuição do fluxo sanguíneo sistêmico é anormal de tal modo que tanto as áreas de baixo fluxo (e baixa saturação de oxigênio venosa) quanto as de alto fluxo (e saturação venosa de oxigênio aumentada) estão presentes. Não obstante, cerca de 33% dos pacientes com choque séptico podem inicialmente se apresentar com achados mais típicos de choque hipovolêmico (baixa pressão venosa central e baixa saturação venosa central de oxigênio), porque as características clínicas dependem do estágio e da gravidade do choque séptico, bem como do grau de reidratação que ocorreu. Depois da reidratação, os pacientes tipicamente desenvolvem as características clínicas e hemodinâmicas típicas do choque distributivo clássico.

Tabela 108-2

Variáveis hemodinâmicas, abreviações e valores normais

Pressão arterial: pressão sistólica (SAP) (>100 mmHg), pressão diastólica, pressão de pulso, pressão arterial média (PAM) (>65 mmHg)
Pressão venosa central (PVC): normal 6-12 mmHg
Pressão arterial pulmonar (PAP): normal 25/15 mmHg
Resistência vascular pulmonar (RVP): normal 150-250 dinas/s/cm

$$\left(\equiv \frac{\text{PAP} - \text{POAP}}{\text{CO}} \times 80\right)$$

Pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ou pressão encunhada da artéria pulmonar (PAWP): normal 8-15 mmHg
Resistência vascular sistêmica (RVS): normal 900-1.400 dinas/s/cm

$$\left(\equiv \frac{\text{MAP} - \text{PAOP}}{\text{CO}} \times 80\right)$$

Débito cardíaco (CO): normal 5 L/min
Índice de trabalho sistólico ventricular esquerdo (LVSWI): normal (60-100 gramas × metro/batimento) = [SV × [PAM – PAWP) × 0,0136]
Liberação de oxigênio (D_{O_2}): normal 1 L/min [= CO × (Hg × 1,38 × Sa_{O_2}) + [0,003 × P_{O_2}]
Consumo de oxigênio (V_{O_2}): normal 250 mL/min [= CO × Hg × 1,38 × (Sa_{O_2} − Sv_{O_2}) + (0,003 × (Pa_{O_2} − Pv_{O_2})] relação de extração de oxigênio: normal 0,23-0,32 (= V_{O_2}/D_{O_2})
As variáveis hemodinâmicas são frequentemente normalizadas para levar em conta as diferentes massas corporais pela divisão da área de superfície corporal (BSA):
Índice de resistência vascular pulmonar (PVRI): normal (= PVR/BSA)
Índice de resistência vascular sistêmico (SVRI): normal (= SVR/BSA)
Índice cardíaco (CI): normal 2,5-4,2 L/min/m^2 (= CO/BSA) Índice de trabalho sistólico ventricular esquerdo (LVSWI): normal (= LVSW/BSA)
Índice de liberação de oxigênio ($D_{O_2}I$): normal 460-650 mL/min/m^2 (= D_{O_2}/BSA)
Índice de consumo de oxigênio ($V_{O_2}I$): normal 95-170 mL/min/m^2 (= V_{O_2}/BSA)

A pré-carga ventricular está comumente diminuída no choque séptico inicial por várias razões. Primeira, os pacientes podem ter depleção de volume por causa de ingestão líquida diminuída e em virtude de perdas líquidas aumentadas como resultado de febre, vômitos e diarreia, se estiver presente doença gastrointestinal. Segunda, perda hídrica do espaço intravascular para o intersticial (vazamento capilar) é causada por mediadores que induzem lesão endotelial disseminada, o que aumenta a permeabilidade capilar. Permeabilidade capilar aumentada leva à perda de líquido de edema rico em proteína para o espaço intersticial. No pulmão, permeabilidade aumentada é um componente-chave da lesão pulmonar aguda. Uma terceira razão pela qual a pré-carga ventricular está reduzida no choque séptico é a venodilatação induzida por mediadores como óxido nítrico. A venodilatação aumenta a capacitância venosa, levando à depleção relativa de volume que agrava a depleção absoluta de volume. A pós-carga ventricular está diminuída em virtude da liberação excessiva de vasodilatadores potentes, tais como óxido nítrico, prostaglandina I_2, difosfato de adenosina e outros vasodilatadores.

Além da vasodilatação anormal, os pacientes têm vasoconstrição microvascular concomitante. A vasoconstrição microvascular pode não ser aparente clínica ou hemodinamicamente, mas pode levar à hipóxia tecidual detectada por concentrações aumentadas de lactato arterial. Vasoconstrição microvascular é causada por norepinefrina aumentada, tromboxanos e outros vasoconstritores locais. A vasoconstrição microvascular causa hipóxia focal, a qual é exacerbada pela obstrução microvascular por plaquetas e leucócitos.

O desequilíbrio anormal entre o aporte e a demanda de oxigênio pode perturbar a

relação global da oferta do oxigênio para consumo. Normalmente, o consumo de oxigênio é independente da oferta em uma larga faixa. Quando a oferta de oxigênio diminui para menos que o nível crítico de oferta, o consumo de oxigênio diminui e leva a um estado no qual o consumo depende da oferta. A níveis mais baixos que o nível crítico de oferta de oxigênio, o lactato arterial aumenta como resultado da hipóxia tecidual. O significado clínico é que a oferta de oxigênio deve ser aumentada (p. ex., aumentando-se o débito cardíaco por reposição de volume, infusão de dobutamina ou por transfusão de eritrócitos) para um nível acima do crítico.

A função cardiovascular é ainda mais comprometida no choque séptico por causa da contratilidade ventricular diminuída. Contratilidade ventricular diminuída pode ser difícil de detectar clinicamente, e só pode ser diagnosticada por avaliação hemodinâmica ou ecocardiográfica. Inúmeros mediadores circulantes da sepse, incluindo endotoxinas, citocinas (p. ex., IL-6, TNF-α) e óxido nítrico (liberado localmente para dentro da circulação coronariana), diminuem a contratilidade. Os sinais de endotoxina via TLRs aumentam a expressão de proteínas como S110A8 e S100A9 que causa uma redução do fluxo de cálcio dependente da ação do receptor (RAGE) de produtos finais de glicosilação avançada, que diminui a fração de ejeção. Isquemia coronariana resultante da obstrução microvascular por leucócitos e radicais livres de oxigênio, que são liberados pelos neutrófilos aderentes ao endotélio capilar coronariano, constitui outro mecanismo de contratilidade diminuída.

Inicialmente no choque séptico, os pacientes que sobrevivem têm volume diastólico final ventricular esquerdo aumentado, o que provavelmente lhe permite manter o débito cardíaco apesar da contratilidade diminuída. Em contraste, os não sobreviventes não têm volume diastólico final ventricular esquerdo aumentado, de modo que o seu débito cardíaco está comprometido. Em alguns pacientes com choque séptico, lesão pulmonar aguda concomitante e hipertensão pulmonar secundária aumentam a pós-carga ventricular direita com um desvio secundário do septo interventricular da direita para a esquerda. Este desvio septal diminui o volume diastólico final ventricular esquerdo e também pode limitar o débito cardíaco.

Manifestações clínicas

A disfunção cardiovascular no choque séptico é caracterizada por pré-carga diminuída (em virtude de ingestão diminuída, perdas hídricas, formação de terceiro espaço por permeabilidade aumentada e venodilatação), pós-carga diminuída e, muitas vezes, contratilidade ventricular diminuída. Volume ventricular diminuído é detectado clinicamente por baixa pressão venosa jugular e, hemodinamicamente, por pressão venosa central diminuída. A resistência ventricular esquerda, ou pós-carga, está também comumente diminuída e é detectada clinicamente por pele quente, ruborizada e, hemodinamicamente, por resistência vascular sistêmica diminuída.

Diagnóstico

Mesmo quando a avaliação diagnóstica está começando, a avaliação inicial de um paciente criticamente doente deve focalizar imediatamente a via respiratória

(necessidade de intubação), respiração (frequência respiratória, angústia respiratória, oximetria de pulso), circulação (frequência cardíaca, pressão arterial, pressão venosa jugular, perfusão da pele) e início rápido da ressuscitação (Fig. 108-3). Os sinais vitais e a contagem de leucócitos estabelecerão rapidamente se o paciente apresenta SRIS (dois dos quatro critérios). Gasometria e concentração de lactato arteriais são testes complementares úteis. Uma segunda análise destina-se a determinar a fonte provável da infecção e a condição de funcionamento dos órgãos. Pneumonia (Capítulo 97) é sugerida por tosse, expectoração e angústia respiratória; empiema (Capítulo 99) é sugerido por dor torácica pleurítica. Sinais de peritonite, uma massa abdominal e dor à palpação do quadrante superior direito sugerem sepse abdominal. A pielonefrite (Capítulo 292) é provável em pacientes com disúria e dor à palpação no ângulo costovertebral. Avaliação da pele quanto a eritema (celulite), eritema em local de cateter (sepse de cateter), dor à palpação (fasciíte necrosante), crepitação (mionecrose anaeróbica), petéquias e púrpura (meningococcemia) pode ser iluminadora. Cefaleia, torcicolo e sinais de meningismo levantam a suspeita de meningite (Capítulo 420). Os sinais neurológicos focais sugerem abscesso cerebral (Capítulo 421).

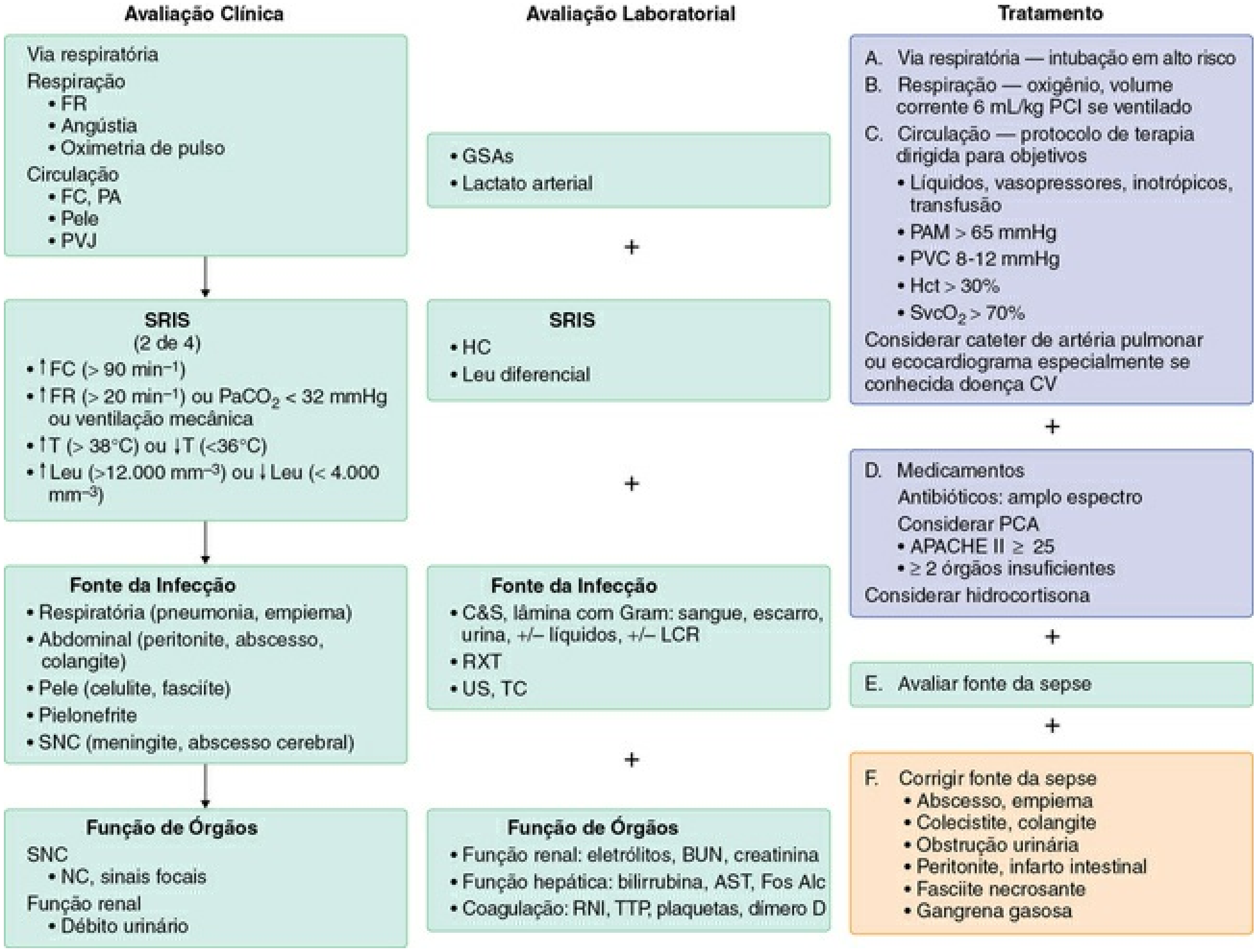

FIGURA 108-3 Algoritmo para a avaliação clínica e laboratorial e o tratamento do choque séptico. GSAs = gases sanguíneos arteriais; Fos Alc = fosfatase alcalina; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; PCA = proteína C ativada; AST = aspartato aminotransferase; PA = pressão arterial; BUN = nitrogênio do sangue e ureia; C&S = cultura e sensibilidade; HC = hemograma completo; CNS = sistema nervoso central; LCR = líquido cefalorraquidiano; TC = tomografia computadorizada; CV = cardiovascular; PVC = pressão venosa central; RXT = radiografia de tórax; Hct = hematócrito; FC = frequência cardíaca; PCI = peso corporal ideal; RNI = razão normalizada internacional; PVJ = pressão venosa jugular; NC = nível de consciência; PAM = pressão arterial média; $PaCO_2$ = pressão parcial de dióxido de carbono; TTP = tempo de tromboplastina parcial; FR = frequência respiratória; $ScvO_2$ = saturação de oxigênio venoso central; SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica; T = temperatura; U/S = ultrassom; Leu = contagem de células brancas do sangue.

Investigações laboratoriais que são úteis para identificar a origem da infecção incluem lâminas com coloração para Gram e culturas apropriadas (sangue, escarro, urina, líquidos e líquido cefalorraquidiano). Hemoculturas são positivas em 40 a 60% dos pacientes que têm choque séptico. A radiografia de tórax ajudará no diagnóstico de pneumonia, empiema e lesão pulmonar aguda. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada abdominais estão indicadas se a suspeita for sepse abdominal.

A avaliação hemodinâmica do paciente inclui a inserção de um cateter venoso central ou de artéria pulmonar. No choque séptico inicial, a pressão venosa central é baixa e em geral aumenta em resposta à reposição de volume. Saturação de oxigênio venosa central, débito cardíaco e pressões de enchimento ventriculares podem ser determinados continuamente. A pressão na artéria pulmonar geralmente está normal, mas pode estar aumentada porque o choque séptico pode causar hipertensão pulmonar. A pressão de

oclusão (ou encunhada) da artéria pulmonar geralmente está baixa antes da reidratação, mas pode ser normal ou aumentada se o paciente tiver cardiopatia subjacente (p. ex., insuficiência cardíaca ou doença de artéria coronária com infarto miocárdico prévio) ou se a contratilidade ventricular esquerda estiver diminuída pela sepse. O débito cardíaco pode ser baixo ou normal antes da ressuscitação, e tipicamente aumenta acima do normal depois da ressuscitação de volume. Se a reidratação aumentar a pressão venosa central e a pressão de oclusão da artéria pulmonar, mas o débito cardíaco não aumentar, presumivelmente está presente disfunção ventricular esquerda.

As características ecocardiográficas da contratilidade ventricular diminuída incluem as frações de ejeção ventricular direita e esquerda diminuídas e volumes diastólicos finais e sistólicos finais aumentados. Inicialmente no choque séptico, a fração de ejeção ventricular esquerda está diminuída, e permanece baixa nos não sobreviventes. Nos sobreviventes, a fração de ejeção ventricular esquerda geralmente retorna ao normal ao longo de 5 a 10 dias.

Testes de função renal, hepática e da coagulação são úteis para avaliar a função de órgãos. Depois de determinar a origem da sepse, é crucial atacar a fonte pela drenagem de abscessos e empiemas, pela correção radiológica ou cirúrgica de obstrução do trato urinário, e pelo tratamento cirúrgico de peritonite, infarto intestinal, colecistite, colangite, fasciíte necrosante e gangrena gasosa.

Diagnóstico Diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais do choque séptico clássico são outras causas não sépticas de SRIS, como pancreatite aguda (Capítulo 146), síndrome de angústia respiratória aguda (Capítulo 104), pneumonite de aspiração (Capítulo 94), politraumatismo (Capítulo 112) e grande cirurgia recente sem infecção (Capítulo 441). Outras causas de choque distributivo são choque anafilático (sugerido por angioedema e urticária; Capítulo 448), choque espinal (trauma recente e paraplegia; Capítulo 406), insuficiência suprarrenal aguda ("pele bronzeada," hipercalemia, alcalose metabólica; Capítulo 234), e insuficiência hepática aguda ou aguda sobre crônica (icterícia, ascite, encefalopatia; Capítulo 157).

Os diagnósticos diferenciais do choque séptico devem incluir outras causas de choque: hipovolêmico, cardiogênico e choque obstrutivo (Caps. 106 e 107). Os pacientes com choque hipovolêmico (a partir de perdas de fluido internas ou externas, hemorragia) se apresentam com um histórico sugestivo e sinais de hipovolemia (baixa pressão venosa jugular) e hipoperfusão da pele (extremidades frias, pegajosas, cianóticas). O choque cardiogênico (resultante de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva aguda sobre crônica ou ocorrendo após cirurgia cardiovascular) é sugerido pelo histórico, sinais de pressão de enchimento aumentada (pressão venosa jugular aumentada, estertores crepitantes, S_3, edema pulmonar, cardiomegalia) e hipoperfusão da pele (Capítulo 107). Alguns pacientes que apresentam infarto agudo do miocárdio e choque cardiogênico têm características de SRIS sem infecção. Choque obstrutivo (por tromboembolismo pulmonar, tamponamento cardíaco, pneumotórax) manifesta-se

similarmente ao choque cardiogênico.

Prevenção

As medidas para prevenir sepse incluem lavagem das mãos, elevação da cabeceira do leito, técnicas escrupulosamente estéreis para inserção de cateteres e possivelmente o uso de cateteres impregnados de antibióticos. Novos locais de inserção de cateter para trocas de cateteres, isolamento dos pacientes que têm organismos resistentes e isolamento dos pacientes que estão significativamente imunocomprometidos também podem prevenir infecção.

A prevenção da progressão da sepse para choque séptico exige diagnóstico precoce e ressuscitação agressiva. A terapia precoce dirigida para objetivo, ventilação protetora dos pulmões, antibióticos e consideração de proteína C ativada são terapias críticas no choque séptico inicial (Tabela 108-3).

Tabela 108-3

Ensaios clínicos controlados, randomizados e relevantes em sepse GRAVE, choque séptico e lesão pulmonar aguda

GRUPO DE PACIENTES	INTERVENÇÃO	CONTROLE	MORTALIDADE DE INTERVENÇÃO (%)*	MORTALIDADE CONTROLE (%)*	NNT
ALI/ARDS[†2]	Volume periódico baixo (6 mL/kg)	Volume periódico alto (12 mL/kg)	31	40	11
Sepse e choque séptico[3]	Terapia inicial direcional	Terapia usual	33	49	6
Sepse grave e choque séptico[14]	Proteína C ativada	Placebo	25	31	16
Sepse grave e choque séptico com aumento no risco de morte[‡14]	Proteína C ativada	Placebo	31	44	7,7
Choque séptico[12]	Hidrocortisona e fludrocortisona	Placebo	53[§]	63[§]	10

ALI/SARA = lesão pulmonar aguda/síndrome de angústia respiratória aguda; NNT = número necessário para tratar para salvar uma vida.* mortalidade de 28 dias.

[†]Muitos também tinham sepse.

[‡]Conforme definido pela Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II quartis 3 e 4, APACHE II ≥ 25.

[§]Não respondedores ao teste de estímulo de corticotropina de 250 µg.

Tratamento Rx

Terapia Respiratória

Terapia precoce dirigida para objetivo, ventilação protetora dos pulmões, antibióticos e consideração de proteína C ativada são terapias críticas no choque séptico inicial. Ventilação mecânica é necessária na maioria dos pacientes que apresentam choque séptico porque lesão pulmonar aguda é a complicação mais comum. A ventilação

protetora pulmonar (ventilação mecânica que minimiza lesão pulmonar usando volume corrente relativamente baixo, < 6 mL/kg de peso corporal predito) diminui a mortalidade da lesão pulmonar aguda e síndrome de angústia respiratória aguda (Capítulo 105).[2]

Os pacientes que necessitam de ventilação precisam de sedação adequada, mas não excessiva, a qual pode piorar a instabilidade hemodinâmica, prolongar a ventilação e aumentar os riscos de desenvolver uma pneumonia nosocomial. A sedação deve ser titulada usando-se avaliação objetiva. Interrupção diária da sedação diminui a duração da ventilação mecânica e da terapia intensiva. Agentes bloqueadores neuromusculares devem ser evitados por causa dos riscos de disfunção neuromuscular prolongada.

Terapia Circulatória

A terapia precoce dirigida para os objetivos constitui a pedra angular do tratamento de emergência, e esta conduta diminui consideravelmente as taxas de mortalidade hospitalar de 28 dias e de 60 dias (Tabela 108-3).[3] Em geral, o objetivo da ressuscitação é aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos aumentando a pressão arterial profundamente baixa, o fluxo sanguíneo inadequado, a baixa saturação de oxigênio arterial e a saturação venosa mista de oxigênio. Embora o fornecimento de oxigênio seja mais alto em sobreviventes que em não sobreviventes, não está claro que uma meta específica de oferta de oxigênio seja mais benéfica do que objetivos clínicos. Diversas experiências mostraram que o fornecimento de oxigênio global supranormal não diminui a taxa de mortalidade da sepse e do choque séptico. A terapia dirigida para objetivo exige monitoramento contínuo da saturação de oxigênio venosa central, com ressuscitação dirigida para aumentar e em seguida manter saturação de oxigênio venosa central acima de 70%.

Em pacientes que têm lesão pulmonar aguda, nenhuma diferença nos resultados é vista ao se comparar tratamento usando um cateter de artéria pulmonar *versus* um cateter venoso central; esse achado sugere que nenhuma vantagem existe em usar um cateter pulmonar para guiar o manejo hemodinâmico da lesão pulmonar aguda. [4] Pacientes cuja lesão pulmonar aguda é tratada após 24 a 48 horas com uma estratégia de hidratação conservadora (em comparação com uma estratégia de hidratação liberal) têm função pulmonar significativamente melhorada e duração mais curta da ventilação e da permanência na unidade de terapia intensiva.[5]

Os líquidos devem ser usados para manter uma pressão venosa central de 8 a 12 mmHg; no presente, nenhum dado convincente indica que a albumina seja melhor do que o soro fisiológico.[6] Em pacientes com sepse grave, o Ringer lactato modificado é preferido em comparação a *hetarstarch* a 10% (uma suspensão coloidal) por causa de baixas taxas de lesão renal aguda e a necessidade de terapia de reposição renal.[7] Se a saturação de oxigênio venoso central for menor que 70%, as transfusões de glóbulos vermelhos concentrados devem ser usadas para manter um hematócrito acima de 30%.

Os vasopressores (p. ex., norepinefrina, 1 a 50 μg/minuto; epinefrina, 1 a 30 μg/min) devem ser adicionados se a pressão arterial média for menor que 65 mmHg. A dobutamina (2,5 a 20 μg/kg/min) é necessária se pressão venosa central, pressão

arterial média e hematócrito estiverem otimizados e todavia a saturação de oxigênio venosa central permanecer abaixo de 70%. Em outro estudo clínico randomizado de pacientes em choque séptico, a combinação de norepinefrina mais a dobutamina resultou em mortalidade semelhante à da epinefrina sozinha, com nenhuma diferença na disfunção dos órgãos, tempo para resolução de choque ou eventos adversos.[8] Em outro estudo clínico randomizado, a norepinefrina foi discretamente, mas não significantemente, melhor do que a dopamina na redução da mortalidade quando utilizada como vasopressor de primeira linha para pacientes com choque séptico[9]; entretanto, a norepinefrina foi associada a uma taxa mais baixa de arritmias, especialmente a fibrilação atrial. Esses dados acumulados sugerem que a norepinefrina pode ser preferível à dopamina como o primeiro vasopressor no choque séptico.

Os clínicos podem usar a epinefrina e a norepinefrina isoladamente ou a norepinefrina e a dobutamina em pacientes com baixo débito cardíaco.

Como uma abordagem estratégica para a hipotensão persistente apesar de ressuscitação hídrica adequada, um vasopressor como a norepinefrina (1 a 50 μg/min) pode ser acrescentado primeiramente. Se o índice cardíaco for baixo ou se a saturação de oxigênio venosa mista for baixa (<7 0%), apesar de uma pressão venosa central adequada, então um agente inotrópico como dobutamina deve ser acrescentado, inicialmente a aproximadamente 2 a 5 μg/kg/min, e aumentando-se até que a saturação de oxigênio venosa mista seja adequada. Em alguns pacientes em choque séptico, o índice cardíaco é inadequado, conforme refletido por uma baixa saturação de oxigênio venosa mista apesar de uma alta pressão venosa central (>12 mmHg) e/ou pressão encunhada na artéria pulmonar (>18 mmHg), por causa de disfunção cardiovascular subjacente ou por causa de disfunção ventricular esquerda aguda resultante da sepse. Nesses pacientes, o uso mais precoce de um agente inotrópico como dobutamina deve ser considerado, para aumentar a contratilidade ventricular esquerda. O objetivo global é alcançar pressão arterial média (> 65 mmHg), pressão venosa central e saturação de oxigênio venosa mista adequadas, enquanto outros índices de adequação de perfusão são monitorados, tais como débito urinário horário (> 0,5 mL/kg/hora), concentração de lactato arterial (< 2 mmol/L), estado mental e perfusão cutânea. Para avaliar a adequação da ressuscitação inicial de sepse grave e choque séptico e para guiar a terapia continuada, um objetivo de saturação de oxigênio venoso central acima de 70% ou depuração de lactato de pelo menos 10% é uma medida igualmente boa.[10]

Transfusão de Eritrócitos e Eritropoietina

A anemia é comum no choque séptico, mas o nível ideal de hemoglobina para ressuscitação é controverso. A terapia dirigida para objetivos visa a um hematócrito de 30%, enquanto um estudo randomizado de transfusão em pacientes criticamente enfermos observou que uma faixa de hemoglobina de 7 a 9 /dL foi equivalente ou melhor do que uma hemoglobina mais alta (10 a 12 /dL), exceto possivelmente em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou angina instável. Uma conduta razoável é usar um nível de hematócrito de 30% como limiar para transfusão de eritrócitos nas

primeiras 6 horas e a seguir baixar o limiar para uma hemoglobina de 7 a 9 /dL durante o resto da evolução hospitalar, exceto em pacientes com doença cardíaca subjacente. Eritropoietina recombinante diminui a necessidade de transfusão em pacientes criticamente doentes, mas não diminui a mortalidade.

Medicamentos

Antibióticos

O local infectado e os organismos infectantes do choque séptico em geral não são conhecidos inicialmente. Depois de obtidas culturas apropriadas, devem ser administrados intravenosamente os antibióticos de amplo espectro em uma base emergencial (em 1 hora) enquanto são considerados fatores do hospedeiro, como estado imune e alérgico (Caps. 288 e 289; consulte Fig. 108-3). Os resultados em pacientes com choque séptico são piores se os organismos que causaram a sepse não forem sensíveis ao esquema antibiótico inicial.

A terapia antibiótica empírica emergencial (Tabela 108-4) deve ser guiada pela maior frequência de bactérias Gram-positivas, possibilidade de organismos resistentes e características bacteriológicas locais. Se um organismo causador for identificado (< 20% dos pacientes sépticos têm culturas negativas), então o esquema antibiótico deve ser estreitado para diminuir o aparecimento de organismos resistentes. O tratamento empírico com fluconazol não resulta em melhores resultados em pacientes não neutropênicos e criticamente doentes em risco para candidíase invasiva.[11] A duração dos antibióticos deve ser guiada pela causa do choque séptico, mas os pacientes geralmente necessitam de 10 a 14 dias de terapia.

Tabela 108-4

Regimes potenciais com antibióticos para pacientes com choque séptico*

FONTE DE SEPSE	REGIME INICIAL COM ANTIBIÓTICO	REGIME ALTERNATIVO COM ANTIBIÓTICO
Pneumonia adquirida na comunidade	Cefalosporina de terceira geração: cefotaxima 2 g IV a cada 6h; ceftriaxona 2 g IV a cada 12h; ceftizoxima 2 g IV a cada 8h MAIS Quinola (p. ex., em geral, ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h, levofloxacino 750 mg IV a cada 24h, moxifloxacino 400 mg IV a cada 24h) OU Macrolídeos (azitromicina 500 mg IV a cada 24h)	Piperacilina-tazobactam 3.375 g IV a cada 6h MAIS Quinola OR Macrolídeos
Pneumonia adquirida no hospital	Imipenem 0,5 g IV a cada 6h OU Meropenem 1 g IV a cada 8h	Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h) MAIS Vancomicina 1,5 g IV a cada 12h OU Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6h MAIS Tobramicina 1,5 mg/kg a cada 8h MAIS Vancomicina
Abdominal (aeróbico	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6h OU Imipenem 0,5 g IV a cada 6h (ou meropenem 1 g IV	Ampicilina 2 g IV a cada 4h MAIS Metronidazol 500 mg IV a cada 8h MAIS

misto/anaeróbico)	a cada 8h)	Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h)
Trato urinário	Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h)	Ampicilina 2 g IV a cada 4h MAIS Gentamicina 1,5 mg/kg IV a cada 8h OU Cefalosporina de terceira geração (cefotaxima 2 g IV a cada 6h, ceftriaxona 2 g IV a cada 12h, OU ceftizoxima 2 g IV a cada 8h)
Fasciíte necrosante	Imipenem 0,5 g IV a cada 6h	Penicilina G (se confirmado ser do grupo A *streptococci*)
Bacteremia primária (hospedeiro normal)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6h MAIS Vancomicina 1.5 g IV a cada 12h	Imipenem 0,5 g IV a cada 6h MAIS Vancomicina 1.5 g IV a cada 12h
Bacteremia primária (usuário de droga intravenosa)	Vancomicina 1,5 g IV a cada 12h PLUS Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6h MAIS Vancomicina 1.5 g IV a cada 12h
Neutropenia febril	Cefepima 2 g IV a cada 8h MAIS Vancomicina 1.5 g IV a cada 12h	Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV a cada 6h MAIS Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8h OU Imipenem 0,5 g IV a cada 6h MAIS Gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8h
Meningite bacteriana	Ceftriaxona 2 g IV a cada 12h MAIS Ampicilina 3 g IV a cada 6h MAIS Vancomicina 1,5 g IV a cada 12h MAIS Dexametasona 0,15 mg/kg IV a cada 6h por 2 a 4 dias	Cocos Gram-positivos: Vancomicina MAIS Ceftriaxona 2 g IV a cada 12h Diplococo Gram-negativo: Cefotaxima 2 g IV a cada 4-6h Bacilos Gram-positivos: Ampicilina 3 g IV a cada 6h MAIS Gentamicina Bacilos Gram-negativos: Ceftazidima 2 g IV a cada 8h MAIS Gentamicina 1,5 mg/kg IV a cada 8h Todos acima MAIS Dexametasona
Celulite	Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h MAIS Clindamicina 900 mg IV a cada 8h	Imipenem 0,5 g IV a cada 6h

[*]Mais dosagens de antibióticos devem ser ajustadas se houver disfunção hepática ou renal. Alguns antibióticos (p. ex., gentamicina) necessitam de ajuste com base em níveis. Ao selecionar um fármaco, considerar cuidadosamente o histórico do paciente de antibióticos (especialmente alergia à penicilina).

Corticosteroides

Os corticosteroides em alta dose não melhoram os resultados em todo o espectro dos pacientes com sepse ou síndrome de angústia respiratória aguda, mas a evidência que sustenta o uso de corticosteroides em baixas doses no choque séptico é controversa. Em um estudo clínico, o corticosteroide (hidrocortisona 50 mg por via intravenosa a cada 6 horas, mais fludrocortisona 50-μg comprimido/dia por tubo nasogástrico ou via oral por 7 dias) aumentou a sobrevida em pacientes sépticos cuja resposta do cortisol sérico após o estímulo com uma infusão intravenosa de 250 μg de corticotrofina foi de no máximo 9 μg/dL.[12] Em um estudo clínico randomizado subsequente de

hidrocortisona (50 mg a cada 6 horas por via intravenosa durante 5 dias) *versus* placebo, entretanto, a mortalidade não foi melhorada, independentemente da resposta do paciente ao estímulo da corticotrofina.[2] A adição de fludrocortisona à hidrocortisona não parece melhor do que a hidrocortisona isoladamente, e a terapia insulínica agressiva para tratar a hiperglicemia que frequentemente acompanha o tratamento com corticosteroides não é melhor que o controle usual da glicose.[13] O tratamento de hidrocortisona é frequentemente associado a uma duração mais curta do choque séptico, mas pode aumentar o risco de superinfecções. As diretrizes de sepse atuais sugerem que os corticosteroides devem ser considerados apenas em pacientes com resposta fraca aos vasopressores.

Os corticosteroides administrados antes dos antibióticos também diminuem as sequelas neurológicas da meningite bacteriana, especialmente pneumocócica (Capítulo 420). O entusiasmo pela terapia com corticosteroides deve ser moderado pelo risco de complicações como superinfecção, neuromiopatia, hiperglicemia, imunossupressão e cura prejudicada de ferida.

Proteína C Humana Recombinante Ativada

A infusão de proteína C ativada (24 µg/kg/g/kg/hora durante 96 horas) diminui a mortalidade, melhora a disfunção de órgãos e diminui biomarcadores de inflamação e coagulação na sepse grave e choque séptico.[14] A proteína C ativada está aprovada para pacientes que apresentam sepse grave e um alto risco de morte, conforme definido por uma escala APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II de 25 ou mais e/ou dois ou mais órgãos disfuncionais (Fig. 108-3). Em comparação, a proteína C ativada não é benéfica em pacientes de baixo risco.[15] A proteína C ativada não foi testada em pacientes com grande trauma, cirurgia recente (em 12 horas), hemorragia ativa, coagulopatia, trombocitopenia ou AVE recente, em virtude do risco aumentado de hemorragia. Mesmo em pacientes sem esses fatores de risco, o tratamento aumenta o risco de hemorragia grave aproximadamente para o dobro e cerca de 0,5% dos pacientes tratados desenvolve hemorragia intracraniana. A proteína C ativada não deve ser usada em pacientes que têm sepse grave com disfunção de um só órgão. Caso os pacientes estejam recebendo baixas doses de profilaxia de heparina subcutânea e a proteína C ativada esteja sendo utilizada, a descontinuação da heparina deve ser analisada cuidadosamente: embora sua descontinuação enquanto utiliza a proteína C ativada reduza o sangramento, a descontinuação também aumenta o risco de AVE[16] e pode aumentar o risco de morte. O uso de proteína C ativada em choque séptico é reavaliado em um grande estudo clínico controlado, randomizado e multicêntrico; até que o estudo esteja completado, a proteína C ativada ainda é recomendada para os pacientes que atenderem aos critérios e não têm nenhuma contraindicação para o seu uso.

Terapias Controversas no Choque Séptico

Deficiência e Uso de Vasopressina

A deficiência de vasopressina e redução no número dos receptores de vasopressina são achados comuns no choque séptico. A vasopressina dilata seletivamente as arteríolas

glomerulares aferentes, mas não as eferentes nos rins, e também dilata as arteríolas pulmonares, cerebrais e coronarianas. A infusão de vasopressina em baixa dose (0,03 a 0,04 U/min) aumenta a pressão arterial, o débito urinário e a depuração de creatinina, enquanto diminui drasticamente as doses de norepinefrina necessárias para manter a pressão arterial em pacientes com choque séptico. Em estudos randomizados, a vasopressina de baixa dosagem adicionada à norepinefrina não foi significantemente melhor do que a norepinefrina isolada conforme necessário,[17] embora a vasopressina adicionada possa ser útil em pacientes em choque menos grave. As complicações da vasopressina incluem isquemia gastrointestinal, débito cardíaco diminuído, necrose cutânea ou digital e parada cardíaca (especialmente com doses > 0,04 U/min).

Hiperglicemia e Insulinoterapia Intensiva

Hiperglicemia e resistência insulínica são comuns no choque séptico. A hiperglicemia é pró-coagulante e estimulante pró-apoptótico, prejudica a função dos neutrófilos, aumenta o risco de infecção, prejudica a cura da ferida, e é associada à mortalidade aumentada. Entretanto, os riscos da hipoglicemia não reconhecida e lesão cerebral podem ser aumentados no choque séptico em virtude da instabilidade da função endócrina e do uso de sedação. Além disso, isquemia e hipóxia cerebrais aumentam a sensibilidade até mesmo à hipoglicemia transitória. No presente momento, a faixa apropriada de glicose e as doses de insulina são controversas. A insulinoterapia intensiva para controlar a hiperglicemia não é benéfica nos pacientes em UTIs devido às taxas significativamente mais altas de hipoglicemia [7,18] e talvez aumento da mortalidade.[18] Portanto, a terapia insulínica intensiva não pode ser recomendada para pacientes com choque séptico.

Disfunção Renal e Diálise

A insuficiência renal aguda é uma complicação importante do choque séptico por causa das suas associadas morbidade, mortalidade e utilização de recursos (Fig. 108-4). Terapia de substituição renal contínua induz menos instabilidade hemodinâmica, em comparação com hemodiálise intermitente, mas nenhuma evidência concludente indica que terapia de substituição renal contínua ou diálise mais intensiva alterem a mortalidade da insuficiência renal aguda. Em pacientes criticamente doentes que têm lesão hepática aguda, a hemodiálise feita em seis vezes por semana não é melhor do que a hemodiálise convencional. A terapia de substituição renal intensiva não é melhor do que a terapia geral padrão ou em pacientes que têm sepse.[19]

B. Respiração — Oxigênio, com volume corrente de 6 mL/kg PCI se ventilado. Desmamar de acordo com o protocolo ARDSNet (Caps. 105 e 106)

C. Circulação

- Objetivos de líquidos, vasopressores, inotrópicos, transfusão incluem:
    - PAM > 65 mmHg
    - PVC 8-12 mmHg
    - Hg 70-90 g/L
    - $SvcO_2$ > 70%

  Considerar cateter de artéria pulmonar ou ecocardiograma, especialmente com conhecida doença cardiovascular; objetivos incluem:
    - Pressão encunhada 8-15 mmHg
        - Índice cardíaco: normal ou aumentado

D. Medicamentos:

- Antibióticos: Espectro estreito para a causa da infecção
- PCA (se indicada): 24 μg/kg/hora em infusão durante 96 horas
- Hidrocortisona [com evidência de insuficiência suprarrenal relativa (ver texto)]: hidrocortisona, 50 mg, intravenosa, a cada 6 horas, e fluorocortisona, 50 μg, compr. via oral ou por tubo NG diariamente por 7 dias

Outro Suporte de Órgãos

- Função renal: Substituição renal contínua
- Profilaxia de TVP: Heparina em baixa dose, 5.000 UI, subcutânea, a cada 12 horas
- Profilaxia de úlcera de estresse: Antagonista do receptor H_2 (p. ex., ranitidina, 50 mg, via intravenosa, a cada 8 horas)
- Nutrição: Preferida enteral
- Sedação: Intermitente, acordando durante o dia

FIGURA 108-4 Cuidado crítico e o tratamento de suporte contínuo no choque séptico. PCA = proteína C ativada; PVC = pressão venosa central; TVP = trombose venosa profunda; Hg = hemoglobina; PCI = peso corporal ideal; PAM = pressão arterial média; NG = nasogástrico; $ScvO_2$ = saturação de oxigênio venoso central.

A dopamina em baixa dose (2 a 4 μg/kg/min) não diminui a necessidade de suporte renal, não melhora os resultados e não é recomendada. Acidose lática é uma complicação comum do choque séptico, mas administração de bicarbonato de sódio no contexto de acidose lática não melhora a hemodinâmica ou a resposta a vasopressores.

Um pequeno estudo clínico controlado e randomizado avaliou o uso de polimixina B hemoperfusão em pacientes com sepse abdominal para reduzir os níveis de endotoxinas do sangue. A polimixina B em hemoperfusão aumentou a pressão sanguínea, diminuiu a necessidade de vasopressores, melhorou a disfunção de órgãos além de reduzir a mortalidade em um terço.[20] No entanto, essa intervenção requer avaliação adicional, antes que possa ser recomendada.

Outras Terapias

A profilaxia de trombose venosa profunda usando heparina em baixa posologia, que pode ser administrada em combinação com proteína C ativada, é recomendada para pacientes que têm sangramento ativo, coagulopatia ou uma contraindicação à heparina (Fig. 108-4). A profilaxia de úlcera de estresse usando antagonistas dos receptores H_2 diminui o risco de hemorragia gastrointestinal. Os inibidores da bomba de prótons podem também ser eficazes, mas não foram tão completamente avaliados no choque séptico.

A nutrição enteral é geralmente mais segura e mais eficaz que nutrição parenteral total, mas nutrição parenteral é necessária às vezes em pacientes com sepse, cirurgia ou trauma abdominais. O emprego de sedação, agentes bloqueadores neuromusculares e corticosteroides deve ser minimizado porque eles podem exacerbar encefalopatia séptica e polineuropatia ou miopatia da sepse. Os pacientes neutropênicos podem beneficiar-se com fator estimulador de colônias de granulócitos (Capítulo 170). O risco de infecção nosocomial é diminuído pelos antibióticos de espectro estreito, desmame precoce do ventilador e remoção e substituição periódicas de cateteres (Capítulo 290).

Prognóstico

A mortalidade de 28 dias do choque séptico é de 40 a 70%. As mortes precoces (nas primeiras 72 horas) são usualmente resultado de choque refratário progressivo apesar da escalada do suporte da vida. As mortes mais tardias por choque séptico (depois do dia 3) são usualmente secundárias à disfunção de múltiplos órgãos. O número de órgãos disfuncionais e a progressão ou falta de melhora da disfunção de órgãos são indicadores de risco aumentado de morte. Outros fatores que anunciam um mau prognóstico são idade aumentada, condição médica subjacente, alto escore APACHE II, concentrações aumentadas de lactato arterial e falta de resposta aos vasopressores. Além disso, evidência recente indica que a demora para implementar a terapia precoce dirigida para objetivos é associada à mortalidade aumentada. Os sobreviventes de sepse que também tinham lesão pulmonar aguda (Capítulo 104) podem ter fraqueza, fadiga e dispneia aos esforços após alta hospitalar devido à disfunção pulmonar, disfunção neuromuscular ou outra disfunção persistente de órgãos.

Grau A

1. Sprung, C. L., Annane, D., Keh, D., et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358:111–124.
2. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342:1301–1308.
3. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345:1368–1377.

4. Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2213–2224.
5. Wiedemann, H. P., Wheeler, A. P., Bernard, G. R., et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564–2575.
6. SAFE. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350:2247–2256.
7. Brunkhorst, F. M., Engel, C., Bloos, F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008; 358:125–139.
8. Annane, D., Vignon, P., Renault, A., et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet*. 2007; 370:676–684.
9. De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of septic shock. *N Engl J Med*. 2010; 362:779–789.
10. Jones, A. E., Shapiro, N. I., Trzeziak, S., et al. Lactate clearance vs. central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2010; 303:739–746.
11. Schuster, M. G., Edwards, J. E., Jr., Sobel, J. D., et al. Empirical fl uconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149:83–90.
12. Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862–871.
13. The COIITS Study Investigators. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303:341–348.
14. Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344:699–709.
15. Abraham, E., Laterre, P. F., Garg, R., et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. 2005; 353:1332–1341.
16. Levy, M., Levy, M., Williams, M., et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Resp Crit Care Med*. 2007; 176:483–490.
17. Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358:877–887.
18. NICE SUGAR. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360:1283–1297.
19. VA/NIH Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008; 359:7–20.
20. Cruz, D. N., Antonelli, M., Fumagalli, R., et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock. *JAMA*. 2009; 301:2445–2452.

Leituras sugeridas

Angus, D. C. Management of sepsis: a 47-year-old woman with an indwelling intravenous catheter and sepsis. *JAMA*. 2011; 305:1469–1477. *Revisão com base em caso.*

Funk, D. J., Kumar, A. Antimicrobial therapy for life-threatening infections: speed is life. *Crit Care Med*. 2011; 27:53–76. *Enfatiza que o reconhecimento precoce de infecção com risco de vida e de iniciação rápida da terapia antimicrobiana apropriada é o elemento crítico na redução da mortalidade.*

Levy, M. M., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., et al. The Surviving Sepsis campaign: results of an international guidelines-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010; 38:367–374. *Sugere que o uso de diretrizes melhora a qualidade da assistência e pode diminuir a mortalidade da sepse grave e choque séptico.*

Winters, B. D., Eberlein, M., Leung, J., et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010; 38:1276–1283. *Os sobreviventes têm maior mortalidade e qualidade de vida enfraquecida por pelo menos 2 anos.*

No Brasil

No Brasil, dados do estudo BASES mostraram que 25% dos leitos das unidades de terapia intensiva são ocupados por pacientes que desenvolveram sepse, e a mortalidade está em torno de 50%. As estimativas nacionais são de que em 2003 houve 398.000 casos, com evolução para choque séptico e óbito em cerca de 227.000 pacientes. Estudos sobre a participação de fatores raciais, sociais e econômicos têm demonstrado que os negros apresentam maior incidência de sepse e pior evolução, independentemente de outros fatores. Contudo, os fatores econômicos e o acesso ao sistema de saúde também são determinantes da evolução clínica quando o paciente desenvolve sepse. Fatores genéticos ligados ao poliformismo de genes das citocinas, como TNF, IL-1 e IL-10, mostraram relação com pior evolução clínica. Esses polimorfismos têm apresentado diferente expressão entre negros e brancos norte-americanos, o que pode explicar as maiores incidência e mortalidade entre os negros. Esses aspectos devem ser realçados no Brasil, tendo-se em vista que a nossa população tem um predomínio de negros maior, e com elevado grau de miscigenação.

No Brasil o ILAS tem promovido a difusão dos conhecimentos sobre sepse, criando programas de orientações para serem seguidos pelos hospitais e dispõem de dados coletados de todo o pais. Consultar http://www.sepsisnet.org/PDF/AulaEpid.pdf e e www.sepsisnet.org/

A proteína C Ativada foi retirada do mercado em dezembro de 2011, após o estudo multicêntrico randomizado em pacientes com quadro de choque séptico demonstrar ineficácia deste fármaco nesta terapia.

Transtornos decorrentes do calor e do frio

William Winkenwerder, Jr. and Michael N. Sawka

Regulação da temperatura

A temperatura corporal é regulada por meio de dois processos paralelos que modificam o equilíbrio térmico do corpo: comportamental (roupas, abrigo, atividade física) e fisiológico (fluxo sanguíneo cutâneo, sudorese, tremor). Receptores térmicos periféricos (pele) e centrais proveem estimulação aferente a um integrador no sistema nervoso central (centro termorregulador hipotalâmico), e qualquer desvio entre a variável controlada (temperatura corporal) e uma variável de referência ("ponto ajustado" de temperatura) resulta em uma resposta de perda ou conservação de calor (Fig. 109-1).

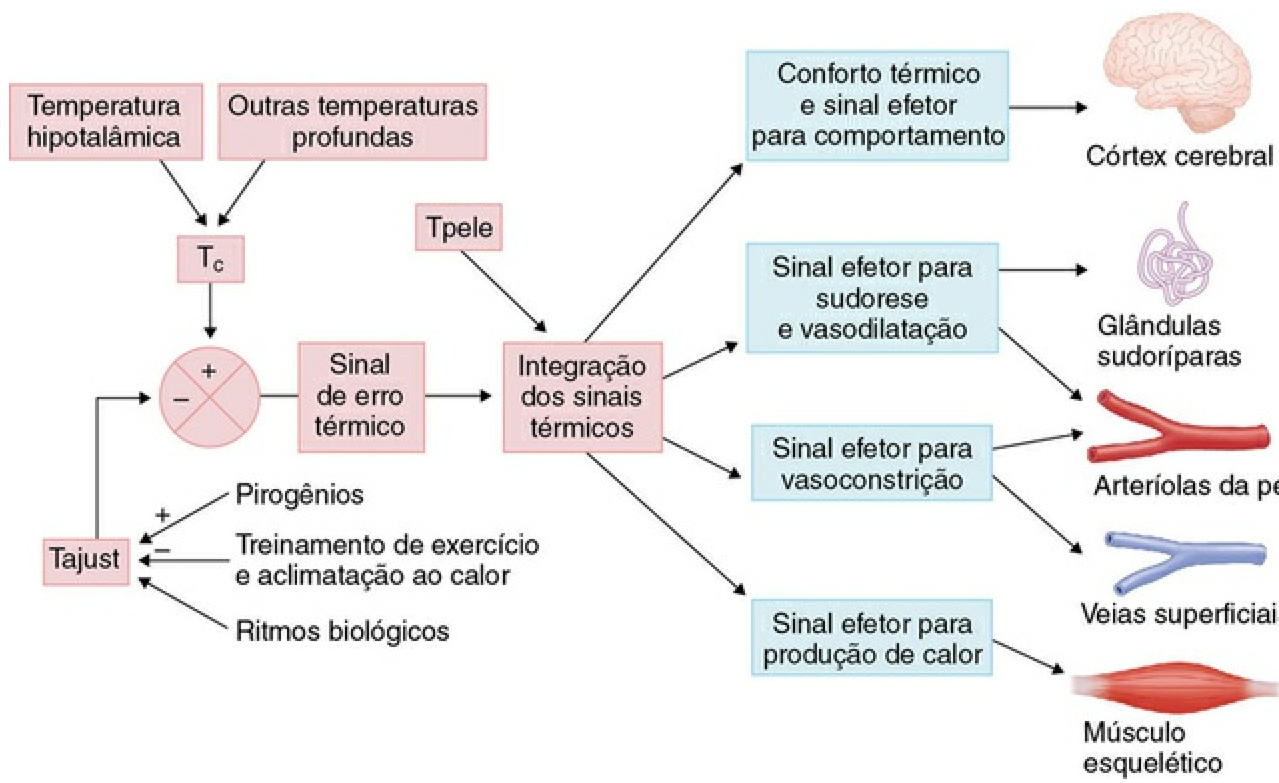

FIGURA 109-1 O controle da termorregulação humana. (De Sawka NM, Young AJ. Physiological systems and their responses to conditions of heat and cold. In: Tipton CM, Sawka MN, Tate CA, Terjung RL, eds. *ACSM's Advanced Exercise Physiology.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:535-563.)

Os seres humanos normalmente regulam a temperatura central em cerca de 37 °C, e flutuações dentro da estreita faixa de 35 °C a 41 °C podem ser toleradas pelas pessoas bem aclimatadas; temperaturas centrais fora desta faixa podem induzir morbidade e

mortalidade. Não existe uma temperatura central única, porque a temperatura varia em diferentes locais profundos do corpo, e essas relações variam durante o repouso e exercício físico. A temperatura do sangue arterial proporciona a "melhor" medida invasiva da temperatura central. O indicador não invasivo mais exato da temperatura central é a temperatura esofágica, seguida em preferência pela temperatura retal, do trato gastrointestinal (pílula de telemetria) e oral. A temperatura na orelha (timpânica e do meato acústico) não deve merecer confiança para julgamento clínico.

Transtornos pelo calor

Definições

Transtornos menores relacionados ao calor incluem miliária rubra, síncope de calor e cãibras de calor. Os transtornos sérios produzidos pelo calor representam um *continuum* desde exaustão pelo calor a colapso devido ao calor.

Epidemiologia

A temperatura corporal pode aumentar por exposição ao calor ambiental (impedimento da dissipação de calor), exercício físico (produção aumentada de calor) e febre (ponto de ajuste elevado). As pessoas febris têm elevações acentuadas na temperatura central quando expostas a alta temperatura ambiente ou a exercício físico, ou a ambos. Transtorno sério pelo calor é associado a uma variedade de fatores individuais, condições de saúde, medicações e fatores ambientais (Tabela 109-1). Envenenamento anticolinérgico e simpatomimético (Capítulo 110) pode induzir hipertermia. Hipertermia maligna (Capítulo 440) é causada pela contração rápida e maciça do musculoesquelético por exposição à anestesia. Síndrome neuroléptica maligna (Capítulo 442) é a hipertermia causada por rigidez muscular a partir do tratamento com medicações neurolépticas (p. ex., antipsicóticos, antidepressivos, antieméticos).

Tabela 109-1

Fatores que predispõem a transtorno térmico grave

FATORES DE RISCO INDIVIDUAIS
Falta de aclimatação
Baixa aptidão física
Peso corporal excessivo
Desidratação
Idade avançada
Crianças pequenas
CONDIÇÕES DE SAÚDE
Inflamação e febre

Doença cardiovascular
Diabetes melito
Gastroenterite
Erupção cutânea, queimadura solar e queimaduras prévias de grandes áreas da pele
Convulsões
Tempestade tireóidea
Síndrome neuroléptica maligna
Hipertermia maligna
Caráter falciforme
Fibrose cística
Lesão da medula espinal
MEDICAMENTOS
Propriedades anticolinérgicas (atropina)
Antiepiléptico (topiramato)
Anti-histamínicos
Glutetimida (Doriden)
Fenotiazinas [uma classe de fármacos antipsicóticos, incluindo clorpromazina (Thorazine), trifluoperazina (Stelazine) e perfenazina (Trilafon)]
Antidepressivos tricíclicos (p. ex., imipramina, amitriptilina)
Anfetaminas, cocaína, *Ecstasy*
Estimulantes ergogênicos (p. ex., efedrina, éfedra)
Lítio
Diuréticos
β-Bloqueadores (p. ex., propranolol e atenolol)
Etanol
FATORES AMBIENTAIS
Alta temperatura
Alta umidade
Pouco movimento do ar
Falta de sombra
Onda de calor
Exercício físico
Roupa pesada
Poluição do ar (dióxido de nitrogênio)

Entretanto, enfermidade pelo calor também pode ocorrer mesmo em indivíduos de baixo risco que tomaram precauções apropriadas para situações às quais foram expostos anteriormente. Historicamente, esses casos inesperados foram atribuídos à desidratação (que prejudica a termorregulação e aumenta a hipertermia e a sobrecarga cardiovascular), mas atualmente suspeita-se que uma prévia exposição térmica ou evento

prévio (p. ex., doença ou lesão) pode tornar as vítimas mais suscetíveis a enfermidade séria pelo calor. Uma teoria é que a lesão ou enfermidade térmica prévia poderia preparar a resposta de fase aguda e aumentar a hipertermia de exercício, induzindo assim inesperada doença grave pelo calor. Outra teoria é que infecção precedente poderia produzir citocinas pró-inflamatórias que desativam a capacidade das células de se proteger contra choque térmico.

Fisiopatologia

O estresse térmico ambiental e de exercício desafia o sistema cardiovascular a distribuir alto fluxo sanguíneo para a pele, onde o sangue se acumula em vasos complacentes ao calor, como os encontrados nas extremidades. Além disso, temperaturas teciduais excessivamente altas (choque térmico > 41 °C) podem produzir lesão tecidual direta; a magnitude e duração do choque térmico influenciam se as células responderão por adaptação (tolerância térmica adquirida), lesão ou morte (apoptótica ou necrótica). Choque térmico, isquemia e respostas inflamatórias sistêmicas podem resultar em disfunção celular, coagulação intravascular disseminada e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Além disso, o fluxo sanguíneo cerebral reduzido, combinado com metabolismo local anormal e coagulopatia, podem levar à disfunção do sistema nervoso central.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Doença térmica branda é comum e pode ser reconhecida pelos seus aspectos clínicos. Miliária rubra (brotoeja) resulta da oclusão dos ductos de glândulas exócrinas e pode ser complicada por infecção estafilocócica secundária. Síncope de calor (desmaio) é causada por insuficiência circulatória temporária como resultado da acumulação de sangue nas veias periféricas — especialmente as das extremidades inferiores. Cãibras de calor (cãibras musculares esqueléticas) ocorrem durante e após exercício intenso e são consideradas resultantes da perda excessiva de sódio no suor.

Enfermidade séria pelo calor muitas vezes não é aparente à avaliação inicial. Os pacientes que exibem sintomas (p. ex., tontura, marcha instável, ataxia, cefaleia, confusão, fraqueza, fadiga, náuseas, vômitos, diarreia) devem receber imediata avaliação do seu estado mental, temperatura central (retal) e outros sinais vitais. Intermação (colapso pelo calor) deve ser o diagnóstico presuntivo em qualquer pessoa que tenha um problema causado pelo calor e estado mental alterado.

A exaustão pelo calor é um transtorno brando a moderado caracterizado por uma incapacidade de sustentar o débito cardíaco com moderadas [>38,5° C (101° F)] a altas [>40° C (104° F)] temperaturas corporais. Ela frequentemente é acompanhada por pele quente suada, desidratação e colapso. Lesão pelo calor é um transtorno moderado a grave caracterizado por lesão de órgão (p. ex., fígado, rim) e de tecido (p. ex., trato digestivo, músculo), com altas temperaturas, usualmente, mas nem sempre acima de 40 °C.

A insolação é uma doença grave caracterizada por alterações do estado mental com altas temperaturas corporais, usualmente, mas nem sempre acima de 40° C (104° F). Colapso pelo calor (intermação) é uma doença grave caracterizada por disfunção do

sistema nervoso central com altas temperaturas corporais, usualmente, mas nem sempre acima de 40 °C. Entretanto, pacientes com uma temperatura central acima de 40 °C não têm universalmente lesão pelo calor ou golpe de calor, e o quadro clínico inteiro, incluindo estado mental e resultados laboratoriais, devem ser considerados em conjunto. Golpe de calor é frequentemente classificado como "clássico" ou "de esforço", com o primeiro sendo observado principalmente em indivíduos que, sob outros aspectos, são enfermos e comprometidos, e o último sendo observado principalmente em indivíduos aparentemente sadios e fisicamente aptos (Tabela 109-2). Vítimas de insolação têm comprometimentos neuropsiquiátricos profundos que se desenvolvem precoce e universalmente. Além disso, insolação pode ser complicada por lesão hepática, rabdomiólise, coagulação intravascular disseminada, desequilíbrio hídrico e eletrolítico, e insuficiência renal.

Tabela 109-2

Comparação do colapso de calor clássico e de exercício

CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	CLÁSSICO	DE EXERCÍCIO
Idade	Crianças pequenas ou idosos	15-55 anos
Saúde	Doença crônica	Geralmente saudáveis
Febre	Incomum	Comum
Tempo prevalente	Frequente em ondas de calor	Variável
Atividade	Sedentário	Exercício vigoroso
Uso de drogas	Diuréticos, antidepressivos, anticolinérgicos, fenotiazinas	Estimulantes ergogênicos ou cocaína
Sudorese	Frequentemente ausentes	Comum
Distúrbios do equilíbrio acidobásico	Alcalose respiratória	Acidose láctica
Insuficiência renal aguda	Rara	Comum (≈15%)
Rabdomiólise	Rara	Comum (aproximadamente 25%)
CK	Levemente elevada	Acentuadamente elevados (500-1.000 U/L)
ALT, AST	Levemente elevada	Acentuadamente elevados
Hipercalemia	Rara	Comum
Hipocalcemia	Rara	Comum
CID	Leve	Não marcadas
Hipoglicemia	Rara	Comum

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CK = creatina cinase; CID = coagulação intravascular disseminada.

Prevenção, tratamento e prognóstico

Enfermidade pelo calor pode ser prevenida pela indução de aclimatação ao calor e tolerância térmica adquirida, manutenção de hidratação adequada, e evitando-se a exposição térmica intensa. A ingestão adequada de líquidos é essencial, e soluções de reidratação oral podem ser preferíveis a outras formas de hidratação.[1]

O tratamento da enfermidade grave pelo calor inclui resfriamento, reidratação e monitoramento (Tabela 109-3). Resfriamento corporal deve ser iniciado imediatamente e continuado até que a temperatura central caia abaixo de 38,8° C (102° F). Resfriamento corporal baixa as temperaturas teciduais e reduz o estresse cardiovascular ao causar vasoconstrição na pele. A imersão ou o envolvimento da pele em compressas de água fria ou gelada com massagem é o método mais eficaz, mas outros métodos eficazes incluem molhar a pele, seguida por evaporação acelerada com ventiladores ou o uso de lençóis gelados e compressas de gelo. O resfriamento pode induzir tremor, o qual não é em geral suficiente para aumentar a temperatura corporal, de modo que o tremor não necessita ser tratado.

Tabela 109-3

Tratamento de transtornos pelo calor

EXAUSTÃO PELO CALOR
Repouso e sombra
Afrouxar e remover roupas
Deitar em posição supina e elevar as pernas
Resfriar ativamente a pele
Líquidos por via oral
Monitorar a temperatura central
Monitorar o estado mental
HIPERTERMIA
Proteger a via respiratória
Inserir pelo menos dois cateteres intravenosos de grosso calibre
Monitorar a temperatura central; as opções incluem artéria pulmonar, termômetro retal, termômetro esofágico
Resfriar ativamente a pele até que a temperatura central atinja 39 °C
Exposição a ambiente frio
Molhar com água (evitar fricção de álcool)
Ventilador continuamente
Banho ou imersão com gelo (22 °C)
Compressas de gelo axilares/inguinais
Infusão de soro fisiológico à temperatura ambiente
Lavagem gástrica/colônica com soro gelado

Lavagem peritoneal com soro frio
Se ocorrer tremor, administrar clorpromazina, 10-25 mg IM
Monitorar quanto a convulsões
Monitorar eletrocardiograma quanto à arritmia
Fazer estudos diagnósticos seriados*

*Eletrocardiograma, radiografia de tórax, hemograma completo com diferencial, contagem de plaquetas, exame de urina, aminotransferases, fosfatase alcalina, bilirrubina, creatina cinase, nitrogênio ureico sanguíneo, creatinina, fosfato, cálcio, glicose, eletrólitos, ácido úrico, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial, produtos de degradação de fibrina, fibrinogênio, gasometria arterial, triagem toxicológica.

Déficits de líquidos e eletrólitos devem ser corrigidos; restauração do volume plasmático com líquidos isotônicos suficientes para sustentar perfusão adequada, conforme julgado pelo débito urinário, constitui uma prioridade. Hipercorreção rápida dos eletrólitos séricos (p. ex., sódio) deve ser evitada. Se rabdomiólise (Capítulo 115) e mioglobinúria estiverem presentes, a manutenção do fluxo urinário ajudará a minimizar lesão renal. Os pacientes devem ser monitorados quanto a arritmia cardíaca e insuficiência respiratória aguda. Medicações a serem evitadas incluem antipiréticos e alguns sedativos com toxicidade hepática. Lorazepam (2 a 4 mg administrados por via intravenosa ao longo de um período de 2 a 5 minutos) é um sedativo seguro em virtude da sua baixa hepatotoxicidade e metabolismo rápido.

Um episódio isolado de exaustão pelo calor não significa uma predisposição a doença pelo calor, e a maioria dos pacientes se recupera várias horas depois do resfriamento e da reidratação. Em contrapartida, na lesão pelo calor e insolação os pacientes não devem ser reexpostos ao calor até que a recuperação esteja completa, e cerca de 10% dos pacientes de intermação permanecem intolerantes ao calor. As consequências a longo prazo de insolação provavelmente incluem lesão orgânica sustentada, que provavelmente explica por que os pacientes têm uma maior mortalidade a longo prazo de doenças cardiovasculares, hepáticas e digestivas.

Lesões provocadas pelo frio

Definições

As lesões pelo fio são classificadas como hipotermia e lesões periféricas pelo frio. Hipotermia é o resfriamento corporal total, enquanto as lesões periféricas pelo frio são localizadas nas extremidades e na pele exposta. As lesões periféricas pelo frio podem ser divididas em sem congelamento (perniose ou frieira [*chilblain*], pé-de-trincheira ou pé-de-imersão [*trench foot*]) e com congelamento (geladura). Hipotermia e lesões periféricas pelo frio ocorrem muitas vezes simultaneamente.

Epidemiologia

Uma variedade de fatores individuais, condições de saúde, medicações e fatores ambientais é associada a uma predisposição a lesão pelo frio (Tabela 109-4).

Tabela 109-4

Risco com predisposição a lesão pelo frio

FATORES DE RISCO INDIVIDUAIS
Roupa e abrigo inadequados
Magreza e pouca gordura corporal
Baixa aptidão física
Idade avançada
Crianças pequenas
Homens e mulheres negros
CONDIÇÕES DE SAÚDE
Queimaduras
Diabetes
Hipoglicemia
Lesões neurológicas
Demência
Hipoadrenalismo, hipopituitarismo e hipotireoidismo
Fenômeno de Raynaud
Caráter falciforme
Trauma
Lesão da medula espinal
MEDICAMENTOS
Álcool
Anestésicos
Antidepressivos
Agentes antitireóideos
Sedativos e narcóticos
FATORES AMBIENTAIS
Temperaturas frias
Intenso movimento do ar
Chuva e imersão
Contato da pele com metais e combustíveis
Exposição repetida ao frio
Fadiga física
Imobilidade
Ambientes em alta altitude e baixa tensão de oxigênio

Fisiopatologia

Exposição ao frio provoca vasoconstrição para reduzir a transferência de calor entre o centro do corpo e o tecido periférico (pele, gordura subcutânea). Esta resposta vasoconstritora defende a temperatura central, mas à custa de temperaturas declinantes dos tecidos periféricos, o que contribui para lesões periféricas pelo frio. A hipotermia diminui a atividade enzimática, interfere nas funções fisiológicas (p. ex., coagulação, respiração, condução e ritmo cardíacos), prejudica a expressão de citocinas e pode induzir lesão e morte celulares.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Hipotermia é uma temperatura central abaixo de 35 °C, e as manifestações clínicas são relacionadas à temperatura central alcançada (Tabela 109-5). A onda J clássica no eletrocardiograma aparece a uma temperatura central de cerca de 33,9 °C (Fig. 109-2).

Tabela 109-5

Hipotermia: estágios e manifestações clínicas

	Temperatura Central		
ESTÁGIO	**° F**	**° C**	**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**
Normotermia	98,6	37,0	
Hipotermia branda	95,0	35,0	Diurese de frio, tremor máximo
	93,0	33,8	Ataxia, mau julgamento, onda J
	91,0	32,7	Amnésia, pressão arterial difícil de medir
Hipotermia moderada	89,0	31,6	Estupor, pupilas dilatadas
	87,0	30,5	Tremor cessa
	85,0	30,0	Arritmias cardíacas, insulina inativa
	82,0	27,8	Inconsciência, fibrilação ventricular provável
	80,0	26,6	Ausência de reflexos musculares
Hipotermia profunda	78,0	25,5	Distúrbios acidobásicos, sem resposta à dor
	75,0	23,8	Edema pulmonar, mortalidade por hipotermia de exercício
	73,0	22,7	Ausência de reflexos corneanos
	66.0	18,8	Parada cardíaca
	62.0	16,6	Eletrocardiograma isoelétrico
	57.6	14,2	Mais baixa sobrevida de lactente de hipotermia acidental
	48,2	9,0	Mais baixa sobrevida adulta de hipotermia acidental

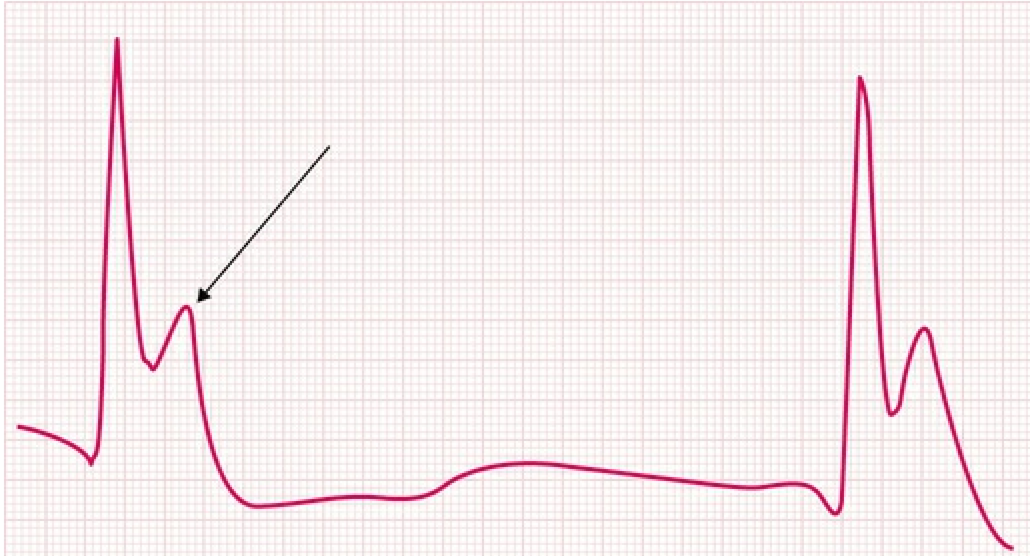

FIGURA 109-2 Onda J (Osborne).

Perniose (Capítulo 80) manifesta-se como lesões inflamatórias localizadas da pele que mais frequentemente acometem a superfície dorsal dos dedos das mãos, mas orelhas, face e canelas expostas são áreas comuns. Pé-de-trincheira é causado por exposição úmido-fria prolongada (p. ex., meias ou luvas molhadas), o que pode causar necrose de pele e lesão nervosa. Pé-de-trincheira é frequentemente acompanhado por infecção e sensibilidade aumentada à dor. Geladura é o congelamento dos tecidos, e pode ser classificada em primeiro grau (superficial, *frostnip*), segundo grau (pele total), terceiro grau (tecido subcutâneo) e quarto grau (tecido extenso e osso). Geladura exige consulta cirúrgica uma vez feito o diagnóstico.

Prevenção, tratamento e prognóstico

Os seres humanos demonstram mínima aclimatação ao frio, de modo que a prevenção depende principalmente de evitar exposição ao frio e de adequadas proteção e ingestão calórica para suportar o metabolismo. O tratamento da hipotermia depende da temperatura central (Tabela 109-6). As roupas úmidas dos pacientes devem ser removidas, e eles devem receber isolamento seco. Tremor é um mecanismo de reaquecimento fisiológico eficaz e não deve ser suprimido farmacologicamente. Pacientes moderada e profundamente hipotérmicos necessitarão de reaquecimento ativo. Reaquecimento a uma velocidade de 0,5 °C a 1,0 °C por hora é aceitável, a não ser que o reaquecimento agressivo seja justificado em pacientes com trauma importante (porque a coagulação é dificultada pela hipotermia) ou parada cardíaca.

Tabela 109-6

Tratamento de hipotermia

ESTÁGIO	TRATAMENTO	REAQUECIMENTO CORPORAL
Hipotermia branda	Monitorar sinais vitais	Isolar
	Soro fisiológico morno intravenoso	Tremor
	Oxigênio	Banho morno
	Monitorar eletrocardiograma quanto a arritmia	Ativar cobertor para aquecimento
Hipotermia moderada	Estudos diagnósticos* Terapia intensiva Prever infecção e disfunção de múltiplos órgãos	Evitar perda extra de calor suplementando reaquecimento pela via respiratória Irrigação do cólon Diálise peritoneal
Hipotermia profunda	Estudos diagnósticos	Reaquecimento central

*Consulte a Tabela 109-3. Também lactato desidrogenase, lactato sérico, cortisol, hormônio estimulante da tireoide, T3 e T4.

Os pacientes devem ser aquecidos delicadamente porque fibrilação ventricular é facilmente precipitada. Quando a fibrilação ventricular está presente, choques elétricos repetidos não devem ser tentados até que a vítima tenha sido reaquecida a uma temperatura central acima de 30 °C; em vez disso, ressuscitação cardiopulmonar deve ser mantida durante este período. Arritmias podem ser tratadas com lidocaína, propranolol ou bretílio. Resfriamento corporal induz diurese de frio, de modo que o volume plasmático necessita ser restabelecido para suportar perfusão adequada: os pacientes devem receber uma infusão intravenosa de 250 a 1.000 mL de dextrose a 5% em soro fisiológico aquecida a (40 a 42° C [104 a 108° F]). Solução de Ringer lactato deve ser evitada porque o fígado não é capaz de metabolizar lactato eficientemente durante a hipotermia. Se hipoglicemia, intoxicação por álcool ou opiáceo estiverem contribuindo para a hipotermia, pode ser indicada glicose intravenosa

Tecidos congelados devem ser protegidos de atrito ou trauma e ser delicadamente reaquecidos em banho-maria (38 °C a 43 °C [100 a 108° F]). Tecido congelado não deve ser descongelado até que haja a confiança em sua capacidade de manter o calor, uma vez que o recongelamento causa mais lesões. Os pacientes devem receber ibuprofeno, antibióticos e, possivelmente, um analgésico.

Síndromes Hipotérmicas

Broncoespasmo induzido por exercício (Capítulo 87) pode ser desencadeado por exercício no ar frio, particularmente em pacientes expostos ao frio. O *livedo reticularis* (Fig. 80-2, Capítulo 80) é de membros com a exposição ao frio. Crioglobulinemia (Capítulo 193) ocorre quando imunoglobulinas (IgM, IgG) precipitam-se de forma reversível após resfriamento e contribuem para impedir o fluxo sanguíneo capilar nos tecidos hipotérmicos. Urticária de frio (Caps. 260 e 448) é o desenvolvimento de eritema e placas localizados e generalizados na pele exposta ao frio. Hipotermia paroxística é o

abaixamento periódico do ponto ajustado do termorregulador e frequentemente é associada a anormalidades hipotalâmicas. Fenômeno de Raynaud (Fig. 80-5, Capítulo 80) é a vasoconstrição intensa com sensibilidade à dor nos membros expostos ao frio.

Hipotermia

Em pacientes de trauma (Capítulo 112), a hipotermia não intencional [<34° C (93° F)] é associada a morbidade e mortalidade aumentadas devido a comprometimento da coagulação, vasoconstrição periférica, depressão respiratória e aumento do risco de arritmias cardíacas. O tremor agrava problemas de perfusão, pois demanda fluxo sanguíneo para suportar o metabolismo aumentado em músculos em contração. Pacientes de trauma se tornam hipotérmicos devido à perda de calor por expor cavidades, exposição ambiental, infusão de líquidos frios e isquemia, que depleta as reservas de energia celular. A temperatura corporal deve ser medida, e ações apropriadas devem ser tomadas para restaurar a normotermia durante o tratamento inicial de pacientes com trauma.

Hipotermia terapêutica e hipertermia

Hipotermia Terapêutica

A hipotermia terapêutica fornece benefícios ao metabolismo, suprimindo a produção de radicais livres, peroxidação de lipídios, os produtos inflamatórios, liberação de aminoácidos excitatórios e liberação de cálcio. Indução de hipotermia leve (32C° a 34° C [89 a 93° F]) por 12 a 24 horas fornece benefícios em longo prazo para pacientes após uma parada cardíaca (Capítulo 63).[2] Foram testados para lesão da medula espinal, mas não foi demonstrando um benefício consistente em neonatos com lesão cerebral traumática ou encefalopatia hipóxico-isquêmica.[3,4] Hipotermia leve pode ser benéfica para pacientes que sofrem de choque hemorrágico, lesão cerebral ou acidente vascular encefálico.

A hipotermia terapêutica deve ser iniciada tão logo seja possível, tanto por resfriamento da pele (p. ex., compressas de resfriamento para a axila, na virilha, cabeça e pescoço enquanto, simultaneamente, tratando o paciente com um cobertor de resfriamento, colchão de água, ou ventilador), resfriamento endovascular, ou ambos. Resfriamento endovascular pode ser alcançado pela infusão de líquidos frios (p. ex., 30 mL/kg de cristaloides a 4° C [40° F]) ou por dispositivos de demora. O resfriamento por lavagens peritoneal e pleural geralmente não é usado. Resfriamento endovascular fornece um resfriamento mais rápido e mais bem controlado do que o resfriamento da pele. Respostas termorreguladoras (calafrios e vasoconstrição periférica) resistem à hipotermia induzida e elevada pressão arterial e, portanto, devem ser controladas farmacologicamente. Meperidina em baixa dose (p. ex., 12,5 mg por via intravenosa) pode enfraquecer o tremor sem toxicidade excessiva.

Hipertermia - Tratamento

Tratamento com hipertermia (corpo inteiro ou regional) é uma técnica experimental usada como um adjunto à quimioterapia ou radioterapia em pacientes com câncer avançado. Hipertermia (40° C a 43° C [104 a 109° F]) isolada pode danificar ou matar as células do câncer, mas, mais importante, hipertermia pode potencializar a eficácia da quimioterapia e radiação por amolecimento do tecido tumoral, reduzindo, assim, sua pressão intersticial.

Hipertermia corporal total normalmente é induzida por calor radiante aplicado externamente, por micro-ondas ou por circulação extracorpórea. Temperaturas-alvo geralmente são alcançadas por 1 a 2 horas e, então, mantidas por aproximadamente 1 hora, seguidas por uma fase de resfriamento de 1 hora. Em geral, os pacientes são sedados enquanto as temperaturas do núcleo e da pele são monitoradas. Na hipertermia regional do corpo, a parte do corpo onde o tumor é localizado é aquecida enquanto é perfundida ou inundada por uma solução aquecida que contém medicamentos antineoplásicos.

Grau A

1. Ishikawa, T., Tamura, H., Ishiguro, H., et al. Effect of oral rehydration solution on fatigue during outdoor work in a hot environment: a randomized crossover study. *J Occup Health*. 2010; 52:209–215.
2. Janata, A., Holzer, M. Hypothermia after cardiac arrest. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 52:168–179.
3. Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxia encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009; 361:1349–1358.
4. Hutchison, J. S., Ward, R. E., Lacroix, J., et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med*. 2008; 358:2447–2456.

Leituras sugeridas

Holzer, M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2010; 363:1256–1264. *Análise.*

Metzger, K. B., Ito, K., Matte, T. D. Summer heat and mortality in New York City: how hot is too hot? *Environ Health Perspect*. 2010; 118:80–86. *O risco sobe abruptamente em um índice de calor entre 95 e 100 ° F.*

Nelson, N. G., Collins, C. L., Comstock, R. D., et al. Exertional heat-related injuries treated in emergency departments in the U.S. 1997-2006. *Am J Prev Med*. 2011; 40:54–60. *Análise de cerca de 55.000 casos.*

Envenenamento agudo

Marsha D. Ford

Epidemiologia

A cada ano, mais de 4 milhões de casos de envenenamento, suspeitados ou verificados, e 300.000 admissões hospitalares relacionadas ocorrem nos Estados Unidos. As mortes relacionadas a envenenamento totalizam mais de 30.000 por ano e estão aumentando. Envenenamentos intencionais relacionados a lesões são agora a segunda principal causa de morte nos Estados Unidos, e excedem os acidentes de veículo a motor como a principal causa de morte relacionada a lesões em adultos de 34 a 56 anos de idade. Cerca de 92% dessas mortes envolvem predominantemente prescrição de medicamentos analgésicos opioides. A incidência de autoenvenenamento proposital recorrente é de 12 a 18%, a maioria ocorrendo em até 3 meses da tentativa original. Esses fatos enfatizam a necessidade de tratamento agressivo dos pacientes envenenados, incluindo intervenção psiquiátrica precoce para comportamento suicida, a fim de reduzir óbitos e tentativas repetidas (Capítulo 404).

Diagnóstico

Para diagnóstico e tratamento dos pacientes com intoxicações, cinco áreas de conhecimento e habilidade são necessárias para identificar e tratar fatores que contribuem para o risco de morte ou disabilidade em longo prazo: (1) anamnese; (2) exame clínico, com reconhecimento de síndromes tóxicas específicas ou *toxídromos*; (3) uso apropriado de testes diagnósticos; (4) tratamento, incluindo estabilização inicial e cuidado crítico, descontaminação e administração de antídotos para envenenamentos específicos e (5) uso de métodos para intensificar a eliminação de toxinas específicas.

Histórico

Os detalhes obtidos a respeito das exposições tóxicas incluem os fármacos e toxinas envolvidos e suas quantidades estimadas ou conhecidas, a hora e as vias de exposição, os sinais e sintomas do paciente e qualquer tratamento já administrado. Um tóxico é definido como um produto químico capaz de prejudicar um organismo biológico; essa definição engloba toxinas, que derivam de organismos vivos, assim como fármacos e outros produtos químicos e industriais. A determinação da cronicidade é importante porque os sinais e sintomas da intoxicação crônica (Capítulo 21) podem diferir daqueles da intoxicação aguda e aguda sobre crônica. Por exemplo, um histórico de colapso agudo

reduz as possibilidades tóxicas a alguns gases, químicos e fármacos. Uma história das medicações disponíveis (p. ex., medicações do paciente, cônjuge, parente ou amigo); uso de medicações vendidas sem prescrição, suplementos herbáceos/dietéticos ou remédios caseiros; e atividades ocupacionais e avocacionais devem ser obtidos. As histórias ocupacional e avocacional devem incluir o trabalho e o *hobby* atuais e todos os passados, focalizando-se substâncias químicas, metais e gases. Condições médicas conhecidas podem sugerir classes de medicações disponíveis ao paciente. O histórico, que pode ser incompleto se o paciente for confuso ou suicida, deve ser correlacionado com apresentação e evolução clínicas. Histórico adicional de parentes e amigos e achados da cena conforme relatados pelo pessoal transportador do serviço médico de emergência podem ser relevantes.

Exame Físico

O exame clínico deve focalizar nos sinais vitais; no exame dos olhos, orelhas, nariz e garganta; e nos sistemas neurológico, cardiopulmonar, gastrointestinal e dermatológico. Achados podem sugerir certas toxinas pelo reconhecimento de toxídromos, os quais são agregados de sinais e sintomas típicos de envenenamento com agentes adrenérgicos, colinomiméticos, anticolinérgicos, opioides e sedativo-hipnóticos (Tabela 110-1). Os pacientes podem apresentar-se com alguns ou todos esses sinais e sintomas; um quadro clínico incompleto não exclui um toxídromo em particular, mas ainda pode auxiliar o clínico na identificação da categoria correta de toxina envolvida.

Tabela 110-1

Toxídromos e drogas e intoxicantes associadas

Características das Síndromes			
TOXÍDROME	**SINAIS VITAIS**	**ÓRGÃO FINAL**	**DROGAS/INTOXICANTES**
Adrenérgico	Hipertensão, hipertermia, taquicardia, taquipneia	Agitação, arritmias, diaforese, midríase, convulsões	Anfetaminas, cafeína, cocaína, efedrina/pseudoefedrina/ *Ephedra* sp, fenilpropanolamina[*], teofilina
Anticolinérgico	Hipertermia, taquicardia	Agitação/delírio, sons intestinais diminuídos/ausentes, pele/membranas mucosas ruborizadas secas, midríase/visão turva, convulsões, retenção urinária	Antagonistas de primeira geração dos receptores H, (p. ex., anti-histamínicos clássicos), alcaloides da beladona (p. ex., escopolamina, hiosciamina) de plantas (p. ex., *Datura* sp. — meimendro, dulcamara), benzotropina, antidepressivos cíclicos, diciclomina, relaxantes musculares (p. ex., orfenadrina, ciclobenzaprina), triexifenidil
Colinomimético	Taquicardia/bradicardia[†]	Agitação/delírio/coma, broncorreia, broncoespasmo, diaforese, fasciculações, lacrimejamento, miose, micção, diarreia/vômitos, convulsões	Carbamatos, inibidores da colinesterase (p. ex., fisostigmina, neostigmina, edrofônio), cogumelo *Inocybe* ou *Clitocybe* sp, gases nervosos (p. ex., soman, sarin), compostos organofosforados
Opiáceo/opioide	Bradicardia, bradipneia/ apneia, hipotensão (rara), hipotermia	Depressão do SNC, hipotonia, miose, midríase (dextrometorfano, meperidina, pentazocina)	Codeína, fentanil/fentanis projetados, heroína, opioides (p. ex., hidrocodona, oxicodona, meperidina, morfina), propoxifeno, α_2-agonistas centrais (p. ex., clonidina, imidazolinas)
Sedativo-hipnótico	Bradipneia/apneia, hipotensão, hipotermia	Ataxia, depressão do SNC, hiporreflexia, fala pastosa, estupor/coma	Barbitúricos, benzodiazepinas, brometos, hidrato de cloral, etanol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, meprobamato, metaqualona, metiprilon, propofol, zolpidem

SNC = sistema nervoso central.

[*]Bradicardia reflexa pode ocorrer como resultado de um efeito agonista α-adrenérgico puro.

[†]Taquicardia pode ocorrer inicialmente como resultado de um efeito nicotínico pré-ganglionar; à medida que a toxicidade progride, predominam efeitos muscarínicos pós-ganglionares, e se desenvolve bradicardia.

Sinais Vitais

Taquicardia pode ocorrer com inúmeras toxinas, com ansiedade e com outras condições não toxicológicas, e não é um achado útil. O limitado diagnóstico diferencial de bradicardia induzida por toxina inclui antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio tipo L (diltiazem ou verapamil), glicosídeos cardíacos, agonistas dos receptores α-adrenérgicos (p. ex., fenilpropanolamina, cujos efeitos são mediados pelos barorreceptores), ácido γ-hidroxibutírico, opioides, sedativo-hipnóticos,

agonistas α2-adrenérgicos centrais, organofosforados, carbamatos, cianeto, cogumelos que contêm muscarina (espécies de *Clitocybe*, *Inocybe*), inibidores terapêuticos da colinesterase (p. ex., fisostigmina), antidepressivos cíclicos (bradicardia é um sinal pré-terminal) e alguns fármacos antiarrítmicos (p. ex., procainamida, flecainida e outros fármacos das classes IA e IC).

Muitos tóxicos causam *hipotensão* (Capítulo 7). Os mecanismos fisiopatológicos primários são resistência vascular periférica diminuída, contratilidade miocárdica diminuída, hipovolemia secundária a vômito ou perda de volume intravascular e, ocasionalmente, arritmias. Causas comuns de *hipertensão* (Capítulo 67) incluem anfetaminas, cocaína, efedrina e agentes similares, ergotamina, fenciclidina, nicotina, fenilpropanolamina, hormônios tireoideanos e intoxicação crônica por chumbo. A pressão arterial pode elevar-se inicialmente no envenenamento por antidepressivos cíclicos, agonistas α2-adrenérgicos centrais e inibidores da monoaminoxidase.

Hipertermia (Capítulo 109) ocorre com tóxicos que causam agitação ou atividade motora excessiva (p. ex., cocaína, fenciclidina, inibidores da monoaminoxidase, estricnina), desacoplam a fosforilação oxidativa (p. ex., salicilatos, dinitrofenol), aumentam a taxa metabólica (hormônios tireóideos), prejudicam a sudorese (p. ex., anti-histamínicos, anticolinérgicos, cocaína, fenotiazinas, zonisamida), causam vasoconstrição (p. ex., anfetaminas, efedrina) ou prejudicam a vasodilatação e alteram a percepção do calor (cocaína). Outros estados induzidos por tóxicos associados à hipertermia incluem hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica, febre de vapor metálico e aspiração de hidrocarboneto. *Hipotermia* induzida por tóxico é tipicamente decorrente de sedativo-hipnóticos, opioides, barbitúricos, etanol, fenotiazinas, ou agentes hipoglicemiantes como insulina, sulfonilureias, meglitinidas ou fruta *akee* verde, também conhecida como Sapida de Blighia, originária da Jamaica. A saturação de oxigênio medida pela *oximetria* de pulso diminui com hipoxemia verdadeira ou metemoglobinemia (Capítulo 161), mas permanece normal ou pode estar aumentado no envenenamento por monóxido de carbono (Capítulo 94).

Olhos, Orelhas, Nariz e Garganta

Miose bilateral induzida por toxina (Fig. 110-1) tem um diagnóstico diferencial limitado que inclui α_2-agonistas centrais, como clonidina e as imidazolinas; olanzapina; opioides; organofosforados/carbamatos; inibidores terapêuticos da colinesterase (p. ex., fisostigmina); fármacos oftálmicos mióticos tópicos (p. ex., pilocarpina) e, variavelmente, fenciclidina, fenotiazinas, etanol e alguns sedativo-hipnóticos (Capítulo 432). Hemorragia pontina é o principal diagnóstico não toxicológico a considerar em um paciente comatoso com pupilas mióticas (Capítulo 415). Midríase é um achado inespecífico. Uma pupila dilatada unilateral pode ser decorrente de aplicação ocular tópica de simpatomiméticos (p. ex., fenilefrina), anti-histamínicos ou agentes anticolinérgicos (p. ex., pó ou seiva de espécies de *Datura*) e pode ser causada por um adesivo retroauricular de escopolamina. A incapacidade de o colírio de pilocarpina a 4% tópico constringir a pupila indica o diagnóstico de dilatação pupilar decorrente de um agente midriático tópico. Perturbações visuais, incluindo cegueira parcial ou total como resultado de toxicidade sistêmica, foram

descritas com agentes anticolinérgicos, monóxido de carbono, digital, etambutol, metanol, brometo de metila, quinina e agentes que são associados a pseudotumor cerebral, incluindo antimicrobianos (p. ex., ampicilina, metronidazol, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfas e tetraciclina), glicocorticosteroides, chumbo, lítio, anticoncepcionais orais, fenotiazinas, fenitoína e vitamina A. Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica desenvolveu-se após o uso de sildenafil e outros fármacos relacionados (Capítulo 242); relação causal é desconhecida.

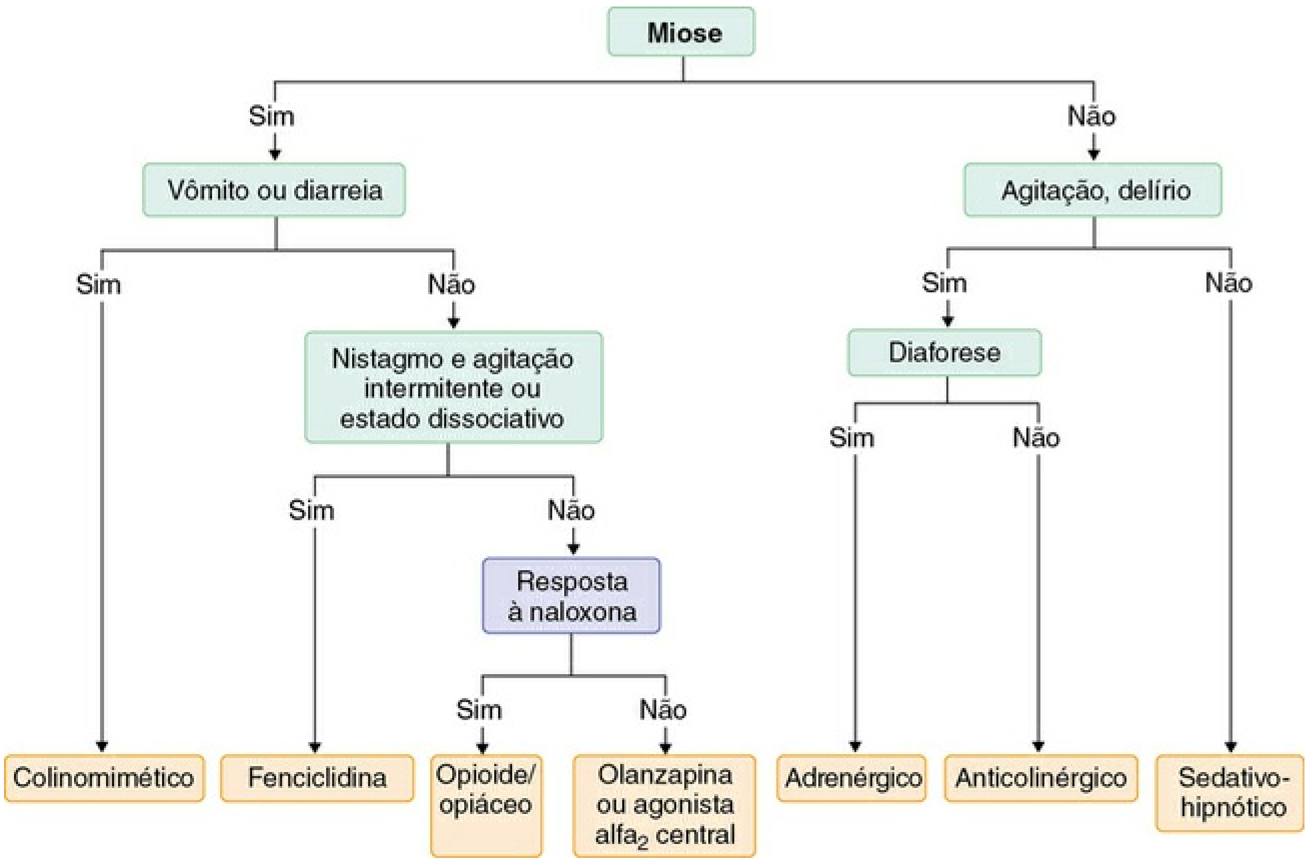

FIGURA 110-1 Algoritmo de diagnóstico usando o tamanho das pupilas.

Perda auditiva aguda (Capítulo 436) pode ocorrer como efeito tóxico de aminoglicosídeos, bromatos, cloroquina, cisplatina, carboplatina, diuréticos de alça em alta dose, mostarda de nitrogênio, quinina, salicilatos, vimblastina e vincristina. Erosões e perfurações do septo nasal podem ser decorrentes da exposição crônica à cocaína intranasal (Capítulo 33) ou da inalação de vapores de cromo e níquel (Caps.93 e 94).

Sistema Neurológico

Muitas toxinas afetam o sistema nervoso central (SNC) e são capazes de produzir delírio agitado, depressão ou convulsões (Tabela 110-2). Aspectos característicos de várias toxinas podem ajudar a fazer o diagnóstico correto. Pacientes abstendo-se de opioides são alertas e orientados, enquanto pacientes abstinentes de álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos e outros sedativo-hipnóticos podem estar desorientados. Depressão do SNC como quadro inicial também pode desenvolver-se com grandes ingestões de acetaminofeno ou ibuprofeno. Isoniazida e teofilina são assinaladas por produzirem

convulsões refratárias às doses usuais de benzodiazepínicos e barbitúricos. Piridoxina trata convulsões induzidas pela isoniazida aumentando o ácido γ-aminobutírico no SNC; fenitoína é relativamente ineficaz para convulsões induzidas pela teofilina. Ingestões de plantas ou cogumelos também podem produzir depressão do SNC [p. ex., espécies de *Rhododendron*, *Solanum* (dulcamara), *Taxus* (teixo), *Sophora* (feijão mescal)], estimulação do SNC [p. ex., *Catha edulis* (khat), *Strychnos nux vomica* (contém estricnina), espécies de *Cicuta* (cicuta aquática) e *Ephedra* (chá mórmon)] efeitos atropínicos [p. ex., *Atropabelladona* (meimendro), espécies de *Datura* (estramônio)] e efeitos colinomiméticos [p. ex., o gênero *Nicotiana* (tabaco), *Conium maculatum* (cicuta venenosa) e cogumelos *Inocybe* e *Clitocybe*]. Convulsões também podem ocorrer com muitas dessas plantas e com cogumelos que contêm giromitrinas (p. ex., espécies de *Gyromitra*) e muscimol (p. ex., *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina*).

Tabela 110-2

Efeitos de intoxicantes no sistema nervoso central

	Efeitos no SNC		
CATEGORIAS DE INTOXICANTES/AGENTES	**DELÍRIO AGITADO**	**NÍVEL DIMINUÍDO DE CONSCIÊNCIA**	**CONVULSÕES**
CATEGORIAS			
Agonistas adrenérgicos	•		•
Agentes anticolinérgicos	•	•	•
Anticonvulsivos		•	• (Paradoxal com alguns agentes)
Drogas antipsicóticas	•	•	•
Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos		•	•
Agentes alucinogênicos	•		•
Inibidores da monoaminoxidase	•	•	•
Opioides	• (Propoxifeno, normeperidina, tramadol)	•	• (Propoxifeno, normeperidina, tramadol)
Sedativo-hipnóticos		•	• (Raras)
Agonistas da serotonina	•	•	•
AGENTES			
Anfetaminas, cocaína	•	•	•
Anti-histamínicos (primeira geração, p. ex., difenidramina)	•	•	•
Barbitúricos		•	
Benzodiazepinas		•	
Antidepressivos cíclicos	•	•	• (Podem ser adiadas com bupropiona)
			•

Inibidores da citocromo oxidase (p. ex., monóxido de carbono, cianeto, sulfeto de hidrogênio e azidas)		•	
Alcaloides da Ephedra e agentes similares			•
Y-Hidroxibutirato e precursores	•	•	• (Raras)
Lítio	•	•	•
Compostos organofosforados/carbamatos (p. ex., diazinon, malathion, fenthion/carbaril)	•	•	•
Salicilatos	•	•	•
ISRSs/IRSs	•	•	• (Incomuns)
Abstinência de álcool, barbitúricos, benzodiazepinas e outros sedativo-hipnóticos	•	•	•
Abstinência de opioides			• (Descritas apenas em recém-nascidos)

IRSs = inibidores da recaptação de serotonina; ISRSs = inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Axonopatia distal, uma degeneração primária dos axônios do sistema nervoso periférico com degeneração secundária da bainha de mielina, é o tipo predominante de neuropatia periférica induzida por tóxico. Os agentes causadores incluem monômero de acrilamida, cloreto de alila, arsênico (inorgânico), capsaicina, dissulfeto de carbono, cloranfenicol, cisplatina, colchicina, cianato, dapsona, ddC, ddI, dissulfiram, etambutol, etanol, óxido de etileno, sais de ouro, hexaclorofeno, *n*-hexano, hidralazina, isoniazida, chumbo, mercúrio, brometo de metila, metil *n*-butil cetona, metronidazol, nitrofurantoína, óxido nitroso, alguns organofosforados, fenol, platina, podofilotoxina, bifenilas policloradas, piridoxina, tacrolimo, taxoides, talidomida, tálio, vidarabina, alcaloides da pervinca e cloreto de vinila. Amiodarona e arsênico podem produzir uma neuropatia desmielinizante, enquanto a piridoxina pode produzir uma neuronopatia sensitiva.

A transmissão neuronal pode ser alterada por aminoglicosídeos; venenos de *Latrodectus* spp. (aranhas viúvas-negras), escorpiões (só o escorpião da cortiça, *Centruroides exilicauda*, nos Estados Unidos) e serpentes crotalídeas (p. ex., cascavel) e elapídeas; brevetoxina (crustáceos) e ciguatoxina (vários peixes); fármacos bloqueadores neuromusculares; nicotina e alcaloides correlatos; saxitoxina (crustáceos); organofosforados e carbamatos; tetrodotoxina (baiacu, certos polvos, salamandras, salamandras aquáticas e outros); e veratridina (p. ex., falso heléboro) (Capítulo 382). Os nervos cranianos podem ser afetados por dissulfeto de carbono, ciguatoxina, ácido domoico (crustáceos), veneno elapídico, metabólitos do etileno glicol, escorpião da cortiça, saxitoxina, tetrodotoxina, tálio e tricloroetileno. Mononeuropatias e neuropatias vasculíticas não tendem a ser induzidas por toxina (Caps. 113 e 114).

Efeitos Cardiopulmonares

O exame deve focalizar-se na pressão arterial, frequência cardíaca, anormalidades eletrocardiográficas (p. ex., ritmo, condução, despolarização e repolarização) e achados pulmonares, incluindo oximetria de pulso. Fármacos e tóxicos que comumente causam

outras arritmias ou anormalidades de condução incluem antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, butinofenonas (p. ex., droperidol), antagonistas dos canais de cálcio tipo L, glicosídeos cardíacos (p. ex., digoxina, bufadienolídeos encontrados no veneno do sapo tóxico e poções “do amor” ilícitas, e cardenolídeos, encontrados em plantas como espirradeira e lírio-do-vale), hidrato de cloral, cloroquina, cocaína, antidepressivos cíclicos, etanol, hidrocarbonetos halogenados (p. ex., halotano, tricloroetileno), magnésio, potássio, propoxifeno, tioridazina/mesoridazina, e antiarrítmicos e outros agentes que afetam os canais de sódio miocárdicos ativados por voltagem (p. ex., bupivacaína, cloroquina, cocaína, antidepressivos cíclicos, flecainida, mexilitina, quinidina, procainamida, propafenona) e canais de potássio [p. ex., astemizol, cisaprida, eritromicina (especialmente quando tomados concomitantemente com inibidores do citocromo P-4503 A; Capítulo 27), quinidina, sotalol, terfenadina]. Ecocardiografia à beira do leito pode revelar contratilidade miocárdica deprimida decorrente de agentes que bloqueiam o canal de sódio miocárdico ativado por voltagem, antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, antidepressivos cíclicos, magnésio, arsênico, ciguatoxina, cianeto, etanol, ferro, veneno de escorpião e tetrodotoxina.

Os efeitos tóxicos imediatos que ameaçam a vida incluem lesão pulmonar aguda e edema pulmonar, síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e fibrose pulmonar de desenvolvimento rápido ou bronquiolite obliterante. As síndromes e agentes etiológicos típicos incluem edema pulmonar (antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, antiarrítmicos, daunorrubicina e doxorrubicina), lesão pulmonar aguda/SARA (anfetaminas, cádmio, cloro, cocaína, etclorvinol, metotrexato, opioides/heroína, *paraquat*, salicilatos e inalação de fumaça, cloreto de zinco, brometo de metila e cloreto de metila), e fibrose pulmonar de desenvolvimento rápido/bronquiolite obliterante (dióxido de nitrogênio e *paraquat*).

Efeitos Gastrointestinais

Achados de náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são inespecíficos e devem ser interpretados no contexto de outros achados. Agentes que produzem toxicidade grave ou ameaçadora à vida com achados gastrointestinais precoces incluem ingestões de ácido ou grandes ingestões de alcalinos; glicosídeos cardíacos, colchicinas e outras toxinas microtubulares; ferro; metais como arsênico, chumbo em alta concentração aguda, sais de mercúrio ou tálio; cogumelos contendo amanitina (*Amanita phalloides, Amanita virosa, Amanita verna, Lepiota chlorophyllum*), giromitrinas (*Gyromitra esculenta*), orelaninas (*Cortinarius orellanus*) ou norleucina alênica (*Amanita smithiana*); nicotina; organofosforados; e teofilina. Dor abdominal grave e rigidez podem ocorrer com envenenamento por *Latrodectus* spp. (aranhas viúvas-negras). Dor à palpação do quadrante superior direito desenvolve-se com hepatite tóxica. Hepatotoxicidade pode ocorrer como efeito colateral do uso terapêutico de muitos fármacos; nos Estados Unidos, acetaminofeno e etanol são as causas mais comuns de hepatotoxicidade induzida por tóxicos (Capítulo 152). Outras hepatotoxinas notáveis incluem a flatoxinas (em alimentos contaminados por *Aspergillus flavus*), arsenicais, tetracloreto de carbono, sulfato de

cobre, cogumelos ciclopeptídicos (p. ex., *Amanita phalloides*), espécies de *Ephedra* (p. ex., *ma huang*), ferro, metanfetamina, óleo de poejo, alcaloides de pirrolizidina (várias espécies vegetais usadas em chás herbáceos) e vitamina A em doses excessivas crônicas.

Sinais Dermatológicos

Pele, cabelo, unhas e membranas mucosas devem ser examinados quanto à evidência do uso de droga intravenosa, presença ou ausência de umidade da pele e membranas mucosas, coloração anormal da pele, incluindo eritema e cianose, alopecia e anormalidades ungueais. Lesões cutâneas bolhosas foram descritas com uso crônico de barbitúrico, glutetimida, monóxido de carbono, meprobamato, metadona e ácido valproico. Cianose pode refletir hipóxia ou metemoglobinemia. Agentes comumente usados que podem causar metemoglobinemia incluem corantes de anilinas, benzocaína e outras amidas anestésicas, dapsona, naftaleno, nitratos, nitritos, fenazopiridina, rifampicina e sulfonamidas (Capítulo 168). Eritema ou ruborização da pele ocorre com agentes anticolinérgicos, ingestão de ácido bórico, glutamato monossódico, niacina, toxicidade por escombrídeos (Capítulo 382) decorrente de ingestão de peixe inadequadamente refrigerado com alto conteúdo de histidina (p. ex., atum, mahi-mahi, amberjack), vancomicina e interações entre etanol e inúmeros agentes que produzem dissulfiram ou reações tipo dissulfiram (p. ex., dissulfeto de carbono, algumas cefalosporinas, cogumelo *Coprinus atramentarius*, dissulfiram, griseofulvina, metronidazol, herbicidas de tiuram e tricloroetileno).

Tóxicos Específicos

Alguns tóxicos comuns podem ser suspeitados com base nas suas apresentações características (Tabela 110-3). Essas suspeitas devem guiar estratégias diagnósticas e terapêuticas específicas que complementam a descontaminação geral e tratamentos suportivos.

Tabela 110-3

Fisiopatologia, efeitos clínicos e tratamento de fármacos e intoxicantes específicos

FÁRMACO OU INTOXICANTE	FISIOPATOLOGIA	EFEITOS CLÍNICOS	LABORATÓRIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Acetaminofeno	NAPQI (metabólito tóxico) liga-se às células hepáticas e tubulares renais; o próprio acetaminofeno induz diminuição transitória no fator VII funcional	Inicial: náuseas/vômitos, coma, acidose lática em casos graves Dias 1-3: RNI, níveis de aminotransferases e bilirrubina elevados; dor à palpação QSD; nível de creatinina elevado em casos graves Dias 4-14: recuperação gradual ou aumento	Nível potencialmente tóxico > 1 50 μg/mL 4 h após ingestão[*] RNI pode estar transitoriamente elevada nas primeiras 24 h por causa da diminuição do fator VII funcional; aumentos adicionais indicam necrose hepática;	N-acetilcisteína (NAC): Ver diretrizes de posologia na Tabela 110-6. NAC pode aumentar a RNI, mas não o TTPa[†]

		continuado na RNI e creatinina, acidose lática, coma, edema cerebral, morte	níveis elevados de aminotransferases e bilirrubina não são preditivos de insuficiência hepática Creatinina elevada nos casos graves	
Anfetaminas	Aumentam a liberação de norepinefrina e dopamina pré-sináptica Aumentam a liberação de serotonina (especialmente MDMA, PMA, DOB, outras anfetaminas sintéticas)	Brandos: euforia, apetite diminuído, comportamento repetitivo Moderados: vômitos, agitação, hipertensão, taquicardia, midríase, bruxismo, diaforese Graves: hipertensão/hipotensão, arritmias, hipertermia, convulsões, coma, hepatotoxicidade, rabdomiólise, CID, hiponatremia (SIADH), insuficiência renal, infarto/ hemorragia cerebral	Não útil, muitos falso-positivos e falso-negativos em testes de triagem (Tabela 110-4)	Cristalioides IV Resfriamento externo Benzodiazepinas ou barbitúricos para controlar agitação/ convulsões Benzodiazepinas ou nitroprussiato para hipertensão Ver IRSs/ISRSs para características e tratamento da síndrome serotonínica
Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	Bloqueio das catecolaminas aos receptores β-adrenérgicos Antagonismo aos receptores α e β-adrenérgicos: carvedilol, labetalol Bloqueio da retificadora retardada dos canais de potássio: sotalol	Bradiarritmias; contratilidade miocárdica diminuída; hipotensão; depressão respiratória; consciência diminuída com convulsões, coma (agentes lipofílicos, p. ex., propranolol); intervalo QT prolongado (sotalol)	ECG Não há testes específicos	Glucagon, 3,5-5 mg IV em período de 1 min. Se não houver aumento na PA ou FC, pode repetir até 10 mg; se eficaz, imediatamente começar infusão contínua a 1-10 mg/h Se ainda instável, opções incluem (1) insulina regular, 1 U/kg por *bolus* IV, seguido por 1 U/kg/h, mais glicose para manter euglicemia; (2) infusão de norepinefrina ou dobutamina titulada para PA e FC desejáveis; (3) milrinona, 50 μg/kg IV em período de 10 min, a seguir 0,375-0,75 (μg/kg/min com base no estado hemodinâmico Marcapasso e BIA nos casos refratários
Antagonistas dos canais	Bloqueio dos canais de	Bradiarritmias (verapamil	ECG	Cloreto de cálcio a 10%,

de cálcio tipo L	cálcio sensíveis à voltagem tipo L, desse modo diminuindo a entrada de cálcio nas células miocárdicas e no músculo liso vascular Diminuição da liberação pancreática de insulina e aumento da resistência à insulina	e diltiazem) Hipotensão Hiperglicemia	Não há testes específicos	10-20 mg/ kg (0,1-0,2 mL/kg) IV; pode repetir uma vez. Se PA melhorar, infusão contínua a 0,2-0,5 mL/kg/h (20-50 mg/kg/h) Níveis de Ca^{2+} ionizado não devem exceder 2x o normal (casos graves serão refratários à terapia com cálcio) Glucagon, insulina em alta dose e glicose, catecolaminas, e milrinona (como para antagonistas β-adrenérgicos)
Glicosídeos cardíacos, incluindo digoxina, bufadienolídeos (veneno de sapo tóxico), ou cardenolídeos (p. ex., oleandro, lírio-do-vale, apócino)	Inibem Na +,K + -ATPase Estimulação simpática do SNC diminuída Sensibilidade diminuída dos barorreceptores Descarga de acetilcolina vagai aumentada	Bradiarritmias incluindo bloqueio AV de segundo e terceiro graus e assistolia Ectopia ventricular, taquicardia, fibrilação Taquicardia juncional, taquicardia atrial paroxística com bloqueio Fraqueza, perturbações visuais, náuseas, vômitos	Nível sérico de digoxina Níveis séricos de potássio (hipercalemia ocorre no envenenamento agudo; hipocalemia pode estar presente no envenenamento crônico), magnésio e creatinina	Corrigir hipocalemia e hipomagnesemia; não dar cálcio Fragmento anticorpo digoxina-específico (Fab) indicado se paciente tiver arritmia hemodinamicamente importante, potássio sérico > 5 mg/L, bloqueio AV Mobitz II ou terceiro grau, ingestão de agentes contendo bufadienolídeo ou cardenolídeo, ou insuficiência renal Dose empírica Crônica: 2-5 ampolas Aguda: 10-20 ampolas Dose calculada Crônica: número de ampolas = 2 x nível de digoxina sérica (ng/mL) x 5,6 x peso (kg)/1.000 Aguda: número de ampolas = 2 x dose de digoxina oral (mg) x 0,8
Antidepressivos tricíclicos	Bloqueamento dos canais de sódio e potássio miocárdicos Bloqueamento dos	Nível diminuído de consciência (pode desenvolver-se rapidamente),	Concentrações séricas não úteis no tratamento	*Bolus* IV intermitentes de $NaHC0_3$ (1 mEq/kg) para manter pH arterial em 7,5,

	receptores α-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos Inibição da recaptação de norepinefrina	mioclônus, convulsões, coma Toxídromo anticolinérgico (Tabela 110-1) Taquicardia sinusal, retardos da condução ventricular, arritmias ventriculares, assistolia Hipotensão		porque acidemia pode piorar complicações cardiovasculares Intubação e fármacos neuroparalisantes podem ser úteis para melhorar acidemia por hiperatividade muscular enquanto convulsões são tratadas Fármacos contraindicados: agentes antiarrítmicos tipos IA e IC, fisostigmina, flumazenil
Etilenoglicol/metanol (p. ex., anticongelante, limpador de janela, combustível de fogão de acampamen-to)	Etilenoglicol: metabólitos tóxicos produzem citotoxicidade no SNC, rins, pulmões, coração, fígado, músculos; acidose metabólica é decorrente de acumulação de glicolato; oxalato complexa-se com cálcio, assim pode desenvolver-se hipocalcemia Metanol: metabolizado para ácido fórmico, que é responsável pela acidose metabólica e inibição do citocromo aa_{3}; órgãos-alvo incluem retina, nervo óptico, SNC	Etilenoglicol: depressão do SNC, edema cerebral, convulsões Acidose metabólica com ânion *gap* Insuficiência renal com necrose tubular aguda, edema pulmonar, miosite Metanol: náuseas, vômitos, edema cerebral, hemorragia, infartos, acidose metabólica com ânion *gap*, perturbações visuais, papiledema, disco óptico hiperêmico, pupilas não reativas	Níveis séricos de etilenoglicol e metanol: concentrações podem ser baixas ou indetectáveis se tiver ocorrido metabolismo importante Etilenoglicol: níveis séricos de cálcio, creatinina e NUS; examinar urina quanto a cristais de oxalato de cálcio	Para ambos: Fomepizol (que inibe a álcool desidrogenase e bloqueia a formação de metabólitos tóxicos): 1 5 mg/kg IV dose de carga, a seguir 10 mg/kg IV por cinco doses durante as 48 horas seguintes, a seguir 15 mg/kg para doses subsequentes; intervalo de aplicação é a cada 12 h (a cada 4 h durante hemodiálise, com ajustes de intervalos de doses ao início e fim); continuar até que etilenoglicol ou metanol não seja mais detectável Uso de etanol não é mais recomendado Hemodiálise: iniciar se houver nível > 50 mg/dL ou acidose metabólica com toxicidade de órgão final; continuar até acidose se resolver e nível sérico de etilenoglicol ou metanol for indetectável Monitorar quanto a edema cerebral com possível hérnia

				Etilenoglicol: cálcio IV para hipocalcemia sintomática Metanol: ácido folínico, 50 mg IV a cada 4 h até metanol não ser mais detectável e acidose desaparecer
γ-Hidroxibutirato (GHB) e seus precursores [γ-butirolactona e 1,4-butanodiol (1,4-BD)]	Efeito agonista sobre receptores a GHB no SNC; ação indireta com receptores a opioides (pode aumentar pró-encefalinas); metabolizado para GABA, interage com receptores a $GABA_E$ diminui liberação de dopamina	SNC: perda rápida da consciência, com recuperação típica em 2-4 h; mioclônus (possíveis convulsões) Depressão respiratória; bradicardia, náuseas, vômitos	Não há testes específicos	Tratamento suportivo, incluindo suporte respiratório conforme necessário Abstinência assemelha-se à abstinência de sedativo-hipnótico e pode ser tratada com benzodiazepinas ou pentobarbital
Lítio	Diminui inositol cerebral; altera serotonina, dopamina e norepinefrina no SNC; inibe adenilato ciclases, incluindo aquelas que medeiam a concentração renal induzida pela vasopressina e a função da tireoide	Toxicidade crônica usualmente mais grave que toxicidade aguda: tremor, hiper-reflexia, sonolência, confusão, ataxia, e, nos casos graves, convulsões, coma, morte; recuperação pode levar semanas, e podem persistir déficits no SNC Disfunção do nódulo sinusal, prolongamento do QT, anormalidades de onda T, ondas U Diabetes insípido nefrogênico, hipotireoidismo e hipertireoidismo, hipercalcemia, pseudotumor cerebral Toxicidade aguda: náuseas, vômitos, diarreia, e achados neurológicos mais brandos	Níveis séricos máximos: dose normal 2-3 h; até 5 h com lítio de liberação prolongada Superdose aguda Pico máximo pode ser retardado > 4-12 h	Reencher volume intravascular, manter débito urinário em 1-2 mL/kg/h Considerar descontaminação GI com solução oral de polietilenoglicol em até 1-2 h após superdose aguda de fármaco de liberação prolongada Hemodiálise[§] em pacientes com estado mental alterado, ataxia, convulsões ou coma, ou em pacientes com sintomas brandos no contexto de superdose aguda ou insuficiência renal Terapias ineficazes ou contraindicadas incluem carvão ativado oral, diuréticos e aminofilina
Opioides (p. ex., heroína, morfina, oxicodona, fentanil)	Efeito agonista no SNC nos receptores a opioides n, k e δ ; o resultado é	Depressão do SNC; depressão respiratória miose (Tabela 110-1) Dextrometorfano	Triagens rápidas de drogas na urina detectam morfina e codeína, mas podem	Naloxona 0,4-2 mg IV; pode repetir até 10 mg se não houver resposta

	hiperpolarização celular e liberação diminuída de neurotransmissor	aumenta serotonina no SNC e inibe receptores a NMDA, o que causa alucinações Propoxifeno e seu metabólito norpropoxifeno bloqueiam canais de sódio e podem causar convulsões e arritmias complexas semelhantes aos antidepressivos cíclicos; $NaHCO^3$ trata arritmias Risco de convulsão com tramadol, meperidina, propoxifeno Efeito poderoso semelhante à heroína quando oxicodona de liberação prolongada é esmagada antes da ingestão, inalação ou fumo	não detectar opioides semissintéticos e sintéticos; alguns interferentes/ irrelevantes (Tabela 110-4)	Infusão contínua para sintomas recorrentes ou ingestão de opioide de liberação prolongada; dar 50% da dose que produz efeito desejado 15 min depois que o efeito inicial é obtido, a seguir infundir dois terços desta dose a cada hora; a velocidade de infusão pode ser aumentada ou diminuída para manter a respiração normal e evitar sintomas de abstinência Terapias contraindicadas: nalmefeno e naltrexona não devem ser usados para reversão aguda de opioide
Organofosforados e carbamatos (p. ex., diazinon, mevinphos, fenthion, aldicarb)	Inibem a acetilcolinesterase, desse modo resultando em estimulação excessiva, pela acetilcolina, dos receptores nicotínicos e muscarínicos nos sistemas nervosos autônomo e somático e no SNC	Efeitos mediados nicotínicos: taquicardia, midríase, hipertensão, delírio, coma, convulsões, fraqueza muscular, fasciculações Efeitos mediados muscarínicos: salivação, lacrimejamento, micção, vômitos, defecação, miose, broncorreia, broncoespasmo, bradicardia	Atividade no soro (butirilcolinesterase) ou nos eritrócitos (acetilcolinesterase) < 50% do normal (Tabela 110-6) Recuperação clínica ocorre antes que as concentrações séricas se normalizem	Atropina 1-2 mg por *bolus* IV inicial, duplicar a dose a cada 5 min (2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg etc.) até obter secagem das secreções brônquicas e oxigenação adequada; infusão contínua a 0,2-0,8 mg/kg/h se necessário Pralidoxima 1-2 g por *bolus* IV ao longo de 30-60 min, a seguir infusão contínua de 500 mg/h; administrar tão logo seja possível após o envenenamento; tirar depois de 24-48 h se o paciente melhorar[2]
Salicilatos	Inibem a ciclo-oxigenase; diminuem a formação de prostaglandinas e	Toxicidade aguda Branda: náuseas, vômitos, diaforese, zumbido, audição	Nível sérico de salicilato: tóxico >30 mg/dL; nível > 100 mg/dL indica	Múltiplas doses de carvão ativado a cada 2-3 h na superdose aguda

	tromboxano A, estimulam o receptor respiratório e zona- gatilho quimiorreceptora bulbares no SNC; prejudicam a função das plaquetas; interrompem metabolismo dos carboidratos, desacoplam a fosforilação oxidativa; aumentam a permeabilidade vascular	diminuída, hiperpneia, taquipneia Moderada/grave: confusão, delírio, coma, convulsões, hipertermia, LPA; morte pode ocorrer em horas de uma superdose Toxicidade crônica: o mesmo que na aguda, mas pode não haver diaforese ou vômito Considerar o diagnóstico em pacientes com confusão de início recente, acidose metabólica com ânion *gap* ou LPA	toxicidade ameaçando a vida com possível deterioração clínica súbita rápida; em toxicidade crônica, os níveis podem estar minimamente elevados (> 30 mg/dL), e avaliação clínica é mais confiável para aferir o grau de toxicidade Gasometria arterial: alcalose respiratória com acidose metabólica Acidose metabólica com ânion *gap* TP e TTP prolongados, cetonúria, cetonemia	com sintomas progressivos ou nível de salicilato aumentando
IRSs/ISRSs	Inibem a recaptação de serotonina IRSs têm efeitos adicionais (p. ex., duloxetina inibe recaptação de norepinefrina, nefazodona inibe receptores serotonérgicos a 5-HT2, trazodona inibe receptores α-adrenérgicos periféricos, venlafaxina inibe recaptação de norepinefrina e dopamina)	Vômito, visão turva, depressão do SNC, taquicardia Convulsões e coma raros *Torsades de pointes* descritas com citalopram Síndrome serotonínica: clônus, agitação, tremor, diaforese, hiper-reflexia; hipertermia, e hipertonia em casos graves	Não há testes específicos Se suspeitada síndrome serotonínica: eletrólitos, NUS, glicose, enzimas hepáticas, painel da coagulação, gasometria sanguínea, radiografia de tórax	Suporte respiratório conforme necessário Benzodiazepinas para agitação ou convulsões Síndrome serotonínica: considerar ciproeptadina, 12 mg VO a cada 2 h até um máximo de 32 mg/dia Terapias de tratamento crítico para hipertermia, rabdomiólise, CID, SARA, disfunção renal e hepática, *torsades de pointes*

AV = atrioventricular; BIA = balão intra-aórtico; CID = coagulação intravascular disseminada; DOB = 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina; ECG = eletrocardiograma; FC = frequência cardíaca; GABA = ácido y-aminobutírico; GI = gastrointestinal; IRS = inibidor da recaptação de serotonina; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; IV = intravenoso; LPA = lesão pulmonar aguda; MDMA = 3,4-metilenodioximetanfetamina; Na^+,K^+-ATPase = adenosina trifosfatase sódico-potássica; NAPQI = N-acetil-p-benzoquinona imina; NMDA = N-metil-D-aspartato; NUS = nitrogênio ureico sanguíneo; PA = pressão arterial; PMA = parametoxianfetamina; QSD = quadrante superior direito; RNI = razão normalizada internacional; SARA = síndrome de angústia respiratória aguda; SIADH = síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético; SNC = sistema nervoso central; TP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada.

[*] Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975;55:871-876. Apresenta um nomograma para avaliar a toxicidade potencial dos níveis coletados mais de 4 horas após a ingestão. 0 nomograma é válido somente para níveis coletados após uma única ingestão aguda.

[†] N-acetilcisteína pode ser descontinuada em pacientes com doença não complicada após uma dose de carga mais seis doses de manutenção se níveis de aminotransferases hepáticas e RNI forem normais; caso contrário, deve ser

administrado o esquema completo.

§Continuar a hemodiálise até que o nível de lítio sérico seja menos de 1 mEq/L. Verificar novamente o nível 8 horas após diálise, e reiniciar hemodiálise se o nível for mais alto que 1 mEq/L. Repetir este ciclo até que o nível de lítio sérico permaneça abaixo de 1 mEq/L.

Testes Diagnósticos

A pesquisa de fármacos deve ser guiada por histórico e exame clínico, com ênfase em testes que possam influenciar o tratamento. Testes rápidos de triagem qualitativa da urina são facilmente disponíveis na maioria dos hospitais, mas o seu valor clínico é limitado pelo número de fármacos que podem ser testados e a confiabilidade dos próprios testes. Um resultado positivo de teste pode não ser relacionado à condição do paciente porque as substâncias a analisar derivadas de fármacos podem ser detectáveis em horas até mais do que 30 dias depois do seu uso, dependendo do fármaco, dose e frequência de uso. Resultados falso-negativos e falso-positivos ocorrem (Tabela 110-4). e o resultado da triagem deve ser verificado com um segundo método, como espectrometria de massa com cromatografia de gás. Uso variado dos fármacos em uma população deve ser considerado ao determinar os fármacos a serem triados a fim de diminuir a incidência de resultados falso-positivos. Um teste com uma especificidade de 99% para um fármaco com uma prevalência de 0,1% em uma população produziria 10 resultados falso-positivos para cada resultado verdadeiro-positivo. Achados verdadeiro-positivos clinicamente irrelevantes também ocorrem, como quando sementes de papoula produzem um teste positivo para opiáceo. Deixar de considerar essas limitações das triagens de fármacos pode resultar em erro de diagnóstico.

Tabela 110-4

Triagens qualitativas de drogas na urina: causas de resultados errôneos

DROGA/INTOXICANTE	INTERFERENTES/IRRELEVANTES†	COMENTÁRIOS
Anfetaminas	Clorpromazina, efedrina/pseudoefedrina, desoxiefedrina, *Ephedra* sp, mexiletina, fenilefrina, fenilpropanolamina, selegilina	Inalador nasal Vick® (desoxiefedrina) e selegilina também causam achados positivos em CG-EM; conformação quiral é necessária. Interferentes em ensaios mais antigos incluem labetalol e ranitidina
Benzodiazepinas	Oxaprozina — resultado falso-negativo	Má detecção das drogas-mães com concentração ausente ou baixa de metabólito oxazepam (p. ex., alprazolam, lorazepam, triazolam)
Cocaína	Chá de folha de coca	Urina é mais confiável para detectar verdadeiro-positivos
Opiáceos/opioides	Sementes de papoula, ofloxacina, rifampicina	Não detecta opioides semissintéticos ou projetados (p. ex., fentanis, meperidina, metadona, propoxifeno)
Fenciclidina	Dextrometorfano, difenidramina, cetamina, tioridazina, venlafaxina	
Tetraidrocanabinol	Dronabinol, consumíveis de maconha	Resultado positivo raramente é clinicamente relevante
Antidepressivos cíclicos	Ciclobenzaprina, difenidramina, fenotiazinas, quetiapina	

†irrelevantes são agentes que causam resultados verdadeiro-positivos, mas clinicamente irrelevantes em testes de triagem laboratorial, e variam dependendo do método de triagem. Resultados de triagem positivos devem ser verificados por CG-EM. CG-EM = cromatografia gasosa-espectrometria de massa.

Para um número limitado de fármacos e tóxicos, as concentrações no sangue ou urina são úteis para diagnóstico, terapia ou monitoramento (Tabela 110-5). Concentrações limiares de certos tóxicos indicam a necessidade de terapias específicas: acetaminofeno (*N*-acetilcisteína), etilenoglicol (fomepizol e hemodiálise), ferro (desferoxamina), metanol (fomepizol e hemodiálise), metemoglobina (azul de metileno), salicilatos (alcalinização da urina e hemodiálise) e teofilina (hemoperfusão e hemodiálise). No envenenamento crônico por alguns fármacos, como salicilatos ou teofilina, essas terapias podem estar indicadas com concentrações mais baixas dos fármacos. Em geral, toxicidade de órgãos-alvo que é evidente ou esperada (com base no tóxico, quantidade ingerida e tempo necessário para produzir efeitos tóxicos) é mais importante do que uma concentração específica na determinação da necessidade de tratamento.

Tabela 110-5

Concentrações de fármacos clinicamente importantes

	Concentrações	
FÁRMACO OU INTOXICANTE	**TERAPÊUTICAS**	**TÓXICAS**
FONTE: SANGUE/SORO		
Acetaminofeno[*]	10-30 μg/mL	> 150 μg/mL 4 h após ingestão[†]
Carbamazepina	4-12 μg/mL	> 15 g/mL
Carboxiemoglobina	Não fumante: 0,5-1,5% Fumante: 4-9%	> 20%[‡]
Colinesterase[§]		
Sérica (butirilcolinesterase)	3.100-6.500 U/L	< 50% do valor normal
Eritrocitária (acetilcolinesterase)	26,7-49,2 U/g de hemoglobina	< 50% do valor normal
Digoxina (> 12 h depois de dose para terapia a longo prazo)	0,8-2,0 ng/mL	> 2,0 ng/mL[||]
Etanol	Nenhuma medida	> 80-100 mg/dL
Etilenoglicol	Nenhuma medida	> 25 mg/dL
Ferro	50-175 μg/dL	> 350 g/dL
Chumbo	< 10 μg/dL	> 25 g/dL
Lítio	0,6-1,2 mEq/L	> 1,2 mEq/L[¶]
Metanol	Nenhuma medida	> 20 mg/dL
Metemoglobina	1%-2%	> 15%
Fenobarbital	15-40 μg/mL	> 40 g/mL
Fenitoína	10-20 μg/mL	> 20 g/mL
Salicilatos	< 30 mg/dL	> 30 mg/dL
Teofilina	8-20 μg/mL	> 20 g/dL
Ácido valproico	50-100 μg/mL	> 100 g/mL
FONTE: URINA		
Arsênico	Nenhuma medida	> 100 g/urina 24 h[¶]
Mercúrio	Nenhuma medida	> 20 g/L[¶]
Tálio	Nenhuma medida	> 200 g/L[¶]

[*]Níveis falso-positivos variando de 16-28 μg/mL foram descritos em pacientes com níveis de bilirrubina maiores que 17 mg/dL.

[†]Níveis coletados mais de 4 horas após a ingestão devem ser plotados no nomograma fornecido por Rumack e Matthew (Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975;55:871-876) para avaliar o potencial de toxicidade.

[‡]Concentrações mais baixas podem ser tóxicas em pacientes grávidas e em pacientes expostos a monóxido de carbono durante um tempo prolongado.

[§]Consultar um laboratório de referência para valores normais; resultados dependem do ensaio.

[||]Alguns pacientes podem necessitar níveis acima da faixa terapêutica para controlar os sintomas.

[¶]Valores mais baixos podem indicar toxicidade se achados clínicos apropriados estiverem presentes.

Ingestão oculta de acetaminofeno com níveis séricos tóxicos ocorre em 0,3% a 1,9% das ingestões intencionais. Dado que estes pacientes podem ser assintomáticos até desenvolver-se hepatotoxicidade, e que a administração de um antídoto pode prevenir essa hepatotoxicidade, a recomendação atual é testar todos os pacientes com ingestões intencionais.

Outros Exames de Sangue

Acidose metabólica com ânion *gap* alto resultante de uma acidose lática primária pode ser causada por cianeto, sulfeto de hidrogênio, ferro, isoniazida, metformina, fenformina, azida sódica e, raramente, acetaminofeno com altas concentrações séricas. Acidose metabólica com ânion *gap* alto não relacionada à acidose lática ocorre com dietilenoglicol, etilenoglicol, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), metanol, salicilatos, teofilina e tolueno. Acidose metabólica com ânion *gap* também pode desenvolver-se em pacientes com agitação incessante, hipertermia e rigidez muscular, como na síndrome neuroléptica maligna (Capítulo 442), ou em alguns casos de rabdomiólise (Capítulo 115) secundária a tóxicos como doxilamina, fenciclidina, estricnina, cocaína e anfetaminas. Concentrações elevadas de creatinina sérica e nitrogênio ureico sanguíneo, indicadores de função renal declinante, podem ser vistos com inúmeros tóxicos e fármacos. Toxicidade direta ocorre com acetaminofeno, aminoglicosídeos, cádmio, ervas chinesas para perder peso (contendo *Stephania tetrandra* ou *Magnolia officinalis*), cromo, veneno de *Crotalus durissus* dietilenoglicol, *diquat*, etilenoglicol, anestésicos fluorados, ouro, heroína, lítio (diabetes insípido), sais de mercúrio, cogumelos (*Amanita smithiana* e *Cortinarius* sp.), *paraquat*, agentes de radiocontraste, solventes (p. ex., tetracloreto de carbono, tricloroetileno e tetracloroetileno, tolueno) e sulfas. Os agentes que diminuem a perfusão glomerular ao reduzirem o fluxo sanguíneo renal incluem a anfotericina, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, cocaína, ciclosporina, manitol (doses crônicas excessivas), metotrexato e AINES.

Exames por Imagem

Uma tomografia computadorizada do crânio pode detectar edema cerebral ameaçando a vida devido à insuficiência hepática induzida por toxina, etilenoglicol e metanol, e também sangramento intracraniano causado por fármacos anticoagulantes e rodenticidas, veneno de escorpião e simpatomiméticos (p. ex., anfetaminas, cocaína, fenilpropanolamina). Uma radiografia do abdome pode revelar comprimidos radiopacos de sulfato ferroso ou metais, como arsênico, chumbo, mercúrio e tálio.

Síndromes Diagnósticas

Dada a miríade de combinações de sinais, sintomas e achados laboratoriais, fazer o diagnóstico correto em um paciente que não se comunica pode ser assustador. Um histórico completo dos circunstantes, amigos e pessoal médico pré-hospitalar pode fornecer informações cruciais. Adicionalmente, as possibilidades diagnósticas podem ser estreitadas pela observação de um fato que limite aquela lista. Por exemplo,

consideremos um paciente com perda súbita de consciência, acidose metabólica com ânion *gap* e bradicardia sem hipóxia. Entre as possíveis causas de acidose metabólica com ânion *gap* (ver anteriormente), os agentes que podem incluir perda súbita de consciência incluem sulfeto de hidrogênio, cianeto e envenenamento grave com azida sódica; entretanto, a bradicardia sinusal, na ausência de lesão isquêmica aguda, é típica somente de envenenamento por cianeto.

Tratamento Rx

Estabilização Inicial

Intubação e Suporte Respiratório

Manuseio apropriado da via respiratória deve ser instituído para corrigir hipoxemia e acidose respiratória e para proteger contra aspiração pulmonar (Fig. 110-2); intubação deve ser considerada se o paciente tiver consciência deprimida e um reflexo de tosse diminuído. Intubação com sequência rápida facilita o manejo da via respiratória. Dificuldades anatômicas devem ser previstas em pacientes com ingestões cáusticas (queimaduras hipofaríngeas que podem perfurar-se), angioedema causado por terapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina ou envenenamento por certas cascavéis (*Crotalus horridus atricaudatus*) e (*Crotalus adamanteus*) e edema secundário à lesão tecidual direta (p. ex., contato com gás fréon, mordida de cobra na língua) ou secundário a reações anafilactoides e anafilácticas. Intubação endotraqueal por meio de nasofaringoscopia com fibroscópio flexível pode estar indicada nestes casos. Hipoxemia pode ocorrer com qualquer tóxico que produza depressão do SNC, como antidepressivos, barbitúricos, sedativo-hipnóticos e agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos centrais (clonidina), ou agentes que causam comprometimento neuromuscular periférico, como nicotina, organofosforados, estricnina, tetrodotoxina (baiacu, certos polvos), botulínica ou envenenamento por elapídeo (cobra coral), cascavel de Mojave ou certos celenterados (certas águas-vivas, caravela-portuguesa). (Caps. 113 e 114).

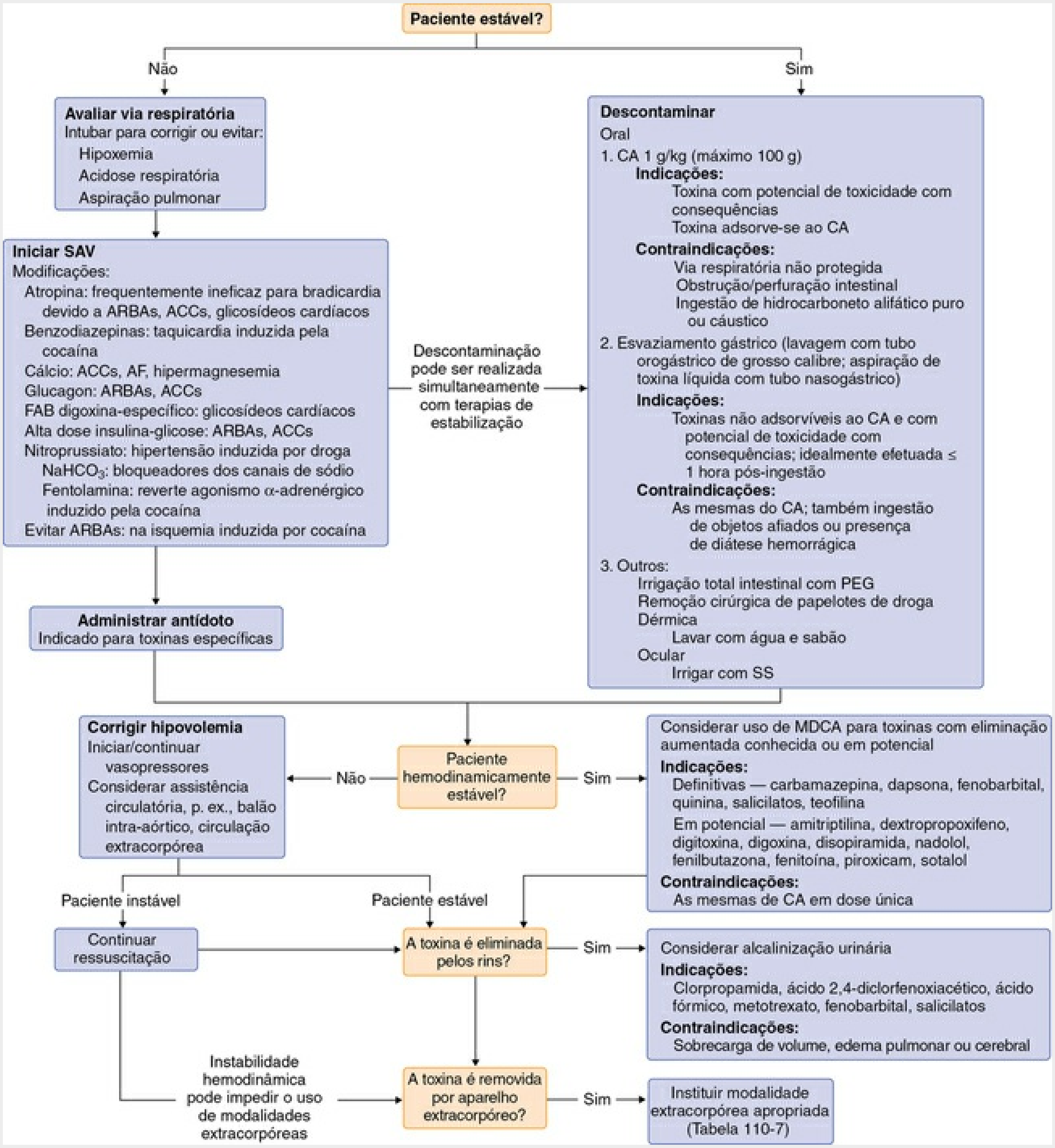

FIGURA 110-2 Algoritmo para o tratamento da intoxicação aguda.
CA = carvão ativado; SAV = suporte avançado de vida; BARAs = antagonistas dos receptores β-adrenérgicos; CCAs = ntagonistas dos canais de cálcio tipo L; AF = ácido fluorídrico MDCA = múltiplas doses de carvão ativado; SS = solução salina 0,9%; PEG = solução de polietilenoglicol não absorvível.

Os pacientes intoxicados podem ter um risco aumentado de aspiração pulmonar devido à depressão concomitante do SNC, reflexos atenuados das vias respiratórias, estômago cheio e esvaziamento gástrico retardado.

Succinilcolina pode causar paralisia prolongada em pacientes com envenenamento por organofosfatos e pode exacerbar a hipercalemia por glicosídeos cardíacos, ácido fluorídrico ou rabdomiólise. Rabdomiólise foi descrita com agentes adrenérgicos, doxilamina, fenciclidina, heroína, cogumelos *Tricholoma equestre* e envenenamentos por serpentes crotalídeas, escorpiões ou aranhas viúvas-negras (espécies de *Latrodectus*); agentes não despolarizantes de ação curta, como vecurônio e rocurônio, são preferíveis

nestes casos.

Suporte de Vida Avançado

Os algoritmos de emergência cardiovascular padrão (Capítulo 63) devem ser modificados para efeitos causados por venenos específicos. Nestes casos, terapias mais específicas com cálcio intravenoso (antagonistas dos canais de cálcio), altas doses de glucagon (antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio) ou anticorpo Fab específico para digoxina (glicosídeos cardíacos) estão indicadas. Bicarbonato de sódio intravenoso pode reverter retardos da condução cardíaca causados por fármacos antiarrítmicos com velocidades de recuperação de bloqueio dos canais de sódio maiores que um segundo (classificação de Vaughn-Williams IA e IC), cocaína, antidepressivos cíclicos, difenidramina, propoxifeno e quinina. Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos são contraindicados em pacientes com síndromes miocárdicas induzidas por cocaína, mas fentolamina pode reverter os efeitos agonistas da cocaína sobre os receptores α-adrenérgicos. As benzodiazepinas podem reverter taquicardia sinusal significativa de agentes simpatomiméticos. Cálcio também pode salvar a vida no envenenamento sistêmico por ácido fluorídrico e na hipermagnesemia grave, e é indicado para hipocalcemia sintomática causada por toxicidade por etilenoglicol. Em pacientes com colapso circulatório induzido por tóxico refratário à terapia, incluindo vasopressores, aparelhos de assistência circulatória podem suportar o paciente até que a quantidade de tóxico suficiente seja eliminada (Capítulo 107).

Descontaminação

Carvão Ativado

Carvão vegetal ativado em dose única sem esvaziamento gástrico prévio é o método preferido para ingestões de substâncias que têm o potencial de causar toxicidade moderada ameaçadora à vida e que se sabe adsorverem-se ao carvão vegetal ativado. A ausência de sinais e sintomas clínicos não exclui a administração do carvão vegetal ativado, porque a absorção e toxicidade dos fármacos podem ser retardadas. Carvão vegetal ativado também pode ser administrado quando o tóxico ingerido não pode ser identificado, mas a toxicidade importante é uma preocupação. O carvão ativado consiste em produtos de pirólise que foram limpos especialmente para produzir uma estrutura de poros internos aos quais as substâncias podem adsorver-se reversivelmente, impedindo sua absorção pelo trato gastrointestinal, e pode ser administrado com fármacos antieméticos ou dado através de um tubo nasogástrico, quando necessário. A dose oral é de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal, com uma dose única máxima de 100 g. A eficácia para prevenir absorção de tóxico declina com o tempo, de modo que o carvão vegetal ativado deve ser dado tão logo seja possível após a ingestão. Um grande estudo clínico randomizado não mostrou benefício do carvão ativado nos hospitais do Sri Lanka em reduzir a mortalidade,[1] mas 87% dos pacientes tinham ingerido pesticida ou oleandro amarelo (que contém um glicosídeo cardíaco); a aplicabilidade desse estudo para populações nas quais outras substâncias tóxicas são os achados mais comumente ingeridos é desconhecida. Não

deve ser usado em pacientes com depressão do SNC até que a via respiratória esteja garantida, a fim de prevenir aspiração, e é contraindicado em pacientes com intestino perfurado, obstrução intestinal funcional/mecânica, ingestão de um hidrocarboneto alifático puro, como gasolina ou querosene (nenhum benefício e risco aumentado de aspiração), e ingestões de ácido e álcalis cáusticos (nenhum benefício e obscurece a endoscopia). Certos agentes, como lítio, ferro, metais e etanol não se adsorvem significativamente ao carvão vegetal ativado, mas também não excluem o seu uso se o paciente tiver ingerido concomitantemente tóxicos que se adsorvam a ele. Aspiração pulmonar e obstrução intestinal pelo carvão vegetal ativado são as complicações mais comuns; ambas ocorrem mais frequentemente quando são administradas múltiplas doses de carvão, mas podem ser evitadas restringindo-se o tratamento aos pacientes que têm função intestinal subótima ou eliminação fecal prejudicada.

Esvaziamento Gástrico

Dois métodos de esvaziamento gástrico, xarope de ipeca e lavagem orogástrica por tubo de grosso calibre, não são mais usados rotineiramente. Ambos os métodos são relativamente ineficazes e aumentam o risco de aspiração. Nenhum estudo bem desenhado documentou benefício do esvaziamento gástrico, por lavagem ou xarope de ipeca, em comparação com o uso de carvão vegetal ativado unicamente. Esvaziamento gástrico por lavagem ou raramente por xarope de ipeca pode trazer benefício e deve ser realizado em pacientes que ingeriram tóxicos que não se adsorvem ao carvão vegetal ativado, que são conhecidos por produzirem importante morbidade, ou para os quais a descontaminação agressiva pode oferecer a melhor probabilidade de sobrevida (p. ex., colchicina, azida sódica, fluoroacetato de sódio). A remoção de um tóxico líquido, como etilenoglicol, pode ser realizada por aspiração do conteúdo gástrico com tubo nasogástrico. As contraindicações ao esvaziamento gástrico incluem aquelas do carvão vegetal ativado, uma diátese hemorrágica e a ingestão de objetos afiados. A colocação de um tubo endotraqueal antes da lavagem gástrica pode ser necessária para proteger a via respiratória em pacientes que têm um nível diminuído de consciência e reflexo de tosse prejudicado; as principais complicações do esvaziamento gástrico incluem aspiração pulmonar, lacerações e perfurações esofágicas e laringoespasmo (com lavagem).

Irrigação Intestinal Total

A irrigação intestinal total com uma solução inabsorvível de polietilenoglicol é recomendada para medicações de liberação prolongada, para agentes não adsorvidos ao carvão vegetal ativado e para os transportadores corporais (“mulas”, contrabandistas que engolem pacotes de drogas ilícitas). A complicação mais comum é o vômito e a irrigação intestinal total é contraindicada em pacientes com perfuração intestinal, obstrução, hemorragia ou instabilidade hemodinâmica ou respiratória. Uma dose inicial de 500 mL/hora dada oralmente ou por tubo nasogástrico, com titulação a 2.000 mL/hora conforme tolerado, é recomendada; o tratamento continua até o conteúdo retal apresentar-se claro. Raramente, cirurgia pode ser necessária para remover pacotes em contrabandistas que desenvolvem sintomas de toxicidade de

droga; a remoção endoscópica desses pacotes nunca deve ser tentada, em virtude do risco de ruptura dos mesmos.

Antídotos

Poucos tóxicos têm terapias específicas (Tabela 110-6). Embora antídotos possam ser essenciais no tratamento de certos tóxicos, o seu uso não exclui a necessidade de tratamento suportivo continuado e, em alguns casos, eliminação extracorpórea.

Tabela 110-6

Antídotos e indicações de uso

ANTÍDOTO	INDICAÇÕES DE USO	DOSE [*]	PONTO FINAL DO TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Antiveneno (equino) crotálico (soro anticrotálico polivalente) [†]	C rota líneos: cascavéis (*Crotalus* sp e *Sistrurus* sp), *cottonmouth* (Agkistrodon sp), *copperhead* (*Agkistrodon* sp)	Baseada na gravidade do envenenamento: Brando: nenhuma Moderado: 10-20 ampolas Grave: 20-40+ ampolas	Parada na progressão do edema circunferencial e proximal Resolução dos efeitos sistêmicos	Posologia baseada na gravidade do envenenamento Efeitos colaterais incluem urticária, broncoespasmo, hipotensão, doença do soro (retardada)

Antiveneno elapídico[†]	Cobras corais oriental (*Micrurus fulvius fulvius*) e do Texas (*Micrurus fulvius tenere)*	3-5 ampolas, administrar profilaticamente para suspeita de mordida; repetir para condição clínica persistente ou piorando	Desconhecido Efeitos neurológicos podem não se resolver com antiveneneno polivalente	Decisão de administrar em paciente assintomático é baseada em histórico de mordida. Cobras corais têm que mastigar para empeçonhar e usualmente exigem remoção à força. Estar preparado para tratar a via respiratória apesar de terapia com antiveneno Mesmos efeitos colaterais que com crotalídeos
Antiveneno (Fab)[*]	C rotalíneos	4-6 ampolas, repetir para condição clínica persistente ou piorando Repetir doses de duas ampolas após 6, 12 e 18 h após dose inicial de antiveneno é recomendado[*]	Parada na progressão do edema circunferencial e proximal Resolução dos efeitos sistêmicos	Melhor perfil de segurança que antiveneno derivado de equino Aplicação repetitiva indicada para edema recorrente de tecido mole
Antiveneno (equino)[*] contra *Latrodectus*	Aranha viúva-negra (*Latrodectus* sp)	Uma ampola diluída em 100 mL de SF, infundir durante período de 1 h; pode repetir	Resolução dos sintomas, sinais vitais normais	Diluição e velocidade lenta de infusão são críticas para evitar reação anafilactoide. Indicações incluem dor grave não respondendo a opioide e hipertensão grave. Pode ocorrer doença do soro. Cálcio IV ineficaz
Antivene	Escorpiões (*Centruroides* sp)	Uma ampola diluída em 100 mL de SF, infundir ao longo de	Resolução da dor e sintomas sistêmicos, sinais vitais normais	Disponível apenas no Arizona

noconcontraescorpião (caprino)*		período de 1 h; pode repetir		
Atropina	Carbamatos Agentes nervosos Compostos organofosforados	2 mg IV; duplicar a dose a cada 5 min para obter atropinização	Cessação de secreções excessivas orais e pulmonares é a melhor indicação da atropinização	Duplicar a dose a cada 5 min (p. ex., 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg) estimados para alcançar atropinização em 30 min
Cálcio‡	Antagonistas dos canais de cálcio	Cloreto de cálcio a 10%, 20-50 mg (0,2-0,5 mL)/kg/h	Reversão da hipotensão; pode não reverter bradicardia	*Todas as indicações*: Monitorar níveis de cálcio ionizado. Extravasamento IV causa necrose tecidual especialmente com cloreto de cálcio Pode administrar mais rápido que as velocidades descritas, para condições ameaçando à vida Diminuir gradualmente as infusões e monitorar quanto a recidiva de toxicidade descontinuar a terapia Cloreto de cálcio contém três vezes mais cálcio elementar que o gluconato de cálcio Antagonistas dos canais de cálcio: podem ser ineficazes em toxicidade grave
	Ácido fluorídrico	Toxicidade sistêmica: gluconato de cálcio a 10%, 1-3 g (10-30 mL) por dose IV a cada período de 10 min. Repetir conforme necessário a cada 5-10 min	Reversão de manifestações ameaçadoras à vida de hipocalcemia e hipercalemia	Pode diluir e dar intra-arterialmente ou IV com um bloqueio de Bier para exposições de extremidades e queimaduras
	Hipercalemia (exceto	Gluconato de	Reversão da	Glicosídeos cardíacos: podem precipitar arritmias

	glicosídeos cardíacos)	cálcio a 10%, 1 g (10 mL) por dose IV ao longo de período de 10 min Repetir conforme necessário a cada 5-10 min	depressão miocárdica e retardos da condução	ventriculares
	Hipermagnesemia	Gluconato de cálcio a 10%, 1-2 g (10- 20 mL) por dose IV ao longo de período de 10 min Repetir conforme necessário a cada 5-10 min	Reversão da depressão respiratória, hipotensão e bloqueios da condução cardíaca	Terapias simultâneas para aumentar eliminação de magnésio devem ser instituídas
	Hipocalcemia (p. ex., etilenoglicol)	Gluconato de cálcio a 10%, 0,5-1,0 g (5-10 mL) por dose ao longo de período de 10 min Repetir conforme necessário a cada 10 min	Reversão da tetania	Corrigir hipocalcemia sintomática; evitar administração excessiva que pode aumentar produção de cristais de oxalato de cálcio no envenenamento por etilenoglicol
Kit antídoto para cianeto Nitrito de am	Cianeto	Nitrito de amilo: pérolas de 0,3 mL, esmagar e inalar durante um período de 30 s Nitrito de sódio a 3%: 10 mL IV durante um período de 10 min Tiossulfato de sódio a 25%: 50 mL IV durante um período de 10 min	Resolução da acidose lática e sinais e sintomas clínicos moderados a graves: convulsões, coma, dispneia, apneia, hipotensão, bradicardia	Coordenar nitrito de amilo com continuação da oxigenação e dar apenas até que infusão de nitrito de sódio seja iniciada; nitritos podem produzir hipotensão e excesso de metemoglobinemia; dose de nitrito de sódio deve ser ajustada se paciente tiver hemoglobina < 12 g/dL. Aplicação de tiossulfato de sódio pode ser repetida

ilo Nitrito de sódio Tiossulfato de sódio				
Deferoxamina	Ferro	1 5 mL/kg/h IV Branda a moderada: administrar durante 6-12 h Toxicidade grave: administrar 24 h sim, 12 h não, 12 h sim. Continuar 12 h não, 12 h sim para toxicidade continuada	Resolução dos sinais e sintomas clínicos: não usar cor da urina, que não é um marcador confiável; remoção de ferro	Indicações: pacientes sintomáticos com letargia, dor abdominal grave, hipovolemia, acidose, choque; a qualquer paciente sintomático com nível de ferro sérico máximo > 350 (g/dL; terapia prolongada pode causar toxicidade pulmonar. Terapia inicial de 1 5 mg/kg/h IV não deve exceder 24 h. Se for necessária deferoxamina adicional, intervalos de 12 h livres de fármaco devem ser alternados com infusões durante 12 h de deferoxamina
Fragmentos anticorpodigo	Digoxina Digital Outros glicosídeos cardíacos (p. ex., bufodienalídeos [sapo Bufo], oleandor)	Dose de digoxina ou nível sérico desconhecidos ou fonte vegetal/sapo: toxicidade aguda — 20 ampolas; toxicidade crônica — seis ampolas Dose conhecida de digoxina: número de ampolas = mg ingeridos x 0,8	Resolução da hipercalemia, bradiarritmias sintomáticas, arritmias ventriculares, bloqueio cardíaco Mobitz II ou de terceiro grau	Cada ampola contém 38 mg de Fab que liga 0,5 mg de digoxina ou digitoxina Monitorar ECG e concentrações de potássio Níveis séricos de digoxina não são confiáveis após antídoto administrado, a não ser que o teste seja específico para digoxina sérica livre

xina-específicos (Fab)		4- 0,5 Nível sérico de digoxina conhecido: número de ampolas = nível sérico (ng/ mL) x peso (kg) 4-100		
Dimercaprol (BAL)	Arsênico Chumbo Mercúrio, elementar e inorgânico	Arsênico: 3-5 mg/kg IM a cada 4 h Chumbo: 75 mg/m^2 (4 mg/kg) IM a cada 4 h durante 5 dias Mercúrio inorgânico: 3-5 mg/kg IM a cada 4 h por 2 dias, a seguir 2,5-3 mg/kg IM a cada 6 h por 2 dias, seguidos por cada 12 h por 1 a 3 dias	Arsênico: arsênico urinário de 24 h < 50 ng/dL Chumbo: encefalopatia resolvida, nível de chumbo sanguíneo < 100 Hg/dL, e terapia com succimer pode ser iniciada Mercúrio, elementar e inorgânico: mercúrio urinário de 24 h < 20 μg/L	Dose adulta máxima é 3 g/dia BAL iniciado 4 h antes de iniciar concomitante CaNa,EDTA para encefalopatia de chumbo Posologia não bem estabelecida para toxicidade por arsênico e mercúrio elementar ou inorgânico. Não usar para envenenamento por mercúrio orgânico Efeitos colaterais: injeções dolorosas, febre, diaforese, agitação, cefaleia, salivação, náuseas/vômitos, hemólise em pacientes G6PD-deficientes, quelação de metais essenciais. Verificar níveis de metais essenciais se quelação prolongada Succimer está substituindo BAL para muitas indicações, exceto encefalopatia por chumbo Pontos finais de tratamento de arsênico e mercúrio incluem melhora da condição clínica
Edetato de cálcio e sódio (CaNa,EDTA)	Chumbo	1.500 mg/m^2/24 h por infusão contínua	Tratar durante 5 dias, seguido por intervalo de 2 dias; repetir até resolvida encefalopatia, nível de chumbo < 100 ng/dL, e terapia com succimer pode ser começada	Usar em pacientes com encefalopatia de chumbo ou nível de chumbo > 100 ng/dL Administrar BAL 4 h antes de iniciar CaNa,EDTA Hidratar paciente e estabelecer bom débito urinário antes de começar a terapia Evitar tromboflebite diluindo em SF ou glicose a 5% até uma concentração < 0,5% Substituição de Na, EDTA pode causar hipocalcemia fatal

Flumazenil	Benzodiazepinas Venlafaxina	0,1 mg/min IV até uma dose total de 1 mg	Reversão da depressão respiratória	Limitar o uso à reversão da respiração inadequada nos pacientes com intoxicação por benzodiazepina; aumenta a pressão intracraniana e há risco de convulsões na presença de transtorno convulsivo subjacente ou ingestão de intoxicantes produtores de convulsões Monitorar quanto à ressedação até 2 h depois da última dose
Folinato [ácido tetraidrofólico (leucovorina)]	Metanol Metotrexato	Metanol: 50 mg IV a cada 4 h Metotrexato: 100 mg/m^2 IV a cada 6 h	Metanol: metanol indetectável, acidose metabólica regredida Metotrexato: nível sérico < 1 x $10^{\prime\prime 3}$ mol/L	Terapia essencial para ambos os intoxicantes Metotrexato: grandes ingestões podem exigir dose aumentada
Fomepizol	Etilenoglicol Metanol	Quantidade das doses Dose 7:15 mg/kg IV Doses durante 48 horas seguintes: 10 mg/ kg IV Todas as doses subsequentes: 15 mg/kg IV Cronologia das doses A cada 12 h, exceto quando efetuada HD: (1) Iniciação da HD — V2 dose seguinte se mais de 6 h	Para ambos: nível sérico < 20 mg/dL e acidose metabólica resolvida	Começar imediatamente se suspeitado álcool tóxico, aguardando concentrações confirmadoras A quantidade das doses não é afetada pela cronologia do intervalo entre as doses

		desde última dose (2) HD continuando — a cada 4 h (3) Fim da HD (com base na hora da última dose) — < 1 h, nenhuma dose; 1-3 h, $^{1}/2$ dose seguinte; > 3 h, dose seguinte		
Glucagon	Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos Antagonistas dos canais de cálcio	*Bolus* de 3,5-5 mg IV; pode repetir para obter efeito clínico, então infusão de 1-10 mg/h	Reversão da hipotensão e bradicardia; diminuir gradativamente a infusão	Pode precipitar vômito; estar preparado e proteger a via respiratória Ocorre hiperglicemia branda Quantidades de posologia máxima desconhecidas; relatadas doses de *bolus* de até 30 mg Duração do efeito é 15 min; assim a infusão tem que ser começada imediatamente
Insulina-glicose	Antagonistas dos canais de cálcio Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	Insulina regular, *bolus* de 1 U/kg, seguido por 0,5-1 U/kg/h Titular glicose a 50% IV para evitar hipoglicemia	Reversão da depressão miocárdica	Benéfica em séries de casos e relatórios Iniciar se glucagon e fármacos vasopressores/inotrópicos falharem em reverter depressão miocárdica Mais eficaz se usada antes do início do choque cardiogênico Monitorar glicose e potássio; hipoglicemia pode ocorrer durante e depois da terapia Hiperglicemia resulta de resistência à insulina induzida pelo intoxicante, e necessidades iniciais de glicose podem ser menores que o previsto Recuperação pode ser anunciada pela normalização dos níveis de glicose com glicose aumentada necessária para evitar hipoglicemia
Oxigênio hiperbárico (OHB)	Monóxido de carbono Experimentais: tetracloreto de carbono, cianeto, sulfeto de hidrogênio	Pressão 3,0 atm durante 60 min (25 min 0_2, 5 min ar), a seguir 2,0 atm por 65 min (30 min 0_2, 5 min ar, 30 min 0_2), a seguir "superfície" para 1,0 atm	Um tratamento	Monóxido de carbono: protocolos de tratamento podem variar ligeiramente OHB indicado para coma, ssinais/sintomas neurológicos, dor torácica, arritmias, hipotensão, gravidez, ou acidose, independentemente do nível de carboxiemoglobina Segundo tratamento raramente administrado (controverso) Indicações experimentais: protocolos de tratamento não estabelecidos
Azul de met	Agentes produtores de metemoglobina	Azul de metileno a 1 %, 1-2 mg/kg peso corporal (0,1-0,2 mL/kg), é	Resolução da dispneia e estado mental alterado	Usar se paciente estiver sintomático (*i.e.*, dispneico, estado mental alterado) Dose máxima não deve exceder 7 mg/kg (0,7 mL/kg) Contraindicado em pacientes com deficiência de G6PD; pode causar hemólise

ileno		administrado ao longo de período de 5 min; repetir a dose para sintomas ou sinais persistentes ou recorrentes		Alguns intoxicantes, como, por exemplo, dapsona, podem exigir terapia prolongada
N-acetilcisteína (NAC)	Acetaminofeno Experimentais: tetracloreto de carbono, clorofórmio, óleo de poejo	Oral: Carga — 140 mg/kg Manutenção (começando 4 h após carga) — 70 mg/kg a cada 4 h IV: Carga — 150 mg/kg ao longo de um período de 1 h Infusão de manutenção — 12,5 mg/ kg ao longo de um período de 4 h, a seguir 6,25 mg/kg como infusão contínua	Administrar 24 h de NAC e repetir níveis de AST e APAP: AST normal, APAP não detectado — parar NAC AST normal, APAP detectado — continuar NAC por 12 h, reavaliar níveis de AST e APAP AST elevada, continuar NAC por um total de 72 h de terapia Se RNI < 2,0 —parar NAC Se RNI > 2,0 ou presente grave hepatotoxicidade — continuar NAC até RNI < 2,0	Mais eficaz se iniciada em até 8 h após ingestão; pode ser começada a qualquer tempo depois da ingestão e é benéfica em estados hepatotóxicos graves Usar IV em pacientes incapazes de tolerar VO ou com hepatotoxicidade grave A dose e a cronologia diferem do esquema oral Posologia e administração de formulação IV aprovada pela FDA têm que ser alteradas em pacientes com hepatotoxicidade Pontos finais do tratamento simplificados para facilidade de uso Resultado da RNI não é indicador válido de PCF se foi administrado recentemente
Naloxona	Opioides	*Bolus*: 0,4-2 mg via IV, injeção sublingual ou instilação endotraqueal; 0,4-0,8 mg SC Infusão contínua: estabelecer dose em *bolus* necessária para reverter depressão respiratória Começar infundindo dois terços da	Inicial: reversão da depressão respiratória com resolução da hipoxia e hipercapnia Final: resolução da depressão do SNC e respiratória	Pré-ventilar os pacientes com depressão respiratória por máscara de bolsa e válvula ou intubação antes da administração Usar doses menores em pacientes dependentes de opioide. Alguns opioides (p. ex., propoxifeno, pentazocina, fentanis) podem exigir doses maiores de naloxona; usar infusão contínua para sintomas recorrentes e ação prolongada de algumas formulações, como, por exemplo, morfina de liberação prolongada, metadona Pode ocorrer ressedação Não usar nalmefeno ou naltrexona para reverter toxicidade aguda

		dose de reversão a cada hora e titular para manter respirações adequadas Repetir *bolus* com metade da dose de reversão 15 min depois de reverter a depressão respiratória		
Octreotídeo	Sulfonilureias	50 mg SC a cada 12 h	Resolução da hipoglicemia e glicose não necessária	Manter infusão de glicose conforme necessário
Fisostigmina	Agentes anticolinérgicos, como, por exemplo, difenidramina, estramônio (*Datura* sp), escopolamina	1-2 mg IV ao longo de um período de 5 min, pode repetir uma vez se não fizer efeito	Reversão dos efeitos anticolinérgicos	Duração do efeito é de 60-90 min Benzodiazepina usada para tratamento subsequente de agitação e convulsões; fisostigmina adicional raramente usada (p. ex., convulsões ou agitação refratárias) Efeitos colaterais incluem convulsões, secreções orais excessivas e bradiarritmias; contraindicada em toxicidade de antidepressivo cíclico
Pralidoxima	Compostos organofosforados Agentes nervosos — sarin, VX	1-2 g IV em SF ao longo de período de 30-60 min, seguidos por infusão contínua de 500 mg/kg/h	Resolução dos sinais e sintomas e atropina não mais necessária	Pode dar dose inicial ao longo de um período de 2 min para efeitos clínicos ameaçando a vida Administrar precocemente quando diagnóstico conhecido ou fortemente suspeitado Eficácia variável, dependendo do fosfato orgânico Organofosfatos lipossolúveis podem exigir tratamento prolongado
Piridoxina	Etilenoglicol (eficácia teórica) Isoniazida Cogumelos com monometilidrazina	50 mg IV 5 g IV, repetir para convulsões refratárias	Uma dose Resolução das convulsões	Eficácia teórica Piridoxina pode parar convulsões, mas o paciente pode permanecer comatoso (isoniazida, cogumelos); usar benzodiazepinas e fenobarbital concomitantemente para tratar convulsões Outros esquemas posológicos incluem 1 g IV para cada grama de isoniazida ingerido Aplicação excessiva pode causar neuropatia
Bicarbonato de sódi	Reversão de bloqueadores dos canais de sódio miocárdicos, como, por exemplo, antidepressivos cíclicos, cocaína, propoxifeno, antiarrítmicos bloqueadores dos canais de sódio com	1-2 mEq NaHCO/kg via *bolus* intermitente; repetir conforme necessário	Estreitamento do QRS prolongado, resolução de arritmias ventriculares, reversão da hipotensão	Monitorar pH sanguíneo (pH ótimo aproximadamente 7,50); evitar pH> 7,55. Monitorar pH urinário horariamente, ajustar a infusão para manter pH urinário de 7,5-8,0 (evitar pH sanguíneo > 7,55); monitorar GSA Manter normocalemia

o (NaHC0$_3$)	Recuperação > 1 s, fenotiazinas piperidínicas (tioridazina, mesoridazina)			
	Distribuição tecidual alterada/ eliminação aumentada: salicilatos; pode ser usado em herbicidas clorofenóxi, clorpropamida, ácido fórmico, metotrexato, fenobarbital	1-2 mEq NaHCO/kg, seguidos por três ampolas (1 5o'mL) NaHC0$_3$ (44 mEq por 50 mL) em 850 mL de glicose a 5%, infundidos a 2-3 vezes a velocidade de líquido de manutenção normal		
Succimer (DMSA)	Arsênico Chumbo Mercúrio, todas as formas	10 mg/kg por dose a cada 8 h por 5 dias, seguidos por cada 12 h por 14 dias Licença de fármaco por 2 semanas, repetir se ponto final do tratamento não tiver sido atingido	Arsênico: arsênico urinário de 24 h menor que 50 ng/L Chumbo: resolução da encefalopatia, sintomas gastrointestinais, neuropatia, nefropatia, artralgias e mialgias, e nível de chumbo sanguíneo < 70 (μg/dL Mercúrio, elementar e inorgânico: mercúrio urinário de 24 h < 20 μg/L Mercúrio orgânico: ponto final não bem estabelecido	Quelante oral; efeitos colaterais incluem erupção cutânea, elevações transitórias da AST e fosfatase alcalina e desconforto gastrointestinal; ocorre quelação mínima de metais essenciais Posologia para arsênico e mercúrio não bem estabelecida Ponto final terapêutico para mercúrio orgânico não estabelecido; neurotoxicidade não responsiva à terapia de quelação. Sugere-se quelação até nível de mercúrio sanguíneo dentro da faixa normal do laboratório de referência
Vitamina K	Anticoagulantes, como, por exemplo, varfarina, rodenticidas anticoagulantes de ação longa (RAALs)	Subcutânea — AquaMEPHYTON (K$_1$), 10-25 mg, repetir a cada 6-12 h	RNI é normal 48-72 h depois de parar terapia com vitamina K$_r$	Reação anafilactoide pode ocorrer com administração IV Sangramento grave também pode exigir PCF ou concentrados de fatores Basear decisão de tratar no achado de RNI elevada; não administrar vitamina K, profilática Terapia oral foi necessária durante meses com

		até vitamina K, oral ser iniciada Oral: 25-50 mg a cada 6 h; doses maiores podem ser necessárias	Pode também monitorar atividade de fator VII	envenenamento por RAAL porque a lipofilia do intoxicante retarda a remoção do organismo

APAP = acetil-para-aminofenol (acetaminofeno); AST = aspartato aminotransferase; BAL = antilewisita britânica; DMSA = ácido 2,3-dimercaptossuccínico; ECG = eletrocardiograma; FDA = Food and Drug Administration; GSA = gasometria do sangue arterial; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; HD = hemodiálise; IM = intramuscular; IV = intravenosa; PCF = plasma congelado fresco; RNI = razão normalizada internacional; SC = subcutânea; SF = soro fisiológico; SNC = sistema nervoso central; t. = velocidade de recuperação do bloqueio de fármaco.

[*]Concentrações de doses e tempos de infusão não apresentados. Posologias de fármacos podem exigir ajuste em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Terapias-padrão de tratamento intensivo também são necessárias para tratar muitas intoxicações.

[†]Administrar antiveneno em um contexto monitorado; antiveneno deve ser reconstituído e em seguida diluído; inicialmente infundir a uma velocidade de 2 a 5 mL/7h, e duplicar a velocidade de infusão a cada 5 minutos conforme tolerado para administrar o antiveneno ao longo de um período de 1 hora.

[‡]Solução de cloreto de cálcio a 10% = 100 mg/mL (27,2 mg/mL de cálcio elementar); solução de gluconato de cálcio a 10% = 100 mg/mL (9 mg/mL de cálcio elementar).

Eliminação Amplificada

Três métodos são utilizados para acelerar a eliminação das drogas intoxicantes: (1) múltiplas doses de carvão vegetal ativado, (2) alcalinização urinária e (3) remoção extracorpórea. Um quarto método que usa as resinas orais de troca iônica poliestireno sulfonato de sódio e colestiramina aumentou experimentalmente a eliminação de lítio, digoxina, digitoxina e organoclorados, mas tem limitada utilidade clínica.

Múltiplas Doses de Carvão Ativado Oral

As razões para optar-se pela administração de múltiplas doses de carvão vegetal ativado incluem a adsorção de qualquer agente tóxico remanescente no trato gastrointestinal (p. ex., fármacos de liberação retardada, fármacos que retardam sua absorção); interferência na recirculação êntero-hepática e enteroentérica de tóxicos e aumento da eliminação de fármacos com meia-vida longa, um volume de distribuição menor que 1,0 L/kg de peso corporal e baixa ligação à proteína. A evidência existente mostra eliminação aumentada de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina, salicilatos e teofilina, mas múltiplas doses de carvão vegetal ativado também podem ser efetivas para amitriptilina, dextropropoxifeno, digitoxina, digoxina, disopiramida, nadolol, fenilbutazona, fenitoína, piroxicam e sotalol. Não foi examinado em experiências clínicas controladas se a eliminação intensificada traduz-se por morbidade e mortalidade diminuídas. As recomendações usuais são uma dose média de 12,5 g de carvão vegetal ativado (depois da dose inicial), administrada a cada 1, 2 ou 4 a 6 horas depois da dose precedente. As contraindicações ao carvão vegetal ativado em dose única também se aplicam às múltiplas doses. As complicações relatadas incluem aspiração pulmonar, obstrução intestinal e desequilíbrios hídricos e eletrolíticos em função de múltiplas doses de um catártico administrado

simultaneamente.

Alcalinização Urinária

A alcalinização da urina, que aumenta a eliminação renal de ácidos fracos, é usada primariamente para aumentar a eliminação de salicilatos, mas a eliminação de clorpropamida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido fórmico, metotrexato, fenobarbital e salicilatos, pode ser aumentada com este método. A alcalinização da urina é realizada por uma infusão intravenosa de 1 a 2 mEq de bicarbonato de sódio por quilograma de peso corporal, seguido por três ampolas (150 mL) de bicarbonato de sódio (44 mEq/50 mL) em 850 mL de glicose a 5% em água, infundidos 2 a 3 vezes a velocidade normal do líquido de manutenção. O pH urinário deve ser verificado a cada hora, e a infusão deve ser ajustada para manter um pH de 7,5 a 8,0. O pH urinário deve ser verificado a cada hora, e a infusão deve ser ajustada para manter um pH de 7,5 a 8,0. Potássio deve ser administrado simultaneamente para evitar hipocalemia, o que resultaria em acidificação urinária, uma vez que o túbulo distal excreta íon hidrogênio em troca de potássio (Capítulo 112). O pH sérico deve ser monitorado para evitar alcalemia excessiva. As contraindicações a esta terapia incluem sobrecarga de volume e edema cerebral ou pulmonar. Acidificação urinária não é mais recomendada para aumentar a eliminação de bases fracas, como anfetaminas, devido ao perigo de precipitar mioglobina tubular em pacientes com rabdomiólise.

Remoção Extracorpórea

As técnicas extracorpóreas aumentam a eliminação de alguns fármacos e tóxicos que exibem cinética de compartimento único, um volume de distribuição de menos de 1 L/kg, e um *clearance* endógeno de menos de 4 mL/min/kg (Tabela 110-7). Para hemodiálise, a toxina deve ser hidrossolúvel, ter um peso molecular menor que 500 D e exibir baixa ligação à proteína. Para hemoperfusão, o tóxico deve adsorver-se ao carvão vegetal ativado. Para terapia de substituição renal contínua, o tóxico deve ter um peso molecular menor que o limite de permeabilidade da membrana filtrante. Raramente, remoção extracorpórea foi usada para aminoglicosídeos, atenolol, brometo, carbamazepina, dietilenoglicol, isopropanolol, magnésio, metformina, metotrexato, *N*-acetilprocainamida, fenobarbital, procainamida, sotalol, tricloroetanol (hidrato de cloral) e ácido valproico.

Tabela 110-7

Intoxicantes comuns removidos por hemodiálise

INTOXICANTE	INDICAÇÕES	COMENTÁRIOS
Etilenoglicol	Nível sérico > 50 mL/dL ou níveis mais baixos com acidose metabólica concomitante e evidência de toxicidade de órgão final	Pode não ser necessária em um paciente com *clearance* de creatinina e estado acidobásico normal que está recebendo fomepizol
Lítio*	Indicações clínicas	Indicação clínica é toxicidade do SNC (p. ex., estado mental diminuído, ataxia, coma, convulsões)
Metanol	Nível sérico > 50 mL/dL ou níveis mais baixos com acidose metabólica concomitante e evidência de toxicidade de órgão final	Usualmente necessária em virtude da meia-vida de eliminação lenta na presença de fomepizol (média, 52 h; variação, 22-87 h), mesmo em pacientes sem acidose metabólica ou evidência de toxicidade em órgão final
Fenobarbital	Indicações clínicas	Raramente necessária, exceto quando o paciente está hemodinamicamente instável apesar de suporte agressivo
Salicilatos	Toxicidade aguda: nível sérico > 100 mL/dL ou < 100 mg/dL na presença de uma indicação clínica Toxicidade crônica: qualquer indicação clínica	A ligação às proteínas séricas diminui com níveis tóxicos crescentes, aumentando a quantidade de salicilato livre para remoção por HD; as indicações clínicas são uma ou mais das seguintes: estado mental alterado, convulsões, edema pulmonar, acidose intratável, insuficiência renal
Teofilina	Toxicidade aguda: nível sérico > 90 μg/mL ou < 90 μg/mL mais qualquer indicação clínica Toxicidade crônica: nível sérico > 40 μg/dL e não declinando apesar de MDCA; qualquer indicação clínica	Indicações clínicas para HD: convulsões, hipotensão, arritmias ventriculares

*Hemofiltração remove lítio; benefício clínico com esta técnica é desconhecido. SNC = sistema nervoso central; MDCA = múltiplas doses de carvão ativado.

Prognóstico

Não obstante, quase todos os pacientes que chegam ao hospital sobrevivem com tratamento apropriado; foram descritas taxas de mortalidade de pacientes internados de 0,2% a 0,5%.

Grau A

1. Eddleston, M., Juszczak, E., Buckley, N. A., et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:579–587.
2. Eddleston, M., Eyer, P., Worek, F., et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning — a randomized controlled trial. *PLOS Med*. 2009; 6:e1000104.

Leituras sugeridas

Brent, J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med*. 2009; 360:2216–2223. *Análise.*

Eddleston, M., Buckley, N. A., Eyer, P., et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008; 371:597–607. *Análise clínica.*

Hill, G. E., Ogunnaike, B., Nasir, D. Patients presenting with acute toxin ingestion. *Anesthesiol Clin*. 2010; 28:117–137. *Análise.*

Miech, R., Koester, S., Dorsey-Holliman, B. Increasing U.S. mortality due to accidental poisoning: the role of the baby boom cohort. *Addiction*. 2011; 106:806–815. *Enfatiza a necessidade de reforçar os programas e políticas de prevenção de overdose.*

Yarema, M. C., Johnson, D. W., Berlin, R. J., et al. Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med*. 2009; 54:606–614. *Neste estudo retrospectivo, o risco relativo de hepatotoxicidade foi menor no grupo de 20 horas quando a acetilcisteína foi iniciada dentro de 12 horas após a ingestão.*

No Brasil

O Brasil dispõe de serviços de apoio com informações e assistência toxicológica em várias cidades e estados. Formou-se um serviço nacional, a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica – RENACIAT. Qualquer pessoa pode ter contato com esta rede, e no *site* há o contato para centros de toxicologia referentes a cada estado brasileiro. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

Responsável: Gerência-Geral de Toxicologia

SEPN 511 Edifício Bittar II – Bloco A – 2° andar, Brasília/DF

Telefone: (61) 3448-6203/3448-6201/3448-6202 Fax: (61) 3448-6287

Site: www.anvisa.gov.br E-mail: toxicologia@anvisa.gov.br ou renaciat@anvisa.gov.br O *site* contém publicações específicas sobre toxicologia.

No Brasil são causas importantes de intoxicações exógenas:

- Pesticidas agrícolas — inibidores da acetilcolinesterase, organoclorados, piretroides, *paraquat*.
- Medicamentos depressores do sistema nervoso central, benzodiazepínicos, barbitúricos, antidepressivos cíclicos, neurolépticos.
- Raticidas (cumarínicos).

Bibliografia

Oliveira, R.D.R., Menezes, J.B. Exogenous intoxications in clinical medicine; 36. Ribeirão Preto, Medicina, 2004. [472–479].

Lesão elétrica

Basil A. Pruitt, Jr.

Lesão pela corrente elétrica

Definição

A lesão elétrica, que é o dano tecidual e necrose causados pela corrente elétrica, varia desde um aumento transitório na permeabilidade da membrana celular até a necrose por coagulação imediata de grandes volumes de tecido. As consequências clínicas incluem perturbações dos sistemas fisiológicos de condução elétrica, um processo que pode causar parada cardiopulmonar; contrações musculares tetânicas, com resultantes fraturas por compressão de vértebras e lesão tecidual retardada, tal como a formação de cataratas.

Epidemiologia

Como o uso da eletricidade tem aumentado mundialmente, o número de lesões elétricas também aumentou. A incidência precisa de lesão pela eletricidade é desconhecida, mas os National Centers for Health/Centers for Disease Control estimaram que 52.000 admissões por trauma a cada ano são por lesões elétricas. Durante um período recente de 86 meses, 5,3% dos pacientes admitidos no U.S. Army Burn Center tinham uma lesão elétrica; em outros centros de queimados, a porcentagem de admissões relacionadas com lesão elétrica, varia de 0,04% a 6,7% em países desenvolvidos e de até 32% a 42% nos países em desenvolvimento.

Fisiopatologia

As condições ambientais, a duração do contato, o caminho da corrente, o tipo de corrente (se corrente alternada, a frequência da corrente) e a voltagem, todos, influenciam os efeitos da eletricidade nos tecidos. Voltagem maior que 40 é potencialmente perigosa, e a probabilidade de morte súbita e lesão tecidual distante cresce à medida que a voltagem aumenta até 1.000 (qual a unidade). Voltagens acima de 1.000 são consideradas de alta tensão e são associadas a dano tecidual grave imediato. Corrente alternada é mais perigosa que corrente contínua em virtude da sua probabilidade de causar parada cardíaca ou cessação da respiração e seu efeito tetânico, que pode impedir o paciente de interromper o contato com a fonte de eletricidade. À medida que a frequência da corrente alternada aumenta para mais de 60 ciclos por segundo, a lesão tecidual diminui. O caminho da corrente através do corpo entre os pontos de contato é importante na determinação do dano tecidual; um trajeto através do coração ou do centro respiratório

do cérebro é especialmente perigoso. Fibrilação ventricular pode ser produzida pelo fluxo de corrente de apenas 100 mA de uma mão aos pés. A separação rápida de um paciente da fonte de eletricidade é crucial, porque o dano aos tecidos aumenta proporcionalmente à duração do contato. A resistência ao fluxo de corrente no ponto de contato é influenciada pelas condições ambientais; pele palmar ou plantar seca e espessada é mais resistente à passagem da corrente do que a pele úmida de perspiração ou outro líquido.

O calor é o principal mediador da lesão tecidual na lesão elétrica, cuja gravidade é relacionada com a voltagem e com a duração do contato. Diferenças específicas dos tecidos na resistência ao fluxo de corrente (do tecido neural, a menor de todas; dos vasos sanguíneos, músculo e pele, intermediária; e dos ossos, a maior de todas) podem explicar diversidades na lesão tecidual causada pela corrente de baixa voltagem. Uma vez que todos os tecidos e líquidos do corpo são condutores, os tecidos moles entre o osso e a pele podem ser vistos como um volume condutor. O calor é produzido nos tecidos como uma função da queda de voltagem e fluxo de corrente por unidade de área de corte transversal (*i. e.*, densidade da corrente). A relação inversa entre a densidade de corrente e a área de corte transversal de tecido responsabiliza-se pela frequência de lesão grave dos dedos e extremidades e pela raridade de lesão importante do tronco em pacientes com lesão elétrica de alta tensão (Fig. 111-1). Contato com menos de 1.000 volts causa lesões que são autolimitadas porque, nos pontos de contato, onde a densidade de corrente é máxima, a pele é gravemente lesionada e carboniza-se, resultando em um aumento rápido na resistência e redução da passagem de corrente. Quando a fonte é maior que 1.000 volts, a formação de arco elétrico é tão intensa que a destruição tecidual é acentuadamente aumentada, uma vez que níveis relativamente constantes de corrente são mantidos. A formação de arco elétrico, que pode ocorrer através das superfícies flexoras das articulações, pode carbonizar a pele nestas áreas e incendiar a roupa da vítima. Depois da cessação do fluxo de corrente, o tecido aquecido atua como um volume radiador e esfria desigualmente, com as porções superficiais esfriando mais rapidamente que as porções mais profundas; os tecidos mais profundos são mais propensos à lesão grave.

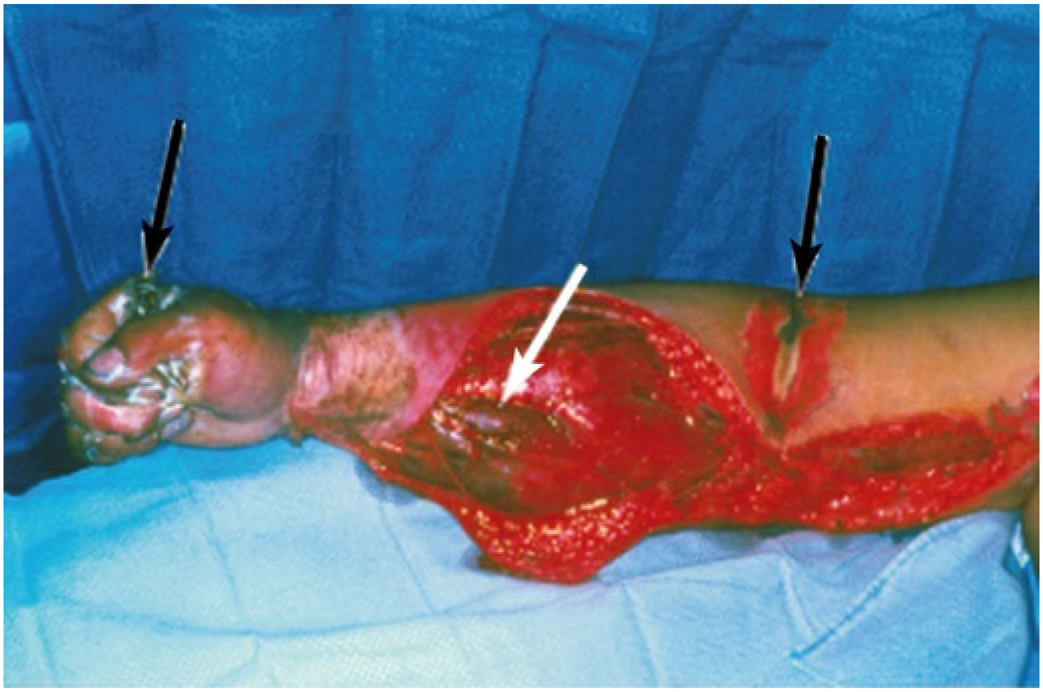

FIGURA 111-1 Carbonização no local de contato no primeiro espaço de ação e no local da formação de arco voltaico no espaço antecubital *(setas pretas)* de uma vítima de lesão elétrica. A deformidade em flexão fixa do polegar e outros dedos é característico de lesão por alta voltagem grave para a mão e do antebraço. A gravidade da lesão é indicada pelo edema acentuado dos músculos posteriores do antebraço, abaulamento acima das bordas do corte da incisão, fasciotomia e pela coloração escura irregular dos músculos do braço e antebraço, particularmente o músculo mais profundo exposto na porção central do antebraço, incisão *(seta branca).*

Dano tecidual também pode ser causado pela corrente contínua de baixa voltagem (*i. e.*, contato com terminais de bateria de automóvel ou com equipamento médico defeituoso ou inapropriadamente usado, como aparelhos eletrocirúrgicos, aparelhos de marca-passo externo ou desfibriladores). Lesões de corrente contínua foram descritas como particularmente comuns durante laparoscopia com coagulação de alta voltagem.

Manifestações clínicas e diagnósticos

Parada cardiopulmonar pode ser causada por lesão elétrica de baixa voltagem, mas é mais comum com lesão elétrica de alta voltagem. Necrose tecidual extensa também pode liberar suficiente potássio para causar disfunção cardíaca. Uma vez que arritmias cardíacas podem recorrer após ressuscitação ou desenvolver-se 24 a 48 horas depois da lesão, todos os pacientes que sofreram lesão elétrica de alta voltagem devem receber monitoramento contínuo de eletrocardiograma (ECG) durante pelo menos 48 horas depois da última arritmia documentada com ECG. Imagem precoce do coração com tecnécio-99m tetrofosmin tem sido proposta como um meio de detectar defeitos de perfusão miocárdica necessitando de monitoramento cardíaco e prever a possibilidade de efeitos cardíacos a longo prazo. Insuficiência renal pode ocorrer em pacientes com lesão elétrica de alta voltagem, se a lesão tecidual profunda inaparente, acompanhada de edema oculto, resultar em uma subestimação das necessidades de hidratação, ressuscitação inadequada e oligúria. Adicionalmente, a destruição de músculo e eritrócitos libera hemocromos que podem precipitar-se nos túbulos renais, a não ser que seja mantido débito urinário adequado (Capítulo 122).

Lesão Muscular

A lesão elétrica de alta voltagem comumente causa edema sob a fáscia de revestimento dos compartimentos musculares afetados, comprometendo o fluxo sanguíneo nutriente para os músculos no interior do compartimento e para o tecido não queimado distal. As indicações clínicas para a liberação cirúrgica da pressão intracompartimental por fasciotomia e exploração cirúrgica de um membro incluem reenchimento capilar prejudicado da pele ou leitos ungueais não queimados distais, cianose da pele não queimada distal, dureza pétrea de um compartimento muscular à palpação e fluxo pulsátil diminuído ou ausente nas artérias distais, conforme avaliado por ultrassom Doppler. Se os sinais clínicos forem compatíveis com lesão de tecidos profundos, mas os pulsos dos grandes vasos estiverem intactos, a arteriografia é capaz de determinar a necessidade de intervenção operatória, incluindo amputação do membro afetado. O "murchamento" da árvore arterial, com diminuição na densidade de ramos nutrientes nos músculos de um membro comprometido, identifica o nível de amputação necessário para remover o músculo que foi irreversivelmente lesionado. Em pacientes com lesão elétrica por alta voltagem, mioglobinemia e elevação da creatina fosfoquinase sérica refletem lesão muscular importante, e mioglobinúria é um preditor forte da necessidade de fasciotomia nas primeiras 24 horas depois da lesão.

Exame Neurológico

À admissão e a intervalos programados daí em diante, um exame neurológico detalhado deve ser realizado em todos os pacientes com lesão elétrica por alta voltagem; todos os déficits neurológicos devem ser completamente documentados. Disfunção do sistema nervoso central ou de nervos periféricos pode ser aparente imediatamente depois da lesão elétrica ou aparecer mais tarde. Recuperação da função após dano nervoso elétrico direto é rara. Em contraposição, a resolução espontânea de déficits funcionais imediatos e precoces de nervos não diretamente lesionados (nervos motores são mais sensíveis à lesão não destrutiva do que nervos sensitivos) é comum. Uma síndrome polineurítica de instalação relativamente tardia pode induzir déficits na função de nervos periféricos muito distantes dos pontos de contato elétrico. Lesão nervosa direta da medula espinal causa déficits imediatos, os quais são mais frequentemente transitórios do que os déficits de início tardio. Déficits da medula espinal de início tardio podem se apresentar como tetraplegia, hemiplegia, déficits nervosos localizados com sinais de paralisia ascendente, mielite transversa e mesmo uma síndrome semelhante à esclerose lateral amiotrófica. A causa das parestesias e disfunção nervosa tardias após lesão elétrica é desconhecida, mas um aumento da permeabilidade da membrana celular e perda associada de conteúdo celular induzida pela exposição a um campo elétrico de milivoltagem (eletroporação) foram implicados. A maior melhora na função neurológica em crianças do que em adultos foi atribuída à sua maior plasticidade neurológica. Crianças com lesões elétricas que causam a destruição de toda a espessura do crânio podem ter lesão cerebral direta, com afetivo e/ou dificuldades cognitivas que podem persistir por um ano ou mais.

Lesão de Órgãos Distantes

Lesão hepática direta, necrose focal pancreática e da vesícula e perfuração intestinal foram descritas após lesão elétrica, mas todas são incomuns. Hemorragia tardia de vasos sanguíneos de médio a grande calibre é atribuída a uma arterite causada pela lesão elétrica, mas esta hemorragia parece mais estreitamente relacionada com desbridamento inadequado do tecido lesionado ou com necrose da parede vascular como consequência de exposição depois do desbridamento.

Fraturas de compressão de corpos vertebrais podem ser produzidas pelas contrações tetânicas dos músculos paraespinais. Fraturas de ossos longos e do crânio podem ser causadas por quedas depois do choque elétrico.

Tratamento

A parada cardiorrespiratória deve ser tratada com ressuscitação cardiopulmonar (Capítulo 63). Em pacientes com alta concentração de hemocromos urinários, um débito urinário de 75 a 100 mL/hora deve ser mantido (Capítulo 115). Se os hemocromos não desaparecerem prontamente ou o paciente permanecer oligúrico apesar da administração de líquidos de ressuscitação a mais que o dobro da velocidade necessária, conforme estimado com base na extensão da queimadura e o peso do paciente (Capítulo 115), 25 g de manitol devem ser dados como um *bolus* intravenoso e 12,5 g de manitol devem ser acrescentados a cada litro de líquido intravenoso até que o pigmento tenha desaparecido da urina. Hipercalemia é tratada como em qualquer outro paciente (Capítulo 119).

Se a lesão elétrica for limitada à pele e ao tecido subcutâneo, um creme antibacteriano à base de acetato de mafenida para queimadura deve ser aplicado duas vezes ao dia no tecido queimado até que o desbridamento seja efetuado. O antimicrobiano (acetato de mafenida) difunde-se facilmente para dentro do tecido não viável para limitar a proliferação microbiana. Tão logo a ressuscitação tenha restaurado a estabilidade hemodinâmica, os membros gravemente danificados ou outras áreas de necrose de tecido devem ser explorados cirurgicamente. A viabilidade das estruturas vitais e a extensão do dano tecidual profundo são avaliadas para determinar a necessidade de amputação. Se não for necessária amputação, todo o tecido necrótico é desbridado para eliminar a fonte de hipercalemia e reduzir o risco de infecção. É imperativo examinar os músculos periósseos, os quais podem estar necróticos por causa da dissipação retardada de calor, mas cobertos por músculos viáveis mais superficiais. Depois do desbridamento ou amputação, a ferida operatória deve ser "curativada", porém não fechada cirurgicamente, e o paciente deve ser marcado para reexploração da ferida 24 a 72 horas mais tarde. Nesse momento, tecido necrótico residual é desbridado e a ferida é fechada por enxertos de pele, transferência de tecido ou o uso de curativos biológicos, dependendo da condição, extensão e local da ferida. Uma exceção à excisão questionável precoce de tecido viável é a remoção conservadora de apenas o tecido obviamente necrótico da comissura oral, em feridas de baixa voltagem que resultam da mordedura ou chupar por uma criança dos fios e tomadas

expostas em casa (Fig. 111-2).

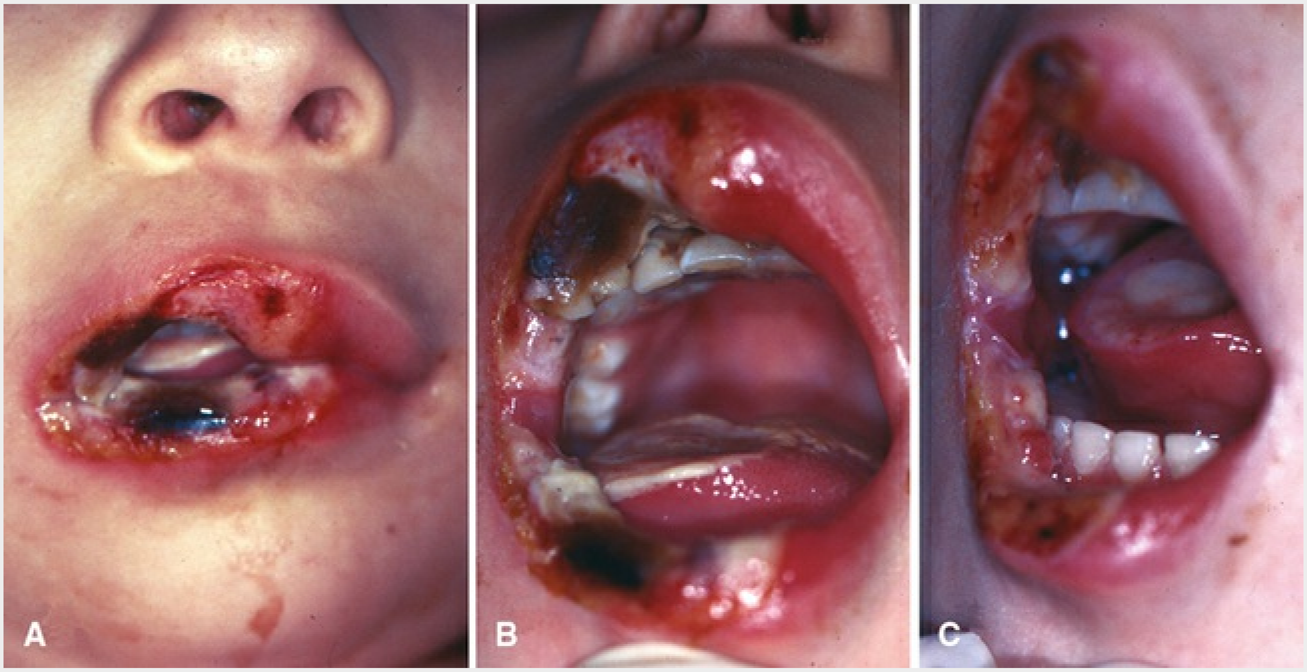

FIGURA 111-2 **A**, Esta criança apresenta uma lesão potencialmente desfigurante por morder os fios da casa**. B,** Observe a extensão da lesão, com áreas de tecido necrótico preto em cada lábio e a placa branca do tecido não viável na parte superior da superfície da língua. **C,** Separação espontânea e a remoção de apenas o tecido inequivocamente morto minimiza a desfiguração e reduz a magnitude da reconstrução cirúrgica necessária para restaurar a função do lábio.

Prognóstico

Ressuscitação cardiopulmonar e hidratação combinadas com o monitoramento da pressão tecidual nos membros bem o tratamento das feridas maximizaram o salvamento de tecidos, reduziram a insuficiência renal e aumentaram a sobrevida dos pacientes com lesões elétricas por raio e por alta voltagem. Globalmente, o tratamento atual se associa a uma taxa de sobrevida de 96%.

Entre pacientes hospitalizados com graves lesões elétricas de alta voltagem no U.S. Army Burn Center ao longo da última década ou mais, cerca de 8% morreram e outros 22% tinham déficits neurológicos permanentes ao receberem alta. Lesão elétrica por alta voltagem foi associada à formação subsequente de cataratas, mais frequentemente em pacientes nos quais o local de contato foi a cabeça ou o pescoço. As cataratas podem formar-se rapidamente, porém mais comumente formam-se 3 anos ou mais depois da lesão. Raramente, detritos esfoliativos podem ser evidentes na câmara anterior do olho imediatamente após a lesão. Colelitíase e disfunção gastrointestinal foram relatadas depois de lesão por alta voltagem, mas a maioria dos centros não observou uma incidência aumentada de qualquer destes problemas.

A maioria dos pacientes com lesões de baixa voltagem, muitas causadas por queimaduras de *flash* elétrica, desenvolvem sequelas a longo prazo. Os sintomas neurológicos (perda de memória, dormência, dor de cabeça, dor crônica, fraqueza), sintomas psicológicos (depressão, insônia, síndrome do estresse pós-traumático,

pesadelos, ansiedade) e os sintomas musculoesqueléticos (dor, diminuição da amplitude de movimento, contratura) frequentemente têm um início retardado (1,6 para 29,5 meses), persistem em média por 300 dias após a lesão, e limitam o retorno ao trabalho em mais de 40% dos pacientes.

Lesão por raio

Estima-se que 300 a 350 pessoas são atingidas por raio a cada ano, e cerca de 30% destes pacientes morrem. A duração de um raio é 1/100 a 1/1.000 de segundo, mas pode ter uma voltagem de aproximadamente um bilhão de volts e induzir correntes que variam de 12.000 a 200.000 A. A temperatura em um raio, que pode ser 30.000 K, dissipa-se em alguns microssegundos.

Manifestações clínicas

Parada cardiopulmonar, que pode ser secundária à assistolia ou fibrilação ventricular, é comum em pacientes atingidos por raio. Ressuscitação cardiopulmonar deve ser instituída imediatamente; recuperação foi relatada em alguns pacientes que aparentemente ficaram sem sinais vitais durante 15 minutos ou mais. Embora sinais de dano miocárdico agudo possam tornar-se evidentes mais tarde, anormalidades no ECG persistentes ou recorrentes são incomuns. Coma é comum imediatamente depois da lesão e resolve-se tipicamente em algumas horas. Sinais abdominais de peritonite com ar livre na cavidade peritoneal de um paciente atingido por um raio deve alertar sobre a possibilidade de perfuração intestinal, que se tiver acontecido deve ser tratada com fechamento primário imediato. Ceraunoparalisia (paralisia decorrente de raio), caracterizada por parestesias e paralisia, geralmente afeta os membros inferiores, muitas vezes desenvolve-se ao longo de vários dias depois da lesão por raio, é tipicamente associada a distúrbios vasomotores e geralmente transitória. Mioglobinúria é incomum; quando presente, é tratada conforme descrito anteriormente a respeito de outras lesões elétricas. Ruptura da membrana timpânica e perda auditiva também podem ser causadas na lesão por raio. As queimaduras cutâneas do tronco e membros proximais causadas na lesão por raio têm tipicamente uma aparência "borrifada" arborescente e aracneiforme e em geral são superficiais (Fig. 111-3). Pequenas queimaduras circulares de espessura total das pontas dos pés também são comuns e foram denominadas sinal das pontas dos dedos dos pés. Mosqueamento da pele e outros sinais de vasoconstrição anteriormente considerados específicos da lesão por raio tipicamente resolvem-se com ressuscitação adequada.

FIGURA 111-3 As marcas atuais arborescentes na face, no pescoço e tronco anterior deste paciente jovem, que são características da lesão por raio, curada sem a necessidade de enxerto. Note as lesões focais no braço direito, indicando a disseminação da corrente que produziu marcas na região anterolateral direita da parede torácica.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento atual, que enfatiza a ressuscitação cardiopulmonar imediata, diminuiu a mortalidade significativamente, a ponto de dois terços dos pacientes lesados por raio agora sobreviverem. Déficits nervosos persistentes e problemas a longo prazo são relativamente incomuns nos sobreviventes. Entretanto, a síndrome de Guillain-Barré, com déficits neurológicos que persistem além da alta hospitalar, tem sido relatada.

Leituras sugeridas

Li, A. L., Gomez, M., Fish, J. S. Effectiveness of pain management following electrical injury. *J Burn Care Res*. 2010; 31:73–82. *Análise enfatizando a necessidade crônica de muitos pacientes de medicamentos para a dor.*

Ritenour, A. E., Morton, M. J., McManus, J. G., et al. Lightning injury: a review. *Burns*. 2008; 34:585–594. *Descreve a epidemiologia, tratamento e sequelas.*

Vierhapper, M. F., Lumenta, D. B., Beck, H., et al. Electrical injury: a long-term analysis with review of regional differences. *Ann Plast Surg*. 2011; 66:43–46. *Análise de 56 casos de hospitalização, com área média de superfície de queimadura de 26% e uma taxa de mortalidade de 4%.*

Aspectos clínicos do tratamento do trauma e das queimaduras

Robert H. Demling and Jonathan D. Gates

Aspectos clínicos do trauma

Epidemiologia

Trauma é a terceira principal causa de morte em pessoas de todas as idades nos Estados Unidos (Capítulo 15), sendo superado somente pelo câncer e a aterosclerose. O trauma é a principal causa de morte em crianças, adolescentes e adultos jovens, das idades de 1 a 44 anos.

Mais de 140.000 mortes e o dobro disso de incapacidades permanentes ocorrem anualmente nos Estados Unidos por traumatismos. As lesões fatais têm uma distribuição trimodal. Metade de todas as fatalidades ocorre minutos após a lesão, como resultado de hemorragia maciça do coração, lacerações de grandes vasos sanguíneos ou lesão neurológica catastrófica. Nesses casos, não há tempo suficiente para a intervenção médica alterar o resultado; o único método para reduzir estas morbidade e mortalidade relacionadas com o trauma é com programas de prevenção e educação. Das fatalidades, 30% ocorrem algumas horas depois da lesão, por obstrução de via respiratória, choque ou disfunção neurológica. Este intervalo representa uma oportunidade durante a qual a intervenção clínica ou cirúrgica apropriada e oportuna tem maior probabilidade de influenciar o resultado. As fatalidades dentro deste segundo pico ocorrem por hematomas epidurais e subdurais, lesões torácicas, lacerações hepáticas, rupturas esplênicas, fraturas pélvicas ou acúmulo de lesões múltiplas resultando em importante perda sanguínea. O terceiro pico das fatalidades por trauma ocorre por disfunção de múltiplos órgãos e sistemas ou infecção devastadora semanas mais tarde. Esta resposta sistêmica tardia é relacionada com o grau do ataque inicial, resposta individual à lesão e o efeito cumulativo de quaisquer complicações adicionais que se originem depois da lesão.

Colisões de veículos a motor, armas de fogo e quedas foram contribuintes importantes para a lesão nos Estados Unidos em 2008, estima-se que 2,35 milhões de pessoas foram lesionados em acidentes de trânsito de veículos a motor, que resultou em aproximadamente 38,000 fatalidades. Cerca de 50% de todas as mortes no trânsito em indivíduos entre 15 e 34 anos de idade são relacionadas com o álcool (Capítulo 32). Cerca de 35.000 mortes relacionadas com armas de fogo, não intencionais e intencionais,

ocorrem anualmente (Capítulo 15). De todas as mortes por trauma, 8% são relacionadas a quedas, e a queda de altura é responsável por um terço de todas as hospitalizações relacionadas com as lesões.

Fisiopatologia

Mecanismo de Lesão

Trauma é uma alteração estrutural ou fisiológica no indivíduo, que resulta de uma força externa, seja ela energia mecânica, química, elétrica ou térmica. A força que iniciou o movimento de um objeto tem que ser absorvida ou dissipada em um esforço para desacelerar esse objeto. Quando um automóvel viajando a uma dada velocidade atinge um objeto imóvel, uma tremenda quantidade de energia do veículo em movimento é transmitida para o objeto imóvel e a estrutura do veículo, deformando ambos até o automóvel parar. Em um impacto frontal, o motorista continua a mover-se para frente até que seja impedido por objetos dentro do automóvel ou até que a energia seja dissipada pela retenção por um cinto de segurança ou um *airbag*. As forças da desaceleração são transmitidas aos órgãos individuais. Estes mesmos princípios físicos aplicam-se à lesão após uma queda de determinada altura. Compressão, cisalhamento e hiperpressão por estas e outras forças ferem os órgãos internos.

As feridas penetrantes, que são descritas como de baixa ou alta velocidade, resultam da energia cinética do projétil. No caso de uma bala disparada de uma arma, o tecido imediatamente contatado pela bala é esmagado, para ser criada uma cavidade permanente. A transferência de energia para ainda mais longe da trajetória do projétil cria uma cavidade temporária, além dos limites do trato permanente, resultando no chamado efeito de concussão. A ferida simples produzida por uma faca ou um objeto pontiagudo é considerada uma lesão de baixa velocidade na qual a ferida é limitada ao próprio trato. Virtualmente nenhuma cavidade temporária é criada, mas as consequências podem ser tão devastadoras quanto as de uma lesão de alta velocidade, se uma estrutura vital por afetada.

Fisiopatologia da Lesão

O choque fisiológico (Capítulo 106) é uma anormalidade do sistema circulatório que resulta em perfusão inadequada de órgãos e incapacidade subsequente de distribuição de oxigênio suficiente para manter o metabolismo aeróbico. Má perfusão periférica resulta em hipóxia celular e retardamento da fosforilação oxidativa, com a acumulação de íon H+ no líquido extracelular, acarretando acidose metabólica. O passo inicial no tratamento do choque no trauma consiste em reconhecer a perfusão inadequada de órgãos. O segundo passo é identificar e tratar a causa provável. As quatro categorias gerais de choque no trauma são hemorrágica, compressiva, neurogênica e cardiogênica; entretanto, a maioria dos choques é de natureza hipovolêmica. Insuficiência suprarrenal (Capítulo 234), anafilaxia (Capítulo 261) e choque séptico (Capítulo 108) são menos

comuns, mas podem ocorrer durante o período de recuperação. O objetivo do tratamento é a restauração da perfusão celular e dos órgãos com volume sanguíneo adequadamente oxigenado.

Choque Hemorrágico

Choque hemorrágico resulta de um declínio nas pressões de enchimento cardíaco à medida que o sangue é perdido (Capítulo 106). O débito cardíaco é preservado através de mecanismos compensadores quando a perda é de cerca de 10% do volume sanguíneo. Respostas neurogênicas e endócrinas endógenas resultam em vasoconstrição periférica e desvio de sangue das áreas não essenciais da pele, músculo e vísceras abdominais, para manter a perfusão para o coração e o cérebro. O débito cardíaco diminui com perda de volume de 20% a 40%, com uma resultante redução na pressão arterial sistólica. Mecanismos compensadores adicionais para rmanter a pressão de perfusão em face de uma diminuição súbita no volume intravascular resultam em um desvio de proteínas e líquidos do espaço extracelular para o compartimento intravascular. A redução relativa no volume e o aumento na osmolaridade do espaço extracelular estimulam o movimento de líquido para fora das células para substituí-lo.

É imperativo identificar um paciente em choque ou em choque compensado. Pressão arterial sistêmica normal ou ausência de taquicardia pode levar o médico inexperiente a acreditar que o paciente está hemodinamicamente estável, quando o paciente pode estar na precária situação de choque parcialmente compensado. Um alto índice de suspeita e avaliação diagnóstica e tratamento agressivo inicial minimizam a possibilidade de que a perda sanguínea oculta seja desconsiderada e levam à ressuscitação apropriada da volemia e à possível correção cirúrgica.

Choque Compressivo

Choque compressivo origina-se quando a compressão dos pulmões ou coração por ar, líquido ou sangue compromete o enchimento diastólico do ventrículo direito ou impede a ventilação e oxigenação adequadas. As duas formas mais notáveis de choque compressivo são pneumotórax hipertensivo (Capítulo 99) e tamponamento pericárdico (Capítulo 77).

No pneumotórax hipertensivo, o ar no interior do espaço pleural impede a expansão do pulmão ipsilateral e desvia o mediastino. A compressão da veia cava inferior e da superior leva ao enchimento inadequado do átrio e ventrículo direitos, o que diminui o débito cardíaco. A identificação da lesão é essencial: os achados típicos incluem ausência de sons respiratórios no tórax ipsilateral, distensão venosa jugular e desvio traqueal para o lado oposto. A intervenção apropriada envolve a liberação do ar sob tensão no hemotórax por meio de toracocentese com agulha ou tubo.

O tamponamento cardíaco ocorre em virtude da compressão extrínseca das câmaras do coração por sangue no espaço pericárdico, que normalmente é um espaço potencial cheio com menos de 50 mL de líquido pericárdico (Capítulo 77). Uma ferida torácica externa que penetre o pericárdio e o coração pode criar uma fenda no pericárdio demasiado pequena para dar saída ao sangue acumulado; como resultado, o sangue se acumula no

saco pericárdico indistensível e a pressão é dirigida para dentro das câmaras ocas do coração. A compressão externa inibe o enchimento diastólico das câmaras e reduz o volume sistólico. Tamponamento pericárdico deve ser suspeitado em pacientes que têm feridas próximas do precórdio e epigástrio, hipotensão, taquicardia, distensão venosa jugular e bulhas cardíacas abafadas. O tratamento é a evacuação imediata do espaço pericárdico por pericardiocentese com agulha, seguida por esternotomia ou toracotomia esquerda.

Choque Neurogênico

O paciente com lesão completa da medula espinal cervical ou torácica superior pode desenvolver desnervação simpática manifestada como perda do tônus vasomotor na periferia. Choque neurogênico deve ser considerado em qualquer paciente de trauma que esteja hipotenso, mas sem sangramento ativo. Entretanto, somente cerca de 20% dos pacientes com uma lesão alta completa da medula espinal têm choque neurogênico, e os pacientes com déficits motores e/ou sensitivos incompletos raramente têm hipotensão diretamente causada por lesão neurológica.

Choque Cardiogênico

Choque cardiogênico (Capítulo 107) significa perfusão periférica inadequada como resultado de insuficiência da bomba. Este pode ser causado por arritmias, disfunção valvar ou contração miocárdica insuficiente. Esta última pode ser vista com contusão cardíaca ou disfunção isquêmica em um miocárdio previamente danificado com reserva marginal.

Tratamento

Uma abordagem organizada ao paciente de trauma é obrigatória para evitar confusão ou deixar de perceber lesão que ameaça à vida. Um estudo clínico randomizado não encontrou benefício na fase avançada de suporte à vida pré-hospitalar, pelo qual os paramédicos realizaram no local do acidente intubação endotraqueal e administraram a terapia intravenosa, em comparação com o suporte de vida básico pré-hospitalar e rápida transferência para uma unidade de trauma.[1] A resposta padronizada é dividida em exame primário para diagnóstico rápido e tratamento de lesões ameaçadoras à vida e exame secundário para uma avaliação mais completa, detalhada, do paciente inteiro, para terapia definitiva.

O tratamento inicial do paciente traumatizado exige acesso intravenoso imediato para ressuscitação do volume circulatório. O tipo e a rapidez da solução administrada são determinados pela estabilidade hemodinâmica como um reflexo do grau de depleção intravascular ou perda sanguínea. O acesso intravenoso também possibilita administração de analgésicos, sedativos e antibióticos. A velocidade da ressuscitação volêmica usando cristaloide isotônico e produtos de sangue é determinada pelo grau inicial ou classe de choque. As diretrizes são baseadas na regra de “três para um”, que deriva da observação empírica de que a maioria dos pacientes em choque hemorrágico

necessita de 300 mL de solução eletrolítica para cada 100 mL de perda sanguínea, porque o cristaloide equilibra- se no espaço extracelular inteiro (Tabela 112-1)

Tabela 112-1

Categorização de tratamento inicial e choque hemorrágico*

	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV
Perda de sangue (mL)	≤750	750-1.500	1.500-2.000	2.000
Perda de sangue (% do volume sanguíneo)	≤15	15-30	30-40	≥40
Taxa de pulso de 90	<100	>100	>120	≥ 140
Pressão sanguínea	Normal	Normal	Reduzida	Reduzida
Preenchimento capilar	Normal	Positivos	Positivos	Positivos
Frequência respiratória	14-20	20-30	30-40	>35
Débito urinário (mL/h)	≥30	20-30	5-15	Insignificante
Estado mental	Ligeiramente ansioso	Levemente ansioso	Ansioso e confundido	Confusos e letárgico
Reposição de líquidos (3:1 regra)	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide + sangue	Cristaloide + sangue

*Com base em um adulto de 70 kg.

Mais recentemente, a experiência do exército dos Estados Unidos levou ao conceito de controle de danos na ressuscitação, que se concentra na estratégia de transfusão de produtos de sangue (hemácias, plasma e plaquetas) no início e frequentemente no paciente exsanguinado enquanto limita o uso de cristaloides para evitar hemodiluição de produtos de coagulação. Apesar da ausência de estudos randomizados, uma proporção de 1:1 do plasma e das plaquetas normais para concentrado de hemácias parece resultar em maior sobrevida entre os pacientes com lesão exsanguinante. Uso de sangue com redução de células brancas não oferece vantagens sobre produtos de sangue padrão. [2] Ácido tranexâmico (dose de ataque de 1 g durante 10 minutos em seguida infusão de 1 g em 8 horas), que inibe a trombólise, começando em até 8 horas da lesão reduz a mortalidade por 9% em pacientes com trauma que necessitem de transfusões sanguíneas.[3]

Exame Primário

O exame primário (vias respiratórias, respiração, circulação) é o mesmo quando o mecanismo de lesão é fechado, penetrante ou térmico. A avaliação da via respiratória é capital. Se o paciente estiver hemodinamicamente instável ou for incapaz de manter uma via respiratória aberta por causa de alterações do estado mental ou detritos nas vias respiratórias, deve ser efetuada intubação endotraqueal. No paciente de trauma, dispositivos ventilatórios nasais ou orais têm pouca indicação. Deve-se tomar cuidado para não movimentar a coluna cervical durante a intubação de modo a evitar exacerbar uma fratura ou ruptura ligamentar não diagnosticada da coluna cervical. Na

impossibilidade de efetuar intubação endotraqueal em um paciente de trauma deve-se conduzir ao controle cirúrgico rápido da via respiratória por cricotiroidotomia. Traqueostomia é uma segunda escolha inadequada porque é mais demorada e potencialmente sangrante, especialmente se os marcos anatômicos estiverem obscurecidos pelo trauma.

O exame primário deve observar a simetria da movimentação da parede torácica; determinar se os sons respiratórios são iguais bilateralmente e adequados; e avaliar a parede torácica quanto à crepitação, instabilidade ou dor à palpação. Se houver suspeita de um pneumotórax hipertensivo ou hemotórax volumoso (e os achados não forem causados pela intubação do brônquio principal direito), um tubo torácico de grosso calibre é inserido no quinto espaço intercostal anterolateral ipsilateral. A inserção de tubo no tórax é diagnóstica e terapêutica. O retorno de mais de 1.500 mL de sangue sugere uma lesão importante dentro do hemitórax ipsilateral; esta magnitude de débito inicial ou uma perda sanguínea horária continuada através do tubo torácico de 200 a 250 mL podem justificar exploração cirúrgica do tórax.

A adequação da circulação é determinada clinicamente observando- se a presença de pulsos carotídeos, radiais e femorais. Reenchimento capilar intenso, quando provocado por compressão transitória do leito ungueal, e um paciente quente, bem perfundido, sugerem boa perfusão periférica. O paciente *in extremis* pode ter um pulso carotídeo dificilmente palpável, alterações do estado mental e pele mosqueada, fria, pegajosa. Durante esta avaliação, a inserção simultânea de cateteres intravenosos curtos de grosso calibre nas veias antecubitais é recomendada para a administração inicial de soro fisiológico ou Ringer lactato.

O exame primário deve incluir uma avaliação da função neurológica. A Escala de Coma de Glasgow (Capítulo 406) gradua o movimento ocular do paciente, sua melhor resposta motora e a melhor resposta verbal em uma escala de 1 a 5; o escore é a soma dos resultados individuais. Para pacientes com traumatismo cranioencefálico (Capítulo 406), a ressuscitação com solução salina fornece melhores resultados que o uso de albumina.[4]

O paciente deve ser avaliado quanto a toda evidência de lesão traumática. Esta avaliação deve incluir um exame do dorso com o paciente rolado como um tronco tomando-se precauções com a coluna cervical.

Exame Secundário

O exame secundário é o exame clínico da cabeça aos pés do paciente para avaliar as vias respiratórias, reavaliar a adequação da respiração e circulação e procurar quaisquer lesões ou condições subjacentes que não estavam imediatamente aparentes durante o levantamento primário. Nesta fase, radiografias pertinentes, testes sanguíneos e outros testes (p. ex., um eletrocardiograma) são obtidos, e um cateter de Foley é inserido.

Cabeça e Pescoço

A avaliação da função neurológica deve determinar se há evidência de traumatismo cranioencefálico fechado (Capítulo 406). O exame físico deve avaliar quanto a fraturas

do crânio e da face e lesões dos olhos e orelhas. O médico deve ter um baixo limiar para pedir uma tomografia computadorizada (TC) da cabeça, que é preferida em relação ao imageamento com ressonância magnética nesta situação.

O tratamento das lesões de pescoço que penetram o platisma é dependente do nível da lesão anatômica. O pescoço é dividido em três zonas. No paciente estável, lesões nesta área exigem uma arteriografia para definir a lesão e planejar a via de acesso cirúrgica; os pacientes hemodinamicamente instáveis devem ser submetidos à exploração cirúrgica imediata.

A lesão de zona III, do ângulo da mandíbula à base do crânio, é tratada como uma lesão na cabeça. A maioria dos pacientes com lesões nesta região está hemodinamicamente estável. Arteriografia, broncoscopia, esofagoscopia e às vezes laringoscopia direta devem ser efetuadas para avaliar o tipo e extensão da lesão.

As lesões da zona II, que é a área mais exposta entre as outras duas zonas do pescoço, devem ser avaliadas localmente para determinar se houve penetração do músculo platisma. Tanto o tratamento cirúrgico seletivo quanto a exploração obrigatória de ferimentos penetrantes na zona II do pescoço parecem ser igualmente justificados e seguros. É controverso se os pacientes com feridas penetrantes profundas em relação ao platisma devem ser submetidos à exploração obrigatória do pescoço ou devem receber uma avaliação não operatória com arteriografia e endoscopia diagnóstica superior e broncoscopia, com intervenção operatória reservada para quando a avaliação revelar alterações. TC helicoidal com material de contraste intravenoso pode definir lesões arteriais e tem substituído a angiografia exceto onde a TC não pode definir a anatomia arterial. Os pacientes hemodinamicamente instáveis devem ser ressuscitados e explorados cirurgicamente sem exames adicionais.

Tórax

As lesões do tórax que ameaçam a vida incluem pneumotórax hipertensivo, hemotórax volumoso, tamponamento cardíaco (ver anteriormente), tórax instável, pneumotórax aberto e ruptura da aorta torácica. Tórax instável significa um segmento instável do tórax como resultado de múltiplas fraturas costais. A pressão negativa pleural necessária para inspiração traciona o segmento instável da parede torácica para dentro, enquanto o resto do tórax move-se na direção oposta. Um pneumotórax aberto significa ar entrando no espaço pleural através de uma ferida externa no tórax. A ferida deve ser coberta com um curativo parcialmente oclusivo e um tubo de tórax deve ser inserido para evitar o acúmulo de ar e o desenvolvimento de um pneumotórax de tensão. Grandes feridas torácicas abertas exigem intubação endotraqueal, desbridamento operatório, drenagem por tubo torácico, estabilização da parede torácica e fechamento. Embora não usualmente consideradas ameaçadoras à vida, há uma miríade de lesões torácicas, incluindo pneumotórax simples, contusões pulmonares (Fig. 112-1), fraturas de costelas e hemotórax pequenos a moderados, que podem desempenhar um papel importante na duração da disfunção pulmonar e/ou na necessidade de suporte ventilatório, ou em ambas.

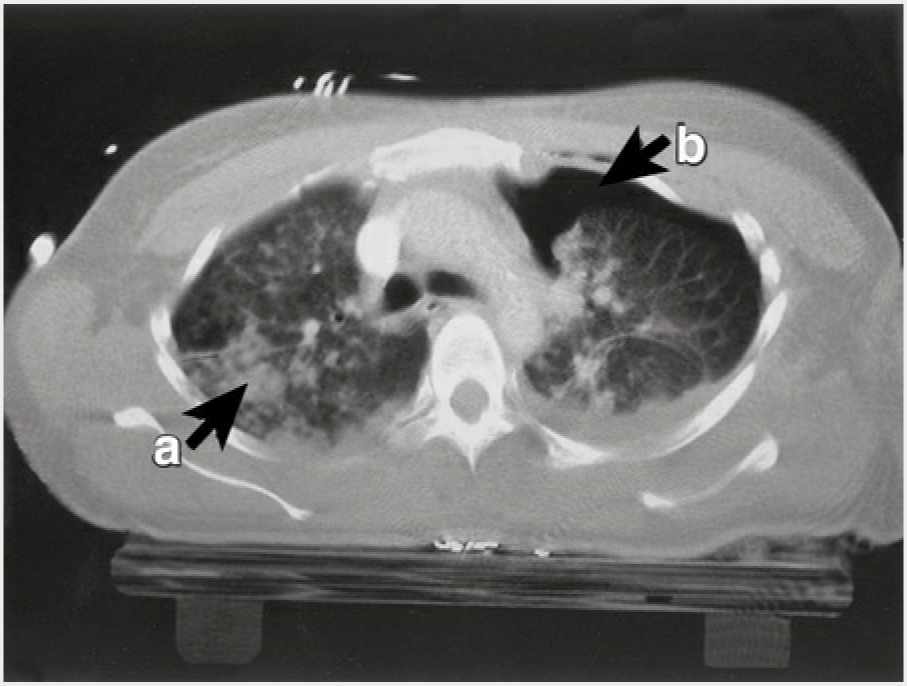

FIGURA 112-1 Avaliação torácica.
Uma tomografia computadorizada do tórax mostra um derrame de contusões pulmonares bilaterais *(seta)* e com um pequeno pneumotórax à esquerda *(seta b).*

Todos os pacientes com trauma devem fazer uma radiografia de tórax em posição supina para examinar os campos pulmonares, o contorno mediastinal e a parede torácica. Lesão aórtica torácica, que é uma temida complicação da lesão grave de aceleração-desaceleração, resulta em morte imediata de 90% das pessoas acometidas. Os sobreviventes que alcançam tratamento médico têm muitas vezes um hematoma mediastinal contido que aparece como um mediastino superior alargado e/ou perda do contorno aórtico na radiografia de tórax (Fig. 112-2). Estes pacientes historicamente foram avaliados por arteriografia (Fig. 112-3), mas agora TC do tórax é usada para triagem da lesão. Um hematoma mediastinal contido é uma condição instável que exige avaliação rápida e possível intervenção operatória.

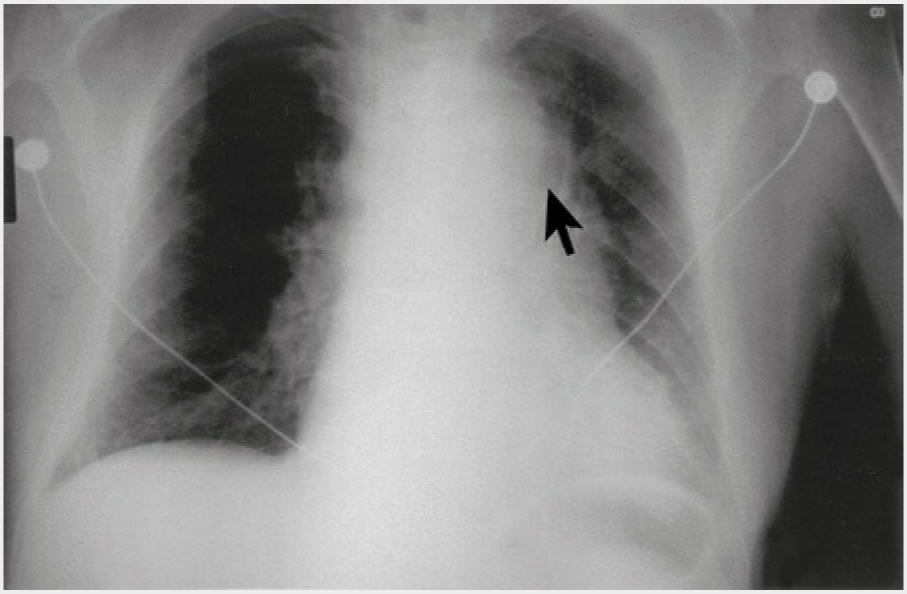

FIGURA 112-2 Mediastino superior alargado em uma radiografia de tórax em posição vertical. Observe a perda do contorno normal do botão aórtico *(seta)*.

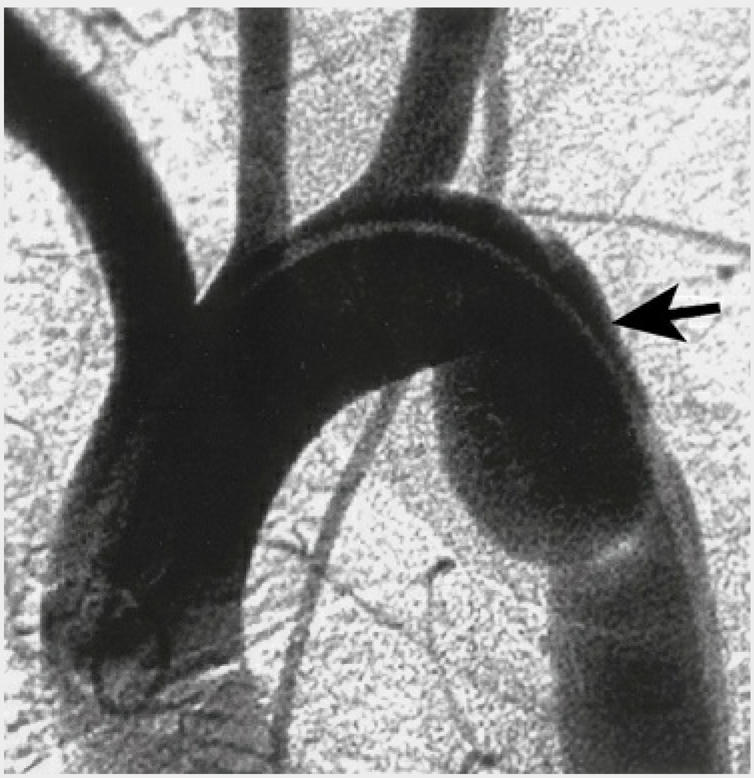

FIGURA 112-3 Arteriografia do tórax.
Ruptura da aorta torácica mostra um arteriograma *(seta)* acima da artéria subclávia esquerda na paciente descrito na Fig. 112-2.

Contusão Miocárdica

A contusão do miocárdio resulta da transmissão de força ao miocárdio na forma de compressão, concussão ou desaceleração súbita. A incidência verdadeira é de difícil definição, dada a ausência de consenso quanto a um teste confiável para identificar esta contusão. É necessário um alto grau de suspeita, porque não há sinais clínicos específicos de lesão miocárdica. Fratura do esterno, fraturas costais anteriores e lesões aórticas são exemplos de trauma que podem sugerir contusão cardíaca subjacente. A

contusão miocárdica ameaçando a vida (5%) apresenta-se nas primeiras 6 a 12 horas após a lesão sob a forma de arritmias malignas ou, se uma porção suficiente do ventrículo esquerdo for danificada, choque cardiogênico. Ruptura miocárdica é incomum e tipicamente envolve o ventrículo direito, devido à parede muscular fina e proximidade estreita com o esterno. Mais comumente, arritmias ou distúrbios da condução podem ocorrer com elevação de biomarcadores cardíacos. Os achados no eletrocardiograma incluem anomalias na onda ST-T, arritmias supraventriculares e ventriculares e disfunção do nó atrioventricular. O ecocardiograma pode mostrar anormalidades de movimento da parede ventricular esquerda, disfunção valvar ou derrame pericárdico. Não há evidência suportando tratamento profilático de arritmias, e a cirurgia de emergência para outras lesões não parece acarretar um risco de morbidade ou mortalidade aumentado na presença de pequenas anormalidades.

Commotio cordis é a parada cardíaca súbita após traumatismo fechado agudo do tórax. A chamada concussão do coração é uma das causas mais comuns de morte súbita em esportes juvenis. Por definição, não há doença cardíaca preexistente ou alteração morfológica identificável no coração. O impacto precordial, mais comumente por bola de *softball*, bola de beisebol ou taco de hóquei, presumivelmente ocorre durante um período eletricamente vulnerável entre 30 e 15 m/s antes do pico da onda T e produz fibrilação ventricular. A taxa de mortalidade é de 90%, e quase todos os sobreviventes necessitam ressuscitação (Capítulo 63) iniciada em 1 minuto do insulto. Educação, melhor equipamento protetor do tórax e pessoal competente no uso de desfibrilador automático externo, nos eventos esportivos juvenis, podem reduzir a incidência desta lesão infrequente, porém temida.

Lesões das artérias coronárias são incomuns. As lesões vasculares potenciais incluem laceração, ruptura da íntima com dissecção e vasoespasmo. As sequelas e o tratamento são semelhantes aos da isquemia miocárdica por oclusão aterosclerótica (Capítulo 73).

Costas

A palpação da coluna torácica e lombar combinada com um histórico completo é suficiente para excluir fratura da coluna toracolombar no paciente alerta. Desconforto continuado no dorso ou um mecanismo sugestivo da possibilidade de lesão deve levar ao exame radiográfico da coluna.

Abdome

O conteúdo abdominal pode ser lesionado por mecanismos fechados ou penetrantes. Se o paciente for hemodinamicamente estável, tiver um exame abdominal normal e não tiver outras lesões que justifiquem reparação operatória, é suficiente o exame abdominal seriado, hemograma completo e níveis de amilase/lipase.

A TC abdominal tem demonstrado ser um determinante confiável de lesão intra-abdominal no paciente estável (Fig. 112-4), pois identifica lesão intraperitoneal e retroperitoneal (Fig. 112-5). Avaliação de tomografia computadorizada (TC), também pode identificar fontes de perda sanguínea e ajudar a decidir se o problema requer exploração operatória.

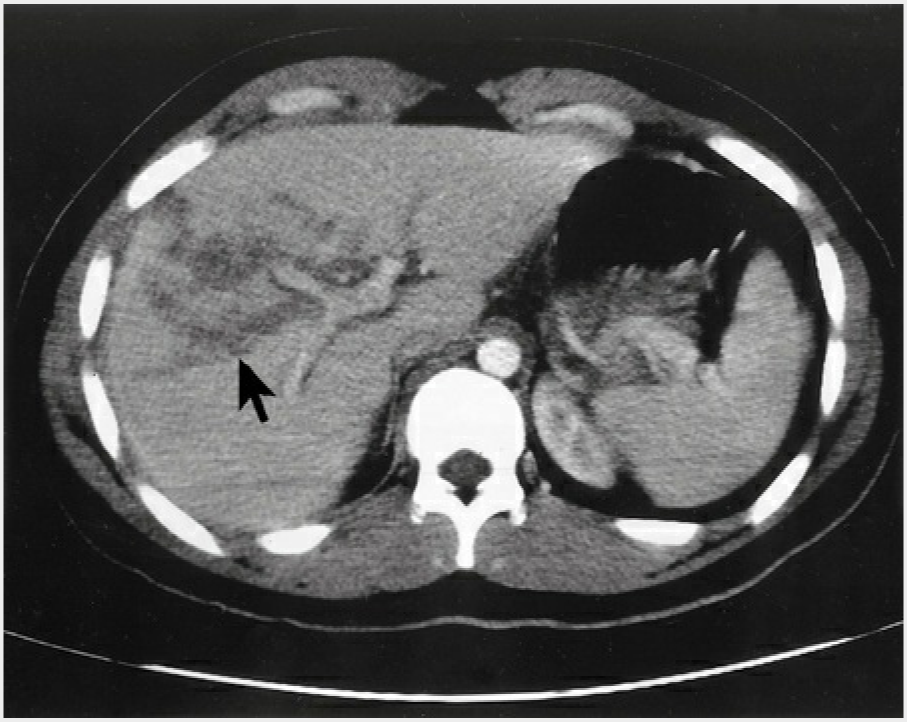

FIGURA 112-4 Lesões abdominais.
Um exame abdominal por tomografia computadorizada mostra uma lesão do lobo direito do fígado *(seta).*

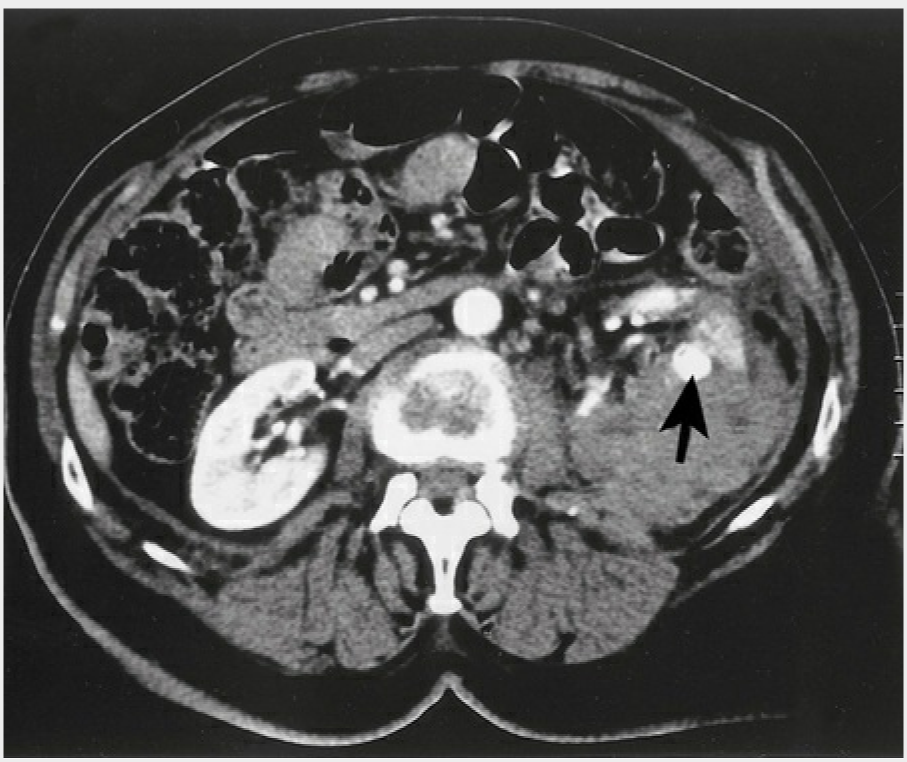

FIGURA 112-5 Lesões intraperitoneal e retroperitoneal.
Um exame abdominal por tomografia computadorizada mostra sangue no retroperitônio, circundando um quebrado rim esquerdo, com acúmulo de contraste *(seta)* no parênquima renal. Esses achados são consistentes com um pseudoaneurisma de ramo da artéria renal esquerda.

O órgão intra-abdominal mais frequentemente traumatizado é o baço. Fraturas de costelas esquerdas, ou dor espontânea à palpação no quadrante superior esquerdo e dor referida no ombro esquerdo decorrente da irritação diafragmática são sugestivas

de lesão esplênica. A TC permite a definição do grau de lesão esplênica e a presença de sangue intraperitoneal livre. Instabilidade hemodinâmica, perda sanguínea continuada e achados em TC de uma lesão de alto grau do baço são todos indicações de esplenectomia ou, preferivelmente, esplenorrafia para salvar o baço danificado, com preservação da função esplênica.

Traumatismo fechado do fígado apresenta-se muitas vezes com fraturas de costelas direitas e dor à palpação no quadrante superior direito com ou sem peritonite. Uma TC abdominal com material de contraste intravenoso permite a classificação da lesão hepática de acordo com a localização, profundidade e extensão do hematoma ou laceração. Atualmente, a maioria (85%) das lesões fechadas do fígado é tratada não operatoriamente com sucesso, se outras lesões intra-abdominais não exigirem cirurgia.

A ultrassonografia abdominal focada em trauma (USAFT) tornou-se um método popular para identificar sangramento intra-abdominal (Fig. 112-6). Exames sequênciais (USAFT) para a presença ou ausência de sangue no saco pericárdico e região abdominal dependentes, incluindo quadrante superior direito, quadrante superior esquerdo e da pelve. Avaliação do saco pericárdico também permite ao operador identificar a fisiologia do tamponamento (Capítulo 77). A USAFT tem uma sensibilidade de 95% para detectar sangue livre no abdome e também possibilita a avaliação do pericárdio quanto a sangue e fisiologia de tamponamento; é limitada na sua capacidade de identificar a fonte de sangramento ou as estruturas retroperitoneais, mas é efetiva em paciente grávida com trauma, permitindo uma avaliação do feto.

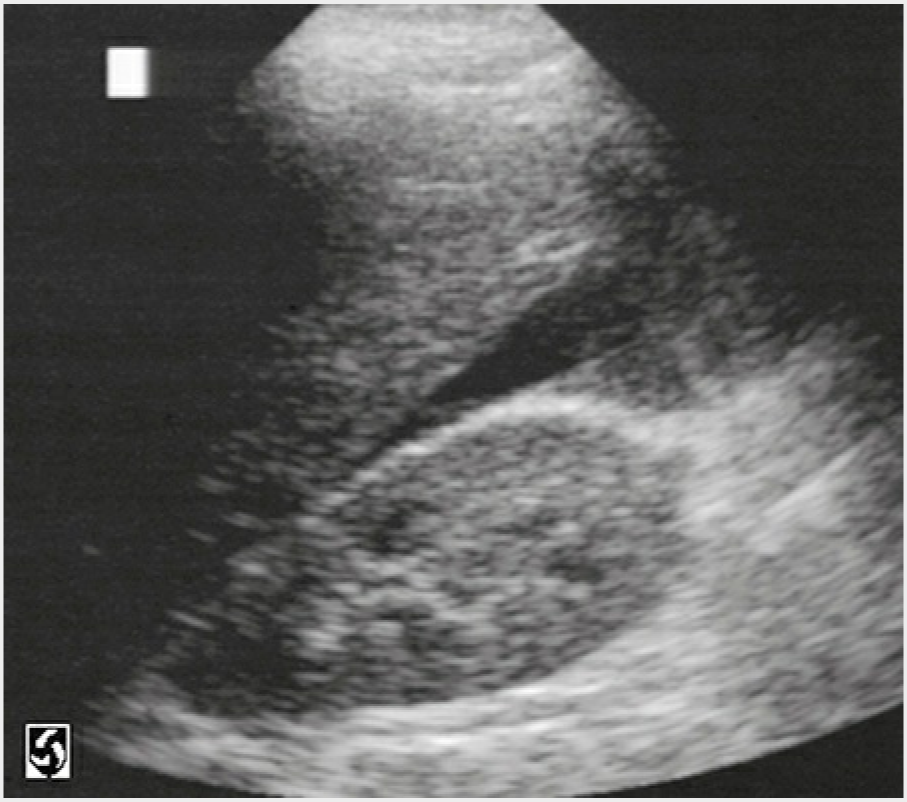

FIGURA 112-6 A ultrassonografia abdominal focal positivo no trauma (FAST). Há uma coleta de fluido que surge como uma fita preta entre o fígado e rim. A aparência branca é gordura em torno do rim. Esses achados são consistentes com uma coleção de fluidos no Morrison's pouch.

Uma alternativa à USAFT é o lavado peritoneal diagnóstico de aspiração. Neste exame, uma pequena incisão mediana infraumbilical é feita no peritônio para permitir amostragem do líquido na cavidade peritoneal. Se for encontrado sangue, uma laparotomia é necessária para identificar e corrigir a origem.

As feridas penetrantes do abdome anterior são divididas adicionalmente em feridas de baixa velocidade por faca e por tiro, cada uma das quais tem um algoritmo de tratamento diferente. Uma vez que a laparotomia obrigatória para facadas resulta em um alto número de explorações negativas, muitas instituições adotaram uma conduta seletiva. Se a ferida for superficial, ela é irrigada, e o paciente é observado; se a ferida estender-se abaixo da fáscia, o paciente deve ser submetido à laparotomia exploradora para excluir lesão intra-abdominal. Todas as feridas do abdome anterior por arma de fogo são exploradas rotineiramente, exceto casos com trajetórias tangenciais.

Em um paciente estável sem sinais peritoneais, uma TC com material de contraste oral, intravenoso e ocasionalmente retal pode ajudar a identificar lesão de estruturas retroperitoneais, cólon ascendente e descendente, duodeno, pâncreas e rins.

Pelve, Períneo e Nádegas

Avaliação clínica da pelve é feita por meio da compressão da pelve lateral e anterior para evocar dor à palpação ou instabilidade óssea. Exame retal é essencial para excluir fragmentos ósseos ou sangue. Cateterismo vesical pode identificar hematúria e acompanhar o débito urinário como reflexo do volume intravascular. Hematoma escrotal, sangue no meato uretral ou uma próstata mole em situação alta indicam potencial lesão uretral e exigem uma uretrografia antes da inserção de um cateter de

Foley. Todos os pacientes com grande traumatismo necessitam de uma radiografia simples anteroposterior da pelve para excluir fraturas pélvicas ou do quadril. Uma ferida no períneo na presença de uma fratura pélvica representa uma fratura aberta até prova em contrário.

Feridas penetrantes das nádegas não devem passar despercebidas ou ser subestimadas. A probabilidade de penetração peritoneal concomitante é de 25%, com mortalidade de 5%. As estruturas em risco incluem o reto retroperitoneal, bexiga, ureteres e grandes estruturas arteriais e venosas dentro da pelve.

Extremidades

Palpação dos ossos longos é efetuada para determinar se há alguma dor à palpação ou deformidade. A amplitude de movimento deve ser avaliada em todas as articulações das extremidades superiores e inferiores. Se houver qualquer suspeita de lesão vascular, deve ser realizado exame angiográfico.

Os compartimentos da parte inferior da perna apresentam maior tendência ao edema intracompartimental por trauma direto, fratura de osso longo ou lesão arterial com isquemia ou sangramento. A palpação de compartimentos rígidos pode sugerir pressões elevadas, as quais podem ser medidas diretamente; se estiverem elevadas, devem ser efetuadas fasciotomias dos quatro compartimentos.

Feridas penetrantes de uma extremidade exigem exploração operatória se forem associadas a um hematoma aumentando, sangramento arterial ativo ou ausência de pulsos arteriais. As feridas penetrantes que resultam em pulsos diminuídos ou flutuantes necessitam arteriografia para documentar lesão arterial. De outro modo, feridas nas extremidades na proximidade de grandes estruturas arteriais não necessitam arteriografia, mas o território vascular deve ser observado durante 24 horas.

Aspectos clínicos das queimaduras

Epidemiologia

O National Fire Prevention and Control Administration dos Estados Unidos estima que há 2,6 milhões de incêndios comunicados anualmente. Cerca de 500.000 queimaduras ocorrem por ano e resultam em cerca de 4.000 mortes. Cerca de 75% das mortes ocorrem no local do incidente ou durante o transporte inicial. Os grupos etários mais comumente comprometidos são crianças que começaram a andar (2 a 4 anos), para as quais escaldaduras são a causa mais comum, e adultos jovens (17 a 25 anos), usualmente masculinos, para os quais a causa mais comum é um líquido inflamável. Incêndios em estruturas são responsáveis por menos de 5% das admissões hospitalares, mas são responsáveis por mais de 45% das mortes relacionadas com queimaduras.

As queimaduras podem ser classificadas como escaldaduras, queimaduras de contato e queimaduras de chama. Escaldaduras são as lesões predominantes em crianças, enquanto queimaduras de contato e de chama são mais comuns em adultos. A principal causa da lesão da pele é a exposição à alta temperatura, que destrói o tecido superficial. Chamas resultam em temperaturas de vários milhares de graus, especialmente em um

espaço fechado. Como a água é capaz de conduzir calor 1.000 vezes melhor que o ar, uma temperatura muito mais baixa (48° a 55 °C) é necessária para produzir uma queimadura profunda por líquido quente.

Queimaduras químicas e elétricas (Capítulo 111), embora frequentemente graves, são responsáveis por menos de 5% das admissões por queimaduras. O mecanismo de uma queimadura química é a coagulação da proteína da pele causada pelos ácidos ou álcalis. A lesão progride até que a substância química seja removida por lavagem agressiva com água. Uma queimadura elétrica produz coagulação tecidual ao longo do trajeto da passagem da corrente. Esta lesão mais profunda é oculta da visão e deve ser prevista para se fazer um diagnóstico precoce e iniciar tratamento eficaz.

Fisiopatologia

A pele é o maior órgão do corpo, variando de 0,25 m^2 no recém-nascido a mais de 2 m^2 no adulto (Capítulo 443). A camada mais externa da epiderme é composta de células cornificadas, mortas, que atuam como uma resistente barreira protetora contra o ambiente. A segunda camada, mais espessa (0,06 a 0,12 mm), a camada córnea, é composta principalmente de tecido conjuntivo fibroso. A derme contém os vasos sanguíneos e nervos para a pele e os apêndices epiteliais de função especializada. As terminações nervosas que medeiam a dor são encontradas na derme. As lesões de espessura parcial são extremamente dolorosas porque as terminações nervosas são expostas. As queimaduras de espessura total são usualmente anestésicas devido à destruição dos nervos.

A pele é também a barreira que impede a perda de calor e líquidos do corpo por evaporação. As glândulas sudoríparas ajudam a manter a temperatura do corpo ao controlarem a quantidade de calor perdida por evaporação. A perda aumentada de água e calor através da pele queimada é um problema importante logo após uma queimadura. Além disso, a pele é a principal barreira protetora contra infecção invasiva. A pele também detecta as sensações do tato, pressão, dor, frio e calor e a perda desta função leva ao comprometimento de longa duração.

Tratamento Rx

O paciente queimado sofre muitas alterações fisiológicas e metabólicas drásticas ao longo da evolução da lesão. A lesão por queimadura é dividida em quatro fases, cada fase tem muitas características fisológicas e metabólicas diferentes: (1) fase de ressuscitação (0 a 36 horas), (2) fase pós-ressuscitação (2 a 6 dias), (3) fase de inflamação e infecção (7 dias até o fechamento da ferida) e (4) fase de reabilitação e remodelação da ferida (da admissão a 1 ano mais tarde).

Fase de Ressuscitação (0 a 36 horas)

Problemas das vias respiratórias e respiração que ameaçam a vida são uma preocupação imediata importante, com os efeitos da lesão por inalação de fumaça sendo o problema mais drástico (Capítulo 94). A fase inicial também é caracterizada

por hipovolemia à medida que volume plasmático é perdido para dentro do tecido queimado. A própria queimadura é uma preocupação imediata menor, exceto quanto à avaliação inicial da gravidade e profundidade e à necessidade de escarotomia seletiva. O tratamento da ferida torna-se prioridade maior nas fases mais tardias. A adequação do tratamento inicial das anormalidades pulmonares e circulatórias arma o cenário do tratamento subsequente.

Lesão por Inalação de Fumaça

A primeira prioridade no tratamento da vítima de queimadura é o reconhecimento e tratamento da exposição à fumaça. A lesão por inalação pode ser dividida em três componentes com base no início dos sintomas e na fisiopatologia (Tabela 112-2).

Tabela 112-2

Inalação de fumaça tuberosa

INTOXICAÇÃO POR MONÓXIDO DE CARBONO
O início do pico é imediato
Sintomas são sistêmicos
LESÃO SUPRAGLÓTICA
O início do pico de sintomas é retardado (horas)
Problema é edema das vias respiratórias superiores
LESÃO INFRAGLÓTICA
O início do pico de sintomas é retardado (dias)
Problema é a lesão da mucosa das vias respiratórias inferiores

Intoxicação por Monóxido de Carbono

Toxicidade por monóxido de carbono e às vezes toxicidade por cianeto são evidentes imediatamente, com sintomas máximos na cena da inalação (Capítulo 94). O monóxido de carbono desloca rapidamente o oxigênio da hemoglobina produzindo carboxiemoglobina, que prejudica o fornecimento de oxigênio aos tecidos. O nível máximo de carboxiemoglobina é na cena da queimadura; sua meia-vida é de cerca de 20 minutos. O tratamento é com oxigênio a 100%. Os sintomas variam de confusão a coma, os quais se resolvem com oxigenoterapia, a não ser que o paciente também tenha tido lesão anóxica grave. O uso de oxigênio hiperbárico permanece c ontroverso nesta situação.

Cianeto, presente na fumaça, é absorvido rapidamente através do pulmão e causa toxicidade sistêmica. Concentrações de cianeto são difíceis de obter, mas pode ser admitido que um déficit de base inexplicado seja decorrente da toxicidade mitocondrial pelo cianeto; o tratamento consiste em oxigênio juntamente com tiossulfato de sódio e hidroxicobalamina.

Lesão Supraglótica

A fumaça lesiona a mucosa acima da glote em virtude da combinação do ar superaquecido com as toxinas da fumaça. Edema da mucosa, que usualmente se desenvolve ao longo de várias horas, impede e potencialmente obstrui a via respiratória superior. Intubação endotraqueal precoce está indicada se edema importante for evidente na laringoscopia direta, especialmente se o edema estiver aumentando em exames subsequentes. O edema da via respiratória superior geralmente regride em 3 a 4 dias.

Lesão Infraglótica

As toxinas no ar inalado ou revestindo as partículas de fuligem inaladas danificam a mucosa traqueobrônquica, mas o calor geralmente não atinge este nível. A extensão da lesão depende da toxicidade das substâncias químicas e do tempo de exposição. Os sintomas variam de broncoespasmo transitório à necrose da mucosa da via respiratória, o que resulta em obstrução e infecção. Evidência broncoscópica de eritema e edema indica que uma lesão ocorreu, mas não prediz o grau de lesão ou a evolução temporal para recuperação.

Intubação endotraqueal e ventilação com pressão positiva estão indicadas se os sintomas aumentarem, especialmente se houver um comprometimento inicial e progressivo nas trocas gasosas. Limpeza pulmonar agressiva é necessária para evitar insuficiência respiratória. A evolução cronológica até a resolução pode levar dias ou semanas.

Choque da Queimadura e Ressuscitação

Ressuscitação adequada da volemia é crucial para a sobrevida da vítima de uma grande queimadura corporal. A hipovolemia também pode levar rapidamente à conversão de um tecido queimado viável em uma queimadura de espessura total não viável, aumentando ainda mais a mortalidade. Com o moderno tratamento nos centros de queimados, a taxa de insucesso da restauração volumétrica inicial é de menos de 5%, mesmo em grandes queimaduras comprometendo mais de 85% da superfície cutânea corporal total.

Dois processos levam a hipovolemia pós-queimadura: um aumento na permeabilidade microvascular na ferida da queimadura ou um aumento na osmolaridade do tecido queimado da superfície. Ocorre um grande desvio de plasma intravascular para extravascular. A fase de perda rápida de líquido intravascular persiste durante cerca de 24 a 36 horas.

Cristaloide isotônico, preferivelmente solução de Ringer lactato, é usado nas primeiras 24 horas. Soro fisiológico em grandes quantidades leva previsivelmente a uma acidose metabólica hiperclorêmica. Um volume de 4 mL/kg para cada 1% de área de superfície corporal queimada é administrado, com 50% infundidos nas primeiras 8 horas e 50% nas 16 horas subsequentes. Cristaloide isotônico é usado durante as primeiras 24 horas em vista da alteração na permeabilidade capilar cutânea à proteína. Albumina pode ser adicionada ao líquido de ressuscitação para manter uma concentração de albumina sérica acima de 2,5 g/dL. Depois da lesão aguda, a principal

perda líquida é de água pela superfície cutânea lesionada, a qual não é mais capaz de atuar como uma barreira à evaporação de água.

Ferida da Queimadura

O tratamento inicial da ferida da queimadura é baseado em um conhecimento da anatomia da pele e nas perdas funcionais com a lesão. Os principais objetivos são diminuir o potencial de lesão local adicional e as anormalidades sistêmicas que podem ser produzidas pela perda da função de barreira. O tratamento inicial focaliza-se em neutralizar a fonte da lesão inicial, evitar perda excessiva de calor, determinar extensão da queimadura, limpar e desbridar a ferida, controlar a infecção com antibióticos tópicos e manter a perfusão tecidual.

Avaliação da Profundidade e Tamanho da Queimadura

As queimaduras são classificadas em espessura parcial e espessura total. Uma queimadura de espessura parcial é definida pela destruição da epiderme e uma parte da derme; a queimadura de espessura parcial superficial é limitada ao terço superior da derme, a queimadura de espessura parcial intermediária compromete o terço médio e a queimadura de espessura parcial profunda deixa viável apenas uma parte da derme. Para finalidades de tratamento, uma queimadura de espessura parcial profunda é tratada similarmente a uma queimadura de espessura total. A conduta com queimaduras de espessura parcial superficiais consiste em prover cicatrização ótima, a qual é iniciada pelas células epidérmicas viáveis restantes nos folículos pilosos. O tamanho da queimadura em crianças mais velhas e adultos é determinado pela porcentagem da área de superfície corporal total que foi comprometida pela queimadura (Fig. 112-7).

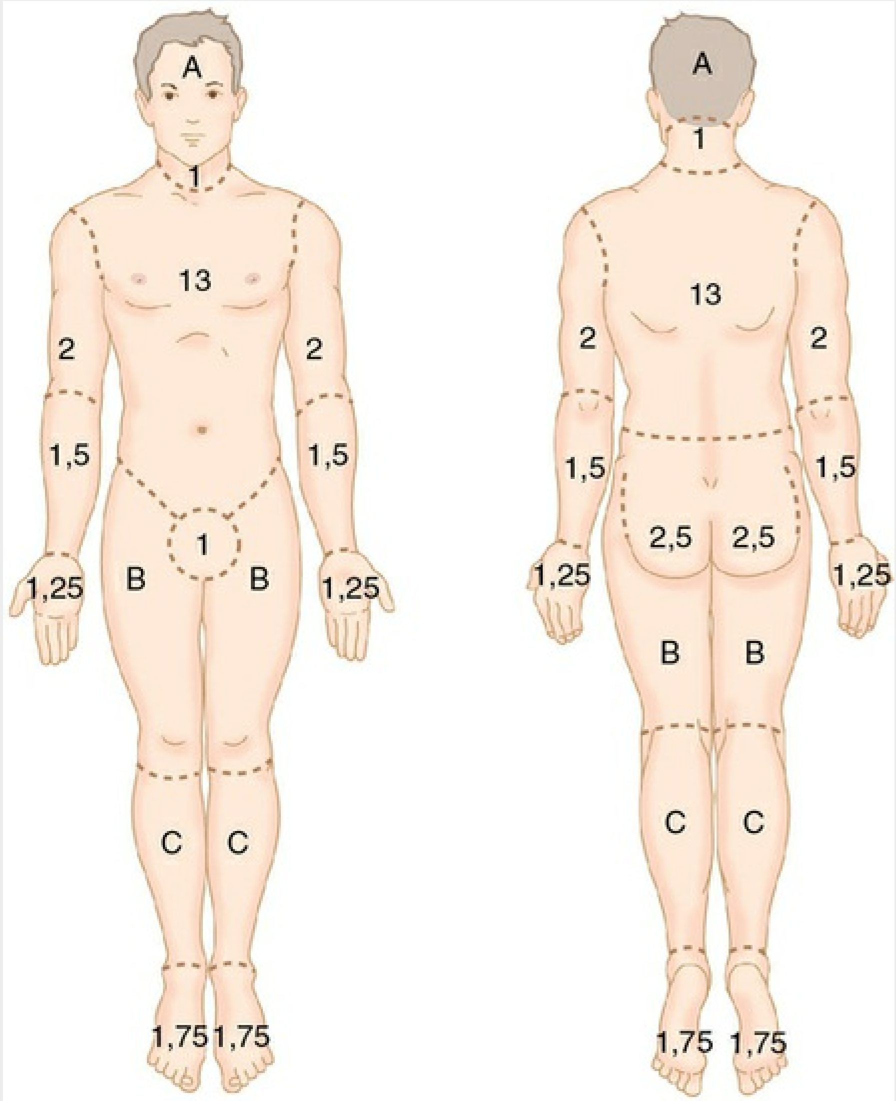

Porcentagens relativas das áreas afetadas pelo crescimento

Área	Idade		
	10	15	Adulto
A = metade da cabeça	5,5	4,5	3,5
B = metade de uma coxa	4,25	4,5	4,75
C = metade de uma perna	3	3,25	3,5

FIGURA 112-7 Ferramenta de avaliação para avaliar o tamanho da queimadura como uma porcentagem da área da superfície total do corpo.

Fase Pós-ressuscitação (2 a 6 Dias)

Em geral, a estabilidade cardiopulmonar é ótima durante este período porque a inflamação e a infecção da ferida ainda não se desenvolveram. Excisão precoce da ferida e enxerto de pele são iniciados durante este período. Os riscos operatórios, especialmente perda sanguínea e septicemia, são substancialmente menores do que mais tarde, quando inflamação e infecção são comuns.

Suporte Pulmonar

Manutenção contínua das vias respiratórias superiores com um tubo endotraqueal

pode ser necessária. Posicionamento do paciente com a cabeça elevada de 30 a 45° permite resolução mais rápida do edema. A decisão sobre quando extubar é difícil, e o grau de lesão das vias respiratórias inferiores dita a oportunidade. Laringoscopia é útil para determinar a presença de edema das cordas vocais. Extubação não deve ser realizada a não ser que a reintubação seja exequível. A lesão das vias respiratórias inferiores é tratada por toalete pulmonar agressiva para a produção aumentada de expectoração e excessivo crescimento microbiano. Traqueobronquite progressiva e broncopneumonia são comuns. O desvio líquido previsto extravascular-a-intravascular resulta em um risco aumentado de edema pulmonar. Nveis aumentados de hormônios de estresse antidiuréticos podem impedir uma diurese apropriada.

Estabilidade Hemodinâmica

O período pós-ressuscitação é caracterizado por importantes desvios hídricos do espaço líquido extravascular para o intravascular. O edema no tecido queimado é máximo entre 24 e 30 horas após a lesão na ressuscitação volêmica bem controlada. A massa de eritrócitos continua a diminuir. Alterações eletrolíticas e acidobásicas são proeminentes.

A evaporação pela superfície da queimadura é uma fonte importante de perda de água que persiste até que a ferida seja fechada. Na pele normal, a pressão de vapor é de 2 a 3 mmHg, enquanto a pressão é cerca de 32 mmHg em uma queimadura de espessura total na qual a escara seja mole e hidratada. A velocidade de perda é aumentada com o incremento do fluxo sanguíneo na superfície. Uma estimativa razoável de uma perda média por hora pode ser obtida a partir da seguinte fórmula: perda hídrica evaporativa (mL/h) = (25 + % de área queimada da superfície corporal total) × área de superfície corporal (m^2).

Ferida da Queimadura

A ferida sofre alterações drásticas durante os próximos dias à medida que se desenvolve inflamação. De particular importância é o potencial de alteração na zona de tecido lesionado,mas ainda viável. Alterações no fluxo sanguíneo microcirculatório no local da ferida, como resultado de agentes inflamatórios vasoativos ou infecção local, podem converter esta zona de isquemia em uma zona de necrose.

Fase Hipermetabólica-Sepse (7 Dias até a Recuperação)

A inflamação generalizada da fase final altera a função dos órgãos e amplifica qualquer disfunção de órgão preexistente. Infecção, pulmonar ou da ferida, torna-se crescentemente difícil de diagnosticar devido à presença continuada de um estado hiperdinâmico não induzido por infecção. Insuficiência de múltiplos sistemas de órgãos, se tiver que ocorrer, é vista durante este período.

Infecção da Ferida de Queimadura

As feridas de queimadura nunca são estéreis mesmo na presença de agentes tópicos ou antibióticos sistêmicos. A presença de bactérias apenas na superfície da ferida é chamada de colonização. A infecção da ferida (Tabela 112-3) indica invasão do tecido viável subjacente; este processo é diagnosticado por biópsia da escara e uma cultura

quantitativa mostrando mais de 105 organismos por grama de tecido. Com a progressão, o tecido viável e seus vasos sanguíneos são invadidos, e se desenvolve septicemia. As infecções de feridas exigem antibióticos sistêmicos. Uma vez que todos os pacientes têm um estado hiperdinâmico com temperatura elevada e leucocitose, é difícil fazer um diagnóstico de infecção baseando-se em sintomas sistêmicos. Em termos ideais, a maior parte da escara deve ser removida na primeira semana para evitar sepse da ferida de queimadura. *Staphylococcus aureus* é o organismo mais comum isolado da queimadura, especialmente durante a primeira semana.

Tabela 112-3

Organismos mais comuns nas infecções de queimaduras

	STAPHYLOCOCCUS AUREUS	***PSEUDOMONAS AERUGINOSA***	***CANDIDA ALBICANS***
Aparência	Perda de granulação da ferida	Necrose, superfície irregular e negra	Exsudatos mínimos
Curso	Início lento, 2-5 dias	Início rápido, 12-36 horas	Início lento, dias
Sistema nervoso central	Desorientação	Alterações modestas	Nenhuma mudança
Temperatura	Aumento acentuado	Alto ou baixo	Alterações modestas
Glóbulos brancos	Aumento acentuado	Alto ou baixo	Alterações modestas
Hipotensão	Modesta	Reações são muitas vezes graves	Mudança mínima/
Mortalidade	5%	20-30%	30-50%

Estado Hipermetabólico

Começando no 5° ou 6° dia, há um aumento gradual na taxa metabólica, de um normal de 35 a 40 cal/m2/h (25 cal/kg/dia) para o dobro deste valor em cerca de 10 dias. O aumento na taxa metabólica após queimaduras é muitíssimo maior que o visto após qualquer outra lesão grave, inclusive sepse. A magnitude do aumento é relacionada com o tamanho da queimadura. O estado hipermetabólico é caracterizado por consumo aumentado de oxigênio, produção de calor, temperatura corporal e catabolismo proteico também aumentados. A temperatura corporal aumenta do normal para 38° a 38,5 °C devido a um reajuste do centro termorregulador hipotalâmico resultante do ambiente hormonal alterado (Capítulo 288)

Aumentos acentuados e sustentados nas catecolaminas circulatórias levam ao hipermetabolismo, e o tratamento com β-bloqueadores (p. ex., propranolol tituladas para reduzir a frequência cardíaca em repouso por 20%)[5] pode reduzir o catabolismo muscular. Glicocorticoides aumentados também levam a um estado catabólico grave, especialmente porque os hormônios anabólicos (hormônio do crescimento e testosterona) estão diminuídos depois de uma queimadura.

Suporte Nutricional

Suporte nutricional ótimo é essencial e pode diminuir o catabolismo líquido em cerca de 50%. Atualmente, não há programa nutricional ideal por causa das mudanças evolutivas causadas pelas descobertas das novas pesquisas sobre o processamento dos

nutrientes pós-queimadura. A diminuição do estresse pelo fechamento da ferida e controle da dor, perda de calor e hipovolemia controla ainda mais o hipermetabolismo. As necessidades calóricas podem ser medidas usando-se técnicas de calorimetria indireta. Uma vez que mais de 95% da energia gerada exige oxigênio, há uma relação direta entre o consumo de oxigênio e a taxa metabólica. As necessidades calóricas podem ser estimadas pela fórmula das necessidades de energia = (taxa metabólica basal) × (1,25) × (fator de estresse); o fator de estresse é 1,2 com uma queimadura de 10%, 1,5 com uma queimadura de 20%, 1,7 com uma queimadura de 30%, 1,8 com uma queimadura de 40% e 2,0 com uma queimadura igual ou maior que 50%.

Nutrientes Necessários

Carboidrato é o combustível preferido para a maioria dos tecidos, mas há um limite à quantidade usada, especialmente no paciente hipermetabólico ou séptico (Caps. 221, 223 e 224). As recomendações atuais são que as infusões de carboidrato não excedam 5 a 7 mg/kg/min, ou aproximadamente 1.800 a 2.200 calorias de carboidrato por dia. Carboidrato em excesso resulta na formação de gordura, o que exige energia em vez de produzir energia. Aproximadamente 50% das necessidades calóricas estimadas geralmente são dadas sob forma de glicose, para poupar nitrogênio. Gordura é usada como fonte de calorias, mas deve compreender não mais que 30% das calorias totais. Proteína compreende 20% a 25% das calorias infundidas. Uma estimativa-padrão de 1,5 a 2 g de proteína por quilograma de peso corporal pode ser usada para todas as grandes queimaduras. As vitaminas e oligoelementos necessários devem ser providos na forma de comprimidos ou líquido multivitamínico-mineral de alta potência.

Via de Administração da Nutrição

O suporte nutricional é mais bem realizado durante este período pela via enteral, usualmente por meio de uma combinação de alimentação por tubo e ingestão voluntária balanceadas (Capítulo 223). Hiperalimentação parenteral (Capítulo 224) através de uma veia central é necessária ocasionalmente se, por alguma razão, o trato gastrointestinal não estiver funcionando adequadamente, como às vezes ocorre com um paciente no ventilador ou com sepse.

Uso de Agentes Anabolizantes

Um aumento na atividade anabólica é capaz de diminuir a resposta catabólica à queimadura, preservando desse modo a massa magra corporal, o que melhora todos os aspectos da cura da ferida. Glutamina, um aminoácido condicionalmente essencial, está invariavelmente em deficiência depois de uma queimadura, por causa da utilização aumentada e aporte diminuído. A suplementação de glutamina nas grandes queimaduras, a uma dose de 0,4 g/kg peso corporal, ajuda na cura da ferida e diminui infecções e mortalidade. [6] As quantidades anabolizantes endógenas como o hormônio do crescimento humano e testosterona estão diminuídas depois de cirurgia de queimadura, e frequentemente se desenvolve resistência à insulina. Estas alterações intrínsecas são todas deletérias para a cura da ferida. Hormônio do crescimento humano suplementar diminui significativamente a taxa de perda de músculo e aumenta a cicatrização da ferida. [7] Do mesmo modo, a infusão de insulina com glicose

nos pacientes queimados diminui a perda de massa magra e melhora o desfecho.

O único esteroide anabólico aprovado pela Food and Drug Administration para tratar perda de peso e catabolismo é a oxandrolona, que é dada oralmente (10 mg duas vezes ao dia), é excretada pelo rim, e não tem nenhum efeito sobre o metabolismo, a não ser síntese de proteína. A oxandrolona atua sobre os receptores androgênicos na massa magra, especialmente sobre os fibroblastos da pele. Diversos estudos demonstraram sua capacidade de preservar a massa magra após queimadura e, dessa maneira, melhorar a cura local.[8] Além disso, vários estudos recentes demonstraram propriedades diretas de curar a queimadura.

Reabilitação após queimaduras é fundamental para a recuperação. Um programa aumentado de exercícios pode efetivamente curar o descondicionamento e melhorar a capacidade aeróbica subsequente.[9]

Grau A

1. Stiell, I. G., Nesbitt, L. P., Pickett, W., et al. The OPALS Major Trauma Study: impact of life-support on survival and morbidity. *CMAJ*. 2008; 178:1141–1152.
2. Watkins, T. R., Rubenfeld, G. D., Martin, T. R., et al. Effects of leukoreduced blood on acute lung injury after trauma: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2008; 36:1493–1499.
3. Shakur, H., Roberts, R., Bautista, R., et al. for the CRASH-2 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:23–32.
4. SAFE Study Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Australian Red Cross Blood Service, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007; 357:874–884.
5. Herndon, D. N., Hart, D. W., Wolf, S. E., et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med*. 2001; 345:1223–1229.
6. Garrel, D., Patenaude, J., Nedelec, B., et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine: a prospective controlled randomized clinical trial. *Crit Care Med*. 2003; 10:2444–2449.
7. Ramirez, R., Wolf, S., Herndon, D. Growth hormone treatment in pediatric patients: a safe therapeutic approach. *Ann Surg*. 1998; 4:439–448.
8. Demling, R., Orgil, D. The anticatabolic and wound-healing effects of the testosterone analog oxandrolone after severe burn injury. *J Crit Care*. 2000; 15:12–17.
9. de Lateur, B. J., Magyar-Russell, G., Bresnick, M. G., et al. Augmented exercise in the treatment of deconditioning from major brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007; 88:S18–S23.

Leituras sugeridas

Milia, D. J., Brasel, K. Current use of CT in the evaluation and management of injured patients. *Surg Clin North Am*. 2011; 91:233–248. *Análise.*

Moore, C. L., Copel, J. A. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011; 364:749–757. *Análise enfatizando sua utilidade no departamento de emergência e em pacientes gravemente doentes.*

Rafla, K., Tredget, E. E. Infection control in the burn unit. *Burns*. 2011; 37:5–15. *Análise da epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prevenção.*

Roppolo, L. P., Wigginton, J. G., Pepe, P. E. Intravenous fluid resuscitation for the trauma patient. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16:283–288. *Análise incluindo evidências para plasma e fator VIIa.*

Wolf, S. J., Bebarta, V. S., Bonnett, C. J., et al. Blast injuries. *Lancet*. 2009; 374:405–415. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, os dados do DataSUS mostram que em 2005 as causas externas representaram a terceira em mortalidade (Tabela 112-4). Dentre os casos de trauma, a causa mais frequente é a queda, seguida de acidentes automobilísticos (Tabela 112-5). Apesar das campanhas nacionais o número de óbitos por causas externas persistem elevados (Tabela 112-6)

Tabela 112-4

Mortalidade proporcional por doenças ou causas (%)

DOENÇA CARDIOVASCULAR	NEOPLASIAS	CAUSAS EXTERNAS	DOENÇAS RESPIRATÓRIAS	DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS	PERINATAIS	OUTRAS
31,83	15,69	14,21	11,39	5,13	3,46	18,29

Tabela 112-5

Percentual e número de pacientes internados em 2005 segundo a causa

	QUEDAS	ACIDENTES DE TRANSPORTE	INTOXICAÇÃO EXÓGENA	AGRESSÕES	LESÕES AUTOPROVOCADAS	DEMAIS CAUSAS
%	41,79	15,76	2,53	6,05	1,26	32,62
Número de pacientes	329.580	124.283	19.936	47.725	9.910	237.267

Fonte: DATASUS.

Tabela 112-6

Número de óbitos em 2007 por trauma no brasil

Região	Óbitos p/Residência
Total	143.256
Região Sudeste	54.820
Região Nordeste	42.976
Região Sul	20.907
Região Norte	12.415
Região Centro-Oeste	12.138

Óbitos por Causas Externas – Brasil

Óbitos por residência segundo região no período de 2010

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

113

Picadas de cobras venenosas

Steven A. Seifert, James O. Armitage and G. Ralph Corey

Cerca de 500 entre as aproximadamente 2.900 espécies de cobras são venenosas e mais de 200 espécies causam envenenamento fatal em humanos. Estima-se que, em todo o mundo, ocorram até 5 milhões de picadas de cobra anualmente, causando mais de 125.000 mortes.

Epidemiologia

A incidência de picadas de cobras venenosas varia enormemente em todo o mundo. Áreas livres de cobras consistem primariamente em ilhas, e a Europa continua a ser o continente com menor incidência de picadas de cobras venenosas. Nos Estados Unidos, estima-se que até 8.000 picadas venenosas por espécies nativas ocorrem a cada ano, a maioria por crótalos (cascavéis, cabeças-de-cobre, mocassim aquáticas), e menos de 100 picadas por cobras-coral, o único elapídico nativo. Felizmente, o número de mortes, principalmente causadas por cascavel, é de menos de dez por ano. Crianças e, possivelmente, as gestantes estão em maior risco de complicações. Além disso, há aproximadamente 50 picadas de cobras venenosas por ano nos Estados Unidos de espécies não nativas (exóticas); a maioria destas são coleções privadas, mas também em zoológicos e instituições acadêmicas. Nos últimos dez anos, ocorreu o envenenamento humano por mais de 90 espécies não nativas diferentes. A maioria das picadas é de víboras, com cerca de 40% por elapídeos, principalmente najas. A taxa de fatalidade de casos de envenenamento por espécies exóticas é de uma ordem de grandeza maior do que a de espécies nativas, tanto por causa do número de animais altamente peçonhentos que são mantidos quanto pelas questões logísticas de tratamento. A maioria das picadas ocorre nas extremidades quando as cobras são ameaçadas de serem pisadas por alguém que chega sem olhar, ou pela manipulação intencional de cobras venenosas. Como o soro antiofídico crotálico nos Estados Unidos é eficaz contra todas as espécies de crotálicos dos EUA (e porque a cobra-coral é facilmente identificável), não há necessidade de capturar ou matar a cobra agressora para finalidades de identificação de gênero ou de espécie; tais ações apenas aumentam o risco de um segundo envenenamento ou vítimas adicionais. A prevenção da picada de cobra é melhor do que o tratamento.

As cobras venenosas pertencem a uma das cinco famílias: Viperidae, com suas duas subfamílias — Viperinae, ou víboras do Velho Mundo, e Crotalinae (p. ex., cascavéis, cobras cabeça-de-cobre, mocassim aquática); Elapidae (p. ex., Naja, Mamba, Krait comum e cobra-coral); Hydrophiidae (hidrofídeos), (p. ex., serpentes marinhas); Atractaspididae

(p. ex., *Atractaspis bibroni*); e Colubridae (colubrídeos) (p. ex., *Thamnophis elegans terrestris*, cobra do milho (*corn snake*), mambas verdes). Embora todas as cinco famílias tenham espécies venenosas, as duas responsáveis por mais de 90% das picadas venenosas são a Viperidae e Elapidae – ou elapídeos. Na América do Norte, os crótalos, víboras com fossetas, nomeadas devido ao órgão sensível ao calor entre os olhos e as narinas usado para atividades como caçar presa de sangue quente, são responsáveis pela maioria das picadas de cobras venenosas. Casos fatais são raros devido ao bem-desenvolvido sistema de cuidados de saúde e a pronta disponibilidade de soro antiofídico.

Na Europa, a única cobra importante é a *Vipera berus*, uma cobra Viperidea. As picadas são incomuns e raramente fatais. A Austrália é lar para inúmeras Elapidae perigosas, incluindo a *taipan*, *death adder*, serpente tigre, e a cobra marrom. Como resultado, há muitas picadas graves a cada ano, apesar da baixa densidade populacional. No entanto, fatalidades são raras.

Na América Central e na América do Sul, os crótalos são os principais responsáveis pelo envenenamento humano; cascavéis (Crotalinae, *Sistrurus*) e a espécie *Bothrops* (*Bothrops jararaca,* fer-de-lance*)* são responsáveis pela alta morbidade e mortalidade. A maior das cobras venenosas nas Américas é a surucucu (*Lachesis muta muta).*

A África é lar para um grande número de espécies venenosas. Elapídeos (najas e mambas) e víboras do Velho Mundo (p. ex., biúta e víbora [*Echis carinatus*]) estão entre as mais prevalentes e perigosas de todas as cobras do mundo.

A Ásia produz o maior número de óbitos por envenenamento de serpentes. Na Índia e seus vizinhos orientais, os elapídeos e viperídeos são proeminentes. Najas, kraits, víboras, crótalos e *Daboia russelii* infligem a maioria das lesões. Embora soros antiofídicos estejam disponíveis para a maioria das cobras africanas e asiáticas de importância clínica, a mortalidade permanece alta, pois o sistema de cuidados de saúde é menos bem-desenvolvido nessas regiões.

Fisiopatologia

Venenos de serpentes são venenos complexos e frequentemente consistem em dúzias de componentes que imobilizam e digerem a presa. Os efeitos do veneno podem ser cardiotóxicos, neurotóxicos, hemotóxicos ou miotóxicos. Espécies específicas geralmente produzem um perfil de envenenamento característico, mas a presença ou ausência de componentes específicos pode variar, mesmo dentro de uma única espécie.

Edema local e hematomas após uma mordida são causados pelo aumento da permeabilidade vascular como resultado do dano à célula endotelial e são mediados por hidrolases, proteases, fosfolipase A_2, toxinas de polipeptídios, metaloproteinase e a liberação de autacoides endógenos, como a bradicinina e a histamina. As cobras das famílias Viperidae e Elapidae são primariamente responsáveis por esses efeitos.

Anomalias hemostáticas são frequentes e variadas. Pró-coagulantes ativam os fatores V, IX e X, proteína C (*Daboia russelii*) e protrombina (víboras), e clivam fibrinopeptídio A do fibrinogênio. Ativadores fibrinolíticos resultam em um quadro semelhante à coagulação intravascular disseminada (CIVD), embora existam diferenças fundamentais da

verdadeira CIVD, incluindo a ausência da formação de trombina e a falha da terapia com heparina no envenenamento por cobras. As hemorragias por veneno de cobra danificam o endotélio e aumentam o potencial de sangramento grave, especialmente após picadas de víbora. A hemólise intravascular, que pode ocorrer após picadas por *Bothrops* (p. ex., fer-de-lance) e outras espécies, resulta em anemia grave e insuficiência renal aguda.

A paralisia é a principal função de muitos tipos de veneno das famílias Elapidae e Hydrophiidae e de algumas cobras Viperidae. Neurotoxinas pré-sinápticas (p. ex., β-bungarotoxinas, crotoxina, taipoxina) evitam a liberação de acetilcolina, e as toxinas pós-sinápticas (p. ex., α-bungarotoxinas, cobrotoxina) se ligam aos receptores de acetilcolina na placa motora terminal.

A rabdomiólise (Capítulo 115) ocorre mais comumente a partir de neurotoxinas pré-sinápticas de cobras marinhas, mas as miotoxinas também têm sido encontradas em elapídeos da Austrália e Ásia, *Daboia russelii* e algumas cascavéis. Insuficiência renal aguda, hipercalemia e morte podem resultar com frequência. Outros mecanismos de insuficiência renal após envenenamento incluem uma toxina renal direta, hemoglobinúria após hemólise intravascular maciça, hipotensão e defeitos semelhantes à CIVD.

Toxinas que não imobilizam a presa através de neurotoxinas podem imobilizar causando hipotensão. Algumas cobras (primariamente víboras) produzem uma síndrome hipotensiva aguda dentro de minutos após a inoculação de seu veneno através da liberação de autacoides vasodilatadores. As espécies *Bothrops* inibem a degradação da bradicinina e angiotensina (inibidores da enzima conversora de angiotensina). Vasodilatação, permeabilidade vascular difusa, depressão miocárdica, hipotensão e bloqueio atrioventricular desempenham funções na hipotensão causada por crotalinos e elapídeos. Indivíduos que manipulam serpentes ou que foram picados previamente podem desenvolver uma reação anafilática mediada pela imunoglobulina (Ig) E. Uma resposta anafilactoide não mediada por IgE pode ser vista com a rápida introdução de proteínas estranhas na circulação; efeitos inespecíficos, tais como reações vagais e hipovolemia secundária até grande acúmulo de líquido no tecido como resultado de lesão local do veneno, também podem produzir hipotensão.

Manifestações clínicas

Envenenamento por Viperídeos

Edema e dor são os primeiros e principais achados de envenenamento precoce por viperídeos. Frequentemente, estes sintomas ocorrem minutos após a picada e são seguidos por inchaço e equimose proximal progressiva na extremidade picada, embora o início desta última possa ser adiado por horas. Edema local, geralmente extracompartimental, pode ser maciço, e pressões compartimentais elevadas ou de tecido podem ocorrer a partir da tensão criada pela elasticidade limitada da pele. Necrose pode se desenvolver como consequência de lesão tecidual diretamente relacionada ao veneno ou, possivelmente, como resultado do comprometimento vascular mediado por pressão.

A necrose tipicamente ocorre ao longo de um período de vários dias, com o potencial de perda tecidual permanente. A progressão da lesão local geralmente cessa dentro de 24 a 36 horas. A infecção secundária de picadas de cobra é rara, mas a presença de necrose aumenta sua probabilidade. O desenvolvimento de sintomas sistêmicos, tais como náusea, diaforese, parestesias, gosto metálico e tontura pode indicar envenenamento mais grave. Hipotensão e manifestações de sangramento (p. ex., petéquias distantes; hematúria; sangramento do sistema nervoso central, gastrointestinal e gengival) também podem ocorrer de maneira precoce e apresentam maior risco de morte. Durante as primeiras 24 horas, a contagem de células brancas do sangue é geralmente aumentada. Várias anormalidades de coagulação, isoladamente ou em combinação, podem ser vistas, incluindo a trombocitopenia; dímero D elevado ou produtos de degradação de fibrina-fibrinogênio, com ou sem hipofibrinogenemia; e prolongamento da razão internacional normalizada ou tempo de tromboplastina parcial ativada. Efeitos hematológicos são mais comuns com mordidas de cascavel, mas também podem ocorrer com envenenamento por mocassim aquática ou cabeça-de-cobre. Sangramento espontâneo é mais provável combinado com anomalias graves do sistema de coagulação. Em pacientes com hipotensão persistente, a presença de coma, acidose e falência renal oligúrica é presságio de morte.

A progressão da lesão local pode reincidir nas primeiras 24 horas, especialmente em pacientes tratados com um antídoto Fab. Isso ocorre pois os níveis protetores de antídotos circulantes caem rapidamente após seu maior volume de distribuição em comparação com antídotos IgG ou $F(ab')_2$ e o *clearance* renal de antídoto livre. Esta recorrência não está associada a uma recorrência de veneno detectável no sangue e parece ser o resultado da falta de quantidades adequadas do antídoto neutralizador na margem de tecido envenenado. Distúrbios do sistema de coagulação podem persistir apesar do antídoto e também podem reincidir. A reincidência de defeitos de coagulação ocorre tipicamente vários dias após o tratamento com um antídoto Fab e está associada com a perda de antídotos circulantes protetores após o *clearance* renal, permitindo assim que o veneno não neutralizado ainda entre na circulação para exercer seus efeitos tóxicos. Esta reincidência é associada com antígenos de veneno sanguíneos detectáveis. As anomalias hematológicas (p. ex., trombocitopenia) vistas precocemente na evolução tendem a reincidir, com níveis similares de gravidade ("como prediz como em tipo e grau"). A gravidade final de envenenamentos tratados dentro de uma a duas horas pode ter sido mascarada, e tais pacientes também estão em risco de reincidência grave, apesar dos efeitos iniciais aparentemente moderados. Anomalias de coagulação reincidentes podem persistir ou continuar a reincidir após o tratamento adicional, por até três semanas.

Envenenamento por Cobra-coral

Diferente dos crótalos, os sintomas locais após picadas de cobra-coral são frequentemente confinados a parestesias em torno da picada e edema leve em uma minoria dos pacientes. Os sintomas sistêmicos são, muitas vezes, retardados por uma a

seis horas. Em virtude das diferenças entre as espécies, as picadas de cobra-coral (*Micrurus fulvius)* tendem a ser mais graves na Flórida do que aquelas no Texas (*Micrurus tener).* Nos estados de fronteira (Louisiana, Alabama), que podem ter as duas espécies, o risco de toxicidade pode ser difícil de se determinar. Picadas por cobra-coral no Arizona e no Novo México (*Micruroides euryxanthus)* não produzem efeitos clínicos significativos. Com o envenenamento grave, parestesias periorais, náuseas, vômitos, hipersalivação e euforia cedem vez à paralisia de nervo craniano (p. ex., ptose, diplopia, disfagia) e insuficiência respiratória. A insuficiência respiratória pode se desenvolver dentro de minutos do início de sinais neurológicos.

Tratamento

O auxílio de especialistas no tratamento de uma picada de cobra de qualquer tipo pode ser obtido entrando em contato com o centro regional de envenenamento pelo número 1-800-222-1222.

Picada de cobra é primariamente uma condição médica ao invés de uma condição cirúrgica. Na chegada do paciente em uma instituição de tratamento de emergência, atenção primária deve ser dada para a avaliação e o estabelecimento das vias aéreas, respiração e circulação. O tratamento pode incluir a administração de antídotos, tratamento das reações de hipersensibilidade de tipo I ao veneno de cobra ou ao soro antiofídico (p. ex., epinefrina, bloqueadores de receptores H_1 e H_2), líquidos intravenosos, toxoide tetânica, proteção das vias aéreas, ventilação mecânica, vasopressores, medicamentos para dor, radiografias da ferida para excluir corpos estranhos retidos (dentes ou presas), e, mais tarde, fisioterapia. Pode haver necessidade de debridamento cirúrgico do tecido necrótico. O tratamento cirúrgico de elevadas pressões de compartimentos ou tecido é muito raramente indicado. Devido à incapacidade de antibióticos profiláticos de prevenir a infecção [1] e o potencial de uma reação medicamentosa adversa ocorrer simultaneamente com a toxicidade do veneno, os antibióticos devem ser reservados para infecção documentada, uma aparência clínica que não pode ser facilmente distinguida da infecção, ou necrose tecidual franca.

Uma grande variedade de terapias ineficazes e potencialmente prejudiciais para picadas de cobra foram e, em alguns casos, continuam sendo populares (Tabela 113-1). O uso destes métodos em envenenamentos verdadeiros pode contribuir para a lesão por veneno e resultar em tragédia se retardarem ou substituírem uma terapia eficaz.

Tabela 113-1

Medicamentos ineficazes ou perigosos para picada de cobra

MEDIDAS LOCAIS DE FERIDAS
Folhas de aloe vera
Frio

Eletricidade
Calor
Incisão
Querosene
Concentrado de abacaxi
Sucção
Torniquetes (arterial ou venoso)
MEDIDAS SISTÊMICAS OU LOCAIS
Óleo de rícino
Ervas chinesas
Prata coloidal
Água potável
Echinacea
Etanol
Eufórbia
Suco de uva
Impatiens
Lantana
Curcuma
Vitamina C

Envenenamento por Viperídeos

Pré-hospital

O cuidado adequado consiste na imobilização do membro ferido, a consideração da necessidade de retardar a absorção sistêmica pelo posicionamento dependente ou obstrução linfática, e, mais importante, o transporte rápido para uma unidade de emergência hospitalar. Qualquer tratamento que aumente ou prolongue a concentração local de veneno pode resultar em maior lesão local e deve ser usado apenas quando os efeitos sistêmicos são potencialmente fatais (p. ex., hipotensão profunda, anafilaxia, sangramento grave). A aplicação de uma banda de constrição linfática (15 a 25 mm Hg) ou uma bandagem de imobilização por pressão exige treinamento e equipamentos apropriados e raramente é necessária. Tratamentos comuns pré-hospital, tais como torniquetes arteriais ou venosos, incisão, sucção, aquecimento, esfriamento e choque elétrico não são úteis, podem retardar o tratamento definitivo e podem causar trauma adicional.

Hospital

A chance de uma picada por crotálico norte-americano resultar em envenenamento é de cerca de 80%. O início dos sintomas de envenenamento por crótalos é geralmente rápido e óbvio, mas pode ser retardado por muitas horas. Picadas potencialmente "secas" devem ser observadas por pelo menos dez a 12 horas.

A gravidade do envenenamento fica aparente somente com o passar do tempo, e envenenamento "leve" pode progredir para "grave" dependendo da carga de veneno, componentes do veneno e fatores do hospedeiro. A terapia definitiva para sintomas sistêmicos de picada de cobra, incluindo hipotensão e anomalias da coagulação, é o soro antiofídico, que deve ser usado para qualquer envenenamento significativo ou progressivo. A dose inicial é baseada na gravidade dos sintomas ou sinais e na velocidade de progressão. A administração de componentes de produtos do sangue é geralmente inútil na ausência de neutralização adequada de veneno. Com a neutralização, o corpo repõe plaquetas, fibrinogênio e fatores de coagulação por si só. A administração de produtos do sangue deve ser reservada para sangramento com risco de morte e deve ser administrada em conjunto com antídotos adicionais.

O soro antiofídico de cobra crotálica disponível nos Estados Unidos, o CroFab, consiste em anticorpos Fab a venenos crotálicos específicos que foram criados em ovinos. É indicado e eficaz para todas as cobras crotalídeas norte-americanas. [2] Como o soro antiofídico contém proteínas estranhas, reações de hipersensibilidade do tipo I (imediata) são possíveis, incluindo anafilaxia. Com o antídoto Fab, reações de hipersensibilidade tipo I predominantemente leves foram descritas até hoje em menos de 7% dos pacientes. Testes de sensibilidade cutânea antes da administração não são recomendados e não previnem de forma adequada a probabilidade de uma reação tipo I em outros locais. As reações de hipersensibilidade tipo I são tratadas pela interrupção ou diminuição da taxa de infusão e pela administração de bloqueadores H_1 (p. ex., difenidramina 50 mg IV), bloqueadores H_2 (p. ex., ranitidina, 50 mg IV ou cimetidina 300 mg IV), e epinefrina (0,3 mg SC em uma diluição 1:1.000), conforme necessário. É geralmente possível reiniciar a infusão em uma taxa mais lenta depois de tratamento e fornecer a dose completa, embora uma reavaliação do risco-benefício deva ser feita a respeito da necessidade contínua do soro antiofídico. Meios de tratar a anafilaxia devem sempre estar imediatamente disponíveis.

A dose inicial é de quatro a seis frascos de antídoto Fab, independentemente do peso do paciente, pois o objetivo é de neutralizar uma quantidade específica de veneno injetado. Crianças podem, na verdade, necessitar doses mais altas devido aos níveis de veneno séricos mais elevados (uma dose de veneno maior em relação ao peso) e vulnerabilidades específicas, tais como tamanho das vias aéreas menores e o aumento da proporção do volume vascular perdida em tecidos. Doses adicionais de antídotos podem ser administradas conforme necessário para obter o controle inicial dos sinais e sintomas de envenenamento. O controle inicial inclui a reversão dos sintomas sistêmicos, a cessação da progressão do edema proximal ou uma redução circunferencial do edema e pressões teciduais, além da cessação da piora ou evidência de melhora em componentes de coagulação. Doses repetidas de antídoto Fab após o controle inicial (dois frascos a cada seis horas por três doses) são recomendadas para prevenir a reincidência de efeitos locais (Fig. 113-1). Doses adicionais (dois frascos) podem ser necessárias para combater reincidências locais.

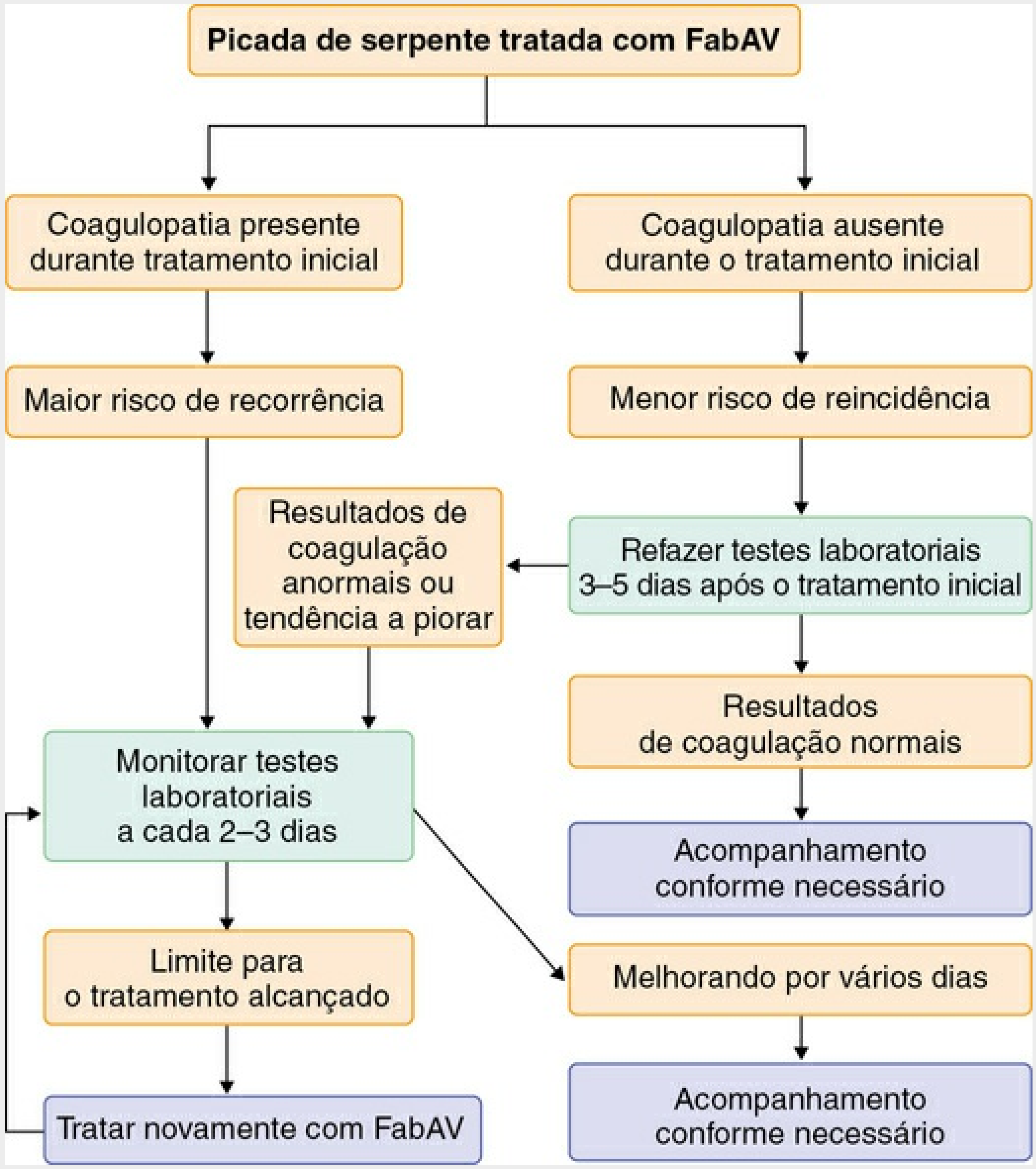

FIGURA 113-1 Monitoramento de coagulopatia em pacientes tratados com Fab imune polivalente anticrotálico (ovino) (FabAV).

O tratamento de elevadas pressões de tecido ou compartimentais (Capítulo 115) é controverso. A dermotomia pode ser considerada em áreas sem compartimentos verdadeiros (p. ex., dedos) se o grau de edema comprometer a circulação. Entretanto, o soro antiofídico adicional e elevação podem reduzir o edema, tornando este procedimento desnecessário. Na prática, a dermotomia é muito raramente necessária. Se houver preocupação com elevação tecidual significativa ou pressões compartimentais, estas devem ser mensuradas diretamente. Em geral, o soro antiofídico adicional e elevação são recomendados para a pressão aumentada (>30 mm Hg). A elevação é controversa, pois diminui a perfusão tecidual local na síndrome do compartimento típica. Após picadas de cobra, no entanto, pressões compartimentais elevadas podem ser inteiramente devidas ao edema subcutâneo e podem responder à elevação com uma redistribuição proximal de líquido tecidual e uma redução na pressão tecidual. Por outro lado, na verdadeira síndrome do compartimento, devido à injeção intracompartimental direta de veneno ou drenagem linfática de veneno para o compartimento, a elevação pode ser prejudicial. No entanto, a elevação criteriosa parece razoável para ver se uma redução nas pressões pode evitar a fasciotomia, que

não parece ser benéfica na síndrome compartimental causada pela injeção de veneno.

Pacientes com coagulopatias precoces graves correm o risco de reincidência de anomalias graves do mesmo tipo; cerca de 70% desses pacientes com defeitos de coagulação inicial retornam com recorrências tardias. O tratamento ideal de reincidência grave é indeterminado, mas os pacientes com anomalias graves em múltiplos sistemas de coagulação (p. ex., plaquetas e fibrinogênio) ou com condições comórbidas (p. ex., idade avançada, hipertensão, diátese hemorrágica, comportamento de risco) estão em maior risco de sangramento significativo e são candidatos à repetição da administração de antídoto Fab (Tabela 113-2). Dois frascos devem ser administrados por via intravenosa, e o paciente deve ser monitorado e possivelmente tratado diariamente até que uma clara tendência de melhora seja observada (Fig. 113-1).

Tabela 113-2

Recomendações para a repetição do tratamento com soro antiofídico para anomalias hematológicas persistentes ou recorrentes

Sangramento ativo significativo (em conjunto com produtos de sangue, se necessário)
Fibrinogênio <50 μg/mL
Contagem de plaquetas <25.000/mm^3
INR> 3,0 s ou TTPa> 50 segundos
Efeitos multicomponentes com anomalias menores
Tendência de agravamento em um paciente em risco de recorrência grave
Comportamentos de alto risco para trauma em um paciente com anomalias menores
Comorbidades que aumentam o risco de sangramento

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ajustada; INR = razão normalizada internacional.

Fase Pós-aguda

Em um esforço para melhorar o resultado funcional, fisioterapia deve ser iniciada tão logo a fase aguda da lesão local tenha desaparecido, geralmente entre 36 a 48 horas. As reações de hipersensibilidade do tipo III ("doença do soro," que ocorrem entre cinco a 21 dias após o tratamento) são geralmente brandas com o antídoto Fab, mas ocorrem em até 5% dos casos. Para o gerenciamento de reações leves de hipersensibilidade do tipo III, o tratamento é feito com medicamentos anti-inflamatórias não esteroides (p. ex., ibuprofeno, de 200 a 800 mg por via oral, quatro vezes ao dia, conforme necessário para artralgia, mialgia e febre) e anti-histamínicos (p. ex., difenidramina, 25 a 50 mg por via oral, quatro vezes ao dia, conforme necessário para urticária). Para reações mais

graves, corticosteroides (p. ex., prednisona, 20 a 40 mg/dia por via oral, com uma diminuição gradual ao longo de duas semanas se o tratamento for necessário por mais de cinco dias) são recomendados. As reações do tipo III são autolimitadas e, em geral, têm uma duração de dois a dez dias, raramente durando mais de três a quatro semanas.

Envenenamento por Cobra-coral

Pré-hospital

O cuidado adequado consiste na imobilização do membro ferido e esforços para reduzir a absorção sistêmica com o uso de uma bandagem de imobilização por pressão. A colocação adequada deste curativo requer treinamento, e é frequentemente mal-aplicado por profissionais não treinados. Portanto, uma banda de constrição linfática (manguito de pressão arterial inflado até 15 a 25 mm Hg) pode ser mais segura, porém, possivelmente, menos eficaz. O mais importante é o transporte rápido para uma unidade de emergência hospitalar. Uma vez que os efeitos locais são mínimos e a toxicidade neurológica pode progredir rapidamente, há pouco risco para o uso de uma banda de imobilização por pressão devidamente aplicada ou banda de constrição linfática. Tratamentos populares pré-hospitalares, tais como torniquetes, choque elétrico, incisão e sucção, aquecimento e resfriamento não são úteis, podem retardar o tratamento definitivo e causar trauma adicional.

Hospital

A chance de uma picada de uma cobra-coral oriental resultando em envenenamento é de cerca de 75%. O início dos sintomas neurológicos pode ser rapidamente evidente, mas também pode ser retardado por várias horas. Em função dos efeitos locais mínimos e neurotoxicidade potencialmente retardada, o envenenamento e a gravidade de tais picadas podem ser facilmente subestimados. O escore de gravidade da picada de cobra não é válido para essas picadas de cobra. Mordidas potencialmente “secas” devem ser observadas de perto por pelo menos 24 horas.

Nos Estados Unidos, o soro antiofídico IgG equino monovalente (produzidos pelos Wyeth) aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) deve ser administrado aos primeiros sinais de envenenamento por picadas de cobra-coral oriental (*Micrurus fulvius)* ou coral do Texas (*Micrurus tener)*. No entanto, a Wyeth encerrou sua produção em 2006, e os fornecimentos são limitados e escassos em áreas endêmicas. Estima-se que estoques de substituição não estarão mais disponíveis em 2010 ou 2011, período após o qual o restante do estoque de antídoto, atualmente distribuído principalmente para hospitais em áreas endêmicas, gradualmente será consumido.

O teste cutâneo é sugerido pelo fabricante, embora não seja um preditivo adequado do risco para reações de hipersensibilidade do tipo I (imediata), e um painel de consenso de especialistas concluiu que testes cutâneos não devem ser realizados. De qualquer forma, o teste não deve atrasar a administração no caso de efeitos ameaçadores à vida. Quando disponível, a dose inicial é de três a seis frascos, repetido, quando necessário, até que a progressão dos sinais e sintomas cesse. Raramente mais de dez frascos são necessários. As reações de hipersensibilidade do tipo III (”doença

do soro") podem ocorrer; e o tratamento é como descrito anteriormente.

Se o soro antiofídico Wyeth fresco não estiver disponível, alguns médicos defendem o uso de antiofídicos Wyeth vencidos, apesar de questões médico-legais. Neostigmina (lactentes, 0,025 a 0,1 mg/kg/dose; crianças, 0,025 de 0,08 mg/kg/dose; adultos, 0,5 a 2,5 mg/dose, dose total não deve exceder 5 mg) é eficaz contra a neurotoxicidade de outras espécies de elapídeos, incluindo várias espécies de cobras-coral sul-americanas; as doses podem ser repetidas conforme necessário para manter a reversão do bloqueio. A neostigmina pode ser considerada uma medida de contemporização, uma terapia adjuvante, ou monoterapia, No entanto, não há relatos publicados sobre seu uso em casos de envenenamento por cobra-coral. Se a neostigmina for usada, atropina (0,4 mg a cada 1 mg de neostigmina) deve ser administrada vários minutos antes da neostigmina para contrapor efeitos colinérgicos indesejáveis. Antídotos estrangeiros, que podem ter eficácia contra a cobra-coral americana, podem ser localizados e obtidos através do Índice de Antídotos, que pode ser acessado através do centro regional de intoxicação (1-800-222-1222). Se comprometimento respiratório resultar em dias a semanas de entubação, suporte respiratório pode ser necessário.

Picadas por Espécies não Nativas

O tratamento de picadas por espécies não nativas é um desafio devido ao seu potencial de não familiaridade e atrasos na obtenção de soro antiofídico adequado, que é geralmente mantido por zoológicos que têm amostras das espécies. Centros de controle de intoxicações têm acesso a informações sobre os estoques de soro antiofídico dos zoológicos através de listagem on-line, o Índice de Soro Antiofídico. Auxílio na localização e obtenção de tratamento e soro antiofídico específico para espécie e tratamento de casos clínicos pode ser obtido através do centro regional de intoxicação (1-800-222-1222).

Prognóstico

Em geral, o prognóstico é bom se o acesso oportuno ao soro antiofídico é possível. Para picadas de cobra-coral, a taxa de mortalidade antes da introdução da inoculação em 1967 era entre 10 e 15%. A idade e a doença subjacente podem aumentar a morbidade, particularmente se a hemorragia e hipotensão se desenvolverem.

Grau A

1. Kularatne, S. A., Kumarasiri, P. V., Pushpakumara, S. K., et al. Routine antibiotic therapy in the management of the local inflammatory swelling in venomous snakebites: results of a placebo-controlled study. *Ceylon Med J*. 2005; 50:151–155.
2. Dart, R. C., Seifert, S. A., Boyer, L. V., et al. A randomized multicenter trial of crotalinae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom for the treatment for crotaline snakebite in the United States. *Arch Intern Med*. 2001; 161:2030–2036.

Leituras sugeridas

Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0050218. *Revisão da carga de morbidade e mortalidade global de picada de cobras.*

Warrell, D. Snake bite. *Lancet*. 2010; 375:77–88. *Revisão de tratamento.*

Weinstein, S. A., Dart, R. C., Staples, A., et al. Envenomations: an overview of clinical toxinology for the primary care physician. *Am Fam Phys*. 2009; 80:793–802. *Gestão de envenenamento.*

No Brasil

Em todo o território nacional são encontrados cinco gêneros de serpentes peçonhentas: *Bothrops, Crotalus, Lachesis, Micrurus* e *Leptomicrurus,* responsáveis por pouco mais de 20.000 casos notificados anualmente (número provavelmente subestimado, dado que os acidentes por animais peçonhentos não são de notificação compulsória). Destes, 87% são acidentes botrópicos, 9% crotálicos, 3% laquéticos e 1% elapídicos. A letalidade geral, contando-se todas as espécies peçonhentas, é de 0,3%, sendo maior para o gênero *Crotalus* (0,7%). No ano de 2006 (o último com dados consolidados), ocorreram 66 óbitos em um total de 20.702 casos notificados. Dentre os efeitos causados pela peçonha de elapídeos e crotalídeos, no Brasil não são observados a depressão miocárdica e o bloqueio atrioventricular, que podem estar presentes no envenenamento por serpentes do gênero *Lachesis.*

Com relação ao quadro clínico descrito para acidentes com serpentes com fosseta loreal, existem diferenças importantes no Brasil. Apenas as serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Lachesis*, deste grupo, têm quadro clínico local como o descrito (e sistêmico um pouco diferente), sendo que os acidentes crotálicos (gênero *Crotalus*) do nosso meio não apresentam alteração local. Gengivorragia isolada decorrente de acidentes botrópicos, laquéticos ou crotálicos é comum, e não constitui em sinal de gravidade. No Brasil observa- se uma evolução diferente das alterações da coagulação após o tratamento com um antídoto Fab. A persistência ou recorrência de distúrbios da coagulação não são esperadas nos pacientes tratados com doses suficientes de antídoto, sendo que o tempo de coagulação (TC) constitui inclusive o principal controle do tratamento, devendo estar normalizado 24 horas após o término da administração deste. Esta variação em relação ao que é observado nos Estados Unidos pode se dever a diversos fatores, desde as diferenças existentes dentro de um mesmo gênero de serpentes presentes no Brasil ou nos EUA, até à forma de fabricação e de administração dos antídotos.

Em relação aos acidentes crotálicos no Brasil, é importante ressaltar que as cascavéis encontradas em todo o território brasileiro provocam quadro clínico diferente do observado nos Estados Unidos, não apresentando alterações no local da picada (ou, no máximo, um discreto eritema e parestesia locais). As principais alterações sistêmicas observadas são: neurotoxicidade pré-sináptica, provocando paralisia muscular

progressiva (iniciando-se pelo comprometimento dos pares cranianos, com ptose palpebral e oftalmoplegia) que pode chegar, nos casos mais graves, a insuficiência respiratória; miotoxicidade sistêmica (responsável por mialgia generalizada e mioglobinúria), que é um dos fatores que contribuem para a insuficiência renal aguda frequentemente observada; e incoagulabilidade sanguínea, presente em cerca de 40% dos pacientes.

No Brasil, os antídotos (soros antibotrópico, antilaquético, anticrotálico, antielapídico e antibotrópico-laquético, fabricados a partir de frações de anticorpos equinos) são distribuídos gratuitamente pelo Ministério da Saúde aos locais de atendimento médico por todo o país. O Ministério da Saúde disponibiliza em seu site orientações (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1626) orientações para todos os animais peçonhentos e manuais específicos para o tratamento. No Estado de São Paulo, a lista dos serviços de saúde com antídoto disponível pode ser encontrada na página do CVE na Internet (www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/APECO07_UNID.htm). Pode-se também obter informações e orientações a respeito de acidentes por animais peçonhentos no Hospital Vital Brasil, do Instituto Butantan (São Paulo) – telefone (11) 3726-7962 (24 horas).

A classificação de gravidade e a administração de antídotos em nosso meio seguem protocolos diferentes dos descritos para a América do Norte. Para informações detalhadas a respeito sugere-se a leitura do *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos* da FUNASA, que pode ser encontrado na página do Ministério da Saúde, ou do livro *Animais peçonhentos no Brasil – biologia, clínica e terapêutica dos acidentes* (de autoria de profissionais do Instituto Butantan).

Bibliografia

Animais peçonhentos no Brasil – biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Editora Sarvier; 2003.

Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos, FUNASA,.

Ministério da Saúde. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.dfm?idtxt=21182. Acessado em 10/04/2009.

Venenos de organismos marinhos

Jay W. Fox

O termo *envenenamento* implica a penetração de um alvo por um organismo para a entrega de veneno contido em uma ou mais toxinas. Por outro lado, venenos são toxinas adquiridas a partir do ambiente por mecanismos tais como absorção, inalação e ingestão. Em um ambiente marinho, ambas as formas de intoxicação causam efeitos variando de leve irritação e desconforto à morte (Tabela 114-1). Vários surtos de envenenamento podem resultar da ingestão de organismos marinhos contendo toxinas, e tais surtos têm se tornado mais frequentes conforme os micro-organismos em águas costeiras aumentam, devido à combinação do aquecimento da água marinha, eutrofização, aquacultura e descargas de organismos de lastros de navios. A invasão do ambiente marinho para recreação, espaço habitacional e fontes de alimentação aumenta a frequência de encontros adversos com organismos marinhos venenosos.

Tabela 114-1

Organismos marinhos causadores de significante intoxicação e envenenamento

ORGANISMO	MECANISMO DE INTOXICAÇÃO (ENVENENAMENTO/INTOXICAÇÃO)	TOXINAS PRIMÁRIAS	ANTÍDOTO DISPONÍVEL (FONTE)
Cobras marinhas (Hydrophiidae)	Picada	Neurotoxinas pós-sinápticas	Sim (CSL, Ltd.)
Polvo de anéis azuis (Octopodidae)	Picada	Tetrodotoxina (neurotoxina)	Não
Conídeos (Conidae)	Ferroada	Neurotoxinas pré- e pós-sinápticas	Não
Vespa do mar *(Chironex fleckeri, Chiropsalmus quadrigatus)*	Ferroada	Hemolisinas, proteinases, cardiotoxina, necrotoxinas	Sim (CSL, Ltd.)
Caravela portuguesa *(Physalia physalis)*	Ferroada	Hemolisinas, proteinases, cardiotoxina, necrotoxinas	Não
Urtigas-do-mar *(Chrysaora quinquecirrha, Cyanea capillata)*	Ferroada	Hemolisinas, proteinases, cardiotoxina, necrotoxinas	Não; geralmente não é necessário
Anêmona-do-mar *(Anemonia sulcata)*	Ferroada	Neurotoxinas	Não; geralmente não é necessário
Peixe-escorpião (Scorpaenidae)	Perfuração por ferroada	Hemolisinas, necrotoxinas?	Sim (CSL, Ltd.)
Peixe-leão (Scorpaenidae)	Perfuração por ferroada	Hemolisinas, necrotoxinas?	Não
Peixe-pedra (Scorpaenidae)	Perfuração por ferroada	Hemolisinas, necrotoxinas?	Sim (CSL, Ltd.)
Peixe-aranha (Trachinidae)	Perfuração por ferroada	Hemolisinas, necrotoxinas?	Não
Arraias (Rajiformes)	Perfuração por ferroada	Indeterminado	Não
Dinoflagelados	Ingestão (encontrada em frutos do mar)	Intoxicação por ciguatera	Não
Gambierdiscus toxicus	Ingestão (encontrada em peixes)	Ciguatoxinas, maitotoxina (neurotoxinas)	Não
Ptychodiscus brevis	Ingestão (encontrada em mariscos)	Intoxicação neurotóxica por frutos do mar, neurotoxinas	Não
Gonyaulax sp	Ingestão (encontrada em mariscos)	Intoxicação paralítica por frutos do mar	Não
Pyrodinium sp	Ingestão (encontrada em mariscos)	Saxitoxina, neosaxitoxina e goniautoxina	Não
Jania sp	Ingestão (encontrada em mariscos)	Ácido okadaico (inibidores de fosfatase)	Não
Baiacu (Tetraodontiformes)	Ingestão	Tetrodotoxina (neurotoxina)	Não
Baiacu-de-espinhos (Tetraodontiformes)	Ingestão	Tetrodotoxina (neurotoxina)	Não
Peixe-lua (*Mola* sp)	Ingestão	Tetrodotoxina (neurotoxina)	Não

Organismos marinhos venenosos

Os organismos marinhos venenosos depositam seu veneno através de mordidas e ferroadas. O envenenamento envolve a penetração da pele e pode ser complicado por infecções bacterianas secundárias, especialmente após ferimentos de perfuração e mordidas profundas.

Chordata

Cobras Marinhas

Cobras marinhas, membros da família Hydrophiidae, são geralmente encontradas em águas tropicais e subtropicais, especialmente as águas costeiras da Tailândia, Indonésia, Golfo Pérsico, Austrália e Índia. Uma espécie, a serpente do mar de barriga amarela (*Pelaramis platurus*), é encontrada nas águas costeiras do Pacífico na América Central. Cobras marinhas, que são muito nadadoras hábeis e relativamente imóveis em terra, injetam seu veneno com duas presas maxilares pequenas (2 a 4 mm de comprimento) que contém ductos conectados às glândulas de veneno localizadas posterior e ventralmente ao osso maxilar. O comprimento relativamente curto das presas evita um envenenamento eficiente através da maioria das roupas protetoras como trajes de mergulho. Se o sujeito reagir ao envenenamento por retração forçada, as presas são geralmente desalojadas do osso maxilar da cobra e permanecem no local – uma condição que impõe um risco adicional para infecção.

Devido à natureza do veneno e tamanho das presas, as picadas de cobras marinhas não são geralmente dolorosas. Uma ou duas marcas de punção estão presentes no local do envenenamento, ocasionalmente com marcas adicionais dos outros dentes da boca da cobra. A toxina primária no veneno da cobra marinha é uma neurotoxina peptídica pós-sináptica que funciona com o bloqueio do receptor de acetilcolina nas junções neuromusculares (Fig. 114-1). Ptose, disfagia e paralisia não rígida, que são os sintomas mais comuns de envenenamento por cobras marinhas, tipicamente aparecem entre 30 minutos a duas horas após a picada. Em caso graves, falência respiratória pode se desenvolver, e o suporte respiratório pode ser necessário. Soro antiofídico é disponível.

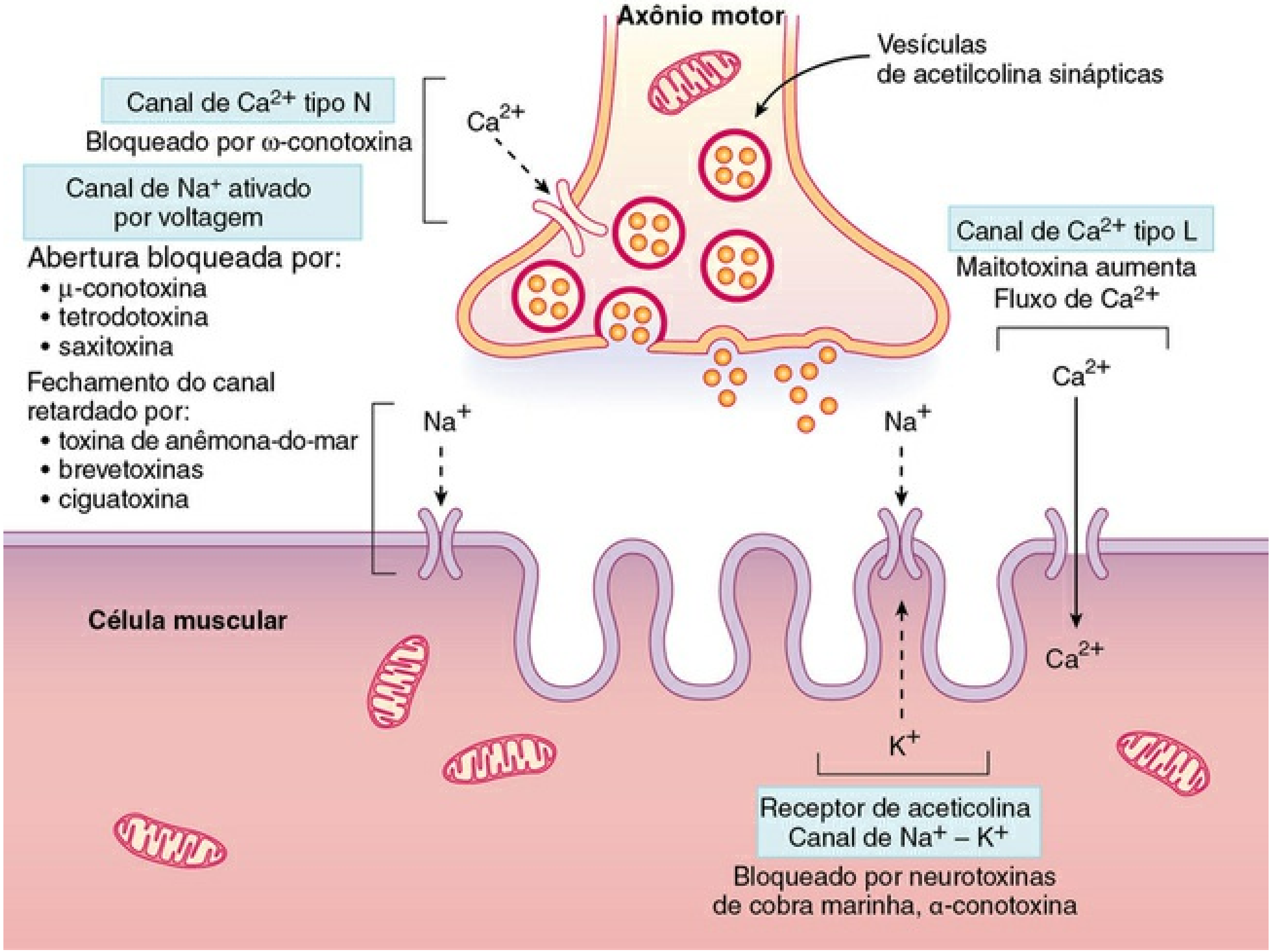

FIGURA 114-1 Representação esquemática de uma sinapse axonal motora e locais de ação de várias neurotoxinas marinhas.

Peixe-aranha, Peixe-leão, Peixe-escorpião e Peixe-pedra

Os peixes-aranha pertencem à família Trachinidae, enquanto o peixe-escorpião, peixe-pedra e peixe-leão pertencem à família Scorpaenidae. Membros da família Scorpaenidae são encontrados principalmente em águas tropicais e subtropicais, mas os peixes-aranha estão em águas europeias e africanas. Todos estes peixes picam usando espinhas dorsais. As espinhas anais dos peixes Scorpaenidae e as espinhas operculares dos peixes Trachinidae também são capazes de inocular veneno. As espinhas estão contidas em uma bainha tegumentar que é rasgada quando a espinha perfura a pele da vítima. As glândulas venenosas estão localizadas na base da espinha.

São conhecidos poucos detalhes com relação à bioquímica e farmacologia das toxinas no veneno dos peixes-aranha. A picada do peixe-aranha é extremamente dolorosa e pode produzir efeitos sistêmicos tais como afonia, febre, calafrios, dispneia, cianose, náusea, convulsão, hipotensão e arritmias. A ferida é edematosa, eritematosa e equimótica. Geralmente há infecção bacteriana, e gangrena pode se desenvolver em casos graves de infecção. O veneno pode ser um tanto quanto lábil ao calor, e ficar submergido em água toleravelmente quente pode reduzir dor e atenuar os efeitos do veneno. Morte por uma picada de peixe-aranha não tratada é muito rara.

Os sintomas de envenenamento por Scorpaenidae são geralmente menos graves para o peixe-leão (*Pterois*), mais graves para o peixe-escorpião (*Scorpaena*) e os mais graves para

peixe-pedra (*Synanceja*). Os peixes-leão (peixe-peru, peixe-dragão, peixe-leão vermelho), que são encontrados no mundo todo, possuem espinhas longas e finas. Os peixes-escorpião possuem espinhas mais curtas e espessas, e são encontrados principalmente em águas tropicais e subtropicais e no Mediterrâneo. As consequências locais de edema e eritema de ferroadas destes peixes são muito semelhantes àquelas de peixes-aranha. Imersão em água quente é relativamente eficiente para aliviar a dor associada com o envenenamento.

O grupo de peixes-pedra *(Synanceja)* possuem espinhas curtas e é encontrado em todo o Indo-Pacífico, China, Austrália e Oceano Índico. Suas toxinas são proteínas de grande peso molecular, multiméricas e lábeis por aquecimento. Sintomas de envenenamento são semelhantes àqueles de ferroadas de membros de outros grupos. Uma toxina letal, a estonustoxina, do veneno da *Synanceja horrida* causa relaxamento muscular por produzir óxido nítrico e também causar hemólise, agregação de plaquetas e inibição da função neuromuscular. A traquinilisina, uma neurotoxina formadora de poros da *Synanceja trachynis,* causa grande liberação pré-sináptica de acetilcolina. Banhar o local da ferroada em água quente (45 °C) é recomendado. Em casos de bolhas graves, as mesmas devem ser excisadas para liberar o veneno ativo residual do fluido da bolha para amenizar a necrose dérmica. Como em qualquer ferroada por peixes, cuidados devem ser tomados para garantir que nenhuma porção de espinhas quebradas permaneça na ferida; é necessária vigilância para infecções bacterianas. O antídoto deve ser usado somente se estiver claro que envenenamento tenha ocorrido.

Arraias

Arraias (da família Dasyatidae) são encontradas na maioria dos mares, mas são predominantes na área Indo-Pacífica. Alguns membros da família também são encontrados em água doce. O veneno contendo serotonina é aplicado através de ferrões nos espinhos (um ou mais) na cauda das arraias. Os espinhos das arraias são retrosserrilhado nas margens e cobertos por uma bainha tegumentar. Tecido glandular venenoso está localizado na base dos espinhos. Na punção da pele, a bainha é aberta pelo espinho serrilhado e o veneno flui ao longo de dois canais ventrolaterais do espinho para o tecido circundante. Os espinhos frequentemente estão profundamente embutidos no tecido e são difíceis de extrair devido ao retrosserrilhado. Cuidado deve ser tomado para remover todos os fragmentos de espinhos e bainha. Dependendo da localização do espinho e profundidade da penetração, cuidados especializados podem ser necessários para extrair o espinho e limpar o ferimento. Uma ferroada produz dor aguda e edema, que em casos extremos são acompanhados de hemorragia, síncope, vômitos, hipotensão e arritmias cardíacas. Em casos raros, pode ocorrer morte, especialmente se cavidades pericardíacas, peritoneais ou pleurais forem perfuradas. Banhar a ferida em água quente desativa algumas das toxinas lábeis ao calor no veneno.

Moluscos

Conídeos

O veneno de conídeos (Conidae) é injetado em suas vítimas através de um dente oco em forma de arpão. O veneno, primariamente neurotóxico, causa parestesia, hipotensão e falência respiratória. Quatorze superfamílias de toxina de conopeptídios foram identificadas no veneno dos conídeos: A, I, M, O, P, S, T, I2, J, L, O2, O3, V e Y. Todos os conopeptídios são polipeptídios curtos que demonstram uma variedade de ações neurotóxicas ao atacar subtipos específicos de canais de íons, receptores neurotransmissores ou transportadores (Fig. 114-1). A mordida é muito dolorosa e pode ser seguida de sintomas sistêmicos tais como disfagia, afonia, prurido, visão embaçada, síncope, paralisia muscular e falência pulmonar e cardíaca. O tratamento é de suporte; em casos de envenenamento grave, preparo para o suporte cardiovascular e pulmonar deve ser realizado. Casos raros de coagulopatia foram relatados, e envenenamento fatal já ocorreu.

Polvos

As duas espécies de polvos de anéis azuis (*Hapalochlaena maculosa* e *Hapalochlaena lunulata*), encontradas em águas australianas, injetam seu veneno por uma mordida relativamente indolor que produz dois ferimentos de perfuração pequenos. Pode ocorrer hemorragia no local. O principal componente tóxico no veneno é a tetrodotoxina, uma neurotoxina que bloqueia potenciais de ação de canais de sódio ativados por voltagem e causa parestesias periorais e intraorais, disfagia, náuseas, ataxia, afonia, paralisia muscular flácida e desconforto ou falência respiratória. Envenenamento fatal já ocorreu, e suporte respiratório de urgência pode ser necessário em casos graves.

Cnidários

Águas-vivas e Anêmonas

Águas-vivas e anêmonas pertencem ao filo Cnidaria, chamado assim devido às organelas venenosas chamadas *cnidócitos*. Os *cnidócitos* encontrados em águas-vivas e anêmonas (chamadas de *nematocistos* e *espirocistos*, respectivamente) estão localizados nos tentáculos expostos. Ao estímulo tátil, os tentáculos enviam um projétil dentado para injetar veneno através da derme. Conforme a musculatura circundante da vítima se contrai, o veneno é disseminado. Hemolisinas, DNAase e liberadores de histamina foram identificados em alguns venenos. Uma série de toxinas peptídicas de anêmonas marinhas funcionam principalmente pela ligação com o receptor do canal de sódio no local 3 para retardar a fase de inativação do canal. Outras toxinas peptídicas de anêmonas têm alvo no canal de potássio Kv3.

Ferroadas por águas-vivas e anêmonas geralmente produzem dor imediata no local do envenenamento, seguida de lesões eritematosas e urticárias. A anafilaxia não é comum, a menos que o paciente tenha sido sensibilizado anteriormente. Dependendo da gravidade da ferroada, pápulas e padrões com forma de chicote podem aparecer nos locais de envenenamento dentro de minutos ou ser postergados por várias horas, seguidos em alguns casos de necrose dérmica. Às vezes, há a reincidência de erupções dias após o

envenenamento. Reações sistêmicas podem incluir espasmos musculares e câimbras, vômito, náuseas, diarreia, diaforese e, em casos raros, falência cardiorrespiratória.

Nematocistos em tentáculos não disparados aderidos à pele podem ser neutralizados por vinagre ou fermento químico em pó, dependendo da espécie de água-viva. O vinagre parece ser o mais útil para ferroadas da caravela australiana *(Physalia utriculus)*, enquanto o fermento químico em pó parece ser mais eficaz para ferroadas de urtigas-do-mar *(Chrysaora quinquecirrha)*.

A vespa do mar *(Chironex fleckeri)* encontrada nas águas australianas é talvez a água-viva mais venenosa; produz várias ferroadas graves que podem causar a morte por hipotensão, paralisia muscular e respiratória e chegar até a parada cardíaca. O tratamento de ferroadas da vespa do mar pode necessitar suporte respiratório e administração de antídoto.

A caravela portuguesa (*Physalia physalis*) não é uma água-viva verdadeira, e seu veneno difere das águas-vivas verdadeiras. Ela ataca através de nematocistos que causam dor intensa e ocasionalmente uma reação alérgica. Enxaguar com água salgada (água do mar) seguida de aplicação de calor pode aliviar a dor.

Esponjas

Algumas esponjas colonizadas por celenterados produzem toxinas que podem causar uma dermatite alérgica prurítica ou uma dermatite irritante. Essas toxinas são injetadas por espículas afiadas que penetram a derme. As toxinas podem causar o típico mal dos mergulhadores, caracterizada por queimação e irritação local e pode ser acompanhada por edema de tecido mole e vesiculação purulenta. Doenças sérias são raras.

Corais

O coral de fogo *(Millepora alcicornis)* é encontrado em águas tropicais rasas. Ferroadas são uma consequência comum ao esbarrar ou friccionar um coral. O envenenamento produz uma sensação de queimadura ou picada, seguido de prurido grave. Pápulas edematosas podem se desenvolver, mas geralmente desaparecem com o passar dos dias. O local do envenenamento deve ser banhado em vinagre (5% ácido acético) ou 70% isopropanol para aliviar a dor.

Anelídeos

Poliquetas

Poliquetas são invertebrados segmentados encontrados em águas tropicais do Pacífico e Golfo do México. As cerdas podem penetrar a pele e produzir envenenamento gravemente doloroso, com prurido e queimaduras que podem persistir por vários dias. Parestesia local é típica e pode durar semanas. O tratamento é sintomático, com consideração de possível infecção tetânica (Capítulo 304). Pouco se sabe sobre a química do veneno das poliquetas.

Equinodermos

Ouriços-do-mar

Entre os equinodermos, os ouriços-do-mar e estrelas-do-mar são os responsáveis pela maioria das ferroadas em humanos. O veneno é injetado pelas longas espinha e pedicelos que saem do corpo do ouriço-do-mar. Os espinhos são cobertos nas pontas com um saco venenoso que é quebrado quando penetra a pele. Os pedicelos, presentes em algumas espécies de ouriços-do-mar, são apêndices em forma de pinça carregando as glândulas de veneno. As toxinas do veneno do ouriço-do-mar não são muito bem-caracterizadas. As ferroadas podem produzir dor, hemorragia, afonia, parestesia, paralisia, hipotensão, náuseas, síncope e problemas respiratórios. A imersão em água quente ajuda a desativar toxinas lábeis por calor no veneno. Os pedicelos ainda anexados e espinhos embutidos devem ser removidos para prevenir envenenamento adicional e infecção.

Organismos marinhos tóxicos

Diferente do envenenamento, a intoxicação marinha quase sempre resulta do consumo de peixe ou frutos do mar que acumularam várias toxinas de dinoflagelados. A maioria das intoxicações marinhas causa efeitos neurológicos e gastrointestinais associados com as toxinas específicas encontradas na fonte de alimento. O diagnóstico é clínico, baseado no tipo de peixe ingerido e sintomas clínicos apresentados. Intoxicação neurotóxica marinha é geralmente causada por uma das seis diferentes toxinas.

Toxinas Marinhas Neurotóxicas

Ciguatoxinas

Ciguatoxinas são ocasionalmente encontradas em peixes de recife do Caribe e Pacífico. Essas toxinas são poliéteres cíclicos que agem como agentes excitatórios ao ligar-se aos canais de sódio. A maitotoxina, do mesmo dinoflagelado, é um poliéter solúvel em água que age aumentando a entrada de cálcio através dos canais de cálcio do tipo L. Os sintomas da intoxicação por ciguatera geralmente aparecem dentro de duas a 12 horas após a ingestão de peixe contaminado. Sintomas gastrointestinais, incluindo diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos aparecem primeiro, seguidos de sintomas neurológicos e cardiovasculares. Sintomas neurológicos incluem afonia, disestesia dental, fadiga, tremor, ataxia, prurido, disestesia perioral e de extremidades, vertigem, dores de cabeça, mialgia, artralgia, reversão de temperatura e hiporreflexia. Sintomas cardiovasculares, tais como bradicardia e hipotensão, são menos comuns. O tratamento da intoxicação por ciguatera é de suporte, baseado em sintomas, conforme indicado. A morte por intoxicação por ciguatera é rara.

Tetrodotoxina

O baiacu (também conhecido como peixe-balão e fugu), baiacu-de-espinhos e peixe-lua

(da espécie *Mola*) possuem uma toxina muito potente, a tetrodotoxina, em seu fígado, gônada, intestino e pele. A carne do peixe (fugu) é uma iguaria no Japão, onde é preparada por chefes especialmente treinados para evitar servir quantidades significativas de toxinas. A tetrodotoxina é um composto heterocíclico que se liga aos canais de sódio sensíveis à voltagem para bloquear a condução do canal de sódio, impedindo assim os potenciais de ação musculares e de nervos, resultando em paralisia. Os sintomas ocorrem rapidamente (vários minutos a várias horas), iniciando-se com parestesia circumoral e progredindo em parestesias amplas descendentes. Após a parestesia inicial, sintomas adicionais seguem rapidamente, incluindo ataxia, fraqueza, afonia, diaforese, salivação em excesso, dispneia, disfagia, fraqueza e problemas respiratórios. Sintomas gastrointestinais incluem náuseas, vômito e diarreia. Podem surgir coagulopatias. A intervenção respiratória é crucial devido ao potencial de uma paralisia flácida completa. Sem a assistência respiratória, morte não é incomum com intoxicação grave.

Palitoxina

A palitoxina é uma toxina extremamente potente nas anêmonas marinhas (da espécie *Palythoa*) e acumulada em tubarões, caranguejos e tartarugas marinhas. A toxina funciona ao atacar as bombas de íon de sódio e potássio, perturbando os gradientes dos íons. Sintomas incluem taquicardia, hemólise e dor no peito semelhante à angina. O tratamento é geralmente sintomático e de suporte.

Saxitoxina e Goniautoxina

A *intoxicação paralítica por frutos do mar* está tipicamente associada com a ingestão de moluscos, mexilhões e ostras. As duas toxinas associadas com esta intoxicação, a saxitoxina e a goniautoxina, são produzidas por dinoflagelados de microalgas marinhas que são associados com o florescimento de algas prejudiciais, tais como as ”marés vermelhas“ e se acumulam em moluscos bivalves para gerar a toxina ”paralítica“ de frutos do mar. As toxinas paralíticas de frutos do mar primárias são compostos heterocíclicos que bloqueiam os potenciais de ação de nervos e músculos ao se ligarem a canais de sódio no mesmo local que as tetrodotoxinas, e, assim, resultam em paralisia.

A intoxicação paralítica por frutos do mar, que é significativamente mais grave do que a intoxicação neurotóxica por frutos do mar, envolve predominantemente sintomas neurológicos com náuseas, vômito ou diarreia menos pronunciados. Os sintomas aparecem após o consumo de frutos do mar contaminados (de minutos a horas), começando com parestesias circumorais e de extremidade. Sintomas neurológicos adicionais tais como ataxia, artralgia, disfagia, dismetria, diaforese e taquicardia logo seguem as parestesias iniciais. Depressão ou falência respiratória pode resultar em morte, geralmente entre 12 horas do início dos sintomas. Da mesma forma que com a intoxicação por outros frutos do mar, a terapia é de suporte, com especial atenção à potencial falência ou problemas respiratórios.

Brevetoxinas

A *intoxicação neurotóxica por frutos do mar* é causada pelo consumo de frutos do mar que contém brevetoxinas, que são produzidas pelas floradas anuais das marés vermelhas associadas com o dinoflagelado *Karenia brevis*. As brevetoxinas são poliéteres cíclicos que funcionam de maneira semelhante às ciguatoxinas. Os sintomas gastrointestinais e neurológicos aparecem dentro de três horas após os frutos do mar tóxicos serem ingeridos e são semelhantes àqueles para intoxicação por ciguatera. O tratamento é de apoio. Nenhuma morte foi relatada após a intoxicação neurotóxica por frutos do mar.

Ácido Domoico

O ácido domoico é uma neurotoxina produzida pela alga *Nitzschia* durante floradas de alga nocivas e causa intoxicação amnésica após a ingestão de frutos do mar contaminados. A toxina compromete a função dos neurônios alterando a entrada de cálcio nas células. Sintomas incluem dor de cabeça, tontura, perda de memória de curto prazo, confusão, convulsão e coma. Após cerca de 24 horas, os sintomas gastrointestinais podem incluir diarreia, vômito e câimbras abdominais. Morte é rara.

Intoxicação não Neurotóxica

Histamina

Peixes escombroides, tais como atum, cavala e bonito podem conter uma quantidade anormal de histaminas em seus tecidos como resultado da destruição bacteriana de proteínas de peixe associadas com a deterioração. A ingestão de peixe deteriorado com altas concentrações de histamina pode resultar em sintomas pseudoalérgicos tais como diarreia, rubor, dor de cabeça, irritação cutânea e vômito. Um gosto metálico na boca pode ser relatado por alguns pacientes. O tratamento geralmente não é necessário para intoxicação por peixes escombrotóxicos e os sintomas geralmente desaparecem em algumas horas. Para casos mais graves, anti-histamínicos ou epinefrina foram descritos como eficazes.

Leituras sugeridas

James, K. J., Carey, B., O'Halloran, J., et al. Shellfish toxicity: human health implications of marine algal toxins. *Epidemiol Infect*. 2010; 138:927–940. [Análise].

Shiomi, K. Novel peptide toxins recently isolated from sea anemones. *Toxicon*. 2009; 54:1112–1118. *Uma revisão das toxinas peptídicas encontradas nas anêmonas marinhas e suas estruturas.*

Stewart, I., Lewis, R. J., Eaglesham, G. K., et al. Emerging tropical diseases in Australia. Part 2. Ciguatera fish poisoning. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010; 104:557–571. *Análise.*

Rabdomiólise

Francis G. O'connor and Patricia A. Deuster

Definição

Rabdomiólise, a dissolução e desintegração do músculo estriado, é uma síndrome clínica aguda e potencialmente fatal. Mioglobinemia e mioglobinúria são aspectos comuns. A destruição do músculo esquelético pode causar efeitos sistêmicos mediados por substâncias liberadas pelas células musculares afetadas (p. ex., mioglobina, cálcio, potássio). A azotemia pré-renal, complicada pela toxicidade da mioglobina livre nos túbulos renais, pode levar à insuficiência renal aguda, que exacerba outras alterações metabólicas. Em casos extremos, arritmia, causada pela liberação de potássio intracelular e ácidos orgânicos, aliada à hipocalcemia, pode ser fatal.

Epidemiologia

Há relatos de aproximadamente 26.000 casos por ano nos Estados Unidos. Rabdomiólise, que precipita a lesão renal aguda em 13% a 67% dos indivíduos afetados, é responsável por 5% a 10% de todos os casos de insuficiência renal aguda nos Estados Unidos.

Etiologia

A rabdomiólise é um distúrbio clínico complexo e multifatorial com múltiplas causas hereditárias e adquiridas potenciais (Tabela 115-1). Em adultos nas áreas urbanas, o uso abusivo de álcool (e outras drogas), compressão muscular e estado de mal epiléptico são causas comuns de rabdomiólise. Em pacientes pediátricos, a causa mais comum é trauma, seguido por coma hiperosmolar não cetótico, miosite viral, distonia e hipertermia maligna. Importante observar que crianças e adolescentes com rabdomiólise recorrente estão sendo cada vez mais reconhecidas como possíveis portadores de doenças metabólicas hereditárias.

Tabela 115-1

Causas hereditárias e adquiridas de rabdomiólise

HEREDITÁRIA	ADQUIRIDA
Glicolíticos, glicogenolíticos como, por exemplo, doença de McArdle (deficiência da miofosforilase)	Esforço, como, por exemplo, o exercício, o estado de mal epiléptico, delírio, choque elétrico, estado de mal asmático, ressuscitação cardiopulmonar (Tabela 115-2)
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase II	Peso externo, imobilidade prolongada, a cirurgia bariátrica, por exemplo, por esmagamento
Ciclo de Krebs, como, por exemplo, deficiência de aconitase	Isquemia, como, por exemplo, oclusão arterial, síndrome do compartimento, doença falciforme, coagulação intravascular disseminada
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	Extremos de temperatura corporal, como, por exemplo, febre, esforço, insolação, hipertermia maligna, hipotermia, queimaduras por raio
Ciclo dos nucleotídeos de purinas, como, por exemplo, deficiência de mioadenilato desaminase	Metabólica, como, por exemplo, hipocalemia, hipernatremia ou hiponatremia, hipofosfatemia, pancreatite, cetoacidose diabética, acidose tubular renal, hipertireoidismo ou hipotireoidismo, estados hiperosmolar não cetótico
Cadeia respiratória mitocondrial, como, por exemplo, deficiência de sucinato desidrogenase	Drogas, fármacos ou toxinas, como, por exemplo, anticolinérgicos, anfetaminas, anti-histamínicos, arsênico, etanol, opiáceos, estatinas, cocaína, succinilcolina, o halotano, corticosteroides, ciclosporinas, itraconazol, fenotiazinas
Hipertermia maligna suscetibilidade, como, por exemplo, familiares hipertermia maligna (RyR1), distrofia miotônica, distrofias de Duchenne e de Becker	Infecções, como por exemplo, vírus Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana, herpes simples, vírus *influenza* A e B, *Borrelia burgdorferi*, tétano
Outros, como, por exemplo, familiar mioglobinúria recorrente	Doenças inflamatórias e autoimunes, como, por exemplo, polimiosite, dermatomiosite

Rabdomiólise: um artigo. *Nervo muscular.* 2002;25:332-347.

Drogas e Intoxicações

As causas associadas a drogas ilegais mais frequentes são cocaína e heroína (Capítulo 33), com quase 20% das superdoses de cocaína complicadas por rabdomiólise. Outras substâncias que podem induzir rabdomiólise incluem etanol (Capítulo 32), anfetaminas, derivados de fenilalquilamina, estatinas, cafeína e muitas outras. Estatinas (Capítulo 213) podem produzir mialgias em até 10% dos pacientes que recebem tratamento, mas as taxas relatadas de rabdomiólise induzida por estatina são apenas 0,1 a 0,2 casos por 1.000 pessoas/ano.

Rabdomiólise por Esforço

A rabdomiólise pode ser também uma consequência de esforço excessivo, exposição prolongada ao calor (Capítulo 109), traço falciforme coexistente (Capítulo 166), e o uso de suplementos dietéticos (p. ex., éfedra). Em uma série, 35 de 225.000 consultas ao departamento de emergência a um centro de atendimento terciário urbano deveram- se a rabdomiólise por esforço. Em outra série, 57% dos participantes em uma ultramaratona

mostraram evidência de mioglobinemia, mas nenhum evoluiu para insuficiência renal aguda. A rabdomiólise tem sido diagnosticada também em outros contextos esportivos (p. ex., beisebol, futebol, trilha e luta livre), mas nenhum com uma incidência maior do que a vista em eventos de resistência física.

No contexto militar, a rabdomiólise aguda por esforço ocorre em 2% a 40% dos indivíduos submetidos ao treinamento básico, geralmente nos primeiros 6 dias. A resolução da mioglobinúria se dá tipicamente em 2 a 3 dias, com melhora clínica em 1 semana. Os fatores de risco compatíveis são baixos níveis de preparo físico e introdução precoce de exercícios repetitivos (p. ex., agachamentos, flexões e abdominais). Embora a maioria dos casos seja autolimitada sem evidências a longo prazo de lesão renal ou muscular, os pacientes que demonstram sinais sistêmicos, achados clínicos generalizados ou insuficiência renal aguda geralmente apresentam uma miopatia metabólica subjacente. Uma revisão retrospectiva de óbitos em uma população de treinamento básico militar encontrou um aumento no risco de morte súbita por esforço excessivo traumático em afro-americanos com traço falciforme.

As características do esforço extremo do serviço militar também se aplicam a internos em instituições penais e empregados domésticos. Relatos indicam que exercícios repetitivos não supervisionados em populações carcerárias levam à rabdomiólise por esforço excessivo. Em um grupo de 50 candidatos a policiais em Massachusetts, 13 estagiários foram hospitalizados com rabdomiólise e níveis de CK acima de 32.000 U/L; 6 precisaram de diálise e 1 faleceu 44 dias depois, em consequência de complicações de intermação, rabdomiólise e insuficiência renal e hepática.

Fisiopatologia

Fisiopatologia

A via final mais comum de todos os casos de rabdomiólise é a destruição de células musculares em consequência de lesão direta ou indireta com deslocamento de seus conteúdos intracelulares para o líquido extracelular ou para a circulação, ou para ambos (Fig. 115-1). A função celular depende criticamente da relação entre as concentrações intracelulares de cálcio (Ca^{2+}) e sódio (Na^{+}). A Na^{+},K^{+}-ATPase sarcolêmica regula as concentrações extracelulares de Ca^{2+} ao trocar Na^{+} por Ca^{2+} através do sarcolema. Uma concentração intracelular baixa de Na^{+} gera um gradiente que resulta ativamente em efluxo de Ca^{2+} enquanto é trocado por íons Na^{+}. Este processo mantém os níveis intracelulares de Ca^{2+} em muitas ordens de magnitude menores do que o Ca^{2+} extracelular.

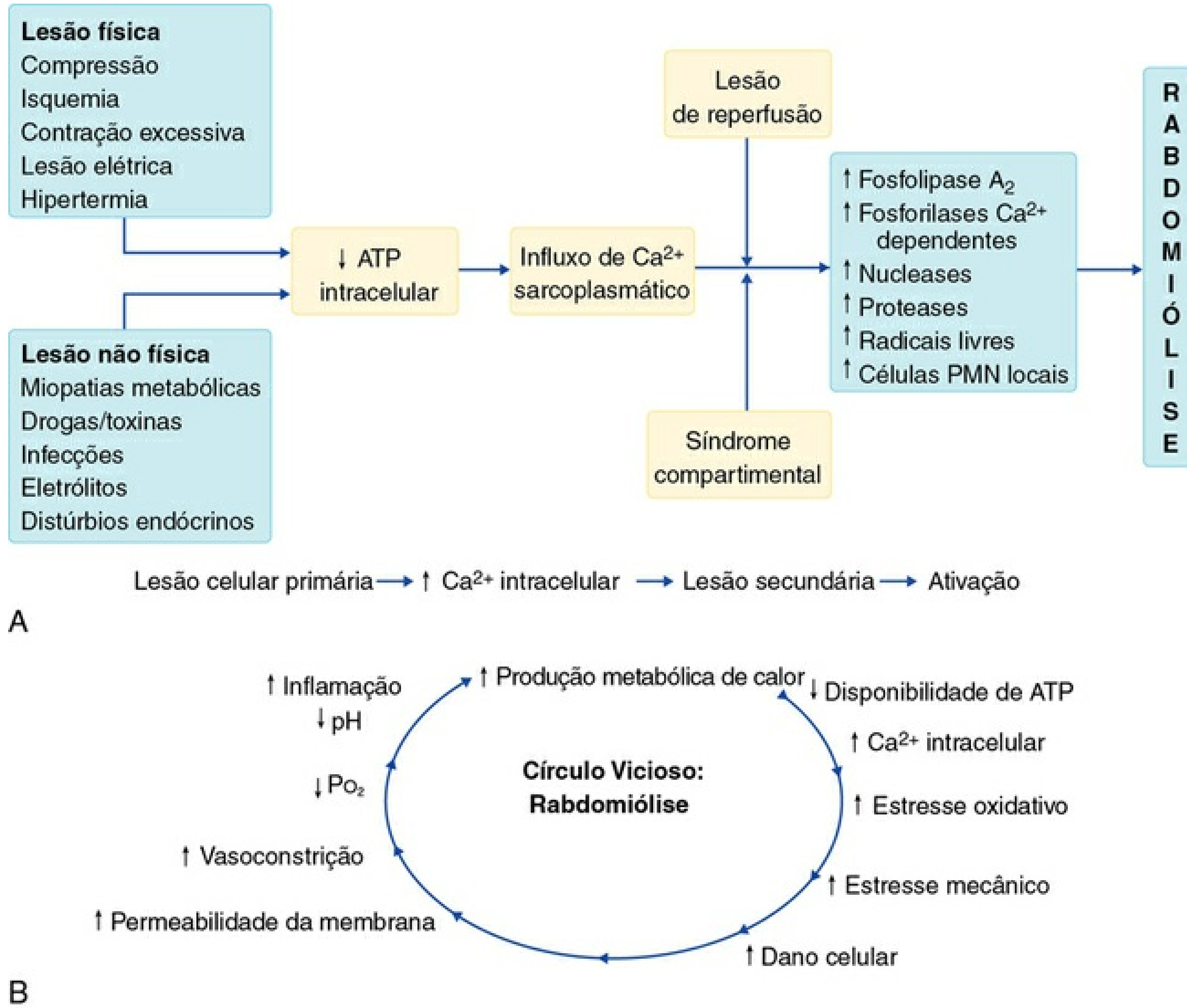

FIGURA 115-1 **A**, Patogênese de rabdomiólise. **B**, Círculo vicioso de rabdomiólise. ATP = adenosina trifosfato; PMN = polimorfonuclear.

Quando a célula é sujeita a um estresse mecânico, canais ativados por esforço no sarcolema podem abrir-se e causar um influxo de Na+ e Ca^2 +. Com Ca^2+ intracelular em excesso, iniciam-se vários processos patológicos. O Ca^2+ intracelular em excesso resulta em contração persistente de miofibras, depleção de trifosfato de adenosina (ATP), produção de radicais livres, ativação de moléculas vasoativas, liberação de proteases e, por fim, morte celular. A morte celular é seguida por uma invasão de neutrófilos, que amplificam o dano com mais liberação de proteases e maior produção de radicais livres. Em vez de uma necrose simples, desenvolve-se uma reação miolítica inflamatória autossustentada.

Na lesão de reperfusão, a isquemia por um período prolongado é seguida por restauração do fluxo vascular. O aumento no fluxo sanguíneo resulta no aporte de neutrófilos ativados em combinação com uma abundância de oxigênio, o que contribui para o desenvolvimento de radicais livres altamente reativos. Na medida em que a maioria dos grupos musculares está contido em compartimentos fasciais rígidos, a rabdomiólise pode precipitar rapidamente uma síndrome compartimental aguda secundária. O edema associado ao tecido traumatizado pode provocar dano adicional ao comprometer tanto o fluxo sanguíneo venoso quanto o arterial. Assim, a síndrome

compartimental pode levar também à rabdomiólise.

Rabdomiólise Hereditária e Adquirida

A rabdomiólise pode ser classificada em duas categorias principais: miopatias metabólicas, embora se acredite não ser a etiologia mais comum, devem ser consideradas atentamente em pacientes que apresentam episódios recorrentes desencadeados por baixos níveis de estresse ou esforço. Uma série de vias que levam à formação de ATP pode ser comprometida por defeitos genéticos (p. ex., distúrbios hereditários de glicogenólise, glicólise e metabolismo de lipídios e purinas). Em uma série de 77 pacientes que foram submetidos a biópsia para investigação da mioglobinúria idiopática, 47% apresentaram defeitos enzimáticos como causa. Os distúrbios mais comuns eram deficiências de carnitina palmitoiltransferase III e miofosforilase.

Rabdomiólise Hereditária

A hipertermia maligna é um distúrbio farmacogenético heterogêneo potencialmente fatal, desencadeado por anestésicos voláteis em indivíduos predispostos (Capítulo 440). O distúrbio é mais comumente herdado em um padrão autossômico dominante. Evidências de estudos moleculares indicam que 25% dos pacientes suscetíveis à hipertermia maligna têm mutações no gene receptor de rianodina (RyR1), um gene responsável por codificar proteínas para um dos canais de liberação de Ca^{2}+ primários envolvidos no desencadeamento da contração muscular. Quando um paciente suscetível é exposto a um agente desencadeador, a liberação excessiva de Ca^{2}+ para o mioplasma leva a um estado hipermetabólico manifestado por hipercapnia, taquicardia e acidose metabólica. Ainda não foi provado se a predisposição genética à hipertermia maligna pode estar relacionada com rabdomiólise por esforço e lesão térmica induzida por exercício.

Rabdomiólise Adquirida

Drogas, fármacos e toxinas

Drogas e toxinas, também são causas comuns de rabdomiólise, operam por meio de uma série de mecanismos, incluindo toxicidade direta à membrana (p. ex., herbicidas), desarranjos metabólicos indiretos (p. ex., anticolinérgicos), isquemia (p. ex., cocaína) e agitação (p. ex., espruce canadense *hemlock)*. As drogas mais comumente citadas que precipitam a rabdomiólise são álcool, estatinas, cocaína, anfetaminas e fenotiazinas. O álcool pode induzir a rabdomiólise mediante uma combinação de mecanismos, incluindo imobilização, miotoxicidade direta e anormalidades eletrolíticas. As estatinas, que inibem 3-hidróxi-3- metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, podem ser diretamente miotóxicas e parecem desencadear aumentos no Ca^{2}+ intracelular mantidos. As miopatias induzidas por estatinas podem ser agravadas pela administração concomitante de inibidores do citocromo P-450 3A4 (p. ex., itraconazol, eritromicina, ciclosporina, danazol) e fibratos, bem como por exercícios físicos, ingesta excessiva de álcool e comorbidades preexistentes. As anfetaminas e as fenotiazinas podem levar a um

quadro clínico de rabdomiólise, através da síndrome de serotonina (Capítulo 442) e da síndrome neuroléptica maligna (Capítulo 427), respectivamente.

Infecções

Tanto infecções virais quanto bacterianas podem desencadear rabdomiólise. A invasão celular ou a geração de diversas toxinas pode precipitar rabdomiólise induzida por infecção pelo vírus ou pela bactéria. *Influenza* A e B (Capítulo 372) são as causas virais mais comuns, seguida pelo vírus da imunodeficiência humana (Capítulo 394), coxsackievírus (Capítulo 387) e o vírus de Epstein-Barr (Capítulo 387). Os organismos bacterianos mais comuns que induzem rabdomiólise são as espécies de *Legionella* (Capítulo 385), seguidas por *Francisella tularensis* (Capítulo 319) e *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297). A insuficiência renal aguda desenvolve- se em aproximadamente 57% (33% a 100%) dos casos de rabdomiólise induzidos por bactérias e em 34% (0% a 100%) dos induzidos por vírus.

Trauma

Tradicionalmente, considera-se o trauma como a principal causa de rabdomiólise. Guerras, desastres naturais e acidentes de trânsito e ocupacionais são causas frequentes de "síndrome da lesão por esmagamento" induzida por trauma (Capítulo 112). Outras causas menos comuns de rabdomiólise induzida por trauma ou compressão incluem debater-se contra contenções, socos diretos, abuso infantil, tortura, imobilização prolongada (p. ex., anestesia, coma, estupor induzido por droga ou álcool), cirurgias bariátricas e outros tipos de cirurgias. O mecanismo primário da rabdomiólise induzida por síndrome de esmagamento ou compressão é a reperfusão do tecido lesionado depois de um período de isquemia.

A rabdomiólise por esforço pode resultar de exercícios excessivos em indivíduos bem ou mal preparados fisicamente, particularmente atividades de base excêntrica (contrações de estiramento, tais como ao abaixar um peso), mas pode ser desencadeada também por esforço em combinação com estresse térmico, traço falciforme, altitude ou uso de medicação (p. ex., anticolinérgicos) ou substâncias ergogênicas (p. ex., cafeína, éfedra). A rabdomiólise por esforço pode ainda revelar ou oferecer evidências de um distúrbio hereditário subjacente em determinados indivíduos. O espectro da rabdomiólise por esforço é amplo e pode ir desde um evento subclínico até um colapso catastrófico e óbito. Os mecanismos subjacentes podem ter natureza mecânica ou metabólica, mas a rabdomiólise por esforço está associada a concentrações mioplasmáticas de Ca^2+ elevadas.

Uma série de mutações genéticas (Tabela 115-2) foi identificada em associação com miopatias metabólicas, e o exercício geralmente precipitava a rabdomiólise. Múltiplas mutações nos genes carnitina palmitoiltransferase II e miofosforilase foram encontradas, e embora cada uma das mutações identificadas nesses dois genes tenham sido associadas a mioglobinúria induzida por exercício, as mutações por si só não conseguem explicar os episódios clínicos. Mutações no gene *RyR1*, comuns na hipertermia maligna, também foram observadas em pessoas com rabdomiólise por esforço. Duas mutações

pontuais no gene codificador para a cinase da cadeia leve da miosina do músculo esquelético (*C37885A e C49T*) foram associadas a respostas de CK exageradas a desafio de exercício, mas o papel dessas mutações na rabdomiólise por esforço não é conhecido. O que ainda permanece por ser identificado são genes que possam ser usados clinicamente para prever a suscetibilidade à rabdomiólise induzida por infecção, toxina, esforço ou droga.

Tabela 115-2

Mutações genéticas associadas à rabdomiólise por esforço

GENE	
Receptor de rianodina 1	*RYR1*
Deficiência de mioadenilato desaminase	*AMPDA1*
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase II	*CPT2*
Miofosforilase	*PYGM*
Fosfofrutoquinase	*PFKM*
Fosforilasequinase	*PHKA1*
Acil CoA desidrogenase de cadeia longa	*ACAD9*
Fosfoglicerato mutase	*PGAMM*
Fosfoglicerato quinase	*PGK1*
Lactato desidrogenase	*LDHA*
Disfunção do citocromo *c* oxidase	*COX I, II* e *III*
Citocromo *b* (complexo III)	*CYTB*
Mitocondrial	*Mt-tRNA*
B-Sarcoglicano	*SGCB*

Manifestações clínicas

A manifestação clínica clássica da rabdomiólise inclui mialgia aguda e pigmentúria em consequência da mioglobinúria associada a enzimas musculares séricas elevadas (CK, particularmente). Muitos aspectos clínicos são, entretanto, inespecíficos, e o curso e os sinais iniciais, sintomas e anormalidades laboratoriais dependem claramente da causa subjacente e da gravidade do evento.

A rabdomiólise pode ser acompanhada tanto por aspectos locais quanto sistêmicos. Os locais, geralmente observados na área dos grupos musculares traumatizados, podem manifestar-se em questão de horas depois do trauma e incluem dor, sensibilidade e edema musculares. Nos casos extremos, os pacientes queixam-se de náuseas e vômitos e demonstram confusão, agitação ou delírio. Sempre que se observam manifestações sistêmicas como calafrios, febre, mal-estar ou envolvimento muscular generalizado, deve-se considerar miopatia metabólica subjacente.

Os achados clínicos podem incluir também a possibilidade da síndrome

compartimental, que pode ocorrer em grupos musculares encerrados por fáscia, especialmente a parte inferior da perna, o antebraço e grupos musculares da coxa. Anormalidades sensoriais causadas por compressão de nervos são uma manifestação precoce da síndrome compartimental; a perda de um pulso em consequência de comprometimento vascular é um achado posterior.

Os achados laboratoriais estão relacionados ao grau de envolvimento muscular. Achados precoces incluem níveis sanguíneos elevados de CK, mioglobina, potássio, ureia e fósforo. As concentrações de CK atingem um pico em 2 a 5 dias depois do insulto inicial; concentrações acima de 16.000 U/L mais provavelmente estão associadas a insuficiência renal do que valores mais baixos. Hipocalcemia, causada pelo influxo e depósito de Ca^{2}+ no tecido muscular lesionado, pode acompanhar a rabdomiólise. Além disso, uma acidose metabólica com ânion *gap* pode desenvolver-se devido à liberação de ácidos orgânicos do músculo lesionado. Com a resolução da rabdomiólise, o Ca^{2}+ pode ser liberado de volta à circulação e causar hipercalcemia.

Diagnóstico

Concentrações de Creatinocinase

Um diagnóstico de rabdomiólise é feito quando há evidências clínicas de mionecrose com liberação para a circulação sistêmica de conteúdos de células musculares, incluindo mioglobina, creatinina, CK, ácidos orgânicos, potássio, aldolase, lactato desidrogenase e hidroxibutirato desidrogenase. O subtipo CK-MM musculoesquelético da enzima CK está presente em abundância no músculo esquelético e é liberado como resultado da destruição muscular. Concentrações séricas acima de 100.000 U/L não são incomuns na rabdomiólise. Como a CK permanece na circulação mais tempo do que a miogloina e é tanto fácil quanto eficiente detectá-la clinicamente, ela é o marcador usado com mais frequência para diagnosticar rabdomiólise. Não existe atualmente nenhuma orientação universalmente aceita para definir laboratorial ou clínicamente a rabdomiólise, mas elevações de CK variando de mais de 5 vezes a mais de 50 vezes o limite superior do normal, assim como a necessidade de elevação da creatinina sérica, têm sido propostas. É importante ressaltar que, sexo, etnia e os níveis de atividade física afetam os níveis de CK individual basal. Homens afro-americanos e homens atletas jovens têm maiores níveis de CK, e as mulheres não afro-americanas apresentam níveis menores. Assim, sexo, etnia e atividade prévia devem ser consideradas quando se utiliza CK para o diagnóstico de rabdomiólise. Em geral, os níveis de CK acima de 5 vezes o normal, com a apresentação clínica adequada, são aceitos como evidência de deterioração muscular, que pode ser compatível com um diagnóstico de rabdomiólise.

Dosagem da Mioglobina

A mioglobina deveria ser o melhor marcador e a pedra angular do diagnóstico de rabdomiólise, porque a mioglobinúria não ocorre na ausência de rabdomiólise.

Entretanto, a dosagem da mioglobina sérica e urinária é problemática e nem sempre consistente. Em face do dano muscular grave, os níveis sanguíneos de mioglobina esgotam a capacidade de ligação das proteínas plasmáticas, de maneira que a mioglobina livre chega aos glomérulos e, por fim, aos túbulos renais. Elevações na mioglobina sérica ocorrem antes de um aumento na CK sérica, mas a cinética da eliminação da mioglobina sérica é mais rápida do que a da CK, o que torna os aumentos transitórios geralmente da mioglobina sérica um marcador menos confiável de lesão muscular. Além disso, o fígado consegue metabolizar rapidamente a mioglobina. Os resultados dos exames diagnósticos para detectar mioglobina urinária com frequência não ficam prontos logo, podendo levar mais de 24 horas para estarem disponíveis. Entretanto, o rastreamento urinário para rabdomiólise pode ser feito por fita reagente se o sedimento urinário também for examinado. A porção ortotoluidina da fita reagente fica azul na presença de hemoglobina ou mioglobina, de maneira que se o sedimento urinário não contém eritrócitos, pode-se assumir, no contexto clínico apropriado, que a leitura positiva da fita reagente reflete a presença de mioglobina. Outros achados laboratoriais associados na rabdomiólise aguda podem incluir hipocalcemia ou hipercalcemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica (lática), trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada.

Diagnóstico Diferencial

Os achados clínicos de músculos agudamente edematosos ou fraqueza muscular (ou ambos) com urina marrom-avermelhada nem sempre são resultado de rabdomiólise, e o médico que examina o paciente deve estar atento a todas as informações. O diagnóstico diferencial inclui distúrbios que podem afetar indiretamente os miócitos, como a síndrome de Guillain-Barré e a paralisia periódica. A síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428) distingue-se da rabdomiólise na medida em que se caracteriza como uma polineuropatia fulminante, geralmente após uma infecção viral antecedente. A paralisia periódica (Capítulo 429) está com frequência associada a distúrbios eletrolíticos transitórios e é singular da rabdomiólise na medida em que a maioria dos casos segue-se a períodos de sono ou repouso.

A mioglobinúria faz com que a urina fique marrom-avermelhada, mas a urina com cor de chá (ou coca-cola) não indica necessariamente a presença de mioglobina. Outras afecções associadas a alteração da coloração da urina incluem hemoglobinúria por hemólise, doença renal intrínseca, porfiria, glomerulonefrite aguda, "pseudonefrite atlética", ou fatores externos como ingestão de beterraba ou diversos medicamentos (p. ex., fenitoína, rifampina, vitamina B12).

O diagnóstico de rabdomiólise está completo quando o médico determina a causa. Esta etapa, embora com frequência estabelecida durante a obtenção de histórico e o exame físico, pode demandar outras avaliações diagnósticas depois de se instituir o tratamento clínico durante a fase aguda. Indivíduos acometidos por rabdomiólise recorrente, com um histórico familiar positivo de rabdomiólise ou hipertermia maligna, baixa tolerância a exercícios, nenhuma etiologia aparente ou uma forma fulminante/explosiva de rabdomiólise, parecem ser os que precisam de mais exames.

A pesquisa pode incluir um teste não isquêmico do antebraço, que envolve exercício

isométrico a 70% da contração voluntária máxima por 30 segundos sob condições não isquêmicas; eletromiografia; um painel de enzimas de doenças musculares [p. ex., miopatias mitocondriais (Capítulo 429), defeitos do transporte de ácidos graxos (Capítulo 429), doenças de armazenamento de glicogênio (Capítulo 214)], doenças associadas a mioglobinúria); biópsia muscular para investigar miopatias metabólicas específicas e outros defeitos genéticos ou enzimáticos; ou qualquer combinação desses exames. O teste de exercício do antebraço pode ajudar a identificar causas metabólicas e genéticas de rabdomiólise. Pacientes que tiveram um episódio de hipertermia maligna ou enfermidade por esforço térmico podem ser candidatos a um teste de contratura muscular com halotano e cafeína, que avalia a força produzida em amostra de biópsia de pequenos músculos depois da exposição à cafeína e, separadamente, ao halotano, no laboratório. Além disso, pode ser preciso fazer uma investigação genética de mutações do gene receptor de *RYR1*

Prevenção

É possível que surjam no futuro condutas para prevenir a rabdomiólise induzida por infecções, medicações, toxinas, esforço térmico ou exercícios, mas não há diretrizes definitivas que possam ser apresentadas no momento. Para evitar mais atque muscular, é preciso restaurar prontamente o fluxo sanguíneo às áreas isquêmicas para minimizar o dano de isquemia-reperfusão. A administração de varredores *scavengers* de radicais livres para prevenir rabdomiólise pode provar-se útil no futuro.

Tratamento Rx

O tratamento da rabdomiólise começa com um histórico e um exame físico cuidadoso para identificar e manejar qualquer afecção subjacente e, então, concentrar-se em preservar a função renal. Todos os pacientes precisam de um manejo precoce agressivo porque é difícil estratificar o risco inicialmente. A observação cuidadosa mais o tratamento de complicações iniciais e tardias potenciais é crítica. Dessa forma, devem-se obter os sinais vitais, o débito urinário, os valores séricos dos eletrólitos e os valores de CK logo que possível (Tabela 115-3).

Tabela 115-3

Passos na prevenção e tratamento de lesão no rim grave induzida por rabdomiólise

Verificar o estado do volume extracelular, pressão venosa central, débito urinário e*

Medir os níveis séricos de creatinaquinase. A mensuração de outras enzimas musculares (mioglobina, aldolase, lactato desidrogenase, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase) pouco acrescenta

informações relevantes para o diagnóstico ou tratamento. Medir os níveis de plasma e urina, creatinina, potássio e sódio, nitrogênio ureico sérico; fósforo, magnésio e cálcio total e ionizado; e ácido úrico e albumina

Avaliar o *status* de acidobásico, hemograma e a coagulação

Realizar um teste com fita reagente urinária e examinar o sedimento urinário. Iniciar a reposição de volume com soro fisiológico prontamente em uma taxa de aproximadamente 400 mL/h (200-1.000 mL/h, dependendo do cenário e a gravidade), e monitorar a evolução clínica ou a pressão venosa central. Alvo do débito urinário de, aproximadamente, 3 mL/kg de peso corporal/h (200 mL/h)

Verifique os níveis de potássio sérico frequentemente

Corrigir a hipocalcemia apenas se for sintomático (p. ex., tetania, crises convulsivas) ou se a hipercalemia grave ocorre. Investigar a causa de rabdomiólise. Verifique o pH da urina: se ela é <6,5, alternativamente, a cada litro de salina normal com 1 L de dextrose a 5% ou soro fisiológico a 0,45% e 100 mmol de bicarbonato. Evitar potássio e lactato contendo soluções. Considerar o tratamento com manitol (até 200 g/dia; dose acumulativa de até 800 g). Verificar para a osmolalidade plasmática e *gap* osmolar

Descontinuar se diurese (>20 mL/h) não está estabelecida. Manter o volume de repleção até mioglobinúria ser eliminada (como evidenciado pela urina clara ou teste com fita reagente urinária que é negativo para o sangue)

Considere a terapia de substituição renal se houver resistência a hipercalemia (>6,5 mmol/L), que é sintomática (conforme avaliado por eletrocardiografia), rapidamente aumentando os níveis séricos de potássio, oligúria (<0,5 mL de urina/kg/h por 12 horas), anúria, sobrecarga de volume, ou resistentes a acidose metabólica (pH < 7,1)

[*] Em caso de síndrome de esmagamento (p. ex., terremoto, construção colapso), instituir imediatamente antes de reposição volêmica agressiva a evacuação do paciente.

De Bosch X, Poch E, Grau JM. Rabdomiólise e lesão renal aguda. *N Engl J Med*. 2009; 361:62-72.

Hidratação

A hidratação é a pedra angular da preservação da função renal em pacientes com rabdomiólise. O aporte hídrico trata as ameaças iniciais à sobrevida: Atualmente, não há uma forma para prever ou estratificar o risco global ou risco de insuficiência renal aguda em pacientes com rabdomiólise, mas os níveis de CK acima de 15.000 U/L sinalizam um risco maior. Pacientes com sintomas leves e valores séricos de CK abaixo de 3.000 U/L são considerados como de baixo risco e podem ser tratados ambulatorialmente com hidratação, atividades físicas limitadas e acompanhamento atento. Vítimas de colapso, trauma ou intermação grave ou pacientes que demonstram sinais iniciais moderados com mais do que elevações leves na CK ou um painel

metabólico anormal devem ser tratados com hidratação intravenosa em um contexto de internação. A hidratação é feita por terapia de aporte hídrico intravenosa agressiva com líquidos isotônicos a uma frequência que resulte em um débito urinário de 200 mL/h até os valores de CK começarem a cair. Quando a reanimação hídrica não consegue corrigir a hipercalemia ou a acidose intratável, deve-se considerar diálise.

Medidas Terapêuticas Específicas

Vários estudos clínicos retrospectivos e relatos de casos, bem como modelos animais, promovem a adição de bicarbonato e manitol, mas ainda não se fez nenhum estudo clínico prospectivo que apoie ou refute seus benefícios no manejo da rabdomiólise. A alcalinização da urina é defendida com o objetivo de diminuir a formação de depósitos, minimizando os efeitos tóxicos da mioglobina nos túbulos renais, inibindo a peroxidação lipídica e diminuindo o risco de hipercalemia. Entretanto, esta conduta pode fazer com que o Ca^2+ precipite-se e se deposite nos tecidos moles, contribuindo também para um estado hiperosmolar. O manitol serve como um diurético osmótico, expansor de volume e varredor de radicais livres; deve ser usado com cautela em pacientes com função cardíaca marginal e só depois de a função renal adequada ter sido estabelecida.

Apesar da ausência de evidências definitivas em seres humanos, tanto o manitol quanto a diurese alcalina forçada são recomendados para rabdomiólise causada por síndrome de esmagamento quando os níveis de CK estão acima de 20.000 U/L. Os objetivos do tratamento são (1) obter um débito urinário de 200 mL/hora, (2) manter o pH da urina entre 6 e 7, (3) manter o pH sérico abaixo 7,50, e (4) atingir a estabilidade hemodinâmica e prevenir a sobrecarga de volume. Ressuscitação fluídica começa com um *bolus* de 1 L de dextrose a 5% e de 0,22% NaCl e 100 mEq de $NaHCO_3$ durante um período de 30 minutos, seguida por uma infusão em 2 a 5 mL/kg/hora. Infusão de manitol a 20% em uma dose de 0,5 g/kg é administrada em um período de 15 minutos, seguido por uma infusão em 0,1 g/kg/hora. Os ajustes são feitos para manter o débito urinário acima de 200 mL/hora. Os níveis urinário e pH sérico devem ser monitorados, com acetazolamida adicionada se o pH sérico ficar acima de 7,45 ou pH urinário permanecer abaixo de 6,0. No entanto, o uso de manitol e diurese alcalina forçada em síndrome de esmagamento, bem como em pacientes com outras manifestações clínicas de rabdomiólise, não foi testado em estudos aleatórios.

Anomalias Metabólicas

O depósito de Ca2+, que ocorre no início da rabdomiólise, está diretamente relacionado com o grau de destruição muscular e administração de Ca^2 +. A reversão da hipocalcemia pode na verdade piorar a calcificação ectópica e exacerbar a hipercalcemia durante a fase de resolução. Assim, deve-se tratar a hipocalcemia apenas quando o paciente desenvolver sintomas clínicos, sinais de tetania ou hipercalemia grave.

Conduta da Síndrome Compartimental

A síndrome compartimental (Capítulo 112) é uma complicação tardia bem descrita, assim como uma causa potencial de rabdomiólise. A síndrome compartimental pode ocorrer como consequência direta da lesão muscular com aumento da permeabilidade vascular, reanimação hídrica agressiva ou restauração da reperfusão. Em pacientes nos quais se suspeita de síndrome compartimental, tais como quando os músculos estão tensos ou edemaciados ou quando há evidências de comprometimento neurovascular, devem-se medir prontamente as pressões compartimentais; no contexto clínico apropriado, pressões acima de 30 mmHg devem levar à pronta consideração de fasciotomia. Entretanto, a fasciotomia tardia (> 12 horas depois do aparecimento dos sintomas) pode ser contraprodutiva ao converter uma lesão fechada a uma ferida aberta com um risco maior de infecção incontrolável. Assim, a fasciotomia tardia é relativamente contraindicada.

Conduta da Lesão por Esmagamento

A conduta de vítimas da lesão por esmagamento (Capítulo 112) é singular na medida em que muitos indivíduos têm a oportunidade de tratamento antes de extricação e reperfusão. As recomendações atuais para a conduta no local, no caso de trauma antes de extricação, incluem hidratação agressiva com soro fisiológico intravenoso. Um Escore de Gravidade da Mutilação da Extremidade (MESS) pode ser usado para identificar extremidades não salváveis prospectivamente. O MESS é um sistema de gradação que baseia-se em quatro grupos de critérios clínicos, incluindo o grau de lesão ao tecido esquelético/mole, classificação da pressão arterial (choque) e pulso (isquemia) e idade. As contagens de cada grupo são somadas para se obter uma contagem total que vai de 0 a 14; somas mais altas indicam um envolvimento mais grave, e uma contagem igual ou superior a 7 tem um valor preditivo positivo de quase 100% para amputação. Espera-se que ensaios clínicos em andamento nessa população elucidem os papéis *de N*-acetilcisteína, terapia de reposição renal contínua, e deferoxamina para reduzir os efeitos tóxicos diretos da mioglobina nos rins.

Hipertermia Maligna

Uma causa de rabdomiólise que requer uma conduta rápida e agressiva é a hipertermia maligna (Capítulo 440). Episódios de hipertermia maligna ocorrem mais comumente na sala de cirurgia e são reconhecidos pelos anestesistas. Os aspectos clínicos típicos representam um estado hipermetabólico descontrolado e exagerado; o aumento no CO_2 expirado durante a ventilação é o sinal mais sensível. Ao se reconhecer clinicamente a hipertermia maligna iminente, devem-se descontinuar os anestésicos, e o paciente deverá ser tratado com dantrolene sódico. A dose inicial usual é de 2,5 a 4 mg/kg, seguida de cerca de 1 mg/kg a cada 4 horas por até 48 horas para evitar recrudescência.

Prognóstico

A consequência mais grave da rabdomiólise é a insuficiência renal aguda, que ocorre em até 67% de todos os casos de rabdomiólise, independente da etiologia. Embora a

insuficiência renal aguda possa ser relativamente benigna, a taxa de mortalidade por insuficiência renal mioglobinúrica relatada vai de 3% a 80%. Vários fatores clínicos são usados para prever o risco de insuficiência renal aguda, incluindo CK, creatinina, potássio e $Ca^{2}+$ séricos, bem como o nível urinário de mioglobina, mas não existe um parâmetro único estabelecido. Entretanto, a taxa de mortalidade parece ser significativamente maior em pacientes com valores de CK acima de 75.000 U/L e nos que apresentam hipercalemia ou hipocalcemia. No caso da síndrome compartimental, um prognóstico pessimista está associado a um período isquêmico que dure mais de 6 horas.

O prognóstico de pacientes com rabdomiólise melhora bastante quando o tratamento é instituído logo em seguida ao diagnóstico. Em episódios leves, o prognóstico é em geral excelente, e o paciente pode normalmente voltar às suas atividades usuais algumas semanas depois de os níveis de CK estarem normalizados. Entretanto, alguns pacientes voltam à rotina normal, mas continuam a sentir fadiga extrema e dor muscular ao esforço. Esses pacientes precisarão de outros exames (um teste não isquêmico do antebraço, eletromiografia, um painel de enzimas musculares, biópsia muscular) para determinar se há uma miopatia metabólica subjacente. Os resultados desses exames ajudarão a determinar recomendações futuras, mas a tolerância e a resposta do paciente a exercícios leves e mais vigorosos também serão muito importantes para orientar as recomendações.

Para pacientes com miopatia induzida por estatina, a decisão de suspender a terapia com estatina permanece controversa. Entretanto, a maioria dos autores concorda que a suspensão deve ocorrer com sintomas musculares intoleráveis ou evidência de rabdomiólise.

Perpectivas futuras

Embora diversas mutações genéticas já tenham sido identificadas, a prevalência delas ainda é desconhecida. Além disso, uma ligação genética para indivíduos suscetíveis a rabdomiólise induzida por esforço ou por medicações/drogas (ou ambos) ainda não foram completamente investigados. É provável que venha um progresso maior com ensaios prospectivos que avaliem tanto as modalidades diagnósticas quanto tratamento para insuficiência renal mioglobinúrica.

Leituras sugeridas

Bosch, X., Poch, E., Grau, J. M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009; 361:62–72. *Uma análise abrangente.*

Cervellin, G., Comelli, I., Lippi, G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48:749–756. *Análise.*

Graziani, G., Calvetta, A., Cucchiari, D., et al. Life-threatening hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis-induced oliguric acute renal failure. *J Nephrol*. 2011; 24:128–131. *Análise desta complicação incomum, mas grave.*

Joy, T. R., Hegele, R. A. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009; 150:858–868. *Rabdomiólise continua a ser rara.*

SEÇÃO XI

Doenças renais e geniturinárias

OUTLINE

Capítulo 116: Abordagem do paciente com doença renal

Capítulo 117: Estrutura e função dos rins

Capítulo 118: Distúrbios da homeostase do sódio e da água

Capítulo 119: Distúrbios do potássio

Capítulo 120: Distúrbios do equilíbrio ácido-base

Capítulo 121: Distúrbios de magnésio e fósforo

Capítulo 122: Lesão renal aguda

Capítulo 123: Doenças glomerulares e síndromes nefróticas

Capítulo 124: Doenças tubulointersticiais

Capítulo 125: Uropatia obstrutiva

Capítulo 126: Diabetes melito e rim

Capítulo 127: Distúrbios vasculares do rim

Capítulo 128: Nefrolitíase

Capítulo 129: Doenças císticas do rim

Capítulo 130: Nefropatias hereditárias e anomalias de desenvolvimento do trato urinário

Capítulo 131: Hiperplasia benigna da próstata e prostatite

Capítulo 132: Doença renal crônica

Capítulo 133: Tratamento da insuficiência renal irreversível

Abordagem do paciente com doença renal

Donald W. Landry and Hasan Bazari

Diagnóstico

As funções proeminentes do rim incluem a excreção de produtos nitrogenados; a regulação da excreção de sódio, potássio e ácidos; e a síntese de uma variedade de hormônios, incluindo a 1,25-di-hidroxivitamina D, eritropoietina e renina. Um paciente pode ter uma insuficiência isolada em uma função específica, tal como na excreção ácida (Capítulo 120), neste caso, a “abordagem ao paciente” é diferente do defeito isolado. Primeiramente, entretanto, o rim é um órgão de filtração, e lesão aguda no rim (Capítulo 122) e doença renal crônica (Capítulo 132) se referem especificamente aos defeitos na função de filtração do rim. No contexto de filtração prejudicada, muitas das funções individuais podem falhar.

Os cerca de dois milhões de glomérulos renais normalmente filtram aproximadamente 180 L/dia. O glomérulo renal não é simplesmente um filtro, mas um ultrafiltro dependente de carga e tamanho que exclui não somente células, mas também proteínas maiores que 60 kD do ultrafiltrado. Proteínas menores são variavelmente filtradas no glomérulo e sofrem endocitose no túbulo proximal, para que a concentração de proteína da urina seja normalmente bem baixa. A doença renal reflete a falência na quantidade ou qualidade do ultrafiltrado glomerular.

A taxa de filtração glomerular normal (TFG) pode cair em horas ou dias na lesão renal aguda ou durante meses e anos na doença renal crônica. Um declínio agudo na filtração glomerular é a condição necessária e suficiente para o diagnóstico de lesão renal aguda, mas achados urinários anormais podem ajudar a elucidar a etiologia da lesão. A proteinúria, variando de microscópica a nefrótica (Capítulo 123), e achados urinários, de algumas células por campo de alto poder microscópio até grande hematúria ou piúria, podem ser as únicas evidências dos primeiros estágios de doença renal crônica. Conforme a doença renal crônica avança, o declínio no TFG progride até a diálise ou transplante (Capítulo 133) ser necessário para impedir ou tratar a síndrome de uremia.

A creatinina sérica não é, em uma primeira abordagem, nem secretada ou reabsorvida, então a quantidade aparecendo na urina por unidade de tempo é uma medida da quantidade que foi filtrada no glomérulo durante aquele período. Como resultado, a taxa de depuração de creatinina é, em uma primeira abordagem, equivalente à TFG. Uma diminuição na TFG diminui a depuração de creatinina, mas não há nenhum efeito imediato na produção de creatinina por músculo; como resultado, a concentração de creatinina sérica aumenta. A mudança na creatinina sérica com o tempo indica o tempo

da doença renal e pode diferenciar lesões agudas de doença renal crônica. Doença renal crônica avançada (Capítulo 132) é comumente associada a anemia, osteodistrofia renal e um tamanho renal pequeno na ultrassonografia, embora o tamanho renal possa ser normal ou aumentado na amiloidose ou diabetes melito. A hiperfosfatemia, que se desenvolve dentro de uma a duas semanas após a lesão renal aguda, é menos útil como discriminador de lesão renal crônica e aguda.

O nível de creatinina sérica é elevado tanto na doença renal aguda quanto crônica, mas um nível de creatinina sérica ativamente aumentando confirma um insulto agudo ou agudo sobre crônico à função renal. Como um órgão de filtração sanguínea, o rim está sujeito a um comprometimento agudo da perfusão arterial renal (Capítulo 127), tal como na lesão pré-renal do rim, ou bloqueio do fluxo urinário, tal como na obstrução urinária devido à hipertrofia prostática benigna (Capítulo 131). As causas intrarrenais de lesão renal aguda (Capítulo 122) incluem necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite aguda, vasculite aguda e doença vascular. Hemácias dismórficas na urina ou aglutinações de células na forma de túbulos renais, os chamados cilindros tubulares, sugerem o local da lesão e restringem a faixa de etiologias potenciais.

A maioria dos diagnósticos de doença renal pode ser estabelecida através de uma anamnese cuidadosa e um exame físico minucioso, complementados por uma revisão dos exames laboratoriais básicos, principalmente do sedimento urinário. A especificidade do diagnóstico pode ser melhorada pelo uso de análises sorológicas ou de imagens e, ocasionalmente, pela realização de procedimentos invasivos, como a angiografia e a biópsia renal.

Histórico

A anamnese deve avaliar os fatores potenciais que contribuem para o desenvolvimento da doença renal e identificar as características sistêmicas das doenças passíveis de afetar o rim. Esses fatores podem incluir os seguintes:

- Uso de medicamentos
- Histórico familiar de doença renal
- Aparecimento de sintomas de disfunção renal
- Alterações da função vesical, incluindo nictúria, poliúria e dificuldades do jato urinário
- Fadiga e fraqueza
- Dispneia aos esforços, uma manifestação de sobrecarga de volume ou de acidose
- Características sistêmicas de vasculite

A vasculite sistêmica pode apresentar-se de diversas maneiras, com manifestações cutâneas, incluindo erupção petequial, púrpura, gangrena digital e hemorragias subungueais. Otite, sinusite, epistaxe, hemoptise e úlceras do septo nasal constituem manifestações comuns da granulomatose de Wegener (Capítulo 278). A hemorragia pulmonar pode ser uma manifestação catastrófica da síndrome de Goodpasture (Capítulo 123) ou da doença por anticorpo antimembrana basal glomerular (MBG). Verifica-se a ocorrência de distensão abdominal na síndrome nefrótica e na ascite, bem como na doença renal policística autossômica (Capítulo 129). Podem ocorrer dor e

hipersensibilidade abdominais e hemorragia gastrointestinal na púrpura de Henoch-Schönlein e na poliarterite nodosa clássica (Capítulo 278). Edema das extremidades baixas é comum em cirrose (Capítulo 156), insuficiência cardíaca (Capítulo 58) e síndrome nefrótica (Capítulo 123). Os sintomas neurológicos podem constituir uma manifestação de vasculite, como poliangiíte microscópica (Capítulo 278) e crioglobulinemia (Capítulo 193).

Exame Físico

Os sinais vitais são de suma importância. Paciente com "pressão arterial normal" pode estar relativamente hipotenso na presença de doença vascular renal. A hipotensão ortostática pode explicar a descompensação aguda da função hepática com doença renal crônica (Capítulo 132). O pulso paradoxal pode refletir tamponamento cardíaco (Capítulo 77).

Os olhos podem exibir conjuntivite, episclerite ou uveíte. No abdome, observa-se a ocorrência de edema dos membros inferiores na cirrose, nefrose, insuficiência cardíaca e insuficiência renal grave. Ocorre hepatomegalia na congestão passiva e amiloidose (Capítulo 194). A esplenomegalia pode ser observada na amiloidose, endocardite (Capítulo 76) e linfoma (Caps. 191 e 192). Pode ocorrer aumento dos rins e hepatomegalia na doença renal policística autossômica dominante. O edema nas extremidades inferiores pode ser observado na cirrose, na síndrome nefrótica e na insuficiência cardíaca. Hemorragias subungueais, nódulos de Osler e lesões de Janeway podem indicar endocardite bacteriana. As erupções podem ser observadas em muitas das vasculites.

Sistema Cardiovascular

A avaliação da pressão venosa jugular (Capítulo 50) pode ter um papel crucial na avaliação ao leito do estado volêmico. A presença de atrito pericárdico pode ser verificada na serosite associada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES; Capítulo 274) ou na pericardite associada à uremia (Capítulo 132). As doenças infiltrativas, como a amiloidose e a sarcoidose (Capítulo 95), podem resultar em miocardiopatia restritiva com insuficiência cardíaca associada. A presença da 4ª bulha cardíaca (S_4) pode constituir um sinal de hipertrofia cardíaca, enquanto a 3ª bulha cardíaca (S_3) pode ser um sinal de insuficiência cardíaca. Os sopros vasculares podem refletir aterosclerose generalizada, e a presença de sopro abdominal pode fornecer um importante indício sobre doença vascular renal (Capítulo 127).

Sinais Neurológicos

Pode-se encontrar neuropatia periférica na vasculite com comprometimento nervoso, na forma de mononeurite múltipla. Podem ocorrer acidentes vasculares cerebrais no LES e na síndrome por anticorpos antifosfolipídios (Capítulo 179).

Os sinais e sintomas da insuficiência renal crônica estão ilustrados na Fig. 116-1.

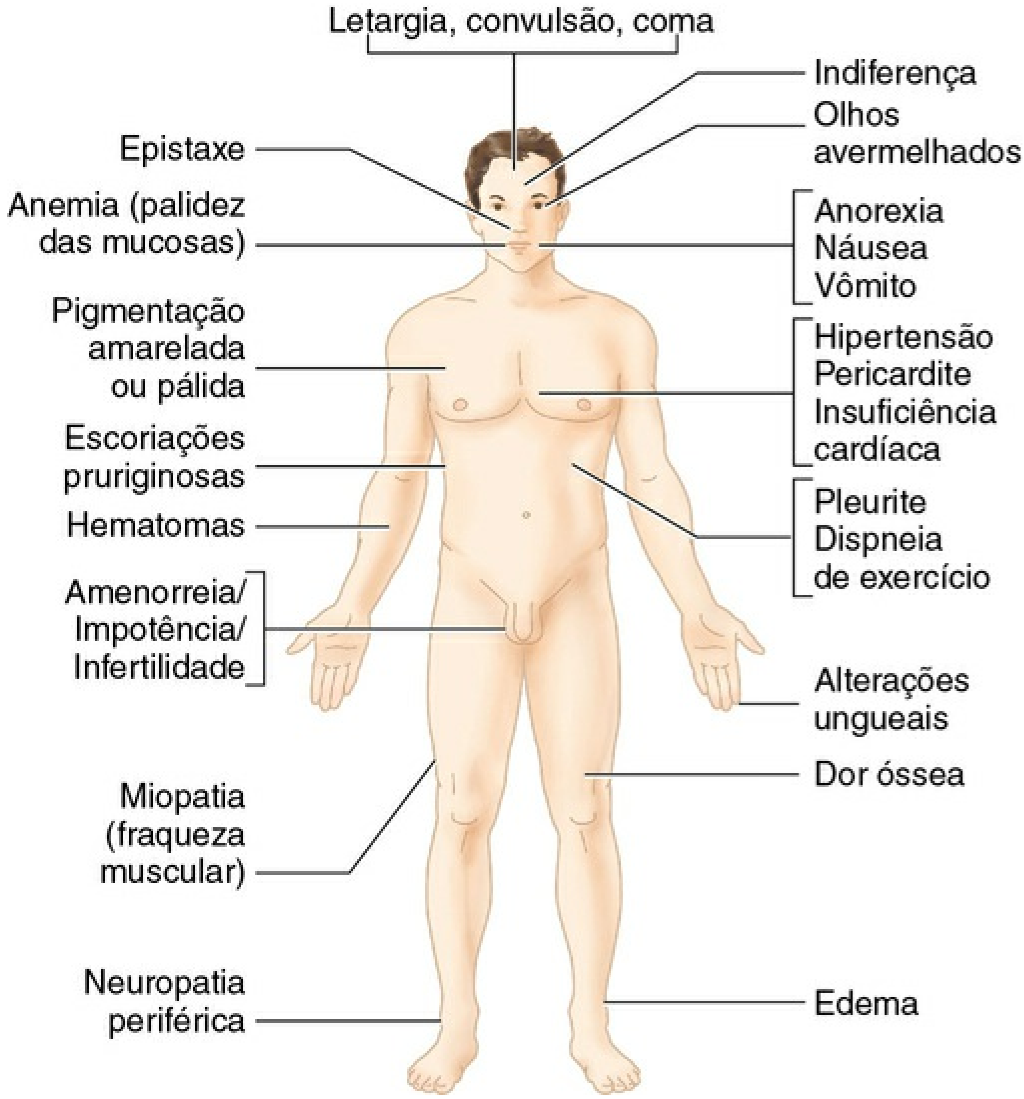

FIGURA 116-1 Sintomas e sinais comuns de insuficiência renal crônica. (Redesenhado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Achados Laboratoriais

Provas de Função Renal

A função renal é rotineiramente avaliada na prática clínica pela medição de creatinina sérica. A creatina é liberada como produto de degradação dos miócitos e convertida em creatinina no fígado. A faixa normal de creatinina sérica é de 0,6 a 1,5 mg/dL, e o valor para determinado paciente é relativamente fixo na ausência de uma mudança na função renal. Cerca de 90% da produção diária de creatinina é excretada através da filtração glomerular e o remanescente pela secreção tubular. Podem ocorrer elevações discretas dos níveis plasmáticos de creatinina durante o uso de cimetidina ou de trimetoprim, que interferem na secreção tubular de creatinina, mas nenhuma delas é capaz de causar elevações significativas do nível de creatinina no plasma. Os cetoácidos (Capítulo 236) podem provocar um aumento artificial nos níveis plasmáticos de creatinina ao interferirem na análise da mesma. A relação recíproca entre a TFG e o nível de creatinina sérica explica o motivo do aumento na concentração de creatinina sérica mesmo na faixa normal apesar da perda substancial da função renal. A concentração de nitrogênio ureico sanguíneo, um produto do catabolismo das proteínas, é cerca de dez vezes maior do que

a concentração de creatinina, pois a relação entre ureia e creatinina comumente aumenta com o subpreenchimento arterial, e é tipicamente usada como um marcador efetivo do estado de volemia. A ureia sanguínea pode estar inapropriadamente elevada em outras circunstâncias, conforme observado no sangramento gastrointestinal e durante o uso de esteroides ou de tetraciclinas. A concentração de ureia pode estar baixa em caso de ingestão dietética deficiente de proteína e na presença de doenças hepáticas.

Pode-se calcular a depuração da creatinina a partir de seus níveis séricos utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{TFG} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso [em kg]}}{72 \times \text{creatinina sérica}} (\times 0{,}85 \text{ se mulher})$$

A depuração da creatinina é frequentemente calculada utilizando-se uma amostra de urina de 24 horas para a determinação da concentração da creatinina. O paciente deve ser orientado a descartar a primeira urina da manhã antes de iniciar a coleta e concluí-la no dia seguinte, incluindo a primeira urina da manhã. A fórmula para calcular a depuração da creatinina é a seguinte:

$$\text{CCr} = (\text{urina Cr} \times \text{V}) / (\text{plasma Cr})$$

Onde C*Cr* é a depuração de creatinina, *urina Cr* é a concentração de creatinina na urina, *V* é a taxa de fluxo da urina e *plasma Cr* é a creatinina plasmática. A depuração da creatinina superestima a TFG em cerca de 10%, devido à secreção tubular de creatinina. Essa secreção pode ser modificada pelo uso de cimetidina, que é um inibidor competitivo da secreção tubular de creatinina.

A inulina, um polímero da frutose de 5.200 D, é um marcador ideal para a determinação da TFG, visto que não é reabsorvida, secretada, sintetizada ou metabolizada. Entretanto, não é disponível para a avaliação clínica de rotina. A depuração do iotalamato, que fornece uma medida precisa da TFG, está disponível como instrumento diagnóstico em estudos clínicos. Outros agentes utilizados para determinação da TFG incluem o ácido dietilenotriaminapentacético (DPTA ^{99m}Tc) marcado com 99mTc e o ácido etilenodiaminotetracético de cromato de sódio Cr51.

Exames de Urina

Os seguintes aspectos do exame de urina são importantes na abordagem do paciente com doença renal.

Urina de 24 Horas para a Excreção de Proteínas

A proteinúria (na forma de albuminúria) superior a 3,5 g em 24 horas indica doença glomerular (Capítulo 123). A presença de quantidades menores não afasta a possibilidade de doença glomerular e a eletroforese fornece dados valiosos quanto à composição da proteinúria (Capítulo 193). Em certas ocasiões, a proteinúria de transbordamento de proteínas de baixo peso molecular, como as cadeias leves da proteinúria de Bence Jones, pode ser maior do que 3,5 g/dia sem que haja qualquer manifestação ou implicação de síndrome nefrótica; um estudo de eletroforese de proteína urinária é importante para fazer essa distinção. Para a coleta, deve-se descartar a primeira urina da manhã e coletar toda a produção de urina nas próximas 24 horas, incluindo a primeira micção do dia seguinte.

Relação entre Proteína e Creatinina

A coleta da urina de 24 horas para determinar a excreção de proteínas é cansativa e sujeita a imprecisões. Em vez disso, pode-se utilizar uma coleta isolada de urina para determinação das proteínas e creatinina, a fim de calcular a quantidade de proteína excretada. Uma taxa de proteína para creatinina de 3 estima que a excreção de proteína em 24 horas é de cerca de 3 g. A taxa pode ser inadequada em pacientes com proteinúria ortostática.

Urina para Microalbumina

A excreção de quantidades anormais de albumina abaixo do nível detectável com tiras reagentes é denominada *microalbuminúria*. A excreção normal de albumina é de menos de 30 mg/dia, e é mais bem detectada por radioimunoensaio ou imunoensaio enzimático. A microalbuminúria constitui o estágio detectável mais precoce da nefropatia diabética (Capítulo 126).

Fração de Excreção de Sódio

A excreção de sódio na presença de oligúria e insuficiência renal aguda (Capítulo 122) frequentemente fornece informações quanto à adequação da função tubular. A fração de excreção de sódio (Fe_{Na}) é calculada da seguinte maneira:

$$Fe_{Na} = (\text{urina Na} / \text{plasma Na}) / (\text{urina Cr} / \text{plasma Cr}) \times 100$$

Onde N*a* corresponde à concentração de sódio na urina (em milimoles por litro [mmol/L]) e *Cr* indica a concentração de creatinina (em mmol/L). No caso de oligúria, uma Fe_{Na} inferior a 1% frequentemente indica azotemia pré-renal, enquanto um valor de Fe_{Na} acima de 1% indica insuficiência renal intrínseca. Apesar de ser geralmente útil, uma Fe_{Na} menor que 1% pode ser vista sem evidência de componente pré-renal, incluindo nefropatia por contraste, síndrome hepatorrenal (Capítulo 157), uropatia obstrutiva (Capítulo 125), nefrite intersticial (Capítulo 124), glomerulonefrite (Capítulo

123) e rabdomiólise (Capítulo 115). Por outro lado, pode-se verificar uma Fe_{Na} elevada nos casos em que existe um componente pré-renal, incluindo o uso de diuréticos, a insuficiência adrenal, a perda de sal de origem cerebral e a nefropatia perdedora de sal (Capítulo 118). A Fe_{Na} precisa ser avaliada no contexto da situação clínica, já que pode ser baixa ou alta em um indivíduo normal ou em um paciente com doença renal crônica. Por fim, a avaliação do volume é mais bem-efetuada à beira do leito do paciente e não pode ser apenas deduzida a partir da mensuração dos eletrólitos.

Fração de Excreção de Ureia

A reabsorção da ureia varia de acordo com a volemia, diminuindo na presença de depleção de volume. Uma fração de excreção de ureia inferior a 30% indica um estado de redução do volume circulante efetivo. O cálculo da excreção fracional da ureia é idêntico ao da Fe_{Na}.

Urina de 24 Horas para Determinação do Cálcio, Ácido Úrico, Oxalato e Citrato

Esses estudos são efetuados na avaliação do paciente com cálculos renais recorrentes (Capítulo 128). Dependendo do laboratório, pode ser necessário efetuar a determinação do cálcio em uma amostra de urina isolada das demais. Essas medidas devem ser efetuadas no paciente com dieta e atividade normais e não devem ser realizadas durante a internação. Com frequência, é necessário repetir esses exames antes de tomar qualquer decisão terapêutica. A excreção de creatinina na urina de 24 horas deve ser incluída em cada determinação, para assegurar que a coleta foi adequada.

Excreção de Potássio na Urina

O potássio é processado diferentemente do sódio. É completamente reabsorvido e então secretado em uma maneira dependente do fluxo. A excreção de potássio depende do suprimento do Na ao túbulo distal e da reabsorção adequada para proporcionar um gradiente eletroquímico apropriado para a excreção tubular de potássio (Capítulo 119). A excreção de menos de 15 mmol de potássio por dia na presença de hipercalemia sugere uma resposta renal inadequada. O gradiente transtubular do potássio (GTTK) refere-se ao valor aproximado do gradiente de potássio antes do efeito do hormônio antidiurético sobre a concentração urinária de potássio. A fórmula para determinação do GTTK é a seguinte:

$$\text{GTTK} = (\text{urina K} / \text{plasma K}) / (\text{urina Osm} / \text{plasma Osm})$$

onde *K* é o potássio e *Osm* corresponde à osmolalidade. Um GTTK de menos de 4 na presença de hipercalemia indica um suprimento distal de sódio inadequado ou uma alteração do sistema de excreção distal de potássio. Um GTTK acima de 10 na presença de hipocalemia sustenta a ocorrência de perda renal de potássio, justificando maior

investigação sobre o estímulo exato responsável pela perda de potássio.

Carga Efetiva Urinária

A carga efetiva urinária mede a capacidade dos rins de sintetizar amônio (NH_4^+) e excretar ácido na acidose metabólica sem hiato aniônico. A diferença entre os cátions (Na^{++} e K^{++}) e os ânions (principalmente Cl^-) urinários representa a carga efetiva urinária:

$$\text{Carga efetiva urin á ria} = (\text{urina } Na^+ + \text{urina } K^+) - (\text{urina } Cl^-)$$

Uma carga efetiva urinária negativa indica a presença de NH_4^+ na urina. Essa fórmula não se aplica quando um ânion não medido está presente na urina em um paciente com acidose metabólica com ânion gap (Capítulo 120).

Exame de Urina

O exame de uma amostra de urina é composto pela simples observação da amostra e por determinações separadas, utilizando métodos específicos ou tiras reagentes comercialmente disponíveis.

Aspecto e Cor

A cor normal da urina provém da presença de urocromos, que são pigmentos excretados na urina. A cor ou aspecto anormais da urina podem ser explicados por diversas condições, que estão relacionadas na Tabela 116-1.

Tabela 116-1

Aparência macroscópica da urina

APARÊNCIA	CAUSA
Leitosa	Urina ácida: cristais de urato
	Urina alcalina: fosfatos insolúveis
	Infecção: pus
	Espermatozoides
	Quilúria
Rosa-esfumaçada	Hematúria (>0,54 mL sangue/L urina)
Espumosa	Proteinúria
Azul ou verde	Infecção do trato urinário por *Pseudomonas*
	Bilirrubina
	Azul de metileno
Rosa ou vermelha	Coloração de anilina em doces
	Porfirinas (parada)
	Sangue, hemoglobina, mioglobina
	Medicamentos: fenindiona, fenolftaleína
	Antocianinúria (beterraba, "betetúria")
Laranja	Medicamentos: antraquinonas (laxantes), rifampicina
	Urobilinogênio
Amarela	Mepacrina
	Bilirrubina conjugada
	Fenacetina
	Riboflavina
Marrom ou preta	Melanina (parada)
	Mioglobina (parada)
	Alcaptonúria
Verde ou preta	Fenol
	Lisol
Marrom	Medicamentos: fenazopiridina, furazolidona, L-dopa, niridazola
	Hemoglobina e mioglobina (parada)
	Bilirrubina

Extraído de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.

Densidade

A densidade da urina geralmente está relacionada linearmente à osmolalidade. No entanto, pode ser elevada pela presença de moléculas com peso molecular relativamente

alto, tais como glicose ou contrastes. Uma densidade fixa de 1.010, a chamada isostenúria, é característica de doença renal crônica (Capítulo 132).

pH

O pH da urina geralmente é 5, devido à excreção diária efetiva de ácido. Com frequência, observa-se um pH alcalino após as refeições, quando uma "maré alcalina" para equilibrar a excreção de ácido gástrico aumenta o pH urinário. Um alto pH urinário também é visto em pacientes que estão em uma dieta vegetariana. Um pH urinário excepcionalmente alto é indicação de uma infecção com micro-organismos degradadores de ureia, tais como germes da espécie *Proteus* (Capítulo 292). O pH da urina inapropriadamente alto, na presença de acidose metabólica sistêmica sem diferença aniônica, pode ser observado em certas formas de acidose tubular renal (ATR; Capítulo 130). Na ATR proximal, o pH urinário apresenta-se elevado até que seja alcançado o limiar de reabsorção tubular para o bicarbonato, que está anormalmente baixo. Neste ponto, o pH da urina diminui para 5. Na ATR distal, a incapacidade de criar um gradiente suficiente para a excreção do íon hidrogênio resulta em um pH urinário que é sempre superior a 5,5. A carga efetiva da urina fornece informação complementar e confirmatória. Na ATR tipo 4, o pH da urina é frequentemente 5 e a carga efetiva da urina é muitas vezes positiva, confirmando assim a ausência de quantidades significativas de amônio na urina. Esse defeito é exacerbado pela hipercalemia concomitante.

Glicose

A glicose na urina é detectada por um ensaio que utiliza tiras reagentes impregnadas com a enzima glicose oxidase. Observa-se a ocorrência de glicosúria no diabetes melito (Capítulo 236), durante a gravidez, que produz alteração do limiar tubular para a reabsorção de glicose, e em doenças tubulares que afetam o túbulo contornado proximal e provocam glicosúria tubular. As evidências de disfunção tubular proximal total (p. ex., glicosúria, aminoacidúria e fosfatúria) indicam a presença de síndrome de Fanconi.

Proteína

As tiras reagentes para proteína constituem um ensaio sensível, baseado na mudança de cor produzida pela presença de proteínas em determinado pH. As tiras reagentes são mais sensíveis à presença de albumina e bem menos sensíveis a outras proteínas, como as cadeias leves observadas na proteinúria de Bence Jones (Capítulo 193). A presença de 1+ de proteína correlaciona-se a cerca de 30 mg/dL de albuminúria, enquanto uma proteína 3+ correlaciona-se a níveis de proteinúria acima de 500 mg/dL. Como a tira reagente não fornece uma medida quantitativa, as pequenas quantidades de proteinúria no paciente oligúrico podem dar a falsa aparência de proteinúria importante.

Heme

A tira reagente para heme utiliza atividade semelhante à da peroxidase das moléculas de hemoglobina e mioglobina para detectar a presença do pigmento heme. A reação ocorre com exposição à hemoglobina, a mioglobina ou a eritrócitos intactos. A presença de

mioglobina, que é encontrada em pacientes com rabdomiólise (Capítulo 115), ou hemoglobina livre, que é vista em pacientes com anemias hemolíticas intravasculares (Capítulo 163), é suspeita se a reação de heme for intensamente positiva e houver uma escassez de elementos celulares no sedimento.

Leucócitos

A tira de detecção de leucócitos depende da presença de leucócito esterase. A leucócito esterase está geralmente presente nas infecções (Capítulo 292) e em condições inflamatórias.

Sedimento Urinário

Células

As células que podem ser observadas na urina incluem eritrócitos, leucócitos, células tubulares, células transicionais e células epiteliais escamosas. Os cilindros são formados nos túbulos e podem conter células ou restos celulares, ou podem ser acelulares.

Os eritrócitos podem originar-se dos vasos intrarrenais, dos glomérulos, dos túbulos ou de qualquer parte do trato urogenital. Eritrócitos dismórficos são células que foram formadas pelo trânsito através do glomérulo e através do interstício medular, ao contrário dos eritrócitos do restante do trato geniturinário (Figs. 116-2 e 116-3); essas células são muitas vezes lisadas e menos refráteis do que eritrócitos não glomerulares. Os eritrócitos dismórficos fragmentam-se frequentemente, com poiquilocitose e formação de vesículas, dando origem aos denominados "eritrócitos em formato de Mickey Mouse". A microscopia de contraste de fase ajuda a identificar os eritrócitos dismórficos. A presença de um grande número de eritrócitos dismórficos no sedimento urinário indica hematúria de origem glomerular. Com frequência, a presença de cilindros hemáticos constitui evidência conclusiva de glomerulonefrite.

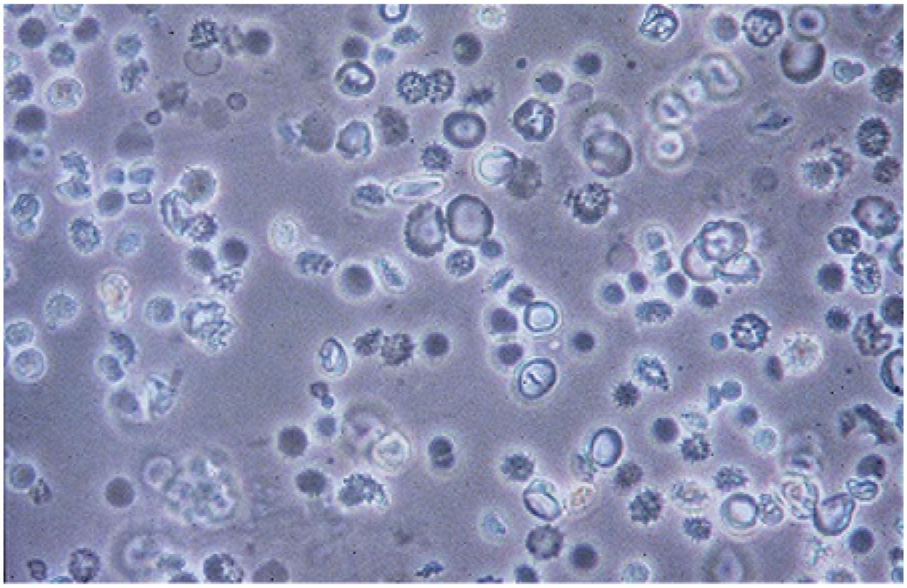

FIGURA 116-2 Eritrócitos dismórficos.
Esses eritrócitos dismórficos variam em tamanho, formato e teor de hemoglobina, e refletem a hemorragia glomerular. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

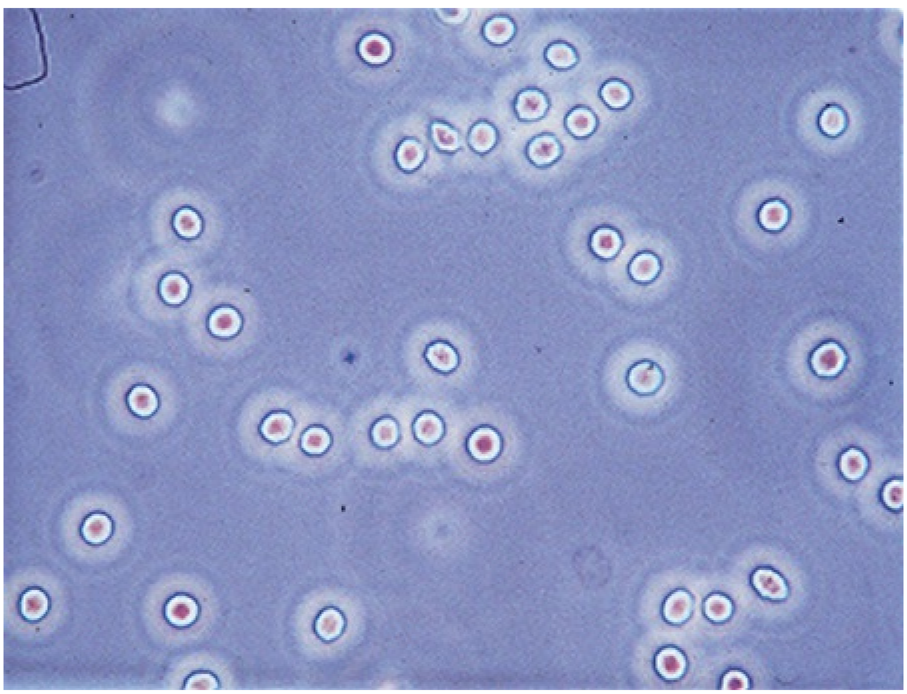

FIGURA 116-3 Eritrócitos isomórficos.
Esses eritrócitos são semelhantes em tamanho, formato e teor de hemoglobina. Células isomórficas refletem hemorragia não glomerular de lesões como cálculos ou papilomas ou hemorragias de cistos em doença renal policística. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

Os leucócitos são mais comumente vistos em infecções do trato urinário, mas também podem ser vistos na nefrite intersticial aguda, nas infecções causadas por *Legionella* (Capítulo 322) e *Leptospira* (Capítulo 331), em infecções crônicas, como a tuberculose (Capítulo 332), na nefrite intersticial alérgica (Capítulo 124), em doenças ateroembólicas (Capítulo 127) e em doenças granulomatosas, como a sarcoidose (Capítulo 95) e na síndrome de uveíte nefrite tubulointersticial. As células mononucleares costumam ser

observadas nos casos de rejeição a transplantes. As células tubulares, que são vistas em muitas condições envolvendo as doenças tubulointersticial, também são vistas em lesões isquêmicas e nefrotóxicas, tais como mieloma renal (Capítulo 193) ou nefropatia por cilindros. Os eosinófilos exigem corantes especiais, sendo o método de Giemsa muito menos sensível do que a coloração de Hansel (Capítulo 124). Os eosinófilos urinários são classicamente vistos em nefrite intersticial alérgica (Capítulo 124), mas também são vistos em doenças ateroembólicas (Capítulo 127), prostatite (Capítulo 131) e vasculite.

Outros Elementos

As bactérias podem ser vistas no sedimento urinário. O sedimento urinário centrifugado pode revelar bastonetes ou cocos em cadeias, mas as bactérias são mais bem-identificadas pelo método de Gram no sedimento urinário. Pode-se verificar a presença de formas leveduriformes no sedimento, que são altamente refringentes, bem como espermatozoides e tricomonas.

Cilindros

Os cilindros, formados nos túbulos, são caracterizados pela disposição das células numa matriz claramente estruturada, composta pela proteína de Tamm-Horsfall. Como os cilindros são formados no parênquima renal, podem fornecer algum indício quanto à origem dos elementos celulares que os acompanham.

Os *cilindros hialinos* são compostos de proteínas de Tamm-Horsfall formados normalmente e que aparecem em números aumentados após exercício (Fig. 116-4). Os *cilindros granulosos* são células tubulares degeneradas, que são observados na presença de lesão tubular (Fig. 116-5). Os *cilindros granulosos pigmentados* são observados na rabdomiólise (Capítulo 115) com mioglobinúria e, raramente, na hemoglobinúria. Os *cilindros hemáticos* (Fig. 116-6) são raramente vistos na nefrite intersticial alérgica e nefropatia diabética, mas são frequentemente vistos na glomerulonefrite aguda (Capítulo 123). A presença de cilindros hemáticos num paciente com hematúria microscópica pode direcionar a avaliação, com enfoque em uma lesão glomerular. Os *cilindros leucocitários* são comumente observados na pielonefrite (Capítulo 292) e nas infecções não bacterianas agudas e crônicas. Ocorrem também em outras condições nas quais os leucócitos estão associados a processos renais parenquimatosos, como nefrite intersticial alérgica (Capítulo 124), doenças ateroembólicas (Capítulo 127) e doenças granulomatosas como a sarcoidose (Capítulo 95). Raramente, pode ser um achado dominante em muitas doenças que são tradicionalmente consideradas doenças glomerulares, como o LES (Capítulo 274) e a granulomatose de Wegener (Capítulo 278). Os *cilindros de células tubulares* são observados na presença de qualquer lesão tubular aguda e constituem os cilindros predominantes na necrose tubular aguda isquêmica (Capítulo 122). Além disso, podem ocorrer na lesão nefrotóxica, como, por exemplo, com o uso de aminoglicosídeos e cisplatina. Alguns cilindros podem apresentar tanto leucócitos quanto células tubulares ou ser de difícil distinção.

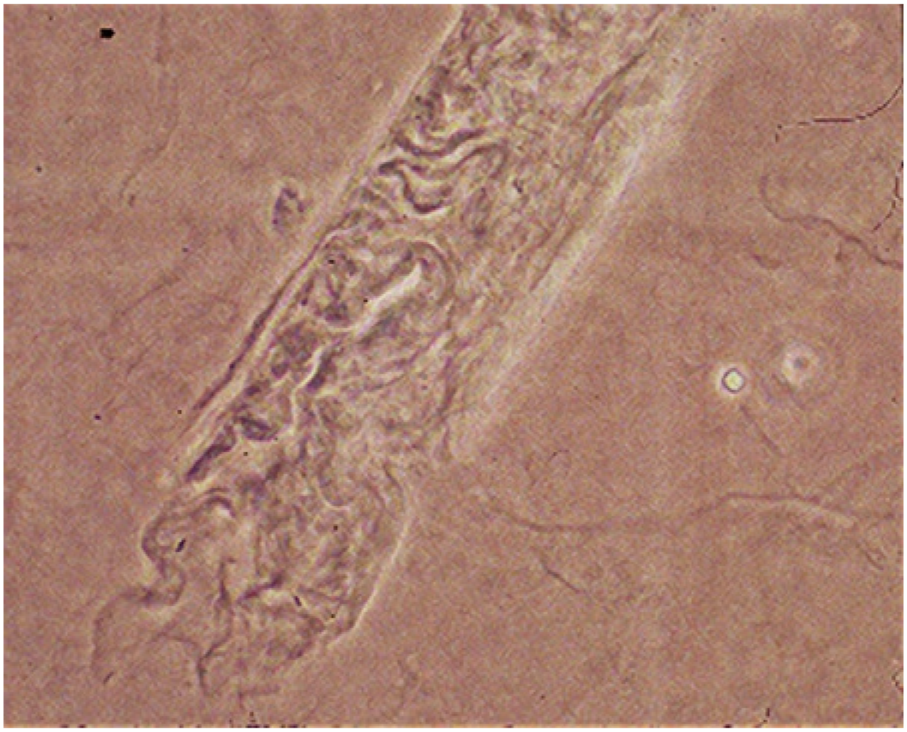

FIGURA 116-4 Cilindros hialinos do tipo visto em pequenos números na urina normal. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

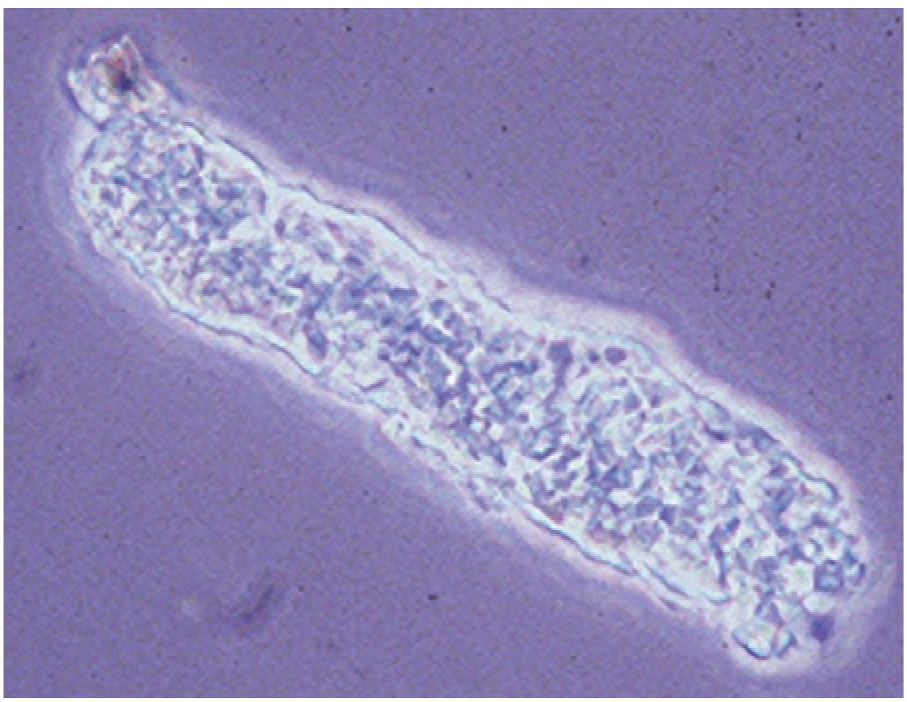

FIGURA 116-5 Número e tipo de grânulos e seus destinos no cilindro variam em cilindros diferentes.
A presença de eritrócitos neste cilindro pode indicar que os grânulos são parcialmente derivados de eritrócitos corrompidos. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

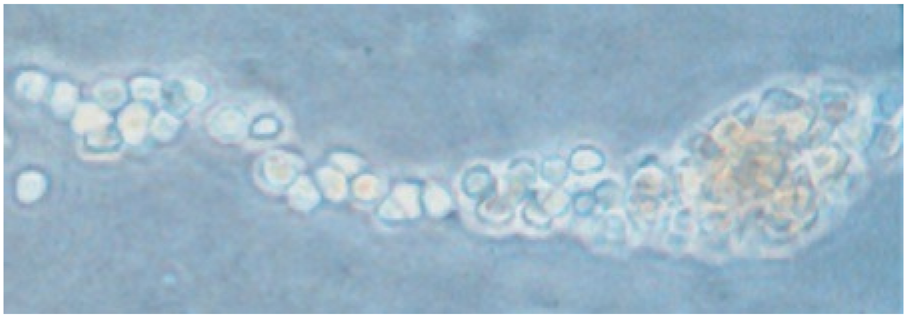

FIGURA 116-6 Um cilindro composto inteiramente de eritrócitos reflete hematúria pesada e doença glomerular ativa.
Nefrite crescêntica provavelmente está presente se a densidade do cilindro eritrócito for maior que 100/mL. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

Cristais

Os cristais podem constituir um achado normal na urina ou podem servir como indicadores de processos fisiopatológicos. Certos cristais, como os cristais hexagonais observados na cistinúria (Capítulo 130), são sempre anormais (Fig. 116-7). Outros, como os cristais de oxalato de cálcio octaedriformes (Fig. 116-8), podem ser um achado normal ou evidência de intoxicação por etilenoglicol (Capítulo 110). Cristais de trifosfato, que são compostos de fosfato de magnésio amônio e têm a forma de caixão (Fig. 116-9), são vistos em infecções do trato urinário com organismos degradadores de ureia (Capítulo 292). Os cristais de ácido úrico, os cristais de urato de sódio (Fig. 116-10) e os cristais amorfos de fosfato de cálcio são comuns e não têm significado patológico.

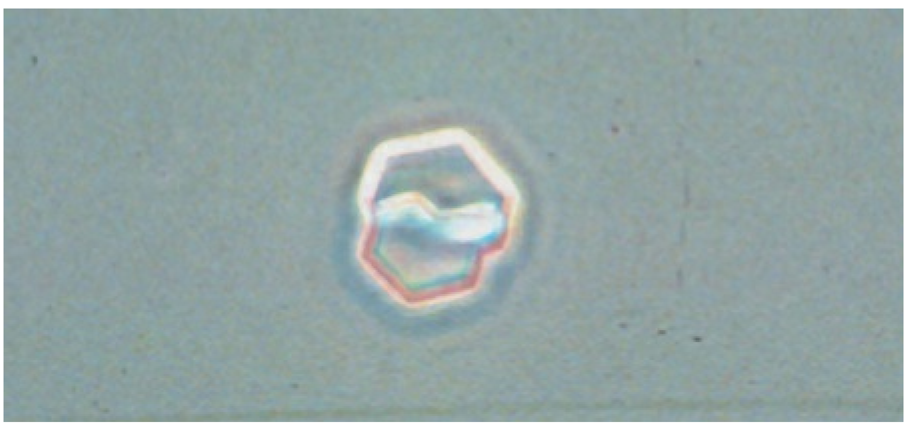

FIGURA 116-7 Cristal cristalino hexagonal típico.
Um único cristal fornece um diagnóstico definitivo de cistinúria. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

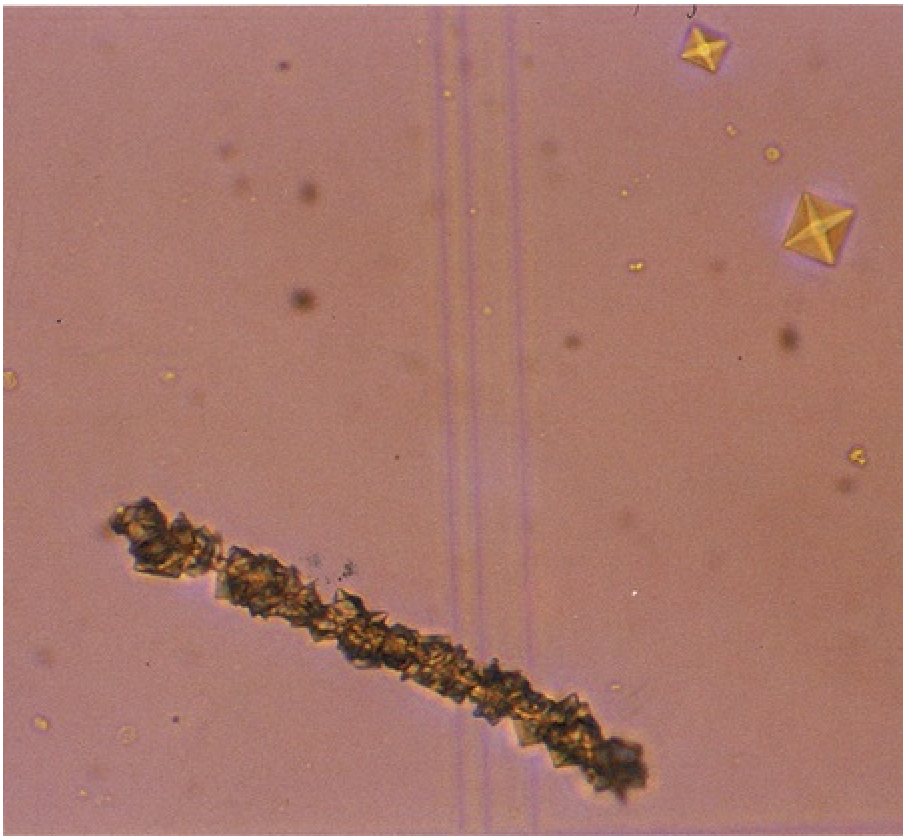

FIGURA 116-8 Cristais de oxalato.
Um pseudocilindro de cristais de oxalato de cálcio acompanhado de cristais de oxalato de cálcio desidratados. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

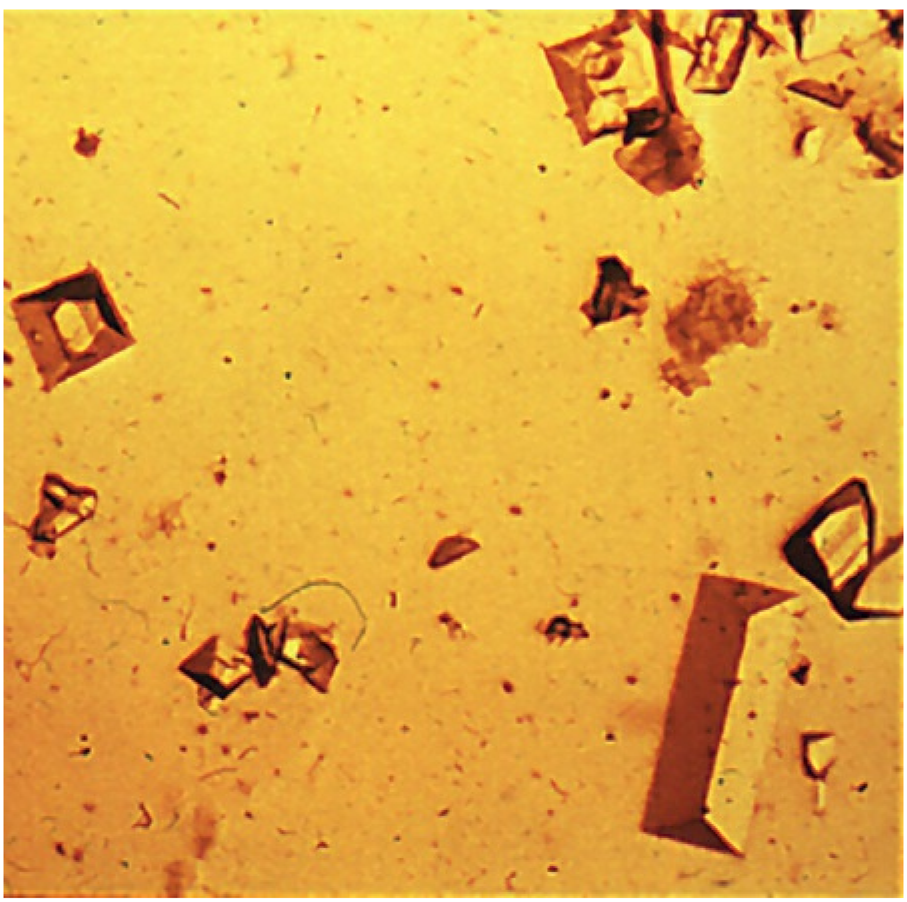

FIGURA 116-9 Cristais em forma de tampa de caixão de fosfato de amônio magnésio (estruvita).
(Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

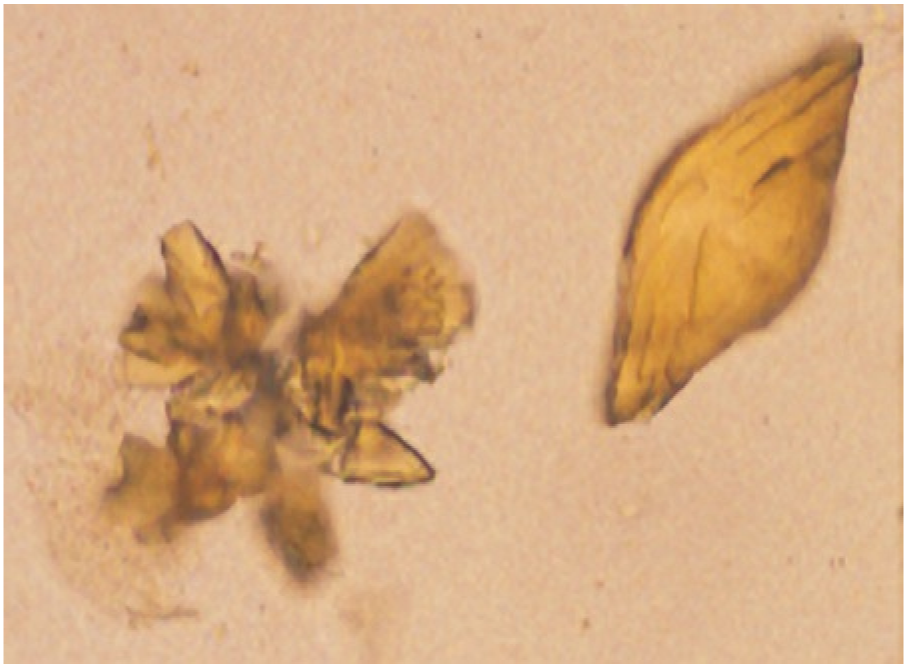

FIGURA 116-10 Cristais de urato.
Cristais complexos sugestivos de nefropatia aguda por ácido úrico ou nefrolitíase úrica. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

Sorologia para Avaliação da Doença Renal

A avaliação da disfunção renal deve ser feita através de etapas progressivas, da avaliação sorológica não invasiva até a utilização de métodos diagnósticos definitivos ou confirmatórios, como a biópsia renal. Em algumas situações, é necessário estabelecer um diagnóstico imediato e pode-se efetuar uma biópsia relativamente precoce para a avaliação do paciente. Marcadores sorológicos de diagnósticos para certas doenças, tais como a granulomatose de Wegener (Capítulo 278), podem às vezes evitar a necessidade de uma biópsia renal diagnóstica em pacientes com insuficiência renal.

Anticorpo Antinuclear

Um anticorpo antinuclear (ANA) pode ser útil para avaliar a doença glomerular, especialmente a síndrome nefrótica. Um elevado título de ANA (p. ex., 1:320), especialmente se acompanhado por um achado mais específico tal como o anticorpo antiDNA de filamento duplo (anti-dsDNA) ou anticorpo anti-Smith, pode ser altamente específico para o diagnóstico de doença renal LES (Capítulo 274), que geralmente requer uma biópsia renal. Títulos menores (ex., 1:80 ou 1:40) não são específicos.

Fator Reumatoide

Uma titulação de fator reumatoide irá geralmente ser elevada em pacientes com artrite reumatoide, mas a vasculite é um evento relativamente tardio e raro. O fator reumatoide pode ser detectado na crioglobulinemia (Capítulo 193); imunoglobulina M (IgM), que está presente na crioglobulinemia do tipo II e III, tem atividade de fator reumatoide. O fator reumatoide também pode ser visto como um achado não específico na endocardite bacteriana (Capítulo 76) e vasculite sistêmica (Capítulo 278).

Complemento

As concentrações dos componentes C3 e C4 do sistema complemento e a dose 50% hemolisante de complemento (CH_{50}) são frequentemente mensuradas na avaliação da glomerulonefrite rapidamente progressiva (Capítulo 123). Os níveis de complemento costumam ser baixos no LES ativo (Capítulo 274), na glomerulonefrite pós-estreptocócica (Capítulo 123), na endocardite (Capítulo 76), na glomerulonefrite membrano proliferativa, na crioglobulinemia (Capítulo 193), na nefrite por *shunt* e na glomerulonefrite associada a abscessos viscerais. Os níveis de C4 particularmente reduzidos em comparação com os de C3 devem levantar suspeita de crioglobulinemia.

Imunoeletroforese Sérica e Urinária e a Proteína de Bence Jones

Níveis elevados de IgA policlonal são observados em cerca de 50% dos casos de nefropatia por IgA (Capítulo 123) e de púrpura de Henoch-Schönlein (Capítulo 123). Em diversas doenças sistêmicas pode ocorrer elevação policlonal da concentração de IgG, o que constitui um achado inespecífico. A presença de proteína monoclonal no soro deve levantar suspeita de doença associada à gamopatia monoclonal (Capítulo 193). O diagnóstico diferencial inclui a gamopatia monoclonal de significância incerta, o rim do mieloma, os linfomas (Capítulo 191), a amiloidose (Capítulo 194), a doença por deposição de cadeias leves, a doença por deposição de cadeias pesadas, a glomerulonefrite imunotactoide e a crioglobulinemia. A concentração de proteína monoclonal apresenta-se mais elevada quando se estabelece o diagnóstico de mieloma múltiplo; todavia, até mesmo a detecção de pequenas quantidades de proteínas de Bence Jones no soro pode ter significado clínico. Uma vez que em uma porcentagem significativa dos casos de mieloma múltiplo a excreção de cadeias pesadas pode não ser verificada, e dada a dificuldade na detecção de pequenas quantidades de cadeias leves na imunoeletroforese do soro, a imunoeletroforese da urina deve ser sempre obtida concomitantemente para assegurar uma avaliação completa. Um teste novo e mais sensível para cadeias leves livres séricas e uma avaliação da razão de cadeias leves kappa para lambda aumenta a sensibilidade para a detecção de gamopatias monoclonais.

Um teste urinário para a proteína Bence Jones complementa a imunoeletroforese sérica. Pacientes podem ter proteinúria de Bence Jones mesmo na ausência de um componente M na imunoeletroforese sérica. Verifica-se a presença de proteinúria de Bence Jones no rim do mieloma, na amiloidose, na doença por deposição de cadeias leves, no linfoma ou, em certas ocasiões, na gamopatia monoclonal de significância incerta. No entanto, muitos pacientes com amiloidose sistêmica têm uma imunoeletroforese sérica normal e nenhuma proteinúria de Bence Jones (Capítulo 193).

Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos

A detecção do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) permitiu o reconhecimento mais precoce e definitivo de uma das causas mais comuns de glomerulonefrite de rápida progressão. A pesquisa do ANCA, quando confirmada por ensaios de imunoabsorção ligados a enzima (ELISA), é altamente sensível e específica para o diagnóstico de um grupo de vasculites (Capítulo 278). Os anticorpos são

detectados no soro dos pacientes afetados e produzem dois padrões distintos de coloração – a coloração perinuclear (p-ANCA) e a coloração citoplasmática (c-ANCA). Ambos os antígenos apresentam distribuição citoplasmática, e o primeiro padrão representa um artefato do método de fixação. O antígeno do p-ANCA é a mieloperoxidase, enquanto o do c-ANCA é a proteinase-3. p-ANCA está associado a poliangiite microscópica, glomerulonefrite crescêntica idiopática ou síndrome de Churg-Strauss (Capítulo 278). A sorologia do c-ANCA frequentemente está correlacionada à doença clássica da granulomatose de Wegener (Capítulo 278). A imunofluorescência é altamente sensível, mas não específica, a menos que usada com ELISA e Western blotting. No ambiente clínico adequado, pode-se evitar a necessidade de biópsia renal. A coloração por anticorpos antimembrana basal glomerular (MBG) também pode ser observada quando a pesquisa de ANCA é positiva, mas seu significado permanece incerto. Especula-se que a exposição ao antígeno de Goodpasture, em consequência de lesão glomerular, resulte na formação de anticorpos antiMBG como processo secundário.

Anticorpo Antimembrana Basal Glomerular

Anticorpos anti-GBM são autoanticorpos ao antígeno Goodpasture, que reside em um domínio da cadeia α do colágeno tipo 4. O diagnóstico precoce e preciso da síndrome de Goodpasture pode ser estabelecido por imunofluorescência e confirmado pela análise por Western blotting.

Crioglobulinas

As crioglobulinas (Capítulo 193) são imunoglobulinas termolábeis do tipo monoclonal (crioglobulinemia tipo I); na crioglobulinemia tipo II e tipo III, a mistura de imunoglobulinas inclui uma com atividade de fator reumatoide contra IgG. As crioglobulinas do tipo I e do tipo II têm mais tendência a estar associadas à doença clínica, particularmente quando presentes em títulos mais elevados. Na crioglobulina tipo II, o componente monoclonal exibe atividade de fator reumatoide, e com frequência, constitui um componente κM da IgM. A crioglobulinemia do tipo III tem menor importância clínica. A crioglobulinemia tipo I é observada na macroglobulinemia de Waldenström e no mieloma múltiplo (Capítulo 193); o tipo II, na hepatite C (Caps. 150 e 151), na síndrome de Sjögren (Capítulo 276), nos linfomas (Caps. 191 e 192) e no LES (Capítulo 274); e o tipo III, na hepatite C (Caps. 150 e 151), nas infecções crônicas e nas doenças inflamatórias. Quando a crioglobulinemia está associada à hepatite C, o RNA do vírus de hepatite C (HCV) é concentrado no crioprecipitado; o diagnóstico pode ser obtido por teste de RNA do crioprecipitado a 37° C.

Outras Sorologias

A nefropatia membranosa está associada à infecção crônica pelo vírus da hepatite B com antigenemia por antígenos de superfície do patógeno (Capítulo 151). Em certas ocasiões, pode-se observar a presença de poliarterite nodosa clássica (Capítulo 278) na infecção crônica pelo vírus da hepatite B, frequentemente com antigenemia por antígenos virais e de superfície.

A sorologia da hepatite C está associada a uma variedade de entidades renais, incluindo crioglobulinemia, glomerulonefrite membrano- proliferativa e nefropatia membranosa. A avaliação pode incluir a pesquisa de anticorpos, bem como um ensaio para a detecção do RNA do HCV. Ocasionalmente, a análise de RNA do HCV pode necessitar ser conduzida no crioprecipitado a 37° C.

A nefropatia quando concomitante ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 123) está associada à síndrome nefrótica e à insuficiência renal aguda. Dentro do contexto clínico apropriado, a sorologia do HIV e a determinação dos títulos virais constituem exames adequados para ambas as síndromes clínicas.

Infecção estreptocócica pode ser confirmada como causa de glomerulonefrite pós-infecciosa (Capítulo 123) com um teste anti-DNase ou antiestreptolisina. Ensaios sorológicos realizados durante a fase aguda e a fase de convalescência da doença são feitos para confirmar a infecção recente.

Velocidade de Hemossedimentação Eritrocitária

A determinação da velocidade de hemossedimentação eritrocitária (VHS) é um exame relativamente inespecífico para a avaliação da doença renal. Com frequência, a VHS elevada indica vasculite sistêmica (Capítulo 278), mieloma múltiplo (Capítulo 193) e neoplasia maligna como causa de base. No entanto, a VHS é aumentada na síndrome nefrótica (Capítulo 123), incluindo a nefropatia diabética (Capítulo 126).

Exames de Imagens não Invasivos

Várias técnicas de diagnóstico por imagem podem auxiliar a avaliação das doenças renais. É importante notar que radiografias simples e pielografia intravenosa foram substituídas pela ultrassonografia renal e tomografia computadorizada (TC) para a avaliação do tamanho dos rins e a detecção de tumores e cálculos.

Ultrassonografia Renal

A ultrassonografia, que é o estudo por imagem renal mais amplamente usado (Fig. 116-11), fornece informações confiáveis com relação a obstrução, tamanho renal, presença de massas e ecotextura renal. Entretanto, o exame exibe uma sensibilidade de apenas 90% para a detecção de hidronefrose e não é suficiente para a exclusão definitiva de obstrução. Além disso, a ultrassonografia não é capaz de detectar a existência de cálculos nos ureteres e na bexiga e tem utilidade limitada na avaliação dos cálculos renais. O Doppler permite a avaliação dos vasos renais e do índice de resistividade.

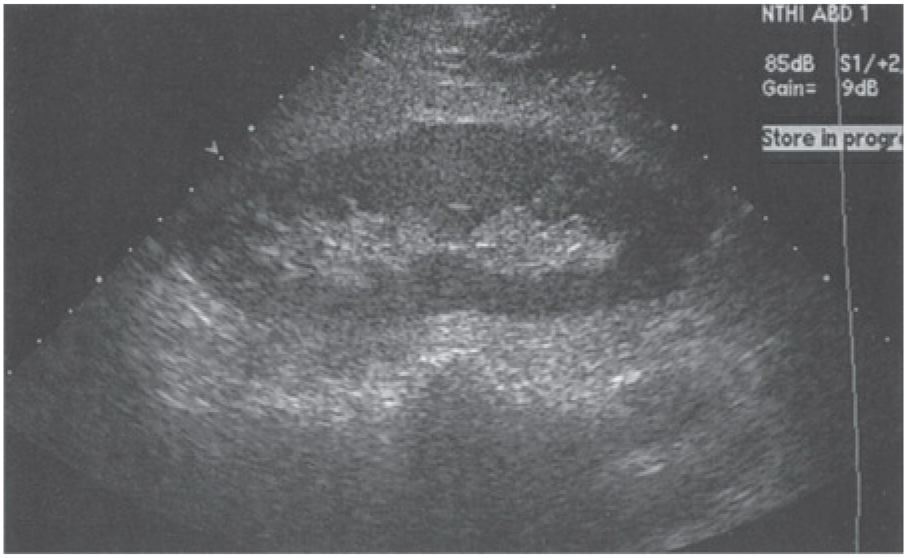

FIGURA 116-11 Ultrassom renal sagital normal.
O córtex é hipoecoico comparado com a gordura ecogênica contendo o seio renal. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

Tomografia Computadorizada

Uma TC dos rins, do ureter e da bexiga tornou-se o exame de escolha para a detecção de cálculos renais (Capítulo 128), em virtude de sua capacidade de detectar todos os tipos de cálculos, incluindo os de ácido úrico e os não obstrutivos presentes nos ureteres (Fig. 116-12). Os tumores renais podem ser avaliados utilizando-se TC contrastada ou ultrassonografia renal. A angiografia TC com contraste radiológico iodado pode avaliar possível estenose arterial renal (Capítulo 127) com uma precisão comparável à angiografia por ressonância magnética (RM).

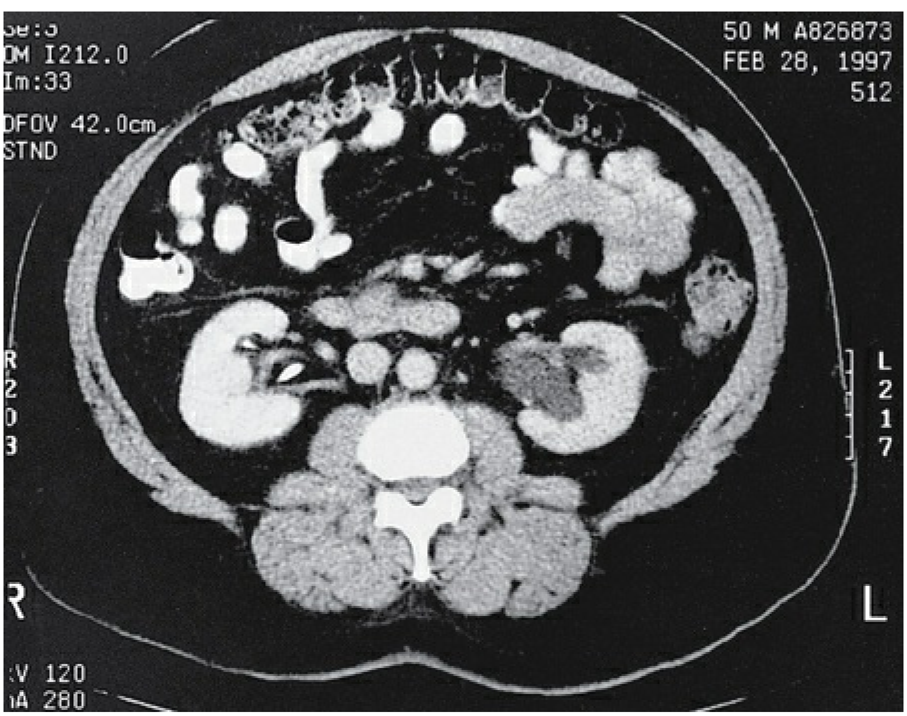

FIGURA 116-12 Excreção retardada do rim esquerdo após cálculo distal.
Tomografia computadorizada com aumento de contraste indica pelve renal esquerda dilatada. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

Angiografia por Ressonância Magnética

Imagem por ressonância magnética (IRM) com angiografia RM (Fig. 116-13) é altamente sensível para detectar doenças renovasculares ateroscleróticas (Capítulo 127), mas tende a superestimar o grau de estenose. Sua precisão na detecção de displasia fibromuscular, no entanto, é menos validada. A ressonância magnética também pode ser utilizada na avaliação de tumores renais. A IRM não requer material de contraste iodado, mas agentes de contraste com base gadolínica para estudos vasculares, os quais estão associados à síndrome de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com insuficiência renal (Capítulo 275).

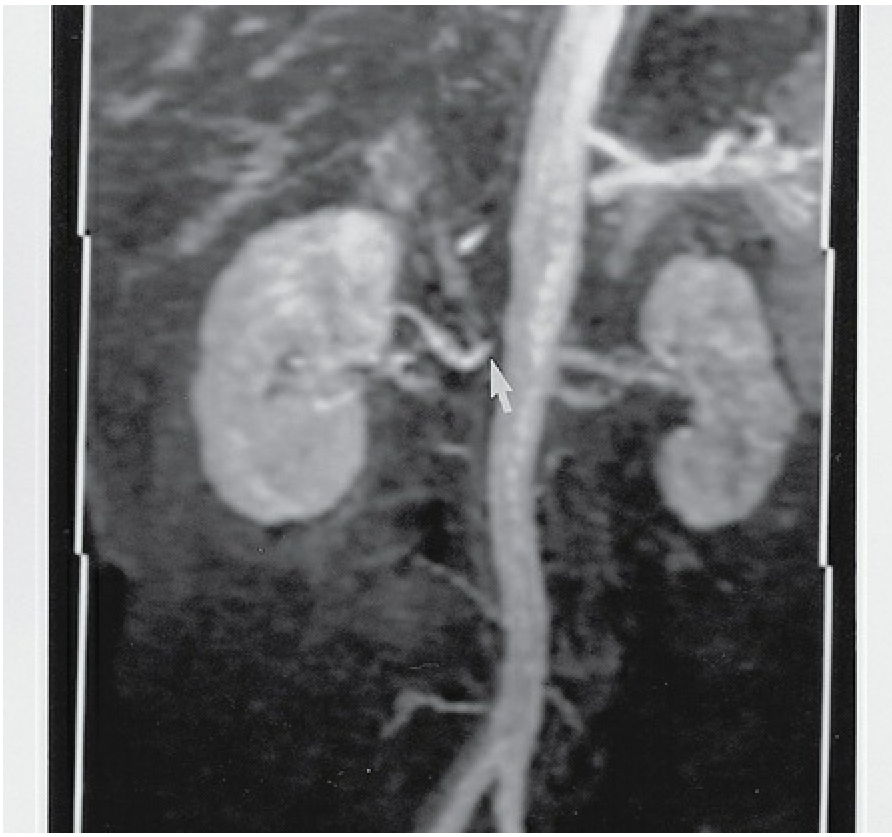

FIGURA 116-13 Angiografia por ressonância magnética. Imagem tridimensional coronal mostra estenose arterial renal direita *(seta)*. (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

Renografia

A captação de DTPA marcado com ^{99m}Tc como marcador da TFG e de mercaptoacetil triglicina pelos rins como marcador do fluxo sanguíneo renal pode ajudar a avaliar pacientes com suspeita de doença vascular renal. No entanto, nenhuma é comumente usada agora que a angiografia por TC e angiografia por RM estão amplamente disponíveis.

Avaliação Invasiva

Angiografia Renal

A arteriografia renal, que é o principal padrão na avaliação da estenose arterial renal (Capítulo 127), também é usada para a avaliação de malformações arteriovenosas, poliarterite nodosa e outras lesões vasculares dos rins. Este exame invasivo utiliza meio de contraste iodado e apresenta um pequeno risco de doença ateroembólica (Capítulo 127). A angioplastia terapêutica e a colocação de *stent* podem ser efetuadas por ocasião da angiografia.

Biópsia Renal

A biópsia renal geralmente é realizada percutaneamente com ultrassom em tempo real ou orientação por TC. O risco de sangramento necessitando de transfusão é de 1 a 2% em pacientes sem coagulopatia. A abordagem transjugular pode ser utilizada em pacientes com risco elevado de sangramento. As indicações atuais para biópsia renal são as seguintes:

1. Glomerulite rapidamente progressiva. A biópsia é geralmente indicada para vasculite relacionada a ANCA a menos que o caso seja clássico, tais como cilindros hemáticos e disfunção renal. Para pacientes com crioglobulinemia e LES, a biópsia é recomendada para estratificar pacientes antes da terapia.
2. LES com envolvimento renal para categorizar o grau de nefropatia, que não pode ser avaliado com base em critérios clínicos (Fig. 116-14). Uma biópsia repetida é indicada se uma mudança na terapia imunossupressora for planejada e o quadro clínico for ambíguo (p. ex., creatinina sérica, sedimento urinário e proteinúria estão controlados, mas a titulação de anticorpos anti-DNA ainda está alta).

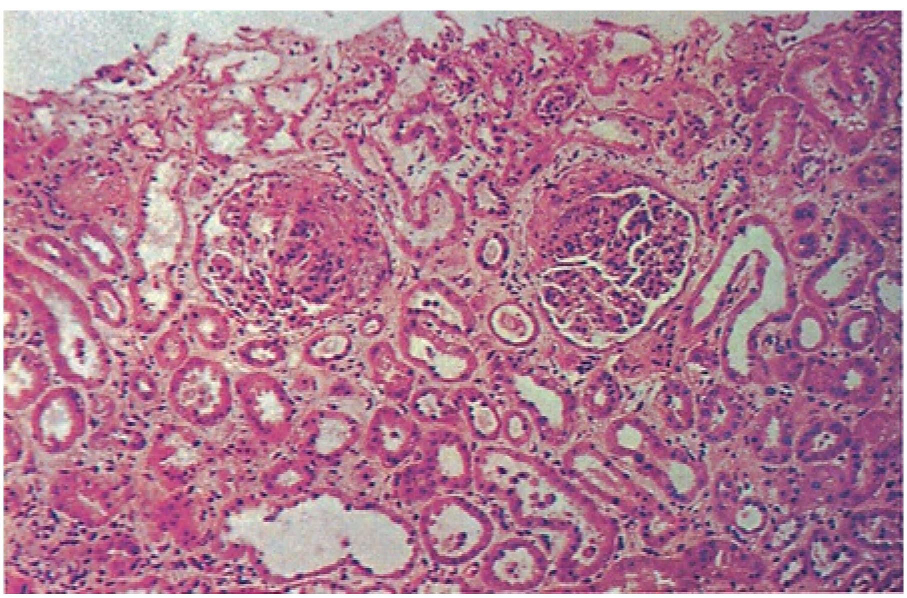

FIGURA 116-14 Lúpus eritematoso sistêmico.
Essa amostra de biópsia renal mostra alteração proliferativa e formação de crescentes em ambos os glomérulos (coloração hematoxilina e eosina; magnificação, 116 ×). (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

3. Síndrome nefrótica sem causa óbvia. Na síndrome nefrótica infantil, utiliza-se rotineiramente a corticoterapia empírica, devido à elevada prevalência da doença por lesão mínima responsiva aos esteroides. Em adultos, a abordagem geralmente é de

usar a biópsia para guiar a terapia adequada (Fig. 116-15).

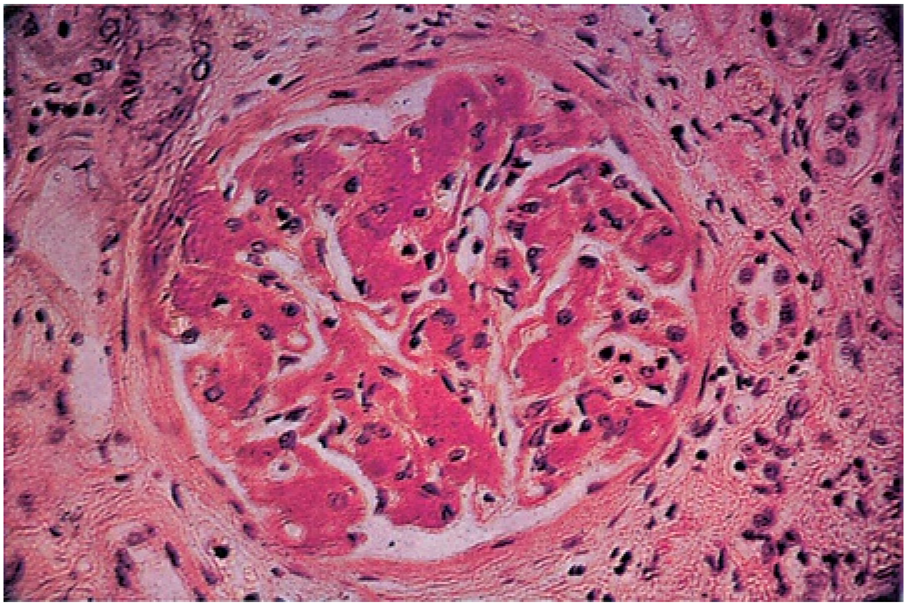

FIGURA 116-15 Amiloidose renal.
O glomérulo mostra deposição de amiloide, corado por vermelho Congo, nos capilares glomerulares (magnificação, 330 ×). (Extraído de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Londres: Mosby; 2000.)

4. Insuficiência renal não explicada por qualquer causa, especialmente se a terapia imunossupressora for contemplada. Pacientes com insuficiência renal adquirida em hospital raramente requerem biópsia renal.
5. A proteinúria não explicada abaixo da faixa nefrótica para excluir a nefrose em evolução. A biópsia é recomendada se a proteinúria exceder 1 g por 24 horas ou ocorrer em um ambiente de TFG reduzido.
6. Transplante renal com insuficiência renal aguda e crônica, em que a informação obtida de biópsia pode ser fundamental na orientação do diagnóstico e do tratamento.

Principais síndromes renais

A doença renal pode ser dividida de forma lógica em grandes categorias superpostas, que são utilizadas para caracterizar as síndromes renais mais comuns.

Lesão Renal Aguda

A lesão renal aguda (Capítulo 122) é uma síndrome na qual a filtração glomerular diminui durante um período de horas a dias. A melhor abordagem para o paciente com insuficiência renal aguda consiste na investigação das causas pré-renais, renais e pós-renais. Os casos de insuficiência renal aguda no hospital têm, em sua maioria, etiologia hemodinâmica ou tóxica. A avaliação cuidadosa e sistemática do paciente deve começar com anamnese e exame físico minuciosos, seguidos de testes laboratoriais e frequentemente um teste por imagem, tal como uma ultrassonografia renal.

Síndrome Nefrítica

A síndrome nefrítica aguda constitui uma manifestação incomum, porém grave, da glomerulonefrite aguda (Capítulo 123). O aspecto essencial da síndrome nefrítica aguda consiste na presença de cilindros hemáticos e hemácias dismórficas, apesar de sua ausência não excluir a síndrome. A síndrome nefrítica aguda pode ser causada por qualquer das glomerulonefropatias rapidamente progressivas, todas elas exigindo avaliação urgente e internação do paciente.

Síndrome Nefrótica

A síndrome nefrótica (Capítulo 123) caracteriza-se pela presença de proteinúria acima de 3,5 g/dia/1,73 m^2, acompanhada por edema, hipertensão e hiperlipidemia. Outras consequências incluem a predisposição à infecção e hipercoagulabilidade. Em geral, as doenças associadas à síndrome nefrótica não causam lesões renais agudas, embora a lesão renal aguda possa ser vista na doença de lesões mínimas, nefropatia associada ao HIV e trombose da veia renal bilateral (Capítulo 127). As causas de síndrome nefrótica idiopática primária por ordem decrescente de prevalência incluem: a glomeruloesclerose focal e segmentar, a nefropatia membranosa, a doença de lesões mínimas e a glomerulonefrite membranoproliferativa. Causas secundárias de síndrome nefrótica incluem nefropatia diabética (Capítulo 126), amiloidose (Capítulo 194) e LES (Capítulo 274) com nefropatia membranosa.

Doenças Tubulointersticiais

As doenças tubulointersticiais (Capítulo 124) variam na sua manifestação, desde a insuficiência renal aguda até a disfunção renal crônica, que se apresenta sob a forma de insuficiência renal leve assintomática (Tabela 116-2). Com frequência, o sedimento urinário contém quantidades entre pequenas e moderadas de proteinúria, geralmente inferiores a 1 g/dia, além de leucócitos, hemácias, células tubulares e cilindros leucócitários. Os cilindros hemáticos são raros na nefrite intersticial aguda e mais característicos de doença glomerular.

Tabela 116-2

Principais causas de doença tubulointersticial
Necrose tubular aguda tóxica e isquêmica
Nefrite intersticial alérgica
Nefrite intersticial secundária à doença vascular de colágeno relacionada a complexo imune, tais como doença de Sjögren ou lúpus eritematoso sistêmico
Doenças granulomatosas: sarcoidose, nefrite tubulo intersticial com uveíte
Lesão tubular relacionada a pigmento: mioglobulinúria, hemoglobinúria

Hipercalcemia com nefrocalcinose
Obstrução tubular: medicamentos tais como indinavir, ácido úrico na síndrome de lise tumoral
Mieloma renal ou nefropatia de cilindros
Nefrite intersticial relacionada a infecções: espécies de *Legionella*, *Leptospira*
Doenças infiltrativas, tais como linfoma

Doenças Vasculares do Rim

As doenças vasculares do rim podem ser divididas em obstrução dos vasos de grande calibre e doenças dos vasos de médio e pequeno calibres (Capítulo 127). A doença vascular renal é uma causa comum de hipertensão, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Cerca de 90% dos casos de estenose arterial renal são ateroscleróticos em sua origem, com a maioria dos casos remanescentes causada pela displasia fibromuscular, que é mais comum em mulheres de 20 a 50 anos. Doenças dos vasos de médio calibre incluem a poliarterite nodosa clássica, que é observada em pacientes com hepatite B, infecção por HIV e, raramente, hepatite C. Os sintomas consistem em dor abdominal, hipertensão e insuficiência renal leve, frequentemente acompanhados por sedimento benigno; achados diagnósticos incluem microaneurismas na bifurcação das artérias de tamanho médio. Outras doenças envolvendo pequenos vasos incluem a doença ateroembólica (Capítulo 127), que é vista espontaneamente ou após a arteriografia ou cirurgia; esta síndrome afeta tipicamente os rins, o trato gastrointestinal e as extremidades inferiores, mas também pode envolver o sistema nervoso central quando o arco aórtico é afetado.

As microangiopatias trombóticas incluem a síndrome hemolítico-urêmica e a púrpura trombótica trombocitopênica (Capítulo 174). A púrpura trombocitopênica está associada a um inibidor adquirido contra uma protease ou à ausência hereditária congênita da enzima, que cliva multímeros de von Willebrand de grande peso molecular. A síndrome hemolítica urêmica é causada por lesão endotelial induzida pela toxina Shiga, liberada durante a infecção por *Escherichia coli*, tipo 0157:H7. A síndrome de anticorpo antifosfolipídico (Capítulo 179) pode causar trombose dos vasos de grande calibre e estenose, bem como microangiopatia trombótica com proteinúria, hipertensão e insuficiência renal. A crise renal da esclerodermia é uma manifestação da esclerose sistêmica (Capítulo 275) e, quando não tratada, tem uma evolução inexorável para a insuficiência renal terminal.

Necrose Papilar

A necrose aguda da papila renal está associada com anemia falciforme (Capítulo 166), nefropatia analgésica (Capítulo 124), nefropatia diabética (Capítulo 126) e pielonefrite obstrutiva (Capítulo 125). Na doença falciforme (Capítulo 166), o meio hipóxico e

hipertônico da medula interna promove a falcização, e a falcização crônica nos vasos retos resulta em isquemia medular. Consumo maciço e prolongado de analgésicos, especialmente uma combinação de aspirina, cafeína e acetaminofeno, está associado a nefrite intersticial crônica e predisposição à necrose papilar (Capítulo 124); acredita-se que a isquemia medular seja causada pela inibição de prostaglandinas vasodilatadoras pela aspirina, e a toxicidade direta é atribuída aos metabólitos da fenacetina. Semelhantemente, acredita-se que a perfusão medular seja comprometida na nefropatia diabética (Capítulo 126) e pielonefrite obstrutiva (Capítulo 125).

As manifestações clínicas da necrose papilar podem incluir dor nos flancos e hematúria. Se a papila estiver esfacelada, a obstrução pode ocorrer na pelve renal ou uretra do rim afetado, com dor referida migrando do flanco ao escroto. Uma papila esfacelada pode precipitar franca insuficiência renal se a função do rim contralateral estiver prejudicada ou se a obstrução ocorrer no nível da bexiga ou uretra (Capítulo 125).

Classicamente, a necrose papilar é diagnosticada em uma pielografia excretora, como um defeito caliceal após o esfacelamento da papila, mas a TC com contraste é igualmente boa para lesões avançadas. Entretanto, se a papila necrótica for retida, o defeito será mais sutil. Carcinoma celular transicional (Capítulo 203) pode ocorrer com a necrose papilar ou pode simular seu aparecimento. A obstrução, se presente, deve ser aliviada, mas o tratamento está limitado ao controle da dor e hidratação.

Doença Renal Crônica

A doença renal crônica é definida pela presença de lesão renal ou TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m^2 durante mais de três meses, incluindo os cinco estágios (Tabela 116-3). A insuficiência renal é definida pela presença de anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo anomalias na composição do sangue ou da urina ou alterações observáveis nos exames por imagem. A microalbuminúria é definida pela excreção de 30 a 300 mg de albumina num período de 24 horas. De acordo com as estimativas, 12% da população adulta dos Estados Unidos apresenta excreção urinária anormal de albumina, cuja frequência aumenta com a idade. A insuficiência renal é definida tanto por uma TFG inferior a 15 mL/min/1,73 m^2, a qual se acompanha de sinais e sintomas de uremia, quanto pela necessidade de instituir a terapia de reposição renal para tratamento das complicações da redução da TFG. A doença renal terminal inclui pacientes tratados com diálise ou submetidos a transplante, independentemente do nível da TFG.

Tabela 116-3

Estádios da doença renal crônica*

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO	TFG (mL/min/1,73 m^2)
1	Dano renal com TFG normal ou ↑	≥90
2	Dano renal com TFG leve ou ↓	60-89
3	TFG moderado ↓	30-59
4	TFG severa ↓	15-29
5	Insuficiência renal	<15 (ou diálise)

TFG = taxa de filtração glomerular.

*Doença renal crônica é definida como dano renal ou TFG <60 mL/min./1,73 m^2 por ≥3 meses. A insuficiência renal é definida pelas anormalidades patológicas ou presença de marcadores de lesão renal, incluindo anomalias na composição do sangue ou da urina ou exames por imagem.

De http://www.kidney.org/kidneydisease/ckd/knowGFR.cfm. Acessado em 31 de janeiro de 2010.

Os pacientes com doença renal crônica devem ser encaminhados a um nefrologista. A assistência a esses pacientes deve ter por objetivo retardar a evolução da doença, otimizar o tratamento médico e proceder a uma transição imperceptível para a terapia de reposição renal (Capítulo 132). Os cuidados devem incluir controle ideal da pressão arterial, uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina, quando indicados, aconselhamento nutricional, controle cuidadoso dos níveis de cálcio e de fósforo, monitoração dos níveis de hormônio paratireoidiano e tratamento da anemia com eritropoietina e suplementos de ferro. O encaminhamento precoce para a colocação de acesso para diálise e o início da avaliação para transplante (Capítulo 133) constituem componentes importantes da assistência a pacientes com doença renal crônica.

Leituras sugeridas

Abboud, H., Henrich, W. L. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:56–65. *Diretrizes de tratamento para retardar a progressão da doença renal avançada e preparar para a terapia de substituição renal.*

James, M. T., Hemmelgarn, B. R., Tonelli, M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010; 375:1296–1309. *Análise.*

Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (DOQI) Guidelines. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/index.cfm. Accessed Dec. 13, 2010. *Uma fonte atualizada periodicamente de consensos para a gestão da doença renal crônica*

Poff, J. A., Hecht, E. M., Ramchandani, P. Renal imaging in patients with renal impairment. *Curr Urol Rep*. 2011; 12:24–33. *Sugestões para a escolha de estudos para minimizar os efeitos adversos do meio de contraste.*

Tonelli, M., Muntner, P., Lloyd, A., et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 154:12–21. *A combinação de proteinúria e TFG estimada é eficaz para a estratificação de risco.*

117

Estrutura e função dos rins

Qais Al-awqati and Jonathan Barasch

O rim regula a composição iônica e o volume dos fluidos corporais, a excreção de resíduos nitrogenados, a eliminação de moléculas exógenas (p. ex., muitos medicamentos), a síntese de vários hormônios (p. ex., eritropoietina) e o metabolismo de proteínas de baixo peso molecular (p. ex., insulina). Compatível com uma variedade de responsabilidades, o rim recebe cerca de 25% do débito cardíaco. A anatomia espessa do rim é notável por aproximadamente 150 g e um formato característico de feijão, com dimensões aproximadas de 11 × 6 × 2,5 cm. No bisseccionamento, uma estrutura espessa simples é evidente com um córtex externo e uma medula mais central que se afunila em múltiplas papilas nos ápices das chamadas pirâmides (Fig. 117-1).

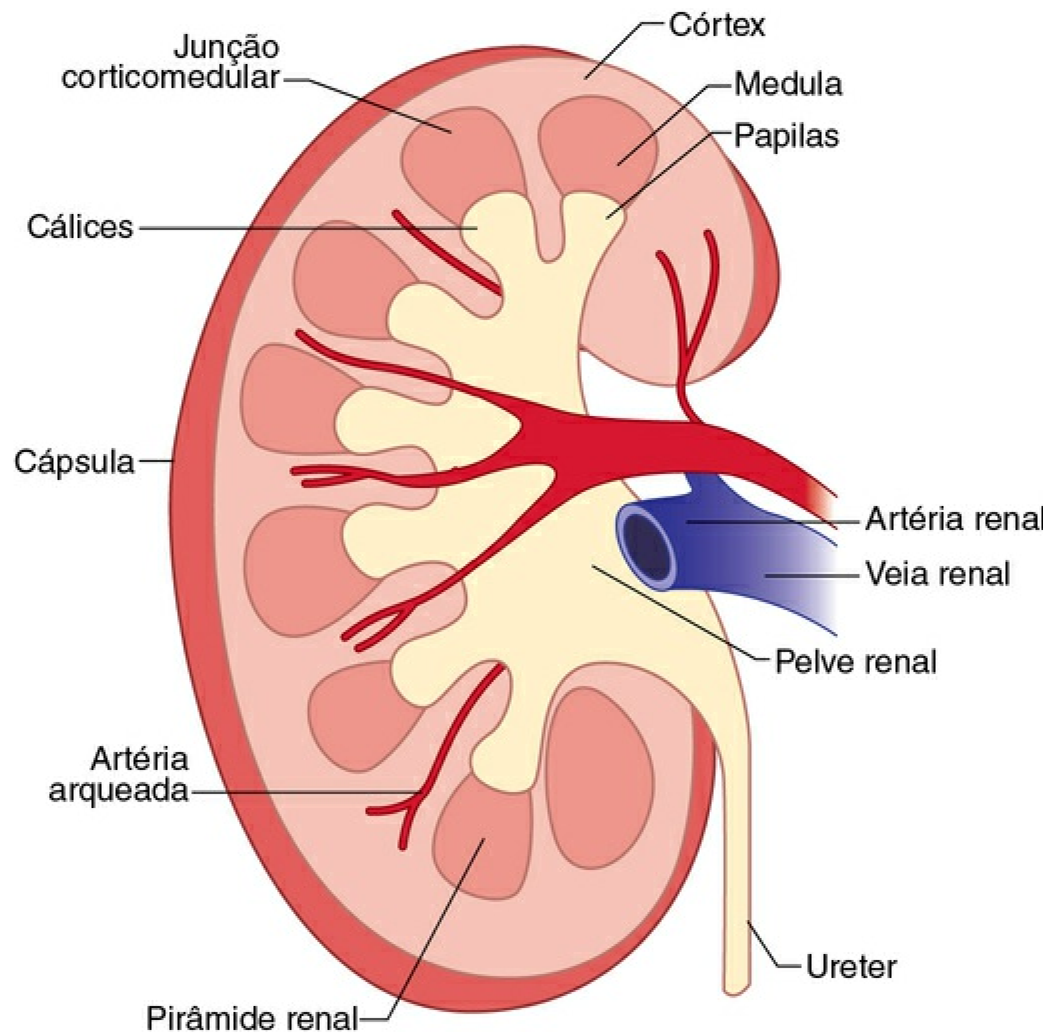

FIGURA 117-1 Seção sagital do rim humano mostrando a anatomia espessa e a organização.

Entender o rim, no entanto, requer valorização da intricada microestrutura que suporta suas funções complexas. O rim é um órgão composto de aproximadamente 1 milhão de unidades funcionais essencialmente idênticas chamadas de *néfrons*. Todas as funções do rim são realizadas por cada néfron individual, e, na primeira aproximação, todos os néfrons são independentes uns dos outros, pois têm suas próprias inervações e fornecimento sanguíneo. O néfron é composto de duas subunidades funcionais, o glomérulo e os túbulos e ductos seguintes (Fig. 117-2). O glomérulo se inicia com a ramificação das arteríolas aferentes, e uma artéria final correspondente à artéria renal, até um tufo de capilares. Os capilares glomerulares invaginam um epitélio com células epiteliais viscerais adjacentes ao capilar e as células epiteliais parietais fora deste tufo. O espaço entre as camadas epiteliais é o espaço urinário. O endotélio capilar glomerular fenestrado, a membrana basal de intervenção e os processos podocitários do epitélio visceral, os chamados podócitos, compõem a barreira de filtração glomerular. O equilíbrio de pressões hidrostáticas e oncóticas leva à extrusão de um filtrado livre de proteínas através desta barreira para o espaço urinário. O espaço urinário então leva a uma série de túbulos e ductos: o túbulo proximal, a alça fina de Henle, a alça espessa de Henle, o túbulo convoluto distal, o ducto coletor cortical e o ducto coletor medular. O ducto coletor papilar se esvazia através da papila renal para a pelve renal e depois para a uretra. O leito capilar glomerular coalesce para formar a arteríola eferente, um vaso que é muito sensível à angiotensina II, e então aos capilares peritubulares (proximais). Esse

sistema permite a constrição da arteríola eferente para regular a reabsorção tubular proximal, como descrito adiante.

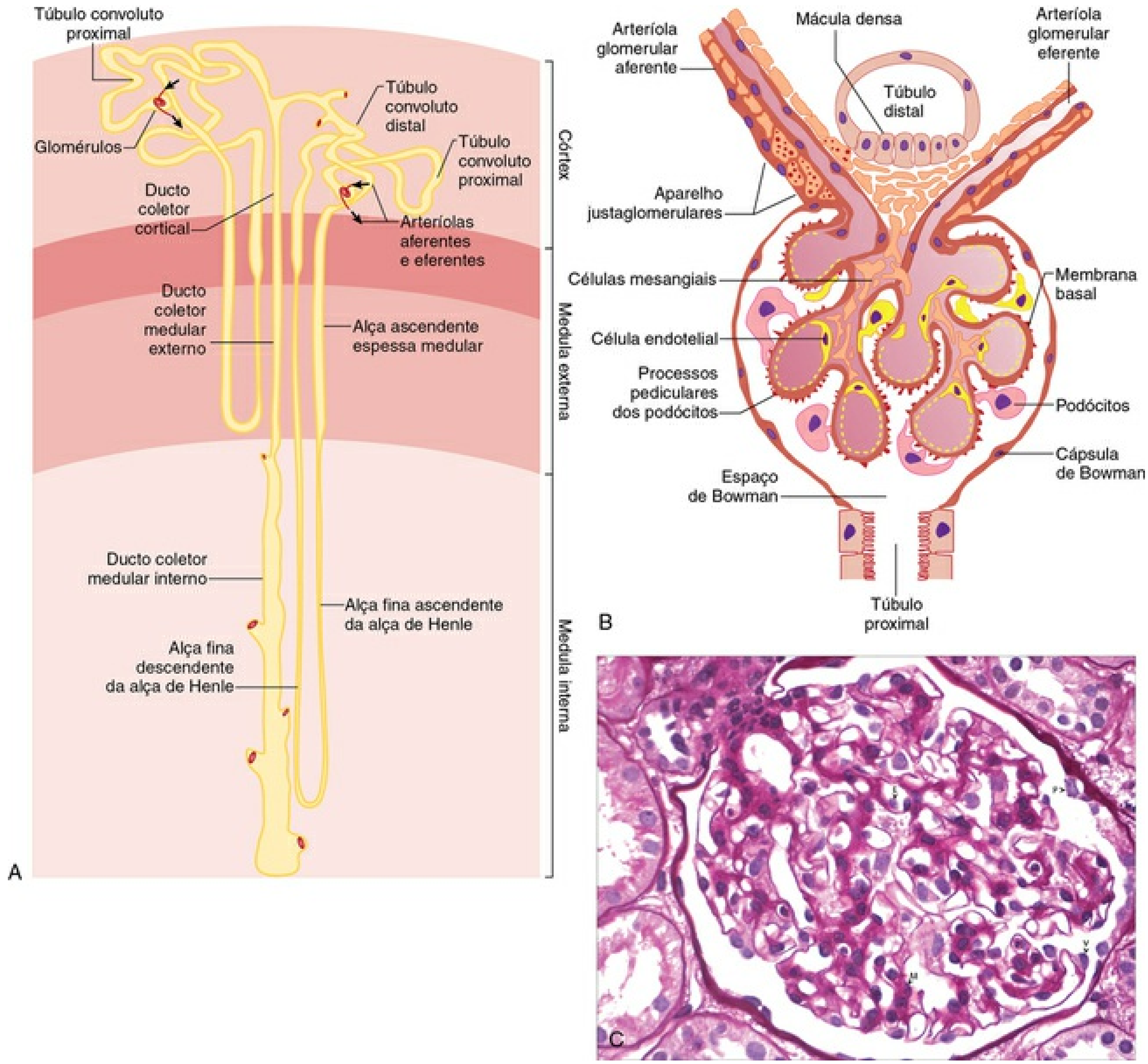

FIGURA 117-2 Estrutura do néfron.
A, Componentes dos néfrons corticais e justaglomerulares. **B,** Anatomia do glomérulo. **C,** Microscopia ótica de um glomérulo humano. E = célula endotelial; M = célula mesangial; P = célula epitelial parietal; V = célula epitelial visceral. (**C,** Cortesia de Dr. Glen Markowitz)

O néfron regula a homeostase por três ações. Primeiro, nos glomérulos, os néfrons produzem até 120 mL/min de um ultrafiltrado de sangue. Segundo, em segmentos diferentes do néfron, a composição do filtrado é alterada pela transferência de quase 99% de seus componentes (p. ex., glicose, NaCl, água) do lúmen ao sangue. Terceiro, eletrólitos adicionais (p. ex., NH_4^+, K^+, HCO_3^-) são secretados do sangue ao lúmen.

Para realizar essas funções cada segmento de néfron, com exceção dos ductos coletores, é composto de um único tipo de célula epitelial cuja superfície luminal ou apical (em frente à urina) e superfície basolateral (em frente ao sangue) expressam de maneira diferente várias proteínas e lipídios. Por exemplo, a membrana apical muitas vezes tem microvilos ou cílios, enquanto a membrana basolateral não tem. A endocitose

e a exocitose polarizada apical são muitas vezes importantes na regulação do número de proteínas de transporte na superfície apical. Além disso, epitélios estão conectados um ao outro por junções apertadas, que conferem uma permeabilidade iônica característica na folha epitelial. O transporte transepitelial ocorre em grande parte através da célula, mas o transporte através da junção apertada (a *via paracelular*) também pode ser importante em diferentes segmentos do túbulo. Por exemplo, o transporte de Na começa com a entrada na superfície luminal para baixo através de um gradiente eletroquímico, enquanto sua saída na superfície basolateral é para cima e requer a hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP). A Na^+, K^+-ATPase está localizada na superfície basolateral de todos os epitélios, e todo o transporte "ativo" consome energia e é direta ou indiretamente acoplado a ele, com exceção do transporte de H^+. Cada segmento tem uma composição distinta de canais, carregadores e ATPases, e cada segmento é regulado por sensores químicos e físicos diferentes, então a "urina final" contém os componentes que devem ser descartados para manter a constância da composição corporal.

O rim regula o volume de fluido extracelular ao regular seu teor de sódio

A filtração de 180 L/dia contendo 24.000 mEq de Na^+ é seguida da reabsorção de mais de 99% do Na^+ filtrado. A reabsorção de Na^+ é responsável por mais de 90% do oxigênio consumido pelo rim. A reabsorção de Na^+ é regulada por receptores de volume, que são localizados na artéria carótida e aumentam a produção β-simpática, que, por sua vez, libera renina, uma protease aspartato das células granulares do aparato justaglomerular. As células que liberam renina estão perto das arteríolas aferentes, onde a renina cliva angiotensinogênio em angiotensina I, que é então convertida localmente em angiotensina II. A angiotensina II se liga aos receptores de angiotensina e contrai as arteríolas eferentes, afetando assim a hemodinâmica glomerular. O aumento da pressão hidrostática dentro dos capilares glomerulares leva à formação de um ultrafiltrado do plasma. Conforme a filtração continua, uma solução oncoticamente ativa, rica em proteína no capilar, se opõe à pressão hidrostática capilar glomerular até que um equilíbrio de pressão seja atingido antes da arteríola eferente ser alcançada. Consequentemente, a angiotensina II pode não transformar muito a taxa de filtração glomerular (TFG), mas pode aumentar a reabsorção proximal reduzindo a pressão hidrostática e aumentando a pressão oncótica nos capilares peritubulares que circundam o túbulo proximal em um plexo, favorecendo assim a reabsorção de água e solutos, tais como a ureia.

O filtrado glomerular então entra na porção tubular do néfron, onde o Na^+ atravessa a célula penetrando na membrana apical através de um cotransportador ou de um contratransportador, ou através de um canal de Na^+, dependendo dos mecanismos específicos dos segmentos diferentes. Na membrana apical do túbulo proximal, um trocador de Na^+/H^+ (NHE_3), um transportador de glicose acoplado a Na e um cotransportador de fosfato e aminoácidos acoplado a Na^+ estão presentes. Subsequentemente, o Na^+ é ativamente transportado pela Na^+, K^+-ATPase basolateral

para o espaço paracelular, resultando então em hipertonicidade local, que causa osmose através de junções apertadas de baixa resistência dos segmentos iniciais do túbulo proximal (Fig. 117-3).

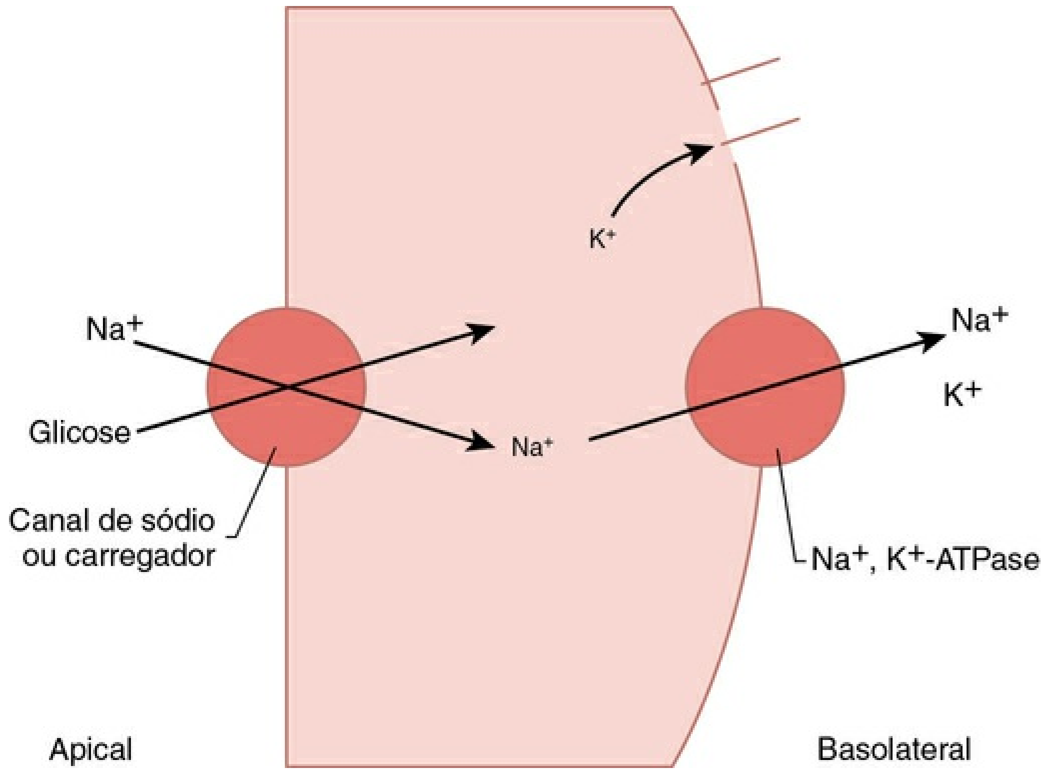

FIGURA 117-3 Reabsorção de sódio na célula tubular proximal.

Na porção espessa ascendente de Henle, o Na^+ é reabsorvido por um cotransportador NaK-2Cl. A força motriz deste carregador neutro permite que o Na^+ e Cl^- entrem na célula, mas K^+ é então reciclado através da membrana apical, resultando assim na despolarização do potencial da membrana transepitelial. No túbulo convoluto distal, Na^+ é reabsorvido por um cotransportador sensível à tiazida, que conduz Na^+ e Cl^- em uma estreita estoiquiometria 1:1. O Na^+ sai como sempre pela Na^+, K^+-ATPase, mas há também um trocador basolateral Na/Ca. Neste curto segmento, a mácula densa ajuda a controlar a TFG, ao regular a liberação de renina através da secreção de adenosina e prostaglandinas.

Nas células principais do ducto coletor, a aldosterona, derivada da zona glomerulosa do córtex suprarrenal, aumenta a reabsorção dos últimos 50 a 100 mEq/dia de Na^+ remanescentes no lúmen, ao aumentar o número de canais de Na^+ abertos (ENac), ativando a expressão de α-subunidades, e aumentando a atividade da Na^+, K^+-ATPase basolateral. A aldosterona é o regulador crítico final do equilíbrio de Na^+.

Uma série de passos que regulam a reabsorção de Na^+ pode ser combatida pelo peptídeo natriurético atrial (ANP), que é liberado do átrio em resposta à sobrecarga de volume. O ANP aumenta a filtração no glomérulo ao dilatar a arteríola aferente, aumentando assim a pressão capilar glomerular e diminuindo a pressão oncótica. Além disso, o ANP aumenta a excreção de Na^+ ao inibir a liberação da renina, a produção de aldosterona e a reabsorção tubular de Na^+ no ducto coletor terminal.

O rim regula a osmolaridade do fluido corporal ao regular seu teor de água

A água se move livremente entre todas as células e compartimentos do corpo, e sua concentração, ou osmolaridade, é estritamente regulada para prevenir as células de incharem ou contraírem. O rim regula o teor de água ao variar a osmolaridade da urina. Pode diluir a urina ao reabsorver Na^+ sem água na alça ascendente espessa, túbulo distal e ducto coletor. Por outro lado, o NaCl absorvido e a ureia fornecem uma região hiperosmótica na medula, onde o fluxo sanguíneo limitado mantém um gradiente osmótico. Para concentrar a urina, a água é removida do filtrado por esse gradiente osmótico, conforme ela passa através dos túbulos coletores corticais e medulares.

Hormônio antidiurético (ADH), também chamado de *vasopressina*, é um componente crítico da reabsorção de água. A neuro-hipófise libera ADH como resultado da ativação de canais Trvp1, que respondem ao encolhimento celular causado por mudanças na osmolaridade tão pequenas quanto 1%. No rim, o ADH se liga ao receptor V2R Trvp1 nos túbulos coletores e aumenta a permeabilidade da água ao inserir reversamente um canal de água, chamado de *aquaporina-2*, na membrana apical pela fusão de vesículas. Durante os estados de privação de água, a urina diluída gerada pelo porção espessa ascendente entra nos segmentos sensíveis a vasopressina no túbulo coletor cortical, onde grande parte da água é absorvida no córtex para aumentar a osmolaridade do filtrado urinário para 300 mOsm, que é a osmolaridade do plasma. Subsequentemente, a urina se torna concentrada quando equilibra com a osmolaridade da medula, conforme a urina desce pelo ducto coletor medular (Fig. 117-4).

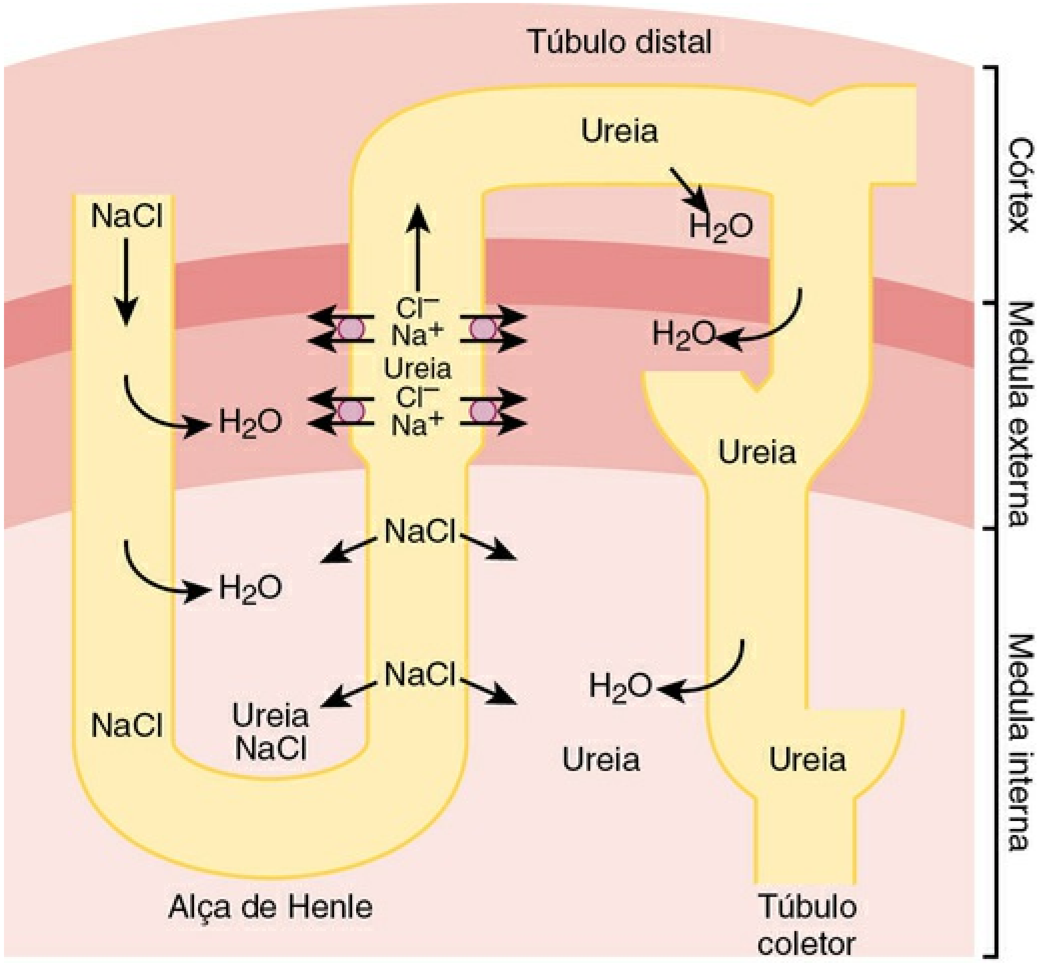

FIGURA 117-4 Regulação do teor de água.

O rim regula o pH do plasma ao regular o teor de HCO_3

A concentração de H^+ livre nos fluidos intracelular e extracelular é mantida em cerca de 40 nM (pH 7,4) pela excreção diária de ácido ou base em quantias iguais àquelas geradas pela ingestão da dieta e atividade celular. A oxidação completa de carboidratos e gorduras gera aproximadamente 15 a 20 mol/dia de ácido volátil CO_2 e ácidos não voláteis gerados pelo metabolismo de dietas ricas em proteína são responsáveis por 60 a 80 mEq/dia. HCO_3^- é o tampão mais importante, não só por ser consumido por ácidos metabólicos, produzindo, assim, CO_2 que pode ser exalado, mas também porque pode ser regenerado pelo rim. A relação em geral deste sistema tampão é descrita pela equação de Henderson-Hasselbalch: $pH = pKa + \log [HCO_3^-]/\alpha\ P_{CO_2}$, onde pKa é 6,1 e α representa o coeficiente de solubilidade do P_{CO_2} (que é 0,03). Como todos os tampões corporais (p. ex., ossos, proteína intracelular) estão em equilíbrio, as mudanças na concentração de HCO_3^- regulam o pH de fluidos corporais.

Embora uma das tarefas do rim seja de repor o HCO_3^- que é perdido como consequência da produção de ácido pelo metabolismo oxidativo, deve primeiramente reabsorver os 5.000 mEq/dia de HCO_3^- que são filtrados diariamente. O túbulo proximal reabsorve o HCO_3^- luminal secretando H^+ através de um trocador apical Na^+/H^+, que é diretamente estimulado pela angiotensina II a secretar H^+ em uma troca estrita de 1:1

para Na^+, mediando assim tanto a reabsorção de sódio quanto a secreção de H^+. Uma H^+-ATPase também está presente nos microvilos e vesículas endocíticas apicais que se fundem com a membrana apical em resposta ao P_{CO_2} sanguíneo elevado. A secreção de H^+ titula o HCO_3 filtrado e, catalisado pela anidrase carbônica, converte-o em CO_2 e água, permitindo a reabsorção de CO_2. A secreção de H^+ leva a um excesso de OH^- na célula, onde se combina com este CO_2 para produzir HCO_3^- celular, que então sai através da membrana basolateral através de um cotransportador Na-HCO_3^- (Fig. 117-5).

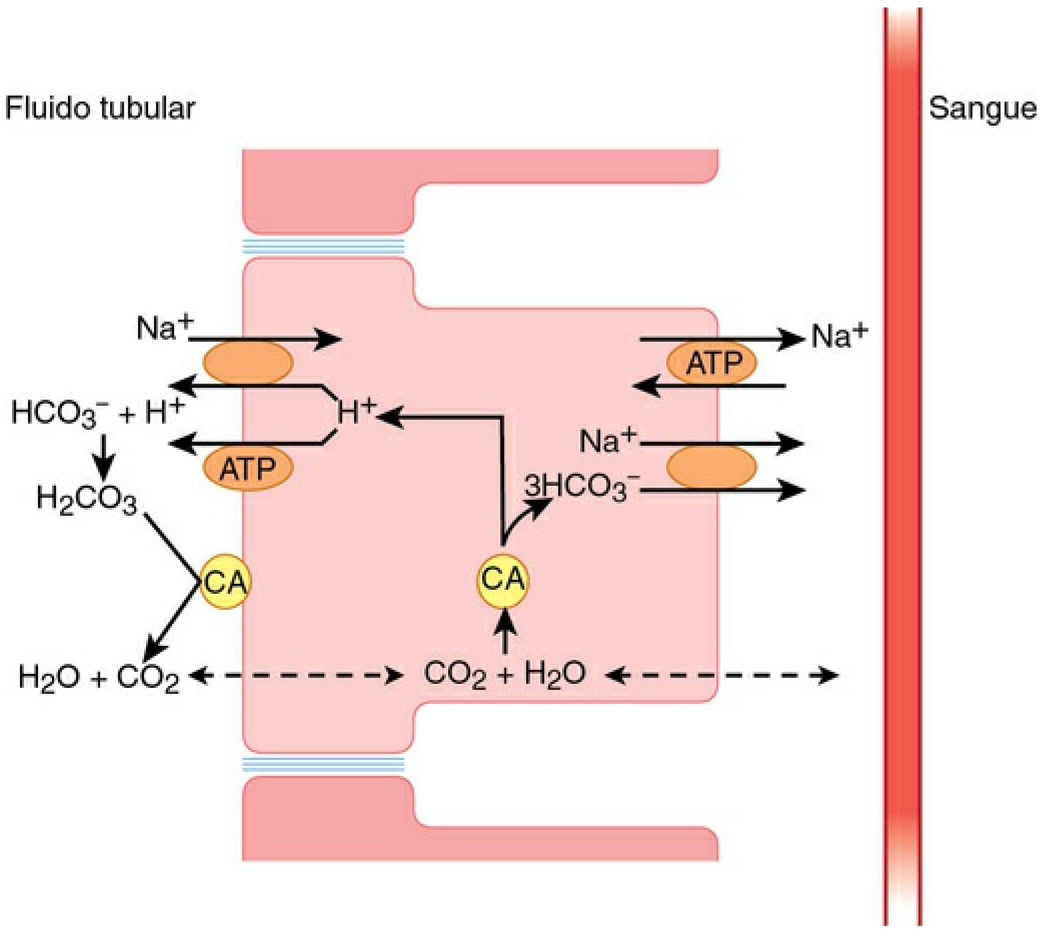

FIGURA 117-5 Transporte de íon no túbulo proximal. ATP = adenosina trifosfato; CA = anidrase carbônica.

Dado que o túbulo proximal regula a reabsorção de bicarbonato, o ducto coletor deve produzir " novo" HCO_3 para repor o que é perdido durante a titulação por ácidos não voláteis. Os túbulos coletores corticais e medulares contêm células intercaladas que medeiam o transporte de H^+-HCO_3; os tipos celulares α e β estão presentes no córtex, enquanto somente células α estão presentes na medula. A secreção de H^+ é mediada pela célula intercalada α, onde a H^+-ATPase é entregue na membrana apical pela fusão de vesículas apicais conforme estimuladas pelo P_{CO_2} ambiente (Fig. 117-6).

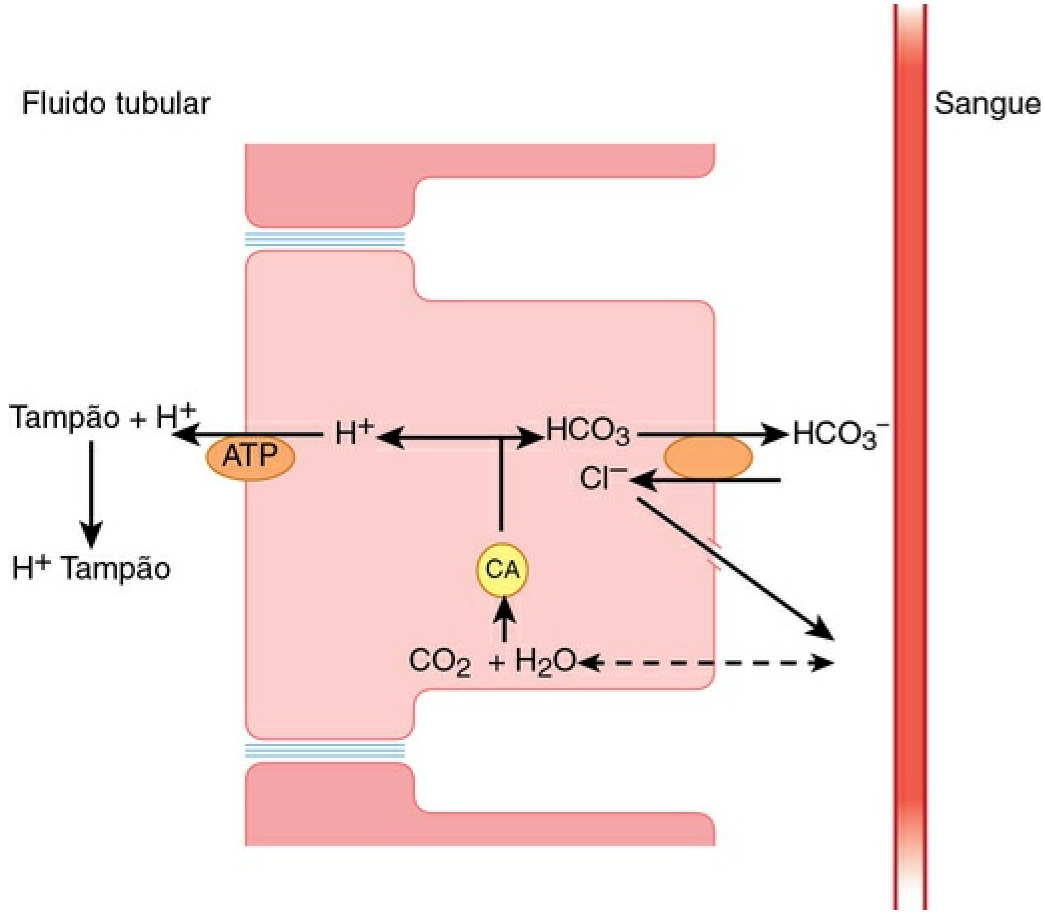

FIGURA 117-6 Mecanismo de secreção de ácido no ducto coletor. ATP = adenosina trifosfato; CA = anidrase carbônica.

Em uma reação catalisada pela anidrase carbônica II, o OH^- em excesso é carboxilado pelo CO_2 para formar HCO_3^-. O HCO_3^- é subsequentemente transportado através da superfície basolateral na troca por Cl^- por uma forma alternativamente dividida do trocador de ânion da célula vermelha (banda 3). Por outro lado, as células β secretam HCO_3^- por um trocador de Cl/HCO_3 apical (pendrina) e uma H^+-ATPase basolateral. Uma H^+, K^+-ATPase no túbulo coletor também pode ter um papel na reabsorção de K e talvez na secreção de H^+.

O túbulo coletor é um "epitélio cerrado" que pode manter gradientes de concentração e elétricos. A secreção de H^+ reduz o pH do filtrado; o gradiente máximo é de três unidades de pH ou 180 mV, mas tanto o lado do gradiente de pH quanto seu potencial de membrana transepitelial pode ser modificado para regular a secreção de H^+. Por exemplo, a absorção de Na^+ pela célula principal hiperpolariza a membrana e pode guiar o transporte de H^+. A aldosterona pode estimular não somente a reabsorção de Na^+ mas também a secreção independentemente de H^+ – portanto, é o principal hormônio que estimula a secreção ácida no túbulo coletor. Finalmente, a acidose metabólica crônica converte as células intercaladas β em células intercaladas α, aumentando assim o número de células secretando ácido e reduzindo a quantidade de secreção de HCO_3^- neste segmento.

O H^+ secretado titula o NH_3, urinário e HPO_4^{2-}. O NH_3, que é sintetizado pela conversão de glutamina em α-cetoglutarato, é secretado no lúmen proximal. Na alça de Henle e segmentos distais, o íon de amônio protonado é transferido para o interstício, de onde

ele entra novamente no néfron como gás amônia. Uma vez no lúmen, o gás amônia se torna reprotonado em amônia, e assim aprisiona um próton. A quantia de NH_3 gerada de glutamina aumenta em até quatro ou cinco vezes em configurações de acidose metabólica. A secreção ácida liquida é consequentemente NH_4^+ urinária, além de ácidos fracos tituláveis (tais como HPO_4^{2-}) menos HCO_3^- urinária. Cada um desses componentes é regulado pelo rim.

O rim regula o potássio plasmático pela excreção e controle do pH extracelular

Devido ao potencial da membrana da maioria das células ser governado pela razão de K intracelular para o extracelular, a concentração de K plasmático deve ser extremamente regulada. A maioria do K^+ dietético é bombeado para a célula pela Na/K-ATPase, mas cerca de 90% do K^+ ingerido eventualmente deve ser excretado na urina. O K^+ é filtrado, mas é reabsorvido pelo túbulo proximal e alça de Henle. O K^+ é então secretado pelo túbulo convoluto distal e as células principais através dos canais ROMK e dos canais de grande condutância de potássio ativados pelo cálcio (BK). K^+ é secretado em resposta ao gradiente, com K^+ celulares maiores que K^+ do lúmen, guiando o K^+ para o lúmen. A secreção é melhorada pela entrada aumentada de K^+ na célula principal como resultado da alta concentração extracelular, pela alcalose metabólica e pela aldosterona. A aldosterona aumenta a síntese de Na^+, K^+-ATPase e aumenta a probabilidade de que os canais ROMK sejam abertos. A aldosterona também melhora a reabsorção de Na^+ pelo ENaC hiperpolarizando, portanto, o potencial da membrana transepitelial, que aumenta a força motriz para a secreção de K. As altas taxas de fluxo urinário entregam um grande volume de fluido essencialmente livre de K^+, fornecendo assim um gradiente de concentração. No entanto, a taxa de fluxo também ativa os flagelos mecanossensores que levam a um aumento no cálcio celular, que, por sua vez, ativam os canais de BK. A reabsorção de K^+ não é regulada na mesma extensão que a reabsorção de Na^+, e somente a depleção profunda de K^+ pode ser requerida para a excreção de K^+ pelos rins ser completamente eliminada.

O rim regula o PO_4 e CA^{2+} no plasma pela excreção e síntese de vitamina D_3

Os níveis de PO_4 também regulam criticamente o Ca^{2+} sérico, pois suas concentrações plasmáticas são próximas à sua saturação, quando a cristalização ocorre. Assim, qualquer aumento significativo em PO_4 resulta na precipitação de $CaPO_4$.

O nível de PO_4 é regulado pela filtração glomerular. Inicialmente, cerca de 85% são reabsorvidos no túbulo proximal através do NaPi-2a/c cotransportador. O hormônio paratireoide e o receptor heteromérico FGFR/Klotho, que liga o FGF23, inibe a expressão de NaPi e assim aumenta a excreção de PO_4. Por outro lado, o túbulo proximal gera

vitamina D_3 [1,25-$(OH)_2$ colecalciferol] ao capturar 25-OH colecalciferol, ligado a sua proteína transportadora filtrável da borda em escova megalina (Fig. 117-7), após o qual 1α-hidroxilação é estimulada pelos níveis baixos de Ca^{2+} e PO_4. 1,25-vitamina D_3 inibe o hormônio paratireoide e estimula a reabsorção de PO_4 no intestino e rim, combatendo o hormônio paratireoide e FGF23-Klotho. Mesmo assim, a sinalização de Klotho bloqueia a síntese de 1,25-vitamina D_3, sugerindo que ela domina o controle de PO_4.

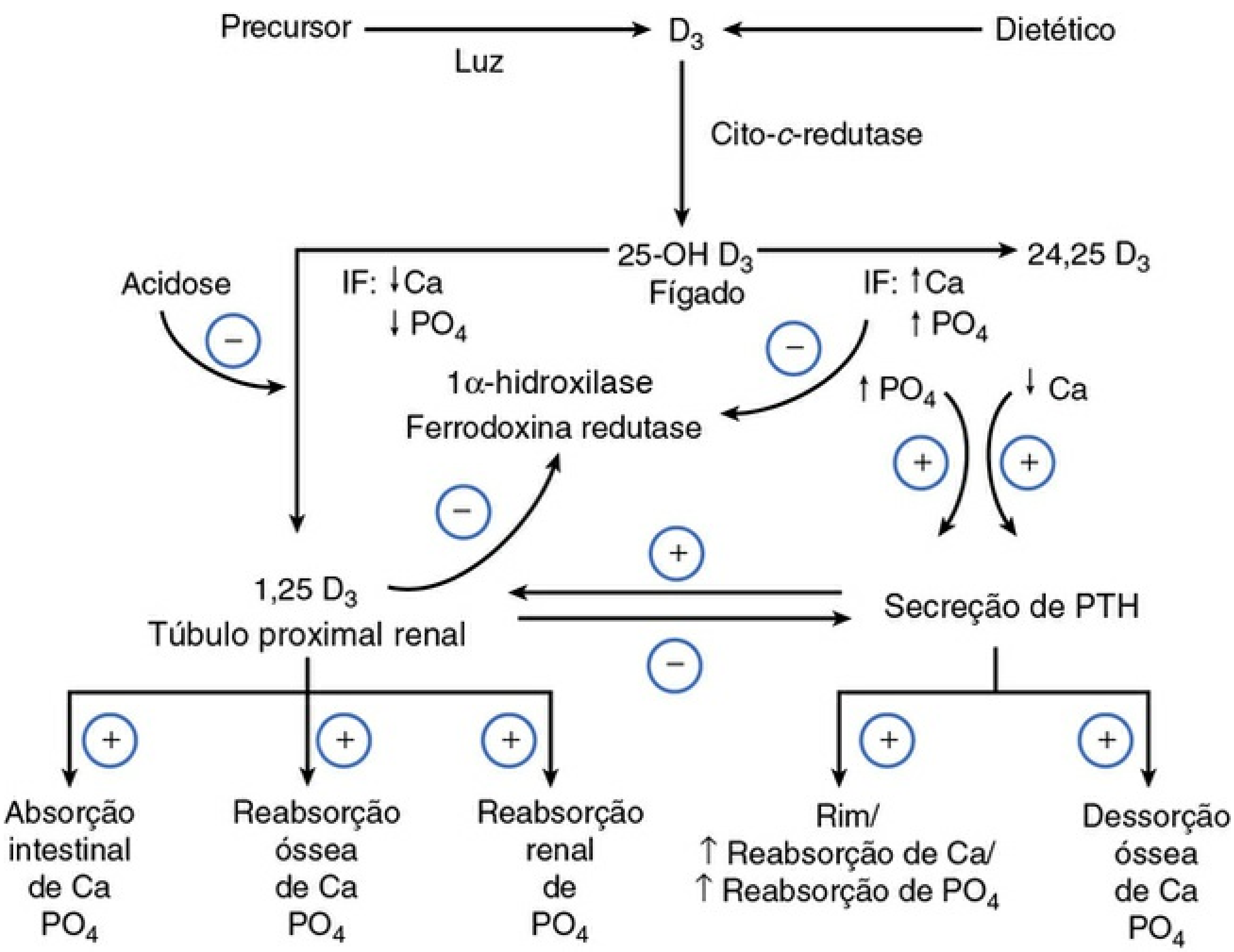

FIGURA 117-7 Metabolismo de cálcio e fosfato.
PTH = hormônio paratireoide

O nível de cálcio sérico é também regulado pelo rim. Aproximadamente 60% do Ca^{2+} sérico é filtrado, após o qual segue a reabsorção de Na^+ no túbulo proximal e nas alças de Henle, onde a reabsorção de Ca^{2+} é guiada pelo potencial de membrana positivo gerado pelo transportador de reciclagem Na-K-2Cl/K. Por outro lado, Ca^{2+} e Na^+ são regulados de maneira independente no túbulo convoluto distal pelo hormônio paratireoide e Klotho, que aumenta a reabsorção. Os metabolismos de fosfato e cálcio são regulados pela reclamação de Na^+, hormônio paratireoide, 1,25-$(OH)_2$ colecalciferol, e Klotho nos diferentes segmentos do néfron.

Leituras sugeridas

Hamm, L. L., Feng, Z., Hering-Smith, K. S. Regulation of sodium transport by ENaC in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19:98–105. *Uma avaliação do papel do canal de sódio sensível à amilorida epitelial na regulação do transporte de sódio e equilíbrio.*

Riccardi, D., Brown, E. M. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 298:F485–F499. *Panorama do papel do receptor sensível ao cálcio extracelular na regulação do cálcio, fisiologia renal, e na patofisiologia.*

Toda, N., Okamura, T. Modulation of renal blood flow and vascular tone by neuronal nitric oxide synthase–derived nitric oxide. *J Vasc Res*. 2011; 48:1–10. *Panorama do controle do fluxo de sangue renal.*

Distúrbios da homeostase do sódio e da água

Karl Skorecki and Dennis Ausiello

Homeostase do sódio e da água

Epidemiologia

Os distúrbios no balanço ou na distribuição do sódio e da água, acompanhados por alterações no volume ou na composição dos solutos dos fluidos distribuídos nos compartimentos do corpo, estão entre as mais frequentes anomalias encontradas na clínica médica. As principais manifestações clínicas desses distúrbios são *hipovolemia*, *hipervolemia*, *disnatremia* (*hiponatremia* ou *hipernatremia*) e *poliúria*. Estima-se que as alterações na tonicidade orgânica, diagnosticadas pela hiponatremia ou pela hipernatremia, ocorram em 15 a 20% dos pacientes hospitalizados, com transtornos graves (>10% de desvio de valores normais) afetando de 1 a 2% dos pacientes. Os índices de prevalência de tais distúrbios na população ambulatorial são menores, e os indivíduos idosos e os pacientes tratados com múltiplos medicamentos são mais suscetíveis ao seu desenvolvimento.

Fisiopatologia

Cerca de 60% da massa corpórea é constituída por soluções líquidas que contêm solutos e se distribuem entre os fluidos dos compartimentos extracelular (FEC) e intracelular (FIC). A água flui livremente pelas membranas celulares através de canais de água específicos (família de aquaporina de proteínas transmembranas) de acordo com os ditames das forças osmóticas, mantendo assim uma relação equânime entre soluto e água (osmolalidade) no FEC e no FIC. No entanto, a composição dos maiores solutos difere entre o FEC e FIC (Fig. 118-1). O sódio e potássio são os principais cátions no FEC e FIC, respectivamente. O cloreto e o bicarbonato são os principais ânions que acompanham os cátions no FEC e as cargas negativas das moléculas orgânicas mantêm a eletroneutralidade com o potássio no FIC. A diferença quanto à composição catiônica dos solutos entre esses dois compartimentos é mantida por um mecanismo de bomba envolvendo a atividade da Na^+, K^+-adenosina trifosfato (ATPase) operando em conjunto com as vias de condutância de sódio e potássio presentes nas membranas celulares. O livre movimento da água garante que a concentração do sódio no FEC seja praticamente equivalente à concentração do potássio no FIC. A *osmolalidade* se refere à concentração de

todos os solutos, enquanto a *tonicidade* se refere à concentração dos solutos que são "efetivos" para o movimento da água entre os compartimentos dos fluidos corporais. A adição ou a remoção de solutos induz um movimento contínuo da água que restaura a quase igualdade das concentrações. Esses solutos são, portanto, considerados solutos efetivos e contribuem então para a tonicidade do fluido corpóreo. A restrição do sódio no FEC devido ao mecanismo da bomba associado à manutenção do equilíbrio osmótico entre o FEC e o FIC garante que o volume do FEC seja determinado principalmente pelo conteúdo total do sódio no organismo e governe a distribuição do fluido entre os dois compartimentos. Por outro lado, os solutos que permeiam através da maioria das membranas celulares, tais como ureia, não esclarecem uma mudança sustentada na água e portanto não contribuem para o particionamento de estado estável de volumes de fluido através dos compartimentos corporais. No entanto, ureia e glicose contribuem para a medição laboratorial da osmolalidade do fluido. A adição ou a remoção da água sem solutos resulta, respectivamente, na redução ou na elevação proporcional tanto da osmolalidade quanto da tonicidade de todos os compartimentos dos fluidos corpóreos.

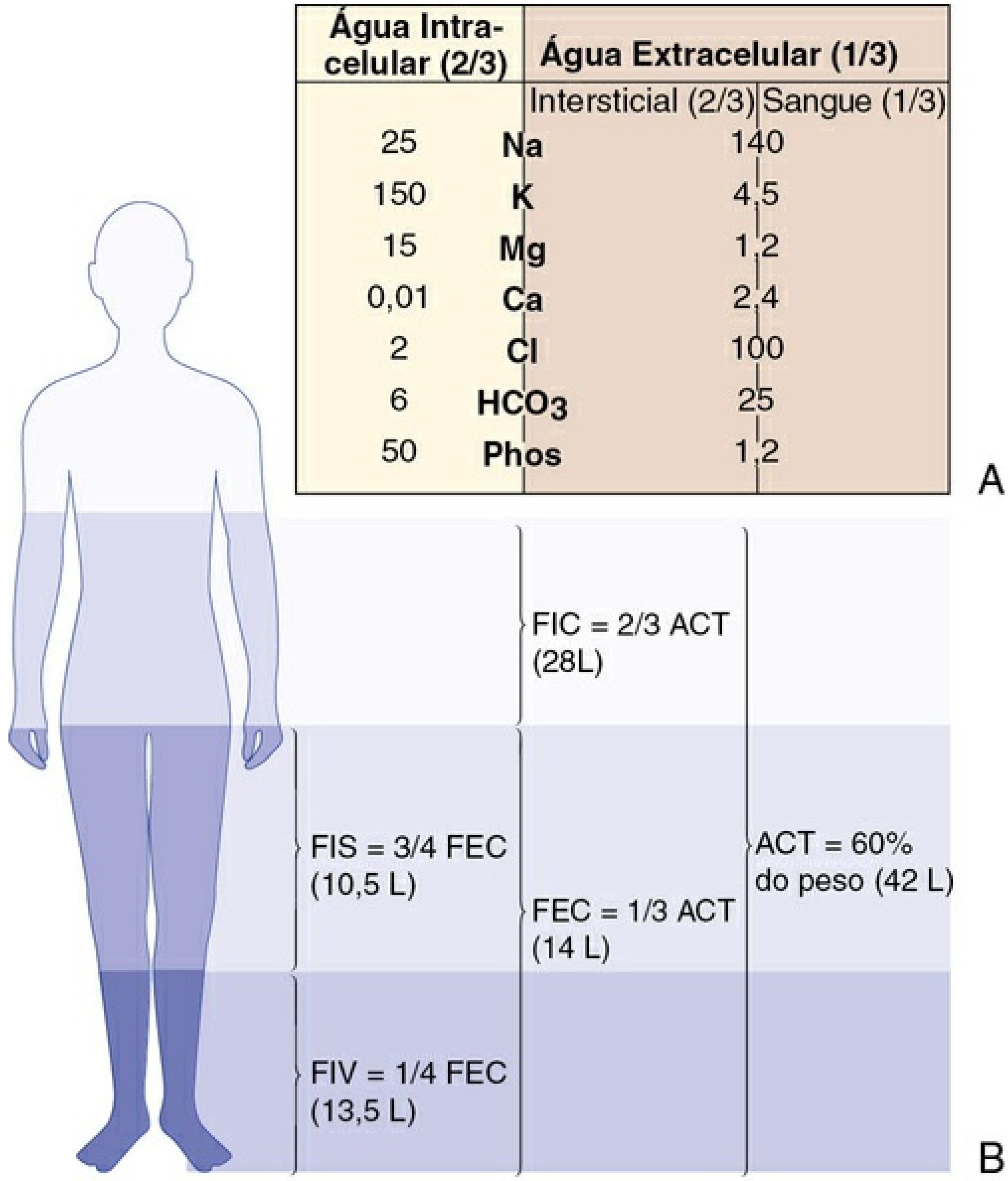

FIGURA 118-1 Composição dos compartimentos de fluido corporal.
A, Representação esquemática de compartimentos de fluido corporal em humanos. As *áreas sombreadas* mostram o tamanho aproximado de cada compartimento como uma função do peso corporal. As figuras indicam os tamanhos relativos de vários compartimentos de fluido e os volumes absolutos aproximados dos compartimentos (em litros) em um adulto de 70 kg. **B**, Volumes relativos de vários compartimentos de fluidos corporais. Em um indivíduo de porte normal, o teor total de água corporal é de aproximadamente 60% de seu peso corporal. Como o tecido adiposo tem uma menor concentração de água, a taxa relativa de peso corporal total para água é menor em indivíduos obesos. As concentrações de eletrólitos intracelulares estão em milimols por litro e são valores típicos obtidos dos músculos. FEC = fluido extracelular; FIC = fluido intracelular; FIS = fluido intersticial; FIV = fluido intravascular; ACT = água corporal total. (**A**, Extraído de Verbalis JG. Body water osmolality. Em: Wilkinson B, Jamison R, eds. *Textbook of Nephrology*. Londres: Chapman & Hall; 1997:89-94. Reproduzido com permissão de Hodder Arnold.)

Os mecanismos que governam a homeostase do fluido corpóreo preservam os volumes dos compartimentos FEC e FIC a uma quase constância apesar das variações na ingestão dietética e das perdas extrarrenais de água e sódio. Além disso, esses mecanismos ajustam o balanço da água e do sódio em resposta a alterações na capacidade desses compartimentos. Assim, o mais importante princípio da homeostase dos fluidos e dos solutos corpóreos é o balanço de massa entre a ingestão e a excreção total da água no organismo, ou seja, o balanço das partículas osmoticamente ativas. Mesmo as menores perturbações nesses parâmetros ativam os mediadores neurais e hormonais para a

restauração do balanço. A restauração do balanço é conseguida através dos ajustes na excreção urinária do sódio e da água em resposta a mudanças detectadas no volume do FEC ou do FIC. A constância do volume do FEC, associada ao controle da capacitância vascular, garante um alto grau de estabilidade circulatória.

Balanço do Sódio

O balanço de sódio se refere à diferença entre a ingestão e excreção. Em condições normais, a ingestão de sódio é regulada pelos hábitos dietéticos. Em situações clínicas, há os ajustes devidos à prescrição quer seja pela administração de medicações ou pelas soluções contendo sódio, o que resulta na variação da ingestão total deste elemento. Embora, a perda não renal de sódio esteja de alguma forma sob influências reguladoras (p. ex., a aldosterona regula a concentração do sódio nas fezes e no suor), o ajuste fino do balanço de sódio em resposta às alterações na sua ingestão é mediado pela regulação da sua excreção urinária. Em condições normais, a excreção urinária de sódio está bastante relacionada à ingestão dietética de sal. Este balanço depende de uma série de mecanismos aferentes que detectam o volume do compartimento FEC relativo à sua capacidade e disparam os mecanismos efetores que modificam a quantidade de sódio a ser excretada pelo rim, de forma a manter a homeostase do volume do FEC. O funcionamento normal destes mecanismos, por sua vez, é influenciado pela divisão do FEC em dois subcompartimentos: intravascular e extravascular (intersticial) (Fig. 118-1). A composição e concentração de solutos não coloidais eletrolíticos pequenos nesses dois subcompartimentos FEC são quase equivalentes, mas há uma maior concentração de partículas osmóticas coloides, principalmente moléculas de proteínas, albumina e globulina, no compartimento intravascular. Os gradientes da pressão hidráulica transcapilar e coloidal osmótica (oncótica) opostos (forças de Starling) favorecem a transudação do fluido do compartimento intravascular para o intersticial. Ao mesmo tempo, o movimento do fluido linfático, dos sítios intersticiais para a circulação através do ducto torácico, garante que o subcompartimento intravascular seja preenchido e mantenha uma proporção quase constante de cerca de 25% do FEC total, que corresponde a 3,5 L de plasma. Os cerca de 75% restantes do volume do FEC (equivalentes a 10,5 L em um homem normal de 70 kg) são contidos nos espaços intersticiais. Uma vez que o volume intravascular é um dos determinantes principais da integridade circulatória, a preservação da constância do volume do FEC e a apropriada divisão desse volume entre os subcompartimentos intravascular e intersticial são críticas para a estabilidade hemodinâmica.

Volume Sanguíneo Arterial Efetivo

A rede circulatória é composta por compartimentos venosos centrais e periféricos, assim como por compartimentos arteriais renais e extrarrenais. Cada compartimento reflete uma característica única da função circulatória total (p. ex., o preenchimento cardíaco, a perfusão tecidual e a transudação de fluido no espaço intersticial) (Tabela 118-1).

Tabela 118-1

Mecanismos para sentir mudanças regionais no volume de fluido corporal

Sensores de volume cardiopulmonares
Átrios (vias neural e humoral)
Locais de sensores pulmonar e ventricular
Sensores de volume arterial
Barorreceptores do arco carotídeo e aórtico
Sensores de volume renal
Sensores do sistema nervoso central
Sensores do trato gastrointestinal e hepático

O conceito de volume sanguíneo arterial efetivo (VSAE) é crucial para o entendimento dos mecanismos aferentes que governam a regulação da homeostase do sódio. Diferindo do FIC, FEC e do volume intravascular, o VSAE não é mensurável como um espaço anatomicamente definido, mas é mais bem-compreendido em termos funcionais como a integração dos parâmetros hemodinâmicos que emanam dos sítios específicos do circuito arterial que monitoram a perfusão tecidual e estimulam as alterações apropriadas na excreção urinária de sódio. Esses sítios incluem o barorreceptor carotídeo e os mecanismos intrarrenais localizados nas arteríolas glomerulares aferentes, no aparelho justaglomerular e nos capilares peritubulares. O VSAE geralmente, mas não sempre, varia de forma direta de acordo com o volume real do FEC. Os sensores de baixa pressão (p. ex., o estiramento cardíaco atrial transmural e os receptores de tensão) respondem ao estado de preenchimento cardíaco e tendem a proteger contra o transbordamento do compartimento FEC, mas também atuam na retenção renal de sódio nos estados onde se percebe o enchimento abaixo do esperado subpreenchimento. Juntos, os sinais integrados dos sensores de volume FCE estimulam uma resposta renal apropriada para modular a excreção urinária de sódio, a fim de manter o volume constante do FEC.

A carga filtrada de sódio excede muito a ingestão líquida, então a reabsorção tubular geralmente serve como o principal modulador de excreção urinária de sódio, preservação do equilíbrio sódico e manutenção e um volume constante de FEC. Os transportadores ou os canais específicos do sódio presentes nas membranas luminais em cada segmento tubular medeiam o movimento do fluido luminal para a célula de forma cuidadosamente regulada. Esse movimento é seguido pela extrusão do sódio na superfície basolateral, através da Na^+, K^+-ATPase, e outros transportadores deste elemento. Entre muitos outros, esses transportadores luminais reguladores incluem o trocador de Na/H (no túbulo proximal), o cotransportador Na-K-2Cl (NKCC2) (na alça de Henle), o cotransportador de NaCl (NCCT) ao longo do túbulo contornado distal e o canal apical de sódio (ENaC) ao longo do túbulo de conexão e dos ductos coletores corticais. Em alguns sítios do néfron, a reabsorção do sódio é isotônica (p. ex., no túbulo proximal), enquanto em outros, essa reabsorção excede a da água, então o fluido tubular tem uma concentração de sódio menor do que a do plasma (p. ex., no ramo espesso ascendente da alça de Henle). As vias de transporte de reabsorção de sódio estão sujeitas a uma série de influências regulatórias que sentem o EABV, incluindo a via de renina, angiotensina, aldosterona,

peptídeos natriuréticos, endotelinas derivadas do endotélio e óxido nítrico, sistema eicosanoide-prostaglandina, peptídeos guanilina de origem intestinal e urotensinas. A redundância dos múltiplos mediadores hormonais, que agem conjuntamente com o sistema nervoso simpático, a estimulação da inervação renal e os fatores físicos intrarrenais (p. ex., as forças de Starling nos capilares peritubulares, na entrega do cloreto de sódio no lúmen tubular e *feedback* tubuloglomerular), salientam a importância evolucionária da regulação da excreção urinária de sódio para manter a homeostase do volume.

Balanço Hídrico

O balanço hídrico se refere à diferença entre a entrada (oral, enteral ou parenteral) e a excreção (perdas insensíveis, gastrointestinal, perspiratória e renal) de água. A manutenção da equivalência entre a entrada e a excreção de água garante a constância da tonicidade do fluido corpóreo (osmorregulação). A osmorregulação garante que o conteúdo dos solutos efetivos em cada compartimento do fluido corpóreo determine o próprio volume do compartimento. O balanço hídrico positivo ou negativo e as respectivas mudanças na tonicidade do fluido corpóreo e no volume celular são sentidos pelo osmorreceptor e pelas células do centro da sede no hipotálamo. Os osmorreceptores estão situados nos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo; o centro da sede está localizado no "*organum vasculosum*" do hipotálamo anterior. Apenas uma mudança de 2% na osmolalidade ou tonicidade efetiva desencadeia uma mudança na liberação do hormônio arginina vasopressina (AVP) da glândula pituitária posterior e na percepção da sede. A endotelina 1 é também liberada da porção posterior da hipófise em resposta à privação de água aumentando os níveis plasmáticos de AVP. A estimulação da sede depende da angiotensina II produzida no sistema nervoso central. Uma redução de mais de cerca de 8% do volume do FEC atua como um sinal aferente dominante (carreado pelo nono e pelo décimo nervo craniano) para a liberação não osmoticamente estimulada de AVP (Fig. 118-2A).

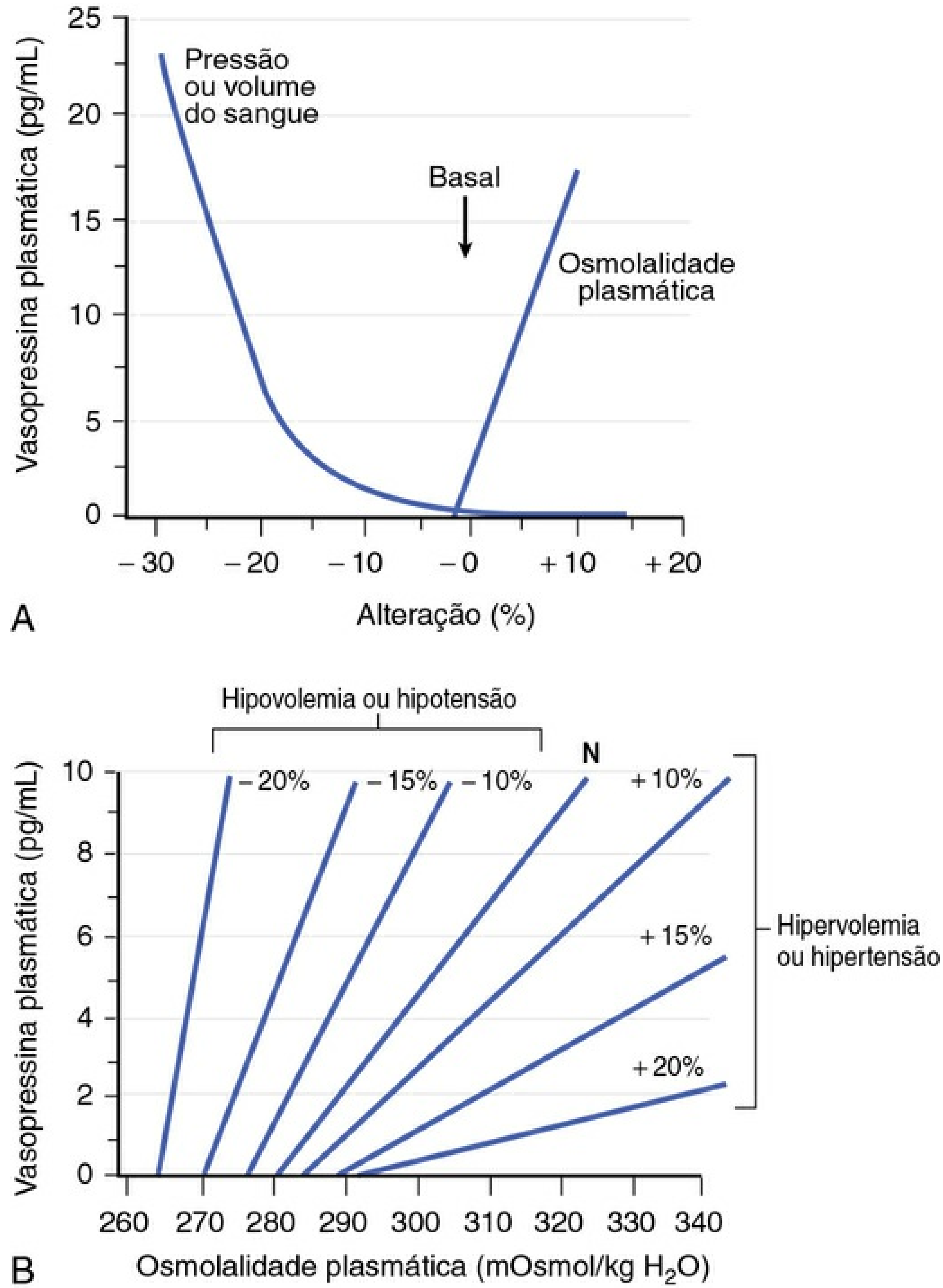

FIGURA 118-2 Relação entre vasopressina arginina (AVP) e osmolalidade. **A**, Sensibilidade comparativa de secreção de AVP em resposta aos aumentos na osmolalidade plasmática contra as diminuições no volume sanguíneo ou pressão arterial em sujeitos humanos. A *seta* indica as baixas concentrações de AVP no plasma encontradas na osmolalidade plasmática basal. Observe que a secreção de AVP é muito mais sensível a pequenas mudanças na osmolalidade sanguínea do que em mudanças no volume ou pressão. **B**, A relação entre a osmolalidade do plasma e a concentração de AVP no plasma é modulada pelo volume e pressão sanguíneos. A linha chamada de N mostra as concentrações de AVP no plasma através de uma série de osmolalidade plasmática em um adulto com volume intravascular normal (euvolêmico) e pressão sanguínea normal (normotenso). As linhas à esquerda do N mostram a relação entre a concentração de AVP do plasma e osmolalidade plasmática em adultos cujo baixo volume intravascular (hipovolemia) ou pressão sanguínea (hipotensão) é de 10, 15 e 20% abaixo do normal. Linhas à direita do N são para volumes e pressão sanguínea de 10, 15 e 20% acima do normal. Note que as influências hemodinâmicas não perturbam a osmorregulação de AVP, mas aumentam ou diminuem o ponto de ajuste e possivelmente também a sensibilidade da secreção de AVP na proporção da magnitude da mudança no volume e pressão sanguínea.

A excreção urinária de água depende da entrega de filtrado isotônico contendo sódio no ramo espesso ascendente da alça de Henle, a reabsorção de sódio e os eletrólitos que o acompanham sem água no ramo espesso ascendente da alça de Henle e o túbulo distal, e a reabsorção regulada de AVP de volumes adequados de água livres de soluto através dos canais de água aquaporina 2 nas células do túbulo coletor. O movimento hidro-osmótico da água se faz da luz do ducto coletor ao ambiente hiperosmótico da medula renal. Dessa maneira, a excreção urinária do fluido hipotônico gerado no ramo espesso ascendente da alça de Henle e no túbulo distal é minimizada e, portanto, promove o balanço hídrico positivo. Na *ausência* de AVP, este fluido hipotônico é excretado, e o balanço hídrico negativo ocorre. Os valores considerados normais de osmolalidade urinária podem ser conseguidos pelo rim humano através de flutuações na faixa de atividade do AVP entre 50 e 1.200 mOsm/kg. Mas esta faixa é menor nos extremos de idade ou na presença de doença renal intrínseca. A mensuração laboratorial da osmolalidade da urina reflete a habilidade renal total de concentração, incluindo a ação hidro-osmótica do AVP. Porém, nem todos os solutos que contribuem para a mensuração laboratorial da osmolalidade urinária correspondem a solutos efetivos em termos de tonicidade do fluido corpóreo. Assim, a excreção de urina com altas concentrações de ureia e baixos níveis de sódio, potássio e cloreto indica uma grande capacidade renal em concentrar. Mas a excreção de urina com altas concentrações de ureia contribui menos para o balanço hídrico positivo do que a excreção de urina com esta mesma osmolalidade e maiores teores dos eletrólitos mencionados.

Fisiopatologia

Distúrbios no balanço do sódio afetam principalmente o volume do FEC, enquanto as alterações no balanço hídrico afetam a tonicidade do fluido corpóreo. Um balanço cumulativo negativo de sódio (déficit de sódio), na ausência de alterações da tonicidade, leva à contração do volume do FEC (hipovolemia), enquanto um balanço cumulativo positivo de sódio (excesso de sódio) resulta na expansão do volume do FEC (hipervolemia). Por outro lado, o balanço hídrico cumulativo positivo (excesso de água) leva à expansão de todos os compartimentos dos fluidos corporais, enquanto o balanço hídrico cumulativo negativo (déficit de água) resulta na contração volumétrica de todos esses compartimentos. Porém, uma vez que o volume do FIC é o dobro do FEC basal, a expansão ou contração mais proeminente no volume absoluto envolve o compartimento FIC. Além disso, a manutenção do excesso ou do déficit de água em relação aos solutos leva à diminuição ou ao aumento uniforme da tonicidade de todos os compartimentos fluidos. Uma vez que a composição dos solutos do componente plasmático do compartimento FEC pode ser aferida, uma alteração na tonicidade é mais comumente detectada como uma anomalia na concentração plasmática do sódio (hiponatremia no excesso de água e hipernatremia no déficit de água). Frequentemente, os distúrbios nos balanços de água e sódio ocorrem juntos e todas as combinações de excesso ou déficit podem ser verificadas (Tabela 118-2). A abordagem clínica a um paciente com distúrbios nos balanços de sódio e/ou água pode ser facilitada pela cuidadosa consideração de quais estados se aplicam.

Tabela 118-2

Processos patogênicos levando a distúrbios de sódio corporal e homeostase de fluido

ESTADO CLÍNICO	VOLUME DE FLUIDO EXTRACELULAR	TONICIDADE DO FLUIDO CORPORAL	PROCESSO PATOGÊNICO
Normal	↔	↔	
Normonatremia hipervolêmica	↑	↔	Ganho líquido isotônico de sódio e água
Hiponatremia hipervolêmica	↑	↓	Ganho líquido hipotônico de sódio e água
Hipernatremia hipervolêmica	↑	↑	Ganho líquido hipertônico de sódio e água
Hiponatremia normovolêmica	↔	↓	Ganho hídrico líquido ± perda de sódio
Hipernatremia normovolêmica	↔	↑	Perda hídrica líquida ± ganho de sódio
Hipernatremia hipovolêmica	↓	↑	Perda líquida de água no excesso de sódio
Normonatremia hipovolêmica	↓	↔	Perda líquida isotônica de sódio e água
Hiponatremia hipovolêmica	↓	↓	Perda líquida de sódio no excesso de água

↔ = Não modificado.

Distúrbios referentes ao balanço do sódio

Hipovolemia

Definição

A hipovolemia é a redução volumétrica do compartimento do FEC em relação à sua capacidade. Em estados de hipovolemia absoluta, um déficit de sódio reflete um balanço negativo de sódio atual ou passado. O volume dos subcompartimentos intravascular e extravascular (intersticial) do FEC pode variar em direções iguais ou opostas. O volume do FIC é refletido pela mensuração da osmolalidade plasmática ou da concentração de sódio e pode estar concomitantemente alterado (Tabela 118-2).

Epidemiologia

As causas de hipovolemia absoluta e relativa (Tabela 118-3) podem ser classificadas em causas renais e extrarrenais. A hemorragia é a causa mais frequente e direta de redução do volume absoluto do subcompartimento intravascular do FEC (Caps. 106 e 137). Outras causas de hipovolemia absoluta incluem a perda de fluido dos rins ou dos sistemas

gastrointestinal, tegumentar e respiratório. A diarreia infecciosa ainda é a maior causa de morte por hipovolemia em muitas partes do mundo. As queimaduras permitem perdas de grandes volumes de plasma e fluido intersticial e podem rapidamente levar à hipovolemia profunda, semelhante às observadas em hemorragias (Capítulo 112). O aumento das perdas evaporativas da água através do trato respiratório pode ocorrer com exercícios, em resposta a estresse de calor (Capítulo 109), em estados febris e em pacientes submetidos à ventilação mecânica sem a umidificação adequada.

Tabela 118-3

Causas de hipovolemia relativa e absoluta

EXTRARRENAL
Absoluta
Hemorragia
Perda de fluido gastrointestinal (diarreia, vômito, secreções de ileostomia ou colostomia)
Perda de fluidos através da pele (queimaduras, suor)
Perda de fluidos respiratórios
Relativa
Perda do terceiro espaço
Sepse
Estados de edema (insuficiência cardíaca, cirrose)
RENAL
Absoluta
Diuréticos
Tubulopatias de perda de sódio hereditárias
Doenças tubulointersticiais
Obstrução parcial ou etiologia pós-obstrução
Distúrbios endócrinos (p. ex., hipoaldosteronismo, insuficiências suprarrenais)
Relativa
Síndrome nefrótica

O FEC também pode ser sequestrado em compartimentos dentro do organismo sem histórico evidente de perda. Tais condições patológicas são frequentemente chamadas perdas do terceiro espaço e incluem a obstrução gastrointestinal, o sequestro de fluidos em tecidos subcutâneos após traumatismos ou queimaduras (Capítulo 112) e o sequestro nos espaços retroperitoneal e peritoneal em pacientes com, respectivamente, pancreatite (Capítulo 146) e peritonite (Capítulo 144). O acúmulo de ascite também pode comprometer o espaço intravascular.

Em qualquer forma de doença renal na qual a reabsorção tubular da carga filtrada de sódio não corresponder ao resultado deste filtrado somado à ingestão dietética, um estado renal de perda de sódio poderá ocorrer. A maioria dos diuréticos mais utilizados inibe vias específicas da reabsorção de sódio em vários sítios ao longo do néfron e devem ser chamados adequadamente de medicamentos natriuréticos. Os diuréticos de alça (furosemida, bumetamida, torsemida e ácido etacrínico) são os diuréticos mais potentes e seu potencial de indução de perda de sódio é aumentado quando combinados a outras classes de diuréticos (tiazidas, inibidores da anidrase carbônica, antagonistas da

aldosterona, bloqueadores dos canais de sódio presentes no epitélio dos segmentos distais do néfron).

Os medicamentos natriuréticos são frequentemente usados para o tratamento de estados hipervolêmicos, mas seu emprego exagerado ou inapropriado pode causar hipovolemia. A reabsorção tubular de sódio também pode ser prejudicada em algumas tubulopatias renais congênitas ou adquiridas, como as várias formas de tubulopatias proximais e as diferentes manifestações das síndromes de Bartter ou de Gitelman (Capítulo 130).

O transtorno da reabsorção de sódio do túbulo renal também pode ocorrer com insuficiência renal aguda e na fase de recuperação após a lesão renal aguda oligúrica ou após a liberação de uma obstrução urinária (Caps. 122 e 125). A doença renal intersticial (Capítulo 124) pode levar a anomalias hidroeletrolíticas que podem incluir a perda de sódio pelo rim. Os solutos urinários não eletrolíticos tais como glicose (na hiperglicemia grave) e o manitol causam poliúria e hipovolemia. A deficiência e a resistência de mineralocorticoide, incluindo a insuficiência suprarrenal (Capítulo 234) devem sempre ser consideradas em um paciente com evidências de perdas urinárias de sódio se houver hipovolemia. Na síndrome perdedora de sal (também chamada de desperdício de sal renal) a reabsorção de sódio tubular é prejudicada em um ambiente de lesão cranial aguda (Capítulo 406) ou hemorragia intracranial.

Na *hipovolemia relativa*, o volume do FEC não está reduzido em termos absolutos. Mas a sua capacidade, ou a do compartimento intravascular, está expandida, levando assim a manifestações clínicas que mimetizam as observadas na hipovolemia absoluta. Estados hipovolêmicos relativos podem ser classificados em duas categorias: estados de vasodilatação e estados de edema generalizado. A vasodilatação ocorre em resposta a substâncias endoteliais endógenas (p. ex., óxido nítrico) e agentes exógenos que induzem a vasodilatação (p. ex., medicamentos vasodilatadores). A vasodilatação periférica ocorre na sepse (Capítulo 108) e na gravidez normal. A hipovolemia relativa também ocorre em pacientes com um balanço positivo de sódio e água e edema generalizado, mas com um volume intravascular reduzido. Exemplos incluem insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 59), cirrose descompensada com ascite (Capítulo 156) e síndrome nefrótica (Capítulo 123).

Fisiopatologia

Causas Extrarrenais de Hipovolemia Absoluta

O efeito imediato da hemorragia é uma perda total proporcional de plasma e eritrócitos e a consequente redução isotônica do volume do FEC. As respostas hemodinâmicas compensatórias incluem a taquicardia e a vasoconstrição, seguidas por um desvio do líquido do compartimento intersticial para o intravascular devido à alteração das forças hidráulicas transcapilares de Starling. As respostas neurais e hormonais, que vêm a seguir, resultam na retenção de sódio e água pelo rim com o intuito de restaurar o volume intravascular e estabilizar a circulação.

Além da ingestão dietética, cerca de 7 L de fluidos isotônicos entram no trato

gastrointestinal diariamente, sendo que a maior parte desse fluido é reabsorvida minimizando então a perda de fluido nas fezes. Uma vez que esses fluidos contêm concentrações variadas de sódio e dos ânions que o acompanham, a secreção aumentada ou a reabsorção deficiente leva à depleção do volume absoluto do FEC. A composição do fluido e perda de eletrólitos difere de acordo com a causa e fonte da perda de fluido gastrointestinal (Caps. 134 e 142).

Devido à grande superfície do sistema tegumentar, não é surpresa que as perdas líquidas através deste sistema possam ser uma causa importante de hipovolemia. Na ausência de intervenção médica, a hemoconcentração e hipoalbuminemia ocorrem; no entanto, devido à composição isotônica do fluido perdido, nenhuma mudança na osmolalidade plasmática ou concentração de sódio é esperada. O exercício em ambientes quentes aumenta as perdas de fluido pela pele sob a forma de suor. As perdas de fluido através da perspiração podem chegar a 1 L/h ou mais, dependendo do exercício e do ambiente. A concentração de sódio no suor varia entre os indivíduos (de 20 a 50 mmol/L). Assim, embora a perda de fluido seja hipotônica, pode ocorrer um déficit significativo de sódio e uma contração do volume do FEC. A extensão da hipovolemia e a composição do fluido corpóreo resultante (osmolalidade plasmática ou concentração de sódio) dependerão da reposição hídrica, que é primariamente determinada pela sede e pela disponibilidade de água.

Espera-se que todas as causas extrarrenais de hipovolemia evoquem uma resposta renal cuja principal característica seja a conservação de sódio e água. Obviamente, essa resposta esperada está ausente quando o próprio rim é responsável pela perda de sódio, seja devido ao efeito de influências hormonais ou farmacológicas ou à doença renal intrínseca.

Causas Renais de Hipovolemia

Quando a filtração glomerular (FG) e a concentração plasmática de sódio são normais, cerca de 24.000 mmol de sódio são filtrados por dia. Mesmo quando a FG está bastante prejudicada, as quantidades de sódio filtradas excedem em muito a ingestão dietética. Assim, as pequenas quantidades de sódio excretadas na urina, relativas à carga filtrada, dependem da integridade dos mecanismos tubulares de reabsorção de sódio para igualar a excreção urinária de sódio à ingestão dietética através dos sensores de volume e dos mecanismos efetores. Deficiências na integridade de um ou mais destes mecanismos da reabsorção de sódio podem levar a um déficit profundo deste elemento e à depleção do volume absoluto.

Um quadro clínico bastante desconsiderado, mas cuja ocorrência é frequente em pacientes hospitalizados, é a perda do sódio pelo rim após a administração iatrogênica de grandes volumes de soluções expansoras que contêm sal. Tais pacientes costumam estar em períodos pós-operatórios ou pós-traumáticos recebendo por vários dias consecutivos a prescrição de muitos litros de solução salina ou de outros líquidos intravenosos de manutenção. Devido à expansão do FEC, a reabsorção tubular de sódio encontra-se inibida. Quando a administração intravenosa de fluidos é interrompida, pode haver um retardo na restauração da capacidade da reabsorção total do túbulo e, portanto, grandes

volumes de urina ricos em sódio continuam a ser excretados. Durante esta fase de retardo, o paciente pode ficar levemente, mas transientemente, hipovolêmico. Este cenário pode ser evitado pela redução gradual da administração de líquidos contendo sódio, para permitir a estimulação das vias de reabsorção tubular de sódio, restaurando seus níveis normais.

O diabetes insípido representa um espectro de condições resultantes da deficiência ou da resistência tubular da ação do AVP. Porém, uma vez que é a reabsorção tubular de água e não a de solutos que está prejudicada, seu impacto no volume do FEC costuma ser de menor consideração quando comparado ao impacto no FIC ou na tonicidade do fluido corpóreo.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da hipovolemia dependem da magnitude e da velocidade da perda do volume, da composição dos solutos nos fluidos perdidos (levando em consideração os fluidos ingeridos ou administrados) e das respostas vasculares e renais. Uma anamnese detalhada costuma ser útil na avaliação de hemorragia, vômito, diarreia, poliúria, medicações e sudorese excessiva.

No entanto, a ausência de sintomas não exclui a hipovolemia branda a moderada, principalmente se a perda de volume tiver ocorrido gradualmente. A contração do volume vascular de menos de 5% não costuma causar sintomas e deixa rapidamente de poder ser verificada ao exame físico. Com graus maiores de hipovolemia absoluta (correspondentes à contração do volume intravascular em uma faixa de 5 a 15%), os sintomas e sinais começam a aparecer. Os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos relacionados à hipoperfusão em órgãos finais, incluindo fraqueza, câimbras musculares e vertigem postural. A sede pode ser uma manifestação inicial, mas reflete mais provavelmente um estado hipertônico concomitante.

Vários quadros clínicos ilustram a relação entre as manifestações clínicas e as causas da hipovolemia. Por exemplo, um paciente com *hemorragia gastrointestinal* (Capítulo 137) aguda com perda de 0,5 L do sangue total pode apresentar taquicardia, hipotensão postural, vasoconstrição periférica, extremidades frias, vertigem, oligúria com urina de alta osmolalidade e baixa concentração de sódio. A hemoglobina e a albumina provavelmente permanecerão constantes a princípio e então uma queda nos níveis de hemoglobina se dará após a movimentação do FEC do compartimento intersticial para o extravascular. A composição plasmática dos solutos (concentrações de sódio e potássio, parâmetros ácido-base) inicialmente não deve se alterar. A concentração plasmática da ureia pode aumentar como resultado do aumento da reabsorção tubular proximal de ureia, aumento da reabsorção proximal de sal e água e o aumento da carga de nitrogênio da destruição de eritrócitos no trato gastrointestinal. A pressão da veia jugular deve diminuir e a pressão venosa central (PVC) estará geralmente inferior a 5 cm H_2O na ausência de outros fatores. O volume urinário deve ser baixo, com baixa concentração de sódio e alta densidade e osmolalidade.

Em outro cenário, um paciente recebendo inadequadamente potentes *diuréticos de alça* por um período de muitos dias para edema periférico localizado pode sofrer uma perda

acumulativa líquida de FEC de 3 L, ou cerca de 20%; aproximadamente um terço deste volume perdido terá se originado do compartimento intravascular, com o remanescente vindo do compartimento intersticial. Este grau de perda intravascular geralmente induz fraqueza, taquicardia, baixa pressão da veia jugular e hipotensão. Porém, uma vez que o déficit pode ter se acumulado com o passar do tempo, um grau de adaptação atenuaria a gravidade destas manifestações clínicas e levaria o médico a subestimar a extensão da hipovolemia. A concentração plasmática de sódio pode continuar inalterada, uma vez que a inibição do mecanismo de concentração da urina pelos diuréticos de alça atenua a tendência à retenção de água e o mecanismo da sede previne a hipertonicidade. Uma vez que os diuréticos de alça aumentam a excreção urinária de potássio e amônio, espera-se o desenvolvimento de uma alcalose metabólica hipocalêmica. O efeito contínuo do diurético de alça diminuiria a oligúria e levaria a concentrações inapropriadamente altas de solutos, incluindo o sódio e o potássio, na urina. Após a interrupção da administração do diurético de alça, espera-se a instalação de uma resposta renal apropriada, composta por oligúria, alta osmolalidade urinária e concentração de sódio.

Um terceiro cenário é um paciente com relativa hipovolemia devido à vasodilatação que tipicamente acompanha a *sepse bacteriêmica* (Capítulo 108). Nenhuma fonte de perda de fluido deve ser identificada no histórico, mas o paciente geralmente apresenta sintomas de fraqueza e até mesmo prostração, acompanhados de taquicardia e hipotensão. As extremidades podem estar quentes, mas a perfusão tecidual pode reduzir o nível de consciência e causar oligúria, elevação dos níveis de ureia e creatinina plasmáticas e acidose láctica.

Diagnóstico

Os achados físicos mais rapidamente observáveis relacionados à contração do compartimento intravascular incluem a taquicardia, a hipotensão ortostática e a redução da pressão da veia jugular. Embora a baixa PVC costume refletir de forma precisa a contração do volume intravascular, a alta PVC não necessariamente exclui a hipovolemia, devido à possível influência de doenças cardíacas ou pulmonares. Graus graves de hipovolemia (correspondentes à contração do volume intravascular maior que 10 a 20%) causam hipotensão (mesmo na posição supina), cianose periférica, extremidades frias e níveis reduzidos de consciência (que podem até chegar ao coma). O colapso hemodinâmico (choque hipovolêmico; Capítulo 106) também ocorre com uma perda de volume mais rápida, condições comórbidas e maiores níveis de hipovolemia. Quando a fonte de perda de volume é puramente extrarrenal, espera-se que ocorra oligúria. Achados físicos como a redução do turgor da pele ou do globo ocular e a secura das membranas das mucosas não são indicadores confiáveis da hipovolemia.

Achados Laboratoriais

Medições laboratoriais são um adjunto à avaliação clínica, mas não substituem sintomas e achados de exames físicos como a ferramenta de diagnóstico primário. Diminuições na *hemoglobina* indicam hemorragia passada ou presente, mas uma hemoglobina normal ou estável não exclui hemorragia aguda. A hemoconcentração é observada com frequência

quando a hipovolemia não é consequência de uma hemorragia, mas os processos patológicos comórbidos que produzem anemia podem reduzir este aumento.

A concentração de *albumina* pode aumentar com perdas gastrointestinais, urinárias ou tegumentares de fluidos livres de albumina. Por outro lado, as perdas dos fluidos que são acompanhadas por perda de albumina (p. ex., proteinúria, enteropatia com perda proteica) podem diminuir esse aumento ou mesmo resultar em hipoalbuminemia. Da mesma forma, as queimaduras e doenças hepáticas são frequentemente acompanhadas por hipoalbuminemia, como resultado da perda ou extravasamento para o terceiro espaço de fluido rico em proteína.

Níveis séricos de *sódio* e *outros eletrólitos* também podem variar muito. Mesmo os graus sutis e subclínicos de hipovolemia estimulam a retenção urinária de água e levam a uma composição plasmática hipotônica hiponatrêmica se o paciente for exposto a solutos mais hipotônicos do que o fluido perdido. Por outro lado, a perda de fluidos hipotônicos associada à ingestão ou reposição inadequada de água leva a uma composição plasmática hipertônica e à hipernatremia.

Mudanças *ácido-base* (Capítulo 120) e de *potássio* (Capítulo 119) apontam para causas específicas. Por exemplo, a hipocalemia com alcalose metabólica frequentemente acompanha o vômito e algumas causas de diarreia (p. ex., adenoma viloso). Com maior frequência, a perda de líquidos na diarreia está associada a uma acidose metabólica com ânion gap normal. A hipovolemia induzida pelos diuréticos de alça e pela tiazida está muitas vezes associada à alcalose metabólica hipocalêmica, assim como as tubulopatias hereditárias (síndromes de Bartter ou de Gitelman) (Capítulo 130), que prejudicam os mecanismos reabsortivos da alça de Henle e do túbulo contornado distal, respectivamente. Hipovolemia severa com comprometimento circulatório e hipoperfusão tecidual é frequentemente acompanhada por acidose láctica.

Os aumentos na concentração *plasmática de ureia* e de *creatinina* são frequentemente observados nos estados hipovolêmicos e refletem a redução do fluxo plasmático renal. Se a insuficiência renal aguda não está presente, o aumento na concentração plasmática de ureia costuma não ser proporcional à elevação dos níveis de creatinina (ver Azotemia Pré-renal no Capítulo 122). O aumento nas concentrações plasmáticas de ureia e creatinina é particularmente comum quando a hipovolemia é uma consequência da perda urinária de líquidos. Em tais condições, o paciente não está oligúrico, embora o fluxo plasmático renal e a FG estejam comprometidos. Outras formas de perda urinária de sódio, como as que ocorrem na insuficiência adrenal ou na falta de resposta à aldosterona, são acompanhadas por uma tendência à hipercalemia e à acidose metabólica branda.

Os *parâmetros bioquímicos urinários* também podem ajudar o médico na determinação clínica dos estados hipovolêmicos. Quando a perda de volume é extrarrenal, a resposta renal esperada de conservação da água e do sódio resulta em oligúria, com elevação da densidade específica da urina (>1,020) e da osmolalidade (> 400 mOsm/kg) e concentrações de sódio inferiores a 20 mmol/L, devido à maior atividade reabsortiva do túbulo renal. Os índices mais complexos de resposta renal apropriada à hipovolemia incluem a excreção fracional de sódio menor que 1% e de ureia menor que 30 a 35%. A

lesão renal intrínseca confunde o valor diagnóstico destes índices urinários.

Diagnóstico Diferencial

A hipovolemia relativa secundária à vasodilatação arterial mimetiza algumas das manifestações clínicas da hipovolemia absoluta. Com a vasodilatação, como visto no exemplo da sepse (Capítulo 108), taquicardia e hipotensão são comuns, mas as extremidades podem estar aquecidas. Entretanto, os tecidos estão na verdade subperfundidos, ocorrendo a redução nas funções renais e cerebrais e pela acidose láctica.

Tratamento

Hipovolemia Absoluta

O maior objetivo no tratamento da hipovolemia é a restauração da integridade hemodinâmica e da perfusão tecidual. A abordagem de tratamento inclui o tratamento da causa de base quando possível, a reposição de fluido no déficit de volume e a administração de líquido para a manutenção do volume do FEC caso as perdas sejam contínuas. Além dos cuidados específicos, o ponto principal do tratamento é constituído pela administração de líquidos. As questões importantes referem-se ao volume, à velocidade de administração e à composição dos líquidos de reposição e manutenção. Estas decisões podem variar de acordo com os diferentes estágios do tratamento e devem ser ajustadas conforme a resposta do paciente, determinada pelo cuidadoso monitoramento dos parâmetros clínicos.

A escolha dos líquidos de reposição por via oral ou intravenosa (ou ambos) a serem administrados nos estados hipovolêmicos é ditada, principalmente, pelos distúrbios em outros parâmetros ácido-base e eletrolíticos. A taxa de reposição é dada em função da urgência da ameaça à integridade circulatória e da possibilidade de complicações relacionadas à correção excessiva ou muito rápida.

A terapia hídrica para os estados hipovolêmicos algumas vezes é iniciada por um teste terapêutico. Nas situações onde os parâmetros clínicos não permitem um diagnóstico consistente de hipovolemia, a resposta ao teste terapêutico pode ser informativa e serve como primeira etapa terapêutica. Um paciente que apresenta uma insuficiência cardíaca diagnosticada há bastante tempo, que se encontra compensada, e está sendo mantido em um esquema terapêutico que inclui diuréticos, por exemplo, pode ter taquicardia, redução da pressão sanguínea, má cognição e disfunção renal. Tal quadro clínico pode ter várias explicações diferentes, incluindo a sobreposição de depleção de volume e a inadequação do volume de preenchimento do ventrículo esquerdo. PVC, diretamente medido ou avaliado através da pressão venosa da jugular, pode induzir ao erro na presença de disfunção ventricular direita, mas a medição direta da pressão encunhada capilar pulmonar não melhora os resultados clínicos de maneira significativa. [1] Neste caso, um desafio de fluido diagnóstico cuidadosamente monitorado pode minimizar o risco de sobrecarga de fluidos. Tal monitoramento deve

incluir a determinação de parâmetros indicativos da hipertensão venosa pulmonar (congestão ou edema pulmonar por exame físico ou radiografia torácica). A reversão dos parâmetros clínicos alterados deve amparar o diagnóstico de depleção volumétrica.

Um outro exemplo é um paciente com hiponatremia e suspeita de depleção de volume. Frequentemente, o grau de depleção volumétrica é muito sutil para ser detectado ao exame clínico e o teste terapêutico com composição hídrica apropriada pode ser informativo.

O volume inicial e a velocidade de reposição terapêutica do fluido devem ser determinados pelo monitoramento contínuo dos parâmetros clínicos e não por estimativas prévias do déficit volumétrico. Em algumas condições, o estado clínico determinará a rápida reposição hídrica, como em um paciente com choque hipovolêmico e colapso circulatório potencialmente fatal. Em tais casos, os líquidos podem ser administrados na velocidade mais rápida possível, limitada apenas pelo acesso intravenoso, até que a pressão sanguínea e a perfusão tecidual sejam restauradas. Porém, na maioria dos casos, velocidades bem mais lentas são indicadas, principalmente nos pacientes idosos, nos que possuem histórico médico não esclarecido ou naqueles acometidos por comorbidades conhecidas. É importante notar que os líquidos de reposição de diferentes composições apresentam volumes de distribuição bastante diversos nos compartimentos dos fluidos corpóreos e, portanto, têm eficácias diferentes na restauração do volume do FEC. As *soluções cristaloides* contendo sódio como principal cátion são os pilares da terapia de reposição hídrica nos estados hipovolêmicos e são indicadas principalmente nos estados desta natureza que são causados pela perda de sódio pelo rim, pelo trato gastrointestinal ou pela via perspiratória. As soluções cristaloides também são úteis como agentes iniciais e adjuvantes à terapia na hipovolemia provocada por hemorragias ou queimaduras. A *solução salina isotônica* (soro fisiológico) é confinada ao compartimento FEC (exceto nos casos de disnatremia grave). Assim, a retenção de 1 L de solução salina isotônica infundida aumenta o volume do plasma em cerca de 300 mL, sendo o restante distribuído no compartimento intersticial do FEC. Por outro lado, a solução de *5% de dextrose em água* (S_G *5%)* é equivalente à administração de água livre de solutos e se distribui uniformemente por todos os compartimentos dos fluidos corpóreos (um terço do volume retido da infusão permanece no compartimento FEC e apenas aproximadamente 10 a 15% no compartimento intravascular). A infusão de um dado volume da solução *salina isotônica ao meio (0,45% de cloreto de sódio mais 5% de glicose)* pode ser considerada equivalente à infusão de metade do volume total de água livre de soluto (distribuída por todos os compartimentos fluidos corpóreos) e de outra metade de solução salina isotônica (confinada ao compartimento do FEC). O volume livre de solutos retido reduz a tonicidade corpórea e a concentração plasmática de sódio, um potencial benefício no acompanhamento de pacientes cuja hipovolemia é seguida por hipertonicidade e hipernatremia, mas não para os pacientes com hipovolemia isotônica ou hipotônica.

Quando a hipovolemia é acompanhada por hipobicarbonatemia (acidose

metabólica), pode ser apropriado fazer uma solução em que uma porção de sódio seja acompanhada por bicarbonato (Capítulo 120). É possível, por exemplo, adicionar certa quantidade de bicarbonato de sódio hipertônico a uma solução de salina isotônica ao meio (na qual o cloreto é o ânion que acompanha o sódio) para se obter uma solução de reposição isotônica apropriada para o estado ácido-base apresentado pelo paciente. Da mesma forma, em pacientes com depleção de potássio concomitante (Capítulo 119), principalmente quando acompanhada por alcalose metabólica, a adição de cloreto de potássio à solução de reposição pode estar indicada. Várias soluções cristaloides com concentrações predeterminadas de potássio, lactato (convertido a bicarbonato pelo fígado) e outros eletrólitos estão disponíveis comercialmente, mas é melhor começar a administração com uma solução contendo cloreto de sódio na concentração apropriada à tonicidade corpórea e então adicionar outros solutos como indicado ou em um acesso venoso separado. Esta abordagem dá flexibilidade máxima à administração personalizada da terapia de reposição hídrica, de acordo com as necessidades do paciente.

As *soluções contendo coloides* incluem a albumina ou moléculas de carboidratos de alto peso molecular (p. ex., hidroxietil amido ou dextran) em concentração que favorece a pressão coloidal osmótica igual ou maior do que a do plasma. O plasma humano é também considerado uma solução coloidal. Uma vez que as moléculas grandes, como a albumina e os carboidratos de alto peso molecular, não atravessam imediatamente a barreira transcapilar, acredita-se que elas expandam o compartimento intravascular de maneira mais rápida e eficaz do que as soluções cristaloides. No entanto, um estudo randômico não apresentou benefícios de coloides quando comparados com cristaloides para a ressuscitação de fluido. [2] No entanto, soluções contendo albumina podem ser úteis na hipovolemia associada a queimaduras (Capítulo 112), quando perdas de proteína cutâneas são grandes. Além disso, dada a capacidade de rápida expansão do volume intravascular com a administração de apenas uma pequena quantidade de fluido de reposição, as soluções contendo coloides são bastante utilizadas quando uma expansão rápida é desejada, tais como em locais de trauma fora de ambientes hospitalares. Alguns carboidratos de alto peso molecular são nefrotóxicos e devem ser usados com cautela em pacientes com disfunção renal. Em pacientes com falência multiorgânica de sistemas e extravasamento capilar, a albumina é tanto rapidamente catabolizada quanto redistribuída no compartimento intersticial, então pode agravar o edema intersticial sem fornecer nenhum benefício quanto à repleção do volume intravascular. É por tais razões que as soluções contendo cristaloides continuam a ser os pilares da terapia de reposição de volume.

Produtos sanguíneos podem ser usados para restituição de volume em estados hipovolêmicos, e uma unidade de hemácias permanece inteiramente no compartimento vascular. Porém, atualmente, os eritrócitos são considerados parte do compartimento intracelular e não contribuem para o fluxo orgânico de plasma. O papel dos eritrócitos concentrados no tratamento das hemorragias é o de restaurar a principal função eritrocitária de carreamento e entrega de oxigênio, e não repor o volume do FEC.

Além dos líquidos de reposição, os líquidos de manutenção devem ser administrados para prevenir as perdas atuais. Essas perdas podem se dar em continuação ao estado patológico da doença de base (p. ex., vômito contínuo, diarreia, estados poliúricos ou queimaduras graves). O volume, a velocidade de administração e a composição dessas soluções de manutenção são mais bem-determinados pelas medidas reais das perdas fluidas atuais, com ajustes apropriados de acordo com os parâmetros clínicos apresentados pelo paciente.

Hipovolemia Relativa

A abordagem terapêutica da hipovolemia relativa é mais complexa do que a da hipovolemia absoluta. Quando a hipovolemia relativa é derivada da vasodilatação periférica, a terapia deve ser dirigida à reversão da causa de base e à restauração da reatividade vascular normal. A manutenção da integridade circulatória até a reversão completa da causa de base pode ser conseguida pela infusão de uma *solução cristaloide isotônica* como a salina normal. Em tais situações, a seleção dos volumes e das velocidades deve ser feita com extrema cautela, já que não há déficit absoluto e o volume administrado será excretado ou removido assim que a resistência vascular sistêmica e a capacitância dos vasos retornarem ao normal. Além disso, é mais difícil estimar um aumento na capacitância vascular do que o déficit volumétrico absoluto. Ocasionalmente, é apropriado considerar o uso de agentes vasoconstritores. Quando a hipovolemia relativa se dá em um estado edematoso, a terapia deve levar em consideração o fato de que o paciente, na verdade, apresenta um excesso na concentração total do sódio corpóreo e no volume do FEC, associado a uma má distribuição deste volume, longe do VSAE. Quando as soluções cristaloides são administradas a tais pacientes, uma proporção variável, mas substancial, deste fluido é distribuída pelo compartimento intersticial e, consequentemente, não contribui para a restauração do VSAE. Este ciclo vicioso enfatiza a importância do tratamento direcionado à causa de base.

Hipervolemia

Definição

A hipervolemia se refere à expansão do volume FEC, que varia, mesmo em indivíduos normais, com a ingestão de sódio na dieta. Assim, um indivíduo em condições normais, com baixa ingestão dietética diária de sódio (p. ex., 20 mmol/dia, o que corresponde a cerca de 1,2 g de sal de mesa por dia), apresentará uma excreção urinária de sódio também baixa, equivalente à ingestão dietética subtraída das perdas extrarrenais. Um desvio para uma ingestão de sódio muito maior (p. ex., 200 mmol/dia, o que corresponde a cerca de 12 g de sal de mesa por dia) levará o indivíduo a um outro estado, caracterizado por uma excreção urinária de sódio extremamente alta. Este desvio é acompanhado por um aumento no volume do FEC, que estimula os mecanismos sensores e efetores de aumento da excreção urinária de sódio (descritos anteriormente).

Na maioria dos indivíduos, esse aumento no volume do FEC não é clinicamente detectável e não apresenta consequências patológicas. Em alguns indivíduos, no entanto, esse aumento no volume do FEC aumenta a pressão arterial sistêmica. Quando o excesso de sódio expande o volume do FEC acima da faixa necessária ao ajuste da restauração de seu balanço, ocorre um estado de hipervolemia patológica.

Epidemiologia

A retenção de sódio renal primária e secundária (Tabela 118-4) pode levar à hipervolemia. Pacientes com insuficiência renal oligúrica de qualquer causa (Caps. 122 e 132) têm uma habilidade limitada de excretar sódio e água. A retenção urinária de sódio pode ser uma das manifestações cardinais de certas doenças glomerulares primárias (Capítulo 123) mesmo quando a FG está bem preservada. Estados de *excesso mineralocorticoide* (Capítulo 234) ou aumento de atividade estão associados à fase de retenção de sódio. Porém, devido a este fenômeno de "escape mineralocorticoide", a manifestação clínica costuma ser de hipertensão, e não de hipervolemia. Tanto a insuficiência cardíaca (Capítulo 58) quanto a cirrose (Capítulo 156) estão associadas à retenção renal de sódio.

Tabela 118-4

Estados de retenção de sódio renal primários e secundários

Insuficiência renal oligúrica
Doença renal crônica
Doença glomerular, incluindo síndrome nefrótica
Obstrução renovascular bilateral severa
Excesso mineralocorticoide
Tubulopatias de retenção de sódio hereditárias
Insuficiência cardíaca
Cirrose
Edema idiopático

Fisiopatologia

Dois mecanismos fisiopatológicos podem levar a estados patológicos de retenção de sódio com expansão do volume do FEC. O primeiro envolve a retenção renal de sódio, que é primária e não relacionada à ativação dos mecanismos sensores aferentes. Esta categoria inclui as doenças renais primárias e as doenças endócrinas caracterizadas por excesso de ação mineralocorticoide. Na segunda categoria, o VSAE está reduzido e os mecanismos sensores aferentes ativam respostas efetoras que levam à retenção renal de sódio. Nestas condições, o volume do FEC é expandido; o volume intravascular pode ser aumentado, normal ou diminuído, mas os mecanismos homeostáticos volumétricos do

organismo mimetizam os observados na hipovolemia, já que percebem a redução do VSAE. O grau de retenção da água livre de solutos que acompanha o excesso de sódio tem uma influência relativamente pequena na extensão da hipervolemia, mas influencia o estado de tonicidade associado e determina se a hipervolemia é hipotônica ou isotônica.

Quando o volume do FEC é expandido, a distribuição relativa entre os compartimentos intravascular e extravascular (intersticial) depende de uma série de fatores. Quando as funções cardíaca e hepática são normais e as forças de Starling transcapilares periféricas estão intactas, o excesso de volume do FEC é igualmente distribuído entre os compartimentos fluidos intravascular e intersticial. Em tais casos, o edema não se instala a não ser que haja um excesso substancial de sódio e a hipertensão seja esperada. Por outro lado, a ruptura concomitante das forças de Starling transcapilares em um dado leito microcirculatório favoreceria o acúmulo de fluido retido em um ou mais sítios intersticiais (p. ex., edema dependente progredindo a anasarca, ascite, efusão pleural, congestão pulmonar).

Retenção de Sódio por Mecanismo Renal Primário

Pacientes que retêm o sódio e a água ingeridos ou administrados sofrem expansão do volume do FEC. Em pacientes com doenças renais crônicas, a carga filtrada de sódio permanece muito acima da ingestão na dieta até estágios muito avançados de TFG gravemente reduzidos: mesmo quando o TFG é diminuído em até 90%, a carga filtrada diária de aproximadamente 2.400 mmol ainda excede e muito a ingestão na dieta. No entanto, a relação ente a reabsorção tubular e a carga filtrada pode ser rompida com a doença renal.

Doenças monogênicas que causam ou mimetizam a maior atividade mineralocorticoide ou estão associadas à maior atividade das vias reabsortivas de sódio do néfron distal incluem a síndrome de Liddle e pseudo-hipoaldosteronismo tipo II (Caps. 67, 119 e 130). Nessas condições, e em outras causas de excesso de mineralocorticoides, a única indicação de hipervolemia branda pode ser a presença de hipertensão, que pode ser grave. O excesso de mineralocorticoides, a hipertensão tratável por glicocorticoides, o excesso aparente de mineralocorticoides e a síndrome de Liddle estão associados à hipocalemia, enquanto o pseudo-hipoaldosteronismo tipo II ou a síndrome de Gordon são muitas vezes acompanhados de hipercalemia.

Retenção de Sódio por Mecanismo Renal Secundário

Com insuficiência cardíaca de baixo ou de alto débito, e disfunção tanto sistólica quanto diastólica, a retenção de sódio é típica (Capítulo 58). O baixo débito cardíaco, o desvio do débito cardíaco de locais de sensores volumétricos intravasculares arteriais, ou um alto débito cardíaco que ainda não é suficiente para atingir as membranas teciduais, parecem ser necessários e suficientes para iniciar a retenção de sódio renal. Na cirrose com ascite (Capítulo 156), a hipertensão intrassinusoidal hepática é uma condição necessária e suficiente para o início da retenção renal de sódio. Estes distúrbios fisiopatológicos nas

funções cardíaca e hepática interrompem a sinalização aferente que governa a homeostase normal do sódio e estimulam os mecanismos efetores que aumentam a reabsorção tubular deste elemento em diversos sítios do néfron. Nos estágios muito precoces da doença, a retenção de sódio ocorre de forma independente de qualquer redução mensurável ou detectável no volume dos compartimentos intravasculares ou de qualquer de seus subcompartimentos passíveis de mensuração. Em estágios mais avançados da doença, a redução do volume intravascular serve como estímulo principal à retenção renal de sódio e, portanto, leva a um estado descompensado intratável de acúmulo de volume no FEC. Os estágios mais avançados, que são frequentemente acompanhados por um grau desproporcional de balanço hídrico positivo, e consequente hiponatremia, precedem o iminente comprometimento da FG. Entre as muitas anomalias neurológicas e hormonais que caracterizam a retenção de sódio associada à insuficiência cardíaca e à cirrose estão a disfunção endotelial, uma maior atividade nervosa simpática, a ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e a resistência a peptídeos natriuréticos. Na cirrose com ascite (Capítulo 156), o *shunt* portossistêmico associado à translocação do volume intravascular para a circulação esplâncnica e venosa compromete ainda mais o VSAE. Além disso, a disfunção de síntese proteica que resulta em hipoalbuminemia favorece a transudação do fluido para o compartimento intersticial. Quanto à hemodinâmica intra-hepática, a hipertensão intrassinusoidal leva ao aumento de formação da linfa hepática. Quando a velocidade na formação da linfa hepática excede a capacidade de retorno do compartimento intravascular pelo ducto torácico, a linfa hepática se acumula sob a forma de ascite e o compartimento intravascular é ainda mais prejudicado.

Manifestações clínicas

Além das manifestações clínicas da doença de base, as manifestações clínicas da *hipervolemia* dependem da quantidade e da distribuição relativa do fluido acumulado nos vários subcompartimentos FEC, incluindo os componentes venosos e arteriais do compartimento intravascular (distensão venosa jugular e hipertensão), os espaços intersticiais das extremidades, os tecidos subcutâneos das regiões lombar e periorbitária (edema periférico que cede à pressão dos dedos, cuja localização predominante depende do posicionamento do paciente), os espaços peritoneal e pleural (respectivamente, ascite e efusão pleural) e o espaço alveolar (edema pulmonar). Quando a função hepática ou cardíaca é normal e as forças de Starling transcapilares não estão rompidas, o excesso de volume é distribuído proporcionalmente através do compartimento FEC. *Hipertensão* pode ser uma manifestação precoce dependendo da função cardíaca e estado de resistência vascular sistêmica. Distensão venosa jugular (Fig. 50-3, Capítulo 50) e edema periférico (Fig. 50-7, Capítulo 50) podem estar presentes. Edema periférico depressivo clinicamente detectável geralmente significa que há um acúmulo de pelo menos 3 L de volume excessivo no interstício. Uma vez que o próprio volume intravascular de plasma é de 3 L, qualquer estado de edema periférico generalizado deve significar a expansão do volume do FEC e, portanto, a retenção renal de sódio atual e/ou passada.

Quando a função cardíaca está prejudicada devido a uma doença miocárdica, valvar ou

pericárdica, a hipertensão venosa pulmonar ou sistêmica predomina e a pressão arterial sistêmica pode estar baixa devido a um acúmulo desproporcional de volume intravascular na circulação venosa, e não na arterial (Capítulo 58). A presença de ascite transudativa (Fig. 148-5, Capítulo 148) significa o acúmulo substancial do excesso de volume do FEC na cavidade peritoneal, mais comumente secundário à ruptura da hemodinâmica intra-hepática devido a uma doença hepática. As efusões pleurais também podem ser uma manifestação da hipervolemia, principalmente nos casos de insuficiência cardíaca e cirrose avançada com ascite.

Diagnóstico

A hipervolemia geralmente é detectada pelo achado de edema generalizado, ascite, pressão venosa jugular elevada, estertores pulmonares inspiratórios ou evidências da presença de efusão pleural. A pressão arterial sistêmica prevalente frequentemente indica se o estado hipervolêmico é secundário a uma redução no VSAE ou devido a uma retenção de sódio por mecanismo renal primário. A anamnese e o exame físico costumam ser suficientes para basear o diagnóstico de uma causa de base secundária para a retenção de sódio, como a insuficiência cardíaca ou a cirrose. Os exames laboratoriais que fornecem evidências acerca da disfunção cardíaca ou da doença hepática podem ser úteis. A presença de proteinúria de origem glomerular com hipoalbuminemia indica uma causa glomerular para a retenção de sódio e a hipervolemia. Os níveis elevados de creatinina apontam a insuficiência renal, que pode ser intrínseca ou ocorrer em associação aos estágios avançados de algumas das doenças já mencionadas, como a insuficiência cardíaca ou a cirrose hepática (insuficiência hepática). A hipoalbuminemia é característica tanto da cirrose quanto da síndrome nefrótica.

Uma baixa concentração de sódio com baixa fração excretada deste elemento confirma a retenção renal secundária percebida pela diminuição do VSAE nos estados edematosos, mesmo em face da hipervolemia total. Mais recentemente, concentrações elevadas do peptídeo natriurético cerebral foram usadas para sustentar o diagnóstico da hipervolemia, principalmente nos quadros de insuficiência cardíaca e doença renal.

Tratamento Rx

O reconhecimento e o tratamento da causa de base são os passos mais importantes para a melhora da retenção renal de sódio. Assim, a otimização dos parâmetros hemodinâmicos na insuficiência cardíaca (Capítulo 59), a melhora da função hepática (Capítulo 157) ou a remissão da síndrome nefrótica (Capítulo 123) diminui ou reverte a retenção de sódio. A intervenção terapêutica para redução do volume do FEC sem direcionamento à causa de base é frequentemente prejudicada por complicações, principalmente quando a expansão do volume do FEC está associada à diminuição do volume intravascular ou do VSAE. Ainda assim, três modalidades de tratamento estão disponíveis para reduzir o volume do FEC diretamente, através da indução de um balanço de sódio negativo: restrição de sódio na dieta, diuréticos e remoção de fluido extracorpóreo por ultrafiltração. A modalidade e a velocidade desejadas de remoção de

sódio variam de acordo com o quadro clínico e dependem da distribuição relativa do excesso de sódio nos compartimentos dos fluidos corpóreos. Portanto, antes do início de qualquer tratamento, o médico deve identificar os distúrbios específicos que podem ser prejudiciais ao paciente através dos parâmetros clínicos e monitorar sua melhora durante o período do tratamento. As manifestações nocivas de hipervolemia incluem a hipertensão, o edema pulmonar e as efusões pleurais que comprometem a função respiratória, a congestão hepática ou a ascite e os graus de edema periférico que comprometem a integridade da pele e predispõem o paciente à celulite. Uma vez que a redução do volume do FEC tenha removido estas ameaças ao bem-estar do paciente, as velocidades na remoção de sódio devem ser significativamente diminuídas. Assim, um paciente com edema periférico brando, pequenas efusões pleurais, ascite mínima, distensão da veia jugular e pressão sanguínea normal deve ser tratado com restrição de sódio e uso limitado de medicamentos natriuréticos para indução de um balanço de sódio negativo gradual durante um período de vários dias a semanas. Por outro lado, um paciente com anasarca, congestão pulmonar ou hipertensão induzida pela hipervolemia pode necessitar de infusão intravenosa contínua de natriuréticos ou em alguns casos, a terapia de ultrafiltração extracorpórea.

Restrição de Sódio

Outras modalidades terapêuticas não são eficazes se não forem acompanhadas pela restrição da ingestão de sódio, já que a avidez do sódio pelo rim resulta em acúmulo do fluido do FEC assim que a influência dos diuréticos acaba. A restrição dietética de sódio, na faixa de 20 a 40 mmol/dia, é frequentemente recomendada e requer abstenção do sal adicionado, bem como dos alimentos ricos neste elemento. Os substitutos do sódio podem ser úteis, embora seu emprego deva ser feito de forma cuidadosa pelos pacientes com tendência à hipercalemia, já que alguns desses produtos contêm potássio. A ingestão calórica e os parâmetros nutricionais devem ser monitorados para garantir que uma dieta muito restritiva não leve à desnutrição proteico-calórica. Em pacientes hospitalizados, é particularmente importante garantir que a quantidade de sódio dos fluidos administrados por via intravenosa e das medicações seja monitorada e reduzida ao mínimo possível. A prática da infusão de soluções compostas por sódio e o tratamento simultâneo com diuréticos não têm base fisiológica ou terapêutica. Além disso, a restrição de água não é apropriada nos estados edematosos hipervolêmicos a não ser que ocorra hiponatremia grave (concentração plasmática de sódio <135 mmol/L) ou sintomática.

Diuréticos

Os diuréticos e outras medicações natriuréticas (Tabela 118-5) aumentam a excreção urinária de fluido contendo sódio ao inibir a reabsorção do túbulo em locais específicos do néfron (Fig. 118-3).

Tabela 118-5

Diuréticos e outros medicamentos natriuréticos

DIURÉTICOS DE USO COMUM	DOSAGEM DIÁRIA	REAÇÕES ADVERSAS	COMENTÁRIOS
Tiazidas (oral)		Erupção, neutropenia, trombocitopenia, hiperglicemia, hiperuricemia	Geralmente não eficiente abaixo de TFG de 30-40 mL/mm (metolazona 20-30 mL/mm)
Hidroclorotiazida	25-100 mg		
Metolazona	2,5-5 mg		
Clortalidona	20-50 mg		
Diuréticos de alça (oral ou intravenoso)			Início rápido, curta duração: doses divididas na função renal normal, administrar intravenosamente em situações agudas ou se absorção GI reduzida; pode usar até 500 mg furosemida (ou equivalente) na insuficiência renal severa
Furosemida	20-320 mg	Ototoxicidade em doses altas	
Bumetanida	1-8 mg		
Torsemida	20-200 mg		
Poupador de potássio		Hipercalemia	Não muito potente
Espironolactona	25-400 mg		
Triantereno	25-100 mg		
Amilorida	5-20		

	mg		
Eplerenona	25-50 mg		

GI = gastrointestinal; TFG = taxa de filtração glomerular.

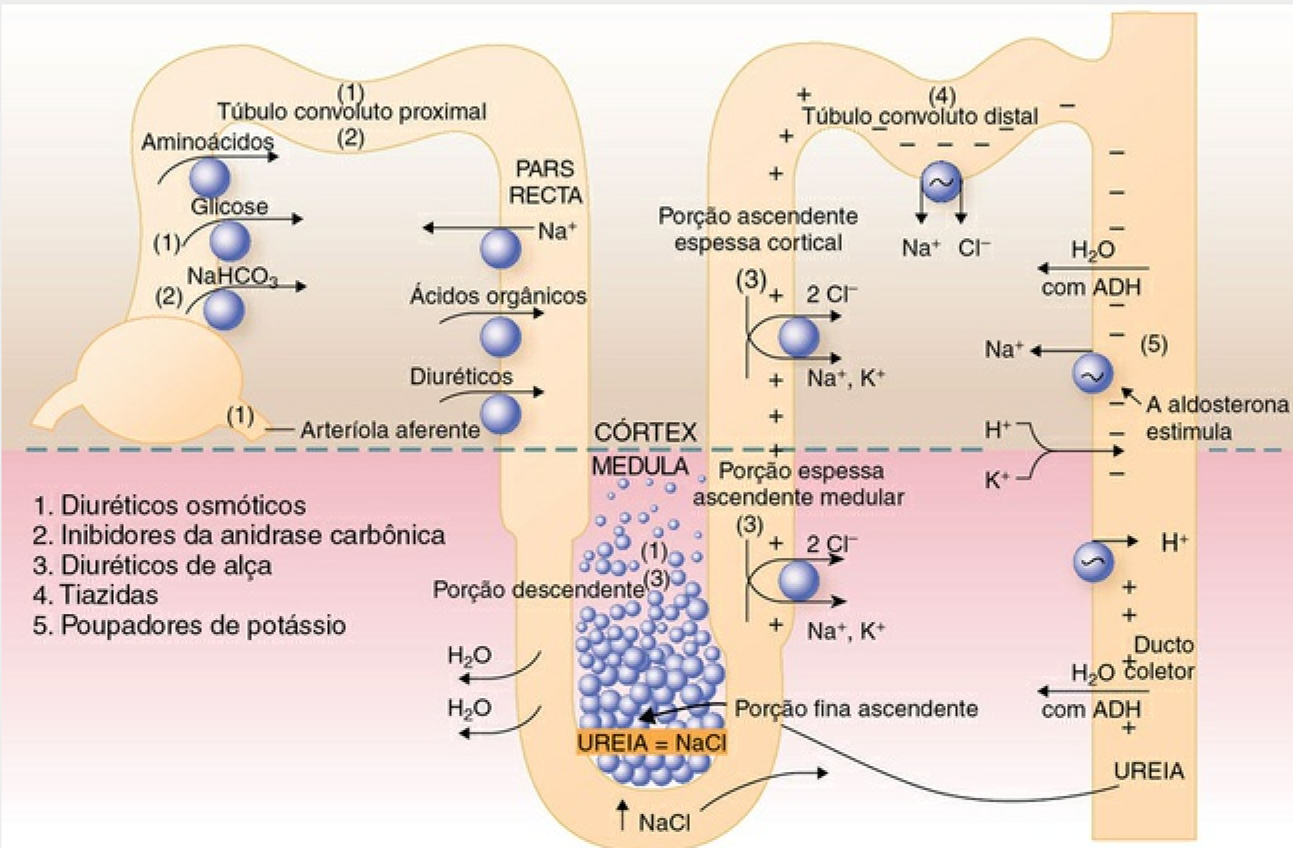

FIGURA 118-3 Principais processos transportadores ao longo do segmento do néfron e locais primários de ação de diuréticos.
Os números próximos aos diuréticos na inserção são relacionados ao local de ação ao longo do néfron. ADH = hormônio antidiurético. (Extraído de Kokko JP. Diuretics. Em: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart*, 9ª ed. Nova York: McGraw-Hill; 1998.)

Natriuréticos de Ação no Túbulo Proximal

O principal exemplo de nutriurético de ação no túbulo proximal é a acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica que bloqueia a reabsorção proximal do bicarbonato de sódio. Consequentemente, seu uso prolongado pode levar à acidose hiperclorêmica, ao contrário de todos os outros natriuréticos, que agem em locais anteriores ao fim do néfron distal. A metolazonna, um congênere da classe das tiazidas de natriuréticos, bloqueia a absorção de cloreto de sódio no túbulo proximal e também no túbulo distal inicial. Uma vez que o maior sítio de reabsorção de fosfato é o néfron proximal, a fosfatúria que acompanha a administração de metolazona excede de forma considerável a observada quando outros diuréticos da classe das tiazidas são utilizados. Os natriuréticos de túbulo proximal raramente são usados como terapia primária, mas são usados como suplementos aos natriuréticos de alça quando os

natriuréticos de alça sozinhos não são eficazes.

Natriuréticos de Alça

Os natriuréticos de alça, tais como a furosemida, a bumetanida, a torsemida e o ácido etacrínico, induzem a natriurese ao inibir a entrada combinada de Na^+, Cl e K^+ pelas membranas plasmáticas apicais no ramo ascendente espesso da alça de Henle, que é responsável pela reabsorção de cerca de 25% do sódio filtrado. Diuréticos de alça, que são os diuréticos mais potentes, continuam a ser eficazes mesmo em pacientes com função renal relativamente comprometida.

Natriuréticos de Ação no Túbulo Distal

Os natriuréticos de ação no túbulo distal, como a hidroclorotiazida, a clortalidona e a metolazona, interferem principalmente na reabsorção do cloreto de sódio nos segmentos iniciais do túbulo contornado distal. A ação desses diuréticos é de bloqueio do cotransportador do cloreto de sódio existente na face apical das membranas plasmáticas. Os natriuréticos de ação no túbulo distal são usados nas mesmas condições que natriuréticos de alça, mas não em insuficiência renal crônica e em distúrbios de metabolismo de cálcio. Enquanto os natriuréticos de alça são calciuréticos e são valiosos para gerenciar a hipercalcemia aguda (Capítulo 253), os natriuréticos de tiazida promovem a hipocalciúria e retenção de cálcio e são úteis na gestão de estados hipercalciúricos. Com exceção da acetazolamida, que prejudica a absorção de bicarbonato, os natriuréticos de túbulo podem causar hipocalemia e alcalose metabólica.

Natriuréticos de Ação no Ducto Coletor

Espironolactona e eplerenona competem com a aldosterona e inibem a absorção de sódio no ducto coletor, enquanto suprimem concomitantemente a secreção de potássio e próton. O trianterene e a amilorida bloqueiam diretamente a entrada do sódio nas células do ducto coletor e concomitantemente suprimem a secreção de potássio e próton. Esses agentes são utilizados em combinação com as tiazidas e os natriuréticos de alça para o tratamento da hipocalemia. Porém, a hipercalemia e a acidose metabólica hiperclorêmica podem complicar o uso não criterioso de qualquer um destes agentes. A espironolactona e eplerenona são úteis na gestão de transtornos caracterizados por hiperaldosteronismo secundário, tais como cirrose com ascite, na promoção da natriurese em pacientes hipocalêmicos e no bloqueio competitivo de receptores mineralocorticoides não epiteliais em pacientes com disfunção ventricular esquerda (Capítulo 59).

A nesiritida é a versão recombinante de um peptídeo natriurético cerebral ocorrendo naturalmente com ações vasodilatadoras e natriuréticas singulares. Nesiritida pode comprometer a função renal, especialmente quando altos níveis são atingidos após o *bolus* inicial, então sua utilidade parece ser limitada e requer frequente monitoramento da produção de urina, ureia do plasma e concentrações de creatinina.

Os pacientes com graus graves de avidez renal por sódio podem ser resistentes às doses convencionalmente recomendadas de agentes diuréticos de classes individuais. Nesses pacientes, combinações de agentes diuréticos que agem em diferentes locais ao

longo do néfron podem suplantar tal resistência e induzir uma resposta natriurética. A infusão intravenosa contínua de furosemida, às vezes associada à infusão intermitente de albumina, também pode suplantar a resistência natriurética em alguns pacientes hospitalizados. A monitoração das concentrações plasmáticas de sódio, potássio, magnésio, cálcio e fosfato é obrigatória em pacientes tratados com doses altas ou frequentes ou infusões contínuas de natriuréticos. Além da tonicidade corporal e perturbações de eletrólitos, outras consequências adversas potenciais incluem a redução do TFG. Respostas adversas idiossincráticas específicas de drogas, como as reações alérgicas cutâneas, a nefrite intersticial, a pancreatite e as discrasias sanguíneas são comuns.

Ultrafiltração Extracorpórea

Numa pequena parcela de pacientes nos quais a insuficiência renal está presente ou que não estão respondendo à ação do natriurético (resistência ao diurético) há a necessidade da remoção direta do excesso do volume do FEC (Capítulo 133). A diálise peritoneal crônica ambulatorial tem sido usada nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica que apresentam anasarca e congestão pulmonar sintomática que não estão respondendo a medicação e não são candidatos a transplante cardíaco.

Distúrbios referentes ao balanço hídrico

Os distúrbios do balanço hídrico geralmente chegam ao cuidado médico devido a uma ou mais das três manifestações clínicas: hiponatremia, hipernatremia ou poliúria.

Hiponatremia

Definição

A hiponatremia é definida pela concentração plasmática de sódio menor que 136 mmol/L e é a anomalia eletrolítica mais frequentemente encontrada em pacientes hospitalizados.

Epidemiologia e fisiopatologia

A hiponatremia não necessariamente significa um estado hipotônico. A *hiponatremia hipertônica* ocorre quando há um acúmulo de solutos efetivos sem sódio no compartimento FEC, como nas altas concentrações de glicose em pacientes diabéticos ou que receberam manitol ou glicerol. Estes estados hiponatrêmicos hipertônicos são caracterizados pelo desvio da água do compartimento FIC para o FEC, com encolhimento no lugar de edema do primeiro. O acúmulo de um soluto como a ureia, que contribui para a osmolalidade plasmática mensurada, mas não para sua osmolalidade efetiva em termos de desvios transcelulares de água, não deve ser incluído na categoria dos estados hiponatrêmicos hipertônicos. A *hiponatremia isotônica* significa o achado laboratorial de hiponatremia em pacientes que não apresentam alterações na tonicidade do fluido corpóreo e quase sempre reflete a interferência de grandes hiperlipidemias ou

hiperglobulinemias em certas técnicas laboratoriais usadas na mensuração da concentração plasmática de sódio; essas situações são chamadas de *pseudo-hiponatremia* e não devem levar a medidas terapêuticas ou de diagnóstico que alterem o balanço da água ou a tonicidade do corpo.

A verdadeira *hiponatremia hipotônica* sempre reflete um transtorno subjacente importante que leva ao balanço de água corporal anormal, e o estado hipotônico indica expansão anterior ou atual do volume de FIC. Mesmo nos estados hiponatrêmicos hipotônicos crônicos, onde o volume celular retornou ao normal através de mecanismos osmóticos adaptativos, a compensação ocorre às custas da perda de solutos intracelulares e comprometimento da função celular.

A insuficiência cardíaca (Capítulo 59) e cirrose com ascite (Capítulo 156) são exemplos de hiponatremia hipervolêmica. Nestas condições, o VSAE reduzido estimula a liberação de AVP e pode também limitar a entrega do ultrafiltrado glomerular nos segmentos diluidores do néfron.

A maioria do fluido perdido do corpo é hipotônico comparado com o plasma; então o suor, a maioria das perdas gastrointestinais, e até mesmo muitos casos de perda de fluido urinário não causam hiponatremia. No entanto, se o fluido de reposição que é ingerido ou administrado é ainda mais hipotônico do que o perdido (p. ex., ingestão de água ou administração intravenosa de $SG_5\%$), o resultado geral será a diminuição da tonicidade corpórea. Outro fator importante é a concentração de potássio no fluido perdido. Por exemplo, o fluido de diarreia e a urina poliúrica induzida por medicação natriurética são frequentemente ricos em potássio além de sódio; mesmo se somente a concentração de sódio for menor que aquela no FEC, a perda combinada de sódio e potássio pode causar hipotonicidade.

Manifestações clínicas

O achado da hiponatremia costuma ser incidental nos exames laboratoriais de rotina ou de pacientes sem queixas específicas, ou ainda como parte da investigação de outras síndromes clínicas. Os sintomas da hiponatremia hipotônica dependem de sua duração. Nas primeiras horas do dia, as principais manifestações clínicas são as neurológicas e se devem ao edema cerebral agudo. Os sintomas incluem cefaleia, letargia, convulsão e uma diminuição progressiva dos níveis de consciência, que podem resultar em coma e morte. A gravidade dessas manifestações neurológicas depende mais da velocidade de declínio hipotônico da concentração plasmática de sódio do que de seus níveis absolutos. Além disso, as mulheres jovens, na faixa etária entre a menarca e a menopausa, são particularmente suscetíveis às manifestações neurológicas potencialmente fatais da hiponatremia aguda, mesmo em grau relativamente leve. Se um paciente sobrevive à hiponatremia aguda, a adaptação osmótica tende a diminuir os sintomas de edema cerebral.

Diagnóstico

Após a imediata determinação da urgência clínica da situação, o primeiro passo na abordagem diagnóstica ao paciente com achado laboratorial de hiponatremia é a

confirmação da presença da hiponatremia hipotônica verdadeira. Uma série de determinações plasmáticas repetidas, incluindo eletrólitos, osmolalidade, ureia e glicose, permite a comparação da osmolalidade plasmática mensurada com a calculada de acordo com a seguinte equação:

$$\begin{aligned}&\text{Omolalidade plasmática}\\&(\text{mOsm/kg}) = 2\text{Na}^{+}(\text{mmol/L})\\&\qquad +(\text{nitrogênio ureico sanguíneo [mg/dL]}/2,8)\\&\qquad +(\text{glicose [mg/dL]}/18)\end{aligned}$$

Uma anamnese cuidadosa, incluindo a pesquisa do prontuário médico à procura das concentrações plasmáticas previamente mensuradas de sódio, é essencial. A anamnese associada ao exame físico geralmente fornece evidências importantes a respeito das causas de base, estados patológicos ou exposições a medicamentos que possam informar o diagnóstico. Um histórico de ganho ou perda de peso pode ser útil para a determinação de um recente balanço hídrico total. O exame físico também deve ser focado nas tentativas de estabelecer o estado volumétrico do FEC. A presença de edema generalizado com distensão da veia jugular e ascite, principalmente em casos de doença cardíaca ou hepática, aponta quase que claramente a hiponatremia hipervolêmica. A hipotensão ortostática e taquicardia, especialmente em configurações com um histórico de uso de medicação natriurética ou perdas de fluido gastrointestinal, sugerem hipovolemia, mas a ausência desses achados não exclui a hipovolemia.

Testes laboratoriais devem incluir uma repetição das concentrações de eletrólito do plasma, incluindo níveis de potássio e cloreto, que, em conjunto, irão determinar os parâmetros ácido-base (pH, P_{CO_2} e bicarbonato) podem apontar a processos nem sempre elicitados no histórico, tais como vômito, diarreia ou exposição a medicamentos natriuréticos. Outros exames laboratoriais devem incluir a função hepática e a mensuração das concentrações plasmáticas de ureia, creatinina, ácido úrico, hormônio estimulador da tireoide (TSH) e cortisol e, se indicado, um teste da estimulação do hormônio adrenocorticotrófico. Altos níveis tanto de ureia quanto de creatinina indicam a doença renal intrínseca, enquanto a elevação desproporcional da ureia sobre a creatinina pode sugerir hipovolemia com tendência à azotemia pré-renal (Capítulo 122). Por outro lado, níveis muito baixos de ureia e ácido úrico são típicos tanto da síndrome de secreção de hormônio antidiurético inadequado (SIADH) como da síndrome perdedora de sal cerebral.

Grandes elevações na concentração plasmática de glicose aumentam tanto a osmolalidade plasmática mensurada como a calculada e indicam um estado de hiponatremia hipotônica que deve ser abordado como um estado de hipertonicidade fluida corpórea com encolhimento celular (ver adiante) e não de hipotonicidade. A

concentração plasmática de sódio declina em aproximadamente 1,6 mmol/L para cada aumento de 100 mg/dL (5,5 mmol/L) na concentração plasmática de glicose. Porém, o valor de cerca de 1,6 é altamente variável e é maior em estados de hiperglicemia progressiva grave. Ao contrário da hiperglicemia, uma concentração de ureia aumentada não deve ser considerada como contribuinte da tonicidade do plasma ou do FEC, embora a ureia realmente contribua para a mensuração laboratorial da osmolalidade plasmática. Assim, um paciente hiponatrêmico com osmolalidade plasmática laboratorialmente mensurada aumentada ou normal, que pode ser completamente atribuída ao aumento da concentração de ureia, deve ser considerado hiponatrêmico hipotônico. Uma discrepância onde a osmolalidade plasmática mensurada excede a osmolalidade plasmática calculada e não pode ser atribuída à glicose nem à ureia indica a presença de um pequeno soluto não identificado (hiato osmolar), incluindo álcoois (p. ex., etanol, metanol, etilenoglicol e álcool isopropílico) e os ânions orgânicos de ácidos fracos, que aumentam o ânion *gap* do plasma. Uma vez que estes pequenos solutos não são efetivos em termos da movimentação da água, o balanço hídrico e o estado de tonicidade do paciente são determinados pela concentração plasmática de sódio. Assim como para a ureia, um paciente com hiponatremia e osmolalidade plasmática mensurada normal ou elevada decorrente de um desses pequenos solutos deve ser tratado da mesma forma que com hiponatremia hipotônica verdadeira, apesar da osmolalidade plasmática mensurada normal ou elevada. Porém, o achado de tal hiato osmolar deve levar à pronta investigação de envenenamento, intoxicação ou acidose orgânica (Capítulo 120).

Uma vez que o estado de hiponatremia hipotônica seja estabelecido, a determinação de sua causa e a subsequente abordagem diagnóstica seguem a classificação em uma das três categorias baseadas na determinação do estado volumétrico do paciente (Fig. 118-4). Os resultados anormais da função hepática trazem mais indicações de doença hepática e de um estado hiponatrêmico hipervolêmico. O diagnóstico de insuficiência cardíaca deve ser feito clinicamente, mas pode ser assistido por um nível de peptídeo natriurético cerebral, radiografia do tórax ou ecocardiografia (Capítulo 58). Uma radiografia ou tomografia computadorizada (TC) do tórax pode ajudar a identificar lesões intratorácicas associadas à SIADH.

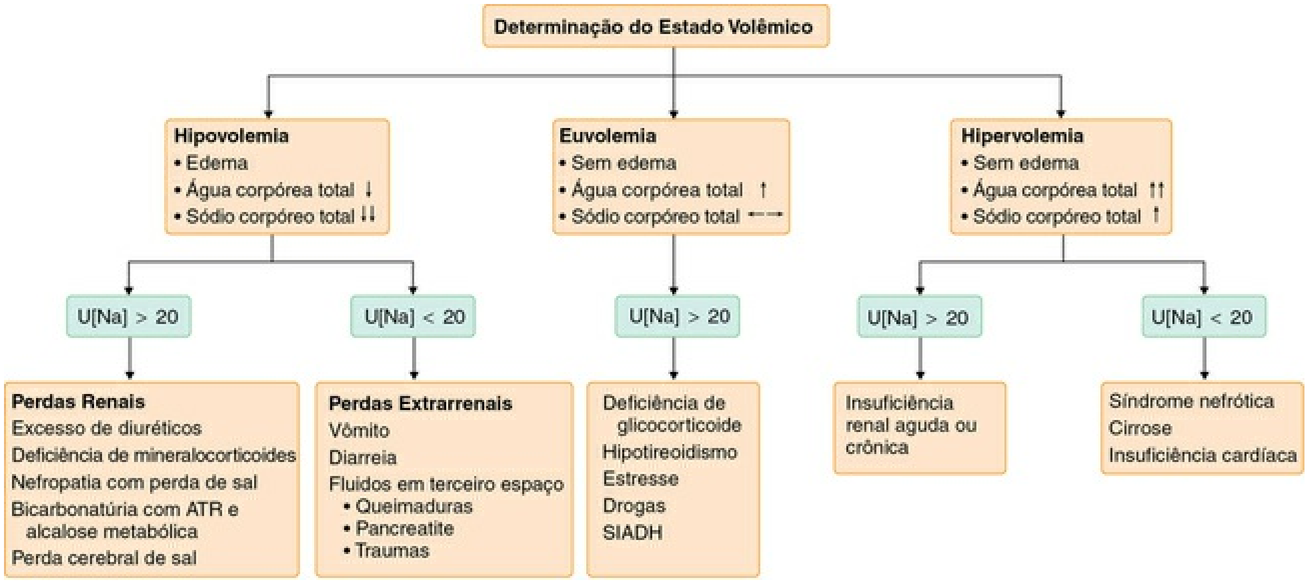

FIGURA 118-4 Abordagens de diagnóstico para a hiponatremia.
ATR = acidose tubular renal; SIADH = síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético.
(Modificado de Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. Em: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Filadelfia: Saunders; 1999:256.)

Aproximadamente 85% dos pacientes hiponatrêmicos têm verdadeira hiponatremia hipotônica; entre esses pacientes, cerca de 25% são hipervolêmicos, cerca de 25% têm um estado de edema, cerca de um terço são normovolêmicos e a maioria do restante sofre de insuficiência renal.

Na ausência de um estado edematoso clinicamente evidente, a baixa concentração urinária de sódio (<20 mmol/L) ou sua baixa excreção fracionária (< 1%) confirma o diagnóstico de hiponatremia hipovolêmica secundária a causas extrarrenais ou perdas renais passadas que se reduziram. Se a hipovolemia for devida a perdas renais em andamento, a concentração urinária de sódio continua alta, mas uma baixa excreção fracional de ureia (<35%) ainda pode ser evidente. Altas concentrações urinárias de potássio apontam a vômitos persistentes ou o efeito contínuo de drogas natriuréticas de depleção de potássio. Na SIADH, a concentração urinária de sódio costuma refletir sua ingestão, assim como a leve expansão do volume, sendo, portanto, frequentemente igual a 40 mmol/L ou ainda superior a 100 mmol/L. A combinação de hiponatremia hipotônica em um paciente sem evidência de hipovolemia ou hipervolemia, associada a baixas concentrações plasmáticas de ureia e ácido úrico, na ausência de hipotireoidismo ou insuficiência renal, sugere fortemente a SIADH. Se houver alguma dúvida a respeito da presença de hipovolemia, um desafio volumétrico cuidadosamente monitorado pode ser benéfico para o diagnóstico ou o tratamento (ver adiante). A ausência de melhora sustentada após uma adequada reposição volêmica contendo quantidades adequadas de sal reforça o diagnóstico de SIADH. Uma vez que o diagnóstico de SIADH tenha sido estabelecido desta maneira, a causa deve ser investigada, o que inclui uma revisão meticulosa da exposição a medicamentos, a revisão do histórico de sintomas e sinais de cânceres e a ressonância magnética ou TC do cérebro e do tórax (Tabela 118-5).

Hiponatremia Hipervolêmica

Um paciente com hiponatremia hipervolêmica sofre de um excesso tanto de sódio quanto

de água, mas o de água é desproporcional ao de sódio. Como em qualquer hipervolemia, a abordagem clínica é estabelecer que o paciente está hipervolêmico e determinar a causa do excesso de sódio. As causas mais frequentemente diagnosticadas são a insuficiência cardíaca, a cirrose descompensada com ascite e a insuficiência renal. A ocorrência de hiponatremia em qualquer dessas condições muitas vezes significa que a doença está avançada ou uma privação de sódio supercuidadosa e medicações natriuréticas. Pacientes com insuficiência cardíaca ou cirrose com ascite apresentam ávida retenção renal de sódio, com concentrações urinárias deste elemento menores que 20 mmol/L e excreção fracional menor que 1% dada a evidência clara de expansão do volume do FEC, geralmente com edema generalizado. Porém, esses parâmetros urinários podem ser mascarados pelas influências contínuas dos medicamentos. O estado edematoso da síndrome nefrótica é menos comumente associado à hiponatremia, a não ser que o paciente seja exposto à severa restrição de sal e à terapia natriurética. A retenção hídrica com hiponatremia é característica da insuficiência renal apenas em seus estágios mais avançados (doença renal crônica de estágios IV e V; Capítulo 132).

Hiponatremia Normovolêmica e Hipovolêmica

É muitas vezes difícil distinguir a hiponatremia normovolêmica da hipovolêmica, pois uma hipovolemia leve pode facilmente escapar da detecção clínica. A anamnese e o exame físico iniciais devem tentar estabelecer ou excluir a causa da hipovolemia. Na hipovolemia extrarrenal, uma concentração baixa de sódio urinário e baixa excreção fracional de sódio são característicos. Quando a hipovolemia é causada pela perda urinária, a concentração de sódio na urina costuma estar elevada, e não diminuída.

A hiponatremia hipovolêmica sempre indica a perda de sódio atual ou no passado (frequentemente com potássio). Essa perda é acompanhada por um grau de perda de água que não é correspondente à perda de eletrólitos, o que ocasiona a hipotonicidade. Os altos níveis de AVP que estão associados à hiponatremia hipovolêmica são geralmente uma resposta apropriada ao estímulo fisiológico da hipovolemia. As causas extrarrenais mais comuns de hipovolemia que levam à hiponatremia são as perdas dos fluidos gastrointestinais e a sudorese excessiva. Nas perdas dos fluidos gastrointestinais, qualquer náusea e vômito concomitante podem ser desencadeados independentemente para a secreção central de AVP. Pistas para vômito incluem os parâmetros bioquímicos urinários e plasmáticos característicos da alcalose metabólica (Capítulo 120), muitas vezes maiores que as concentrações urinárias esperadas de sódio e bicarbonato. A hiponatremia é a complicação mais comum da diarreia quando o fluido diarreico é secretório e rico em eletrólitos. A hiponatremia induzida por suor ocorre quando indivíduos ingerem grandes quantidades de líquidos hipotônicos, geralmente água pura, enquanto perdem sódio pelo suor.

As causas renais de hipovolemia hiponatrêmica (Fig. 118-4) incluem a hiponatremia induzida por tiazida, que ocorre quando os pacientes com capacidade de diluição urinária prejudicada excretam urina concentrada, pois as tiazidas não afetam a habilidade da medula renal de concentrar urina. Pacientes tratados com tiazida são particularmente suscetíveis à hiponatremia quando ingerem ou recebem soluções

hipotônicas que excedem a sua capacidade máxima de excreção de água livre de eletrólitos na urina. Na perda de sal cerebral (também conhecida como perda de sal renal), pacientes que sofreram uma lesão cerebral ou hemorragia intracraniana experimentam um estado de equilíbrio negativo de sódio, pois a perda de fluido urinário estimula a liberação de AVP, juntamente com a ingestão ou administração de fluidos hipotônicos. Nesses pacientes, as concentrações de sódio urinário podem ser muito altas, e a síndrome pode ser difícil de distinguir da hiponatremia causada pela síndrome da secreção inadequada de AVP (ver adiante). A uricosúria persistente, mesmo após a correção da hiponatremia, permanece uma característica de distinção inexplicada desta síndrome.

Na hiponatremia hipotônica normovolêmica não há estímulo osmolar ou volumétrico à liberação de AVP. Assim, a urina concentrada, que costuma possuir altas concentrações de sódio (frequentemente >40 mmol/L em resultado da ingestão dietética associada aos efeitos da branda expansão do volume do FEC), indica a secreção inapropriada de AVP ou a resposta renal aumentada a ela. As condições que podem resultar em uma secreção de AVP ou uma resposta a ela tão inadequada incluem tumores, lesões ou disfunções no sistema nervoso central, doença intratorácica ou na parede do tórax e várias drogas e medicações (Tabela 118-6). Todas as síndromes nas quais os níveis de AVP ou resposta do rim são inadequadamente altos e não atribuídos a estímulos osmolares ou de volume são coletivamente conhecidas como SIADH (Capítulo 232). Padrões de secreção anormal de AVP (Fig. 118-5) incluem a liberação errática do AVP da neuro-hipófise sem nenhuma coordenação aparente com a estimulação volêmica ou osmótica (padrão do tipo A), o extravasamento de baixas concentrações, mas de maneira constante da neuro-hipófise (padrão do tipo B), um limiar reduzido da liberação osmótica de AVP em uma osmolalidade plasmática menor que a normal (padrão do tipo C) ou uma resposta renal anormal ao AVP circulante em pacientes cuja regulação neuro-hipofisária está intacta (padrão do tipo D). Porém, uma correlação consistente entre esses vários padrões e a causa de base não foi determinada. Uma doença monogênica específica envolve uma mutação na qual o receptor V_2 da AVP é constitutivamente ativado na ausência do ligante. O hipotireoidismo (Capítulo 233) e insuficiência suprarrenal glicocorticoide (Capítulo 234) podem estar associados à hiponatremia hipotônica sem hipovolemia clinicamente evidente, e com um perfil clínico e bioquímico que imita a SIADH; a regulação anormal do canal de água aquaporina-2 pode estar envolvida. A gravidez, que também está associada à redução tanto do limiar osmótico de AVP quanto da sede, resulta em um grau brando de hiponatremia (Capítulo 247). Outro quadro pouco comum da hiponatremia normovolêmica é a síndrome “do bebedor de cerveja”. Uma vez que a osmolaridade urinária mínima, mesmo na ausência de AVP, é de 30 a 50 mOsm/L, o limite superior da excreção de água livre de solutos depende da excreção obrigatória total de solutos. A escassez de solutos disponíveis na urina determina um limite superior para a ingestão total de água que pode ser tolerada sem a indução de hiponatremia. Por exemplo, quando os pacientes consomem grandes volumes de cerveja (rico em carboidratos e água, mas pobre em sódio e eletrólitos), a ausência da ingestão de proteína limita a produção e excreção de ureia, limitando portanto os solutos urinários não eletrolíticos e portanto a

excreção de água urinária. Junto com os grandes volumes de cerveja ingeridos, o resultado é uma combinação incomum de um estado hiponatrêmico hipotônico normovolêmico com uma baixa osmolalidade urinária.

Tabela 118-6

Causas da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético

NEOPLASIA MALIGNA
Carcinoma: broncogênico, pancreático, duodenal, ureteral, prostático, bexiga
Linfoma e leucemia
Timoma e mesotelioma
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Trauma
Infecção
Tumores
Porfiria
DISTÚRBIOS PULMONARES
Tuberculose
Pneumonia
Infecções por fungos
Abscessos pulmonares
Ventilação mecânica por pressão positiva
INDUZIDA POR MEDICAMENTOS
Carbamazepina
Desmopressina
Oxitocina
Vincristina
Clorpropamida
Nicotina
Ciclofosfamida
Morfina
Amitriptilina
Inibidores seletivos de recaptação da serotonina

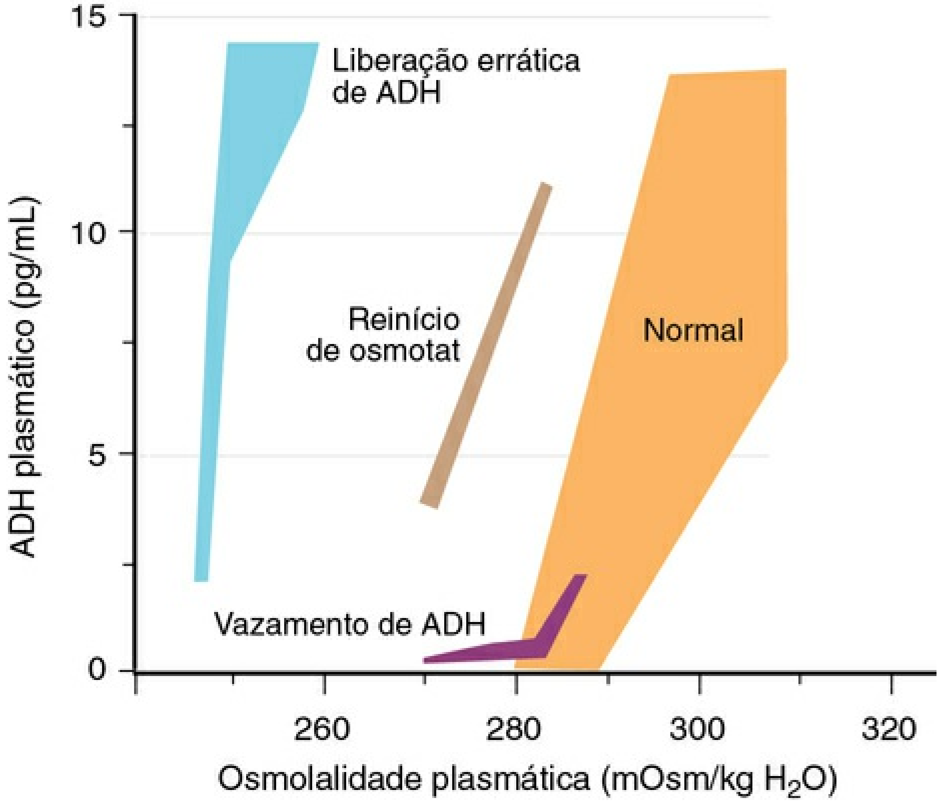

FIGURA 118-5 Padrões de anomalias do hormônio antidiurético sérico (ADH) na síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH).
As *áreas sombreadas* indicam o relacionamento normal entre os aumentos na osmolalidade extracelular efetiva e níveis ADH; o limiar osmótico normal é menor que a osmolalidade sérica normal. As *três áreas sombreadas* indicam padrões de ADH em SIADH. (Adaptado de Zerbe R, Strope L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate diuresis. *Annu Rev Med*. 1980;31:315-327.)

Tratamento

O tratamento da hiponatremia varia na dependência de sua categoria e do diagnóstico subjacente (Fig. 118-6). A abordagem terapêutica geral pode ser dividida em imediata à recém-descoberta hiponatremia hipotônica e ao cuidado crônico da hiponatremia persistente.

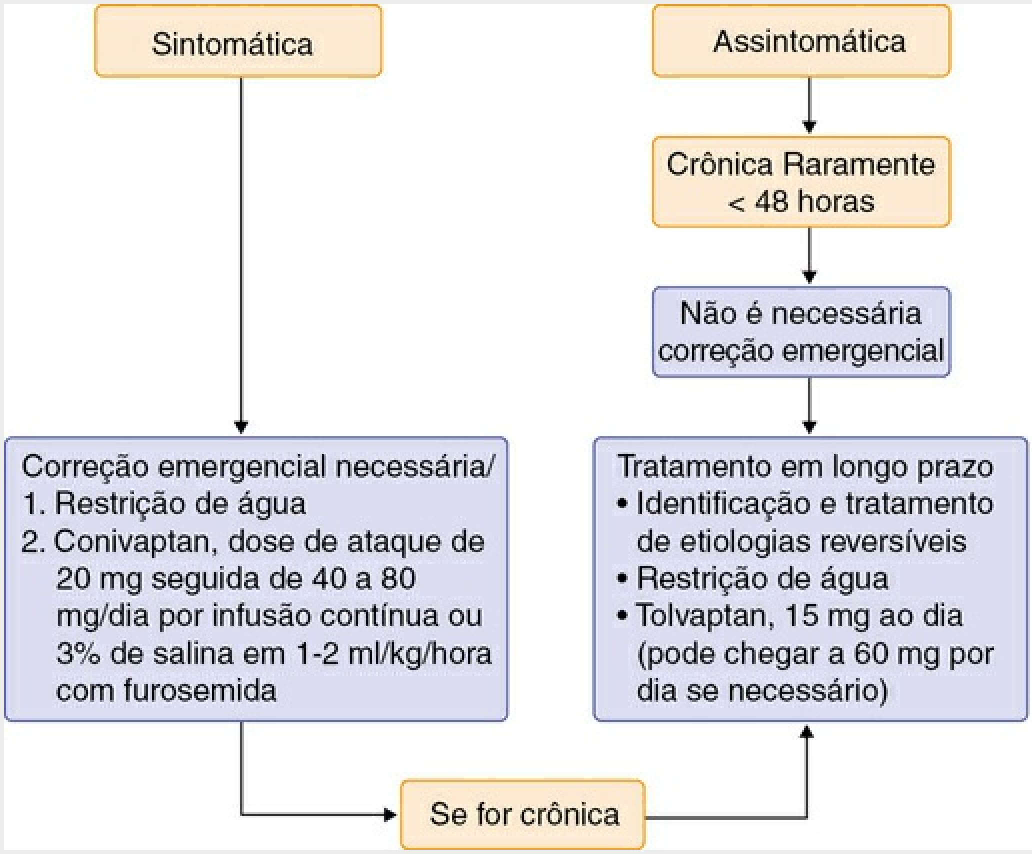

FIGURA 118-6 Tratamento de hiponatremia normovolêmica severa. (De Thurman J, Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. Em: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*, 2ª ed. Filadelfia: Saunders; 2003.)

O primeiro princípio é a importância da identificação e do tratamento de qualquer causa de base. Assim, em um paciente com hiponatremia hipervolêmica associada à insuficiência cardíaca, as medidas para otimização da função cardíaca são as formas mais apropriadas e efetivas para a restauração da concentração normal de sódio. De fato, esta restauração fornece um dos índices mais confiáveis para o cuidado satisfatório desta causa de base.

Outro princípio comum a todas as causas de hiponatremia hipotônica, independentemente da causa de base, é que a concentração de sódio e a velocidade de correção devem ser guiadas pelo estado neurológico do paciente, por sua idade e sexo e por qualquer informação passada recente dos valores das concentrações plasmáticas de sódio ou da osmolalidade. A correção tardia de hiponatremia pode perpetuar o edema cerebral e resultar em danos neurológicos irreversíveis e morte, especialmente em mulheres em idade reprodutiva e em pacientes cuja hiponatremia se desenvolve rapidamente, superando a taxa de adaptação osmótica das células cerebrais. Por outro lado, as correções da concentração de sódio muito rápidas ou acima dos níveis necessários para salvaguardar o paciente das sequelas neurológicas do edema cerebral podem resultar na *síndrome da desmielinização osmótica*. Essa síndrome devastadora e frequentemente irreversível é caracterizada pela flutuação dos níveis de consciência, paralisia pseudobulbar, ataxia, disartria, dificuldade de deglutição e anomalias características à RM na região do tronco cerebral. A síndrome da desmielinização osmótica pode ser fatal e, nos casos não fatais, a recuperação é lenta ou incompleta, geralmente acompanhada por sequelas neurológicas residuais irreversíveis.

Hiponatremia Hipotônica

As orientações atuais sugerem que, se a hiponatremia for sabidamente aguda (<24 a 48 horas) e acompanhada por sintomas neurológicos graves, como convulsões e níveis diminuídos de consciência, a correção deve ser rápida e deve atingir a concentração-alvo de sódio necessária para a melhora da sintomatologia neurológica. Porém, mesmo sob estas circunstâncias, o aumento desejado na concentração de sódio não deve exceder os 2 mmol/L/h e sua elevação total durante as primeiras 12 a 24 horas não deve ser superior a 12 mmol/L. As únicas exceções a estas orientações deveriam ser os casos documentados da intoxicação hídrica, como a que ocorre na instilação inadvertida de soluções irrigadoras contendo glicina nas cirurgias prostáticas ou a administração de soluções hipotônicas a pacientes anúricos.

Hiponatremia Crônica

Se a velocidade do declínio da concentração plasmática de sódio é lenta, os neurônios têm a oportunidade de se adaptar osmoticamente ao extruir ou eliminar solutos intracelulares. É este subgrupo de pacientes que é mais suscetível à desmielinização osmótica após a correção muito rápida ou excessiva da hiponatremia. Os pacientes que não possuem um histórico prévio da concentração de sódio ou da osmolalidade devem ser considerados como pertencentes a esta mesma categoria e tratados de acordo. Em tais casos, a taxa-alvo de aumento da concentração sódica não deve exceder 0,5 mmol/L/h e o aumento total da concentração sódica não deve exceder 8 mmol/L nas primeiras 24 horas, mesmo se (e especialmente se) a concentração inicial de sódio for extremamente baixa (<110 mmol/L), contanto que a hiponatremia não seja acompanhada por graves sintomas neurológicos. Pacientes com graus graves de hiponatremia crônica por desnutrição, alcoolismo ou doenças crônicas são particularmente suscetíveis à desmielinização osmótica. O monitoramento frequente da concentração de sódio plasmático e da osmolalidade é crucial, e a desmielinização osmótica pode ser prevenida pela redução da taxa de correção, ou mesmo retornando a uma concentração de sódio plasmático mais baixa pela readministração criteriosa de soluções hipotônicas ou administração de análogos de vasopressina (ver adiante).

Tendo estabelecido o objetivo desejado e a velocidade de correção, a abordagem específica varia de acordo com o diagnóstico subjacente. Graus leves de hiponatremia podem ser tolerados por longos períodos. Apenas a hiponatremia sintomática ou com concentrações de sódio inferiores a 125 a 130 mmol/L necessitam de tratamento específico adicional. Na hiponatremia hipervolêmica, há um excesso tanto de sódio quanto de água, mas, em relação à tonicidade, o excesso de água não é proporcional ao de sódio. Assim, o objetivo do tratamento é a remoção da água e do sódio, mas repondo, proporcionalmente, menos água do que sódio. A restrição hídrica é útil mas muitas vezes inadequada ou não muito prática pois os pacientes têm sede, e sua nutrição adequada requer a ingestão calórica acompanhada pela ingestão obrigatória de água e produção de água metabólica. O antagonista AVP do receptor V_2 tolvaptana (início em 15 mg uma vez por dia, com uma dose máxima de 60 mg uma vez por dia) [3] ameniza a hiponatremia e melhora os sintomas e resultados em pacientes com

síndromes hiponatrêmicas hipervolêmicas, incluindo insuficiência cardíaca descompensada e cirrose crônica. É útil em estados hiponatrêmicos normovolêmicos, tais como SIADH (ver adiante), mas deve ser assiduamente evitado em estados hiponatrêmicos hipovolêmicos. Dois medicamentos orais relacionados, lixivaptana e conivaptana, não têm sua eficiência comprovada na redução de sintomas de insuficiência cardíaca.

Hiponatremia Hipotônica Hipovolêmica

Um dilema diagnóstico frequente é a distinção entre a hiponatremia hipotônica hipovolêmica ou normovolêmica. Quando a hipovolemia é claramente evidente (histórico clínico apropriado, hipotensão ortostática, baixa concentração urinária de sódio em casos de perdas de fluido extrarrenais, aumento das concentrações plasmáticas de ureia e ácido úrico), a administração da repleção de volume sob a forma de salina isotônica é o tratamento de escolha. O efeito salutar da salina deriva principalmente da repleção do volume que remove o estímulo hipovolêmico à liberação de AVP, o que induz a diurese aquosa, com uma menor contribuição do efeito osmolar do soluto infundido. Porém, deve-se ter muito cuidado na administração da salina isotônica a estes pacientes, pois às vezes a administração de pequenos volumes de salina isotônica pode induzir um declínio brusco e rápido na osmolalidade urinária acompanhando a diurese aquosa. Nessa situação a correção da hiponatremia é acelerada e os valores da concentração do sódio plasmático poderão elevar-se havendo o risco da ocorrência da hipernatremia. Desta forma, sempre que a salina isotônica ou outras formas terapêuticas de repleção de volume são administradas a pacientes com hiponatremia hipovolêmica suspeita ou conhecida, o cuidadoso monitoramento, de hora em hora, do volume de micção, da osmolalidade da urina, da concentração plasmática de sódio e da osmolalidade plasmática é necessário. Uma rápida queda na osmolalidade urinária acompanhada por diurese aquosa deve levar à interrupção da repleção de volume e, em alguns casos, à administração de soluções hipotônicas ou mesmo análogos da própria AVP (ver adiante) para diminuir ou reverter o rápido aumento na concentração de sódio para dentro das orientações recomendadas para prevenir a desmielinização osmótica. Quando a hipovolemia não é claramente evidente mas não pode ser descartada, a diminuição abrupta da osmolalidade urinária em resposta à infusão de salina confirma a suspeita de hipovolemia e deve-se iniciar a terapia simultaneamente. Por outro lado, a falha na indução desta resposta dá suporte ao diagnóstico de hiponatremia normovolêmica.

Hiponatremia Normovolêmica

Em pacientes com hiponatremia normovolêmica, a abordagem terapêutica apropriada é dirigida à causa de base. O hipotireoidismo (Capítulo 233) e a insuficiência suprarrenal (Capítulo 234) devem ser corrigidos com a terapia hormonal de reposição adequada. A SIADH induzida por medicamentos determina a identificação da droga causadora e a interrupção de sua administração, quando possível. Se a doença de base não pode ser identificada ou revertida, o tratamento é dirigido para a remoção do

excesso de água. O desfecho terapêutico depende da osmolalidade urinária mínima que pode ser atingida, que, por sua vez, depende da gravidade da SIADH. Em muitos casos, quando a osmolalidade urinária não pode ser suprimida abaixo de certos níveis altos, a gravidade da restrição de água necessária não pode ser consistente com a necessidade de ingestão calórica ou compatível com as expectativas razoáveis da aderência ao tratamento por parte do paciente. Assim, manobras que geram um balanço hídrico negativo gradual são necessárias. Em tais casos, tolvaptana oral em doses tituladas (começando em 15 mg uma vez ao dia e aumentando para o máximo de 60 mg uma vez ao dia) e confiança em um mecanismo de sede intacto são cruciais para evitar poliúria ou hipernatremia. Em raros casos com uma necessidade urgente de corrigir a hiponatremia devido a uma emergência neurológica ou documentação definitiva de que a concentração de sódio diminuiu gravemente durante um período de 24 a 72 horas, conivaptana intravenosa (20 mg dose de carga seguido por 40 a 80 mg/dia em infusão contínua) [4] pode ser usada com cuidado para evitar a correção demasiadamente rápida da hiponatremia. No entanto, quando há dúvida acerca da determinação do estado volumétrico de um dado paciente, é melhor evitar a administração destes agentes, até que a possibilidade de hiponatremia hipovolêmica seja descartada. A hemodiálise, que pode aumentar rapidamente a concentração de sódio no plasma, deve ser reservada para casos mais extremos de hiponatremia que agudamente colocam a vida em risco, para as quais nenhuma outra solução está disponível (Capítulo 133).

Hipernatremia

Definição

A hipernatremia, definida pela concentração plasmática de sódio maior que 144 mmol/L, sempre reflete um estado de hipertonicidade, com um aumento na taxa de concentração de solutos osmoticamente ativos para a água através de todos os compartimentos de fluido corporais, pois o sódio é um soluto osmoticamente efetivo no FEC.

Epidemiologia e fisiopatologia

Pacientes hipernatrêmicos passam por um processo onde a água se deslocou do FIC para o FEC, acompanhado pela redução do volume do FIC e pelo encolhimento celular. O encolhimento celular no cérebro está associado a sequelas neurológicas, que frequentemente perfuram, mas às vezes geram ruptura dos vasos sanguíneos, principalmente na superfície cerebral e na interface aracnoide. Em uma tentativa de restaurar seu volume celular, os neurônios se submetem a uma adaptação osmótica ao acumular sódio e outros eletrólitos e subsequentemente produzindo pequenos solutos (osmólitos) tais como inositol, taurina, glutamina e glutamato, entre outros. Esse processo reverte parcialmente o encolhimento celular, mas o faz às custas de uma alteração na composição intracelular de solutos com consequente perturbação da função neurológica.

A hipernatremia é o mais frequente estado de hipertonicidade da clínica médica, mas não o único. Glicose, manitol e glicerol podem produzir estados de hipertonicidade que podem não ser acompanhados de hipernatremia, e, na verdade, são frequentemente acompanhados de hiponatremia (ver anteriormente). Em estados de hipertonicidade, a osmolalidade plasmática medida é sempre alta, mas o contrário não é necessariamente verdadeiro, já que vários solutos que podem contribuir para a osmolalidade mensurada do plasma não são osmoticamente efetivos em termos da movimentação da água do compartimento FIC para o FEC. Assim, os pacientes com altas concentrações de ureia ou pequenos álcoois (p. ex., metanol, etilenoglicol, etanol) frequentemente apresentam alta osmolalidade plasmática, mas não estão em estado hipertônico.

Embora a hipernatremia possa ser diagnosticada como uma anormalidade laboratorial incidental, ocorre mais comumente associada a uma doença de base grave acompanhada por outros distúrbios na homeostasia dos fluidos corpóreos (Tabela 118-7).

Tabela 118-7

Causas de hipernatremia classificadas por teor de sódio corporal total

Hipervolemia	Excesso salino hipertônico
	Soluções de bicarbonato sódico hipertônico
Hipertonicidade com quase normovolemia	Diabetes insípido
	Perda de fluido febril
Hipovolemia	Perda gastrointestinal (diarreia, vômito)
	Perda de fluido cutâneo (queimadura, suor)
	Diuréticos de alça
	Diurese osmótica
	Percepção de sede prejudicada

Na *hipernatremia hipervolêmica*, um excesso desproporcional de sódio em oposição a água expande o volume de FEC, mas o volume de FIC é diminuído devido ao encolhimento das células. A hipernatremia hipervolêmica geralmente ocorre em ambientes hospitalares, pois a administração inadvertida ou excessiva de salina hipertônica, de soluções hipertônicas de bicarbonato de sódio durante as ressuscitações cardiopulmonares ou a diálise contra um dialisado hipertônico podem levar à hipernatremia hipervolêmica.

Na *hipernatremia normovolêmica*, um déficit puro de água, sem alterações no conteúdo corpóreo de sódio, não costuma levar a uma diminuição clinicamente perceptível do volume do FEC, já que a origem predominante (cerca de dois terços) do déficit de água é o FIC, e não o FEC. Assim, por exemplo, um déficit puro de água de 3 L reduzirá o volume do FEC em apenas 1 L, do qual aproximadamente 300 mL advêm da água plasmática. Mesmo um déficit de 3 L ou mais de água aumentará a tonicidade do fluido corpóreo e a concentração plasmática mensurada de sódio. Assim, esses déficits de água pura não acompanhados por alteração no conteúdo corpóreo de sódio devem ser, na

maioria das vezes, considerados como aproximadamente normovolêmicos. As condições clínicas que se encaixam nesta categoria são os casos em que a perda de fluido possui concentração relativamente baixa de solutos osmoticamente efetivos (principalmente sódio e potássio e seus ânions acompanhantes), como ocorre nas várias formas de diabetes insípido ou uso de medicamentos de vaptana sem o monitoramento adequado. Nestas condições, são excretados volumes profusos de urina com baixa osmolalidade. Porém, a hipernatremia é, na verdade, incomum, desde que a percepção da sede e a disponibilidade de água permaneçam intactas. As principais manifestações clínicas são a poliúria e a polidipsia (ver adiante). Perdas evaporativas insensíveis da pele e do trato respiratório também são uma fonte de perda de fluido hipotônico. Maiores perdas fluidas podem ocorrer em pacientes febris (pele e trato respiratório), pacientes submetidos à ventilação mecânica (trato respiratório) e em pacientes com sudorese profusa. A concentração de sódio no suor diminui com o aumento do volume da transpiração. Estas condições apenas levarão à hipernatremia com hipertonicidade do fluido corpóreo se o mecanismo de sede e a disponibilidade de água estiverem prejudicados.

A *hipernatremia hipovolêmica* é, de longe, o estado hipertônico mais comum. Os pacientes com hipernatremia hipovolêmica perderam tanto sódio quanto água, mas a perda de água é desproporcionalmente maior do que a de sódio. A concentração real de sódio no plasma resultante da perda de fluido hipotônico depende não apenas da sua concentração no fluido perdido, mas também dos níveis de outros solutos osmoticamente ativos, como o potássio, e dos solutos presentes nos fluidos concomitantemente ingeridos ou administrados. As causas renais e extrarrenais de tais perdas de fluidos são similares às da hipovolemia. Entre as causas gastrointestinais de hipernatremia hipovolêmica, a diarreia é mais comum que o vômito, e diarreias osmóticas resultam em perdas hídricas desproporcionalmente maiores do que de eletrólitos, com uma maior propensão à hipernatremia do que para diarreias secretoras. Entre as fontes renais de perda de água e sódio, as duas causas mais comuns são o uso de medicamentos natriuréticos de alça e a ocorrência de diurese osmótica. Os agentes natriuréticos de alça interferem no mecanismo de contracorrente e geram grandes volumes de urina de composição iso-osmolar. Uma vez que alguns dos solutos não são eletrolíticos (como a ureia), pode haver aumento na tonicidade corpórea, a não ser que haja ingestão ou administração concomitante de fluidos hipotônicos. Por outro lado, as tiazidas não interferem no mecanismo de contracorrente e, portanto, raramente promovem hipernatremia. A presença de solutos não eletrolíticos na urina causa uma diurese osmótica. Tais solutos podem ser de origem endógena (p. ex., ureia ou glicose) ou exógena (p. ex., manitol ou glicerol). A presença desses solutos no fluido tubular prejudica a reabsorção tanto do sódio quanto da água, mas a excreção de urina relativamente rica em solutos não eletrolíticos tende a promover a hipertonicidade do fluido corpóreo, a não ser que fluidos hipotônicos sejam ingeridos ou administrados concomitantemente.

A falha na reposição das perdas de fluidos geralmente reflete uma disfunção no mecanismo de sede, uma deficiência ou uma enfermidade que impede o paciente de

responder à sede ou uma falha de reconhecimento, por parte do médico, da necessidade da reposição de fluido hipotônico. Raramente, a disfunção da sede em pacientes despertos e alertas pode ser causada por dano nos osmorreceptores hipotalâmicos que controlam a percepção e a resposta à sede, uma condição conhecida como *hipodipsia primária*. Normalmente, essa condição tende a estar associada a uma anomalia na regulação osmótica da secreção de AVP. Porém, foram descritos casos onde a regulação osmótica da secreção de AVP estava dissociada da regulação osmótica da sede. Tais pacientes sofrem de hipernatremia apenas quando as perdas extrarrenais de fluidos excedem a ingestão normal de água, como pode ocorrer no estresse térmico e no exercício.

Manifestações clínicas

As características clínicas apresentadas pelos pacientes com hipernatremia podem ser divididas entre as associadas à causa de base, a distúrbios concomitantes no volume do FEC e ao aumento da tonicidade do fluido corpóreo. A consequência clínica mais relevante do aumento da tonicidade do fluido corpóreo é a diminuição do volume celular neuronal, concomitante ao risco de hemorragia intracerebral. Assim, os principais sintomas são neurológicos e incluem confusão, convulsões, déficits neurológicos focais e níveis progressivamente diminuídos de consciência, podendo até chegar ao coma. Espera-se que o paciente reclame de sede na ausência de um problema ou distúrbio neurológico subjacente no mecanismo de sede a menos que a lesão neurológica tenha alterado a consciência.

Em pacientes com hipernatremia de duração suficiente para permitir que os neurônios passem pela adaptação osmótica, o risco de hemorragia intracerebral por encolhimento das células é menor. Mas é de se esperar que o ambiente intracelular hipertônico, com acúmulo de novos solutos, perturbe o funcionamento celular normal.

Diagnóstico

O diagnóstico de hipernatremia é feito por testes laboratoriais de concentração de sódio, que devem sempre ser repetidos para confirmar sua precisão e ser corroborado pela medida da osmolalidade plasmática, que deve estar elevada em todos os casos. A causa de base da hipernatremia costuma estar evidente na anamnese e no exame físico. O histórico deve incluir uma revisão do uso atual e recente de medicamentos e questões acerca de exercício, exposição ao calor, sudorese, vômito, diarreia, volume de micção, ingestão recente de fluido e presença de sede. O exame físico deve incluir a medida do volume do FEC e uma avaliação neurológica completa. O volume de urina deve ser monitorado, a osmolalidade urinária deve ser mensurada em diversas amostras e a excreção osmolar da urina de 24 horas deve ser medida se houver poliúria. Nas situações não usuais de hipernatremia hipervolêmica, é frequentemente encontrado um histórico de administração de soluções contendo sódio. Além disso, os achados ao exame físico são consistentes com a expansão do volume do FEC. Na ausência de doença renal intrínseca subjacente ou de ação diurética, a osmolalidade urinária deve estar alta, devido ao estímulo hipertônico à liberação de AVP, que sobrepuja o efeito atenuante da

hipervolemia. Nestes pacientes, a concentração urinária de sódio deve estar elevada, em resposta à hipervolemia.

Na situação mais comum de hipernatremia hipovolêmica com perda de fluido extrarrenal, o volume de micção deve ser reduzido para menos de 500 mL/dia e a osmolalidade da urina deve ser a máxima esperada para a idade (>1.000 mOsm/kg em adultos jovens, caindo para >600 mOsm/kg a partir da sétima década de vida). A poliúria com osmolalidade urinária submáxima na presença de hipernatremia sugere um problema na habilidade de concentração de urina, tal como ocorre com doença renal intrínseca subjacente ou preexistente ou exposição a agentes diuréticos. Medições de osmolalidades urinárias menores que 100 a 200 mOsm/kg ou a poliúria (>3 L/dia), associadas à excreção de soluto da urina de 24 horas menor que 600 mOsm/kg na presença de hipernatremia, sugerem diabetes insípido. Por outro lado, a excreção diária de soluto em mais de 800 a 1.000 mOsm/dia sugere uma diurese osmótica, que pode ser confirmada pela medição de glicose e ureia na urina.

Tratamento

Os principais componentes do tratamento são o tratamento da causa de base, a correção da anomalia no volume do FEC, a reposição do déficit de água e o fornecimento de fluidos de manutenção para compensar a perda contínua de fluido, caso seja persistente.

A abordagem terapêutica à hipernatremia hipovolêmica sintomática grave é desafiadora e frequentemente controversa. É melhor dividir a abordagem terapêutica em duas fases distintas: a rápida correção do volume de FEC, seguido da reposição gradual do déficit de água, incluindo a provisão para perdas contínuas de fluido. Quando a contração do volume do FEC é grave, como evidenciado pela hipoperfusão tecidual e choque, o fluido administrado deve ter uma concentração de sódio a mais próxima possível da apresentada pelo paciente e deve ser distribuído ao compartimento FEC ou até mesmo ao compartimento intravascular. A salina isotônica é em geral o fluido de escolha e seu volume e sua velocidade de administração devem ser guiados pelos parâmetros clínicos relacionados à reversão da hipovolemia. Após a perfusão tecidual do paciente ter sido restaurada, a reposição de fluido deve ter o objetivo de corrigir o déficit hídrico estimado. Esta estimativa é iniciada por um cálculo simples do déficit percentual, baseado na concentração mensurada de sódio:

$$\text{déficit hídrico total} = 0,6 \times \text{peso pré mórbido} \times (1 - [140 / Na^{+}])$$

A água corpórea total é usada porque a concentração de sódio reflete a tonicidade de todos os compartimentos dos fluidos corpóreos, incluindo o FIC. Diferentemente da reposição fluida isotônica do volume do FEC, a reposição hídrica deve ser

administrada gradualmente por um período de horas a dias, a não ser que haja clara evidência de que a hipernatremia em si se desenvolveu em minutos ou horas. A necessidade de reposição gradual é determinada pelo processo de adaptação osmótica previamente descrito e, idealmente, a velocidade de reposição de água deve compensar a velocidade em que os solutos cerebrais intracelulares podem ser extrusados ou removidos de forma adaptativa. Velocidades mais rápidas de administração podem levar ao edema dos neurônios, com concomitantes consequências neurológicas. É recomendado que o volume estimado de déficit de água seja reposto em uma velocidade que levará a uma diminuição de aproximadamente 0,5 a 1,0 mmol/L na concentração plasmática mensurada de sódio por hora. Além do déficit hídrico estimado, a perda hídrica contínua estimada durante a reposição deve incluir pelo menos 1 L por 24 horas de perdas insensíveis de fluidos (volumes maiores em pacientes febris ou mecanicamente ventilados), suplementado com qualquer perda de água em andamento (renal ou gastrointestinal) resultante da continuação do processo patológico subjacente. Dada a necessidade de distribuição da reposição do déficit inicial de água (que pode chegar a vários litros) por muitos dias, durante os quais a perda em andamento de água persiste, não é incomum pacientes necessitarem a administração de grandes volumes de água, que às vezes chegam a 5 a 10 L, durante o período de correção. Este déficit de água, associado às perdas contínuas, pode ser reposto pela ingestão dietética de líquido, se permitido pelo estado geral do paciente ou através do tubo de alimentação enteral. Se uma doença, gastrointestinal ou não, exclui estas vias preferenciais, uma solução hipotônica intravenosa, como o SG_5% ou a salina diluída ao meio (SF + SG_5%), pode ser usada. Quando o SG_5% é administrado, a glicose é armazenada como glicogênio ou gordura ou é metabolizada em dióxido de carbono e água, o que efetivamente fornece ao paciente uma reposição de água livre de solutos. De cada litro de salina diluída ao meio (SF + SG_5%) administrado, apenas metade pode ser considerada repositora do déficit de água e seu conteúdo de sódio reporá qualquer déficit deste elemento que ainda não tenha sido completamente corrigido na primeira parte do tratamento ou será eliminado sem que haja prejuízo em sua excreção urinária. Nos pacientes idosos onde há doenças de base possíveis ou conhecidas de natureza cardíaca, hepática ou renal, deve-se ter cautela na provisão de volumes excessivos de soluções que contêm sal. Em todo caso, a concentração de sódio deve ser monitorada a intervalos regulares, não inferiores a quatro horas, para evitar a correção muito rápida ou muito lenta, e os parâmetros volumétricos do FEC devem ser acompanhados para evitar a ocorrência de complicações hipervolêmicas.

Considerações especiais se aplicam aos estados hipertônicos associados ao diabetes descompensado com hiperglicemia (Caps. 236 e 237). Os casos incomuns de pacientes hospitalizados com hipernatremia hipervolêmica também necessitam de atenção especial e algumas vezes requerem a infusão contínua de diuréticos de alça associada à administração de soluções hipotônicas ou, em alguns casos, a formas extracorpóreas de remoção do sódio e da água, de maneira controlada, segura e cuidadosamente monitorada, em geral em unidades de terapia intensiva.

A via de administração deve ser trocada de acordo com a resposta do paciente.

Embora inicialmente as rotas parenteral ou enteral nasogástrica (gavagem) possam ser apropriadas quando houver comprometimento do estado neurológico do paciente, a terapia subsequente pode ser constituída da simples ingestão dietética de água. Se o paciente estiver desperto e alerta e seus mecanismos de sede estiverem intactos, geralmente seu estado hipertônico será corrigido pela ingestão espontânea de líquidos por via oral.

Poliúria

A poliúria (Tabela 118-8), que é definida pelo volume de micção superior a 3 L/dia, deve ser diferenciada da frequência de micção, que pode ocorrer pela eliminação repetida de pequenas quantidades de urina, que totaliza um volume diário inferior. A poliúria ocorre quando os mecanismos de concentração da urina não são usados em qualquer período do dia (diurese aquosa) ou a excreção urinária de solutos é excessiva (diurese com excesso de solutos).

Tabela 118-8

Razões para poliúria

DIURESE AQUOSA
Diabetes insípido
Central (neurogênica)
Hereditária
Adquirida (p. ex., tumores, trauma, hipóxia)
Nefrogênica
Hipercalcemia
Amiloidose
Medicamentos (p. ex., lítio, foscarnet, cidofovir, vaptanas)
Síndrome de Sjögren
Doença falciforme
Hereditária
Polidipsia
Primária (p. ex., hipotalâmico)
Psicogênica
DIURESE COM EXCESSO DE SOLUTOS
Sódio
Ingestão excessiva de sódio (oral, enteral, parenteral)
Desperdício de sódio renal (p. ex., tubulopatias hereditárias, nefrite intersticial, medicamentos natriuréticos)
Baseado em ânion (geralmente o sódio é o cátion associado)
Excreção de cloreto (p. ex., Síndrome de Bartter, diurético de alça)
Excreção de bicarbonato (p. ex., bicarbonato exógeno, inibição de anidrase carbônica)
Glicose/Cetoácidos
Cetoacidose diabética
Síndrome hiperosmolar-hiperglicêmica
Glicosúria renal
Álcoois de açúcar
Carga externa (p. ex., manitol, glicerol)
Ureia
Carga exógena (p. ex., ureia, proteína, aminoácidos)
Fase diurética de lesão renal aguda
Diurese pós-obstrutiva
Estados hipercatabólicos
Guiados por hemoglobina/mioglobina (pós-rabdomiólise ou reabsorção de um hematoma)
Outras
Agentes de radiocontraste

Diurese com excesso de solutos

A diurese com excesso de solutos é definida pela excreção de mais de 800 a 1.000 mOsm de soluto urinário por dia. Esses solutos em excesso podem ser eletrolíticos ou não. A diurese com excesso de solutos eletrolíticos geralmente ocorre em resposta à administração iatrogênica de grandes volumes de soluções que contêm eletrólitos, que são eliminados pelo rim através de mecanismos fisiológicos normais. A diurese com excesso de solutos não eletrolíticos é equivalente à diurese osmótica, onde a presença de um soluto não eletrolítico não reabsorvível no fluido tubular evita a reabsorção do sódio e de outros eletrólitos, bem como da água. O resultado é a excreção de grandes volumes

de urina com osmolalidade similar à do plasma.

Diurese aquosa

Quando a poliúria está associada à excreção urinária de solutos maior que 600 mOsm/kg em 24 horas, é sugestiva de um defeito na habilidade da concentração da urina. Em alguns casos, este defeito está associado a um estado mais geral de lesão renal intrínseca e pode ser parte de um quadro de lesão intersticial na doença renal crônica. Defeitos mais específicos na habilidade de concentração da urina são classificados dentro das doenças relacionadas ao diabetes insípido (Capítulo 232).

Tratamento

Uma vez que o paciente com poliúria foi classificado como acometido por uma excreção anormalmente alta de soluto (diurese com excesso de solutos) ou de água (diurese aquosa) (Tabela 118-8), as manifestações clínicas e o tratamento serão aqueles da doença de base e as consequências das alterações no volume do FEC e na tonicidade são as mesmas anteriormente discutidas. Dependendo da natureza da ingestão de líquidos e dos medicamentos utilizados quando do aparecimento da poliúria, uma porcentagem significativa dos pacientes poliúricos apresentará alterações no sódio sérico e no volume do FEC e deverá ter a causa de base tratada e as anomalias hídricas e eletrolíticas corrigidas. Assim, por exemplo, embora o tratamento anti-hiperglicêmico efetivamente corrija a diurese soluta e o estado poliúrico do diabetes melito descompensado, a correção inicial dos distúrbios eletrolíticos e do volume do FEC tem precedência (Caps. 236 e 237).

Grau A

1. Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., et al. for the National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Artéria pulmonar versus cateter venoso central para guiar o tratamento da lesão pulmonar aguda. *N Engl J Med*. 2006; 354:2213–2224.
2. The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study investigators. Uma comparação de albumina e soro fisiológico para reposição de fluidos na unidade de terapia intensiva. *N Engl J Med*. 2004; 350:2247–2256.
3. Schrier, R. W., Gross, P., Gheorghiade, M., et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 355, 2006. [2099-2012].
4. Zeltser, D., Rosansky, S., van Rensburg, H., et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol*. 2007; 27:447–457.

Leituras sugeridas

Elhassan, E. A., Schrier, R. W., Hyponatremia:. diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20:161–168. *Revisão.*

King, J. D., Rosner, M. H. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci*. 2010; 339:561–567. *Análise de manifestações clínicas e o papel potencial de corticosteroides e a reintrodução da hiponatremia na prevenção da síndrome.*

Neville, K. A., Sandeman, D. J., Rubinstein, A., et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010; 156:313–319. *O risco de hiponatremia foi diminuído pela solução salina isotônica mas não pela restrição de fluido.*

Sterns, R. H., Hix, J. K., Silver, S. Treatment of hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:774–779. *Análise incluindo novos antagonistas vasopressinas.*

Distúrbios do potássio

Julian L. Seifter

Definição

O potássio é ubíquo em fontes de nutrição de plantas e animais, então é difícil evitar o consumo de potássio em uma dieta normal. As células vegetais apresentam concentrações citosólicas de potássio de aproximadamente 80 mmol/L, enquanto nas células animais esses valores podem chegar a até mais de 140 mmol/L.

Epidemiologia

A manutenção de uma faixa limitada e normal de potássio sérico, geralmente da ordem de 3,5 a 5 mmol/L, é vital para a saúde. A concentração real pode variar durante o dia de acordo com o ritmo circadiano de menor excreção pela manhã e de ingestão dietética. Pacientes diabéticos deficientes em insulina apresentam maior tendência ao desenvolvimento de hipercalemia, principalmente se outros fatores, como dieta rica em potássio, doença renal ou tratamento com medicamentos que interferem com a excreção renal, estiverem associados. Atletas podem ter diminuições cronicamente leves no potássio sérico. Os β-bloqueadores podem estar associados ao aumento de potássio durante o exercício, principalmente em pacientes com insuficiência renal.

Fisiopatologia

Equilíbrio de Potássio

Dentro do corpo humano, o potássio não é igualmente distribuído na água total do corpo. Aproximadamente dois terços da água corpórea são intracelulares e é neste compartimento que o potássio é o cátion principal. Muitas células expressam a sódio-potássio adenosina trifosfatase (Na^+, K^+-ATPase) em suas membranas plasmáticas e através dessa enzima utilizam a energia metabólica sob a forma de adenosina trifosfato (ATP) para o estabelecimento de gradientes de potássio e sódio. Assim, a concentração de potássio na célula pode chegar a 140 mmol/L comparada à sua concentração extracelular de cerca de 4 mmol/L. Esses gradientes iônicos estabelecidos, associados aos gradientes elétricos que se seguem, fornecem os mecanismos principais da atividade elétrica nas células excitáveis, como as do tecido muscular e neurológico, da ingestão nutricional celular, e do transporte transcelular de solutos em células epiteliais

polarizadas presentes nos intestinos e nos rins.

Se há uma relação de 35:1 entre o potássio intracelular e o extracelular e uma relação de 2:1 entre a água intracelular e a extracelular, é evidente que mais de 98% deste elemento encontra-se dentro das células. A quantidade total de potássio é geralmente da ordem de 50 mmol/kg de peso corpóreo, de forma que um indivíduo de 70 kg apresenta um estoque de cerca de 3.500 mmol de potássio. Em todo o fluido extracelular, que corresponde a aproximadamente 20% do peso corpóreo ou a 14 L em um indivíduo de 70 kg, o conteúdo total de potássio é de 50 a 60 mmol.

A partir destes cálculos, várias importantes questões emergem acerca da homeostasia do potássio. Em primeiro lugar, o equilíbrio corpóreo total de potássio pode ser mal refletido pela concentração extracelular ou sérica deste elemento. Este fato dissocia a hipocalemia da depleção de potássio, ou a hipercalemia de seu excesso. Mudanças na distribuição entre as células e o fluido extracelular ocorrem rapidamente, em minutos, em contraste com a relação entre a ingestão dietética de potássio e a sua eliminação do organismo, que ocorre em horas. É também evidente que a ingestão de potássio em uma refeição pode ser igual a uma grande fração do potássio extracelular total. Um consumo diário médio pode estar na faixa de 50 a 100 mmol. Uma vez que o potássio não pode ser eliminado instantaneamente, há um risco potencial de rápido aumento em sua concentração extracelular após as refeições. A proteção contra esta eventualidade é a habilidade do potássio de se distribuir dos espaços extracelulares para os intracelulares. O espaço intracelular, por possuir grande volume e ser rico em potássio, pode acomodar, ou tamponar, uma carga extra deste elemento sem mudanças significativas em sua concentração. A distribuição do potássio dos espaços extracelulares para os intracelulares é conhecida como *equilíbrio interno* e o pareamento entre a ingestão e as perdas é chamado de *equilíbrio externo*.

A Importância do Potássio

O potássio é essencial para várias funções corporais fundamentais, tais como as reações enzimáticas que regulam a síntese de proteínas e de glicogênio, o crescimento e a divisão celular. A habilidade das células em captar ou eliminar potássio contribui para a regulação do volume celular durante períodos de estresse osmótico. Nas células excitáveis, como os miócitos cardíacos, a relação entre as concentrações intracelulares e extracelulares de potássio é fundamental para o estabelecimento do potencial de membrana de repouso, que normalmente se aproxima do potencial de equilíbrio de Nernst para o potássio. Uma vez que grandes mudanças percentuais podem ocorrer na concentração extracelular de potássio em comparação com a sua concentração intracelular, as mudanças no potássio extracelular têm o maior impacto sobre a diferença de potencial elétrico entre as membranas celulares. O potássio sérico por si só tem efeito na condutância do potássio através de canais específicos de K^+.

O potássio é também um mediador local importante do tônus vascular nos leitos musculares. Durante o exercício, as concentrações extracelulares locais de potássio podem aumentar, chegando a até 10 mmol/L, causando vasodilatação local, o que permite um maior aporte de sangue ao músculo em atividade. Um nível muito pequeno de

potássio permanece no fluido extracelular total e, assim, a hipercalemia grave não costuma ocorrer durante o exercício. O atleta treinado desenvolve um aumento adaptativo da Na^+, K^+-ATPase, permitindo a retomada eficiente do potássio pelas células musculares. A importância dos estoques adequados de potássio para a função muscular é bem conhecida pelos maratonistas experientes e a sobrecarga dos músculos em um estado de depleção de potássio pode levar à rabdomiólise.

Manuseio do Potássio Renal

No rim, a excreção de potássio começa com a filtração. Uma vez que a concentração extracelular de potássio é de cerca de 4 mmol/L e a de sódio é de 140 mmol/L, muito menos potássio do que sódio é filtrado (aproximadamente 3%). O túbulo proximal do rim reabsorve passivamente o potássio durante a reabsorção de sódio e água. No ramo ascendente espesso da alça de Henle, o potássio é reabsorvido pelo cotransportador de 2-cloreto-sódio-potássio (NKCC) apical e, como o cálcio e o magnésio, pela reabsorção paracelular de cátions. Este último mecanismo é consequente à eletropositividade luminal criada pela reciclagem de potássio através do canal de K^+ da célula para o lúmen. O amônio luminal (NH_4^+) pode substituir o potássio no cotransportador NKCC; a elevação resultante nas concentrações de fluido intersticial medular de NH_4^+ aumenta a excreção ácida total do ducto coletor medular. Em estados hipercalêmicos, menos NH_4^+ aparece na urina, pois a alta concentração de potássio luminal compete com o NH_4^+ para a reabsorção na porção espessa. Consequentemente, existe um mecanismo renal para o desenvolvimento de acidose metabólica nos estados hipercalêmicos, e isto em parte é responsável pelo sucesso do tratamento de acidose pela diminuição dos níveis séricos elevados de potássio.

Na hipocalemia, seja pela acidose intracelular do túbulo proximal ou por outros mecanismos, a concentração de glutaminases aumenta e mais amônia é produzida. Essa amônia aumenta as concentrações no fluido intersticial medular, elevando, portanto, a eliminação ácida. A produção de amônio na hipocalemia é considerada uma adaptação que permite que o potássio seja reabsorvido enquanto o NH_4^+ acompanha os ânions excretados na urina. Este aumento na produção de amônia pode ter um efeito deletério, já que pode contribuir para a nefrite tubulointersticial crônica associada à hipocalemia crônica.

Quando o fluido tubular alcança o túbulo distal e o ducto coletor, mais de 90% do potássio foi reabsorvido. Na depleção de potássio, um aumento na membrana apical de potássio-hidrogênio H^+, K^+-ATPase do ducto coletor de célula intercalada permite a remoção quase que completa do potássio da urina. Porém, a reabsorção de potássio raramente é tão completa quanto a do sódio. É incomum observar concentrações urinárias de potássio inferiores a 5 a 10 mmol/L.

Quando o potássio da alimentação é abundante, a reabsorção de cerca de 90% do potássio filtrado pelo néfron distal e proximal é seguida por sua secreção. A concentração urinária de potássio é a que mais se aproxima de sua quantidade secretada pelo néfron distal. O principal local regulatório para a secreção de potássio está nas células principais

do ducto coletor cortical. Três principais mecanismos controlam a secreção de potássio geral (Fig. 119-1) e podem variar, dependendo da necessidade, em até 400%: (1) o desenvolvimento de uma diferença de potencial transepitelial luminal negativa que direciona a secreção de potássio para o lúmen, (2) a adequação de diversos canais secretores de potássio nas membranas apicais, e (3) o movimento de fluido dependente de fluxo através do lúmen.

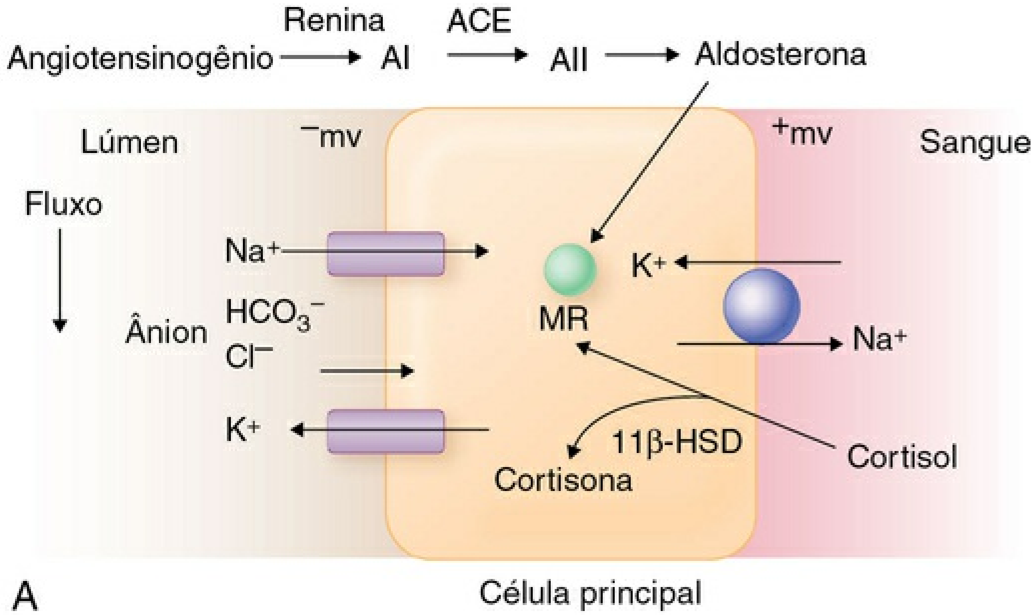

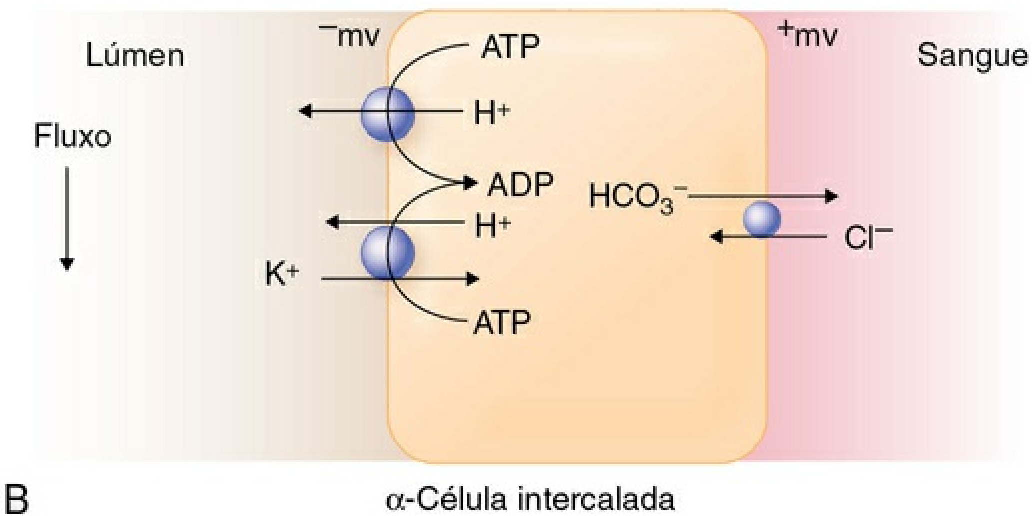

FIGURA 119-1 Dois tipos celulares no ducto coletor cortical.

A, As principais células mediadas pela reabsorção de sódio (Na^+) energizada pela bomba basolateral Na^+, K^+. A entrada do lúmen é através do canal epitelial Na^+ (ENaC), que torna o lúmen carregado negativamente (⁻mv). Essa voltagem transepitelial estimula a secreção de potássio (K^+) através de canais de K^+. Os ânions reabsorvíveis, tais como o cloreto (Cl^-), diminuem a negatividade luminal e reduzem a secreção de K^+. O bicarbonato (HCO_3^-) tem o efeito de aumentar a secreção de K^+. Altas taxas de fluxo aumentam a secreção resultante de K^+ ao prevenir o desenvolvimento de altas concentrações luminais de K^+. Os efeitos do eixo renina-angiotensina-aldosterona são mostrados: a ativação do aumento do receptor mineralocorticoide (MR) aumenta o ENaC, a bomba de Na^+, K^+ e os canais de K^+; portanto, aumenta a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+. O cortisol também aumentaria a atividade do MR, mas é inativado pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase (11β-HSD). AI = angiotensina I; AII = angiotensina II; ECA = enzima conversora de angiotensina; mv = millivolts. **B,** Células intercaladas são células ricas em anidrase carbônica que secretam ácido e reabsorvem HCO_3^-. A H^+-ATPase secreta H^+ de uma maneira favorecida pelo lúmen carregado negativamente em conjunto com o efeito estimulado da aldosterona na reabsorção de Na^+ nas principais células vizinhas. A K^+, H^+-ATPase é uma bomba eletroneural. A troca de K^+/H^+, reabsorvendo K^+, é importante em estados de depleção de K^+ quando o K^+ urinário diminui. ADP = adenosina difosfato; ATP = adenosina trifosfato.

Mecanismos da Secreção de Potássio

Primeiro, deve haver uma grande quantidade de sódio (dependente da velocidade do fluxo e da sua concentração no fluido tubular) para que sua reabsorção ocorra através do canal de sódio no epitélio apical (ENaC) presente na célula principal. Em estados pré-renais de ávidas reabsorções de sódio, a quantidade de sódio pode limitar a secreção de potássio. Baixas concentrações de sódio urinário limitam a secreção de K^+ na síndrome hepatorrenal ou na insuficiência cardíaca grave. Assumindo que a quantidade de sódio não é limitante, sua reabsorção catiônica cria uma diferença de potencial transepitelial luminal negativa. A reabsorção do sódio, por sua vez, é dependente das baixas concentrações intracelulares de sódio resultantes da energia requerida para a ação da Na^+, K^+-ATPase presente na membrana basolateral. Embora a secreção de K^+ seja aumentada pela reabsorção de Na^+, a maior parte do potássio que entra na célula principal vindo do fluido extracelular através da ação da Na^+,K^+-ATPase é reciclada de volta para o fluido pelos mecanismos transportadores de potássio.

O potássio extracelular é também um regulador da secreção de potássio nos rins. Conforme a concentração plasmática de potássio aumenta, a Na^+, K^+-ATPase aumenta, trazendo mais potássio para as células para a secreção transepitelial.

Outro fator que determina a diferença de potencial transepitelial é o efeito dos ânions no lúmen do ducto coletor. Ânions não reabsorvíveis maximizam a negatividade do lúmen. Enquanto ânions como o cloreto forem reabsorvidos, a negatividade luminal será reduzida pela reabsorção do sódio. Consequentemente, haverá menos estímulo para a secreção de potássio (e de hidrogênio).

A aldosterona afeta a diferença de potencial transepitelial de várias maneiras. O receptor mineralocorticoide intracelular funciona para aumentar a densidade do ENaC e das enzimas basolaterais Na^+, K^+-ATPase. O cortisol, que está normalmente presente em concentrações mais altas do que a aldosterona, apresenta uma afinidade similar pelo receptor de aldosterona e pode, portanto, aumentar a secreção de potássio. Porém, a enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 está presente nas células do ducto coletor e converte o cortisol à cortisona inativa.

Papel dos Canais Secretores de Potássio

O segundo mecanismo utilizado pelo ducto coletor para a secreção de potássio é o funcionamento adequado de diversos tipos de canais secretores de potássio na membrana luminal das células principais. Entre os muitos fatores que regulam o funcionamento desses canais, o hormônio antidiurético (ADH) e o pH intracelular são, provavelmente, os mais relevantes. O aumento da atividade do canal de K^+ em resposta ao ADH, combinado com o aumento do ENaC mediado pelo hormônio, permite a maior concentração possível de potássio na urina quando o baixo fluxo acompanha a maior reabsorção de água. A acidificação celular, como ocorre na acidose metabólica, inibe a secreção do potássio através de um efeito em seus canais secretores, contribuindo, portanto, para a retenção de potássio na acidose metabólica.

Secreção de Potássio Dependente da Velocidade do Fluxo

O terceiro mecanismo da regulação da secreção de K^+ no ducto coletor é a velocidade do fluxo da urina. O aumento do fluxo permite maior aporte de sódio e, assim, maior reabsorção de sódio através do ENaC; também mantém gradientes ideais de K^+ para secreções futuras no lúmen. Por outro lado, na diurese aquosa, a menor concentração de ADH diminui a quantidade de potássio secretada. Além disso, uma vez que a urina não pode ser completamente livre de potássio, a poliúria por períodos prolongados pode levar a perdas significativas de potássio.

Uma vez que a excreção de potássio é altamente dependente da velocidade do fluxo, as doenças em que as altas velocidades do fluxo urinário são acompanhadas por altos níveis de aldosterona podem levar a perdas substanciais de potássio. Isso ocorre com o uso de diuréticos (p. ex., acetazolamida, tiazida e diuréticos de alça). As maiores velocidades de fluxo urinário contribuem para a hipocalemia na diurese osmótica, na síndrome de Fanconi e na alcalose metabólica por vômito. Por outro lado, baixas velocidades de fluxo urinário dificultam a excreção de potássio e podem contribuir para o desenvolvimento dos estados hipercalêmicos. O aumento na aldosterona e de ADH que acompanham os estados pré-renais podem compensar a retenção de K^+ que de outra forma acompanhariam a oligúria.

Mecanismos Excretores e Função Normal

Em resumo, três alças de retroalimentação são relevantes para a função normal. Primeiro, a ingestão excessiva de água não leva agudamente a grandes perdas de potássio, já que há uma diminuição simultânea na concentração de ADH. Segundo, a expansão do fluido extracelular com cloreto de sódio isotônico não necessariamente causa depleção de potássio, já que o eixo renina-angiotensina-aldosterona é suprimido. Terceiro, na acidose metabólica, a acidificação intracelular limita a secreção de potássio, favorecendo a maior secreção ácida para compensar a acidose.

O uso de diuréticos como a furosemida e as tiazidas são causas bem conhecidas e comuns de hipocalemia. Os efeitos de perda de potássio das tiazidas são maiores do que aqueles de diuréticos de alça.

Transtornos de túbulo proximal associados à síndrome de Fanconi aumentam o aporte de soluto, com uma diurese osmótica e uma bicarbonatúria que aumentam a secreção de potássio. O volume de depleção aumenta a renina e a aldosterona. O aumento do aporte de bicarbonato do túbulo proximal devasta a capacidade de reabsorção de bicarbonato pelo ducto coletor. O bicarbonato age como um ânion não reabsorvível que estimula a secreção de potássio. Por exemplo, a grande perda de potássio associada ao vômito é causada por perdas renais quando a urina é alcalina, não pela perda de potássio do trato gastrointestinal.

O mecanismo de retroalimentação que relaciona a aldosterona ao potássio sérico é importante para a regulação do grau de perdas de potássio na urina. Por exemplo, o hiperaldosteronismo resulta em perda de K^+, e então a hipocalemia resultante reduz a produção de aldosterona e as subsequentes perdas de K^+. A hipercalemia tem o efeito

oposto: é um estímulo importante da síntese e liberação da aldosterona. Assim, com a expansão do volume e baixa angiotensina II, o aumento no K^+ estimula a liberação de aldosterona da zona glomerulosa do córtex adrenal, permitindo assim que o K^+ seja secretado na urina.

Depleção e Excesso de Potássio

O potássio gera efeitos intensos em tecidos excitáveis, especialmente nos músculos esquelético e cardíaco. O baixo potássio sérico não apenas hiperpolariza a maioria das células, levando, portanto, a um aumento do potencial de repouso, mas também altera os canais de potássio necessários para a repolarização. Assim, a hipocalemia diminui ou retarda a condutância de potássio.

Por causa de uma maior condutância do potássio, a hipercalemia antagoniza a lenta despolarização normal do tecido marca-passo que está geralmente associada à diminuição desta condutância. Certos agentes anestésicos despolarizadores de músculos, como a succinilcolina, podem potencializar os efeitos da hipercalemia, assim como a gentamicina, especialmente em pacientes com falência renal.

O potássio é tão importante do ponto de vista osmolal para o organismo quanto o sódio, e perdas de potássio obrigam a reposição do sódio em seu espaço intracelular, levando, portanto, à hiponatremia. A hipocalemia contribui para a hiponatremia associada a diuréticos tiazidas. As perdas isoosmóticas de combinados de potássio e sódio na diarreia aquosa podem resultar na depleção do volume extracelular isotônica. Da mesma forma, se o cloreto de potássio é adicionado à salina isotônica, o potássio pode entrar nas células enquanto o sódio sai, contribuindo, assim, para a hipernatremia.

Equilíbrio Interno de Potássio

Devido à demora de horas antes que a excreção renal compense a ingestão dietética, e uma vez que o potássio primeiro adentra no fluido extracelular a partir do trato gastrointestinal, é fundamental que o processo de tamponamento celular seja eficaz (Tabela 119-1). Essencialmente, aumentos pós-prandiais no potássio sanguíneo são minimizados antes que o potássio seja eliminado do organismo. Um fator principal dessa regulação após as refeições é a alça de retroalimentação que envolve a insulina e o potássio. Um aumento no potássio sérico estimula a liberação de insulina das células β das ilhotas pancreáticas. A insulina aumenta a captação de potássio pelas células, principalmente as musculares, independentemente de seus efeitos na tomada de glicose. A captação de potássio é, em grande parte, o resultado do maior tráfego da Na^+, K^+-ATPase pelas membranas plasmáticas dessas células.

Tabela 119-1

Fatores que regulam o equilíbrio interno de potássio

Insulina

Atividade dos β-adrenérgicos
Equilíbrio ácido-base
Magnésio
Osmolalidade
Hormônio da tireoide
Potássio

Outro importante mecanismo regulador da distribuição de potássio entre os espaços extracelulares e celulares envolve o sistema simpático-adrenal. A ativação de β-adrenérgicos, especialmente através de receptores β_2, aumenta a captação de potássio nos músculos e nas células graxas. Como com a insulina, a captação de potássio é a consequência do aumento da atividade da Na^+, K^+-ATPase associada ao aumento intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMP). O efeito adrenérgico é importante para a regulação da concentração sérica de potássio durante o exercício e é independente do efeito adicional que as catecolaminas podem exercer sobre a glicose sanguínea com os aumentos esperados da insulina. Em um atleta treinado, um aumento crônico da concentração de Na^+, K^+-ATPase nas membranas celulares pode causar uma diminuição transitória dos níveis séricos de potássio após o exercício. Por outro lado, um estresse grave pode contribuir para a hipocalemia por meio de efeitos β_2 diretos e da ação da insulina secundária ao aumento da glicemia.

A fenilefrina, um agonista α-adrenérgico, aumenta o potássio sérico. De maneira importante, a epinefrina, que também possui efeitos α-adrenérgicos, está associada a um aumento transitório da liberação de potássio do fígado antes de um período mais prolongado de diminuição do potássio sérico mediado pelo receptor β_2.

A acidose metabólica aumenta o nível de potássio mais do que a acidose respiratória; tanto a alcalose metabólica quanto a alcalose respiratória diminuem o nível de potássio. A acidose metabólica devido ao aumento do ânion *gap* não aumenta o nível de potássio, provavelmente por causa do movimento do ácido orgânico (p. ex., o lactato) das células para o espaço extracelular com seu próton acompanhante. Entretanto, a ingestão de sais de cloreto exerce um efeito mais profundo no nível de potássio, já que o cloreto é restrito ao espaço extracelular e os prótons entram nas células em troca da saída do cátion de potássio. A ingestão excessiva de sais de cloreto de arginina e lisina está associada à acidose hipercalêmica. O ácido aminocaproico ε foi também associado à hipercalemia; acredita-se que esse ácido seja trocado pelo potássio celular, assim como os outros aminoácidos catiônicos.

Assim como os diversos distúrbios simultâneos do equilíbrio ácido-base levam a um nível de pH sanguíneo único, muitos processos que afetam o potássio também podem ser concomitantes. A acidose metabólica pode estar associada às perdas urinárias ou diarreicas de potássio de tal forma que a concentração deste elemento seja baixa, e não alta. A acidose metabólica em um indivíduo diabético pode estar associada à deficiência

de insulina e à insuficiência renal; o nível de potássio pode estar elevado, apesar das maiores perdas urinárias de origem osmótica de potássio e depleção total de potássio corporal.

Outros fatores hormonais que atuam sobre a homeostase do potássio são o hormônio tireoidiano e o hormônio de crescimento, mas os pacientes acometidos por alterações na regulação desses hormônios não costumam ter significativas mudanças nas concentrações sanguíneas do potássio. Alguns pacientes com hipertireoidismo podem apresentar hipocalemia branda, talvez relacionada ao aumento da atividade simpática. Os estados de crescimento são associados a maiores necessidades de potássio; por exemplo, na gravidez normal, a concentração de potássio materna pode cair conforme o feto se desenvolve.

A hipomagnesemia frequentemente acompanha a hipocalemia. Tanto o magnésio quanto o potássio são encontrados predominantemente nas células, mas a Na^+, K^+-ATPase necessita de magnésio para funcionar. Se há deficiência de magnésio, o potássio se distribui mais pelo fluido extracelular, mascarando, assim, o grau de deficiência de potássio. Além disso, a deficiência de magnésio leva à perda renal de potássio; então, até que o magnésio seja reposto, a depleção de potássio é de difícil correção.

Equilíbrio Externo de Potássio e Doenças Associadas

Normalmente, não mais do que 10 a 20% da excreção total de potássio é feita pelo trato gastrointestinal; mas, na insuficiência renal, a excreção colônica deste elemento é aumentada, principalmente por meio da elevação, induzida pelo potássio, da atividade da Na^+, K^+-ATPase epitelial e da aldosterona. Na insuficiência renal, os mecanismos normais de distribuição de potássio adquirem maior importância.

Algumas doenças que causam as maiores perdas gastrointestinais de potássio são as diarreias secretoras do cólon, as infecções e o uso de laxantes. As doenças do intestino delgado, que podem levar à eliminação de grandes quantidades de fezes líquidas com baixa concentração de potássio, geram gradientes favoráveis de grande secreção de potássio pelo cólon. Uma síndrome de diarreia aquosa e hipocalemia está associada à ocorrência de tumores neuroendócrinos (Capítulo 211) que secretam peptídeos intestinais vasoativos. A secreção rectossigmoide de potássio pode resultar em perdas particularmente altas de potássio, e a deficiência de potássio é vista em pacientes com ureterossigmoidostomias. O potássio pode ser perdido de várias formas, incluindo a sudorese e a salivação excessivas, o vômito e a diarreia.

O potássio pode ser perdido pelo vômito ou a diarreia. As perdas urinárias podem exceder a ingestão nas doenças tubulares renais, quando uma quantidade excessiva de produtos osmóticos ou aniônicos são excretados na urina, ou em pacientes usando diuréticos.

É incomum que a hipercalemia seja causada pela ingestão excessiva de potássio, a não ser que o paciente tenha uma doença renal. Porém, os pacientes que apresentam hemólise brusca, hemorragia interna ou rabdomiólise, principalmente se a hemoglobinúria ou a mioglobinúria causarem insuficiência renal aguda, podem desenvolver rapidamente uma hipercalemia potencialmente fatal devido à rápida

liberação dos estoques celulares de potássio.

Manifestações clínicas

Hipocalemia

As manifestações clínicas da depleção de potássio são hipertensão, diminuição do crescimento, e sintomas musculares como fraqueza, câimbras, fasciculações e até mesmo a paralisia. Em casos graves, o diafragma pode ser paralisado, levando à insuficiência respiratória. As arritmias cardíacas são um componente fundamental dos estados de baixa concentração de potássio e são usualmente observadas quando a concentração sérica deste elemento cai para menos de 3 mmol/L ou quando existe isquemia, hipercalcemia e/ou uso de medicamentos como a digoxina. Um paciente que apresenta níveis de potássio cronicamente baixos (p. ex., devido ao uso de diuréticos) pode estar particularmente vulnerável às taquiarritmias ventriculares e supraventriculares durante os períodos de estresse, como nos traumas encefálicos ou na síndrome coronariana aguda, para a qual a isquemia cardíaca também contribui. A fase de repolarização cardíaca prolongada da hipocalemia é responsável pelos achados eletrocardiográficos característicos de ondas T largas e achatadas. As ondas U também são indicativas de retardo na repolarização (Fig. 119-2). No intestino, a hipocalemia pode causar a paralisia do íleo, o que pode interferir na reposição oral. A hipocalemia pode causar fraqueza aguda da musculatura esquelética e até mesmo paralisia.

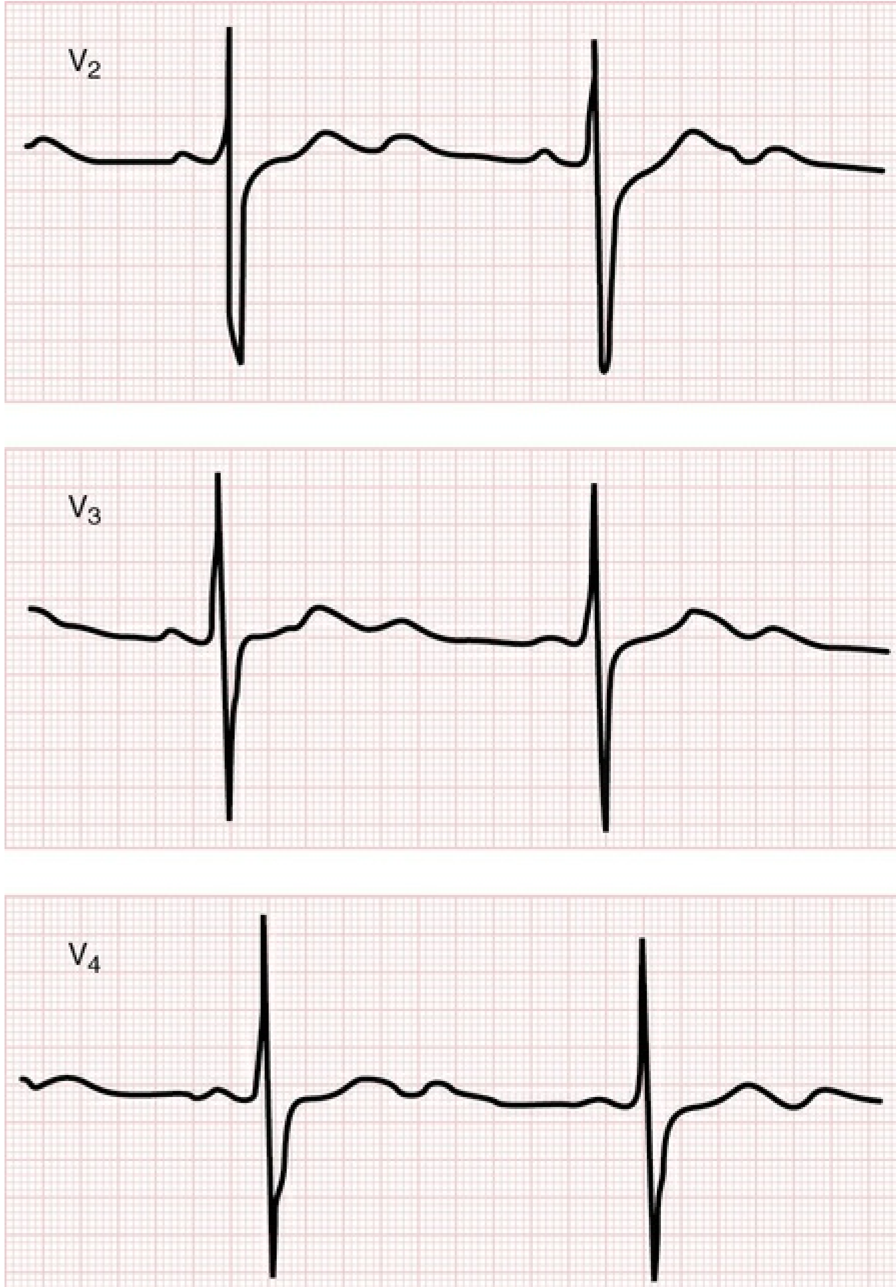

FIGURA 119-2 Manifestações eletrocardiográficas da hipocalemia. A concentração de potássio sérico era de 2,2 mEq/L. O segmento ST é prolongado, principalmente devido à onda U após a onda T, e a onda T é achatada.

Além desses efeitos sistêmicos da perda da homeostase do potássio, o rim é particularmente sensível à sua depleção. Mudanças estruturais nos glomérulos e nos túbulos levam a uma diminuição da filtração glomerular (FG), ao aumento da amoniagênese no túbulo proximal, ao aumento da reabsorção de bicarbonato e à excreção ácida. Uma doença como o diabetes insípido nefrogênico surge quando a depleção de potássio diminui a expressão de canais de água dependentes de vasopressina (aquaporina 2) no lúmen das membranas plasmáticas do ducto coletor. A hipocalemia diminui a secreção de insulina e pode estar associada à intolerância à glicose.

Hipercalemia

Na hipercalemia, um efeito despolarizante no potencial de membrana em repouso e a condutância do canal de potássio aumentada levam às mudanças eletrocardiográficas

clássicas de ondas T com picos hiperagudos associados à rápida repolarização (Fig. 119-3). A hipercalemia comumente causa bradicardia sinusal. O bloqueio cardíaco, a perda de ondas P no eletrocardiograma e os intervalos QRS prolongados são vistos na hipercalemia grave, geralmente com valores acima de 6 mmol/L. O eletrocardiograma, porém, não é um indicador sensível da hipercalemia grave e pode ocorrer parada cardíaca sem aviso prévio. Assim como a hipocalemia, a hipercalemia grave pode causar paralisia da musculatura esquelética; diferentemente da paralisia hipocalêmica, ela é de natureza ascendente.

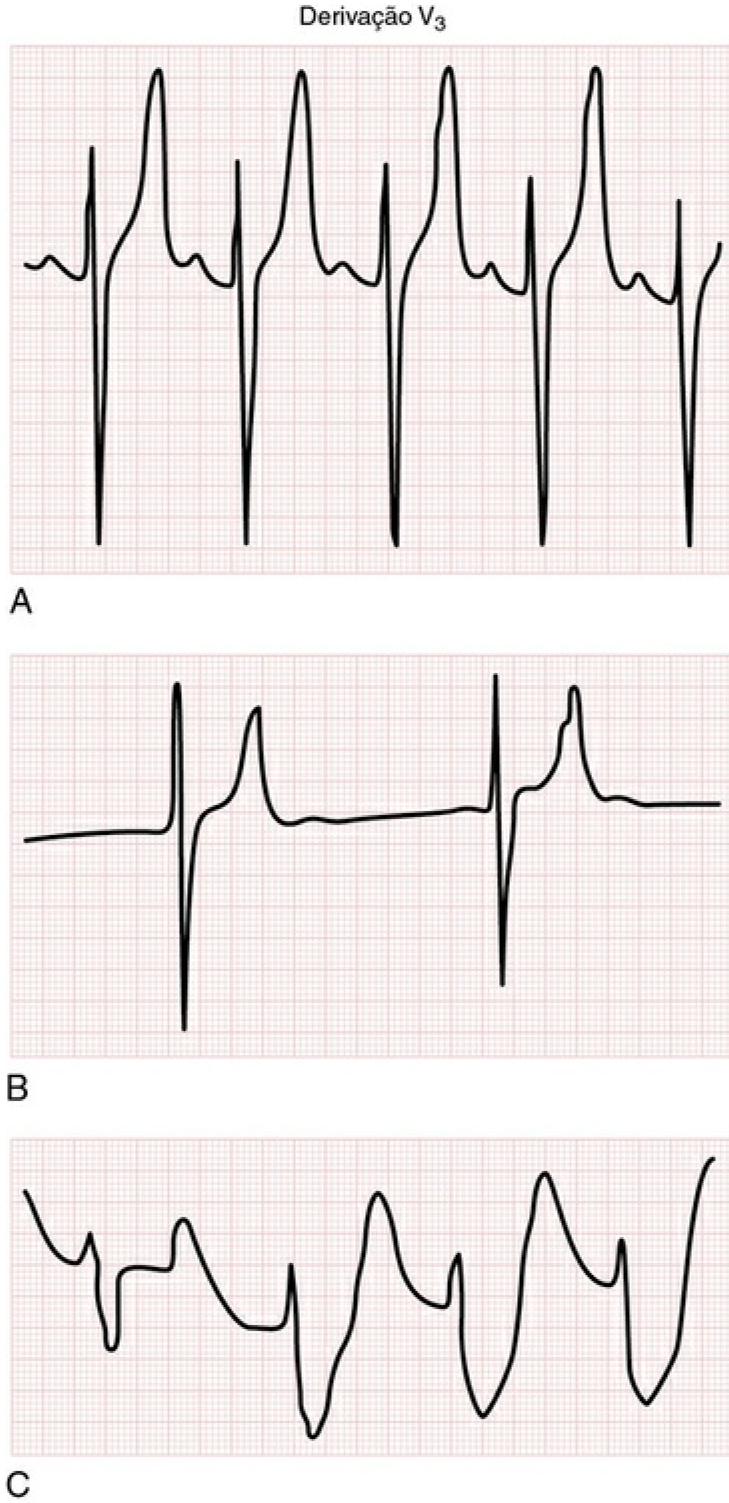

FIGURA 119-3 Efeitos da hipercalemia progressiva no eletrocardiograma. Todas as ilustrações são de derivação V_3. **A,** Concentração de potássio sérico ($[K^+]$) = 6,8 mEq/L; note as ondas T apiculadas juntamente com o ritmo sinusal normal. **B,** Soro $[K^+]$ = 8,9 mEq/L; note as ondas T apiculadas e a ausência de ondas P. **C,** Soro $[K^+]$ = > 8,9 mEq/L; note a onda sinusal clássica com ausência de ondas P, a prolongação marcada do complexo QRS e as ondas T apiculadas.

Diagnóstico

A primeira indicação de um transtorno no equilíbrio de potássio é geralmente uma concentração de potássio sérica anormal obtida como parte de uma avaliação laboratorial, não devido à suspeita de um nível anormal de potássio. Quando a concentração de potássio está elevada, é imperativo excluir artefatos comuns, conhecidos

como pseudo-hipercalemia. A hemólise no tubo de ensaio é um artefato comum; em casos de hemólise induzida pelo frio (Capítulo 164), é importante coletar o sangue e deixá-lo coagular em um ambiente aquecido. Alguns pacientes têm pseudo-hipocalemia resultante de alta contagem de plaquetas, geralmente em mais de 1 milhão/μL, ou de leucemia mielogênica (Caps. 189 e 190); em tais casos, os níveis de potássio sérico devem estar na faixa de normalidade. Às vezes, o nível de potássio sérico pode estar elevado devido à isquemia local relacionada à aplicação de torniquete e cerrar do punho.

Um histórico médico detalhado deve focar na medicação, histórico familiar e fontes de excesso ou perda de potássio. Um exame físico completo deve ser feito, com particular atenção aos valores da pressão arterial sistêmica, ao estado do volume extracelular, ao ritmo e à frequência cardíaca, ao tônus muscular e aos reflexos.

Os testes laboratoriais devem incluir um hemograma completo, além dos níveis séricos de sódio, cloreto, bicarbonato, creatinina e ureia sanguínea. Em casos mais sérios, gasimetria arterial e níveis de creatina quinase e magnésio devem ser obtidos. Um eletrocardiograma de 12 derivações também deve ser obtido.

Espera-se encontrar um baixo nível de potássio urinário na hipocalemia. Em um paciente hipocalêmico, uma concentração urinária de potássio maior que 30 mEq/L sugere perda renal, enquanto as perdas extrarrenais são frequentemente refletidas por concentrações urinária de potássio menores que 20 mEq/L. Em um estado de excesso de potássio, a excreção urinária de potássio deve exceder cerca de 35 mEq/L, a menos que sua subexcreção tenha sido a causa da hipercalemia. Um nível alto de aldosterona causa uma alta razão de potássio para sódio, enquanto o hipoaldosteronismo causa o contrário. Outra maneira de determinar a adequação do conteúdo urinário de potássio é calcular o gradiente transtubular de potássio (GTTP) como a seguir:

$$\text{GTTP} = (\text{concentração de potássio urinário} / \text{concentração de potássio plasmático}) / (\text{osmolidade urinária} / \text{osmolalidade plasmática})$$

O uso correto da GTTP requer que Na^+ urinário seja maior que 25 mEq/L e a osmolalidade urinária tão alta ou maior que a osmolalidade sérica.

Em um paciente hipercalêmico, um GTTP maior que 7 ou 8 é esperado. Valores mais baixos sugerem a subexcreção renal como causa da hipercalemia. Em um paciente hipocalêmico, um rim saudável deve conservar o potássio; assim, o GTTP deve ser menor que 2 ou 3. Se o GTTP for maior que 3, deve-se suspeitar de perda urinária de potássio como causa da hipocalemia.

Transtornos Hipocalêmicos

A causa mais comum de hipocalemia (Tabela 119-2) na prática médica é o uso de

diuréticos tiazidas ou diuréticos de alça. Os pacientes podem ter pressão baixa, normal ou alta, dependendo do estado do volume e se os diuréticos foram prescritos para hipertensão ou insuficiência cardíaca. As causas agudas mais comuns de hipocalemia são diarreia e vômitos.

Tabela 119-2

Causas da hipocalemia e do aumento da excreção de potássio

CAUSAS DO AUMENTO NA EXCREÇÃO DE K^+ E DA HIPOCALEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUME EXTRACELULAR OU PRESSÃO SANGUÍNEA	ESTADO ÁCIDO-BASE
ENaC aumentado: síndrome de Liddle	Baixa	Baixa	Alto	Alcalose
Diminuição de β-OH esteroide desidrogenase: aparente excesso mineralocorticoide, alcaçuz	Baixa	Baixa	Alto	Alcalose
Tumor suprarrenal ou hiperplasia	Baixa	Alta	Alto	Alcalose
ACTH ectópico; síndrome de Cushing	Baixa	Baixa	Alto	Alcalose
Hiperplasia suprarrenal congênita	Baixa	Alta	Alto	Alcalose
Estenose da artéria renal unilateral	Alta	Alta	Alto	Alcalose
Tumor de secreção de renina	Alta	Alta	Alto	Alcalose
Diuréticos:				
Acetazolamida	Alta	Alta	Variável	Acidose
Furosemida, tiazidas	Alta	Alta	Baixo	Alcalose
Síndrome de Bartter	Alta	Alta	Baixo	Alcalose
Síndrome de Gitelman	Alta	Alta	Baixo	Alcalose
Síndrome de Fanconi	Alta	Alta	Baixo	Acidose
RTA distal	Alta	Alta	Baixo	Acidose

ACTH = hormônio adrenocorticotrópico; β-OH = β-hidróxi; ENaC = canal de Na^+ epitelial; RTA = acidose tubular renal.

Síndromes Hipocalêmicas Hipertensivas

Se as células do ducto coletor renal desenvolverem um gradiente elétrico transepitelial que seja mais negativo no lúmen do que o necessário para manter o equilíbrio de potássio, o desperdício de potássio urinário, inadequado para o nível de potássio sanguíneo, ocorre. Como um aumento paralelo na secreção de H^+ irá ocorrer, é comum ver uma alcalose metabólica concomitante. Se a anomalia está relacionada a um aumento primário da reabsorção de sódio, a hipertensão ou a expansão do volume extracelular também se desenvolverão.

A avaliação dos níveis de renina plasmática e de aldosterona podem ajudar a distinguir diagnósticos específicos (Tabela 119-2). O hiperaldosteronismo primário está associado a baixos níveis de renina devido à expansão volêmica. Se for corrigido para o potássio sérico, uma razão de aldosterona para renina de 30:1 sugere um tumor cortical adrenal

primário (aldosteronoma) ou hiperplasia (Capítulo 234). A oferta tubular de grandes quantidades de cloreto de sódio em uma configuração de expansão de volume e aldosterona não suprimível resulta em hipocalemia, que melhora após a restrição de sódio e piora com a administração de salina intravenosa. Na hiperplasia adrenal congênita (Capítulo 234), tais como a deficiência de 11β-hidroxilase, a alcalose hipocalêmica é associada a um excesso de produção andrógena. Em pacientes com tumores que secretam renina ou com estenose arterial renal unilateral, altos níveis de renina estimulam a secreção de angiotensina e então aldosterona, com um resultante aumento na reabsorção de sódio, hipertensão e alcalose metabólica hipocalêmica.

Em alguns pacientes com superprodução de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), como na produção ectópica do pulmão e outros tumores malignos (Capítulo 187), o cortisol pode devastar o receptor de aldosterona e causar alcalose hipocalêmica hipertensiva. O paciente pode não apresentar sinais de síndrome de Cushing, a menos que a síndrome seja prolongada. No aldosteronismo remediável por glucocorticoides, que é um transtorno familiar no qual episódios de hipocalemia e hipertensão se desenvolvem, uma duplicação do gene quimérico pareia o promotor de resposta de ACTH 11β-hidroxilase para a região codificante da aldosterona síntase.

O ácido glicirrizina, que é encontrado em alcaçuz ou anisete, inibe a enzina renal 11β-hidroxisteroide desidrogenase, e, portanto, causa hipocalemia, alcalose metabólica e hipertensão. Uma doença genética rara, chamada síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides, produz o mesmo efeito em decorrência da deficiência de 11β-hidroxiesteroide desidrogenase. A síndrome produz uma alta taxa de cortisol para cortisona; como resultado, a renina e aldosterona são suprimidas pela expansão de volume.

A ativação das mutações do ENaC causam aumento na reabsorção de Na^+ (síndrome de Liddle; Capítulo 130). A síndrome pode ser distinguida do hiperaldosteronismo primário ou secundário pela diminuição dos níveis de renina e aldosterona.

Síndromes Hipocalêmicas Hipotensivas

Em contraste com as síndromes hipocalêmicas hipertensivas, nas quais um aumento de reabsorção de sódio é um evento primário, muitas alcaloses hipocalêmicas estão associadas à depleção de volume extracelular. Com uma resposta fisiológica para a depleção de volume, as perdas de K^+ podem ser um resultado de reabsorção adequada de Na^+; sinais de hipotensão na depleção de volume extracelular serão observados. Diarreias secretoras, sejam associadas à alcalose hipoclorêmica ou com acidose hiperclorêmica, levam a uma depleção extracelular e a aumentos secundários na renina e aldosterona; o resultado são perdas gastrointestinais e urinárias de K^+.

O uso de diuréticos, a síndrome de Bartter (Capítulo 130) e a síndrome de Gitelman (Capítulo 130) são causas tubulares renais de depleção do volume extracelular, hipotensão e alcalose hipocalêmica. Nestas situações, sódio e cloreto são perdidos na urina e ocorrem aumentos secundários nas concentrações de renina e aldosterona. O aumento do fluxo urinário contribui de forma importante para as maiores perdas de potássio em cada um desses exemplos. A síndrome de Bartter afeta a função do ramo

ascendente espesso por meio de mutações no transportador NKCC ou nos canais de K^+ ou nos de Cl^-. No entanto, a síndrome de Gitelman é caracterizada pelas mutações ou desregulações do cotransportador sódio-cloro (NCC) no túbulo distal. A hipocalemia na síndrome de Gitelman pode ser causada por hiperaldosteronismo secundário, bicarbonatúria e hipomagnesemia.

A acidose tubular distal clássica do tipo 1 (Capítulo 130) frequentemente está associada à hipocalemia, que pode melhorar com a correção da acidemia. Por outro lado, a acidose tubular proximal, quando corrigida com bicarbonato, com frequência piora a hipocalemia devido à grande perda de bicarbonato associada aos aumentos de sua carga filtrada.

A acetazolamida, quando administrada a um paciente com alcalose, é um potente agente caliurético. A depleção volumétrica e o hiperaldosteronismo contribuem para as perdas urinárias de potássio, assim como também a perda urinária de bicarbonato, que parece afetar diretamente a secreção de potássio. Sempre que a urina está alcalina, o potássio estará geralmente presente em quantidades significativas.

As toxinas tubulares que podem estar associadas às graves perdas de potássio incluem os medicamentos como os aminoglicosídeos, a cisplatina e a ifosfamida. A anfotericina B causa uma perda significativa de potássio acompanhada por acidose tubular renal. Em muitas dessas doenças, o uso simultâneo de amilorida pode diminuir as perdas de potássio em até 50%.

Os pacientes que apresentam hipocalemia inexplicada e alcalose com depleção volumétrica devem ser submetidos à mensuração dos eletrólitos urinários para determinar se a concentração de cloreto presente na urina é baixa, como no vômito ou no abuso de laxantes. Se a urina contém cloreto, um teste diurético deve ser considerado; a síndrome de Gitelman e a síndrome de Bartter são outras possibilidades.

Transtornos Hipercalêmicos

Na prática clínica, a hipercalemia aguda é vista mais comumente com insuficiência renal (Capítulo 133), com acidose (Capítulo 120) e com dano muscular agudo de rabdomiólise (Capítulo 115) (Tabela 119-3). A hipercalemia crônica é mais comumente vista com medicamentos que reduzem a secreção de potássio e com distúrbios tubulares renais.

Tabela 119-3

Causas da hipercalemia e da diminuição da excreção de potássio

CAUSA DA DIMINUIÇÃO NA EXCREÇÃO DE K^+ E DA HIPERCALEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUME EXTRACELULAR OU PRESSÃO SANGUÍNEA	ESTADO ÁCIDO-BASE
Diminuição do ENaC: Medicamentos: amilorida, triantereno, trimetoprima, lítio Pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 1 mutação de ENaC autossômica recessiva	Alta	Alta	Baixo ou normal	Normal ou acidose
Pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 1 mutação de MR autossômica dominante	Alta	Alta	Baixo	Acidose
Bloqueio do MR: espironolactona, eplerenona, progesterona	Alta	Alta	Baixo	Acidose
Hipoaldosteronismo: Insuficiência suprarrenal	Alta	Baixa	Baixo	Acidose
Hiporenina-hipoaldosteronismo: AINES, β-bloqueadores, neuropatia autonômica	Baixa	Baixa	Baixo	Acidose
Pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 2	Baixa	Baixa	Alto	Acidose

ENaC = canal epitelial de Na^+; MR = receptor mineralocorticoide; AINES = medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

Síndromes Hipercalêmicas Hipotensivas ou Normotensivas

As acidoses tubulares renais do tipo IV (Capítulo 130) que são associadas à inabilidade de acidificar a urina são causadas pelos transtornos que perturbam a função do néfron distal, que incluem o lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), a obstrução do trato urinário (Capítulo 125), a amiloidose (Capítulo 194), a nefropatia associada a transplante renal e medular (Caps. 133 e 181) e a nefropatia das células falciformes (Capítulo 127). Indivíduos do sexo masculino que apresentam hipercalemia e insuficiência renal de origem não conhecida devem ser avaliados para possível obstrução prostática (Capítulo 131). Em todas essas situações, podem estar associadas à falha na concentração urinária (diabetes insípido nefrogênico) ou à acidose metabólica hiperclorêmica devido à anormalidade na secreção de ácidos.

O hipoaldosteronismo seletivo primário ou a deficiência adrenal cortical completa (Capítulo 234) estão associados ao aumento da renina e à diminuição da aldosterona. O hipoaldosteronismo secundário pode ser visto em estados hiporeninêmicos causados por β-bloqueadores, antagonistas da renina ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor da angiotensina aumentam a renina e diminuem a aldosterona. A heparina, incluindo as formas fracionadas e de baixo peso molecular (Capítulo 37), pode causar hipercalemia, mesmo nas administrações de pequenas doses subcutâneas.

Entre as doenças que afetam a diferença de potencial transepitelial e podem causar hipercalemia, acidose e depleção do volume extracellular, estão as mutações de inativação

do ENaC (pseudo-hipoaldosteronismo recessivo autossômico do tipo 1), que podem ser acompanhadas por altos níveis de renina e aldosterona. O canal ENaC também pode ser inibido pelos diuréticos chamados de poupadores de potássio (p. ex., amiloride e trianterene), por certos medicamentos secretados pelos transportadores de cátions orgânicos presentes no túbulo proximal, tais como trimetoprim e pentamidina, e também pelo lítio. A inibição do receptor de aldosterona pode ser causada pela administração de antagonistas como a espironolactona e a epleronona.

Síndromes Hipercalêmicas Hipertensivas

Os AINES podem causar hipercalemia, especialmente em pacientes com insuficiência renal diminuindo a entrega de sódio, aumentando a reabsorção de água, e diminuindo a renina e a aldosterona. A hipertensão com os AINES é mais provavelmente causada por retenção renal de sal e água.

A ciclosporina ou o tacrolimus podem produzir uma forma de acidose hipercalêmica. O mecanismo pode envolver a inibição de ciclo-oxigenase 2 (COX2) e, portanto, a hiporenina-hipoaldosteronismo. Há também uma diminuição na secreção de potássio apical no ducto coletor. A síndrome de Gordon é um transtorno genético (pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 2) associado à hipercalemia, expansão de volume e acidose metabólica; e é altamente responsiva a diuréticos da classe das tiazidas.

Tratamento Rx

Pode ser difícil determinar o estado exato de todos os depósitos de potássio corporal total a partir do nível sérico de potássio, pois até 100 a 300 mmol de potássio podem ser perdidos através do corpo com uma queda no potássio sérico de somente 1 mmol/L.

Hipocalemia

A meta da terapia aguda para hipocalemia é prevenir ou administrar arritmias ou paralisias que têm o potencial de ameaçar a vida. Os pacientes em maior risco são os idosos, pacientes com doença hepática ou transtornos cardíacos, e pacientes que tiveram uma queda abrupta no K^+ sérico para menos de 2,5 mEq/L. O potássio deve atravessar o espaço extracelular antes de reabastecer os depósitos intracelulares; então, é perigosamente fácil reabastecer o potássio rápido demais. Potássio oral deve ser administrado, se possível. Se o K^+ for maior que 3 mEq/L, aumentar o K^+ na dieta pode ser considerado juntamente com a remoção da causa subjacente de hipocalemia. A reposição oral normal é feita com KCl na dose de 40 a 100 mmol por dia. O cloreto de sódio tem a vantagem de tratar a alcalose metabólica concomitante, mas outras formas disponíveis são o citrato de K (no paciente acidótico) e o fosfato de K (em pacientes com um déficit de fosfato). A administração do potássio associado a um ânion não reabsorvível, como o gluconato, pode não repor seu déficit de forma adequada. O potássio intravenoso é reservado para pacientes com hipocalemia sintomática, paralisia ou arritmias cardíacas que são incapazes de receber potássio enteral. É

geralmente administrado como uma solução de 20 a 40 mmol de K^+ em 1 L de solução em uma taxa que não exceda 10 a 20 mmol/hora. Em alguns casos de hipocalemia grave (<2,5 mEq/L) e em pacientes sintomáticos, concentrações maiores (até 40 mmol em 100 mL) foram utilizadas. Se o nível de potássio for menor que 3 mmol/L ou mais que 10 mmol/hora for administrado, é melhor tratar o paciente em um ambiente monitorado para observar a ocorrência de complicações cardíacas. Um cateter venoso central pode ser necessário para essas concentrações maiores. Nessas circunstâncias incomuns, é melhor consultar um especialista renal e as recomendações farmacêuticas.

Em pacientes com uremia de origem pré-renal associada à hiperglicemia ou à acidose metabólica grave, a expansão volêmica apenas com soluções de cloreto de sódio pode causar perdas de potássio potencialmente fatais, apesar da melhora do volume extracelular. A administração de potássio deve se antecipar à correção destes eventos.

No paciente hipocalêmico, deve-se ter cuidado ao administrar soluções contendo glicose, já que o aumento resultante da insulina pode vir a diminuir a concentração sanguínea de potássio. A atenção ao volume de micção e às perdas em andamento é crucial. Se as perdas de potássio em andamento forem graves, pode ser necessário administrar um diurético poupador de potássio (p. ex. amilorida, 5 a 10 mg oralmente) e tratar a causa dessas perdas (p. ex., a diarreia). A concentração de magnésio deve ser mensurada e, se necessário, deve-se administrar este cátion em todos os pacientes com hipocalemia.

Em um ambiente ambulatorial, a hipocalemia é um efeito colateral comum da terapia diurética. O nível de potássio sérico deve ser mantido dentro da normalidade (>3,5 mEq/L), especialmente em pacientes de alto risco. A adição de 40 a 100 mmol de K^+ por dia na forma de cloreto de sódio é o tratamento comum, dependendo da resposta do paciente.

Hipercalemia

Se a hipercalemia for grave, a meta é atingir uma rápida redução na concentração plasmática de potássio. Se a hipercalemia estiver associada a arritmias cardíacas, no entanto, os efeitos cardíacos da hipercalemia requerem um tratamento provisório em um ambiente monitorado, antes que o potássio sérico diminua, mesmo com uma terapia agressiva. Gluconato de cálcio, 10 mL em uma solução de 10% (8,9 mg de cálcio) durante 10 a 20 minutos, é muitas vezes indicado para estabilizar os efeitos elétricos na excitação cardíaca. O cloreto de cálcio (3 a 4 mL em uma solução de 10%) é usado como alternativa, mas deve ser administrado através de um acesso central, pois a extravasão do sal de cloreto pode resultar em necrose tecidual.

No entanto, o cálcio não diminui a concentração de potássio. β-agonistas nebulizados ou inalados e insulina e glicose intravenosos, sozinhos ou em combinação, são o melhor tratamento.[1] Para diminuir o potássio em 15 minutos, 10 unidades de insulina normal devem ser aplicados, com a glicose administrada como uma solução de 10% durante 1 hora para um total de 30 a 50 g em um paciente normoglicêmico. O nível de glicose sanguíneo deve ser monitorado. Albuterol por

nebulizador (10 a 20 mg em 4 mL de solução salina durante 10 minutos) pode redistribuir o potássio adequadamente, mas não deve ser o único tratamento pois alguns pacientes não respondem a ele. Em alguns casos, β-adrenérgicos agonistas intravenosos (p. ex., albuterol, 0,5 mg em 100 mL de dextrose a 5% durante 15 minutos) foram usados para diminuir o nível de potássio sérico em cerca de 1 mmol/L em minutos a horas. O bicarbonato de sódio, como uma mistura isotônica calculada para corrigir o estado ácido-base, deve ser reservado para pacientes acidêmicos que de outra maneira requerem alcalinização, enquanto tendo cuidado de evitar a hipocalcemia; as complicações causadas pelas infusões de bicarbonato de sódio incluem hipernatremia, expansão volumétrica e diminuição de cálcio ionizado, potencialmente resultando em tetania. Pacientes diabéticos podem ter o potássio depletado mesmo que apresentem hipercalemia; conforme são recarregados de volume, tipicamente requerem a substituição de potássio (Capítulo 236).

A longo prazo, a perda de potássio pode ser sustentada usando-se resinas de troca de cátion, tais como sulfonato de polistireno sódico dado oralmente ou como enema (Capítulo 133). Uma dose de 30 a 50 g pode diminuir as concentrações de potássio por várias horas. Esta resina também irá fornecer uma carga de sódio e ligar o cálcio, resultando, portanto, na expansão volumétrica e na hipocalcemia. Essas resinas podem interferir na absorção de lítio e de tiroxina. Uma complicação séria das resinas de sulfonato de polistireno sódico quando usadas em conjunto com o sorbitol é a ulceração colônica e necrose. Essas resinas também não devem ser combinadas com antiácidos com base em alumínio, já que as concreções resultantes podem obstruir o trato gastrointestinal. Se o paciente tiver o volume expandido, furosemida (40 a 100 mg), clorotiazida (500 mg) ou, se o paciente também for alcalótico, acetazolamida (250 a 500 mg) podem aumentar o *clearance* de potássio renal. Se o paciente apresentar uma depleção volumétrica, a expansão com salina isotônica pode melhorar o volume de micção e, com isso, a excreção de potássio.

Síndromes Clínicas Específicas

Hipocalemia

Os pacientes com anemia perniciosa que estão recebendo vitamina B_{12} para estimular a eritropoese podem sofrer depleção do potássio extracelular e hipocalemia às custas da produção de novos eritrócitos. As leucemias de crescimento rápido (Capítulo 189) também podem causar uma queda no nível de potássio sérico, e algumas formas de leucemia mielogênicas são associadas a um alto nível de lisozima, que leva a perdas de potássio urinário (Capítulo 190).

A paralisia hipocalêmica periódica familiar é causada por uma variedade de mutações no canal celular de cálcio que resulta na atividade reduzida do canal de K^+ regulado pela ATP que elimina o potássio das células da musculatura esquelética. Sem a habilidade de reciclar o potássio para o espaço extracelular, o efeito hipocalêmico da Na^+, K^+-ATPase não é oposto. A apresentação é geralmente na fase adolescente ou início da idade adulta. Em alguns casos, uma miopatia proximal progressiva pode se desenvolver. Uma forma desta doença é vista em pacientes asiáticos com

hipertireoidismo e se manifesta como uma paralisia episódica desencadeada por refeições ricas em carboidratos (secreção de insulina). Outro fator agravante é o repouso após o exercício, um período quando o potássio sanguíneo cai devido à sua retomada pelas bombas de ATPase. A condição é tratada com uma dieta rica em potássio, além de β_2-bloqueadores (p. ex., propranolol, 20 a 40 mg duas vezes ao dia) e inibidores da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida, 125 a 500 mg), que em parte funcionam ao criar uma acidose hiperclorêmica que compense o desperdício de potássio urinário que causam.

Hipercalemia

A distribuição anormal de potássio entre células e o espaço extracelular resulta na hipercalemia que está associada a acidose, deficiência de insulina e bloqueio de β_2-adrenérgicos. Embora não seja sempre possível, é melhor conhecer os níveis séricos de glicose e potássio no paciente diabético inconsciente antes da infusão das soluções glicosadas, já que há risco de agravar uma concentração já elevada de potássio.

A paralisia hipercalêmica periódica familiar é uma miopatia causada por um defeito genético nos canais de Na^+ dependentes de voltagem presentes na musculatura esquelética. O exercício ou os aumentos induzidos pela dieta na concentração plasmática de potássio levam à leve despolarização da musculatura esquelética, que então desmascara o defeito no canal de sódio, deixando as células em um estado não excitável. O tratamento se dá passando-se a fazer refeições frequentes e por acetazolamida (125 a 500 mg).

O potássio compete com os sítios de ligação da digoxina na Na^+, K^+-ATPase; assim, se há hipocalemia, a digoxina terá seu efeito intensificado e poderá ser tóxica. Nos casos extremos de intoxicação por digitálicos, ocorre desenvolvimento de hipercalemia grave devido ao bloqueio generalizado da Na^+, K^+-ATPase.

Prognóstico

O prognóstico de pacientes com hipocalemia e hipercalemia depende da gravidade e das doenças subjacentes. A maioria dos casos de hipocalemia é leve (3 a 3,5 mEq/L de K^+). No entanto, a mortalidade de pacientes hospitalizados com hipocalemia é aumentada em 10 vezes. A hipercalemia é relatada em 1 a 10% dos pacientes hospitalizados, dos quais 10% têm hipercalemia grave (K^+ >6 mEq/L). A hipercalemia está associada ao aumento de mortalidade (14 a 41%), e é responsável por 2 a 5% das mortes em pacientes com insuficiência renal em estágio final.

Grau A

1. Mahoney, B. A., Smith, W. A., Lo, D. S., et al. Emergency interventions for hyperkalemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2005. [CD003235].

Leituras sugeridas

Einhorn, L. M., Zhan, M., Hsu, V. D., et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1156–1162. *Enfatiza a associação de hipercalemia com eventos adversos.*

Khanna, A., White, W. B. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Am J Med*. 2009; 122:215–221. *Análise.*

Lippi, G., Favaloro, E. J., Montagnana, M., et al. Prevalence of hypokalaemia: the experience of a large academic hospital. *Intern Med J*. 2010; 40:315–316. *Análise.*

Sterns, R. H., Rojas, M., Bernstein, P., et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:733–735. *Análise sobre a utilizade e complicações potenciais no uso de sorbitol ou antiácidos a base de alumínio.*

Distúrbios do equilíbrio ácido-base

Julian L. Seifter

Definição

O pH é definido como o log negativo da concentração de íon de hidrogênio. Em um pH de 7,40, a concentração de íons hidrogênio é de 40 nanoequivalentes (nEq) por litro, ou seja, uma concentração muito pequena em comparação com a do sódio sérico, que é de 140 miliequivalentes (mEq) por litro. A concentração de íons hidrogênio dos líquidos corporais encontra-se em equilíbrio com cada um dos numerosos tampões, como proteínas, fosfato e hemoglobina; todavia, o equilíbrio ácido-base no organismo é analisado com frequência ao se utilizar o sistema CO_2/HCO_3^- e a relação da concentração de prótons (portanto, do pH) com a proporção entre HCO_3^- e CO_2. A equação de Henderson-Hasselbach é uma expressão logarítmica disso:

$$\frac{CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H + HCO_3^-}{pH = pk + \log [HCO_3] / 0,03(PCO_2)}$$

Nesta equação, a pK, ou constante de dissociação, é de 6,1, sendo o fator de solubilidade do CO_2 em solução de 0,03 (mM/mm Hg). O produto de 0,03 × PCO_2 representa o CO_2 dissolvido; o "CO_2 total" no plasma é a soma de HCO_3^-, normalmente cerca de 25 mM e 0,03 × PCO_2, normalmente cerca de 1,2 mM. É importante notar que o pH é uma função da *proporção* entre HCO_3^- e PCO_2. A concentração de HCO_3^- no numerador é regulada pelos rins, enquanto a PCO_2 é regulada pelos pulmões, sendo estes os principais órgãos envolvidos no equilíbrio ácido-base.

Epidemiologia

Se a produção de ácido ultrapassar a sua eliminação renal, ocorre um estado de acidose; por outro lado, se a eliminação for maior do que a produção, surge um estado de alcalose. Na acidose metabólica, a produção pode ultrapassar a excreção com excesso pronunciado na taxa de produção, conforme observado na cetoacidose diabética (Capítulo 236) ou na acidose láctica, ou pode até mesmo ocorrer com uma quantidade normal de produção de ácido metabólico se os rins forem incapazes de eliminar normalmente o ácido, conforme observado na insuficiência renal (Caps. 122 e 132).

Na maioria dos seres humanos, particularmente naqueles que consomem uma dieta à base de proteína animal ou uma dieta de resíduo ácido, predomina a necessidade de excreção efetiva de ácido. No entanto, os vegetarianos podem ter uma dieta geral de resíduos alcalinos, para a qual o excesso resultante alcalino líquido deve ser excretado para igualar a ingestão.

A alcalose hipoclorêmica pode ocorrer em um paciente com histórico de vômitos ou por causa do uso de diuréticos tiazídicos ou de alça. Já a existência de acidose metabólica pode ser esperada no choque, sepse, diarreia e insuficiência renal. A doença pulmonar crônica pode estar associada à acidose respiratória, enquanto a febre, a infecção, o acidente vascular cerebral ou a doença pulmonar aguda podem constituir uma causa de alcalose respiratória aguda.

Fisiopatologia

Fisiologia Normal do Equilíbrio Ácido-Base

Muitas das funções metabólicas e fisiológicas do corpo são sensíveis ao pH e dependem dele. A faixa normal do pH arterial é de 7,38 a 7,42. O pH intracelular é mais baixo do que o extracelular, visto que as células são eletronegativas em relação ao líquido extracelular, e os ácidos produzidos durante o metabolismo são constantemente transportados até o líquido extracelular para a sua eliminação do organismo. A produção efetiva de ácido deve ser igual à sua excreção. Quando a dieta exige a excreção de ácidos, o pH urinário cai para um valor de até 5 e a urina se torna nominalmente livre de bicarbonato. Quando existe uma carga alcalina, o rim rejeita o excesso de HCO_3^- filtrado e o pH urinário pode atingir um valor máximo de 8 a 8,5.

Na presença de doença grave, o pH arterial pode diminuir, chegando a 6,8, ou aumentar até 7,8. Todavia, até mesmo nos indivíduos normais e sadios, o exercício intenso com produção metabólica de lactato pode, de forma transitória, reduzir acentuadamente o pH.

Produção de Ácidos e Eliminação de CO_2 pelos Pulmões

O termo *ácido volátil* refere-se ao dióxido de carbono produzido pelos processos metabólicos em todos os tecidos, atingindo cerca de 20.000 mmol/dia. Este CO_2 é transportado dos tecidos até os pulmões, onde é eliminado por ventilação alveolar. A PCO_2 no estado de equilíbrio dinâmico é normalmente de 38 a 42 mm Hg.

O termo *ácido não volátil* é utilizado para descrever outros ácidos, além do ácido carbônico, que são formados primariamente a partir do metabolismo das proteínas. A quantidade habitual formada é de cerca de 1 a 2 mEq de H^+ por quilograma de peso corporal por dia. As dietas que contêm proteína animal apresentam, em sua maioria, uma quantidade positiva efetiva de ácidos não voláteis primariamente devido ao enxofre presente nos aminoácidos cisteína e metionina; aos fosfatos das fosfoproteínas, fosfolipídios e fosfonucleotídeos; aos ácidos orgânicos não metabolizáveis, tais como

ácido úrico, e fontes inorgânicas; e ao HCl derivado dos sais de cloreto de lisina, arginina e histidina. A adição de prótons aos líquidos corpóreos devido a esses produtos ácidos finais consome bicarbonato, que deve então ser reposto pelos rins à medida que elimina os prótons. O rim deve excretar qualquer carga ácida ou alcalina não volátil para manter um estado equilibrado de concentração de HCO_3^- sérico na faixa de 22 a 28 mM.

A oxidação dos carboidratos e das gorduras resulta na produção de água e CO_2, e não de ácidos não voláteis. Para manter o equilíbrio, qualquer ácido ou base produzido por dia deve ser equivalente ao que é excretado. Se a produção de CO_2 exceder sua excreção pelos pulmões, verifica-se o desenvolvimento de um estado de acidose respiratória, que é caracterizada por uma elevada PCO_2. Se a quantidade de excreção do CO_2 for superior à sua produção, instala-se um estado de alcalose respiratória. Pela equação,

$$\text{ventilação alveolar} \sim \text{eliminação de } CO_2 \div PCO_2$$

A relação inversa entre ventilação alveolar e PCO_2 é óbvia. No estado de equilíbrio, a produção de CO_2 pelos tecidos deve ser igual à sua eliminação pelos pulmões para a manutenção de uma PCO_2 constante. A causa das alterações na PCO_2 deve-se quase sempre a alterações da ventilação alveolar do que à produção de CO_2. Por conseguinte, a acidose respiratória representa, quase sempre, a consequência de uma redução da ventilação pulmonar devido à doença do sistema nervoso central (SNC), e não em consequência do aumento na produção de CO_2. De forma semelhante, a alcalose respiratória desenvolve-se mais devido à hiperventilação do que à redução na produção de CO_2. Em ambos os casos, quando a quantidade de eliminação do CO_2 (ventilação alveolar × PCO_2) se iguala à sua produção, um novo estado de equilíbrio irá prevalecer sem retenção nem perda efetiva de ácido carbônico.

O Bicarbonato e os Rins no Equilíbrio Ácido-Base

O principal papel dos rins no equilíbrio ácido-base consiste em reabsorver todo o HCO_3^- filtrado (Fig. 120-1). Com uma taxa de filtração glomerular normal (p. ex., ~180 L/dia em um adulto) e concentração de HCO_3^- sérico de 25 mEq/L, cerca de 4.500 mEq de HCO_3^- são filtrados em 1 dia. Até mesmo a perda de uma pequena fração daquela quantidade resultaria em acidose metabólica se não for reposta por ingestão.

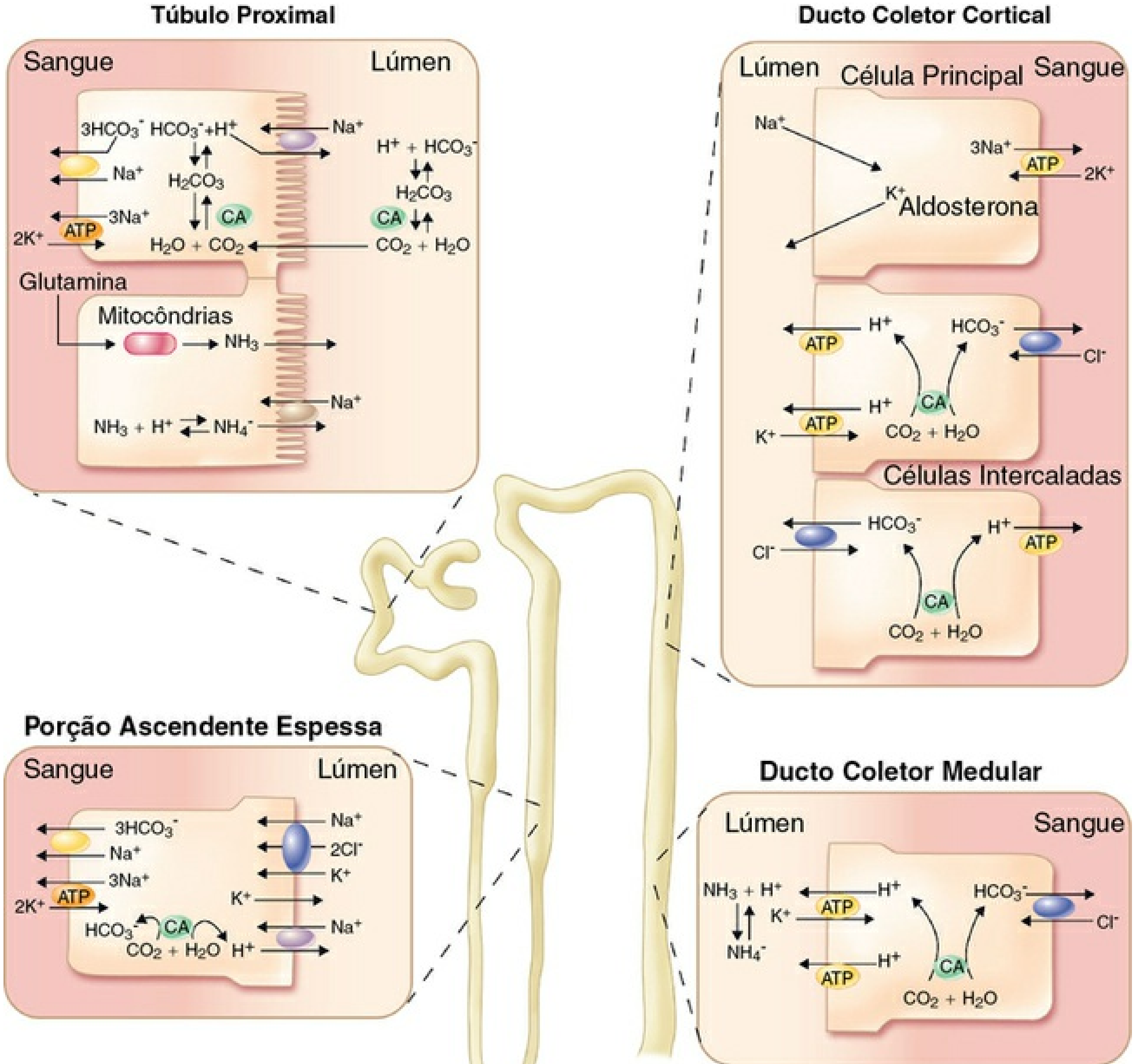

FIGURA 120-1 Mecanismos da acidificação renal. ATP = adenosina trifosfato; CA = anidrase carbônica.

O Túbulo Proximal

Cerca de 80 a 90% da reabsorção de HCO_3^- é obtida no túbulo proximal por um processo secretório de próton. As membranas da borda em escova no lúmen da célula tubular proximal contêm transportadores conhecidos como trocadores de Na/H (NHE3 é a isoforma presente em quantidades abundantes). Através da função normal da Na^+,K^+-adenosina trifosfatase (ATPase) da membrana basolateral, o Na^+ intracelular é mantido em baixas concentrações, de modo que o Na^+ filtrado no lúmen tem a sua entrada na célula favorecida em troca de H^+ secretado no lúmen. Este H^+ combina-se rapidamente com o HCO_3^- filtrado, formando H_2CO_3, que sofre então desidratação no lúmen, produzindo CO_2 e H_2O. Esse último processo é bastante facilitado pela anidrase carbônica luminal (CA_{IV}). O CO_2 se difunde na célula do túbulo proximal, onde volta a formar HCO_3^-, uma reação catalizada pela anidrase carbônica intracelular (CA_{II}). A

seguir, o HCO_3^- é transportado de volta ao sangue por um cotransportador de bicarbonato de sódio (NBC), que acopla 1Na e $3HCO_3^-$, completando, assim, a reabsorção final de Na^+ e HCO_3^-. Todo o processo necessita de uma fonte de adenosina trifosfato (ATP) (mitocondrial) para a bomba de Na/K, para o NHE3 e NBC intactos e para as duas isoformas de anidrase carbônica. Além disso, deve haver gradientes de íons favoráveis para a entrada de Na^+ luminal, para a secreção de H^+ e para o transportador HCO_3^- basolateral. A ocorrência de distúrbio em qualquer um desses locais pode afetar a reabsorção proximal de HCO_3^- o suficiente para causar a perda de HCO_3^- na urina. Outros 10 a 15% de HCO_3^- são reabsorvidos no ramo ascendente espesso de Henle através de um mecanismo semelhante para que somente pequenas quantidades do HCO_3^- filtrado sejam normalmente entregues para os segmentos mais distais do néfron.

O Ducto Coletor Cortical

O túbulo de conexão cortical e o ducto coletor reabsorvem menos de 10% do HCO_3^- filtrado. Nas células principais, o Na^+ é reabsorvido do lúmen para as células pelo canal de Na^+ epitelial (ENaC) movido pelo gradiente de Na^+ internamente direcionado e pelo potencial elétrico favorável. Com a reabsorção de Na^+, o lúmen se torna eletronegativo, favorecendo, assim, a secreção tanto de K^+ através dos canais de K^+ quanto de H^+ através de H^+-ATPases vacuolares na superfície luminal das células intercaladas α vizinhas, que são células secretoras de ácido. O H^+ secretado combina-se com o HCO_3^- remanescente no lúmen, produzindo CO_2 e resultando em difusão reabsortiva de CO_2, nova formação de HCO_3^- celular com o auxílio da anidrase carbônica intracelular (CA_{II}) e, a seguir, troca do HCO_3^- da célula para o sangue e entrada de Cl^- através dos trocadores de Cl/HCO_3. É neste local distal que o pH do fluido tubular começa a cair para níveis abaixo de 6.

Algumas células do ducto coletor têm polaridade reversa e secretam HCO_3^- no lúmen em troca da entrada de Cl^- na célula. Nessas células, a H^+-ATPase está do lado sanguíneo da célula (células β-intercaladas). Uma elevada concentração extracelular de HCO_3^-, como visto em uma dieta de resíduos alcalinos ou alcalose, irá aumentar a secreção de HCO_3^- por estas células.

O Ducto Coletor Medular

O ducto coletor medular continua a secretar prótons no fluido luminal, onde o pH atinge seus menores valores, ou seja, perto de 5. Este mecanismo é baseado na função contínua de H^+-ATPases com uma função adicional de um trocador K^+/H^+ dependente de ATP, um membro da família de K^+, H^+-ATPases encontrado no estômago e no cólon.

Uma vez que o HCO_3^- filtrado é totalmente reabsorvido, o rim ainda precisa eliminar uma quantidade efetiva adicional de ácido equivalente à quantidade produzida no metabolismo. A maior parte dessa excreção efetiva de ácido ocorre na forma de amônio (NH_4^+), que é proveniente da síntese renal de amônia a partir da glutamina no túbulo proximal e da titulação do fosfato filtrado em fosfato ácido (acidez titulável).

$$\frac{NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+ + pK\ 9{,}1, e}{HPO_4^{2-} + H^+ \rightarrow H_2PO_4^- pK\ 6{,}8}$$

Tampões Urinários

Como as células do ducto coletor continuam secretando H^+ na urina com a concentração luminal decrescente de HCO_3^- e a redução do pH, o H^+ é captado pelos tampões urinários. A consequente alcalinização das células após a saída de H^+ resulta na formação de HCO_3^- para ser transportado ao sangue. Esse processo gera HCO_3^- “novo” que não é resultado da reabsorção do HCO_3^- filtrado. A quantidade de HCO_3^- novo é igual à quantidade de ácido líquido eliminado e é também igual a cada um dos seguintes: quantidade de ácido produzido; quantidade de tampão corporal consumido por esse ácido; e quantidade de ânions ácidos fixos, tais como sulfato, fosfato e Cl^- que acompanham o H^+. O resultado é a manutenção do equilíbrio ácido-base normal.

A capacidade do rim de reduzir o pH urinário para valores tão baixos quanto 5 permite a captação de um próton pelos tampões. A excreção efetiva de ácido na urina ocorre não apenas por uma redução do pH urinário, mas principalmente pela titulação desses tampões urinários importantes. Por exemplo, um volume diário típico de 1 litro com pH 5 contém somente 10^{-5} de íon de hidrogênio molar, ou 0,01 mmol, uma quantidade ínfima comparada com a quantidade de ácido produzida (~1 mmol/kg/dia). Na insuficiência renal crônica, é a incapacidade de produzir amônio em quantidades suficientes que leva à formação de urina inadequadamente tamponada, embora ácida, e à incapacidade de excretar ácido para manter o equilíbrio normal.

Regulação da Acidificação da Urina

Os mecanismos renais de acidificação da urina são adaptáveis. Os processos de transporte, como as H^+-ATPases, a troca de Na^+/H^+ e a troca de Cl^-/HCO_3, podem aumentar ou reduzir a sua capacidade de processamento de equivalentes ácido-bases dependendo do estímulo apresentado. Os mecanismos amoniogênicos renais também são fundamentalmente regulados para servir as necessidades ácido-base do indivíduo. A acidose metabólica e a acidose respiratória aumentam a capacidade de reabsorver HCO_3^-, incluindo a expressão aumentada dos transportadores envolvidos na acidificação da urina. Ao mesmo tempo, a ingestão aumentada de glutamina nas células proximais e a produção de amônia permitem um aumento na excreção de ácido e na geração do HCO_3^- no néfron distal. A alcalose metabólica e a alcalose respiratória exercem efeitos opostos.

A anidrase carbônica é importante para os epitélios secretores de ácido, bem como para outras células, como os eritrócitos, em que há necessidade de rápida interconversão de grandes quantidades de CO_2 em HCO_3^-. No túbulo proximal, a anidrase carbônica é encontrada não apenas no interior das células, mas também na borda em escova presente na membrana luminal, onde atua para acelerar a desidratação do ácido carbônico para CO_2, propiciando a grande quantidade de reabsorção necessária de HCO_3^- nesse

segmento. O néfron distal, que exibe menor necessidade de reabsorção de bicarbonato, carece de anidrase carbônica luminal. Todavia, a anidrase carbônica intracelular está presente em todas as células que transportam CO_2 e HCO_3^-.

Nas células secretoras de ácido, quando os prótons saem através da membrana apical, o bicarbonato retorna ao sangue através da membrana basolateral. Estes processos são revertidos nas células secretoras de bicarbonato. Além disso, os mecanismos de secreção de prótons e de reabsorção de bicarbonato podem variar em diferentes tipos de células.

A amoniogênese, que é um elemento principal na excreção de ácido urinário, fornece o principal receptor para prótons. A amônia é produzida predominantemente na célula tubular proximal pelas enzimas glutaminases presentes nas mitocôndrias. A produção é aumentada pelo incremento da carga ácida metabólica no corpo, acidose respiratória e hipocalemia. O NH_4^+ pode preservar o potássio existente no estado de hipocalemia servindo como contraíon para a excreção de ânions. De forma semelhante, em resposta à acidose metabólica, o rim deve, em condições ideais, excretar cloreto com amônio e preservar o Na^+ e o K^+.

A amônia pode ser secretada por difusão não iônica no fluido proximal, onde capta um próton para formar amônio (NH_4^+), ou pode formar amônio dentro da célula tubular proximal, que é secretado através de um trocador de Na^+/NH_4^+, uma forma de operação do trocador de Na^+/H^+. O amônio pode ser reabsorvido pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle no transportador de Na/K/2Cl, onde pode substituir o K^+. Pelo mecanismo de multiplicação de contracorrente, o NH_4^+ se concentra no fluido intersticial medular em vez de permanecer no fluido do ramo ascendente enquanto alcança o córtex renal altamente perfundido, onde poderia de outra forma dissipar-se no sangue venoso renal. O mecanismo de contracorrente também permite que a amônia se difunda no lúmen do ducto coletor medular, onde será aprisionada como amônio no fluido tubular ácido. As células do ducto coletor também secretam NH_3 a partir das glicoproteínas pertencentes à família do fator Rh, transportadoras eritrocitárias de amônia.

A regulação é efetuada em diversos níveis. Hormônios como a angiotensina II e as catecolaminas estimulam a reabsorção de Na^+ no túbulo proximal ao aumentar a troca de Na^+/H^+. A aldosterona aumenta a H^+-ATPase na célula do ducto coletor distal e estimula a reabsorção de Na^+, aumentando, assim, a secreção de prótons. O baixo volume de líquido extracelular aumenta a reabsorção proximal de HCO_3^-, assim como a hipocalemia e valores elevados de PCO_2. A hipercalemia (Capítulo 119) pode limitar a acidificação urinária através de vários mecanismos, incluindo síntese diminuída de amônia, redução da entrada de NH_3 no sistema multiplicador por contracorrente na alça de Henle e secreção diminuída de H^+ pelas ATPases no ducto coletor, quando predomina a necessidade de secretar K^+.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Um distúrbio ácido-base nunca deve ser considerado um problema isolado, mas sempre deve alertar o médico quanto à possível presença de um importante distúrbio subjacente. A acidose com ânion *gap* geralmente representa condições metabólicas subjacentes

importantes, variando de sepse (Capítulo 108) à uremia (Capítulo 132), da cetoacidose diabética (Capítulo 236) a envenenamentos graves (Capítulo 110). As anomalias renais específicas, assim como a diarreia (Capítulo 142), podem causar acidose hiperclorêmica (Tabela 120-1). Alcaloses metabólicas são comumente causadas por anomalias renais ou por perda de ácido do estômago devido a vômitos ou sucção nasogástrica (Tabela 120-2). A acidose respiratória e a alcalose estão relacionadas à ventilação, que é aumentada por condições tais como sepse (Capítulo 108), ansiedade e diminuição em muitas condições pulmonares (Capítulo 86).

Tabela 120-1

Causas da acidose hiperclorêmica

TIPO	CAUSA
Renal com hipocalemia	RTA proximal do tipo 2
	RTA distal do tipo 1
	Algumas acidoses de ânion gap com alta depuração de ânion
Renal com hipercalemia	RTA do tipo 4; hiporenina-hipoaldosteronismo
Não renal com hipocalemia	Diarreia
	Derivações urinárias: ureteroileostomia, ureterosigmoidostomia
Não renal com hipercalemia	NaCl, KCl, NH_4Cl, $CaCl_2$, Arg-HCl, Lys-HCl

RTA = acidose renal tubular.

Tabela 120-2

Causas da alcalose metabólica

TIPO	CAUSAS
Alcalose hipoclorêmica renal:	Diuréticos do túbulo distal e de alça
Responde a Cl com Cl urinário > 20	Síndrome de Bartter
	Síndrome de Gitelman
	Estado pós-hipercápnico
Alcalose hipoclorêmica não renal: responde a Cl com Cl urinário < 20	Vômito, sucção nasogástrica
	Cloridorreia
	Adenoma viloso
Alcalose renal com expansão extracelular: não responde a Cl com Cl urinário > 20	Hiperaldosteronismos primário e secundário
	Síndrome de Liddle
Alcalose não renal, não responde a Cl	$NaHCO_3$, acetato, citrato, lactato
Outras causas da alcalose metabólica	Excreção de ânion não reabsorvível em excesso
	Hipoproteinemia

Em geral, a avaliação dos distúrbios clínicos do equilíbrio ácido-base começa com a gasometria arterial (Fig. 120-2 e Tabela 120-3). Em algumas situações, pode- se utilizar o sangue venoso como alternativa contando com o fato de que o pH venoso normal é aproximadamente 0,05 unidade de pH mais ácido do que o arterial e que a PCO_2 é 5 a 6 mm Hg mais alta do que a do sangue arterial. As concentrações venosas de bicarbonato costumam ser maiores do que as arteriais.

Tabela 120-3

Etapas laboratoriais da identificação dos distúrbios ácido-base

AVALIAR O pH	**ACIDÊMICO**	**ALCALÊMICO**
PCO_2 elevada	Acidose respiratória	Alcalose metabólica
HCO_3 elevado	Acidose respiratória	Alcalose metabólica
PCO_2 diminuída	Acidose metabólica	Alcalose respiratória
HCO_3 diminuído	Acidose metabólica	Alcalose respiratória
AVALIAR A COMPENSAÇÃO ESPERADA		
Atinge as expectativas: transtorno simples com compensação ou pode estar desencadeando alcalose metabólica e acidose. *Não atinge as expectativas:* transtorno complexo, mas o pH indica se a acidose ou a alcalose é dominante. *Caso um transtorno metabólico for dominante,* uma PCO_2 maior do que a esperada indica uma acidose respiratória adicional. Uma PCO_2 menor do que a esperada indica uma alcalose respiratória adicional. *Se o transtorno respiratório for dominante,* uma concentração de HCO_3 maior do que a esperada indica alcalose metabólica adicional. Uma concentração de HCO_3 menor do que a esperada indica uma acidose metabólica adicional.		
AVALIAR O ÂNION *GAP*		
Elevado: uma acidose metabólica está presente, seja acidêmica ou alcalêmica. Se for alcalêmica, uma alcalose respiratória metabólica ou respiratória está presente. *Se o gap for maior que a queda no HCO_3,* considerar uma alcalose metabólica adicional ou acidose respiratória. *Se o gap for menor que a queda no HCO_3,* considerar uma alcalose não gap adicional ou acidose respiratória.		

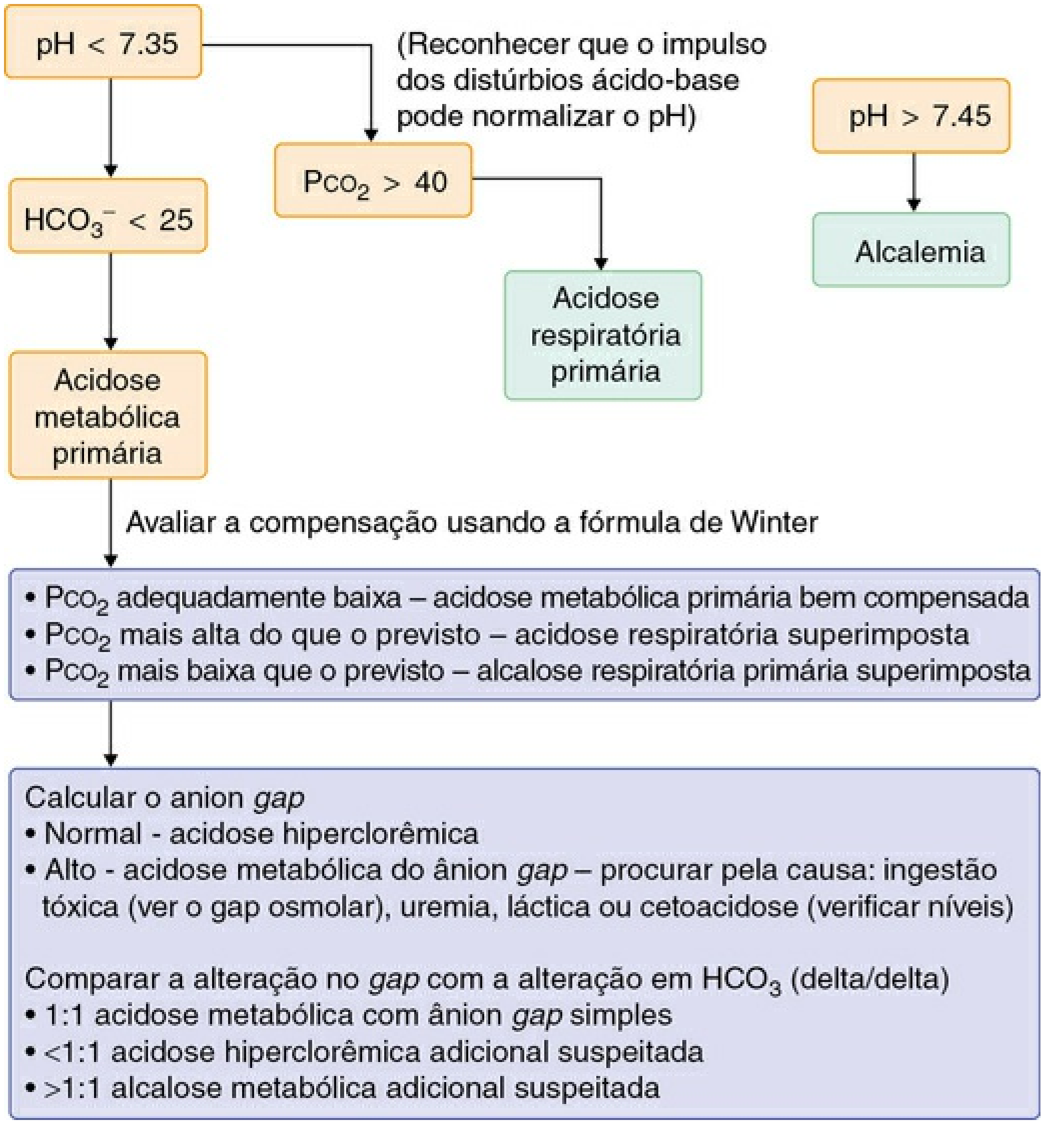

FIGURA 120-2 Avaliação da acidemia.

Se o pH arterial estiver abaixo de 7,35, ocorre acidemia. Se o pH estiver acima de 7,45, estabelece-se um estado de alcalemia. No entanto, vários processos podem simultaneamente aumentar ou diminuir o pH; esses processos individuais são conhecidos por *acidoses* ou *alcaloses*. Como múltiplos processos podem coexistir, um pH anormal nem sempre é percebido em distúrbios ácido-base. Em razão do pH estar relacionado à proporção entre HCO_3^- e PCO_2, a descoberta de um nível anormal de bicarbonato apenas não pode definir acidemia ou alcalemia.

Costuma-se definir o equilíbrio ácido-base em termos da concentração de íons hidrogênio, bicarbonato e PCO_2, onde

$$CO_2 + H_2O \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

A adição de CO_2, como na acidose respiratória, aumentará as concentrações de hidrogênio e de bicarbonato. A remoção do CO_2, como na alcalose respiratória, diminui o CO_2, os prótons e o bicarbonato. A adição de prótons com um ânion diferente do HCO_3^-,

como na acidose metabólica, resulta em aumento da concentração de prótons e redução da concentração de bicarbonato. Esse aumento no CO_2 pode ser rapidamente removido pelos pulmões, pois constitui uma pequena quantidade adicional de CO_2 sobre as quantidades geralmente produzidas. A remoção do HCO_3^- com um cátion como o Na^+, que também constitui uma causa da acidose metabólica, aumenta a concentração de prótons e diminui a concentração de HCO_3^-. A alcalose metabólica pode ser causada pela adição de $NaHCO_3$, com consequente redução na concentração de prótons, ou pela remoção de H^+ com cloreto, resultando em diminuição da concentração de prótons e elevação de HCO_3^-.

Alterações Compensatórias

Poucos pacientes têm um transtorno ácido-base isolado. Em quase todos os casos, uma compensação renal ou respiratória (ou ambas) ocorre em resposta para combater um transtorno ácido-base primário.

Com a função normal do órgão, os pulmões podem manter um pH e uma PCO_2 normais durante as mudanças na produção ácida volátil. Os rins também irão ajudar a manter o equilíbrio ácido-base durante as mudanças na produção de ácido fixa. Somente excessos além da capacidade de eliminar a carga ácida ou alcalina irão levar a transtornos clínicos. Segue que pacientes com doenças renais ou pulmonares podem ter uma resposta pior aos transtornos metabólicos e respiratórios.

Quando ocorre o desenvolvimento de um distúrbio ácido-base, a resposta inicial para modular a gravidade do processo depende da titulação de vários pares de tampões do corpo. Por exemplo, o fosfato, a hemoglobina e a albumina sofrem alterações em suas concentrações protonadas e não protonadas. O organismo procura corrigir o pH extracelular para valores próximos do normal, porém geralmente não exatamente normais. Para distúrbios metabólicos causados por aumento ou redução do ácido não volátil, a resposta é respiratória; ao passo que, para a acidose e a alcalose respiratórias primárias, a compensação é renal (Tabela 120-4). A direção da alteração do HCO_3^- e da PCO_2 é a mesma quando o distúrbio primário é compensado; a relação entre HCO_3^- e PCO_2 e, portanto, o pH tornam-se mais normais. Essas compensações tendem a levar tempo; portanto, os distúrbios do equilíbrio ácido-base, particularmente os distúrbios respiratórios, são classificados em agudos (com duração de menos de 24 a 48 horas) ou crônicos.

Tabela 120-4

Graus esperados de compensação em distúrbios ácido-base

DOENÇA	COMPENSAÇÃO ESPERADA
Acidose metabólica	Estado de equilíbrio em 12-36 h
	PCO_2 esperada = 1,5 (HCO_3 medido) + 8 ± 2
Alcalose metabólica	Menos previsível
	Espera-se aumento na PCO_2 de 0,5 mm Hg a cada 1 mEq/L de aumento no HCO_3
Acidose respiratória	
Aguda	Espera-se 1 mEq/L de aumento no HCO_3 a cada 10 mm Hg de aumento na PCO_2
Cronica, 24-36 h	Espera-se 3 a 5 mEq/L de aumento no HCO_3 a cada 10 mm Hg de aumento na PCO_2
Alcalose respiratória	
Aguda	Espera-se 1 a 2 mEq/L de queda no HCO_3 a cada 10 mm Hg de queda na PCO_2
Crônica, após 24-36 h	Espera-se 5-mEq/L de queda no HCO_3 a cada 10-mm Hg de queda na PCO_2

O sangue periférico não costuma demonstrar uma compensação completa na maioria dos distúrbios ácido-base, com ocasional exceção da alcalose respiratória. Ainda assim, o SNC regula seu pH corrigindo-o quase que completamente a cada 1 ou 2 dias. Antes que essa compensação ocorra, a alcalemia aguda pode estar associada à vasoconstrição e à isquemia cerebrais, enquanto a acidemia pode levar à vasodilatação e ao edema cerebral. Mudanças bruscas na PCO_2 afetam os quimiossensores do SNC de forma mais rápida do que as alterações nas concentrações de HCO_3^-, já que o CO_2 não iônico se movimenta de maneira mais veloz através da barreira hematoencefálica. Aumentos do CO_2 no SNC levam à acidificação do fluido intersticial central medular e a um aumento no esforço ventilatório. Diminuições do CO_2 no SNC levam à hipoventilação.

Na acidose metabólica, os quimiossensores periféricos no corpo carotídeo estimulam o SNC a aumentar a ventilação e reduzir a PCO_2. A queda na PCO_2 periférica irá levar o CO_2 dissolvido a deixar o SNC antes do HCO_3^-; a alcalinização do fluido intersticial do centro medular irá, então, diminuir a resposta hiperventilatória até que um novo estado de equilíbrio de hipocapnia seja atingido. Os pacientes podem sentir dispneia ou falta de ar aguda com respirações rápidas e curtas. Em vários casos de acidemia metabólica, as respirações são profundas e ofegantes, típicas da respiração de Kussmaul.

Quando a concentração de bicarbonato aumenta em consequência da alcalose metabólica, observa- se uma resposta hipoventilatória, elevando a PCO_2. Conforme a PCO_2 aumenta, o CO_2 dissolvido irá entrar no líquido cefalorraquidiano (LCR) e irá acidificar o centro respiratório medular. O estímulo para respirar irá, em parte, antagonizar o sinal periférico até que um estado de equilíbrio de hipoventilação seja alcançado.

O estímulo agudo da hipercapnia para aumentar a excreção renal final de ácido desaparece na acidose respiratória crônica quando, na presença de PCO_2 elevada, a

produção e eliminação de ácido carbônico são novamente iguais. No entanto, a hipocloremia, desencadeada pela excreção precoce compensatória de NH_4Cl e HCO_3^- sérico elevado, mantido pela alta PCO_2, persiste.

Na alcalose respiratória, o evento primário é a queda de PCO_2 devido à ventilação alveolar aumentada. Na transição da alcalose respiratória aguda para a crônica, os mecanismos compensatórios que a princípio ajudaram a manter um pH sistêmico próximo ao normal não são mais necessários conforme a produção e a eliminação de CO_2 tornam-se iguais. Por conseguinte, a diminuição compensatória inicial na excreção renal de ácido desencadeada pela perda aumentada de $NaHCO_3$ cessa, mas persiste a manutenção de baixos níveis séricos de HCO_3^- e concentrações séricas elevadas de Cl^-.

Ao identificar se um distúrbio do equilíbrio ácido-base é simples, isto é, um distúrbio isolado com sua compensação, ou complexo (processos múltiplos presentes simultaneamente), é conveniente comparar a compensação esperada com os parâmetros observados na gasometria (Tabela 120-3). Assim, por exemplo, se a PCO_2 for menor do que a esperada em um paciente com acidose metabólica compensada simples, uma alcalose respiratória adicional deve estar provocando a queda de PCO_2. Se a PCO_2 for mais elevada do que o previsto para os baixos níveis de bicarbonato em um caso de acidose metabólica, a coexistência de acidose respiratória está presente.

Acidose metabólica

Epidemiologia e fisiopatologia

Na acidose metabólica, a principal alteração consiste na queda do bicarbonato sérico. A resposta compensatória consiste em aumentar a ventilação para reduzir a PCO_2. O agravamento da acidose provoca aumento da ventilação alveolar.

A acidose metabólica primária resulta de um desequilíbrio entre a produção efetiva de ácido (PEA) e a excreção efetiva de ácido (EEA) na forma de amônio urinário e fosfato ácido. Considere a seguinte relação, onde U_x representa a concentração urinária e $\dot{V}$, a taxa do fluxo urinário:

$$EEA = (U_{NH4} + \dot{V}) + (U_{fos}\,\dot{V}) - (U_{bicarb}\,\dot{V})$$

No estado de equilíbrio dinâmico normal, a quantidade de excreção efetiva de ácido deve ser igual à quantidade de produção. A produção normal depende da dieta. Se a produção ácida final for normal, pode ocorrer acidose metabólica devido à falha de reabsorver bicarbonato ou à falha em elaborar tampões urinários em quantidades suficientes, como na insuficiência renal e na acidose tubular renal. Pode também surgir uma desigualdade se a PEA for excessiva, ou se as grandes perdas extrarrenais de

bicarbonato não forem compensadas por um aumento máximo adaptativo na EEA. As fontes endógenas de ácido incluem a cetoacidose e a acidose láctica, enquanto as fontes exógenas consistem em produtos metabólicos do etilenoglicol ou do metanol ingeridos. Em certas ocasiões, o indivíduo pode ingerir ácidos inorgânicos fortes. Quando o ácido efetivo é retido nos líquidos corporais, a concentração sérica de bicarbonato cai. Entretanto, a manutenção de uma concentração sérica constante de HCO_3^- não assegura a existência de um novo estado de equilíbrio dinâmico em que a PEA é igual à EEA, visto que os tampões corporais, como os sais de carbonato dos ossos, podem sofrer depleção através da retenção inexorável de ácido, como na insuficiência renal e na acidose tubular renal distal.

Em geral, as causas da acidose metabólica são classificadas de acordo com a presença de ânion *gap* normal ou aumentado. O ânion *gap* sérico refere-se à diferença de carga efetiva quando a soma do cloreto e do bicarbonato é subtraída da concentração sérica de sódio.

$$\hat{A}\text{nion } gap = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-$$

O ânion *gap* normal deve-se à carga aniônica não medida associada predominantemente com a albumina. Na presença de acidemia, a albumina encontra-se em uma forma mais protonada, reduzindo em partes a quantidade de H+ ao se ligar com os outros ânions. Na alcalemia, o efeito do pH consiste em aumentar a possibilidade de tamponamento aniônico em função da quantidade de albumina. Cada 1 g/dL de albumina contribui com cerca de 2,8 mEq/L para um tamponamento normal. O ânion *gap* pode ser baixo na presença de hipoalbuminemia ou em caso de aumento de cátions não medidos, tais como paraproteínas do mieloma de imunoglobulina G, cálcio, lítio ou magnésio. Quando o ânion *gap* apresenta aumento acima do valor normal de aproximadamente 10 a 12 mEq/L por um ânion ácido não clorídrico, existe uma acidose metabólica com ânion *gap*. O próton que acompanha é responsável pela redução da concentração sérica de bicarbonato. O grau de aumento do ânion *gap*, algumas vezes designado como *delta gap*, pode ser estimado pela diferença entre o *gap* observado e o valor normal de 12 mEq/L. Pode-se efetuar um cálculo semelhante para uma alteração do HCO_3^- ao subtrair o HCO_3^- observado do valor normal de 25 mEq/L. A comparação dos dois valores (o *delta-delta*) pode ajudar a identificar distúrbios mais complicados do equilíbrio ácido-base. Se a diminuição no ânion *gap* for maior que a diminuição no HCO_3^- sérico, um processo está aumentando o nível de HCO_3^-. O paciente pode ter uma alcalose metabólica coexistente ou ser compensado por acidose respiratória crônica. Se as diminuições no HCO_3^- sérico forem maiores que os aumentos no ânion *gap*, um sinal de que outro processo está diminuindo o nível de HCO_3^-, o paciente pode ter uma acidose hiperclorêmica adicional ou alcalose respiratória.

Manifestações clínicas

Os efeitos da acidose metabólica dependem da velocidade de sua instalação e da sua gravidade. Os pacientes muitas vezes reclamam de fadiga e dispneia, especialmente sob esforço. Náuseas e vômitos são comuns. Ao exame, é possível detectar respirações profundas, frequentemente auxiliadas pelo uso dos músculos acessórios, nos estados agudos; mas a hiperventilação pode ser menos notada na acidemia metabólica prolongada. A acidemia metabólica também pode ser associada a vasodilatação, taquicardia e hipotensão (Capítulo 106). O efeito inotrópico negativo da acidemia no coração pode exacerbar o choque séptico (Capítulo 108). O estresse de alguma doença subjacente ou o aumento da atividade adrenérgica e dos corticosteroides associado à acidemia podem produzir elevação da contagem dos leucócitos do sangue periférico e causar hiperglicemia. Outros achados laboratoriais são graus variáveis de hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia, bem como hipocalcemia em função da síntese renal diminuída de 1,25 di-hidroxivitamina D.

Acidoses Metabólicas por Causa da Elevação do Ânion *Gap*

Uma variedade de anomalias pode causar acidose com ânion *gap* (Tabela 120-5). Outros ânions orgânicos que podem ser detectáveis por triagem especial incluem os distúrbios hereditários de acidúria metilmalônica ou 5-oxoprolinúria. Em pacientes que ingerem acetaminofeno e esgotam glutationa intracelular, uma acidose com ânion *gap* de 5-oxoprolinúria pode ocorrer.

Tabela 120-5

Causas do aumento de gaps osmolares e ânion

ACIDOSE METABÓLICA COM ÂNION *GAP*	*GAP* OSMOLAR
Uremia	Não
Acidose láctica	Variável/não
Acidose D-láctica	Não
Cetoacidose diabética	Não
Cetoacidose por inanição	Não
Cetoacidose alcoólica	Se o etanol está presente
Etilenoglicol	Sim
Metanol	Sim
Salicilatos	Não
5-oxoprolinúria (acetaminofeno)	Não

Acidose urêmica

A acidose metabólica da insuficiência renal crônica avançada (Capítulo 132) pode ser

causada pela perda tubular de HCO_3^-; entretanto, ocorre frequentemente quando a produção inadequada de amônia é incapaz de facilitar a excreção da carga normal de ácido metabólico. Muitos pacientes com insuficiência renal são capazes de acidificar a urina; no entanto, a falta de capacidade de tamponamento diminui a excreção efetiva de ácido. Muitos ânions orgânicos e inorgânicos, como fosfatos e sulfatos, são retidos nos indivíduos com filtração glomerular inferior a 25 mL/minuto e por isso apresentam aumento no ânion *gap* em associação com a acidose metabólica. A magnitude da elevação do ânion gap é, em geral, inferior a 20 mEq/l.

O distúrbio ácido-base sistêmico na insuficiência renal com alvo especialmente nos túbulos renais é atribuído à incapacidade do rim de secretar hidrogênio e gerar e reabsorver HCO_3^-. Mostra-se particularmente pronunciado na insuficiência renal aguda oligúrica, sendo exacerbado por estados hipercatabólicos, como infecção. Uma acidose metabólica significativa em um paciente com transtornos renais crônicos de causa desconhecida deve levantar a possibilidade de obstrução do trato urinário (Capítulo 125) ou doenças tubulointersticiais crônicas (Capítulo 124), incluindo amiloidose (Capítulo 194), mieloma (Capítulo 193), transtornos autoimunes e nefropatia analgésica (Capítulo 124).

A apresentação e a abordagem à uremia são discutidas nos Capítulos 132 e 133. É importante tratar a acidose metabólica das doenças renais crônicas. Manter a concentração de HCO_3^- sérico acima de 20 a 22 mEq/L pela administração de $NaHCO_3$ na taxa de 1 mEq HCO_3^-/kg/dia irá reduzir a progressão da doença renal crônica, retardar a insuficiência renal em estágio terminal e melhorar o estado nutricional.[1]

Produção excessiva de ácidos endógenos

Acidose Láctica

Epidemiologia e fisiopatologia

A acidose láctica é causada por um desequilíbrio na quantidade de produção de lactato e sua depuração, especialmente no fígado. A acidose lática, que aumenta o ânion *gap*, é mais frequentemente causada pela depuração prejudicada de lactato devido à falência circulatória, hipóxia e disfunção mitocondrial que aumenta a glicólise anaeróbica e a taxa de conversão de piruvato em lactato. Outras causas incluem deficiência de tiamina (Capítulo 221), hipofosfatemia (Capítulo 121), toxicidade por isoniazida (Capítulo 110) e estados hipoglicêmicos (Capítulo 238). A metformina pode causar acidose lática, especialmente em pacientes idosos com disfunção renal, hepática ou cardíaca. Os antivirais nucleosídeos (Capítulo 396), entre os quais a zidovudina, podem causar acidose láctica e função renal anormal como resultado de efeitos mitocondriais tóxicos. A função anormal das mitocôndrias também constitui uma característica da toxicidade da *overdose*

de aspirina (Capítulo 36) ou da toxidade com hipoglicina em consequência da ingestão da fruta akee verde (fruta de origem africana mas cultivada na Jamaica, podendo induzir vômitos junto com acidemia metabólica).

A acidose láctica pode também ser causada pela produção excessiva de lactato, que pode ocorrer por esforço intenso e neoplasias malignas, particularmente aquelas com grande massa tumoral de linfomas ou câncer amplamente metastático. Células malignas podem suprarregular a atividade glicolítica, que pode aumentar sua captação de glicose e diminuir sua dependência de energia derivada de mitocôndria.

O lactato, o produto final na via anaeróbia do metabolismo da glicose, é produzido a partir do piruvato pela reação catalisada pelo lactato desidrogenase:

$$NADH + piruvato + H^{+} \rightarrow lactato + NAD$$

Manifestações clínicas

Sintomas e sinais estão relacionados à causa subjacente, assim como a própria acidose metabólica (ver anteriormente). A sepse (Capítulo 108) está associada a um nível elevado de lactato devido a uma deficiência da depuração e comprometimento da gliconeogênese. A acidose láctica também pode resultar de atividade convulsiva (Capítulo 410) quando o lactato é liberado das células musculares que sofreram um período de metabolismo anaeróbio.

A formação do lactato é favorecida por uma elevada relação NADH/NAD. A conversão do etanol em acetaldeído e a conversão do β-hidroxibutirato em acetoacetato utiliza NAD e produz NADH. O metabolismo do álcool pode estar associado a um excesso de β-hidroxibutirato e à acidose láctica.

Diagnóstico

Em qualquer paciente com acidose com ânion *gap*, o nível de lactato sérico deve ser medido diretamente. Os níveis de glicose, de creatinina e de nitrogênio ureico sanguíneo também devem ser obtidos. Nos casos de suspeita de ingestão tóxica (Tabela 120-5), uma triagem para tais toxinas no soro deve ser realizada.

Tratamento Rx

O tratamento da acidose láctica tem por objetivo corrigir a causa subjacente. A perfusão tecidual e a ventilação devem ser restauradas, se possível. A terapia com bicarbonato sódico deve ser considerada quando o pH arterial estiver abaixo de 7 ou quando a acidemia resultou na inotropia cardíaca diminuída ou vasodilatação sistêmica e choque. É preferível administrar $NaHCO_3$ como uma mistura isotônica em dextrose a 5% e água em vez de *bolus* hipertônico, pois este último tem o risco de causar edema pulmonar e hipernatremia. A quantidade de bicarbonato de sódio

administrada para aumentar o pH arterial para 7,2 deve ser estimada ao multiplicar a concentração de bicarbonato desejada menos a observada pela água corporal total estimada. Correção total deve ser evitada. O tratamento da acidose láctica menos grave com bicarbonato é controverso. Em um estudo aleatório de pacientes com acidose lática (pH 6,9 a 7,2 e um nível médio de 7,8 mM lactato) em uma unidade de cuidados intensivos, o bicarbonato de sódio injetado na taxa de 2 mEq/kg por 15 minutos não melhorou a hemodinâmica, apesar de melhorar o pH, mas adversamente diminuiu o cálcio sérico iônico comparado com a salina.[2]

Em pacientes com acidose metabólica após convulsões (Capítulo 410), o lactato é rapidamente metabolizado ao bicarbonato pelo fígado e pelo rim, e, com frequência, a acidose desaparece em 60 minutos com o aumento do HCO_3^- à medida que o lactato é metabolizado. A administração de HCO_3^- é geralmente desnecessária e pode precipitar um aumento na alcalose metabólica conforme o lactato é metabolizado, o que diminui o limiar de convulsão.

Os pacientes que apresentam proliferação bacteriana intestinal (Capítulo 142) podem desenvolver uma síndrome de desorientação, ataxia e acidose metabólica com elevação do ânion gap após uma refeição de carboidratos por causa da produção bacteriana de D-lactato. Este isômero do L-lactato dos mamíferos só pode ser medido por meio de ensaio específico para o D-lactato. O distúrbio é tratado com antibióticos orais e dieta apropriada.

Prognóstico

A acidose lactic, quando grave, está associada a uma alta mortalidade precoce. Quando o pH é menor que 7,2, somente 17% dos pacientes que são internados em uma unidade de cuidados intensivos recebem alta do hospital.

Cetoacidose Diabética

Epidemiologia e fisiopatologia

A cetoacidose diabética (CAD) é definida pela presença de hiperglicemia com acidose metabólica em decorrência da produção dos ânions ácidos β-hidroxibutirato e acetoacetato em resposta à deficiência de insulina e à elevação dos hormônios contrarreguladores como o glucagon. É mais comumente vista nos casos de diabetes melito do tipo 1 (Capítulo 236), mas pode ocasionalmente ser vista no diabetes melito do tipo 2 (Capítulo 237).

A falta de insulina aumenta a lipólise no tecido adiposo; ácidos graxos livres são transportados ao fígado, onde a mitocôndria hepática produz corpos cetônicos, incluindo o acetoacetato, a partir da acetilcoenzima A. Na presença de alta taxa de NADH/NAD, a forma mais reduzida de β-hidroxibutirato é produzida.

Manifestações clínicas

Os sintomas consistem em náusea, vômitos, anorexia, polidipsia e poliúria. Com frequência, os pacientes apresentam respiração de Kussmaul e depleção de volume. Entre os sintomas neurológicos, destacam-se a fadiga e a letargia com depressão do sensório. O LCR exibe uma mudança no estado ácido-base com o tratamento da cetoacidose diabética. Mesmo sem a administração de bicarbonato, o pH do LCR cai em consequência da resposta ventilatória à correção da acidose e súbita elevação da PCO_2. Entretanto, não foi estabelecida nenhuma correlação entre o pH reduzido do LCR e a depressão do sensório. A cetoacidose também é vista em casos de inanição, quando é geralmente discreta e não está associada à hiperglicemia.

Cetoácidos na urina podem ser acompanhados de cátions, incluindo sódio e potássio, contribuindo, assim, para a depleção de volume, depleção de potássio, retenção relativa de cloreto, e um ânion *gap* misto e acidose hiperclorêmica. O "delta HCO_3^-" irá exceder o "delta ânion *gap*," especialmente se a taxa de filtração glomerular e a carga filtrada de cetoácidos forem altas. Em geral, o ânion *gap* sérico será maior na presença de insuficiência renal, visto que os ânions adicionais não podem ser depurados do líquido extracelular.

Diagnóstico

O teste de quantificação de nitroprussiato urinário pode subestimar o grau de cetose, pois não detecta o β-hidroxibutirato; na verdade, o teste de cetona pode se tornar mais positivo conforme o tratamento ajuda a metabolizar β-hidroxibutirato em acetoacetato. Esse problema deve ser endereçado pela medição direta de β-hidroxibutirato sérico. Os pacientes com diabetes também são mais propensos à acidose láctica porque uma elevação do NADH favorece a formação de lactato a partir do piruvato, e o piruvato desidrogenase é inibido na ausência de insulina.

Tratamento Rx

O tratamento da cetoacidose diabética (Capítulo 236) consiste em repleção de volume, administração de insulina com glicose, se necessário, para evitar a hipoglicemia, e reposição de potássio (Capítulo 119). A administração de bicarbonato só deve ser considerada se a cetoacidose for acompanhada de choque, ou se o pH arterial for inferior a 7 ou 7,1, devendo-se evitar a infusão em *bolus*. A administração de bicarbonato pode ocasionalmente resultar em edema cerebral significativo, levando o indivíduo à perda da consciência e, inclusive, à morte.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com cetoacidose diabética se recupera. Em menos de 0,5% dos pacientes que apresentam coma a partir de edema cerebral, a taxa de mortalidade varia de 20 a 90%. O edema cerebral pode ser exacerbado pela administração de bicarbonato, o que é desencorajado nesta situação.

Intoxicação por Salicilato

Epidemiologia e fisiopatologia

A intoxicação por salicilato pode ser causada por *overdose* acidental ou terapêutica, ou por tentativa de suicídio (Caps. 36 e 110). O salicilato funciona como desacoplador da fosforilação oxidativa, resultando em aumento do consumo de oxigênio e produção de CO_2. Entretanto, o aumento da ventilação alveolar em consequência da estimulação dos quimiorreceptores centrais supera esse aumento do CO_2.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A manifestação clínica mais comum consiste na combinação de acidose metabólica com ânion *gap* e alcalose respiratória, embora o distúrbio possa se manifestar somente com apenas uma dessas formas. Com frequência, as crianças apresentam acidose metabólica, enquanto os adultos muitas vezes exibem alcalose respiratória. Pode haver hipoglicemia, cetoacidose e acidose láctica. Outras manifestações da intoxicação consistem em hemorragia, febre, náusea e vômitos, hiperventilação, diaforese, zumbido e, em certas ocasiões, poliúria seguida de oligúria. Os casos graves podem levar a convulsões, depressão respiratória e coma. Algumas vezes, os adultos apresentam edema pulmonar não cardiogênico.

A alcalose respiratória é o resultado do efeito de estímulo direto do salicilato no controle do centro respiraório. A intoxicação por salicilato também aumenta a taxa metabólica. O diagnóstico é suspeitado pela apresentação clínica e confirmado pelo nível de salicilato (Caps. 36 e 110).

O tratamento da intoxicação por salicilato (Capítulo 110) tem por objetivo a correção da acidose metabólica e a remoção do salicilato. O bicarbonato de sódio deve ser administrado de acordo com um cálculo estimado do déficit, se a acidose metabólica predominar. Os salicilatos são removidos por diurese alcalina, pois o ânion menos reabsorvível de salicilato irá predominar quando o pH urinário aumentar. A alcalinização urinária com acetazolamida não é aconselhada, visto que a inibição da anidrase carbônica pode comprometer o transporte do CO_2 dos tecidos para o sangue e, em teoria, agravar a acidose no centro respiratório. Em intoxicações graves (concentração de salicilato maiores que 35 mg/dL) ou quando a insuficiência renal estiver presente, uma diálise pode ser necessária.

Prognóstico

O prognóstico da toxicidade do salicilato é melhor com o diagnóstico precoce e manuseio imediato. Os pacientes que ingerem óleo de metilsalicilato podem sofrer deterioração mais grave devido à forma solúvel altamente lipídica do medicamento.

Cetoacidose Alcoólica

Epidemiologia e fisiopatologia

A cetoacidose alcoólica ocorre em um paciente que bebeu muito sem se alimentar. A fisiopatologia é baseada na superprodução de β-hidroxibutirato e, em uma menor quantidade, de acetoacetato devido a uma produção aumentada de ácidos graxos livres. O álcool inibe a conversão do lactato em glicose no fígado. A oxidação de etanol aumenta a proporção entre NADH e NAD^+, e favorece a produção de β-hidroxibutirato. A lesão das mitocôndrias provocada pelo álcool pode elevar ainda mais a relação entre β-hidroxibutirato e acetoacetato ao impedir a reoxidação do NADH em NAD. O metabolismo oxidativo do etanol favorece a reação das enzimas desidrogenase a formarem β-hidroxibutirato e lactato (se opondo à produção de glicose).

Manifestações clínicas

A cetoacidose alcoólica ocorre geralmente após consumo exagerado de álcool. Além disso, pode estar associada a sintomas de abstinência (Caps. 32 e 425) e ao consequente estado hiperadrenérgico. A cetoacidose alcoólica é acompanhada de dor abdominal, vômitos, inanição e depleção de volume. Em contraste com a cetoacidose diabética, o coma é raro. Em geral, os níveis de glicemia estão baixos ou normais, e o nível de insulina frequentemente está baixo, com níveis elevados de glucagon e de cortisol. Alguns pacientes apresentam hiperglicemia em função da resposta aumentada às catecolaminas.

Diagnóstico

Tipicamente, os pacientes que consomem álcool apresentam *gap* osmolar elevado (definido pela diferença entre a osmolalidade sérica medida e a calculada).

$$\text{Osmolalidade calculada} = 2(\text{Na}^+)(\text{Glicose}[\text{mg / dL}] \div 18 + \text{nitrogênio ureico sanguíneo}\ [\text{mg / dL}] \div 2,8$$

Os níveis sanguíneos de álcool podem ser indetectáveis ou elevados na apresentação do distúrbio. Um indício para o diagnóstico de ingestão tóxica de álcool consiste na presença simultânea de acidose metabólica com aumento de ânion gap e *gap* osmolar. Esse *gap* osmolar, se secundário a etanol, deve ser igual à concentração de etanol em miligramas por decilitro dividido por 4,6. Se este cálculo não fornecer o *gap* esperado com base na concentração de etanol, deve-se suspeitar da ingestão de outro álcool, tal como metanol, isopropanol ou etilenoglicol (Tabela 120-2).

A osmolalidade sérica deve ser medida por um osmômetro, o que consiste na determinação da temperatura em que ocorre o congelamento do plasma, e comparada

com a osmolalidade calculada. Se possível, os níveis de etanol, etilenoglicol, propilenoglicol e metanol devem ser diretamente medidos, pois cada um deles está associado à acidose metabólica. Por outro lado, o isopropanol metaboliza-se em acetona e causa cetose sem acidose.

Tratamento Rx

O tratamento de acidose metabólica alcoólica consiste na repleção do volume com solução salina normal em dextrose; na administração de tiamina (50 a 100 mg intravenosamente) e de glicose suficiente para tratar a hipoglicemia; e na correção de qualquer hipofosfatemia (Capítulo 121), hipocalemia (Capítulo 119) e hipomagnesemia (Capítulo 121) que possam estar presentes. Em geral, o distúrbio ácido-base desaparece após algumas horas. Tanto a hipofosfatemia quanto a deficiência de tiamina, que podem não ser aparentes até 12 a 24 horas após o início do tratamento no paciente desnutrido, são exacerbadas pela administração de glicose.

Prognóstico

O prognóstico de cetoacidose alcoólica é geralmente favorável. No longo prazo, está mais envolvida com outras complicações de abuso de álcool contínuo.

Etilenoglicol

O etilenoglicol (Capítulo 110) é comumente encontrado em anticongelantes, e é utilizado como solvente industrial. Tem sabor doce e os pacientes ocasionalmente o ingerem como substituto do etanol. Embora o próprio etilenoglicol não seja particularmente lesivo, seus metabólitos são altamente tóxicos, e consistem em glioxilato, glicolato, ácido oxálico e cetoaldeídos. O ácido glicólico parece ser primariamente responsável pela acidose metabólica observada nessa condição.

A intoxicação caracteriza-se por sintomas profundos do SNC, incluindo convulsões e coma, acidose metabólica grave, e insuficiências cardíaca, pulmonar e renal. Com frequência, os pacientes apresentam desidratação em razão da diurese osmótica da excreção renal de álcool.

Um aumento do ânion *gap* é atribuído aos seus metabólitos. Verifica-se também a presença de *gap* osmolar elevado por causa da presença do álcool sem carga elétrica. No entanto, um *gap* osmolar pode não estar presente se todo o álcool foi convertido nas formas aniônicas tóxicas. Cristais de oxalato de cálcio na urina podem causar obstrução intratubular e insuficiência renal aguda. O tratamento é voltado para a reidratação com solução salina e correção da acidose com $NaHCO_3$ baseado em uma estimativa do déficit de bicarbonato. Quando há um *gap* osmolar, uma inibição competitiva de desidrogenase alcoólica deve ser iniciada com fomepizol em uma dose de carga de 15 a 20 mg/kg intravenosamente em 100 mL de solução salina normal durante 30 minutos a 1 hora, seguida de uma dose de manutenção de 10 mg/kg a cada 12 horas (Capítulo 110). Se o etanol for usado, uma solução de etanol a 10% em dextrose a 5% pode ser administrada

como dose de carga de 0,6 g/kg intravenosamente seguida de uma dose de manutenção de 150 mg/kg por hora em pacientes alcoólatras, ou 65 mg/kg por hora em pacientes não alcoólatras. O nível de etanol deve ser mantido em 100 a 200 mg/dL. O objetivo da terapia é o reconhecimento precoce para prevenir o metabolismo de glicol não modificado em produtos acídicos. A hemodiálise é necessária em muitos casos. Se o diagnóstico é feito prontamente e uma terapia adequada é instituída, os resultados são favoráveis. A insuficiência renal pode ser reversível.

Metanol

O metanol, um componente do shellac e do fluido de limpador de parabrisa, é altamente tóxico para o SNC após o seu metabolismo, formando o formaldeído e o ácido fórmico. A papilite óptica pode causar cegueira. O tratamento consiste no uso de inibidores competitivos do álcool desidrogenase, incluindo etanol ou fomepizol, em quantidades similares à que se usa para o envenenamento por etilenoglicol, para reduzir a formação dos ânions ácidos e de ânion *gap* enquanto mantêm níveis mais elevados de metanol no sangue (Capítulo 110). Pode ser necessário recorrer à hemodiálise para aumentar a eliminação.

O diagnóstico e o tratamento precoce estão associados a um resultado favorável, mas a perda visual pode ser permanente. A apresentação tardia está associada a um prognóstico precário, especialmente se a quantidade consumida exceder 30 mL. Como para o etilenoglicol, a presença simultânea de etanol na apresentação pode ajudar a diminuir o metabolismo de metanol e melhorar os resultados.

Álcool Isopropílico

A ingestão tóxica de álcool isopropílico não provoca aumento do ânion *gap* nem cetoacidose, visto que o metabólito é a acetona; todavia, os testes para cetonas são positivos, e verifica-se um *gap* osmolar elevado.

Propilenoglicol

Em certas ocasiões, os pacientes internados em unidade de tratamento intensivo recebem altas doses de benzodiazepínicos por via intravenosa, como o lorazepam ou o diazepam, que contêm propilenoglicol como diluente. Outros medicamentos intravenosos que também contêm esse diluente são o fenobarbital, a fenitoína, a nitroglicerina e o esmolol. O propilenoglicol também foi usado como um substituto menos tóxico para o metanol em fluidos de parabrisa. Um elevado *gap* osmolar pode se desenvolver, pois o propilenoglicol usado como diluente leva a um quadro clínico de sedação, incapacidade de retirada do ventilador e aumento do nível de lactato. Os metabólitos de propilenoglicol incluem lactato e piruvato. O tratamento, que consiste em reconhecimento precoce e remoção do agente ofensor, geralmente resulta em um prognóstico favorável.

Acidose Hiperclorêmica (Ânion *Gap* Normal)

As acidoses metabólicas hiperclorêmicas (Tabela 120-1) podem ser causadas por mecanismos renais ou não renais e podem estar associadas a um nível de potássio sérico elevado, normal ou baixo.

Acidose Metabólica Hiperclorêmica de Origem não Renal Associada a Níveis Normais ou Elevados de Potássio

A acidose metabólica hiperclorêmica com uma concentração de potássio normal ou elevada pode ser produzida pela adição de sais de cloreto, tais como NaCl, KCl, $CaCl_2$, NH_4Cl, arginina e cloridratos de lisina, ou o próprio HCl. Se a quantidade de Cl^- introduzida exceder a capacidade de eliminação renal dos sais de Cl^- na urina, verifica-se o desenvolvimento de hipercloremia. A eletroneutralidade é mantida por uma redução da concentração sérica de HCO_3^-, e ocorre o aparecimento de acidose hiperclorêmica. A produção renal de NH_3 aumenta na tentativa de melhorar a excreção de HCl. Pode ocorrer hiperpotassemia, visto que a acidemia favorece a saída de K^+ das células. A hipercalemia também inibe a secreção de K^+ no ducto coletor renal.

Acidose Metabólica Hiperclorêmica de Origem não Renal Associada à Hipocalemia

A acidose hiperclorêmica e hipocalêmica pode resultar da perda de líquido corporal com baixa concentração de Cl^- em relação às concentrações de Na^+ e K^+ quando comparadas com a relação entre Na^+ e Cl^- no líquido extracelular. Por exemplo, as perdas de Na^+, K^+ e HCO_3^- na diarreia do intestino delgado ou dos ânions de ácidos orgânicos de origem bacteriana nas diarreias colônicas resultam em acidose hiperclorêmica (Capítulo 142). As secreções pancreáticas (Capítulo 201) ou as perdas maciças nos casos de ileostomia podem levar a uma perda de líquidos contendo bicarbonato. A perda de grande quantidade de HCO_3^- nas fezes também pode ocorrer nas neoplasias de pâncreas ou da cadeia do simpático (Capítulo 201), às quais o aumento da síntese dos peptídeos vasoativos intestinais (PVI) pode estar associado, ocasionando, então, a acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica. A acloridria gástrica concomitante é parte da síndrome conhecida como *diarreia aquosa, hipocalêmica, e acidose hipoclorídrica*. Os desvios urinários, como a ureterossigmoidostomia e as alças ileais, podem aumentar a absorção de cloreto em troca de bicarbonato no segmento intestinal, com consequente desenvolvimento de acidose hiperclorêmica.

Acidose tubular renal de tipos 1 E 2

Acidose Tubular Renal Proximal

A acidose tubular renal provoca maior perda dos cátions Na^+ e K^+ na urina com HCO_3^- do que com Cl^-, resultando em hipercloremia. A acidose tubular renal proximal (tipo 2) é caracterizada por uma diminuição no limiar da reabsorção de bicarbonato. O desperdício de HCO_3^- e as concomitantes perdas urinárias de potássio ocorrem até um menor nível de bicarbonato sérico reduzir o HCO_3^- filtrado a um nível que o túbulo renal possa reabsorver completamente.

A acidose tubular proximal isolada pode resultar de mutações dos transportadores específicos do túbulo proximal, como o cotransportador de $NaHCO_3$, ou pela deficiência hereditária da anidrase carbônica. Com mais frequência, a acidose tubular renal proximal está associada à disfunção generalizada dos túbulos proximais: as causas (Tabela 120-6) incluem doenças genéticas, tais como a deficiência de glicose-6-fosfatase (Capítulo 164); cistinose (Capítulo 130); intolerância hereditária à frutose (Capítulo 212); e doença de Wilson (Capítulo 218). Deve-se considerar a possibilidade de mieloma múltiplo (Capítulo 193) e da síndrome de Sjögren (Capítulo 276) no paciente adulto. O hiperparatireoidismo primário (Capítulo 253) resulta em acidose tubular renal proximal e hipofosfatemia por causa da inibição da troca de Na^+/H^+ e do cotransporte de Na^+-fosfato no túbulo proximal. A toxicidade farmacológica com o uso de aminoglicosídeos, tenofovir, cisplatina e ifosfamida pode causar disfunção tubular proximal. A síndrome de Fanconi também pode ocorrer após o transplante renal (Capítulo 133).

Tabela 120-6

Causas da acidose tubular renal*

ATR DISTAL HIPOCALÊMICA (TIPO 1)
Transtornos do túbulo hereditário
Mutações na H^+/ATPase vacuolar do gene da subunidade β
Deficiência na anidrase carbônica do tipo II
Mutações no trocador de Cl/HCO_3 (AE-1)
Causas genéticas
Células falciformes
Doença de Fabry
Doença de Wilson
Eliptocitose
Hemoglobinúria paroxismal noturna
Rins císticos medulares
Transtornos autoimunes
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Sjögren
Mieloma e amiloidose múltipla
Medicamentos: anfotericina, cisplatina, aminoglicosídeo
Nefrocalcinose e transtornos hipercalcêmicos
Transtornos tubulointersticiais
Nefrite tubulointersticial aguda
Nefropatia de refluxo
Nefropatia analgésica

ATR PROXIMAL (TIPO 2)
Transtornos tubulares hereditários
Mutações no cotransporte de $NaHCO_3$ (NBC)
Deficiência de anidrase carbônica
Disfunção tubular proximal generalizada
Síndrome de Fanconi hereditária
Doenças genéticas: cistinose, doença de armazenagem de glicogênio (deficiência de glicose-6-fosfatase), doença de Wilson
Hormonal: hiperparatiroidismo, deficiência de vitamina D
Mieloma múltiplo, lisozimúria
Síndrome de Sjögren
Transplante renal
Metais pesados: cobalto, mercúrio, chumbo
Medicamentos: ifosfamida, tetraciclina vencida, tenofovir, tacrolimus, aminoglicosídeos
ATR HIPERCALÊMICA (TIPO 4)
Resistência à aldosterona e doenças renais
Diabetes melito
Amiloidose
Lúpus eritematoso sistêmico
Obstrução do trato urinário
Hiporreninismo
Neuropatia autonômica (diabética)
Anemia falciforme
Hipoaldosteronismo primário
Insuficiência suprarrenal: doença de Addison
Mutações tubulares: pseudo-hipoaldosteronismo
Medicamentos: diuréticos poupadores de K, amilorida, triantereno, espironolactona, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, lítio, trimetoprim, ciclosporina, tacrolimus, inibidores de renina, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II

* A acidose tubular renal (ATR) do tipo 3 não está listada separadamente porque é uma sobreposição da disfunção proximal e distal.

Acidose Tubular Renal Distal

Na acidose tubular renal distal (tipo 1), a incapacidade de produzir amônia leva à incapacidade de excreção adequada efetiva de ácido, resultando, assim, na retenção contínua de ácido no organismo. O grau de acidemia é frequentemente grave, com pH atingindo valores tão baixos quanto 7,2, enquanto o pH urinário geralmente excede 5,3.

Foram descritas famílias nas quais as mutações nos genes de H^+-ATPase vacuolar distal causaram uma acidose tubular renal distal recessiva autossômica com surdez. Mutações que resultaram na deficiência da proteína de troca Cl/HCO_3 (AE1) foram ligadas a uma forma dominante autossômica de acidose tubular renal distal.

A acidose tubular renal distal (Tabela 120-6) também está associada a distúrbios autoimunes, entre os quais lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) e síndrome de Sjögren (Capítulo 276), doenças genéticas como anemia falciforme (Capítulo 166), doença de Wilson (Capítulo 218), doença de Fabry (Capítulo 215), doença renal cística (Capítulo 129) e eliptocitose hereditária (Capítulo 164). A hipercalciúria e a hiperoxalúria podem causar acidose tubular renal distal, e pode-se verificar a presença de nefrocalcinose. A

amiloidose (Capítulo 194) pode manifestar-se na forma de acidemia grave e de outra disfunção tubular, incluindo diabetes insípido nefrogênico. A doença tubulointersticial do rim (Capítulo 124), incluindo nefropatia de refluxo e obstrução urinária, pode resultar em acidose tubular renal com hipo ou hiperpotassemia. Certos fármacos, como a anfotericina B, provocam acidose tubular renal distal hipopotassêmica.

Acidose Metabólica Hiperclorêmica de Origem Renal Associada à Hipercalemia

A acidose hipercalêmica e hiperclorêmica (tipo 4) sugere disfunção do ducto coletor cortical, onde acidificação da urina e transtornos na secreção de potássio podem ocorrer. Alguns pacientes com alto potássio sanguíneo e acidose hiperclorêmica podem diminuir o pH urinário para abaixo de 5,3, enquanto outros parecem ter defeitos tanto no equilíbrio potássico quanto na acidificação urinária. A própria hipercalemia pode agravar a acidose metabólica ao diminuir o acúmulo de NH_3 pelo mecanismo de multiplicação por contracorrente no interstício medular.

As causas incluem hiporrenina-hipoaldosteronismo, observado na doença renal diabética (Capítulo 126); outras doenças tubulointersticiais (Capítulo 124), geralmente com algum comprometimento renal; anemia falciforme (Capítulo 166); ou o uso de certos fármacos, como β-bloqueadores e anti-inflamatórios não esteroidais. Além disso, podem-se observar baixos níveis de renina e de aldosterona nos casos de expansão do volume com hipertensão. A ciclosporina e o tacrolimus podem levar à diminuição de forças motrizes elétricas para a secreção de K^+ e H^+. Ocorre acidose hiperpotassêmica com níveis elevados de renina e baixos níveis de aldosterona nos casos de insuficiência suprarrenal (Capítulo 234), hipoaldosteronismo isolado (Capítulo 234), e uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores de renina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II. Pode-se esperar a presença de níveis elevados de renina e de aldosterona quando as células dos ductos coletores renais são insensíveis à aldosterona, como na obstrução do trato urinário, anemia falciforme, amiloidose e lúpus eritematoso sistêmico. A inibição da ação da aldosterona com espironolactona ou eplerenona pode provoca acidose hiperpotassêmica, assim como a inibição do canal de Na^+ epitelial pela amilorida e pelo triantereno.

O pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 1 ocorre devido a mutações inativantes recessivas autossômicas do canal de Na^+ ENaC, enquanto o pseudo-hipoaldosteronismo autossômico dominante do tipo 1 se deve a mutações do receptor mineralocorticoide. Ambos causam hipovolemia, acidose metabólica e hipercalemia com aumento secundário na renina e na aldosterona. Na síndrome de Gordon (pseudo-hipoaldosteronismo do tipo 2), aumentos na reabsorção de Na^+ e Cl^- através do aumento na atividade do transportador distal de NaCl sensível a tiazidas levam à hipertensão, acidose hipercalêmica, expansão volêmica e, consequentemente, renina e aldosterona baixas. A acidose tubular renal do tipo 3 é a síndrome da acidose tubular renal distal e proximal combinadas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O ânion *gap* urinário ajuda a distinguir a acidose tubular renal da perda de bicarbonato extrarrenal (p. ex., por diarreia). Como a resposta renal normal à acidose metabólica consiste em aumento da amoniogênese, a urina, na presença de diarreia, normalmente deve conter grandes quantidades de NH_4Cl enquanto o rim retém sódio e potássio. O ânion *gap* urinário, que é $(Na^+ + K^+) - Cl^-$, deve ser fortemente negativo devido ao NH_4^+ não mensurado.

Nas doenças renais tais como a acidose tubular renal distal, entretanto, o ânion *gap* urinário torna-se nulo ou positivo devido à falha da amoniogênese ou à excreção de sódio mais potássio com bicarbonato. Com a acidose tubular renal do tipo 2 (proximal), os pacientes muitas vezes apresentam a síndrome de Fanconi com glicosúria, fosfatúria, aminoacidúria e uricosúria. Na acidose tubular renal proximal, o pH urinário em equilíbrio é, em geral, inferior a 5,3; a acidose não é grave (p. ex., HCO_3^- geralmente não menos de 16), e a excreção de ácido pode equilibrar-se com a sua produção.

Em contraste com a acidose tubular renal proximal, a acidose tubular renal distal (tipo I) geralmente é um distúrbio metabólico mais grave que pode ser acompanhado de hipercalciúria, nefrocalcinose, cálculos renais de fosfato de cálcio (Capítulo 128) e doença óssea que inclui raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. Embora raramente necessário, o teste de sobrecarga de NH_4Cl pode confirmar o diagnóstico de acidose tubular renal distal. Neste teste, o bicarbonato plasmático é diminuído por uma sobrecarga ácida. Se o pH urinário permanecer acima de 5,3, deve-se suspeitar de alguma anormalidade distal. As acidoses tubulares renais distais geralmente podem ser distinguidas através de uma avaliação clínica cuidadosa (Fig. 120-3). Os achados úteis incluem a presença de pH urinário maior que 5,3 na acidose tubular renal distal, mas não na proximal, durante acidemia; uma excreção fracional de bicarbonato tão alta quanto 10 a 15% na acidose tubular renal proximal; e a diminuição do potássio sérico na correção da acidose tubular proximal, mas não na distal.

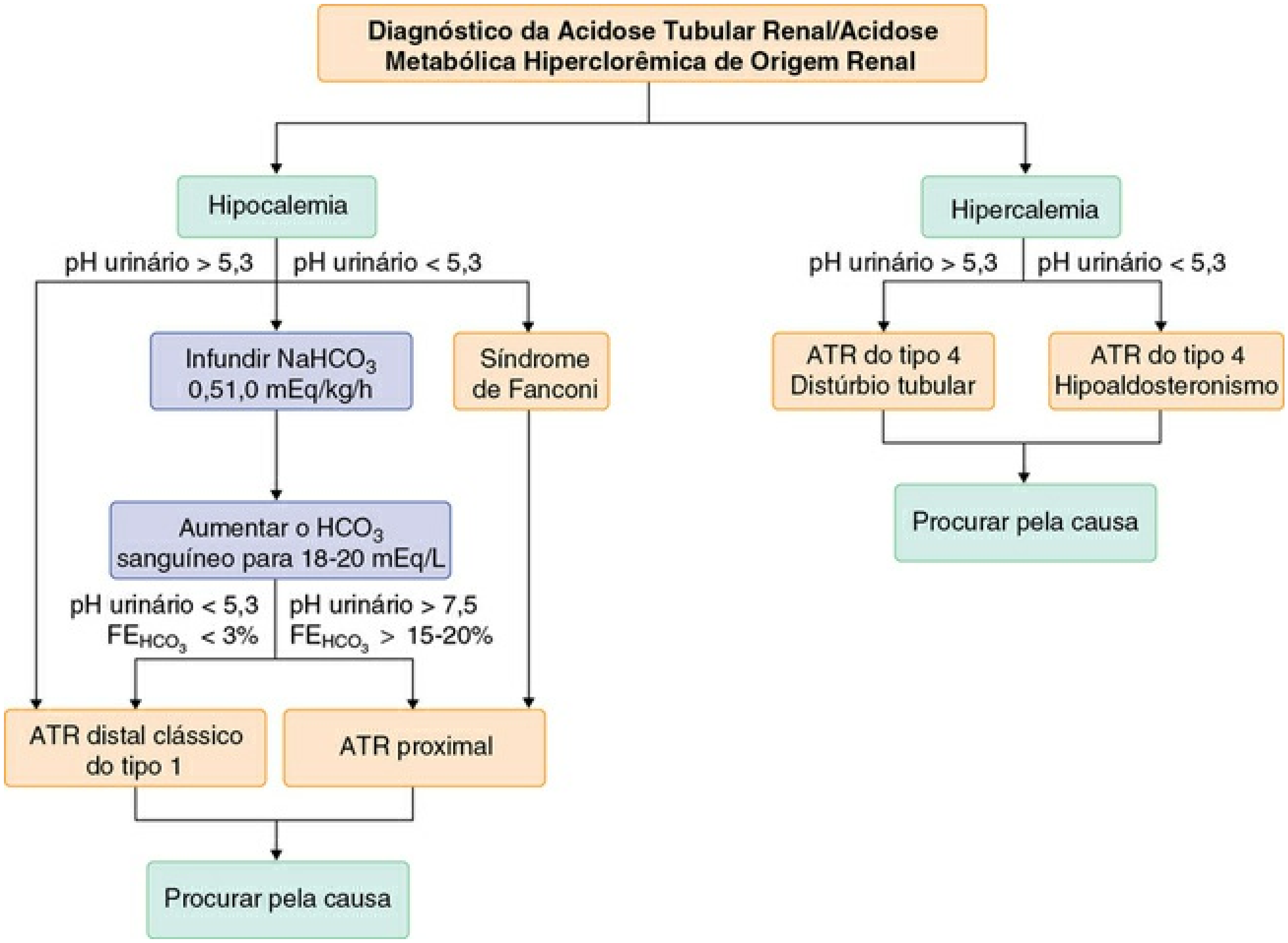

FIGURA 120-3 Diagnóstico da acidose tubular renal (ATR). FE = fração de excreção; $NaHCO_3$ = bicarbonato de sódio.

Em pacientes com um ânion *gap* sérico elevado, ânions não medidos, como cetoácidos e lactato, em vez de NH_4^+, estão presentes na urina; assim, a observação de um ânion *gap* urinário positivo não indica a existência de acidose tubular renal. Às vezes, no entanto, a excreção renal imediata de ânions orgânicos com sódio e potássio pode minimizar o aumento do ânion *gap* sérico. Na acidose metabólica dos indivíduos que cheiram cola, o hipurato, um produto do tolueno, é rapidamente excretado, resultando no aparecimento de acidose metabólica sem ânion *gap*, porém com ânion *gap* urinário positivo.

Tratamento

Se possível, o tratamento da acidose metabólica deve ser orientado para corrigir a causa subjacente e permitir que os mecanismos homeostáticos do organismo possam corrigir o distúrbio ácido-base. Os pacientes cujo pH for menor que 7,2 são tipicamente tratados com infusões de bicarbonato de sódio, guiados por um déficit de base estimado em miliequivalentes, calculado usando-se a concentração sérica de HCO_3^- em miliequivalentes por litro:

$$\text{Quantidade de } HCO_3 = 25 - [HCO_3^-] \times \text{peso (kg / 2)}$$

Em geral, a correção da acidemia metabólica deve ser baseada na quantidade calculada com não mais de 50% da estimativa dada antes do recálculo. Além disso, essa equação é usada somente para a correção do déficit; as perdas contínuas de 1 a 2 mEq/kg por dia, equivalentes à carga ácida diária, devem ser repostas na acidose tubular renal distal com $NaHCO_3$, $KHCO_3$, ou sais de citrato em doses divididas. A hipocalemia pode acompanhar a acidose tubular renal distal, e pode melhorar com o tratamento.

A acidose tubular renal proximal em crianças pode afetar o crescimento e requerer quantidades de bicarbonato em mais de 1 a 2 mEq/kg por dia para corrigir a acidose, pois o alcalino ingerido é prontamente excretado na urina alcalina. Em adultos, o tratamento é muitas vezes desnecessário porque a acidose em estado de equilíbrio permite uma taxa de excreção ácida normal. A hipocalemia pode piorar com o tratamento com bicarbonato da acidose tubular proximal.

Na acidose tubular renal do tipo 4, o tratamento de hipercalemia com uma dieta pobre em potássio, tiazida, diuréticos de alça ou sulfonato de polistireno sódico muitas vezes melhora a acidificação urinária sem o uso de sais de bicarbonato.

Prognóstico

O prognóstico da acidose tubular renal geralmente depende da presença de doença sistêmica subjacente, tal como mieloma (Capítulo 193). Nas crianças, distúrbios tais como doença renal cística medular (Capítulo 129) ou cistinose (Capítulo 130) geralmente resultam em insuficiência renal na adolescência. Esses pacientes são candidatos à terapia de reposição renal, inclusive ao transplante. A acidose metabólica crônica em crianças, se não bem tratada, está associada a raquitismo (Capítulo 252) e baixa estatura.

Alcalose metabólica

Epidemiologia e fisiopatologia

Na alcalose metabólica, o evento primário consiste na elevação da concentração plasmática de bicarbonato. Em resposta a um aumento do pH sistêmico, a ventilação alveolar diminui para aumentar a PCO_2 e, portanto, reduzir o pH. Entretanto, a compensação respiratória é, em geral, menos eficaz nos casos de alcalose metabólica do que na acidose metabólica. Os fatores contribuintes podem incluir o fato de que a hipoventilação também diminui a PCO_2, constituindo um potente estímulo para que os quimiorreceptores periféricos aumentem a ventilação alveolar quando o PO_2 cai abaixo de 60 mm Hg. Um segundo mecanismo que pode atenuar a compensação respiratória é a acidose intracelular observada no cérebro na presença de hipocalemia. Na alcalose metabólica aguda, observa-se um desvio acidótico paradoxal inicial no pH do LCR,

secundário a uma súbita elevação da PCO_2, semelhante ao desvio alcalino que ocorre no pH do LCR na acidose metabólica aguda, que pode ativar os quimiorreceptores centrais e aumentar a força ventilatória apesar do estímulo periférico para diminuir a ventilação alveolar. Na alcalose metabólica crônica, o pH do LCR pode normalizar-se; então, o impulso respiratório é controlado totalmente pelos quimiorreceptores periféricos. O resultado é que a resposta ventilatória à alcalose metabólica é altamente variada: muitos pacientes com alcalose metabólica mantêm níveis quase normais de PCO_2, cujo valor raramente ultrapassa 60 mm Hg.

A alcalose metabólica exige uma fase de geração, em que ocorre adição de novo HCO_3^- ao líquido extracelular, bem como uma fase de manutenção por meio da qual as concentrações séricas elevadas do novo HCO_3^- são mantidas. Sem esta última fase, o rim com funções de filtração e tubular normais tem uma elevada capacidade de excretar o HCO_3^-, impedindo, assim, o desenvolvimento de alcalose. Em geral, a manutenção de uma elevada concentração de HCO_3^-deve-se à depleção de volume, a uma redução da filtração glomerular, à hipocalemia ou aos baixos níveis de cloreto.

Alcalose Metabólica de Origem Renal Associada à Depleção de Volume

A alcalose metabólica de origem renal pode resultar da excreção urinária excessiva de cloreto, esta mais comumente relacionada aos diuréticos que inibem a reabsorção de Cl^-. A perda de Cl^- resulta em hipocloremia, com um aumento compensatório no nível plasmático de HCO_3^- e consequente manutenção da eletroneutralidade. A depleção do volume extracelular estimula a via de renina-angiotensina-aldosterona, e os níveis elevados de aldosterona superpostos ao aumento do fluxo urinário distal resultam em excreção aumentada de K^+ e hipocalemia. A depleção de volume e a hipocalemia aumentam a reabsorção proximal de HCO_3^-, mantendo a alcalose, e o declínio pré-renal do fluxo glomerular limita a filtração de HCO_3^-.

Síndromes genéticas importantes, mas raras, caracterizadas pelo desperdício de cloreto urinário são as síndromes de Bartter e de Gitelman. A síndrome de Bartter é um estado perdedor de sal de caráter autossômico recessivo que está associado à depleção do volume extracelular e perda urinária excessiva de cloreto, com consequente hipocalemia e alcalose metabólica hipoclorêmica. Aumentos secundários nos níveis plasmáticos de renina e de aldosterona ocorrem, assim como a hiperplasia celular justaglomerular renal. A síndrome é semelhante aos efeitos da furosemida no ramo espesso ascendente de Henle; mutações genéticas no cotransportador Na-K-2Cl, canal de K^+ e canais de Cl^- foram descritas. Como a reabsorção de cálcio ocorre no ramo espesso ascendente de Henle, a síndrome de Bartter, a exemplo da furosemida, provoca hipercalciúria além de poliúria.

A síndrome de Gitelman é uma causa autossômica recessiva de depleção do volume extracelular, perda urinária de cloreto e alcalose metabólica hipopotassêmica. Essa síndrome deve-se a uma mutação de inativação no gene *SLC12A3* codificando o

cotransportador de NaCl sensível a tiazidas no túbulo renal distal. A habilidade de concentração urinária é preservada e os pacientes são hipocalciúricos, pois a diminuição na reabsorção de NaCl no túbulo distal está associada a uma diminuição na excreção de cálcio. A hipomagnesemia também pode ser grave.

Alcalose Metabólica de Origem não Renal com Depleção do Volume Extracelular

A alcalose metabólica pode se desenvolver como resultado de perda gastrointestinal de Cl^- a partir de vômitos, sucção nasogástrica ou diarreia secretória. Nesses casos, ocorre habitualmente redução do volume extracelular, verifica-se o desenvolvimento de hipocloremia, e o nível urinário de cloreto é geralmente inferior a 20 mEq/L.

Na síndrome de Zollinger-Ellison (Capítulo 201), o excesso de gastrina induzindo secreção ácida gástrica pode resultar em fezes ácidas com alta quantidade de cloro. A diarreia não causa alcalose metabólica, a menos que os eletrólitos nas fezes $[(Na^+ + K^+) - Cl^-]$ sejam menores que no HCO_3^- no plasma.

A gastroenterite infecciosa, a cloridorreia congênita e os adenomas vilosos também causam perdas de cloro nas fezes. A cloridrorreia congênita é um distúrbio recessivo autossômico associado ao gene do adenoma no qual o trocador Cl/HCO_3 apical colônico apresenta-se com regulação diminuída.

Com o vômito, o evento inicial é a perda de HCl. A secreção de HCl no lúmen do estômago pelas células parietais está acoplada à absorção de HCO_3^- em troca de cloreto na membrana basolateral. Quando o ácido gástrico é secretado normalmente, verifica-se um ligeiro aumento dos níveis séricos de HCO_3^-, que se perde na urina, produzindo uma "maré alcalina". Com o vômito, no entanto, a perda líquida de HCl gera a alcalose. Inicialmente, este HCO_3^- aumentado é filtrado pelos glomérulos e excretado na urina juntamente com Na^+ e K^+; a depleção de volume começa a se desenvolver. Conforme o vômito continua, há piora na depleção de volume extracelular, queda na filtração glomerular, a filtração de HCO_3^- é limitada, a depleção volêmica estimula o sistema renina-angiotensina II-aldosterona, há aumento na reabsorção do fluido proximal e HCO_3^-, a reabsorção de Na^+ distal aumenta sob a influência da aldosterona, e uma maior secreção de H^+ também aumenta a reabsorção de HCO_3^-. Esses efeitos reduzem a perda renal de Na^+, mas ao custo da manutenção da alcalose metabólica. Perdas significativas de K^+, que ocorrem como resultado de bicarbonatúria e do hiperaldosteronismo, levam à hipocalemia, que é provocada pelas perdas renais, e não gastrointestinais, como consequência das tentativas de manter o volume extracelular. A hipocalemia aumenta ainda mais a reabsorção de $NaHCO_3$ proximal, a secreção de H^+ distal e a reabsorção de K^+, todas ao custo de uma maior reabsorção de HCO_3^-. No novo estado de equilíbrio dinâmico, após a interrupção dos vômitos ou da aspiração do conteúdo gástrico, a acidúria paradoxal da alcalose metabólica se desenvolve conforme a reabsorção de HCO_3^- se completa, e a urina contém baixos níveis de Na^+, K^+ e Cl^-. O paciente pode apresentar

hipovolemia, hipocalemia e alcalemia; entretanto, em função da intrínseca ligação do equilíbrio entre Na^+ e K^+ e do equilíbrio ácido-base, geralmente é possível evitar a depleção de volume potencialmente fatal, a depleção de K^+ e a alcalemia.

A maioria das alcaloses metabólicas não renais com depleção de volume é devida a perdas gastrointestinais. No entanto, alguns pacientes com fibrose cística (Capítulo 89) podem desenvolver alcalose hipoclorêmica como consequência do excesso de cloreto no suor relacionado à mutação genética de *CFTR*.

Alcalose Metabólica de Origem Renal com Expansão de Volume e Hipertensão

As condições renais que provocam a alcalose metabólica e a expansão de volume devem-se mais a um aumento proporcionalmente maior da reabsorção de Na^+ acima do que é necessário para manter a estabilidade do Na^+ em estado de equilíbrio dinâmico do que a uma perda primária do ânion Cl^-. Com a reabsorção do Na^+, a eletroneutralidade é mantida por meio de um aumento dos níveis plasmáticos de HCO_3^-. A concentração plasmática de Na^+ pode aumentar, enquanto o equilíbrio do Cl^- apresenta-se normal; o Cl^- aparece na urina e não ocorre hipocloremia. Nos rins, a perda de ácido efetivo como NH_4Cl superior à produção de ácido gera alcalose metabólica, na qual ocorre geração de novo bicarbonato por causa da secreção de prótons pelo néfron distal através das H^+-ATPases. A seguir, o H^+ combina-se com NH_3, formando NH_4^+ na urina.

O Na^+ é reabsorvido independentemente do Cl^- no ducto coletor cortical através das células sensíveis à aldosterona que contêm o ENaC. Quando o Na^+ é reabsorvido pelas células principais do ducto coletor cortical, o lúmen tubular se torna eletronegativo e estimula tanto a secreção de K^+ quanto de H^+ pelas H^+-ATPases eletrogênicas. Enquanto o HCO_3^- permanece no lúmen, os prótons secretados completam a reabsorção de HCO_3^-. Outros prótons secretados combinam-se com NH_3 e fosfatos, resultando em excreção efetiva de ácido. Qualquer aumento no mecanismo secretor distal de H^+ produzido por alguma doença irá produzir mais ácido na urina; uma maior quantidade de "novo" HCO_3^- será produzida e deverá retornar ao líquido extracelular expandido, havendo desenvolvimento de alcalose metabólica. O HCO_3^- plasmático aumentado será filtrado; todavia, na ausência de um estímulo para aumentar a reabsorção proximal do HCO_3^-, este irá fluir distalmente, sendo reabsorvido pela secreção aumentada de H^+ pelo ducto coletor. Em um primeiro momento, a alcalose é leve, mas o aumento na reabsorção de Na^+ do ducto coletor cortical irá também levar ao aumento na secreção de K^+ e hipocalemia. A hipocalemia aumenta a capacidade de reabsorção proximal de HCO_3^-, opondo-se ao efeito da expansão de volume, com consequente redução do suprimento distal de HCO_3^-. A secreção distal de H^+ maior do que o normal titula os tampões urinários, de modo que ocorre maior formação de "novo" HCO_3^-, com agravamento da alcalose. As alcaloses metabólicas nas síndromes hipermineralocorticoides são sustentadas pela hipocalemia.

Alcalose Metabólica de Origem não Renal Associada a um Volume Normal ou Expandido

Se um paciente alcalótico não for hipoclorêmico, a eletroneutralidade deve ser mantida pela depleção de um ânion alternativo ou por uma concentração excessiva de um cátion. Um exemplo de alcalose metabólica associada à depleção de um ânion não cloreto é a alcalose hipoproteinêmica com a presença de hipoalbuminemia e pequena diminuição no ânion *gap*. O equilíbrio do cloreto apresenta-se normal, e o cloreto aparece na urina.

A alcalose também pode resultar da adição de sais de álcali de ânions orgânicos. A resposta normal à ingestão de $NaHCO_3$ consiste em rápida alcalinização da urina por causa do limiar inalterado para a reabsorção de HCO_3^-. No entanto, um grande excesso de HCO_3^-, como o que pode ser administrado na tentativa de alcalinizar a urina de um paciente, expande o volume e causa alcalemia, especialmente na presença de depleção de volume ou baixa filtração glomerular. A síndrome de leite em álcali, geralmente vista quando pacientes com insuficiência renal ingerem leite ou antiácidos de cálcio, está associada a hipercalcemia, alcalemia e Cl^- normal.

Outras situações nas quais a ingestão de sais de álcali resulta em alcalose metabólica incluem a infusão de grandes quantidades de sais de sódio de compostos orgânicos metabolizáveis, como acetato, citrato, lactato ou bicarbonato. A hiperalimentação com sais de acetato, a diálise peritoneal crônica com dialisato de acetato ou lactato, ou as transfusões excessivas ou plasmaférese, em que são administradas grandes quantidades de citrato utilizado como anticoagulante, podem resultar nesse tipo de alcalose metabólica.

Manifestações clínicas

A alcalose metabólica leve até um pH de 7,5 *é* geralmente assintomática. Quando o pH supera 7,55, no entanto, a própria alcalose e a hipoventilação compensatória estão frequentemente associadas à encefalopatia metabólica. Os sintomas observados consistem em confusão, obnubilação, delírio e coma. O limiar convulsivo encontra-se diminuído e verifica-se a ocorrência de tetania, parestesias, câimbras musculares e outros sintomas que refletem os baixos níveis de cálcio sérico. Em pacientes com hipocalcemia, esses sinais podem ser vistos com valores de pH acima de 7,45. Outros achados são taquiarritmias cardíacas e hipotensão. A produção de lactato aumenta, refletindo aumento da glicólise anaeróbica.

Diagnóstico

No diagnóstico da causa da alcalose metabólica, é importante distinguir se a condição é responsiva ou não responsiva ao cloreto. Em geral, a alcalose metabólica é dividida em duas categorias com base na sua responsividade ao cloreto (Tabela 120-2). A alcalose metabólica responsiva ao cloreto está associada a uma depleção do líquido extracelular e de cloreto, e é vista nos casos de perda de líquido gástrico e uso de diuréticos. Um indício diagnóstico provém dos eletrólitos séricos. O HCO_3^- apresenta-se aumentado, com

declínio correspondente dos níveis séricos de cloreto (alcalose hipoclorêmica). A alcalose metabólica não responsiva ao cloreto é observada nos pacientes com expansão do líquido extracelular em casos como aldosteronismo primário e hipocalemia. A entrada de íons hidrogênio no espaço intracelular pode causar alcalose metabólica, como é visto em pacientes com hipocalemia.

Vômito, sucção nasogástrica e diarreia são geralmente fontes óbvias de alcalose metabólica. No entanto, a síndrome de Zollinger-Ellison (Capítulo 201), adenomas vilosos (Capítulo 199) e VIPomas (Capítulo 201) podem ser mais difíceis de serem diagnosticadas, a menos que o índice de suspeição seja alto.

Os pacientes que apresentam alcalose metabólica hipocalêmica com pressão arterial normal ou baixa e que têm concentrações de cloreto urinário acima de 25 mEq/L podem estar tomando diuréticos tais como furosemida ou tiazidas furtivamente; uma triagem diurética pode documentar a presença do medicamento. Se o teste for negativo, deve-se considerar a síndrome de Bartter ou de Gitelman (Capítulo 130). A síndrome de Bartter é menos comum, geralmente mais grave e se apresenta em pacientes jovens. A presença de hipercalciúria favorece a síndrome de Bartter, enquanto a hipocalciúria sugera a síndrome de Gitelman.

As causas específicas da alcalose renal com expansão de volume e hipertensão podem ser classificadas de acordo com os níveis de renina e de aldosterona. Podem-se observar elevações primárias da renina com aumentos secundários de aldosterona em pacientes com estenose unilateral da artéria renal (Capítulo 127), tumores secretores de renina do rim (Capítulo 67) e hipertensão maligna (Capítulo 67). Os baixos níveis de renina e os níveis elevados de aldosterona são características de hiperaldosteronismo primário do adenoma ou hiperplasia suprarrenal (Capítulo 235). Um nível alto de cortisol com expansão de volume é visto no hipercortisolismo (Capítulo 234) e nos tumores que secretam hormônio adrenocorticotrópico (Capítulo 186). A inibição da enzima intracelular 11-β-hidroxiesteroide desidrogenase, que normalmente inativa o cortisol para a formação de cortisona no ducto coletor cortical, também resulta em baixos níveis de renina e aldosterona, e em alcalose hipopotassêmica. Ambas as mutações genéticas (a aparente síndrome de excesso mineralocorticoide) e um consumo excessivo de ácido glicirrizina encontrado no alcaçuz ou no anis são causas deste bloqueio enzimático. Outra causa de hipertensão com alcalose hipopotassêmica, porém com baixos níveis de renina e de aldosterona, é a síndrome de Liddle (Capítulo 130), em que a ocorrência de uma mutação de ativação no canal de Na^+ do ducto coletor cortical resulta em aumento da reabsorção de Na^+.

Além disso, pode-se verificar o desenvolvimento de alcalose metabólica sem expansão de volume quando um ânion não reabsorvível é apresentado no lúmen do ducto coletor cortical. Os nitratos, os sulfatos e certos antibióticos, como a nafcilina, a carbenicilina e a ticarcilina, podem obrigar à secreção de K^+ e H^+ à medida que o Na^+ é reabsorvido. A administração tópica de nitrato de prata nas vítimas de queimaduras pode resultar em alcalose.

Tratamento

Nos *pacientes responsivos ao cloreto* (Tabela 120-2), o tratamento tem por objetivo aumentar a excreção urinária de bicarbonato. Em pacientes com alcalose leve a moderada, liberar a ingestão de sal e administrar cloreto de potássio é eficaz para aumentar a excreção renal de HCO_3^-. O déficit de K provavelmente está em um mínimo de 100 mEq para cada 1 mEq/L diminuído no potássio sérico. A não ser que seja também efetuada uma reposição de KCl, a melhora na filtração e reabsorção proximal resultará em grave perda de K^+ à medida que ocorre desenvolvimento de bicarbonatúria e persistem os efeitos da aldosterona. Além disso, a resolução completa da alcalose só ocorre com a normalização do K^+. No paciente com insuficiência renal e vômitos, a elevação do HCO_3^- pode ser mais grave em função de sua filtração deficiente. Nos casos de expansão de volume e alcalose, pode-se administrar acetazolamida com cuidado enquanto se monitora seu potencial de perda de K^+. Se essa medida não obtiver êxito, pode-se administrar com cautela soluções diluídas de HCl (0,1N HCl). A quantidade de H^+ em miliequivalentes a ser administrada deve ser calculada como o produto da multiplicação da mudança desejada na concentração sérica de HCO_3^- (mEq/L) com a água corporal total estimada (L). É provável que esse cálculo irá superestimar a quantidade de ácido necessário para a correção; então, não mais de um terço desta quantidade deve ser dada antes de recalcular para evitar a acidose metabólica. O objetivo não é a correção total de HCO_3^-. Na ausência de insuficiência renal, acetazolamida intravenosa (250 a 500 mg a cada 8 horas) pode ser eficaz, mas pode também aumentar acentuadamente as perdas de K^+.

Os pacientes não responsivos ao cloreto (Tabela 120-2) incluem os que apresentam excesso de mineralocorticoides. Nesses pacientes, a alcalose metabólica pode ser diminuída pela reposição de potássio ou pelo bloqueio da reabsorção de Na^+ com antagonistas de aldosterona, tais como espironolactona, iniciando com 25 mg via oral, ou com amilorida, iniciando com 5 mg via oral. A indometacina trata com eficiência a síndrome de Bartter (Capítulo 130), em virtude de sua propriedade de interferir na prostaglandina E_2, permitindo maior reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso. As síndromes de Gitelman e Bartter são mais bem tratadas com combinações de KCl, um diurético poupador de potássio e magnésio caso necessário.

Acidose respiratória

A acidose respiratória caracteriza-se por uma elevação primária da PCO_2, que se reflete na redução do pH arterial com elevação variável na concentração de HCO_3^-. É mais frequentemente causada pela diminuição na ventilação alveolar devido a doença pulmonar (Capítulo 104), fadiga muscular respiratória (Capítulo 99) ou anomalias no controle ventilatório (Capítulo 86).

Manifestações clínicas

Os achados clínicos na acidose respiratória estão relacionados ao grau e a duração do distúrbio, e à presença ou ausência de hipoxemia. A súbita elevação da PCO_2 pode resultar em confusão, ansiedade, psicose, asterixe, convulsões e espasmos mioclônicos, com depressão progressiva do sensório até a ocorrência de coma em uma PCO_2 arterial superior a 60 mmHg (narcose por CO_2). A hipercapnia, que aumenta o fluxo e o volume sanguíneo cerebral, pode resultar em sinais e sintomas de elevação da pressão intracraniana, incluindo cefaleias e papiledema. Outros achados na acidose respiratória aguda incluem sinais de liberação de catecolaminas, como rubor cutâneo, diaforese, e aumento da contratilidade e do débito cardíaco. Os sintomas da hipercapnia crônica consistem em fadiga, letargia e confusão, além dos achados observados na hipercapnia aguda.

Uma vez que estas doenças se instalam de maneira lenta, os rins conseguem adaptar-se para a compensação. À medida que as doenças vão progredindo, a excreção renal de hidrogênio aumenta às custas da eliminação do amônio e da geração e reabsorção do bicarbonato a ponto de se restaurar o pH sistêmico próximo aos valores normais. Este processo compensatório só consegue atingir o seu máximo após 3 a 5 dias do início da acidose respiratória.

Diagnóstico

Os distúrbios que causam uma acidose respiratória incluem efeitos centrais de medicamentos, acidente vascular cerebral e infecção; obstrução das vias aéreas; processos parenquimatosos primários como a doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88) e a síndrome de angústia respiratória aguda (Capítulo 104); transtornos de ventilação (Capítulo 105); e doenças neuromusculares como a miastenia grave (Capítulo 430) ou distrofias musculares (Capítulo 429). Recentemente, a hipercapnia permissiva tem sido utilizada clinicamente em pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda para limitar a lesão pulmonar secundária à ventilação mecânica (Capítulo 105).

Pode ser difícil distinguir os sinais da hipercapnia daqueles da hipoxemia, visto que ambas frequentemente aparecem juntas. Entretanto, se a correção da hipoxemia não melhorar o quadro clínico, pode-se pressupor que a hipercapnia seja responsável.

Tratamento Rx

O tratamento da acidose respiratória tanto aguda quanto crônica tem por objetivo primário corrigir a causa subjacente e assegurar uma ventilação adequada. A acidose respiratória aguda pode ser muito perigosa, e devem-se instituir imediatamente as medidas necessárias para aliviar a hipoxemia grave e a acidemia, incluindo entubação e ventilação mecânica assistida (Capítulo 105), se necessário.

Nos pacientes com acidose respiratória crônica, no entanto, a ventilação pode ser forçada pela hipoxemia; o oxigênio deve ser cuidadosamente titulado, pois a correção da hipoxemia pode piorar a hipercapnia. Nos pacientes com acidose respiratória crônica compensada, a correção rápida e completa da hipercapnia também pode resultar em alcalose metabólica pós-hipercapnia. Os pacientes em recuperação de

acidose respiratória aguda superposta à crônica devem ser cuidadosamente monitorados para corrigir a hipocalemia, a hipocloremia e a hipovolemia, de modo que possa ocorrer excreção renal adequada de bicarbonato.

A terapia com bicarbonato não é indicada na acidose respiratória, a não ser que haja queda do pH para valores abaixo de 7 e o paciente esteja prestes a ser entubado. A terapia com bicarbonato também desempenha um papel em pacientes com insuficiência renal (Capítulo 132), nos quais não pode ocorrer excreção compensatória adequada de ácido.

Alcalose respiratória

Epidemiologia e fisiopatologia

Na alcalose respiratória, uma redução primária da PCO_2 se reflete no aumento do pH arterial e em uma redução variável das concentrações plasmáticas de bicarbonato. A causa mais comum é a hiperventilação alveolar, não a subprodução de CO_2.

A hipocapnia aguda resulta em elevação inicial do pH do LCR e do ambiente intracelular do cérebro. Entretanto, esse aumento é rapidamente compensado por uma redução dos níveis de bicarbonato. Na alcalose respiratória aguda, um dos mecanismos primários da queda do bicarbonato parece consistir na geração de lactato como resultado da vasoconstrição, da hipóxia e do aumento da afinidade da hemoglobina com o oxigênio. A combinação de aumento das demandas de oxigênio e redução da liberação de oxigênio pode contribuir para os resultados clínicos adversos observados na alcalose hipocápnica.

O fluxo sanguíneo cerebral é acentuadamente diminuído pela hipocapnia, que atua como potente vasoconstritor. A exemplo da acidose respiratória, o SNC é imediatamente afetado por reduções da PCO_2 sistêmica por causa da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao CO_2. À semelhança da acidose respiratória, o pH do LCR e o pH intracelular exibem uma resposta inicial curta que acompanha o aumento sistêmico do pH.

A compensação renal para a hipocapnia sustentada torna-se completa em 36 a 72 horas. O mecanismo baseia-se primariamente na redução efetiva da excreção renal de íons hidrogênio, que ocorre em grande parte por meio da diminuição da excreção de amônio e de ácido titulável. O limiar para a excreção de bicarbonato também está reduzido, com consequente desenvolvimento de bicarbonatúria. Em consequência, os níveis sistêmicos de bicarbonato diminuem, e ocorre a normalização do pH arterial.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da alcalose respiratória dependem do grau e da duração do distúrbio, porém consistem primariamente naquelas do distúrbio subjacente. A hipocapnia crônica não parece estar associada a quaisquer sintomas clínicos significativos.

Os sintomas de hipocapnia aguda são, em grande parte, atribuíveis à alcalemia e

consistem em tonturas, parestesias periorais ou dos membros, confusão, asterixe, hipotensão, convulsões e coma. Os sintomas manifestam-se, em sua maioria, apenas quando a PCO_2 cai para abaixo de 25 ou 30 mmHg, e podem estar relacionados a uma redução do fluxo sanguíneo cerebral ou a uma diminuição do cálcio livre, visto que a alcalose aumenta a fração do cálcio ligado às proteínas. Falta de ar e dor na parede do tórax, que frequentemente foram vistos em pacientes hiperventilados devido a dor ou ansiedade, não aparentam estar relacionados à hipocapnia.

Adaptação a Grandes Altitudes

A exposição prolongada a grandes altitudes (Capítulo 94) resulta em hiperventilação induzida por hipóxia. A compensação exige pelo menos vários dias para exercer o seu efeito e caracteriza-se por um aumento gradual da hiperventilação, diminuição constante de PCO_2 e aumento de PO_2. O efeito do estímulo hipóxico para a ventilação é inicialmente modulado pelos efeitos da alcalose tanto periférica quanto central. Todavia, com a queda do HCO_3^- do LCR, a inibição do estímulo central para a ventilação diminui. Uma vez alcançado um estado de equilíbrio dinâmico, o impulso para a ventilação é determinado pelos efeitos da hipoxemia e da alcalemia sobre os quimiorreceptores periféricos.

Diagnóstico

A hiperventilação alveolar que leva à alcalose respiratória é vista com a hipoxemia de doenças pulmonares (Capítulo 83), insuficiência cardíaca (Capítulo 58), altas altitudes (Capítulo 94) ou anemia. A ventilação mecânica (Capítulo 105) também é uma causa comum de alcalose respiratória.

Outra causa comum da alcalose respiratória é a estimulação primária do quimiorreceptor central, conforme observado na sepse (Capítulo 108), na cirrose hepática (Capítulo 156), na intoxicação por salicilato (Caps. 36 e 110), na correção da acidose metabólica, na hipertermia (Capítulo 109), na gravidez e também na hiperventilação cortical em decorrência de ansiedade ou de dor. Nestas situações, os sinais centrais ultrapassam os quimiorreceptores periféricos até que o estímulo primário seja removido.

As doenças neurológicas primárias que podem estimular a hiperventilação alveolar incluem AVC agudo, infecção, trauma e tumores. Dois padrões de respiração são vistos: hiperventilação central e respiração de Cheyne-Stokes (Capítulo 86). A hiperventilação central, que está associada a lesões no nível mesoencefálico pontino, é regular, mas com uma taxa e um volume de onda aumentados. A respiração de Cheyne-Stokes, que é caracterizada por períodos de hiperventilação alternados com apneia, é vista nos pacientes com lesões corticais bilaterais e pontina superior com insuficiência cardíaca.

Tratamento Rx

O tratamento da alcalose respiratória deve considerar a causa subjacente do distúrbio. A síndrome de hiperventilação é um diagnóstico de exclusão; entretanto, os

pacientes que apresentam sintomas como tetania e síncope, e que não exibem causas mais graves de hiperventilação, podem ser tratados com máscara de respiração. Pode-se observar a ocorrência de hipofosfatemia nesses pacientes; todavia, ocorre geralmente uma melhora com o tratamento da alcalose. Os pacientes com alcalose respiratória associada ao mal-das-montanhas podem ser pré-tratados com acetazolamida para induzir acidose metabólica, impedindo, assim, uma elevação extrema do pH (Capítulo 94).

Grau A

1. de Brito-Ashurst, I., Varagunam, M., Raftery, M. J., et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:1869–1870.
2. Cooper, D. J., Walley, K. R., Wiggs, B. R., et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med*. 1990; 112:492–498.

Leituras sugeridas

Karet, F. E. Disorders of water and acid-base homeostasis. *Nephron Physiol*. 2011; 118:28–34. *Análise.*

Yaqoob, M. M. Acidosis and progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19:489–492.
Análise de dados de suporte ao conceito de que a correção da acidose por bicarbonato de sódio em pacientes com doença renal crônica avançada atenua o declínio da função renal.

Yunos, N. M., Bellomo, R., Story, D., et al. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010; 14:226.
Análise.

121

Distúrbios de magnésio e fósforo

Alan.S.L. Yu

Metabolismo do magnésio

O magnésio é um importante componente mineral do esqueleto ósseo, além de ser cofator para muitas enzimas metabólicas, e um regulador dos canais iônicos e dos transportadores nos tecidos excitáveis.

Metabolismo Normal do Magnésio

A maioria do magnésio corpóreo total é intracelular ou ósseo, sendo que apenas 1% está presente no fluido extracelular. A concentração sérica normal de magnésio varia entre 1,8 e 2,3 mg/dL (1,5 a 1,9 mEq/L). A ingestão média diária de magnésio é de 300 mg, sendo suas principais fontes os vegetais verdes, as nozes, os cereais integrais, o leite e os frutos do mar. O magnésio é absorvido principalmente no jejuno e no íleo. Nos rins, entre 70 e 80% do magnésio sérico é filtrado nos glomérulos, sendo a maior parte reabsorvida ao longo do túbulo, principalmente no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Nos estados de deficiência ou excesso de magnésio, a reabsorção tubular é finamente regulada para que sua excreção seja ajustada de acordo com as necessidades.

Deficiência de Magnésio

Fisiopatologia

A deficiência de magnésio costuma ser detectada quando a hipomagnesemia se torna evidente. Porém, uma vez que o magnésio é primariamente estocado no compartimento intracelular, uma depleção substancial do magnésio corpóreo total pode ocorrer antes que suas concentrações séricas caiam de forma considerável.

A deficiência de magnésio pode ser devida a deficiências nutricionais, má absorção intestinal, redistribuição óssea, ou perdas cutâneas, gastrointestinais ou renais (Tabela 121-1). A dose diária recomendada de magnésio é de 420 mg para homens e 320 mg para mulheres. Aproximadamente 25% dos alcoólatras apresentam hipomagnesemia crônica devido à combinação de baixa ingestão nutricional e grande perda renal. A deficiência de magnésio pode, em raras ocasiões, ocorrer na desnutrição proteico-calórica e pode ser associada à hipomagnesemia aguda durante a realimentação pela rápida tomada celular do elemento. A má absorção de gordura em processos como a doença celíaca, a doença de

Crohn e a ressecção do intestino delgado causa deficiência de magnésio devido ao acúmulo de ácidos graxos livres no lúmen intestinal, onde se combinam ao magnésio formando saponificações insolúveis. Os inibidores da bomba de prótons também podem causar hipomagnesemia, que é creditada como sendo devido à inibição da absorção intestinal. As secreções da porção inferior do trato gastrointestinal são ricas em magnésio; assim, a diarreia de origem colônica é uma causa comum de hipomagnesemia. O suor contém quantidades significativas de magnésio e a hipomagnesemia transitória pode ocorrer após o exercício intenso e prolongado, como nas maratonas. O magnésio também é perdido através das superfícies queimadas da pele e 40% dos pacientes com queimaduras graves (Capítulo 112) são hipomagnesêmicos.

Tabela 121-1

Causas da deficiência de magnésio

Causas da deficiência de magnésio
Deficiência nutricional
Alcoolismo*
Desnutrição
Síndrome da realimentação
Má absorção intestinal*
Inibidores de bomba de prótons
Menores perdas gastrointestinais
Diarreia colônica*
Fístula intestinal
Abuso de laxantes
Perdas cutâneas
Queimaduras*
Suor induzido por exercícios
Redistribuição para os ossos
Síndrome da fome óssea
Perdas renais
Poliúria (incluindo diabetes melito)*
Expansão volêmica
Hiperaldosteronismo
Síndrome de Bartter e Gitelman
Hipercalcemia
Diuréticos de alça e tiazídicos*
Nefrotoxinas (cisplatina, anfotericina, aminoglicosídeos, pentamidina, ciclosporina)*
Anticorpos monoclonais do fator de crescimento epidérmico (cetuximabe, panitumumab)*

*Causas comuns.

Em pacientes com hiperparatireoidismo grave (Capítulo 253) e alta remodelação óssea, o sequestro contínuo de minerais nos ossos pode continuar por vários dias após a paratireoidectomia e causar hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia transitórias. As perdas renais de magnésio podem ocorrer em qualquer estado poliúrico, incluindo a fase de recuperação da necrose tubular aguda ou da obstrução urinária. A hipomagnesemia é comum no diabetes melito (Caps. 236 e 237), onde acredita-se ser devido a uma combinação de baixa absorção intestinal devido à neuropatia autonômica, diurese osmótica e diminuição da reabsorção no túbulo renal. A falha na reabsorção de

sódio no ramo ascendente espesso da alça de Henle, resultante do uso de diuréticos de alça, ou no túbulo contornado distal, decorrente de diuréticos da classe das tiazidas, inibe a reabsorção tubular de magnésio e leva à sua perda urinária. Medicamentos tóxicos aos túbulos também são causas comuns da perda renal de magnésio. Tais fármacos são a cisplatina, a anfotericina B e os aminoglicosídeos, que estão comumente associados à hipocalemia e raramente com a acidose tubular renal, além dos inibidores de calcineurina tais como ciclosporina e tacrolimus, que também causam hipercalemia. Os anticorpos do receptor de fator de crescimento epidérmico, tais como cetuximabe e panitumumabe, que são usados para tratar o câncer colorretal metastático, regulam para baixo o canal de magnésio do túbulo distal e são uma causa crescente de hipomagnesemia grave isolada.

A hipomagnesemia hereditária é geralmente causada por perdas de magnésio renal e pode ser dividida em três tipos principais, dependendo da coexistência de outras substâncias eletrolíticas: síndromes de Bartter e Gitelman, que são associadas à perda de sal renal e alcalose metabólica hipocalêmica; hipomagnesemia familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose; e hipomagnesemia isolada, que é geralmente associada à hipocalcemia.

Manifestações clínicas

A hipomagnesemia branda ou moderada, ou a deficiência de magnésio, é assintomática. As manifestações de maior excitabilidade neuronal são os sintomas mais comuns, incluindo parestesia, tetania e convulsões. Essas manifestações podem estar associadas ao sinal de Chvostek (contração dos músculos da bochecha em resposta ao toque no nervo facial em frente ao ouvido) ou o sinal de Trousseau (espasmo carpal induzido pela compressão do braço superior com um torniquete ou manguito). Os distúrbios cardíacos também podem ocorrer e variam em gravidade das anormalidades eletrocardiográficas brandas (alterações não específicas das ondas T, ondas U, intervalo QT prolongado e repolarização alternada) à taquicardia ventricular, *torsades de pointes* e fibrilação ventricular (Capítulo 65).

A coexistência de hipocalemia é muito comum por dois motivos: muitas das causas da hipomagnesemia também são causas de perda de potássio, e a própria hipomagnesemia também causa perdas renais de potássio. A hipomagnesemia grave também altera a secreção do hormônio paratireoidiano e induz a resistência tecidual de sua ação, levando à hipocalcemia.

Diagnóstico

A causa da deficiência de magnésio é óbvia através da história. Nos casos de diagnóstico difícil, a excreção de magnésio na urina de 24 horas deve ser determinada. Nas perdas extrarrenais de magnésio (geralmente devido à má absorção ou abuso de laxantes), a excreção urinária de magnésio é suprimida (<25 mg/dia). Níveis de magnésio urinário mais elevados indicam perda renal dessa substância, em geral secundária ao uso inapropriado de diuréticos ou a uma das desordens familiares de perda de magnésio.

Tratamento

Não está esclarecido se a hipomagnesemia branda e assintomática deve ser tratada. A reposição de magnésio é recomendada nos pacientes hipomagnesêmicos que apresentam sintomas, doenças cardíacas ou crises convulsivas subjacentes, hipocalcemia ou hipocalemia profundas, ou hipomagnesemia grave (<1,4 mg/dL). Em casos brandos ou atendidos em ambulatório, os sais de magnésio de administração oral, como o óxido de magnésio (250 a 500 mg quatro vezes ao dia), podem ser usados para a reposição, mas essas substâncias frequentemente causam diarreia, particularmente quando administradas em altas doses. Nos pacientes hospitalizados, o sulfato de magnésio pode ser administrado por via intravenosa (1 a 2 g a cada 6 horas). Uma vez que a redistribuição do magnésio entre o compartimento extracelular e o intracelular é relativamente lenta, a concentração sérica de magnésio pode se normalizar antes que os estoques corpóreos totais de magnésio estejam repletos. Portanto, é prudente continuar a repleção intravenosa de magnésio por mais 1 ou 2 dias após a restauração da normomagnesemia. Em pacientes com função renal normal, qualquer excesso de magnésio é simplesmente excretado por via renal. Os efeitos adversos da administração intravenosa de magnésio são primariamente devidos à hipermagnesemia transitória e incluem rubor, hipotensão e paralisia flácida. O amiloride (10 a 20 mg oralmente uma vez por dia) anula a perda renal de magnésio em alguns pacientes com este problema, mas o mecanismo deste efeito é desconhecido.

Prognóstico

Em pacientes com uma causa autolimitada de deficiência de magnésio, a repleção é facilmente conseguida. No entanto, em pacientes com perda de magnésio persistente, tais como na síndrome de Gitelman (Capítulo 119), pode ser difícil acompanhar as perdas constantes com a terapia oral. Felizmente, esses indivíduos tendem a adaptar-se à sua hipomagnesemia crônica e tolerá-la bem.

Hipermagnesemia

Uma hipermagnesemia transitória pode ocorrer em pacientes que receberam grandes doses de magnésio pela via intravenosa após, por exemplo, um quadro de pré-eclâmpsia. A hipermagnesemia foi também relatada em indivíduos que receberam altas doses de antiácidos ou catárticos que contêm magnésio, particularmente nos quadros em que a absorção intestinal é aumentada, como na doença intestinal inflamatória e na obstrução intestinal. Porém, o rim possui grande capacidade de excreção do excesso de magnésio. Assim, a hipermagnesemia persistente é vista quase exclusivamente em pacientes com insuficiência renal crônica (Capítulo 132) que estão recebendo altas doses de magnésio sob a forma de antiácidos, catárticos ou enemas.

Manifestações clínicas

A intoxicação por magnésio é uma doença grave e potencialmente fatal. A

hipermagnesemia branda (nível sérico de magnésio >4 a 6 mg/dL) causa hipotensão, náusea, vômito, rubor facial, retenção urinária e obstrução não mecânica do intestino. Quando as concentrações séricas de magnésio sobem para acima de 8 a 12 mg/dL, podem ser observadas paralisia musculoesquelética flácida e hiporreflexia, associadas a bradiarritmias, depressão respiratória, coma e parada cardíaca. Um ânion *gap* baixo, até mesmo negativo, é ocasionalmente observado.

Tratamento

A hipermagnesemia branda em um paciente com boa função renal geralmente não precisa ser tratada, já que a depuração renal do magnésio é rápida e sua meia-vida sérica normal é de cerca de 1 dia. Em intoxicações graves, os efeitos do magnésio podem ser temporariamente antagonizados pela administração intravenosa de sais de cálcio (5 a 10 mL de cloreto de cálcio a 10%). A excreção de magnésio renal pode ser melhorada pela administração de furosemida (20 a 40 mg a cada 4 horas) juntamente com uma infusão salina (NaCl 0,9% a 150 mL/hora, titulada para repor perdas urinárias). Em pacientes com insuficiência renal avançada, o método mais eficiente de remoção do magnésio é a hemodiálise.

Prognóstico

A hipermagnesemia grave é potencialmente fatal. Graus menores de hipermagnesemia geralmente respondem bem ao tratamento.

Metabolismo do fósforo

O fósforo desempenha várias funções importantes. É o maior componente mineral dos ossos, dos fosfolipídeos nas membranas celulares e dos ácidos nucleicos. O fósforo forma pontes de fosfato de alta energia em compostos como a adenosina trifosfato (ATP), é ligado pós-transcripcionalmente a proteínas como sinal intracelular e atua como o principal tampão de pH no soro e na urina.

Metabolismo Normal do Fósforo

Do conteúdo corpóreo total de fósforo, 85% estão nos ossos, 14% nos compartimentos intracelulares e apenas 1% no fluido extracelular. A concentração normal de fósforo no plasma varia entre 3 e 4,5 mg/dL (1 a 1,5 mM). A ingestão diária de fósforo é de 800 a 1.500 mg. O fósforo está presente em muitos alimentos, incluindo laticínios, carne e grãos, e é absorvido no intestino delgado. Os rins excretam o excesso de fósforo, sendo este o principal mecanismo pelo qual o organismo regula o balanço extracelular deste elemento. Do fosfato sérico, 90% são filtrados nos glomérulos; e entre 80 e 97% do fosfato filtrado é reabsorvido ao longo do néfron, principalmente no túbulo proximal. O hormônio paratireoidiano aumenta a excreção renal de fosfato através da inibição do cotransportador de sódio e fosfato no túbulo proximal, enquanto a vitamina D aumenta

sua absorção intestinal.

Hipofosfatemia

Fisiopatologia

A hipofosfatemia pode ser causada pela ingestão diminuída, absorção intestinal prejudicada, redistribuição celular ou óssea e perdas renais (Tabela 121-2). A depleção de fosfato é frequentemente observada no alcoolismo (Capítulo 32) devido à ingestão de dietas ricas em carboidratos e pobres em fosfato, e pela ocorrência de perda renal deste elemento. Os antiácidos contendo cátions bivalentes se ligam ao fosfato no lúmen intestinal, formando, assim, sais insolúveis e impedindo sua absorção. A deficiência de vitamina D também diminui a absorção intestinal de fosfato, levando à hipofosfatemia. A alcalose respiratória, mas não a metabólica (Capítulo 120), pode causar uma hipofosfatemia transitória. Nesta doença, o pH intracelular é aumentado, o que estimula a glicólise, que, por sua vez, depleta o estoque intracelular de fosfato inorgânico e desvia o elemento para as células.

Tabela 121-2

Causas da hipofosfatemia

Causas
Deficiência nutricional
Alcoolismo*
Absorção intestinal prejudicada
Antiácidos
Deficiência de vitamina D*
Redistribuição nas células
Alcalose respiratória*
Insulina*
Síndrome da realimentação
Queimaduras*
Redistribuição para os ossos
Síndrome da fome óssea
Inibidores da tirosina quinase (imatinibe, sorafenibe)
Perdas renais
Hiperparatireoidismo*
Tubulopatia renal
Síndrome de Fanconi
Medicamentos (pentamidina, foscarnet, acetazolamida)
Síndrome do excesso de fosfatonina
Osteomalácia oncogênica
Raquitismo hipofosfatêmico familiar

*Causas comuns.

A insulina também é um forte estímulo a este desvio. Os pacientes com cetoacidose diabética (Capítulo 120) são frequentemente hiperfosfatêmicos devido à retirada do fosfato das células em condições insulinopênicas; esses indivíduos, porém, apresentam depleção do fosfato corpóreo total, pois sofrem perdas urinárias deste elemento. O

tratamento subsequente com insulina pode desmascarar a hipofosfatemia grave. Da mesma forma, em pacientes desnutridos (Capítulo 222), onde os estoques totais de fosfato corpóreo podem estar depletados, a realimentação intravenosa excessiva com fluidos ricos em carboidratos pode estimular a liberação de insulina e causar hipofosfatemia aguda. Os inibidores de tirosina quinase, imatinibe e sorafenibe, que são usados no tratamento de vários cânceres (Capítulo 190), podem causar hipofosfatemia profunda, que parece ser devida à inibição da reabsorção óssea.

A perda renal de fosfato é geralmente devida a falhas em sua reabsorção no túbulo proximal. No hiperparatireoidismo primário (Capítulo 253), a hipercalcemia costuma estar associada à hipofosfatemia. A síndrome de Fanconi é uma doença generalizada do túbulo proximal caracterizada por hipofosfatemia associada à glicosúria, aminoacidúria, hipocalemia e acidose tubular renal do tipo II; essa síndrome pode ser causada por várias doenças metabólicas congênitas, pelo mieloma múltiplo (Capítulo 193), pela intoxicação com metais pesados (Capítulo 21) e por fármacos como a ifosfamida, o cidofovir e o tenofovir. A fosfatúria também pode ocorrer durante o uso de diuréticos, principalmente os inibidores da anidrase carbônica, e de agentes antimicrobianos, como a pentamidina e o foscarnet.

A osteomalácia oncogênica é uma síndrome paraneoplásica (Capítulo 187) primariamente associada a tumores mesenquimais que secretam diversos fatores fosfatúricos, coletivamente denominados fosfatoninas. Um fenótipo semelhante é encontrado nos raquitismos hipofosfatêmicos dominantes autossômicos e ligados ao X; esses transtornos hereditários são caracterizados pelo aumento na fosfatonina circulante chamada de fator de crescimento de fibroblastos 23. As fosfatoninas inibem tanto a reabsorção de fosfato tubular renal quanto a 1α-hidroxilação do 25-hidroxicolecalciferol, levando, assim, a hipofosfatemia, raquitismo ou osteomalácia (Capítulo 252) e níveis séricos inadequadamente baixos de 1,25-di-hidroxicolecalciferol.

Manifestações clínicas

Acredita-se que as complicações clínicas, geralmente observadas apenas na hipofosfatemia grave (<1 mg/dL), sejam devidas à ruptura da composição da membrana celular, à depleção de ATP (que afeta particularmente os tecidos de alto consumo de energia, como os músculos esqueléticos e cardíacos) e à deficiência de oxigenação tecidual causada pela depleção de 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos. As manifestações da hipofosfatemia grave incluem encefalopatia, cardiomiopatia dilatada, fraqueza muscular generalizada que pode levar à falência respiratória, rabdomiólise e hemólise. A hipofosfatemia também prejudica a amoniogênese renal e reduz a disponibilidade do tampão urinário, diminuindo a excreção ácida renal e levando à acidose metabólica. A hipofosfatemia crônica leva à reabsorção óssea e à osteomalácia.

Diagnóstico

A causa da hipofosfatemia costuma ser evidente a partir da anamnese e do exame físico. Quando isto não é possível, a medição da excreção de fosfato na urina de 24 horas ou de sua excreção fracional (F_EPO_4) em uma amostra de urina pode ser elucidativa.

$$F_EPO_4 = \frac{\text{Fosfato urinária} \times \text{Creatinina sérica}}{\text{Fosfato sérica} \times \text{Creatinina urinária}}$$

Em um quadro de hipofosfatemia, a resposta renal normal é a redução da excreção urinária de fosfato em níveis inferiores a 100 mg/dia ou da F_EPO_4 a menos de 5%. Valores maiores sugerem uma das causas de perda renal de fosfato.

Tratamento

Os pacientes com hipofosfatemia assintomática, de intensidade branda a moderada, com estoques totais corpóreos normais de fosfato e perdas em andamento de fósforo mínimas (p. ex., um paciente com hipofosfatemia resultante da alcalose respiratória aguda) não necessitam de tratamento. O fosfato deve ser reposto em pacientes que são sintomáticos, onde há suspeita de depleção grave dos estoques intracelulares de fósforo (nos indivíduos que estão desnutridos ou são alcoólatras), e que apresentam perdas gastrointestinais ou renais em andamento ou hipofosfatemia grave (<1 mg/dL). A reposição oral pode ser realizada com sais de fosfato de sódio ou potássio (1 a 2 g/dia) ou leite desnatado. A reposição intravenosa de fósforo em uma dose de 0,16 a 0,64 mmol/kg, por 4 a 8 horas é recomendada nos casos graves de hipofosfatemia, mas é contraindicada nos pacientes com insuficiência renal ou hipercalemia. As complicações da terapia com fosfato incluem hipocalcemia, calcificação metastática, hipotensão, insuficiência renal aguda e arritmias, assim como hipernatremia ou hipercalemia concomitantes, dependendo do sal administrado.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com hipofosfatemia responde bem ao tratamento.

Hiperfosfatemia

Fisiopatologia

A pseudo-hiperfosfatemia pode ocorrer em amostras de sangue hemolisadas ou hiperglobulinêmicas, como as obtidas de pacientes com mieloma múltiplo (Capítulo 193). A hiperfosfatemia verdadeira é causada pela ingestão excessiva de fósforo, pela sua maior absorção intestinal, pela redistribuição dos estoques intracelulares ou por uma excreção renal imprópria (Tabela 121-3). A reposição excessiva de fosfato pode, obviamente, causar hiperfosfatemia. O fósforo presente em alguns laxantes e enemas pode ser absorvido e levar à hiperfosfatemia. A intoxicação por vitamina D ou seus análogos aumenta a absorção intestinal de fósforo e cálcio. Doenças associadas a grandes lises celulares, como a rabdomiólise (Capítulo 115) e a síndrome da lise tumoral (Capítulo 182), podem liberar o fosfato intracelular no fluido extracelular. Os pacientes com cetoacidose diabética (Caps. 236 e 237) são frequentemente hiperfosfatêmicos à

avaliação inicial, dada a redistribuição do fosfato para fora das células no estado de deficiência de insulina. A diminuição da excreção de fósforo costuma ser devida à insuficiência renal aguda ou crônica (Capítulo 132). Com uma dieta normal, os níveis de fosfato sérico podem ser mantidos na faixa normal até que a taxa de filtração glomerular caia para abaixo de 25 mL/minuto. No entanto, até mesmo graus leves de insuficiência renal podem predispor à hiperfosfatemia se há uma ingestão excessiva concomitante de compostos contendo fosfato, tais como os laxantes. Finalmente, uma vez que o hormônio paratireoidiano estimula a excreção de fósforo no túbulo proximal, o hipoparatireoidismo primário (Capítulo 253) está frequentemente associado à hiperfosfatemia branda combinada com hipocalcemia.

Tabela 121-3

Causas da hiperfosfatemia

Causas da hiperfosfatemia
Ingestão de fosfato
Reposição de fosfato
Laxantes e enemas contendo fosfato*
Aumento da absorção intestinal
Toxicidade por vitamina D
Redistribuição da armazenagem intracelular
Rabdomiólise
Síndrome da lise tumoral
Cetoacidose diabética
Diminuição da excreção renal
Insuficiência renal*
Hipoparatireoidismo

*Causas comuns.

Manifestações clínicas

A hiperfosfatemia aguda aumenta o risco de precipitação do fosfato de cálcio e a subsequente calcificação metastática dos tecidos moles, inclusive dos rins, onde pode causar insuficiência renal aguda. A hipocalcemia resultante (Capítulo 253) pode causar tetania, hipotensão, convulsões e arritmias cardíacas. Na hiperfosfatemia prolongada da insuficiência renal crônica, os pacientes com concentrações de fosfato maiores que 6,5 mg/dL apresentam maior mortalidade. A hiperfosfatemia neste ambiente é um fator de risco para calcificação coronária ou outras calcificações vasculares, que estão associadas ao aumento da mortalidade.

Tratamento Rx

A hiperfosfatemia aguda em um paciente assintomático com função renal normal frequentemente se resolve de forma espontânea com a excreção do excesso de fósforo. Nos indivíduos sintomáticos e naqueles com função renal prejudicada, o fosfato deve ser removido por terapia extracorpórea. Dada a lenta taxa de mobilização do fosfato a partir dos estoques intracelulares, a hemodiafiltração venovenosa contínua é

considerada mais eficaz do que a hemodiálise intermitente. A hiperfosfatemia crônica (Capítulo 132) pode ser tratada pela minimização da ingestão de fósforo da alimentação e pela administração de ligantes de fosfato oral tais como sais de cálcio (p. ex., 1.334 mg de acetato de cálcio com cada refeição), carbonato de lântano (500 mg com cada refeição) ou de sevelamer (800 a 1.600 mg com cada refeição) (Tabela 121-4). O hidróxido de alumínio (300 a 600 mg com as refeições) também é um ligante de fosfato muito eficaz, mas seu uso prolongado leva ao acúmulo de alumínio, que causa encefalopatia e osteomalácia. O cinacalcete (30 a 180 mg/dia), um calcimimético usado em pacientes com insuficiência renal crônica para tratar o hiperparatireoidismo secundário, também reduz a concentração sérica de fosfato e o produto cálcio-fosfato.

Tabela 121-4

Medicamentos para a hiperfosfatemia

MEDICAÇÃO	DOSE USUAL COM CADA REFEIÇÃO	COMENTÁRIOS
SAIS DE CÁLCIO		
Acetato de cálcio	1.334 mg	Nível de cálcio irá aumentar em cerca de 0,5 mg/dL
Carbonato de cálcio	500-1.000 mg	Nível de cálcio irá aumentar em cerca de 0,5 mg/dL
SAIS DE MAGNÉSIO		
Hidróxido de magnésio	311-622 mg	Pode causar diarreia ou hipermagnesemia
Carbonato de magnésio	63-126 mg	Pode causar diarreia ou hipermagnesemia
SAIS DE ALUMÍNIO		
Hidróxido de alumínio	300-600 mg	Encefalopatia e osteomalácia com o uso prolongado
OUTROS		
Cloreto de sevelamer	800-1.600 mg	Efeitos colaterais gastrointestinais.
Carbonato de sevelamer	800-1.600 mg	Efeitos colaterais gastrointestinais.
Carbonato de lântano	250-500 mg	Monitorar os níveis de bicarbonato e cloreto séricos, além dos níveis de ácido fólico e vitaminas D, E e K

Prognóstico

A hiperfosfatemia aguda severa pode trazer riscos de vida devido à calcificação metastática e à falência multiorgânica, mas geralmente responde bem à terapia imediata. A hiperfosfatemia crônica em pacientes com doença renal crônica (Capítulo 132) é frequentemente bem resistente ao tratamento, especialmente em indivíduos com baixa adesão, e é associada ao aumento da mortalidade a longo prazo.

Leituras sugeridas

Geerse, D. A., Bindels, A. J., Kuiper, M. A., et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care*. 2010; 14:147. *Análise.*

Musso, C. G. Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41:357–362. *Análise.*

Tonelli, M., Pannu, N., Manns, B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med*. 2010; 362:1312–1324. *Revisão sugerindo que o carbonato de cálcio, o acetato de cálcio, o hidróxido de magnésio e o carbonato de magnésio sejam tão bons quanto sevelamer ou lântano e muito mais acessíveis.*

Zeki, S., Culkin, A., Gabe, S. M., et al. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr*. 2011. *[Epub antes de impressão] A hipofosfatemia de realimentação pode ocorrer em até um terço dos pacientes.*

122

Lesão renal aguda

Bruce A. Molitoris

Definição

A lesão renal aguda (LRA) descreve a síndrome clínica anteriormente chamada de insuficiência renal aguda. Esta nova nomenclatura define a LRA como uma anomalia funcional ou estrutural do rim que se manifesta em 48 horas, sendo determinada pelos exames de sangue, urina, biópsias ou exames de imagem. Do ponto de vista diagnóstico, a redução da função renal na LRA está associada ao aumento absoluto na creatinina sérica de 0,3 mg/dL ou a um aumento percentual de 50% da creatinina sérica. Além disso, a redução do volume urinário, constituindo oligúria < 0,5 mL/kg/h) por mais de 6 horas, também preenche os critérios diagnósticos da LRA.

Epidemiologia

A maioria dos episódios de LRA ocorre em ambientes hospitalares, com uma taxa de incidência variando entre 5 a 7% entre todos os pacientes hospitalizados e 15 a 40% entre pacientes em unidades de tratamento intensivo (UTIs). Por outro lado, a incidência de LRA adquirida fora do ambiente hospitalar não é maior que 1%.

Tanto do ponto de vista conceitual quanto diagnóstico, as diversas causas da LRA estão divididas em três categorias anatômicas: pré-renal, intrarrenal ou intrínseca, e pós-renal (Fig. 122-1). Cada uma das três categorias representa um processo fisiopatológico único com parâmetros diagnósticos e prognósticos distintos.

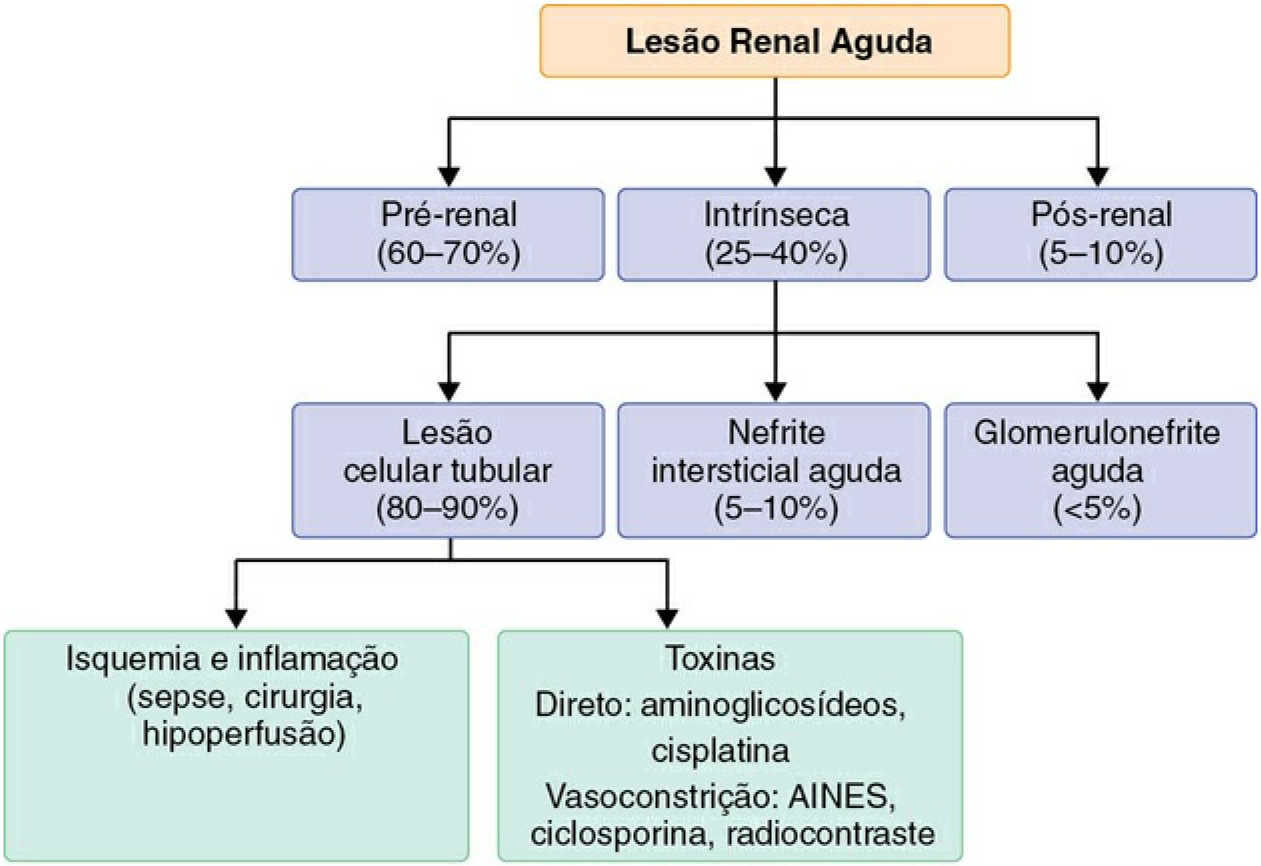

FIGURA 122-1 Principais categorias da lesão renal aguda. AINEs = medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

Azotemia Pré-renal

A azotemia pré-renal, a causa mais comum de LRA, é responsável por cerca de 60 a 70% dos casos adquiridos na comunidade e 40% dos adquiridos no hospital. A diminuição da perfusão renal é vista em estados doentios que reduzem o volume intravascular, tais como a sepse (Capítulo 108), a insuficiência cardíaca (Capítulo 58) ou a insuficiência hepática (Capítulo 157). Além disso, as medicações que reduzem a perfusão capilar glomerular, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), também podem causar LRA pré-renal.

Lesão Renal Aguda Intrínseca

A LRA intrarrenal é muitas vezes o resultado de azotemia pré-renal não tratada ou intratável que leva a uma LRA isquêmica. As causas da LRA intrínseca são variadas e podem envolver qualquer porção da vasculatura renal, néfron ou interstício renal (Fig. 122-2). Lesão séptica ou isquêmica são as principais causas. As toxinas renais também podem danificar os túbulos tanto direta quanto indiretamente (Tabela 122-1). Felizmente, a LRA não se desenvolve em todos os pacientes expostos a esses agentes; mas os pacientes idosos, com diabetes melito, hipotensos ou com redução do volume arterial efetivo (insuficiência cardíaca, queimaduras, cirrose, hipoalbuminemia) são os mais suscetíveis à lesão renal tóxica. De fato, a incidência de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos aumenta de 3 a 5% para 30 a 50% nesses pacientes de alto risco.

Tabela 122-1
Toxinas tubulares renais comuns
Aminoglicosídeos
Agentes de radiocontraste
Aciclovir
Cisplatina
Sulfonamidas
Metotrexato
Ciclosporina
Tacrolimus
Anfotericina B
Foscarnet
Pentamidina
Etilenoglicol
Tolueno
Cocaína
Inibidores de redutase HMG-CoA

HMG-CoA = coenzima A 3-hidróxi-3-metiglutaril.

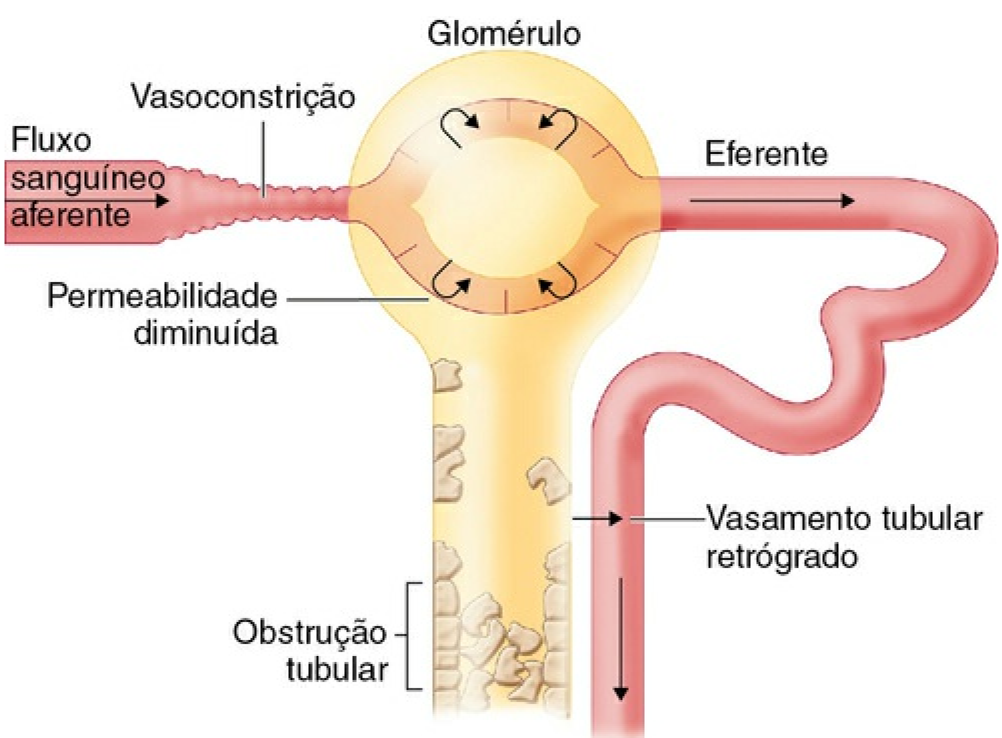

FIGURA 122-2 Mecanismos da lesão renal aguda intrínseca e pré-renal. Veja o texto para as descrições.

A LRA secundária à lesão no interstício renal é chamada de *nefrite intersticial aguda*. Os medicamentos comumente associados à nefrite intersticial são as penicilinas, as

cefalosporinas, as sulfonamidas e os AINES (Tabela 122-2) (Capítulo 124). Infecções bacterianas e virais podem ser os agentes causadores. A nefrite intersticial também está associada a um processo autoimune sistêmico ou confinado aos rins, tal como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), síndrome de Sjögren (Capítulo 276), crioglobulinemia (Capítulo 193) e cirrose biliar primária (Capítulo 156).

Tabela 122-2

Medicamentos associados À nefrite intersticial aguda

ANTIBIÓTICOS β-LACTAM
Penicilina
Cefalosporinas
Ampicilina
Meticilina
Nafcilina
DIURÉTICOS
Furosemida
Hidroclorotiazida
Triantereno
OUTROS ANTIBIÓTICOS
Sulfonamidas
Vancomicina
Rifampina
Aciclovir
Indinavir
AINES
Ibuprofeno
Naproxeno
Indometacina

AINEs = medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

Lesão Renal Aguda Pós-renal

A LRA pós-renal pode ocorrer nos quadros de obstrução bilateral do fluxo urinário ou em um paciente com apenas um rim quando o único trato do fluxo urinário é obstruído (Capítulo 125). Mais comumente, este tipo de obstrução de fluxo é observado em pacientes com hipertrofia prostática (Capítulo 131), câncer prostático (Capítulo 205) ou cervical, ou doenças retroperitoneais. Uma obstrução funcional pode ser observada nos pacientes com bexiga neurogênica. Além disso, a obstrução intraluminal pode ser vista em pacientes com cálculos renais bilaterais (Capítulo 128), necrose papilar, coágulos de

sangue e carcinoma vesical; enquanto a obstrução extraluminal está associada à fibrose retroperitoneal, ao câncer de cólon e aos linfomas. Por fim, a cristalização intratubular de compostos como o ácido úrico, o oxalato de cálcio, o aciclovir, a sulfonamida e o metotrexato, bem como as cadeias leves do mieloma, podem causar obstrução tubular.

Fisiopatologia

A etiologia da LRA é diversa, e pode surgir de inúmeros traumatismos fisiológicos que lesam os rins e reduzem a taxa de filtração glomerular (TFG). A diminuição da perfusão renal e uma TFG reduzida podem ocorrer com ou sem lesão celular; dano tóxico, isquêmico ou obstrutivo do túbulo renal; inflamação ou edema do interstício tubular; e um processo de doença glomerular primária.

Lesão Pré-renal Aguda

O evento de precipitação da LRA pré-renal é a hipoperfusão renal (Fig. 122-2), que pode ser causada pela redução no volume do fluido extracelular ou por estados de estresse associados a volumes de fluido extracelular normal, ou até mesmo aumentado, mas com diminuições no volume arterial efetivo, tais como na sepse, na insuficiência cardíaca e na cirrose avançada. Com base na etiologia, a azotemia pré-renal também é dividida funcionalmente em azotemia de resposta de volume e de não resposta. Por exemplo, na insuficiência cardíaca grave (Capítulo 58), o volume intravascular adicional pode não melhorar a perfusão renal, enquanto a redução da pós-carga pode. No início da LRA pré-renal, o parênquima renal permanece intacto e funcional. Durante esta fase inicial, a TFG permanece amplamente intacta, pois a hipoperfusão renal inicia uma cascata neuro-hormonal que resulta na dilatação da arteríola aferente e na constrição da arteríola eferente. Uma vez que a azotemia pré-renal é, com frequência, facilmente reversível e apresenta baixas taxas de mortalidade, o diagnóstico precoce e a correção da fisiopatologia subjacente é de importância fundamental. Porém, sem uma intervenção médica terapêutica imediata, a azotemia pré-renal progride, a isquemia piora e a lesão resultante nas células epiteliais tubulares diminui ainda mais a TFG. Essa progressão da azotemia pré-renal concomitante à LRA isquêmica é um processo contínuo que depende da gravidade e da duração da agressão fisiológica.

Lesão Renal Aguda Intrarrenal

A LRA intrínseca é classificada de acordo com o sítio histológico primário de lesão: túbulos, interstício, vasculatura ou glomérulos. A lesão celular dos túbulos renais, comumente chamada de *necrose tubular aguda* (NTA), ocorre com maior frequência quando há isquemia, embora os túbulos renais também possam ser danificados por toxinas renais específicas. A isquemia pode se originar de uma série de cenários clínicos diferentes, mas a patogênese subjacente comum é o fluxo sanguíneo renal reduzido (Tabela 122-3) com a progressão da azotemia pré-renal para a LRA isquêmica em quatro fases celulares e clínicas distintas: iniciação, extensão, manutenção e recuperação. Cada uma destas fases apresenta eventos celulares distintos e diminuições na TFG enquanto

os rins respondem aos traumas e tentam manter e restabelecer seu funcionamento (Fig. 122-3). A fase de iniciação, que marca a transição entre a lesão pré-renal e a lesão e a disfunção celular tubular, é caracterizada por grave depleção celular de adenosina trifosfato. O dano celular epitelial dos túbulos renais é um achado proeminente durante esta fase; a lesão celular endotelial e muscular lisa também foi documentada. Durante a fase de extensão, a congestão microvascular com inflamação e hipóxia continuada é mais pronunciada na junção corticomedular do rim, onde a reperfusão é limitada devido à disfunção endotelial nos níveis das vênulas capilares e pós-capilares, com a adesão de leucócitos. A TFG está em seu limiar mais baixo durante a fase de manutenção; mas as células continuam a reparar, migrar e proliferar enquanto o rim tenta restabelecer a integridade celular e tubular. Finalmente, durante a fase de recuperação, a TFG começa a melhorar, enquanto a diferenciação celular continua e o funcionamento normal das células e dos órgãos se recupera. Esta última fase é muitas vezes anunciada pelo aumento da produção urinária.

Tabela 122-3

Condições que levam à insuficiência renal aguda isquêmica

MECANISMO	CONDIÇÃO
Depleção do volume intravascular e hipotensão	Hemorragia; perdas gastrointestinais, renais e dérmicas
Diminuição do volume intravascular efetivo	Insuficiência cardíaca, cirrose, síndrome hepatorrenal, peritonite
Vasodilatação sistêmica, vasoconstrição renal	Sepse, síndrome hepatorrenal
Doença vascular renal de grandes vasos	Trombose ou embolismo arterial renal, aplicação de grampos cruzados arteriais intraoperatórios, estenose da artéria renal, embolismo por colesterol
Doença vascular renal de pequenos vasos	Sepse, vasculite, ateroembolismo, síndrome urêmica hemolítica, hipertensão maligna, escleroderma, pré-eclâmpsia, anemia falciforme, hipercalcemia, rejeição de transplante
Fluxo sanguíneo renal prejudicado	Ciclosporina, tacrolimus, IECAs, BRAs, AINES, agentes de radiocontraste

IECAs = inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRAs = bloqueadores do receptor de angiotensina; AINES = medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

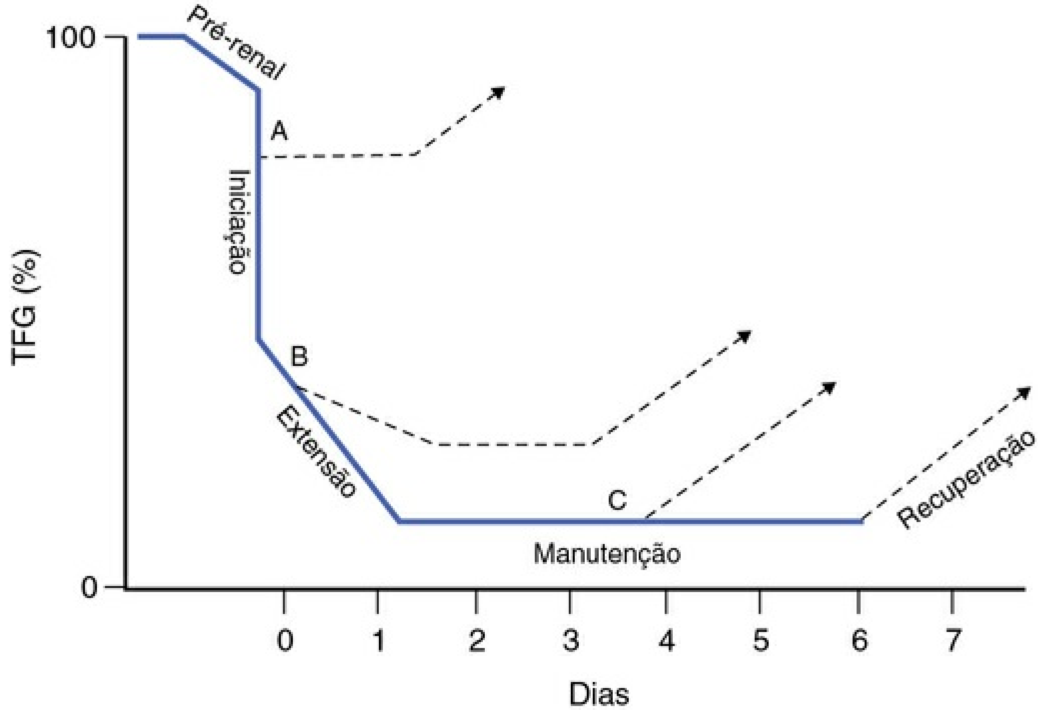

FIGURA 122-3 Fases da lesão renal aguda.
TFG = taxa de filtração glomerular. (Extraído de Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:1539-1549.)

O segmento S3 do túbulo proximal está localizado na camada externa da região medular do néfron. Esta região é particularmente suscetível à contínua perfusão reduzida que se dá após o dano, e a hipóxia em andamento ou piorada resulta na manutenção da lesão celular. A lesão celular no túbulo proximal durante a fase de iniciação da isquemia renal é primeiramente manifestada pela formação de bolhas nas membranas apicais, com perda da borda em escova. As superfícies membranosas das células do túbulo proximal perdem sua polaridade e a integridade das junções firmes. Com a progressão da lesão, as células proximais, vivas ou necrosadas, se destacam e entram no lúmen tubular, onde acabam formando cilindros no túbulo distal. Os cilindros contribuem para a redução da TFG ao obstruir o fluxo urinário tubular, prevenindo, assim, uma maior filtração naquele néfron. Além disso, a perda da barreira celular epitelial e das junções firmes entre as células permite o vazamento do filtrado glomerular de volta para o interstício, comprometendo ainda mais a TFG (Fig. 122-2).

Os agentes comuns que podem causar danos tóxicos às células tubulares (Tabela 122-2) são os antibióticos aminoglicosídeos, os contrastes radiológicos intravenosos e a cisplatina. Outros agentes, como os radiocontrastes, os AINES e a ciclosporina, induzem vasoconstrição e redução da perfusão renal. A cocaína e os inibidores de redutase da coenzima A 3-hidróxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) podem danificar os músculos esqueléticos e causar *rabdomiólise* (Capítulo 115), que resulta na liberação da mioglobina que é tóxica ao epitélio tubular. Finalmente, a precipitação de alguns compostos ou seus metabólitos podem causar a obstrução intratubular; são agentes desta categoria o aciclovir, as sulfonamidas, o etilenoglicol (metabólito de oxalato cálcio; Capítulo 110), o metotrexato e as cadeias leves de mieloma múltiplo (Capítulo 193).

Na LRA causada por lesão intersticial, é visto um infiltrado inflamatório misto composto por linfócitos T, monócitos e macrófagos. Essas lesões inflamatórias podem ter

distribuição difusa. Os granulomas podem ocasionalmente ser observados, principalmente nas reações de hipersensibilidade a medicamentos. A nefrite intersticial aguda que persiste e se torna crônica é caracterizada pela fibrose intersticial e pela atrofia tubular, embora focos de células inflamatórias possam persistir. Esse processo pode levar a doenças renais crônicas, e até mesmo de estágio final, que requerem diálise crônica.

As causas vasculares da LRA intrínseca podem incluir processos microvasculares e macrovasculares. As doenças microvasculares clássicas, como a púrpura trombótica trombocitopênica (Capítulo 175), a sepse (Capítulo 108), a síndrome hemolítico-urêmica (Capítulo 127) e a síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas; Capítulo 153), causam LRA devido à trombose capilar glomerular e à oclusão microvascular. A doença macrovascular, tal como a aterosclerose, pode causar LRA secundária à ateroembolização (Capítulo 126), especialmente durante ou após um procedimento vascular de intervenção ou invasivo em um paciente com doença aterosclerótica preexistente.

Uma causa menos comum de LRA é a glomerulonefrite (Capítulo 123), que pode ser vista na nefrite do lúpus sistêmico (Capítulo 274), na granulomatose de Wegener (Capítulo 278), na poliarterite nodosa (Capítulo 278), na síndrome de Goodpasture (Capítulo 123), na púrpura de Henoch-Schönlein (Capítulo 278) e na síndrome hemolítico-urêmica (Capítulo 176). A LRA que se origina nestas situações é denominada *glomerulonefrite rapidamente progressiva* e se deve a lesão glomerular ou vascular inflamatória direta.

Lesão Renal Aguda Pós-renal

A LRA pós-renal é causada pela obstrução do fluxo luminal do filtrado glomerular. Essa obstrução resulta em uma fisiopatologia relativamente complexa que se inicia com a transmissão da pressão para a cápsula de Bowman do glomérulo. Intuitivamente, se esperaria que essa pressão reduzisse a TFG. Porém, devido à dilatação da arteríola glomerular aferente, a TFG permanece praticamente inalterada. Infelizmente, tal compressão é apenas transitória, e a TFG começará a diminuir se a obstrução não for rapidamente revertida. Com a obstrução durando por mais de 12 a 24 horas, o fluxo sanguíneo renal e a pressão intratubular diminuem, e grandes áreas não perfundidas e subperfundidas do córtex renal resultam na redução da TFG.

Manifestações clínicas

A LRA, mesmo quando avançada, é frequentemente diagnosticada primeiro pela observação de anormalidades nos exames laboratoriais de um paciente, e não pela apresentação de sinais e sintomas específicos. As manifestações clínicas associadas à LRA são frequentemente protraídas, ocorrem tardiamente e não costumam ser aparentes até que a disfunção renal tenha se tornado grave. Os achados clínicos da LRA também dependem do estágio no qual a doença é diagnosticada. Os pacientes com LRA podem relatar sintomas como anorexia, fadiga, náusea, vômito e prurido, assim como diminuição do volume urinário ou a coloração enegrecida da urina. Além disso, se o

paciente apresentar sobrecarga de volume, podem ser observadas falta de fôlego e dispneia ao exercício.

Um exame físico meticuloso, com especial ênfase na determinação do estado volêmico e do volume arterial efetivo, é essencial. Se uma sobrecarga de volume estiver presente, podem ser encontrados edema periférico, crepitações pulmonares e distensão da veias jugulares (Capítulo 58). Achados tais como asterixe, mioclonias ou atrito pericárdico podem ser acontecer na LRA grave.

Diagnóstico

Uma abordagem sistemática que considera cada uma das três principais categorias da patogênese da LRA garantirá a precisão do diagnóstico e o plano terapêutico apropriado a ser instituído. Uma estratégia diagnóstica adequada é, primeiramente, excluir as causas pré-renais e pós-renais, e então, se necessário, começar a avaliação das possíveis causas intrínsecas.

A análise laboratorial de amostras de sangue e urina de pacientes com LRA revela o nível de disfunção, e frequentemente sugere uma causa, podendo também sinalizar a rapidez na qual uma terapia específica precisa ser instituída. Todos os pacientes com achados clínicos de LRA devem ser avaliados com medições séricas de eletrólitos, creatinina, cálcio e fósforo; um nível de nitrogênio ureico sanguíneo; e hemograma completo com diferencial. Além disso, as determinações das concentrações urinárias de sódio, potássio, cloreto e creatinina (Cr), para o cálculo da fração de excreção de sódio (FE_{Na}), são importantes. A fórmula para o cálculo da FE_{Na} é:

$$FE_{Na} = \frac{\text{Na urinária} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Na plasmática} \times \text{Cr urinária}} \times 100$$

O valor numérico da FE_{Na} pode ser útil na determinação da causa potencial da LRA (Tabela 122-4). Em alguns casos, é melhor usar a FE_{Cl} porque a concentração urinária de sódio pode estar aumentada durante a alcalose sistêmica, quando um alto nível urinário de bicarbonato força uma perda do sódio. A microscopia e fitas da urina (Tabela 122-5) devem ser realizadas com uma amostra fresca, já que importantes elementos celulares que podem indicar as causas potenciais da doença se degradam com o passar do tempo. Por fim, uma ultrassonografia renal para determinar a presença ou ausência de obstrução para a saída da urina deve ser incluída na avaliação inicial. A medição de níveis séricos de biomarcadores estruturais, tais como a molécula 1 de lesão renal (KIM-1) e a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), pode ajudar no diagnóstico de LRA, embora os dados ainda não sejam conclusivos.

Tabela 122-4

Valores da FE_{Na} para os vários casos de lesão renal aguda

ETIOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA	FE_{NA}	TAXA DE CREATININA SÉRICA PARA UREIA
Pré-renal	<1%	>20
Intrarrenal		<10-15
Necrose tubular	≥1%	
Nefrite intersticial	≥1%	
Glomerulonefrite (precoce)	<1%	
Distúrbios vasculares (precoces)	<1%	
Pós-renal	≥1%	>20

Tabela 122-5

Achados da análise de urina comuns na lesão renal aguda

CAUSAS DA LESÃO RENAL AGUDA	ANÁLISE DA URINA
Pré-renal	Cilindros normais ou hialinos
Intrarrenal	
Lesão celular tubular	Cilindros epiteliais, granulares, marrons
Nefrite intersticial	Piúria, hematúria, proteinúria leve, cilindros epiteliais e granulares, eosinófilos
Glomerulonefrite	Hematúria, proteinúria acentuada, cilindros de hemácias, cilindros granulares
Distúrbios vasculares	Normal ou hematúria, proteinúria leve
Pós-renal	Normal ou hematúria, cilindros granulares, piúria

Azotemia pré-renal

A azotemia pré-renal, a causa mais comum de disfunção renal, pode com frequência ser determinada através do histórico do paciente. São características típicas comumente observadas na anamnese do paciente com azotemia pré-renal vômito, diarreia e baixa ingestão oral. A insuficiência cardíaca pode sugerir uma possível causa pré-renal de perfusão renal reduzida a partir da diurese abundante ou com a própria exacerbação da insuficiência cardíaca. Outras medicações que podem atenuar a perfusão renal, como os AINES, os inibidores da ECA e os BRAs, podem causar azotemia pré-renal. Entre os achados físicos, estão a taquicardia, a hipotensão sistêmica e/ou ortostática e a secura das membranas mucosas.

As análises laboratoriais em pacientes com azotemia pré-renal revelam níveis séricos aumentados de ureia e creatinina. A FE_{Na} costuma ser inferior a 1%. Porém, nos pacientes que estão recebendo diuréticos como a furosemida, a FE_{Na} pode ser maior que 1% mesmo que o paciente tenha azotemia pré-renal devido à natriurese induzida por diuréticos.

Nestas situações clínicas, a excreção fracional de ureia pode ser utilizada e é calculada de maneira similar:

$$FE_{Ureia} = \frac{\text{Ureia urinária} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Ureia plasmática} \times \text{Cr urinária}} \times 100$$

Uma FE_{Ureia} menor que 35% sugere LRA pré-renal. Outras causas de uma FE_{Na} maior que 1% incluem a presença de um soluto não reabsorvível, como o bicarbonato, a glicose ou o manitol. A doença renal crônica, a NTA e a nefropatia obstrutiva tardia estão também associadas a uma FE_{Na} maior que 1%. Portanto, nesses estados patológicos, a FE_{Na} não pode fornecer informações diagnósticas confiáveis com relação à LRA, a menos que a FE_{Na} seja menor que 1%. Além disso, o uso da FE_{Ureia} ainda não foi validado nestas entidades clínicas.

Outro parâmetro laboratorial para auxiliar o diagnóstico da LRA pré-renal é a relação entre as concentrações séricas de ureia e creatinina. Em um paciente com azotemia pré-renal, esta relação costuma ser maior que 20:1.

Lesão renal aguda intrarrenal

Um histórico de hipotensão ou de exposição a nefrotoxinas ou a medicamentos é um achado comum nos pacientes com LRA intrarrenal. A nefrotoxina pode ser uma toxina tubular específica que causa LRA ou um medicamento que causa uma reação alérgica, como na nefrite intersticial aguda (Tabelas 122-1 e 122-2). O exame físico pode revelar sinais e sintomas de sobrecarga de volume. Uma erupção cutânea pode acompanhar a nefrite intersticial aguda. O embolismo por colesterol em pacientes com doença aterosclerótica grave (Capítulo 127) pode se manifestar classicamente como dedos cianóticos e LRA; este achado é frequentemente visto após cirurgia vascular invasiva ou estudo intervencional.

Os exames laboratoriais mostrarão altas concentrações séricas de creatinina e ureia na LRA intrarrenal. NTA e nefrite intersticial aguda estão frequentemente associadas a uma FE_{Na} maior que 1, enquanto esta é tipicamente menor que 1 nos transtornos vasculares e na glomerulonefrite. A eosinofilia periférica e os eosinófilos urinários podem estar presentes na nefrite intersticial aguda, embora esta última não seja sensível nem específica para este tipo de LRA. A presença de eosinófilos na urina também está associada à doença microembólica de colesterol (Capítulo 127). A LRA intrarrenal possui achados específicos ao exame de urina que podem ser úteis na determinação do diagnóstico e na tomada de decisões terapêuticas (Tabela 122-5).

Lesão renal aguda pós-renal

Um histórico de hipertrofia prostática (Capítulo 131), câncer prostático (Capítulo 207),

linfoma (Capítulo 191), câncer cervical (Capítulo 205) ou doença retroperitoneal pode ser encontrado com frequência em pacientes com LRA pós-renal. A LRA pós-renal deve sempre fazer parte do diagnóstico diferencial dos pacientes com oligúria grave (volume de urina <450 mL/dia) ou anúria (volume de urina <100 mL/dia). Porém, muitos pacientes com LRA pós-renal não são oligúricos nem anúricos. Além de uma elevação nos níveis séricos de creatinina e ureia, os resultados dos exames laboratoriais são benignos. A cateterização vesical pode ser diagnóstica ou terapêutica na LRA pós-renal. Entretanto, a ultrassonografia renal é o exame diagnóstico de escolha, embora possa ser falsamente negativo no início da LRA pós-renal.

Tratamento Rx

Os pilares da terapia da LRA são seu rápido reconhecimento e as correções das causas reversíveis, evitar-se qualquer lesão renal posterior, e a correção e manutenção de um equilíbrio eletrolítico e do volume interno. A terapia preventiva ou as intervenções médicas realizadas durante as fases de iniciação e extensão da LRA fornecem as maiores probabilidades de minimizar o tamanho do trauma (Fig. 122-3, linhas A e B) e acelerar a recuperação renal (Fig. 122-3, linha B); as intervenções realizadas durante a fase de manutenção da LRA não são comprovadamente benéficas (Fig. 122-3, linha C). Se a LRA pré-renal não for reconhecida logo ou se o paciente for abordado tarde no processo, a LRA pode ocorrer e levar a um grande aumento da morbidade e da mortalidade.

A azotemia pré-renal em seus estágios iniciais muitas vezes pode ser rapidamente corrigida pela normalização agressiva de volume arterial efetivo, embora maior cuidado deve ser tomado durante a ressuscitação volêmica em pacientes com um histórico de insuficiência cardíaca. As principais abordagens são a administração de volume (p. ex., solução salina normal) para atingir euvolemia, melhorar o débito cardíaco pela redução da sobrecarga (Capítulo 59) ou normalizar a resistência vascular sistêmica.

A LRA pós-renal secundária à hipertrofia prostática pode muitas vezes ser corrigida pela colocação de um cateter vesical. Porém, a obstrução da saída da urina por um processo neoplásico geralmente requer uma consulta urológica para considerar a colocação de um *stent* ureteral ou de um tubo percutâneo de nefrostomia.

A LRA intrarrenal pode ser mais complexa e de difícil tratamento. A LRA causada pela glomerulonefrite (Capítulo 123) ou vasculite (Caps. 274 e 278) com frequência necessitará de tratamento imunossupressor. Para a suspeita de nefrite intersticial aguda, a medicação ofensiva deve ser determinada e descontinuada; um tratamento rápido de 2 semanas com glicocorticoides, começando com 1 mg/kg de prednisona por 3 dias, é geralmente recomendado, apesar da ausência de dados definitivos.

As medidas gerais de suporte incluem evitar a administração de qualquer nefrotoxina e a atenção ao balanço de fluido do paciente pelo monitoramento de seu peso corpóreo e da ingestão e excreção diárias. Além disso, a concentração sérica de eletrólitos, creatinina e ureia deve ser monitorada ao menos diariamente,

principalmente se a função renal do paciente parecer ser tênue. Os pacientes com LRA devem também receber uma dieta com baixos teores de potássio e sódio, que pode ser liberada quando a função renal melhorar. Um ligante de fosfato (p. ex., acetato de cálcio [1.334 mg], carbonato de lântano [500 mg], sevelamer [300 a 1.000 mg], ou hidróxido de alumínio [300 a 600 mg] em cada refeição; ver Tabela 121-4) também é geralmente útil no controle do nível de fósforo sérico ao minimizar a absorção de fosfato dietético.

Uma imediata consulta nefrológica garantirá que o paciente receba o melhor cuidado. Alguns pacientes irão necessitar de hemodiálise urgente devido à acentuada acidose metabólica não responsiva às infusões de bicarbonato de sódio; às anormalidades de eletrólitos, tais como uma hipercalemia que não responde ao tratamento médico; ao edema pulmonar não responsivo à terapia diurética; e aos sintomas urêmicos de encefalopatia, convulsões e pericardite. Na ausência de fortes indicações, no entanto, quando iniciar a diálise na LRA é uma questão ainda não resolvida.

Para a LRA, a terapia de suporte renal dialítica não é melhor que a terapia dialítica-padrão, [1] e a hemodiálise intermitente e a terapia de reposição renal contínua podem levar a resultados clínicos semelhantes aos da insuficiência renal aguda. [2] Nem a furosemida [3] nem a dopamina em dose baixa [4] melhoram o resultado, embora a dopamina em dose baixa possa temporariamente melhorar as medidas da fisiologia renal.

Prevenção

Dado o grande aumento da morbidade e da mortalidade associado à LRA, principalmente nos pacientes gravemente doentes, medidas potenciais para prevenir seu aparecimento são essenciais. O primeiro passo na prevenção, entretanto, é estar consciente dos pacientes que estão em alto risco de LRA devido a doença renal prévia ou comorbidades tais como diabetes, hipertensão, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica.

De todos os fatores de risco para adquirir LRA, a presença de uma doença renal crônica preexistente é o mais preditivo. Dados recentes documentam um ciclo vicioso envolvendo a LRA e a DRC (Fig. 122-4). As medidas adequadas de monitoramento hospitalar incluem evitar medicamentos nefróticos (p. ex., AINES e aminoglicosídeos); minimizar os procedimentos diagnósticos que requerem material de radiocontraste, especialmente em pacientes pré-renais; e o monitoramento cuidadoso da produção urinária com determinação diária de eletrólitos séricos e níveis de creatinina após qualquer procedimento sabidamente indutor de LRA. Além disso, a educação do paciente acerca das nefrotoxinas comuns que não necessitam de prescrição, como os AINES, pode diminuir o risco de LRA em pacientes ambulatoriais.

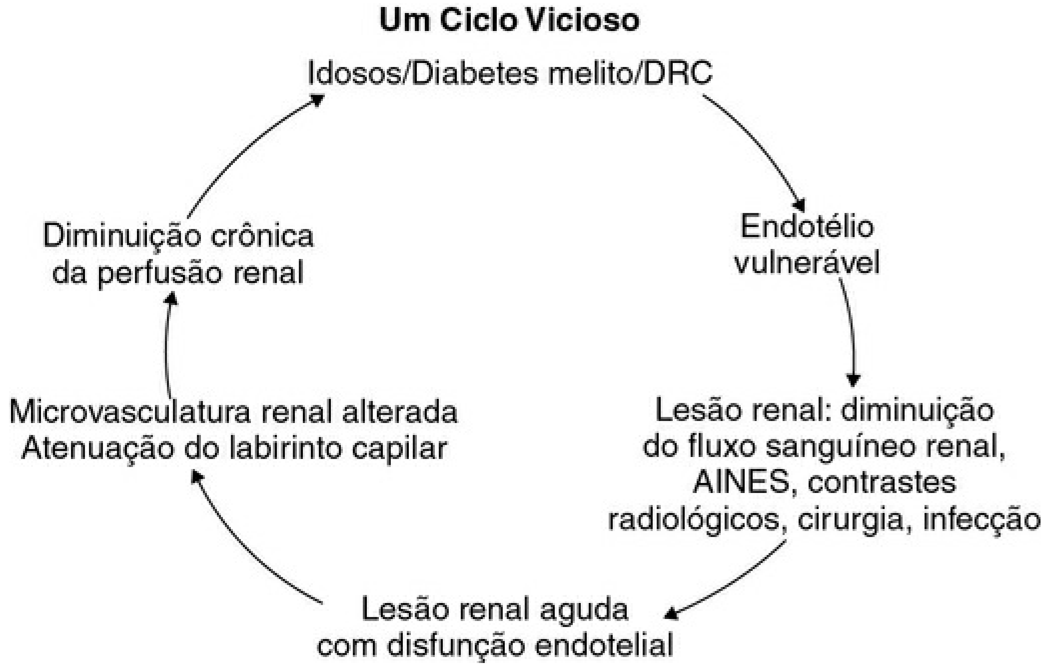

FIGURA 122-4 Existe um ciclo vicioso entre a lesão renal aguda (LRA) e a doença renal crônica (DRC), com a DRC aumentando o risco de desenvolvimento de LRA, e a LRA acelerando a progressão da DRC.

Antes de uma exposição potencialmente nefrotóxica, uma consulta com um nefrologista é recomendada para este grupo de alto risco para aconselhamento se uma medicação ou intervenção específica pode reduzir o risco de LRA, ou se uma medicação ou procedimento alternativo, tal como uma imagem de ressonância magnética em vez da tomografia computadorizada com agentes de radiocontraste intravenosos, é preferível. Todas as nefrotoxinas potenciais, tais como AINEs, devem ser interrompidas antes de um procedimento potencialmente nefrotóxico e evitados após este. O estado volêmico e hemodinâmico do paciente deve ser maximizado.

Em pacientes mais suscetíveis, uma intervenção protetora renal é muitas vezes instituída antes da exposição ao agente. As intervenções que podem ser úteis para prevenir a LRA associada a agentes de radiocontraste intravenosos incluem o bicarbonato de sódio [5] (p. ex., 15 mEq/L administrado a 3 mL/kg/hora por 1 hora antes do procedimento e a 1 mL/kg/hora por 6 horas após) e a N-acetilcisteina [6] (geralmente, 600 mg oralmente ou intravenoso 4 horas antes do procedimento), embora os dados de cada procedimento individualmente ou até mesmo dos dois juntos ainda sejam controversos. [7]

Prognóstico

Tipicamente, a LRA secundária a causas renais, se diagnosticada e tratada precocemente, tem o melhor prognóstico de recuperação renal. Os pacientes com LRA pré-renal normalmente retornam a seus níveis basais de função renal e apresentam taxa de mortalidade inferior a 10%. Da mesma forma, os pacientes com LRA pós-renal também apresentam bom prognóstico de recuperação renal, se a obstrução que impede a saída da urina for prontamente diagnosticada e tratada de maneira definitiva.

Por outro lado, os pacientes com LRA intrarrenal têm prognóstico renal menos predizível; a taxa de mortalidade neste grupo de indivíduos varia entre 30 e 80%, dependendo da gravidade da lesão. As maiores taxas de mortalidade são observadas nos

pacientes idosos com LRA adquirida no hospital e admitidos às UTIs. Além disso, a mortalidade dos pacientes com LRA é incremental e elevações aparentemente pequenas na creatinina sérica podem resultar em aumento progressivo da taxa de mortalidade. Até um aumento na creatinina sérica de somente 0,3 mg/dL resulta em um aumento significante do risco de mortalidade.

O curso clínico após a recuperação da NTA é a subsequente regeneração tubular com recuperação da função renal. Porém, este desfecho é menos assegurado nos pacientes com doença renal preexistente. Além disso, dada a frequente natureza sistêmica de suas doenças, os pacientes com LRA de etiologia glomerulonefrítica, NTA e vasculítica podem não recuperar sua função renal basal. Os pacientes que apresentam um quadro mais grave de LRA e que necessitam de hemodiálise podem não recuperar sua função renal e precisar deste procedimento indefinidamente (Capítulo 133), principalmente se possuem um histórico de doença renal crônica preexistente. A LRA acelera a progressão da doença renal crônica ao estágio final e é frequentemente o fator principal que causa tal progressão.

Grau A

1. Palevsky, P. M., Zhang, J. H., et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensidade de suporte renal em pacientes criticamente doentes com lesão hepática aguda. *N Engl J Med*. 2008; 359:7–20.
2. Pannu, N., Klarenbach, S., Wiebe, N., et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008; 299:793–805.
3. Ho, K. M., Sheridan, D. J. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*. 2006; 333:420.
4. Friedrich, J. O., Adhikary, N., Herridge, M. S., et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005; 142:510–524.
5. Zoungas, S., Ninomiya, T., Huyley, R., et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2009; 151:631–638.
6. Trivedi, H., Daram, S., Szabo, A., et al. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med*. 2009; 122:874.
7. Brown, J. R., Block, C. A., Malenka, D. J., et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2:1116–1124.

Leituras sugeridas

Anderson, S., Eldadah, B., Halter, J. B., et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:28–38. *Análise.*

Brochard, L., Abroug, F., Brenner, M., et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient. An international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:1128–1155. *Análise.*

Devarajan, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23:194–200. *Visão geral*

incluindo a utilidade potencial da lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL)

Solomon, P., Dauerman, H. L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 122:2451–2455. *Revisão recomendando a hidratação com solução salina normal ou bicarbonato de sódio.*

Doenças glomerulares e síndromes nefróticas

Gerald B. Appel and Jai Radhakrishnan

Doenças glomerulares

Definição

Cada *glomérulo*, a unidade básica de filtração do rim, consiste em um tufo de capilares anastomosados formados pelas ramificações da arteríola aferente. Há aproximadamente 1 milhão de glomérulos, que representam cerca de 5% do peso do rim e proporcionam uma superfície de filtração capilar glomerular de quase 2 m^2. A membrana basal glomerular atua como uma barreira seletiva na passagem de macromoléculas circulantes tanto em relação a tamanho quanto em relação a carga elétrica. As patologias renais que envolvem todos os glomérulos são denominadas *difusas* ou *generalizadas*; por outro lado, quando apenas alguns glomérulos estão afetados, o processo é designado como *focal*. Quando se considera o glomérulo individualmente, o processo é denominado *global* se todo o tufo glomerular estiver acometido, e *segmentar* se apenas parte do glomérulo estiver afetada. Com frequência, são utilizados termos qualitativos, como *proliferativo*, *esclerosante* e *necrotizante* (p. ex., glomeruloesclerose focal e segmentar; nefrite proliferativa global difusa do lúpus). A proliferação extracapilar ou formação de crescentes é causada pelo acúmulo de macrófagos, fibroblastos, células epiteliais em proliferação e fibrina no espaço de Bowman. Em geral, a formação de crescentes em qualquer forma de lesão glomerular está associada a um prognóstico grave. A fibrose do tecido entre os túbulos e os glomérulos, isto é, a fibrose intersticial, também constitui um sinal de prognóstico sombrio em qualquer doença glomerular.

Epidemiologia

Atualmente, aproximadamente 17% da população dos Estados Unidos apresenta proteinúria ou disfunção renal; muitas destas ocorrências, se não a maioria, são causadas por doenças glomerulares. Mais de 500 mil americanos estão em programas de doença renal terminal (DRT) e a doença renal crônica custa cerca de $60 bilhões por ano, sendo responsável por cerca de 28% de todos os gastos do Medicare, principalmente como resultado de envolvimento renal por doenças glomerulares. A nefropatia diabética afeta muitos milhões de pessoas e é a principal causa de DRT nos Estados Unidos (Capítulo 126). No mundo inteiro, as doenças glomerulares associadas a agentes infecciosos, como

a malária (Capítulo 353) e a esquistossomose (Capítulo 363), ainda representam um grave problema de saúde. O aparecimento de doenças glomerulares ligadas a causas virais, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus das hepatites B e C (Capítulo 151), despertou novo interesse nos padrões e nos mecanismos da lesão glomerular. As manifestações da lesão glomerular incluem desde hematúria microscópica assintomática e albuminúria até o aparecimento abrupto de insuficiência renal oligúrica. Alguns pacientes apresentam grande retenção de líquido (com edema periférico e periorbitário), enquanto outros manifestam apenas os sinais e os sintomas lentos e insidiosos da doença renal crônica (Capítulo 132).

Fisiopatologia

Mecanismos comuns tais como as quebras na parede capilar glomerular e a perda da barreira seletiva a partículas baseadas no tamanho e na carga constituem a base da proteinúria e hematúria que são características de doenças glomerulares. No entanto, a natureza dos processos de iniciação variam entre as diferenças doenças glomerulares. Em alguns distúrbios glomerulares, como o diabetes melito e a amiloidose, alterações estruturais e bioquímicas estão presentes na parede capilar glomerular. Em outros, a lesão renal imunologicamente mediada é causada pela deposição de imunocomplexos circulantes, pelos efeitos localizados de anticorpos anti-membrana basal glomerular (antiMBG) ou por meio de outros mecanismos.

Manifestações clínicas

Os achados que indicam a presença de doença renal de origem glomerular incluem cilindros hemáticos e hemácias dismórficas no sedimento urinário, além de grau significativo de albuminúria. A excreção urinária persistente de mais de 500 a 1.000 eritrócitos por mililitro (ou maior que duas hemácias por campo de alta magnitude no microscópio) é anormal. Hemácias dismórficas, deformadas como resultado de sua passagem através das paredes e tufos capilares glomerulares, e cilindros hemáticos, que são formados quando estes eritrócitos ficam emaranhados em uma matriz proteica no lúmen dos túbulos, também indicam doença glomerular.

Em uma pessoa normal, a excreção urinária de albumina é menor que 30 mg/dia, e a excreção urinária total de proteína é menor que 150 mg/dia. Embora aumentos na excreção urinária de proteína possam resultar da filtração de proteínas circulantes anormais (p. ex., cadeias leves no mieloma múltiplo) ou da reabsorção tubular proximal deficiente de proteínas de baixo peso molecular normalmente filtradas (p. ex., β_2-microglobulina), a lesão glomerular constitui a causa mais comum de proteinúria e, especificamente, de albuminúria. A proteinúria associada à doença glomerular pode variar desde várias centenas de miligramas até mais de 30 g ao dia. Em algumas doenças, como a síndrome nefrótica por lesão mínima, a albumina constitui a proteína predominante na urina. Em outras afecções, como a glomerulonefrite esclerosante focal e o diabetes melito, a proteinúria não é seletiva e contém muitas outras proteínas de peso molecular maior, embora ainda seja composta em grande parte de albumina.

Diagnóstico

Alguns pacientes apresentam alterações como micro-hematúria ou proteinúria assintomáticas, que são detectadas por meio das avaliações de rotina. A hematúria microscópica associada a eritrócitos dismórficos e cilindros hemáticos é, provavelmente, de origem glomerular. Os níveis subnefróticos de proteinúria podem se originar de proteinúria ortostática, hipertensão, doença tubular ou lesão glomerular.

Em pacientes com alterações urinárias assintomáticas de etiologia glomerular, a lesão glomerular subjacente pode corresponder à fase inicial de uma das doenças glomerulares progressivas ou ser devida a uma lesão glomerular benigna não progressiva. Em geral, se os pacientes apresentarem menos de 1 g de proteinúria diária ou micro-hematúria glomerular, mas uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal, e nenhuma evidência de doença sistêmica baseada em um histórico cuidadoso, exame físico e testes sorológicos, não é necessário proceder com uma biópsia renal para estabelecer o diagnóstico, pois a maioria desses pacientes não necessita de terapia imunossupressora. O paciente pode ser monitorado de perto, e a biópsia é somente necessária em pacientes com proteinúria com aumento progressivo, ou evidência de uma TFG decrescente.

A síndrome nefrótica

Definição

A síndrome nefrótica (Tabela 123-1) é definida pela ocorrência de albuminúria superior a 3 a 3,5 g/dia, acompanhada de hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. Na prática clínica, muitos médicos referem-se à "proteinúria nefrótica" independentemente do paciente apresentar as outras manifestações da síndrome completa que são uma consequência da proteinúria.

Tabela 123-1

Achados típicos de síndrome nefrótica *versus* nefrite

SÍNDROME NEFRÓTICA	NEFRITE
INSUFICIÊNCIA RENAL	
Incomum	Comum na apresentação
PROTEINÚRIA	
Tipicamente alta (>3 g/dia)	Variável
HEMÁCIAS NA URINA	
Poucas	Proeminente
CILINDROS DE HEMÁCIAS	
Improváveis	Prováveis

Hemácias = glóbulos vermelhos do sangue.

Epidemiologia

Muitos casos de síndrome nefrótica são idiopáticos (Tabela 123-2), mas outros são causados por condições subjacentes conhecidas (Tabela 123-3). Embora a doença por lesão mínima seja a causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças, a nefropatia membranosa idiopática e a glomeruloesclerose segmentar e focal são as causas mais comuns em adultos. Na Inglaterra, os homens são responsáveis por cerca de 58% das internações por síndrome nefrótica, e a média de estadia hospitalar para a síndrome nefrótica é de aproximadamente 6 dias.

Tabela 123-2

Causas da síndrome nefrótica idiopática em adultos

	INCIDÊNCIA (%)
Doença por lesão mínima	5-10
Glomerulosclerose segmentar focal	20-25
Nefropatia membranosa	25-30
Glomerulonefrite membranoproliferativa	5
Outras glomerulonefrites proliferativas e esclerosantes	15-30

Tabela 123-3

Síndrome nefrótica associada A causas específicas (síndrome nefrótica “secundária”)

DOENÇAS SISTÊMICAS

Diabetes melito

Lupus eritematoso sistêmico e outras doenças de colágeno

Amiloidose (amiloide associada a AL ou a AA)

Doença vasculítica imunológica (crioglobulinemia mista, granulomatose de Wegener, glomerulonefrite rapidamente progressiva, poliarterite, púrpura de Henoch-Schönlein, sarcoidose, síndrome de Goodpasture)

INFECÇÕES

Bacterianas (pós-estreptocócica, sífilis secundária e congênita, endocardite bacteriana subaguda, nefrite de *shunt* ventriculoatrial cerebral)

Virais (hepatite B, hepatite C, infecção por HIV, mononucleose infecciosa, infecção por citomegalovírus)

Parasíticas (malária, toxoplasmose, esquistossomose, filaríase)

RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

Ouro, mercúrio e metais pesados

Penicilamina

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo os inibidores de COX2
Lítio
Parametadiona, trimetadiona
Captopril
Heroína
Outros: probenecida, clorpropamida, rifampicina, tolbutamida, fenindiona, pamidronato
ALÉRGENOS, VENENOS E IMUNIZAÇÕES
NEOPLASMAS
Linfoma de Hodgkin e leucemias/linfomas (com lesão mínima)
Tumores sólidos (com nefropatia membranosa)
DOENÇAS METABÓLICAS E HEREDITÁRIAS
Síndrome de Alport
Doença de Fabry
Doença falciforme
Síndrome nefrótica congênita (tipo finlandesa)
Síndrome nefrótica familiar
Síndrome de unha-patela
Lipodistrofia parcial
OUTRAS
Relacionadas à gravidez (incluindo pré-eclâmpsia)
Rejeição de transplante
Doença sérica
Nefrosclerose hipertensiva acelerada
Estenose arterial renal unilateral
Apneia-grande obesidade
Nefropatia de refluxo

Fisiopatologia

A hipoalbuminemia é consequência principalmente da perda de proteína urinária. Também pode ser devido ao catabolismo da albumina filtrada pelo túbulo proximal, à redistribuição da albumina dentro do corpo e à síntese hepática reduzida da albumina. Como resultado, a relação entre a perda urinária de proteína, o nível sérico de albumina e outras consequências secundárias à albuminúria maciça é inexata.

Na síndrome nefrótica, a retenção de sal e de volume pode ocorrer por meio de pelo menos dois mecanismos importantes e distintos. O ensinamento clássico é que a hipoalbuminemia reduz a pressão oncótica do plasma, a depleção volêmica intravascular resultante leva à ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e essa ativação aumenta a retenção de sódio e fluido renal. No entanto, a retenção primária de sal no

néfron distal também pode ocorrer independentemente do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

Manifestações clínicas

Os pacientes podem apresentar ganho de peso, edema periférico e edema periorbital. A hipertensão é comum. O exame de urina mostra mais de 3+ de proteinúria e níveis variáveis de hematúria, dependendo da causa. A urina de 24 horas geralmente mostra 3 a 5 mg/kg/dia de proteinúria.

Com frequência, os pacientes nefróticos apresentam um estado de hipercoagulabilidade e estão predispostos à trombose venosa profunda (Capítulo 81), à embolia pulmonar (Capítulo 98) e à trombose da veia renal (Capítulo 127). Os pacientes com síndrome nefrótica têm risco aumentado de complicações ateroscleróticas. Em sua maioria, os pacientes nefróticos apresentam níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL), e valores baixos ou normais de lipoproteína de alta densidade (HDL). Os níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)] também estão elevados e normalizam-se com a remissão da síndrome nefrótica.

Diagnóstico

A avaliação inicial do paciente nefrótico inclui diversos exames laboratoriais para definir se ele apresenta síndrome nefrótica idiopática primária (Tabela 123-2) ou uma causa secundária relacionada a uma doença sistêmica (Tabela 123-3). As provas de triagem habituais incluem o nível de glicemia em jejum e a determinação da hemoglobina glicosilada para o diabetes melito, teste do anticorpo antinuclear para doença do colágeno, e um nível de complemento sérico que permita o rastreamento de numerosas doenças mediadas por imunocomplexos (Tabela 123-4). Em alguns pacientes, as sorologias para as hepatites B e C; o teste de HIV; a pesquisa de crioglobulinas, de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e de anticorpos antiMBG; e a eletroforese de proteína sérica, entre outros exames, podem ser úteis.

Tabela 123-4

Níveis de complemento sérico em doenças glomerulares

DOENÇAS COM NÍVEL DE COMPLEMENTO REDUZIDO
Glomerulonefrite pós-estreptocócica
Endocardite bacteriana subaguda, abscesso visceral, nefrite de *shunt*
Lúpus eritematoso sistêmico
Crioglobulinemia
Glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática
DOENÇAS ASSOCIADAS A UM COMPLEMENTO SÉRICO NORMAL
Síndrome nefrótica de lesão mínima
Glomerulosclerose segmentar focal

Nefropatia membranosa
Nefropatia por imunoglobulina A
Púrpura de Henoch-Schönlein
Doença basal antiglomerular
Glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune
Poliarterite nodosa
Granulomatose de Wegener

Após a exclusão das causas secundárias, uma biópsia renal é muitas vezes necessária no paciente nefrótico adulto. Os resultados da biópsia em pacientes com proteinúria pesada e a síndrome nefrótica irão, provavelmente, fornecer um diagnóstico específico, determinar o prognóstico e guiar a terapia.

Tratamento

O tratamento varia conforme a causa específica. Níveis elevados de lipídios devem ser tratados (Capítulo 213). A anticoagulação não é recomendada rotineiramente, mas é necessária se ocorrer qualquer complicação trombótica. O edema é tratado com diuréticos, e a combinação de furosemida e albumina é mais eficaz do que a furosemida sozinha para pacientes com edema refratário. [1]

Síndrome Nefrótica Idiopática

Doença por lesão mínima

A doença por lesão mínima, o padrão mais comum de síndrome nefrótica em crianças, responde por somente cerca de 5 a 10% dos casos de síndrome nefrótica idiopática em adultos. A doença de lesões mínimas também pode ocorrer em associação a medicamentos (como anti-inflamatórios não esteroidais [AINES] e lítio) ou a tumores (p. ex., doença de Hodgkin).

Manifestações clínicas

Tipicamente, os pacientes apresentam edema periorbitário e periférico relacionado à proteinúria, que habitualmente encontra-se dentro da faixa nefrótica. Outros achados em adultos incluem hipertensão e hematúria microscópica, cada uma delas ocorrendo em cerca de 30% dos pacientes. Todavia, não há sedimento urinário ativo com cilindros hemáticos. Muitos pacientes adultos apresentam azotemia discreta a moderada, que pode estar relacionada à hipoalbuminemia e à depleção do volume intravascular. Os níveis de proteínas do sistema complemento e os resultados dos exames sorológicos são normais.

Diagnóstico

Na doença por lesão mínima verdadeira, a histopatologia tipicamente não revela qualquer anormalidade glomerular à microscopia óptica (Fig. 123-1). Os túbulos podem exibir acúmulo de gotículas de lipídios em consequência das lipoproteínas absorvidas (explicando o termo mais antigo *nefrose lipoide*). A imunofluorescência e a microscopia eletrônica (Fig. 123-2) não revelam qualquer tipo de depósito imune. Na microscopia eletrônica, a MBG apresenta-se normal, e observa-se o apagamento ou "fusão" dos processos podocitários ao longo de praticamente toda a alça capilar.

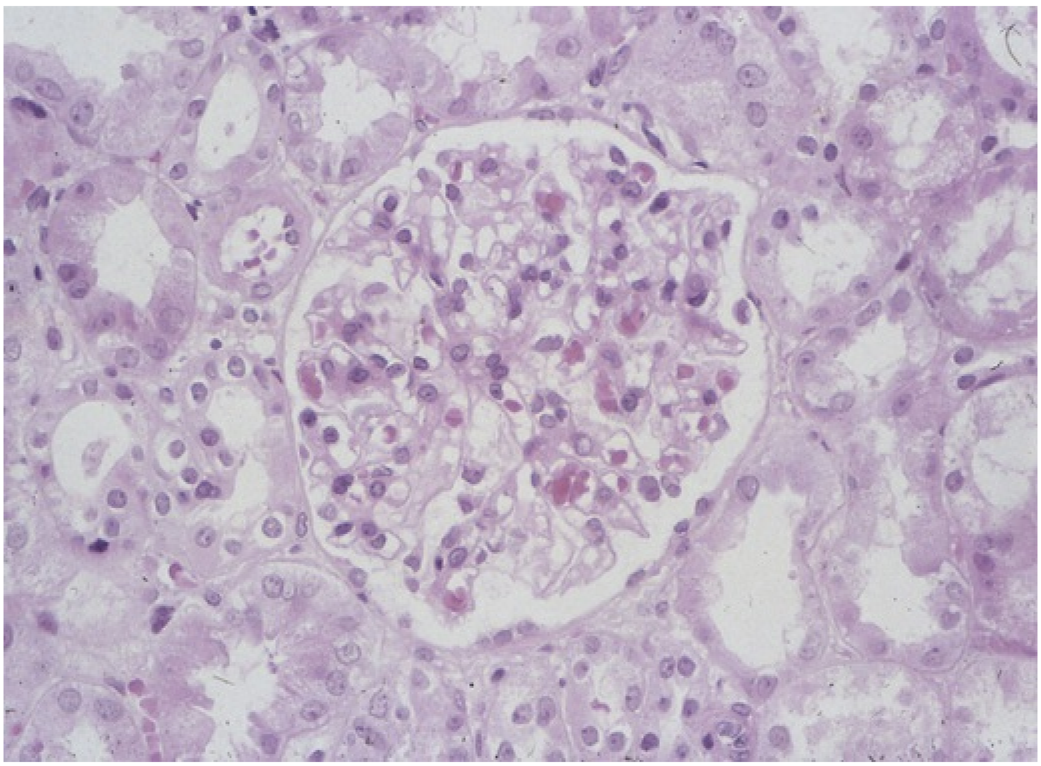

FIGURA 123-1 Aparência de uma microscopia ótica comum na glomerulopatia de doença por lesão mínima.
As membranas basais glomerulares são finas, e não há hipercelularidade.

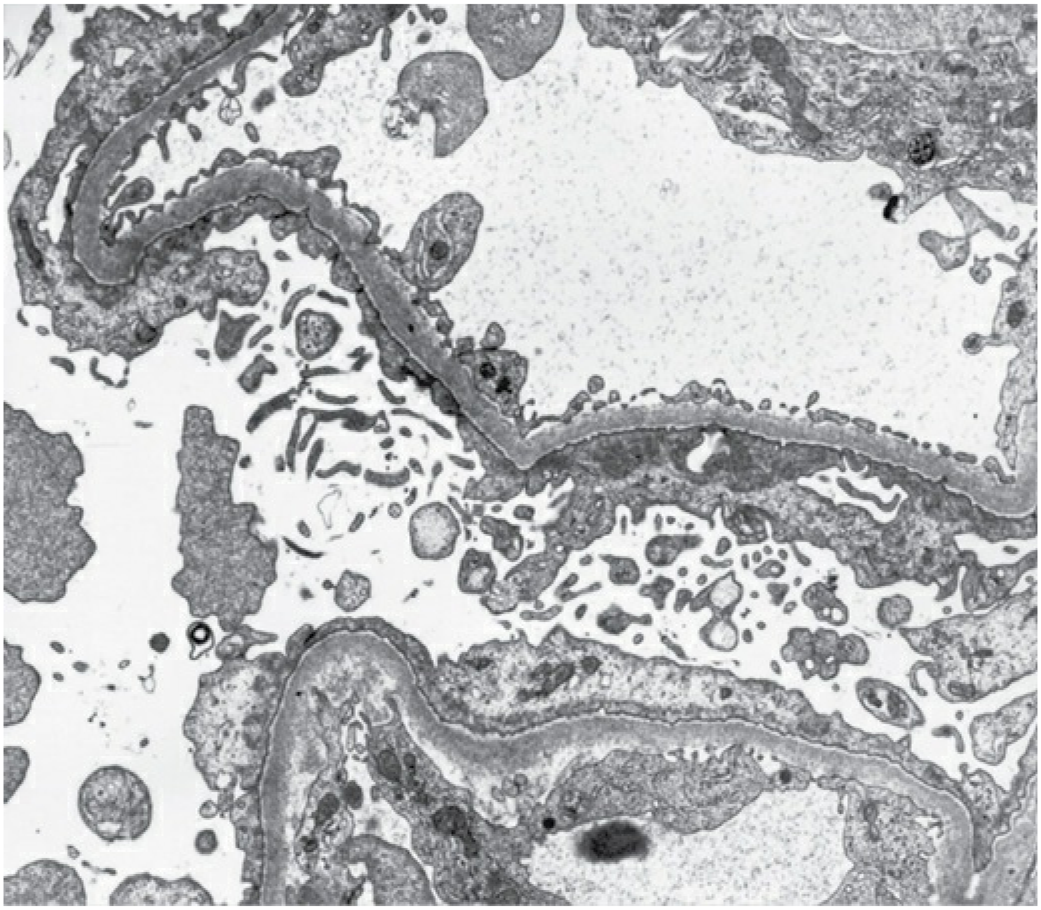

FIGURA 123-2 Doença por lesão mínima.
A micrografia eletrônica mostra esfacelamento dos processos podocitários com transformação microvilosa do epitélio visceral. Nenhum depósito eletrondenso está presente (acetato de uranila, corante de citrato de chumbo; 6.000 ×).

Tratamento Rx

A evolução da síndrome nefrótica por lesão mínima caracteriza-se frequentemente por remissões e recidivas com respostas a um tratamento adicional. Quando tratadas com corticosteroides durante 8 semanas, 85 a 95% das crianças apresentam remissão da síndrome nefrótica. Nos adultos, o índice de resposta é ligeiramente menor, e 75 a 85% dos pacientes respondem a esquemas de terapia com prednisona administrada diariamente (1 mg/kg com máximo de 80 mg) ou em dias alternados (2 mg/kg com máximo de 120 mg), com redução gradual da dose depois de 2 meses de tratamento para um total de 5 a 6 meses de terapia. O tempo necessário para obter uma resposta clínica é mais demorado nos adultos. Entretanto, esses pacientes só devem ser considerados resistentes aos esteroides quando não se verifica uma resposta dentro de 16 semanas de tratamento. Uma vez obtida a remissão, a redução da dose de esteroides deve ser gradual no decorrer de 1 a 2 meses. Cerca de 40% dos adultos apresentam recidiva dentro de 1 ano; e 50%, dentro de 5 anos. A maioria dos médicos trata a primeira recidiva de modo semelhante ao episódio inicial de síndrome nefrótica. Os pacientes que sofrem recidiva pela terceira vez, ou que se tornam dependentes de corticosteroides (isto é, incapazes de diminuir a dose de prednisona sem haver recorrência da proteinúria), podem ser tratados por 2 a 3 meses com um agente

alquilante, a ciclofosfamida, em dose de até 2 mg/kg/dia. Até 50% dos pacientes terão remissão em no mínimo 5 anos, mas as taxas de resposta são menores em pacientes dependentes de corticosteroides. Outros tratamentos para pacientes que frequentemente têm recidivas ou são resistentes a esteroides são a administração de baixas doses de ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia em doses divididas por 4 meses), o tacrolimus (0,05 a 0,1 mg/kg/dia em doses divididas) e o micofenolato mofetil (750 a 1.000 mg duas vezes ao dia). Todos fornecem remissão e taxas de recaída aproximadamente equivalentes, mas a ciclosporina e o tacrolimus aumentam o risco de nefrotoxidade, por isto seus níveis sanguíneos devem ser cuidadosamente monitorados.

Prognóstico

O prognóstico da doença por lesão mínima é excelente em termos de função renal, e a maioria dos pacientes que têm um declínio na função renal tem glomerulosclerose segmentar e focal em uma biópsia renal subsequente. No entanto, mais de 50% dos pacientes sofrem recaídas, e de 10 a 20% podem se tornar dependentes de esteroides.

Glomerulosclerose segmentar e focal

Verifica-se a presença de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) na biópsia de 20 a 25% dos adultos com síndrome nefrótica idiopática. A incidência de GESF está aumentando em todas as raças, mas é especialmente comum em afro-americanos. A GESF pode ser idiopática ou secundária a diversas causas (p. ex., abuso de heroína, infecção por HIV, anemia falciforme, obesidade, refluxo vesicoureteral e rim único). A GESF pode ocorrer em vários membros da família devido a defeitos genéticos em componentes da célula epitelial visceral: um padrão recessivo autossômico causado por mutações na podocina da proteína estrutural; e formas dominantes autossômicas causadas por mutações na proteína estrutural α-actinina 4, o canal TRPC6 associado ao diafragma do espaço glomerular, ou em INF2, que codifica a formina (proteína reguladora da actina). A predisposição de afro-americanos à GESF está relacionada aos alelos nos genes para a cadeia pesada de miosina 9 (MYH9) e apolipoproteína L1.

Manifestações clínicas

Tipicamente, os pacientes com GESF idiopática apresentam proteinúria assintomática ou edema. Embora os critérios para a síndrome nefrótica sejam observados em dois terços dos pacientes quando inicialmente examinados, a proteinúria pode variar de menos de 1 até 30 g/dia. Verifica-se a presença de hipertensão em 30 a 50% dos pacientes e ocorre hematúria microscópica em cerca de metade dos pacientes. A TFG está diminuída na apresentação em 20 a 30% dos pacientes. Os níveis de proteínas do sistema complemento e os resultados de outros exames sorológicos encontram-se normais.

Diagnóstico

Na microscopia de luz, inicialmente, apenas alguns glomérulos exibem áreas de fibrose

segmentar (Fig. 123-3). Com o declínio da função renal, a repetição das biópsias revela a existência de mais glomérulos com lesões esclerosantes segmentares e o aumento do número de glomérulos com esclerose global. Na imunofluorescência, nota-se a presença de depósitos de imunoglobulina M (IgM) e C3, comumente retidos nas áreas de esclerose glomerular. A microscopia eletrônica não revela nenhum depósito e observa-se apenas o apagamento dos processos podocitários das células epiteliais viscerais. As variantes histopatológicas de GESF estão associadas a diferenças prognósticas, clínicas e epidemiológicas. Por exemplo, a variante de "lesão de ponta" tem um curso relativamente benigno, enquanto a variante colapsante progride mais rapidamente para a falência renal.

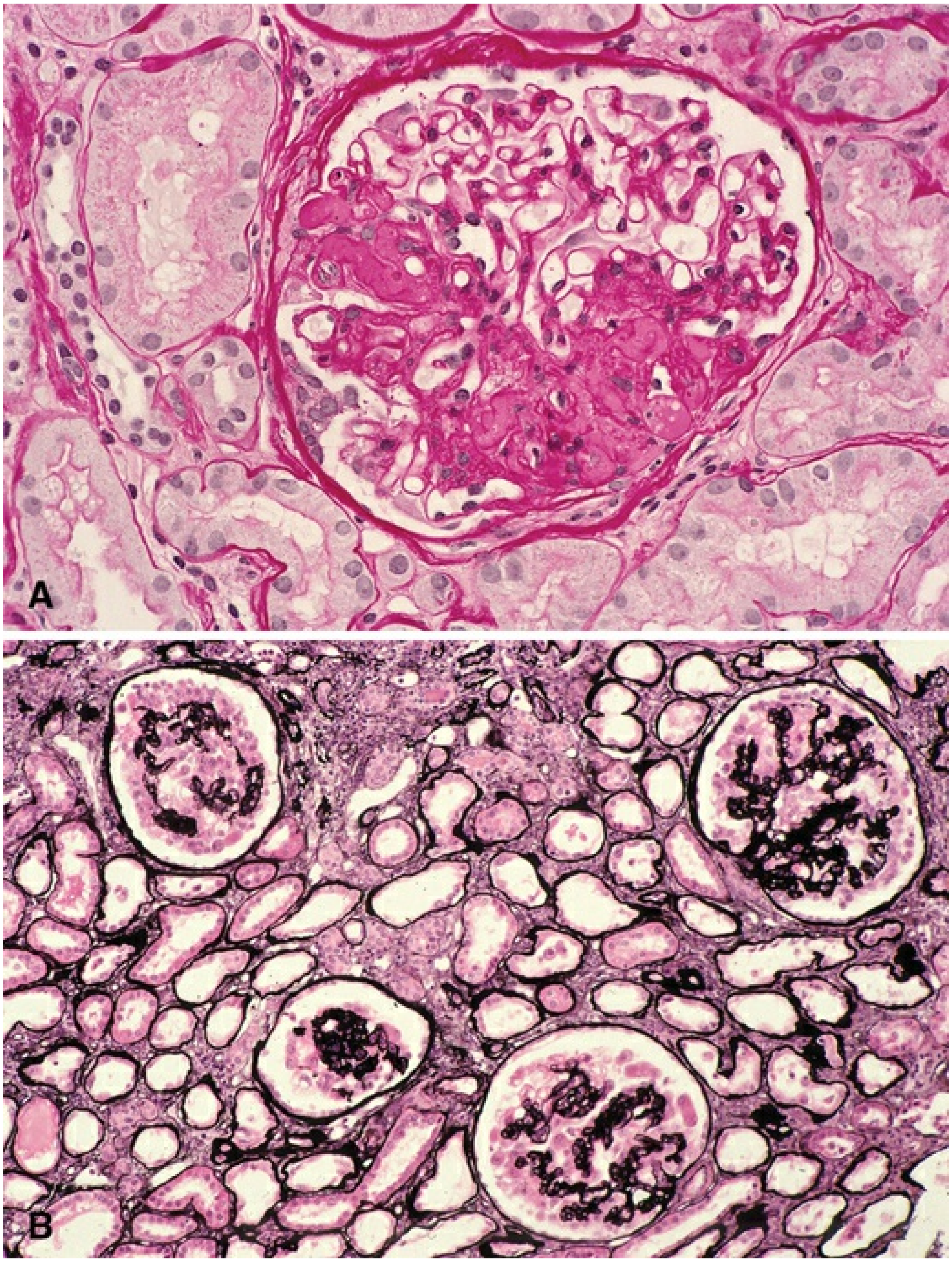

FIGURA 123-3 Glomerulosclerose segmentar e focal.
A, Micrografia óptica de glomerulosclerose segmentar e focal clássica. **B,** Coloração pela prata de glomerulosclerose segmentar e focal mostrando colapso dos tufos glomerulares.

Tratamento

Para a GESF primária (idiopática), são usados corticosteroides como terapia inicial (p. ex., 1 mg/kg/dia de prednisona com máximo de 80 mg; ou 2 mg/kg em dias intercalados com máximo de 120 mg, conforme tolerado) por no máximo 3 a 4 meses e lentamente diminuindo durante os próximos 3 a 6 meses se a remissão for atingida. Uma remissão completa ou parcial pode ser vista em até 40 a 60% dos pacientes, com preservação da função renal em longo prazo. Em pacientes que têm recaídas após a terapia inicial, a ciclofosfamida oral (2 a 2,5 mg/kg/dia por 12 semanas) ou a ciclosporina (4 mg/kg/dia em doses divididas) são usadas por 12 a 24 meses com lenta

remoção depois disso. Com a ciclosporina, o monitoramento cuidadoso da função renal e dos níveis sanguíneos de ciclosporina são necessários para evitar nefrotoxicidade. Em pacientes que são resistentes aos esteroides após 4 meses de prednisona em alta dose, esta deve ser diminuída lentamente e os pacientes devem ser tratados com ciclosporina (3,5 mg/kg/dia em doses divididas ajustadas com níveis séricos de 125 a 225 μg/L), além de prednisona (0,15 mg/kg/dia em doses divididas com máximo de 15 mg/dia) por 6 meses. [2]

Prognóstico

Em geral, a evolução da GESF não tratada consiste em proteinúria progressiva e declínio da TFG. Apenas uma minoria de pacientes apresenta remissão espontânea da proteinúria; e, por fim, a maioria dos pacientes não tratados desenvolve DRT em 5 a 20 anos após a manifestação inicial da doença. Os pacientes com remissão prolongada da síndrome nefrótica têm baixa probabilidade de evoluir para a DRT, enquanto aqueles que apresentam síndrome nefrótica persistente têm risco maior de progressão.

De modo geral, os pacientes acometidos pelas formas genéticas da doença são resistentes aos esteroides, apresentam uma enfermidade de curso progressivo e, após serem submetidos ao transplante renal, não sofrem recidivas de GESF. No entanto, em geral, a recidiva da glomerulosclerose segmentar e focal no rim transplantado ocorre em até 30% dos casos, e especula-se que essas formas estejam associadas à presença de um fator de permeabilidade circulante. Pacientes mais jovens, que progridem rapidamente para a insuficiência renal ou com antecedente de recidivas frequentes, são mais suscetíveis à ocorrência de GESF no enxerto.

Nefropatia membranosa

A nefropatia membranosa constitui a causa mais comum de síndrome nefrótica idiopática em pacientes brancos. Também ocorre em associação a infecções (sífilis [Capítulo 327], e hepatites B e C [Capítulo 151]), ao lúpus eritematoso sistêmico (LES; Capítulo 274), a medicações (sais de ouro, AINES) e a determinados tumores (tumores sólidos e linfomas). Em muitos casos previamente classificados como nefropatia membranosa idiopática, o antígeno é o receptor de fosfolipase A_2 tipo M no podócito.

Manifestações clínicas

A nefropatia membranosa tipicamente apresenta-se com proteinúria e edema. A hipertensão e a hematúria microscópica não são raras, e a função renal e a TFG estão habitualmente normais no exame inicial do paciente. Apesar do achado de depósitos de complemento, os níveis séricos de complemento estão normais. A nefropatia membranosa é o padrão mais comum da síndrome nefrótica associada a estados de hipercoagulabilidade e à trombose da veia renal (Capítulo 127). O aparecimento súbito de dor nos flancos, a deterioração aguda da função renal ou o aparecimento de sintomas pulmonares em um paciente com nefropatia membranosa devem levar a uma investigação de trombose da veia renal e de embolia pulmonar.

Diagnóstico

Na microscopia óptica, as alças capilares glomerulares frequentemente aparecem espessadas (Fig. 123-4), mas não há proliferação celular. A imunofluorescência e a microscopia eletrônica revelam depósitos imunes subepiteliais densos ao longo de toda a extensão das alças capilares glomerulares (Fig. 123-5). A presença de anticorpos circulantes do receptor de fosfolipase A_2 do tipo M são 75% sensíveis e 100% específicas para nefropatia membranosa idiopática.

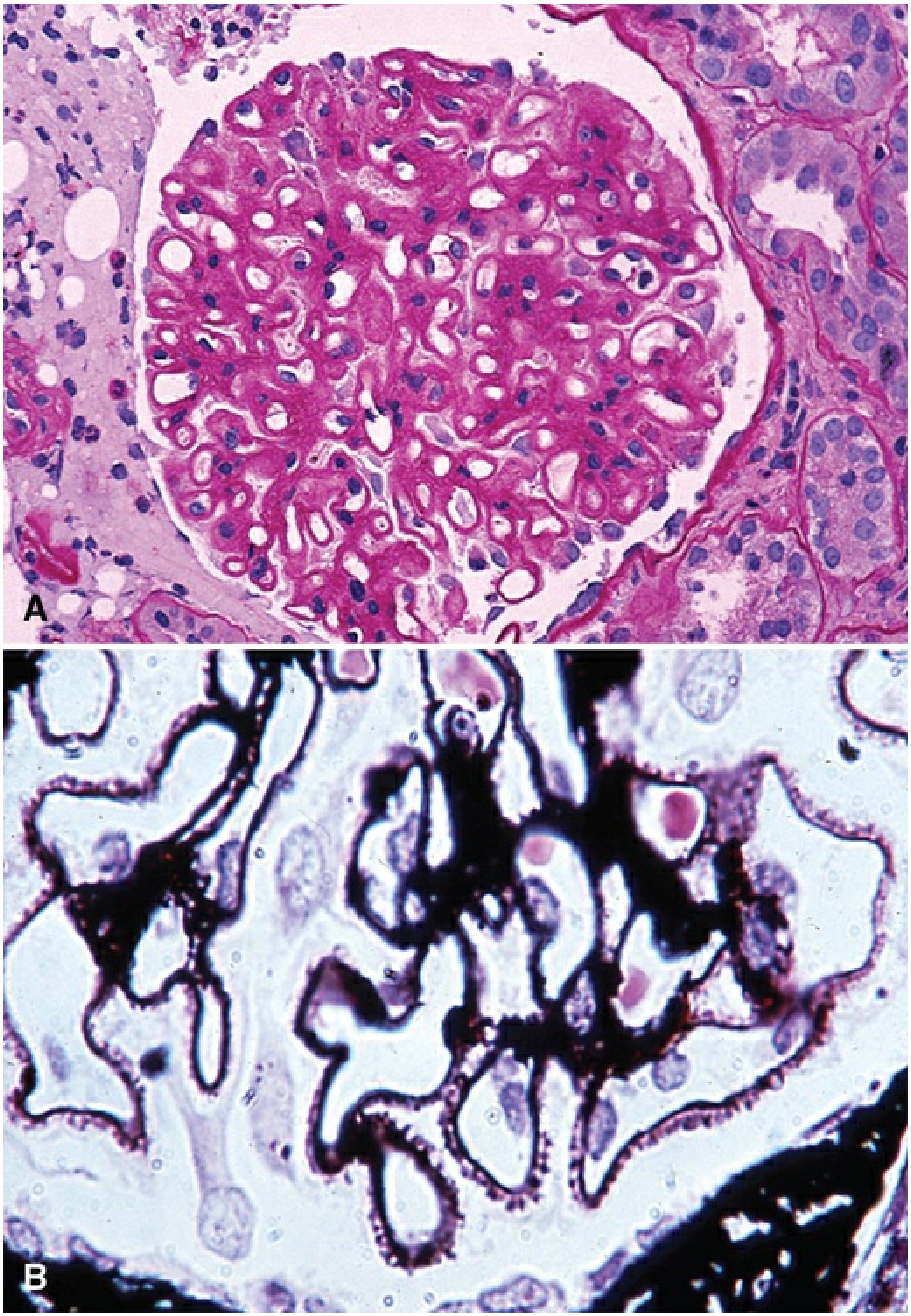

FIGURA 123-4 Nefropatia membranosa.
A, Micrografia óptica de nefropatia membranosa demonstrando o espessamento da parede capilar glomerular mas sem hipercelularidade. **B,** Coloração pela prata de nefropatia membranosa idiopática mostrando formação de espículas ao longo do aspecto externo da membrana basal glomerular correspondente a projeções da membrana basal entre os depósitos epimembranosos.

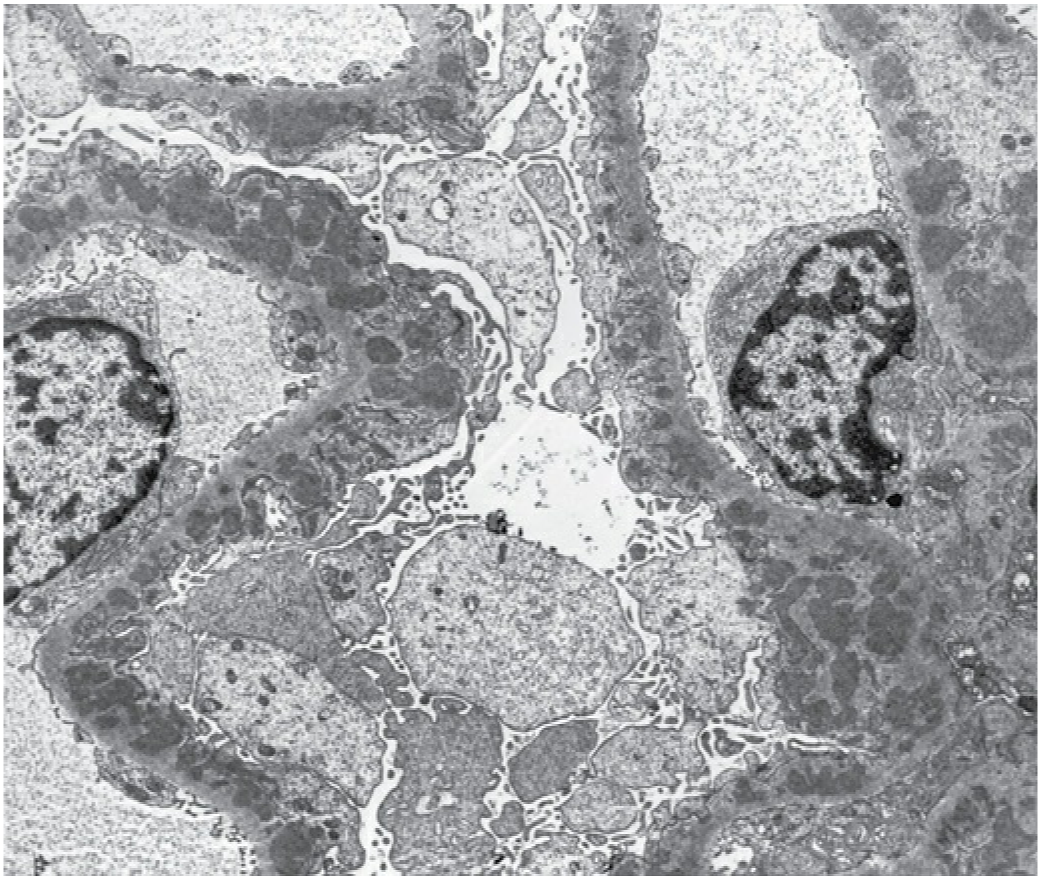

FIGURA 123-5 Glomerulopatia membranosa.
No exame ultraestrutural, há inúmeros depósitos eletrondensos epimembranosos apostos separados por espículas de membrana basal (acetato de uranila, corante de citrato de chumbo; 2.500 ×).

Tratamento

Estudos que utilizaram corticosteroides para o tratamento da nefropatia membranosa forneceram resultados conflitantes, pois ainda não há provas dos benefícios da corticoterapia. Por comparação, a terapia com corticosteroides (1 g intravenoso de metilprednisolona por dia por 3 dias, e depois 0,5 mg/kg/dia de prednisona oral por 27 dias nos meses 1, 3 e 5) e a terapia citotóxica oral (0,2 mg/kg/dia de clorambucil ou 2,5 mg/kg/dia de ciclofosfamida por 30 dias nos meses 2, 4 e 6) administradas em meses alternados por 6 meses resultam em mais remissões totais e melhor preservação da função renal comparada com a terapia sintomática.[3] A combinação de ciclosporina (3,5 mg/kg/dia ajustados aos níveis séricos de 125 a 225 μg/L) e prednisona (0,15 mg/kg/dia até o máximo de 15 mg/dia) por 6 meses também é mais provável de induzir remissão da síndrome nefrótica comparada com placebo ou somente prednisona.[4] Outros agentes usados com sucesso em ensaios não controlados ou pouco controlados na nefropatia membranosa foram micofenolato mofetil, hormônio adrenocorticotrópico e o anticorpo anti-CD20 monoclonal rituximabe.

Prognóstico

Na maioria dos estudos com casuísticas grandes, verificou-se que a taxa de sobrevida

renal é superior a 75% em 10 anos e que a taxa de remissão espontânea varia entre 20 e 30%. De forma geral, pacientes mais velhos, do sexo masculino ou que apresentam proteinúria persistente grave são mais suscetíveis ao desenvolvimento de insuficiência renal e, consequentemente, são mais beneficiados pelo tratamento.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa

A glomerulonefrite membranoproliferativa ou mesangiocapilar (GNMP) do tipo I é uma doença glomerular primária incomum observada em uma pequena porcentagem de resultados de biópsias renais. No entanto, por microscopia eletrônica, padrões similares de dano glomerular são comumente vistos associados a hepatite C (Capítulo 151), LES (Capítulo 274), gamopatias monoclonais e microangiopatias trombóticas associadas a anticorpos antifosfolípides (Capítulo 179). Acredita-se que todos esses agentes estimulem a proliferação das células mesangiais glomerulares, fazendo com que elas cresçam ao longo da parede capilar e causem a fragmentação da membrana de base glomerular.

A GNMP de tipo II, ou doença de depósito denso, é um distúrbio ainda menos comum e está associada a uma ativação sistêmica descontrolada da via alternativa do sistema complemento. As causas podem ser o fator nefrítico C3, que é um autoanticorpo dirigido contra a convertase C3 da via de complemento alternada, e as deficiências do fator H ou I ou outros inibidores da cascata de complemento da via alternativa. Os depósitos densos também podem estar associados à lipodistrofia parcial. Como a histologia da doença de depósitos densos pode apresentar padrões diferentes daqueles típicos na GNMP (p. ex., proliferação mesangial, esclerose, crescentes) e sua patogênese é singular, muitos pesquisadores pensam que ela deve ser categorizada de forma independente de outras GNMPs.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria dos pacientes com GNMP idiopática são crianças ou adultos jovens atendidos por apresentarem proteinúria ou síndrome nefrótica. Níveis séricos intermitentemente baixos de proteínas do sistema complemento são observados na GNMP do tipo I, enquanto o nível de C3 está geralmente reduzido na doença de depósito denso. O diagnóstico de GNMP do tipo II requer uma biópsia renal que mostra o complemento C3 em um padrão característico de laço ao redor da alça capilar na microscopia (Fig. 123-6).

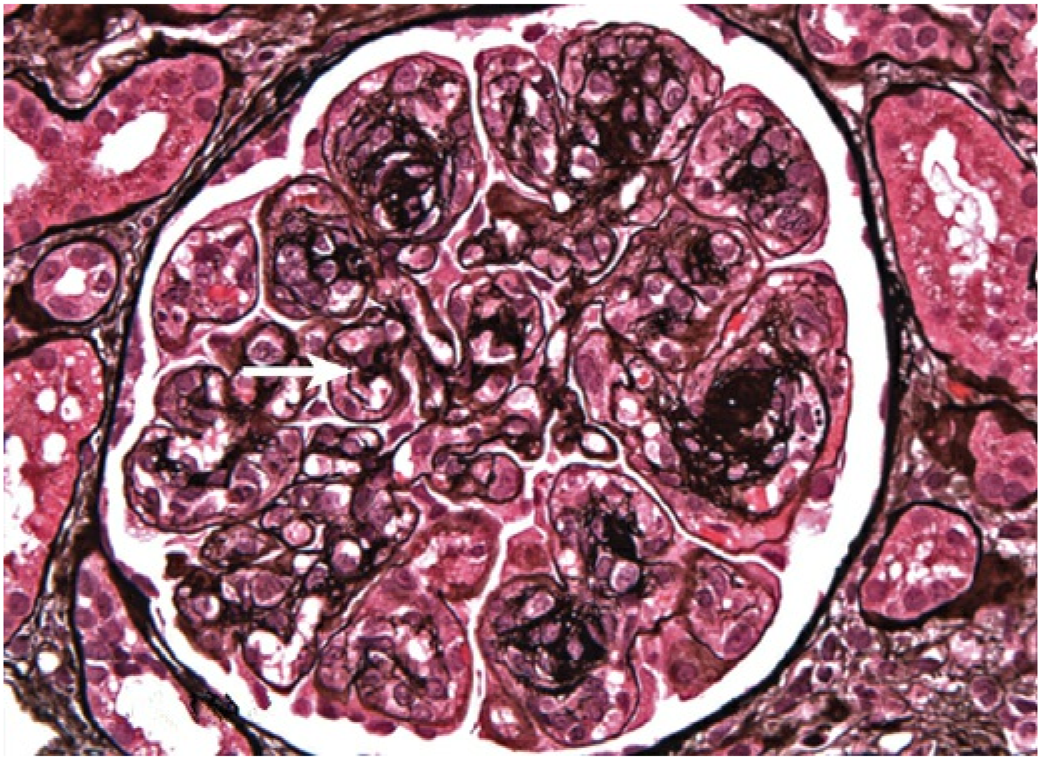

FIGURA 123-6 Glomerulonefrite membranoproliferativa com lobulação do tufo glomerular e divisão da membrana basal como vista na coloração pela prata.

Tratamento e prognóstico

As medidas utilizadas para tratar a GNMP idiopática do tipo I incluem corticosteroides e outras medicações imunossupressoras, agentes anticoagulantes e antiplaquetários. Nenhuma terapia foi provada como sendo eficiente em um estudo randomizado em adultos, mas os corticosteroides apresentam algum sucesso em crianças na dose de 40 mg/m^2 em dias alternados por um período médio de 41 meses. Na maioria dos estudos, evolução e prognóstico semelhantes foram constatados nos diversos padrões de GNMP, e cerca de metade dos pacientes apresenta progressão para DRT após 10 anos de diagnóstico.

Glomerulonefrite aguda e síndrome nefrítica

Epidemiologia e fisiopatologia

As causas conhecidas de incitação de glomerulonefrite aguda incluem agentes infecciosos, tais como cepas ”nefritogênicas“ tipo 12 e tipo 49 do grupo A de estreptococos, e endocardite causada por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans*. A glomerulonefrite aguda também pode ser causada pela deposição de imunocomplexos em doenças autoimunes, como ocorre no LES (Capítulo 274); ou pela presença de anticorpos circulantes dirigidos contra a MBG, como ocorre na síndrome de Goodpasture.

Os neutrófilos e monócitos invasores, assim como as células glomerulares residentes, podem lesar o glomérulo por meio da liberação de diversos mediadores inflamatórios,

como oxidantes, agentes quimiotáxicos, proteases, citocinas e fatores de crescimento. Alguns fatores, como o fator transformador de crescimento β (TGF-β), foram relacionados ao desenvolvimento de glomeruloesclerose e lesão glomerular crônica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Com frequência, os pacientes com glomerulonefrite aguda apresentam um quadro nefrítico caracterizado por redução da TFG e uremia, oligúria, hipertensão e sedimento urinário ativo (Tabela 123-1). A hipertensão é comum e causada pela expansão do volume intravascular, embora os níveis de renina possam não estar apropriadamente suprimidos para o grau de expansão do volume. Os pacientes podem perceber uma urina escura, esfumaçada ou com coloração de coca-cola em associação com um sedimento urinário ativo, que é composto de eritrócitos, leucócitos e uma variedade de cilindros, incluindo cilindros hemáticos. Embora, muitos pacientes com glomerulonefrite aguda tenham proteinúria, algumas vezes até mesmo na faixa nefrótica, a maioria exibe graus menores de perda de albumina na urina, particularmente quando a TFG sofre acentuada redução. Independentemente da causa, a glomerulonefrite aguda caracteriza-se, à microscopia óptica, por hipercelularidade do glomérulo, que pode ser causada por infiltração de células inflamatórias, proliferação de células glomerulares residentes ou ambos os processos.

Nefropatia por Imunoglobulina A

Epidemiologia e fisiopatologia

A nefropatia por IgA, que atualmente é reconhecida como a forma mais frequente de glomerulonefrite idiopática em todo o mundo, representa 15 a 40% dos casos de glomerulonefrites primária em regiões da Europa e da Ásia. Em regiões geográficas onde são realizadas biópsias renais mesmo frente a achados urinários discretos, foi constatada uma incidência maior de IgA. Nos Estados Unidos, alguns centros relatam esse diagnóstico como responsável por até 20% das glomerulopatias primárias. Os homens são mais afetados do que as mulheres, e o pico de ocorrência é observado entre a segunda e a terceira décadas de vida.

Na nefropatia por IgA, o anticorpo predominante é a IgA1 polimérica, mas o antígeno contra o qual é dirigido, seja ele infeccioso, dietético ou outro, permanece desconhecido na maioria dos casos. A patogênese pode envolver a galactosilação O-associada anormal da molécula de IgA na região da dobradiça, com resultante ligação anômala de complexos de IgA às células mesangiais glomerulares.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A nefropatia por IgA muitas vezes manifesta-se na forma de hematúria microscópica assintomática com ou sem proteinúria (mais comum em adultos) ou por meio de hematúria macroscópica episódica após infecção das vias respiratórias superiores ou exercício físico (mais comum em crianças e adultos jovens). Ocorre hipertensão em 20 a

50% dos casos. O aumento dos níveis séricos de IgA, observado em um terço à metade dos casos, não se correlaciona com a evolução da doença. Os níveis séricos de complemento são normais. O diagnóstico de nefropatia por IgA é estabelecido pela imunofluorescência com o achado de depósitos glomerulares de IgA, sendo esta imunoglobulina dominante ou codominante (Fig. 123-7). Com frequência, são também detectados depósitos de C3 e de IgG. O quadro à microscopia óptica varia desde a manifestação mais comum, ou seja, com proliferação mesangial discreta, até a presença de glomerulonefrite crescêntica. À microscopia eletrônica, são tipicamente observados depósitos densos do tipo imune nas áreas mesangiais e paramesangiais.

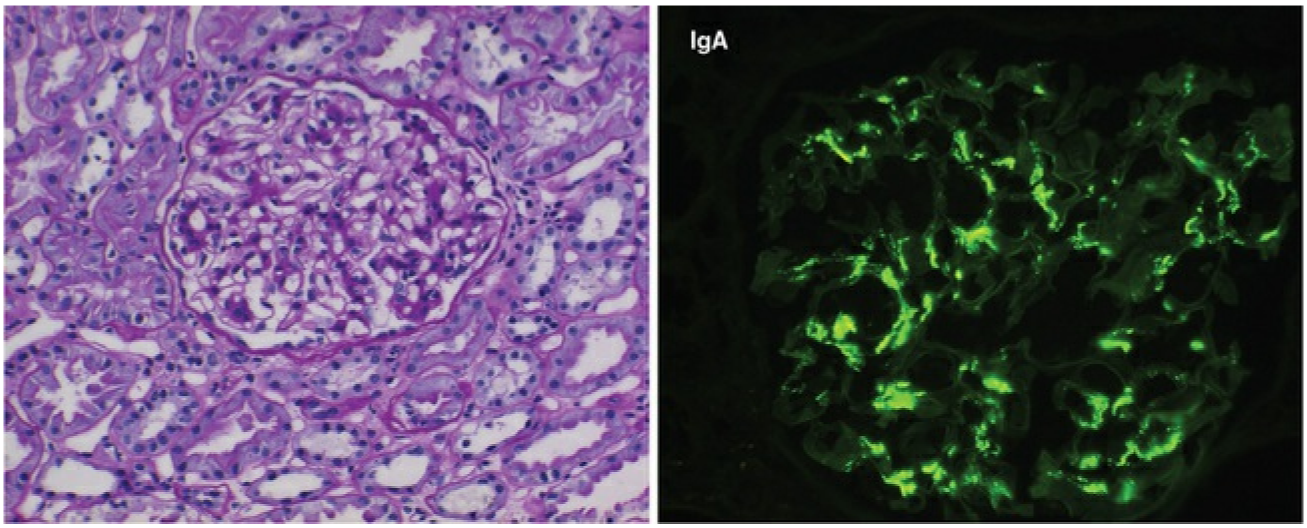

FIGURA 123-7 Nefropatia por imunoglobulina A (IgA) com proliferação celular mesangial por microscopia óptica e deposição de IgA na imunofluorescência.

Tratamento

Como a fisiopatologia da nefropatia por IgA envolve estimulação antigênica anormal da produção de IgA da mucosa e subsequente deposição de imunocomplexos nos glomérulos, o tratamento tem sido direcionado para esses locais. De modo geral, os esforços para tratar a doença ao evitar a estimulação antigênica, incluindo o uso de antibióticos de amplo espectro (p. ex., doxiciclina), a amigdalectomia e as manipulações dietéticas (p. ex., eliminação do glúten), são controversos ou não tiveram sucesso. A maioria dos médicos escolhe tratar somente os pacientes com risco alto de progressão para insuficiência renal. Estudos empregando óleo de peixe para diminuir a proteinúria e a progressão da doença mostraram resultados conflitantes. Estudos controlados sugerem que os glicocorticoides (p. ex., 1 g de metilprednisolona de pulso diariamente com três doses nos meses 0, 2 e 4 seguido de 0,5 mg/kg de prednisona em dias alternados por 6 meses) podem diminuir a proteinúria e a falência renal progressiva em alguns pacientes. [5] O benefício dos agentes imunossupressores (p. ex., ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil) ainda não está claro. Para aqueles poucos pacientes que apresentam a forma crescente da nefropatia por IgA, agentes citotóxicos têm sido utilizados. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina

(ECA) e o bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA) reduziram a proteinúria e a progressão da doença renal em pequenos estudos aleatórios e parecem gerar maior benefício quando adicionados à terapia glicocorticoide.

Prognóstico

A evolução da nefropatia por IgA é variável, com pacientes que não sofrem declínio da TFG durante várias décadas enquanto outros desenvolvem síndrome nefrótica, hipertensão e insuficiência renal. Os fatores preditivos de mau prognóstico na nefropatia por IgA incluem idade avançada por ocasião da instalação do processo, ausência de hematúria macroscópica, hipertensão, proteinúria persistente de mais de 1 g/dia, sexo masculino, elevação dos níveis séricos de creatinina e características histológicas de proliferação e esclerose intensas, lesão tubulointersticial e formação de crescentes. A sobrevida renal é estimada em 75 a 85% dentro de 10 anos e em 70 a 75% dentro de 20 anos. Uma porcentagem significativa de pacientes transplantados sofre recidiva morfológica no enxerto, mas é rara a perda do mesmo pela nefropatia por IgA.

Púrpura de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS Capítulo 278) caracteriza-se por vasculite dos pequenos vasos com artralgias, púrpura cutânea e sintomas abdominais, assim como glomerulonefrite proliferativa aguda. Predominantemente, a PHS é uma doença da infância, embora sejam observados casos em adultos. A despeito do achado de imunocomplexos circulantes contendo IgA, nenhum agente infeccioso ou alérgeno foi definido como fator etiológico, e os níveis séricos de complemento são normais.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações clínicas da PHS (Capítulo 278) incluem achados dermatológicos, gastrointestinais, reumatológicos e renais. Tipicamente, o comprometimento cutâneo começa com um exantema macular que coalesce para lesões purpúricas (Fig. 278-2 no Capítulo 278) em tornozelos, pernas e, ocasionalmente, em braços e nádegas. Os sintomas gastrointestinais consistem em cólicas, diarreia e vômitos, com melena e diarreia sanguinolenta nos casos mais graves. Embora seja comum a observação de artralgias dos joelhos, punhos e tornozelos, a artrite verdadeira é rara. O acometimento dos diferentes órgãos pode ser concomitante ou não, e não é raro haver episódios recorrentes durante o 1° ano. A histopatologia renal na PHS assemelha-se àquela da nefropatia por IgA. Na pele, ocorre vasculite dos pequenos vasos com vasculite leucocitoclástica com deposição de IgA.

Tratamento e prognóstico Rx

Assim como na nefropatia por IgA, a PHS não possui tratamento comprovado. Em geral, os episódios de exantema, artralgias e sintomas abdominais têm resolução espontânea. Alguns pacientes com manifestações abdominais graves têm sido tratados

com corticosteroides em altas doses por períodos curtos. Os pacientes com comprometimento glomerular grave podem beneficiar-se das modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com nefropatia por IgA grave. Embora os pacientes com PHS tenham, em sua maioria, uma recuperação completa, aqueles que apresentam manifestações nefríticas ou nefróticas mais graves e lesão glomerular mais grave na biópsia renal apresentam um prognóstico desfavorável em longo prazo.

Glomerulonefrite Pós-estreptocócica

A glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda pode ocorrer tanto na forma epidêmica quanto em casos esporádicos após infecção com cepas nefritogênicas de estreptococos β-hemolíticos do grupo A (Capítulo 298). Em grande parte, a glomerulonefrite pós-estreptocócica é uma doença da infância, mas casos graves em adultos já foram bem documentados. A doença é mais comum após episódios de faringite, mas pode ocorrer após infecções estreptocóccicas em qualquer local, e os casos com infecção subclínica são numerosos. A glomerulonefrite pós-estreptocócica é uma doença aguda causada por imunocomplexos, e caracterizada pela formação de anticorpos contra estreptococos e pela deposição de imunocomplexos com complemento no rim.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na maioria dos casos, o diagnóstico é estabelecido pela detecção de hematúria, proteinúria e hipertensão, e de síndrome nefrítica (Tabela 123-1) após 10 dias a várias semanas depois de uma infecção estreptocóccica. As culturas de garganta e cutâneas de locais suspeitos de envolvimento estreptocócico podem não ser positivas para estreptococos β-hemolíticos do grupo A. Com frequência, são observados títulos elevados de diversos anticorpos (p. ex., antiestreptolisina O [ASLO], anti-hialuronidase [AHT]) e um painel estreptozímico de anticorpos contra antígenos estreptocócicos (incluindo ASLO, AHT, antiestreptoquinase e antiDNase). Todavia, a ocorrência de uma alteração dos títulos com o decorrer do tempo é mais indicativa de infecção estreptocóccica recente. Mais de 95% dos pacientes com glomerulonefrite pós-estreptocócica secundária à faringite e 85% dos pacientes com infecções cutâneas estreptocóccicas apresentam títulos positivos de anticorpos. Os níveis séricos de complemento total e de C3 apresentam-se diminuídos em mais de 90% dos pacientes durante a ocorrência de glomerulonefrite aguda.

Em um paciente com caso clássico de um episódio nefrítico agudo após uma infecção estreptocóccica documentada, alterações nos títulos de anticorpos antiestreptocócicos e uma redução do nível sérico de complemento, a biópsia renal pouco contribuiu para o estabelecimento do diagnóstico. Em outras situações, entretanto, a biópsia pode ser necessária para confirmar ou excluir o diagnóstico. À microscopia óptica (Fig. 123-8), os glomérulos exibem acentuado aumento e, com frequência, preenchem o espaço de Bowman. Os glomérulos exibem hipercelularidade devido à infiltração de monócitos e de células polimorfonucleares e à proliferação de elementos celulares glomerulares. Os

lúmens capilares frequentemente estão obliterados pela hipercelularidade glomerular. Alguns casos exibem proliferação extracapilar com formação de crescentes. À microscopia por imunofluorescência, constata-se a existência de deposição granular grosseira de IgG, IgM e complemento, particularmente C3, ao longo da parede capilar. A microscopia eletrônica revela grandes depósitos subepiteliais eletrondensos em forma de cúpula que lembram as corcovas de um camelo em intervalos isolados ao longo da MBG.

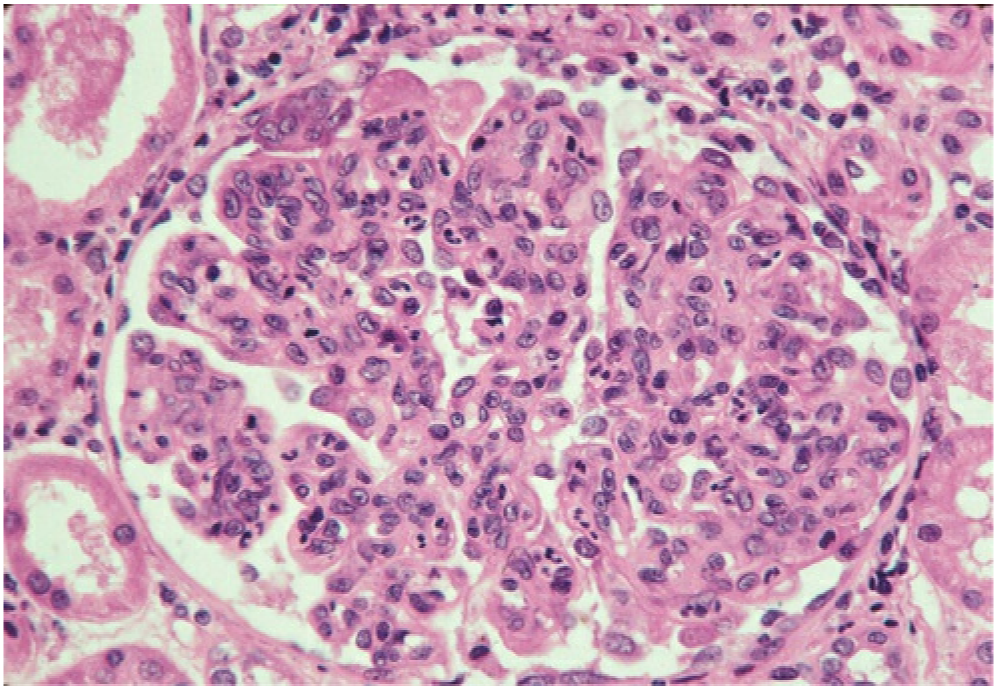

FIGURA 123-8 Glomerulonefrite pós-estreptocócica com glomérulos hipercelulares preenchendo o espaço de Bowman e infiltrados por células polimorfonucleares e outras.

Tratamento e prognóstico Rx

A terapia é sintomática e tem por objetivo controlar a hipertensão e a retenção de líquido por meio de agentes anti-hipertensivos (Tabelas 67-5 e 67-7 no Capítulo 67) e diuréticos. Na maioria dos pacientes, a glomerulonefrite pós-estreptocócica é uma doença autolimitante com recuperação da função renal e desaparecimento da hipertensão em algumas semanas. No entanto, a presença de doença renal subjacente, especialmente nefropatia diabética, está associada a um prognóstico piorado. A proteinúria e a hematúria podem regredir mais lentamente no decorrer de vários meses.

Glomerulonefrite na Endocardite e Abscessos Viscerais

Diversas formas de lesões glomerulares são encontradas em pacientes com endocardite bacteriana aguda e crônica (Capítulo 76). Embora os fenômenos embólicos possam resultar em isquemia e em infartos glomerulares, um achado comum consiste em um padrão de lesão glomerular por imunocomplexos. Com a endocardite por *S. viridans*,

tanto a glomerulonefrite proliferativa difusa quanto a focal são comuns. Mais recentemente, com um aumento na incidência de endocardite por *S. aureus*, 40 a 80% dos pacientes apresentam evidências clínicas de glomerulonefrite proliferativa mediada por imunocomplexos. Atualmente, a glomerulonefrite é mais comum na endocardite bacteriana aguda do que na subaguda, e a duração deste transtorno não constitui um determinante importante da doença renal.

Os pacientes costumam apresentar hematúria e cilindros hemáticos no sedimento urinário, proteinúria que varia de menos de 1 g/dia até níveis nefróticos e insuficiência renal progressiva. Em geral, os níveis séricos de complemento total e de C3 estão reduzidos. A insuficiência renal pode ser discreta e reversível com a instituição de antibioticoterapia apropriada; ou pode ser progressiva, tornando necessária a realização de diálise e resultando em falência renal irreversível.

A glomerulonefrite proliferativa por imunocomplexos pode ocorrer em pacientes com infecções e abscessos bacterianos viscerais profundos, como empiema pulmonar (Capítulo 99) e osteomielite (Capítulo 296). Formas complexas imunes de glomerulonefrite aguda também foram notadas em pacientes com pneumonias bacteriais, incluindo *Micoplasma* (Capítulo 325) e pacientes com *shunts* ventriculoatriais cerebrais cronicamente infectados por hidrocéfalo. Muitos pacientes apresentam proteinúria na faixa nefrótica e uma apenas discreta disfunção renal. Com o uso da antibioticoterapia apropriada, as lesões glomerulares da maioria dos pacientes resolvem-se, e a função renal é recuperada.

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

A glomerulite rapidamente progressiva (GRP) representa uma variedade de doenças glomerulares que são notáveis pela progressão para insuficiência renal em cerca de semanas a meses (Tabela 123-5). Os pacientes com GRP primária podem ser divididos em três padrões definidos pela patogênese imunológica: tipo I, com a doença antiMGB (p. ex., síndrome de Goodpasture); tipo II, com deposição de complexo imune (p. ex., LES, púrpura de Henoch-Schönlein, pós-estreptocócica); e tipo III, sem depósitos imunes ou anticorpos antiMGB (chamada de glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune, geralmente positiva para ANCA). A biópsia renal em todas as glomerulonefrites rapidamente progressivas mostram extensa proliferação extracapilar, isto é, formação de crescentes.

Tabela 123-5

Classificação da glomerulonefrite rapidamente progressiva ("crescêntica")

PRIMÁRIA

Tipo I: Doença por anticorpo antimembrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (com doença pulmonar)

Tipo II: Mediada por imunocomplexo
Tipo III: Pauci-imune (geralmente positivo para anticorpo citoplásmico antineutrófilo)
SECUNDÁRIA
Glomerulonefrite membranoproliferativa
Nefropatia por imunoglobulina A, púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefrite pós-estreptocócica
Lúpus eritematoso sistêmico
Poliarterite nodosa, angeíte de hipersensibilidade

Doença por anticorpo antimembrana basal glomerular

A doença tem dois picos de ocorrência: na terceira década de vida em homens e em mulheres após os 60 anos de idade. A doença por anticorpo antiMBG (Tabela 123-6) é causada por anticorpos circulantes que são dirigidos contra o domínio não colagenoso da cadeia α_3 do colágeno do tipo IV, com consequente lesão da MBG. O resultado é uma resposta inflamatória que provoca ruptura da MBG e leva ao desenvolvimento de glomerulonefrite proliferativa crescêntica. Quando os anticorpos antiMBG exibem reação cruzada com a membrana basal dos capilares pulmonares, causando sua lesão, o paciente desenvolve hemorragia pulmonar e hemoptise – uma associação denominada *síndrome de Goodpasture*.

Tabela 123-6

Doenças renais comuns associadas com doenças pulmonares

DOENÇA	MARCADOR
Síndrome de Goodpasture	+Anticorpo antimembrana basal glomerular
Granulomatose de Wegener, poliarterite	+Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
Lúpus eritematoso sistêmico	+Anticorpos antiDNA, complemento baixo
Síndrome nefrótica, trombose da veia renal, embolia pulmonar	+Tomografia pulmonar ou +angiografia por TC
Pneumonia com glomerulonefrite de complexo imune	Complemento baixo, complexos imunes circulantes
Pulmão urêmico	Nível de creatinina elevado

TC = tomografia computadorizada.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes apresentam-se com um quadro nefrítico (Tabela 123-1). A função renal pode sofrer deterioração para níveis que exigem diálise em questão de dias a semanas. Os pacientes com comprometimento pulmonar podem apresentar hemoptise com dispneia e infiltrado alveolar difuso, quadro potencialmente letal.

A patologia da doença por anticorpo antiMBG caracteriza-se por glomerulonefrite proliferativa, frequentemente com proliferação crescêntica grave no espaço de Bowman. Observa-se uma deposição linear de imunoglobulina (geralmente IgG) ao longo da MBG na imunofluorescência (Fig. 123-9); entretanto, a microscopia eletrônica não revela qualquer depósito eletrondensos.

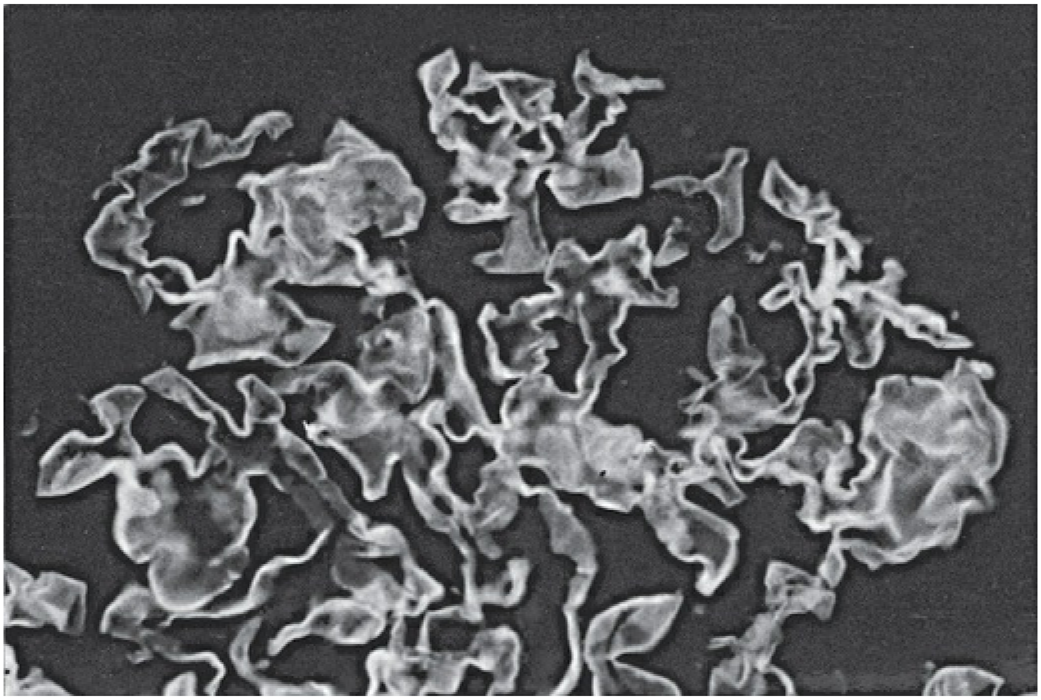

FIGURA 123-9 Glomerulonefrite de antimembrana basal glomerular (MBG). Uma micrografia por imunofluorescencia de uma porção de um glomérulo com glomerulonefrite antiMGB mostra colorações lineares de MGB para a imunoglobulina G (IgG) (coloração anti-IgG isotiocianato de fluoresceína, 600 ×). (Extraído de Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. Em: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's The Kidney. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.)

Embora o tratamento desta doença rara não tenha sido abordado por grandes estudos controlados, a terapia imunossupressora intensa com ciclofosfamida (p. ex., 2 mg/kg/dia conforme tolerado) e corticosteroides (p. ex., 15 a 30 mg/kg de metilprednisona de pulso até uma dose máxima intravenosa de 1.000 mg diariamente por três doses, seguidos de 1 mg/kg de prednisona oral por dia em um máximo de 60 a 80 mg/dia e lentamente retirando após atingir remissão clínica) para reduzir a produção de anticorpos antiMBG combinada com plasmaférese diária para remover anticorpos antiMBG circulantes obteve sucesso em muitos pacientes. É recomendada a rápida instituição do tratamento para impedir a ocorrência de lesão renal irreversível e é necessária em pacientes com hemorragia pulmonar. A duração ideal da terapia é incerta, mas a plasmaférese diária deve ser realizada, preferencialmente até que anticorpos antiMBG não sejam mais detectados, e corticosteroides e ciclofosfamida devem ser continuados até que a remissão clínica seja atingida, o que se dá geralmente entre 3 e 6 meses. Os pacientes que já necessitam de diálise quando o tratamento é iniciado geralmente não conseguem recuperar sua função renal, apesar da terapia agressiva.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva mediada por

imunocomplexos

A glomerulonefrite rapidamente progressiva do tipo II está associada à lesão glomerular mediada por imunocomplexos e pode ocorrer em função de glomerulopatias idiopáticas, como a nefropatia por IgA e a GNMP, ou a glomerulonefrite pós-infecciosa e o LES. O tratamento da nefropatia por IgA e da GNMP já foi discutido anteriormente. Muitos casos de glomerulonefrite pós-infecciosa crescêntica regridem após o tratamento bem-sucedido da infecção subjacente. Para o tratamento de LES grave, veja adiante.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune e associada à vasculite

A GRP do tipo III pauci-imune é observada em pacientes com e sem evidência de vasculite sistêmica. A maioria dos pacientes exibe anticorpos circulantes (ANCA) dirigidos contra componentes dos grânulos primários dos neutrófilos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes muitas vezes apresentam-se com insuficiência renal progressiva e um quadro nefrítico (Tabela 123-1). Nos pacientes em que a pesquisa de ANCA perinuclear (anticorpos geralmente dirigidos contra a mieloperoxidase presente nos granulócitos) é positiva, com maior frequência há um quadro clínico semelhante ao da poliangeíte microscópica (Capítulo 278) com artrite, vasculite leucocitoclástica e sintomas constitucionais e sistêmicos. Já os pacientes ANCA citoplasmático positivos (anticorpos geralmente dirigidos contra uma serina proteinase dos granulócitos – antiPR3) exibem mais frequentemente a granulomatose de Wegener (Capítulo 278) associada a sua glomerulonefrite. No entanto, há considerável sobreposição entre esses grupos, e alguns pacientes têm tanto anticorpos ANCA quanto antiMBG (Fig. 123-10). Embora não haja correlação direta entre os títulos de ANCA e a atividade da doença, os pacientes com titulação elevada (principalmente os com títulos altos de anticorpos antiPR3) e aqueles que apresentam um aumento de quatro vezes nos níveis de anticorpo são mais suscetíveis a novos surtos da doença.

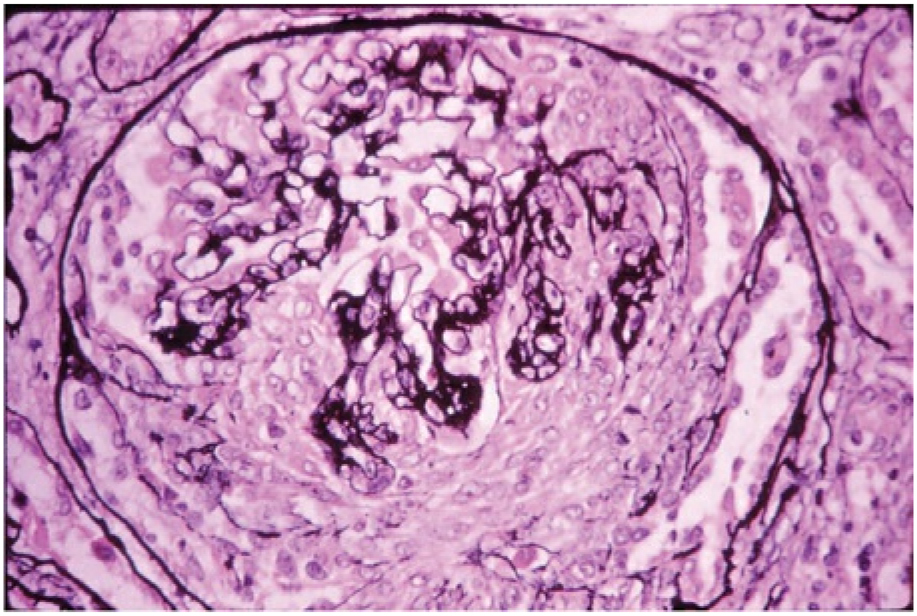

FIGURA 123-10 Glomerulonefrite crescêntica, típica da doença antimembrana basal glomerular; e glomerulonefrite pauci-imune positiva para anticorpo citoplásmico antineutrófilo.

Tratamento e prognóstico

Para a terapia de indução, a terapia de combinação de corticosteroides (p. ex., 10-15 mg/kg/dia de metilprednisolona de pulso até um máximo intravenoso de 500-1.000 mg diariamente por 3 dias, seguidos de 1 mg/kg/dia de prednisolona oral) com ciclofosfamida (p. ex., 15 mg/kg intravenosos a cada 2 ou 3 semanas, ou 1,5 a 2 mg/kg/dia oralmente), com ou sem plasmaférese, melhorou as taxas renais e de sobrevivência de pacientes com a granulomatose de Wegener (Capítulo 278) e poliangeíte microscópica (Capítulo 278). O metotrexato (20 a 25 mg por semana oralmente por 12 meses) é tão eficaz quanto a ciclofosfamida em atingir a remissão, mas leva a maiores taxas de recaídas; então, deve se restringir às doenças que não afetam órgãos ou que não causem risco de vida, nas quais ele é uma alternativa menos tóxica que a ciclofosfamida. Na vasculite renal grave, a sobrevida renal, mas não a sobrevida do paciente, é melhorada com a adição da plasmaférese. [6] Rituximabe (375 mg/m^2 semanalmente por 4 semanas) é tão eficaz quanto a ciclofosfamida em tratamento de 6 meses. [7] Os regimes de manutenção que usam azatioprina (1,5 mg/kg/dia) ou metotrexato (20 a 25 mg/semana) devem ser administrados por 1 a 18 meses após atingir a remissão. [8] Os corticosteroides devem ser lentamente retirados conforme determinados pela presença de sintomas clínicos. Os ensaios clínicos em andamento estão fazendo uma comparação entre micofenolato mofetil e azatioprina para a terapia de manutenção de vasculite positiva para ANCA.

Como em todas as formas de GRP, a função renal pode sofrer rápida deterioração. Em GRP pauci-imune, os pacientes de alto risco são os idosos, os com grave envolvimento pulmonar, e aqueles com insuficiência renal grave. As análises não constataram nenhuma diferença quanto ao prognóstico entre pacientes com ou sem vasculite arterial documentada associada à glomerulonefrite necrotizante segmentar focal com crescentes.

Doenças glomerulares associadas A defeitos genéticos

Alguns pacientes, frequentemente com histórico de achados semelhantes em irmãos e outros parentes, apresentam nefrite hereditária.

A *síndrome de Alport* é uma forma hereditária de glomerulonefrite que costuma ser acompanhada por achados urinários em pacientes assintomáticos. Em cerca de 85% dos casos, é uma doença ligada ao cromossomo X na qual há proteinúria e hematúria, e frequentemente acompanhada por perda da audição de alta frequência e anomalias nas lentes dos olhos (lenticone). Na maioria dos casos, o defeito decorre de mutação na cadeia α_5 do colágeno do tipo IV (COL4A5). Outras famílias apresentam padrões diferentes de herança, mais frequentemente com mutações nas cadeias α_3 e α_4 do colágeno do tipo IV (COL4A3, COL4A4). Embora à microscopia óptica os achados variem de proliferação mesangial leve até lesões esclerosantes avançadas, dependendo do estágio da doença, a microscopia eletrânica costuma mostrar áreas de adelgaçamento da MBG e de separação da membrana basal com formação de lamelas. Outros pacientes com mutações no gene do colágeno de tipo IV apresentam hematúria microscópica e proteinúria com áreas de adelgaçamento intenso da membrana basal visualizadas à microscopia eletrônica. Em homens, a síndrome de Alport costuma levar à glomeruloesclerose progressiva e à DRT.

A *doença de Fabry* (Capítulo 215) é causada por um defeito genético na α-galactosidase, com padrão recessivo ligado ao X, que leva à deposição de ceramida tri-hexose nos rins e em outros órgãos. Pode causar proteinúria progressiva e insuficiência renal em homens e em algumas mulheres portadoras. Também está associada com telangiectasias da pele, típicas na área de roupa de banho; acroparestesias; anomalias cardíacas; e alterações oculares.

A *síndrome da unha-patela*, associada a deformações esqueléticas e ungueais, é uma causa rara de síndrome nefrótica em crianças. Esta doença se deve a uma mutação autossômica dominante no fator de transcrição LMX1B que regula a expressão do gene do colágeno, nefrina e podocina.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O comprometimento renal pode influenciar sobremaneira a evolução e o tratamento do LES (Capítulo 274). Embora a incidência de doença renal clinicamente detectável no LES varie entre 15 e 75%, evidências histológicas de envolvimento renal são observadas na maioria das amostras de biópsia.

A classificação da International Society of Nephrology da nefrite de lúpus usa a microscopia óptica, a imunofluorescência e a microscopia eletrônica para classificar cada biópsia a fim de separar lesões mesangiais leves e nefrite membranosa pura da verdadeira nefrite proliferativa do LES (Tabela 123-7). Em geral, os pacientes de classes I e II apresentam lesões brandas e não necessitam de tratamento renal. Todos os pacientes com lesões da classe IV na biópsia necessitam de terapia agressiva para a nefrite lúpica. Muitos pacientes classe III (particularmente os que apresentam lesões necrotizantes

ativas e grandes quantidades de depósitos subendoteliais (Fig. 123-11) também se beneficiam desse tratamento. Para pacientes de classe V, a terapia ideal não está tão bem definida. As recomendações variam de tratamento vigoroso de todos os pacientes com nefrite lúpica membranosa a reservar esse tipo de terapia para os pacientes com atividade sorológica ou com síndrome nefrótica mais grave. A terapia vigorosa de nefrite lúpica agora enfatiza o uso de ciclofosfamida intravenosa em alta dose mensal (0,5 a 1 g/m^2) por 6 meses combinado com metilprednisolona intravenosa (1.000 mg/m^2) como o melhor regime para prevenir surtos da doença ou progressão para a insuficiência renal. Micofenolato mofetil oral diário (dose-alvo: 1.500 mg em duas vezes ao dia) parece ser igualmente eficiente na indução de remissões de nefrite lúpica severa. [9] A terapia de manutenção com micofenolato mofetil (500 a 1.000 mg duas vezes por dia) ou azatioprina (1 a 3 mg/kg/dia) é mais eficiente e menos tóxica do que a terapia com ciclofosfamida intravenosa após o período de 6 meses de indução. O rituximabe, um anticorpo monoclonal antiCD20, não provou ser benéfico quando adicionado a doses completas de outros agentes imunossupressores em ensaios controlados de pacientes com doença renal por LES. Outros agentes sendo investigados são os bloqueadores de moléculas coestimulatórias de células B e T, e a terapia com antiB LyS.

Tabela 123-7

Classificação da nefrite lúpica

CLASSE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I. NL mesangial mínima	Nenhum achado renal
II. NL proliferativa mesangial	Doença renal clínica leve; sedimento urinário minimamente ativo; proteinúria leve a moderada (nunca nefrótica), mas pode ter sorologia ativa
III. NL proliferativa focal com menos de 50% de glomérulos envolvidos A. Ativa A/C. Ativa e crônica C. Crônica	Mudanças sedimentares mais ativas; sorologia frequentemente ativa; proteinúria aumentada (cerca de 25% nefrótica); hipertensão pode estar presente; algumas evoluem para o padrão classe IV; lesões ativas requerem tratamento, as crônicas, não
IV.NL proliferativa difusa (mais de 50% de glomérulos envolvidos); todas podem ter envolvimento segmentar ou global (S ou G) A. Ativa A/C. Ativa e crônica C. Crônica	A maioria com envolvimento renal grave e com sedimento ativo, hipertensão, proteinúria pesada (síndrome nefrótica frequente), muitas vezes com taxa de filtração glomerular reduzida; sorologia muito ativa. As lesões ativas requerem tratamento.
V. Glomerulonefrite NL membranosa	Proteinúria significativa (muitas vezes nefrótica) com sorologia lúpica menos ativa
VI. NL esclerosante avançada	Mais de 90% de glomerulosclerose; nenhum tratamento previne a insuficiência renal

NL = nefrite lúpica.

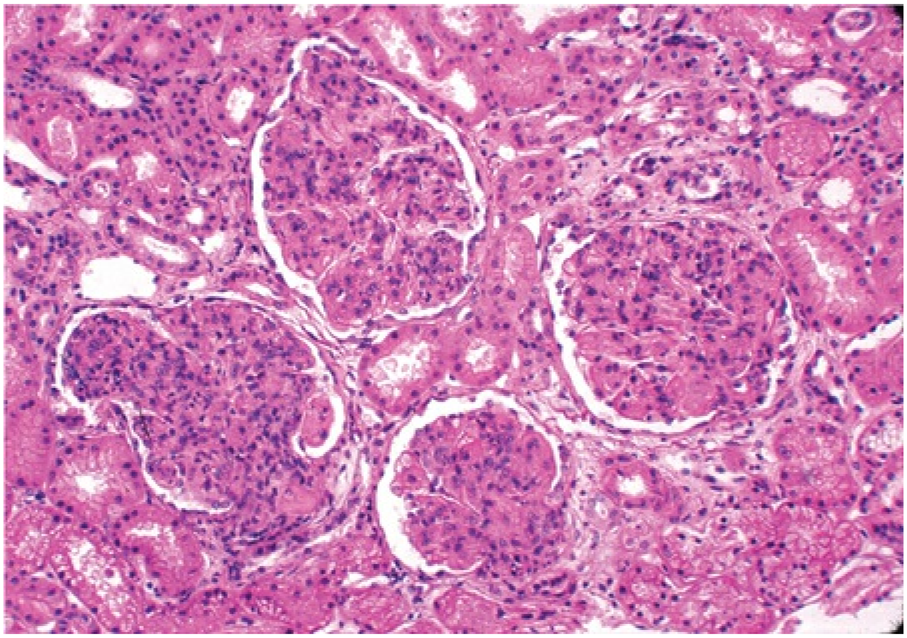

FIGURA 123-11 Nefrite lúpica proliferativa difusa com envolvimento de todos os glomérulos.

Muitos pacientes com nefrite lúpica (40 a 50%) produzem autoanticorpos contra certos fosfolípides, incluindo os anticorpos anticardiolipina. Se esses pacientes exibirem coagulação nos glomérulos e nas arteríolas, podem necessitar de tratamento com anticoagulantes e/ou agentes antiplaquetários, bem como de medicações imunossupressoras.

Diabetes Melito

A nefropatia diabética, a forma mais comum de lesão glomerular observada nos países desenvolvidos, é discutida em detalhes no Capítulo 126.

Amiloidose

Depósitos amiloides renais, seja devido à amiloide AL ou AA, são predominantemente encontrados dentro dos glomérulos, onde frequentemente aparecem como nódulos extracelulares eosinofílicos amorfos (Capítulo 194) que coram positivamente com vermelho Congo e mostram birrefringência verde-maçã sob luz polarizada. À microscopia eletrônica, o amiloide aparece como fibrilas rígidas e não ramificadas com 8 a 10 nm de diâmetro.

Embora quase 80% dos pacientes com amiloide AL tenham doenças renais, a amiloidose é uma doença com envolvimento multissistêmico. As manifestações renais incluem albuminúria e insuficiência renal. Aproximadamente 25% dos pacientes com amiloide AL se apresentam com síndrome nefrótica, que eventualmente é diagnosticada em até metade dos pacientes. Os pacientes podem apresentar-se com sintomas referentes a envolvimento cardíaco (Capítulo 60) ou neuropatia (Capítulo 428), além de sintomas renais. O diagnóstico pode ser estabelecido por meio de biópsia de outros órgãos que não o rim (p. ex., biópsia gengival, retal ou do coxim adiposo). As estratégias de tratamento da amiloidose AL renal são semelhantes àquelas para mieloma múltiplo e

outras discrasias celulares plasmáticas (Capítulo 193).

A amiloide AA é geralmente associada a condições inflamatórias crônicas tais como a artrite reumatoide (Capítulo 272), febre familiar do Mediterrâneo (Capítulo 269), doença inflamatória intestinal (Capítulo 143), osteomielite (Capítulo 296) e outras infecções crônicas. O tratamento é orientado para o processo inflamatório subjacente. Terapia específica contra a doença inflamatória primária (p. ex., terapia de fator de necrose antitumor na artrite reumatoide e colchicina na febre familiar do Mediterrâneo) pode prevenir a fibrilogênese em pacientes com amiloide AA. O eprodisato, um composto que inibe a polimerização e a deposição de fibrilas amiloides (800 a 2.400 mg/dia com base na função renal), pode reduzir a progressão da doença renal em pacientes com amiloidose AA. [10]

Doença de Cadeias Leves

A doença de cadeias leves, a exemplo da amiloidose AL, é um distúrbio sistêmico causado pela produção excessiva e deposição extracelular de cadeias leves de uma imunoglobulina monoclonal (Capítulo 193). Todavia, os depósitos não formam lâminas β-pregueadas, não se coram pelo vermelho Congo e são de natureza mais granular do que fibrilar. Os pacientes com doença de cadeias leves apresentam, em sua maioria, uma doença linfoplasmocítica de células B que se assemelha ao mieloma múltiplo (Capítulo 193).

A albuminúria é comum e a síndrome nefrótica é inicialmente observada na metade dos pacientes, frequentemente acompanhada por hipertensão e insuficiência renal. À microscopia óptica, a maioria dos glomérulos exibe nódulos glomerulares mesangiais eosinofílicos. Algumas biópsias apresentam nefropatia por cilindros de cadeias leves e cilindros laminados eosinofílicos que obstruem os túbulos, como visto no mieloma. À imunofluorescência, uma única classe de cadeia leve de imunoglobulina (k em 80% dos casos) cora- se em um padrão linear difuso ao longo da MBG, nos nódulos e ao longo das membranas basais tubulares. O tratamento para a maioria dos pacientes com doenças de cadeias leves é a quimioterapia semelhante àquela para mieloma (Capítulo 193).

Glomerulopatia Fibrilar – Glomerulopatia Imunotactoide

Alguns pacientes com doença renal apresentam lesões glomerulares com depósitos de proteínas fibrilares não amiloides cujo tamanho varia de 12 a até mais de 50 nm. Os pacientes com essas lesões são divididos em dois grupos: aqueles com glomerulonefrite fibrilar, com fibrilas de 20 nm de diâmetro; e aqueles com glomerulonefrite imunotactoide, uma doença rara em que as fibrilas são muito maiores (30 a 50 nm). A proteinúria é encontrada em quase todos os pacientes, e, por fim, ocorrem hematúria, síndrome nefrótica e insuficiência renal na maioria deles. Não se dispõe de nenhuma terapia de valor comprovado para a glomerulopatia fibrilar.

Nefropatia pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 394) está associada a diversos padrões de doença renal, incluindo insuficiência renal aguda e uma forma peculiar de glomerulopatia atualmente denominada nefropatia associada ao HIV. A nefropatia associada ao HIV é caracterizada por proteinúria maciça e rápida evolução para a insuficiência renal. Na microscopia óptica, os achados em biópsias renais incluem colapso global difuso de tufos glomerulares, graves mudanças tubulointersticiais com inflamação intersticial, edema, dilatação microcística de túbulos, e mudanças degenerativas tubulares graves. Na microscopia eletrônica, inclusões tubulorreticulares podem ser vistas no endotélio glomerular. O uso de inibidores de ECA em doses necessárias para atingir uma pressão sanguínea sistólica-alvo de 120 mmHg ou menor, conforme tolerado (Tabela 67-5 no Capítulo 67), e uma terapia antirretroviral altamente ativa podem diminuir a progressão para insuficiência renal e diminuir a proteinúria. Os corticosteroides (p. ex., 1 mg/kg de prednisona por 1 mês seguido de uma diminuição durante vários meses) podem ser benéficos em alguns pacientes com nefropatia associada ao HIV.

Crioglobulinemia Mista

A crioglobulinemia (Capítulo 193) é causada pela produção de imunoglobulinas circulantes que precipitam no resfriamento e ressolubilizam ao aquecimento. A crioglobulinemia pode ser observada em associação a muitos tipos de doenças, entre elas, infecções, doenças vasculares colagenosas, e doenças linfoproliferativas como mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. Foi constatado que muitos pacientes originalmente descritos como portadores de glomerulonefrite causada por crioglobulinemia mista essencial apresentavam doença renal associada à hepatite C. Alguns pacientes desenvolvem quadro nefrítico agudo com insuficiência renal aguda. A maioria dos pacientes apresenta proteinúria, e cerca de 20% apresentam-se com síndrome nefrótica. A maioria dos pacientes com doença renal tem uma evolução lenta e indolente que se caracteriza por proteinúria, hipertensão, hematúria e insuficiência renal. A hipocomplementemia, particularmente dos componentes iniciais C1q a C4, constitui um achado característico e muitas vezes útil no diagnóstico da glomerulonefrite crioglobulinêmica, seja ela relacionada à hepatite C ou idiopática. O tratamento da crioglobulinemia associada à hepatite C constitui-se em terapia antiviral (Capítulo 151). Quando uma doença renal significativa está presente, várias combinações de corticosteroides com ou sem rituximabe ou ciclofosfamida ou plasmaférese podem ser testadas.

Microangiopatias Trombóticas

Diversas doenças sistêmicas, incluindo a síndrome hemoliticourêmica (Caps. 17 e 175), a púrpura trombótica trombocitopênica (Capítulo 175) e a síndrome do anticorpo antifosfolípide (Capítulo 179), bem como a microangiopatia associada ao uso de certos fármacos como mitomicina e ciclosporina, caracterizam-se por microtromboses dos

capilares glomerulares e pequenas arteríolas. Os achados renais podem ser dominantes ou apenas constituir parte de um quadro mais generalizado de microangiopatia.

As manifestações renais das microangiopatias trombóticas podem incluir hematúria macroscópica ou microscópica; proteinúria tipicamente inferior a 2 g/dia, que pode atingir níveis nefróticos; e insuficiência renal. Os pacientes podem apresentar insuficiência renal aguda oligúrica ou não oligúrica. Os achados histológicos em todas as microangiopatias são semelhantes e incluem trombose capilar glomerular, áreas de dano isquêmico e proliferação íntima com estreitamento luminal pela trombose de arteríolas e pequenas artérias. Em todas as microangiopatias trombóticas, o tratamento consiste na correção da hipovolemia, no controle da hipertensão e no uso de suporte dialítico para aqueles que apresentam falência renal grave. Na púrpura trombótica trombocitopênica associada à deficiência adquirida ou hereditária da convertase ADAMTS-13 do fator de von Willebrand, assim como em alguns outros casos, a infusão de plasma fresco com plasmaférese tem sido benéfica (Capítulo 175). Na síndrome do anticorpo antifosfolípide, a anticoagulação com heparina e, posteriormente, com varfarina tem sido útil (Capítulo 37).

Grau A

1. Dharmaraj, R., Hari, P., Bagga, A. Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:775–782.
2. Cattran, D. C., Appel, G. B., Hebert, L. A., et al. Um estudo aleatório de ciclosporina em pacientes com glomerulosclerose segmentar e focal resistente a esteroides. *North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int*. 1999; 56:2220–2226.
3. Ponticelli, C., Altieri, P., Scolari, F., et al. Um estudo aleatório comparando a metilprednisolona com clorambucil e metilprednisolona com ciclofosfamida na nefropatia membranosa idiopática. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9:444–450.
4. Cattran, D. C., Appel, G. B., Hebert, L. A., et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001; 59:1484–1490.
5. Samuels, J. A., Strippoli, G. F., Craig, J. C., et al. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)*. 2004; 9:177–185.
6. Jayne, D. R., Gaskin, G., Rasmussen, N., et al. Randomized trial of plasma exchange or high dosage methyl-prednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:2180–2188.
7. Stone, J. H., Merkel, P. A., Spiera, R., for the RAVE-ITN Research Group, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363:221–232.
8. Jayne, D., Rasmussen, N., Andrassy, K., for the European Vasculitis Study Group, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with

ANCA. *N Engl J Med*. 2003; 349:36–44.

9. Kamanamool, N., McEvoy, M., Attia, J., et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89:227–235.
10. Dember, L. M., Hawkins, P. N., Hazenberg, B. P., et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007; 356:2349–2360.

Leituras sugeridas

Ayodele, O. E., Okpechi, I. G., Swanepoel, C. R. Predictors of poor renal outcome in patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15:482–490. *Creatinina sérica de base, não remissão seguindo terapia, e pressão arterial alta preveem um resultado renal ruim.*

Beck, L. H., Jr., Salant, D. J. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int*. 2010; 77:765–770. *Anticorpos circulantes para o receptor fosfolipase A2 são 75% sensíveis e 100% específicos para nefropatia membranosa idiopática.*

Eison, T. M., Ault, B. H., Jones, D. P., et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:165–180. *Análise.*

Kaufman, L., Collins, S. E., Klotman, P. E. The pathogenesis of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17:36–43. *Análise.*

Peto, P., Salama, A. D. Atualização sobre a doença por anticorpo antimembrana basal glomerular. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:32–37. *Análise.*

No Brasil

Obter dados sobre a prevalência e a incidência das diversas causas da síndrome nefrótica e da glomerulonefrite aguda é bastante difícil e sujeito a imprecisões, uma vez que são doenças silenciosas, diagnosticadas tardiamente, e seu diagnóstico definitivo depende, quase sempre, de uma biópsia renal. Diversos países criaram registros nacionais de biópsia renal como uma forma de mensurar o comportamento dessas doenças ao longo do tempo.

A prevalência da síndrome nefrótica varia de acordo com a faixa etária analisada; mas, de uma forma geral, responde por 30 a 40% das biópsias renais realizadas no mundo. No Brasil, o Registro Paulista de Glomerulopatias (RPG) mostra resultados semelhantes, com 41% das biópsias renais realizadas por síndrome nefrótica, seguida por hematúria e/ou proteinúria isoladas, doença renal crônica, síndrome nefrítica-nefrótica, glomerulonefrite rapidamente progressiva e síndrome nefrítica.

Aproximadamente 50% das biópsias renais correspondem a doenças glomerulares primárias, enquanto 34% referem-se às doenças glomerulares secundárias e doenças sistêmicas. Entre as glomerulopatias primárias, a glomeruloesclerose focal, a glomerulonefrite membranosa e a nefropatia por IgA são as formas mais frequentes. Apesar de as nefropatias diabética e hipertensiva serem as causas mais comuns de doença renal crônica secundária, a nefrite lúpica é a forma de doença glomerular secundária mais comum em pacientes submetidos à biópsia renal.

Bibliografia

Malafronte, P., Mastroianni-Kirsztajn, G., Beto, G. N., et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:3098–3105.

Doenças tubulointersticiais

Eric G. Neilson

Nefrite tubulointersticial

Definição

A nefrite intersticial pode ser primária e se iniciar na área tubulointersticial ou surgir como um evento secundário e se disseminar pelos vasos sanguíneos, incluindo os capilares glomerulares. Embora a lesão aos componentes do interstício tubular possam ser fruto da autoimunidade, de uma lesão tóxica ou da exposição a agentes infecciosos ou medicamentos, o processo inflamatório sempre possui um componente imunológico, levando à liberação de citocinas nos tecidos, que acabam por converter as células epiteliais em fibroblastos, que, por sua vez, geram fibrose.

A nefrite tubulointersticial pode ser arbitrariamente dividida em tipos agudos e crônicos. A forma aguda da nefrite intersticial frequentemente se inicia de maneira abrupta. Quando os eventos desencadeantes cessam, a nefrite se resolve, e a taxa de filtração glomerular tende a se normalizar, com pouco dano residual, exceto em pacientes com doenças preexistentes. A nefrite intersticial crônica é persistente e, com o tempo, reduz o número de néfrons funcionantes por encapsulá-los e destruí-los por meio de uma fibrose irreversível. A chamada nefropatia tóxica é semelhante a esta forma de nefrite. Algumas vezes, é difícil fazer a distinção entre a lesão crônica e a aguda, já que a destruição total do interstício tubular pode ocorrer em uma questão de semanas.

Epidemiologia

A nefrite intersticial aguda surge inesperadamente em indivíduos previamente saudáveis por diversas causas. Cerca de 1% dos pacientes com hematúria e proteinúria apresenta nefrite intersticial aguda, e esta doença é observada em 1 a 15% dos estudos necroscópicos.

Grande parte dos casos de nefrite intersticial aguda é decorrente do uso de medicamentos. Outras causas importantes são as infecções e as doenças autoimunes idiopáticas (Tabela 124-1). As penicilinas semissintéticas (menos a nafcilina e a piperacilina), as cefalosporinas, as sulfas e seus derivados e os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) encabeçam a lista de fármacos desencadeantes. Os AINES causam tanto a nefrite intersticial aguda quanto a nefropatia crônica por analgésicos. A difteria em crianças (Capítulo 300), a legionelose (Capítulo 322), a leptospirose (Capítulo 331), a histoplasmose (Capítulo 340), a tuberculose (Capítulo 332)

e os vírus de DNA como o citomegalovírus (Capítulo 384) e o vírus de Epstein-Barr (Capítulo 385) são agentes bem conhecidos da nefrite intersticial aguda. A doença da antimembrana basal tubular é uma causa rara de nefrite intersticial autoimune. Embora a sarcoidose e a síndrome da nefrite tubulointersticial e da uveíte possam se manifestar como nefrite intersticial aguda à biópsia, frequentemente evoluem para a doença crônica.

Tabela 124-1

Causas da nefrite intersticial aguda

MEDICAMENTOS
Antibióticos
Penicilinas
Rifampicina, etambutol
Sulfa
Vancomicina
Ciprofloxacino
Cefalosporinas
Eritromicina
Trimetoprima-sulfametoxazol
Aciclovir
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais
Inibidores seletivos e não seletivos da ciclooxigenase-2
Diuréticos
Tiazidas
Furosemida
Triantereno
Diversos
Captopril
Ranitidina
Omeprazol
Fenobarbital
Fenitoína
Valproato sódico
Carbamazepina
Alopurinol
Interferon
Interleucina-2
Ácido transretinoico
INFECÇÕES
Bactérias
Legionella
Brucella
Diphtheria
Streptococcus
Staphylococcus
Yersinia
Salmonella
Escherichia coli
Campylobacter
Vírus
Vírus de Epstein-Barr
Citomegalovírus

Vírus Hantaan
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Vírus do herpes simples
Vírus da hepatite B
Outros
Mycoplasma
Rickettsia
Leptospira
Mycobacterium tuberculosis
Schistosoma mekongi
Toxoplasma
Chlamydia
DOENÇAS AUTOIMUNES
Doença da membrana basal antitubular
Síndrome da nefrite e uveíte tubulointerstitial
Doença de Kawasaki

Todas as formas de lesão renal, independentemente da origem, progridem para um estágio terminal renal através de uma fase terminal de nefrite intersticial crônica. Além das glomerulonefrites (Capítulo 123), doenças císticas (Capítulo 129) e diabetes (Caps. 236 e 237), muitas condições renais começam lentamente no túbulo-interstício e muitas vezes não são reconhecidas até atingirem estágios avançados, quando a biópsia mostra nefrite intersticial crônica.

A nefrite intersticial crônica primária pode ser causada por processos tóxicos, metabólicos, hematológicos, obstrutivos e infecciosos. A ingestão de seis ou mais comprimidos por dia de acetaminofen, aspirina ou AINES sozinhos ou em conjunto por, no mínimo, 3 anos, coloca os pacientes em risco de nefropatias analgésicas. Uma anamnese cuidadosa sobre exposição a toxinas ou medicamentos, uma análise de imagens renais prévias e um histórico familiar positivo podem, muitas vezes, apontar para um diagnóstico provável (Tabela 124-2).

Tabela 124-2

Causas da nefrite intersticial crônica

DOENÇAS HEREDITÁRIAS
Mutações mitocondriais
TRANSTORNOS METABÓLICOS
Hipercalcemia, nefrocalcinose
Hiperoxalúria
Hipocalemia
Hiperuricemia
Cistinose
Metilmalonicacidemia
MEDICAMENTOS E TOXINAS
Analgésicos

Cádmio
Chumbo
Botânica alimentar saudável, ervas
Lítio
Ciclosporina, tacrolimus
Cisplatina, metotrexato
Nitrossoureias
DOENÇAS AUTOIMUNES
Rejeição de enxerto renal
Granulomatose de Wegener
Síndrome de Sjögren
Lúpus eritematoso sistêmico, vasculite
Doença glomerular progressiva
Sarcoidose
TRANSTORNOS HEMATOLÓGICOS
Mieloma múltiplo, cadeias leves
Linfoma
Doença falciforme
INFECÇÕES
Pielonefrite complicada
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Vírus de Epstein-Barr
Malacoplaquia
Pielonefrite xantogranulomatoso
NEFROPATIA OBSTRUTIVA
Tumores
Cálculos
Obstrução
Refluxo vesicoureteral
DIVERSOS
Doença vascular relacionada à idade
Hipertensão
Isquemia
Nefropatia de Balkan (endêmica)
Nefrite de radiação

Fisiopatologia

Fisiopatologia

Independentemente da origem da inflamação renal, os rins não sofrem falência até que a nefrite intersticial, a fibrose ou a atrofia tubular se desenvolvam. A nefrite intersticial é o equivalente patológico da progressão clínica, já que é a via terminal comum do dano tecidual permanente. O grau de redução na taxa de filtração glomerular se correlaciona com o grau de lesão intersticial. O fluxo urinário é impedido pela obstrução tubular. O aumento da resistência vascular causa lesão tubular e fibrose progressivas. Uma redução total na área transversal dos vasos peritubulares aumenta a resistência pós-glomerular para um nível em que a elevação compensatória na pressão hidrostática glomerular não possa restaurar por completo a filtração em níveis normais. O *feedback* tubuloglomerular assume uma importância maior na transição entre a glomerulonefrite aguda e a crônica quando a autorregulação do fluxo sanguíneo renal é rompida pela fibrose tubulointersticial. A perda da autorregulação do *feedback* tubuloglomerular leva à ausência ou à insensibilidade da arteríola aferente. Talvez ainda mais significativo seja o efeito da pressão intersticial na sensibilidade do mecanismo de *feedback*. A atrofia tubular pode prejudicar o gradiente osmótico renal normal pela redução do transporte de cloreto de sódio ao longo do túbulo proximal ou do ramo ascendente espesso da alça de Henle. O resultado é a baixa reabsorção de água do filtrado, com hipostenúria e poliúria. Tal aumento nas quantidades de soluto e água no fluido tubular resulta na diminuição adaptativa do processo de filtração glomerular.

Os alvos antigênicos para o sistema imunológico na nefrite intersticial não são bem conhecidos. Os medicamentos agem como haptenos, mimetizando as estruturas endógenas do interstício, alterando a regulação do sistema imunológico, ou funcionando em algumas combinações destas ocorrências. Bactérias, fungos e vírus podem infectar o rim e desencadear o aparecimento de um infiltrado de células mononucleares ou ativar receptores *Toll-like* no epitélio tubular, o que, subsequentemente, guia a resposta imune adaptativa aos eventos no interstício. As doenças autoimunes, como a doença antimembrana basal tubular ou a nefrite intersticial espontânea, permanecem confinadas ao rim, enquanto as doenças sistêmicas se disseminam para este órgão, onde causam nefrite intersticial crônica e persistente.

Embora a resposta imune adaptativa seja similar à que ocorre em outros tecidos, a ativação de linfócitos T é proeminente na nefrite intersticial. Raramente são observados anticorpos (na doença antimembrana basal tubular) e deposição de complexos imunes localizados ao longo da membrana basal tubular (no lúpus eritematoso sistêmico). Os antígenos apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II presentes em macrófagos, células dendríticas e no epitélio tubular adjacente, em conjunto com as moléculas de reconhecimento associadas, ativam os linfócitos T CD4/CD8. O efeito resultante é a liberação de citocinas e proteases, lesionando os néfrons tubulares e as membranas basais, e levando à formação local de fibroblastos na transição entre o epitélio e o mesênquima. O fator transformador do crescimento β (TGF-β), o fator de crescimento de fibroblastos 2 e o fator de crescimento derivado de plaquetas são particularmente ativos nesta transição. Se a nefrite persistir, a fibrogênese destrói os néfrons e causa atrofia tubular. Em estágios tardios, a reação inflamatória supera os fatores de sobrevivência, e os linfócitos e os fibroblastos desaparecem devido à

apoptose ou deixam uma cicatriz fibrótica acelular.

Há tempos que se suspeita que os vírus, incluindo o vírus de Epstein-Barr, possam contribuir para a nefrite intersticial crônica idiopática. A malacoplaquia e a pielonefrite granulomatosa provavelmente não constituem defeitos da nefrogênese, mas respostas destrutivas à inflamação bacteriana no interstício. Anomalias focais na estrutura renal podem ser um ninho para infecções associadas a abscessos peritoneais, no psoas ou perinéfricos. As crianças que apresentam refluxo vesicoureteral podem ter episódios repetidos ou recorrentes de pielonefrite, mas não se sabe se o refluxo ou a infecção é mais importante para a progressão da insuficiência renal. Também não há consenso sobre se é a pielonefrite recorrente em si que causa a insuficiência renal crônica em adultos.

Patologia

Ambos os rins costumam estar envolvidos, exceto nos casos de infecção, obstrução ou trauma unilaterais. A reação inflamatória na nefrite intersticial aguda é constituída principalmente por linfócitos T e monócitos, mas neutrófilos, plasmócitos e eosinófilos podem estar presentes. Os linfócitos T são de fenótipo misto, mas há uma preferência distinta por células $CD4^+$. O processo infiltrativo está associado ao edema intersticial, que afasta os túbulos uns dos outros e leva ao aumento de volume dos rins. Pode ocorrer ruptura da membrana basal tubular em casos mais graves, mas depósitos imunes raramente são observados à imunofluorescência.

Na nefrite intersticial crônica, o rim assume uma aparência irregular ou contraída. Os epitélios tubulares se assentam sobre membranas basais tubulares espessadas ou interrompidas e, com frequência, são obliterados por lúmens dilatados. Assim, os túbulos acabam sendo desfeitos e atrofiam. O termo *crônico* é relativo, já que as alterações fibróticas surgem em 7 a 10 dias de inflamação contínua. Na nefrite intersticial secundária, os glomérulos normais acabam sendo cercados pela fibrose periglomerular e sofrem esclerose segmentar ou global. O espessamento vascular crônico e as alterações glomerulares estão presentes nos estágios avançados da doença. Desse modo, o diagnóstico pode ser difícil de se obter em algumas amostras de biópsia. A esclerose glomerular progressiva também ocorre com o envelhecimento e deve ser considerada durante a interpretação dos achados da biópsia.

Uma terceira categoria patológica, a formação de granulomas, pode ser observada tanto na nefrite intersticial aguda quanto na crônica. Na nefrite intersticial granulomatosa aguda, os granulomas são esparsos e não necróticos, e as células gigantes são raras. Na nefrite intersticial crônica, os granulomas contêm muitas células gigantes e, naquelas causadas pela tuberculose, podem se tornar necróticos. Os medicamentos são causas comuns desta lesão em sua forma aguda e considera-se que a maioria dos fármacos associados à nefrite intersticial aguda leva à formação de granulomas. Quando muitos granulomas forem encontrados na ausência de exposição a medicamentos, a sarcoidose (Capítulo 95), a granulomatose de Wegner (Capítulo 278), a histoplasmose (Capítulo 340) e a tuberculose (Capítulo 332), dependendo do contexto, devem ser consideradas. Os granulomas renais vistos na granulomatose de Wegner são quase

sempre acompanhados por alterações patológicas glomerulares e vasculares.

Nefrite intersticial aguda

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes se apresenta com aumento assintomático no nível de creatinina sérica ou um exame de urina anormal, e é importante considerar a nefrite intersticial aguda em qualquer paciente com uma diminuição precipitada inexplicada da função renal. Uma vez que a lesão é frequentemente assintomática, os pacientes já apresentam insuficiência renal significativa quando da apresentação inicial. Os pacientes também podem se apresentar com sintomas não específicos, tais como letargia ou fraqueza, e muitos pacientes têm febre e oligúria devido à lesão renal aguda severa (Capítulo 122).

Várias características podem distinguir a nefrite intersticial aguda da necrose tubular aguda (Capítulo 122) ou da glomerulonefrite (Capítulo 123) (Tabela 124-3). Febre e ocasional dor nos flancos sobre os rins ocorrem na infecção ou na nefrite intersticial aguda induzida por fármacos. A dor lombar, algumas vezes unilateral, é devido à distensão da cápsula renal. Reações alérgicas estão associadas a erupção macopapular, febre e eosinofilia; mas a tríade completa é observada em menos de 33% dos pacientes, e é ainda mais rara quando os AINES são a causa da nefrite intersticial aguda.

Tabela 124-3

Manifestação clínica típica da nefrite intersticial aguda

Histórico de hipersensibilidade a medicamentos ou infecção recente e uso de antibióticos
Início súbito de febre e durando vários dias a semanas
Níveis variáveis de hipertensão
Aumento na creatinina com $FE_{Na} > 1$; nenhuma necrose tubular aguda ou glomerulonefrite aguda
Tamanho renal normal ou aumentado
Hematúria com leve proteinúria (< 1 g)
Presença de cilindros leucocitários e leucócitos no exame de urina; raramente eosinófilos

FE_{Na} = excreção fracional de sódio

A progressão da insuficiência renal na nefrite intersticial aguda ocorre de dias a semanas, e segue a cinética da resposta imune primária. No entanto, a insuficiência renal pode ser precipitada, especialmente em pacientes reexpostos a um agente prévio.

Raramente, a progressão pode ser prolongada, com a taxa de filtração glomerular diminuindo por um período de meses se o diagnóstico não for reconhecido. Este curso prolongado é mais comum na nefrite intersticial induzida por diuréticos. A nefrite induzida por fármacos se estabelece dias a semanas após o início do tratamento e um histórico de alergia prévia é raro. O quadro clássico de reação a medicamentos é o paciente febril com um processo infeccioso que se resolve enquanto submetido à antibioticoterapia, com desenvolvimento de febre recorrente alguns dias mais tarde.

Diagnóstico

O exame de urina é especialmente útil. A hematúria e a proteinúria, leves ou moderadas, são observadas na maioria dos casos de nefrite intersticial, embora a hematúria maciça seja ocasionalmente observada. O sedimento tipicamente apresenta leucócitos e hemácias, e cilindros leucocitários são geralmente vistos. Por outro lado, os cilindros hemáticos sugerem um diagnóstico glomerular. O achado de eosinófilos na urina apoia o diagnóstico de nefrite intersticial alérgica, mas a ausência de eosinofilúria não exclui o diagnóstico de nefrite intersticial aguda.

Um nível de creatinina sérica elevado é geralmente o primeiro resultado laboratorial anormal na lesão renal. A faixa de normalidade da concentração de creatinina sérica vai de 0,6 a 1,3 mg/dL e varia de acordo com a massa muscular, a idade e o sexo do paciente. O reconhecimento precoce da nefrite intersticial aguda requer um alto nível de suspeita clínica, pois o nível de creatinina sérica pode estar somente levemente elevado até mesmo após os rins terem perdido suas funções.

A magnitude da proteinúria na nefrite intersticial aguda é quase sempre de menos de 3 g/24 horas e é tipicamente menor que 1 g/24 horas. A proteinúria de faixa nefrótica não é vista, a menos que haja uma lesão glomerular coexistente, tal como na lesão mínima concorrente, ou após a exposição aos AINES. Muitos pacientes com nefrite intersticial aguda também apresentam uma fração de excreção de sódio (FE_{Na}) maior do que 1%, mas ocasionalmente estes indivíduos podem estar oligúricos.

As imagens são de pouco valor diagnóstico. O rim na nefrite intersticial aguda é geralmente normal ou levemente aumentado em tamanho na ecografia ou nas imagens tomográficas. O aumento na ecogenicidade cortical pode se correlacionar com infiltrados intersticiais difusos na biópsia renal. O escaneamento com gálio não é particularmente útil, já que diversos outros processos renais podem levar ao sequestro deste elemento (incluindo a glomerulonefrite por lesão mínima, a necrose cortical e a necrose tubular aguda); além disso, a nefrite intersticial pode ser encontrada à biópsia naqueles com escaneamento normal.

Diagnóstico Diferencial

É difícil distinguir entre necrose tubular aguda oligúrica, glomerulonefrite e nefrite intersticial aguda sem o auxílio de biópsia renal. Os defeitos tubulares seletivos e as síndromes tubulares, como a proximal, a síndrome de Fanconi adquirida (bicarbonatúria com conteúdo plasmático de dióxido de carbono [CO_2] < 20 mEq/L, aminoacidúria, perda

de fosfato, uricosúria e glicosúria) ou a acidose tubular distal renal do tipo I (pH urinário > 5,6, conteúdo plasmático de CO_2 < 20 mEq/L, com concentração baixa ou alta de potássio), não são usualmente observados na nefrite intersticial aguda se a progressão à insuficiência renal for rápida.

Biópsia

Consequentemente, o diagnóstico pode ser estabelecido com certeza somente pela biópsia renal, que confirma e avalia a extensão da inflamação intersticial aguda. A biópsia deve ser realizada em pacientes com insuficiência renal aguda que apresentem sinais e sintomas sugestivos de um processo intersticial e nos quais a insuficiência renal aguda pré-renal e a necrose tubular aguda evidente não podem ser excluídas com base nos achados clínicos (Tabela 124-4). Na nefrite intersticial aguda primária, a biópsia revela células inflamatórias que costumam poupar o glomérulo até os estágios finais da doença (Fig. 124-1A). As lesões que reduzem a função renal costumam ser difusas, mas a lesão intersticial induzida por medicamentos é, com frequência, desigual, iniciando-se profundamente no córtex antes de se disseminar.

Tabela 124-4

Quando considerar uma biópsia renal para diagnosticar nefrite

O cenário, o histórico ou os achados clínicos não dão suporte a um diagnóstico de necrose tubular aguda ou depleção volêmica
O cenário clínico exige um diagnóstico tecidual para determinar o tipo de lesão, a extensão do envolvimento, ou o grau de fibrose
O paciente está estável o suficiente para ser submetido à biópsia e receber medicamentos imunossupressores
O médico acredita que a escolha da terapia ou a duração do tratamento é parcialmente determinada pelo tipo de lesão tecidual.

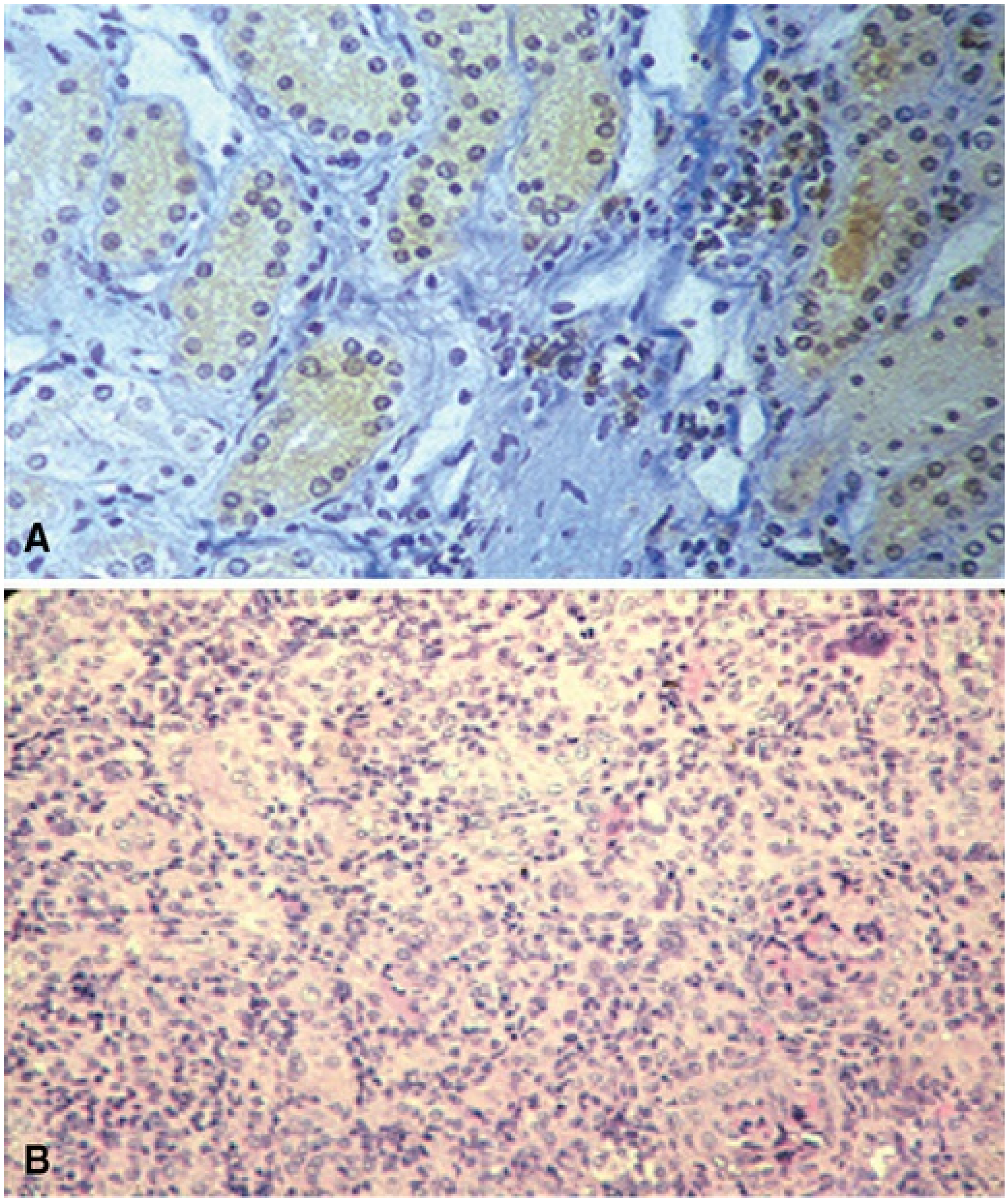

FIGURA 124-1 Nefrite tubulointersticial na biópsia.
A, A nefrite intersticial aguda pode ser mais agressiva quando o interstício está cheio de células mononucleares e células gigantes que destroem quase todos os néfrons tubulares (hematoxilina-eosina). **B,** A nefrite intersticial crônica é um processo mais lento com substancial deposição de colágeno (cor azul; tricromo), alterações tubulares e fibroblastos nos espaços intersticiais aumentados por fibrose.

Tratamento

A biópsia é importante para confirmar a nefrite intersticial aguda, pois a fibrose intersticial crônica raramente responde ao tratamento agressivo. A principal intervenção na nefrite intersticial aguda é a remoção do fármaco causador ou o tratamento da infecção. Mudar para derivados diferentes de um medicamento suspeito não é aconselhável. Os esteroides (prednisona em doses de 0,75 a 1 mg/kg por via oral) podem ser tentados por cerca de 1 semana, concomitantemente ou após alguns dias, se a concentração de creatinina sérica não abaixar. Se não ocorrer melhoria, a ciclofosfamida oral (1 a 2 mg/kg/dia) pode ser adicionada por várias semanas. Nos pacientes que respondem à terapia, a ciclofosfamida pode ser usada em vez dos

esteroides, principalmente naqueles indivíduos que apresentam sarcoidose persistente. É importante não continuar mantendo os pacientes com altas doses de imunossupressores sem que haja alguma evidência de benefício, uma vez que a combinação de medicamentos imunossupressores e uremia persistente pode levar a infecções sérias e até mesmo à morte. É melhor reservar estes fármacos para uso com um transplante renal, caso a doença primária não responder.

Prognóstico

O prognóstico para nefrite intersticial aguda é bom se for reconhecida precocemente. A remoção rápida dos agentes ofensivos, ou o tratamento imediato com antibióticos ou medicamentos imunossupressores, podem ser renoprotetores.

Nefrite intersticial crônica

Manifestações clínicas

Os pacientes com nefrite intersticial crônica primária tipicamente apresentam níveis séricos elevados de creatinina e sinais e sintomas de insuficiência renal, incluindo hematúria, hipostenúria, noctúria, fadiga e náusea. Ao exame de urina, observa-se densidade urinária próxima a 1,010, glicosúria ocasional, proteinúria na faixa não nefrótica (geralmente < 1 g/L), eritrócitos, leucócitos e cilindros granulares. Piúria e cultura urinária positiva para bactérias são ocasionalmente vistas, e graus variáveis de acidose metabólica e hiperfosfatemia podem estar presentes. Antes de a taxa de filtração glomerular cair abaixo de 25 a 30 mL/minuto, a acidose tubular é comum. A anemia costuma ser desproporcional ao grau de insuficiência renal e muitos pacientes apresentam hipertensão, geralmente sem edema até estágios avançados da doença. A síndrome de Fanconi adquirida pode ser observada em pacientes com nível sérico de creatinina menor que 2,5 mg/dL nos quadros de exposição a medicamentos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), intoxicação por chumbo e nefropatia por ervas.

Diagnóstico

A obtenção cuidadosa de um histórico dietético é fundamental. Como com qualquer paciente com evidência de insuficiência renal, a avaliação inclui testes laboratoriais para determinar possíveis causas e gravidade. Esses testes incluem medições da função renal (nível de creatinina sérica e nível de nitrogênio de ureia sanguínea), além dos níveis de eletrólitos séricos, cálcio, fosfato, ácido úrico e albumina. Ao exame de urina, observa-se densidade urinária próxima a 1,010, glicosúria ocasional, proteinúria na faixa não nefrótica (geralmente < 1 g/L) com hemácias, leucócitos e cilindros granulares. Dependendo da situação clínica, a busca de causas específicas pode incluir eletroforese de proteínas sérica e urinária, hemograma e testes sorológicos para doenças autoimunes (p. ex., nível de crioglobulina, anticorpos antinucleares [Tabela 265-1 no Capítulo 265], anticorpo citoplásmico antineutrófilo e níveis de anticorpos de antimembrana basal glomerular).

As imagens da nefropatia analgésica à tomografia são bastante específicas (Fig. 124-2) e mostram diminuição no tamanho total do rim, cicatrizes atróficas e contorno cortical irregular algumas vezes acompanhados por necrose papilar.

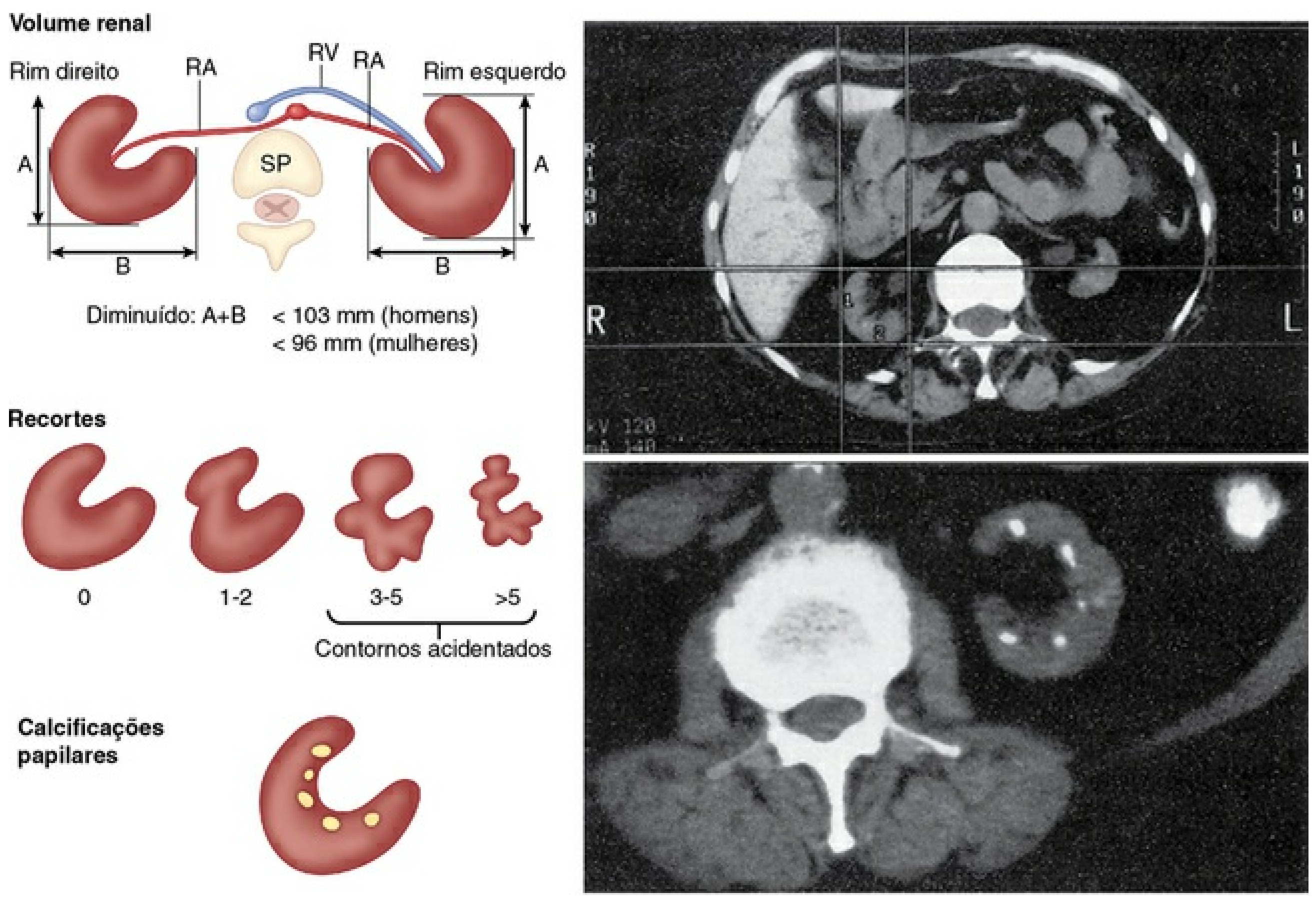

FIGURA 124-2 Mudanças renais na nefropatia analgésica vistas por imagem tomográfica. As mudanças estruturais, incluindo o volume reduzido, nodularidade e calcificações, são vistas na tomografia computadorizada. RA = artéria direita; RV = veia direita; SP = vértebra espinhal. (Extraído de Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int*. 1995;48:1316.)

Na biópsia (Tabela 124-4), a nefrite intersticial crônica é manifestada pelo infiltrado celular, que é eventualmente reposto pela fibrose tubulointersticial (Fig. 124-1B). Os infiltrados linfocitários e os raros neutrófilos são dispersos e menos abundantes do que na nefrite intersticial aguda.

Causas Específicas

Analgésicos

Aspirina, acetaminofen e AINES, isolados ou associados, são a fonte de metabólitos tóxicos e podem induzir isquemia medular e necrose papilar, algumas vezes com calcificação da papila. A probabilidade de desenvolvimento de nefropatia analgésica pela ingestão de acetominofen é muito menor do que com outros medicamentos. Os tumores uroepiteliais também ocorrem com maior frequência neste grupo de pacientes.

Nefropatia Ácida Aristolóquica

O ácido aristolóquico foi implicado como a causa da nefropatia de Balkan e na chamada nefropatia por ervas chinesas. Um maior número de pessoas está tomando vitaminas e preparações herbáceas vendidas em lojas de produtos naturais (Capítulo 38). Alguns destes compostos contêm plantas que causam nefrite intersticial crônica. Os pacientes que fazem dieta frequentemente tomam estes remédios e são atendidos pela primeira vez quando já apresentam a doença avançada, o que aumenta o risco de doenças uroepiteliais.

Doença Vascular

A isquemia renal crônica causada por lesão vascular pode levar à nefrite intersticial, à nefroesclerose e à fibrose. Esta é a lesão renal clássica da hipertensão essencial não tratada (Capítulo 67). Uma lesão similar é vista no envelhecimento, no diabetes (Capítulo 126), na anemia falciforme (Capítulo 166) e na nefrite por irradiação (Capítulo 19). Essa lesão tubulointersticial causada pelas doenças vasculares mencionadas é bastante diferente da necrose agressiva vista na vasculite aguda. Em pacientes que estão tomando inibidores da calcineurina, tais como ciclosporina ou tacrolimus, a isquemia renal de vasoconstrição pode causar uma fibrose intersticial que às vezes é difícil de distinguir da rejeição de enxerto crônico.

Obstrução

A obstrução urinária significativa (Capítulo 125) devido à oclusão de ambos os ureteres causada por tumores vesicais, carcinomas cervicais, doença da valva ureteral ou obstrução da saída da urina da bexiga é causa importante de nefrite intersticial crônica. A obstrução parcial ou completa do trato urinário é acompanhada pelo declínio da filtração glomerular e por diversas anomalias tubulares clássicas, incluindo a reabsorção diminuída de solutos, a excreção deficiente de H^+ e K^+, e defeito de concentração resistente à vasopressina na medula. Essa oclusão está relacionada à queda da taxa de filtração glomerular causada pela diminuição do fluxo plasmático e da pressão hidráulica associada à liberação de angiotensina II, leucotrienos e óxido nítrico, um processo que leva à infiltração de células mononucleares. Os fatores de crescimento como o TGF-β, liberado pelas células infiltrantes, podem contribuir para a fibrose intersticial e glomerular. A obstrução é mais comum em homens do que em mulheres, e sua detecção é parte da determinação de rotina da insuficiência renal através da análise ultrassonográfica do órgão (Caps. 122 e 125). Praticamente todos os rins obstruídos se tornam infectados se a obstrução não for removida.

Hipercalcemia

A hipercalcemia pode diminuir a filtração glomerular por causar vasoconstrição renal, diminuição no coeficiente glomerular de ultrafiltração, e depleção volêmica resultante do defeito de concentração resistente à vasopressina associado à nefrocalcinose e ao depósito de cálcio ao redor das membranas basais dos túbulos distais e dos ductos coletores. Esta deposição leva à infiltração secundária de células mononucleares e à morte tubular. A nefrocalcinose ocorre nos distúrbios normocalcêmicos em que há maior

absorção de cálcio pelo intestino (sarcoidose [Capítulo 95], intoxicação por vitamina D [Capítulo 253]), em fraturas esqueléticas (neoplasias ou mieloma múltiplo [Capítulo 193]) ou na acidose tubular distal renal clássica.

Mieloma

A insuficiência renal crônica do mieloma múltiplo (Capítulo 193) é causada por diversos mecanismos que se sobrepõem, o que inclui a nefropatia por cilindros ("rim do mieloma"), a depleção volêmica coexistente, a hipercalcemia (Capítulo 253), a nefrocalcinose (Capítulo 253) e a nefropatia por ácido úrico. Cilindros proteicos formam-se nos segmentos dilatados e atróficos do néfron distal cercados por um infiltrado intersticial de células gigantes multinucleadas. Os cilindros tipicamente contêm tanto a proteína de Tamm-Horsfall quanto a cadeia leve patológica. Estão frequentemente presentes infiltrados intersticiais de plasmócitos e células mononucleares, calcificações no interstício e depósitos amiloides nos vasos e nos glomérulos. As cadeias leves são nefrotóxicas por lesarem diretamente as células tubulares ou por causarem obstrução intrarrenal devido à formação de cilindros. Quando há excesso de produção de cadeias leves, a capacidade reabsortiva do túbulo proximal é superada, o que leva à excreção urinária das cadeias leves como as proteínas de Bence Jones. A pressão intratubular elevada é, em parte, responsável pela diminuição da filtração glomerular na nefropatia experimental por cilindros.

Intoxicação por Chumbo

As análises epidemiológicas confirmam a associação entre o excesso de chumbo (Capítulo 21) e a doença renal crônica. Os níveis sanguíneos de chumbo refletem apenas a exposição recente, mas não a crônica, e podem ser normais em pacientes que apresentam quantidade significativa deste metal. O chumbo se deposita preferencialmente no túbulo proximal, e as inclusões nucleares próximas às células deste segmento são características da nefropatia por chumbo.

A ingestão de bebidas alcoólicas clandestinas (como a "Maria Louca"), de alto conteúdo plúmbico, pode ser uma importante indicação do diagnóstico à anamnese. Nos adultos, a nefropatia por chumbo causa nefrite intersticial crônica, fibrose e nefroesclerose. A disfunção tubular proximal pode produzir defeitos tubulares isolados ou a síndrome de Fanconi completa. Os pacientes costumam apresentar gota recorrente, e tanto a hiperuricemia como a hipertensão podem estar presentes. Alguns laboratórios conseguem medir a desidrase do ácido δ-aminolevulênico, que é inibido pelo chumbo. Embora os ensaios de quelação possam confirmar o excesso de chumbo, esses exames são de difícil realização em pacientes com insuficiência renal. As medições fluorescentes com raios X dos estoques esqueléticos *in vivo* de chumbo correlacionam-se bem com os ensaios de quelação realizados com o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e apresentam a vantagem de serem mais rápidas e menos invasivas.

Intoxicação por Cádmio

A nefropatia por cádmio (Capítulo 21) é vista em regiões com contaminação por

fundições que resultam na exposição prolongada de baixo nível. O cádmio se liga à metalotioneína, formando complexos que sofrem endocitose pelas células. O fígado e o rim são os dois principais órgãos onde o cádmio se acumula. Sua meia-vida no organismo é maior do que 10 anos. Assim como ocorre com os níveis sanguíneos de chumbo, os de cádmio caem após a exposição aguda devido à sua extensa deposição tecidual. Uma vez que o limiar de deposição renal de cádmio é ultrapassado, o elemento em excesso passa a ser excretado na urina. A intoxicação por cádmio leva à disfunção irreversível do túbulo proximal, à hipercalciúria, à nefrolitíase e a uma doença óssea metabólica que provoca dor (chamada no Japão de doença “itai-itai” [“ai-ai”, em português]).

Hiperuricemia

A hiperuricemia, especialmente em doenças mieloproliferativas tratadas intensivamente, pode causar insuficiência renal. Muitos pacientes com insuficiência renal crônica têm níveis de ácido úrico sérico maiores que 10 mg/dL, que são atribuíveis à diminuição da filtração glomerular e aos efeitos de diuréticos. No entanto, a maioria dos estudos não demonstrou uma associação independente entre a hiperuricemia e a doença intersticial crônica que não pudesse ser atribuída à hipertensão, à doença vascular, aos cálculos ou ao envelhecimento.

Tratamento Rx

A nefrite intersticial crônica tende a progredir lentamente. Os fatores desencadeantes, como obstrução, infecção, medicamentos ou toxinas, devem, sempre que possível, ser removidos. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina ou os bloqueadores do receptor de angiotensina II (Tabela 67-5 no Capítulo 67) são rapidamente usados para diminuir a progressão da doença e têm com meta uma pressão arterial sistólica de 130 mmHg ou menos (Caps. 67 e 132), exceto quando a hipercalemia limita seu uso. O tratamento precoce da acidose com bicarbonato de sódio oral iniciando em 600 mg três vezes ao dia, [1] da anemia com eritropoietina (p. ex., 0,45 μg/kg de darbepoetina alfa semanalmente para manter a concentração da hemoglobina entre 10 e 12 g/L), da hiperfosfatemia com ligantes orais e fosfato (Tabela 121-4 no Capítulo 121) e do hiperparatireoidismo com calcitriol (começando com 0,25 μg/dia) pode melhorar o desempenho e proteger contra a perda óssea (Caps. 132 e 133). Não há um papel claro para os medicamentos imunossupressores no tratamento da nefrite intersticial crônica, exceto talvez nos estágios iniciais da sarcoidose (Capítulo 95).

Para certas causas específicas da nefrite intersticial crônica, abordagens terapêuticas específicas são recomendadas. Para a nefropatia analgésica, interromper o uso de analgésico pode ajudar a reduzir a progressão. Para a hipercalcemia (Capítulo 253), a terapia é direcionada para a doença primária: redução da concentração de cálcio sérico, quando adequado, e a correção de transtornos ácido-base.

A terapia apropriada para a nefropatia por cilindros presumida no mieloma múltiplo inclui a quimioterapia, para melhorar a produção excessiva de cadeias leves (Capítulo

193); o tratamento da hipercalcemia (Capítulo 253); a alcalinização da urina pela adição de bicarbonato a fluidos hipotônicos; e a não utilização, se possível, de contraste iodado, que pode aumentar a nefrotoxicidade das cadeias leves. Os diuréticos de alça devem ser usados com cautela, principalmente se houver depleção volêmica.

O EDTA é tido como a terapia de quelação para a intoxicação por chumbo (Capítulo 21). O objetivo da quelação é normalizar o exame de mobilização do EDTA. Em alguns pacientes, isto pode atrasar ou reverter a progressão da insuficiência renal.

Prognóstico

O prognóstico para a nefrite intersticial crônica é altamente variável, e depende da condição subjacente e das condições de comorbidade, o que inclui a doença cardiovascular e o diabetes melito, que vêm com o tempo se tornando cada vez mais comuns nestes pacientes.

Grau A

1. de Brito-Ashurst, I., Varagunam, M., Raftery, M. J., et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:2075–2084.

Leituras sugeridas

Perazella, M. A., Markowitz, G. S. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:462–470. *Análise incluindo o papel potencial dos corticosteroides.*

Praga, M., González, E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010; 77:956–961. *Análise sugerindo um papel para a terapia precoce com corticosteroides.*

Tanaka, T., Nangaku, M. Pathogenesis of tubular interstitial nephritis. *Contrib Nephrol*. 2011; 169:297–310. *Análise.*

Uropatia obstrutiva

Mark L. Zeidel

Definição

Em um adulto normal, entre 1,5 e 2 L de urina fluem diariamente dos rins em direção à porção final da uretra em um processo que requer o funcionamento apropriado de cada pelve renal, dos ureteres, da bexiga e da uretra. A *uropatia obstrutiva* ocorre quando um defeito (estrutural ou funcional) no trato urinário bloqueia ou reduz o fluxo de urina. Quando a obstrução prejudica a função renal, ocorre a *nefropatia obstrutiva*. A maior pressão hidrostática devido à diminuição do fluxo pode causar a dilatação de elementos do trato urinário anteriores à obstrução, *a hidronefrose*. Uma vez que a recuperação da função renal é inversamente relacionada à gravidade e à duração da obstrução, o pronto reconhecimento e o tratamento da uropatia obstrutiva podem preservar a função renal nesta doença.

Epidemiologia

Embora haja poucos estudos em populações não selecionadas, as necrópsias revelaram uma frequência de hidronefrose de 3,1% em todos os indivíduos (2,9% no sexo feminino e 3,3% no masculino). Estudos de necrópsia realizados em crianças menores que 16 anos revelam hidronefrose em 2,2% dos meninos e 1,5% das meninas; 80% dos casos de hidronefrose foram observados em crianças com menos de 12 meses de vida. Nos adultos, a hidronefrose ocorre com igual frequência em ambos os sexos naqueles menores de 20 anos; mas, devido à gravidez e ao câncer uterino, é mais comum em mulheres do que em homens entre os 20 e 60 anos de idade. Após os 60 anos, a uropatia obstrutiva é mais comum em homens por causa da doença prostática. A frequência anual de internações por uropatia obstrutiva nos Estados Unidos é de 166 em cada 100.000. A cada ano, cerca de 2.000 pacientes com diagnóstico presumido de nefropatia obstrutiva iniciam tratamento para doença renal em estágio terminal (DRT), representando 2% dos pacientes com DRT. Entre esses pacientes, 4% são menores de 20 anos, 44% estão entre 20 e 64 anos e o restante são maiores de 64 anos.

Fisiopatologia

O fluxo normal da urina proveniente da papila renal necessita da contração apropriada da pelve renal, que a leva para a extremidade proximal do ureter. O ureter leva a urina para a bexiga por meio do peristaltismo ritmado juntamente com a abertura periódica da junção ureterovesical. Conforme a bexiga se enche, o alargamento é detectado na parede

e possivelmente no urotélio, ativando, assim, reflexos de relaxamento que suprimem a contração da musculatura da parede da bexiga e apertam o esfíncter uretral para permitir que a bexiga se expanda sem maiores aumentos na pressão intravesicular (Fig. 125-1; Capítulo 25). Quando o enchimento atinge um nível crítico, o reflexo urinário é iniciado. A supressão da contração do músculo detrusor termina e o estímulo se inicia enquanto o esfíncter uretral é relaxado, levando ao aumento da pressão necessária para a micção. A uropatia obstrutiva pode ocorrer como resultado de defeitos funcionais ou mecânicos. As falhas funcionais incluem uma inabilidade da abertura das junções ureteropélvica ou ureterovesical, ou um defeito dos reflexos vesicais. Um bloqueio mecânico parcial ou completo do trato urinário em qualquer nível pode levar à obstrução.

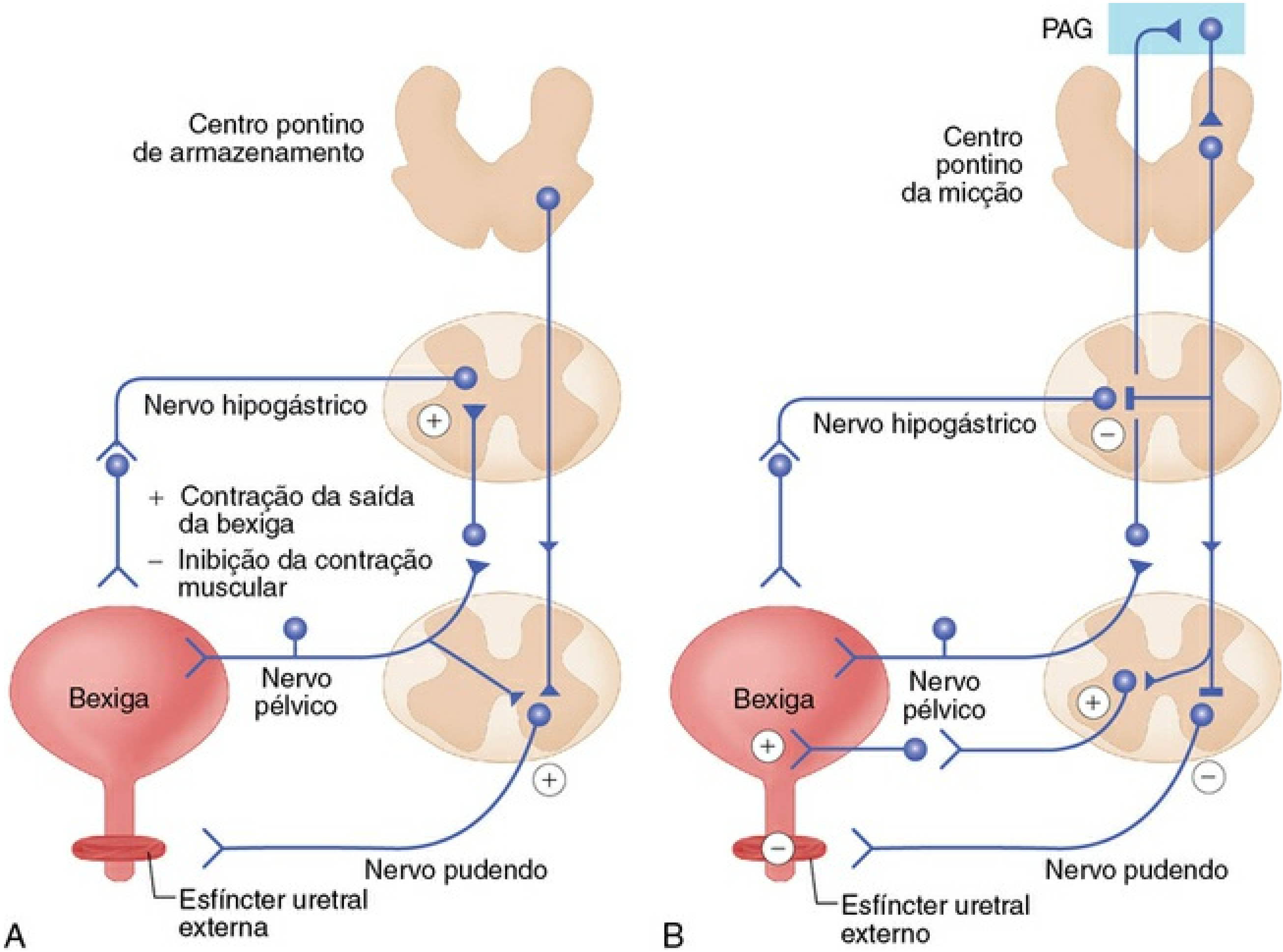

FIGURA 125-1 Circuitos neurais que controlam a continência e a micção. **A**, Reflexos que medeiam o armazenamento de urina e a continência. Conforme a bexiga se enche, a distensão estimula o disparo de baixo nível de aferentes vesiculares (nervo pélvico), que, por sua vez, estimulam o fluxo simpático para a saída da bexiga (nervo hipogástrico para contrair o esfíncter interno e inibir a atividade detrusora) e o fluxo da pudenda para o esfíncter uretral externo. Essas respostas ocorrem pelas vias de reflexo espinhal que promovem a continência. O centro de armazenamento pontino nas pontes rostrais aumentam o disparo do nervo pudendo para melhorar a atividade do esfíncter uretral externo. **B,** Reflexos de micção. Conforme a bexiga se enche, os aferentes disparam mais intensamente e ativam as vias de reflexo espino bulbo espinal passando através do centro de micção pontina. Esses reflexos estimulam o fluxo parassimpático para a bexiga e o músculo liso da uretra (nervo hipogástrico), e inibem o fluxo simpático e pudendal para a saída da uretra. A entrada aferente ascendente da medula espinal pode passar através da massa cinzenta periaquedutal (PAG) antes de atingir o córtex, levando à sensação de urgência. (Modificado de DeGroat WC. Integrative control of the lower urinary tract: a preclinical perspective. *Br J Pharmacol.* 2006;147[Suppl 2]:S25-S40.)

A obstrução pode ocorrer em qualquer ponto do trato urinário, desde a pelve renal e a uretra proximal até o fim da uretra (fimose). Uma vez que o diagnóstico e o tratamento dependem muito da localização da obstrução, essas doenças são mais bem classificadas por este parâmetro e por serem causadas por fatores internos (obstrução intrínseca) ou externos (obstrução extrínseca) ao trato urinário (Tabela 125-1). A obstrução intrínseca pode ser devida a causas intraluminais ou intramurais. As causas intraluminais são os cálculos ou o acúmulo de materiais, como coágulos ou papilas esfoliadas na necrose papilar. As causas intramurais podem ser os distúrbios anatômicos (p. ex., estenoses ou tumores) ou funcionais (p. ex., peristaltismo ureteral descoordenado até a abertura da junção ureteropélvica ou ureterovesical). As causas extrínsecas de obstrução estão agrupadas de acordo com o sistema orgânico por ela responsável.

Tabela 125-1

Causas da obstrução do trato urinário

INTRARRENAL
Nefropatia de ácido úrico Precipitados de sulfonamida Aciclovir, precipitados de indinavir Mieloma múltiplo
URETERAL
Intrínseca
Intraluminal Nefrolitíase Necrose papilar Coágulos sanguíneos Bolas de fungo Intramural Disfunção da junção ureteropélvica Disfunção da junção ureterovesical Válvula ureteral, pólipo ou tumor Estreitamento ureteral Esquistosomose Tuberculose Cicatriz por instrumentação Medicamentos (p. ex., medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais)
Extrínseca
Sistema vascular Aneurisma: aorta abdominal ou vasos ilíacos Vasos aberrantes: junção ureteropélvica Venoso: uretra retrócava Trato gastrointestinal Doença de Crohn Diverticulite Abcesso do apêndice Câncer de cólon Tumor pancreático, abscesso ou cisto Sistema reprodutor Útero: gravidez, prolapso, tumor, endometriose Ovário: abscesso, tumor, reminantes ovarianos Cisto do ducto de Gartner, abscesso tubo-ovariano Doença retroperitoneal Fibrose retroperitoneal: radiação, medicamentos, idiopática Inflamatória: tuberculose, sarcoidose Hematoma Tumor primário (p. ex., linfoma, sarcoma) Tumor metastático (p. ex., cervical, ovariano, bexiga, cólon) Linfocele Lipomatose pélvica
BEXIGA
Bexiga neurogênica Diabetes melito Defeito da medula espinal

Trauma Esclerose múltipla Acidente vascular cerebral Doença de Parkinson Anestesia espinhal Anticolinérgicos Disfunção do pescoço da bexiga Cálculo na bexiga Câncer da bexiga
URETRA
Estreitamento uretral Hipertrofia de próstata ou câncer Obstrução de instrumentação

Patologia e fisiopatologia

A obstrução aguda do fluxo urinário do néfron altera reversamente o fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular e a função tubular. A obstrução unilateral aguda pode causar um transtorno clínico mínimo, uma vez que, na ausência de outra doença, o rim contralateral compensa a perda de função do outro rim. A uropatia obstrutiva é mais frequentemente parcial e de duração prolongada; essa obstrução crônica leva à fibrose e a danos permanentes.

Na obstrução completa aguda, a filtração glomerular cessa e o transporte tubular diminui muito. Imediatamente após o início de uma obstrução ureteral completa, o bloqueio do fluxo urinário aumenta a pressão intraluminal tubular, que é transmitida de volta aos glomérulos. A filtração glomerular é mantida pela dilatação inicial da arteríola aferente. Porém, a produção local dos potentes vasoconstritores angiotensina II e tromboxano A_2 logo diminui o fluxo sanguíneo renal, a pressão e a taxa de filtração glomerular. A angiotensina e o tromboxano também contraem as células mesangiais glomerulares, reduzindo a área de superfície do leito capilar glomerular disponível à filtração. Ao mesmo tempo, os níveis das prostaglandinas E_2 e I_2 aumentam, diminuindo o nível de vasoconstrição.

A obstrução também prejudica a habilidade dos túbulos renais (inclusive do túbulo proximal, do ramo ascendente espesso da alça de Henle, e dos ductos coletores corticais e medulares) de absorverem sódio, secretarem potássio e ácido, e concentrarem ou diluírem a urina. A redução do transporte tubular resulta na liberação local de mediadores, como a prostaglandina E_2, que inibe o transporte, o acúmulo local de macrófagos e a síntese de mediadores inflamatórios, assim como os mecanismos intrínsecos às células epiteliais tubulares. Quando o fluxo de urina é interrompido ou muito diminuído, o decréscimo do aporte de solutos às células tubulares reduz a taxa de entrada apical de sódio, o que leva à diminuição da síntese e da disponibilidade para a membrana plasmática de proteínas transportadoras cruciais, como a Na^+, K^+-ATPase, e das vias apicais de entrada de sódio, como o canal de sódio e o cotransportador Na/K/Cl. Conforme a obstrução se prolonga, ocorrem fibrose renal e danos permanentes. Além da atenuação da reabsorção de sais, a redução da reabsorção de soluto na porção ascendente

espessa leva à perda de altas concentrações de soluto no interstício medular. A obstrução também reduz muito a síntese e o tráfego transmembrana de aquaporinas, especialmente a aquaporina 2. O impacto combinado da ausência de acúmulo medular de soluto com a redução da atividade da aquaporina leva à inabilidade de concentração e diluição da urina.

Durante a completa obstrução bilateral, a perda da função renal leva ao acúmulo de sal, água e toxinas urêmicas, à acidose e à hipercalemia. O acúmulo de sal e água eleva os níveis dos hormônios que causam a perda de sal, como o peptídeo natriurético atrial, as cininas e as prostaglandinas, e reduz os níveis de concentração dos hormônios retentores de sal, como a angiotensina II, as catecolaminas e a aldosterona. Essas alterações hormonais atuam de forma sinérgica com o estado pós-obstrutivo dos rins, aumentando a filtração glomerular e reduzindo a reabsorção tubular de sal.

A uropatia obstrutiva diminui muito a habilidade dos segmentos distais dos néfrons de secreção de potássio e ácidos, levando à hipercalemia e à acidose metabólica. Com a acidemia, as deficiências de acidificação da urina podem ser reveladas pelo alto pH urinário (> 5,5) nos quadros de acidose e pela positividade do ânion *gap* urinário (concentrações urinárias de sódio e potássio maiores do que as de cloreto), que é indicativa da não excreção de amônia na urina. Em pacientes idosos, principalmente naqueles com azotemia, a obstrução parcial crônica está associada ao hipoaldosteronismo hiporreninêmico. Nesta doença, a hipercalemia e a acidose metabólica sem hiato aniônico resultam da combinação de produção de aldosterona inadequada aos níveis de potássio e ao pH sanguíneo com resposta tubular à aldosterona inapropriada secundária à disfunção tubular.

A obstrução uretral crônica parcial, como a causada pela hipertrofia prostática nos homens, pode levar à dilatação e ao remodelamento da bexiga. Sob circunstâncias normais, conforme a bexiga se enche, os receptores de alongamento na parede da bexiga, e possivelmente no epitélio, sentem o repleção. A sinalização através de aferentes aos centros do tronco cerebral transmitem impulsos eferentes para inibir a contração da parede da bexiga, permitindo que ela se encha com um aumento modesto na pressão hidrostática (Fig. 125-1). Estes reflexos do enchimento vesical contraem o esfíncter interno do ureter e permitem a manutenção da continência sem que seja necessário contrair voluntariamente o esfíncter externo. Porém, conforme a bexiga se enche, volumes de 200 a 300 mL nas mulheres e 300 a 400 mL nos homens ativam outros receptores de distensão, estimulando os centros de micção no tronco cerebral (Fig. 125-1). Os eferentes desses centros aumentam a contração reflexa da musculatura da bexiga, relaxam o esfíncter interno e alertam o córtex, indicando a necessidade da micção. Conforme a bexiga se enche mais, o reflexo de micção se torna mais forte, a necessidade de micção se torna desconfortável e urgente, e a bexiga começa a se contrair contra o esfíncter externo voluntário fazendo com que a manutenção da continência seja difícil.

Com a obstrução uretral crônica, a micção requer maior pressão de contração, resultando na hipertrofia do músculo vesical. A bexiga se esvazia menos completamente, e os volumes residuais aumentam. Inicialmente, a urina retida devido ao esvaziamento incompleto diminui a capacidade volumétrica da bexiga entre micções, resultando,

assim, no aumento da frequência e noctúria. Com o tempo, a remodelagem da bexiga e as mudanças nos reflexos autonômicos resultam em retardo da transição da acomodação vesical ao reflexo de micção, que pode ocorrer mesmo quando os volumes que preenchem a bexiga são cada vez maiores. Quando o reflexo de micção é subitamente ativado em pacientes cujas bexigas estão dilatadas, há urgência, gotejamento e franca incontinência. Algumas dessas mesmas características são observadas em mulheres com distúrbios do assoalho pélvico, que impedem a função vesical normal. A remodelagem da parede da bexiga e as pressões elevadas de micção podem aumentar a pressão na uretra e resultar em mudanças fisiológicas de obstrução crônica, incluindo a diminuição da habilidade de acidificar e concentrar a urina, além da redução de filtração glomerular.

A resposta renal à liberação da obstrução depende de muitos fatores, tais como a uni ou bilateralidade da obstrução, assim como sua extensão e duração. A liberação da obstrução aguda unilateral leva à gradual reversão da vasoconstrição renal e à rápida recuperação da taxa de filtração glomerular. Uma vez que os mecanismos de transporte tubular ainda possam estar inibidos, a perda de sal pós-obstrutiva, a inabilidade de secreção de ácido e potássio e de concentração ou diluição da urina persistem e podem levar à produção de uma alta quantidade de urina isostenúrica (urina de tonicidade similar à do plasma) pelo rim afetado. No entanto, o rim contralateral normal compensa essas anomalias no transporte tubular. A liberação da obstrução bilateral aguda pode levar a altos volumes de micção e grande perda de sal.

Manifestações clínicas

Os sintomas da uropatia obstrutiva dependem da localização, da extensão (parcial ou completa), da duração (aguda ou crônica) da obstrução e do envolvimento (uni ou bilateral) (Tabela 125-2). Os pacientes com obstrução grave podem ser assintomáticos, principalmente se a obstrução se desenvolveu gradualmente.

Tabela 125-2

Manifestações clínicas e achados laboratoriais na obstrução do trato urinário

Nenhum sintoma (hidronefrose crônica)
Dor intermitente (hidronefrose crônica)
Níveis elevados de nitrogênio de ureia sanguínea e creatinina sérica sem outros sintomas (hidronefrose crônica)
Cólica renal (geralmente causada por cálculos na uretra ou necrose papilar)
Alterações na saída urinária
Anúria ou oligúria (insuficiência renal aguda)
Poliúria (obstrução incompleta ou parcial)
Produção urinária flutuante
Hematúria
Massas palpáveis
Flanco (rim hidronefrótico, geralmente em crianças)
Suprapúbico (bexiga distendida)
Hipertensão
Dependente de volume (geralmente causada por obstrução bilateral crônica)
Dependente de renina (geralmente causada por obstrução unilateral aguda)
Infecções do trato urinário repetidas ou infecção refratária ao tratamento
Acidose hipercalêmica e hiperclorêmica (geralmente causada por secreção tubular defeituosa de hidrogênio e potássio)
Hipernatremia (vista em crianças com obstrução parcial e poliúria)
Policitemia (produção renal aumentada de eritropoietina)
Sintomas do trato urinário inferior: hesitação, urgência, incontinência, gotejamento pós-micção, diminuição da força e calibre do jato urinário, noctúria

Sintomas

Em pacientes com obstrução, a distensão vesical aguda causada pela inabilidade de relaxar o esfíncter uretral (p. ex., após cirurgias) é responsável por dor aguda. Por outro lado, a distensão significante da bexiga pode ocorrer sem dor em um ambiente de obstrução uretral gradual devido ao aumento prostático.

A cólica renal da distensão abrupta da uretra é uma manifestação comum da passagem de um cálculo renal (Capítulo 128) com ou sem obstrução ureteral aguda. A cólica renal é uma dor forte e penetrante localizada nos flancos (quando as pedras estão no terço superior do ureter) ou que se irradia para a virilha ou as estruturas pélvicas (quando as pedras estão localizadas nos dois terços inferiores do ureter).

Os pacientes com obstrução parcial crônica podem não apresentar sintomas ou ter dor intermitente. A obstrução ureteral parcial crônica pode causar dor intermitente nos flancos. A dor abdominal que irradia aos flancos durante a micção pode indicar refluxo vesiculoureteral. O aumento do volume urinário com a administração de fluidos ou diuréticos pode aumentar a dor em pacientes com obstrução parcial pela distensão da parede ureteral.

Sintomas como redução da força e do calibre do jato de urina, maior frequência urinária, hesitação, incontinência, noctúria, gotejamento pós-miccional e urgência frequentemente surgem com a obstrução da uretra. Uma doença vesical neurogênica pode alterar a micção e causar aumento de frequência, urgência e incontinência. A incontinência pode ocorrer, já que a sensação inadequada do enchimento da bexiga ou a

inabilidade de eliminação apropriada levam ao maior enchimento vesical e ao reflexo de esvaziamento (incontinência por transbordamento).

Nos pacientes com obstrução ureteral completa bilateral, obstrução completa ao fluxo urinário abaixo da bexiga ou obstrução completa de um rim único funcional, ocorrem anúria e injúria renal aguda. Os pacientes com obstrução parcial podem apresentar volumes de micção normais ou poliúria. Em alguns casos, a obstrução parcial previne a concentração urinária, levando a poliúria, aumento da sede e, às vezes, hipernatremia. Embora pouco comum, um histórico de oligoanúria alternada com poliúria ou o aparecimento súbito da anúria sugerem fortemente a uropatia obstrutiva.

A obstrução completa bilateral ou de um único rim funcional pode causar sinais, sintomas e evidências laboratoriais de injúria renal aguda (Capítulo 122) com sobrecarga volumétrica, hipertensão e distúrbios metabólicos. Por outro lado, a obstrução unilateral com o rim contralateral funcional geralmente não leva a manifestações de injúria renal, pois o rim funcional pode compensar em grande parte a falência do transporte tubular do órgão obstruído. Se a obstrução afetar ambos os rins, os pacientes podem apresentar sintomas de disfunção renal, o que inclui noctúria e poliúria, derivadas da falência de concentração urinária, e níveis elevados de potássio, fosfato, creatinina e ureia (Capítulo 122).

Exame Físico

Em pacientes acometidos pela obstrução ureteral aguda, o exame físico pode ser normal ou revelar sensibilidade nos flancos. A sensibilidade nos flancos pode indicar obstrução ou pielonefrite. A cólica renal pode causar distensão abdominal e evidência de redução do peristaltismo com a diminuição dos sons intestinais. Rins aumentados pela hidronefrose crônica podem ser palpáveis ao exame abdominal ou mostrar sensibilidade no ângulo costovertebral e rigidez nos flancos. Nos pacientes que apresentam obstrução aguda abaixo da bexiga, a distensão aguda do órgão pode ser detectável como uma massa suprapúbica e a bexiga pode estar sensível. Nos casos de distensão vesical, o exame retal em homens pode revelar o aumento da próstata, enquanto o exame pélvico em mulheres pode revelar massas pélvicas. A uropatia obstrutiva pode causar hipertensão devido à retenção de sal e água. O exame das vias sensoriais e dos reflexos dos nervos sacrais pode mostrar causas neurológicas para a retenção de urina.

Hematúria

Achados Laboratoriais

Os pacientes com obstrução podem apresentar hematúria grave, principalmente nos quadros onde há cálculos ureterais, que, quando se movimentam, podem lesar o epitélio ureteral (urotélio), causando sangramentos. O exame microscópico da urina revela hemácias redondas e regulares; isso é diferente da hematúria da doença glomerular, onde as hemácias (porque atravessam o glomérulo e permanecem por longos períodos nos túbulos) aparecem dismórficas. A hematúria grave de qualquer causa pode levar ao

aparecimento de coágulos, que também podem causar obstrução.

Uma infecção do trato urinário em homens jovens ou infecções urinárias repetidas sem causa aparente sugerem uma lesão estrutural no trato urinário e costumam estar associadas à obstrução completa ou parcial. A infecção ocorre mais comumente em pacientes com processos obstrutivos na bexiga ou na uretra, provavelmente devido a falhas nas defesas naturais contra o acesso bacteriano ao urotélio vesicular. O achado de micro-organismos pouco comuns (p. ex., espécies dos gêneros *Pseudomonas* ou *Proteus*) em pacientes que não sofreram intervenções cirúrgicas sugere novamente deficiências nos mecanismos naturais de defesa e possível obstrução.

Dependendo da extensão e da duração da obstrução, a uropatia obstrutiva pode prejudicar a função renal. A hipercalemia e a acidose, devido à acidose tubular renal distal (Capítulo 130), geralmente se desenvolvem. A obstrução crônica e mais completa pode levar a dano renal permanente e à doença renal em estágio terminal. Qualquer paciente sem histórico prévio de doença renal que possua uma disfunção renal significativa deve ser examinado à procura de uma uropatia obstrutiva, principalmente se o sedimento urinário estiver pouco alterado (Capítulo 122). Além disso, a obstrução deve ser considerada uma causa potencial da aceleração da deterioração da função renal nos pacientes com doença renal subjacente. Em alguns rins obstruídos, a vasoconstrição pode reduzir o fluxo de sangue cortical e a tensão de oxigênio, levando a um aumento da produção de eritropoietina e policitemia, que são revertidas com a correção da obstrução.

Diagnóstico

Uma vez que a uropatia obstrutiva pode ser assintomática ou se manifestar em muitas formas diferentes, o diagnóstico pode não ser aparente. No entanto, o diagnóstico precoce (Tabela 125-3) e o tratamento imediato reduzem a extensão de dano renal a longo prazo.

Tabela 125-3

Testes diagnósticos para a uropatia obstrutiva

OBSTRUÇÃO DO TRATO URINÁRIO SUPERIOR
Sonografia (ultrassom)
Radiografias simples do abdome (KUB)
Pielografia intravenosa ou excretória
Pielografia retrógrada
Renografia isotópica
Tomografia computadorizada*
Imagem por ressonância magnética*
Estudos de pressão de fluxo (teste de Whitaker)
OBSTRUÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR
Testes acima marcados com um asterisco

Cistoscopia
Cistouretrografia de micção
Uretrografia retrógrada
Testes urodinâmicos
Cistometrografia
Eletromiografia
Perfil de pressão uretral
KUB = rins, uretra, bexiga.

Extraído de Klahr S. Obstructive uropathy. Em: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. Toronto: BC Decker; 1991:432-441.

Idade, sexo e condições concomitantes muitas vezes ajudam a identificar a causa da obstrução. Em crianças, as causas congênitas de obstrução na junção ureteropélvica ou ureterovesical são a principal causa de DRT. Nas mulheres adultas, as complicações da gravidez ou os tumores do sistema reprodutor, como o câncer cervical ou uterino, podem causar obstrução devido à compressão da uretra ou da junção ureterovesical. Nos homens idosos, a hipertrofia ou o câncer prostático costumam causar obstrução uretral.

No ambiente ambulatorial, um histórico de cólica renal, dor nos flancos ou hematúria pode sugerir uma doença causada por cálculos que leva à obstrução ureteral. Alterações no volume ou na frequência de micção, incluindo anúria, poliúria ou oligoanúria alternada com poliúria, podem sugerir a obstrução. A disfunção vesicular é sugerida pelos sintomas de frequência, urgência e noctúria. Além disso, um histórico de doenças que predispõem à uropatia obstrutiva, como a anemia falciforme ou a ingestão crônica de altas quantidades de analgésicos (necrose papilar), cálculos prévios ou câncer abdominal (que pode levar à obstrução ureteral), deve levar à suspeita de obstrução. Por fim, a presença de um único rim funcional pode levantar a possibilidade de obstrução unilateral que possa estar causando azotemia. No ambiente hospitalar, o monitoramento do padrão de eliminação da urina pode revelar oligoanúria ou poliúria.

Estudos Laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial inclui uma análise meticulosa do exame de urina e do perfil bioquímico-padrão. A urina pode apresentar hematúria, nos casos de cálculos, bacteriúria e granulócitos numerosos, caso haja obstrução e infecção; ou um pH urinário maior que 7,5, nos casos de infecção crônica por organismos convertores de ureia. A bioquímica sérica pode revelar hipercalemia, acidose e, mais raramente, hipernatremia. A avaliação da bioquímica urinária correspondente pode revelar um pH maior que 5,5, ausência de um ânion *gap* negativo (veja trecho anterior) e isostenúria. O sedimento urinário pode conter evidências de cristais (de ácido úrico ou oxalato de cálcio), sugestivos de doença causada por cálculos. Além disso, as mensurações laboratoriais devem incluir as concentrações sanguíneas de ureia e creatinina para determinar a

adequação da filtração glomerular.

Exames Diagnósticos

Quando há suspeita de uropatia obstrutiva, a ultrassonografia é a melhor modalidade de exame por ser altamente sensível, segura, barata e não expor o paciente a materiais de contraste ou radiações ionizantes. Dada sua segurança e seu baixo custo, a ultrassonografia costuma ser usada em pacientes com injúria renal aguda para "descartar" a obstrução. O ultrassom pode revelar a dilatação dos cálices, da pelve renal e, às vezes, do ureter proximal (Fig. 125-2). Também é o exame preferido para diagnosticar um cálculo renal (Capítulo 128; Fig. 125-2). Os achados falso-positivos (dilatação na ausência de obstrução) ocorrem em pacientes portadores de anomalias congênitas, durante a diurese, e em muitos pacientes com derivação urinária ileal. Os achados falso-negativos ocorrem quando a pelve e os cálices não se dilatam apesar da obstrução, como pode ser observado na fibrose retroperitoneal ou na depleção volêmica. Devido à possibilidade de resultados falso-negativos no ultrassom, recomenda-se usar a tomografia computadorizada (TC) quando o quadro clínico for fortemente sugestivo de obstrução e os achados ao ultrassom forem negativos. A TC pode definir a localização anatômica da obstrução em pacientes com hidronefrose ao ultrassom, ou pode identificar a obstrução em pacientes com resultados negativos ao ultrassom. Nos casos de câncer ou de outras lesões estruturais que obstruem os ureteres ou invadem a bexiga, a tomografia computadorizada pode ajudar a identificar a causa da obstrução.

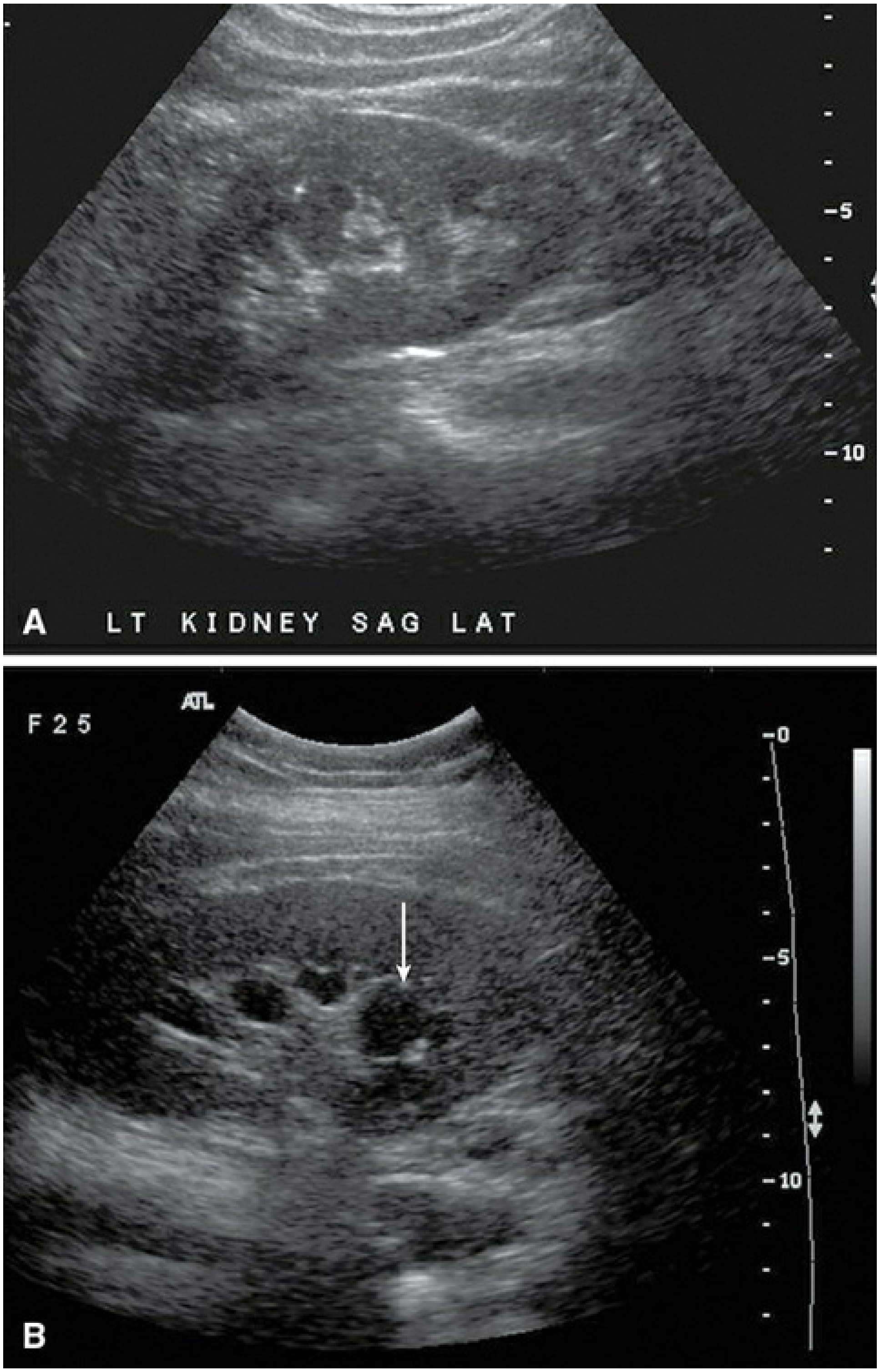

FIGURA 125-2 **A,** Ultrassom renal de um rim normal. O delineamento do rim é visto com clareza, e os cálices (áreas mais escuras) são pequenos e meio indistintos. **B,** Ultrassom renal de um rim obstruído. A seta aponta diretamente para o cálice renal dilatado. Outros cálices dilatados são vistos como áreas escuras, grandes e arredondadas adjacentes ao cálice apontado pela seta. Para orientação, o final da cauda da seta está sobre a margem do córtex renal. (Cortesia de Jonathan Kruskal, MD.)

As imagens de ressonância magnética com difusão podem detectar de maneira não invasiva as mudanças na perfusão renal e na densidade do tecido que ocorrem durante a obstrução ureteral aguda, mas a função da RM em pacientes com suspeita de uropatia obstrutiva permanece indefinida. A RM é limitada pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes azotêmicos, especialmente se a taxa de filtração glomerular estiver abaixo de 30 mL/minuto. O diagnóstico definitivo da localização da obstrução

pode ser obtido pela pielografia retrógrada, onde o material de contraste é injetado diretamente nos ureteres por meio de cateteres inseridos na uretra e na bexiga; ou pela pielografia anterógrada, onde o contraste é injetado na pelve renal através de um cateter percutâneo. A pielografia retrógrada é realizada quando a obstrução foi diagnosticada ou for fortemente sugerida. Este procedimento localiza com precisão o local da obstrução e guia o urologista na inserção de *stents* para liberar a obstrução.

Quando a disfunção vesical ou as lesões na bexiga forem identificadas, as cistografias retrógradas podem definir a anatomia do órgão. Além disso, a cistometrografia com exame urodinâmico pode definir a força da função detrusora, determinar a coordenação entre as ações do músculo e do esfíncter (a falta de coordenação é chamada de *dissinergia*), e definir a extensão em que a pressão intravesical é elevada e está causando a obstrução ao fluxo urinário (Capítulo 25).

Diagnóstico Diferencial

Uma vez que a uropatia obstrutiva pode ter manifestações sutis que mimetizam diversas outras doenças, o diagnóstico diferencial depende dos sinais e sintomas clínicos iniciais. Embora sugestivas de uropatia obstrutiva, a anúria e a injúria renal aguda (Capítulo 133) podem ser decorrentes de doenças intrarrenais, como a glomerulonefrite e a necrose tubular aguda. Os pacientes com poliúria, hipernatremia e urina diluída podem ter diabetes insípido nefrogênico ou central (Caps. 236 e 237). A uropatia obstrutiva é uma causa rara de diabetes insípido nefrogênico. Os pacientes com acidose metabólica hipercalêmica e hiperclorêmica podem ter hipoaldosteronismo hiporreninêmico, que também está associado à obstrução crônica leve ou a outras doenças tubulares (Capítulo 124). A cólica renal pode ser confundida com a dor abdominal secundária a doenças dos tratos gastrointestinal e reprodutor, como apendicites (Capítulo 144) ou cistos ovarianos (Capítulo 243), principalmente quando a cólica está associada a náusea, vômito e diaforese.

Tratamento Rx

Uma vez que a nefropatia obstrutiva tenha sido identificada, a terapia será focada na rápida restauração do fluxo urinário normal, no tratamento de qualquer infecção concomitante e no manejo das complicações pós-obstrutivas. O grau em que a função renal se recupera depende de diversos fatores, incluindo a extensão e a duração da obstrução e a gravidade da disfunção renal prévia.

Obstrução Aguda

A obstrução completa causa a injúria renal aguda. Como a extensão e a taxa de recuperação da função renal dependem da rapidez da reversão, a resolução imediata da obstrução previne as complicações da uremia e a necessidade de diálise em pacientes com obstrução bilateral ou de um único rim funcional. Nos casos onde há um histórico de doença renal prévia, a obstrução parcial pode levar a um dano permanente no órgão; então, a resolução imediata pode evitar a disfunção renal

permanente. Em todos os casos de obstrução, a urina deve ser examinada e cultivada para a identificação e o tratamento de possíveis infecções (Capítulo 292). Em pacientes com sepse urinária e obstrução, a sepse não pode ser tratada com sucesso até que a obstrução seja resolvida; em tais pacientes, também é crucial procurar abscessos perinéfricos e drená-los.

O local da obstrução e sua causa determinam a abordagem terapêutica. Obstrução na uretra ou devido a uma disfunção vesical pode ser aliviada pela colocação de um cateter uretral. Caso os cateteres não possam ser passados através da uretra, uma cistotomia suprapúbica urgente é necessária seguida de uma abordagem mais permanente, tal como uma derivação cirúrgica para prevenir a obstrução recorrente. Se a obstrução estiver localizada na porção superior do trato urinário, cateteres ureterais retrógrados com *stents* ou drenos de nefrostomia podem ser necessários para aliviar a obstrução. Os cateteres retrógrados apresentam a vantagem de poderem ser deixados no local como *stents* internos para restaurar a eliminação normal da urina, evitando a necessidade de manutenção de tubos de drenagem percutâneos.

Obstrução Aguda Causada por Cálculos

Os cálculos (Capítulo 128) são a causa mais comum de obstrução da uretra. Os pilares da terapia são analgesia, alívio da obstrução e tratamento das infecções concomitantes (Capítulo 292). Cálculos menores que 6 mm muitas vezes são expelidos sem intervenção, mas cálculos maiores (7 a 15 mm) provavelmente irão causar uma obstrução completa e não serão expelidos sem intervenção. Se o cálculo estiver acima da margem pélvica e tamanho inferior a 15 mm, as ondas de choque extracorpóreas ou a litotripsia ultrassônica são 90% eficientes, com a expulsão dos fragmentos dentro de 3 meses. É importante aumentar o volume do fluxo urinário após essas abordagens para ajudar o paciente a eliminar os fragmentos. Quando os cálculos se localizam abaixo da margem pélvica ou são maiores, a endoureteroscopia com remoção direta pode ser realizada com cateteres passados pela uretra. Em todos os pacientes com doença por cálculos, é crucial identificar a causa e instituir as medidas apropriadas para prevenir sua recorrência (Capítulo 128). A prática comum de colocação de um *stent* ureteral após uma ureteroscopia aumenta os sintomas urinários inferiores sem qualquer benefício clínico demonstrável. [1]

Obstrução Parcial Crônica

Embora os pacientes com obstrução parcial crônica possam apresentar bom estado geral por períodos prolongados, o processo obstrutivo deve ser aliviado, já que é uma ameaça a longo prazo para a função renal. O alívio imediato é obrigatório quando a obstrução parcial progride para uma franca retenção urinária, a obstrução estiver acompanhada por sepse urinária ou infecções urinárias de repetição, a obstrução estiver causando dano renal, ou o paciente apresenta sintomas como disfunção à micção, dor nos flancos ou disúria. Com maior frequência, a obstrução parcial crônica é decorrente de lesões na porção inferior do trato urinário, incluindo o bloqueio uretral devido ao aumento prostático (Capítulo 131). Nos homens, a hipertrofia prostática

benigna, que pode continuar estável por longos períodos, geralmente responde aos medicamentos, mas as decisões terapêuticas, entre as quais a cirurgia, dependem dos sintomas, da presença de infecção, e do risco de disfunção renal ou vesicular permanente (Capítulo 131). A possibilidade de câncer de próstata também deve ser avaliada (Capítulo 207).

A obstrução crônica na junção vesicouretral ou na uretra podem levar à dilatação e ao remodelamento vesical com contínua persistência da obstrução e dos sintomas mesmo após o alívio da obstrução. Desta forma, pode ser apropriado aliviar a obstrução antes do desenvolvimento de infecções, de outros sintomas ou da disfunção renal. As estenoses uretrais podem ser tratadas por meio de dilatação ou uretrotomia.

Diurese Pós-obstrutiva

Embora geralmente autolimitante, a diurese pós-obstrutiva pode durar vários dias a uma semana e causar depleção clinicamente significativa de sódio, potássio e cloreto. Uma vez que a diurese pós-obstrutiva é prolongada e promovida pela reposição excessiva de fluidos, a administração de volume é justificada apenas quando as perdas em excesso geram clara depleção volêmica. A reposição apropriada é guiada pela análise química e da osmolalidade da urina. Uma vez que a urina costuma ser isostenúrica com concentrações de sódio relativamente altas, dada a disfunção tubular residual, a reposição fluida apropriada é, em geral, feita com solução salina a 0,45%, administrada em uma taxa um pouco mais lenta do que a do fluxo urinário. Com o monitoramento cuidadoso dos sinais vitais, do estado volêmico, do volume urinário, e das análises bioquímicas e da osmolalidade da urina e do soro, aliado à reposição meticulosa de fluidos, a diurese pode ser limitada e não irá causar sérias anormalidades volêmicas ou eletrolíticas.

Prognóstico

A recuperação da função renal depende da duração e do grau da obstrução. Se a obstrução envolver somente um rim e o outro tiver função relativamente normal, o rim preservado irá compensar a perda de função. Se a obstrução for de duração relativamente curta e parcial, a função renal provavelmente irá melhorar, deixando o paciente sem sintomas de disfunção renal. No entanto, se a obstrução for bilateral, completa ou quase completa, e persistir por 1 semana ou mais, um dano renal permanente significativo pode ocorrer, especialmente se a função renal foi prejudicada antes do início da obstrução. Após a restauração do fluxo urinário, algumas semanas podem ser necessárias para a recuperação da função renal, e a recuperação poderá ser parcial ou ínfima. Nestes casos, os pacientes podem necessitar de terapia de substituição renal crônica (Capítulo 133).

Grau A

1. Nabi, G., Cook, J., N'Dow, J., et al. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systemic review and meta analysis. *BMJ*. 2007; 334:572–584.

Leituras sugeridas

Chung, D. E., Sandhu, J. S. Overactive bladder and outlet obstruction in men. *Curr Urol Rep*. 2011; 12:77–85. *Análise.*

Rodrigues, P., Hering, F., Meller, A., et al. Outline of 3830 male patients referred to urodynamic evaluation for lower urinary tract symptoms: how common is infravesical outlet obstruction? *Urol Int*. 2009; 83:404–409. *A obstrução infravesical explica menos de 50% dos sintomas do trato urinário inferior em homens.*

Swartz, R. D. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a review of the pathogenesis and approaches to treatment. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54:546–553. *Análise.*

Diabetes melito e rim

Raymond C. Harris

Epidemiologia

Nos países industrializados, o diabetes melito (DM) representa a principal causa de doença renal crônica terminal (DRCT). Tanto a incidência quanto a prevalência da DRCT secundária ao DM continuam aumentando. Nos Estados Unidos, o DM é a causa responsável por mais de 30% dos pacientes submetidos à diálise ou ao transplante renal e por 40% dos novos casos (incidentes) da doença.

Nos Estados Unidos, na Europa e no Japão, mais de 90% dos casos de DM são do tipo 2 (Capítulo 237), e não do tipo 1 (Capítulo 236). Da mesma forma, mais de 80% da DRCT secundária ao diabetes também é vista em pacientes com diabetes tipo 2. Embora se acreditasse previamente que a DRCT secundária ao DM do tipo 2 era menos comum do que ao DM do tipo 1, sabe-se atualmente que a incidência de doença renal torna-se equivalente quando grupos de pacientes com DM de ambos os tipos são acompanhados por um longo período de tempo. A demografia da DRCT em decorrência do DM do tipo 2 reflete a prevalência desta doença na população norte-americana, com maior incidência em mulheres e em indivíduos de ascendência africana, hispânica, indígena, asiática e americanos nativos, principalmente entre a quinta e a sétima décadas de vida. Observa-se uma maior incidência de nefropatia diabética dada a epidemia global de obesidade nos países desenvolvidos.

Fisiopatologia

Hiperglicemia

Existem cada vez mais evidências de que os distúrbios secundários à hiperglicemia são o fator etiológico mais importante no desenvolvimento da nefropatia diabética. Quase 20 anos atrás, estudos clínicos randomizados demonstraram que o controle agressivo da glicemia diminui o desenvolvimento da nefropatia, além de outras complicações microvasculares no diabetes tipo 1. Além disso, biópsias renais repetidas documentaram que as lesões renais de nefropatia diabética podem se reverter após transplante de pâncreas bem-sucedido em longo prazo (dez anos). A hiperglicemia leva ao aumento da geração de espécies reativas de oxigênio, à depleção da forma reduzida da nicotinamida dinucleotídeo (fosfato), à ativação da via do poliol (que pode levar à síntese de novo de

diacilglicerol e à maior atividade da proteína quinase C [PKC]), a alterações na via da hexosamina e à glicosilação proteica não enzimática (originando os produtos finais da glicosilação avançada [AGE]). Todos esses eventos implicam o desenvolvimento da nefropatia diabética, assim como as outras formas de vasculopatias diabéticas.

Hemodinâmica

Os pacientes com DM do tipo 1 e, em menor grau, do tipo 2, apresentam uma taxa de filtração glomerular (TFG) aumentada, a denominada hiperfiltração, que é mediada por uma vasodilatação preferencial da arteríola aferente em relação à arteríola eferente; tal hiperfiltração leva ao aumento do fluxo sanguíneo glomerular e elevação da pressão capilar glomerular. Com o diabetes mal controlado, os pacientes desenvolvem hipertrofia glomerular, com um aumento na área da superfície capilar glomerular. Essas alterações da hemodinâmica intraglomerular podem contribuir para o início e/ou a evolução da lesão renal diabética. Uma vez que o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e a redução da ingestão de proteína diminuem a pressão capilar intraglomerular em modelos experimentais, a hipótese de hiperfiltração fornece uma base racional para o sucesso dessas intervenções na diminuição da progressão da nefropatia diabética (ver adiante).

Hormônios e Citocinas

Estudos realizados em modelos animais mostraram o papel desempenhado por citocinas, hormônios e vias de sinalização intracelulares no desenvolvimento ou na progressão da nefropatia diabética, em particular do fator de crescimento transformante β (TGF-β), do CTGF (fator de crescimento tecidual conectivo), da angiotensina II, do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), da endotelina, das prostaglandinas e do óxido nítrico (ON). Como esses fatores também se associam a diversas doenças renais não diabéticas, é provável que não sejam específicos da nefropatia diabética. No entanto, agentes que interrompem a produção e sinalização de angiotensina II são muito eficientes em desacelerar a progressão da nefropatia diabética. Além disso, agentes que interrompem as vias intracelulares por esses fatores ou por outras consequências de hiperglicemia podem fornecer oportunidades terapêuticas futuras.

Genética

Atualmente, é impossível prever em quais pacientes a nefropatia diabética irá se desenvolver. Embora o mau controle da glicemia ou da pressão arterial, sem dúvida, contribuam para o desenvolvimento da doença, a ocorrência da nefropatia apresenta grande variabilidade interindividual, mesmo após anos de hipertensão e hiperglicemia. Os indivíduos portadores de DM do tipo 1 que possuem irmãos acometidos pela nefropatia diabética apresentam um risco de 70% do desenvolvimento desta doença. Parece também haver uma predisposição hereditária para o desenvolvimento da nefropatia diabética nos pacientes com DM do tipo 2.

É provável que a nefropatia diabética seja uma doença poligênica. Vários estudos de

ligação genética forneceram resultados conflitantes, provavelmente devido à heterogeneidade genética e pelo número relativamente pequeno de casos examinados em cada estudo. Por exemplo, em alguns (mas não todos) os estudos, a inserção de ECA (I)/deleção (D) polimorfismo foi associada a um aumento na incidência do alelo D, que predispõe aos níveis aumentados de ECA e ao desenvolvimento de maior gravidade de uma série de doenças renais não diabéticas. De forma semelhante, outros estudos de ligação sugeriram o envolvimento de polimorfismos do angiotensinogênio e do receptor 1 (AT1) da angiotensina II no desenvolvimento da nefropatia diabética.

A disfunção endotelial está presente no DM e é associada à síntese vascular deficiente de óxido nítrico. Os estudos de ligação em índios Pima com DM do tipo 2 sugerem uma associação entre os polimorfismos da óxido nítrico sintase endotelial (eONS) e a nefropatia diabética. Além disso, alguns estudos realizados em outras populações portadoras de nefropatia diabética também identificaram polimorfismos nessa enzima. Polimorfismos em apolipoproteína E também foram ligados à predisposição de desenvolver nefropatia diabética em alguns estudos. Vários outros genes, incluindo os dos receptores de produtos finais de glicosilação avançada (RAGE), do transportador de glicose Glut1, do inibidor da ativação de plasminogênio 1 (PAI-1), do TGF-β, do receptor da paroxonase da bradicinina B2, da enzima metilene tetra-hidrofolato redutase (relacionada ao metabolismo da homocisteína), do peptídeo natriurético atrial, do RANTES (regulação à ativação, expressão e secreção por linfócitos T), da superóxido dismutase, da lipase lipoproteína, do decorin, do VEGF e do receptor PPAR-γ (receptor γ ativado pelo proliferador de peroxissomo), também foram associados em alguns estudos realizados, mas os resultados ainda são controversos.

Manifestações clínicas

Histórico Natural

Embora uma minoria de pacientes com nefropatia diabética tenham diabetes tipo 1, o histórico natural da doença é mais bem exemplificado nesta população. Isso é verdade, pois o início da doença é mais claramente definido no DM tipo 1 e, inicialmente, pacientes com diabetes tipo 1 geralmente não apresentam condições de comorbidade associadas ao DM tipo 2, incluindo hipertensão arterial essencial, doença cardiovascular aterosclerótica e obesidade, que podem, independentemente, produzir lesão renal crônica. Além disso, a idade relativamente avançada de início do DM do tipo 2 e o aumento da mortalidade cardiovascular nesta população podem impedir o desenvolvimento de todas as manifestações da nefropatia diabética. No DM do tipo 1, a nefropatia diabética progride em quatro estágios relativamente distintos (Fig. 126-1).

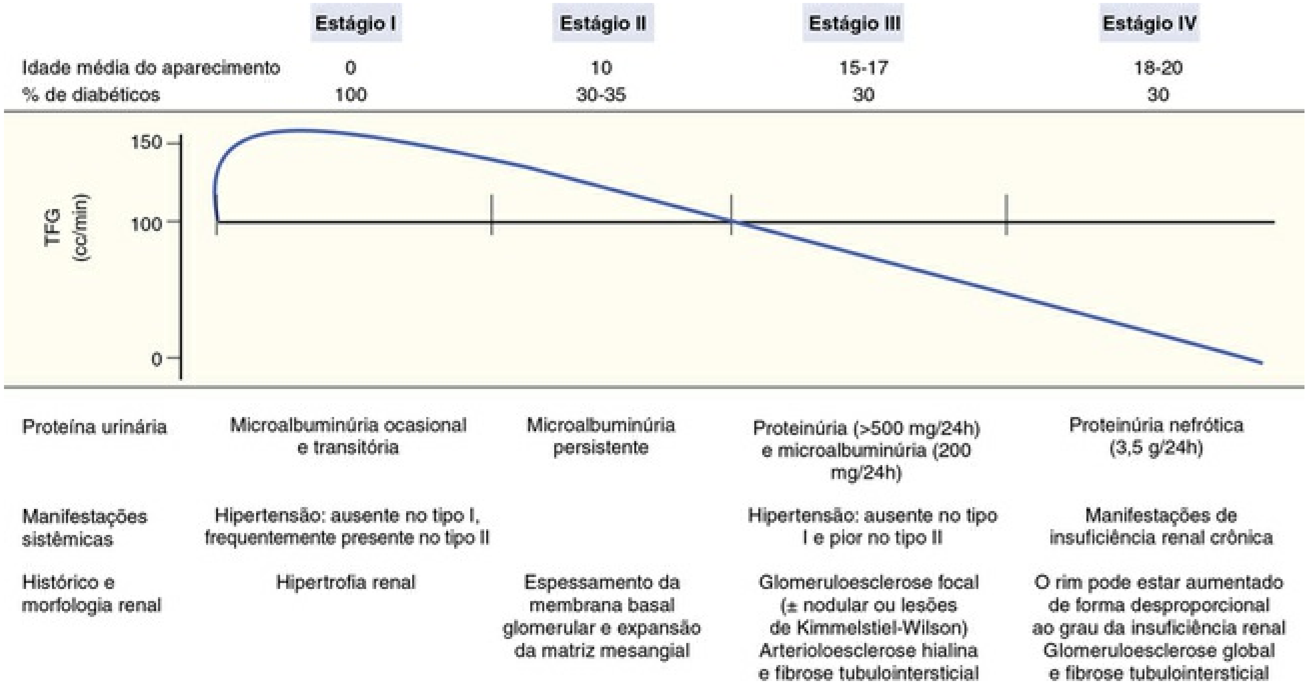

FIGURA 126-1 Estágios da nefropatia diabética. TFG = taxa de filtração glomerular.

Estágio I

No estágio I, que começa pouco depois das manifestações francas do DM, os rins de pacientes diabéticos sofrem hipertrofia tanto nos glomérulos quanto nos túbulos em comparação aos de indivíduos controle normais e de peso corporal similar. Apesar de um aumento de 50% no fluxo sanguíneo renal e TFG, a macroalbuminúria não é ainda detectável, mas a microalbuminúria transitória (detectável por radioimunensaio [RIA], ensaio de imunoabsorção ligado à enzima [ELISA] ou com tiras reagentes especiais) é algumas vezes evidente, particularmente quando induzida por estresse, esforço físico, doença concomitante ou controle precário da glicemia. A hipertensão é geralmente ausente nos estágios iniciais do diabetes tipo 1, mas, muitas vezes, presente no diabetes tipo 2 em sua detecção inicial.

Estágio II

Cerca de 30% dos pacientes com DM do tipo 1 evoluem para o estágio II, caracterizado por microalbuminúria fixa de pelo menos 30 mg/24h após quadro de diabetes por uma média de dez anos. Embora a TFG permaneça elevada ou dentro da faixa normal, a histologia renal é anormal e se manifesta pelo espessamento das membranas basais glomerular e tubular e expansão da matriz mesangial. A microalbuminúria provavelmente irá se desenvolver em pacientes com outros danos microvasculares, especialmente na retinopatia proliferativa. A microalbuminúria é mais provavelmente causada por nefropatia diabética no diabetes tipo 1 do que no tipo 2, no qual a própria hipertensão pode levar à microalbuminúria.

Estágio III

A maioria de pacientes que, inicialmente, têm uma microalbuminúria fixa progride

dentro de cinco a sete anos para nefropatia manifestada (estágio III), com proteinúria (>500 mg de proteína total por 24 horas) e macroalbuminúria (>200 mg/24 horas) detectável em um teste rotineiro de fita para proteína urinária. A pressão sanguínea começa a se elevar em pacientes tipo 1 e se torna mais problemática em pacientes tipo 2.

A biópsia renal revela glomerulosclerose difusa ou nodular (Kimmelstiel-Wilson). Apesar de a lesão de Kimmelstiel-Wilson ser considerada patognomônica de nefropatia diabética avançada, apenas cerca de 25% dos pacientes apresentam esta lesão. Um padrão nodular de glomerulopatia simulando as lesões de Kimmelstiel-Wilson também pode ser visto na nefropatia de cadeias leves (Capítulo 193), amiloidose (Capítulo 194), e glomerulonefrite membrano proliferativa tipo II (Capítulo 123). Outro achado patognomônico adicional da nefropatia diabética consiste na hialinose arteriolar tanto aferente quanto eferente. Esta lesão é oposta à lesão arteriolar da hipertensão essencial, que se restringe à arteríola aferente. Na nefropatia diabética franca, ocorre também fibrose tubulointersticial progressiva, que se correlaciona mais fortemente ao declínio da função renal. A TFG, que se encontra dentro da faixa normal, começa a declinar, mas o nível sérico de creatinina pode permanecer dentro da faixa normal.

Estágio IV

O estágio IV, ou nefropatia diabética avançada, é caracterizado por um declínio progressivo da função renal, com evolução para a doença renal terminal. Os pacientes apresentam proteinúria na faixa nefrótica (>3,5 g/24 horas) e hipertensão arterial sistêmica, porém sem qualquer evidência de lesão glomerular inflamatória (cilindros hemáticos) ou tubulointersticial (leucócitos, cilindros leucocitários). Os rins podem estar inapropriadamente aumentados para o grau de insuficiência renal observado.

Outras Complicações Renais

A acidose tubular renal do tipo IV (hiporreninêmica e hipoaldosteronêmica) (Capítulo 124) com hipercalemia é comumente observada nos pacientes com DM e doença renal de leve a moderada. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, devido à possibilidade de desenvolverem hipercalemia grave (Capítulo 119) em resposta à depleção de volume ou após a administração de fármacos que interferem no sistema renina-angiotensina, como os inibidores da ECA (IECA), os bloqueadores do receptor AT1 (BRA), os bloqueadores β-adrenérgicos, heparina, diuréticos poupadores de potássio e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não seletivos ou inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2).

Os pacientes com diabetes têm uma maior incidência de infecções por bactérias e fungos do trato geniturinário (Capítulo 292), além de um maior risco para desenvolver abscessos intrarrenais e perinefréticos. A estenose unilateral ou bilateral da artéria renal (Capítulo 127) é mais frequente no diabetes tipo 2, devendo sua presença ser considerada se um paciente diabético apresentar hipertensão refratária ao tratamento ou uma rápida elevação nos níveis séricos de creatinina imediatamente após o início da terapia IECA ou BRA. Outras causas de deterioração aguda da função renal incluem necrose papilar com obstrução ureteral devido à descamação das papilas, uropatia obstrutiva (Capítulo 125)

causada por disfunção da bexiga como resultado da neuropatia autonômica e necrose tubular aguda induzida por contraste (Capítulo 124). Além disso, os pacientes diabéticos podem desenvolver injúria pré-renal ou necrose tubular aguda em consequência da insuficiência cardíaca, depleção de volume por vômitos decorrentes da gastroparesia diabética (Capítulo 236) ou ainda por diarreia secundária à neuropatia autonômica.

Prevenção

Rígido controle glicêmico (Capítulo 236) significativamente diminui, mas não elimina por completo a incidência de nefropatia diabética.[1] Pressão arterial elevada é um importante fator de risco para a progressão da nefropatia diabética, e a pressão arterial ideal para pacientes com diabetes é menor (130/80 mmHg) do que para aqueles sem diabetes. No entanto, o controle da pressão arterial não previne o desenvolvimento de microalbuminúria.[2]

Tratamento

Nefropatia Diabética Estágios II e III

Rígido controle glicêmico no diabetes tipo I pode não prevenir a progressão para macroalbuminúria, mas previne outras complicações microvasculares tais como retinopatia e neuropatia periférica (Fig. 126-2). Também diminui a progressão da nefropatia em pacientes diabéticos do tipo 2, além daqueles do tipo 1 (Capítulo 236).[3,4]

Estágio I	Controle rigoroso da glicemia; / Controle da PA; considerar uso de inibidores da ECA ou BRA
Estágio II	Controle rigoroso da glicemia Inibidores da ECA ou BRA Controle da PA Interrupção do tabagismo Redução de peso Exercícios Exame oftalmológico anual
Estágio III	Inibidores da ECA ou BRA Controle da PA Restrição dietética de proteína (a 0,8 g/kg de peso corpóreo ideal/dia) Medicamentos hipolipemiantes
Estágio IV	Tratamento das manifestações da síndrome nefrótica e da insuficiência renal crônica Preparação para a terapia de substituição renal, incluindo a prevenção de distúrbios do metabolismo mineral e da anemia (metabolismo de ferro e instituição precoce da eritropoietina)

FIGURA 126-2 Tratamento da nefropatia diabética.
IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; PA = pressão arterial.

O controle da pressão arterial ideal não retarda a progressão da doença renal em pacientes sem macroalbuminúria,[5] mas retarda a progressão de nefropatia diabética franca. Além de diminuir a pressão arterial sistêmica, tanto os inibidores ECA quanto os BRAs apresentam o benefício adicional de retardar a progressão da nefropatia tanto em pacientes tipo 1 quanto em tipo 2.[6,7] A combinação de um inibidor de renina direto e um BRA pode diminuir ainda mais a proteinúria em pacientes com nefropatia diabética.[8]

Quando os inibidores da ECA ou os BRAs são administrados a pacientes com nefropatia diabética, é preciso efetuar uma rigorosa monitoração dos níveis séricos de potássio e de creatinina na primeira semana após o início do tratamento, já que há risco de acidose tubular renal do tipo IV e estenose da artéria renal. Se o controle da pressão arterial não for atingido com o uso desses agentes, deve-se adicionar diuréticos e outros fármacos anti-hipertensivos, incluindo β-bloqueadores cardiosseletivos, α-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (BCCs) (Capítulo 67). Embora os BCCs di-hidropiridinicos possam aumentar a pressão capilar intraglomerular, o controle da pressão arterial sistêmica é essencial e tanto a di-hidropiridina e BCC não di-hidropiridínicos podem efetivamente tratar a hipertensão nesses pacientes sem acelerar a lesão renal.

Recomenda-se uma restrição dietética de proteína (de 0,8 g/kg do peso corporal ideal/dia). Embora uma maior restrição da proteína possa retardar a progressão da nefropatia diabética, os requisitos nutricionais de um indivíduo devem ser

considerados. A interrupção do tabagismo (Capítulo 31) e a administração de agentes hipolipemiantes a pacientes dislipidêmicos (Capítulo 213) devem ser incentivados.

A eficácia do tratamento pode ser determinada ao se monitorar a albuminúria e/ou a proteinúria total. Em pacientes com deterioração da função renal, a TFG determinada pela depuração da creatinina e/ou pelos gráficos da recíproca (slope,1/sCr) do nível sérico de creatinina em função do tempo constituem indicadores efetivos da atuação das intervenções na velocidade de progressão da nefropatia.

Terapias de Substituição Renal (TSR)

Em geral, a preparação do paciente diabético para o início da TSR assemelha-se à do paciente não diabético. O paciente deve ser assistido por um nefrologista e deve-se iniciar um planejamento para a diálise. Embora a diálise seja habitualmente iniciada quando a TFG declina para cerca de 10 a 15 mL/minuto, a instituição precoce da diálise em pacientes diabéticos é algumas vezes necessária quando a hipertensão volume-dependente ou a hipercalemia tornam-se refratárias a medidas clínicas ou quando a uremia, associada à gastroparesia, resulta em anorexia, vômitos recorrentes ou desnutrição. Finalmente, mais de 80% dos pacientes com nefropatia diabética de estágio terminal requerem diálise (Capítulo 133). Nos Estados Unidos, aproximadamente 25% dos receptores de transplante renal (Capítulo 133) são pacientes diabéticos. A maioria (>90%) são diabéticos tipo 1, dado sua menor idade e comorbidades macrovasculares menos severas em comparação aos pacientes tipo 2. O transplante de pâncreas e o transplante combinado de rim e de pâncreas têm um efeito significativo na qualidade de vida de pacientes com nefropatia diabética ao melhorar a neuropatia autonômica, retardar ou, possivelmente, corrigir a retinopatia diabética e por evitar as complicações potenciais da administração de insulina. Contudo, todas as opções de transplante continuam sendo limitadas pela disponibilidade de órgãos.

Prognóstico

Devido às complicações macrovasculares associadas (cardiovasculares, cerebrovasculares e insuficiência vascular periférica) e ao risco aumentado de infecção, a mortalidade de pacientes diabéticos submetidos a ambos os tipos de diálise é de 1,5 a 2,0 vezes maior do que a de pacientes não diabéticos, com uma taxa de sobrevida de cinco anos inferior a 20%. A sobrevida de pacientes diabéticos é ligeiramente pior com a diálise peritoneal do que com a hemodiálise, embora não seja claro se isto está relacionado ao tipo de diálise ou se reflete a gravidade da doença entre pacientes tratados com diálise peritoneal.

A sobrevida em longo prazo e a qualidade de vida são geralmente superiores em pacientes submetidos ao transplante comparados com aqueles recebendo somente diálise. Entretanto, não ocorre melhora das outras complicações microvasculares (retinopatia, neuropatia) após o transplante renal.

Grau A

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of

intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977–986.

2. Bilous, R., Chaturvedi, N., Sjølie, A. K., et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009; 151:11–20.
3. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352:837–852.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003; 290:2159–2167.
5. Mann, J. F., Schmieder, R. E., Dyal, L., et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 151:1–10.
6. Strippoli, G. F., Bonifati, C., Craig, M., et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2006. [CD006257].
7. Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., et al. RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345:861–869.
8. Parving, H. H., Persson, F., Lewis, J. B., et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008; 358:2433–2446.

Leituras sugeridas

Decleves, E., Sharma, K. New pharmacological treatments for improving renal outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:371–380. *Análise.*

Matheson, A., Willcox, M. D., Flanagan, J., et al. Urinary biomarkers involved in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26:150–171. *O potencial de novos biomarcadores mais sensíveis para monitorar o desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética.*

Van Buren, P. N., Toto, R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011; 18:28–41. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, segundo censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a prevalência de doença renal crônica (DRC) dialítica é de 390 pacientes por milhão de habitantes, e há cerca de 73.600 pacientes em programa de diálise. É possível que esse número esteja subestimado pelas condições inadequadas da rede de saúde pública no país, principalmente em regiões mais pobres, onde o acesso à instituição de TSR pode ser limitado (a prevalência de pacientes em diálise nos Estados Unidos é superior a 1.000

pacientes por milhão de habitantes).

A prevalência de nefropatia diabética no Brasil aparenta ser menor do que a observada em outros países, como os Estados Unidos, e é mais semelhante às taxas relatadas na Europa e no Japão.

Apesar de não haver estudos epidemiológicos sistemáticos, o DM é responsável por, aproximadamente, 18% dos pacientes em diálise no país (ANVISA 2003), perdendo em frequência para as glomerulonefrites e a hipertensão arterial. Entretanto, é possível que esteja ocorrendo um aumento na prevalência de DRC terminal secundária à nefropatia diabética nas últimas duas décadas.

Mais alarmante é o fato de a maioria dos países apresentar aumento na prevalência de obesidade e de DM. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, até 2025, haverá um aumento na prevalência de DM no mundo, atingindo o número de 300 milhões de pessoas. Em países desenvolvidos, estima-se que esse aumento será de 42%, enquanto em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, esse aumento será de 170%. O aumento nos casos prevalentes de DM no mundo associado ao aumento na expectativa de vida da população em geral pode gerar um número excessivo de pacientes portadores de nefropatia diabética e de DRC terminal.

Bibliografia

King, H., Aubert, R. E., Herman, W. H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998 Sep; 21(9):1414–1431.

Oliveira, M. B., Romão, J. E., Jr., Zatz, R., End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney Int Suppl*, 2005 Aug;(97):S82–86.

Zatz, R., Romão, J. E., Jr. End-stage renal failure and national resources: the Brazilian experience. *Ren Fail*. 2006; 28(8):627–629.

127

Distúrbios vasculares do rim

Thomas D. Dubose, Jr. and Renato M. Santos

Distúrbios vasculares que significativamente alteram a perfusão renal podem ter impacto na taxa de filtração glomerular (TFG), na função tubular e, finalmente, na função renal. Estenose, trombose, embolia, aterosclerose, inflamação ou hipertensão podem envolver as artérias renais, arteríolas e veias renais.

Artérias

Estenose Arterial Renal

Definição

A estenose da artéria renal (estreitamento do lúmen vascular) leva à hipoperfusão de um ou ambos os rins. As duas formas mais comuns de estenose da artéria renal são doenças ateroscleróticas e displasia fibromuscular. As duas diferem em sua prevalência, fisiopatologia, apresentação clínica, prognóstico e tratamento.

Epidemiologia

A doença aterosclerótica, que é muito mais comum que a displasia fibromuscular, é responsável por 90% das estenoses de artéria renal. A prevalência da estenose da artéria renal na população (dados do Medicare) é somente de 0,5%, mas é de 2 a 4% em pacientes com hipertensão (Capítulo 67) e cerca de 5,5% em pacientes com doença renal crônica. A doença aterosclerótica também é mais comum entre idosos e pacientes com fatores de risco cardiovasculares tais como doença coronariana, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica ou de carótida e dislipidemia. Em pacientes com doença coronariana estabelecida ou doença vascular periférica e hipertensão, a prevalência de algum grau de estenose de artéria renal pode ser tão alta quanto 20 a 40%.

A displasia fibromuscular é de duas a dez vezes mais comum em mulheres do que em homens. É uma causa importante de hipertensão tratável em pacientes jovens que não apresentam fatores de risco cardiovasculares e é patológica e angiograficamente distinta da doença aterosclerótica. Embora sua etiologia ainda seja desconhecida, parece haver uma predisposição genética à displasia fibromuscular. Outros fatores patogenéticos possíveis incluem influências hormonais (a maioria dos pacientes são mulheres em idade gestacional), fatores mecânicos e isquemia da parede vascular.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da estenose da artéria renal aterosclerótica é idêntica àquela da doença aterosclerótica em outros leitos arteriais (Capítulo 70). A displasia fibromuscular inclui quatro tipos histopatológicos distintos: fibrodisplasia medial, que é o tipo mais comum e é responsável por cerca de 75 a 80% dos casos; fibrodisplasia perimedial, com espessamento irregular do meio; hiperplasia medial, com hiperplasia muscular lisa sem fibrose; e fibrodisplasia íntima. Diferentemente da doença aterosclerótica, que se localiza nos segmentos ostial e proximal das artérias renais, a displasia fibromuscular acomete, mais comumente, os segmentos médio e distal das artérias.

Modelos de hipertensão renovascular usando pinças arteriais renais em animais têm demonstrado que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela hipoperfusão renal causa um aumento na pressão arterial sistêmica. Esse mecanismo é mais bem-estabelecido pela habilidade dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) em controlar a hipertensão resultante em animais e em pacientes com displasia fibromuscular. O mecanismo para o desenvolvimento de hipertensão com estenose de artéria renal, no entanto, parece ser mais complexo. Embora a ativação renal aterosclerótica do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela hipoperfusão renal seja essencial para iniciar a resposta pressórica, ela é transitória. Com o tempo, a patologia transita para mecanismos pressores independentes de angiotensina II, incluindo vasoconstrição devido ao estresse oxidativo, disfunção endotelial, liberação de endotelina e ativação simpática. Riscos adicionais incluem tabagismo, idade avançada, dislipidemia, diabetes e a própria hipertensão, que pode contribuir para a lesão vascular. A relação de causa e efeito incerta desses riscos pode explicar a resposta inconsistente de pressão arterial à revascularização renal para a estenose arterial renal aterosclerótica com displasia fibromuscular.

A estenose arterial renal leva à nefropatia isquêmica, definida como um comprometimento da função renal além da doença oclusiva nas principais artérias renais. No entanto, a base fisiopatológica da lesão renal é provavelmente multifatorial. Diferentemente de tecidos cerebrais ou cardíacos, a perfusão dos rins é determinada pela autorregulação do fluxo sanguíneo renal. Menos de 10% do fluxo sanguíneo renal são necessários para atingir as demandas de oxigênio dos rins. Assim, uma redução drástica da perfusão para o parênquima renal todo é necessária para afetar expressivamente a função renal. Essa relação é apoiada pela observação de que lesões hemodinamicamente significativas da displasia fibromuscular são raramente associadas à disfunção renal. Entretanto, um declínio na função renal é comum na estenose arterial renal aterosclerótica. O estímulo aterogênico tal como hipercolesterolemia pode amplificar o estresse oxidativo e ativar as vias pró-inflamatórias e pró-fibrogênicas. Episódios repetidos de hipoperfusão na doença aterosclerótica podem levar à lesão tubular renal e, com o tempo, podem levar à fibrose tubulointersticial. Assim, a combinação de insultos de perfusão repetitiva sobreimpostas a fatores de risco aterogênicos contribui para a disfunção renal.

Manifestações clínicas

As características clínicas da estenose arterial renal são primariamente relacionadas à hipertensão renovascular e nefropatia isquêmica (Tabela 127-1). Uma porcentagem significativa de pacientes tem hipertensão resistente que não responde a altas doses de vários agentes anti-hipertensivos. A hipertensão de fase maligna, embora raramente vista com os medicamentos anti-hipertensivos atuais, ainda ocorre.

Tabela 127-1

Características clínicas da estenose arterial renal

Características clínicas da estenose arterial renal
Início da hipertensão antes dos 30 ou após os 50 anos de idade
Ausência de histórico familiar de hipertensão
Hipertensão de curta duração ou piora recente
Hipertensão ou retinopatia grave
Resistência à terapia anti-hipertensiva
Sinais de outras doenças cardiovasculares
Deterioração da função renal com terapia de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores de receptor de angiotensina
Sopro abdominal
Hipocalemia não explicada com ou sem alcalose metabólica
Progressão inexplicada de doença ou insuficiência renal
Neurofibromatose

A estenose arterial renal hemodinamicamente significativa também pode levar a manifestações em outros órgãos. Uma associação comum é edema pulmonar (Capítulo 58) que não pode ser explicado por outros problemas cardíacos, especialmente se a função ventricular esquerda estiver preservada. Hipertensão severa também pode precipitar síndrome coronariana aguda (Capítulo 72), AVC (Capítulo 414), ataque isquêmico transitório (Capítulo 414), hemorragia intracraniana (Capítulo 415), encefalopatia ou papiledema.

Diagnóstico

Não há diretrizes universalmente aceitas para triagem de rotina para estenose arterial renal (Tabela 67-4, Capítulo 67), mas a decisão de realizar estudos diagnósticos por imagem depende da probabilidade da revascularização ser benéfica ou não. A estenose arterial renal incidental é um achado comum em testes de imagem não invasivos obtidos por razões não relacionadas.

As modalidades de imagem preferidas incluem a ultrassonografia com Doppler renal, angiografia por tomografia computadorizada (TC) e angiografia por ressonância magnética (ARM) (Fig. 127-1). A cintilografia renal com captopril não é mais

recomendada devido às baixas sensibilidade e especificidade na presença de doença renal (bilateral ou em um rim único).

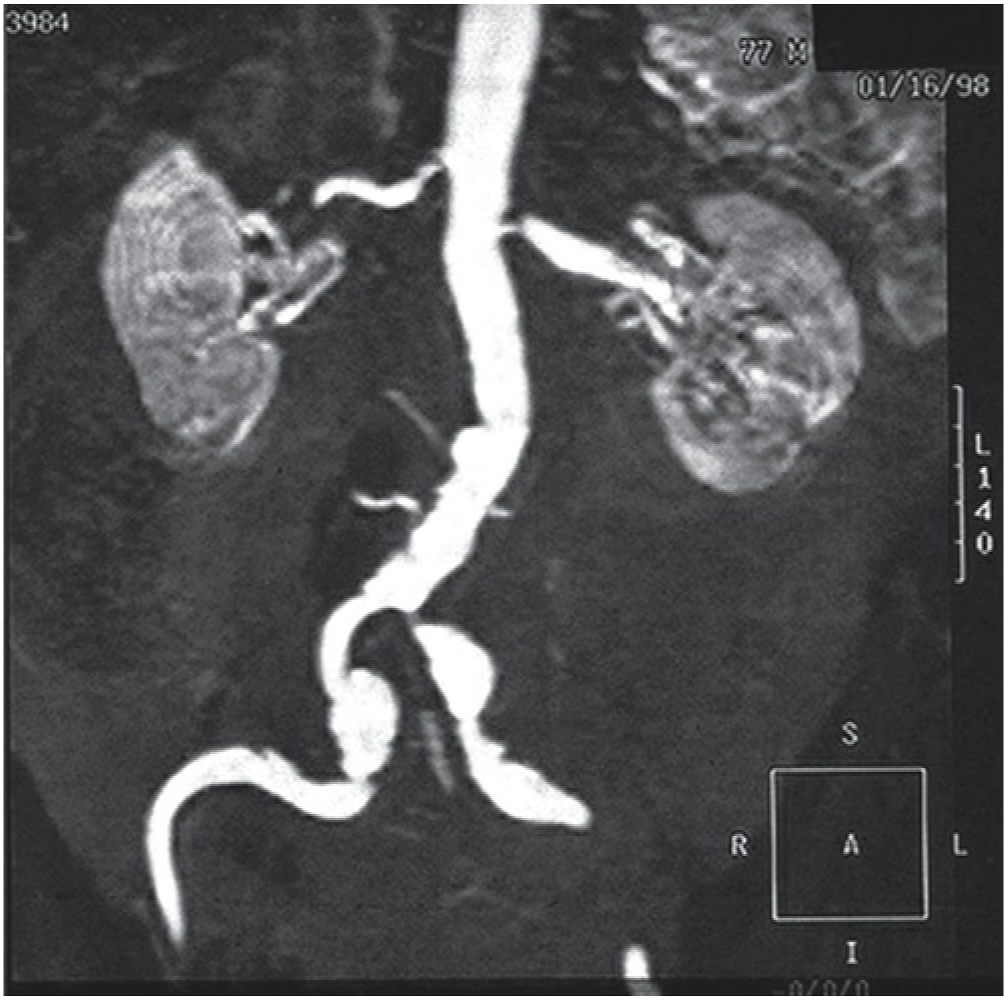

FIGURA 127-1 Angiograma por ressonância magnética da aorta abdominal mostrando estenose arterial renal bilateral.
Estenose ilíaca significativa também está mostrada.

A ultrassonografia renal por Doppler é um excelente teste não invasivo para ambos os tipos de estenose de artéria renal e é o teste inicial preferido para displasia fibromuscular. No entanto, não está disponível em todos os centros, é altamente dependente do operador e é afetado pela estrutura corporal e presença de distensão de alças intestinais. Portanto, múltiplas visões, tais como abordagens oblíquas e de flanco, podem ser necessárias para visualizar as ramificações corticais.

Em pacientes com suspeita de estenose arterial renal aterosclerótica, a escolha entre ultrassonografia, angiografia de TC e angio-RM depende em parte da disponibilidade da tecnologia, experiência do departamento de imagem vascular e preferências e perícia da instituição. A angiografia por TC é rápida e apresenta melhor resolução espacial, mas uma desvantagem é a necessidade de uma grande carga de contraste. A angio-RM evita o uso de contrastes iodados e permite uma visualização precisa do segmento proximal da artéria renal, embora o artefato de movimentação e a resolução espacial limitem a habilidade em visualizar as porções medial e distal desta artéria. A angio-RM requer uso de gadolínio, que pode precipitar uma condição rara, mas severa, chamada de fibrose

sistêmica nefrogênica (Capítulo 275), que pode ocorrer em pacientes com doença renal crônica avançada ou injúria renal aguda. Claramente, o risco de fibrose sistêmica nefrogênica limita a aplicabilidade de angio-RM para pacientes com disfunção renal avançada. Quando o diagnóstico permanece incerto ou quando a revascularização arterial renal é considerada, a angiografia renal por subtração digital invasiva (Fig. 127-2), o teste "padrão-ouro", pode ser necessária. Além de fornecer informações anatômicas, o gradiente de translesão pode ser medido. Embora as taxas de complicação sejam baixas, os riscos comuns da cateterização devem ser considerados, incluindo o trauma no local de acesso, as reações ao contraste e a nefropatia induzida por ele.

FIGURA 127-2 Angiogramas renais de um paciente idoso com insuficiência cardíaca. A cateterização cardíaca revelou artérias coronais normais, mas, após o início da terapia com um inibidor da enzima conversora da angiotensina e espironolactona, doença renal progressiva com hipercalemia e pobre controle de pressão arterial se seguiu. Ultrassonografia Doppler renal sugeriu estenose arterial renal bilateral, confirmado por angiografia (**A** e **B**). O paciente foi submetido à revascularização percutânea em estágios, levando ao retorno da função ventricular esquerda normal e melhora do controle da pressão arterial (**C**).

Tratamento Rx

Os objetivos da terapia são o controle da pressão sanguínea, a estabilização da função renal e a redução das complicações cardiovasculares.

A estenose arterial renal aterosclerótica reflete uma alta carga aterosclerótica, e é um forte preditor de eventos cardiovasculares subsequentes e mortalidade cardíaca. Esforços para otimizar a terapia médica de prevenção secundária incluem aspirina (81 mg/dia), estatinas para tratar dislipidemia (Capítulo 213), tratamento do diabetes (Capítulo 236) e controle da pressão arterial (Capítulo 67). A terapia médica para o controle da pressão arterial deve incluir inibidores de ECA ou BRA devido ao benefício comprovado da proteção renal (Tabela 67-6, Capítulo 67). A creatinina sérica e TFG devem ser monitoradas durante as primeiras semanas após iniciar a terapia com inibidor ECA ou BRA, especialmente nos idosos. Um aumento na creatinina de 1,0 mg/dL ou mais é uma indicação para descontinuar a terapia com inibidores ECA ou BRA; sugere estenose arterial renal bilateral, estenose arterial renal em um rim funcional unilateral ou em um transplantado renal com estenose arterial renal no

enxerto. A interrupção do tabagismo, o controle do peso e o aumento da prática de exercícios devem ser universalmente recomendados.

A revascularização arterial renal permanece controversa. Em um estudo grande que randomizou mais de 800 pacientes com estenose arterial renal aterosclerótica à terapia medicamentosa ou à colocação de *stent* renal, nenhuma diferença foi encontrada no controle da pressão arterial ou recuperação da função renal.[1] De forma semelhante, estudos randomizados menores de angioplastia por balão ou *stent*, em vez de terapia medicamentosa, não apresentaram benefícios de revascularização.[2] A utilidade potencial da revascularização renal para a estenose arterial renal aterosclerótica permanece mal definida, sendo o desafio identificar pacientes com nefropatia isquêmica e parênquima renal viável que possam melhorar através da revascularização — talvez aqueles com deterioração recente no controle da pressão arterial, declínio súbito na função renal, índice resistivo de menos de 0,8, hipertensão resistente ou episódios de hipertensão maligna.

Em pacientes com displasia fibromuscular, somente o tratamento medicamentoso não é aconselhável pois a estenose pode progredir até a oclusão arterial renal, apesar do controle adequado da pressão arterial. A displasia fibromuscular responde bem à angioplastia por balão; o *stent* é raramente necessário e as taxas de reestenose são geralmente baixas. Monitoramento com medidas seriadas da pressão arterial e avaliação da função renal devem ser realizados a cada três ou quatro meses.

Prognóstico

Quando ajustado para as variáveis de base, a estenose arterial renal aterosclerótica permanece um preditor independente da mortalidade cardiovascular, com uma taxa de mortalidade de quatro anos de 25 a 40%. Os fatores associados à maior mortalidade incluem um nível basal aumentado de creatinina, a estenose arterial renal de maior gravidade, a piora da função renal após a revascularização, a idade mais avançada e a presença de outra doença cardiovascular ou de insuficiência cardíaca. A melhora no controle da pressão sanguínea ou da função renal após a revascularização é associada a uma maior sobrevida, embora a revascularização não afete a sobrevida geral.

Para a displasia fibromuscular, a angioplastia cura a hipertensão em cerca de 45% dos pacientes. Idade menos avançada e hipertensão mais branda e de menor duração estão associadas ao melhor prognóstico. No entanto, é improvável que um rim atrófico (<8 cm) se recupere com a revascularização.

Oclusão Tromboembólica das Artérias Renais

Epidemiologia e fisiopatologia

A oclusão aguda de artérias renais e ramificações segmentais pode surgir como resultado da patologia intrínseca das artérias renais, trauma abdominal ou embolização de trombos presentes no coração ou aorta proximal (Tabela 127-2). A trombose pode surgir como complicação da aterosclerose progressiva, e pode representar uma importante

causa de insuficiência renal progressiva. Em outros pacientes, a trombose também pode estar associada aos estados trombofílicos (Capítulo 179), principalmente na síndrome do anticorpo antifosfolipídio. A trombose também pode ocorrer como consequência de distúrbios inflamatórios, incluindo a arterite de Takayasu (Capítulo 78), sífilis (Capítulo 327), tromboangeíte obliterante (Capítulo 80) e vasculites sistêmicas, especialmente a granulomatose de Wegener (Capítulo 278). A trombose *in situ* foi observada em lesões estruturais das artérias renais, tais como a displasia fibromuscular ou aneurismas renais. Em pacientes com menos de 60 anos de idade, a trombose traumática constitui a causa mais comum. Trauma por contusão e lesões por desaceleração podem causar trombose aguda como resultado de lacerações íntimas, contusão contra a coluna vertebral ou compressão de um hematoma retroperitoneal. Causas iatrogênicas incluem angiografia diagnóstica ou intervenção nas artérias renais ou vasos próximos aos rins.

Tabela 127-2

Causas de oclusão arterial renal

TROMBOSE
Aterosclerose progressiva
Trauma, contusão
Aneurisma arterial renal ou aórtico
Dissecação arterial renal ou aórtica
Angiografia arterial renal ou aórtica
Superimpostos em transtornos inflamatórios
Vasculite
Tromboangeíte obliterante
Sífilis
Superimposto em lesões estruturais
Displasia fibromuscular
TROMBOEMBOLISMO
Fibrilação atrial
Estenose mitral
Trombo mural
Mixoma atrial
Válvula prostética
Vegetações valvulares assépticas ou sépticas
Embolismo do paradoxo
Embolismo tumoral
Embolia por gordura
ATEROEMBOLIA (EMBOLIZAÇÃO POR COLESTEROL)
Pacientes idosos com aterosclerose avançada
Cirurgia aórtica abdominal
Trauma, contusão
Cateteres angiográficos
Colocação de *stent* ou angioplastia
Anticoagulação excessiva

A embolização, que é uma causa mais comum de oclusão da artéria renal do que a trombose *in situ*, em geral é unilateral, mas pode ser bilateral em 15 a 30% dos casos. O

infarto total do rim é muito menos comum do que o infarto segmentar ou a isquemia. Aproximadamente 90% dos tromboembolismos das artérias renais se originam no coração. A fibrilação atrial com embolização do trombo arterial é a causa mais comum, mas a trombose ventricular esquerda, doença cardíaca valvular (Capítulo 75), endocardite bacteriana (Capítulo 76), endocardite não bacteriana (asséptica) (Capítulo 76) e mixoma atrial (Capítulo 60) são outras causas. Fontes não cardíacas incluem ateroma aórtico e trombose mural, além de embolia paradoxal através de um defeito septal atrial ou forame oval patente (Capítulo 69).

Manifestações clínicas

As apresentações clínicas da doença vascular renal podem ser variáveis, e o diagnóstico é muitas vezes confundido com transtornos mais comuns, tais como cólica renal. A oclusão de um ramo primário ou secundário da artéria renal em pacientes com doença preexistente e circulação colateral estabelecida, como estenose prolongada da artéria renal, pode produzir pouco ou nenhum infarto, com sintomas mínimos. A trombose aguda e o infarto podem causar a súbita instalação de dor nos flancos, febre, náusea, vômitos e, em certas ocasiões, hematúria. A dor pode localizar-se no abdome, nas costas ou no tórax; todavia, está ausente em mais de 50% dos casos. A hipertensão, que ocorre com o infarto, como resultado da liberação de renina pelo parênquima renal isquêmico, pode ser grave.

A anúria sugere envolvimento bilateral ou oclusão da artéria de um único rim. Em geral, mas nem sempre, o exame de urina revela hematúria microscópica, e proteinúria branda pode ser observada.

Se houver infarto, verifica-se habitualmente o desenvolvimento de leucocitose; além disso, os níveis séricos das enzimas aspartato aminotransferase, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina podem estar elevados. Esses achados laboratoriais não são específicos, mas a elevação do nível de desidrogenase láctica urinária é mais específica, pois sua concentração deve ser normal em distúrbios extrarrenais. Tipicamente, os níveis sanguíneos de ureia e de creatinina aumentam de modo transitório no infarto unilateral; entretanto, pode ocorrer disfunção renal mais grave e prolongada após o infarto renal bilateral ou o infarto de um rim único.

Diagnóstico

O diagnóstico de oclusão arterial renal é mais bem-estabelecido pela TC com e sem contraste. A TC é precisa, pode ser feita rapidamente e é capaz de identificar a lesão traumática associada. Achados podem incluir defeitos de enchimento nas artérias renais principais ou segmentares (Fig. 127-3). A complicação da nefropatia por contraste é uma grande preocupação em pacientes com um nível de creatinina de 2,0 mg/dL ou maior, ou uma TFG estimada menor que 60 mg/dL. As alternativas para a administração de contraste devem ser consideradas em pacientes com doença renal crônica, injúria renal aguda ou diabetes melito e em pacientes idosos. A angio-RM tem uma alta precisão diagnóstica e pode ser preferida à TC de contraste em pacientes idosos ou com diabetes melito, embora seja contraindicada em pacientes com doença renal. Renogramas de

radioisótopos, urografias excretoras e exames de ultrassom dúplex não são recomendados para o diagnóstico de oclusões agudas. A angiografia invasiva tem riscos inerentes, mas é ocasionalmente necessária se o diagnóstico permanece incerto ou se tratamento percutâneo for considerado.

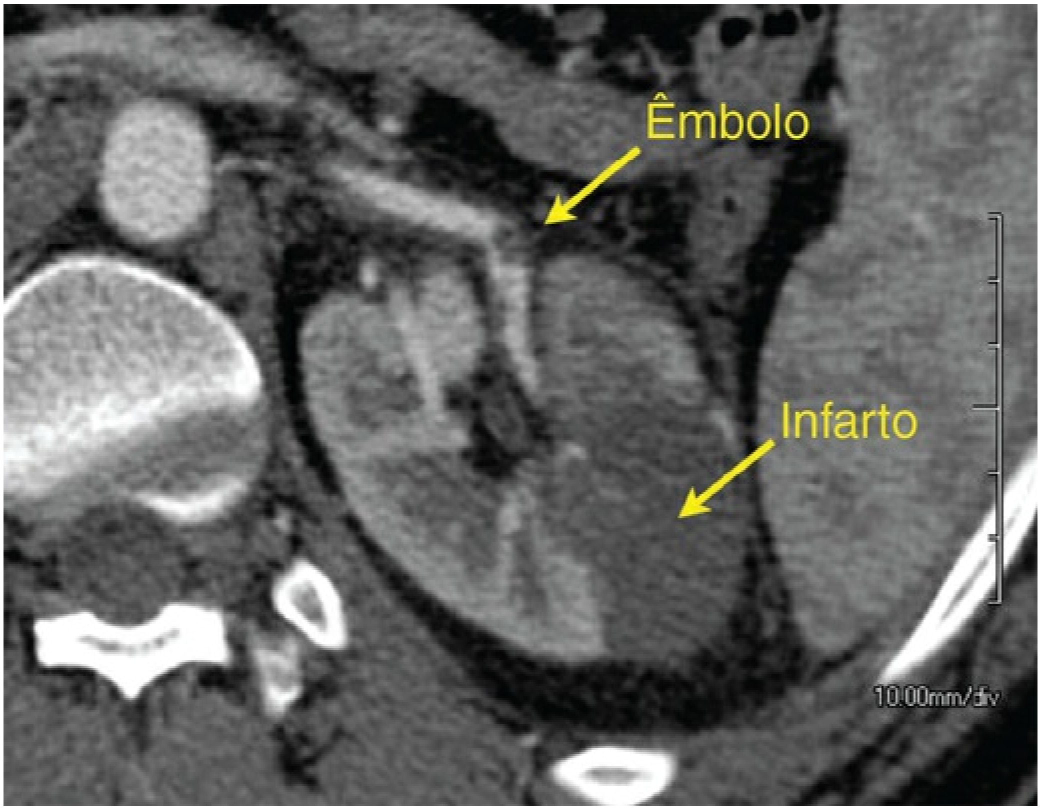

FIGURA 127-3 Tomografia computadorizada demonstrando um coágulo na principal artéria renal e infarto renal segmentar.

Em pacientes com suspeita de oclusão arterial renal embólica, o ecocardiograma é indicado para procurar possíveis trombos intracardíacos. Na oclusão trombótica não traumática, a avaliação para trombofília (Capítulo 179), vasculites (Capítulo 278) ou aterosclerose progressiva (Capítulo 70) deve ser considerada.

Tratamento

O rim humano pode tolerar 60 a 90 minutos de isquemia quente, embora a presença de circulação colateral possa permitir maiores períodos isquêmicos. Como resultado, a trombose arterial renal aguda requer tratamento urgente. Opções de tratamento para oclusão arterial renal não traumática incluem anticoagulação sistêmica com heparina não fracionada (Tabela 81-4, Capítulo 81) ou heparina de baixo peso molecular (Tabela 37-3, Capítulo 37 e Tabela 81-3, Capítulo 81), seguido de varfarina oral (Coumadin®) para manter uma taxa normalizada internacional de 2,0 a 3,0, ou terapia trombolítica intra-arterial. A revascularização cirúrgica foi associada a maior mortalidade em relação à terapia medicamentosa, sem melhora nas taxas de sobrevida renal; não é recomendada como terapia primária, mas pode ser considerada para pacientes com oclusão arterial renal bilateral ou oclusão da artéria renal de um único rim. Terapias

endovasculares percutâneas (p. ex., trombólise local, trombectomia, colocação de *stent*) também tiveram sucesso na oclusão arterial renal aguda. Para a oclusão iatrogênica da artéria renal, decorrente das manipulações angiográficas ou da angioplastia, a colocação de um *stent* intra-arterial pode ser considerada. Para trombose arterial renal traumática, a cirurgia é o tratamento de eleição, mas pode somente recuperar a função renal se realizada imediatamente.

Pacientes com trombose arterial renal também requerem tratamento medicamentoso, muitas vezes com agentes parenterais múltiplos (Tabela 67-8, Capítulo 67), para controlar a hipertensão e atingir níveis entre 140/90 e 110/70 mm Hg. A hidratação adequada também é essencial.

Prognóstico

A mortalidade é alta, especialmente em pacientes que necessitam de hemodiálise, e é correlacionada com a gravidade das condições subjacentes. A taxa de mortalidade dos pacientes submetidos à revascularização cirúrgica para o tratamento da oclusão aguda completa da artéria renal é de 11 a 25%. O risco de perder a função renal é variável, e taxas de 0 até mais de 50% foram relatadas. A hipertensão, que pode se desenvolver como uma sequela tardia da oclusão arterial renal, é preferencialmente tratada com inibidores ECA, BRAs ou bloqueadores do canal de cálcio não di-hidropiridinas (Tabela 67-5, Capítulo 67).

Arteríolas e microvasculatura

Doença Ateroembólica das Artérias Renais

Epidemiologia e fisiopatologia

A embolização de cristais de colesterol é uma complicação potencial da aterosclerose disseminada. Os fatores de risco são semelhantes àqueles para todas as doenças ateroscleróticas (Capítulo 51), incluindo tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes e idade. A doença ateroembólica parece ser mais comum em brancos, mas a condição pode ser mal diagnosticada em afro-americanos devido à dificuldade de avaliar o livedo reticularis nesta população.

Os eventos desencadeantes mais comuns são a manipulação de artérias renais ou aorta abdominal durante angiografia ou angioplastia transluminal. Portanto, não é incomum que a embolização do cristal de colesterol seja confundida com nefropatia induzida por contraste. Os ateroêmbolos podem estar associados também à terapia trombolítica ou a anticoagulantes e ser acompanhados pelo achado, ao exame físico, de cianose nos dedos dos pés. Ateroembolismo espontâneo após o descolamento de uma placa mural é incomum. Cristais de colesterol tipicamente não ocluem o fluxo arterial, mas induzem uma resposta inflamatória e subsequente proliferação endotelial; assim, as manifestações clínicas podem ocorrer algum tempo após o insulto inicial.

Manifestações clínicas

Embora todos os sistemas possam ser afetados (Capítulo 80), os rins são mais comumente envolvidos, seguidos do baço e trato gastrointestinal. A injúria renal, hipertensão ou ambos tipicamente ocorrem. Queixas não específicas podem incluir febre, mialgias, dores de cabeça e perda de peso. Evidências de embolização por colesterol podem estar presentes na retina, músculos ou pele, onde o livedo reticularis (Fig. 80-1, Capítulo 80) ou dedos azuis podem ser vistos. A embolização pode também resultar em acidentes vasculares cerebrais, pancreatite aguda, isquemia mesentérica e gangrena dos membros (Capítulo 79).

Diagnóstico

Embora a maioria dos eventos ateroembólicos sejam diagnosticados devido a uma mudança clínica aguda, a embolização clinicamente silenciosa, crônica e de baixo grau pode ser ignorada pois os pacientes em risco dessa complicação geralmente apresentam outras doenças crônicas associadas a doença renal, hipertensão e aterosclerose. O exame de urina pode não ser útil, visto que geralmente não há cristais de colesterol; entretanto, observa-se com mais frequência a presença de proteinúria discreta, eosinofilúria e aumento na celularidade. Eosinofilia transitória é comum, e uma taxa de sedimentação de eritrócito (VHS) elevada, hipocomplementemia, anemia e leucocitose podem também estar presentes. Até 80% dos pacientes podem ter um nível de creatinina sérica superior a 2 mg/dL.

Embora a demonstração de cristais de colesterol na microvasculatura renal com subsequente oclusão dos vasos seja considerada uma característica diagnóstica, uma biópsia do rim geralmente não é necessária para pacientes com características clínicas típicas, incluindo livedo reticularis e coloração violácea dos dedos, eosinofilia e uma taxa de sedimentação de eritrócitos elevada. Quando existe incerteza, a biópsia da pele da extremidade inferior, músculo da panturrilha ou coxa, ou mucosa gástrica pode ser diagnóstica em até 80% dos pacientes.

Tratamento Rx

Não há terapia de cura para doença ateroembólica, assim, suporte é muitas vezes tudo que pode ser oferecido. O controle agressivo da dislipidemia com estatinas (Capítulo 213) é recomendado e pode ter o benefício adicional de estabilizar a superfície endotelial. Anticoagulantes não têm valor e podem retardar a cura de lesões ateroscleróticas ulcerantes; se possível, a terapia anticoagulante deve ser descontinuada. A hidratação adequada é importante para manter a perfusão renal. A hipertensão deve ser tratada (Tabela 67-5, Capítulo 67) com antagonistas de angiotensina II e vasodilatadores, e o volume deve ser controlado com diuréticos, tomando cuidado para não causar hipotensão. Procedimentos radiológicos intravasculares e cirurgia vascular devem ser evitados se possível.

Prognóstico

Séries recentes sugerem até 80% de sobrevida em um ano. A maioria dos pacientes morre de complicações cardiovasculares. Com controle adequado da pressão arterial por vários meses ou anos, a função renal pode se recuperar de modo suficiente para evitar a diálise. Pacientes que desenvolvem doença renal de estágio terminal têm uma mortalidade significativamente maior.

Nefrosclerose Arteriolar Hipertensiva

Epidemiologia

O risco de nefrosclerose entre pacientes hipertensos é em função da gravidade e duração da hipertensão (Capítulo 67). Embora somente uma pequena porcentagem de pacientes com nefrosclerose hipertensa progridam para doença renal de estágio terminal, a alta prevalência desta condição a torna uma causa importante. A disponibilidade de medicamentos anti-hipertensivos eficazes reduziu muito a ocorrência desta doença devastadora. Porém, tanto a doença renal hipertensiva benigna quanto a maligna, assim como as sequelas desses distúrbios, parecem ser mais prevalentes em indivíduos afro-americanos.

Fisiopatologia

A vasculatura renal é altamente sensível a danos causados por hipertensão sistêmica quando a pressão arterial é transmitida ao leito capilar glomerular. As elevações não controladas ou persistentes da pressão hidrostática capilar glomerular acabam resultando em esclerose. Na nefrosclerose benigna, o rim é a vítima de efeitos adversos da hipertensão crônica. Na hipertensão acelerada ou maligna, mudanças nos vasos arteriais renais levam à isquemia, aumento da produção de renina e exacerbação da hipertensão, resultando potencialmente na injúria renal aguda que, se não tratada, resultará em doença renal de estágio terminal. As lesões vasculares renais semelhantes àquelas observadas na hipertensão maligna também ocorrem na esclerodermia (Capítulo 275), na microangiopatia trombótica (Capítulo 123) e na rejeição de transplante renal (Capítulo 133). Polimorfismos do gene *MYH9* (miosina, cadeia pesada 9, não muscular) são associados a um espectro de doenças renais em afro-americanos com hipertensão essencial e nefropatia atribuída à hipertensão, glomerulose segmental focal ou nefropatia associada ao HIV; esses dados sugerem que muito do excesso de risco de doença renal de estágio final em afro-americanos está ligado à suscetibilidade genética.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Tipicamente, os pacientes com nefrosclerose hipertensiva benigna apresentam hipertensão por mais de dez a 15 anos. Em geral, o tamanho dos rins encontra-se diminuído, e o sedimento urinário não apresenta alterações dignas de nota, à exceção da proteinúria, que costuma ser inferior a 1,5 g/dia. O súbito desenvolvimento de hipertensão maligna ou acelerada (Capítulo 67), tanto em pacientes com hipertensão leve a moderada anteriormente estabelecida quanto naqueles pacientes sem diagnóstico

prévio de hipertensão, manifesta-se por uma elevação abrupta da pressão sanguínea (a diastólica é habitualmente > 130 mm Hg). A retinopatia hipertensa (Fig. 67-1, Capítulo 67) é comum, papiledema (Fig. 431-27) pode se desenvolver e a função renal pode piorar rapidamente. Os rins podem estar aumentados ou o sedimento urinário pode apresentar hematúria macroscópica ou microscópica, e a proteinúria é frequente na faixa nefrótica. Pode haver anemia hemolítica microangiopática. Costumam ser observadas anormalidades no sistema nervoso central, que incluem cefaleias, acidentes vasculares cerebrais, convulsões generalizadas e coma.

Tratamento Rx

Na nefrosclerose hipertensiva benigna, o prognóstico renal depende do início imediato de terapia eficiente, da aderência do paciente e do monitoramento cuidadoso. A meta principal é uma pressão arterial de 130/80 mm Hg ou menor (Capítulo 67). Medicamentos que fornecem proteção renal incluem inibidores ECA e BRA (Tabela 67-5, Capítulo 67). Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos não protegem contra a evolução da doença renal e só devem ser utilizados em pacientes incapazes de tolerar a terapia com os inibidores da ECA ou os BRA. Para hipertensão maligna, uma terapia mais agressiva é necessária (Tabela 67-8, Capítulo 67).

Prognóstico

Com uma seleção habilidosa de agentes anti-hipertensivos específicos renais e controle da pressão arterial, a progressão da doença renal pode geralmente ser evitada. Infelizmente, tais medidas não podem ser iniciadas precocemente, ou podem não ter sucesso na prevenção da progressão para doença renal de estágio terminal.

Transtornos sistêmicos afetando a microsvasculatura renal

Síndrome Hemolítico-Urêmica e Púrpura Trombocitopênica Trombótica

A injúria renal representa uma consequência comum da síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (Capítulo 175). Essas condições caracterizam-se por trombos de plaquetas e fibrina no interior da microvasculatura renal acompanhados de trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática.

A PTT é sugerida pela ocorrência concomitante de hemólise, trombocitopenia, febre, púrpura e alterações do estado mental. A SHU pode estar associada à injúria renal aguda, à trombocitopenia e à anemia hemolítica microangiopática, mais comumente em crianças após a doença diarreica aguda. Ambos os distúrbios podem ser observados em pacientes com câncer e infecção, bem como durante a administração de agentes quimioterápicos. Além de terapias específicas (Capítulo 175), a instituição precoce da terapia de substituição renal tem melhorado significativamente a sobrevida dos pacientes.

Esclerodermia

As manifestações clínicas e a evolução da esclerodermia são altamente variáveis, mas a proteinúria branda, sem perda de função renal ou evidência de doença glomerular, é o sinal mais comum de comprometimento renal (Capítulo 275). O envolvimento renal significativo, que foi relatado em 50% dos pacientes com esclerose sistêmica com duração de 20 anos ou mais, é a complicação mais temida e com pior prognóstico. A crise renal pode estar associada ao uso de corticosteroides e pode ser precipitada por situações onde há comprometimento do fluxo sanguíneo renal (p. ex., na desidratação). Um aumento do tônus vasomotor na vasculatura renal contribui para a redução do fluxo sanguíneo renal, a hipertensão e o comprometimento progressivo da função renal. O resultante aumento na produção de renina e de angiotensina II contribui para o desenvolvimento da hipertensão mais grave e da nefrosclerose hipertensiva. Quando a azotemia se desenvolve, pode ser mais difícil tratar a hipertensão, sendo necessário recorrer à diálise dentro de um a dois anos. Por outro lado, os pacientes podem, inicialmente, chamar a atenção médica por uma "crise renal", que se manifesta pelo início abrupto de hipertensão maligna e injúria renal, comumente associada à insuficiência cardíaca e à anemia hemolítica microangiopática. Esta manifestação é vista em aproximadamente 2,8% de todos os pacientes com esclerodermia, mas em 14 a 18% daqueles acometidos pela doença cutânea difusa.

Tratamento Rx

A terapia deve ser primariamente direcionada ao controle da hipertensão, que pode requerer diversas drogas em combinação, tal como inibidores de ECA ou BRAs, bloqueadores de canal de cálcio e não di-hidropiridina, vasodilatadores (p. ex., minoxidil) e outros agentes (Tabela 67-5, Capítulo 67). A crise renal é uma emergência que geralmente requer terapia anti-hipertensiva intravenosa (Tabela 67-8, Capítulo 67). A doença pode continuar a evoluir em alguns pacientes, apesar do controle da pressão sanguínea. Os pacientes com um nível sérico de 3.0 mg/dL ou mais têm um prognóstico ruim. Mesmo se há necessidade de diálise, com o tratamento agressivo contínuo da hipertensão, uma porcentagem pequena, porém significativa, de pacientes recupera a função renal o suficiente para permitir a suspensão da terapia de substituição renal.

Nefropatia da Anemia Falciforme

Fisiopatologia

O ambiente hipoxêmico e hipertônico da medula renal (*vasa recta*) favorece a falcização dos eritrócitos que circulam nessa região (Capítulo 166). Quando a hemoglobina falciforme sofre dessaturação, sua polimerização pode comprometer ou interromper o fluxo capilar. Todas as principais manifestações da nefropatia da anemia falciforme podem ser explicadas pelo desenvolvimento de infarto papilar.

Manifestações clínicas

Um defeito na concentração urinária pode resultar pela depleção volumétrica na anemia falciforme e no traço falciforme. É comum haver um defeito na acidificação da urina, que se manifesta na forma de acidose tubular renal distal com hipercalemia e acidose metabólica hiperclorêmica (acidose tubular renal do tipo 4; Capítulo 120). Em geral, o defeito de acidificação não é observado em pacientes com traço falciforme. A hematúria macroscópica é observada na maioria dos pacientes com anemia falciforme. A hematúria macroscópica indolor ocorre em cerca de 50% dos pacientes com nefropatia falciforme e também ocorre em pacientes com doença SC da hemoglobina. Na presença de infarto papilar recorrente, pode ocorrer necrose papilar com evolução do processo. As "crises" falciformes, a desidratação, a hipoxemia e o uso de agentes anti-inflamatórios não esteroidais predispõem à necrose papilar. A necrose papilar renal é frequentemente silenciosa; entretanto, pode evoluir para a doença renal crônica e tornar os pacientes suscetíveis a repetidas infecções das vias urinárias. A síndrome nefrótica pode se desenvolver em aproximadamente 4% dos pacientes com glomerulopatia falciforme. Os achados à biópsia renal com frequência indicam glomerulopatia membranoproliferativa (Capítulo 123) com esclerose segmentar e global. Com a evolução do distúrbio, a glomerulopatia leva à esclerose e à perda progressiva da função glomerular. Por outro lado, o infarto papilar pode provocar hematúria persistente.

Tratamento Rx

A depleção de volume deve ser corrigida pela administração de solução salina isotônica ou hipotônica por via intravenosa, dependendo da concentração sérica de sódio. A hipercalemia pode exigir o uso de uma resina trocadora de potássio (poliestireno de sódio [Kayexalate®] 50 g em 70% de sorbitol) por via retal ou oral (15 g em água ou 70% sorbitol). Quando a acidose acompanha a hipercalemia, a administração de álcalis pode ajudar a corrigir tanto a hipercalemia quanto a acidose. Pode ser necessária a administração em longo prazo de solução de Shohl (15 mL duas ou três vezes por dia) ou de comprimidos de bicarbonato de sódio (dois comprimidos de 650 mg [7,6-mEq] oralmente duas vezes ao dia), e o uso de diuréticos de alça pode ser útil. Deve-se rigorosamente evitar a administração de diuréticos poupadores de potássio, anti-inflamatórios não esteroidais e suplementos de potássio. Em raras ocasiões, podem ser necessárias pequenas doses de ácido ε-aminocaproico para a hematúria potencialmente fatal, mas sua administração pode levar à trombose ou à obstrução ureteral.

Veias renais

Trombose da Veia Renal

Epidemiologia

A trombose uni ou bilateral das principais veias renais ou seus segmentos é muitas vezes um distúrbio sutil que pode se desenvolver em uma variedade de condições (Tabela 127-3), mas especialmente com a síndrome nefrótica (Capítulo 123) ou neoplasias renais (Capítulo 203). Casos também foram associados a trauma, uso de contraceptivos orais, hipovolemia, transplante renal (Capítulo 133) e estados trombofílicos (Capítulo 179). A incidência reportada de trombose da veia renal varia de 5 a 62% em pacientes com síndrome nefrótica, incluindo aqueles com nefropatia membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa, esclerose glomerular focal, nefropatia falciforme, amiloidose, nefropatia diabética, vasculite renal e nefrite lúpica. Trombose da veia renal espontânea é incomum em pacientes sem fatores de risco subjacentes.

Tabela 127-3

Causas de trombose da veia renal
Síndrome nefrótica
Carcinoma celular renal com invasão da veia renal
Gravidez ou terapia com estrogênio
Depleção volumétrica (especialmente em lactentes)
Compressão extrínseca (linfonodos, tumor, fibrose retroperitoneal, aneurisma aórtico)
Corticosteroides

Fisiopatologia

Os fatores precipitantes são aparentemente anomalias na coagulação ou fibrinólise. Níveis de antitrombina III e plasminogênio podem estar diminuídos como resultado da excreção urinária de antitrombina III em pacientes com síndrome nefrótica. Trombocitose, aumento da ativação das plaquetas, hiperfibrinogenemia, inibição da ativação plasminogênica e níveis de circulação alterados de proteínas S e C na síndrome nefrótica contribuem para as complicações tromboembólicas.

A compressão extrínseca das veias renais por elementos retroperitoneais, como linfonodos, fibrose, abscesso, aneurisma aórtico ou tumor, pode causar trombose da veia renal, devido à diminuição do fluxo venoso renal. A pancreatite aguda, o traumatismo e a cirurgia retroperitoneal também podem predispor à trombose da veia renal. O carcinoma de células renais caracteristicamente invade a veia renal e compromete o fluxo venoso, levando à trombose da veia renal. A trombose da veia renal costuma ocorrer em situações de grave depleção de volume e comprometimento do fluxo sanguíneo renal tem sido descrito em jovens adultos.

Manifestações clínicas

As manifestações da trombose da veia renal dependem da extensão e da velocidade do desenvolvimento da oclusão. Os pacientes com trombose aguda da veia renal podem apresentar náusea, vômitos, dor no flanco, leucocitose, hematúria, comprometimento da função renal e aumento de tamanho dos rins. Essas características podem ser confundidas com cólica renal ou pielonefrite. Os pacientes adultos com síndrome nefrótica com trombose crônica da veia renal podem apresentar achados mais sutis, como aumento pronunciado da proteinúria ou evidências de disfunção tubular, incluindo glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria e comprometimento da acidificação da urina. A trombose de veia renal crônica pode primeiramente se apresentar em associação com uma embolia pulmonar.

Diagnóstico

Para a trombose de veia renal aguda, que é tipicamente associada à trombofilia, TC de contraste mostra rins aumentados, alongamento dos cálices e depressão dos ureteres. Um venograma é raramente necessário, mas pode ser considerado em casos de injúria renal aguda, onde a trombectomia for considerada. Na trombose da veia renal crônica, um trombo de veia renal incidentalmente notado pode ser visto em estudos de imagem pedidos por outros motivos. A triagem de rotina para trombose não é recomendada para aqueles com síndrome nefrótica, mas a TC de contraste é recomendada para pacientes com manifestações clínicas sugestivas.

Tratamento

A forma mais amplamente aceita de terapia tanto para a trombose de veia renal crônica agudizada é a anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (Tabela 81-3, Capítulo 81) ou heparina não fracionada (Tabela 81-4, Capítulo 81), que pode ser convertida em varfarina oral após sete a dez dias, e deve continuar por, no mínimo, um ano na taxa internacional normalizada (INR) de 2,0 a 3,0. Em pacientes com constantes fatores de risco, tais como a síndrome nefrótica persistente, ou trombose recorrente, a anticoagulação deve ser continuada por prazo indefinido. A terapia fibrinolítica pode ser considerada nos pacientes com trombose aguda da veia renal associada à injúria renal aguda.

Prognóstico

O prognóstico de trombose de veia renal depende inteiramente na condição causal. A trombose de veia renal associada a glomerulonefrite membranosa e síndrome nefrótica (Capítulo 123) geralmente se resolve se a condição subjacente responde à terapia ou se resolve espontaneamente. Por outro lado, a trombose de veia renal associada a carcinoma celular renal (Capítulo 203) tem um prognóstico pior. A trombose de veia renal associada a trauma ou hipovolemia pode se resolver após a terapia adequada.

Grau A

1. Wheatley, K., Ives, N., Gray, R., et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009; 361:1953–1962.
2. Bax, L., Woittiez, A. J., Kouwenberg, H. G., et al. *Stent* placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:840–848.

Leituras sugeridas

Colyer, W. R., Jr., Cooper, C. J. Management of renal artery stenosis: 2010. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011; 13:103–113. *Análise.*

Dworkin, L. D., Cooper, C. J. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009; 361:1972–1978. *Revisão.*

Fries, C., Roos, M., Gaspert, A., et al. Atheroembolic disease—a frequently missed diagnosis: results of a 12-year matched-pair autopsy study. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89:126–132. *Revisão enfatizando a associação com procedimentos intravasculares.*

Scolari, F., Ravani, P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010; 375:1650–1660. *Análise recomendando tratamento com uma estatina e talvez corticosteroides.*

128

Nefrolitíase

Gary C. Curhan

Definição

O cálculo renal é uma massa cristalina que se forma nos rins e tem tamanho suficiente para ser clinicamente detectável, seja pelos sintomas que provoca ou por poder ser visualizado através de técnicas de diagnóstico por imagem. Existem muitos tipos de cálculos renais. Sua composição é determinante na avaliação clínica, no tratamento e no prognóstico da doença. O componente mais comum desses cálculos é o oxalato de cálcio, mas estruturas de fosfato de cálcio, ácido úrico, estruvita e cistina também são encontradas (Fig. 128-1). Com menor frequência, os cálculos podem ser compostos pelo uso de medicamentos, como o aciclovir, o indinavir e o trianterene.

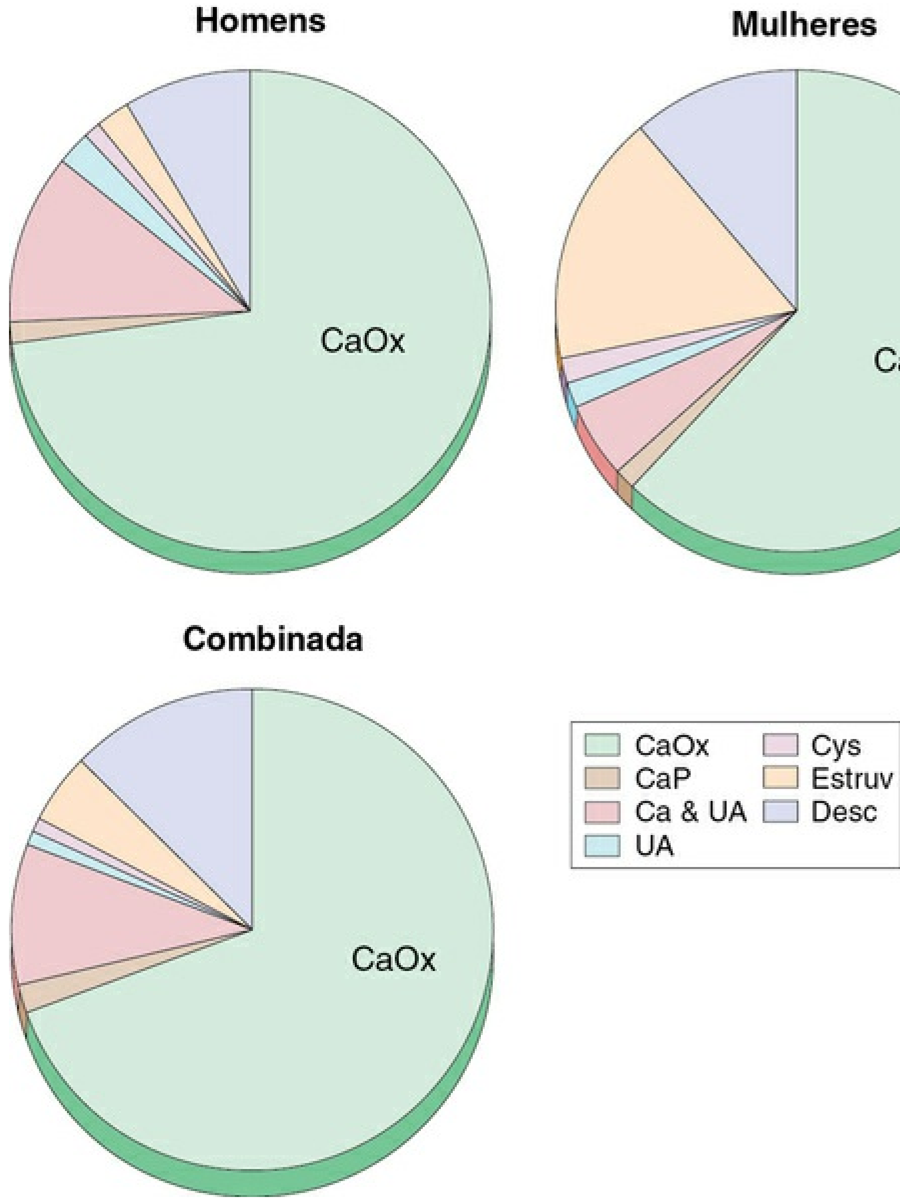

FIGURA 128-1 Tipos de pedras e frequência em adultos.
Ca & UA = cálcio e ácido úrico; CaOx = oxalato de cálcio; CaP = fosfato de cálcio; Cys = cistina; Struv = estruvita; UA = ácido úrico; Unk = desconhecido. (De Coe F, Parks J, eds. *Nefrolitíase: Patogênese e Tratamento*. Chicago: Year Book; 1988. Reimpresso em Greenberg A, Cheung AK. *Cartilha sobre Doenças Renais*. Philadelphia: Elsevier; 2005.)

Epidemiologia

A prevalência de doença por cálculos renais está aumentando em homens e mulheres, brancos ou negros. A nefrolitíase é responsável por quase 2 milhões de visitas ao consultório médico, com custos anuais de cuidados com a saúde estimados em aproximadamente US$2 bilhões. Durante toda a vida o risco de formação de cálculos, nos Estados Unidos, é de aproximadamente 12% em homens e 6% em mulheres. Em indivíduos da raça negra, o risco é equivalente a um quarto do observado nos indivíduos caucasianos.

Entre os homens que nunca apresentaram cálculo, a incidência da doença é de 3 a 4 casos por 1.000 indivíduos ao ano, entre os 30 e os 60 anos de idade. Nas mulheres, a incidência é de 2 casos por 1.000 indivíduos ao ano, entre os 20 e os 30 anos. A partir dessa idade, o número diminui para 1 a cada 1.000 mulheres ao ano pelas próximas quatro décadas de vida.

O risco de formação recorrente de cálculos em pacientes que não recebem tratamento após a ocorrência de um primeiro cálculo continua incerto. Estudos iniciais relataram taxas de recorrência de formação de cálculos variáveis entre 30 e 50% em cinco anos. Porém, em recentes estudos aleatórios controlados acerca da formação incidental de cálculos de oxalato de cálcio, as taxas de primeira recorrência nos indivíduos pertencentes aos grupos-controle foram muito menores (2 a 5 por 100 pessoas ao ano). Infelizmente, não há informação disponível quanto às taxas relacionadas especificamente ao sexo dos pacientes nessas pesquisas.

Fatores de Risco

Fatores Alimentares

Nutrientes

Segundo princípios fisiológicos e pesquisas já publicadas, diversos fatores alimentares parecem aumentar o risco de desenvolvimento de nefrolitíase, incluindo a proteína de origem animal, o oxalato, o sódio, a sacarose e a vitamina C. Por outro lado, a maior ingestão de cálcio e de potássio reduz o risco.

Dietas com baixa ingestão de cálcio aumentam o risco de formação de cálculos. Embora o mecanismo desse efeito seja desconhecido, sabe-se que a baixa ingestão de cálcio aumenta a absorção e a excreção urinária de oxalato. É também possível que outros fatores presentes nos laticínios, as principais fontes alimentares de cálcio, possam reduzir a formação de cálculos. Em contraste, os suplementos de cálcio parecem aumentar o risco de formação de cálculos. Assim, eles devem ser usados com precaução em indivíduos com história de nefrolitíase por cálcio.

A maior ingestão de proteína de origem animal pode aumentar a concentração urinária de cálcio e a excreção de ácido úrico e diminuir os níveis de citrato na urina, elevando o risco de formação de cálculos. Maiores consumos de sódio ou de sacarose aumentam a excreção urinária de cálcio; essa excreção é diminuída com o uso de suplementos de potássio. Em estudos prospectivos, um maior risco de formação de cálculos foi associado à maior ingestão de proteína animal apenas em homens; esse risco é diminuído, em ambos os sexos, quando o consumo de potássio é aumentado. O fitato, que é encontrado em cereais frios, pão escuro e feijão, pode reduzir substancialmente a probabilidade de formação de cálculos em mulheres mais jovens. Esses estudos sugerem que os fatores de risco podem variar conforme a idade e o sexo do paciente.

Embora o oxalato de cálcio seja o mais comum, o papel do oxalato dietético na patogênese da nefrolitíase por oxalato de cálcio parece ser limitado. A proporção na dieta de oxalato que é absorvida a partir do trato gastrointestinal é estimada em 10 a 50%. Fatores que influenciam a absorção provável incluem outros componentes da dieta (p. ex., cálcio), fatores genéticos e possivelmente da flora intestinal. Além disso, a biodisponibilidade de oxalato em alimentos é desconhecida. O oxalato urinário também é derivado do metabolismo endógeno de glicina, glicolato, hidroxiprolina e vitamina C. Indivíduos que têm doença de Crohn (Capítulo 143) ou que tiveram a cirurgia de *bypass*

gastrointestinal muitas vezes têm valores muito elevados de oxalato urinário decorrente de aumento da absorção de oxalato dietético.

Ingestão de Líquidos

O volume diário de urina é um fator crucial para a formação de cálculos. A importante proteção proporcionada pela ingestão de líquidos foi demonstrada em estudos observacionais e em um ensaio controlado. As concentrações, e não apenas os valores totais, de relevantes fatores urinários são as principais determinantes da formação de cálculos, tornando críticos a ingestão de líquidos e o volume urinário subsequente.

Doenças Sistêmicas

As doenças sistêmicas que aumentam o risco de formação dos cálculos constituídos por cálcio incluem o hiperparatireoidismo primário (Capítulo 253) e a acidose renal tubular (Tabela 128-1). O hiperparatireoidismo primário pode ser encontrado em 5% dos indivíduos que possuem cálculos. Obesidade, gota e diabetes melito estão independentemente associados à formação de cálculos, assim como a doença de Crohn e os tratamentos cirúrgicos para a obesidade, como a cirurgia de *bypass* gástrico.

Tabela 128-1

Desordens sistêmicas associadas a risco aumentado de formação de cálculos

Doença de Crohn
Hiperparatireoidismo primário
Gota
Diabetes melito
Obesidade
Procedimentos de derivação gástrica
Acidose tubular renal

Fisiopatologia

Genética

Os indivíduos que apresentam histórico familiar de nefrolitíase são duas vezes mais suscetíveis à formação de cálculos. Raras causas monogênicas de nefrolitíase incluem a doença de Dent e a cistinúria (Capítulo 130). Uma recente associação de todo o estudo do genoma sugeriu que um único polimorfismo de nucleotídios no gene claudina-14 está

associado a um risco mais elevado de formação de cálculo. Estudos acerca dos genes humanos específicos envolvidos no metabolismo do cálcio, como os que codificam os receptores de cálcio e os receptores de vitamina D, não foram esclarecedores.

Patogênese

Supersaturação

A formação de cálculos é resultante de um complexo processo físico-químico que leva à cristalização. Embora indivíduos normais possam apresentar cristalúria, mas não cálculos reais, a eliminação urinária de cristais aumenta a probabilidade de formação de cálculos. A formação de cristais na urina é principalmente uma função de sobressaturação, uma concentração acima da solubilidade do material em água.

Evidências sugerem que cálculos iniciais de oxalato de cálcio se formam no *interstício medular* e são compostos por fosfato de cálcio. Os cristais de fosfato de cálcio então erodem junto às papilas (a clássica placa de Randall) e agem como nichos para a deposição do oxalato de cálcio.

A maioria dos cálculos não é formada por apenas um tipo de cristal, sendo uma mistura, em que um ou dois tipos são predominantes. Além disso, cálculos nos rins também conter proteína em sua matriz.

Fatores modificáveis incluem pH, volume e inibidores. A cristalização do ácido úrico e do fosfato de cálcio é fortemente influenciada pelo pH urinário, mas este, por sua vez, exerce pouco efeito sobre a formação de cálculos de oxalato de cálcio. A supersaturação do oxalato de cálcio é dependente do volume urinário; o aumento desse volume a mais de 2 L/dia reduz a supersaturação e a incidência desse tipo de cálculos.

A urina da maioria dos indivíduos é supersaturada quanto ao conteúdo de oxalato de cálcio, de fosfato de cálcio e outras substâncias. A capacidade da urina de inibir a cristalização previne a formação contínua de cálculos na maior parte da população. Os compostos que estabilizam a cristalização e previnem sua ocorrência dentro dos túbulos e do trato urinário ainda não foram completamente caracterizados, mas incluem o citrato e as proteínas urinárias.

Hipercalciúria

A definição comum de hipercalciúria é a excreção urinária de cálcio maior que 300 mg/dia nos homens, 250 mg/dia nas mulheres ou 4 mg/kg/dia em indivíduos que recebem uma dieta contendo 1.000 mg/dia do mineral. É razoável, a partir da perspectiva do balanço de cálcio, mas não da formação de cálculos, já que os volumes urinários em indivíduos de ambos os sexos são similares e, desse modo, as concentrações seriam mais altas em homens. Em segundo lugar, uma definição baseada no peso corpóreo é problemática. Se um indivíduo engorda 20 kg, por exemplo, a excreção urinária "permitida" de cálcio aumentaria em 80 mg, o que, da perspectiva da formação de cálculos, é de difícil justificativa.

Hiperoxalúria

Hiperoxalúria é geralmente definida como a excreção de oxalato urinário de mais de 45 mg/dia, mas o risco de formação de cálculo começa bem abaixo desse nível. Elevada excreção urinária de oxalato pode estar presente em até 40% dos homens e 10% das mulheres que possuem formação de cálculos, mas hiperoxalúria é também frequentemente encontrada em indivíduos que não têm uma história de litíase.

Hiperuricosúria

A observação da maior frequência de nefrolitíase em indivíduos acometidos por gota (Capítulo 281), assim como os resultados de um estudo duplo-cego feito há cerca de 25 anos, que demonstrou a diminuição das taxas de recorrência dos cálculos de cálcio nos pacientes com hiperuricosúria (excreção urinária de ácido úrico maior que 800 mg/dia em homens ou 750 mg/dia em mulheres) submetidos ao tratamento com alopurinol, sugere o papel etiológico do ácido úrico na formação de cálculos. No entanto, um grande estudo não encontrou uma relação entre excreção urinária de 24 horas de ácido úrico e risco aumentado de formação de cálculos de oxalato de cálcio. Embora a hiperuricosúria seja um fator de risco para cálculos de ácido úrico, o seu papel em cálculos de oxalato de cálcio é incerto, e qualquer benefício protetor do alopurinol pode ocorrer através de um mecanismo diferente da menor eliminação urinária de urato.

Hipocitratúria

Os indivíduos com hipocitratúria (excreção urinária de citrato menor que <320 mg/dia em indivíduos de ambos os sexos) são mais suscetíveis à formação de cálculos. Não está claro se o aumento da concentração urinária de citrato aos níveis acima dos normais fornece uma proteção adicional. Embora o citrato em indivíduos normais seja influenciado por alimentos alcalinos (p. ex., frutos, vegetais) ou que gerem ácido (p. ex., proteína animal láctea), eles não respondem completamente pela maior reabsorção tubular renal de citrato em pacientes que têm hipocitratúria e cálculos de cálcio idiopáticos.

Formação de Cálculos que não Contêm Cálcio

Cálculos de Ácido Úrico

Embora a excreção de ácido úrico seja importante para a formação dos cálculos, o maior determinante da supersaturação e subsequente formação de cálculos de ácido úrico é o pH urinário. Muitos pacientes que formam cálculos de ácido úrico não têm elevada excreção urinária de ácido úrico (definido anteriormente), mas apresentam urina persistentemente ácida com o pH urinário geralmente abaixo de 5,5 durante todo o dia. Fatores que contribuem para diminuir o pH urinário incluem obesidade, diabetes melito tipo 2 e alto consumo de proteínas animais.

Cálculos de Estruvita

Os cálculos de estruvita, também conhecidos como cálculos de infecção ou de fosfato triplo, formam-se apenas quando a porção superior do trato urinário é infectada por

bactérias produtoras de urease, como *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* ou espécies do gênero *Providencia*. A hidrólise da ureia pela urease leva à instalação de um pH urinário suprafisiológico, maior que 8,0, e à formação da estruvita [$(MgNH_4PO_4$-H2O). • 6(H_2O)]. Se a infecção não for adequadamente tratada, os cristais de estruvita podem crescer rapidamente, preencher todo o sistema coletor renal e originar um cálculo coraliforme.

Cálculos de Cistina

Os cálculos de cistina se formam em indivíduos que possuem uma rara doença autossômica recessiva em que a reabsorção renal tubular proximal dos aminoácidos dibásicos filtrados é deficiente. A cistina tem importância clínica por ser pouco solúvel na urina. A excreção de cistina normal é inferior a 18 mg/dia, mas heterozigotos com hipercistinúria (Capítulo 130) podem excretar até 100 mg/dia, e homozigotos podem excretar mais de 1 g/dia. A solubilidade da cistina é de cerca de 250 mg/L; assim, os heterozigotos não costumam apresentar cálculos desta substância. Os cálculos de cistina são visualizados em radiografias simples, e frequentemente se manifestam como cálculos coraliformes ou bilaterais múltiplos.

Manifestações clínicas

Um cálculo renal leva de semanas a meses (e, com frequência, muito tempo mais) para crescer até atingir um tamanho clinicamente detectável. Embora a eliminação de um cálculo seja um evento dramático, sua formação e seu crescimento costumam ser silenciosos do ponto de vista clínico. Um cálculo renal pode permanecer assintomático por anos, ou mesmo décadas. Os sinais (como a hematúria) e os sintomas podem não se tornar aparentes por anos após a formação dos cálculos. Assim, é importante lembrar que o aparecimento dos sintomas, classicamente atribuído ao movimento do cálculo pelo ureter, não esclarece exatamente quando ele foi formado. Os fatores que precipitam a movimentação do cálculo no ureter não são conhecidos.

Cólica Renal Aguda

Quando um cálculo se movimenta da pelve renal para o ureter, uma dor súbita no flanco costuma surgir. A dor possui intensidade suficiente para que o indivíduo procure atendimento médico, geralmente em uma unidade de pronto-socorro. Embora o termo *cólica* seja usado, a dor não regride completamente, mas é intermitente. A dor, que muitas vezes é acompanhada por náusea e, ocasionalmente, por vômitos, pode se irradiar para diferentes pontos do organismo, dependendo da localização do cálculo. Se o cálculo estiver alojado na porção superior do ureter, a dor se irradia anteriormente; se se localizar na extremidade inferior do ureter, a dor pode se irradiar para o testículo ipsilateral nos homens ou para o lábio vaginal ipsilateral nas mulheres; por fim, se o cálculo estiver alojado na junção ureterovesical, os principais sintomas observados são a frequência e a urgência urinárias. O paciente também pode apresentar hematúria macroscópica sem dor.

Diagnóstico

O exame físico, isoladamente, apenas em raras ocasiões leva ao diagnóstico, mas pode revelar indícios que direcionam a avaliação. Nos casos típicos, o paciente sentirá dor e não será capaz de encontrar uma posição confortável. Sensibilidade costovertebral ipsilateral é comum. Se o cálculo provoca obstrução urinária, sinais de infecção e sepse podem ser encontrados. Ocasionalmente, o exame pode revelar achados associados à formação de cálculo, como tofos, mas o exame físico raramente é diagnóstico.

À bioquímica sérica os resultados costumam ser normais, mas ao hemograma pode ser constatada a leucocitose. A urinálise deve sempre ser realizada em amostras frescas e, classicamente, revelará a presença de eritrócitos e leucócitos e, às vezes, de cristais. A ausência de hematúria não exclui o diagnóstico de nefrolitíase, já que a urina não fluirá do ureter para a bexiga caso haja uma obstrução ureteral completa.

O diagnóstico muitas vezes é tão claro, com base na história, exame físico e exame de urina, que a confirmação urgente radiográfica não é necessária para o cuidado agudo ser iniciado. Quando tais pacientes estáveis respondem à terapia analgésica, estudos de imagem podem ser adiados por duas a três semanas e realizados apenas em pacientes cujos cálculos não passem ou os sintomas não desapareçam.[1]

O diagnóstico é confirmado por um estudo de imagem apropriado (Fig. 128-2). A modalidade diagnóstica de escolha é a tomografia computadorizada (TC) helicoidal, que possui alta sensibilidade, permite a visualização de cálculos de ácido úrico (tradicionalmente considerados "radioluminescentes") e dispensa o uso de contrastes. A TC helicoidal detecta cálculos com menos de 1 mm, identificando formações que não seriam observadas à urografia excretora. Tipicamente, a TC helicoidal pode revelar um cálculo ureteral ou evidências de sua passagem recente (p. ex., estriações perinefréticas ou hidronefrose), enquanto na radiografia simples de abdome um cálculo ureteral ou renal pode não ser visualizado, mesmo se radiopaco, e dados acerca de obstrução não são fornecidos pela radiografia. Embora a ultrassonografia abdominal dispense o uso de radiações, permite apenas a visualização dos rins e, eventualmente, do segmento proximal dos ureteres. Desse modo, a maioria dos cálculos ureterais não é observada por meio desse exame de imagem. Embora o ultrassom abdominal tenha a vantagem de evitar a radiação, esta técnica pode visualizar apenas o rim e, possivelmente, o segmento proximal do ureter, de modo que não detecta os cálculos ureterais.

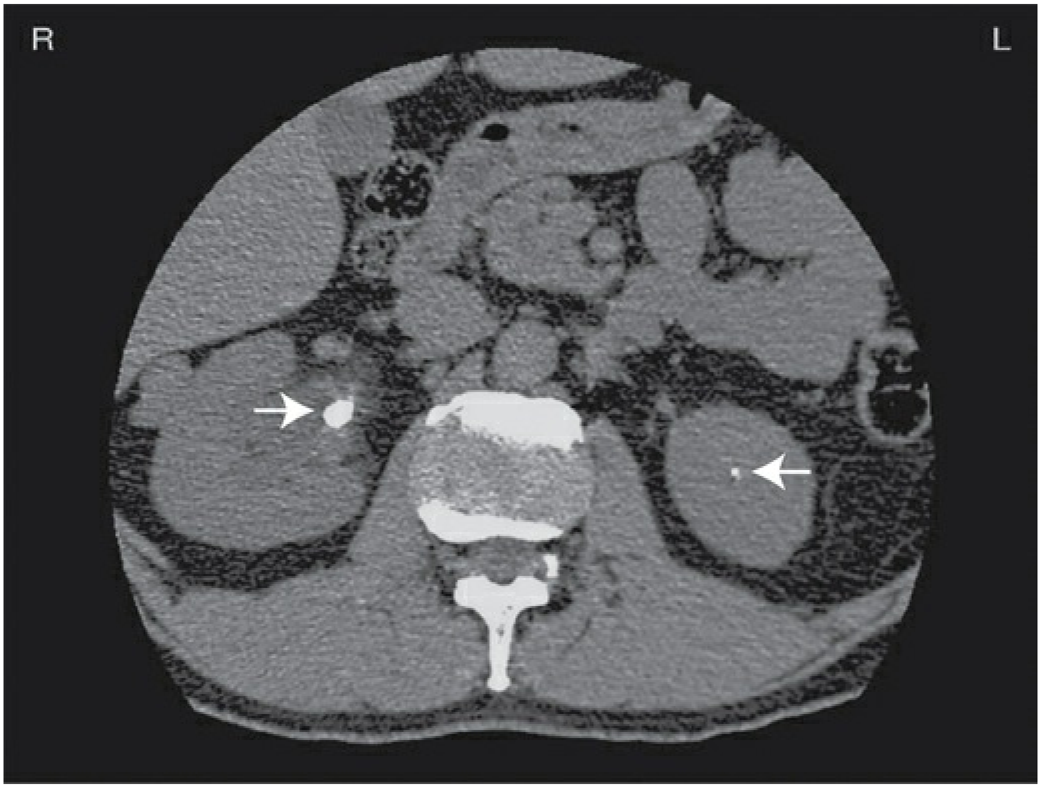

FIGURA 128-2 Tomografia computadorizada (TC) helicoidal de alta resolução com digitalização da parte superior do abdome demonstrando uma pedra na pelve renal direita e uma menor pedra no rim esquerdo*(setas).*
Não há hidronefrose. (De Curhan GC. Caso clínico: mulher de 44 anos de idade com cálculos no rim. *JAMA*. 2005;293:1107-1114.)

Diagnóstico Diferencial

A nefrolitíase é uma doença comum. Portanto, a presença de um cálculo na pelve renal, isoladamente, não determina seu diagnóstico em um paciente que apresenta dor aguda no abdome ou no flanco. Um cálculo alojado na junção ureteropélvica pode provocar sintomatologia semelhante à verificada na cistite aguda (Capítulo 158), um cálculo no ureter distal direito pode simular apendicite aguda (Capítulo 144), um cálculo na junção ureterovesical pode mimetizar cistite aguda (Capítulo 292) e um cálculo no ureter distal esquerdo pode mimetizar diverticulite (Capítulo 144). Já um cálculo obstrutivo associado à infecção proximal pode causar manifestações clínicas similares às da pielonefrite aguda (Capítulo 292). Nos quadros de obstrução ureteral, a infecção é uma emergência médica que requer drenagem imediata, através da colocação de um cateter ureteral ou de drenagem percutânea por uma nefrostomia. Outras doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial incluem dor musculoesquelética, herpes-zóster (Capítulo 383), úlcera duodenal (Capítulo 141), aneurisma da aorta abdominal (Capítulo 144), afecções ginecológicas, estenose ureteral e obstrução ureteral por materiais que não os cálculos, como coágulos de sangue ou descamações papilares. Embora os processos extraluminais, tais como extensões de neoplasias ginecológicas (Capítulo 205) ou fibrose retroperitoneal (Capítulo 284), possam acarretar a obstrução ureteral, os pacientes com essas condições tendem a não ter cólica devido ao início geralmente gradual da obstrução.

Nefrolitíase Crônica

Entre os indivíduos que apresentam um histórico documentado de nefrolitíase, a dor crônica nos flancos ou nas costas pode ser observada. Clinicamente, os pacientes com cálculo renal assintomático costumam apresentar hematúria microscópica. Já que a nefrolitíase em si raramente é uma causa de dor crônica, deve-se determinar a origem da dor. O diagnóstico diferencial inclui dor musculoesquelética, presença de outras doenças intra-abdominais e uso de drogas. Uma avaliação urológica cuidadosa, incluindo os estudos radiológicos apropriados, pode reduzir o uso prolongado de narcóticos e evitar as idas frequentes ao pronto-socorro.

Tratamento

Terapia Medicamentosa

A cólica renal pode causar muita dor. Assim, o controle da dor é uma prioridade após a confirmação do diagnóstico definitivo (Fig. 128-3). A náusea e os vômitos costumam impedir o uso de medicações por via oral, desse modo frequentemente a terapia parenteral é necessária. Narcóticos e anti-inflamatórios não esteroides parenterais (AINEs) têm sido igualmente eficazes, e AINEs são preferidos por causa de efeitos colaterais. [2] Ketorolac, 30 mg por via intravenosa (IV), é a dose habitual para adultos. Se AINEs são selecionados, ibuprofeno é a escolha mais comum. Morfina (5 a 10 mg IV) e hidromorfina (1 a 2 mg IV) são os narcóticos parenterais mais comumente utilizados em adultos. Oxicodona oral pode ser dada para o controle da dor após a alta. Se antieméticos são necessários, ondansetron (2 a 4 mg IV) é frequentemente utilizado porque não é sedativo. No entanto, o risco do uso de AINEs parenterais pode ser aumentado na presença de desidratação, diminuição da função renal ou utilização de radiocontraste. A alcalinização da urina pode ser eficaz para o tratamento agudo dos cálculos ureterais de ácido úrico, mas estes não são tão comuns quanto os cálculos compostos por cálcio. Fluidos intravenosos são rotineiramente administrados com o propósito de aumentar o fluxo ureteral e a probabilidade de que o cálculo seja eliminado, mas o estado de hidratação apresenta pouco impacto. [3] Manutenção da hidratação intravenosa, por exemplo, salina com dextrose a 50-75 mL/hora, é razoável para os pacientes que não são capazes de ingerir líquidos por via oral.

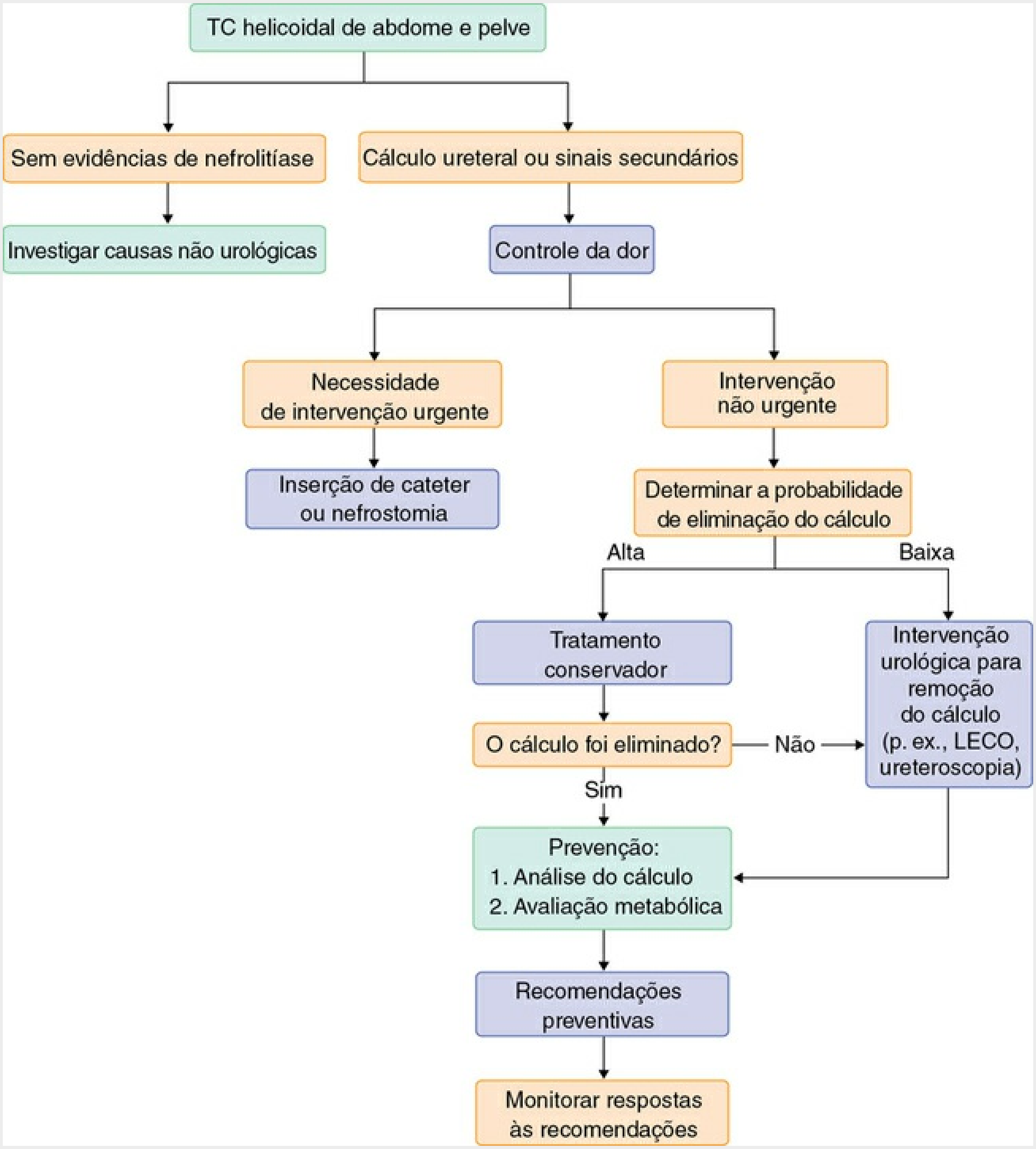

FIGURA 128-3 Algoritmo para avaliação de suspeita de cólica renal. LECO = litotripsia com ondas de choque extracorpórea.

Os pacientes não precisam ser internados se puderem tolerar a ingestão oral de analgésicos, mas devem ser instruídos a retornar ao hospital se apresentarem febre ou dor incontrolável. Um urologista deve estar a postos se houver suspeita de infecção, se o paciente tem dor persistente ou incontrolável, se o cálculo não foi eliminado dentro de uma semana, se o extravasamento urinário é detectado por imagem, se houver alto grau de obstrução ou se o paciente tem apenas um rim ou se se trata de uma mulher grávida. Para cálculos na parte distal do ureter, a meta-análise sugere que bloqueadores de canais de cálcio oral (p. ex., nifedipina, 30 mg, liberação diária lenta) ou α-bloqueadores (p. ex., tamsulosina, 0,4 mg diários) administrados por mais de 28 dias podem aumentar a taxa de passagem espontânea do cálculo em 65%. [4]

Terapia Cirúrgica

A maioria dos urologistas costuma esperar vários dias antes de realizar uma intervenção, a não ser que haja evidências de infecção no trato urinário, baixa probabilidade de eliminação espontânea do cálculo (p. ex., cálculo >6 mm, presença de anomalia anatômica) ou dor intratável. O alívio da obstrução é crítico. Um cateter ureteral (duplo J) pode ser inserido por via cistoscópica, mas, para isso, é necessário anestesiar o paciente. Embora o cateter possa ser bastante desconfortável e causar hematúria macroscópica, pode ajudar na eliminação do cálculo.

A abordagem utilizada para a remoção do cálculo é determinada por seu tamanho, sua localização e sua composição; pela anatomia do trato urinário; pela disponibilidade das tecnologias; e pela experiência do urologista. A abordagem menos invasiva é a litotripsia por ondas de choque extracorpórea (LECO). O procedimento LECO usa ondas de choque que são geradas do lado de fora do corpo e são dirigidas ao cálculo usando fluoroscopia ou ultrassom. As ondas de choque fragmentam as pedras em pedaços menores que podem migrar mais facilmente. A força das ondas de choque, que é determinada pelo modelo da máquina de litotritor utilizado, determina o tipo de anestesia necessário. A abordagem menos invasiva é a LECO, que pode ser usada nos quadros agudos, [5] mas sua taxa de sucesso depende do tamanho, da localização e da composição do cálculo. A remoção cistoscópica do cálculo, tanto por remoção com pinça de extração (tipo *basket*) quanto por fragmentação, é mais invasiva do que a LECO, mas apresenta maior taxa de sucesso, principalmente nos quadros onde há cálculos ureterais, e é tão boa quanto a LECO para remover do polo inferior cálculos que tenham menos de 1 cm de diâmetro. [6] A nefrolitotomia percutânea é a técnica com maior probabilidade de manter pacientes livres de cálculos, mas é mais invasiva do que os métodos cistoscópicos Essas novas abordagens endoscópicas virtualmente eliminaram a necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos abertos, como a ureterolitotomia e a pielolitotomia.

Cálculos Renais Assintomáticos

Com o maior uso das técnicas de diagnóstico por imagem, mais cálculos incidentais são encontrados. Ainda não foi estabelecida qual é a melhor abordagem para o tratamento dos cálculos renais assintomáticos. Quase 50% dos indivíduos com cálculos assintomáticos radiologicamente documentados passarão a apresentar sintomas em um período de 5 anos. A maioria dos urologistas não considera a remoção de cálculos de tamanho igual ou inferior a 6 mm. Quando os cálculos possuem mais de 10 mm, muitos recomendam a “litotripsia profilática”, mas não há dados que embasem essa escolha.

Cálculos de Estruvita

A remoção completa dos cálculos de estruvita só é conseguida por meio de intervenções cirúrgicas. Uma combinação entre a nefrolitotomia percutânea e a litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) é recomendada. O uso prolongado de antibióticos, como única abordagem terapêutica, pode diminuir o

crescimento dos cristais, mas apenas em raras ocasiões erradica a infecção. Embora o ácido aceto-hidroxâmico iniba a urease bacteriana, raramente é utilizado, já que está associado à ocorrência de efeitos colaterais frequentes e graves.

Prevenção

Avaliação após a Ocorrência de um Primeiro Cálculo

A anamnese completa deve incluir informações a respeito da trajetória e da gravidade de todos os episódios de cálculos, dos exames anteriores (para distinguir os eventos relacionados à eliminação dos cálculos da formação real de novos cálculos), dos tratamentos prévios, das intervenções cirúrgicas, da ocorrência de infecções no trato urinário, de doença ou cirurgia intestinal, de diarreias ou do uso abusivo de laxantes, do histórico familiar de nefrolitíase e da existência de sinais ou sintomas sugestivos de hiperparatireoidismo (Capítulo 253). Além disso, devem ser coletadas informações a respeito da dieta consumida e da ingestão de vitaminas (p. ex., C e D), minerais e outros suplementos, bem como de medicamentos (p. ex., inibidores da anidrase carbônica, diuréticos). O acompanhamento deve incluir avaliações clínicas e laboratoriais adequadas à identificação das anomalias e à predição da probabilidade de recorrência. Os aconselhamentos devem ser dados apenas após o término da avaliação; os pacientes devem ser encorajados a manter seus hábitos alimentares normais até o fim dos exames laboratoriais.

Avaliação Metabólica

Todos os esforços devem ser empreendidos para recuperar o cálculo eliminado ou removido, que deve ser analisado por modernos métodos cristalográficos. Tanto nos pacientes que apresentam nefrolitíase pela primeira vez quanto naqueles em que os episódios são recorrentes (Tabela 128-2) a avaliação metabólica é a mesma e deve incluir um perfil bioquímico sérico e duas coletas de urina de 24 horas (dada a grande variabilidade diária na composição da urina).

Tabela 128-2

Avaliação do laboratório

Urinálise local	Medir o pH e examinar o sedimento para RBC, WBC e cristais
Coleta de urina 24 horas	Realizar pelo menos duas com valores de referência; medir volume total, cálcio, oxalato, citrato, ácido úrico, sódio, potássio e creatinina
	Caso o pacientes tenha cálculos de cistina, também medir a cistina
Sangue	Eletrólitos, cálcio, fósforo, BUN, creatinina
	Se o cálcio da urina ou o cálcio sérico for elevado, então meça o PTH; se o PTH for elevado, meça 25-hidroxivitamina D para descartar hiperparatireoidismo secundário
	Caso haja histórico da gota ou se suspeite do uso de tiazídicos, meça o ácido úrico sérico
	Caso haja histórico de cálculos de cistina, testes da função do CBC e do fígado devem ser realizados antes de iniciar a tiopronina

BUN = nitrogênio ureico no sangue; CBC = hemograma completo; PTH = hormônio da paratireoide; RBC = eritrócitos; WBC = leucócitos.

Os exames de sangue devem incluir a mensuração das concentrações de creatinina, cálcio, fósforo, albumina, ácido úrico, potássio e CO_2 total. A medição do nível plasmático de hormônio da paratireoide é recomendada, se os níveis séricos de cálcio ou urina forem elevados.

Os exames de urina de 24 horas devem ser realizados pelo menos seis semanas após um episódio de nefrolitíase para garantir que os pacientes tenham retornado à sua alimentação normal, já que a excreção de muitos fatores depende de sua ingestão alimentar recente. Nas amostras de urina de 24 horas devem ser mensurados o volume urinário total e as concentrações de cálcio, oxalato, ácido úrico, citrato e creatinina. O sedimento urinário, obtido de uma amostra fresca, deve ser examinado quanto à presença de cristalúria.

A composição da urina de 24 horas fornece importantes informações prognósticas e direciona as recomendações para a prevenção dos cálculos. Tradicionalmente, os pacientes têm sido caracterizados como "normais" ou "anormais" quanto ao aumento da excreção de substâncias litogênicas. Em primeiro lugar, os valores mensurados dos fatores urinários são variáveis contínuas; assim, a dicotomia entre "normal" e "anormal" é um tanto quanto artificial e potencialmente enganadora. Além disso, a formação de cálculos é uma doença de *concentração*, não apenas decorrente de quantidades absolutas. Embora um paciente possa apresentar uma quantidade "normal" de cálcio na urina, se o volume urinário for baixo a concentração do mineral será anormalmente alta.

Pacientes com hipercalciúria podem ser divididos em três tipos: hipercalciúria *absortiva* (absorção de cálcio gastrointestinal elevada), hipercalciúria *reabsortiva* (reabsorção óssea elevada) ou hipercalciúria *renal*. No entanto, uma proporção substancial de pacientes não se enquadra em uma categoria, a classificação de um indivíduo pode variar ao longo do tempo, a densidade mineral óssea baixa pode não ser casualmente relacionada à formação de cálculos e esta abordagem classificatória raramente afeta a terapia.

Todos os cálculos

Modificação Alimentar

A crescente prevalência observada da nefrolitíase e o impacto fisiológico dos fatores alimentares têm chamado a atenção para o papel da alimentação na formação de cálculos (Tabela 128-3). Além disso, as fortes associações encontradas em estudos prospectivos entre a dieta e a formação inicial de cálculos (já discutidas) sugerem que os fatores alimentares desempenham um importante papel no processo.

Tabela 128-3

Prescrição alimentar para prevenção de cálculos de cálcio de acordo com fatores de risco urinários

ANORMALIDADE URINÁRIA	MUDANÇA DIETÉTICA
Cálcio elevado	Dieta com ingestão adequada de cálcio
	Reduzir o consumo de proteínas de origem animal (5-7 porções de carne, peixe ou aves por semana)
	Reduzir o consumo de sódio <2,4 g/dia
	Reduzir o consumo de sacarose
Ácido úrico elevado	Reduzir o consumo de purina
Oxalato elevado	Evitar alimentos com altas doses de oxalato
	Evitar suplementos de vitamina C
	Dieta com ingestão adequada de cálcio
Baixo citrato	Aumentar o consumo de frutas e vegetais
	Reduzir o consumo de proteínas de origem animal não derivadas do leite
Volume baixo	Aumentar a ingestão total de líquidos para manter o volume de urina >2 L/dia

Taylor EN, Curhan GC. Prescrição de dieta e fluidos para doença de cálculos. *Kidney Int.* 2006;70:835-839.

Ingestão de Líquidos

A formação de cálculos é fortemente influenciada pela concentração urinária, logo o risco de formação de cálculos diminui com o aumento do débito urinário. De forma geral, os pacientes devem ser encorajados a beber líquidos suficientes para a produção de mais de 2 L de urina por dia.

Medidas Alimentares

Cálculos de Cálcio

O tópico mais controverso da intervenção alimentar nos pacientes com nefrolitíase é a ingestão de cálcio. Uma dieta com baixos teores de cálcio é normalmente recomendada de forma inadequada, apesar da evidência de que uma dieta pobre em cálcio pode, na realidade, ser *prejudicial*, por aumentar a absorção de oxalato no intestino, induzir um

balanço negativo de cálcio e perda mineral óssea. Por exemplo, em um estudo aleatório em homens com hipercalciúria e cálculos de oxalato de cálcio, uma dieta contendo 1.200 mg de cálcio, com uma baixa ingestão de sódio e proteína animal, reduziu significativamente a formação de cálculos, comparada a uma dieta com baixos teores de cálcio (400 mg ao dia). [7] O papel protetor da dieta de ingestão de cálcio adequada não se estende a suplementos de cálcio, os quais não apresentam efeito e podem aumentar ligeiramente o risco de formação de cálculos, e uma ingestão muito alta de cálcio (>2 a 3 g/dia) não deve ser incentivada. Mesmo que a biodisponibilidade de cálcio seja a mesma em laticínios e suplementos de cálcio, é possível que produtos derivados do leite, fonte principal de dieta à base de cálcio, contenham algum fator de proteção não identificado.

Outros Fatores Alimentares

A restrição ao consumo de proteínas de origem animal não derivadas do leite (p. ex., carne, frango, frutos do mar) é uma opção razoável e pode aumentar a excreção urinária de citrato e diminuir a de ácido úrico e de cálcio. Nos pacientes em que a excreção de oxalato é alta, sua restrição dietética pode ser benéfica. Dados completos e confiáveis sobre o oxalato de muitos alimentos comumente consumidos estão disponíveis agora (https://regepi.bwh.harvard.edu/health/Oxalate/files). O espinafre deve ser evitado em razão de ser o alimento que possui o teor mais alto de oxalato. A redução da ingestão de sódio para níveis menores que 3 g/dia pode diminuir a excreção urinária de cálcio concomitante e obrigatória e ser particularmente importante nos pacientes que recebam tiazídicos. Já a ingestão de sacarose, a qual pode aumentar a excreção urinária de cálcio, deve ser minimizada. Por outro lado, o consumo de alimentos ricos em potássio deve ser encorajado. As recomendações dietéticas devem ser feitas de acordo com os resultados obtidos no perfil bioquímico urinário, e seu impacto deve ser monitorado por análises repetidas das coletas de urina.

Cálculos de Ácido Úrico

O papel principal do tratamento para prevenir cálculos de ácido úrico é o de aumentar o pH da urina por meio de modificação alimentar, que deve focar na redução da produção de ácido, reduzindo a ingestão de carne animal e aumentando o consumo de alimentos ricos em álcali, especialmente frutas e vegetais. Caso a modificação alimentar não tenha êxito, a alcalinização com bicarbonato oral, tipicamente em torno de 20 a 30 mEq três vezes ao dia, ou com um precursor de bicarbonato (p. ex., citrato de potássio, 20 a 30 mEq três vezes ao dia), deve ser iniciada. A meta de pH é de 6 a 7 ao decorrer do dia e noite. O consumo de álcali de 3 a 4 vezes ao dia é tipicamente necessário para combinar com a produção de ácido endógena de aproximadamente 1 mEq/kg por 24 horas. Porém, deve-se evitar que o pH urinário fique acima de 7, para minimizar a possibilidade de indução da cristalização do fosfato de cálcio. Nos pacientes que não respondem à alcalinização, o tratamento com alopurinol (em doses de 100 a 300 mg/dia) deve ser instituído.

Cálculos de Cistina

A quantidade total de cistina excretada não pode ser modificada com facilidade. Assim, o

tratamento desses cálculos é direcionado à diminuição da concentração urinária de cistina a valores abaixo de seu limiar de solubilidade. A primeira abordagem é o aumento de volume urinário, contudo alguns pacientes precisariam de mais que 4 L de urina por dia, o que é impraticável. A elevação do pH urinário acima de 7,5 usando álcali oral, como 20 a 30 mEq de citrato de potássio duas vezes ao dia, aumenta discretamente a solubilidade da cistina, porém é difícil manter tal pH por longos períodos. Tiopronina 300 mg oralmente, três vezes ao dia, irá ligar a cistina e reduzir a supersaturação da urina. Embora os efeitos colaterais sejam comuns, a tiopronina é a terapia de primeira linha em pacientes com formação de cálculos de cistina recorrentes devido à falta de alternativas.

Prevenção Medicamentosa

Embora a nefrolitíase seja uma doença comum, poucos ensaios bem projetados, prospectivos duplo-cegos e controlados têm sido conduzidos. Os medicamentos atualmente disponíveis podem melhorar o perfil químico da urina, mas não curam a anomalia de base. Assim, a decisão de iniciar a medicação exige a consideração de eficácia, efeitos colaterais, custo e aderência do paciente. Certamente, se uma nova formação de cálculo ocorrer apesar das recomendações dietéticas, a medicação deve ser prescrita. Se as concentrações urinárias de cálcio forem elevadas, recomenda-se a administração de um diurético da classe dos tiazídicos. Nos pacientes em que a hipocitratúria ou a hiperuricosúria são os únicos achados, o citrato de potássio e o alopurinol, respectivamente, podem ser utilizados. Infelizmente, a duração otimizada do tratamento não é clara, e a adesão a longo prazo continua a ser de qualidade inferior.

Tiazídicos

Os diuréticos da classe dos tiazídicos, como a hidroclorotiazida e a clortalidona, aumentam a reabsorção de cálcio no túbulo contornado proximal e no túbulo distal e efetivamente diminuem a excreção urinária de cálcio em 20 a 50%. Em alguns pacientes, os níveis urinários de cálcio podem aumentar após um ano, apesar da aderência ao tratamento. Os tiazídicos também podem aumentar o conteúdo mineral ósseo. Há cerca de 30 anos, dois testes mostraram que os tiazídicos reduzem o risco de recorrência da cálculos de oxalato de cálcio em pacientes de outra forma não classificados. As doses necessárias para a redução da excreção urinária de cálcio (25 a 100 mg/dia) são mais altas do que as utilizadas no tratamento da hipertensão. Efeitos colaterais são relatados em 8 a 35% dos pacientes. A hipocalemia induzida pelos tiazídicos pode ser tratada com o citrato de potássio (20 mEq por dia) ou a amilorida (2,5 a 5,0 mg por dia). Dado seu potencial de precipitação, a administração de triantereno a esses pacientes deve ser evitada. A indapamida (2,5 mg por dia), embora não seja estritamente um tiazídico, também reduz a excreção urinária de cálcio. O monitoramento da resposta de cálcio na urina com ajuste de dose subsequente é recomendado.

Alopurinol

Alopurinol (300 mg por dia) pode reduzir a excreção urinária de ácido úrico em até 50%, e foi demonstrada 25 anos atrás a redução da recorrência de litíase em indivíduos com hiperuricosúria e cálculos de oxalato de cálcio. Em pacientes sem hipericosúria, o alopurinol não apresenta benefícios em comparação ao placebo.

Citrato de Potássio

A alcalinização sistêmica com bicarbonato (normalmente 30 mEq duas vezes ao dia) ou citrato (normalmente 30 mEq duas vezes ao dia) diminui a excreção urinária de citrato. O sal mais comumente usado é o citrato de potássio, que evita o efeito calciúrico de uma sobrecarga de sódio e restaura qualquer deficiência de potássio. A suplementação de citrato reduz os cálculos de oxalato de cálcio recorrentes em comparação ao placebo, mas a adesão à dosagem prescrita é subótima. [8]

Magnésio

O magnésio disponível em suplementos para ingestão oral pode reduzir o risco de formação de cálculos graças à formação de complexos solúveis com o oxalato no intestino e na urina. Porém, em um ensaio duplo-cego de três anos de duração o magnésio não foi mais eficaz do que o placebo. Assim, o papel da suplementação com magnésio continua incerto.

Outros Cálculos Geniturinários

Os cálculos podem se formar em outras partes do trato geniturinário, incluindo a bexiga e, raramente, a próstata. Nos Estados Unidos, o tipo mais comum de cálculo na bexiga é o de ácido úrico. Cálculos vesicais são muito mais comuns em homens porque os principais fatores de risco são estase urinária, obstrução da saída da bexiga e um pH da urina persistentemente baixo. Tal como acontece com cálculos de ácido úrico que se formam no rim, a hiperuricosúria não está sempre presente, mas o pH baixo da urina reduz dramaticamente a solubilidade do ácido úrico na urina. Pacientes com cálculos na bexiga costumam expeli-los frequentemente, às vezes diariamente. Os cálculos podem variar em tamanho de grãos de "areia" ou "cascalho" a vários centímetros. Cálculos de tamanho suficiente são caracteristicamente redondos, devido ao movimento que pode ocorrer na bexiga. Cálculos renais não causam cólica, mas podem causar retenção urinária aguda parcial ou completa devido à obstrução da uretra. A taxa de formação pode ser dramaticamente reduzida ou mesmo interrompida através da otimização das medicações ou cirurgicamente (Capítulo 131).

Grau A

1. Lindqvist, K., Hellstrom, M., Holmberg, G., et al. Immediate versus deferred radiological investigation after acute renal colic: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol*. 2006; 40:119–124.
2. Holdgate, A., Pollock, T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*.

2004; 328:1401.
3. Springhart, W. P., Marguet, C. G., Sur, R. L., et al. Forced versus minimal intravenous hydration in the management of acute renal colic: a randomized trial. *J Endourol*. 2006; 20:713–716.
4. Hollingsworth, J. M., Rogers, M. A.M., Kaufman, S. R., et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet*. 2006; 368:1171–1179.
5. Kravchick, S., Bunkin, I., Stepnov, E., et al. Emergency extracorporeal shockwave lithotripsy for acute renal colic caused by upper urinary-tract stones. *J Endourol*. 2005; 19:1–4.
6. Pearle, M. S., Lingeman, J. E., Leveillee, R., et al. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. *J Urol*. 2005; 173:2005–2009.
7. Borghi, L., Schianchi, T., Meschi, T., et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002; 346:77–84.
8. Ettinger, B., Pak, C. Y., Citron, J. T., et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*. 1997; 158:2069–2073.

Leituras sugeridas

Kenny, J. E., Goldfarb, D. S. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12:125–129. *Análise.*

Moe, O. W., Pearle, M. S., Sakhaee, K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int*. 2011; 79:385–392. *Análise abrangente.*

Worcester, E. M., Coe, F. L. Calcium kidney stones. *N Engl J Med*. 2010; 363:954–963. *Análise clínica.*

No Brasil

Segundo fontes do Data-SUS (compilados por Schor), o número de internações hospitalares em decorrência de urolitíase no Brasil aumentou de 2.000 a 3.000/mês (em 1996) para 6.000 a 7.000/mês (em 2006). Em 2006, houve mais hospitalizações durante o verão (7.000/mês) do que durante o inverno (6.000/mês). Foi observado também um maior número de internações ao longo do ano no Sudeste do Brasil (2.500 a 3.500/mês), seguido pelas regiões Nordeste e Sul (1.000 a 1.200/mês). Este achado talvez possa ser atribuído a uma maior população ou a melhores registros na primeira região. Em um estudo multicêntrico conduzido no Brasil, em 1994, envolvendo 1.320 pacientes distribuídos em 11 centros de oito estados brasileiros, detectou-se uma grande variação na distribuição de distúrbios metabólicos (hipercalciúria, hipocitratúria, hiperexcreção de ácido úrico e infecção do trato urinário) entre São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Bahia, Alagoas, Pernambuco, Paraná e Rio Grande do Sul. A hipercalciúria e a hipocitratúria foram os distúrbios metabólicos mais frequentemente

encontrados em quase todas as regiões.

Bibliografia

Disponível em: http://www.datasus.gov.br. Acessado em 25/04/2009.

Heilberg, et al. *Urolithiasis, Pak, Resnick e Preminger*. EUA: Millet the Printer; 1996. [498-499].

Doenças císticas do rim

M. Amin Arnaout

Definição e epidemiologia

O termo *doenças císticas renais* se refere a um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários e adquiridos, caracterizados pela presença de cistos renais unilaterais ou bilaterais. Quando adquiridos isoladamente ou em números pequenos, na ausência de qualquer outra doença, os cistos renais são denominados *cistos simples*, que estão presentes em aproximadamente 50% dos indivíduos com mais de 40 anos, geralmente são não loculados e tendem a fazer protrusão da superfície renal (Fig. 129-1). Por outro lado, as *doenças renais policísticas* (DRPs) constituem um grupo clinicamente importante de distúrbios geneticamente mediados, que se caracterizam por cistos renais bilaterais proeminentes e em expansão. As DRPs são classificadas como dominantes, recessivas ou ligadas ao X, com base em seu padrão de herança. A DRP autossômica dominante (DRPAD), com uma taxa de prevalência entre 1:400 e 1:1.000, constitui a doença monogênica mais comum em seres humanos, sendo responsável por cerca de 10% de todos os casos de doença renal em fase terminal (DRT) nos Estados Unidos. A DRPAD se desenvolve de acordo com a idade, afetando principalmente os adultos. Por outro lado, a DRPAR é um distúrbio infantil relativamente raro, que ocorre em cada 1:6.000 a 1:50.000 nascimentos vivos. Os cistos renais também são observados em diversas outras doenças renais hereditárias raras e em várias DRPs sindrômicas (Tabela 129-1). Em seu conjunto, as DRT hereditárias em geral acometem igualmente ambos os sexos e todas as raças e, apenas nos Estados Unidos, estão associadas a um custo médico anual de mais de US$1 bilhão. A *doença renal cística adquirida* (DRCA) se refere aos múltiplos cistos renais bilaterais que se desenvolvem em pacientes que já apresentam doença renal. Os cistos ocorrem em 90% dos pacientes submetidos à terapia de substituição renal por oito anos ou mais e estão associados a uma taxa elevada de carcinoma de células renais (CCR).

Tabela 129-1

Comparação das características clÍnicas de doenças renais císticas

DOENÇA	HEREDITARIEDADE	FREQUÊNCIA	PRODUTO GENÉTICO	IDADE NO INÍCIO	ORIGEM DO CISTO	RENOMEGALIA	CAUSA DA DRT
DRPAD	PA	1 : 400–1.000	Policistina-1 Policistina-2	20 e 30 anos	Em qualquer lugar (incluindo	Sim	Sim

					cápsula de Bowman)		
DRPAR	AR	1 : 6.000–10.000	Fibrocistina/poliductina	Primeiro ano de vida	Néfron distal, CD	Sim	Sim
DRCA	Não	90% de pacientes com DRT aos 8 anos	Nenhum[*]	Anos após o apare-cimento da DRT	Túbulos proximais e distais	Raramente	Não
Cistos simples	Não	50% naqueles com mais de 40 anos de idade	Nenhum[*]	Maioridade	Em qualquer lugar (geralmente cortical)	Não	Não
Nefronoftise	AR	1 : 80.000	Nefrocistinas (NPHP1–9)	Maioridade ou adolescência	TCD medular	Não	Sim
DRCM	AD	Rara	Uromodulina, outros	Maioridade	TCD medular	Não	Sim
REM	Não	1 : 5.000–20.000	Nenhum[*]	30s	DC medular	Não	Não
Esclerose tuberosa	AD	1 : 10.000	Hamartina (TSC1), tuberina (TSC2)	Infância	Alça de Henle, TCD	Raramente	Raramente
Síndrome de VHL	AD	1 : 40.000	Proteína VHL	20s	Néfrons corticais	Raramente	Raramente
Síndrome orofaciodigital 1	XD	1 : 250.000	Proteína OFD1	Infância ou maioridade	Glomérulos renais	Raramente	Sim
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	1 : 65.000–160.000	BBS 1-14	Maioridade	Cálices renais	Raramente	Sim

DRCA = doença renal cística adquirida; AD = autossômica dominante; DRPAD = doença renal policística autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; DRPAR = doença renal policística autossômica recessiva; DC = ducto coletor; SNC = sistema nervoso central; TCD = túbulo contorcido distal; DRT = doença renal em fase terminal; DRCM = doença renal cística medular; REM = rim esponjoso medular; ITU = infecção do trato urinário; VHL = von Hippel-Lindau; XD = ligado ao X dominante.

*Nenhuma suscetibilidade genética conhecida.

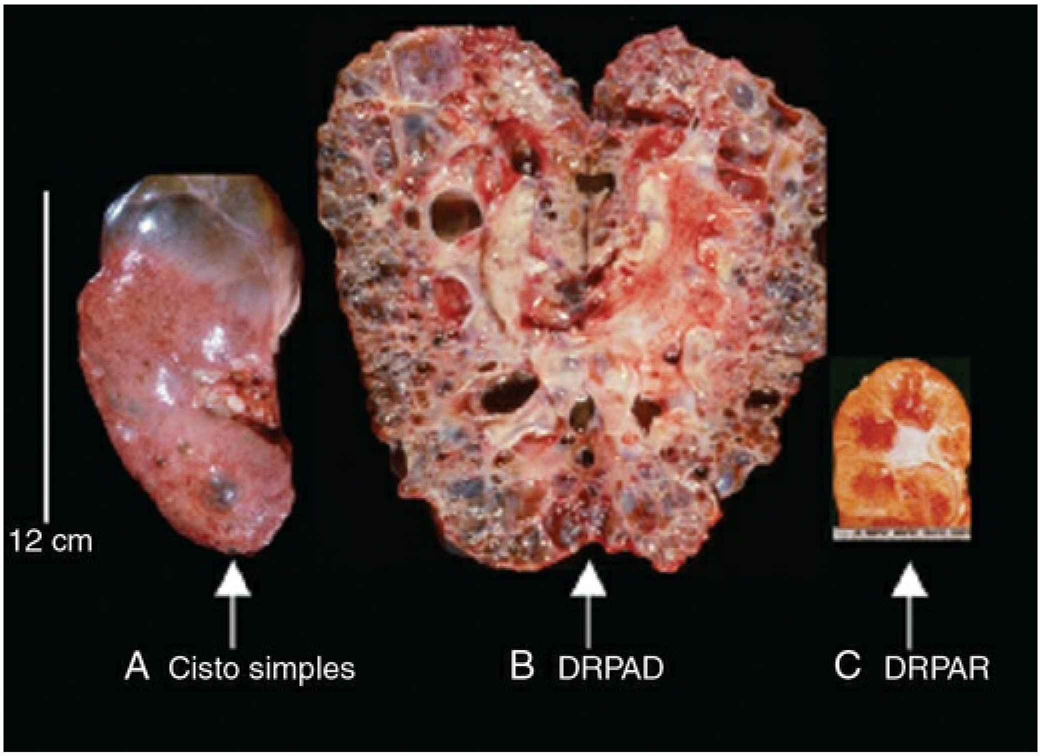

FIGURA 129-1 Patologia macroscópica de doenças renais císticas secionadas. **A**, Fotografia de um rim com múltiplos cistos simples. Os cistos incham a partir da superfície de um rim de tamanho normal. **B**, Seção transversal sagital de um rim de um adulto com doença renal policística autossômica dominante (DRPAD). Múltiplos cistos macroscópicos resultaram no aumento do rim, porém ainda reniforme (observe a evidência de hemorragia prévia dentro de alguns dos cistos). **C**, Seção transversal sagital de um segmento renal de um neonato com doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR). O rim está aumentado, com numerosos pequenos cistos. (Cortesia do Dr. Robert Colvin, Massachusetts General Hospital.)

Doença renal policística autossômica dominante

Fisiopatologia

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é um distúrbio sistêmico caracterizado pela formação de cistos em múltiplos órgãos, incluindo rins, outros órgãos ductais e o sistema cardiovascular. Os cistos renais se originam como protuberâncias de túbulos e podem afetar qualquer parte do néfron, com até 1% de néfrons envolvidos. As evaginações aumentam e, por fim, se separam dos túbulos a partir dos quais surgiram, produzindo cistos (Fig. 129-2). A expansão dos cistos é causada pela proliferação das

células de revestimento de cisto, pela secreção de fluidos que ultrapassam a absorção e pelo remodelamento da matriz extracelular. Os rins se tornam maciçamente aumentados.

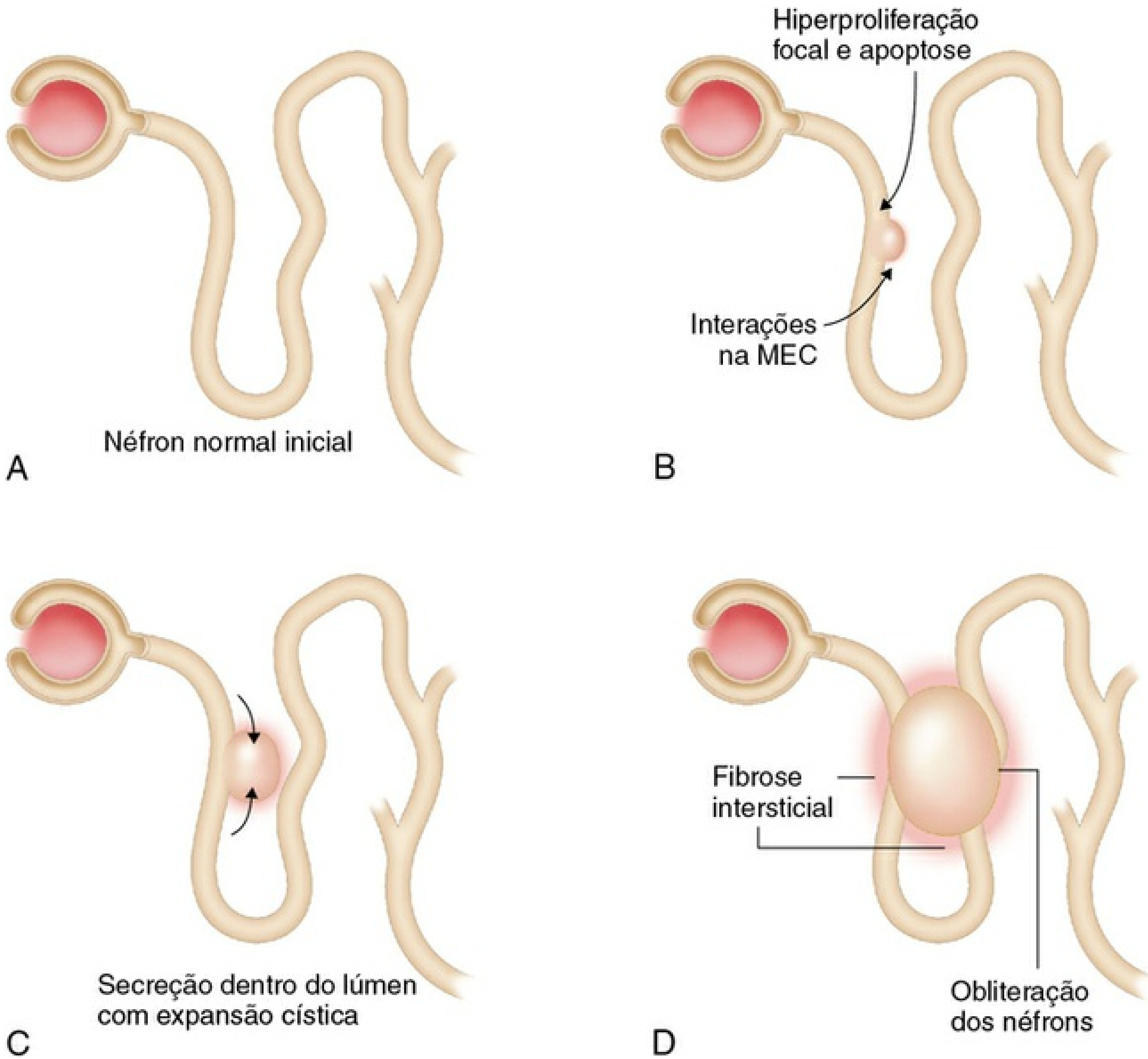

FIGURA 129-2 **A** a **D,** Etapas envolvidas na formação de cistos na doença renal policística autossômica dominante. Observe que esse processo ocorre centenas ou milhares de vezes durante o histórico natural da doença. MEC = matriz extracelular.

Genética

As mutações heterogêneas em pelo menos dois genes, *PKD1* e *PKD2,* causam a DRPAD. As mutações no gene *PKD1* são responsáveis por aproximadamente 85% dos casos de DRPAD. As mutações heterogêneas em *PKD2* contribuem para um adicional de 10 a 15% dos casos. O aparecimento e a gravidade da doença são notavelmente afetados pelo estágio de desenvolvimento em que a inativação gênica ocorre. Em uma minoria de casos de DRPAD não existem mutações demonstráveis em *PKD1* ou *PKD2*, sugerindo que um terceiro gene possa estar envolvido.

O *PKD1* tem 54 kb de comprimento e está localizado no cromossomo 16p13.3, adjacente ao gene da esclerose tuberosa 2 (*TSC2*). *PKD1* apresenta 46 éxons, gera um

transcrito de 14 kb e codifica uma proteína de 4.302 resíduos chamada policistina-1, o primeiro membro descrito de um grupo de expansão de policistinas. A região 5′ do *PKD1* humano (para éxon 33) é replicada no mesmo cromossomo, resultando em aproximadamente seis cópias de pseudogenes semelhantes ao *PKD1*, que devem ser diferenciadas do gene *PKD1* na análise mutacional direta. Até o momento, mais de 330 mutações truncadas foram identificadas em todo o gene, porém especialmente na metade da região 3′. As mutações na metade da região 5′ do gene estão associadas à doença mais grave, com apenas 19% dos pacientes mantendo função renal adequada aos 60 anos de idade (em comparação com 40% daqueles com mutações na região 3′), e elas são provavelmente associadas a aneurismas intracerebrais.

O gene de 68 kb *PKD2* está localizado no cromossomo 4q13-23, transcreve 15 éxons e gera um transcrito de 5 kb, que codifica uma proteína de 968 resíduos chamada policistina-2. Foram identificadas 95 mutações heterogêneas no *PKD2* até o momento.

A grande variabilidade intrafamiliar no aparecimento e na gravidade da DRPAD pode ser causada pela herança bilineal de alelos mutantes de *PKD1* e *PKD2* ou de variantes hipomórficas em ambos os genes. O mosaicismo em um dos pais no qual uma nova mutação tenha surgido pode resultar em um irmão com a doença, enquanto um outro não a apresenta, apesar de compartilhar o mesmo haplótipo hereditário no gene *PKD*. As mutações concomitantes que afetam outros genes também podem resultar em DRPAD na infância. Como os cistos aparecem a partir de um pequeno número de néfrons, a inativação somática do alelo normal tem sido proposta como o principal mecanismo da doença. A haploinsuficiência de *PKD1* ou *PKD2* e os efeitos da dose gênica estão associados a uma alta frequência de instabilidade genômica, que provavelmente aumenta a incidência do segundo evento somático na DRPAD. A instabilidade genômica também pode explicar o aumento da taxa de apoptose e a baixa incidência de carcinoma de células renais nesta doença.

Patogênese

A policistina-1 compreende um grande ectodomínio modular extracelular, seguida de um segmento transmembranar de 11 passes e uma curta extremidade carboxiterminal citoplasmática (E-Fig. 129-1). O ectodomínio de policistina-1 contém múltiplas sequências funcionais, sugerindo um papel na adesão célula-célula e/ou célula-matriz. A policistina-2 apresenta extremidades aminoterminal e carboxiterminal citoplasmáticas e segmento de seis membranas que atua como canal iônico permeável a cálcio dependente de voltagem e não seletivo. Seu segmento transmembrana carrega uma semelhança topológica e sequencial ao segmento de seis transmembranas carboxiterminais de policistina-1. Os domínios helicoidais com o carboxiterminal de policistina-1 e policistina-2 interagem para estabilizar a atividade do canal de policistina-2 e facilitam sua translocação para a membrana plasmática. Além disso, a policistina-1 interage com filamentos intermediários, E-caderina, proteínas de adesão focal, β-catenina e tuberina. A policistina-1 e a policistina-2 também interagem com uma série de outras proteínas, e cada uma dessas interações poderia atuar como um modificador das funções das policistinas.

A policistina-1 e a policistina-2 são amplamente expressas nos tecidos, com alguma sobreposição compatível com sua interação direta. A policistina-1 é encontrada em vários sítios da membrana, incluindo junções aderentes, desmossomos e adesões focais, cílios primários e vesículas intracelulares. A policistina-2 também é encontrada nos cílios primários, assim como na membrana basolateral, no retículo endoplasmático, no centrossoma e nos fusos mitóticos nas células em divisão. Tanto a policistina-1 quanto a policistina-2 também são encontradas em vesículas urinárias. Os níveis de expressão de policistina-1 são mais altos em tecido fetal e declinam progressivamente a partir de então, enquanto os níveis de policistina-2 são mantidos ao longo do desenvolvimento.

Formação de Cistos

Tanto a policistina-1 quanto a policistina-2 se localizam nos cílios primários, que são encontrados na superfície apical de todas as células renais, exceto nas células intercaladas. O cílio primário consiste em um axonema composto por nove pares microtubulares envoltos por uma membrana celular. Ele é montado durante a interfase do centríolo mãe (corpo basal), que serve como um centro de organização dos microtúbulos logo abaixo da membrana plasmática. As fibras de transição associadas ao corpo basal regulam a entrada e a saída de proteínas dentro do cílio. Visto que a divisão celular requer ambos os centríolos para formar o fuso mitótico, a célula é incapaz de se dividir até que seu cílio seja reabsorvido, ligando a integridade estrutural do cílio à regulação do ciclo celular. Um cílio mecanossensível é normalmente defletido pelo fluxo tubular de urina, ativando a policistina-1 e a policistina-2 mediadas pelo influxo de cálcio, que é amplificado pelo cálcio liberado das reservas internas. A tradução deste processo para a regulação do diâmetro de tubo (formação de cisto) ainda não está esclarecida. Alguns propõem que o influxo de cálcio através dos cílios primários normais favorece a via Wnt não canônica (também conhecida como polaridade celular planar) sobre a via Wnt canônica mitogênica (dependente de β-catenina), mantendo a polaridade celular e suprimindo a proliferação. A polaridade celular planar une o movimento de células polarizadas e a divisão celular para um controle apropriado do tamanho de diâmetro do tubo durante o alongamento do tubo. A perda de policistina-1 e policistina-2 interrompe essa ligação estrutural, causando os cistos.

A regulação do influxo de cálcio pela policistina-1 e pela policistina-2 pode não ser restrita para o cílio. Por exemplo, a sinalização da policistina também ativa a via JAK/STAT. O influxo de cálcio mediado pela policistina-1 e pela policistina-2 suprime a sinalização intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) por meio da inibição da adenilato ciclase cAMP e da estimulação da fosfodiesterase (E-Fig. 129-2). A perda do sinal de cálcio da policistina-1 e da policistina-2 pode levar à formação de cAMP, promovendo a proliferação celular.

Manifestações clínicas

A DRPAD se caracteriza-se por uma apresentação altamente variável, até mesmo dentro das famílias acometidas. As características clínicas da DRPAD associada à *PKD2* são indistinguíveis da doença associada à PKD1. Entretanto, a doença associada à *PKD2* é

mais leve, com uma média maior na idade do aparecimento – 74 anos em comparação com 54 anos para a doença associada à *PKD1* – devido ao desenvolvimento de menos cistos em uma idade precoce, em vez de uma menor taxa de crescimento do cisto.

Apesar de uma penetrância estimada em 100% aos 90 anos de idade, o diagnóstico clínico de DRPAD é estabelecido em apenas metade dos indivíduos com mutações heterozigotas em *PKD1* ou *PKD2*. Dentre esses pacientes, a maioria apresenta sintomas atribuíveis à doença renal cística na terceira ou na quarta década de vida. Todavia, a DRPAD pode se desenvolver em qualquer idade, incluindo a infância, e pode possuir uma apresentação não renal. A renomegalia pode predominar no quadro clínico, com distensão abdominal, desconforto ou dor; no entanto, a renomegalia também pode ser descoberta de modo incidental ao exame físico ou após exames de imagem do abdome.

A nictúria, um dos sinais mais precoces de função renal anormal na DRPAD, reflete o comprometimento precoce da concentração urinária. O pH urinário normalmente é baixo, com acidúria hipocítrica. A hematúria é típica, porém a proteinúria é menos proeminente do que em várias outras doenças renais. Os sinais de anemia são menos proeminentes que em outras doenças renais, provavelmente devido à relativa preservação da secreção de eritropoetina. A infecção recorrente dos cistos, geralmente por micro-organismos infectantes comuns do trato urinário, caracteriza-se por dor no flanco ou no abdome, febre, calafrios, leucocitose e, ocasionalmente, sepse. A hemorragia e, às vezes, a ruptura de cistos, que podem ocorrer espontaneamente ou após trauma, se apresentam na forma de dor aguda e hematúria.

A hipertensão está presente em aproximadamente 70% dos casos antes que a disfunção renal seja detectada. O aumento da contratilidade do músculo liso vascular, a redução do vasorrelaxamento dependente do endotélio, a menor atividade de óxido nítrico sintetase constitutiva, a ativação do sistema renina-angiotensina intrarrenal e o aumento da atividade nervosa simpática são as causas prováveis da hipertensão arterial acompanhante. O desenvolvimento da hipertensão em uma idade jovem está associado a um risco quatro vezes maior de DRT e aumento da morbidade cardiovascular. O risco de pré-eclâmpsia é também mais alto que na população em geral.

Estima-se que 4 a 15% dos indivíduos com DRPAD desenvolvem aneurismas cerebrais saculares (Capítulo 415), uma taxa de prevalência 4 a 10 vezes maior que a da população geral. Os aneurismas associados à DRPAD tendem a se romper em um tamanho menor e em indivíduos mais jovens, em média 10 anos mais jovens do que a população em geral. Apesar de serem, de modo geral, clinicamente silenciosos, os aneurismas cerebrais intactos podem se apresentar com sintomas neurológicos focais e cefaleias. Por outro lado, os aneurismas que sofrem ruptura resultam em hemorragia subaracnoide (Capítulo 415) e produzem apresentações dramáticas, incluindo cefaleias intensas, convulsões, alteração do sensório e morte. Os aneurismas da artéria coronária e aórtica também são mais prevalentes em pacientes com DRPAD, e a frequência de insuficiência aórtica é elevada.

Embora quase nunca sejam graves o suficiente para causar doença hepática terminal, os cistos hepáticos, dependentes da idade, ocorrem em 30 a 80% dos pacientes com DRPAD, podendo resultar em sinais e sintomas de expansão, infecção, hemorragia e

ruptura. A ingestão de estrógeno e a multiparidade em mulheres são fatores de risco no desenvolvimento de cistos sintomáticos maiores e em grandes quantidades. Os cistos que ocasionalmente se formam em outros órgãos, como pâncreas, baço, cérebro, ovários, epidídimo e próstata, são geralmente assintomáticos. Podem ocorrer anormalidades do esperma e motilidade deficiente, porém raramente isso causa a infertilidade masculina. A bronquiectasia (Capítulo 90) é três vezes mais comum, as hérnias inguinais podem ser mais prevalentes e a diverticulose colônica e a diverticulite são mais comuns em pacientes com DRT com DRPAD.

Diagnóstico

O diagnóstico específico de DRPAD requer uma consideração das manifestações extrarrenais associadas, idade na apresentação e histórico familiar. Como apenas cerca de 60% dos indivíduos fornecem um histórico familiar de DRP, pode ser necessária a triagem dos pais ou avós assintomáticos com ultrassonografia para detectar a presença de DRP silenciosa, diagnosticamente relevante. Tendo-se em vista o aparecimento comum de cistos simples associado à idade, estabelece-se o diagnóstico de DRPAD se: pelo menos três cistos renais (distribuídos em um ou em ambos os rins) são detectados em indivíduos entre 15 e 30 anos de idade, ao menos dois cistos renais sejam encontrados em cada rim em indivíduos entre 40 e 59 anos de idade ou pelo menos quatro cistos renais estejam presentes em cada rim em indivíduos com 60 anos ou mais (Fig. 129-3A). Menos de dois cistos renais em um indivíduo com 40 anos de idade ou mais de uma família com DRPAD, com um genótipo desconhecido, ou ausência de cistos renais em um indivíduo com idade entre 30 e 39 anos é suficiente para excluir a doença, com valores preditivos negativos de 100% e 99,3%, respectivamente. Uma ultrassonografia negativa é menos precisa na exclusão da doença em indivíduos com menos de 30 anos, de modo que a tomografia computadorizada (TC) ou a imagem por ressonância magnética (RM) é recomendada. Quando um parente jovem é considerado como um potencial doador de rim para um familiar com DRPAD em fase terminal, é necessário uma TC tridimensional com contraste ou uma angiografia por ressonância magnética (Angio-RM), pois esses exames podem detectar cistos de 3 mm, em comparação com a capacidade do ultrassom de detectar cistos de 10 mm.

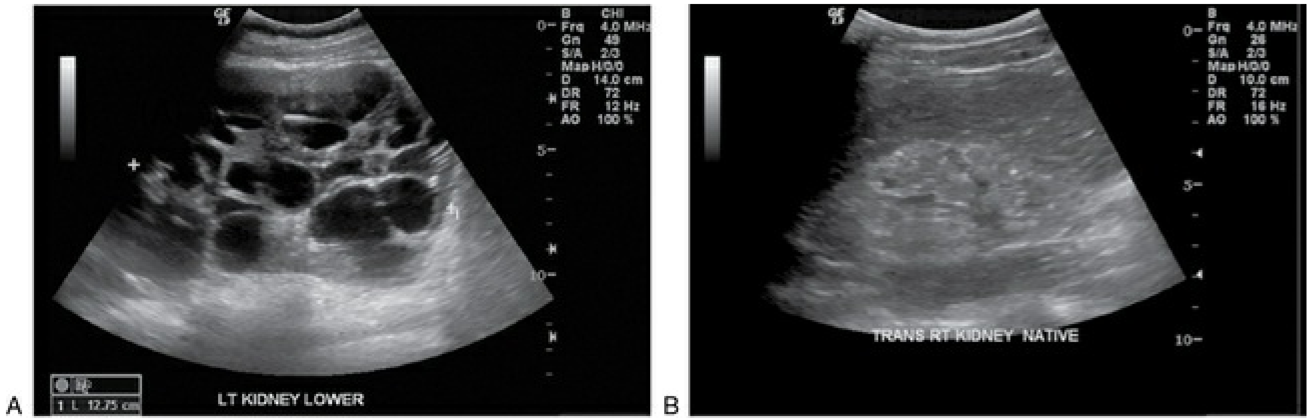

FIGURA 129-3 **A,** Imagens por ultrassom do rim de um paciente com doença renal policística autossômica dominante. **B,** Imagens por ultrassom do rim de um paciente com doença renal policística autossômica recessiva. (Cortesia do Dr. Javier M. Romero e Jennifer A. McDowell, Massachusetts General Hospital.)

O diagnóstico com base no DNA por meio do sequenciamento direto está comercialmente disponível e detecta as mutações em mais de 90% dos indivíduos afetados. Tal teste é caro e, no entanto, a acentuada heterogeneidade alélica das mutações em *PKD1* e *PKD2*, assim como a paucidade de correlações entre genótipo e fenótipo, contribui para a complexidade do diagnóstico baseado no exame direto do gene. O teste é recomendado quando os estudos por imagem são duvidosos, em um doador jovem para transplante de uma família com DRPAD, quando os estudos por imagem são negativos ou para facilitar o diagnóstico genético de pré-transplante.

Monitoramento da Progressão da Doença

Apesar da expansão contínua do cisto renal, a taxa de filtração glomerular (TFG) e o nível sérico de creatinina geralmente são mantidos dentro da faixa normal em pacientes com DRPAD até a quarta e sexta décadas de vida. Como resultado, esses marcadores são insensíveis para monitorar a progressão da doença, especialmente em jovens. A estimativa do volume renal das medições de comprimento, largura e espessura do rim utilizando RM, TC ou ultrassonografia pode monitorar a progressão da doença nos estágios iniciais da DRPAD de forma confiável, quando a TFG está ainda na faixa normal. Embora a RM contrastada com gadolínio forneça excelentes detalhes das estruturas renais, a RM sem gadolínio é recomendada para monitorar o volume do rim, especialmente em pacientes com DRPAD com uma redução da TFG, devido à preocupação com a fibrose sistêmica nefrogênica (Capítulo 275) e o comprometimento adicional da função renal associada a seu uso. O volume combinado do rim em pacientes com DRPAD aumenta progressivamente na maioria dos casos, porém em taxas amplamente diferentes, que variam de menos de 1% a mais de 10%. Os volumes combinados do rim maiores que 1.500 mL são frequentemente associados a uma diminuição da TFG, hematúria macroscópica e invariavelmente a hipertensão arterial.

Prevenção e tratamento

As estratégias de tratamento se destinam ao monitoramento e ao tratamento das

complicações da DRPAD, bem como ao fornecimento de aconselhamento. Recomenda-se a monitoração frequente da pressão arterial, já que a hipertensão acelera o declínio da função renal. Os objetivos do controle da pressão arterial são iguais aos dos outros pacientes com doença renal, incluindo o alcance de uma pressão arterial assintomática de 125/75 mm Hg ou menos. Embora tenham sido utilizados todos os agentes anti-hipertensivos disponíveis com sucesso aproximadamente equivalente, as considerações teóricas e os dados preliminares sugerem que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), combinados com restrição dietética de sal, podem ser mais eficientes em retardar a taxa de progressão para DRT (Tabelas 67-5 e 67-7). Se esses medicamentos não conseguem diminuir a pressão sanguínea de forma suficiente devido à expansão associada do volume plasmático, podem ser adicionados tiazídicos ou diuréticos de alça (Tabela 67-5).

O tratamento da infecção do trato urinário (Capítulo 292) e a prevenção de nefrolitíase (Capítulo 128) não diferem daqueles utilizados na população geral, e consistem em terapia antimicrobiana convencional e aumento da ingestão de líquido, respectivamente. O tratamento ideal para as infecções dos cistos renais ou hepáticos consiste no uso de antibióticos lipofílicos que têm a capacidade de penetrar nos cistos, incluindo ciprofloxacina, trimetoprim, clindamicina e vancomicina. A hemocultura ou a urocultura e os testes de sensibilidade são utilizados para orientar a escolha da antibioticoterapia.

A hemorragia e a ruptura de cistos, com dor e hematúria consequentes, geralmente são tratadas de modo conservador, com repouso e analgésicos; anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são evitados, devido à sua ação antiplaquetária e à toxicidade renal potencial. As alternativas incluem 500 mg de acetaminofeno até cada 4 horas para dor leve a moderada; medicamentos não opioides, como 50 mg de tramadol, até cada 4 horas para dor moderada a grave; e um opioide oral ou transdérmico (Tabela 29-4), conforme necessário. Os pacientes com rins aumentados devem ser aconselhados a evitar esportes de contato, enquanto aqueles com rins maciçamente aumentados devem evitar o uso de cintos e cintos de segurança. Alguns pacientes com cistos muito dolorosos respondem à aspiração do líquido cístico, destelhamento do cisto ou esclerose induzida por etanol.

A nefrectomia é raramente indicada antes do início da DRT. Terapias de substituição renal e transplante renal (Capítulo 133) são pelo menos tão eficazes quanto em outras causas de DRT.

A dilatação cística maciça do fígado, geralmente observada na meia-idade em mulheres com DRPAD, torna prudente evitar a ingestão de estrógeno e gestações repetidas. A hepatectomia parcial tem sido bem-sucedida em melhorar a qualidade de vida de pacientes com dilatação hepática maciça.

Angio-RM de rastreamento não é rotineiramente recomendada para pacientes assintomáticos sem um histórico familiar de aneurisma cerebral ou hemorragia subaracnóidea, porém é recomendada para pacientes com um histórico familiar positivo, e pode ser considerada para aqueles com ocupações de alto risco, tais como

pilotos aéreos ou com ansiedade incapacitante. O risco de um paciente com um histórico familiar positivo desenvolver um novo aneurisma após uma angiografia por ressonância magnética negativa é inicialmente de 2,6% com um acompanhamento médio de 9,8 anos, de modo que o rerrastreamento a cada 5 a 10 anos em tais casos pode ser apropriado, especialmente em pacientes com hipertensão de início precoce ou um histórico de tabagismo forte. Os indivíduos com aneurismas cerebrais devem ser encaminhados a um neurocirurgião para consideração de clipagem (Capítulo 415). Recomenda-se uma Angio-RM anual para avaliar o crescimento aneurismático em todos os pacientes com aneurismas não tratados.

Os pacientes devem ser avisados de que seus filhos têm uma probabilidade de 50% de herdar uma mutação de linhagem germinativa causadora da doença. Os diagnósticos com base no DNA são muito úteis na identificação da mutação pré-natal ou de pré-implantação. À medida que os diagnósticos baseados em DNA ficarem mais disponíveis e menos caros, e à medida que as novas promissoras opções de tratamento são desenvolvidas, o aconselhamento se tornará um componente cada vez mais importante na prevenção.

Terapias Experimentais

A melhor compreensão da fisiopatologia da DRPAD levanta a esperança de terapias direcionadas para interromper ou diminuir a progressão da doença. O octreotídeo análogo metabolicamente estável da somatostatina (em uma dose de 40 mg por via intravenosa a cada 28 dias) interrompeu a expansão dos cistos renais, porém não teve um efeito benéfico sobre a TFG em um pequeno estudo de pacientes com DRPAD. [1] Nem o sirolimus [2], nem o everolimus [3] retardaram o declínio da função renal em pacientes com DRPAD, embora o everolimus tenha retardado o aumento do volume renal. Esses dados sugerem que o crescimento do cisto pode não ser o principal determinante da função renal. Os inibidores da ECA e BRAs são testados atualmente em grandes estudos clínicos, e o inibidor do receptor de vasopressina V2 tolvaptano é avaliado em estudos clínicos de fase III.

Prognóstico

A velocidade de progressão da doença renal é maior em homens com hipertensão mal controlada, idade precoce por ocasião do diagnóstico e mutações no gene *PKD1*. A presença de um familiar afetado que desenvolveu DRCT 60 anos de idade é altamente preditiva da doença associada à PKD1 (valor preditivo positivo 100%; sensibilidade 75%), enquanto o desenvolvimento de DRT após os 70 anos de idade em um familiar é altamente preditivo da doença associada à PKD2 (valor preditivo positivo 95%; sensibilidade 75%). Cerca de 5% de todos os pacientes com DRPAD que apresentam aneurismas cerebrais morrem por ruptura de aneurisma.

Doença renal policística autossômica recessiva

Definição e epidemiologia

A DRPAR é um distúrbio multissistêmico da infância caracterizado por DRP severa e precoce, dominada por dilatação dos ductos coletores renais em recém-nascidos, disgenesia biliar da placa ductal e fibrose do trato portal em crianças maiores.

Fisiopatologia

A DRPAR se associa a mutações heterogêneas em um único gene, *PKHD1* (renal policística e doença hepática 1). Localizado no cromossomo 6q21, *PKHD1* contém 67 éxons e se estende por uma região genômica de aproximadamente 470 kb, a estrutura de leitura aberta mais longa, tendo um comprimento de 12.222 pares de base. *PKHD1* codifica uma proteína de membrana do tipo I exclusiva, fibrocistina/poliductina, composta de 4.074 aminoácidos, com um grande segmento extracelular e uma porção citoplasmática curta carboxiterminal. A função fisiológica precisa da fibrocistina/poliductina no ducto coletor e no epitélio do ducto biliar não está esclarecida, porém seus domínios são conhecidos por mediar a motilidade e a invasão celular, a ligação de proteínas extracelulares e carboidratos e a catálise da hidrólise de polissacarídeo. Transcritos gerados por *splicing* alternativo de *PKHD1* codificam proteínas de membrana com domínios extracelulares variáveis, assim como formas desprovidas do segmento transmembrânico. As mutações homozigotas truncadas em *PKHD1* estão associadas à doença renal perinatal, enquanto os pacientes com mutações homozigotas *missense* se apresentam mais tarde, pois alguma proteína funcional é produzida.

O RNA mensageiro de *PKHD1* é detectado principalmente nos ductos coletores corticais e medulares e no ramo ascendente espesso da alça de Henle, mas também é encontrado no pâncreas, no fígado e nos pulmões, afetados pela ARPAR. Em comum com muitas proteínas cistogênicas, a proteína fibrocistina/poliductina é encontrada nos corpos basais e nos cílios apicais primários, sugerindo que ela é importante na manutenção da integridade estrutural dos cílios.

A perda da proteína fibrocistina/poliductina infrarregula a policistina-2, sendo a proteína deficiente em uma forma de DRPAD. As interações de fibrocistina/poliductina-policistina-2 podem regular o influxo de cálcio mediado pela policistina-2. Esses achados sugerem que a cistogênese na DRPAD e DRPAR compartilhe um mecanismo comum, com a variabilidade no fenótipo da DRPAR rastreado para o grau de expressão da policistina-2 entre os pacientes. No entanto, os cistos renais podem se originar a partir de qualquer parte do néfron e são separados do néfron de forma adequada na DRPAD, enquanto eles se originam e permanecem ligados ao néfron distal na DRPAD, sugerindo que as vias de sinalização adicionais específicas para cada doença e o produto genético possivelmente expliquem essas diferenças anatômicas.

Manifestações clínicas

Embora a DRPAR possa se apresentar na forma de cistos renais descobertos por radiografia no pré-natal ou na vida adulta, ela geralmente se manifesta como massas abdominais bilaterais e doença renal na infância. Esta doença acarreta uma mortalidade

de 30%, devido à hipoplasia pulmonar grave; oligoidrâmnios, presumivelmente associados à doença renal intraútero, provavelmente são responsáveis pela hipoplasia pulmonar. A hipertensão é quase universal, geralmente se desenvolve antes de a doença renal estar aparente e, provavelmente, acelera o declínio da função renal. Achados relacionados à disfunção tubular renal podem estar presentes, incluindo poliúria, enurese, hiponatremia e acidose metabólica hiperclorêmica. Ocorrem também complicações císticas relacionadas à infecção e à ruptura, embora hematúria seja um achado infrequente. A DRT pode levar até 20 anos para se desenvolver e, em raros casos, pode nunca ocorrer.

A fibrose hepática, secundária à dilatação dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, manifesta-se como colangite ascendente recorrente (Capítulo 158) e hipertensão portal com esplenomegalia e varizes esofágicas. A fibrose pancreática raramente representa um problema clínico.

Diagnóstico

A demonstração por ultrassom abdominal (Fig. 129-3B) ou TC de rins policísticos simetricamente aumentados que retêm seu formato reniforme (devido à dilatação microcística uniforme dos ductos coletores) e de fibrose hepática é suficiente para o diagnóstico de DRPAR. Em contraste com a DRPAD, os cistos da DRPAR tendem a reter suas conexões com o néfron originário. À parte um irmão(ã) afetado(a) ocasional, frequentemente não se obtém nenhum histórico familiar. Raramente, a distinção entre DRPAR e DRPAD, em especial em pacientes que se apresentam na infância ou na idade adulta, pode requerer biópsia hepática para documentar a existência de fibrose hepática. Os diagnósticos com base no gene na DRPAR são úteis para estabelecer um diagnóstico de certeza, especialmente em pacientes com doença de início tardio, e são úteis no diagnóstico pré-natal e pré-transplante.

Prevenção e tratamento Rx

Na ausência de terapêutica específica para a DRPAR, o tratamento objetiva a detecção precoce e o tratamento das complicações de hipertensão, infecção do trato urinário ou dos cistos, DRT e hipertensão portal. O transplante renal pode ser necessário no final da infância em pacientes com DRPAR que apresentam doença renal no período perinatal. O tratamento da hipertensão portal pode exigir transplante de fígado ou derivação portossistêmica (Capítulo 157). O tratamento da hipertensão se inicia com inibidores da ECA e os BRAs (Tabelas 67-5 e 67-7), que geralmente são eficazes. Como em todas as crianças que apresentam DRT, é de suma importância dar a devida atenção à nutrição e à osteodistrofia renal (Capítulo 132). Com a melhora da sensibilidade do diagnóstico baseado no exame direto do gene, o aconselhamento genético desempenha um papel fundamental na prevenção.

Prognóstico

Para pacientes com DRPAR, a maior taxa de mortalidade ocorre durante o primeiro ano

de vida. Aproximadamente 50 a 80% dos pacientes sobrevivem até 15 anos de idade.

Nefronoftise

Definição e epidemiologia

O distúrbio autossômico recessivo de nefronoftise é caracterizado, histologicamente, por fibrose intersticial, atrofia tubular renal, ruptura com espessamento da membrana basal e cistos renais e divertículos que são altamente restritos às alças de Henle e aos túbulos distais na junção corticomedular. A nefronoftise é a causa genética mais comum de DRT na infância e na adolescência, responsável por 5 a 15% dos casos. O tamanho do rim é geralmente normal ou reduzido, exceto na forma infantil rara de nefronoftise que leva à DRT aos 5 anos de idade.

Os pacientes apresentam anomalias extrarrenais, com mutações *missense* causando um fenótipo mais leve e mutações truncadas que causam doença grave. As anormalidades extrarrenais associadas mais frequentes são degeneração da retina secundária aos defeitos das células fotorreceptoras (síndrome de Senior-Loken), observada em 15% dos casos; ataxia cerebelar (síndrome de Joubert e doenças relacionadas), observada em 10% a 15% dos casos; e fibrose hepática (doença de Boichis), observada em 5% dos casos.

A síndrome clínica de nefronoftise é causada por mutações heterozigotas compostas e homozigotas recessivamente adquiridas em nove genes conhecidos (*NPHP1* a *NPHP9*), que são responsáveis por apenas aproximadamente 30% dos casos, indicando a presença de genes ainda não descobertos. A expressão das proteínas codificadas, chamadas nefrocistinas, em sítios extrarrenais é responsável pelas anormalidades retinianas, neurais, hepáticas e esqueléticas associadas. Cada um dos nove genes está associado a um fenótipo um pouco diferente, embora alguns compartilhem fenótipos comuns, explicados pela interações proteicas entre dois ou mais produtos genéticos. A maioria das proteínas codificadas se localiza nos centrossomos ou nos cílios, porém algumas se localizam nas junções aderentes e/ou adesões focais nos epitélios.

Manifestações clínicas

Os sintomas de apresentação incluem poliúria, insuficiência de crescimento e anemia. A poliúria ocorre precocemente, devido à redução da capacidade de concentração urinária e à perda de sais. A diminuição da taxa de crescimento está relacionada à desidratação crônica; insuficiência de crescimento e anemia ocorrem com o aparecimento da DRT. A pressão arterial é normal e o edema está ausente antes do início da doença renal. A hematúria e a proteinúria são ausentes ou mínimas. Os pacientes com mutações em genes específicos da nefronoftise também podem apresentar defeitos oculares, apraxia oculomotora, amaurose congênita, retinite pigmentosa, anomalias neurais, ataxia cerebelar, convulsões, fibrose hepática, defeitos esqueléticos, escoliose, fenda palatina e *situs inversus*.

Diagnóstico

O diagnóstico se baseia na suspeita clínica do distúrbio em um paciente pediátrico ou adolescente que se apresenta com DRT e manifestações extrarrenais, tais como movimentos oculares anormais, cegueira, retardo mental e polidactilia. Ultrassonografia abdominal, RM (sem gadolínio), eletrorretinograma e avaliações neurológicas e oftalmológicas completas devem avaliar a condição hepática, renal, retiniana e neurológica do paciente. Uma ultrassonografia renal mostrando perda da diferenciação corticomedular, aumento da ecogenicidade do parênquima e cistos corticomedulares ou medulares ocasionalmente pequenos, em rins de tamanho normal ou moderadamente pequenos, é altamente sugestiva de nefronoftise juvenil em uma criança com uremia grave. O teste genético pode ser necessário para um diagnóstico conclusivo. Pode ser preciso fazer uma biopsia renal que evidencie nefrite tubulointersticial crônica para confirmar o diagnóstico, caso o teste genético não esteja disponível.

Prevenção e tratamento Rx

O tratamento é, em grande parte, de suporte, com foco na doença renal progressiva e na necessidade de diálise e transplante. Os antagonistas do receptor de vasopressina V2 e rapamicina mostram-se promissores em modelos animais, porém estudos clínicos são necessários para avaliar esses tratamentos em pacientes.

O teste genético pré-natal em famílias com um diagnóstico genético de nefronoftise é possível. Os diagnósticos com base no DNA são muito úteis na identificação da mutação pré-natal ou de pré-implantação.

Doença renal cística medular

A doença renal cística medular é uma doença renal intersticial autossômica dominante que resulta em doença renal após a quarta década de vida. É mais rara que a nefronoftise autossômica recessiva, com a qual compartilha uma série de características histológicas, incluindo desintegração da membrana basal tubular, formação de cistos tubulares, inflamação tubulointersticial e fibrose.

Pelo menos dois genes, *MCKD1* e *MCKD2*, causam doença renal cística medular. *MCKD2* codifica a proteína não ciliar 85 kD, uromodulina, que é secretada pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, sendo a mais abundante proteína na urina humana. O gene *MCKD1* ainda não foi identificado, porém alguns estudos associaram o gene ao cromossomo 1q21.

As mutações no gene *MCKD1* e *MCKD2* resultam em um quadro clínico semelhante, exceto por um início mais precoce da DRT e gota precoce, com mutações no gene *MCKD2*. Em geral, a poliúria e a anemia não estão clinicamente presentes nos estágios iniciais, e a doença renal geralmente ocorre após a quarta década de vida. A hipertensão provavelmente é secundária à doença renal.

Cistos corticomedulares, que estão presentes na maioria dos pacientes adultos, nem sempre são detectados por ultrassonografia ou TC, já que tendem a ser muito pequenos. Exceto para o tratamento da gota (Capítulo 281), o tratamento é semelhante ao dos

pacientes com nefronoftise.

Rim esponjoso medular

O rim esponjoso medular, que é um distúrbio raro de patogênese desconhecida, é caracterizado por dilatações dos ductos coletores medulares internos e papilares congenitamente adquiridas, hipercalciúria e um leve defeito na concentração e na acidificação urinária devido à disfunção tubular. Os pacientes apresentam hematúria e cálculos renais recorrentes, geralmente na segunda ou terceira década de vida. O rim esponjoso medular também pode ser um achado incidental na pielografia intravenosa, que mostra um agrupamento característico do contraste nos ductos coletores císticos. DRT é incomum, e o prognóstico no longo prazo é excelente.

Outras síndromes císticas hereditárias

A síndrome de Bardet-Biedl é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por obesidade, hipertensão e distrofia das mãos, olhos, rins e genitália masculina. Foram identificadas mutações em 14 diferentes genes que codificam proteínas que se localizam em corpos basais. Cistos caliciais e baqueteamento calicial predominam na lesão renal e são mais bem diagnosticados por urografia excretora que por ultrassonografia. O comprometimento renal é frequente, sendo causa importante de morte.

A síndrome orofaciodigital é caracterizada por malformações na face, cavidade oral e dedos. Apresenta herança ligada ao X e é causada por defeitos no gene *OFD1*, o qual codifica a proteína OFD1 expressa em corpos basais, mas tem uma função ainda não determinada. Cistos renais, primariamente glomerulares, são encontrados em até 50% das pacientes, todas do sexo feminino; os indivíduos do sexo masculino que portam a mutação no gene *OFD1* morrem intraútero. DRT tem sido relatada em mulheres com idade variável de 11 a 72 anos.

A formação de cistos renais autossômica dominante também é observada na esclerose tuberosa e na síndrome de von Hippel-Lindau (Capítulo 426). Na esclerose tuberosa, a formação de cistos está frequentemente associada à hipertensão; esse distúrbio pode assemelhar-se à DRPAD, sendo associado a cerca de 5% de incidência de carcinoma de células renais. Na síndrome de von Hippel-Lindau, a formação de cistos também pode resultar em características da DRPAD; mais importante, a síndrome é associada ao carcinoma de células renais com incidência de 25%.

Doença renal cística adquirida

A doença renal cística adquirida é altamente confinada à população com DRT em diálise (Capítulo 133). Os cistos surgem a partir de dilatações dos túbulos proximais e distais em rins pequenos e em estágio terminal, independentemente da causa, do tipo de diálise ou da presença de transplante renal funcionante. Os fatores de risco identificáveis incluem duração da DRT, idade avançada, grandes cistos, sexo masculino, etnia negra e

hipocalemia crônica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A doença renal cística adquirida é habitualmente assintomática, porém às vezes causa o aumento dos rins, com dor e desconforto abdominal associados. A hemorragia do cisto é mais comum do que sua infecção e se apresenta com dor no flanco, anemia ou hematúria. A complicação mais significativa da doença renal cística adquirida consiste na conversão maligna de cistos em carcinoma de células renais (Capítulo 203). Os carcinomas frequentemente apresentam-se com hematúria e são 2 a 200 vezes mais comuns em pacientes com doença renal cística adquirida do que na população geral submetida à diálise.

A doença renal cística adquirida é diagnosticada pela ultrassonografia ou TC, que demonstra múltiplos cistos renais bilaterais em um paciente com doença renal crônica preexistente ou DRT. Em contraste com a DRPAD e a DRPAR, os rins geralmente não são aumentados e não há histórico familiar de DRP. TC ou RM renal é preferível para detectar os cistos em rins pequenos e avaliar a conversão maligna.

Prevenção e tratamento Rx

Não há estratégias para prevenir o aparecimento ou retardar a expansão dos cistos renais em pacientes submetidos à hemodiálise, porém os cistos podem se estabilizar ou regredir após o transplante renal bem-sucedido. A hematúria recente ou franca aumenta a possibilidade de carcinoma de células renais (Capítulo 203), que deve ser avaliada através de ultrassonografia e TC com contraste. Qualquer evidência de formação de septos, material sólido ou realce por contraste no interior de um cisto deve ser considerada suspeita para carcinoma de células renais, exigindo consideração quanto à necessidade de nefrectomia.

Prognóstico

A doença renal cística adquirida assintomática não afeta a sobrevida. A incidência de carcinoma de células renais em pacientes com doença renal cística adquirida é de aproximadamente 0,18% ao ano. Embora a metástase seja menos frequente no momento do diagnóstico em pacientes com doença renal cística adquirida do que em outros pacientes com carcinoma de células renais, as taxas de mortalidade em cinco anos são maiores, provavelmente, devido à coexistência quase invariável de DRT.

Grau A

1. Hogan, M. C., Masyuk, T. V., Page, L. J., et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:1052–1061.
2. Serra, A. L., Poster, D., Kistler, A. D., et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:820–829.

3. Walz, G., Budde, K., Mannaa, M., et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:830–840.

Leituras sugeridas

Barua, M., Pei, Y. Diagnosis of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an integrated approach. *Semin Nephrol*. 2010; 30:356–365. *Análise de testes de imagem e de diagnósticos baseados em moléculas.*

Harris, P. C., Rossetti, S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:197–206. *Análise dos métodos de análise molecular para detectar mutações em ADPKD.*

Hildebrandt, F. Genetic kidney diseases. *Lancet*. 2010; 375:1287–1295. *Análise.*

Kyongtae, T., Bae, K. T., Grantham, J. J. Imaging for the prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:96–106. *Sustenta a imagem como uma ferramenta inestimável para monitorar o aparecimento e a progressão da doença renal policística dominante.*

Pei, Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118:19–30. *Análise dos prognósticos clínicos de tipos de genes, de imagem e testes de diagnósticos baseados em moléculas.*

Nefropatias hereditárias e anomalias de desenvolvimento do trato urinário

Lisa M. Guay-Woodford

Nefropatias hereditárias

O túbulo proximal é responsável por reabsorver a maior parte da glicose, dos aminoácidos, do ácido úrico, do fosfato, do bicarbonato e das proteínas de baixo peso molecular filtrados. A alça de Henle e o néfron distal reabsorvem 30% do cloreto de sódio filtrado e 50% de cátions divalentes filtrados. O ducto coletor, sob o controle regulatório da aldosterona, faz o controle fino da reabsorção de sódio e secreta íons de hidrogênio e potássio. No ducto coletor terminal, o hormônio antidiurético regula a reabsorção de água e a concentração urinária.

Doenças tubulares renais hereditárias formam um grupo de desordens em que a reabsorção tubular renal normal de íons, solutos orgânicos e água (Capítulo 118) está prejudicada. Esses defeitos podem ser classificados de acordo com o segmento do néfron afetado (Tabela 130-1).

Tabela 130-1

Nefropatias hereditárias pelo segmento do néfron

DOENÇA	HEREDITARIEDADE	OMIM*	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS RENAIS
TÚBULO PROXIMAL			
Glicosúria renal	AR	233100	Glicosúria isolada
Acidose tubular renal distal	AR	604278	Acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica
Deficiência de anidrase carbônica II	AR	259730	Acidose tubular renal mista, proximal e distal
Doença de Hartnup	AR	234500	Aminoacidúria neutra
Cistinúria	AR	Tipo A: 220100	Cálculos urinários
		Tipo B: 604144	
Cistinose	AR	Infantil: 219800	Síndrome de Fanconi renal
		Início tardio: 219900	

		Não nefropática: 219750	
Doença de Dent	Ligada ao cromossomo X	Doença de Dent 1: 300009	Nefrocalcinose, cálculos urinários, proteinúria
		Doença de Dent 2: 300555	
Síndrome de Lowe	Ligada ao cromossomo X	309000	Síndrome de Fanconi renal
Intolerância hereditária à frutose	AR	229600	Síndrome de Fanconi renal
Tirosinemia tipo I	AR	276700	Síndrome de Fanconi renal
Doença de Wilson	AR	277900	Síndrome de Fanconi renal
ALÇA DE HENLE			
Síndrome de Bartter	AR	Tipo I: 601678	Alcalose metabólica hipocalêmica e hipoclorêmica
		Tipo II: 241200	
		Tipo III: 607364	
		Tipo IV: 602522	
	AD	Tipo V: 601199	
TÚBULO DISTAL			
Síndrome de Gitelman	AR	263800	Alcalose metabólica hipocalêmica e hipoclorêmica
Hipomagnesemia familiar com hipercalciúria	AR	248250, 248190	Depleção renal grave de magnésio e cálcio
Hipomagnesemia isolada	AD	154020	Depleção renal de magnésio
DUCTO COLETOR			
Síndrome de Liddle	AD	177200	Hipertensão de renina baixa
Aldosteronismo remediável com glicocorticoide	AD	103900	Hipertensão de renina baixa
Excesso aparente de mineralocorticoides	AR	218030	Hipertensão de renina baixa
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo I	AR, AD	AR: 264350	Acidose metabólica hiponatrêmica e hipocalêmica
		AD: 177735	
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II (Síndrome de Gordon)	AD	114300	Hipertensão de renina baixa com hipercalemia
Acidose tubular renal distal	AR, AD	AR: 602722, 605239	Acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica
		AD: 179800, 611590	
Deficiência de anidrase carbônica II	AR	259730	Acidose tubular renal mista, proximal e distal
Diabetes insípido nefrogênico	Ligado ao X, AR, AD	Ligado ao X: 304800	Defeito de concentração urinária
		AR e AD: 125800	

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva.

*Entradas na Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. Acessado em 15 de dezembro de 2009.

Desordens de Funcionamento do Túbulo Proximal

Cistinúria

A cistinúria é caracterizada pela reabsorção defeituosa de cistina e de aminoácidos dibásicos pelo túbulo proximal, o que resulta na formação de cálculos urinários (Capítulo 128). Esta herança autossômica recessiva tem uma prevalência estimada de um em 7.000 indivíduos. Dois genes relacionados à cistinúria foram identificados: *SLC7A9*, que codifica o canal de transporte luminal, e *SLC3A1*, que codifica a subunidade reguladora do transportador. Vários estudos indicam que mutações no gene *SLC3A1* são mais comuns do que as mutações em *SLC7A9.* As mutações em *SLC3A1* causam cistinúria tipo A, as mutações em *SLC7A9* causam cistinúria tipo B e mutações em ambos os genes (heterozigotos compostos) causam cistinúria tipo AB.

Embora a gravidade da doença seja semelhante em todos os tipos de cistinúrias, a apresentação clínica pode ser bastante variável e o aparecimento da doença pode ocorrer a partir da infância até a sétima década de vida. Crianças afetadas podem ser identificadas pela elevada concentração de cistina na urina, mas o teste deve ser realizado após a maturação completa do transporte tubular (aos dois anos). Cálculos de cistina são radiopacos e frequentemente formam o ninhos para o cálculo secundário de oxalato de cálcio. Entre os sintomas está a cólica renal, que pode ser associada à obstrução e/ou infecção do trato urinário. A terapia conservadora com débito urinário elevado e alcalinização da urina é suficiente para muitos pacientes com cistinúria, porém a formação recorrente de cálculo pode causar danos renais, e o tratamento com agentes tiol (p. ex., penicilamina D: dose pediátrica, 15 a 20 mg/kg/dia; dose adulta, 2 g/dia em quatro doses divididas) ou α-mercaptopropionilglicina (dose pediátrica, 10 a 15 mg/kg/dia; dose adulta, 1 a 2 g/dia em duas doses divididas) para formar dissulfuretos mistos solúveis com a cistina podem manter os níveis urinários de cistina livre inferior a 200 mg/g de creatinina.

Cistinose

Cistinose é a causa hereditária mais comum de síndrome de Fanconi renal; também acomete olhos, músculos, sistema nervoso central, pulmões e vários órgãos endócrinos. A cistinose é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *CTNS*, que codifica a cistinosina, um transportador lisossomal de cistina. Defeitos nesse transportador levam ao acúmulo de cristais de cistina dentro do lisossomo e destruição celular generalizada.

Três quadros clínicos distintos foram descritos. O mais grave é a cistinose infantil (clássica), que se manifesta no primeiro ano de vida com acidose tubular renal, retardo de crescimento e evidências de síndrome de Fanconi renal, com aminoacidúria, glicosúria, fosfatúria e proteinúria. É acompanhada por doença renal progressiva, que evolui à doença renal de estágio terminal durante a infância. A forma menos grave, de

início tardio (juvenil ou intermediário), causa disfunção renal na adolescência e envolve depósitos de cistina na córnea. A apresentação menos grave, uma forma não nefropática e ocular, cursa com fotofobia, mas não com disfunção renal.

O principal tratamento é a cisteamina oral (dose de adulto, 500 mg quatro vezes ao dia), um aminotiol que pode reduzir o conteúdo intracelular de cistina em até 90%. Foi demonstrado que, em pacientes adolescentes e adultos jovens bem-tratados, a cisteamina retarda o deterioração glomerular renal, aumenta o crescimento, previne hipotireoidismo e reduz a quantidade de cistina nos músculos. Portanto, diagnóstico precoce e tratamento imediato e adequado são críticos na prevenção, ou retardo significativo, das complicações da cistinose.

Desordens de Funcionamento da Alça de Henle e do Túbulo Distal

Doenças de Bartter-Gitelman

As síndromes de Bartter-Gitelman formam um grupo de doenças caracterizado pelo transporte significativamente reduzido de sal no ramo ascendente espesso da alça de Henle (síndrome de Bartter) ou no túbulo contorcido distal (síndrome de Gitelman).

A maioria dos pacientes com síndrome de Gitelman tem mutação no gene *SLC12A3*, que codifica o cotransportador sódio-cloreto presente no túbulo distal, NCCT. Entretanto, uma minoria dos pacientes com o fenótipo de Gitelman tem mutações em *CLCNKB.*

A síndrome de Bartter pode ser causada por mutações em um de quatro genes – *SLC12A2*, que codifica o cotransportador sódio-potássio-cloreto, NKCC2; *KCNJ1*, que codifica o canal de íon potássio ROMK1; *CLCNKB*, que codifica o canal de íon cloreto basolateral ClC-Kb; e *BSND*, que codifica a bartina, uma subunidade reguladora necessária para o posicionamento do canal de cloreto na porção basolateral da membrana. Essas mutações causam a síndrome de Bartter autossômica recessiva de tipos I, II, III e IV, respectivamente. Defeitos em qualquer um desses genes comprometem o transporte de sal no ramo ascendente espesso, causando um efeito semelhante ao da furosemida (E-Fig. 130-1). Além disso, mutações severas associadas a ganho de função no gene *CASR*, que codifica o receptor extracelular sensível ao íon de cálcio CaSR, podem causar um fenótipo semelhante a Bartter (denominado Bartter tipo V), que se distingue de outras síndromes pela transmissão autossômica dominante e associação à hipercalciúria hipocalcêmica.

Indivíduos com síndrome de Bartter apresentam perda renal de sal, pressão arterial mais baixa, poliúria, alcalose metabólica hipocalêmica e hipercalciúria, com risco variável de nefrocalcinose. Comparativamente, indivíduos com síndrome de Gitelman apresentam perda renal de sal menor, pressão arterial normal, alcalose metabólica hipocalêmica, hipomagnesemia e hipocalciúria. Tal distúrbio clínico assemelha-se àqueles efeitos associados à administração de tiazídico em longo prazo. As diferenças clínicas entre as síndromes de Bartter e de Gitelman relacionam-se à da perda de sal associada, enquanto as diferenças fenotípicas entre os tipos I a V de Bartter relacionam-

se aos fisiológicos específicos desempenhados por cada transportador ou canal no rim ou em outros órgãos.

O principal tratamento inclui reposição de sal e de água e suplementação de potássio para manter os níveis séricos superiores a 3 mEq/L. Em pacientes com síndrome de Bartter perinatal (tipo I ou II), os inibidores de ciclo-oxigenase (p. ex., indometacina 2-4 mg/kg/dia, em duas a quatro doses divididas) podem ser benéficos. Em pacientes com síndrome de Gitelman e em pacientes com síndrome de Bartter tipo III, suplementação oral de magnésio pode ser necessária para manter os níveis séricos superiores a 1,2 mEq/L.

Desordens de Funcionamento do Ducto Coletor

Síndrome de Liddle (pseudoaldosteronismo)

A síndrome de Liddle, que é uma forma autossômica dominante de hipertensão sensível ao sal (Capítulo 67), é causada pelas mutações nas subunidades α, β ou γ do canal de sódio epitelial, o qual é expresso na superfície apical de células do ducto coletor e desempenha um papel notável na manutenção do equilíbrio de sal e pressão arterial. As subunidades tanto β quanto γ regulam a atividade do canal da subunidade α. As mutações dessas subunidades reguladoras resultam no aumento da atividade do canal de sódio epitelial e na síndrome de Liddle.

A hipertensão arterial grave se manifesta tipicamente na infância, com sinais de alcalose metabólica hipocalêmica que se assemelha ao hiperaldosteronismo primário. No entanto, a secreção de renina e aldosterona encontra-se suprimida neste distúrbio. As anormalidades clínicas podem ser atenuadas com uma dieta hipossódica e administração de diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida 5 a 10 mg/dia), que atua como um antagonista do canal de sódio epitelial.

Acidose tubular renal distal

A acidose tubular renal distal (ATRd) resulta da incapacidade das células intercaladas α dos ductos coletores de excretar ácidos fixos (Fig. 120-1, Capítulo 120). ATRds associadas à herança autossômica dominante ou autossômica recessiva já foram descritas. Essas doenças hereditárias incluem mutações nos genes que codificam a anidrase carbônica II, o trocador de cloreto-bicarbonato AE1 e subunidades da bomba de prótons hidrogênio-adenosina trifosfatase (H^+-ATPase). Mutações no gene *SLC4A1* que codifica AE1 causam ATRd autossômica dominante e raramente estão associadas a formas recessivas da doença. A causa principal de ATRd autossômica recessiva consiste em mutações nas subunidades da H^+-ATPase. As H^+-ATPases vacuolar (ATPases do tipo V) são complexos proteicos formados por várias subunidades e ubíquos, que viabilizam o transporte de prótons dependente de ATP. No rim, ATPases do tipo V são as principais bombas secretoras de prótons no néfron distal e estão associadas à secreção de prótons (geração de bicarbonato) ou reabsorção de prótons (secreção de bicarbonato). Defeitos em dois genes, *ATP6B1* e *ATP6N1B*, causam ATRd, associada ou não à surdez sensorioneural.

Consequências clínicas incluem acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica, retardo de crescimento e hipercalciúria, hipocitratúria, nefrocalcinose, nefrolitíase, raquitismo em crianças, e osteomalacia em adultos. A ATRd clássica pode ser diferenciada de outras acidoses metabólicas pelo pH urinário inapropriadamente alto (>5,5), diminuição da excreção de ácidos, intervalo aniônico urinário positivo e baixa concentração urinária de amônia (Tabela 130-2). O tratamento com suplementação alcalina para corrigir a acidose (de 1 a 3 mEq/kg/dia para adultos e de 3 a 6 mEq/kg/dia para crianças) é geralmente efetivo. Ao contrário da ATR proximal, a perda urinária de potássio pode ser melhorada apenas com terapia alcalina.

Tabela 130-2

Características das acidoses tubulares renais (ATRs) hereditárias

DOENÇA	DEFEITO DE TRANSPORTE RENAL	pH URINÁRIO MÍNIMO DURANTE A ACIDOSE	SUPLEMENTAÇÃO DE ÁLCALI (HCO_3^-)	UAG DURANTE A ACIDOSE*
ATR proximal	↓Reabsorção proximal de bicarbonato	<5,5	Crianças: 10-15 mEq/kg/dia	0 ou +
Deficiência de anidrase carbônica II	↓Reabsorção proximal de bicarbonato e ↓acidificação distal	Variável	Variável	0 ou +
RTA Distal	↓Acidificação distal	>5,5	Adultos: 1-3 mEq/kg/dia	0 ou +
			Crianças: 3-6 mEq/kg/dia	

HCO_3^- = bicarbonato; UAG = ânion *gap* urinário ([Na^+] + [K^+] − [Cl^-]).

*Na ATR, o UAG geralmente é 0 ou positivo, ao passo que na acidose metabólica associada à doença diarreica, o UAG é negativo.

Desenvolvimento do rim e do trato urinário

O rim humano e o trato urogenital se desenvolvem a partir de três principais estruturas embrionárias: mesênquima metanéfrico, ducto mesonéfrico (Wolff) e cloaca (Fig. 130-1). Com quatro a cinco semanas de gestação, o broto ureteral origina-se como um divertículo do ducto mesonéfrico. Interações recíprocas entre o broto ureteral em ramificação e o mesênquima metanéfrico induzem o desenvolvimento do rim, com transformação epitelial do metanéfron, para formar os glomérulos e os túbulos proximais e distais. O broto ureteral ramifica-se, dando origem aos ductos coletores, à pelve renal, ao ureter e ao trígono vesical. A nefrogênese torna-se completa com 34 semanas de gestação.

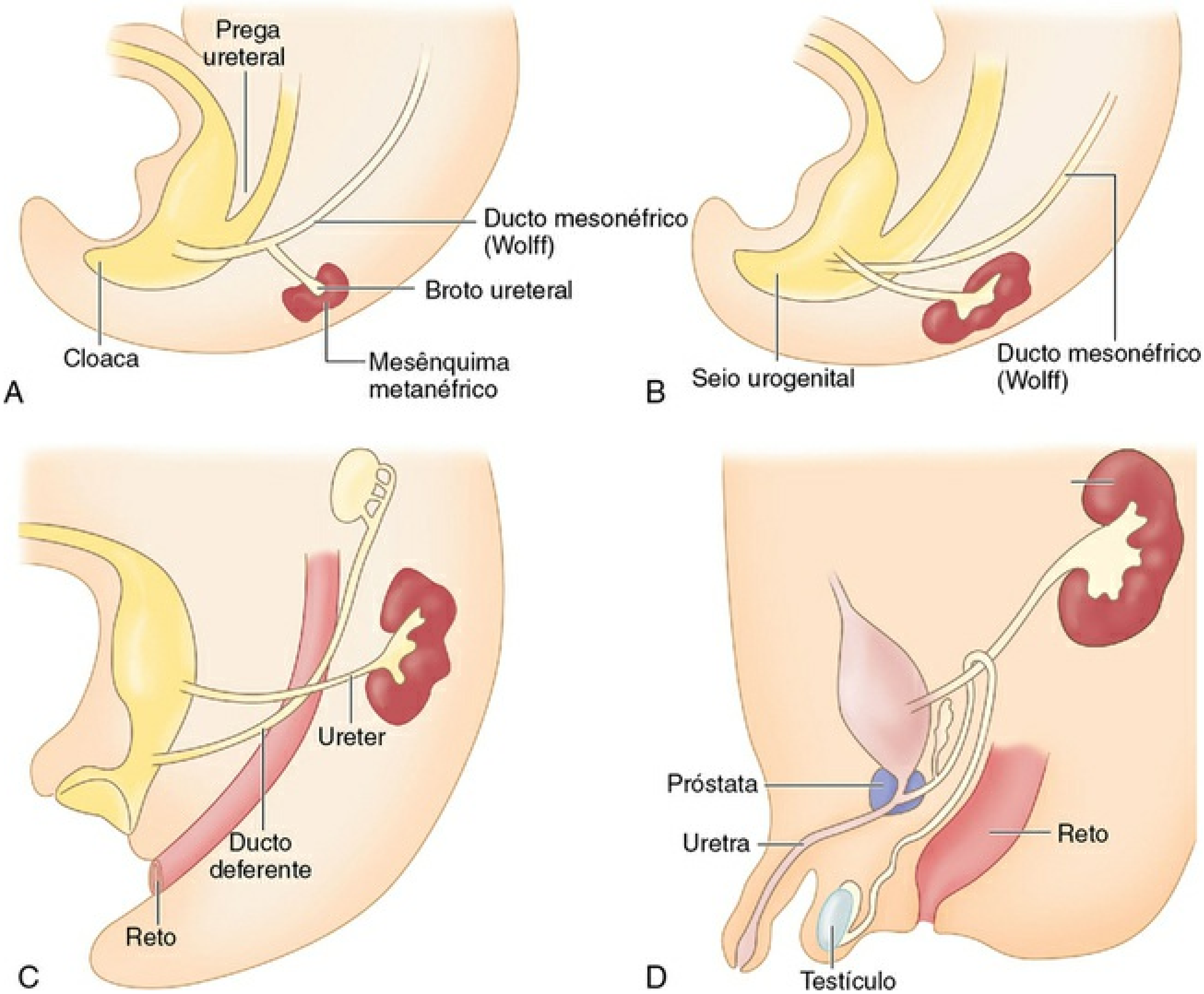

FIGURA 130-1 Principais eventos no desenvolvimento do trato urinário. No embrião de 4 semanas, o broto ureteral surge do ducto de Wolff (**A**). As interações recíprocas entre o broto ureteral em ramificação e o mesênquima metanéfrico induzem o desenvolvimento do rim. Ao mesmo tempo, a cloaca é dividida pelo septo urorretal no seio urogenital e no futuro reto (**B**). No embrião do sexo masculino de oito semanas, o ducto de Wolff começa a dar origem ao epidídimo, às vesículas seminais e à parte caudal do canal deferente (**C**). Por nove semanas, o crescimento axial da coluna fetal leva o rim em desenvolvimento a ascender da pelve até a sua posição lombar final. A genitália externa se desenvolve entre oito e 16 semanas e o descenso testicular inicia-se em sete meses de gestação (**D**).

Concomitantemente aos eventos nefrogênicos iniciais, o septo urorretal divide a cloaca no seio urogenital e no futuro reto. A abertura do ducto mesonéfrico na bexiga transforma-se no orifício vesicoureteral do trígono. Entre cinco e seis semanas de gestação, o segundo ducto genital (ducto de Müller) aparece e segue um trajeto paralelo ao ducto de Wolff. Nos indivíduos do sexo masculino, o ducto de Müller sofre regressão subsequente, o ducto de Wolff prossegue para formar o epidídimo, o ducto deferente, a vesícula seminal e o ducto ejaculador. Nas mulheres, os ductos de Wolff regridem e os ductos de Müller sofrem fusão para formar o primórdio ureterovaginal, que se funde com o seio urogenital, dando finalmente origem ao útero, ovidutos e parte proximal da vagina. Os remanescentes do alantoide formam o úraco, um cordão fibroso que une a bexiga ao umbigo.

As anomalias congênitas do rim e do trato urinário ocorrem em um de cada 500 recém-nascidos e é responsável por aproximadamente 20 a 30% de todas as anomalias

identificadas no período pré-natal. Algumas anormalidades do trato urinário são assintomáticas e sem consequência, porém muitas malformações do trato renal constituem causas importantes de mortalidade infantil, bem como a morbidade em crianças maiores e adultos, incluindo evolução para a doença renal.

Anormalidades do trato urinário

Malformações do Parênquima Renal

Os defeitos congênitos no desenvolvimento renal podem resultar na ausência de um rim (agenesia) ou em anormalidades de tamanho, estrutura ou posição. Podem surgir irregularidades do contorno renal devido à persistência da lobulação fetal ou devido a uma depressão no polo médio do rim esquerdo causada pelo baço ("giba de dromedário"). Essas irregularidades não comprometem a função renal.

Agenesia renal

A agenesia renal reflete uma falha completa da nefrogênese. A agenesia unilateral pode ocorrer como anormalidade isolada ou como componente de distúrbios sindrômicos, como a síndrome de Turner (Capítulo 241). Como entidade isolada, a ausência completa de um rim ocorre em um de cada 5.000 indivíduos. A incidência é maior no sexo masculino e ocorre um pouco mais frequentemente no lado esquerdo; em cerca da metade dos pacientes, o ureter ipsilateral e o hemitrígono também estão ausentes. Em geral, o rim remanescente está aumentado, devido à hipertrofia compensatória, mas pode exibir ectopia ou má rotação. Em cerca de 30% dos casos, ocorre refluxo vesicoureteral no lado contralateral.

A agenesia renal está comumente associada a anomalias genitais, sugerindo que represente um defeito de desenvolvimento. No sexo feminino, a ausência do oviduto ipsilateral e a malformação do útero e da vagina resultam do desenvolvimento defeituoso do ducto de Müller, ao passo que, no sexo masculino, ocorre frequentemente ausência das estruturas derivadas do ducto de Wolff, como o ducto deferente e as vesículas seminais. Outras anomalias associadas incluem malformações cardiovasculares, defeitos vertebrais e ânus imperfurado.

A agenesia renal bilateral tem uma incidência estimada de um em 10.000 nascimentos e está associada ao fenótipo de Potter, que inclui hipoplasia pulmonar, fácies característica e deformidades da coluna e dos membros. Ao nascimento, esses recém-nascidos apresentam um grau crítico de hipoplasia pulmonar, que é incompatível com a vida. A associação familiar de agenesia renal unilateral e bilateral, displasia renal e hidronefrose congênita ocorre na síndrome de adisplasia renal hereditária, uma afecção autossômica dominante rara com penetrância variável.

Hipoplasia renal

O termo *hipoplasia renal* descreve rins pequenos com néfrons normalmente diferenciados que são reduzidos em número. A *oligomeganefronia* refere-se a uma forma de hipoplasia

renal bilateral, com acentuada redução no número de néfrons e hipertrofia associada de glomérulos e túbulos individuais. Essa anormalidade é observada esporadicamente como um defeito isolado de desenvolvimento que deve ser diferenciado da atrofia renal adquirida e do complexo nefronoftíase–doença cística medular. A função renal declina lentamente, com evolução para a doença renal terminal na segunda a terceira décadas de vida.

Displasia renal

A displasia renal, que pode se associar a várias anormalidades de tamanho dos rins, tem como causa uma diferenciação metanéfrica anormal, resultando em elementos renais anormais e/ou diferenciados de forma incompleta. Rins displásicos pequenos são comumente descritos como *aplásicos.* Os rins displásicos grandes são frequentemente císticos; o tipo mais extremo é referido como *rim displásico multicístico.*

A displasia unilateral pode ser assintomática até a vida adulta. Os rins aplásicos pequenos e os rins displásicos multicísticos grandes não são funcionantes e podem ser diferenciados da agenesia renal por meio de técnicas de imagem. Tipicamente, ocorre atresia do ureter ipsilateral. É comum a presença de malformações contralaterais, incluindo obstrução e refluxo vesicoureteral. Os rins multicísticos unilaterais evoluem com o decorrer do tempo e, com frequência, desaparecem. A aplasia unilateral e a displasia multicística podem ser manifestações da síndrome de adisplasia renal hereditária. Os rins displásicos multicísticos bilaterais são incompatíveis com a sobrevida neonatal.

Anormalidades Estruturais dos Rins e do Ureter

Má rotação e ectopia renal

O desenvolvimento do rim metanéfrico inicia-se de forma caudal. Com nove semanas de gestação, o rim já atingiu o seu nível normal em direção à linha mediana (L1-L3), e a pelve renal sofreu rotação de 90º. É comum a ocorrência de anomalias de ascensão e/ ou falha da rotação. A ectopia renal bilateral está frequentemente associada à fusão dos rins. A anomalia mais comum de fusão renal consiste no rim em ferradura, que ocorre em 1:500 nascimentos, com predominância masculina de 2:1. A ascendência normal do rim é impedida pela raiz da artéria mesentérica inferior (Fig. 130-2A). Pode ocorrer ectopia renal cruzada, com ou sem fusão. Os rins supranumerários são tipicamente ectópicos e variam em sua localização. Embora quase um terço dos pacientes com ectopia renal permaneça assintomático, a má rotação associada da pelve renal aumenta o risco de hidronefrose, infecção e formação de cálculos.

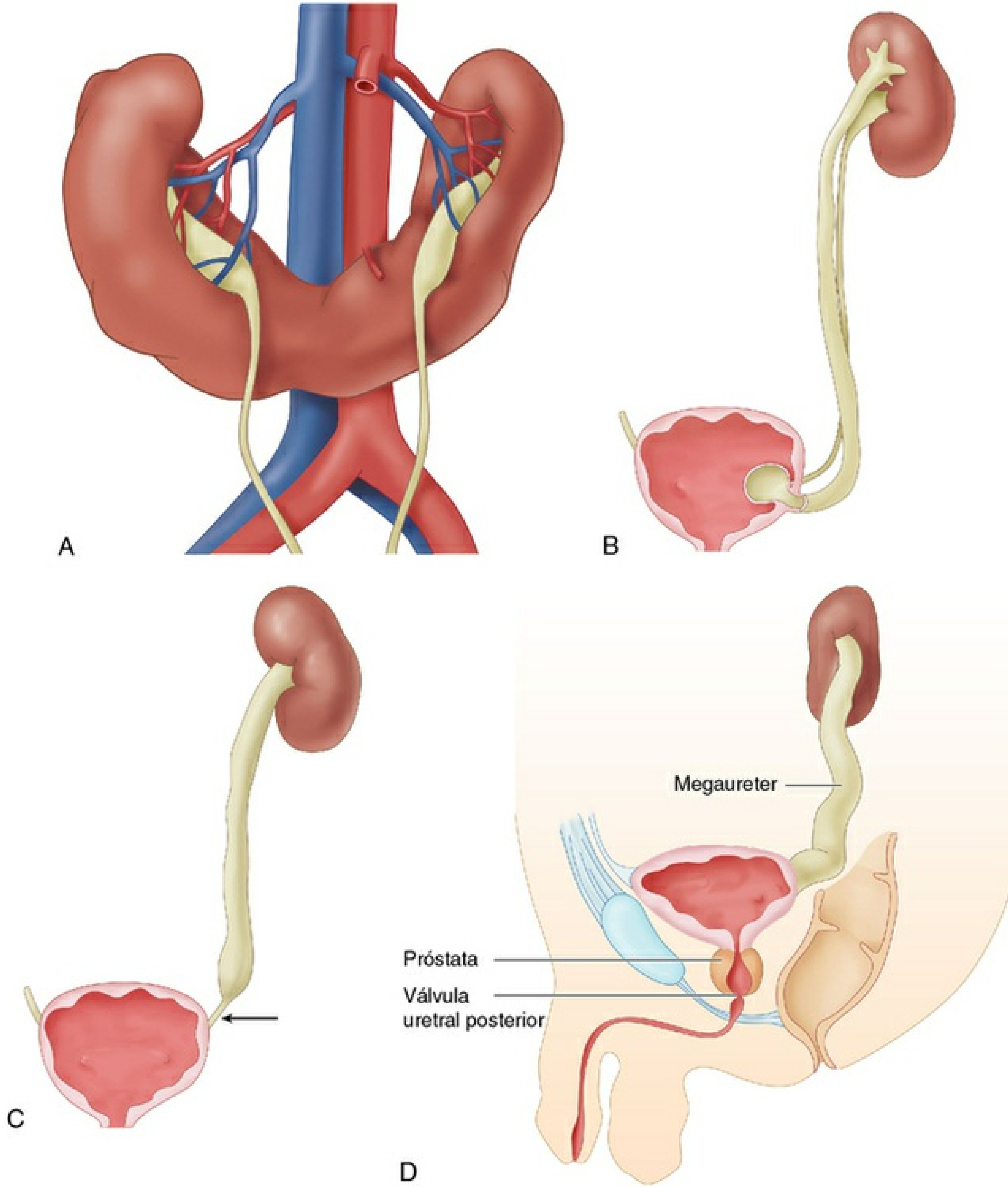

FIGURA 130-2 Anormalidades do desenvolvimento do trato urinário.
A, Rim em ferradura. **B,** Ureter ectópico associado a ureterocele. **C,** Megaureter com segmento aperistáltico (*seta*). **D,** Obstrução do colo vesical causada pelas válvulas ureterais posteriores.

Anormalidades pelviureterais

A obstrução da junção ureteropélvica impede o fluxo de urina da pelve renal para o ureter. Trata-se de uma das anomalias mais frequentes do trato urinário em crianças, e constitui-se na causa mais comum de dilatação do sistema coletor no rim fetal. Na obstrução congênita da junção ureteropélvica, é comum a observação de anomalias urológicas no sistema contralateral, incluindo agenesia renal, displasia renal, displasia multicística, obstrução da junção ureteropélvica e refluxo vesicoureteral. A obstrução da

junção ureteropélvica pode ocorrer em adultos secundariamente à compressão externa, torção ou estenose do ureter proximal. Indica-se intervenção cirúrgica quando há comprometimento associado da função renal, pielonefrite, cálculos ou dor.

O *hidrocálice* ou *hidrocalicose* refere-se à dilatação de um cálice maior, que ocorre no contexto de obstrução intrínseca, como na estenose infundibular, ou compressão extrínseca da pelve, causada por um vaso ou um cisto parapélvico. Por outro lado, a *megacalicose* representa uma lesão displásica não obstrutiva, primariamente observada no sexo masculino, em que os cálices estão dilatados e, em geral, em número aumentado. A hipoplasia associada da medula renal provoca malformação das papilas renais.

Os divertículos caliciais são estruturas císticas conectadas por um canal estreito a um cálice menor adjacente. Nos estudos por imagem, esses divertículos tipicamente se enchem com meio de contraste, distinguindo-se dos cistos do parênquima renal.

A duplicação parcial da pelve renal e do ureter constitui uma anomalia comum, que ocorre com mais frequência em indivíduos do sexo feminino, tipicamente unilateral e sem importância clínica.

Anomalias ureterais

Em geral, os ureteres ectópicos refletem duplicações renal e ureteral completas. Cerca de 10% dos casos são bilaterais. Tipicamente, o ureter ectópico drena o polo superior displásico de um rim duplo e insere-se abaixo da junção vesicoureteral normal no trígono inferior ou na parte proximal da uretra. Os ureteres ectópicos ocorrem com frequência muito maior em mulheres, e os locais de inserção podem incluir a vagina e a vulva, com consequente incontinência. Com frequência, um ureter ectópico está associado à ureterocele, uma dilatação cística do ureter terminal (Fig. 130-2B). Nas crianças, as ureteroceles podem se associar à infecção do trato urinário e à obstrução do colo vesical ou até mesmo do ureter contralateral. Nos adultos, a apresentação clínica envolve geralmente uma associação com infecção, cálculos ureterais ou ambos.

O megaureter, ou ureter acentuadamente dilatado, tem múltiplas etiologias possíveis, incluindo obstrução ureteral intrínseca por cálculo, obstrução do fluxo vesical, refluxo vesicoureteral ou compressão externa da parte distal do ureter. Em contraste, o megaureter primário resulta de uma obstrução funcional da parte distal do ureter causada por um segmento aperistáltico (Fig. 130-2C).

Refluxo vesicoureteral

No trato urinário normal, o refluxo urinário da bexiga para os ureteres é impedido por um mecanismo de válvula funcional na junção vesicoureteral. A competência dessa válvula depende de vários fatores críticos, como o comprimento intramural do ureter, a posição do orifício ureteral na bexiga e a integridade da musculatura da parede vesical. O refluxo vesicoureteral primário, com uma incidência estimada de 1 a 2% em crianças, resulta da incompetência da junção vesicoureteral, devido ao curto comprimento do segmento submucoso do ureter e à posição ectópica lateral de seu orifício. Fatores genéticos parecem contribuir para a patogenia do refluxo vesicoureteral primário, visto

que existe um aumento de 30 a 50 vezes no risco em parentes imediatos de um caso índice. Com o alongamento do ureter intramural associado à idade, o refluxo vesicoureteral primário tende a sofrer remissão ou a desaparecer. O refluxo vesicoureteral também pode ocorrer em consequência de desenvolvimento defeituoso do trato urinário inferior, como a síndrome de deficiência da musculatura abdominal (tríade) e válvulas uretrais posteriores.

No refluxo vesicoureteral, tanto primário quanto secundário, o refluxo intrarrenal pode levar ao desenvolvimento de nefropatia de refluxo, uma lesão tubulointersticial associada à fibrose intensa nos polos renais. Além disso, o desenvolvimento de uma lesão glomerular compatível com glomeruloesclerose segmentar e focal pode causar proteinúria, hipertensão e perda progressiva da função renal.

Em crianças menores de 18 anos com infecções do trato urinário, o tratamento diário com trimetoprim (2 mg/kg/dia) e sulfametoxazol (10 mg/kg/dia) reduz as infecções recorrentes em cerca de 40%,[1] porém o valor da supressão no longo prazo é menos claro.[2] Embora a correção cirúrgica seja o padrão atual de tratamento para os graus mais graves de refluxo vesicoureteral, em formas particularmente secundárias associadas ao mau desenvolvimento do trato urinário inferior, o benefício em longo prazo de qualquer intervenção endoscópica ou cirúrgica parece ser pequeno e é pouco provável que evite o dano renal.[3]

Anormalidades do Trato Urinário Inferior

Síndrome de tríade (síndrome de deficiência da musculatura abdominal ou síndrome de Eagle-Barrett)

A síndrome de deficiência da musculatura abdominal ou síndrome de Eagle-Barrett envolve uma constelação de anomalias, incluindo ausência ou deficiência congênita da musculatura da parede abdominal, dilatação ureteral, espessamento da parede da bexiga, hipoplasia da próstata e testículos não descidos bilaterais (criptorquidismo). A síndrome totalmente expressa só é observada em indivíduos do sexo masculino, e, tipicamente, os que sobrevivem são inférteis. Pacientes com uma forma incompleta da síndrome podem apresentar anomalias da musculatura da parede abdominal, da bexiga e do trato urinário superior. Desses, 3% são do sexo feminino. Embora os eventos moleculares específicos ainda não tenham sido definidos, defeitos no desenvolvimento do mesênquima parecem causar diferenciação deficiente da próstata e da bexiga, aplasia do músculo liso ureteral com consequente aperistaltismo ureteral e graus variáveis de displasia renal. Três quartos dos pacientes com a síndrome de deficiência da musculatura abdominal apresentam malformações associadas do sistema cardiopulmonar, do trato gastrointestinal e do esqueleto. No período pós-natal imediato, o prognóstico depende da gravidade das anomalias extrageniturinárias. A evolução em longo prazo baseia-se no grau de displasia renal e no sucesso da abordagem urodinâmica.

Anormalidades da bexiga

A extrofia vesical resulta de um defeito de fechamento na linha mediana, afetando a parede abdominal anteroinferior, a bexiga e a genitália externa. Essas anormalidades foram atribuídas a um defeito primário na diferenciação da membrana cloacal. Entretanto, os eventos moleculares precisos ainda não foram estabelecidos. Nos casos graves, a extrofia vesical pode estar associada a ânus imperfurado e atresia retal. Contudo, outras anomalias congênitas raramente estão associadas. Estudos clínicos indicam a existência de uma correlação entre o sucesso da reconstrução vesical e a preservação da função renal no longo prazo.

Nos adultos, a bexiga neuropática ou neurogênica (Capítulo 25) possui numerosos fatores contribuintes etiológicos, incluindo traumatismo do sistema nervoso central, acidente vascular cerebral, distúrbios como doença de Parkinson, traumatismo da medula espinal, esclerose múltipla e lesão de nervos periféricos em consequência de traumatismo ou cirurgia. Nas crianças, a mielomeningocele (espinha bífida) constitui a causa mais comum de disfunção vesical neurogênica. Outras formas de mielodisplasia, como disrafismo espinal (espinha bífida oculta) e agenesia do sacro, constituem causas menos comuns.

Válvulas uretrais posteriores

Nos lactentes do sexo masculino, as válvulas uretrais posteriores podem resultar em hidronefrose bilateral e megaureteres. Todavia, entre todos os lactentes com hidronefrose, apenas 10% apresentam válvulas uretrais posteriores. A obstrução uretral resulta da reabsorção defeituosa das pregas mucosas na uretra posterior, distalmente ao colículo seminal. Em consequência, ocorrem dilatação da uretra proximal, hipertrofia da parede vesical e trabeculação da parede vesical, refluxo vesicoureteral associado e graus variáveis de displasia renal (Fig. 130-2D). As estratégias de tratamento cirúrgico são ditadas pela idade da criança e pelo grau da doença renal associada. A sobrevida e a evolução renal no longo prazo dependem da gravidade da displasia renal associada.

Grau A

1. Craig, J. C., Simpson, J. M., Williams, G. J., et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009; 361:1748–1759.
2. Garin, E. H., Olavarria, F., Garcia Nieto, V., et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006; 117:626–632.
3. Hodson, E. M., Wheeler, D. M., Vimalchandra, D., et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2007. [CD001532].

Leituras sugeridas

Hildebrandt, F. Genetic kidney disease. *Lancet*. 2010; 375:1287–1295. *Análise.*

Jeck, N., Seyberth, H. W. Loop disorders: insights derived from defined genotypes. *Nephron Physiol*. 2011; 118:7–14. *Análise.*

Tiselius, H. G. New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol*. 2010; 20:169–173. *Análise.*

131

Hiperplasia benigna da próstata e prostatite

Michael J. Barry and Mary Mcnaughton Collins

A próstata, que é a maior glândula acessória do sistema reprodutor masculino, circunda a uretra prostática abaixo da bexiga. Em sua parte superior, a base da próstata é contígua ao colo da bexiga; inferiormente, o ápice une-se ao diafragma urogenital. A uretra prostática forma um ângulo no colículo seminal, a união com os dois ductos ejaculatórios. No homem jovem, a próstata pesa cerca de 20g. Com o envelhecimento, a próstata aumenta de tamanho e desenvolve uma anatomia zonal característica (Fig. 131-1). Os ácinos, que se comunicam com a uretra por meio dos ductos prostáticos, suprem cerca de 20% do volume do sêmen. O líquido prostático é rico em citrato, zinco e poliaminas, embora sua função na reprodução não esteja bem definida.

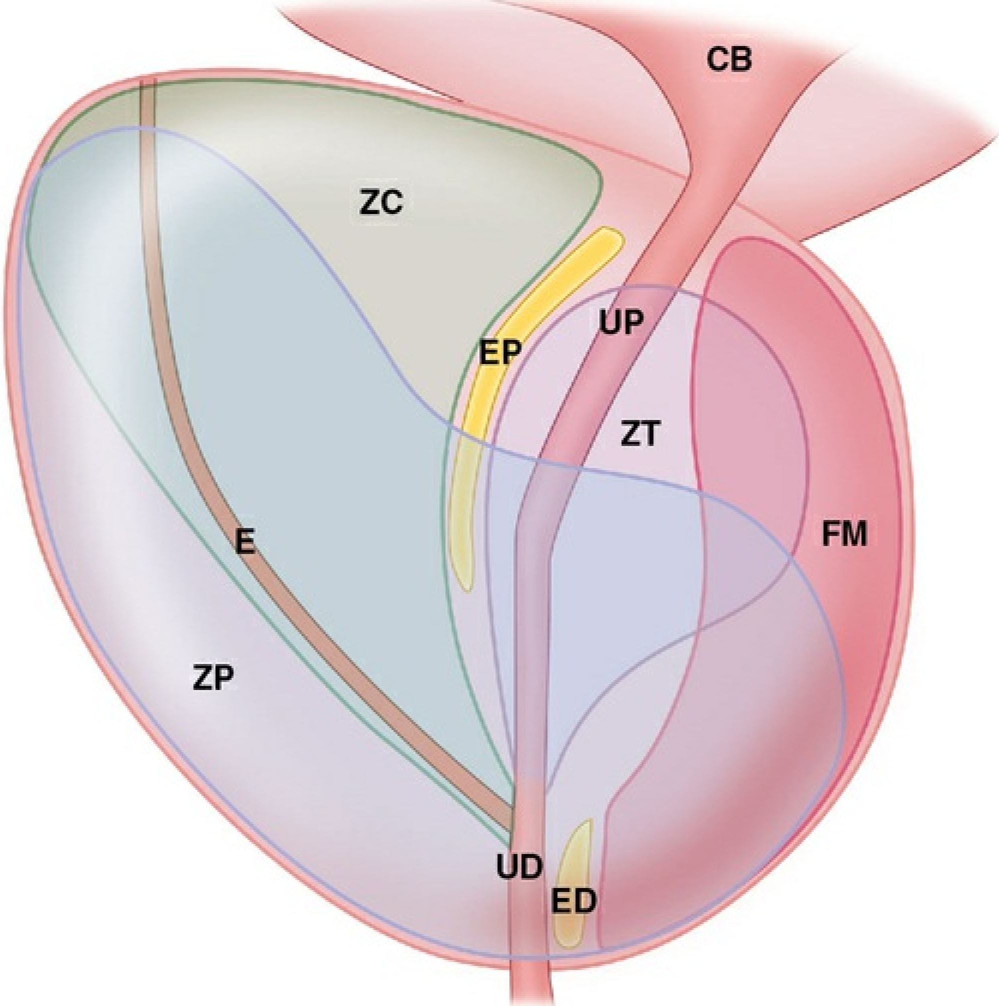

FIGURA 131-1 Anatomia da próstata.
Diagrama sagital do segmento ureteral distal da próstata (UD), segmento uretral proximal (UP) e ductos ejaculatórios (E), que mostram suas relações com a seção sagital dos tecidos anteromediais não glandulares: o colo da bexiga (CB), estroma fibromuscular anterior (FM), esfíncter pré-prostático (EP), e esfíncter estriado distal (ED). Essas estruturas são mostradas em relação a uma representação tridimensional da próstata glandular: zona central (ZC), zona periférica (ZP) e zona de transição (ZT). (De McNeal J. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:619-633.)

Hiperplasia prostática benigna

Definição

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é definida, histologicamente, por hiperplasia das células tanto epiteliais quanto estromais, que começa na área periuretral. Com o envelhecimento, verifica-se o crescimento de múltiplos nódulos hiperplásicos pequenos, os quais coalescem e comprimem o tecido normal externamente contra a cápsula prostática verdadeira, criando uma cápsula cirúrgica que delimita o adenoma em expansão.

Epidemiologia

O processo hiperplásico começa frequentemente na terceira década de vida; em torno dos 80 anos de idade, 85% dos homens apresentam HPB. A prevalência da HPB, que aumenta com o passar dos anos em necropsias, é notavelmente semelhante entre

homens de diferentes etnias. O envelhecimento e os testículos funcionantes constituem os principais fatores de risco. O aparecimento de manifestações clínicas de HPB antes dos 65 anos de idade em um parente de primeiro grau também constitui um fator de risco. A prevalência das manifestações clínicas é incerta, devido a uma falta de consenso na definição dos sintomas atribuíveis à hiperplasia. Entretanto, nos Estados Unidos, cerca de um terço dos homens norte-americanos na faixa dos 40 aos 79 anos de idade apresenta sintomas moderados a graves do trato urinário inferior, cuja maioria é atribuível à HPB.

Fisiopatologia

A testosterona é convertida pela enzima 5α-redutase em diidrotestosterona, principal androgênio intraprostático, sendo que uma de suas ações é estimular o crescimento prostático. Os homens castrados antes da puberdade ou com deficiência de 5α-redutase não desenvolvem HPB. Apesar de a isoenzima tipo 2 predominar na próstata, a isoenzima tipo 1 predomina em outros tecidos. Uma série de fatores de crescimentos peptídicos, juntamente com a dihidrotestosterona, intermedeiam as interações estromo epiteliais que alteram o equilíbrio entre proliferação e apoptose celulares, levando ao desenvolvimento de HPB. Os mecanismos envolvidos não estão bem elucidados. A genética da HPB ainda não está bem esclarecida. Uma forma hereditária autossômica dominante pode representar pelo menos 10% dos casos.

Manifestações clínicas

A morbidade da HPB deve-se aos incômodos produzidos por sintomas das vias urinárias inferiores. Tradicionalmente, sintomas obstrutivos, como hesitação, esforço ao urinar, sensação de esvaziamento incompleto, intermitência, jato urinário fraco e gotejamento pós-miccional, surgem em consequência da obstrução mecânica do colo vesical. Os sintomas irritativos, como polaciúria, nictúria, urgência e incontinência de urgência (Capítulo 25), são causados por contrações não inibidas do detrusor. Entretanto, a pouca correlação entre a intensidade dos sintomas e o tamanho da próstata, além ainda do grau de obstrução e instabilidade do detrusor, sugerem que a fisiopatologia seja mais complexa. Os sintomas essenciais das vias urinárias inferiores da HPB podem ser quantificados por meio das sete perguntas relativas a sintomas da Pontuação Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS, International Prostate Symptom Score) (Fig. 131-2).

	Nunca	Menos de 1 vez em 5	Menos da metade das vezes	Cerca de metade das vezes	Mais que a metade das vezes	Quase sempre
1. Ao longo do último mês, com que frequência você teve a sensação de não esvaziamento completo da bexiga depois de terminar de urinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
2. Ao longo do último mês, com que frequência você teve de urinar novamente depois de menos de duas horas da última vez que urinou?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
3. Ao longo do último mês, com que frequência notou que você para e recomeça a urinar diversas vezes enquanto urina?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
4. Ao longo do último mês, com que frequência você teve dificuldade de segurar a urina?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
5. Ao longo do último mês, com que frequência você teve um fluxo urinário fraco?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
6. Ao longo do último mês, com que frequência você teve de fazer força para começar a urinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

7. Ao longo do último mês, quantas vezes você normalmente tinha de levantar à noite para urinar, desde a hora que ia dormir até o momento de acordar?

0 ☐ Nenhuma vez	1 ☐ 1 vez	2 ☐ 2 vezes	3 ☐ 3 vezes	4 ☐ 4 vezes	5 ☐ 5 ou mais vezes

Pontuação IPSS Final = soma das perguntas 1– 7 = ________

Qualidade de vida ligada aos sintomas urinários

Se você tivesse de passar o resto da vida com sua condição urinária, exatamente da maneira que ela é agora, como você se sentiria?

Muito satisfeito	Satisfeito	Parcialmente satisfeito	Indiferente – igualmente satisfeito e insatisfeito	Parcialmente insatisfeito	Infeliz	Muito infeliz
0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐

FIGURA 131-2 Pontuação Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS). As sete questões sobre sintomas constituem uma escala inicialmente desenvolvida pela Associação Americana de Urologia. A oitava pergunta sobre a qualidade de vida é pontuada separadamente. (De Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: the Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992;148:1549.)

A obstrução do colo vesical devido à HPB exibe componentes tanto estáticos quanto dinâmicos. O componente estático deve-se ao aumento de tamanho da próstata, enquanto o componente dinâmico é decorrente do aumento do tônus adrenérgico na próstata, onde predominam os receptores α_2-adrenérgicos.

Na presença de obstrução, a elevação da pressão do detrusor pode resultar em sua hipertrofia e, posteriormente, fibrose. As complicações da HPB incluem retenção urinária aguda, que pode ser o resultado de infarto da próstata. Provavelmente, a urina residual pós-miccional aumenta o risco de infecção do trato urinário ou de formação de cálculos. Com a presença prolongada de obstrução, pode-se verificar o desenvolvimento de hidroureter e hidronefrose e, por fim, lesões renais podem eventualmente acontecer. Os indivíduos com HPB podem apresentar hematúria, decorrente da usual presença de dilatações venosas submucosas, que acompanham o crescimento da próstata. No entanto, é preciso considerar também outras causas eventuais, particularmente a

neoplasia (Capítulo 203).

Diagnóstico

Histórico

O quadro clínico é frequentemente atribuído à HPB quando um homem mais velho apresenta-se com sintomas do trato urinário inferior. Os IPSSs de 0 a 7 representam sintomas leves; de 8 a 19, sintomas moderados; e de 20 a 35, sintomas graves (Fig. 131-2). Quando a polaciúria e a nictúria constituem os sintomas predominantes, pode ser útil um registro diário das micções, em que o paciente anota o momento e a quantidade de urina de cada micção, durante vários dias. Por exemplo, se o registro documentar poliúria noturna isolada, devem-se considerar rigorosamente outras causas além da HPB. Os indivíduos com HPB tendem a apresentar um equilíbrio entre sintomas obstrutivos e irritativos, que progridem de maneira lenta com a idade. É preciso obter uma lista completa dos medicamentos utilizados pelo paciente, visto que muitos simpaticomiméticos e anticolinérgicos, sobretudo aqueles adquiridos sem receita médica, podem afetar o trato urinário inferior.

Diagnóstico Diferencial

Embora os sintomas das vias urinárias inferiores em homens maduros e idosos sejam frequentemente devidos à HPB, o diagnóstico diferencial deve incluir doenças sistêmicas que provocam polaciúria e nictúria, como diabetes melito (Caps. 236 e 237) e hipercalcemia (Capítulo 253); obstrução infravesical, devido a estenoses uretrais; além de doenças neurológicas que afetam a bexiga (Capítulo 25). O rápido aparecimento de sintomas, a apresentação antes dos 50 anos de idade ou a ocorrência de sintomas irritativos sem sintomas obstrutivos constituem sinalizações que sugerem essas causas alternativas. Os homens mais velhos podem apresentar bexiga hiperativa primária ou secundária à obstrução do colo vesical. O histórico clínico geral e o padrão dos sintomas devem fornecer indícios sobre doenças sistêmicas. Geralmente, homens com estenose uretral foram submetidos à instrumentação geniturinária ou tiveram doenças sexualmente transmissíveis (Capítulo 293). Deve-se suspeitar de problemas vesicais primários em homens com histórico pregresso de acidente vascular cerebral (Capítulo 414), doença de Parkinson (Capítulo 416) ou neuropatia diabética (Capítulo 428).

Exame Físico

O exame físico deve incluir toque retal e exame neurológico cuidadoso no intuito de procurar evidências de neuropatia periférica ou anestesia na área da sela (os segmentos S2-S4 inervam a bexiga), passíveis de sugerir bexiga neuropática subjacente. O toque retal deve estimar o tamanho da próstata e sua consistência. Classicamente, a próstata na HPB apresenta aumento simétrico e consistência firme, semelhante à da ponta do nariz. A assimetria ou a presença de nódulos francos sugere câncer de próstata (Capítulo 207);

todavia, pode haver câncer de próstata até mesmo quando a próstata exibe consistência normal. Os médicos tendem a subestimar ao toque o tamanho da próstata; se tiver aspecto aumentado geralmente isso significa que o fenômeno é real.

Achados Laboratoriais

A urinálise deve avaliar possível piúria ou hematúria. Outros estudos opcionais incluem determinação dos níveis séricos de creatinina e níveis do antígeno prostático específico (PSA). O fluxo de urina é frequentemente medido no consultório do urologista, porém os resultados não são confiáveis com baixos volumes de urina (< 150 mL). Os fluxos máximos inferiores a 10 mL/segundo são mais sugestivos de obstrução do colo vesical, enquanto os fluxos máximos superiores a 15 mL/segundo são menos sugestivos. Infelizmente, os homens podem ter bons fluxos com fortes contrações da bexiga apesar da obstrução, bem como apresentar fluxos insuficientes com contrações fracas da bexiga na ausência de obstrução.

Os resultados do PSA devem ser interpretados com cautela. A obtenção de níveis acima de 2,5 ng/mL geralmente deve levar à realização de biópsia da próstata orientada por ultrassonografia. Cerca de 50% dos indivíduos com níveis de PSA superiores a 10 ng/mL têm câncer de próstata na biópsia, aproximadamente 25% com níveis de 4,1 a 10 ng/mL são portadores de câncer, e 15% dos que apresentam níveis de PSA menores que 4 ng/mL evidenciam câncer. A maioria das autoridades tem dúvida quanto ao valor da detecção precoce do câncer de próstata não palpável em homens com expectativa de vida inferior a 10 anos ou aqueles com mais de 75 anos com comorbidades médias. Entretanto, por razões médico-legais, é prudente discutir a possibilidade de câncer de próstata concomitante com pacientes de idade mais avançada, que apresentam sintomas das vias urinárias inferiores. A determinação do PSA em pacientes com HPB também pode ajudar a prever os riscos futuros de progressão para a cirurgia ou de retenção urinária aguda, indicando, quando os valores são mais elevados, um risco maior desses eventos.

O teste “padrão-ouro” para o diagnóstico de obstrução prostática (Capítulo 25) consiste na documentação de pressão vesical elevada em relação ao fluxo. Os estudos de pressão de fluxo devem ser considerados em homens que possuem apresentações atípicas, doenças que aumentam o risco de problemas primários de bexiga, ou nenhuma resposta à terapia médica adequada.

Prevenção

Não existe nenhuma estratégia efetiva de prevenção de HPB. Para a prevenção de resultados adversos do câncer de próstata, que pode se apresentar de forma semelhante à HPB, os dados ainda estão evoluindo. Um nível de PSA pode detectar o câncer de próstata em pacientes avaliados para suspeita de HPB, porém o nível de PSA tem uma especificidade relativamente fraca nesta situação. A detecção precoce do câncer de próstata com exame de PSA de rotina pode reduzir um pouco a mortalidade específica para o câncer de próstata, mas sob circunstâncias de morbidade e inconveniência de taxas substanciais de falso-positivos e tratamento excessivo (Capítulo 207).[1]

Tratamento

Os indivíduos com IPSSs, dentro da faixa considerada leve, raramente se queixam de desconforto suficiente para justificar o tratamento. De forma semelhante, a presença isolada de próstata aumentada não constitui uma indicação para tratamento. A etapa fundamental na tomada de decisão para pacientes com sintomas moderados ou graves consiste em avaliar o grau no qual o paciente está insatisfeito. A última questão de IPSS — "Se você tivesse que passar o resto de sua vida com sua condição urinária do jeito que está agora, como você se sentiria em relação a isso?"—pode servir como um início para esta discussão.

Em se tratando de homens cujos sintomas causam pouca insatisfação, a "espera vigilante" é apropriada. A situação do paciente deve receber reavaliação periódica. É também prudente evitar medicamentos mais agressivos. As mudanças autoadministradas de estilo de vida, incluindo o tratamento com líquidos (ingestão diária de 1.500 a 2.000 mL e restrição de líquido antes de viagens longas e dentro de 2 horas ao se deitar), evitando a cafeína e a utilização de técnicas de esvaziamento (micção dupla, ordenha uretral e reeducação da bexiga) podem melhorar os sintomas e diminuir substancialmente a necessidade de intervenção médica ou cirúrgica, pelo menos no curto prazo.[2]

Terapia Medicamentosa

A maioria dos homens com sintomas inicialmente escolhe a terapia médica. Os bloqueadores α_1-adrenérgicos e inibidores de 5α-redutase são as opções nos Estados Unidos. Quando os homens se apresentam com HPB sintomática, um α-bloqueador é a primeira escolha razoável para a terapia médica. A finasterida ou a dutasterida também podem ser prescritas para pacientes com aumento mais significativo da próstata ou com níveis de PSA mais elevados, para benefício preventivo adicional. A combinação de bloqueador α_1-adrenérgico e terapia antimuscarínica, embora não tenha sido aprovada ainda pelo Food and Drug Administration (FDA), pode ser eficaz para os homens com sintomas de HPB relacionados à bexiga hiperativa; no entanto, os homens precisam ser monitorados cuidadosamente para retenção urinária aguda, em particular durante o primeiro mês de terapia.

Os α-Bloqueadores (Tabela 131-1), que combatem o componente dinâmico da HPB, reduzem significativamente os sintomas, independentemente do tamanho da próstata, mas não reduzem de forma substancial os riscos de retenção aguda ou progressão para a cirurgia ao longo de 4 anos.[3] Em geral, as doses devem ser aumentadas para o valor máximo até que o efeito terapêutico seja o ideal, a menos que os efeitos secundários, incluindo hipotensão ortostática, tonturas e astenia, sejam limitantes. Tansulosina, alfuzosina e silodosin, que parecem ser mais específicos para o subtipo de receptor α_{1a} que predomina na próstata, têm pouco ou nenhum efeito sobre a pressão arterial. Entretanto, como a tontura e a astenia relacionadas aos α-bloqueadores não são primariamente mediadas por meio de hipotensão, esta não permite estabelecer se esses agentes possuem qualquer outra vantagem além de um menor risco de

hipotensão ortostática. Uma síndrome da íris hipotônica pode complicar cirurgia de catarata em pacientes que tomam tansulosina e outros α_1-bloqueadores; a avaliação de risco pré-operatório (Capítulo 439) deve considerar o uso dessas medicações, porém não está claro se a descontinuação antes da cirurgia reduz a taxa de ocorrência.

Tabela 131-1

Medicações usadas no tratamento de pacientes com sintomas do trato urinário inferior, atribuídos à hiperplasia prostática benigna

MEDICAMENTO	CONCENTRAÇÃO DE COMPRIMIDO/CÁPSULA (mg)	ETAPAS RECOMENDADAS DE DOSE
α-BLOQUEADORES		
Alfuzosina ER	10	10 mg por dia
Doxazosina	1, 2, 4, 8	1, 2, 4, 8 mg por dia
Doxazosina XL	4, 8	4, 8 mg por dia
Silodosina	4,8	8 mg por dia (4 mg por dia para alteração renal moderada)
Tamsulosina	0,4	0,4, 0,8 mg por dia
Terazosina	1, 2, 5, 10	1, 2, 5, 10 mg por dia
INIBIDORES DE 5α-REDUTASE		
Finasterida	5	5 mg por dia
Dutasterida	0,5	0,5 mg por dia

Finasterida e dutasterida são os inibidores de 5α-redutase (Tabela 131-1), que bloqueiam a conversão da testosterona em dihidrotestosterona pela isoenzima tipo 2 (finasterida) ou ambas isoenzimas (dutasterida). O tamanho da próstata sofre uma redução de 15 a 20% após um ano de tratamento com um desses agentes. Em comparação com placebo, finasterida e dutasterida reduzem os sintomas do trato urinário inferior durante, pelo menos, 2 a 4 anos. [4] Embora o alívio dos sintomas possa ser mais modesto do que com α-bloqueadores em alguns homens, a monoterapia com dutasterida produz mais alívio dos sintomas do que o a tansulosina isolada em homens com glândula prostática maior. [5] Além disso, os inibidores da 5α-redutase reduzem a taxa de progressão para a cirurgia ou a retenção urinária aguda em homens com próstatas maiores. O “número de casos a serem tratados” durante 4 anos, visando à prevenção de um episódio de retenção aguda ou de necessidade de cirurgia, representa em torno de 30 para pacientes com níveis de PSA inferiores a 1,4 ng/ mL, cerca de 20 para aqueles com níveis de PSA de 1,4 a 3,2 ng/mL e de 10 para aqueles com níveis de PSA superiores a 3,2 ng/mL. Tendo em vista os diferentes mecanismos de α-bloqueadores e inibidores de 5α-redutase, não é surpreendente que a terapia combinada seja mais eficaz do que a monoterapia na prevenção da progressão dos sintomas e doença.[5]

O principal efeito colateral da finasterida e da dutasterida consiste em disfunção

sexual ou ejaculatória, que ocorre em cerca de 5% dos pacientes. Ambos os agentes reduzem os níveis de PSA em cerca de 50%, porém não parecem interferir na detecção do câncer de próstata se o médico mentalmente duplica o PSA medido e, em seguida, interpreta este valor mais alto como o habitual. A finasterida reduz a incidência cumulativa de 7 anos de câncer de próstata de 24 para 18% em pacientes que são rigorosamente selecionados, incluindo biópsias de rotina no fim de estudo. No entanto, as preocupações com o risco maior de câncer de próstata de alto grau observado neste estudo não foram dissipadas por completo. [6]

Alguns estudos de curto prazo têm sugerido que o uso diário de um inibidor de 5-fosfodiesterase possa reduzir os sintomas do trato urinário inferior, porém esses agentes não são aprovados pelo FDA para esta finalidade, e seu papel no tratamento dos sintomas do trato urinário devido à HPB ainda deve ser definido. Embora se tenha sugerido uma variedade de extratos de plantas, tais como *saw palmetto*, para o alívio dos sintomas do trato urinário inferior, os resultados recentes de um estudo de alta qualidade não foram favoráveis. [7]

Terapia Cirúrgica

A prostatectomia transuretral (PTUR) reduz significativamente os sintomas, mais do que se espera observar em qualquer forma de terapia médica, sem qualquer risco maior de disfunção sexual ou incontinência. [8] A PTUR padrão, que usa um eletrodo de fio para ressecção do tecido causador da obstrução, geralmente exige uma breve hospitalização e um cateter intravenoso por alguns dias ou uma semana. Variantes mais modernas utilizam eletrodo rolante ou *laser* para vaporização do tecido prostático. Esses procedimentos parecem resultar em menor sangramento a curto prazo, mas sua eficácia a longo prazo ainda não foi estabelecida.

A termoterapia transuretral por micro-ondas (TTUM) minimamente invasiva aquece e coagula o tecido da próstata utilizando uma antena de micro-ondas rodeada por uma camisa de arrefecimento para proteger a uretra. A ablação transuretral com agulha (ATUA) utiliza agulhas de radiofrequência colocadas diretamente na próstata para gerar calor e causar a coagulação. Os mecanismos pelos quais esses tratamentos funcionam são pouco compreendidos. No entanto, eles parecem produzir um nível inicial intermediário de alívio dos sintomas entre o tratamento medicamentoso e a PTUR. Sua eficácia a longo prazo ainda não está clara.

Prognóstico

Em geral, os sintomas das vias urinárias inferiores atribuíveis à HPB evoluem lentamente com o decorrer do tempo, apesar das variações de experiência de um paciente para outro. Assim, por exemplo, em um estudo de pacientes com escores de sintomas dentro da faixa moderada, que optaram por espera vigilante e acompanhamento por 4 anos, 13% apresentaram apenas sintomas leves, 46% ainda exibiam sintomas moderados, 17% estavam apresentando sintomas graves e 24% optaram pela cirurgia. O risco de retenção urinária aguda para esses pacientes é de 1 a 2% por ano. A ocorrência de complicações mais graves parece ser rara.

Prostatite

Definição

A validade da classificação tradicional da prostatite baseada em sua etiologia nunca foi confirmada. O sistema recém-publicado de classificação da prostatite crônica do National Institutes of Health incorpora o termo de *síndrome de dor pélvica crônica*, refletindo a incerteza sobre o fato de a prostatite não bacteriana crônica e a prostatodinia estarem, na realidade, relacionadas à próstata (Tabela 131-2).

Tabela 131-2

Classificação e definição da prostatite

Classificação Tradicional		*Classificação do Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais*	
CATEGORIA	**DEFINIÇÃO**	**CATEGORIA**	**DEFINIÇÃO**
Prostatite bacteriana aguda	Recuperação de bactérias do líquido prostático, purulência do líquido e sinais sistêmicos de doença infecciosa (febre, calafrios, mialgia)	Tipo I (prostatite bacteriana aguda)	Infecção aguda da próstata
Prostatite bacteriana crônica	Recuperação de bactérias em números significativos do fluido prostático na ausência da infecção urinária concomitante ou sinais sistêmicos significativos (como na prostatite bacteriana aguda)	Tipo II (prostatite bacteriana crônica) Tipo III (prostatite bacteriana crônica/síndrome de dor pélvica crônica)	Infecção recorrente da próstata Nenhuma infecção demonstrável
Prostatite não bacteriana	Nenhuma recuperação de um número significativo de bactérias do fluido prostático, porém o líquido revela purulência microscópica de forma consistente	Tipo IIIA (síndrome da dor pélvica crônica inflamatória)	Leucócitos no sêmen, secreções prostáticas expressas ou urina pós-massagem prostática
Prostatodínia	Nenhuma recuperação significativa de bactérias ou purulência no líquido prostático, porém os pacientes apresentam dor pélvica persistente e sintomas do trato urinário inferior	Tipo IIIB (síndrome da dor pélvica crônica não inflamatória) Tipo IV (prostatite inflamatória assintomática)	Sem leucócitos no sêmen, secreções prostáticas expressas ou urina pós-massagem prostática Sem sintomas subjetivos; detectados por biópsia da próstata ou pela presença de leucócitos em secreções prostáticas expressas ou sêmen, durante a avaliação de outras doenças

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, dois milhões de indivíduos fazem consultas ambulatoriais para prostatite anualmente. A prevalência histológica varia amplamente, oscilando entre 6 a 98%. A prevalência de sintomas semelhantes à prostatite ou de um diagnóstico médico anterior de prostatite é de cerca de 10%.

Fisiopatologia

Tanto a prostatite do tipo I (bacteriana aguda) quanto a do tipo II (bacteriana crônica) respondem por 5 a 10% dos casos. A exemplo das infecções do trato urinário, 80% dos casos são devidos a cepas de *Escherichia coli*; 10 a 15% são causados por *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Serratia*, *Klebsiella* e *Proteus*; e 5 a 10%, por enterococos. Os casos restantes (> 90%) são do tipo III (não bacteriana crônica/síndrome de dor pélvica crônica), para o qual a patogenia permanece incerta. A prostatite de tipo III é ainda dividida em subtipos inflamatório (tipo IIIA) e não inflamatório (tipo IIIB), com base na presença de leucócitos em secreções prostáticas e urina obtida após massagem prostática. Visto que não há relação aparente entre a presença de leucócitos e os sintomas, a subdivisão em tipos IIIA e IIIB é controversa. Muitos especialistas acreditam que a prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica, tanto inflamatória quanto não inflamatória, é a mesma condição não infecciosa, que pode ou não, estar relacionada à glândula prostática.

As teorias sobre a causa da prostatite do tipo IIIA (não bacteriana crônica inflamatória) incluem agentes infecciosos atípicos como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, vírus, bactérias anaeróbicas e estafilococos coagulase-negativos; citocinas pró-inflamatórias; mecanismos autoimunes; processos neurogênicos; aumento da pressão tecidual da próstata; irritação química; e aumento de tensão nos músculos do colo da bexiga e uretra prostática ou de mialgia por uma tensão dos músculos do assoalho pélvico. Fatores psicológicos também têm sido implicados na gênese do quadro.

Manifestações clínicas

A prostatite do tipo I caracteriza-se por início agudo de febre, calafrios, mal-estar, dor lombar ou perineal e sintomas urinários, particularmente disúria, polaciúria e urgência. Em geral, a apresentação inicial é impressionante, e o paciente pode se apresentar toxemiado. O toque retal frequentemente revela hipersensibilidade acentuada da glândula e calor local.

Em geral, a prostatite de tipo II é observada em homens de idade mais avançada, em associação a infecções recorrentes do trato urinário (Capítulo 292). A apresentação da doença é menos notável, porém envolve sintomas das vias urinárias inferiores, dor pélvica e disfunção sexual. No toque retal, a próstata pode ser normal ou aumentada, de consistência firme ou hipersensível.

A prostatite de tipo III caracteriza-se por dor pélvica, frequentemente associada a sintomas das via urinárias inferiores e dor durante ou após a ejaculação. Os achados de toque retal também variam. A prostatite do tipo IV é, por definição, assintomática, sendo descoberta por elevação dos níveis de PSA.

A principal característica da prostatite crônica é um complexo de sintomas que aumentam e diminuem. Foi desenvolvido um breve questionário autoadministrado (Fig. 131-3), sendo validado para quantificar os sintomas quanto à prática clínica e aos protocolos de pesquisa.

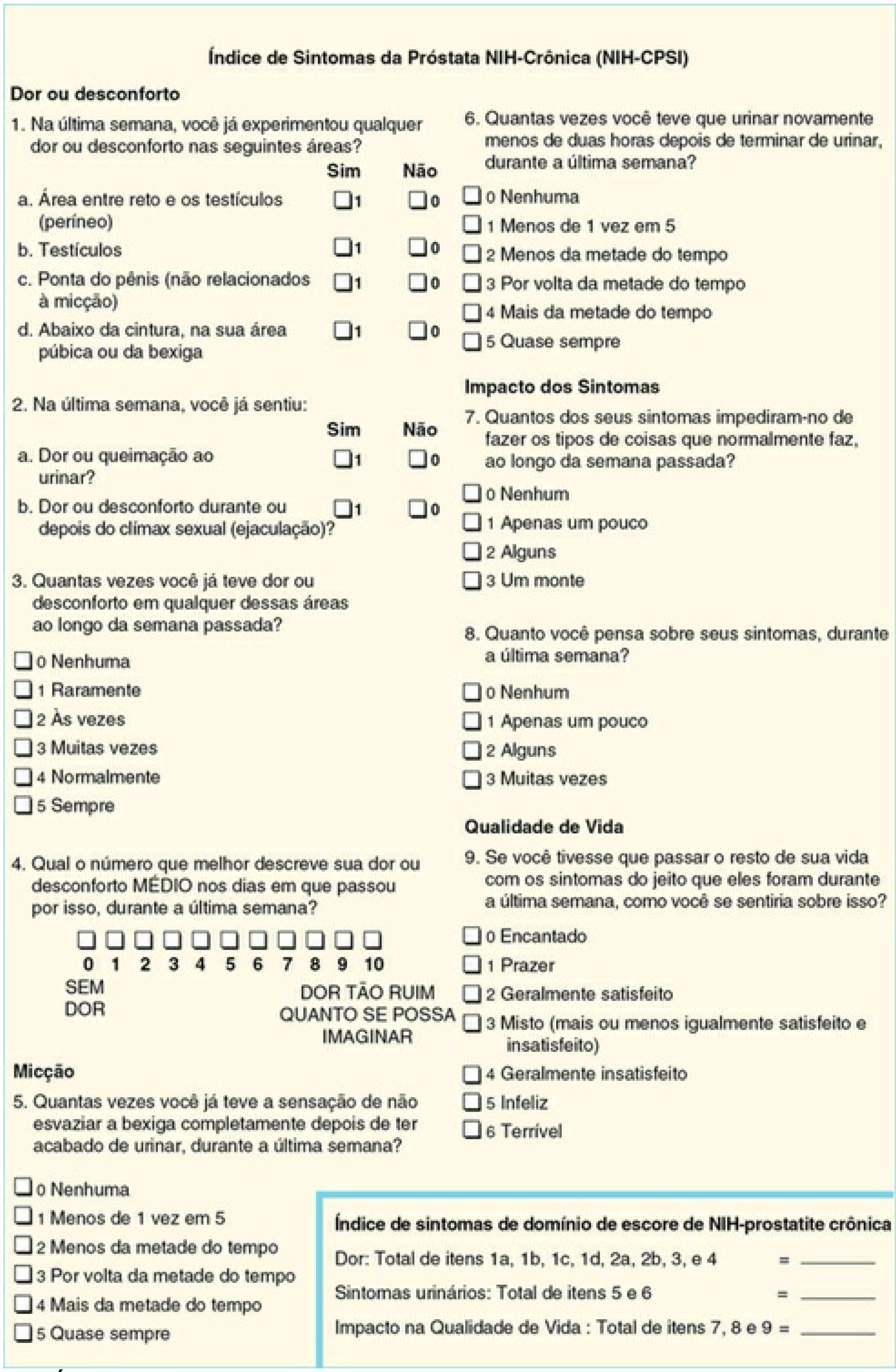

Índice de Sintomas da Próstata NIH-Crônica (NIH-CPSI)

Dor ou desconforto

1. Na última semana, você já experimentou qualquer dor ou desconforto nas seguintes áreas?

	Sim	Não
a. Área entre reto e os testículos (períneo)	☐ 1	☐ 0
b. Testículos	☐ 1	☐ 0
c. Ponta do pênis (não relacionados à micção)	☐ 1	☐ 0
d. Abaixo da cintura, na sua área púbica ou da bexiga	☐ 1	☐ 0

2. Na última semana, você já sentiu:

	Sim	Não
a. Dor ou queimação ao urinar?	☐ 1	☐ 0
b. Dor ou desconforto durante ou depois do clímax sexual (ejaculação)?	☐ 1	☐ 0

3. Quantas vezes você já teve dor ou desconforto em qualquer dessas áreas ao longo da semana passada?

☐ 0 Nenhuma
☐ 1 Raramente
☐ 2 Às vezes
☐ 3 Muitas vezes
☐ 4 Normalmente
☐ 5 Sempre

4. Qual o número que melhor descreve sua dor ou desconforto MÉDIO nos dias em que passou por isso, durante a última semana?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

SEM DOR — DOR TÃO RUIM QUANTO SE POSSA IMAGINAR

Micção

5. Quantas vezes você já teve a sensação de não esvaziar a bexiga completamente depois de ter acabado de urinar, durante a última semana?

☐ 0 Nenhuma
☐ 1 Menos de 1 vez em 5
☐ 2 Menos da metade do tempo
☐ 3 Por volta da metade do tempo
☐ 4 Mais da metade do tempo
☐ 5 Quase sempre

6. Quantas vezes você teve que urinar novamente menos de duas horas depois de terminar de urinar, durante a última semana?

☐ 0 Nenhuma
☐ 1 Menos de 1 vez em 5
☐ 2 Menos da metade do tempo
☐ 3 Por volta da metade do tempo
☐ 4 Mais da metade do tempo
☐ 5 Quase sempre

Impacto dos Sintomas

7. Quantos dos seus sintomas impediram-no de fazer os tipos de coisas que normalmente faz, ao longo da semana passada?

☐ 0 Nenhum
☐ 1 Apenas um pouco
☐ 2 Alguns
☐ 3 Um monte

8. Quanto você pensa sobre seus sintomas, durante a última semana?

☐ 0 Nenhum
☐ 1 Apenas um pouco
☐ 2 Alguns
☐ 3 Muitas vezes

Qualidade de Vida

9. Se você tivesse que passar o resto de sua vida com os sintomas do jeito que eles foram durante a última semana, como você se sentiria sobre isso?

☐ 0 Encantado
☐ 1 Prazer
☐ 2 Geralmente satisfeito
☐ 3 Misto (mais ou menos igualmente satisfeito e insatisfeito)
☐ 4 Geralmente insatisfeito
☐ 5 Infeliz
☐ 6 Terrível

Índice de sintomas de domínio de escore de NIH-prostatite crônica

Dor: Total de itens 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, e 4 = ______

Sintomas urinários: Total de itens 5 e 6 = ______

Impacto na Qualidade de Vida : Total de itens 7, 8 e 9 = ______

FIGURA 131-3 Índices de Sintomas sobre Prostatite Crônica dos Institutos Nacionais da Saúde.

Diagnóstico

Embora o diagnóstico de prostatite aguda seja relativamente fácil, a prostatite crônica representa um problema de maior desafio. Os complexos sintomáticos da prostatite crônica e da HPB superpõem-se e os pacientes de mais idade com prostatite crônica podem ter um diagnóstico incorreto de HPB. Embora alguns homens possam apresentar ambas as doenças, a dor geralmente distingue a prostatite crônica da HPB. A dosagem do PSA não é indicada para avaliação da prostatite crônica; entretanto, se tal dosagem for realizada e o nível estiver elevado, a do PSA não deve ser atribuída à prostatite crônica/síndrome de dor pélvica crônica.

A prostatite do tipo I é diagnosticada primariamente com base nos achados clínicos e cultura de urina positiva. Não se recomenda a massagem da próstata, devido à possibilidade de precipitar a bacteremia.

A prostatite do tipo II e a prostatite do tipo III são tradicionalmente diagnosticadas com o teste de quatro recipientes. Essa técnica de amostras segmentadas para cultura quantitativa consiste em coleta da amostra de urina do jato inicial, urina do jato médio, secreções prostáticas emitidas após massagem e urina após massagem. O teste simplificado de dois recipientes envolve cultura e exame microscópico da urina obtida antes e depois de massagem prostática; a sua realização é mais fácil, com características semelhantes de sensibilidade e especificidade. A prostatite tipo II é caracterizada pela presença de bactérias uropatogênicas, enquanto a prostatite tipo III é definida pela ausência de uropatógenos em quadro de dor geniturinária. A prostatite do tipo IV é habitualmente diagnosticada de modo incidental por meio de biópsia da próstata ou detecção de leucócitos nas secreções prostáticas obtidas para avaliações de infertilidade.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico de prostatite tipo III é um desafio, pois é um diagnóstico de exclusão; portanto, uma avaliação cuidadosa é necessária para afastar outras causas de dor pélvica que possam estar associadas a sintomas do trato urinário e disfunção sexual. O diagnóstico diferencial da prostatite tipo III inclui HPB e câncer de próstata. O histórico sexual do paciente pode sugerir uma doença sexualmente transmissível (Capítulo 293) e um histórico clínico de instrumentação geniturinária ou doença sexualmente transmissível pode sugerir um estreitamento uretral. O exame físico pode detectar uma hérnia (Capítulo 144) ou uma massa escrotal (Capítulo 206). Uma urinálise que revela hematúria deve levar à avaliação para cálculos nos rins (Capítulo 128) ou câncer de bexiga (Capítulo 203). A urocultura é importante para excluir infecção do trato urinário (Capítulo 292).

Prevenção e tratamento Rx

Não existe nenhuma estratégia comprovada de prevenção para qualquer tipo de prostatite.

O tratamento da prostatite de tipo I é relativamente fácil. Os agentes antibacterianos que normalmente se difundem pouco no líquido prostático atuam bem, provavelmente pelo fato de a inflamação intensa aumentar sua penetração. A escolha do antimicrobiano é determinada pelos resultados de cultura. Os antibióticos por via parenteral (p. ex., 400 mg de ciprofloxacina IV a cada 12 horas) são necessários para pacientes mais doentes, porém as fluoroquinolonas por via oral (p. ex., 500 mg de ciprofloxacina por via oral a cada 12 horas ou 500 mg de levofloxacina por via oral uma vez ao dia) ou trimetoprim-sulfametoxazol (um comprimido de dupla concentração por via oral a cada 12 horas) são adequados para pacientes ambulatoriais. Em geral, recomenda-se tratamento com 4 semanas de duração. A modificação da dosagem de fluoroquinolonas é recomendada em pacientes com disfunção renal.

É mais difícil tratar a prostatite de tipo II, visto que o líquido prostático torna-se alcalino com a inflamação crônica, reduzindo a penetração dos antibióticos. As fluoroquinolonas (p. ex., 500 mg de ciprofloxacina por via oral a cada 12 horas ou 500 mg de levofloxacina por via oral uma vez ao dia) e trimetoprim-sulfametoxazol (um comprimido de dupla concentração por via oral a cada 12 horas) penetram na próstata, porém penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e nitrofurantoína não penetram. A duração do tratamento é geralmente de 4 semanas.

Com frequência, a prostatite de tipo III causa frustração para o médico e confusão e insatisfação para o paciente. Pelo fato de a causa ser desconhecida, os homens afetados são submetidos a diversas terapias empíricas. Os antibióticos, terapia de α-bloqueadores e pregabalina não foram benéficos. [9,10]

Não se recomenda nenhum tratamento para a prostatite do tipo IV.

Prognóstico

O histórico natural das prostatites não tratadas não está bem definido. Os pacientes com prostatite de tipo I respondem, em sua maioria, adequadamente aos antibióticos. Entretanto, em alguns casos, pode haver evolução para a prostatite crônica. As complicações da prostatite do tipo I consistem em abscesso prostático, retenção urinária aguda, septicemia e, raramente, osteomielite vertebral. A prostatite do tipo II pode causar infecções repetidas das vias urinárias. Os tipos II e III foram associados a uma redução da fertilidade, embora essa relação não esteja bem-definida.

Grau A

1. Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360:1320–1328.
2. Brown, C. T., Yap, T., Cromwell, D. A., et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 334:25–28.
3. Djavan, B., Chapple, C., Milani, S., et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha-1 adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004; 64:1081–1088.
4. McConnell, J. D., Roehrborn, C. G., Bautista, O. M., et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349:2385–2396.
5. Roehrborn, C. G., Siami, P., Barkin, J., et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol*. 2009; 55:461–471.
6. Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:215–224.
7. Bent, S., Kane, C., Shinohara, K., et al. Saw palmetto for benign prostatic

hyperplasia. *N Engl J Med*. 2006; 354:557–566.

8. Wasson, J. H., Reda, D. J., Bruskewitz, R. C., et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1995; 332:75–79.
9. Alexander, R. B., Propert, K. J., Schaeffer, A. J., et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2004; 141:581–589.
10. Nickel, J. C., Krieger, J. N., McNaughton-Collins, M., et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2008; 359:2663–2673.

Leituras sugeridas

Anothaisintawee, T., Attia, J., Nickel, J. C., et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305:78–86. *Antibióticos e bloqueadores alfa propiciam os melhores resultados.*

AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2010). http://www.auanet.org/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph. *Diretrizes de consenso.*

Lipsky, B. A., Byren, I., Hoey, C. T. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:1641–1652. *Análise.*

132

Doença renal crônica

William E. Mitch

Definição

A doença renal crônica (DRC) se refere a muitas anormalidades clínicas que progressivamente agravam-se à medida que a função renal diminui. Esta é resultante de um grande número de doenças sistêmicas que danificam os rins ou são intrínsecas a esses órgãos (Tabela 132-1). Uma taxa de filtração glomerular (TFG) persistentemente abaixo de 60 mL/min/1,73m^2, que está abaixo do nível da função renal esperada para ocorrer com o envelhecimento, define a DRC clinicamente significativa.

Tabela 132-1

Causas de doença renal crônica

Causas de doença renal crônica
Nefropatia diabética*
Nefrosclerose hipertensiva
Doença glomerular
Glomerulonefrite
Amiloidose, doença de cadeia leve*
Lúpus eritematoso sistêmico, Granulomatose de Wegener*
Doença tubulo intersticial
Nefropatia de refluxo (pielonefrite crônica)
Nefropatia por analgésicos
Nefropatia obstrutiva (cálculos, hipertrofia prostática benigna)
Rim do mieloma*
Doença vascular
Esclerodermia*
Vasculite*
Insuficiência renovascular (Nefropatia isquêmica)
Doença renal ateroembólica*
Doença cística
Doença renal policística autossômica dominante
Doença renal cística medular

*Doença sistêmica que envolve o rim.

Na DRC, a lesão raramente é reparada e, assim, a perda de função persiste. Esta distingue a DRC da doença renal aguda (Capítulo 122), que pode ser corrigida e permitir o retorno da função renal. A perda crônica da função renal danifica ainda mais as lesões renais e anormalidades clínicas mais graves. Como resultado, a DRC piora de forma progressiva, mesmo quando o distúrbio desencadeante se torna inativo.

A DRC descreve um espectro de disfunção clínica que varia desde as anormalidades detectáveis apenas em exames laboratoriais até a uremia. A *uremia,* a qual literalmente significa "urina no sangue", é resultante tanto do acúmulo de metabólitos não excretados quanto das anormalidades metabólicas induzidas por eles. Quando o rim deixa de realizar a maioria das suas funções, o estado clínico é denominado *doença renal em estágio terminal (DRCT)* e transplantes ou diálise são necessários para a manutenção da vida (Capítulo 133). No entanto, a natureza crônica e progressiva da DRC permite a instituição de estratégias de tratamento que possam retardar a perda da função renal. Além disso, muitos sintomas da uremia podem ser melhorados ou eliminados, retardando assim a DRCT.

Epidemiologia

O aumento no número de pacientes com DRCT nos Estados Unidos e em outros países industrializados revela características de uma epidemia. Nos Estados Unidos, a prevalência de DRC continua aumentando (Tabela 132-2). Estima-se que 13,1% da população norte-americana, representando cerca de 26 milhões de indivíduos não institucionalizados com mais de 20 anos, tenham DRC de estágios 1 a 4 e 65% destes apresentem DRC de estágio 3 ou 4. A prevalência de albuminúria é de quase 10%, evidenciando aproximadamente 19 milhões dos adultos. É notável que a prevalência de DRCT (DRC de estágio 5) tem aumentado em 82% ao longo da última ou duas décadas, de quase 800 por milhão de pessoas na população norte-americana para mais de 1.400 pessoas por milhão.

Tabela 132-2

Prevalência de estágios da doença renal crônica e frequências de complicações

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO	TFG* (mL/min/ 1,73 m²)	PREVALÊNCIA EM ADULTOS (MILHÕES)†	SINTOMAS OU SINAIS
1	Lesão renal crônica; normal ou TFG aumentada	> 90	3,6	Anemia 4% Hipertensão 40% mortalidade de 5 anos 19%
2	Perda leve de TFG	60-89	6,5	Anemia 4% Hipertensão 40% mortalidade de 5 anos 19%
3	Perda Moderada de TFG	30-59	15,5	Anemia 7% Hipertensão 55% mortalidade de 5 anos 24%
4	Perda grave de TFG	15-29	0,7	Hiperfosfatemia 20% Anemia 29% Hipertensão 77% mortalidade de 5 anos 46%
5	Doença renal†	<15 ou diálise	0,5	Hiperfosfatemia 50% Anemia 69% Hipertensão > 75% mortalidade de 3 anos 14%

Resultados com base na Vigilância de DRC 2009 Relatório dos Centers for Disease Control and Prevention (não publicado).

*A fórmula para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) dos adultos com doença renal crônica (DRC) é derivada dos dados obtidos durante o estudo de Modificação da Dieta nas Doenças Renais fos Institutos Nacionais da Saúde: TFG= = 186 × [creatinina sérica]$^{-1,154}$ × [idade]^{0,203} × [0,742 se o paciente for do sexo feminino] × [1,212 se o paciente for negro].

†Índice prevalente da doença renal de estágio terminal/milhão; Relatório Anual do Sistema de Dados de Doenças Renais 2008 dos Estados Unidos.

Dois distúrbios são responsáveis por mais de 70% de todos os novos pacientes com DRCT nos Estados Unidos: 45% dos pacientes apresentam diabetes melito (Caps. 236 e 237) e 27% apresentam lesão renal induzida pela hipertensão (Capítulo 67). A crescente prevalência da DRC é decorrente do aumento dos casos de diabetes e obesidade, do envelhecimento da população e de um aumento na proporção de populações minoritárias, que parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de DRC. Outros fatores epidemiológicos que aumentam o risco de DRC progressiva incluem doença cardiovascular, tabagismo, albuminúria, hiperlipidemia e um histórico familiar de DRC.

Fisiopatologia

A hipótese do néfron intacto auxilia a explicar a importância da TFG como uma medida da função renal remanescente. O néfron é formado pelo glomérulo, pelo túbulo proximal, pela alça de Henle, pelo túbulo distal e pelo ducto coletor. Os indivíduos nascem com 0,75 a 1,25 milhão de néfrons em cada rim. Se os nefrons forem perdidos, os novos não são regenerados. A hipótese do néfron intacto mantém cada uma das funções do néfron como uma unidade independente, de modo que a soma da função de todos os néfrons remanescentes determina a TFG do rim, a estimativa mais precisa da função renal.

As funções fisiológicas e metabólicas dos rins incluem a regulação das concentrações iônicas nos fluidos intracelulares e extracelulares, da pressão sanguínea e de várias funções endócrinas, bem como a excreção dos metabólitos (Tabela 132-3). A amplitude dessas funções dá origem a várias consequências diretas e derivadas da DRC. Por

exemplo, uma limitação na capacidade de excretar ácidos provoca hiperventilação e uma diminuição de PCO_2. No músculo, a acidose ativa o processo enzimático de ubiquitina-proteassoma para degradar a proteína muscular, causando a perda de massa muscular. No osso, a acidose causa perda de cálcio e fosfatos, e essa resposta, em conjunto com a secreção do hormônio paratireoidiano (PTH) e diminuição da ativação de vitamina D, desmineraliza o osso e torna-o suscetível à fratura.

Tabela 132-3

Funções do rim e comprometimento da função renal em pacientes com doença renal crônica

FUNÇÃO RENAL	CONSEQUÊNCIAS DA DISFUNÇÃO
Manter a concentração e o teor corporal de eletrólitos e o volume de líquido	Hiponatremia, hipercalemia, baixo teor de potássio total, hipocalcemia, hiperfosfatemia, diminuição da tolerância para carga de eletrólitos ou minerais
Regular a pressão arterial	Hipertensão, doença cardiovascular
Mediador endócrino	Anemia (baixa eritropoetina), hipertensão (ativação do sistema renina), doença óssea (hiperparatireoidismo secundário), baixo nível de ativação de vitamina D, meia-vida prolongada de hormônios peptídicos (p. ex., insulina)
Excreção de produtos de metabólitos	Anorexia, náusea, deposição de tecido mole de oxalatos e fosfatos, disfunção neurológica e perda de proteína muscular

Considerações acerca de Balanço e da Estabilidade

O balanço é o estado em que a ingestão ou a produção de uma substância é equivalente à sua eliminação. Por exemplo, uma perda de unidades em funcionamento (néfrons) prejudica a excreção de sódio, mas os néfrons restantes se ajustam para excretar uma maior fração do sódio filtrado por cada glomérulo. Fenômenos similares ocorrem na excreção de outros íons e substâncias, permitindo que o paciente com DRC evite o acúmulo. A habilidade de atingir o equilíbrio, no entanto, possui um limite; se a ingestão de sódio ou de outros íons ou moléculas destinadas a serem excretados pelo rim não é regulada, surgirão complicações da DRC.

O conceito relacionado é o de estabilidade (*steady-state*, em inglês). Um paciente encontra-se estável quando a quantidade de ingestão e produção é igual à de saída e metabolismo. Um único parâmetro que integra a entrada e saída pode, se estável, ser tomado como indicativo de um estado de equilíbrio. Portanto, o peso constante indica que a ingestão de sódio está equilibrando a saída de sódio. No entanto, um estado estável não indica um estado normal; por exemplo, um paciente que está macroscopicamente edemaciado pode ter um peso estável.

A Hipótese de *Tradeoff*

Outro princípio importante, a hipótese de *tradeoff*, refere-se à ativação das respostas fisiopatológicas que produzem consequências adversas. Um exemplo clássico em

pacientes com DRC envolve as respostas ativadas para manutenção do balanço de sódio. Os danos nos rins, inicialmente, reduzem a excreção de sal, levando à retenção de sódio, à expansão do fluido extracelular e a um aumento da pressão arterial. Embora uma maior pressão arterial, inicialmente, seja benéfica por aumentar a filtração e a excreção de sódio, a manutenção do balanço deste elemento é conseguida à custa da hipertensão dependente do volume. Outra proposta é que esse aumento da excreção de sódio é mediado por um aumento nas concentrações de inibidores de Na^+, K^+-ATPase circulantes que aumentam a concentração de sódio nas células tubulares, reduzindo a capacidade das células em reabsorver sódio filtrado. Assim, a troca pelo aumento da capacidade de excretar sódio, apesar de um comprometimento da função renal, resulta na perda da capacidade de reduzir a excreção de sódio de forma rápida quando a ingestão de sais for abruptamente reduzida. A excreção inapropriadamente alta de sais causa a perda do volume extracelular, prejudicando a perfusão renal e uma redução da TFG.

A troca mais extensamente estudada é a adaptação que estimula o hiperparatireoidismo secundário (Fig. 132-1). Quando a DRC prejudica a capacidade do rim em excretar fosfatos, estes se acumulam nos fluidos extracelulares e intracelulares, levando à formação físico-química de complexos de cálcio-fosfato que reduzem o nível de cálcio ionizado. Este processo, por sua vez, estimula o receptor sensível ao cálcio a aumentar a produção e a liberação de PTH. A liberação de PTH é benéfica, já que suprime a reabsorção de fosfatos pelo túbulo proximal e, consequentemente, aumenta a excreção de fosfato. À medida que o acúmulo de fosfatos diminui em decorrência da sua excreção pelo rim, o cálcio ionizado se eleva para suprimir a produção de PTH. No entanto, a troca é que os novos níveis de estabilidade de cálcio ionizado e fosfato possam ser mantidos somente enquanto a concentração circulante de PTH está aumentada (Fig. 132-1). Este alto nível de PTH estimula a atividade osteoclástica e leva à doença óssea renal (ver adiante).

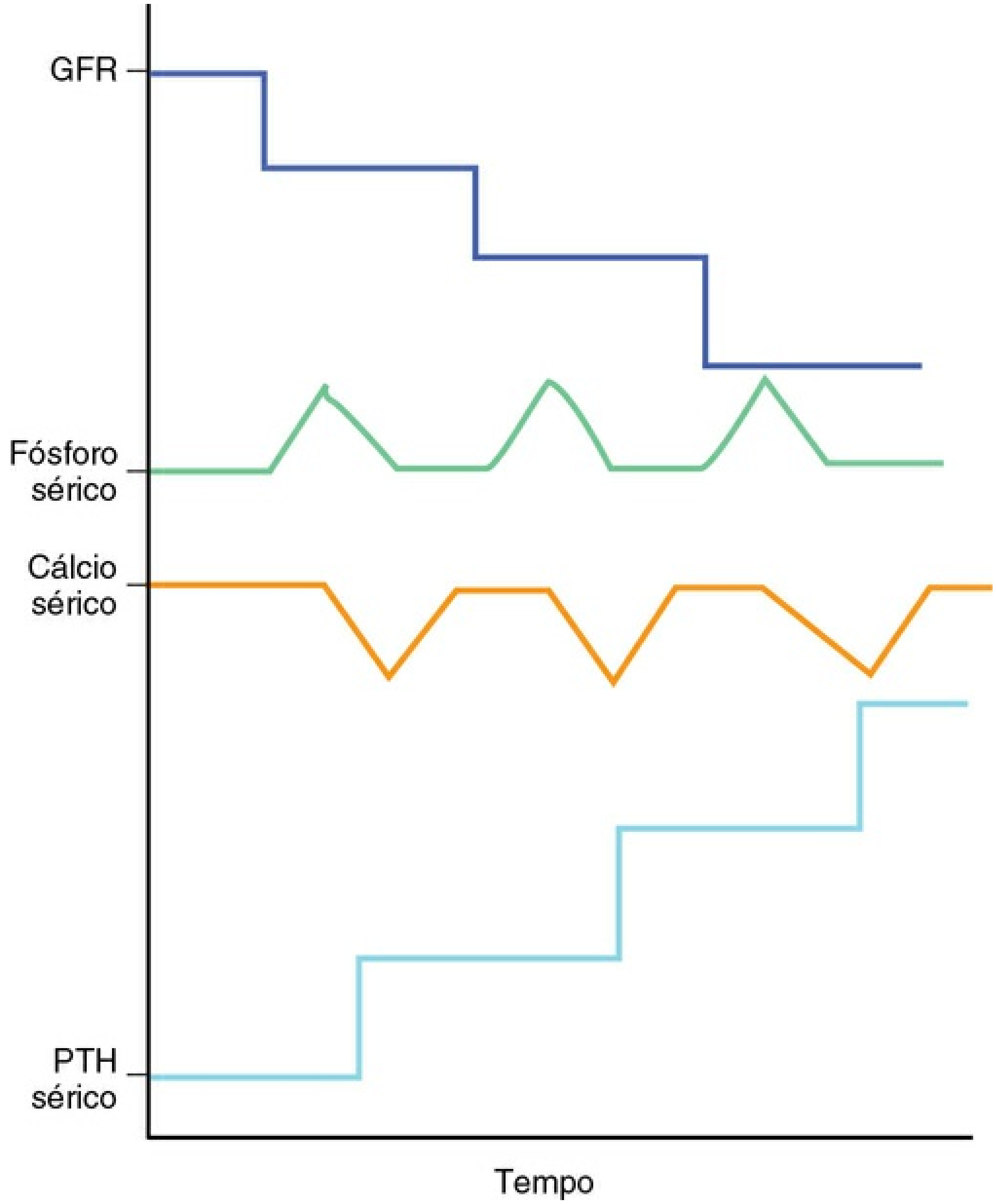

FIGURA 132-1 Uma diminuição na taxa de filtração glomerular (GFR) é seguida de um aumento na concentração sérica de fósforo e uma diminuição na concentração sérica de cálcio.
Um aumento nos níveis séricos de hormônio paratireoidiano (PTH) retorna aos níveis normais de fósforo e cálcio.

Hipertensão

A hipertensão, assim como a anemia, é quase universal nos pacientes com DRC e, frequentemente, é o primeiro indício clínico da doença. A coincidência da DRC e da alta pressão arterial é em particular importante, já que a hipertensão contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo as principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes acometidos pela DRC. A hipertensão em pacientes com DRC reflete, em grande parte, a expansão do volume extracelular devido a uma dieta rica em sal em conjunto com o comprometimento da capacidade de excretar sódio; a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona também desempenha um papel. A resposta normal ao sódio retido é um aumento do volume extracelular, que eleva a pressão arterial e aumenta a excreção de sódio, provocando um equilíbrio entre a ingestão de sódio e excreção de sal. No novo estado estável dinâmico, no entanto, o equilíbrio de sal pode

apenas ser mantido enquanto a pressão arterial for alta. Duas implicações práticas advêm destas relações. Em primeiro lugar, o tratamento de pacientes hipertensos com vasodilatadores isolados é, muitas vezes, ineficaz; quando os vasodilatadores reduzem a pressão arterial, a diminuição inicial da excreção de sódio leva à retenção de sódio, expansão do volume extracelular e uma nova elevação na pressão arterial. Em segundo lugar, a hipertensão nos pacientes com DRC pode não responder à terapia diurética, pois uma dieta rica em sal pode anular os efeitos benéficos da administração de diuréticos, mesmo em adultos normais.

Outro mecanismo para o desenvolvimento da hipertensão em pacientes com DRC é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, conforme evidenciado pelos níveis circulantes de renina e aldosterona que estão muito altos para indivíduos que são hipertensos. Os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona retardam a perda da função renal. As evidências para a ativação do sistema nervoso simpático incluem níveis circulantes mais elevados de norepinefrina, que não apenas é responsável pela vasoconstrição, como também suprime a produção de óxido nítrico.

Doenças Endócrinas

A DRC, mesmo em pacientes com valores de creatinina sérica de até 2,5 mg/dL, reduz a capacidade da insulina de estimular a captação de glicose pelos músculos e por outros órgãos, uma anormalidade conhecida como *resistência à insulina* (Capítulo 237). O resultado é um aumento transitório da glicemia, que causa uma elevação compensatória na liberação da insulina para manter a glicemia quase normal. Em pacientes com DRC resistentes à insulina, a insuficiência deve-se a um defeito pós-receptor na sinalização celular, incluindo um comprometimento da capacidade de fosfatidilinositol 3-quinase e sua cinase a jusante Akt. A importância desta anormalidade é que a função reduzida dessas enzimas nas células musculares prejudica o metabolismo tanto de glicose quanto de proteína, causando a perda de proteína muscular. A resistência à insulina em pacientes não diabéticos com DRC é geralmente associada a valores de glicemia dentro da faixa normal; os níveis de glicose no sangue raramente excedem a 200mg/dL.

Uma possível causa da resistência à insulina na DRC é a acidose metabólica (Capítulo 120). A acidose também ativa a degradação da proteína muscular, prejudica a capacidade do hormônio de crescimento de estimular o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I), reduz os níveis circulantes de tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) e aumenta os níveis do hormônio estimulante da tireoide (Capítulo 233). Felizmente, a maioria dessas alterações metabólicas pode ser revertida simplesmente pelo tratamento de pacientes com DRC com bicarbonato de sódio ou outros agentes alcalinizantes.

Outro mecanismo que afeta o estado endócrino do paciente com DRC é o comprometimento da capacidade do rim de degradar as proteínas de pequeno porte, incluindo vários hormônios. Por exemplo, os pacientes diabéticos com DRC podem progressivamente perder a capacidade de degradar a insulina e podem até mesmo desenvolver hipoglicemia se forem tratados com sua dose habitual de insulina. A

degradação prejudicada de peptídeos pelo rim danificado também pode afetar a interpretação da concentração circulante de PTH, já que o PTH não é completamente degradado quando a função renal está comprometida; o imunoensaio de PTH pode reconhecer um ou mais fragmentos de PTH, que pode ser mal interpretado como representando níveis excessivamente elevados de PTH.

Em pacientes com DRC de estágio 4, a anemia normocítica normocrômica (Capítulo 161) é quase universal, principalmente em decorrência de uma produção prejudicada de eritropoetina pelos rins. Entretanto, a anemia pode ser detectada até mesmo em pacientes com DRC de estágio 2 e com valores de creatinina sérica pouco acima da faixa da normalidade. Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da anemia em pacientes com DRC incluem uma menor meia-vida dos eritrócitos e as deficiências vitamínicas e de ferro.

Doença Óssea Renal

A *doença óssea renal*, também denominada *osteodistrofia renal*, afeta praticamente todos os pacientes com DRC em diferentes graus. As biópsias ósseas dos pacientes com doença óssea renal variam de características indicativas de aumento de remodelação óssea (*turnover*) (*i. e.,* maior número de osteoclastos, osteoblastos e osteócitos) até anormalidades que refletem a baixa remodelação óssea (*i. e.,* redução do número de osteoclastos e osteoblastos e acúmulo de matriz desmineralizada). Pacientes com alta remodelação óssea têm altos níveis circulantes de PTH, enquanto aqueles com baixa remodelação óssea exibem apenas um leve aumento nas concentrações circulantes de PTH. Um terceiro tipo de doença é a osteodistrofia urêmica mista, que apresenta características de hiperparatireoidismo e mineralização defeituosa, presumivelmente porque o aumento de PTH ativa os osteoclastos para reduzir a massa óssea, enquanto as anormalidades na mineralização do osso resultam em um aumento na fibrose. Abordando de forma mais específica, a DRC produz hiperfosfatemia (Fig. 132-1), pois a ingestão de fosfatos excede sua excreção. A hiperfosfatemia estimula o desenvolvimento da doença óssea renal em duas formas. Em primeiro lugar, a interação físico-química entre os fosfatos e o cálcio "livre" ou ionizado diminui o nível de cálcio ionizado e reduz a interação entre o cálcio e o receptor de cálcio. A diminuição da ativação do receptor de cálcio leva a glândula paratireoide à hipertrofia e ao aumento da produção de PTH; este também estimula a atividade do osteoclasto, resultando em perda da massa óssea. Em segundo lugar, a hiperfosfatemia atua diretamente sobre as glândulas paratireoides para estimular a produção de PTH. Outros fatores que contribuem para a doença óssea induzida pela DRC incluem defeitos na sinalização celular pelo receptor de cálcio e as alterações no metabolismo da vitamina D.

Uma proteína da membrana plasmática acoplada à proteína G, presente nas células principais da glândula paratireoide e em certas células tubulares renais, responde diretamente aos íons de cálcio. A interação deste receptor com cálcio ou com o cinacalcete, que é uma molécula pequena disponível por via oral que ativa o receptor de cálcio, suprime a expressão e liberação de PTH das células principais da paratireoide. Em contraste, a hiperfosfatemia e um nível reduzido de cálcio ionizado circulante aumentam

a produção e a liberação de PTH (Fig. 132-1). Essas respostas podem ser alteradas pelo cinacalcete, pois este efetivamente suprime a produção e liberação de PTH, mesmo quando há hiperfosfatemia e diminuição do cálcio ionizado. Em consequência, o uso desse medicamento exige monitoração cuidadosa para evitar o hipoparatireoidismo e até mesmo a hipocalcemia.

Outro fator que regula a concentração de cálcio circulante e desempenha um papel no desenvolvimento da doença óssea renal é a vitamina D. A ativação da vitamina D ocorre pela hidroxilação repetida da molécula precursora, o colecalciferol (vitamina D_3). A hidroxilação inicial ocorre no fígado, quando a 25-hidroxivitamina D_3 é formada. Esta forma de vitamina D estimula a absorção de cálcio e fosfatos ao nível intestinal; acredita-se alterar a função e o metabolismo do músculo e, possivelmente, outros órgãos por mecanismos que são mal definidos. Além disso, uma evidência recente indica que os pacientes com DRC, que têm valores baixos de 25-hidroxivitamina D_3 circulante, apresentam um aumento no risco de mortalidade por todas as causas, apoiando assim a conjetura que a função da 25-hidroxivitamina D_3 estende-se além de servir como um precursor para a vitamina D ativa, o calcitriol.

O calcitriol é produzido quando 25-hidroxicolecalciferol 1α-hidroxilase nos túbulos proximais do rim hidroxila a 25-hidroxivitamina D_3. A atividade da 1α-hidroxilase altera a resposta aos fatores que regulam o metabolismo mineral: por exemplo, sua atividade é diminuída pela hiperfosfatemia e o decréscimo no calcitriol diminui a absorção intestinal de cálcio e fosfatos. No entanto, a β-glucuronidase klotho confere a especificidade tecidual do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), um hormônio que aumenta a excreção renal de fosfatos. Tanto klotho quanto FGF-23 estão envolvidos na regulação da produção de calcitriol, porém o mecanismo exato como esses fatores influenciam o desenvolvimento da doença óssea renal não se encontra bem definido.

Visto que a enzima 1α-hidroxilase é expressa principalmente em células do túbulo proximal, a perda progressiva da função renal causa deficiência de calcitriol. Por sua vez, essa deficiência resulta no comprometimento da absorção tanto de cálcio quanto de fosfatos pelo intestino; a diminuição resultante do cálcio deve estimular a atividade de 1α-hidroxilase para produzir mais calcitriol. Se isso não for possível, em decorrência de uma diminuição na função tubular proximal, a concentração sérica de cálcio diminui, aumentando assim a produção de PTH. A diminuição da produção de calcitriol também pode aumentar a produção de PTH pela redução do receptor de vitamina D na glândula paratireoide, promovendo o desenvolvimento do hiperparatireoidismo mesmo antes do desenvolvimento da hipocalcemia.

A calcificação de tecidos moles, que corresponde ao depósito de cristais de fosfato de cálcio e a inflamação nos vasos e tecidos moles, é comum quando o produto das concentrações séricas de cálcio e fósforo excede a 60 mg^2/dL^2; porém, esta pode ocorrer com níveis mais baixos. A deposição de cristais parece estar associada rigorosamente a um aumento na concentração local de fosfatos, enfatizando o motivo do nível sérico de fósforo ser mantido dentro da faixa normal.

Acúmulo de Toxinas Urêmicas

Dietas que contêm alimentos ricos em proteínas, fazem com que estas sejam metabolizadas em aminoácidos, usados na formação dos estoques proteicos corpóreos (Fig. 132-2). Alternativamente, os aminoácidos são metabolizados para formar a ureia ou produtos potencialmente tóxicos que são excretados quando a função renal está normal. O nível sérico de creatinina é determinado pelo grau de doença renal e pela taxa de produção de creatinina, que é proporcional à massa corporal magra. Como resultado, uma concentração sérica de creatinina de 1,4 mg/dL em um adulto com uma pequena massa muscular significa perda maior da função renal do que em um indivíduo com uma grande massa muscular. Além disso, a quantidade de creatinina excretada nas coletas de urina de 24 horas podem variar em até 25%, tornando a depuração de creatinina de uso limitado na determinação do grau de lesão renal em pacientes com DRC. Visto que a creatinina é formada a partir da creatina, encontrada em altas concentrações nos músculos, o cozimento excessivo da carne converte a creatina em creatinina. Consequentemente, a alimentação de uma refeição que contenha uma grande quantidade de carne bem cozida aumenta a quantidade da excreção de creatinina. Mesmo se a carne e os alimentos de alto teor proteico forem eliminados da dieta de pacientes com DRC, pelo menos 4 meses são necessários para atingir uma nova estabilidade. Em termos da depuração extrarrenal de creatinina, a taxa de degradação da creatinina, presumivelmente por bactérias no intestino, é tão pequena que é virtualmente indetectável em pacientes com função renal normal; quando a concentração sérica de creatinina aumenta acima de 5 mg/dL, entretanto, a degradação pode contribuir para a depuração de creatinina.

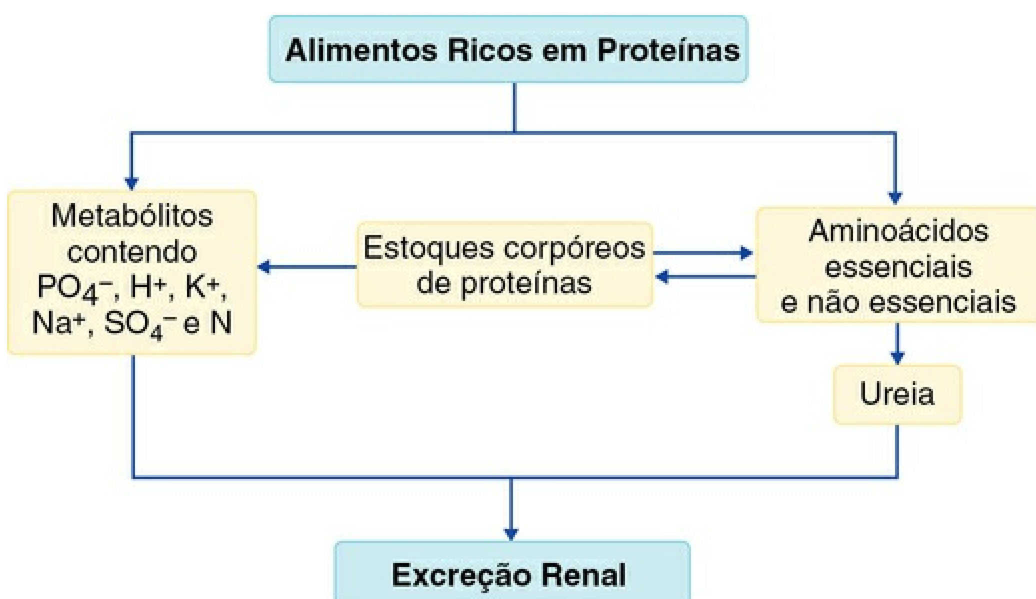

FIGURA 132-2 A quebra de proteína dietética aumenta o *pool* de aminoácidos essenciais e não essenciais, que pode ser utilizado para sintetizar a proteína corporal. A quebra de proteína também aumenta a produção de ureia e outros produtos de metabólitos nitrogenados e está acompanhada pela ingestão aumentada de íons inorgânicos que devem ser excretados.

Com a DRC, o acúmulo de peptídeos (também conhecidos como *moléculas*

intermediárias) está associado a doenças que vão da indução da anorexia aos distúrbios neurológicos. Outra potencial toxina é o sulfato de indoxil, um produto do metabolismo do triptofano; este tem sido relacionado à lesão renal progressiva e aos sintomas da uremia. Os altos níveis de ácido úrico, que estão relacionados à ingestão excessiva de proteína, podem causar gota (Capítulo 281) e estar associados ao desenvolvimento de hipertensão e respostas inflamatórias nos vasos sanguíneos. Além de gerar metabólitos potencialmente tóxicos, as dietas que contêm alimentos ricos em proteínas também podem aumentar a ingestão de fosfatos, sódio, potássio, ácidos e outros íons que devem ser eliminados.

Idealmente, os níveis circulantes destas toxinas urêmicas devem ser monitorados. O nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) fornece um índice do nível de toxinas urêmicas, pois a produção de ureia é diretamente proporcional ao metabolismo de proteínas e, portanto, à produção de outros produtos de metabólitos não excretados (Fig. 132-2). Assim, a carga da produção de metabólitos pode ser inferida pela medida da excreção da ureia em 24 horas, enquanto o paciente encontrar-se em estado estável (ou seja, se a concentração de BUN e o volume de água corpórea estiverem estáveis). Em geral, a relação entre as concentrações de BUN e creatinina é de 10:1 em adultos normais ou pacientes com DRC. Quando a concentração de BUN está abaixo desta relação, pode-se concluir que o paciente encontra-se em dieta restrita de proteína. Se a concentração de BUN for dez vezes superior à de creatinina, três possibilidades devem ser consideradas. Primeiramente, o paciente pode apresentar sangramento gastrointestinal ou sofrer de um grave processo catabólico (p. ex., trauma ou administração de altas doses de glicocorticoides). Além disso, o paciente pode estar ingerindo altíssimas quantidades de proteína, produzindo mais ureia do que os rins são capazes de excretar. Por fim, pode haver depleção do volume extracelular, com atividade de reabsorção tubular proximal de sódio e líquido e reabsorção passiva concomitante de ureia; o resultado é um aumento de BUN. O corolário é uma diminuição na produção de ureia que está associada a uma diminuição na carga de toxinas urêmicas. Por esta razão, a síntese de ureia deve ser mantida em um mínimo consistente com a manutenção dos estoques corpóreos de proteínas. Para atingir esta meta, o teor dietético de proteína deve ser monitorado e manipulado para diminuir a produção de ureia (ver adiante).

Progressão da Doença Renal Crônica

A persistência de doenças que afetam os rins (p. ex., diabetes ou condições inflamatórias, tais como o lúpus eritematoso sistêmico) não é o único fator que determina a rapidez da perda da função renal. Mesmo quando a doença que inicialmente danificou o rim não está mais ativa, a função renal continua a cair, provavelmente porque a hipertensão sistêmica, a lesão renal hemodinâmica, a proteinúria e o acúmulo de nefrotoxinas contribuem para a lesão progressiva.

A crença de que a hipertensão causa uma perda progressiva da função renal é baseada em várias observações. Primeiramente, a hipertensão isolada pode danificar os rins; a hipertensão maligna lesa as células endoteliais da arteríola aferente e dos glomérulos, causando até mesmo trombose nesses vasos. Em segundo lugar, a hipertensão crônica

está frequentemente associada à lesão isquêmica aos glomérulos devido à transmissão da pressão arterial para a arteríola aferente e glomérulo, causando glomeruloesclerose. Em terceiro lugar, o grau de hipertensão é diretamente correlacionado com a taxa de perda da função renal. Quarto, o tratamento eficaz da hipertensão retarda a progressão da DRC. Embora, algumas vezes, seja difícil determinar a extensão pela qual a hipertensão é uma causa ou um efeito da DRC em um paciente, a hipertensão está fortemente associada à lesão renal progressiva e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Experimentalmente, a lesão glomerular progressiva relacionada à angiotensina II (Tabela 132-4) surge de constrição preferencial da arteríola glomerular eferente em uma maior extensão do que a observada na arteríola aferente. O desbalanço na vasoconstrição arteriolar aumenta a pressão intracapilar e, consequentemente, tende a elevar a filtração glomerular (o mecanismo da hiperfiltração), mas qualquer aumento da TFG é conseguido à custa de danos aos capilares glomerulares. Visto que angiotensina II é a mediadora da constrição arteriolar eferente preferencial, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) podem prevenir tanto a hiperfiltração quanto o dano renal.

Tabela 132-4
Respostas de angiotensina II na doença renal crônica*

Respostas hemodinâmicas
Hipertensão sistêmica
Vasoconstrição
Retenção de sal (aldosterona)
Hipertensão intraglomerular
Vasoconstrição arteriolar eferente
Respostas não hemodinâmicas no rim
Infiltração de macrófagos e inflamação
Acúmulo de matriz intersticial
Aumento do fator transformador de crescimento-β
Aumento do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
Aumento de aldosterona

*Inclui as ações propostas da angiotensina II que podem contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular e da perda progressiva da função renal.

Os benefícios do tratamento com inibidores da ECA ou BRAs podem se estender além da redução da hiperfiltração. A angiotensina II apresenta propriedades de fator de crescimento, ativando o fator transformador do crescimento β(TGF-β), o inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) e outras citocinas, agravando assim a lesão intersticial renal (Tabela 132-4). A aldosterona também pode contribuir para o desenvolvimento do dano intersticial e o depósito de colágeno nos rins. Entretanto, bloqueio das ações da aldosterona pode causar hipercalemia.

Os pacientes que recebem o tratamento com inibidor da ECA ou BRA apresentam uma redução na albuminúria, presumivelmente devido a uma diminuição na pressão glomerular. As evidências experimentais sugerem que a albumina ou algum de seus componentes (p. ex., lipídeos ou moléculas ligadas à albumina) podem prejudicar as

células renais; portanto, a redução da albuminúria pode ser benéfica de forma direta. Visto que o grau de albuminúria está relacionado à rapidez da perda da função renal, a redução da albuminúria é um objetivo de tratamento.

Manifestações clínicas

Infelizmente, a perda progressiva da função renal não produz sinais ou sintomas clinicamente diferentes. Os achados que devem levantar a possibilidade de DRC incluem anormalidades urinárias, tais como hematúria ou infecções urinárias repetidas ou o aparecimento de hipertensão e/ou edema. A possibilidade de DRC também deve ser considerada em pacientes com hipertensão crônica, diabetes ou albuminúria e aqueles com um familiar com DRC.

À medida que a TFG diminui, as anormalidades clínicas se tornam mais frequentes. Mesmo quando a DRC é avançada (em estágio 4; Tabela 132-2), no entanto, os sintomas não são na maior parte específicos. Alguns pacientes queixam-se somente de intolerância ao exercício, fadiga ou anorexia. Se houver esses sintomas, os níveis séricos de creatinina e ureia devem ser medidos, e a urina examinada quanto à albuminúria. Com a progressão da DRC, os pacientes frequentemente apresentam anemia, acidose metabólica, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipoalbuminemia, cada um dos quais podem estar associados a sintomas específicos (Tabela 132-5).

Tabela 132-5

Complicações da doença renal crônica

SISTEMA AFETADO	CAUSA OU MECANISMO	SÍNDROME CLÍNICA
Sintomas sistêmicos	Anemia, inflamação	Fadiga, lassitude
Pele	Hiperparatireoidismo, deposição de fosfato-cálcio	Erupção cutânea, prurido, calcificação metastática
Doença cardiovascular	Hipertensão, anemia, homocisteinemia, calcificação vascular	Aterosclerose, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral
Serosite	Desconhecido	Dor e líquido pericárdico ou pleural, líquido peritoneal
Gastrointestinal	Desconhecido	Anorexia, náusea, vômito, diarreia, sangramento do trato gastrointestinal
Sistema imunológico	Disfunção de leucócitos, imunidade celular deprimida	Infecções
Endócrina	Disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário	Amenorreia, menorragia, impotência, oligospermia hiperprolactinemia
Neurológica	Desconhecido	Excitabilidade neuromuscular, disfunção cognitiva que progride para coma, neuropatiaperiférica (síndrome das pernas inquietas ou déficits sensoriais)

As síndromes específicas estão associadas à proteinúria e à DRC. Por exemplo, as perdas graves de albumina (> 3 g/dia) em conjunto com o edema e a hipercolesterolemia,

definem a síndrome nefrótica (Capítulo 123), que pode levar à perda de proteína relativamente pequena (59 kD) ligada à vitamina D em conjunto com a 25-hidroxivitamina D_3 anexa, agravando assim a doença óssea. A proteinúria avançada também pode estar associada a perdas dos fatores de coagulação IX, XI e XII, causando os defeitos da coagulação (Capítulo 177). Por outro lado, as perdas urinárias de antitrombina III podem resultar em trombose (Capítulo 174), especialmente quando os aumentos induzidos pela inflamação nos níveis de proteínas reagentes de fase aguda levam à hiperfibrinogenemia.

Doença Óssea e Calcificação Extraóssea

Alguns pacientes com a doença óssea renal se queixam de dor vaga e mal definida na região lombar, nos quadris, nos joelhos, dentre outros locais. Doença óssea avançada pode causar essa dor intensa que prejudica a capacidade de exercício, agravando a tendência de perder massa muscular. Com a doença óssea renal avançada, um trauma mínimo pode produzir fraturas.

Outra síndrome clínica relacionada à doença óssea renal é o desenvolvimento da calcificação vascular, que causa a rigidez vascular e aumenta a pressão arterial sistólica, participando assim do desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. Uma manifestação mais incapacitante é o desenvolvimento de calcificações na túnica média dos vasos sanguíneos (p. ex., esclerose de Mönckeberg), bem como calcificações que prejudicam a função de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, miocárdio e a pele. A calcificação da pele e vasos cutâneos é observada na síndrome da calcifilaxia.

Diagnóstico

Caso haja suspeita de DRC, a ênfase deve ser colocada na obtenção de um histórico de hipertensão, anormalidades urinárias e o tratamento com medicamentos que possam afetar a função renal (Capítulo 122). O histórico familiar deve enfocar a presença de familiares com doenças renais, cálculos renais ou cirurgia envolvendo o trato urinário, bem como diabetes e hipertensão. O exame físico deve incluir as aferições da pressão arterial em posição deitada e de pé em ambos os braços e uma pesquisa de achados associados à DRC, tais como anormalidades da pele, prurido persistente, rins policísticos palpáveis (Capítulo 129), evidências de diminuição da massa corporal magra, edema periférico e anormalidades neurológicas.

Estadiamento

A gravidade da DRC é dividida em cinco estágios de acordo com as reduções persistentes na TFG estimada (Tabela 132-2). Duas avaliações de função renal prejudicada são necessárias: a TFG e o grau de albuminúria. Geralmente, a TFG pode ser estimada com base no nível sérico de creatinina, na idade, no peso corporal, no gênero e na etnia (Tabela 132-2). A concentração sérica de creatinina é influenciada tanto pela função renal quanto pela produção de creatinina, e esta última é diretamente proporcional à massa magra corpórea em conjunto com a pequena contribuição da carne na dieta (ver adiante).

Notavelmente, a concentração sérica de creatinina pode permanecer na faixa nominal de normalidade até que 50% da função renal seja perdida. Consequentemente, um elevado nível sérico de creatinina significa que tanto os rins estão funcionando inadequadamente quanto mais de 50% dos néfrons e quase 50% da função renal foram perdidos. Por si só, a concentração sérica de creatinina é muito variável para ser utilizada como uma estimativa da TFG, porém os valores repetidos podem ser utilizados para avaliar a velocidade em que alterações estão ocorrendo na TFG. Por exemplo, as alterações na recíproca do nível de creatinina (1/creatinina sérica) produzem uma relação linear com a taxa de perda da TFG (Fig. 132-3). Os desvios da linearidade sinalizam alterações na evolução da DRC.

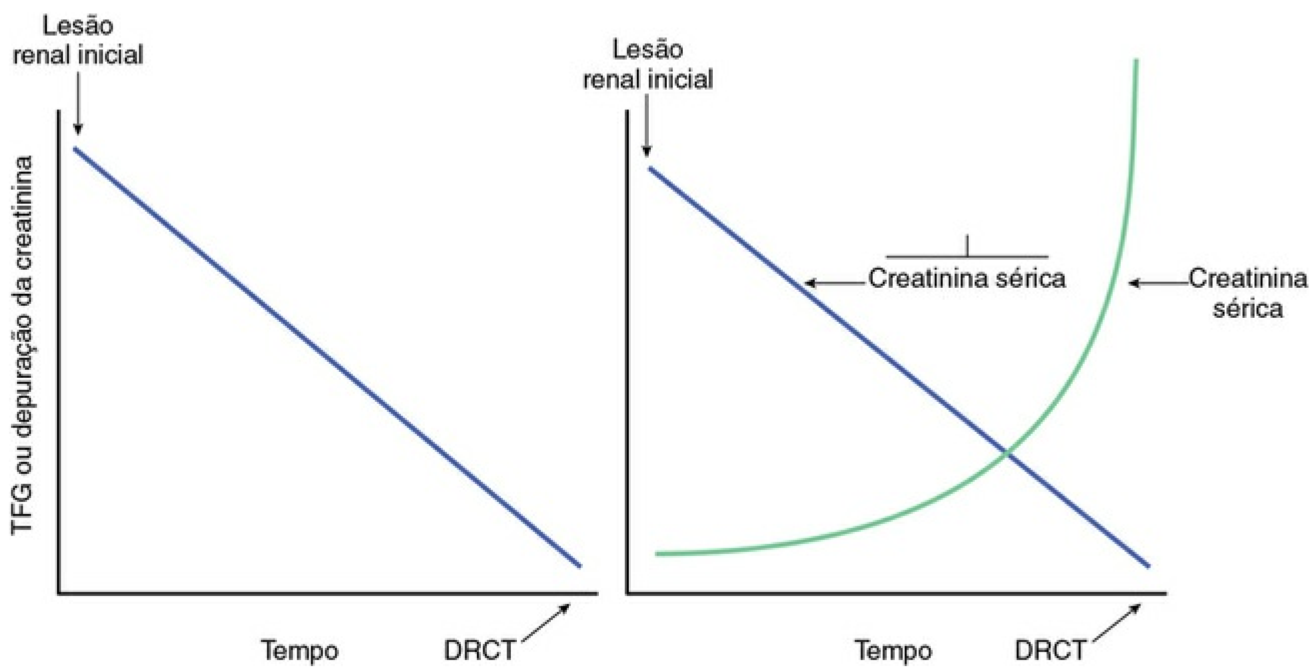

FIGURA 132-3 A evolução da doença renal de lesão inicial para a doença renal de estágio terminal (DRCT; painel esquerdo).
A evolução é estimada mais facilmente pela recíproca da creatinina sérica (painel direito)
(Reproduzido, com permissão, de *Annual Review of Medicine* 35. ©1984 por Annual Reviews, www.annualreviews.org.)

Outros métodos de estimativa da função renal não são tão precisos. A concentração de BUN, por exemplo, é determinada não apenas pela função renal remanescente, como também pela quantidade de proteína na dieta.

O exame microscópico cuidadoso da urina é essencial. Os eritrócitos e cilindros hemáticos no sedimento urinário são consistentes com glomerulonefrite (Capítulo 123), cilindros granulares finos em conjunto com proteínas sugerem doença renal diabética (Capítulo 126), leucócitos em conjunto a cilindros granulares finos e espessos sugerem nefrite intersticial (Capítulo 124) e eosinófilos na urina sugerem uma reação medicamentosa com dano intersticial (Capítulo 124).

A microalbuminúria é definida como 30 a 300 mg albumina/24 horas ou 30 a 300 mg albumina/g de creatinina em uma amostra inicial de urina pela manhã. A albuminúria é definida como taxas de excreção que são maiores do que aquelas da microalbuminúria. A magnitude medida de albuminúria em uma coleta de urina de 24 horas depende de uma coleta completa. Uma alternativa igualmente precisa é medir a relação entre as

concentrações de albumina e creatinina na primeira urina da manhã em 3 dias separados.

O conteúdo de nitrogênio ureico da coleta de urina de 24 horas também permite o cálculo da quantidade de proteína na dieta, sendo composto de 16% de nitrogênio (Fig. 132-2; Tabela 132-6). Quando a quantidade de nitrogênio ureico excretado no estado estável (ou seja, quando o peso e BUN estão estáveis) é adicionada ao nitrogênio não ureico excretado diariamente — que pode ser precisamente estimado como 0,031 g de nitrogênio/kg de peso corporal ideal/dia — a dose total diária de excreção de nitrogênio pode ser calculada. Se a quantidade total de nitrogênio excretado exceder o nitrogênio contido na dieta prescrita, as possibilidades incluem a não aderência à dieta, o sangramento gastrointestinal ou um processo catabólico.

Tabela 132-6

Estimativa de proteína dietética da excreção de nitrogênio ureico de 24 horas

SUPOSIÇÕES

O paciente encontra-se em estado estável, a concentração sérica de nitrogênio ureico e o peso corporal não estão mudando; não há edema.

O paciente está em equilíbrio de nitrogênio, de modo que a ingestão de nitrogênio é semelhante à excreção de nitrogênio.

A proteína é de 16% de nitrogênio.

A excreção de nitrogênio não ureico (nitrogênio na creatinina urinária, ácido úrico e peptídios e fezes) é 0,031 g de nitrogênio/kg/dia.

CASO 1

Para um paciente de 50 anos de idade com um peso estável de 70 kg é prescrita uma dieta contendo 0,8 g proteína/kg/dia. Sua excreção de nitrogênio ureico de 24 horas de 6,8 g nitrogênio/dia. Qual é a ingesta proteica?

Sua dieta deve conter 70 kg × 0,8 g de proteína/kg ou 56 g de proteínas. Sua ingestão de nitrogênio a partir desta dieta é de aproximadamente 9 g (56 g de proteínas × 0,16 = 8,96 g de nitrogênio). Sua excreção de nitrogênio é 6,8 g de nitrogênio ureico + 2,17 g de nitrogênio não ureico/dia (70 × 0,031 g de nitrogênio não ureico/kg/dia). A excreção total de nitrogênio é de 8,97 g, de modo que o paciente é complacente com a dieta prescrita.

CASO 2

Uma mulher de 40 anos de idade com 60 kg está confiante de que ingere uma dieta contendo 0,6 g de proteína/kg/dia. Sua excreção de nitrogênio ureico de 24 horas de 10 g de nitrogênio/Kg/dia. Ela requer investigação adicional?

Sua dieta deve conter 60 kg × 0,6 g de proteína/kg ou 36 g de proteínas. Portanto, sua ingestão de nitrogênio é de aproximadamente 5,8 g (36 g de proteínas × 0,16 = 5,76 g de nitrogênio). Sua excreção de nitrogênio é 10 g de

nitrogênio ureico + 1,86 g de nitrogênio não ureico (60 × 0,031 g de nitrogênio não ureico/kg/dia). Sua excreção de nitrogênio total é 11,9 g/dia, excede em muito a quantidade de proteína que ela acredita que está ingerindo. Consequentemente, a paciente requer investigação para sangramento gastrointestinal.

Outros Testes Laboratoriais

A bioquímica do sangue que avalia as consequências da DRC incluem concentrações de sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, cálcio e fósforo, bem como os níveis de ácido úrico. O nível de glicemia e o nível de hemoglobina A_{1c} devem ser monitorados em diabéticos e os níveis séricos de complemento devem ser medidos em pacientes com doenças inflamatórias do rim. O nível de hematócrito e/ou hemoglobina deve ser avaliado e monitorado, porque a anemia muitas vezes aparece mesmo com a disfunção renal leve e tende a progredir como DRC, devido à redução da produção de eritropoetina e/ou deficiência de ferro. A deficiência de ferro pode ser reconhecida se o nível sérico de ferro estiver baixo, a concentração sérica de ferritina for menor que 200 ng/mL e o nível de saturação da transferrina for menor que 20% (Capítulo 162). Para detectar a doença óssea induzida por DRC, devem ser obtidos níveis de PTH, fosfatase alcalina, cálcio e fósforo.

Exames por Imagem

A avaliação inicial deve incluir o exame ultrassonográfico dos rins e bexiga para garantir que não há obstrução do fluxo da urina (Capítulo 125). Os rins aumentados sugerem que a DRC deve-se ao diabetes, à nefropatia associada ao HIV ou a doenças infiltrativas (p. ex., amiloidose). Rins pequenos, especialmente com córtex renal contraído, sugerem doença glomerular ou intersticial crônica (Capítulo 124). Se o tamanho entre os dois rins diferir substancialmente, a estenose da artéria renal (Capítulo 127) do rim menor deve ser considerada, principalmente em pacientes hipertensos.

Tratamento Rx

Visto que o risco de distúrbios cardiovasculares em desenvolvimento é elevado na DRC, o primeiro objetivo do tratamento é reduzir a pressão arterial para reduzir a mortalidade.[1] A terapia com um inibidor da ECA ou BRA deve ser iniciada para reduzir a perda de função renal. [2-4]A estratégia preferencial é iniciá-la nas menores doses recomendadas (Tabela 67-5 no Capítulo 67) e titulá-la até que a pressão arterial esteja controlada (geralmente para um objetivo de 130/80 mmHg) e a albuminúria diminuída. Em pacientes com diabetes tipo 2, uma meta de pressão arterial sistólica de 135 a 140 mmHg é preferível para um objetivo inferior a 120 mmHg, e uma pressão arterial de cerca de 140/85 mmHg é tão boa quanto 130/80 mmHg para reduzir a progressão da doença renal hipertensiva. [5, 6] A combinação de um inibidor da ECA e um BRA não

fornece benefícios adicionais em termos de proteção renal e está associada a eventos adversos mais frequentes,[6] de modo que esta combinação não é recomendada. Os efeitos adversos de inibidores da ECA ou BRAs incluem um aumento no nível sérico de creatinina e/ou hipercalemia, especialmente em pacientes com estenose de artéria renal bilateral. Nestes casos, a queda na TFG é devida a uma queda da pressão arterial intraglomerular, que reduz a albuminúria e diminui a perda da TFG, não ao dano renal; portanto, um aumento na concentração sérica de creatinina após o início da terapia não deve desencadear descontinuação automática da terapia com inibidor da ECA ou BRA. No entanto, qualquer alteração inesperada no nível sérico de creatinina deve estimular a consideração da DRC progressiva por aumento na pressão arterial, na infecção, nos medicamentos que afetam adversamente a função renal ou exacerbação da doença renal subjacente. Se nenhuma outra razão para uma diminuição da função renal for descoberta, o tratamento com inibidor da ECA ou BRA deve ser continuado, porém com uma redução de 50% na dose.

A hipercalemia ocorre com os inibidores da ECA e os BRAs, pois a redução da angiotensina II diminui a liberação de aldosterona. Outras causas de um aumento no potássio sérico devem ser consideradas (p. ex., tratamento com anti-inflamatórios não esteroides ou diuréticos poupadores de potássio, ou um aumento no consumo de alimentos ricos em potássio) e abordadas. Se necessário, a adição de um diurético de alça (p. ex., 40 mg de furosemida quando o nível sérico de creatinina é < 3 mg/dL e doses mais elevadas para a DRC mais avançada) pode tratar a hipercalemia com sucesso.

A meta de pressão arterial de 130/80 mmHg quase sempre exige terapia adicional, incluindo a restrição dietética de sal a 2 g sódio/dia. Este objetivo é equivalente a 86 mEq de sódio/dia e é alcançável se os pacientes evitarem alimentos ricos em sal. Para pacientes que desenvolvem problemas com inibidores do sistema renina-angiotensina, outros vasodilatadores, tais como os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (p. ex., diltiazem, verapamil), parecem ter menos efeitos colaterais do que os medicamentos dihidropiridínicos (p. ex., amlodipina). Apesar de sua habilidade de combater a hipertensão, os vasodilatadores que não sejam os inibidores da ECA e os BRAs não são tão eficazes na redução da albuminúria e podem causar edema periférico. Os diuréticos de alça são preferidos para pacientes com DRC avançada, pois mantêm o fluxo sanguíneo renal, têm poucos efeitos adversos e, diferentemente dos diuréticos tiazídicos, permanecem eficazes mesmo em TFGs inferiores a 25 mL/minuto. À medida que doença renal avança, altas doses diárias de diuréticos de alça (p. ex., 80 a 160 mg de furosemida por via oral) podem ser necessárias para reduzir o volume extracelular. A relação dose-resposta de diuréticos de alça é sigmoide, uma vez que uma dose seja identificada como sendo eficiente na perda de edema e do peso corporal, esta não deve ser reduzida ou administrada em doses divididas.

Doença Renal Crônica de Estágios 1 e 2

Nestes pacientes com DRC de estágio 1 ou 2, os sintomas urêmicos não são comuns, já que há função renal suficiente para controlar os níveis das potenciais toxinas urêmicas.

Portanto, a terapia enfatiza a redução da pressão sanguínea aos níveis de 130/80 mmHg, o tratamento intensivo da doença de base (p. ex., a normalização da glicemia em pacientes diabéticos) e o monitoramento das alterações na albuminúria e da diminuição da TFG (Fig. 132-4).

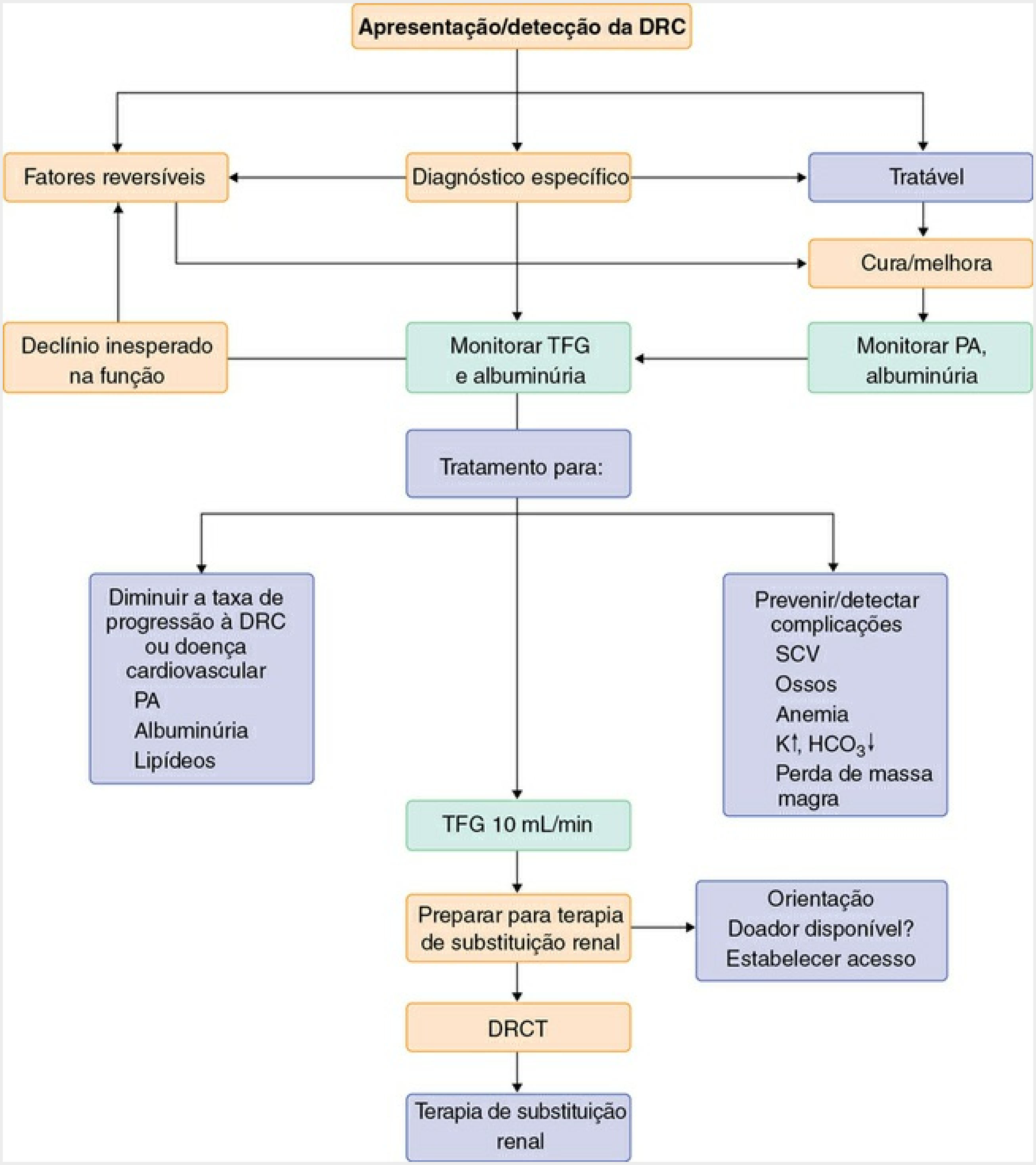

FIGURA 132-4 Tratamento de pacientes em diversos estágios da doença renal crônica (DRC). PA = pressão arterial; SCV = sistema cardiovascular; DRCT = doença renal de estágio terminal; TFG = taxa de filtração glomerular.

A restrição dietética de sal é recomendada rotineiramente e muitos pacientes necessitam de um diurético (Tabela 67-5 no Capítulo 67) devido a um inibidor da ECA ou um BRA que raramente controlam a hipertensão, a menos que o acúmulo de sal seja

evitado. Uma tática essencial é monitorar o peso corporal; se o peso e o edema aumentarem, há retenção de sal. Por outro lado, a rápida perda de peso e edema seria a primeira indicação de que a dose de diurético deve ser reduzida.

Doença Renal Crônica de Estágios 3 e 4

Os pacientes com DRC de estágio 3 devem ser encaminhados a um nefrologista, para maximizar as medidas preventivas e pesquisar doenças passíveis de tratamento. Quando a DRC de estágio 4 for atingida, um nefrologista deve orientar os pacientes sobre as vantagens de terapias, tais como diálise ou transplante (Capítulo 133).

Na DRC de estágios 3 e 4, as doses de muitos medicamentos excretados por via renal devem ser ajustadas para prevenir a superdosagem. As complicações tratáveis da DRC, incluindo hipertensão, hiperparatiroidismo secundário, acidose e sintomas urêmicos, devem ser abordadas. Os exames radiológicos com contraste nefrotóxico devem ser evitados, se possível.

O desenvolvimento de muitas outras complicações da DRC (Tabela 132-5) requer modificações na dieta. Uma dieta rica em proteína, com excesso de sal, precursores de ácidos e fosfatos pode levar ao desenvolvimento da acidose metabólica, hiperfosfatemia, edema, hipertensão e sintomas urêmicos. Pacientes com DRC que apresentam qualquer uma dessas complicações devem iniciar uma dieta, que consiste em 0,8 g de proteína/kg de peso corporal ideal/dia para manter os estoques corpóreos de proteínas e reduzir a probabilidade de desenvolvimento de outras complicações. A ingestão calórica deve ser limitada a 30 kcal/kg de peso corporal ideal/dia para pacientes muito sedentários, com mais para aqueles que ainda se exercitam vigorosamente. Se os sintomas urêmicos induzidos por DRC persistirem, a proteína dietética pode ser restrita a um mínimo de 0,6 g proteína/kg/dia, com uma ingestão calórica de 30 kcal/kg/dia. Com a dieta, a obtenção do sucesso requer orientação, aconselhamento e monitoração rigorosos de um nutricionista para que se obtenha vantagem das preferências alimentares do paciente. A adesão pode ser monitorada pela medida da excreção da ureia em 24 horas (Tabela 132-6) e a adequação das reservas proteicas requerem avaliação regular por meio da medida do peso corporal e dos níveis séricos de proteínas. Embora as dietas com baixo teor de proteína possam não diminuir a perda da função renal, elas reduzem os sintomas urêmicos e podem retardar a necessidade de diálise sem comprometer a manutenção das reservas proteicas.[7] A maioria dos pacientes em uma dieta restrita de proteína deve receber um multivitamínico para manter os níveis de vitaminas hidrossolúveis, porém deve-se ingerir vitaminas lipossolúveis apenas para as deficiências documentadas.

Doença Óssea Renal

O tratamento da doença óssea renal depende da correção da principal doença, que é o acúmulo de fosfatos. Este é mais bem detectado pela determinação do nível sérico de fósforo após uma refeição normal. Em pacientes com DRC mais avançada (p. ex., estágio 3 ou estágio 4 tardio) e com um aumento do nível de PTH, o tratamento é direcionado para a redução do nível sérico de fósforo para a faixa normal. Como a lesão

renal limita a capacidade de excretar fosfatos, o teor dietético de fosfatos deve ser reduzido para menos de 1.000 mg/dia. Se a restrição dietética é insuficiente no controle do fósforo sérico, os “ligantes de fosfato” (Tabela 121-4 no Capítulo 121) devem ser acrescentados ao esquema de tratamento para promover a formação de complexos de fosfatos pouco absorvidos no trato gastrointestinal. Uma vez complexado, os fosfatos são pouco absorvidos pelo intestino. Os ligantes de hidróxido de alumínio devem ser evitados, porque eles são associados ao depósito de alumínio no osso, onde inibem a formação de osso normal e foram associados à neurotoxicidade. Outros ligantes de fosfato incluem carbonato de cálcio (inicialmente um ou dois comprimidos de 500 mg com cada refeição), acetato de cálcio (a princípio um ou dois comprimidos de 667 mg com cada refeição), hidrocloreto de sevelamer (comprimidos de 400 a 800 mg, inicialmente de 2 g/dia em doses divididas) ou carbonato de lantânio (750 mg para 1 g/dia com refeições). Os ligantes de cálcio devem ser usados com cautela para evitar a hipercalcemia e o depósito de fosfato de cálcio nos tecidos moles. Por outro lado, agentes que contêm cálcio são preferidos para hiperfosfatemia em associação com hipercalemia (Capítulo 119) ou irritabilidade neuromuscular, conforme demonstrado por um sinal positivo de Trousseau (Capítulo 253). O ligante de fosfato que não contém cálcio diminui a progressão da calcificação da artéria coronária e aórtica, quando comparado com os ligantes que contém cálcio. O carbonato de lantânio é um novo ligante e a experiência com este agente é mais limitada. Para pacientes com níveis séricos de fósforo inferiores a 6 mg/dL, geralmente recomenda-se ligantes à base de cálcio, porém a dose não deve exceder a 2 g cálcio/dia para reduzir o risco de calcificação dos tecidos moles. Quando o nível sérico de fósforo é maior ou são necessárias doses mais altas, sevelamer é o ligante de fosfato preferido. Se o nível sérico de fósforo exceder a 7 mg/dL, os ligantes à base de alumínio (600 mg de solução concentrada de hidróxido de alumínio com cada refeição) podem diminuir rapidamente o nível sérico de fósforo, porém o uso desse medicamento deve ser limitado a uma semana para evitar toxicidade por alumínio. Em todos os casos, a pedra fundamental da terapia é reduzir a ingestão de fosfato, que geralmente exige restrição dietética de proteína, pois os alimentos ricos em proteínas contêm fosfatos em excesso.

O calcitriol, que aumenta a absorção intestinal tanto de cálcio quanto de fosfatos, tem a capacidade única para suprimir o desenvolvimento de hiperparatireoidismo. No entanto, o calcitriol não deve ser administrado em pacientes que possuem níveis circulantes aumentados de fosfatos. Os baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D_3 em pacientes com DRC estão associados ao aumento da mortalidade; os pacientes com baixos níveis de calcitriol e 25-hidroxivitamina D_3 podem ser tratados com 1.000 unidades/dia de colecalciferol. O monitoramento cuidadoso é necessário para evitar a hipercalcemia ou valores de cálcio urinário acima de 250 mg/dia.

Em um paciente que desenvolve calcifilaxia, as opções de tratamento são poucas e são direcionadas principalmente na redução do fósforo sérico com ligantes de fosfato e agressivamente na restrição dietética de fosfato. Se o distúrbio persistir apesar da correção do nível sérico de fósforo, um estudo do cinacalcete (dose inicial de 30 mg, aumentando conforme necessário para obter uma redução de PTH) é justificado. Com

a calcifilaxia avançada, o tratamento bem-sucedido requer a paratireoidectomia.

Anemia

Devido à diminuição da absorção de ferro oral em pacientes com DRC avançada, o ferumoxitol (duas injeções de 500 mg IV separadas por 3 a 8 dias) fornece um resposta melhor do que os suplementos de ferro oral, com um risco baixo de efeitos colaterais.[8] Em pacientes pré-dialíticos, o tratamento com eritropoetina (p. ex., injeções semanais de darbepoetina alfa de 0,45 μg/kg) corrige a anemia e melhora a qualidade de vida.[9] Cuidado é necessário, no entanto, já que a correção completa da concentração de hemoglobina tem sido associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral.[10] Consequentemente, os agentes estimulantes de eritropoetina devem ser usados para manter a concentração de hemoglobina entre 10 e 12 g/dL.

Aterosclerose

O risco elevado de complicações cardiovasculares está ligado, em parte, a altos níveis circulantes de homocisteína e colesterol de baixa densidade de lipoproteína (Capítulo 51). No entanto, as intervenções para reduzir a homocisteína não diminuiram o risco de complicações cardiovasculares em pacientes com DRC. As estatinas não têm beneficiado pacientes em diálise, porém parecem beneficiar pacientes com DRC de estágio 2 ou estágio inicial 3,[11] e, possivelmente, aqueles com síndrome nefrótica.

Prognóstico

Uma vez que a taxa de perda da função renal varia muito, mesmo entre os pacientes que apresentam o mesmo tipo de doença renal, é fundamental monitorar a evolução desta perda de função renal em cada um dos pacientes com DRC estimada pela plotagem da TFG estimada ou relação entre 1/creatinina sérica e tempo (Fig. 132-3). Se o nível sérico de creatinina permanece inalterado após 4 meses, é provável que tenha ocorrido retardo da taxa da perda da função renal. O monitoramento de albuminúria fornece informações adicionais sobre a perda progressiva da TFG, pois o declínio da TFG aumenta com graus crescentes de albuminúria; além disso, a microalbuminúria persistente e, especialmente a albuminúria, é associada a um risco elevado de doença cardiovascular e perda mais rápida da função renal. Os pacientes diabéticos, que diminuem a albuminúria, reduzem o risco de eventos cardiovasculares maiores e diminuem sua taxa de perda da função renal.

Embora os dados da população sejam de valor limitado para o paciente com DRC, os estudos epidemiológicos indicam que um terço dos pacientes com DRC de estágio 4 (Tabela 132-2) progredirão para DRCT dentro de três anos. A diálise ou o transplante é geralmente necessária quando o nível sérico de creatinina atinge 10 mg/dL; no entanto, os pacientes devem ser informados sobre as opções de tratamento bem antes deste estágio de DRC, pois a frequência de complicações aumenta abruptamente quando a diálise é iniciada em uma base emergencial.

A doença cardiovascular é a causa mais comum de mortalidade na DRC. Está presente em muitos pacientes, mesmo nos estágios iniciais da doença renal. Outros fatores

contribuintes para a alta mortalidade de DRC incluem diabetes, anemia, aumento dos níveis de colesterol de baixa densidade de lipoproteína, calcificação vascular e talvez um aumento dos níveis de cisteína.

Grau A

1. Heerspink, H. J., Ninomiya, T., Zoungas, S., et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 373:1009–1015.
2. Jafar, T. H., Schmid, C. H., Landa, M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001; 135:73–87.
3. Hou, F. F., Zhang, X., Zhang, G. H., et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006; 354:131–140.
4. Brenner, B. M., Cooper, M. E., De Zeeuw, D., et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345:861–869.
5. Cushman, W. C., Evans, G. W., Byington, R. P., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1575–1585.
6. Appel, L. J., Wright, J. T., Greene, T., et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:918–929.
7. Fouque, D., Laville, M. Low protein diets for chronic renal failure in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2009. [CD001892].
8. Lu, M., Cohen, M. H., Rieves, D., et al. FDA report: ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease. *Am J Hematol*. 2010; 85:315–319.
9. Cody, J., Daly, C., Campbell, M., et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2001. [CD003266].
10. Palmer, S. C., Navaneethan, S. D., Craig, J. C., et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2010; 153:23–33.
11. Tonelli, M., Keech, A., Shepherd, J., et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:3748–3754.

Leituras sugeridas

James, M. T., Hemmelgarn, B. R., Tonelli, M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010; 375:1296–1309. *Análise.*

Tangri, N., Stevens, L. A., Griffith, J., et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011; 305:1553–1559. *Um modelo preditivo incorporando idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, albuminúria e níveis séricos de cálcio, fosfato, bicarbonato e albumina efetivamente identifica pacientes que irão progredir para insuficiência renal.*

133

Tratamento da insuficiência renal irreversível

Nina Tolkoff-Rubin

As opções terapêuticas para doença renal crônica terminal (DRCT) irreversível incluem hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. Cada uma dessas abordagens para a terapia de reposição renal apresenta seus próprios riscos e benefícios. Hoje em dia, nos Estados Unidos, aproximadamente 350.000 pacientes são submetidos à diálise, e estima-se que a população com DRCT cresça cerca de 7% ao ano.

O médico e o paciente reconhecem que cada uma dessas modalidades de tratamento deve ser considerada como terapia complementar, permitindo assim que haja flexibilidade no tratamento com diferentes quadros clínicos. O principal aspecto é a identificação imediata dos pacientes com doença renal progressiva, de modo a permitir que esses indivíduos possam fazer uma escolha orientada, adequada ao seu estilo de vida e ao quadro clínico. O planejamento cuidadoso pode diminuir hospitalizações de emergência, complicações e custos. A avaliação precoce também permite a identificação de doadores vivos potenciais, de modo que se possa efetuar um transplante planejado.

Indicações para a terapia de reposição renal

A decisão quanto ao momento de instituir a diálise depende mais dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente do que do nível sérico absoluto de ureia ou creatinina (Tabela 133-1). O benefício da instituição precoce da diálise consiste em evitar a desnutrição, a sobrecarga de líquido e os efeitos deletérios da exposição prolongada ao acúmulo de fósforo, à β_2-microglobulina e a outras toxinas urêmicas. No entanto, o início precoce de diálise não é melhor do que o tratamento convencional. [1]

Tabela 133-1

Indicações para diálise na doença renal crônica
Encefalopatia urêmica ou neuropatia
Pericardite ou pleurite
Sangramento atribuível à uremia
Sobrecarga de fluidos refratária aos diuréticos

Hipertensão pouco responsiva à medicação
Hipercalemia persistente, acidose metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia ou hiperfosfatemia refratária à terapia clínica
Desnutrição ou perda de peso
Náusea e vômito persistente

A hipercalemia (Capítulo 119) não responsiva aos diuréticos, às resinas trocadoras de íons e à restrição dietética, na presença de alterações eletrocardiográficas, constitui uma indicação absoluta para a diálise, a fim de evitar as arritmias potencialmente fatais. Sobrecarga de volume refratária a diuréticos intravenosos, letargia crescente, dificuldade de concentração, ocorrência de náusea e anorexia podem constituir manifestações da síndrome urêmica, exigindo tratamento com diálise. É preciso intervir antes da progressão da encefalopatia urêmica, das convulsões e coma ou do desenvolvimento de pericardite ou tamponamento pericárdico (Capítulo 77). A hemodiálise de emergência está associada a um custo mais elevado, visto que esses pacientes geralmente não têm acesso vascular e estão mais doentes, e exigem frequentemente hospitalização prolongada.

Hemodiálise

A diálise substitui duas importantes funções renais: *remoção de solutos* e *remoção de fluido*. Na hemodiálise, a remoção de solutos ocorre predominantemente pela depuração por difusão, que se refere ao movimento de solutos do compartimento sanguíneo para o compartimento do dialisado, através de uma membrana semipermeável. Vários princípios básicos se aplicam. A depuração é maior para moléculas menores. Quanto maior o gradiente de concentração entre o sangue e a solução de diálise, mais rápida a difusão. A transferência efetiva de soluto é maior com o aumento da área de superfície da membrana. Permeabilidade da membrana é determinada pelas características específicas da membrana, tais como tamanho do poro, carga e configuração quartenária. Fluxos maiores permitem maior remoção de solutos, particularmente se o fluxo do dialisado estiver em contracorrente com o fluxo sanguíneo, maximizando assim o gradiente através da membrana.

A remoção de solutos também pode ocorrer pelo processo de convecção, isto é, o movimento de solutos por fluxo de massa associado à remoção de fluido (perda por arraste). Embora a transferência de soluto pelo processo de convecção possa não ter papel predominante na hemodiálise convencional, a convecção desempenha um papel significativo na diálise de alto fluxo e na hemofiltração venovenosa contínua (CVVH).

A remoção de líquido na hemodiálise ocorre pelo processo de ultrafiltração. A taxa de ultrafiltração é determinada pelo gradiente de pressão hidrostática através da membrana de diálise – denominada *pressão transmembrana*. A ultrafiltração aumenta quando se aplica uma pressão positiva ao compartimento sanguíneo ou quando se aplica uma

pressão negativa no lado do dialisado da membrana de diálise. Durante a diálise, a taxa de ultrafiltração é ajustada para obter a perda de fluido desejada.

A máquina de hemodiálise é constituída por três componentes principais: (1) o dialisador (*i. e.*, a membrana de diálise); (2) uma bomba que regula o fluxo de sangue; e (3) um sistema de suprimento de solução de diálise. Além disso, a máquina dispõe de muitos dispositivos de segurança para monitorar as pressões arterial e venosa, a concentração de íons e a temperatura do dialisado, bem como vazamentos de ar e de sangue (Fig. 133-1).

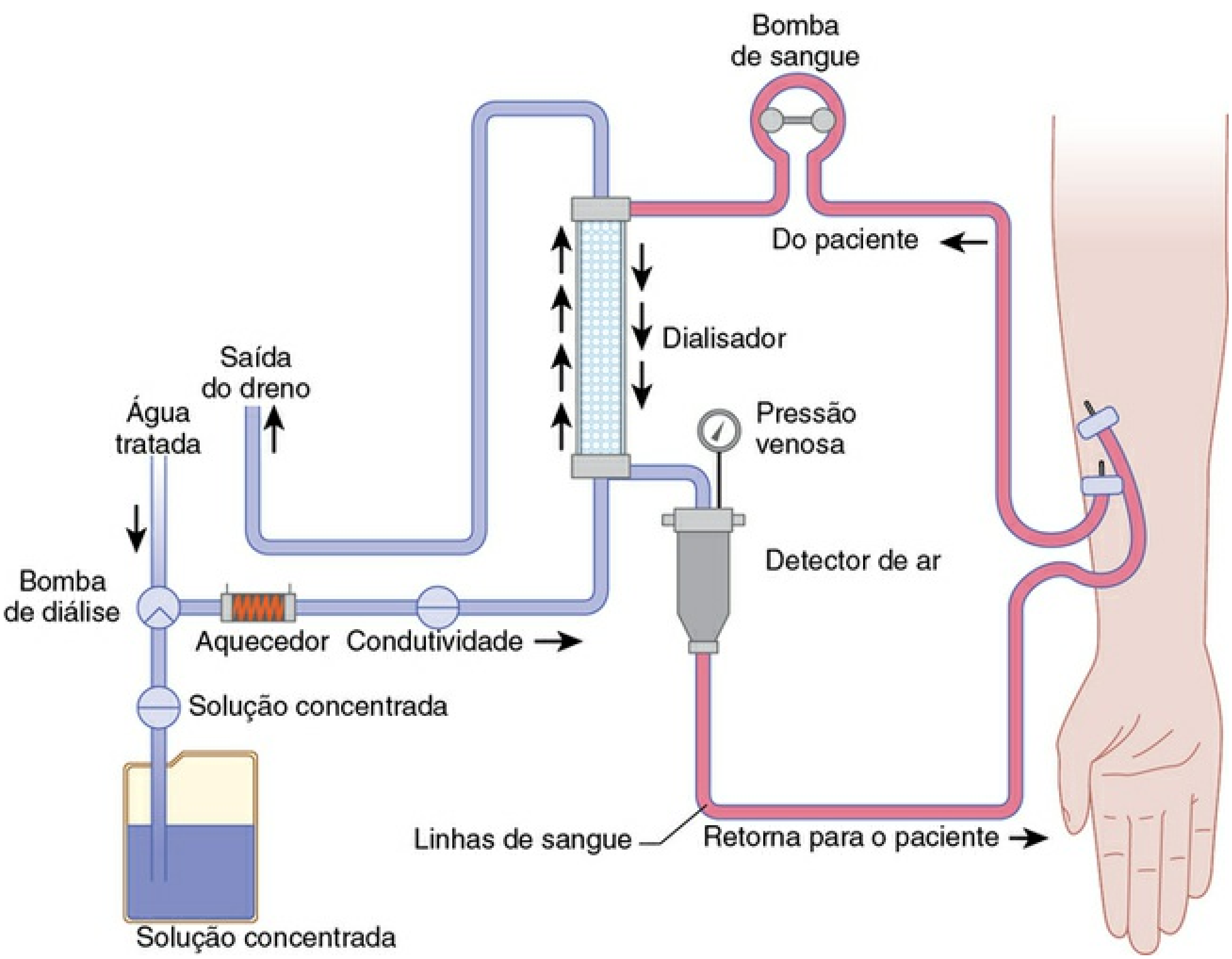

FIGURA 133-1 Hemodiálise.
Água tratada é misturada com concentrados de diálise. A solução do dialisato flui ao redor das fibras do dialisador de fibra oca em direção oposta ao fluxo sanguíneo através do dialisador. Um dispositivo computadorizado de controle de ultrafiltração regula a remoção de fluidos (Modificado de http://www.gml-dialyza.cz/Obrazky/hemodialysis.jpg.)

Na maioria dos casos, a remoção de solutos e a remoção de fluido ocorrem simultaneamente. Entretanto, quando é efetuada uma ultrafiltração vigorosa durante uma hemodiálise convencional, o paciente queixa-se frequentemente de câimbras musculares, náuseas e vômitos. Além disso, durante a remoção agressiva de fluidos, resistência vascular sistêmica pode diminuir, reduzindo assim a pressão arterial. A separação da ultrafiltração da diálise permite uma remoção eficiente de líquido, com maior estabilidade hemodinâmica. As alterações osmóticas são minimizadas com

ultrafiltração isolada (*i. e.*, o sangue é filtrado na ausência de solução de diálise). Como resultado, a resistência vascular é assegurada e, consequentemente, ocorre menos hipotensão apesar das grandes alterações de fluidos.

Realização da Hemodiálise

Hemodialisadores

O dialisador de fibra oca é composto de milhares de tubos capilares em paralelo. O sangue flui através desses tubos capilares, enquanto o dialisado flui através do dispositivo, banhando o lado externo dos tubos capilares (Fig. 133-1). Membranas de diálise de policarbonato, polissulfonas, poliacrilonitrila ou polimetilmetacrilato são menos pró-inflamatórias, fornecem melhores taxas de filtração e melhoram a sobrevida, em comparação com as primeiras membranas à base de celulose.

Acesso

Para efetuar repetidamente a hemodiálise, o acesso à circulação é essencial. Uma fístula arteriovenosa envolve anastomose da artéria braquial ou radial para as veias basílicas ou cefálicas, com "arterialização" subsequente das veias do antebraço superficial para permitir taxas de fluxo sanguíneo de até 400 mL/minuto. O problema mais frequente é a falha da fístula em madurar, particularmente em pacientes com doença vascular periférica ou diabetes. Em pacientes com doença renal crônica progressiva, o braço não dominante deve ser poupado da punção e uma fístula deve ser colocada antes da necessidade de hemodiálise, já que a fístula geralmente leva de 6 a 8 semanas para a maturação. As diretrizes recomendam a realização eletiva de uma fístula quando o nível sérico de creatinina excede a 4 mg/dL, a depuração de creatinina cai para menos de 25 mL/min, ou o início da hemodiálise é previsto dentro de 1 ano.

Os enxertos arteriovenosos sintéticos, que podem ser utilizados quando uma fístula nativa não pode ser colocada, apresentam taxas elevadas de trombose e infecção. Uma terceira opção é o uso de cateteres de dupla luz percutâneos, que são introduzidos de preferência na veia jugular interna, com tunelização de um segmento sob a pele.

Anticoagulação

O contato do sangue do paciente com a membrana e as linhas de diálise leva à ativação da cascata de coagulação. A formação de trombo no interior do cateter pode obstruir o fluxo de sangue e também serve como um "ninho" para patógenos. A heparina (dose de 500 a 1.000 unidades/hora) é geralmente necessária para evitar a coagulação, porém pode causar sangramento ou trombocitopenia induzida por heparina (Capítulo 175).

Nos pacientes onde o risco de sangramento é alto, a hemodiálise pode ser efetuada sem anticoagulação. A diálise sem heparina exige um elevado fluxo sanguíneo e a frequente lavagem do sistema com solução salina. Muitos pacientes também podem desenvolver um estado pró-coagulante causado pela produção de anticardiolipina (Capítulo 177), anticorpo anticoagulante do lúpus, ou pelos níveis elevados de

homocisteína, que podem contribuir para a tendência à coagulação no dialisador e nos sistemas de acesso vascular.

Solução de dialisato

O dialisato é uma solução balanceada de sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloreto e dextrose, tamponada com bicarbonato. Durante a diálise, a concentração de sódio costuma ser mantida entre 135 e 140 mEq/L. Uma maior concentração de sódio no dialisato ajuda a evitar a hipotensão, câimbras musculares, náusea, vômito, cefaleias e convulsões durante a hemodiálise; a concentração de sódio pode ser programada para retornar para a faixa normal ao final da sessão da hemodiálise. O manitol também pode ser utilizado para prevenir a síndrome de desequilíbrio pós-diálise. A concentração de potássio no dialisado pode ser ajustada de 0 a 4 mEq/L, porém é geralmente mantida em 2 mEq/L em centros de diálise ambulatorial crônica com sistemas de fornecimento de dialisato central. A concentração de cálcio é geralmente de 2,5 mEq/L.

Como os pacientes ficam expostos a grandes volumes de água durante cada sessão de hemodiálise, a pureza da água é essencial. Um filtro de carvão vegetal remove toxinas orgânicas, tais como cloraminas, enquanto a osmose reversa ou a deionização da água removem efetivamente o alumínio, o fluoreto e o cobre. A exposição crônica ao alumínio pode levar a demência de diálise, doença óssea e anemia resistente à eritropoietina.

Complicações

Complicações durante a Hemodiálise

Além dos problemas relacionados ao acesso vascular, as complicações mais comuns durante a hemodiálise são a hipotensão, as câimbras musculares, a náusea, os vômitos, a cefaleia e a dor torácica. Embora a remoção excessiva de líquido constitua a causa mais frequente de hipotensão, outras etiologias potenciais se a hipotensão persistir após a reposição de líquido incluem sepse, isquemia miocárdica, tamponamento cardíaco, arritmias e sangramento ativo. Pode ser necessário suspender a administração de agentes anti-hipertensivos antes da diálise para evitar a ocorrência de hipotensão.

A embolia gasosa, que é a complicação técnica mais temida do procedimento de hemodiálise (Capítulo 98), apresenta-se com agitação, tosse, dispneia e dor torácica. Tão logo se suspeite do diagnóstico, o paciente deve ser posicionado com o lado esquerdo para baixo, na tentativa de reter o ar no ventrículo direito. Deve-se administrar oxigênio a 100%.

Infecções do Acesso Vascular

Embora os cateteres tunelizados permitam um acesso imediato e conveniente à circulação, a pele e a área do cateter circundantes são as fontes primárias de bactérias. As complicações infecciosas do acesso vascular são responsáveis por aproximadamente 75% de todos os casos de bacteremia na população com DRCT. Quando um paciente apresenta uma possível bacteremia relacionada ao uso de cateter, devem ser obtidas

hemoculturas tanto do cateter quanto de uma veia periférica.

Uma vez que a maioria das infecções do acesso vascular são causadas por estafilococos (Capítulo 296), que acarreta altas taxas de mortalidade, recorrência e complicações metastáticas, a vancomicina empírica, é geralmente utilizada, 1 g a cada 3 dias por pelo menos 2 semanas, enquanto são monitorizados os níveis sanguíneos, em instituições com elevada incidência de estafilococos resistentes à meticilina. Entretanto, deve-se evitar o uso indiscriminado e prolongado da vancomicina para impedir o desenvolvimento de organismos resistentes à vancomicina, especialmente as espécies *Enterococcus.* Caso o paciente tenha qualquer evidência de sepse sistêmica com instabilidade hemodinâmica, o cateter deve ser removido imediatamente e reinserido apenas após a obtenção de resultados negativos nas hemoculturas durante pelo menos 48 horas e a febre do paciente ter diminuído. Nesse ínterim, a diálise pode ser realizada por via femoral ou através de um cateter não tunelizado temporário.

Nos pacientes que respondem imediatamente à antibioticoterapia, devem ser administrados agentes antimicrobianos durante pelo menos 2 a 3 semanas. Recomenda-se a antibioticoterapia mais prolongada (quatro a 8 semanas) se houver bacteremia ou fungemia persistentes após a remoção do cateter, ou se for constatada qualquer evidência de endocardite (Capítulo 76), artrite séptica (Capítulo 280), osteomielite (Capítulo 296), abscesso epidural (Capítulo 421) ou outra infecção metastática.

Complicações em Longo Prazo na Hemodiálise

Anemia

O desenvolvimento de uma anemia normocítica normocrômica (Capítulo 161) se iguala a progressão da doença renal crônica, e quase dois terços dos pacientes que iniciam a diálise apresentam hematócrito abaixo de 30% e níveis de hemoglobina inferior de 10g/dL. A diminuição da produção de eritropoietina é a principal causa, porém fatores contribuintes incluem um tempo curto de sobrevida dos eritrócitos, inibidores urêmicos da eritropoiese, deficiência de ferro devido à absorção precária deste metal, sangramento gastrointestinal, perda de sangue pela frequente coleta de amostras e perdas durante a hemodiálise. O ácido fólico é removido pela diálise, de modo que uma reposição de folato é necessária. Infecção, inflamação, presença de um processo maligno e níveis elevados de hormônio paratireoidiano também podem inibir a maturação dos eritrócitos. A intoxicação por alumínio, seja em decorrência da contaminação da água por este metal ou do uso de quelantes de fosfato contendo alumínio, tem sido associada à anemia microcítica em pacientes em diálise com reservas normais de ferro.

Eritropoetina

A administração de eritropoietina, juntamente com a repleção das reservas de ferro (50 a 100 U/kg por via intravenosa, três vezes por semana, dependendo do nível basal de hemoglobina), a suplementação com ácido fólico e o tratamento da infecção concomitante, mostra-se eficaz na correção da anemia da doença renal crônica. O nível alvo de hemoglobina, com ou sem o uso de eritropoetina, não deve ser maior que 12 g/dL,

pois uma série de estudos demonstraram que níveis mais elevados estão associados ao aumento das taxas de mortalidade, principalmente devido aos eventos cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais. [2] A falta de um suprimento adequado de ferro constitui a causa mais comum da falha do tratamento com eritropoetina. A melhor maneira de repor as reservas de ferro consiste na administração intravenosa de ferro (Capítulo 162). Um nível de saturação da transferrina (ferro sérico÷capacidade total de ligação do ferro × 100%) abaixo de 20% são indicações para a terapia com ferro intravenoso em pacientes com diálise. A resistência à eritropoietina também ocorre quando há infecção, inflamação, hiperparatireoidismo ou intoxicação por alumínio.

Desnutrição

A hipoalbuminemia está associada a um aumento na taxa de mortalidade entre os pacientes submetidos à diálise. Os pacientes com um nível de albumina inferior a 3,0 g/dL apresentam uma taxa de mortalidade de 2 anos de até 40%, em comparação com a taxa de mortalidade esperada, de 20%. O catabolismo acentuado, a anorexia e as intensas limitações dietéticas durante o período de pré-diálise resultam em perda da massa magra. Após iniciar a diálise, os pacientes geralmente apresentam melhor apetite, e em sua ingestão proteica deve ser de pelo menos 1,2 g/kg por dia, com ingestão calórica total de 35 cal/kg. É preciso repor as vitaminas hidrossolúveis, incluindo o ácido fólico, devido à sua depleção durante a diálise.

Doença Renal Crônica e Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular, que é a causa mais importante de morte entre pacientes com doença renal crônica, é responsável por aproximadamente 50% das mortes entre os pacientes submetidos à diálise e os receptores de aloenxertos renais. Dois terços dos pacientes com doença renal crônica apresentam diabetes melito ou hipertensão; todavia, as taxas de doença cardiovascular e de mortalidade também estão elevadas entre pacientes com doenças renais primárias, como a glomerulonefrite. Entre os pacientes abaixo de 45 anos de idade, a taxa de mortalidade cardíaca é 100 vezes maior que a da população geral.

Nos pacientes que iniciam a diálise, a principal anormalidade cardíaca consiste em hipertrofia ventricular esquerda. Diversos estudos mostraram uma correlação direta entre os níveis séricos elevados de fósforo (>5,5 mg/dL), o produto de cálcio e fósforo (Ca × P) superior a 56 e a taxa de mortalidade em pacientes submetidos à hemodiálise. Foi constatado um notável grau de calcificação coronariana e aórtica em adultos jovens com DRCT quando se utilizou a tomografia com feixe de elétrons (Capítulo 56). Esses achados levaram a uma redução do uso de quelantes de fosfato contendo ou não cálcio, como o sevelamer e o carbonato de lantânio.

A menor síntese da principal forma ativa da vitamina D (1,25-$[OH]_2D_3$) contribui para o hiperparatireoidismo secundário observado nos pacientes submetidos à diálise; pulsos de vitamina D são usados para suprimir diretamente a síntese do hormônio paratireoidiano (PTH) e prevenir as complicações esqueléticas. No entanto, ensaios clínicos randomizados são necessários porque o uso agressivo de análogos da vitamina D

também pode aumentar a calcificação vascular ou ossificação. Recentes estudos retrospectivos sugerem que a terapia com vitamina D ativada em doses por pulso melhora a sobrevida dos pacientes submetidos à diálise crônica e que o paricalcitol, em particular, pode promover uma vantagem de sobrevida sobre o calcitriol.

Osteodistrofia Renal

Três formas de doença óssea são observada em pacientes com insuficiência renal. A *osteíte fibrose cística* é uma condição na qual há aumento na remodelação óssea (*turnover*) devido ao hiperparatireoidismo secundário. A *osteomalácia* (Capítulo 252) é caracterizada por um aumento no osso desmineralizado (junção de osteoides alargados), bem como baixa remodelação óssea. A *doença óssea adinâmica* é uma condição na qual existe baixa remodelação óssea. Embora a biópsia óssea permaneça o padrão-ouro para determinar a forma de doença óssea associada à doença renal, o diagnóstico é tipicamente feito de forma bioquímica, guiado por níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, bem como o cenário clínico.

No momento, a doença óssea adinâmica é a principal lesão óssea em pacientes submetidos à diálise, principalmente como resultado de supressão excessiva do PTH com o uso superzeloso de ligantes que contêm cálcio e análogos da vitamina D. Podem ocorrer fraturas e hipercalcemia. A doença óssea adinâmica, definida pela biópsia óssea ou níveis séricos PTH intacto de menos de 100 picogramas/mL, é tratada permitindo que o nível de PTH aumente, evitando os ligantes que contêm cálcio e análogos da vitamina D e usando ligantes de fosfato que não contêm cálcio, tais como o sevelamer ou o lantânio, para controlar a hiperfosfatemia.

Dose de Diálise

A concentração média de ureia e a condição nutricional, conforme determinado pela taxa de catabolismo proteico, são determinantes importantes de morbidade e mortalidade na hemodiálise. É melhor que o paciente seja dialisado por mais tempo e esteja bem nutrido do que tenha baixos níveis de ureia sanguínea e seja dialisado por períodos mais curtos. A prescrição de hemodiálise é ajustada de acordo com a compleição do paciente e sua ingestão de proteínas. O melhor método para determinar a adequação da hemodiálise é a modelagem cinética da ureia, uma fórmula que determina a depuração da ureia fracional por tratamento, normalizada para o volume de distribuição da ureia. K é a depuração do dialisador, t é o tempo (duração) da terapia com diálise e V, o volume de distribuição da ureia, que é aproximadamente igual ao da água corporal total. Quando são fornecidas informações clínicas simples (peso antes e depois da diálise, volume de ultrafiltração, hematócrito e concentração sérica de ureia pré e pós-diálise, bem como a depuração do dialisador), os *softwares* efetuam os cálculos. As diretrizes recomendam um índice de Kt/V superior a 1,2 para minimizar as complicações urêmicas e hospitalizações. O aumento da dose crônica de diálise além de um Kt/V igual a 1,4 não parece aumentar sobrevida, [3] porém hemodiálise crônica seis vezes por semana geralmente melhora os resultados em comparação com hemodiálise convencional três vezes por semana. [4] Do

mesmo modo, a hemodiálise noturna, realizada seis ou sete noites por semana em domicilio por 6 a 8 horas, melhora a depuração de solutos, controla os níveis séricos de fosfato e fornece excelente controle da pressão arterial com uma redução da necessidade de medicamentos. [5] Ele também pode melhorar as medidas específicas para os rins da qualidade de vida. [6] Um familiar pode ajudar a realizá-lo ou o paciente pode ser monitorado em uma estação central através de uma televisão de circuito fechado. Esta modalidade de diálise intensiva pode ser uma ponte para o transplante ou uma opção de longo prazo quando o paciente não é um candidato ao transplante.

Terapia de Reposição Renal Contínua

Os pacientes criticamente enfermos com insuficiência renal são muitas vezes instáveis hemodinamicamente e hipercatabólicos (p. ex., sepse, queimaduras graves, lesão cerebral, insuficiência hepática, traumatismo) e necessitam de grandes quantidades de líquido (p. ex., nutrição, antibióticos). A hemodiálise convencional pode ser complicada por hipotensão, em parte, devido à rápida remoção de líquidos e solutos. A hemodiálise lenta, de baixa eficiência realizada com baixo fluxo sanguíneo por 6 a 8 horas por dia, é uma alternativa para pacientes instáveis com insuficiência renal submetidos à diálise. No entanto, os pacientes com insuficiência hepática, trauma cranioencefálico ou coma não toleram as rápidas alterações da osmolaridade produzidas pela hemodiálise, que podem causar edema cerebral grave e herniação. Por outro lado, durante a CVVH, a taxa de remoção de fluidos através da hemofiltração venovenosa é mais lenta, e a depuração de solutos baseia-se mais na convecção (perda por arraste) do que na difusão, o que não produz alterações agudas da osmolaridade.

CVVH exige acesso venoso central (cateter de dupla luz) e fluxo sanguíneo entre 150 e 200 mL/minuto. O sangue sob pressão passa por uma membrana altamente permeável, permitindo assim a passagem tanto de água quanto de solutos de até um peso molecular de aproximadamente 60 kD através da membrana. Em contraste com a hemodiálise, a ureia, a creatinina e o fosfato são depurados em taxas similares (depuração por convecção) durante a hemofiltração. O filtrado é descartado e o líquido perdido é parcialmente substituído por uma solução contendo os principais componentes cristaloides do plasma em níveis fisiológicos. Todavia, se houver necessidade de maior depuração em pacientes com elevado catabolismo, a diálise por difusão (CVVHDF) pode ser adicionada ao se fazer passar a solução de diálise através do compartimento de dialisato.

A anticoagulação com heparina (500 a 10.000 U/hora) é geralmente necessária para manter a patência do circuito de CVVH, exceto em pacientes que estão em alto risco de sangramento. Um método eficaz de anticoagulação regional é o uso de um líquido de reposição de citrato sem cálcio em um acesso central separado antes da filtração; o citrato liga-se ao cálcio no sangue, impedindo a coagulação do hemofiltro. Caso o paciente não possa metabolizar o citrato, geralmente devido à insuficiência hepática, verifica-se então o desenvolvimento de acidose metabólica com hiato aniônico. A presença de níveis baixos de cálcio ionizado e altas concentrações de cálcio total também indica a intoxicação por citrato. Os pacientes que apresentam insuficiência e contraindicações à

heparina, muitas vezes, podem tolerar a CVVH sem anticoagulação, utilizando uma solução de reposição contendo bicarbonato.

No momento, não há evidências de estudos randomizados que demostram que a CVVH oferece uma vantagem de sobrevida em comparação com a hemodiálise intermitente em pacientes com insuficiência renal aguda, a despeito da vantagem da CVVH de permitir a remoção de grandes quantidades de líquido, com melhor estabilidade hemodinâmica e excelente controle metabólico e do equilíbrio ácido-básico. O aumento da dose de CVVH (velocidade de ultrafiltração de >35 mL/kg/hora em comparação com 25 mL/kg/hora) não melhora a sobrevida em pacientes criticamente doentes com insuficiência renal aguda. [7,8]

Diálise peritoneal

Aproximadamente 10% dos pacientes com DRCT nos Estados Unidos e mais de 50% dos pacientes no Reino Unido, México, Canadá e Austrália recebem diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), que fornece taxas de sobrevida comparáveis às da hemodiálise, quando ajustada para a idade do paciente e condições comórbidas. A DPAC evita a necessidade de acesso vascular, sendo um grande problema para pacientes diabéticos, crianças de pouca idade e indivíduos com doença vascular grave. Além disso, a diálise peritoneal pode ser efetuada sem anticoagulação, diminuindo assim o possível risco de sangramento. Como a diálise peritoneal é um processo lento e contínuo, evita os acentuados desvios hemodinâmicos e osmóticos associados à hemodiálise. Os pacientes podem ser orientados para sua execução em casa, proporcionando-lhes assim uma sensação de controle e independência. Também a diálise peritoneal possibilita maior liberalização da dieta quanto ao conteúdo de sal, potássio, proteínas e líquidos. A diálise peritoneal constitui claramente a modalidade de tratamento de escolha para crianças, já que evita as frequentes punções com agulha e, o que é mais importante, permite o crescimento das crianças.

Realização da Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal utiliza a própria membrana peritoneal do indivíduo para a remoção dos produtos de degradação e de líquidos (Fig. 133-2). Durante a diálise peritoneal crônica em um adulto, geralmente são infundidos na cavidade peritoneal através de cateter peritoneal 2 a 3 L de solução de dialisato contendo eletrólitos em concentrações fisiológicas (para corrigir os distúrbios do equilíbrio ácidobásico e eletrolítico) e concentrações variáveis de glicose. Depois de um tempo específico de permanência, que varia de 3 a 6 horas por troca, o líquido é drenado e o processo repetido. A remoção de solutos do corpo, que depende de um gradiente de concentração entre o sangue e o líquido peritoneal, ocorre por difusão através da membrana peritoneal. A ultrafiltração osmótica é efetuada pela adição de concentrações crescentes de glicose à solução do dialisado. A pressão osmótica gerada pela glicose desloca a água do volume extracelular e dos tecidos para o líquido peritoneal. Entretanto, a taxa de ultrafiltração final diminui

durante a troca devido à absorção de glicose.

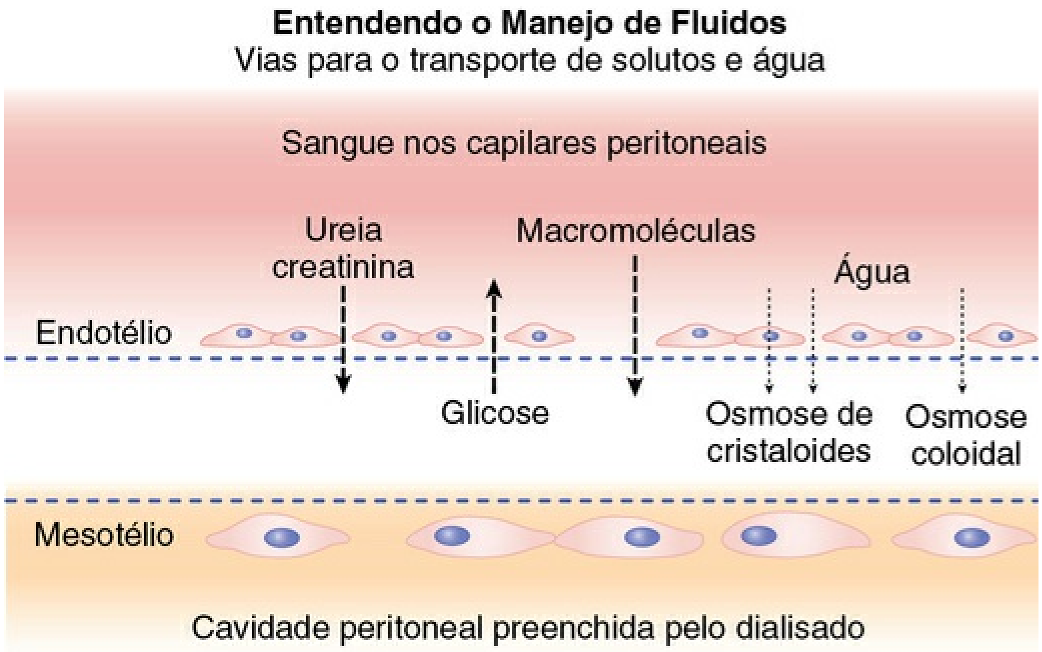

FIGURA 133-2 Transporte de solutos e água na diálise peritoneal. Vários sistemas de poro na parede vascular. Os poros interendoteliais pequenos estão envolvidos no transporte de solutos de baixo peso molecular e no transporte de água. Os poros grandes permitem a passagem de macromoléculas. A osmose de cristaloide e o transporte de água ocorre em parte através dos poros pequenos, mas também através de canais transcelulares ultrapequenos de água. A osmose de coloide induz apenas transporte de fluido através do sistema de poro pequenos. O mesotélio não é uma barreira osmótica. (De Andreucci VE, Fine LG. *International Yearbook of Nephrology*, 1997. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998.)

Na diálise peritoneal, as características da membrana variam de um indivíduo para outro. O teste de equilíbrio peritoneal (PET) é um teste clínico semiquantitativo comumente efetuado para caracterizar as funções de transporte da membrana peritoneal. O procedimento padrão do PET consiste em uma permanência de 4 horas utilizando 2 L de solução de dialisado contendo 2,5% de glicose; a seguir, são determinadas as taxas de equilíbrio entre o plasma e o dialisado para a creatinina nos tempos 0, 2 e 4 horas. O PET também permite a medida da remoção efetiva de fluido ao examinar a relação entre a glicose do dialisado em 4 horas e a do tempo zero.

Os pacientes, que apresentam uma elevada relação creatinina do dialisato/creatinina do plasma e atingem um rápido equilíbrio da creatinina e da ureia através da membrana peritoneal, tendem a perder seu gradiente osmótico para a remoção de fluido. Por conseguinte, os transportadores altos ou rápidos tendem a apresentar uma excelente depuração de solutos, porém têm dificuldade com a ultrafiltração. Esses indivíduos toleram trocas frequentes e curtos tempos de permanência, que podem ser obtidos com a máquina cicladora automática, geralmente à noite, enquanto o paciente dorme.

Os pacientes que possuem relações baixas de dialisato-plasma para creatinina e ureia tendem a fazer melhor com longo período de permanência e altos volumes de dialisato para maximizar a difusão. Esses pacientes geralmente apresentam excelentes ultrafiltração e remoção de líquido.

Dose de Diálise Peritoneal

A depuração de pequenos solutos constitui um principal indicador da sobrevida em pacientes submetidos à diálise peritoneal, e a função renal residual também desempenha um papel essencial. As diretrizes atuais recomendam uma meta de Kt/V ureia mínima de, pelo menos, 1,7 por semana. Todos os esforços devem ser feitos para manter a função renal residual por maior tempo possível, evitando as nefrotoxinas, tais como anti-inflamatórios não esteroides, agentes de contraste iodados e aminoglicosídeos. Como a função renal residual diminui ao longo do tempo, a prescrição de diálise peritoneal deve ser ajustada adequadamente.

Complicações

Infecção

A infecção continua sendo o problema mais comum em pacientes submetidos à DPAC, representando a causa mais frequente de remoção do cateter e interrupção da terapia. Pode ocorrer infecção no óstio de saída, com drenagem purulenta ou sanguinolenta, eritema, hipersensibilidade ou induração; em torno do túnel subcutâneo do cateter, com vermelhidão, edema ou hipersensibilidade; ou na cavidade peritoneal (peritonite). O diagnóstico de peritonite deve ser considerado quando o paciente apresenta dor abdominal e dialisato turvo; pacientes têm frequentemente febre, náusea e vômito. Ao exame físico, é comum verificar a presença de hipersensibilidade do abdome, frequentemente com descompressão brusca positiva. O principal critério diagnóstico consiste na contagem de células do líquido peritoneal. Em geral, os pacientes com peritonite apresentam uma contagem de leucócitos superior a $100/mm^3$, com predomínio de neutrófilos. Os linfócitos podem predominar nas infecções fúngicas ou micobacterianas. O reconhecimento e o tratamento imediatos são fundamentais para evitar infecções recorrentes ou refratárias que exigem a remoção do cateter.

Para infecções do local de saída e do túnel, *Staphylococcus aureus* é o organismo responsável mais comum. Por conseguinte, a terapia empírica inicial por via oral ou intravenosa deve fornecer cobertura contra os micro-organismos Gram-positivos. Uso de penicilinas orais resistentes à penicilinase (p. ex., dicloxacilina, 250 a 500 mg duas vezes ao dia por 14 dias), fluoroquinolonas (p. ex.,ciprofloxacina, 250 a 500 mg duas vezes ao dia, por 14 dias), trimetoprima-sulfametoxazol (p. ex., 40/800 mg, por 14 dias), ou cefalosporinas (p. ex., cefalexina, 500 mg duas vezes ao dia, por 14 dias) são recomendadas. A vancomicina deve ser evitada como terapia de primeira linha, exceto no caso de *S. aureus resistente à meticilina*. O estado de portador nasal de *S. aureus* é um fator de risco reconhecido para infecções do óstio de saída e do túnel. A aplicação da pomada nasal de mupirocina, duas vezes ao dia durante 5 dias, a cada 4 semanas, ou a aplicação dessa pomada ao óstio de saída, reduz significativamente a incidência de infecções por *S. Aureus* nesse sítio.

Em pacientes com peritonite, *Staphylococcus epidermidis* (Capítulo 296) é o organismo mais comum, geralmente a infecção é resultante da contaminação, como a inoculação de

bactérias cutâneas devida a quebras da técnica estéril. A introdução de sistemas de desconexão levou a uma redução da taxa global de peritonite por *S. epidermidis*. A infecção pelas espécies de *Pseudomonas* (Capítulo 314) é responsável por 5 a 8% dos episódios de peritonite associada à DPAC; é muitas vezes difícil de erradicar devido ao desenvolvimento de uma película biológica no cateter, e o cateter geralmente precisa ser removido. A erradicação das infecções fúngicas é extremamente difícil, apesar da terapia antifúngica apropriada decorrente ao desenvolvimento da película biológica, de modo que muitas instituições removem o cateter da diálise peritoneal logo após o diagnóstico de peritonite fúngica.

Outra causa principal de peritonite (Capítulo 144) consiste em patologia intra-abdominal, tais como divertículo perfurado (Capítulo 144), apêndice rompido (Capítulo 144), isquemia intestinal (Capítulo 145), hérnia encarcerada (Capítulo 144), pancreatite (Capítulo 146) ou condições ginecológicas (Caps. 205, 243 e 244). O principal indício diagnóstico é a presença de micro-organismos entéricos polimicrobianos na cultura, particularmente a presença de micro-organismos anaeróbicos no dialisato. A tomografia computadorizada (TC) do abdome pode ajudar na identificação do local anatômico da lesão. Embora se possa observar a presença de ar livre em pacientes assintomáticos submetidos à diálise peritoneal, a sua constatação deve levantar a possibilidade de víscera perfurada, que requer cirurgia de emergência.

Para o tratamento da peritonite associada à DPAC, as diretrizes atuais recomendam a vancomicina por via intravenosa ou intraperitonial (p. ex., 1 g a cada 5 a 7 dias, conforme guiado por níveis séricos por, pelo menos, 2 semanas) ou uma cefalosporina (p. ex., cefazolina, 15 mg/kg em uma troca por dia) junto com a administração ou intravenosa ou intraperitonial de uma cefalosporina de terceira geração com atividade de antipseudomonas (p. ex., ceftazidima, 1 a 1,5 g em uma troca por dia) ou gentamicina (0,6 mg/kg e uma troca por dia ou 80 mg IV) como terapia empírica inicial. Com os resultados da cultura e do antibiograma em mãos, a antibioticoterapia deve ser individualizada de forma a se evitar o uso de gentamicina, de modo a preservar a função renal. A terapia deve ser continuada durante, no mínimo, 2 semanas.

Outras Complicações

Os problemas mecânicos da DPAC incluem mau funcionamento do cateter devido ao revestimento pelo omento e coágulos de sangue ou de fibrina na luz do cateter, migração do cateter, ou hérnias abdominais causadas pela elevação da pressão intra-abdominal com grandes volumes de dialisato. As complicações metabólicas incluem hiperglicemia e hipertrigliceridemia devido a altas cargas de glicose, aumento do peso corporal, e perda de proteína, particularmente durante um episódio de peritonite. Como a diálise peritoneal exige múltiplas trocas diárias, é essencial avaliar continuamente a aderência do paciente e assegurar que ele tenha um sistema de suporte adequado para evitar seu esgotamento.

Foi constatado que a elevada concentração de glicose do dialisato padrão da DPAC não apenas contribui para as anormalidades metabólicas como também inibe a função dos leucócitos e afeta a função em longo prazo da membrana peritoneal. Um dialisato que

contém icodextrina 7,5% é um substituto seguro e eficaz para a glicose hipertônica, sendo eficaz em pacientes com insuficiência de ultrafiltração. Esta alternativa pode diminuir as consequências metabólicas do uso prolongado da glicose e auxiliam a preservar a função da membrana peritoneal.

Prognóstico

Embora diálise aguda possa impedir a ocorrência de morte por complicações urêmicas, a taxa de mortalidade de pacientes submetidos à diálise crônica continua elevada em aproximadamente 20% por ano nos Estados Unidos. Idade e condições comórbidas, como diabetes e doença cardiovascular, e estado nutricional, bem como ocorrência de infecções, contribuem significativamente para a elevada taxa de mortalidade observada nessa população.

Transplante renal

O transplante renal bem-sucedido proporciona ao paciente melhor qualidade de vida. Os pacientes transplantados ficam livres das restrições de líquido e potássio, podem viajar e trabalhar e conseguem a correção das anormalidades metabólicas e da anemia, com restauração da função renal normal. Além disso, quando comparado com a hemodiálise, o transplante renal também melhora a sobrevida em longo prazo de pacientes tanto diabéticos quanto não diabéticos.

Como o transplante renal proporciona ao paciente melhor chance de qualidade de vida, bem como do tempo de sobrevida, é essencial avaliar precocemente os candidatos e, quando possível, proceder diretamente a um transplante antecipado nos casos em que é possível identificar um doador vivo. A forma ideal de TRR para pacientes com diabetes melito do tipo I (Capítulo 236) e nefropatia, consiste no transplante renal de um doador aparentado vivo, seguido de transplante de pâncreas ou de células das ilhotas de um doador falecido. Se não houver disponibilidade de doador vivo, então deve-se efetuar um transplante simultâneo de pâncreas e de rim de um doador falecido. Embora o transplante de pâncreas bem-sucedido não possa reverter as complicações macrovasculares e microvasculares estabelecidas do diabetes melito de longa duração, ele melhora o controle da glicemia e a qualidade de vida e pode impedir a progressão da retinopatia e da neuropatia autonômica. O transplante de células das ilhotas após o transplante renal está em fase de investigação.

Avaliação do Receptor antes do Transplante

O receptor potencial de transplante renal deve apresentar DRCT irreversível e nenhuma evidência de infecção ativa ou malignidade. Além da obtenção de uma cuidadosa anamnese e do exame físico, a avaliação deve considerar a probabilidade de aderência do paciente e excluir pacientes intratáveis com psicose, abuso de drogas ou de álcool.

Doenças Sistêmicas

Uma cuidadosa avaliação cardiovascular é de suma importância, incluindo teste de esforço com obtenção de imagens (Caps. 56 e 71) e angiograma das coronárias se houver qualquer evidência de isquemia, particularmente em pacientes diabéticos. Devido à crescente detecção de estenose aórtica calcificada (Capítulo 75) e hipertensão em pacientes com DRCT, deve-se obter um ecocardiograma (Capítulo 55) para avaliar a área valvular, bem como as funções sistólica e diastólica.

De forma semelhante, deve-se proceder a um cuidadoso exame da carótida e dos vasos periféricos, visto que o novo rim será anastomosado aos vasos ilíacos. O ureter do novo rim pode ser implantado na bexiga do receptor ou pode-se utilizar o próprio ureter do paciente. Podem ser necessários testes urológicos adicionais se houver suspeita de bexiga neurogênica, ou se houver um histórico de uropatia obstrutiva (Capítulo 125). A nefrectomia bilateral é necessária se houver infecção indolente e persistente, não responsiva à terapia antimicrobiana crônica ou se houver doença grave dos rim policístico.

Recomenda-se que os pacientes com síndrome de Goodpasture (Capítulo 123), lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) e vasculite por anticorpo anticitoplasma de neutrófilo positivo (Capítulo 278) se tornem clínica e sorologicamente quiescentes antes da realização do transplante. Foi constatado que diversas doenças glomerulares primárias (Capítulo 123) sofrem recidiva no aloenxerto renal, incluindo a glomeruloesclerose segmentar focal, a glomerulonefrite membranosa, a glomerulonefrite membranoproliferativa, bem como a nefropatia por IgA. A nefropatia diabética também pode sofrer recidiva após o transplante; entretanto, pode ser evitada por meio do transplante combinado de rim e pâncreas. O transplante combinado de rim e fígado permite a cura da oxalose (Capítulo 212).

Doenças Infecciosas

A determinação sorológica da condição do vírus da imunodeficiência humana (HIV; Capítulo 394) e infecção por vírus da hepatite B e C (Capítulo 151) deve ser obtida. Nesta era da terapia antirretroviral altamente ativa, o HIV positivo não é mais uma contraindicação absoluta ao transplante. Embora os pacientes com hepatite C respondam melhor ao transplante renal do que à diálise, a insuficiência hepática constitui, com o decorrer do tempo, a principal causa de morbidade e mortalidade. Por conseguinte, é de suma importância proceder ao estadiamento dos pacientes com hepatite C antes do transplante, com biópsia hepática, determinação da carga viral, α-fetoproteína e TC à procura de carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) e hipertensão portal (Capítulo 157). É necessário explorar a possibilidade de transplante combinado de rim e fígado. A terapia combinada com interferon peguilado e ribavirina pode estar indicada no pós-transplante; todavia, exige o cuidadoso monitoramento do paciente e, em geral, não é bem tolerada. A terapia com interferon após o transplante pode deflagrar o processo de rejeição do aloenxerto, possivelmente através da suprarregulação do complexo de histocompatibilidade principal e de vários genes de citocinas. Pode ocorrer anemia hemolítica grave com a administração de ribavirina e deve ser evitado em pacientes em diálise.

Todos os pacientes à espera de transplante renal devem ser vacinados contra a hepatite B, embora o índice de resposta pareça ser inferior a 50%. Se um paciente for positivo para o antígeno de superfície da hepatite B, deve-se determinar a carga de DNA viral e proceder a uma biópsia hepática para o estadiamento. Pode-se iniciar a terapia com lamivudina ou entecavir antes ou depois do transplante. Mais uma vez, se o paciente tiver cirrose significativa (Capítulo 156), deve-se considerar a possibilidade de transplante combinado de rim e fígado.

Os pacientes com teste cutâneo de derivado proteico purificado (PPD) recém-positivo (Capítulo 332) devem ser idealmente tratados antes do transplante. Pode-se proceder a um acompanhamento rigoroso do paciente com PPD positivo e radiografia de tórax negativa antes do transplante. Se o paciente tiver um resultado positivo no teste do PPD e histórico pregresso de doença ou radiografia de tórax positiva, indica-se a instituição de tratamento com isoniazida dentro de 1 a 2 meses após o transplante.

Os pacientes devem ser avaliados quanto à qualquer exposição prévia à varicela. Se o título de anticorpo antivaricela for negativo antes do transplante, pode-se efetuar a vacinação. Caso o paciente permaneça negativo para anticorpos antivaricela ou não tenha sido vacinado, deverá receber imunoglobulina contra varicela zóster se houver qualquer exposição a pacientes com varicela ou herpes zóster (Capítulo 383), visto que o hospedeiro imunossuprimido corre risco de adquirir varicela fulminante com infiltrados pulmonares, pancreatite e hepatopatia.

É necessário dispensar especial atenção a pacientes de regiões tropicais, onde o *Strongyloides stercoralis* (Capítulo 365) é endêmico. Deve-se obter o título de anticorpos contra *Strongyloides*; se for positivo, é necessário efetuar um tratamento antes da imunossupressão, visto que pode ocorrer doença fulminante após o transplante. Se o paciente provier de uma região onde a esquistossomose (Capítulo 363) é endêmica, deve-se estabelecer o diagnóstico, sendo necessário iniciar o tratamento antes do transplante.

Identificação dos Doadores

Doadores Vivos

A demanda por doadores cadavéricos ultrapassa de longe o suprimento de órgãos, e no momento a lista de espera para transplante de rim de cadáveres é de quatro a cinco anos em todos os grupos sanguíneos na maior parte dos Estados Unidos. Como resultado, a doação de órgãos por doadores vivos é, hoje em dia, responsável por mais de 50% dos transplantes realizados. A doação por indivíduos vivos é geralmente segura e tanto os resultados de curto quanto de longo prazo para os receptores são melhores com doadores vivos. Os resultados de um transplante de doador vivo não relacionado são equivalentes aos de uma compatibilidade parental de um haplótipo, com uma taxa de sobrevida do enxerto de um ano de 92%, sugerindo assim que a qualidade do órgão é tão importante quanto ou mais importante do que a proximidade da "compatibilidade" genética. Os doadores requerem uma avaliação completa, não apenas médica, mas também psicológica, por médicos e psiquiatras, independente do receptor, para assegurar a saúde do paciente e a natureza voluntária e altruísta da decisão do doador.

Para o doador, o risco imediato da cirurgia é uma taxa de mortalidade de 0,05%, além de dor, tempo de ausência do trabalho e possibilidade de flebite ou embolia pulmonar, infecção do trato urinário, infecção da ferida ou pneumonia. Nefrectomia laparoscópica do doador em pacientes cuidadosamente selecionados permite uma recuperação mais rápida e um retorno mais rápido ao trabalho.

Os riscos no longo prazo com apenas um rim incluem ligeiro aumento no risco de proteinúria, probabilidade de traumatismo e desenvolvimento de câncer no rim remanescente. Embora tenham sido relatados casos isolados de insuficiência renal crônica após a doação, a mortalidade no longo prazo não é afetada pela doação de um rim. Ainda assim, todos os doadores devem ser cuidadosamente acompanhados no longo prazo.

Doadores Mortos

A falta de doadores mortos para os transplantes levou ao aumento do uso de rins de doadores com mais de 55 anos e com histórico de hipertensão ou acidente vascular cerebral. Nestas situações, uma biópsia de rim do doador é realizada para avaliar o grau de fibrose, esclerose e doença vascular; caso seja considerado apropriado, esses rins são então oferecidos com o consentimento livre e esclarecido aos possíveis receptores mais antigos ou aos pacientes que apresentam múltiplos problemas de acesso. Embora possa haver uma diferença de 10% na sobrevida de 3 anos desses rins quando comparada à de órgãos obtidos de doadores cadáveres normais, o benefício potencial ao receptor é a oportunidade de interromper a diálise sem ter de esperar na lista por 4 anos ou mais.

Outra alternativa é o uso de órgãos de doadores que morreram por morte cardíaca tradicional, um processo conhecido como doação após morte cardíaca. Uma vez que a família do paciente e o médico que o atende decidem pela interrupção do suporte à vida, o indivíduo é levado ao centro cirúrgico, o ventilador é desligado e ocorre a parada cardíaca. O paciente é declarado morto apenas após o término de todos os sinais de respiração. As taxas de sobrevida do paciente e dos rins enxertados não são estatisticamente diferentes das observadas quando são utilizados órgãos de doadores que sofreram morte cerebral tradicional.

Tipagem Tecidual

A tipagem tecidual constitui-se no elemento principal da avaliação do transplante. O receptor deve receber um transplante de um doador de grupo sanguíneo compatível, a fim de evitar a ocorrência de rejeição hiperaguda e perda irreversível e imediata do enxerto na mesa de cirurgia. O doador e o receptor não precisam compartilhar o mesmo fator Rh.

Efetua-se a tipagem HLA em todos os receptores e doadores potenciais. É de suma importância determinar a sensibilização do receptor (*i. e.*, o nível de anticorpos HLA pré-formados em seu soro). Em geral, esses anticorpos resultam de transplantes, gestações ou transfusões sanguíneas anteriores. O teste decisivo antes de qualquer transplante renal consiste na reação cruzada final, um ensaio de citotoxicidade complemento-

dependente efetuado com as células do doador e o soro do receptor. Se a compatibilidade cruzada é positiva, o transplante não deverá ser realizado. Outra opção para aumentar a disponibilidade de órgãos é o programa de troca de doador, onde o par dador-receptor vivo incompatível alocado em uma instituição encontra indivíduos compatíveis em outra instituição, por meio de um pareamento computadorizado.

Rejeição

A rejeição do aloenxerto é desencadeada pelo reconhecimento dos antígenos do complexo de histocompatibilidade principal do doador pelo receptor, com consequente ativação da imunidade humoral e celular (Capítulo 48). A *rejeição humoral hiperaguda*, que é rara, geralmente provoca necrose imediata e irreversível do aloenxerto na mesa de cirurgia. A rejeição hiperaguda é causada por aloanticorpos pré-formados presentes no receptor, dirigidos contra os antígenos HLA ou ABO do doador; em geral, é possível evitar essa forma de rejeição mediada por anticorpos por meio de técnicas cuidadosas de reação cruzada.

As manifestações clínicas da *rejeição celular aguda* (Fig. 133-3), que podem ocorrer a qualquer momento, porém geralmente vistas dentro dos primeiros 3 meses, podem ser mínimas com o uso dos agentes imunossupressores mais modernos, mas podem incluir febre, intumescimento ou hipersensibilidade do aloenxerto ou oligúria. Em geral, os níveis de ureia sanguínea e creatinina estão elevados. Deve-se efetuar uma ultrassonografia com Doppler para excluir a possibilidade de obstrução ou trombose vascular (Capítulo 127). O diagnóstico de rejeição aguda só pode ser estabelecido de modo confiável através de biópsia do aloenxerto (Tabela 133-2).

Tabela 133-2

Diagnóstico de disfunção de aloenxerto renal

FUNÇÃO IMEDIATA/RETARDADA (1-3 DIAS)
Necrose tubular aguda
Rejeição humoral hiperaguda
Vazamento ou obstrução urinária
Trombose venosa ou arterial renal
Recorrência da doença (p. ex., GESF)
PERÍODO INICIAL PÓS-TRANSPLANTE (PRIMEIRO MÊS)
Rejeição celular aguda
Rejeição humoral aguda
Toxicidade por inibidores da calcineurina
Obstrução do trato urinário
Depleção de volume
Recorrência de doença

DISFUNÇÃO AGUDA TARDIA
Rejeição aguda
Toxicidade de ciclosporina ou tacrolimus
Recorrência da doença primária
Nefrite tubulointersticial e induzida por medicamentos
Estenose da artéria renal
Infecção (ITU bacteriana, citomegalovírus, vírus BK)
Hemodinâmica (volume; uso de IECA, BRAII)
Disfunção Crônica
Rejeição crônica
Toxicidade por ciclosporina ou tacrolimus
Doença renal recorrente
Nova doença renal
Obstrução do trato urinário
ITU bacteriana
Nefroesclerose hipertensiva

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRAII = bloqueador do receptor da angiotensina II; GESF =glomeruloesclerose segmentar e focal; ITU= infecção do trato urinário.

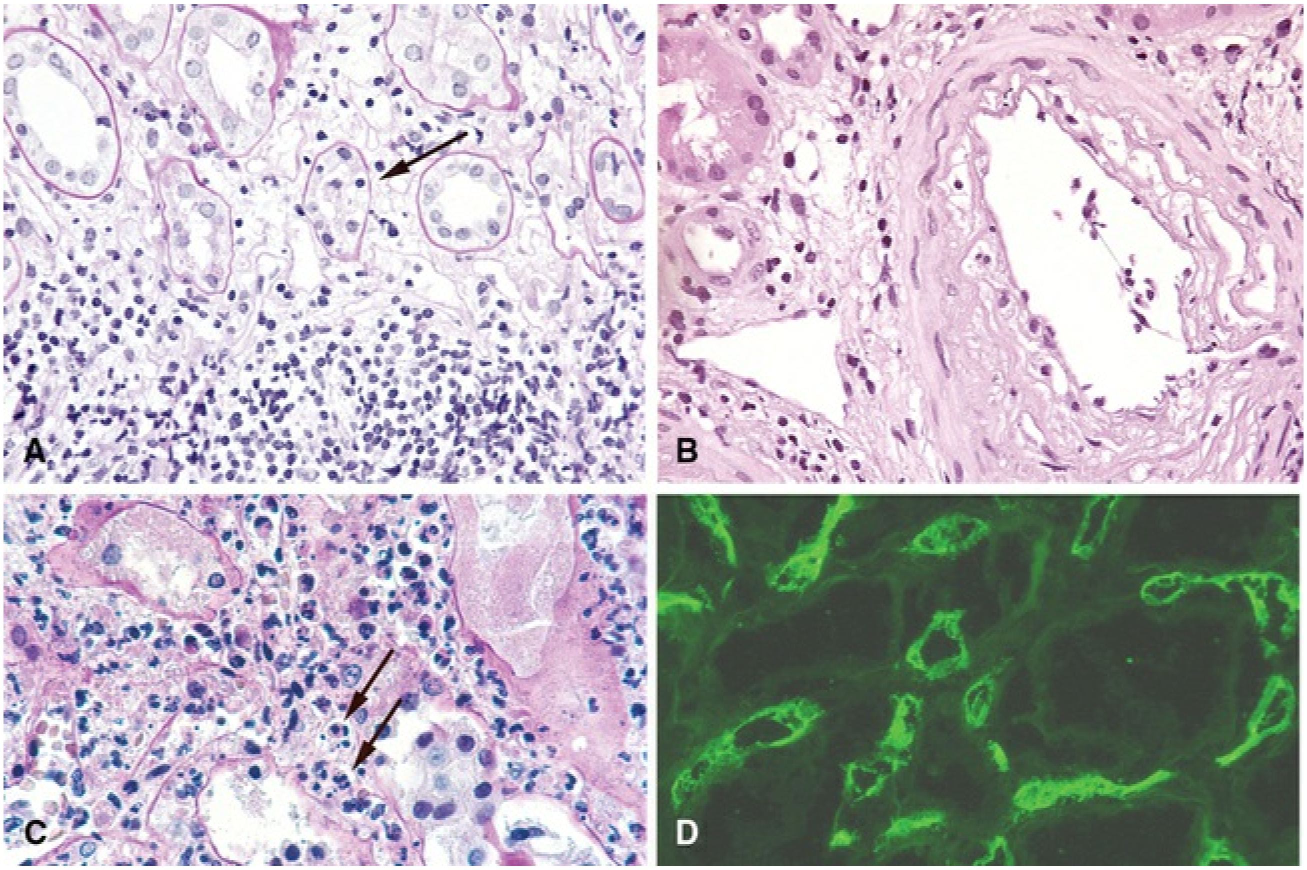

FIGURA 133-3 Histologia do aloenxerto renal com rejeição celular aguda (A e B) e rejeição humoral aguda (C e D).
A, Infiltrado mononuclear intersticial. A *seta* indica um área com tubulite. **B,** Arterite. Observe o acúmulo de células inflamatórias sob a íntima, que é característica da rejeição celular aguda tipo 2 (classificação de Banff). **C,** Rejeição humoral aguda. O espaço peritubular é ocupado por uma infiltrado inflamatório com a presença de neutrófilos polimorfonucleares *(seta)*. **D,** Coloração positiva para Cd4 nos capilares peritubulares por imunofluorescência, uma característica de rejeição humoral.

A rejeição humoral aguda (Fig. 133-3) geralmente ocorre dentro dos primeiros 3 meses, mas pode ocorrer em qualquer momento, especificamente se o paciente é incompatível com os medicamentos. Esta ocorre quando o receptor desenvolve novos anticorpos citotóxicos reativos ao doador após o transplante (ou seja, a compatibilidade cruzada positiva após o transplante, porém negativa antes do transplante). Esses aloanticorpos podem ser reativos contra antígenos HLA de classe I ou de classe II. A detecção precoce e o tratamento da rejeição humoral aguda com plasmaférese e um *pool* de imunoglobulinas humanas (p. ex., 0,4 a 0,6 g/kg) e rituximab (p. ex., 1 g), além do tacrolimus (para manter um nível de 8 a 10), micofenolato de mofetil (p. ex., 750 a 1.000 mg duas vezes ao dia), e os corticosteroides produziram uma notável reversão da disfunção aguda do aloenxerto em aproximadamente 90% dos casos. Os protocolos que utilizam a troca plasmática, o rituximab e as imunoglobulinas intravenosas também foram utilizados antes do transplante, na tentativa de diminuir os níveis de anticorpos anti-HLA pré-formados em pacientes altamente sensibilizados. Tais protocolos muitas vezes negativam a reação cruzada previamente positiva, assim permitindo a realização de um transplante de um doador vivo.

Outra abordagem promissora para o tratamento da rejeição humoral aguda enfoca a depleção de células plasmáticas com o inibidor de proteassoma bortezomib, que também

é usado no tratamento de mieloma múltiplo. Estudos em longo prazo são necessários para determinar se o tratamento bem-sucedido da rejeição aguda mediada por anticorpos e rejeição humoral crônica irá melhorar a sobrevida do enxerto no longo prazo.

Indução da Imunossupressão

A terapia imunossupressora (Capítulo 48) tem por objetivo impedir a rejeição do aloenxerto, permitindo, entretanto, que o sistema imune possa combater as infecções e os processos malignos. A estratégia com múltiplos agentes produz um efeito sinérgico, com redução da toxicidade dos fármacos específicos (Fig. 133-4). A imunossupressão começa com altas doses no período inicial após o transplante (indução), quando o risco de rejeição é maior, reduzindo-se a dosagem com o decorrer do tempo (imunossupressão de manutenção). Em receptores com um alto risco de rejeição (crianças, receptores de segundo transplante, função tardia do enxerto, mulheres multíparas e pacientes politransfundidos), a imunossupressão de indução é frequentemente utilizada, consistindo em uma evolução de globulina antitimócito-antilinfócito policlonal (ATG) ou globulina antilinfócito; anticorpos monoclonais anti-CD3 (OKT3); ou anticorpos monoclonais antirreceptor de interleucina-2 (anti-IL-2) (basiliximab ou daclizumab). A profilaxia antiviral apropriada é fundamental para reduzir o risco de infecção grave por citomegalovírus (CMV) e de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) associada ao vírus Epstein-Barr (EBV). Da mesma forma, a profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol tem sido eficaz na prevenção de infecções do trato urinário e também da infecção por *Pneumocystis jirovecii* nos pacientes altamente imunocomprometidos.

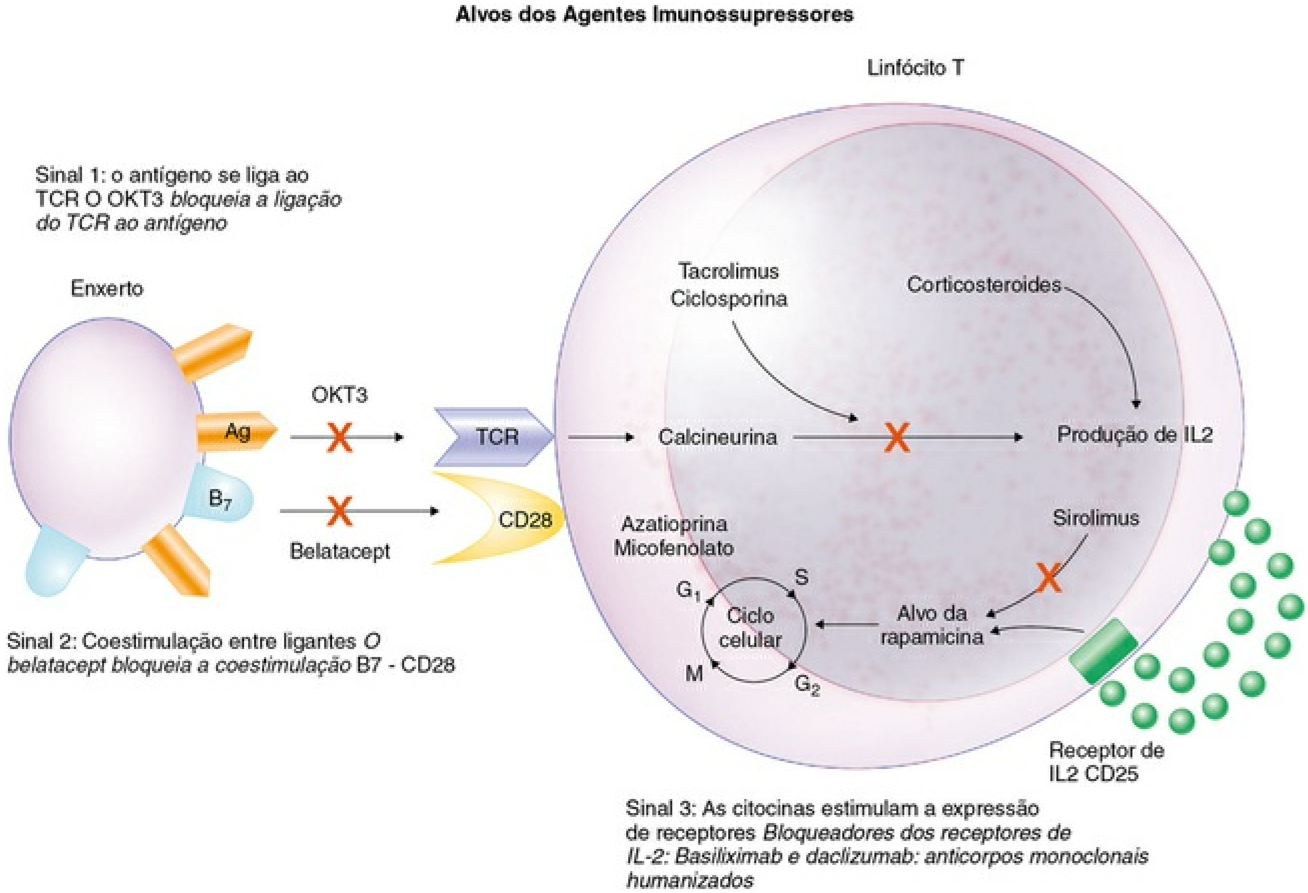

FIGURA 133-4 Alvos de agentes imunossupressores.
G_1, S, G_2 e M são estágios do ciclo celular. Ag = antígeno; AZA = azatioprina; B_7 = molécula coestimuladora; CsA = ciclosporina; IL = interleucina; MMF = micofenolato mofetil; SRL = sirolimus; TAC = tacrolimus; TCR = receptor de células T; TOR = proteína alvo de rapamicina.

Anticorpos Policlonais

Os anticorpos policlonais são desenvolvidos em diferentes animais (coelhos, cabras, cavalos) utilizando-se diferentes preparações antigênicas (timócitos, linfócitos). Os anticorpos policlonais antilinfócito (1,5 mg/kg durante três doses) são utilizados como terapia de indução em receptores de alto risco (*i. e.*, aqueles que possuem um alto painel de anticorpos reativos e os submetidos a um novo transplante) logo após a realização do transplante, no tratamento da rejeição celular aguda resistente aos corticosteroides e como agente poupador do inibidor da calcineurina em receptores com função retardada do enxerto. Os anticorpos policlonais podem provocar doença do soro, supressão da medula óssea e hemólise. O uso de anticorpos policlonais também pode deflagrar uma potente resposta de citocinas. Os efeitos colaterais estão relacionados, em sua maioria, ao grau de pureza da preparação antigênica utilizada para imunizar os animais ou à purificação do soro. A doença do soro (Capítulo 46) e as reações anafiláticas (Capítulo 261) estão relacionadas à exposição anterior à espécie animal utilizada para a produção do anticorpo.

OKT3

O OKT3, que é um anticorpo monoclonal de camundongo dirigido contra o antígeno CD3, é utilizado no tratamento da rejeição celular aguda resistente a corticosteroides e,

ocasionalmente, como agente de indução. O OKT3 pode produzir inúmeros efeitos colaterais, incluindo febre, calafrios, náusea, vômitos, diarreia, dor de cabeça intensa (meningite asséptica), hipotensão, dor torácica, dispneia, sibilos e, em certas ocasiões, edema pulmonar. Esses sintomas são secundários à liberação maciça de citocinas após contato do OKT3 com o TCR. A administração de OKT3 está associada a uma maior incidência de infecções graves por CMV e DLPT, de modo que a profilaxia de CMV (Capítulo 384) é essencial.

Bloqueadores dos Receptores de IL-2

Os bloqueadores dos receptores de IL-2 são anticorpos monoclonais obtidos por engenharia genética contra cadeia α do receptor IL-2. O daclizumab é uma molécula humanizada constituída por uma IgG1 humana com regiões de ligação ao antígeno de um anticorpo murino. O basiliximab é um produto quimérico com região variável murina e regiões constantes humanas. O daclizumab e o basiliximab são utilizados apenas como agentes de indução, mais para prevenção da rejeição do que para o seu tratamento. Ambos exibem um perfil de efeitos colaterais seguro, devido, em grande parte, à origem humana.

Novos Agentes

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal antiCD52 usado como agente de indução quando da realização do transplante. O alemtuzumab parece facilitar a minimização dos protocolos imunossupressores de manutenção (empregando sirolimus ou baixas doses de tacrolimus). A dose e a frequência de sua administração ainda não foram determinadas.

Imunossupressão de Manutenção

Dispõe-se de numerosos agentes imunossupressores para prevenção da rejeição na fase de manutenção (Tabela 133-3). Os esquemas comumente utilizados incluem corticosteroides em baixas doses, micofenolato mofetil ou azatioprina e um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus). Os corticosteroides (Capítulo 34), que têm ações imunossupressoras e anti-inflamatórias inespecíficas, são utilizados como terapia de indução, para a imunossupressão de manutenção, bem como em altas doses (pulsos) no tratamento da rejeição celular aguda. Os corticosteroides provocam numerosas alterações metabólicas, incluindo diabetes, hipercolesterolemia e osteoporose, aumentam o risco de eventos cardiovasculares, obesidade e hipertensão e podem causar flutuações significativas do humor, irritabilidade e depressão.

Tabela 133-3

Agentes imunosupressores

AGENTE	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS COLATERAIS
Corticosteroides	Múltiplas ações anti-inflamatórias, bloqueio de IL-1, IL-6, TNF-α	Infecção, hipertensão, resistência à glicose, osteoporose, hiperlipidemia, glaucoma, supressão adrenal
Azatioprina	Bloqueia da síntese de purinas, que afeta a síntese de DNA e RNA	Supressão da medula óssea
Ciclosporina	Liga-se à ciclofilina, causando a inibição de calcineurina, o que impede a atividade de NFAT sobre gene IL-2; estimula a produção de TGF-β	Hipertensão, intolerância à glicose, nefrotoxicidade, hirsutismo, hiperplasia gengival
Tacrolimus	Liga-se à FKBP-12, causando a inibição de calcineurina, o que impede a atividade de NFAT sobre gene IL-2	Neurotoxicidade, aumento da incidência de diabetes melito (≈20%)
Micofenolato mofetil	Bloqueia a nova via da síntese de purinas pela inibição da IMPDH, seletiva para linfócitos	Sintomas gastrointestinais (diarreia), leucopenia
sirolimus	Se liga à FKBP-12 e mTOR, bloqueando a progressão do ciclo celular	Hiperlipidemia, leucopenia, trombocitopenia, cicatrização prejudicada de feridas

FKBP-12 = proteína de ligação ao FK506 12; IL = interleucina; IMPDH = inosina monofosfato desidrogenase; NFAT = fator nuclear de linfócitos T ativados; TGF-β = fator transformador de crescimento β; TNF-α = fator de necrose tumoral α; mTOR = proteína alvo da rapamicina em mamíferos.

Os inibidores da calcineurina ciclosporina e tacrolimus inibem a translocação do fator nuclear de linfócitos T ativados (NFAT) do citoplasma para o núcleo. Os níveis de ciclosporina e de tacrolimus devem ser rigorosamente monitorados, para evitar tanto a toxicidade quanto a rejeição. A nefrotoxicidade constitui a toxicidade não imunológica mais importante dos inibidores da calcineurina, com três padrões diferentes. O primeiro é um efeito hemodinâmico agudo, causado pela constrição arteriolar aferente, que pode exacerbar a lesão isquêmica e retardar a função do enxerto, com uma redução reversível da taxa de filtração glomerular, que melhora quando a dose do medicamento é ajustada. O segundo é a nefrotoxicidade de subaguda a crônica, que pode ser evidenciada pela presença de lesões tubulares, hialinose das pequenas arteríolas ou fibrose estriada na fase mais crônica. O terceiro é uma microangiopatia trombótica, que pode apresentar um quadro semelhante ao da síndrome hemolítico-urêmica (Capítulo 175), com proliferação da íntima, deposição de fibrina e oclusão trombótica das artérias arqueadas e intralobulares. O esfregaço de sangue periférico pode revelar evidências de esquisócitos e a trombocitopenia pode ou não estar presente. A substituição da ciclosporina pelo tacrolimus ou vice-versa pode ser algumas vezes benéfica. Outros efeitos colaterais dos inibidores da calcineurina incluem neurotoxicidade (tremores, alterações do estado mental, irritabilidade e convulsões), hipertensão, hiperglicemia, hipercalemia, hiperuricemia, gota e incidência aumentada de linfomas de células B relacionados ao EBV (DLPT). Tanto a ciclosporina quanto o tacrolimus são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e excretados pelo fígado. Portanto, os medicamentos que interagem com o sistema de P-450, tais como antibióticos macrólideos, diltiazem, imidazol e antifúngicos de triazol podem aumentar os níveis de inibidores da calcineurina. Por outro lado, certos

agentes, como a rifampicina, o fenobarbital e a fenitoína, que induzem as enzimas do citocromo P450, aumentam o catabolismo dos inibidores da calcineurina. Muitas outras interações significativas devem ser reconhecidas, incluindo o risco de rabdomiólise com o uso concomitante de estatinas e a interação com a maioria dos agentes nefrotóxicos.

A azatioprina, que era a base da imunossupressão de pacientes transplantados até a introdução do micofenolato mofetil, ainda é útil. A azatioprina inibe a síntese de DNA, e seu principal efeito colateral é a mielossupressão (Tabela 133-2). A azatioprina também tem sido associada a neoplasias malignas, particularmente o câncer de pele, e à infecção pelo papilomavírus. A azatioprina é metabolizada pela xantina oxidase; portanto, deve-se evitar a administração concomitante de alopurinol, um inibidor da xantina-oxidase, devido à possível ocorrência de toxicidade medular significativa.

O micofenolato mofetil, que inibe seletivamente a proliferação de linfócitos (Tabela 133-3), reduz a incidência de rejeição celular aguda em 50% e permite uma redução significativa do uso de OKT3/ATG. Os principais efeitos colaterais são os sintomas gastrointestinais (p. ex., náusea, desconforto epigástrico, diarreia), que geralmente melhoram com a redução da dose. O efeito do micofenolato mofetil sobre a prevenção da rejeição crônica está, atualmente, em fase de estudos.

O sirolimus liga-se à mesma imunofilina do tacrolimus, porém não afeta a atividade da calcineurina (Tabela 133-3). A inibição da mTOR pelo sirolimus suprime a proliferação dos linfócitos T estimulada por aloantígenos e citocinas, ao inibir o ciclo celular. Foi constatado que os esquemas que utilizam sirolimus reduzem a incidência de rejeição celular aguda. O sirolimus provoca hiperlipidemia e também está associado à trombocitopenia. O sirolimus também interage com os inibidores da calcineurina e pode causar aumento de toxicidade desses compostos.

Prognóstico

Desde 1975, a taxa de sobrevida de 1 ano para rins de doadores falecidos teve uma notável melhoria, passando de aproximadamente 50% para 90% em 2010. A sobrevida de 1 ano do enxerto para rins de doadores vivos aumentou de 88 para 93%. As taxas de rejeição aguda são apenas cerca de 11% com novos esquemas imunossupressores e têm melhorado a taxa de sobrevida de 1 ano do enxerto. No entanto, a melhoria inicial projetada em longo prazo na sobrevida de enxertos de indivíduos vivos, assim como a de doadores falecidos não tem sido alcançada.

Os pacientes se beneficiam com um controle agressivo dos fatores de risco coronarianos, visto ser a coronariopatia uma importante causa de morte nesta população (Caps. 51 e 73). O objetivo final do transplante é a tolerância aos antígenos do doador, porém com manutenção da capacidade de responder a outros antígenos estranhos na ausência de imunossupressão. A indução de quimerismo hematopoético misto, utilizando condicionamento não mieloablativo, foi aplicada com sucesso a roedores, minissuínos e primatas não humanos. Atualmente, essas observações estão sendo ampliadas para pacientes com mieloma múltiplo e DRCT.

Grau A

1. Cooper, B. A., Branley, P., Bulfone, L., et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010; 363:609–619.
2. Singh, A. K., Szczech, L., Tang, K. L., et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355:2085–2098.
3. Eknoyan, G., Beck, G. J., Cheung, A. K., et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002; 347:2010–2019.
4. The FNH Trial Group. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*. 2010; 363:2287–2300.
5. Culleton, B. F., Walsh, M., Klarenbach, S. W., et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298:1291–1299.
6. Manns, B. J., Walsh, M. W., Culleton, B. F., et al. Nocturnal hemodialysis does not improve overall measures of quality of life compared to conventional hemodialysis. *Kidney Int*. 2009; 75:542–599.
7. Palevsky, P. M., Zhang, J. H., O'Connor, T. Z., et al. for the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support on critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008; 359:7–20.
8. Renal Replacement Study Investigators. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 361:1627–1638.

Leituras sugeridas

Gupta, G., Unruh, M. L., Nolin, T. D., et al. Primary care of the renal transplant patient. *J Gen Intern Med*. 2010; 25:731–740. *Análise.*

Himmelfarb, J., Ikizler, T. A. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010; 363:1833–1845. *Análise.*

Mehrotra, R., Chiu, Y. W., Kalantar-Zadeh, K., et al. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2011; 171:110–118. *Pacientes que começam o tratamento com hemodiálise ou diálise peritoneal agora têm resultados similares.*

Nankivell, B. J., Alexander, S. I. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010; 363:1451–1462. *Análise abrangente.*

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm. Acessado em jan. 2010. *Diretrizes para o cuidado de pacientes em estágio final de insuficiência renal, anemia, adequação da diálise, metabolismo ósseo.*

No Brasil

O Brasil, a despeito de ser um país em desenvolvimento, é um dos poucos países do mundo que oferece atendimento médico universal à sua população. Incluem-se no rol de atendimentos médicos a terapia de suporte renal e os respectivos medicamentos de alto custo, tais como a eritropoetina, os análogos sintéticos da vitamina D, quelantes de fósforo e medicamentos imunossupressores. O transplante de órgãos, incluindo-se os rins e rim-pâncreas, também é livremente oferecido aos pacientes renais. Segundo os dados do censo realizado em 2007 pela Sociedade Brasileira de Nefrologia

(www.sbn.org.br), havia 73.605 pacientes em programa de diálise no Brasil. A maioria (90%) encontrava-se em tratamento hemodialítico e o restante em diálise peritoneal ambulatorial. Mais da metade desses pacientes concentrava-se na região Sudeste do país, onde se localiza grande parte dos 600 centros dialíticos brasileiros. O número de pacientes em diálise passou de 42.695 em 2000 para 73.605 em janeiro de 2007. A prevalência de pacientes em diálise passou de 260 pacientes por milhão (ppm) de habitantes em 1999 para 380 ppm de habitantes em 2007, demonstrando um crescimento sustentado ao redor de 3,8% nos últimos anos. A incidência estimada de pacientes novos foi de 181 ppm de habitantes. A mortalidade anual dos pacientes em diálise foi de 14,3 %, uma taxa anual inferior às de países desenvolvidos. A maioria desses pacientes em diálise (> 90%) foi mantida pelo Sistema Único de Saúde brasileiro, envolvendo gastos anuais superiores a R$ 1,5 bilhão somente com diálise e transplante renal.

O Brasil tem-se tornado nos últimos anos um dos grandes centros transplantadores do mundo, especialmente de rins, de acordo com os dados da Associação Brasileira de Transplante de Orgãos (www.abto.org.br). Em 1997, foram realizados, 1.750 transplantes renais, sendo 960 de doador vivo e 790 de doador falecido. Houve um crescimento expressivo ao longo dos anos, alcançando a marca de 3.397 rins transplantados, 50% deles de doadores vivos, em 2007. Os transplantes ocorreram principalmente no Sul e Sudeste do país, especialmente na cidade de São Paulo. A despeito desses números expressivos, a fila por um transplante de órgão é grande, causando uma espera de anos por um órgão de doador falecido

Bibliografia

Disponível em: http://www.abto.org.br. Acessado em: 25/04/2009.

Disponível em: http://www.sbn.org.br. Acessado em: 25/04/2009.

SEÇÃO XII

Doenças gastrointestinais

OUTLINE

Capítulo 134: Abordagem ao paciente com doença gastrointestinal

Capítulo 135: Métodos de diagnóstico por imagem em gastroenterologia

Capítulo 136: Endoscopia gastrointestinal

Capítulo 137: Hemorragia gastrointestinal e sangramento gastrointestinal oculto

Capítulo 138: Distúrbios da motilidade gastrointestinal

Capítulo 139: Distúrbios gastrointestinais funcionais: síndrome do intestino irritável, dispepsia funcional e dor torácica de origem esofágica presumida

Capítulo 140: Doenças do esôfago

Capítulo 141: Doença ácido-péptica

Capítulo 142: Abordagem ao paciente com diarreia e má absorção

Capítulo 143: Doença inflamatória intestinal

Capítulo 144: Doenças inflamatórias e anatômicas do intestino, peritôneo, mesentério e omento

Capítulo 145: Doenças vasculares do trato gastrointestinal

Capítulo 146: Pancreatite

Capítulo 147: Doenças do reto e do ânus

Abordagem ao paciente com doença gastrointestinal

Kenneth Mcquaid

O trato gastrointestinal luminal (GI) (esôfago, estômago, duodeno, intestino delgado e grosso e ânus) e o pâncreas são responsáveis pela digestão, absorção de nutrientes e líquidos e pelo armazenamento temporário e excreção de resíduos não digeridos. O trato GI possui um revestimento epitelial com uma enorme área de superfície que oferece absorção de nutrientes e atua como barreira para os micro-organismos. Além disso, o trato GI tem um sistema imunológico inato grande e adaptativo que faz interface com os antígenos luminais dos alimentos, proteínas do hospedeiro, bactérias patogênicas e comensais e parasitas, e deve decidir quais antígenos tolerar e quais necessitam de ativação imunológica. O trato GI também contém um sistema endócrino entérico extenso que regula a ingestão de alimentos, controle de peso e homeostase da glicose, bem como as secreções do estômago, intestino e pâncreas. E, finalmente, possui um sistema nervoso entérico integrado aos sistemas nervosos autônomo e central para controlar o esvaziamento gástrico, motilidade intestinal e defecação.

Várias doenças dentro e fora do trato GI podem alterar o funcionamento normal através de danos estruturais (erosão, ulceração, perfuração, estenose ou obstrução), sangramento, inflamação, absorção anormal ou secreção de nutrientes e eletrólitos, ou ainda motilidade anormal. Apesar de sua complexidade anatômica e fisiológica, o sistema GI tem um repertório limitado de sintomas e sinais para expressar condições que podem tanto ser clinicamente sérias quanto insignificantes: dor abdominal, azia, regurgitação, disfagia, odinofagia, dispepsia, náusea e vômito, gases e inchaço, perda de peso, diarreia, constipação, sangramento gastrointestinal visível ou oculto e incontinência.

Abordagem geral aos pacientes com sinais e sintomas gastrointestinais

O histórico apropriado e a avaliação física geralmente afunilam o diagnóstico diferencial de queixas GI. O diagnóstico específico quase sempre pode ser determinado posteriormente pelo uso criterioso de estudos laboratoriais, endoscópicos e de imagens (Tabela 134-1).

Tabela 134-1

Abordagem dos sinais e sintomas gastrointestinais comuns

	DOR ABDOMINAL	SANGRAMENTO GI	DIARREIA	ESTEATORREIA	CONSTIPAÇÃO
Histórico clínico (verifique o seguinte)	Duração: aguda vs. crônica Início: repentino vs. 1-2 h vs. gradual Caráter: visceral (vago ou opaco, constante ou cólica, difusa) ou parietal (grave, bem localizada, piora com movimentação) Localização: superior, intermediária, inferior; radiação Sintomas associados: vômito, hematêmese, diarreia, hematoquezia, melena, constipação, obstipação, icterícia Episódios anteriores Outras doenças	Aguda vs. crônica (duração); intermitente vs. contínua; quantidade; hematêmese, melena ou hematoquezia; dor associada e localização; sintomas de anemia (p. ex., dispneia, dor torácica, vertigem); uso de medicamento (principalmente aspirina, AINEs, anticoagulantes); episódios anteriores; fatores de risco de doença hepática crônica (álcool, hepatite)	Aguda (<2 semanas) vs. crônica (duração); febre, perda de peso ou dor abdominal; característica das fezes: quantidade por 24h, líquida ou com sangue, volume grande vs. pequeno, alteração do volume com a alimentação, gordurosa; histórico alimentar (principalmente lactose); histórico de SII, doença pancreática, cirurgia intestinal, DM; alteração recente nos medicamentos ou uso de antibióticos; surto comunitário ou sintomas semelhantes nos membros da família; exposição a alimentos contaminados; hospedeiro idoso imunossuprimido; risco de doença sexualmente transmitida ou HIV	Duração; perda de peso, quantidade de fezes, consistência (gordurosa), presença de sangue; dor abdominal; flatulência, histórico de consumo de álcool excessivo, doença hepática crônica, pancreatite, dismotilidade intestinal, cirurgia, DM; histórico de contusões fáceis, cegueira noturna, dor nos ossos, osteoporose, dermatite herpetiforme	Aguda vs. crônica (duração); idade, quantidade de defecações por semana; dificuldade em defecar (esforço, evacuação incompleta, manipulação digital); inchaço ou desconforto; sangue nas fezes, perda de peso; fibra alimentar e ingestão de líquido; doença crônica (DM, neuromuscular, endócrina); cirurgias abdominais; medicamentos, dificuldade de mobilidade
Achados físicos (avalie o seguinte)	Febre, FC, PA Aparência: calma, inquieta, sem movimento Inspecionar: pele, distensão, hérnias Ruídos	FC, PA, achados ortostáticos; dor abdominal presente ou ausente; sinais de doença hepática crônica e hipertensão portal (que podem indicar varizes); icterícia, angiomas	FC, PA, achados ortostáticos; febre; debilitação; presença de sensibilidade ou massa abdominal; doença perianal; sintomas extraintestinais de	Debilitação, presença ou ausência de massa ou sensibilidade abdominal; erupções (deficiência de vitamina) ou contusões	Avalie a mobilidade e as condições médicas crônicas; distensão abdominal; fezes palpáveis dentro do

	intestinais: presentes, ausentes, roncos Percussão e palpação: organomegalia, massa (abscesso), sensibilidade focal, proteção Sinais peritoneais: dor aguda com tosse, agitação, percussão, palpação leve	aracneiformes, hepatoesplenomegalia; ascite; examine o aspirado nasogástrico para presença de sangue ("borra de café" vs. vermelho-vivo); examine as fezes para presença de sangue (oculto) e cor (melena, marrom, vermelho-vivo)	SII (p. ex., úlceras orais, artrite, eritema nodoso)	excessivas (deficiência de vitamina K); icterícia ou sinais de doença hepática crônica	quadrante inferior esquerdo no intestino; exame retal — fezes impactadas, fissura anal, prolapso retal, assoalho pélvico descendente com esforço, retocele
Testes laboratoriais	CBC, ureia, Cr, glicose, amilase, lipase, testes hepáticos (ALT, AST, bilirrubina, fosfatase alcalina), albumina, RNI, U/A, urina, β-HCG	CBC, ureia, Cr, testes hepáticos, RNI, tipo e cruzamento	CBC, ureia, Cr, glicose, eletrólitos, testes hepáticos, albumina, proteína-C reativa Casos selecionados: considere a cromogranina sérica A, VIP, calcitonina, gastrina, glucagon, 5-HIAA urinário; fezes para cultura, ovos, parasitas; considere o peso fecal, gordura, eletrólitos, laxantes	CBC, glicose, testes hepáticos, albumina, eletrólitos, anticorpos de doença celíaca (anti-tTG ou antiendomisial); avaliação de absorção de vitaminas (A, D) e minerais e RNI (K é lipossolúvel), folato, ferro, cálcio, fosfato, B_{12}; fezes qualitativas e quantitativas para gordura fecal; teste respiratório H_2	CBC, Chem-7, cálcio, magnésio, fosfato, TFTs; pacientes selecionados com constipação grave podem passar por estudos do trânsito colônico e/ou manometria anal com expulsão por balão

				para superproliferação bacteriana	
Endoscopia	EGD, colonoscopia	EGC, colonoscopia, enteroscopia, estudo por cápsula sem fio	Colonoscopia (incluindo inspeção ileal) com biópsias; EGD com biópsias duodenais; estudo por cápsula sem fio	EGD com biópsias duodenais	Colonoscopia se houver alterações recentes nos hábitos intestinais
Imagem	TC ou ultrassom; angiografia; enterografia do intestino delgado	Cintilografia com eritrócitos marcados, angiografia	Enterografia do intestino delgado: TC, RM ou bário (doença de Crohn); cintilografia da somatostatina	TC do abdome (calcificações pancreáticas; dilatação biliar)	Geralmente não é necessária; RM ou defecografia

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; PA = pressão sanguínea; Ureia = ureia-nitrogênio no sangue; CBC = hemograma completo; SNC = sistema nervoso central; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; Cr = creatinina; TC = tomografia computadorizada; DM = diabetes melito; EGD = esofagogastroduodenoscopia; VHS = velocidade de hemossedimentação de eritrócitos; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; GI = gastrointestinal; HCG = gonadotrofina coriônica humana; 5-HIAA = ácido 5-hidroxindoleacético; HIV = vírus da imunodeficiência humana; FC = frequência cardíaca; DII = doença intestinal inflamatória; RNI = razão normalizada internacional; RM = ressonância magnética; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; RBC = eritrócitos; TFTs = teste de função da tireoide; tTG = transglutaminase tecidual; U/A = urinálise; VIP = polipeptídeo intestinal vasoativo.

Adaptado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. Em: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

Histórico Clínico

O médico deve levantar a natureza da queixa, incluindo a acuidade, gravidade, localização, radiação, duração, padrão (constante *vs.* cólicas; início abrupto *vs.* gradual) e relações com alimentos, refeições e movimentos intestinais. Os sintomas que surgem do trato GI quase sempre melhoram ou pioram com a alimentação ou movimentos intestinais. Quanto aos sintomas de início recente, é importante avaliar a última ingestão alimentar, histórico de medicamentos, potencial exposição a infecções entéricas ou doenças sexualmente transmissíveis (Cap. 293), bem como viagens recentes. Também é útil determinar se há sinais ou sintomas que sugerem doença sistêmica, incluindo febre, perda de peso, artralgias, fadiga, fraqueza e erupções na pele.

A maioria das doenças GIs não cirúrgicas se manifesta com sintomas leves a moderados e que se desenvolvem gradualmente, não necessitando de atenção imediata.

Os sintomas agudos que necessitam de avaliação urgente são dor abdominal severa e sangramento GI visível (Cap. 137), que se manifestam através de hematêmese, melena ou hematoquezia de grande volume. Dor abdominal grave ou drástica que se desenvolve de forma aguda em minutos ou horas necessita de avaliação urgente para determinar se há necessidade de intervenção cirúrgica. Vômito ou diarreia severos com sinais de desidratação também necessitam de atenção urgente.

Sintomas intermitentes ou crônicos leves ou moderados, que estiveram presentes por um longo tempo, podem ser avaliados deliberadamente. Uma parte substancial das queixas GIs crônicas não possui base bioquímica ou orgânica óbvia e foi classificada como distúrbios GIs *funcionais* (Cap. 139). As queixas contínuas, há anos, raramente podem ser atribuídas a distúrbios estruturais imediatamente remediados. Nos pacientes com sintomas GIs crônicos, é importante descobrir e tratar a razão atual por terem buscado uma avaliação médica, que pode incluir preocupação com doença grave subjacente (principalmente câncer), alteração no tipo ou gravidade de sintomas, estressores da vida ou depressão. Perguntar ao paciente o que acha ou teme pode ajudar com perspectivas na proporção da reclamação atribuída a essas questões, independente de o problema ter origem funcional ou estrutural.

Deve-se obter o histórico alimentar (Cap. 221). Para os sintomas agudos de náusea, vômito, diarreia ou dor abdominal, a ingestão das últimas 24 ou 48 horas deve ser revisada para obter dicas de doença relacionada à alimentação, incluindo possível exposição a alimento ou fonte de água contaminada e sintomas semelhantes relatados por outras pessoas (Cap. 291). Para as queixas crônicas e intermitentes, lembrar-se das refeições e tipos de alimentos ingeridos em um-dois dias anteriores fornece uma perspectiva dos hábitos alimentares e as quantidades e tipos de frutas e legumes, grãos integrais, fibras, proteínas, gorduras e produtos lácteos ingeridos. A relação entre alimentos específicos e sintomas pode ser descoberta. Por exemplo, dor, flatulência ou diarreia pode ser causada por produtos lácteos (intolerância à lactose), grãos integrais, legumes ou vegetais crucíferos ou refeições gordurosas (má absorção), bem como a constipação crônica pode ser causada por uma dieta com baixo teor de fibras. Alterações recentes e a longo prazo do peso corporal devem ser observadas. Perda involuntária de mais de 5% do peso corporal nos últimos 12 meses é preocupante por questões de doenças sérias e desnutrição significativa (Cap. 222).

A quantidade de consistência de movimentos intestinais deve ser observada e qualquer alteração nos hábitos intestinais deve ser explorada. Sinais de sangramento GI agudo (melena ou hematoquezia) ou colite inflamatória (sangue, muco ou pus) devem ser verificados. A melhora dos sintomas após passagem de gases ou movimento intestinal sugere distúrbio do cólon ou anorretal.

Histórico Médico Pregresso

O histórico médico pregresso deve ser revisado para verificar a presença de condições que podem causar sintomas GIs agudos ou crônicos, incluindo distúrbios endócrinos, como diabetes (Cap. 237) ou disfunção da tireoide (Cap. 233), doenças cardiovasculares,

como insuficiência cardíaca (Cap. 58) ou doença vascular periférica (Cap. 81), doença hepática crônica e hipertensão portal (Cap. 156), condições neurológicas como doença de Parkinson (Cap. 416) ou distúrbios neuromusculares (Cap. 403) e distúrbios reumatológicos ou vasculares do colágeno (Cap. 264). Além do impacto na função do trato GI, a gravidade destas condições deve ser considerada quando mensuramos os riscos de estudos diagnósticos, principalmente da endoscopia. Pacientes com insuficiência respiratória avançada ou sintomática (Cap. 83), apneia do sono (Cap. 100), doença cardíaca valvular (Cap. 75), doença arterial coronariana (Cap. 50), insuficiência cardíaca (Cap. 58), cirrose (Cap. 156), doença cerebrovascular (Cap. 413), doença neuromuscular (Cap. 430) ou demência (Cap. 409) apresentam maior risco de complicações relacionadas à sedação durante a endoscopia.

A lista de medicamentos de prescrição e sem prescrição, vitaminas, minerais e outros suplementos nutricionais deve ser obtida, prestando muita atenção nos itens que foram incluídos recentemente. Os suplementos de ervas (Cap. 38) são comumente utilizados, mas raramente são relatados sem questionamento direto. Os medicamentos são causas potenciais de odinofagia, dispepsia, náusea ou vômito, dor abdominal, diarreia e constipação. O uso de agentes antiplaquetários, incluindo aspirina e anticoagulantes, deve ser determinado. Os riscos de parar *vs.* continuar tais medicamentos deve ser mensurado em pacientes com sangramento GI agudo ou crônico ou que devem passar por um procedimento terapêutico.

Histórico Social

As relações pessoais do paciente, histórico de emprego, qualidade de vida, consumo de álcool (Cap. 32) e tabagismo (Cap. 31) devem ser verificados. Observar as interações verbais e não verbais entre o paciente e seu parceiro ou cuidador durante uma entrevista pode trazer muitas informações. O álcool pode causar pirose, dispepsia, diarreia ou doença hepática crônica. Muitos pacientes relutam em divulgar a totalidade da ingestão de álcool quando questionados diretamente. Portanto, além de perguntar com que frequência bebem (dias por semana ou bebidas por dia), pode ser interessante questionar sobre a bebida favorita e como ela é adquirida (localização, volume e frequência). O tabagismo está associado a um maior risco de pirose, úlcera péptica, doença de Crohn e malignidades do trato GI.

Os médicos devem perguntar sobre o nível em que os sintomas GIs estão perturbando a vida do paciente. A doença GI pode afetar os hábitos alimentares e intestinais, o sono e a sensação de vitalidade. Preocupações sobre as intolerâncias alimentares, incapacidade de comer, incapacidade de ter movimentos intestinais confortáveis, diarreia descontrolada ou urgência fecal ou de flatulências, bem como incontinência fecal, podem afetar a vida social do paciente, suas relações sexuais e pessoais, emprego e sensação de otimismo.

O histórico social também deve ser revisado para verificar os fatores estressantes recentes que podem antecipar ou exacerbar os sintomas GIs, incluindo problemas interpessoais ou conjugais, doença familiar ou pessoal, perdas, pressões financeiras,

perda de emprego ou troca de emprego. Para levantar tais informações, pode ser útil dizer ao paciente que o estresse piora muitas condições e perguntar se ele acredita que o estresse possa estar contribuindo para o problema.

Para pacientes idosos, deficientes ou alojados marginalmente, é importante perguntar como obtêm e preparam suas refeições e como têm acesso a sanitários. Quanto aos pacientes que passam por procedimentos GIs, é importante determinar se eles têm problemas mentais, físicos ou sociais que dificultariam o cumprimento das instruções pré-procedimento (incluindo o preparo do intestino) e se eles têm um adulto capaz que possa acompanhá-los durante o procedimento e auxiliá-los em casa, se necessário.

Histórico Familiar

O histórico familiar deve ser revisado para os distúrbios GIs com um componente hereditário, principalmente doença celíaca (Cap. 142), doenças intestinais inflamatórias (Cap. 143) e neoplasias GIs, ginecológicas e geniturinárias.

Exame Físico

Exame Físico Geral

O exame físico geral deve avaliar a situação nutricional (Cap. 221) e os sinais de condições sistêmicas que podem causar os sintomas GIs ou que devem ser considerados quando são avaliados os riscos e benefícios de outros testes, principalmente a endoscopia. Deve-se obter os sinais vitais de todos os pacientes. Febre baixa (< 37,5° C) comum em condições inflamatórias, incluindo gastroenterite, doença intestinal inflamatória, apendicite, colite e diverticulite. Febre alta (> 38,5° C) sugere sepse, infecções pélvicas ou intra-abdominais (colangite, doença inflamatória pélvica, pielonefrite) ou peritonite. A instabilidade hemodinâmica (hipotensão ou taquicardia) sugere depleção intravascular devido à má ingestão oral, sangramento GI agudo ou intra-abdominal, diarreia grave ou peritonite. O índice de massa corpórea inferior a 18 sugere desnutrição.

Uma pesquisa geral deve ser realizada para avaliar os sinais de perda de peso (perda de músculo e gordura), desnutrição (pele seca ou fina, perda de cabelo, edema, anasarca) e deficiências de vitaminas (pelagra, escorbuto). Lesões na pele podem dar dicas de condições sistêmicas, tais como doença hepática (icterícia, telangiectasia aracneiforme, eritema palmar), doença intestinal inflamatória (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), doença celíaca (dermatite herpetiforme), vasculite e malignidades gastrointestinais raras, síndrome polipoide e tumores endócrinos pancreáticos (Caps. 198, 199 e 201). O exame oral busca candidíase mucocutânea (que pode refletir na imunossupressão), ulcerações (que podem refletir na doença intestinal inflamatória, vasculite, infecção viral ou deficiências de vitamina) e queilite angular ou glossite (que podem refletir nas deficiências de vitaminas). Com exceção dos linfonodos supraclaviculares, os linfonodos periféricos não estão envolvidos nas doenças GIs, mas devem ser examinados quando houver suspeita de infecção sistêmica ou malignidade avançada (Cap. 171). O exame dos

pulmões e do sistema cardiovascular deve focar nas evidências de condições que podem aumentar o risco de sedação moderada caso a endoscopia seja necessária (insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca) e de condições que aumentam o risco de isquemia intestinal (fibrilação atrial, doença cardíaca valvular, doença vascular periférica) (Cap. 145). As extremidades devem ser avaliadas quanto à presença de edema e pulsos periféricos. E, finalmente, uma breve avaliação neurológica deve ser realizada para fazer triagem de lesões de massa intracraniana ou outros distúrbios neurológicos que possam se apresentar com os sintomas GIs.

Exame Abdominal

O exame abdominal começa com uma inspeção visual do abdome e região inguinal em busca de cicatrizes (devido a cirurgias anteriores ou trauma), assimetria (sugerindo massa ou organomegalia), distensão (devido à obesidade, ascite ou íleo ou obstrução intestinal), veias periumbilicais proeminentes (sugerindo hipertensão portal) ou hérnias (umbilicais, ventrais, inguinais). O exame prossegue com a auscultação seguida de percussão e termina com palpação leve e profunda.

Em pacientes *sem* dor abdominal, a auscultação dos sons intestinais para avaliar a motilidade intestinal tem utilidade limitada e pode ser omitida. A percussão pode ser realizada antes ou em conjunto com a palpação leve e profunda. A percussão leve, inicial e rápida pelo abdome superior, intermediário e inferior é útil para denotar as áreas de macicez e timpanismo, bem como para levantar as áreas não previstas de dor ou sensibilidade antes da palpação. A percussão mais extensa fornece informações úteis, mas limitadas, sobre o tamanho do fígado e baço, distensão gástrica ou intestinal, distensão da bexiga e ascite (Caps. 148 e 156). A palpação leve a delicada promove relaxamento abdominal e permite a detecção de resistência muscular (proteção), sensibilidade abdominal e massas superficiais da parede abdominal ou abdome. A palpação mais profunda dos órgãos abdominais (fígado, baço, rins, aorta) e cavidade abdominal pode detectar massas maiores ou anormais. As massas superficiais ou profundas devem ser avaliadas quanto ao tamanho, localização, mobilidade, conteúdo (líquido, sólido ou ar) e presença ou ausência de sensibilidade. A consistência da resposta do paciente com a palpação com e sem distração é extremamente útil nos casos de suspeita de desconforto abdominal funcional crônico. As massas superficiais incluem hérnias, linfonodos, abscessos subcutâneos, lipomas e hematomas. Massas abdominais profundas podem ser causadas por neoplasias (fígado, vesícula biliar, pâncreas, estômago, intestino, rim), abscessos (apendicite, diverticulite, doença de Crohn) ou aneurismas aórticos.

O exame do quadrante superior direito deve avaliar o tamanho, contorno, textura e sensibilidade do fígado. O tamanho do fígado é grosseiramente estimado pela percussão das margens superior e inferior da macicez do fígado na linha mesoclavicular. O contorno e sensibilidade de fígado são melhores avaliados quando se segura a inspiração através de palpação profunda pelas margens costais. O exame do quadrante superior esquerdo é útil para detectar esplenomegalia (Cap. 171), embora um baço de tamanho normal, ou mesmo maior, geralmente não pode ser identificado. A percussão do

quadrante superior esquerdo próximo à décima costela (posterior a linha hemiaxilar) pode detectar macicez esplênica, distinta da timpania gástrica ou colônica. A ponta de um baço aumentado pode ser palpada durante a inspiração se o examinador apoiar a margem costal esquerda com a mão esquerda enquanto apalpa abaixo da margem costal com a mão direita. Deve-se suspeitar de ascite em paciente com abdome e flanco protuberante. Para verificar a presença de ascite, a percussão dos flancos deve ser realizada para avaliar o nível de macicez. Se o nível de macicez dos flancos parecer maior, o teste mais sensível de ascite é verificar a "alteração" de macicez quando o paciente muda da posição supina para a lateral.

Exames Digitais Pélvicos e Retais

O exame digital retal é intrusivo e desconfortável e deve ser realizado apenas quando necessário, como em pacientes com sintomas perianais ou retais, incontinência, dificuldade de defecação, suspeita de doença intestinal inflamatória e dor abdominal aguda. O exame digital, com ou sem teste de sangue oculto nas fezes, não é um teste de triagem útil para casos de câncer colorretal (Cap. 199). Entretanto, em pacientes com sangramento GI crônico ou agudo (Cap. 137), é um meio rápido para avaliar as fezes quanto a coloração e sangue oculto. A área perianal deve ser visualmente inspecionada para verificar se há erupções, manchas (sugerindo incontinência ou fístula), fístulas, fissuras, marcas na pele, hemorroidas externa e interna (Cap. 147). Após a inserção digital delicada, o canal anal deve ser avaliado quanto ao tônus de repouso e esforço voluntário. A abóbada retal distal deve ser varrida circunferencialmente para apalpar lesões de massa, sensibilidade e flutuação.

Estudos Laboratoriais

Testes Sanguíneos

Os testes sanguíneos obtidos rotineiramente na avaliação de pacientes com sintomas do trato GI incluem hemograma completo, testes hepáticos (Cap. 149), químicas séricas e, em alguns casos, enzimas pancreáticas e marcadores de inflamação. As causas GIs da anemia incluem perda sanguínea GI crônica ou aguda, doença intestinal inflamatória, má absorção de nutriente (folato, ferro ou vitamina B_{12}) e doença hepática crônica. A microcitose sugere deficiência de ferro devido à perda sanguínea GI crônica ou má absorção. A macrocitose pode ser atribuída à má absorção de folato ou vitamina B_{12}, medicamentos (como os imunomoduladores usados para doença intestinal inflamatória) ou doença hepática crônica. A contagem de plaquetas elevadas sugere inflamação crônica (como a doença intestinal inflamatória) ou perda sanguínea GI com produção de medula compensatória. A baixa contagem de plaquetas pode ser atribuída à hipertensão portal com sequestro esplênico. O baixo nível de albumina sérica pode ser causado por distúrbios GI crônicos que resultam em perda de peso, má absorção de nutrientes, inflamação crônica, perda de proteína através da mucosa GI anormal (p. ex., enteropatia perdedora de proteína) ou diminuição da síntese hepática (p. ex., doença hepática

crônica). Os testes hepáticos anormais podem ser devidos às doenças hepáticas crônicas ou agudas, distúrbios do pâncreas ou trato biliar e medicamentos (Cap. 149). A amilase sérica e lipase são obtidas para triagem de pancreatite (Cap. 146) em pacientes com dor abdominal aguda. Os altos níveis de marcadores inflamatórios, como a taxa de sedimentação de eritrócitos elevada, bem como proteína-C reativa, não são específicos, mas são úteis no tratamento de pacientes com doença intestinal inflamatória (Cap. 143).

A ferritina sérica reflete o ferro total do corpo e pode estar menor em pacientes com perda sanguínea GI crônica ou má absorção intestinal (p. ex., doença celíaca). Distúrbios de má absorção que resultam em esteatorreia podem causar deficiências nas vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) (Cap. 142). A razão normalizada internacional sérica pode ser elevada em pacientes com colestase devido à má absorção de vitamina K ou em pacientes com doença hepática crônica devido à diminuição da função sintética hepática. A vitamina B_{12} sérica pode ser menor em pacientes com gastrite autoimunológica (anemia perniciosa), cirurgia de *bypass* gástrico ou má absorção decorrente de superproliferação bacteriana no intestino delgado ou doença do íleo terminal (como a doença de Crohn).

Testes laboratoriais especializados que são úteis para diagnosticar doenças específicas incluem anticorpos de *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera péptica ou dispepsia, anticorpos de transglutaminase tecidual em doença celíaca, anticorpos de antígenos microbianos ou marcadores autoimunológicos em doença intestinal inflamatória (anti *Saccharomyces cerevisiae* [ASCA], anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares [pANCA]) e CA-19-9 em casos de malignidades pancreaticobiliares. Devido à limitada sensibilidade e especificidade, esses testes não são úteis para triagem, mas podem ser úteis em situações circunscritas nas quais os resultados podem alterar a probabilidade diagnóstica.

Exame de Fezes

O teste de sangue oculto nas fezes é útil para avaliar a anemia por deficiência de ferro e perda sanguínea GI aguda ou crônica. Em pacientes com diarreia aguda, a avaliação dos leucócitos fecais ou cultura dos patógenos comuns é rotina, e em pacientes selecionados, o teste de parasitas (*Giardia*, *Entamoeba histolytica*), *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, e outros organismos específicos pode ser necessário. Para diferenciar entre as causas de diarreia crônica (Cap. 142), as amostras de fezes podem ser enviadas para avaliação de eletrólitos, leucócitos e gordura fecal.

Endoscopia e Radiologia

A endoscopia (Cap. 136) e os estudos radiográficos (Cap. 135) desempenham um papel importante na avaliação e tratamentos de muitos distúrbios GIs. A manometria esofágica e o monitoramento de impedância e pH esofágico podem ser úteis para a avaliação de pirose, refluxo e outros sintomas esofágicos (Cap. 140). A manometria anorretal pode ser útil em alguns pacientes com incontinência fecal e disfunção defecatória (Cap. 147). Os testes respiratórios são comumente utilizados para diagnosticar a infecção por *H. pylori* (Cap. 141), intolerância à lactose e superproliferação bacteriana do intestino delgado

(Cap. 142).

O diagnóstico de um distúrbio GI funcional é feito após distúrbios orgânicos terem sido excluídos por avaliação clínica e teste diagnóstico direcionado e limitado. Deve-se evitar o excesso de testes. Posteriormente, a ênfase deve mudar para encontrar a “causa” de sintomas para programar tratamento e comportamentos adaptativos bem-sucedidos.

Dor abdominal

A dor abdominal, que é uma queixa frequente entre os pacientes ambulatoriais nos consultórios e departamentos de emergência, pode ser benigna e autolimitada ou apresentar sintoma de doença grave que ameaça a vida. A dor abdominal crônica que está presente há meses ou anos, na ausência de outras doenças orgânicas, é quase sempre funcional e não necessita de avaliação de urgência. Em contrapartida, a maioria dos pacientes com dor abdominal aguda grave necessita de uma avaliação detalhada, emergencial, que pode rapidamente revelar uma doença cirúrgica aguda.

Fisiopatologia

A estimulação das vísceras abdominais ocas é mediada pelas fibras aferentes esplâncnicas dentro da parede muscular, peritônio visceral e mesentério, sensíveis à distensão e contração. Os nervos aferentes viscerais são frouxamente organizados, inervam vários órgãos e entram na medula espinal em vários níveis. Assim, a dor visceral é vaga e opaca, além de difusa. Os pacientes que tentam localizar a dor frequentemente movem toda a mão sobre o abdome inferior, superior e intermediário. A maioria da dor visceral é constante, mas a dor intermitente e cólicas resulta das contrações peristálticas causada pela obstrução parcial ou completa do intestino delgado, ureter e tubas uterinas. Ao contrário da inervação visceral, o peritônio parietal é inervado unilateralmente por uma rede densa de fibras nervosas que acompanham a distribuição somática espinal T6 a L1. As fibras dolorosas do peritônio parietal são estimuladas pelo alongamento ou distensão da cavidade abdominal ou retroperitônio. A irritação direta decorrente de infecção, pus ou secreções (p. ex., causada por uma víscera perfurada) ou inflamação causada por contato entre o peritônio parietal e órgão adjacente inflamado (apendicite). A dor parietal é aguda, bem caracterizada e mostrada pelo paciente em localidade específica do abdome, geralmente apontando com o dedo.

As vísceras gastrointestinais (fígado, sistema biliar, pâncreas e trato GI) surgem durante a embriologia de estruturas da linha mediana que possuem inervação bilateral. Assim, a dor visceral GI é tipicamente localizada na linha mediana abdominal.

Dor Abdominal Aguda

Manifestações clínicas

Histórico

O histórico deve determinar o curso da duração, característica, localização e padrão de radiação da dor (Tabela 134-2). A dor abdominal severa que começa repentinamente em alguns segundos ou minutos indica um evento catastrófico, tal como ruptura esofágica, úlcera péptica ou víscera perfurada, gestação ectópica rompida, aneurisma aórtico rompido, isquemia mesentérica aguda ou infarto do miocárdio. Dor que progride em uma-duas horas é consistente com distúrbio inflamatório rapidamente progressivo (p. ex., colecistite, apendicite, pancreatite), obstrução aguda de uma víscera (obstrução do intestino delgado, cólica ureteral) ou isquemia de órgão causada por estrangulamento de suprimento sanguíneo (volvo, hérnia, estrangulada, torção ovariana). A dor menos grave e que se desenvolve no decorrer de horas é mais comumente causada por uma condição médica do que cirúrgica, incluindo distúrbios GI superiores (dispepsia), distúrbios intestinais (gastroenterite, doença intestinal inflamatória), distúrbios hepáticos (hepatite, abscessos), distúrbios urinários (cistite, pielonefrite) ou infecções ginecológicas. Entretanto, a lenta evolução dos distúrbios cirúrgicos, como colecistite (Cap. 158), apendicite ou diverticulite (Cap. 144) e abscessos intra-abdominais não devem ser ignorados.

Tabela 134-2

Manifestações típicas das principais causas de dor abdominal aguda e crônica

CONDIÇÃO	LOCALIZAÇÃO	QUALIDADE	INÍCIO	FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO	SINTOMAS OU SINAIS ASSOCIADOS	ESTU DIAGNÓ
Úlcera péptica (Cap. 141)	Epigástrica, às vezes QSD, raramente QSE	Dispepsia: leve a moderada com desconforto, dor, queimação, saciedade pós-prandial	Dias	Alívio variável com antiácidos; pode ser aliviada, piorada ou não relacionada às refeições	Recorrente; fatores associados (p. ex., *Helicobacter pylori*, aspirina, AINEs)	Anemia, er alta, tes *pylori*
Pancreatite aguda (Cap. 146)	Epigástrica, irradia para o meio das costas (ocasionalmente QSD ou QSE)	Difusa, constante, pontiaguda, penetrante	1-2h	Agrava por alimentos; melhora quando deita e com narcóticos	Náusea e vômito grave; redução ou ausência de ruídos intestinais; fatores associados (p. ex., álcool, cálculos biliares)	Elevada an lipase,
Colecistite aguda (Cap. 158)	Epigástrica, depois move-se para QSD; pode irradiar para a escápula direita	Gradual, aumento constante, moderado a grave	Horas	Pode seguir uma refeição gordurosa; melhora com narcóticos e	Náusea, vômito, febre	Contagem de leuc ou TC

				cirurgia		
Apendicite aguda (Cap. 144)	Periumbilical, depois move-se para QID	Inicialmente vaga; gradual, aumento contínuo para dor intensa e localizada	Horas	Não provocada; melhora com narcóticos e cirurgia	Anorexia, náusea, obstipação; vômito ocasional, febre tardia	Contagem de leuc ou TC
Diverticulite (Cap. 144)	QIE ou suprapúbica	Moderada a grave, contínua ou cólica, aguda ou dolorida, localizada	Horas a dias	Não provocada; melhora com narcóticos e antibióticos ou cirurgia	Anorexia, náusea, distensão, constipação ou fezes moles; alívio parcial com a passagem de gases ou MI; febre tardia	Contagem de leuc
Víscera perfurada e peritonite (Cap. 144)	Difusa	Intensa	Minutos a horas	Piora com tosse e movimento; melhora quando se deita ou com narcóticos e cirurgia	Febre, anorexia, náusea, vômito; falta de ruídos intestinais; sensibilidade com percussão, toque leve, rebote; proteção e rigidez (tardia); relutante em se movimentar	Contagem de leuc
Isquemia intestinal (Cap. 145)	Intestino delgado – periumbilical; cólon proximal (direito) – periumbilical ou QID; cólon distal – QIE	Severa, dor pontiaguda fora da proporção dos achados físicos	Minutos	Isquemia crônica — ocorre após a alimentação; isquemia aguda — geralmente não provocada; melhora com narcóticos, dissolução do trombo, *stent* e ressecção cirúrgica	Náusea, diarreia com sangue; fatores associados (p. ex., hipotensão, arritmia cardíaca)	Contagem de leuc angiogr colonos (isquem colônica
Hérnia estrangulada (Cap. 144)	Localizada	Aguda, localizada, intensa; cólica ou constante	Minutos a horas	Histórico anterior de hérnias; não provocada; melhora com narcóticos e descompressão, incluindo cirurgia	Anorexia, náusea, vômito, sem passagem de fezes ou gases se obstruído; ruídos intestinais variáveis — hiperativo inicialmente se houver obstrução, mas ruídos intestinais ausentes depois,	Contagem de leuc ou TC

					principalmente com peritonite	
Obstrução do intestino delgado ou grosso (Cap. 144)	Intestino delgado – periumbilical; cólon proximal (direito) – periumbilical ou abdome direito; cólon distal (esquerdo) – QIE	Inicial — difusa, cólica; tardia — constante e melhor localizada	Horas a dias	Agravado pelos alimentos; melhora com narcóticos; descompressão SNG e/ou cirurgia	Distensão, anorexia, náusea, vômito; sem passagem de fezes ou gases; intestino delgado — aumento dos ruídos intestinais hiperperistálticos (início) ou abdome quieto (posteriormente); intestino grosso — ruídos intestinais variáveis; fatores associados (p. ex., hérnia, cirurgia anterior)	TC
Abscesso abdominal (Cap. 144)	Localizada sobre os abscessos, geralmente QIE ou QID	Insidiosa, intensa, constante	Dias	Pode ser agravada pelo movimento; melhora com drenagem do abscesso	Febre, anorexia, náusea, massa abdominal	Contagem de leuc
Hepatite aguda (Cap. 150)	QSD	Opaca ou intensa; localizada	Dias	Piora com inspiração profunda	Icterícia, anorexia, náusea; fígado maior e sensibilidade ao apalpar; fatores associados (p. ex., álcool, infecção)	Testes hepa anorma
DRGE (Cap. 140)	Subesterno ou epigástrico	Queimação, ardência	Dias a anos	Provocada por refeições grandes ou gordurosas ou repouso; alívio com antiácidos	Recorrente; pode apresentar regurgitação, disfagia ou manifestações extraesofágicas (p. ex., asma, tosse crônica, laringite)	Endoscopia (geralm normal monito do pH e horas
Dispepsia não ulcerativa (funcional) (Cap. 139)	Epigástrica	Desconforto leve a moderado, dor, queimação, satisfação pós-prandial	Anos	Pode piorar com as refeições; não pode ser diferenciada das úlceras apenas pelo histórico	Outros sintomas de distúrbios funcionais (SII, fibromialgia, dor pélvica)	EGD norma
SII (Cap. 139)	Variável; geralmente no abdome inferior	Vaga, cólica, sensação de urgência	Anos	A dor pode ser prevista por fatores alimentares ou	Inchaço e distensão abdominal	Sigmoidos colonos TC norr mas ger

				estresse; associada com alteração das características intestinais (p. ex., frequência, forma, dificuldade com a passagem); alívio com a passagem das fezes		estes ex não sãc necessá o diagn
Pancreatite crônica (Cap. 146)	Epigástrica ou periumbilical, irradia para o meio das costas	Intensa, localizada	Dias a anos	Agravada por alimentos; melhora com narcóticos	Anorexia, náusea, vômito; fatores associados (p. ex., álcool)	Amilase e l podem normai pode ap calcifica ducto pancrea dilatad pseudo
Enterocolite infecciosa ou inflamatória (Caps. 142 e 291)	Intestino delgado — periumbilical; intestino grosso — lado direito ou esquerdo do abdome sobre o cólon; reto — tenesmo	Cólica	Horas a dias	Melhora com a passagem das fezes e tratamento da causa subjacente	Náusea, vômito, diarreia com sangue; fatores associados (p. ex., transmissão de infecção por alimentos, SII de duração prolongada, histórico familiar)	Estudos da para cu colonos com bio
Malignidade (Cap. 199)	Variável, depende da localização do câncer	Variável; intensa e cólica se houver obstrução intestinal; constante a vaga se houver invasão local	Dias	Melhora com narcóticos e terapia para câncer	Doença primária vs. metastática	TC e bióps
Pneumonia/pleurisia (Caps. 97 e 99)	Abdome superior: epigástrica, QSD ou QSE	Localizada; piora com a respiração profunda	Horas a dias	Respiração dolorida; melhora com antibióticos	Tosse, febre, dispneia	RXT
Angina e infarto agudo do miocárdio (Caps. 71-73)	Retroesternal ou epigástrico	Pressão, esforço, pesada ou intensa	Minutos	Piora com esforço, alívio com nitroglicerina	Dispneia, diaforese	ECG, enzin cardíac de esfor

Distúrbios geniturinários (Caps. 128 e 293)	Bexiga — suprapúbica; cólica renal — dor abrupta, excruciante no QIE ou QID que irradia para a virilha; próstata — opaca, suprapúbica; rim — ACV	Constante ou cólica; passagem de cálculo — inquietação, não consegue encontrar posição confortável	Minutos a dias	Melhora com antibióticos e medicamentos para dor (pielonefrite ou nefrolitíase)	Hematúria, disúria, sensibilidade prostática, febre	Urinálise, c da urin para do cálculos
Cistos ou torção ovariana (Caps. 205 e 243)	QIE ou QID	Constante, intensa	Minutos	Melhor com AINEs ou cirurgia (torção)	Náusea, vômito; pode ser recorrente	US
Gestação ectópica (Cap. 247)	QIE ou QID	Constante, intensa, pontiaguda	Minutos	Melhora com cirurgia	Rebote e proteção presentes, menstruação anormal e amenorreia	Anemia ag HCG ele US
Distúrbios musculoesqueléticos	Grupos musculares específicos	Dor	Dias	Melhora com aquecimento ou AINEs; agrava com movimentação	Histórico de lesão muscular ou esforço	Resultados laborat normai
Herpes zoster (Cap. 383)	Distribuição nos dermátomos	Queimação, coceira, neuropática, constante	Dias	Agravada ao tocar o dermátomo; melhora com medicamentos para dor e antivirais	Recorrente; pode ou não haver erupções	Cultura da biópsia
Distúrbios metabólicos (p. ex., DM.; Cap. 236)	Epigástrica ou generalizada	Intensa, constante	Horas a dias	Piora com controle metabólico ruim (p. ex., péssimo controle da glicose)	Recorrente; náusea, vômito, neuropatia diabética	Parâmetro metabó específi anorma glicose em DM)
Epilepsia abdominal (Cap. 410)	Epigástrica ou umbilical	Constante	Horas a dias	Não provocada; melhora com terapia anticonvulsiva	Recorrente; pode estar associada com distúrbio convulsivo	EEG
Aneurisma aórtico abdominal dissecante ou extravasado (Cap. 78)	Sobre o aneurisma, irradia para as costas ou virilha	Severa, profunda, constante	Minutos a horas ou dias	Histórico de HTN ou DAC	Choque, massa pulsátil; sopros *nem sempre* presentes	Anemia ag angiogr

MI = movimento intestinal; DAC = doença arterial coronariana; TC = tomografia computadorizada; ACV = ângulo costovertebral ; RXT = raios x do tórax; DM = diabetes melito; ECG = eletrocardiograma; EEG = eletroencefalograma; EGD = esofagogastroduodenoscopia; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; HCG = gonadotrofina coriônica humana; HTN = hipertensão; SII = doença do intestino irritável; QIE = quadrante inferior esquerdo; QSE = quadrante superior esquerdo; SNG = sonda nasogástrica; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; PET = tomografia por emissão de prótons; QID = quadrante inferior direito; QSD = quadrante superior direito; US = ultrassonografia.

Adaptado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. Em: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

O caráter da dor fornece informações importantes sobre o fato de os sintomas serem devidos a estímulos viscerais ou estímulos parietais (peritonite). Pacientes com peritonite podem relatar dor localizada profunda ou irritação com atividades e manobras que alongam ou movimentam o peritônio parietal, tais como andar, se movimentar na cama e tossir. Como resultado, eles tendem a ficar deitados e quietos para evitar o estímulo da dor. Em contrapartida, os pacientes com dor visceral podem se movimentar ou andar incessantemente, ou ainda tentar evacuar na tentativa de aliviar os sintomas.

A localização da dor na parte superior, intermediária ou inferior do abdome é um indicador grosseiro, mas importante, do diagnóstico (Fig. 134-1). A dor visceral que surge no trato digestório superior (esôfago, estômago, duodeno proximal, ducto biliar, vesícula biliar, pâncreas) normalmente se manifesta no epigástrio. A dor derivada do intestino médio (intestino delgado, apêndice, cólon ascendente, cólon proximal transverso) se apresenta em localização periumbilical. A dor derivada do trato digestório distal (cólon distal transverso, cólon esquerdo, reto) se localiza na linha média inferior, entre o umbigo e a sínfise púbica. Os órgãos intra-abdominais pareados, como rins, ureteres, ovários e tubas uterinas, possuem inervação unilateral que faz com que a dor fique localizada no órgão envolvido. À medida que algumas condições cirúrgicas progridem, o caráter e a localização da dor mudam do padrão de dor visceral para o parietal. Assim, a colecistite na fase inicial do processo (Cap. 158) pode se apresentar como dor na linha mediana epigástrica de leve intensidade, podendo progredir para dor aguda no quadrante superior direito à medida que a irritação peritoneal localizada se desenvolve. Da mesma forma, a apendicite (Cap. 144) comumente começa com dor periumbilical leve e difusa que se desenvolve em dor no quadrante inferior direito bem localizada e aguda conforme a peritonite se sucede.

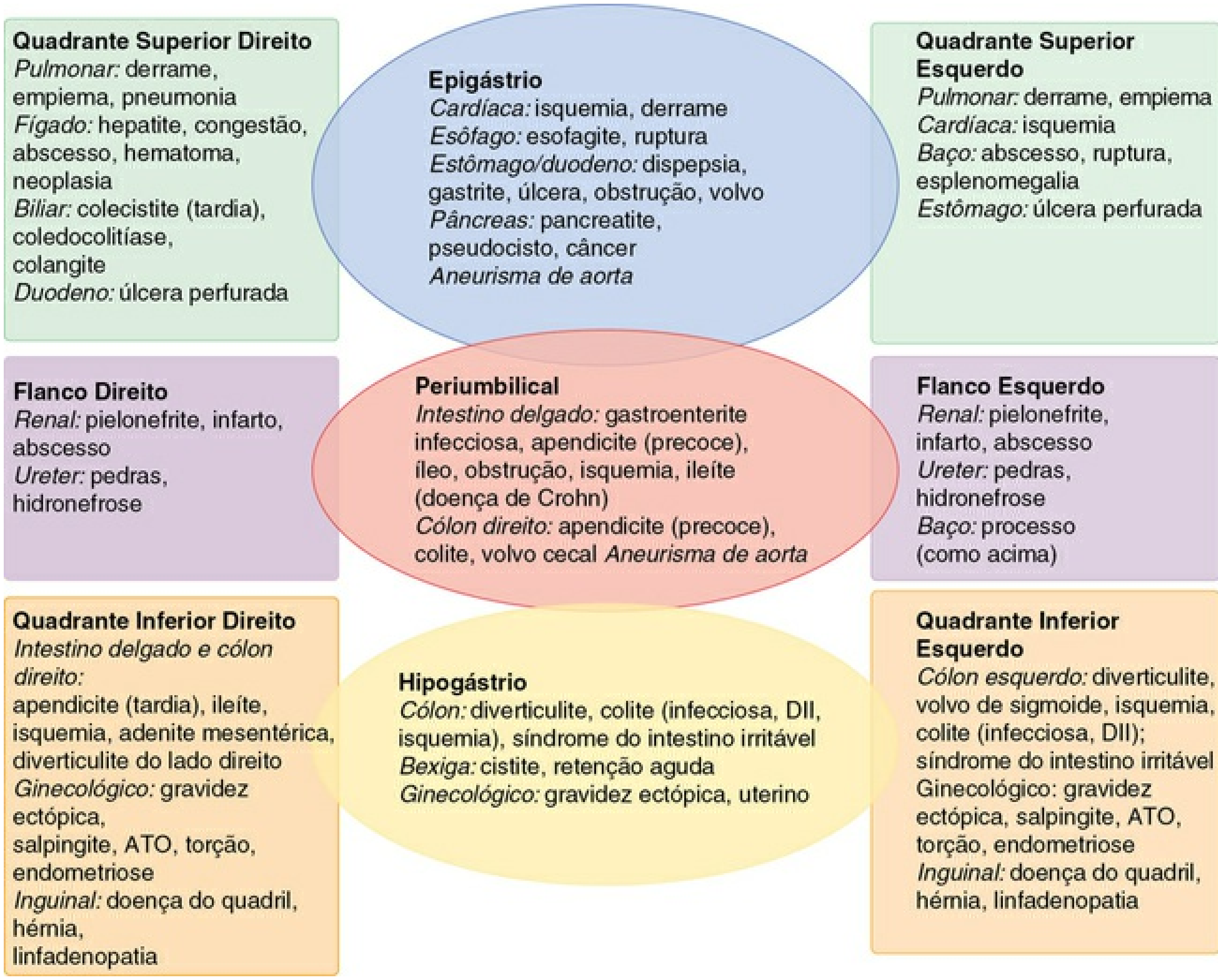

FIGURA 134-1 Diagnóstico diferencial de dor abdominal pela localização inicial. DII = doença intestinal inflamatória; ATO = abscesso tubo-ovariano.

Anorexia, vômito, diarreia, distensão e constipação são comumente observados com a dor abdominal causada por distúrbios médicos e cirúrgicos. Embora não específica, a *ausência* de quaisquer destes sintomas é evidência contra patologia cirúrgica ou médica emergente, pois a doença grave geralmente leva ao estímulo do reflexo ou inibição do peristaltismo gástrico e intestinal. O vômito é comum em distúrbios médicos e cirúrgicos envolvendo o trato GI superior, incluindo gastroenterite aguda, pancreatite, obstrução gástrica e do intestino delgado e doença do trato biliar. A dor que precede o início do vômito é típica de condições cirúrgicas, ao passo que o contrário é verdade para as condições médicas (p. ex., intoxicação alimentar, gastroenterite). A dor abdominal com diarreia proeminente é mais comumente causada por uma condição médica (p. ex., gastroenterite, doença intestinal inflamatória). Embora a constipação sozinha não seja uma queixa específica, a ausência de passagem de fezes e flatulência são consistentes com a obstrução intestinal ou íleo paralítico.

A icterícia que acompanha dor abdominal aguda quase sempre indica um distúrbio hepatobiliar (Cap. 149), incluindo obstrução do ducto biliar (coledocolitíase, carcinoma pancreático, colangiocarcinoma), complicações de colecistite aguda, hepatite aguda (viral, isquêmica) ou malignidades hepáticas. A possibilidade de colangite deve ser considerada e excluída em todos os pacientes com dor abdominal aguda e icterícia, principalmente se o paciente tiver febre, calafrios, hipotensão, estado mental alterado ou leucocitose. A

hematêmese com dor abdominal superior sugere laceração de Mallory-Weiss, gastrite alcoólica ou úlcera péptica. Hematoquezia com dor abdominal é comumente causada por condições médicas, como gastroenterite infecciosa ou doença intestinal inflamatória, mas também pode ser causada por colite isquêmica ou isquemia mesentérica. A hematúria macroscópica pode ser decorrente de cistite (Cap. 292) ou cálculo ureteral (Cap. 125). A dor abdominal com perda de peso pode ser devido à doença intestinal inflamatória, isquemia mesentérica crônica ou malignidades GI avançadas. Nas mulheres, a ausência de uma menstruação, dor anexial, manchas ou cólicas podem sugerir gravidez, gravidez ectópica ou aborto espontâneo. A dor aguda entre os ciclos pode ser causada pelos folículos ovarianos ou corpo lúteo rompido. Dor pélvica com febre, calafrios ou prolapso cervical sugere doença inflamatória pélvica.

O histórico médico pregresso e uma revisão dos sistemas pode fornecer dicas sobre as condições extra-abdominais e sistêmicas que podem se apresentar com a dor abdominal. As síndromes coronarianas agudas (Cap. 72), insuficiência cardíaca (Cap. 58), pneumonia (Cap. 97) ou empiema podem causar dispepsia, dor epigástrica ou no quadrante superior esquerdo, náusea e vômito. Condições metabólicas como uremia (Cap. 132), diabetes com hiperglicemia ou cetoacidose (Cap. 236), hipercalcemia (Cap. 253) ou insuficiência adrenocortical aguda (Cap. 234) podem causar dor, náusea, vômito e diarreia. A profiria intermitente aguda (Cap. 217) e a febre familiar do Mediterrâneo (Cap. 283) podem causar episódios recorrentes de dor grave e peritonite, que podem ser diagnosticados erroneamente, levando a cirurgias desnecessárias. Outras causas de dor abdominal aguda incluem abstinência de narcóticos (Cap. 33), picadas de inseto ou répteis (Cap. 113) e intoxicação por chumbo ou arsênico (Cap. 21).

Exame Físico

O exame físico deve identificar as doenças que ameaçam a vida e que necessitam de avaliação cirúrgica urgente. No entanto, o exame deve ser organizado, cuidadoso e completo. Se o examinador apalpar imediatamente o local de dor máxima, é improvável que o paciente relaxe e coopere com o restante do exame.

Primeiro, deve-se observar o paciente e inspecionar o abdome. A maioria dos pacientes permanece calmo, cooperativo e capaz de se movimentar durante o exame físico. Os pacientes que estão se contorcendo ou inquietos estão com dor decorrente de distensão visceral (p. ex., cólica renal, obstrução intestinal), enquanto os pacientes que ficam deitados sem se mexer têm peritonite. Chacoalhar a cama levemente ou fazer com que o paciente tussa pode provocar uma dor aguda e bem localizada em pacientes com dor parietal, mas não visceral. A auscultação deve ser realizada antes da percussão ou palpação para que a atividade intestinal não seja perturbada. Um abdome quieto, exceto pelos esforços infrequentes ou ruídos metálicos, sugere peritonite ou íleo. Movimentos peristálticos rápidos e altos que ocorrem simultaneamente com dor abdominal sugerem obstrução do intestino delgado. Percussão leve pelo abdome superior, inferior e intermediário pode determinar qualquer local de sensibilidade focal, sugerindo peritonite. A palpação leve deve ser realizada com um ou dois dedos (não a mão toda), começando longe de onde o paciente localiza a dor e, gradualmente, movendo-se em

direção ao local de dor. Posteriormente, a palpação mais profunda e delicada de todo o abdome é realizada gradualmente, incluindo a região de sensibilidade. Deve-se fazer uma tentativa para apalpar um aneurisma aórtico abdominal (Cap. 78). O exame também deve incluir os canais inguinais e femorais, umbigo e cicatrizes cirúrgicas para buscar evidências de hérnias encarcerantes. A presença de sensibilidade focal indica irritação peritoneal parietal. A contração voluntária ou involuntária da parede muscular ("proteção") pode ocorrer durante a palpação. Com uma compressão firme e delicada do abdome com uma mão, a proteção voluntária geralmente diminui, permitindo a continuidade do exame. A proteção involuntária persistente indica peritonite com contração de reflexo da parede muscular. O teste de "descompressão" em pacientes com suspeita de peritonite não é recomendado, pois provoca dor significativa e geralmente não é necessário para estabelecer o diagnóstico. Quando a apresentação sugere um distúrbio GI não muito sério, mas o paciente tem sensibilidade significativa com a palpação, é útil usar o estetoscópio ostensivamente para ouvir os ruídos intestinais e, também, para reproduzir a pressão da palpação. Uma discrepância significativa na sensibilidade descoberta pelo estetoscópio e pela palpação digital pode ser observada em pacientes ansiosos, com queixas funcionais ou que estão buscando um ganho secundário. O exame retal digital deve ser realizado na maioria dos pacientes com dor abdominal aguda para avaliar a sensibilidade e regiões que sugerem abscessos perirretais e para avaliar as fezes em busca de sinais de sangue oculto ou visível. As mulheres com dor abdominal inferior devem passar por um exame pélvico feito por um examinador habilidoso para avaliar a patologia ginecológica. Alguns achados dramáticos e específicos apontam para determinado diagnóstico (Tabela 134-3).

Tabela 134-3

Sinais físicos em pacientes com dor abdominal aguda

SINAL	DESCRIÇÃO	DIAGNÓSTICO
Sinal de Murphy	Cessação da inspiração durante o exame do quadrante superior direito	Colecistite aguda
Sinal de McBurney	Sensibilidade localizada no meio, entre a espinha ilíaca anterossuperior e umbigo	Apendicite aguda
Sinal de Cullen	Descoloração azulada periumbilical	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Aneurisma aórtico abdominal rompido
Sinal de Grey Turner	Descoloração azulada dos flancos	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Aneurisma aórtico abdominal rompido
Sinal de Kehr	Dor severa no ombro esquerdo	Ruptura esplênica Gestação ectópica
Sinal de obturador	Dor com rotação do quadril direito flexionado	Apendicite
Sinal de psoas	Dor ao levantar a perna esticada contra resistência (lado direito)	Apendicite

Populações Especiais

É necessária uma maior diligência na avaliação de pacientes cujos sinais e sintomas abdominais podem ser mínimos até que o processo da doença tenha avançado. Tais pacientes incluem idosos (Cap. 24) e pacientes com demência (Cap. 409), distúrbios psiquiátricos (Cap. 404) ou lesões na medula espinal. O diagnóstico de admissão de “estado mental alterado”, “atraso de desenvolvimento”, “obstipação” ou “febre de origem desconhecida” pode mostrar sérias condições intra-abdominais. Distúrbios que podem ser ignorados nos idosos incluem perfuração intestinal, obstrução intestinal, colecistite, diverticulite, volvo, isquemia mesentérica e aneurisma aórtico abdominal. Em pacientes com doença hepática crônica, a presença de ascite pode mascarar os sinais e sintomas de condições cirúrgicas graves, como colecistite, apendicite e diverticulite. Mesmo na presença de perfuração, os sinais de peritonite podem estar ausentes, pois o líquido da ascite separa o peritônio visceral do peritônio parietal. De forma semelhante, populações imunocomprometidas, que correm risco de doença infecciosa, complicações iatrogênicas e relacionadas a medicamentos, podem manifestar poucos achados físicos ou anormalidades laboratoriais. Devido às limitações da avaliação clínica nessas populações vulneráveis, deveria haver um limiar menor para uso de imagens abdominais.

Dor Abdominal em Desenvolvimento no Hospital

Quando a dor se desenvolve como um novo problema em um paciente hospitalizado,

geralmente é causada por um número limitado de condições. Complicações pós-cirúrgicas podem causar perfuração, infecção ou sangramento (intraperitoneal, retroperitoneal ou dentro de órgãos sólidos). Mudanças no fluxo sanguíneo esplâncnico em pacientes clínicos ou cirúrgicos gravemente doentes podem causar gastrite, isquemia mesentérica não oclusiva ou colecistite acalculosa. Íleo paralítico ou pseudo-obstrução colônica aguda é comum em pacientes criticamente doentes ou no pós-operatório e se manifesta como dor abdominal difusa e distensão. Colite por *Clostridium difficile* (Cap. 304) é uma causa comum de dor, diarreia e distensão, principalmente em pacientes tomando antibióticos. A constipação (Cap. 138), que é um problema comum em pacientes hospitalizados, pode passar despercebida até o desenvolvimento de dor e distensão. E, finalmente, muitos medicamentos podem causar dispepsia e dor abdominal.

Diagnóstico

Pacientes com dor abdominal aguda devem passar por um hemograma completo com diferencial; a leucocitose está presente na maior parte das condições cirúrgicas aguda (Fig. 134-2). O teste de gravidez é necessário para as mulheres em idade reprodutiva. Eletrólitos séricos, glicose, nitrogênio-ureia no sangue e níveis de creatinina avaliam a hidratação, condição acidobásica e função renal. As químicas hepáticas e enzimas pancreáticas devem ser obtidas na maior parte dos pacientes, mas principalmente nos pacientes com dor abdominal superior, icterícia ou vômito. Uma elevação nos níveis de aspartato ou alanina aminotransferase pode refletir coledocolitíase com obstrução biliar aguda (Cap. 158), pancreatite aguda por cálculos biliares (Cap. 146) ou processo hepatocelular (Cap. 150). Icterícia dolorosa com aumento significativo no nível de fosfatase alcalina geralmente reflete em colestase causada por obstrução biliar extra-hepática (Cap. 158). Os níveis de amilase e lipase são elevados na maioria dos pacientes com pancreatite aguda, mas elevações menores de amilase também ocorrem com víscera perfurada ou isquemia mesentérica (Cap. 145). A urinálise pode demonstrar piúria, hematúria ou bacteriúria devido a cálculos ureterais (Cap. 128) ou infecção do trato urinário (Cap. 292).

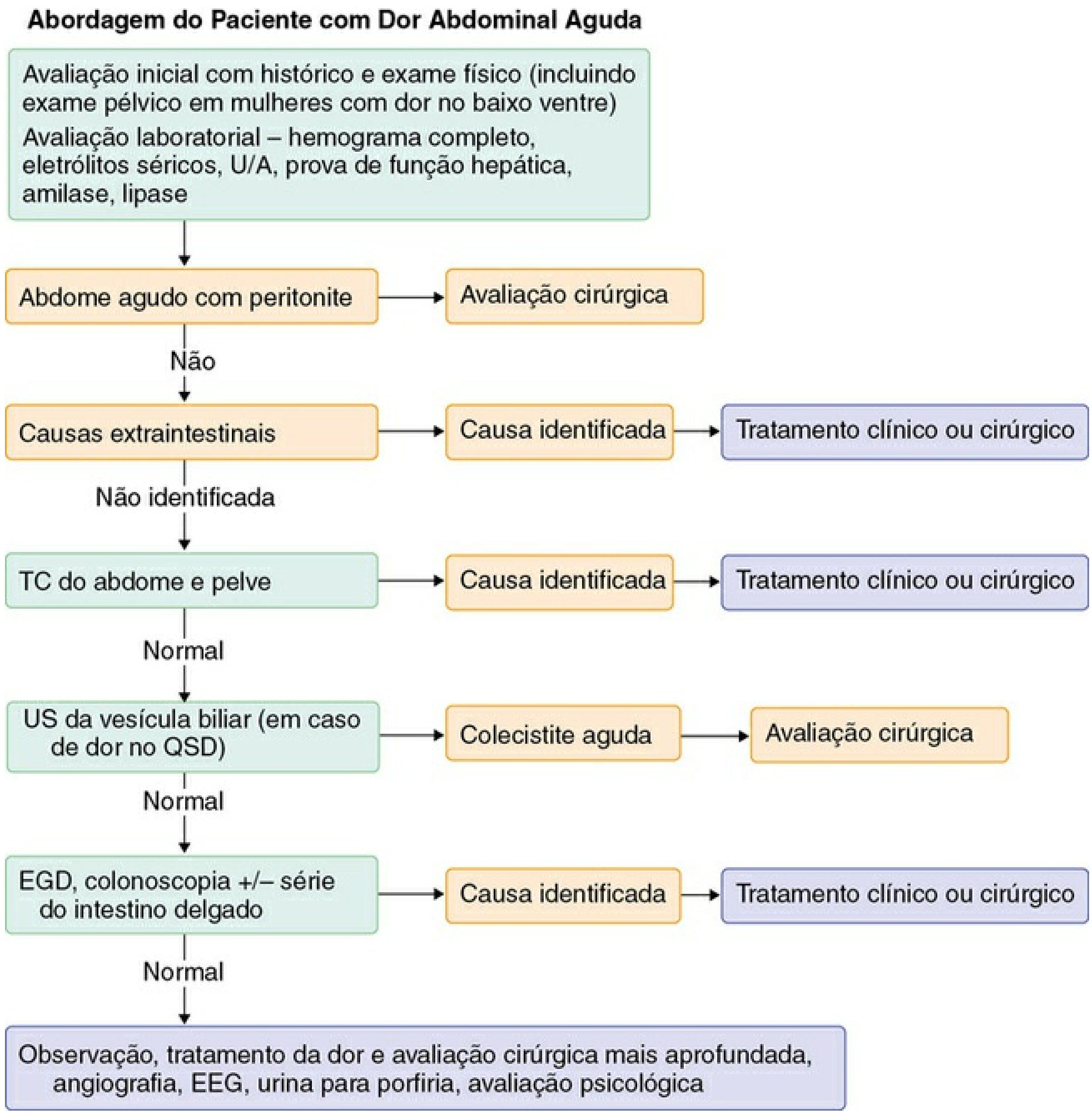

FIGURA 134-2 Abordagem ao paciente com dor abdominal aguda.
CBC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; EEG = eletroencefalografia; EGD = esofagogastroduodenoscopia; QSD = quadrante superior direito; U/A = urinálise; US = ultrassonografia.

Imagem

O ultrassom é preferível nos casos de suspeita de gravidez e para avaliar outros distúrbios ginecológicos agudos, como abscessos tubo-ovarianos, corpo lúteo rompido, ou torção do ovário. Também é o método preferido para avaliação inicial de suspeita de colecistite aguda (Cap. 158) e cálculos ureterais com hidronefrose (Cap. 125), além de avaliação no leito de pacientes instáveis. Na maioria dos outros cenários, a tomografia computadorizada (TC) abdominal com contraste oral e intravenoso (quando possível) é o método preferido e pode fornecer um diagnóstico definitivo em até 90% dos pacientes com dor abdominal aguda grave (Cap. 135). A TC abdominal pode ser falso-negativa no início do curso de pancreatite aguda, isquemia mesentérica, colecistite, apendicite e

diverticulite, principalmente se realizada sem contraste.

Tratamento

Depois de esclarecer o diagnóstico, o tratamento da condição subjacente tem início. Em pacientes com dor abdominal aguda não específica e sem diagnóstico claro, a laparoscopia precoce é útil para o diagnóstico, mas resultados como índice de complicação, índice de readmissão e duração da hospitalização não são melhores do que os realizados com uma estratégia de observação ativa.[1]

Dor Abdominal Crônica

Dor abdominal crônica ou recorrente que está presente há meses ou anos pode ser causada por doença estrutural (orgânica), mas a maioria dos pacientes têm distúrbio funcional, como síndrome do intestino irritável (Cap. 139). As causas orgânicas comuns de dor abdominal crônica incluem medicamentos com efeitos colaterais GI, úlcera péptica (Cap. 141), doença intestinal inflamatória (Cap. 143), pancreatite crônica (Cap. 146), doença do trato biliar (Cap. 158), cânceres GIs (Caps. 198 e 199) e endometriose (Cap. 244). O clínico deve tentar diferenciar pacientes com sintomas ou sinais de doença orgânica, nos quais a investigação diagnóstica futura é necessária, dos pacientes com provável doença funcional (Fig. 134-3). Embora os distúrbios funcionais ocorram em todas as faixas etárias, os sintomas geralmente começam antes dos 40 anos. Características “alarmantes” que sugerem um distúrbio orgânico e são inconsistentes com um distúrbio funcional incluem febre, dor grave, perda de peso significativa, icterícia, disfagia progressiva, vômito recorrente, dor ou diarreia noturna e fezes com sangue ou com resultado positivo no teste de sangue oculto. Estudos laboratoriais devem estar normais com distúrbios funcionais; portanto, uma avaliação pouco reveladora de anemia, leucocitose e níveis de ferro, albumina, proteína-C reativa e vitaminas A, D ou B_{12} vão contra a doença estrutural ou orgânica.

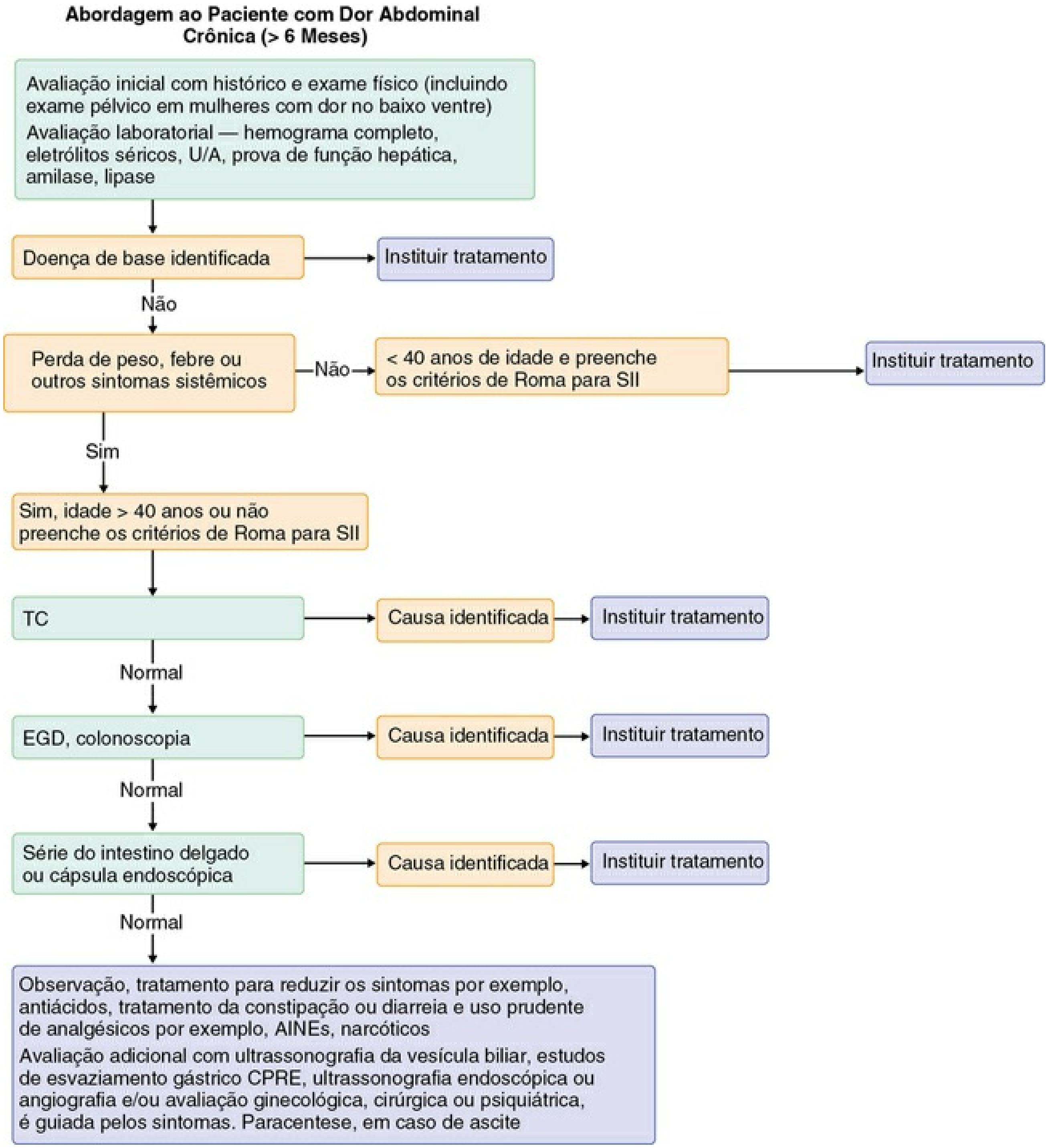

FIGURA 134-3 Abordagem ao paciente com dor abdominal crônica. CBC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; EGD = esofagogastroduodenoscopia; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; SII = síndrome do intestino irritável; AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; U/A = urinálise.

Em pacientes com menos de 50 anos de idade e suspeita de distúrbio funcional, sem características alarmantes (p. ex., histórico familiar de câncer de cólon, doença intestinal inflamatória ou anormalidades nos testes sanguíneos), os testes futuros devem ser minimizados e a ênfase deve mudar para tratamento dos sintomas e alterações no estilo de vida (Cap. 139). Em pacientes com doença orgânica, o teste geralmente inclui uma combinação de endoscopia GI superior, colonoscopia e ultrassom ou TC.

Gases e inchaço

Eructação

A eructação, que é a liberação voluntária ou involuntária de gases do esôfago e estômago, ocorre comumente durante ou após uma refeição. Quase todos os casos de eructação são causados por ar engolido, que pode aumentar ao se comer rápido, beber bebidas gasosas, mascar chiclete e fumar. Os gases também podem ser produzidos dentro do estômago pelos antiácidos, principalmente bicarbonato de sódio, que rapidamente neutraliza o ácido gástrico e libera dióxido de carbono. Raramente a eructação reflete disfunção GI séria, mas pode ser maior em pacientes com refluxo gastroesofágico (Cap. 140), dispepsia funcional (Cap. 139) ou gastroparesia (Cap. 138). A eructação repetitiva, excessiva e crônica é um distúrbio funcional causado por aerofagia habitual (engolir ar) e é tratada com modificação do comportamento.

Flatulência

Flatulência ou "gases" é um produto residual normal da digestão. Os adultos saudáveis sentem flatulência dez a 20 vezes ao dia e excretam até 1.500 mL. Assim, é difícil distinguir os pacientes com produção de gases anormal ou excessiva daqueles com pouca consciência ou sensibilidade de produção normal. O aumento da flatulência com a diarreia pode ser sintomático dos distúrbios de má absorção, incluindo doença celíaca (Cap. 142), insuficiência pancreática (Cap. 146) e superproliferação bacteriana do intestino delgado (Cap. 142).

Em adultos anormais, a flatulência é derivada de duas fontes: ar engolido e fermentação bacteriana colônica de carboidratos que resultam na produção de dióxido de carbono ou metano. Os carboidratos que podem ser incompletamente absorvidos no intestino delgado e passam para o cólon incluem lactose (produtos lácteos), frutose, sorbitol, trealose (cogumelo) e os oligossacarídeos α-galactosil, rafinose, estaquiose e verbascose. Estes últimos são encontrados em grandes quantidades nos legumes crucíferos (repolho, brócolis, couve-flor, couve-de-bruxelas, nabo, rutabaga), legumes (feijão, soja, lentilha, ervilha), massa e grãos integrais. A frutose está presente nas frutas, principalmente maçãs e peras, e é um dos principais componentes dos xaropes de milho amplamente utilizados para adoçar. Sorbitol é um açúcar natural em frutas com caroço (pêssego, damasco, ameixa).

Tratamento Rx

Pacientes com flatulência de longa data na ausência de outros sintomas ou sinais de doença GI podem ser tratados de forma conservadora. Evitar consumo de bebidas gaseificadas, mascar chiclete, adoçantes que contêm sorbitol e frutose, bem como legumes que produzem gases, melhora os sintomas em grande parte dos pacientes. A deficiência de lactase pode ser confirmada pelo teste respiratório de lactose. A doença GI subjacente foi sugerida pelo início recente de flatulência com outros sintomas de doença orgânica, incluindo perda de peso, dor abdominal, diarreia, distensão e estudos laboratoriais anormais (Cap. 142). A análise de gordura fecal positiva confirma a má

absorção e necessita de maiores investigações (Tabela 142-4, Cap. 142). A suspeita de superproliferação bacteriana no intestino delgado pode ser confirmada pelo teste respiratório de carboidrato ou tratada empiricamente com antibióticos.

Inchaço e Distensão

Inchaço e distensão são queixas comuns entre pacientes com distúrbios GI funcionais (Cap. 139). Como sintomas crônicos e isolados, quase nunca são causados por doença estrutural séria. O inchaço funcional pode ser causado pelo aumento da sensibilidade aos pequenos aumentos de gases intestinais ou dificuldade de trânsito dos gases, embora o volume total esteja dentro dos limites normais. O início agudo da distensão, juntamente com sintomas alarmantes, como cólica, perda de peso, náusea, vômito, obstipação e diarreia, necessita de maiores avaliações para os distúrbios que causam a obstrução intestinal (Cap. 144) ou má absorção (Cap. 142). Rifaximina (550 mg três vezes ao dia por duas semanas) é eficaz para inchaço funcional, dor e fezes líquidas;[2] mas mudanças comportamentais e alimentares, bem como informações sobre a benignidade da doença, também são úteis.

Perda de peso involuntária

A perda não intencional de mais de 5% do peso de referência dentro de um período de 12 meses frequentemente se deve a sérias doenças médicas ou psiquiátricas subjacentes. A perda de peso raramente é o único sinal que se apresenta em distúrbios médicos, mas frequentemente é revelada durante a avaliação clínica de outras queixas. A perda de peso crônica nos idosos normalmente é causada por depressão, demência, dificuldade de mastigação e deglutição, malignidades, medicamentos, alcoolismo ou limitações físicas e sociais para procurar, preparar e fazer refeições (Tabela 134-4) (Cap. 23). A perda de peso leve e gradual ocorre em alguns pacientes idosos devido à perda de massa corporal magra. Nos pacientes jovens, a perda de peso normalmente é causada por distúrbios alimentares (Cap. 226), distúrbios endócrinos (Caps. 233 e 234) ou condições GI crônicas, como doença inflamatória intestinal (Cap. 143) ou doença celíaca (Cap. 142). Nas condições médicas crônicas, a perda de peso involuntária geralmente é causada por uma combinação de diminuição de apetite (anorexia) e vários graus de caquexia; exemplos incluem malignidades avançadas, infecções crônicas (HIV, tuberculose), insuficiência cardíaca, doença hepática ou renal crônica, doença pulmonar em estágio terminal e insuficiência adrenal. A perda de peso que ocorre na presença de apetite normal ou aumentado sugere aumento do metabolismo e gasto energético causado por distúrbios endócrinos, como diabete mal controlada (Cap. 236), hipertireoidismo (Cap. 233) ou distúrbios gastrointestinais que resultam na má absorção dos alimentos (Cap. 142). Os distúrbios GI crônicos que causam estreitamento ou obstrução progressiva do esôfago (câncer, acalasia), estômago (câncer, úlcera péptica com obstrução do piloro), intestino delgado (doença de Crohn) ou circulação arterial (isquemia mesentérica crônica) podem provocar perda de peso devido a disfagia, vômito ou dor pós-prandial que limita a

capacidade de ingerir calorias suficientes.

Tabela 134-4
Causas da perda de peso involuntária

CONDIÇÃO	QUALIDADE	DURAÇÃO	FATORES AGRAVANTES OU DE ALÍVIO	SINTOMAS OU SINAIS ASSOCIADOS	ESTUDOS DIAGNÓSTICOS
PERDA DE PESO SECUNDÁRIA ÀS CAUSAS GASTROINTESTINAIS					
Malignidade GI, pancreática ou hepatobiliar (Caps. 198-202)	Progressiva, rápida	Meses	Melhor com a terapia para o câncer (p. ex., cirurgia, TRX, quimioterapia)	Disfagia (esofágica); anorexia, náusea, vômito (obstrução gástrica, do intestino delgado ou grosso); sangue oculto ou visível nas fezes; hábitos intestinais alterados, icterícia ou hepatomegalia (obstrução biliar, tumor hepático, doença metastática); anemia por deficiência de ferro	CBS, TSOF, ferritina, CEA, CA19-9, AFP, EGD, colonoscopia, TC abdominal, PET
Má absorção (Cap. 142) (má absorção de nutrientes devido à insuficiência pancreática, distúrbios da mucosa do intestino delgado ou superproliferação bacteriana)	Progressivo, lento	Meses a anos	Diarreia ou esteatorreia, flatulência excessiva; piora com alimentação e resolve com estado NPO	Geralmente associado com aumento do apetite; pode ter anemia (ferro, B_{12}, folato), osteoporose ou osteomalacia (vitamina D, cálcio, fósforo); queimação fácil (vitamina K), cegueira noturna (vitamina A)	Fezes de 72 horas para gordura fecal; vitaminas A e D e RNI; cálcio, ferritina, B_{12}, albumina; anticorpos de doença celíaca (p. ex., anti-tTG, anticorpos antiendomísio); EGD com biópsia do intestino delgado; teste respiratório para superproliferação bacteriana
Doença intestinal inflamatória (principalmente doença de Crohn) (Cap. 143)	Progressivo, lento	Meses	Comer provoca dor, cólicas, aumento da diarreia e urgência; melhora com dieta de poucos resíduos ou estado NPO	Fezes com sangue, dor e cólica abdominal, doença perianal, manifestações extraintestinais (p. ex., úlceras orais, uveíte, eritema nodoso, artralgia)	CBC, albumina, VHS, PCR, colonoscopia com biópsias, enterografia por TC ou RM, estudo por cápsula sem fio
Distúrbios de motilidade GI (Cap. 138)	Intermitente, lento	Anos	Piora com a alimentação	Náusea, vômito, distensão, diarreia ou constipação podem estar presentes	EGD e colonoscopia, estudo do esvaziamento gástrico, enterografia

					por TC ou RM, biópsias intestinais de espessura total
Cirrose (Cap. 156)	Desgaste muscular com edema, o peso pode aumentar	Meses a anos	Piora com ingestão de líquido e sal	Ascite, edema periférico	Biópsia hepática
Isquemia intestinal crônica (Cap. 145)	Progressivo	Meses a anos	Piora com a alimentação	Medo de comer; dor abdominal pós-prandial; náusea; doença aterosclerótica associada	Angiografia por TC ou RM
PERDA DE PESO SECUNDÁRIA ÀS CAUSAS NÃO GASTRINTESTINAIS					
Ingestão calórica ruim ou inadequada devido a fatores sociais	Intermitente ou progressiva, aguda (hospitalizado) ou crônica	Dias, meses ou anos	Comum em idosos, adolescentes; exacerbada pela má dentição ou dentaduras que não se encaixam bem	Come se a comida estiver disponível	Revisão do diário nutricional e de como o alimento é obtido e preparado
Medicamentos	Intermitente ou progressiva	Meses	Piora com medicamentos; resolve com a descontinuação do medicamento causador	Anorexia, náusea, vômito	Revisão do perfil de medicamentos
Malignidade não GI	Progressivo	Meses	Melhora com a terapia para o câncer (p. ex., cirurgia, TRX, quimioterapia)	Anorexia, náusea, vômito; dor; doença metastática.	Cálcio, cortisol; TC para doença subjacente, PET
Distúrbios endócrinos: DM, hipertireoidismo, insuficiência adrenal (Caps. 233-237)	DM - aumento ou diminuição do apetite, saciedade precoce; hipertireoidismo – aumento de apetite	Meses a anos	Piora com a cronicidade da doença	DM: gastroparesia, neuropatia, retinopatia, nefropatia Insuficiência adrenal: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal	Glicose sérica, TFT, cortisol
Infecções crônicas, incluindo HIV e TB (Caps. 332 e 397)	Progressiva, rápida	Meses	Melhora com terapia dieta, acetato de megestrol (Megace®)	Náusea, anorexia, outras infecções	Teste HIV, PPD, culturas, biópsias se necessário
Distúrbios inflamatórios sistêmicos	Progressiva, moderada	Meses a anos	Melhora com terapia dieta, acetato de megestrol (Megace®)	Artrite, erupção, vasculite	ANA, FR, VHS, PCR
Insuficiência renal crônica (Cap. 132)	Progressiva, lenta; edema pode	Meses a anos	Melhora com diálise, acetato	Náusea, anorexia, ganho de peso	Ureia, Cr, depuração de creatinina em 24

	aumentar o peso		de megestrol (Megace®)		horas
DPOC estável ou insuficiência cardíaca (Caps. 58 e 88)	Progressivo, lento	Meses a anos	Melhora com tratamento específico e oxigênio	Fadiga, dispneia, edema, debilitação	Teste da função pulmonar ou ecocardiografia bidimensional
Doença psiquiátrica: depressão, doença maníaco-depressiva (Cap. 404)	Progressivo, lento	Meses a anos		Depressão comum em idosos; fase maníaca associada com hiperatividade e diminuição da ingestão	Teste psicológico
Distúrbios alimentares psicogênicos — anorexia nervosa, bulimia (Cap. 226)	Intermitente ou progressiva	Meses a anos	Piora com estressores	Recusa para comer, perda de esmalte do dente, calos e ulcerações cicatrizantes na mão	Teste psiquiátrico
Abuso de substância (álcool, opiáceos, estimulantes do SNC)	Intermitente ou progressiva	Meses	Resolve com a descontinuação	Anorexia, náusea, vômito	Entrevista cuidadosa; pacientes podem negar ou minimizar

AFP = α-fetoproteína; ANA = anticorpo antinuclear; Ureia = nitrogênio-ureia do sangue; CBC = hemograma completo; CEA = antígeno carcinoembrionário; SNC = sistema nervoso central; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; Cr = creatinina; PCR = Proteína-C reativa; TC = tomografia computadorizada; DM = diabetes melito; EGD = esofagogastroduodenoscopia; VHS = Velocidade de Hemossedimentação Eritrocitária; GI = gastrointestinal; TSOF = teste de sangue oculto nas fezes; GI = gastrointestinal; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RNI = razão normalizada internacional; RM = ressonância magnética; NPO = nada por via oral; PET = tomografia por emissão de prótons; PPD = proteína purificada derivada; FR = fator reumatoide; TB = tuberculose; TFT = teste de função da tireoide; tTG = transglutaminase tecidual; TRX = terapia por raios x.

Adaptado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. Em: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

Diagnóstico

A causa da perda de peso (Tabela 134-4) geralmente é evidente a partir do histórico clínico, exame físico e estudos laboratoriais de rotina, incluindo hemograma completo, eletrólitos, químicas hepáticas, hormônio tireoestimulante, urinálise e, quando adequado, sorologia HIV (Fig. 134-4). A radiografia do tórax deve ser obtida em pacientes que fumam, apresentam sintomas respiratórios ou com mais de 40 anos de idade. Sinais de desidratação ou desnutrição grave podem necessitar de avaliação para verificar deficiências nutricionais (Cap. 221) e apoio nutricional (Caps. 223 e 224).

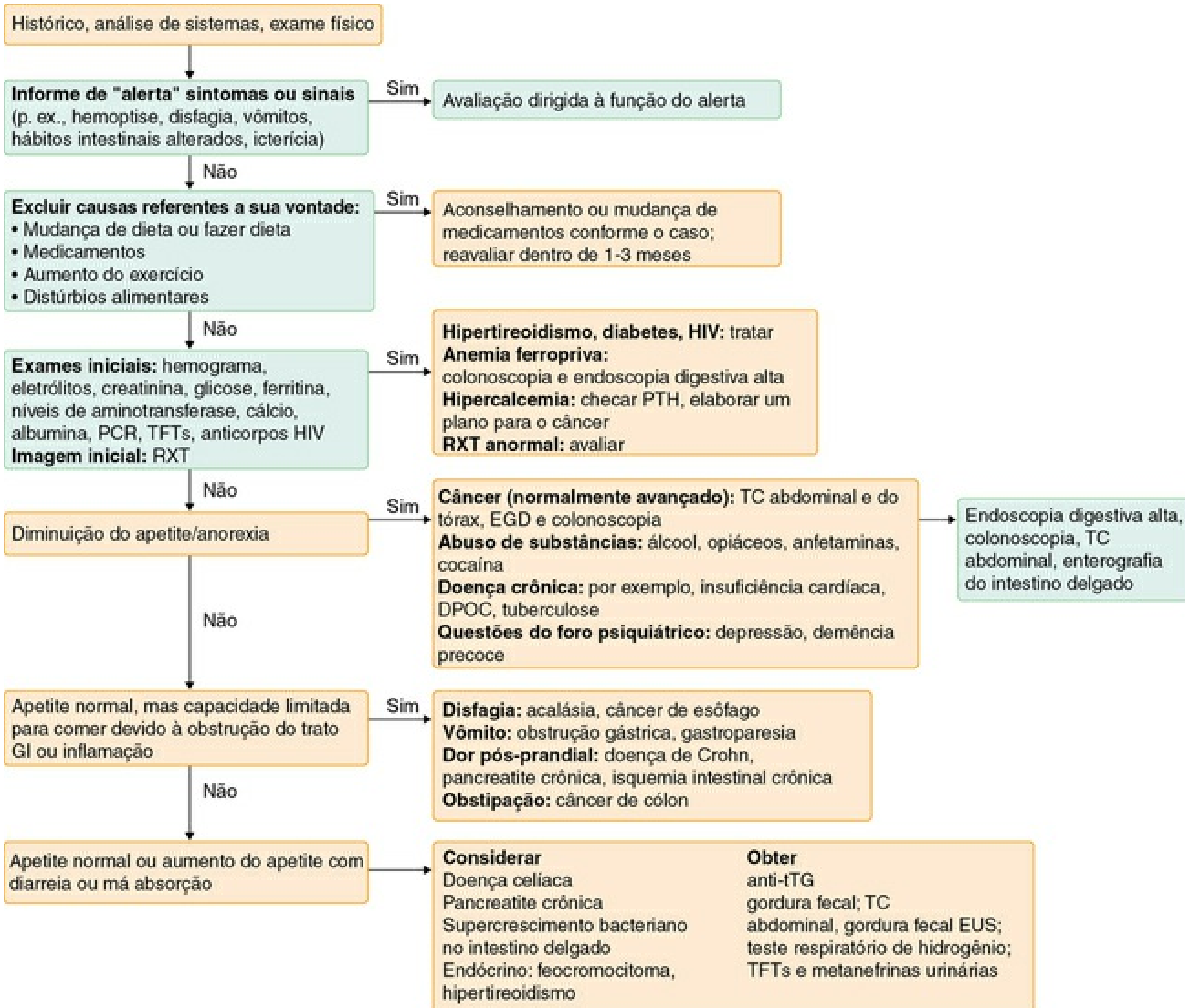

FIGURA 134-4 Abordagem ao paciente com perda de peso não intencional superior a 5%. CBC = hemograma completo; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PCR = proteína-C reativa; TC = tomografia computadorizada; RXT = radiografia do tórax; EGD = esofagogastroduodenoscopia; USE = ultrassom endoscópico; GI = gastrointestinal; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PPD = proteína purificada derivada (para tuberculose); PTH = hormônio paratireoideano; TFTs = testes de função da tireoide; tTG = transglutaminase tecidual; U/A = urinálise.

A necessidade de outros testes diagnósticos é determinada por outros sinais e sintomas. A perda de peso com aumento do apetite merece uma avaliação da função da tireoide (Cap. 233), intolerância à glicose (Cap. 237) e má absorção (Cap. 142). A suspeita de má absorção pode ser confirmada com uma análise de gordura fecal positiva. Os sintomas GI que sugerem malignidade GI oculta ou obstrução podem ser avaliados com endoscopia GI superior, série de radiografias GI superior, colonoscopia ou TC abdominal. A avaliação psiquiátrica pode ser necessária em pacientes com sinais de depressão, demência precoce ou distúrbios alimentares. Em até 25% deles, não há uma causa para a perda de peso.

Náusea e vômito

Náusea é uma sensação desagradável da necessidade iminente de vomitar. *Vômito* é a expulsão oral forçada de conteúdos gástricos como resultado de contração retrógrada do

duodeno e antro com compressão da musculatura toracoabdominal. Náusea e vômito podem ser causados por vários distúrbios GI e não GI, mas são melhores categorizados de acordo com a cronicidade e presença de dor abdominal. O início agudo do vômito *com* dor abdominal severa sugere uma doença séria que provavelmente necessita de intervenção cirúrgica, incluindo obstrução GI (Cap. 144), isquemia mesentérica (Cap. 145), pancreatite (Cap. 146), cólica biliar (Cap. 158) ou condições que causam peritonite (Cap. 144), como apendicite ou víscera perfurada. O vômito agudo *sem* dor abdominal é comumente causado por medicamentos (incluindo quimioterapia), cinesia (Cap. 436), intoxicação alimentar (Cap. 291), gastroenterite infecciosa (Cap. 291), hepatite (Caps. 150 e 151), sangramento GI superior, íleo pós-operatório ou doença aguda do sistema nervoso central. A náusea e vômito recorrentes ou crônicos *com* dor abdominal normalmente são causados por distúrbios GI que resultam na obstrução intermitente ou parcial do estômago e intestino delgado. A náusea e o vômito *sem* dor abdominal podem ser causados por distúrbios que dificultam o esvaziamento gástrico ou motilidade do intestino delgado e por causas não GI, incluindo medicamentos, gestação, distúrbios intracerebrais, doença cardíaca, doença endócrina, distúrbios do labirinto, doença psiquiátrica (incluindo bulimia) e distúrbios funcionais. Vômito de alimentos não digeridos que foram ingeridos horas antes sugere obstrução gástrica ou gastroparesia. A distensão abdominal ou êmese fecaloide sugere obstrução do intestino delgado.

Diagnóstico

A maioria dos casos de vômito agudo sem dor abdominal são autolimitados e não necessitam de avaliação (Fig. 134-5). Os sintomas relacionados aos medicamentos e gestação devem ser excluídos. Nos casos de vômito grave, os eletrólitos séricos devem ser analisados. Hiperglicemia pode causar gastroparesia aguda. Aumento das enzimas hepáticas ou enzimas pancreáticas sugere doença hepatobiliar ou pancreática. Em pacientes com dor abdominal aguda e vômito, as radiografias abdominais simples ou TC procuram evidências de obstrução GI, víscera perfurada ou doença pancreatobiliar. Em pacientes com vômito crônico de causa incerta, o objetivo é distinguir distúrbios GI estruturais, distúrbios de motilidade GI e distúrbios não GI. Esofagogastroduodenoscopia, enterografia, imagens transversais abdominais, estudos de motilidade GI e TC ou RM da cabeça podem ser indicados.

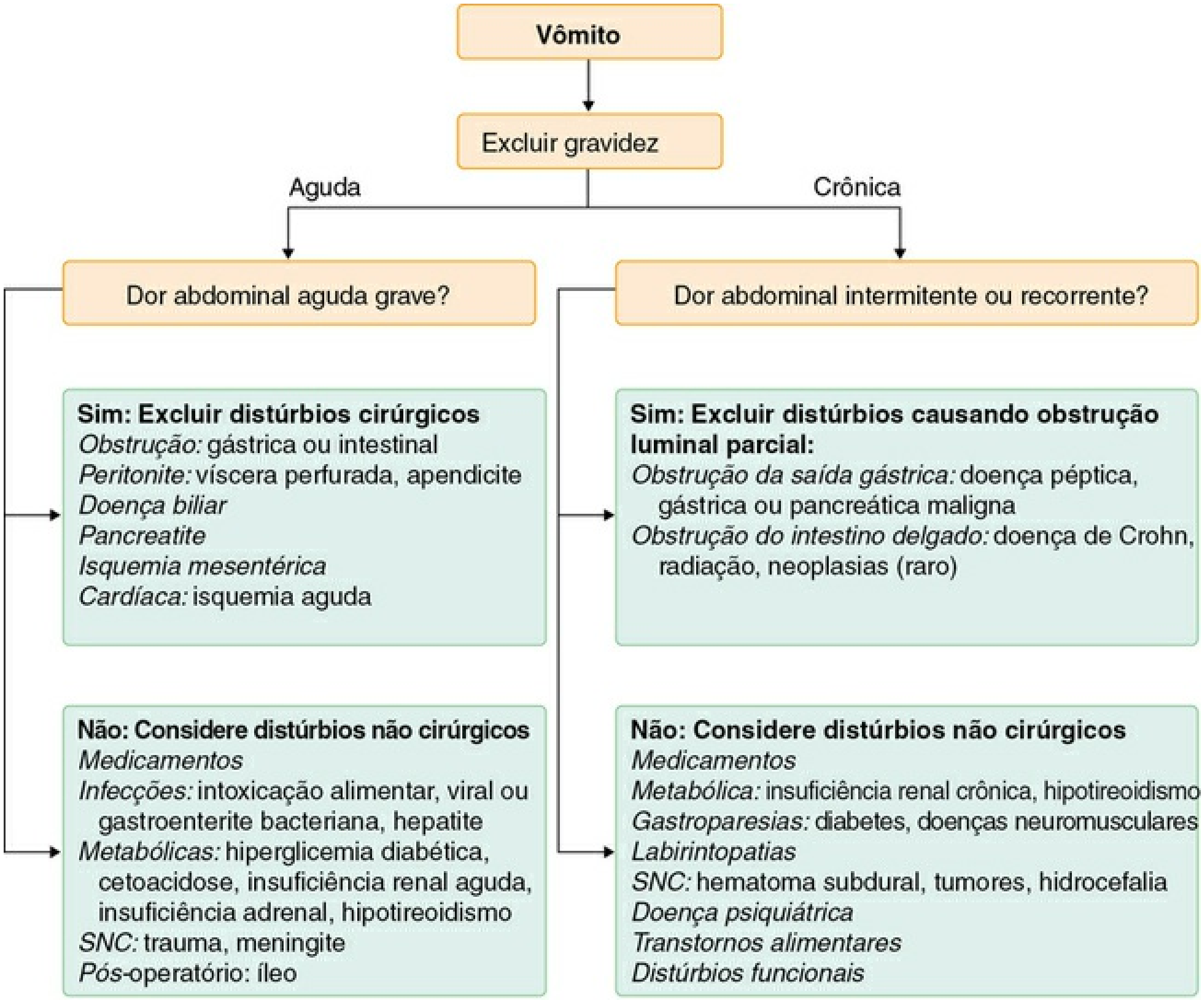

FIGURA 134-5 Abordagem ao paciente com vômito. SNC = sistema nervoso central.

Tratamento

A abordagem ao tratamento médico de náusea e vômito depende da causa (Tabela 134-5). Pacientes que estão recebendo quimioterapia que apresentam potencial moderado de causar vômitos normalmente são tratados com antagonista receptor 5-HT_3 e dexametasona;[3] aprepitante é acrescentado para emergências. Os pacientes com terapias que apresentam potencial leve de causar vômitos ou com vômitos decorrentes de outras causas são tratados com um único agente anticolinérgico, ou uma combinação deles, antagonistas receptores de dopamina ou antagonistas receptores 5-HT_3, que geralmente fornecem alívio sintomático.[4,5]

Tabela 134-5

Tratamento médico de náusea e vômito

MEDICAMENTO	INDICAÇÕES COM	DOSE COMUM (VARIAÇÃO)	ROTA	COMENTÁRIOS

UNS				
AGENTES ANTICOLINÉRGICOS- ANTI-HISTAMÍNICOS				Efeitos colaterais: sedação, tontura, delírio, visão embaçada, glaucoma, broncospasmo, taquicardia, retenção urinária Evitar uso concomitante de álcool e depressivos do SNC; use com cuidado em pacientes idosos
Adesivo de escopolamina	C	1,5 mg/72h	Adesivo	
Demenidrinato	C	50 mg (50-100 mg) q4-6h	VO, IM, IV	Máximo 400 mg/24h
Ciclizina	C, GIDz	50 mg q8h	VO, IM	Máximo 200 mg/24h
Meclizina	C, V	25-50 mg q24h	VO	
Difenidramina	GIDz	25-50 mg q6h	Via oral, IV	
		50-100 mg q6h	IM	
Prometazina	GIDz, VNPO, C	25 mg (12,5-25 mg) q6-12h	Via oral, PR	Derivado de fenotiazina, mas não possui efeitos antidopaminérgicos significativos
		25 mg (12,5-50 mg) q4-6h	IV, IM	Evite extravasamento perivascular ou injeção subcutânea (necrose tecidual grave)
Trimetobenzamida	GIDz, VNPO	200 mg q6-8h	IM	
ANTAGONISTAS RECEPTORES DE DOPAMINA				Efeitos colaterais: sintomas neuromusculares (extrapiramidais) — agitação, inquietude, movimentos involuntários, distonia, torcicolo, laringospasmo, características semelhantes ao Parkinson
Proclorperazina	GIDz, VNPO, QTX	5-10 mg q6-8h	Via oral, IV,	Dose máxima 20-40 mg/24h ; evitar injeção subcutânea (irritação)

			IM	
		25 mg q12h	PR	
Metoclopramida	GIDz	10 mg (10-20 mg) q6-8h	Via oral, IV, IM	Eficácia modesta nessas doses
	QTX	1-2 mg/kg antes e 2h depois CTX	IV	Altas doses não são usadas com frequência devido à disponibilidade de regimes CTX mais eficazes e seguros; use com difenidramina para reduzir efeitos colaterais
Droperidol	VNPO	2,5 mg (1,25-5 mg) pré-indução e q4-6 horas conforme necessário	IV, IM	Pode causar prolongamento QTC e *torsades de pointes*; uso restrito aos pacientes que não respondem a outros agentes
CORTICOSTEROIDES				
Dexametasona	VNPO	4-8 mg uma vez antes da indução	Via oral, IV	
	QTX	8-20 mg no dia 1; 8 mg nos dias 2-4	Via oral, IV	Mais benéfico quando utilizado com outros agentes (p. ex., 5-HT_3 RA, neurocinina-1 RA)
BENZODIAZEPINAS				Usada para reduzir a ansiedade e vômito antecipatório
Lorazepam	QTX	1-2 mg q4-6h	Via oral, IV	
CANABINOIDES				Podem estimular o apetite; efeitos colaterais adversos (sedação, tontura, disforia, boca seca); uso limitado
Dronabinol	GIDz, QTX	5-10 mg q6-8h	Via oral	
Nabilone	GIDz, QTX	1-2 mg q12h	Via o	

			r al	
ANTAGONISTAS RECEPTORES 5-HT$_3$	VNPO, QTX			Prevenção de VNPO: administrar IV imediatamente antes da indução anestésica Prevenção de vômito induzido por QTX: administrar 30 min (IV) a 1h (VO) antes da quimioterapia
Ondansetron	VNPO	4 mg uma vez	IV	
		4-8 mg	Via oral	
	QTX, RadTx	QTX moderadamente emetogênica: 8 mg duas vezes ao dia	IV ou via oral	
		QTX altamente emetogênica: 24 mg uma vez	IV ou via oral	
Granisetron	QTX, RadTx	1-2 mg uma vez ao dia	Via oral	
		1 mg uma vez ao dia	IV	
Dolasetron	QTX, VNPO	100 mg uma vez ao dia	Via oral, IV	
Palonosetron	QTX	0,25 mg	IV	
		0,5 mg	Via oral	
	VNPO	0,075 mg	IV	
ANTAGONISTAS RECEPTORES DE NEUROCININA-1	QTX altamente emetogênica			Usado exclusivamente em associação com AR 5-HT$_3$ e/ou dexametasona
Aprepitante		125 mg no dia 1 80 mg nos dias 2-3	Via or	

			al	
Fosaprepitant		115 mg no dia 1	IV	Aprepitante 80 mg VO nos dias 2-3
TERAPIA COM ANTIEMÉTICOS PARA QUIMIOTERAPIA				
QTX levemente emetogênica	Opção 1	Dexametasona 8 mg	IV ou via oral	Uma única dose
	Opção 2	Antagonista receptor de dopamina		Uma única dose
QTX moderadamente emetogênica		Dia 1: AR 5-HT_3 mais dexametasona 8 mg	IV ou via oral	Dias 2-3: continuação com AR 5-HT_3 ou dexametasona 8 mg para reduzir êmese tardia
QTX altamente emetogênica		Dia 1: AR 5-HT_3 mais dexametasona 12 mg mais AR neurocinina-1	IV ou via oral	Dê aprepitante 80 mg VO nos dias 2-3 e dexametasona 8 mg VO nos dias 2-4 para reduzir êmese tardia

SNC = sistema nervoso central; QTX = quimioterapia; GIDz = distúrbios gastrointestinais associados com náusea e vômito; 5-HT_3 = serotonina 5-hidroxitriptamina$_3$; C = cinesia; VNPO = vômito e náusea pós-operatório; AR = antagonista receptor; RadTx = náusea e vômito induzido por terapia de radiação; V = vertigem.

Outras queixas gastrointestinais

Pirose, regurgitação esofágica, disfagia, odinofagia e dor torácica não cardíaca sugerem doença esofágica (Cap. 140). *Dispepsia*, que se refere aos sintomas epigástricos ou abdominais superiores, leve a moderado, intermitente e incômodo, pode ser causada por úlcera péptica (Cap. 141) ou doença esofágica (Cap. 140), ou pode ter origem funcional (Cap. 139). Uma abordagem diagnóstica ordenada (Fig. 134-6) pode ajudar a distinguir entre as várias causas, evitar testes desnecessários e minimizar sintomas.

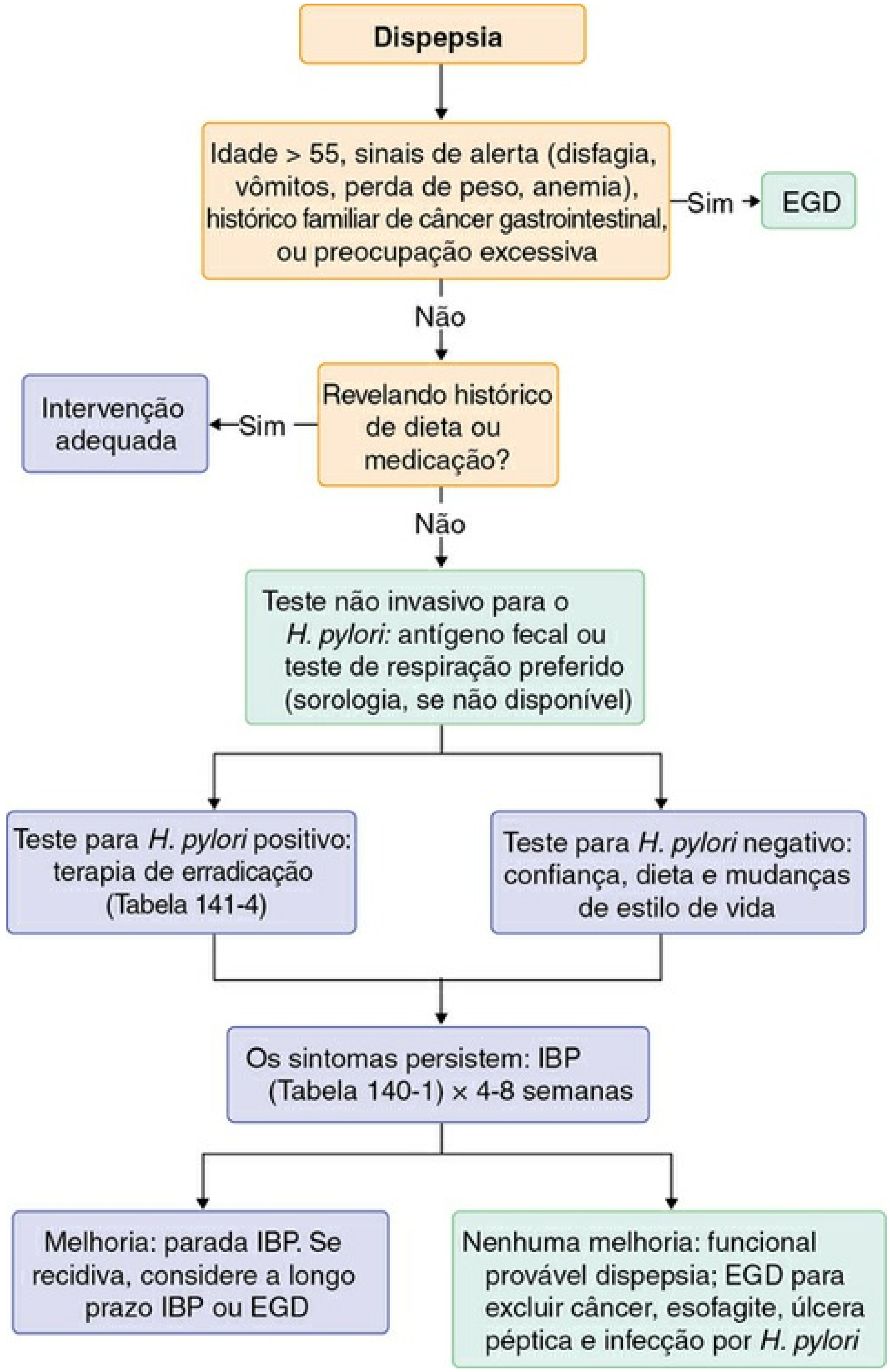

FIGURA 134-6 Abordagem ao paciente com dispepsia.
EGD = esofagogastroduodenoscopia; GI = gastrointestinal; IBP = inibidor da bomba de próton.

Diarreia, que é definida fisopatologicamente como um aumento no peso das fezes para mais de 200 g/dia, pode ser causada por má absorção de substâncias osmoticamente ativas ou pelo aumento da secreção intestinal de eletrólitos e água. Contudo, na prática clínica, o peso das fezes raramente é quantificado e o termo *diarreia* refere-se a um aumento na liquidez das fezes e/ou frequência (mais de três movimentos intestinais/dia). As diarreias crônica e aguda devem ser diferenciadas, pois a avaliação e tratamento são diferentes (Cap. 142).

A constipação (Cap. 138), que é o sintoma digestivo mais comum, ocorre em 15% da população. Constipação pode se referir a menos de três movimentos intestinais

semanais, fezes duras ou dificuldade durante a defecação, caracterizada por esforço, sensação de obstrução ou evacuação incompleta, ou ainda necessidade de utilizar manobras manuais para promover a evacuação. A constipação pode ser causada por condições sistêmicas que diminuem o trânsito colônico, incluindo doença neuromuscular, distúrbios endócrinos e anormalidades de eletrólitos, ou por lesões que obstruem a passagem de fezes pelo cólon distal e anorretal, como neoplasias, fissuras, prolapso e aganglionose (doença de Hirschsprung). Entretanto, a maioria dos pacientes não têm uma causa aparente e são considerados como portadores de constipação funcional.

O sangramento GI (Cap. 137) pode ser agudo e clinicamente aparente (visível) ou crônico, lento e clinicamente invisível (oculto). A localização do sangramento GI agudo é descrita como superior ou inferior, de acordo com a localização da fonte (proximal ou distal ao ligamento de Treitz, duodeno distal). O sangramento GI superior, que é três vezes mais comum do que o sangramento GI inferior, manifesta-se por êmese sangrenta (hematêmese), êmese em borra de café e, na maioria dos casos, fezes pretas (melena). As causas comuns de sangramento significativo são úlcera péptica, varizes esofágicas, laceração de Mallory-Weiss, gastrite erosiva ou esofagite e ectasias vasculares. Os principais sangramentos GI inferiores se manifestam por fezes sangrentas, de coloração vermelho-vivo ou amarronzado, e em grande volume (hematoquezia). Embora 80 a 90% dos pacientes com hematoquezia tenham uma fonte inferior de sangramento, sangramento GI superior massivo também pode causar hematoquezia. Aproximadamente 95% dos grandes sangramentos GI inferiores surgem do cólon e 5% do intestino delgado. O sangramento GI inferior é maior em pacientes com mais de 50 anos, nos quais a diverticulose é responsável por 60% dos casos. O restante se deve à isquemia, neoplasias, úlceras, ectasias vasculares ou hemorroidas. Em pacientes com menos de 50 anos de idade, o sangramento é mais comumente atribuído a doença intestinal inflamatória, hemorroida ou colite infecciosa.

Sangramento GI oculto refere-se à perda de sangue GI em menor volume e não aparente para o paciente, mas que pode ser detectada por testes de sangue oculto nas fezes. O sangramento oculto crônico pode resultar em anemia por deficiência de ferro. Tanto a endoscopia superior como a colonoscopia devem ser realizadas para buscar a fonte do sangramento oculto, mais comumente gastroesofágica ou neoplasia colônica, esofagite erosiva ou gastrite, úlcera ou ectasia vascular. Em pacientes com deficiência de ferro recorrente e perda de sangue oculto, cuja fonte é encontrada na endoscopia superior e inferior, endoscopia por cápsula ou enteroscopia é realizada para procurar a fonte do intestino delgado (ectasia vascular, úlcera ou neoplasia).

A incontinência fecal (Cap. 147) depende de uma variedade de fatores, incluindo fezes sólidas ou semissólidas, reservatório retal complacente e distensível, capacidade de sentir a plenitude retal, esfíncter anal interno intacto (músculo involuntário inervado pelo sistema nervoso entérico), esfíncter anal externo intacto e puborretal (músculos voluntários inervados pelo nervo pudendo) e capacidade física e mental para chegar ao banheiro quando necessário. A incontinência menor, que ocorre em 10% das pessoas com mais de 70 anos de idade, é caracterizada pela incapacidade de controlar flatulências ou

pela perda de fezes que resulta em manchas na área perianal e roupas íntimas. Tende a ser intermitente, ocorrendo após os movimentos intestinais, quando se tosse, ergue peso ou na passagem de gases, ou ainda quando as fezes são aguadas. Incontinência grande é caracterizada pela incapacidade parcial e completa de controlar os movimentos intestinais com confiança, resultando na perda bruta e involuntária de fezes e necessidade de usar uma fralda. Ocorre em menos de 1% da população e é quase sempre causada por um distúrbio do sistema nervoso central que resulta na diminuição da consciência das necessidades intestinais, neuropatia ou danos nos esfíncteres anais.

Grau A

1. Maggio, A. Q., Reece-Smith, A. M., Tang, T. Y., et al. Early laparoscopy versus active observation in acute abdominal pain: systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2008; 6:400–403.
2. Pimentel, M., Lembo, A., Chey, W. D., et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011; 364:22–32.
3. Billio, A., Morello, E., Clarke, M. J. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2010. [CD006272].
4. Davis, M. P., Hallerberg, G. Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer A systematic review of the treatment of nausea and vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39:756–767.
5. Apfel, C. C., Korttila, K., Abdalla, M., et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004; 350:2441–2451.

Leituras sugeridas

Metalidis, C., Knockaert, D. C., Bobbaers, H., et al. Involuntary weight loss Does a negative baseline evaluation provide reassurance? *Eur J Intern Med*. 2008; 19:345–349. *As causas orgânicas foram encontrados em 56%, incluindo malignidade em 22%, transtorno psiquiátrico em 16% e sem causa em 28%.*

Roila, F., Herrstedt, J., Gralla, R. J., et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: guideline update and results of the Perugia consensus. *Support Care Cancer*. 2011; 19:S63–S65. *Diretrizes de consenso.*

Stoker, J., van Randen, A., Lameris, W. Imaging patients with acute abdominal pain. *Radiology*. 2009; 253:31–46. *Tomografia computadorizada abdominal é recomendada, exceto para pacientes com suspeita de colecistite em que a ultrassonografia é preferida.*

Strate, L. L., Naumann, C. R. The role of colonoscopy and other procedures in the management of lower gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:333–343. *Revisão do menor sangramento GI e as controvérsias que cercam o tratamento inicial ideal.*

135

Métodos de diagnóstico por imagem em gastroenterologia

David H. Kim and Perry J. Pickhardt

Uma grande variedade de modalidades de diagnóstico por imagem está disponível para avaliar doenças do trato gastrointestinal e do sistema hepatopancreatobiliar. A radiologia convencional e a fluoroscopia, que uma vez foram o "carro-chefe" da radiologia gastrointestinal, permanecem relevantes, mas vêm perdendo espaço para técnicas mais avançadas de imagens transeccionais, como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Muitas das avaliações vasculares viscerais realizadas pela angiografia convencional foram substituídas por essas modalidades não invasivas. Essas tecnologias transeccionais tornaram-se os métodos preferidos de avaliação, permitindo diagnósticos mais precisos. Além disso, as técnicas transeccionais podem ser usadas para direcionar uma variedade de procedimentos de intervenção. Com o surgimento de técnicas moleculares de geração de imagem, tem ocorrido uma renovação do interesse na medicina nuclear, mais notavelmente na tomografia por emissão de prótons (PET).

Radiografia convencional

As radiografias convencionais, normalmente denominadas "filmes simples", permanecem úteis para uma quantidade limitada de indicações abdominais, mas geralmente são muito menos sensíveis e específicas para patologias quando comparadas com outras técnicas, como a TC. As vantagens da radiografia incluem sua ampla disponibilidade, baixo custo e portabilidade, permitindo a aquisição de imagens em situações clínicas agudas. As radiografias abdominais frontais supina e ereta são capazes de avaliar rapidamente uma obstrução intestinal ou perfuração em casos de abdome agudo (Fig. 135-1). Radiografias seriadas permanecem uma abordagem prática para a observação de pacientes com um padrão de gás intestinal anormal que sugere o envolvimento de uma pequena obstrução intestinal ou íleo paralítico. As radiografias convencionais podem demonstrar calcificações abdominais anormais e corpos estranhos radiopacos. Contudo, em qualquer um dos casos, as modalidades transeccionais, como a TC, aumentaram a sensibilidade de oferecer melhor delineação do processo da doença. A TC normalmente é realizada quando a avaliação inicial por filme simples é negativa ou para fornecer melhores informações quando a radiografia convencional é positiva.

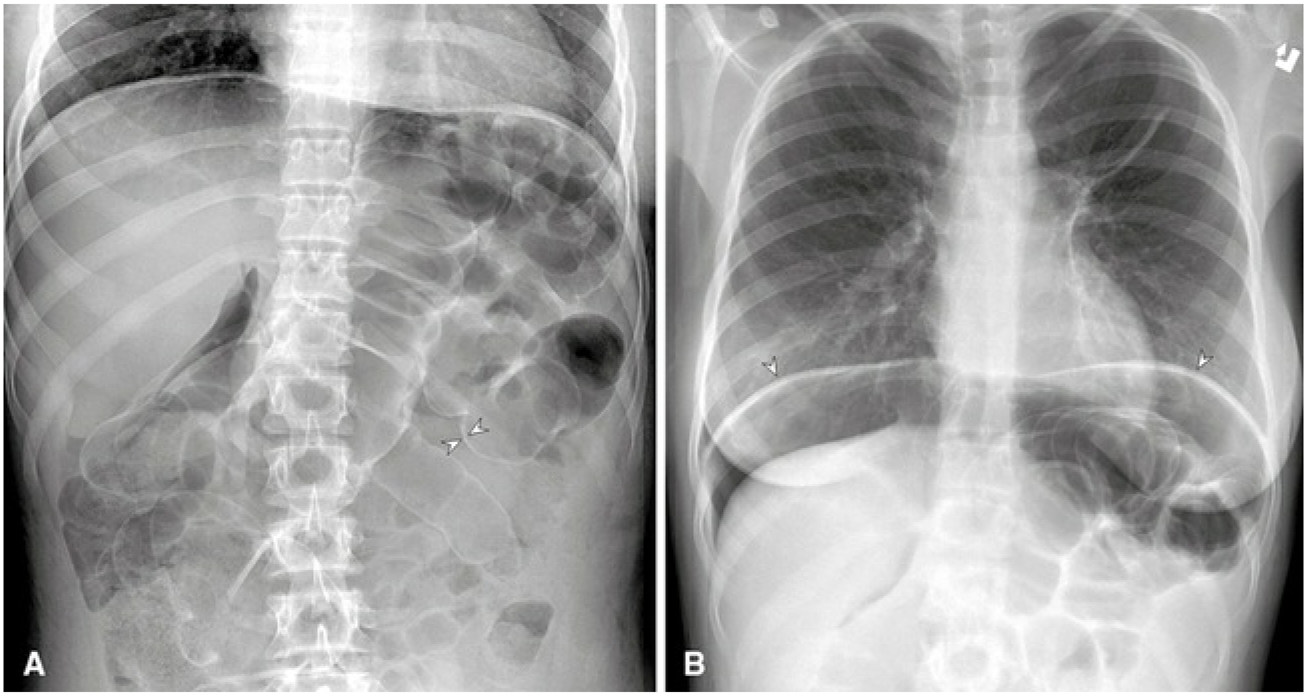

FIGURA 135-1 Pneumoperitôneo decorrente de perfuração intestinal em radiografias convencionais.
A, Radiografia abdominal supina mostra lucência anormal em torno das alças intestinais e fígado. Ambos os lados da parede intestinal *(setas)* estão delineados por gás em áreas (sinal de Rigler), que tipicamente exige uma grande quantidade de ar peritoneal livre para estar visível nas radiografias. **B,** Radiografia ereta centrada sobre o diafragma *(setas)* mostra a grande quantidade de ar intraperitoneal livre (área lucente abaixo do diafragma). Esta visualização é mais sensível para a detecção de pneumoperitôneo.

Procedimentos fluoroscópicos

Os tradicionais exames baritados com duplo contraste que ilustram a mucosa, principalmente do estômago, duodeno e cólon, têm sido amplamente substituídos pela endoscopia (Capítulo 136) e por técnicas radiológicas avançadas. Entretanto, uma variedade de estudos contrastados de coluna simples permanece útil por causa de sua natureza relativamente não invasiva e do baixo custo. Estudos contrastados em tempo real podem fornecer uma valiosa avaliação fisiológica, servem como uma ferramenta quando a endoscopia não é diagnóstica ou é contraindicada, e são úteis na avaliação para suspeita de vazamento, perfuração ou fístula. Dependendo da indicação específica, bário ou material de contraste iodado hidrossolúvel devem ser usados.

O videofluoroscópio de deglutição e um esofagrama baritado são meios não invasivos, eficientes e eficazes para excluir alterações patológicas significativas em pacientes com disfagia. A endoscopia geralmente é indicada quando uma estenose ou massa esofágica é encontrada no exame fluoroscópico, mas pode ser evitada em muitos pacientes que não possuem achados preocupantes na fluoroscopia. A avaliação por fluoroscopia de contraste também pode evitar a endoscopia em pacientes sintomáticos com suspeita de esofagite causada por infecção por *Candida* ou herpes. Na doença de refluxo gastroesofágico, o esofagrama de bário é eficaz para excluir complicações significativas, como estenose péptica e adenocarcinoma, mas é insensível às alterações do esôfago de Barrett (Capítulo 140).

Embora os estudos GI superior com duplo contraste de bário possam identificar anormalidades da mucosa do estômago e duodeno, tais como erosões, úlceras, pólipos e massas (Fig. 135-2), esta função agora é domínio da esofagogastroduodenoscopia (EGD). A avaliação gastroduodenal com bário também desempenha um importante papel diagnóstico, como na avaliação de hérnias hiatais móveis ou paraesofágicas e avaliação de pacientes pediátricos com suspeita de má rotação ou estenose pilórica hipertrófica.

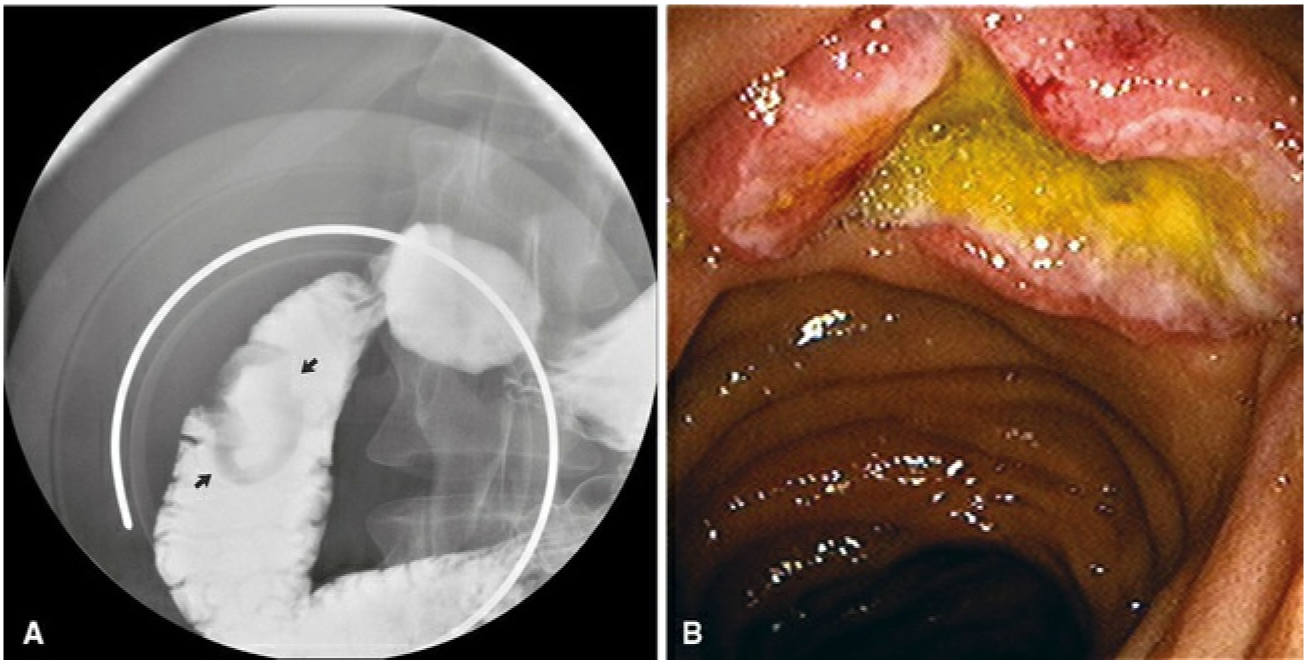

FIGURA 135-2 Melanoma metastático em estudo GI superior com bário. **A**, Imagem de radiografia fluoroscópica apresenta um defeito de preenchimento *(setas)* dentro da segunda parte do duodeno, com aparência de olho de touro devido à concentração de bário no centro da lesão. Esta aparência é característica de uma massa submucosa com ulceração central e é típica de doença metastática hematogênica decorrente do melanoma. **B,** Fotografia digital da EGD confirma a presença de uma massa submucosa ulcerada dentro do duodeno.

Para avaliar o intestino delgado mesentérico, a endoscopia por cápsula, enterografia por TC e enterografia por ressonância magnética (RM) substituíram os estudos com bário. Embora os estudos fluoroscópicos ainda consigam fornecer um mapa anatômico, avaliar o tempo de trânsito e detectar espessamento da prega, a avaliação de sangramento GI inexplicado (Capítulo 137) ou possível doença de Crohn (Capítulo 143) é mais bem realizada usando a TC, RM ou endoscopia por cápsula.

O enema de bário de contraste simples permanece como ferramenta diagnóstica importante em casos de suspeita de vólvulo sigmoide, obstrução de cólon, vazamento pós-operatório ou fístula, e intussuscepção ileocólica em crianças (Capítulo 144). Muitas práticas continuam realizando a videodefecografia para ajudar a delinear as anormalidades funcionais em pacientes com distúrbios de evacuação (Capítulo 147), embora a série de RMs dinâmicas tenha substituído a defecografia em algumas instituições.

Ultrassonografia

A introdução de imagens harmônicas e compostas, avanços nos transdutores de alta resolução e melhorias na avaliação com Doppler colorido foram todas associadas para melhorar as capacidades diagnósticas do ultrassom portátil. No geral, a ultrassonografia é útil para gerar imagens de órgãos sólidos e estruturas preenchidas por líquidos, mas não consegue penetrar nas estruturas preenchidas por gás. Por exemplo, interposição gasosa excessiva frequentemente impede uma avaliação ultrassonográfica completa do pâncreas. O ultrassom é uma técnica de imagens relativamente versátil, pode ser aplicado por diferentes rotas, incluindo acesso transabdominal, endoscópico (como parte do EGD), transretal, intravascular e endovaginal. Além disso, é excelente para muitas intervenções guiadas por imagem devido à sua avaliação em tempo real.

Com relação à patologia GI, a ultrassonografia é usada com maior frequência para avaliar o fígado e sistema biliar. A suspeita de colecistite aguda (Capítulo 158) é uma indicação comum para ultrassonografia do quadrante superior direito. Os achados clássicos incluem colelitíase, espessamento da parede de vesícula biliar e o "sinal de Murphy ultrassonográfico" (dor reproduzida quando o transdutor é pressionado contra a vesícula biliar) (Fig. 135-3). A sensibilidade para detecção de cálculos vesicais com ultrassonografia ultrapassa 95%. A colecistopatia alitiásica pode ser um diagnóstico mais desafiador pelo fato de os achados se sobreporem a um espessamento inespecífico da parede vesicular em pacientes críticos. A ultrassonografia é, tipicamente, o primeiro exame de imagem obtido em pacientes com icterícia de início recente ou achados laboratoriais de colestase; ela oferece uma avaliação rápida e não invasiva da árvore biliar para diferenciar obstruções de outras causas. Se houver dilatação do ducto biliar, o nível e a causa da obstrução algumas vezes podem ser demonstrados no exame de ultrassom; as causas comuns incluem coledocolitíase e massas na cabeça do pâncreas. Na maioria dos casos de obstrução biliar, testes adicionais são necessários (p. ex., TC, colangiopancreatografia por ressonância magnética [CPRM], colangiopancreatografia endoscópica retrógrada [CPER] ou colangiografia trans-hepática percutânea [CTP]), conforme as circunstâncias.

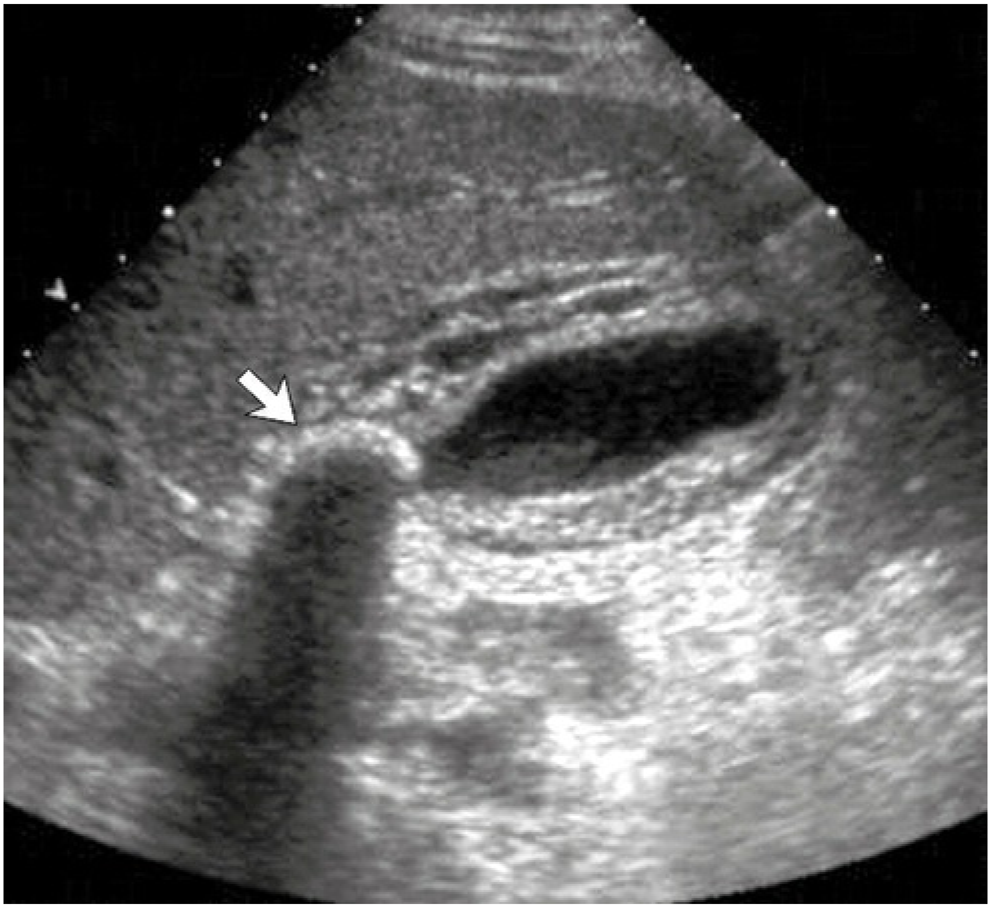

FIGURA 135-3 Colecistite aguda no ultrassom.
Imagem da ultrassonografia do quadrante superior direito apresenta espessamento da parede da vesícula biliar difuso e escurecimento do cálculo impactado *(seta)*. Houve presença de sinal de Murphy na ultrassonografia. Esses achados são diagnósticos de colecistite calculosa aguda.

A ultrassonografia pode ser usada para detectar ou caracterizar mais ainda as lesões hepáticas focais (Capítulo 154), embora tipicamente seja menos sensível e específica do que a TC ou RM. O ultrassom é capaz de distinguir lesões císticas de sólidas. Embora não sejam aproveitados para uso nos Estados Unidos, os agentes de contraste intravenosos para ultrassom foram estudados bem amplamente em outros países e parece que oferecem vantagens semelhantes vistas com os agentes de contraste TC e RM.

Na doença difusa, o ultrassom está sendo utilizado com maior frequência para fazer triagem em pacientes com hepatite viral decorrente de cirrose e carcinoma hepatocelular (Caps. 156 e 202). Os achados ultrassonográficos na cirrose incluem ecotextura parenquimatosa heterogênea e grosseira, contorno irregular da superfície, redução volumétrica do lobo direito e evidências de hipertensão porta, incluindo ascite, esplenomegalia e derivações portossistêmicas. Lesões hepáticas focais em um quadro de cirrose podem estar relacionadas com carcinoma hepatocelular, mas também podem representar nódulos regenerativos ou displásicos. Em pacientes não cirróticos com elevados níveis de enzimas hepáticas, a ultrassonografia pode, geralmente, sugerir o diagnóstico de esteatose hepática (doença hepática gordurosa; Capítulo 155) quando o parênquima demonstra uma ecogenicidade aumentada e penetração reduzida da onda sonográfica. Os achados que sugerem esteatose podem ser focais, multifocais, ou difusos; a imagem gerada por RM é mais específica e pode confirmar o diagnóstico, se for clinicamente indicada.

A avaliação com Doppler colorido permite uma avaliação sonográfica da patência vascular. Normalmente prefere-se a avaliação por Doppler colorido do fígado em pacientes com doenças hepáticas crônicas terminais (Capítulo 157) para avaliar o sistema portal e buscar por derivações portossistêmicas. Achados anormais na veia porta incluem fluxo hepatofugal e trombose (Fig. 135-4). O ultrassom com Doppler também é utilizado para avaliação de derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS, do inglês, *transjugular intrahepatic portosysteic shunt*), tanto antes quanto após a colocação de endoprótese. Em receptores de transplante de fígado ortotópico, a avaliação por Doppler é frequentemente realizada para avaliar a vasculatura hepática, com atenção particular ao suprimento arterial hepático.

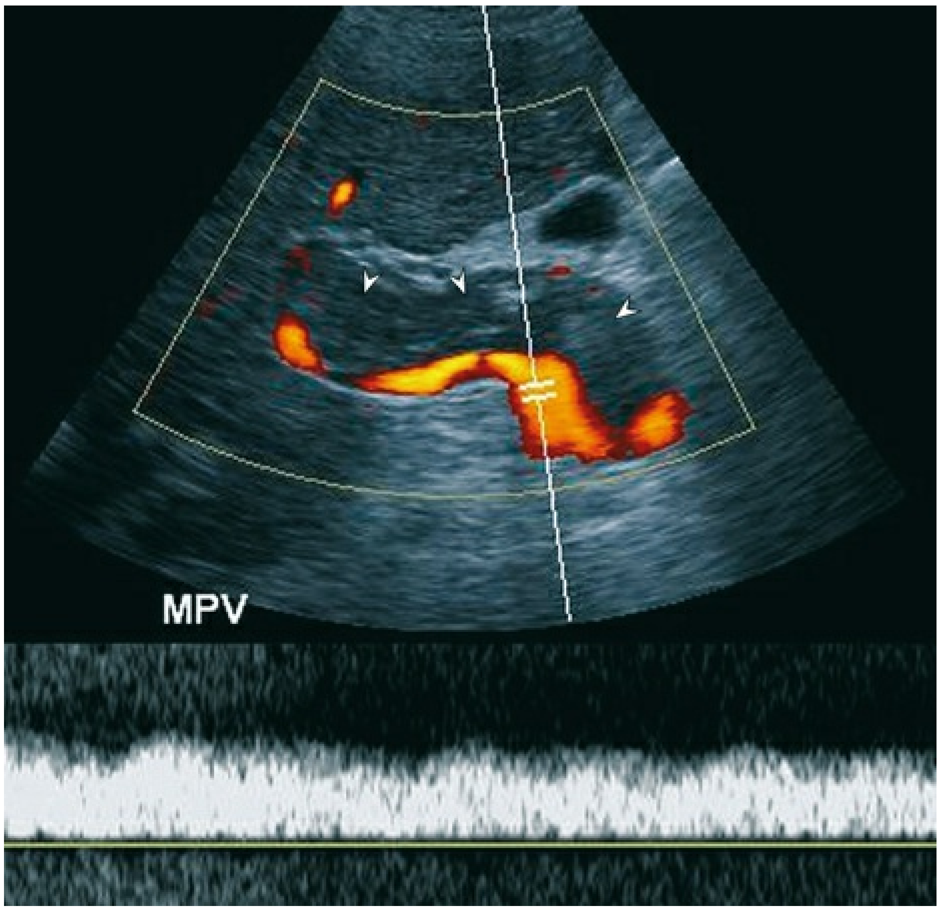

FIGURA 135-4 Trombose da veia porta no ultrassom.
Imagens de ultrassom em escalas de cinza com Doppler colorido e espectral mostra uma estrutura hipoecoica tubular *(setas)* consistente com trombo não oclusivo preenchendo a maioria da veia porta principal. A permeabilidade do fluxo é vista no aspecto periférico profundo do caso.

Tomografia computadorizada

A TC revolucionou o estudo de imagens da patologia abdominal, oferecendo uma avaliação abrangente, rápida e reproduzível. A introdução da TC espiral ou helicoidal de detector simples, seguida dos escâneres multidetectores, resultou na melhoria da resolução e aquisição mais rápida de dados volumétricos. Exames de alta resolução de todo o tórax, abdome e pelve atualmente podem ser facilmente obtidos durante uma

única pausa respiratória. Com a injeção automatizada de contraste intravenoso e o processamento avançado, os exames de TC especializados estão substituindo muitas modalidades tradicionais. Entretanto, um dos principais desafios é minimizar as doses de radiação à medida que o uso da TC aumenta. As indicações clínicas para a realização de TC abdominal são muito amplas. Um uso comum é a avaliação diagnóstica de abdome agudo não traumático (Capítulo 144). Condições inflamatórias comuns, como apendicite e diverticulite, são imediatamente diagnosticadas pela TC. Outras indicações comuns incluem a avaliação de abscessos intra-abdominais, pancreatite e obstrução do intestino delgado. Em casos de obstrução intestinal de grau relativamente alto, a TC pode, frequentemente, localizar o ponto de transição, elucidar a causa subjacente e avaliar o comprometimento vascular. No quadro de abdome agudo devido a trauma direto (Capítulo 112), a TC se tornou inestimável para a detecção imediata de lesões abdominais significativas.

No quadro de doença não aguda, a TC multifásica com contraste intravenoso consegue caracterizar lesões e geralmente resulta em um diagnóstico não invasivo, principalmente em associação com o histórico clínico (Fig. 135-5). Neoplasias abdominais malignas primárias, como câncer pancreático e carcinoma hepatocelular, são, com frequência, detectadas primeiramente na TC. O estadiamento abdominal para detectar doenças metastásicas, incluindo disseminação hematogênica, linfática, peritoneal e local, é comumente realizado por TC, assim como a avaliação da resposta a várias terapias.

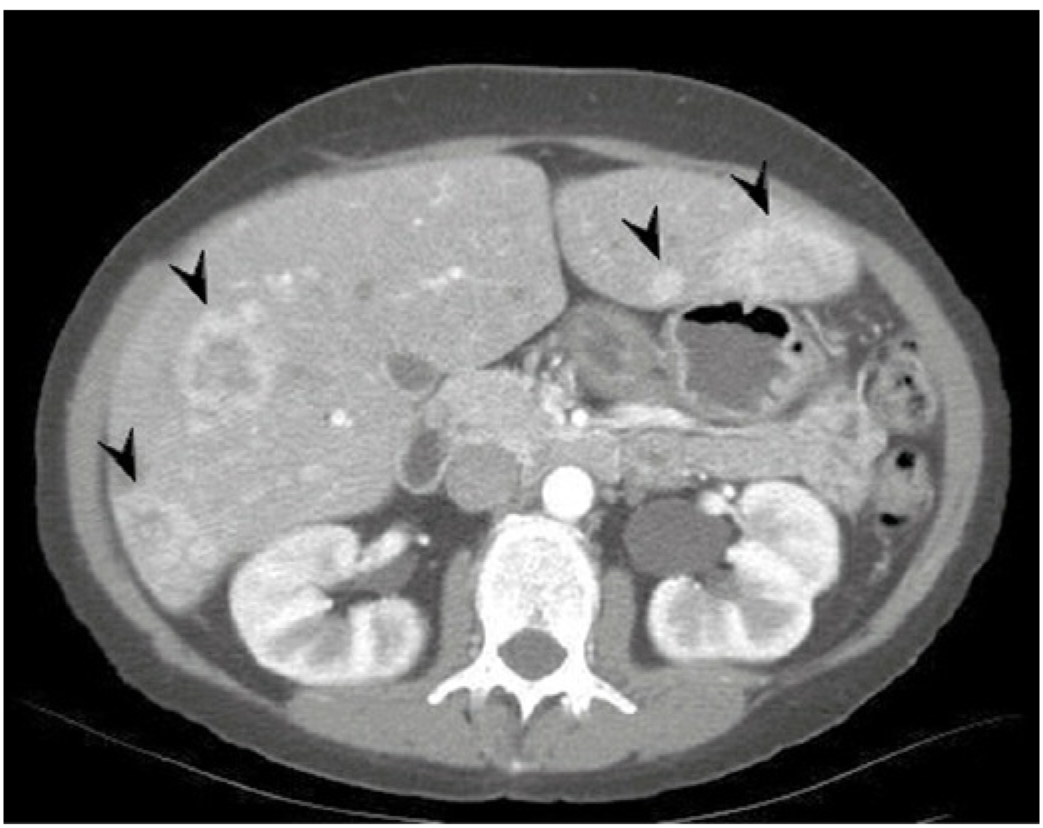

FIGURA 135-5 Lesões hepáticas hipervasculares múltiplas na TC.
Imagens de TC contrastada dinâmica obtidas durante a fase arterial mostra lesões hepáticas hipervasculares múltiplas *(setas)*, que provaram ser adenomas hepáticos em um paciente com doença de von Gierke.

A TC está cada vez mais sendo utilizada para a avaliação intestinal primária, muitas vezes substituindo a fluoroscopia tradicional devido à maior sensibilidade e especificidade. A enterografia por TC geralmente combina meio de contraste oral neutro (*i. e.*, densidade da água) com imagens dinâmicas de alta resolução para obter uma avaliação multiplanar detalhada do intestino delgado. A enterografia por TC dedicada e a endoscopia por cápsula produzem uma avaliação abrangente e complementar do intestino delgado. A colonografia por TC, também denominada colonoscopia virtual, geralmente combina avaliações bi e tridimensionais do cólon distendido para detecção de pólipos e massas colorretais (Fig. 135-6). A colonografia por TC é uma ferramenta promissora para a avaliação colorretal, principalmente se conseguir melhorar a aderência ao rastreamento recomendado. A colonoscopia óptica ainda é necessária para a polipectomia.

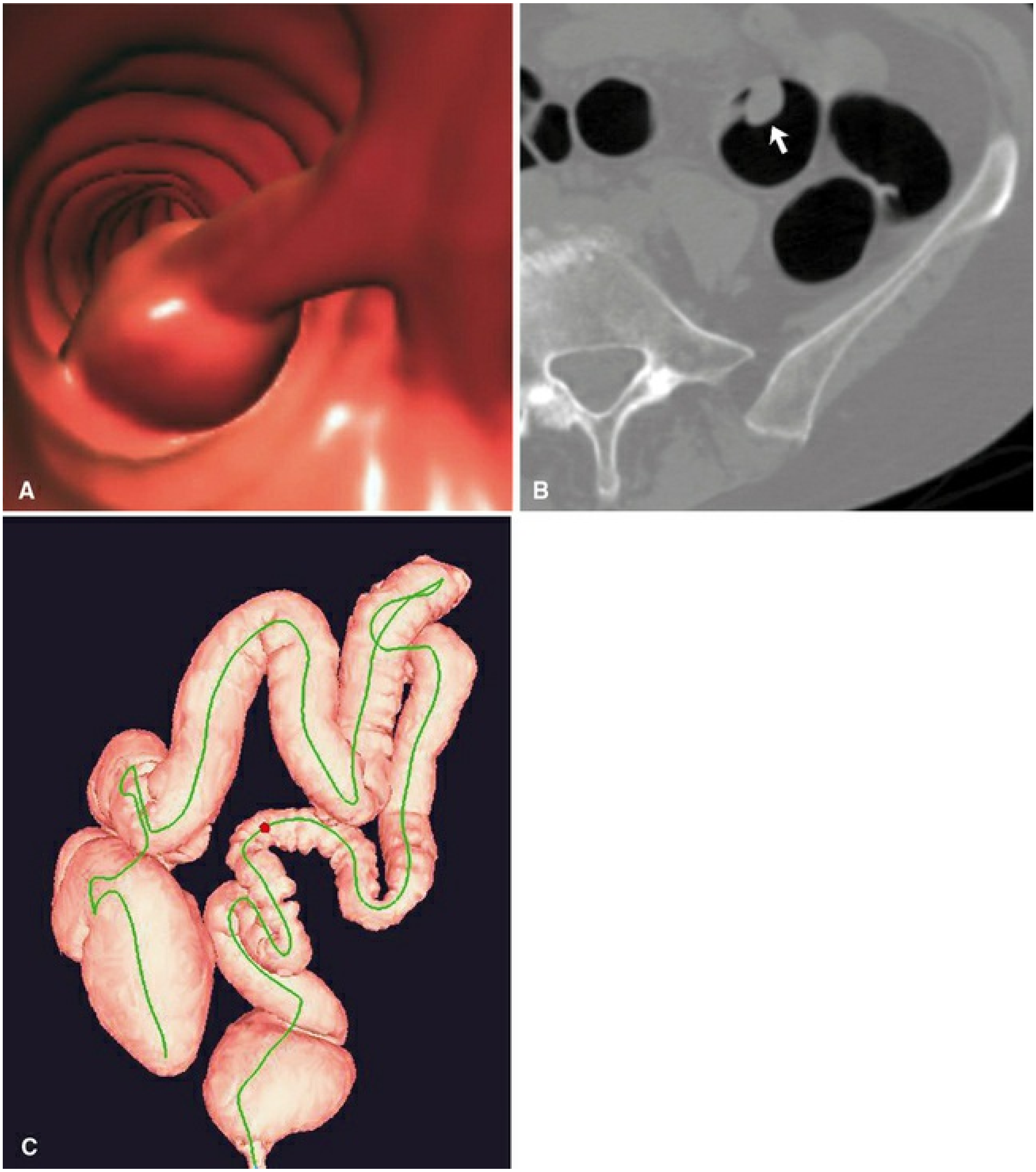

FIGURA 135-6 Pólipo pedunculado (adenoma tubuloviloso) na colonoscopia virtual (colonografia por TC).
A, Imagem endoluminal tridimensional apresenta um pólipo grande na haste proeminente. Esta visualização simula a colonoscopia convencional e permite a detecção confiável de tais lesões. **B,** Imagem transversal bidimensional confirma que a lesão é composta por tecido mole *(seta)*. **C,** Mapa do cólon gerado pelo software de colonoscopia virtual permite uma precisa localização do pólipo (ponto vermelho no cólon sigmoide). A linha verde representa a linha central da navegação automatizada.

A angiografia por TC visceral está substituindo a angiografia diagnóstica convencional. Por exemplo, em muitas instituições, a avaliação da anatomia vascular antes do transplante hepático (Capítulo 157) agora é feita por TC ao invés de angiografia direta por cateter (Fig. 135-7).

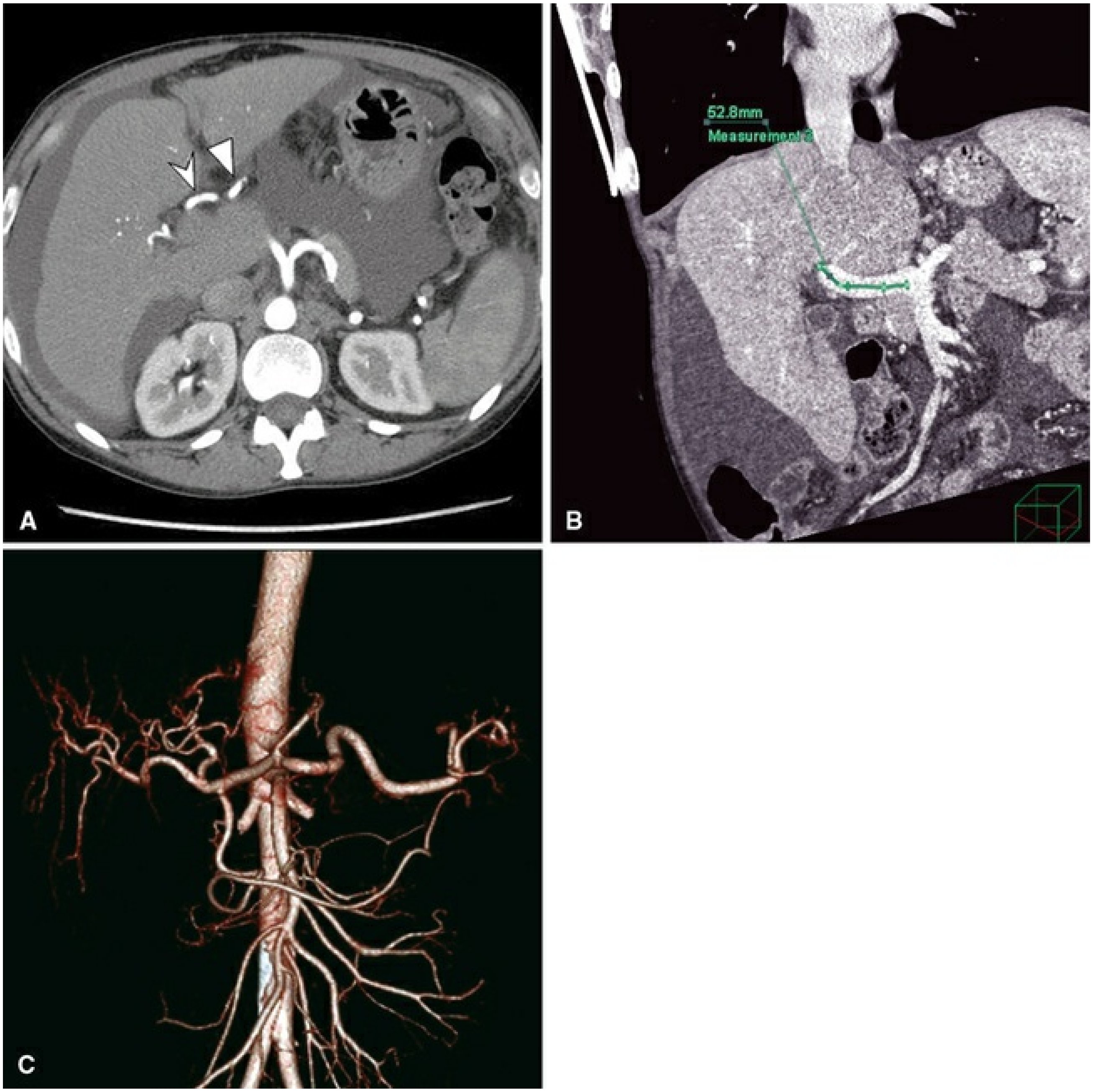

FIGURA 135-7 Avaliação vascular antes do transplante de fígado.
A, Imagem de TC contrastada exibe a anatomia arterial do fígado com cirrose. Pode ser observada uma arquitetura de ramos normais da artéria hepática direita *(seta)* e artéria hepática esquerda *(triângulo)*. **B,** Imagem bidimensional curvada, coronária e reformatada mostra as medidas-padrões, que auxiliam no planejamento pré-operatório. Aqui, a extensão da veia porta principal foi determinada. **C,** Imagem tridimensional reconstruída mostra o eixo celíaco e auxilia na exibição das relações tridimensionais dos vasos antes da cirurgia.

Imagens por ressonância magnética

As vantagens da geração de imagens por RM sobre a TC para avaliação abdominal incluem uma resolução de contraste superior em tecidos moles e ausência de radiação ionizante. Entretanto, para muitas instituições, a RM continua sendo uma ferramenta para solução de problemas do abdome por causa das suas muitas desvantagens, as quais incluem a diminuta resolução espacial, longos períodos de exame, aumento dos custos, disponibilidade reduzida e impossibilidade em examinar os pacientes com claustrofobia ou com marca-passos cardíacos. Artefatos de imagem também podem tornar a

interpretação da RM mais difícil e menos uniforme entre diferentes examinadores.

Imagens de RM com contraste oferecem uma avaliação dinâmica comparável à TC para órgãos abdominais sólidos. Além disso, agentes intravenosos à base de gadolínio com ingestão específica de hepatócitos aumentam as capacidades diagnósticas da RM nas avaliações de lesões hepáticas focais (Fig. 135-8). A alta precisão da RM para diagnóstico de esteatose hepática (Capítulo 155) pode, às vezes, prevenir uma biópsia desnecessária, particularmente quando a infiltração nodular focal de gordura simula uma doença metastática na ultrassonografia. A RM também é sensível para detecção de sobrecarga de ferro no fígado e em outros órgãos relacionados com a hemocromatose primária (Capítulo 219) e hemossiderose secundária (frequentemente devido a múltiplas transfusões). De forma semelhante à TC, a RM consegue fornecer uma angiografia arterial e venosa de qualidade, de modo que a angiografia convencional pode ser reservada para as intervenções terapêuticas.

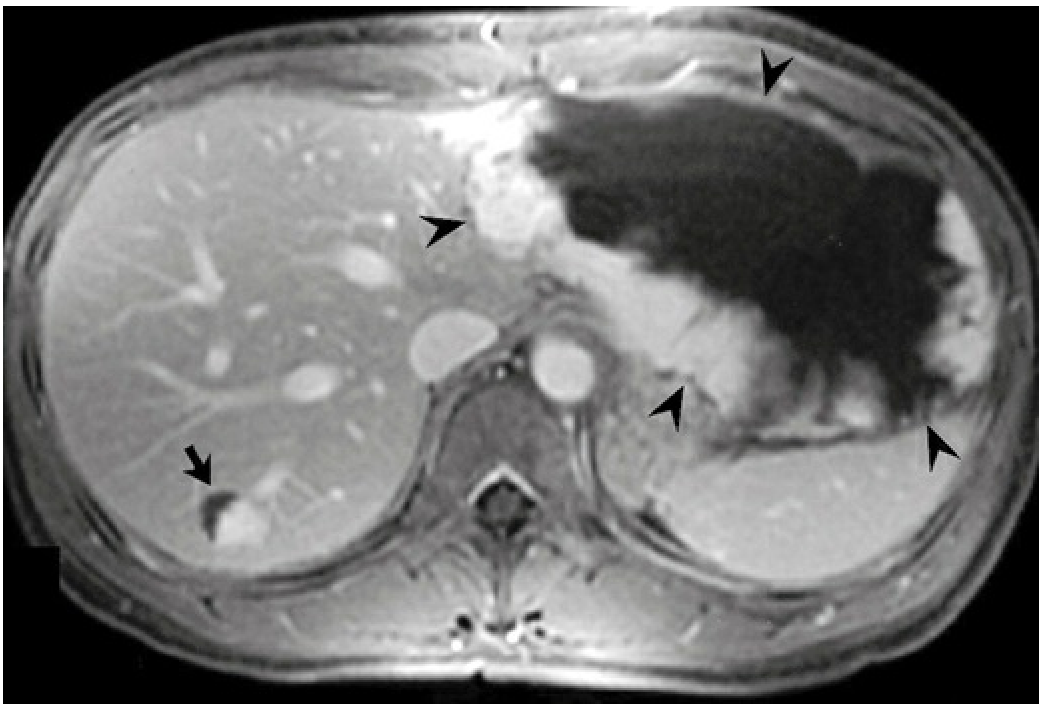

FIGURA 135-8 Hemangiomas cavernosos hepáticos na RM.
RM contrastada e com gradiente de gordura suprimido mostra os achados característicos de hemangiomas cavernosos, incluindo uma lesão gigante no lobo hepático esquerdo *(ponta da seta)* e uma lesão menor no lobo hepático direito *(seta)*. Observe o realce periférico das lesões, que se relaciona com a intensidade do sinal da reserva de sangue aórtico. Esses achados são diagnósticos e a biópsia do tecido não é necessária.

No passado, a RM contrastada foi considerada uma alternativa à TC em pacientes com diminuição da função renal. Entretanto, uma condição da fibrose sistêmica nefrogênica (Fig. 135-9) reconhecida recentemente vai contra esta estratégia. A fibrose sistêmica nefrogênica, caracterizada pelo envolvimento da pele, olhos, articulações e órgãos internos, está associada à administração de gadolínio intravenoso. Pacientes com função renal deficiente correm risco de desenvolver esta condição rara, porém fatal, relacionada à toxicidade do metal pesado de gadolínio livre que foi dissociada da quelação. Atualmente, não há tratamento curativo.

FIGURA 135-9 Fibrose sistêmica nefrogênica (FSN). Fotografia digital das extremidades superiores em pacientes com FSN mostra placas fibróticas vagas difíceis de serem visualizadas, mas facilmente apalpadas. Na pele, a FSN apresenta-se como placas fibróticas eritematosas, simétricas e bilaterais, que se iniciam distalmente e progridem proximalmente, geralmente com uma borda reticulada avançando (Cortesia de Dr. Molly A. Hinshaw).

Dois exames de RM especializados mudaram significantemente os padrões da prática nos últimos anos. A CPRM, uma técnica ponderada em T2 para avaliação não invasiva dos sistemas ductais biliar e pancreático, se baseia na não administração de material de contraste, mas na presença de fluido estático. A CPRM pode ser uma ferramenta de triagem útil para selecionar candidatos apropriados para procedimentos terapêuticos mais invasivos, como a CPER e a CTP. A CPRM é útil para diagnosticar obstrução do ducto pancreático e biliar, coledocolitíase, colangite esclerosante primária e condições císticas, como doença de Caroli (Fig. 135-10). A colangiografia por RM ponderada em T1 com contraste intravenoso que passa pela excreção biliar pode ser útil para avaliar extravasamentos biliares, análogo a cintilografia hepatobiliar.

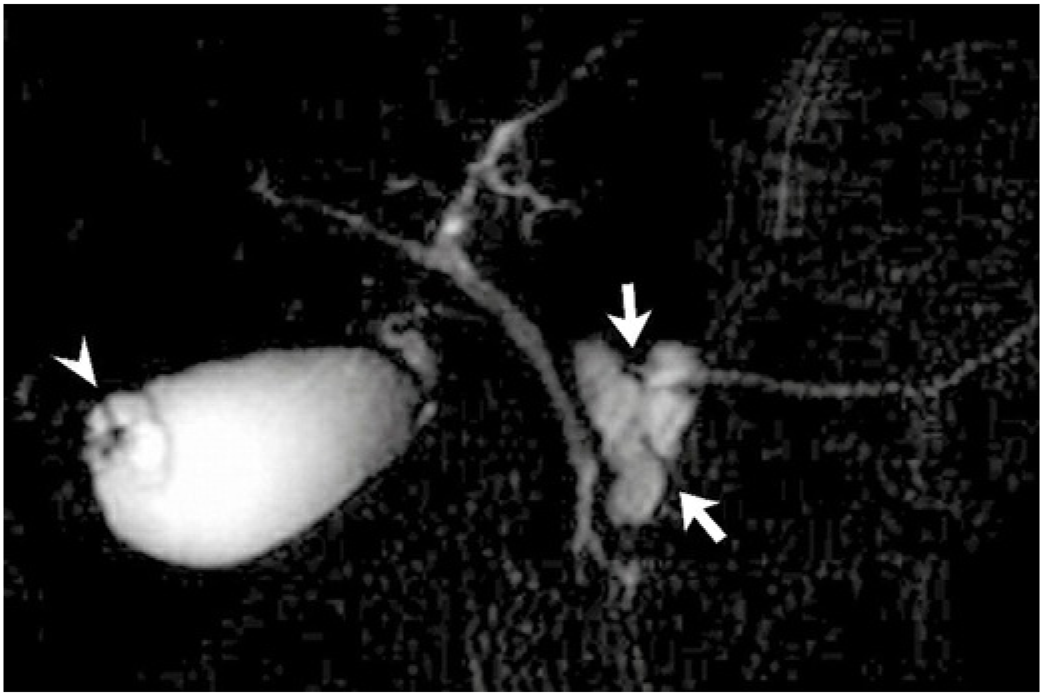

FIGURA 135-10 Neoplasia mucinosa papilar intraductal pancreática na CPRM. Imagem da RM ponderada em T2 mostra uma lesão cística lobulada na região da cabeça pancreática *(setas)* que representa um ramo lateral de neoplasia mucinosa papilar intraductal. Observe a irregularidade focal leve da vesícula biliar *(ponta da seta)*, consistente com a forma original de adenomiomatose. Os ductos biliares intra e extra-hepáticos estão normais.

A enterografia por RM está cada vez mais sendo utilizada para monitorar pacientes com doença de Crohn (Capítulo 143). Considerando a falta de radiação ionizante, é extremamente vantajosa para pacientes que necessitam de vários exames durante a vida toda. Os agentes de contraste oral, como polietilenoglicol, são administrados para dilatar o intestino delgado; os antiespasmódicos são administrados para diminuir o peristaltismo intestinal. De forma semelhante à TC, estudos de imagens com rápida pausa na respiração e administração de contraste intravenoso permitem a avaliação do espessamento ou destaque da mucosa e parede, sugerindo doença ativa. Diferentemente da TC, a RM consegue avaliar características de sinal intrínseco em imagens ponderadas em T2 para melhorar a especificidade e diferenciar a inflamação ativa da doença fibroestenótica crônica (Fig. 135-11). Outras aplicações emergentes incluem o estadiamento por RM do câncer retal para avaliar a necessidade de quimiorradiação neoadjuvante.

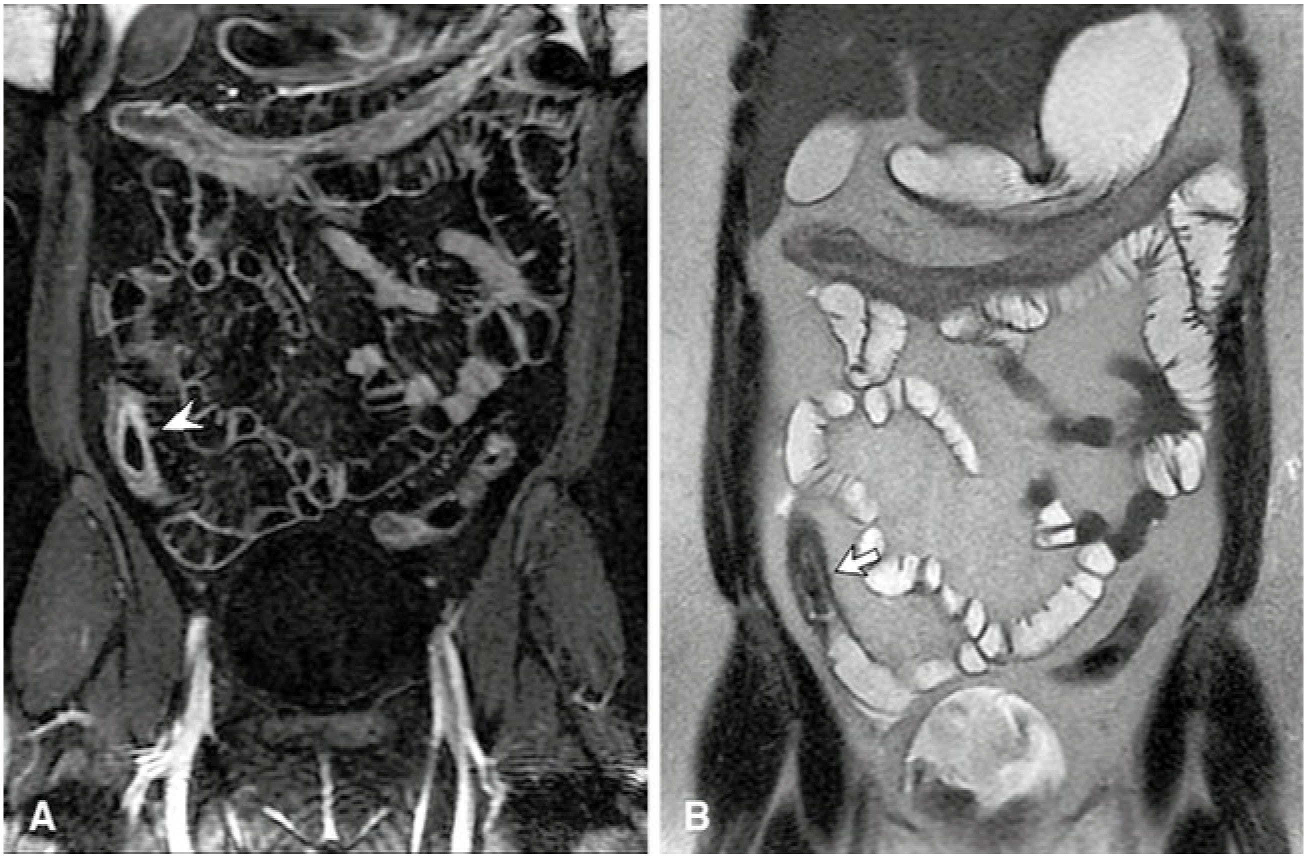

FIGURA 135-11 Doença de Crohn ativa na enterografia por RM.
A, Imagem coronária tridimensional com volume adquirido com pausa na respiração, ponderada em T1 com administração dinâmica de gadolínio e saturação de gordura mostra espessamento da parede e realce *(ponta da seta)* de um segmento anormal do íleo terminal. **B,** Imagem coronária bidimensional de fase única, ponderada em T2, mostra aumento do sinal nesta região *(seta)*, implicando edema e doença ativa.

Procedimentos de intervenção

As técnicas de ultrassonografia, a TC, a fluoroscopia e até a RM têm sido utilizadas para guiar uma grande variedade de procedimentos de radiologia intervencionista. A biópsia percutânea guiada por métodos de imagem, seja a punção aspirativa com agulha fina ou a biópsia com agulhas de corte, é um procedimento relativamente seguro que é comumente realizado para diagnóstico histológico e tem reduzido drasticamente a necessidade de biópsia cirúrgica aberta. Outros procedimentos não vasculares comuns que utilizam a orientação por imagem incluem drenagem de abscesso, intervenções biliares, gastrostomia e ablação de tumor. No caso de abscessos peridiverticular e periapendicular, a drenagem guiada por TC frequentemente pode simplificar a abordagem cirúrgica final e transformar uma cirurgia de emergência de alto risco em um procedimento eletivo seguro. Intervenções biliares incluem acesso trans-hepático a um sistema obstruído para a colocação de endopróteses ou drenagem externa, assim como para a colocação de um dreno de colecistostomia. A ablação percutânea de tumores guiada por TC ou ultrassom é uma técnica de rápido desenvolvimento, particularmente útil em candidatos com condições cirúrgicas ruins ou em conjunção com a ressecção cirúrgica de outras lesões. Vários métodos de ablação foram utilizados, incluindo radiofrequência, álcool, micro-ondas e crioablação.

A angiografia diagnóstica convencional tem sido amplamente substituída pelas técnicas não invasivas de TC e RM, mas a angiografia direta por cateter permanece um procedimento importante para direcionar várias terapias. Intervenções vasculares incluem angioplastia, colocação de endopróteses, embolização e trombólise. A colocação de TIPS (Capítulo 157) é um procedimento angiográfico comumente realizado em pacientes com hipertensão portal complicada pelo sangramento varicoso ou ascite intratável. A colocação de *stent* de TIPS cria uma comunicação de baixa pressão entre os sistemas venoso porta e hepático. A quimioembolização pode fornecer um tratamento paliativo para malignidades hepáticas avançadas, sejam elas primárias ou metastáticas.

Medicina nuclear (cintilografia com radionuclídeo)

Devido à emergência da PET/TC para avaliações oncológicas, a medicina nuclear está mais relevante agora do que em qualquer outro momento com relação às imagens abdominais. A PET/TC é uma ferramenta diagnóstica útil que associa imagens funcionais e anatômicas. As imagens da PET são úteis tanto para estadiamento inicial quanto para a avaliação de resposta à terapia para uma grande variedade de neoplasias malignas primárias, principalmente quando combinadas com a TC (Fig. 135-12). Atualmente, o uso clínico da PET habitualmente emprega F^{18}-fluordesoxiglicose, mas outros agentes emissores de pósitrons podem ser utilizados para objetivos específicos.

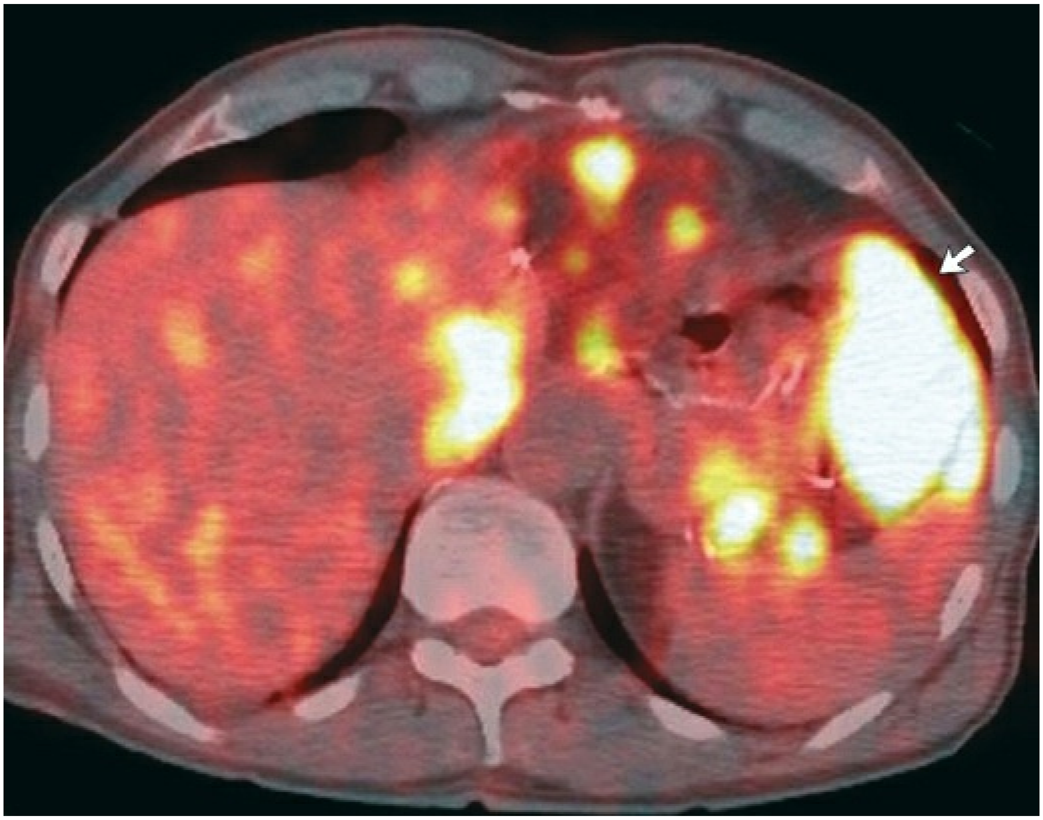

FIGURA 135-12 Tumor estromal gastrointestinal metastático (TEGM) em PET/TC mista. Imagem PET/TC transversal mista apresenta uma massa hipermetabólica dominante *(seta)* representando um TEGM gástrico. Vários focos hipermetabólicos hepáticos e peritoneais menores são consistentes com depósitos metastáticos. Observe a utilidade de combinar as informações funcionais da PET com a localização anatômica da TC.

Vários outros estudos de medicina nuclear são utilizados para avaliar doenças GI e hepatobiliares. A injeção de eritrócitos marcada com tecnécio-99m é um teste útil para sangramentos GI. As vantagens da realização deste procedimento como estudo de imagens inicial inclui a sua natureza não invasiva, alta sensibilidade para sangramento ativo e capacidade de escanear novamente o pacientes, horas mais tarde, sem a necessidade de repetir a injeção. As desvantagens incluem localização anatômica não muito boa e falta de capacidade terapêutica. O uso da cintilografia com eritrócitos marcados para o diagnóstico de hemangioma cavernoso hepático diminuiu significativamente graças aos avanços da TC e RM. A cintilografia hepatobiliar permanece útil em casos equivocados de colecistite, particularmente em doenças alitiásicas, e pode confirmar suspeita de extravasamento biliar. A cintilografia com In^{111}-octreotide marcado é valiosa para diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de tumores gastrointestinais neuroendócrinos, tais como tumores carcinoides e de ilhotas pancreáticas.

Leituras sugeridas

American College of Radiology, Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. ACR Appropriateness Criteria. http://www.acr.org/s_acr/sec.asp?CID=1207&DID=15048. *Abordagens de imagem recomendadas para diversas apresentações clínicas.*

Currie, G. M., Kiat, H., Wheat, J. M. Scintigraphic evaluation of acute lower gastrointestinal hemorrhage: current status and future directions. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45:92–99. *Análise.*

Mellinger, J. D., Bittner, J. G., 4th., Edwards, M. A., et al. Imaging of gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am*. 2011; 91:93–108. *Análise.*

Singh, J. P., Steward, M. J., Booth, T. C., et al. Evolução da imagem para perfuração abdominal. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010; 92:182–188. *Enfatiza o papel do CT.*

136

Endoscopia gastrointestinal

Pankaj Jay Pasricha

Importância e uso da endoscopia

Avanços tecnológicos nos exames radiológicos e endoscópicos transformaram a medicina nas últimas décadas. Com sua notável acessibilidade, o trato gastrointestinal beneficiou-se da abordagem endoscópica provavelmente mais do que qualquer outro sistema de órgãos. Em comparação com os exames radiológicos contrastados, as principais vantagens da endoscopia na avaliação de doenças do trato digestório são a visualização direta, resultando em uma avaliação mais precisa e sensível das lesões mucosas; a capacidade de obter espécimes de biópsia de lesões superficiais; e a capacidade de efetuar intervenções terapêuticas. Essas vantagens fazem com que a endoscopia seja o procedimento de escolha na maioria dos casos em que haja suspeita de lesões na mucosa. Por outro lado, a tomografia computadorizada (TC) e, ocasionalmente, a radiografia de contraste, podem ser indicadas quando houver suspeita de distorções intrínsecas ou extrínsecas da anatomia, por exemplo, volvo, intussuscepção, estenoses sutis ou alterações pós-cirúrgicas complicadas (Capítulo 135).

Instrumentos e procedimentos (tabela 136-1)

Endoscopia Luminal: Convencional e Sem Fio

A grande maioria dos procedimentos endoscópicos é de natureza intraluminal. O eixo endoscópico não só transporta os elementos ópticos para as imagens como também contém canais que possibilitam várias funções, como insuflação de ar, irrigação com água, sucção e passagem de dispositivos diagnósticos e terapêuticos.

Tabela 136-1

Procedimentos endoscópicos e aplicações gerais

PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS	APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS
ENDOSCOPIA LUMINAL	
Procedimentos comuns Esofagogastroduodenoscopia Colonoscopia Sigmoidoscopia flexível	Hemostasia Restauração luminal (dilatação, ablação, colocação de *stent*) Remoção da lesão (p. ex., polipectomia, ablação da mucosa) Fornecimento de acesso (gastrostomia endoscópica percutânea e jejunoscopia)
Procedimentos menos comuns Enteroscopia Endoscopia por cápsula	Fortalecimento da barreira (procedimentos antirrefluxo)
ESTUDO DE IMAGENS PANCREATOBILIAR	
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	Remoção da lesão (cálculo) Restauração luminal (dilatação, colocação de *stent*) Fornecimento de acesso (esfincterotomia) Drenagem (bile, pseudocisto pancreático)
ESTUDO DE IMAGENS TRANSLUMINAIS	
Ultrassonografia endoscópica	Bloqueio analgésico Transporte dos agentes terapêuticos (experimental)

Uma inovação relativamente recente foi a cápsula endoscópica, com uma cápsula plástica descartável que mede 11 mm por 26 mm e contém uma câmera com chip, bateria e transmissor de rádio que, sem fios, consegue enviar as imagens para um dispositivo que o paciente usa como um cinto. No final do procedimento, a informação é baixada para um computador e a cápsula passa com as fezes, sem machucar. Foram desenvolvidas variações deste instrumento para estudo de imagens esofágicas e colônicas, mas essas ainda não são recomendadas para uso clínico de rotina.

Estudos de Imagens Auxiliares de Órgãos: Colangiografia Retrógrada Endoscópica e Pancreatografia

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) utiliza um endoscópio de visão lateral que acessa a segunda parte do duodeno, onde um pequeno cateter é introduzido no ducto biliar ou pancreático para injetar o meio de contraste radiográfico sob monitoramento fluoroscópico. Pode-se conseguir canulação e imagens bem-sucedidas em até 95% dos casos. Em alguns casos, também pode ser introduzido no ducto de interesse um endoscópio de calibre fino (colangioscopia ou pancreaticoscopia) para visualizar diretamente a doença intraductal.

Estudo de Imagens Murais e Transmurais: Ultrassom Endoscópico

O transdutor ultrassônico na ponta de um endoscópio flexível ou uma sonda de

ultrassom inserida pelo canal de um endoscópio regular pode mostrar imagens de lesões na parede do trato digestório e adjacências. A ultrassonografia endoscópica (UE) pode direcionar a aspiração por agulha fina de forma mais precisa do que a ultrassonografia abdominal ou TC.

Complicações e preparo pré-endoscópico

A endoscopia diagnóstica normalmente é um procedimento bem-tolerado e notavelmente seguro. Pode ser realizada com sedação consciente, usando uma combinação de benzodiazepínicos e narcóticos ou com propofol, que oferece uma sedação mais rápida e profunda com rápida recuperação (Capítulo 440). Contudo, as complicações potenciais (Tabela 136-2) devem ser cuidadosamente explicadas para o paciente como parte do processo de consentimento informado. Em geral, testes sanguíneos de rotina, radiografias e eletrocardiogramas não são necessários antes da endoscopia, a menos que o histórico cuidadoso e o exame físico sugiram a possibilidade de problemas hematológicos, cardiovasculares, pulmonares ou das vias aéreas. As mulheres em idade reprodutiva devem ser questionadas quanto à possibilidade de gravidez e passar por um teste se tiverem dúvidas.

Tabela 136-2

Complicações da endoscopia

COMPLICAÇÕES DA ENDOSCOPIA	INCIDÊNCIA (%)	PROFILAXIA ESPECÍFICA
COMPLICAÇÕES GERAIS		
Complicações relacionadas principalmente à sedação (depressão respiratória e cardiovascular, aspiração)	0,6-0,7	Proteção das vias aéreas com sangramento gastrointestinal superior massivo Pré-procedimento de avaliação médica, monitoramento de intraprocedimento e pós-procedimento Consulta com anestesiologista para pacientes de alto risco
Perfuração	0,14-0,25 (colonoscopia) 0,1-0,3 (endoscopia superior)	Nenhuma (exceto com técnicas cuidadosas)
Sangramento	0,7-2,5 (polipectomia) 0,3 (endoscopia superior)	Avalie cuidadosamente os riscos e benefícios Descontinue ou reduza o uso de anticoagulantes antes de procedimentos de alto risco
Complicações infecciosas e bacteremia (endocardite, ascite bacteriana)	<0,1	Antibióticos para pacientes com risco de endocardite (pacientes com válvulas artificiais, derivações sistêmicas pulmonares, histórico de endocardite) com enxertos vasculares sintéticos e com ascite bacteriana (cirrótica)
Morte	0,2 (colonoscopia) 0,6 (endoscopia superior)	
COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À PROCEDIMENTOS ESPECIALIZADOS		
Pancreatite (CPRE)	3-20	Não muito bem-estabelecido; experimental
Colangite (CPRE)	0,1-2	Antibióticos pré-procedimento
Infecções de lesões (GEP)	3-4	Antibióticos pré-procedimento

CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; GEP = gastrostomia endoscópica percutânea

As endoscopias diagnósticas, incluindo as das biópsias da mucosa, são consideradas de baixo risco e não justificam a descontinuação do medicamento anticoagulante. Da mesma forma, aspirina ou outros agentes anti-inflamatórios não esteroides podem ter o uso continuado por pacientes que passam por colonoscopia. Em procedimentos eletivos e de alto risco, os agentes anticoagulantes e antiplaquetários podem ser descontinuados, consultando tanto o médico que os prescreveu quanto o gastroenterologista (Capítulo 439). Para os pacientes com sangramento agudo, deve-se considerar a terapia reversa ou reposição de plaquetas (Caps. 174 a 178).

A CPRE está associada com índice mais alto de complicações sérias e cerca de 1 a 5% dos pacientes desenvolvem pancreatite. Os fatores de risco incluem idade mais jovem, sexo feminino, disfunção subjacente do esfíncter de Oddi e histórico prévio de pancreatite. Apesar de uma variedade de estudos, nenhuma profilaxia farmacológica foi

inequivocamente bem-sucedida. Entretanto, a maioria dos especialistas coloca um *stent* pancreático de curta duração em casos de alto risco como medida de prevenção.

Indicações específicas

Quase todas as indicações para endoscopia gastrointestinal baseiam-se nos sintomas de apresentação do paciente (p. ex., disfagia, sangramento, diarreia). Em outras circunstâncias, há a necessidade de endoscopia para avaliar lesões específicas descobertas por outros métodos de imagem diagnósticos, por exemplo, úlcera gástrica ou pólipo colônico descobertos por enema opaco. Finalmente, com frequência, faz-se endoscopia de triagem em indivíduos assintomáticos, com base em seu risco para condições comumente ocorrentes e evitáveis, como câncer de cólon (veja adiante).

Está implícita na decisão de fazer a endoscopia a suposição de que esse procedimento terá algum peso na futura estratégia terapêutica. Ao avaliar os sintomas gastrointestinais, várias questões precisam ser tratadas pelo médico que está encaminhando o paciente e pelo endoscopista: quais pacientes precisam de endoscopia? Quando a endoscopia deve ser realizada? O que o endoscopista está procurando? Que tipo de terapia endoscópica (se for o caso) deve ser planejada?

Refluxo Gastroesofágico e Pirose (Caps. 140 e 141)

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um distúrbio extremamente comum na população geral. O fato de seu sintoma principal, a pirose, ser relativamente específico para esse estado, justifica uma abordagem terapêutica empírica, utilizando uma combinação de modificações no estilo de vida e medicamentos de venda livre, ou mesmo receitados. Portanto, a endoscopia não é necessária para estabelecer o diagnóstico de DRGE. De fato, uma endoscopia negativa não exclui o diagnóstico de DRGE, porque a sensibilidade geral da endoscopia em casos dessa doença é de apenas 70%. Se necessário, pode-se realizar uma manometria esofágica ambulatorial e monitoramento do pH para determinar o diagnóstico. Contudo, há diversas circunstâncias em que se deve considerar a endoscopia para pacientes com refluxo, inclusive com os denominados sinais de alerta associados, como disfagia, odinofagia, regurgitação, perda de peso, sangramento gastrointestinal ou vômito frequente (Fig. 136-1). Esses sintomas implicam desenvolvimento de uma complicação ligada à DRGE (esofagite erosiva, constrição ou adenocarcinoma) ou outro distúrbio simulando DRGE (câncer de esôfago ou lesão gastroduodenal, como, p. ex., câncer ou úlcera péptica). Outros candidatos à endoscopia são os pacientes com sintomas graves ou persistentes, ou frequentemente recorrentes, sugerindo esofagite significativa e, portanto, risco de complicações, como a estenose ou o esôfago de Barrett (metaplasia intestinal do epitélio esofágico).

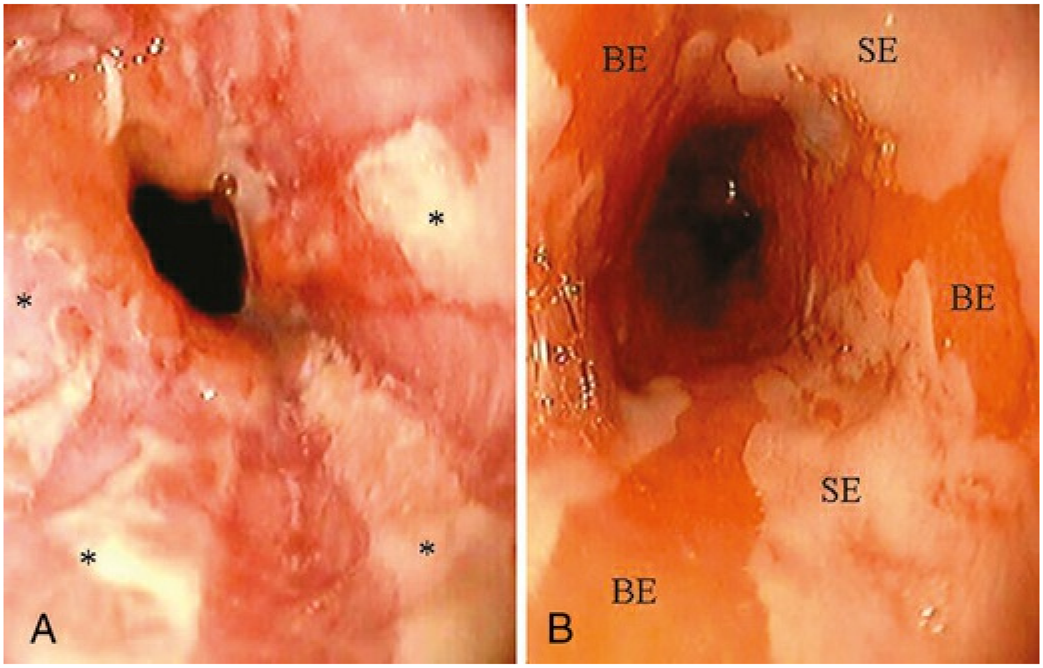

FIGURA 136-1 Esofagite de refluxo severa.
A, Eritema da mucosa e úlceras lineares com exsudados amarelos (*asteriscos*). **B,** Acredita-se que tais alterações eventualmente causem esôfago de Barrett, no qual o epitélio escamoso branco normal *(SE)* é substituído por epitélio colunar vermelho *(BE)*. Esses exemplos são de pacientes diferentes.

Se for descoberta uma extensão significativa do esôfago de Barrett, principalmente >3 cm (Fig. 136-1), a maioria dos especialistas recomenda endoscopia periódica de vigilância, pois nesses pacientes o risco de ocorrência de adenocarcinoma é maior. O controle do refluxo, tanto por vias farmacológicas quanto cirúrgicas, geralmente não leva à regressão do esôfago de Barrett já estabelecido (Capítulo 140). Além disso, as técnicas endoscópicas para reduzir o refluxo não resultaram em benefícios a longo prazo, apesar dos resultados iniciais promissores.

Para os pacientes em que o alto grau de displasia associado ao esôfago de Barrett apresenta sério risco de câncer, a ablação endoscópica ou ressecção oferece uma alternativa potencialmente curadora à esofagectomia cirúrgica.[1] A ablação pode ser feita por várias modalidades, incluindo radiofrequência, crioterapia, eletrocauterização, coagulação por plasma de argônio e terapia fotodinâmica. Uma alternativa para a ablação é a ressecção da mucosa endoscópica, que é uma ressecção em bloco da mucosa que permite uma análise patológica completa e minimiza o risco de novo crescimento do revestimento mucoso anormal.

Contrastando com o que ocorre na população geral, a presença de pirose em pacientes imunossuprimidos frequentemente indica infecção esofágica. As causas mais comuns em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são *Candida albicans*, citomegalovírus, herpes-vírus e úlceras esofágicas idiopáticas. Tendo em vista que a maioria dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida e esofagite tem candidíase, pode ser justificável um período empírico de uma a duas semanas de terapia antifúngica. Mas para os pacientes que não responderem a essa abordagem, quase sempre haverá necessidade de endoscopia e biópsia, para que possa ser instituída uma terapia mais específica.

Disfagia (Capítulo 140)

Frequentemente, a disfagia pode ser categorizada como orofaríngea, com base nos aspectos clínicos de regurgitação nasal, aspiração laríngea ou dificuldade de avançar o bolo alimentar além da boca. Comumente, esses sintomas estão associados a uma lesão no sistema nervoso central ou periférico. Embora frequentemente se faça endoscopia nesses pacientes, o procedimento de escolha é a videofluoroesofagografia (cinedeglutograma ou cine-esofagograma), por permitir uma avaliação quadro a quadro da rápida sequência de eventos envolvidos na transferência do bolo, da boca até o esôfago. São causas comuns de disfagia esofágica certos processos malignos e, também, benignos (estenose pépticas secundárias a refluxo, anéis de Schatzki) e distúrbios da motilidade do corpo do esôfago ou do esfíncter esofágico inferior. Considera-se obrigatório o exame endoscópico em todo paciente com disfagia esofágica. Contudo, o estudo contrastado do esôfago também pode ser útil; esse procedimento pode fornecer orientação para uma endoscopia previsivelmente difícil (p. ex., paciente com estenose complexa), sugerir distúrbio de motilidade e, ocasionalmente, detectar estenoses sutis que não são apreciadas pela endoscopia (geralmente, o diâmetro do endoscópio mede ≤10 mm, enquanto algumas estenoses sintomáticas podem ser consideravelmente mais amplas).

Há opções de tratamento endoscópico para muitas causas de disfagia esofágica. Tumores podem ser mecanicamente dilatados, submetidos à ablação por meios térmicos (cautério ou laser), ou tratados com próteses. A aplicação de endopróteses metálicas expansíveis se tornou o procedimento paliativo de escolha para a maioria dos pacientes com câncer esofágico sintomático. Lesões benignas do esôfago, como estenoses ou anéis, também podem ser dilatadas por endoscopia, habitualmente com excelentes resultados. Finalmente, alguns distúrbios da motilidade, por exemplo, acalasia, são endoscopicamente abordados de modo mais apropriado com o uso de balões dilatadores do esfíncter esofágico inferior ou, em alguns casos, com injeção local de toxina botulínica.

Dispepsia (Capítulo 139)

Dispepsia, que consiste na dor ou no desconforto crônico ou recorrente centrado na parte superior do abdome, é condição comum que pode ser causada por diversos distúrbios, incluindo úlcera péptica, esofagite de refluxo, colelitíase, dismotilidade gástrica e, raramente, câncer gástrico ou esofágico. Entretanto, até 60% dos pacientes com dispepsia crônica (>3 meses) pertencem à chamada categoria funcional, em que não existe explicação estrutural ou bioquímica para os sintomas. Embora a gastrite causada por *Helicobacter pylori* seja diagnosticada frequentemente nesses pacientes, não há evidências de uma relação de causa e efeito entre esses dois achados. Se algum exame diagnóstico for realizado, a endoscopia, em alguns casos com biópsias para detecção de *H. pylori*, é claramente o procedimento de escolha (Fig. 141-2, Capítulo 141), com uma precisão de cerca de 90% (em comparação com cerca de 65% para a radiografia de duplo contraste).

Como a dispepsia é uma condição recorrente e os pacientes que não respondem à terapia empírica quase sempre passam por endoscopia, muitos gastroenterologistas optam pela endoscopia no início, apenas pela garantia que o exame normal proporciona.

Sangramento Gastrointestinal Superior (Capítulo 137)

Doença ácido-péptica (úlceras, erosões e gastrite), sangramento varicoso e lacerações de Mallory-Weiss são responsáveis pela maioria de todos os casos de sangramento gastrointestinal superior. Outras lesões menos comuns, porém importantes, são angiomas, ectasia vascular gástrica (estômago em “melancia”) e a lesão de Dieulafoy (uma artéria superficial que erode através da mucosa do tubo digestório), que é mais rara. Finalmente, em casos ocasionais, cânceres do trato gastrointestinal superior estão associados a sangramento significativo. A endoscopia é obrigatória em todos os pacientes com sangramento gastrointestinal alto, e a rara exceção é o paciente terminal para o qual é improvável uma mudança de resultado. A endoscopia é capaz de detectar e localizar o ponto de sangramento em 95% dos casos, sendo nitidamente superior ao estudo radiológico contrastado (com precisão de apenas 75% a 80%). O aspecto endoscópico das lesões hemorrágicas pode, também, ajudar a prever o risco de ressangramento, facilitando, assim, a triagem e o processo terapêutico. Na maioria dos casos, o sangramento pode ser efetivamente controlado durante a própria endoscopia inicial. O risco de sangramento recorrente diminui, tendo como consequência menor permanência hospitalar, além de uma redução na necessidade de cirurgia.

Em geral, a endoscopia deve ser efetuada apenas depois de ter sido obtida uma estabilização adequada dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios. O papel da lavagem gástrica antes da endoscopia é controverso; alguns endoscopistas optam por essa prática, chegando mesmo a usar ocasionalmente uma sonda de grande calibre, enquanto outros evitam essa preparação por medo de produzir artefato. O momento da endoscopia subsequente depende de dois fatores: gravidade da hemorragia e condição de risco do paciente. Os pacientes com sangramento ativo, persistente ou grave (>3 unidades de sangue) necessitam de endoscopia urgentemente. Nesses pacientes, a endoscopia será melhor realizada na unidade de terapia intensiva, por haver risco específico de aspiração e porque talvez haja necessidade de entubação de emergência para proteção da via respiratória e ventilação. Pacientes com sangramento mais lento ou inativo podem ser avaliados por endoscopia de modo “semieletivo” (comumente dentro de 12 a 20 horas), mas pode-se justificar uma endoscopia precoce mesmo naqueles pacientes estáveis (talvez na própria unidade de emergência), para possibilitar uma triagem mais confiável e a utilização mais eficiente dos recursos.

Pode-se controlar eficazmente grande número dos sangramentos provenientes de lesões gastrointestinais por meio da endoscopia. Para determinar a necessidade de terapia endoscópica, o endoscopista considera fatores como idade (pacientes mais velhos apresentam maior risco de ressangramento), gravidade da hemorragia inicial (que está diretamente correlacionada com o risco de ressangramento) e a aparência da lesão. Vasos hemorrágicos não varicosos podem ser tratados por diversos métodos, incluindo injeções

de várias substâncias (epinefrina, solução salina, esclerosantes), coagulação térmica (laser ou eletrocautério), ou por métodos mecânicos (aplicação de clipes metálicos). Nos Estados Unidos, a abordagem mais popular da úlcera péptica hemorrágica é uma combinação de injeção com epinefrina diluída e eletrocoagulação. A hemostasia inicial pode ser obtida em 90% ou mais dos casos; o ressangramento, que pode recidivar em até 20% dos casos, responde a um segundo procedimento endoscópico em cerca de metade dos casos. Comumente, pacientes que continuam a sangrar (tipicamente pacientes com grandes úlceras na parede posterior do bulbo duodenal) são tratados por angiografia (com embolização do vaso hemorrágico) ou cirurgia.

O sangramento varicoso também pode ser tratado por via endoscópica com eficácia, apresentando percentual de sucesso semelhante ao das úlceras hemorrágicas (Fig. 136-2) (Capítulo 156). A hemostasia é obtida por ligadura elástica (Fig. 136-3), escleroterapia, ou uma combinação das duas técnicas. Cada vez mais, pacientes que não respondem ao tratamento endoscópico são considerados candidatos para uma derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS); raramente, faz-se a tradicional cirurgia de derivação para tratar varizes hemorrágicas. Mesmo nos casos em que foi bem-sucedida a hemostasia endoscópica inicial, a prevenção a longo prazo do ressangramento torna necessário inserir um programa de sessões endoscópicas até que a obliteração da variz seja completa. Nesse cenário, a abordagem preferida é a ligadura elástica, por estar associada a menos efeitos colaterais. Em pacientes cujas grandes varizes esofagianas nunca sangraram, os β-bloqueadores são considerados como tratamento de primeira linha, mas a ligadura elástica endoscópica pode ser útil em pacientes selecionados.

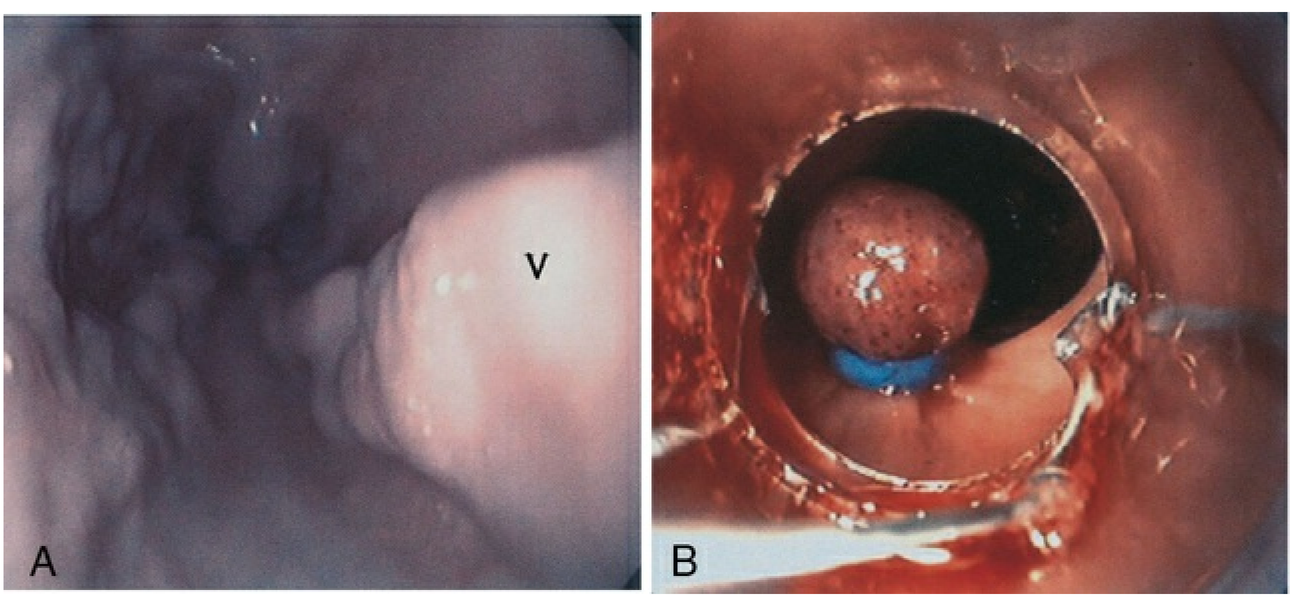

FIGURA 136-2 Varizes esofagianas.
A, Visualização endoscópica das varizes esofagianas na parede do esôfago (V). **B,** As varizes que foram endoscopicamente ligadas com um elástico.

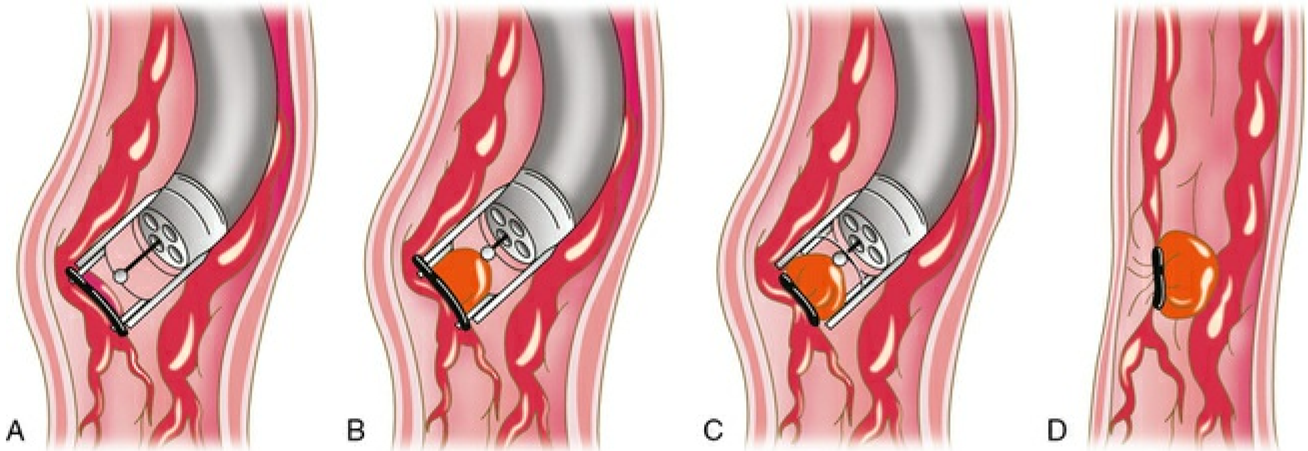

FIGURA 136-3 Técnica de ligação de varizes esofagianas.
A, O endoscópio, com um dispositivo de ligadura conectado, é colocado em contato com uma variz bem acima da junção gastroesofágica. **B,** Aplica-se a sucção levando a mucosa que contém a variz para o espaço morto criado no final do endoscópio pelo dispositivo de ligadura. **C,** O fio é puxado, liberando o elástico em torno do tecido aspirado. **D,** Ligadura completa.

Sangramento Gastrointestinal Inferior Agudo (Capítulo 137)

A causa mais comum de sangramento gastrointestinal inferior agudo é a angiodisplasia, seguida por diverticulose, neoplasias e colite. Em cerca de 10% dos pacientes que apresentam hematoquezia, o evento responsável pode ser uma lesão do intestino delgado. Contrastando com o que ocorre no sangramento gastrointestinal superior, não existe um único melhor exame para o sangramento gastrointestinal inferior agudo. Em pacientes jovens (< 40 anos) com pequeno sangramento, fatores que são altamente sugestivos de origem anorretal (p. ex., sangue na superfície das fezes ou no papel higiênico) podem justificar apenas a realização de uma retossigmoidoscopia flexível. Por outro lado, em pacientes que se apresentam com comprometimento hemodinâmico, inicialmente pode haver necessidade de uma endoscopia alta para excluir a possibilidade de lesão no trato gastrointestinal superior (tipicamente pós-pilórico) que está sangrando tão ativamente a ponto de se evidenciar como hematoquezia. Tradicionalmente, os gastroenterologistas recomendam colonoscopia depois que o sangramento diminuiu ou desapareceu, e depois de ter sido feito um preparo intestinal adequado. Entretanto, uma desvantagem em retardar a colonoscopia é que, quando se observa alguma lesão patológica, como uma malformação arteriovenosa (Fig. 136-4) ou diverticulose, pode ser impossível responsabilizar com segurança a lesão como o local do sangramento (nessa situação, passa a ser particularmente importante a complementação da informação por radiografia ou cintilografia). Assim, alguns especialistas recomendam exame endoscópico de urgência com pouco ou nenhum preparo para hemorragias gastrointestinais inferiores agudas, tendo sido comunicados percentuais de sucesso. Entretanto, tais recomendações não foram universalmente aceitas e permanecem difíceis de ser implementadas logisticamente na maioria dos hospitais.

FIGURA 136-4 Telangiectasia da mucosa (malformação arteriovenosa) no cólon. O paciente tinha hematoquezia. A lesão foi cauterizada endoscopicamente.

Não é incomum que o sangramento gastrointestinal se desenvolva ou seja descoberto em pacientes hospitalizados que sofreram um infarto do miocárdio recente. Em muitos casos, o sangramento é de natureza microscópica, e uma avaliação endoscópica pode ser adiada até que o paciente tenha-se recuperado completamente do evento cardíaco. Em outros casos, entretanto, o sangramento é mais significativo e seus riscos ultrapassam os potenciais efeitos adversos da intervenção endoscópica. Em pacientes com infarto do miocárdio recente, a endoscopia alta e a colonoscopia estão associadas a um alto risco de complicações cardiovasculares, mas estas são normalmente transitórias e pequenas.

Sangramento Gastrointestinal Oculto ou Anemia por Deficiência de Ferro (Capítulo 137)

Comumente, a perda de sangue fecal normal é inferior a 2 a 3 mL/dia. Quase sempre os testes rotineiros para sangue oculto fecal detectam apenas perdas de sangue de 10 mL/dia ou mais. Portanto, mesmo se o resultado do teste for negativo, pacientes com anemia ferropriva e sem outra origem evidente de perda de sangue sempre devem passar por uma agressiva avaliação gastrointestinal, que, na maioria dos casos, descobrirá uma lesão gastrointestinal. Embora muitas vezes as lesões causadoras de sangramento gastrointestinal evidente também possam causar perda de sangue oculto, de modo geral jamais se deve atribuir o sangramento oculto a uma diverticulose ou a hemorroidas. Na avaliação da perda de sangue oculto ou da anemia ferropriva, a endoscopia é sempre preferível aos estudos radiográficos, devido à sua capacidade de detectar lesões planas, principalmente malformações vasculares, que podem ser observadas em 6% ou mais dos pacientes. Se os achados tanto da endoscopia superior quanto da inferior forem normais, o próximo teste é a endoscopia por cápsula, que pode ser útil na detecção de lesões do intestino grosso, como erosões, tumores e angiomas. Embora seja relativamente contraindicada em pacientes com suspeita de estreitamento ou estenose no intestino delgado, a endoscopia por cápsula tornou-se o procedimento diagnóstico de escolha em

pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro (com achados normais nas endoscopias superiores e inferiores) e quando há suspeitas de lesões na mucosa do intestino delgado. Os achados da endoscopia por cápsula podem determinar a consideração de enteroscopia (usando endoscópios de balão único ou duplo), que podem teoricamente acessar todo o intestino delgado e possibilitar a realização de biópsia e/ou terapia das lesões suspeitas.

Neoplasias Colorretais (Capítulo 199)

A colonoscopia é o exame mais acurado para confirmar suspeita de lesão tumoral do intestino grosso ou cólon com base em achados clínicos ou radiológicos. Contudo, o maior impacto da endoscopia na neoplasia colorretal pode se dar na área da triagem e prevenção. Em casos de câncer colorretal, a sequência de progressão de adenoma até carcinoma proporciona uma oportunidade relativamente única de profilaxia. Assim, se programas de triagem puderem identificar pacientes com pólipos, e se esses pólipos forem removidos, poderá ser feita prevenção do câncer em grande escala. Existem várias técnicas para uma polipectomia segura e efetiva, dependendo do tamanho, da presença de pedículo e da localização (Fig. 136-5). Atualmente, recomenda-se a colonoscopia para a triagem de pacientes com risco médio, ou seja, qualquer um com idade superior a 50 anos. Os pólipos adenomatosos precisam ser removidos e os pacientes devem, então, entrar em um programa de monitoramento com colonoscopias de acompanhamento a cada três a dez anos, dependendo da natureza e da quantidade de lesões iniciais. Os pacientes sem pólipos geralmente não necessitam de colonoscopias de acompanhamento em frequência inferior a dez anos.

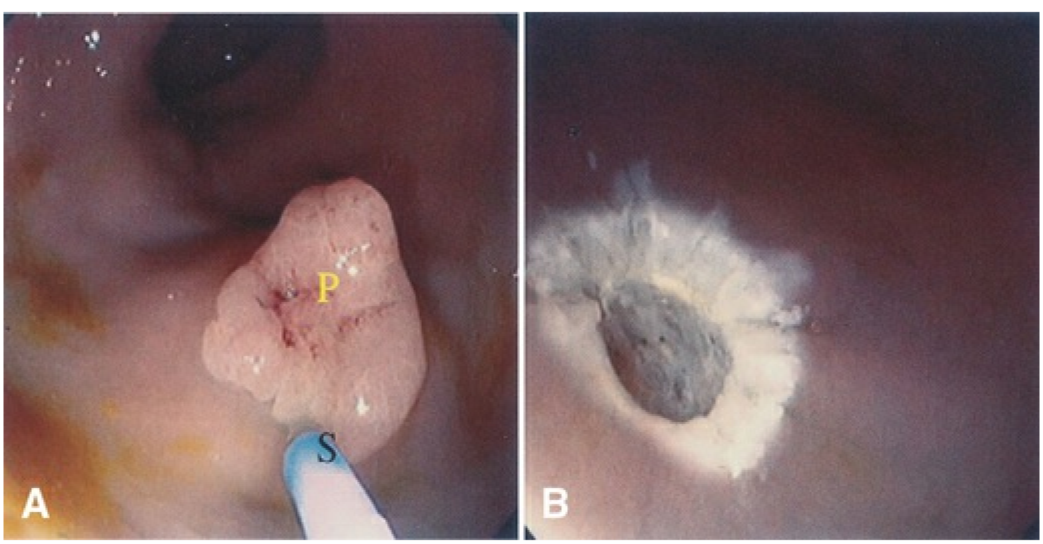

FIGURA 136-5 Polipectomia endoscópica.
A, Uma alça *(S)* foi passada pelo endoscópio e posicionada em torno de pólipo *(P)*. **B,** Foi feita uma cauterização e o pólipo foi guilhotinado, deixando para trás um defeito limpo da mucosa.

Há necessidade de estratégias de triagem mais agressivas para pacientes considerados de alto risco para câncer colorretal, incluindo pacientes com síndromes hereditárias bem-definidas, e também para aqueles que têm parente de primeiro grau com histórico de

câncer colorretal. Além disso, pacientes com colite ulcerativa (Capítulo 143) de longa duração (> 8 anos) afetando todo o cólon estão em maior risco de desenvolver câncer de cólon, cerca de 0,5% a 3% depois de 20 anos. Portanto, é recomendável uma vigilância colonoscópica periódica (a cada um a dois anos, com biópsias) para pacientes com doença de longa duração (oito anos com pancolite, 12 a 15 anos com colite do lado esquerdo); a descoberta de displasia ou câncer é indicação para colectomia.

A "colonoscopia virtual" (Capítulo 135), que envolve a construção digital de uma visualização endoluminal do cólon com dados baseados na TC abdominal, está rapidamente se tornando uma alternativa viável para a colonoscopia, principalmente em pacientes com insucesso em tentativas endoscópicas anteriores ou cuja colonoscopia é um procedimento de alto risco. Técnicas de triagem alternativas, incluindo dispositivos que podem ser usados por profissionais que não são médicos, mapeados eletronicamente, e instrumentos direcionados, ou mesmo dispositivos auto-operados, estão atualmente passando por estudos clínicos.

Diarreia Crônica (Capítulo 142)

A endoscopia pode ser um meio auxiliar valioso na avaliação de pacientes com diarreia persistente. Frequentemente, o momento da realização da endoscopia nesses pacientes depende dos aspectos clínicos da enfermidade. Pacientes com diarreia sanguinolenta devem ter uma endoscopia inferior como parte da sua avaliação inicial para pesquisa de doença intestinal inflamatória (Capítulo 143). Na maioria dos pacientes com diarreia crônica, é frequente a realização da endoscopia quando os resultados dos exames preliminares de rotina não permitem um diagnóstico específico. Pode-se utilizar endoscopia superior ou inferior, dependendo da apresentação clínica. Assim, o paciente com suspeita de ter uma síndrome de má absorção pode requerer uma endoscopia alta com biópsias de jejuno ou duodeno para pesquisa de espru celíaco ou de lesões mais raras, como linfoma ou doença de Whipple (em muitos casos, a biópsia endoscópica substituiu as biópsias intestinais às cegas para essas doenças). Por outro lado, pacientes nos quais se suspeita de causa secretória para a diarreia devem ser submetidos à colonoscopia com biópsias, em busca de doença intestinal inflamatória evidente ou de variantes mais sutis, como colite microscópica ou linfocítica; nesses casos, o diagnóstico depende de um exame cuidadoso dos espécimes de biópsia.

A abordagem endoscópica à diarreia em pacientes imunocomprometidos, por exemplo, naqueles com infecção por HIV, é orientada pelo grau de imunossupressão e pela necessidade de descobrir infecções tratáveis. Quando os exames fecais de rotina são negativos, pacientes com contagens de CD4 inferiores a 100/mm^3 devem passar por avaliação endoscópica para detectar patógenos como citomegalovírus (CMV), complexo de *Mycobacterium avium* e microsporidiose. Fezes pouco volumosas acompanhadas de tenesmo sugerem proctocolite; nesses casos, habitualmente, basta uma sigmoidoscopia (e não uma colonoscopia completa) com biópsias. Em pacientes com sintomas gastrointestinais superiores (diarreia de grande volume, timpanismo e dispepsia), inicialmente pode ser tentada uma endoscopia alta com biópsia.

Outras Indicações

A endoscopia alta proporcionou um meio relativamente rápido e não invasivo para remoção de corpos estranhos acidental ou deliberadamente ingeridos. Mas o momento de realização da endoscopia é crítico para a remoção, porque comumente os objetos, ao chegarem ao intestino delgado, ficam fora do campo de recuperação endoscópica. Qualquer corpo estranho sintomático deve ser removido, do mesmo modo que objetos potencialmente perigosos, como pilhas ou objetos cortantes ou pontiagudos. Em geral, é improvável que objetos com mais de 2,5 cm de largura e 13 cm de comprimento prossigam além do estômago; por isso, devem ser removidos. Ocasionalmente, pacientes com alimento impactado no esôfago necessitam de remoção endoscópica (Fig. 136-6). Quase sempre essa condição indica problema funcional ou estrutural subjacente (Capítulo 140), devendo motivar uma avaliação diagnóstica completa, depois de resolvido o problema agudo.

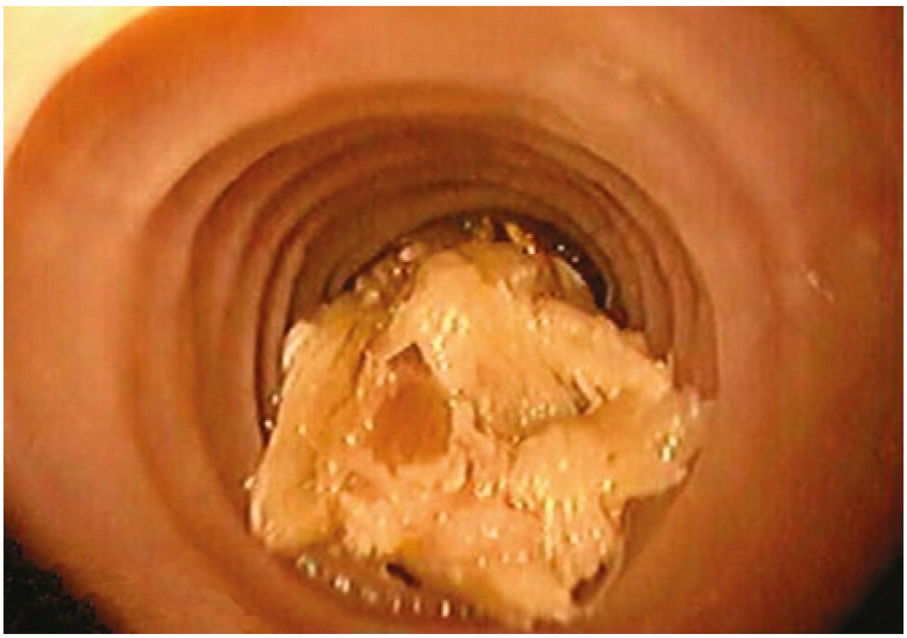

FIGURA 136-6 Bolo alimentar impactado em um jovem paciente do sexo masculino que foi diagnosticado com esôfago anelado durante a endoscopia.
Esta apresentação é característica e pode tanto ser congênita quanto adquirida de forma secundária à esofagite eosinofílica ou induzida por refluxo.

Devido à correlação relativamente pequena entre lesões orofaríngeas e lesões viscerais mais distais, é comum recomendar-se urgência na endoscopia alta em pacientes com ingestão de substâncias corrosivas (Capítulo 110). Com a instituição de monitoração e tratamento apropriados, a endoscopia permite a divisão dos pacientes em grupos de alto ou baixo risco para complicações. Entre as inúmeras causas de náusea e vômito, algumas, como lesões mucosas ou doença de refluxo não suspeitada, são acessíveis ao diagnóstico endoscópico.

Atualmente, obstruções malignas do lúmen gastrointestinal, no nível do esôfago (Fig. 136-7), piloro ou duodeno e cólon, podem ser tratadas paliativamente com segurança e eficácia por endoscopia, usando-se *stents* metálicos expansíveis e evitando-se

cirurgia nesses pacientes. A colonoscopia também tem utilidade em pacientes com dilatação colônica pseudo-obstrutiva (não obstrutiva) ou síndrome de Ogilvie (Capítulo 138); nesses pacientes, há o risco de ruptura de cólon em diâmetros acima de 9 a 12 cm, e frequentemente há necessidade de descompressão colonoscópica, como prática de emergência em alguns casos.

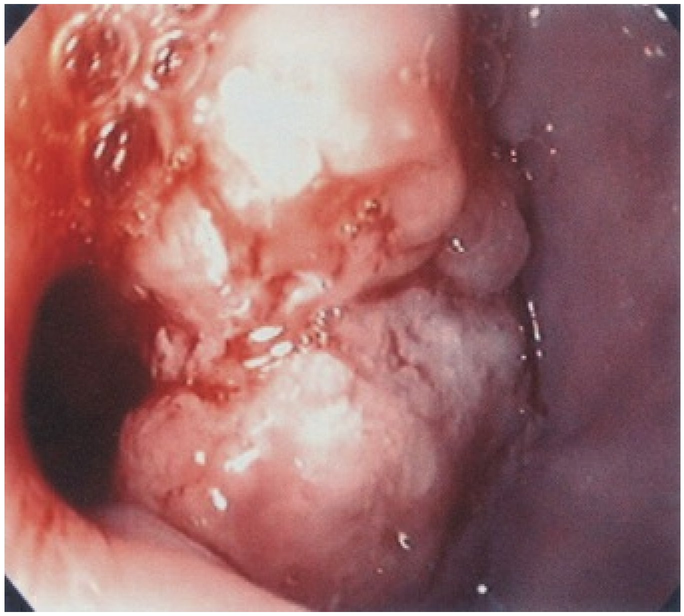

FIGURA 136-7 Grande massa maligna na junção gastroesofágica, conforme ilustra a endoscopia.

Um importante avanço na alimentação enteral foi a introdução da gastrostomia endoscópica percutânea (GEP), um procedimento endoscópico relativamente rápido, simples e seguro, que virtualmente eliminou a aplicação cirúrgica de tubos gástricos. Uma variação de GEP é a jejunostomia endoscópica percutânea (JEP), em que um tubo longo é introduzido pelo tubo gástrico, ultrapassando o piloro e chegando ao jejuno. A JEP não impede a aspiração, mas é eficaz em pacientes com deficiência significativa de esvaziamento gástrico. Mas é bastante comum a ocorrência de migração retrógrada do tubo em pacientes tratados com JEP, o que pode exigir frequente reposição do dispositivo. A indicação mais comum para esses procedimentos é a necessidade de nutrição contínua em pacientes com comprometimento neurológico da deglutição ou com cânceres da cabeça e do pescoço. Pacientes com expectativa de vida muito curta não são candidatos apropriados para GEP, podendo ser tratados por sondas nasoenterais. Além disso, apesar do seu apelo intuitivo, existe pouca ou nenhuma evidência de que a alimentação pela GEP altere o desfecho clínico ou nutricional ou melhore significativamente a qualidade de vida.

Endoscopia pancreatobiliar

Suspeita de Patologia Biliar (Caps. 148 e 158)

A abordagem diagnóstica a pacientes com colestase tem início com a tentativa de diferenciar causas obstrutivas de hepatocelulares. As causas mais comuns de icterícia

obstrutiva são cálculos no ducto biliar comum e tumores dos ductos pancreáticos e biliares. Métodos de imagem convencional menos invasivos com ultrassonografia, TC, ou ressonância magnética (RM) demonstram dilatação dos ductos biliares e lesões tumorais, mas essas técnicas não são muito sensíveis ou específicas para detecção ou delineamento de patologia do ducto biliar comum distal e do pâncreas, duas regiões onde se localiza a maioria das lesões obstrutivas. Além disso, algumas doenças biliares, por exemplo, colangite esclerosante, não resultam em ductos dilatados, mas têm aspecto característico na colangiografia. Finalmente, a possibilidade de usar instrumentos como escovas citológicas e pinças de biópsia durante a colangiografia significa auxílio adicional no diagnóstico das lesões biliares. Em mãos experientes, técnicas colangiográficas endoscópicas e percutâneas estão associadas a grande percentual de sucesso, mas a abordagem endoscópica permite a visualização da região ampular e a realização da esfincterotomia, e também evita o pequeno risco de vazamento biliar associado à punção da cápsula hepática.

Nos últimos anos, a colangiopancreatografia com ressonância magnética (CPRM), uma técnica de reconstrução digital baseada em um *scan* abdominal por RM, se popularizou como modalidade de imageamento para o sistema pancreatobiliar, com sensibilidade e especificidade excelentes. Devido à sua relativa segurança, atualmente muitos especialistas defendem este procedimento para triagem de pacientes com baixa probabilidade de doença. Nos pacientes com probabilidade mais alta, CPRE é, ainda, o procedimento de escolha, em função de suas opções terapêuticas.

Dos aproximadamente 600 mil pacientes submetidos à colecistectomia nos Estados Unidos, 5% a 10% podem apresentar-se com cálculos no ducto biliar antes ou depois da cirurgia. A remoção endoscópica de cálculos é bem-sucedida em 90% ou mais desses casos, e comumente há necessidade de uma esfincterectomia (Fig. 136-8). O esfíncter de Oddi é uma faixa de tecido muscular que circunda o ducto biliar comum distal e o ducto pancreático na região da ampola de Vater; a secção desse músculo, ou esfincterectomia, é uma das vigas mestras do tratamento biliar endoscópico, sendo efetuada com a ajuda de um instrumento especial chamado papilótomo ou esfincterótomo. Com frequência, esse procedimento é suficiente para o tratamento de pequenos cálculos nos ductos biliares, mas em cálculos maiores podem ser necessários outros procedimentos, como litotripsia mecânica, eletro-hidráulica ou a laser, que podem ser realizados endoscopicamente. Além disso, a esfincterectomia pode ser curativa para pacientes com estenose papilar ou espasmo muscular (chamado de disfunção do esfíncter de Oddi). Finalmente, ao alargar o acesso ao ducto biliar, a esfincterectomia facilita a passagem de *stents* e outros dispositivos para o interior do ducto biliar. A esfincterectomia representa um pequeno risco adicional de sangramento, mas a morbidade decorrente desse procedimento é cerca de um terço da morbidade da exploração cirúrgica.

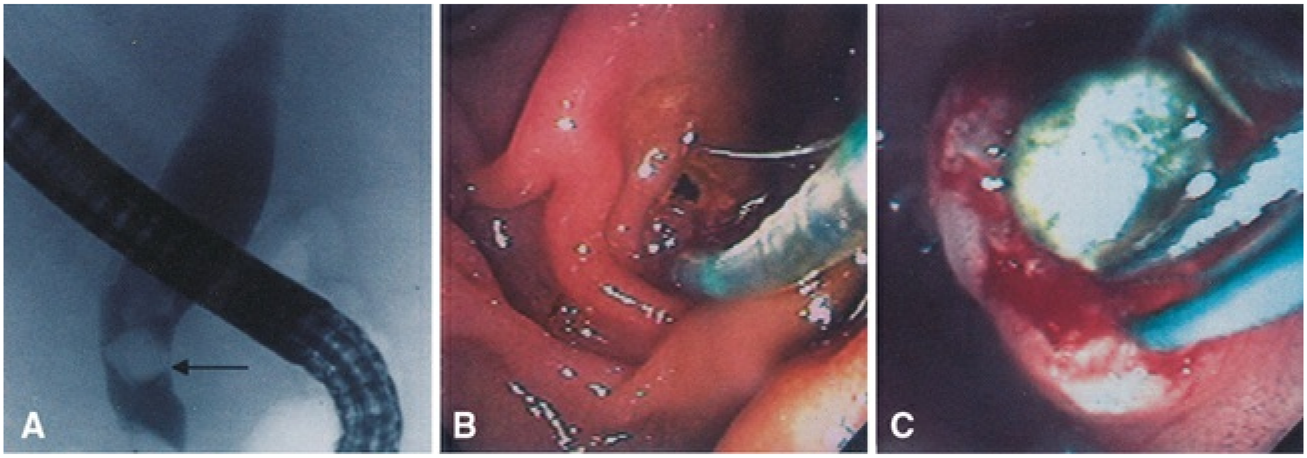

FIGURA 136-8 Esfincterotomia biliar e remoção do cálculo do ducto biliar. **A**, Imagem da colangiografia retrógrada endoscópica mostrando os cálculos (*seta*) no ducto biliar comum distal. **B,** Imagem endoscópica da esfincterotomia no ducto biliar, com o fio cortando a cobertura da ampola (esfíncter). **C,** Remoção do cálculo do ducto biliar por uma cesta passada endoscopicamente.

A terapia endoscópica também revolucionou a abordagem paliativa à obstrução biliar maligna. A técnica, que implica colocação de *stents* transtumorais, é superior às técnicas radiológicas e cirúrgicas. *Stents* plásticos são a viga mestra do tratamento, mas *stents* metálicos duram mais, sendo, talvez, preferidos em pacientes com expectativas de vida mais longas.

Neoplasias Pancreáticas

É provável que a USE seja, isoladamente, o melhor exame para diagnóstico de tumores pancreáticos (Capítulo 201), principalmente as variedades endócrinas pequenas, com sensibilidades que se aproximam dos 95% (Fig. 136-9). A USE é também o procedimento de escolha para o estudo de imagens de lesões da submucosa e outras lesões da parede do trato gastrointestinal (precisão geral de 65% a 70%), e também para estadiamento de diversos tumores gastrointestinais (precisão geral de 90% ou mais), principalmente câncer esofágico e pancreático.

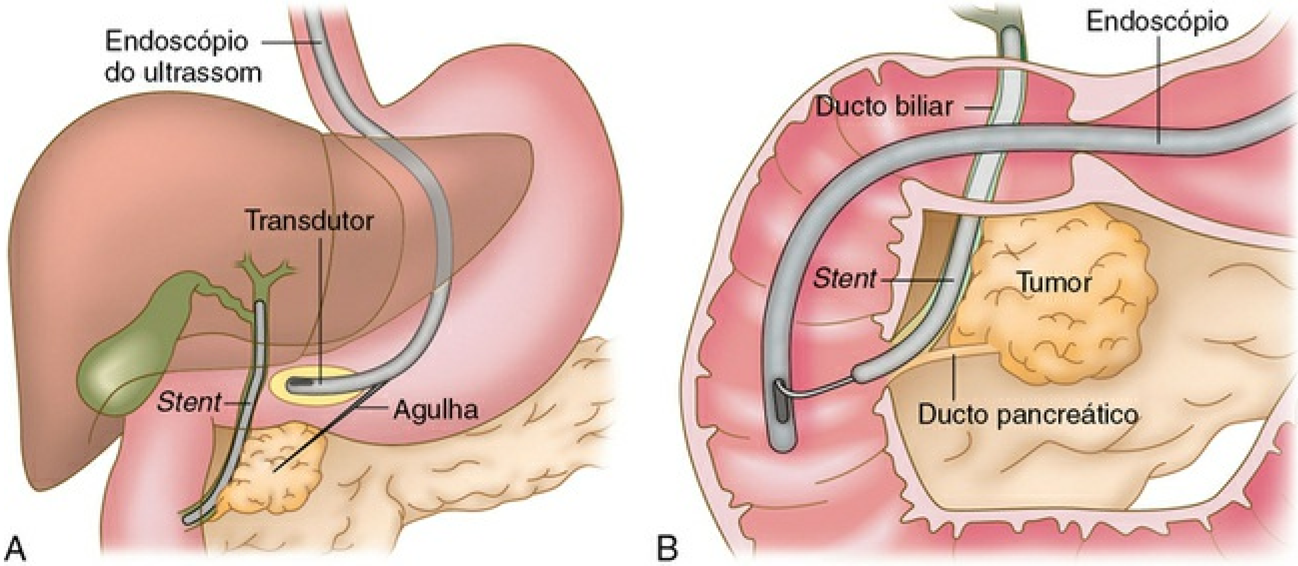

FIGURA 136-9 Diagrama da biópsia de massa pancreática e colocação de *stent*. A biópsia foi guiada por ultrassonografia endoscópica (**A**) e a colocação do *stent* em uma estenose maligna do ducto biliar foi realizada através da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (**B**). (De Brugge WR, Van Dam J. Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med*. 1999;341:1808-1816. Copyright 1999 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A neurólise do plexo celíaco orientada pela USE parece ser eficaz no tratamento da dor em pacientes com câncer pancreático, embora não funcione tão bem em pacientes com pancreatite crônica.

Patologia Pancreática não Maligna (Capítulo 146)

A CPRE é indicada para pacientes com pancreatite aguda ou recorrente sem quaisquer fatores de risco óbvios no histórico ou na avaliação laboratorial de rotina. Com o estudo de imagens do ducto pancreático, é possível delinear anormalidades anatômicas que podem ser responsáveis pela pancreatite, como variantes congênitas (pâncreas *divisium*, pâncreas anular), tumores intraductais, ou disfunção do esfíncter de Oddi. Nesses casos, a bile pode ser coletada do ducto biliar para exame microscópico em busca de cristais (a chamada microlitíase), que podem resultar em pancreatite em alguns pacientes, mesmo na ausência de cálculos macroscópicos. Em pacientes com pancreatite crônica, que mais frequentemente se deve à excessiva ingestão de bebidas alcoólicas, a pancreatografia pode confirmar o diagnóstico, proporcionar informação útil sobre a gravidade da doença e identificar lesões ductais que podem responder à terapia por endoscopia ou cirurgia. Em casos mais leves, a coleta e a análise do suco pancreático em seguida à estimulação com secretina podem ser procedimentos úteis no estabelecimento do comprometimento exócrino e, portanto, na confirmação de lesão pancreática crônica.

CPRE também pode ser válida para alguns pacientes com pancreatite aguda causada por cálculos biliares obstrutivos. Pacientes com pancreatite biliar grave podem se beneficiar da CPRE urgente no início de seu processo, com a intenção de detectar e remover cálculos do ducto biliar comum. Analogamente, pacientes com pancreatite aguda latente que não parecem estar melhorando satisfatoriamente com o tratamento conservador podem necessitar de CPRE para identificar e tratar qualquer lesão obstrutiva no ducto biliar distal ou pancreático.

A endoscopia terapêutica para patologia pancreática ainda se encontra em evolução. A liberação da obstrução ductal (p. ex., através da remoção endoscópica dos cálculos pancreáticos ou dilatação da estenose) pode oferecer alívio da dor a curto e médio prazo em alguns pacientes com pancreatite crônica, embora provavelmente não seja tão eficaz quanto a cirurgia a longo prazo.[2] A drenagem endoscópica do pseudocisto através de uma variedade de técnicas é bem viável, com resultados que podem ser comparados aos das técnicas cirúrgicas ou radiológicas. Frequentemente, pacientes com rupturas ductais (como ascite pancreática) podem ser tratados pela aplicação endoscópica de um *stent*. A papilotomia pancreática também pode ser útil para casos selecionados de pancreatite recorrente, como pacientes com pâncreas *divisium*. Embora a capacidade de abordar essas difíceis entidades clínicas pelas técnicas endoscópicas, relativamente menos invasivas, represente um feito extraordinário, o tratamento das doenças pancreáticas permanece uma abordagem multidisciplinar com importante e, em alguns casos, dominante papel por cirurgiões e radiologistas intervencionistas.

Técnicas em evolução e direções futuras

Inovações promissoras incluem tomografia de coerência óptica endoscópica, diferentes formas de espectroscopia e microscopia confocal (Fig. 136-10). Essas técnicas e uma variedade das tão famosas técnicas de biópsias ópticas proporcionam imagens microscópicas de células na superfície, assim como em camadas mais profundas; desta forma, proporcionam histologia virtual em tempo real. Além disso, com a utilização de sondas específicas, é possível visualizar a função, bem como a forma (E-Fig. 136-1). Inovações na terapia endoscópica incluem a cirurgia endoscópica transluminal por orifícios naturais (NOTES), através da qual o endoscopista ou cirurgião introduz um endoscópio por um orifício natural (boca, vagina, canal anal), atravessa a parede da víscera e acessa a cavidade peritoneal para realizar os procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

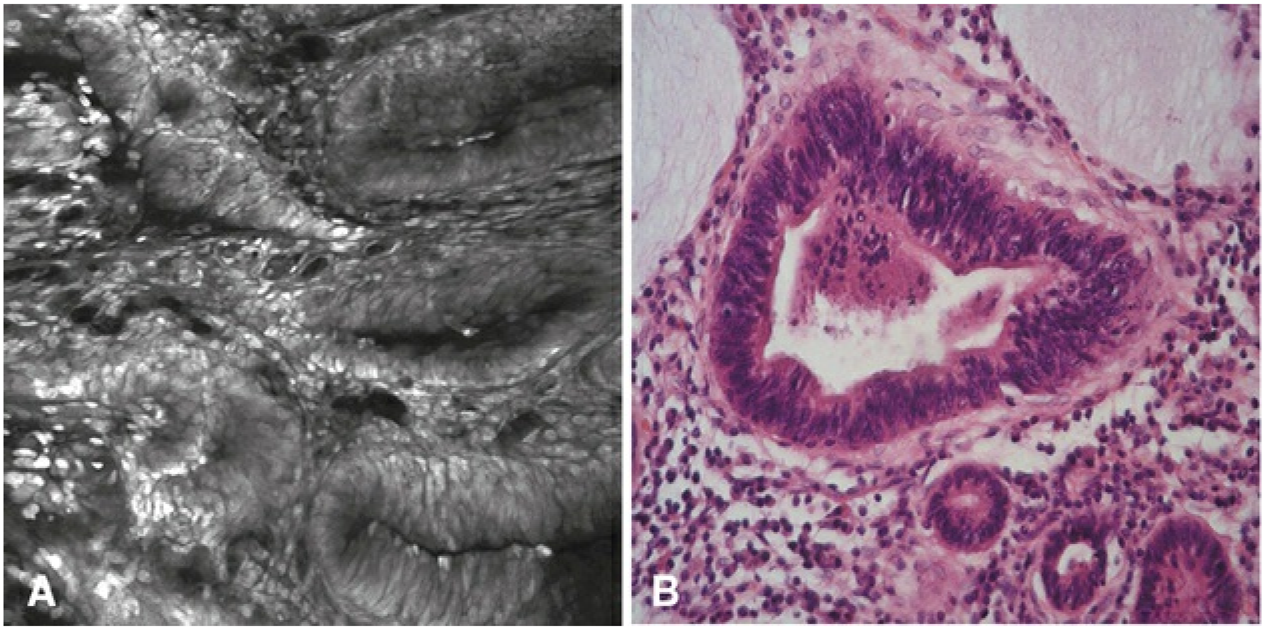

FIGURA 136-10 Neoplasia intraepitelial de alto grau.
A, Microscopia confocal mostra neoplasia intraepitelial de alto grau de um pólipo colorretal durante a endoscopia. Foi utilizada acriflavina como agente de contraste (0,02%), destacando a arquitetura celular e nuclear. **B,** Ilustração histopatológica do mesmo pólipo (Cortesia de Dr. Ralph Kiesselich, University of Mainz).

Grau A

1. Shaheen, N. J., Sharma, P., Overholt, B. F., et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009; 360:2277–2288.
2. Cahen, D. L., Gouma, D. J., Nio, Y., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007; 356:676–684.

Leituras sugeridas

ASGE, A. S.G. E., Kaul, V., Adler, D. G., Conway, J. D., et al. Interventional EUS. *Gastointest Endosc*. 2010; 72:1–4. *Diretrizes de consenso.*

The DAVE (Digital Atlas of Video Education) Project. www.daveproject.org. *Este site é voltado para vídeos e outros materiais educacionais sobre uma variedade de procedimentos endoscópicos.*

Laine, L., Sahota, A., Shah, A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. *Gastroenterology*. 2010; 138:1655–1688. *Levanta questões sobre se a melhoria da acurácia diagnóstica da cápsula endoscópica se traduz em melhores resultados.*

Leighton, J. A. The role of endoscopic imaging of the small bowel in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:27–36. *Análise.*

137

Hemorragia gastrointestinal e sangramento gastrointestinal oculto

Dennis M. Jensen

Hemorragia gastrointestinal

Quadro

A hemorragia gastrointestinal (GI), que é um problema clínico comum, apresenta índice de hospitalização de 350 para cada 100.000 habitantes nos Estados Unidos e, assim, resulta em mais de 1 milhão de hospitalizações todos os anos. Pode se manifestar como um sangramento visível do trato GI superior (esôfago, estômago e duodeno) ou do trato GI inferior (cólon), ou ainda pode surgir em localidades obscuras, geralmente no intestino delgado. Como alternativa, pode se manifestar como sangramento oculto, detectado pela presença de anemia por deficiência de ferro (Capítulo 162) ou teste positivo de sangue oculto nas fezes (Capítulo 199).

Sangramento Gastrointestinal Superior

Manifestações clínicas

O sangramento GI superior, que ocorre até o ligamento de Treitz, é responsável por cerca de 50% das hospitalizações por sangramento GI. O sangramento GI superior geralmente se apresenta como hematêmese (vômito de sangue ou material semelhante a borra de café) ou melena (fezes escuras, pretas), mas cerca de 15% a 20% dos pacientes que apresentam hematoquezia, que é a passagem de sangue ou coágulo pelo reto, têm uma fonte GI superior de sangramento vivo. As causas mais comuns são úlcera péptica, varizes esofagianas ou gástricas (Fig. 137-1) e esofagite erosiva (Fig. 136-1 no Capítulo 136). O sangramento visceral, que ocorre no quadro de hipertensão portal, será discutido no Capítulo 156. As outras causas de sangramento GI superior grave incluem tumores, ectasias vasculares, lacerações de Mallory-Weiss (Fig. 137-2) e erosões (Tabela 137-1). Dependendo da gravidade do sangramento, os pacientes podem ser assintomáticos, podem apresentar fadiga ou tontura ou, ainda, choque hipovolêmico (Capítulo 106).

Tabela 137-1

Causas de sangramento gastrointestinal superior grave em um grande estudo

DIAGNÓSTICO	%
Úlcera gástrica ou duodenal	38
Varizes esofagianas ou gástricas	16
Esofagite erosiva	13
Nenhuma causa GI superior encontrada*	8
Tumor GI superior	7
Angioma GI superior†	6
Laceração de Mallory-Weiss	4
Erosões gástricas ou duodenais	4
Lesão de Dieulafoy	2
Outra‡	2

*Nenhuma causa encontrada no esôfago, estômago ou duodeno, mas 25% desses pacientes (2% de todos os pacientes) tinham sangramentos na boca, nariz ou faríngeo.

†Angiomas gastrointestinais superiores incluem angiectasias múltiplas ou simples, estômago em melancia ou telangiectasia de Osler-Weber-Rendu.

‡Outras lesões foram anastomose cirúrgica, úlceras de Cameron, fístulas aortoentéricas e hemobilia.

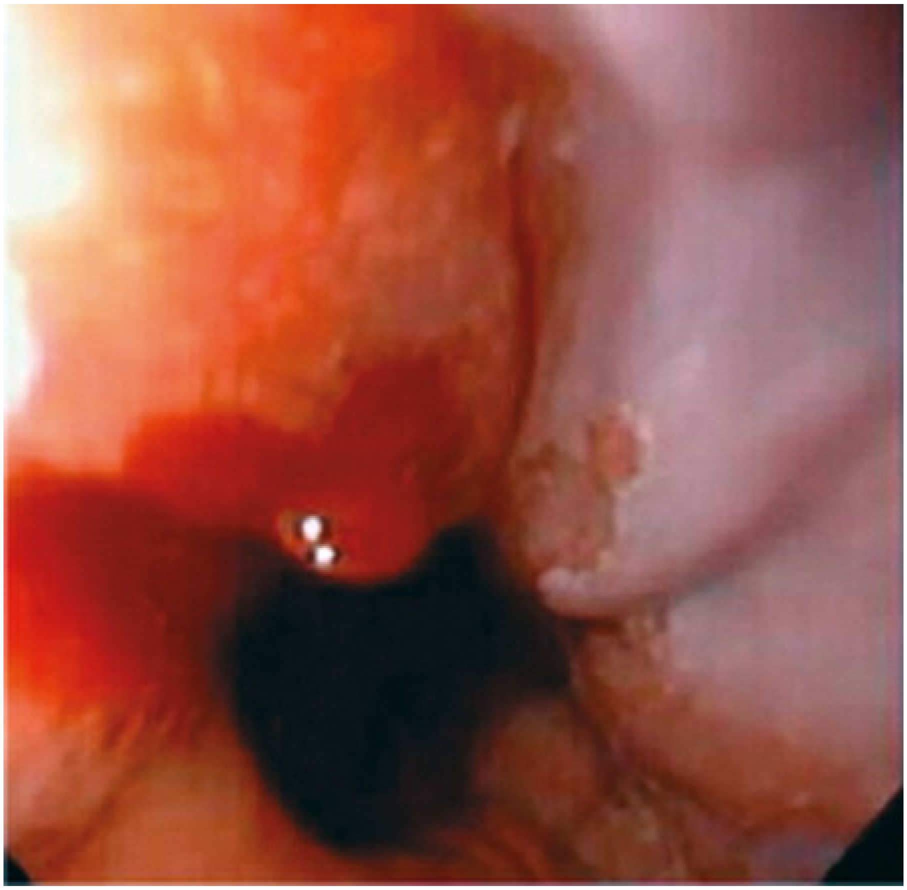

FIGURA 137-1 Variz esofagiana sangrando na junção gastroesofágica. (Cortesia de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

FIGURA 137-2 Imagem endoscópica retrorefletida de laceração de Mallory- Weiss na junção gastroesofágica.

Diagnóstico

A avaliação inicial inclui um histórico médico, sinais vitais e um exame físico abrangente, incluindo exame retal digital. Os pacientes devem responder a questões que ajudam a determinar a fonte do sangramento. Por exemplo, deve-se suspeitar de sangramento da úlcera péptica (Capítulo 141) em pacientes que tomam aspirina diariamente ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Para os pacientes com suspeita de doença hepática, ou mesmo confirmação, deve-se considerar sangramento das varizes ou gastropatia relacionada à hipertensão portal (Capítulo 156). Vômito ou grande ingestão de álcool sugere lacerações de Mallory-Weiss (Capítulo 140). A presença de sonda para alimentação ou nasogástrica por longos períodos, ou ainda histórico de refluxo gastroesofágico, levanta a suspeita de esofagite erosiva.

Em relação aos sinais vitais, deve-se dar atenção especial aos sinais de hipovolemia, como hipotensão e taquicardia. Evidências de taquicardia postural ou hipotensão podem revelar grave depleção do volume, que não ocorre durante o exame em posição supina. É importante examinar a pele para verificar a presença de petéquias, púrpura, angiomas aracneiformes e eritema palmar (Fig. 148-2 no Capítulo 148) e o abdome para verificar a presença de ascite (Fig. 148-5 no Capítulo 148), hepatomegalia ou esplenomegalia, que podem indicar hipertensão portal. Sensibilidade ou massa podem indicar tumor intra-abdominal.

A colocação de sonda nasogástrica ou orogástrica pode ajudar a localizar o sangramento do trato GI superior, determinar se o conteúdo gástrico é de coloração

avermelhada ou em borra de café e avaliar o quão vivo, persistente e recorrente é o sangramento. Contudo, a sensibilidade da aspiração nasogástrica para o sangramento GI superior é de apenas 80%, geralmente porque o sangue presente no duodeno não é refluído para o estômago. O teste do guaiaco dos aspirados da sonda nasogástrica de sangue não é útil, pois o trauma da colocação da sonda geralmente causa sangramento escasso e resultados falso-positivos. Os pacientes que vivenciaram êmese semelhante à borra de café ou êmese de sangue vivo não necessitam de sonda nasogástrica para fins diagnósticos, mas podem precisar de uma para ajudar a limpar o sangue gástrico para melhor visualização endoscópica e para minimizar o risco de aspiração.

Deve-se realizar a coleta de sangue sérico para estudos hematológicos padrão, químico, hepático e de coagulação, e o paciente deve ser tipado e submetido a reação cruzada para possível infusão de concentrado de hemácias (Capítulo 180). A concentração de hemoglobina e o nível hematocrítico podem não refletir com precisão a perda sanguínea, pois o equilíbrio com líquido extravascular necessita de 24 a 72 horas. A baixa contagem de plaquetas sugere doença hepática crônica, diluição, reação ao medicamento ou distúrbio hematológico. No sangramento GI superior, o nível de ureia sanguínea tipicamente aumenta tanto quanto o nível de creatinina devido ao aumento da absorção intestinal de ureia após a quebra das proteínas do sangue, mas este fenômeno pode não ser observado em casos de insuficiência renal ou trânsito intestinal rápido. A razão normalizada internacional (INR) elevada pode ser observada em casos de doença hepática crônica ou com o uso de varfarina.

Endoscopia

Os pacientes com evidências de sangramento ativo (sangue vivo por lavagem nasogástrica ou hipotensão) devem passar por endoscopia de emergência assim que possível após a ressuscitação médica. Os outros pacientes devem passar por uma avaliação endoscópica em 24 horas após a apresentação do sangramento (Capítulo 136). A endoscopia consegue identificar o local de sangramento com sensibilidade de aproximadamente 92% e especificidade de quase 100%, além de oferecer hemostasia terapêutica na maioria dos pacientes. A injeção intravenosa de agente procinético (tanto eritromicina, 250 mg, quanto metoclopramida 10 mg) 30 a 60 minutos antes da endoscopia pode ajudar a mover o sangue para fora do estômago e para dentro do intestino delgado, melhorando, assim, a visualização endoscópica.

Além de localizar e tratar a fonte do sangramento, a avaliação endoscópica consegue fornecer informações prognósticas e estratificação do risco de ressangramento com base na presença ou ausência de estigmas da hemorragia recente (Tabela 137-2). Outros péssimos fatores prognósticos incluem idade avançada, início do sangramento no hospital, comorbidades médicas, choque, coagulopatia, sangue vivo na lavagem nasogástrica e necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas. Os sistemas de classificação clínica, como a classificação de Rockall (Tabela 137-3), usam as informações clínicas e os achados endoscópicos para prever os resultados clínicos. De modo semelhante, a classificação de sangramento de Glasgow-Blatchford igual a zero (ureia <6,5 mmol/L [18,3 g/dL], hemoglobina >13 g/dL em homens e >12 g/dL em mulheres,

pressão sanguínea sistólica ≥110 mmHg, pulso <100/minuto, e sem melenas, síncope, insuficiência cardíaca ou doença hepática) consegue identificar pacientes cuja hemorragia GI superior pode ser tratada de maneira ambulatorial.

Tabela 137-2

Estigmas endoscópicos de hemorragia de úlcera recente e frequências associadas, risco de ressangramento e redução dos riscos de sangramento após hemostasia endoscópica bem-sucedida

APARÊNCIA ENDOSCÓPICA	FREQUÊNCIA (%)	RISCO DE RESSANGRAMENTO (%)	RISCO DE RESSANGRAMENTO APÓS HEMOSTASIA ENDOSCÓPICA (%)[*]
Sangramento arterial ativo	12	80-90	15-30
Vaso visível não sangrante	22	40-50	15-30
Coágulo aderente	10	30-35	0-5
Exsudação sem outros estigmas	14	10-20	0-5
Ponto achatado	10	5-10	—[†]
Base limpa da úlcera	32	3	—[†]

[*] A redução no risco de ressangramento foi baseada na administração de inibidor da bomba de próton e hemostasia endoscópica bem-sucedida.

[†] Hemostasia endoscópica não é recomendada para estes estigmas.

Tabela 137-3

Sistema de classificação de rockall completo para sangramentos gastrointestinais superiors

VARIÁVEL	0 PONTO	1 PONTO	2 PONTOS	3 PONTOS
Idade (anos)	<60	60-79	>80	—
Choque				
Frequência cardíaca (batimentos/min)	<100	>100	—	—
Pressão arterial sistólica	>100	>100	<100	—
Comorbidade	Nenhuma	—	Cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, outras doenças importantes	Insuficiência renal, insuficiência hepática, câncer metastático
Estigmas endoscópicos de hemorragia recente	Sem estigmas ou pontos escuros na base da úlcera	—	Sangue no trato GI superior, coágulo aderente, vaso visível, sangramento ativo	—
Diagnóstico	Laceração de Mallory-Weiss ou ausência de lesões	Todos os outros diagnósticos	Lesões malignas	—

CLASSIFICAÇÃO PRÉ-ENDOSCÓPICA	MORTALIDADE (%)	CLASSIFICAÇÃO PÓS-ENDOSCÓPICA	ÍNDICE DE RESSANGRAMENTO (%)	MORTALIDADE (%)
0	0,2	0	4,9	0
1	2,4	1	3,4	0
2	5,6	2	5,3	0,2
3	11	3	11,2	2,9
4	24,6	4	14,1	5,3
5	39,6	5	24,1	10,8
6	48,9	6	32,9	17,3
7	50	7	43,8	27
—	—	8+	41,8	41,1

Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC, for the Steering Committee and Members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316-321

A terapia pré-endoscópica com inibidores da bomba de próton não provocou alterações nos resultados clínicos, mas pode reduzir a gravidade da lesão e diminuir a necessidade de intervenção endoscópica. Portanto, em pacientes com suspeita de sangramento ulcerativo, pode-se considerar a aplicação intravenosa de inibidores da bomba de próton (como pantoprazol, 80 mg, seguidos de 8 mg/hora durante 72 horas) enquanto se espera pela endoscopia, mas esta terapia não substitui a endoscopia e não

deve retardá-la[1]

Tratamento

Os esforços de ressuscitação devem ser iniciados simultaneamente à avaliação inicial. Recomenda-se o uso de cateteres intravenosos calibrasos (calibre 14 ou 16) para quase todos os pacientes, para que a infusão de solução salina possa ser infundida tão rápido quanto necessário para manter a estabilidade hemodinâmica (Capítulo 106). Os produtos sanguíneos devem ser considerados conforme necessários para manter o nível de hemoglobina acima de 8 g/dL, a contagem de plaquetas acima de 50.000/mm^3 e a INR abaixo de 2. A entubação endotraqueal deve ser considerada em pacientes com hematêmese ativa ou com estado mental alterado, para impedir a aspiração, que pode causar morbidade e mortalidade consideráveis.

O objetivo da terapia endoscópica é parar o sangramento agudo e reduzir o risco de sangramento recorrente. A maioria das terapias endoscópicas foi projetada para a hemorragia de úlcera péptica, mas pode ser usada para outras causas de sangramento GI superior não varicoso, no qual as artérias subjacentes são a fonte do sangramento. Os tratamentos disponíveis incluem injeção (epinefrina ou esclerosante), coagulação térmica (com sonda multipolar, bipolar ou termocautério) e compressão mecânica (grampos hemostáticos). A terapia com injeção de epinefrina é eficaz, segura e barata, mas deve vir associada com coagulação térmica ou grampos hemostáticos para atingir a hemostasia em mais de 95% dos pacientes com sangramento ativo e para reduzir o risco de ressangramento. A terapia endoscópica é reservada para lesões com alto risco de ressangramento (p. ex., sangramento arterial ativo, vaso visível sem sangramento, ou coágulo aderente) ou risco médio, como sangue exsudante sem coágulo associado ou vaso visível sem sangramento. Não é garantida para os casos de baixo risco (úlcera de base limpa ou ponto pigmentado achatado), que apresentam o menor risco de ressangramento (Fig. 137-3). A repetição ou uma "segunda análise" da endoscopia, geralmente 24 horas após a endoscopia inicial, pode ocasionalmente ser útil para confirmar a hemostasia adequada em pacientes de alto risco, mas geralmente não é recomendada. Algumas causas de sangramento GI superior, como erosões e neoplasias gástricas ou duodenais, geralmente não são acessíveis ao tratamento endoscópico e necessitam de terapias cirúrgica ou médica adequadas, ou de ambas.

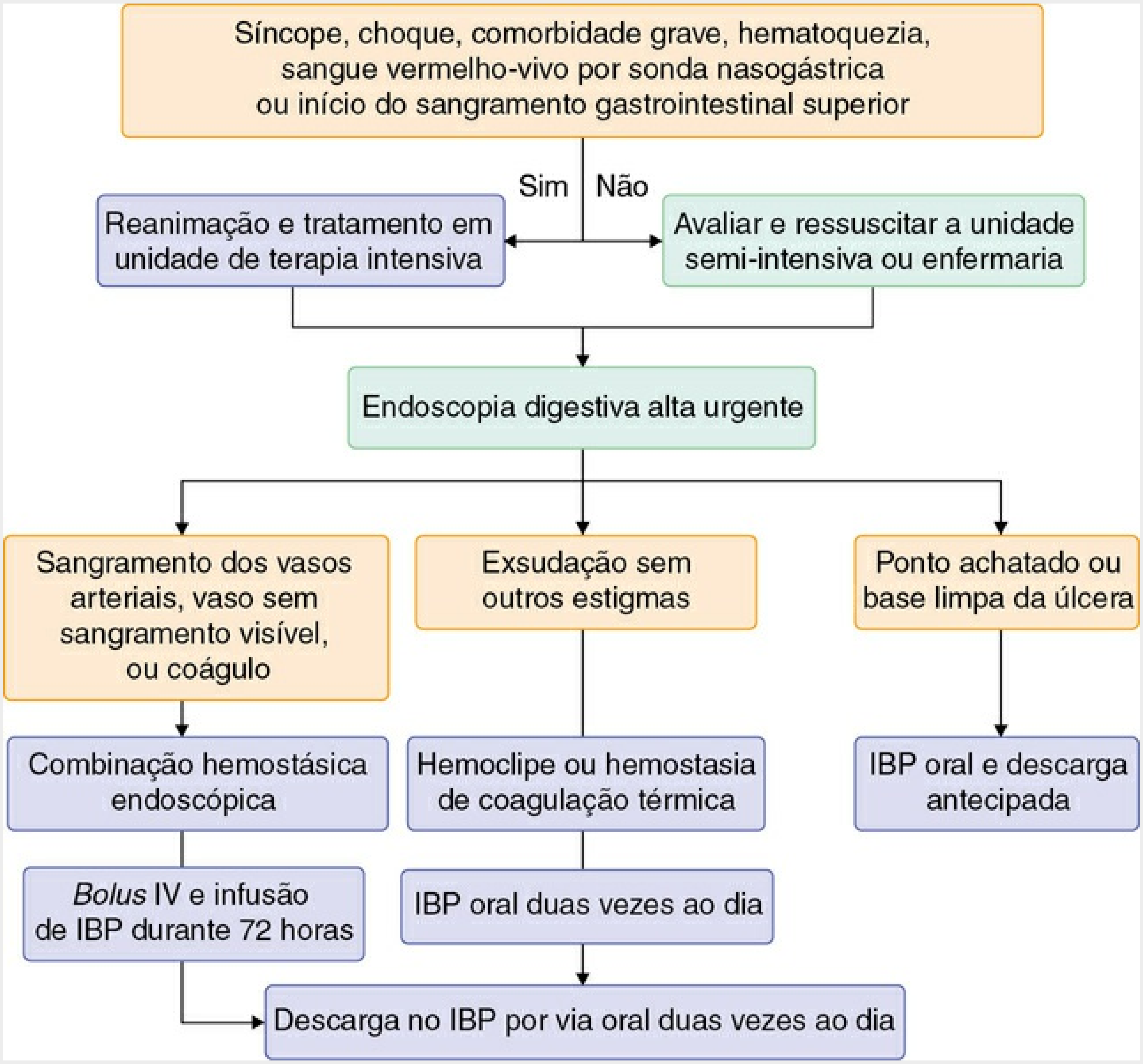

FIGURA 137-3 Algoritmo de tratamento de hemorragia gastrointestinal superior não varicosa. IV = intravenoso; IBP = inibidor da bomba de próton.

Terapia Clínica

A causa mais comum de sangramento GI superior é a úlcera péptica (Capítulo 141) e a causa mais comum de úlceras pépticas hemorrágicas é o uso de AINE. Aspirina e outros AINE devem ser descontinuados em pacientes com úlceras pépticas hemorrágicas, a menos que haja contraindicação para tal (p. ex., profilaxia secundária para acidente vascular cerebral). Os pacientes com infecção por *Helicobacter pylori* confirmada devem ser tratados com uma combinação de antibióticos (ver Tabela 141-4 no Capítulo 141) e inibidores de bomba de próton (ver Tabela 140-1 no Capítulo 140). A erradicação da *H. pylori* não ajuda a cicatrização das úlceras, mas reduz o risco de úlceras pépticas futuras.

Os inibidores da bomba de próton são a principal terapia clínica para a hemostasia e cicatrização de lesões pépticas. A supressão de ácidos pode promover agregação plaquetária e formação de coágulo e, ainda, reduzir o risco de ressangramento. Inibidores de bomba de próton intravenosos em altas doses (como pantoprazol, 80 mg, seguidos de 8 mg/hora durante 72 horas) após hemostasia endoscópica bem-sucedida

pode reduzir o índices de ressangramento e mortalidade em pacientes com estigmas de alto risco de hemorragia recente.[2] Os pacientes com estigmas de alto risco devem receber uma infusão de inibidor de bomba de próton por 72 horas antes da conversão para a terapia oral com inibidor de bomba de próton. Os pacientes com estigmas de baixo risco, ou sem estigmas, podem ser tratados com uma alta dose oral de inibidor de bomba de próton (ver Tabela 140-1 no Capítulo 140) duas vezes ao dia de 4 a 6 semanas e podem ser considerados para alta. Quanto aos pacientes com sangramento GI superior e que necessitam de AINE, o inibidor de bomba de próton associado a inibidor da cicloxigenase-2 (p. ex., celecoxibe; Capítulo 36) é o preferido para reduzir o ressangramento. Os pacientes com sangramento GI superior que necessitam de profilaxia cardiovascular secundária devem começar a ser tratados com aspirina mais o inibidor da bomba de próton assim que os riscos cardiovasculares superarem os riscos GI, geralmente dentro de 7 dias.

Dentre as causas não ulcerativas mais comuns de sangramento GI superior, as varizes são a principal (Fig. 137-1). O sangramento varicoso é tratado com uma combinação de farmacoterapia (octreotide, somatostatina), endoscopia (ligadura elástica, escleroterapia) e tamponamento com balão (Capítulo 156).

A laceração de Mallory-Weiss (Capítulo 140) na junção gastroesofágica geralmente para o sangramento espontaneamente, mas o sangramento persistente deve ser tratado de modo semelhante ao sangramento de úlceras pépticas.[3] O sangramento decorrente de esofagite erosiva (ver Fig. 136-1 no Capítulo 136) e gastrite (ver Fig. 141-1 no Capítulo 141) geralmente é tratado da mesma maneira que o sangramento ulcerativo, embora o sucralfato líquido oral (1 g duas vezes ao dia) seja uma alternativa (Capítulo 140). Lesão de Dieulafoy, que é uma artéria submucosa aberrante que sofre erosão para o lúmen gástrico, e tumores (Capítulo 199) são causas raras de sangramento gastrointestinal superior agudo. As lesões vasculares normalmente se apresentam como perda sanguínea crônica e de baixa classificação em vez de sangramento agudo. Os pacientes criticamente doentes podem sangrar em decorrência de erosões gástricas difusas, que geralmente não respondem à terapia endoscópica, mas podem responder aos inibidores de bomba de próton (ver Tabela 140-1 no Capítulo 140).

Prognóstico

Apesar dos avanços progressivos no diagnóstico, a mortalidade por sangramento gastrointestinal superior agudo exigindo hospitalização permanece próxima a 4% para pacientes jovens, tendo sido relatada como de até 15% em idosos.

Sangramento Gastrointestinal Inferior

Definição e epidemiologia

A hemorragia GI inferior geralmente se refere ao sangramento do cólon e ano-retal. O sangramento GI inferior grave ocorre com uma incidência anual de 20 para cada 100.000

habitantes, uma taxa bem inferior à do sangramento GI superior. Os pacientes geralmente têm mais idade e apresentam hematoquezia indolor, tipicamente sem ortostase. Se houver ortostase, deve-se suspeitar de rápido sangramento GI superior, que ocorre em 15% a 20% dos pacientes com hematoquezia. Dentre as causas colorretais de sangramento GI inferior grave, a diverticulose é a mais comum. Outras causas frequentes incluem hemorroida interna, neoplasias e colite isquêmica (Tabela 137-4).

Tabela 137-4

Fontes colônicas mais comuns de hematoquezia grave (486 casos) (em porcentagem de fontes colônicas)*

Diverticulose	32%
Hemorroida interna	13%
Colite isquêmica	12%
Úlceras retais	8%
Angiodisplasia colônica, angiectasia, angiomas ou telangiectasia de irradiação	7%
Colite ulcerativa, colite de Crohn, outras colites	6%
Úlcera pós-polipectomia	5%
Pólipos ulcerados	4%
Câncer colorretal	3%

*Causas menos comuns incluem úlceras anastomóticas cirúrgicas (ou suturas), colopatia de agente anti-inflamatório não esteroide, metástase, colopatia hipertensiva portal, linfoma e endometriose.

Diagnóstico

Os pacientes com hematoquezia devem ser questionados com relação ao histórico clínico, exame físico e avaliação laboratorial cuidadosa para verificar o sangramento GI superior. O histórico de diverticulose (Figs. 144-4 e 144-5 no Capítulo 144) deve levantar suspeita de sangramento diverticular (Capítulo 144). Cólica abdominal seguida de diarreia sanguinolenta sugere colite isquêmica (ver Fig. 145-2 no Capítulo 145). Polipectomia recente torna o sangramento pós-polipectomia mais provável.

Após a ressuscitação médica, a maioria dos pacientes precisa de avaliação endoscópica. Sigmoidoscopia flexível ou anoscopia, ou ambas, podem ser realizadas mais rapidamente do que a colonoscopia total em pacientes com maior probabilidade de sangramento anorretal ou do cólon distal. A colonoscopia permite a identificação de uma fonte luminal do sangramento, bem como a hemostasia de lesões acessíveis, mas a colonoscopia de emergência pode não ser melhor do que a colonoscopia eletiva para melhorar os resultados.[4] Para limpar o cólon e ver a mucosa colônica de maneira adequada, deve-se administrar o expurgo intestinal com 6 L ou mais de solução de polietileno glicol.

Se a colonoscopia não revelar a fonte do sangramento, deve-se realizar uma avaliação endoscópica GI superior. Se ambas forem negativas, a endoscopia por cápsula (Capítulo 136) pode ser utilizada para procurar uma fonte no intestino delgado, como

angiectasias. Como alternativa, se o sangramento persistir ou se for rápido demais para realizar uma colonoscopia, a cintilografia com eritrócitos marcados ou angiografia podem ajudar a localizar o sangramento. A cintilografia com eritrócitos é útil apenas se o sangramento estiver em uma taxa de pelo menos 0,1 mL/minuto, enquanto a angiografia necessita de uma taxa de sangramento ainda maior, de pelo menos 0,5 mL/minuto. Nem a cintilografia com eritrócitos nem a angiografia conseguem identificar estigmas não sanguinolentos, muito menos produzir um diagnóstico etiológico.

Tratamento Rx

A ressuscitação médica é semelhante àquela para sangramento GI superior. O tratamento colonoscópico (Fig. 137-4) de fontes de sangramento focal com estigmas de hemorragia recente baseia-se nos mesmos métodos (epinefrina com termocoagulação ou grampos hemostáticos). A angiodisplasia colônica (ver Fig. 145-5 no Capítulo 145) pode ser um desafio para ser diagnosticada, e alguns pacientes que estão sangrando em decorrência desta doença podem ter o sangramento erroneamente atribuído a diverticulite. Além disso, a coagulação de angiectasias e os sangramentos nos locais de biópsia são viáveis durante a colonoscopia urgente.

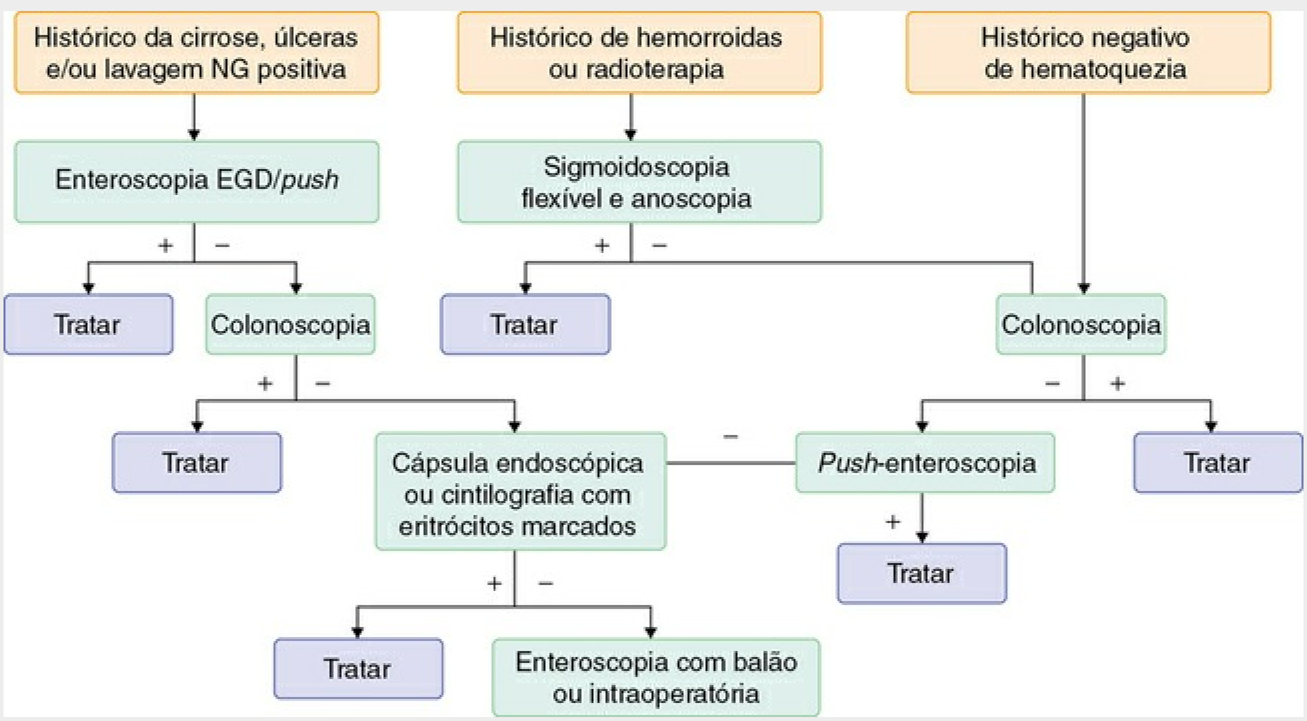

FIGURA 137-4 Algoritmo de tratamento de hematoquezia severa. EGD = esofagogastroduodenoscopia; NG = nasogástrico.

A embolização angiográfica ou infusão de vasoconstritores tem índice de sucesso de aproximadamente 80% para tratamento de vasos de sangramento rápido que são diagnosticados na angiografia, mas com 10% de risco de causar isquemia. O tratamento cirúrgico raramente é necessário para hemostasia de sangramento GI inferior, pois a maioria do sangramento é autolimitada ou pode ser facilmente tratada com terapia médica ou endoscópica. As principais indicações de cirurgia são para

lesões malignas (Capítulo 199), lesões sanguinolentas difusas, como colite isquêmica (Capítulo 145), que não são bem-sucedidas com terapia médica, e hemorragia diverticular recorrente (Capítulo 144). Se a fonte do sangramento puder ser localizada antes da cirurgia, a ressecção colônica segmentar pode ser realizada no lugar da colectomia subtotal.

Prognóstico

Na maioria dos pacientes, o sangramento GI inferior cessa espontaneamente e não recorre. O índice geral de mortalidade decorrente desse tipo de sangramento é de 2% a 4%.

Sangramento gastrointestinal oculto e obscuro

Definições e epidemiologia

O sangramento GI obscuro é o sangramento persistente ou recorrente, apesar de uma avaliação GI inicial negativa, incluindo endoscopia, colonoscopia e avaliação radiológica do intestino delgado com acompanhamento. O sangramento GI obscuro pode ser classificado tanto como sangramento visível, com melena, fezes marrons ou hematoquezia, ou sangramento oculto, com teste positivo para sangue oculto nas fezes, geralmente com anemia por deficiência de ferro.

Na maioria dos grandes estudos realizados com pacientes hospitalizados, 5% do sangramento GI visível é considerado obscuro e 75% desses pacientes apresentam sangramento do intestino delgado que vai além do alcance de um endoscópio superior ou colonoscópio. Angiectasias (ver Fig. 136-4 no Capítulo 136) são a fonte mais comum de sangramento do intestino delgado, seguidas por úlceras e tumores (Tabela 137-5). Outras causas de sangramento GI obscuro incluem lesões dentro do alcance de endoscópios padrão, mas não reconhecidas como local de sangramento (p. ex., hérnia hiatal grande com lesões conhecidas como úlceras de Cameron na endoscopia, ou hemorroida na colonoscopia) e lesões de sangramento intermitentes, como a lesão de Dieulafoy (Fig. 137-5), que é um vaso aberrante da submucosa sem úlcera.

Tabela 137-5

Lesões do intestino delgado encontradas durante enteroscopia com balão duplo para sangramento gastrointestinal obscuro em 488 pacientes

LESÃO	FREQUÊNCIA (VARIAÇÃO)
Nenhuma	40% (0-57)
Angiectasia	31% (6-55)
Ulcerações	13% (2-35)
Malignidade	8% (3-26)
Outras	6% (2-22)

Rajir GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2007;133:1697-1717.

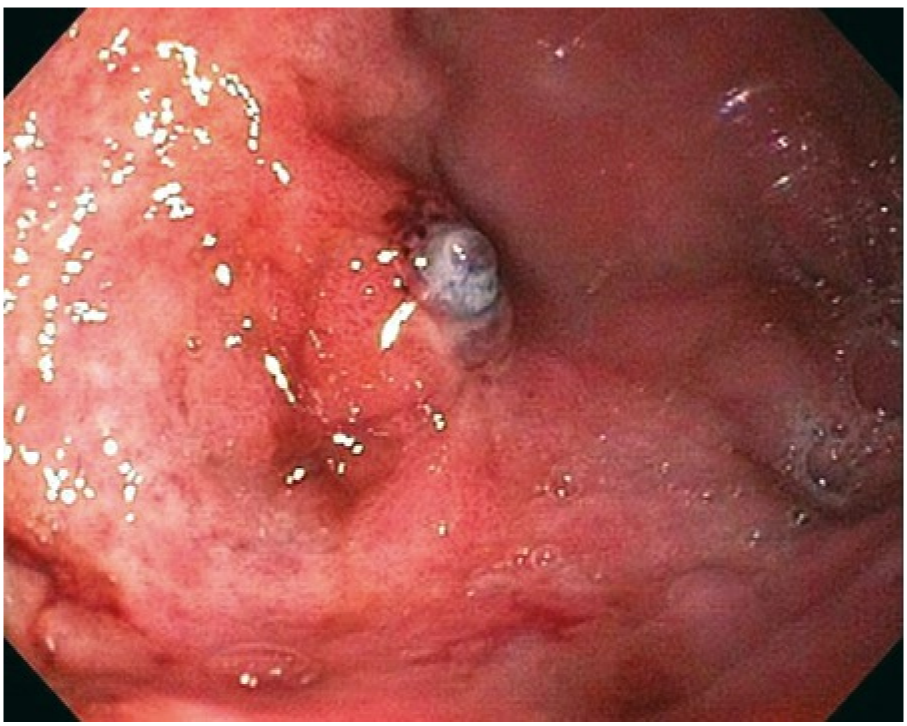

FIGURA 137-5 Lesão de Dieulafoy.

A deficiência de ferro (Capítulo 162), que tem prevalência de 2% a 5% entre os homens adultos e mulheres na pós-menopausa, pode resultar de perdas sanguíneas visíveis ou ocultas (lesões do trato GI, menorragia), malabsorção de ferro (doença celíaca, gastrite atrófica) e destruição crônica de glóbulos vermelhos (hemólise). Deve haver suspeita em pacientes com baixo volume corpuscular médio, baixo nível de ferritina ou baixa saturação de transferrina.

Diagnóstico

As abordagens do sangramento GI obscuro oculto e visível são semelhantes (Fig. 137-6). Nos casos com sangramento visível recorrente, a endoscopia superior e a colonoscopia devem ser repetidas, sendo que o tipo de sangramento deve ditar qual procedimento

endoscópico será realizado primeiro; cerca de 30% dos casos serão diagnosticados pela repetição desses testes. A colonoscopia com anoscopia deve ser realizada primeiramente em pacientes com hematoquezia. Se houver melenas, deve-se realizar a enteroscopia (endoscópio do tipo superior longo que pode ser passado bem além do duodeno até o jejuno). Se o primeiro procedimento for normal, a avaliação deve ser feita do lado oposto. Se o segundo teste for negativo, a endoscopia por cápsula deve ser realizada. Se for observado sangramento do intestino delgado na endoscopia por cápsula, devem ser realizadas novas tentativas para diagnosticar e tratar o sangramento, tanto com a enteroscopia com balão, que utiliza um balão que desliza para dentro do intestino delgado, quanto a enteroscopia intraoperatória. Todos esses enteroscópios longo facilitam o diagnóstico e a hemostasia. Se a endoscopia por cápsula for negativa, a cintilografia com eritrócitos marcados pode ser usada se o ressangramento for rápido o suficiente para que tais testes sejam considerados úteis.

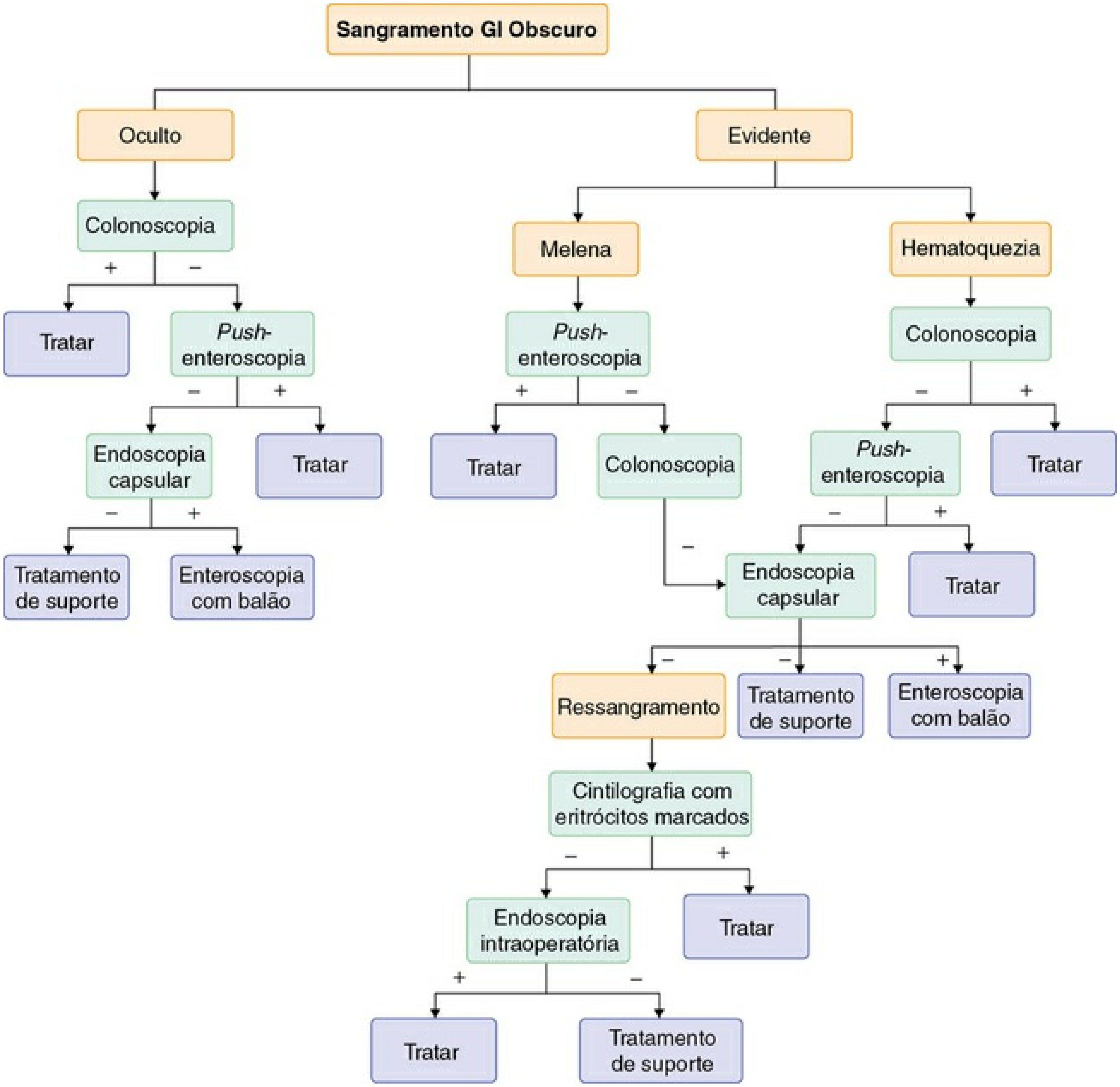

FIGURA 137-6 Algoritmo de tratamento de sangramento gastrointestinal obscuro. GI = gastrointestinal.

Quanto ao sangramento GI oculto, a colonoscopia deve ser realizada primeiramente, pois o teste de sangue oculto nas fezes foi projetado para verificar a presença de câncer colorretal (Capítulo 199). Dentre os pacientes com mais de 60 anos de idade e com teste positivo de sangue oculto nas fezes, cerca de 25% a 35% apresentam pólipo colônico significativo e cerca de 3% a 5%, câncer colorretal. A endoscopia superior deve vir a seguir caso a colonoscopia tenha resultado normal. Depois disso, a abordagem é a mesma do sangramento visível: se a endoscopia por cápsula for negativa, devem-se realizar esforços para focar nas terapias de suporte em vez de mais avaliações invasivas.

Anemia por Deficiência de Ferro

A avaliação GI devido a anemia por deficiência de ferro (Capítulo 162) é indicada para todos os homens adultos, independentemente da idade, e todas as mulheres na pós-menopausa. As mulheres que ainda não chegaram à menopausa podem necessitar de avaliação GI após causas óbvias ou potenciais de deficiência de ferro, como menorragia

crônica, terem sido excluídas. A colonoscopia deve ser realizada em primeiro lugar, seguida de endoscopia superior se a colonoscopia apresentar resultados negativos. As biópsias do duodeno devem ser feitas para buscar evidências de doença celíaca (Capítulo 142). Se ambos os procedimento endoscópicos não revelarem nada, a endoscopia por cápsula deve ser realizada. Se o estudo por cápsula for negativo, a investigação de causas não relacionadas ao trato GI deve entrar em cena (Capítulo 162).

Grau A

1. Barkun, A. N., Bardou, M., Kuipers, E. J., et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010; 152:101–113.
2. Lau, J. Y., Leung, W. K., Wu, J. C., et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2007; 356:1631–1640.
3. Sung, J. J., Barkun, A., Kuipers, E. J., et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Ann Intern Med*. 2009; 150:455–464.
4. Laine, L., Shah, A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:2636–2641.

Leituras sugeridas

Halland, M., Young, M., Fitzgerald, M. N., et al. Characteristics and outcomes of upper gastrointestinal hemorrhage in a tertiary referral hospital. *Dig Dis Sci*. 2010; 55:3430–3435. *As causas não varicosas mais comuns foram úlceras (33%), rasgo de Mallory-Weiss (11%), esofagite (8%) e neoplasia (4%); A taxa de mortalidade foi de 4%.*

Kohn, A., Ancona, C., Belleudi, V., et al. The impact of endoscopy and specialist care on 30-day mortality among patients with acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: an Italian population-based study. *Dig LiVeja Dis*. 2010; 42:629–634. *Dados de apoio aos benefícios da rápida endoscopia e cuidados.*

Lanas, A., Garcia-Rodriguez, L. A., Polo-Tomás, M., et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:585–591. *Internações por sangramento de úlcera péptica e perfuração têm diminuído significativamente, enquanto diverticular do cólon e sangramento de angiodisplasias aumentaram.*

Riccioni, M. E., Urgesi, R., Spada, C., et al. Unexplained iron deficiency anaemia: is it worthwhile to perform capsule endoscopy? *Dig Liv Dis*. 2010; 42:560–566. *As lesões foram encontradas em cerca de dois terços dos pacientes após endoscopia negativas superior e inferior.*

Distúrbios da motilidade gastrointestinal

Michael Camilleri

Definição

Os distúrbios da motilidade são resultantes do controle alterado do aparelho neuromuscular do trato gastrointestinal. Os sintomas associados a esses distúrbios são episódios crônicos ou recorrentes de náusea, vômito, timpanismo, desconforto abdominal e constipação ou diarreia na ausência de obstrução intestinal.

Fisiopatologia

Fisiologia Normal

Controle Neuroentérico

A função motora do trato gastrointestinal depende da contração das células da musculatura lisa e de sua integração e modulação por nervos entéricos e extrínsecos e pelas células intersticiais de Cajal. Controle nervoso extrínseco da função motora gastrointestinal consiste no efluxo parassimpático cranial e sacral (excitatório para músculos não esfincterianos) e da inervação simpática toracolombar (excitatória para esfíncteres, inibitória para músculos não esfincterianos). O efluxo cranial se faz predominantemente através do nervo vago, que inerva o trato gastrointestinal desde o estômago até o cólon direito. A inervação parassimpática do cólon é feita pelas fibras vagais que passam pelos ramos ileocolônicos da artéria mesentérica superior e do suprimento parassimpático S2 e S4 até o cólon distal. Fibras simpáticas aferentes ao estômago e intestino delgado têm origem de T5 a T10 da coluna intermediolateral da medula espinal. A inervação simpática do cólon surge da altura do T11 ao L3 da medula espinal. Os gânglios pré-vertebrais desempenham papel importante na integração de impulsos aferentes entre o intestino e o sistema nervoso central, e no controle reflexo das vísceras abdominais.

O sistema nervoso entérico é um sistema nervoso independente, consistindo em aproximadamente 100 milhões de neurônios organizados em plexos ganglionados. O plexo mientérico, ou de Auerbach, que é mais extenso, situa-se entre as túnicas musculares longitudinal e circular da muscular externa; esse plexo contém neurônios responsáveis pela motilidade gastrointestinal. O plexo submucoso, ou de Meissner, controla a absorção, a secreção e o fluxo sanguíneo da mucosa. O sistema nervoso

entérico também tem importante papel na função aferente visceral.

As células intersticiais de Cajal são células marca-passos espontaneamente ativas que coordenam a contração muscular e distorção do sentido. Células intersticiais de Cajal formam um sistema de marca-passo não neural localizado na interface das túnicas musculares circular e longitudinal do intestino e funcionam como intermediárias entre o sistema nervoso entérico neurogênico e o sistema de controle miogênico, que regula a atividade elétrica gerada pelas células musculares lisas gastrointestinais. A atividade de controle elétrico se dissimina através dos segmentos contíguos do intestino por meio da ativação neuroquímica por transmissores excitatórios (p. ex., acetilcolina, substância P) e inibitórios (p. ex., óxido nítrico, somatostatina).

Motilidade do Estômago e do Intestino Delgado

As funções motoras do estômago e intestino delgado caracterizam-se por padrões manométricos distintos de atividade nos períodos de jejum e pós-prandial (Fig. 138-1). O período de jejum ou interdigestivo caracteriza-se por um fenômeno motor cíclico, o complexo motor migratório interdigestivo. Em indivíduos saudáveis, um ciclo desse complexo se completa a cada 60 a 90 minutos. O complexo possui três fases: um período de quiescência (fase I), um período de atividade de pressão intermitente (fase II), e uma frente de atividade (fase III) durante a qual o estômago e o intestino delgado se contraem nas frequências mais altas (três por minuto no estômago, 12 por minuto no duodeno, oito por minuto no íleo). Outro padrão motor característico observado no intestino delgado distal é o complexo migratório gigante, ou contração de força, que esvazia os resíduos do íleo até o cólon em transferências de *bolus*.

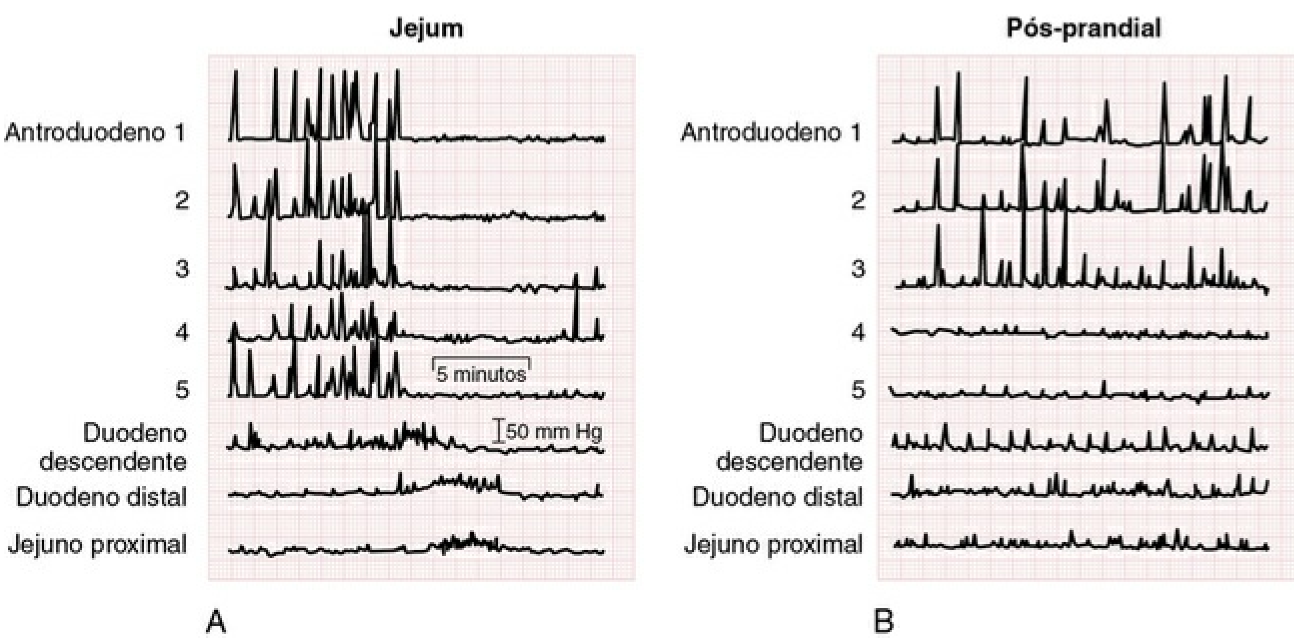

FIGURA 138-1 Registros manométricos gastroduodenais em jejum e pós-prandial de um voluntário saudável.
Uma refeição de 535 kcal foi ingerida durante o estudo. Observe o completo motor migratório interdigestivo cíclico (**A**) e a atividade da pressão irregular, mas de alta amplitude e sustentada, após a refeição (**B**). (De Coulie B, Camilleri M. Intestinal pseudo-obstruction. *Annu Rev Med*. 1999;50:37-55).

Quando uma pessoa come, o estômago proximal acomoda o alimento mediante a redução de seu tônus, o que facilita a ingestão do alimento sem aumento na pressão. Líquidos esvaziam-se do estômago de maneira exponencial. Habitualmente, o tempo de meio-esvaziamento (T ½) para líquidos não nutritivos em indivíduos saudáveis é inferior a 20 minutos. Sólidos são seletivamente retidos no estômago, onde eles sofrem digestão ácida e péptica, assim como "agitação" ou trituração por elevada força de cisalhamento no antro. As partículas de alimentos digeríveis são esvaziadas após o tamanho ser reduzido por trituração para menos de 2 mm. O esvaziamento gástrico de sólidos caracteriza-se por um período de demora inicial, seguido por uma fase de esvaziamento pós-demora linear. A secreção de hormônios que medeiam o processo motor e digestivo (p. ex., gastrina para secreção ácida; colecistocinina para a contração da vesícula biliar e secreção biliar e pancreática; e insulina, glucagon e incretinas, como o peptídeo semelhante ao glucagon [GLP_1], para regulação da glicose) está integrada com a chegada de alimento ou quimo em níveis diferentes do intestino para garantir uma digestão ótima.

O intestino delgado transporta sólidos e líquidos aproximadamente com a mesma velocidade. Como resultado da fase de demora para o transporte de sólidos desde o estômago, tipicamente os líquidos chegam ao cólon antes dos sólidos. O quimo se movimenta do íleo para o cólon intermitentemente, em forma de *bolus*.

No período pós-prandial, o complexo motor migratório interdigestivo é substituído por um padrão irregular de amplitude e frequência variáveis. Esse padrão, que possibilita a mistura, digestão e absorção, é observado nas regiões em contato com o alimento. A frequência máxima de contrações é mais baixa que durante a fase III do complexo motor interdigestivo, e a duração desse período é proporcional ao número de calorias consumidas durante a refeição (cerca de 1 hora para cada 200 kcal ingeridas). Segmentos do intestino delgado que não fazem contato com o alimento continuam com padrões motores interdigestivos.

O vômito caracteriza-se por uma sequência estereotipada de eventos motores, como contrações do estômago, músculos abdominais e diafragma. Essa sequência é imediatamente seguida por uma resposta contrátil, rítmica e propagada no intestino delgado proximal, semelhante ao complexo motor migratório.

Motilidade do Cólon

O cólon normal exibe contrações de curta duração (fásicas) e um tônus ou contratilidade de base. Contrações fásicas não propagadas têm função na segmentação do cólon em haustros, que compartimentam o cólon e facilitam a mistura, retenção de resíduos e formação de fezes sólidas. Contrações propagadas de alta amplitude, que se caracterizam por amplitude superior a 75 mmHg, propagação ao longo de uma distância de pelo menos 15 cm, e velocidade de propagação de 0,15 a 2,2 cm/s, contribuem para os movimentos da massa fecal no cólon. Em indivíduos saudáveis, essas contrações ocorrem, em média, cinco a seis vezes por dia, com maior frequência no período pós-prandial e das 6 da manhã às 2 da tarde.

O trânsito colônico é um processo descontínuo, lento na maior parte do tempo e

rápido em outras ocasiões. Resíduos podem ser retidos durante períodos prolongados no cólon direito e, em questão de segundos, um movimento da massa fecal pode transportar o conteúdo até o cólon sigmoide. O movimento do conteúdo colônico é estimulado pela ingestão de alimentos (resposta gastrocolônica). No indivíduo saudável, o tempo de trânsito médio entre a boca e o ceco é de cerca de 6 horas, e os tempos de trânsito através do cólon direito, cólon esquerdo e cólon sigmoide são de 12 horas cada. Com o aumento do teor de fibra na alimentação, diminui o tempo médio de trânsito no cólon, aumenta a frequência da defecação, e as fezes ficam com consistência mais mole. A diminuição da ingestão calórica retarda o trânsito colônico, enquanto a refeição (tipicamente >500 kcal) estimula a função motora colônica e propulsão do conteúdo colônico. Com frequência, a obstrução de saída em pacientes com disfunção do assoalho pélvico ou supressão voluntária da defecação está associada a um trânsito colônico lento e à diminuição da resposta motora à alimentação.

A reabsorção de líquido influencia o trânsito gastrointestinal. Aproximadamente 9 L de líquido ingressam no intestino por ingestão oral e secreções endógenas. O intestino delgado fornece 1,5 L de líquido ao cólon, onde a maior parte desse volume é reabsorvida, deixando, no máximo, 200 mL de água excretada nas fezes normais. Até 3 L de líquido podem ser reabsorvidos pelo cólon em um período de 24 horas, a menos que a velocidade do fluxo ileocolônico ou da motilidade do cólon supere a capacidade e/ou possibilidade de reabsorção do cólon.

Defecação e Continência

A defecação normal depende de uma série de ações coordenadas do cólon, reto e dos músculos do assoalho pélvico e dos esfíncteres anais (Fig. 138-2). O indivíduo pode perceber o enchimento do reto por um volume de 10 mL, embora esse órgão possa acomodar 300 mL antes que ocorram sensações de repleção e vontade de defecar. A distensão do reto resulta no relaxamento do esfíncter anal interno (reflexo inibitório retoanal) e na contração simultânea do esfíncter anal externo para manutenção da continência. A zona de transição anal pode perceber a diferença entre fezes sólidas ou líquidas, em comparação com gases.

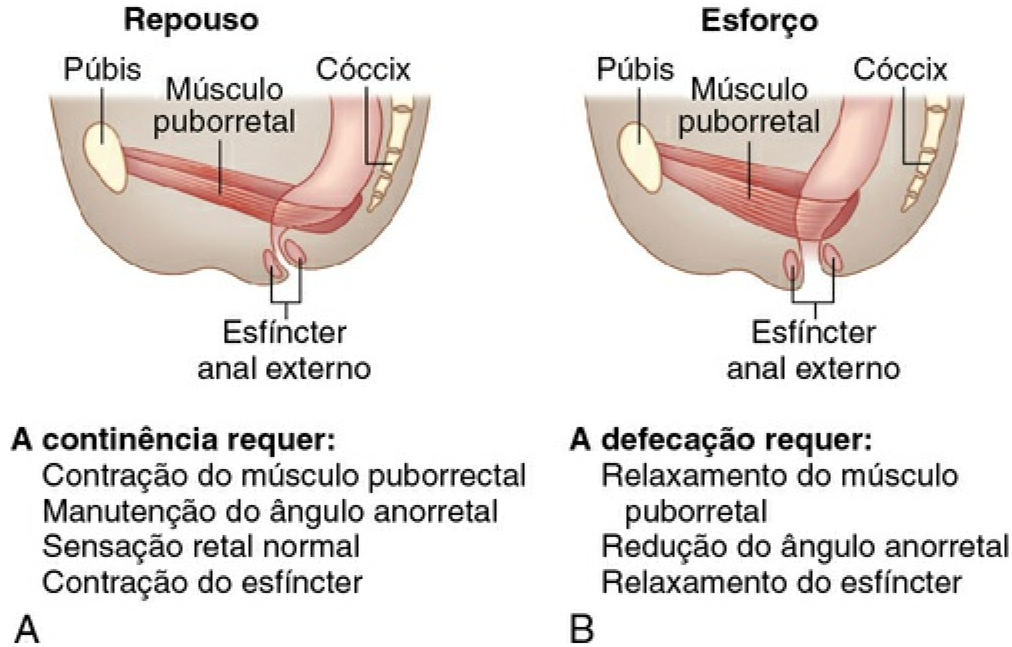

FIGURA 138-2 Assoalho pélvico e funções anorretais durante continência e defecação. Visualização sagital através da pelve em repouso (**A**) e postura de esforço (**B**). As funções coordenadas do assoalho pélvico (puborretal) e do esfíncter anal são essenciais para a continência e defecação.

Doenças do estômago e intestino delgado de esvaziamento lento

Fisiopatologia

Alterações da motilidade gastrointestinal (Tabela 138-1) são decorrentes de distúrbios do sistema nervoso extrínseco, sistema nervoso entérico, células intersticiais de Cajal (ou marca-passos intestinais) ou musculatura lisa. Padrões neuropáticos são caracterizados por amplitude normal, mas com contrações incoordenadas, enquanto as miopatias são caracterizadas por contrações de amplitude baixa (média menor que 40 mmHg no antro e 10 mmHg no intestino delgado). Ocorrem distúrbios combinados na esclerose sistêmica (Capítulo 275), amiloidose (Capítulo 194) e citopatia mitocondrial (Capítulo 429), que, a princípio, podem apresentar-se com padrões neuropáticos, exibindo, mais tarde, características miopáticas com a progressão da doença.

Tabela 138-1

Classificação de gastroparesias e pseudo-obstruções

TIPO	NEUROPÁTICA	MIOPÁTICA
Infiltrante	Esclerose sistêmica progressiva Amiloidose	Esclerose sistêmica progressiva Amiloidose Lúpus eritematoso sistêmico Síndrome de Ehlers-Danlos Dermatomiosite
Familiar	Neuropatias viscerais familiares	Miopatias viscerais familiares Miopatias metabólicas
Idiopática	Miopatia visceral oca esporádica	Pseudo-obstrução intestinal idiopática
Neurológica	Porfiria Intoxicação por metal pesado Tumor do tronco cerebral Doença de Parkinson Esclerose múltipla Transecção da medula espinal	Miotonia Outras distrofias
Infecciosa	Doença de Chagas Citomegalovírus Vírus Norwalk Vírus Epstein-Barr	
Induzida por medicamento	Antidepressivos tricíclicos Agentes narcóticos Agentes anticolinérgicos Anti-hipertensivos Agentes dopaminérgicos Vincristina Laxantes	
Paraneoplasia	Câncer pulmonar de células pequenas Síndrome carcinoide	
Pós-cirúrgica	Pós-vagotomia com ou sem piloroplastia ou ressecção gástrica	
Endócrina	Diabetes melito Hipo ou hipertireoidismo Hipoparatireoidismo	

Defeitos genéticos que resultam em dismotilidades congênitas incluem anormalidades de *RET*, o gene que codifica para o receptor da tirosina cinase; do sistema da endotelina B. As células da crista neural migram da crista vagal e sacral para o intestino em desenvolvimento e, com o passar do tempo, colonizam todo o canal alimentar e seus apêndices. A endotelina B atua no retardamento da maturação das céulas migratórias da crista neural e, assim, facilita a colonização de todo o intestino com células nervosas. Outras anormalidades que resultam em dismotilidade congênita envolvem outros fatores de transcrição, tais como o Sox10, que favorece a maturação dos precursores neurais, e *KIT*, um marcador para as células intersticiais de Cajal. Os defeitos de *RET*, endotelina B e Sox10 estão associados ao quadro fenotípico identificado como doença de Hirschsprung, enquanto defeitos de *KIT* foram associados à estenose hipertrófica idiopática do piloro e

megacólon congênito.

Distúrbios Neuropáticos Extrínsecos

São processos neuropáticos extrínsecos: vagotomia, trauma, doença de Parkinson (Capítulo 416), diabetes (Capítulo 236), amiloidose (Capítulo 194) e uma síndrome paraneoplásica comumente associada ao carcinoma pulmonar de pequenas células (Capítulo 197). Outro problema "neuropático" comum na prática clínica resulta do efeito de certas medicações (p. ex., agonistas α_2-adrenérgicos e anticolinérgicos) no controle nervoso.

Lesão aos nervos autônomos por trauma, infecção, neuropatia e neurodegeneração pode levar a distúrbios motores, secretórios e sensitivos, resultando com mais frequência em constipação. Pacientes com lesão de medula espinal (Capítulo 406) acima do nível dos segmentos sacrais exibem demora no trânsito colônico proximal e distal, atribuível à desnervação parassimpática. Nesses pacientes, o tônus e a motilidade do cólon (em jejum) estão normais, mas, em geral, a resposta à ingestão de alimento está diminuída ou ausente. Lesões de medula espinal envolvendo os segmentos sacrais e lesão a nervos eferentes desses segmentos destroem a integração neural da expulsão retossigmoide e o controle dos esfíncteres anais. Em pacientes com essas lesões, ocorre perda da atividade contrátil no cólon esquerdo e diminuição da sensibilidade e tônus retais, o que pode levar a dilatação e impactação fecal. Frequentemente, doença de Parkinson (Capítulo 416) e esclerose múltipla (Capítulo 419) estão associadas à constipação.

Distúrbios Entéricos e Neuropáticos Intrínsecos

Comumente, distúrbios do sistema nervoso entérico são resultantes de processo degenerativo, imune ou inflamatório. Gastroparesia induzida por vírus (p. ex., rotavírus, vírus Norwalk [Capítulo 388], citomegalovírus [Capítulo 384], ou vírus Epstein-Barr [Capítulo 385]) está associada à infiltração do plexo mioentérico por células inflamatórias. Na pseudo-obstrução intestinal crônica idiopática, na qual não há distúrbios do controle neural extrínseco, a degeneração das células intersticiais de Cajal, inflamação ou infecção por herpesvírus podem contribuir.

Distúrbios da Musculatura Lisa

Distúrbios da musculatura lisa podem resultar em perturbações significativas do esvaziamento gástrico e do trânsito através do intestino delgado e cólon. Esses distúrbios são, em ordem decrescente de prevalência, esclerose sistêmica (Capítulo 275), amiloidose (Capítulo 194), dermatomiosite (Capítulo 277), distrofia miotônica (Capítulo 429) e distúrbios musculares metabólicos (Capítulo 429). Alterações da motilidade podem ser decorrentes de distúrbios metabólicos, tais como hipotireoidismo (Capítulo 233) e hiperparatireoidismo (Capítulo 233), porém é mais comum que esses pacientes apresentem constipação. Esclerodermia pode resultar em dilatação focal ou generalizada, divertículos de boca ampla no intestino delgado e cólon e trânsito demorado. Há redução da amplitude das contrações, e o supercrescimento bacteriano pode resultar em

esteatorreia ou pneumatose intestinal. Encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial, ou miopatia visceral familiar tipo II, é uma condição autossômica recessiva que pode apresentar-se com insuficiência hepática em neonatos, convulsões ou diarreia em bebês, e insuficiência hepática ou pseudo-obstrução intestinal crônica em adultos.

Gastroparesia e Pseudo-obstrução

Manifestações clínicas

Os aspectos clínicos da gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal crônica são similares, consistindo em náusea, vômito, saciedade precoce, desconforto abdominal, distensão, timpanismo e anorexia. Em casos graves, pode haver dilatação considerável, bem como perda de peso, com depleção das reservas de minerais e vitaminas. Diarreia e constipação indicam que o distúrbio da motilidade se estende além do estômago. O vômito pode ser complicado por uma pneumonia de aspiração ou lacerações esofágicas de Mallory-Weiss, e pacientes com distúrbio generalizado da motilidade podem apresentar-se com deglutição anormal ou trânsito colônico demorado.

É essencial obter um cuidadoso histórico familiar e medicamentoso. A revisão dos sistemas pode revelar vasculopatia colagenosa subjacente (p. ex., esclerodermia) ou distúrbios do controle neural autônomo extrínseco, como tontura ortostática, dificuldades com ereção ou ejaculação, infecções recorrentes do trato urinário, boca e olhos secos, vagina seca, dificuldades com a acomodação visual em ambientes muito iluminados, e ausência de suor.

No exame físico, um movimento de líquido por sucussão indica estase, tipicamente no estômago. As mãos e a boca podem exibir sinais de fenômeno de Raynaud (Capítulo 275) ou esclerodermia. Testes de respostas pupilares (à luz e à acomodação), movimentos oculares externos, pressão sanguínea nas posições deitada e de pé, e características gerais de uma neuropatia periférica podem identificar pacientes com distúrbio neurológico associado (p. ex., neuropatia diabética) ou com a distrofia oculogastrointestinal tipicamente observada em casos de citopatias mitocondriais (veja a seção sobre Distúrbios da Musculatura Lisa).

O diagnóstico diferencial inclui obstrução mecânica, distúrbios gastrointestinais funcionais, anorexia nervosa, e a síndrome de ruminação. Esta última é uma condição relativamente comum, mas subdiagnosticada, que tipicamente se apresenta como regurgitação de alimento não digerido no período pós-prandial imediato (0 a 30 minutos) sem esforço por parte do paciente, virtualmente em seguida a cada refeição.

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de distúrbio da motilidade do estômago ou intestino delgado sempre que grandes volumes são aspirados do estômago, particularmente depois de um jejum noturno, ou quando se observam alimento sólido não digerido ou grandes volumes de líquidos durante uma esofagogastroduodenoscopia. O clínico deve avaliar a acuidade dos sintomas e o estado de hidratação e nutrição do paciente. Os objetivos da avaliação são determinar quais regiões do trato digestivo são disfuncionais e se os sintomas são

decorrentes de neuropatia ou miopatia (Fig. 138-3). As etapas fundamentais são as seguintes:

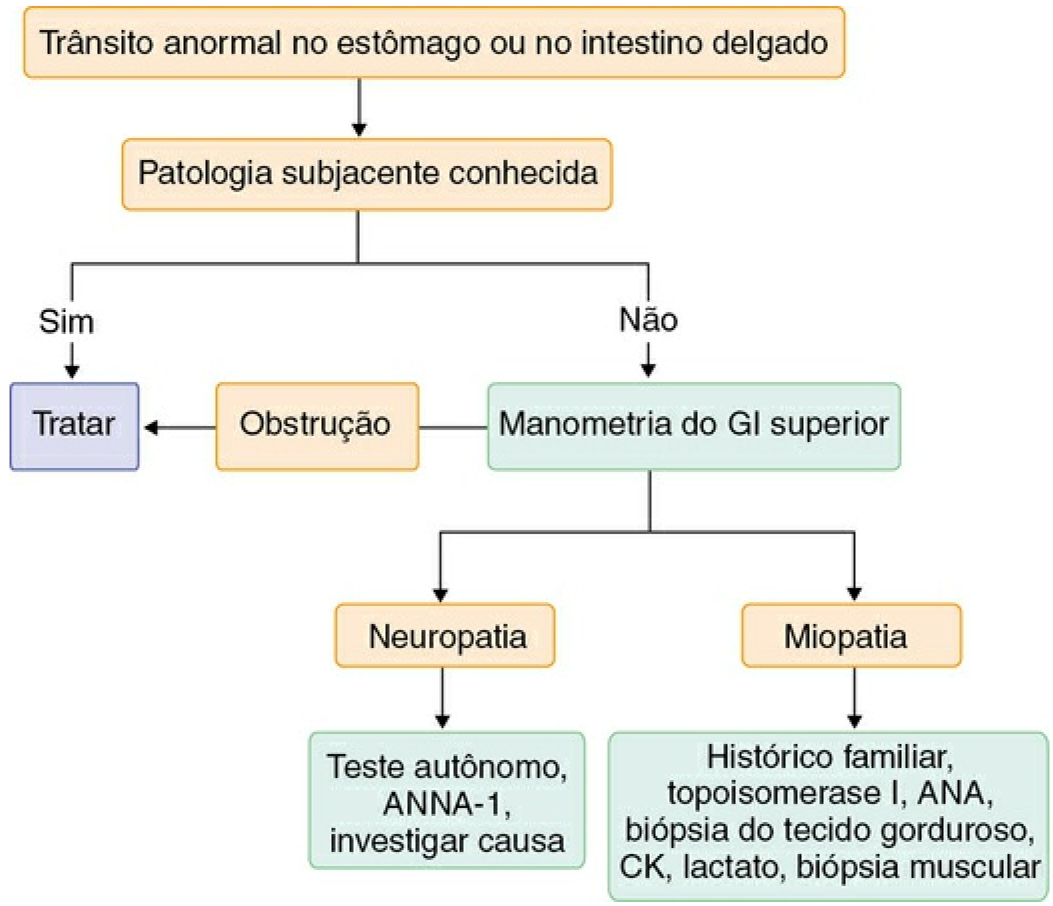

FIGURA 138-3 Diagrama de fluxo esboça os passos do diagnóstico de gastroparesia idiopática e pseudo-obstrução intestinal.
ANA = anticorpo antinuclear; ANNA-1 = anticorpo nuclear antineuronal tipo 1; CK = creatina cinase; GI = gastrointestinal.

1. *Suspeite e exclua obstrução mecânica.* Em pacientes sintomáticos com pseudo-obstrução, radiografias de rotina do abdome tipicamente revelam dilatação de alças do intestino delgado, com níveis de ar-líquido associados. Obstrução mecânica deve ser excluída por endoscopia gastrointestinal alta e estudos com bário, incluindo acompanhamento de todo o intestino delgado por enterografia por tomografia computadorizada. O estudo com bário pode sugerir a presença de distúrbio motor, particularmente se há dilatação visível, diluição do bário, ou retenção de alimento sólido no interior do estômago. Contudo, esses estudos raramente identificam a causa, exceto pela esclerose sistêmica ou citopatia mitocondrial, que são caracterizadas por megaduodeno, múltiplos divertículos no intestino delgado e pneumatose intestinal.
2. *Avalie a motilidade gástrica e do intestino delgado.* Depois que foram excluídos a obstrução mecânica e diagnósticos alternativos como doença de Crohn (Capítulo 143), deve ser obtido um perfil do trânsito do estômago ou intestino delgado. Em um estudo de esvaziamento gástrico, a ingestão de uma refeição marcada por substância radioativa é seguida por escaneamento a 0, 1, 2, 3, 4 e 6 horas. Se a causa do distúrbio da motilidade for evidente (p. ex., gastroparesia em um paciente com diabetes melito

de longa duração), comumente não haverá necessidade de prosseguir com outros exames diagnósticos. Se o caso for obscuro, a manometria gastroduodenal, usando um tubo multilúmen com sensores nas partes distal do estômago e proximal do intestino delgado, poderá diferenciar entre um processo neuropático (contrações de amplitude normal, mas padrões de contratilidade anormais) e um processo miopático (contrações de baixa amplitude nos segmentos afetados).

3. *Identifique a patogênese* (Tabela 138-1). Em pacientes com causas neuropáticas de origem incerta, os exames devem avaliar a disfunção autônoma (Capítulo 427) e medir autoanticorpos nucleares antineuronais tipo 1 e outros anticorpos associados a síndromes paraneoplásicas, sendo ainda considerada a possibilidade de lesão de tronco cerebral. Em pacientes com distúrbio miopático de causa obscura, a avaliação deve considerar um teste de amiloidose (eletroforese de imunoglobulinas, aspirado de gordura, ou biópsia retal; Capítulo 194), esclerose sistêmica (topoisomerase I; Capítulo 275) e patologia tireoidiana (Capítulo 233). Em cenários apropriados, talvez haja necessidade de excluir porfiria (Capítulo 217) e doença de Chagas (Capítulo 355). Em casos refratários, o encaminhamento do paciente a um centro especializado pode resultar na realização de testes genéticos ou biópsia profunda do intestino delgado (Fig. 138-4), para identificar distúrbios musculares metabólicos e citopatias mitocondriais.

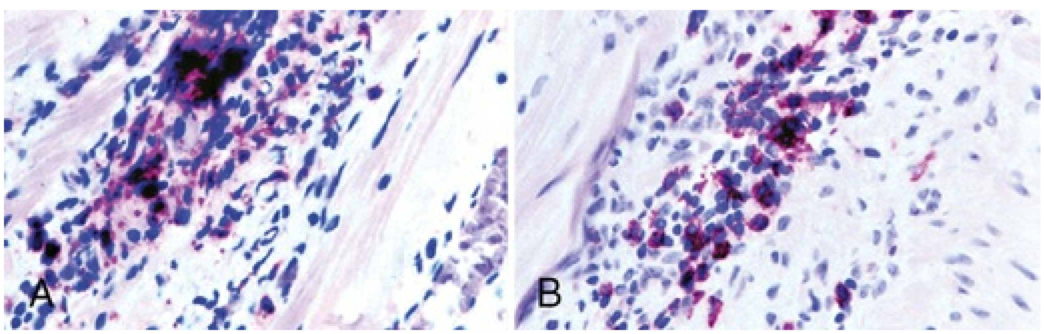

FIGURA 138-4 Micrografias ilustrando ambos os tipos de linfócitos T, CD4 (**A**) e CD8 (**B**), detectáveis dentro do plexo mientérico do intestino delgado (íleo proximal) de um homem com 20 anos de idade com pseudo-obstrução intestinal crônica. Observe as imunorreatividades intensas CD4 e CD8 que representam o componente predominante do infiltrado imunológico visto em casos de ganglionite linfocítica. Técnica imuno-histoquímica de fosfatase antialcalina e fosfatase alcalina (120×) em **A** e **B.** (De Giorgio R, Camilleri M. Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:515-531.)

O diabetes melito (Capítulo 236) está associado a gastroparesia, piloroespasmo, pseudo-obstrução intestinal, diarreia, constipação e incontinência fecal. Todas estas manifestações podem ser causadas por disfunção autônoma, apesar de evidências recentes apontarem para mudanças agudas na glicemia e, de modo mais importante, mudanças na estrutura e função das células intersticiais de Cajal e do sistema nervoso entérico. A prevalência de constipação é de 22 entre pacientes diabéticos com neuropatia, mas de apenas 9,2% em pacientes diabéticos sem neuropatia, uma taxa que não é significativamente diferente daquela de controles saudáveis.

4. *Identifique complicações do distúrbio da motilidade, incluindo supercrescimento bacteriano,*

desidratação e desnutrição. Em pacientes que se apresentam com diarreia, é importante avaliar o quadro nutricional e excluir supercrescimento bacteriano, fazendo uma cultura de aspirados de intestino delgado (Capítulo 142). O supercrescimento bacteriano é relativamente incomum em distúrbios neuropáticos, mas ocorre com maior frequência em distúrbios miopáticos, como esclerodermia, que se associam mais amiúde a dilatação ou contrações de baixa amplitude. Em vez dos testes formais, muitos preferem fazer uma tentativa empírica de antibióticos (ver adiante).

Tratamento

Reidratação, reposição de eletrólitos e suplementação nutricional são particularmente importantes durante exacerbações agudas de gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal crônica. Medidas nutricionais iniciais incluem suplementos com baixa quantidade de fibras e adição de ferro, folato, cálcio e vitaminas D, K e B_{12} em níveis diários usuais recomendados. Em pacientes com sintomas mais severos, a suplementação enteral ou parenteral pode ser necessária. Se for percebido que a suplementação enteral possa ser necessária por mais de 3 meses, é recomendável um tubo de sonda por jejunostomia. Os tubos de gastrostomia devem ser evitados em pacientes com gastroparesia, exceto com a finalidade de esvaziamento gástrico. A síndrome de ruminação é tratada usando-se abordagens comportamentais, como respiração diafragmática no início do período pós-prandial.

Terapia Clínica

Os medicamentos vêm sendo largamente utilizados para tratamento de distúrbios neuromusculares de motilidade, mas existe pouca evidência de sua eficácia em distúrbios miopáticos, exceto no caso raro de distrofia miotônica afetando o estômago e para esclerose sistêmica do intestino delgado. Pequenos estudos aleatórios demonstraram benefícios sintomáticos da metoclopramida e domperidona com relação ao placebo. A metoclopramida é um antagonista da dopamina com propriedades pró-cinéticas e antieméticas. Os efeitos antieméticos se devem, em parte, à sua ação antagonista anti-5-hidroxitriptamina tipo 3 (HT_3). O uso prolongado de metoclopramida é limitado por seus efeitos colaterais de tremores e sintomas tipo Parkinson. As formas disponíveis deste medicamento são em comprimido ou preparo parenteral, que tipicamente são ingeridos 30 minutos antes das refeições e na hora de dormir. As doses usuais são 5 a 10 mg quatro vezes ao dia, mas pacientes podem apresentar efeitos colaterais (mudanças no temperamento, ansiedade) em doses relativamente pequenas (30 a 40 mg/dia). O U.S. Food and Drug Administration (FDA) recomenda seu uso apenas em pacientes que não respondem aos outros tratamentos e por períodos inferiores a 3 meses.

Domperidona (10-20 mg, três vezes ao dia antes das refeições) é outro antagonista da dopamina aprovado em alguns países, mas não nos Estados Unidos, onde está disponível através de uma solicitação ao FDA e Institutional Review Board local. Sua eficácia parece semelhante à da metoclopramida, com menor índice de sonolência e

incidência muito menor de movimentos involuntários.

A eritromicina, um antibiótico macrolídeo que, em altas doses (250 a 500 mg), estimula os receptores motilina e, em pequenas doses (40 a 80 mg), estimula mecanismos colinérgicos, promove o esvaziamento rápido de sólidos do estômago, acelera o esvaziamento gástrico na gastroparesia, aumenta a amplitude das contrações antrais e melhora a coordenação antroduodenal. A eritromicina é mais eficaz quando é utilizada por via intravenosa (3 mg/kg a cada 8 horas por infusão lenta) durante exacerbações agudas de gastroparesia. Para a eritromicina oral, a tolerância e os efeitos colaterais gastrointestinais frequentemente impedem o uso por mais de 1 mês; entretanto, a eritromicina líquida pode, às vezes, ser tolerada (40 a 80 mg três vezes ao dia) antes das refeições.

O octreotide (50 µg subcutâneos antes de dormir), um análogo cíclico da somatostatina, induz a atividade do intestino delgado que mimetiza a fase III do complexo motor migratório interdigestivo. Este medicamento retarda o esvaziamento gástrico, reduz a motilidade gástrica pós-prandial e inibe o trânsito no intestino delgado. O octreotide parece ser útil no tratamento das síndromes de esvaziamento rápido associadas ao trânsito acelerado. O octreotide pode ser utilizado à noite para induzir a atividade do complexo motor migratório e evitar o supercrescimento bacteriano. Caso este medicamento seja necessário durante o dia, ele normalmente é combinado à eritromicina oral para "normalizar" a taxa de esvaziamento gástrico.

Os antieméticos, incluindo difenidramina (25 mg via oral até duas vezes ao dia por até 3 meses), proclorperazina (via oral ou supositório 25 mg até duas vezes ao dia) e metoclopramida (5 a 10 mg via oral até três vezes ao dia por até 3 meses), podem tratar náusea e vômito em pacientes com gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal. Os antagonistas do receptor 5-HT_3 da serotonina (p. ex., ondansetron) são mais caros e não provaram ser mais benéficos do que alternativas mais baratas.

A antibioticoterapia é indicada para pacientes com supercrescimento bacteriano documentado e sintomático. Apesar de estudos clínicos não terem sido conduzidos, é comum o uso de antibióticos diferentes a cada mês por 7 a 10 dias, como uma tentativa de se evitar a resistência bacteriana. Os antibióticos mais comuns incluem doxiciclina, 100 mg duas vezes ao dia; metronidazol, 500 mg três vezes ao dia; ciprofloxacina, 500 mg duas vezes ao dia; e trimetoprim-sulfametoxazol dupla dose, dois comprimidos duas vezes ao dia ou, ainda, rifaximina, 275 mg duas vezes ao dia. O uso de antibióticos em pacientes com diarreia e deficiência na absorção de gordura secundária a um supercrescimento bacteriano resulta em alívio sintomático significativo.

Terapia Cirúrgica

A descompressão cirúrgica é raramente necessária em pacientes com pseudo-obstrução crônica. Entretanto, a enterostomia para drenagem (jejunostomia) é eficaz em aliviar a distensão abdominal e o timpanismo, e em reduzir a frequência de entubações nasogástricas e internações hospitalares requeridas para exacerbações agudas referentes a períodos anteriores à abertura do orifício para drenagem. O acesso ao intestino delgado através de enterostomia também fornece nutrientes e deve ser

considerado em pacientes com sintomas intermitentes. O tratamento cirúrgico deve ser considerado sempre que o distúrbio da motilidade estiver localizado em uma parte ressecável do intestino: gastrectomia total para pacientes com síndrome de estase pós-cirurgia gástrica e colectomia com ileorretostomia para constipação intratável associada à pseudo-obstrução colônica crônica.

A estimulação elétrica gástrica, um tratamento aprovado para uso em seres humanos, pode melhorar o esvaziamento gástrico e sintomas em pacientes com gastroparesia severa, mas dados a respeito de sua eficácia são inconclusivos. Atualmente, o transplante do intestino delgado é limitado a pacientes com insuficiência intestinal que apresentam doença hepática reversível induzida por nutrição parenteral total ou que apresentam risco de morte ou sepse recorrente relacionada ao cateter. O transplante isolado do intestino delgado está associado a taxas mais altas de enxerto e sobrevida do paciente e a menores complicações relacionadas à rejeição e infecção.

Doenças do estômago e intestino delgado de esvaziamento rápido

Síndrome de *Dumping* e Esvaziamento Gástrico Acelerado

Síndrome de *dumping* e esvaziamento gástrico acelerado tipicamente se seguem à vagotomia troncular e a procedimentos de drenagem gástrica (Capítulo 141) ou fundoplicatura para doença do refluxo gastroesofágico (Capítulo 140). Com o uso difundido da vagotomia superseletiva e o advento de um tratamento efetivo de inibição da secreção de ácido gástrico, esses problemas estão se tornando raros. Um conteúdo altamente calórico (comumente carboidratos) na fase líquida da refeição evoca uma resposta insulínica rápida, resultando em hipoglicemia secundária. O paciente também pode estar com comprometimento da contratilidade antral e estase gástrica de sólidos, o que, paradoxalmente, pode resultar em um quadro clínico de gastroparesia (para sólidos) e esvaziamento rápido (para líquidos).

O tratamento da síndrome de *dumping* e do esvaziamento gástrico acelerado enfatiza as manobras alimentares, tais como evitar bebidas com alto teor de nutrientes e, possivelmente, adicionar goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*) ou pectina para retardar o esvaziamento gástrico de líquidos. Em raras circunstâncias, há necessidade de farmacoterapia com octreotide, 25 a 100 μg por via subcutânea antes das refeições, para retardar o trânsito intestinal e inibir as respostas hormonais que levam à hipoglicemia.

Dismotilidade do Trânsito Rápido do Intestino Delgado

O trânsito rápido de material através do intestino delgado pode ocorrer no cenário da síndrome do intestino irritável (Capítulo 139), diarreia pós- vagotomia (Capítulo 142),

síndrome do intestino curto (Capítulo 142), diarreia diabética (Capítulo 142) e diarreia carcinoide (Capítulo 240). Com exceção da síndrome do intestino irritável, essas condições podem causar diarreia grave, resultando em perdas significativas de líquido e eletrólitos. A ressecção ou doença do íleo ou má absorção idiopática de ácidos biliares pode refletir uma incapacidade do íleo distal em reabsorver ácidos biliares, devido ao trânsito rápido e tempo reduzido de contato com a mucosa ileal; essa condição pode induzir secreção colônica e diarreia secundária. O trânsito acelerado pode ser confirmado por estudos cintilográficos.

Os objetivos terapêuticos são restaurar a hidratação e nutrição e retardar o trânsito pelo intestino delgado. As intervenções alimentares são evitar bebidas hiperosmolares, substituindo-as por soluções reidratantes orais isosmolares ou hiposmolares. O conteúdo de gordura da dieta deve ser reduzido para aproximadamente 50 g/dia, para evitar a apresentação de gordura não absorvida ao cólon. Devem ser corrigidas todas as deficiências eletrolíticas e nutricionais de cálcio, magnésio, potássio e vitaminas hidro e lipossolúveis. Em pacientes com menos de 1 m de intestino delgado residual, pode ser impossível manter a homeostasia de líquidos e eletrólitos sem suporte parenteral. Em pacientes cujo segmento residual é mais longo, quase sempre será efetiva uma estratégia de nutrição oral, farmacoterapia e suplementos.

Loperamida, um agente opioide (4 mg, 30 minutos antes das refeições e na hora de dormir, para uma dose total de 16 mg/dia) suprime a resposta motora à ingestão de alimentos e melhora os sintomas, mas pode ser ineficaz ou causar efeitos colaterais (p. ex., hipotensão). A ligação de ácidos biliares (p. ex., com colestiramina (4 g três vezes ao dia) ou colesevelam (1,875 g duas vezes ao dia) é a indicação para pacientes com suspeita de má absorção de ácidos biliares, bem como para casos comprovados. Verapamil (40 mg duas vezes ao dia) ou clonidina (0,1 mg duas vezes ao dia), ou ambos, podem ser usados além da loperamida. Octreotide (50 μg subcutâneos três vezes ao dia antes das refeições) pode ser usado em pacientes cujos agentes orais não sejam eficazes ou mal tolerados. Antagonistas 5-HT_3 (p. ex., alosetron, 0,5-1 mg via oral até duas vezes ao dia) pode ser eficaz para o tratamento da diarreia carcinoide e da síndrome do intestino irritável com diarreia predominante, mas deve ser reservado para pacientes com diarreia grave e sem respostas aos tratamentos.

Distúrbios da motilidade do cólon

Constipação

Epidemiologia

A constipação é um problema clínico comum, informado por cerca de 20% da população, e 40% dos habitantes dos Estados Unidos reportam a necessidade esforço excessivo para ter movimentos intestinais produtivos.

Fisiopatologia

Na constipação funcional, o trânsito está normal e não há distúrbio da evacuação. Esses pacientes podem sentir dor em associação à constipação, e pode ocorrer superposição com síndrome do intestino irritável com predominância de constipação (Capítulo 139). Em pacientes com constipação de trânsito lento adquirida, não associada à dilatação do cólon, há redução no número de células intersticiais de Cajal nas diferentes túnicas do cólon, em comparação com controles.

Megarreto e megacólon idiopáticos podem ser congênitos ou adquiridos; suspeita-se de um defeito do sistema nervoso entérico. No caso de megacólon, o segmento dilatado exibe contratilidade fásica normal, mas redução no tônus do cólon, com hipertrofia da musculatura lisa e fibrose muscular da mucosa, musculatura circular e túnicas musculares longitudinais.

Defeitos adquiridos no sistema nervoso entérico podem resultar em constipação em casos de doença de Chagas (Capítulo 355), causada pela infecção com *Trypanosoma cruzi* e resultando na destruição dos neurônios mientéricos. Também tem sido relatada a ocorrência de aganglionose adquirida com anticorpos antineuronais circulantes, com ou sem associação à neoplasia.

Diagnóstico

A distinção de um distúrbio de evacuação, também designado de obstrução funcional de saída (Tabela 138-2), de uma constipação resultante de trânsito lento ou de outras causas, é essencial. Um estudo realizado em um centro terciário constatou que 50% dos 70 pacientes com constipação severa, não responsiva, apresentavam evacuação deficiente, e o restante apresentava constipação associada tanto ao trânsito normal (também denominada constipação funcional) como ao trânsito colônico lento (também designada constipação de trânsito lento). A caracterização de pacientes constipados (Fig. 138-5) baseia-se na avaliação do trânsito com marcadores radiopacos.

Tabela 138-2

Dicas clínicas que sugerem distúrbio de evacuação

HISTÓRICO CLÍNICO
Esforço prolongado para expelir fezes
Fazer posturas incomuns no banheiro para facilitar a expulsão de fezes
Apoio do períneo ou digitação do reto ou vagina para facilitar o esvaziamento retal
Incapacidade de expelir o líquido do enema
Constipação após colectomia total para tratamento da constipação
EXAME RETAL (COM PACIENTE NA POSIÇÃO LATERAL ESQUERDA)
Inspeção
Ânus “puxado” para fora durante as tentativas de simular esforços durante a defecação

Borda anal desce <1 cm ou >4 cm durante as tentativas de simular esforços durante a defecação

Balões de períneo descem durante esforço e a mucosa retal sofre prolapso pelo ânus

Palpação

Alto tônus do esfíncter anal em descanso impede a fácil entrada do dedo examinador (na ausência de condição perianal dolorida, como fissura anal)

Pressão do esfíncter anal durante a pressão voluntária é minimamente maior do que o tônus em descanso

Períneo desce <1 cm ou >4 cm durante as tentativas de simular esforços durante a defecação

Músculo puborretal palpável através da parede retal posterior é sensível

Prolapso palpável da mucosa durante o esforço

“Defeito” na parede anterior do reto, sugerindo retocele

MANOMETRIA ANORRETAL E EXPULSÃO DO BALÃO (COM PACIENTE NA POSIÇÃO LATERAL ESQUERDA)

Tônus de descanso médio do esfíncter anal >80 cm H_2O ou pressão de esforço >240 cm H_2O

Falha na expulsão do balão apesar do acréscimo de 200 g de peso

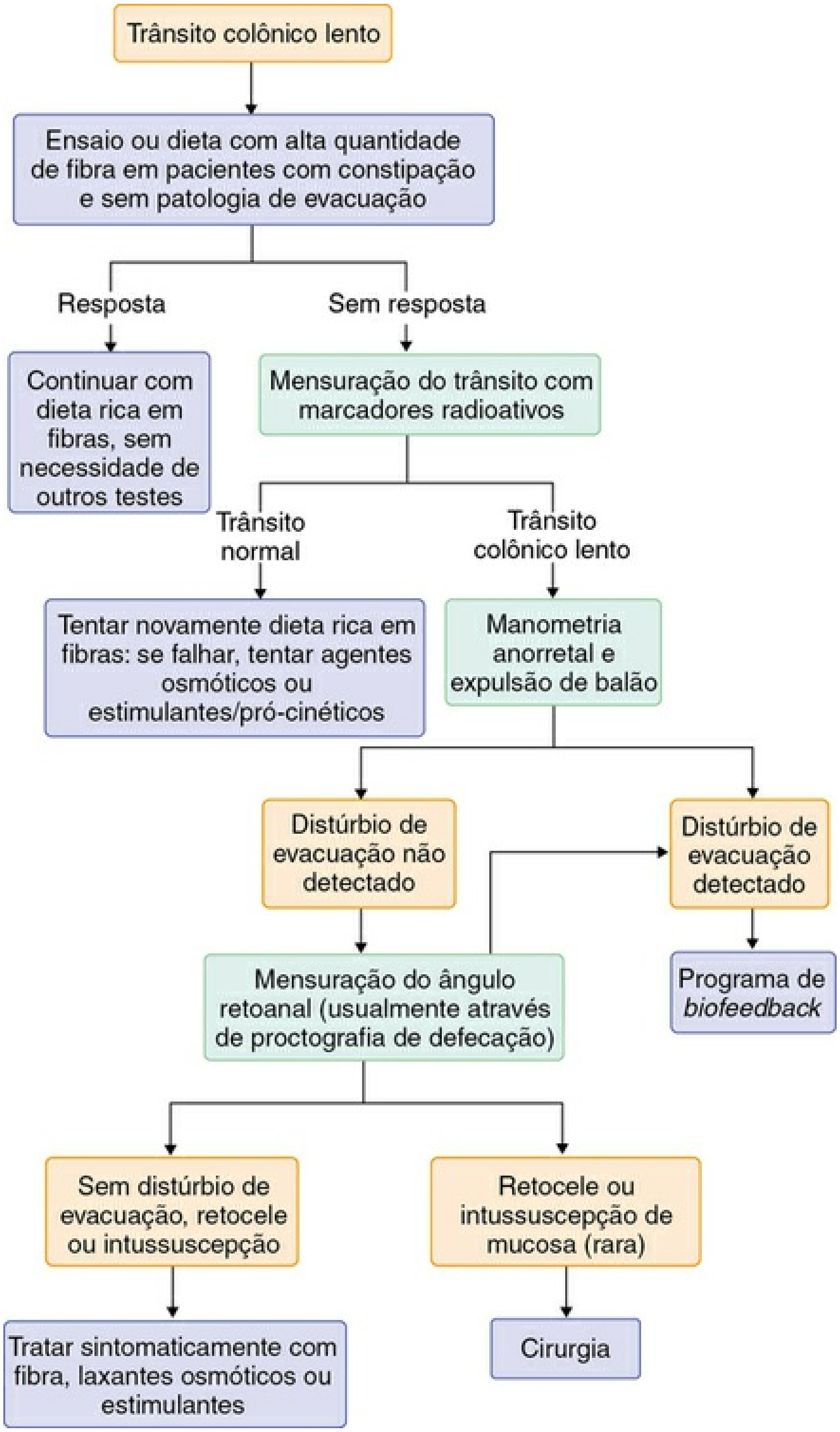

FIGURA 138-5 Diagrama de fluxo esboça os passos do tratamento de constipação.

Tratamento Rx

A ingestão média diária de fibras é de cerca de 12 g/dia. Em pacientes com constipação associada a trânsito normal, 12 a 30 g/dia são eficazes no alívio da constipação. Entretanto, em pacientes com constipação associada ao trânsito lento, distúrbios de evacuação, ou constipação induzida por droga, a suplementação de 30 g de fibra por dia não resulta em melhora da constipação. Um segundo passo é adicionar um laxante osmótico, como o sal de magnésio ou solução de polietilenoglicol, para elevar a retenção de fluido no lúmen através da força osmótica, elevar a fluidez, e

facilitar o transporte aboral de conteúdo colônico. Soluções de polietilenoglicol (como GoLYTELY, NuLYTELY, MiraLAX, solução OCL) são utilizadas frequentemente como uma terapia secundária.[1] Caso estas medidas não sejam suficientes, um agente pró-cinético ou estimulante, como o bisacodil (5 a 10 mg a cada 1 ou 2 dias), pode ser adicionado.

Medicamentos mais novos que aceleram o trânsito colônico incluem prucaloprida (2 mg diariamente), que é benéfica para a constipação crônica,[2] e lubiprostona (24 µg duas vezes ao dia), um ativador do canal de cloro que induz a secreção de líquidos. Metilnaltrexona (0,15 mg/kg subcutaneamente, dia sim, dia não, por 2 semanas) é 33% mais eficaz do que o placebo em pacientes com constipação induzida por opiáceos como uma complicação de doença avançada.[3] O linaclotide, um ativador do receptor de guanilato ciclase-C que resulta em secreção de líquidos, melhora os hábitos intestinais, sintomas gerais e qualidade de vida em pacientes com constipação crônica, não teve seu uso aprovado nos EUA.[4]

Quando estas abordagens não funcionam, o paciente deve ser reavaliado para excluir uma patologia de evacuação. Para distúrbios de evacuação, um programa de tratamento por *biofeedback* com relaxamento da musculatura dos esfíncteres anais e do assoalho pélvico resulta em uma taxa de cura de 70% ou mais para a constipação. A resposta a este programa de tratamento é influenciada por comorbidade, como a coexistência de distúrbios alimentares ou um diagnóstico psicológico ou psiquiátrico.

Terapia Cirúrgica

Em pacientes nos quais a constipação não está associada a uma patologia de evacuação e não responde a terapias medicamentosas agressivas (incluindo as combinações descritas anteriormente), a colectomia subtotal com ileorrectostomia é eficaz no alívio da constipação. A colectomia laparoscópica com ileorrectostomia atinge a mesma taxa de sucesso com menor morbidade, comparada a colectomia aberta com ileorrectostomia.

Doença de Hirschsprung

Definição

A doença de Hirschsprung ocorre em 1 de cada 5.000 nascimentos vivos. Essa moléstia caracteriza-se por um segmento localizado de obstrução do cólon distal, resultante de um defeito no desenvolvimento local de nervos intrínsecos no plexo mioentérico.

Fisiopatologia

Foi descrita uma deficiência relativa de células intersticiais de Cajal positivas para *KIT* em pacientes com doença de Hirschsprung e pseudo- obstrução intestinal crônica. A histologia da doença de Hirschsprung é bem caracterizada pela ausência de células ganglionares nos plexos mientérico e submucoso e pela presença de troncos nervosos hipertrofiados no espaço normalmente ocupado pelas células ganglionares. Foi

demonstrada ausência de receptores para o fator de crescimento dos nervos nas túnicas musculares colônicas envolvidas com a doença de Hirschsprung. Acredita-se que a estenose e a ausência de relaxamento no segmento agangliônico sejam causadas pela falta de neurônios contendo óxido nítrico sintase.

Manifestações clínicas

A doença de Hirschsprung é geralmente diagnosticada logo após o nascimento devido à falha na passagem do mecônio ou pela presença de megacólon, apesar de também poder ser identificada na infância, devido a retenção fecal, constipação, ou distensão abdominal. O início dos sintomas ou o diagnóstico após a idade de 10 anos são raros.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na típica estenose focal do cólon, na ausência do reflexo inibitório retoanal (o relaxamento da pressão do esfíncter anal em repouso durante a distensão de um balão no reto depende da preservação e maturação naturais dos nervos intrínsecos no intestino distal), e em uma amostra obtida por biópsia retal profunda, demonstrando ausência de neurônios submucosos e hipertrofia dos troncos nervosos.

Tratamento Rx

O tratamento envolve a excisão do segmento intestinal afetado ou um procedimento de liberação pelo qual o intestino normal é anastomosado ao manguito do reto, imediatamente acima dos esfíncteres anais.

Grau A

1. Dipalma, J. A., Cleveland, M. V., McGowan, J., et al. A randomized multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1436–1441.
2. Camilleri, M., Kerstens, R., Rykx, A., et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008; 358:2344–2354.
3. Thomas, J., Karver, S., Cooney, G. A., et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008; 358:2332–2343.
4. Lembo, A. J., Kurtz, C. B., Macdougall, J. E., et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology*. 2010; 138:886–895.

Leituras sugeridas

Camilleri, M., Bharucha, A. E., Farrugia, G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:5–12. *Análise.*

Rao, S. S., Camilleri, M., Hasler, W. L., et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23:8–23. *Recomendações consensuais.*

No Brasil

No diagnóstico diferencial da constipação intestinal, deve ser sempre cogitado o diagnóstico de colopatia chagásica, já que a doença ainda apresenta uma prevalência considerável em algumas regiões do Brasil.

Estudo realizado na região sudeste do Brasil evidenciou que, em indivíduos do sexo feminino, o tempo de trânsito intestinal foi mais lento que nos indivíduos do sexo masculino.

Bibliografia

Neves-Jorge, J. M., Habr-Gama, A. Tempo de trânsito colônico total e segmentar com marcadores radiopacos. *Rev Bras Colo-Proct*. 1991; 11:55–60.

Distúrbios gastrointestinais funcionais: síndrome do intestino irritável, dispepsia funcional e dor torácica de origem esofágica presumida

Emeran A. Mayer

Distúrbios gastrointestinais funcionais

Definições

A síndrome do intestino irritável (SII), dispepsia funcional e dor torácica de origem esofágica presumida são caracterizadas por sintomas crônicos e recorrentes de dor e desconforto no abdome inferior, abdome superior e epigástrio, e retroesternal, respectivamente. Elas pertencem à família de distúrbios gastrointestinais (GI) funcionais que compreendem uma ampla variedade de distúrbios GI crônicos comuns na população pediátrica e adulta. Na ausência de biomarcadores específicos da doença, cada uma das síndromes é classificada pelos sintomas e pela ausência de outras condições que podem ser responsáveis pelos sintomas. Apesar do prognóstico benigno, as doenças GI funcionais podem afetar a qualidade de vida, no que diz respeito à saúde, tanto quanto às doenças orgânicas.

Fisiopatologia

A fisiopatologia das doenças GI funcionais ainda não é totalmente compreendida, mas essas doenças são caracterizadas por alterações nas interações bidirecionais entre o cérebro e o intestino (eixo cérebro-intestinal, E-Fig. 139-1), com contribuições variáveis da percepção elevada de sinais vitais pelo sistema nervoso central (hipersensibilidade visceral) e sinalização alterada do sistema nervoso para o trato GI, através da atividade do sistema nervoso autônomo. Cada categoria diagnóstica da doença GI funcional é definida por critérios sintomáticos que incluem diferentes subconjuntos de pacientes que exibem diferentes padrões de desregulação do eixo cérebro-intestinal e que resultam em várias anomalias da motilidade, secreção, função imunológica e sensibilidade visceral GI. Contudo, apesar da heterogeneidade, todas as doenças GI funcionais compartilham determinadas características, incluindo sensibilidade ao estresse, coexistência frequente de distúrbios dolorosos crônicos e psiquiátricos, percepção melhorada dos eventos viscerais e maior prevalência nas mulheres.

Percepção Melhorada da Dor Visceral

Aproximadamente 30% a 70% dos pacientes com doenças GI funcionais apresentam percepção alterada dos estímulos aferentes viscerais ("hipersensibilidade visceral"), na qual os estímulos inócuos normais, como as contrações fisiológicas, distensões ou estímulos químicos do intestino, estômago ou esôfago, provocam a sensação de dor ou desconforto. O estímulo pode ser a atividade peristáltica espontânea ou resultante de distensão pelos conteúdos luminais, como alimentos ingeridos, líquidos, gases ou fezes. A hipersensibilidade visceral pode estar associada ao encaminhamento aberrante de sensações viscerais para determinada área do corpo, sendo que tal encaminhamento geralmente tem localização atípica e é maior em comparação com a maioria dos indivíduos.

Resposta Alterada ao Estresse

Respostas neuroendócrinas e autônomas anormais a fatores estressores psicossociais são uma característica-chave da doença GI funcional e podem desempenhar papel importante tanto na causa quanto na exacerbação. Por exemplo, eventos estressantes têm maior probabilidade de causar dor abdominal e alteração no padrão de fezes nos pacientes com SII em comparação com controles saudáveis, sendo que o estresse esteve correlacionado com sintomas intestinais e consulta médica. Os dados também apoiam a associação entre estresse e dispepsia funcional. Pacientes com doença GI funcional relatam maior quantidade de eventos estressantes durante a vida do que controles saudáveis, sendo que esse estresse no início da vida pode interagir com uma predisposição genética para determinar a vulnerabilidade de um indivíduo aos estressores da vida adulta e ao subsequente desenvolvimento de doenças GI funcionais.

Síndrome do intestino irritável

Definição

SII é definida, segundo os critérios de Roma III, como dor e/ou desconforto abdominal recorrentes, por pelo menos 3 dias por mês, nos últimos 3 meses, associada com dois ou mais dos seguintes sintomas: melhora com a defecação e/ou alteração da frequência das evacuações e/ou alteração na forma das fezes (Tabela 139-1). Considerando a alta prevalência de SII na população geral, as síndromes GI orgânicas comórbidas podem coexistir com a SII, incluindo colite ulcerativa (Capítulo 143), colite microscópica ou colagenosa (Capítulo 142) e doença celíaca (Capítulo 142). Como resultado, alguns pacientes podem continuar com os sintomas GI após a doença intestinal inflamatória ou outros tipos de colite terem sido tratados com sucesso, pois pelo menos alguns dos sintomas originais eram devidos à SII. Por exemplo, um pequeno conjunto de pacientes com colite ulcerativa exibiu sintomas semelhantes aos da SII e alterações demonstráveis na motilidade colônica quando em remissão clínica.

Tabela 139-1

Critérios diagnósticos de roma iii para a síndrome do intestino irritável

Dor abdominal recorrente ou desconforto pelo menos 3 dias por mês nos últimos 3 meses (mas com início dos sintomas há pelo menos 6 meses) associada com dois ou mais dos seguintes: Melhora com defecação Início associado com alteração na frequência de defecação Início associado com uma alteração na forma de defecação (aparência)
Sintomas que cumulativamente apoiam o diagnóstico de síndrome do intestino irritável Frequência de defecação anormal: ≤3 movimentos intestinais por semana ou >3 movimentos intestinais por dia Forma anormal das fezes: fezes duras/granulosas ou fezes aguadas/moles Esforço para defecação Urgência Sensação de movimento incompleto do intestino Muco Inchaço ou sensação de distensão abdominal
Ausência de sintomas alarmantes Perda de peso Fezes sanguinolentas Anemia Histórico familiar de doença intestinal inflamatória Câncer de cólon Doença celíaca

Adicionalmente, a SII é subdividida em SII com diarreia, SII com constipação ou SII com alternância (hábito intestinal alternando diarreia com constipação). Outro subconjunto é a SII pós-infecciosa, que inclui pacientes que desenvolveram sintomas de SII persistente apesar da resolução de um ou vários episódios de gastroenterite bacteriana. Quando os pacientes não atendem aos critérios desses subtipos, eles são classificados como SII inespecífica.

Epidemiologia

A SII é um distúrbio comum, com prevalência mundial variando entre 10% e 20%. Como ocorre com muitos distúrbios dolorosos funcionais, é mais comum nas mulheres, com uma proporção mulher:homem de 2:1 a 2,5:1. Geralmente, presume-se que a SII se apresenta mais comumente entre os 30 e 50 anos, mas também é comum na população pediátrica, na qual os sintomas foram tradicionalmente chamados de dor abdominal recorrente.

A carga socioeconômica da SII é substancial, sendo que os pacientes tiram três vezes mais licença do que os indivíduos sem SII; cerca de 8% dos pacientes se aposentam mais cedo devido aos sintomas. Estima-se que a SII seja responsável por aproximadamente 12% das consultas médicas gerais e 19% das consultas com especialista GI. Nos Estados Unidos, estima-se que a SII seja responsável por US$1,6 bilhão em custos diretos e US$19,2 bilhões em custos indiretos todos os anos.

Fisiopatologia

Embora a SII seja a doença GI funcional mais comum e mais bem estudada, não há um

consenso geral quanto à sua fisiopatologia. Entretanto, estudos de imagens cerebrais em pacientes com SII sugerem respostas melhoradas tanto para a dor visceral esperada quanto para a real, incluindo as regiões do cérebro relacionadas ao processamento sensorial, interesse emocional e modulação cognitiva.

Sistema Nervoso Autônomo

A convergência de resultados de estudos experimentais em humanos e animais sugeriu que a ativação dos circuitos autônomos centrais induzida pelo estresse desempenha um papel importante na regulação da motilidade, secreção e modulação imunológica. A ativação de contrações e secreções do intestino posterior induzida pelo estresse agudo é mediada pelas vias parassimpáticas sacrais, e os pacientes com SII apresentam maior ativação dessas vias em resposta aos estressores laboratoriais graves. A regulação ascendente da atividade parassimpática sacral e simpática pode resultar em alterações de neuroplasticidade nos mecanismos periféricos alvos dentro do intestino, incluindo o sistema nervoso entérico. Por exemplo, o aumento das influências simpáticas tônicas no intestino pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da constipação.

Motilidade Gastrointestinal Alterada e Secreção

A motilidade GI é quantitativamente diferente, mas não qualitativamente, em 25% a 75% dos pacientes com SII em comparação com os controles saudáveis, mas essas diferenças medidas não são suficientemente confiáveis para serem usadas como marcadores diagnósticos. O trânsito colônico é acelerado em casos de SII com diarreia, sendo que há contrações de alta amplitude se propagando com maior frequência em tais pacientes (quando comparados aos controles). Essas contrações de alta amplitude se correlacionam com a dor abdominal e podem ser o mecanismo da urgência subjacente, diarreia e incontinência fecal associada neste subgrupo de pacientes. Em contrapartida, o trânsito colônico mais lento foi observado em um subgrupo de pacientes com SII com constipação. As respostas de motilidade colônica prolongada ou exagerada à ingestão alimentar (resposta gastrocolônica) pode se apresentar em aproximadamente 30% dos pacientes que relatam exacerbação de dor abdominal após a ingestão de alimentos. Anormalidades secretórias e alterações na absorção de líquidos pelo intestino também podem contribuir para as alterações dos hábitos intestinais.

Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal

As alterações nas respostas neuroendócrinas em pacientes com SII podem ser refletidas por níveis plasmáticos alterados de hormônio adrenocorticotrófico e cortisol. Contudo, as respostas exageradas do cortisol em casos de SII podem estar mais relacionadas ao histórico de eventos adversos no início da vida do que à SII propriamente dita.

Ativação Imunológica da Mucosa

Em alguns pacientes com SII pós-infecciosa, os sintomas persistem após a resolução da gastroenterite infectante. Mesmo após a resolução da infecção inicial, as alterações na

permeabilidade intestinal, bem como os pequenos aumentos de linfócitos intraepiteliais e células enterocromafins, podem ser detectadas na SII pós-infecciosa. Contudo, as alterações na mucosa não podem ser totalmente responsáveis pela patogênese, pois os sintomas clínicos não se correlacionam com as alterações inflamatórias observadas na mucosa, a maioria dos pacientes com gastroenterite bacteriana não desenvolve sintomas da SII após a infecção, e a prevalência de SII não é maior em países com infecções GI endêmicas. O estresse psicológico, o gênero feminino, o histórico de outros sintomas somáticos (somatização) e a duração da infecção contribuem com a probabilidade de desenvolvimento de SII pós-infecciosa.

Pacientes que satisfazem os critérios diagnósticos atuais da SII mas que não apresentam histórico de gastroenterite podem ter maiores quantidades de células inflamatórias nos espécimens de biópsia da mucosa. A calprotectina fecal, que é um marcador substituto de inflamação e que é elevada na maioria dos pacientes com doença GI orgânica comprovada, também foi detectada em um pequeno subconjunto de pacientes com SII.

Evidências sugerem um aumento na quantidade de mastócitos da mucosa no cólon e intestino delgado distal em pacientes com SII, além de maior proximidade destes mastócitos com os nervos entéricos. A degranulação dos mastócitos, em resposta ao aumento da atividade do sistema nervoso autônomo, e a liberação de histamina, triptase e serotonina podem aumentar a atividade nervosa e contribuir com os sintomas, mas o papel causador dos mastócitos permanece sem comprovação.

Flora Intestinal Alterada

Alguns dados sugerem que a flora bacteriana intestinal pode estar alterada em pacientes com SII e que tais alterações podem ser diferentes entre grupos de SII, de acordo com os hábitos intestinais predominantes. A superproliferação bacteriana no intestino delgado pode contribuir com os sintomas da SII, principalmente em pacientes com sintomas predominantes do tipo flatulência, nos quais o tratamento com antibióticos não absorvíveis pode reduzir os sintomas. Alterações qualitativas na flora intestinal, como a diminuição das bifidobactérias, foram relatadas em pacientes com SII.

Genética

A agregação familiar apareceu em vários estudos com pacientes com SII e estima-se que a herança genética das doenças GI funcionais esteja em torno de 22% a 57%. Estudos de associação de genes sugerem uma possível associação da SII com polimorfismos em genes relacionados ao sistema de sinalização de serotonina.

Manifestações clínicas

Sintomas

A localização dos sintomas abdominais nos casos de SII varia muito, mas a dor

normalmente é relatada no abdome inferior. Dor e desconforto frequentemente são agravados pela emoção ou estresse, má qualidade do sono e ingestão de alimentos, mas esses fatores agravantes não podem ser verificados em todos os pacientes. Por definição, os sintomas abdominais são aliviados pela defecação, mas este alívio pode ser temporário.

Os sintomas da SII ocorrem principalmente durante o período de vigília, mas também podem fazer com que o paciente acorde.

Se os sintomas não estiverem relacionados à defecação ou ingestão de alimentos, e se os pacientes mostrarem que os sintomas são constantes e não são aliviados por qualquer intervenção fisiológica, outros diagnósticos devem ser considerados. A perda de peso não é comum na SII, exceto por pacientes com depressão (Capítulo 404) ou transtornos alimentares (Capítulo 226), e a presença dessa condição aponta a investigação para uma causa orgânica subjacente.

Os sintomas da SII variam muito, desde leves até muito graves. A maioria dos pacientes atendidos por clínicos gerais apresentam sintomas leves, enquanto a maioria dos atendidos por gastroenterologistas apresentam sintomas moderados a severos.

Comorbidade Psiquiátrica

Os transtornos psiquiátricos (Capítulo 404), como transtornos da ansiedade (p. ex., transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico e síndrome de estresse pós-traumático), depressão, somatização, hipocondria e fobias são mais comuns em pacientes com SII, mesmo nos que apresentam os sintomas de forma mais leve. A prevalência de transtornos psiquiátricos coexistentes pode ficar entre 40% e 90% dos pacientes atendidos em centros de referência terciários, mas é mais baixa em pacientes atendidos em clínicas primárias. Contudo, o estresse desempenha um papel importante na exacerbação dos sintomas da SII em pacientes de todos os locais.

Condições de Comorbidade e Manifestações Extraintestinais

Os pacientes com SII têm prevalência maior, ou três vezes maior, de fibromialgia (Capítulo 282) e enxaqueca (Capítulo 405) em comparação com os pacientes sem SII. A SII também coexiste com a síndrome da fadiga crônica, sendo que 60% ou mais dos pacientes com esta síndrome também têm sintomas de SII. Cistite intersticial, prostatite crônica (Capítulo 131) e dor pélvica crônica também são comuns em pacientes com SII.

Essas associações da SII com condições de comorbidade e outros sintomas são mais comuns em pacientes do sexo feminino, mas todos os pacientes com SII, em geral, visitam o clínico geral por conta de queixas não relacionadas ao trato GI três vezes mais do que indivíduos saudáveis. Os pacientes com SII também se queixam de sintomas extraintestinais, como dispareunia, fadiga, falta de energia, impotência, frequência urinária, dor nas costas e dismenorreia.

Diagnóstico

Exame Clínico

Os critérios de Roma III (Tabela 139-1) podem estabelecer o diagnóstico de SII sem muitos testes adicionais. Características alarmantes que levantam preocupações de um diagnóstico alternativo incluem perda de peso, fezes com sangue, anemia e histórico familiar de doença intestinal inflamatória, câncer de cólon e doença celíaca.

Uma revisão cuidadosa dos medicamentos e suplementos alimentares pode revelar um agente etiológico, pois muitos medicamentos prescritos podem causar constipação e alguns suplementos alimentares podem levar à ingestão inadvertida de laxantes. Embora agentes alimentares específicos raramente sejam a causa dos sintomas de SII, a presença de má absorção de lactose pode ser determinada pelo histórico ou por um rápido teste com dieta sem lactose (Capítulo 142). Uma rápida avaliação psicossocial é útil para identificar fatores de risco de dor crônica, como eventos traumáticos no início da vida ou somatização, bem como desencadeadores de sintomas potenciais ou fatores exacerbantes, como ansiedade, depressão e estresse.

O exame físico em casos de SII geralmente é normal, mas pode revelar uma sensibilidade abdominal (com mais frequência no quadrante inferior esquerdo) ou cólon sigmoide palpável e sensível. Em pacientes com SII e predominância de constipação, além de disfunção defecatória associada, o exame retal pode revelar a contração paradoxal do músculo puborretal ou menor descida do assoalho pélvico quando o movimento de evacuação é simulado.

Exames Diagnósticos

Em uma pessoa saudável sob os demais aspectos, com menos de 50 anos de idade e que atende aos critérios de Roma III, a realização de outros testes diagnósticos deve se limitar ao mínimo e ser direcionada pela apresentação individual (Fig. 139-1). Ainda é controversa a questão de quando pedir um hemograma completo, velocidade de hemossedimentação ou estudos da tireoide, mas a maioria concorda que não há uma boa relação custo-benefício para pedir estes testes para todos os pacientes com suspeita de SII. A triagem sorológica para verificar o espru celíaco (Capítulo 142) deve ser realizada em pacientes com diarreia predominante ou hábitos intestinais alternados de diarreia e constipação e naqueles com histórico familiar de doença celíaca. Devem-se considerar biópsias colônicas por conta de colite microscópica ou colagenosa (Capítulo 142) com o quadro de diarreia grave e persistente. O início dos sintomas após os 50 anos e a presença de sangramento retal ou perda de peso inesperada são indicações de colonoscopia para avaliar o câncer colorretal (Capítulo 199). O desconforto abdominal inferior que ocorre junto com a primeira menstruação ou associado à perda de peso deve desencadear uma avaliação ginecológica. Se a duração dos sintomas da diarreia for curta, pode ser útil fazer uma avaliação para giardíase (Capítulo 359) ou infecção por *Campylobacter* (Capítulo 311), mas o teste rotineiro de fezes para todos os pacientes com diarreia não é indicado.

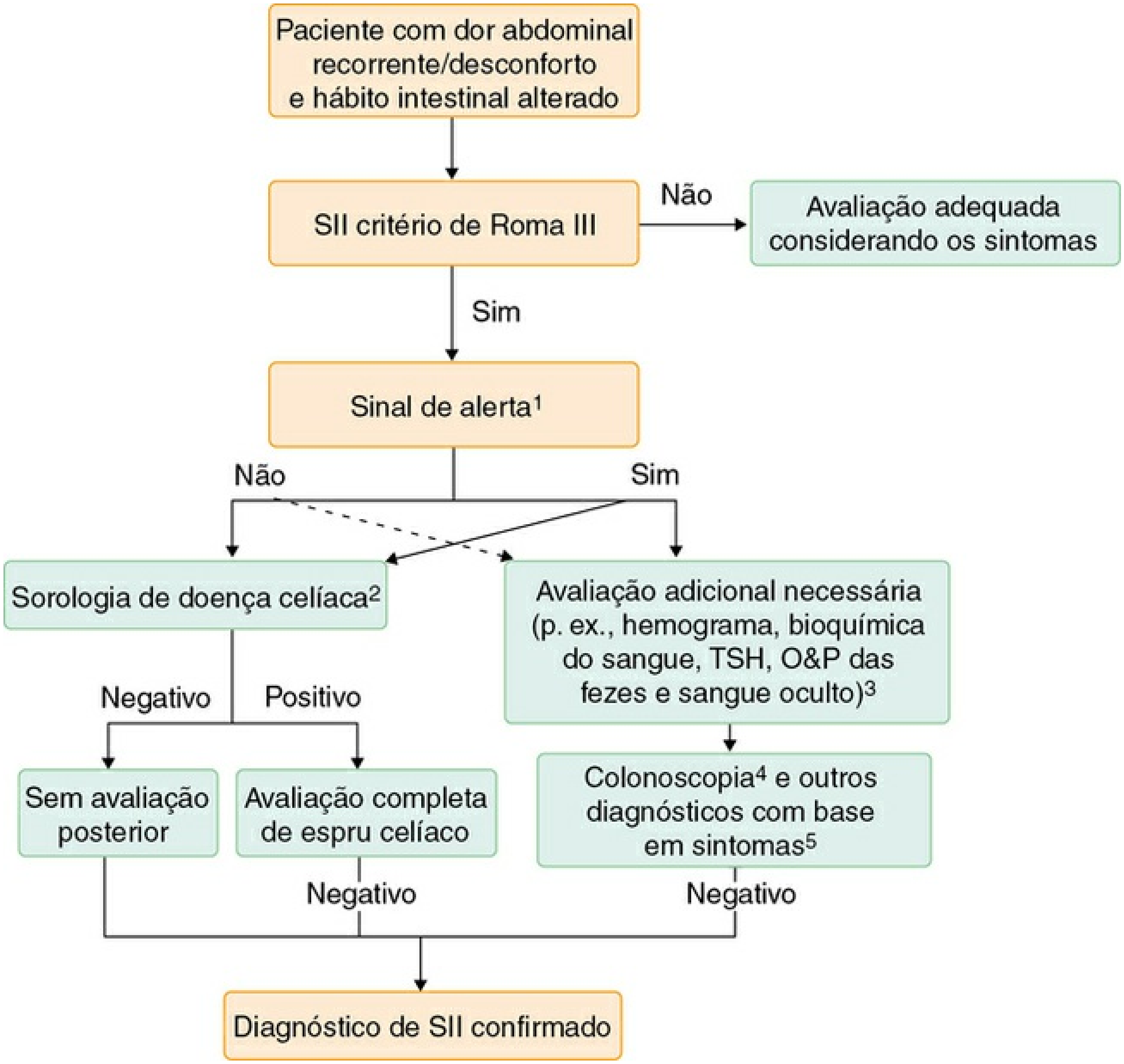

FIGURA 139-1 Algoritmo diagnóstico para a síndrome do intestino irritável.
(1) Os sinais de alerta incluem sangramento retal, anemia, perda de peso, febre, histórico familiar de câncer do cólon, início do primeiro sintoma após os 50 anos de idade ou grande alteração nos sintomas. (2) O teste de espru celíaco pode ser útil em pacientes que satisfazem os critérios do ROMA, principalmente nos casos de síndrome do intestino irritável (SII) com diarreia, se houver sinais de alerta, e em populações nas quais a prevalência estabelecida de espru celíaco é alta. (3) Na ausência de sinais de alerta, hemograma completo, bioquímica sérica, teste de sangue oculto nas fezes e ovos e parasitas, bem como os níveis do hormônio tireoestimulante (TSH), são indicados apenas em casos de histórico clínico que suporte. (4) A colonoscopia só é recomendada em pacientes com sinais de alerta positivos. Contudo, de acordo com as diretrizes de triagem do câncer de cólon, a colonoscopia de rotina deve ser realizada em pacientes com síndrome do intestino irritável com idade igual ou superior a 50 anos, independentemente dos sintomas da síndrome. (5) Se houve grandes mudanças qualitativas no padrão dos sintomas crônicos, deve haver suspeita de uma nova condição comórbida que produza tais sintomas, necessitando de uma abordagem diagnóstica mais abrangente. (De Mayer EA. Clinical perspectives: irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:1692-1699.)

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da SII com predominância de diarreia ou hábitos intestinais alternados de diarreia e constipação inclui doenças intestinais inflamatórias (p. ex.,

doença de Crohn, colite ulcerativa, colite microscópica ou colagenosa) (Caps. 142 e 143), doença celíaca (Capítulo 142), infecção, superproliferação bacteriana no intestino delgado (Capítulo 142), síndromes de má absorção (incluindo intolerância à lactose) (Capítulo 142), má absorção de sais biliares (Capítulo 142) e insuficiência pancreática (Capítulo 146) ou malignidade (incluindo tumores neuroendócrinos [Capítulo 239] e adenocarcinoma colorretal [Capítulo 199]). O diagnóstico diferencial da SII com predominância de constipação inclui inércia colônica, pseudo-obstrução, contração paradoxal do assoalho pélvico ou obstrução da saída pélvica decorrente de causas estruturais, como prolapso retal, retocele ou doença de Hirschsprung (Capítulo 138).

Tratamento

Princípios Gerais

O tratamento sintomático visa normalizar os hábitos intestinais e diminuir a dor abdominal, em parte garantindo que os sintomas são reais e que o prognóstico é benigno. A intervenção alimentar pode ser útil e os medicamentos específicos devem ser direcionados para o tratamento dos sintomas individuais, como constipação, diarreia e dor abdominal (Tabela 139-2).

Tabela 139-2

Medicamentos usados no tratamento da síndrome do intestino irritável[*]

				Grau de Evidência		*Aprovado pelo FDA*	
SINTOMAS E MEDICAMENTOS	**DOSE INICIAL (mg/dia)[†]**	**DOSE-ALVO (mg/dia)[†]**	**EFEITOS COLATERAIS COMUNS OU SÉRIOS**	**DO SINTOMA**	**DA SII**	**PARA O SINTOMA**	**PARA A SÍNDROME**
CONSTIPAÇÃO							
Laxantes[‡] e Estimuladores de Secreção							
Polietilenoglicol 3350 (MiraLAX)	17.000	70.000	Diarreia, inchaço, cólica	+++	–		
Lactulose (lactulona, duphalace)	10.000-20.000	20.000-40.000	Diarreia, inchaço, cólica	+++	–		
Lubiprostona (Amitiza)		24, duas vezes ao dia	Náusea, diarreia, dor de cabeça, dor e desconforto abdominal	+++	–	Sim[§]	Não
Procinético							
Tegaserode (Zelmac)		6, duas vezes ao dia	Diarreia inicial, dor abdominal, isquemia cardiovascular (rara)	+++	+++	Sim[‖]	Sim[‖]
DIARREIA							
Loperamida (Imosec)	2	2-8	Constipação	+++	–	Sim	Não

Alosetron (Lotronex)			Constipação, colite isquêmica (rara)	–	+++	Não	Sim[¶]
INCHAÇO							
Antibióticos							
Rifaximina		400, três vezes ao dia	Dor abdominal, diarreia, gosto ruim	–	+	Não	Não
Probióticos[**]							
Bifidobacterium infantis 35624		1 cápsula ao dia	Nenhum	+	+	Não	Não
DOR							
Antidepressivos Tricíclicos[††]	Boca seca, tontura, ganho de peso						
Amitriptilina (Amytril)	10, na hora de dormir	10-75, na hora de dormir		++	+	Não	Não
Desipramina (Norpramina)	10, na hora de dormir	10-75, na hora de dormir		++	+	Não	Não
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina[‡‡]	Disfunção sexual, dor de cabeça, náusea, sedação, insônia, sudorese, sintomas de abstinência						
Paroxetina (Aropax)		10-60		–	+	Não	Não
Citalopram (Lexapro)		5-20		+	+	Não	Não
Fluoxetina (Prozac)		20-40	Sonolência, tontura, dor de cabeça, insônia	+	–	Não	Não

[*]Esta não é uma lista exaustiva, mas inclui os principais medicamentos para os quais há evidências de estudos clínicos bem delineados quanto à eficácia dos sintomas da síndrome do intestino irritável (SII) ou sintomas individuais (constipação, diarreia, dor ou desconforto abdominal). Na coluna sobre as evidências, + denota evidências de pelo menos um estudo clínico controlado; ++ apresenta evidências moderadas de estudos clínicos controlados ou de metanálises de tais estudos; +++, forte evidência de estudos clínicos controlados e bem delineados; e –, sem evidências. FDA = Food and Drug Administration (EUA).

[†]As doses são em miligramas por dia, a menos que especificado de outra forma.

[‡]Uma ampla variedade de laxantes irritantes e osmóticos, incluindo produtos de fibra, está disponível comercialmente.

[§]Lubiprostona foi aprovada pelo FDA para tratamento de constipação crônica.

[||]Zelnorm teve seu uso suspenso pelo FDA em março de 2005 devido aos efeitos colaterais cardiovasculares raros, mas atualmente encontra-se disponível como parte de um programa de acesso restrito para mulheres com SII com constipação predominante ou constipação idiopática crônica, sem problemas cardíacos conhecidos ou preexistentes, que não apresentam respostas a outros medicamentos.

[¶]Lotronex é utilizado apenas para mulheres com SII com diarreia grave predominante, sem resposta a outros medicamentos, devido aos efeitos colaterais.

[**]Muitos probióticos estão disponíveis comercialmente e não estão na lista. Align é um probiótico que apresentou efeito benéfico para os sintomas de SII em um estudo clínico controlado, aleatório e de alta qualidade.

[††]Está disponível uma ampla variedade de antidepressivos tricíclicos com vários efeitos colaterais e perfis de efeitos colaterais. Dois antidepressivos tricíclicos comuns estão na lista.

[‡‡]Há muitos inibidores seletivos de recaptação de serotonina disponíveis. Apenas os que foram avaliados em estudos clínicos de SII encontram-se na lista. Não são encontrados na lista os inibidores de recaptação serotonina-norepinefrina.

Relação Médico-Paciente e Educação do Paciente

A relação médico-paciente é de extrema importância para o tratamento de SII e outras doenças GI. Muitos pacientes já receberam a notícia de que seus sintomas são "coisas da cabeça" e viram suas preocupações serem dispensadas. O médico deve ouvir e determinar a compreensão que o paciente tem da doença (e queixas relacionadas), pois os pacientes geralmente buscam validação do médico quanto à veracidade de seus sintomas. Pacientes com doença GI funcional tipicamente consultam um médico devido à ampliação dos sintomas usuais. É importante identificar tais fatores desencadeantes, principalmente os vários estressores psicossociais ou, de forma menos comum, infecção gastroentérica.

O paciente deve receber uma explicação detalhada dos sintomas e a relação com doença GI funcional, incluindo o histórico natural e o prognóstico benigno da doença. Pacientes que não são adequadamente informados tendem a visitar o médico com maior frequência, enquanto os sintomas geralmente são reduzidos quando as informações diagnósticas e prognósticas são passadas para eles. O médico deve, então, determinar objetivos realistas a curto e longo prazo, incluindo métodos de adaptar os sintomas que não são acessíveis ao tratamento. Os pacientes geralmente se beneficiam do envolvimento com o tratamento, e a manutenção de um diário de sintomas pode ser um exemplo. Além de dar ao paciente a sensação de poder, o diário de sintomas pode ajudar a identificar crenças erradas, bem como fatores alimentares ou relacionados ao estilo de vida que podem exacerbar os sintomas; as modificações do estilo de vida baseadas nestas informações podem oferecer alívio sintomático.

Modificação Alimentar

Pacientes com doença GI funcional, principalmente os pacientes com SII e dispepsia funcional, geralmente se queixam de que certos tipos de alimentos exacerbam os sintomas. A percepção da sensibilidade alimentar pode estar relacionada a uma variedade de fatores, incluindo respostas condicionadas ao medo e relacionadas à ansiedade antecipatória, ingestão de alimentos em geral, quantidade ingerida nas refeições ou sensibilidade a determinados alimentos. Por exemplo, alguns pacientes com SII relatam uma exacerbação dos sintomas com alimentos gordurosos, alimentos que produzem gases, bebidas alcoólicas e cafeína. É importante informar ao paciente de que não há uma dieta universal bem-sucedida para casos de SII. O ensaio terapêutico de uma dieta sem lactose pode ser benéfico para alguns pacientes. Outros podem se beneficiar de uma dieta rica em proteína ou com baixo teor de carboidratos. Contudo, é importante que os pacientes percebam que, se as alterações alimentares não forem eficazes para a redução dos sintomas, eles podem retomar o consumo dos alimentos eliminados.

Terapia Farmacológica

Antiespasmódicos

Medicamentos antiespasmódicos, que incluem agentes anticolinérgicos, bloqueadores

do canal de cálcio e antagonistas de receptores opioides, podem reverter ou atenuar as contrações tônicas do cólon sigmoide ou contrações de alta amplitude do cólon e, assim, aliviar a contratilidade. Uma metanálise de vários estudos de baixa qualidade mostrou um benefício a curto prazo dos relaxantes de músculo liso otilônio e hioscina em comparação ao placebo, mas esses agentes não estão disponíveis nos Estados Unidos.[1] Medicamentos antiespasmódicos foram associados a agentes ansiolíticos (p. ex., brometo de clidínio, 2,5 mg, e clordiazepóxido, 5 mg, 1 a 2 comprimidos a cada 8-12 horas), porém não há evidências que apoiem tal benefício.

Medicamentos para Anormalidades dos Hábitos Intestinais e Inchaço

Em pacientes com SII com constipação, laxantes osmóticos, como polietilenoglicol ou lactulose, ou estimuladores secretórios, como lubiprostona,[2] podem ser úteis. Os suplementos de fibras alimentares (Tabela 139-2) (p. ex., suplemento de fibra de psílio, começando com 3 a 6 g por dia e aumentando gradualmente a cada 1-2 semanas até chegar a um total de 15 a 20 g por dia, divididos em duas ou três doses durante o dia) pode ser eficaz[3] para alguns pacientes, mas geralmente aumentam os sintomas de flatulência, gases e inchaço.

No paciente com SII com diarreia, geralmente o loperamida é eficaz na redução dos movimentos intestinais incontroláveis e de urgência. Vários antagonistas receptores 5-HT_3 e agonistas 5-HT_4 são eficazes.[4] Por exemplo, alosetron (0,5 a 1 mg oralmente duas vezes ao dia) ou tegaserode (6 mg via oral duas vezes ao dia)[4] são benéficos, mas o alosetron deve ser considerado apenas em pacientes com inchaço severo e diarreia e pacientes que não tiveram sucesso nas outras terapias devido aos efeitos colaterais infrequentes, mas potencialmente sérios.

A manipulação da flora intestinal com antibióticos (rifaximina 550 mg três vezes ao dia diariamente por 2 semanas)[5] e probióticos[6] pode ser eficaz em alguns pacientes, principalmente nos que apresentam sintomas de inchaço abdominal. Os laxantes herbais, como *aloe*, produtos com raiz de ruibarbo e óleo de menta, podem ser usados em alguns pacientes.

Antidepressivos e Terapias Psicológicas

Doses baixas de antidepressivos tricíclicos (p. ex., nortriptilina ou amitriptilina, 10 a 50 mg na hora de dormir) são utilizadas para tratar SII, baseando-se em dados de que um em cada quatro pacientes se beneficiam.[7] As doses devem começar bem baixas, 5 mg uma vez ao dia, e subir gradualmente até um máximo de 75 mg uma vez ao dia. Pode-se esperar o efeito terapêutico dentro de alguns dias ou de até 2 semanas após o início da terapia. Se nenhum efeito benéfico for observado com 75 mg uma vez ao dia ou se efeitos colaterais significativos forem vivenciados, o medicamento deve ser descontinuado. Amitriptilina pode ser mais útil em pacientes com dor abdominal proeminente e sintomas de diarreia, e naqueles com problemas para dormir.

Para maximizar a adesão e reduzir os efeitos colaterais, o paciente deve ser informado sobre a lógica do tratamento (*i.e.*, o objetivo é o tratamento da dor e não dos sintomas psiquiátricos) e também sobre o risco bem menor de efeitos colaterais na pequena variação de dosagem quando comparada às doses completas dos pacientes

psiquiátricos.

Se o objetivo do tratamento for a depressão ou transtornos de ansiedade, o inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) geralmente possui menos efeitos colaterais do que os antidepressivos tricíclicos e parecem ser benéficos para os pacientes com SII.[7] Em pacientes com doença psiquiátrica, uma dose baixa de antidepressivo tricíclico e uma dose terapêutica completa de um ISRS também devem ser consideradas, ou pode-se utilizar um inibidor de captação não seletiva, como duloxetina ou venlafaxina.

A terapia cognitivo-comportamental, que envolve o relaxamento, mudança de crenças e autotratamento, pode reduzir os sintomas gastrointestinais em pelo menos 50% dos pacientes,[8] embora os pacientes com depressão coexistente não respondam tão bem quanto os outros. Também foi relatado que a hipnoterapia melhora os sintomas.

Prognóstico

O histórico natural de SII é composto por períodos de exacerbação seguidos por períodos de remissão, mas cerca de 50% dos pacientes com SII tornam-se assintomáticos. Pacientes com doenças psiquiátricas coexistentes têm menor probabilidade de resolução dos sintomas da SII.

Dispepsia funcional

Assim como ocorre com outras doenças GI funcionais, o diagnóstico da dispepsia funcional é baseado nos sintomas específicos (Tabelas 139-3 e 139-4). Acredita-se que a dispepsia funcional tenha origem no trato gastrointestinal superior, mas nenhuma doença orgânica detectável consegue explicar os sintomas. Os sintomas podem incluir dor epigástrica, queimação epigástrica, empachamento pós-prandial e saciedade precoce. Inchaço abdominal e náusea também podem ser sentidos, mas são menos específicos e não são considerados sintomas cardinais de dispepsia funcional. Os sintomas se sobrepõem com manifestações atípicas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE; Capítulo 140), sendo que estudos prévios sobre a dispepsia funcional podem ter, inadvertidamente, incluído pacientes com sintomas DRGE atípicos.

Tabela 139-3

Critérios diagnósticos de roma iii para a dispepsia funcional*

1. Um ou mais dos seguintes: Empachamento pós-prandial que incomoda Saciedade precoce Dor epigástrica Queimação epigástrica *e* 2. Sem evidências de doença estrutural (incluindo endoscopia superior) que possa explicar os sintomas

*Os critérios devem ser satisfeitos com relação aos últimos 3 meses, com início do sintoma há pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

Tabela 139-4

Critérios diagnósticos de roma iii para subgrupos de pacientes com dispepsia funcional*

SÍNDROME DO DESCONFORTO PÓS-PRANDIAL
Um dos seguintes ou ambos: 1. Empachamento pós-prandial que incomoda, ocorrendo após refeições de tamanho normal e pelo menos várias vezes por semana 2. Saciedade precoce que impede que se termine uma refeição regular, pelo menos várias vezes por semana
Critérios de Apoio
1. Presença de inchaço abdominal superior, náusea pós-prandial ou eructação 2. Síndrome da dor epigástrica pode coexistir.
SÍNDROME DA DOR EPIGÁSTRICA
Um ou mais dos seguintes: 1. Dor ou queimação localizada no epigástrio, de gravidade pelo menos moderada e pelo menos uma vez por semana 2. Dor intermitente 3. Dor não generalizada ou localizada em outras regiões abdominais ou torácicas 4. Dor não aliviada pela defecação ou passagem de gases 5. A dor não atende aos critérios para distúrbios do esfíncter de Oddi ou da vesícula biliar
Critérios de Apoio
1. A dor pode ter qualidade de queimação, mas sem componente retroesternal. 2. A dor normalmente é induzida ou aliviada pela ingestão de uma refeição, mas pode ocorrer em jejum. 3. A síndrome do desconforto pós-prandial pode coexistir.

*Os critérios devem ser satisfeitos com relação aos últimos 3 meses, com início do sintoma há pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

Nos critérios de Roma III atuais, os sintomas foram divididos em sintomas relacionados às refeições (síndrome do desconforto pós- prandial) e não relacionados às refeições (síndrome da dor epigástrica) (Tabela 139-4). A utilidade clínica desses subgrupos é controversa, pois há uma sobreposição considerável entre eles. Além disso, o conceito de fisiopatologias distintas correlacionados com os padrões de sintomas distintos não foi confirmado.

Epidemiologia

A dispepsia funcional é um distúrbio comum, com prevalência estimada de 15% a 20%. Diferentemente da SII, parece não haver uma diferença relacionada ao gênero quanto à prevalência. O peso socioeconômico da dispepsia funcional é substancial; pacientes com dispepsia funcional tiram três vezes mais licença médica do que os pacientes com úlceras duodenais. No Reino Unido, estima-se que 2% a 5% das consultas com clínicos gerais e mais de 10% dos gastos com medicamentos básicos estão relacionados à dispepsia funcional. Aproximadamente um de dois indivíduos com dispepsia funcional busca assistência médica para sintomas em algum momento de sua vida. Portanto, não é surpresa ver que, no Reino Unido, o custo anual direto e indireto da dispepsia para a sociedade é de US$1,46 bilhão e US$730 milhões de dólares, respectivamente.

Comorbidade com Síndrome do Intestino Irritável

Dor ou desconforto no abdome superior podem, inicialmente, estar associados ao trato GI superior, mas durante uma investigação mais detalhada, a "dispepsia" pode estar relacionada a distúrbios intestinais. Um terço dos pacientes com dispepsia funcional tem sintomas concomitantes de SII, e aproximadamente 40% dos pacientes com SII também relatam sintomas de dispepsia funcional. Além disso, as transições entre as duas síndromes no mesmo paciente são comuns. Em um acompanhamento de 1 ano de pacientes com SII ou dispepsia, 22% dos pacientes com SII relataram alteração no perfil de sintomas para um semelhante ao da dispepsia funcional e 16% dos pacientes com dispepsia funcional relataram alteração para o perfil de SII. Esta transição de pacientes entre as diferentes categorias diagnósticas questiona o conceito de que essas entidades baseadas em sintomas realmente são síndromes fisiopatológicas distintas. Comparados com pacientes com doença GI orgânica que ameaça a vida, os pacientes com dispepsia funcional são mais ansiosos, mas sem registros de depressão ou neuroticismo.

Fisiopatologia

A biopatologia da dispepsia funcional não é totalmente compreendida e já foram propostos mecanismos centrais e periféricos. Embora a melhora da percepção de estímulos gástricos possa ser um mecanismo central importante, os papéis do ácido gástrico, das infecções da mucosa gástrica aguda e crônica e da dismotilidade gastroduodenal ainda devem ser determinados. Tentativas de classificar os subtipos de dispepsia funcional com base nas anormalidades fisiopatológicas não foram bem-sucedidas.

Assim como ocorre com os pacientes com SII, a hipersensibilidade visceral é comum na dispepsia funcional, e 34% a 65% dos pacientes com dispepsia funcional relatam dor e desconforto em volumes menores de distensão gástrica do que os controles saudáveis ou pacientes com dispepsia decorrente de causas orgânicas. A sensibilidade química com relação à capsaicina também foi relatada. A amplificação central da dor provavelmente contribui com a hipersensibilidade gástrica observada. Por exemplo, a presença de lipídeos no duodeno aumenta a sensibilidade dos pacientes com dispepsia funcional à

distensão do balão gástrico em comparação com os controles. Esta modulação anormal dos limiares de percepção gástrica para a distensão por lipídeo em local distante apoia o conceito de um mecanismo centralmente mediado. Além disso, cerca de 50% dos pacientes com dispepsia funcional sofrem de padrões de referência viscerossomáticos alterados em resposta à distensão do balão gástrico.

Vários estudos de grandes multicentros mostraram que apenas 10% a 15% dos pacientes com dispepsia funcional se beneficiam da terapia de supressão de ácido. Este achado sugere que tais pacientes são hipersensíveis ao ácido intraduodenal ou intra-antral ou que sofrem de manifestações atípicas da GRDE. A infecção crônica por *Helicobacter pylori* pode estar relacionada aos sintomas dispépticos em pacientes com dispepsia funcional.

Alguns dados sugerem a presença de alterações na motilidade gastroduodenal em pacientes com dispepsia funcional, mas a baixa concordância entre os sintomas e os achados alterados da motilidade vai contra tais testes, exceto em pacientes altamente selecionados. Por exemplo, 40% dos pacientes com dispepsia funcional têm evidências de acomodação gástrica deficiente, que pode causar trânsito rápido de alimentos do estômago proximal, resultando, assim, em distensão antral precoce que, em troca, resulta nos sintomas dispépticos. Além disso, a hipomotilidade antral pós-prandial pode ser demonstrada por meio de estudos manométricos em cerca de 50% dos pacientes com dispepsia funcional, sendo que tal anormalidade se correlaciona com o esvaziamento gástrico tardio, que foi observado em um terço dos pacientes com dispepsia funcional. Foi relatada uma correlação entre esvaziamento gástrico tardio e sintomas dispépticos de empachamento pós-prandial. Aproximadamente 20% dos pacientes com dispepsia funcional desenvolvem os sintomas após um episódio agudo de gastroenterite viral ou bacteriana ou infecções por *Giárdia*.

Diagnóstico

Exame Clínico

Pode haver suspeita de que a dispepsia seja funcional com base no histórico clínico consistente com os critérios de Roma III (Tabelas 139-3 e 139-4) e ausência de características alarmantes (Tabela 139-1). A presença de ansiedade, principalmente a ansiedade relacionada ao sintoma e SII comórbida, aumenta a probabilidade de dispepsia funcional.

O exame físico geralmente é normal, embora a sensibilidade epigástrica possa estar presente. Ao contrário da gastroparesia, o movimento de líquido por sucussão está tipicamente ausente. Embora a confirmação do diagnóstico de dispepsia funcional, conforme os critérios de Roma III, necessite de exame endoscópico superior, os testes invasivos na ausência de características alarmantes devem ser considerados apenas em uma minoria de pacientes sintomáticos, como os pacientes com mais de 50 anos de idade com novo início ou sintomas alterados, ou mesmo resposta insatisfatória à terapia inicial (Fig. 134-6 no Capítulo 134). A avaliação para verificar a presença de *H. pylori*

(Capítulo 141) deve ser realizada pelo antígeno fecal, teste respiratório com ureia ou biópsia gástrica. Se presente, a infecção deve ser erradicada e, então, os sintomas podem ser reavaliados. Os pacientes mais jovens que respondem bem a uma terapia com inibidor de bomba de próton ou erradicação de *H. pylori* não necessitam de maiores investigações, a menos que as características alarmantes sejam identificadas. Os anti-inflamatórios não esteroidais, suplementos alimentares e outras prescrições, ou medicamentos de venda livre, podem desencadear sintomas dispépticos. A lista de medicamentos do paciente deve ser revisada e os tratamentos que não forem essenciais devem ser descontinuados. Assim como na avaliação da SII, o histórico psicossocial pode revelar os fatores estressores subjacentes que contribuem com os sintomas.

Diagnóstico Diferencial

As causas orgânicas comuns de dispepsia incluem úlcera péptica (Capítulo 141) e doença de refluxo gastroesofágico (Capítulo 140). O esvaziamento gástrico tardio está presente em uma pequena quantidade de pacientes com dispepsia funcional, mas é característico e mais pronunciado em pacientes com gastroparesia diabética ou idiopática (Capítulo 138). O vômito de alimentos não digeridos é característico dessas formas de gastroparesia, mas não da dispepsia. Os cânceres gástrico e esofágico (Capítulo 198) também podem se apresentar com sintomas de dispepsia, mas são bem menos comuns. Os distúrbios pancreático-biliares (Caps. 146 e 158) (incluindo disfunção do esfíncter de Oddi, pancreatite crônica ou câncer pancreático) também imitam a dispepsia.

Tratamento Rx

A terapia de supressão de ácido é segura e pode apresentar efeito benéfico em comparação com o placebo em cerca de 10% dos pacientes, que presumivelmente têm DRGE atípica (Capítulo 140) ou hipersensibilidade duodenal ao ácido gástrico. A escolha de agentes supressores de ácido está aberta para debates (veja Tabela 140-1 no Capítulo 140) e tanto os antagonistas receptores de histamina (H_2) (p. ex., famotidina 20 mg duas vezes ao dia) quanto os inibidores de bomba de próton (p. ex., omeprazol 20 mg por dia) mostraram-se eficazes em comparação com o placebo. O inibidor da bomba de próton (p. ex., omeprazol, 20 mg/dia, ou lansoprazol, 30 mg/dia) foi superior ao placebo ou ao antagonista de H_2 na dispepsia funcional, principalmente naqueles pacientes com dor epigástrica. Em um estudo aleatório de tratamento de continuação e descontinuação com antiácidos, antagonistas receptores de H_2 e inibidores da bomba de próton, realizado com pacientes com novo início de dispepsia, os dois tratamentos apresentaram índices de sucesso equivalentes (aproximadamente 70%, mas a abordagem de descontinuação teve melhor custo-benefício.[9]

Um subconjunto de pacientes com dispepsia funcional melhorou após erradicação do *H. pylori* (Capítulo 141), e a probabilidade de uma resposta positiva pode ser comprada à da supressão de ácido.[10] Este tratamento de curta duração também pode reduzir o risco de úlcera péptica subsequente, gastrite atrófica e câncer gástrico, além

de atualmente ser recomendado pelas diretrizes de consenso.

O uso de medicamentos procinéticos, como metoclopramida, bromoprida ou domperidona, 10 mg três vezes ao dia, antes das refeições, apresenta benefícios incertos. A terapia com antidepressivos tricíclicos ainda não foi amplamente avaliada na dispepsia funcional em comparação com a SII, mas pequenos estudos relataram um efeito benéfico. Os benefícios da terapia psicológica para tratamento da dispepsia funcional não são bem determinados, mas podem ser uma opção razoável em pacientes que não respondem à farmacoterapia.

Prognóstico

Assim como ocorre com todos os distúrbios funcionais, a dispepsia funcional possui prognóstico benigno, embora os sintomas possam ser persistentes.

Dor torácica de origem esofágica presumida

Definição

A dor torácica de origem esofágica presumida (Tabela 139-5) é uma dor torácica crônica na linha média que é considerada de origem esofágica. Para fazer o diagnóstico, causas cardíacas, refluxo gastroesofágico e distúrbios de motilidade bem definidos (acalasia, escleroderma) devem ser excluídos.

Tabela 139-5

Critérios diagnósticos de roma iii para dor torácica de origem esofágica presumida[*]

Deve incluir todos os seguintes itens:
• Dor torácica na linha média ou desconforto, diferentemente da queimação
• Ausência de provas de que o refluxo gastroesofágico seja a causa dos sintomas
• Ausência de distúrbios de motilidade esofágica com base na histopatologia

[*]Os critérios devem ser satisfeitos com relação aos últimos 3 meses, com início do sintoma há pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

Epidemiologia

A maioria dos pacientes que chega ao médico com dor torácica aguda (Tabela 50-2 no Capítulo 50) apresenta uma causa não cardíaca, e muitos casos são de dor torácica funcional. Grande parte destes são casos de dor torácica de origem esofágica presumida. Contudo, apesar da frequência, a prevalência de dor torácica de origem esofágica presumida e seu curso natural ainda não são bem compreendidos, provavelmente porque a maioria dos pacientes passa por uma avaliação cardíaca, mas, depois, acaba não avaliando os sintomas mais a fundo.

A dor torácica de origem esofágica presumida é bem comum, com índices de prevalência que chegam a 25%, igualmente distribuídos entre homens e mulheres. A prevalência parece diminuir com o avanço da idade. Os fatores de risco da dor torácica de

origem esofágica presumida em desenvolvimento não são bem definidos, mas incluem idade jovem, adversidade na infância e histórico de outras condições gastrointestinais funcionais. Quando os sintomas estão presentes, mais de 50% dos pacientes apresentam sintomas que persistem por mais de 6 meses. Entretanto, mesmo após o diagnóstico inicial, muitos pacientes com dor crônica passam por avaliações cardíacas diagnósticas desnecessárias e repetitivas. Os pacientes com dor torácica de origem esofágica presumida podem apresentar ansiedade comórbida ou ataques de pânico, mas o encaminhamento formal para tratamento psicológico é incomum. Quando comparados com os pacientes com dor torácica cardíaca já conhecida, os pacientes com dor torácica de origem esofágica presumida relatam maior deficiência na qualidade de vida relacionada à saúde nos domínios de saúde mental e vitalidade. Esses achados sugerem uma ligação entre distúrbio psicológico e dor torácica de origem esofágica presumida, pelo menos em um subgrupo de pacientes.

Fisiopatologia

Hipersensibilidade visceral, motilidade esofágica alterada e fatores psicológicos estão todos implicados na fisiopatologia da dor torácica de origem esofágica presumida. Uma parte substancial de pacientes apresenta alta sensibilidade na distensão esofágica por um balão. Estes mesmos pacientes frequentemente apresentam respostas perceptuais aumentadas quanto à infusão de ácido intraesofágica. A origem de tais achados não está clara, embora as alterações no processamento central dos sinais de dor (amplificação central da dor) estejam implicadas. Além disso, a motilidade esofágica alterada pode ser observada em um subconjunto de pacientes com dor torácica de origem esofágica presumida, com ou sem hipersensibilidade visceral. O aumento da contração do músculo esofágico tem sido considerado uma fonte de dor torácica, embora ainda faltem estudos reproduzíveis que provem tal hipótese.

Manifestações clínicas

Pacientes podem se queixar de dor típica de isquemia miocárdica ou dor com uma variedade de características que seriam consideradas atípicas para isquemia (Caps. 50 e 71). A localização da dor é tipicamente subesternal, mas a radiação para o braço e pescoço pode ser observada. De forma típica, a dor não é precipitada pelo esforço e pode persistir por horas. Às vezes, a nitroglicerina pode ajudar em pacientes com espasmo esofágico coexistente. Os pacientes podem descrever um desconforto usando vários adjetivos e tais descrições podem não ser diferenciáveis da angina.

Diagnóstico

Os pacientes com dor torácica com suspeita de angina devem passar por uma avaliação cardíaca imediata (Caps. 50 e 71). Em pacientes com avaliação cardíaca inicial negativa, as causas da dor torácica de origem esofágica presumida podem ser categorizadas com base nas características históricas (Tabela 139-6) e na avaliação cardíaca repetida para verificar se a dor é baixa. Paciente com dor proeminente na parede torácica e sensibilidade à palpação ou com alterações na dor de acordo com o movimento geralmente apresentam

dor musculoesquelética, e não esofágica.

Tabela 139-6

Diagnóstico diferencial de dor torácica funcional

CAUSAS ESOFÁGICAS ORGÂNICAS
Doença do refluxo gastroesofágico
Acalasia
Esofagite viral ou induzida por pílula
CAUSAS NÃO GASTROINTESTINAIS
Dor torácica cardíaca
Dor na parede torácica
Doença pulmonar
Ataque de pânico

O restante dos pacientes pode apresentar uma fonte esofágica de dor (Capítulo 140) e eles devem ser divididos em pacientes com e sem sintomas de alarme, tais como perda de peso, disfagia progressiva ou anemia. A endoscopia superior é útil em pacientes com características alarmantes, mas apresenta pouco sucesso nos pacientes sem tais características.

Muitos pacientes com dor torácica de origem esofágica presumida têm DRGE subjacente. Como as causas clínicas, como a associação com determinados alimentos ou localização da dor, se diferenciam muito entre as causas relacionadas à indução por ácido e sem ácido, a avaliação de DRGE atípica é mais bem realizada por um estudo com inibidor de bomba de próton (p. ex., omeprazol 20 mg diariamente).[11] Pacientes que respondem ao ensaio de 1-2 semanas com inibidor de bomba de próton provavelmente possuem sintomas relacionados ao ácido e devem receber tratamento para DRGE (Capítulo 140). Em pacientes cuja resposta é equívoca, pode-se considerar uma tentativa com inibidores da bomba de próton por 4-8 semanas, endoscopia ou teste de monitoração do pH por 24 horas (Capítulo 140).

Quanto aos pacientes que não respondem ao inibidor de bomba de próton, pode estar presente um distúrbio de motilidade esofágica ou hipersensibilidade visceral. Os distúrbios de motilidade esofágica, como as contrações de alta amplitude ("esôfago em quebra-nozes") ou espasmos esofágicos difusos, podem ser identificados pela manometria esofágica (Capítulo 140), mas a baixa concordância entre os sintomas e os achados manométricos sugere que tais testes devem ser realizados apenas em pacientes extremamente selecionados com base no aconselhamento de um gastroenterologista.

Tratamento

Todos os pacientes se beneficiam da reafirmação com relação ao curso benigno da dor torácica de origem esofágica presumida. Deve-se lidar com o medo da doença cardíaca de maneira explícita, e a importância de uma avaliação cardíaca negativa deve ser reforçada. Se a dor torácica de origem esofágica presumida for responsiva a um estudo clínico com inibidor de bomba de próton, os pacientes devem continuar com a terapia ou ser tratados com medicamentos alternativos de supressão de ácidos. A duração ideal do tratamento ainda não está clara, mas é razoável tentar retirar o medicamento e observar os pacientes que permaneceram assintomáticos por vários meses. Embora as evidências de estudos clínicos bem projetados ainda não estejam disponíveis, os antidepressivos tricíclicos de baixa dosagem (p. ex., desipramina, 10 a 75 mg por dia) podem ser úteis, principalmente nos pacientes com suspeita de hipersensibilidade visceral.

Os sintomas psicológicos de comorbidades devem ser tratados tanto com terapia farmacológica quanto com terapia cognitivo-comportamental. Mesmo na ausência de um diagnóstico psiquiátrico específico, a terapia de relaxamento ou terapia comportamental cognitiva pode ser benéfica para a dor torácica de origem esofágica presumida.

Prognóstico

A dor torácica de origem esofágica presumida tem prognóstico benigno, embora os sintomas possam persistir e continuar a diminuir a qualidade de vida.

Grau A

1. Ford, A. C., Talley, N. J., Spiegel, B. M., et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 337:a2313.
2. Drossman, D. A., Chey, W. D., Johanson, J. F., et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29:329–341.
3. Bijkerk, C. J., de Wit, N. J., Muris, J. W., et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2009; 339:b3154.
4. Ford, A. C., Brandt, L. J., Young, C., et al. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:1831–1843.
5. Pimentel, M., Lembo, A., Chey, W. D., et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011; 364:22–32.
6. Nikfar, S., Rahimi, R., Rahimi, F., et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*.

2008; 51:1775–1780.
7. Ford, A. C., Talley, N. J., Schoenfeld, P. S., et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2009; 58:367–378.
8. Lackner, J. M., Mesmer, C., Morley, S., et al. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. 2004; 72:1100–1113.
9. van Marrewijk, C. J., Mujakovic, S., Fransen, G. A., et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:215–225.
10. Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J., et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2006. [CD002096].
11. Cremonini, F., Wise, J., Moayyedi, P., et al. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:1226–1232.

Leituras sugeridas

Chang, J. Y., Talley, N. J. Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Trends Pharmacol Sci*. 2010; 31:326–334. *Análise.*

Olafsdottir, L. B., Gudjonsson, H., Jonsdottir, H. H., et al. Natural history of functional dyspepsia: a 10-year population-based study. *Digestion*. 2010; 81:53–61. *Os pacientes são geralmente estáveis, mas continuam a ter um aumento da intensidade e frequência da dor gastrointestinal.*

Sperber, A. D., Drossman, D. A. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:514–524. *Análise abrangente.*

No Brasil

No Brasil, a prevalência de dispepsia foi relatada em trabalho realizado com 3.934 indivíduos na região sul do país de 27,4%. Os testes de tendência linear mostraram que as prevalências tendem a diminuir com o aumento da idade para a maioria dos subtipos. Tendência semelhante se observou em relação à escolaridade, em que indivíduos com maior nível de escolaridade tendem a apresentar menores prevalências.

Em nosso meio, em áreas com falta de adequado saneamento básico, deve ser realizado o parasitológico de fezes.

No Brasil, os antiespasmódicos são amplamente utilizados, destacando-se o brometo de otilônio (40 mg tid), brometo de pinavério (100 mg bid), mebeverina (200 mg bid), trimebutina (200 mg tid) e a *mentha piperita* (1 cp tid).

Bibliografia

Barclay, SB: Um consenso nacional sobre a síndrome do intestino irritável. www.fbg.org.br. Acessado em 26/04/2009.

Oliveira, S. S., Santos, I. S., Silva, J. F.P., Machado, E. C. Prevalência de dispepsia e fatores sociodemográficos. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40(3):420–427.

Doenças do esôfago

Gary W. Falk and David A. Katzka

Anatomia e fisiologia normais

O esôfago, que mede cerca de 27 cm de comprimento, é um tubo muscular oco formado por mucosa, submucosa e camadas musculares, na ausência de uma camada serosa. A mucosa é um epitélio não queratinizado escamoso estratificado que faz transição para um epitélio colunar na junção gastroesofágica. A camada muscular do esôfago é composta por músculo estriado no terço superior e músculo liso nos outros dois terços. Esses componentes musculares são dispostos como uma camada circular interna e outra longitudinal externa. Localizado entre as camadas musculares circular e longitudinal, temos o plexo de Auerbach (mientérico), enquanto o plexo de Meissner fica localizado na submucosa e inerva as mucosas musculares. O esôfago é delimitado por um esfíncter esofágico superior e esfíncter esofágico inferior distalmente. O esfíncter esofágico superior contém contribuições funcionais do constritor faríngeo inferior proximalmente e cricofaríngeo distalmente. Em contrapartida, o esfíncter esofágico inferior é anatômica e histologicamente indiferenciável do esôfago inferior. O suprimento sanguíneo da parte cervical é derivado dos ramos da artéria tireoide inferior. O segmento intratorácico do esôfago recebe sangue das artérias brônquicas e ramos diretos da aorta, sendo que a parte abdominal curta do esôfago é suprida pelas artérias frênica inferior e gástrica esquerda. A drenagem venosa acompanha o suprimento arterial nas partes cervical e abdominal, enquanto o esôfago torácico drena no sistema ázigo e hemiázigo. De modo semelhante, a drenagem linfática do esôfago é segmental, com a parte cervical drenando nos linfonodos cervicais, a parte torácica nos linfonodos mediastinais superior e posterior e a parte abdominal nos linfonodos gástrico e celíaco.

As funções motoras do esôfago envolvem transportar o *bolus* alimentar da orofaringe para o estômago e, depois, impedir que o alimento retorne para o esôfago após entrar no estômago. O esfíncter esofágico superior e o terço proximal do esôfago compõem a primeira parte do esôfago. O esfíncter esofágico superior, que tem aproximadamente 2 a 4 cm de comprimento, é controlado pelo nervo laríngeo recorrente na parte inferior e plexo faríngeo na parte superior. As camadas musculares fecham o lúmen esofágico e encurtam o esôfago para facilitar o transporte através do esôfago proximal. Após o alimento atravessar o esôfago proximal, é movido para os dois terços distais do esôfago, onde ocorre a peristalse através da contração muscular sequencial mediada por uma interação de neurotransmissores inibidores e excitatórios. A peristalse pode ser primária,

ou seja, iniciada pela deglutição, ou secundária, ou seja, estimulada pelos conteúdos gástricos refluídos. Embora os mecanismos locais controlem grande parte da função motora esofágica, o estímulo vagal é importante no esôfago distal, onde as miopatias do músculo liso e neuropatias autônomas podem provocar disfunção. O esôfago distal é separado do estômago por um esfíncter esofágico inferior, que tem 4 a 5 cm de comprimento e é funcionalmente distinto, pois mantém uma zona de pressão alta tônica. Este esfíncter relaxa quase completamente durante a deglutição para permitir a passagem de alimentos e, depois, reganha sua tonicidade para oferecer uma barreira contra o refluxo. Ele também é relaxado temporariamente durante as funções normais, como eructação e vômito. O nervo vago, acetilcolina e óxido nítrico influenciam o tônus, mas o tônus do esfíncter esofágico interior também é influenciado pelo diafragma crural à medida que o esôfago atravessa o hiato diafragmático.

Testes Funcionais do Esôfago

Opções de testes funcionais do esôfago incluem esofagografia com bário, manometria esofágica e teste de impedância esofágica. A esofagografia com bário (Capítulo 135) revela informações anatômicas e fisiológicas sobre as lesões endoluminais, tais como malignidades, ulcerações, divertículos, hérnia hiatal e fissuras; lesões intramurais, como leiomiomas, e lesões extrínsecas, como as decorrentes de invasão vascular (aorta, átrio direito, artéria subclávia) ou lesões sólidas (malignidade pulmonar, adenopatia) que comprimem o esôfago. A radiografia é uma ferramenta excelente para estudar os padrões de motilidade, como a peristalse com contraste líquido ou sólido, enquanto visualiza-se precisamente como o esôfago lida com o *bolus* em vez de implicar função da pressão ou alterações de impedância.

A manometria esofágica mede as alterações de pressão geradas pela contração da parede esofágica usando várias portas que simultaneamente medem a pressão da faringe até o esfíncter esofágico inferior. Os testes de impedância esofágica medem a condutância entre os eletrodos baseados em cateter com base na substância com que estão em contato com cada eletrodo. O ar, que é um péssimo condutor de corrente elétrica, produz alta impedância, enquanto os líquidos engolidos ou refluídos, que são excelentes condutores de eletricidade, geram um sinal de baixa impedância. A partir dessas mensurações, a direção e velocidade do transporte de ar e *bolus* alimentar podem ajudar a avaliar a função peristáltica e medir o refluxo de ácidos e conteúdos gástricos não acídicos.

Sintomas de Doença Esofágica

O sintoma mais comum de doença esofágica é a pirose, que é definida como sensação de queimação subesterna. Dor torácica sem pirose típica pode ocorrer em vários distúrbios esofágicos, incluindo refluxo gastroesofágico e distúrbios motores, como acalasia. Entretanto, a dor esofágica e, até mesmo, a pirose podem ser indiferenciáveis da angina cardíaca (Capítulo 50), de modo que é preciso tomar cuidado quando um paciente com

risco de doença arterial coronariana se queixa de pirose pela primeira vez.

Disfagia, ou dificuldade de deglutição, é outro sintoma cardinal de doença esofágica. A disfagia com alimentos sólidos apenas tende a ocorrer com lesões estruturais, que causam constrição esofágica, enquanto a disfagia com sólidos e líquidos ocorre com maior frequência em distúrbios de motilidade. Pacientes com disfagia orofaríngea comumente se queixam de sensação de alimento "grudado" na garganta ou incapacidade de impulsionar o *bolus* alimentar da boca para a faringe. Podem se queixar também da necessidade de movimentos múltiplos de deglutição para limpar o *bolus*. Como os nervos cranianos que geralmente controlam as fases iniciais da deglutição são responsáveis por outras funções também, os sintomas que podem estar associados com a disfagia orofaríngea incluem baba, disartria (devido à disfunção da língua), regurgitação nasal (devido à incapacidade de vedar a passagem nasal) ou tosse e aspiração (devido à incapacidade de elevar e cobrir o vestíbulo laríngeo). A disfagia que resulta de anormalidades no corpo do esôfago pode estar relacionada ao tórax ou pescoço, então a localização da dor não prevê a localização da doença. A disfagia também pode causar uma variedade de acomodações comportamentais, incluindo manobras como alimentar-se lentamente, ter aversão a alimentos, evitar alimentos sólidos e beber grandes quantidades de líquido com refeições sólidas.

Regurgitação, que é outro sintoma esofágico típico, pode ser descrita como sensação de alimento saindo do tórax ou, mas drasticamente, da boca. Quando a regurgitação ocorre no início da refeição, sugere uma lesão proximal. A regurgitação que ocorre mais tarde durante a refeição sugere anormalidade de motilidade, como acalasia.

A impactação dos alimentos é um sintoma esofágico extremo. Quando a impactação ocorre na orofaringe, os pacientes podem desenvolver a "síndrome da churrascaria", na qual o *bolus* alimentar impactado causa impactação traqueal ou compressão. Com lesões esofágicas mais distais, a impactação pode ocorrer a qualquer momento durante a refeição, quase sempre decorrente de causa mecânica. Os pacientes vivenciam o início da dor torácica e a sensação de alimento "grudando", tipicamente após refeições sólidas, como carnes, legumes crus e, às vezes, arroz empapado. Com a impactação completa, os pacientes que não conseguem lidar com as secreções, devido à obstrução do *bolus*, correm risco de aspiração.

Doença do refluxo gastroesofágico

Definição

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) se desenvolve quando o refluxo de conteúdos estomacais no esôfago provoca sintomas complicados ou que incomodam.

Epidemiologia

Estima-se que a DRGE, definida como pelo menos um episódio de pirose ou regurgitação de ácido semanal, tenha prevalência entre 10% e 20% no mundo ocidental e de 5% na Ásia. A prevalência também tende a ser maior na América do Norte do que na Europa e

maior no norte europeu do que no sul. Fatores de risco para o desenvolvimento de DRGE incluem obesidade e, possivelmente, avanço da idade. Um componente genético também pode ter um papel importante, pois a DRGE é mais comum em pacientes com histórico familiar positivo e com gêmeos monozigóticos do que dizigóticos.

Fisiopatologia

O esôfago é protegido dos efeitos nocivos dos conteúdos gástricos refluídos pela barreira antirrefluxo na junção gastroesofágica, pelos mecanismos de liberação esofágica e pelos fatores defensivos epiteliais. A barreira antirrefluxo é formada pelo esfíncter esofágico, diafragma crural, ligamento frenoesofágico e ângulo de His, que causa uma entrada oblíqua do esôfago no estômago. A fixação do esfincter esofágico inferior no diafragma crural resulta no aumento de pressão durante a inspiração e quando a pressão intra-abdominal aumenta. O rompimento dos mecanismos de defesa normais causa quantidades patológicas de refluxo.

O refluxo de conteúdos gástricos do estômago para o esôfago ocorre em indivíduos saudáveis, mas os conteúdos gástricos refluídos normalmente são liberados em um processo de dois passos: limpeza do volume por função peristáltica e neutralização de pequenas quantidades de ácido residual por saliva levemente alcalina deglutida. Em indivíduos saudáveis, o refluxo fisiológico ocorre principalmente quando o esfíncter esofágico inferior relaxa temporariamente na ausência de deglutição devido ao reflexo mediado vagalmente que é estimulado pela distensão gástrica. Em pacientes com DRGE, o relaxamento temporário do esfíncter esofágico inferior ou da pressão do esfíncter esofágico inferior em descanso pode resultar em regurgitação, principalmente quando a pressão intra-abdominal aumenta.

A hérnia hiatal, que resulta em separação espacial entre os efeitos aumentados do diafragma crural e do esfíncter esofágico interior, predispõe aos eventos refluídos ao ampliar a abertura da junção gastroesofágica e diminuir a pressão do esfíncter esofágico inferior. O resultado é um aumento da exposição do esôfago ao ácido, com aumento dos episódios de refluxo durante o relaxamento fisiológico transitório do esfíncter esofágico inferior. As hérnias também atuam como reservatório de conteúdos gástricos quando os mecanismos de liberação esofágica normal resultam em aprisionamento dos líquidos no saco herniário. Esses conteúdos podem causar refluxo no esôfago quando o esfíncter esofágico inferior relaxa durante a deglutição subsequente.

A obesidade resulta em aumento da pressão intragástrica, que aumenta o gradiente de pressão gastroesofágico e a frequência de relaxamento do esfíncter esofágico inferior transitório, predispondo, assim, os conteúdos gástricos a uma migração para o esôfago. Além disso, a obesidade aumenta a separação espacial do diafragma crural e do esfíncter esofágico inferior, predispondo, assim, indivíduos obesos à hérnia hiatal.

Os mecanismos de defesa normais baseados na peristalse e saliva também podem ser danificados. A disfunção peristáltica está associada ao aumento da gravidade da esofagite, e a liberação peristáltica ineficaz pode ocorrer quando a amplitude das contrações esofágicas for inferior a 30 mmHg. A produção de saliva pode ser debilitada por uma variedade de mecanismos, como tabagismo e síndrome de Sjögren

(Capítulo 276).

A mucosa esofágica contém várias linhas de defesa. A barreira pré- epitelial é composta por uma camada aquosa não agitada, associada ao bicarbonato da saliva deglutida e das secreções das glândulas submucosas. Uma segunda defesa epitelial é composta por membranas celulares e junções intercelulares apertadas, tampões intercelulares e celulares, e transportadores de íons de membrana celular. A linha pós-epitelial de defesa é composta pelo suprimento sanguíneo do esôfago. As pepsinas acidificadas e ácidos do refluxo são os principais fatores que danificam as junções intercelulares, aumentam a permeabilidade intracelular e dilatam os espaços intercelulares. Se quantidades suficientes de refluxo se difundirem nos espaços intercelulares, podem ocorrer danos celulares. Sinais e sintomas de DRGE ocorrem quando o epitélio defeituoso entra em contato com o ácido refluído, pepsina ou outros conteúdos gástricos nocivos. Além dos efeitos nocivos do ácido, pepsina e bile refluídos, o suco gástrico refluído estimula as células epiteliais esofágicas a secretarem quimiocinas que atraem as células inflamatórias para o esôfago e, assim, danificam a mucosa esofágica.

Manifestações clínicas

Os sintomas clássicos da DRGE são pirose e regurgitação acídica; os sintomas atípicos incluem dor torácica, disfagia e odinofagia. As manifestações extraesofágicas do refluxo podem incluir tosse (Capítulo 83), laringite (Capítulo 437), asma (Capítulo 87) e erosões dentárias, mas esses sintomas podem ser atribuídos ao refluxo apenas se vierem acompanhados de sinais e sintomas clássicos de doença do refluxo. Outras associações propostas que não foram claramente estabelecidas incluem faringite, sinusite, otite média e fibrose pulmonar idiopática (Fig. 140-1).

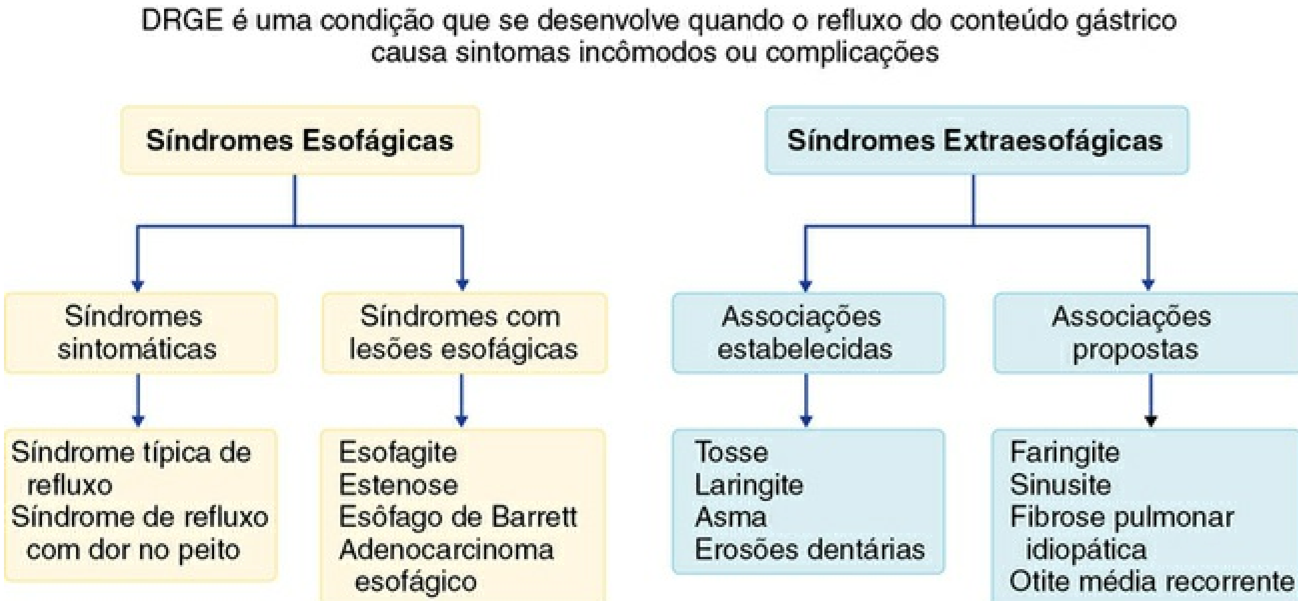

FIGURA 140-1 Classificação de Montreal da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). (De Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920.)

Quando os conteúdos gástricos superam os fatores protetores da mucosa no esôfago, a

esofagite pode se manifestar como erosões ou ulcerações do esôfago e pode causar fibrose com constrição, metaplasia colunar (esôfago de Barrett) ou adenocarcinoma esofágico (Capítulo 198). Entretanto, aproximadamente dois terços dos indivíduos com sintomas de refluxo não apresentam evidências de danos esofágicos na endoscopia.

Diagnóstico

Quando a DRGE se apresenta com sinais e sintomas típicos, como pirose e regurgitação ácida, que respondem à terapia antissecretora, nenhuma avaliação diagnóstica é necessária. A endoscopia diagnóstica é necessária em indivíduos que não conseguem responder à terapia ou que têm sinais e sintomas alarmantes, como disfagia (veja Fig. 134-6 no Capítulo 134), perda de peso, anemia, sangramento gastrointestinal ou pirose persistente (Fig. 140-2). A endoscopia permite a detecção de esofagite erosiva e complicações, tais como constrição péptica (Fig. 140-3) e esôfago de Barrett (Fig. 140-4). A biópsia da mucosa, que é crucial nestes casos, também exclui condições que imitam a DRGE, como esofagite eosinofílica. Contudo, a maioria dos pacientes não tem danos na mucosa observados durante a endoscopia, independentemente de estarem ou não em terapia antissecretora.

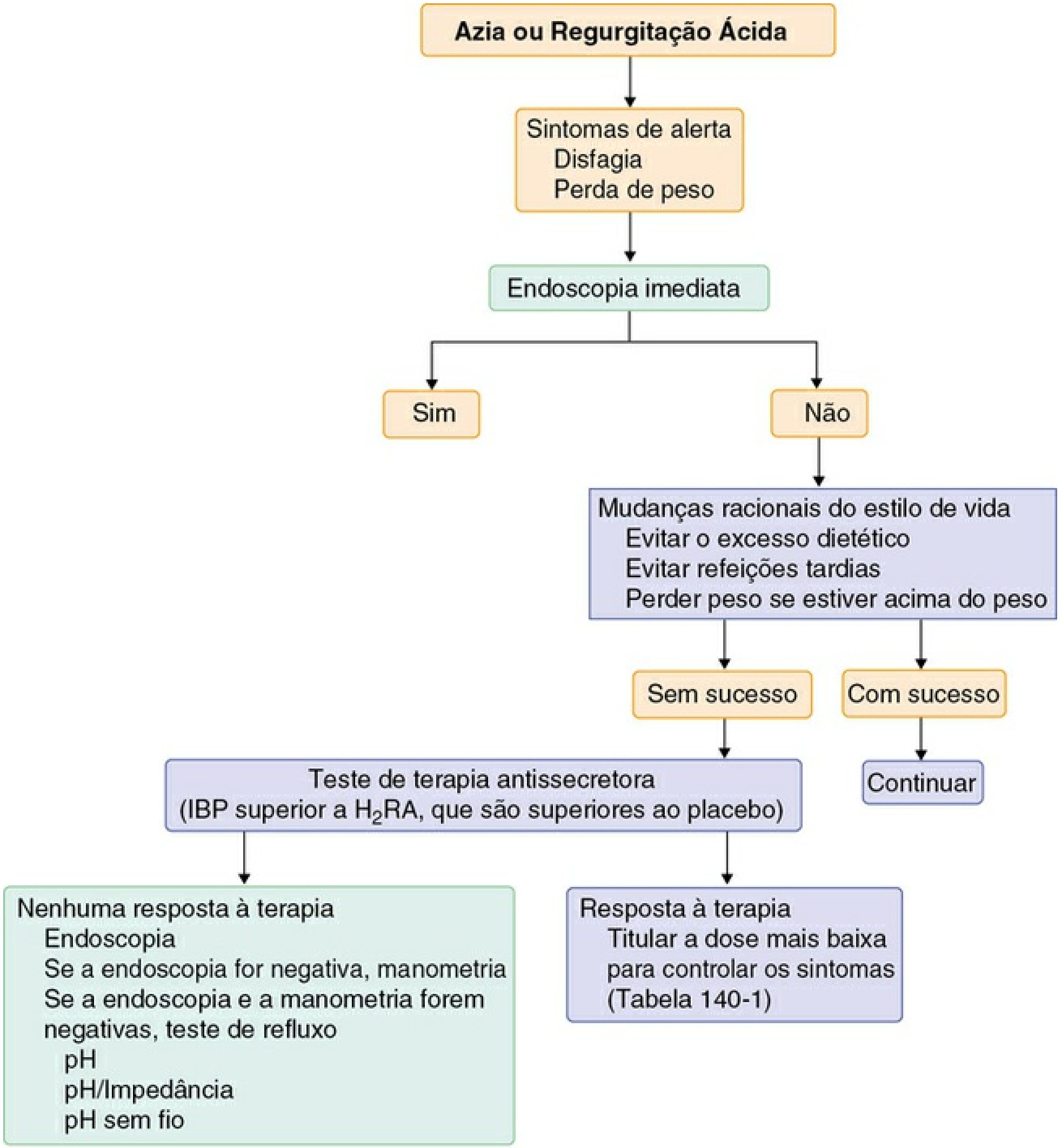

FIGURA 140-2 Algoritmo do tratamento dos sintomas de pirose ou regurgitação. A cirurgia é indicada apenas para pacientes intolerantes à terapia antissecretória ou com sintomas contínuos, principalmente regurgitação se o refluxo for bem documentado. H_2AR = antagonista receptor de histamina-2; IBP = inibidor de bomba de próton. (Baseado em Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1392-1413.)

FIGURA 140-3 Radiografia com bário de constrição péptica. (Imagem cortesia do Dr. Marc Levine.)

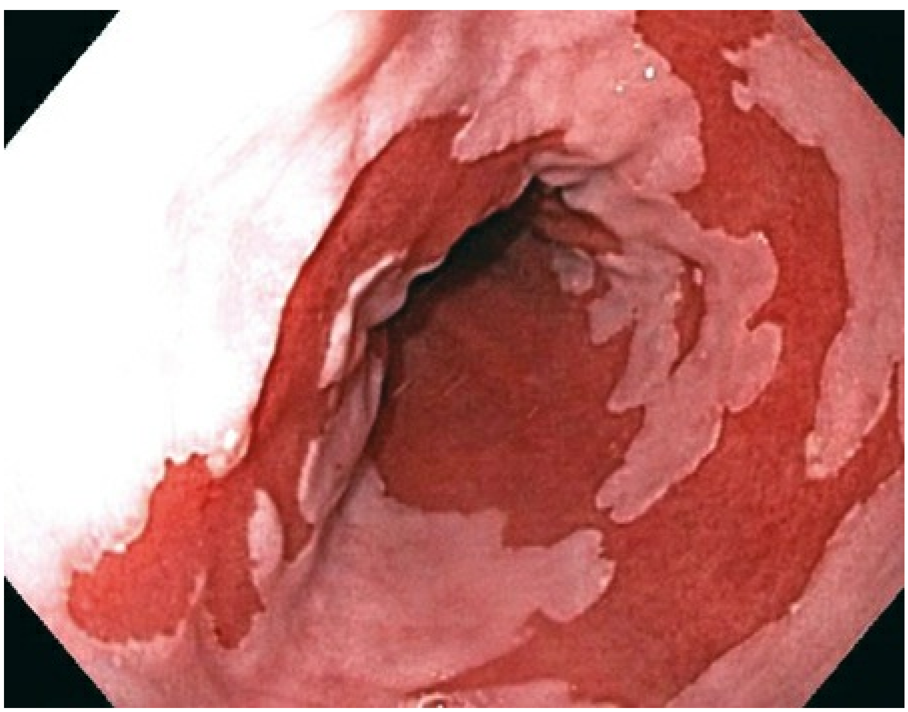

FIGURA 140-4 Aparência endoscópica do esôfago de Barrett. Observe a mucosa escamosa normal de aparência branca deslocada acima da extremidade real do esôfago. A mucosa circunjacente aparece em rosa-salmão.

A manometria esofágica é útil para excluir acalasia em pacientes com sintomas sugestivos. O teste do refluxo esofágico por monitoramento transnasal no período de 24 horas, através de dispositivos de 48 horas fixados no lúmen esofágico ou pela

combinação de monitoramento de pH e impedância, pode ser realizado enquanto os pacientes não estiverem em terapia para detectar o refluxo ácido e não ácido patológico, bem como para correlacionar os episódios do refluxo com sintomas atípicas, principalmente em pacientes com endoscopia normal. A radiografia com bário não tem papel na avaliação diagnóstica dos pacientes com doença do refluxo.

Tratamento

Embora evitar alimentos e bebidas que possam provocar sintomas, como álcool, café, alimentos apimentados e refeições tarde da noite, faça sentido fisiológico, os dados de estudos clínicos para apoiar tais manobras ainda estão ausentes. De maneira semelhante, a elevação da cabeceira da cama dos pacientes com regurgitação noturna ou pirose também é lógica. Considerando associação da obesidade e sintomas de DRGE, a perda de peso deve fazer parte de qualquer programa de tratamento para pacientes obesos.

A inibição de secreção de ácido gástrico (Tabela 140-1) é a base do tratamento agudo da DRGE, e os inibidores de bomba de próton (IBP) são superiores aos antagonistas receptores de histamina (H_2) tanto para a cicatrização da esofagite quanto para o controle dos sintomas.[1] Entretanto, a cicatrização da esofagite é mais previsível do que a melhora dos sintomas da pirose, mesmo com IBP.[2] Não há grandes diferenças na eficácia do tratamento entre os vários IBP, sendo que uma única dose diária é adequada.

Tabela 140-1

Terapia com medicamentos para distúrbios esofágicos

AGENTE	DOSE
ANTIÁCIDOS: LÍQUIDO (PARA TAMPONAR ÁCIDO E AUMENTAR PEIE)	
Por exemplo, Mylanta II/Maalox TC (capacidade neutralizadora de ácido, 25 mEq/5 mL)*	15 mL quatro vezes ao dia após refeições e na hora de dormir, ou conforme necessário
GAVISCON (PARA REDUZIR REFLUXO ATRAVÉS DE UMA BARREIRA MECÂNICA VISCOSA E TAMPONAMENTO DE ÁCIDO)	
$Al(OH)_3$, $NaHCO_3$, trissilicato de Mg, ácido algínico	2-4 comprimidos quatro vezes ao dia na hora de dormir ou conforme necessário
ANTAGONISTAS RECEPTORES DE H_2 (PARA DIMINUIR A SECREÇÃO ÁCIDA)	
Cimetidina	800 mg duas vezes ao dia, 400 mg quatro vezes ao dia, ≈13 mL duas vezes ao dia
Ranitidina	150 mg quatro vezes ao dia ou 10 mL quatro vezes ao dia; dose de manutenção, 150 mg duas vezes ao dia, 10 mL duas vezes ao dia
Famotidina	20-40 mg duas vezes ao dia ou 2,5-5 mL duas vezes ao dia
Nizatidina	150 mg duas vezes ao dia
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTON (PARA DIMINUIR A SECREÇÃO DE ÁCIDOS E VOLUME GÁSTRICO)†	
Omeprazol	20 mg/dia; dose de manutenção, 20 mg/dia
Lansoprazol	30 mg/dia; dose de manutenção, 15 mg/dia
Pantoprazol	40 mg/dia; dose de manutenção, 40 mg/dia
Raberprazol	20 mg/dia; dose de manutenção, 20 mg/dia
Esomeprazol	20-40 mg/dia; dose de manutenção, 20 mg/dia
Dexlansoprazol	30-60 mg/dia; dose de manutenção, 30 mg/dia

PEIE = pressão do esfíncter esofágico inferior.

*Pacientes com refluxo geralmente não são hipersecretores de ácido gástrico, de modo que as doses terapêuticas de antiácidos são baseadas na capacidade de tamponar os índices de secreção de ácido basal de aproximadamente 1 a 7 mEq/h (média 2 mEq/h) e picos do índices de secreção de ácido estimulado pela refeição de aproximadamente 10 a 60 mEq/h (média 30 mEq/h).

†Terapia de alta dosagem é a dose diária recomendada, administrada duas vezes ao dia.

Dada a cronicidade dos sintomas do refluxo, a terapia de manutenção a longo prazo com IBP normalmente é necessária, com titulação da dose ao mínimo necessário para controlar os sintomas. Os dados que apoiam o uso de IBP no tratamento de síndromes da DRGE extraesofágicas são fracos, embora alguns pacientes selecionados possam se beneficiar. O perfil de segurança de IBP é excelente, mas os episódios adversos a curto prazo podem ocorrer, como dor de cabeça e diarreia. Estudos epidemiológicos recentes sugerem que o uso de IBP a longo prazo pode estar associado ao aumento no risco de infecção por *Clostridium difficile*, pneumonia adquirida na comunidade, fratura dos quadris e deficiência de vitamina B_{12}.

Embora os IBP sejam superiores aos antagonistas receptores de H_2 para a terapia de manutenção a longo prazo, bem como para alívio a curto prazo, os antagonistas

receptores de H_2 são superiores ao placebo, úteis em pacientes intolerantes aos IBP, e podem ser usados na hora de dormir[3] para suplementar os IBP em pacientes com sintomas persistentes. Dados sem muita qualidade estão disponíveis e apoiam a prática comum do uso de metoclopramida tanto como monoterpia quanto como adjuvante para a terapia de supressão de ácido.[2] Além disso, os efeitos colaterais significativos vão contra o uso deste medicamento em pacientes com DRGE.

A cirurgia antirrefluxo é uma opção para pacientes com esofagite documentada e para os intolerantes aos IBP ou que não apresentam resposta a este tipo de tratamento. Para cicatrizar a esofagite, a fundoaplicatura laparoscópica produz resultados comparáveis à terapia continuada com IBP.[4] Contudo, a cirurgia possui várias complicações que podem afetar a qualidade de vida, incluindo disfagia, lesão do nervo vago, síndrome de retenção gasosa e diarreia. Há dados inadequados que apoiam qualquer das várias abordagens endoscópicas proposta para DRGE no momento.

Prognóstico

Os pacientes com DRGE geralmente se saem bem com terapia IBP e medidas antirrefluxo conservadoras. Quando a cirurgia é necessária, o resultado em geral é excelente.

Estenoses Pépticas

As estenoses esofágicas são uma complicação bem reconhecida da DRGE, principalmente em pacientes mais velhos com sintomas de refluxo de longa data, mas estudos populacionais sugerem que a incidência de estenoses novas e recorrentes está diminuindo. As estenoses pépticas são consideradas uma consequência de inflamação grave, que causa fibrose, cicatrizes, encurtamento esofágico e perda de conformidade do lúmen.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas tipicamente são de disfagia para sólidos com ou sem sintomas antecedentes de pirose e regurgitação ácida. As estenoses podem ser diagnosticadas com radiografia com bário ou endoscopia superior, mas os esofagramas com bário (Fig. 140-3) apresentam maior sensibilidade para detectar lesões sutis, principalmente se realizados com um meio sólido, como a pílula impregnada com bário. Contudo, as estenoses pépticas devem ser diferenciadas de uma ampla variedade de causas de estreitamento luminal, incluindo pílulas, entubação nasogástrica prévia, neoplasia, infecção, radiação, anastomose cirúrgica, doença sistêmica, substâncias cáusticas e compressão extrínseca. Como resultado, a biópsia endoscópica e a citologia são críticas para a diferenciação de causas malignas e benignas das estenoses.

Tratamento Rx

A dilatação endoscópica, que permanece a base da terapia, deve ser feita gradualmente para atingir o diâmetro luminal suficientemente grande para aliviar os

sintomas – normalmente um diâmetro de 13 mm ou maior. Após a dilatação, os pacientes devem receber terapia com IBP crônica (Tabela 140-1). Para as estenoses pépticas recidivantes, a injeção de triancinolona na estenose é superior à injeção sham em pacientes com dilatação por balão e IBP pós-procedimento.[5]

Prognóstico

A dilatação endoscópica geralmente alivia os sintomas, mas a dilatação repetitiva é necessária em uma minoria significativa de pacientes.

Esôfago de Barrett

O esôfago de Barrett, que é uma condição adquirida que resulta de lesão grave na mucosa esofágica, é uma alteração metaplásica no revestimento do esôfago tubular distal, onde o epitélio escamoso normal é substituído por epitélio colunar. O esôfago de Barrett teria pouca importância se não fosse por sua bem reconhecida associação com o adenocarcinoma do esôfago (Capítulo 198). Entretanto, o risco de câncer em um indivíduo com esôfago de Barrett é baixo.

Epidemiologia

Estima-se que o esôfago de Barrett é encontrado em aproximadamente 5% a 15% dos pacientes que passam por endoscopia com relação aos sintomas de DRGE. Estudos populacionais sugerem que a prevalência é de aproximadamente 1,3% a 1,6%, mas cerca de 45% dos pacientes afetados não têm sintomas de refluxo. O esôfago de Barrett é uma doença predominante em homens brancos de meia-idade, mas cerca de 25% dos pacientes são mulheres ou têm menos de 50 anos. A prevalência de esôfago de Barrett aumenta até atingir seu patamar entre a 7ª e a 9ª década. Os fatores de risco incluem episódios de refluxo frequentes e de longa data, tabagismo, sexo masculino, idade avançada e obesidade de padrão masculino central.

Fisiopatologia

O esôfago de Barrett resulta de lesão grave na mucosa esofágica. Os pacientes que desenvolvem esôfago de Barrett normalmente têm maior exposição ao ácido esofágico, com base no monitoramento de 24 horas, e quase sempre têm hérnia hiatal, que é tipicamente mais prolongada e associada com defeitos maiores do que nos pacientes sem Barrett. Entretanto, o porquê de alguns pacientes com DRGE desenvolverem esôfago de Barrett permanece incerto, assim como a célula de origem da metaplasia colunar. Os candidatos incluem indiferenciação do epitélio escamoso em epitélio colunar ou estímulo de células-tronco da camada basal do epitélio esofágico, glândulas submucosas esofágicas ou medula óssea. O fato de transcrição CDX2, que pode ser induzido pelos sais biliares e ácido, parece desempenhar um papel importante na promoção do desenvolvimento de epitélio colunar. Um pequeno subconjunto de pacientes pode ter predisposição hereditária, talvez com padrão autossômico dominante.

Manifestações clínicas

O desenvolvimento de sintomas de refluxo em uma idade mais precoce, o aumento na duração destes sintomas, o aumento na gravidade dos sintomas de refluxo noturno e complicações anteriores de DRGE, como esofagite, ulceração, estenose e sangramento, podem levantar a probabilidade de esôfago de Barrett. No entanto, os pacientes com esôfago de Barrett são difíceis de serem clinicamente diferenciados dos pacientes cuja DRGE não seja complicada por um esôfago revestido por epitélio colunar. Pacientes com esôfago de Barrett podem ter sensibilidade deficiente à perfusão com ácido esofágico em comparação com pacientes com DRGE descomplicada.

Diagnóstico

Endoscopicamente, o esôfago de Barrett é caracterizado pelo deslocamento da junção escamocolunar, de modo que agora seja proximal à junção gastroesofágica, que é definida pela margem proximal das dobras gástricas (Fig. 140-4). O diagnóstico de esôfago de Barrett é determinado se a biópsia mostrar que a junção escamocolunar foi deslocada proximalmente até a junção gastroesofágica e se a metaplasia intestinal, que é caracterizada em partes pelas células caliciformes que contêm muco, for detectada.

A junção exata do estômago e esôfago pode ser difícil de ser determinada endoscopicamente devido à presença de hérnia hiatal, inflamação e natureza dinâmica da junção gastroesofágica. Se a junção gastroesofágica estiver acima do nível da junção esofagogástrica, conforme definido pela margem proximal das pregas gástricas, os espécimes da biópsia devem ser obtidos para confirmar metaplasia colunar.

A metaplasia intestinal pode ser vista na cárdia de indivíduos normais, bem como em pessoas com doença do refluxo crônica, sendo que a prevalência de metaplasia intestinal em uma junção gastroesofágica de aparência normal varia de 5% a 36%. Displasias e aumento do risco de carcinoma foram relatados em pacientes com metaplasia intestinal da junção gastroesofágica ou cárdia, mas a magnitude do risco parece ser menor do que a do esôfago de Barrett encurtado.

Tratamento

Pacientes que são diagnosticados com esôfago de Barrett necessitam de monitoramento endoscópico em intervalos regulares (Fig. 140-5). De maneira característica, eles se preocupam com o risco de câncer, que tipicamente superestimam, encontram maiores prêmios de seguro de vida e podem receber informações conflitantes sobre como melhor tratar esta condição.

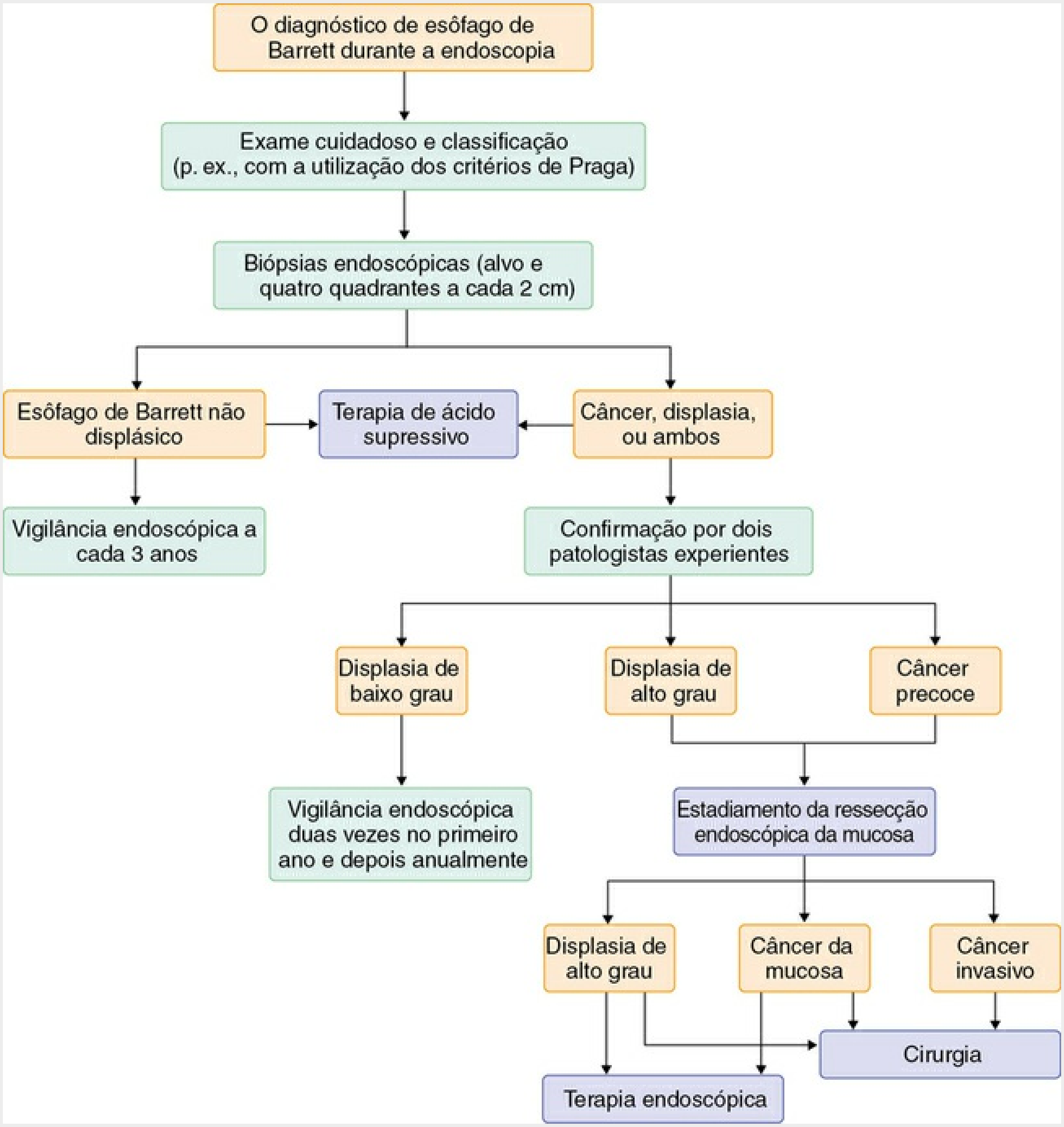

FIGURA 140-5 Algoritmo de tratamento proposto para pacientes com esôfago de Barrett. (De Sharma P. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;361:2548-2556, Fig. 3.)

Os IBP (Tabela 140-1), que são a base da terapia médica de esôfago de Barrett, aliviam os sintomas e cicatrizam a esofagite de modo consistente. Contudo, os IBP, mesmo em doses elevadas, oferecem não mais do que uma simples regressão da histologia de Barrett, talvez porque o alívio dos sintomas de refluxo não seja necessariamente equivalente à normalização da exposição ao ácido esofágico. Na verdade, a exposição anormal ao ácido persiste em aproximadamente 25% dos pacientes com esôfago de Barrett, apesar dos IBP tomados duas vezes ao dia. A importância do controle completo da exposição ao ácido esofágico em pacientes com esôfago de Barrett permanece desconhecida. A cirurgia antirrefluxo também alivia, de maneira eficaz, os sintomas de DRGE nestes pacientes, e as indicações para cirurgia são as mesmas dos pacientes com DRGE sem esôfago de Barrett. Contudo, a cirurgia não deve ser vista como uma ferramenta de prevenção ao câncer.

As diretrizes práticas atuais, baseadas em dados observacionais, recomendam monitoramento endoscópico de pacientes com esôfago de Barrett documentado em uma tentativa de detectar displasia em um estágio inicial e potencialmente curável. Antes de entrar no programa de monitoramento, os pacientes devem ser aconselhados quanto aos riscos e benefícios, incluindo as limitações do monitoramento endoscópico e a importância da adesão aos intervalos de monitoramento adequados. Outras considerações incluem idade, probabilidade de sobrevida nos próximos 5 anos e capacidade de tolerar intervenções endoscópicas e cirúrgicas para tratamento precoce de adenocarcinoma esofágico.

As biópsias sistemáticas dos quatro quadrantes devem ser obtidas em intervalos de 2 cm por toda a extensão do segmento de Barrett após a inflamação relacionada a DRGE ser controlada com terapia antissecretória. Anormalidades da mucosa, principalmente no quadro de displasia de alto grau, devem ser ressecadas endoscopicamente. Intervalos de monitoramento, determinados pela presença e pelo grau de displasia, são baseados em uma compreensão limitada da biologia do adenocarcinoma esofágico. Inicialmente, o monitoramento deve ser anual em pacientes com metaplasia, mas o monitoramento a cada 3 anos é adequado após dois exames negativos. Se houver displasia de baixo grau, o diagnóstico deve ser confirmado por um patologista gastrointestinal devido à variabilidade interobservador marcada na interpretação das biópsias. Se confirmado, a terapia com IBP agressiva (Tabela 140-1) é recomendada para diminuir a inflamação e regeneração, que podem dificultar a interpretação patológica. A repetição da endoscopia deve ser realizada em até 6 meses após o diagnóstico inicial. Se for confirmada a displasia de baixo grau, o monitoramento anual é recomendado até que dois exames consecutivos sejam negativos.

Se for encontrada displasia de alto grau, o diagnóstico deve ser confirmado por um patologista gastrointestinal. As opções de tratamento incluem monitoramento contínuo, terapia endoscópica por vários métodos ou esofagectomia. Os fatores a serem considerados incluem o conhecimento cirúrgico e endoscópico disponível, idade, extensão do epitélio de Barrett que necessita de biópsia para eliminar erros de amostragem, adesão ao monitoramento endoscópico, necessidade futura de endoscopias de monitoramento, e lesões suspeitas, como placa, nódulos e estenoses. Atualmente, a ressecção endoscópica da mucosa e a ablação por radiofrequência[6] são os métodos endoscópicos mais promissores.

Prognóstico

O risco de um paciente com esôfago de Barrett desenvolver adenocarcinoma esofágico é de aproximadamente 0,5% a 0,7% anualmente. Esses dados também enfatizam que a maioria dos pacientes com esôfago de Barrett nunca desenvolve câncer esofágico.

Esofagite

Esofagite Eosinofílica

A esofagite eosinofílica provavelmente é causada por uma resposta antigênica ou imunológica aberrante aos alimentos e aerolérgenos que desencadeiam inflamação crônica na mucosa esofágica. A doença é mais comum em crianças e adolescentes, mas os adultos também são afetados. Os pacientes geralmente apresentam histórico pessoal e familiar de outros distúrbios alérgicos. A predisposição genética é sugerida pelo achado do gene da eotaxina anormal em quase 50% das crianças com este distúrbio.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As crianças apresentam sintomas dispépticos, enquanto os adultos classicamente apresentam disfagia por alimento sólido, impactação ou dor torácica. O diagnóstico é feito pelos achados clássicos na endoscopia, como aparecimento de rugas lineares e anéis múltiplos (Fig. 140-6), acompanhados de biópsias que demonstram infiltração eosinofílica (Tabela 140-2).

Tabela 140-2

Diretrizes para diagnóstico de esofagite eosinofílica

Diretrizes para diagnóstico de esofagite eosinofílica
Sintomas clínicos de disfunção esofágica
>15 Eosinófilos em 1 campo de alta tensão
Falta de resposta ao inibidor de bomba de próton de alta dosagem (veja Tabela 140-1) ou monitoramento do pH normal do esôfago distal

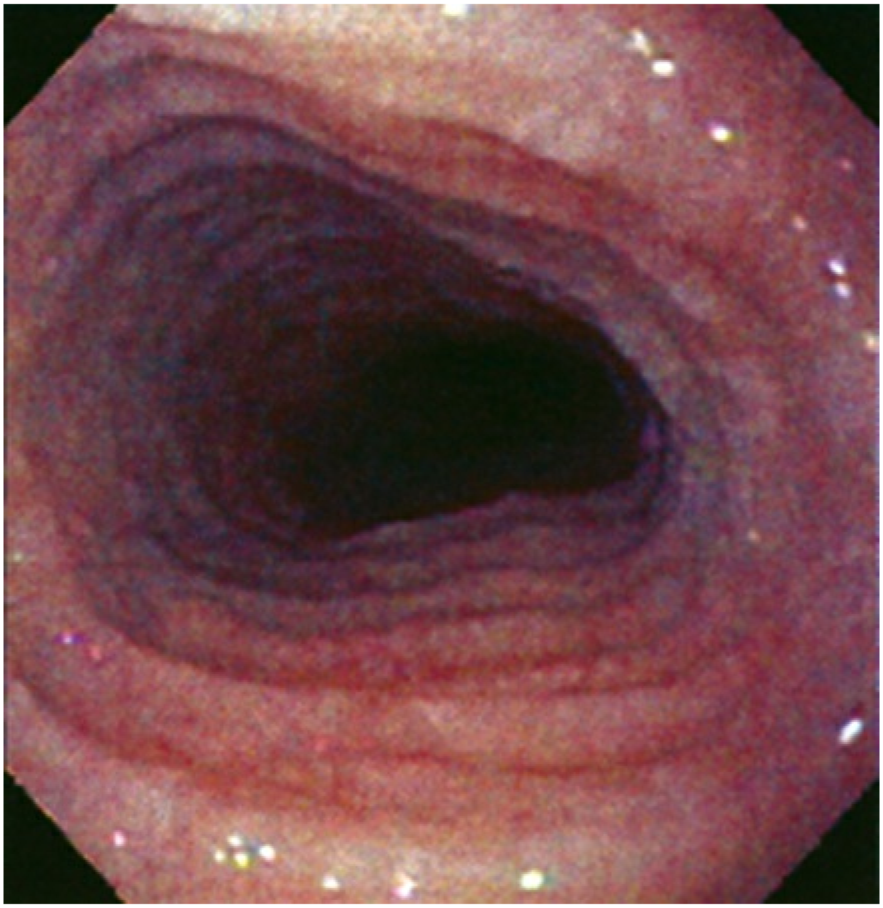

FIGURA 140-6 Aparência endoscópica enrugada (anelada) do esôfago em esofagite eosinofílica.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é um curso de 2 meses de esteroides tópicos, como fluticasona (440-880 μg duas vezes ao dia) ou suspensão de budesonida (1 mg duas vezes ao dia, por 15 dias, seguido de 0,25 mg duas vezes ao dia),[7] ou ocasionalmente um tratamento de 1 mês com esteroides sistêmicos (p. ex., prednisona, começando com 40 mg e, depois, ajustando). Os pacientes também devem passar por uma avaliação alérgica formal (Capítulo 257) para determinar se algum desencadeamento por alimento pode ser identificado e evitado. Outra opção é uma dieta de eliminação de seis alimentos que suprime a proteína do leite de vaca (caseína), soja, trigo, ovo, amendoim e frutos do mar. A maioria dos pacientes se sai bem após o tratamento.

Esofagite Medicamentosa

As pílulas (Tabela 140-3) podem induzir a lesão esofágica ao produzir uma solução ácida cáustica (p. ex., ácido ascórbico e sulfato ferroso), produzir uma solução alcalina cáustica (p. ex., alendronato), colocar uma solução hiperosmolar em contato com a mucosa esofágica (p. ex., cloreto de potássio) ou provocar toxicidade direta na mucosa esofágica (p. ex., tetraciclina). Como o contato prolongado é uma parte essencial da lesão, os fatores de predisposição da lesão induzida por pílulas incluem barreiras anatômicas, como estenose, arco aórtico proeminente que comprime o esôfago, ou ingestão

inadequada de pílula devido a líquidos inadequados ou intoxicação (p. ex., deitar diretamente após tomar a pílula). Os medicamentos mais comuns são tetraciclina e seus derivados, mas outros comumente utilizados incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINE), bifosfonatos, sulfato ferroso, quinidina e cloreto de potássio.

Tabela 140-3

Medicamentos comumente associados com esofagite ou lesão esofágica

Medicamentos
ANTIBIÓTICOS
Tetraciclina
Doxiciclina
Clindamicina
Penicilina
Rifampina
AGENTES ANTIVIRAIS
Zalcitabina
Zidovudina
Nelfinavir
BISFOSFONATOS
Alendronato
Etidronato
Pamidronato
AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS
Dactinomicina
Bleomicina
Citarabina
Daunorubicina
5-Fluorouracil
Metotrexato
Vincristina
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES
Aspirina
Naproxeno
Ibuprofeno
OUTROS MEDICAMENTOS
Quinidina
Cloreto de potássio
Sulfato ferroso
Ácido ascórbico
Multivitaminas
Teofilina

Os pacientes geralmente se queixam de odinofagia grave de início súbito. Os achados radiográficos e endoscópicos variam desde uma ulceração discreta até esofagite difusa. O tratamento geralmente é de apoio, com descontinuação do medicamento até a lesão se resolver. Embora a supressão do ácido seja comumente recomendada, não há evidências que comprovem o benefício. Os pacientes devem receber instruções para evitar deitar imediatamente após ingerir o medicamento e beber líquidos adequados para ajudar e prevenir a lesão. A lesão induzida por pílulas raramente causa estenoses ou fístulas.

Lesão Cáustica

As lesões esofágicas cáusticas potencialmente devastadoras podem ser provocadas por soluções altamente alcalinas, como hidróxido de sódio, ou soluções altamente ácidas, como ácido sulfúrico. Os produtos mais comuns que contêm esta substância são produtos para limpeza de esgoto e produtos industriais, mas outras substâncias corrosivas incluem relaxantes capilares, limpadores de forno e sanitários e pilhas do tipo botão. Os pacientes necessitam de endoscopia emergente para determinar o grau da lesão, que ajuda a prever o prognóstico em longo prazo. Não há evidências claras para apoiar o uso de esteroides ou antibióticos de rotina. Muitos pacientes têm a doença eternamente marcada por estenoses crônicas que frequentemente necessitam de dilatação e até reconstrução esofágica. Em pacientes com lesão inicial grave, o risco de câncer esofágico é significativamente maior.

Distúrbios motores esofágicos

Disfunção Orofaríngea

A cricofaringe e o constritor faríngeo inferior são compostos por músculo estriado e inervados por neurônios motores superiores, tronco cerebral e córtex cerebral. Os distúrbios neuropáticos e miopáticos podem resultar em disfunção. A causa neurológica mais comum de disfagia orofaríngea é o acidente cerebrovascular (Capítulo 414). Outros distúrbios neurológicos que também podem afetar a função incluem miastenia grave (Capítulo 430), tumores do tronco cerebral (Capítulo 195), esclerose lateral amiotrófica (Capítulo 418), doença de Parkinson (Capítulo 416), doença de Alzheimer (Capítulo 409), síndrome pós-pólio (Capítulo 423), síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428) e botulismo (Capítulo 304). Os distúrbios miogênicos que causam disfunção incluem síndromes paraneoplásicas mediadas por anticorpos (Capítulo 187), doença da tireoide (Capítulo 233), miopatias primárias (Capítulo 429), como dermatomiosite, e medicamentos que causam miopatias, como estatinas e amiodarona.

Os pacientes com anormalidades orofaríngeas têm disfagia, frequentemente acompanhada de tosse pós-prandial, rouquidão e pneumonia por aspiração. O tratamento foca na causa neurológica e miopática subjacente, mas o prognóstico é ruim devido às opções limitadas de tratamento.

Acalasia

A acalasia, que é um distúrbio da motilidade esofágica prototípico, é caracterizada por um esfíncter esofágico inferior hipertônico com relaxamento incompleto ao deglutir, acompanhado de aperistalse do corpo esofágico.

Epidemiologia e Fisiopatologia

A acalasia ocorre em pacientes de qualquer idade, desde infantes até nonagenários, mas se apresenta mais comumente entre os 25 e 60 anos de idade. A prevalência é de 10 para cada 100.000 habitantes nos Estados Unidos, afetando todas as raças e apresentado uma distribuição uniforme entre homens e mulheres. A fisiopatologia da acalasia reflete uma plexopatia mientérica autoimune mediada por anticorpos do esfíncter esofágico inferior e uma neuropatia generalizada do corpo esofágico. O evento desencadeador não está claro, mas há sugestões de causas virais. A lesão dos neurônios do esfíncter esofágico inferior provoca uma deficiência seletiva relativa de óxido nítrico. Com esta perda do principal neurotransmissor inibidor funcional, o esfíncter fica hipertenso e perde sua capacidade de relaxamento. O processo neuroquímico que causa a aperistalse não está claro.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas cardinais da acalasia são disfagia de líquidos e sólidos, regurgitação e dor torácica. Alguns pacientes podem ter sintomas mais sutis, incluindo pirose, presumivelmente por causa de estase esofágica de conteúdo alimentar ácido, perda de peso e pneumonia por aspiração. Nesses casos, o diagnóstico geralmente é mais tardio.

O diagnóstico de acalasia baseia-se na manometria esofágica e radiografia com bário. A aparência radiográfica clássica é a dilatação esofágica, estase de material de contraste e aparência de “bico de pássaro” do esfíncter esofágico inferior (Fig. 140-7). A manometria mostra pressões residuais elevadas do esfíncter esofágico inferior e contrações simultâneas ou ausência total de contrações peristálticas. A endoscopia é recomendada para excluir causas secundárias de acalasia, como câncer da junção gastroesofágica. Os pacientes ocasionais apresentam esôfago extremamente dilatado e retenção alimentar persistente acentuada. Radiograficamente, esses pacientes desenvolvem um esôfago “sigmoide” com imagem radiográfica semelhante à do cólon sigmoide.

FIGURA 140-7 Esofagograma de um paciente com acalasia idiopática. Observe o esôfago dilatado com nível de ar-fluido e tamponamento distal formando a deformidade "bico de pássaro" na área do esfíncter esofágico inferior. (De Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.)

A acalasia pode representar uma apresentação paraneoplásica de algumas malignidades, principalmente carcinoma de células pequenas do pulmão (Capítulo 197). Nesses pacientes, o tumor produz um anticorpo antineuronal (anti-Hu) que medeia a plexopatia autoimune do esfíncter esofágico inferior e produz uma síndrome idêntica à acalasia primária. Alguns tumores, tais como o câncer gástrico proximal, também pode se metastatizar ou se estender diretamente para dentro do esfíncter esofágico inferior e produzir uma imagem semelhante à acalasia, possivelmente devido à compressão extrínseca ou infiltração tumoral.

Tratamento Rx

As opções de tratamento para diminuir a obstrução funcional na altura do esfíncter esofágico inferior incluem injeção intraesfinctérica de toxina botulínica, dilatação pneumática e cardiomiotomia. A injeção de toxina botulínica durante a endoscopia reduz os sintomas e melhora o esvaziamento esofágico em até 90% dos pacientes.[8] Como os sintomas tipicamente recorrem dentro de 1-2 anos, este tratamento é melhor para pacientes que não são candidatos a uma das terapias mais definitivas ou para confirmar o diagnóstico de acalasia quando os critérios clínicos, radiológicos e manométricos não forem conclusivos.

Na dilatação pneumática, um balão pneumático de 30-40 mm é colocado

fluoroscopicamente para alargar o esfíncter esofágico inferior; o balão é inflamado para rasgar as fibras musculares do esfíncter esofágico inferior. Em geral, uma dilatação alcança 5 anos de remissão sintomática em 40% dos pacientes e três dilatações são bem-sucedidas em 90% dos pacientes. A desvantagem deste procedimento é o risco de perfuração, que ocorre em até 5% dos pacientes.

A terceira abordagem é a miotomia de Heller, que, atualmente, é realizada por laparoscopia. Essa longa miotomia começa a pelo menos 2 cm abaixo do esfíncter esofágico inferior e se estende por cerca de 6 cm para cima, passando pelo esfíncter. É realizada uma fundoaplicatura frouxa para impedir o refluxo gastroesofágico. O índice de sucesso em 5 anos é de 90%.

Em pacientes com dilatação massiva, a disfunção esofágica pode necessitar de esofagectomia total devido aos sintomas ameaçadores, como perda de peso contínua, pneumonia por aspiração recorrente ou compressão traqueal. Em pacientes com malignidade subjacente, o tratamento do tumor pode ser útil e a toxina botulínica tem sido utilizada com sucesso anedótico.

Prognóstico

Nenhuma abordagem de tratamento é curativa; todas são paliativas. Os sintomas recorrentes podem estar relacionados a miotomia incompleta, herniação ou remoção de fundoaplicatura, estenoses esofágicas, esôfago de Barrett ou apenas o histórico natural da doença. Os pacientes com acalasia também podem ter predisposição ao carcinoma de células escamosas do esôfago e alguns recomendam a triagem anual para pacientes com esôfago grande dilatado cronicamente.

Espasmo Esofágico Difuso

O espasmo esofágico difuso é encontrado em menos de 5% dos pacientes que foram submetidos ao exame de manometria por sintomas de dor torácica, disfagia ou ambas. A fisiopatologia do espasmo esofágico difuso não é bem compreendida, mas a deficiência de óxido nítrico no corpo esofágico pode levar a uma perda do controle da peristalse esofágica, pressões altas e contrações rápidas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

De forma clássica, os pacientes têm sintomas de dor torácica intermitente (Capítulo 139), disfagia ou ambos. Ao ultrassom endoscópico, os pacientes podem apresentar espessamento das camadas musculares circular e longitudinal. O espasmo esofágico difuso é definido manometricamente por contrações simultâneas em pelo menos 20% das deglutições, acompanhadas por peristalse normal. Outros achados manométricos incluem contrações repetitivas, contrações de alta amplitude com vários picos e relaxamento variável do esfíncter esofágico inferior. Radiograficamente, o espasmo esofágico difuso é caracterizado por um esôfago “em saca-rolha” com múltiplas contrações simultâneas que obliteram o lúmen (Fig. 140-8).

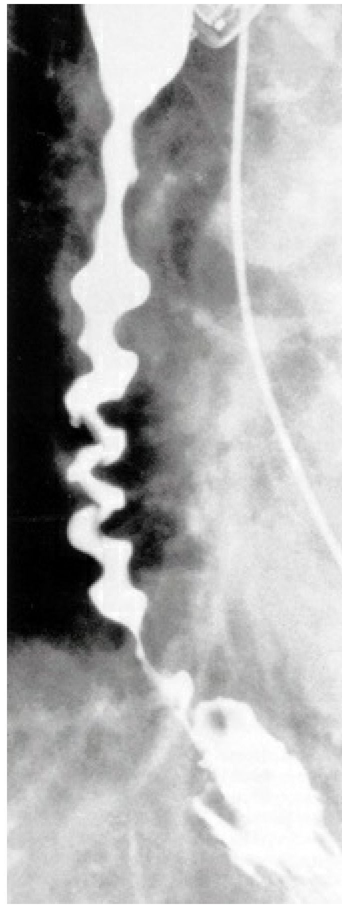

FIGURA 140-8 Esofagograma com bário mostrando esôfago em "saca-rolha" em um paciente com espasmo esofágico difuso.
O paciente tinha disfagia, dor torácica e achados endoscópicos normais. (De Feldman M, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The Comprehensive Visual Reference*, New York: Churchill Livingstone; 1997.)

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento desses pacientes é desafiador e os estudos clínicos não demonstraram a eficácia de qualquer terapia. A terapia empírica pode ser experimentada com agentes que relaxam o músculo liso ou aumentam o conteúdo de óxido nítrico, como hisociamina (0,125 mg sublingualmente), antagonistas de canal de cálcio (nifedipina, 10 mg sublingualmente), nitroglicerina (0,3 mg sublingualmente) e sildenafil (50 mg por via oral). A injeção de toxina botulínica no corpo esofágico apresentou resultados equivocados. Antidepressivos, principalmente os tricíclicos de baixa dosagem (p. ex., imipramina 10 a 50 mg antes de dormir), foram bem-sucedidos. Para os pacientes com disfagia, as opções do esfíncter incluem injeção de toxina botulínica e dilatação pneumática, mas a cirurgia não é indicada a menos que haja evidência de acalasia. Em geral, esses distúrbios podem ser difíceis de serem tratados, mas não colocam a vida em risco.

Outros Distúrbios de Motilidade

O esôfago em quebra-nozes é um diagnóstico manométrico caracterizado por contrações de alta amplitude, representando provavelmente um epifenômeno manométrico de

pouca importância clínica. A terapia antissecretória com IBP (Tabela 140-1) geralmente é necessária.

O esfíncter esofágico inferior hipertenso tem significado desconhecido, mas o relaxamento incompleto e isolado desse esfíncter pode representar uma variante da acalasia e deve ser tratado como tal. Os pacientes com achados manométricos de contrações de baixa amplitude, contrações malsucedidas ou contrações prolongadas e não propagadas têm peristalse hipotensa, que é tipicamente observada em pacientes com DRGE grave subjacente.

Anormalidades estruturais

Barra Cricofaríngea

A barra cricofaríngea, que é causada por uma impressão proeminente da cricofaringe, reflete a incapacidade de relaxar o esfíncter esofágico superior de forma máxima durante o fluxo de bário, mantendo o aumento de pressão. Provavelmente é causada por fibrose, levando a diminuição da área transversal do esfíncter esofágico superior. Essa condição pode ser assintomática ou acompanhada por sintomas de disfagia orofaríngea para sólidos. O tratamento dos pacientes sintomáticos geralmente é cirúrgico e a resposta, excelente.

Divertículos Esofágicos

Os divertículos esofágicos são encontrados em menos de 1% dos estudos radiológicos gastrointestinais superiores e são responsáveis por menos de 5% dos casos de disfagia. Os divertículos esofágicos podem ocorrer em um dos três locais: acima do esfíncter esofágico superior, no meio do esôfago e acima do esfíncter esofágico inferior.

Divertículo de Zenker é uma excrescência posterior localizada acima do esfíncter esofágico superior (Fig. 140-9). Esta excrescência ocorre através de uma região triangular conhecida como triângulo de Killian, que é superiormente delimitado por fibras do músculo constritor inferior e, inferiormente, pelo músculo cricofaríngeo. É considerado como sendo causado pelo aumento da pressão hipofaríngea que resulta da diminuição da conformidade e dificuldade de abertura do esfíncter esofágico superior. Os divertículos pequenos podem ser assintomáticos, mas o aumento de tamanho está associado com sintomas como *bolus*, disfagia para sólidos e líquidos, regurgitação de alimentos não digeridos, halitose e aspiração. Embora nenhum tratamento seja necessário em pacientes assintomáticos, a cirurgia endoscópica ou aberta é indicada quando os sintomas ocorrem. O prognóstico após a cirurgia é excelente.

FIGURA 140-9 Radiografia com bário de divertículo de Zenker (*seta*). (De Feldman M, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The Comprehensive Visual Reference*, New York: Churchill Livingstone; 1997.)

Divertículo da parte média do esôfago, que são excrescências focais desta localidade, estão relacionados a uma anormalidade subjacente de motilidade esofágica. Os sintomas tipicamente incluem disfagia com ou sem regurgitação e o diagnóstico geralmente é feito com radiografia com contraste de bário. A diverticulectomia com miotomia fica reservada para pacientes com sintomas.

Divertículo epifrênicos são herniações de mucosa e submucosa pelas camadas musculares dos 10 cm distais de esôfago. Podem ser causadas por obstrução funcional, devido às anormalidades de motilidade subjacentes, como acalasia ou espasmo esofágico difuso, ou obstrução mecânica, devido a leiomioma, cirurgia anterior, estenose, estenose tumoral ou rede. Os divertículos epifrênicos podem ser assintomáticos ou podem provocar disfagia, regurgitação, odinofagia, dor torácica, pirose ou aspiração. O diagnóstico normalmente é feito com radiografia com bário (Fig. 140-10), mas a endoscopia é recomendada para excluir a causa estrutural de obstrução e a manometria esofágica é recomendada para avaliar as anomalias de motilidade subjacentes. Nenhuma terapia é necessária em pacientes assintomáticos, mas os pacientes sintomáticos geralmente se saem bem com a diverticulectomia, reparo do defeito da parede esofágica e alívio da obstrução subjacente, geralmente com miotomia e fundoaplicatura parcial.

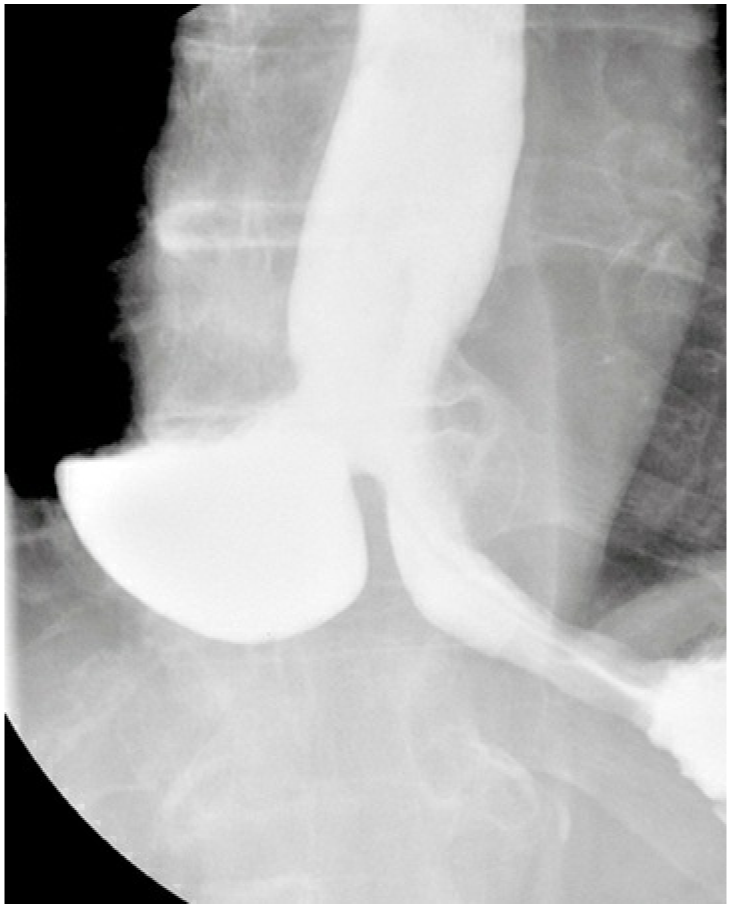

FIGURA 140-10 Radiografia com bário de um divertículo epifrênico esofágico. (Imagem cortesia do Dr. Marc Levine.)

Anéis e Redes

Os anéis esofágicos são áreas concêntricas de estreitamento, geralmente no esôfago distal. O *anel de Schatzki* (Fig. 140-11) é um estreitamento fino, fixo, circunferencial e semelhante a uma membrana na junção gastroesofágica, normalmente localizado na borda proximal de uma hérnia hiatal. A causa pode ser congênita, secundária a uma prega de mucosa redundante ou relacionada ao refluxo gastroesofágico. Os sintomas ocorrem tipicamente se o anel estreitar o lúmen para 13 mm ou menos do seu diâmetro. Os sintomas clássicos são disfagia intermitente para sólidos ou impactação de alimento sólido. O diagnóstico é feito por radiografia com bário, principalmente quando se tratar de anéis com mais de 13 mm de diâmetro, que podem não ser vistos na endoscopia. O tratamento envolve o uso de dilatadores de calibre grande, com pelo menos 18 mm de diâmetro, e a terapia a longo prazo com IBP (Tabela 140-1) pode impedir recidivas. A maioria dos pacientes apresenta recidiva após uma única dilatação.

FIGURA 140-11 Radiografia com bário do anel e Schatzki. (De Feldman M, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The Comprehensive Visual Reference*. New York: Churchill Livingstone; 1997.)

Anéis musculares, que estão localizados a alguns centímetros acima da junção escamocolunar, são compostos por mucosa, submucosa e músculo. A radiografia com bário e a endoscopia revelam uma constrição focal de diâmetro variável. A terapia ideal ainda é incerta. A dilatação leva a um alívio apenas parcial ou temporário. Outras modalidades de tratamento incluem injeção de toxina botulínica e agentes anticolinérgicos.

As *redes esofágicas* são áreas membranosas finas e excêntricas de estreitamento que podem ser encontradas no esôfago, mas são encontradas com maior frequência na região proximal (Fig. 140-12). A patogênese das redes é desconhecida, mas elas estão associadas a várias doenças sistêmicas, incluindo distúrbios bolhosos da pele, doença do enxerto- *vs* hospedeiro crônica e anemia por deficiência de ferro.

FIGURA 140-12 Radiografia com bário de uma rede esofágica. (Imagem cortesia do Dr. Marc Levine.)

Hérnia Hiatal

A hérnia hiatal envolve herniação dos elementos da cavidade abdominal através do hiato diafragmático. A hérnia tipo I, deslizante, na qual a junção gastroesofágica é deslocada para cima do hiato diafragmático, é o tipo mais comum. As hérnias hiatais tipo I normalmente são assintomáticas ou apresentam sintomas de pirose e regurgitação ácida. O tratamento é o mesmo da DRGE (veja anteriormente).

Na hérnia paraesofágica verdadeira ou tipo II, que é incomum, a junção gastroesofágica está em sua posição normal, mas o fundo e partes da grande curvatura do estômago entram no mediastino ao lado do esôfago. Já na hérnia paraesofágica mista ou tipo III, a junção gastroesofágica e grande parte do estômago entram no mediastino. Ambos os tipos de hérnia paraesofágica apresentam sintomas de distúrbio pós-prandial, como dor epigástrica, dor torácica, satisfação subesterna, falta de ar, náusea e vômito. A anemia por deficiência de ferro pode ser observada em grandes hérnias hiatais, nas quais pelo menos um terço do estômago está no tórax. As erosões gástricas lineares no topo das pregas esofágicas, na altura do diafragma, foram implicadas como causa de perda sanguínea crônica. As hérnias paraesofágicas assintomáticas não necessitam de cirurgia. As hérnias paraesofágicas sintomáticas necessitam de terapia cirúrgica devido ao risco de estrangulamento, sangramento, perfuração ou obstrução.

O esôfago em doenças sistêmicas

Esclerodermia

Até 90% dos pacientes com esclerodermia (Capítulo 275) apresentam envolvimento esofágico, tornando-o a anormalidade gastroesofágica mais comum da doença. Os achados manométricos e radiológicos clássicos são aperistalse dos dois terços distais do esôfago, inicialmente devido à neuropatia e, posteriormente, devido à miopatia. A principal manifestação clínica é o refluxo gastroesofágico grave, que pode causar esôfago de Barrett em até 20% dos pacientes e frequentemente causa estenoses esofágicas. O esvaziamento gástrico tardio também pode ocorrer. A estase esofágica acentuada também pode causar esofagite por cândida. O diagnóstico é confirmado por um esfíncter esofágico inferior patuloso (na radiografia) ou hipotenso (na manometria). A terapia com IBP (Tabela 140-1) é a base do tratamento. Alterações no estilo de vida, incluindo pequenas refeições frequentes e evitar refeições na hora de dormir, podem reduzir os sintomas gástricos. A cirurgia antirrefluxo pode exacerbar a disfagia criando uma zona de alta pressão funcional no esôfago distal e, portanto, é contraindicada. Infelizmente, muitos pacientes sofrem de DRGE crônica e correm risco de desenvolver esôfago de Barrett, estenoses recorrentes e adenocarcinoma.

Amiloidose

Amiloidose (Capítulo 194) pode causar disfunção do sistema nervoso autônomo e músculo liso, envolvendo o esôfago em um padrão semelhante ao da esclerodermia. Os pacientes apresentam tanto disfagia quanto refluxo grave devido a aperistalse esofágica e esfíncter esofágico inferior hipotenso. A disfagia pode ser resultante não apenas de alterações na motilidade, como também da rigidez esofágica difusa e perda de conformidade devido à infiltração amiloide da parede esofágica. Raramente, um padrão semelhante à acalasia pode se desenvolver. Nenhum tratamento melhora as manifestações esofágicas da amiloidose, com exceção do tratamento para a doença subjacente e altas doses de IBP administradas duas vezes ao dia.

Outras Doenças Sistêmicas

Dermatomiosite (Capítulo 277) envolve principalmente o músculo estriado da orofaringe e esôfago proximal, mas, às vezes, o esôfago distal pode perder a função peristáltica normal. Os sintomas podem ser orofaríngeos ou esofágicos, dependendo da localização do maior envolvimento muscular. A disfagia pode ser um sintoma que se apresenta logo no início da dermatomiosite, e o esôfago pode estar envolvido em 10% a 50% dos pacientes. O tratamento é direcionado para miosite generalizada, pois não há tratamentos específicos para o esôfago. A terapia de deglutição pode ser útil. O retorno da deglutição normalmente fica atrás da recuperação de outros sintomas do músculo estriado.

O envolvimento esofágico no *lúpus eritematoso sistêmico* (Capítulo 274) não é tão proeminente quanto na esclerodermia, dermatomiosite ou doença do tecido conjuntivo mista. A disfagia ocorre em menos de 15% dos pacientes e pode ser causada por

diminuição da salivação decorrente de síndrome de Sjögren secundária ou redução da peristalse esofágica. Outras causas de sintomas esofágicos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico incluem DRGE, úlceras esofágicas, infecção esofágica e esofagite induzida por medicamento. *Doença de Behçet* (Capítulo 278) causa úlcera esofágica em menos de 15% dos pacientes afetados. As úlceras estão tipicamente localizadas no terço médio do esôfago e são associadas a úlceras no estômago, íleo ou cólon. As lesões esofágicas raras incluem estenoses, varizes e fístulas que se conectam com a traqueia. Essas complicações podem ser debilitantes.

O envolvimento esofágico na *doença de Crohn* (Capítulo 143) é incomum, mas já foi relatado em 1% a 2% dos pacientes. Ocasionalmente, pode ocorrer doença esofágica isolada. A ulceração é a manifestação mais comum, mas estenoses, fissuras, fístulas esofagobrônquicas, abscessos mediastinais e lesões aftoides já foram relatados. Os pacientes normalmente reclamam de disfagia e odinofagia. O tratamento e prognóstico são os mesmos da doença de Crohn subjacente.

Na *síndrome de Ehlers-Danlos* (Capítulo 268), as hérnias hiatais são comuns, e os defeitos esofágicos estruturais, como divertículos epifrênicos gigantes, megaesôfago e rompimento esofágico espontâneo, também são observados.

Distúrbios da Pele que Envolvem o Esôfago

Líquen plano (Capítulo 446) envolve o esôfago. Os pacientes geralmente tem entre 40 e 70 anos de vida. Histologicamente, as lesões em até 25% a 50% dos pacientes apresentam um infiltrado inflamatório linfo- histiocítico característico e ceratinócitos basais apoptóticos. As lesões ocorrem classicamente na mucosa bucal e língua, mas a doença pode envolver outras áreas da cavidade oral e esôfago, conjuntiva, nariz, laringe, estômago, bexiga e ânus. A maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas insignificantes, mas os pacientes com líquen plano esofágico grave normalmente desenvolvem estenoses e podem se apresentar com disfagia, odinofagia e perda de peso. As estenoses são tipicamente proximais, mas podem variar quanto ao comprimento e, às vezes, envolver grande parte do corpo esofágico. Raramente, alguns pacientes podem apresentar líquen plano esofágico na ausência de doença extraesofágica. Os achados endoscópicos, que podem ser sutis e não específicos, incluem descamação da mucosa, anormalidade focal hiperêmica e placa submucosa ou pápulas. Esteroides sistêmicos em alta dosagem, começando com pelo menos 40 mg de prednisona e, depois, ajustando-se por 1-2 meses, geralmente são bem-sucedidos, mas a recidiva é comum quando os esteroides são reduzidos. A dilatação e os esteroides intralesionais podem aliviar os sintomas associados às estenoses, mas os sintomas frequentemente recorrem em menos de 1 ano e necessitam de dilatações repetitivas. As lesões esofágicas do líquen plano podem ter potencial maligno.

Pacientes com *pênfigo vulgar* (Capítulo 447) que vivenciam queimações agudas podem ter sintomas gastrointestinais superiores (disfagia, odinofagia ou queimação retroesternal) em 80% dos casos e lesões pênfigas esofágicas comprovadas por biópsia em quase 50% dos casos. Pênfigo vulgar raramente se isola ao esôfago. Pênfigo

paraneoplásico (Capítulo 447), mais comumente relatado com doença linforreticular, também pode envolver o esôfago. Assim como as lesões da pele, as lesões esofágicas podem ser bolhas flácidas ou erosões, mas também podem surgir como linhas longitudinais avermelhadas ao longo do esôfago. Assim como o pênfigo cutâneo e oral, o pênfigo esofágico geralmente é tratado com corticosteroides.

Na *penfigoide da membrana mucosa* (penfigoide cicatricial, Capítulo 447), o esôfago é o local mais comum de envolvimento gastrointestinal, mas a doença esofágica ocorre em menos de 15% dos pacientes. A doença esofágica pode se apresentar até 10 anos depois do início da doença e pode ser sua única apresentação. Os pacientes se queixam de disfagia e odinofagia. As imagens tipicamente mostram erosões, estenoses, bolhas ou redes. O tratamento é tal como o da doença da pele.

Na *epidermólise bolhosa distrófica* (Capítulo 447), aproximadamente 70% a 95% dos pacientes desenvolvem estenose esofágica ou constrições. As constrições são comuns principalmente em crianças com epidermólise bolhosa distrófica recessiva, enquanto menos de 10% dos pacientes com epidermólise bolhosa distrófica dominante desenvolvem estenoses até os 50 anos.

Infecções esofágicas

Vírus Herpes Simples

A esofagite por vírus herpes simples (HSV; Capítulo 382), que é causada pelo HSV-1, é uma doença bem reconhecida em pacientes imunocomprometidos mas também pode ocorrer em hospedeiros imunocompetentes. O HSV tipicamente se apresenta como odinofagia grave. A endoscopia e radiografia normalmente demonstram várias úlceras e mucosa friável, predominantemente envolvendo o esôfago distal. As biópsias da mucosa apresentam corpos de inclusão intranuclear típica. Dependendo da gravidade da doença esofágica e da saúde do paciente, as opções de tratamento podem incluir aciclovir intravenoso, 5 mg/kg a cada 8 horas por 7 dias, ou aciclovir oral, 800 mg cinco vezes ao dia por 7 dias, combinado com tratamento sintomático.

Candidíase

A candidíase esofágica é comum em pacientes com infecção por HIV ou com imunidade celular debilitada devido a malignidades hematológicas, terapia imunossupressiva ou diabetes melito. A candidíase esofágica também é vista em pacientes imunocomprometidos com estase esofágica acentuada, tais como os pacientes com acalasia avançada ou esclerodermia. A candidíase esofágica se apresenta com sintomas de odinofagia, disfagia e dor torácica. A endoscopia mostra placas de mucosa amareladas espalhadas ou coalescentes (Fig. 140-13). Considerando a alta prevalência da candidíase esofágica em pacientes com HIV, alguns recomendam tratar os pacientes sintomáticos empiricamente e reservar a endoscopia para sintomas refratários. A candidíase orofaríngea leve pode ser tratada com clotrimazol tópico (10 mg cinco vezes ao dia por 7 a 14 dias) ou nistatina (600.000 unidades quatro vezes ao dia por 7 a 10 dias), enquanto

fluconazol oral (100 mg ao dia por 7-14 dias) é reservado para casos moderados ou graves de candidíase esofágica e orofaríngea. Fluconazol intravenoso ou anfotericina B desoxicolato (Capítulo 339) são adequados para candidíase esofágica grave ou para pacientes que não toleram a terapia oral.

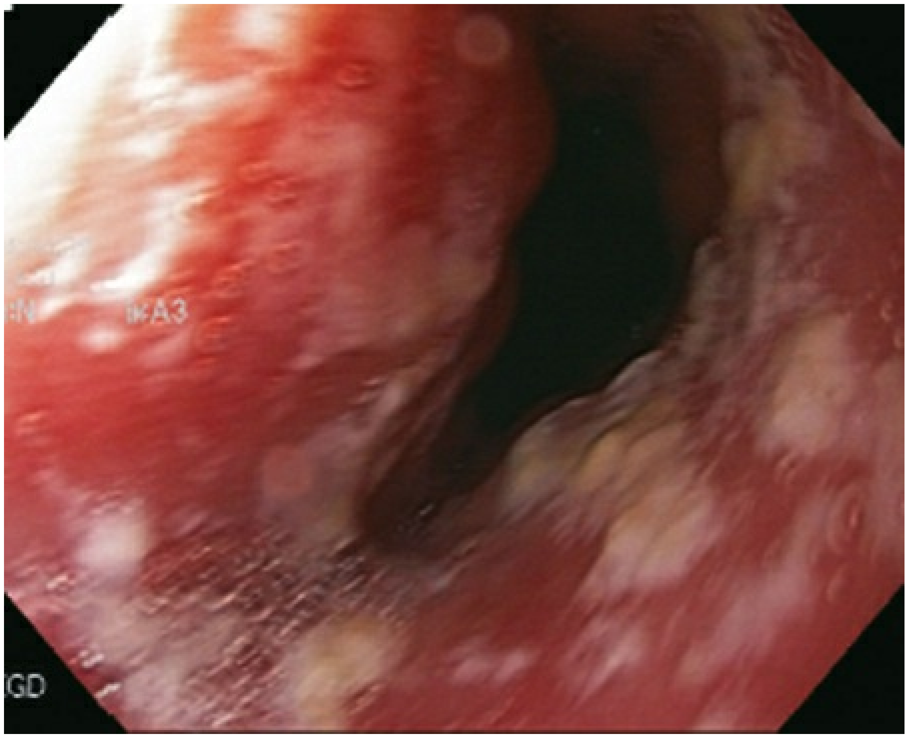

FIGURA 140-13 Esofagite por cândida.

Citomegalovírus

A infecção por citomegalovírus (CMV) do esôfago é exclusivamente encontrada em pacientes imunocomprometidos. Os pacientes infectados com o vírus HIV e baixa contagem de CD4 são os mais comumente afetados, mas o CMV também corre em receptores de transplantes com terapia imunossupressiva e pacientes imunossuprimidos com malignidades. Os pacientes têm odinofagia grave com evidências de úlceras esofágicas endoscópicas ou radiográficas. O tratamento geralmente é feito com ganciclovir intravenoso (5 mg/kg uma vez ao dia por 10-14 dias) ou foscarnet (90 mg/kg a cada 8-12 horas até resolução).

Esofagite Bacteriana

A infecção bacteriana do esôfago é incomum, mas pode ocorrer em pacientes imunocomprometidos, tipicamente nos pacientes com neutropenia e malignidades. Os pacientes têm dor torácica ou odinofagia, ou ambas, e a endoscopia revela erosões extensas, geralmente no esôfago distal. A biópsia e a coloração de Gram revelam inflamação aguda e crônica e bactérias, comumente os organismos Gram-positivos, principalmente estreptococos do grupo *Viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

epidermidis e espécies de *Bacillus*. O tratamento é feito com antibióticos adequados administrados de forma parenteral.

Papilomavírus Humano

As infecções esofágicas com HPV geralmente são assintomáticas. As lesões por HPV são mais comumente encontradas no esôfago distal e médio na forma de máculas eritematosas, placas brancas, nódulos ou lesões arborescentes exuberantes. O diagnóstico é feito por demonstração histológica de colecistose (núcleo atípico envolto por um anel), células gigantes ou colorações imuno-histoquímicas. O tratamento geralmente não é necessário, embora as lesões grandes possam necessitar de remoção endoscópica. Outros tratamentos, como interferon, bleomicina e etoposida, produziram resultados variáveis. A infecção por HPV é um fator de risco para o carcinoma de células escamosas esofágico, mas o valor do monitoramento endoscópico é desconhecido.

Outras condições esofágicas

Emergências Esofágicas

Síndrome de boerhaave

A síndrome de Boerhaave, ou rompimento espontâneo do esôfago, é uma laceração transmural de espessura total da parede esofágica. A causa mais comum na maioria dos casos é o repentino aumento da pressão intraesofágica durante o vômito. A laceração ocorre mais comumente no terço inferior do esôfago, 2 a 3 cm proximalmente à junção gastroesofágica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A apresentação clássica envolve vômito, dor torácica inferior e enfisema subcutâneo. Outros achados podem incluir derrames pleurais, principalmente do lado esquerdo, taquipneia, rigidez abdominal, febre e hipotensão. Como a condição é rara e o vômito clássico antecedente nem sempre é relatado, o rompimento muitas vezes é reconhecido após o desenvolvimento de mediastinite.

A radiografia do tórax pode apresentar alargamento mediastinal, derrame pleural unilateral, hidropneumotórax e pneumomediastino. O esofagrama, tipicamente com agente hidrossolúvel, revela extravasamento, embora resultados falso-negativos possam ser observados. A tomografia computadorizada (TC) com agente de contraste oral, que é, talvez, a melhor opção diagnóstica, mostra ar no mediastino.

Tratamento e prognóstico

A terapia bem-sucedida depende do reconhecimento precoce e da condição subjacente do paciente. A abordagem clássica é o reparo operatório juntamente com antibióticos de amplo espectro e apoio nutricional, principalmente se o diagnóstico for

feito nas primeiras 24 horas. A terapia agressiva e conservadora com drenos percutâneos, antibióticos parenterais de amplo espectro e nutrição também é bem-sucedida. Em determinados indivíduos, a inserção endoscópica de *stents* metálicos autoexpansivos é uma opção. O índice de mortalidade pode chegar a 100% sem tratamento.

Laceração de mallory-weiss

A laceração de Mallory-Weiss (Fig. 137-2 no Capítulo 137) é uma laceração da mucosa, geralmente na junção gastroesofágica e causada por vômito ou ânsia. A síndrome é mais comum em pacientes alcoólicos. Em cerca de 85% dos pacientes, está associado ao sangramento gastrointestinal superior agudo, que necessita de transfusão em 70% dos casos e intervenção de urgência em 10% (Capítulo 137). A maioria das lacerações cicatriza espontaneamente dentro de 48 horas.

Perfuração iatrogênica

A perfuração esofágica pode ocorrer como resultado de uma variedade de causas iatrogênicas, incluindo endoscopia, dilatação, endossonografia ou cirurgia, bem como com a ingestão de corpos estranhos. Os sintomas típicos incluem dor torácica com ou sem dor abdominal, enfisema subcutâneo e febre. O diagnóstico pode ser feito imediatamente no momento da endoscopia ou radiografia. As radiografias torácicas podem apresentar pneumomediastino, enfisema subcutâneo, hidrotórax ou hidropneumotórax. A ingestão de Gastrografin pode mostrar extravasamento e a TC do tórax pode mostrar ar mediastinal. As perfurações agudas são emergências com risco de morte que necessitam de fechamento imediato antes de contaminar o mediastino. Para casos de perfuração aguda causada pela endoscopia, os grampos endoscópicos ou *stents* são uma opção. A terapia conservadora é uma opção para perfurações bem contidas com contaminação mediastinal, pleural e peritoneal mínima, sem sinais aparentes de sepse. O prognóstico geralmente é bom se a perfuração for reconhecida e tratada precocemente, de preferência dentro de 12 a 24 horas.

Corpos estranhos

A impactação do alimento ou corpo estranho é uma emergência gastrointestinal comum. A impactação da carne é comumente observada em adultos, mas outros corpos estranhos que também podem ser ingeridos acidentalmente incluem pilhas, moedas e ossos. Muitos pacientes têm uma anormalidade esofágica subjacente, tal como anel de Shatzki, constrição ou estenose, esofagite eosinofílica, tumor ou acalasia. A apresentação clínica inclui disfagia, odinofia, sensação de corpo estranho, dor torácica, salivação excessiva e dificuldade de lidar com secreções. A extração endoscópica imediata com proteção simultânea das vias aéreas é recomendada, pois a impactação prolongada pode resultar em penetração da parede esofágica seguida de perfuração e mediastinite.

Varizes esofágicas

As varizes esofágiacas foram descritas no Capítulo 137.

Fístulas esofágicas

As fístulas traqueoesofágicas podem surgir de uma variedade de causas diferentes, incluindo trauma, esofagite infecciosa, necrose após entubação endotraqueal prolongada, câncer esofágico e terapia de radiação. Os pacientes geralmente encontram-se criticamente doentes e podem não aguentar uma cirurgia. Os *stents* metálicos são uma opção de tratamento.

As fístulas atrial-esofágicas são uma complicação rara após a ablação por radiofrequência (Capítulo 66) para fibrilação atrial. A apresentação clínica não é específica e inclui características como disfagia, febre, leucocitose, bacteremia, sangramento intestinal massivo e choque séptico. O diagnóstico requer um alto índice de suspeita e é feito com o auxílio de uma TC. A cirurgia é necessária; o prognóstico é excelente com reconhecimento precoce e tratamento, mas pode ser terrível se o tratamento for adiado.

Anomalias Congênitas

Atresia esofágica e fístula traqueoesofágica

Crianças com anomalias esofágicas congênitas comumente sobrevivem à vida adulta após uma cirurgia bem-sucedida. Quando adultos, esses pacientes têm refluxo gastroesofágico que necessita de terapia com IBP. As constrições da anastomose cirúrgica anterior são comuns e os pacientes podem necessitar de dilatação endoscópica periodicamente.

Mucosa gástrica heterotópica

A mucosa heterotópica, que é uma área de epitélio colunar gástrico, está presente em até 4,5% dos adultos e geralmente é encontrada incidentalmente no momento da endoscopia de rotina. De maneira típica, a mucosa colunar vermelha varia de tamanho, desde alguns milímetros até alguns centímetros, e é observada logo abaixo da cricofaringe. A mucosa heterotópica pode estar associada a rouquidão, dor de garganta e sensação de “*bolus*”. Estenoses, úlceras e transformações malignas raras também foram descritas. As opções de tratamento incluem IBP (Tabela 140-1) e ablação endoscópica.

Outros distúrbios esofágicos congênitos

Os cistos de duplicação, que podem estar localizados em qualquer lugar do esôfago, podem ser em continuidade ou virem separados do lúmen esofágico. Os sintomas, que podem inicialmente se apresentar na vida adulta, incluem disfagia, devido à compressão luminal, dor torácica e regurgitação. O tratamento é cirúrgico.

A disfagia lusoria é causada por uma artéria subclávia direita aberrante que se origina a partir do arco aórtico direito e provoca uma compressão parcial do esôfago quando cruza para o lado esquerdo. Os pacientes podem se queixar de disfagia. Esta condição é

mais comumente detectada de modo incidental durante a radiografia com bário, onde é visualizada como uma impressão diagonal na junção dos terços proximal e médio do esôfago. A cirurgia raramente é indicada devido à complexidade da operação e à dificuldade de estabelecer uma relação clara entre os sintomas e os achados radiográficos.

Grau A

1. Khan, M., Santana, J., Donnellan, C., et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2007. [CD003244].
2. Van Pinxteren, B., Sigterman, K. E., Bonis, P., et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease- like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2006. [CD002095].
3. Wang, Y., Pan, T., Wang, Q., et al. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database Syst Rev*. 7, 2009. [CD004275].
4. Lundell, L., Miettinen, P., Myrvold, H. E., for the Nordic GEORD. Study Group, et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg*. 2007; 94:198–203.
5. Ramage, J. I., Jr., Rumalla, A., Baron, T. H., et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:2419–2425.
6. Shaheen, N. J., Sharma, P., Overholt, B. F., et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009; 360:2353–2355.
7. Straumann, A., Conus, S., Degen, L., et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010; 139:1526–1537.
8. Leyden, J. E., Moss, A. C., MacMathuna, P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2006. [CD005046].

Leituras sugeridas

Becher, A., Dent, J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:442–454. *Análise.*

Cook, I. J. Oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterol Clin N Am*. 2009; 38:411–431. *Review.*

Rees, J. R., Lao-Sirieix, P., Wong, A., et al. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Rev Syst*. 1, 2010. [CD004060]. *Análise de evidência para terapias médicas e intervencionais.*

Rothenberg, M. E. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009; 137:1238–1249. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, a prevalência de doença do refluxo gastroesofágico com sintomas típicos é estimada em 11,9% da população.

No nosso meio, a acalasia secundária ainda é frequente e está associada à infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, que leva à doença de Chagas.

Bibliografia

Dantas, R. O. Comparação entre a acalásia idiopática e acalásia consequente à doença de Chagas: revisão de publicações sobre o tema. *Arq Gastroenterol*. 2003; 40(2):126–130.

Moraes-Filho, J. P., Chinzon, D., Eisig, J. N., Hashimoto, C. L., Zaterka, S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005 Apr-Jun; 42(2):122–127.

141

Doença ácido-péptica

Ernst J. Kuipers and Martin J. Blaser

As doenças ácido-pépticas podem envolver o esôfago (Capítulo 140), o estômago e o duodeno. Também é possível ocorrer sintomas dispépticos em pacientes que não têm anormalidades endoscópicas, nas quais ela é chamada de *dispepsia não ulcerosa* (Capítulo 139).

Definições

As úlceras gástricas e duodenais ocorrem geralmente em uma área de mucosa inflamada. Esta inflamação, denominada *gastrite, duodenite ou bulboduodenite,* algumas vezes pode ser reconhecida durante uma endoscopia por meio de sinais de edema, vermelhidão e inchaço da mucosa, mas é necessária uma avaliação microscópica de biópsias de amostras obtidas por endoscopia para um diagnóstico definitivo de inflamação da mucosa.

A gastrite geralmente é classificada por critérios endoscópicos e histológicos, com predominância de granulócitos na gastrite ativa e de células mononucleares na gastrite crônica. A gastrite também é classificada pelo segmento do estômago envolvido: gastrite predominantemente antral, gastrite predominante do corpo ou pangastrite. Finalmente, a ausência ou a presença de estágios pré-malignos de danos na mucosa resultantes de uma inflamação antiga define a categoria de gastrite não atrófica ou atrófica, respectivamente. Os aspectos endoscópicos geralmente não são específicos, a menos que a mucosa gástrica tenha ou uma aparência típica de pedras de calçamento em miniatura (*cobblestone*), denominada *gastrite nodular* (uma lesão encontrada particularmente em crianças colonizadas por *Helicobacter pylori*), ou dobras intensamente aumentadas sem evidência de câncer, denominada *gastrite hipertrófica*.

A *úlcera péptica* é uma falha na mucosa com diâmetro de pelo menos 0,5 cm que penetra na muscular da mucosa. Falhas menores da mucosa são chamadas de *erosões* (Fig. 141-1). As úlceras gástricas são subdivididas em úlceras proximais, localizadas no corpo do estômago, além de úlceras distais, localizadas no antro e no ângulo do estômago. As úlceras gástricas estão localizadas principalmente ao longo da curvatura menor, em particular na zona de transição da mucosa típica do corpo para a antral. Esta zona de transição frequentemente se localiza na área do ângulo, mas pode mudar proximalmente. As úlceras duodenais geralmente estão localizadas na parede anterior ou posterior do bulbo duodenal (Fig. 141-2), assim como ocasionalmente em ambos os lados (*"kissing" ulcers*). As lesões distais ao bulbo duodenal são denominadas de *úlceras pós-*

bulbares. Pacientes que previamente tenham sido submetidos a uma resseção gástrica distal (procedimento Billroth I ou II) podem desenvolver ulcerações na anastomose gastroduodenal (úlcera anastomótica). Entretanto, as úlceras que ocorrem após a resseção Billroth II estão localizadas predominantemente na mucosa jejunal na junção entre as alças aferentes e eferentes. Outras úlceras pépticas podem ocorrer em locais de mucosa gástrica metaplásica ou heterotópica; p. ex., no divertículo de Meckel, no reto, ou no esôfago de Barrett. Pacientes com grandes hérnias hiatais podem desenvolver ulceração gástrica, conhecida como *úlcera de Cameron*, ao nível da herniação. As *úlceras Dieulafoy*, que são pequenos defeitos da mucosa ao longo de uma arteríola intramural, podem levar a sangramentos graves. Embora estas lesões possam ocorrer por todo o trato gastrointestinal, dois terços delas ocorrem no estômago.

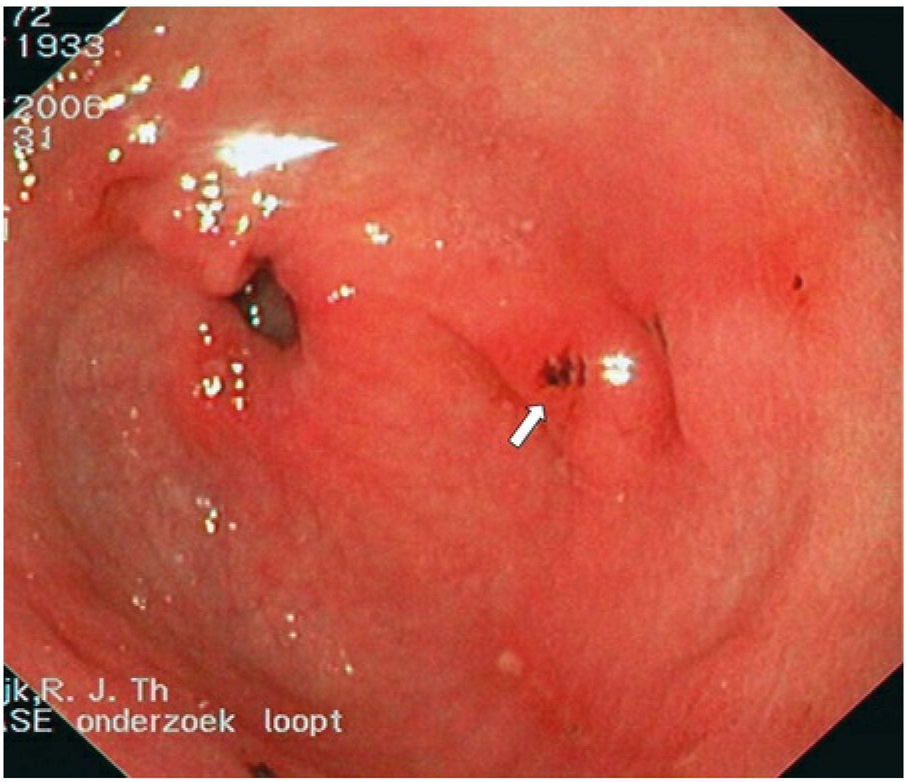

FIGURA 141-1 Visualização endoscópica da gastrite erosiva não complicada. A erosão aparece como uma pequena redução da mucosa superficial com uma base preta *(seta)*.

FIGURA 141-2 Visualização endoscópica de uma úlcera na parede anterior do bulbo duodenal. A úlcera tem uma base limpa, com um vaso visível como uma mancha vermelho escura, saliente próximo à borda da úlcera inferior. A mucosa circundante é inflamada e edemaciada.

Epidemiologia

A predominância mundial de gastrite reflete a prevalência de *H. pylori.* A colonização por esta bactéria é sempre virtualmente associada à gastrite ativa crônica, que persiste enquanto o indivíduo permanecer colonizado e desaparece lentamente apenas dentro de 6 a 24 meses após a erradicação do *H. pylori.* Em países em desenvolvimento e entre a primeira geração dos imigrantes destes países, a prevalência da gastrite causada por *H. pylori* é muito alta (geralmente ≥ 80%) em todos os grupos etários, incluindo crianças. Em países ocidentais, a prevalência da gastrite causada por *H. pylori* aumenta com a idade; atualmente é, em geral, menor que 20% em jovens adultos, mas de 40% a 60% em pessoas idosas.

Embora a úlcera péptica esteja fortemente relacionada à gastrite e à duodenite causada por *H. pylori*, a epidemiologia da úlcera tem demonstrado variações seculares mesmo nos períodos em que o *H. pylori* era muito difundido. A incidência da úlcera péptica aumentou nos países ocidentais de forma acentuada no final do século 19 e início do século 20, tendo diminuído nos últimos 30 anos e, atualmente, a ulceração péptica permanece uma enfermidade comum. A diminuição da incidência, associada a um declínio nas internações hospitalares e cirurgias para doenças ulcerosas, parece refletir principalmente a diminuição da prevalência da colonização gástrica por *H. pylori.* O declínio na incidência da doença ulcerosa também é resultado da ampla aplicação da terapia de erradicação, que reduziu significativamente as úlceras recorrentes em pacientes positivos para *H. pylori*. Outros fatores podem incluir a utilização disseminada de medicamento supressor de ácido. Não obstante, as internações hospitalares de

complicações de úlceras e a mortalidade por úlcera permaneceram relativamente estáveis para ambos os casos nos Estados Unidos e em outros países, assim como a redução de úlceras associadas ao *H. pylori* em pessoas mais jovens tem sido contrabalançada por um aumento em úlceras relacionadas ao uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) em pessoas mais idosas.

Nos países ocidentais, as úlceras duodenais ocorrem com mais frequência do que úlceras gástricas. A idade predominante em que ocorre a úlcera duodenal é entre 20 e 50 anos, enquanto a úlcera gástrica é mais comum em pacientes acima de 40 anos de idade. A incidência de doença ulcerosa gastroduodenal é de aproximadamente 1 a 2 por 1.000 habitantes por ano. Dois terços dos pacientes com úlcera são homens, e a doença é mais comum em fumantes. O risco de recorrência da doença após a cura inicial é alto; mais de 50% dos pacientes têm úlcera recorrente dentro dos 12 meses de cura na ausência de tratamento. A terapia supressora de ácido, usada como manutenção, reduz a taxa de recorrência, mas apenas medidas terapêuticas que removam a causa subjacente da úlcera são capazes de prevenir aproximadamente todas as recorrências de úlcera.

Fisiopatologia

Helicobacter pylori

A maioria das úlceras pépticas está associada à colonização por *H. pylori* (Fig. 141-3). Os estudos clínicos iniciais sobre a associação entre o *H. pylori* e a doença ulcerosa relataram que aproximadamente 85% dos pacientes com úlcera gástrica e 95% dos pacientes com úlcera duodenal estavam colonizados por *H. pylori*. A maioria das pessoas que eram positivas para *H. pylori* não apresentava nenhuma queixa específica nem desenvolveu doença ulcerosa. O risco estimado para o desenvolvimento de úlcera durante uma colonização persistente por *H. pylori* é de 5 a 15%, ou seja, três a oito vezes maior do que o risco para pacientes negativos para *H. pylori*. O risco de desenvolvimento de uma úlcera na presença de *H. pylori* é determinado por uma combinação de fatores relacionados com o hospedeiro e a bactéria. Os fatores do hospedeiro incluem resposta imune, tabagismo e estresse. Os fatores bacteriológicos que aumentam o risco de úlcera incluem a elevada produção de citotoxina, que reflete a presença do tipo s1m1 do gene *VacA*; alto nível de indução de citocina, em razão da presença de genes na ilha de patogenicidade *cag*, e o aumento da aderência, resultante do *babA.*

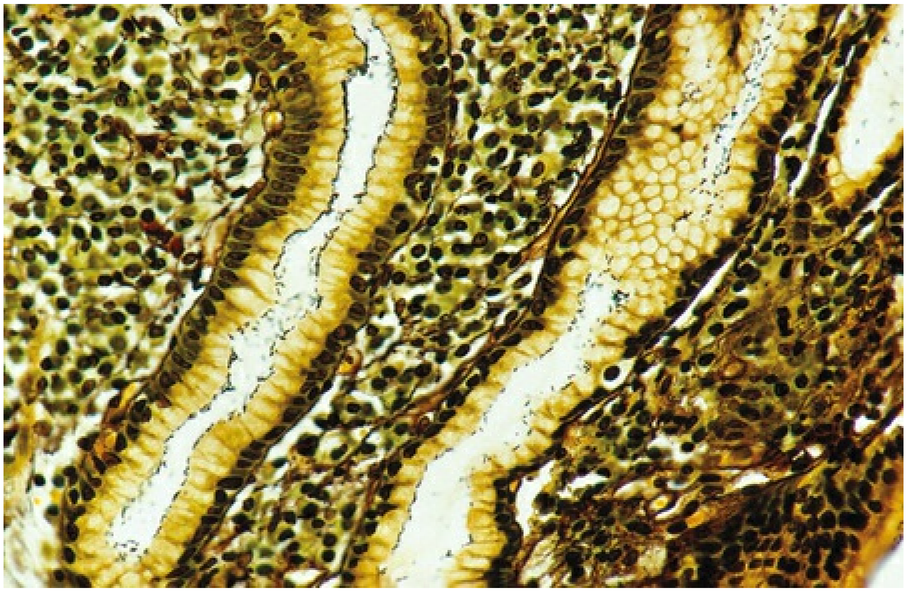

FIGURA 141-3 Mucosa gástrica colonizada com o *Helicobacter pylori* aparecendo como bacilo curvado sobre a superfície da mucosa.

Anti-inflamatórios não Esteroidais e Aspirina

Outra causa comum de úlcera gastroduodenal é a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Pelo menos 2 a 4% da população em diversos países usam ácido acetilsalicílico, derivados do ácido acético (diclofenaco, indometacina, sulindac), ou derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, cetoprofeno, naproxen) em uma base diária. Quatorze dias após o início de tal tratamento, cerca de 5% dos pacientes desenvolvem rompimentos na mucosa, ou seja, erosões e úlceras. Em pacientes que continuam a terapia por 4 semanas ou mais, esta proporção aumenta para 10%. A presença concomitante de infecção por *H. pylori* aumenta a incidência de úlceras NSAID. O risco de desenvolver uma úlcera durante o uso de AINE é maior em pacientes acima de 60 anos de idade, em pacientes que previamente tiveram úlcera, em pacientes que usam corticosteroides ou altas doses de AINEs, e em pacientes com comorbidades importantes. Em pacientes que utilizam anticoagulantes, como a varfarina, ou que possuem doença grave, uma úlcera induzida por AINE tem maior probabilidade de levar a uma hemorragia gastroduodenal que ameaça a vida.

Com base em suas atividades, os AINES são divididos em inibidores da ciclo-oxigenase 1 (COX_1) e COX_2 (Capítulo 36). A enzima COX_1 está envolvida na produção de prostaglandinas, que desempenham um papel na regulação normal da célula. A enzima COX_2, que também está envolvida na produção de prostaglandinas, é induzida por respostas inflamatórias. A maioria das AINEs possuem efeito inibitório de COX não seletivo, mas os inibidores seletivos de COX_2 estão associados a poucas úlceras gastroduodenais. (Capítulo 36). Por causa da grande associação dos AINEs às doenças ulcerosas e o risco de recorrência das úlceras com o uso contínuo, é importante que os pacientes com úlceras sejam avaliados detalhadamente para o uso de AINE.

Doença Ácido-péptica Ulcerosa não *Helicobacter pylori*, Idiopática ou

por Anti-inflamatório não Esteroidal

O *H. pylori* e AINE respondem na maioria das vezes por 80 a 95% dos casos de gastrite e úlcera. Frequentemente, o restante é denominado de doença ácido-péptica *idiopática* ou *H. pylori-negativa, não AINE*. A proporção de úlcera idiopática está aumentando no mundo, enquanto a prevalência do *H. pylori* diminui. Além disso, é provável que algumas úlceras em pacientes *H. pylori*-positivo não foram causadas por *H. pylori*. Compatível com esta ideia é o fato de que alguns pacientes *H. pylori*-positivo desenvolvem úlceras recorrentes após erradicação da bactéria com sucesso, de modo que presumivelmente sua úlcera foi idiopática. Não se sabe se o aumento de diagnósticos de úlcera idiopática é simplesmente proporcional ao decréscimo do número de úlceras associadas a *H. pylori* ou se reflete um aumento verdadeiro na incidência de úlceras idiopáticas.

Em pacientes com úlcera idiopática, indícios específicos para a causa subjacente são frequentemente fornecidos pelo histórico médico, incluindo comorbidade e uso de drogas, a aparência endoscópica da úlcera, e as características histológicas das margens da úlcera e proximidades. Na maioria dos casos, estes dados iniciais podem direcionar os estudos diagnósticos posteriores (Tabela 141-1).

Tabela 141-1

Diagnóstico diferencial de úlcera péptica

ORIGEM	CONDIÇÃO	FREQUÊNCIA*	TESTES DIAGNÓSTICOS	ACHADOS
Micróbios	*Helicobacter pylori* *Helicobacter heilmannii* *Treponema pallidum* Infecções Micobacterianas Citomegalovírus, herpes simples, vírus tipo 1	Muito comum Raro Bastante rara Bastante rara Raro	Testes *Helicobacter pylori* Histologia Histologia Sorologia Histologia, a resposta imune, a radiografia de tórax Histologia, serologia	Bactérias, enzimas, antígenos anticorpos Gastrite Bactérias em espiral, gastrite Anticorpos Bactérias álcool-acidorresistentes, granuloma, resposta imune, infiltrado pulmonary Inclusão de vírus, anticorpos
Uso de drogas	AINEs, aspirina Bisfosfonato Corticosteroides Anfetaminas, cocaína Anticoagulantes, coagulopatia	Muito comum Raro Raro Raro Raro	Histórico, teste urina Histórico Clínico Histórico Clínico Histórico, teste de drogas Endoscopia	Uso de AINEs Uso de bisfosfonato Uso de corticosteroide, comorbidade Uso de drogas Úlcera pós-sangramento intramural
Malignidade	Câncer gástrico Câncer duodenal Câncer de pâncreas Tecidos linfoides associados à mucosa Câncer	Comum Raro Comum Raro Raro	Histologia Histologia, TC Histologia, TC Histologia Histologia	Malignidade Malignidade Malignidade Malignidade Malignidade

	metastático			
Gastrite síndromes	Gastrite eosinofílica Gastrite linfocítica	Raro Raro	Histologia Histologia, doença celíaca triagem	Infiltração eosinofílica Infiltração linfocítica, atrofia das vilosidades
Síndromes hiperácidas	Síndrome de Zollinger-Ellison Célula Antral-G hiperfunção Antro gástrico retido Mastocitose Sistêmica Leucemia Mieloide Crônica	Raro Bastante rara Bastante rara Bastante rara Bastante rara	Gastrina sérica, teste de secretina Gastrina sérica, teste de secretina Histórico médico, gastrina Histologia de locais afetados Avaliação da leucemia	Hipergastrinemia extrema, teste secretina positivo Hipergastrinemia moderada, teste secretina negativo Billroth II, hipergastrinemia resseção Infiltração de mastócitos Leucemia
Isquemia	Oclusão vascular mesentérica Policitemia vera	Comum Raro	Angiografia Hemograma completo	Doença Vascular Policitemia
Tipos específicos de úlcera	Úlcera de Cameron Úlcera marginal Úlcera de Dieulafoy	Comum Comum Comum	Endoscopia Endoscopia Endoscopia	Úlcera na hérnia hiatal grande Anastomose da úlcera Foco singular de sangramento com mínima perda da integridade da mucosa
Inflamação sistêmica	Doença de Crohn Vasculitites Amiloidose gástrica	Comum Raro Bastante rara	Histologia, ileocolonoscopia Histologia, avaliação sistêmica Histologia	Inflamação, granulomas Vasculite, sinais de doença sistêmica Deposição de amiloide
Outras condições	Úlceras de estresse Radioterapia e quimioterapia	Bastante comuns em pacientes em unidades de tratamento intensivo Raro	Endoscopia Endoscopia, histórico	— —

TC = tomografia computadorizada; AINEs = droga anti-inflamatória não esteroide.

*Frequência como causa da úlcera gastroduodenal.

Úlcera Maligna

As úlceras gastroduodenais podem resultar de uma doença maligna subjacente. No estômago, esses tumores estão relacionados com o adenocarcinoma gástrico e, em casos raros, a linfomas do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) (Capítulo 198). As úlceras malignas no duodeno podem ser resultantes de carcinomas duodenais primários ou de cânceres pancreáticos penetrantes. Cânceres duodenais possuem uma associação a síndromes polipoides, em particular polipose adenomatosa familiar e, em menor extensão, polipose associada à MYH e síndrome Peutz-Jeghers (Capítulo 199). No estômago e no duodeno, a úlcera também pode ser causada por tumores metastáticos, incluindo câncer de mama, cólon, tireoide ou rim, ou por melanoma, linfoma disseminado ou sarcoma de Kaposi. As úlceras malignas têm a característica de terem

formas irregulares e com bordas preenchidas, mas também podem ser achatadas ou com lesões deprimidas. Atualmente, endoscópios de alta resolução e ampliação permitem a visualização da estrutura alterada da mucosa em torno de uma úlcera, incluindo mudanças no padrão microvascular. Para um diagnóstico definitivo da gravidade, são necessárias múltiplas amostras de biópsia, geralmente das bordas da úlcera.

Distúrbios Inflamatórios Sistêmicos

Poucas úlceras gastroduodenais são causadas por distúrbios inflamatórios sistêmicos, em particular, doença de Crohn (Capítulo 143). Pacientes com doença de Crohn afetando o trato gastrointestinal proximal frequentemente apresentam múltiplas úlceras, caracterizadas por formas longitudinais irregulares. As úlceras no duodeno ocorrem no topo das pregas de Kerckring. Invariavelmente, os pacientes com úlceras gastroduodenais resultantes da doença de Crohn não possuem evidências de doença em outros locais do trato digestivo, nem os exames de sangue sugerem uma doença inflamatória intestinal ativa. A demonstração de inflamação ulcerativa em outra parte do trato digestivo, em particular no íleo terminal e no cólon, suporta fortemente o diagnóstico de doença de Crohn, assim como os granulomas na biópsia. Entretanto, a ausência de granulomas não exclui a doença de Crohn, e estas lesões não são específicas para a doença de Crohn, porque são também associadas à gastrite causada por *H. pylori* e a outras condições, particularmente a sarcoidose (Capítulo 95). A sarcoidose também pode levar à doença da úlcera gastroduodenal.

Outros distúrbios inflamatórios que podem causar gastrite ou úlceras gastroduodenais incluem várias formas de vasculite que afetam o sistema mesentérico, em particular a doença de Behçet (Capítulo 278), púrpura de Henoch-Schönlein (Capítulo 278), arterite de Takayasu (Capítulo 278), poliarterite nodosa (Capítulo 278), lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), síndrome de Churg-Strauss (Capítulo 278), e granulomatose de Wegener (Capítulo 278). A gastroduodenite linfocítica, fortemente associada à doença celíaca (Capítulo 142), pode levar à ulceração duodenal e subsequente formação de redes estenóticas. A úlcera também pode ocorrer em pacientes com policitemia vera (Capítulo 169), possivelmente relacionada com a redução do fluxo sanguíneo na mucosa. A vasculite subjacente à úlcera deve ser considerada em pacientes com ulceração crônica ou recorrente nos quais outras causas tenham sido excluídas. A flebite linfocítica, que é uma vasculite inflamatória rara afetando as veias mesentéricas, pode causar doença gástrica ulcerosa. A amiloidose sistêmica (Capítulo 194) afetando a parede do estômago pode levar à doença ulcerosa gástrica. Casos raros de ulceração duodenal têm sido descritos na presença de pâncreas anular ou faixas congênitas obstruindo o duodeno descendente.

Síndromes Hipergastrinêmicas

Úlceras pépticas podem resultar de hiperacidez gástrica crônica relacionada com a hipergastrinemia. A doença hipergastrinêmica mais importante é a síndrome de Zollinger-Ellison (Capítulo 201), uma condição de hiperacidez acentuada levando à úlcera

péptica causada por um tumor endócrino produtor de gastrina. Estes pacientes geralmente possuem múltiplas úlceras duodenais bulbares e pós-bulbares resistentes à terapia. O diagnóstico pode ser confirmado pela presença de alto nível sérico de gastrina em jejum (geralmente aumento de ≥10 vezes e >1.000 pg/mL). Algumas vezes podem ser observados níveis similares de gastrina em pacientes tratados para úlcera crônica com altas doses de inibidores da bomba de prótons. Para o esclarecimento, pode ser realizado o teste de secretina: em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, a injeção de secretina (1 U/kg) aumenta as concentrações séricas de gastrina por mais de 50%, ou 120 pg/mL ou mais em pacientes com níveis de gastrina em jejum de menos de 10 vezes acima do normal. Técnicas de geração de imagens, como a tomografia computadorizada, imagem por ressonância magnética, exame de isótopo, ultrassonografia endoscópica, endoscopia videocapsular e enteroscopia de duplo-balão podem ser usadas para detectar o tumor primário, geralmente localizado ou no pâncreas ou no intestino delgado proximal. Em alguns pacientes, a síndrome de Zollinger-Ellison ocorre como parte de uma neoplasia endócrina múltipla (Capítulo 239), particularmente em associação ao hiperparatireoidismo. Outras síndromes hipergastrinêmicas hiperácidas são a síndrome do antro gástrico retido (ver adiante) e hiperfunção das células G antrais. Nesta última, os níveis séricos de gastrina em jejum são aumentados apenas modestamente e não se elevam após uma injeção adicional de secretina, mas respondem de forma exagerada a refeições, levando, por meio disso, a uma hiperacidez. Quando a condição ocorre em um paciente positivo para *H. pylori*, a terapia de erradicação bacteriana deve ser curativa. Entretanto, alguns pacientes com hiperfunção das células G são negativos para *H. pylori*.

Isquemia

A estenose ou oclusão do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior (Capítulo 145) também pode levar a uma ulceração na mucosa do trato digestivo proximal (Fig. 141-4). Essas úlceras geralmente ocorrem em pacientes idosos com fatores de risco para ateriosclerose, mas também podem ocorrer em pessoas jovens sem tais fatores de risco. As úlceras isquêmicas tendem a cicatrizar lentamente e a recorrer. A palidez da mucosa, consistente com a diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa, pode ser notada durante a endoscopia. A isquemia mesentérica superior frequentemente é associada à dor abdominal superior, que pode ser desencadeada por uma refeição ou por uma atividade física. Estes sintomas podem levar o paciente a diminuir a ingestão de alimento, causando, desta forma, uma perda de peso antes de sua apresentação clínica. A prevalência da isquemia mesentérica superior com úlcera secundária é desconhecida, em parte devido à sua apresentação variável, frequentemente com um histórico gradual de sintomas, à falta de testes diagnósticos padronizados e confiáveis, e à não familiaridade dos clínicos com a condição. A avaliação diagnóstica inclui o exame de ultrassom duplo *scan* para o fluxo vascular e a angiografia convencional ou por tomografia computadorizada das artérias afetadas. Os testes funcionais validados para perfusão gastroduodenal perfusão da mucosa não estão amplamente disponíveis, mas uma técnica para medir diretamente a saturação de oxigênio da mucosa durante a endoscopia é investigativa.

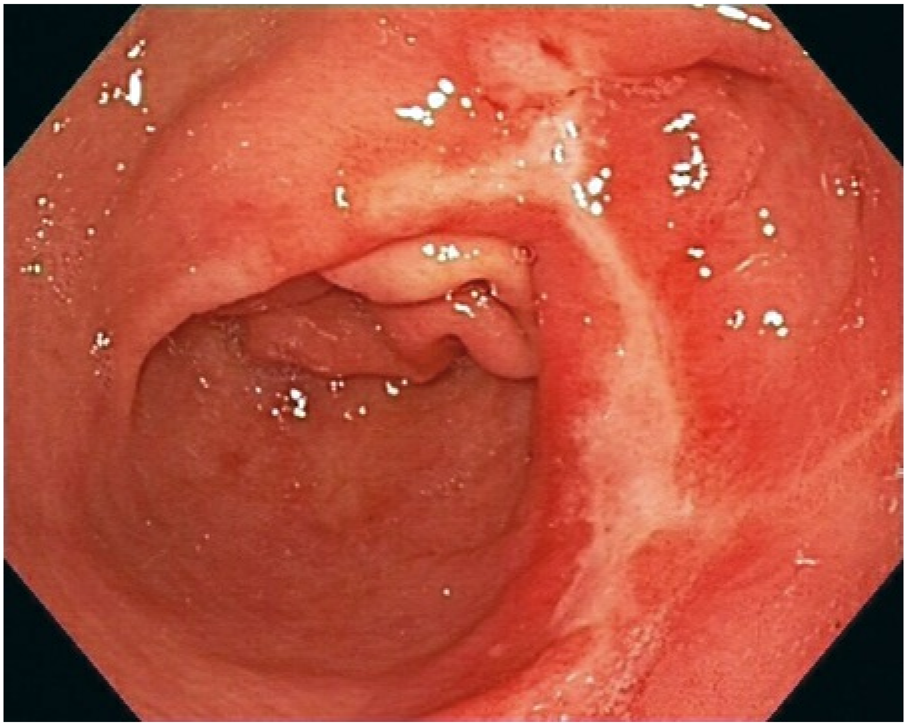

FIGURA 141-4 Visualização endoscópica de uma úlcera gástrica irregular na parede posterior e menor curvatura em um paciente com isquemia mesentérica crônica devido à estenose subtotal do tronco celíaco.

Úlceras de Estresse

Pacientes estressados por uma condição clínica severa, como um trauma importante, sepse, queimaduras extensas, lesão cefálica ou insuficiência múltipla dos órgãos, podem desenvolver úlceras de estresse no estômago ou no duodeno. Os principais fatores de risco para a ulceração por estresse em pacientes gravemente doentes incluem ventilação mecânica, coagulopatia e hipotensão, mas fatores como insuficiências hepática e renal e uso de medicação ulcerogênica podem contribuir para o desenvolvimento de úlceras de estresse. As úlceras de estresse podem ocorrer independentemente de colonização por *H. pylori*. As úlceras associadas à lesão cefálica são conhecidas como úlceras de Cushing, e as associadas a queimaduras extensas são conhecidas como úlceras de Curling. As úlceras de estresse eram comuns em pacientes de unidades de tratamento intensivo, mas as melhorias no manejo em geral, incluindo os cuidados respiratórios e hemodinâmicos, inibição de ácido e ênfase na alimentação adequada, reduziram a incidência destas úlceras. Desta forma, elas atualmente afetam de 1 a 2% destes pacientes. As úlceras de estresse podem ser assintomáticas, mas também podem causar complicações, especialmente sangramentos.

Outros Fatores

Úlcera de Cameron

Pacientes com uma grande hérnia de hiato (Capítulo 140) podem apresentar úlcera gástrica proximal, denominada *úlcera de Cameron* ao nível do hiato, onde o estômago é comprimido. Estas úlceras normalmente são assintomáticas, mas podem causar

sangramentos ocultos ou visíveis. Durante uma endoscopia gastrointestinal alta, os pacientes com uma grande hérnia de hiato e com anemia por deficiência de ferro devem ser cuidadosamente inspecionados nas posições normal e retrovertida, para a presença da úlcera de Cameron.

Ulceração Anastomótica ou Marginal

Os pacientes que foram submetidos à gastrectomia parcial, algumas vezes desenvolvem úlceras recorrentes posteriormente, em geral localizadas na anastomose ou na porção do jejuno imediatamente oposta à anastomose. A isquemia e a inflamação crônica resultante de *H. pylori* e de refluxo biliar podem causar tais úlceras, assim como um câncer subjacente. Se a biópsia excluir câncer, o tratamento deve incluir supressão de ácidos e erradicação de *H. pylori*, se necessário. A úlcera pode ser causada pela síndrome de antro gástrico retido após gastrectomia parcial quando o antro não é completamente excisado do duodeno descolado. Isso porque não possui exposição a ácido e, assim, não é fisiologicamente infrarregulado, ele continua a secretar gastrina, apesar dos níveis de ácido normal ou até mesmo alta. As úlceras marginais também podem ocorrer após a cirurgia bariátrica de derivação gastrointestinal em Y de Roux.

Outros Micro-organismos

A colonização por *Helicobacter heilmannii*, anteriormente conhecido como *Gastrospirillum hominis* que é provavelmente um organismo zoonótico, está associada a uma gastrite branda e algumas vezes à úlcera transitória. A doença ulcerosa também pode resultar de uma sífilis secundária (Capítulo 327), infecção por micobactéria (Capítulo 332), infecção pelo vírus do herpes simples tipo 1 (Capítulo 382) e infecção por citomegalovírus (Capítulo 384).

Álcool

O consumo elevado de álcool por um curto período, ou moderado a alto por um longo período, pode levar a sinais de gastrite aguda e crônica. Nenhuma evidência indica que esta gastrite esteja associada a um risco significativo para ulceração péptica, embora o uso de álcool possa aumentar o risco de sangramento em pacientes com úlcera péptica.

Síndromes Hiper-histamínicas

Similar às síndromes hipergastrinêmicas, uma elevação persistente da histamina também pode levar a uma hiperacidez como resultado de estimulação crônica das células parietais. São observados níveis elevados de histamina em duas síndromes raras. *A mastocitose sistêmica* (Capítulo 263) é caracterizada pela proliferação dos mastócitos na medula óssea, pele, rim, baço e trato gastrointestinal, geralmente associada tanto à liberação de histamina e outras substâncias vasoativas de forma espontânea, como induzida por sinais (p. ex., álcool). Pacientes com mastocitose sistêmica frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais, incluindo dor, diarreia e perda de sangue. A ulceração resulta de uma hipersecreção de ácido gástrico crônica. Pistas para o diagnóstico incluem sintomas de prurido, urticária ou erupção cutânea. A medula óssea e

o órgão afetado pela infiltração de mastócitos carregam uma mutação *C-kit* específica e expressam CD_2 e CD_{25}. A hipersecreção de histamina, que leva à úlcera péptica, também pode ocorrer na *leucemia mielógena crônica* (Capítulo 190) com basofilia.

Outras Drogas

O tratamento com bisfosfonatos orais, amplamente utilizados para osteoporose (Capítulo 251), é complicado pelas erosões gástricas e ulcerações em uma estimativa de 3 a 10% dos pacientes tratados. O risco de úlcera pode ser sinergicamente ampliado pelo uso de AINEs, mas provavelmente independe da colonização por *H. pylori*. Embora o tratamento com corticosteroide também possa ser complicado pela úlcera péptica, o risco relativo é apenas levemente aumentado, exceto em pacientes que possuem doenças comórbidas sérias, que utilizam uma terapia por um período longo ou em uma alta dose, ou tenham apresentado úlceras anteriores. Outros pacientes que utilizam corticosteroides não possuem um sério risco de úlcera e, portanto, não requerem medidas de prevenção para elas.

Pessoas que utilizam anfetaminas e *crack* (cocaína) (Capítulo 33) desenvolvem úlcera mais frequentemente, muitas vezes com perfuração, possivelmente como resultado da insuficiência vascular. A quimioterapia, em particular quando administrada seletivamente como uma infusão de alta dose intra-arterial no sistema celíaco, pode ser complicada pela úlcera. Os pacientes em terapia anticoagulante e com outras coagulopatias podem raramente se desenvolver um hematoma intramural do trato gastrointestinal. Dependendo da localização, esses hematomas podem causar obstrução, mas também podem deixar úlceras grandes quando ruptura para dentro do lúmen. A terapia com radiação do abdome superior algumas vezes é complicada pela ulceração isquêmica crônica, especialmente quando seguida por um longo período.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença ácido-péptica (Tabela 141-2) nem sempre podem predizer as várias apresentações morfológicas encontradas na endoscopia. Desta forma, a gastrite ou a úlcera podem ser silenciosas e reconhecidas apenas quando se apresentam de forma abrupta com uma complicação, mais comumente perfuração ou hemorragia, ou incidental após um teste diagnóstico realizado por outras razões. No entanto, a apresentação típica da doença ácido-péptica ocorre com episódios recorrentes de dor. A dor é quase que invariavelmente localizada no epigástrio e pode irradiar para as costas ou, com menos frequência, para o tórax ou outras regiões do abdome (Tabela 141-2). Alguns pacientes descrevem a dor como uma queimação ou perfuração, enquanto outros a descrevem como uma sensação desconfortável de estômago vazio, chamada de *dor de fome*. De fato, a dor pode melhorar com a ingestão de alimento, retornando apenas no período pós-prandial. Entretanto, o momento da dor com relação às refeições e os efeitos amenizantes da alimentação são totalmente inespecíficos e também podem ocorrer em pacientes com dispepsia funcional sem úlcera. A dor noturna epigástrica, que acorda pacientes várias horas após uma refeição tardia parece representar uma dor de úlcera.

Tabela 141-2

Sintomas-chave e sinais de úlcera péptica

ÚLCERA DESCOMPLICADA
Ausência de sintomas ("úlcera silenciosa" em até 40% dos casos)
Dor epigástrica
A dor pode se irradiar para as costas, tórax e outras partes do abdome (cefálica mais provavelmente, caudalmente menos provável)
Dor pode ser noturna (mais específica), "fome dolorosa" melhora com alimentação ou contínua (menos específico)
Náuseas
Vômitos
Azia (mimetizada ou associada com reflexo gastroesofágico)
COMPLICAÇÕES DA ÚLCERA
Perfuração aguda
Dor abdominal severa
Rigidez
Choque abdominal (rebote e outros sinais de irritação peritoneal)
Livre ar intraperitoneal
Hemorragia
Hematêmese e/ou melena
Alterações hemodinâmicas, anemia
Histórico anterior de sintomas de úlcera (80%)
Obstrução da saída gástrica
Saciação, incapacidade para ingerir alimentos, eructação
Náuseas, vômitos (e distúrbios relacionados)
Perda de peso

Além da dor durante os episódios sintomáticos, os pacientes podem reclamar de queimação retroesternal (azia) ou regurgitação ácida na garganta, sintomas que refletem refluxo gastroesofágico associado (Capítulo 140), agravado por hiperacidez ou esvaziamento gástrico atrasado. Podem ocorrer náusea e vômito também, mas são muito inespecíficos. A presença de uma diarreia significativa deve levantar a possibilidade de ocorrência da síndrome de Zollinger-Ellison (Capítulo 201), mas a diarreia também pode ser resultado da utilização constante de antiácidos contendo magnésio. Em pacientes não tratados, os sintomas tendem a ser intermitentes, com episódios de dor diária durando de 2 a 8 semanas, separados por intervalos assintomáticos prolongados. Durante períodos de remissão, os pacientes podem sentir-se melhor e ser capazes de ingerir alimentos pesados ou picantes sem desconforto aparente.

Exame Físico

O exame físico geralmente é pouco revelador. Se tiver ocorrido um sangramento significativo (Capítulo 137), o paciente pode apresentar-se com palidez ou até estar hipovolêmico (Capítulo 106). Sempre é útil questionar sobre as características das fezes, porque um sangramento relacionado com a úlcera pode manifestar-se não apenas obviamente na forma de hematêmese, mas também muito insidiosamente como melena (fezes negras). No caso de sangramento de úlcera com a rápida passagem intestinal maciça de sangue, os pacientes também podem apresentar sangramento retal vermelho.

Quando um paciente possui uma perfuração aguda, desenvolve-se dor epigástrica e abdominal grave, e o paciente parece aflito. De forma característica, ocorre contração intensa dos músculos abdominais aparente à palpação, juntamente com repercussão e outros sinais de irritação peritoneal. Com grandes quantidades de ar intra-abdominal, a percussão pode revelar fígado hipertimpânico.

Diagnóstico

Em um paciente que apresenta sintomas compatíveis com úlcera, a avaliação diagnóstica deve proceder ao longo de dois diferentes caminhos, mas complementares: a confirmação da anormalidade anatômica e a investigação da causa (Tabela 141-3). Na maioria dos pacientes, é aconselhável seguir os dois caminhos diagnósticos simultaneamente, mas, algumas vezes, é razoável não dar tanta importância para a verificação anatômica como uma estratégia de economia e proceder ao controle com base na causa provável.

Tabela 141-3

Caminhos de diagnóstico e ferramentas em úlcera

CAMINHO 1: DIAGNÓSTICOS MORFOLÓGICOS
Gastroduodenoscopia
Contraste de bário (alternativa inferior)
Endoscopia ultrassonográfica (apenas em casos selecionados)
Tomografia computadorizada (útil em casos selecionados)
CAMINHO 2: DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS
Teste para *Helicobacter pylori*
Exame histológico da mucosa gástrica
Teste de antígenos nas fezes
Teste respiratório com ureia marcada com carbono-13
Anticorpos no soro
Úlceras Associadas ao Uso de Anti-inflamatórios não esteroidais
Histórico de ingestão da droga
Diminuição da aderência de plaquetas
Identificação molecular (complexa, cara)
Síndromes Ácidas Hipersecretoras
Elevação da gastrina sérica
Exames provocativos de gastrina (secretina intravenosa, alimentação)
Análise gástrica

Diagnóstico Anatômico

A endoscopia (Capítulo 136) é a ferramenta investigativa primária em pacientes com suspeita de possuir doença ácido-péptica. Esta técnica pode detectar gastrite erosiva (Fig. 141-1) ou uma úlcera na parede gástrica ou bulbo duodenal (Fig. 141-2). Por causa da alta prevalência e melhora frequente no alívio dos sintomas dispépticos, a endoscopia não deve ser realizada imediatamente, devendo ser muito restrita a pacientes selecionados com sintomas persistentes ou recorrentes. Entretanto, é indicada a endoscopia imediata em pacientes com sintomas de alarme, em particular com perda de peso, disfagia, anorexia, vômito considerável, anemia, ou sinais claros de sangramento.

A endoscopia possui altas sensibilidade e especificidade para detecção de úlcera. As localizações mais comuns da úlcera péptica são o estômago e o bulbo duodenal, mas as úlceras pépticas podem ocorrer algumas vezes no esôfago, no intestino delgado e no divertículo de Meckel, revertido por mucosa gástrica heterotópica. A endoscopia ultrassonográfica também pode detectar um componente submucoso desconhecido ou linfonodos aumentados, como pode ocorrer na neoplasia gástrica, especialmente linfomas e linite plástica (Capítulo 198). As úlceras na parede dorsal do bulbo duodenal, em particular na transição do bulbo para a porção pós-bulbar descendente do duodeno, são mais difíceis de visualizar e, algumas vezes, exigem a utilização de um endoscópio de visualização lateral, particularmente quando for necessário o tratamento endoscópico. Outras regiões, onde as úlceras gastroduodenais podem não ser encontradas com facilidade, são a cárdia e o ângulo gástrico. As lesões de Dieulafoy podem ser de difícil diagnóstico em razão dos pequenos defeitos da mucosa e sangramento intermitente. Alguns pacientes necessitam de mais de uma endoscopia, preferivelmente durante o sangramento agudo, para localizar a lesão. A endoscopia também é útil para determinar a presença de distúrbios concomitantes, incluindo esofagite e duodenite, ou complicações como sangramento ou um vaso visível (Fig. 141-2); para obtenção de amostras de biópsias, como as utilizadas para exames histológicos e avaliação da presença de *H. pylori* (Fig. 141-3), além de possíveis intervenções terapêuticas.

Em casos raros, como a estenose que bloqueia o avanço do endoscópio, são indicadas radiografias convencionais com contraste de bário (Capítulo 135). São necessárias investigações adicionais por endossonografia ou tomografia computadorizada quando existe a suspeita de uma doença maligna subjacente. O endoscopista deve obter amostras de biópsias de todas as úlceras, especialmente daquelas com aparência suspeita, para excluir potenciais doenças malignas subjacentes. Como úlceras duodenais são menos prováveis de serem malignas, em geral não são necessárias biópsias, a menos que uma neoplasia seja especificamente suspeita.

Diagnóstico Etiológico

O diagnóstico também deve focar o estabelecimento da causa da úlcera. O primeiro passo é determinar se o *H. pylori* está presente, já que este é o principal fator de risco para úlcera péptica e pode ser um fator adicional nas úlceras causadas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e outras causas de precipitação.

Teste para Helicobacter pylori

Em populações com uma alta prevalência de *H. pylori*, quase todos os pacientes com doença péptica ulcerosa são positivos para *H. pylori*, de forma que os exames diagnósticos possuem um pequeno valor a acrescentar, exceto quando é necessário um exame de suscetibilidade a antimicrobianos. A prevalência de *H. pylori* permanece alta em imigrantes de países em desenvolvimento, onde a maioria das pessoas se torna *H. pylori*-positiva na juventude. Em países ocidentais, aproximadamente 50% dos indivíduos acima de 65 anos são colonizados por *H. pylori*, mas esta prevalência é menor do que 20% em pessoas abaixo de 30 anos de idade. Nessas pessoas jovens, a proporção de pacientes com úlceras *H. pylori*-negativas aumentou, tornando o exame diagnóstico para *H. pylori*, seguido de terapia direcionada em pacientes positivos para a bactéria, mais atraente do que a terapia empírica.

A presença de *H. pylori* pode ser certificada por quatro abordagens possíveis. O *exame histológico* de biópsias da mucosa gástrica, considerado o procedimento-padrão quando a endoscopia diagnóstica é inicialmente realizada, é bastante sensível e específico para *H. pylori*. No entanto, a precisão desta técnica pode ser afetada por erro de amostragem, orientação inadequada da amostra e terapias com inibidores da bomba de prótons ou antibióticos.

Uma segunda opção é a *sorologia*, um exame relativamente simples e barato, que possui um valor preditivo reduzido em áreas onde a prevalência de *H. pylori* é baixa. A sorologia não ajuda a verificar se o *H. pylori* foi erradicado com antibióticos, porque pode levar meses ou até mesmo anos, para que os anticorpos contra o *H. pylori* caiam para níveis não detectáveis. Nenhum dos exames diagnósticos que não envolvem a endoscopia pode determinar se uma úlcera estiver presente.

A terceira opção seria a *pesquisa de antígenos nas fezes*, que é mais precisa do que a sorologia. Finalmente, o *teste respiratório com ureia marcada com carbono-13*(13C), que conta com a detecção da atividade da urease do *H. pylori*, é um teste não invasivo e relativamente simples, porém mais caro do que o exame de fezes ou de sangue. Embora o teste se torne negativo assim que o *H. pylori* seja erradicado, é recomendado um intervalo mínimo de 4 a 6 semanas após o tratamento com antibiótico para reduzir os resultados falso-negativos.

Anti-inflamatórios não Esteroidais

Os AINEs são geralmente considerados como a possível causa de úlceras com base em informações obtidas do paciente. Uma avaliação do uso de AINE individualmente em um paciente apresentando doença ulcerosa pode ser difícil, tanto porque o uso de AINE é comum, e com frequência intermitente, quanto pela ampla disponibilidade de diferentes AINEs nas prateleiras das farmácias na maioria dos países. A utilização de AINE geralmente é avaliada por um histórico médico detalhado, focando não apenas na droga utilizada atual ou recentemente, mas também nos sintomas de dor, incluindo queixas musculoesqueléticas. As informações adicionais de membros da família, médicos da família e farmacêuticos algumas vezes podem auxiliar. Se há suspeita do uso de AINEs, é viável a sérica direta e exame urinário para dosagem de aspirina e AINEs, ou uso de ácido acetilsalicílico pode ser avaliado indiretamente por uma aderência plaquetária;

entretanto, esses testes não são comumente utilizados na prática clínica.

Síndromes Hipersecretoras

As síndromes hipersecretoras não relacionadas com o *H. pylori* ou AINEs são causas raras de úlcera e são diagnosticadas por exames especiais (Tabela 141-3). A síndrome de Zollinger-Ellison deve ser fortemente considerada em pacientes com múltiplas úlceras, em particular em locais atípicos como a região distal ao bulbo duodenal, e quando há diarreia, já que ela é incomum em doença péptica ulcerosa relacionada com *H. pylori*. As síndromes hipergastrinêmicas (síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia das células G antrais) são mais bem diagnosticadas pela determinação dos níveis séricos de gastrina, tanto basais quanto após estimulação com secretina intravenosa (detecção de gastrinoma) ou por exame de alimentação (detecção de hiperplasia das células G antrais). Quando detectados precocemente, os gastrinomas podem ser ressecáveis (Capítulo 201).

A análise gástrica, realizada com colocação de um tubo nasogástrico para aspirar o suco gástrico e quantificar o ácido gástrico produzido, tanto basal quanto após a estimulação com pentagastrina subcutânea, é indicada apenas em duas raras circunstâncias: pacientes com elevados níveis de gastrina sérica, sugerindo síndrome de Zollinger-Ellison ou hiperplasia das células G antrais, mas com respostas duvidosas nos testes-padrão de estimulação de gastrina, e pacientes com sinais indiretos de hipersecreção gástrica, como dobras aumentadas e abundância de líquido limpo na endoscopia, e níveis normais de gastrina e testes estimulatórios de gastrina negativos, mas que ainda podem ser hipersecretores, como em pacientes com úlcera recorrente apesar de uma vagotomia prévia com ou sem uma antrectomia. Um exame positivo seria uma produção de ácido basal maior que 15 mEq/hora ou maior que 5 mEq/hora em um paciente no pós-operatório.

O diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison é mais bem confirmado por análise gástrica demonstrando uma produção de ácido basal maior que 15 mEq/hora em conjunto com um nível sérico de gastrina em jejum excedendo 1.000 pg/mL na presença de um pH gástrico menor que 2. Para evitar o incômodo da análise gástrica, é adequada a determinação de um pH gástrico mostrando um pH em jejum igual ou menor a 2. Para os níveis séricos de gastrina entre 100 e 1.000 pg/mL e pH intragástrico maior que 2, um aumento na gastrina sérica para mais de 200 pg/mL após o teste de estimulação de secretina sugere o diagnóstico. Apenas um elevado nível de gastrina sérica não é suficiente para permitir o diagnóstico da síndrome Zollinger-Ellison, porque os níveis de gastrina sérica tendem a aumentar ao longo do tempo com a gastrite atrófica e também são aumentados em pacientes recebendo terapia com IBP por um longo período.

Outras Causas

Em pacientes nos quais uma úlcera gastroduodenal não pode ser relacionada com a colonização por *H. pylori*, à utilização de AINEs, ou a uma síndrome hipersecretora, o estabelecimento de um diagnóstico etiológico definitivo pode requerer uma avaliação mais completa, começando com um histórico médico focando no uso de outros agentes ulcerogênicos e na presença de sintomas que possam sugerir uma doença sistêmica

subjacente. O próximo e igualmente importante passo é a avaliação das amostras de biópsias das bordas de úlceras e do antro, corpo e duodeno. As amostras de úlcera podem revelar sinais evidentes ou suspeita de malignidade, em particular adenocarcinoma (Capítulo 198) ou linfoma. Nestes casos, a avaliação diagnóstica adicional deve incluir o estadiamento do câncer. Alternativamente, as biópsias podem fornecer evidência de outras doenças infecciosas, tipos específicos de gastrite, doença celíaca, isquemia, amiloidose, ou de uma condição inflamatória sistêmica. Estes dados podem ser combinados com pistas fornecidas por uma avaliação endoscópica, incluindo o caráter e a localização da úlcera, sinais de isquemia e sinais de inflamação em outros locais. Avaliações adicionais devem focar na presença de distúrbios sistêmicos e podem incluir uma radiografia de tórax, angiografia, ileocolonoscopia e exame abdominal por tomografia computadorizada.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial dos sintomas de úlcera incluem muitos distúrbios dos órgãos abdominais superiores, incluindo doenças malignas do estômago (Capítulo 198), duodeno (Capítulo 199), pâncreas (Capítulo 200) ou ductos biliares (Capítulo 202). O diagnóstico diferencial dos sintomas abdominais superiores também incluem doenças do fígado e da vesícula biliar (Capítulo 158), pancreatite (Capítulo 146), e distúrbios de motilidade (Capítulo 138). Em muitos pacientes com queixas dispépticas abdominais superiores, nenhuma causa subjacente pode ser identificada. Neste grupo "sem úlcera" ou com dispepsia funcional, podem ser proeminentes queixas características de refluxo gastroesofágico, sintomas de úlcera ou sintomas de dismotilidade. Alguns destes pacientes (geralmente < 5%) se beneficiam com a erradicação do *H. pylori*, com uma pequena diminuição das queixas dispépticas durante 12 a 24 meses, mas a dispepsia funcional não é uma indicação comprovada ou amplamente aceita para o tratamento do *H. pylori*. Se o tratamento for considerado em um paciente individualmente, o paciente e o médico devem estar preparados para sintomas persistentes, apesar da erradicação do *H. pylori*.

Cenários de Diagnóstico: Apresentação Clínica Aguda ou Inicial

Pacientes jovens (≤ 45 anos de idade) sem apresentar sintomas de alarme ou sinais como anemia, perda rápida de peso ou outras evidências de doença séria, não necessariamente requerem endoscopia, porque as evidências indicam que é improvável a ocorrência de uma doença gástrica maligna. Quando um paciente, que vive em uma área do mundo com prevalência relativamente alta de infecção por *H. pylori* (>10% da população positiva), este é acompanhado por um médico clínico geral, podendo ser iniciada uma abordagem com exame e tratamento por meio da determinação de antígeno de *H. pylori* nas fezes, um teste respiratório de ureia ou exame sorológico para *H. pylori*. Se o exame escolhido para *H. pylori* for positivo, o paciente deve ser tratado com drogas apropriadas para erradicação do H. pylori (ver adiante) e acompanhado por 4 a 6 semanas. Se o paciente também estiver recebendo AINE, seja por via oral ou por via parenteral, a

mesma abordagem é apropriada; entretanto, o AINE deve ser descontinuado. Se o exame para *H. pylori* for negativo em uma pessoa que esteja recebendo AINEs, estas drogas devem ser descontinuadas e o paciente necessitará de tratamento com IBP por 4 a 6 semanas. Em pacientes que não estejam recebendo AINEs ou que não melhoraram depois da descontinuidade do uso destas drogas, a endoscopia é indicada para determinar se uma úlcera está presente.

Em vez disso, em geral os gastroenterologistas prosseguem diretamente para endoscopia. Se nenhuma anormalidade aparente é observada ou o estudo endoscópico mostra "gastrite" sem uma úlcera evidente, deve ser obtida uma biópsia para assegurar, por exame histológico ou teste de urease, se *H. pylori* está presente. Caso o *H. pylori* seja encontrado por biópsia endoscópica, pode-se administrar o tratamento de erradicação; no entanto, o efeito do *H. pylori* sobre a erradicação dispéptica funcional é apenas cerca de 5% maior do que o alívio de sintomas com o placebo.[1]

Se o exame endoscópico demonstrar uma úlcera, sua localização determinará a abordagem subsequente. Uma úlcera no bulbo duodenal possui apenas uma chance remota de representar uma lesão maligna e não precisa ser examinada por biópsia. Em contraste, a biópsia é obrigatória para lesão gástrica ulcerativa identificada em endoscopia, porque a doença gástrica maligna pode apresentar manifestações clínicas semelhantes e parecer-se morfologicamente com uma úlcera benigna. Mesmo se a avaliação histológica não identificar um processo maligno, é recomendado repetir a endoscopia cerca de 1 mês após a terapia para verificar a cura completa ou para uma biópsia da cicatriz.

Tratamento Rx

Infecção por *Helicobacter pylori*

As úlceras *H. pylori*–associadas geralmente cicatrizam de forma espontânea, mas o tratamento supressor de ácido acelera a cura e atenua os sintomas. Após 4 semanas de terapia ácido-supressiva, mais de 80% das úlceras irão curar-se, e este número aumenta para mais de 90% após 8 semanas de terapia. No entanto, se a infecção por *H. pylori* persiste, as úlceras recorrem em 50 a 90% dos pacientes dentro de 12 a 24 meses; esta frequência pode ser reduzida a 20 a 30% com a manutenção e supressão de ácido para menos de 5% com a erradicação do *H.* pylori 2. O tratamento de erradicação é, portanto, obrigatório (Tabela 141-4). O tratamento por 10 a 14 dias tem cerca de 5 a 10% de vantagem sobre período de 7 a 10 dias de terapia,[3] e a terapia quádrupla medicamentosa provavelmente é melhor do que a terapia tripla.[4] No entanto, o tratamento de 7 dias pode ser aceitável em regiões onde os estudos locais tenham demonstrado que um tratamento em particular é muito eficiente e que provavelmente é a opção mais econômica em países com orçamentos de baixo custo para os serviços de saúde. Para pacientes nos quais esta terapia falha, é recomendada uma série de 4 a 10 dias da terapia quádrupla. Esta segunda linha de abordagem permite a erradicação do *H. pylori* em um adicional de 80 a 90% dos pacientes. Resistência do *H. pylori* ao

metronidazol varia entre 10% e 80% por todo o mundo. A resistência à claritromicina está aumentando e atualmente é estimada em 5 a 10% nos Estados Unidos por causa da utilização difundida de macrolídeos como terapia para infecções respiratórias superiores. É rara a resistência à amoxicilina e à tetraciclina e geralmente não é relevante na prática médica. A terapia sequencial pode ser superior à terapia tripla padrão e é uma boa alternativa para tratamentos de primeira e segunda linhas.

Tabela 141-4

Visão geral de antibióticos utilizados para erradicação *helicobacter pylori*

CLASSES DE MEDICAMENTO	MEDICAMENTO	TERAPIA TRIPLA* DOSE	TERAPIA QUÁDRUPLA† DOSE	TERAPIA SEQUENCIAL‡ DOSE
Supressor de ácido	Inibidor da bomba de prótons	20-40 mg duas vezes ao dia§	20-40 mg duas vezes ao dia§	20-40 mg duas vezes ao dia§
Antimicrobianos-padrão	Composto de bismuto¦¦	2 comprimidos duas vezes ao dia	2 comprimidos duas vezes ao dia	
	Amoxicilina	1 g duas vezes ao dia		1 g duas vezes ao dia
	Metronidazol¶	500 mg duas vezes ao dia	500 mg três vezes ao dia	500 mg duas vezes ao dia
	Claritromicina	500 mg duas vezes ao dia		500 mg duas vezes ao dia
	Tetraciclina		500 mg quatro vezes ao dia	
Antimicrobianos de resgate	Levofloxacina	300 mg duas vezes ao dia	300 mg duas vezes ao dia	
	Rifabutina	150 mg duas vezes ao dia		
	Furazolidona	100 mg duas vezes ao dia		
	Doxiciclina		100 mg duas vezes ao dia	
	Nitazoxanida		1 g duas vezes ao dia	

*A terapia tripla consiste em um inibidor da bomba de prótons ou composto de bismuto, junto com dois dos antibióticos listados, geralmente administrados por 7-14 dias.

†A terapia quádrupla consiste em um inibidor da bomba de prótons adicionado de um composto de bismuto, metronidazol e a tetraciclina administrada por 10 dias, ou a combinação de levofloxacina, doxiciclina e a nitazoxanida por 10 dias.

‡Terapia sequencial consiste em 10 dias de tratamento por inibidor da bomba de prótons, associado a amoxicilina durante dias 1-5 e uma combinação de claritromicina e um imidazol (quando disponível, o tinidazol; de outro modo, metronidazol) durante 6-10 dias.

§Inibidor de bomba de prótons de dose equivalente a omeprazol 20 mg duas vezes ao dia.

¦¦Subsalicilato de bismuto ou subcitrate.

¶Uma alternativa é o tinidazol 500 mg duas vezes ao dia.

A continuação da terapia antissecretora após tratamento com antibióticos é necessária apenas quando os sintomas persistirem [5] e antes da confirmação da erradicação do *H. pylori*. A determinação da eficiência terapêutica deve ser retardada até pelo menos 1 mês após o término do tratamento para prevenir resultados falso-

negativos relacionados com a supressão temporária, mas não para a erradicação do organismo. Quando for necessária a repetição da endoscopia (p. ex., uma úlcera gástrica que necessite de repetidos exames histológicos para excluir uma malignidade subjacente), a repetição do exame para *H. pylori* pode ser realizada utilizando-se amostras de biópsia gástrica para o exame histológico, cultura, ou teste de urease. Se não existir indicação clínica para repetir a endoscopia, então a situação do *H. pylori* pode ser determinada por meio do teste respiratório com ureia-C13, antígeno de *H. pylori* nas fezes, ou sorologia repetida. A determinação sorológica é baseada em uma diminuição de mais de 40 a 50% dos níveis de anticorpos imunoglobulina G nos primeiros 6 meses após o tratamento, comparada com o pré-tratamento naquele paciente.

Após a erradicação bem-sucedida do *H. pylori*, o risco de infecção recorrente na maioria das populações é pequeno. Em uma minoria de pacientes, as úlceras recorrem devido à reinfecção ou à presença de um outro fator ulcerogênico, particularmente o uso de AINEs.

Doença Relacionada com o Uso de Anti-inflamatórios não Esteroidais

Em pacientes que foram diagnosticados com doença ácido-péptica enquanto estavam recebendo AINEs ou aspirina, o primeiro passo é parar tal terapia. A supressão ácida com IBP (em doses similares àquelas usadas para *H. pylori* leva à cura de 85% das úlceras gástricas induzidas por AINE e mais de 90% das úlceras duodenais em 8 semanas de terapia, enquanto a supressão ácida com um bloqueador H_2, equivalente à ranitidina 300 mg duas vezes ao dia, cura aproximadamente 70% das úlceras em 8 semanas. A droga protetora da mucosa misoprostol (200 mg duas vezes ao dia) possui efeito similar. O tratamento deve ser continuado por pelo menos 8 semanas, sendo necessária a manutenção da terapia em pacientes que continuem com a terapia com AINE. As úlceras gástricas, lesões maiores e lesões recorrentes curam-se mais lentamente.

A ocorrência de úlcera durante o tratamento com AINEs sugere uma relação causal, mas os pacientes também devem ser testados para *H. pylori*. Em pacientes *H. pylori* positivo, a terapia de erradicação deve ser considerada, porque não há parâmetros clínicos claros para a distinção entre esses fatores etiológicos. Em pacientes que continuam a utilizar AINEs, a terapia de manutenção com um inibidor da bomba de prótons é superior na erradicação do *H. pylori* para a prevenção de úlceras recorrentes,[6] exceto em pacientes que usam a aspirina, para os quais a erradicação do *H. pylori* isolada pode ser curativa.

Úlceras Idiopáticas

Os pacientes com úlcera idiopática, apesar de uma avaliação completa de causas subjacentes, são tratados principalmente com um supressor de ácido, geralmente um inibidor da bomba de prótons, porque eles estão sob risco considerável para úlceras recorrentes. Após a causa subjacente ser identificada e tratada adequadamente, a terapia supressiva de ácido pode ser retirada se não houver outros fatores de risco para

a úlcera, como o tratamento com AINEs ou a infecção por *H. pylori*.

Prevenção

Prevenção Primária

Uma estratégia *test-and-treat* por colonização de *H. pylori* pode ser considerada para pacientes com sintomas dispépticos, mas não há uma maneira específica para prevenir a úlcera associada ao *H. pylori*. Em contraste, a prevenção primária da úlcera associada aos AINEs é amplamente preconizada para pacientes com alto risco por causa de uma úlcera anterior, doença concomitante grave, o uso de varfarina ou em altas doses corticosteroides, ou idade avançada (> 65 anos). Os bloqueadores H_2 (com uma dose equivalente à ranitidina 300 mg duas vezes ao dia) parcialmente impede a úlcera duodenal durante tratamento com AINEs, mas não tem nenhum efeito na prevenção de úlceras gástricas, a menos que seja administrada uma dose mais elevada (equivalente a famotidina 40 mg duas vezes ao dia). Inibidores da bomba de prótons (a uma dose equivalente de omeprazol 20 mg uma vez por dia) e misoprostol (em doses variando entre 400 e 800 mg/dia) protegem parcialmente contra úlceras gástricas e duodenais durante o uso de AINEs. Misoprostol e inibidores da bomba de prótons são igualmente eficazes, [7] mas a adesão à terapia é mais baixa com misoprostol devido a seus efeitos colaterais. Os pacientes devem ser alertados sobre a importância da adesão, porque abaixo de 80% de adesão para gastroproteção está associada a um risco mais de duas vezes maior de úlcera em comparação com aquelas que aderem totalmente. Durante a terapia com baixas doses de aspirina, a prevenção primária de úlceras é aplicada para o mesmo grupo de risco, usando um inibidor da bomba de prótons ou um antagonista do receptor de H_2.[8]

Prevenção Secundária

A prevenção secundária de úlceras associadas ao *H. pylori* é obrigatória e consiste em erradicação bacteriana bem-sucedida. Indica-se um exame para confirmação da situação do *H. pylori* após a terapia para pacientes com úlcera prévia complicada ou com sintomas persistentes ou recorrentes após a terapia, assim como para aqueles que falharam em completar a série terapêutica.

A prevenção secundária da úlcera relacionada a AINEs é preferencialmente obtida pela retirada de AINEs. Em pacientes que devem continuar tomando AINEs, recomenda-se uma mudança para um inibidor do COX2 seletivo em combinação com um inibidor da bomba de prótons em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg duas vezes ao dia, especialmente para os pacientes com doença ulcerosa complicada.[9] Essa combinação é associada a um risco menor de complicações secundárias da úlcera péptica do que o tratamento com um inibidor da COX2 isoladamente.

A prevenção secundária de úlceras recorrentes em pacientes que usam a aspirina pode depender de *H. pylori*. Em pacientes *H. pylori*-positivos, a erradicação do *H. pylori* é tão

eficaz quanto um inibidor da bomba de prótons para a prevenção de úlceras recorrentes.[6] Em pacientes *H. pylori*-negativos, deve-se prescrever a terapia supressiva de ácidos adicionais em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg duas vezes ao dia. A prevenção secundária da úlcera idiopática consiste primariamente em terapia de manutenção comum com inibidor da bomba de prótons e tratamento da doença de base.

Prognóstico

A maioria das úlceras pépticas cicatrizam espontaneamente dentro de semanas a meses. No entanto, se a condição subjacente não está adequadamente tratada, pode ocorrer uma grande proporção de úlceras recorrentes. Tanto as úlceras iniciais como as recorrentes podem originar complicações. As quatro principais complicações da doença ulcerosa são intratabilidade, perfuração, hemorragia e estenose. Cada situação distinta requer abordagens específicas para controle. Os pacientes com úlceras complicadas estão em risco particular de complicações recorrentes e precisam de avaliação cuidadosa para a prevenção secundária.

Hemorragia

A hemorragia (Capítulo 137), que representa a complicação mais comum da úlcera péptica, ocorre em cerca de um em cada seis pacientes com úlceras ao longo da evolução da atividade da úlcera. Úlceras causadas por AINEs são responsáveis por uma proporção maior dessas hemorragias. A úlcera péptica é, portanto, a causa mais comum de sangramento gastrointestinal superior não variceal, sendo responsável por 40 a 60% dos casos na maioria das populações. O sangramento corresponde em 5 a 15% de risco de um novo sangramento e até um risco de 10% de mortalidade. A hemorragia pode manifestar-se tanto como um evento agudo sério associado a choque hemodinâmico e alta mortalidade quanto como uma perda de sangue lenta e intermitente, levando a uma anemia crônica. Cerca de 80% dos pacientes com úlceras hemorrágicas descrevem um histórico anterior de doença sintomática, e cerca de 20 a 30% sofreu uma hemorragia anterior. A avaliação da magnitude do sangramento é de suma importância na determinação da necessidade de transfusão e o manejo subsequente (Tabela 141-5). Os níveis iniciais de hematócritos podem ser enganadores e parecem cair subsequentemente devido à hemodiluição. Um sangramento rápido geralmente é aparente com base nos sinais clínicos (palidez, pressão sanguínea sistólica ≤ 100 mmHg, pulso ≥ 100/minuto); fluidos e transfusão são indicados para prevenir o colapso circulatório. A mortalidade é particularmente relacionada às complicações do sangramento, tais como aspiração e exacerbação de doença subjacente, como pulmonar, cardiovascular, renal e doença hepática. Em raras ocasiões os pacientes podem sangrar até a morte, especialmente quando uma artéria maior é afetada, como quando uma úlcera na parede posterior do bulbo duodenal perfura a artéria gastroduodenal.

Tabela 141-5

Sistema blatchford de pontuação para determinar a necessidade de intervenção no sangramento da úlcera péptica

VARIÁVEL	VALOR NA ADMISSÃO	VALOR DO COMPONENTE PONTUAÇÃO
Ureia sanguínea (mmol/L)	6,5-7,9	2
	8,0-9,9	3
	10,0-24,9	4
	≥ 25,0	6
Hemoglobina (g/L)		
Homens	120-129	1
	100-119	2
	< 100	6
Mulheres	100-119	1
	< 100	6
Pressão arterial sistólica (mm Hg)	100-109	1
	90-99	2
	< 90	3
Outros marcadores	Pulso ≥ 100/min	1
	Apresentação com melena	1
	Apresentação com síncope	2
	Doença hepática	2
	Insuficiência cardíaca	2

Dados de Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. Lancet. 2009;373:42-47. A intervenção (hemostasia endoscópica, cirurgia, a transfusão) raramente é necessária para pacientes com pontuação de admissão ≤ 2, porém é necessário em mais de 40% dos pacientes com classificação ≥ 6.

O tratamento visa à estabilização hemodinâmica. A endoscopia é o ponto principal da terapia e deve ser realizada dentro de 24 horas da apresentação em casos de alto risco, especialmente os pacientes que são hemodinamicamente instáveis precisam de transfusão, ou que apresentam comorbidade mais grave. A endoscopia pode ser realizada para determinar a origem do sangramento, e, se necessário, fornecer a terapia adequada para interromper a hemorragia e reduzir o risco de novos sangramentos.

A aparência da úlcera determina a necessidade de tratamento endoscópico e o risco de um novo sangramento (Tabela 141-6) e mortalidade. "Úlcera limpa" e aquelas com manchas pigmentadas carregam um baixo risco de um novo sangramento e não necessitam de tratamento endoscópico. Em contraste, as úlceras com sangramento ativo ou estigmas de sangramento recente, em particular um vaso visível ou coágulo aderente, necessitam de tratamento para interromper o sangramento e reduzir o elevado risco de recorrência.

Tabela 141-6

Resultados dos exames endoscópicos em doentes com sangramento da úlcera

RESULTADO DA ENDOSCOPIA	CARACTERÍSTICAS DA ÚLCERA*	RISCO DE SANGRAMENTO RECORRENTE (%)
Sangramento ativo	Sangramento arterial	80-90
	Sangramento lento	10-30
Estigmas de sangramento recente	Vaso visível não sangrante	50-60
	Coágulo aderente	25-35
	Mancha pigmentada plana	0-8
Não há sinais de sangramento	Base limpa da úlcera	0-12

*As características da úlcera determinam o risco de sangramento recorrente durante o acompanhamento.

A terapia endoscópica pode levar a uma redução de três vezes nos episódios de sangramento recorrente e na necessidade de intervenção cirúrgica, assim como a 40% de redução na mortalidade.[10] As modalidades de tratamento incluem terapia de injeção com epinefrina ou uma *sclerosant*, termocoagulação e pressão mecânica por meio de grampos. A termocoagulação pode ser realizada por contato direto, como com termocautério ou por um método sem contato, como *argon* coagulação do plasma. A eficácia destes métodos é geralmente comparável, exceto que a injeção de epinefrina sozinha é inferior a outras modalidades, mas pode ser útil quando combinada com qualquer um dos outros.[10], [11]Se um coágulo aderente é encontrado, deve ser feita uma tentativa de removê-lo por jatos de água ou captura para permitir uma avaliação da base da úlcera e o tratamento de quaisquer vasos visíveis subjacentes para reduzir o risco de novos sangramentos.[12]

A administração da pré-endoscopia intravenosa de terapia com inibidores da bomba de prótons (com uma dose equivalente a um *bolus* de 80 mg esomeprazol, seguida por uma infusão contínua de 8 mg/hora até a endoscopia) reduz o sangramento e a necessidade de tratamento endoscópico de emergência, mas não tem efeito sobre a necessidade de transfusão ou a ocorrência de um novo sangramento ou morte. Para os pacientes com sangramento ativo ou estigmas de sangramento recente, o tratamento endoscópico deve ser seguido por um inibidor da bomba de prótons administrada em *bolus* intravenoso com uma dose equivalente a 80 mg de esomeprazol durante 30 minutos, seguido por uma infusão contínua a uma dose equivalente a esomeprazol 8 mg/hora para 72 horas, para reduzir um novo sangramento e evitar a necessidade de outras intervenções.[13] Outras terapias, incluindo ácido tranexâmico, vasopressina, somatostatina e octreotide, devem ser consideradas experimentais (Capítulo 137). A endoscopia em um segundo tempo não é indicada rotineiramente, mas pode ser considerada em casos de alto risco, em particular quando há dúvidas sobre a adequação da visualização inicial ou do tratamento.

Cerca de 70 a 80% de rebleeds ocorrem nos primeiros três dias e geralmente devem ser tratados por repetir a endoscopia. Se a endoscopia não interromper o sangramento ou prevenir novo sangramento adicional, a cirurgia e radiologia intervencionista são opções

equivalentes. A cirurgia inclui a costura da úlcera e a oclusão da artéria nutridora, usualmente a artéria gastroduodenal. A radiologia de intervenção usa angiografia para inserir uma bobina no vaso envolvida no local do sangramento. Testes de experiência observacionais sugerem que cada um destes métodos é igualmente eficaz em mãos de médicos experientes, e a escolha depende da disponibilidade local e da competência.

O risco para um resultado fatal de uma hemorragia gastrointestinal superior pode ser estimado com base em cinco parâmetros clínicos e endoscópicos (Tabela 141-7). Em diversos estudos, a mortalidade em pacientes com uma úlcera péptica hemorrágica foi inferior a 2% entre os que tinham 2 pontos ou menos, 10% naqueles com 3 a 5 pontos e até 46% naqueles com 6 pontos ou mais. O tratamento dos pacientes que se recuperam após uma hemorragia da úlcera péptica é semelhante ao tratamento dos pacientes com úlceras comuns sem complicações. A erradicação do *H. pylori* oferece uma excelente proteção tanto contra a recorrência quanto contra um novo sangramento de *H. pylori* ralacionado à úlcera. As úlceras induzidas por AINEs são preferencialmente tratadas pela retirada de AINEs ou, se não for possível, por uma combinação de um inibidor da COX2 e um inibidor da bomba de prótons em uma dose equivalente a esomeprazol 20 mg duas vezes ao dia. Em pacientes com histórico de sangramento de úlcera e doença cardiovascular concomitante que requer terapia antiplaquetas, a combinação de baixa dose de aspirina e um inibidor da bomba de prótons em uma dose equivalente a omeprazol 20 mg, duas vezes ao dia, é associada a um risco menor de úlcera complicada do que oclopidogrel monoterapia.[14] Se um paciente que requer terapia antiplaquetas se apresenta com uma úlcera hemorrágica, a terapia antiplaquetas deve ser continuada ou reiniciada assim que possível, caso o risco de um evento cardiovascular supere o risco de sangramento recorrente.[15]

Tabela 141-7

Sistema de classificação rockall para o risco de mortalidade após sangramento de úlcera péptica

	Pontuação			
VARIÁVEL	**0**	**1**	**2**	**3**
Idade (anos)	< 60	60-79	80	—
Choque	Ausente	Pulso > 100	PA sistólica < 100 mmHg	—
Comorbidade	Nenhum		Insuficiência cardíaca Insuficiência coronariana Outras doenças graves	Insuficiência renal Insuficiência hepática Malignidades metastáticas
Diagnóstico	Síndrome de Mallory-Weiss ou Sem causa identificável	Úlcera Varizes	Malignidade do trato digestivo proximal	—
Endoscopia	Sem sinais de sangramento recente		Sangramento, coágulo ou veia visível	—

PS = pressão sanguínea.

Dados de Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Avaliação de risco após hemorragia gastrointestinal superior aguda. *Gut.* 1996;38:316-321.

Perfuração

A perfuração pode manifestar-se como um evento agudo, por onde o conteúdo gástrico transborda para a cavidade peritoneal, ou mais insidiosamente, pela penetração lenta da úlcera nos tecidos adjacentes. Uma perfuração aguda livre geralmente provoca uma dor abdominal abrupta e severa, associada a espasmos musculares abdominais que produzem uma rigidez do abdome semelhante a uma tábua, bem como outras manifestações de irritação peritoneal. É comum haver choque hemodinâmico secundário. O diagnóstico clínico pode ser confirmado em aproximadamente 80% dos pacientes por uma radiografia abdominal simples com o paciente em pé, sentado, ou deitado do lado esquerdo (Fig. 141-5); um exame por tomografia computadorizada pode ser obtido se persistirem dúvidas. A leucocitose e a elevação da proteína C reativa se desenvolvem rapidamente, podendo ocorrer hiperamilasemia branda. O tratamento deve começar pela correção dos desequilíbrios hemodinâmico, de fluidos e eletrolítico. A sucção nasogástrica é útil, e antibióticos profiláticos (p. ex., amoxicilina-ácido clavulânico, 1 g a cada 8 horas por via intravenosa) são, geralmente, administrados. A menos que exista alguma contraindicação específica, a cirurgia de emergência é geralmente indicada, embora abordagens mais conservativas sejam algumas vezes apropriadas. Dado o sucesso em atingir a cura da doença ulcerosa a longo prazo, por meio da erradicação do *H. pylori* e retirada das AINEs, a sutura da úlcera perfurada pode ser adequada, evitando que o paciente sofra uma vagotomia mais radical com ou sem ressecção gástrica

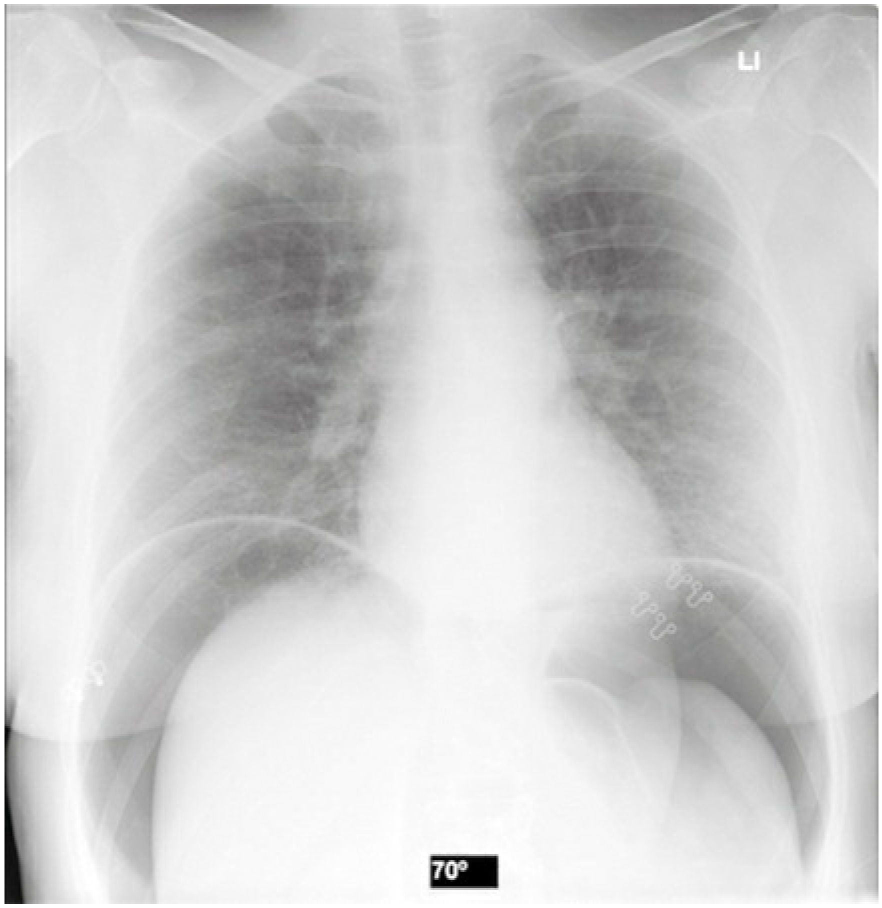

FIGURA 141-5 Radiografia simples em um paciente na posição vertical com uma úlcera perfurada. A radiografia do tórax mostra ar livre sob o diafragma.

Intratabilidade

Intratabilidade é um termo aplicado estritamente a pacientes com úlcera persistente mesmo após uma terapia com IBP intensiva e prolongada. Pode haver sintomas ou não. Estes casos raros podem resultar de uma má adesão ao tratamento recomendado, uso furtivo de drogas ulcerogênicas, ou outras doenças (p. ex., doença de Crohn, isquemia, infecção bacteriana por outro patógeno que não *H. pylori*, infecções virais). A menos que exista alguma contraindicação específica, a cirurgia de emergência é geralmente indicada, embora abordagens mais conservadoras sejam apropriadas algumas vezes.

Doença ácido-péptica relacionada com álcool ou bisfosfonados deve ser abordada pela descontinuidade do agente precipitante. O tratamento da síndrome de Zollinger-Elison requer altas doses de IBP e/ou cirurgia (Capítulo 201). Essas úlceras raras, causadas pela doença de Crohn (Capítulo 143), vasculite (Capítulo 278), sarcoidose (Capítulo 95), policitemia vera (Capítulo 169), amiloidose (Capítulo 194) e outras doenças também raras, devem ser abordadas por meio do tratamento da doença subjacente. Úlceras de estresse e úlceras de Cameron são tratadas por uma terapia ácido-supressora potente (p. ex., omeprazol, 20 mg, duas vezes por dia).

Estenose

Atualmente, a obstrução do fluxo gástrico é uma complicação rara da doença ulcerosa devido à detecção inicial e ao tratamento da maioria das úlceras. A maior parte dos

pacientes que desenvolvem uma obstrução do fluxo gástrico clinicamente relevante apresentava uma úlcera no bulbo duodenal e/ou no canal pilórico. Edema e inflamação desempenham um importante papel e, ocasionalmente, um paciente com doença ativa apresenta sintomas de obstrução de fluxo manifestados por náuseas, vômitos e estase gástrica sem uma estenose crônica estreita. Portanto, o tratamento deve envolver três passos-chave: aspiração do tubo nasogástrico, lavagem gástrica para limpar o estômago de material retido, seguidos por uma endoscopia inicial. Este passo facilita um diagnóstico mais preciso. A sucção nasogástrica pode precisar ser mantida por vários dias, caso o vômito recomece quando o tubo é bloqueado. O segundo passo consiste em terapia antissecretora intensa utilizando inibidores da bomba de protons intravenosas em uma dose equivalente a um *bolus* de 80 mg esomeprazol ao longo de 30 minutos, seguido por uma infusão contínua de 8 mg/hora. Finalmente, a causa da úlcera precisa ser tratada, geralmente por erradicar o *H. pylori* e retirar a AINEs. Se o tratamento inicial resolver a situação clínica e o paciente estiver apto a recomeçar a alimentação, muitas vezes não é necessário submetê-lo a um tratamento adicional para estenose do fluxo; entretanto, uma cicatrização fibrosa estreita pode requerer dilatação endoscópica com balão ou cirurgia.

Grau A

1. Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2006. [CD002096].
2. Ford, A. C., Delaney, B. C., Forman, D., et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2006. [CD003840].
3. Fuccio, L., Minardi, M. E., Zagari, R. M., et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for the *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*. 2007; 147:553–562.
4. Malfertheiner, P., Bazzoli, F., Delchier, J. C., et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377:905–913.
5. Gisbert, J. P., Pajares, J. M. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:795–804.
6. Chan, F. K., Chung, S. C., Suen, B. Y., et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001; 344:967–973.
7. Graham, D. Y., Agrawal, N. M., Campbell, D. R., NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group, et al. Ulcer prevention in long-term users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a double blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol versus lansoprazole. *Arch Intern Med*. 2002; 162:169–175.

8. Taha, A. S., McCloskey, C., Prasad, R., et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:119–125.
9. Barkun, A., Bardou, M., Kuipers, E. J., et al. International consensus recommendations on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010; 152:101–113.
10. Barkun, A. N., Martel, M., Toubouti, Y., et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69:786–799.
11. Laine, L., McQuaid, K. R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:33–47.
12. Kahi, C. J., Jansen, D. M., Sung, J. J., et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005; 129:855–862.
13. Sung, J. J., Barkun, A., Kuipers, E. J., et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:455–464.
14. Chan, F. K., Ching, J. Y., Hung, L. C., et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005; 352:238–244.
15. Sung, J. J., Lau, Y. W., Ching, J. Y.L., et al. Continuation of low-dose aspirin in peptic ulcer bleeding: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152:1–9.

Leituras sugeridas

Lanza, F. L., Chan, F. L., Quigley, E. M., et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:728–738. *Diretrizes de consenso internacional sobre a prevenção da úlcera AINEs.*

Madanick, R. D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med*. 2011; 78:39–49. *Análise.*

Malfertheiner, P., Chan, F. K., McColl, K. E. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009; 374:1449–1461. *Análise.*

McColl, K. E. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010; 362:1597–1604. *Análise.*

No Brasil

O Núcleo Brasileiro para o Estudo do *Helicobact*er pylori (www.nucleohpylori.com.br), vinculado à Federação Brasileira de Gastroenterologia (www.fbg.org.br), busca obter dados abrangentes com relação à epidemiologia e ao tratamento em nosso meio. Existem evidências de que a prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori* seja elevada: por exemplo, um estudo realizado em doadores do

banco de sangue no Hospital das Clínicas da FMUSP revelou prevalência aproximada de 67%.

No Brasil, quando a endoscopia é solicitada, o teste rápido da urease por meio de biópsia é o procedimento padrão. O exame histológico da mucosa gástrica também pode ser realizado mediante biópsias e é bastante sensível e específico para *H. pylori*. Com relação à indicação de erradicação da bactéria, da mesma forma descrita nos consensos europeus e americanos, ela deve ser erradicada em pacientes com úlcera ativa ou cicatrizada, nos linfomas MALT e com história familiar de câncer gástrico, e o último consenso brasileiro recomenda erradicação em todos os pacientes que estejam infectados pela bactéria. Os efeitos adversos advindos de um esquema terapêutico com vários medicamentos devem ser esclarecidos ao paciente.

No Brasil, o Consenso Brasileiro para o Estudo do *H. pylori* (www.fbg.org.br e www.nucleohpylori.com.br) indica tratamento de 7 dias, com bons índices de erradicação. Após 4 semanas de terapia ácido-supressiva, mais de 80% das úlceras irão curar-se, e este número aumenta para mais de 90% após 8 semanas de terapia. Em caso de pacientes nos quais não se consegue erradicar a bactéria, um retratamento com outros esquemas tríplices ou quádruplos são indicados, nos quais não se deve repetir a mesma medicação utilizada inicialmente, principalmente claritromicina e metronidazol. O misoprostol e a rifabutina não são comercializadas no Brasil.

Bibliografia

Schliomal Z, Jaime N.E, Decio C, Wolfgang R: Factors related to helicobacter pylori prevalence in an adult population in brazil helicobacter. 2007; 12 (1): 82-88.

Abordagem ao paciente com diarreia e má absorção

Carol E. Semrad

Definições

A frequência normal das evacuações varia de três vezes por dia até três vezes por semana. Como um sintoma, a diarreia pode ser descrita como a diminuição na consistência de fezes (aumento da fluidez), que causa urgência ou desconforto abdominal, ou um aumento na frequência das evacuações. A consistência é definida como a relação entre a água fecal e a capacidade de retenção de água dos sólidos insolúveis fecais, que se compõem de massa bacteriana e fibra proveniente dos alimentos. Tendo em vista a dificuldade em medir a consistência fecal, considerando também que as fezes são predominantemente constituídas por água (60 a 85%), o peso fecal torna-se uma representação razoável da consistência.

Como um sinal, a diarreia é definida pelo tamanho ou volume de fezes medida ao longo de um período de 24 a 72 horas. Os pesos das fezes diárias de crianças e adultos são inferiores a 200 g, e pesos fecais maiores constituem uma definição objetiva de diarreia; contudo, essa definição exclui 20% dos sintomas diarreicos em pacientes excretando fezes moles abaixo desse peso diário.

Diarreias agudas são aquelas com duração menor que 2 a 3 semanas ou, raramente, 6 a 8 semanas. A causa mais comum das diarreias agudas é infecção. A diarreia crônica persiste por pelo menos 4 semanas e, normalmente, de 6 a 8 semanas ou mais. Há quatro mecanismos de diarreia: osmótica, secretora, exsudativa e a motilidade alterada. Como muitas doenças diarreicas se devem a mais de um desses mecanismos, é clinicamente útil categorizar diarreia como má absorção (graxos), aquosa e inflamatória.

Epidemiologia

A diarreia é a segunda maior causa de mortalidade mundial, sendo particularmente problemática em idosos e em crianças abaixo de 5 anos de idade nas nações em desenvolvimento. As condições diarreicas infecciosas causam 1,8 milhão de mortes infantis anualmente, apesar da melhor utilização de soluções de reidratação oral, zinco e suplementos de vitamina A. Cerca de um terço das mortes decorreram da infecção por rotavírus (Capítulo 388), mas recentemente foi introduzida a vacinação contra o rotavírus monovalente oral, o que diminuiu sua incidência e mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Nos Estados Unidos, cerca de 48 milhões de pessoas sofrem de doença de origem alimentar a cada ano, com 128.000 hospitalizações e 3.000 mortes, a maioria em pessoas idosas. As queixas de diarreia correspondem a mais de sete milhões de consultas ambulatoriais por ano. Os custos totais diretos (serviços de saúde) das doenças que causam diarreia são de cerca de 1,2 bilhão de dólares, e os custos indiretos (dias de trabalho perdidos) de 5,4 bilhões de dólares.

Fisiopatologia

Anormalidades do Transporte de Líquidos e Eletrólitos

Para melhor compreensão dos mecanismos secretório, osmótico e inflamatório da diarreia é necessário compreender como o intestino normal manipula o fluido e os solutos na saúde e na doença. Não importa se uma pessoa consumiu uma refeição hipotônica como um bife e água, ou hipertônica como leite e uma rosca, o volume da refeição será aumentado pelas secreções gástrica, pancreática, biliar e duodenal. Em seguida, o duodeno permeável faz com que a refeição fique aproximadamente isotônica, com um conteúdo de eletrólitos semelhante ao do plasma ao alcançar o jejuno proximal. Durante a movimentação do quimo em direção ao cólon, as concentrações de Na^+ no líquido luminal permanecem constantes, mas o Cl^- é reduzido para 60 a 70 mmol/L, e o bicarbonato (HCO_3^-) aumenta até uma concentração similar, como resultado dos mecanismos de transporte de Cl^- e HCO_3^- no enterócito e da secreção de HCO_3^- no íleo (Fig. 143-1B e C). No cólon, o K^{++} é secretado, e o mecanismo de transporte de Na^+ do colonócito junto com a baixa permeabilidade epitelial extrai Na^+ e líquido das fezes. Em decorrência disso, o conteúdo de Na^+ nas fezes diminui para 30 a 40 mmol/L; K^{++} aumenta, de 5 a 10 mmol/L e no intestino delgado para 75 a 90 mmol/L; e cátions bivalentes pouco absorvidos, como Mg^{2++} e Ca^{2++}, ficam concentrados nas fezes em valores de 5 a 100 mmol/L. As concentrações aniônicas no cólon mudam drasticamente, porque a degradação bacteriana de carboidratos (*i. e.*, amidos, açúcares e fibra não absorvidos) cria ácidos graxos de cadeia curta que chegam a alcançar concentrações de 80 a 180 mmol/L. No pH do cólon, esses produtos estão presentes como ânions orgânicos, como acetato, propionato e butirato. Na configuração da má absorção do hidrato de carbono, a geração de concentrações elevadas destes ácidos gordos de cadeia curta pode diminuir o pH das fezes a 4 ou inferior. Ao serem eliminadas, as fezes têm osmolalidade aproximadamente igual à do plasma (280 a 300 mOsm/kg H_2O) quando ele é passado.

O transporte epitelial de Na^{++} do lúmen até o sangue (por meio do transporte de aminoácidos e açúcares ligados ao Na^{++} no intestino delgado, por proteínas trocadoras de Na^{++}/H^{++} no intestino delgado e cólon proximal, e por canais de $^+Na^{++}$ regulados pela aldosterona no cólon distal) cria um gradiente osmótico favorável para absorção (Fig. 142-1A e B). O transporte de cloreto através do epitélio do sangue para o lúmen (pela regulação de condutância transmembrana da fibrose cística [CFTR] e o canal de cloreto do regulador de condutância da transmembrana cálcio-ativado no intestino

delgado e cólon) cria um gradiente osmótico para secreção (Fig. 142-1C). Normalmente, o intestino está em um estado líquido de absorção, regulado por nervos adrenérgicos extrínsecos e pró-absortivos neuropeptídios e hormônios (Fig. 142-1D). A estimulação da secreção por neurotransmissores, hormônios e mediadores inflamatórios (Tabela 142-1; Fig. 142-1D) pode compensar esse equilíbrio.

Tabela 142-1

Estímuladores da secreção intestinal

AGENTE	MEDIADORES INTRACELULARES	DIARREIA RELACIONADA
Enterotoxina		
Cólera, *E. coli* toxina termolábil, *Salmonella, Yersinia*	cAMP	Viajantes, endêmico
E. coli toxina estável ao calor	cGMP	
Rotatoxina (NSP4)	?	Gastroenterite viral
Serotonina, PAF	Ca	Inflamatória, alérgica
PG, leucotrienos	cAMP, Ca	Bactérias entéricas invasivas*
PG	cAMP	Adenoma viloso
Histamina	Ca	Alergias intestinais, mastocitose, intoxicação por escrombídeos
VIP	cAMP	VIPoma, ganglioneuromas
5-HT, substância P, bradicinina	Ca	Carcinoide maligno
Calcitonina	?	Carcinoma Medular da Tireoide
Acetilcolina	Ca	Inseticidas, medicamentos colinérgicos
Ácido ricinoleico	cAMP, Ca	Abuso de laxantes†
Cafeína	cAMP	Café, refrigerantes, chá

5-HT = 5-hydroxitriptamina; Ca = cálcio; cAMP = monofosfato de adenosina cíclico; cGMP = monofosfato de guanosina cíclico; PAF = fator de ativação plaquetária; PG = prostaglandina; VIP = peptídeo intestinal vasoativo.

*Espécies de *Shigella, Clostridium difficile, E. coli* enteroinvasiva, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium perfringens.

†Também de fenolftaleína, antraquinonas, bisacodil, dioctil sulfosuccinato de sódio, e lactulose.

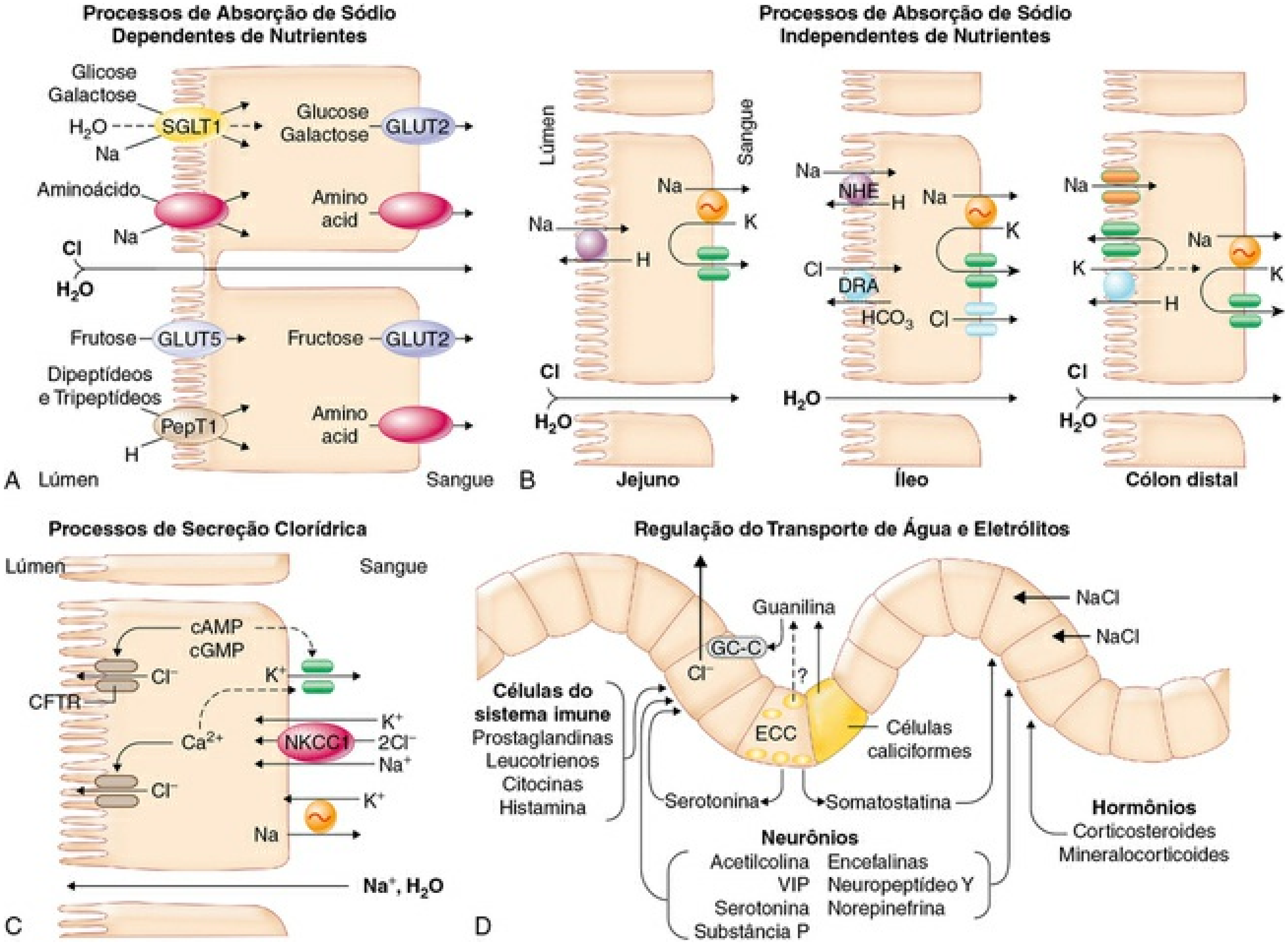

FIGURA 142-1 Mecanismos de transporte intestinal de água e eletrólitos.
A, absorção de sódio intestinal. O sódio é ativamente absorvido nas células das vilosidades do intestino delgado e nas células da superfície do cólon. A sódio-potássio adenosina trifosfatase (Na^{++},K^{++}-ATPase) presente na membrana basolateral da célula mantém uma concentração baixa de Na^{+++} intracelular e um interior celular eletronegativo, favorecendo o movimento de Na^{+++} para dentro da célula através da membrana apical do lúmen. No intestino delgado, a glicose e a galactose são carreadas, junto com o sódio e a água, pelo cotransportador de sódio-glicose (SGLT1) na membrana apical. Diferentes carreadores de aminoácidos dependentes de sódio, alguns com especificidades de substrato sobrepostas, transportam aminoácidos catiônicos, aniônicos e neutros para o interior das células das vilosidades. Dipeptídeos e tripeptídeos são transportados por um oligopeptídeo carreador acoplado ao hidrogênio, PepT1, que é impulsionado por íons hidrogênio luminais gerados pelos permutadores epiteliais de Na^{+}/ H^{++}. A glicose é retirada através do transporte de glicose facilitador (GLUT5). **B,** O sódio também é absorvido no intestino delgado e cólon por processos transportadores independentes de nutrientes. Os trocadores de Na^{++}/H^{++} (NHE) e Cl^{-}/HCO_3^{-} (DRA) são inibidos por agentes que elevam a adenosina monofosfato cíclico intracelular (cAMP), monofosfato de adenosina cíclico (cGMP) ou o cálcio. **C,** Secreção clorídrica pelas células da cripta intestinal. O cloreto pode ser secretado ativamente por todo o intestino delgado e cólon. Mediadores intracelulares de secreção (cAMP, cGMP, Ca^{2++}) abrem canais de Cl^{-} apicais (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística [CFTR], canal de cloreto ativado por cálcio [CaCC]) e canais de K^{++} basolaterais. O cloreto se move das células da cripta para o lúmen intestinal, favorecendo o movimento de Cl^{-} do sangue para o interior das células pelo cotransportador Na^{++}/K^{++}/2Cl^{-} (NKCC1). O bicarbonato (HCO_3^{-}) também pode ser secretado via canal CFTR. **D,** Regulação do transporte de água e eletrólitos no intestino. Normalmente, o intestino fica em estado absortivo sob o controle de nervos adrenérgicos extrínsecos do sistema nervoso simpático. A guanilina, ligante natural do receptor da toxina estável da *E. coli* (guanilil ciclase acopladora de membrana [GC-C]), pode ser importante na regulação da secreção clorídrica local. O tônus normal do intestino é modificado pelo sistema nervoso entérico, células inflamatórias e endócrinas na mucosa intestinal e hormônios circulantes. O sistema nervoso entérico libera uma variedade de neurotransmissores, alguns dos quais estimulam a secreção clorídrica (p. ex.,

peptídeo intestinal vasoativo [VIP], acetilcolina) e outros que promovem a absorção de sódio (p. ex., encefalinas, neuropeptídeo Y). Hormônios produzidos localmente por células enterocromafins (ECC) no epitélio intestinal e mediadores inflamatórios liberados das células do sistema imune afetam diretamente os enterócitos e os nervos adjacentes. Os hormônios circulantes (p. ex., aldosterona, glicocorticoides) elevam a absorção de sódio no intestino. Os glicocorticoides também inibem a liberação de ácido araquidônico e a produção de prostaglandinas por células inflamatórias.

A diarreia é decorrente, principalmente, de alterações de líquido intestinal e transporte de eletrólitos e menos de alteração muscular. A cada 24 horas, 8 a 10 L dos fluidos entram no duodeno. A dieta fornece 2 L desse líquido; o restante provém das secreções salivar, gástrica, hepática, pancreática e duodenal. Normalmente, o intestino delgado absorve 8 a 9 L desse líquido, apresentando 1,5 L ao cólon para absorção. Do fluido restante, o cólon absorve todos, restando aproximadamente 100 mL. A diarreia pode ser resultado de uma secreção aumentada pelo intestino delgado ou cólon quando a capacidade máxima diária absortiva do cólon (4 L) é excedida. Por outro lado, se o cólon é doente de modo a não poder absorver até mesmo 1,5 L normalmente apresentado pelo intestino delgado, resulta em diarreia.

Diarreia aquosa pode ser decorrente de alteração osmótica, secretora, ou mecanismos inflamatórios. Com a ingestão do pouco absorvido (p. ex., Mg^{2++}) ou não absorvível (polietileno glicol, lactulose ou, em indivíduos deficientes em lactase, lactose) de soluto, a força osmótica do soluto puxa a água e secundariamente os íons de sódio e cloreto para o lúmen intestinal. Uma proporção considerável da osmolalidade das fezes resulta de solutos não absorvidos. Esse hiato entre a osmolalidade fecal e a soma dos eletrólitos nas fezes causa a diarreia osmótica.

A secreção de cloreto que ativa ou inibe a absorção de sódio, que também cria um gradiente osmótico favorável para a circulação de fluidos a partir de sangue para a luz, explica a fisiopatologia das diarreias secretoras. Agentes que aumentam o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) (p. ex., a toxina da cólera, prostaglandinas), monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) (p. ex., *Escherichia coli* toxina estável), ou o cálcio ionizado intracelular (Ca^{2++}) (p. ex., a acetilcolina) (Tabela 142-1) inibem a absorção de nutriente não Na^{++} e estimulam a secreção de Cl^- (Tabela 142-1 e Fig. 142-1C e D).

Diarreias inflamatórias, que podem ser aquosas ou com presença de sangue, caracterizam-se por lesão e morte de enterócitos, atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. A membrana danificada do enterócito do intestino delgado diminui a atividade da hidrolase dissacaridase e peptídeo hidrolase, com redução ou ausência dos mecanismos de transporte de açúcares ou aminoácidos ligados ao Na^{++} e redução ou ausência de transportadores de absorção de cloreto de sódio. Por outro lado, as criptas hiperplásicas preservam sua capacidade de secretar Cl^- (e talvez HCO_3^-). Se a inflamação for grave, a lesão vascular imunomediada ou a ulceração permite a perda de sangue, pus e extravasamento de proteína (exsudato) dos capilares e linfáticos, o que contribui para a diarreia. A ativação de linfócitos, fagócitos e fibroblastos liberam vários mediadores inflamatórios que induzem a secreção de cloreto intestinal (Fig. 142-1D). Interleucina-1 (IL) e fator de necrose tumoral também são liberados no sangue, causando febre e mal-estar.

Diarreia aguda

Manifestações clínicas

Aproximadamente 80% das diarreias agudas se devem a infecções por vírus, bactérias, helmintos e protozoários. O restante é decorrente de medicações que têm um efeito osmótico, estimulam a secreção de fluido intestinal ou contêm açúcares mal ou não absorvíveis (p. ex., sorbitol) ou, menos comum, de impactação fecal, inflamação pélvica (p. ex., apendicite aguda [Capítulo 144]), ou isquemia intestinal (Capítulo 145).

Diarreia Esporádica de Origem Alimentar e Diarreia Infecciosa Originada da Água

A maioria das diarreias infecciosas é adquirida por meio da transmissão fecal-oral pela água, alimentos, ou contato interpessoal (Tabela 142-2). Os pacientes com diarreia infecciosa muitas vezes se queixam de náuseas, vômitos e cólicas abdominais associados à má absorção ou diarreia aquosa, sanguinolenta (disenteria) e febre (Caps. 310 a 320, 344, 345, 358 a 360, 364, 365, 387 e 388). Conforme documentado por meio de métodos diagnósticos usando a reação em cadeia de polimerase, quase todos os surtos de gastroenterite aguda não bacteriana nos Estados Unidos e em outros países são causados por norovirus (agente Norwalk; Capítulo 388). O rotavírus (Capítulo 388) causa diarreia predominantemente em bebês, na maioria das vezes nos meses de inverno; mas também pode causar diarreia aguda não sazonal em adultos, particularmente em idosos. Os mecanismos da diarreia são a diminuição da absorção de líquido, provocada pela destruição de enterócitos nas vilosidades, estimulação da secreção de líquido pela rotatoxina NSP4 e ativação viral do sistema nervoso entérico.

Tabela 142-2

Epidemiologia da diarreia infecciosa aguda e infecções de origem alimentar

VEÍCULO	PATÓGENOS CLÁSSICOS
Água (incluindo alimentos lavados em água)	*Vibrio cholerae*, calicivírus (agente de Norwalk), *Giárdia*, *Cryptosporidium*
Alimento	
Aves Carne bovina, suco de fruta Carne de porco Frutos do mar crus e mariscos (incluindo sushis e bolinho de peixe) Queijo, leite Ovos Alimentos contendo maionese e tortas de creme Arroz frito Frutas frescas Vegetais em conserva ou frutas Brotos	Espécies *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* *Escherichia coli* enteroemorrágica Tênia *V. cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, e *Vibrio vulnificus*; *Salmonella* e *Shigella*; vírus das hepatites A e B; tênia; anisaquíase *Listeria* sp *Salmonella* sp Intoxicação alimentar por clostrídios e estafilocócica *Bacillus cereus* *Cyclospora* sp *Clostridium* sp Enteroemorrágica *E. coli*, *Salmonella* sp
Animal a pessoa (animais de estimação e os criados em fazendas) contato	*Salmonella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium*, enteroemorrágico *E. coli*, e *Giárdia* sp
Pessoa a pessoa (incluindo contato sexual) contato	Todas as bactérias entéricas, vírus e parasitas
Creche	*Shigella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium*, e *Giárdia* sp; vírus; *Clostridium difficile*
Hospitalização, antibióticos, quimioterapia ou	*C. difficile*
Piscina	*Giárdia* e *Cryptosporidium* sp
Viagem ao exterior	*E. coli* de vários tipos; *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Giárdia*, e *Cryptosporidium* sp; *Entamoeba histolytica*

Adaptado de Powell DW. Abordagem do Paciente com Diarreia Em: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al, eds. *Textbook of Gastroenterology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.

As doenças bacterianas de origem alimentar nos Estados Unidos estão relacionadas principalmente à *Salmonella* (Capítulo 316), *Campylobacter jejuni* (Capítulo 311), e *E. coli* O157:H7 (Capítulo 312), e menos comumente à *Shigella* (Capítulo 317). Surtos de *E. coli* O157:H7 têm sido associados com carne moída crua e vegetais de folhas verdes. Essas bactérias invadem com mais frequência o intestino delgado distal e o cólon, onde se multiplicam intracelularmente e danificam o epitélio. A diarreia advém da estimulação da secreção intestinal por mediadores inflamatórios, diminuição da absorção, por meio do epitélio danificado, e exsudação de proteína para o lúmen. Espécies de *Shigella* e *E. coli* enterohemorrágica produzem uma toxina semelhante à "toxina Shiga", que é citotóxica para células epiteliais intestinais e causa inflamação, danos celulares e diarreia com sangue e pus.

Surtos de *Cryptosporidium* (Capítulo 358) têm sido relatados em parques aquáticos. Estes parasitas causam diarreia, aderindo e fundindo-se com a membrana da célula epitelial no intestino delgado, causando danos celulares. Organismos específicos dos frutos do mar incluem *Vibrio parahaemolyticus* (Capítulo 310), que causa diarreia aquosa

ou sanguinolenta, e *Vibrio vulnificus* que causa diarreia aquosa especialmente em pacientes com hepatopatia, ocasionando uma septicemia fatal. A ingestão de carne contaminada pelo antraz (Capítulo 302) causa febre, dor abdominal difusa e fezes com sangue ou vômito. O antraz invade a mucosa intestinal e o microrganismo ou a toxina do antraz, causa inflamação, ulceração e necrose.

Além de infecções entéricas, determinadas infecções sistêmicas (p. ex., a hepatite viral [Capítulo 150], listeriose [Capítulo 301], legionelose [Capítulo 322]) e infecções emergentes (p. ex, hantavírus [Capítulo 389], a grave síndrome respiratória aguda [SARS, Capítulo 374], a gripe aviária [Capítulo 372]) pode causar ou manifestar-se com diarreia importante.

Intoxicações Ambiental e Alimentar

A intoxicação alimentar refere-se à acumulação de toxina em alimentos devido ao crescimento de organismos produtores de toxina, mais comumente *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296), *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* (Capítulo 304), e *Clostridium botulinum* (Capítulo 304). A diarreia geralmente se inicia de maneira rápida, aproximadamente 4 horas após a ingestão, e é muitas vezes associada a vômitos. Toxinas naturais também são responsáveis por envenenamento por cogumelo *(Amanita)* (Capítulo 110), que pode também causar insuficiência hepática aguda e insuficiência renal.

Envenenamentos ambientais podem ser causados por metais pesados (arsênico de veneno de rato, ouro, chumbo, mercúrio) que prejudicam a produção de energia celular. O arsênio (Capítulo 21) em doses elevadas também induz ao colapso cardiovascular. Intoxicação por inseticidas (organofosforados e carbamatos), que ocorre mais comumente em trabalhadores do campo ou na ingestão de ervas ou chás contaminados (Capítulo 110), é seguida de diarreia, excesso de saliva e secreções pulmonares, decorrentes de uma produção de acetilcolina ou secreção de cloreto em intestino e outros epitélios. Os pacientes muitas vezes têm vômitos e cólicas abdominais associados ao quadro.

Frutos do mar são fontes comuns de intoxicação alimentar, especialmente o pescado, crustáceos e moluscos bivalves. A maioria destas toxinas causam diversas combinações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e sintomas neurológicos (formigamento e queimação ao redor da boca, rubor facial, sudorese, dor de cabeça, palpitações, tonturas) dentro de horas após a ingestão de frutos do mar (Capítulo 114). Sintomas semelhantes são relatados em pacientes com intoxicação por escombrídeos, causada pela ingestão de carne de peixe de sangue em decomposição (atum, dourado, marlim ou cavala) que liberam grandes quantidades de histamina (Capítulo 114).

As algas marinhas (dinoflagelados) produzem toxinas que podem causar intoxicação paralisante por mariscos, diarreia provocada por intoxicação por mariscos e ciguatera (Capítulo 114). Surtos esporádicos de diarreia provocados por intoxicação por mariscos "marés vermelhas" ocorrem quando moluscos bivalve ingerem dinoflagelados que produzem saxitoxinas (um bloqueador canal de sódio sensitivo à voltagem) e ácido ocadeico (toxinas lipossolúveis que inibem serina e fosfatases de proteínas treonina 1 e

2A). A ingestão por humanos de moluscos contaminados resulta em diarreia e sintomas neurológicos. As saxitoxinas causam sintomas predominantemente neurológicos (paralítica, neurotóxicos ou intoxicações marisco amnéstico) e o ácido ocadeico ocasiona sintomas gastrointestinais (diarreia).

A cadeia alimentar na passagem de outras espécies dinoflageladas (*Gambierdiscus toxicus*) para a barbatana dos peixes (cavala, olho de boi, vermelho, garoupa ou barracuda) resulta no acúmulo de ciguatoxina (Capítulo 114) que causa uma intoxicação por frutos do mar, chamada ciguatera. A ciguatoxina ativa os canais de sódio sensíveis à voltagem e causa sintomas neurológicos e gastrointestinais. Os peixes do estuário do Albemarle-Pamlico (leste dos Estados Unidos) ingerem dinoflagelados tóxicos causadores de intoxicação por *Pfiesteria piscicida*. As toxinas dos dinoflagelados causam náusea, vômito, dor abdominal, diarreia e sintomas neurológicos como fraqueza, prurido, parestesia perioral, inversão da sensação térmica (bebidas quentes são percebidas como geladas e vice-versa), anormalidades psiquiátricas e perda da memória. Os sintomas neurológicos podem persistir por meses ou anos. A intoxicação do baiacu pela tetrodotoxina, um bloqueador canal de sódio sensível à voltagem produzida pelo peixe, causa sintomas neurológicos, paralisia respiratória e morte.

Diarreia dos Viajantes

Os norte-americanos em viagem para os países em desenvolvimento e passageiros em aeronaves e navios de cruzeiros constituem um grupo de alto risco a apresentar diarreia infecciosa aguda. A maioria da diarreia do viajante (85%) é ocasionada pelo *E. coli* enterotóxica. A toxina termoestável da *E. coli* liga-se à enzima guanilato ciclase na membrana da borda em escova do enterócito, resultando na elevação do cGMP intracelular. A toxina da *E. coli* termolábil, similar à toxina da cólera, liga-se ao monosialogangliosídeo GM_1 na membrana de borda em escova, resultando na ativação da adenilato ciclase e na elevação do AMPc intracelular. O AMP cíclico e o GMP cíclico estimulam a secreção intestinal de cloreto (Fig. 142-1C) e inibem a absorção de sódio e cloreto independente de nutrientes (Fig. 142-1B). A absorção de sódio-glicose não é afetada, o que forma a base para a terapia de reidratação oral. A toxina do cólera liga-se permanentemente ao adenilato ciclase (até a renovação natural do epitélio intestinal, em 5 a 7 dias), resultando em secreção persistente e diarreia grave. Dos 10 a 15 casos de cólera notificados nos Estados Unidos a cada ano, cerca de 60% estão associados a viagens.

Diarreias Associadas a Antibióticos

Os antibióticos são uma causa comum de diarreias adquiridas em hospitais ocorridas em cerca de 20% dos pacientes que receberam antibióticos de amplo espectro, cerca de 30% destes são diarreias devido a *Clostridium difficile* (Capítulo 304). Cepas de fluorquinolonas hipervirulentas resistentes que produzem aumento dos níveis de toxinas A e B, além de uma toxina binária, tem aumentado. Estas cepas estão associadas a um aumento na incidência e severidade de infecções pelo *C. difficile*, incluindo colite fulminante pelo *C.*

difficile que pode levar à colectomia ou até mesmo à morte. As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* podem causar diarreia. Em modelos animais, a IL-8, substância P e leucotrieno B_4 foram associados como mediadores da secreção de líquido intestinal estimulada pela toxina A. A *C. difficile* pode causar diarreia grave, colite pseudomembranosa ou megacólon tóxico. Os pacientes podem ter um curso recidivante após um tratamento aparentemente bem-sucedido com metronidazol ou vancomicina.

Diarreias Nosocomiais Hospitalares

A diarreia é a enfermidade nosocomial mais comum entre pacientes hospitalizados e residentes em instituições de tratamento prolongado. As causas mais comuns incluem diarreia associada a antibióticos, infecção pelo *C. difficile*, medicamentos, impactação fecal, alimentação por sonda e doença subjacente. O magnésio contendo laxantes, antiácidos e a lactulose causam diarreias osmóticas. Laxantes como bisacodil causam diarreia secretora. A colchicina, neomicina, metotrexato e o ácido para-aminosalicílico causam lesão da membrana dos enterócitos. Colestiramina, colestipol e colesevelam se ligam a sais biliares e podem resultar em má absorção. Terapia com ouro causa inflamação intestinal e diarreia. As formulações líquidas de medicamentos (elixir) podem causar diarreia por causa do alto teor de sorbitol ou outros açúcares não absorvíveis (p. ex., manitol) usados para adoçar o elixir; os pacientes podem receber medicamentos líquidos prescritos por meio de tubos de alimentação mais de 20 g de sorbitol ao dia. Uma causa importante, porém pouco compreendida, de diarreia é a alimentação enteral (por sonda) (Capítulo 223), em particular nos pacientes criticamente enfermos, que frequentemente sofrem de diarreia. Dismotilidade, aumento da permeabilidade intestinal e baixo teor de sódio nas fórmulas enterais podem ser fatores contribuintes.

Os pacientes em instituições de saúde mental e casas de repouso têm alta incidência de diarreia infecciosa nosocomial (p. ex., *C. difficile* e menos comumente *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* hemorrágica, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*). A diarreia infecciosa, sendo 50% ou mais causada por *C. difficile*, também é comum em hospitais de assistência médica aguda. A infecção por *C. difficile* grave também tem sido relatada entre mulheres no periparto. Se os alimentos não são trazidos de fora para pacientes internados, a probabilidade de uma infecção nosocomial causada por *Shigella* ou por *Salmonella* é extremamente rara. Os pacientes imunodeprimidos são também suscetíveis a infecções virais nosocomiais (rotavírus, norovírus, adenovírus, coxsackievírus).

Tratamento do Câncer – Relacionado à Diarreia

Dor abdominal ou radiação de corpo inteiro praticamente sempre causam um aumento da frequência de evacuações que são, em geral, líquidas. A quimioterapia para o câncer com amsacrine, azacitidina, citarabina, dactinomicina daunorrubicina, doxorrubicina, floxuridine, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, metotrexato, plicamicina, IL-2 e o resveratrol pode causar diarreia leve a moderada. Irinotecano (CPT-11) e a combinação de 5-fluorouracil mais leucovorin são causas frequentes de diarreia aquosa grave.

Diarreia das Creches

Mais de sete milhões de crianças nos Estados Unidos frequentam creche, onde a diarreia é extremamente comum, e a infecção secundária de membros da família ocorre em 10 a 20% dos casos. A maioria dos surtos de diarreia ocorrem por rotavírus ou norovírus; causas menos comuns são *Shigella* (Capítulo 317), *Giardia* (Capítulo 359) e *Cryptosporidium* (Capítulo 358).

Diarreia dos Corredores

A diarreia ocorre em 10% a 25% dos indivíduos que se exercitam vigorosamente, especialmente mulheres corredoras de maratonas e triatletas. Alguns atletas têm associado ao quadro as cólicas abdominais, urgência, náusea ou vômito. A fisiopatologia da diarreia do corredor é desconhecida. A liberação de secretagogos intestinais, especialmente as prostaglandinas, hormônios ou isquemia, podem estar envolvidos.

Diagnóstico

Diarreia aquosa aguda pode ser causada por infecções, toxinas alimentares ou medicamentosas; já a diarreia aguda pode sinalizar a manifestação de uma doença crônica (Fig. 142-2; ver Tabelas 142-1 e 142-2) (Caps. 310 a 320, 344, 345, 359, 360, 364, 365, 387 e 388). A abordagem diagnóstica em pacientes com febre e diarreia aquosa ou sanguinolenta deverá centrar-se nas culturas de fezes para *Campylobacter, Salmonella,* e *espécies Shigella*. A cultura de fezes de rotina não é indicada quando a diarreia ocorre após 3 a 5 dias de internação, exceto em pacientes com neutropenia, infecção por vírus da imunodeficiência humana ou sinais de infecção entérica. Em pacientes com histórico de uso recente de antibiótico, hospitalização ou periparto, deve-se coletar fezes para pesquisa do *C. difficile*. Organismos que causam diarreia, mas não são rotineiramente testados por laboratórios de microbiologia clínica incluem *Yersinia, Plesiomonas, entero E. coli* sorotipo O157: H7, *Aeromonas, Cyclospora,* microsporidia e *Vibrio não colérico.* Parasitas como *Giardia, Cryptosporidium,* e *Strongyloides* podem ser difíceis de serem detectados nas fezes, mas ser diagnosticados mediante exame pesquisa do antígeno fecal ou biópsia intestinal. Apesar de todas as técnicas de teste disponíveis, 20 a 40% das diarreias agudas infecciosas permanecem sem diagnóstico.

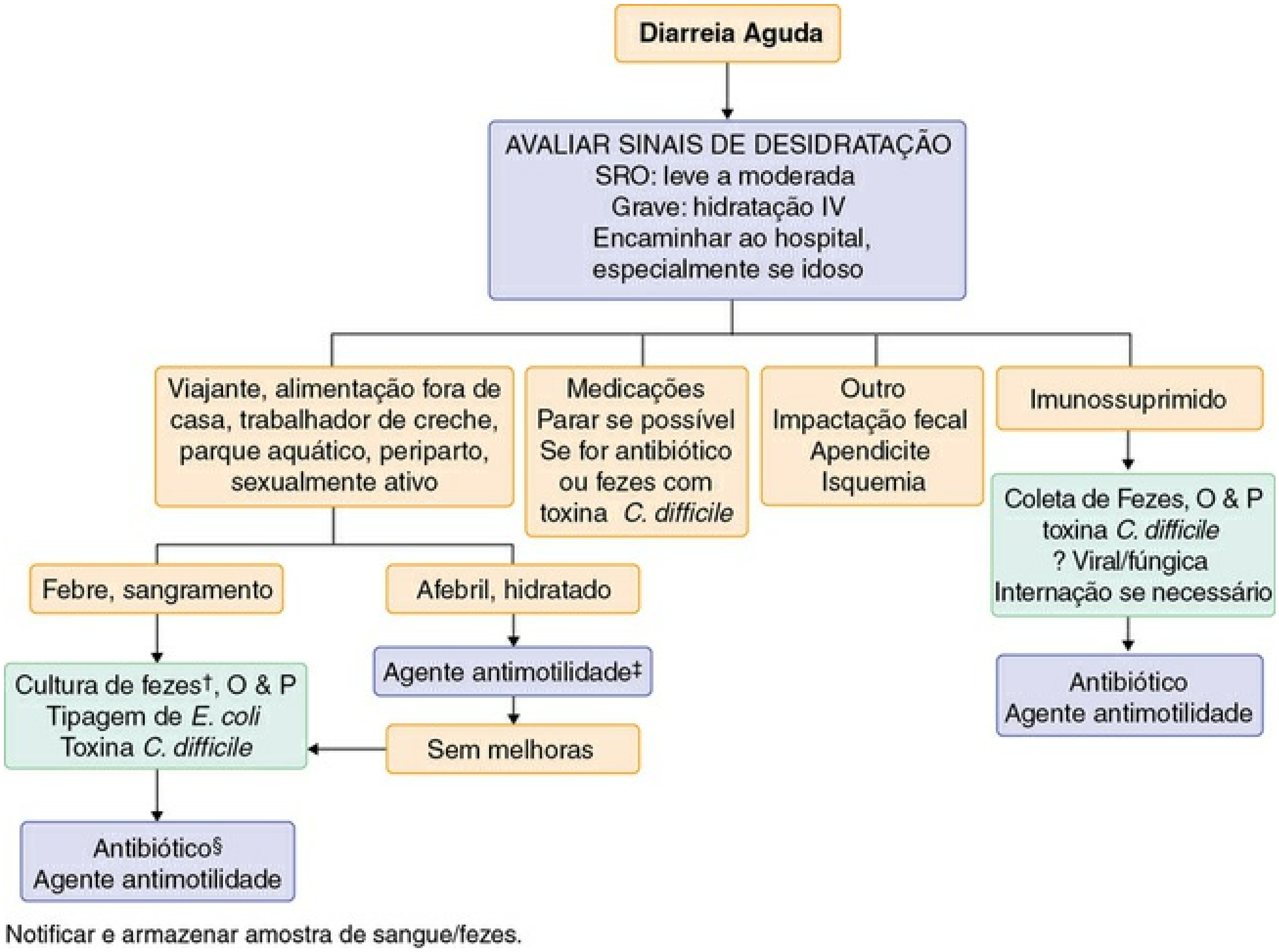

FIGURA 142-2 Abordagem para o diagnóstico de diarreia aguda.
*Mais de 700 medicamentos causam diarreia, incluindo a furosemida, a cafeína, os inibidores da protease, as preparações contendo hormônios tireoidianos, a metformina, micofenolato mofetil, sirolimus, drogas colinérgicas, colchicina, teofilina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da bomba de prótons, bloqueadores de histamina-2, 5-ASA derivados, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bisacodil, sene, aloe, antraquinonas e antiácidos contendo magnésio ou medicamentos que contém fósforo. †Especificamente solicita-se cultura para *Yersinia, Plesiomonas, Escherichia coli* sorotipo O157:H7 e *Aeromonas* em caso de suspeita. ‡Se houver alta suspeita de *Clostridium difficile* ou infecção bacteriana invasiva, aguardar cultura de fezes e estudos de toxinas antes de iniciar. Racecadotril tem efeitos antissecretores sem paralisar a motilidade intestinal, podendo ser usado, se disponível. §Não é recomendado para pacientes com diarreia sanguinolenta decorrente de *E. coli* O157:H7. CX = cultura; IV terapia = reidratação intravenosa; O&P = ovos e parasitas; SRO = solução de reidratação oral.

Tratamento Rx

As metas para o tratamento da diarreia incluem reposição de líquido, agentes antidiarreicos, suporte nutricional e a terapia antimicrobiana, quando indicada. Considerando que a morte de pacientes com diarreia aguda é causada pela desidratação, a primeira tarefa é avaliar o grau de desidratação e repor os déficits de líquido e eletrólitos.

Reposição dos Fluidos

Pacientes gravemente desidratados devem ser tratados com solução intravenosa de Ringer lactato ou solução salina, com potássio adicional e bicarbonato, conforme

necessário. As soluções orais de reidratação, usadas extensivamente para substituir fluido diarreico e as perdas de eletrólitos, são eficazes por conterem sódio, açúcares e, muitas vezes, os aminoácidos que utilizam nutrientes dependentes de transportadores de captação de sódio. Em pacientes de alerta com desidratação leve a moderada, a solução de reidratação oral é tão eficaz como a hidratação endovenosa na reparação de líquidos e eletrólitos perdidos. Soluções de reidratação oral podem ser administradas a lactentes e crianças em volumes de 50 a 100 mL/kg durante 4 a 6 horas, os adultos necessitam ingerir 1.000 mL/h. A reduzida osmolaridade de soluções (Na^{++} 75 mmol/L, osmolaridade 245 mmol/L vs. Na^{++} 90 mmol/L, osmolaridade 311 mmol/L em soluções-padrão) são mais bem tolerados e eficazes na diarreia não colérica, mas pode causar hiponatremia em pacientes com alto volume de diarreia, principalmente em crianças. As soluções contendo glicose, embora eficazes em reidratar o paciente, podem piorar a diarreia. Contrastando com as soluções contendo glicose, soluções de poliméricos à base de arroz diminuem a diarreia em vítimas da cólera; o arroz é digerido até chegar a inúmeros monômeros da glicose que auxiliam na absorção de secreções intestinais. Estas soluções não podem diminuir a produção de fezes na diarreia aguda, mas reidratarão o paciente apesar da continuidade da diarreia. Após a reidratação ser realizada, administram-se soluções orais de reidratação em velocidades equivalentes à soma das perdas fecais e perdas insensíveis, até que cesse a diarreia.

Redução da Diarreia

Subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol, 525 mg por via oral a cada 30 minutos a 1 hora em cinco doses, podendo ser repetido no 2° dia, é seguro e eficaz nas diarreias por infecção bacteriana). Os opiáceos e anticolinérgicos não são recomendados para invasivas bacterianas de diarreias infecciosas, porque esses medicamentos podem paralisar a motilidade intestinal e predispor à colonização aumentada, invasão e excreção prolongada dos organismos infecciosos. A loperamida é segura na diarreia aguda ou do viajante, desde que não seja administrada em pacientes com disenteria (febre alta, com sangue ou pus nas fezes), e especialmente quando administrada de forma concomitante com antibióticos eficazes. Uma combinação de loperamida (2 mg por via oral, quatro vezes ao dia) com simeticona (125 mg por via oral, 4 vezes ao dia) pode reduzir as cólicas abdominais e a duração da diarreia dos viajantes. Racecadotril (100 mg por via oral, 3 vezes por dia em adultos, 1,5 mg/kg de peso corporal por via oral, três vezes ao dia em crianças), um inibidor da encefalinase intestinal que é antissecretora mas não paralisa motilidade intestinal, é eficaz no tratamento da diarreia aguda em crianças e adultos. A diarreia associada à nutrição enteral (Capítulo 223) muitas vezes pode ser controlada com pectina (4 g de peso corporal/kg por dia) ou, se não houver contraindicações, com loperamida (2 mg por via oral quatro vezes ao dia durante 3 a 7 dias, a dose máxima 16 mg por dia), e a diarreia não é uma razão para parar a dieta, a menos que a alimentação por sonda faça o volume de fezes exceder 1 L/dia.

Os ansiolíticos (p. ex., diazepam 2 mg por via oral duas a quatro vezes ao dia) e antieméticos (p. ex., prometazina 12,5 a 25 mg por via oral 1 ou 2 vezes ao dia) são

seguros e reduzem a percepção sensorial, podendo tornar os sintomas mais toleráveis. Alguns alimentos ou substâncias derivadas de alimentos (bananas verdes, pectinas [amido resistente à amilase], zinco) podem reduzir a quantidade ou a duração da diarreia em crianças. Amidos resistentes à amilase não absorvidos são metabolizados no cólon em ácidos graxos de cadeia curta que aumentam a absorção de fluidos. A suplementação com zinco (20 mg de zinco elementar por via oral uma vez ao dia) é eficaz na prevenção de recorrências da diarreia em crianças desnutridas; a deficiência de cobre é uma complicação potencial da terapia de zinco prolongada.

Os probióticos podem ser benéficos em crianças com diarreia aguda, principalmente em razão da infecção por rotavírus. *Lactobacillus* GG (10^{10} unidades formadoras de colônias [UFC]/250 mL diariamente até parar a diarreia) adicionado a uma solução de reidratação oral, diminui a duração da diarreia.

Antibióticos

Enquanto o clínico aguarda os resultados da cultura fecal para orientar a terapia específica (Capítulo 295), as fluoroquinolonas (p. ex, ciprofloxacina, 500 mg por via oral 2 vezes ao dia durante 1 a 3 dias, ou a levofloxacina, 500 mg por via oral por dia, durante 1 a 3 dias) são o tratamento de escolha quando os antibióticos são indicados (Fig. 142-2). Sulfametoxazol-trimetoprima (um comprimido oral 2 vezes ao dia por 5 dias) é terapia de segunda linha. Se o conjunto de sintomas sugere infecção por *Campylobacter*, deve-se adicionar azitromicina (500 mg por via oral 1 vez ao dia durante 3 dias). Independente da causa da diarreia infecciosa, os pacientes devem ser tratados com antibióticos se eles são imunodeprimidos; ter próteses valvares, vasculares ou ortopédicas; anemias hemolíticas congênitas (especialmente se houver suspeita de salmonelose), ou se forem extremamente jovens ou idosos.

Certas diarreias infecciosas devem ser tratadas com antibióticos, incluindo os que estão associados à shigelose (Capítulo 317), cólera (Capítulo 310), enterocolite pseudomembranosa (Capítulo 304), infestações parasitárias (Caps. 358 a 360 e 365), e doenças sexualmente transmissíveis (Capítulo 293). O tratamento de *E. coli* sorotipo O157: H7 não é recomendado neste momento, porque os antibióticos atuais não parecem ter utilidade e a incidência de complicações (síndrome hemolítico-urêmica) pode aumentar após a antibioticoterapia. Os antibióticos não são eficazes para a diarreia viral ou criptosporidiose.

Para a diarreia do viajante, a ciprofloxacina (500 mg por via oral 2 vezes ao dia durante 3 dias) é um tratamento eficaz. O antibiótico rifaximina não absorvível (200 mg tomado por via oral 3

vezes ao dia ou 400 mg 2 vezes ao dia durante 3 dias) é seguro e eficaz para o tratamento da diarreia dos viajantes no México, mas pode não ser eficaz contra infecções por *Campylobacter* e *Shigella*.

Já surgiram cepas de *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, e *C. difficile*. resistentes à fluoroquinolona e a sulfametoxazol-trimetoprim. A azitromicina, 500 mg por via oral no 1° dia e 250 mg por via oral uma vez ao dia durante 4 dias, pode ser um tratamento alternativo eficaz para cepas resistentes de *Shigella* e *Campylobacter* e

diarreia dos viajantes adquirida no México.

Se há suspeita de *C. difficile* por meio de evidência epidemiológica, metronidazol (250 mg por via oral 4 vezes ao dia, ou 500 mg por via oral, 3 vezes ao dia por 10 dias) ou vancomicina oral (125-250 mg por via oral 4 vezes por dia durante 10 dias) deve ser prescrito. Em pacientes com recorrência da infecção *C. difficile* associada a baixos títulos de anticorpos séricos para a toxina A, a imunoterapia com anticorpos monoclonais contra a toxina A e B[1] ou bacterioterapia fecal pode diminuir as taxas de recorrência. A diarreia não-*C. difficile* induzida por antibiótico é geralmente leve e autolimitada; em geral ela desaparece espontaneamente ou em resposta à terapia com colestiramina (4 g por via oral 4 vezes ao dia durante 2 semanas).

O tratamento para a diarreia induzida por quimioterapia e radiação leve a moderada inclui loperamida (2 mg por via oral 4 vezes ao dia) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (p. ex., naproxeno, 250-500 mg por via oral 2 vezes ao dia). Octreotida pode ser um tratamento eficaz em pacientes com diarreia grave em doses de até 700 μg administrada diariamente por via subcutânea.

Prevenção

A vacinação contra o rotavírus (Capítulo 388) reduz o risco de infecção e geralmente resulta em sintomas mais leves entre os infectados.[2,3] Viajantes para países de alto risco (América Central e partes da América Latina, África, Ásia, Oriente Médio) devem evitar a ingestão de água da torneira, gelo, carne crua, peixe cru e vegetais crus. Uma vacina oral para cólera contra uma subunidade da toxina B recombinante e célula total morta (rBS-WC) é eficaz na prevenção da infecção pela cepa O1 El Tor e parcialmente eficaz contra as cepas de *E. coli* enterotoxigênicas.[4] A vacinação contra a cólera é recomendada para trabalhadores e profissionais de saúde que trabalham nos países endêmicos e para os indivíduos que estão imunocomprometidos ou têm doenças crônicas ou hipocloridria. A rifaximina (200 mg por via oral por dia durante 2 semanas) é segura e eficaz para prevenir a diarreia dos viajantes, no México,[5] e da combinação de rifaximina com loperamida é melhor do que qualquer um deles sozinho. O bismuto subsalicilato (525 mg por via oral 4 vezes ao dia por até 3 semanas) também é eficaz. A loperamida e AINEs são tomados profilaticamente por muitos corredores suscetíveis à diarreia do corredor, mas não está claro se são eficazes.

Diarreia crônica

É estimado que aproximadamente 5% da população dos Estados Unidos sofra de diarreia crônica e que cerca de 40% desses indivíduos tenham mais de 60 anos de idade. Em 25 a 50% dos casos, o histórico do especialista e o exame físico podem ser suficientes para fazer um diagnóstico definitivo (Fig. 142-3). A adição de cultura e exame de fezes para ovos e parasitas, a determinação da gordura fecal e a sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia com biópsia elevam a porcentagem de diagnósticos para cerca de 75%. No caso dos 25% restantes dos pacientes com diarreia crônica talvez haja necessidade de hospitalização e de uma bateria mais extensa de testes diagnósticos.

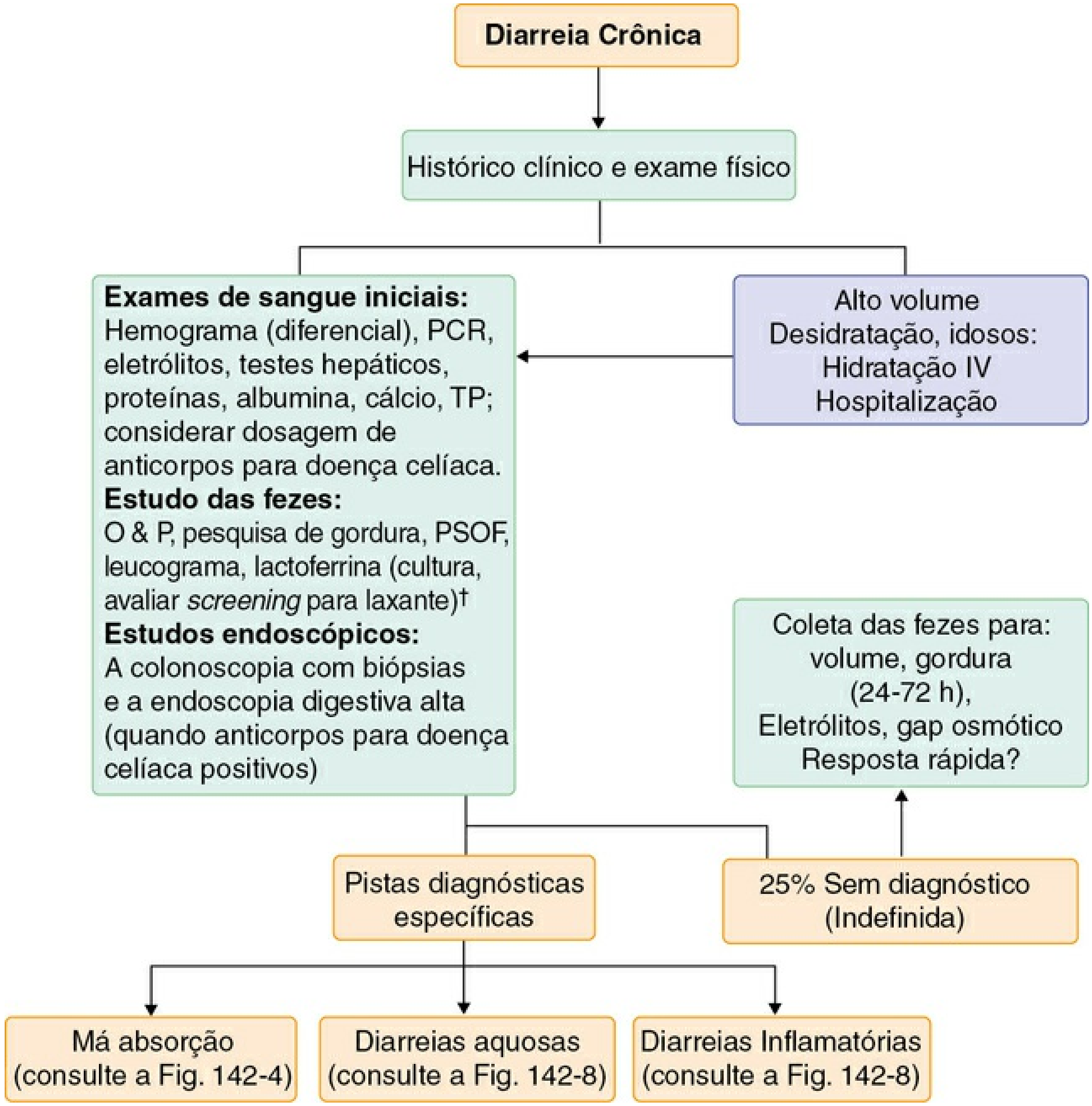

FIGURA 142-3 Abordagem inicial da diarreia crônica.
*A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) é sensível quando inflamação intestinal subjacente.
†Realizar cultura de fezes em indivíduos imunodeprimidos; realizar *screening* para laxante, se houver suspeita de abuso de laxantes. HMG = hemograma completo; PCR = proteína C-reativa; EGD = esofagogastroduodenoscopia; IV = intravenosa; O & P = ovos e parasitas; TP= tempo de protrombina.

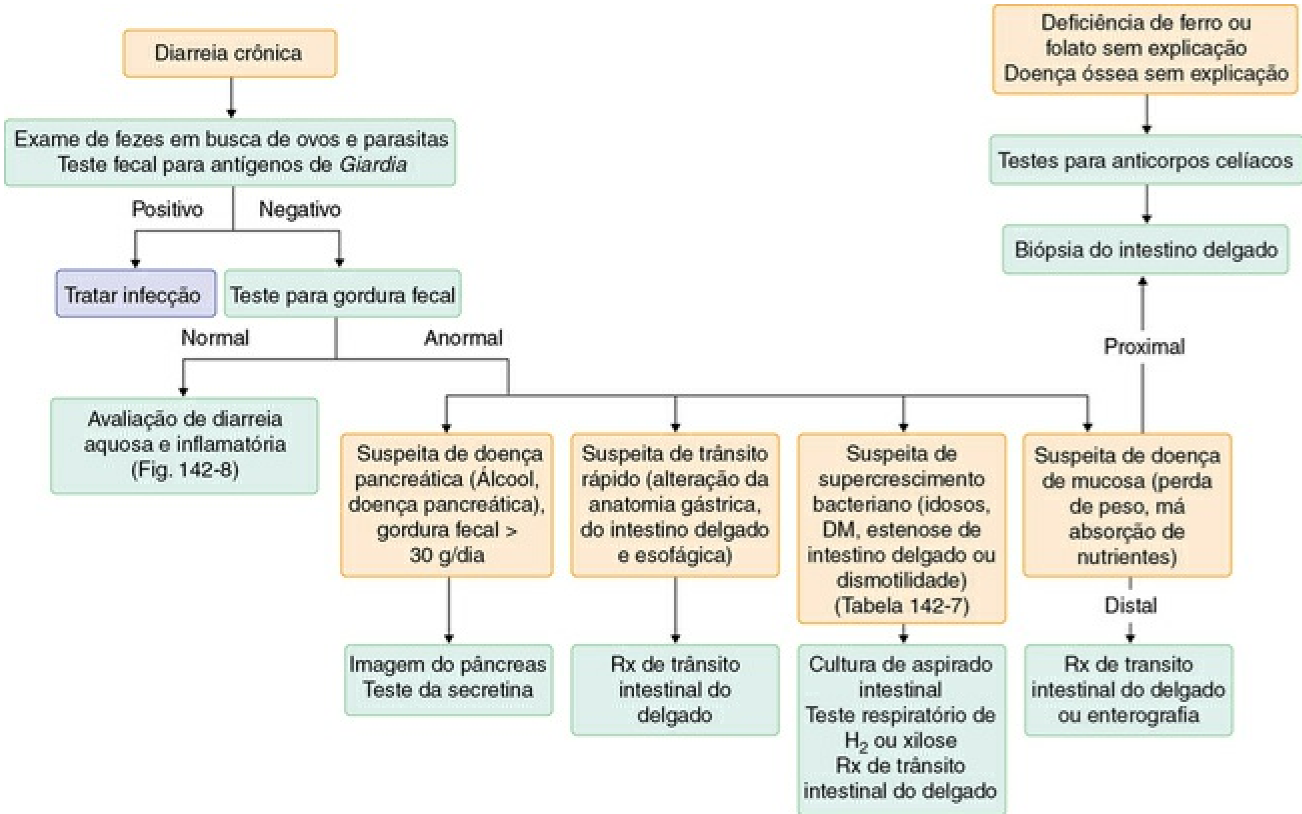

FIGURA 142-4 Abordagem para o diagnóstico da má absorção. DM = diabetes melito.

Diarreias Infecciosas Prolongadas, Persistentes e Protraídas

As diarreias infecciosas prolongadas (> 2 semanas) podem ser em decorrência de infecções persistentes ou recorrentes. Essas diarreias ocorrem mais comumente em crianças expostas à água não potável em países em desenvolvimento, em pacientes que têm síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) ou são imunodeprimidos por outras razões, e em viajantes recentes. As causas mais comuns em crianças nos países em desenvolvimento são infecções enteropatogênicas e enteroaderente *E. coli* (Capítulo 312). Outros organismos comuns são *Giardia* (Capítulo 359), *Cryptosporidium* (Capítulo 358), *Entamoeba* (Capítulo 360), *Isospora* (Capítulo 361), e *Microsporidium* (Capítulo 358). Diarreia infecciosa recorrente ou prolongada pode levar à desnutrição grave e ao óbito (taxa de mortalidade, 50%). O tratamento inclui apoio nutricional com suplemento de vitamina A (200.000 UI 2 vezes por ano) e zinco (20 mg elementar diariamente por 14 dias). As doenças graves podem necessitar de nutrição parenteral total.

Em pacientes com AIDS, a diarreia prolongada pode ser causada por agentes tratáveis, como *Entamoeba histolytica*, *Giardia*, *Strongyloides* ou por organismos como a *Cryptosporidium*, *Isospora belli* e microsporídeos difíceis de tratar ou intratáveis. O tratamento mais eficaz é a terapia retroviral para melhorar o sistema imunitário (Capítulo 396).

Até 10% dos viajantes que retornam de países em desenvolvimento têm a diarreia infecciosa, que persiste por mais de 3 a 4 semanas. As fezes devem ser examinadas para a

cultura e para pesquisa de ovos e parasitas em pacientes com histórico recente de uso de antibióticos, requerendo inclusive ser enviadas para pesquisa da toxina do *C. difficile*. Quaisquer organismos específicos identificados devem ser tratados. Se o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim ou uma fluoroquinolona não teve sucesso, pode ser tentado tetraciclina (250 mg por via oral 4 vezes por dia durante 7 a 10 dias) ou metronidazol (250 mg por via oral, 3 vezes por dia durante 7 a 10 dias). Após documentada a diarreia infecciosa, 25% dos pacientes apresentam dor, distensão abdominal, urgência, sensação de evacuação incompleta e incontinência fecal por 6 meses ou mais, alguns desses pacientes têm doença celíaca, assim, a triagem (ver adiante) se justifica neste cenário. Quando nenhuma outra causa é encontrada, estes pacientes são considerados como a síndrome do cólon irritável pós-infeccioso (Capítulo 139).

Têm sido relatados surtos esporádicos de diarreia grave e prolongada, muitas vezes superior a 1 ano de duração. Esta forma de diarreia prolongada é chamada de diarreia *Brainerd*. O organismo ainda não foi identificado. A diarreia é difícil de tratar; a colestiramina (4 g por via oral 3 vezes ao dia) pode ser útil.

Síndromes de Má Absorção

A má absorção é causada por diversas doenças, medicações (p. ex., o Orlistat − inibidor da lipase; Capítulo 227) e produtos nutricionais (a gordura olestra não absorvível) que prejudicam a digestão intraluminal, a absorção pela mucosa ou o transporte dos nutrientes até a circulação sistêmica (Fig. 142-5; Tabela 142-3). A gordura proveniente dos alimentos é o nutriente de mais difícil absorção. As fezes gordurosas (esteatorreia) são a característica principal da má absorção; um exame de fezes para a gordura é o melhor teste de triagem. Nem sempre má absorção causa diarreia. Podem ocorrer sinais clínicos de deficiências de vitaminas e minerais sem que haja diarreia. É fundamental que o clínico obtenha um histórico clínico detalhado para orientar o paciente nos exames subsequentes, visando a confirmar a suspeita de má absorção, de modo que seja estabelecido um diagnóstico específico (Fig. 142-4). Os objetivos do tratamento são corrigir ou tratar a doença subjacente e repor as perdas de água, eletrólitos e nutrientes.

Tabela 142-3

Causas de má absorção

MECANISMO DE MÁ ABSORÇÃO	CONDIÇÕES
Interferência no metabolismo	Gastrectomia parcial/total
	Cirurgia de *bypass* pós-gástrico
Deficiência da lipólise	Pancreatite crônica
	Câncer de pâncreas
	Insuficiência pancreática congênita
	Deficiência congênita da colipase
	Gastrinoma

Deficiência na formação de micelas	Doença hepática crônica grave
	Doença hepática colestática
	Supercrescimento bacteriano
	Doença de Crohn
	Ressecção do Íleo
	Gastrinoma
Absorção da mucosa comprometida	Deficiência de lactase
	Deficiência congênita de enterocinase
	Abetalipoproteinemia
	Giardíase
	Doença celíaca
	Espru tropical
	Agamaglobulinemia
	Amiloidose
	AIDS (infecções relacionadas, enteropatia)
	Enterite por radiação
	Doença do enxerto vs. hospedeiro
	Doença de Whipple
	Gastroenterite eosinofílica
	Anemia megaloblástica
	Espru colagenoso
	Jejunite ulcerativa
	Linfoma
	Supercrescimento bacteriano
	Síndrome do intestino curto
	Mastocitose
Distribuição de alimentos e nutrientes	Linfangiectasia congênita
	Linfoma
	Tuberculose
	Pericardite Constritiva
	Insuficiência cardíaca grave
Desconhecido	Hipoparatireoidismo
	Insuficiência da suprarrenal
	Hipertiroidismo
	Síndrome carcinoide

AIDS = Síndrome de imunodeficiência adquirida.

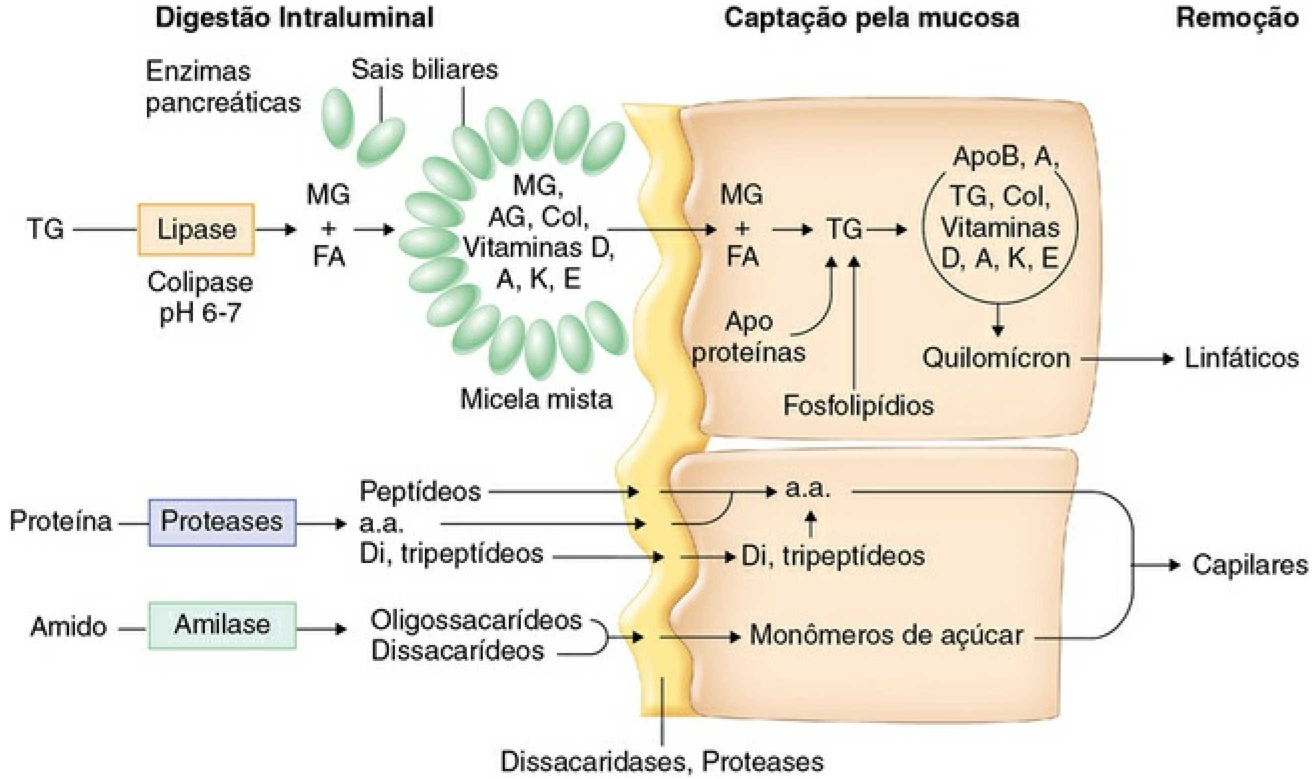

FIGURA 142-5 Fases da digestão e absorção intestinal de gorduras, proteínas e carboidratos. aa= aminoácidos; ApoB, A = apolipoproteínas B e A; Chol = colesterol; FA = ácidos graxos; MG = monoglicerídeos; TG = triglicérides.

Condições que Prejudicam a Digestão Intraluminal

A maior parte da digestão e absorção dos nutrientes ocorre no intestino delgado (Fig. 142-5). Os carboidratos e a maioria das proteínas provenientes dos alimentos são hidrossolúveis, sendo prontamente digeridos pelas enzimas pancreáticas. Proteases pancreáticas (tripsinogênio, quimotripsinogênio e pró-carboxipeptidases) são secretadas em suas formas inativas pelas células acinares. A clivagem do tripsinogênio até tripsina pela enteropeptidase (enterocinase) da borda em escova da mucosa duodenal permite à tripsina promover clivagem do tripsinogênio remanescente e de outras proteases até suas formas ativas.

Quase todos os lipídios provenientes da alimentação (triglicerídeos de cadeia longa, colesterol e vitaminas lipossolúveis) não são hidrossolúveis, devendo sofrer lipólise e incorporação em micelas mistas antes que possam ser absorvidos através da mucosa intestinal. A lipase pancreática, na presença de seu cofator, colipase, promove clivagem de triglicerídeos de cadeia longa até ácidos graxos e monoglicerídeos. Os produtos da lipólise interagem com os sais biliares e fosfolipídios para formar micelas mistas, que também incorporam colesterol e vitaminas lipossolúveis (D, A, K, E) em seus centros hidrofóbicos. O bicarbonato secretado a partir de células do ducto pancreático é fisiologicamente importante, porque a atividade de enzimas pancreáticas e a formação das micelas biliares ocorrem idealmente em um pH luminal de 6 a 8.

Alteração do metabolismo

Alterações cirúrgicas, como gastrectomia parcial com gastrojejunostomia (uma anastomose à Billroth II) ou cirurgias de *bypass* gastrointestinal para obesidade, resultam na liberação de secreções biliares e pancreáticas no intestino, em um local distante do local de entrada do conteúdo gástrico. Esse desequilíbrio pode resultar em lipólise prejudicada e em um defeito na formação das micelas, com subsequente má absorção das gorduras. *Bypass* do duodeno também prejudica a absorção de ferro, folato e cálcio. O trânsito rápido através do jejuno contribui para a má absorção dos nutrientes. Indivíduos com essas condições também têm anastomoses cirúrgicas que predispõem ao supercrescimento bacteriano.

Síndrome de dumping

Depois do esôfago (esofagectomia distal, miomectomia para acalasia), gástrico (Nissan, correção de hérnia hiatal, gastrojejunostomia) e cirurgias bariátricas (Y de Roux e *bypass* gástrico com *switch* duodenal), a liberação não controlada de açúcares e alimentos concentrados para o duodeno e jejuno resultam na regulação alterada de insulina, má digestão, movimento osmótico do fluido para dentro do lúmen intestinal e a rápida transição, de tal modo que o tempo de contato intestinal é insuficiente para a absorção adequada de nutrientes.

Deficiência da lipase

A deficiência na lipase pancreática pode ser decorrente de sua ausência congênita ou da destruição da glândula pancreática em função de pancreatite causada por álcool, fibrose cística ou câncer de pâncreas. A lipase pancreática também pode sofrer desnaturação por excesso de secreção de ácido gástrico (por exemplo, síndrome de Zollinger-Ellison; Capítulo 201).

Pancreatite crônica

A pancreatite crônica (Capítulo 146) é a causa mais comum de insuficiência pancreática e deficiência de lipase. Nos Estados Unidos, a pancreatite crônica é causada mais comumente por abuso de bebidas alcoólicas; em contraste, a pancreatite tropical (nutricional) é mais comum no resto do mundo. Não ocorre má absorção de gordura até que tenham sido destruídos mais de 90% do pâncreas.

Manifestações clínicas

Indivíduos com causas pancreáticas de má absorção normalmente apresentam fezes volumosas e carregadas de gordura (geralmente > 30 g de gordura por dia), dor abdominal e diabetes, embora alguns pacientes apresentem diabetes na ausência de sintomas gastrointestinais. Habitualmente, as fezes não estão aquosas, porque os triglicerídeos não digeridos formam grandes gotículas de emulsão com pouca força osmótica e, ao contrário do que ocorre com os ácidos graxos, não estimulam a secreção de água e eletrólitos no cólon. Apenas raramente observa-se deficiência de vitaminas lipossolúveis; presume-se que isso ocorra, porque a lipase gástrica e pancreática residual

gera ácidos graxos suficientes para formação de algumas micelas. Na doença grave, pode ocorrer má absorção subclínica de proteínas (que se manifesta pela presença de fibras de carne não digeridas nas fezes) e de carboidratos (que se manifesta por fezes flutuantes contendo gás). A perda de peso, quando ocorre, se deve, na maior parte das vezes, à redução da ingestão oral para evitar dor abdominal ou diarreia e menos comumente à má absorção.

Na síndrome do Dumping, os pacientes podem apresentar diarreia grave, má absorção, dor abdominal, gases e perda de peso. Alguns têm sudorese associada, tonturas e cognição alteradas devido à hipoglicemia pós-prandial.

Diagnóstico

Entre 30 e 40% dos indivíduos com pancreatite crônica secundária ao abuso de álcool exibem calcificações nas radiografias abdominais. Um teste qualitativo ou quantitativo para gordura fecal será positivo em indivíduos com destruição do pâncreas superior a 90%. Os exames não invasivos da função pancreática não são suficientemente sensíveis para detectar uma insuficiência leve a moderada; portanto, a preferência recai sobre o teste de estimulação da secretina, se ela puder ser obtida (Tabela 142-4). O teste modificado de tolerância oral à glicose, que mostra a hipoglicemia (120 a 180 minutos) de atraso e um aumento (30 minutos) no início de hematócrito com um aumento da pulsação sugere a síndrome do Dumping em pacientes com sintomas consistentes. O estudo de bário do intestino delgado para avaliar o tempo de trânsito pode ser útil no diagnóstico.

Tabela 142-4

Testes de avaliação da má absorção*

TESTE	COMENTÁRIOS
TESTE GERAL DE ABSORÇÃO	
Teste quantitativo de gordura nas fezes	Exame de padrão-ouro de má absorção de gordura, de modo que todos os outros testes são comparados. Requer a ingestão de uma dieta rica em gordura (100 g) por 2 dias antes e durante a coleta. As fezes são coletadas por 3 dias. Normalmente, < 7 g/24 h é excretada em uma dieta com alto teor de gordura. Anormalidades limítrofes de 8-14 g/24 h pode ser vista na fase secretora ou diarreias osmóticas que não são causadas por má absorção. Há achados falso-negativos se a ingestão de gordura é insuficiente. Resultados falso-positivos podem ocorrer se são administrados ao paciente óleo mineral laxantes ou supositórios retais (p. ex., manteiga de cacau) antes da coleta de fezes.
Teste qualitativo de gordura nas fezes	A coloração de Sudam de uma amostra de fezes para gordura. Inúmeras gotículas de gordura por campo de médio aumento (40 ×) constituem um resultado positivo. Determina-se a porcentagem de gordura nas fezes (normal < 20%). O teste depende de uma ingesta adequada de gordura (100 g/dia). Possui alta sensibilidade (90%) e especificidade (90%) com má absorção fecal > 10 g/24 h. A sensibilidade diminui com a gordura fecal em torno de 6-10 g/24 h.
Teste da D-xilose	Um teste da absorção da mucosa do intestino delgado, utilizado para distinguir má absorção de mucosa da má absorção devido à insuficiência pancreática. Uma dose oral de D-xilose (25 g/500 mL de água) é administrada, e a excreção de D-xilose é quantificada na urina coletada durante as 5h seguintes. Normalmente, concentrações > 4 g de D-xilose são excretadas nesse intervalo de 5 h. O teste também pode ser positivo nos casos de supercrescimento bacteriano, devido ao metabolismo de D-xilose pelas bactérias no lúmen intestinal. Resultados falso-positivos ocorrem em casos de insuficiência renal, ascite e coleta incompleta de urina. Níveis

	séricos na 1ª e 3ª horas melhoram a sensibilidade. Pode ser normal nos casos de doença leve ou mucosa limitada.
Teste respiratório de hidrogênio	É mais utilizado no diagnóstico de deficiência de lactase. Uma dose oral de lactose (1 g/kg de peso corpóreo) é administrada após mensuração dos níveis basais de H_2 expirado. A única fonte de H_2 nos mamíferos é a fermentação bacteriana; a lactose não absorvida é utilizada pelas bactérias colônicas, resultando em excesso de H_2 expirado. Um *pico tardio* (dentro de 3-6 h) de >20 ppm de H_2 exalado após ingestão de lactose sugere má absorção de lactose. A absorção de outros carboidratos (p. ex., sacarose, glicose, frutose) também pode ser testada.
TESTES ESPECÍFICOS PARA MÁ ABSORÇÃO	
Testes para Função Pancreática	
Teste de estimulação pela secretina	Teste padrão-ouro da função pancreática. Requer intubação duodenal com um tubo de duplo lúmen e coleta do suco pancreático em resposta à administração de secretina IV intravenosa. Permite a mensuração do bicarbonato (HCO_3^-) e enzimas pancreáticas. Um teste sensível da função pancreática, mas trabalhoso e invasivo.
Teste da elastase-1 fecal	Teste fecal da função pancreática. Apresenta igual sensibilidade quando comparado ao teste de estimulação pela secretina para o diagnóstico de insuficiência pancreática moderada a grave. Mais específico do que o teste da quimotripsina fecal. Não confiável em casos de insuficiência leve. Resultados falso-positivos ocorrem com o aumento do volume fecal e doenças da mucosa intestinal
Testes para Supercrescimento Bacteriano	
Cultura quantitativa de aspirado do intestino delgado	Teste padrão-ouro para supercrescimento bacteriano. Quantidades maiores que 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC)/mL no jejuno sugerem supercrescimento bacteriano. Requer coleta especial de amostra anaeróbica, colocação rápida amostra em placas de anaeróbico e aeróbico e evitar contaminação orofaríngea. Resultados falso-negativos ocorrem em casos de divertículos jejunais focais e quando o supercrescimento é distal ao local aspirado.
Teste respiratório de hidrogênio	O teste de 50g de glicose expirada apresenta uma sensibilidade de 90% para crescimento de 10^5 bactérias tipo colônicas no intestino delgado. Se o supercrescimento bacteriano estiver presente, haverá um aumento de H_2 exalado na respiração. Um nível de hidrogênio (dentro de 2 h) de >20 ppm sugere supercrescimento bacteriano. Resultados falso-negativos ocorrem em casos de organismos não produtores de hidrogênio.
Teste respiratório da ^{14}C-D-xilose	Este teste utiliza 1 g de D-xilose marcada com carbono 14. Ele possui sensibilidade e especificidade > 90% para crescimento de 10^5 bactérias tipo colônicas no intestino delgado. A bactéria metaboliza D-xilose com liberação de $^{14}CO_2$, que é absorvido e exalado. A D-xilose não degradada é absorvida no intestino delgado e não atinge o cólon, permitindo maior especificidade do que o teste respiratório de H_2. Um teste não radioativo da ^{13}C-D-xilose é adaptado para crianças e gestantes.
Testes para Doenças de Mucosa	
Biópsia do intestino delgado	Obtida para um diagnóstico específico quando existe um alto índice de suspeita de doença do intestino delgado. Vários espécimes de biópsia (4-5) devem ser obtidos para maximizar a capacidade diagnóstica. Espécimes de biópsia duodenal distal são, em geral, adequados para o diagnóstico, mas ocasionalmente é necessária a enteroscopia com biópsia jejunal. A biópsia do intestino delgado proporciona um diagnóstico específico em algumas doenças (p. ex., infecção intestinal, doença de Whipple, abetalipoproteinemia, agamaglobulinemia, linfangiectasia, linfoma, amiloidose). Em outras condições, como doença celíaca e espru tropical, os espécimes de biópsia demonstram achados característicos, mas o diagnóstico é feito com a melhora pós-tratamento.
Testes da Função Ileal	
Teste de Schilling	Um teste da absorção de vitamina B_{12} (Tabela 167-1 no Capítulo 167).
Teste ^{75}SeHCAT	Este é um teste de absorção de ácidos biliares. Sete dias após a ingestão de ácido conjugado sintético de selênio-homocólico com taurina (^{75}SeHCAT), é medida a porcentagem de retenção de corpo inteiro por um dispositivo gama contagem. O resultado é expresso como uma fração de ingestão de referência. Os valores de retenção de menos de 10% são anormais e indicam má absorção de ácidos biliares com uma sensibilidade de 80-90% e especificidade de 70 a 100%. A dose de radiação é equivalente a uma radiografia simples de tórax. Doença hepática e crescimento bacteriano excessivo podem dar resultados falsos. (Não aprovado para uso nos Estados Unidos.)

[*]Nem todos esses testes estão prontamente disponíveis. Uma forte suspeita para qualquer doença precedente pode justificar uma extensa investigação e obter o teste com mais rendimento diagnóstico. Em alguns casos, o tratamento empírico, como remoção de lactose da dieta de um indivíduo com intolerância à lactose, é justificado sem qualquer tipo de exame.

Tratamento Rx

A reposição de enzimas pancreáticas e administração de analgésicos são os pilares do tratamento de pancreatite crônica (Capítulo 146). É difícil corrigir completamente a má absorção de gorduras com enzimas pancreáticas exógenas, devido à sua inativação pelo ácido e pepsina no estômago. Normalmente, 28.000 U de lipase estão presentes no lúmen duodenal a cada refeição. Uma preparação de enzimas pancreáticas com alto conteúdo de lipase (25.000 a 40.000 U de lipase na forma de enzimas não revestidas ou de microesferas com revestimento entérico sensível ao pH) deve ser prescrita com cada refeição. As preparações à base de minimicroesferas (p. ex., 20.000 U de lipase por via oral com cada refeição) podem ser mais bem toleradas devido ao menor tamanho das cápsulas. As proteases pancreáticas presentes nas preparações enzimáticas podem reduzir a dor abdominal pela inativação do fator liberador de colecistocinina no duodeno. As preparações não revestidas podem ser mais efetivas para alívio da dor, porque as preparações revestidas liberam as enzimas predominantemente em local distal ao duodeno. Um antagonista do receptor 2 de histamina (p. ex., ranitidina, 150 mg por via oral 2 vezes ao dia) ou um inibidor de bomba de próton (p. ex., lansoprazol 15 a 30 mg por via oral 1 vez ao dia) deve ser adicionado à terapia de reposição de enzima pancreática em pacientes com uma resposta fraca.

Na síndrome do Dumping, o tratamento consiste em uma dieta pobre em açúcares concentrados divididos em seis pequenas refeições. A administração de pectina (15 g em cada refeição) pode retardar o esvaziamento gástrico. Em pacientes refratários a medidas dietéticas, um análogo da somatostatina de curta duração (p. ex., octreotide, 25 a 200 μg por via subcutânea 3 vezes ao dia) ou a melhor preparação tolerada de octreotide em longa duração (10 a 20 mg por via subcutânea mensal) melhora os sintomas do Dumping. Em pacientes que predominam a hipoglicemia reativa 1 a 3 horas após uma refeição (Dumping tardio), um α inibidor da hidrolase-glicosidase (p. ex., a acarbose, 50 a 100 mg por via oral 3 vezes ao dia) que bloqueia a absorção de carboidratos no intestino delgado pode ser benéfica. Alimentação por sonda contínua também é eficaz.

Deficiência na formação de micelas

Fisiopatologia

As concentrações de sais biliares no lúmen intestinal podem cair para níveis inferiores à concentração crítica (2 a 3 mmol/L) necessária para a formação de micelas, devido à redução da síntese de sais biliares (hepatopatia grave), diminuição da liberação de sais biliares (colestase) ou remoção dos sais biliares presentes no lúmen (supercrescimento

bacteriano, doença ou ressecção de íleo terminal, terapia com colestiramina, hipersecreção ácida). Em geral, a má absorção resultante da deficiência na formação de micelas não é tão grave como a má absorção resultante de deficiência de lipase pancreática; presume-se que isso ocorra porque ácidos graxos e monoglicerídeos podem formar estruturas lamelares, que – até certo ponto – podem ser absorvidas. Entretanto a má absorção de vitaminas lipossolúveis (D, A, K, E) pode ser significativa, porque a formação micelar é necessária para a absorção dessas substâncias.

Diminuição da Síntese e Liberação de Sais Biliares

Pode ocorrer má absorção em indivíduos com doença hepática colestática ou obstrução de ducto biliar. As consequências clínicas da má absorção são mais frequentemente observadas em mulheres com cirrose biliar primária, devido à natureza prolongada da doença. Embora esses indivíduos possam apresentar esteatorreia, osteoporose ou, menos comumente, osteomalácia é a apresentação mais comum. A causa da doença óssea nesses pacientes é pouco compreendida e frequentemente não está relacionada com a deficiência de vitamina D. O tratamento da doença óssea se faz com suplementos de cálcio (e vitamina D, se foi documentada deficiência), exercícios com peso e um bisfosfonato (p. ex., alendronato, 10 mg por via oral uma vez ao dia, ou 70 mg por via oral 1 vez por semana).

Supercrescimento Bacteriano Intestinal

No indivíduo saudável, apenas pequenas quantidades de lactobacilos, enterococos, aeróbios Gram-positivos ou anaeróbios facultativos podem ser cultivados do lúmen do intestino delgado superior. Motilidade e acidez são os fatores principais que mantêm baixo o número de bactérias nessa parte do intestino. Qualquer condição capaz de produzir estase local ou recirculação do conteúdo luminal do cólon permite o desenvolvimento de uma flora predominantemente "colônica" (coliformes e anaeróbios, como *Bacteroides* e *Clostridium*) no intestino delgado (Tabela 142-4). Bactérias anaeróbicas causam deficiência na formação de micelas pela liberação de colilamidases, que desconjugam sais biliares. Os sais biliares não conjugados, com seu pK_a mais elevado, têm maior probabilidade de ficar em forma de cátions no pH normal (6 a 7) do intestino delgado superior, podendo ser absorvidos passivamente. Como resultado, a concentração de sais biliares decresce no lúmen intestinal e pode cair para níveis inferiores à concentração micelar crítica, causando má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Com o supercrescimento bacteriano generalizado, também podem ocorrer deficiência de vitamina B_{12} e má absorção de carboidratos. Bactérias anaeróbicas usam vitamina B_{12} e liberam proteases que degradam as dissacaridases presentes na borda em escova. Embora as bactérias anaeróbicas usem a vitamina B_{12}, elas sintetizam folato. Indivíduos com supercrescimento bacteriano geralmente têm baixos níveis séricos de vitamina B_{12}, mas níveis normais ou altos de folato, o que ajuda na diferenciação entre supercrescimento bacteriano e espru tropical, em que habitualmente estão baixos tanto os níveis de vitamina B_{12} como os de folato, em decorrência da diminuição da captação

pela mucosa.

Manifestações clínicas

Indivíduos com supercrescimento bacteriano podem apresentar diarreia, cólica abdominal, gases e distensão, perda de peso e sinais e sintomas de deficiência de vitamina B_{12} e vitaminas lipossolúveis. A diarreia aquosa ocorre por causa da carga osmótica de carboidratos não absorvidos e pela estimulação da secreção colônica pelos ácidos graxos não absorvidos.

Diagnóstico

O diagnóstico de supercrescimento bacteriano deve ser considerado em pacientes idosos e em indivíduos com predisposição a distúrbios subjacentes (Tabela 142-4). O supercrescimento bacteriano pode estar associado à síndrome do intestino irritável (Capítulo 139). A identificação de mais de 10^5 UFC/mL em uma cultura de secreção do intestino delgado é o "padrão-ouro" no diagnóstico, mas não é facilmente disponível. Testes respiratórios de hidrogênio para glicose e para ^{14}C ou ^{13}C-D-xilose são testes não invasivos com sensibilidade e especificidade comparáveis às da cultura intestinal; em indivíduos com níveis baixos de vitamina B_{12}, um teste de Schilling antes e depois da antibioticoterapia pode ser diagnóstico (Capítulo 167).

Tratamento Rx

Os objetivos do tratamento são a correção, se possível, do defeito estrutural ou da motilidade, a erradicação das bactérias agressoras e o suporte nutricional. Se for possível, deve-se suspender o uso de agentes redutores da acidez. Também, quando possível, a antibioticoterapia deve basear-se nos resultados da cultura; caso contrário, o tratamento empírico é prescrito. O antibiótico rifaximina (400 mg por via oral 3 vezes ao dia) também é eficaz,[6] mas em menor grau em indivíduos com uma alça intestinal excluída (cega). Deve-se administrar, durante 14 dias, tetraciclina (250 a 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia) ou um antibiótico de amplo espectro contra aeróbios e anaeróbios entéricos (ciprofloxacina, 500 mg por via oral 2 vezes ao dia; amoxicilina/ácido clavulânico, 250 a 500 mg por via oral, 3 vezes ao dia; cefalexina, 250 mg por via oral, 4 vezes ao dia com metronidazol, 250 mg, 3 vezes ao dia). Pode ser feita uma tentativa com agentes pró- cinéticos, como metoclopramida (10 mg por via oral, 4 vezes ao dia) ou eritromicina (250 a 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia), para tratamento dos distúrbios da motilidade do intestino delgado; entretanto, frequentemente tais medicações não são eficazes. Octreotide (50 µg por via subcutânea, 1 vez ao dia) pode melhorar a motilidade e reduzir o supercrescimento bacteriano em indivíduos com esclerodermia. Nos casos em que não é possível corrigir a anormalidade estrutural ou distúrbio da motilidade, há risco de desnutrição e deficiências de vitamina B_{12} e de vitaminas lipossolúveis. Para esses pacientes, pode haver necessidade de tratamento cíclico (1 a 3 semanas em cada 4 a 6 semanas), com alternâncias de antibióticos, para prevenir episódios recorrentes de supercrescimento bacteriano. Se houver necessidade

de suplementação calórica, devem ser dados triglicerídeos de cadeia média, porque essas substâncias independem da formação de micelas para sua absorção. Deve-se considerar o tratamento mensal com vitamina B_{12}, juntamente com a suplementação de vitaminas D, A, K e E, além de cálcio.

Doença ou Ressecção do Íleo

Doença ileal terminal é causada mais comumente por doença de Crohn (Capítulo 143), que também pode levar à ressecção ileal, mas também pode ser decorrente de enterite por radiação, espru tropical, tuberculose, infecção por *Yersinia*, ou má absorção idiopática de sais biliares. Essas patologias causam depleção de sais biliares no cólon.

As consequências clínicas da má absorção de sais biliares estão diretamente relacionadas com o comprimento do íleo terminal doente ou ressecado. Em um adulto, se até 100 cm do íleo é doente ou ressecado, ocorrerá diarreia aquosa por causa da estimulação da secreção de líquido pelo cólon, pelos sais biliares não absorvidos. A diarreia induzida por ácidos biliares responde à colestiramina (2 a 4 g tomados no café da manhã, almoço e jantar). Quando mais de 100 cm do íleo é doente ou ressecado, as perdas de sais biliares (> 3g/dia) no cólon excedem a capacidade de aumento da síntese de sais biliares no fígado, ocorre redução nas reservas dessas substâncias e a formação de micelas fica comprometida. Como resultado, ocorre esteatorreia, e a secreção intestinal induzida por ácidos graxos entra em sinergismo com a secreção induzida pelos ácidos biliares, causando diarreia. O tratamento consiste na instituição de dieta com baixo teor de gordura, vitamina B_{12} (300 a 1.000 μg por via subcutânea 1 vez por mês, ou 2 mg por via oral 1 vez ao dia), de suplementos nutricionais de cálcio (500 mg por via oral 2 a 3 vezes por dia, monitorar a eliminação de cálcio na urina de 24 h para a adequação da dose) e um suplemento mineral polivitamínico. O paciente deve ser tratado com um agente inibidor da motilidade para a diarreia. Ligantes de sais biliares podem piorar a diarreia. Deve ser feito rastreamento para deficiências de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A e E, 25-OH vitamina D e tempo de protrombina) e doença óssea (densitometria óssea, cálcio sérico e hormônio da paratireoide intacto, eliminação de cálcio na urina de 24 h).

Em longo prazo, podem ocorrer três complicações da depleção crônica de sais biliares e má absorção de gorduras: cálculos renais, doença óssea (osteoporose e osteomalácia) e cálculos biliares. Cálculos renais de oxalato ocorrem como consequência da excessiva absorção de oxalato livre no cólon. Ocorre formação de oxalato livre quando ácidos graxos não absorvidos se ligam ao cálcio luminal que, então, não fica mais disponível para ligação ao oxalato. Em alguns casos, cálculos renais de oxalato podem ser evitados com dieta pobre em gordura e oxalato, somada à administração de suplementos de cálcio. A doença óssea se deve à deficiência na formação das micelas, com resultante diminuição na absorção de vitamina D. A exposição à luz solar ao longo do ano reduz essa complicação. Indivíduos suscetíveis devem receber suplementos de vitamina D (50.000 U por via oral, 1 a 3 vezes por semana) e cálcio (500 mg por via oral, 2 a 3 vezes por dia), mas também deve ser feita monitoração dos níveis de vitamina D e cálcio sérico e

urinário para resposta ao tratamento, porque a vitamina D em excesso pode ser tóxica. O mecanismo de formação de cálculos biliares é obscuro; cálculos biliares pigmentados são mais comuns.

Condições que Prejudicam a Absorção pela Mucosa

Fisiopatologia

Os nutrientes são absorvidos ao longo de toda a extensão do intestino delgado, com exceção do ferro e folato, que são absorvidos no duodeno e jejuno proximal; sais biliares e cobalamina os quais são absorvidos no íleo distal. A eficiência da absorção de nutrientes na mucosa é influenciada pelo número de células de absorção nas vilosidades, presença de hidrolases funcionais e de proteínas específicas para transporte de nutrientes na membrana da borda em escova, além do tempo de trânsito. O tempo de trânsito determina o tempo de contato do conteúdo do lúmen com a membrana da borda em escova e influencia a eficiência da absorção de nutrientes através da mucosa.

A má absorção pela mucosa pode ser causada por deficiências específicas (normalmente congênitas) da enzima da borda em escova, de transporte de nutrientes ou por doenças generalizadas que danificam a mucosa do intestino delgado ou resultam em ressecção cirúrgica ou *bypass* do intestino delgado. Os nutrientes mal absorvidos nestas doenças de má absorção dependem do local da lesão intestinal (proximal, distal, ou difusa) e da gravidade do dano. O mecanismo principal de má absorção nessas condições é uma redução na área de superfície disponível para absorção. Algumas condições (infecção, doença celíaca, espru tropical, alergias alimentares e doença do enxerto-*vs.*-hospedeiro) são caracterizadas por inflamação intestinal e achatamento das vilosidades; outras são caracterizadas por ulceração (jejunite ulcerativa, AINEs, doença de Crohn), infiltração (amiloidose) ou isquemia (enterite por radiação, isquemia mesentérica).

Os ácidos graxos de cadeia longa são transportados através da microvilos de células epiteliais das vilosidades pelo ácido graxo transportando a proteína FATP4. Os sais biliares provenientes das micelas mistas permanecem no lúmen intestinal e são absorvidos no íleo distal por cotransporte dependente de sódio. Oligossacarídeos e oligopeptídeos maiores (produtos da digestão das enzimas pancreáticas), sacarose e lactose ainda são hidrolisados por enzimas presentes na membrana da borda em escova das células epiteliais das vilosidades antes de serem absorvidos. Embora apenas monômeros de açúcares (glicose, galactose, frutose) possam ser captados na membrana da célula epitelial apical, dipeptídeos e tripeptídeos são rapidamente levados para o interior da célula.

Vitaminas hidrossolúveis são rapidamente absorvidas ao longo de todo o intestino delgado. É mais difícil a absorção de vitaminas lipossolúveis, cobalamina e minerais, por causa da necessária formação de micelas (vitaminas D, A, K, E), uma carga bivalente (magnésio, cálcio, ferro), ou locais selecionados de absorção no intestino (ferro, cobalamina). O cálcio é mais bem absorvido no intestino delgado proximal por um canal de cálcio vitamina D dependente. O magnésio é absorvido pelo intestino delgado (ao

longo do seu comprimento) por um mecanismo mal compreendido. O ferro ferroso é transportado até o interior das células epiteliais intestinais por um transportador iônico-metálico ligado a próton (Nramp2), que tem especificidade por Fe^{2++} e outros cátions divalentes (Zn^{2++}, Mn^{2++}, Co^{2++}, Cd^{2++}, Cu^{2++}, Ni^{2++} e Pb^{2++}). A absorção de cálcio e de ferro não proveniente de heme é favorecida pela solubilização em ácido clorídrico. Compostos intraluminais como oxalato, fitatos e ácidos graxos de cadeia longa, ligam-se ao cálcio e magnésio, diminuindo sua absorção. Indivíduos com doença grave da mucosa ou com síndrome do intestino curto com grande excreção de líquidos fecais perdem magnésio e zinco provenientes das secreções endógenas.

Folatos (Caps. 167 e 225) são ingeridos na alimentação e produzidos por bactérias no cólon. Folatos de origem alimentar são absorvidos no intestino delgado proximal através de um transportador de folato reduzido (RFC1). A deficiência de folatos pode ser decorrente da pouca ingestão ou de má absorção secundária a alguma doença intestinal ou a medicamentos. As cobalaminas (Caps. 167 e 225) são abundantes em alimentos que contenham proteínas animais (p. ex., carne, marisco, ovos, leite). A deficiência de cobalamina nos países industrializados raramente é decorrente da ingestão pobre, mas sim reflete a incapacidade de absorvê-la. Essa incapacidade pode ser decorrente da falta de fator intrínseco, consumo de cobalamina pelo supercrescimento de bactérias anaeróbicas no lúmen do intestino delgado, doença ou ressecção ileal, ou defeito na transcobalamina II. Grandes quantidades de cobalamina estão presentes no fígado (2 a 5 mg), e a cobalamina é reabsorvida da bile por meio da circulação entero-hepática, limitando assim as perdas diárias para menos de 1 μg. Normalmente demora de 10 a 12 anos para a deficiência de cobalamina se desenvolver após ser eliminada da dieta, mas a deficiência pode ocorrer mais rapidamente (2 a 5 anos) com síndromes de má absorção. Nos casos em que a falta de ácido gástrico causa má absorção de cobalamina alimentar, o tratamento com a suplementação oral, cianocobalamina (Capítulo 167) é curativa.

Deficiência de Lactase

Epidemiologia

A deficiência adquirida de lactase é a causa mais comum de má absorção seletiva de carboidratos. A maioria dos indivíduos, exceto os de descendência da Europa setentrional, começam a perder a atividade da lactase por volta dos 2 anos. A prevalência de deficiência de lactase é mais elevada (85 a 100%) em asiáticos, negros e nativos americanos.

Fisiopatologia

A persistência ou não persistência da atividade da lactase está associada ao polimorfismo de um único nucleotídeo $C/T_{-13.910}$ que é encontrado na parte anterior do gene da lactase no cromossomo 2q21-22. A hipolactasia está associada ao $C/C_{-13.910}$ genótipo em diversos grupos étnicos. O mecanismo pelo qual esta variação causa uma *down regulation* no gene da lactase não é conhecido, mas estudos funcionais sugerem alterações dependentes do

genótipo nos níveis de RNA mensageiro.

Manifestações clínicas

Tipicamente, adultos com deficiência de lactase se queixam de gases, distensão e diarreia após ingestão de leite ou laticínios, mas não perdem peso. A lactose não absorvida é osmoticamente ativa, arrastando água (que é acompanhada por íons) para o lúmen intestinal. Chegando ao cólon, as bactérias metabolizam a lactose até ácidos graxos de cadeia curta, dióxido de carbono e gás hidrogênio. Os ácidos graxos de cadeia curta são transportados com sódio até o interior das células epiteliais do cólon, facilitando a reabsorção de líquido nessa parte do intestino. Se for excedida a capacidade colônica de reabsorção de ácidos graxos de cadeia curta, ocorrerá diarreia osmótica (ver discussão posterior em Má Absorção de Carboidratos em Diarreias Aquosas).

Diagnóstico

O diagnóstico de deficiência de lactase adquirida pode ser estabelecido pelo tratamento empírico com dieta sem lactose, o que resulta na resolução dos sintomas; ou pela análise respiratória de exalação de hidrogênio, após a administração oral de lactose; ou por teste genético. Muitas doenças intestinais causam, secundariamente, deficiência de lactase reversível; por exemplo, gastroenterite viral, doença celíaca, giardíase e supercrescimento bacteriano.

Deficiência Congênita de Enteropeptidase (Enterocinase)

Enteropeptidase é uma protease da borda em escova que cliva tripsinogênio até tripsina, deflagrando a cascata de ativação das proteases pancreáticas no lúmen intestinal. A rara deficiência congênita de enteropeptidase resulta na incapacidade de ativar todas as proteases pancreáticas, levando à grave má absorção de proteínas. Esse distúrbio se manifesta na infância como diarreia, retardo do crescimento e edema hipoproteinêmico.

Abetalipoproteinemia

É preciso que ocorram formação e exocitose dos quilomícrons na membrana basolateral das células epiteliais do intestino para o transporte de lipídios até a circulação sistêmica. Uma das proteínas necessárias para montagem e secreção dos quilomícrons é a proteína microssômica de transferência de triglicerídeos que, em indivíduos com abetalipoproteinemia, sofreu mutação. Crianças com esse distúrbio exibem má absorção de gorduras e as consequências da deficiência de vitamina E (retinopatia e degeneração espinocerebelar). Testes bioquímicos mostram baixos níveis plasmáticos de apoproteína B, triglicerídeos e colesterol. Anormalidades nos lipídios de membrana resultam em acantose eritrocitária (células espinhosas). A biópsia intestinal é diagnóstica, caracterizando-se por ingurgitamento das células epiteliais com gotículas de lipídios. Calorias são fornecidas pelo tratamento com dieta pobre em gordura, contendo triglicerídeos de cadeia média. Em alguns casos, a má absorção de ácidos graxos de cadeia longa pode resultar em deficiência de ácidos graxos essenciais. Frequentemente,

haverá necessidade de doses altas de vitaminas lipossolúveis, especialmente vitamina E. Mutações no gene da apolipoproteína B (hipobetalipoproteinemia) e retenção intracelular de quilomícrons (doença de Anderson) causam uma síndrome clínica semelhante, embora menos grave.

Doença Celíaca

Definição e epidemiologia

A doença celíaca é uma condição inflamatória do intestino delgado precipitada pela ingestão de trigo, centeio, cevada em indivíduos com certas predisposições genéticas. Estudos de triagem para anticorpos antiendomísio (EMA) e anticorpos antitransglutaminase (anti-tTG), que estão associados à doença celíaca sugerem uma prevalência na população branca de cerca de 1%. São grupos de alto risco para doença celíaca os parentes de primeiro grau e os indivíduos com diabetes melito tipo 1, doença autoimune da tireoide, cirrose biliar primária, síndrome de Turner e síndrome de Down. Cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com síndrome do intestino irritável ou colite microscópica (linfocítica) têm doença celíaca.

Fisiopatologia

Fatores ambientais e genéticos são importantes no desenvolvimento da doença celíaca. A fração proteica solúvel em álcool do glúten do trigo, as gliadinas, e prolaminas similares no centeio e na cevada deflagram a inflamação intestinal em indivíduos suscetíveis. Aveia, um cereal que contém prolaminas ricas em glutamina, mas não em prolina, é raramente tóxica. As gliadinas e prolaminas similares, com alto conteúdo de prolina, são relativamente resistentes à digestão por proteases humanas. Um peptídeo com 33 aminoácidos, produto natural da digestão da α_2-gliadina, pode ser importante na patogênese da doença celíaca. Esse peptídeo resiste à digestão terminal pelas proteases da borda em escova intestinal e contém três epítopos antigênicos previamente identificados. O peptídeo também reage com transglutaminase tecidual e estimula clones de linfócitos T intestinais restringidos por (HLA)-DQ2 de indivíduos com doença celíaca.

Foi constatado que aproximadamente 15% dos parentes de primeiro grau de indivíduos afetados têm doença celíaca. A predisposição foi mapeada para a região HLA-D no cromossoma 6. Mais de 90% dos europeus do norte com a doença celíaca têm o heterodímero DQ2 codificados por alelos *DQA1*0501* e *DQB1*0201*, em comparação com 20 a 30% dos controles. Um grupo celíaco menor é portador de HLA-DQ8. Os mais fortes candidatos não alelos HLA identificados em estudos genômicos de associação são 4q27 e 3q28. A proteína DQ2 expressa nas células apresentadoras de antígenos tem sítios de ligação carregados positivamente; o tTG (o autoantígeno reconhecido pelo EMA) pode aumentar a inflamação intestinal pela deamidação de resíduos selecionados de glutamina na gliadina para ácido glutâmico carregado negativamente. Na forma deamidada, a maior parte dos peptídeos de gliadina apresentam uma afinidade de ligação mais alta por DQ2 e são estimulantes mais potentes de linfócitos T sensibilizados

por glúten. A atrofia das vilosidades pode ser causada pela inflamação deflagrada pela liberação de γ-interferon de células DQ2 ou DQ8 CD4T restritas na lâmina própria. Alternativamente, linfócitos intraepiteliais podem destruir diretamente células epiteliais intestinais sob a influência da IL-15 liberada dos enterócitos alterados.

Manifestações clínicas

Comumente, a doença celíaca se manifesta precocemente na vida do indivíduo, por volta dos 2 anos de idade, depois da introdução do trigo na alimentação; ou, mais tarde, na segunda até a quarta décadas de vida. Ela pode apresentar a primeira manifestação clínica após a cirurgia abdominal ou um episódio de diarreia infecciosa.

A amamentação e o tempo de introdução do trigo na dieta podem reduzir o risco ou atrasar o aparecimento da doença celíaca em crianças sob risco. Adultos com doença celíaca nos Estados Unidos muitas vezes apresentam anemia ou osteoporose, sem diarreia ou outros sintomas gastrointestinais. É provável que esses indivíduos tenham doença proximal, que compromete a absorção de ferro, folato e cálcio, mas com uma área de superfície adequada no restante do intestino para absorção dos demais nutrientes. Outras manifestações extraintestinais da doença celíaca são: *rash* (dermatite herpetiforme), distúrbios neurológicos (neuropatia periférica, ataxia, epilepsia), distúrbios psiquiátricos (depressão, paranoia) e distúrbios da reprodução (infertilidade, abortamento espontâneo), baixa estatura, hipoplasia de esmalte dentário, hepatite crônica ou cardiomiopatia.

Indivíduos com envolvimento significativo da mucosa apresentam diarreia aquosa, perda de peso ou retardo do crescimento e manifestações clínicas de deficiências de vitaminas e sais minerais. Deficiência de cobalamina (10% dos pacientes) é mais comum do que se pensava antes; habitualmente, esse problema é corrigido por dieta com exclusão de glúten. Indivíduos sintomáticos necessitam de suplementação de vitamina B_{12}. A diarreia é causada por muitos mecanismos, incluindo a diminuição da área de superfície para absorção de água e eletrólitos, efeito osmótico dos nutrientes não absorvidos no lúmen intestinal, aumento da área de superfície para secreção de cloreto (hiperplasia da cripta) e estimulação da secreção de líquido intestinal por mediadores inflamatórios e ácidos graxos não absorvidos. Alguns indivíduos se apresentam com deficiência na secreção das enzimas pancreáticas, causada pela liberação diminuída de colecistocinina da mucosa, ou pelo supercrescimento bacteriano que pode contribuir para a diarreia.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença celíaca é feito por meio de alterações características encontradas em espécime de biópsia do intestino delgado e que melhoram quando é instituída uma dieta sem glúten (Figs.142-6 e 142-7). O achatamento da mucosa pode ser observado como pregas duodenais, endoscopicamente serrilhadas ou reduzidas. Características encontradas na biópsia intestinal incluem vilosidades embotadas ou ausentes, hiperplasia de cripta, aumento dos linfócitos intraepiteliais e infiltração da lâmina própria por células plasmáticas e linfócitos. Em alguns indivíduos, o único achado

anormal na biópsia é o aumento dos linfócitos intraepiteliais. A mucosa hipoplásica indica irreversível (fase final) doença intestinal.

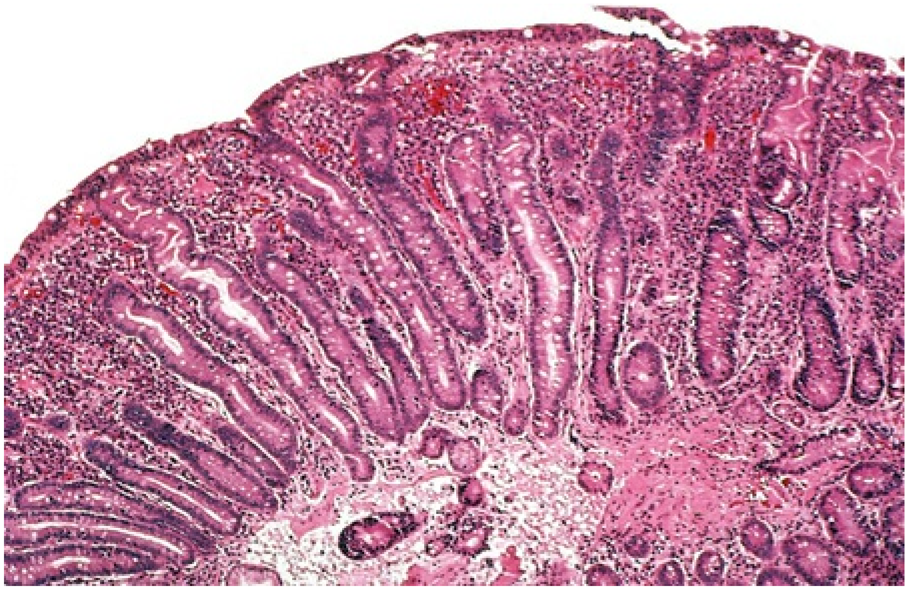

FIGURA 142-6 Biópsia intestinal demonstrando vilosidade intestinal atrofiada, criptas hiperplásicas e aumento de linfócitos intraepiteliais. (Cortesia de John Hart, MD.)

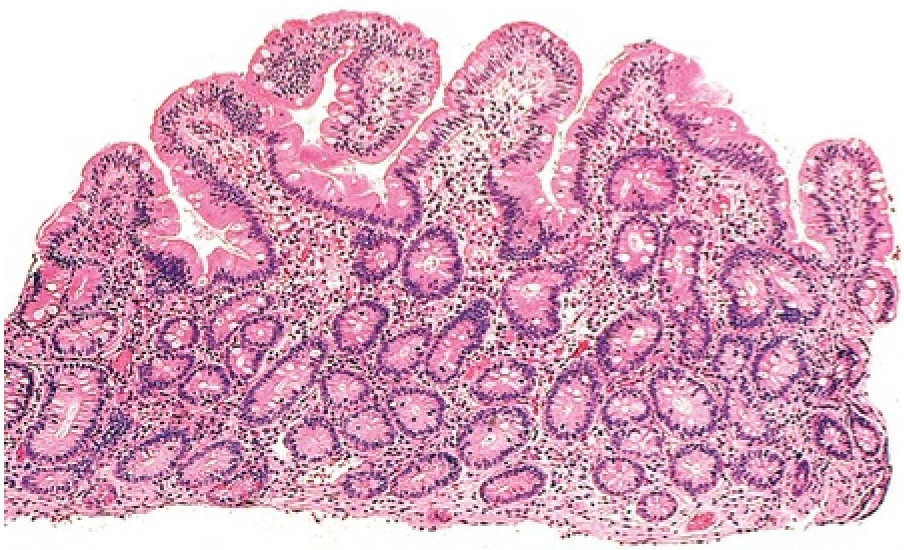

FIGURA 142-7 Regeneração das vilosidades após início de uma dieta sem glúten. (Cortesia de John Hart, MD.)

Os marcadores sorológicos para doença celíaca são úteis na confirmação do diagnóstico, no rastreamento de parentes de primeiro grau e no monitoramento da resposta a uma dieta sem glúten. A imunoglobulina EMA anticorpos IgA EMA, detectados por imunofluorescência indireta, são altamente sensíveis (90%) e específicos (90 a 100%) para doença celíaca ativa em testes laboratoriais qualificados. Um ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos contra tTG apresenta sensibilidade semelhante a do teste EMA, porém é menos específico. Um mais recente ensaio imunofluorométrico gliadina antideamidase (um peptídeo γ-gliadina sintético biotinilado com ácido glutâmico substituído por glutamina) IgA e IgG tem uma

sensibilidade e especificidade que se aproxima do EMA. O teste anti-tTG de anticorpos IgA, quando obtido com um nível de IgA do soro, é uma estratégia de baixo custo para triagem de grupos de alto risco; títulos muito elevados da IgA anti-tTG e EMA anticorpos são praticamente um diagnóstico de doença celíaca. Pacientes com doença leve podem ser negativos nos estudos de anticorpos. Os testes para anticorpos IgA anti-tTg, gliadina peptídeo e EMA são negativos em indivíduos com deficiência seletiva de IgA (presente em até 2,6% dos indivíduos com doença celíaca). Nestes pacientes, anticorpos IgG anti-tTG ou anticorpos gliadina peptídicos de IgG podem ser úteis no diagnóstico. Em casos duvidosos (sorologia negativa e biópsia duvidosa ou sorologia positiva e biópsia normal), a genotipagem de HLA é útil para excluir o diagnóstico de doença celíaca nos indivíduos que não apresentam o gene DQ2 ou DQ8.

Tratamento

O tratamento consiste em dieta sem glúten, que se prolongará pelo resto da vida do paciente. Os cereais de trigo, centeio e cevada devem ser excluídos da dieta. Arroz e milho são bem tolerados. Aveia (se não estiver contaminada com trigo) é tolerada pela maioria. O encaminhamento precoce a um grupo de apoio de doença celíaca ou mesmo informações pela internet costuma ser útil na manutenção da aderência à dieta. Por causa da deficiência secundária de lactase, deve-se recomendar uma dieta sem lactose até que os sintomas melhorem. A densitometria óssea deve ser realizada em todos os indivíduos com doença celíaca, porque até 70% têm osteopenia ou osteoporose. Os pacientes com diarreia e perda de peso devem ser rastreados para deficiências de vitaminas e minerais. As deficiências documentadas de vitaminas e minerais devem ser repostas (Tabela 142-4), e mulheres em idade fértil devem tomar suplementos de ácido fólico. A massa óssea muitas vezes melhora em uma dieta livre de glúten sozinho. Os pacientes com vitamina D ou deficiência de cálcio devem receber suplementos (Capítulo 225) com a dose monitorada por 25-OH níveis de vitamina D e um teste de urina de 24 horas para o cálcio.

Prognóstico

Entre os pacientes com doença celíaca tratados com dieta sem glúten, há melhora dos sintomas em 90%, dentro de 2 semanas. A causa mais comum de resposta inadequada à dieta é a continuidade da ingestão de glúten. Outras possibilidades incluem uma infecção intestinal associada (ver adiante), um diagnóstico alternativo (p. ex., agamaglobulinemia [diagnosticada por hipogamaglobulinemia e falta de células plasmáticas na biópsia do intestino delgado] enterite autoimune [diagnosticada por um anticorpo positivo antienterócito e apoptose de cripta ou diminuição de células caliciformes na biópsia do intestino delgado]), supercrescimento bacteriano, insuficiência pancreática, colite microscópica, ou outras alergias alimentares (leite de vaca, proteína de soja).

Em uma pequena porcentagem de pacientes, os sintomas e a enteropatia persistem apesar de uma dieta livre de glúten estrita. Em tais pacientes, é indicado repetir a biópsia

intestinal. Alguns pacientes poderão apresentar deposição de colágeno abaixo da superfície do epitélio (espru colagenoso). Outros terão jejunite ulcerativa ou uma população monoclonal de linfócitos T intraepiteliais com fenótipo aberrante ou rearranjos de genes do receptor gama, que são preditivos de enteropatia associada à linfoma de células T (Capítulo 191) que prenuncia um mau prognóstico. A videocápsula endoscópica e enteroscopia assistida por balão pode ser útil para estabelecer esses diagnósticos. Os doentes com espru colagenoso, enterite autoimune ou espru refratário com uma população policlonal de linfócitos T intraepiteliais frequentemente respondem à terapia com prednisona (20 a 40 mg via oral diariamente) ou budesonida (3 mg por via oral, 3 vezes por dia).

Indivíduos com doença celíaca têm maior risco de linfoma de células B (Capítulo 191), carcinomas do trato gastrointestinal (esôfago, intestino delgado e adenocarcinoma do cólon) e aumento da mortalidade. Uma dieta rigorosa sem glúten para toda a vida pode diminuir esses riscos. É raro o linfoma de células T-intestinal e deve-se suspeitar de linfoma em indivíduos com dor abdominal, recorrência dos sintomas após a resposta inicial a uma dieta livre de glúten ou doença celíaca refratária.

Espru tropical

Espru tropical é uma doença inflamatória do intestino delgado associada ao supercrescimento de bactérias predominantemente coliformes. Ocorre em residentes ou viajantes para os trópicos, em particular Índia e sudeste da Ásia. Classicamente, os indivíduos afetados se apresentam com diarreia e anemia megaloblástica secundária à deficiência de vitamina B_{12} e folato, mas alguns exibem apenas anemia. É característico a biópsia intestinal revelar atrofia vilositária não uniforme e subtotal no intestino delgado proximal e distal, podendo ser resultante do efeito de toxinas bacterianas na estrutura intestinal ou de efeitos secundários da deficiência de vitamina B_{12} no intestino (intestino megaloblástico). O diagnóstico baseia-se no histórico clínico, documentação de deficiência de vitamina B_{12} ou folato, além de presença de um anatomopatológico anormal na biópsia de intestino delgado. Os pacientes são tratados por um curso prolongado de antibióticos de amplo espectro, folato oral e injeções de vitamina B_{12}, até que os sintomas tenham desaparecido. Recidivas ocorrem principalmente em indivíduos naturais dos trópicos.

Infecção

Giardia lamblia

Infecção por *Giardia lamblia* (Capítulo 359), a infecção por protozoário mais comum nos Estados Unidos, pode causar má absorção em indivíduos infectados com muitos trofozoítos, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos ou com deficiência de IgA. Má absorção ocorre quando muitos organismos recobrem o epitélio e provocam inflamação da mucosa, que resulta em achatamento das vilosidades e redução da área de superfície absortiva. Um exame de fezes para detectar presença de ovos e parasitas neste

estágio da infecção é frequentemente negativo devido à fixação dos organismos no intestino delgado proximal. O diagnóstico pode ser estabelecido por um teste ELISA de captura de antígeno fecal, mas pode haver necessidade de biópsias e de um aspirado duodenal.

Vírus da imunodeficiência humana

Diarreia, má absorção e síndrome consumptiva são comuns em indivíduos com AIDS, mas são vistas menos frequentemente com a melhora da terapia antirretroviral (Capítulo 397). Em pacientes que estão recebendo terapia antirretroviral altamente ativa, é mais provável que a diarreia se deva a inibidores da protease, em vez de infecção entérica.

Comumente, a má absorção se deve à infecção por criptosporídios, organismos do complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Isospora belli* ou microsporídios. Pode-se identificar algum organismo pelo exame de fezes ou biópsia intestinal em cerca de 50% das vezes. Enteropatia associada ao HIV (denominação empregada quando não há identificação de algum organismo) também pode causar má absorção. Os mecanismos de má absorção e diarreia são atrofia das vilosidades, aumento da permeabilidade intestinal, trânsito rápido no intestino delgado (em pacientes com infecção por protozoário) e dano ultraestrutural de enterócitos (na enteropatia da AIDS). Em indivíduos com AIDS e diarreia, frequentemente os resultados da gordura fecal e dos estudos de absorção de D-xilose são anormais. A albumina de soro, a vitamina B_{12} e os níveis de zinco são geralmente baixos. A deficiência de vitamina B_{12} se deve principalmente à doença ileal, mas um baixo fator intrínseco e queda da transcobalamina II podem ser fatores contributivos. O tratamento da má absorção deve concentrar-se na restauração do sistema imune pelo tratamento da infecção subjacente por HIV com agentes antivirais. Se possível, o organismo agressor deve ser tratado com antibióticos. Se o organismo não puder ser erradicado, o resultado é diarreia e má absorção crônicas; nesses casos, o tratamento consistirá em agentes inibidores da motilidade e dieta sem lactose e com baixo teor de gordura. Pode-se tentar uma terapia de reposição das enzimas pancreáticas em pacientes com infecção por HIV, em tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART) ou com análogos de nucleosídeos, e que demonstram má absorção de gordura de origem obscura. Se houver necessidade de suplementação calórica, serão mais bem tolerados os suplementos orais líquidos pré- digeridos e ricos em triglicerídeos de cadeia média (semielementares). Devem ser verificadas e tratadas deficiências de vitaminas e minerais.

Doença de whipple

A doença de Whipple (Caps. 144 e 283), uma causa rara de má absorção, manifesta-se por queixas gastrointestinais associadas a sintomas sistêmicos, como febre, dores articulares, ou manifestações neurológicas. Cerca de um terço dos pacientes tem envolvimento cardíaco, mais comumente uma endocardite com cultura negativa. Às vezes, indivíduos se apresentam com doença ocular ou neurológica sem sintomas gastrointestinais.

Homens são afetados mais comumente que mulheres, em particular os da raça branca. O micro-organismo responsável pela doença de Whipple é *Tropheryma whippelii,* um actinomiceto gram-positivo. Pouco se conhece sobre a epidemiologia e patogênese da doença de Whipple. A prevalência da doença é mais alta em fazendeiros, em comparação com outros trabalhadores, o que sugere que o micro-organismo viva no solo. Usando a reação em cadeia de polimerase, o *T. whippelii* já foi detectado nos esgotos e em amostras obtidas por biópsia do duodeno e no suco gástrico, saliva e fezes de indivíduos sem doença clínica. Não se sabe se essa última situação mencionada representa um estado de carreador ou a presença de micro-organismos não patogênicos. Defeitos imunológicos e associação ao gene HLA-B27 podem ser fatores na doença. Biópsias do intestino delgado revelam achatamento das vilosidades e infiltração da lâmina própria com grandes macrófagos, que se coram positivamente com o método do ácido periódico de Schiff e estão repletos de micro-organismos. É importante diferenciar esses macrófagos dos macrófagos infectados por bactérias do complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, que se coram positivamente por métodos de coloração ácido-resistente e são detectados em pacientes com AIDS. O tratamento é feito com um curso prolongado de antibióticos de amplo espectro (p. ex., 10 a 14 dias de penicilina G 1,2 milhão U diário e estreptomicina 1 g diária, ceftriaxona 2 g por via intravenosa diariamente ou meropenem, 1 g por via intravenosa, 3 vezes ao dia, e em seguida 160 mg de trimetoprima e 800 mg de sulfametoxazol por via oral 2 vezes ao dia durante 1 ano). Podem ocorrer recidivas, mas o tratamento inicial com a ceftriaxona ou meropenem parece estar associado a uma baixa taxa de recidiva.

Doença do enxerto *versus* hospedeiro

A diarreia ocorre frequentemente após transplante alogênico de medula óssea ou de células-tronco (Capítulo 181). Imediatamente após o transplante, a diarreia é causada pelos efeitos tóxicos da terapia citorredutora no epitélio intestinal. Após 20 a 100 dias do transplante, a diarreia costuma ser decorrente da doença enxerto-vs.-hospedeiro (GVHD) ou infecção. Pacientes com GVHD se apresentam clinicamente com erupção cutânea, colestase hepática, mucosite bucal, anorexia, náusea, vômito, cólicas abdominais e diarreia. O diagnóstico de GVHD no trato gastrointestinal pode ser estabelecido por biópsia do estômago, intestino delgado ou cólon. Em casos leves, a mucosa tem aspecto endoscópico normal; mas, nas biópsias, pode-se detectar apoptose de células das criptas ou das glândulas gástricas. Em casos graves, o desnudamento do epitélio intestinal resulta em diarreia e má absorção, e frequentemente há necessidade de suporte nutricional parenteral. Octreotide (50 a 250 μg por via subcutânea, 3 vezes ao dia) pode ajudar no controle da diarreia volumosa. Pacientes com GVHD são tratados com esteroides e globulina antitimocitária, em combinação com o suporte nutricional parenteral, até que a função intestinal retorne.

Síndrome do intestino curto

A má absorção causada pela ressecção de intestino delgado ou por *bypass* cirúrgico é

chamada de síndrome do intestino curto. Nos Estados Unidos, as causas mais comuns são a ressecção maciça devido a aderências, volvo, isquemia (mesentérica ou após a cirurgia intra-abdominal) e cirurgia de *bypass* gástrico. A síndrome do intestino curto, devido à doença de Crohn e enterite de radiação agora é menos comum por causa da melhoria das terapias e radiação. A gravidade da má absorção depende do local e extensão da ressecção; capacidade para a hiperplasia, o alongamento e dilatação; e a função do intestino residual. Os mecanismos de má absorção após ressecção de intestino delgado são: diminuição da área da superfície absortiva, diminuição da concentração luminal de sais biliares, trânsito rápido e supercrescimento bacteriano. Comumente, uma ressecção jejunal limitada é mais bem tolerada, porque a absorção de sais biliares e vitamina B_{12} permanece normal. A ressecção ileal é tolerada menos satisfatoriamente por causa das consequências da perda de sais biliares e da limitada capacidade de hiperplasia adaptativa do jejuno.

Nos casos em que restaram menos de 100 cm de jejuno, o cólon assume um papel importante na recuperação calórica e na reabsorção de líquidos. Carboidratos mal absorvidos são digeridos por bactérias colônicas até ácidos graxos de cadeia curta, que são absorvidos no cólon.

Tratamento Rx

Pode-se evitar a nutrição parenteral com uma dieta rica em carboidratos complexos, com as soluções de reidratação oral e um agente inibidor da motilidade. Em comparação, indivíduos com menos de 100 cm de jejuno e sem o cólon têm altos débitos pela jejunostomia e frequentemente necessitam de líquidos intravenosos ou nutrição parenteral para sobreviverem. Estes indivíduos perdem sódio, cloreto, bicarbonato, magnésio, zinco e água pelo efluente da ostomia. As modificações nutricionais devem incluir uma dieta rica em sal e em nutrientes, administrada em pequenas porções. Uma solução de reidratação oral com uma concentração maior de sódio de 90 mmol/L é absorvido melhor. São necessárias doses de vitamina A oral e doses minerais mais elevadas do que as habituais doses diárias recomendadas nos EUA (Tabela 142-5). A vitamina B_{12} deve ser administrada por via parenteral (500 a 1.000 μg por via subcutânea a cada mês). Frequentemente, é difícil repor as deficiências de magnésio com soluções orais deste mineral, devido a seu efeito osmótico no lúmen intestinal. Uma preparação líquida de magnésio adicionada a uma solução de reidratação oral e ingerida aos poucos ao longo do dia pode minimizar as perdas de magnésio. Frequentemente, é preciso usar agentes inibidores da motilidade potentes, como a tintura de ópio (0,5 a 1 mL por via oral, 4 vezes por dia), para retardar o trânsito e maximizar o tempo de contato para a absorção de nutrientes. Saídas de alto volume de jejunostomia pode ser reduzida através da inibição de secreções endógenas com um inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, 40 mg por via oral, de 1 a 2 vezes por dia, ou lansoprazol, 30 mg por via oral 1 a 2 vezes por dia) e, em casos graves, octreotide (100-250 μg por via subcutânea 3 vezes por dia, se eficaz, converter para uma dose de ação prolongada mensal equivalente). O ganho terapêutico

obtido com o octreotide pode ser ofuscado por seu potencial de inibição da adaptação intestinal e pelo comprometimento da secreção das enzimas pancreáticas, com doses superiores a 300 μg/dia.

Tabela 142-5

Doses de vitaminas e minerais utilizadas no tratamento de má absorção

VITAMINA	Dose Oral	Dose Parenteral
Vitamina A*	A hidrossolúvel, 25.000 U/dia†	
Vitamina E	E hidrossolúvel, 400-800 U/dia†	
Vitamina D‡	25.000-50.000 U/dia	
Vitamina K	5 mg/dia	
Ácido fólico	1 mg/dia	
Cálcio§	1.500-2.000 mg de cálcio elementar/dia	
	Citrato de cálcio, 500 mg cálcio/comprimido†	
	Carbonato de cálcio, 500 mg cálcio/comprimido†	
Magnésio	Gluconato de magnésio líquido†	2 mL de uma solução a 50% (8 mEq) IM em ambas as nádegas
	1-3 colheres de sopa (12-36 mEq de magnésio) em1-2 L de SRO ou bebida isotônica ingerida em pequenas doses ao longo do dia	
	Cloreto de magnésio hexa-hidratado† 100-600 mg de magnésio elementar/dia	
Zinco	Gluconato de zinco†	
	20-50 mg de zinco elementar/dia‖	
Ferro	150-300 mg de ferro elementar/dia	Sacarose férrica¶
	Complexo polissacarídico de ferro†	Complexo de gluconato de sódio férrico¶
	Sulfato ou gluconato de ferro	Dextran férrico (como calculado para anemia (IV ou IM¶; Capítulo 162)
Vitaminas do complexo B	1 comprimido do complexo por dia	
Vitamina B_{12}	2 mg/dia	1 mg IM ou SC/mês**

SRO = solução de reidratação oral.

*Monitorar o nível sérico de vitamina A para evitar toxicidade, especialmente em pacientes com hipertrigliceridemia.

†Forma mais bem absorvida ou com menor número de efeitos colaterais.

‡Monitorar cálcio sérico e níveis de 25-OH vitamina D para evitar toxicidade.

§Monitorar cálcio na urina de 24 h para avaliar a adequação da dose.

‖Se a eliminação intestinal for alta, deve ser administrado zinco adicional. Monitorar para deficiência de cobre com altas doses.

¶Terapia parenteral deve ser oferecida em um ambiente ambulatorial supervisionado devido ao risco de reações fatais. Risco reduzido de reações fatais quando comparado ao dextran férrico.

**Para deficiência de vitamina B_{12}, 1 mg IM ou SC duas vezes na semana por 4 semanas, e, então, uma vez ao mês.

Nos casos mais graves, o paciente deve receber suplemento calórico via alimentação noturna por sonda, ou via nutrição parenteral. O tratamento com hormônio de crescimento (0,1 mg/kg/dia por via subcutânea) com ou sem glutamina (30 g, uma vez

por dia por via oral) durante 4 semanas pode reduzir a nutrição parenteral exigida em pacientes que tiveram grandes ressecções intestinais.[7] Teduglutide (0,05 mg/kg/dia por via subcutânea), um análogo do peptídeo-2 que estimula a hiperplasia adaptativa no intestino remanescente após a ressecção, reduz a necessidade introdução de nutrição parenteral.[8]

Prognóstico

Complicações a longo prazo incluem doença óssea, cálculos renais (cálculos de oxalato se o cólon estiver presente; cálculos de urato no paciente com jejunostomia), cálculos biliares, supercrescimento bacteriano, deficiências de vitaminas lipossolúveis, deficiência de ácidos graxos essenciais e D-acidose lática. Deve-se considerar o transplante de intestino delgado em indivíduos que necessitam de nutrição parenteral para sobreviver e que, subsequentemente, desenvolvam doença hepática ou problemas de acesso venoso.

Condições que Comprometem o Transporte de Nutrientes até a Circulação Sistêmica

Lipídios insolúveis (presentes nos quilomícrons) sofrem exocitose através da membrana basolateral das células epiteliais, indo para os linfáticos intestinais. Dos linfáticos, os lipídios insolúveis entram nos linfáticos mesentéricos e na circulação geral por meio do ducto torácico. Monômeros de açúcar, aminoácidos e ácidos graxos de cadeia média são transportados pela membrana basolateral das células epiteliais do intestino até capilares e, em seguida, à circulação portal. Monômeros do açúcar são transportados através da membrana basolateral pelo transportador facilitador isoforma de glicose (GLUT2), já os aminoácidos, por carreadores facilitadores de aminoácidos (Fig. 142-1A).

Comprometimento da drenagem linfática

Doenças que causam obstrução linfática intestinal, como por exemplo, linfangiectasia congênita primária (união defeituosa de linfáticos intestinais), e doenças que resultam em linfangiectasia secundária (linfoma, tuberculose, sarcoma de Kaposi, fibrose retroperitoneal, pericardite constritiva, insuficiência cardíaca grave) ocasionam má absorção de gordura. O aumento da pressão nos linfáticos intestinais leva ao vazamento e, em alguns casos, à ruptura de linfa para o lúmen intestinal, com perda de lipídios, gamaglobulinas, albumina e linfócitos. O diagnóstico de linfangiectasia pode ser feito por biópsia intestinal, mas a causa específica pode ser mais difícil de identificar. Indivíduos com linfangiectasia absorvem deficientemente gorduras e vitaminas lipossolúveis e sofrem perda de proteína para o lúmen intestinal. A apresentação mais comum é o edema hipoproteinêmico. O manejo nutricional deve consistir em dieta pobre em gordura e suplementação com triglicerídeos de cadeia média, que são diretamente absorvidos para a circulação portal. Se surgirem deficiências, o paciente deverá receber vitaminas lipossolúveis.

Diarreia Aquosa

A diarreia aquosa pode ocorrer em razão do mecanismo secretor, osmótico, inflamatório ou muitas vezes combinado (Fig. 142-8).

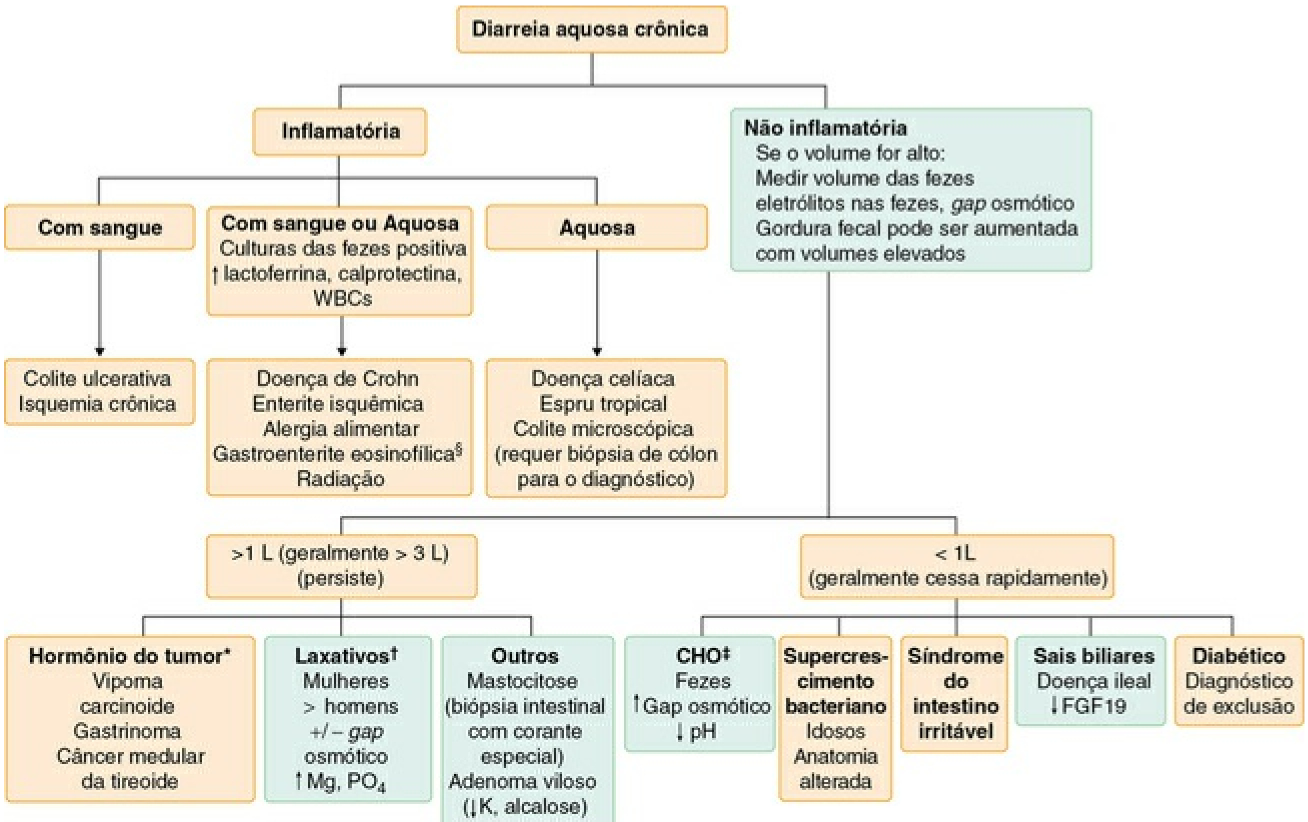

FIGURA 142-8 Abordagem da avaliação de diarreias aquosas.
Muitas diarreias têm mais do que um mecanismo (isto é, osmóticas, secretoras, inflamatórias). Outras causas incluem medicamentos, pós-cirurgias (vagotomia, Nissen, colecistectomia), hipertireoidismo e álcool. *VIPoma: >3 L produção diária "cólera pancreática", elevado nível de VIP. Carcinoide 5-hidroxiindol: elevada quantidade de ácido acético, OctreoScan positivo. Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison): elevado nível de gastrina, teste de estimulação de secretina positivo, diarreia decorrente de alto volume de secreção de ácido. Câncer medular da tireoide: níveis elevados de calcitonina. †Pode revelar volume alto ou baixo dependendo da dose ingerida, respondendo rapidamente. ‡Má absorção de carboidratos (CHO) pode ser decorrente de deficiência de lactase, frutose dietética, sorbitol em balas dietéticas ou medicamentos líquidos. §Toda a espessura da biópsia pode ser necessária para o diagnóstico. BO = crescimento bacteriano excessivo; FGF = fator de crescimento de fibroblastos; SII = síndrome do intestino irritável; GBS = células brancas do sangue.

Ingestão de Solutos não Absorvíveis ou Mal Absorvíveis

Diarreias associadas a fosfato/sulfatos de magnésio e sódio

Magnésio, fosfato e sulfato são minerais mal absorvidos. Os indivíduos que ingerem quantidades significativas de magnésio com base em antiácidos, seja por suplementos de alta potência multimineral e multivitaminas, ou aqueles que insidiosamente ingerem laxantes contendo magnésio, seja por laxantes aniônicos não absorvíveis, tais como Na_2PO_4 (fosfato neutro) ou Na_2SO_4 (sal de Glauber ou Carlsbad) podem desenvolver

diarreia aquosa osmoticamente induzida e esta ser com alto volume.

Diarreia associada a Sorbitol e Frutose

Alimentos dietéticos, goma de mascar, doces e elixires de medicação adoçados com sorbitol, que é um hidrato de carbono não absorvível, podem causar diarreia. O consumo excessivo de peras, ameixas secas, pêssegos e suco de maçã, que também contêm sorbitol e frutose, um açúcar que é mal absorvido, pode resultar em diarreia. A maioria dos refrigerantes são agora adoçados com frutose contendo xarope de milho e ser uma causa da diarreia quando ingeridos em concentrações elevadas.

Má Absorção de Glicose-Galactose e Deficiências de Dissacaridase

A deficiência de lactase primário e secundário é a causa mais comum de deficiência de dissacaridase (ver Má Absorção). Deficiência de lactase congênita causa diarreia no nascimento com a primeira amamentação. A deficiência de sacarose isomaltose congênita é apresentada na infância, quando o açúcar de mesa é introduzido na dieta. A má absorção de glicose-galactose se deve a mutações no gene *SGLT1* e causa diarreia no momento do nascimento. O mecanismo da diarreia nestas doenças é osmótico. As fezes são ácidas devido à conversão de açúcares não absorvidos para ácidos graxos de cadeia curta no cólon. O tratamento é a substituição de frutose para outros açúcares na dieta. Os pacientes que desenvolvem gases, flatulência ou diarreia após a ingestão de cogumelos podem ter uma deficiência na trealose dissacaridase.

Trânsito Intestinal Rápido

Uma pequena quantidade de hidratos de carbono na dieta é absorvida pelo intestino delgado normal. Dietas ricas em carboidratos e pobres em gordura podem permitir esvaziamento gástrico rápido, bem como motilidade rápida no intestino delgado, levando à má absorção de carboidratos e diarreia osmótica. Tempo de rápida transição também ocorre em tireotoxicose (Capítulo 233). Por causa da produção de H_2 e CO_2 de gás por bactérias do cólon, o gás abdominal e cólicas podem ser os sintomas predominantes.

Má absorção de ácidos biliares

A má absorção ileal de sais biliares resulta na estimulação da secreção de fluidos do cólon e consequentemente uma diarreia aquosa. Há três tipos de má absorção de ácidos biliares que induzem à diarreia. A diarreia tipo 1 decorre quando há doença grave (p. ex., doença de Crohn), ressecção ou desvio do íleo distal, permitindo que os sais diidroxibiliares escapem à absorção (ver anteriormente). A tipo 2 pode ser raramente congênita, em razão de um defeito no transportador apical de sódio do ácido biliar, ou pode ser idiopática mais comumente. O tipo idiopática tem sido associada a níveis diminuídos de FGF19, um fator de crescimento de fibroblastos intestinal que normalmente faz regulação negativa na síntese do sal biliar no fígado. O resultado é o aumento da produção de sais biliares que supera a reabsorção no íleo. A tipo 3 é causada por várias condições, incluindo colecistectomia prévia, doença celíaca, insuficiência

pancreática, colite microscópica, supercrescimento bacteriano, cirurgia gástrica ou vagotomia. Mecanismos postulados incluem uma bile com problema de armazenamento de sal, aumento na produção, diminuição na reabsorção ou saturação da absorção.

Tratamento

A diarreia provocada por tipos 1 e 2 algumas vezes responde à colestiramina, 2 a 4 g administrada por via oral de 2 a 4 vezes ao dia, ou o mais potente e mais bem tolerado sal biliar ligante, colesevelam, 625 mg comprimido por via oral de 2 a 6 vezes por dia. A deficiência de vitamina lipossolúvel é um risco potencial com o uso crônico de ligantes de sais biliares.

Embora muitos pacientes com tipo 3 respondam à colestiramina, alguns não o fazem. Nestes pacientes que não respondem à colestiramina, medicamentos modificadores da motilidade como opiáceos (p. ex., loperamida 2 a 4 mg por via oral 2 a 4 vezes ao dia) e anticolinérgicos (p. ex., sulfato de hiosciamina 0,125 a 0,250 mg por via oral 2 a 4 vezes ao dia) podem ser benéficos.

Diarreia Aquosa Funcional (Síndrome do Cólon Irritável)

Ver Capítulo 139.

Diarreias secretórias verdadeiras

Doenças endócrinas que podem causar diarreias secretoras (Fig. 142-8) incluem tumores carcinoides (Capítulo 240), gastrinomas (Capítulo 201), VIPomas de pâncreas (Capítulo 201) e carcinoma medular da tireoide (Capítulo 254). A diarreia também é vista em 60 a 80% dos pacientes com mastocitose sistêmica (Capítulo 263). A diarreia provocada por gastrinoma é distinta na medida em que é causada por elevados volumes de secreção de ácido clorídrico, que sobrecarregam a capacidade reabsortiva do cólon, provoca má digestão de gordura devido à inativação pelo pH da lipase pancreática e precipitação de sais biliares.

Adenomas Vilosos

Grandes (4 a 18 cm) adenomas vilosos (Capítulo 199), particularmente no reto ou ocasionalmente no cólon sigmoide, podem causar diarreia secretora de 500 a 3.000 mL/24 horas caracterizada por hipocalemia, fezes com excesso de cloreto e alcalose metabólica. O aumento do número de células caliciformes e aumento da prostaglandina E_2 são responsáveis pela diarreia. O excesso de cloreto nas fezes e alcalose metabólica são também encontrados em cloridrorreia congênita, que é causada por um defeito no Cl intestinal$^-$/HCO_3^- transportador. A alcalose metabólica distingue estas duas diarreias da maioria das outras diarreias que causam acidose metabólica. Um adenoma viloso é geralmente diagnosticado por colonoscopia. A prostaglandina antagonista indometacina

(25 a 100 mg por via oral diariamente) reduz a diarreia em alguns pacientes, e a ressecção é curativa.

Diarreia relacionada a Diabetes Melito

A constipação é mais comum do que diarreia em pacientes com diabetes. Alto volume, diarreia aquosa, muitas vezes com incontinência noturna, ocorre em 20% nos diabéticos tipo 1 mal controlados. É comum que esses pacientes apresentem neuropatia, nefropatia e retinopatia concomitantes. A diarreia pode ser decorrente de várias causas, incluindo a doença celíaca, incontinência anal, supercrescimento bacteriano relacionado com gastroparesia, medicamentos (metformina, acarbose) e neuropatia autonômica. Se nenhuma causa específica for encontrada, a clonidina (dose inicial 0,1 mg por via oral 2 vezes por dia e titulada lentamente a uma dose máxima de 0,5 a 0,6 mg por via oral 2 vezes por dia) pode ser útil. Os pacientes com neuropatia frequentemente demonstram comprometimento da função esfincteriana anal e loperamida (4 mg por via oral 4 vezes ao dia) pode melhorar a incontinência.

Diarreia Alcoólica

A diarreia relacionada com a ingestão de álcool (Capítulo 32) pode ser devido a trânsito intestinal rápido, diminuição da bile e secreção pancreática, deficiências nutricionais, tais como folato ou vitamina B_{12} ou relacionadas com a neuropatia entérica ligada ao álcool. A diarreia pode ser aguda associada à situação de ingesta etílica excessiva, ou pode ser crônica e aquosa e persistir por dias ou semanas. A diarreia lentamente se resolve com abstinência de álcool, alimentação adequada e a reposição de carências vitamínicas.

Diarreia Factícia (Autoinduzida)

Aproximadamente 30% dos pacientes encaminhados a clínicas têm diarreia crônica devido ao abuso de laxantes. A diarreia costuma ser intensa e aquosa, muitas vezes com sintomas noturnos. Alguns pacientes podem ter dor abdominal, perda de peso, náuseas, vômitos, miopatia hipocalêmica e acidose. O volume de fezes pode variar de 300-3.000 mL em um dia dependendo da dose de laxante ingerida. Nos Estados Unidos, o bisacodil é a causa mais comum. Outros culpados incluem antraquinona (sena, cáscara, aloe, ruibarbo) ou laxantes osmóticos (fosfato neutro, sais de Epsom e citrato de magnésio). Alguns pacientes abusam de outros agentes que causam diarreia, tais como os diuréticos furosemida e ácido etacrínico.

Mais de 90% dos que abusam de laxantes são as mulheres que têm subjacentes os transtornos alimentares, como a anorexia nervosa ou bulimia (Capítulo 226) ou as mulheres de meia-idade que têm históricos clínicos complicados e que muitas vezes trabalham em área de saúde. Em pacientes com diarreia inexplicada, devem ser realizados um *screening* de laxantes nas fezes e urina (ver adiante) para excluir essa síndrome antes de uma ampla avaliação médica ser realizada para outras causas de

diarreia crônica.

Diarreia Secretora Crônica Idiopática

Em um pequeno subgrupo de pacientes com diarreia secretora, nenhuma causa é encontrada, apesar de uma extensa avaliação. Estes casos são rotulados como diarreia secretora crônica idiopática. Na maioria dos pacientes, a diarreia se resolve dentro de 6 a 24 meses, o que sugere uma possível diarreia pós-infecciosa ou de Brainerd. Caso não seja estabelecido um diagnóstico depois de uma bateria completa de testes e da pesquisa para abuso insidioso de laxantes, justifica-se um teste terapêutico com medicamentos quelantes de sais biliares (p. ex., colestiramina, 4 g por via oral antes das refeições 3 vezes ao dia, ou o colesevelam mais potente, 625 mg em comprimido de 2 a 6 vezes por dia) ou opiáceos (p. ex., loperamida, 2 mg por via oral 4 vezes por dia, dose máxima 16 mg por dia).

Diarreias inflamatórias

A diarreia devido à inflamação é caracterizada por fezes aquosas ou com sangue, leucócitos fecais e perda de proteínas nas fezes (Fig. 142-8).

Doença Intestinal Inflamatória

Ver Capítulo 143.

Gastroenterite Eosinofílica

Gastroenterite eosinofílica é uma condição cada vez mais conhecida, apresentando etiologia não definida, caracterizada por infiltração de eosinófilos na mucosa, músculo ou camadas da serosa do trato gastrointestinal. Aproximadamente 50% dos pacientes têm históricos atópicos. Deve-se excluir a possibilidade de infestação por nematódeos (Capítulo 365) antes de estabelecer esse diagnóstico. Diarreia ocorre em 30 a 60% dos pacientes com doença de mucosa. Pacientes com envolvimento da camada muscular, muitas vezes apresentam dor abdominal, náuseas, vômitos e indicativo de estase gástrica ou obstrução intestinal. Há eosinofilia periférica na maioria dos pacientes. A doença pode envolver o trato gastrointestinal inteiro, desde o esôfago até o ânus, ou pode limitar-se a um segmento. Com o envolvimento difuso, os pacientes podem ter esteatorreia, enteropatia que provoca perda de proteína e de sangue.

Colite Colagenosa e Linfocítica

Estas duas condições, coletivamente conhecidas como colite microscópica, podem ou não ser a mesma doença ou variantes da mesma doença. Colite linfocítica é igualmente prevalente em homens e mulheres, enquanto colite colagenosa ocorre 10 vezes com mais frequência em mulheres de meia-idade ou idosas. Estas condições podem estar

associadas à doença autoimune ou ao uso de AINEs. Há maior prevalência (15%) de colite microscópica em pacientes com doença celíaca. Essas doenças podem ser categorizadas tanto como diarreias inflamatórias quanto secretórias. Uma relação epidemiológica com medicações como AINEs, bloqueadores do receptor H_2, inibidores da bomba de próton, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e outros tem sido relatada, além de um aumento dos níveis luminais de prostaglandinas pode causar a diarreia. Já propuseram que infecções entéricas, hipersensibilidade alimentar ou bile intraluminal sejam fatores que desencadeiam a liberação de prostaglandinas dos linfócitos. A doença desaparece com o desvio do trânsito fecal. Agentes antidiarreicos como a loperamida (2 mg por via oral 4 vezes ao dia) são os pilares da terapia. Podem ser úteis budesonida (9 mg via oral uma vez ao dia),[9,10] subsalicilato de bismuto (oito comprimidos mastigáveis de 262 mg por via oral 1 vez ao dia), e 5-aminosalicilatos (p. ex., mesalazina, 400-800 mg por via oral, 3 vezes por dia) podem ser úteis. Os pacientes com doença refratária podem necessitar de corticosteroides de ação sistêmica (p. ex., prednisona 40 mg por via oral 1 vez ao dia).

Alergia alimentar

As alergias alimentares ou sensibilidades, especialmente ao leite de vaca e proteína de soja, são uma causa bem estabelecida de enterocolite em crianças, com uma frequência estimada de 5%. Os sintomas de cólicas abdominais, diarreia, vômitos, às vezes ocorrem logo após a ingestão do alérgeno (Capítulo 261). O papel da alergia alimentar, que causa diarreia em adultos, é menos claro devido à falta de um teste de diagnóstico confiável. Teste de alergia correlaciona mal com alergia intestinal. Os alérgenos alimentares mais comuns são leite, soja, ovos, frutos do mar, nozes e trigo. Dietas de eliminação sequenciais podem ser diagnósticas e terapêuticas.

Enteropatia Resultando Perda de Proteína

Grave perda de proteína através do trato gastrointestinal pode ser causada por doenças da mucosa, tais como obstrução linfática, linfangiectasia, infecção bacteriana ou parasitária, gastrites (Capítulo 141), câncer gástrico, colite colagenosa, doença inflamatória do intestino (Capítulo 143), doença celíaca, sarcoidose (Capítulo 95), linfoma (Capítulo 191), tuberculose (Capítulo 332), doença de Ménétrier (Capítulo 198), gastroenterite eosinofílica e alergias alimentares. Uma variedade de doenças extraintestinais, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), insuficiência cardíaca (Capítulo 58), pericardite constritiva (Capítulo 77), também pode ser causadora. Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) pode apresentar-se com enteropatia perdedora de proteínas como a única manifestação da doença. O tratamento se concentra sobre a doença subjacente.

Enterite por Radiação

Pacientes recebendo radiação pélvica para malignidades do trato urogenital na mulher,

ou da próstata no homem, podem vir a desenvolver enterocolite crônica por radiação 6 a 12 meses após a administração de doses totais de radiação superiores a 40 a 60 Gy (Caps. 19 e 144). Entretanto, os sintomas podem emergir 20 anos após o tratamento. Anormalidades precoces incluem: um aumento nos mediadores inflamatórios, na estimulação colinérgica do tecido intestinal e apoptose das células endoteliais precedendo apoptose das células epiteliais. Esse último achado sugere que o evento primário é a lesão vascular. Fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento fibroblástico básico e interleucina 11 protegem o intestino do animal do dano por radiação experimental. A diarreia pode ser causada por má absorção dos ácidos biliares se o íleo estiver acometido; por supercrescimento bacteriano se a radiação causar estenoses no intestino delgado; ou por inflamação crônica do intestino delgado e cólon induzida pela radiação. Um trânsito rápido também pode contribuir para a má absorção e diarreia.

Tratamento Rx

Frequentemente, o tratamento é insatisfatório. Houve tentativas de uso de medicamentos anti-inflamatórios (sulfassalazina, corticosteroides) com pouco sucesso. Colestiramina (4 g por via oral, três vezes ao dia) e AINEs (p. ex., naproxeno 250 a 500 mg por via oral, 2 vezes ao dia) podem ajudar, do mesmo modo que opiáceos (loperamida 2 mg por via oral, 4 vezes ao dia, ou loperamida-*N*-óxido 3 mg por via oral, 2 vezes ao dia).

Outras Doenças

Embora a trombose mesentérica aguda (arterial ou venosa) se apresente como uma diarreia aguda com sangue, a isquemia vascular mesentérica crônica (Capítulo 145) pode apresentar-se como diarreia aquosa. Tuberculose gastrointestinal (Capítulo 332) e histoplasmose (Capítulo 340) podem apresentar-se com uma diarreia tanto sanguinolenta quanto aquosa, do mesmo modo que certas doenças imunológicas, como síndrome de Behçet ou síndrome de Churg-Strauss. Todas essas doenças podem ser erroneamente diagnosticadas como doença intestinal inflamatória (Capítulo 143). Algumas vezes, a enterocolite neutropênica, uma ileocolite que ocorre em pacientes leucêmicos neutropênicos, é causada pela infecção por *C. difficile*.

Manifestações clínicas de diarreia crônica

Pacientes com má absorção podem apresentar-se com manifestações gastrointestinais ou extraintestinais variadas (Tabela 142-6). Comumente, a má absorção significativa de gorduras e carboidratos causa diarreia crônica, cólicas abdominais, gases, distensão e perda de peso. Esteatorreia (gordura nas fezes) se manifesta como fezes oleosas e de odor fétido, que grudam no vaso sanitário. As fezes podem ser grandes e volumosas (p. ex., insuficiência pancreática), ou aquosas (p. ex., supercrescimento bacteriano, doenças da mucosa). Indivíduos com má absorção também podem apresentar-se com

manifestações de deficiências de vitaminas e minerais. Dispneia pode ser decorrente de anemia por deficiência de ferro, folato, ou vitamina B_{12}. As manifestações de má absorção de cálcio, magnésio ou vitamina D são parestesia e tetania, causadas pela hipocalcemia ou hipomagnesemia, e dores ósseas resultantes de fraturas relacionadas com osteoporose ou osteomalacia. Parestesia e ataxia são manifestações da deficiência de cobalamina e vitamina E. Dermatite herpetiforme é um *rash* bolhoso, pruriginoso e causador de queimação que ocorre nas superfícies extensoras e nádegas e está associado à doença celíaca.

Tabela 142-6

Consequências clínicas de má absorção de nutrientes, água e eletrólitos

NUTRIENTE MAL ABSORVIDO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Proteínas	Emagrecimento, edema
Carboidrato e gordura	Diarreia, cólicas e distensão abdominais, perda de peso/retardo no crescimento
Líquido e eletrólitos	Diarreia, desidratação
Ferro	Anemia, queilite, estomatite
Cálcio/vitamina D	Dor óssea, fraturas, tetania
Magnésio	Parestesia, tetania
Vitamina B_{12} e folato	Anemia, glossite, queilite, parestesia, ataxia (apenas vitamina B_{12})
Vitamina E	Parestesia, ataxia, retinopatia
Vitamina A	Cegueira noturna, xeroftalmia, hiperceratose, diarreia
Vitamina K	Equimoses
Riboflavina	Estomatite, queilite
Zinco	Dermatite, hipogeusia, diarreia
Selênio	Cardiomiopatia
Ácidos graxos essenciais	Dermatite

Diarreias inflamatórias podem se apresentar com febre e dor abdominal ou com edema que sugere a perda crônica de proteína. Os pacientes podem ter inúmeras perdas fecais de baixo volume, com sangue e tenesmo sugerindo proctite ou tiver diarreia grave, devido à GVHD ou celíaca. Manifestações sistêmicas da doença inflamatória intestinal incluem poliartrite migratória, sacroileíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, angeíte leucocitoclástica, uveíte e úlceras aftosas orais.

Diagnóstico de Diarreia Crônica

Um histórico detalhado, exame físico e testes de triagem, conduzem a um diagnóstico em 75 a 80% dos pacientes com diarreias crônicas (Tabela 142-1 e Fig. 142-3). Um histórico de 10 a 20 evacuações diárias que não respondem ao jejum sugere diarreia secretória (Fig. 142-8). O histórico de úlcera péptica deve sugerir gastrinoma (Capítulo 201) ou mastocitose sistêmica (Capítulo 263). O exame físico apenas ajudará se estiver evidente o

aumento da tireoide do carcinoma medular (Capítulo 254), o rubor cutâneo dos tumores neuroendócrinos e da mastocitose sistêmica, o dermatografismo da mastocitose sistêmica ou o eritema necrolítico migratório do glucagonoma (Capítulo 201). Quase que invariavelmente, a disfunção autônoma (p. ex., hipotensão postural, impotência, sudorese gustativa) está presente em casos de diarreia diabética.

A avaliação para má absorção começa com uma anamnese cuidadosa dos hábitos intestinais, da descrição das fezes, tolerância de perda de peso, alimentação, viagens ou leite, subjacentes doenças gastrointestinais ou do fígado, cirurgia abdominal, tratamentos de radiação ou quimioterapia, histórico familiar e uso de drogas e álcool.

Exames Laboratoriais de Avaliação

Níveis sanguíneos (Fig. 142-3) de ferro, folato, vitamina B_{12}, vitamina D, ou tempo de protrombina (vitamina K) ajudam a avaliar a má absorção. No sangue periférico, achados de leucocitose, eosinofilia, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, hipoalbuminemia, ou baixo nível sérico de proteínas totais sugerem diarreias inflamatórias, cuja característica principal é a presença de sangue (visível ou oculto) e de leucócitos nas fezes. Não existem testes de triagem à beira do leito para estabelecimento do diagnóstico em casos de diarreia aquosa.

Imagem

A má absorção pode ser sugerida por uma radiografia simples do abdome que exibe calcificação pancreática (Capítulo 135). Algumas doenças (p. ex., cirurgia gástrica prévia, fístulas gastrocólicas, alças cegas de anastomoses intestinais prévias, estenoses do intestino delgado, divertículos jejunais múltiplos e motilidade intestinal anormal que poderia levar a supercrescimento bacteriano) podem ser demonstradas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome após administração de agentes de contraste oral, ou por um estudo contrastado do trato gastrointestinal superior (raios X de trânsito do intestino delgado). Um estudo de bário do intestino delgado pode mostrar espessamento das pregas intestinais (p. ex., a amiloidose, linfoma ou doença de Whipple), anormalidades uniformes ou irregular (p. ex., linfoma ou linfangiectasia) ou de floculação de bário e ilealização do jejuno, para sugerir a doença celíaca. As radiografias rotineiras do trato gastrointestinal com contraste não ajudam no diagnóstico de diarreias aquosas, a menos que demonstrem enterectomia extensa, a presença de um tumor (tumor carcinoide ou adenoma viloso) ou um intestino preenchido com fluido (tumor endócrino). Imagens contrastadas abdominais podem revelar evidência diagnóstica de doença inflamatória intestinal avançada ou alterações sugestivas de gastroenterite eosinofílica ou enterocolite por radiação. A cintilografia para receptores da somatostatina com octreotide marcado com índio-111 pode ser útil na localização de gastrinomas, tumores endócrinos pancreáticos e tumores carcinoides.

Endoscopia e Biópsia

Deve-se fazer endoscopia alta com biópsia de duodeno distal se os testes sorológicos

para doença celíaca foram positivos, ou se indícios diagnósticos sugerirem má absorção da mucosa do intestino delgado (Capítulo 136). Biópsia do intestino delgado é quase sempre anormal quando o nível de anticorpos tTG IgA é muito elevado (mais de 5 vezes em relação ao valor normal) e o EMA é positivo. A biópsia pode ser evitada com essa configuração. Alguns pacientes podem apresentar doença mucosa não uniforme e necessitar de enteroscopia com biópsia jejunal para o diagnóstico. Videocápsula endoscópica (Capítulo 136) e enteroscopia com balão estão sendo cada vez mais utilizados para diagnosticar doenças que acometem porções mais distais do intestino delgado. Pacientes com diarreia indeterminada ou aquosa grave devem fazer uma colonoscopia para avaliar presença de adenomas vilosos, colite microscópica, mastocitose ou doença intestinal inflamatória em fase inicial. A colonoscopia também pode mostrar pigmentação marrom sugestiva de melanose coli em razão do uso crônico de laxantes antracenos. Biópsia de íleo terminal pode indicar doença infecciosa ou inflamatória intestinal.

Outros Testes e Exames Laboratoriais

Má Absorção

Se o sintoma de apresentação for diarreia crônica, deve ser obtida amostra de fezes para pesquisa de ovos e parasitas, além de um teste ELISA para captura de antígeno fecal para Giardia. O exame de fezes para gordura em uma dieta rica em gordura (70 a 100 g/dia) é o melhor teste de triagem disponível para absorção (Tabela 142-6). Se o resultado do teste de gordura fecal for negativo, deve-se levar em consideração a possibilidade de má absorção seletiva de carboidratos ou outras causas de diarreia. Se o resultado desse teste for positivo, os demais testes devem tomar por base a suspeita clínica para determinadas doenças. Se há suspeita de insuficiência pancreática, devem ser obtidos estudos de imagem do pâncreas. Se a suspeita recai sobre lesão da mucosa proximal, convém obter várias amostras do intestino delgado por biópsia. Se não há indícios relacionados com a causa da má absorção, um teste de D-xilose pode ajudar na diferenciação entre doença da mucosa e insuficiência pancreática. Contudo, o resultado do teste de D-xilose também pode ser anormal em indivíduos com supercrescimento bacteriano; se houver suspeita dessa condição, deve-se fazer cultura de um aspirado intestinal ou um teste respiratório (Tabela 142-6). Um estudo de imagem contrastada do intestino delgado é válido para detecção de doença ileal e anormalidades estruturais predisponentes ao supercrescimento bacteriano (Tabela 142-7). Alguns indivíduos com doença celíaca se apresentam com deficiências de nutrientes seletivas sem diarreia. Nesses casos, são necessários testes para anticorpo antitransglutaminase tecidual e uma biópsia intestinal. Quando há suspeita de má absorção em pacientes hospitalizados por causa de diarreia grave ou desnutrição, uma avaliação mais organizada e completa geralmente inclui uma coleta de fezes para cultura e pesquisa de ovos, parasitas e gordura, um estudo de imagem do abdome e uma biópsia do intestino delgado e cólon.

Tabela 142-7

Anormalidades que conduzem ao supercrescimento bacteriano

ESTRUTURAS
Disfunção da alça aferente após gastrojejunostomia
Ressecção de válvula ileocecal
Alças cirúrgicas (anastomoses intestinais término-laterais)
Divertículos duodenais e jejunais
Estenoses (doença de Crohn, enterite por radiação)
Aderências (pós-cirúrgicas)
Fístulas gastrojejunocólicas
MOTORAS
Esclerodermia
Diabetes melito
Pseudo-obstrução intestinal idiopática
HIPOCLORIDRIA
Gastrite atrófica
Inibidores da bomba de próton
Síndrome da imunodeficiência adquirida
Cirurgia para doença ulcerosa péptica
DIVERSOS
Estados de imunodeficiência
Pancreatite
Cirrose
Insuficiência renal crônica

Diarreia Aquosa

Testes respiratórios para mensurar a excreção respiratória de CO_2 marcado após a administração oral e o metabolismo de substratos marcados com carbono radiativo, ou de H_2 após a administração de carboidratos, podem avaliar má absorção de gorduras, carboidratos e sais biliares, ou supercrescimento bacteriano (Tabela 142-6).

O diagnóstico de tumores endócrinos, como carcinoides, gastrinoma, VIPoma, carcinoma medular da tireoide, glucagonoma, somatostatinoma e mastocitose sistêmica, é estabelecido pela demonstração de elevação dos níveis séricos de serotonina ou níveis urinários de ácido 5-hidroxiindoleacético, inclusive dos níveis séricos de gastrina, VIP, calcitonina, glucagon, somatostatina, histamina ou prostaglandinas (Capítulo 201). A cintilografia para receptores da somatostatina demonstrou ser um teste sensível e útil no diagnóstico e na avaliação da síndrome de Zollinger-Ellison (Capítulo 201).

Diarreia Inflamatória

Leucograma, sangue oculto nas fezes, lactoferrina e calprotectina (componentes de

leucócitos) são testes úteis para avaliar a inflamação do intestino. A cápsula endoscópica (Capítulo 136) do intestino delgado pode detectar ulcerações profundas no intestino delgado não acessíveis pela endoscopia digestiva alta baixa e que não se detectou com a radiografia convencional contrastada com bário. No entanto, o risco de retenção da cápsula no intestino delgado é elevada em pacientes com doença de Crohn ou o uso de AINEs, em particular quando existe um histórico de sintomas de obstrução. O teste mais sensível para a enteropatia perdedora de proteínas é a medição de perda de proteína intestinal por excreção de fezes de 24 horas ou depuração de α_1-antitripsina.

Exame de Fezes em Diarreia Indeterminada

Uma forma importante de ajudar no diagnóstico da causa da diarreia consiste em examinar as fezes. As fezes volumosas e gordurosas da esteatorreia e as fezes sanguinolentas da inflamação intestinal são bastante distintas. Coleta de fezes (Tabela 142-6) pode ser analisada para peso, volume, gordura, eletrólitos ($^{+}Na^{++}$, K^{++}, Cl^{-}), pH, osmolalidade e um *screening* para laxantes (SO_4^{2-}, PO_4^{2-}, Mg^{2+}). Amostras de fezes ou urina podem ser analisadas para presença de emetina (um componente da ipecacuanha), bisacodil, óleo de rícino ou antraquinona.

A má absorção de carboidratos baixa o pH fecal por causa da fermentação colônica dos carboidratos para ácidos graxos de cadeia curta. Um pH inferior a 5,3 geralmente significa má absorção exclusivamente de carboidratos, enquanto nas doenças de má absorção generalizada o pH fecal é superior a 5,6 e comumente acima de 6,0.

O *gap* osmolar fecal normal é a diferença entre a osmolaridade das fezes (290 mOsm) e duas vezes a concentração de perda fecal de Na^{+} e K^{+} é de 50-125. Em diarreias secretoras, a capacidade do cólon para ajustar as concentrações de eletrólitos é sobrecarregada, logo o *gap* osmolar será inferior a 50, e a concentração de eletrólitos nas fezes se assemelham a do plasma (concentrações de Na^{+} são geralmente > 90 mmol/L, concentrações de K^{+} normalmente < 10 mmol/L), exceto para maior concentração de HCO^{-} maior (geralmente > 50 mmol/L). Em diarreia osmótica, a presença de soluto não carregado ou cátion não mensurável no lúmen do cólon levando água deprime as concentrações de Na^{+} (geralmente < 60 mmol/L) e K^{+} nas fezes, o que resulta em um *gap* osmótico fecal > 125 mmol/L. Fezes com concentrações de Na^{+} entre 60 e 90 mmol/L e *gap* osmolar fecal entre 50 e 100 podem resultar tanto de anormalidades secretórias ou má absortivas. Pacientes com diarreia induzida por Mg^{2++} podem ser diagnosticados por valores fecais de Mg^{2+} superiores a 50 mmol/L. Diarreias induzidas por ânions contendo sódio (Na_2SO_4, Na_2PO_4) mimetizam a diarreia secretória devido ao alto conteúdo de Na^{+} fecal (> 90 mmol/L) e por não haver o *gap* osmótico. Dessa maneira, essa diarreia pode ser diagnosticada pela determinação da concentração fecal de Cl^{-}, porque estes ânions deslocam o Cl^{-} resultante de depleção de Cl^{-} nas fezes (geralmente < 20 mmol/L).

Tratamento das diarreias crônicas

Terapia Antidiarreica

Os agentes antidiarreicos são de dois tipos: aqueles usados para a diarreia leve a moderada e aqueles usados para diarreia secretora grave. A grande falha dos opiáceos, mais comumente agentes antidiarreicos prescritos, é que eles não têm efeito antissecretórios. Em vez disso, eles agem reduzindo a motilidade intestinal, permitindo assim um maior tempo de contato com a mucosa para melhor absorção de fluido. A exceção é o racecadotril, um inibidor da encefalinase, que bloqueia a secreção de fluido intestinal sem afetar a motilidade.

Agentes formadores de massa com o *psyllium* 7g por via oral até 5 vezes ao dia ou a metilcelulose três a seis comprimidos 2 vezes por dia com 300 mL de água agem por meio da retenção de água, aumentando a hidratação e consistência das fezes. Foi demonstrado que a pectina tem atividade pró-absortiva. Esses agentes podem ser úteis em pacientes com incontinência fecal. Subsalicilatos de bismuto (524 mg via oral a cada hora até oito doses por dia) têm efeito antissecretor e antimotilidade leve e os efeitos são eficazes e seguros em diarreias leves. Os agentes que ligam aos sais biliares (p. ex., colestiramina, 2 a 4 g via oral 2 a 4 vezes ao dia) são eficazes no tratamento das diarreias de ácido biliar, mas podem piorar a diarreia em pacientes com ressecção ileal ou doença de mais de 100 cm do íleo.

Os opiáceos podem ter utilidade sintomática em diarreias leves a moderadas. Tintura de ópio, codeína e difenoxilato com atropina foram amplamente suplantados pela loperamida. A loperamida não atravessa a barreira hematoencefálica, tendo metabolismo de primeira passagem no fígado, apresenta índice terapêutico/tóxico mais alto e, essencialmente, não provoca dependência química. É seguro em adultos até uma dose total de 24 mg/d. A dose usual é de 2 a 4mg, 2 a 4 vezes ao dia. Os opiáceos podem ser prejudiciais em pacientes com diarreias graves, uma vez que pode haver perda de grandes volumes de fluido para o terceiro espaço e, desta maneira, o volume e a quantidade de fezes não ser mais um indicador confiável para estimar as perdas de fluido. Os efeitos inibidores da motilidade são problemáticos em casos de diarreias infecciosas, porque a estase pode aumentar a invasão bacteriana e retardar a eliminação dos micro-organismos presentes no intestino. Os opiáceos e anticolinérgicos também são perigosos na doença inflamatória intestinal grave ou por *C. difficile* grave, na qual podem precipitar megacólon.

Agentes antidiarreicos usados para o tratamento da forma secretória grave e em diarreias inflamatórias geralmente têm perfis com efeitos secundários graves. O análogo da somatostatina octreotide (dose inicial de 100-600 μg por via subcutânea em duas a quatro doses divididas diariamente; dose máxima, 1.500 μg por dia) diminui a diarreia na síndrome carcinoide e em tumores neuroendócrinos, porque inibe a secreção de hormônio pelo tumor. É também eficaz no tratamento da Síndrome do Dumping e das diarreias relacionadas com a quimioterapia. As preparações de octreotide de ação prolongada, o octreotide subcutâneo (20 a 30 mg por via intramuscular intraglútea) estão agora disponíveis para administração uma vez por mês. O octreotide pode suprimir a secreção de enzimas pancreáticas e fazer a diarreia piorar, evidenciando utilidade limitada na síndrome do intestino curto e diarreia com AIDS. Agentes como a fenotiazina e os bloqueadores de canais de cálcio têm efeitos

antissecretores leves, mas os efeitos colaterais limitam a sua utilização. A clonidina (dose inicial de 0,1 mg por via oral 2 vezes por dia, titulada lentamente a uma dose máxima de 0,5 a 0,6 mg 2 vezes por dia) é mais útil para os casos de diarreia nas síndromes de abstinência por privação de opiáceos e às vezes é útil na diarreia associada a diabetes. A hipotensão postural podem limitar seu uso, particularmente em pacientes com diabetes. Alosetron (0,5 mg via oral 2 vezes ao dia durante 4 semanas, dose máxima 1 mg via oral 2 vezes ao dia) pode ser justificada para síndrome do intestino irritável com predomínio da diarreia. Associações com colite isquêmica e constipação grave têm limitado o seu uso. Indometacina (250 a 500 mg via oral 2 vezes por dia), um bloqueador de ciclo-oxigenase que inibe a produção de prostaglandina é útil no tratamento de diarreias causadas por radiação aguda, AIDS ou adenomas vilosos do reto ou do cólon. Ocasionalmente, pode ser útil em tumores neuroendócrinos e alergia alimentar. Para gastroenterite eosinofílica, corticosteroides (prednisona, 20 a 40 mg via oral 1 vez ao dia durante 7 a 10 dias) são os pilares do tratamento, mas cromoglicato dissódico (200 mg via oral 4 vezes por dia) também pode ser útil. Dietas restritivas não são geralmente eficazes. O tratamento da doença intestinal inflamatória é descrito no Capítulo 143.

Grau A

1. Lowy, I., Molrine, D. C., Leav, B. A., et al. Tratamento com anticorpos monoclonais contra *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010; 362:197–205.
2. Richardson, V., Hernandez-Pichardo, J., Quintanar-Solares, M., et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*. 2010; 362:299–305.
3. Madhi, S. A., Cunliffe, N. A., Steele, D., et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010; 362:289–298.
4. Sur, D., Lopez, A. L., Kanungo, S., et al. Efficacy and safety of modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:1694–1702.
5. Dupont, H. L., Jiang, Z. D., Okhuysen, P. C., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med*. 2005; 142:805–812.
6. Lauritano, E. C., Gabrielli, M., Scarpellini, E., et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009; 13:111–116.
7. Byrne, T. A., Wilmore, D. W., Iyer, K., et al. Growth hormone, glutamine, and an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Ann Surg*. 2005; 242:655–661.
8. Jeppesen, P. B., Gilroy, R., Pertkiewicz, M., et al. Randomized placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011. [[Epub ahead of

print.]].
9. Miehlke, S., Madisch, A., Bethke, B., et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2008; 135:1510–1516.
10. Miehlke, S., Madisch, A., Karimi, D., et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009; 136:2092–2100.

Leituras sugeridas

Feurle, G. E., Junga, N. S., Marth, T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010; 138:478–486. *Antibiótico é uma terapia inicial eficaz.*

Lopman, B. A., Hall, A. J., Curns, A. T., et al. Increasing rates of gastroenteritis hospital discharges in U.S. adults and the contribution of norovirus. *1996-2007. Clin Infect Dis*. 2011; 52:466–474. *Norovírus, que provoca 10% de causa indeterminada e 7% de todas as causas de admissões de gastroenterite, devem ser considerados rotineiramente em pacientes hospitalizados.*

van der Windt, D. A., Jellema, P., Mulder, C. J., et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010; 303:1738–1746. *Os anticorpos antitransglutaminase IgA tecidos e IgA antiendomísio têm uma alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com sintomas abdominais.*

Williams, J. J., Beck, P. L., Andrews, C. N., et al. Microscopic colitis: a common cause of diarrhea in older adults. *Age Aging*. 2010; 39:162–168. *Cerca de 10 a 30% dos doentes mais idosos com diarreia e intestino normal têm colite microscópica.*

No Brasil

A doença Celíaca no Brasil apresenta prevalência estimada de 1/286 entre doadores de sangue saudáveis (estudo realizado na cidade de São Paulo).

Bibliografia

Alencar, M. L., Agostinho, C. L.O., et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo – the most populated city in Brazil. *Clinics*. 2012; 67(9):1013–1018.

Doença inflamatória intestinal

Gary R. Lichtenstein

Definição

Doença inflamatória intestinal idiopática crônica refere-se a dois distúrbios inflamatórios: colite ulcerativa e doença de Crohn. São diagnosticadas por um grupo de características clínicas, endoscópicas e histológicas, mas não existe nenhum achado que, isoladamente, possibilite o diagnóstico definitivo de uma ou outra doença. Ulceração na doença de Crohn é transmural e pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal, mais comumente no íleo distal e cólon proximal. A característica da colite ulcerativa é a contínua ulceração começando no reto e limitada ao cólon. Aproximadamente 10% dos pacientes com doença inflamatória intestinal possuem colite indeterminada, um termo usado quando a colite de Crohn não pode ser diferenciada da colite ulcerativa.

Epidemiologia

A doença inflamatória intestinal ocorre em todo o mundo, mas a maior incidência é encontrada na América do Norte, Reino Unido e no norte da Europa. A incidência de doença de Crohn tem aumentado lentamente ao longo do tempo, embora a colite ulcerativa permaneça ligeiramente em maior prevalência do que a doença de Crohn. A incidência de colite ulcerativa na América do Norte é de 2,2 para 14,3 por 100.000 pessoas por ano, com uma prevalência de 37 para 246 por 100.000. A incidência da doença de Crohn nos Estados Unidos é estimada em 3,1 a 14,6 por 100.000 pessoas por ano, com uma prevalência de 26 para 199 por 100.000.

A doença de Crohn e a colite ulcerativa podem ocorrer em qualquer idade. O pico de incidência de doença de Crohn ocorre entre 15 e 30 anos de idade, com um segundo pico na sétima década. Existe uma relação de 1,2:1 mulher-homem. Colite ulcerativa também tem uma distribuição bimodal, com um pico de idade inicial entre 20 e 40 anos e segundo pico menor além da sétima década. Há uma distribuição igualitária dos sexos na colite ulcerativa.

Doença de Crohn e colite ulcerativa são doenças poligênicas, para as quais o histórico familiar é um fator de risco. A doença de Crohn e a colite ulcerativa ocorrem em todos os grupos étnicos e raças, mas a incidência é maior em brancos e pessoas judias do leste europeu (judeus asquenazes) e descendentes. Na América do Norte e no Reino Unido, no entanto, a incidência da doença de Crohn em afro-americanos e caribenhos africanos parece estar aproximando-se dos brancos. Estudos de migrantes de países

subdesenvolvidos no sul da Ásia para o Reino Unido sugerem um aumento da prevalência da doença intestinal inflamatória em gerações subsequentes, presumivelmente como resultado de influências ambientais.

O tabagismo associa-se a um pior prognóstico em pacientes com doença de Crohn, mas uma melhor evolução na colite ulcerativa. Anti-inflamatórios não hormonais (AINEs) parecem estar associados a exacerbações da doença, embora as evidências não sejam definitivas. A apendicectomia tem sido sugerida como protetora contra o desenvolvimento de colite ulcerativa. A dieta não afeta claramente o curso da doença intestinal inflamatória.

Fisiopatologia

Embora o gatilho para doença intestinal inflamatória não seja conhecido, três vias principais prováveis ativam a doença: uma predisposição genética, desregulação imunológica e um antígeno ambiental. Uma possível explicação é de que a incapacidade do sistema imune inato para limpar os antígenos microbianos, combinada com aumento da permeabilidade epiteliais intestinais para antígenos, eventualmente leve a uma resposta imune adaptativa hiperativa.

Genética

Dos pacientes com doença inflamatória intestinal, 5 a 20% têm uma histórico familiar positivo. Parentes de primeiro grau têm uma média de 10 a 15 vezes mais risco de desenvolver doença inflamatória intestinal. A taxa de concordância de desenvolver doença de Crohn em gêmeos idênticos, irmãos ou parentes de primeiro grau é 50%, 0 a 3% e 5 a 10%, respectivamente. Colite ulcerativa segue padrões genéticos similares, mas com taxas de risco um pouco menores. Vinte por cento dos pacientes com histórico familiar positivo de doença inflamatória intestinal terão um tipo de doença: um membro da família com doença de Crohn e outro com colite ulcerativa.

O gene associado à doença de Crohn é o *NOD2/CARD15*, localizado no cromossomo 16 (16q12), sendo expresso em células de Paneth epiteliais intestinais, macrófagos e células dendríticas. Este gene está envolvido na expressão de um receptor intracelular que detecta dipeptídeo muramil, um componente de peptidoglicanos das bactérias gram-positivas. Ativação de *NOD2* leva à ativação de NF-κB, que medeia a transcrição de numerosas citocinas pró-inflamatórias. Uma mutação no domínio rica em leucina de proteína NOD2, que interage com o lipopolissacarídeo bacteriano, leva à falha na ativação de NF-κ B e é associada ao desenvolvimento de doença de Crohn.

Polimorfismos dos genes receptor-4 da família TLR são associados tanto à doença de Crohn como à colite ulcerativa. Os polimorfismos do gene do receptor interleucina-23 (IL-23) estão associados à colite ulcerativa e às variações de risco da doença de Crohn. Antígeno do leucócito humano (HLA) classe II, especialmente em moléculas de HLA-DR podem conferir maior risco de polimorfismos, colite ulcerativa e possivelmente também de Crohn. O gene *OCTN1*, localizado no cromossomo 5, e o gene *DLG5*, localizado no cromossomo 10, também têm sido associados à doença de Crohn. O *DLG5*, que codifica uma proteína estrutural importante para a manutenção da integridade epitelial em vários

órgãos, pode interagir com o *NOD2/CARD15* gene para aumentar a suscetibilidade à doença de Crohn. Gene *OCTN1*, localizado no cromossomo 5q31, codifica um canal de íons e também aumenta o risco de doença de Crohn; mutações nesse gene podem interromper os canais iônicos através de função alterada de transportadores de cátion e sinalização célula a célula no epitélio intestinal.

Fisiopatologia

Os micróbios provavelmente desempenham um papel no desenvolvimento de doença inflamatória do intestino. Em vários modelos animais de colite, colite não se desenvolve em um ambiente estéril, mas pode ser induzida após a introdução das bactérias comensais. Desviando o fluxo fecal de inflamação ativo na mucosa, como em uma ileostomia, também ajuda a aliviar a inflamação na doença de Crohn. Os antibióticos, particularmente antibióticos de amplo espectro com cobertura anaeróbica, são úteis no tratamento de doença de Crohn. Mais recentemente, diversos polimorfismos genéticos associados à monitoração do ambiente microbiano intestinal e que desencadeiem uma resposta imune, têm sido associados à doença intestinal inflamatória.

Tanto a doença de Crohn como a colite ulcerativa são produtos de uma desregulação do sistema imune inato que desencadeia as células T e uma resposta humoral. As células T_H17, que são ativados na doença de Crohn e na colite ulcerativa, são estimuladas por IL-23, produzida por células apresentadoras de antígenos. Variações de polimorfismos de nucleotídeos únicos do gene que codifica o receptor para IL-23 estão associados à doença de Crohn.

Patologia

Doença de Crohn

Como resultado de uma desregulação do sistema imune, os pacientes com doença de Crohn desenvolvem úlceras aftosas, que são úlceras superficiais da mucosa. À medida que a doença progride, a ulceração se torna mais profunda, transmural, e discreta; pode formar um padrão serpiginoso e pode ocorrer em qualquer lugar do esôfago até no ânus. A localização mais comum para a ulceração é a região ileocecal. Em alguns pacientes, a doença crônica leva à formação de estenoses fibrótica, e aproximadamente 30% dos pacientes podem desenvolver fístulas.

No início da doença de Crohn, a histopatologia é caracterizada por um infiltrado inflamatório agudo na lâmina própria, com criptite e abcessos da cripta. Mais tarde, na evolução da doença, a arquitetura da cripta fica distorcida, com um infiltrado linfocítico e a consequente ramificação e encurtamento das criptas. Os granulomas não caseosos presentes em até 15% das amostras de biópsias endoscópicas e até 70% dos espécimes cirúrgicos, não são únicos para doença de Crohn, mas ajudam a confirmar o diagnóstico quando outras características clássicas estão presentes. Espécimes cirúrgicos também podem mostrar inflamação transmural na parede intestinal e penetração de gordura na superfície serosa.

Retocolite Ulcerativa

Na colite ulcerativa leve, a mucosa é granular, hiperêmica e edematosa em sua aparência. Como a doença se torna mais grave, a mucosa se ulcera e as úlceras podem se estender para a lâmina própria. A colite ulcerativa começa no reto e pode se estender proximalmente em um padrão contínuo, mas ela afeta apenas o cólon. Pseudopólipos se podem formar devido à regeneração epitelial após ataques agudos recorrentes. Com doença crônica, a mucosa do cólon pode perder o padrão de dobras normal, o cólon pode encurtar e parecer mais estreito.

No início da colite ulcerativa, a histopatologia é caracterizada por necrose epitelial, um infiltrado inflamatório agudo na própria lâmina, criptite, abscesso da cripta. Na doença crônica, são vistos um infiltrado linfocítico predominante e uma distorção da arquitetura da cripta.

Manifestações clínicas

Os sintomas da doença intestinal inflamatória são variados e podem ser consequência da localização da doença, da duração da doença e quaisquer complicações anatômicas da doença, como estreitamentos e fístulas em doença de Crohn (Tabela 143-1).

Tabela 143-1

Características clínicas da doença de crohn e colite ulcerativa

	DOENÇA DE CROHN	Retocolite Ulcerativa
Pico de idade de início (anos)	15-30, segundo pico na sétima década	20-40, segundo pico menor além da sétima década
Distribuição por sexo(F/M)	1,2/1	1/1
Os locais potenciais de envolvimento gastrointestinal	Esôfago ao ânus	Cólon
Áreas normais intercaladas com áreas comprometidas	+	−
Inflamação transmural	+	−
Tipo de ulceração	Geralmente isolado	Contínuos
Fístula	+	−
Estreitamento	−	−
Doença perianal (fissura, marcas na pele)	+	−

Sintomas

Doença de Crohn

O íleo terminal é afetado em cerca de 70% dos pacientes com doença de Crohn. Doença ileal primária ocorre em 30% dos pacientes, enquanto a doença ileocolônica ocorre em 40%. Os sintomas podem incluir dor abdominal, geralmente no quadrante inferior

direito, diarreia, hematoquezia e fadiga. Em caso mais grave, pode haver febre e perda de peso. Alguns pacientes podem apresentar sintomas obstrutivos, como dor abdominal, distensão abdominal e náuseas.

Apenas cerca de 5% dos pacientes desenvolvem doença de Crohn no trato gastrointestinal superior, e a doença de Crohn esofágica ocorre em menos de 2% dos pacientes. Indivíduos com doença de Crohn comprometendo o gastrointestinal superior podem apresentar disfagia, odinofagia, dor torácica ou azia. A doença gastroduodenal atinge 0,5 a 4% dos pacientes e geralmente ocorre junto com a doença distal. Os sintomas podem incluir dor abdominal superior. A doença jejunal isolada é rara; se o jejuno está envolvido, há também o envolvimento do intestino delgado distal. Até 30% dos pacientes têm doença perianal (Capítulo 147), que podem incluir o desenvolvimento de fístulas, abscessos, fissuras e apêndices dérmicos. Os sintomas da doença perianal incluem dor e secreção. A febre pode estar presente se há um abscesso.

As fístulas, que são faixas internas e podem ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal e conectam-se a vários sítios, ocorrem em 20 a 40% dos pacientes de Crohn. Penetrar na doença de Crohn pode, também, causar abscessos intra-abdominais e perianais devido a uma fístula com uma extremidade cega ou perfuração intestinal. Fístulas externas, que se apresentam com sintomas de corrimento de fluido a partir da abertura cutânea, podem ser enterocutânea ou perianal. Fístulas internas podem ser enteroentérica, retovaginal ou enterocolônica. Os pacientes podem apresentar dor abdominal e febre com um abscesso neste local.

Retocolite Ulcerativa

Assim como com a doença de Crohn, os sintomas e sinais de colite ulcerativa dependem da extensão e gravidade da doença. No momento do diagnóstico, 14 a 37% dos pacientes têm pancolite, 36 a 41% apresentam doença estendendo-se além do reto, e 44% a 49% revelam proctosigmoiditis. Os sintomas incluem hematoquezia, diarreia, tenesmo, passagem de muco, urgência para defecar e dor abdominal. No contexto de proctite ou proctosigmoiditis, os pacientes podem apresentar constipação com dificuldade para defecar. Com comprometimento colônico mais graves, os pacientes também podem ter perda de peso e febre. Os pacientes também podem ter náusea e vômitos por causa de dor abdominal, fadiga por causa de anemia, e edema periférico por causa da hipoalbuminemia.

Exame Físico

Os sinais no exame físico são representativos do tipo de doença, assim como sua localização e severidade. Úlceras orais podem estar presentes na doença de Crohn. A localização de sensibilidade abdominal geralmente reflete a localização de envolvimento intestinal. Na doença de Crohn, a dor à palpação abdominal é classicamente no quadrante inferior direito e pode incluir inchaço ou uma massa dependendo da gravidade da inflamação. Os sinais peritoneais podem ocorrer quando a doença de Crohn penetrante causa perfuração intestinal. O exame retal pode revelar apêndices dérmicos, hemorroida, fissura e fístulas.

Manifestações Extraintestinais

A artropatia, manifestação extraintestinal mais comum (Tabela 143-2), afeta até 10 a 20% dos pacientes. Artralgias periféricas, artrite, espondilite anquilosante (Capítulo 273) e sacroileíte podem exacerbar com sintomas gastrointestinais. Doenças dermatológicas, como eritema nodoso (de 10 a 15%; ver Fig. 448-23 no Capítulo 448) e pioderma gangrenoso (1 a 2%; Capítulo 269), desenvolvem-se em até 15% dos pacientes. Distúrbios oculares, especialmente uveíte e episclerite (Capítulo 431), podem ocorrer em 5 a 15%. Os pacientes com doença inflamatória intestinal também têm até 10% de risco de cálculos renais, especialmente os cálculos de oxalato de cálcio (Capítulo 128), no contexto de má absorção de gordura com doença de Crohn do intestino delgado. Os cálculos de ácido úrico podem ocorrer no contexto de depleção grave de volume. Pacientes com doença intestinal inflamatória, em particular naqueles com colite ulcerativa, estão em maior risco de colangite esclerosante primária (Capítulo 158).

Tabela 143-2

Complicações extraintestinais de doença inflamatória

	DOENÇA DE CROHN	Retocolite Ulcerativa
Distúrbios oculares (uveíte, episclerite)	+	+
Artropatia	+	+
Úlceras orais	+	−
Distúrbios cutâneos (pioderma gangrenoso, eritema nodoso)	+	+
Nefrolitíase	+	+
Colangite Esclerosante Primária	+	+
Distúrbios ósseos (osteoporose, osteomalacia)	+	−
Doença Tromboembólica	+	+
Deficiência de B_{12}	+	−

Complicações Extraintestinais

Os pacientes com doença inflamatória intestinal são suscetíveis a complicações extraintestinais da doença ou a medicamentos usados para tratar doenças. Essas complicações incluem osteoporose, osteomalacia, complicações articulares, eventos tromboembólicos e doença pulmonar, renal, dermatológicas e complicações neurológicas. A osteoporose ocorre em cerca de 15% dos pacientes, e a terapia com esteroides (Capítulo 34) é o principal fator de risco; necrose avascular do quadril e artrite séptica são complicações incomuns de esteroides ou outras terapias imunossupressoras. Queilite pode ser resultado de anemia por deficiência de ferro (Capítulo 162). Os pacientes com doença inflamatória intestinal possuem risco aumentado para doença tromboembólica, especialmente no contexto de doença intestinal ativa, mesmo quando comparado com outras doenças autoimunes como artrite reumatoide e doença celíaca. A

amiloidose renal pode ser uma consequência da inflamação crônica. A asma é a doença pulmonar mais comum em doença de Crohn. Os pacientes também estão em risco de esclerose múltipla (Capítulo 419) e para a neuropatia periférica (Capítulo 428) da deficiência de vitamina B_{12}, que pode ocorrer como resultado de má absorção ativa devido à doença do intestino delgado ou a ressecção cirúrgica.

Diagnóstico

Quando a diarreia (Capítulo 142) é o sintoma predominante, a avaliação inicial deve incluir uma anamnese completa, teste para colite infecciosa (Capítulo 142) e triagem para distúrbios endócrino-metabólicos, tais como hipertireoidismo (Capítulo 233) e hipocalcemia (Capítulo 253). As infecções por organismos tais como *Shigella* (Capítulo 317), *Ameba* (Capítulo 360), *Giárdia* (Capítulo 359), *Escherichia coli* O157:H7 (Capítulo 312) e *Campylobacter* (Capítulo 311) podem ser acompanhadas por diarreia sanguinolenta, cólicas abdominais e um quadro endoscópico idêntico à colite ulcerativa. São necessários estudos de fezes para diagnosticar ou excluir essas infecções. Se a hematoquezia ou a dor abdominal são os sintomas predominantes, o diagnóstico diferencial é amplo (Tabela 143-3).

Tabela 143-3

Diagnóstico diferencial de ileíte e colite

INFECÇÕES	MEDICAMENTOS/TOXINAS
Bacteriana *Aeromonas* *Campylobacter jejuni* *Clamídia* (proctite) *Clostridium difficile* *Mycobacterium tuberculosis* *Salmonella* *Shigella* Entero-hemorrágica *Escherichia coli* *Yersinia*	Anti-inflamatório não esteroidal Suplementos de enzimas pancreáticas — "colopatia fibrosante" Preparações intestinais com Phosphosoda Radiação
Viral	
Citomegalovírus Vírus *Herpes simplex* (proctite) Vírus da imunodeficiência humana	
Fúngica	
Histoplasma capsulatum	
Parasitária	
Entamoeba histolytica Helmintos	

VASCULAR	INFLAMATÓRIA
Doença vascular do colágeno Doença de Behçet Síndrome de Churg-Strauss Púrpura de Henoch-Schönlei Lúpus eritematoso sistêmico Poliarterite nodosa	Apendicite Doença diverticular Gastroenterite eosinofílica Jejunoileíte ulcerativa não granulomatosa (doença celíaca)
Isquemia	

NEOPLASIA	DIVERSOS
Carcinoide Carcinoma metastático ou primário Linfoma Micose fungoide Histiocitose maligna	Amiloidose Sarcoidose Endometriose Abscessos tubo-ovarianos

Adaptado de Aberra FN, Lichtenstein GR. Doença de Crohn. In Talley NJ, Kane SV, Wallace MD, eds. *Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine*. Wiley-Blackwell, 2010:225-235.

Avaliação Diagnóstica

Avaliação Endoscópica

Em um paciente com sintomas sugestivos de doença inflamatória intestinal e nenhuma evidência de infecção para explicar os sintomas, é essencial a avaliação endoscópica. A colonoscopia endoscópica inicial consiste no teste para os pacientes que apresentam menos sintomas gastrointestinais, como diarreia e hematoquezia, exceto na presença de peritonite grave. A colonoscopia para o íleo terminal é importante se houver um diagnóstico potencial de doença intestinal inflamatória. Imagens do intestino delgado (como tomografia computadorizada (TC) do trânsito do intestino delgado ou enterografia) também podem ser necessárias para determinar se há doença do intestino delgado ou para determinar a distribuição da doença. A cápsula endoscópica é útil quando todos os outros exames radiológicos e endoscópicos não são diagnósticos, mas há suspeita de doença de Crohn do intestino delgado. Achados no exame endoscópico devem ser seguidos por endoscopia para obter biópsias. A cápsula endoscópica não deve ser realizada se a doença de Crohn é complicada por uma conhecida estenose de intestino delgado.

Doença de Crohn

A manifestação endoscópica mais precoce da doença de Crohn inclui úlceras superficiais da mucosa, também chamadas de úlceras aftoides. Como a gravidade da doença de Crohn progride, a ulceração se torna mais profunda e pode se tornar redonda, linear ou serpiginosa. O aspecto de paralelepípedos (*cobblestoning*) da mucosa é causado por úlceras que se interconectam longitudinal e transversalmente, com áreas normais semelhantes a pavimento com paralelepípedos (Fig. 143-1). Áreas de ulceração, que normalmente são intercaladas com áreas salteadas “normais”, podem ocorrer em qualquer lugar do esôfago até o ânus, mas são mais comuns na região ileocecal. A doença colônica isolada ocorre em 25% dos pacientes, e 60% terão envolvimento retal, o que torna este, por vezes, difícil de diferenciar da colite ulcerativa.

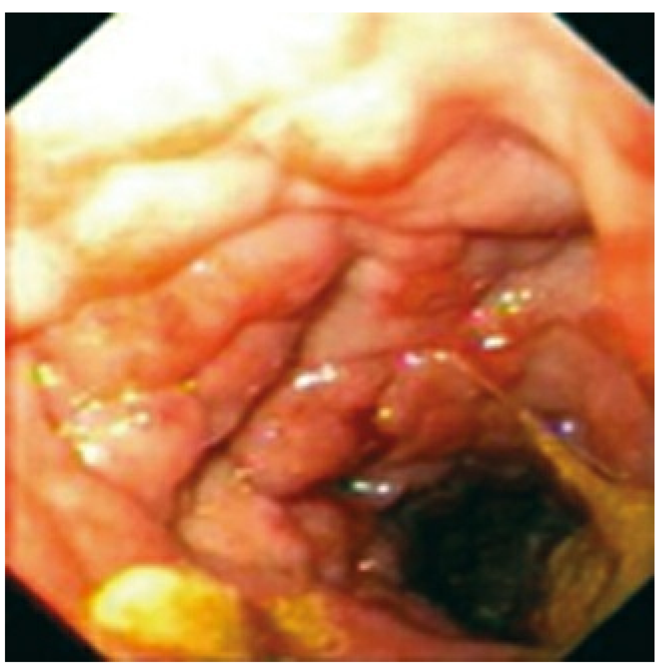

FIGURA 143-1 Aspecto endoscópico da doença de Crohn com aspecto em paralelepípedo.

O diagnóstico da doença intestinal inflamatória é preciso, dependendo da histopatologia, de modo que é fundamental a biópsia da área afetada. Achados de um infiltrado inflamatório na própria lâmina e distorção da arquitetura da cripta sustentam o diagnóstico (Fig. 143-2). O diagnóstico da doença de Crohn pode ser feito apenas por histopatologia se os granulomas não caseosos são observados, mas os granulomas são raramente encontrados em biópsias endoscópicas. O diagnóstico da doença de Crohn é fundamentado em uma combinação de informação adquirida da histopatologia, colonoscopia e imagens do intestino delgado. Um alto padrão de ulceração, ulceração no intestino delgado ou do trato gastrointestinal superior, ou a presença de fístulas sustentam o diagnóstico de doença de Crohn. Ulcerações do cólon e do intestino delgado ocorrem em vários outros distúrbios, incluindo infecções que não podem ser detectadas por estudos de fezes de rotina (como *Escherichia coli* entero-hemorrágica), distúrbios vasculares, enterocolite imunorrelacionada, neoplasia, diverticulite, radiação e medicamentos como os AINEs (Tabela 143-3).

FIGURA 143-2 Histopatologia de biópsia de cólon mostrando as características da doença intestinal inflamatória com distorção da cripta e infiltração linfocítica na mucosa. (Adaptado de AGA Institute GastroSlides 2010.)

Retocolite Ulcerativa

O diagnóstico de colite ulcerativa é baseado em achados endoscópicos e histopatólogicos. No início do processo da doença, os pacientes desenvolvem eritema difuso da mucosa, com perda do padrão vascular da mucosa normal. Em doença discreta, a mucosa pode ter uma aparência granular e edematosa. Como a doença se torna mais grave, a mucosa fica mais friável, sangra facilmente quando é tocada e, eventualmente, pode ulcerar (Fig. 143-3). Achados endoscópicos que começam no reto e podem se estender proximalmente em

um padrão contínuo, afetam apenas o cólon. Pseudopólipos podem se formar devido à regeneração epitelial após ataques recorrentes em pacientes com doença de longa duração. Em se tratando de doença crônica, a mucosa colônica pode perder seu padrão de dobras normal, e o cólon encurtar e parecer mais estreito.

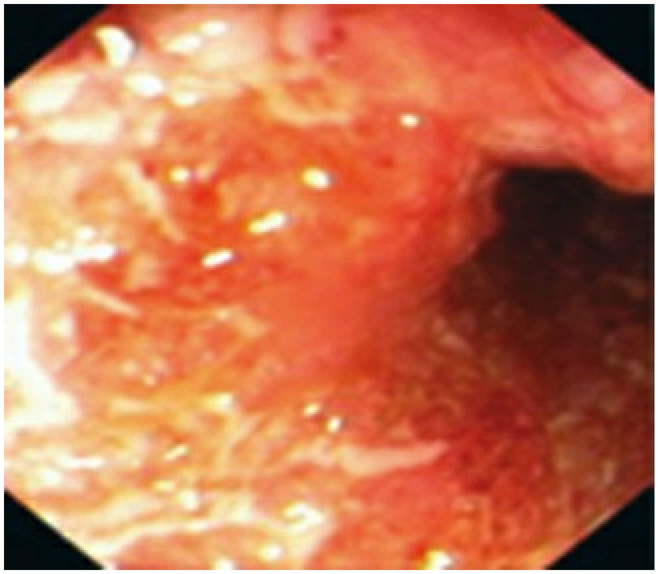

FIGURA 143-3 Aparência endoscópica da colite ulcerativa.

Manifestações como distorção da cripta, inflamação da mucosa contínua a partir do reto, ausência de granulomas e ausência de doença do intestino delgado são consistentes com colite ulcerativa. No início do processo da doença, os achados inflamatórios crônicos, como a distorção da cripta, podem não estar presentes, e o diagnóstico pode ser mais difícil de ser confirmado.

Radiologia

Imagem radiológica é vital e deve quase sempre ser obtida quando a doença inflamatória intestinal, particularmente doença de Crohn, é suspeitada. As radiografias contrastadas do abdome superior, exame do trânsito gastroduodenal e enema de bário geralmente são necessários para diagnosticar as estenoses e fístulas na doença de Crohn. Se há suspeita de doença de Crohn pelo exame colonoscópico, um exame do trânsito gastroduodenal geralmente é feito para avaliar a extensão, gravidade e tipo de doença (estreitamentos e fístulas) no intestino delgado. A TC enterografia e a ressonância magnética (RM) enterografia são alternativas para um acompanhamento do intestino delgado. A TC enterografia pode ser preferida para a detecção de abscessos abdominais, enquanto a RM pode ser preferida para a detecção de abscessos perineal e estenoses.

Achados Laboratoriais

Pode resultar anemia a partir de doença crônica, de perda de sangue ou de deficiências nutricionais de ferro, folato ou vitamina B_{12}. Uma contagem de leucócitos discretamente elevada é indício de doença ativa, mas elevações significativas sugerem um abscesso ou outra complicação supurativa. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa

são marcadores inflamatórios inespecíficos que, às vezes, são usadas para monitorar a atividade da doença. Hipoalbuminemia é indicação de desnutrição. Doença ileal ou ressecção de mais de 100 cm do íleo distal resultam em diminuição no nível sérico de vitamina B_{12} devido à má absorção.

Marcadores Sorológicos

Marcadores sorológicos são importantes, mas podem não ser usados de maneira independente para diagnosticar a doença inflamatória intestinal. Os anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), que são anticorpos para levedura, ocorrem em 40% a 70% dos pacientes com doença de Crohn e em menos de 15% dos pacientes com colite ulcerativa. A combinação de ASCA elevado de imunoglobulina A (IgA) e os títulos de IgG é altamente específica para a doença de Crohn, variando de 89 a 100%. Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinuclear (pANCA) estão presentes em 20% dos pacientes de Crohn, em particular na doença cólon-predominante, e em 55% dos pacientes com colite ulcerativa. A doença ASCA-positiva e pANCA-negativa é associada a uma sensibilidade de 55% e especificidade de 93% para doença de Crohn. Os anticorpos antimicrobianos anti-I2 (doença de Crohn – relacionada à proteína de *Pseudomonas fluorescens*), anti-Cbir1 (antígeno do tipo *flagellin*) e anti-OmpC (*E. coli* membrana externa porina C) são também associados à doença de Crohn, mas a utilidade destes marcadores adicionais ainda precisa ser determinada.

Tratamento

O objetivo da terapia clínica consiste em reduzir a inflamação e, subsequentemente, induzir e manter a remissão clínica. Os medicamentos usados para tratar a doença intestinal inflamatória incluem as categorias de 5-aminossalicilato (5-ASA), antibióticos, corticosteroides, imunomoduladores, e de biológicos (infliximabe, adalimumab, certolizumab pegol e o natalizumabe) (Tabela 143-4). A terapia médica específica selecionada é de acordo com a localização, a extensão (não penetrantes e sem estenose, com estenose e penetrante, além da doença fistulizante), e a gravidade da doença (Fig. 143-4; ver Fig. 143-3). Devem também ser utilizados tratamento médico de suporte e medicações antidiarreicas e antiespasmódicas.

Tabela 143-4

Tratamento farmacológico para doença inflamatória

MEDICAMENTO	DOSE	LIBERAÇÃO LOCAL
5-AMINOSSALICILATOS		
Sulfassalazina Azulfrin®, Salazoprin®	2-6 g/dia	Cólon
Mesalazina® Azalite®, Mesacol®, Mesalazina®	2,4-4,8 g/dia	Íleo distal, cólon
Olsalazine	1-3 g/dia	Cólon
Balsalazide	6,25 g/dia	Cólon
Mesalazina® Pentasa®	2-4 g/dia	Duodeno, jejuno, íleo, cólon
Mesalazina® Azalite®, Mesacol®, Mesalazina®, Pentasa®, enema, supositório	4 g/dia (enema) 1 g/dia (supositório)	Reto/sigmoide Reto
Mesalazina® Azalite®, Mesacol®, Mesalazina®, Pentasa®, supositório	1 g/dia (supositório)	Reto
CORTICOSTEROIDES		
Budesonida	Indução: 9 mg via oral, 4 vezes ao dia Manutenção: 6 mg via oral, 4 vezes ao dia	Intestino delgado
Prednisona	0,25-0,75 mg/kg via oral, 4 vezes ao dia	Sistêmica
Metilprednisolona	40-60 mg IV, 4 vezes ao dia	Sistêmica
IMUNOMODULADORES		
6-Mercaptopurina	1,5 mg/kg/dia	Sistêmica
Azatioprina	2,5 mg/kg/dia	Sistêmica
Metotrexato	Indução: 25 mg SC por semana × 4 meses Manutenção: 15 mg SC por semana	Sistêmica
Ciclosporina	2-4 mg/kg/dia	Sistêmica
BIOLÓGICOS		
Infliximabe	Indução: 5 mg/kg IV semanas 0, 2, 6 Manutenção: 5 mg/kg IV por 8 semanas	Sistêmica
Adalimumabe	Indução: 160 mg SC semana 0, 80 mg semana 2 Manutenção: 40 mg SC todas as outras semanas	Sistêmica
Certolizumab pegol	Indução: 400 mg SC semanas 0, 2, 4 Manutenção: 400 mg SC por 4 semanas	Sistêmica
Natalizumabe	300 mg IV por 4 semanas	Sistêmica

IV = intravenoso; SC = por via subcutânea.

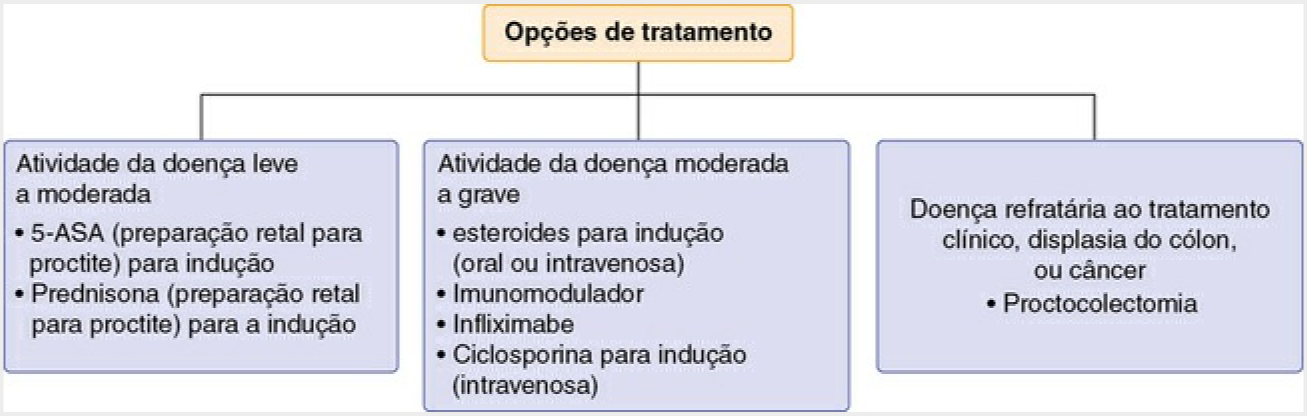

FIGURA 143-4 Algoritmo de tratamento da colite ulcerosa.

Categorias da Terapia Médica

5-Aminossalicilatos

A 5-ASA, que atua como um anti-inflamatório tópico dentro do lúmen do intestino, é usada para tratar colite ulcerativa leve a moderada, assumindo também um papel limitado na doença de Crohn. A sulfassalazina é a combinação de uma sulfaperidina com 5-ASA; 5-ASA é responsável pela propriedade anti-inflamatória desse medicamento, enquanto sulfaperidina é a substância portadora da medicação 5-ASA que será liberada em nível colônico. Outras formulações orais de 5-ASA podem ser distribuídas para o intestino por diferentes mecanismos. Mesalazina é liberada no intestino com base na mudança do pH, enquanto a sulfassalazina, olsalazine e balsalazide são liberadas no intestino por clivagem bacteriana de uma ligação covalente entre 5-ASA e a forma de uma pró-droga. Para doença retal e sigmoide, enema e supositórios de 5-ASA também são preparações disponíveis. Os eventos adversos associados a 5-ASAs são raros e podem incluir náusea, dispepsia, perda de cabelo, dores de cabeça, piora da diarreia e reações de hipersensibilidade.

Corticosteroides

Os corticosteroides são usados principalmente para tratar as exacerbações de colite ulcerativa e doença de Crohn. As formulações orais podem ser usadas para a doença leve a moderada, enquanto os corticosteroides sistêmicos são usados para doença moderada a grave.

A budesonida como revestimento entérico, uma formulação de um corticosteroide oral com liberação ileal dependentes de pH, é um corticosteroide oral com atividade tópica alta e baixa biodisponibilidade sistêmica (10%). Indica-se a budesonida como revestimento entérico para o tratamento da doença de Crohn ativa leve a moderada. Corticosteroides orais como a prednisona e metilprednisolona são usados para doença moderada a grave, começando com doses que variam de 40 a 60 mg uma vez ao dia. Metilprednisolona intravenosa é usada para doença grave, com a dosagem que varia de 40 a 60 mg uma vez ao dia. A manutenção com corticosteroides sistêmicos não é recomendada em razão dos seus efeitos colaterais substanciais (Capítulo 34).

Imunomoduladores

Em pacientes que continuam sintomáticos, apesar da terapia a 5-ASA ou que

apresentam doença de Crohn moderada a grave ou colite ulcerativa, análogos tiopurina (6-mercaptopurina e a azatioprina) podem ser utilizados; metotrexato também pode ser usado para doença de Crohn moderada a grave. Azatioprina, o pró-fármaco do 6-mercaptopurina, geralmente é prescrito a uma dose de 2 a 3 mg/kg/dia; a dose equivalente de 6-mercaptopurina é 1,5 mg/kg/dia. Uma desvantagem dos análogos tiopurina é a resposta clínica lenta que pode não ser evidente por até 12 semanas. Seus efeitos colaterais incluem reações alérgicas, pancreatite, mielossupressão, náuseas, infecções, hepatotoxicidade e neoplasias malignas, especialmente linfomas. A contagem de leucócitos e enzimas hepáticas deve ser monitorada rotineiramente. O metotrexato, um antagonista do ácido fólico, é administrado a 25 mg por via intramuscular ou subcutânea uma vez por semana por 16 semanas para doença de Crohn ativa, e 15 a 25 mg por via intramuscular ou subcutânea uma vez por semana para manter a remissão.

Antibióticos

O exato mecanismo para o efeito benéfico de antibióticos de amplo espectro no tratamento da doença intestinal inflamatória não é conhecido. Mecanismos potenciais incluem eliminar o crescimento bacteriano excessivo, a erradicação de um gatilho antigênico e propriedades imunossupressoras de potencial mediado de bactérias (p. ex., metronidazol). O papel principal dos antibióticos engloba a doença de Crohn, na qual o metronidazol (10 a 20 mg/kg por dia por 4 a 8 semanas), a ciprofloxacina (500 mg via oral duas vezes ao dia por 4 a 8 semanas), ou ambas, são terapias indutivas primárias para as fístulas perianais e fissuras. Metronidazol também pode ser um adjuvante útil no tratamento para a doença de Crohn do cólon.

Produtos Biológicos

Tratamento de Fator de Necrose Antitumor

Anticorpos para o fator-α de necrose tumoral (anti-TNF-α) incluem infliximabe, que é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 rato-humano aprovado para o tratamento da doença de Crohn de intensidade moderada a grave, fistulização da doença de Crohn e colite ulcerativa moderada a grave que não responde à terapia convencional. Adalimumabe (Humira) e certolizumab pegol (Cimzia) foram aprovados para tratar a doença de Crohn moderada a grave que não responde à terapia convencional. Adalimumabe é um anticorpo humanizado completamente IgG1 autoadministrado por via subcutânea. Certolizumab pegol, que consiste em um fragmento Fab pegilado quimérico para o TNF-α, também é administrado por via subcutânea.

Moléculas Antiadesão

O natalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado IgG4, se liga à subunidade $\alpha_4\beta_1$ e $\alpha_4\beta_7$ integrinas expressa em todos os leucócitos, exceto os neutrófilos. Natalizumabe inibe as interações entre as integrinas α_4 na superfície de leucócitos e moléculas de adesão nas células endoteliais vasculares no trato gastrointestinal, evitando assim a adesão e recrutamento de leucócitos. O natalizumabe é aprovado para o tratamento de doença de Crohn moderada a grave refratária à terapia

convencional, mas existem diretrizes rigorosas para a prescrição de natalizumabe por causa de seu risco associado de leucoencefalopatia multifocal progressiva (Capítulo 378).

Terapias Clínicas para Doença de Crohn

Doença de Crohn Leve a Moderada

Sulfassalazina, 3 a 6 g/dia, é superior ao placebo para o tratamento da doença de Crohn ativa da região íleo-colônica e com taxas de resposta variando de 45 a 55% para a doença leve a moderada, embora não seja claramente eficaz para doença do intestino delgado isoladamente (Fig. 143-5). Mesalazina também demonstra um modesto benefício em comparação com o placebo para doença branda a moderada.[1] No entanto, a 5-ASA não é eficaz para manter a remissão.

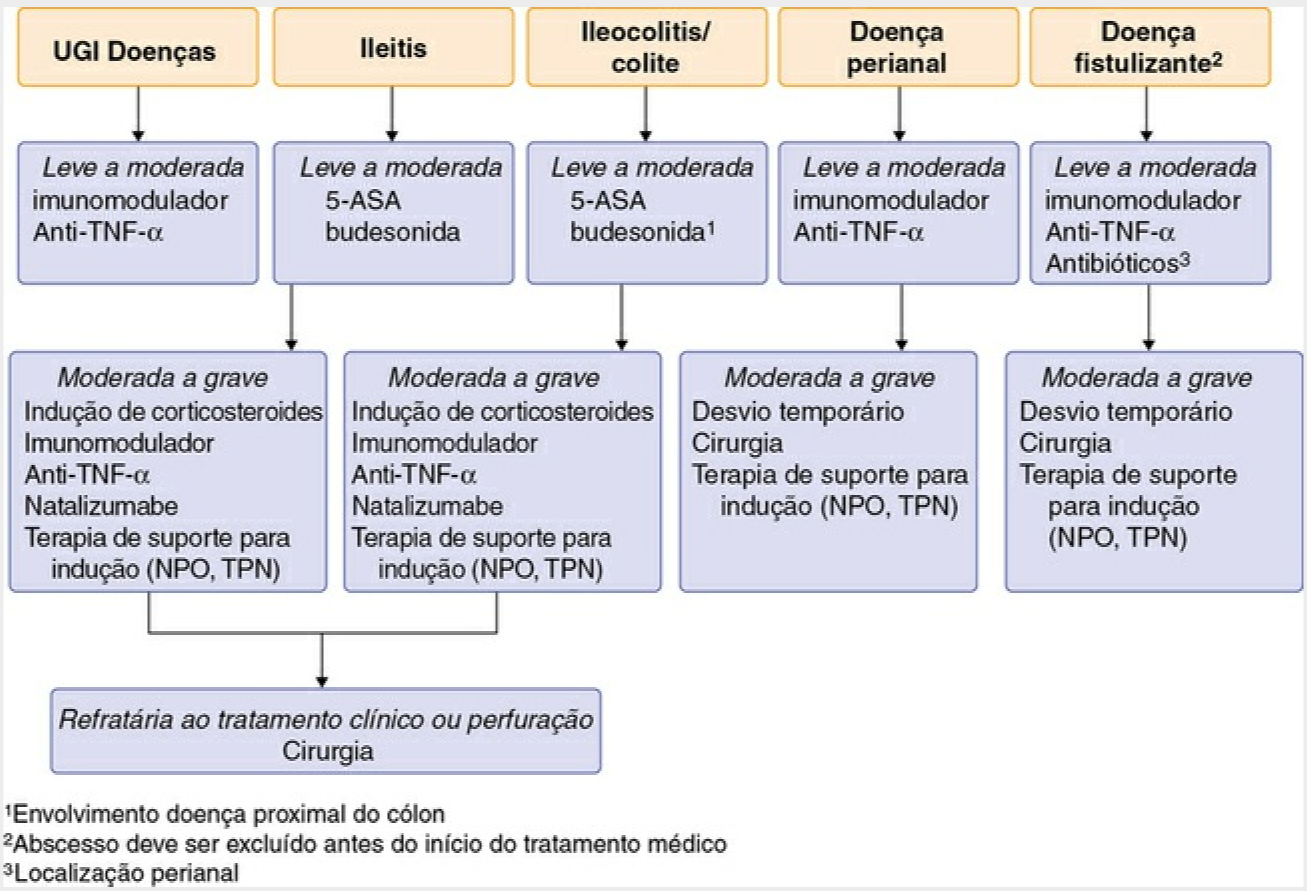

FIGURA 143-5 Algoritmo de Crohn tratamento da doença.
NPO = nada por via oral; TNF-=α fator de necrose tumoral-α; TPN = nutrição parenteral total; UGI =gastrointestinal superior.

Para doença de Crohn leve a moderada, que envolve a porção distal do intestino delgado ou cólon proximal budesonida (9 mg via oral uma vez ao dia), proporciona cerca de 70% de taxa de resposta após 8 semanas e é bem mais eficaz que a Mesalazina, 4 g uma vez ao dia, para a doença que compromete o íleo distal e o cólon direito.[2] Como agente de manutenção em 3 ou 6 mg, os efeitos da budesonida desaparecem dentro de 1 ano.

Doença de Crohn comprometendo o trato gastrointestinal superior (esôfago, duodeno e jejum) é incomum, devem ser avaliadas de maneira separada e estudos

clínicos estão sendo desenvolvidos para avaliar a melhor terapia para estas regiões. Como as terapias locais, tais como 5-ASA e a budesonida, não são liberadas nessas localizações; os fundamentos da terapia são os imunossupressores sistêmicos (azatioprina, mercaptopurina, infliximabe, adalimumabe, certolizumabpegol).

Doença de Crohn Moderada a Grave

Os pacientes com doença moderada a grave são inicialmente tratados com corticosteroides sistêmicos, mas estes não devem ser usados como terapia de manutenção. As opções para induzir uma remissão ou manter uma remissão induzida por esteroides incluem 6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe e certolizumab.[3-5] Após 1 ano, pacientes tratados com terapia combinada (corticosteroides, azatioprina diariamente e infliximabe 5 mg/kg nas semanas 1, 2 e 6), aproximadamente 20% mais pacientes, estarão em remissão quando em comparação com o tratamento convencional (corticosteroides mais azatioprina e infliximabe — conforme necessário, de acordo com as diretrizes atuais).[6] Em um estudo randomizado, infliximabe (5 mg/kg em 0,2 e 6 semanas e, então, a cada 8 semanas) ou azatioprina (2,5 mg/kg/dia) ou ainda infliximabe mais azatioprina revelaram ser mais eficazes do que a azatioprina utilizada isoladamente. Em um estudo randomizado, infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas mais placebo) ou azatioprina (2,5 mg/kg/dia mais placebo) ou infliximabe mais azatioprina demonstrou que a associação foi mais eficaz do que a azatioprina isoladamente.[7] Os pacientes que não responderam à terapia convencional podem ser considerados para natalizumabe.

Para doença de Crohn grave, o paciente é hospitalizado, permanece em jejum, é reidratado com fluidos intravenosos e medicado com corticosteroides parenterais. Pacientes que respondem aos corticosteroides parenterais passam a ser medicados com altas doses de corticosteroides orais (prednisona 40 a 60 mg/dia), e a dose de prednisona é gradualmente reduzida. Aos pacientes com doença de Crohn grave que não responderem a corticosteroides parenterais dentro de uma semana convém considerar infliximabe ou cirurgia.. Um curso total de nutrição parenteral (Capítulo 224) pode ser útil como terapia adjuvante.

Fistulização da Doença de Crohn

As fístulas ocorrem em um terço dos pacientes com doença de Crohn, e as fístulas perianais representam a localização mais comum. As fistulas internas assintomáticas raramente precisam de terapia. Um abscesso concomitante, que pode ocorrer no contexto de uma fístula, deve ser excluído antes de iniciar a terapia imunossupressora. A cirurgia pode ser necessária. O tratamento clínico depende da localização e complicações associadas.

Fístulas enterocutâneas de alto débito no contexto de envolvimento do intestino delgado proximal podem levar a perdas de mais de 500 mL/dia e causar grave depleção de volume. O tratamento inicial exige a repleção de volume. No contexto pós-operatório, uma abertura é fistulosa, geralmente na área de uma ferida, e é imperativo para proteger a pele de cura de infecção causada pela drenagem de uma bolsa de ostomia ou um cateter usado para uma fístula de alto débito. Fístulas de alto débito

raramente se fecharão espontaneamente e, em geral, necessitam de fechamento cirúrgico. Fístulas de baixo débito podem ser tratadas inicialmente com azatioprina (ou 6-mercaptopurina), metotrexato ou a terapia anti-TNF-α (infliximabe, adalimumab, certolizumab).[8]

As fístulas perianais são classificadas em simples e complexas. Uma fístula simples é localizada mais abaixo do esfíncter anal e demonstram um trajeto. Uma fístula complexa passa através da região interesfincteriana (alta), transesfincteriana ou supraesfincteriana e pode ter vários trajetos. Fístulas simples respondem bem à terapia clínica, inicialmente com metronidazol (10 a 20 mg/kg via oral por dia durante 4 a 8 semanas) e ciprofloxacina (500 mg, duas vezes ao dia por 4 a 8 semanas) para o tratamento concomitante da doença. O tratamento com imunomoduladores ou agentes anti-TNF-α também é benéfico.[8] Pacientes com fístulas, sem doença de Crohn na mucosa retal, podem responder bem à fistulotomia, enquanto os pacientes com envolvimento da mucosa podem se beneficiar da colocação de um material não absorvível em todo o trajeto fistuloso em vez de fistulotomia. Fístulas complexas requerem geralmente uma combinação de terapia cirúrgica e médica. No contexto de doença colônica pode permitir desvio ileal intratável ou retal, além de cicatrização perianal; em casos graves, pode ser necessário proctocolectomia.

Para doença de Crohn relacionada a fístulas retovaginais, o tratamento médico com terapia antimetabólita, ou agentes anti-TNFα, é geralmente considerado antes da cirurgia. A terapia cirúrgica como fistulotomia e dobra da mucosa pode ser considerada.

Fístulas enterovesical ou colovesical podem ser tratadas com agentes antimetabólitos ou terapia anti- TNF-α, ou ambos, mas infecção recorrente do trato urinário é uma indicação para cirurgia. A cirurgia geralmente envolve ressecção do intestino envolvido e o fechamento do defeito da bexiga.

As fístulas internas assintomáticas, tais como fístulas êntero-entéricas, não necessitam de intervenção cirúrgica, mas pode ser considerado o tratamento com imunomoduladores. Fístulas internas, como cologástrica e coloduodenal, podem causar sintomas substanciais devido ao *bypass* de parte do intestino. Se o tratamento médico falhar ou se formar um abscesso, a cirurgia é recomendada.

Tratamento Clínico da Colite Ulcerativa

A distribuição anatômica da colite ulcerativa orienta a terapia. As opções incluem supositórios, enemas de retenção, espuma tópica, terapia oral e a terapia parenteral. Os supositórios são eficazes para tratar da proctite a 20 cm do cólon. Espuma tópica e enemas são eficazes para colite distal e do lado esquerdo. A terapia oral e a terapia parenteral são eficazes para todos os locais da doença.

Proctite

Para proctite ulcerativa ativa, o tratamento tópico com 5-ASA (enema e supositórios) em combinação com o oral é superior ao tratamento oral isoladamente.[9] O tratamento tópico com 5-ASA é superior a corticosteroides tópicos para o tratamento de proctite, a terapia com 5-ASA retal produz uma resposta mais rápida quando administrada com

5-ASA oral. Enemas com corticosteroides, supositórios ou espuma podem também ser usados se 5-ASA falhar. 5-ASA ou enemas de retenção de corticosteroides podem ser empregados para doença ativa até a flexura esplênica (*i. e.*, o reto, cólon sigmoide e cólon descendente). Outra abordagem à proctite ou colite distal é a administração de um aminossalicilato por via oral, embora a resposta possa não se evidenciar durante 3 a 4 semanas.

Colite Extensa

Para pacientes com colite de atividade leve a moderada e com extensão proximal ao cólon sigmoide, a escolha farmacológica inicial é o aminossalicilato oral; a eficácia aumenta com o aumento das doses.[10] Mesmo com uma doença mais extensa, a suplementação oral de 5-ASA com enemas 5-ASA ou supositórios pode ajudar a reduzir os sintomas de urgência, que resultam de envolvimento retal. Em pacientes com mais de cinco ou seis evacuações por dia, em que o resultado mais rápido é desejado, ou que não responderam a 3 a 4 semanas de 5-ASA, o tratamento de escolha é a prednisona oral. Em pacientes com diarreia muito intensa, os sintomas sistêmicos ou quantidades significativas de sangue nas fezes devem ser tratados inicialmente com 40 mg/dia de prednisona; a maioria dos pacientes responde a corticosteroides orais dentro de poucos dias. Depois que os sintomas forem controlados, pode-se reduzir gradualmente a prednisona em 5 mg a cada 1 a 2 semanas. Pacientes que respondem à prednisona oral e nos quais essa medicação pode ser completamente descontinuada, deve-se manter 5-ASA.

Se os pacientes com colite ulcerativa grave não começam a responder aos corticosteroides na equivalente dose de 60 mg de metilprednisolona intravenosa dentro de 5 dias ou não respondem completamente dentro de 7 a 10 dias, as opções incluem a colectomia, infliximabe ou ciclosporina. Para pacientes cuja doença se exacerba sempre que os corticosteroides são retirados ou sua dose de corticosteroide é reduzida, a continuação da terapia com altas doses de corticosteroide é o tratamento errôneo mais comum. Se o paciente requer uma dose substancial (> 15 mg/dia de prednisona) por mais de 6 meses, deve-se considerar seriamente a possibilidade de colectomia, imunomoduladores, ou infliximabe.

A indicação mais comum de hospitalização em pacientes com colite ulcerativa é diarreia intratável, embora a perda de sangue seja também comum. Pacientes com colite ulcerativa ativa grave devem ser avaliados para megacólon tóxico por radiografia abdominal ou TC. Medicamentos anticolinérgicos e antidiarreicos estão contraindicados em pacientes com colite ulcerativa grave por causa do risco de precipitação de megacólon tóxico. Os pilares do tratamento para retocolite ulcerativa grave são reidratação com líquidos intravenosos e corticosteroides intravenosos (hidrocortisona, 300 mg/dia; prednisolona, 60 a 80 mg/dia; ou metilprednisolona, 40 a 60 mg/dia). Em caso de desnutrição, pode haver necessidade de nutrição parenteral total (Capítulo 224). Pacientes com sinais de irritação peritoneal ou de infecção sistêmica devem ser tratados com antibióticos parenterais (Capítulo 144). Os pacientes que não melhoram em 7 a 10 dias devem ser considerados tanto para a colectomia, um ciclo de ciclosporina intravenosa,[11] ou infliximabe

Terapia de Manutenção

Aminossalicilatos reduzem a doença recorrente em pacientes com colite ulcerativa, e essencialmente todos os pacientes devem receber terapia de manutenção[12] com original ou preparações 5-ASA mais novos. Corticosteroides não são efetivos como terapia de manutenção e não devem ser utilizados com essa finalidade. Azatioprina, 6-mercaptopurina e infliximabe são eficazes para terapia de manutenção em pacientes cuja colite ulcerativa não respondeu a 5-ASA.

Terapia Cirúrgica

Doença de Crohn

Considerando que a ressecção cirúrgica não é curativa na doença de Crohn, e levando em conta também serem prováveis as recidivas, a abordagem é mais conservadora em termos da quantidade de tecido removido. Após 10 anos do diagnóstico, aproximadamente 40% dos pacientes com doença de Crohn são submetidos ao tratamento cirúrgico. A falha de conduta médica é uma causa comum para a ressecção em pacientes com doença de Crohn, mas as complicações (p. ex., obstrução, fístula, abscesso) são muitas vezes as indicações para a ressecção. Para doença de Crohn do intestino delgado, o procedimento cirúrgico mais comum é a ressecção segmentar para obstrução ou fístula; a incidência de uma recorrência suficientemente grave para exigir cirurgia repetida após ressecção ileal ou ileocólica é de cerca de 25% após 10 anos e 35% após 15 anos. Para pacientes com doença colônica extensa, inclusive do reto, o procedimento de escolha é proctocolectomia total com ileostomia de Brooke (final). Colectomia total com anastomose ileoanal não é opção apropriada em casos de colite de Crohn, porque a recorrência da doença Crohn no segmento ileal formador da nova bolsa implicaria necessidade de repetir a operação e perda de um longo segmento de íleo.

Retocolite Ulcerativa

Em casos de retocolite ulcerativa, a colectomia total é o procedimento curativo. Cerca de 40% dos pacientes com colite ulcerativa extensa eventualmente submetem-se à colectomia, porque a doença não respondeu de forma adequada ao tratamento clínico. Pode haver necessidade de colectomia de emergência em casos de megacólon tóxico, ou em um grave ataque fulminante sem megacólon tóxico. A operação de rotina para colite ulcerativa é a proctocolectomia e ileostomia de Brooke. A operação alternativa mais popular é proctocolectomia total com uma anastomose bolsa ileal anal; neste procedimento, uma bolsa é construída a partir do íleo terminal (30 cm), e a extremidade distal da bolsa é puxada por meio do canal anal. Anastomose ileoanal é por vezes complicada devido à inflamação na bolsa ileal (denominada *bursite*), que pode ser tratada com antibióticos (geralmente, metronidazol, 500 mg 3 vezes por dia ou 20 mg/kg por dia, ou ciprofloxacina, 500 mg 2 vezes por dia por um período de 2 semanas). A decisão a favor da colectomia ou contra esta, entre tipos de cirurgia, é influenciada pela idade do paciente, as circunstâncias sociais e a duração da doença — esta decisão requer consultas com especialistas. Quando outras indicações são

duvidosas, o risco de malignidade (ver adiante) pode ser uma indicação para colectomia.

Complicações

Doença de Crohn

Abscesso

Abscessos, que consistem em complicações comuns na doença de Crohn, são produtos da extensão de uma fissura na mucosa ou úlcera através da parede intestinal até o tecido extraintestinal. O vazamento do conteúdo intestinal através de uma fissura para a cavidade peritoneal resulta na formação de abscesso. Abscessos ocorrem em 15 a 20% dos pacientes com doença de Crohn, sendo especialmente comuns no íleo terminal. A apresentação clínica típica do abscesso intra-abdominal é febre, dor abdominal, dor à palpação e leucocitose. Abscessos abdominais são diagnosticados com maior frequência por TC. Há indicação de antibioticoterapia de amplo espectro, inclusive com cobertura para germes anaeróbicos. A drenagem percutânea de abscessos em pacientes com doença de Crohn pode melhorar o quadro clínico, mas não é o tratamento adequado, devido à comunicação persistente entre a cavidade do abscesso e o lúmen intestinal. Como tratamento definitivo, geralmente há necessidade de ressecção da parte do intestino envolvido contendo a comunicação.

Obstrução

Obstrução é complicação comum da doença de Crohn, particularmente no intestino delgado, sendo indicação primária de cirurgia. A obstrução do intestino delgado em casos de doença de Crohn pode ser causada pelo espessamento da mucosa em decorrência da inflamação aguda, por hiperplasia muscular e cicatrização resultante de uma inflamação prévia ou por aderências. A obstrução também pode ocorrer com a impactação de um bolo de alimento fibroso em uma estenose estável e existente há muito tempo. A obstrução intestinal se apresenta com dor abdominal tipo cólica e diarreia, que piora quando seguida às refeições, e desaparece com o jejum. Estenoses podem ser avaliadas por TC enterografia, enterografia RM, estudos de contraste orais, enema de bário ou colonoscopia, dependendo da localização anatômica. Os corticosteroides (p. ex., metilprednisolona intravenosa, 40 a 60 mg 1 vez ao dia, ou hidrocortisona intravenosa, 200 a 300 mg 1 vez ao dia, por 5 a 14 dias) são úteis se a inflamação aguda é um componente importante do processo obstrutivo, mas não se a obstrução é causada por fibrose. Um erro comum nos procedimentos terapêuticos para a doença de Crohn é o tratamento com longos períodos de corticosteroides em pacientes com sintomas obstrutivos por lesões anatômicas fixas. Se a obstrução não desaparecer com a drenagem nasogástrica e com corticosteroides, haverá necessidade de cirurgia.

Doença Perianal

A doença perianal é uma complicação potencialmente incapacitante da doença de Crohn. Ulcerações no canal anal podem coalescer e resultar em formação de fístula. As aberturas fistulosas ocorrem mais comumente na pele perianal, mas podem ser

observadas na região inguinal, vulva ou no testículo. As fístulas se apresentam com drenagem de material seroso ou purulento. Se a fístula não está drenando adequadamente, há acúmulo de pus no local (abscesso perianal) acompanhado de rubor, dor e endurecimento. A dor de um abscesso perianal é agravada pela pressão local, que pode resultar de defecação, sentado ou caminhando. A manifestação física típica de um abscesso é vermelhidão com sensibilidade no exame digital; flutuação também pode estar presente. Geralmente, para que se faça uma avaliação adequada da doença perianal, há necessidade de exame proctológico com o paciente anestesiado (exame sob narcose). O corte transversal TC ou RM podem definir a presença e extensão de abscessos perianais. Os objetivos terapêuticos em casos de doença perianal são o alívio dos sintomas locais e a preservação do esfíncter anal. A doença limitada pode ser abordada com banhos de assento e metronidazol, mas, na maioria dos casos, há necessidade de associação de drenagem externa adequada. Azatioprina, infliximabe, adalimumab ou certolizumab pegol podem ser úteis na cura de doenças perianais, mas a doença pode reativar quando a droga é interrompida. Doença de Crohn perianal grave e persistente pode resultar em destruição do esfíncter anal e em incontinência fecal.

Retocolite Ulcerativa

Uma das complicações mais significativas da retocolite ulcerativa é o megacólon tóxico, que consiste na dilatação do cólon até um diâmetro maior que 6 cm associada ao agravamento do paciente, da condição clínica e à ocorrência de febre, taquicardia e leucocitose. O exame físico pode revelar hipotensão postural, sensibilidade abdominal sobre a distribuição do cólon, e ruídos intestinais ausentes ou hipoativos. Agentes que reduzem a motilidade gastrointestinal, tais como antiespasmódicos e agentes antidiarreicos, iniciam ou exarcebam o megacólon tóxico. O tratamento clínico tem por objetivo reduzir a probabilidade de perfuração e o retorno do cólon à atividade motora normal, com a maior rapidez possível. O paciente fica em jejum, sendo iniciada a drenagem nasogástrica. Líquidos intravenosos devem ser administrados para hidratar e corrigir distúrbios eletrolíticos, antibióticos de amplo espectro (p. ex., ampicilina-sulbactam, em 1 g de ampicilina com 0,5 g de sulbactam, 1,5 a 3 g a cada 6 horas durante 5 a 14 dias; levofloxacina, 500 mg por via intravenosa, 1 vez ao dia e metronidazol, 500 mg por via intravenosa ou oral, 2 vezes ao dia; cefazolina, 500 mg, 3 vezes ao dia e metronidazol, 500 mg por via intravenosa ou oral, 2 vezes ao dia; ou sulfametoxazol-trimetoprim 8 a 10 mg/kg/dia por via intravenosa ou oral em 2 a 4 doses divididas somado a metronidazol, 500 mg por via intravenosa ou oral, 2 vezes ao dia por, aproximadamente, 7 dias ou até a melhora sintomática) são administrados antes de possível peritonite como resultado de perfuração, e corticosteroides parenterais são administrados em uma dose equivalente a mais de 40 a 60 mg de prednisona por dia. Os sinais de melhora são diminuição do volume abdominal e retorno dos ruídos intestinais. A deterioração fica assinalada pela ocorrência de descompressão brusca, aumento do volume abdominal e colapso cardiovascular. Se o paciente não apresenta sinais de melhora clínica durante as primeiras 24 a 48 horas de tratamento clínico, o risco de perfuração aumenta significativamente, havendo

indicação de intervenção cirúrgica e colectomia.

Acompanhamento

Câncer de Cólon, Displasia e Vigilância Colonoscópica

O risco de câncer de cólon e reto é aumentado com o início após 8 anos de doença e continua a aumentar nos anos subsequentes. Pacientes com extensa colite ulcerativa têm um risco significativamente maior de câncer de cólon, os pacientes com doença do lado esquerdo demonstram um risco intermediário, e aqueles com colite ulcerativa de longa duração estão em risco de câncer de cólon e reto, mesmo que os sintomas tenham sido relativamente leves ou até mesmo quiescente por 10 a 15 anos.

Câncer de cólon é geralmente submucoso podendo não ser diagnosticado durante a colonoscopia. O câncer colorretal em pacientes portadores de retocolite ulcerativa é mais comumente associado a alterações displásicas da mucosa, muitas vezes em vários locais no cólon. A displasia não pode ser sempre identificada por inspeção visual; há necessidade de exame microscópico das amostras coletadas por biópsia.

Orientações práticas atuais recomendam colonoscopia com biópsias aleatórias em pacientes com retocolite ulcerativa de longa duração começando 8 anos após o início da doença e repetida a cada 1 a 2 anos. Se os espécimes apresentam displasia, a colectomia é recomendada.

O risco de câncer de cólon nos pacientes com colite de Crohn é semelhante ao risco em pacientes com um grau semelhante de colite ulcerativa. Uma colonoscopia de acompanhamento também é recomendada em pacientes com colite de Crohn.

Gravidez

A fertilidade em mulheres com doença inflamatória intestinal é normal ou está apenas minimamente comprometida, e a incidência de prematuridade, natimortalidade e defeitos evolutivos em mulheres com doença inflamatória intestinal são semelhantes às incidências na população geral. Proctocolectomia prévia ou presença de ileostomia não constituem impedimentos para a concretização bem-sucedida da gestação, mas as mulheres que tiveram cirurgia da bolsa ileal de anastomose anal com uma proctocolectomia total reduziram acentuadamente a fertilidade.

Se a doença na mulher está inativa por ocasião da concepção, é provável que continue inativa durante a gravidez. Retocolite ulcerativa que esteja ativa por ocasião da concepção tende a piorar. Em pacientes com doença de Crohn ativa no momento da concepção, o grau de atividade continua a ser o mesmo em dois terços das mulheres; o outro terço delas melhora clinicamente ou há piora.

A sulfassalazina não prejudica o feto, mas as gestantes têm uma exigência maior de ácido fólico, e sulfassalazina interfere com a absorção de ácido fólico. Portanto, mulheres que estão tomando sulfassalazina e que estão grávidas ou pensando em engravidar devem receber suplementação de ácido fólico (1 mg, 2 vezes ao dia) para garantir que o feto receba quantidades adequadas para o desenvolvimento normal. O uso de corticosteroides por mulheres grávidas com doença inflamatória intestinal está associado a um aumento da taxa de ruptura prematura das membranas e uma maior taxa de lábio leporino. Em geral, parece que os riscos do tratamento com sulfassalazina

ou corticosteroides na mulher grávida são menores que os riscos decorrentes do não tratamento da doença ativa.

A maioria dos dados sobre a teratogenicidade da azatioprina e 6-mercaptopurina na gravidez é derivada da literatura de transplante e envolve doses mais elevadas do que as comumente utilizadas para a doença inflamatória do intestino. Os efeitos fetais descritos na população transplantada são: malformações congênitas, imunossupressão, prematuridade e retardo do crescimento. Os riscos desses medicamentos na doença inflamatória intestinal na população não são completamente conhecidos, dado que apenas um pequeno número de tais pacientes foi formalmente estudado.

Prognóstico

Retocolite Ulcerativa

O prognóstico dos pacientes com colite ulcerativa é geralmente caracterizado por crises repetidas e remissões. Um ataque inicial rapidamente progressivo resulta em complicações graves em cerca de 10% dos pacientes. A recuperação completa após uma única crise pode ocorrer em outros 10% dos pacientes, alguns dos quais podendo, na verdade, ter uma infecção não detectada aguda, em vez de colite ulcerativa verdadeira. A probabilidade de que um paciente com doença clinicamente inativa permanecerá em remissão no ano seguinte é de 80 a 90%. Por comparação, os pacientes com doença clinicamente ativa possuem 70% de probabilidade de recidiva durante o ano seguinte.

Os pacientes que apresentam proctite ulcerativa apresentaram o melhor prognóstico geral, e apenas cerca de 5% dos pacientes com proctite necessitarão de colectomia ao longo de toda a vida. Complicações graves são muito incomuns, mas a doença irá se espalhar mais proximalmente no cólon em cerca de 10 a 30% dos pacientes. Colite ulcerativa relacionada à mortalidade diminuiu substancialmente desde a introdução de corticosteroides, e estudos recentes sugerem que as taxas de sobrevida a longo prazo para pacientes com colite ulcerativa são semelhantes às da população geral.

Doença de Crohn

A doença de Crohn classicamente aumenta e diminui. Um paciente clinicamente com doença ativa de Crohn tem 70 a 80% de chance de ter doença ativa no ano seguinte, enquanto 80% dos pacientes em remissão permanecerão assim ao longo do ano seguinte. No decurso de um período de 4 anos, cerca de 25% dos pacientes terão persistentemente doença ativa depois do diagnóstico, cerca de 25% deles permanecerão em remissão e 50% têm uma evolução flutuante com anos de remissão ou anos com doença clinicamente ativa. Aproximadamente 75 a 80% de todos os pacientes com doença de Crohn e fistulização necessitarão de intervenção cirúrgica para a doença, com aproximadamente 50% deles precisando de cirurgia dentro de 6 meses do diagnóstico. A taxa de uma segunda cirurgia para doença de Crohn varia de 25 a 38% dentro de 5 anos, e 40 a 70%

precisam de reoperação em 15 anos.

Os pacientes com doença de Crohn apresentam maior taxa de mortalidade, cerca de 1,3 a 1,5 vez maior do que a população em geral, não relacionada ao seu envolvimento com intestino delgado ou intestino grosso, ou ambos. Esse excesso de mortalidade, mais evidente nos primeiros anos após o diagnóstico, é mais comumente relacionado a complicações da doença de Crohn (p. ex., o câncer de cólon e reto, choque, depleção de volume, desnutrição proteico-calórica e anemia). Não se sabe se o uso agressivo da terapia e imunomoduladores biológicos irá alterar o curso natural da doença.

Grau A

1. Hanauer, S. B., Stromberg, U. Oral Pentasa in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2:379–388.
2. Seow, C. H., Benchimol, E. I., Griffiths, A. M., et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 16, 2008. [CD000296].
3. Prefontaine, E., Macdonald, J. K., Sutherland, L. R. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 7, 2009. [CD000545].
4. Patel, V., Macdonald, J. D., McDonald, J. W., et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 7, 2009. [CD006884].
5. Behm, B. W., Bickston, S. J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 23, 2008. [CD006893].
6. D’Haens, G., Baert, F., van Assche, G., et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008; 371:660–667.
7. Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:1383–1395.
8. Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:876–885.
9. Marshall, J. K., Thabane, M., Steinhart, A. H., et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 20, 2010. [CD004115].
10. Sutherland, L., Macdonald, J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19, 2006. [CD000543].
11. Van Assche, G., D’Haens, G., Noman, M., et al. Randomized double-blind comparison of 4mg/kg versus 2 mg/kg IV cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003; 125:1025–1031.
12. Sutherland, L., Macdonald, J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2002. [CD000544].

Leituras sugeridas

Abraham, C., Cho, J. H. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:2066–2078. *Análise.*

Kornbluth, A., Sachar, D. B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:501–523. *Diretrizes abrangentes.*

Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., for the Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:465–483. [quiz 464, 484]. *Análise abrangente.*

Nielsen, O. H., Seidelin, J. B., Munck, L. K., et al. Use of biological molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Intern Med*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Análise.*

No Brasil

A doença de Crohn e a retocolite ulcerativa são consideradas pouco frequentes nos países em desenvolvimento, sendo escassos os estudos sobre a sua ocorrência no Brasil. A prevalência das doenças inflamatórias intestinais parece ter aumentado nos últimos 20 anos, com a doença de Crohn tornando-se mais comum que a retocolite ulcerativa. Tanto uma como outra das afecções apresentam-se com as características classicamente descritas, destacando-se o predomínio das formas mais graves. O tratamento cirúrgico de eleição para a retocolite ulcerativa no Brasil é a proctocolectomia e anastomose ileoanal com bolsa ileal, em vista da maior experiência e dos bons resultados.

No Brasil, particularmente no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, existe grande experiência com proctocolectomia e anastomose ileoanal.

Bibliografia

Disponível em: http://www.gediib.org.br/. Site do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal no Brasil. Acessado em 30/04/2009.

Souza, M. H., Troncon, L. E., Rodrigues, C. M., et al. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2002; 39(2):98–105.

Teixeira, M. G., Ponte, A. C., Sousa, M., et al. Short- and long-term outcomes of ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2003; 58(4):193–198.

Doenças inflamatórias e anatômicas do intestino, peritôneo, mesentério e omento

Charlene Prather

Apendicite

Definição e epidemiologia

Apendicite aguda se refere a uma inflamação do apêndice. A apendicite é a emergência cirúrgica mais comum que envolve o abdome. Embora a apendicite ocorra mais comumente em adultos jovens, pode desenvolver-se em qualquer idade. A prevalência de apendicite aguda durante a vida é de aproximadamente 7%.

Fisiopatologia

A obstrução do apêndice por fecalito, que parece ser o evento usual de estímulo, é encontrada em menos de 30% dos pacientes. Outras causas de obstrução incluem ulceração do orifício apendiceal, hiperplasia linfoide, tumor (p. ex., carcinoide; Capítulo 240), espessamento de bário e ascaridíase (Capítulo 365). A obstrução bloqueia a produção contínua de muco pelo apêndice, resultando em distensão e subsequente isquemia da mucosa. Esse processo permite a invasão por bactérias intraluminais, infecção e inflamação. A persistência de obstrução e inflamação pode resultar em perfuração, peritonite e formação de abscesso.

Manifestações clínicas

Mais de 95% dos pacientes com apendicite têm dor abdominal, mas apenas 50% a 60% apresentam os sintomas clássicos: quadro agudo de dor periumbilical, frequentemente com náuseas e vômitos e, posteriormente, localização no quadrante inferior direito. A posição do apêndice tem implicações importantes para a localização da dor, em região suprapúbica ou no quadrante superior direito. Anorexia é quase universal, náuseas são frequentes, mas vômito é um sintoma incomum. A apendicite aguda ocorre com sintomas abdominais inespecíficos e sinais em pacientes idosos e em doentes que estão imunossuprimidos, por causa da utilização de corticosteroides, transplante de órgãos ou diabetes melito. Em pacientes idosos, o diagnóstico não é suspeitado em 25% das vezes.

Adultos com mais de 50 anos apresentam taxa de perfuração superior a 50%, com abscessos intra-abdominais em um terço. Sinais de perfuração incluem irritação peritoneal, febre e dor abdominal crescente.

Diagnóstico

Um amplo diagnóstico diferencial (Tabela 144-1) pode ser estreitado por meio de exames, que, em geral, incluem contagem sanguínea completa, eletrólitos do soro e testes para função renal, com adição de níveis de amilase e lipase quando ocorre suspeita de pancreatite (Capítulo 146) e enzimas do fígado (níveis de aminotransferase e fosfatase alcalina) e nível de bilirrubina quando as condições do fígado (Capítulo 158) ou da vesícula biliar são suspeitas. Uma contagem elevada de leucócitos, em geral variando de 12.000 a 18.000/mm^3, é comum em apendicite aguda, mas pode não ser observada no início de seu curso; a presença e o grau de elevação não ajudam a identificar uma apendicite complicada.

Tabela 144-1

Diagnóstico diferencial em suspeita de apendicite

Ileíte de Crohn
Adenite mesentérica
lado direito do diverticulite do cólon
Yersinia, Campylobacter enterocolite
diverticulite de Meckel
Colite tuberculosa
Adenocarcinoma de cólon perfurado direito
Nefrolitíase (lado direito)
Perfuração de corpo estranho (por exemplo, perfuração intestinal por palito)
Abscesso tubo-ovariano direito
Gravidez tubal
Ruptura do cisto de ovário ou torção

A tomografia computadorizada (TC), que é o exame preferido[1] para confirmar o diagnóstico ou sugerir outras causas (Fig. 144-1), apresenta sensibilidade que varia de 88% a 100%, especificidade de 91% a 99%, valor preditivo positivo de 92% a 98% e valor preditivo negativo de 95% a 100%. Com uma precisão diagnóstica geral relatada de 94% a 98% e a habilidade de se detectar a formação de abscessos (Fig. 144-2), a TC se tornou a modalidade de diagnóstico por imagem de eleição. A desvantagem, que é mais significativa em crianças e adultos jovens, é a necessidade de radiação ionizante. Pode-se usar o contraste intravenoso, mas a tomografia computadorizada com contraste retal é uma boa alternativa para se evitar o risco de nefrotoxicidade.[2] O ultrassom é útil quando as causas ginecológicas, especialmente gravidez ectópica, também estão presentes no diagnóstico diferencial. Radiografia simples de abdome não é útil.

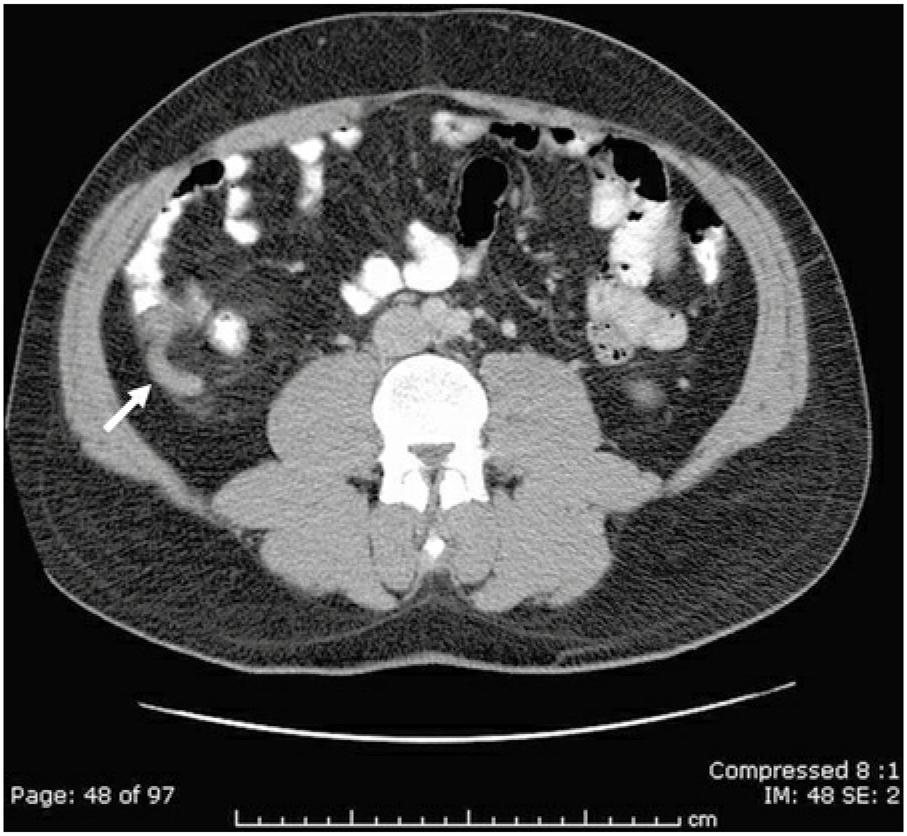

FIGURA 144-1 Apendicite.
A tomografia computadorizada mostra um apêndice edematoso com diâmetro superior a 1 cm (*seta)*, de acordo com apendicite aguda não complicada.

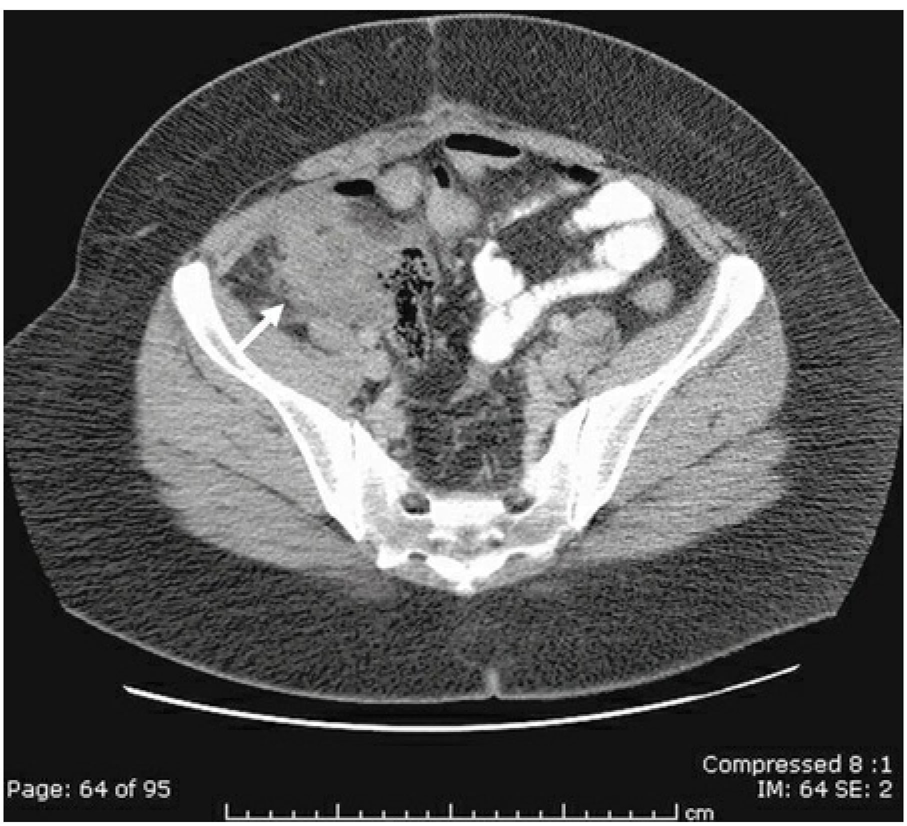

FIGURA 144-2 Apendicite.
A tomografia computadorizada mostra apendicite complicada por perfuração com formação de abscesso (*seta*).

Tratamento

Quando ocorre suspeita de apendicite, indica-se consulta cirúrgica de emergência. O tratamento da apendicite é a apendicectomia, que é cada vez mais realizada por laparoscopia. Dois dias de antibióticos via intravenosa, seguidos por 10 dias de antibióticos via oral, é uma alternativa de curto prazo razoável, na ausência de evidências de perfuração, quando não se pode realizar a cirurgia com segurança nesse período. No entanto, cerca de um terço dos pacientes necessita de apendicectomia.[3] Em geral, apendicectomia laparoscópica leva mais tempo do que operação aberta, mas resulta em recuperação mais rápida e menor taxa de infecção da ferida.[4] Antibióticos pré-operatórios (p. ex., cefotetan, 2 g por via intravenosa, ou cefoxitina, 2 g por via intravenosa, seguido por três doses pós- operatórias, ou ticarcilina – ácido clavulânico) reduzem as complicações infecciosas em apendicite de forma descomplicada.

Na presença de apêndice perfurado com abcesso apendicular, a apendicectomia imediata produz resultados semelhantes a uma estratégia de drenagem percutânea, ultrassonografia ou CT-guiada, antibióticos intravenosos e apendicectomia laparoscópica cerca de 10 semanas mais tarde.[5] Na definição da dosagem de perfuração, a indicação de ceftriaxona uma vez ao dia e de metronidazol por 7 a 10 dias é tão boa quanto o triplo da dose terapêutica.[6]

Prognóstico

A frequência de complicações associadas à apendicite perfurada é superior a 18%, contra uma frequência de 10% de complicações em apendicites não perfuradas. A mortalidade total em pacientes com apendicite perfurada é de 3%, mas, em idosos, pode chegar a 15%. A maioria dos pacientes operados por suspeita de apendicite apresenta uma doença benigna autolimitada. Em adultos, porém, é possível encontrar diverticulite do apêndice, apendicite granulomatosa, tumores carcinoides (Capítulo 240) e, ocasionalmente, outros tumores.

Diverticulites do cólon

Definição

A diverticulose colônica se refere às herniações não complicadas da mucosa e da submucosa colônica através da camada muscular do cólon. Tecnicamente, essas lesões são, na verdade, pseudodivertículos, porque nem todas as camadas do cólon estão envolvidas. A doença diverticular abrange uma gama de problemas no quadro de diverticulose, incluindo diverticulite, doença diverticular dolorosa e doença diverticular complicada (Tabela 144-2).

Tabela 144-2
Terminologia na doença diverticular

Doença diverticular	Todo o espectro de diverticulose e suas complicações
Diverticulose	Presença de um ou mais divertículos
Diverticulites	Inflamação ou infecção de um ou mais divertículos do cólon
Diverticulite complicada	Diverticulite com abscesso, formação de fístula, perfuração livre ou obstrução
Doença dolorosa	Dor abdominal e alteração do hábito intestinal no contexto de diverticulose sem outra explicação (pode ser uma manifestação da síndrome do intestino irritável)
Sangramento diverticular	Sangramento gastrointestinal inferior agudo de um divertículo do cólon

Epidemiologia

Embora a diverticulose colônica seja bastante comum e afete até 10% dos adultos de meia-idade e 50% a 80% dos adultos com mais de 80 anos, poucas pessoas estão cientes de que a têm. A diverticulose é incomum em indivíduos jovens, com menos de 40 anos. Trata-se de uma desordem que acomete predominantemente populações industrializadas ou ocidentais, relacionada com dieta de baixa ingestão de fibras. A obesidade parece ser um fator de risco para diverticulose em homens jovens.

Fisiopatologia

A diverticulose colônica ocorre com mais frequência no local em que a vasa recta (artéria nutriente) penetra através da túnica muscular. Em populações ocidentais, a diverticulose ocorre mais comumente no cólon esquerdo, com o cólon sigmoide envolvido na maioria das vezes, talvez por causa da pressão relativamente elevada presente no lúmen do cólon sigmoide. Entretanto, em populações asiáticas, uma distribuição no lado direito é mais comum.

A diverticulite, que é a infecção e a inflamação de um divertículo, se desenvolve em 10% a 25% das pessoas com diverticulose durante sua vida. A diverticulite resulta da inflamação de um divertículo colônico com subsequente microperfuração, a qual parece ser causada pela presença de resíduos particulados dentro do saco diverticular que comprime ou corrói o vaso sanguíneo, levando à perfuração. A diverticulite ocorre com mais frequência no cólon sigmoide. As complicações da diverticulite, que incluem formação de abscesso, perfuração livre, obstrução do cólon e formação de fístula, são mais comuns em pacientes de meia-idade e idosos, mas também podem ocorrer em pacientes jovens.

Manifestações clínicas

Pacientes com diverticulite frequentemente apresentam anorexia, dor no quadrante inferior esquerdo e febre. A dor na diverticulite pode irradiar para flanco, dorso ou região

suprapúbica. Os pacientes podem relatar fezes amolecidas ou constipação. Sintomas adicionais associados incluem náuseas, vômitos, padrão intestinal alterado e sintomas urinários. No exame físico, normalmente há sensibilidade no quadrante inferior esquerdo. O exame pode também identificar proteção localizada e, ocasionalmente, massa dolorosa sensível. A presença de sinais peritoneais (p. ex., rebote) sugere uma perfuração livre.

Sangramento diverticular é manifestado como um sangramento retal não doloroso, com sangramento maciço ocorrendo em 5% dos pacientes com diverticulose (Capítulo 137). Esse tipo de sangramento é incomum no quadro de diverticulite aguda.

Diagnóstico

A leucocitose está presente em 70% a 80% dos pacientes. Quando a diverticulite é adjacente à bexiga, pode ocorrer piúria. Condições com achados similares aos da diverticulite incluem gastroenterite, apendicite, doença inflamatória intestinal (Capítulo 143) e câncer perfurante de cólon (Capítulo 199).

A TC pode mostrar o divertículo colônico e identifica, de forma confiável, presença e localização da inflamação, como, por exemplo, a inflamação que envolve a gordura pericólica, e uma parede colônica mais espessa que 4 mm (Fig. 144-3). A radiografia com bário, que pode exibir o divertículo (Fig. 144-4), também identificará onde o cólon se conecta com a coleção de fluido no quadro de perfuração e formação de abscesso; não é recomendada no quadro agudo, por causa do alto risco de perfuração colônica pelo contraste ou insuflação de ar. Depois de a síndrome aguda ter sido resolvida e o paciente se tornar estável, a colonoscopia também pode mostrar o divertículo (Fig. 144-5), revelando-se essencial para excluir a malignidade, mesmo em pacientes mais jovens.

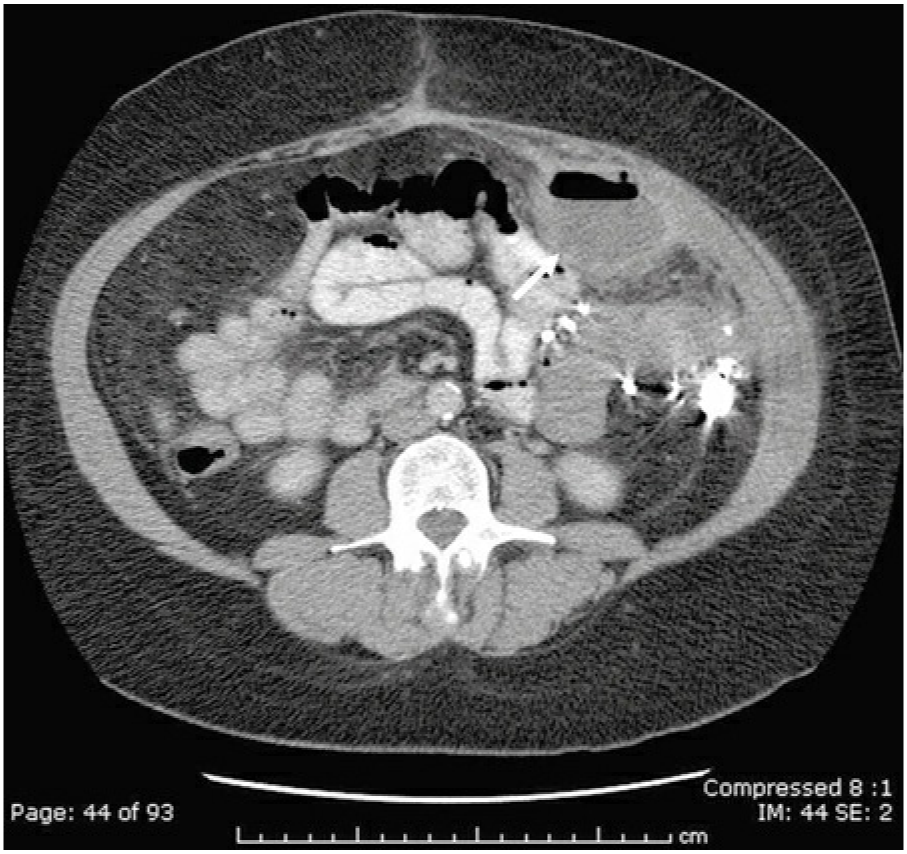

FIGURA 144-3 Diverticulite.
A tomografia computadorizada mostra diverticulite perfurada com formação de abscesso (*seta*). O abscesso é identificado como a coleta cheia. Contraste residual permanece no divertículo.

FIGURA 144-4 Divertículos do cólon.
Uma placa plana abdominal mostra resíduos de bário em divertículos dispersos por todo o cólon.

FIGURA 144-5 Divertículos sigmoides.
Uma fotografia mostra divertículos sigmoides.

Tratamento Rx

A diverticulite não complicada pode ser tratada ambulatorialmente com antibióticos de amplo espectro, como ciprofloxacina e metronidazol por 7 a 10 dias (Tabela 144-3). Antibióticos orais são tão eficazes quanto a via intravenosa,[7] e 4 dias de tratamento são tão eficazes quanto 7 a 10 dias para pacientes não complicados.[8] Os pacientes iniciam com uma dieta líquida, que pode avançar à medida que os sintomas vão se resolvendo. Pacientes incapazes de manter ingestão oral necessitam de hospitalização para hidratação e antibióticos intravenosos.

Tabela 144-3

Opções de antibióticos para diverticulite aguda*

Ciprofloxacina, 750 mg duas vezes ao dia, e metronidazol, 500 mg a cada 6h
levofloxacina, 750 mg IV a cada 24 horas, e metronidazol, 500 mg a cada 6h
Trimetoprim-sulfametoxazol-DS
Piperacilina-tazobactam, 3,375 g a cada 6h
Ampicilina-sulbactam, 3,0 g a cada 6h
Imipenem-cilastatina de sódio, 500 mg a cada 6h (reservado para infecção potencialmente fatal)

*Quatro dias em pacientes sem complicações; 7 a 10 dias em outros.

A intervenção eletiva apresenta taxa de mortalidade de 1% a 4%, e a expectativa de controle, em vez de tratamento cirúrgico, provavelmente está associada a menor mortalidade e menos colostomias, além de ser menos dispendiosa.

Entretanto, como pacientes com menos de 40 anos podem experimentar uma forma mais agressiva da doença, algumas vezes recomenda-se intervenção cirúrgica após o primeiro episódio de diverticulite. Pacientes com condições que resultam em comprometimento do sistema imune podem ser beneficiados por cirurgia precoce (após o primeiro episódio), por causa de sua habilidade reduzida em evitar infecção e seu risco aumentado para cirurgia de emergência. Para diverticulite sigmoide, a ressecção laparoscópica é preferível à ressecção aberta.[9]

Pacientes com abscessos diverticulares são tratados por drenagem guiada por TC e subsequente cirurgia, geralmente 6 semanas após uma drenagem bem-sucedida do abscesso. A intervenção laparoscópica, que tem sido amplamente realizada para doença diverticular, resulta em menor período de hospitalização e em retorno mais rápido às funções plenas. Pacientes com diverticulite complicada apresentam mortalidade de 6,5% e morbidade de 41%; quando se exclui diverticulite perfurada, a mortalidade é inferior a 2%. Idade avançada, medicamentos imunossupressores, problemas médicos preexistentes (especialmente doença cardíaca e pulmonar preexistente) e diverticulite perfurada aumentam a morbidade no pós-operatório.

Prevenção

Estudos aleatórios demonstram que a combinação de fibra e rifaximina (400 mg duas vezes por dia, durante 7 dias a cada mês), um antibiótico de baixa absorbância, diminui os sintomas em um período de 12 meses.[10] Outros medicamentos utilizados para se reduzirem os sintomas diverticulares recorrentes incluem mesalazina e bloqueadores dos canais de cálcio, embora a evidência que apoie seu uso seja inconclusiva. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) aumenta o risco para perfuração diverticular.

Prognóstico

A maioria dos pacientes com diverticulite melhora rapidamente em um período de 2 a 3 dias, e o risco de um segundo ataque de diverticulite é inferior a 25%. Após um segundo ataque de diverticulite, o risco de episódios subsequentes de diverticulite ultrapassa 50%, aumentando a cada episódio subsequente. Após um segundo episódio de diverticulite, frequentemente se recomenda terapia cirúrgica, a fim de remover o segmento do cólon envolvido com a diverticulose. Após uma ressecção eletiva, 25% dos pacientes têm sintomas persistentes, incluindo hábitos intestinais alterados e dor provavelmente refletindo síndrome do intestino irritável coexistente (Capítulo 139), e 10% têm diverticulite recorrente.

Outras condições inflamatórias

Enterocolite Neutropênica

A enterocolite neutropênica também é denominada de tifilite. Embora, originalmente, tenha sido descrita em crianças após indução de quimioterapia para leucemia aguda, também tem sido reconhecida como uma síndrome clínica em crescimento nos adultos.

Manifestações e diagnóstico clínicos

A síndrome ocorre em pacientes neutropênicos (contagem absoluta de neutrófilos < 500/μL) e consiste em dor abdominal no quadrante inferior direito, distensão, febre, náuseas, vômito e diarreia, que pode apresentar sangramento. Tipicamente, os sintomas ocorrem de 10 a 14 dias após uma alta dose de quimioterapia. Os achados clínicos são inespecíficos e coincidem com os sintomas observados na colite causada por *Clostridium difficile* (Capítulo 304), colite isquêmica (Capítulo 145) e pseudo-obstrução colônica (Capítulo 138). Os achados na TC incluem parede colônica espessada (> 4 mm), ceco dilatado e alterações inflamatórias pericecais (Fig. 144-6).

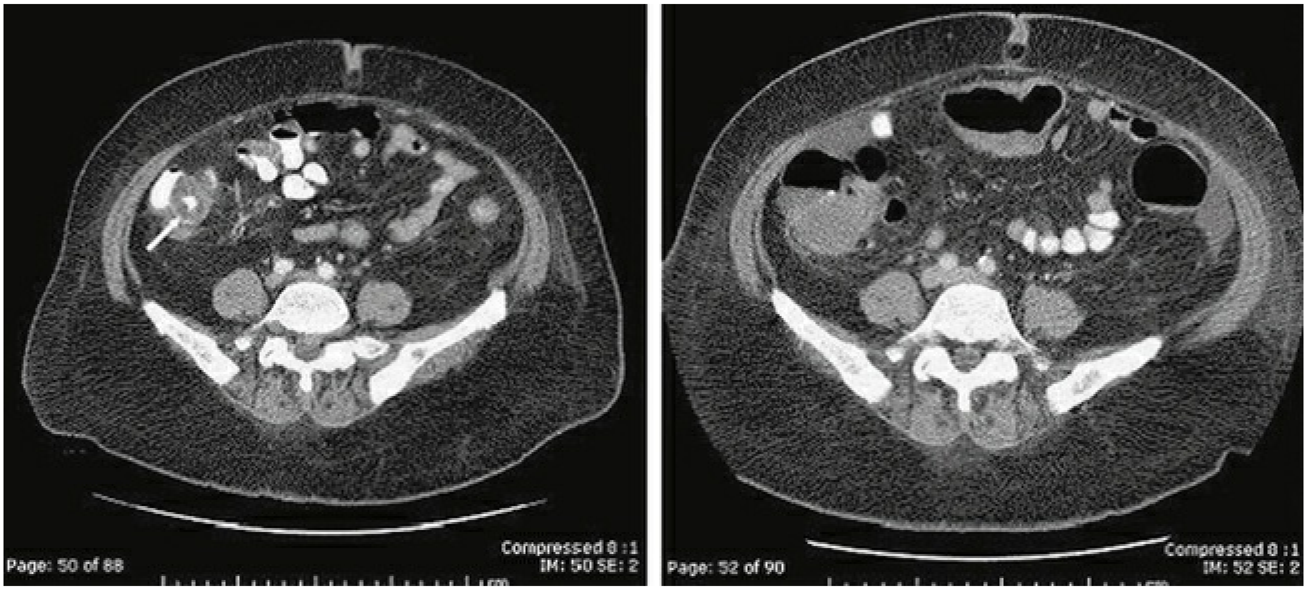

FIGURA 144-6 Imagens de tomografia computadorizada mostrando colite neutropênica. A *cintilografia esquerda* mostra espessamento da parede do ceco (*seta*). Os oito últimos dias depois do acompanhamento demonstrou mostrou resolução (*cintilografia direita*).

Tratamento

O tratamento conservador inclui dieta zero, sucção nasogástrica na presença de dilatação no intestino e antibióticos de amplo espectro que cubram organismos entéricos Gram-positivos e Gram-negativos, assim como os anaeróbios. Tem-se recomendado fator recombinante de estimulação de colônias de granulócitos para correção da neutropenia. Sangramento gastrointestinal inferior resultante de colite com coagulopatia coexistente demanda correção da coagulopatia e transfusões de sangue. Indica-se cirurgia no quadro de perfuração iminente ou livre, quando o sangramento não pode ser contido, e para outros tipos inexplicáveis de deterioração clínica. Os sintomas melhoram rapidamente à medida que a neutropenia vai se resolvendo.

Angioedema Visceral

O angioedema visceral é observado com deficiência de inibidor de esterase C1 hereditária e adquirida (Capítulo 260), hipocomplementemia, medicamentos (especialmente inibidores da enzima conversora de angiotensina) ou alimentos, ou pode ser idiopático. A deficiência de inibidor de esterase C1 adquirida pode ocorrer como síndrome paraneoplásica e, ocasionalmente, é observada em desordens autoimunes. Em geral, o angioedema do trato gastrointestinal é manifestado como dor abdominal e distensão, náusea, vômito e diarreia. Os sintomas podem ser acompanhados por edema de mucosa, urticárias, estertores respiratórios ou dispneia. Os achados na TC incluem alças do intestino delgado espessadas, preenchidas por fluido. Ascite também pode estar presente. Os sintomas duram de 1 a 3 dias e podem recorrer periodicamente. O diagnóstico é estabelecido pela identificação de medicamentos suspeitos, baixos níveis

séricos de C4, baixos níveis quantitativos de esterase C1 ou atividade funcional da esterase C1 reduzida. Deficiências hereditárias e adquiridas do inibidor de esterase C1 podem ser tratadas com terapia com inibidor de C1 (Capítulo 260).

Enterocolite por Radiação

Pacientes que recebem radioterapia para neoplasias intra-abdominais e pélvicas estão em risco de desenvolver doenças induzidas por radiação.

Epidemiologia

O risco de lesões varia de acordo com o tamanho do campo de radiação e da dose recebida. Ocorre enterocolite crônica causada por radiação aproximadamente um ano após o final da radioterapia, mas é possível que se desenvolva até 20 anos depois. Doses superiores a 50 Gy aumentam o risco para alterações crônicas, como, por exemplo, desenvolvimento de arterite obliterativa, fibrose da parede intestinal e espessamento da serosa. Outros fatores de risco incluem idade avançada, cirurgia abdominal anterior e maior campo de radiação. A quantidade de intestino delgado no campo de radiação é um forte fator preditivo para complicações subsequentes.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas da enterocolite aguda causada por radiação comumente incluem diarreia, sangramento intestinal e incontinência fecal. Esses sintomas são tipicamente autolimitados e se resolvem dentro de poucos meses após o final do tratamento com radiação.

Os sintomas da enterocolite crônica causada por radiação comumente incluem dor abdominal e diarreia. O sangramento gastrointestinal resulta de ectasia vascular. Tipicamente, o sangramento é crônico e oculto, com desenvolvimento de anemia por deficiência de ferro, mas, ocasionalmente, é evidente. Também é possível ocorrer obstrução intestinal completa ou parcial por aderências ou estenoses, fístulas, supercrescimento bacteriano no intestino delgado e má absorção.

Os diagnósticos por imagem incluem colonoscopia ou TC. A descoberta de uma estenose necessita de uma avaliação para exclusão de malignidade.

Prevenção e Tratamento Rx

A prevenção para enterite causada por radiação inclui minimizar o volume do intestino delgado e do cólon no campo de radiação. O tratamento é predominantemente de suporte. O controle do sangramento inclui ablação endoscópica das lesões telangiectásicas e terapia crônica com ferro. Enema de sucralfato (2 g duas vezes ao dia) pode melhorar os sintomas, mas os dados são inconclusivos.

Para obstrução aguda, dieta zero e sucção nasogástrica podem permitir a resolução; a cirurgia é reservada à obstrução intestinal completa que não apresente melhora ou

perfuração. Dificuldade de cicatrização, deiscência de anastomose e fístulas podem complicar a cirurgia. Pacientes com diarreia devem ser avaliados para supercrescimento bacteriano no intestino delgado. Colestiramina, loperamida e difenoxilato-atropina são a primeira opção para o tratamento de diarreia (Capítulo 142), mas, algumas vezes, é necessário administrar opioides mais fortes, como codeína, morfina ou tintura de ópio. É preciso ter cautela no uso desses agentes, por causa do risco de desenvolvimento de dilatação do intestino e obstipação.

Anti-inflamatórios não Esteroidais

Pequenas ulcerações do intestino delgado vêm cada vez mais sendo reconhecidas com o advento da cápsula endoscópica (Capítulo 136). A causa mais comum das pequenas úlceras intestinais é o uso de AINEs (Capítulo 36). Erosões e ulcerações no intestino delgado e cólon ocorrem em 60% a 70% dos usuários de AINEs em longo prazo. Estenoses do tipo diafragma do intestino delgado e, com menos frequência, do cólon também resultam do uso crônico de AINEs.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria das lesões relacionadas com os AINEs é assintomática, mas sintomas que sugerem enteropatia por AINEs incluem sangramento gastrointestinal, dor abdominal, anemia por deficiência de ferro, diarreia, hipoalbuminemia e sintomas obstrutivos. A ulceração pode ser detectada por enteroscopia do intestino delgado, cápsula endoscópica e colonoscopia.

Tratamento Rx

O tratamento consiste na descontinuidade dos AINEs. Quando há presença de obstrução e falha no tratamento conservador, pode ser necessária a ressecção cirúrgica.

Condições Inflamatórias Sistêmicas

Jejunite ulcerativa é uma manifestação incomum de doença celíaca (Capítulo 142). Esse diagnóstico é suspeitado em pacientes com sintomas persistentes, apesar de uma dieta livre de glúten.

Mycobacterium tuberculosis (Capítulo 332) envolvendo o intestino delgado e, ocasionalmente, o cólon, especialmente o ceco, manifesta-se com mais frequência como dor abdominal, vômito e diarreia. A doença pode ser subaguda, com sintomas crescentes e decrescentes, ou ser marcada por uma sepse fulminante. As lesões intestinais incluem nodularidade, ulcerações, lesões espaçadas e estenoses, características semelhantes àquelas encontradas na doença de Crohn do intestino delgado. O diagnóstico é feito por biópsia, coloração e cultura. Quando o intestino delgado não está acessível endoscopicamente, pode ser necessária uma laparotomia exploratória para uma biópsia de espessura total, a fim de se realizar o diagnóstico. O tratamento com terapia

antituberculose convencional resulta em melhora dos sintomas.

O *Histoplasma capsulatum* (Capítulo 340) comumente envolve o trato gastrointestinal no quadro de doença disseminada nos pacientes imunocomprometidos, predominantemente em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. O envolvimento gastrointestinal se faz acompanhar de sangramento, obstrução, diarreia e má absorção. Lesões no intestino delgado incluem ulcerações, lesões polipoides e tumorações que simulam carcinomas. As alterações granulomatosas presentes nas biópsias devem ser diferenciadas de doença de Crohn, tuberculose, e, com menor frequência, sarcoidose. O tratamento é direcionado para a infecção disseminada subjacente.

A *sarcoidose* (Capítulo 95) do trato gastrointestinal é relativamente incomum. O envolvimento do intestino delgado e do cólon apresenta manifestações semelhantes às da doença de Crohn, com ulceração e granulomas não necrosantes. Tipicamente, o envolvimento gastrointestinal ocorre no quadro de outros sintomas sistêmicos de sarcoidose. Os pacientes apresentam dor abdominal, vômito, diarreia ou enteropatia com perda de proteína, ou qualquer combinação desses achados. O tratamento é direcionado à doença sistêmica.

O lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) frequentemente afeta o trato gastrointestinal. A dor abdominal pode resultar de serosite, isquemia mesentérica, vasculite, dismotilidade intestinal, angioedema ou pancreatite. As manifestações clínicas incluem dor abdominal, náusea, vômito, flatulência, distensão abdominal, diarreia e má absorção. Ocorre também o supercrescimento bacteriano no intestino delgado, presumivelmente secundário à dismotilidade subjacente. O tratamento consiste no controle da doença sistêmica subjacente.

Pode ocorrer ulceração de qualquer parte do trato gastrointestinal na *doença de Behçet* (Capítulo 278). Os sintomas incluem dor abdominal, diarreia e sangramento gastrointestinal. A maioria dos pacientes com envolvimento gastrointestinal apresenta envolvimento ileocecal com uma única úlcera ou com poucas delas. Na ausência de sintomas sistêmicos óbvios, pode ser difícil distinguir entre a doença de Behçet e a doença de Crohn.

Pacientes com *poliarterite nodosa* (Capítulo 278) podem apresentar complicações abdominais intermitentes ou persistentes. O envolvimento gastrointestinal ocorre em metade, ou mais, dos pacientes com poliarterite nodosa. A maioria apresenta dores abdominais, náuseas, vômitos, melenas, hematoquesias, diarreias e, ocasionalmente, constipações; entretanto, também pode desenvolver-se dor abdominal grave como resultado de vasculite mesentérica com infarto e perfuração gastrointestinal. Essas complicações gastrointestinais da poliarterite nodosa resultam em morbidade e mortalidade consideráveis, com uma taxa de mortalidade de 23%, podendo alcançar até mais de 60% quando os sintomas incluem abdome agudo. Tipicamente, o diagnóstico é feito com TC e ressonância magnética ou angiografia por TC; com menos frequência, faz-se necessário realizar angiografia. Embora a colonoscopia possa identificar isquemia, seu papel é limitado no quadro agudo por causa do risco de perfuração. O tratamento é direcionado à doença sistêmica (Capítulo 278).

A *púrpura de Henoch-Schö*nlein (Capítulo 278) é uma vasculite mediada por IgA, com manifestações cutâneas, abdominais e renais. Os sintomas abdominais incluem dor, náusea, vômito, diarreia e sangramento gastrointestinal. É possível observar espessamento do intestino delgado e intussuscepção na TC. Em geral, endoscopia digestiva alta e colonoscopia não são necessárias para o diagnóstico, mas podem demonstrar hemorragia submucosa, eritema, edema e ulcerações. Alterações semelhantes também estão presentes no intestino delgado, como se evidencia pela cápsula endoscópica. Em geral, a doença é autolimitada, mas pode requerer terapia sistêmica (Capítulo 278).

Desordens Peritoneais

Peritonite

Definição

O peritôneo é a membrana lisa serosa que reveste as cavidades abdominal e pélvica. As doenças clínicas mais comuns do peritôneo são ascite (Capítulo 156) e peritonite. A peritonite pode ser aguda ou crônica, séptica ou asséptica, primária ou secundária, localizada ou difusa.

Epidemiologia e fisiopatologia

A peritonite aguda resulta de uma desordem aguda da cavidade peritoneal com materiais infecciosos ou inflamatórios. No quadro de perfuração do intestino ou outra víscera intra-abdominal, os próprios componentes podem causar inflamação, como vazamento de bile, ou provocar infecção, como contaminação por componentes intraluminais (p. ex., bactérias e material fecal). A peritonite asséptica resulta da introdução de bile estéril, sucos digestivos ou materiais extrínsecos (p. ex., medicamentos quimioterapêuticos) na cavidade peritoneal. A peritonite asséptica raramente permanece dessa forma, com a infecção geralmente seguindo o curso devido. Peritonite primária se refere à peritonite bacteriana espontânea sem uma causa identificável, geralmente no quadro de doença crônica do fígado (Capítulo 148). A peritonite secundária resulta, mais comumente, de uma perfuração de víscera como o apêndice, divertículo, doença péptica ulcerosa ou trauma com vazamento secundário dos componentes luminais no peritôneo. As bactérias mais comumente envolvidas na peritonite secundária são compostas por uma flora mista contendo *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella mirabilis*, *Bacterioides fragilis*, espécies de *Clostridium* e estreptococos anaeróbicos.

Manifestações clínicas

Em geral, as manifestações clínicas da peritonite aguda difusa incluem o início repentino de dor abdominal, que costuma ser constante. A dor pode ser difusa ou referida ao umbigo ou à porção do abdome em que o evento inicial teve origem. A inflamação peritoneal pode diminuir ou se limitar a determinada área, resultando, assim, em redução e localização da dor. Outros sintomas incluem náusea, vômito e febre. O

desenvolvimento de taquicardia progressiva e a diminuição na temperatura são sinais graves de choque peritoneal iminente a partir de toxemia bacteriana e septicemia (Capítulo 108) (Fig. 144-7).

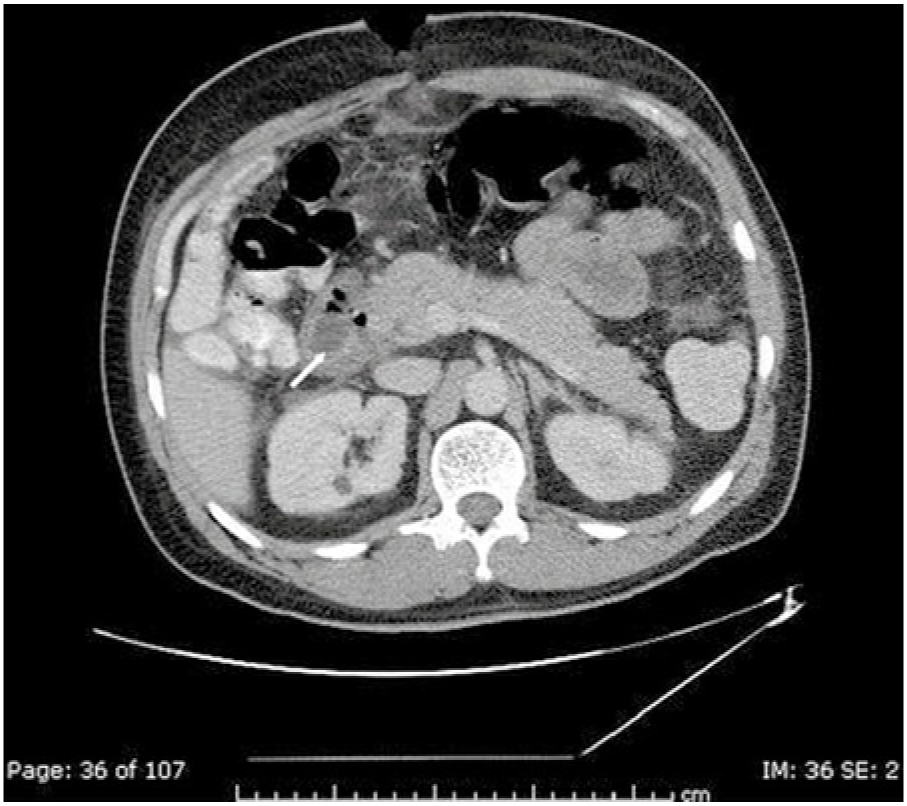

FIGURA 144-7 Tomografia computadorizada em um paciente com peritonite. O espessamento da parede duodenal (*seta*) foi identificado na cirurgia como uma úlcera duodenal perfurada.

Os sinais físicos adicionais (Capítulo 134) incluem o paciente muito quieto. Os ruídos hidroaéreos comumente são reduzidos ou ausentes no quadro de peritonite. Com frequência, a percussão revela timpanismo pelo íleo paralítico resultante. Na palpação, estão presentes dor e rigidez. A dor à descompressão brusca, aumentando quando a mão do examinador é suspensa a partir do abdome, geralmente está presente. Aumento de dor na área afetada também pode ser provocado durante o exame de uma porção não envolvida do abdome. A contratura dos músculos abdominais pode causar o abdome em tábua, embora esse sinal esteja frequentemente ausente nos pacientes idosos e nos imunossuprimidos.

Diagnóstico

Identificar a causa da peritonite depende da idade e do sexo do paciente. Em pacientes jovens, apendicite e úlcera duodenal perfurada (Capítulo 141) são mais comuns. Em pacientes mais idosos, são mais comuns divertículo perfurado e câncer (Capítulo 199). O uso de AINEs ou aspirina aumenta a probabilidade de uma perfuração de úlcera ou divertículo. Em pacientes jovens do sexo feminino, devem-se considerar gravidez tubária e rompimento de um abscesso tubo-ovariano (Caps. 293 e 308). As imagens obtidas por TC identificam a presença de ar livre e, com frequência, a causa da inflamação intra-

abdominal (Fig. 144-3).

Tratamento

O tratamento é direcionado ao restabelecimento das condições vitais, controle da infecção e laparoscopia. A presença de suspeita de peritonite aguda demanda consulta cirúrgica. A reposição do volume e do distúrbio de eletrólitos com fluidos intravenosos é de grande importância no tratamento inicial. Deve-se obter sangue para cultura e administrar antibióticos de amplo espectro de forma profilática, a fim de abranger bactérias Gram-negativas e anaeróbicas (Tabela 144-4).

Tabela 144-4

Opções de antibióticos para peritonite secundária intra-abdominal

Piperacilina-tazobactam, 3,375 g a cada 6h
Ampicilina-sulbactam, 3,0 g a cada 6h
Ciprofloxacina, 400 mg acada 12 horas, e metronidazol, 1 g a cada 12 horas
Levofloxacina, 750 mg a cada 24h
Cefepima, 2 g a cada 12 horas, e metronidazol, 1g a cada 12 horas
Imipenem–cilastatina sódio, 500 mg a cada 6h

Prognóstico

Peritonite é um distúrbio com risco de vida, cujo prognóstico depende da causa e da rapidez do tratamento. As taxas de mortalidade podem ser tão baixas quanto 15% em pacientes que apresentam causas corrigíveis, como, por exemplo, um apêndice perfurado, e que não desenvolvem insuficiência de múltiplos órgãos antes do tratamento, mas as taxas de mortalidade também podem ser bem altas, de até 50% em peritonite pós-operatória.

Carcinomatose Peritoneal e Ascite Maligna

Menos de 10% dos casos de ascite são malignos. A carcinomatose peritoneal resulta da propagação metastática de um tumor maligno intra-abdominal (Tabela 144-5), geralmente no quadro de carcinoma endometrial, colônico, gástrico ou pancreático. A manifestação é semelhante à ascite desencadeada por outras causas (Capítulo 148), embora a ascite costume ocorrer mais repentinamente na ausência de hipertensão portal conhecida, tuberculose ou insuficiência cardíaca direita.

Tabela 144-5

Causas de carcinomatose peritoneal

PRIMÁRIO
Mesotelioma
Sarcoma
MALIGNIDADES SECUNDÁRIAS INTRA-ABDOMINAIS
Adenocarcinoma gástrico
Adenocarcinoma de cólon
Adenocarcinoma pancreático
Carcinoma de ovário
Tumores neuroendócrinos, incluindo carcinoide
Linfoma
MALIGNIDADES INTRA-ABDOMINAIS
Mama
Melanoma
Pulmão

Diagnóstico

No quadro inicial de ascite, recomenda-se realização da paracentese diagnóstica. O líquido aspirado deve ser enviado para contagem de células, coloração de Gram e cultura para diagnóstico diferencial e dosagem da albumina com mensuração simultânea da albumina sérica. Valor inferior a 1,1 g/mL proveniente da subtração do valor da albumina obtido no líquido da ascite do valor sérico (Capítulo 156) corrobora o diagnóstico de ascite maligna. Entretanto, esse valor também é observado na pancreatite, na síndrome nefrótica e na tuberculose peritoneal. No quadro de metástase hepática, o gradiente soro-ascite de albumina pode ser superior a 1,1. A citologia do fluido ascítico identificará células malignas em 50% a 60% das ocasiões.

Achados anormais na ultrassonografia podem confirmar a presença de ascite, mas a TC é preferida para auxiliar na identificação da causa subjacente (Fig. 144-8). Com frequência, a ascite maligna é loculada, algumas vezes devido a aderências relacionadas a cirurgias anteriores.

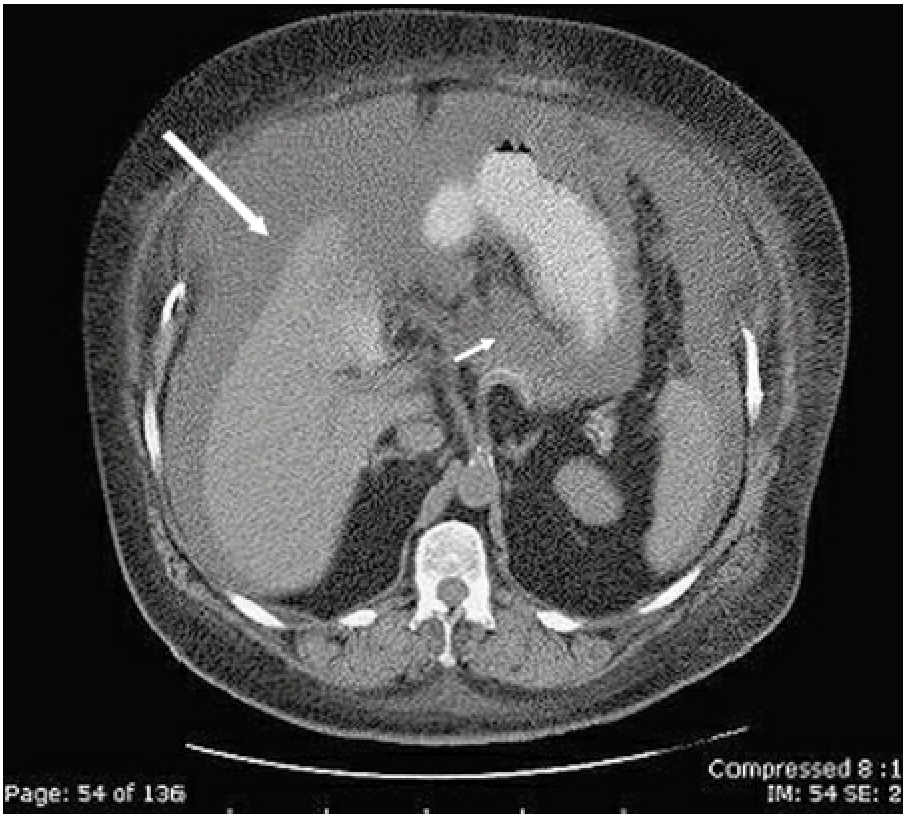

FIGURA 144-8 Ascite maligna.
A tomografia computadorizada mostra ascite (*seta grande*) e uma massa gástrica (*seta pequena*).

Tratamento

O tratamento da ascite maligna é sintomático e muito desafiador. Em geral, a ascite maligna não responde a terapias diuréticas, exceto nos pacientes com metástase hepática que podem responder à espironolactona. A paracentese terapêutica no quadro de ascite tensa melhora os sintomas, aliviando a respiração e o desconforto abdominal. Infelizmente, a ascite maligna rapidamente reacumula. Em alguns casos, tem-se defendido o uso de radioisótopos intracavitários ou de quimioterapia em alguns casos como paliativo, com sucesso variável.

Prognóstico

Em geral, o desenvolvimento de ascite maligna é um mau indicador prognóstico, com a sobrevivência de poucos pacientes além de 4 meses. Uma exceção é o melhor prognóstico da ascite maligna proveniente do câncer de ovário (Capítulo 205) ou de mama (Capítulo 204).

Tuberculose Peritoneal

Nos Estados Unidos, a tuberculose (Capítulo 332) é relativamente incomum, embora esteja sendo identificada de forma crescente em imigrantes. A ascite tuberculosa também ocorre na cirrose e em pacientes com doença renal crônica mantidos em diálise peritoneal.

A tuberculose peritoneal é acompanhada por aumento do volume abdominal, febre, anorexia e perda de peso. O diagnóstico deve ser considerado no quadro de ascite refratária. A análise do fluido da ascite revela ascite exsudativa. Em geral, a proteína no fluido é superior a 2,5g/100 mL, com um gradiente soro-ascite inferior a 1,1g/mL.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento envolve terapia antituberculose convencional (Capítulo 332). O prognóstico depende de a tuberculose ser sistêmica ou restrita ao peritôneo. É importante documentar a limpeza da tuberculose com paracentese de repetição.

Peritonite Associada à Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua

Pacientes em que a peritonite se desenvolve quando são submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua (Capítulo 133) apresentam dor abdominal e fluido peritoneal turvo. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam febre. Também podem ocorrer náusea e diarreia. No exame físico, a dor abdominal geralmente está presente.

O diagnóstico baseia-se na contagem de células do fluido peritoneal e no diagnóstico diferencial. Embora a coloração Gram raramente seja positiva, quaisquer organismos que sejam observados podem predizer os resultados da cultura. As culturas peritoneais são positivas em 90% das vezes. Os organismos Gram-positivos são predominantes, com estafilococos coagulase-negativos e *Staphylococcus aureus* mais comumente identificados.

As escolhas de antibióticos para terapia empírica incluem cefazolina intraperitoneal, cefalotina e ceftazidima. Aminoglicosídeos devem ser utilizados apenas quando o volume residual de urina for inferior a 100 mL/dia. Uma vez disponíveis os resultados da cultura, os antibióticos são ajustados de acordo com a sensibilidade dos organismos.

Doenças Diversas do Mesentério e do Omento

Desordens mesentéricas são incomuns. Pacientes com cistos mesentéricos queixam-se de dor abdominal, febre e êmese. Cistos sintomáticos são tratados cirurgicamente.

A paniculite mesentérica se refere a um processo inflamatório do tecido adiposo do mesentério. Utiliza-se uma variedade de outros termos, incluindo lipodistrofia, lipogranulomatose esclerosante, lipogranuloma do mesentério e mesenterite. A doença se manifesta como um espessamento ou uma nodularidade do mesentério com necrose gordurosa. A paniculite mesentérica é caracterizada por uma variedade de sintomas abdominais inespecíficos, incluindo febre, dor abdominal, anorexia, perda de peso e alteração do hábito intestinal. O diagnóstico é obtido através de laparoscopia. Raramente estudos laboratoriais auxiliam no diagnóstico, embora seja possível observar uma taxa de sedimentação eritrocitária elevada. A ressecção cirúrgica é necessária apenas quando há presença de obstrução.

Doenças anatômicas e mecânicas

Hérnias na Região Inguinal

Além das hérnias hiatais (Capítulo 140), podem ocorrer hérnias na região inguinal ou femoral, ou como resultado de debilidade ou anormalidade de outros músculos abdominais e pélvicos.

Epidemiologia

Cerca de 3% a 4% dos homens têm hérnias na região inguinal, e a incidência aumenta com a idade. Hérnias inguinais indiretas, causadas por um defeito na parede abdominal, respondem por cerca de dois terços das hérnias. Hérnias inguinais diretas, que se projetam através da área delimitada pelo músculo reto do abdome, pela porção inferior da artéria gástrica superior e pelo ligamento inguinal, respondem por cerca de 30% das hérnias em homens e cerca de 2% das hérnias em mulheres. Hérnias femorais, que passam por uma abertura associada à artéria e à veia femorais, representam cerca de 30% das hérnias em mulheres e cerca de 2% em homens.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Hérnias inguinais podem ser assintomáticas ou percebidas como uma massa que aumenta com a posição ereta ou com o aumento da pressão intra-abdominal. Se uma hérnia não for prontamente reduzida (ou seja, encarcerada), pode estar associada a um desconforto constante. Com a estrangulação, é possível ocorrer isquemia ou obstrução intestinal. Em geral, o diagnóstico é aparente, pela palpação de massa macia na virilha, que se torna maior com a posição ereta ou o aumento da pressão intra-abdominal.

Tratamento

Embora as hérnias femorais devam ser reparadas assim que diagnosticadas, por causa do risco de estrangulamento, a espera atenciosa é uma opção aceitável para homens com hérnias inguinais minimamente sintomáticas.[11] As opções cirúrgicas para hérnias recorrentes incluem reparo laparoscópico e reparação de malha aberta.[12,13]

Outras Hérnias

Hérnias incisionais se desenvolvem em 1% a 4% das incisões de laparotomia. Essas hérnias podem causar desconforto abdominal crônico, especialmente com manobras que aumentam a pressão intra-abdominal. Em geral, o reparo é realizado com malha protética.

Volvo Colônico

A maioria dos casos de volvo do cólon envolve o cólon sigmoide (> 90%), mas também pode envolver volvo do ceco e cólon transverso. Os idosos correm maior risco. O volvo

resulta em obstrução colônica quando o cólon se torce em seu mesentério. Pacientes com volvo frequentemente relatam histórico de constipação crônica e uso de laxantes ou já perceberam cólon dilatado. Um histórico de doença psiquiátrica ou institucionalização também está associado ao aumento do risco para o desenvolvimento de volvo.

Manifestações clínicas

Os sintomas de volvo incluem desenvolvimento agudo de distensão abdominal, náusea e vômito, com dor abdominal presente inicialmente em cerca de um terço dos pacientes. Dor progressiva ou severa sugere o desenvolvimento de isquemia colônica e perfuração. De forma menos comum, os pacientes têm um histórico intermitente de sintomas obstrutivos e distensão que sugerem volvo crônico.

Diagnóstico

O diagnóstico de volvo é feito por radiografias abdominais mostrando um cólon dilatado que pode apresentar ausência das haustrações e tem a aparência de um "tubo interno dobrado", com o ápice apontando para o quadrante direito superior. A suspeita de volvo cecal na radiografia ocorre quando um ceco dilatado é localizado no epigástrio ou no quadrante superior esquerdo. A dilatação do intestino delgado também pode estar presente. Enema com contraste solúvel em água também confirmará a presença e o local da obstrução com o achado clássico de uma configuração de "bico de pássaro" no local da obstrução.

Tratamento Rx

Pacientes com suspeita de volvo colônico e que exibam sinais peritoneais ou apresentem obstrução completa nas radiografias abdominais devem passar por restauração de fluido e laparotomia exploratória de emergência. Na ausência de sinais de obstrução completa ou isquemia iminente e quando ocorre suspeita de volvo sigmoide, o exame endoscópico sigmoidoscópico documentará o local da obstrução e é o tratamento emergente de escolha para descompressão do cólon. Em geral, os procedimentos endoscópicos são evitados em pacientes com suspeita de volvo cecal, mas é necessário proceder a uma ressecção cirúrgica em caráter de urgência quando o tratamento endoscópico não é adequado ou não é bem-sucedido, ou ainda mais tarde, após o tratamento endoscópico, devido ao risco de recorrência.

Intussuscepção

A intussuscepção tem origem quando um segmento do intestino sofre invaginação distal por outro segmento intestinal, resultando, assim, em obstrução. A intussuscepção pode ocorrer no próprio intestino delgado, ou o intestino delgado pode intussusceptar no cólon. A intussuscepção ocorre mais comumente em crianças com um quadro de enterite viral recente (p. ex., rotavírus; Capítulo 388), de fibrose cística (Capítulo 89) ou de divertículo de Meckel. Em adultos, é mais provável ocorrer intussuscepção nos quadros

de neoplasia do intestino delgado (Capítulo 199).

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes apresenta sintomas de obstrução parcial do intestino delgado – dor de cólica abdominal, náusea, vômito e, ocasionalmente, diarreia. Massa abdominal pode ser palpável ao exame, e pacientes podem apresentar evidências de sangramento gastrointestinal oculto ou visível (a passagem de fezes do tipo mucosa, como uma "gelatina avermelhada", é descrita em bebês e crianças).

Diagnóstico de controle

O diagnóstico é mais comumente confirmado por TC, que, classicamente, mostra uma lesão do tipo "alvo" no intestino delgado, representando as camadas do intestino delgado e do segmento intussusceptado. A descoberta da intussuscepção em um adulto demanda exploração abdominal e ressecção do segmento intussusceptado.

Aderências

As aderências peritoneais (bridas) causam a maior parte dos casos de obstrução do intestino delgado. Aderências podem resultar de laparotomia prévia, com um risco aumentado para aderências que ocorrem em pacientes com infecções intra-abdominais, isquemia e corpos estranhos. Subsequentemente, desenvolve-se obstrução intestinal sintomática por aderência em 5% a 10% dos pacientes submetidos à laparotomia. A aderência também pode resultar em infertilidade nas mulheres. Após laparotomia, pode ocorrer obstrução relacionada com a aderência em qualquer momento, desde o período pós-operatório até muitos anos depois.

Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam dor de cólica abdominal, náusea, vômito e distensão abdominal crescente. No quadro de obstrução intestinal completa, os pacientes não liberam fezes ou gases.

Diagnóstico e Tratamento Rx

Em uma radiografia abdominal simples, os achados de obstrução intestinal relacionados com aderência incluem alças do intestino dilatadas (> 6 cm do intestino delgado) e níveis hidroaéreos, com redução do ar distal à obstrução. Achados semelhantes estão presentes na TC (Fig. 144-9). As limitações dos exames radiográficos incluem achados sutis quando a obstrução é muito proximal no intestino ou a obstrução é apenas parcial. Nesses quadros, às vezes são necessárias radiografias do intestino delgado com contraste hidrossolúvel ou de bário para se realizar o diagnóstico.

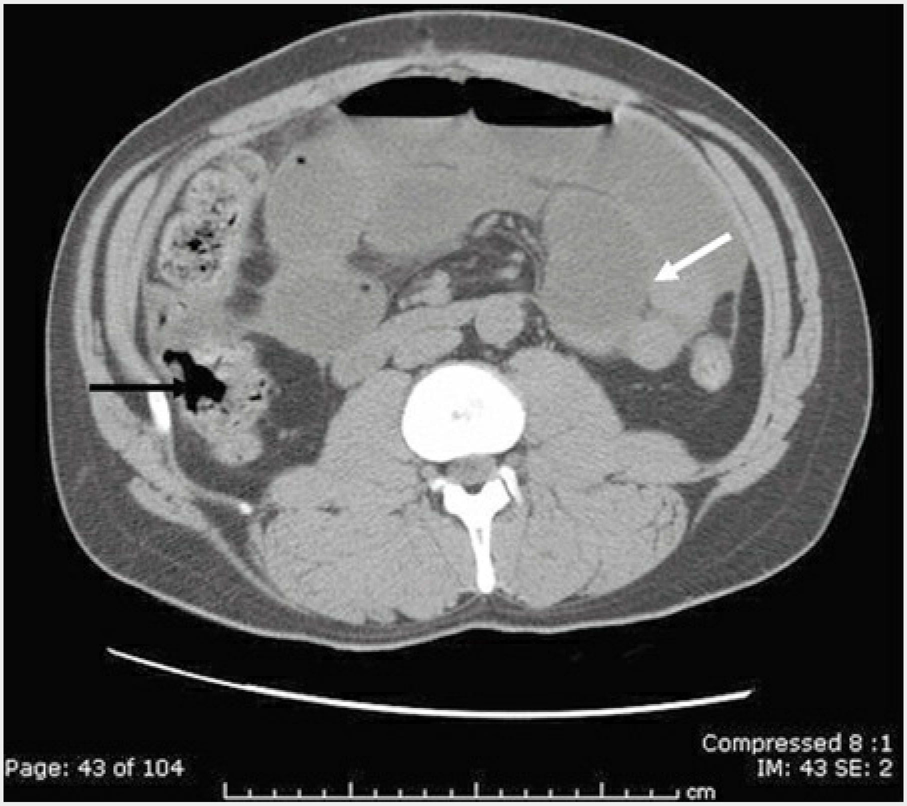

FIGURA 144-9 Aderência relacionada à obstrução do intestino delgado. A tomografia computadorizada mostra intestino delgado dilatado, preenchido por líquido (*seta branca*) e de cólon não dilatado (*seta preta*). Na laparotomia, uma obstrução secundária a aderências foi encontrada no íleo médio.

O tratamento de obstrução completa do intestino delgado é a reposição de fluidos e laparotomia urgente. A descompressão nasogástrica por tubo reduz náuseas, vômitos e a distensão. O tratamento não operatório pode ser tentado no quadro de obstrução parcial do intestino delgado, com a cirurgia reservada aos pacientes em que a obstrução não se resolve. Pacientes com obstrução do intestino delgado recorrente podem beneficiar-se de uma dieta pobre em fibras, a fim de reduzir o risco de obstrução a partir de resíduos de alimentos não digeridos em um lúmen limitado.

Frequentemente, a presença de dor abdominal crônica ou recorrente na ausência de obstrução intestinal tem sido relacionada a aderências. A menos que uma obstrução claramente identificada esteja radiograficamente presente, a intervenção cirúrgica para lise de bridas não é garantida e não reduz, de forma confiável, os sintomas de dor abdominal. Continua a busca por técnicas intraoperatórias ou por substâncias que reduzam o desenvolvimento de aderências.

Grau A

1. Terasawa, T., Blackmore, C., Bent, S., et al. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med*. 2004; 141:537–546.
2. Hershko, D. D., Awad, N., Fischer, D., et al. Focused helical CT using rectal contrast material only as the preferred technique for the diagnosis of suspected acute appendicitis: a prospective, randomized, controlled study comparing three

different techniques. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50:1223–1229.

3. Varadhan, K. K., Humes, D. J., Neal, K. R., et al. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J Surg*. 2010; 34:199–209.
4. Sauerland, S., Lefering, R., Neugebauer, E. A.M. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2004. [CD001546].
5. St. Peter, S. D., Aguayo, P., Fraser, J. D., et al. Initial laparoscopic appendectomy versus initial nonoperative management and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2010; 45:236–240.
6. St. Peter, S. D., Tsao, K., Spilde, T. L., et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendix in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2008; 43:981–985.
7. Ridgway, P. F., Latif, A., Shabbir, J., et al. Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis. *Colorectal Dis*. 2009; 11:941–946.
8. Schug-Pass, C., Geers, P., Hugel, O., et al. Prospective randomized trial comparing short-term antibiotic therapy versus standard therapy for acute uncomplicated sigmoid diverticulitis. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25:751–759.
9. Klarenbeek, B. R., Veenhof, A. A., Bergamaschi, R., et al. Laparoscopic sigmoid resection for diverticulitis decreases major morbidity rates: a randomized control trial: short-term results of the Sigma Trial. *Ann Surg*. 2009; 249:39–44.
10. Latella, G., Pimpo, M. T., Sottili, S., et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis*. 2003; 18:55–62.
11. Fitzgibbons, R. J., Jr., Giobbie-Hurder, A., Gibbs, J. O., et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006; 295:285–292.
12. Amato, B., Moja, L., Panico, S., et al. Shouldice technique versus other open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD001543].
13. Karthikesalingam, A., Markar, S. R., Holt, P. J., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open mesh repair of recurrent inguinal hernia. *Br J Surg*. 2010; 97:4–11.

Leituras sugeridas

Eglinton, T., Nguyen, T., Raniga, S., et al. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *Br J Surg*. 2010; 97:952–957. *Cirurgia eletiva para evitar a recorrência e para o desenvolvimento de complicações devem ser usadas com moderação.*

Gupta, R. K., Agrawal, C. S., Yadav, R., et al. Intussusception in adults: institutional review. *Int J Surg*. 2011; 9:91–95. *Análise de 38 casos, incluindo causas (cerca de 50% maligno) e as taxas de sucesso (redução de 58% para ileocólico, 30% para colocólico).*

Merlin, M. A., Shah, C. N., Shiroff, A. M. Evidence-based appendicitis: the initial workup. *Postgrad Med*. 2010; 122:189–195. *Análise enfatizando o diagnóstico de TC.*

Tan, K. K., Chong, C. S., Sim, R. Management of acute sigmoid volvulus: an institution's experience over 9 years. *World J Surg*. 2010; 34:1943–1948. *Cirurgia definitiva eletiva é sugerida em vista da elevada taxa de recorrência (>60%) e os riscos consideráveis de cirurgia de emergência.*

Zielinski, M. D., Elken, P. W., Bannon, M. P., et al. Small bowel obstruction — who needs an operation? A multivariate prediction model. *World J Surg*. 2010; 34:910–919. *Líquido livre intraperitoneal, edema mesentérico, a falta de um "pequeno sinal de fezes do intestino", e da história do vômito prevêem a necessidade de cirurgia.*

Doenças vasculares do trato gastrointestinal

Stephen Crane Hauser

Isquemia intestinal

A isquemia intestinal pode ocorrer como resultado de uma variedade de condições que diminuem o fluxo sanguíneo intestinal. Tanto a diminuição do fluxo sanguíneo arterial para o intestino quanto o comprometimento da circulação venosa do intestino podem causar isquemia intestinal ou mesentérica. Várias condições graves, como aderências e malignidade (Capítulo 199), podem predispor à isquemia mesentérica, por diminuir secundariamente o fluxo sanguíneo por compressão extrínseca de outras artérias e veias intestinais normais (Tabela 145-1). Esses distúrbios e varizes esofágicas (Caps. 137 e 156) são discutidos em outros textos.

Tabela 145-1

Condições secundárias com predisposição à isquemia mesentérica
Adesões
Herniação
Vólvulo
Intussuscepção
Fibrose mesentérica
Fibrose retroperitoneal
Síndrome carcinoide
Malignidade (peritoneal e do mesentério, do cólon)
Neurofibromatose
Amiloidose
Trauma

Epidemiologia

A isquemia intestinal é responsável por cerca de uma em cada 1.000 admissões hospitalares. Quando o diagnóstico de isquemia intestinal for considerado, é importante

distinguir a isquemia mesentérica *primária* (oclusiva ou não oclusiva) da *secundária* (extrínseca ao vaso sanguíneo), manifestações *agudas* de *crônicas*, *arteriais vs. venosas* e *isquemia do intestino delgado vs. colônica*. Os fatores de risco para isquemia intestinal incluem idade avançada (todos os distúrbios discutidos) e condições que predispõem à embolia arterial (p. ex., arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, cardiomegalia, discinesia, doença valvular cardíaca, infarto do miocárdio recente, cateterização cardíaca, trombo intracardíaco, embolia ateromatosa por colesterol), oclusão de artérias (aterosclerose, displasia fibromuscular, aneurisma aórtico abdominal, trauma, vasculite), condições que resultam em baixo fluxo mesentérico (apesar de a palavra "mesentérico" não constar no texto em inglês, a não utilização pode gerar confusão, pois essas patologias estão associadas ao alto débito periférico e ao hipofluxo mesentérico) (sepse, diálise, débito cardíaco reduzido, drogas vasoconstritoras) e tromboses patológicas (vasos aumentados; estados de hipercoagulabilidade e hiperviscosidade, trauma, malignidade, inflamação).

Fisiopatologia

As doenças arteriais ou venosas do esôfago, estômago, duodeno e reto são muito incomuns por razões anatômicas. O esôfago recebe a maior parte do suprimento de sangue de forma segmentada, através de múltiplos vasos pequenos a partir da aorta, artéria intercostal direita, artérias brônquicas, artéria tireoide a inferior, artéria gástrica esquerda, artéria gástrica curta e artéria frênica esquerda. Da mesma forma, o estômago, o duodeno e reto recebem seu suprimento de sangue de numerosas artérias com rica circulação colateral. Pacientes que tenham sido submetidos à extensa ressecção cirúrgica do esôfago, estômago ou duodeno apresentam risco aumentado para isquemia. Vasculites, que podem envolver artérias ou veias maiores ou menores, podem afetar esôfago, estômago, duodeno ou reto.

O suprimento arterial de sangue para os intestinos delgado e grosso é fornecido pela *artéria celíaca, artéria mesentérica superior* (AMS) e *artéria mesentérica inferior* (AMI). Vasos colaterais, que variam de pessoa para pessoa, podem incluir a arcada da artéria mesentérica ou o arco de Riolan na base do mesentério (conectando AMS com AMI), a artéria marginal de Drummond ao longo da borda mesentérica (conectando AMS com AMI), a arcada pancreaticoduodenal (conectando a artéria celíaca e AMS), o arco de Barkow (conectando a artéria celíaca e AMS) e o arco de Buhler (conectando a artéria celíaca e AMS). Essas colaterais podem aumentar rapidamente em resposta à isquemia mesentérica localizada. Em estados de baixo fluxo arterial, como em pacientes com pressão arterial sistêmica baixa, áreas "limítrofes" como a flexão esplênica, a qual está mais distante do fluxo arterial, são acometidas com maior frequência. Em contraste, quando um vaso arterial principal como a AMI é repentinamente ocluído, a flexão esplênica é menos acometida, por causa das colaterais da circulação AMS.

O fluxo sanguíneo intestinal, que responde por aproximadamente 10% do débito cardíaco, aumenta para até 25% do débito cardíaco após a ingestão de uma refeição. O fluxo sanguíneo para o intestino é regulado pelo sistema nervoso simpático e por uma variedade de fatores humorais sistêmicos (angiotensina II, vasopressina) e locais

(prostaglandinas, leucotrienos).

A isquemia mesentérica pode ocorrer como resultado do fluxo sanguíneo *arterial* reduzido, e pode ser *oclusiva* (êmbolo arterial, trombo arterial e vasculite) ou *não oclusiva* (estados de baixo fluxo). A obstrução *venosa* (trombose, vasculite) também pode resultar em isquemia mesentérica.

Qualquer que seja a causa da isquemia mesentérica, o intestino é capaz de se adaptar em até 75% de redução em seu fluxo sanguíneo normal por até 12 horas. Aumento no fluxo através de vasos colaterais disponíveis ou recém-abertos e aumento na extração de oxigênio ajudam a compensar. Entretanto, com uma redução do fluxo sanguíneo mais prolongada e mais severa, frequentemente se desenvolve uma vasoconstrição mesentérica arterial generalizada que pode tornar-se irreversível, mesmo com a correção da condição subjacente original (*i. e.,* desobstrução focal da artéria ou solução do estado de baixo fluxo). Hipoxia e lesões causadas por radicais de oxigênio em consequência da reperfusão, síntese reduzida de óxido nítrico endotelial e resposta celular inflamatória aumentada causam danos microvasculares e nos órgãos. O dano aos órgãos ocorre primariamente na mucosa, mas esse dano pode progredir rapidamente para uma necrose transmural (gangrena). Alguns segmentos isquêmicos do intestino cicatrizarão com a formação de fibrose (estenoses).

Manifestações clínicas

Os sintomas de isquemia intestinal em uma avaliação inicial podem ser agudos (súbitos, durando horas), subagudos (dias) ou crônicos (intermitentes, ocorrendo em um período de semanas a meses). Em manifestações agudas e muitas subagudas, frequentemente a dor abdominal é o principal sintoma. Em geral, a dor é severa, persistente e pouco localizada. No início, a dor é tipicamente mais severa do que os achados durante a palpação abdominal (*i. e.,* dor desproporcional aos achados clínicos). Com ou sem dor, outras características iniciais podem incluir febre, alteração do estado mental, distensão abdominal, dificuldade de alimentação, náusea, vômito e diarreia. Em isquemia do intestino delgado, o sangramento gastrointestinal evidente (Capítulo 137) é um achado tardio e sério, que, com frequência, sugere um infarto do intestino delgado.

Achados no exame físico podem incluir hipotensão, taquicardia, distensão abdominal, ruídos hidroaéreos inicialmente aumentados e posteriormente reduzidos, e dor abdominal difusa e inespecífica, frequentemente branda a princípio. Com o passar do tempo, sinais peritoneais, como dor abdominal localizada ou generalizada, descompressão brusca positiva e rigidez podem manifestar-se. Sangramento gastrointestinal oculto pode ser um achado inicial.

Diagnóstico

Mesmo que a avaliação diagnóstica seja iniciada, especial atenção deve ser direcionada à terapia de emergência, incluindo reposição de fluido, antibióticos e terapia invasiva (Fig. 145-1).

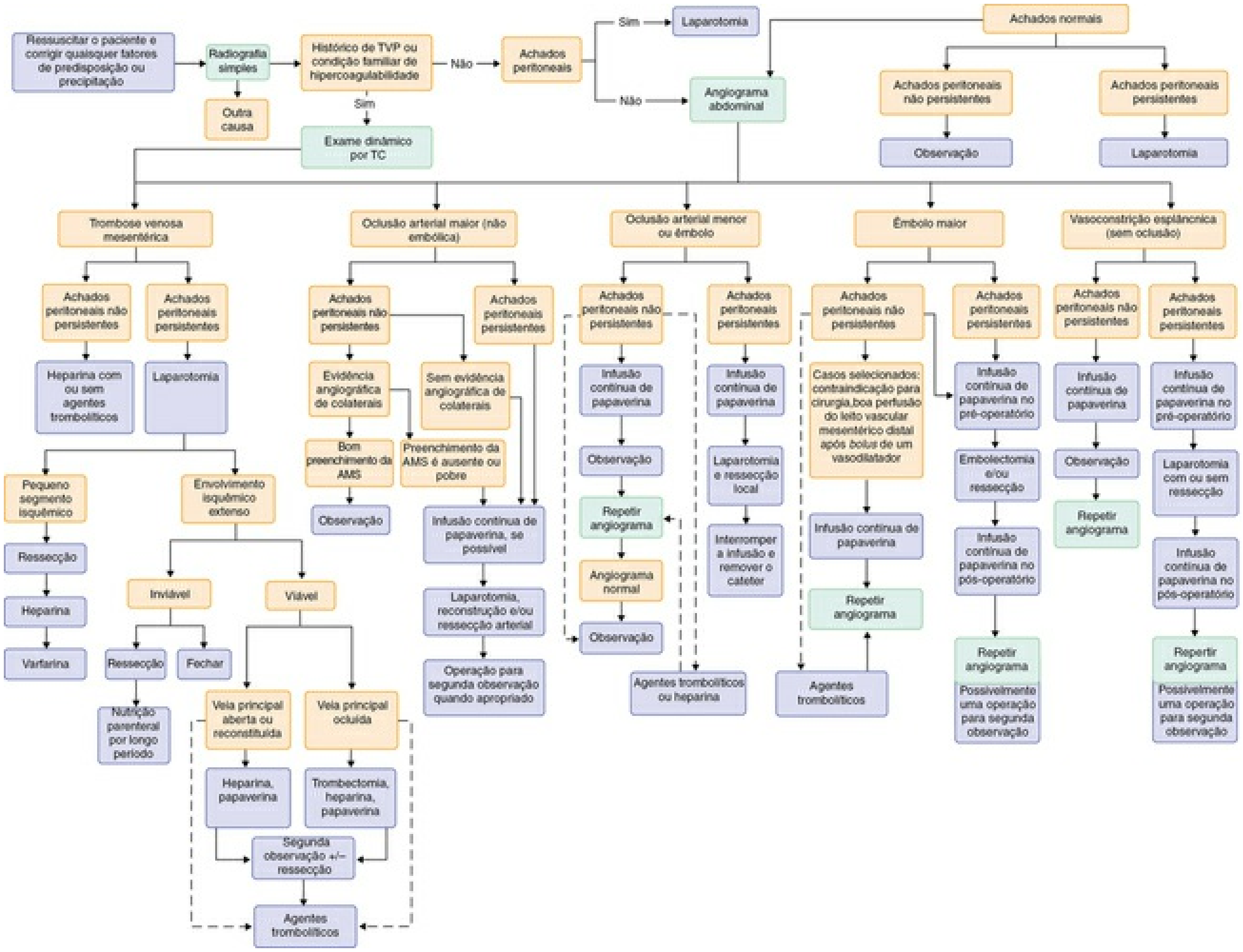

FIGURA 145-1 Algoritmo para tratamento de pacientes com suspeita de isquemia mesentérica aguda: diagnóstico e tratamento.
Linhas sólidas indicam um plano de tratamento aceito; *linhas tracejadas* indicam um plano de tratamento alternativo. TC = Tomografia Computadorizada; TVP = Trombose Venosa Profunda; AMS = Artéria Mesentérica Superior. (De American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on intestinal isquemia. *Gastroenterology* 2000; 118:951-953 [algoritmo corrigido em *Gastroenterology* 2000; 119:281] .)

Avaliação Diagnóstica Inicial

Os achados laboratoriais em pacientes com um início agudo de isquemia intestinal podem ser inteiramente normais. É possível observar anormalidades inespecíficas, como leucocitose, com predomínio de neutrófilos e hemoconcentração. Níveis séricos elevados de amilase, lactato, aminotransferases, lactato desidrogenase, creatinoquinase e fosfato frequentemente indicam uma isquemia mais avançada (necrótica) no intestino delgado, mas esses achados não têm sensibilidade nem especificidade.

Exames de Imagens não Invasivos

A presença – ou a ausência – de características radiográficas sugestivas de isquemia em pacientes com início agudo de isquemia mesentérica varia e depende da duração e da extensão da isquemia. Radiografias abdominais simples são úteis no diagnóstico diferencial de causas secundárias de isquemia mesentérica e outras causas de dor abdominal aguda, náusea, vômito ou distensão, como obstrução e perfuração. Os achados radiográficos, como "impressão de dedo polegar" (causada por hemorragia da

submucosa), padrão do relevo do íleo ou ausência da forma habitual das alças do intestino delgado, ou em uma doença mais avançada, pneumatose intestinal, ou gás no sistema venoso portal (em geral, um sinal de necrose transmural ou gangrena), podem ser observados ocasionalmente. Tomografia computadorizada (TC) abdominal-pélvica com contraste também é útil para excluir outros diagnósticos. A TC pode ser inteiramente normal ou haver achados como espessamento segmentar da parede do intestino, hemorragia da submucosa, sinais de trombose mesentérica venosa, pneumatose e gás no sistema venoso portal (Fig. 145-2). A angiografia por tomografia computadorizada com múltiplos detectores (MDCTA) apresenta maior sensibilidade e especificidade (até 95%) que a TC tradicional (cerca de 65%). A angiografia por ressonância magnética (ARM) é menos sensível para êmbolos mais periféricos. Manifestações subagudas de isquemia intestinal podem ocorrer devido a uma ampla variedade de causas, incluindo trombose mesentérica venosa, que tem melhor diagnóstico por TC. Entretanto, o período necessário para se obter um exame por TC não pode retardar a ressuscitação ou a arteriografia em pacientes muito doentes com suspeita de início de isquemia aguda.

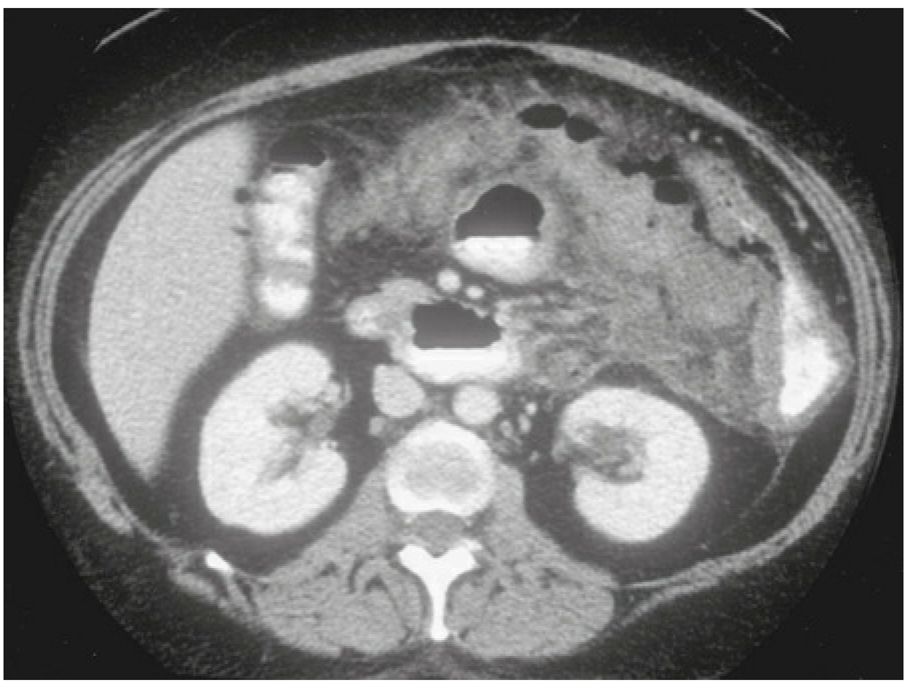

FIGURA 145-2 Tomografia computadorizada do abdome de um paciente com colite isquêmica, como resultado da trombose da veia mesentérica superior.
Uma área segmentar do cólon transverso demonstra uma parede espessada, bem como uma quantidade considerável de líquido e "densificação" dos tecidos moles adjacentes ao mesentério. (De Johnson CL, Schmit GD (eds.). *Mayo Clinic Gastrointestinal Imaging Review*. Boca Raton, Fla: Mayo Clinic Scientific Press, Taylor and Francis Group; 2005. Com permissão da Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

Tratamento Rx

Pacientes agudamente doentes necessitam de diagnóstico e tratamento imediatos e definitivos, que, em geral, requerem uma angiografia mesentérica seletiva (Fig. 145-3).

Se ocorrer suspeita de necrose transmural intestinal (gangrena), com base em sinais de irritação peritoneal, pneumatose ou gás no sistema venoso portal nos exames de imagem, indica-se a realização de uma laparotomia de emergência. A presença de condições predisponentes (p. ex., arritmias, hipotensão sistêmica) e de suas manifestações extraintestinais (p. ex., insuficiência cardíaca, septicemia, insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda, anemia) dita a terapia inicial: reposição de volume, otimização do débito cardíaco, controle da função respiratória, evitação de vasoconstritores esplênicos como a digoxina e administração de antibióticos de largo espectro (p. ex., meropenem, imipenem/cilastatina, metronidazol e uma cefalosporina de terceira geração, ciprofloxacina e metronidazol, ou piperacilina) até os sintomas desaparecerem para cobrir gram-negativos aeróbicos e organismos anaeróbios, e também para prevenir a sépsis secundária a uma translocação de bactérias através da mucosa isquêmica do intestino.

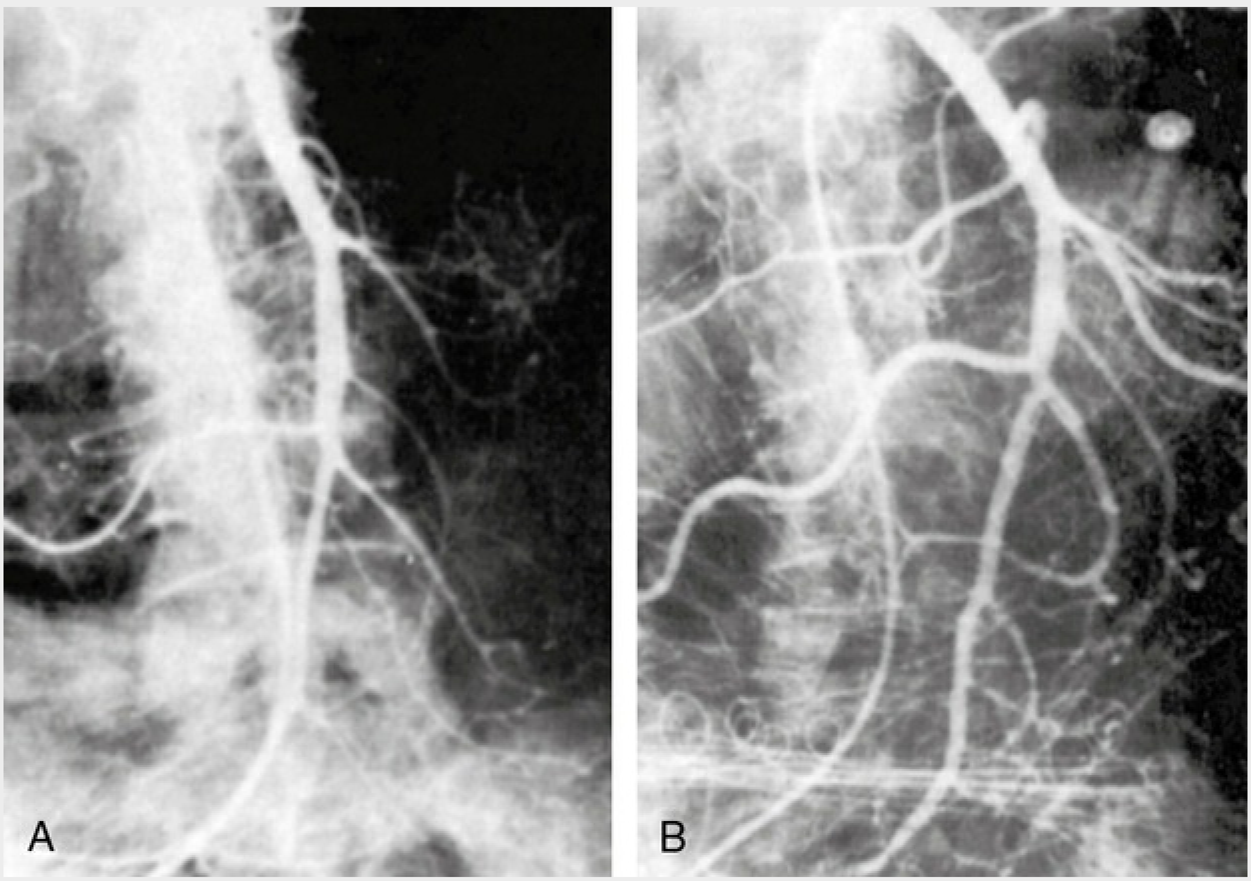

FIGURA 145-3 Radiografias selecionadas de angiografia mesentérica superior.
A, Vasoconstrição difusa, característica da isquemia mesentérica não oclusiva. **B,** Intra-arterial (papaverina infusão de 30 a 60 mg/hora) resultou em vasodilatação.

Prognóstico

Isquemia mesentérica arterial primária aguda envolvendo o intestino delgado é uma condição urgente que, se não for identificada ou tratada, pode, em questão de horas, resultar em morte. As taxas de mortalidade podem ser tão altas quanto 70%, mas são muito menores com o diagnóstico precoce e a terapia imediata. Em geral, a isquemia

colônica tem um prognóstico muito melhor do que a isquemia do intestino delgado. Trombose mesentérica venosa também apresenta um prognóstico melhor do que a isquemia mesentérica arterial primária aguda do intestino delgado.

Síndromes Intestinais Isquêmicas Específicas

Embolia Mesentérica Superior

Embolização para o intestino através da AMS (*êmbolo AMS*) responde por 5% dos êmbolos periféricos e por aproximadamente 50% dos casos de isquemia mesentérica primária não colônica. Os êmbolos se originam mais comumente do coração, e é menos comum a origem aórtica (Tabela 145-2), tendendo a obstruir após a raiz da AMS.

Tabela 145-2

Condições associadas à embolização para o trato gastrointestinal

Condições associadas à embolização para o trato gastrointestinal
Arritmias cardíacas
Insuficiência cardíaca valvar
Insuficiência cardíaca
Infarto do miocárdio
Trombo intracardíaco
Cateterismo cardíaco
Cardioversão
Aterioesclerose da aorta

Manifestações clínicas e diagnóstico

Pacientes avaliados precocemente no curso de sua doença podem apresentar exames por TC completamente normais, ou os achados da TC podem ser consistentes com isquemia mesentérica sem características que possam sugerir diagnósticos alternativos (p. ex., perfuração, obstrução). MDCTA é muito mais confiável para se diagnosticar a doença embólica na vasculatura mesentérica arterial do que TC padrão (convencional). Angiografia mesentérica seletiva oferece possibilidade de tratamento e também diagnósticos.

Tratamento

Pacientes selecionados com quadro agudo de oclusão parcial ou de um pequeno ramo da AMS podem ser candidatos à terapia trombolítica (p. ex., estreptoquinase, uroquinase, ativador de plasminogênio tecidual) infundida através de um cateter arterial diretamente na proximidade do êmbolo; essa terapia pode lisar o êmbolo e

regredir sintomas como dor abdominal. Pelo fato de a oclusão arterial embólica de uma pequena porção do leito vascular da AMS resultar em ampla vasoconstrição arterial visceral esplâncnica – que pode persistir mesmo após o evento incitante original (*i. e.*, um êmbolo) ser corrigido –, a infusão de um vasodilatador como a papaverina (frequentemente administrada como *bolus* de 60 mg, seguido por uma infusão contínua de 30 a 60 mg/h por 12 a 48 horas) através de cateter arterial reverte esse reflexo de vasoconstrição e melhora o resultado, inclusive baixando as taxas de mortalidade. O mesmo cenário ocorre com outras lesões arteriais oclusivas (trombos da AMS), doença arterial não oclusiva (isquemia mesentérica não oclusiva) e distúrbios associados à oclusão venosa mesentérica.

Pacientes examinados no curso de doença embólica aguda, com sinais peritoneais, necessitam de laparotomia, com ou sem ressecção e com ou sem embolectomia, que, em geral, é realizada durante a exploração cirúrgica. Pode ser necessário realizar operação para uma "segunda observação 24 horas após a embolectomia, a fim de assegurar que todo o tecido necrótico foi retirado".

Qualquer paciente que receba dignóstico de embolização da AMS requer uma anticoagulação sistêmica pré-operatória (p. ex., heparina intravenosa) para prevenir a propagação de coágulos em torno do êmbolo e para proteger contra embolizações adicionais no intestino ou em outros órgãos (*i. e.*, cérebro, artérias coronárias, rins, extremidades). Em geral, a anticoagulação é descontinuada antes da cirurgia e, com frequência, é retomada em 24 a 48 horas no pós-operatório, dependendo dos achados operatórios. O índice de mortalidade pode ser alto, de até 70%.

Trombose mesentérica superior

Trombose da AMS (*trombo da AMS*) responde por quase 15% dos casos de isquemia mesentérica não colônica primária. Os fatores de risco incluem idade avançada, aterosclerose (p. ex., hipertensão, diabetes melito, hiperlipidemia, histórico de tabagismo), estados de baixo fluxo, estados de hipercoagulabilidade e, com menor frequência, vasculite e aneurisma aórtico ou mesentérico.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Cerca de um terço desses pacientes tem histórico de isquemia mesentérica crônica sintomática (veja adiante) antecipando a manifestação aguda de trombose da AMS. Oclusões mesentéricas arteriais proximais são bem reconhecidas por MDCTA, ARM e US Doppler, mas anormalidades similares são comuns em pessoas idosas assintomáticas. Similar à embolia aguda da AMS, o diagnóstico é confirmado por angiografia mesentérica seletiva, com infusão intra-arterial de um vasodilatador utilizado para reverter o reflexo de vasoconstrição generalizada.

Tratamento

Embora a terapia trombolítica seja útil em um número limitado de casos, a

trombectomia ou a revascularização, com ou sem ressecção intestinal, são a abordagem terapêutica mais comum. Pelo fato de a maioria desses trombos ocorrer próximo à origem da AMS, a angioplastia pode ser terapêutica em casos muito seletos, mas o risco de reoclusão é elevado. Similar ao embolismo da AMS agudo, a anticoagulação (heparina intravenosa) é importante no pré-operatório e, até certo ponto, no pós-operatório em estados agudos, assim como a administração de antibióticos de amplo espectro (veja anteriormente).

Isquemia arterial aguda primária não oclusiva e não colônica

Isquemia mesentérica não oclusiva, que responde por cerca de 20% dos casos de isquemia mesentérica não colônica primária, é causada por baixo fluxo de sangue arterial para o intestino. Os fatores de risco incluem idade avançada, diminuição da pressão sanguínea sistólica (p. ex., arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, choque, sepse, queimaduras, pancreatite, hemorragia, falência múltipla de órgãos, diálise, estados perioperatórios), vasoespasmo (p. ex., digoxina, vasopressina, anfetaminas, cocaína) e doença aterosclerótica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Em geral, os achados clínicos são indistinguíveis daqueles de doença vascular embólica ou trombótica, mas os sintomas podem ser menos agudos. Como resultado, os pacientes inicialmente podem ser observados sem dor abdominal aguda, mas, em vez disso, com mais sintomas inespecíficos, como distensão, náusea, febre, estado mental alterado e pressão sanguínea sistólica limítrofe ou baixa. Angiografia mesentérica selecionada estabelece o diagnóstico (ausência de êmbolo ou trombo, áreas alternadas de espasmo e dilatação de vasos, empobrecimento da circulação mesentérica e espasmo vascular).

Tratamento Rx

O tratamento de escolha é a infusão intra-arterial prolongada de um vasodilatador (p. ex., papaverina, frequentemente administrada como *bolus* de 60 mg, seguido por uma infusão contínua de 30 a 60 mg/h) para reverter o vasoespasmo. É crucial evitar medicamentos vasoespásticos e otimizar o débito cardíaco, o volume sanguíneo e a pressão sanguínea. Em geral, a anticoagulação não é necessária, mas antibióticos de amplo espectro (similares aos recomendados anteriormente) devem ser administrados para abranger organismos aeróbicos Gram-negativos e anaeróbicos. Embora muitos desses pacientes apresentem patologias de base sérias que os predispõem a estados de baixo fluxo, os quais determinam o prognóstico final, o diagnóstico e o tratamento da isquemia mesentérica aguda não oclusiva com angiografia terapêutica podem ser essenciais para salvar a vida.

Trombose venosa mesentérica

Doença oclusiva da circulação venosa mesentérica (*trombose venosa mesentérica*)

geralmente envolve a veia mesentérica superior (VMS) e pode estar acompanhada de sintomas que, inicialmente, são agudos (horas a dias) ou subagudos (semanas a meses).

Epidemiologia e fisiopatologia

Trombose da VMS responde por cerca de 10% dos casos de isquemia mesentérica não colônica primária. O envolvimento colônico com colite isquêmica é bem menos comum. Em contraste com a doença arterial oclusiva, os fatores de risco e as causas para trombose da VMS são mais numerosos e variados. Indivíduos com histórico pessoal ou familiar de estado de hipercoagulabilidade ou trombose venosa profunda apresentam maior risco para trombose da VMS. Estados de hipercoagulabilidade, síndromes de hiperviscosidade, hipertensão porta, infecções intra-abdominais (p. ex., pieloflebite, diverticulite, apendicite) ou inflamação (p. ex., doença de Crohn, pancreatite), malignidades, vasculite e trauma podem causar trombose da VMS (Tabela 145-3).

Tabela 145-3

Fatores de risco para trombose venosa mesentérica

Fatores de risco
Estados de hipercoagulabilidade e hiperviscosidade
Deficiência de Proteína S
Deficiência de Proteína C
Deficiência de Antitrombina III
Mutação do fator V Leiden
Hiperfibrinogenemia
Síndrome antifosfolípide
Síndrome mieloproliferativa primária
Doença da célula falciforme
Estrogênio ou progesterona
Inflamações e infecções intra-abdominais
Apendicite
Diverticulite
Doença de Crohn
Abscesso
Pancreatite
Colecistite
Pieloflebite
Onfalite neonatal
Hipertensão portal
Escleroterapia das varizes
Malignidade
Trauma
Vasculite

Manifestações clínicas

Em casos de início agudo, os sintomas são similares aos observados em isquemia mesentérica arterial aguda oclusiva e não oclusiva – dor abdominal, anorexia, náusea, vômito, distensão abdominal, diarreia e constipação –, mas tendem a persistir por um

período mais longo. Alguns pacientes podem apresentar bacteremia, especialmente por infecção com *Bacteroides*. Hemorragia gastrointestinal, se presente, frequentemente é indicativa de infarto. Entretanto, muitos pacientes com trombose da VMS apresentam dor abdominal sintomática mais vaga, náusea, distensão ou diarreia por um período de semanas a meses (subaguda).

Diagnóstico

A tomografia computadorizada abdominal-pélvica com contraste, que é o exame diagnóstico de eleição, geralmente demonstra (> 90% sensibilidade) trombose da VMS com ou sem trombose na veia porta ou veia esplênica. Por definição, a trombose venosa mesentérica crônica é assintomática e costuma ser detectada como um achado incidental da TC em pacientes com hipertensão porta, pancreatite (aguda ou crônica) ou malignidade. A presença de vasos colaterais abundantes sugere obstrução venosa mesentérica crônica ou, algumas vezes, subaguda.

Radiografia do intestino delgado pode demonstrar espessamento segmentado da parede intestinal e separação das alças intestinais. Em geral, a angiografia mesentérica seletiva não é necessária.

Tratamento

Terapia para casos de início agudo pode incluir laparotomia com ou sem ressecção intestinal quando ocorre suspeita de infarto, reposição de fluido, uso de antibióticos de amplo espectro (similares aos recomendados anteriormente para cobrir organismos aeróbicos Gram-negativos e anaeróbicos), bem como evitar vasoconstritores e anticoagulação (p. ex., heparina intravenosa) na ausência de sangramento gastrointestinal. Pacientes selecionados podem ser candidatos a terapias trombolíticas (p. ex., estreptoquinase, uroquinase, ativador de plasminogênio tecidual), seguida de anticoagulação. Condições subjacentes, como estados de hipercoagulabilidade, hipertensão portal, infecções intra-abdominais, inflamação intra-abdominal e malignidade, necessitam de diagnóstico e terapia concomitantes. Indicação para anticoagulação no quadro crônico é incerta e, em geral, evitada em pacientes que têm hipertensão porta, mas não possuem sintomas relacionados a uma trombose venosa mesentérica.

Isquemia mesentérica crônica

Estenose aterosclerótica crônica das artérias viscerais é a causa da maioria dos casos de isquemia mesentérica crônica, algumas vezes denominada *angina intestinal*.

Epidemiologia e fisiopatologia

Os fatores de risco para isquemia mesentérica crônica são principalmente a idade avançada e os fatores de risco para aterosclerose. Raramente, vasculite ou um aneurisma aórtico podem ser manifestados como isquemia mesentérica crônica. Em geral, a

estenose aterosclerótica envolve as origens de duas ou todas as três principais artérias viscerais que suprem o intestino. Entretanto, muitos pacientes com idade compatível também apresentam lesões ateroscleróticas e não necessariamente apresentam sintomas de isquemia mesentérica crônica.

Manifestações clínicas

Os pacientes costumam reclamar de episódios de dor abdominal. Normalmente, a dor é na região superior ou mediana do abdome, tipicamente tem início de 15 a 30 minutos após a refeição, dura de 1 a 3 horas, e progride em intensidade e frequência dos episódios com o passar do tempo, ocorrendo após pequenas refeições. Os pacientes podem perder peso como consequência do medo de se alimentar (sitofobia). Náusea, vômito, flatulência, diarreia e constipação também podem ocorrer. Má absorção com esteatorreia, além de ulcerações gastrointestinais inexplicáveis, e achados de atrofia de vilos em biópsias do intestino delgado, achatamento inespecífico da superfície celular e inflamação crônica podem ser observados em alguns pacientes. Mais da metade dos pacientes apresenta sopro ao exame abdominal. Em alguns pacientes com sintomas episódicos, a isquemia mesentérica trombótica aguda irá desenvolver-se repentinamente.

Diagnóstico e Tratamento Rx

Em geral, lesões ateroscleróticas podem ser identificadas por ultrassom com Doppler, por serem proximais e demonstrarem velocidade de fluxo aumentada através de áreas com estenose marcante. A ARM e a MDCTA também são úteis para se avaliar estenose arterial consistente com isquemia mesentérica crônica em pacientes sintomáticos, mas nenhuma das técnicas é adequadamente sensível para excluir o diagnóstico de isquemia mesentérica crônica quando a probabilidade pré-teste é elevada. Portanto, a angiografia mesentérica seletiva é importante para assegurar que os achados anatômicos são consistentes com o diagnóstico. Os pacientes devem ser avaliados por completo, a fim de excluir outras causas de dor abdominal (*i. e.*, câncer gástrico, gastroparesia, vólvulo gástrico, obstrução parcial do intestino delgado, estados de supercrescimento bacteriano no intestino delgado, câncer pancreático, doença biliar e hérnias paraesofágicas). Para pacientes sintomáticos com achados característicos na angiografia e sem outras causas para os sintomas, a reconstrução cirúrgica fornece melhores resultados no longo prazo do que angioplastia ou colocação de uma prótese vascular.

Colite isquêmica

Epidemiologia e fisiopatologia

Colite isquêmica, que é a causa mais comum de isquemia mesentérica, responde por aproximadamente 50% de todos os casos e por quase uma em cada 2.000 admissões hospitalares. Muitos casos são agudos e autolimitados e ocorrem em pessoas com mais de 60 anos sem qualquer causa aparente; provavelmente, esses casos se devem à

hipoperfusão não oclusiva transitória que envolve um segmento do cólon. É controverso se estados sutis de hipercoagulabilidade contribuem para a patogênese dos casos idiopáticos. Oclusão aterosclerótica ou trombótica da AMI ou suas ramificações e condições que levam à redução do fluxo são causas reconhecíveis de colite isquêmica. As causas menos comuns incluem estados de hipercoagulabilidade (especialmente em pessoas jovens), ligação iatrogênica da AMI (p. ex., com cirurgia aórtica), embolia, vasculite e qualquer causa de obstrução colônica – incluindo malignidade, estenose e fecalomas – que possa produzir compressão localizada da vasculatura e isquemia. Outras associações incomuns incluem corridas de longa distância (desidratação, trauma mecânico na vasculatura, geralmente envolvendo o ceco), veneno de jararaca, mergulho e infecções intra-abdominais ou doenças inflamatórias. Uma variedade de medicamentos, drogas ilícitas e produtos químicos também pode resultar em um quadro clínico idêntico ou similar à colite isquêmica (Tabela 145-4), provavelmente secundário à vasoconstrição, que pode afetar outras partes do trato gastrointestinal, fígado e outros sistemas de órgãos (p. ex., cocaína, anfetaminas, pseudoefedrina), e, às vezes, devido à constipação (p. ex., alosetron), por vezes devido a um efeito de hipercoagulabilidade (p. ex., os estrogênios) e, outras vezes ainda, como resultado de um efeito químico (p. ex., poliestireno sódico com enemas de sorbitol).

Tabela 145-4

Medicamentos associados à colite isquêmica

Digitalis
Vasopressina
Pseudoefedrina
Anfetaminas
Cocaína
Ergot
Sumatriptano
Ouro
Danazol
Estrogênios
Progestinas
Alosetron
Psicotrópicos
Anti-inflamatórios não esteroidais
Vários enemas
Tegaserod
Interferon/ribavirin

Manifestações clínicas

A manifestação clínica da colite isquêmica é aguda e, na maioria dos pacientes, inclui dor abdominal (em especial no quadrante inferior esquerdo), frequentemente com urgência, diarreia e eliminação de sangue vermelho-vivo pelo reto. Também podem ocorrer anorexia, náusea, vômito, distensão abdominal e eliminação de material marrom pelo reto. Embora a perda de sangue geralmente não seja suficiente para exigir transfusão,

alguns pacientes podem ficar hipotensos em posição ortostática devido à perda de sangue e fluidos. É possível encontrar febre, taquicardia, dor abdominal localizada e distensão ao exame físico.

Diagnóstico

Os achados laboratoriais variam de normais a inespecíficos, como leucocitose e hemoconcentração, até aqueles observados em pessoas com necrose intestinal (veja anteriormente). Avaliação de pacientes com menos de 50 anos deve incluir testes para distúrbios trombofílicos (Capítulo 179).

Radiografias simples do abdome podem revelar "impressão de dedo polegar" ou apresentar resultados normais. Similar à isquemia no intestino delgado, o exame por TC pode ser útil para excluir outros distúrbios, especialmente em pacientes mais sintomáticos e mais doentes; os achados podem ser consistentes com edema segmentar colônico e inflamação, com ou sem linha pericolônica inflamatória adjacente. Essas características radiográficas são consistentes com colite isquêmica em conjunto com um quadro clínico compatível, mas são inespecíficas e podem ser observadas em pacientes com outros distúrbios, como diverticulite aguda (Capítulo 144), colite infecciosa (Capítulo 142) e doença inflamatória intestinal (Capítulo 143). Obtém-se melhor diagnóstico por colonoscopia, que deverá fornecer os achados endoscópicos e histológicos consistentes com colite isquêmica aguda: ulceração irregular segmentar, edema, eritema, único sinal faixa roxa azulada da submucosa e nódulos hemorrágicos (Fig. 145-4).

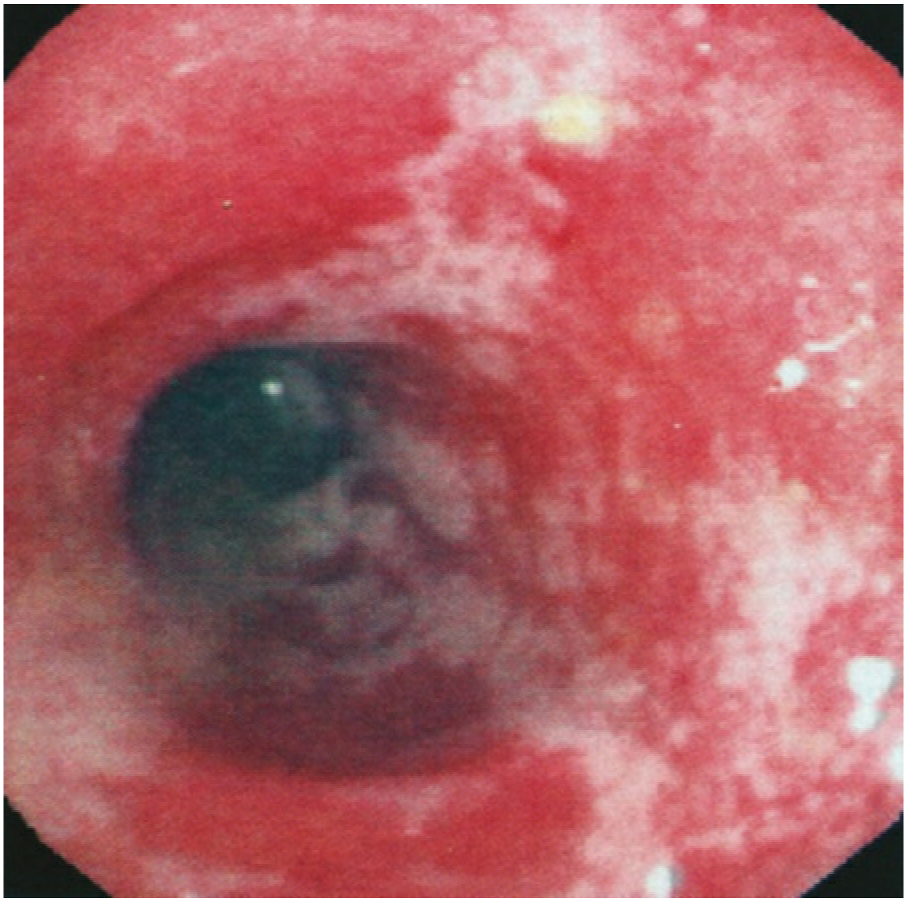

FIGURA 145-4 Endoscopia da flexura esplênica do cólon em um paciente com colite isquêmica. Observe a úlcera rasa, irregular, exsudativa com eritemas intercalados. (De Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al (eds.). *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

Geralmente, a angiografia visceral não é necessária, pelo fato de a maioria dos pacientes com colite isquêmica apresentar envolvimento autolimitado ao cólon esquerdo ou cólon transverso flexura distal-esplênica, sendo poupado o reto, e a angiografia de urgência nesses pacientes costuma ser normal. Entretanto, cerca de 10% dos pacientes com colite isquêmica aguda têm envolvimento predominante do lado direito do ceco, cólon ascendente, flexura hepática e cólon transverso proximal. Como o suprimento arterial para o cólon direito ocorre através do ramo ileocólico da AMS, pode haver isquemia ileal distal, frequentemente concomitante a condições com baixo fluxo (especialmente pacientes em hemodiálise) ou embolização. Esses pacientes têm mais dor, menos sangramento e um resultado muito pior, correndo risco de necrose do intestino delgado.

Diagnóstico Diferencial

Infecções gastrointestinais, como as que ocorrem por *Escherichia coli* O157:H7, *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca* e citomegalovírus, podem mimetizar clínica e até histologicamente a colite isquêmica. Também pode ser difícil distinguir entre o início agudo de doença intestinal inflamatória envolvendo o cólon e a colite isquêmica. Entretanto, pacientes com dor subaguda ou crônica, diarreia, sintomas obstrutivos, perda de peso ou sangramento podem parecer ter doença diverticular complicada, doença de Crohn, malignidade com estenoses ou lesão isquêmica crônica do cólon, e podem não ser

corretamente diagnosticados até depois da realização da cirurgia.

A cultura das fezes pode excluir infecção, especialmente por *E. coli* O157:H7, *C. difficile* e parasitas. Em pacientes imunocomprometidos, pode-se realizar biópsia colônica para diagnosticar infecção por citomegalovírus.

Tratamento Rx

Pacientes com colite isquêmica do lado direito necessitam de angiografia visceral não apenas para diagnóstico, mas também para administração intra-arterial de vasodilatadores (p. ex., papaverina como um *bolus* intravenoso de 60 mg, seguido por uma infusão de 30 a 60 mg/h). Alguns pacientes podem necessitar de cirurgia de urgência. O curso clínico em pacientes com colite isquêmica do lado direito pode ser subagudo, com a taxa de mortalidade elevada, de 50% ou mais.

Em contraste, colite isquêmica aguda do lado esquerdo, que responde pela maioria dos casos, tende a regredir em questão de horas a poucos dias com terapia de suporte, incluindo reposição de volume, correção de qualquer estado de baixo fluxo, uso de antibióticos de amplo espectro (similares aos recomendados anteriormente para pacientes com isquemia no intestino delgado), evitação de medicamentos vasoconstritores e, raramente, transfusão de sangue; a cirurgia é necessária apenas em pacientes com sinais e sintomas de necrose transmural, perfuração ou sangramento volumoso. Ocasionalmente, pacientes com início agudo de colite isquêmica do lado esquerdo apresentam sintomas persistentes ou recorrentes de dor, diarreia, sangramento, sepse ou formação de estenoses que se desenvolvem dentro de um período de semanas a meses e podem necessitar de ressecção cirúrgica segmentar.

Vasculite

Muitas síndromes vasculíticas podem envolver o trato gastrointestinal – em geral, mas nem sempre, com envolvimento de outros órgãos.

Vasculite de Grandes e Médios Vasos

Arterite de *Takayasu* (Caps. 78 e 278) e *arterite de células gigantes* (Capítulo 279), que afetam a camada muscular das artérias de grande a médio calibres, raramente envolvem o trato gastrointestinal. Raramente, a arterite de Takayasu tem sido associada a doenças inflamatórias intestinais.

Vasculite de Médios a Pequenos Vasos

Tipicamente, a *poliarterite nodosa* (Capítulo 278) é caracterizada por microaneurismas segmentares que envolvem artérias de pequeno e médio calibres. O intestino delgado está mais comumente envolvido do que o intestino grosso. Muitos pacientes apresentam dor abdominal, febre, hipertensão e envolvimento de múltiplos órgãos. Sangramento

gastrointestinal ou perfuração irão desenvolver-se em alguns pacientes. Vesícula biliar, baço, pâncreas e fígado também podem estar envolvidos. Aproximadamente metade dos pacientes com poliarterite nodosa está infectada com vírus da hepatite B.

Tanto a *granulomatose de Wegener* (Capítulo 278) quanto a síndrome de *Churg-Strauss* (Capítulo 278) afetam artérias de pequeno e médio calibres. Embora o envolvimento gastrointestinal não seja comum na granulomatose de Wegener com inflamação granulomatosa, em mais de um terço dos pacientes com síndrome de Churg-Strauss pode haver dor abdominal ou sangramento intestinal como um resultado de isquemia. O envolvimento mesentérico venoso também pode ocorrer na síndrome de Churg-Strauss.

Tromboangeíte obliterante (doença de Buerger; Capítulo 80) envolve artérias de pequeno e médio calibres e pode causar múltiplas oclusões distais da circulação arterial mesentérica. Pacientes com *doença de Behçet* (Capítulo 278) frequentemente apresentam inflamação linfocítica das artérias e veias de pequeno e médio calibres. Tal como ocorre na doença de Crohn, a região ileocecal frequentemente está envolvida com ulcerações. Pode haver dor abdominal, diarreia, sangramento gastrointestinal e perfuração.

Vasculite de Vasos Pequenos

O envolvimento de pequenos vasos com a deposição de imunocomplexos com imunoglobulina A nas paredes de vasos sanguíneos é típico de *púrpura de Henoch-Schönlein* (Capítulo 278). Em geral, esses pacientes apresentam púrpuras palpáveis, artrite e dor abdominal, assim como sangramento gastrointestinal. *Vasculite de hipersensibilidade* (Capítulo 278), que afeta pequenas arteríolas, vênulas e capilares, está relacionada a uma variedade de medicamentos, infecções e produtos químicos; ocasionalmente, pode ocorrer envolvimento gastrointestinal. *Crioglobulinemia* (Capítulo 193) com envolvimento de pequenos vasos devido a imunocomplexos pode, algumas vezes, envolver o trato gastrointestinal. Com frequência, esses pacientes estão infectados com o vírus da hepatite C.

Distúrbios vasculares hemorrágicos

Angiodisplasia

Definição e epidemiologia

Angiodisplasia ou ectasia vascular é uma estrutura vascular avermelhada com parede fina, dilatada, puntiforme, na mucosa ou submucosa do intestino; tipicamente, envolve vênulas, capilares e arteríolas adjacentes. A angiodisplasia é encontrada no cólon, especialmente no cólon direito, em mais de 1% das pessoas, e também é encontrada no estômago e no intestino delgado, mas raramente no esôfago. Lesões angiodisplásicas podem ser únicas ou múltiplas, e aumentam em frequência com a idade. Alguns dados sugerem associação a insuficiência renal crônica (Capítulo 132), doença de von Willebrand (Capítulo 176) e estenose aórtica (Capítulo 75); porém, é incerto se a correção desses distúrbios associados diminui uma hemorragia gastrointestinal (Capítulo 137)

futura a partir de uma angiodisplasia.

Manifestações clínicas

Clinicamente, essas lesões podem produzir sangramento indolor, que pode ser manifestado apenas pela presença de sangue oculto através do método de guaiaco ou anemia por deficiência de ferro, ou o sangramento pode ser evidente, com hematoquezia, fezes amarronzadas, melena e hematêmese.

Diagnóstico

Na maioria das vezes, procedimentos endoscópicos diagnosticam o sangramento secundário à angiodisplasia (Fig. 145-5). Em alguns pacientes, os procedimentos endoscópicos podem demandar repetição, especialmente em pacientes com volume reduzido e após a administração de narcóticos. A angiodisplasia no intestino delgado, além do alcance tanto de uma colonoscopia baixa quanto de uma endoscopia alta com endoscópio mais longo (enteroscopia), pode ser a causa de um sangramento maior (Capítulo 137) e requer um exame de cápsula endoscópica (Capítulo 136) para diagnóstico.

FIGURA 145-5 Endoscopia do cólon sigmoide em um paciente com angiectasia. A lesão é individualizada e contém um rígido agrupamento radial de vasos da mucosa ectasiados. (De Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al (eds.). *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

Tratamento

Terapia de eletrocoagulação a laser ou coagulação com plasma de argônio podem ser realizadas durante a endoscopia. Quando, tecnicamente, um sangramento muito ativo dificulta a colonoscopia de urgência, uma angiografia visceral pode ser diagnóstica e também permitir a embolização das lesões hemorrágicas ou a infusão intra-arterial de um vasoconstritor. Raramente, é necessário realizar ressecção intestinal.

Prognóstico

Mais de 90% das angiodisplasias gastrointestinais nunca sangram. Se forem incidentalmente encontradas em pacientes sem histórico de sangramento, não devem ser tratadas.

Lesão de Dieulafoy

A lesão de Dieulafoy é uma artéria submucosa excepcionalmente grande, encontrada tipicamente na porção proximal do estômago dentro de 6 cm da junção gastroesofágica. Lesões similares também podem ocorrer no reto, no cólon, no intestino delgado e, com muito menos frequência, no esôfago. A lesão de Dieulafoy se manifesta clinicamente como um sangramento repentino e massivo, que pode ser recorrente.

Diagnóstico e Tratamento

A endoscopia de urgência é necessária para identificar o que, em geral, é uma protuberância vascular muito pequena (Fig. 145-6), mas pode, rapidamente, deixar de ser aparente, uma vez que o sangramento agudo cessa. Não se observa ulceração e, às vezes, é necessário repetir os procedimentos endoscópicos durante o sangramento ativo para se chegar ao diagnóstico. Algumas vezes, o diagnóstico requer que se realize uma angiografia durante um episódio de sangramento. Injeção endoscópica e terapia de eletrocoagulação costumam ser eficazes, mas também é possível utilizar terapia endoscópica com ligadura elástica e clipes metálicos, e, algumas vezes, a cirurgia se faz necessária.

FIGURA 145-6 Endoscopia do estômago em um paciente com lesão de Dieulafoy. Nota-se o vaso visível, manifestado como uma protuberância pálida rodeada por um coágulo com mucosa de aparência normal adjacente. (De Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al (eds.). *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

Prognóstico

A terapia endoscópica é bem-sucedida no longo prazo em quase 90% dos pacientes.

Outras Ectasias

Telangiectasias são similares a angiodisplasias, mas ocorrem em todas as camadas da parede intestinal, em geral são congênitas e frequentemente ocorrem em outros sistemas de órgãos. *Telangiectasia hemorrágica hereditária* (doença de Osler-Weber-Rendu; Capítulo 176) é um distúrbio autossômico dominante com telangiectasias envolvendo os lábios; membranas mucosas, especialmente na boca e no nariz; trato gastrointestinal, especialmente o estômago e o intestino delgado; fígado; pulmão; retina; e sistema nervoso central. Pacientes com *síndrome de Turner* (Capítulo 243), *esclerodermia* (Capítulo 275) e *síndrome CREST* (Capítulo 275) (calcinose, fenômeno de Raynaud, desmotilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasia) também podem apresentar telangiectasias no trato gastrointestinal.

Também se observam ectasias vasculares envolvendo vênulas e capilares no intestino delgado (*enteropatia congestiva*), no cólon (*colopatia congestiva*) e, mais comumente, no estômago (*gastropatia congestiva*) em pacientes com hipertensão porta (Capítulo 156). Em

contraste com a angiodisplasia, essas lesões tendem a ser mais difusas, aparecem como múltiplas manchas puntiformes avermelhadas e sutis ou como um padrão de mosaico similar à gastrite causada por *Helicobacter pylori*, e são mais frequentemente encontradas na parte proximal do que na distal do estômago. Terapias que reduzem a hipertensão porta podem atenuar ou eliminar essas lesões, bem como o sangramento que advém dessas lesões.

Ectasia vascular gástrica antral (EVGA), ou estômago em melancia, também envolve vênulas e capilares com trombose, assim como ectasia. Tipicamente, observam-se traços eritematosos, similares às listras em uma melancia, no antro, irradiando-se em direção ao piloro. Em geral, pacientes apresentam sangramento oculto e, com menos frequência, melena. A EVGA é associada a doenças do tecido conjuntivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico [Capítulo 274], doenças de tecido conjuntivo misto [Capítulo 275], esclerodermia [Capítulo 275]), anemia perniciosa (Capítulo 167) e hipertensão porta (Capítulo 156). Entretanto, ao contrário da gastropatia congestiva, o tratamento da hipertensão porta não elimina a EVGA ou o sangramento proveniente desta. Fotocoagulação com laser de argônio é a terapia usual se apenas a reposição de ferro não se mostrar eficaz. Raramente, é necessária a antrectomia.

Lesões Vasculares Neoplásicas

É incomum observar *hemangiomas*, em geral tumores vasculares benignos que podem ser encontrados por todo o trato gastrointestinal, frequentemente no reto ou cólon. Podem ser únicos ou múltiplos, de coloração roxo-azulada e sésseis ou polipoides. Em algumas pessoas, essas lesões são múltiplas e estão associadas a lesões cutâneas, como a *síndrome blue rubber bleb nevus* com hemangiomas cutâneos roxo-azulados ou a síndrome de *Klippel-Trenaunay* com hemangiomas cutâneos com coloração de vinho do porto, hemi-hipertrofia e varizes. Neoplasias vasculares malignas raras do trato gastrointestinal incluem *angiossarcomas* e *hemangioendoteliomas*.

Diversos Distúrbios Vasculares

Fístulas aortoentéricas, que ocorrem com mais frequência após cirurgias de aneurisma aórtico (Capítulo 78), podem estar relacionadas a infecções do enxerto e resultar em sangramento gastrointestinal maciço. Muitas dessas fístulas se comunicam com o duodeno. A avaliação do sangramento em pessoas previamente submetidas a uma cirurgia abdominal aórtica deve incluir enteroscopia em caráter de urgência, a fim de documentar uma fístula ou diagnosticar outra fonte definitiva do sangramento. Exames angiográficos e radiográficos (TC, ressonância magnética [RM]) são úteis apenas se os achados forem anormais (*i. e.*, se houver evidência de fístula) devido à baixa sensibilidade para fístulas aortoentéricas. Se nenhuma outra fonte alternativa clara para o sangramento puder ser prontamente encontrada, indica-se uma cirurgia exploratória.

Síndrome de compressão da artéria celíaca (síndrome do ligamento mediano arqueado) é uma síndrome pseudoisquêmica muito rara. Com frequência, os pacientes são jovens e

saudáveis e apresentam dor abdominal superior pós-prandial, mais provavelmente causada por compressão extrínseca do eixo celíaco pelo ligamento mediano arqueado do diafragma. A sitofobia pode resultar em perda de peso considerável, e ocorrer um sopro sistólico alto na região epigástrica ao exame físico. A angiografia visceral corrobora o diagnóstico, mas sopros e compressão do eixo celíaco podem ocorrer sem sintomas. Terapia cirúrgica é indicada após a exclusão de outras possíveis causas dos sintomas dos pacientes.

Ruptura do intestino, assim como de um grande vaso, pode ocorrer como uma complicação da síndrome de *Ehlers-Danlos tipo IV* (Capítulo 268). Pode haver catástrofes vasculares similares à hemorragia gastrointestinal ou intraperitoneal em pacientes com *pseudoxantoma elástico tipo I* (Capítulo 268) ou com *aneurismas em artérias viscerais* (secundários a aterosclerose, fibrodisplasia, hipertensão porta, gestação, pancreatite, vasculite ou trauma).

Doença vascular hepática e esplênica

Síndrome de Budd-Chiari

A síndrome de Budd-Chiari pode ocorrer como resultado de qualquer processo que interfira no fluxo sanguíneo efluente do fígado, incluindo pericardite constritiva (Capítulo 77) e doença venosa oclusiva (Capítulo 152). A trombose de veia hepática, que é a principal causa da síndrome de Budd-Chiari, pode envolver uma, duas ou todas as três veias hepáticas principais, com ou sem oclusão parcial ou completa da veia cava inferior. Em geral, a síndrome de Budd-Chiari se deve a um estado de hipercoagulabilidade (Capítulo 179), como um distúrbio mieloproliferativo crônico (p. ex., policitemia vera [Capítulo 169], trombocitemia essencial [Capítulo 169], metaplasia mieloide [Capítulo 169]), hemoglobinúria paroxística noturna ou outra condição de hipercoagulabilidade (Capítulo 179), p. ex., como fator de mutação do gene V [Leiden], síndrome do anticorpo antifosfolipídico, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, ou deficiência de antitrombina III. Uma alta porcentagem desses pacientes apresenta mutações *JAK2* V617F. Praticamente 50% dos pacientes com síndrome de Budd-Chiari apresentam mais de um fator de risco. Malignidades (compressão direta ou invasão das veias hepáticas, estados de hipercoagulabilidade), infecções (abscesso hepático), gestação, doenças inflamatórias (p. ex., síndrome de Behçet, doença inflamatória intestinal, doença do tecido conjuntivo, sarcoidose) e obstrução membranosa (teias) da veia cava inferior também estão associadas à síndrome de Budd-Chiari.

Manifestações clínicas

Em geral, a síndrome é subaguda ou crônica, ocorre no período de semanas a meses e é caracterizada pelo início insidioso de dor abdominal superior, hepatomegalia e ascite. Manifestações fulminantes ou agudas, incluindo encefalopatia, icterícia, ascite e insuficiência hepática, são raras.

Diagnóstico

O teste de função hepática costuma ser normal ou apresentar elevações específicas discretas a moderadas nos níveis séricos de aspartato e alanina aminotransferase. A US Doppler do fígado é o teste diagnóstico inicial de escolha, mas a ausência de fluxo venoso hepático ou trombose venosa (ou ambos) também é imediatamente aparente em um exame por TC com contraste ou ARM. A venografia hepática pode confirmar o diagnóstico (Fig. 145-7) e, juntamente com a geração de imagens da veia cava inferior, assim como pela mensuração seletiva da pressão venosa, pode auxiliar no direcionamento da terapia.

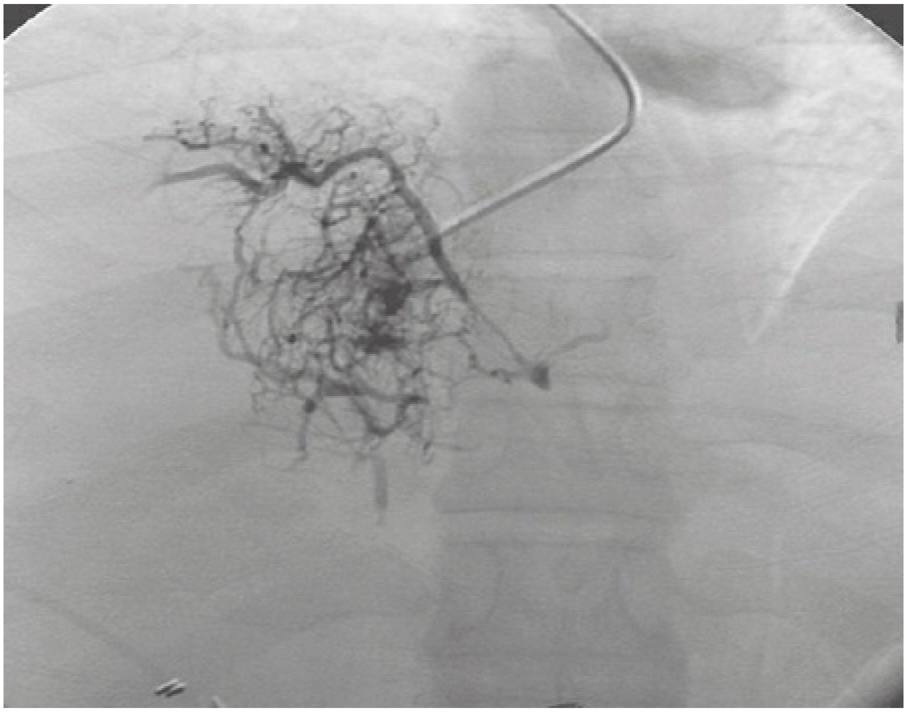

FIGURA 145-7 Síndrome de Budd-Chiari.
Um estudo de veia hepática com contraste representa o padrão rendilhado (de "teia de aranha") de colaterais venovenosos tentando desviar-se de uma veia hepática trombosada. (Cortesia de Patrick Kamath.)

Tratamento Rx

A terapia inclui o diagnóstico e o tratamento das condições subjacentes, anticoagulação (heparina intravenosa; Tabela 81-4, Capítulo 81) para prevenir a propagação de trombos e o tratamento de ascite (p. ex., diuréticos; Capítulo 156). A fim de descomprimir o fígado congesto, a maioria dos pacientes necessita de procedimentos radiológicos de intervenção, como angioplastia, com colocação de *stent*, ou desvio portossistêmico intra-hepático transjugular, para restaurar o fluxo venoso hepático. Procedimentos cirúrgicos como desvios cirúrgicos para drenar o sistema venoso portal ou mesentérico para a veia cava inferior também podem descomprimir o fígado. O transplante de fígado (Capítulo 157) deve ser considerado no caso de pacientes com insuficiência hepática fulminante ou cirrose, ou ambos. A maioria dos

pacientes – mas não todos – com síndrome de Budd-Chiari necessita de anticoagulação com varfarina por toda a vida (Capítulo 37), mesmo após o transplante de fígado. Inibidores seletivos de JAK2 (Capítulo 169) estão sendo testados em estudos pré-clínicos e clínicos.

Prognóstico

Em geral, a taxa de sobrevida de cinco anos dos pacientes com síndrome de Budd-Chiari é superior a 80%. Índices como os níveis séricos de albumina e bilirrubina, a razão normalizada internacional, ascite e encefalopatia, bem como a pontuação de Child-Pugh (Tabela 156-2 no Capítulo 156), podem ser úteis para se determinar o prognóstico.

Trombose da Veia Porta

Em adultos, cirrose, estados de hipercoagulabilidade, malignidade intra-abdominal, distúrbios inflamatórios (p. ex., pancreatite, doença de Crohn) e procedimentos médicos (p. ex., esplenectomia, colecistectomia, gastrectomia, transplante de fígado, desvio portossistêmico intra-hepático transjugular) são as causas mais frequentes de trombose da veia porta aguda. Semelhante à síndrome de Budd-Chiari, um número substancial de pacientes apresenta mutações JAK2 V617F.

Manifestações clínica e diagnóstico

Manifestações clínicas incluem hipertensão porta com sangramento de varizes e ascite. Dor abdominal e diarreia podem indicar a extensão do trombo na VMS com isquemia intestinal. O diagnóstico de trombose da veia porta é confirmado por ultrassom Doppler, MDCTA ou ARM. Imagens de tomografia podem revelar múltiplos abscessos pequenos.

Tratamento

A terapia com anticoagulação (Tabela 81-4 no Capítulo 81) é recomendada por pelo menos 3 meses para pacientes com trombose da veia porta aguda e deve ser continuada em longo prazo nos indivíduos com fatores de risco trombótico permanente que não podem ser corrigidos, assim como em pacientes com extensão do trombo para as veias mesentéricas.

Febre alta, calafrios, sensibilidade no fígado e sepse, que sugerem pileflebite, normalmente requerem tratamento com antibióticos por via parenteral, como piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, carbapenem, ou uma cefalosporina de terceira geração e metronidazol por pelo menos 6 semanas. Hemoculturas podem ajudar a orientar a escolha e o curso de antibióticos, que devem ser administrados por via intravenosa por pelo menos 2 semanas.

O tratamento é menos óbvio em pacientes cirróticos com trombose aguda ou crônica da veia porta. A endoscopia para o diagnóstico e o tratamento das varizes (Capítulo 136), com ou sem tratamento farmacológico da hipertensão portal (p. ex., β-bloqueador como propranolol; Capítulo 156), frequentemente é benéfica e raramente

se fazem necessárias derivações cirúrgicas. Antibióticos, como os recomendados anteriormente para pileflebite, devem ser administrados em pacientes com qualquer sinal de infecção.

Trombose da veia porta *crônica* é definida como uma obstrução da veia porta substituída por veias colaterais. Ultrassom Doppler, MDCTA ou MRA podem confirmar o diagnóstico. Os pacientes podem ser assintomáticos, mas frequentemente têm hiperesplenismo e hipertensão portal (p. ex., encefalopatia subclínica, rara ascite). Alguns pacientes podem desenvolver icterícia devido à colangiopatia biliar, o que requer a colocação endoscópica de *stents* biliares. Recomendam-se triagem e tratamento de varizes (Capítulo 136), com ou sem tratamento farmacológico da hipertensão portal (Capítulo 156). Após o tratamento das varizes, deve-se considerar terapia de anticoagulação no longo prazo (Tabela 81-4 no Capítulo 81) em pacientes não cirróticos cujos fatores de risco trombótico permanente não sejam corrigíveis, a menos que haja contraindicação.

Prognóstico

As taxas de mortalidade após o tratamento de trombose de veia porta aguda são inferiores a 10%, e o prognóstico para os pacientes com trombose da veia porta crônica ao longo de 5 anos é semelhante.

Trombose da Veia Esplênica

Em geral, a trombose da veia esplênica é secundária a malignidade (p. ex., câncer pancreático), pancreatite ou trauma. Em muitos desses pacientes, desenvolvem-se varizes gástricas isoladas que são difíceis de tratar por via endoscópica. A função do fígado e a pressão portal são normais. A maioria dos pacientes com trombose de veia esplênica apresenta esplenomegalia (Capítulo 171). Ultrassonografia Doppler, IRM e TC ajudam no diagnóstico. Pacientes com trombose venosa sintomática isolada do baço (p. ex., sangramento digestivo de varizes, hiperesplenismo) são mais bem-tratados por esplenectomia.

Doença Arterial Hepática e Esplênica

Doença arterial hepática pode ser não oclusiva ou oclusiva. A doença não oclusiva, denominada *hepatite isquêmica*, ocorre quando o fluxo sanguíneo arterial para o fígado é insuficiente, geralmente por causa de hipotensão cardiogênica, redução de volume ou sepse. Tipicamente, a aminotransferase sérica aumenta de forma aguda para níveis superiores a 1.000 U/L. Com o restabelecimento do fluxo sanguíneo arterial hepático adequado, os níveis séricos de aminotransferase eventualmente caem de volta para seu limite em cerca de 40% a 60% por dia. A trombose na artéria hepática é extremamente rara, exceto em pacientes após transplante de fígado (Capítulo 157), no qual pode manifestar-se como anormalidades brandas nos resultados de teste de função hepática, lesão no ducto biliar (p. ex., constrição biliar, colangite, abscesso hepático) ou

insuficiência hepática. Ultrassonografia Doppler e angiografia confirmarão o diagnóstico, e esses pacientes frequentemente necessitam de stents biliares, drenagem do abscesso, reconstrução cirúrgica da artéria hepática ou retransplante do fígado.

A artéria esplênica ou a artéria hepática podem estar predispostas ao desenvolvimento de dilatação do aneurisma, geralmente secundária a aterosclerose, trauma, hipertensão portal, pancreatite, gravidez, infecção ou vasculite. As manifestações clínicas comuns incluem dor abdominal e hemorragia intra-abdominal. Hemobilia pode ocorrer com aneurismas da artéria hepática. A angiografia geralmente se faz necessária para o diagnóstico. Quando sintomáticos e apresentando tamanho considerável (1 cm ou mais para um aneurisma hepático e 2 cm ou mais para um aneurisma de artéria esplênica), os aneurismas requerem cirurgia. Aneurismas da artéria esplênica descobertos durante a gravidez são mais propensos a sangrar e devem ser tratados por radiologia intervencionista.

Fístulas da artéria hepática para a veia porta podem ocorrer como resultado de trauma, malignidade ou do distúrbio hereditário telangiectasica hemorrágica. A hipertensão porta resultante pode causar dor abdominal, ascite e sangramento gastrointestinal, e o envolvimento da artéria hepática pode resultar em estenoses biliares e infecção hepatobiliar. A embolização radiográfica dessas fístulas, cirurgia ou transplante de fígado podem ser necessários.

Leituras sugeridas

Arthurs, Z. M., Titus, J., Bannazadeh, M., et al. A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2011; 53:687–704. *O tratamento endovascular foi bem-sucedido em 87% dos pacientes com oclusões arteriais trombóticas ou embólicas.*

DeLeve, L. D., Valla, D. C., Garcia-Tsao, G. AASLD practice guidelines: vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009; 47:1729–1764. *Recomendações de dados para o diagnóstico e tratamento de doenças vasculares do fígado.*

Feuerstadt, P., Brandt, L. J. Colon ischemia: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010; 12:383–390. *Análise enfatizando que a maioria dos pacientes responde à terapia de suporte.*

Reissfelder, C., Sweiti, H., Antolovic, D., et al. Ischemic colitis: who will survive? *Surgery*. 2011; 149:585–592. *Colite isquêmica não oclusiva, insuficiência renal aguda, a extensão da isquemia intestinal, do lactato e da duração da terapia de catecolamina preveem a sobrevivência.*

Pancreatite

Chris E. Forsmark

Pancreatite aguda

Definição

A pancreatite aguda é definida como uma doença inflamatória da glândula pancreática clinicamente caracterizada por dor abdominal, náuseas e vômitos. Tipicamente, o quadro é acompanhado por elevação dos níveis séricos de amilase e lipase e pela evidência radiológica de inflamação, edema e/ou necrose do órgão. Aparentemente, após o surto agudo, há recuperação completa da estrutura e da função pancreáticas. Entretanto, quando o dano celular é importante, essa recuperação pode não ser completa e, com a recorrência das crises, pode haver evolução para inflamação crônica e fibrose, que são características da pancreatite crônica. Em um número crescente de pacientes, a distinção entre um episódio de pancreatite aguda e um surto de agudização em um pâncreas cronicamente agredido pode ser difícil.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a incidência de pancreatite aguda varia de 5 a 30 casos por 100.000 habitantes, resultando em cerca de 250.000 internações hospitalares por ano. Esse fato faz da pancreatite aguda a segunda patologia do trato gastrointestinal diagnosticada com mais frequência em hospitais americanos. O custo do tratamento desses pacientes é de aproximadamente US$ 4 bilhões a US$ 6 bilhões por ano. A incidência de pancreatite aguda está aumentando nos Estados Unidos e em muitos outros países desenvolvidos, provavelmente por causa da melhor acurácia dos métodos diagnósticos, mas também talvez o aumento da prevalência de colelitíase (Capítulo 158) no contexto da epidemia da obesidade.

Fisiopatologia

A pancreatite aguda resulta da ativação prematura das enzimas digestivas no interior da glândula pancreática. A ativação do tripsinogênio para tripsina parece ser o ponto crítico inicial do processo, com a tripsina, então, ativando outras proteases ainda no interior do órgão. Essas enzimas, quando ativadas, produzem injúria e morte celular, traduzidas por necrose, apoptose e autofagia. A necrose pode envolver não apenas o pâncreas, mas também a gordura peripancreática e as estruturas adjacentes, levando ao extravasamento de fluido para os espaços retroperitoneais (perdas para o “terceiro espaço”). Quando a

necrose é visível na tomografia computadorizada com contraste (TC), a doença é denominada *pancreatite aguda necrosante* ou *pancreatite aguda grave.* Nessa forma de apresentação da doença, além da lesão local, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e das enzimas digestivas ativadas para a circulação sistêmica pode produzir a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS; Capítulo 108), caracterizada por hipotensão, insuficiência renal e insuficiência respiratória. Os cálculos biliares e o álcool são responsáveis por cerca de 70% a 80% de todos os casos de pancreatite aguda, mas a causa é desconhecida em cerca de 10% (Tabela 146-1).

Tabela 146-1

Causas de pancreatite aguda

ETIOLOGIA	EXEMPLOS
Litíase Biliar	Cálculos Biliares
	Microlitíase
Medicamentos e Toxinas	Álcool etílico e metil
	Tabaco
	Azatioprina, 6-mercaptopurina, pentamidina, didanosina, sulfonamidas, tiazidas, aminossalicilatos, ácido valproico e outros
	Veneno de escorpião
	Inseticidas
Metabólica	Hiperlipidemia
	Hipercalcemia
Trauma	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
	Trauma contuso ou penetrante
	Pós-operatório
Obstrução do ducto pancreático	Estenose do ducto pancreático benigna
	Estenose ampular benigna (p. ex., doença celíaca, divertículo)
	Adenoma ampular ou adenocarcinoma
	Adenocarcinoma ductal pancreático
	Neoplasias intraductais papilíferas mucinosas
	Pâncreas *divisum*
	Disfunção do esfíncter de Oddi
Infecções	Citomegalovírus, caxumba, rubéola, vírus Coxsackie B
	Candida, histoplasmose
	Ascaris
Genética	Mutações *PRSS1*
	Mutações *CFTR*
	Mutações *SPINK1*
Pancreatite autoimune	
Pancreatite Idiopática	

Litíase Biliar

A passagem de um ou mais cálculos biliares (Capítulo 158) através da ampola de Vater com obstrução transitória do ducto pancreático é o evento iniciador da pancreatite aguda biliar. Apenas cerca de 5% dos pacientes com litíase biliar irão desenvolver pancreatite. Aqueles com cálculos menores (≤ 5 mm), que podem migrar pelo ducto cístico em

direção à ampola de Vater, correm maior risco. A microlitíase, definida como cálculos biliares minúsculos ou lama biliar, pode ser responsável por até 75% dos episódios de pancreatite aguda inicialmente rotulados como pancreatites agudas idiopáticas.

Álcool

Para o desenvolvimento da pancreatite alcoólica, são necessários mais de 5 anos de ingestão de álcool, com uma média de cinco a oito drinques por dia. Entretanto, a maioria dos indivíduos com esse nível de ingestão não desenvolve a doença. Uma variedade de cofatores, tem sido sugerida incluindo dieta rica em gorduras, alterações genéticas e tabagismo. Ao apresentar o primeiro episódio agudo de pancreatite, a maioria dos pacientes já apresenta evidências de pancreatite crônica subjacente. O mecanismo da lesão pancreática pelo álcool provavelmente envolve associação entre toxicidade direta, estresse oxidativo e alterações na secreção enzimática do órgão.

Drogas, Toxinas e Fatores Metabólicos

A pancreatite medicamentosa é um evento raro e, em geral, idiossincrático. Drogas implicadas incluem 6-mercaptopurina e azatioprina (até uma taxa de ataque de 4%), pentamidina, didanosina, ácido valproico, furosemida, sulfonamidas e aminosalicilatos. Toxinas que podem causar pancreatite aguda incluem álcool metílico, inseticidas organofosforados e o veneno de alguns escorpiões.

Níveis de triglicérides séricos superiores a 500 mg/dL e, em geral, maiores que 1.000 mg/dL, podem causar pancreatite aguda, mas o mecanismo não é bem conhecido. A pancreatite por hipertrigliceridemia também pode ser causada por administração de estrógenos, o que pode piorar a hipertrigliceridemia subjacente. A hipercalcemia é uma causa rara de pancreatite aguda.

Trauma

O trauma iatrogênico do pâncreas e do ducto pancreático durante a realização de uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE; Capítulo 136) é uma causa comum de pancreatite, com o risco variando entre menos de 5% para aqueles com coledocolitíase e câncer, até 20% para aqueles com suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi. O risco de pancreatite pós-CPRE é acentuadamente reduzido com a colocação de próteses de fino calibre no ducto pancreático.

O trauma pancreático penetrante e contundente, de uma contusão leve a uma lesão grave por esmagamento, ou mesmo a transecção da glândula, pode causar pancreatite. A apresentação aguda é a regra, mas alguns pacientes com lesões mais leves podem apresentar uma forma subaguda ou crônica da doença. A lesão isquêmica da glândula pode ocorrer após procedimentos cirúrgicos, especialmente *bypass* cardiopulmonar, podendo ser bastante grave.

Obstrução do Ducto Pancreático

Além da litíase biliar e da microlitíase, a obstrução do ducto pancreático por um

adenocarcinoma ductal, um adenoma ampular ou o carcinoma da ampola de Vater, ou, ainda, uma neoplasia intraductal mucinosa pode causar pancreatite aguda. O diagnóstico geralmente é estabelecido com o ultrassom endoscópico (USE). As estenoses benignas do ducto pancreático e da ampola de Vater podem ser causadas pela doença celíaca e por divertículos periampulares. A disfunção do esfíncter de Oddi, definida pela manometria anormal do esfíncter no momento da CPRE, e o pâncreas *divisum*, que é um defeito da embriogênese do órgão, com ausência de fusão dos brotos ventral e dorsal durante seu desenvolvimento, também podem causar pancreatite pela obstrução do ducto pancreático e devem ser considerados causa de pancreatite aguda em pacientes com episódios agudos da doença sem etiologia definida.

Infecções e Pancreatite Autoimune

O *Ascaris lumbricoides* (Capítulo 365) pode causar pancreatite pela obstrução do ducto pancreático, com a migração dos vermes adultos através da ampola de Vater. Os vírus que podem infectar diretamente as células pancreáticas acinares incluem citomegalovírus (Capítulo 384), vírus Coxsackie B (Capítulo 387) e o vírus da parotidite (Capítulo 377). As infecções fúngicas do pâncreas são extremamente raras, mas podem ser vistas em situações de imunossupressão. A pancreatite autoimune é um processo fibroinflamatório da glândula pancreática que acomete indivíduos do sexo masculino em idade avançada e apresenta boa resposta a terapia com corticoides. Em geral, está associada à hipergamaglobulinemia, à presença de infiltrado linfoplasmocitário na histologia e à coexistência de outras doenças autoimunes, podendo afetar glândulas salivares, retroperitônio, ductos biliares e rins.

Genética

As mutações no gene do tripsinogênio *PRSS1*, que têm sido identificadas em famílias com pancreatite hereditária, são mais comumente vistas em associação com a pancreatite crônica, mas algumas vezes podem ser observadas na pancreatite aguda. Mutações no gene CFTR (Regulador Transmembrana da Fibrose Cística), que causa fibrose cística (*CFTR*; Capítulo 89), e no gene inibidor da serino protease Kazal tipo 1 (*SPINK1*) podem predispor à ocorrência de pancreatite, mas não causam pancreatite na ausência de outras causas.

Pancreatite Aguda Idiopática

Dos cerca de 25% dos pacientes que não têm uma causa definida da pancreatite, o uso subreptício de álcool e a microlitíase são as possibilidades mais prováveis. Com a avaliação adicional e a realização de exames mais específicos, apenas cerca de 10% dos pacientes, em última análise, são rotulados como portadores de pancreatite aguda idiopática.

Manifestações clínicas

Os sintomas típicos da pancreatite aguda são dor abdominal, náuseas e vômitos. A dor

abdominal geralmente tem início no epigástrio e, com frequência, se irradia para a região dorsal. A dor é de caráter contínuo, atingindo sua intensidade máxima em 30 a 60 minutos, após o que persiste por dias. Esses sintomas característicos podem ser mascarados em pacientes que apresentam delírio, falência de múltiplos órgãos ou coma.

Em geral, o exame físico revela taquicardia. Hipotensão, taquipneia, dispneia e febre são vistos nos casos mais graves. Confusão, delírio e coma podem estar presentes. O abdome é frequentemente distendido, com a diminuição dos ruídos hidroaéreos. Sensibilidade à palpação do abdome, tanto localizada no epigástrio como difusa, é típica, e é possível ver reação de defesa nos casos mais graves. Pode-se observar maciez à percussão nos campos pulmonares inferiores na presença de derrame pleural. Achados clínicos mais raros, como, por exemplo, presença de equimoses em flancos (sinal de Grey-Turner) ou em região periumblical (sinal de Cullen), resultam do extravasamento de fluidos e sangue do retroperitônio para essas regiões. A icterícia pode estar presente se houver obstrução biliar por um cálculo.

Taquicardia, dispneia, taquipneia, hipotensão ortostática, derrame pleural, queda da saturação de oxigênio ou sinais de choque associados a perdas substanciais para o terceiro espaço evidenciam maior probabilidade de complicações (Tabela 146-2) e pior prognóstico. A pancreatite aguda grave é caracterizada por necrose pancreática e peripancreática, presença de coleções e disfunção de outros órgãos e sistemas.

Tabela 146-2

Sistema de pontuação para avaliação de gravidade da pancreatite aguda

SISTEMA	CRITÉRIOS	DEFINIÇÃO DE PANCREATITE GRAVE
Ranson	Na admissão Idade > 55 anos WBC > 16.000/μL Glicose > 200 mg/dL LDH > 350 UI/L AST > 250 UI/L Nas 48 horas seguintes Diminuição do hematócrito em > 10% Necessidades estimadas de sequestro de líquido > 6 L Cálcio sérico < 8,0 mg/dL PaO_2< 60 mm Hg de aumento de ureia no sangue > 5 mg/dL após hidratação Déficit de Base > 4 mmol/L	Pontuação total ≥ 3
APACHE-II	Múltiplos fatores clínicos e laboratoriais. Calcular disponível em www.mdcalc.com/apache-ii-score-for-icu-mortality	Pontuação total ≥ 8
BISAP	BUN > 25 mg/dL Integridade estado mental Presença de SIRS Idade > 60 anos Efusão pleural	Pontuação total > 2
TC	A: Pâncreas normal B: Alargamento difuso ou focal do pâncreas C: Grau B mais pancreáticos e/ou inflamação peripancreática D: Grau C e única coleta de fluido E: Grau C mais duas ou mais quantidades de líquido pleural ou gás no pâncreas	Grau > C
TC gravidade índice	Grau TC A = 0 B = 1 C = 2 D = 3 E = 4 Plus necrose grau Não necrose = 0 < 30% necrose = 2 30-50% necrose = 4 > 50% necrose = 6	Pontuação > 5

AST = aspartato aminotransferase; BUN = nitrogênio ureico sanguíneo; CT = tomografia computadorizada; LDH = lactato desidrogenase; SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica; WBC = contagem de leucócitos.

Diagnóstico

O diagnóstico de pancreatite aguda é sugerido pelos achados clínicos e confirmado por exames de imagem e laboratoriais que excluem outras condições intra-abdominais graves, estabelecem a presença de pancreatite aguda e, sempre que possível, definem a gravidade e a causa mais provável da doença.

Exames Laboratoriais

Amilase e Lipase

A maioria dos pacientes com pancreatite aguda tem elevação dos níveis séricos de amilase e lipase cerca de algumas horas após o início dos sintomas. A lipase tende a permanecer elevada por mais tempo, mas ambas declinam gradualmente ao longo de vários dias. As maiores elevações, de três vezes o limite superior da normalidade, são mais específicas da pancreatite aguda. Os níveis séricos de amilase e lipase podem estar normais em pacientes com pancreatite aguda, em especial se a dosagem for realizada alguns dias após o início dos sintomas. A hipertrigliceridemia acentuada pode interferir na dosagem exata. Tanto a amilase como a lipase são eliminadas pelo rim, e a insuficiência renal pode elevar falsamente o nível dessas enzimas até cinco vezes o limite superior do normal na ausência de pancreatite. A amilase e a lipase também podem estar elevadas em uma variedade de outras condições clínicas que mimetizam a pancreatite aguda, como, por exemplo, isquemia e infarto intestinal (Capítulo 145), obstrução intestinal (Capítulo 144), colecistite (Capítulo 158) e coledocolitíase (Capítulo 158). Além disso, a amilase pode estar elevada na gravidez ectópica, na salpingite aguda e em uma variedade de condições extra-abdominais, como parotidite, câncer de pulmão e traumatismo craniano. Em alguns pacientes, somente a amilase ou a lipase pode estar elevada. Devido a maior especificidade, custo e sensibilidade semelhantes, a dosagem sérica da lípase é preferida como teste diagnóstico único da doença. Isoladamente, as dosagens seriadas de amilase e lipase em pacientes com pancreatite aguda não são úteis para a tomada de decisão clínica.

Outros Testes Laboratoriais

Na pancreatite aguda grave, a leucocitose e a hemoconcentração são observadas com mais frequência. A manutenção dos níveis elevados de ureia e creatinina e a persistência da hemoconcentração após ressucitação volêmica se associam a um pior prognóstico. A hiperglicemia, a hipocalcemia e a elevação discreta dos níveis séricos dos triglicérides podem estar presentes nos casos mais graves. A elevação nos níveis séricos da ALT (alanina aminotransferase) em mais de três vezes o limite superior da normalidade sugere etiologia biliar, embora qualquer elevação significativa das enzimas hepáticas possa levantar a hipótese diagnóstica de litíase biliar (Capítulo 158).

Estudo de Imagens

Os exames de imagens no diagnóstico da pancreatite aguda são utilizados não somente para estabelecer o diagnóstico, mas também para determinar a etiologia e o prognóstico. Na maioria dos pacientes, a ultrassonografia abdominal e a tomografia computadorizada são usadas de forma complementar.

Os achados ultrassonográficos de pancreatite aguda incluem aumento do volume da glândula, presença de edema e de coleções peripancreáticas associadas. Entretanto, a possibilidade de se visualizar o órgão pode ser limitada, devido ao biotipo do paciente ou

à interposição de gases intestinais. A *ultrassonografia abdominal* é mais precisa para a identificação de cálculos biliares ou de dilatação coledociana. Por outro lado, a *tomografia computadorizada* (TC) é mais específica para se confirmar o diagnóstico de pancreatite aguda, a presença de necrose pancreática e de coleções peripancreáticas. Porém, é menos sensível na identificação de litíase biliar. Também é particularmente útil na exclusão de condições intra-abdominais que possam mimetizar pancreatite aguda. Na TC com contraste, o parênquima pancreático que sofre opacificação pelo meio de contraste ainda é considerado viável enquanto a necrose pancreática não sofre impregnação pelo meio de contraste (Fig. 146-1). A extensão da necrose pancreática, observada com maior exatidão a partir do terceiro dia do início do quadro, não podendo ser evidenciada quando a TC é realizada de forma precoce, tem importância prognóstica. A TC deve ser realizada rotineiramente em pacientes na vigência da primeira crise de pancreatite aguda, nas formas graves da doença, naqueles que apresentam complicações sistêmicas ou quando a doença apresenta evolução lenta ou há dúvidas acerca do diagnóstico.

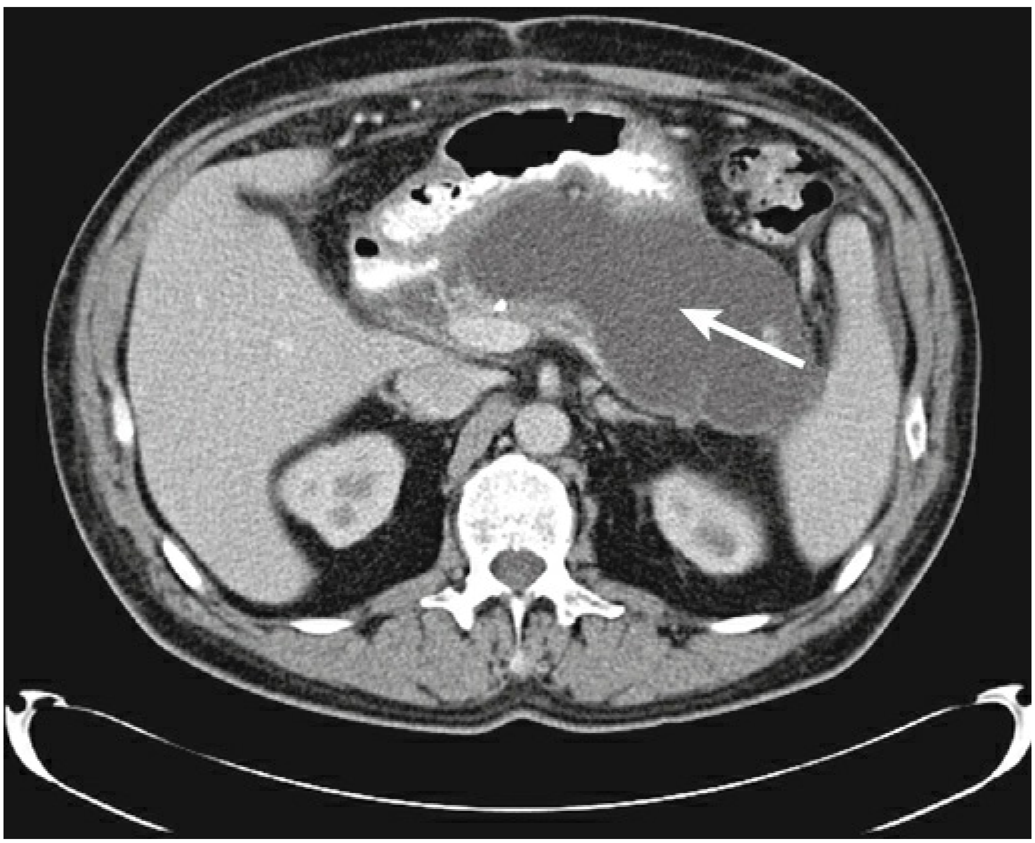

FIGURA 146-1 Tomografia computadorizada mostrando uma grande área de pâncreas que não melhora com contraste intravenoso (*seta*), consistente com necrose pancreática.

A *Ressonância Nuclear Magnética* (RM) é equivalente à TC no diagnóstico tanto da doença e de suas complicações como de outras patologias que possam mimetizar a pancreatite aguda. A *Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética* (CPRM) é mais precisa que a TC na identificação de cálculos biliares. Em pacientes críticos, é mais difícil realizar RM do que TC.

A CPRE (Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada) e o Ultrasom Endoscópico (USE) são importantes tanto no diagnóstico como no tratamento da pancreatite aguda. O

USE, que, primariamente, é utilizado para o diagnóstico etiológico da pancreatite aguda quando a avaliação inicial não é elucidativa, mostra-se particularmente preciso na identificação de doenças malignas subjacentes, lesões pré-malignas, como, por exemplo, adenoma ampular, e pequenos cálculos biliares ou microlitíase. Já a CPRE é útil principalmente quando há indicação de procedimentos terapêuticos, como a retirada de cálculos do colédoco, mas também é importante para o diagnóstico de causas raras de pancreatite, como o pâncreas *divisum* e a disfunção do esfíncter de Oddi.

Etiologia

Para se identificar a causa da pancreatite aguda, é preciso investigar eventual consumo de álcool e tabaco, ocorrência de cólica biliar, ingestão de medicamentos, histórico familiar e trauma recente. Às vezes, o consumo de álcool demanda confirmação pelos membros da família. A pancreatite aguda biliar deve ser suspeitada na presença de litíase biliar diagnosticada em exames de imagem ou se a bioquímica hepática estiver alterada e melhorar em alguns dias. Se os estudos iniciais forem inconclusivos, a USE pode detectar pequenos cálculos biliares, microlitíase ou neoplasia, particularmente em pacientes acima de 40 anos. Investigações mais específicas, como CPRE, manometria do esfíncter de Oddi ou teste genético, costumam ser reservadas aos pacientes atendidos em centros de referência após múltiplos episódios de pancreatite.

Determinação da Gravidade

A pancreatite aguda grave se caracteriza pela presença de insuficiência orgânica sistêmica e de complicações pancreáticas locais, como necrose, coleções e/ou pseudocistos. A falência orgânica pode ser única ou múltipla, de início precoce ou tardio e de caráter progressivo e persistente ou transitório. A insuficiência renal, a falência pulmonar e a circulatória ocorrem com mais frequência como parte da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). A gravidade da pancreatite também pode ser definida pelas complicações locais e peripancreáticas. A pancreatite aguda necrotizante está associada a um pior prognóstico, e o grau de necrose geralmente se correlaciona com a evolução, especialmente se houver infecção desse tecido necrótico.

Durante um ataque agudo, ocorre extravasamento de fluido inflamatório para os espaços retroperitoneal e peritoneal. A maior parte desse fluido será reabsorvida. Entretanto, uma parte irá formar uma coleção bem delimitada e circunscrita, denominada *pseudocisto.* Esse processo, que leva semanas, deve ser distinguido das áreas de necrose pancreática que podem ser observadas precocemente na TC como coleções líquidas, e ser classificadas como pseudocistos, embora, de fato, sejam coleções que contêm material sólido necrótico e líquido, descritos com mais exatidão como necrose pancreática infectada ou *walled-off pancreaticnecrosis*. A necrose pancreática pode ser observada em até 25% dos pacientes com pancreatite aguda e prenuncia um prognóstico pior. Está associada a taxas elevadas de infecções pancreáticas graves. A falência orgânica é muito rara na ausência de necrose pancreática.

Algumas características clínicas podem ajudar a identificar pacientes de alto risco,

incluindo pacientes idosos, obesos ou aqueles com comorbidades mais graves. Além disso, uma série de sistemas de avaliação de gravidade pode ajudar a guiar os médicos na avaliação do prognóstico.

Os mais conhecidos sistemas são os critérios de Ranson e o Sistema de Pontuação de Mortalidade Estimada (APACHE) II (Tabela 146-2). As diretrizes clínicas sugerem um *cut off* de mais de 8 pontos de APACHE II ou mais de três critérios de Ranson para se definir a gravidade da pancreatite aguda. Cada sistema apresenta elevada taxa de falsos-positivos, com muitos pacientes classificados como graves que não desenvolvem falência de órgãos nem evoluem para óbito. Os níveis elevados de ureia sérica na admissão, que não normalizam com a administração de fluidos, estão associados ao aumento da mortalidade, e o nível sérico da proteína C-reativa (PCR) superior a 150 mg/L nas primeiras 48 horas de internação hospitalar pode ser tão preciso quanto os critérios de Ranson e o APACHE na previsão do mau prognóstico. Um sistema mais simples é o "BISAP" (ureia o sangue > 25 mg/dL, comprometimento do estado mental, *S*IRS, *I*dade > 60 e derrame pleural), em que a mortalidade varia de < 1%, para os pacientes sem nenhum fator de risco ou com apenas um deles (BISAP escore de 0 a 1), a 27%, para um escore de 5. Cada sistema de avaliação deve ser considerado um guia, não substituindo, contudo, a avaliação clínica.

Tratamento Rx

Cuidados Gerais de Suporte

A maioria dos pacientes se recupera no intervalo de alguns dias, mas, em geral, não é possível identificar quais deles irão evoluir de forma satisfatória no momento da admissão. Todos os pacientes devem ficar em jejum. O controle da dor requer medicação analgésica de ação central, como os opioides, administrados por via parenteral. Prefere-se a administração de hidromorfona (em doses divididas de 1 a 2 mg, administradas por via intravenosa, inicialmente a cada 4 a 6 horas, com aumento da dose de acordo com a necessidade do paciente). Os pacientes com perda significativa para o terceiro espaço, frequentemente aumentada por perdas hídricas secundárias a vômitos, apresentam evidências de depleção de fluido intravascular. Mesmo na pancreatite leve, essas perdas podem ser substanciais. A reposição hídrica adequada, que é uma das poucas intervenções médicas que parecem afetar o resultado, deve ser realizada nas primeiras 24 horas de internação, a fim de corrigir a pressão arterial e o pulso, bem como reduzir o hematócrito e a ureia séricas ao nível normal, assegurando uma diurese de pelo menos 0,5 mL/kg/hora. Os expansores plasmáticos da classe dos cristaloides são os preferidos. Para o controle de náuseas e vômitos, prometazina (12,5 a 25 mg por via intravenosa, a cada 8 horas) costuma ser eficaz, embora alguns pacientes sejam tratados de forma mais efetiva com os antagonistas 5-HT3 (p. ex., ondansetron, 8 mg por via oral ou 4 ou 8 mg por via intravenosa a cada 8 horas). A sonda nasogástrica é necessária no caso de náuseas e vômitos incoercíveis. Os pacientes podem ser alimentados, de preferência com dieta sólida,[1] quando os

ruídos hidroaéreos estiverem audíveis, o apetite tiver retornado, as náuseas e os vômitos controlados, os níveis séricos de amilase e lipase estiverem normalizados e a dor, controlada.

Em pacientes com pancreatite aguda grave, com base na gravidade de suas comorbidades, na insuficiência orgânica de início precoce ou em perdas substanciais para o terceiro espaço, é aconselhável internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). É necessário proceder a uma reposição volêmica vigorosa, como previamente descrito, que pode chegar de 5 a 10 L/dia. A reposição hídrica adequada pode ser avaliada por dosagens seriadas de ureia sérica e do hematócrito, bem como do débito urinário. Nesses pacientes, é essencial fazer um cuidadoso monitoramento da insuficiência orgânica progressiva e das complicações metabólicas.

Em pacientes com doenças graves incapazes de se alimentar por 5 a 7 dias, deve-se iniciar terapia nutricional. Estudos clínicos sugerem que a nutrição enteral, usando uma fórmula elementar ou semielementar, está associada a menos complicações, inclusive hiperglicemia, e infecções, em comparação com a nutrição parenteral total.[2] A alimentação por sonda nasogástrica pode mostrar-se tão eficaz quanto a alimentação nasojejunal.[3]

Tratamento das Complicações

Na maioria dos pacientes que desenvolvem pancreatite aguda biliar, o cálculo já migrou para o duodeno, mas aqueles com impactação de cálculos correm maior risco de desenvolver colangite e pancreatite grave. Esses dados dão suporte às diretrizes atuais, que recomendam a CPRE precoce em pacientes com pancreatite biliar e evidências de colangite concomitante (febre, icterícia, dor no quadrante superior direito) ou coledocolitíase (cálculo visível nos exames de imagens, icterícia, dilatação das vias biliares, piora da função hepática nas primeiras 48 horas após a internação).[4] CPRE precoce ocasionalmente é considerada no caso de pacientes com pancreatite grave, evidenciada pela falência orgânica precoce e progressiva, mas que não têm colangite ou fortes evidências de coledocolitíase; no entanto, nesses casos, não há evidências de benefício na prática dessa intervenção.[5] Não há outro papel para a intervenção endoscópica precoce em pacientes com pancreatite aguda.

As complicações sistêmicas (Tabela 146-3) decorrentes da falência de múltiplos órgãos em pacientes com pancreatite aguda grave incluem algumas semelhantes àquelas comumente encontradas em outros pacientes de UTI, bem como as complicações metabólicas específicas de pancreatite grave. Com frequência, hiperglicemia resulta de pancreatite e também pode ser observada com o início da nutrição enteral; a hiperglicemia pode contribuir para elevar a taxa de infecções. Na pancreatite aguda grave, os níveis de cálcio ionizado costumam ser normais, mas a hipocalcemia é comum, por causa da diminuição do nível sérico de albumina; o tratamento (Capítulo 253) não é necessário na ausência de sinais de hipocalcemia, tais como tetania ou sinal de Chvostek. Hipertrigliceridemia leve é comum, mas pode ser a causa de pancreatite aguda quando os níveis de triglicérides superam 1.000 mg/dL; os níveis de triglicerídeos geralmente caem assim que o paciente permanece em jejum,

mas a plasmaférese pode ser necessária.

Tabela 146-3

Complicações da pancreatite aguda

COMPLICAÇÕES	EXEMPLOS
Complicações Sistêmicas	Hipotensão e choque Síndrome de desconforto respiratório adulto Insuficiência renal aguda Coagulação intravascular disseminada Hipocalcemia Hipertrigliceridemia Hiperglicemia Encefalopatia e coma
Sangramento gastrointestinal	Ulceração de estresse Pseudoaneurisma
Complicações (pancreáticas) Locais	Coleta de fluido aguda Pseudocisto Necrose pancreática aguda (infectado e estéril) Obstrução duodenal e biliar

A infecção hospitalar agrava significativamente o prognóstico. Complicações em pacientes com pancreatite aguda incluem infecções do trato urinário, infecções pulmonares, infecções de sondas e cateteres e infecção por *Clostridium difficile*. Alta qualidade de cuidados em enfermagem, administração de antibiótico e atenção cuidadosa às sondas e aos cateteres podem minimizar essas infecções.

Na pancreatite necrosante, uma abordagem escalonada de drenagem percutânea, seguida, se necessário, por necrosectomia retroperitoneal minimamente invasiva, reduz o risco de falência de múltiplos órgãos em mais de dois terços dos casos, bem como o desenvolvimento de diabetes em mais de 50%, porém sem redução da mortalidade hospitalar em comparação com a necrosectomia convencional.[6] Os pacientes com pancreatite necrosante podem desenvolver infecção de necrose pancreática, que aumenta a mortalidade para quase 30%. Tipicamente, a infecção de necrose preexistente ocorre entre 2 e 3 semanas após o início da doença e é marcada por febre, leucocitose e agravamento de dor abdominal. Em geral, os organismos responsáveis são bacilos Gram-negativos e outros da flora intestinal, mas o *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296) também é frequente. Se houver suspeita de necrose infectada, deve-se realizar punção aspirativa da área necrótica com uma agulha fina para cultura e coloração de Gram. Se a infecção for confirmada, deve-se iniciar imediatamente antibioticoteria. A terapia conservadora é continuada, frequentemente durante semanas, a fim de permitir que o material necrosado demarcado comece a se liquefazer e se torne encapsulado. Quando esse material necrosado e infectado é suficientemente liquefeito, de modo a permitir abordagens menos invasivas, a terapia pode incluir punção percutânea, endoscópica ou terapia cirúrgica minimamente invasiva. A drenagem cirúrgica aberta é reservada aos pacientes com deterioração

clínica progressiva e sepse.

Como a necrose infectada tem impacto substancial sobre o prognóstico, diversos estudos têm avaliado a eficácia dos antibióticos profiláticos em prevenir infecção nos pacientes com necrose pancreática estéril. Os dados não são elucidativos,[7] e as diretrizes atuais não aprovam antibioticoterapia profilática em necrose pancreática estéril.

Coleções de fluidos peripancreáticos são comuns na pancreatite aguda e não demandam terapia específica. A maioria se resolve espontaneamente, mas alguns se organizam e se transformam em pseudocistos. É importante distinguir um pseudocisto (em geral, fora dos limites do pâncreas e preenchido com fluido) de uma área de necrose (em geral, dentro dos limites do pâncreas, consistente em uma mistura de material líquido e sólido). O tratamento não é necessário no caso de pseudocistos assintomáticos, mesmo que sejam grandes, mas a terapia é indicada na hipótese de pseudocistos que causam dor abdominal, obstruem uma víscera oca ou estão associados a infecções ou sangramentos. A hemorragia pode ser limitada dentro do pseudocisto ou atingir o intestino através do ducto pancreático se o pseudocisto estiver em comunicação com o ducto. Em alguns pacientes, o sangramento gastrointestinal para dentro do pseudocisto pode ser causado por um pseudoaneurisma. Esse tipo de hemorragia pode ser maciço. Sangramento gastrointestinal inexplicado ou súbito, queda sem explicação no hematócrito em um paciente com pancreatite ou um pseudocisto demandam uma TC de emergência, seguida por embolização se um pseudoaneurisma for identificado. Um pseudocisto pode ser tratado com sucesso por meio de endoscopia, drenagem percutânea ou técnicas cirúrgicas, e a escolha entre essas abordagens pode ser determinada segundo a experiência.

Prevenção de Recaída

Prevenção de recidiva requer conhecimento claro da causa precipitante. A abstinência de álcool (Capítulo 32) e tabaco (Capítulo 31) deve ser fortemente considerada, incluindo o encaminhamento para tratamentos apropriados. A colecistectomia (Capítulo 158) evita os episódios recorrentes de pancreatite biliar e deve ser realizada poucas semanas após a alta, se não mais cedo, se os cálculos biliares forem a causa. Em pacientes com pancreatite biliar mas que não são candidatos à cirurgia, a esfincterotomia endoscópica fornece proteção razoável contra ataques subsequentes. Controle de lipídios séricos (Capítulo 213) evita os ataques subsequentes de pancreatite hiperlipidêmica. Terapia de lesões que obstruem o ducto pancreático, como estenose, adenomas ampulares e, possivelmente, disfunção do esfíncter de Oddi e pâncreas *divisum*, também pode prevenir a recidiva.

Prognóstico

Mais de 80% de todos os pacientes com pancreatite aguda leve ou intersticial apresentam evolução favorável, sem o desenvolvimento de pancreatite grave. Em geral, a mortalidade decorre da falência progressiva de múltiplos órgãos, da pancreatite aguda em si ou de infecções hospitalares adquiridas, inclusive infecção de coleções e necrose pancreáticas.

A presença de insuficiência orgânica prematura (ou seja, nas primeiras 24 horas de internação), falência no sistema de múltiplos órgãos e falência orgânica persistente ou progressiva (presentes além de 48 horas após a internação) estão associadas a hospitalização prolongada, necessidade de internação em UTI, necessidade de cirurgia e morte. O índice de mortalidade total é de cerca de 2%, mas pode chegar a 20% nos pacientes encaminhados para hospitais terciários. Nos pacientes que apresentam comorbidades graves ou necrose pancreática, infecção ou insuficiência orgânica, a mortalidade pode atingir 30%. Embora a qualidade elevada dos cuidados na UTI minimizem a mortalidade, atualmente nenhuma terapia específica está disponível para afetar esses riscos.

Pancreatite crônica

Definição

A pancreatite crônica, que é um processo complexo, implica a presença de fibrose irreversível e permanente, frequentemente com a presença de infiltrado inflamatório mononuclear, lesão nervosa, perda de ácinos, ductos e ilhotas. A pancreatite crônica evolui após episódios de pancreatite aguda, que pode ser subclínica, mas às vezes é difícil identificar a transição entre pancreatite aguda e crônica.

Epidemiologia

Nos países ocidentais, a prevalência de pancreatite crônica sintomática é de cerca de 25 a 30 por 100.000 habitantes, com incidência estimada de 3 a 9 casos por 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos, a pancreatite crônica é responsável por cerca de 125.000 consultas ambulatoriais e 25.000 hospitalizações por ano. Curiosamente, a prevalência de evidências histológicas de pancreatite crônica em estudos de autópsia é de cerca de 5%, o que indica que muitas pessoas aparentemente desenvolvem lesões pancreáticas crônicas como consequência do envelhecimento, de outras doenças ou da exposição a toxinas, como, por exemplo, consumo de álcool, mas não desenvolvem quaisquer sintomas ou sinais de pancreatite crônica durante toda a vida.

Fisiopatologia

Múltiplos episódios de inflamação aguda, seja clínica ou subclínica, eventualmente alteram a resposta inflamatória do pâncreas, com evolução para inflamação crônica, ativação das células estreladas pancreáticas e produção de fibrose. Esse processo é autossustentável e produz o dano histológico característico observado na doença. Mutações genéticas predispõem à pancreatite crônica, mas essa predisposição está associada à exposição do indivíduo a várias toxinas que precipitam a pancreatite aguda, com necrose celular ou apoptose, que progride, em alguns indivíduos, particularmente aqueles com múltiplos episódios, para a cronicidade e a fibrose do órgão. Nos países ocidentais, o abuso de álcool e o tabaco são as causas principais de pancreatite crônica.

Um fator importante para a dor na pancreatite crônica é a lesão dos nervos

nociceptivos do pâncreas e a complexa interação neuroimmune induzida pelo estado inflamatório crônico. A dor crônica produz hiperalgesia visceral, medular e central, podendo perpetuar-se mesmo quando o tratamento da insuficiência pancreática é bem-sucedido. Além desse mecanismo neural, o aumento da pressão no interior da glândula, a isquemia associada, a obstrução do ducto pancreático e a formação de um pseudocisto podem causar dor.

Álcool e Tabaco

Nos Estados Unidos e em outros países industriais, o álcool (Capítulo 32) causa cerca de 70% a 80% de todos os casos de pancreatite crônica. Em geral, é necessário haver ingestão substancial e prolongada de álcool, na ordem de 5 a 8 drinques diários, ao longo de mais de 5 anos. A maioria das pessoas que consome essa quantidade de álcool não desenvolve pancreatite crônica, o que aponta para a ocorrência de cofatores, como alterações genéticas e tabagismo. Há evidências de que apenas o tabaco (Capítulo 31) pode causar pancreatite crônica, e a combinação de álcool e tabaco pode ser sinérgica. A maioria dos pacientes apresentará inicialmente um episódio de pancreatite aguda, mas, logo depois, desenvolverá evidências de pancreatite crônica, enquanto outros desenvolvem um quadro típico de pancreatite crônica em sua primeira manifestação.

Genética

A pancreatite hereditária é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento precoce de pancreatite aguda e crônica, insuficiência pancreática exócrina e endócrina, e alto risco de adenocarcinoma pancreático. Quando ocorrem mutações no gene do tripsinogênio, parece que o *PRSS1* nessas famílias leva a um ganho de função em que o tripsinogênio mutante é ativado à tripsina. Essa tripsina, se presente em uma quantidade que supere os mecanismos normais de proteção, pode ativar outras enzimas pancreáticas e levar a lesões agudas da glândula pancreática e a uma pancreatite crônica. Um dos mecanismos protetores é o gene inibidor da tripsina pancreática, chamado *SPINK1*. Mutações com perda de função do *SPINK1* podem predispor à pancreatite crônica, mas, ao contrário das mutações *PRSS1*, não são suficientes para causá-la. As principais mutações do *CFTR* levam à fibrose cística (Capítulo 89), que está associada a pancreatite crônica e atrofia pancreática. Mutações mais brandas do *CFTR* predispõem à pancreatite crônica sem causar as características manifestações sinopulmonares de fibrose cística, podendo ser encontradas em pacientes com pancreatite crônica idiopática.

Outras Causas

A *pancreatite autoimune* é uma doença que, em geral, se apresenta como uma lesão pseudotumoral com icterícia obstrutiva, mimetizando câncer, mas também pode apresentar-se como pancreatite crônica. Raramente há pancreatite aguda. Os aspectos característicos da doença incluem edema difuso do pâncreas, elevação dos níveis séricos de imunoglobulina G4 (IgG4) e envolvimento de outros órgãos, especialmente estenoses

biliares, inflamação da glândula salivar, fibrose retroperitoneal e lesões renais. Histologicamente, observa-se presença de infiltrado linfoplasmocitário, em especial de células plasmáticas que exibem IgG4 em sua superfície.

A *Pancreatite tropical* é vista principalmente no sul da Índia. Os aspectos característicos incluem início precoce, ainda na infância, insuficiência pancreática exócrina, calcificações pancreáticas difusas e, inevitavelmente, diabetes. Pode haver um componente genético (*SPINK1*), mas foram sugeridos cofatores, como desnutrição e toxinas existentes na dieta. No sul da Índia, essa doença está se tornando incomum e o álcool vem sendo apontado como a causa mais comum de pancreatite crônica idiopática.

Embora a maioria dos casos de pancreatite crônica evolua de múltiplos episódios de pancreatite aguda, uma única crise aguda grave com necrose pancreática extensa pode destruir a glândula o suficiente para produzir insuficiência exócrina e endócrina. Além disso, as doenças que causam crises repetidas de pancreatite aguda podem levar à pancreatite crônica. Por exemplo, *hipertriglicœridemia* causa pancreatite aguda, mas frequentemente leva à pancreatite crônica.

Em cerca de 20% dos pacientes, não se estabelece a etiologia da pancreatite crônica. Alguns pacientes podem apresentar mutações genéticas subjacentes, enquanto outros podem ser suspeitos do uso de álcool ou tabaco. Existem duas formas mais comuns de apresentação da pancreatite crônica idiopática. Na primeira, a dor é a característica predominante, e o início da doença ocorre em adultos jovens. No segundo, o início é na meia-idade, e a principal manifestação clínica é insuficiência exócrina e endócrina.

Manifestações clínicas

O sintoma mais comum de pancreatite crônica é dor abdominal. A dor pode ser episódica ou constante e, em geral, é sentida no epigástrio, com irradiação para as costas. Se a dor for episódica, o paciente pode ser rotulado como portador de pancreatite aguda ou de uma exacerbação aguda da pancreatite crônica. Quando a dor é severa, podem ocorrer náuseas e vômitos. A dor pode piorar, melhorar ou permanecer estável ao longo do tempo. Até 5% dos pacientes não têm dor, apresentando, em vez disso, insuficiência pancreática exócrina (esteatorreia, perda de peso) ou endócrina (diabetes). A doença tende a ser progressiva ao longo do tempo, mesmo que a causa (p. ex., álcool) seja removida. A fisiopatologia da dor é complexa.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser suspeitado com base nas características clínicas, mas deve ser confirmado por testes que identificam a lesão estrutural do pâncreas ou alterações na função pancreática (Tabela 146-4). A pancreatite crônica é uma doença que progride lentamente. Nela, a lesão visível da glândula (p. ex., em uma TC) e a insuficiência funcional (p. ex., esteatorreia ou diabetes) podem não ser aparentes por anos. Todos os testes diagnósticos são mais precisos quando a doença está em estágio avançado e menos esclarecedores nos estágios iniciais.

Tabela 146-4

Testes de diagnóstico para pancreatite crônica

ESTRUTURAS	FUNCIONAL
Biópsia	Teste hormonal (secretina)
Ultrassonografia endoscópica	Teste da elastase
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	Tripsina sérica
Ressonância magnética com colangiopancreatografia por ressonância magnética	Gordura Fecal
Tomografia Computadorizada	Glicose Sanguínea
Ultrassonografia	
Radiografia simples	

Radiologia e Exames de Imagem

As radiografias abdominais simples podem demonstrar calcificação pancreática difusa ou focal em pacientes com pancreatite crônica avançada. Embora específicos para a pancreatite crônica, esses achados são pouco sensíveis.

A ultrassonografia abdominal é de utilidade limitada porque a interposição gasosa frequentemente limita a capacidade de visualizar o pâncreas. Um ducto pancreático anormal, calcificações pancreáticas, atrofia da glândula ou alterações em sua ecotextura são vistos em cerca de 60% dos pacientes.

A TC é o teste diagnóstico mais amplamente utilizado para a pancreatite crônica, e imagens de alta resolução podem ser obtidas do pâncreas e do ducto pancreático. Os achados característicos incluem ducto pancreático dilatado, calcificações ductais ou parenquimatosas e atrofia (Fig. 146-2). Essas alterações estruturais levam anos para se desenvolver, de modo que a TC não é tão precisa na fase inicial da doença ou naquela menos avançada. Tal como a TC, a RNM permite imagens detalhadas do pâncreas, e a adição de CPRNM permite melhor avaliação da morfologia do ducto pancreático. Em alguns centros, a secretina é administrada no momento de CPRNM, a fim de possibilitar melhor visualização do ducto pancreático.

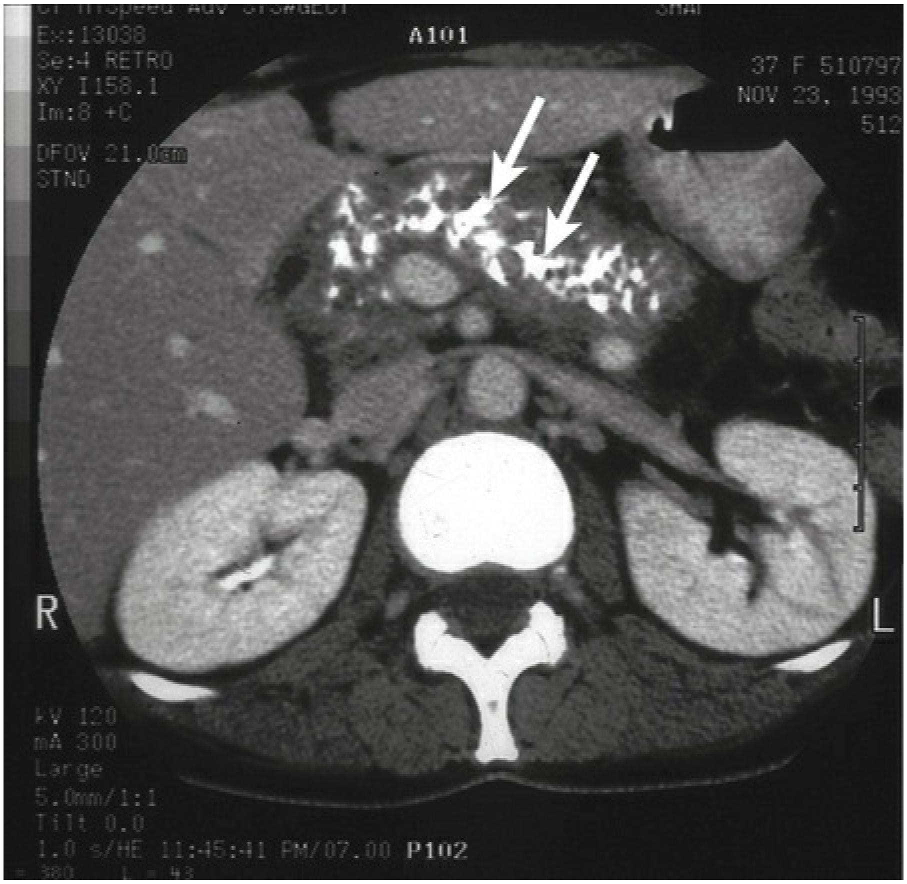

FIGURA 146-2 Tomografia computadorizada mostrando calcificação pancreática difusa em um paciente com pancreatite crônica de longa duração (*setas*).

A CPRE fornece imagens detalhadas do ducto pancreático. Alterações na morfologia do ducto, incluindo dilatação, irregularidade, cálculos e estenoses, podem ser visualizadas (Fig. 146-3). Esses achados não são completamente específicos para a pancreatite crônica e podem ser vistos em outras situações, inclusive em indivíduos com câncer pancreático e também em idosos. A CPRE é um procedimento com risco de complicação, mas tem a vantagem de possibilitar tanto a abordagem disgnóstica quanto a terapêutica.

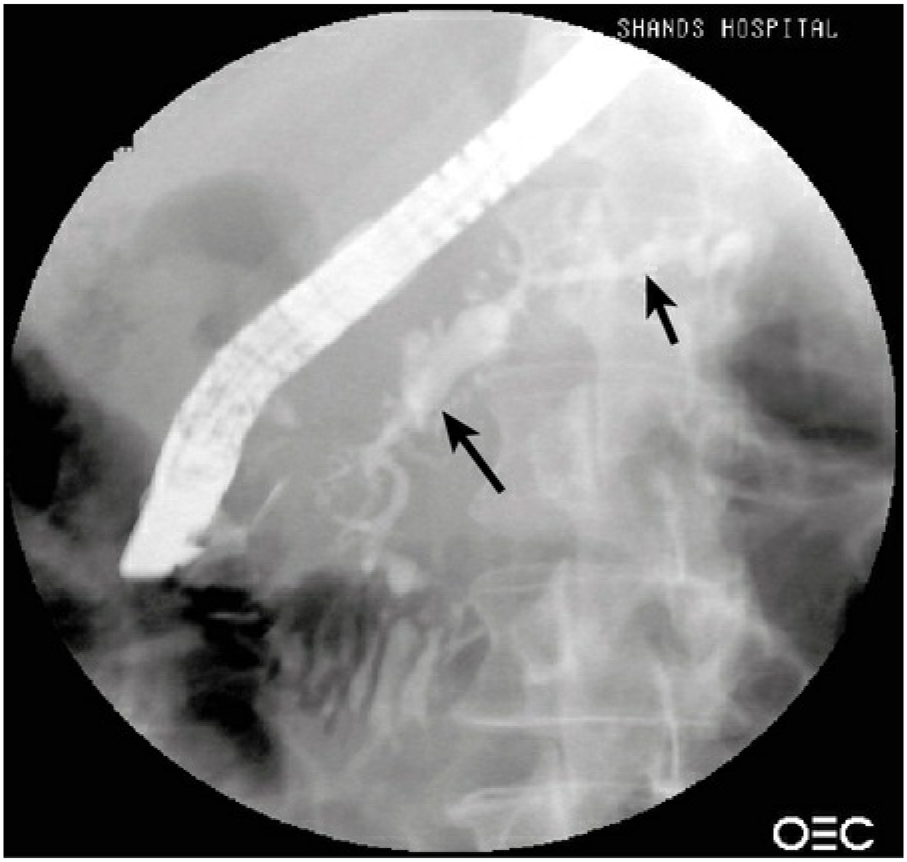

FIGURA 146-3 A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada demonstrando um ducto pancreático bastante irregular com áreas de dilatação e estruturação em um paciente com pancreatite crônica (*setas*).

A USE permite que se façam imagens detalhadas de parênquima e do ducto pancreáticos (Fig. 146-4). A USE normal exclui a pancreatite crônica, enquanto uma USE com alterações do parênquima da glândula é altamente consistente com pancreatite crônica.

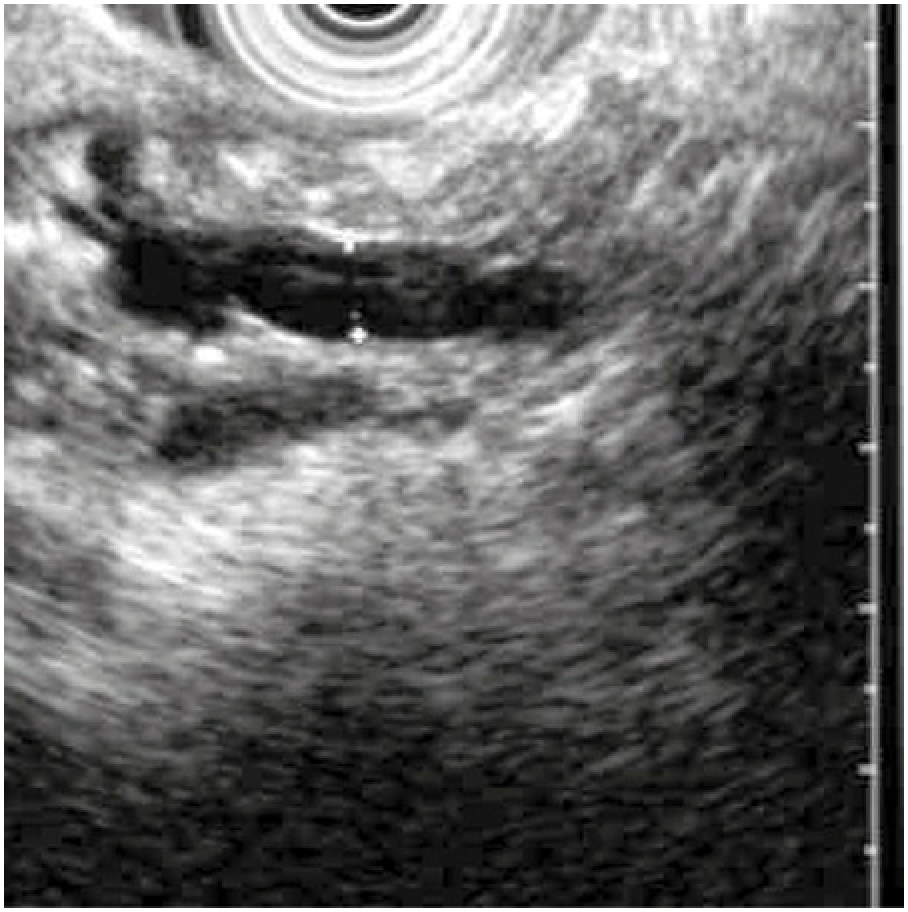

FIGURA 146-4 Ultrassonografia endoscópica em um paciente com pancreatite crônica, demonstrando um ducto pancreático dilatado (*marcas* na margem de ducto principal).

Testes de Função Pancreática

O tripsinogênio sérico (também chamado *tripsina*) é baixo em pacientes com grau avançado de pancreatite crônica, mas frequentemente é normal em pacientes com doença menos avançada. Níveis inferiores a 20 ng/mL são vistos em pacientes com pancreatite crônica e são suficientes para causar insuficiência exócrina (p. ex., esteatorreia). Os níveis séricos de amilase e lipase não são úteis para o diagnóstico da pancreatite crônica. Os níveis séricos de glicose podem ser elevados em pacientes com insuficiência endócrina.

A quantificação de gordura nas fezes durante uma coleta de 72 horas com dieta rica em gordura pode ser usada para documentar a esteatorreia (Capítulo 142), mas raramente é realizada. A análise qualitativa da gordura nas fezes (Sudam) apresenta pouca sensibilidade e especificidade. Os níveis de elastase fecal pancreática estão diminuídos (< de 100 μg/g) em pacientes com pancreatite crônica e esteatorreia. O teste pode ser realizado em pacientes que estão recebendo enzimas pancreáticas.

Para o teste de secretina, introduz-se uma sonda no duodeno, onde as secreções pancreáticas são coletadas durante 1 hora, em alíquotas de 15 minutos, e se analisa a concentração de bicarbonato após uma dose suprafisiológica de secretina ser administrada. Um estudo normal é definido por pelo menos uma das amostras com uma concentração de bicarbonato superior a 80 mEq/L. Trata-se do primeiro teste alterado na fase inicial da doença, de modo que é considerado um exame bem adequado ao diagnóstico precoce da pancreatite crônica. Entretanto, não se encontra amplamente

disponível. Uma alternativa possível é usar um endoscópio, em vez de uma sonda para a coleta, mas isso torna o exame um pouco menos sensível.

Abordagem Diagnóstica

Ao longo dos anos, à medida que a doença vai avançando, danos estruturais e funcionais se acumulam a ponto de todos os testes de diagnóstico, essencialmente, serem positivos. Na maioria dos pacientes, o diagnóstico é estabelecido por testes de rotina, como TC ou RM; USE e CPRE raramente são necessários para o diagnóstico em pacientes com pancreatite crônica de longa duração. O desafio diagnóstico reside nos pacientes que apresentam dor intensa sugestiva de pancreatite crônica, mas que têm TC ou RM normal. Nesses pacientes, a USE é a melhor escolha, a menos que o médico tenha acesso ao teste de secretina. A CPRE não deve ser utilizada com finalidade puramente diagnóstica, porque os pacientes com aparência normal do pâncreas são particularmente propensos a complicações, especialmente pancreatite pós-ERCP.

Tratamento

Dor Abdominal

Deve-se realizar uma investigação das possíveis complicações tratáveis antes de dar início a terapias para dor. As causas incluem pseudocisto, quadros obstrutivos de vísceras ocas (p. ex., duodeno ou ducto biliar) ou carcinoma. Em geral, uma TC ou RNM de boa qualidade é suficiente para afastar essas possibilidades. Esses exames de imagem também auxiliam na escolha da terapia apropriada. Os pacientes com ducto pancreático dilatado (geralmente, > 5 mm)) são candidatos a terapias endoscópica e cirúrgica, que envolvem descompressão desses ductos. Os pacientes sem dilatação ductal, em geral, devem manter tratamento clínico (Tabela 146-5).

Tabela 146-5

Tratamento para dor

TRATAMENTO	EXEMPLOS
Terapia clínica	Cessação de tabaco e álcool Analgésicos e os agentes adjuvantes Tramadol, 50 mg, uma a três vezes ao dia Amitriptilina, começando com 50 mg à noite Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina e outros) em dose de início recomendada (Tabela 404-5 no Capítulo 404) Gabapentina, começando com 100 mg à noite Pregabalina, começando com 50 mg, três vezes ao dia Antioxidantes Mistura típica contendo vitamina C (1.000 mg), vitamina E (300 UI), selênio (500 μg, metionina 2 g, e β-caroteno 10.000 UI) dose diária total Revestimento não entérico, enzimas (Tabela 146-6)
Neurólise	Ultrassonografia endoscópica-guiada, bloqueio do plexo celíaco ou neurólise
	Esplancnicectomia toracoscópica
Terapia endoscópica	*Stent*
	Remoção de cálculo, litotripsia
Terapia cirúrgica	Pancreaticojejunostomia (cirurgia de Puestow modificada)
	Ressecção pancreática parcial (operação de Whipple, ressecção da cabeça pancreática para a preservação do duodeno, outros)
	Pancreatectomia total com células das ilhotas autotransplante

O tratamento clínico tem início com tentativas vigorosas de ajudar o paciente a interromper o uso de álcool e tabaco, se aplicável. A maioria dos pacientes necessita de analgésicos. É adequado iniciar com agentes menos potentes, como tramadol (50 mg, a cada 6 horas). Em pacientes que necessitam de narcóticos mais potentes, pode ser útil adicionar um antidepressivo adjuvante (p. ex., amitriptilina, 50 mg à noite), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (Tabela 404-5, no Capítulo 404), gabapentina (100 mg à noite) ou pregabalina (50 mg, três vezes ao dia). Antioxidantes (selênio, vitaminas E e C, β-caroteno e metionina) também podem ter algum efeito benéfico sobre a dor.[8] Finalmente, a administração de enzimas pancreáticas pode ter efeito benéfico sobre a dor. Comprimidos sem revestimento entérico podem reduzir a estimulação pancreática e a dor pela digestão de um fator de liberação presente no duodeno e fornecer *feedback* negativo sobre o pâncreas; inversamente, preparações com revestimento entérico, que não são ativas no duodeno, não têm efeito sobre a dor. Atualmente, essas preparações sem revestimento entérico não são aprovadas para uso clínico, mas devem ser administradas com um agente para reduzir a acidez gástrica, porque o ácido desnatura as proteases contidas nesses comprimidos. A pancreatite autoimune responde prontamente à terapia com corticoide (geralmente, 40 mg de prednisona diariamente por 4 semanas, com diminuição gradual de 5 mg/semana durante as próximas 7 semanas), mas pode ocorrer recidiva, particularmente nas vias

biliares.

Bloqueio Nervoso e Neurólise

O bloqueio do plexo celíaco guiado por USE, usando um anestésico local e um esteroide, ou neurólise, com utilização de álcool absoluto, pode ser feito de forma relativamente fácil e segura, mas o alívio da dor é alcançado apenas por algumas semanas ou meses.[9] Essa terapia geralmente é considerada apenas como uma medida paliativa para proporcionar alívio da dor debilitante.

Terapia Endoscópica e Litotripsia

Durante a CPRE, as estenoses podem ser dilatadas, e é possível colocar *stents* através de estenose. Os cálculos, se não forem grandes, também podem ser removidos. Em geral, a litotripsia de cálculos maiores é necessária para se reduzir o cálculo a fragmentos de mais fácil manejo. Apenas um subgrupo de pacientes com pancreatite crônica tem uma anatomia ductal acessível a esse tipo de terapia. Em grandes séries de casos de centros especializados, a terapia é tecnicamente bem-sucedida em mais de 80% dos pacientes cuidadosamente selecionados, e o alívio da dor pode ser visto em 70% a 80% dos pacientes. Em pacientes com cálculos grandes, é necessário fazer litotripsia intraductal ou extracorpórea.

Tratamento Cirúrgico

A cirurgia para pancreatite crônica é mais eficaz e duradoura do que a terapia endoscópica.[10,11] A cirurgia pode envolver descompressão do ducto pancreático, ressecção do pâncreas ou uma combinação de ambos. O procedimento mais comumente realizado, o Puestow modificado, envolve uma incisão longitudinal do ducto pancreático e a realização de pancreatojejunostomia lateral. Durante a cirurgia, as estenoses podem ser abordadas, e os cálculos, removidos. O procedimento é relativamente simples em pacientes com ducto pancreático dilatado (> 5 mm). O alívio da dor em curto prazo é bom (> 80%), com cerca de 50% obtendo alívio no longo prazo. Procedimentos cirúrgicos alternativos para dor incluem ressecção do pâncreas, geralmente a porção cefálica, em pacientes que têm uma massa inflamatória que provoca obstrução biliar duodenal. Essas operações, que incluem a duodenopancreatectomia clássica (cirurgia de Whipple), proporcionam alívio da dor no curto prazo e melhor alívio da dor no longo prazo do que o Puestow modificado, mas com maior morbidade. A pancreatectomia total, geralmente associada ao autotransplante de células das ilhotas de Langerhans, é realizada em um pequeno número de centros, mas é considerada um tratamento de último recurso, tendo em vista que o diabetes melito é comum após o procedimento e o alívio da dor é inconsistente.

Insuficiência Exócrina

A esteatorreia e a má digestão não ocorrem, e até aproximadamente 90% de secreção pancreática é perdida, geralmente após 5 a 10 anos da doença ou mais. Os pacientes observam perda de peso e fezes oleosas, mas não costumam queixar-se de diarreia. Os

pacientes com pancreatite crônica e insuficiência exócrina apresentam má digestão de gordura, proteína e carboidratos, mas geralmente a má digestão de gordura é mais grave. Além de perda de peso, pode ocorrer má absorção de vitaminas lipossolúveis, particularmente de vitamina D. O diagnóstico de insuficiência exócrina é geralmente sugerido pela presença de fezes oleosas ou que flutuam no vaso, além de perda de peso. O teste de gordura nas fezes (Capítulo 142) é o método mais preciso para se documentar a esteatorreia e se avaliar a eficácia da terapia, mas raramente é realizado. Em vez disso, as características clínicas e a dosagem da elastase fecal nas fezes inferior a 100 μg/g, associadas a uma resposta apropriada à terapia de reposição enzimática, são o melhor substituto para o teste de gordura fecal de 72 horas.

A terapia enzimática (Tabela 146-6), que reduz significativamente os níveis de gordura fecal e pode reduzir a perda de peso,[12] é dividida em cápsulas com revestimento entérico e comprimidos sem revestimento entérico. Preparações sem revestimento entérico, como já observado, não estão disponíveis, mas, teoricamente, são os agentes de escolha se o objetivo é tratar a dor. No entanto, as preparações com revestimento entérico são usadas com mais frequência nos casos de insuficiência exócrina, por serem mais potentes e demandarem menos comprimidos. As enzimas são identificadas pelo conteúdo de lipase da cápsula ou pílula, embora todas também contenham proteases e amilase. O objetivo da terapia enzimática, que é a administração de pelo menos 10% do débito pancreático normal a cada refeição, traduz-se em cerca de 30.000 UI de lipase em cada refeição. A maioria dos produtos atuais é medida em U.S. Farmacopeia (USP) unidades, que correspondem a um terço da quantidade de uma unidade internacional (UI) (p. ex., até 90.000 USP unidades de lipase com cada refeição). Como a maioria dos pacientes ainda está produzindo algumas enzimas (incluindo a lipase gástrica), geralmente não é necessário para o uso da dose total, 90.000 USP de unidades a cada refeição.

Tabela 146-6

Terapia enzimática para insuficiência exócrina*

AGENTE†	DOSAGEM
Creon 6.000	10-15 com as refeições
Creon 12.000	5-8 com as refeições
Creon 24.000	3-4 com as refeições
Zenpep 5.000	12-18 com as refeições
Zenpep 10.000	6-10 com as refeições
Zenpep 15.000	4-6 com as refeições
Zenpep 20.000	3-5 com as refeições
Pancreaze 4.200	15-18 com as refeições
Pancreaze 10.000	6-10 com as refeições
Pancreaze 16.800	4-5 com as refeições
Pancreaze 21.000	3-5 com as refeições

*Nomes de marcas. Todas contêm pancrealipase.

†Como mais fabricantes receberão aprovação do Food and Drug Administration dos EUA, essa lista pode ser alterada.

As enzimas devem ser divididas durante a refeição (p. ex., igualmente divididas antes, durante e imediatamente após). A suplementação com vitamina D (400 a 1.000 UI/dia) e cálcio (1,0 a 1,5 g por dia) é apropriada, porque osteoporose (Capítulo 251) e osteopenia são comuns. O sucesso da terapia enzimática é geralmente definido como ganho de peso e redução ou ausência de esteatorreia. A falha da terapia enzimática se deve mais frequentemente à dose inadequada. Como um primeiro passo, é apropriado aumentar a dose até 90.000 USP com as refeições e incentivar a adesão. Algumas preparações com revestimento entérico podem não liberar enzimas suficientes no intestino delgado, a menos que sejam usadas com um agente para reduzir o ácido gástrico. Alguns pacientes podem não responder, devido à presença de uma segunda doença que também provoca má absorção, como, por exemplo, supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

Insuficiência Endócrina

Como a insuficiência exócrina, o diabetes melito (Capítulo 236) é uma complicação tardia de pancreatite crônica, ocorrendo anos ou décadas após o início da doença. Ao contrário do diabetes melito tipo 1, há destruição total da ilhota, o que reduz a secreção de insulina e glucagon. Em consequência, o tratamento excessivamente agressivo pode levar à hipoglicemia, que não pode ser revertida pelo pico usual do glucagon. Na maioria dos pacientes, portanto, o tratamento com insulina não é direcionado para o firme controle da glicose. Infelizmente, esses pacientes estão em risco semelhante de complicações microvasculares, como todos os outros que têm diabetes.

Complicações

Pseudocistos Pancreáticos

Pseudocistos, quando diagnosticados em pacientes com pancreatite crônica, são geralmente maduros e apresentam uma cápsula visível ao redor. Como na pancreatite aguda, pseudocistos benignos da pancreatite crônica não necessitam de terapia se não produzirem sintomas e não estiverem crescendo rapidamente. No entanto, algumas estruturas císticas dentro e ao redor do pâncreas são neoplasias císticas, e não pseudocistos. Pseudocistos sintomáticos necessitam de drenagem, enquanto os neoplasmas precisam de ressecção. Características que sugerem neoplasia cística incluem cisto com uma parede espessa ou nodular, um cisto com múltiplas septações internas, ou um cisto que ocorre em um paciente que não tenha um histórico de pancreatite. Qualquer combinação dessas características deve levar à investigação adicional, geralmente com a USE e a punção aspirativa do cisto.

Pseudocistos sintomáticos podem ser tratados com terapia endoscópica, percutânea ou cirúrgica com igual eficácia. Em muitos centros, a drenagem guiada por USE está se tornando a terapia de primeira linha. O procedimento vem apresentando excelentes resultados em curto e longo prazos. As complicações de pseudocistos incluem infecção, sangramento e ruptura. Um pseudoaneurisma pode desenvolver-se como consequência de um pseudocisto, podendo sangrar torrencialmente, às vezes precedido por um breve sangramento autolimitado que cessa quando o sangue é tamponado dentro do pseudocisto. Quando o pseudocisto está em contato íntimo com o ducto pancreático, o sangue pode atravessar o ducto e entrar no duodeno e causar melena; essa liberação de pressão pode produzir exsanguinação. Qualquer evidência de sangramento gastrointestinal ou anemia inexplicada em um paciente com pseudocisto ou pancreatite deve levantar a possibilidade de um pseudoaneurisma. A embolização do pseudoaneurisma é altamente eficaz.

Os pseudocistos pancreáticos podem drenar para a cavidade peritoneal (ascite) ou pleural (derrame pleural). Os pacientes geralmente apresentam distensão abdominal ou dispneia, em vez de dor abdominal. O nível de amilase no líquido costuma ser superior a 4.000 U/L. A terapia endoscópica com colocação de *stent* através da conexão entre pseudocisto e ducto pancreático é altamente eficaz nessa situação (Fig. 146-5).

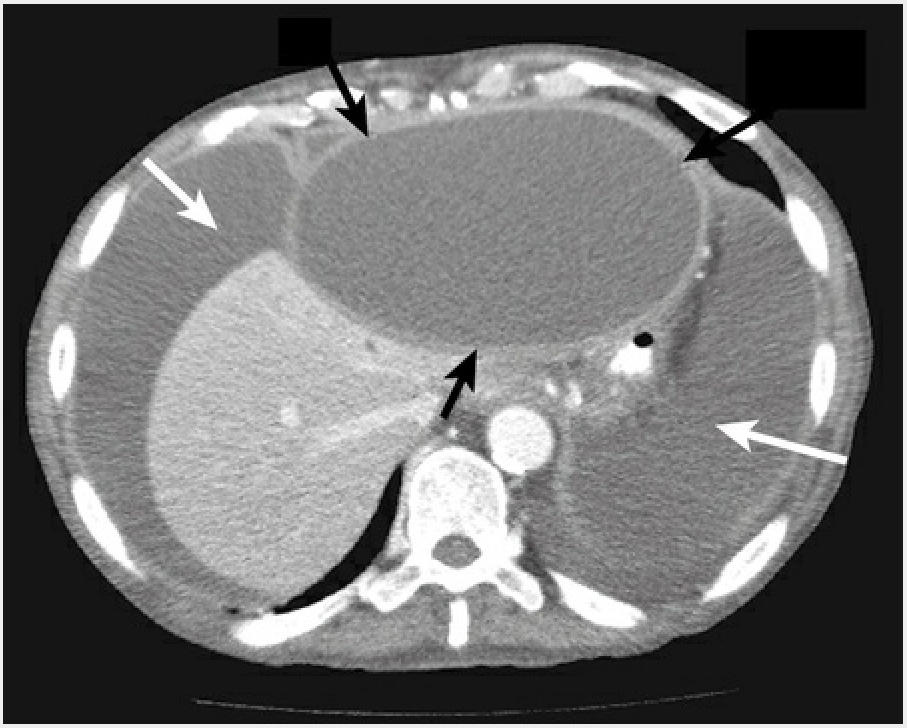

FIGURA 146-5 Na tomografia computadorizada, um grande pseudocisto é visto (*setas pretas*). Além disso, a ascite ao redor do fígado (*seta branca*) se deve a um vazamento do pseudocisto pancreático (ascite).

Malignidade

A pancreatite crônica é um forte fator de risco para o adenocarcinoma ductal pancreático (Capítulo 200), com risco na vida de cerca de 4%. O risco de câncer é muito maior em pacientes com pancreatite hereditária, nos quais o risco pode variar de 40% a 70%. Igualmente importante é que pode ser difícil distinguir o câncer da doença benigna, particularmente em pacientes com pancreatite autoimune.

Prevenção

Atualmente, não há métodos confiáveis para prevenir pancreatite crônica. Os pacientes em risco para pancreatite crônica, como membros de famílias com pancreatite hereditária e aqueles com pancreatite crônica estabelecida, devem evitar ingestão de álcool e tabaco, recorrendo a uma dieta de baixo teor de lipídios.

Prognóstico

Com acompanhamento prolongado de 10 a 20 anos, a maioria dos pacientes desenvolverá insuficiência exócrina ou endócrina. A mortalidade total é 3,6 vezes maior em comparação com controles da mesma idade. Os pacientes idosos, tabagistas ou que têm o álcool como fator causal da pancreatite estão sob maior risco de mortalidade. Em geral, a sobrevida em 10 anos se aproxima de 70%, e a sobrevida em 20 anos é de cerca de 45%. Em geral, a morte não decorre da pancreatite em si, mas da malignidade, das complicações pós-operatórias e das complicações advindas do uso de álcool ou tabaco.

Grau A

1. Moraes, J. M., Felga, G. E., Chebli, L. A., et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and results in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J ClinGastroenterol*. 2010; 44:517–522.
2. Petrov, M. S., van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., et al. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg*. 2008; 143:1111–1117.
3. Eatock, F. C., Chong, P., Menezes, N., et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:432–439.
4. Ayub, K., Slavin, J., Imada, R. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2004. [CD003630].
5. Petrov, M. S., van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg*. 2008; 247:250–257.
6. vanSantvoort, H. C., Besselink, M. G., Bakker, O. J., et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1491–1502.
7. Segarra-Newnham, M., Hough, A. Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis revisited. *Ann Pharmacother*. 2009; 43:1486–1495.
8. Bhardwaj, P., Garg, P. K., Maulik, S. K., et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009; 136:149–159.
9. Santosh, D., Lakhtakia, S., Gupta, R., et al. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of celiac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment PharmacolTher*. 2009; 29:979–984.
10. Dite, P., Ruzicka, M., Zboril, V., et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic with surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003; 35:553–558.
11. Cahen, D. L., Gouma, D. J., Nio, Y., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007; 356:676–684.
12. Shafiq, N., Rana, S., Bhasin, D., et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 7, 2009. [CD006302].

Leituras sugeridas

Braganza, J. M., Lee, S. H., McCloy, R. F., et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011; 377:1184–1197. *Análise.*

Chari, S. T., Kloeppel, G., Zhang, L., et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatology*. 2011; 10:664–672. *Definições consensuais.*

Ksiadzyna, D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur J Intern Med*. 2011; 22:20–25. *Análise enfatizando a importância de um alto índice de suspeita.*

No Brasil

No Brasil, a principal causa da pancreatite aguda é a litíase biliar, relacionando-se o alcoolismo, especialmente com o comprometimento crônico da glândula pancreática.

Assim, o consumo alcoólico foi o fator etiológico observado em mais de 90% dos portadores de pancreatite crônica estudados em nosso meio; além das causas habitualmente mencionadas para a doença, em pacientes com pancreatite crônica sem etiologia definida foram demonstradas alterações genéticas, como mutações nos genes *CFTR*, *SPINK1* e *PRSS1* (ligados à pancreatite hereditária). Em estudo recente, a existência de polimorfismos no gene da fibrose cística foi evidenciada mesmo em portadores de pancreatite crônica alcoólica.

Como em outras regiões do mundo, os pacientes brasileiros têm como principais manifestações clínicas das pancreatites crônicas calcificantes dor (93,6%), perda de peso (91,6%), esteatorreia (31,7%) e diabetes (37,8%). No entanto, em nossos pacientes a incidência de pseudocistos pancreáticos (35,9%) e de derrames cavitários de origem pancreática (13,3%) é elevada, possivelmente pelo alto teor de álcool existente na bebida mais consumida entre nós (a aguardente de cana-de-açúcar) e as graves lesões estruturais do pâncreas observadas em nossos pacientes, quando comparados aos de outros países.

A avaliação de nossos pacientes com pancreatite crônica alcoólica evidenciou, entre outras informações: 1) a possibilidade de resolução espontânea de pseudocistos de pâncreas em 68% dos casos; 2) a maior incidência de úlcera péptica em relação ao restante da população, provavelmente pela menor produção de secreção básica pelo pâncreas associada à hipersecreção ácida gástrica; 3) a ruptura de pseudocistos de pâncreas ou do próprio ducto principal como fator causal para os derrames cavitários; 4) o significativo retardo do esvaziamento da vesícula biliar; e 5) a maior frequência de litíase renal pela alteração da excreção de oxalato nos pacientes com má absorção.

O tratamento cirúrgico é habitualmente utilizado entre nós em situações específicas, como, por exemplo, a existência de dor intratável, de derrames cavitários ou de pseudocistos complicados.

Bibliografia

André, S. B., Guarita, D. R., Mott, C. B., Leitão, R., Laudanna, A. A. Secretory, endoscopic and histopathologic changes and prevalence of Helicobacter pylori in the gastroduodenal mucosa in patients with chronic alcoholic pancreatitis. *Rev Hosp ClinFac Med São Paulo*. 1996; 51:175–179.

Bernardino, A. L., Guarita, D. R., Mott, C. B., Pedroso, M. R.A., Machado, M. C., Laudanna, A. A., Tani, C. M., Almeida, F. L., Zatz, M. CFTR PRSS1 and SPINK1 mutations in the development of pancreatitis in Brazilian patients. *JOP*. 2003; 4:169–177.

Chehter, E. Z., Pinheiro e Coelho, M. E., Guarita, D. R., Mott Cde, B., da Cunha, J. E., Machado, M. C., Laudanna, A. A. Cavity effusions in patients with chronic pancreatitis. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1993; 48:60–68.

Coelho MEP. Excreção urinária de oxalato na pancreatitie crônica de etiologia alcoólica. 1992. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Costa, M. Z.G., Guarita, D. R., Ono-Nita, S. K., Nogueira, J. A., Nita, M. E., Paranaguá-Vezozzo, D. C., Souza, M. T., Carmo, E. P., Teixeira, A. C.S., Carrilho, F. J. CFTR polymorphisms in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2009; 9:173–181.

Cunha, J. E.M., Machado, M., Bacchella, T., Penteado, S., Mott, C. B., Jukemura, J., Pinotti, H. W. Surgical treatment of pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Hepatogastroenterology*. 1995; 42:748–751.

Cunha, J. E.M., Penteado, S., Jukemura, J., Machado, M. C.C., Bacchella, T. Surgical and interventional treatment of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2004; 4:540–550.

Cunha, R. M., Mott, C. B., Guarita, D. R., Pedroso, M. R., Jukemura, J., Bacchela, T., Cunha, J. E., Machado, M. C., Laudanna, A. A. Complications of chronic pancreatitis in São Paulo (Brazil). *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1997; 52:306–315.

Dani, R., Mott, C. B., Guarita, D. R., Nogueira, C. E.D. Epidemiology and etiology of chronicpancreatitis in Brazil: A tale of two cities. *Pancreas*. 1990; 5:474–478.

Guarita, D. R., Mott, C. B., Cerri, G. G., Bettarello, A. Spontaneous remission of pancreaticcysts in patients with chronic pancreatitis. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1989; 44:227–231.

Guarita, D. R., Coelho, M. E.P., Mott, C. B., Bettarello, A. Chronic pancreatitis: clinical characteristics, complications and association with other diseases. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1989; 44:221–226.

Mott, C. B., Guarita, D. R., Coelho, M. E.P., Monteiro-da-Cunha, J. E., Machado, M. C., Bettarello, A. Etiology of chronic pancreatitis in São Paulo: a study of 407 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1989; 44:214–220.

Mott, C. B., Guarita, D. R., Duarte, I. S., Machado, M. C., da Cunha, J. E., Bettarello, A. Anatomo- pathological characterization of the pancreas in the initial acuteepisode of pancreatic involvement in chronic alcoholics. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1979; 34:280–284.

Pedroso, M. R., Cunha, R. M., Guarita, D. R., Buchpieguel, C. A., Mott, C. B., Laudanna, A. A. Gallbladder emptying evaluation in chronic calcifying pancreatitis, by meansof a scintilographic study with Tc-99m DISIDA. *Rev Hosp ClinFac Med São Paulo*. 1997; 52:197–208.

Sahel, J., Cros, R. C., Durbec, J. P., Sarles, H., Bank, S., Marks, I. N., Bettarello, A., Duarte, I., Guarita, D., Machado, M., et al. Multicenter pathological study of chronic pancreatitis Morphological regional variations and differences between chronic calcifying pancreatitis and obstructive pancreatitis. *Pancreas*. 1986; 1:471–477.

Doenças do reto e do ânus

Robert D. Madoff

Definições

A melhor definição anatômica para reto é o nível do intestino grosso onde as tênias se alargam para formar uma camada muscular longitudinal contínua. Na prática, o reto começa cerca de 15 cm proximalmente à margem anal, onde o ânus encontra a pele perianal. A junção do cólon e do reto apresenta uma relação variável com a reflexão peritoneal, que se situa obliquamente e a uma distância variável da margem anal.

O ânus pode ser definido tanto anatômica quanto histologicamente. Na prática, é definido como o segmento mais distal do intestino grosso, que se estende a partir dos músculos do assoalho pélvico (levantador do ânus) para a pele. A junção anorretal pode ser reconhecida como o ponto onde o reto angula posteriormente a partir do eixo do canal anal. Essa junção, facilmente observada ao exame retal digital, é causada pela tração anterior do puborretal, um músculo em forma de U que circunda por trás da junção anorretal, puxando-a para frente. O puborretal desempenha papel relevante na continência, e é uma continuidade do esfíncter anal externo proximal.

A linha pectínea (ou denteada) situa-se cerca de 2 cm proximal à margem anal e corresponde, aproximadamente, ao nível em que a mucosa escamosa distal encontra a mucosa colunar mais proximal. Aproximadamente 6 a 12 glândulas anais, localizadas em torno do perímetro da linha pectínea, podem ser infectadas e se tornar a fonte de abscessos perianais e fístulas. A zona de transição anal, que se estende 1 a 2 cm acima da linha denteada, é o local onde muitos cânceres anais se desenvolvem, marcando o limite proximal para a vigilância de câncer anal. Hemorroidas são classificadas com base em sua relação com a linha pectínea: as proximais são consideradas internas, enquanto as distais são externas. As papilas, pequenos pontos triangulares da linha pectínea, podem tornar-se hipertrofiadas e ser confundidas com pólipos. Finalmente, a sensibilidade somática cessa 1 a 2 cm acima da linha denteada, razão pela qual a ligadura hemorroidal pode ser realizada sem anestesia.

O complexo esfincteriano anal tem três componentes principais: o puborretal, o esfíncter anal externo e o esfíncter anal interno. O esfíncter anal externo é formado por músculo esquelético e está sob o controle voluntário. O esfíncter anal interno é composto de músculo liso e representa uma extensão, embora espessada, da camada muscular circular do reto. O esfíncter anal interno é responsável por cerca de 70% do tônus anal em repouso; o aumento da pressão do esfíncter anal ocorre quando o indivíduo contrai o esfíncter anal externo.

Condições específicas anorretais

Hemorroidas

Epidemiologia e fisiopatologia

Nos Estados Unidos, a prevalência de hemorroidas foi estimada em 4,4%. No entanto, como muitos sintomas “hemorroidais” se devem, na verdade, a outras causas, a verdadeira incidência e a prevalência são desconhecidas.

Apesar da noção comum de que as hemorroidas sempre são patológicas, trata-se de estruturas normais, identificáveis até mesmo no feto. Hemorroidas são coxins vasculares que consistem de arteríolas e veias. O componente arteriolar explica por que o sangramento hemorroidal é, em geral, vermelho brilhante e pode ser em grande quantidade. Hemorroidas *não* são varizes retais, que são uma entidade distinta causada por hipertensão portal. Muitos fatores causais têm sido propostos, inclusive constipação, diarreia, gravidez e esforço prolongado para defecar. Embora nenhum desses fatores precipitantes tenha sido rigorosamente comprovado, cada um deles pode causar aumento da pressão abdominal ou obstrução do retorno venoso, levando a ingurgitamento e alargamento dos coxins vasculares.

Manifestações e diagnósticos clínicos

O sintoma mais comum das hemorroidas internas é o sangramento retal vermelho brilhante. Em geral, esse sangramento é indolor e mais frequentemente visto no papel higiênico ou no vaso sanitário. A quantidade de sangue é variável, mas alguns pacientes se queixam de sangue gotejando ou espirrando no vaso sanitário. A passagem de sangue escuro ou sangue misturado nas fezes sugere uma origem mais proximal. As hemorroidas internas são classificadas com base nos sintomas que causam. Como as hemorroidas internas aumentam de tamanho, associam-se à mucosa retal redundante, que se projeta a partir do ânus com a defecação. Grau 1, quando as hemorroidas sangram, mas não há prolapso. Grau 2, quando a protrusão inicial reduz espontaneamente; no caso de protusão mais avançada que requer redução digital, grau 3; e, na hipótese de protrusão em sua forma mais avançada, tornando-se irredutível, grau 4. As hemorroidas internas são insensíveis e não pruriginosas, mas podem causar prurido se estiverem associadas a perda fecal ou deposição de muco causado pelo prolapso da mucosa.

Indivíduos com sintomas anorretais frequentemente se queixam de “hemorroidas”. Sempre é incorreto para o médico – e, algumas vezes, até mesmo perigoso – aceitar esse diagnóstico sem uma avaliação adequada. Felizmente, a avaliação inicial é simples, e o diagnóstico, muitas vezes, é suspeitado com base na história clínica e confirmado por um exame endoscópico limitado. Por exemplo, o sangramento retal nunca deve ser atribuído às hemorroidas isoladas, mesmo que as hemorroidas sejam visíveis; no mínimo, é necessário realizar uma sigmoidoscopia para se excluírem patologias mais proximais. As hemorroidas internas têm melhor visualização com um anoscópio rígido.

Em geral, as hemorroidas externas são assintomáticas e devem ser diferenciadas das

pregas na pele perianal, que, ocasionalmente, dificultam a higiene. As hemorroidas externas se tornam sintomáticas quando trombosam, causando dor de início agudo e edema (Fig. 147-1). Hemorroidas externas trombosadas são diagnosticadas por inspeção simples.

FIGURA 147-1 Hemorroidas externas trombosadas.

Tratamento

Grau 1 – Muitas vezes, as hemorroidas respondem à manipulação dietética: aumento da fibra dietética, adição de um suplemento de fibra,[1] (Tabela 147-1) e aumento da ingestão de água. O objetivo, que pode não ser facilmente realizável, é de aproximadamente 25 g de fibra e 8 copos de água por dia. Hemorroidas mais avançadas requerem terapias específicas, quase sempre realizadas em consultório. A técnica mais simples e mais popular é a ligadura elástica, em que uma faixa de borracha pequena (com diâmetro interno de aproximadamente 1 mm) é colocada em torno da mucosa retal redundante sobre o prolapso hemorroidário. O tecido preso pelo elástico necrosa em 7 a 14 dias, fato que pode ser precedido por sangramento retal. Ligadura elástica pode ser repetida a intervalos de 3 a 4 semanas até que o sangramento e a protrusão sejam controlados. Bandas colocadas muito próximas da linha denteada causam dor intensa e imediata e devem ser removidas rapidamente. Terapias alternativas para as hemorroidas internas moderadas incluem escleroterapia por injeção e coagulação com infravermelho, que podem ser realizadas no consultório.

Tabela 147-1

Hemorroidas internas: classificação e Tratamento Rx

GRAU	SINTOMAS E SINAIS	TRATAMENTO
1	Sangramento	Modificação alimentar[*]
	Sem prolapso	Ligadura elástica
		Coagulação com infravermelho Escleroterapia injetável
2	Prolapso com redução espontânea	Ligadura elástica
	Hemorragia, escape	Coagulação com infravermelho
		Modificações dietéticas Injeção escleroterapia
3	Prolapso que necessita de redução digital	Hemorroidectomia cirúrgica
	Hemorragia, escape	Ligadura elástica
		Modificação alimentar
4	Prolapsado, não pode ser reduzido	Hemorroidectomia cirúrgica
	Estrangulado	Hemorroidectomia urgente

[*]Modificações dietéticas incluem aumento do consumo de fibra, farelo ou *psyllium* e água. Modificações dietéticas são sempre apropriadas para o controle de hemorroidas e para prevenir a recorrência após ligaduras ou cirurgia (ou ambos).

Adaptado de Nelson H, Dozois RR. Ânus. In: Townsend CM, ed. *Sabiston Textbook of Surgery*, 16th ed. Philadelphia: Saunders; 2001:979.

A hemorroidectomia cirúrgica é um procedimento necessário para uma minoria de pacientes. As indicações para hemorroidectomia incluem prolapso irredutível, um componente externo substancial e insuficiência de terapias mais conservadoras. A abordagem mais comum é uma hemorroidectomia excisional, que, em geral, é realizada ambulatorialmente. Uma abordagem mais recente é a hemorroidopexia com grampeamento, que envolve ressecção de um anel de mucosa retal proximal às hemorroidas internas, usando um dispositivo de grampeamento circular. Essa técnica é mais rápida do que a hemorroidectomia convencional e é associada a menos dor pós-operatória e a um período mais curto de afastamento de suas atividades normais; suas desvantagens incluem taxa mais elevada de recorrência do que a cirurgia convencional e um risco pequeno, porém preocupante, de complicações significativas.[2] Outra alternativa é a desvascularização transanal guiada por Doppler das hemorroidas internas, direcionada à obliteração das arteríolas (de alimentação). Embora os resultados iniciais sejam promissores, a experiência até hoje é limitada e o seguimento é curto.

Em geral, as hemorroidas externas são tratadas por excisão no consultório, sob anestesia local. No entanto, uma vez que a dor associada a trombose geralmente regride em 7 a 10 dias, os pacientes que apresentam sintomas geralmente recebem melhor tratamento de maneira conservadora, com doses convencionais de analgésicos

comuns, banhos de assento e 25 g/dia de suplementação de fibra.

Abscesso Perianal

Epidemiologia e fisiopatologia

Embora o abscesso perianal seja uma condição comum, sua incidência exata não é bem documentada. A maioria dos abscessos perianais é causada por uma infecção das glândulas anais que seguem em direção à pele. Outras causas incluem infecções simples de pele, trauma, cirurgia anorretal e malignidade.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes frequentemente apresentam queixas de dor e edema perianal. Na maioria dos casos, pode-se detectar uma área local de eritema, sensibilidade e flutuação. Entretanto, edema local, eritema e flutuação frequentemente estão ausentes em um abscesso interesfinctérico, que é um pequeno abscesso entre os esfíncteres interno e externo; esses abscessos são suspeitados com base na história de dor crescente e no achado físico de sensibilidade perianal focal.

Assim como todas as condições agudas dolorosas anais, os exames digitais devem ser evitados. Da mesma forma, a instrumentação no consultório com um anoscópio ou proctoscópio é contraindicada, porque esses exames causam dor significativa e produzem pouca ou nenhuma informação quanto ao diagnóstico. Quando a causa da dor aguda não pode ser determinada no consultório, deve-se executar um exame rápido sob anestesia.

Tratamento Rx

O tratamento para abcesso perianal é uma rápida incisão e drenagem, procedimento que pode ser realizado no consultório. Os antibióticos não penetram adequadamente nas cavidades de abscessos, e a extensão de uma infecção local pode levar à sepse local grave e a complexos problemas no longo prazo. Portanto, a terapia antibiótica é inadequada e nunca deve ser administrada em uma tentativa de evitar ou retardar a incisão e a drenagem. Em geral, os antibióticos não são indicados após incisão e drenagem; exceções incluem pacientes imunodeprimidos (com Aids, transplantados, submetidos a quimioterapia e diabéticos) e aqueles que apresentam alto risco de infecção endovascular (p. ex., pacientes com *shunts* cardíacos e próteses valvulares).

Fístula Anal

Epidemiologia

A fístula anal representa a forma crônica de um abscesso perianal. A incidência de fístula anal é de cerca de 8,6 por 100.000. A doença é duas a três vezes mais comum nos indivíduos do sexo masculino.

Fisiopatologia

Após drenagem de um abscesso perianal, há 50% de possibilidade de que a abertura interna — o local e a linha denteada onde a glândula infectada se originou — permaneça patente, deixando, assim, uma fonte de infecção recorrente. Fístulas múltiplas ou atípicas sempre devem levantar suspeita de diagnóstico de doença de Crohn, o qual é isolado na área perianal em aproximadamente 10% dos casos.

Fístulas são caracterizadas por sua relação com o complexo esfincteriano. A fístula mais simples é a interesfincteriana — localizada no plano entre os músculos dos esfíncteres interno e externo. Fístulas transesfinctéricas, quando atravessam ambos os músculos do esfíncter, tanto o interno quanto o externo, são classificadas como fístulas baixas, se atravessam apenas o esfíncter externo distal, ou fístulas altas, quando atravessam as porções mais proximais do esfíncter externo. Fístulas supraesfincterianas fazem uma alça ao longo de todo o complexo esfincteriano. As fístulas extraesfincterianas têm aberturas internas distantes da linha pectínea; a maior parte tem origem em um abscesso pélvico causado por um apêndice rompido (Capítulo 144), diverticulites (Capítulo 144) ou doença de Crohn (Capítulo 143). A fístula em ferradura possui aberturas externas de ambos os lados do plano sagital médio. Com frequência, estes têm uma única abertura interna na linha média posterior.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Fístulas anais podem apresentar-se como abscessos recorrentes no mesmo local que o original e, algumas vezes, como uma drenagem purulenta persistente a partir de um local de abscesso que não cicatrizou completamente. Em qualquer um dos casos, permanece um trajeto entre a abertura externa e interna.

O diagnóstico de uma fístula anal é estabelecido pelo histórico e pela visualização de uma abertura externa para a pele perianal. Um trajeto fistuloso fibroso pode ser palpado ao longo do percurso da fístula a partir da pele em direção ao canal anal. Ocasionalmente, uma abertura interna é visível na anoscopia, mas não é necessária sua identificação para se fazer um diagnóstico dedutivo.

Tratamento Rx

O tratamento de fístulas anais é cirúrgico. A maioria das fístulas é curada com sua abertura, a fim de se eliminar a fonte original da infecção na abertura interna. O trajeto fistuloso cicatriza por segunda intenção. No entanto, essa abordagem secciona o músculo dos esfíncteres e coloca o paciente em risco de continência fecal prejudicada em proporção à quantidade de músculo envolvido. Em geral, as fístulas interesfincterianas e transesfincterianas baixas podem ser abertas quando o paciente apresentar continência basal normal e se não houver fatores que predisponham a episódios de diarreia (p. ex., colite) ou fístulas recorrentes (p. ex., doença de Crohn). Como a porção anterior do esfíncter é relativamente limitada e está sujeita a lesões após o parto vaginal, a fistulotomia para fístulas anteriores em mulheres deve ser considerada somente após uma avaliação cuidadosa.

O tratamento de fístulas altas representa um desafio. Quando uma fístula alta é identificada, muitas vezes o primeiro passo é a colocação de um sedenho, uma sutura ou outro material (agora comumente uma alça de silicone, que é introduzida no trajeto da fístula, para fora do ânus, e fixada nele. O sedenho garante que a abertura externa da fístula não vai cicatrizar, evitando o surgimento de um abscesso recorrente. Uma vez que o trajeto tenha "maturado", ou seja, cicatrizes em torno do sedenho se tenham tornado fibróticas, as opções de tratamento para se eliminar a abertura interna incluem o uso avançado de um retalho endorretal para reparo e a obliteração do trajeto com cola de fibrina ou um tampão de colágeno. Para indivíduos com diagnóstico ou suspeita de doença de Crohn, evita-se fistulotomia, exceto para as fístulas mais superficiais. Em geral, os pacientes com doença de Crohn recebem melhor tratamento com a colocação de sedenhos para drenagem de longo prazo e tratamento clínico para a doença de base.

Fissura Anal

Epidemiologia

Fissuras anais podem ocorrer em qualquer idade, porém afetam com mais frequência os adultos jovens. Homens e mulheres são igualmente acometidos.

Fisiopatologia

Fissura anal é uma laceração longitudinal no anoderma, que ocorre apenas na margem anal (Fig. 147-2). A fisiopatologia subjacente de fissuras anais é hipertonia do esfíncter anal interno. As fissuras anais típicas ocorrem na linha mediana; com mais frequência, ocorrem na porção posterior, mas cerca de 15% delas são encontradas nas regiões anterior ou anterior e posteriormente. Fissuras fora da linha média devem levantar a suspeita de outra patologia, como, por exemplo, câncer anal, doença de Crohn (Capítulo 143), sífilis (Capítulo 327), HIV, leucemia (Capítulo 190) ou tuberculose (Capítulo 332). As fissuras podem ocorrer agudamente devido a um trauma, mas são mais comuns as condições subagudas.

FIGURA 147-2 Fissura Anal.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Pacientes com fissuras anais geralmente têm uma manifestação típica e, na maioria dos casos, o diagnóstico correto é suspeitado com base apenas na história. Após a evacuação, os pacientes descrevem dor anal intensa, que pode persistir por horas ou até mesmo continuar até a próxima evacuação. Às vezes, há uma associação com sangramento retal vermelho-vivo, mais comumente visto em pequenas quantidades no papel higiênico. Fissuras anais são frequentemente associadas a uma tríade de diagnóstico: a fissura em si, um fragmento de pele "sentinela" (assim chamado porque sua presença sugere uma fissura adjacente, e uma papila anal hipertrofiada, localizada proximal à fissura na linha denteada. Fissuras bem estabelecidas podem ter margens fibróticas e fibras visíveis do esfíncter anal interno em sua base.

A maioria das fissuras pode ser facilmente observada ao exame físico, através da abertura das nádegas. Uma vez que uma fissura é identificada, não se realiza exame adicional. Em geral, exames digitais e endoscópicos devem ser adiados até que o paciente esteja curado, a fim de evitar causar dor. No entanto, os pacientes devem ser informados de que necessitarão de sigmoidoscopia posterior para excluir patologia proximal.

Tratamento Rx

Todas as terapias são direcionadas para a hipertonia subjacente do esfíncter anal interno. Aproximadamente 40% das fissuras se curam com suplementação de fibra e aumento da ingestão de líquidos. Os pacientes também são aconselhados a fazer banhos de assento quentes, para o alívio sintomático, especialmente após a evacuação.

Duas abordagens farmacológicas podem ser acrescentadas à dieta e aos banhos de assento: relaxante do esfíncter de uso tópico e injeção de toxina botulínica. A aplicação de pomada de nitroglicerina tópica (0,2% a 0,5%), ou diltiazem gel (2%), ao orifício anal duas a três vezes ao dia reduz o tônus do esfíncter e, em geral, leva à cura.[3] Ambos os medicamentos têm eficácia similar, mas a nitroglicerina tem a desvantagem significativa de causar dores de cabeça, tonturas ou síncope por causa de vasodilatação sistêmica, em uma minoria de pacientes; pomada de nitroglicerina comercial de 2% para uso cardíaco é muito potente para uso perianal. Injeção de toxina botulínica é outra opção de tratamento, mas seu uso é variável, e o risco de recidiva de fissura é significativo.

Para os pacientes que não conseguem tratamento médico ou que são muito pobres para seguir esse tratamento, a esfincterotomia interna lateral é uma abordagem adequada e geralmente segura.[4] Essa operação simples é facilmente realizada sob anestesia local monitorada em ambulatório; a recuperação é rápida, e a cicatrização da fissura é esperada em mais de 90% dos casos. A esfincterotomia como terapia de primeira linha oferece as mais elevadas taxas de cura, com menos recidivas e efeitos colaterais do que a nitroglicerina tópica, com menos sintomas, mais satisfação e nenhuma diferença em continência quando há acompanhamento no longo prazo. Entretanto, uma pequena porcentagem de pacientes submetidos a esfincterotomia desenvolve escapes menores ou incontinência, de modo que deve ser evitada em indivíduos que apresentam continência prejudicada de base, lesões conhecidas no esfíncter ou distúrbios diarreicos. Quando esses pacientes apresentam fissuras refratárias, um teste de injeção de toxina botulínica frequentemente é uma boa alternativa.

Prurido Anal

Prurido anal, ou prurido perianal, é uma queixa muito comum. Trata-se de um sintoma, e não de uma doença. A causa mais comum é a higiene perineal inadequada, frequentemente agravada por arranhaduras, o que leva a escoriações da pele e mais inflamação. Outras causas incluem prolapso hemorroidário, fístulas anais, incontinência anal e condições dermatológicas específicas, como dermatite de contato (Capítulo 446), psoríase (Capítulo 446), líquen escleroso (Capítulo 448), neoplasia escamosa intraepitelial (doença de Bowen) e doença de Paget perianal (adenocarcinoma intraepidérmico).

Tratamento Rx

A maioria dos casos responde ao tratamento da patologia de base: melhora da higiene, evitação de contato com potenciais alérgenos e o uso de um talco qualquer para absorver o excesso de umidade ou de um creme de barreira, como o óxido de zinco. Alguns pacientes se beneficiam com a prevenção de certos alimentos, incluindo bebidas cafeinadas, álcool, leite, chocolate e tomates. Leves esteroides tópicos, como a hidrocortisona a 1%, algumas vezes são úteis, porém preparos mais fortes de

esteroides frequentemente se mostram improdutivos, devendo-se evitá-los quando não são indicados para um diagnóstico dermatológico específico. Biópsias de pele devem ser obtidas quando há suspeita de uma condição dermatológica primária ou quando a irritação perianal não cicatriza com terapia conservadora.

Incontinência Fecal

Epidemiologia e fisiopatologia

Perda involuntária de fezes ou de flatos é um problema relativamente comum que, quando grave, pode ser socialmente isolante e debilitante. Cerca de 2% dos indivíduos nos Estados Unidos relatam sintomas de incontinência, mas a prevalência é substancialmente maior em pacientes que estão em atendimento primário e em gastroenterologistas. Quase metade dos pacientes americanos em lares para idosos sofre de incontinência fecal.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Incontinência fecal pode ser causada por muitos distúrbios. Ruptura do esfíncter relacionada ao parto vaginal é uma causa comum que costuma afetar mulheres jovens; muitas mulheres que apresentam incontinência mais tarde na vida têm uma lesão no esfíncter que não pode mais ser compensada. Outras causas de incontinência incluem impactação fecal, lesão cirúrgica ou traumática do esfíncter, prolapso retal, distúrbios neurológicos (p. ex., neuropatia diabética, AVC, esclerose múltipla, lesão cerebral ou da medula espinal), estados diarreicos crônicos, demência e dificuldade de mobilidade.

Como a incontinência é um sintoma, e não uma doença, o diagnóstico se baseia na história clínica. Avaliação específica do paciente de incontinência pode incluir manometria anal, ultrassom anal, teste do nervo pudendo e defecografia. Ultrassom anal, que, em geral, é o teste mais útil, descreve com precisão a anatomia do esfíncter e identifica, de forma confiável, os defeitos do esfíncter.

Tratamento Rx

Incontinência leve é frequentemente tratada com sucesso através de tratamento dietético, além de suplemento de fibras e uso de um agente que lentifica o trânsito intestinal, como a loperamida 2 a 4 mg até quatro vezes ao dia (Fig. 147-3). O *biofeedback* é bem-sucedido em muitos pacientes. Para indivíduos com ruptura do esfíncter, o reparo cirúrgico leva a uma melhora substancial na maioria dos pacientes. A estimulação do nervo sacral é altamente eficaz em casos de incontinência fecal, embora o dispositivo implantável ainda não tenha sido aprovado para essa indicação nos Estados Unidos. Em um estudo aleatório, injeção submucosa transanal de dextranômero de ácido hialurônico estabilizado reduz a incontinência fecal em pelo menos 50%, com um mínimo de efeitos adversos. Para pacientes com incontinência refratária grave, deve-se considerar a colocação de uma colostomia. Apesar de certa

relutância inicial, a maioria dos pacientes recupera o controle da função intestinal e relata qualidade de vida substancialmente melhor.

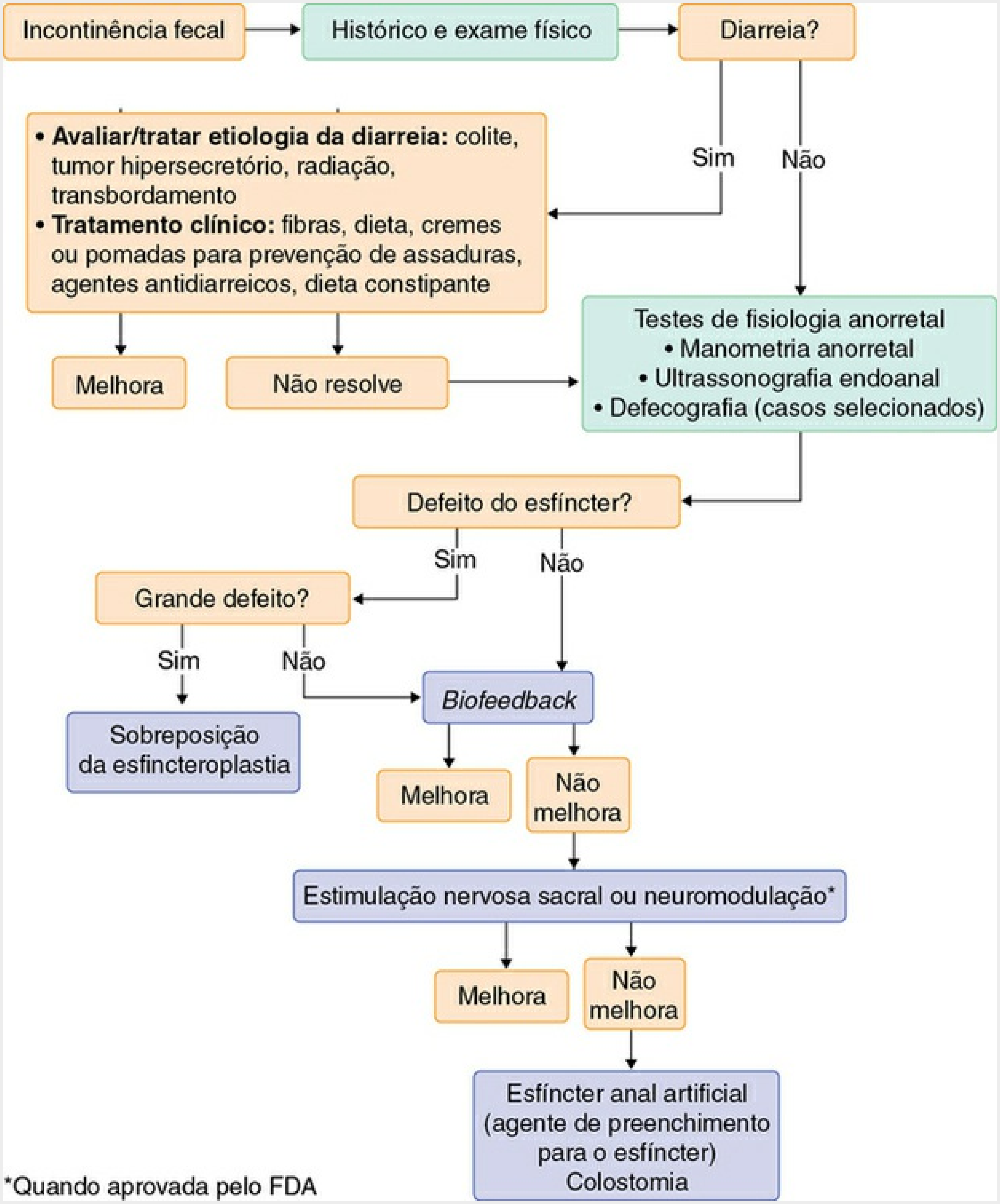

FIGURA 147-3 Algoritmo para incontinência fecal.
FDA = Food and Drug Administration. (Adaptado de Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC. Faecal incontinence in adults. *Lancet*. 2004;364:621-632.)

Prolapso Retal

Epidemiologia e fisiopatologia

O prolapso retal é uma protrusão de toda a parede do reto além do esfíncter anal. O distúrbio pode ocorrer em qualquer idade, mas o prolapso é visto com mais frequência em pacientes idosos, e aproximadamente 90% dos pacientes adultos são mulheres. O prolapso é causado por uma intussuscepção retal interna, que, ao se tornar mais grave, se projeta externamente. Prolapso não corrigido costuma levar à incontinência fecal por estiramento mecânico do complexo esfincteriano, causando lesão por estiramento dos nervos pudendos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A principal manifestação clínica de prolapso retal é a protrusão de massa retal (Fig. 147-4). Com frequência, a protrusão ocorre com a evacuação, mas, com o tempo, pode ocorrer com tosse ou espirros e, eventualmente, de forma espontânea. Alguns pacientes apresentam queixas de incontinência fecal e muitos também se queixam de "constipação", que pode ser causada por uma tentativa malsucedida de evacuar a intussuscepção retal. A protrusão do reto pode causar pequeno sangramento e secreção de muco. Ocasionalmente, os pacientes apresentam um prolapso encarcerado ou estrangulado.

FIGURA 147-4 Prolapso da mucosal retal.

O diagnóstico de prolapso retal é confirmado no exame físico. Prolapso de espessura total, caracterizado por dobras concêntricas da mucosa, deve ser diferenciado do prolapso circunferencial da mucosa, que é caracterizado por dobras radiais. O prolapso é demonstrado pelo paciente que faz esforço no sanitário. A defecografia é útil para se diagnosticar intussuscepção retal interna e está associada a anormalidades do assoalho pélvico, como retocele e enterocele.

Tratamento Rx

O prolapso retal é tratado cirurgicamente. Ambas as abordagens, transabdominal e

transperineal, são frequentemente utilizadas.

Papilomavírus Humano

Epidemiologia e fisiopatologia

Papilomavírus humano (HPV, Capítulo 381), infecção sexualmente transmissível mais comum, é uma causa de displasia e câncer anal. Os cerca de 40 subtipos de HPV que podem causar infecções anogenitais estão divididos em tipos de baixo risco (p. ex., os tipos 6 e 11), que causam verrugas anais (condiloma acuminado), e tipos de alto risco (p. ex., tipos 16, 18 e 33), que podem causar displasia e câncer anal. Infecção por HPV está associada a câncer cervical, vulvar, vaginal e peniano, e alguns pacientes apresentam displasia relacionada a HPV ou câncer em vários locais. Aproximadamente 90% dos cânceres anais são atribuíveis à infecção por HPV.

A incidência de câncer anal tem aumentado significativamente, de 0,6/100.000 em 1973 para 1,0 por 100.000 em 2001; a proporção do feminino-masculino diminuiu de 1,6:1 para 1,2:1 no mesmo período. Essas tendências epidemiológicas têm sido atribuídas, particularmente, a um aumento rápido no câncer anal entre homens que fazem sexo com homens, especialmente aqueles infectados por HIV. HPV anal, incluindo os tipos de alto risco, é altamente prevalente em populações de risco (profissionais do sexo, usuários de drogas intravenosas, receptores de transplante, homens que fazem sexo com homens, bem como homens e mulheres com HIV positivo). Além disso, a displasia anal é comum em populações de risco; de fato, as taxas de prevalência de displasia anal de alto grau são, segundo relatos, 40% a 60% em homens HIV positivos que têm relações sexuais com outros homens, atendidos em clínicas especializadas em Nova York e São Francisco.

Verrugas anais

ManifestaçÕES clínicas e diagnóstico

Verrugas anais podem ocorrer na pele perianal e dentro do canal anal. As lesões são elevadas, epitelizadas (quando externas) e com base estreita. Podem aparecer como verrugas individuais esparsas ou como uma massa confluente (Fig. 147-5).

FIGURA 147-5 Condiloma perianal decorrente de infecção por papilomavírus humano.

Tratamento

Verrugas externas podem ser tratadas com podofilina tópica ou o imiquimod, mas as verrugas extensas geralmente exigem excisão cirúrgica ou fulguração. Verrugas não tratadas podem, raramente, evoluir para tumores Bushke-Löwenstein gigantes – condiloma acuminado localmente invasivo que, frequentemente, contém câncer *in situ* ou invasivo.

Câncer anal

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas mais comuns de câncer anal são sangramento, dor e uma massa palpável. O câncer pode ser visto externamente como uma massa ulcerada ou palpado no canal anal. As lesões displásicas anais podem aparecer como verrugas anais ou planas, lesões pigmentadas, ou podem ser invisíveis a olho nu. Elas têm melhor visualização usando-se a microscopia anal, após a aplicação tópica de 3% a 5% de ácido acético (ver adiante). Para o diagnóstico, é necessário fazer biópsia da região acometida.

A terminologia de câncer anal é complexa, mas a maioria dos tumores (incluindo os carcinomas epidermoides, cloacogênico e basocelular) é uma variante do carcinoma de

células escamosas. A terminologia das lesões anais escamosas pré-invasivas é ainda mais confusa, pois existem vários termos para patologias histologicamente idênticas. Os termos *displasia anal*, *neoplasia intraepitelial anal* (NIA) e *lesão intraepitelial escamosa* (SIL) são usados como sinônimos. As lesões intraepiteliais (SIL) são divididas em grupos de baixo e alto grau; NIA é igualmente dividida em NIA 1, 2 e 3, com NIA 2 e 3 sendo classificadas como lesões de alto grau. O carcinoma *in situ* de células escamosas corresponde a SIL de alto grau e NIA 3. Esses termos são preferíveis ao termo *doença de Bowen*, que, historicamente, tem sido aplicado a essa lesão. Outros cânceres anais significativos, embora menos comuns, incluem adenocarcinoma, melanoma e doença de Paget.

O carcinoma de células escamosas do ânus é dividido em dois grupos, com base na localização do tumor: cânceres da margem anal (estendendo-se do orifício anal por até 5 cm) e os cânceres do canal anal. Tumores externamente visíveis, mas que se estendem para dentro do canal anal, são considerados lesões do canal anal.

Tratamento

O tratamento do paciente com displasia anal é controverso. Muitos especialistas defendem triagem e abordagem do tratamento com base naquelas utilizadas para câncer cervical, outra doença associada a HPV. Indivíduos de alto risco são triados com esfregaço de Papanicolau anal, e a microscopia anal de alta definição (análoga à colposcopia do colo do útero) é realizada quando se detecta citologia anormal. Usando essa técnica, as lesões displásicas podem ser identificadas e focalmente suprimidas ou tratadas com imiquimod tópico. Displasias mais extensas requerem ablação dirigida por microscopia direta, na sala de operações. Embora essa abordagem geral seja racional e forneça um bom controle da maioria das displasias, também é demorada e requer várias visitas de acompanhamento. Custo, recorrência, adesão e provedor de mão de obra ainda são problemas significativos. No entanto, mesmo os defensores de uma vigilância menos agressiva reportam taxas significativas de câncer anal entre os pacientes com displasia, especialmente aqueles que estão imunocomprometidos.

Atualmente, a quimiorradioterapia é padrão de tratamento de primeira linha contra o câncer de células escamosas do canal anal. Protocolos atuais de radiação mais frequentemente usam 45-Gy, com feixe externo, em 25 frações, com um reforço no tumor primário e nodos inguinais envolvidos até uma dose total de 54 a 59-Gy. A quimioterapia-padrão utiliza 5-fluorouracil (1.000 mg/m^2 por cada 24 horas de infusão contínua durante 96 horas, começando nos dias 1 e 29), em combinação com mitomicina C (mais comumente 10 mg/m^2 *bolus* intravenoso nos dias 1 e 29). Reserva-se uma ressecção abdominoperineal com colostomia permanente aos tumores que não respondem à quimiorradioterapia e àqueles que recidivam. De modo semelhante, a dissecação na virilha é realizada apenas quando estão envolvidos linfonodos inguinais e falha na quimiorradioterapia.

Os cânceres de células escamosas precoces da margem anal podem ser excisados localmente, se for possível obter uma margem satisfatória sem prejudicar o esfíncter

anal e se não houver nenhuma evidência de disseminação linfonodal. Tumores da margem anal mais avançados são tratados com quimiorradioterapia, como descrito para tumores do canal anal.

Outras Doenças Sexualmente Transmissíveis

Uma série de doenças sexualmente transmissíveis (Capítulo 293) ocorre com mais frequência em indivíduos que praticam relações anais. Agentes causadores comuns incluem *Treponema pallidum* (Capítulo 327), *Neisseria gonorrhoeae* (Capítulo 307), *Chlamydia trachomatis* (Capítulo 326), herpes simples (Capítulo 382), e HIV (Capítulo 392). Outros patógenos sexualmente transmissíveis são *Shigella* (Capítulo 317), *Campylobacter jejuni* (Capítulo 311), *Haemophilus ducreyi* (Capítulo 309), *Calymmatobacterium granulomatis* (Capítulo 324), *Entamoeba histolytica* (Capítulo 360), *Giardia lamblia* (Capítulo 359), e *Isospora belli* (Capítulo 361).

Os sintomas variam muito, de uma apresentação assintomática a dor anal, prurido, perda fecal, febre, cólicas e diarreia sanguinolenta. Em caso de suspeita clínica, é necessário realizar testes específicos e apropriados para se fazer um diagnóstico correto, e os clínicos devem considerar a possibilidade de haver infecções simultâneas. O tratamento focaliza a infecção específica.

Grau A

1. Alonso-Coello, P., Mills, E., Heels-Ansdell, D., et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:181–188.
2. Jayaraman, S., Colquhoun, P. H., Malthaner, R. A. Stapled versus conventional surgery for hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2006. [CD005393].
3. Nelson, R. Nonsurgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2006. [CD003431].
4. Nelson, R. L. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 20, 2010. [CD002199].
5. Richard, C. S., Gregoire, R., Plewes, E. A., et al. Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43:1048–1057.
6. Brown, C. J., Dubreuil, D., Santoro, L., et al. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50:442–448.
7. Graf, W., Mellgren, A., Matzel, K. E., et al. Efficacy of dextranomer in stabilised hyaluronic acid for treatment of faecal incontinence: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:997–1003.

Leituras sugeridas

Balik, S. H., Gincherman, M., Mutch, M. G., et al. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes at long-term survival. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54:6–14. *Ressecção laparoscópica parece ser tão boa quanto a ressecção aberta.*

Herzig, D. O., Lu, K. C. Anal fissure. *Surg Clin North Am*. 2010; 90:33–44. *Análise.*

Rao, S. S. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:910–919. *Análise.*

SEÇÃO XIII
Doenças do fígado, vesícula e ductos biliares

OUTLINE

Capítulo 148: Abordagem do paciente com doença hepática

Capítulo 149: Abordagem do paciente com icterícia ou exames laboratoriais hepáticos alterados

Capítulo 150: Hepatite viral aguda

Capítulo 151: Hepatites crônicas virais e hepatite autoimune

Capítulo 152: Doença hepática induzida por drogas e toxinas

Capítulo 153: Doenças hepáticas hereditárias e metabólicas

Capítulo 154: Doenças hepáticas bacterianas, parasitárias, fúngicas e granulomatosas

Capítulo 155: Esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica

Capítulo 156: Cirrose e suas sequelas

Capítulo 157: Insuficiência hepática e transplante de fígado

Capítulo 158: Doenças da vesícula e dos ductos biliares

Abordagem do paciente com doença hepática

Paul Martin

O fígado tem uma variedade de funções-chave, incluindo o metabolismo dos produtos de alimentares que comemos, a produção de aminoácidos para formar proteínas, a desintoxicação de drogas ingeridas, a conversão de substâncias nitrogenadas a partir do intestino em ureia para subsequente excreção renal, a formação de fatores de coagulação, o metabolismo da bilirrubina, o processamento dos lipídios absorvidos a partir do intestino e a excreção dos seus produtos como bile. O fígado também armazena glicogênio, que é uma fonte de glicose, e tem um papel no controle de infecções bacterianas através da remoção destas a partir da corrente sanguínea. Essas várias funções são desempenhadas por diversos tipos de células hepáticas, incluindo hepatócitos, células do ducto biliar e células de Kupffer.

O fígado tem duplo fornecimento de sangue: 70% do seu sangue é distribuído pela veia porta, que drena o intestino, e o restante vem da artéria hepática. Após a distribuição para o fígado pela veia porta, o sangue, rico em nutrientes, passa pelos sinusoides hepáticos em contato próximo com os hepatócitos que estão subjacentes antes de drenar na veia hepática. Os hepatócitos desintoxicam, metabolizam e sintetizam os produtos da digestão que são entregues a eles. A bilirrubina, o produto da quebra das hemácias e outras hemoproteínas, é produzida pelas células reticuloendoteliais predominantemente no fígado e no baço. A bilirrubina é transportada para os hepatócitos ligada à albumina e, então, é solubilizada pelos hepatócitos para excreção nas vias biliares.

As consequências clínicas da doença hepática podem refletir a perda da atividade hepatocelular, com a diminuição das funções de desintoxicação, excreção e de sintetização. A interrupção do fluxo da bile pode ser causada pela excreção biliar ineficaz por doença dos hepatócitos ou pela hipertensão portal em decorrência da interrupção do fluxo de sangue através do fígado doente. A disfunção hepatócita resulta na diminuição da produção de fatores de coagulação, albumina e outras proteínas, bem como na redução da formação endógena de lipídios. A lesão hepatócita pode ter uma variedade de causas, incluindo vírus, álcool, doenças autoimunes e medicamentos hepatotóxicos, e é acompanhada pelo vazamento das enzimas celulares na circulação sistêmica (Capítulo 149). A coagulopatia, diminuição da albumina sérica, e hiperbilirrubinemia são típicas na lesão hepatocelular mais grave. A hipertensão portal ocorre em razão da perturbação do fluxo sanguíneo de baixa pressão intra-hepática pela veia porta e em

direção à circulação venosa sistêmica, geralmente devido à fibrose no parênquima hepático. Consequências da hipertensão portal incluem a acumulação de ascite abdominal e o desenvolvimento de colaterais venosos portossistêmicos com *shunt* portossistêmico, resultando, assim, na formação de varizes e em encefalopatia hepática. As doenças vasculares, incluindo trombose da veia porta, também podem resultar em hipertensão portal.

Em razão das diversas funções do fígado, o seu complexo fornecimento de sangue e sua relação intrínseca com a árvore biliar, a doença hepática pode-se apresentar de diversas maneiras. A queixa atual muitas vezes reflete se a causa está relacionada ao caráter difuso da doença, por exemplo, a hepatite viral aguda com lesão hepatócita generalizada apresenta-se como um mal-estar ou cansaço ou por sintomas discretos por exemplo, quando a obstrução biliar em decorrência de um cálculo biliar no ducto biliar comum apresenta-se como dor abdominal intensa. Pacientes com doença hepática podem apresentar queixas múltiplas, como náuseas e anorexia devido à doença hepatocelular podendo ser acompanhada de desconforto no quadrante superior direito, devido ao estiramento da cápsula hepática por edema celular no parênquima e inflamação. Pacientes com doença hepática mais avançada, como cirrose descompensada (Capítulo 156), podem ter disfunção hepatocelular acentuada com icterícia e coagulopatia, além da hipertensão portal com ascite e sangramento das varizes esofágicas. Muitos pacientes que apresentam sintomas ou sinais hepáticos podem ter doença extra-hepática; por exemplo, um fígado sensível e inchado pode ter sua causa em um distúrbio sistêmico, como insuficiência cardíaca com congestão hepática, em vez de uma doença hepática primária. Em pacientes cirróticos, a apresentação inicial da doença hepática não diagnosticada previamente pode ser uma das principais complicações, como uma hemorragia varicosa, que, por sua vez, pode precipitar uma encefalopatia hepática e outras características da descompensação hepática franca.

Histórico clínico

Os pacientes com doenças hepáticas procuram o médico por inúmeras razões, que vão desde a descoberta incidental de testes bioquímicos hepáticos anormais até a cirrose avançada. No entanto, para os pacientes com possível doença hepática um histórico completo orienta a avaliação diagnóstica apropriada. Muitas queixas relacionadas à doença hepática, como fadiga, são inespecíficas; a menos que a doença hepática seja considerada no diagnóstico diferencial, o reconhecimento da origem hepática dessas queixas pode ser tardio.

Na prática clínica, uma apresentação frequente de doença hepática é um paciente assintomático, em que se constata alteração dos testes bioquímicos hepáticos (Capítulo 149), durante uma solicitação de seguro de vida, exame físico anual, ou tentativa de doar sangue. Esses pacientes muitas vezes não têm um histórico prévio de doença hepática, mas é importante saber sobre ocasiões passadas quando testes bioquímicos hepáticos podem ter sido obtidos para determinar se a disfunção hepática é de longa data ou mais recente. Em um paciente com disfunção hepática, uma

investigação específica deve ser feita sobre a presença de mal-estar, anorexia, fadiga e alteração de peso. A icterícia (Capítulo 149) é a manifestação mais típica da doença hepática, mas não é específica. Um paciente pode notar fezes de cor clara ou urina escura primeiramente, em vez de icterícia na esclera. A ausência dessas alterações sugere que a hiperbilirrubinemia não conjugada devido à hemólise pode ser a causa de icterícia, em vez de doença hepática intrínseca. Não raro, um paciente pode não ter conhecimento da icterícia até que seja observado por um membro da família ou um colega.

A dor abdominal (Capítulo 134) relacionada à doença hepática pode ter uma variedade de causas. Cálculos biliares sintomáticos (Capítulo 158) podem apresentar-se com o início abrupto de desconforto grave na região epigástrica ou no quadrante superior direito, muitas vezes após uma grande refeição e, frequentemente, associado a náuseas e vômitos. A dor é geralmente estável, em vez de cólicas, e pode irradiar amplamente, inclusive para tórax e costas. Os pacientes podem não ser capazes de encontrar uma posição que diminua a dor, que pode durar várias horas. A dor mais persistente, especialmente se associada à perda de peso e icterícia, aumenta a preocupação com a obstrução maligna do ducto biliar. A dor é também comum na doença do parênquima hepático na ausência de doença do trato biliar. Muitos pacientes com distúrbios hepatocelulares crônicos, como hepatite crônica C (Capítulo 151) ou a doença hepática gordurosa não alcoólica (Capítulo 155), se queixam de desconforto vago no quadrante superior direito que não tem nenhum alívio particular ou fatores agravantes. Dor abdominal, que pode ser grave, também é frequente na hepatite viral aguda (Capítulo 150), bem como na congestão hepática que resulta do aumento retrógrado da pressão na insuficiência cardíaca ou a oclusão da veia hepática, como visto em Budd-Chiari (Capítulo 145).

Fadiga, anorexia e mal-estar podem estar presentes tanto na doença hepática crônica quanto na aguda. Em doenças hepáticas agudas, como hepatite viral aguda (Capítulo 150), doença hepática induzida por drogas (Capítulo 152), ou uma apresentação aguda da hepatite autoimune (Capítulo 151), os pacientes podem relatar fadiga profunda, náuseas e mal-estar com diminuição do apetite e perda substancial de peso associado. Aversão aos cigarros é dita ser característica da hepatite viral aguda. A fadiga também é proeminente na doença hepática crônica como hepatite C crônica (Capítulo 151). O prurido é uma caracterís proeminente de distúrbios colestáticos, como cirrose biliar primária, colangite esclerosante, ou colestase por drogas, particularmente quando os pacientes têm icterícia franca; no entanto, o prurido também ocorre na doença hepática parenquimatosa crônica, mais notoriamente a hepatite C crônica, e na hepatite viral aguda. Facilidade de aparecimento das equimoses em pacientes com doença hepática reflete coagulopatia e trombocitopenia.

Febre em um paciente com disfunção hepática é vista no pródromo da hepatite A aguda, bem como na hepatite alcoólica e doença hepática induzida por drogas. Em um paciente com suspeita de obstrução biliar, a febre sugere colangite bacteriana complicada ou colecistite aguda.

A ascite é a evidência mais frequente de cirrose e hipertensão portal em um paciente com doença hepática. Os pacientes relatam aumento da circunferência abdominal, que

pode ser precedida por edema do tornozelo. Ganho de peso devido à retenção de líquidos pode ser mascarado pela perda concomitante de massa muscular, e vice-versa. O aparecimento de ascite na ausência de um histórico de doença hepática sugere um evento vascular, como a oclusão da veia hepática (Capítulo 145), ou uma causa não hepática de ascite, como a síndrome nefrótica ou insuficiência cardíaca. O acúmulo de ascite em um paciente com doença hepática pode ser sutil, com uma circunferência da cintura aumentando lentamente, ou pode ser mais rápida, como em um paciente cirrótico que recebe reposição de líquidos após hemorragia gastrointestinal. Embora a ascite, em um paciente com doença hepática, implique a presença de cirrose, a ascite também pode complicar a doença hepática aguda grave, incluindo hepatite alcoólica e hepatite viral, em que se sugere um mau prognóstico.

A encefalopatia hepática (Capítulo 157), que é uma doença neuropsiquiátrica em pacientes com doença hepática, pode variar de disfunção cognitiva sutil a coma profundo. Os sintomas iniciais incluem um padrão de distúrbio do sono, com insônia noturna e sonolência diurna. A encefalopatia mais avançada pode resultar em comprometimento da memória, confusão e dificuldade em completar as tarefas de rotina. No entanto, um novo início de confusão ou coma em um paciente com doença hepática não deve presumir a ocorrência de encefalopatia hepática, a menos que outras explicações, como *overdose* de sedativos ou hematoma subdural, sejam descartadas. Precipitantes importantes de encefalopatia hepática em um paciente cirrótico incluem hemorragia gastrointestinal, infecção bacteriana e desequilíbrio eletrolítico, os quais devem ser excluídos durante a avaliação clínica inicial. Em um paciente com insuficiência hepática aguda, o coma em decorrência de um edema cerebral pode ser impossível de se distinguir da encefalopatia hepática avançada, a menos que o aumento da pressão intracraniana resulte em papiledema.

A hemorragia gastrointestinal em função de sangramento varicoso geralmente é profusa e muitas vezes de início repentino. Apresenta-se classicamente com hematêmese ou melena (Capítulo 137), e, coexistindo com a hipotensão postural e pré-síncope, pode refletir em profunda perda de sangue. O aumento do aporte proteico ao intestino pode causar encefalopatia hepática. Causas não varicosas de hemorragia gastrointestinal em um paciente com doença hepática incluem gastropatia hipertensiva (Capítulo 137).

Fatores de risco para doença hepática

Um aspecto importante do histórico é a identificação de possíveis fatores de risco para doenças hepáticas. O histórico deve incluir questionamento dirigido sobre o consumo de álcool, incluindo a frequência e o padrão (Capítulo 32). Deve-se fazer uma verificação sobre a idade inicial do uso de álcool e se o seu consumo tem aumentado com a idade. Os membros da família, se presentes, também devem ser questionados sobre sua percepção de uso de álcool pelo paciente e se isso resultou em dificuldades nos relacionamentos pessoais ou no desempenho no trabalho. Outros indícios sobre o abuso de álcool são um histórico de penalidades por dirigir sob a influência de álcool, acidentes de automóveis e sintomas físicos de dependência do álcool (Capítulo 32). Um questionamento mais

cauteloso pode ser necessário para obter um histórico de uso de drogas recreativas, especialmente dada a desaprovação social desta atividade. Não raro, um paciente com suspeita de hepatite viral admite fumar maconha ou inalar cocaína, mas não reconhece o uso de drogas via intravenosa. Com o aumento da frequência da doença hepática gordurosa não alcoólica como causa de disfunção hepática (Capítulo 155), o histórico deve avaliar condições de comorbidades, como diabetes melito, hiperlipidemia ou ganho de peso. A ingestão de medicamentos, independentemente de obtidos com ou sem prescrição médica, deve ser avaliada porque a doença hepática induzida por drogas é uma causa importante de disfunção hepática aparentemente criptogênica e não está limitada a drogas terapêuticas (Capítulo 152). Cada vez mais, produtos fitoterápicos e "naturais" (Capítulo 38) são ingeridos para uma variedade de doenças, e os pacientes podem deixar de relatar seu uso, porque não percebem que esses agentes têm efeitos colaterais ou podem perceber que os médicos não recomendam sua utilização. Como acontece com o álcool, é importante quantificar a medicação ingerida e por quanto tempo está sendo utilizada. O histórico social deve também incluir detalhes sobre viagem recente e convivência com indivíduos com hepatite viral através do contato íntimo, familiar e profissional. Também é importante perguntar sobre a atividade física intensa que pode resultar na elevação dos níveis das aminotransferases de origem não hepática.

Avaliação da duração da doença hepática

O diagnóstico diferencial em um paciente com doença hepática é determinado em grande parte pelos sintomas apresentados, como icterícia ou ascite. Em muitos pacientes, no entanto, o momento do início dos achados mais sutis, como transaminases elevadas, é mais difícil de determinar. Resultados de exames de sangue anteriores devem ser recuperados para determinar se a disfunção hepática é de longa data ou mais recente. A disfunção hepática de duração inferior a seis meses é considerada como aguda e é frequentemente autolimitada, enquanto as anomalias que persistem por mais de seis meses são crônicas e não são curadas espontaneamente. Se o paciente teve uma colecistectomia, é importante determinar a indicação; supõem-se, por vezes, os cálculos biliares incidentais como sendo a causa de anormalidade hepática em um paciente com doença hepática parenquimatosa, levando à remoção desnecessária da vesícula biliar. A trombocitopenia em função da hipertensão portal em um paciente com cirrose não reconhecida pode ter sido investigada no passado sem se chegar a uma conclusão definitiva.

Revisão de outros sistemas de órgãos

Apesar do foco apropriado nos sintomas relacionados ao fígado, é importante não esquecer de outras manifestações, doenças associadas e complicações. Sintomas de secura, incluindo olhos e boca seca, são comuns na cirrose biliar primária (Capítulo 158); características exuberantes de esclerodermia e síndrome CREST (Capítulo 275) também são observadas em associação com esta doença hepática. A dispneia em um paciente com

disfunção hepática pode refletir insuficiência cardíaca com congestão hepática (Capítulo 58). Outras explicações incluem a síndrome hepatopulmonar (Capítulo 156), com a queixa característica de platipneia – dispneia (muitas vezes com opressão torácica) que é pior na posição vertical em razão do agravamento do desequilíbrio ventilação-perfusão por causa de *shunt* intrapulmonar. A síndrome hepatopulmonar também pode ocorrer em associação com a cirrose (Capítulo 156). Um hidrotórax na cirrose descompensada pode causar dispneia, assim como enfisema em pacientes com doença hepática causada pela deficiência de α_1-antitripsina (Capítulo 153). Um histórico de menopausa precoce é comum em mulheres de meia-idade com cirrose, como a diminuição da libido e a potência sexual em homens cirróticos. Artralgias são frequentemente relatadas em hepatites virais e a hemocromatose (Capítulo 219) pode apresentar comprometimento das articulações interfalangianas proximais ou condrocalcinose dos joelhos; aumento da pigmentação da pele e da diabetes melito estão entre outras características dessa doença. A osteopenia acelerada ocorre em muitas doenças hepáticas, incluindo cirrose primária, colangite esclerosante primária e cirrose alcoólica; a osteopenia pode ser agravada pelo uso de corticosteroide na hepatite crônica autoimune ativa. A neuropatia periférica alcoólica (Capítulo 428) pode apresentar dor, bem como parestesia. Tremor e desatenção em um paciente jovem com disfunção hepática sugere doença de Wilson (Capítulo 218). Diarreia e sangramento retal em um paciente com doença hepática colestática sugere doença inflamatória intestinal associada (Capítulo 143).

Histórico familiar

O histórico familiar deve investigar não apenas sobre os parentes com doença hepática, mas também sobre as condições extra-hepáticas associadas à doença hepática. Condições hereditárias hepáticas, como doença de Wilson e hemocromatose, podem ocorrer em vários membros da família (Capítulo 153). Na deficiência de α_1-antitripsina, alguns membros da família podem apresentar-se predominantemente com enfisema ou com cirrose de causa incerta (Capítulo 153). Da mesma forma, a insuficiência renal em um membro da família de um paciente com cistos hepáticos sugere doença policística do adulto (Capítulo 129). Um histórico familiar de doença inflamatória do intestino pode ser um indício de colangite esclerosante primária em um paciente com testes bioquímicos de padrão colestático alterados. Um histórico familiar em pacientes com suspeita de doença hepática alcoólica pode revelar outros membros da família que sofrem de alcoolismo.

Exame físico

Condições Gerais

Em um paciente com suspeita de hepatopatia, é fundamental resistir ao costume de efetuar a palpação do abdome imediatamente, o que levaria a ignorar outras indícios importantes de doença hepática. Além de notar a icterícia, a observação inicial deve

determinar se perda de massa muscular, estigmas cutâneos da doença hepática, distensão abdominal e edema periférico estão presentes. Os sinais vitais podem refletir a circulação hiperdinâmica característica da cirrose, com uma taquicardia de repouso, pressão de pulso ampla e baixa pressão arterial devido à vasodilatação periférica. Hálito hepático, que é descrito como um cheiro de mofo, pode ser detectado quando um paciente cirrótico exala e deve ser distinguido da halitose mais frequente, devido à má higiene dental.

Achados Mucocutâneos

A icterícia (Fig. 148-1) é mais bem confirmada por exame da esclera ou, se necessário, sob a língua, onde a elastina do tecido mantém a bilirrubina. Descoloração acinzentada na pele na hemocromatose pode ser mais evidente nas dobras da pele na virilha ou na axila. Um anel de Kayser-Fleischer (Fig. 218-1, Capítulo 218), causado pelos depósitos de cobre na membrana de Descemet, é um círculo acastanhado em torno da periferia da íris e pode exigir um exame de lâmpada de fenda para detectá-lo; este deve sempre ser procurado em um paciente com suspeita de doença de Wilson (Capítulo 218). A dentição pobre é característica em pessoas que sofrem de alcoolismo ou que abusam de drogas, e o excesso de cáries dentárias pode resultar da diminuição da produção de saliva na síndrome sicca. Inchaço da glândula parótida é ocasionalmente observado em pacientes que sofrem de alcoolismo. Cianose central e baqueteamento digital são encontrados na síndrome hepatopulmonar. Perda do músculo temporal e pele facial com aspecto de "papel-moeda", devido à atrofia com telangiectasia, são sinais de doença hepática avançada. Xantelasma de depósitos lipídicos pode ser observado nas pálpebras e na pele ao redor das órbitas em pacientes com doença hepática colestática. Nevos aracnoides (*spiders*) na face e tórax não são patognomônicos de doença hepática, especialmente em mulheres, mas são sugestivos se estiverem presentes em maior número. Eritema palmar (Fig. 148-2) pode ser normal em mulheres, mas sugere doença hepática nos homens. Contratura de Dupuytren (Fig. 155-1, Capítulo 155), a retração da fáscia palmar com contratura posterior das palmas das mãos e dedos, pode ser um sinal de doença hepática alcoólica, embora também seja descrita em pessoas com epilepsia ou diabetes melito. Petéquias e equimoses refletem a produção inadequada de fatores de coagulação e hiperesplenismo na doença hepática avançada e manchas de descoloração branca nas unhas também podem estar presentes nesse caso. Marcas de escoriações do prurido podem ser observadas no tronco e nas extremidades de pacientes com doença hepática (Fig. 148-3); poupando o centro da parte traseira pode levar a uma menor área pigmentada em forma de borboleta, presumivelmente porque os pacientes não podem chegar a essa área com suas unhas.

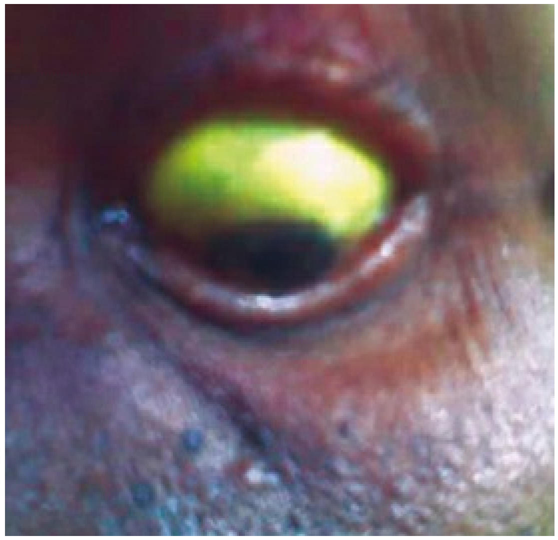

FIGURA 148-1 Icterícia na esclera.

FIGURA 148-2 Eritema palmar.

FIGURA 148-3 Prurigo nodular.

O Exame do Abdome

Distensão abdominal e dilatação de veias colaterais são os sinais mais visíveis da doença hepática avançada com ascite e hipertensão portal. *Caput medusae* (cabeça de medusa) (Fig. 148-4) na área periumbilical implica a recanalização da veia umbilical devido à hipertensão portal.

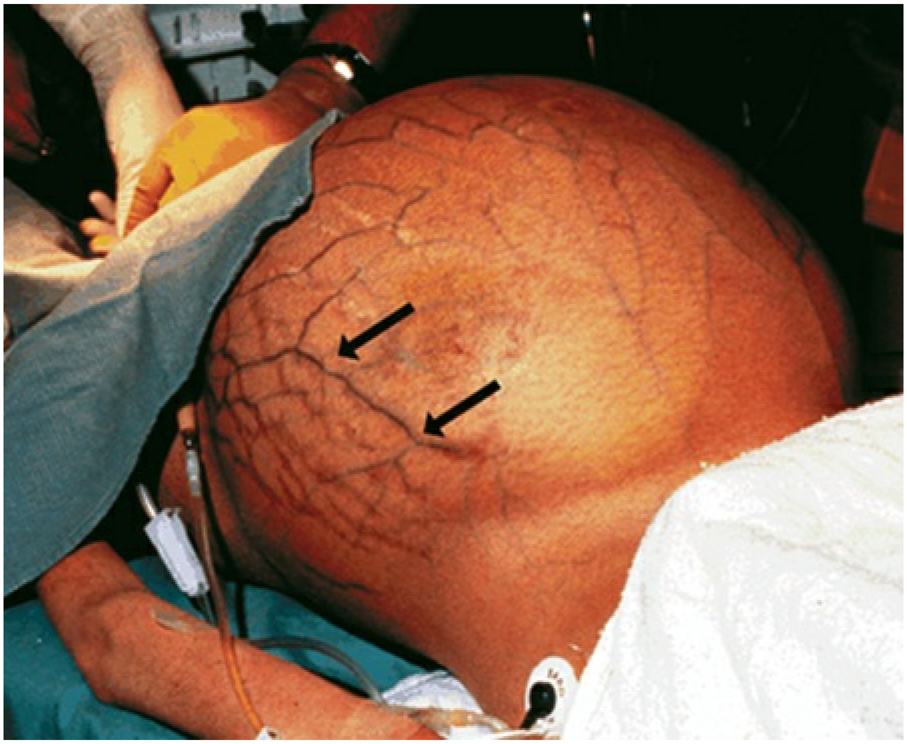

FIGURA 148-4 *Caput medusae* (cabeça de medusa).
A fotografia mostra uma *caput medusae* acentuada por uma grande quantidade de ascite em um paciente sendo preparado para o transplante de fígado. Um extenso plexo venoso é visto ao redor da região periumbilical e irradiando-se pela parede abdominal anterior. Observe a grande veia que corre inferiormente ao longo do flanco direito *(setas)*. Essa é a veia epigástrica superficial, que drena para a veia ilíaca externa. (De Henseler KP, Pozniak MA, Le FT, et al. Three dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic shunts. *Radiographics.* 2001;21:691-704.)

A presença de ascite (Fig. 148-5) pode ser avaliada por percussão do abdome e na detecção de macicez móvel ou de uma onda de fluido. A macicez móvel resulta da circulação do fluido para a porção mais dependente do abdome. O indivíduo deve ser examinado em posição supina, e o abdome deverá ser percutido da linha média para o flanco direito ou esquerdo. A variação de som timpânico para som maciço significa uma mudança do meio físico no qual o som se propaga, ou seja, de ar para líquido, e o local onde ocorre essa alteração de som corresponde à superfície da coleção de líquido. Em seguida, o examinador deve percutir abaixo do ponto em que a macicez é induzida e pedir que o indivíduo vire-se para o examinador. Com o indivíduo ao seu lado, o examinador percute novamente no mesmo ponto onde o som timpânico converte-se em som maciço. Se este ponto estiver agora timpânico, caracteriza-se a macicez móvel como resultado do movimento do limite hidroaéreo; este achado apoia a presença de ascite. Esta manobra deve ser realizada sequencialmente em cada lado para confirmação. Quando se apoia a borda medial de uma das mãos sobre o abdome e, em seguida, percute-se a parede abdominal lateral direita ou esquerda com a outra mão, é possível sentir uma onda de líquido passando sob a mão que está apoiada sobre o ventre (sinal do piparote). Edema escrotal e hérnias da parede abdominal estão frequentemente presentes em pacientes com ascite de longa data. Sensibilidade abdominal de um paciente com ascite sugere peritonite (p. ex., peritonite bacteriana espontânea ou devido a uma víscera perfurada). No entanto, é importante notar que a sensibilidade abdominal é frequentemente ausente, mesmo com peritonite bacteriana espontânea.

FIGURA 148-5 Ascite.

O fígado apresenta som maciço à percussão. Percussão do quadrante superior direito pode avaliar a extensão do fígado, que é normalmente de 6 a 12 cm na linha mesoclavicular. A extensão do fígado pode ser diminuída em um paciente com cirrose, enquanto a hepatomegalia (Fig. 148-6) é detectada na congestão hepática por insuficiência cardíaca, doença hepática gordurosa não alcoólica, e as formas colestáticas da cirrose. O fígado é mais bem examinado com o paciente na posição supina, braços paralelos ao corpo e os joelhos dobrados para relaxar os músculos abdominais. Para avaliar o fígado, a palpação deve começar no quadrante inferior direito do abdome e se mover para cima em direção à caixa torácica de modo que a borda do fígado é sentida no caminho. A borda do fígado normal é lisa e às vezes um pouco sensível quando palpada. Em geral, uma borda de fígado que é sentida até 2 cm abaixo da margem direita costal é considerada normal, mas um fígado de tamanho normal pode ser deslocado para baixo por outras anormalidades, como enfisema. Em indivíduos magros, a borda do fígado pode ser sentida na inspiração profunda, mesmo que seja de tamanho normal.

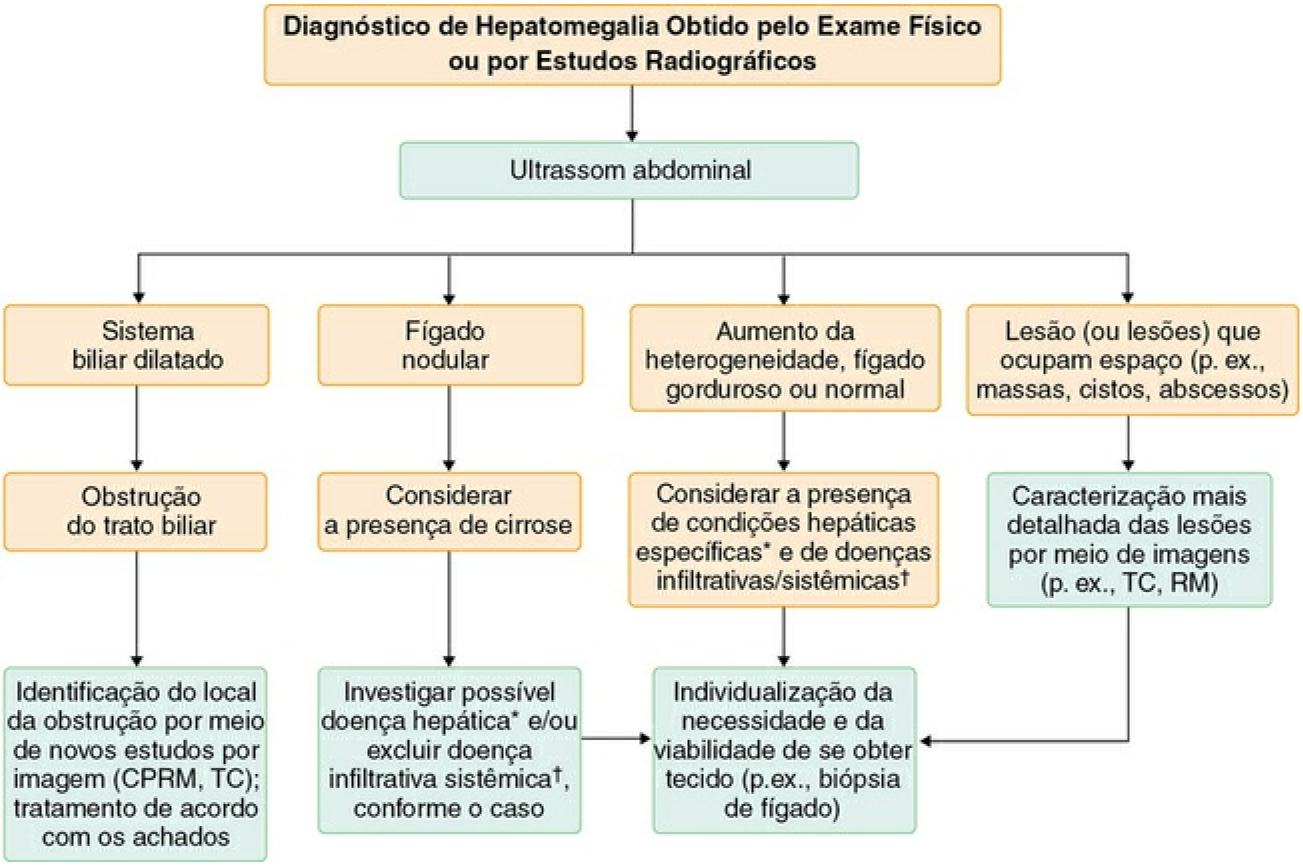

FIGURA 148-6 Abordagem diagnóstica da hepatomegalia.
*As condições que devem ser excluídas compreendem hepatites virais, doença hepática induzida por droga e álcool, esteato-hepatite, doenças hepáticas autoimunes e distúrbios metabólicos como hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de α_1-antitripsina. †As doenças infiltrativas e sistêmicas englobam amiloidose, linfoma, sarcoidose e processos infecciosos, como tuberculose disseminada e fungemia. TC = tomografia computadorizada; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética.

Pode-se sentir o fígado duro e irregular, como na cirrose, ou ligeiramente macio, aumentado, e liso, como na hepatite viral aguda ou congestão hepática. O fígado pode estender-se para além da linha média, e seu lobo esquerdo pode ser palpado no epigástrio. Quando a localização da borda do fígado é incerta, o teste de raspagem pode ser útil. Isto é feito com a campânula deslizada sobre a superfície da parede abdominal em direção ao fígado. O som do deslizamento na superfície da parede abdominal da parte média do abdome em direção o fígado (raspagem) é amplificado na área sob a qual o fígado encontra-se. Na presença de ascite, a borda do fígado pode ser detectada através da pressão rápida com as pontas dos dedos abaixo da caixa torácica.

A vesícula biliar palpável sugere obstrução do sistema biliar, enquanto a dor provocada pela palpação durante a inspiração (sinal de Murphy) sugere colecistite aguda. Dor hepática acentuada com hepatomegalia é observada em pacientes com um abscesso hepático (Capítulo 154).

A esplenomegalia pode ser sugerida pela opacidade à percussão entre as costelas 9 e 11 na linha axilar média esquerda. Uma ponta esplênica palpável é altamente sugestiva para hipertensão portal em um paciente com doença hepática crônica, apesar de um aumento do baço também poder ser detectado na hepatite viral aguda e em doenças infiltrativas que envolvam tanto o fígado como o baço (Tabela 171-7, Capítulo 171). O exame retal é

obrigatório se houver suspeita de sangramento gastrointestinal por causa de melena, anemia ou encefalopatia hepática inexplicável.

Exame Físico Completo

A presença de estertores e a elevação da pressão venosa jugular sugerem insuficiência cardíaca ou doença do pericárdio como uma causa de congestão hepática. A perda de características sexuais secundárias na doença hepática é refletida pela queda de pelos axilares e pubianos, bem como feminização do biótipo corporal em um paciente do sexo masculino. Atrofia testicular pode também estar presente. Edema periférico é comum na cirrose descompensada e evidentemente pode ocorrer antes da ascite.

Alterações neuropsiquiátricas podem incluir mudanças sutis de personalidade ou encefalopatia hepática mais evidente. A presença de apraxia construtiva (p. ex., incapacidade para desenhar uma estrela de cinco pontas ou para escrever de modo legível) em um paciente totalmente consciente é um achado típico da encefalopatia hepática. A asterixe, que é caracterizada por uma série de movimentos extensores e flexores do punho, pode ser induzida quando o paciente estender os braços, com dorsiflexão dos punhos, enquanto separa os dedos durante pelo menos 15 segundos. Tremores (Capítulo 417) são inespecíficos, mas também são comuns na cirrose avançada.

Estudos de testes diagnósticos (Tabela 148-1)

Estudos Laboratoriais

A avaliação inicial para a suspeita de doença hepática envolve uma bateria de testes de sangue que refletem necroinflamação hepática (aminotransferases séricas), colestase (fosfatase alcalina, γ-glutamil-transpeptidase), anormalidades da função excretora (bilirrubina), e da função da síntese hepática (albumina) (Capítulo 149). Na disfunção hepatocelular causada por hepatite viral (Capítulo 150), os níveis de aminotransferase são elevados, com o nível de alanina aminotransferase sérica (ALT) maior do que o nível de aspartato aminotransferase (AST). Na hepatite alcoólica (Capítulo 155), elevação do AST excede a elevação da ALT. Em pacientes com obstrução biliar ou doenças hepáticas colestáticas (Capítulo 158), como cirrose biliar primária ou colestase por drogas, a bilirrubina e, geralmente, os níveis de fosfatase alcalina são elevados. O comprometimento da função de síntese hepática, como ocorre na cirrose ou hepatite viral aguda grave, pode levar a uma albumina sérica baixa ao longo de dias ou semanas. O tempo de protrombina, expresso como a razão normalizada internacional (INR), é um ensaio mais sensível da função de síntese hepática e torna-se prolongado dentro de algumas horas após uma lesão hepática grave. A hipertensão portal devido à fibrose hepática avançada ou cirrose resulta em uma diminuição da contagem de plaquetas em razão do hiperesplenismo. Embora esses padrões gerais de disfunção hepática sejam úteis na avaliação inicial de doença hepática, eles são inespecíficos. Por exemplo, um paciente com um processo predominantemente hepatocelular comumente tem bilirrubina e fosfatase alcalina elevadas e um nível baixo de albumina sérica se a lesão for

grave. No entanto, esses exames de sangue devem identificar o padrão predominante de anormalidade e ajudar a focar a avaliação diagnóstica na realização de sorologias e exames de imagem abdominal.

Tabela 148-1

Abordagem para queixas hepáticas comuns

APRESENTAÇÃO	SINTOMAS COMUNS	SINAIS FÍSICOS COMUNS	ESTUDOS DIAGNÓSTICOS	DIAGNÓSTICOS COMUNS
Ascite	Distensão abdominal e dor, edema no tornozelo	Abaulamento dos flancos Macicez móvel Sinal de piparote	Ultrassom com Doppler Paracentese diagnóstica Exame de urina	Cirrose Síndrome de Budd-Chiari Insuficiência cardíaca Síndrome nefrótica
Encefalopatia hepática	Desorientação ao acordar, confusão, coma	Asterixe Alteração do estado mental Hálito hepático	Amônia sérica Hemocultura Teste de sangue oculto nas fezes Creatinina sérica e eletrólitos	Cirrose descompensada Insuficiência hepática aguda Outras encefalopatias metabólicas (renal, respiratória)
Massa hepática	Nenhum ou dor abdominal	Sopro hepático e raspagem	α-Fetoproteína Ultrassom Triagem por TC RM Biópsia	Lesões benignas: hemangioma, adenoma, hiperplasia nodular focal Lesões malignas: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, metástase
Dor abdominal	Náuseas, vômitos, febre	Sensibilidade no quadrante superior direito Vesícula biliar palpável Sinal de Murphy	Ultrassom Cintilografia com HIDA Paracentese para ascite, se presente	Cólica biliar Colecistite aguda Congestão hepática Metástase hepática

TC = tomografia computadorizada ; HIDA = ácido hepatobiliar iminodiacético; RM = ressonância magnética

Imagem Abdominal

A radiografia simples de abdome geralmente não tem um papel importante na avaliação de suspeita de hepatopatia. Uma exceção é um paciente com dor abdominal intensa em que é importante excluir uma víscera perfurada com o ar livre sob o diafragma.

A ultrassonografia deve ser o exame inicial em pacientes com icterícia obstrutiva. Isso pode confirmar ductos biliares dilatados em pacientes com obstrução biliar e, muitas vezes, pode identificar causas como uma massa pancreática ou um cálculo biliar alojado no ducto biliar comum. A ultrassonografia também pode determinar se o parênquima hepático é difusamente anormal, como ocorre em um paciente com hepatite viral aguda e pode, ainda, identificar uma ecotextura hepática brilhante em um paciente com doença hepática não alcoólica, ou pode mostrar uma ecotextura mais grosseira na cirrose. Além

de confirmar a presença de ascite, a ultrassonografia pode identificar outros sinais de hipertensão portal, como esplenomegalia ou varizes intra-abdominais. O fluxo de sangue através do portal e vasos hepáticos pode ser avaliado pelo Doppler. A ultrassonografia pode identificar massas hepáticas e distinguir uma massa cística de uma lesão sólida. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) adicionam mais detalhes à avaliação da vasculatura hepática, massas hepáticas, e estruturas vasculares hepáticas. A RM também permite a realização de uma colangiografia bem detalhada (Fig. 202-3, Capítulo 202), evitando, assim, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada que é mais invasiva em muitos pacientes com suspeita de obstrução ou doença do ducto biliar (Caps. 135 e 136).

A biópsia hepática continua a ser o teste definitivo para avaliar a gravidade da inflamação hepática e da extensão da fibrose na doença hepatocelular difusa. Além disso, pode confirmar hipóteses diagnósticas estabelecidas por testes não invasivos, por exemplo na hepatite autoimune, ou pode sugerir diagnósticos, como hepatotoxicidade medicamentosa. Por causa de suas potenciais complicações, como sangramento intra-abdominal, a biópsia é recomendada somente quando testes menos invasivos não definiram um diagnóstico ou prognóstico definitivo ou quando informações adicionais, como a quantificação do cobre hepático na doença de Wilson ou de ferro hepático na hemocromatose, são necessárias para o diagnóstico definitivo.

As medidas da pressão transjugular são indicadas em pacientes com apresentações atípicas de hipertensão portal (p. ex., quando não está claro se a doença hepática é a causa) ou para ajustar as doses de medicamentos para reduzir a pressão portal. O cateter avança sob a fluoroscopia na veia hepática, e a pressão venosa hepática livre é medida. O cateter é então posicionado até ficar mais encunhado em um dos ramos da veia hepática. A veia é ocluída por um pequeno balão, e a pressão da veia hepática, que reflete a pressão hepática sinusoidal, é obtida. O gradiente de pressão portal, que corresponde à diferença de valor entre a pressão livre e ocluída, é normalmente inferior a 5 mm Hg. As varizes surgem quando um gradiente apresenta valores acima de 10 mm Hg, enquanto a ascite e a hemorragia varicosa ocorrem apenas quando o gradiente excede 12 mm Hg. Uma abordagem transjugular também aumenta a segurança da biópsia do fígado, na presença de ascite, coagulopatia, ou trombocitopenia situação em que a biópsia por via percutânea torna-se perigosa. A endoscopia é indicada para triagem de varizes em qualquer paciente com suspeita de cirrose para determinar a necessidade de profilaxia contra hemorragia.

Leitura sugerida

Mutter, D., Soler, L., Marescaux, J. Recent advances in liver imaging. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 4:613–621.
Análise.

No Brasil

Adicionalmente, na investigação etiológica do paciente portador de doença hepática

crônica, considera-se também a possibilidade de associação com a doença celíaca. Embora incomum, a intolerância ao glúten pode ocorrer em associação com hipertransaminasemia, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, hiperplasia nodular regenerativa e síndrome hepatopulmonar, mesmo na ausência dos sintomas clássicos de má absorção.

Bibliografia

Cancado, E. L., Medeiros, D. M., Deguti, M. M., Dos Santos, M. S., de Mello, E. S., Vendramini, M. B., Carrilho, F. J. Celiac disease associated with nodular regenerative hyperplasia, pulmonary abnormalities, and IgA anticardiolipin antibodies. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40:135–139.

149

Abordagem do paciente com icterícia ou exames laboratoriais hepáticos alterados

Paul Berk and Kevin Korenblat

Icterícia

Definição

A icterícia, na língua inglesa *jaundice*, uma palavra francesa derivada de *jaune* (amarelo), é a coloração amarelo-alaranjada da pele, conjuntiva e membranas mucosas que resulta de concentrações elevadas de bilirrubina no plasma. A hiperbilirrubinemia leve pode ser clinicamente indetectável, mas a icterícia torna-se evidente em concentrações plasmáticas de bilirrubina de 3 a 4 mg/dL, dependendo da pigmentação normal do paciente, das condições de observação e da fração de bilirrubina que se encontra elevada. A interpretação ideal das concentrações plasmáticas elevadas de bilirrubina baseia-se na apreciação de suas fontes e distribuição.

Metabolismo da Bilirrubina

Produção de Bilirrubina

A bilirrubina é o produto de degradação do radical heme das hemoproteínas, uma classe de proteínas envolvidas no transporte ou no metabolismo do oxigênio (Fig. 149-1). Adultos normais produzem diariamente cerca de 4 mg de bilirrubina por quilo de peso corporal. Entre 70% e 90% da bilirrubina resultam da hemoglobina das hemácias, que, por sua vez, são sequestradas e destruídas pelas células fagocíticas mononucleares do sistema reticuloendotelial, principalmente no baço, fígado e medula óssea. Uma fração menor reflete a eritropoiese ineficaz, a destruição prematura dos eritrócitos recém-formados no interior da medula óssea. O restante resulta principalmente do metabolismo das hemoproteínas não hemoglobínicas, como a mioglobina, o citocromo P-450, catalase e peroxidase. Embora isto ocorra principalmente no fígado, a bilirrubina provou ter propriedades antioxidantes, e estudos recentes sugerem que uma produção regulada limitada de bilirrubina do heme pode ocorrer em muitos tipos de células e contribuir para a regulação do ambiente antioxidante intracelular.

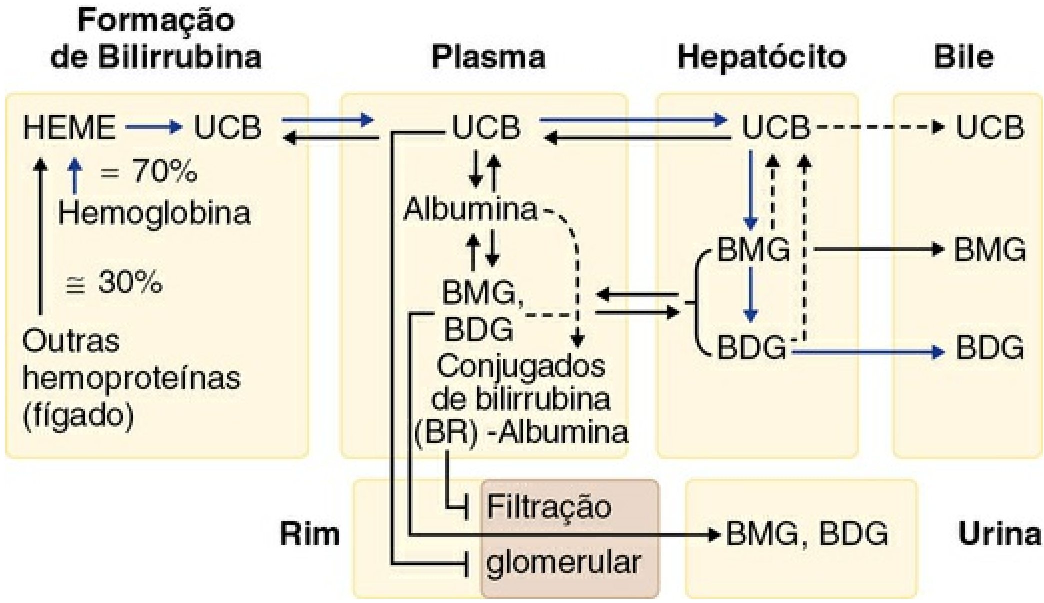

FIGURA 149-1 Visão geral do metabolismo da bilirrubina.
A bilirrubina não conjugada (BNC) formada pela quebra do heme da hemoglobina e outras hemoproteínas é transportada no plasma ligada à albumina de forma reversível e é convertida no fígado em monoglicuronato (BMG) e diglicuronato (BDG) de bilirrubina, sendo este último a forma predominante secretada em bile. BMG e BDG juntos normalmente representam menos de 5% da bilirrubina sérica normal. Em pacientes com doença hepatobiliar, BMG e BDG se acumulam no plasma e aparecem na urina. Os glicuronatos de bilirrubina no plasma também reagem de forma não enzimática com a albumina e possivelmente outras proteínas séricas para formar conjugados de proteína, que não aparecem na urina e tem uma meia-vida plasmática semelhante à da albumina. BR = bilirrubina.

A conversão de duas etapas de heme em bilirrubina começa com a abertura da molécula do heme, em sua ponte α de carbono pela enzima microssomal *heme-oxigenase*, um processo que resulta na formação de quantidades equimolares de monóxido de carbono e biliverdina, um pigmento tetrapirrólico verde, o principal produto de excreção do heme em pássaros, répteis e anfíbios. Em razão de a biliverdina não poder atravessar a placenta, sua redução para bilirrubina em mamíferos por uma segunda enzima, a *biliverdina-redutase*, permite a sua remoção transplacentária do feto para a circulação materna. A bilirrubina não conjugada produzida na periferia é transportada para o fígado no plasma. Devido à sua insolubilidade em meio aquoso, ela é mantida em solução por uma ligação firme, porém reversível, à albumina. Vários compostos, incluindo sulfonamidas, furosemida e contrastes radiográficos, deslocam competitivamente a bilirrubina de seus sítios de ligação na albumina, um fenômeno de pouca significação clínica exceto em neonatos, nos quais a concentração elevada resultante de bilirrubina não ligada aumenta o risco de *kernicterus*.

Distribuição de Bilirrubina pelo Fígado

A excreção de bilirrubina do corpo é uma das principais funções do fígado (Fig. 149-1), em que a microanatomia especializada aumenta a extração de componentes ligados fortemente às proteínas da circulação. A translocação hepática da bilirrubina do sangue para a bile envolve quatro etapas distintas: (1) captação de bilirrubina não conjugada tanto por um processo de transporte facilitado incompletamente caracterizado quanto por difusão; (2) ligação intracelular, principalmente a várias proteínas citosólicas da

família da glutationa-*S*-transferase; (3) conversão de bilirrubina não conjugada a mono e diglicuronato de bilirrubina por uma isoforma específica da UDP-glicuronosil transferase denominada UGT1A1; e (4) transferência dos mono e diglicuronatos de bilirrubina para a bile por um transportador de membrana canalicular dependente de trifosfato de adenosina (ATP), denominado proteína associada à resistência a múltiplas drogas 2 (MRP2) ou transportador canalicular de ânions orgânicos multiespecífico (cMOAT). MRP2/cMOAT é um membro da família do gene *MRP*, cujos outros membros bombeiam certos conjugados de medicamentos, bem como medicamentos anticancerosos não modificados, para fora das células.

A conjugação de mono e diglicuronatos de bilirrubina aumenta de forma significativa a solubilidade aquosa da bilirrubina e, assim, aumenta sua eliminação do corpo, enquanto, simultaneamente, reduz sua capacidade de se difundir através das membranas biológicas, incluindo a barreira hematoencefálica. Em recém-nascidos, uma capacidade diminuída em conjugar a bilirrubina leva à hiperbilirrubinemia não conjugada (icterícia fisiológica do recém-nascido). Se grave, a hiperbilirrubinemia pode levar à toxicidade irreversível do sistema nervoso central. Fototerapia por exposição à luz azul converte a bilirrubina em fotoisômeros hidrossolúveis que são prontamente excretados na bile, protegendo o sistema nervoso central da toxicidade da bilirrubina. A síndrome de Gilbert e a síndrome de Crigler-Najjar tipos 1 e 2, que resultam de defeitos genéticos na conjugação da bilirrubina, são caracterizadas por hiperbilirrubinemia não conjugada; em contraste, a síndrome Dubin-Johnson, que resulta de defeitos hereditários do MRP2/cMOAT (veja adiante), é caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada ou mista.

Circulação Êntero-hepática e Excreção de Bilirrubina

Bilirrubina na Bile

A bile normal contém uma média de menos de 5% de bilirrubina não conjugada, 7% de bilirrubina monoconjugada e 90% de bilirrubina biconjugada. A proporção de monoconjugados aumenta com um aumento da carga de bilirrubina (hemólise) ou conjugação defeituosa (p. ex., síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar tipo 2). Após a secreção canalicular, a bilirrubina conjugada desce pelo trato gastrointestinal, sem reabsorção tanto pela vesícula biliar quanto pela mucosa intestinal.

Urobilinogênio e a Circulação Êntero-hepática

Embora uma parte da bilirrubina atinja as fezes, a maioria é convertida em urobilinogênio e compostos relacionados por bactérias dentro do íleo e do cólon, onde o urobilinogênio é reabsorvido, retorna ao fígado através da circulação portal, e é reexcretado na bile em um processo de recirculação êntero-hepática. Qualquer urobilinogênio não captado pelo fígado atinge a circulação sistêmica e é eliminado pelos rins. A excreção de urobilinogênio normal na urina é de 4 mg/dia ou menos. Com hemólise, que aumenta a carga de bilirrubina entrando no intestino, e dessa forma, a quantidade de urobilinogênio formado e reabsorvido, ou com doença hepática, que

diminui sua extração hepática, os níveis plasmáticos de urobilinogênio sobem, e mais urobilinogênio é excretado na urina. Colestase grave, obstrução de ducto biliar ou antibióticos de amplo espectro que reduzem ou eliminam a conversão bacteriana de bilirrubina em urobilinogênio diminuem de forma marcante a formação e a excreção urinária de urobilinogênio.

A bilirrubina não conjugada geralmente não atinge o intestino exceto em recém-nascidos ou através de trajetos alternativos definidos pela doença, na presença de hiperbilirrubinemia não conjugada grave (p. ex., Crigler-Najjar tipo 1). Nestas circunstâncias, a bilirrubina não conjugada é reabsorvida do intestino, amplificando deste modo a hiperbilirrubinemia.

Medição de Bilirrubina no Plasma

A concentração total de bilirrubina no plasma normal de adultos é menor que 1 a 1,5 mg/dL, dependendo do método de medição utilizado. Técnicas analíticas modernas mostram que o plasma normal contém principalmente bilirrubina não conjugada, apenas com traços de conjugada. Laboratórios clínicos geralmente quantificam a bilirrubina no plasma por uma reação na qual a ela é clivada por um reagente diazo, como o ácido sulfanílico diazotizado, em azodipirróis, que são quantificados por espectrofotometria. Os conjugados de bilirrubina reagem rapidamente (bilirrubina de reação “rápida” ou “direta”). A bilirrubina não conjugada reage mais lentamente pelo fato de o local de ataque para o agente diazo ser protegido por ligações de hidrogênio internas. Portanto, a medição precisa da concentração total de bilirrubina no plasma requer a adição de um acelerador, como etanol ou ureia, para quebrar esta ligação interna e assegurar a reação completa de qualquer bilirrubina não conjugada. A bilirrubina de reação “indireta” é calculada pela subtração da bilirrubina de reação direta do total. Embora os médicos tradicionalmente equiparem a fração de reação direta da bilirrubina no plasma com a bilirrubina conjugada e a fração indireta com a bilirrubina não conjugada, esta abordagem é, na melhor das hipóteses, uma aproximação grosseira, e a interpretação inadequada das frações diretas e indiretas como reflexo da bilirrubina conjugada e não conjugada, respectivamente, pode levar a erros de diagnóstico, particularmente no diagnóstico de hiperbilirrubinemias hereditárias. Na prática 10% a 20% da bilirrubina no plasma normal entram em uma rápida (direta) reação com diazo, embora mais de 95% da bilirrubina total no plasma normal seja não conjugada. Assim, em praticamente qualquer concentração de bilirrubina total, uma fração de reação direta de menos de 15% do total pode ser considerada como essencialmente toda não conjugada. Quando a fração de reação direta é maior que 15%, um simples teste de quantificação para bilirrubina pode esclarecer a situação. A bilirrubina não conjugada não é excretada na urina, independentemente do aumento de sua concentração no plasma, porque sua ligação a albumina é muito forte para a filtração glomerular efetiva e por não ser secretada pelos túbulos. O mecanismo de transporte canalicular para excreção da bilirrubina conjugada é especialmente sensível a lesões. Portanto, na doença hepática parenquimatosa ou na obstrução mecânica do ducto biliar, conjugados de bilirrubina dentro dos hepatócitos ou do trato biliar podem refluir na corrente sanguínea e resultar em uma

hiperbilirrubinemia mista ou, com menor frequência, puramente conjugada. A bilirrubina conjugada, que normalmente é frouxamente ligada à albumina, é prontamente filtrada no glomérulo; mesmo graus modestos de hiperbilirrubinemia conjugada resultam em bilirrubinúria, que *sempre* é um achado patológico. Com a hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, uma parte da bilirrubina conjugada se liga de forma *covalente* à albumina e produz o que é denominado de fração de bilirrubina delta (δ). Embora a bilirrubina-δ forneça uma reação direta com diazo, ela não é filtrada pelo glomérulo e não aparece na urina; desaparece lentamente do plasma, com o tempo de 14 a 21 dias de meia-vida da albumina com a qual está ligada. A bilirrubina-δ responde pela taxa às vezes baixa para a qual a hiperbilirrubinemia conjugada (direta) regride conforme a hepatite melhora ou a obstrução biliar é retirada. Embora a bilirrubina-δ não seja facilmente mensurada, sua presença pode ser inferida quando uma bilirrubina de reação direta elevada persiste após a regressão da bilirrubinúria.

Cinética da Bilirrubina

A cinética de desaparecimento no plasma da bilirrubina radiomarcada indica que a concentração plasmática de bilirrubina não conjugada ([BNC]) reflete um equilíbrio entre a taxa de produção de bilirrubina (TPB) e da depuração (*clearance*) hepática de bilirrubina (C_{BR}) de acordo com a relação:

$$[BNC] = TPB / C_{BR}$$

onde a C_{BR} é análoga à depuração da creatinina no teste de função renal; ela é uma medida da taxa na qual a bilirrubina é excretada do plasma, constituindo um teste quantitativo verdadeiro da função hepática. Embora a TPB e a C_{BR} não sejam facilmente quantificadas no contexto clínico, dosagens investigativas resultaram em conhecimentos fisiopatológicos úteis. Esta equação indica que a [BNC] aumenta linearmente com um aumento na TPB ou hiperbolicamente com uma diminuição na C_{BR}, oferecendo uma base para a classificação de hiperbilirrubinemias não conjugadas de acordo com a sua patogênese.

Abordagem do paciente com hiperbilirrubinemia

Hiperbilirrubinemia e icterícia (Fig. 149-2) podem resultar de distúrbios isolados no metabolismo da bilirrubina, doença hepática ou obstrução do trato biliar. A icterícia representa o sinal mais visível de doença hepatobiliar de causas variadas (Tabela 149-1).

Tabela 149-1

Diagnóstico diferencial de hiperbilirrubinemia e icterícia

DISTÚRBIOS ISOLADOS DO METABOLISMO DA BILIRRUBINA
Hiperbilirrubinemia não conjugada
Produção aumentada de bilirrubina
Exemplos: hemólise, eritropoiese ineficaz, transfusão sanguínea, reabsorção de hematomas
Captação hepatocelular diminuída
Exemplos: medicamentos (p. ex., rifampicina)
Conjugação diminuída
Exemplos: Síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar, icterícia fisiológica do recém-nascido, icterícia do leite materno, inibidores de protease do HIV
Hiperbilirrubinemia conjugada ou mista
Transporte canalicular reduzido: síndrome de Dubin-Johnson
Mecanismo incerto: síndrome de Rotor
DOENÇA HEPÁTICA
Disfunção hepatocelular aguda ou crônica
Lesão hepatocelular aguda ou subaguda
Exemplos: hepatite viral A, B, C, hepatotoxinas (p. ex., etanol, acetaminofeno, envenenamento por cogumelo [*Amanita phalloides*]), medicamentos (p. ex., isoniazida, α-metildopa), doenças metabólicas (p. ex., doença de Wilson, síndrome de Reye), relacionada à gestação (p. ex., esteatose hepática aguda da gravidez, pré-eclâmpsia), isquemia hepática (p. ex., hipotensão, pós-operatório, trombose de artéria hepática)
Doença hepatocelular crônica
Exemplos: hepatites B e C, hepatotoxinas (p. ex., cloreto de vinil, vitamina A), doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica, hepatite autoimune, doença metabólica (doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de α_1-antitripsina)
Distúrbios hepáticos com colestase proeminente
Distúrbios colestáticos familiares
Distúrbios em um único gene
Exemplos: colestase intra-hepática recorrente benigna tipos 1-3; colestase intra-hepática familiar progressiva tipos 1-3;
Distúrbios colestáticos familiares de patogênese desconhecida
Exemplos: síndrome de Aagenaes, neuro-hepatopatia de Navajo, colestase do índio norte-americano
Distúrbios infiltrativos difusos
Exemplos: doenças granulomatosas (p. ex., infecções micobacterianas e fúngicas, sarcoidose, linfoma, medicamentos, granulomatose de Wegener), amiloidose, malignidades infiltrativas
Inflamação dos dúctulos biliares intra-hepáticos e/ou tratos portais
*Exemplos:*cirrose biliar primária, rejeição do aloenxerto de fígado, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, medicamentos (p. ex., clorpromazina,

eritromicina)
Condições variadas
Exemplos: manifestações incomuns de hepatite viral ou alcoólica, colestase intra-hepática da gravidez, icterícia de contraceptivos, estrógenos, esteroides anabólicos, colestase pós-operatória, colestase da sepse, nutrição parenteral total, infecções bacterianas, medicamentos
OBSTRUÇÃO DOS DUCTOS BILIARES
Coledocolitíase
Exemplos: cálculos de colesterol, cálculos de pigmentos
Doenças dos ductos biliares
Inflamação/infecção
Exemplos: colangite esclerosante primária, colangiopatia da AIDS, quimioterapia arterial hepática, estenoses pós-cirúrgicas
Neoplasias (p. ex., colangiocarcinoma)
Compressão extrínseca da árvore biliar
Neoplasias
Exemplos: carcinoma pancreático, linfadenopatia metastática, hepatoma
Pancreatite com ou sem formação de pseudocisto
Dilatação vascular (p. ex., aneurisma, transformação cavernosa da veia porta)
AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

FIGURA 149-2 Icterícia colestática grave em um paciente com cirrose biliar primária. O alto nível de bilirrubina conjugada, mantido durante um longo período, dá uma pigmentação castanho-alaranjada escura característica para a pele e esclera. Os pacientes com cirrose biliar primária geralmente desenvolvem xantelasmas grandes e arcos córneos como uma consequência do metabolismo lipídico alterado. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Distúrbios do metabolismo da bilirrubina

Hiperbilirrubinemia na ausência de disfunção hepatocelular (hiperbilirrubinemia pura) pode resultar a partir de qualquer produção de bilirrubina aumentada ou defeitos hereditários ou adquiridos em aspectos específicos da disposição da bilirrubina hepática.

Aumento da Produção de Bilirrubina

Produção aumentada de bilirrubina e a consequente hiperbilirrubinemia não conjugada resultante podem ser causadas por hemólise, por uma destruição acelerada de hemácias transfundidas, reabsorção de hematomas ou eritropoiese ineficaz (p. ex., envenenamento por chumbo, anemias megaloblásticas relacionadas à deficiência de ácido fólico ou de vitamina B_{12}, anemia sideroblástica, porfiria eritropoiética congênita ou doenças mieloproliferativas ou mielodisplásicas). Nessas situações, outras provas hepáticas tipicamente são normais e a hiperbilirrubinemia é modesta, raramente excedendo 4 mg/dL; valores superiores implicam disfunção hepática concomitante. No entanto, após rápida transfusão sanguínea ou reabsorção de hematomas maciços, a carga aumentada de bilirrubina pode ser transitoriamente suficiente para produzir icterícia franca. As causas de hemólise são numerosas (Caps. 163 a 166). Além dos distúrbios sanguíneos específicos, a hemólise leve acompanha muitas doenças adquiridas. Na vigência de doença sistêmica, que pode incluir um grau de disfunção hepática, a hemólise pode produzir um componente da hiperbilirrubinemia conjugada em adição a uma concentração elevada de bilirrubina não conjugada. A hemólise prolongada pode levar à formação de cálculos biliares de bilirrubina, que podem causar colecistite, obstrução ou qualquer outra consequência da doença calculosa sobre as vias biliares.

Depuração Diminuída da Bilirrubina Hepática

Captação diminuída da bilirrubina

Vários medicamentos (p. ex., rifampina, ácido flavaspídico, novobiocina e vários agentes de contrastes colecistográficos) inibem competitivamente a captação hepatocelular de bilirrubina. A hiperbilirrubinemia não conjugada resultante desaparece com a interrupção da medicação. A captação hepática diminuída de bilirrubina também parece contribuir para a hiperbilirrubinemia não conjugada da síndrome de Gilbert, embora a principal base molecular para essa síndrome seja a redução da conjugação de bilirrubina.

Comprometimento da conjugação de bilirrubina

A causa mais frequente de depuração diminuída da bilirrubina é uma redução na atividade de conjugação da bilirrubina. A conjugação da bilirrubina com ácido glicurônico é catalisada por uma UDP-glicuronosil transferase específica, denominada UGT1A1, codificada pelo complexo do gene *UGT1*. O gene *UGT1A1* é incorporado por *splicing* alternativo de uma variante do éxon 1 específica para bilirrubina, designada éxon

A_1, com quatro éxons comuns (éxon 2 a 5) que codificam uma extremidade terminal carboxila compartilhada por todas as proteínas codificadas pelo *UGT1*. Sua região promotora normalmente contém uma sequência tipo $A(TA)_6TAA$ TATA *box*.

Distúrbios Genéticos da Conjugação da Bilirrubina

As hiperbilirrubinemias hereditárias (Tabela 149-2) são um grupo de cinco síndromes no qual a hiperbilirrubinemia ocorre como uma anormalidade bioquímica isolada, sem evidências de necrose hepatocelular ou colestase. Os defeitos moleculares foram identificados em todas, exceto na síndrome de Rotor.

Tabela 149-2

Principais características dos distúrbios hereditários do metabolismo da bilirrubina

	Síndrome de Crigler-Najjar				
CARACTERÍSTICA	**TIPO I**	**Tipo II**	**SÍNDROME DE GILBERT**	**SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON**	**SÍNDR ROT**
Incidência	Muito rara	Incomum	Até 12% da população	Incomum	Rara
Bilirrubina sérica total (mg/dL)	18-45 (geralmente >20), não conjugada	6-25 (geralmente ≤ 20), não conjugada	Tipicamente ≤ 4 na ausência de jejum ou hemólise; a maioria não conjugada	Tipicamente 2-5, menos frequentemente ≤ 25; cerca de 60% de reação direta	Geralr oca ≤ 2 60% dir
Defeito(s) no metabolismo da bilirrubina[*]	Atividade de conjugação da bilirrubina pela UGT1A1 marcadamente reduzida: caminhando para ausência	Atividade de conjugação da bilirrubina pela UGT1A1 reduzida: ≤ 10% do normal	Atividade de conjugação da bilirrubina pela UGT1A1 tipicamente reduzida para 10%-33% do normal; captação reduzida de bilirrubina em alguns casos; hemólise leve em até 50% dos pacientes	Secreção canalicular de bilirrubina conjugada prejudicada por causa de mutação no MRP2/cMOAT	Secreç arr hep bil cor pre def mc des
Testes hepáticos de rotina	Normal	Normal	Normal	Normal	Norma
Ácidos biliares séricos	Normal	Normal	Normal	Geralmente normal	Norma
Remoção de sulfobromoftaleína plasmática (% de retenção de uma dose de 5 mg/kg em 45 min)[†]	Normal	Normal	Geralmente normal (<5%); retenção leve em 45 min (<15%) em alguns pacientes	Declínio inicial lento na concentração plasmática (retenção ≤20% em 45 min) com elevação secundária em 90-120 min	Declín mu cor pla (re 45

					45 ele sec
Colecistografia oral	Normal	Normal	Normal	Visualização fraca ou ausente da vesícula biliar	Geralr
Respostas farmacológicas/características especiais	Sem resposta a fenobarbital	Fenobarbital reduz a bilirrubina em ≤75%	Fenobarbital reduz a bilirrubina, frequentemente a níveis normais	Concentração aumentada de bilirrubina com estrógenos; padrão diagnóstico de isômero de coproporfirina na urina (o total é normal, com o isômero I aumentado em ≥ 80% do total)	Padrã de cop na car tot aur 2,5 ~6 ma ser tot
Principais características clínicas	*Kernicterus* na infância se não tratada; pode ocorrer tardiamente apesar da terapia	Raro *kernicterus* de início tardio com jejum	Nenhuma	Hepatoesplenomegalia ocasional	Nenhu
Morfologia/histologia hepática	Normal	Normal	Normal; pigmento lipofuscina ocasionalmente aumentado	Fígado grosseiramente escuro; pigmento centrolobular escuro e espesso	Norma
Frações de bilirrubina na bile [‡]	> 90% não conjugada	A maior fração (média de 57%) é monoconjugada	Principalmente biconjugados, mas os monoconjugados estão aumentados (média de 23%)	Misto de conjugados, aumento relatado de biconjugados	Conjug aur
Padrão de herança (todas autossômicas)	Recessiva	Recessiva	A mutação no promotor é recessiva; mutação *missense* frequentemente dominante	Recessiva; parentesco raro parece dominante	Recess
Diagnóstico	Achados clínicos e laboratoriais; ausência de resposta a fenobarbital	Achados clínicos e laboratoriais; resposta a fenobarbital	Achados clínicos e laboratoriais; genotipagem do promotor; biópsia hepática raramente necessária	Achados clínicos e laboratoriais; biópsia hepática desnecessária se estudos de coproporfirina estiverem disponíveis; desaparecimento de BSP	Achad lab ana cop na des de
Tratamento	Fototerapia ou tin-	Considerar fenobarbital se	Nenhum necessário	Evitar estrógenos; não há necessidade de	Não ha de

	protoporfirina por curto período; transplante de fígado definitivo	o nível basal de bilirrubina for ≥ 8 mg/dL		terapias adicionais	

BSP = sulfobromoftaleína; cMOAT = transportador canalicular de ânions orgânicos multiespecífico; MRP2 = proteína associada à resistência a múltiplas drogas 2.

[*]UGT1A1 é a isoforma específica da bilirrubina da família UGT1 das uridino difosfato glicuronosil transferases.

[†]Estudos de sulfobromoftaleína (BSP): anteriormente utilizada para ajudar a distinguir as síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor caso os estudos de isômero de coproporfirina não estejam disponíveis. No entanto, a BSP não é mais aprovada para uso clínico nos Estados Unidos.

[‡]Bilirrubina na bile normal: <5% de bilirrubina não conjugada, com uma média de 7% de monoconjugados de bilirrubina e 90% de biconjugados de bilirrubina.

Síndrome de crigler-najjar tipos 1 e 2 e síndrome de gilbert

Essas são hiperbilirrubinemias não conjugadas hereditárias que resultam de mutações no *UGT1A1*. Na síndrome de Crigler-Najjar tipo 1, essencialmente, não existe atividade enzimática funcional, enquanto pacientes com a síndrome de Crigler-Najjar tipo 2 têm até 10% do normal e pacientes com a síndrome de Gilbert têm de 10% a 33% do normal, levando a concentrações de bilirrubina de 18 a 45,6 a 25, e de 1,5 a 4 mg/dL, respectivamente (Tabela 149-2). Como a atividade enzimática total da UGT1A1 deve estar reduzida a menos de 50% do normal para produzir hiperbilirrubinemia não conjugada, a expressão fenotípica das mutações nesta enzima exige uma homozigosidade ou uma dupla heterozigosidade. Cada um desses distúrbios é herdado como um traço autossômico recessivo. Pacientes com Crigler-Najjar tipos 1 e 2 são homozigotos ou duplo heterozigotos para mutações estruturais dentro da região de codificação. Nos países ocidentais, os pacientes com síndrome de Gilbert são tipicamente homozigotos para uma mutação do promotor A $(TA)_7$TAA. Mutações estruturais no éxon 1 do *UGT1A1* causando reduções modestas na atividade enzimática da UGT1A1 foram relatadas em alguns pacientes japoneses com síndrome de Gilbert.

A síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 é caracterizada por uma hiperbilirrubinemia não conjugada marcante que aparece no período neonatal, persiste por toda a vida e não é responsiva ao fenobarbital. A maioria dos pacientes (tipo 1A) exibe defeitos na conjugação de glicuronato de um espectro de substratos além da bilirrubina como resultado de mutações em um dos éxons comuns (2 a 5) do complexo do *UGT1*. Em um pequeno subconjunto (tipo 1B), uma mutação do éxon A1 específico da bilirrubina limita o defeito à conjugação de bilirrubina. Mais de 85 mutações estruturalmente diversas do *UGT1A1* podem causar a síndrome de Crigler-Najjar do tipo 1; sua característica comum é que todas codificam proteínas sem, ou, na melhor das hipóteses, com traços de atividade enzimática. Antes da disponibilidade da fototerapia, a maioria dos pacientes com a síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 morria de encefalopatia bilirrubínica (*kernicterus*) na fase de lactação ou na tenra infância. O tratamento ideal de um paciente neurologicamente intacto inclui (1) cerca de 12 horas por dia de fototerapia desde o

nascimento até a infância, talvez suplementado por transfusão de troca no período neonatal; (2) uso de tin-protoporfirina para atenuar os episódios transitórios de hiperbilirrubinemia aumentada; e (3) transplante hepático precoce, antes do aparecimento de dano cerebral. O transplante com hepatócitos halogênicos isolados continua a ser avaliado como uma conduta terapêutica experimental.

As concentrações de bilirrubina são tipicamente mais baixas na síndrome de Crigler-Najjar tipo 2, e os níveis plasmáticos de bilirrubina podem ser reduzidos para 3 a 5 mg/dL pelo fenobarbital. Pelo menos 20 mutações diferentes do gene *UGT1A1* foram associadas à síndrome de Crigler-Najjar do tipo 2; todas codificam uma bilirrubina-UDP-glicuronosil transferase com atividade enzimática acentuadamente reduzida, porém detectável. Embora incomum na síndrome de Crigler-Najjar tipo 2, o *kernicterus* ocorreu em todas as idades, tipicamente associado a fatores que temporariamente elevam a concentração plasmática de bilirrubina acima dos níveis basais (p. ex., jejum, doença intercorrente). Por esta razão, o tratamento com fenobarbital frequentemente é recomendado; uma dose única ao deitar geralmente mantém concentrações plasmáticas de bilirrubina clinicamente seguras.

A *síndrome de Gilbert* é a hiperbilirrubinemia hereditária mais comum, com uma prevalência genotípica de até 12% ou menos e uma prevalência fenotípica de 7% ou menos. Sua alta prevalência pode explicar a frequência de hiperbilirrubinemia não conjugada leve nos receptores de transplante de fígado. As concentrações plasmáticas de bilirrubina mais frequentemente estão abaixo de 3 mg/dL, embora valores maiores e menores sejam frequentes, com aumentos de duas a três vezes ocorrendo comumente com jejum e doença intercorrente. A distinção fenotípica entre a síndrome de Gilbert leve e um estado normal frequentemente é obscura. O fenobarbital normaliza tanto a concentração de bilirrubina quanto a C_{BR}. O metabolismo oxidativo de medicamento e a distribuição da maioria dos xenobióticos que é metabolizado por glicuronidação parecem ser normais na síndrome de Gilbert. Uma exceção crítica é o agente antitumoral irinotecan (CPT-11), cujo metabólito ativo (SN-38) é glicuronizado especificamente pelo UGT1A1. Em pacientes com síndrome de Gilbert, o CPT-11 pode causar diarreia intratável, mielossupressão e outras toxicidades graves. A expectativa de vida na síndrome de Gilbert é normal, e a negação de seguro de vida ou de trabalho a esses pacientes não se justifica.

Hiperbilirrubinemia não conjugada relacionada à inibição seletiva do ugt1a1

Ocorre com vários inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (p. ex., indinavir, atazanavir). A distribuição anormal de mentol, benzoato de estradiol, acetaminofeno, tolbutamida, rifamicina SV, entre outros agentes, não foi associada a complicações significativas, porém há de se ter prudência em prescrever agentes metabolizados por glicuronidação para pacientes com síndrome de Gilbert.

Hiperbilirrubina não conjugada no período neonatal

A maioria dos neonatos desenvolve hiperbilirrubinemia não conjugada leve entre os dias 2 e 5 após o nascimento devido à imaturidade hepática e baixos níveis de UGT1A1. Os níveis de pico da bilirrubina são tipicamente inferiores a 5 a 10 mg/dL, e os níveis retornam ao normal dentro de duas semanas, quando os mecanismos de distribuição da bilirrubina amadurecem. A prematuridade, com hemólise ou imaturidade hepática, está associada a níveis mais altos de bilirrubina que podem demandar fototerapia. O esteroide pró-gestacional 3α,20β-pregnanediol e certos ácidos graxos que são encontrados no leite materno (mas não no soro) de algumas mães inibem a conjugação de bilirrubina e podem causar hiperbilirrubinemia neonatal excessiva (*icterícia do leite materno*). Por comparação, a *hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitória* (síndrome de Lucey-Driscoll) é causada por um inibidor da UGT1A1 encontrado no soro materno.

Defeitos de Conjugação Adquiridos

Uma redução modesta na capacidade de conjugação da bilirrubina ocorre na hepatite avançada ou cirrose (Capítulo 156). Todavia, nesta situação, a conjugação é mais bem preservada do que outros aspectos da distribuição da bilirrubina, como a excreção canalicular. Perturbações farmacológicas e metabólicas também podem levar a reduções adquiridas na conjugação da bilirrubina. Vários medicamentos (p. ex., pregnanediol, novobiocina, cloranfenicol, gentamicina e diversos inibidores da protease do HIV) podem causar hiperbilirrubinemia não conjugada por inibição da UGT1A1. Em todas as circunstâncias nas quais os inibidores da UGT1A1 causam hiperbilirrubinemia não conjugada, a hiperbilirrubinemia é maior em pacientes com síndrome de Gilbert subjacente.

Hiperbilirrubinemia Conjugada ou Mista

Dois distúrbios hereditários fenotipicamente similares, mas mecanicamente distintos, a *síndrome de Dubin-Johnson* e a *síndrome de Rotor*, são caracterizados por hiperbilirrubinemia conjugada ou mista com valores normais para outras provas de função hepática padronizada (Tabela 149-2). A síndrome de Dubin-Johnson resulta de qualquer das várias mutações no gene que codifica o transportador canalicular de ânions orgânicos dependente de ATP, o MPR2/cMOAT (Fig. 149-1). O defeito molecular na síndrome de Rotor permanece desconhecido. Apesar da hiperbilirrubinemia conjugada, os pacientes com estas síndromes não são colestáticos e podem ser distinguidos não invasivamente pela análise das coproporfirinas urinárias (Tabela 149-2), de modo que a biópsia hepática não é necessária. Ambas as síndromes carregam um prognóstico benigno sem terapia específica.

Doença hepática e das vias biliares

A icterícia é um sinal comum de disfunção hepatobiliar generalizada, tanto aguda quanto crônica. A doença hepatobiliar ictérica é prontamente distinguida de distúrbios isolados

do metabolismo da bilirrubina, porque o aumento na concentração plasmática de bilirrubina ocorre em associação com outros marcadores de lesão hepatobiliar. As doenças hepáticas podem ser classificadas como aquelas nas quais a lesão primária resulta de inflamação e necrose hepatocelular, de inibição do fluxo biliar (colestase), ou de uma combinação das duas. Os distúrbios colestáticos podem ainda ser subdivididos naqueles devido à obstrução mecânica do fluxo do ducto biliar (Capítulo 158) e naqueles que resultam de colestase intra-hepática, que podem ser a consequência de uma variedade de condições que incluem as síndromes colestáticas familiares e transtornos infiltrativos (Capítulo 151 a 156), particularmente aqueles que envolvem a árvore biliar intra-hepática; sepse (Capítulo 108), e algumas outras condições inflamatórias ou neoplásicas; e reações medicamentosas (Tabela 149-1). É importante observar que colestase crônica de qualquer causa pode resultar no acúmulo intra-hepático de compostos, como ácidos biliares, que podem eles próprios ser tóxicos, causando lesão hepatocelular.

Síndromes Colestáticas Familiares

A *colestase intra-hepática recorrente benigna (BRIC)* é um distúrbio raro caracterizado por crises recorrentes de icterícia colestática, começando na infância ou na fase adulta e com duração variável de semanas a meses. Os intervalos entre as crises podem variar de meses a anos. Este distúrbio benigno não progride para doença hepática crônica ou cirrose. Ocorre resolução completa entre os episódios; o tratamento durante os episódios colestáticos é sintomático. Três subtipos resultam de mutações em diferentes transportadores canaliculares: *BRIC tipo 1* de uma deficiência parcial do produto do gene da colestase intra-hepática familiar 1 (FIC1), também denominado ATP8B1; *BRIC tipo 2* de mutações na bomba de exportação de sal biliar (BSEP, ou ABCB11); e *BRIC tipo 3* de mutações na proteína associada à resistência a múltiplas drogas 3 – (MDR3, ABCB4).

A *colestase intra-hepática familiar progressiva* (*PFIC*) é um grupo heterogêneo de doenças colestáticas da infância que, em contrapartida, leva tipicamente à fibrose hepática e à doença hepática em estágio final antes da idade adulta. Os três subtipos de *PFIC* mais bem caracterizados são o tipo 1 (doença de Byler) e o tipo 2, resultando de mutações funcionalmente mais graves no ATP8B1 e BSEP, respectivamente, e o tipo 3, devido à deficiência de MDR3. Todas as formas de *BRIC* e *PFIC* apresentam herança de doenças autossômicas recessivas. Diagnosticamente, os níveis de γ-glutamil-transpeptidase (GGT) são baixos, a despeito de elevações na fosfatase alcalina nos tipos 1 e 2, enquanto a GGT e a fosfatase alcalina estão elevadas em paralelo na PFIC tipo 3, como na maioria das outras formas da doença hepática colestática. Em contraste com o defeito seletivo do transporte da bilirrubina na síndrome de Dubin-Johnson, a hiperbilirrubinemia conjugada nestas síndromes reflete uma insuficiência generalizada da secreção biliar.

Icterícia Pós-operatória

Esta síndrome multifatorial pode ser causada por uma produção aumentada de

bilirrubina (p. ex., degradação de eritrócitos transfundidos, reabsorção de hematomas) ou depuração hepática diminuída (p. ex., bacteremia, endotoxemia, nutrição parenteral, hipóxia peroperatória). A hiperbilirrubinemia, a principal característica bioquímica, é frequentemente acompanhada por um aumento de várias vezes nos níveis de fosfatase alcalina ou de GGT, ou de ambas. As aminotransferases, na melhor das hipóteses, estão minimamente elevadas e a função de síntese é tipicamente normal. O diagnóstico diferencial inclui obstrução biliar ou lesão hepatocelular relacionada ao choque, lesão anestésica (Capítulo 152) ou hepatite viral (Capítulo 150). A icterícia pós-operatória por si só (Capítulo 441) não representa uma ameaça para o paciente, e geralmente regride concomitantemente com a melhora da condição global do paciente.

Icterícia na Gravidez

A icterícia na gravidez (Capítulo 247) pode resultar de qualquer doença hepática que também afete mulheres não grávidas ou resultar de condições únicas à gravidez. As condições únicas incluem uma elevação geralmente modesta e autolimitada dos níveis de aminotransferase e bilirrubinas durante o primeiro trimestre, frequentemente em pacientes com hiperêmese gravídica; a colestase intra-hepática da gravidez (ICP), que ocorre durante o segundo e terceiro trimestres e geralmente desaparece espontaneamente após o parto; ou a esteatose hepática aguda ou a síndrome HELLP (do inglês, *H*emolysis, *E*levated *L*iver Enzymes, and *L*ow *P*latelets, hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) em associação com a pré-eclâmpsia no terceiro trimestre (Caps. 153, 178 e 247). A ICP, assim como a colestase que ocorre de forma recorrente em algumas mulheres que tomam contraceptivos orais, está sendo cada vez mais ligada a polimorfismos nos mesmos genes responsáveis pela BRIC e PFIC. A esteatose hepática aguda pode lembrar a insuficiência hepática fulminante, com o parto precoce como pré-requisito para a recuperação materna; um defeito na oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa é encontrado em alguns lactentes nascidos após estas gestações.

Métodos diagnósticos para avaliação de doença hepática

O diagnóstico preciso e a distinção entre doença aguda e crônica frequentemente dependem da seleção e interpretação apropriadas de um espectro de exames laboratoriais e de imagem.

Os testes usados na avaliação inicial de doença hepática se dividem em duas categorias: (1) exames que indicam lesão, como a liberação de enzimas intracelulares e (2) exames que medem ou, pelo menos, refletem a função real. Os exames que refletem a lesão geralmente não medem a função hepática e não devem ser chamados de provas de função hepática.

As funções importantes do fígado incluem depuração, biotransformação e desintoxicação de metabólitos e compostos exógenos potencialmente tóxicos, síntese e exportação de várias proteínas plasmáticas e um papel integrador fundamental no

metabolismo intermediário dos carboidratos, aminoácidos e lipídios. Em doenças específicas, algumas dessas funções podem estar acentuadamente comprometidas, enquanto outras são pouco afetadas. Os exames hepáticos devem ser escolhidos com cuidado e interpretados dentro do contexto clínico total. Em situações específicas, determinações seriadas frequentemente são úteis para avaliar o curso da doença ou os efeitos do tratamento.

Dosagem das Enzimas Séricas

Os níveis das enzimas hepáticas encontradas no plasma constituem uma medida de reposição (*turnover*) ou de lesão dos hepatócitos. As enzimas liberadas durante a reposição normal dos hepatócitos parecem ser a principal base dos níveis circulantes normais. A lesão celular e a morte celular ativam as fosfolipases que criam orifícios na membrana plasmática, aumentando com isso a liberação dos conteúdos intracelulares.

Aminotransferases

As aminotransferases (anteriormente denominadas transaminases) catalisam a transferência do grupo α-amino do aspartato (aspartato aminotransferase, AST) ou alanina (alanina aminotransferase, ALT) para o grupo α-ceto do grupo do cetoglutarato com fosfato de piridoxal (vitamina B_6) com um cofator. Os métodos laboratoriais que avaliam a atividade da aminotransferase requerem uma suplementação com vitamina B_6 para evitar a atividade falsamente reduzida em indivíduos com deficiência de vitamina B_6.

Valores normais para aminotransferases séricas são geralmente relatados como sendo de aproximadamente até 40 UI/L (consulte o Apêndice), mas quando cuidado especial é tomado para excluir pacientes obesos e outros com doença hepática gordurosa conhecida da amostra da população, os resultados sugerem que menos de 30 UI/L é normal para homens e menos de 19 UI/L para mulheres. Os valores podem exceder 1.000 UI/L na lesão hepatocelular aguda, por exemplo, de infecção viral (Capítulo 150) ou toxinas (Capítulo 152). A ALT é uma enzima puramente citosólica. Isoformas distintas da AST estão presentes no citosol e nas mitocôndrias. A expressão da isoforma mitocondrial e sua exportação fisiológica do hepatócito são suprarreguladas pelo etanol. Níveis circulantes de AST ou ALT (ou ambas) estão elevados na maioria das doenças hepáticas e o grau de atividade das aminotransferases encontradas no plasma praticamente reflete a atividade atual do processo patológico. No entanto, existem exceções críticas, e a sensibilidade das aminotransferases como marcadores da lesão hepatocelular varia com a doença em questão. Um subgrupo de pacientes com hepatite C crônica comprovada têm níveis normais de transaminases, aproximadamente 25% dos pacientes com obesidade mórbida com esteato-hepatite não alcoólica comprovada por biópsia podem ter os níveis de ALT normais, e níveis de aminotransferases maiores ou iguais a 200 a 300 UI/L são incomuns mesmo nos casos mais graves de hepatite alcoólica (Capítulo 155). Em contraste, aminotransferases de 1.000 UI/L ou maior estão muitas vezes presente até

mesma na hepatite viral aguda leve (Capítulo 150) ou logo após obstrução biliar aguda, por exemplo, durante a passagem de um cálculo biliar (Capítulo 158). Por outro lado, os níveis de aminotransferases podem declinar durante o curso de necrose hepática maciça devido à lesão hepática ser tão extensa que passa a existir pouca atividade enzimática (Capítulo 157). Em circunstâncias raras, autoanticorpos para AST resultam em complexos enzima-autoanticorpos, denominados macroenzimas que têm um atraso da depuração, detectados como um aumento nas concentrações da enzima na ausência de *turnover* celular.

Os níveis de aminotransferases são úteis de várias maneiras distintas. Primeiramente, eles fornecem um teste de rastreamento relativamente específico para doença hepatobiliar. Embora os níveis de AST possam estar aumentados com doença de outros órgãos (notoriamente músculo do miocárdio e esquelético), valores dez vezes o limite superior do normal ou maiores quase invariavelmente indicam patologia hepatobiliar. Ademais, no contexto clínico geral, a fonte de atividade aumentada das aminotransferases geralmente é óbvia. Os níveis de aminotransferases também são usados para monitorar a atividade de uma doença hepática parenquimatosa aguda ou crônica, e sua resposta ao tratamento. Contudo, os níveis em determinado paciente podem se correlacionar mal com a gravidade da doença, conforme avaliados pela biópsia hepática, particularmente na hepatite C crônica (Capítulo 151). As aminotransferases também estão frequentemente normais na cirrose avançada (Capítulo 156), na qual são de valor prognóstico limitado. Finalmente, os níveis de aminotransferases podem fornecer pistas diagnósticas. Níveis de AST 15 vezes ou mais do limite normal não são usuais na obstrução *crônica* dos ductos biliares a menos que haja colangite concomitante, e níveis de AST iguais ou superiores a seis vezes o valor normal não são comuns na doença hepática alcoólica na ausência de outras causas. Na maioria das doenças hepáticas, a razão de AST para ALT é geralmente inferior ou igual a 1. No entanto, as razões são tipicamente de duas ou mais na esteatose hepática alcoólica e na hepatite alcoólica (Capítulo 155), o que reflete o aumento da síntese e secreção de AST mitocondrial no plasma e perda seletiva da atividade da ALT devido à deficiência de piridoxina comumente encontrada no etilismo. Uma relação AST/ALT elevada também ocorre na hepatite fulminante relacionada à doença de Wilson (Caps. 153 e 218).

Fosfatase Alcalina

As fosfatases alcalinas são enzimas distribuídas amplamente por todo o organismo (p. ex., fígado, ductos biliares, intestino, osso, rim, placenta e leucócitos) que catalisam a liberação do ortofosfato dos substratos éster em um pH alcalino. O nível sérico de atividade normal no adulto é altamente dependente do método de dosagem, idade e sexo. Dois métodos atualmente em uso têm os limites superiores da normalidade em adultos de 85 e 110 UI/L (veja Apêndice). Níveis mais elevados são normais em crianças e na gravidez. Os resultados devem sempre ser comparados com a faixa normal apropriada. No osso, a fosfatase alcalina participa no depósito de hidroxiapatita no osteoide. Em outros locais, incluindo o fígado, a atividade da fosfatase alcalina pode facilitar o movimento de moléculas através das membranas celulares. A atividade sérica

da fosfatase alcalina em geral reflete principalmente as isoenzimas hepáticas e ósseas; a forma intestinal pode ser responsável por 20% a 60% do total após uma refeição gordurosa. Existe uma contribuição placentária substancial para o nível de fosfatase alcalina no final da gravidez; a *isoenzima Regan*, uma variante que parece idêntica à forma placentária, está associada a hepatomas (Capítulo 202), câncer de pulmão (Capítulo 197), e outros tumores.

Elevações na atividade da fosfatase alcalina sérica na doença hepatobiliar colestática resultam de dois mecanismos distintos: síntese e secreção aumentada da enzima e solubilização da superfície apical (canalicular) dos hepatócitos e da superfície luminar das células epiteliais biliares pelas concentrações locais aumentadas de ácidos biliares que ocorrem com a colestase. A atividade sérica da fosfatase alcalina também pode estar aumentada em distúrbios ósseos (p. ex., doença de Paget [Capítulo 255], osteomalacia [Capítulo 252], metástases ósseas [Capítulo 208]), durante o crescimento ósseo rápido em crianças, nos estágios mais tardios da gravidez, na insuficiência renal crônica (Capítulo 132) e, ocasionalmente, na presença de malignidade que não envolve os ossos nem o fígado. A fonte frequentemente é óbvia, mas, quando isso não ocorre, métodos como a estabilidade térmica e a separação eletroforética podem distinguir a fosfatase alcalina hepatobiliar de outras formas. Uma alternativa mais simples é dosar o níveis séricos de GGT ou de 5′-nucleotidase (5′-NT), que tendem a correr em paralelo com os níveis da fosfatase alcalina na doença hepatobiliar, mas que, geralmente, não estão aumentados na doença óssea. Com uma meia-vida sérica de aproximadamente uma semana, a fosfatase alcalina sérica pode permanecer elevada por dias a semanas após a resolução da obstrução biliar. Este retardo pode induzir a erro especialmente quando for acompanhado de hiperbilirrubinemia prolongada de reação direta devido à depuração retardada da bilirrubina-δ.

Elevações mais modestas na fosfatase alcalina sérica (três vezes o normal ou menos) ocorrem em muitos distúrbios parenquimatosos hepáticos, incluindo hepatite e cirrose. Na ausência de doença óssea, aumentos maiores (três a dez vezes o normal) geralmente indicam obstrução do fluxo biliar. Embora os níveis mais elevados geralmente reflitam obstrução do ducto biliar comum, elevações também podem ocorrer com a obstrução dos ductos biliares intra-hepáticos por condições infiltrativas que surgem a partir de processos granulomatosos (sarcoidose, *Mycobacterium avium-intracellulare, Mycobacterium tuberculosis*), malignidade (linfoma, colangiocarcinoma ou câncer metastático) ou amiloidose.

Outras Enzimas Hepáticas

A *5′-NT* é uma enzima de membrana plasmática responsável pela clivagem do ortofosfato da posição 5′ no açúcar pentose do fosfato de adenosina ou de inosina. A *leucina-aminopeptidase* (*LAP*) é uma peptidase celular onipresente. Os níveis séricos de ambas geralmente aumentam na colestase. Assim, sua utilização principal está em confirmar se uma fosfatase alcalina sérica elevada é de origem hepática. Ambas as enzimas podem estar aumentadas nas fases tardias de uma gravidez normal.

A *γ-glutamil transpeptidase* (*GGT*) está presente em muitos tecidos. Sua atividade sérica

aumenta na doença hepatobiliar, mas também após infarto do miocárdio; nas doenças neuromusculares, na doença pancreática (mesmo na ausência de obstrução biliar), doença pulmonar e no diabetes; e durante a ingestão de etanol e outros indutores de enzimas microssomais. Apesar disso, devido aos níveis séricos de GGT serem normais na doença óssea, a enzima pode ser útil em confirmar a origem hepática de uma fosfatase alcalina elevada. A dosagem da GGT foi proposta como um teste de rastreamento sensível para doença hepatobiliar e para monitorar a abstinência do etanol. Em virtude de sua baixa especificidade, muitos indivíduos cujo teste mostra um resultado positivo não têm doença hepática identificável em exame posterior. A GGT não oferece vantagem clara sobre a LAP ou a 5′-NT na identificação da fonte da atividade sérica aumentada da fosfatase alcalina, exceto na gravidez. Níveis séricos de GGT podem estar normais apesar de níveis elevados de fosfatase alcalina hepatobiliar em certos distúrbios raros, incluindo a colestase intra-hepática recorrente benigna e a colestase intra-hepática familiar progressiva tipos 1 e 2 (veja anteriormente e o Capítulo 158).

Os níveis de *lactato desidrogenase* (*LDH*) estão frequentemente elevados na isquemia hepática, por outro lado, a enzima é muito ubíqua em outros tecidos do corpo para ser diagnosticamente útil.

Exames Baseados na Depuração de Metabólitos e Medicamentos

A principal função do fígado é remover os vários metabólitos e toxinas do sangue (Capítulo 152). Na doença hepática, a depuração dessas moléculas pode estar comprometida em função da perda de células parenquimatosas, secreção biliar diminuída, obstrução biliar, captação ou metabolismo celular diminuído, ou fluxo sanguíneo hepático reduzido ou heterogêneo. Quando um metabólito é produzido em uma taxa relativamente constante (p. ex., bilirrubina), seu nível sérico pode ser um indicador sensível da função hepática. A taxa de remoção do plasma de certos medicamentos e corantes exógenos pode ser interpretada similarmente.

Bilirrubina

O diagnóstico diferencial de hiperbilirrubinemia (veja anteriormente) inclui doença hepática generalizada, distúrbios hereditários do metabolismo da bilirrubina (p. ex., síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar) e condições não hepáticas (p. ex., hemólise). Níveis mais elevados de bilirrubina correlacionam-se com pior prognóstico na hepatite alcoólica aguda (Capítulo 155), insuficiência hepática fulminante (Capítulo 157), cirrose biliar primária (Capítulo 156), e na maioria das formas de doença hepática crônica.

Amônia

A amônia, um subproduto do metabolismo dos aminoácidos, é removida do sangue pelo fígado, convertida em ureia no ciclo de Krebs-Henseleit, e excretada pelos rins (Capítulo 117). Na vigência de anastomose portossistêmica, disfunção hepática grave

(p. ex., insuficiência hepática fulminante), ou defeitos no metabolismo do ciclo da ureia, os níveis de amônia elevam-se. As dosagens de amônia sanguínea são às vezes usadas para confirmar o diagnóstico de encefalopatia hepática e para monitorar o sucesso da terapia, mas a correlação entre os níveis de amônia e o grau de encefalopatia é apenas aproximada (Capítulo 157). As correlações podem ser mais precisas se a dosagem for feita rapidamente em uma amostra de sangue arterial com gelo. Níveis elevados de amônia também ocorrem quando a sua produção for aumentada pela flora intestinal (p. ex., após uma refeição rica em proteína ou hemorragia gastrointestinal), pelos rins (em resposta à alcalose metabólica ou hipocalemia), ou em doenças genéticas raras que afetam a via da síntese de ureia (Capítulo 212).

Depuração de Medicamentos

A taxa de depuração hepática de compostos da circulação como a sulfobromoftaleína, lidocaína e aminopirina pode ser medida quimicamente ou através de traçadores radiomarcados. Embora estes exames possam quantificar a função hepática, eles raramente são usados na prática clínica.

Exames que Refletem a Função de Síntese Hepática

Testes de Coagulação

Veja também os Capítulos 37 e 174.

Tempo de Protrombina

O tempo de protrombina (TP) reflete as concentrações plasmáticas de fatores tanto da via extrínseca quanto da via comum, que são os fatores VII, X e V, protrombina e fibrinogênio. Um TP prolongado mais frequentemente resulta da deficiência de vitamina K, doença hepática ou de ambas. A vitamina K, uma vitamina lipossolúvel encontrada em muitos alimentos, é também sintetizada pelas bactérias intestinais (Capítulo 177). A deficiência de vitamina K pode ser causada por uma ingesta dietética pobre e estados de má absorção, incluindo a má absorção de gordura que resulta da colestase e ocorre, também, com a supressão da flora intestinal por antibióticos, particularmente em pacientes que recebem reposição inadequada de vitamina K.

As meias-vidas dos fatores de coagulação tipicamente são inferiores a um dia. O fator VII, que tem a meia-vida mais curta, geralmente é o mais precoce e gravemente deprimido durante períodos de síntese hepática defeituosa. Devido ao TP ser dependente do nível do fator VII, ele responde rapidamente às mudanças na função de síntese hepática; é útil para acompanhar o curso de doenças hepáticas agudas, nas quais um prolongamento significativo ou crescente do TP pode indicar um prognóstico sombrio. Um TP anormal devido unicamente à deficiência de vitamina K, em geral, normaliza- se dentro de 24 a 48 horas após a repleção parenteral. Todavia, se a síntese diminuída dos fatores de coagulação refletir disfunção hepatocitária, a resposta à vitamina K será mínima ou estará ausente. Finalmente, o prolongamento do TP também pode refletir

coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178), que sempre deve ser considerada no contexto tanto da insuficiência hepática aguda quanto da doença hepática crônica em estágio final.

Tempo de Tromboplastina Parcial

Este exame reflete tanto os fatores da via intrínseca quanto da via comum, ou seja, todos os fatores clássicos da coagulação, exceto o fator VII, e é, por conseguinte, complementar ao TP. É especialmente útil na detecção de anticoagulantes circulantes (Capítulo 178), porém pouco acrescenta ao TP na avaliação da função de síntese hepática.

Albumina

A albumina é produzida unicamente pelo fígado. Sua concentração plasmática reflete um equilíbrio entre sua taxa de síntese, (100 a 200 mg/kg/dia) e sua meia-vida plasmática de cerca de 21 dias. A taxa de síntese é afetada pelo estado nutricional do paciente, níveis de hormônios tireoidianos e glicocorticoides, pressão coloidosmótica do plasma, exposição à hepatotoxinas (p. ex., álcool) e pela presença de distúrbios sistêmicos ou doença hepática. Muitas condições aumentam as perdas de albumina e encurtam sua meia-vida plasmática, incluindo a síndrome nefrótica (Capítulo 123), a enteropatia perdedora de proteína (Capítulo 142), queimaduras graves (Capítulo 112), dermatite esfoliativa e hemorragia gastrointestinal importante (Capítulo 137). Na cirrose com ascite (Caps. 156 e 157), a hipoalbuminemia indica uma síntese diminuída ou redistribuição no líquido ascítico. Portanto, uma concentração sérica reduzida de albumina pode com confiança ser considerada um indicador de função de síntese hepática diminuída apenas quando estes outros fatores não estiverem envolvidos.

Exames de Urina e de Fezes

A bilirrubinúria sempre indica um aumento patológico nos níveis plasmáticos de bilirrubina conjugada. É frequentemente observada com concentrações plasmáticas de bilirrubina conjugada de 2 a 3 mg/dL, com frequência aparecendo antes do início da icterícia clínica e persistindo após a icterícia ter regredido. A quantificação do urobilinogênio na urina ou nas fezes é de valor clínico limitado. Ao contrário, a coprocultura ou o exame de pesquisa de ovos e parasitas pode fornecer informações importantes em pacientes selecionados. O exame de fezes para pesquisa de sangue oculto pode levar à descoberta de uma lesão gastrointestinal relacionada à doença hepatobiliar (p. ex., tumores metastáticos para o fígado, colite ulcerativa associada à colangite esclerosante) ou pode explicar o início ou agravamento da encefalopatia hepática.

Exames Hematológicos na Doença Hepática

Nas doenças hepáticas agudas moderadas a graves, graus variáveis de citopenia ocorrem em todas a três linhagens celulares. O achado mais comum é de trombocitopenia do

hiperesplenismo, que pode ser um marcador substituto da hipertensão portal. Anemia pode refletir um baixo grau de hemólise ou depressão da medula. A supressão da medula óssea pode ser causada por etanol ou medicamentos, e a anemia aplásica pode, algumas vezes, complicar a hepatite aguda viral (Caps. 150 e 168). A síndrome de Zieve (anemia hemolítica e hipertrigliceridemia) corresponde a uma complicação rara, porém bem caracterizada, da doença hepática alcoólica grave (Caps. 155 e 156). Leucopenia moderada, muitas vezes com linfócitos atípicos, pode também estar presente. A coagulopatia frequentemente complica tanto a insuficiência hepática aguda quanto a crônica, devido à síntese hepática diminuída de fatores de coagulação e/ou coagulação intravascular disseminada (Caps. 177 e 178).

Um aumento moderado no volume corpuscular médio dos eritrócitos ocorre com o consumo de álcool, hemólise, ou em certas ocasiões, com a doença hepática por si. A doença hepática crônica, especialmente se colestática, pode ser acompanhada de células-alvo no esfregaço do sangue periférico. As células-alvo são eritrócitos com uma membrana celular expandida, o que reflete anormalidades nos lipídios séricos. As células espiculadas (acantócitos), mais frequentemente encontradas na cirrose alcoólica avançada, refletem um aumento ainda maior no colesterol da membrana.

Exames para Doenças Hepáticas Específicas

Pacientes que apresentam um quadro de doença hepática parenquimatosa aguda ou crônica têm maior probabilidade de se enquadrar em uma dessas três categorias: hepatite viral ou tóxica, incluindo a doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica; doença hepática autoimune; ou um distúrbio metabólico hereditário. Exames específicos para antígenos virais, ácidos nucleicos e anticorpos estão disponíveis para os vírus das hepatites convencionais (Caps. 150 e 151), bem como para o vírus Epstein-Barr (Capítulo 385), citomegalovírus (Capítulo 384), e herpes-vírus (Caps. 382 e 383), que são causas bem estabelecidas, mas menos comuns de doença hepática. As principais doenças autoimunes hepáticas incluem a cirrose biliar primária (Capítulo 158), hepatite autoimune (Capítulo 151), e várias síndromes de sobreposição. O ponto inicial para estabelecer um diagnóstico específico dentro dessa categoria está na pesquisa de autoanticorpos séricos específicos, incluindo os anticorpos antimitocondriais contra epitopos do complexo da piruvato desidrogenase, que são praticamente diagnósticos de cirrose biliar primária (Capítulo 158), e anticorpos antinucleares, antimúsculo liso e antimicrossoma de fígado, que sugerem um dos subtipos de hepatite autoimune (Capítulo 148). Os distúrbios metabólicos hereditários mais prevalentes que afetam o fígado (Capítulo 153) incluem hemocromatose (Capítulo 219), deficiência de α_1-antitripsina (Capítulo 153) e doença de Wilson (Capítulo 218).

Biópsia Hepática

A biópsia hepática pode ser de grande ajuda no diagnóstico de doenças parenquimatosas difusas ou localizadas, incluindo hepatite crônica, cirrose e malignidades primárias ou

metastáticas do fígado. O valor da biópsia hepática na hepatite aguda ou na icterícia colestática aguda pode ser principalmente prognóstico, visto que as alterações histológicas nessas circunstâncias, embora algumas vezes sugiram um diagnóstico específico, são com frequência inespecíficas. No entanto, a hepatite tóxica (Capítulo 152) relacionada a determinados medicamentos pode exibir características diagnósticas. A biópsia hepática para avaliação de doença difusa pode ser realizada pela técnica percutânea após a localização do fígado pelo exame físico ou por visualização ultrassonográfica. Quando lesões específicas, como tumores, devem ser amostradas, a biópsia pode ser guiada por imagens ultrassonográficas ou radiográficas, ou realizada sob visualização direta durante laparoscopia ou laparotomia. Contraindicações relativas ou absolutas incluem coagulopatia, obstrução biliar de alto grau, sepse biliar, ascite e doença pleural à direita. Embora a biópsia hepática permaneça o padrão para a avaliação da histologia hepática na doença difusa (Capítulo 148), o seu caráter invasivo, e a preocupação de erro na amostragem têm proporcionado interesse nas medidas não invasivas de doenças hepáticas. A elastografia transitória utiliza ultrassonografia para avaliar a rigidez tecidual como uma medida de fibrose hepática. Painéis de biomarcadores disponíveis comercialmente também têm sido desenvolvidos para fornecer uma avaliação não invasiva da fibrose hepática apenas por teste sanguíneo. Estes painéis tipicamente incluem medidas laboratoriais-padrão de lesão hepática (GGT, bilirrubina total) e outros marcadores séricos (p. ex., haptoglobina, ácido hialurônico, apolipoproteína A1). Entretanto, a habilidade dos marcadores não invasivos disponíveis atualmente para avaliar a extensão da fibrose hepática através do espectro histológico relevante clinicamente ainda tem que ser estabelecida. A elastografia por ressonância magnética é outra técnica emergente para caracterizar a elasticidade do tecido do fígado e, portanto, fibrose, de forma não invasiva.

Abordagem do paciente com icterícia ou com exames laboratoriais hepáticos alterados

História Clínica, Exame Físico e Exames Laboratoriais Iniciais

Pacientes com doença hepática podem apresentar icterícia ou outros sinais ou sintomas, ou a doença pode ser detectada no paciente assintomático pelo achado de exames laboratoriais hepáticos alterados durante uma avaliação de rotina. Independentemente de como o paciente chega ao atendimento médico, a abordagem diagnóstica (Fig. 149-3) começa com uma história clínica e um exame físico cuidadosos (Capítulo 148), assim como com exames laboratoriais de triagem (hemograma completo, dosagem da concentração plasmática de bilirrubinas, níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina e TP) para formular um diagnóstico diferencial inicial. A capacidade de distinguir rapidamente entre doença hepática e obstrução extra-hepática dos ductos biliares constitui o principal objetivo da avaliação inicial, em parte porque esta última pode demandar intervenção cirúrgica imediata. A escolha apropriada dos exames

laboratoriais de segundo nível e dos exames de imagem leva a um diagnóstico definitivo na maioria dos pacientes. O cuidado na seleção dos exames, particularmente dos exames de imagem, tanto maximiza a probabilidade de se estabelecer um diagnóstico correto quanto protege o paciente de desconforto, risco e gasto desnecessários.

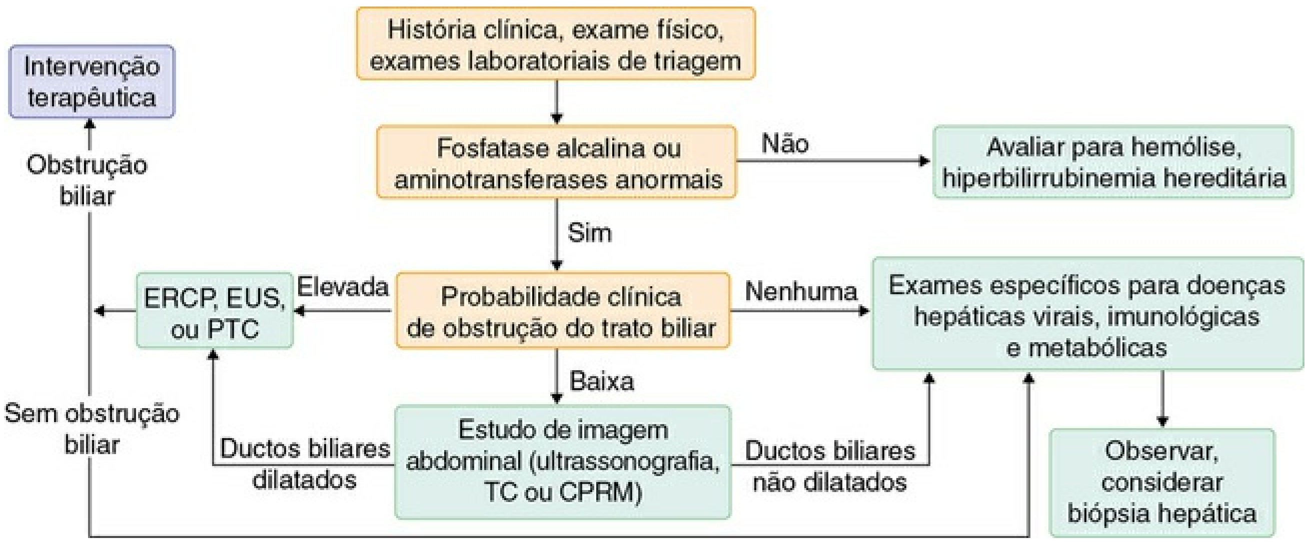

FIGURA 149-3 Algoritmo diagnóstico para a avaliação de hiperbilirrubinemia e outras anormalidades nos exames laboratoriais hepáticos e/ou sinais e sintomas sugestivos de doença hepática.
TC = tomografia computadorizada; CPRE = colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; USE = ultrassonografia endoscópica; CTP = colangiografia trans-hepática percutânea; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética. (Modificado de Lidofsky SD, Scharschmidt BF. Jaundice. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:227.)

Caso o paciente seja assintomático e os exames hepáticos, exceto a bilirrubina, estejam normais, hemólise ou um distúrbio isolado do metabolismo da bilirrubina devem ser considerados. Se os sinais, sintomas ou anormalidades laboratoriais indicarem doença hepatobiliar, certos padrões de achados ajudam a distinguir doença hepática intrínseca de obstrução biliar (Tabela 149-3). Dor no quadrante superior direito acompanhada de um aumento predominante na atividade sérica da fosfatase alcalina sugere obstrução biliar (Capítulo 158), assim como um histórico de cirurgia biliar, cicatrizes no quadrante superior direito ou uma massa abdominal. Febre e calafrios, indicativos de colangite, reforçam esta conclusão. As incidências de colelitíase e de neoplasia maligna aumentam com a idade, embora fatores de risco como obesidade ou grande perda de peso recente induzida por dietas aumentem o risco de cálculos biliares. Outros fatores de risco (p. ex., exposição à hepatite, transfusões, uso de drogas intravenosas, uso de álcool, certos medicamentos e um histórico familiar de doenças genéticas) e uma elevação predominante nos níveis séricos de aminotransferases favorecem o diagnóstico de doença hepática parenquimatosa. Evidências ao exame físico de cirrose (p. ex., telangiectasias aracneiformes, ginecomastia, ascite, esplenomegalia) apoiam o diagnóstico de doença parenquimatosa crônica.

Tabela 149-3

Icterícia obstrutiva *versus* doença hepática colestática

CARACTERÍSTICA	SUGERE ICTERÍCIA OBSTRUTIVA	SUGERE DOENÇA HEPÁTICA PARENQUIMATOSA
Anamnese	Dor abdominal	Anorexia, mal-estar, mialgias, sugestivas de um pródromo viral
	Febre, calafrios	Exposição infecciosa conhecida
	Cirurgia biliar prévia	Recebimento de hemoderivados, uso de drogas intravenosas
	Idade mais avançada	Exposição à uma hepatotoxina conhecida
	Acolia fecal	Histórico familiar de icterícia
Exame físico	Febre alta Sensibilidade abdominal Massa abdominal palpável Cicatriz abdominal	Ascite Outros estigmas de doença hepática (p. ex., veias abdominais proeminentes, ginecomastia, angiomas aracneiformes, asterixe, encefalopatia, anéis de Kayser-Fleischer)
Exames laboratoriais	Elevação predominante de bilirrubina sérica e fosfatase alcalina Tempo de protrombina normal ou que se normaliza com administração de vitamina K Amilase sérica elevada	Elevação predominante de aminotransferases séricas Tempo de protrombina prolongado que não se corrige com a administração de vitamina K Testes sanguíneos indicativos de doença hepática específica

Apesar da validade geral desses padrões, existem muitas exceções. Em particular, os distúrbios parenquimatosos com colestase proeminente podem mimetizar obstrução biliar. Tanto a fosfatase alcalina quanto a GGT geralmente estão elevadas em pacientes com colestase. A combinação de fosfatase alcalina elevada e GGT normal sugere que a fosfatase alcalina é proveniente dos ossos. Por outro lado, uma elevação isolada da GGT pode resultar de certos medicamentos (p. ex., difenilidantoína) ou álcool, mesmo na ausência de doença hepática. Devido ao risco de infecção com ameaça à vida no contexto de obstrução das vias biliares não aliviada, esta possibilidade sempre deve ser considerada e excluída se um diagnóstico alternativo não for definitivamente estabelecido.

Exames de Imagem

Diante da suspeita de obstrução extra-hepática, deve ser possível determinar seu local e natureza em praticamente todos os pacientes (Fig. 149-3). Uma etapa inicial razoável é o uso de um exame não invasivo como a ultrassonografia ou a tomografia computadorizada (TC) para determinar se o sistema biliar intra-hepático ou extra-hepático está dilatado, implicando obstrução mecânica. Em função de seu menor custo, da ausência de exposição à radiação, da portabilidade e conveniência, a ultrassonografia frequentemente representa o procedimento de escolha, sendo considerada substancialmente melhor que a TC na detecção de cálculos biliares. A TC pode ser preferida quando se deseja melhor definição anatômica e maiores informações acerca do nível geral da obstrução. Uma resolução ainda mais precisa pode ser obtida com a imagem de colangiopancreatografia

por ressonância magnética (CPRM). Entretanto, todas estas técnicas podem falhar na identificação de ductos dilatados, particularmente em pacientes com cirrose ou colangite esclerosante primária. Contrariamente, um grau modesto de dilatação ductal é comum em um paciente com uma colecistectomia prévia e não necessariamente significa obstrução atual. A ultrassonografia tem a desvantagem de ser altamente dependente do operador, enquanto a aquisição de melhores imagens por TC exige o uso de contrastes intravenosos, que podem ser nefrotóxicos.

Caso sejam encontrados ductos dilatados, a árvore biliar deve ser examinada por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) (Capítulo 136). A CPRE envolve o posicionamento de um endoscópio no duodeno, inserção de um cateter através da ampola de Vater e injeção de contraste no ducto biliar comum distal e/ou ducto pancreático. A CTP envolve a passagem percutânea de uma agulha através do parênquima hepático em um ducto biliar periférico, seguida da injeção de contraste na árvore biliar através do ducto periférico. A escolha do procedimento é baseada no local suspeito de obstrução (proximal *vs*. distal); na presença de coagulopatia ou de um histórico de cirurgia gastroduodenal prévia, que poderia impedir a CTP ou a CPRE, respectivamente; na provável necessidade de um procedimento terapêutico (p. ex., colocação de *stent* ou esfincterotomia endoscópica); e nas habilidades da equipe disponível. A ultrassonografia endoscópica (USE) é uma abordagem complementar que permite a análise ultrassonográfica interna do pâncreas, ductos biliares extra-hepáticos e linfonodos regionais e vasos sanguíneos. A USE combinada com aspiração por agulha fina permite amostras de tecido das anormalidades em áreas como os ductos biliares e pâncreas, locais que tipicamente apresentam dificuldade em se obter amostras percutaneamente.

Seleção dos Exames de Imagem

A ultrassonografia hepática é um teste de triagem ideal para avaliar a arquitetura do fígado e a nodularidade superficial e lesões da massa parenquimatosa, e excluir obstrução biliar. O ultrassom é relativamente barato em comparação a outras modalidades de imagem, está amplamente disponível, e evita a radiação ionizante. A identificação de lesões de massa na ultrassonografia em geral pede adicionalmente um exame de imagem transversal com TC ou ressonância magnética. Se houver evidência de obstrução biliar na imagem, ou se a obstrução ainda for considerada provável apesar dos achados de imagem, a colangiografia direta por CPER ou CTP, que oferecem recursos terapêuticos, bem como de diagnóstico, podem ser uma escolha adequada. Caso a obstrução seja considerada possível, porém não altamente provável, a utilização do exame de imagem não invasivo por CPRM seria um estudo razoável. Cada centro radiológico tem diferentes níveis de experiência para esses procedimentos, e a equipe de radiologia local pode ser bastante útil para recomendar o melhor procedimento para um determinado paciente.

Abordagem do paciente assintomático com exames laboratoriais hepáticos alterados

O paciente aparentemente saudável com uma anormalidade isolada dos níveis de aminotransferase ou fosfatase alcalina requer uma avaliação cuidadosa para identificar qualquer doença subjacente, evitando a realização de exames desnecessários. Frequentemente, nenhuma doença significativa é encontrada apesar de avaliação extensa. Causas comuns de enzimas hepáticas alteradas incluem obesidade, consumo de álcool, hepatite C crônica, esteato-hepatite, doença óssea e lesão muscular.

Elevação Assintomática das Aminotransferases

Dados epidemiológicos sugerem que até 25% dos norte-americanos adultos assintomáticos têm uma elevação leve a moderada dos níveis de aminotransferases. A descoberta incidental dessas anormalidades atualmente constitui o meio mais frequente pelo qual a doença hepática é identificada primeiramente. Enquanto até um terço desses pacientes não apresenta elevações nos exames subsequentes, muitos outros demonstram ter esteatose hepática ou esteato-hepatite (Capítulo 155) ou hepatite C crônica (Capítulo 151) (Fig. 149-4). Uma avaliação adicional geralmente é indicada apenas em pacientes com anormalidades persistentes. O rastreamento inicial deve incluir uma história cuidadosa de exposição à hepatotoxinas (álcool, medicamentos prescritos, medicamentos de receituário livre, ervas medicinais (fitoterápicos), produtos químicos e exposições ocupacionais). Se o exame anormal foi uma AST, uma origem hepática para a elevação da enzima deve ser confirmada com a determinação da ALT. Se o nível de ALT for anormal, uma fonte muscular é provável, ou a elevação pode refletir a presença de uma macroenzima. Se o nível de ALT for anormal, o paciente deve ser rastreado sorologicamente para hepatites B e C; mulheres jovens, em particular, também devem ser rastreadas para marcadores de doença hepática autoimune. Pessoas mais velhas devem ser rastreadas para hemocromatose com níveis séricos de saturação de transferrina e ferritina (Capítulo 219), enquanto pessoas mais jovens devem ser rastreadas com ceruloplasmina e cobre urinário para a doença de Wilson (Capítulo 218). Se estes testes forem negativos, triagem para deficiência de α_1-antitripsina está indicada (Capítulo 153). Malária (Capítulo 353), esquistossomose (Capítulo 363) e outras doenças parasitárias devem ser consideradas em circunstâncias apropriadas. Uma fração substancial dos pacientes apresenta esteatose hepática, com ou sem esteato-hepatite não alcoólica (NASH; Capítulo 155). As anormalidades da AST causadas pela esteatose induzida por álcool devem se normalizar dentro de várias semanas de abstinência. Se as anormalidades persistirem por seis a 12 meses sem uma causa aparente, a biópsia hepática deve ser considerada.

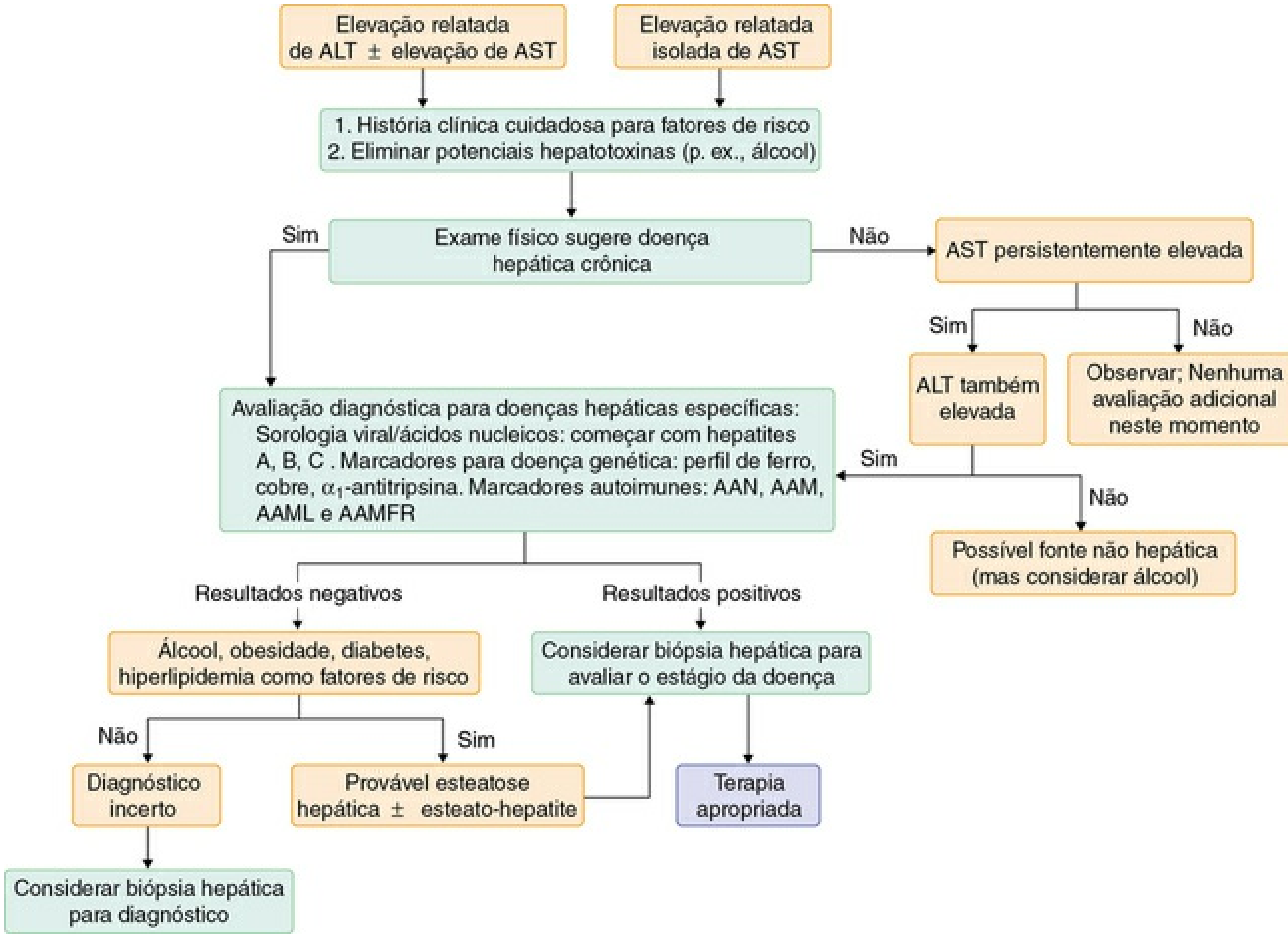

FIGURA 149-4 Abordagem para a avaliação de níveis isoladamente elevados de alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) no paciente assintomático. AAMFR = anticorpo antimicrossômico de fígado/rim; AAM = anticorpo antimitocondrial; AAN = anticorpo antinuclear; AAML = anticorpo antimúsculo liso.

Elevação Assintomática da Fosfatase Alcalina

Muitos pacientes com elevação isolada do nível de fosfatase alcalina apresentam causas não hepáticas, como gravidez ou doença óssea (Fig. 149-5). A origem de uma fosfatase alcalina elevada deve ser confirmada por meio da coleta de sangue em jejum, porque a fosfatase alcalina intestinal pode estar elevada após uma refeição. Uma fonte hepática é altamente provável se a GGT sérica também estiver anormal. As mulheres devem ser rastreadas com pesquisa de autoanticorpo antimitocôndria; um resultado positivo sugere cirrose biliar primária (Capítulo 158). Uma história clínica cuidadosa (Capítulo 148) identifica pacientes em risco de colestase intra-hepática relacionada a medicamentos ou toxinas. Essencialmente todos os outros pacientes com fosfatase alcalina persistentemente alterada devem realizar uma ultrassonografia hepatobiliar ou outro exame de imagem não invasivo. A demonstração de ductos biliares intra-hepáticos ou extra-hepáticos dilatados deve merecer a visualização direta das vias biliares por CPRE ou CTP (Caps. 136 e 158). Evidências de uma massa intra-hepática devem levar a uma avaliação detalhada para possível malignidade (Caps. 158 e 202). Devido ao câncer de cólon frequentemente metastatizar-se para o fígado, a colonoscopia pode ser útil em casos apropriados (Capítulo 199). Doenças infiltrativas, incluindo esquistossomose e hepatite granulomatosa (Capítulo 154), também devem ser consideradas. Na ausência de

evidência de obstrução biliar ou uma causa identificável por meios não invasivos, a biópsia hepática deve ser fortemente considerada para completar a avaliação de anormalidades hepáticas colestáticas.

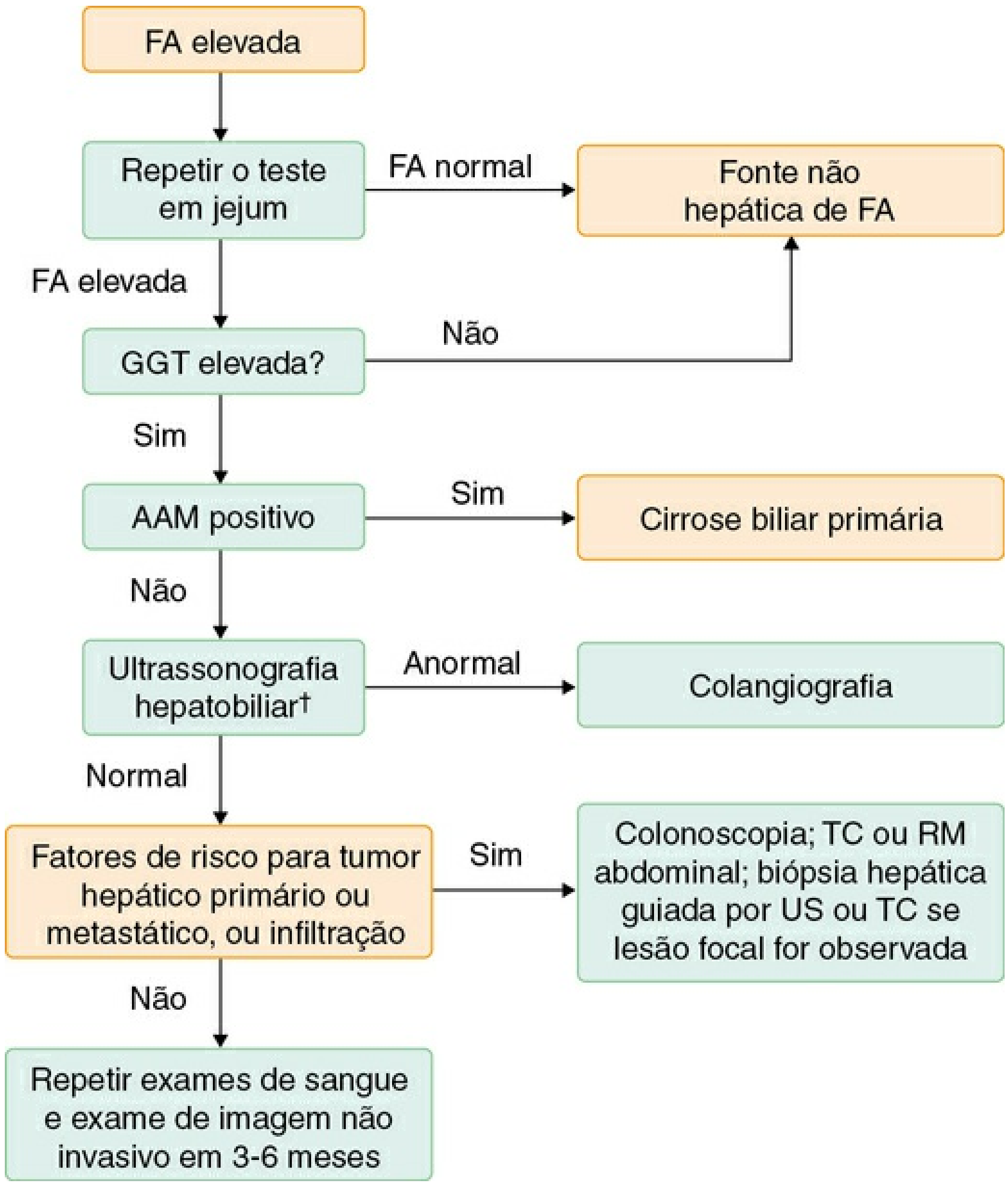

FIGURA 149-5 Abordagem do paciente assintomático com níveis isoladamente elevados de fosfatase alcalina sérica (FA). †Nos casos com um alto índice de suspeita de doença do trato biliar, como colangite esclerosante, a colangiografia pode ser justificada, mesmo em face de uma ultrassonografia normal. AAM = anticorpo antimitocondrial; TC = tomografia computadorizada; GGT = γ-glutamil transpeptidase; RM = ressonância magnética; US = ultrassonografia.

Leituras sugeridas

Castera, L., Bedossa, P., How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver Int*, 2011;(Suppl 1):13–17. *Discute as vantagens e as limitações da biópsia hepática e métodos diagnósticos novos e não invasivos na prática clínica.*

Stapelbroek, J. M., van Erpecum, K. J., Klomp, L. W., et al. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol*. 2010; 52:258–271. *Revisão dos transportadores moleculares e seus papéis na doença hepatica colestática herdada e adquirida.*

Strassburg, C. P. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Criggler-Najjar, Dubin-Johnson Rotor

syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24:555–571. *Resumo do conhecimento atual.*

150

Hepatite viral aguda

Heiner Wedemeyer and Jean-Michel Pawlotsky

Introdução

A infecção com um vírus hepatotrópico provoca um episódio agudo de inflamação do fígado, referida como a *hepatite aguda*, o que pode levar a uma eliminação espontânea do agente infeccioso ou a sua persistência, que por sua vez leva a uma infecção crônica, para um subconjunto destes vírus. Cinco vírus de hepatite são responsáveis pela maioria dos casos de hepatite aguda (Tabela 150-1): vírus da hepatite A (HAV); vírus da hepatite B (HBV); hepatite C (HCV); hepatite D ou delta vírus (HDV), que é um viroide defeituoso usando o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) como o seu envelope; e hepatite E (HEV). Outros vírus também podem causar doença hepática aguda inflamatória, incluindo membros da família Herpesviridae, como o citomegalovírus humano, vírus Epstein-Barr ou vírus herpes simples. Não está claro até que ponto outros vírus, como o parvovírus B19 ou herpes-vírus humano tipo 6, também podem causar hepatite aguda. Os pacientes que se apresentam com uma síndrome de hepatite viral aguda, mas com testes virológicos negativos são indicados como tendo hepatite não A a E, talvez devido a vírus hepatotrópicos desconhecidos. A incidência mundial de hepatite viral aguda está diminuindo por causa da melhora global das condições de higiene e do desenvolvimento e uso de vacinas eficazes contra HAV e HBV e, talvez, no futuro, HEV.

Tabela 150-1

Vírus responsáveis pela hepatite viral aguda e probabilidade de evolução crônica

VÍRUS	EVOLUÇÃO PARA HEPATITE VIRAL CRÔNICA
Hepatite A	Nunca
Hepatite B	> 90% (aquisição perinatal) a <1% (infecção de adultos)
Hepatite C	50% a 80%
Hepatite D ou delta	2% (coinfecção) a 90% (superinfecção)
Hepatite E	Ocasionalmente, em pacientes imunossuprimidos
Outros vírus Citomegalovírus humano Epstein-Barr Herpes simples Herpes-vírus humano 6 Parvovírus B19	Podem estabelecer infecção crônica, não associados à hepatite crônica

Características gerais da hepatite viral aguda

Patologia

A hepatite viral aguda é caracterizada por necroinflamação hepática aguda. Como nenhum dos vírus hepatotrópicos é citopático, acredita-se que a lesão hepática seja mediada por uma forte reação citotóxica das células T contra hepatócitos infectados que expressam antígenos virais na sua superfície. As citocinas pró-inflamatórias, células *natural killer*, e citotoxicidade celular dependente de anticorpos também parecem desempenhar um papel na necroinflamação hepática. A eliminação imune bem-sucedida pode levar à depuração viral, que pode ou não estar associada à imunidade ao longo da vida, dependendo do agente infeccioso. A reação imunológica às vezes é tão potente que o paciente desenvolve hepatite subfulminante ou mesmo fulminante que requer transplante hepático (Capítulo 157). Em alguns pacientes—a proporção varia, de acordo com o vírus responsável pela hepatite aguda—a resposta imune falha e infecção crônica é estabelecida (Capítulo 151).

Manifestações clínicas

Após a infecção, existe um período de incubação de alguns dias a algumas semanas, dependendo do agente causador (Fig. 150-1). Este período de incubação é geralmente caracterizado por sintomas inespecíficos, incluindo náuseas, fadiga, perda de apetite, sintomas de gripe, e/ou dor no quadrante superior direito (Tabela 150-2). Sintomas imunomediados, incluindo erupção cutânea, urticária, artralgias, edema angioneurótico e febre são observados em 10% a 20% dos pacientes durante a fase pré- -ictérica. Leucopenia e linfocitose relativa são alterações laboratoriais frequentemente encontradas.

Tabela 150-2

Manifestações clínica de hepatites virais

FASES DE INFECÇÃO	DURAÇÃO*	MANIFESTAÇÕES*
Inoculação	2 a 20 semanas	Vírus detectável no sangue Níveis de aminotransferase e bilirrubina normais Nenhum anticorpo detectável
Pré-ictérica	3 a 10 dias	Sintomas não específicos: fadiga, anorexia, náuseas, dor no quadrante superior direito vago Pico de títulos viral Níveis de aminotransferase começam a subir Reação similar à doença do soro (≈ 10% a 20% dos casos), com erupções cutâneas, urticária, artralgias, febre
Ictérica	1 a 3 semanas	Aparecimento de icterícia; urina escura e fezes esbranquiçadas Sintomas inespecíficos pioram Podem ocorrer perda de peso, disgeusia e prurido Pode desenvolver hepatoesplenomegalia Níveis de aminotransferase tipicamente >10 vezes do que o normal Anticorpos aparecem Declínio de títulos virais Raras manifestações extra-hepáticas (meningite asséptica, encefalite, convulsões, paralisia ascendente flácida, síndrome nefrótica, artrite soronegativa)
Recuperação	Até 6 meses	Os sintomas desaparecem gradualmente Os níveis de anticorpos aumentam Os níveis de aminotransferase e bilirrubina se normalizam
Crônico	Após 6 meses	Capítulo 151

*Varia de acordo com vírus.

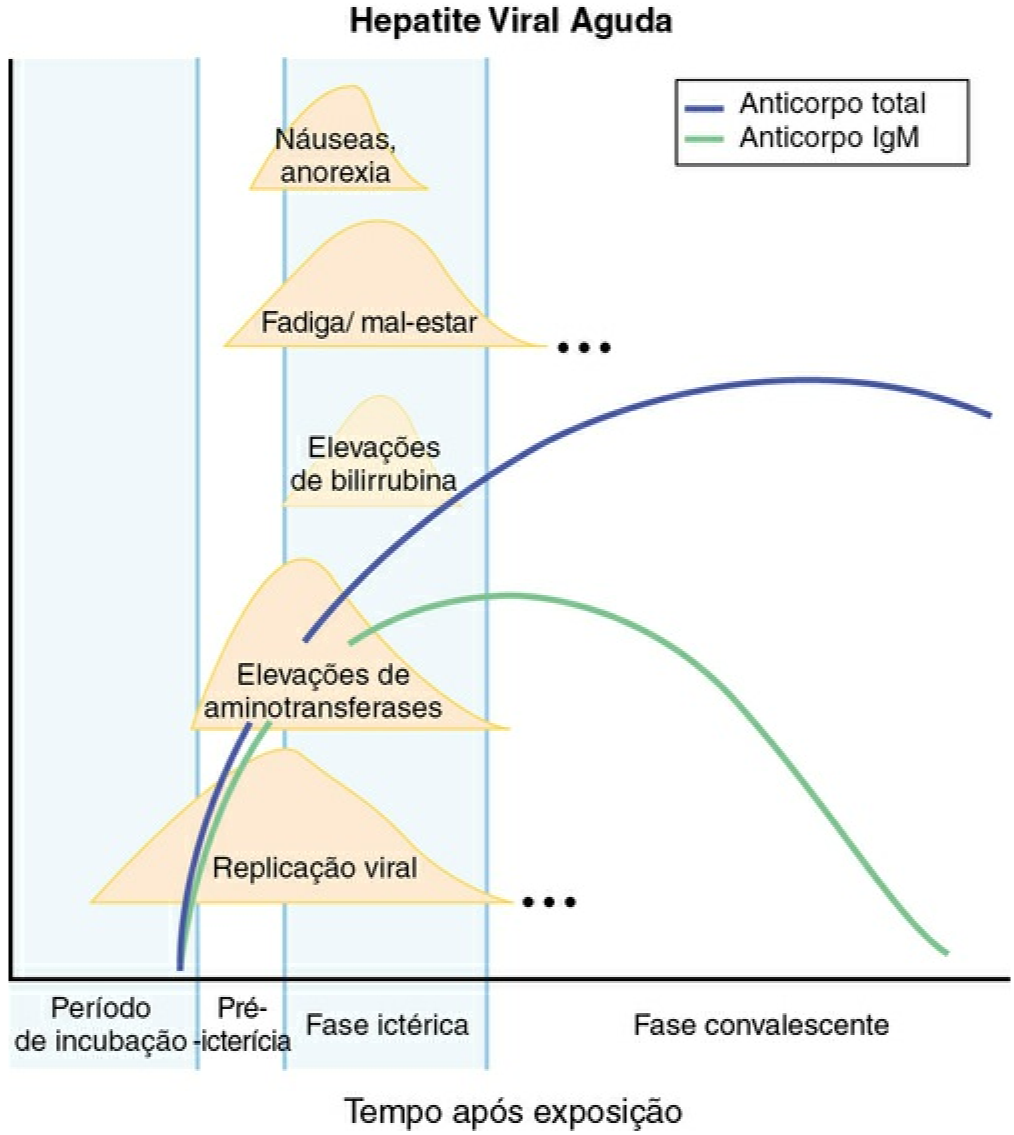

FIGURA 150-1 Curso típico da hepatite viral aguda.

Durante a fase aguda da doença, os sintomas podem variar amplamente, desde assintomáticos até subictéricos, ictéricos ou grave e fulminante. A forma ictérica, que não é frequente, é caracterizada por fadiga, anorexia, náuseas, disgeusia, icterícia, urina escura, fezes de cor clara e perda de peso. O exame físico revela icterícia e sensibilidade hepática. Hepatomegalia e esplenomegalia podem estar presentes. Em testes de laboratório, a hepatite viral aguda é caracterizada pela elevação dos níveis bilirrubina sérica total e direta e níveis de aminotransferases que muitas vezes são mais de 10 vezes o limite superior da normalidade. A hepatite aguda colestática é frequentemente associada à icterícia e prurido prolongados e flutuantes. Após 1 a 3 semanas, em média, os sinais clínicos e laboratoriais melhoram progressivamente e voltam ao normal. Alguns pacientes, entretanto, podem sofrer uma recaída antes da resolução definitiva.

Formas fulminantes de hepatite viral aguda são caracterizadas por sinais de insuficiência hepática, incluindo mudanças na personalidade, comportamento agressivo, distúrbios do sono e encefalopatia hepática (Capítulo 157). Coma pode sobrevir rapidamente, e hemorragia generalizada pode se desenvolver.

Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite aguda é suspeitado com base em elevados níveis séricos de

aminotransferases, que são geralmente mais de 10 vezes o limite superior da normalidade (Tabela 150-3). Os níveis de bilirrubina total e direta são elevados se a hepatite aguda é subictérica ou ictérica. Os níveis de fosfatase alcalina podem estar elevados em casos de hepatite colestática.

Tabela 150-3

Testes de laboratório para suspeita de hepatite viral aguda

AVALIAÇÃO GERAL
Alanina aminotransferase Aspartato aminotransferase Fosfatase alcalina Razão normalizada internacional
TESTES DE DIAGNÓSTICO DE PRIMEIRA LINHA
Anti-HAV IgM HBsAg, anti-HBc IgM Anticorpos Anti-HCV RNA do HCV
TESTES DE DIAGNÓSTICO DE SEGUNDA LINHA
Anti-HAV IgM presente: nenhum HBsAg presente: HBeAg, anti-HBeAg, antígeno de DNA do HBV, HDV, anticorpos anti-HDV HCV RNA presente com ou sem anticorpos anti-HCV: nenhum Sem marcador virológico: Figura 149-4

HAV = vírus da hepatite A; HBc = núcleo da hepatite B; HBeAg = antígeno e da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HDV = vírus da hepatite D; IgM = imunoglobulina M.

O teste sorológico e molecular, eventualmente, identifica o agente causal. A biópsia hepática geralmente não é necessária. Todos os casos de hepatite aguda devem ser notificados para o departamento estadual e/ou nacional de saúde o mais cedo possível após o diagnóstico.

Tratamento Rx

Em adição à terapia específica antiviral para o HBV e HCV, os pacientes com hepatite viral aguda devem evitar o consumo de álcool. O contato sexual deve ser evitado se o parceiro não estiver protegido. Pacientes com hepatite fulminante ou subfulminante devem ser avaliados para possível transplante hepático e encaminhados para uma unidade de terapia intensiva (Capítulo 157).

Prognóstico

Prognóstico depende do grau de prolongamento do tempo de protrombina, bem como quão alto estão os níveis de bilirrubina e lactato. Um nível de fator V abaixo de 40%, ou quaisquer sinais de encefalopatia são indicações para hospitalização. A morte é extremamente rara e ocorre apenas em casos fulminantes. Outros sinais de prognóstico

ruim são agravamento persistente da icterícia, ascite e uma diminuição aguda no tamanho do fígado. Os níveis séricos de aminotransferases e os níveis de viremia não têm valor prognóstico.

Hepatite A

Patógeno

HAV é um membro da família Picornaviridae, gênero *Hepatovírus*. A partícula viral da hepatite A é um capsídeo icosaédrico não envelopado de 27 nm que expressa o antígeno da hepatite A e contém um genoma RNA de cadeia positiva de aproximadamente 7,5 kb de comprimento. Pelo menos quatro diferentes genótipos HAV foram descritos em seres humanos (genótipos I, II, III e VII), com o genótipo I predominando em todo o mundo. Outros genótipos foram isolados em primatas não humanos. É ainda pouco claro até que ponto os genótipos diferentes estão associados a distintos cursos clínicos de infecção.

Epidemiologia

A infecção pelo HAV tem uma distribuição mundial, e as infecções podem ser esporádicas ou ocorrer em surtos epidêmicos. A incidência de casos agudos e a soroprevalência variam de acordo com a higiene, saneamento, habitação e padrões socioeconômicos da região, com soroprevalências tão baixas como cerca de13% na Suécia, até 100% em muitos países em desenvolvimento. Nos países em desenvolvimento, a infecção ocorre geralmente em idade jovem, e a maior parte da população foi exposta e está protegida após os 10 anos. Nos países desenvolvidos, entretanto, a infecção pode ocorrer em qualquer idade, e a prevalência de indivíduos expostos(imunes) aumenta lentamente com a idade. Nos Estados Unidos, a incidência de hepatite A aguda diminuiu de 12,0 casos por 100.000 indivíduos em 1995 para 1,0 caso por 100.000 indivíduos em 2007.

A HAV é geralmente transmitida via fecal-oral, na maioria das vezes diretamente de pessoa para pessoa ou através da ingestão de alimentos ou água contaminados com fezes. A transmissão por transfusão de sangue tem sido relatada, e casos isolados de transmissão perinatal aparente têm sido descritos. Grupos de alto risco para hepatite A aguda incluem os viajantes para países em desenvolvimento, crianças em creches e seus pais, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, que recebem produtos de plasma, e as pessoas em instituições.

Fisiopatologia

O genoma serve como um RNA mensageiro e contém uma fita aberta de leitura única que codifica tanto as proteínas virais estruturais quanto as não estruturais. Após a ligação a um receptor específico na superfície dos hepatócitos, o vírus penetra nas células e é desenvelopado. Eventos subsequentes que ocorrem exclusivamente no citoplasma incluem tradução da fita aberta de leitura única em uma poliproteína que é posteriormente processada para gerar as proteínas virais maduras; replicação em um

complexo de replicação ligada à membrana, que gera novos genomas virais, que são posteriormente utilizados para a produção de proteína viral e montagem de partículas virais; e acondicionamento de genomas recém-formados em partículas novas que são exportados para fora das células. O vírus é secretado na bile e, em menor extensão, no soro.

Manifestações clínicas

Tipicamente, o período de incubação é de 15 a 45 dias (Tabela 150-2). Na maioria dos casos, a infecção aguda leva um curso leve, muitas vezes não reconhecido. A incidência de casos sintomáticos, ictéricos aumenta com a idade no momento da infecção. Uma hepatite aguda em adultos pode necessitar de hospitalização em até 13% dos casos; cursos prolongados de 6 a 9 meses foram relatados em 10% dos pacientes adultos com um diagnóstico de hepatite A aguda. A Hepatite A é a causa mais comum de hepatite colestática recorrente.

Diagnóstico

O diagnóstico de hepatite aguda A é baseado na detecção de anticorpos anti-HAV da imunoglobulina (Ig) M no soro por ensaios imunoenzimáticos. Os níveis séricos de IgM atingem o ponto máximo durante o segundo mês de infecção (Fig. 150-2). O RNA do HAV pode ser transitoriamente detectado nas fezes e outros fluidos corporais, por reação em cadeia da polimerase (PCR) 3 a 10 dias antes do início da doença e de 1 a 2 semanas subsequentes, no entanto, geralmente testes de RNA do HAV não são necessários. Quando a infecção é curada, anti-HAV IgM desaparece após 4 a 12 meses, mas anti-HAV IgG persiste por toda a vida e confere proteção definitiva contra a infecção.

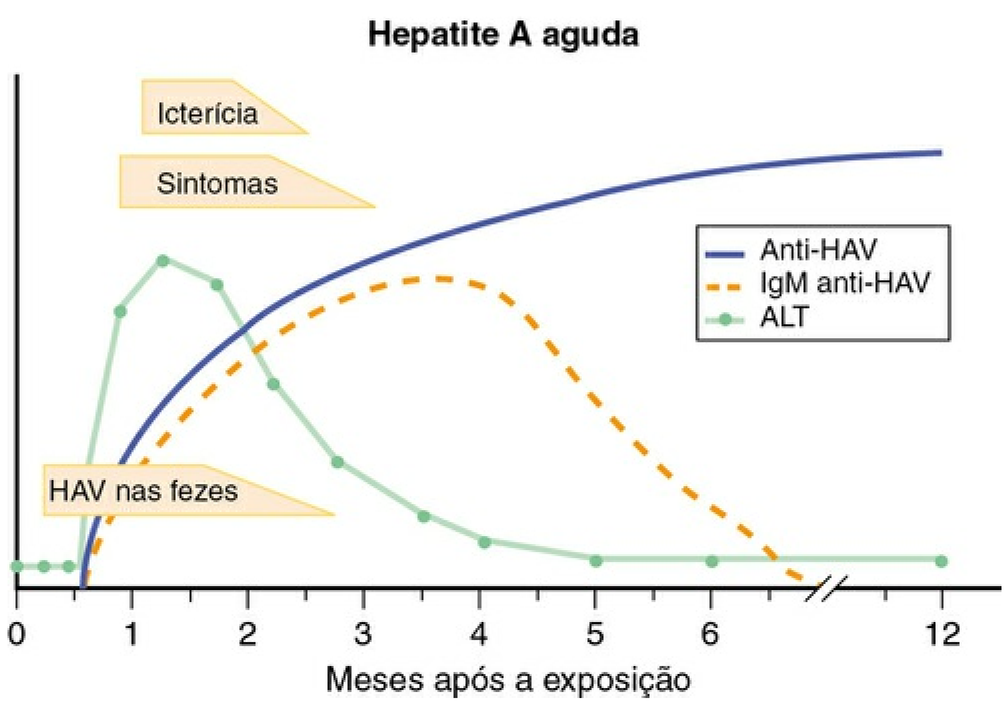

FIGURA 150-2 Curso sorológico da hepatite A aguda.
ALT = alanina-aminotransferase; HAV = vírus da hepatite A; IgM = imunoglobulina M.

Tratamento

Como a infecção pelo HAV é autolimitada, nenhum tratamento antiviral específico é necessário. Em casos graves, os pacientes podem necessitar de hospitalização. Se a função hepática está se deteriorando, os pacientes podem precisar de avaliação para transplante de fígado, que é a única opção terapêutica para insuficiência hepática aguda (Capítulo 157).

Prevenção

Vacinas de HAV consistem de um antígeno da hepatite A inativado purificado a partir de cultura de células. Duas doses da vacina em um intervalo de 6 a 18 meses são recomendadas. Todas as vacinas são altamente imunogênicas, e praticamente todas as pessoas saudáveis que são vacinadas desenvolvem níveis protetores de anticorpos anti-HAV. Pacientes com doença hepática crônica também respondem à vacinação, mas podem apresentar menores títulos anti-HAV. Um esquema vacinal acelerado, com a vacinação nos dias 0, 7 e 21, também é eficaz e pode ser recomendado para aqueles que pretendem viajar para áreas endêmicas. As vacinas HAV são bem toleradas, e nenhum evento adverso grave tem sido relacionado à sua administração, pois ela pode ser seguramente administrada com outras vacinas ou imunoglobulinas, sem comprometer o desenvolvimento de anticorpos protetores. A combinação de vacinas HAV e HBV também está disponível. As taxas de soroconversão são mais baixas em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e em outros indivíduos imunocomprometidos.

A vacinação HAV é recomendada para indivíduos não imunes que planejam viajar para países endêmicos, profissionais da saúde, homens que fazem sexo com homens, pessoas que estão em contato com pacientes com hepatite A e os indivíduos com doenças hepáticas crônicas. Um programa de vacinação infantil leva a um declínio significativo na infecção pelo HAV, justificando a sua utilização como parte dos esforços de controle em países endêmicos. A sorologia para anti-HAV IgG pode ser feita antes da vacinação em adultos nascidos nos países endêmicos e em indivíduos acima de 50 anos de idade nascidos em áreas industrializadas; pessoas com IgG detectáveis são protegidas e não devem ser vacinadas. Para a profilaxia pós-exposição, tanto a vacinação anti-HAV quanto a imunoglobulina são eficazes, embora a imunoglobulina confira uma taxa ligeiramente mais baixa de infecção [1]. Preconiza-se o uso das duas ao mesmo tempo.

Um estudo de acompanhamento a longo prazo, após a vacinação completa anti-HAV, mostrou que os títulos anti-HAV declinaram acentuadamente durante o primeiro ano após a vacinação, mas permanecem detectáveis em quase todos os indivíduos por pelo menos 10 anos. A proteção de títulos anti-HAV persistem por pelo menos 27 anos após a vacinação bem-sucedida de crianças e adultos jovens(transferido para o final do capítulo).

Prognóstico

A infecção por hepatite A aguda geralmente desaparece sem complicações em 3 a 4 semanas e nunca evolui para infecção crônica. Elevações prolongadas de níveis séricos de

aminotransferase foram relatados. Recaídas algumas semanas após o quadro agudo foram também observados. Cursos prolongados podem ocorrer em crianças e indivíduos imunossuprimidos.

A hepatite colestática é incomum e tem um bom prognóstico, com recuperação completa em algumas semanas. A hepatite A fulminante é rara, ocorrendo em menos de 0,1% dos casos, mas a sua incidência e mortalidade aumentam com o aumento da idade do paciente no momento da aquisição. Nos Estados Unidos, 4% de todos os casos de hepatite fulminante são causadas por infecção por HAV. Em geral, a mortalidade por hepatite A aguda é de 1,8% em pacientes com mais de 50 anos. Em pacientes com hepatite B crônica, a superinfecção com HAV está associada a uma morbidade e mortalidade 6 a 23 vezes mais elevada.

Hepatite B aguda

Patógeno

O HBV é um membro da família Hepadnaviridae, gênero *Hepadnavírus*. O *virion* infeccioso, a partícula de Dane, é de 42 a 47 nm de diâmetro. Possui um envelope e uma cápside ou núcleo que contém o genoma de DNA circular, de fita parcialmente dupla. O genoma HBV é menor genoma do vírus humano conhecido, com cerca de 3.000 necleotídeos.

Epidemiologia

Dois bilhões de pessoas, ou seja, um terço da população humana, estiveram em contato com o HBV, e mais de 350 milhões de pessoas têm infecção crônica. Nos Estados Unidos, cerca de 0,5% da população é cronicamente infectada. Os virions são produzidos e circulam em quantidades muito elevadas em indivíduos infectados pelo HBV, e são altamente contagiosos. Quatro vias principais de transmissão são responsáveis pelas infecções agudas por HBV: (1) de transmissão sexual, que é a principal via em áreas industrializadas, (2) de transmissão da mãe para o bebê perinatal, que está associado a uma taxa muito elevada (> 90%) de infecção crônica e é a causa principal de transmissão do HBV na Ásia, (3) de transmissão horizontal através do contato não sexual interindividual, o que é frequente em uma idade jovem na África e está associada à evolução para a cronicidade em cerca de 15% dos casos e (4) transmissão percutânea por sangue e seus produtos, materiais cirúrgicos ou clínicos perigosos ou uso de drogas injetáveis.

Nos países industrializados, os grupos de alto risco para infecção pelo HBV inclui indivíduos nascidos em áreas onde o HBV é endêmica, incluindo os imigrantes e crianças adotadas, os indivíduos que não foram vacinados quando crianças, cujos pais nasceram em regiões onde o HBV é endêmica; contato com familiares e contatos sexuais com indivíduos HBsAg positivos; pessoas que já consumiram drogas injetaveis; pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou histórico de doença sexualmente transmissível, homens que fazem sexo com homens; detentos em penitenciárias, pacientes infectados com HCV,

ou HIV, pacientes submetidos à diálise renal; receptores de sangue ou hemoderivados antes de 1987, e profissionais de saúde.

Fisiopatologia

O genoma do HBV contém pelo menos quatro fitas abertas de leitura sobrepostos que codificam uma série de proteínas virais estruturais e não estruturais. O gene pré-S/S codifica a superfície de três proteínas pequenas (S), média (M) e grande (L) que expressam HBsAg. O gene pré-C/C codifica o núcleo da proteína que expressa o antígeno do núcleo da hepatite B (HBc) e da proteína e da hepatite B (HBe), uma proteína não estrutural que desempenha um papel na tolerância imunológica para a replicação de HBV. O gene P codifica a polimerase do HBV, cujos dois motivos—motivo da transcriptase reversa e motivo da RNAse H—codifica para duas enzimas envolvidas na replicação do HBV. Finalmente, o gene X codifica a proteína X, que é um transativador envolvido na replicação do HBV que tem propriedades oncogênicas. O sangue de pacientes infectados contém não apenas os vírus infecciosos, mas também um grande excesso de envelopes vazios não infecciosos do HBV.

O ciclo de vida do complexo HBV envolve várias etapas: fixação para um complexo receptor ainda não identificado na superfície dos hepatócitos; internalização; fusão e liberação do nucleocápside contendo o genoma HBV DNA e associação com a molécula da polimerase do HBV no citoplasma da célula; transporte para o núcleo, onde ocorre descapsidação e o genoma da molécula de DNA é liberado; transformação do genoma viral pela polimerase viral em um DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), que é a forma epissômica responsável pela persistência do genoma do HBV no núcleo de hepatócitos infectados; geração de RNAs mensageiros e síntese de proteínas virais; geração de um RNA pregenômico, que serve como um modelo (template) para a transcrição reversa, que gera a fita longa de DNA; degradação do RNA pregenômico pela atividade H de RNAse da polimerase viral; sintese do DNA de cadeia curta complementar nos nucleocápsides recém-formados, pela DNA polimerase dependente de DNA da transcriptase reversa e, finalmente, o (*budding*??? no retículo endoplasmático, maturação e exportação de virions recém-formados.

Oito genótipos do HBV (A até H), que diferem em cerca de 8% na sua sequência genômica de necleotídeos, apresentam diferentes distribuições geográficas, e que pode estar associado a diferentes manifestações s clínicas. O genótipo A predomina no norte e parte ocidental da Europa, enquanto o genótipo D é o genótipo mais frequente na área do Mediterrâneo e no leste da Europa. Em populações não asiáticas nos Estados Unidos, o genótipo A predomina em homens que fazem sexo com homens, enquanto o genótipo D é o mais frequente em usuários de drogas intravenosas. Na Ásia e em imigrantes asiáticos que vivem em países industrializados, os genótipos B e C predominam. O genótipo C tem sido associado a uma maior incidência de doença hepática grave e carcinoma hepatocelular em comparação ao genótipo B na Ásia, talvez porque este genótipo tenha se disseminado mais cedo do que os outros.

Manifestações clínicas

Tipicamente, o período de incubação é de 30 a 150 dias. A icterícia tem sido relatada em até um terço dos pacientes adultos com hepatite B aguda, mas a maioria dos casos não é reconhecida. Entre os pacientes sintomáticos (Tabela 150-2), as manifestações são semelhantes aos de outras causas de hepatite viral aguda.

Diagnóstico

Quatro marcadores devem ser pesquisados para o diagnóstico de hepatite aguda B: HBsAg, anticorpos anti-HBc total, anti-HBc IgM, e anticorpos anti-HBs (Tabela 150-4). A hepatite B aguda é caracterizada pela presença simultânea de ambos HBsAg e IgM anti-HBc (Fig. 150-3). O anticorpo anti-HBc total também está presente, enquanto anticorpos anti-HBs não estão. Durante a fase de convalescença, os pacientes perdem HBsAg antes do aparecimento de anticorpos anti-HBs; eles podem apresentar anticorpos anti-HBc isolado, e o diagnóstico baseia-se na presença de anti-HBc IgM. A recuperação é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos anti-HBs. A presença de anticorpos tanto anti-HBc total e anti-HBs caracteriza a recuperação da hepatite B aguda. O anti-HBc IgG permanece em níveis elevados para toda a vida do paciente, enquanto os títulos de anticorpos anti-HBs podem flutuar e tornar-se indetectáveis após vários anos. Avaliação quantitativa de HBsAg pode ser útil durante o curso da hepatite B aguda, porque se o nível de HBsAg não diminuir rapidamente, o paciente está em risco para a evolução crônica. Os pacientes que permanecem com HBV-DNA e/ou HBeAg positivo após 6 semanas do início dos sintomas são suscetíveis a desenvolver infecção crônica.

Tabela 150-4

Perfis sorológicos observados nas diferentes fases da hepatite c aguda de autorresolução

FASE DE INFECÇÃO	HBsAg	ANTI-HBc IgM	ANTICORPOS ANTI-HBc TOTAL	ANTICORPOS ANTI-HBs
Incubação	+	+/−	+/−	−
Hepatite aguda	+	+	+	−
Convalescença	−	+	+	−
Recuperação	−	−	+	+

HBc = núcleo da hepatite B; HBs = superfície da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

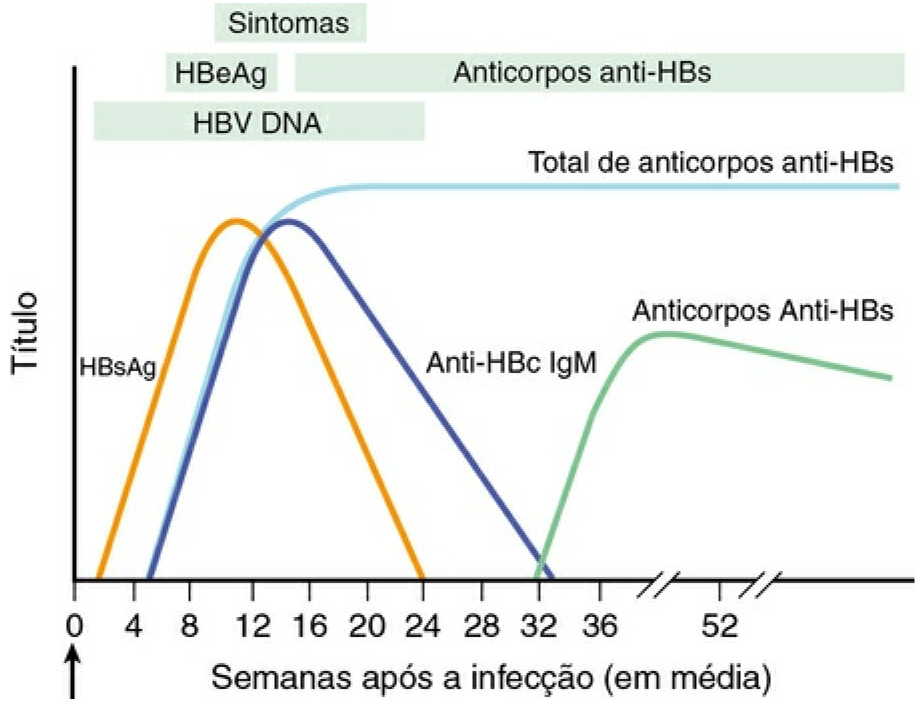

FIGURA 150-3 Cinética do vírus da hepatite B (HBV) durante a fase aguda de autorresolução da hepatite B.
A seta indica a infecção. HBc = núcleo da hepatite B; HBeAg = antígeno da hepatite B e; HBs = superfície da hepatite B, HBsAg = antígeno da superfície da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

Tratamento Rx

A infecção aguda por HBV geralmente não requer terapia antiviral, e a maioria dos pacientes se cura espontaneamente da infecção. A terapia antiviral com lamivudina pode diminuir os níveis de HBV DNA mais rapidamente, mas não resulta em melhora clínica ou bioquímica e pode estar associada a níveis mais baixos de proteção anti-HBs em 1 ano. [2] No entanto, os dados não aleatórios em pacientes com hepatite B aguda grave ou fulminante sugerem que a terapia antiviral precoce (lamivudina 100 mg/dia) é segura e pode reduzir a necessidade de transplante de fígado.

Prevenção

Como nem todo mundo foi vacinado, os indivíduos que estão cientes de que estão infectados com hepatite B devem tomar medidas para evitar a transmissão da infecção a outras pessoas. Isto é conseguido, garantindo que seus contatos sexuais e os membros da família sejam vacinados, usando proteção durante a relação sexual, não compartilhar instrumentos como escovas de dente, lâminas de barbear e pentes, limpar gotículas de sangue com detergente ou água sanitária, e não doar sangue, órgãos, ou esperma.

A prevenção da infecção por HBV baseia-se na vacinação. Programas de vacinação universal infantil foram iniciadas em muitos países. Indivíduos de alto risco (p. ex., trabalhadores da saúde, pacientes de diálise, familiares e parceiros sexuais de portadores do HBV, gestantes e homens que fazem sexo com homens) devem ser rastreados para a infecção HBV por HBsAg e testes de anticorpos anti-HBs, e pessoas soronegativas devem ser vacinadas.

A vacinação consiste na administração de HBsAg recombinante em três injeções em zero, um e seis meses em adultos. Uma dose mais baixa é dada em recém-nascidos, crianças e adolescentes. Adultos em diálise necessitam de quatro injeções nos meses 0, 1, 2 e 6. A vacinação contra HBV inicia uma resposta neutralizante potente, caracterizada pela presença de anticorpos anti-HBs em títulos superiores a 10 U/l (titulação de proteção). A taxa de soroconversão é superior a 90% em indivíduos saudáveis. As vacinas de HBV são bem tolerados. As reações no local da injeção em 1 a 3 dias, bem como leves reações gerais, são comuns e transitórias. Teste pós-vacinação para anti-HBs para documentar soroconversão não é recomendada de rotina. No entanto, pessoas que permanecem em risco para a infecção pelo HBV, como bebês de mães HBsAg-positivas, trabalhadores da saúde, pacientes de diálise, e parceiros sexuais de portadores do HBV, devem ser testadas para determinar a sua resposta à vacinação. (transferido para o final do capítulo). Cerca de 3% a 10% dos indivíduos vacinados respondem mal ou não respondem, em especial os fumantes, obesos e idosos. Não respondedores devem receber outro curso completo de vacinação, muitas vezes com uma dose maior. Outras opções incluem a aplicação intradérmica e a coadministração de adjuvantes e citocinas. Um a dois terços dos indivíduos vacinados perdem os seus anticorpos anti-HBs após 10 a 15 anos. Não está claro se esses indivíduos ainda estão protegidos. Assim, pessoas em situação de risco devem receber imunização de reforço se os títulos de anti-HBs desaparecerem.

Quando as pessoas não imunes ou indivíduos vacinados com um título anti-HBs abaixo de 10 IU/l têm contato com materiais contaminados por HBV (p. ex., agulhas) ou têm relações sexuais com uma pessoa infectada pelo HBV, imunização ativa-passiva (ou seja, a infusão da imunoglobulina da hepatite B - HBIg), além da imunização ativa (vacinação) é recomendado em 48 horas após a exposição. A vacinação por si só é suficiente em pessoas com títulos de anticorpos anti-HBs entre 10 e 100 IU/l, e nenhuma ação é necessário se o título de anti-HBs for acima de 100 IU/l.

Crianças nascidas de mães HBsAg-positivas devem receber imunoglobulina contra hepatite B e ser vacinadas no prazo de 12 horas após o nascimento; este regime reduz a taxa de transmissão do HBV vertical de 95% a menos de 5%. As mães com níveis de HBV DNA acima de × 10^7 IU/mL também devem ser tratadas durante a gravidez com um potente nucleosídeo/nucleotídeo análogo sem risco teratogênico; os mais seguros fármacos nessa definição são lamivudina e tenofovir, com a última sendo mais potente e tendo maior barreira à resistência. A cesárea não é necessária se a imunização ativa-passiva vai ser realizada. Mães de crianças vacinadas podem amamentar, a menos que medicamentos antivirais orais estejam presentes no leite materno.

Prognóstico

A hepatite fulminante é mais frequente na infecção por HBV aguda do que em outros tipos de hepatite viral aguda, com uma incidência de cerca de 0,1%. Fatores associados a prognósticos adversos da hepatite B aguda incluem a idade avançada, o sexo feminino e talvez algumas cepas do vírus. Se a infecção com uma estirpe mutante pré-core está associada a uma doença mais grave ou fulminante ainda é debatido.

Entre os pacientes infectados no nascimento, a taxa de clareamento viral espontâneo após uma infecção aguda por HBV é inferior a 5%, enquanto as infecções em adultos espontaneamente se recuperam em 95% a 99% dos casos. A recuperação espontânea confere imunidade ao longo da vida, o qual é geralmente caracterizado pela presença de anticorpos anti-HBs. Os títulos de Anti-HBs podem se tornar indetectáveis vários anos após o clareamento viral, mas os pacientes rapidamente produzem anticorpos protetores se forem novamente expostos ao HBV.

Hepatite C aguda

Patógeno

O HCV é um membro da família Flaviviridae, gênero *Hepacivírus*. O genoma é uma molécula de RNA positiva, linear de filamento único, cuja extremidade 5′ contém um local de entrada ribossômica interna envolvido na tradução de poliproteína, o genoma também inclui uma fita de leitura aberta única e uma curta região 3′ não codificante envolvidos na replicação. O genoma está contido em uma proteína da cápside ou do núcleo, que em si é rodeado por um envelope de bicamada lipídica em que são inseridas duas glicoproteínas virais mediante fixação da partícula viral em moléculas receptoras na superfície das células-alvo.

Epidemiologia

O HCV está presente em todos os continentes, e cerca de 120 a 130 milhões de pessoas, ou 3% da população mundial, está cronicamente infectada. Nos países industrializados, a incidência de infecção pelo HCV diminuiu consideravelmente devido à triagem de sangue e medidas para prevenir infecções virais em usuários de drogas intravenosas. No entanto, a cerca de 35.000 novos casos de hepatite C aguda ainda ocorrem anualmente nos Estados Unidos. Na Alemanha, cerca de 8 novas infecções por 100.000 habitantes ocorrem a cada ano. A prevalência de hepatite é maior em áreas em desenvolvimento do mundo, onde a principal via de infecção pelo HCV é procedimentos médicos ou cirúrgicos inseguros, apenas cerca de 50% dos hemoderivados são testadas para anticorpos anti-HCV nestes países, e cerca de 40% de todas as injeções são dadas através de um equipamento reutilizado. A prevalência estimada no Egito é de 9%, é a mais alta em todo o mundo, em decorrência de campanhas inseguras para o tratamento da esquistossomose. Embora a incidência de hepatite C aguda tenha diminuído no Egito durante os últimos 15 anos, até 10% dos casos de hepatite aguda ainda são causados por HCV.

O HCV é transmitido quase que exclusivamente por sangue infectado. Um exame preventivo com imunoensaios enzimáticos altamente sensíveis e, mais recentemente, testes de ácido nucleico têm praticamente eliminado o risco de infecção pós-transfusional de HCV (risco teórico: 1 em 2 milhões de doações nos Estados Unidos, 1 em cada 8 milhões de doações na França). Como resultado, a principal via de transmissão do HCV em países industrializados é agora o uso de drogas por via intravenosa, que é

responsável por 60% a 80% de novos casos. A incidência de infecção pelo HCV neste grupo de alto risco é tão alto quanto 39 por 100 pessoas por ano. Neste contexto, o encarceramento em prisão é um importante fator de risco para contrair a infecção pelo HCV nos países industrializados.

Transmissão nosocomial através do uso de materiais indevidamente descontaminados ou as mãos contaminadas ou luvas de profissionais de cuidados de saúde é responsável por um número substancial de novas infecções em todo o mundo. O HCV também pode ser transmitido pelo uso de piercing, tatuagens, acupuntura ou se as precauções-padrão não são implementadas. Embora HCV possa ser adquirido após a exposição acidental com agulha, o risco de infecção é baixa (<1%), e os trabalhadores da área da saúde têm uma prevalência de HCV um pouco maior do que a população em geral. O HCV pode ser transmitido para os familiares que compartilham instrumentos como tesouras, lâminas de barbear e pentes. A transmissão sexual é incomum, mas surtos de hepatite aguda foram relatados em comunidades HIV-positivas de homens que fazem sexo com homens. O risco de transmissão de mãe para lactentes de HCV é inferior a 5% e está geralmente relacionada à exposição a sangue da mãe no período perinatal. As cesarianas não são recomendadas, e a amamentação não é contraindicada. O risco de transmissão perinatal é maior quando a mãe é coinfectada com HIV. Outros fatores possivelmente associados a altas taxas de transmissão incluem o nível de viremia do HCV e abuso de drogas por via intravenosa materna. Em 10% a 30% dos casos, nenhum fator de risco aparente para a infecção pelo HCV é identificável, sugerindo outras fontes potenciais de “” transmissão de hepatite C adquirida na comunidade.

Fisiopatologia

A entrada de HCV em células é dependente do pH através de endocitose mediada por clatrina e é seguida por fusão. A decapsidação de nucleocápsides virais libera RNAs genômicos livres para o citoplasma da célula, onde eles servem, em conjunto com RNAs recentemente sintetizadas, como RNAs mensageiros para a síntese da poliproteína do HCV. O processamento pós-translacional da poliproteína de HCV resulta na geração de pelo menos 10 proteínas, incluindo 3 proteínas estruturais (a proteína de núcleo e as duas glicoproteínas do envelope) e 7 proteínas não estruturais. A infecção com o HCV leva a rearranjos de membranas intracelulares, um pré-requisito para a formação do complexo de replicação que associa proteínas virais, componentes celulares e fitas nascentes de RNA em estreita proximidade. A replicação do HCV é catalisada por uma RNA-polimerase dependente de RNA dentro do complexo de replicação. A fita de RNA de cadeia positiva serve como um modelo para a síntese de uma cadeia negativa intermediária de replicação. Em seguida, O RNA de cadeia negativa serve como um modelo para produzir filamentos inúmeros que têm uma polaridade positiva e serão posteriormente utilizados para a tradução da poliproteína, a síntese de novos RNAs intermediários de replicação, ou acondicionamento em novas partículas virais. A formação de partículas virais é iniciada pela interação da proteína do núcleo com o RNA genômico. *Budding* de virions recém-formados no lúmen do retículo endoplasmático conduz à formação de partículas revestidas. Partículas de vírus recém-produzidos deixam

a célula hospedeira por meio das vias constitutivas secretoras.

Análises filogenéticas de cepas de HCV isoladas em várias regiões do mundo identificaram seis genótipos principais, designados de 1 a 6. Estes tipos de HCV compreendem um grande número de subtipos, identificado por letras minúsculas (1a, 1b, etc.) As sequências de necleotídeos dos genótipos diferem de 31% e 34%, e as suas sequências de aminoácidos diferem em aproximadamente 30%, em contraste, os subtipos das sequências de necleotídeos diferem entre 20% e 23%, com diferenças marcadas em regiões genômicas específicas. A elevada prevalência e diversidade de cepas de HCV genótipo 3 e 6 na Ásia e do genótipo 1, 2 e 4 na África sugerem que estes tipos e subtipos emergiram nestas regiões. Nos países industrializados, um pequeno número de genótipos do HCV, incluindo 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a e 4a, têm sido introduzidos e espalhou-se rapidamente entre as populações expostas. Os subtipos 1a e 1b predominam em todo o mundo. Os genótipos mais comuns nos Estados Unidos são 1a e 1b (aproximadamente 75%), 2a e 2b (aproximadamente 15%) e 3a (aproximadamente 7%). O genótipo 3a é mais prevalente na Europa Ocidental, onde responde por até 35% dos casos, especialmente entre usuários de drogas intravenosas. O genótipo 4 é altamente prevalente no Oriente Médio e África. Sua incidência e prevalência estão aumentando em usuários de drogas injetáveis em países industrializados. O genótipo 5 é raro fora da África do Sul, e o genótipo 6 é raro fora do Sudeste Asiático. Infecções com diferentes genótipos não diferem em termos de manifestações clínicas, evolução, ou da gravidade da doença (embora isso seja debatido), mas o genótipo do HCV é o principal determinante da resposta a terapias baseadas em interferon-α (final do capítulo).

Manifestações clínicas

O RNA do HCV torna-se detectável no soro de 3 a 7 dias após a exposição. Níveis de HCV RNA aumentam rapidamente durante as primeiras semanas, seguido dos níveis de transaminases séricas 2 a 8 semanas após a exposição. Anticorpos anti-HCV surgem no final do curso de hepatite C aguda e podem não estar presentes no início dos sintomas.

Após um período de incubação que varia de 15 a 120 dias, a hepatite C aguda geralmente é assintomática. Sintomas inespecíficos como fadiga, febre baixa, mialgias, náuseas, vômitos, ou coceira podem estar presentes. A icterícia ocorre em apenas 20% a 30% dos pacientes, geralmente 2 a 12 semanas após a infecção. Os níveis de aminotransferase sérica comumente atingem níveis 10 vezes o limite superior do normal na fase aguda, mesmo na ausência de sintomas. A hepatite C fulminante tem sido relatada, mas parece ser excepcional, na ausência de outra doença hepática crônica subjacente.

Diagnóstico

Quando a hepatite C aguda é suspeita, os pacientes devem fazer testes para ambos os anticorpos anti-HCV por ensaios imunoenzimáticos e RNA do HCV com uma técnica de biologia molecular sensível (isto é, um ensaio de RNA do HCV com um limite inferior de detecção de ≤50 IU/mL). Quatro perfis de marcador podem ser observados, com base na presença ou ausência de qualquer marcador (Tabela 150-5). A presença do HCV RNA, na

ausência de anticorpos anti-HCV é fortemente indicativo da infecção pelo HCV aguda, que será confirmada pela soroconversão (isto é, o aparecimento de anticorpos anti-HCV) poucos dias ou semanas mais tarde. Os pacientes com infecção aguda podem ter tanto o HCV RNA quanto anticorpos anti-HCV no momento do diagnóstico, neste caso, é difícil distinguir hepatite C aguda de uma exacerbação aguda de hepatite C crônica ou hepatite aguda de outra causa em um paciente com hepatite C crônica.

Tabela 150-5

Padrões dos marcadores do vírus da hepatite c (hcv) e sua importância durante a hepatite c aguda

ANTICORPOS ANTI-HCV	HCV RNA	DIAGNÓSTICO
−	−	Hepatite C não aguda
−	+	Hepatite C aguda
+	−	Provavelmente hepatite C não aguda (reteste em poucas semanas)
+	+	Difícil diferenciar a hepatite C aguda da crônica

Hepatite C aguda é muito improvável se ambos os anticorpos anti-HCV e RNA do HCV estiverem ausentes ou se os anticorpos anti-HCV estiverem presentes, sem RNA do HCV (Fig. 150-4). No entanto, os pacientes do último grupo devem realizar os testes novamente em poucas semanas, porque o RNA do HCV pode ser temporariamente indetectável devido a um controle parcial transitório da replicação viral antes da infecção se tornar crônica (Fig. 150-5). Adicionalmente, a presença de anticorpos anti-HCV, na ausência do RNA do HCV é geralmente observada em pacientes que se recuperaram de uma infecção por HCV anterior. No entanto, este padrão não pode ser diferenciado de um resultado falso-positivo de ensaios imunoenzimáticos, cuja prevalência exata é desconhecida.

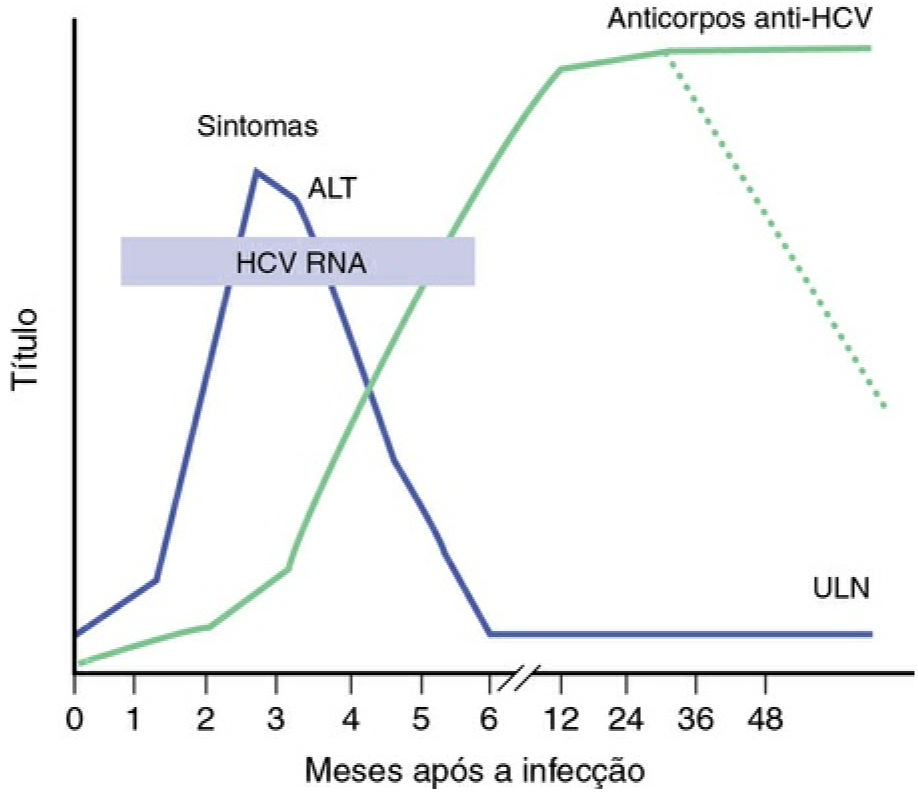

FIGURA 150-4 Cinética do vírus da hepatite C (HCV) durante a fase aguda de autorresolução da hepatite C.
ALT = alanina aminotransferase; ULN = limite superior do normal.

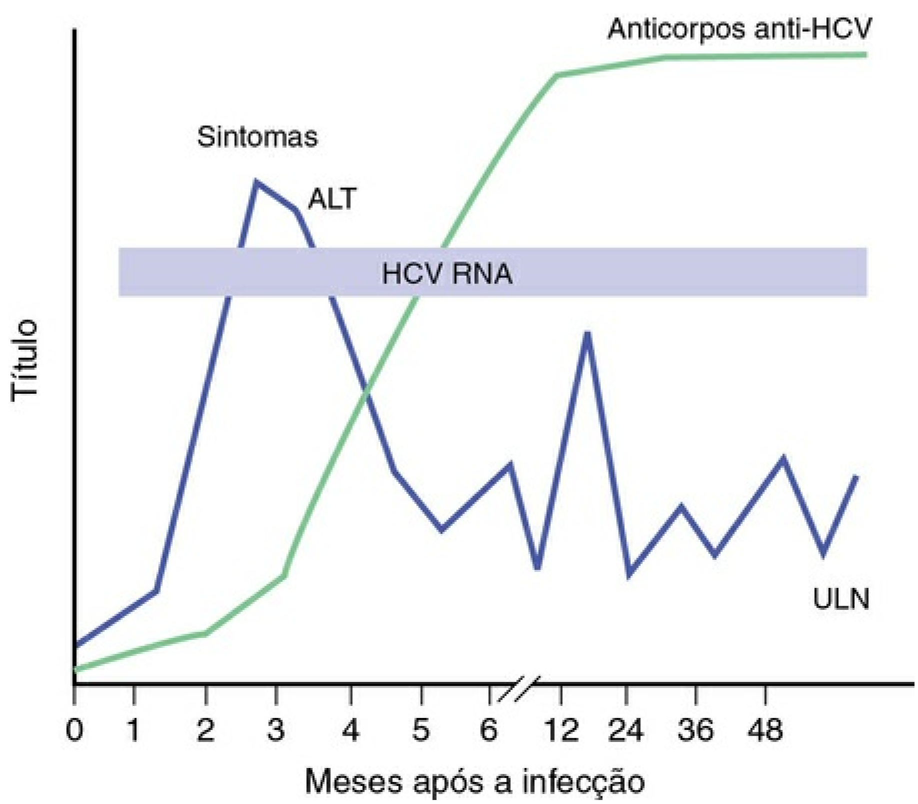

FIGURA 150-5 Marcadores da cinética da hepatite C (HCV) durante a hepatite C aguda, que evolui para infecção crônica.
ALT = alanina aminotransferase; ULN = limite superior do normal.

Tratamento

O tratamento da hepatite C aguda deve ser considerado não apenas porque impede a infecção crônica, que pode levar a sequelas clínicas graves, mas também porque a viremia, que está associada a um risco de transmissão do HCV a outras pessoas, pode ter consequências sociais, legais e econômicas, especialmente para os trabalhadores de saúde infectados. O tratamento pode ser adiado por até 3 meses em pacientes com hepatite C aguda sintomática, ao passo que a terapêutica imediata é recomendada se os pacientes estão infectados com o genótipo 1 e tem uma doença assintomática. O tratamento da hepatite C aguda é baseado no uso de interferon-α2a ou -α2b peguilado em doses de 180 μ/ semana ou 1,5 μg/kg/ semana, respectivamente. O tratamento deve ser administrado durante 24 semanas, mas uma duração mais curta pode ser suficiente em pacientes com parâmetros basais que prevêem uma rápida depuração viral, como a doença sintomática, altos níveis de alanina aminotransferase, e baixos níveis de HCV RNA. A ribavirina deve ser adicionada em pacientes que têm redução lenta do HCV RNA com o tratamento, infectados pelo genótipo 1, com níveis e que têm níveis baixos e/ou normais de alanina aminotransferase. Com este tratamento, 70% a 90% dos pacientes sofreram depuração viral. [3] Se o tratamento falhar para eliminar o vírus, os pacientes podem ser tratados com uma combinação de interferon-α2a peguilado (180 μg/semana) ou -α2b (1,5 μg/kg/ semana) e ribavirina (0,8 g/dia) durante 48 semanas.

Após a exposição acidental com agulha, nem a imunoglobulina nem a terapia preventiva com interferon-α peguilado é recomendada. Os pacientes devem ser monitorados com HCV RNA e aminotransferases no início, na semana 2 e 4 e 6 mês após a exposição. Os doentes que tenham infecção documentada devem ser tratados como anteriormente.

Prevenção

A prevenção da transmissão do HCV é baseada em medidas de precauções-padrão, como o rastreio de sangue e seus produtos, a aplicação de procedimentos-padrão de higiene médica e cirúrgica, e a utilização segura de seringas e materiais para a preparação de medicamentos em usuários de drogas. Os programas de troca de seringas e educação sobre os riscos do uso de drogas (incluindo cocaína intranasal) e o risco de transmissão por uso de injeção compartilhada são importantes.

Nenhuma vacina profilática está disponível contra o HCV. Estudos de fase I utilizando peptídeos de vacina de HCV, proteínas de HCV, ou vetores recombinantes que expressam proteínas de HCV têm induzido respostas HCV-específicas de células T ou anticorpos em indivíduos saudáveis, mas a proteção completa contra a infecção por cepas heterólogas parece improvável.

Prognóstico

Cerca de 50% a 80% dos pacientes são incapazes de eliminar o HCV espontaneamente e

desenvolvem infecção crônica. A recuperação espontânea é mais frequente se a infecção é adquirida no nascimento (aproximadamente 50%) e se a hepatite aguda é sintomática. Não está claro se o genótipo influencia as taxas de recuperação. Outros fatores associados a melhores taxas de recuperação espontânea incluem sexo feminino, o declínio precoce dos níveis de HCV RNA, e altos níveis de transaminases ou bilirrubina. Os pacientes que se recuperam espontaneamente podem apresentar anticorpos anti-HCV detectáveis por anos a décadas, mas eles não estão protegidos contra a reinfecção pelo HCV.

Hepatite D aguda ou delta

Patógeno

A HDV, que é um vírus satélite do HBV, pode ser transmitida apenas para os pacientes que estão aguda ou cronicamente infectados com HBV. Seu genoma de RNA circular de fita negativa única de cerca de 1.700 nucleotídeos dobra-se em condições naturais em uma estrutura complementar semelhante a um bastonete que contém uma ribozima. O genoma HDV codifica uma única proteína estrutural, a proteína da hepatite D (HD), que expressa HDAg. O virion infeccioso de 36 nm compreende a proteína HD e o genoma, ambos fechados dentro de um revestimento HBsAg derivado de envelopes vazios do HBV.

Epidemiologia

Cerca de 5% de portadores crônicos do HBV, ou 15 a 20 milhões de pessoas em todo o mundo, também estão infectados com HDV. A prevalência da infecção por HDV em pacientes infectados com HBV varia de acordo com a área geográfica, porque é transmitida principalmente através da exposição parenteral. Como resultado, a sua prevalência é relativamente mais elevada em HBsAg-positivos usuário s de drogas intravenosas em países ocidentais, onde cerca de 8% a 12% dos pacientes HBsAg-positivos são infectados com o HDV. Em comparação, a prevalência de HDV diminuiu substancialmente no sul da Europa, provavelmente devido a programas universais de vacinação do HBV, melhora na higiene e condições de vida, e a implementação de medidas de precauções-padrão para evitar a infecção pelo HIV. A incidência de HDV está aumentando na Rússia, Europa Oriental, Japão e Índia.

Fisiopatologia

O HDV utiliza um RNA polimerase II do hospedeiro para a sua replicação, seguindo o modelo de rotação circulante. Dentro das células, RNA do HDV está associado a múltiplas cópias da proteína de HD para formar um complexo ribonucleoproteína. Este complexo é exportado pelo envelope do HBV, que contém as três proteínas de envelope de HBV, no aparelho de Golgi, antes de ser segregada.

O HDV tem, pelo menos, oito genótipos, que diferem ums dos outros por pelo menos 15% das suas sequências de necleotídeos. O genótipo I é o mais prevalente HDV em todo

o mundo. Genótipos adicionais foram recentemente identificados na África.

Manifestações clínicas

O HDV pode ser adquirido ao mesmo tempo com o HBV (coinfecção) ou por um poratdor crônico do HBsAg (superinfecção). A coinfecção é caracterizada por um ou dois episódios de hepatite aguda, dependendo das quantidades respectivas de HBV e HDV presentes no inóculo; a hepatite aguda pode variar de leve a fulminante. Em contraste, quando portadores crônicos do HBV são superinfectados pelo HDV, a hepatite D aguda é geralmente grave, muitas vezes fulminante e crônica.

Diagnóstico

Três marcadores de infecção HDV são anticorpos anti-HDV total, anti-HDV- IgM, e HDV RNA; cada um pode ser detectado e quantificado por PCR em tempo real. Todos os pacientes HBsAg-positivos devem ser testados.

Em pacientes com coinfecção HBV-HDV, o RNA do HDV é apenas transitoriamente presente e muitas vezes passa despercebido. O anti-HBc IgM indica concomitante infecção aguda por HBV.

Na superinfecção por HDV de um portador de HBsAg crônico, nenhum anti-HBc IgM está presente. O RNA do HDV é encontrado no soro ou plasma, antes e durante o episódio agudo, enquanto ambos os anticorpos anti-HDV totais e anti-HDV IgM estão presentes durante a fase aguda. Ambos os marcadores sorológicos permanecem em níveis elevados se a doença se torna crônica.

Tratamento

Nenhum tratamento de hepatite D aguda foi avaliado até agora.

Prevenção

Os meios mais eficazes de prevenção da infecção pelo HDV é a vacinação do HBV, porque os indivíduos que estão protegidos contra o HBV não podem ser infectados com HDV. Em portadores crônicos de HBsAg, higiene e precauções-padrão de comportamento devem ser praticadas para evitar a superinfecção com HDV.

Prognóstico

Em pacientes que estão agudamente coinfectados com HBV e HDV, apenas cerca de 2% tornam-se portadores crônicos HDV. Em contraste, quando a infecção é adquirida HDV por portadores crônicos de HBV, cerca de 90% também se tornam portadores crônicos de HDV.

Hepatite E aguda

Patógeno

O HEV é o único membro conhecido do *Hepevírus* no gênero na família Hepeviridae. O HEV é um vírus, pequeno não envelopado. Seu genoma é formado de fita positiva única de RNA. Cinco genótipos HEV têm sido descritos: genótipos 1 e 2 parecem ser estritamente humanos, ao passo que os genótipos 3 e 4 parecem ser de origem suína, mas também podem infectar seres humanos.

Fisiopatologia e epidemiologia

A transmissão de HEV é principalmente por via fecal-oral. O HEV é endêmico na maioria das áreas em desenvolvimento do mundo, onde as infecções agudas são esporádicas ou ocorrem durante grandes epidemias relacionadas à contaminação da água potável. O genótipo 1 foi encontrado principalmente na Ásia e norte da África, enquanto o genótipo 2 foi isolado em casos da América Central e África Ocidental. Nenhum reservatório animal é conhecido por estes genótipos, e transmissão parece estar relacionada à contaminação de alimentos ou água. Nos países industrializados, os genótipos HEV 1 e 2 não estão presentes. O genótipos HEV 3 e 4 são endêmicos em suínos e a transmissão zoonótica parece ser a principal via de transmissão na Europa, Estados Unidos e Ásia. Casos diagnosticados de hepatite E aguda têm aumentado constantemente na Europa Ocidental e América do Norte nos últimos anos, e soroprevalências HEV elevados têm sido descritos em especial nas populações de risco, como os açougueiros ou agricultores. A transmissão pode ser favorecida pelo consumo de carne crua e contato direto com animais infectados.

Manifestações clínicas

O período de incubação é 15 a 60 dias. A infecção HEV provoca apenas sintomas leves, inespecíficos, na maioria dos casos, especialmente se a infecção é adquirida precocemente na vida. Indivíduos imunocompetentes eliminam o vírus espontaneamente. O pico de viremia ocorre cedo durante a infecção, enquanto o pico de atividade de aminotransferase é atingido cerca de 6 semanas após a infecção. Doença grave é mais frequente em gestantes e em pacientes com doença hepática crônica subjacente, que raramente pode progredir para insuficiência hepática fulminante.

Diagnóstico

O diagnóstico de hepatite E aguda é baseado na detecção de anticorpos anti-HEV IgM, mas os ensaios correntes carecem de sensibilidade e especificidade. O RNA do HEV também pode ser detectado nas fezes, soro ou plasma, onde a sua presença é transitória. Anti-HEV IgG geralmente persiste por toda a vida após a infecção aguda.

Tratamento

Tratamento da hepatite E aguda não é recomendado porque a maioria dos pacientes se recupera espontaneamente. Casos graves e fulminantes devem ser encaminhados para unidades especializadas.

Prevenção

A melhora da higiene pública é a melhor defesa contra a hepatite E nos países em desenvolvimento. Viajantes para áreas do mundo onde a HEV é endêmica, em particular gestantes, devem ser advertidos sobre beber água e comer alimentos crus. Uma vacina eficaz profilática com base nas proteínas recombinantes HEV foi 100% eficaz em um ensaio de fase 3. [4] No entanto, a duração da proteção é incerta, de modo que a eficácia da vacina para prevenir a propagação de HEV ainda deve ser determinada.

Prognóstico

Casos agudos podem ser graves em pacientes idosos, e os casos fulminantes são frequentes entre as gestantes que são infectadas durante epidemias transmitidas pela água. Os genótipos HEV 3 e 4 são menos virulentos do que os genótipos 1 e 2. Casos esporádicos em áreas industrializadas são geralmente benignos. O HEV comumente não evolui para infecção crônica, mas os pacientes imunossuprimidos e indivíduos HIV-positivos podem tornar-se portadores crônicos.

Outros tipos de hepatite viral aguda

A infecção por membros da família Herpesviridae, como o citomegalovírus (Capítulo 384), vírus Epstein-Barr (Capítulo 385) e vírus do herpes simples (Capítulo 382), deve ser considerada no diagnóstico diferencial de episódios pouco claros de elevação das enzimas hepáticas na ausência de marcadores de infecção aguda pelo vírus da hepatite, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Por exemplo, a infecção por citomegalovírus pode ser associada à perda do enxerto após o transplante hepático (Capítulo 157). O parvovírus B19 (Capítulo 379) pode persistir no fígado e piorar a doença em pacientes com hepatite B crônica e, talvez, em pacientes com infecção crônica de HCV. O herpes-vírus humano tipo 6 com variante A tem sido associado à hepatite sincicial de células gigantes.

Hepatite Não - A a E

Raros pacientes desenvolvem hepatite aguda de origem viral presumida, mas não têm marcadores de vírus da hepatite conhecidos. Alguns desses casos podem ser decorrentes de variantes de vírus da hepatite conhecidas, em particular, HBV que não são detectadas pelos métodos habituais sorológicos e moleculares. No entanto, a existência de outros vírus, desconhecidos hepatotrópicos não pode ser excluída.

Grau A

1. Victor, J. C., Monto, A. S., Surdina, T. Y., et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med*. 2007; 357:1685–1694.
2. Kumar, M., Satapathy, S., Monga, R., et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45:97–101.

3. Jeckel, E., Cornberg, M., Wedemeyer, H., et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001; 345:1452–1457.
4. Zhu, F. C., Zhang, J., Zhang, X. F., et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376:895–902.

Leituras sugeridas

Fitzsimmons, D., Hendrickx, G., Vorsters, A., et al. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine*. 2010; 28:583–588. *Revisão.*

Hadziyannis, S. J. Milestones and perspectives in viral hepatitis B. *Liver Int*. 2011; 1:129–134. *Revisão.*

Loomba, R., Rivera, M. M., McBurney, R., et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:559–565. *Revisão.*

Stramer, S. L., Wend, U., Candotti, D., et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*. 2011; 364:236–247. *Testes de ácidos nucleicos triplex detectaram com sucesso HBV, HIV e HCV durante o período de janela antes soroconversão.*

Wedemeyer, H., Manns, M. P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7:31–40. *Revisão.*

No Brasil

No Brasil, a Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, criou, em 2002, o Programa Nacional de Hepatites Virais (PNHV), hoje ligado ao Programa de DST-AIDS e Hepatites, com o objetivo de aprimorar ações de controle e de prevenção das hepatites por meio do fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS). Algumas das atribuições desse programa incluem desenvolver ações de prevenção e promoção à saúde, estimular e garantir as ações de vigilância epidemiológica e sanitária e garantir o diagnóstico e tratamento das hepatites. As hepatites virais estão incluídas na lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria GM/MS no 5, de 21 de fevereiro de 2006). Vem ocorrendo, nos últimos anos, um significativo aumento do número dos casos notificados, mais provavelmente devido à maior observância das regras que tornam a notificação obrigatória do que a um aumento da incidência dessas doenças. Embora ainda aquém do ideal, os dados coletados mostram-se cada vez mais confiáveis no sentido de estimar as atuais incidência e prevalência das várias hepatites virais no território brasileiro. Um inquérito de base populacional de prevalência das hepatites virais nas capitais brasileiras, é conduzido pelo Ministério da Saúde junto à Universidade Estadual de Pernambuco.

O Brasil não possui um programa de vacinação universal para hepatite A, apesar do número cada vez menor de indivíduos jovens com exposição ao vírus, só garantindo a vacina nos postos de saúde para portadores de doenças crônicas do fígado. Produzimos em nosso país uma vacina para HBV (Butang® - Instituto Butantã) e atualmente todo brasileiro até 29 anos de idade pode receber a vacina gratuitamente em postos de saúde. Em relação à hepatite C, a distribuição de genótipos no Brasil é semelhante a observada nos Estados Unidos com 70% dos pacientes portadores de

genótipo 1, apenas no Rio Grande do Sul, o genótipo 3a representa em torno de 45% da população infectada por HCV. A hepatite Delta é endêmica na Amazônia oriental, sendo sua prevalência no Estado do Acre, por exemplo, 20% entre os portadores do AgHBs.

Transmissão horizontal através do contato não sexual interindividual é uma forma comum de transmissão do HBV em crianças até 5 anos na Amazônia ocidental brasileira.

Bibliografia

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Julho de 2011.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral B e Coinfecções. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Dezembro de 2009.

Hepatites crônicas virais e hepatite autoimune

Jean-Michel Pawlotsky and John Mchutchison

Definição

Hepatite crônica é definida por necroinflamação hepática crônica e pode ser decorrente de diversas causas, incluindo vírus hepatotrópicos, autoimunidade, álcool (Capítulo 155) e doenças metabólicas (Capítulo 153). A infecção crônica pelos vírus da hepatite é, de longe, a causa principal de hepatite crônica em todo o mundo, com mais de 500 milhões de indivíduos cronicamente infectados com o vírus da hepatite B (HBV) ou com o vírus da hepatite C (HCV). As hepatites virais crônicas B e C são a principal causa de cirrose (Capítulo 156) e de carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) em todo o mundo e representam mais de 1 milhão de mortes por ano. A infecção crônica pelo HBV pode estar associada à infecção pelo vírus da hepatite D (HDV). O vírus da hepatite A não causa hepatite crônica. O vírus da hepatite E (HEV) não provoca hepatite crônica, exceto raramente em pacientes que se submetem a transplante de fígado.

Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos da hepatite crônica viral e da hepatite autoimune são tipicamente inespecíficos, e muitos pacientes não têm sintomas. Fadiga, distúrbios do sono e dor no hipocôndrio direito podem estar presentes. Muitas vezes o diagnóstico é feito quando anormalidades hepáticas são identificadas por exames de sangue durante uma avaliação de saúde de rotina ou para apreciação de um problema não relacionado ao fígado ou no momento da doação voluntária de sangue. Sintomas mais avançados incluem falta de apetite, náuseas, perda de peso, fraqueza muscular, prurido, urina escura e icterícia. Os pacientes podem evoluir para cirrose plenamente estabelecida (Capítulo 156), com as suas manifestações clínicas típicas. Se a cirrose estiver presente, fraqueza, perda de peso, aumento do volume abdominal, edema, facilidade de aparecimento de equimoses, hemorragia gastrointestinal e encefalopatia hepática com confusão mental podem ocorrer. Outros achados podem incluir aranhas vasculares, eritema palmar (Fig. 148-2, Capítulo 148), ascite (Fig. 148-5, Capítulo 148), edema e escoriações da pele Fig. 148-3, Capítulo 148).

Diagnóstico

Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são

geralmente de 2 a 5 vezes o limite superior do normal. O nível de ALT é geralmente maior do que o nível de AST, mas ambos podem ser normais na doença leve ou inativa ou 10 a 25 vezes o limite superior do normal durante as exacerbações agudas. Testes biológicos podem estabelecer o diagnóstico específico (Tabela 151-1).

Tabela 151-1

Diagnóstico das hepatites crônicas

DIAGNÓSTICO	TESTES DE TRIAGEM	TESTES CONFIRMATÓRIOS
Hepatite B crônica	HBsAg	DNA do HBV, HBeAg
Hepatite C crônica	Anti-HCV	RNA do HCV
Hepatite D crônica	Anticorpos Anti-HDV	RNA do HDV
Hepatite autoimune	ANA (anti-LKM1)	Exclusão de outras causas e padrões de doença clínica
Doença hepática induzida por fármacos	História	Reexposição, se necessário, é considerado seguro
Doença de Wilson	Ceruloplasmina	Concentração de cobre na urina
Hepatite criptogênica	Exclusão de outras causas	

ANA = anticorpo antinuclear, anti-LKM1 = anticorpo antimicrossomal a de fígado-rim tipo 1; HBeAg = antígeno e do vírus da hepatite B, HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HDV = vírus da hepatite D

Níveis de fosfatase alcalina e γ-glutamil transpeptidase estão em geral minimamente elevados, a menos que a cirrose se encontre presente. Níveis séricos de bilirrubinas e de albumina e do tempo de protrombina são normais, a menos que a doença seja grave ou avançada. Os níveis séricos de imunoglobulinas estão levemente elevados ou normais na hepatite viral crônica, mas podem estar muitos elevados na hepatite autoimune. Resultados que sugerem a presença de fibrose avançada são contagem de plaquetas abaixo de 160.000, níveis de AST mais elevados do que os níveis de ALT, elevação das bilirrubinas séricas, diminuição da albumina sérica, prolongamento do tempo de protrombina, elevação dos níveis de α-fetoproteína e presença de fator reumatoide ou altos níveis de globulinas.

O exame ultrassonográfico do fígado pode determinar a textura e o tamanho do fígado e do baço, excluir massas hepáticas, e avaliar a vesícula biliar, vias biliares intra-hepáticas e fluxo venoso portal. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética do fígado são úteis se uma massa ou outra anormalidade for evidenciada pela ultrassonografia. A elastografia hepática pode estimar a rigidez do fígado como um marcador de fibrose.

A biópsia hepática é geralmente decisiva para o diagnóstico e para definir o estádio da doença. A necrose hepatocelular é tipicamente por degeneração eosinofílica ou por degeneração baloniforme difusa em todo o parênquima, maior exuberante na região periportal, com distribuição irregular ou em saca-bocados. A fibrose também começa tipicamente nas regiões periportais e pode ligar áreas portais adjacentes ou áreas portais e centrais (fibrose em ponte),pode distorcer a arquitetura hepática e levar à cirrose e à

hipertensão portal. O grau histológico de hepatite crônica pode ser determinado mediante combinação de pontuações para necrose e inflamação periportal, necrose e inflamação lobulares, e inflamação portal. Recentemente, métodos baseados em exame ultrassonográfico ou marcadores sorológicos revelaram-se precisos para a avaliação da doença leve e cirrose, mas eles são menos precisos para a identificação de inflamação moderada a grave, exceto em pacientes com hepatite C crônica. Pacientes com suspeita de hepatite crônica viral ou hepatite autoimune devem ser avaliados com cuidado para doença hepática gordurosa alcoólica (Capítulo 155) e não alcoólica ou induzida por fármacos (Capítulo 152), doenças hepáticas metabólicas (Capítulo 153), cada qual podendo coexistir com a hepatite viral. A biópsia hepática pode excluir outros diagnósticos que podem confundir com a hepatite crônica, incluindo doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica, (Capítulo 155), doença hepática induzida por fármacos (Capítulo 152), colangite esclerosante (Capítulo 158), sobrecarga de ferro (Capítulo 219), e doença venoclusiva (Capítulo 145).

Tratamento e prognóstico

A infecção crônica pelo HBV não é curável, mas geralmente pode ser controlada por medicamentos antivirais adequados. Infecção por HCV é curável, mas menos de 50% dos pacientes que têm acesso à terapia são curados. A hepatite autoimune responde à imunossupressão com corticosteroides e azatioprina.

Hepatite B crônica

Epidemiologia

Mais de 350 milhões de indivíduos, ou 8,5% da população mundial, são portadores crônicos do HBV. Dois bilhões de pessoas, ou uma pessoa a cada três, estiveram em contato com esse vírus. Na América do Norte, oeste e norte da Europa e Austrália, menos de 2% da população são portadores crônicos do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Nos Estados Unidos, a prevalência é de aproximadamente 0,4%, isto é, cerca de 1,25 milhões de americanos estão infectados. Na Europa Oriental, América do Sul, bacia do Mediterrâneo e no subcontinente indiano a prevalência de portadores crônicos do HBsAg é de 2 a 8%. Áreas de alta endemicidade, com taxa de portador crônico do HBsAg superior a 8%, incluem China, Sudeste da Ásia, África Subsaariana e populações nativas do Extremo Norte da América.

O HBV é a principal causa de câncer primário de fígado (carcinoma hepatocelular, Capítulo 202) em todo o mundo, com cerca de 350.000 novos casos atribuíveis ao HBV a cada ano. O carcinoma hepatocelular é mais provável na presença de cirrose subjacente, mas o HBV tem propriedades oncogênicas por si mesmo, e o carcinoma hepatocelular pode ocorrer em pacientes com HBV não cirróticos.

Fisiopatologia

HBV não é um vírus citopático. Em vez disso, a lesão do fígado na hepatite B crônica é uma consequência da resposta imune local na fase de imunoeliminação. Em particular, a lesão do fígado está relacionada a células T citotóxicas que reconhecem e eliminam hepatócitos infectados que expressam antígenos do HBV em sua superfície e com a produção local de citocinas. A inflamação crônica desencadeia fibrogênese pela ativação de células estreladas hepáticas. A proteína X do HBV pode também ativar diretamente a fibrogênese. Como resultado, muitos pacientes com hepatite B crônica têm fibrose progressiva, podendo evoluir para cirrose.

A taxa de cronicidade após uma infecção aguda por HBV é de mais de 95% entre os pacientes infectados no momento do nascimento. Esse risco diminui com a idade em que ocorre a infecção e é inferior a 5% em adultos. A infecção crônica pelo HBV é definida pelo estado do portador do HBsAg por mais de 6 meses após o episódio agudo. Os portadores crônicos de HBsAg tipicamente evoluem em três fases: imunotolerância, imunoeliminação e inativa.

A fase de imunotolerância é geralmente curta, se a infecção ocorreu durante a idade adulta, mas ela persiste por anos a décadas em pacientes infectados ao nascimento ou durante a primeira infância. Na fase imunotolerante, a resposta imune do hospedeiro "tolera" a infecção pelo HBV e não causa inflamação do fígado ou destruição dos hepatócitos. A fase de imunotolerância é caracterizada pela presença do antígeno e (HBeAg), níveis muito elevados do HBV DNA no sangue, níveis normais de aminotransferases e nenhuma ou mínima atividade inflamatória à biópsia hepática.

A fase de imunoeliminação é caracterizada por uma resposta imune ativa que provoca lesões necroinflamatórias e desencadeia fibrogênese hepática e fibrose progressiva. Os níveis de ALT e AST estão aumentados, mas os níveis do HBV DNA são mais baixos do que durante a fase de imunotolerância e frequentemente flutuam. A fase de imunoeliminação tem duração variável, desde poucas semanas a várias décadas. O HBeAg, quando presente, define a hepatite B crônica, HBeAg positivo, que pode ser clareado, tornando o paciente positivo para o anti-HBe, o que é definido como a soroconversão HBe. O HBeAg pode estar ausente, enquanto anticorpos anti-HBe estão presentes, o que define hepatite B crônica, HBeAg negativo. Os pacientes com hepatite B crônica HBeAg positivo são infectados com vírus do tipo selvagem e secretam a proteína HBe. Os pacientes com hepatite B crônica HBeAg negativo são infectados com vírus com mutação pré-core, que não produzem a proteína HBe, porque eles têm um códon de parada no gene pré-C, e/ou com vírus com mutação no promotor core, que produzem consideravelmente menor quantidade de proteína HBe.

A fase inativa de portador do HBsAg é o resultado da eliminação imune bem-sucedida o que leva a soroconversão do HBe. Os níveis de ALT e AST são normais, o HBV DNA é indetectável ou em níveis muito baixos, e pacientes sem cirrose preexistente podem ter histologia do fígado normal.

Manifestações clínicas

A hepatite B crônica é geralmente assintomática. O sintoma mais comum é a fadiga, mas distúrbios do sono, dificuldade de concentração e dor no hipocôndrio direito são

frequentemente observados. A hepatite crônica B é caracterizada biologicamente por elevados níveis de aminotransferases e os níveis de ALT podem variar substancialmente durante a fase de imunoeliminação. Colestase moderada, com níveis discretamente elevados de fosfatase alcalina e de γ-glutamil transpeptidase, pode também estar presente, especialmente em pacientes com cirrose.

A hepatite crônica B HBeAg negativo é geralmente mais grave do que a variedade HBeAg positivo. A incidência de soroconversão HBe espontânea entre os pacientes HBeAg positivo é de 8% a 12% ao ano, quando eles estão na fase de imunoeliminação. Após a soroconversão HBe frequentemente se observa elevação transitória da ALT. Alguns pacientes evoluem para o estado de portador do HBsAg inativo, enquanto outros evoluem para forma de hepatite crônica B HBeAg-negativo, com níveis elevados de ALT e quantificação do DNA do HBV superior a 2.000UI/mL.

A incidência anual de cirrose varia de 2% a 10% em pacientes com infecção crônica pelo HBV, com uma incidência cumulativa de cerca de 20% em 5 anos. O risco de cirrose é de **2 a 4** vezes maior em pacientes HBeAg negativo em comparação a HBeAg positivo, provavelmente porque eles são mais velhos e têm doença mais grave no momento do diagnóstico. A incidência anual de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite crônica B varia de 1%, em pacientes sem cirrose, a 2**%** a 8% em pacientes cirróticos, com taxas mais altas ocorrendo em pacientes mais velhos. Pacientes com cirrose (Capítulo 156) e/ou carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) têm os sinais típicos associados a essas condições. Raramente, a infecção crônica pelo HBV está associada a manifestações extra-hepáticas, incluindo glomerulonefrite (Capítulo 123), mais frequentemente em crianças, e poliarterite nodosa (Capítulo 278), principalmente em adultos.

Diagnóstico

Marcadores sorológicos utilizados para diagnosticar a hepatite B crônica (Tabela 151-2) incluem HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total e anti-HBc IgM, HBeAg e anti-HBe. Os marcadores moleculares incluem DNA do HBV e as substituições de resistência do HBV; ensaios com a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real são a melhor maneira de detectar e quantificar o HBV DNA.

Tabela 151-2

Perfis de marcadores virológicos em pacientes com hepatite crônica pelo vírus B (HBV)

					Anti-HBc		
	HBsAg	**ANTI-HBs**	**HBeAg**	**ANTI-HBe**	**IgM**	**TOTAL**	**DNA DO HBV**
Hepatite crônica							
HBeAg positivo	+	−	+	−	*	+	>2× 10^4 UI/mL
HBeAg negativo	+	−	−	+	*	+	>2 × 10^3UI/mL
Portador inativo	+	−	−	+	−	+	<2 × 10^3UI/mL
Reativação	+	−	+/−	+/−	+/−	+	>2 × 10^3UI/mL

Ag = antígeno ; HBc = antígeno c (core) do vírus da hepatite B; HBe = antígeno e do vírus hepatite B; HBs = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

*anti-HBc IgM pode ser detectado em títulos baixos.

A infecção crônica pelo HBV é definida pela persistência do HBsAg no soro por mais de 6 meses após o episódio agudo. A maioria dos indivíduos com anti-HBc isolado não apresenta viremia. No entanto, alguns indivíduos com teste positivo para anticorpos o anti-HBc, mas não para o HBsAg ou anti-HBs, podem ser virêmicos, nesses casos, as substituições de aminoácidos na sequência de HBsAg do vírus tornam o HBsAg indetectável com os imunensaios enzimáticos atuais. Outros indivíduos podem ter baixo nível de replicação do HBV em seus fígados que o DNA do HBV não é detectável no sangue (hepatite B "oculta").

Os níveis séricos ou plasmáticos da ALT e do HBV DNA são importantes marcadores de gravidade e prognóstico. A avaliação da gravidade, incluindo o grau de necroinflamação e o estádio de fibrose, baseia-se nas alterações histológicas encontradas na biópsia do fígado (Fig. 151-1). Avaliação não invasiva por meio de marcadores sorológicos ou por elastografia hepática transitória pode discriminar cirrose de hepatite discreta e fibrose leve. Embora eles não sejam suficientemente precisos para estádios intermediários, esses métodos no futuro provavelmente irão substituir a biópsia hepática na avaliação da gravidade pré-tratamento da hepatite B crônica em muitos pacientes.

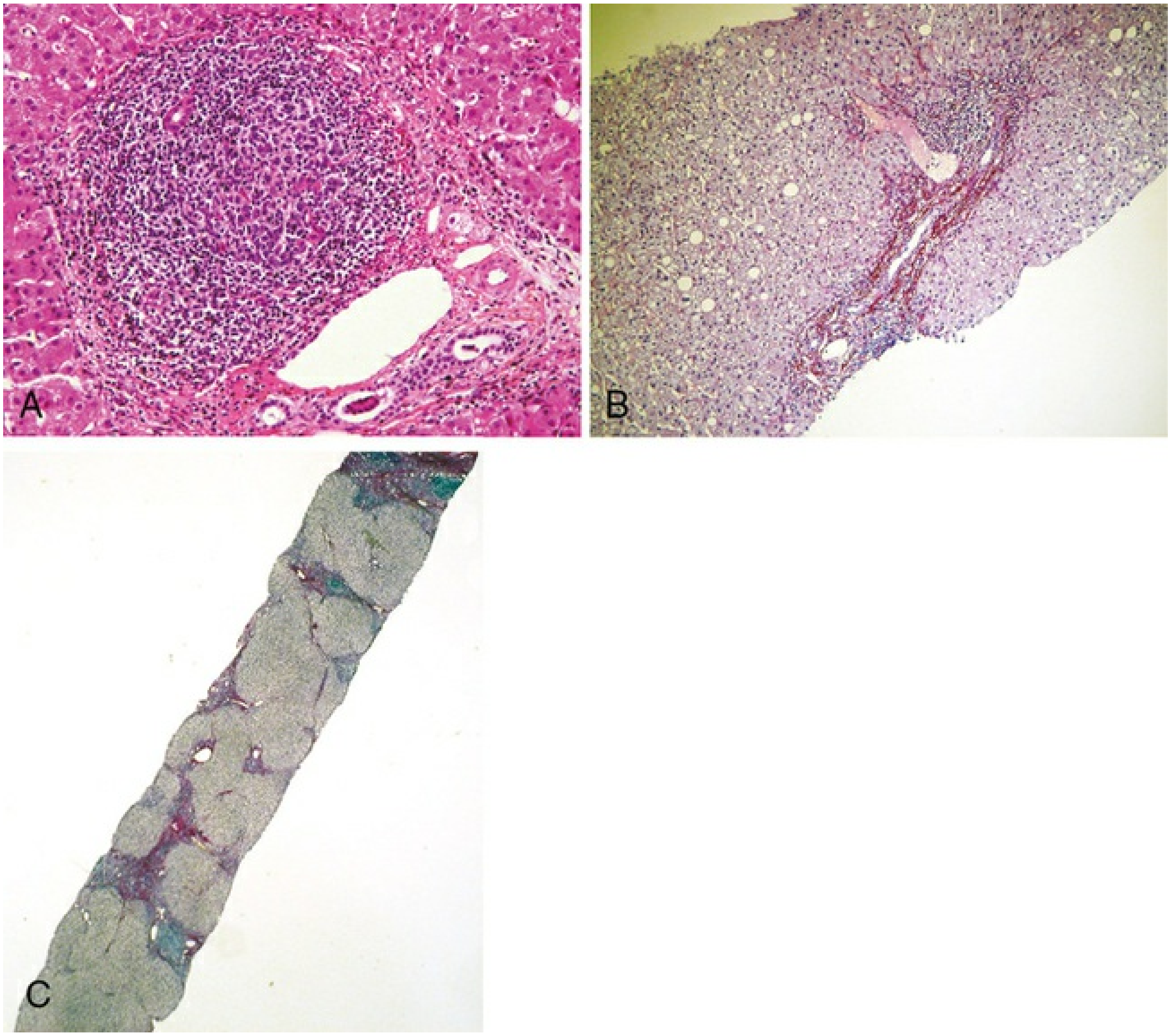

FIGURA 151-1 Biópsia do fígado em paciente com hepatite C crônica. **A**, Folículo linfoide, com centro germinativo; hepatite de interface mínima (hemateína-eosina, ampliado 200×). **B,** fibrose leve, escore Metavir F1 (*picrosirius-hemalun*, ampliado 100×). **C**, Fibrose extensa, escore Metavir F3 (*picrosirius-hemalun*, ampliado 20×). (Cortesia do Prof. Elie-Serge Zafrani, Departamento de Patologia, Hospital Henri Mondor, Créteil, France.)

Prevenção e tratamento

Os pacientes com hepatite B crônica devem ser vacinados contra a hepatite A, abster-se do álcool e evitar terapias imunossupressoras, a menos que sejam absolutamente necessárias. Pacientes infectados com o HBV, pacientes que necessitam de corticoides ou quimioterapia para outras condições devem receber lamivudina 100 mg por dia como profilaxia contra a reativação da hepatite B.[1]

Os objetivos da terapia são suprimir a replicação do HBV, reduzir a atividade inflamatória histológica da hepatite crônica e diminuir o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular. A infecção pelo HBV não pode ser completamente erradicada por causa da persistência do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) nos núcleos dos hepatócitos infectados. Como resultado, a terapia visa reduzir os níveis de DNA do HBV, de preferência, abaixo do limite de detecção dos ensaios de PCR em tempo real (10 a 15 UI/mL), para garantir um grau de supressão viral que conduza à remissão

bioquímica, melhora histológica e prevenção de complicações.

Existem dois tipos diferentes de fármacos para o tratamento de hepatite B crônica; o interferon-α (IFN-α) peguilado e os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos. O IFN-α 2a peguilado, administrado por via subcutânea na dose de 180 μg 1 vez por semana durante 48 semanas, melhora vários marcadores de infecção pelo HBV em ambos os grupos de pacientes HBeAg positivo (Tabela 151-3) e HBeAg negativo (Tabela 151-4).[2]. IFN-α 2b peguilado (1,5 μg/kg) é muito semelhante ao IFN-α 2a e é usado por muitos hepatologistas, embora não esteja atualmente aprovado para o tratamento do HBV. Os efeitos colaterais mais frequentes de IFN-α são os sintomas gripais após as injeções, fadiga, anorexia, perda de peso e alopecia. Os efeitos colaterais mais preocupantes são neutropenia, trombocitopenia, ansiedade, irritabilidade, depressão e até mesmo ideação suicida.

Tabela 151-3

Resposta a curto prazo (1 ano) para terapias antivirais aprovadas entre os pacientes sem tratamento prévio com hepatite b crônica hbeag positivo

	PLACEBO/ CONTROLE DE GRUPOS	IFN-α2a PEGUILADO (48 SEMANAS)	LAMI-VUDINA (48-52 SEMANAS)	TELBIVUDINA (52 SEMANAS)	ENTE-CAVIR (48 SEMANAS)	ADEFOVIR (48 SEMANAS)	TE-NOFOVIR (48 SEMANAS)
Perda de RNA do HBV sérico (%)[*]	0-17	25	40-44	60	67	21	76
Perda de HBeAg (%)	6-12	30/34[†]	17-32	26	22	24	NA
Soroconversão HBe (%)	4-6	27/32[†]	16-21	22	21	12	21
Perda de HBsAg (%)	0-1	3	1	0	2	0	3
Normalização da ALT (%)	7-24	39	41-75	77	68	48	68
Melhora histológica (%)	NA	38[‡]	49-56	65	72	53	74
Durabilidade da resposta (%)[§]	NA	NA	50-80	≈80	69	≈90	NA

Ag = antígeno; ALT = alanina aminotransferase; HBeAg = antígeno e com vírus da hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; IFN = interferon; NA = não disponível.

[*]Os níveis de DNA do HBV foram avaliados com vários ensaios moleculares, com limites de detecção inferiores diferentes.

[†]Respostas na semana 48/semana 72 (24 semanas após a interrupção do tratamento).

[‡]Biópsias de pós-tratamento na semana 72 (24 semanas após interromper o tratamento).

[§]Consolidação do tratamento não realizada ou de curta duração com lamivudina e entecavir; a maioria dos pacientes com adefovir e telbivudina teve o tratamento consolidado.

Adaptado de Lok AS, BJ McMahon. American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines — chronic hepatitis B: update 2009, www.aasld.org.

Tabela 151-4

Resposta a curto prazo (1 ano) para terapias antivirais aprovadas entre os pacientes sem tratamento prévio com hepatite B crônica hbeag negativo

	PLACEBO/ CONTROLE DE GRUPOS	IFN-α2A PEGUILADO (48 SEMANAS)	LAMIVUDINA (48-52 SEMANAS)	TELBIVUDINA (52 SEMANAS)	ENTE-CAVIR (48 SEMANAS)	DE-FOVIR (48 SEMANAS)	TE-NOFOVIR (48 SEMANAS)
Perda de RNA do HBV sérico (%)*	0-20	63	60-73	88	90	51	93
Normalização da ALT (%)	10-29	38	60-79	74	78	72	76
Melhora histológica (%)	33	48	60-66	67	70	64	72
Durabilidade da resposta (%)	NA	≈20	<10	NA	3	≈5	NA

*Os níveis de DNA do HBV foram avaliados com vários ensaios moleculares, com limites inferiores de detecção diferentes. ALT = alanina aminotransferase; HBeAg = antígeno da hepatite B e; HBV = vírus da hepatite B; IFN = interferon; NA = não disponível.

Adaptado de Lok AS, BJ McMahon. American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines—chronic hepatitis B: update 2009, www.aasld.org.

Análogos de nucleosídeos (lamivudina, telbivudina e entecavir) requerem fosforilação tripla para serem ativos, enquanto análogos de nucleotídeos (adefovir e tenofovir) só precisam de duas fosforilações. Esses fármacos s são administradas oralmente 1 vez ao dia nas seguintes dosagens: 100 mg de lamivudina, 600 mg de telbivudina, 0,5 mg de entecavir, 10 mg de adefovir (administrado como o pró-fármaco adefovir dipivoxil), e 300 mg de tenofovir (administrado como o pró-fármaco fumarato de disoproxilo de tenofovir). Todos têm benefícios a curto prazo em vários marcadores da infecção pelo HBV em pacientes HBeAg positivo (Tabela 151-3) e HBeAg negativo (Tabela 151-4). O entecavir e o tenofovir são dois dos inibidores mais potentes da replicação do HBV, [3-5] e eles são menos suscetíveis de selecionar variantes resistentes do HBV. Esses fármacos são geralmente bem tolerados. No entanto, o adefovir é nefrotóxico em doses mais elevadas do que aquelas utilizadas para o tratamento do HBV; piora da função renal e diminuição da densidade mineral óssea são raramente vistas com tenofovir; miopatia é uma complicação rara da telbivudina, e neuropatia periférica foi observada quando a telbivudina foi utilizada com IFN-α peguilado.

Os pacientes devem ser considerados para tratamento quando os níveis do DNA do HBV são maiores do que 2.000UI/mL e/ou os níveis de ALT no soro são anormais e se a biópsia do fígado mostrar necroinflamação ativa moderada a grave e/ou fibrose. Para indicar o tratamento também deve-se levar em conta o estado do paciente, a idade e a

disponibilidade de antivirais nos serviços de saúde. Pacientes em fase de imunotolerância e aqueles com hepatite leve na biópsia hepática não devem ser tratados, mas acompanhar os níveis de ALT e do DNA do HBV é obrigatório. Pacientes com cirrose compensada e DNA do HBV detectável podem ser considerados para o tratamento mesmo se os níveis de ALT forem normais e/ou níveis do DNA do HBV estiverem abaixo de 2.000 UI/mL. Pacientes com cirrose descompensada necessitam de tratamento antiviral urgente.

Duas estratégias de tratamento podem ser consideradas: um curso de 48 semanas de tratamento com IFN-α peguilado ou com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos a longo prazo. Estudos estão em curso para avaliar se a utilização combinada das duas abordagens melhoraria a taxa de resposta virológica sustentada. O IFN-α peguilado pode proporcionar resposta virológica sustentada, definida como soroconversão HBe sustentada (clareamento do HBeAg, com a detecção de anticorpos anti-HBe) e um nível de HBV DNA que permanece abaixo de 2.000 UI/mL após um curso de 48 semanas de tratamento. Todavia, aumento dos níveis de ALT pode ser observado no momento da perda do HBeAg em pacientes nos quais o tratamento é bem-sucedido. O tratamento com IFN-α peguilado deve ser reservado para pacientes com melhor chance de resposta virológica sustentada, por exemplo, pacientes com HBeAg positivo, com níveis basais elevados de ALT (mais de três vezes o limite superior do normal) e níveis de DNA do HBV abaixo de 2.10^6 UI/mL. A terapia com IFN-α peguilado está contraindicada em pacientes com cirrose avançada e em pacientes imunossuprimidos. Os pacientes infectados com os genótipos A e B do HBV geralmente respondem melhor à terapia com IFN-α do que os pacientes infectados com genótipos C e D, mas o valor preditivo para resposta terapêutica para o genótipo do HBV é fraca. Os pacientes que não conseguem atingir uma resposta virológica sustentada após um ciclo de IFN-α peguilado são candidatos a terapia com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos.

Tratamento a longo prazo com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos está indicado na maioria dos pacientes com hepatite B crônica. Tenofovir ou entecavir, que são os fármacos mais potentes e com um perfil de resistência ótimo, são recomendados como primeira linha. O DNA do HBV deve ser suprimido a níveis indetectáveis (< 10 a 15 UI/mL) por meio de ensaios de PCR em tempo real. Se os níveis de DNA do HBV são reduzidos, mas ainda detectáveis em um paciente aderente ao tratamento, outro agente pode ser adicionado, contudo, a segurança do uso combinado a longo prazo de tenofovir e entecavir é desconhecida. Quando pacientes HBeAg positivo soroconvertem para negativo ou pacientes HBeAg negativo perdem o HBsAg, o tratamento deve ser continuado por um período adicional de 6 a 12 meses. Em todos os outros casos, o tratamento deve ser continuado por toda a vida, e a adesão é particularmente importante.

Aumentos do nível do DNA de HBV de 1 Log ou mais acima do ponto do mais baixo nível (*virologic breakthroughs*) em pacientes aderentes são decorrentes da resistência do HBV a medicamentos antivirais administradas. Os níveis do DNA do HBV na maioria das vezes aumentam e retornam aos níveis basais, e esse fenômeno é geralmente

seguido, algumas semanas mais tarde, por uma elevação dos níveis de ALT, que poderiam estar previamente normais. As taxas cumulativas de resistência em pacientes recém-tratados são de 70% em 5 anos para a lamivudina, 17% em 2 anos para a telbivudina, 1,2% em 6 anos para o entecavir, 29% em 5 anos para adefovir, e 0% em 2 anos para tenofovir. Esses números ilustram a alta barreira genética contra a resistência do entecavir e tenofovir. Em um paciente que desenvolve resistência a qualquer um dos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos disponíveis, a adição de um segundo medicamento sem resistência cruzada é a única estratégia eficaz, embora a segurança a longo prazo de algumas dessas combinações não seja conhecida. Em pacientes com resistência à lamivudina, à telbivudina, ou ao entecavir, o tenofovir deve ser adicionado. Em pacientes com resistência ao adefovir deve ser efetuada a troca para o tenofovir, e também administrada a lamivudina ou telbivudina ou entecavir. Pacientes que desenvolveram resistência ao tenofovir devem ser tratados com a adição de qualquer um desses outros três medicamentos. A combinação de tenofovir e emtricitabina, análogo de nucleosídeo semelhante a lamivudina, em único comprimido (aprovada para o HIV, mas não para a terapia do HBV) é também opção válida em casos de resistência a qualquer uma desses medicamentos.

Em pacientes com cirrose, a terapia com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos é a única opção, porque o IFN-α peguilado está contraindicado se a cirrose é descompensada. Como a resistência nessa população pode ser fatal, alguns especialistas recomendam o tratamento com dois medicamentos potentes sem resistência cruzada. Naqueles com doença descompensada, o tratamento antiviral eficaz estabiliza, na maioria das vezes, a condição do paciente e também pode retardar ou evitar a necessidade de transplante do fígado. Se o transplante é necessário, a administração pós-transplante de imunoglobulina hiperimune (anti-HBV) em combinação com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos potentes impedem recorrência do HBV na maioria dos casos.

Prognóstico

Cada ano, cerca de 0,5% dos portadores inativos de HBsAg perdem espontaneamente o HBsAg, e a maioria deles desenvolve anti-HBs. Reativações são possíveis em portadores inativos do VHB, especialmente se ele se tornam imunossuprimidos, como durante a quimioterapia ou com a administração de corticosteroides. Reativações do HBV muitas vezes evoluem para formas subfulminantes ou fulminantes.

O risco de cirrose em hepatite B crônica é de 2% a 10% por ano e está significativamente associada a níveis mais altos do DNA do HBV, idosos, consumo de álcool, coinfecção com outros vírus hepatotrópicos, e coinfecção com o HIV. A incidência cumulativa de descompensação do fígado é de cerca de 15% a 20% em 5 anos em pacientes com cirrose compensada. As complicações da cirrose, incluindo o carcinoma hepatocelular, estão entre as principais causas de mortalidade em pacientes infectados pelo HBV, e a incidência anual de morte é de cerca de 3% a 4%.

A probabilidade de se desenvolver carcinoma hepatocelular é de cerca de 1% ao ano

em pacientes sem cirrose e de 2% a 8% por ano em cirróticos, e está significativamente associada a níveis elevados de DNA do HBV, sexo masculino, idosos, reversão do *status* anti-HBe positivo para HBeAg positivo, coinfecção com outros vírus hepatotrópicos. Os portadores do HBV com risco de carcinoma hepatocelular devem ser acompanhados a cada 6 a 12 meses, de preferência com exame ultrassonográfico do abdome e níveis séricos de α-fetoproteína.

Hepatite c crônica

Epidemiologia

Estima-se que o HCV, que está presente em todos os continentes, cause infecção crônica em aproximadamente 170 milhões de indivíduos, ou 3% da população do mundo. A prevalência de infecção crônica pelo HCV, que varia geograficamente, é estimada estar em cerca de 1,3% nos Estados Unidos (afeta 3,2 milhões de indivíduos), 3,5% na Ásia, 1,9% nas Américas em geral, 5,2% na África, 1,7% na Europa, e 1,8% na Oceania. A maior prevalência é no Egito (9% da população, mas atinge até 40% em certas zonas rurais), onde a infecção foi inicialmente disseminada por injeções intramusculares para tratamento de esquistossomose durante campanhas de tratamento várias décadas atrás.

Fisiopatologia

A infecção aguda pelo HCV evolui para formas crônicas em 50% a 80% dos casos. Mesmo pacientes que espontaneamente se curam e mantêm anticorpos anti-HCV detectáveis não estão protegidos contra a reinfecção. A persistência da infecção está relacionada a resposta alterada qualitativa e quantitativamente de células T auxiliares $CD4^+$ e de linfócitos T citotóxicos que falham em erradicar a infecção. A plasticidade dos genomas virais é responsável pela coexistência de populações virais estreitamente relacionadas, mas geneticamente diferentes, em equilíbrio no ambiente replicativo do paciente. Essa diversidade genética permite que populações virais variantes continuamente geradas sejam selecionadas por mudanças oportunas no ambiente de replicação.

A infecção pelo HCV é responsável por lesões necroinflamatórias de gravidade variável, por vezes associadas à esteatose, que é o acúmulo de triglicérides nos hepatócitos. O HCV não é um vírus citopático. A lesão hepática na hepatite C crônica está relacionada à ação de efetores imunes que reconhecem e eliminam os hepatócitos infectados que expressam antígenos do HCV em sua superfície. A inflamação crônica desencadeia fibrogênese mediante ativação de células estreladas hepáticas. A fibrose progride em taxas não lineares, que são geralmente mais rápidas em pacientes mais idosos, no sexo masculino, e na presença de ingestão crônica de álcool, coinfecções virais ou imunossupressão. A gravidade da hepatite crônica é independente do nível de RNA e do genótipo do HCV. Essa inflamação crônica e a progressão da fibrose predispõem os doentes à cirrose (Capítulo 156) e ao carcinoma hepatocelular (Capítulo 202).

Manifestações clínicas

A hepatite C aguda (Capítulo 150) é mais frequentemente assintomática e, portanto, não diagnosticada. O sintoma mais comum associado à infecção crônica pelo VHC é a fadiga, mas pode permanecer inaparente durante anos. Os níveis de ALT estão geralmente moderadamente elevados e flutuam, mas podem permanecer normais por semanas a meses, apesar de hepatite se mostrar ativa na biópsia hepática. Colestase moderada pode estar presente em pacientes com cirrose. Os pacientes com cirrose (Capítulo 156) e/ou carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) têm sinais típicos associados a essas condições.

O HCV é a principal causa de crioglobulinemia mista dos tipos II III (Capítulo 193). Os baixos níveis de crioglobulinas circulantes, que contêm o RNA do HCV, anticorpos anti-HCV, fator reumatoide, e baixos níveis de complemento, podem ser encontrados em 50% a 70% dos casos, enquanto fator reumatoide elevado (Capítulo 272) em até 70% dos casos. Menos de 1% dos pacientes infectados pelo HCV desenvolve sintomas de vasculite crioglobulinêmica incluindo fadiga, mialgias, artralgias, rash (púrpura, urticária e vasculite leucocitoclástica), neuropatia e glomerulonefrite membranoproliferativa. A crioglobulinemia pode ser grave e evoluir com insuficiência renal ou neuropatias graves, e a crioglobulinemia de evolução prolongada tem sido associada a linfomas não Hodgkin de células B (Capítulo 191).

Baixos títulos de anticorpo antimúsculo liso podem ser encontrados em pacientes infectados com HCV, mas eles não têm qualquer significado clínico. Tem sido relatado que o HCV pode desencadear sintomas da porfíria cutânea tardia (Capítulo 217), e uma associação com o líquen plano (Capítulo 446) também tem sido sugerida.

Diagnóstico

A infecção crônica pelo HCV é definida pela persistência do RNA do HCV por mais de 6 meses. Em pacientes com sinais clínicos e/ou bioquímicos de doença hepática crônica, a hepatite C é diagnosticada pela presença simultânea de anticorpos anti-HCV e do RNA do HCV. A detecção de replicação do HCV na ausência de anticorpos anti-HCV é observada quase exclusivamente em pacientes que estão profundamente imunossuprimidos, em hemodiálise ou agamaglobulinêmicos. O nível de replicação do HCV não se correlaciona com a gravidade da doença do fígado ou com o risco de progressão para a cirrose ou carcinoma hepatocelular.

O genótipo do HCV, que tem importantes implicações terapêuticas, deve ser determinado. Anticorpos anti-HCV IgM, encontrados em cerca de 50% dos pacientes com hepatite crônica, não têm qualquer significado. Exames de laboratório frequentemente revelam níveis elevados de fator reumatoide monoclonal e de crioglobulinas.

Tratamento Rx

A infecção crônica pelo HCV é curável. O objetivo da terapia é alcançar uma resposta virológica sustentada, definida pela não detecção do RNA do HCV após 24 semanas do fim da terapia utilizando um ensaio sensível de detecção do RNA do HCV com limite inferior de 50 UI/mL ou menos. A decisão de tratar a hepatite C crônica depende de uma avaliação mais precisa da gravidade da doença hepática, da presença de

contraindicações absolutas ou relativas à terapia, e da disposição do paciente em ser tratado. A decisão de tratar o paciente geralmente requer uma biópsia do fígado, mas os marcadores sorológicos de fibrose hepática e/ou fibrogênese e a elastografia hepática transitória foram validados em grandes séries de pacientes com hepatite C crônica.

Em pacientes sem indicação de tratamento ou com contraindicações para serem tratados, avaliações repetidas dos níveis de aminotransferases são recomendadas periodicamente. Avaliação da inflamação e da fibrose hepática por biópsia ou por testes sorológicos não invasivos ou por exame ultrassonográfico do abdome está indicada em pacientes com níveis de aminotransferases persistente ou intermitentemente elevados.

O tratamento-padrão atual da hepatite C crônica é a combinação de ribavirina (0,75 a 1,5 g/dia por via oral) quer com IFN peguilado α-2a (180 μg por via subcutânea 1 vez/semana) quer com o IFN peguilado α-2b (1,5 μg/kg por via subcutânea 1 vez/semana). [6] Os efeitos secundários mais comuns do IFN-α são sintomas do tipo gripal (que podem ser prevenidos por acetaminofeno), neutropenia, trombocitopenia, irritabilidade, dificuldade de concentração, distúrbios da memória, tireoidite, queda de cabelo, distúrbios do sono e perda de peso. O principal efeito colateral da ribavirina é a anemia hemolítica. Como resultado desses efeitos secundários, a modificação da dose é frequentemente necessária durante a terapia. A ribavirina deve ser reduzida em valores aproximados de 200 mg em pacientes com anemia grave. Para efeitos colaterais induzidos pelo IFN peguilado α-2a, a dose deve ser diminuída em etapas, de 180 para 135 e depois para 90 μg/semana, e de 1,5 para 1,0 e depois para 0,5 μg/kg/semana para IFN peguilado α 2b.

As principais contraindicações à terapia com IFN-α peguilado e ribavirina são doença hepática descompensada, insuficiência renal,imunossupressão importante, transplante de órgão sólido que não o de fígado, citopenias, doença psiquiátrica grave e consumo de drogas. A ribavirina está também contraindicada em pacientes com anemia, doença coronariana ou cerebrovascular significativa, ou insuficiência renal. Em função de a ribavirina ser teratogênica, é essencial que seja instituída uma contracepção adequada durante a terapia de homens e mulheres e, por pelo menos, 6 meses após a interrupção do tratamento.

Em pacientes para os quais a terapia é considerada apropriada, o genótipo do HCV orienta o tratamento e sua duração (Fig. 151-2). Os pacientes infectados com HCV genótipo 1 requerem 48 semanas de tratamento e uma dose de ribavirina mais alta baseada no peso corporal (1,0 a 1,4 g/dia). O tratamento deve ser adaptado para a resposta virológica real usando um ensaio sensível, como um PCR em tempo real. O nível do RNA do HCV deve ser medido antes da terapia, na 4ª e na 12ª semanas após o início. A falta de resposta virológica (nenhuma alteração ou a diminuição do RNA do HCV em menos de 2 log10 na 12ª semana) indica que o paciente tem praticamente nenhuma chance de alcançar resposta virológica sustentada e o tratamento deve ser interrompido. Em contrapartida, o tratamento deve ser mantido se tal declínio no nível do RNA do HCV for observado na 12ª semana. Os pacientes que conseguem uma

resposta virológica rápida (RNA do VHC indetectável na 4ª semana) podem interromper a terapia na semana 24, se o nível basal do RNA do HCV nível for abaixo de 400.000 UI/mL. Os pacientes que não conseguiram atingir uma resposta virológica completa (ou seja, a carga viral é ainda detectável) na 4ª semana, mas o fizeram na 12ª semana devem ser tratados por 48 semanas, quando podem parar o tratamento. É geralmente aceito que pacientes com resposta virológica lenta (a quantificação do RNA do HCV diminui em mais de 2 $\log_{10}$, mas ainda é detectável na semana 12) devem ser tratados por 72 semanas, pois a terapia prolongada reduz significativamente a incidência de recaída após o tratamento.

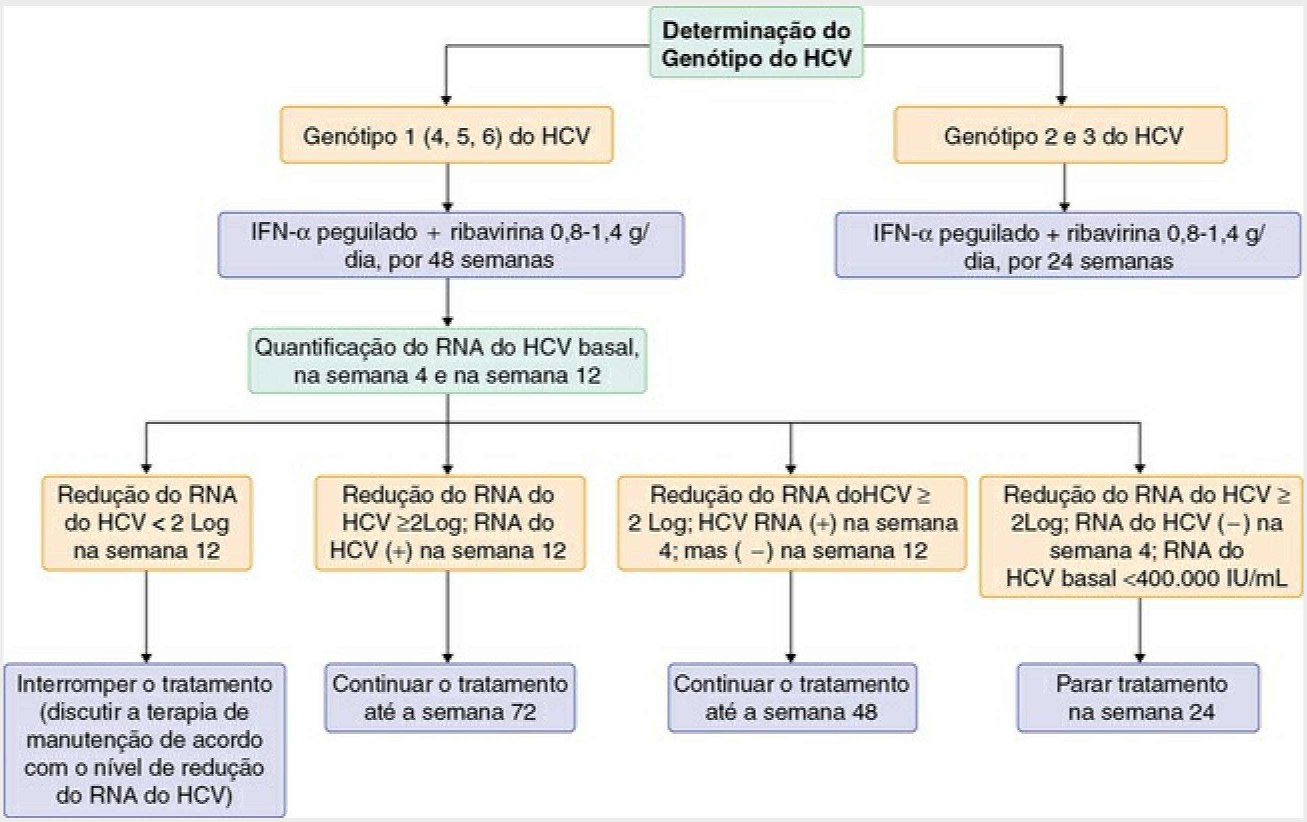

FIGURA 151-2 Algoritmo de tratamento com interferon-α peguilado (IFN-α) e ribavirina em pacientes com hepatite C crônica, de acordo com o genótipo do vírus da hepatite C (HCV).

Os pacientes infectados com os genótipos 2 e 3 do HCV devem ser tratados por 24 semanas, mas com uma dose de ribavirina de 0,8 g/dia. Pacientes que respondem ao tratamento com RNA do HCV indetectável, mas recaída após a suspensão da terapia, deveriam ser tratados novamente, agora por 48 semanas com dose de ribavirina mais alta baseada no peso corporal (1,0 a 1,4g/dia).

Os pacientes infectados com genótipos 4, 5 e 6 requerem tratamento de 48 semanas e dose de ribavirina baseado no peso corporal (1,0 a 1,4 g/dia). As mesmas abordagens para monitoramento e ajuste da dose utilizadas para o genótipo 1 provavelmente se aplicam a esses genótipos, mas eles não foram validados em coortes suficientemente grande de pacientes.

Atualmente, cerca de 40% a 50% dos pacientes infectados com genótipos 1 e 4 e 80% dos pacientes infectados com genótipos 2 e 3 alcançam resposta virológica sustentada

com a combinação padrão de IFN-α peguilado e ribavirina; as taxas de resposta para os genótipos 5 e 6 são desconhecidas. Os preditores de resposta virológica sustentada são carga viral basal do RNA do HCV inferior a 800.000 UI/mL, ausência de fibrose importante ou cirrose, jovens, sexo feminino, brancos, presença do genótipo CC do polimorfismo de base única no gene da IL28B. No entanto, a falta desses fatores preditivos positivos não deve ser usada para negar o tratamento. Terapia de manutenção de longo prazo com uma dose baixa de IFN-α peguilado não é benéfica, exceto, talvez, em uma pequena proporção de pacientes cujos níveis do RNA do HCV permanecem muito baixos ou indetectáveis na vigência do tratamento. Os resultados do tratamento com IFN-α peguilado e ribavirina podem ser melhorados mediante redução do peso corporal e da resistência à insulina. A eritropoietina pode controlar a anemia induzida pela ribavirina e minimizar a redução da dose desse medicamento. O fator estimulante de colônias de granulócitos pode ser utilizado para reverter a neutropenia grave induzida pelo IFN. O manejo adequado da ansiedade, dos distúrbios do sono e da depressão também é importante. O retratamento de pacientes que não atingiram uma resposta virológica sustentada com a mesma dose de IFN-α peguilado e de ribavirina atinge taxas de resposta virológica sustentada de cerca de 10% a 15%; o retratamento com doses mais elevadas pode ser tentado com monitoramento cuidadoso e atenção aos efeitos colaterais.

Novos fármacos para tratar o HCV testados em ensaios clínicos incluem novos IFNs, alternativas à ribavirina, e fármacos antivirais de ação direta que têm como alvo várias funções do ciclo de vida do HCV. O uso do telaprevir 750 mg,3 vezes por dia,ou de boceprevir 800 mg 3 vezes por dia, em combinação com as doses preconizadas de IFN-α peguilado e de ribavirina, resultou em taxas de resposta virológica sustentada de 70% em pacientes nunca tratados infectados com genótipo 1 do HCV e em cerca de 50% dos pacientes que não responderam a um primeiro curso de terapia com os dois fármacos-padrão.[7,8] Entretanto, o telaprevir frequentemente causa rash cutâneo e prurido, e o boceprevir pode agravar a anemia relacionada a ribavirina. Além disso, esses fármacos têm pouca ou nenhuma eficácia para os genótipos 3 e 4. Do mesmo modo, a adição de boceprevir à terapia-padrão aumenta a resposta viral tanto em doentes nunca tratados [9] quanto naqueles previamente tratados [10] com o genótipo 1.

Em pacientes em estádio final de doença hepática, o transplante hepático (Capítulo 157) é a única opção. Todavia, o enxerto é infectado em 100% dos pacientes que são virêmicos no momento do procedimento. O tratamento com IFN-α peguilado e ribavirina é difícil no cenário pós-transplante e produz resultados inferiores.

Prognóstico

O clareamento espontâneo do VHC em pacientes com hepatite C crônica é excepcional. Os níveis de RNA do VHC não têm valor prognóstico na hepatite C crônica.

Estima-se que 20% dos pacientes com hepatite C crônica desenvolvem cirrose e isso ocorre, em média, 20 anos após o início da infecção. A cirrose permanece compensada por muitos anos na maioria dos pacientes, mas a descompensação ocorre a uma taxa

anual de 2% a 5% em pacientes cirróticos. Depois da primeira descompensação, a taxa de mortalidade relacionada à hipertensão portal, a insuficiência hepatocelular e o carcinoma hepatocelular é de 10% ao ano, com taxa de sobrevida de 50% em 5 anos. O risco de morte aumenta com o avanço da idade, sexo masculino, e a gravidade da cirrose.

O carcinoma hepatocelular é raro em pacientes com hepatite C crônica sem cirrose. Em pacientes com cirrose, a incidência de carcinoma hepatocelular é de 2% a 4% por ano, mais frequentemente em pacientes com cirrose compensada. O HC após é a causa mais comum dessa neoplasia na maioria dos países industrializados.

O acompanhamento a longo prazo demonstra que o HCV não retorna em mais de 99% dos pacientes que obtiveram resposta virológica sustentada, mesmo naqueles que são imunodeprimidos ou que recebem quimioterapia. Entretanto, a doença hepática pode continuar a evoluir, mesmo após a infecção ter sido erradicada. Além disso, os pacientes com hepatite C crônica devem se abster de álcool e, a menos que haja outras contraindicações, devem ser vacinados contra as hepatites A e B (Capítulo 17).

Hepatite D crônica

Epidemiologia

A infecção pelo HDV ocorre apenas em portadores do HBsAg. Somente cerca de 2% dos pacientes coinfectados de forma aguda com HDV e HBV desenvolvem hepatite D crônica. Em portadores crônicos do HBV com superinfecção pelo HDV, no entanto, 90% dos pacientes tornam-se portadores crônicos do HDV.

Manifestações clínicas

A hepatite D crônica é geralmente grave, com mais de 80% dos pacientes desenvolvendo cirrose. Em comparação a pacientes que têm apenas hepatite B crônica, os pacientes com infecção crônica por ambos, HBV e HDV, têm probabilidade três vezes maior de desenvolver carcinoma hepatocelular e são duas vezes mais propensos a morrer.

Diagnóstico

Os marcadores de infecção pelo HD após devem ser procurados pelo menos uma vez em cada portador crônico do HBsAg. Ambos os anticorpos anti-HDV total e anti-HDV IgM permanecem em altos níveis na infecção crônica pelo HDV, e o RNA do HDV está presente. Embora todos os portadores crônicos pelo HDV sejam também portadores crônicos do HBsAg, eles geralmente têm níveis baixos ou indetectáveis do DNA do HBV, porque o HDV inibe a replicação do HBV.

Tratamento

Doses elevadas (9 milhões de unidades 3 vezes por semana durante 1 ano) de IFN-α convencional não peguilado resulta na normalização sustentada dos níveis de ALT após 24 semanas do final da terapia em aproximadamente 50% dos casos, por vezes,

por até 20 anos. Alguns pacientes eliminam o RNA do HDV e, finalmente, o HBsAg.

O IFN-α 2b peguilado, 1,5 µg/kg 1 vez por semana por 12 meses, fornece uma resposta virológica sustentada em 20% a 40% dos casos. [11] Embora não haja consenso, a maioria dos especialistas recomenda atualmente 1 ano de IFN-α peguilado como tratamento de primeira linha da infecção pelo HDV crônica.

Prevenção

A infecção crônica pelo HDV é mais bem evitada prevenindo-se contra a infecção primária pelo HBV, porque os indivíduos que estão protegidos contra o HBV não se infectam com o HDV. Em portadores crônicos do HBsAg, a higiene-padrão e precauções comportamentais devem ser praticadas para evitar a superinfecção com o HDV. Uma vez que a infecção aguda pelo HDV ocorre, nenhuma estratégia de prevenção secundária é bem-sucedida.

Hepatite E crônica

Embora se pensasse que a infecção pelo HEV fosse autolimitada, ela pode persistir e causar inflamação hepática em receptores de transplante de órgãos sólidos que abrigam o RNA do HEV no sangue e no fígado, tanto a partir de um vírus latente reativado pela imunossupressão quanto por vírus transmitido no momento do transplante. Todos os casos de infecção crônica foram documentados em pacientes imunossuprimidos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A hepatite E crônica ocorre após o transplante. O diagnóstico é baseado na detecção de anticorpos anti-HEV IgM, mas faltam sensibilidade e especificidade aos testes disponíveis. O RNA do HEV também pode ser detectado no sangue ou nas fezes, onde a sua presença é transitória. Os receptores de órgãos sólidos transplantados com hepatite E crônica mantêm repetidamente reatividade dos anticorpos anti-HEV e do RNA do HEV no sangue.

Tratamento e prevenção

Não há tratamento validado da infecção crônica pelo HEV. Se os candidatos para transplante ou terapias imunossupressoras devem ser vacinados para prevenir a infecção crônica pelo HEV ainda precisa ser determinado.

Hepatite autoimune

A hepatite autoimune é um distúrbio inflamatório crônico do fígado, caracterizado pela presença de autoanticorpos no soro, níveis séricos elevados de imunoglobulinas, e uma frequente associação com outras doenças autoimunes.

Epidemiologia e fisiopatologia

A hepatite autoimune apresenta-se tipicamente entre as idades de 15 e 25 anos ou entre as idades de 45 e 60 anos, e é mais comum em mulheres. Juntamente com a cirrose biliar primária (Capítulo 158) e esclerosante primária colangite (Capítulo 158), a hepatite autoimune é uma das três principais doenças hepáticas autoimunes.

Acredita-se que a hepatite autoimune seja causada por reações autoimunes contra hepatócitos normais em pessoas geneticamente predispostas ou em pessoas expostas a agentes não identificados desencadeantes de um processo autoimune contra antígenos do fígado. Associações são vistas com o antígeno leucocitário humano (HLA) de classe I B8 e de classe II DR3 e DR52a. Em asiáticos, a hepatite autoimune está associada ao HLA DR4.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A hepatite autoimune tende a ser mais grave em seu início do que as hepatites crônicas B ou C, e progride para a fase final da doença hepática se não for tratada com imunossupressão. Embora seja ocasionalmente detectada por elevados níveis séricos de aminotransferases em uma avaliação de saúde de rotina, a maioria dos pacientes apresenta fadiga e icterícia. As elevações nos níveis de bilirrubina ou de fosfatase alcalina indicam doença mais grave ou avançada. Os pacientes tipicamente têm elevações importantes nos níveis séricos de gamaglobulinas, especificamente nos níveis de imunoglobulina G, bem como de autoanticorpos dirigidos a constituintes celulares não órgão-específicos.

A hepatite autoimune tipo 1 (clássica) é caracterizada pela presença de anticorpos antinuclear, antimúsculo liso com títulos ≥1:80 (>1:20 em crianças), antiactina e de anticorpos antirreceptores de asialoglicoproteína. A hepatite autoimune tipo 2 é caracterizada por elevações similares de anticorpo antimicrossoma de fígado-rim tipo 1 e anticorpo anticitosol hepático tipo 1,usualmente sem anticorpos antinucleares ou antimúsculo liso. A biópsia hepática mostra alterações que são típicas de todos os tipos de hepatite crônica, exceto pelo exuberante infiltrado de células plasmáticas e pela presença de hepatócitos em rosetas.

Tratamento

Os sintomas clínicos e as alterações dos exames hepáticos relacionados à hepatite autoimune geralmente melhoram rapidamente após a administração de prednisona, geralmente na dose de 20 a 30 mg/dia, com diminuição nos níveis séricos de aminotransferases para valores normais ou quase normais em 1 a 3 meses. Doses maiores podem ser necessárias em pacientes com doença mais grave. A ausência de resposta bioquímica ou clínica deve levar a uma reavaliação do diagnóstico. A azatioprina na dose de 50 a 100 mg/dia pode ser associada à prednisona desde o início ou adicionada posteriormente para reduzir os efeitos colaterais dos esteroides a longo prazo. As doses de manutenção, que são geralmente necessárias indefinidamente, são 5 a 10 mg/dia de prednisona com 50 a 150mg/dia de azatioprina. Às vezes os pacientes

podem ser mantidos com azatioprina (2 mg/kg/dia) em monoterapia. Depois de 3 anos ou mais de remissão, a terapia pode ser cuidadosamente retirada, mas exacerbações graves e mesmo fatais podem ocorrer semanas a meses mais tarde.

Prognóstico

O prognóstico está geralmente relacionado à fase histológica da doença. Os pacientes que inicialmente responderam a terapia podem permanecer controlados por muitos anos e os que evoluem para fase final da doença hepática necessitam de transplante de fígado (Capítulo 157).

Doença hepática crônica criptogênica

Doença hepática crônica criptogênica refere-se à hepatite crônica ou à cirrose de causa desconhecida, após a exclusão de hepatite B, C, D e E; hepatite autoimune; esteatohepatite (Capítulo 155), doença hepática alcoólica (Capítulo 155), hepatite induzida por fármacos (Capítulo 152) e doenças hepáticas metabólicas e hereditárias (Capítulo 153). Os exames para excluir essas condições incluem os níveis séricos de α_1-antitripsina, de ferro e de ceruloplasmina e, se necessário, as concentrações de cobre na urina e no fígado. Nas suas fases mais avançadas, a esteato-hepatite pode estar associada a pouca ou nenhuma gordura nos hepatócitos.

Grau A

1. Loomba, R., Rowley, A., Wesley, R., et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008; 148:519–528.
2. Lau, G. K., Piravisuth, T., Luo, K. X., et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005; 352:2682–2695.
3. Chang, T. T., Gish, R. G., de Man, R., et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354:1001–1010.
4. Lai, C. L., Shouval, D., Lok, A. S., et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354:1011–1020.
5. Heathcote, E. J., Marcellin, P., Buti, M., et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011; 140:132–143.
6. Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347:975–982.
7. McHutchison, J. G., Everson, G. T., Gordon, S. C., et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009; 360:1827–1838.
8. Hézode, C., Forestier, N., Dusheiko, G., et al. Telaprevir and peginterferon with or

without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2009; 360:1839–1850.
9. Poordad, F., McCone, J., Jr., Bacon, B. R., et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:1195–1206.
10. Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:1207–1217.
11. Wedemeyer, H., Yurdaydin, C., Dalekos, G. N., et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011; 364:322–331.

Leituras sugeridas

Alberti, A., Caporaso, N. HBV therapy: guidelines and open issues. *Dig Liver Dis*. 2011; 43:57–63. *Análise de diretrizes.*

Ghany, M. G., Strader, D. B., Thomas, D. L. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49:1335–1374. *Diretrizes de prática clínica da Associação Americana para o Estudo do Fígado.*

Vergani, D., Mieli-Vergani, G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12:607–613. *A maioria dos pacientes responde rapidamente a prednisolona e azatioprina.*

Woo, G., Tomlinson, G., Nishikawa, Y., et al. Tenofovir and entecavir are most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*. 2010; 139:1218–1229. *Conclusões com base em meta-análises.*

No Brasil

A prevalência da hepatite B crônica, em razão da grande extensão territorial do país, depende da região analisada. É maior nos estados do Norte e Nordeste, quando comparados com os estados do Sul e Sudeste. A prevalência do HBsAg em doadores de sangue pode variar de 0,3 a 1,3% em São Paulo a 2,8% a 10,3% no Amazonas. A hepatite delta tem importância epidemiológica apenas na região amazônica.

Até o momento, os fármacos aprovados para o tratamento da hepatite B crônica, no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são o interferon-α convencional, lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina. Ainda, como se trata de medicamentos de alto custo e fornecidos pelo SUS (Sistema Único de Saúde), a prescrição deles segue orientações de portarias estabelecidas pelo Ministério da Saúde em âmbito federal, e da Secretaria de Saúde de cada estado

O tratamento proposto, de acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite B crônica do Ministério da Saúde, está resumido na Tabela 151.5.

Tabela 151-5

Tratamento dos pacientes sem tratamento prévio, com hepatites crônicas virais no brasil de acordo com os protocolos clínicos e diretrizes do ministério da saúde

Tabela 151-5

TIPO DE HEPATITE VIRAL HEPATITE B CRÔNICA	INDICAÇÃO DO TRATAMENTO	TRATAMENTO INDICADO
HBeAg positivo	Não cirróticos, com aminotransferases alteradas ou biópsia hepática com A ≥2 ou F ≥2	IFN convencional 5 milhões de unidades diariamente ou 10 milhões 3 vezes/semana
HBeAg negativo	Não cirróticos Aminotransferases normais, DNA do HBV ≥2.000 UI/mL e biópsia com A ≥2 ou F ≥2	Tenofovir 300 mg/dia; entecavir 0,5 mg/dia se tenofovir estiver contraindicado
HBeAg negativo	Não cirróticos Aminotransferases alteradas, DNA do HBV ≥200 e <2000 UI/mL e biópsia com A ≥2 ou F ≥2 OU HBV ≥2000 UI/mL independentemente da biópsia	Tenofovir 300 mg/dia, entecavir 0,5 mg/dia se tenofovir estiver contraindicado
HBeAg positivo	Cirróticos Independentemente de aminotransferases, carga viral, e classificação Child-Turcotte-Pugh	Entecavir 0,5 mg/dia
HBeAg negativo	Cirróticos, Child-Turcotte-Pugh B e C, independentemente de níveis de aminotransferases e carga viral	Entecavir 0,5 mg/dia
HBeAg negativo	cirróticos, Child-Turcotte-Pugh A, aminotransferases alteradas e/ou DNA do HBV ≥200UI/mL	Entecavir 0,5 mg/dia
Hepatite C crônica		
Genótipos 1, 4,5 e 6	A ≥2 e F ≥1; ou F ≥2 Manifestações extra-hepáticas independentemente da biópsia	IFN-α peguilado[*], subcutâneo e ribavirina[#], 48-72 semanas
Genótipos 2 e 3	F <3, carga viral <600 mil UI/mL e ausência de manifestações de cirrose hepática	IFN-α convencional, subcutâneo, 3 milhões de unidades, 3 vezes/semana e ribavirina[#], por 24 semanas
Genótipos 2 e 3	F ≥3 e/ou carga viral >600 mil UI/mL e/ou manifestações de cirrose hepática presentes	IFN-α peguilado[*] e ribavirina[#], por 24-48 semanas

A= atividade inflamatória na biópsia hepática.

F= fibrose na biópsia hepática.

IFN: interferon.

[*]IFN-α 2a peguilado; 180 μg/semana; IFN-α 2b peguilado: 1,5 μg/kg/semana.

[#]Ribavirina: 15 mg/kg/dia divididos em duas doses de 12/12 horas, por via oral.

Quanto ao HCV, no Brasil, a prevalência do anti-HCV em doadores de sangue varia de 0,8% a 2,8% no Sudeste e de 1,7% a 3,4% no Nordeste. O genótipo mais frequente é o tipo 1 (64,9%), seguido do 3 (30,2%) e 2 (4,6%). O tratamento da hepatite C crônica é regido pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas estabelecidos pelo Ministério da Saúde e da Secretaria de Saúde de cada Estado em âmbito estadual que está resumido

na Tabela 151.5

A hepatite autoimune tipo 1 no Brasil é a mais frequente, responsável por cerca de 70% dos casos. Tem como principal marcador sorológico o anticorpo antimúsculo liso com especificidade para antígenos presentes nos microfilamentos (actina F, anticorpo antiactina). Embora tenha distribuição em todas as faixas etárias acomete mais frequentemente indivíduos entre 5 a 25 anos e com HLA DR 13, suscetibilidade genética também observada na Argentina e Venezuela. O anticorpo antimicrossomal de fígado-rim tipo 1 é responsável por cerca de 15% dos pacientes com hepatite autoimune e a faixa pediátrica é a mais comprometida, sendo observadas crianças abaixo de 5 anos e preponderância de indivíduos com HLA DR 7. O anticorpo antinúcleo embora seja frequente, sendo detectado em cerca de 50%, na maioria das vezes está presente em associação com o anticorpo antimúsculo liso e não há relação de suscetibilidade genética com qualquer HLA específico. O anticorpo antiantígeno solúvel/fígado-pâncreas está presente em cerca de 25% dos pacientes com hepatite autoimune tipo 1 e em cerca de um terço dos pacientes com hepatite autoimune que não exibem os marcadores clássicos; é a única situação em que os pacientes com esse marcador apresentam relação de suscetibilidade genética primária com o DR3, como a encontrada em países da Europa Ocidental e Estados Unidos.

Em relação ao tratamento, em cerca de 50% do pacientes há necessidade de substituir o tratamento por outros imunossupressores ou mesmo adicionar outro fármaco ao esquema clássico em razão de intolerância ou de resposta terapêutica incompleta. Dessa forma o uso de ciclosporina, tacrolimo, micofenolato e ácido ursodesoxicólico pode se tornar necessário, embora haja restrições na prescrição deles pela incompatibilidade de CID (código internacional de doenças). Após obter a remissão bioquímica e histológica (atividade periportal 0 ou 1), tenta-se suspender a terapêutica com recidiva ocorrendo em cerca de até 75%.

Bibliografia

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite B Viral Crônica e Coinfeccões, 2009 www.portalsaude.saude.gov.br.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite C Viral e Coinfecções, 2011, www.portalsaude.saude.gov.br.

Focaccia, R., da Conceição, O. J., Sette, H., Jr., et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a sorologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz J Infect Dis*. 1998; 2(6):269–284.

Bittencourt, P. L., Goldberg, A. C., Cançado, E. L.R., Porta, G., Carrilho, F. J., Farias, A. Q., Palacios, S. A., Chiarella, J. M., Abrantes-Lemos, C. P., Baggio, V. L., Laudanna, A. A., Kalil, J. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:1906–1913.

Terrabuio, D. R.T. 20 anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dissertação de Mestrado. *Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP*. 2008; 196p.

Cancado, E. L.R., Porta, G., Autoimmune hepatitis in South America, Manns, M.P., Paumgartner, G., Leuschner, U., eds. Immunology and Liver. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers p82–92, Falk Symposium 114, 2000.

Doença hepática induzida por drogas e toxinas

William M. Lee

Definição

A hepatotoxicidade induzida por toxinas e drogas – definida como qualquer grau de lesão hepática causada por medicamentos, drogas, álcool ou outras substâncias tóxicas – é uma causa frequente de lesão hepática aguda, compreendendo mais de 50% de todos os casos de insuficiência hepática aguda com encefalopatia hepática nos Estados Unidos. Hepatotoxicidade tem sido descrita com muitas drogas, embora o número de casos seja baixo, em face do número de prescrições realizadas.

Epidemiologia

Poucos dados estão disponíveis sobre a epidemiologia da doença hepática induzida por álcool, medicamentos, drogas e outros produtos tóxicos. O número exato das lesões hepáticas induzidas por estas substâncias nos Estados Unidos é desconhecido, porém dados europeus sobre reações medicamentosas adversas indicam cerca de 22 casos a cada 1 milhão de pessoas/ano. Nos países em desenvolvimento, a doença hepática induzida por medicamentos é bem menos comum e é relacionada a menor número de agentes terapêuticos. Estima-se que menos do que 10% dos casos reais são relatados, de modo que a verdadeira incidência de doença hepática induzida por toxinas e drogas pode ser impossível de determinar.

Fisiopatologia

O fígado é fundamental para o metabolismo de substâncias exógenas. A maioria dos medicamentos, álcool e xenobióticos atravessa a borda em escova intestinal, porque é lipofílica. A *biotransformação* é o processo pelo qual os agentes terapêuticos lipofílicos tornam-se mais hidrofílicos pelo fígado, resultando em excreção na urina ou na bile. Na maioria das situações, a biotransformação promove a alteração do composto não polar em um composto polar seguindo várias etapas. As mais importantes são as vias oxidativas (p. ex., hidroxilação) mediadas pelos citocromos (CYPs) P-450 (Capítulo 28). A próxima etapa é tipicamente a esterificação para formar sulfatos e glicuronatos, um processo que resulta na adição de grupos altamente polares ao grupo hidroxil. Essas duas etapas enzimáticas são denominadas como *fase I* (oxidação dos CYP) e *fase II* (esterificação). Outras importantes vias metabólicas envolvem a glutationa-*S*-transferase,

enzimas acetilantes e a álcool desidrogenase, mas as principais vias metabólicas para a maioria dos agentes farmacológicos envolve os CYPs com esterificação subsequente.

Patogênese

Os detalhes exatos da patogênese da lesão hepática não são totalmente esclarecidos na maioria dos medicamentos. Um único fármaco pode causar efeitos tóxicos de várias maneiras. Uma abordagem bastante abrangente sugere que metabólitos instáveis de alta energia do medicamento original, resultantes da ativação dos CYP, ligam-se a proteínas celulares ou ao DNA e danificam a função celular. Talvez, o melhor exemplo seja o acetaminofeno. Embora usado universalmente para alívio não narcótico da dor, o acetaminofeno quando ingerido em grandes quantidades causa necrose centrolobular intensa. A via metabólica do acetaminofeno envolve as reações de fase I e de fase II, a desintoxicação de glutationa e a formação de intermediários reativos (E-Fig. 152-1). A presença de álcool, que compete para CYP P-450 2E1, não só inibe a formação de *N*-aminoparaquinoneamina (NAPQI), mas também induz a enzima de modo a que a sua meia-vida é retardada e mais enzima está presente. Após a cessação da ingestão de álcool, a formação de NAPQI é aumentada pela presença da enzima induzida e a falta de competição a partir de álcool. A toxicidade é um processo dinâmico e pode ser mais pronunciada nas 24 horas após a cessação do álcool. A glicuronidação e a sulfatação ocorrem em uma etapa desintoxicante inicial, já que o composto original contém um grupo hidroxil. A capacidade de glicuronidação e sulfatação excede grandemente as necessidades diárias, até mesmo os pacientes com doença hepática muito avançada continuam a contar com uma capacidade de glicuronidação adequada, o que explica porque nenhum aumento significativo da toxicidade é observado quando pacientes cirróticos fazem uso do acetaminofeno (paracetamol).

Genética

Polimorfismo Enzimático

Embora a toxicidade do acetaminofeno esteja relacionada à dose, a raridade da toxicidade medicamentosa idiossincrásica (1 a cada 10 mil pacientes) sugere a importância dos fatores ambientais e do hospedeiro (Tabela 152-1). As isoenzimas geneticamente diferentes do CYP podem explicar parcialmente a variação individual observada em respostas aos fármacos. Um exemplo é a debrisoquina, um medicamento anti-hipertensivo comercializado na Europa, hidroxilado pela CYP2D6, uma isoforma que está totalmente ausente em 5% dos indivíduos normais. A falta de CYP2D6 prolonga de maneira significativa a meia-vida do composto original nos indivíduos afetados. Outro exemplo é o fenômeno de acetilação rápida *versus* lenta, o que afeta diferentes grupos étnicos e tem sido implicada no metabolismo diferencial de isoniazida. A maioria das variantes genéticas mais conhecidas, que são relativamente frequentes, no entanto, não consegue explicar a formação de um intermediário tóxico em somente um raro indivíduo.

Tabela 152-1

Fatores que podem influenciar a destruição metabólica de substâncias químicas e fármacos

IDADE	As pessoas idosas parecem ser acometidas mais frequentemente. Os adultos são mais suscetíveis do que as crianças em algumas circunstâncias (acetaminofeno, halotano, isoniazida), e menos suscetíveis em outras (aspirina, ácido valproico)
INGESTÃO DE ÁLCOOL AGUDA E CRÔNICA	A indução do CYP2E1 altera o metabolismo de drogas metabolizadas por essa via, o que inclui acetaminofeno e a isoniazida
GÊNERO	As mulheres são afetadas mais habitualmente do que os homens, mas o mecanismo pelo qual isso ocorre é desconhecido
GRAVIDEZ	Os efeitos de drogas na gravidez têm sido pouco estudados
DOENÇAS HEPÁTICAS PREEXISTENTES	As doenças hepáticas podem *proteger* contra reações idiossincrásicas e podem *potencializar* a toxicidade de hepatotoxinas dependentes da dose (p. ex., acetaminofeno)
DOENÇA RENAL	A metabolização lenta dos compostos originais produz concentrações mais altas que afetam o P-450 (p. ex., intensificação da toxicidade da tetraciclina na doença renal)
DETERMINADOS ALIMENTOS	A toranja possui uma substância desconhecida que interfere no metabolismo de algumas drogas
USO CONCOMITANTE DE DROGAS	As interações entre fármacos são causa comum de efeitos adversos (p. ex., valproato e clorpromazina administrados ao mesmo tempo levam à colestase rapidamente)
FATORES GENÉTICOS	Os polimorfismos enzimáticos (p. ex., a fenitoína intensifica a doença hepática em pacientes com atividade deficiente da epóxido hidrolase), fenótipos do HLA (p. ex., suscetibilidade à nitrofurantoína)

Quase todos os medicamentos são compostos orgânicos pequenos, com pouca probabilidade de desencadear uma resposta imunológica. Embora algumas reações medicamentosas tóxicas estejam associadas a uma resposta alérgica óbvia, a maior parte

não está. Apesar disso, os mecanismos imunológicos não associados a reações alérgicas sistêmicas do tipo imunoglobulina E (IgE) ou à hipersensibilidade cutânea poderiam estar envolvidos. Estudos sugerem que os produtos do metabolismo do CYP P-450 – intermediários altamente reativos formados dentro dos microssomas – ligam-se covalentemente à própria enzima para formar um composto de adição droga-hapteno do medicamento que bloqueia a enzima e lesa a célula. A haptenização, então, provoca uma resposta imunológica diretamente contra o antígeno recentemente formado ou neoantígeno. Tem sido demonstrado que os citocromos P-450 deslocam-se para a membrana plasmática e, como consequência, permitem que o complexo droga-P450 se torne o alvo de ataque citolítico subsequente. Não está claro se os alvos são os adutos ou os peptídeos menores processados e apresentados pelo complexo maior de histocompatibilidade esquemas classe I e classe II. A associação entre neoantígenos, anticorpos e medicamentos hepatotóxicos implica mecanismo imunológico.

Independentemente se uma droga isolada causa necrose celular importante, o composto de adição P-450-droga pode desencadear uma resposta imunológica. Qualquer complexo subsequente P-450-medicamento presente na superfície do hepatócito desencadearia uma resposta posterior. As respostas podem ser mediadas por anticorpos ou podem ocorrer por ataque citolítico direto dos linfócitos T. Componentes específicos da resposta imunológica geneticamente determinados podem ser importantes. Um haplótipo específico do antígeno leucocitário humano (HLA) foi associado à hepatite induzida por amoxicilina-clavulanato, e polimorfismos foram identificados para o promotor da interleucina-10 e para o fator de necrose tumoral alfa. Para cada paciente com lesão secundária grave decorrente de substâncias químicas e fármacos, existem muitos outros indivíduos com elevações assintomáticas de aminotransferases que não pioram apesar do uso contínuo da droga — algumas vezes, isso é descrito como resposta adaptativa.

Outros Mecanismos

Na colestase induzida por medicamentos, as alterações das proteínas ou dos processos de transportes específicos nos hepatócitos ou colangiócitos podem ser os eventos principais. O estrogênio pode causar várias alterações no transporte de membrana canalicular, afetando, entre outros, a bomba canalicular de sais biliares. O desacoplamento ou inibição da respiração mitocondrial pode levar à esteatose microvesicular.

Agentes Hepatotóxicos

Embora haja exemplos de toxicidade relacionada a dose, muitos medicamentos envolvidos na doença hepática podem causar toxicidade imprevisível, idiossincrásica.

Agentes Intrínsecos (Dependentes da Dose)

O acetaminofeno, ou paracetamol, (veja adiante) parece ter efeito dose-resposta nítido, embora, normalmente, a idiossincrasia também desempenhe um papel (Tabela 152-2).

Algumas toxinas, como a α-amanitina produzida pelos cogumelos *Amanita*, causam lesão relacionada à dose. O envenenamento por *Amanita* pode ocorrer após a ingestão de cogumelos *Amanita phalloides* (chapéu ou taça da morte) ou *Amanita virosa* (fungo mortal). O efeito tóxico dependente da dose sobre o fígado é atribuído à amatoxina, um ingrediente dos cogumelos que tem seu efeito tóxico exacerbado pelas características de sua recirculação êntero-hepática. O efeito tóxico ocorre em cada ciclo da recirculação pelo fígado.

Tabela 152-2

Fármacos/toxinas em que o efeito de dose-resposta é observado

FÁRMACO/TOXINA	RESPOSTA
Acetaminofeno	Dose total, única *vs*. doses múltiplas
Amiodarona	Dose total em função do tempo
Bronfenaco	Toxicidade ocorre somente após uso por tempo prolongado
Cocaína	Colapso vascular relacionado à dose
Ciclofosfamida	Relacionado à dose, piora com elevação prévia da ALT
Ciclosporina	Colestase com níveis sanguíneos tóxicos, fenótipo CYP3A
Metotrexato	Aminotransferase/fibrose; dose única/dose total
Niacina	Doses elevadas produzem colapso vascular
Contraceptivos orais	Uso prolongado produz adenomas hepáticos
Tetraciclina	Dose total, disfunção renal
Toxinas (fósforo amarelo, tetracloreto de carbono, toxina *Amanita*, toxinas bacterianas)	Dose total

ALT = alanina aminotransferase.

Reações Idiossincrásicas

A maioria das reações medicamentosas ocorre em 1 em 1.000 a 1 em 200.000 pacientes. Entre as características dessas reações idiossincrásicas incluem-se a sua ocorrência infrequente, os intervalos de tempo variados entre a exposição inicial e a ação; e a gravidade variável das reações entre os indivíduos afetados. Também existem similaridades como os “efeitos de classe” (medicamentos semelhantes exibem características similares) (Tabela 152-3), padrão consistente para cada medicamento, e o fato de que a reexposição com um agente responsável geralmente desencadeia reação mais grave, com latência mais curta comparada com a exposição inicial.

Tabela 152-3

Tipos de substâncias tóxicas e reações medicamentosas

TIPO DE REAÇÃO	DROGAS IMPLICADAS OU TOXINAS
Autoimune (ataque aos antígenos de superfície celular)	Lovastatina, metildopa, nitrofurantoína
Colestático (lesão dos ductos biliares)	Esteroides anabólicos, carbamazepina, clorpromazina, estrogênio, eritromicina
Fibrose (ativação das células estreladas desencadeia fibrose)	Metotrexato, excesso de vitamina A
Granulomatosa (estimulação dos macrófagos)	Alopurinol, diltiazem, nitrofurantoína, quinidina, fármacos à base de sulfa
Hepatocelular (lesão ao retículo endoplasmático e à superfície do hepatócito)	Acetaminofeno, intoxicação por *Amanita*, diclofenaco, isoniazida, lovastatina, nefazodona, trazodona, venlafaxina
Imunoalérgica (célula citotóxica ataca determinantes de superfície)	Halotano, fenitoína, sulfametoxazol
Mista (ver adiante)	Amoxicilina-clavulanato, carbamazepina, ciclosporina, maconha, metimazol
Oncogênica (formação de adenoma hepático)	Contraceptivos orais, agentes androgênicos
Esteato-hepatite (disfunção mitocondrial: β-oxidação e cadeia respiratória)	Amiodarona, maleato de perexilina, tamoxifeno
Colapso vascular (lesão isquêmica)	Cocaína, ecstasy, ácido nicotínico
Doença veno-oclusiva (endotelite de células endoteliais sinusoidais)	Bussulfan, ciclofosfamida

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antibióticos e anticonvulsivantes estão associados a maior frequência à doença hepática induzida por medicamentos, ao contrário dos hormônios, os fármacos anti-hipertensivos, a digoxina e os fármacos antiarrítmicos, que raramente estão implicados. Em alguns casos, as reações idiossincráticas são tão raras que uma droga continua a ser utilizada, se a sua eficácia ou a singularidade faz com que o risco seja aceitável. Um exemplo é a isoniazida, um dos poucos medicamentos implicados na lesão hepática induzida por medicamentos nos países em desenvolvimento. Nos indivíduos que recebem isoniazida como agente único para a profilaxia da tuberculose, 15% a 20% podem desenvolver níveis aumentados de aminotransferases, mas apenas 0,1% a 1% desenvolvem necrose hepática grave (Capítulo 332) – uma alta taxa comparada com outras reações medicamentosas idiossincrásicas, mas suficientemente baixa, tanto que a isoniazida, em virtude de sua efetividade, continua sendo um medicamento-chave.

Manifestações clínicas

Frequentemente, os pacientes apresentam poucas queixas ou elas são inespecíficas, a despeito de níveis elevados de aminotransferases, em geral desproporcionais aos sintomas relatados. As características clínicas incluem náuseas, fadiga, dor ocasional no quadrante superior direito e sintomas inespecíficos similares a outras formas de hepatite (Capítulo 150). A febre ou a faringite (tipicamente encontradas nas reações à fenitoína)

podem estar presentes. Nenhum achado físico específico é encontrado, exceto possivelmente por erupção cutânea que levante a suspeita de intoxicação medicamentosa. Qualquer paciente que desenvolva icterícia está sujeito a apresentar evolução grave ou fatal da doença, no entanto, os pacientes que continuam o uso do medicamento, apesar da icterícia, possuem esse risco mais alto.

Diagnóstico

Níveis anormais de aminotransferases concomitantes ao uso de um medicamento recém-administrado devem levantar suspeita de reação induzida pelo medicamento e seu uso deve ser interrompido imediatamente, em vez de aguardar por exames diagnósticos que confirmem ou excluam a hipótese inicial. Essa descontinuação imediata do medicamento no primeiro sinal de doença hepática pode prevenir lesões hepáticas potencialmente fatais.

A avaliação de um paciente com suspeita de reação medicamentosa é direcionada para o estabelecimento da relação com todos os medicamentos ou produtos fitoterápicos que o paciente possa ter ingerido. Os medicamentos responsáveis geralmente foram utilizados entre cinco e 90 dias antes do início dos sintomas. Evidências de hepatite viral (Capítulo 150), cálculos biliares (Capítulo 158), doença hepática alcoólica (Capítulo 155), gravidez (Capítulo 247), insuficiência cardíaca direita grave (Capítulo 58) ou um período de hipotensão (Capítulo 106) apontam para essas causas específicas. Com menor frequência, o citomegalovírus (Capítulo 384), o vírus de Epstein-Barr (Capítulo 385), ou o herpes-vírus (Capítulo 383) podem causar lesões hepáticas, principalmente em indivíduos imunossuprimidos. Se todas essas causas forem excluídas, a relação temporal se adequar e o paciente melhorar após a suspensão do medicamento, o diagnóstico é mais seguro. A biópsia hepática possui valor limitado porque o quadro histopatológico, na maioria das lesões hepáticas induzidas por medicamentos, não é diferente do encontrado na hepatite viral (Capítulo 150). No entanto, uma eventual biópsia de fígado em um caso enigmático pode revelar eosinófilos ou granulomas consistentes com uma reação medicamentosa.

Tipos de Reações Medicamentosas

Embora a maioria das lesões hepáticas envolva necrose ou apoptose direta do hepatócito (lesão hepatocelular), alguns medicamentos preferencialmente lesam os ductos ou canalículos biliares, causando colestase sem dano significativo do hepatócito. Outros fármacos lesam as células sinusoidais ou apresentam padrão particular de lesão hepática em que ocorre comprometimento de vários tipos de células (tipo misto). Outro enfoque das reações medicamentosas enfatiza as alterações histopatológicas envolvidas e o tipo de célula (Tabela 152-3 e Fig. 152-1).

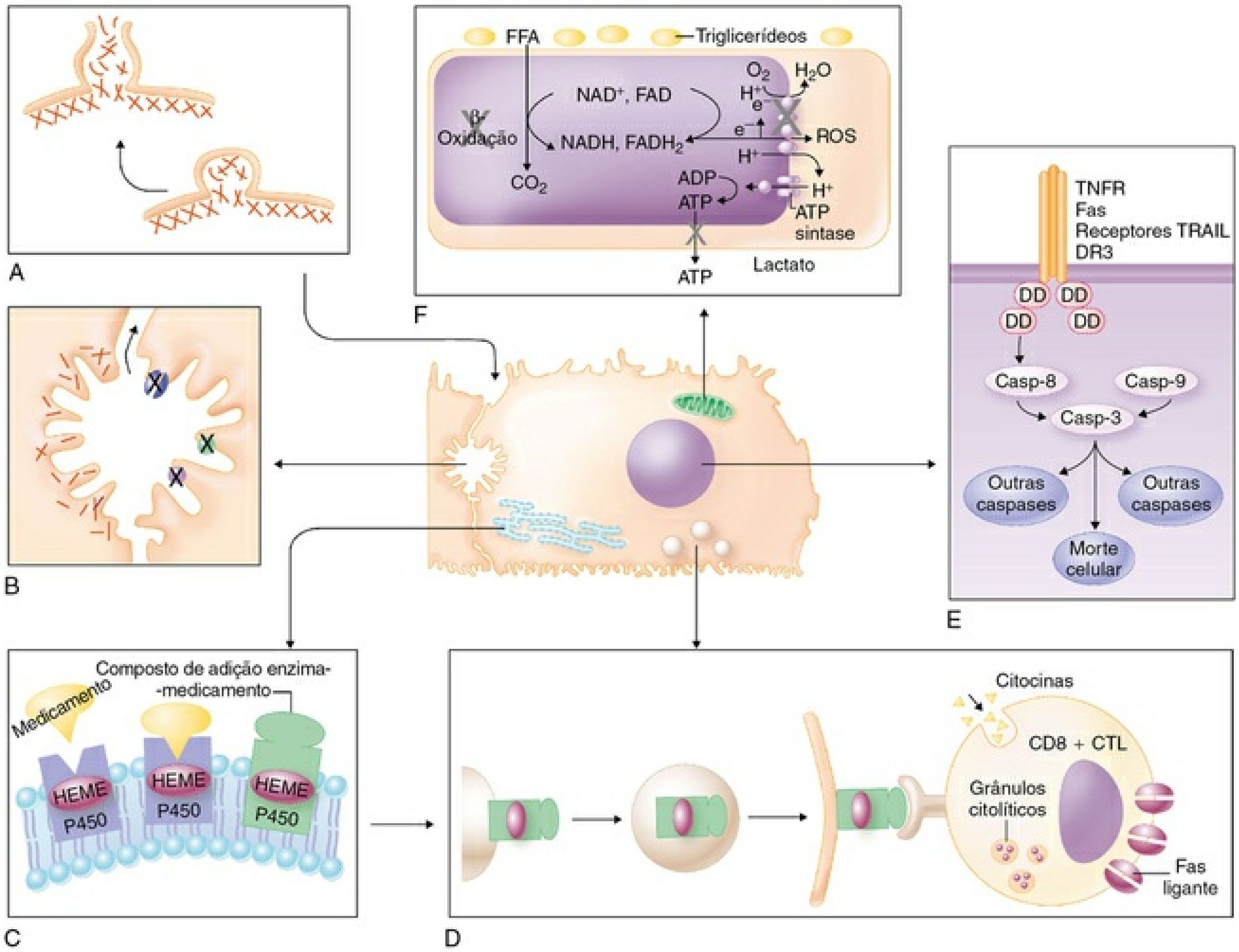

FIGURA 152-1 Mecanismos de lesão hepática.

Cada forma de lesão hepática visa a organelas específicas, apesar de várias organelas poderem ser afetadas. O hepatócito, no centro, pode ser afetado por, pelo menos, seis vias. **A.** A interrupção do fornecimento de cálcio intracelular provoca a desmontagem da fibrila de actina na superfície do hepatócito, o que resulta na formação de bolhas na membrana plasmática e subsequente ruptura e lise celular. **B.** Nas doenças colestáticas, a quebra dos filamentos de actina pode ocorrer com perda dos processos vilosos. A interferência nas bombas iônicas limita a excreção de bilirrubina e outros compostos orgânicos. **C.** A maioria das reações hepatocelulares envolve o sistema do citocromo P-450. A reação de alta energia envolvida pode desencadear a ligação do fármaco à enzima e criar um novo composto de adição. **D.** O composto fármaco-enzima pode deslocar-se para a superfície celular e servir como imunógeno-alvo para o ataque citolítico das células T. **E.** A ativação das vias apoptóticas resulta em morte celular. **F.** A inibição da β-oxidação ou da respiração mitocondrial resulta no acúmulo de gordura microvesicular e acidose lática, padrão característico de vários agentes, incluindo análogos de nucleosídeos, tetraciclina e aspirina. ATP = adenosina trifosfato; FAD = flavina adenina dinucleotídeo; FFA = ácido graxo livre; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; ROS = espécies reativas do oxigênio; TNFR = receptor do fator de necrose tumoral. (**A.** Adaptado de Farrell GC. *Drug-Induced Liver Disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994: 44; **B.** Adaptado de Trauner M, Meier PJ, Boyer J. Mechanisms of disease: molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med*. 1998;339:1217-1227; **C.** Adaptado de Watkins Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; **D.** De Robin M-A, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol.* 1997;26(Suppl 1):23-30; **E.** De Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends Mol Med.* 2001;7:314-319; **F.** Adaptado de Pessayre D, comunicação pessoal.)

Reações Hepatocelulares

As reações hepatocelulares representam o tipo mais comum de doença hepática induzida

por medicamentos, constituindo 90% dos casos (Tabela 152-4). Elas são caracterizadas por alterações de enzimas hepáticas que refletem lesão hepatocelular. Geralmente, a melhora é rápida com sua suspensão (um a dois meses) e apenas alguns pacientes desenvolvem insuficiência hepática aguda fulminante com encefalopatia hepática.

Tabela 152-4

Sistema de pontuação para estimativa de causalidade para reações hepatocelulares

FATOR	ESCORE[*]
RELAÇÃO TEMPORAL DE INÍCIO DO FÁRMACO AO INÍCIO DA DOENÇA	
Tratamento inicial: 5-90 dias; curso do tratamento subsequente: 1-15 dias	+2
Tratamento inicial: < 5 ou > 90 dias; curso do tratamento subsequente: > 15 dias	+1
A partir da interrupção do fármaco: ≤ 15 dias [†]	+1
CURSO	
Diminuição de ALT ≥ 50% do pico em 8 dias	+3
Diminuição de ALT ≥ 50% do pico em 30 dias	+2
Se o fármaco é continuado, inconclusivo	0
FATORES DE RISCO	
Álcool [‡]	+1
Sem álcool [‡]	0
Idade ≥ 55 anos	+1
Idade < 55 anos	0
USO CONCOMITANTE DE DROGAS	
Fármaco concomitante com tempo de início sugestivo	−1
Fármaco concomitante conhecido como hepatotóxico com tempo de início sugestivo	−2
Fármaco concomitante com evidência adicional de envolvimento (reexposição)	−3
NÚMERO DE CAUSAS NÃO MEDICAMENTOSAS	
Exclusão de hepatite A, B ou C; obstrução biliar, etilismo (AST ≥ 2 × ALT); hipotensão recente; infecção por CMV, EBV ou HSV todas excluídas	+2
4-5 causas excluídas	+1
< 4 causas excluídas	−2
Causa não medicamentosa altamente provável	−3
INFORMAÇÃO PRÉVIA DE HEPATOXICIDADE DA DROGA EM QUESTÃO	
Referências na bula do medicamento	+2
Relato de casos publicados, mas não na bula	+1
Reação desconhecida	0
REEXPOSIÇÃO	
Positiva (ALT duplica com apenas um fármaco) [§]	+2
Compatível (ALT duplica, características de composição)[§]	+1

Negativa (aumento na ALT, mas ≤ 2 × LSN)[§]	−2
Não realizada	0

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HSV = vírus do herpes simples; LSN = limite superior da normalidade.

[*]Causalidade altamente provável (pontuação >8), provável (pontuação 6-8), possível (pontuação 3-5), improvável (pontuação 1-2), ou excluída (pontuação escore ≤0).

[†]Para reações colestáticas, ≤30 dias.

[‡]Para reações colestáticas, álcool, ou gravidez.

[§]Para reações colestáticas, substituição de fosfatase alcalina (ou bilirrubina total) para ALT.

Adaptado de Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-1330; Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1331-1336.

Achados histológicos incluem necrose e infiltração celular. A necrose pode ser circunscrita a uma área, ou zonal, (p. ex., induzida por acetaminofeno ou tetracloreto de carbono), ou difusa (p. ex., induzida pelo halotano), e a resposta inflamatória consiste em linfócitos ou eosinófilos. A necrose maciça pode causar insuficiência hepática aguda e morte.

A toxicidade do acetaminofeno é a forma mais comum de insuficiência hepática aguda observada nos Estados Unidos, constituindo o exemplo mais bem compreendido de toxicidade direta ao hepatócito. A incidência de intoxicação por acetaminofeno varia amplamente em todo o mundo, mas está se tornando mais frequente e disseminada. A lesão hepática ocorre previsivelmente após superdosagem com intenção suicida (Capítulo 110). Ocorre, também, quando usado em doses excessivas ou, algumas vezes, mesmo em doses terapêuticas para alívio da dor. A toxicidade aumentada ocorre quando os pacientes estão em jejum ou são etilistas crônicos, devido à indução enzimática e depleção da glutationa pelo álcool e jejum; por outro lado, a ingestão aguda de álcool pode proteger o indivíduo da intoxicação do acetaminofeno durante o período em que está bebendo. Subsequentemente, um aumento rebote na CYP2E1 disponível resulta em maior toxicidade nas 12 horas após a ingestão, devido à indução enzimática (E-Fig. 152-1). Pacientes com superdosagem acidental de acetaminofeno podem experimentar pior evolução que pacientes suicidas, porque os primeiros procuram o tratamento mais tardiamente, mesmo que os pacientes suicidas tenham ingerido doses maiores. A melhor evolução após ingestão aguda pode ser explicada pela atenção médica mais precoce e pelo uso de *N*-acetilcisteína, um antídoto eficiente. No entanto, um quinto das tentativas de suicídio usando acetaminofeno está associado à lesão hepática grave com risco potencial para evolução fatal.

Os valores extremamente elevados de aminotransferases (geralmente > 6.000 UI/L e, algumas vezes, de até 30.000 UI/L) observados na ingestão suicida e acidental de acetaminofeno ajudam a distinguir esses casos da hepatite viral ou de outra lesão medicamentosa. O antídoto *N*--acetilcisteína (Capítulo 110) deve ser administrado por sonda nasogástrica na admissão e nas próximas 72 horas, de modo a oferecer o substrato glutationa. O tratamento-padrão consiste na administração intravenosa de *N*-

acetilcisteína, começando com a dose de 140 mg/kg em 300 mL de soro glicosado 5% durante uma hora, seguida pela dose de 70 mg/kg em soro glicosado 5% durante uma hora, administrada a cada quatro horas, por 48 horas. Outro esquema proposto consiste em dose de ataque de 140 mg/kg administrada por via oral, seguida por 70 mg/kg a cada quatro horas, por 17 doses (72 horas). A sobrevida esperada é superior a 80%, embora ocasionalmente o transplante de fígado seja necessário.

Reações Colestáticas

As reações colestáticas foram descritas para muitos fármacos. A colestase é mais bem definida como o insucesso da bile em alcançar o duodeno, e os sintomas comuns são a icterícia e o prurido. A *colestase pura*, sem sinais de necrose hepatocelular, é quase que exclusivamente observada em pacientes que usam contraceptivos orais, esteroides anabolizantes, antagonistas dos hormônios sexuais, como o tamoxifeno. A *hepatite colestática* aguda é caracterizada histologicamente por colestase (canalículos dilatados, grânulos marrons no citoplasma dos hepatócitos), algum grau de necrose hepatocelular e lesão dos ductos biliares e infiltração inflamatória por leucócitos polimorfonucleares. Os medicamentos que causam esse tipo de reação incluem a carbamazepina, o trimetoprim-sulfametoxazol e o captopril.

Geralmente, a colestase induzida por drogas leva mais tempo para regredir do que a hepatotoxicidade induzida por drogas. Em alguns casos, os segmentos da árvore biliar intra-hepática podem ser destruídos progressivamente, e, assim, a chamada síndrome de desaparecimento dos ductos biliares (síndrome ductopênica) que ocorre após um tratamento prolongado (> 6 meses) de colestase induzida por drogas. O resultado é um estado de colestase crônica, que lembra a cirrose biliar primária (Capítulo 158). Aproximadamente 30 fármacos estão relacionados à síndrome do desaparecimento dos ductos biliares, incluindo a clorpromazina e a ajmalina. Algumas vezes, síndrome similar à colangite esclerosante, com icterícia causada por estenoses intra-hepáticas e extra-hepáticas dos ductos biliares, é observada em pacientes submetidos à quimioterapia intra-arterial com floxuridina para metástases hepáticas de câncer colorretal.

Reações Imunoalérgicas

Os medicamentos também podem estar associados a reações alérgicas definidas. Um mecanismo tóxico-imunológico combinado está envolvido na lesão hepática causada pelo anestésico halotano, um hidrocarboneto fluorado que causa lesão hepática grave, frequentemente fatal após exposições múltiplas (Capítulo 440). Outros hidrocarbonetos fluorados, incluindo o isoflurano e o desflurano, ocasionalmente acarretam a mesma resposta. Embora o halotano nunca tenha sido retirado do mercado, seu uso ficou limitado pelo advento de agentes mais seguros. As reações de hipersensibilidade, como febre, eosinofilia e erupções cutâneas, são comuns. O halotano pode induzir febre, eosinofilia e anticorpos antimicrossomais. A citotoxicidade direta e a toxicidade mediada por mecanismos imunológicos são observadas, consistentes com a observação clínica que a toxicidade grave pelo halotano ocorre com exposições repetidas. Embora as evidências de lesão geralmente possam ser identificadas dentro de uma semana a partir da primeira

exposição, o intervalo para toxicidade é reduzido e o dano torna-se mais grave a cada exposição sucessiva, compatível com uma resposta imunológica.

A fenitoína (Capítulo 410) induz o início simultâneo de febre, erupção cutânea, linfadenopatia e eosinofilia. Os mecanismos responsáveis pelas reações alérgica e hepatotóxica combinadas são desconhecidos, mas a lenta regressão da enfermidade sugere que o alérgeno continua na superfície do hepatócito por semanas ou meses. Quadro semelhante à mononucleose normalmente é confundido com enfermidade viral ou faringite estreptocócica. Se a fenitoína não for descontinuada prontamente, apesar dos sinais de hepatite, pode resultar em erupção medicamentosa grave de Stevens-Johnson (Caps. 447 e 448) com febre prolongada. Assim como ocorre com qualquer agente terapêutico, a rápida identificação da presença de reação medicamentosa tóxica e a interrupção imediata do composto são fundamentais para limitar o dano hepático. Características sistêmicas de reação alérgica podem não ser óbvias, mesmo quando a eosinofilia ou o granuloma estiverem presentes na biópsia hepática.

Esteato-Hepatite

A esteatose hepática (Capítulo 155) pode estar presente sob as formas microvesicular ou macrovesicular. A esteatose macrovesicular, a forma mais comum, é caracterizada histopatologicamente por hepatócitos contendo vacúolo único de gordura que preenche o hepatócito e desloca o núcleo para a periferia da célula. A esteatose macrovesicular normalmente é causada por álcool, diabetes ou obesidade. Alguns medicamentos (como os corticoides ou o metotrexato) podem causar essas alterações hepáticas. A amiodarona (Caps. 64 e 65) está associada a quadro que lembra a hepatite alcoólica, algumas vezes com progressão para a cirrose. A fisiopatologia envolve o acúmulo de fosfolipídios no fígado, olhos, tireoide e pele. O tratamento é feito inicialmente com a suspensão do medicamento e observação, embora seja ressaltado que a meia-vida da amiodarona é prolongada. O tamoxifeno, usado em esquemas a longo prazo para prevenção de câncer de mama recorrente (Capítulo 204), também está associado a quadro de esteato-hepatite evoluindo para cirrose.

Na esteatose microvesicular, os hepatócitos contêm inúmeras pequenas vesículas de gordura que não deslocam o núcleo. O ácido valproico, um anticonvulsivante (Capítulo 410), causa hepatotoxicidade, como resultado de depósito de gordura microvesicular, lembrando a síndrome de Reye, ou de maneira mais indolente associada ao acúmulo de gordura macrovesicular. A toxicidade é mais grave e frequente em crianças. Essas lesões estão associadas à lesão do DNA mitocondrial, resultando em um metabolismo anaeróbico que conduz à acidose láctica em casos mais graves. As lesões macrovesiculares e microvesiculares podem ser observadas concomitantemente em alguns pacientes, e as lesões microvesiculares estão associadas, na maior parte das vezes, a pior prognóstico. A necrose hepatocelular também pode estar presente. A esteatose aguda da gravidez (Capítulo 153) e a síndrome de Reye são dois exemplos de doenças hepáticas graves causadas por esteatose microvesicular.

Entre os medicamentos envolvidos na esteatose microvesicular estão incluídos o ácido valproico, a tetraciclina e a fialuridina. Desde que foram divulgadas as advertências que o

uso de ácido acetilsalicílico está associado à síndrome de Reye, a incidência desta doença apresentou significativa diminuição em crianças.

Efeitos dos Esteroides Sexuais

Os esteroides anabólicos, como a metiltestosterona, podem causar colestase. Os androgênios podem causar peliose hepática e tumores benignos ou malignos. Os contraceptivos orais (Capítulo 246) podem acarretar colestase, adenomas hepáticos ou síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia hepática). Os antiandrogênios usados para tratar o câncer de próstata (Capítulo 207), como a flutamida e a nilutamida, e os fármacos anti-hipofisários, como o acetato de ciproterona, também estão associados à lesão hepatocelular grave.

Outras Reações Medicamentosas

Outras reações medicamentosas menos graves envolvendo o fígado incluem reações granulomatosas, fibrose, lesão isquêmica e lesão hepática crônica autoimune (Tabela 152-3). O tipo de reação observada pode ser útil para determinar o agente provável, porque muitos fármacos têm o perfil de lesão específica.

Padrão de doença veno-oclusiva com obliteração das pequenas veias intra-hepáticas, congestão sinusoidal e necrose são observados habitualmente em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (Capítulo 181) que recebem quimioterapia com ciclofosfamida (Cytoxan®) ou bussulfan. Os sintomas, incluindo acúmulo rápido de ascite, hepatomegalia dolorosa e icterícia, desenvolvem-se após o início do esquema quimioterápico. Raramente, agentes fitoterápicos (Capítulo 38) como os alcaloides da pirrolizidina (*Crotolaria* e *Senecio* encontrados no chá de ervas da Jamaica) podem causar doença veno-oclusiva.

As toxinas estão associadas à lesão direta aos hepatócitos de forma dose-dependente. Os solventes orgânicos, como o tetracloreto de carbono e o tricloroetileno (Capítulo 110), causam lesão centrolobular. O fósforo amarelo, encontrado em estalinhos e venenos para rato, raramente causa lesão hepática, seja por exposição acidental, seja intencional. Os sintomas de envenenamento são similares aos de qualquer outro tipo de hepatite.

O envenenamento por cogumelos (Capítulo 110), que se segue à ingestão de *Amanita phalloides* e espécies relacionadas, ocorre mais geralmente em produtores amadores de cogumelos e está relacionado com a dose. Os efeitos muscarínicos predominam nas primeiras horas após a ingestão, com diarreia grave, vômitos e sudorese intensa. A insuficiência hepática ocorre em seguida se não forem administrados antídotos (veja adiante). O prognóstico de recuperação espontânea é ruim; o transplante hepático pode ser a única opção.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da lesão hepática induzida por drogas e toxinas deve ser feito com todo o espectro das doenças hepáticas. Porque o quadro clínico da lesão hepática induzida por medicamentos varia de hepatocelular puro a colestático puro, um alto

índice de suspeita deve ser mantido, mesmo quando a lesão hepática induzida por drogas e substâncias tóxicas não for óbvia logo de início.

Para hepatotoxinas dose-dependentes, o diagnóstico pode ser mais fácil de se estabelecer do que para reações medicamentosas idiossincrásicas. Os níveis séricos de acetaminofeno, uma anamnese detalhada e anormalidades bioquímicas sugestivas (níveis elevados de aminotransferases) geralmente revelam a superdosagem de acetaminofeno, enquanto o diagnóstico de envenenamento por *Amanita* depende da anamnese, sintomas de gastroenterite (reação muscarínica) e da identificação positiva do cogumelo.

Para reações medicamentosas idiossincrásicas, algumas vezes o diagnóstico é mais difícil de se estabelecer. Formulário padronizado desenvolvido por um painel internacional oferece sistema valioso de pontuação para avaliação da causalidade, denominado RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method; Tabela 152-4). Estas orientações descrevem as etapas para nortear um médico experiente na avaliação da probabilidade de reações medicamentosas. As avaliações de fatores de causalidade tipicamente incluem a relação temporal, o curso após a interrupção do medicamento, fatores de risco, fármacos concomitantes, relação de causas não farmacológicas (hepatite viral), informação prévia concernente ao medicamento e resposta à reexposição, que tipicamente não é solicitada.

Tratamento

Interrupção imediata do medicamento suspeito é mandatória. Antídotos disponíveis devem ser usados para o acetaminofeno (*N*-acetilcisteína) e para o envenenamento por *Amanita* (penicilina administrada intravenosamente, na dose de 300 mil a 1 milhão de U/Kg/dia, e ácido tióctico, 5 a 100 mg a cada seis horas, por via intravenosa, são recomendados, embora não existam estudos controlados). O tratamento geral de suporte varia de reposição de líquidos intravenosos até a monitoração e tratamento intensivo de pacientes com encefalopatia hepática na insuficiência hepática aguda (Capítulo 157). O transplante de fígado (Capítulo 157) é realizado em mais de 50% dos pacientes com insuficiência hepática aguda idiossincrásica induzida por medicamentos, em virtude da sobrevida nesta circunstância ser inferior a 20% sem o transplante.

Perspectivas futuras

Pesquisa em farmacogenômica pode permitir que informações genéticas do próprio paciente orientem terapias medicamentosas individualizadas e monitorem as reações medicamentosas idiossincrásicas. Provavelmente, a informação genética concentrar-se-ia inicialmente nas enzimas com alelos variantes associados a um metabolismo deficiente, como a CYP1A2 ou CYP2C19 para isoniazida, a CYP2C9 para o piroxicam, ou CYP2D6 para nortriptilina. Melhor vigilância pós-comercialização de todos os fármacos para identificar aqueles agentes cuja hepatotoxicidade não tenha sido previamente valorizada.

Prevenção

É razoável considerar uma reação medicamentosa sempre que um episódio de hepatite aparente é inexplicável, especialmente se um novo agente foi introduzido nos últimos três meses. É prudente evitar o uso de novos medicamentos durante o seu primeiro ano de lançamento, particularmente se não forem evidenciadas vantagens únicas sobre os medicamentos já conceituados. Os médicos devem alertar seus pacientes com relação à lesão hepática induzida por medicamentos, particularmente para agentes com conhecida hepatotoxicidade. A monitoração mensal dos níveis de aminotransferases é sugerida para hepatotoxinas conhecidas, como a isoniazida ou diclofenaco. Por outro lado, provavelmente não é custo-efetiva quando reação adversa ocorre menos frequentemente, como em apenas um em 50 mil pacientes. Pelo fato de muitas reações medicamentosas surgirem após vários dias da ingestão da primeira dose, a monitoração não oferece garantia. A maioria das reações medicamentosas fatais poderia ser prevenida se o agente causal fosse suspenso ao primeiro sinal de enfermidade.

Leituras sugeridas

Bjornsson, E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32:3–13. *Informações práticas para médicos.*

Chalasani, N., Björnsson, E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2010; 138:2246–2259. *Análise de fatores de risco genéticos e não genéticos.*

Khandelwal, N., James, L. P., Sanders, C., et al. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology*. 2011; 53:567–576. *Sugere que muitos casos indeterminados são casos de paracetamol não reconhecidos.*

Rockey, D. C., Seeff, L. B., Rochon, J., et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology*. 2010; 51:2117–2126. *Análise do processo de avaliação de causalidade.*

153

Doenças hepáticas hereditárias e metabólicas

Bruce R. Bacon

Definição

As doenças hepáticas hereditárias (Tabela 153-1) incluem a hemocromatose hereditária (Capítulo 219), a doença de Wilson (Capítulo 218), a deficiência de α_1-antitripsina (Capítulo 88) e a fibrose cística. As doenças metabólicas hepáticas incluem a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que é a causa mais comum de elevação de enzimas hepáticas nos países ocidentais; além disso, de 3% a 5% dos indivíduos com sobrepeso ou obesos nos Estados Unidos podem ter esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) (Capítulo 155), que tem potencial de progredir para fibrose avançada. Uma variedade de anormalidades metabólicas sistêmicas são causas menos comuns de disfunção hepática e/ou de alterações nos exames laboratoriais hepáticos (Capítulo 149).

Tabela 153-1

Doenças hereditárias e metabólicas do fígado

DOENÇAS HEPÁTICAS HEREDITÁRIAS
Hemocromatose hereditária
Deficiência de α_1-Antitripsina
Doença de Wilson
Fibrose cística
DOENÇAS HEPÁTICAS METABÓLICAS
Doença hepática gordurosa não alcoólica
Porfirias
Doenças do armazenamento lipídico
Amiloidose

Doenças hepáticas hereditárias

Hemocromatose Hereditária

Epidemiologia e fisiopatologia

A hemocromatose hereditária (Capítulo 219) é a doença hepática hereditária mais

comum. O gene responsável por esse distúrbio hereditário do metabolismo do ferro é o *HFE*, que codifica uma proteína do complexo de histocompatibilidade principal tipo 1. O teste genético está disponível para as duas mutações principais (C282Y, H63D) responsáveis pela hemocromatose hereditária relacionada ao gene HFE. Estudos de grande escala da população demonstram que a homozigose C282Y é encontrada em cerca de um em cada 250 indivíduos de ascendência norte-europeia, cerca de 60% dos quais têm expressão fenotípica da doença. Cerca de 10% da população são heterozigotos assintomáticos.

Manifestações clínicas

A maioria dos indivíduos com hemocromatose hereditária não tem sintomas e são identificados por testes de triagem de laboratório ou de rastreamento familiar. Quando os sintomas estão presentes, frequentemente são inespecíficos e incluem fadiga, letargia, perda de peso e fraqueza. Sintomas mais específicos incluem dor abdominal no quadrante superior direito ou artralgias em mãos, quadris e joelhos. Ocasionalmente, os pacientes apresentam sinais de doença hepática avançada.

Diagnóstico

Quando os sintomas e sinais sugestivos de hemocromatose hereditária estão presentes, é razoável considerar este diagnóstico e solicitar estudos laboratoriais apropriados. Inversamente, quando são identificadas alterações nos estudos do ferro em exames de rotina ou em pacientes em investigação de anemia o diagnóstico de hemocromatose hereditária deve ser considerado mesmo na ausência de sinais ou sintomas.

O diagnóstico definitivo é relativamente simples. A saturação da transferrina (ferro ÷ transferrina ou a capacidade total de ligação de ferro × 100%) e os níveis de ferritina estão geralmente elevados nos pacientes sintomáticos em ambos os estados de jejum e não jejum. A ferritina, que é um reagente de fase aguda, pode estar elevada sem que as reservas de ferro estejam aumentadas em doenças agudas, câncer, artrites inflamatórias, hepatite viral crônica e doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica.

Em pacientes com saturação da transferrina ou níveis de ferritina elevados, o teste genético deve ser realizado. A detecção de homozigose C282Y ou de heterozigose composta (C282Y/H63D) confirma o diagnóstico de hemocromatose hereditária. Se o nível de ferritina for maior do que 1.000 μg/L, o paciente deve ser submetido à biópsia hepática (Fig. 153-1) para avaliar a presença de fibrose. Técnicas sensíveis de ressonância magnética podem ajudar a determinar as concentrações de ferro hepático quando a biópsia hepática não pode ser realizada. Na biópsia hepática, o depósito de ferro é encontrado em hepatócitos periportais, com redução do gradiente da região periportal para a centrolobular e as células de Kupffer são poupadas.

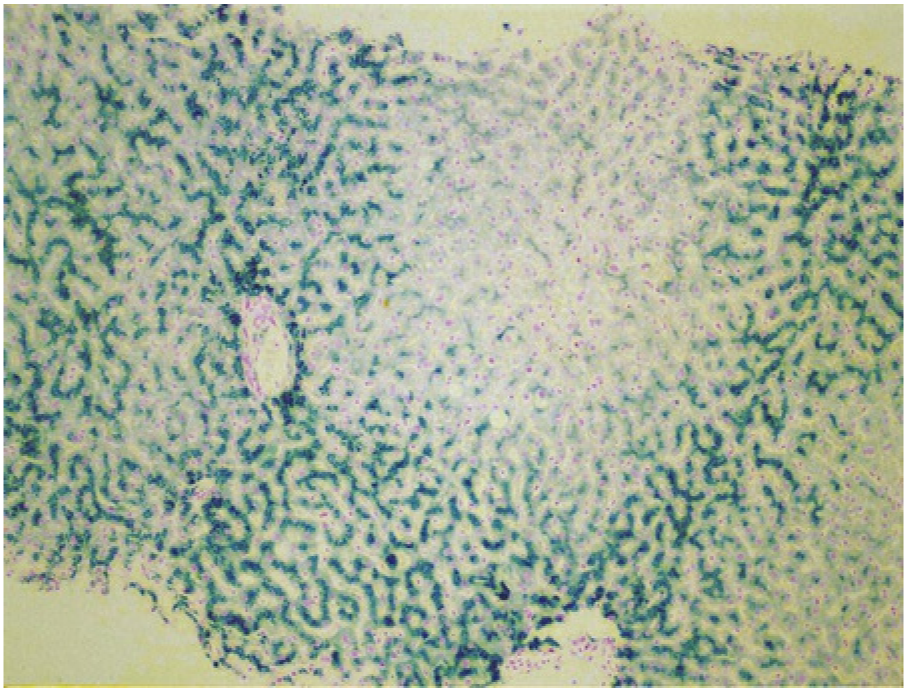

FIGURA 153-1 Biópsia hepática na hemocromatose (corante azul da Prússia de Perls para ferro). Deposição de ferro é encontrada em uma distribuição periportal, predominantemente nas células do parênquima (hepatócitos).

Tratamento e prognóstico

O tratamento da hemocromatose hereditária é simples, seguro, eficaz e barato. Consiste em flebotomia semanal com remoção de uma unidade de sangue, que contém cerca de 200 a 250 mg de ferro com o objetivo de reduzir as reservas de ferro total no corpo e alcançar níveis de ferritina de 50 a 100 μg/L. A maioria dos pacientes requer flebotomia de manutenção de uma unidade de sangue a cada dois a três meses. Triagem com estudos de ferro e testes genéticos devem ser oferecidos a todos os parentes de primeiro grau de probandos identificados. As complicações da doença podem ser evitadas se os pacientes forem diagnosticados e tratados antes de desenvolverem fibrose.

Deficiência de α1-Antitripsina

Epidemiologia e fisiopatologia

A deficiência de α_1-antitripsina foi identificada em todas as populações, mas é mais comum em indivíduos de ascendência norte-europeia. Na América do Norte, cerca de um em 1.500 a 2.000 indivíduos é afetado pela doença.

A α_1-antitripsina é uma glicoproteína de 52-kD produzida nos hepatócitos, nas células epiteliais dos pulmões e nos fagócitos. Ela inibe as serinoproteases, principalmente a elastase de neutrófilos. Quando os pacientes têm deficiência de α_1-antitripsina, maiores quantidades de elastase neutrofílica degradam a elastina e podem levar à lesão pulmonar progressiva e enfisema precoce (Capítulo 88). A deficiência de α_1-antitripsina causa

doença hepática na primeira infância, infância, adolescência e idade adulta.

Mais de 75 variantes foram identificadas no gene inibidor de proteinase (Pi) localizado no cromossomo 14. Algumas alteram a estrutura da proteína, interferindo, assim, na exportação hepatocelular. Como resultado, os polímeros deformados de α_1-antitripsina agregam-se e acumulam-se no retículo endoplasmático do hepatócito. A nomenclatura convencional identifica as variantes normais como PiMM; os indivíduos com essas variantes têm níveis sanguíneos normais de α_1-antitripsina. As variantes anormais, com importância funcional, mais comuns são identificadas como S e Z. Os indivíduos que são homozigóticos para a mutação Z (PiZZ) têm níveis de α_1-antitripsina que são apenas cerca de 15% do normal; estes pacientes são suscetíveis à doença hepática e/ou pulmonar, mas apenas cerca de 25% dos pacientes PiZZ desenvolvem doença nos órgão-alvo. Indivíduos com PiSZ correm risco de desenvolver doença hepática e cirrose. Variantes nulas possuem níveis de α_1-antitripsina indetectáveis e são suscetíveis à doença pulmonar prematura, mas não à doença hepática.

Manifestações e diagnóstico clínicos

Em adultos, os sintomas de doença hepática podem estar ausentes, ou os pacientes podem-se queixar de sintomas que vão desde fadiga a complicações da doença hepática crônica descompensada (Capítulo 148). O diagnóstico é mais frequentemente considerado em pacientes que apresentam alterações nas enzimas hepáticas (Capítulo 149) ou como parte da avaliação da etiologia da cirrose (Capítulo 156). A coexistência de doença pulmonar em uma idade relativamente jovem ou um histórico familiar de doença hepática e/ou pulmonar pode fornecer pistas para o diagnóstico. A doença pulmonar não está necessariamente presente.

O diagnóstico é confirmado por um nível sérico reduzido de α_1-antitripsina, que pode ser medido especificamente ou suposto com base em um baixo nível de α_1-proteína na eletroforese de proteínas séricas, acompanhado por determinações de Pi. A maioria dos pacientes com doença hepática tem a variante PiZZ ou PiSZ; alguns pacientes com PiMZ têm níveis reduzidos de α_1-antitripsina, mas eles geralmente não são suficientemente baixos para causar a doença. A biópsia hepática, que é realizada para determinar o grau de fibrose, mostra glóbulos positivos para a coloração com o ácido periódico de Schiff, resistentes à diástase, na periferia do lóbulo hepático (Fig. 153-2).

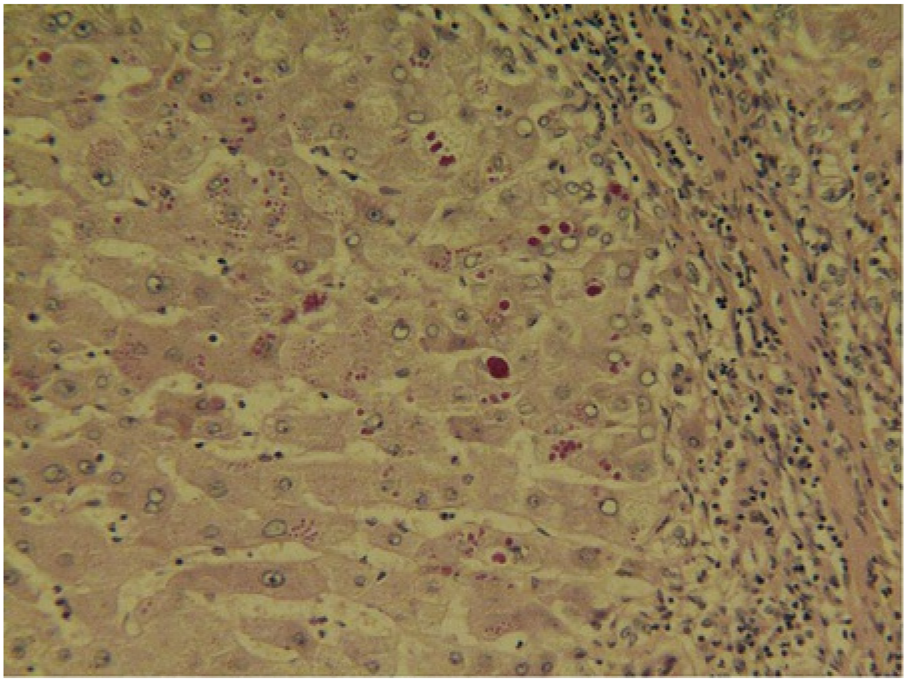

FIGURA 153-2 Biópsia hepática na deficiência de α_1-antitripsina. Glóbulos de α_1-antitripsina, corados em vermelho na coloração com o ácido periódico de Schiff e resistentes à diástase, são encontrados na periferia do lóbulo.

Tratamento e prognóstico

Infelizmente, não há tratamento específico para a deficiência de α_1-- antitripsina, logo, o tratamento é de suporte. Outras causas de lesão hepática, como ingestão excessiva de álcool, devem ser evitadas. Evidências de outras doenças hepáticas (p. ex., hepatite viral B e C, hemocromatose, DHGNA) devem ser procuradas e essas doenças devem ser tratadas, se possível. O tabagismo, que pode piorar a progressão da doença pulmonar, mas não a doença hepática, em pacientes com deficiência de α_1-antitripsina, deve ser interrompido. Em pacientes com doença pulmonar, infusões semanais de α_1-antitripsina dadas indefinidamente podem deter mais danos nos pulmões.

A história natural da deficiência de α_1-antitripsina é variável, porque muitos indivíduos com a variante PiZZ nunca desenvolvem a doença, enquanto outros desenvolvem cirrose na infância, necessitando de transplante de fígado. O risco de carcinoma hepatocelular é maior em pacientes com cirrose. Na presença de doença hepática descompensada, o transplante de fígado (Capítulo 157) deve ser considerado e é curativo, pois, após o transplante, os pacientes expressam o fenótipo Pi do doador.

Doença de Wilson

A doença de Wilson (Capítulo 218), que é um distúrbio hereditário do metabolismo do cobre, leva a um acúmulo progressivo de cobre no fígado e em vários outros tecidos, causando, em última análise, toxicidade e danos nos órgãos-alvo. O gene da doença de Wilson (*ATP7B*) codifica para uma ATPase tipo-P que está envolvida no transporte de

cobre e é necessária para a excreção do cobre dos hepatócitos para a bile.

Manifestações e diagnóstico clínicos

A doença de Wilson geralmente se apresenta antes dos 35 anos, mas pode apresentar-se na meia-idade ou posteriormente. A apresentação clínica é bastante variável e as manifestações hepáticas incluem hepatite crônica, esteatose hepática e cirrose em adolescentes e adultos jovens. Os pacientes que apresentam manifestações neurológicas, como disartria ou distúrbios do movimento, como coreia e atetose, sempre têm doença hepática concomitante. Ao exame físico, os pacientes classicamente têm anéis de Kayser-Fleischer (Fig. 218-1, Capítulo 218) devido à deposição de cobre na membrana de Descemet na córnea.

O diagnóstico é baseado na demonstração de níveis reduzidos de ceruloplasmina e de um aumento na excreção urinária de cobre em 24 horas. Na presença de achados neurológicos e de evidências clínicas de doença hepática a biópsia do fígado não é necessária. No entanto, se a biópsia hepática for realizada, os achados clássicos incluem um nível de cobre hepático elevado, esteatose hepática, hepatite crônica e cirrose. O diagnóstico genético da doença de Wilson é difícil porque há mais de 200 mutações no *ATP7B*, com diferentes graus de frequência e de penetrância em certas populações.

Tratamento e prognóstico

O tratamento consiste em quelar o cobre usando medicamentos, como D-penicilamina (1 a 1,5 g/dia indefinidamente) e trientina. O acetato de zinco (75 a 250 mg/dia) tem sido utilizado como terapia de manutenção. O tratamento médico deve ser feito pelo resto da vida, porque a descontinuação da terapia tem sido associada a recaídas graves, insuficiência hepática e morte. O transplante de fígado (Capítulo 157), indicado na cirrose descompensada ou na insuficiência hepática fulminante, cura o defeito metabólico subjacente e restaura a homeostase de cobre normal.

Fibrose Cística

A fibrose cística (Capítulo 89) pode causar doença hepática crônica em adultos, embora as suas principais manifestações sejam a doença pulmonar crônica e insuficiência pancreática. Alguns pacientes adultos com fibrose cística desenvolvem cirrose biliar com hipertensão portal. O transplante combinado de pulmão e fígado é recomendado para estes pacientes. O ácido ursodesoxicólico (13 a 15 mg/kg/dia) melhora os sintomas e as alterações nas enzimas hepáticas, mas não é curativo.

Doenças hepáticas metabólicas

Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

A DHGNA (Capítulo 155), que é mais comumente vista em pacientes não alcoolistas obesos, diabéticos e hiperlipidêmicos, tem uma prevalência variando de 15% a 30% nos Estados Unidos. Nem todos os pacientes obesos têm a doença hepática gordurosa, mas a EHNA ocorre em cerca de 3% a 5% da população obesa ou com excesso de peso e a fibrose hepática está presente em até 40% destes indivíduos. A maioria dos pacientes com esteatose hepática tem doença estável e não progressiva, mas a EHNA pode progredir para cirrose. Muitos pacientes que foram previamente descritos como tendo cirrose criptogênica são agora considerados com tendo EHNA, especialmente porque o catabolismo da cirrose reduz a esteatose macrovesicular, e então, a biópsia realizada em fase tardia pode mostrar apenas cirrose inativa.

Os sintomas geralmente incluem fadiga e/ou desconforto vago no quadrante superior direito, provavelmente em decorrência da distensão da cápsula hepática. No entanto, a maioria dos pacientes procura assistência médica devido à elevação das enzimas hepáticas acidentalmente identificada ou a detecção de esteatose hepática em exames de imagem realizados para outros fins.

Uma história clínica cuidadosa, para se ter certeza de que a ingestão de álcool é inferior a 20 g/dia, é fundamental para o diagnóstico de DHGNA. Exames laboratoriais de rotina para outras doenças hepáticas comuns (p. ex., hepatites B e C, hemocromatose), bem como para as menos comuns (p. ex., doença de Wilson, deficiência de α_1-antitripsina, doenças autoimunes do fígado), devem ser realizados. Estudos de imagem podem confirmar os aspectos característicos de um fígado gorduroso (p. ex., fígado brilhante na ultrassonografia). No entanto, estes achados são inespecíficos, e o diagnóstico final de DHGNA ou EHNA requer biópsia hepática.

Os principais tratamentos são mudanças na dieta e perda de peso, mas alguns medicamentos também podem ser úteis em pacientes selecionados (Capítulo 155).

Porfirias

As porfirias (Capítulo 217) são caracterizadas por defeitos na síntese do heme, que é necessária para a incorporação em numerosas hemoproteínas, como hemoglobina, mioglobina, catalase e citocromos. As porfirias podem se apresentar na forma aguda e crônica, com os distúrbios agudos causando crises recorrentes de dor abdominal e os distúrbios crônicos sendo caracterizados por lesões cutâneas.

A porfiria mais comumente encontrada é a cutânea tardia, que é caracterizada por lesões vesiculares que aparecem em áreas da pele expostas ao sol, como as costas das mãos (Fig. 447-11, Capítulo 447), pontas das orelhas, ou sobre as maçãs do rosto. Cerca de 40% dos pacientes com porfiria cutânea tardia possuem mutações no gene *HFE* (Capítulo 219) e cerca de 50% têm hepatite C crônica (Capítulo 151).

A doença hepática associada a porfirias normalmente se apresenta como uma elevação assintomática das enzimas hepáticas. Após o teste adequado para confirmar porfiria (Capítulo 217), a análise da mutação do gene *HFE*, avaliação do perfil do ferro e sorologia para hepatite C devem ser realizados em todos os pacientes que apresentam porfiria cutânea tardia. Uso excessivo de álcool também está associado à porfiria cutânea tardia,

por isso os pacientes devem ser aconselhados a diminuir ou eliminar o uso de álcool. Terapia de redução de ferro, utilizando flebotomia terapêutica, é a base do tratamento da porfiria cutânea tardia, mesmo na ausência de sobrecarga de ferro (Capítulo 219). Hepatite C crônica concomitante também deve ser tratada (Capítulo 151). As lesões cutâneas são reversíveis na maioria dos pacientes. A porfiria aguda intermitente (Capítulo 217), que é muito menos comum, se apresenta com dor abdominal na ausência de achados típicos ao exame físico. A administração intravenosa de hematina é o tratamento de escolha.

Doenças de Armazenamento Lipídico

As doenças do armazenamento de lipídios que envolvem o fígado incluem a doença de Gaucher (Capítulo 215) e a doença de Niemann-Pick (Capítulo 215). Outros distúrbios raros incluem abetalipoproteinemia, doença de Fabry (Capítulo 215), doença de Tangier (Capítulo 213) e hiperlipoproteinemia tipos 1 e 5 (Capítulo 213). Ao exame físico, o fígado está aumentado devido à deposição de gordura e maior deposição de glicogênio hepático. As enzimas hepáticas podem estar elevadas e o diagnóstico requer biópsia hepática no contexto clínico apropriado. O tratamento é de suporte, com infusões de enzimas conforme indicado.

Amiloidose

Em pacientes com amiloidose sistêmica (Capítulo 194), o fígado é comumente comprometido, porém, este comprometimento é por vezes identificado somente no estado pré-mórbido ou documentado na necrópsia. Achados patológicos característicos incluem coloração positiva com vermelho Congo, onde uma birrefringência verde-maçã é observada sob luz polarizada. As enzimas hepáticas pode estar levemente elevadas, mas esse achado é inespecífico. O tratamento é o mesmo usado para doença sistêmica.

Doença hepática na gravidez

Em uma paciente gestante com alteração de enzimas hepáticas é importante fazer a distinção entre doenças hepáticas que são exclusivas da gravidez e aquelas que ocorrem comumente na gravidez (Tabela 153-2). Na gravidez normal, os níveis de fosfatase alcalina, ácidos biliares, globulinas, fibrinogênio e triglicerídeos podem ficar aumentados, enquanto os níveis de albumina, antitrombina 3, proteína S e γ-glutamil transferase podem ficar reduzidos.

Tabela 153-2

Doenças hepáticas características da gravidez

DOENÇA	TRIMESTRE DE INÍCIO	SINTOMAS	ANORMALIDADES LABORATORIAIS	RECORRÊNCIA EM GESTAÇÕES FUTURAS
Hiperêmese gravídica	1	Náusea, vômitos	Elevação leve à moderada de ALT / AST, ocasionalmente hiperbilirrubinemia	
Colestase	2, 3	Prurido, icterícia	Ácidos biliares > 8 μM, elevação de ALT/AST e de bilirrubina em casos mais graves	Comum
Fígado gorduroso agudo	3	Náuseas, vômitos, dor abdominal	Elevação de ALT/AST (100-1.000 U/L), bilirrubina >5 mg/dl, tempo de protrombina prolongado*	Rara
Síndrome HELLP	2, 3, ou pós-parto	Dor abdominal, náuseas, vômitos	Elevação de ALT/AST (60-1.500 U/L), plaquetas <100.000/mm^3, DHL>600 U/L, anemia hemolítica	3-25%

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; HELLP = hemólise, elevação das enzimas hepáticas e redução das plaquetas; DHL = desidrogenase lática.

*Distinção diagnóstica útil da síndrome HELLP na qual o tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina e fibrinogênio geralmente estão normais.

Hiperêmese Gravídica

A hiperêmese gravídica é uma síndrome de causa desconhecida, na qual as pacientes têm náuseas e vômitos consideravelmente intratáveis. Ela em geral ocorre no primeiro trimestre, normalmente antes de dez semanas de gravidez. Os fatores de risco incluem idade jovem, obesidade e nuliparidade. Os níveis de transaminase podem estar aumentados em até 200 U/L e a bilirrubina pode estar elevada em até 4 mg/dL. Nenhuma anormalidade específica é encontrada na biópsia hepática, mas algumas pacientes têm esteatose leve ou colestase leve. O tratamento é sintomático com antieméticos.

Colestase Intra-hepática da Gravidez

A colestase intra-hepática da gravidez apresenta-se com prurido generalizado. A maioria dos casos está associada a uma mutação no gene 3 de resistência a múltiplas drogas. Dez a 25% dos pacientes têm icterícia visível e as anormalidades laboratoriais geralmente incluem hiperbilirrubinemia menor que 6 mg/dL. O nível de fosfatase alcalina pode estar elevado e os níveis de transaminases podem estar de duas a dez vezes acima do limite superior do normal. Os ácidos biliares séricos também ficam significativamente aumentados em duas a 100 vezes acima do limite superior do normal. Se a biópsia hepática é realizada, uma colestase branda é identificada. A ultrassonografia é normal.

O tratamento inclui ácido ursodesoxicólico ou colestiramina para ligar os sais biliares. Fenobarbital também tem sido usado. A síndrome desaparece após o parto, mas é provável que recorra com gestações subsequentes.

Pré-eclâmpsia e Síndrome HELLP

A pré-eclâmpsia (Capítulo 247), vista em até 7% a 10% das gestações, geralmente ocorre no terceiro trimestre ou no final do segundo trimestre. A tríade de achados consiste em hipertensão, proteinúria e edema. Algumas pacientes têm hipertensão arterial grave, proteinúria acentuada e convulsões. As enzimas hepáticas podem estar significativamente elevadas e os níveis de desidrogenase lática e de bilirrubina podem estar aumentados devido à hemólise. O tempo de protrombina é geralmente normal, mas algumas pacientes podem apresentar trombocitopenia. A síndrome *HELLP* (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas) é vista em cerca de 10% das pacientes com pré-eclâmpsia e é considerada uma manifestação grave da eclâmpsia. O infarto hepático é raro, mas ruptura hepática pode ser catastrófica.

O diagnóstico geralmente é feito clinicamente, e a biópsia hepática usualmente não é necessária. O tratamento é o parto.

Doença Hepática Gordurosa Aguda na Gravidez

A doença hepática gordurosa aguda ocorre em cerca de um em cada 900 a 6.000 gestações. Anormalidades da função mitocondrial e na síntese de trifosfato de adenosina (ATP) têm sido descritas e cerca de 20% dos casos têm uma deficiência em 3-hidroxiacil-CoA-desidrogenase de cadeia longa, com uma anormalidade na beta-oxidação de ácidos graxos. O fígado gorduroso agudo é caracteristicamente visto no terceiro trimestre. As pacientes podem ter disfunção hepática acentuada, mas as enzimas do fígado geralmente não estão muito elevadas e caracteristicamente estão menos de dez vezes acima do limite superior do normal. O tempo de protrombina pode estar prolongado e o nível de bilirrubina é elevado. Algumas pacientes têm coagulação intravascular disseminada, e algumas podem ter hipoglicemia.

As características clínicas são inespecíficas e o curso clínico varia de complicações leves até problemas mais graves. O diagnóstico é feito por ultrassom mostrando esteatose e biópsia hepática mostrando esteatose microvesicular. O tratamento requer parto urgente.

Outras Condições Hepatobiliares na Gravidez

Outras desordens hepáticas podem ocorrer na gravidez, incluindo cálculos biliares (Capítulo 158) e síndrome de Budd-Chiari (Capítulo 145). A hepatite herpética aguda, causada pelo herpes-vírus tipo 2, ocorre no segundo e terceiro trimestres e está associada à febre, calafrios, mal-estar e náuseas. As enzimas hepáticas podem estar significativamente elevadas e o tempo de protrombina pode estar prolongado. A biópsia hepática mostra inclusões virais típicas. O tratamento é feito com terapia antiviral (Capítulo 368).

Doença hepática induzida por nutrição parenteral total

De 30 a 40% dos pacientes que recebem nutrição parenteral total (Capítulo 224)

desenvolvem níveis de enzimas hepáticas anormais. Essas anormalidades variam de discretas elevações dos níveis de transaminase, devido à esteatose hepática, à doença hepática colestática com elevados níveis de fosfatase alcalina. Pequenos ajustes na fórmula geralmente resolvem as alterações. Alguns pacientes com alterações colestáticas podem se beneficiar do ácido ursodesoxicólico.

Leituras sugeridas

Bacon et al., Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2011 (in press). *Diretrizes práticas*.

Huster, D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24:531–539. *Análise.*

Joshi, D., James, A., Quaglia, A., et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375:594–605. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, a frequência de mutações C282Y e H63D é menor que a observada na Europa e na América do Norte. Embora a ocorrência de outras mutações do gene HFE, como a S65C e a homozigose para H63D, possam estar relacionadas à HH, essas mutações não foram encontradas em estudos brasileiros. Para o tratamento da doença de Wilson, a D-penicilamina é o quelante mais utilizado no Brasil, pois a trientina tem alto custo e não é dispensada pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Bibliografia

Bittencourt, P. L., et al. HFE and non HFE mutations in hemochromatosis. *Clinics*. 2009; 64:837–841.

Bem, R. S., et al. Wilson disease in southern Brazil: a 40 year follow up study. *Clinics*. 2011; 66:411–416.

154

Doenças hepáticas bacterianas, parasitárias, fúngicas e granulomatosas

K. Rajender Reddy

Infecções do fígado

Infecções do fígado podem ser decorrentes de uma variedade de patógenos, incluindo as infecções por bactérias, fungos, amebas, protozoários, helmintos, espiroquetas e riquétsias. As manifestações destas infecções são variadas; algumas são comuns a todas as infecções, enquanto outras são específicas a determinadas infecções. A epidemiologia pode variar e depender da região geográfica do mundo. Em áreas endêmicas, a *Entamoeba histolytica* é um agente considerado importante no diagnóstico diferencial de um abscesso hepático (Tabela 154-1).

Tabela 154-1

Características de abscessos bacterianos e amebianos

	DEMOGRAFIA	FATORES DE RISCO	SINTOMAS	ACHADOS LABORATORIAIS	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	DIAGNÓSTICO
Abscesso hepático bacteriano	50 a 70 anos de idade Homens = mulheres	Infecção bacteriana recente, obstrução biliar, diabetes melito	Febre, calafrios, mal-estar, anorexia, diarreia, tosse, dor torácica pleurítica, dor no QSD	Leucocitose, anemia, elevação da fosfatase alcalina e bilirrubina, albumina baixa, hemoculturas positivas (50%)	Multifocais (50%), geralmente no lobo direito, margens irregulares	Aspirado (70-80% positivo)
Abscesso hepático amebiano	18 a 50 anos de idade Homens > mulheres	Ingestão de álcool, HLA-DR3, sexo oral e anal, aparelho de enema contaminado, viagem para ou residir em área endêmica	Febre, dor no QSD, sensibilidade hepática, anorexia, perda de peso, colite é rara	Leucocitose, sem eosinofilia, anemia leve, fosfatase alcalina elevada, VHS elevado, sorologia positiva	Abscesso único (80%), geralmente no lobo direito, aumento da parede visto na TC com contraste EV	Aspirado (trofozoítos raramente vistos); pod descartar infecção bacteriana sobreposta, sorologia positiva e fatores de risco

TC = tomografia computadorizada; VHS = velocidade de hemossedimentação; EV = endovenoso; QSD = quadrante superior direito.

Abscesso Hepático Piogênico

Definição

O abscesso hepático piogênico é uma coleção focal de material bacteriano purulento e resíduos necroinflamatórios. Ele pode ser solitário ou múltiplo e pode ser causado por uma ou mais bactérias aeróbicas e anaeróbicas (Fig. 154-1).

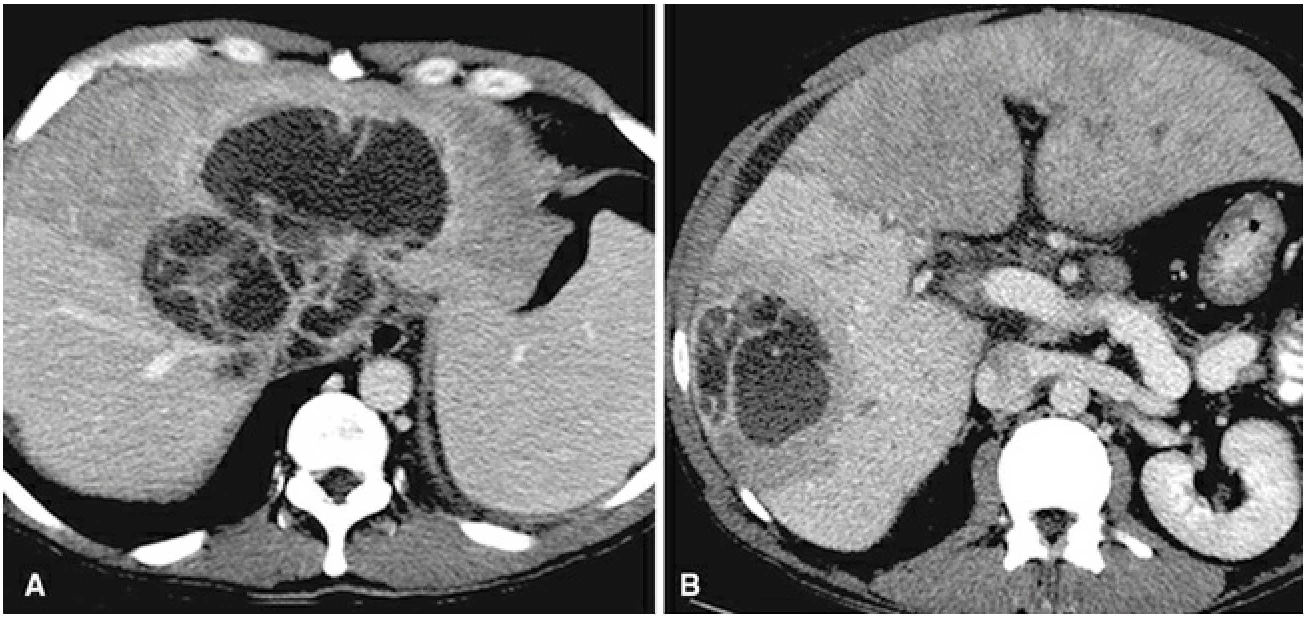

FIGURA 154-1 A e B, Tomografias computadorizadas de um abscesso hepático piogênico. (Cortesia do Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailândia.)

Epidemiologia

O abscesso hepático piogênico tem uma incidência global estimada de cerca de 1,1 a 2,3 por 100.000 pessoas por ano, enquanto nos Estados Unidos a incidência relatada é de aproximadamente 3,6 por 100.000 e tem aumentado. Obstrução biliar, causada por uma doença benigna ou maligna, é responsável por 50% a 60% dos abscessos hepáticos piogênicos, enquanto a piemia portal, decorrente de apendicite ou outras infecções intra-abdominais, é responsável por cerca de 20% dos casos.

Fisiopatologia

A bactéria pode chegar ao fígado através do sistema portal partindo de infecções em áreas drenadas pelo sistema mesentérico em direção ao sistema portal, como ocorre com a apendicite (Capítulo 144). Outros mecanismos fisiopatológicos do abscesso hepático piogênico incluem a colangite bacteriana decorrente de uma obstrução benigna ou maligna e infecção do fígado decorrente de uma bacteremia sistêmica, como acontece em uma infecção da cavidade oral. O abscesso hepático piogênico também pode ser causado por trauma contuso ou penetrante, incluindo causas incomuns como a ingestão de um palito de dente ou espinha de peixe que pode causar uma perfuração intestinal, fístula para o fígado e subsequente formação do abscesso. Abscessos hepáticos podem ocorrer em um enxerto transplantado devido ao comprometimento vascular causado por trombose da artéria hepática e estenose isquêmica do ducto biliar.

Vários organismos podem causar abscesso hepático piogênico. O organismo mais comum, *Klebsiella pneumoniae*, frequentemente é associado à doença do trato biliar. Outros aeróbios incluem *Escherichia coli*, estreptococos do grupo D, estreptococos β-hemolíticos e *Staphylococcus aureus*. Infecção anaeróbia é muitas vezes vista com doença do cólon. As causas menos comuns de abscessos hepáticos incluem actinomices, *Nocardia asteroides*, *Yersinia pseudotuberculosis* e *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*,

Salmonella typhi ou *Salmonella paratyphi, Candida albicans* e *Bartonella henselae*. Mais frequentemente, o organismo isolado da cavidade de um abscesso é único, porém, vários organismos podem ser isolados em até um terço dos pacientes. Nenhuma bactéria pode ser isolada do abscesso em função da antibioticoterapia prévia ou da falha em executar culturas anaeróbias apropriadas.

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas associados a um abscesso hepático geralmente incluem febre, dor no quadrante superior direito do abdome, calafrios, náuseas, vômitos, perda de peso e icterícia. A apresentação pode ser aguda ou indolente. Uma bacteriemia associada é observada em cerca de 50% dos pacientes, mas sepse franca é rara.

Diagnóstico

O diagnóstico adequado requer um elevado grau de suspeita clínica e, algumas vezes, é tardio. Geralmente, entretanto, o diagnóstico é feito prontamente com a ampla disponibilidade de diversas modalidades radiológicas. As duas causas mais comuns de abscessos hepático são abscessos piogênico e amebiano e é importante fazer uma distinção, porque o prognóstico e o tratamento são diferentes. O abscesso amebiano pode tornar-se secundariamente infectado por bactérias.

O diagnóstico de um abscesso é baseado em uma constelação de aspectos clínicos, bacteriológicos e radiológicos. Ultrassonografia e tomografia computadorizada (TC) são as modalidades radiológicas mais comuns para o diagnóstico confiável de uma cavidade abscedida, seja como lesão única ou múltiplas, mas a TC é o exame de escolha, com uma sensibilidade acima de 90%. Qualquer obstrução biliar concomitante também pode ser diagnosticada por estes exames de imagem. Aproximadamente 50% dos pacientes têm abscessos múltiplos. Na TC, a lesão é vista como uma coleção líquida com contornos irregulares e edema na parede. Uma das desvantagens deste método de imagem é que não há características específicas que diferenciem um abscesso piogênico de outras causas infecciosas (*i. e.*, amebiana ou fúngica). Outra desvantagem é que um abscesso em estágio muito inicial pode não ser bem formado e pode ter características mais sugestivas de uma massa sólida. Distinguir um abscesso de um tumor (Capítulo 202) ou de um cisto simples pode ser difícil em exame de imagem não invasivo, se houver sangramento intracístico, calcificação, necrose ou sangramento intratumoral. A presença de lesões periféricas menores (<2 cm) que envolvem uma lesão central argumenta fortemente contra uma neoplasia hepática. Calcificação sugere sangramento intratumoral, mas também pode ser vista na parede de um cisto equinocócico. Características radiológicas inespecíficas, incluindo elevação da cúpula diafragmática direita, atelectasia de lobo pulmonar inferior direito e derrame pleural à direita, são vistos em até 30% dos pacientes com abscessos hepáticos piogênicos. A imagem por ressonância magnética (RM) e exames de glóbulos brancos marcados têm pouco a acrescentar ao diagnóstico de um abscesso hepático.

Culturas microbianas são essenciais. Além de hemoculturas, a cavidade de um abscesso deve ser aspirada por via percutânea, guiada por ultrassom ou TC e o aspirado

deve ser cultivado para organismos aeróbios e anaeróbios, bem como para amebas se houver qualquer suspeita de um abscesso amebiano. Hemoculturas são positivas em apenas cerca de 50% dos casos. Em aproximadamente 15% a 20% dos casos, múltiplos organismos são identificados na cavidade de um abscesso, mas 20% a 30% dos casos podem ter culturas negativas apesar do uso de técnicas adequadas de cultura.

Tratamento Rx

Cobertura antibiótica imediata de amplo espectro, bem como a rápida identificação e tratamento da fonte da infecção, são essenciais para resultados satisfatórios. Uma vez que a etiologia bacteriana é identificada, o esquema de antibióticos pode ser adaptado de forma adequada com base em padrões prevalecentes de resistência bacteriana. A monoterapia com um inibidor β-lactâmico ou de β-lactamase, como ampicilina-sulbactam (3 g, por via intravenosa a cada 6 horas), piperacilina-tazobactam (4,5 g por via intravenosa a cada 6 horas), ou ticarcilina-clavulanato (3,1 g, por via intravenosa a cada 6 horas) pode ser utilizada, ou uma cefalosporina de terceira geração, como a ceftriaxona (1 a 2 g por via intravenosa ao dia) *associada ao* metronidazol (500 mg por via intravenosa a cada 8 a 12 horas) pode ainda ser usada. Outros esquemas potenciais incluem fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacina, 400 mg por via intravenosa a cada 12 horas, ou levofloxacina, 500 ou 750 mg por via intravenosa ao dia) *mais* metronidazol (500 mg por via intravenosa a cada 8 a 12 horas), ou monoterapia com um carbapenêmico, como o imipenem (500 mg por via intravenosa a cada 6 horas), meropenem (1 g por via intravenosa a cada 8 horas), ou ertapenem (1 g por via intravenosa ao dia).

A duração do tratamento é parcialmente baseada na resposta à terapia. Em média, de quatro a seis semanas de terapia com antibióticos parece razoável e as últimas duas a quatro semanas do esquema antibiótico pode ser administrado por via oral. Abscessos que são difíceis de drenar ou são lentos para demonstrar resolução radiográfica exigem cursos mais longos de tratamento. Importante mencionar, anormalidades radiológicas resolvem-se mais lentamente do que as características clínicas e bioquímicas, de modo que as últimas podem ser utilizadas como um indicador para a otimização do esquema terapêutico.

Embora os antibióticos isoladamente possam, por vezes, resolver pequenos e múltiplos abscessos piogênicos com êxito, também é essencial tratar a fonte da infecção. Qualquer fonte biliar subjacente deve ser resolvida e qualquer obstrução biliar deve ser resolvida. Mais frequentemente, a maioria dos pacientes irá necessitar de drenagem dos abscessos. A abordagem-padrão é a colocação de um dreno por cerca de sete dias. Alternativamente, aspiração por agulha, repetida conforme necessário, quando o abscesso é suficientemente grande para ser drenado percutaneamente, fornece resultados equivalentes,[1] exceto em abscessos maiores do que 10 cm de diâmetro.[2] A drenagem cirúrgica raramente é a primeira opção, exceto em pacientes que também tenham uma lesão precipitante de correção cirúrgica, como apendicite ou obstrução biliar. Com mais frequência, uma obstrução biliar é tratada com a

colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou colangiografia trans-hepática com drenagem biliar. Para abscessos piogênicos em fígados transplantados, tratamento e drenagem biliar adequada podem ser difíceis de alcançar devido à natureza difusa das estenoses biliares.

Prognóstico

Coleções menores que 10 cm podem levar até 16 semanas para se resolver, enquanto abscessos maiores que 10 cm podem levar, em média, mais seis semanas para se resolver. A mortalidade por abscesso hepático piogênico está associada à idade avançada e comorbidades, como cirrose, diabetes, insuficiência renal crônica e malignidade. A icterícia é um mau sinal. Nos países desenvolvidos, a taxa de mortalidade varia de 2% a 12%. Pacientes com bacteremia têm uma probabilidade quatro vezes maior de evoluir para óbito.

Infecções Hepáticas Bacterianas não Abscedidas

As infecções bacterianas do fígado também podem causar infecções mais difusas, sem franca formação de abscesso. Organismos implicados incluem *L. monocytogenes* (Capítulo 301), *Y. enterocolitica* (Capítulo 320), *S. typhi* e *S. paratyphi* (Capítulo 316), *legionella* (Capítulo 322), *ehrlichia* (Capítulo 335) e *gonococci* (Capítulo 307). Não há aspectos específicos associados a essas infecções e esses organismos não necessariamente causam abscessos. Pacientes com doença hepática crônica estão mais facilmente em risco de desenvolver infecção por listéria. Pacientes com infecção entérica ativa por *Yersinia* podem ter comprometimento hepático secundário com ou sem abscessos hepáticos. Infecções gonocócicas disseminadas (Capítulo 307) podem causar uma peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que pode apresentar-se com dor e sensibilidade no quadrante superior direito.

Bacteremia sistêmica pode causar uma variedade de anormalidades hepatobiliares, que podem variar desde elevados níveis de aminotransferase e fosfatase alcalina (Capítulo 149) até colestase observada na sepse com o desenvolvimento de icterícia. Organismos comuns que podem prejudicar a função hepática normal depois de entrar na corrente sanguínea incluem *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Streptococcus pneumoniae* e *S. aureus*, especialmente provenientes de pneumonias, infecções do trato urinário, ou infecções de partes moles. As anormalidades hepáticas bioquímicas associadas à bacteremia podem estar relacionadas a fatores como instabilidade hemodinâmica e hipoperfusão hepática, bem como à infecção *per se*.

Insuficiência renal associada, dosagem de bilirrubina derivada de transfusão de sangue e drogas podem complicar o quadro. O curso da colestase pode ser prolongado por vários dias até algumas semanas, mas geralmente se resolve com a cessação da infecção sistêmica. Não há tratamento específico para a colestase relacionada a uma infecção sistêmica, mas é importante excluir colestase induzida por drogas que pode ser evolução proveniente do uso de um ou mais dos antibióticos.

Doenças Fúngicas do Fígado

Com exceção da candidíase hepatoesplênica com formação de granuloma, doenças hepáticas fúngicas clinicamente significativas são incomuns. Outras infecções fúngicas também manifestam-se comumente como granulomas hepáticos, mas geralmente não são acompanhadas por febre alta, que é característica da candidíase hepatoesplênica.

Candidíase hepatoesplênica

Epidemiologia e fisiopatologia

A candidíase hepatoesplênica é tipicamente causada por *C. albicans*, porém, outras espécies de *Candida*, incluindo *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, foram relatadas ocasionalmente. Ela ocorre como parte de candidíase disseminada (Capítulo 346), quase exclusivamente em pacientes com leucemia aguda, mas raramente, em pacientes com linfoma, anemia aplástica e sarcoma. Até 7% dos pacientes com leucemia aguda podem desenvolver candidíase hepatoesplênica e ela é mais comum com leucemia linfoblástica aguda do que com leucemia mieloide aguda. Recentemente, no entanto, a incidência de candidíase hepatoesplênica diminuiu decorrente de um de quatro fatores, devido à utilização generalizada de agentes antifúngicos profiláticos no início da doença. A candidíase hepatoesplênica presumivelmente resulta da translocação da *Candida* sp. do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea, como resultado da neutropenia prolongada e uma ruptura na integridade da mucosa.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A candidíase hepatoesplênica se apresenta com febre alta persistente e com picos elevados em um paciente que estava anteriormente neutropênico e que voltou recentemente para uma contagem normal de neutrófilos. A febre pode estar acompanhada de dor no quadrante superior direito do abdome, náuseas, vômitos e anorexia.

Os pacientes tipicamente têm níveis elevados de fosfatase alcalina e menos comumente de aminotransferases, bilirrubina e leucócitos. A TC, que é a modalidade de imagem de escolha, classicamente mostra múltiplas áreas de lucência representando microabscessos no fígado, baço e rins. Se a TC não for diagnóstica, mas a suspeita clínica permanecer importante, uma ressonância magnética deverá ser realizada.

Um diagnóstico definitivo é geralmente feito em espécimes de biópsia hepática que mostram múltiplos granulomas e, com colorações especiais, formas de leveduras e hifas. Contudo, a biópsia muitas vezes não mostra evidência de infecção, especialmente em pacientes que receberam terapia antifúngica prévia. Embora a biópsia seja o único meio de estabelecer um diagnóstico definitivo, muitas vezes ela não é necessária porque outras manifestações clínicas, laboratoriais e radiográficas são quase sempre suficientes para se fazer o diagnóstico.

Tratamento e prognóstico Rx

O pilar da terapêutica se faz com o uso de drogas antifúngicas com uma longa duração do tratamento. Em pacientes clinicamente estáveis, fluconazol oral pode ser usado. Em pacientes com doença aguda, uma formulação lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg por via intravenosa diariamente) é recomendada. Se a formulação lipídica de anfotericina B não for usada, outras opções são caspofungina (dose de ataque de 70 mg e após 50 mg por via intravenosa ao dia), anidulafungina (dose de ataque de 200 mg e após 100 mg por via intravenosa ao dia), ou micafungina (100 mg por via intravenosa ao dia). Após uma a duas semanas, deve ser iniciado fluconazol por via oral (400 mg por dia). O tratamento deve continuar até que as lesões estejam resolvidas nas TC de seguimento, normalmente dentro de seis meses de tratamento. Em pacientes que estão recebendo quimioterapia ou transplante de células-tronco, no entanto, o alto risco para a candidíase hepatoesplênica recorrente normalmente justifica o uso contínuo do fluconazol profilático (400 mg por via oral, diariamente) para se evitar uma recaída até que a imunidade natural seja restabelecida.

Prognóstico

O tratamento prolongado com antifúngicos, tem mostrado êxito na terapêutica da candidíase hepatoesplênica.

Outras Doenças Fúngicas

Outras infecções fúngicas do fígado são muito raras. Culturas fúngicas são sempre necessárias para estabelecer um diagnóstico definitivo.

Coccidioides immitis (Capítulo 341) é muitas vezes assintomática, mas pode levar à hepatite fúngica caracterizada por uma dosagem elevada de fosfatase alcalina e ao desenvolvimento de granulomas hepáticos. Infecções hepáticas por *Cryptococcus neoformans* (Capítulo 344) são raras, mas são vistas em pacientes com AIDS, que geralmente desenvolvem hepatomegalia. Muito mais raramente no paciente não infectado pelo HIV, a criptococose disseminada pode resultar em hepatite granulomatosa focal, que pode mimetizar clinicamente a hepatite viral, ou pode se apresentar como icterícia obstrutiva secundária à colangite esclerosante. *Histoplasma capsulatum* (Capítulo 340) infecta indivíduos que inalam o fungo, porém a maioria dos casos é subclínica. Na histoplasmose hepática sintomática, dois terços dos pacientes apresentam hepatomegalia, com alguns deles mostrando também esplenomegalia. Histologicamente, a histoplasmose pode causar múltiplos granulomas difusamente distribuídos por todo o fígado, embora um achado mais comum seja o infiltrado linfo-histiocitário portal. O *Paracoccidioides brasiliensis* (Capítulo 343) mais comumente infecta homens adultos e séries de necrópsia têm demonstrado comprometimento hepático em até 50% dos pacientes que morrem desta infecção. Alguns indivíduos podem apresentar-se com hepatomegalia ou icterícia, embora esta última seja encontrada em menos de 6% dos pacientes. Os níveis de transaminases são frequentemente elevados nos estágios iniciais

da doença, enquanto alterações nos níveis de fosfatase alcalina ou bilirrubina tendem a ocorrer nos estágios mais tardios. A biópsia pode revelar lesões que vão desde pequenos granulomas até fibrose difusa e infiltração de formas de leveduras, muitas vezes com comprometimento do ducto biliar.

Infecções hepáticas por parasitos, protozoários e helmintos

Abscesso Hepático Amebiano

Epidemiologia

Entamoeba histolytica (Capítulo 360) é encontrada em todo o mundo onde as barreiras entre as fezes humanas e os alimentos e a água sejam inadequadas. Após a malária, é a segunda principal causa de morte por doenças parasitárias em todo o mundo, respondendo por cerca de 40.000 a 100.000 mortes anualmente. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos de amebíase surge em imigrantes de áreas endêmicas e pessoas que vivem em estados que fazem fronteira com o México. Viajantes que vão para áreas endêmicas também estão em risco; ingestão de cistos amebianos e colonização do trato gastrointestinal podem ocorrer vários anos antes do desenvolvimento de um abscesso hepático. Abscessos hepáticos amebianos afetam principalmente homens entre as idades de 18 e 50 anos, mas também são mais comuns em mulheres na pós-menopausa, sugerindo, assim, um efeito hormonal protetor. Outros fatores de risco incluem a ingestão de álcool, HLA-DR3, sexo oral e anal e aparelhos de enema contaminados.

Fisiopatologia

E. histolytica tem um ciclo de vida simples, que consiste no cisto (forma infecciosa) e trofozoíto (o estágio móvel associado à doença), infectando apenas humanos e alguns primatas não humanos. Os cistos são ingeridos e amadurecem para trofozoítos no lúmen intestinal. O desenvolvimento de colite amebiana não é essencial para a formação de abscesso hepático. Trofozoítos de *E. histolytica* penetram através dos tecidos da mucosa e submucosa e entram na circulação portal. *E. histolytica* bloqueia as vênulas portais intra-hepáticas. Quando os trofozoítos atingem o fígado, eles criam seus abscessos únicos, que são regiões bem circunscritas de hepatócitos mortos, células liquefeitas e resíduos celulares que estão rodeados por um halo de tecido conjuntivo, algumas células inflamatórias e trofozoítos amebianos. O parênquima hepático adjacente não é afetado. Dadas às pequenas quantidades de amebas em relação ao tamanho do abscesso, sugere-se que a *E. histolytica* pode causar a morte dos hepatócitos sem contato direto.

Manifestações clínicas

Os pacientes podem apresentar abscessos hepáticos amebianos de meses a anos após viajarem para uma área endêmica, portanto, um histórico detalhado de viagem é essencial para o diagnóstico. A doença deve ser suspeitada em pacientes com histórico de viagem compatível, febre, dor no quadrante superior direito do abdome e sensibilidade hepática substancial. Icterícia é extremamente incomum. Os sintomas são geralmente

agudos (< 10 dias de duração), mas podem ser crônicos, com anorexia e perda de peso. Pacientes com doença aguda têm tendência a ter doença multifocal, enquanto pacientes com um curso mais indolente tendem a ter uma lesão solitária. Os dados laboratoriais tendem a demonstrar uma leucocitose sem eosinofilia, anemia leve, uma dosagem elevada da fosfatase alcalina e da velocidade de hemossedimentação.

Diagnóstico

Embora alguns indivíduos com abscessos hepáticos amebianos tenham colite amebiana concomitante, a maioria não tem sintomas intestinais, portanto, a microscopia das fezes para trofozoítos e cistos de *E. histolytica* é geralmente negativa. O diagnóstico baseia-se na identificação de uma lesão que ocupa espaço no fígado e de uma sorologia amebiana positiva. Ultrassonografia e TC são exames muito sensíveis (Fig. 154-2), mas não oferecem especificidade absoluta para abscessos hepáticos amebianos. O teste sorológico é altamente sensível (> 94%) e específico (> 95%). Teste falso-negativo pode ser obtido dentro dos primeiros sete a dez dias de infecção, mas a repetição do teste geralmente será positiva. Aspiração da lesão pode ser necessária a fim de excluir uma infecção bacteriana primária ou secundária.

FIGURA 154-2 Tomografia computadorizada de um abscesso hepático amebiano. (Cortesia do Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailândia.)

Tratamento e prognóstico

Metronidazol (500 a 750 mg por via oral, três vezes ao dia ou uma dose de ataque de 15 mg/kg seguida por 7,5 mg/kg a cada 6 horas, por via intravenosa) geralmente

fornece evidência de melhora clínica no espaço de 72 a 96 horas, mas deve ser mantido durante cinco a dez dias. Nitroimidazol tinidazol na dose de 2 g por dia durante três dias também é eficaz. Drenagem não é necessária,[3], exceto em pacientes que não respondem dentro de cinco dias. Para cistos maiores que 10 cm, cateter de drenagem é preferível à punção aspirativa por agulha repetida.[2] O abscesso geralmente diminui em cerca de 50% em uma semana, mas o tempo médio para completar a resolução radiológica é de três a nove meses. Exames de imagem repetidos em um paciente evoluindo clinicamente bem podem levar à preocupação injustificada e a tratamentos desnecessários.

O tratamento também deve abordar a remoção de todos os cistos do lúmen intestinal em pacientes com evidência de infecção intraluminal. Um tratamento recomendado é iodoquinol (650 mg por via oral, três vezes ao dia durante 20 dias) para prevenir a colonização continuada e possível recorrência do abscesso no fígado. Com diagnóstico rápido e tratamento médico adequado, a taxa de mortalidade causada por abscesso amebiano é de 1 a 3%.

Outras Doenças Hepáticas Causadas por Protozoários

Além da *E. histolytica*, outras doenças causadas por protozoários que afetam o fígado incluem *Cryptosporidium* sp, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* sp, *Plasmodium* sp e *Babesia microti* (Tabela 154-2).

Tabela 154-2

Infecções parasitárias que envolvem o fígado

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÊMICAS	FATORES DE RISCO E ÁREAS ENDÊMICAS	MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS PRINCIPAIS	SINTOMAS E SINAIS
PROTOZOÁRIOS PRINCIPAIS					
Entamoeba histolytica	Cistos ingeridos transformam-se em trofozoítos invasivos que colonizam o cólon e ocasionalmente se disseminam para o fígado pela circulação portal	México, regiões das Américas Central e do Sul, Índia e regiões da África	Gênero masculino, consumo de álcool, HLA-DR3, sexo oral e anal e aparelhos de enema contaminados	Abscesso hepático amebiano desenvolve-se como uma resposta do tecido à invasão de trofozoítos com manifestações agudas e crônicas (ver texto)	Febre, dor no Q sensibilida hepática substancial
OUTROS PROTOZOÁRIOS					

Cryptosporidium sp e microsporidia	Cistos ingeridos evoluem para trofozoítos na mucosa intestinal	Distribuição mundial	AIDS	Infecção do trato biliar com obstrução e colangite	Veja Capítulo 3
Toxoplasma gondii	Ingestão de oocistos de solo ou água contaminada ou de carne infectada; disseminação sistêmica de taquizoítos na circulação	Distribuição mundial	Consumo de carne malcozida, contato com o solo e viajar para fora dos Estados Unidos, Europa ou Canadá	Imunocompetentes: infecção assintomática ou hepatomegalia e elevações discretas no teste de função hepática Imunocomprometidos: hepatite ocasional	Veja Capítulo 3
Leishmania sp	Transmissão de promastigotas pela picada do flebotomíneo ("mosquito-palha"); proliferação no sistema reticuloendotelial	Distribuição mundial	Crianças <10 anos e adultos imunocomprometidos Contato com flebotomíneos	Hepatoesplenomegalia meses ou anos após a infecção	Veja Capítulo 3
Plasmodium sp	Transmissão de esporozoítos pela picada do mosquito (*Anopheles*)	Várias regiões de todo o mundo	Exposição a picadas do mosquito *Anopheles*	Proliferação nos hepatócitos causa hepatomegalia, aumento das enzimas e icterícia	Veja Capítulo 3
Babesia microti	Picada do carrapato transmite o agente que parasita os eritrócitos	Europa	Asplenia é um risco para insuficiência hepática fulminante, especialmente a babesiose bovina	Elevações discretas das enzimas hepáticas	Veja Capítulo 3
HELMINTOS PRINCIPAIS					
Schistosoma sp	A cercária presente em águas doces penetra a pele e é levada pela circulação às tributárias da veia porta	*S. mansoni* encontrado na América do Sul, África e Oriente Médio. *S. japonicum* encontrado no Extremo Oriente (principalmente na China e nas Filipinas)	Contato com água doce contendo cercária de esquistossomos	Obstrução progressiva ao fluxo sanguíneo pré-sinusoidal, fibrose periportal, hipertensão portal, varizes, ascite, esplenomegalia	Infecção inicial apresenta-s prurido. Posteriorm apresentaç incluem feb diarreia, ca dores de ca urticária. Hematêmes provenient ruptura de varizes gastroesofá
Echinococcus granulosus	Ovos de pequenos cestoides (3-7 mm) (ou tenídeos) nas fezes de	Distribuição mundial, encontrado especialmente em ovelhas de	A ingestão de alimentos ou água contaminados com fezes contendo ovos e contato do homem	Infecção inicial assintomática; cistos no fígado aumentam de diâmetro em 1-5 cm anuais e causam dor	Cisto hidático volumoso p causar dor abdominal, náuseas,

	hospedeiros canídeos; a ingestão dos ovos produz oncosferas larvais que migram para o fígado e formam cistos na ovelha, seres humanos e outros hospedeiros intermediários	áreas de criação (África, região mediterrânea da Europa, Oriente Médio, Ásia, América do Sul, Austrália e Nova Zelândia)	com cães pastores	abdominal variável, hepatomegalia e eosinofilia variável; ruptura ocasional do cisto, infecção bacteriana secundária	hepatomeg uma massa palpável D QSD leve, urticária e episódios d prurido
Echinococcus multilocularis	Ovos de pequenos cestoides (ou tenídeos) nas fezes de raposas; ovos ingeridos produzem oncosferas no fígado de roedores, seres humanos, e outros hospedeiros intermediários	Endêmico no hemisfério norte	Exposição humana aumentada com o crescimento das populações de raposas	Metacestoides colonizam o fígado como uma massa semelhante a um tumor de pequenas vesículas	Veja Capítulo 3
Fasciola sp	Parasitas em forma de folhas, maiores que 13 × 30 mm derivados de cistos ingeridos; os parasitas desencistam no duodeno, migram diretamente em direção à parede intestinal e daí para a cavidade peritoneal escondendo-se diretamente no fígado (ou ocasionalmente na pele)	Distribuição mundial	Consumo de água doce ou plantas aquáticas contaminadas por animais de criação colonizados	Parasitas adultos vivem nos ductos biliares comuns e hepáticos causando obstrução e levando a espessamento dos ductos, dilatação e fibrose da árvore biliar proximal	*Aguda:* febre, d abdominal, eosinofilia *Crônica:* obs biliar sinto eosinofilia variável
Opisthorchis sp e *Clonorchis sinensis*	Parasitas de 8 a 25 mm derivados de cistos ingeridos; os parasitas desencistam no duodeno e migram para os ductos biliares	*Opisthorchis* sp: Sudeste da Ásia, Europa Central e Oriental (especialmente na Sibéria) *C. sinensis*: China, Japão, Vietnã, Coreia	Consumo de peixes de água doce crus, em conserva, defumados ou lagostins originados do leste da Ásia ou, no caso de *Opisthrochis felineus*, da Rússia e Europa Oriental	*Aguda:* normalmente assintomática *Crônica:* dor abdominal, febre, anorexia, hepatomegalia sensível, algumas vezes eosinofilia *Sequelas tardias:* obstrução biliar	A infecção crôn apresenta-s dispepsia, d abdominal, diarreia, ná vômitos, ar perda de pe febre, hepatomeg urticária

				intermitente, colelitíase, colecistite, colangite, abscessos bacterianos secundários, colangiocarcinoma	Apresentaç aguda inclu doença do s cálculos do pigmento i hepático e e facial. Outr complicaçõ raras são colangite, pancreatite icterícia obstrutiva
Toxocara sp	Infecção pelo nematoide que dissemina-se para causar larva migrans visceral após a ingestão de ovos presentes em solo contaminado com fezes de cães e gatos	Maior prevalência no sudeste dos Estados Unidos	Consumo de alimentos contaminados com solo contendo ovos; distribuídos por todo os Estados Unidos	Frequentemente é uma causa assintomática de eosinofilia (excluindo *Trichinella* sp, *Strongyloides* sp, filarídeos, ancilostomídeos, esquistossomíase); hepatomegalia é comum, mas as manifestações não hepáticas predominam no quadro clínico	Veja Capítulo 3
OUTROS HELMINTOS					
Ascaris lumbricoides	Ovos ingeridos se transformam em larvas que migram para os pulmões e são expelidas por tosse ou deglutidas; desenvolvem-se nematelmintos de 15-30 mm ao longo do intestino delgado	Distribuição global com maior prevalência na África, América do Sul, Índia e Extremo Oriente; 20% da população do mundo é colonizada	Consumo de alimentos ou água contaminada com fezes, particularmente em crianças pequenas	A colonização é geralmente assintomática com eosinofilia; a migração biliar dos vermes pode causar obstrução biliar sintomática, colangite, colecistite e abscesso hepático bacteriano secundário	Pacientes sensibiliza durante a f pulmonar apresentam com sintom parecidos c da asma, hemoptise, torácica e c Urticária e reações alé às vezes, sã vistas Pacientes n intestinal apresentam compromet cognitivo e nutricional dor abdom hepatomeg colangite e icterícia obstrutiva
Capillaria hepatica	Ovos ingeridos se desenvolvem em	A infecção humana é rara	Consumo de alimentos contaminados com	Febre, eosinofilia e hepatomegalia; focos	Febre persiste eosinofilia e

	larvas na mucosa intestinal; as larvas migram para o fígado pela circulação portal e se desenvolvem em nematelmintos com prazo de vida curto		fezes de roedores	subsequentes da fibrose do fígado, granulomas e calcificação em áreas envolvidas	hepatomeg mais comu Esplenomeg anorexia, n vômitos, su noturnos e hábitos int alterados ta são vistos
Strongyloides stercoralis	Ovos ingeridos se transformam em nematoides de 1,5 a 2,5 mm que invadem a vasculatura hepática, linfáticos e trato biliar	Áreas tropicais e subtropicais, incluindo sudeste dos Estados Unidos e sul e leste da Europa	Consumo de alimentos contaminados com solo contendo ovos, infecção com HTLV-1 e indivíduos imunocomprometidos	Doença hepática no contexto de imunossupressão: icterícia, dor abdominal; eosinofilia é incomum	Urticária recor dor abdom diarreia e to icterícia lev hepatomeg ausência de esplenomeg

FA = fosfatase alcalina; TC = tomografia computadorizada; ELISA = ensaio imunoenzimático; CPRE = colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; VHS = velocidade de hemossedimentação; HTLV = vírus humano T-linfotrópico; TFH = teste de função hepática; RM = ressonância magnética; QSD = quadrante superior direito; US = ultrassonografia.

Infecções helmínticas

Equinococose e Doença do Cisto Hidático

Epidemiologia e fisiopatologia

A equinococose cística humana é uma zoonose causada pela larva cestoide *E. granulosus*. Ela é muitas vezes denominada doença do cisto hidático por causa dos cistos aquosos que caracterizam a infecção.

A doença ainda é endêmica em áreas do mundo onde é feita a criação de ovelhas, incluindo África, a região mediterrânea da Europa, o Oriente Médio, Ásia, América do Sul, Austrália e Nova Zelândia. Os cães são os hospedeiros definitivos para *E. granulosus* e as ovelhas são hospedeiros intermediários importantes, embora iaques, cabras e camelos sejam outros hospedeiros intermediários relevantes. Os seres humanos são apenas hospedeiros acidentais quando ingerem alimento ou água contaminada com fezes que contenham ovos. O contato do homem com cães pastores que estão em convívio frequente com animais de criação é um grande risco para a infecção.

O ciclo da doença começa quando uma tênia adulta infecta o trato intestinal do hospedeiro definitivo (geralmente, cães). A tênia adulta, em seguida, produz ovos que são expelidos nas fezes do hospedeiro. Hospedeiros intermediários são infectados pela ingestão de ovos do parasita em alimentos contaminados com fezes. Dentro do hospedeiro intermediário, os ovos eclodem e liberam pequenos embriões enganchados (chamados oncosferas), que viajam na corrente sanguínea e, por fim, se alojam no fígado, pulmões ou rins, onde eles se desenvolvem para cistos hidáticos. Dentro destes cistos,

crescem milhares de larvas de tênias, a próxima etapa no ciclo de vida do parasita.

Manifestações clínicas

A infecção inicial é assintomática, mas um cisto hidático no fígado em crescimento pode causar dor abdominal, náusea, hepatomegalia ou uma massa palpável. Os pacientes podem descrever sintomas de dor leve no quadrante superior direito, erupção cutânea urticariforme e episódios de prurido. Se ocorrer a ruptura do cisto, sérias complicações podem se desenvolver. Cistos que perfuram no peritônio podem levar ao desenvolvimento de cistos extra-hepáticos e podem induzir uma reação alérgica com eosinofilia, urticária pruriginosa e anafilaxia sistêmica. Na maioria dos casos, no entanto, os cistos se rompem nos canais biliares, onde provocam icterícia colestática, colangite, ou dor biliar.

Diagnóstico

No ultrassom ou TC (Fig. 154-3), os cistos hidáticos muitas vezes são grandes, com uma aparência escamosa denominada como *areia hidática*. A TC também pode mostrar múltiplos cistos-filhos ou um cisto de densidade fluídica com áreas focais periféricas de calcificação. O fluido é de densidade variável, dependendo da quantidade de resíduos proteicos.

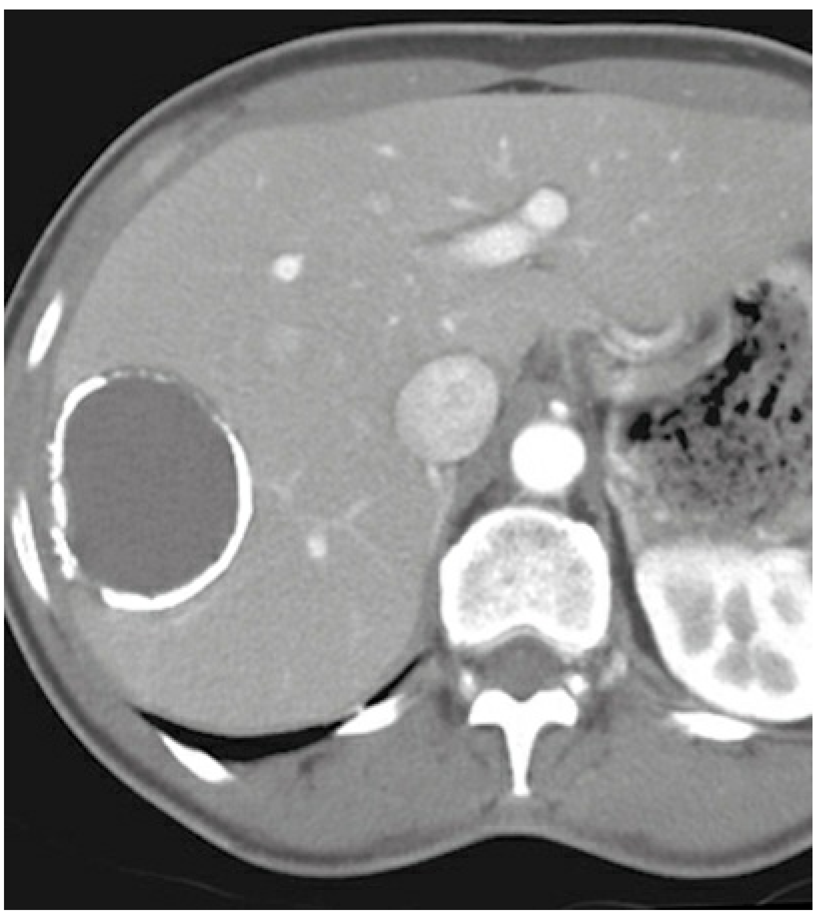

FIGURA 154-3 Tomografia computadorizada de um cisto equinocócico hepático.

Cistos hidáticos do fígado podem ser diagnosticados por um teste sorológico, a reação

de Weinberg, mas este teste pode levar a resultados falso-negativos em até 38% dos casos. Um ensaio imunoenzimático (ELISA) pode ser mais sensível. Eosinofilia não é uma característica a menos que o cisto se rompa; na verdade, geralmente não há mudanças na bioquímica do sangue.

Tratamento e prognóstico

Terapia medicamentosa inclui albendazol, 400 mg duas vezes ao dia durante três a seis ciclos mensais separados por dez a 14 dias de intervalo, mas o tratamento apenas com albendazol não é eficaz, de modo que a drenagem é essencial para a eficácia terapêutica dos cistos hidáticos. Em um estudo aleatório, a drenagem percutânea, consistindo em punção, aspiração, injeção e reaspiração de soluções escolicidas resultou em uma taxa semelhante de desaparecimento do cisto quando comparada com a da drenagem cirúrgica aberta, mas com menos efeitos colaterais, sendo que os pacientes receberam terapia com albendazol pré e pós-procedimento.[4] Clorexidina, H_2O_2, álcool a 80% e 0,5% de cetrimida são os agentes escolicidas preferidos. Quando o cisto se comunica com a árvore biliar, no entanto, a injeção de agentes escolicidas leva a um risco quase total de desenvolvimento de colangite esclerosante secundária e, por isso, é contraindicada. Em tais casos, o cisto deve ser tratado cirurgicamente, por cistectomia ou ressecção hepática.

O prognóstico é geralmente bom, com cura completa esperada após tratamento percutâneo ou cirúrgico bem-sucedido. No entanto, derrame ocorre em 2% a 25% dos casos, dependendo da localização do cisto e da experiência do cirurgião e a taxa de mortalidade operatória varia de 0,5% a 4%.

Esquistossomose

Epidemiologia e fisiopatologia

A esquistossomose é uma infecção de trematódeos. *Schistosoma* sp (Capítulo 363) causa fibrose periportal e cirrose hepática em decorrência da deposição de ovos nas pequenas vênulas portais. *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma japonicum* levam à doença hepática. A infecção por *S. mansoni* é encontrada em partes da América do Sul, África e Oriente Médio. A infecção por *S. japonicum* é encontrada no Extremo Oriente, principalmente na China e nas Filipinas. Embora a infecção primária não ocorra nos Estados Unidos, 5% da população mundial pode estar infectada, tornando a doença, assim, um grave problema de saúde mundial e altamente prevalente em imigrantes.

Os humanos são infectados após o contato com água que contém o estágio infeccioso (cercária) de esquistossomos. Depois da penetração na pele, as larvas migram para os pulmões e depois para as vênulas do mesentério, bexiga urinária ou ureteres. Elas liberam ovos nas vênulas do mesentério, e os ovos entram no fígado através da veia porta, onde se alojam nos ramos terminais das vênulas portais. Os ovos alojados causam

uma inflamação granulomatosa e as lesões cicatrizam por fibrose periportal. *S. japonicum* é mais virulento que o *S. mansoni* pelo fato de suas infecções produzirem dez vezes mais ovos.

Manifestações clínicas

A infecção inicial apresenta-se como prurido que é causado pela penetração de larvas na pele. Várias semanas depois, os pacientes podem se queixar de febre, diarreia, calafrios, dores de cabeça ou urticária. Neste momento, os pacientes terão eosinofilia. Nos próximos cinco a 15 anos, haverá o desenvolvimento da fibrose periportal do fígado que levará à hipertensão portal pré-sinusoidal, esplenomegalia (Capítulo 171) e varizes gastroesofágicas (Capítulo 140). Com *S. japonicum*, no entanto, a progressão pode ser muito mais rápida, com um pequeno intervalo entre a doença aguda e crônica. A função hepática fica geralmente bem preservada, e os pacientes em geral apresentam hematêmese proveniente da ruptura de varizes gastroesofágicas.

Diagnóstico

Ovos esquistossomóticos tipicamente apresentam espinhas laterais ou terminais e são fáceis de ser detectados por exame microscópico das fezes ou em uma biópsia retal. A soroconversão ocorre dentro de quatro a oito semanas de infecção, mas é incapaz de distinguir infecção ativa de um antecedente de exposição. Exame de imagem pode mostrar calcificação extensa com a típica aparência de casco de tartaruga ao longo dos tratos portais refletindo os ovos aglomerados e calcificados ao longo das tríades portais.

Tratamento e prognóstico Rx

Praziquantel (uma dose única de 40 mg /kg) é eficaz em 70% a 100% dos casos, mas uma segunda dose pode ser administrada de seis a 12 semanas depois, particularmente em pacientes com eosinofilia, títulos elevados de anticorpos, ou sintomas persistentes. O tratamento da hipertensão portal pode ser necessário (Capítulo 156). A taxa de mortalidade é de 0,05% para infecção grave por *S. mansoni* e 1,8% para infecção grave por *S. japonicum*. Sangramento por ruptura de varizes esofágicas é a complicação mais grave. A infecção crônica pode conduzir ao carcinoma hepatocelular.

Doenças granulomatosas do fígado

Os granulomas, que são encontrados em até 15% das biópsias de fígado, podem ser um achado incidental ou podem representar uma grande variedade de doenças do fígado (Tabela 154-3). Um granuloma é um acúmulo de células epitelioides, incluindo macrófagos transformados, células mononucleares e outras células inflamatórias. Granulomas podem ter necrose associada (caseosos) como na tuberculose (Capítulo 332) ou podem ser não necrotizantes (não caseosos) como na sarcoidose (Capítulo 95). Na febre Q (Capítulo 335), granulomas de anéis de fibrina são caracterizados por um vacúolo

envolto por um anel de necrose fibrinoide e rodeado por linfócitos e histiócitos.

Tabela 154-3

Causas de doenças hepáticas granulomatosas

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS ÚNICAS E ESPECIAIS
Sarcoidose	Evidência de sarcoidose pulmonar, descendência afro-americana, nível elevado da ECA
Infecções bacterianas	
Mycobacteria tuberculosis Outras micobactérias (*M. avium-intracellulare, M. lepra, M. mucogenicum, M. bovis*) Outras bactérias (brucelose, listeriose, melioidose, tularemia, yersiniose, bartonelose, febre Q, sífilis, psitacose)	Granulomas caseosos na biópsia, + PPD, tuberculose pulmonar ativa HIV, histórico de exposição Febre, histórico de exposição
Infecções virais (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, hepatites A, B e C)	Sorologia para exposição aguda ou recente
Infecções fúngicas (histoplasmose, cocidioidomicose, blastomicose, nocardiose, candidíase)	Febre, imunocomprometidos
Infecções parasitárias (esquistossomose, infecção por *Ascaris lumbricoides*, toxoplasmose, leishmaniose visceral)	Viagem para regiões endêmicas, sorologia positiva
Cirrose biliar primária	Sexo feminino, AMA positivo, IgM elevada
Neoplasias malignas (doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, carcinoma de células renais)	Evidência de neoplasia nos rins, linfonodos ou medula óssea
Reações medicamentosas (alopurinol, clorpropamida, fenilbutazona, sulfonamidas, carbamazepina, gliburida, quinidina, quinino, diltiazem, hidralazina, rosiglitazona, fenitoína, metildopa, procainamida, amoxicilina-ácido clavulânico, mebendazol, mesalamina, acetaminofeno, pirazinamida, halotano, isoniazida, norfloxacina)	Histórico de exposição
Toxinas (berílio, sulfato de cobre, Thorotrast [dióxido de tório])	História pregressa de exposição
Diversos (talco, doença de Crohn, granulomatose de Wegener, após *bypass* jejunoileal, lipogranulomas de óleos minerais, rejeição a enxerto hepático, doença granulomatosa crônica)	Histórico de uso de droga EV, de transplante de fígado, diarreia

ECA = enzima conversora de angiotensina; AMA = anticorpo antimitocondrial; HIV = vírus da imunodeficiência humana; EV = endovenoso; PPD = derivado de proteína purificada.

Um granuloma incidental exige uma avaliação mínima, mas aprofundada. Tuberculose

deve ser excluída (Capítulo 332). Sarcoidose também deve ser considerada por ser a causa mais comum de granulomas nos Estados Unidos. Um anticorpo antimitocondrial deve ser obtido a fim de excluir cirrose biliar primária. O uso de drogas potencialmente causadoras deve ser interrompido (Tabela 154-3).

Sarcoidose

Sarcoidose, que é a causa mais frequentemente identificada do granuloma hepático nos Estados Unidos, afeta todos os grupos raciais e étnicos e ocorre em todas as idades. Em pacientes com sarcoidose, o fígado é o terceiro órgão mais comumente envolvido, depois dos linfonodos e pulmão; cerca de 50% a 80% dos pacientes com sarcoidose apresentam granulomas no fígado. O granuloma clássico é encontrado principalmente nas tríades portais, com um aglomerado de grandes células epitelioides e, muitas vezes, com células gigantes multinucleadas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O envolvimento hepático da sarcoidose é frequentemente subclínico e apenas uma minoria dos pacientes apresenta prurido, febre, dor abdominal, hepatomegalia, icterícia colestática ou hipertensão portal. Em alguns pacientes, a lesão granulomatosa e a destruição dos ductos biliares interlobulares acabam causando ductopenia e, portanto, um quadro histológico semelhante à cirrose biliar primária (Capítulo 158). Em outros pacientes, as lesões aos grandes canais biliares podem levar a uma síndrome que mimetiza a colangite esclerosante primária (Capítulo 158). Outros pacientes ainda podem apresentar lesões hepáticas focais sugestivas de neoplasia maligna.

Os pacientes tipicamente têm uma elevação significativa do nível de fosfatase alcalina sérica. Os níveis da enzima conversora de angiotensina (ECA) também ficam caracteristicamente elevados, mas podem não ser úteis na diferenciação entre a sarcoidose e outras doenças crônicas do fígado, como a cirrose biliar primária, em que estes níveis também podem estar elevados. A presença de granulomas não caseosos em um paciente com suspeita clínica de sarcoidose geralmente estabelece o diagnóstico. No entanto, granulomas não se correlacionam com testes de função hepática ou duração da doença.

Tratamento e prognóstico Rx

Em geral, a sarcoidose hepática não necessita ser tratada, exceto em pacientes com outras indicações de tratamento (Capítulo 95). Os corticosteroides melhoram os testes de função hepática, mas não aliviam a hipertensão portal e biópsias seriadas frequentemente mostram pouca melhora. A sarcoidose que leva à hipertensão portal e fibrose poderá requerer transplante hepático (Capítulo 157) e a sarcoidose pode reaparecer no novo órgão.

Outras Doenças Hepáticas Granulomatosas

Além da sarcoidose, outra causa importante da doença hepática granulomatosa é a tuberculose (Capítulo 332). A tuberculose miliar, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, geralmente resulta em granulomas hepáticos e os pacientes apresentam hepatomegalia ou testes de função hepática anormais, ou ambos. Uma biópsia revelando granulomas caseosos juntamente com um teste positivo de proteína purificada e tuberculose pulmonar ativa pode auxiliar no estabelecimento diagnóstico. Outras micobactérias conhecidas por causarem doença hepática granulomatosa incluem *M. avium-intracellulare*, *M. gevanese* e *M. scrofulaceum* (Capítulo 333).

Outras causas de doença hepática granulomatosa incluem infecções zoonóticas, como a doença da arranhadura do gato (Capítulo 323), febre Q (Capítulo 335) e brucelose (Capítulo 318). A doença da arranhadura do gato é causada por *B. henselae*, com os gatos servindo como o principal reservatório para o organismo. A doença afeta principalmente crianças. Pacientes normalmente se apresentam com linfadenopatia associada à febre persistente de origem desconhecida, dor abdominal e perda de peso. *B. henselae* pode ser identificada pela coloração de Warthin-Starry ou um estudo de imagem pode demonstrar lesões difusas pelo fígado. A febre Q é causada pela bactéria Gram-negativa intracelular, *Coxiella burnetii*. A maioria das infecções é assintomática, mas os pacientes podem ter sintomas semelhantes aos da gripe e autolimitados, pneumonia e hepatite. A biópsia hepática pode demonstrar granulomas em forma de anéis de fibrina em um quadro de hepatite reacional e esteatose. A brucelose, que não é comum nos Estados Unidos, é causada por pelo menos quatro espécies de Brucella: *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis* e *B. canis*. A doença apresenta-se como febre alta recorrente, sudorese, mal-estar, artralgia, fadiga, dor abdominal, anorexia e cefaleia. Os pacientes muitas vezes têm hepatomegalia e aumento dos níveis séricos de aminotransferases e fosfatase alcalina. Os granulomas formados por esta infecção são geralmente menores do que aqueles causados pela sarcoidose ou tuberculose e um diagnóstico definitivo pode ser estabelecido através de testes sorológicos.

É importante ter em mente que granulomas hepáticos são formados naturalmente como uma consequência da resposta imunológica, de modo que podem ser vistos em muitas infecções com envolvimento hepático (Tabela 154-3). Exemplos de infecções que podem se manifestar como doença hepática granulomatosa incluem listeriose, yersiniose, candidíase, histoplasmose, cocidioidomicose e esquistossomose. As infecções virais (p. ex., citomegalovírus e hepatites A, B e C), cirrose biliar primária, neoplasias malignas e reações a determinadas drogas já foram também etiologicamente ligadas à doença hepática granulomatosa.

Grau A

1. Yu, S. C., Ho, S. S., Lau, W. Y., et al. Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology*. 2004; 39:932–938.

2. Singh, O., Gupta, S., Moses, S., et al. Comparative study of catheter drainage and needle aspiration in management of large liver abscesses. *Indian J Gastroenterol*. 2009; 28:88–92.
3. Chavez-Tapia, N. C., Hernandez Calleros, J., Tellez-Avila, F. L., et al. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev*. 21, 2009. [CD004886].
4. Nasseri Moghaddam, S., Abrishami, A., Malekzade, R. Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev*. 19, 2006. [CD003623].

Leituras sugeridas

Meddings, L., Myers, R. P., Hubbard, J., et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:117–124. *As causas mais comuns foram estreptococos (30%) e Escherichia coli (18%).*

O'Farrell, N., Collins, C. G., McEntee, G. P. Pyogenic liver abscesses: diminished role for operative treatment. *Surgeon*. 2010; 8:192–196. *Enfatiza a radiologia interventiva e a terapia antimicrobiana.*

Reid-Lombardo, K. M., Khan, S., Sclabas, G. Hepatic cysts and liver abscesses. *Surg Clin North Am*. 2010; 90:679–697. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, a equinococose registra casos principalmente na região Sul. A esquistossomose mansônica é endêmica no Nordeste, onde afeta em torno de 2,5 milhões de pessoas, apesar do programa de controle da infecção do hospedeiro intermediário e do tratamento medicamentoso dos infectados. A doença é de notificação compulsória nas áreas não endêmicas. O percentual de positividade para o *S. mansoni*, no país, aumentou a partir de 1992 (8,4%) até 1996 (11,1%), decrescendo gradativamente até 2005 (5,8%). As taxas de internação por 100 mil habitantes, assim como a de mortalidade por esquistossomose, diminuíram de 1990 a 2005, de 2,14% para 0,48% e de 0,38% para 0,29%, respectivamente. Houve diminuição do surgimento de formas mais graves, como a hepatoesplênica.

Bibliografia

Da Silva, L. C., Chieffi, P. P., Carrilho, F. J. Schistosomiasis mansoni-clinical features. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(1):30–39.

Gerken, S. E. Echinococcus granulosus. In: Neves D.P., ed. *Parasitologia Humana*. São Paulo: Editora Atheneu; 2000:216–221.

Ministério da Saúde. www.saude.gov.br – Vigilância em Saúde.

155

Esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica

Naga P. Chalasani

Doença hepática alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que representam duas das formas mais comuns de doença hepática, podem levar à cirrose, insuficiência hepática e morte. Embora estas duas condições tenham fatores de risco e histórias naturais diferentes, em ambas as condições (Tabela 155-1) os hepatócitos são caracterizados por esteatose macrovesicular, que é o acúmulo de triglicerídeos no citoplasma que desloca o núcleo. Na esteatose microvesicular, o acúmulo citoplasmático de gordura ocorre como vários pequenos glóbulos com um núcleo central.

Tabela 155-1

Causas comuns da esteatose macrovesicular e microvesicular

ESTEATOSE MACROVESICULAR	ESTEATOSE MICROVESICULAR
Obesidade, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e dislipidemia (doença hepática gordurosa não alcoólica) Consumo excessivo de álcool Hepatite C (genótipo 3) Doença de Wilson Lipodistrofia Inanição *Bypass* jejunoileal Nutrição parenteral Abetalipoproteinemia Medicações (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides, antipsicóticos)	Síndrome de Reye Medicações (valproato, medicamentos antirretrovirais, tetraciclina intravenosa) Insolação Fígado gorduroso agudo da gravidez Síndrome de HELLP Erros inatos de metabolismo (deficiência de aciltransferase lecitina-colesterol, doença do armazenamento de colesterol éster, doença de Wolman)

HELLP = *h*emólise, enzimas *h*epáticas elevadas, *p*laquetas *b*aixas.

Doença hepática alcoólica

Definição

O consumo excessivo de álcool (Capítulo 32) provoca doença hepática alcoólica e pode piorar significativamente outros distúrbios do fígado, como hepatite viral (Capítulo 151) e hemocromatose (Capítulo 219). Embora a maioria dos indivíduos que consome álcool não o consuma excessivamente e não desenvolva quaisquer consequências físicas ou

sociais, alguns alcoolistas consomem álcool suficiente e, presumivelmente devido a outros fatores predisponentes, desenvolvem doença hepática alcoólica. Doença hepática alcoólica é um espectro de doenças hepáticas crônicas, que vão desde fígado gorduroso alcoólico até hepatite alcoólica e cirrose.

Doença hepática gordurosa alcoólica se desenvolverá em quase 90% dos indivíduos que consomem muito álcool (em média, > 6 doses por dia) e alguns indivíduos desenvolvem as condições mais graves de hepatite alcoólica e cirrose alcoólica. Quase 50% dos pacientes com hepatite alcoólica têm cirrose preexistente (Capítulo 156), e os indivíduos que ainda não têm cirrose, correm um risco elevado de desenvolvê-la, especialmente se continuarem a consumir álcool.

Epidemiologia

A real prevalência da doença hepática alcoólica não é conhecida, porém, acredita-se que quase 1% dos adultos norte-americanos tenha doença hepática alcoólica. Mesmo este número é considerado abaixo do real porque formas mais leves de doença hepática alcoólica são assintomáticas e muitas vezes não reconhecidas. Estimou-se que a doença hepática alcoólica representa 40% das mortes por cirrose e 28% das mortes por doença hepática. É a segunda indicação mais comum para o transplante de fígado nos Estados Unidos uma vez estabelecida a abstinência de álcool.

Fisiopatologia

Os mecanismos subjacentes à lesão hepática alcoólica podem ser amplamente classificados naqueles causados pelos efeitos do álcool diretamente sobre os hepatócitos e naqueles causados pelos efeitos mediados por células de Kupffer. Os mecanismos dos hepatócitos incluem o estado de redox alterado induzido por reações ao álcool e aldeído desidrogenase, o estresse oxidativo e peroxidação lipídica causada pela indução de enzimas CYP2E1 e do sistema de transferência de elétrons mitocondriais e os efeitos do álcool sobre os fatores de transcrição nuclear (AMP quinase e SREBP-1c), formação de proteínas aduzidas e metabolismo alterado de metionina e folato com estresse do retículo endoplasmático resultante. O consumo crônico de álcool aumenta a permeabilidade intestinal e a endotoxemia portal, ativando as células de Kupffer. As células de Kupffer ativadas liberam certo número de mediadores pró-inflamatórios, incluindo fator-α (TNF-α) de necrose tumoral, fator-β1 (TGF-β1) transformador de crescimento, interleucinas 1, 6, 8 e 10 e fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP). TNF-α possui uma multiplicidade de efeitos biológicos e causa apoptose de hepatócitos, enquanto TGF-β1 e FCDP desempenham importantes papéis na ativação de células estreladas, produção de colágeno e fibrose hepática.

Entre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de doença hepática alcoólica (Tabela 155-2), a quantidade de álcool consumida é o mais importante. Por razões ainda não esclarecidas, apenas 30% a 35% dos indivíduos que bebem muito e por muito tempo desenvolvem hepatite alcoólica e menos de 20% desenvolvem cirrose. As mulheres correm maior risco; por exemplo, o risco de cirrose alcoólica aumenta após dez anos de consumo de álcool em quantidades de mais de 60 a 80 g/dia em homens,

enquanto, em mulheres, ela pode desenvolver-se em quantidades de apenas mais de 20 g/dia. Além disso, o pico de incidência de doença hepática alcoólica em mulheres ocorre aproximadamente uma década mais cedo do que nos homens. O tipo de bebida alcoólica consumida pode não ser tão fundamental, mas destilados e cerveja podem ser mais hepatotóxicos que o vinho. Grupos étnicos afro-americanos e hispânicos podem estar predispostos à lesão hepática alcoólica mais significativa. Obesidade e desnutrição proteico-calórica, em que micronutrientes e capacidade antioxidante estão diminuídos, também são predisposições importantes.

Tabela 155-2

Fatores de risco para doença hepática alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA	DHGNA
PRINCIPAIS	**PRINCIPAIS**
Quantidade e duração do consumo de álcool Sexo feminino Fatores genéticos Desnutrição proteico-calórica	Obesidade Diabetes tipo 2 Dislipidemia Síndrome metabólica
SECUNDÁRIOS	**SECUNDÁRIOS**
Tipo de bebida Consumo excessivo de álcool Obesidade Etnia afro-americana e hispânica	Síndrome dos ovários policísticos Hipotireoidismo Apneia do sono Hipopituitarismo

Polimorfismos em genes associados ao metabolismo do álcool (álcool e aldeído desidrogenases e enzimas do citocromo P-450) e produção desregulada de citocinas (p. ex., o TNF-α) também podem influenciar a suscetibilidade genética. Nos pacientes com outras formas de doença hepática crônica (p. ex., hepatite viral B ou C), o consumo de álcool concomitante agrava a lesão hepática significativa.

Manifestações clínicas

Pacientes com doença hepática alcoólica podem ter sinais e sintomas de alcoolismo subjacente, bem como aqueles causados por doença do fígado. Estigmas de alcoolismo crônico incluem eritema palmar (Fig. 148-2, Capítulo 148), nevos aracnoides, ginecomastia bilateral, atrofia testicular, aumento da parótida bilateral e contraturas de Dupuytren (Fig. 155-1). As características clínicas da doença hepática dependerão do estádio da doença hepática alcoólica, isto é, se o paciente tem fígado gorduroso alcoólico ou doença hepática mais avançada, como hepatite e cirrose alcoólicas.

FIGURA 155-1 Contratura de Dupuytren. (De Gudmundsson KG, Jonsson T, Arngrimsson R. Guillame Dupuytren and finger contractures. Lancet. 2003;362:165-168.)

Pacientes com doença hepática gordurosa alcoólica são geralmente assintomáticos, mas alguns podem ter anorexia, fadiga, desconforto no quadrante superior direito e hepatomegalia dolorosa. Estes pacientes podem ter também evidência bioquímica de alcoolismo e doença hepática alcoólica com macrocitose, bem como níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) e γ-glutamil transpeptidase (GGT). Pacientes com doença hepática alcoólica normalmente não têm icterícia, ascite ou esplenomegalia.

Pacientes com hepatite alcoólica podem ter uma apresentação mais dramática com mal-estar grave, fadiga, anorexia, febre, evidência de desnutrição proteico-calórica, e características de doença hepática descompensada, incluindo icterícia, coagulopatia, ascite e encefalopatia. O exame físico mostra, invariavelmente, pelo menos algumas características do alcoolismo crônico e icterícia (Fig. 148-1, Capítulo 148), ascite (Fig. 148-5, Capítulo 148) e esplenomegalia são comuns. O exame laboratorial é tipicamente anormal. Alterações hematológicas comuns incluem leucocitose com predominância de neutrófilos, anemia macrocítica (Capítulo 167), trombocitopenia (Capítulo 175) e um tempo de protrombina prolongado. Bioquímicas hepáticas (Capítulo 149) ficam anormais com AST e proporção de AST para alanina transferase (ALT), fosfatase alcalina, GGT e bilirrubina total elevados, mas níveis reduzidos de albumina sérica. O AST raramente excede 300 UI/L. Anormalidades eletrolíticas séricas, incluindo hipocalemia (Capítulo 119), hipomagnesemia (Capítulo 121), hipocalcemia (Capítulo 253) e hipofosfatemia (Capítulo 121) são frequentes. Pacientes com cirrose alcoólica têm as mesmas características clínicas que são comuns a outros tipos de cirrose (Capítulo 156), mas também com características marcantes de alcoolismo crônico subjacente.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença hepática alcoólica depende fortemente do histórico de consumo excessivo de álcool e da presença de doença hepática. Embora as anormalidades laboratoriais não sejam específicas para doença hepática alcoólica, elas podem ser

bastante sugestivas no contexto de consumo excessivo de álcool. Uma proporção AST/ALT superior a 2 é típica na doença hepática alcoólica e valores de ALT maiores que 150 a 200 UI/L são muito raros na doença hepática alcoólica. Teste sorológico para hepatite viral crônica coexistente (Capítulo 151) é fundamental. Dilemas de diagnóstico surgem quando um paciente nega o consumo excessivo de álcool em face das características clínicas que são sugestivas de doença hepática alcoólica. Entrevistas com os familiares sobre o consumo de álcool específico podem ser úteis na determinação precisa do consumo de álcool. Níveis sanguíneos elevados de transferrina deficiente em carboidratos, que é uma forma de transferrina com menos do que as quatro cadeias de ácidos siálicos presentes na transferrina normal, podem identificar o recente consumo excessivo de álcool. Imageamento hepático por ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) mostrará alterações compatíveis com esteatose hepática ou formas mais avançadas da doença do fígado, como hepatite e cirrose alcoólicas. O imageamento também é importante para excluir outras formas de doença hepática, incluindo malignidade e obstrução biliar. Os achados de imagem específicos para doença hepática alcoólica incluem um lobo caudado aumentado, maior visualização da fossa hepática posterior direita e preservação da gordura focal ou distribuição geográfica da gordura.

Como o tratamento específico para a hepatite alcoólica pode ser prejudicial em pacientes com outras doenças hepáticas, é muito importante excluir outras doenças do fígado predominantes ou coexistentes, incluindo hepatite viral crônica (Capítulo 151) e lesão hepática induzida por drogas, especialmente por acetaminofeno (Capítulo 152), pelo histórico, exames de sangue e biópsia, se necessário. Hiperferritinemia geralmente reflete um reagente de fase aguda, em vez de um transtorno de sobrecarga de ferro, por isso ele geralmente voltará ao normal quando a lesão hepática aguda se resolver.

A biópsia hepática é a chave para caracterizar precisamente a natureza da doença hepática alcoólica e determinar se o paciente tem fígado gorduroso ou hepatite alcoólica mais avançada. Características histológicas de fígado gorduroso alcoólico incluem esteatose macrovesicular, que é predominantemente de natureza na zona 3. Na hepatite alcoólica, a biópsia é mais marcante e revela esteatose macrovesicular, infiltração neutrofílica lobular, hialino de Mallory, balonização dos hepatócitos e fibrose perivenular. Em geral, pacientes com hepatite alcoólica também têm evidência histológica de lesão crônica do fígado sob a forma de fibrose mais avançada (fibrose periportal ou em ponte, ou cirrose).

Tratamento Rx

A abstinência total, que é a medida de tratamento mais importante, é obrigatória para a melhora das características clínicas e histológicas da doença hepática alcoólica. Seus benefícios são inequívocos, mesmo em pacientes com descompensação grave. No entanto, a abstinência a longo prazo é difícil de se alcançar, então, uma abordagem multidisciplinar com aconselhamento e medicamentos que promovam a abstinência deve ser considerada. Disulfiram® não é normalmente usado devido à sua baixa

tolerabilidade e hepatotoxicidade. Antagonistas de opioides, como naltrexona (50 mg/dia por até 6 meses ou mais), nalmefeno (20 mg/dia, como manutenção) e acamprosato (comprimidos de 333 mg, 2 comprimidos 3 vezes ao dia durante 1 ano) podem ajudar a promover a abstinência quando usados como parte de uma abordagem multidisciplinar (Capítulo 32).

A doença hepática alcoólica não requer nenhum tratamento específico que não seja a abstinência. Os pacientes com hepatite alcoólica, no entanto, têm maior mortalidade a curto e longo prazos e devem ser considerados para intervenções terapêuticas além da abstinência obrigatória. Se a biópsia de fígado de um paciente for consistente com hepatite alcoólica e não houver nenhuma evidência de outras doenças hepáticas inflamatórias, como a hepatite C (Capítulo 151), corticosteroides e pentoxifilina (400 mg 3 vezes ao dia durante 28 dias) oferecem algum benefício.[1,2] Prednisolona (40 mg ao dia durante 4 semanas) deve ser administrada em pacientes cuidadosamente selecionados que tenham uma pontuação superior a 32 na função discriminante de Maddrey (4,6 × [tempo de protrombina do paciente - tempo de protrombina de controle] + nível de bilirrubina total) e encefalopatia, mas que não tenham sangramento gastrointestinal ou infecção sistêmica. Estudos recentes sugerem que um Modelo de Doença Hepática em Estágio Final (MELD, na sigla em inglês) (Tabela 156-2, Capítulo 156) superior a 21 pode substituir a pontuação de Maddrey para orientar o uso de prednisolona. Os outros dois agentes anti-TNF-α, infliximab e etanercept, não são eficazes e têm efeitos colaterais significativos. Todos os pacientes com hepatite alcoólica e cirrose alcoólica devem ser avaliados e tratados quanto à desnutrição proteico-calórica e deficiência de micronutrientes. Pacientes hospitalizados com descompensação grave devem ser considerados para nutrição enteral (Capítulo 223).

Complicações como ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia, sangramento varicoso, síndrome hepatorrenal, osteoporose e síndrome hepatopulmonar podem ocorrer em pacientes com cirrose alcoólica descompensada e devem ser tratadas cuidadosamente (Capítulo 156). O transplante de fígado é uma opção razoável para pacientes com cirrose alcoólica descompensada, porém, seis meses de abstinência e intenso apoio social geralmente são necessários para a elegibilidade (Capítulo 157). Pacientes com cirrose alcoólica correm o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) e devem ser avaliados com imageamento do fígado e níveis de α-fetoproteína séricos semestralmente. Eles também correm o risco de malignidade extra-hepática, especialmente cânceres de cabeça e pescoço, pulmão e esôfago. Para a contratura de Dupuytren, injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* pode reduzir a gravidade e melhorar a amplitude de movimento de forma significativa.[3]

Prognóstico

Fígado gorduroso alcoólico é geralmente reversível com a abstinência total durante alguns meses. A hepatite alcoólica relaciona-se à alta mortalidade, com quase 40% dos pacientes morrendo dentro de seis meses após a sua apresentação.

Doença hepática gordurosa não alcoólica

Definições

Histologicamente, a DHGNA assemelha-se à doença hepática alcoólica, mas ocorre em indivíduos sem consumo de álcool significativo. Consumo médio de álcool maior do que duas doses por dia em homens e maior do que uma dose por dia em mulheres geralmente não é consistente com um diagnóstico de DHGNA. Além disso, a definição de DHGNA exclui pacientes com um histórico de exposição a medicamentos esteatogênicos, como amiodarona, metotrexato e tamoxifeno.

A DHGNA engloba um espectro de histologia hepática anormal, indo desde uma simples esteatose até esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e cirrose. Na esteatose simples, a histologia hepática revela esteatose macrovesicular sem balonização dos hepatócitos ou fibrose do fígado. EHNA, que é uma forma mais avançada da DHGNA, é histologicamente caracterizada por esteatose macrovesicular, balonização dos hepatócitos, inflamação e fibrose sinusoidal.

Epidemiologia

A DHGNA é uma das causas mais comuns de elevação das enzimas hepáticas e doença hepática crônica no mundo ocidental. Sua incidência em adultos e crianças está aumentando rapidamente devido à epidemia de obesidade em curso (Capítulo 227), diabetes melito tipo 2 (Capítulo 237) e síndrome metabólica. Sua prevalência é bastante elevada em certas populações de pacientes; por exemplo, quase 80% dos diabéticos tipo 2 e 90% dos obesos mórbidos têm evidência de imagem de DHGNA. Estima-se que quase um terço dos adultos norte-americanos tenham DHGNA e até 5% dos adultos norte-americanos podem ter EHNA. Estas porcentagens comparam-se razoavelmente bem a outros dados que sugerem que a prevalência de cirrose decorrente da DHGNA seja de cerca de 2%. Hispânicos e brancos correm maior risco de terem DHGNA, enquanto sua prevalência é curiosamente baixa em afro-americanos.

Fisiopatologia

Os principais fatores de risco para DHGNA incluem obesidade, diabetes melito tipo 2, síndrome metabólica e dislipidemia (Tabela 155-2). Outras comorbidades associadas à DHGNA incluem a síndrome dos ovários policísticos (Capítulo 243), hipotireoidismo (Capítulo 233), hipopituitarismo (Capítulo 231) e apneia do sono (Capítulo 100).

Dois defeitos fundamentais na DHGNA são a resistência à insulina/hiperinsulinemia e níveis excessivos de fígado gorduroso não esterificado dentro dos hepatócitos. Um influxo excessivo de ácidos graxos não esterificados nos hepatócitos resulta em esteatose macrovesicular, que é predominantemente de localização centrolobular.

Além disso, pacientes com DHGNA têm lipogênese intra-hepática aumentada novamente. Embora os pacientes com DHGNA esterifiquem vigorosamente ácidos graxos livres em triglicerídeos neutros, ácidos graxos livres dentro dos hepatócitos são considerados os principais mediadores de lesão celular (lipotoxicidade). No plano de

fundo da esteatose hepática, fatores que promovem lesão celular, inflamação e fibrose incluem estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, apoptose, adipocitocinas e ativação de células estreladas. As fontes de estresse oxidativo incluem mitocôndrias e microssomos. Adipocitocinas que desempenham um papel importante na patogênese da DHGNA incluem a adiponectina e TNF-α. Não está claro porque alguns pacientes com DHGNA apresentam EHNA, enquanto outros pacientes com um perfil de fator de risco comparável têm apenas esteatose simples. Existe uma relação consistente e significativa dos polimorfismos genéticos *PNPLA3* com a gravidade da esteatose e outras características histológicas da DHGNA. No entanto, os fatores genéticos que desempenham um papel na EHNA e DHGNA não foram completamente elucidados.

Manifestações clínicas

A DHGNA é muitas vezes assintomática, mas pode, raramente, causar fadiga e dor no quadrante superior direito. O exame físico pode revelar hepatomegalia, eritema palmar (Fig. 148-2, Capítulo 148) e nevos aracnoides. Se a doença hepática estiver avançada, características de insuficiência hepática, como ascite, encefalopatia e vasos colaterais abdominais, estão presentes. A esteatose simples é benigna, com um risco mínimo de cirrose, enquanto a DHGNA é progressiva e pode levar à cirrose (Capítulo 156) e insuficiência hepática (Capítulo 157). Em até 20% dos pacientes com EHNA, a histologia hepática piorará e cirrose se desenvolverá ao longo de um período de 10 a 15 anos. Acredita-se que obesidade grave, idade avançada e diabetes sejam os fatores de risco para a progressão da doença. A progressão da doença durante a fase inicial pode ser identificada apenas com uma repetição da biópsia hepática, porém, em fases posteriores, os sinais e sintomas da hipertensão portal (p. ex., vasos colaterais abdominais e baixa contagem de plaquetas) indicam o desenvolvimento de cirrose. Pacientes com cirrose induzida por EHNA correm risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (Capítulo 202). Os pacientes com DHGNA têm vários riscos metabólicos que os predispõem à aterosclerose e doença arterial coronariana é a causa mais comum de morte em pacientes com DHGNA.

Diagnóstico

Geralmente, suspeita-se de DHGNA quando os níveis de aminotransferase estão assintomaticamente elevados em um indivíduo com fatores metabólicos de risco (obesidade e diabetes) ou quando o imageamento do fígado (ultrassom, TC ou RM), obtido por outra razão, mostra infiltração gordurosa (Fig. 155-2). O diagnóstico de DHGNA requer que não haja histórico de consumo significativo de álcool prévio ou atual, nenhuma exposição a medicamentos esteatogênicos e nenhuma evidência de outras causas de doença hepática, como hepatite viral B ou C. Níveis elevados de aminotransferases, embora comuns, não são necessários para o diagnóstico de DHGNA. Diferentemente da doença hepática alcoólica, os níveis de ALT são maiores do que os níveis de AST, mas eles raramente excedem 250 UI/L. Em geral, os níveis de AST e ALT não têm importância diagnóstica ou prognóstica. Hiperferritinemia leve é comum e não deve ser confundida com hemocromatose hereditária (Capítulo 219). Do mesmo modo,

positividade de baixo grau de autoanticorpos (anticorpos antinucleares, antianticorpos antimúsculo liso) não é incomum e não deve ser confundida com doença hepática autoimune (Capítulo 151). Pelo fato de a esteatose ser comum em pacientes com a doença de Wilson (Capítulo 218), ceruloplasmina sérica deve ser obtida como parte da avaliação diagnóstica.

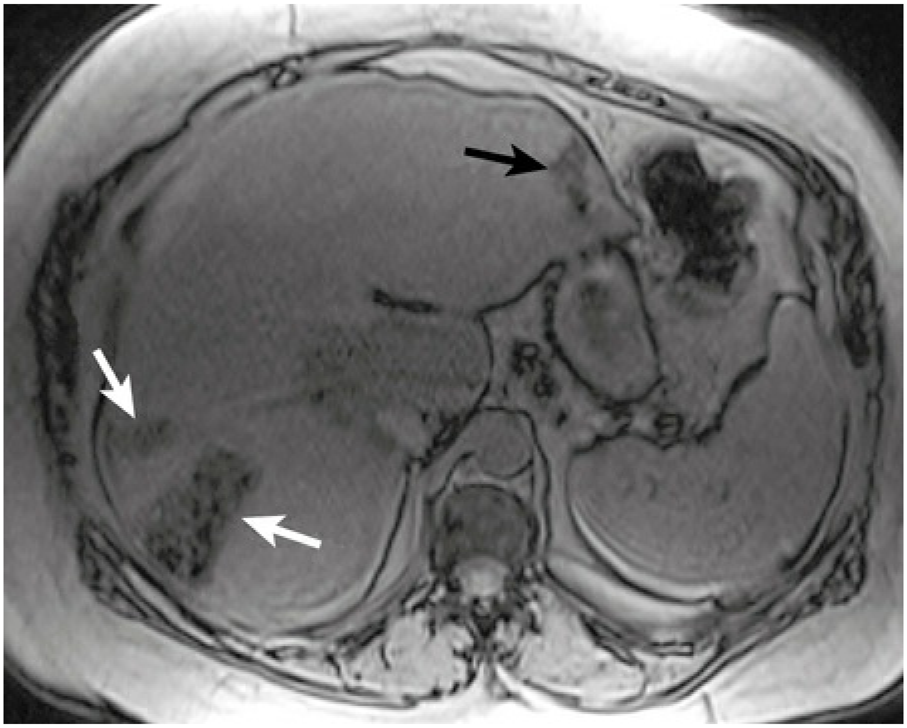

FIGURA 155-2 Ressonância magnética de doença hepática crônica decorrente de doença hepática gordurosa não alcoólica.
Imagens ponderadas em T1 fora de fase mostram infiltração de gordura focal de formas variáveis no lobo direito *(setas brancas)* e lobo esquerdo *(seta preta)*. (Cortesia do Professor Kumar Sandrasegaran, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Ind.)

O fígado gorduroso em ultrassonografia tem um valor preditivo positivo de apenas 77% e um valor preditivo negativo de apenas 67% em comparação à biópsia hepática. A RM abdominal é mais precisa, mas seu alto custo limita sua utilidade na prática rotineira. Em função de nenhum desses três exames poder diferenciar esteatose simples da EHNA nem identificar cirrose até a fibrose hepática ter causado hipertensão portal ostensiva, a biópsia hepática é necessária para estabelecer a presença de EHNA ou cirrose. Indicações comuns para uma biópsia hepática percutânea em pacientes com DHGNA incluem níveis de aminotransferases persistentemente elevados, impossibilidade de descartar uma causa concorrente ou concomitante (p. ex., sobrecarga de ferro ou doença hepática autoimune) ou suspeita clínica de doença hepática grave. Em pacientes com EHNA, a histologia hepática mostra esteatose, inflamação, balonização e fibrose (Fig. 155-3).

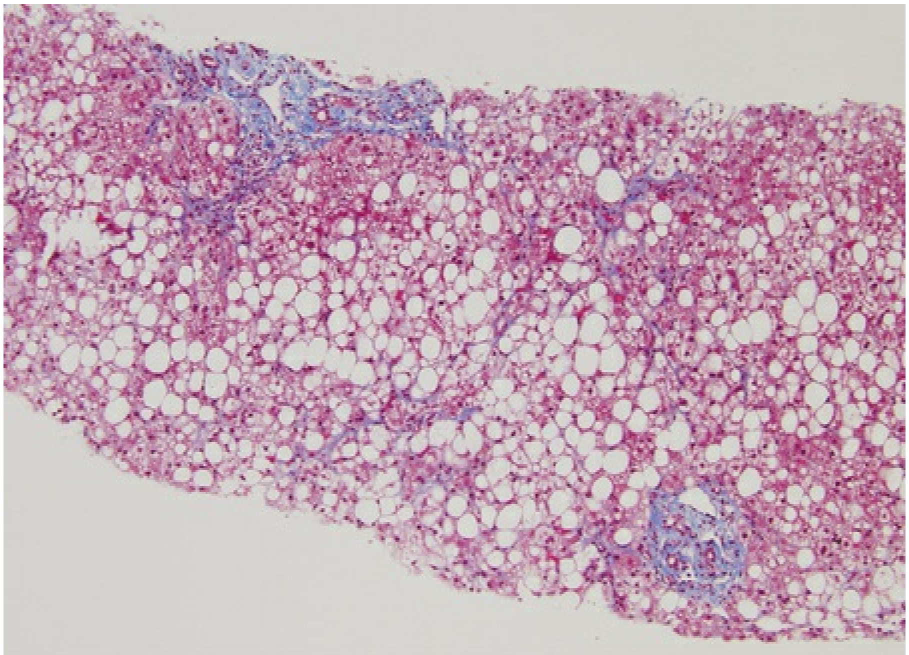

FIGURA 155-3 Biópsia hepática mostrando esteato-hepatite não alcoólica, com aumento da gordura e cirrose inicial.
(Cortesia da NASH Clinical Research Network.)

Tratamento

Modificação do estilo de vida com restrição alimentar e exercício físico regular é a primeira escolha de tratamento para a DHGNA. Geralmente, recomenda-se que os pacientes com DHGNA percam 10% do seu peso corporal de forma gradual, mas este objetivo é difícil de se alcançar. Se os recursos estiverem disponíveis, uma abordagem multidisciplinar, com terapia comportamental, aconselhamento dietético e acompanhamento por um nutricionista e um especialista em exercícios, é mais bem-sucedida do que uma abordagem prescritiva.[4]

As estatinas (p. ex., atorvastatina 20 mg por dia) com ou sem vitaminas C e E podem melhorar os resultados de testes hepáticos e reduzir a DHGNA subsequente.[5,6] Em um grande estudo, 800 UI de vitamina E administrados diariamente durante dois anos melhoraram a histologia do fígado significativamente.[7] Sensibilizadores de insulina tiazolidinediona (pioglitazona e rosiglitazona) melhoram a esteatose, inflamação e balonização, mas podem não melhorar a fibrose.[8] Infelizmente, o ganho de peso que é comum com as tiazolidinedionas pode anular os benefícios histológicos que elas oferecem. Em obesos mórbidos com DHGNA e outras comorbidades metabólicas significativas, a cirurgia bariátrica pode levar a uma melhora significativa na histologia hepática, porém o médico deve descartar a presença de hipertensão portal antes de oferecer este tipo de cirurgia.[9] Pacientes com DHGNA têm, frequentemente, dislipidemia que os deixa em risco excessivo de doença arterial coronariana; sua dislipidemia (Capítulo 213) deve ser tratada agressivamente com estatinas e outros agentes hipolipemiantes, que podem ser administrados de maneira segura a pacientes com DHGNA e EHNA. Pacientes cuidadosamente selecionados com cirrose descompensada devido à DHGNA podem ser tratados com transplante de fígado

(Capítulo 157), porém, a recorrência durante o período pós-transplante é comum.

Prevenção

As medidas para prevenir a DHGNA incluem a manutenção do peso corporal ideal, fazer exercícios regularmente e tratar quaisquer comorbidades metabólicas associadas, como diabetes e dislipidemia. Evitar gordura saturada, ingestão de frutose e consumo de álcool pode reduzir o desenvolvimento da DHGNA.

Prognóstico

Esteatose isolada é geralmente benigna, enquanto a esteato-hepatite é geralmente progressiva. Por outro lado, no entanto, dados relativos ao risco e aos fatores de risco para a progressão da DHGNA e EHNA para cirrose e insuficiência hepática são escassos.

Pelo fato de muitas vezes a DHGNA coexistir com um ou mais componentes da síndrome metabólica, a sua presença reflete um prognóstico geral a longo prazo cuidadoso. As complicações a longo prazo em pacientes com esteatose simples geralmente resultam de doenças cardiovasculares e aterosclerose e não de insuficiência hepática.

Os pacientes com EHNA também correm risco de insuficiência hepática e câncer do fígado, além da seu risco significativamente aumentado de doença cardiovascular. Por exemplo, entre os pacientes com EHNA em sua biópsia inicial, um terço ou mais desenvolve fibrose progressiva ao longo de um intervalo médio de acompanhamento de cerca de cinco anos. Idade avançada, diabetes, balonização e fibrose na biópsia hepática são preditores importantes de progressão.

Grau A

1. Whitfield, K., Rambaldi, A., Wetterslev, J., et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD007339].
2. De, B. K., Gangopadhyay, S., Dutta, D., et al. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:1613–1619.
3. Hurst, L. C., Badalamente, M. A., Hentz, V. R., et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009; 361:968–979.
4. Promrat, K., Kleiner, D. E., Niemeier, H. M., et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology*. 2010; 51:121–129.
5. Athyros, V. G., Tziomalos, K., Gossios, T. D., et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010; 376:1916–1922.
6. Foster, T., Budoff, M. J., Saab, S., et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study

randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:71–77.

7. Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1675–1685.
8. Musso, G., Gambino, R., Cassader, M., et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52:79–104.
9. Mummadi, R. R., Kasturi, K. S., Chennareddygari, S., et al. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6:1396–1402.

Leituras sugeridas

Beier, J. I., Arteel, G. E., McClain, C. J. Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011; 13:56–64. *Análise.*

Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., Newsome, P. N. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:525–540. *Análise.*

Lucey, M. R., Mathurin, P., Morgan, T. R. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009; 360:2758–2769. *Uma análise de última geração da patogênese, características clínicas e tratamento da hepatite alcoólica.*

O'Shea, R. S., Dasarathy, S., McCullough, A. J., for the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010; 51:307–328. *Diretrizes abrangentes para o médico praticante.*

No Brasil

Estudo multicêntrico realizado no Brasil em 1.280 pacientes portadores de EHNA demonstrou que a epidemiologia no Brasil não é diferente da americana. A idade média foi de 49,7 ± 13,6 anos, 53,3% eram do sexo masculino e 85% eram assintomáticos. A síndrome metabólica (ATPIII) foi observada em 41,3% dos casos. Níveis elevados de ALT, AST e GGT foram observados em 55,8%, 42,2% e 63,1% dos casos, respectivamente. Dos pacientes que tiveram indicação de biópsia hepática, EHNA foi observada em mais de 50%, e cirrose, em 15% dos pacientes. Estes resultados demonstram a relevância da EHNA no Brasil e a importância do diagnóstico precoce na nossa população.

Bibliografia

Cotrim, H. P., Parise, E. R., Leite, N., Oliveira, C., Martinelli, A., Galizzi Filho, J., Silva, R. C., Mattos, A., Pereira, L., Amorim, W., Ivantes, C., Souza, F., Costa, M., Maia, L., Pessoa, M. G., Oliveira, F., Brazilian Group for the study of NAFLD. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil: clinical and histological profi le. *J Hepatol*. 2008; 48(2):S363.

Cirrose e suas sequelas

Guadalupe Garcia-Tsao

Definição

A cirrose, que pode ser o estádio final de qualquer doença hepática crônica, é um processo difuso caracterizado por fibrose e pela conversão do parênquima normal em nódulos estruturalmente anormais (Fig. 156-1). Esses nódulos regenerativos perdem a organização lobular normal e são circundados por tecido fibroso. O processo envolve o fígado de uma forma geral e é essencialmente irreversível. Embora a cirrose seja histopatologicamente um diagnóstico de "tudo ou nada", ironicamente ela pode ser classificada como compensada ou descompensada. A cirrose descompensada é definida pela presença de ascite, sangramento/hemorragia varicosa, encefalopatia hepática ou icterícia, que são complicações resultantes das principais consequências da cirrose: hipertensão portal e insuficiência hepática.

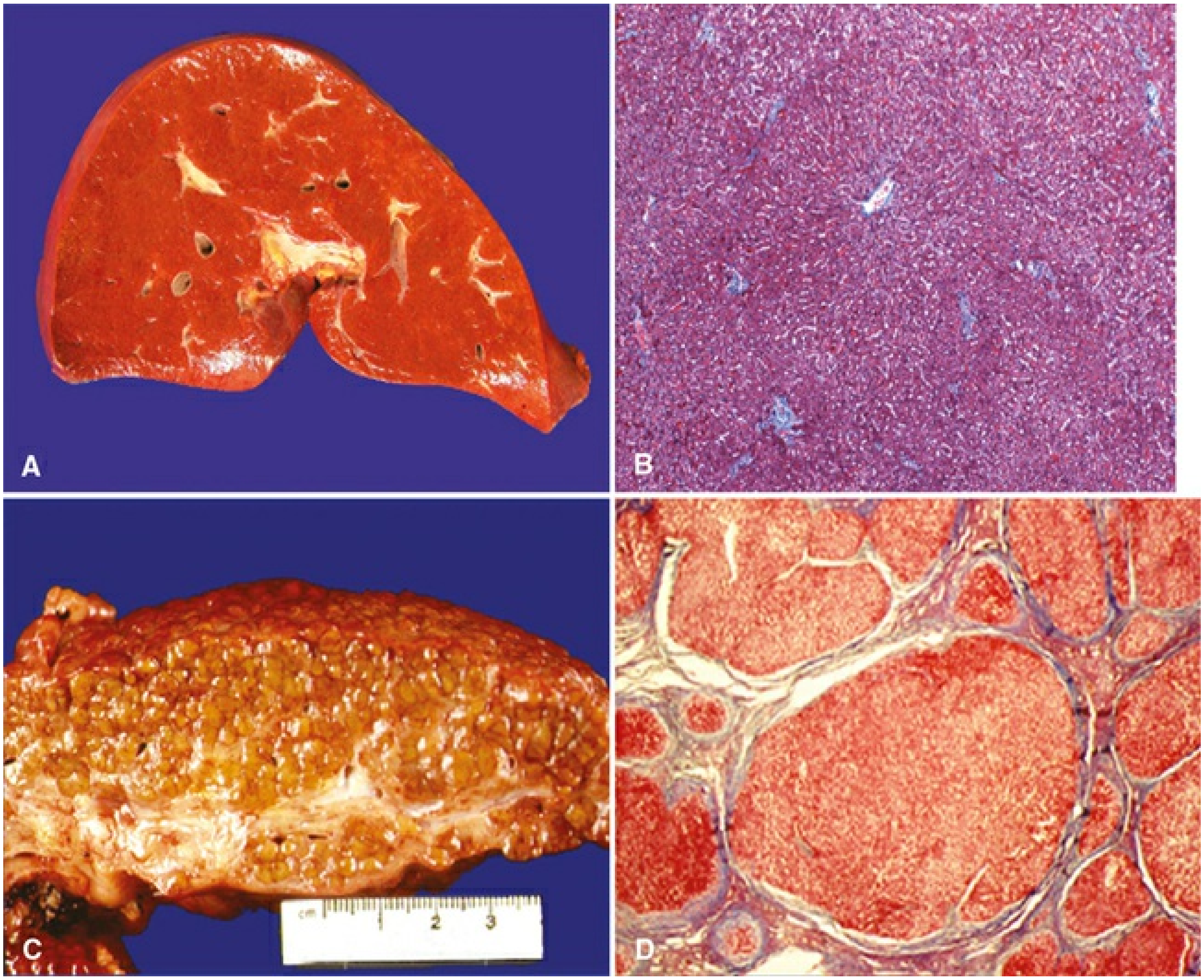

FIGURA 156-1 Imagens macroscópicas e microscópicas de um fígado normal e um fígado cirrótico.
A, Imagem macroscópica de um fígado normal com superfície lisa e textura homogênea. **B,** Microscopicamente, os sinusoides hepáticos estão organizados e as estruturas vasculares estão distribuídas normalmente. **C,** Imagem macroscópica de um fígado cirrótico. O fígado apresenta uma coloração amarelo-alaranjada com superfície irregular e textura nodular. **D,** Microscopicamente, o parênquima está desorganizado e existem nódulos regenerativos circundados por tecido fibroso.

Epidemiologia

É muito difícil avaliar a prevalência e a incidência real da cirrose na população em geral, porque muitos pacientes com cirrose são assintomáticos quando a descompensação ocorre. Estima-se que a prevalência mundial da doença hepática crônica ou cirrose situe-se em torno de 100 (com variação de 25 a 400) por 100 mil pessoas, mas ela varia amplamente de um país para outro e de uma região para outra.

A cirrose é uma causa importante de morbidade e mortalidade por todo o mundo e nos Estados Unidos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 800 mil pessoas morrem anualmente em decorrência da cirrose. Nos Estados Unidos, a cirrose é responsável por cerca de 27.500 mil mortes por ano, ou uma taxa de mortalidade de 9,3 pessoas para cada 100 mil, o que a torna a 12ª causa geral de morte. Importante mencionar que a doença hepática crônica e cirrose são a sétima causa de morte nos Estados Unidos em indivíduos entre 25 e 64 anos de idade. Como a doença hepática crônica afeta as pessoas nos anos mais produtivos de sua vida, ela tem um impacto

significativo sobre a economia como um resultado da morte prematura, doença e invalidez.

Qualquer doença hepática crônica pode evoluir para cirrose (Tabela 156-1). A hepatite viral tipo C e a doença hepática alcoólica são as causas mais comuns de cirrose, seguidas pela doença hepática gordurosa não alcoólica e pela hepatite B crônica (Caps. 151 e 155). No entanto, existem muitas outras causas de cirrose, que incluem doenças hepáticas autoimunes e colestáticas, como a cirrose biliar, colangite esclerosante primária (Capítulo 158), hepatites autoimunes (Capítulo 151) e doenças metabólicas como a hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de α_1-antitripsina (Capítulo 153). Quando todas as causas foram investigadas e descartadas, a cirrose é considerada como "criptogênica". Acredita-se, atualmente, que muitos casos de cirrose criptogênica se devam à doença hepática gordurosa não alcoólica (Capítulo 155).

Tabela 156-1

Causas da cirrose

PRINCIPAIS FATORES CAUSADORES DE CIRROSE
Hepatite C crônica
Doença hepática alcoólica
Doença hepática gordurosa não alcoólica
Hepatite B crônica
OUTRAS CAUSAS DE CIRROSE (< 2% DE TODOS OS CASOS)
Doenças hepáticas autoimunes e colestáticas
Cirrose biliar primária
Colangite esclerosante primária
Hepatite autoimune
Obstrução biliar extra-hepática ou intra-hepática
Obstrução mecânica
Atresia biliar
Fibrose cística
Distúrbios metabólicos
Hemocromatose
Doença de Wilson
Deficiência de α_1-antitripsina
Doenças do armazenamento de glicogênio
Abetalipoproteinemia
Porfiria
Obstrução de fluxo venoso hepático
Síndrome de Budd-Chiari
Doença veno-oclusiva
Insuficiência cardíaca direita
Fármacos e substâncias químicas
Desvio intestinal
Cirrose da criança indiana

É importante mencionar que, embora a entidade denominada *cirrose biliar primária* evolua para cirrose somente na sua fase final, esse termo atualmente é considerado errôneo. A cirrose biliar primária (Capítulo 158) é uma doença hepática crônica

colestática mediada pela resposta imune, que é caracterizada pela destruição progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos, progredindo de um estádio inicial no qual há uma fibrose mínima (estádio 1) para um estádio final no qual existe uma cirrose bem estabelecida (estádio 4).

Fisiopatologia

Fibrose Hepática/Cirrose

A característica patogênica-chave subjacente à fibrose hepática e à cirrose é a ativação das células estreladas hepáticas. As células estreladas hepáticas, conhecidas como *células de Ito* ou *células perissinusoidais*, estão localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e as células endoteliais sinusoidais. Normalmente, as células estreladas hepáticas são quiescentes e servem como principal local de armazenamento de retinoides (vitamina A). Em resposta a uma lesão, as células estreladas hepáticas se tornam ativadas, como resultado da perda dos seus depósitos de vitamina A, proliferam, desenvolvem um retículo endoplasmático granular proeminente e secretam matriz extracelular (colágeno tipo 1 e 3, proteoglicanos sulfatados e glicoproteínas). Além disso, elas se tornam miofibroblastos hepáticos contráteis.

Diferentemente de outros capilares, os sinusoides hepáticos normais necessitam de uma membrana basal. As células endoteliais sinusoidais possuem extensas fenestrações (100 a 200 nm de diâmetro) que permitem a passagem de grandes moléculas, com peso molecular maior do que 250 mil. A deposição de colágeno no espaço de Disse, como ocorre na cirrose, leva à perda da defenestração das células endoteliais sinusoidais ("capilarização" dos sinusoides). Dessa maneira, há alteração nas trocas entre o plasma e os hepatócitos, resultando na diminuição do diâmetro do sinusoide, o que é ainda mais exacerbado pela contração das células estreladas.

Complicações da Cirrose

As duas consequências principais da cirrose são a hipertensão portal, acompanhada de um estado circulatório hiperdinâmico, e a insuficiência hepática (Fig. 156-2). O desenvolvimento de varizes e ascite é uma decorrência direta da hipertensão portal e do estado circulatório hiperdinâmico, enquanto a icterícia resulta da incapacidade do fígado de excretar a bilirrubina (p. ex., insuficiência hepática). A encefalopatia se origina tanto da hipertensão portal como da insuficiência hepática. A ascite, por sua vez, pode tornar-se complicada por infecção, quando então é denominada *peritonite bacteriana espontânea* e pela insuficiência renal funcional, que é chamada *síndrome hepatorrenal*.

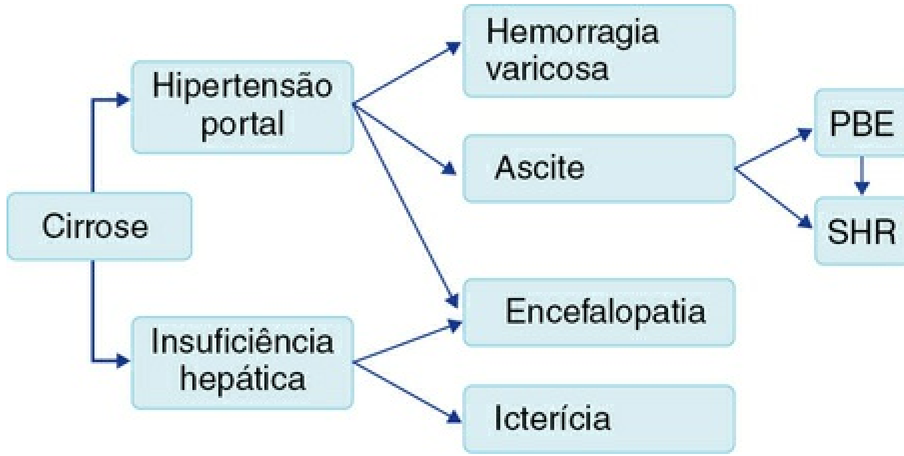

FIGURA 156-2 Complicações da cirrose resultando em hipertensão portal e insuficiência hepática. As varizes e a hemorragia varicosa são consequências diretas da hipertensão portal. A ascite é resultante da hipertensão portal e pode estar complicada por uma infecção (peritonite bacteriana espontânea [PBE] ou disfunção renal (síndrome hepatorrenal [SHR]). A encefalopatia hepática é resultante do desvio portossistêmico (p. ex., hipertensão portal) e da insuficiência hepática. Icterícia resulta unicamente da insuficiência hepática.

Hipertensão Portal e Estado Circulatório Hiperdinâmico

Na cirrose, a hipertensão portal resulta tanto do aumento da resistência do fluxo portal quanto da elevação do influxo venoso portal. O mecanismo inicial é o aumento da resistência vascular sinusoidal secundária para (1) deposição de tecido fibroso e subsequente compressão pelos nódulos regenerativos (componente fixo) e (2) vasoconstrição ativa (componente funcional), que responde à ação de drogas vasodilatadoras como o nitroprussiato, e é causada pela deficiência de óxido nítrico (ON), bem como pela atividade aumentada dos vasoconstritores.

Inicialmente, no processo hipertensivo portal, o baço cresce e sequestra plaquetas e outras células sanguíneas, o que leva ao desenvolvimento de hiperesplenismo. Além disso, os vasos que normalmente drenam para o sistema portal, como a veia gástrica esquerda, revertem seu fluxo e, assim, ocorre um desvio do sangue do sistema portal para a circulação sistêmica. Essas vias colaterais portossistêmicas são insuficientes para descomprimir o sistema venoso portal e oferecem resistência adicional ao fluxo portal. À medida que os colaterais se desenvolvem, um aumento no fluxo sanguíneo portal mantém o estado hipertensivo, como resultado da vasodilatação esplâncnica, que, por sua vez, é secundária ao aumento na produção de ON. Assim, o paradoxo na hipertensão portal é que a deficiência de ON na vasculatura intra-hepática desencadeia vasoconstrição e resistência aumentada, enquanto a superprodução de ON na circulação extra-hepática leva à vasodilatação e fluxo aumentado.

Além da vasodilatação esplâncnica, existe a vasodilatação sistêmica, que, por causar decréscimo no volume arterial *efetivo*, desencadeia a ativação do sistema neuro-humoral (sistema renina-angiotensina-aldosterona), retenção de sódio, expansão do volume de plasma e o desenvolvimento de um estado circulatório hiperdinâmico. Este estado circulatório hiperdinâmico mantém a hipertensão portal, levando à formação e crescimento de varizes e desempenha um papel importante no desenvolvimento de todas as complicações da cirrose.

Varizes e Hemorragia Varicosa

A complicação da cirrose que resulta mais diretamente da hipertensão portal é o desenvolvimento dos colaterais portossistêmicos, dos quais os mais relevantes são aqueles que se formam a partir da dilatação das veias coronárias e gástricas e constituem varizes gastroesofágicas. A formação inicial dos colaterais esofagianos depende da pressão portal, clinicamente estabelecida por um gradiente limiar de pressão venosa hepática de 10 a 12 mm Hg, abaixo do qual as varizes não se desenvolvem.

O desenvolvimento de um estado circulatório hiperdinâmico provoca uma dilatação ainda maior e o crescimento de varizes e, eventualmente, a sua ruptura e hemorragia varicosa, uma das complicações mais temidas da hipertensão portal. A tensão em uma variz determina a ruptura varicosa e é diretamente proporcional ao diâmetro da variz e à pressão intravaricosa e inversamente proporcional à espessura da parede da variz.

Ascite e Síndrome Hepatorrenal

A ascite, na cirrose, é secundária à hipertensão sinusoidal e à retenção de sódio. A cirrose leva à hipertensão sinusoidal pelo bloqueio do fluxo venoso hepático, anatomicamente pela fibrose e pelos nódulos regenerativos e funcionalmente pelo tônus vascular pós-sinusoidal aumentado. De maneira similar à formação das varizes esofágicas, o gradiente limiar da pressão venosa hepática necessário para a formação de ascite é de 12 mm Hg. Além disso, a retenção de sódio aumenta o volume intravascular e permite a formação continuada de ascite. Retenção de sódio resulta da vasodilatação que é principalmente devido a um aumento da produção de ON pelo fato de a inibição de ON em animais experimentais aumentar a excreção urinária de sódio, reduzir os níveis de aldosterona no plasma e reduzir a ascite. Com a progressão da cirrose e a hipertensão portal, a vasodilatação torna-se mais pronunciada e, assim, há a ativação adicional do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em uma maior retenção de sódio (ascite refratária), retenção de água (hiponatremia) e vasoconstrição renal (síndrome hepatorrenal).

Peritonite Bacteriana Espontânea

A peritonite bacteriana espontânea, uma infecção do líquido ascítico, ocorre na ausência de perfuração de um órgão oco ou um foco de inflamatório intra-abdominal, como um abscesso, pancreatite aguda ou colecistite. A translocação bacteriana, ou migração de bactérias do intestino para os linfonodos mesentéricos e outros locais extraintestinais, é o principal mecanismo envolvido na peritonite bacteriana espontânea. O local atingido e as defesas imunes sistêmicas são os elementos principais na promoção da translocação bacteriana e, juntamente com o desvio dos vasos sanguíneos das células de Kupffer pela circulação colateral portossistêmica, propiciam à bacteremia transitória tornar-se mais prolongada, colonizando, dessa forma, o líquido ascítico. A peritonite bacteriana espontânea ocorre em pacientes com mecanismos de defesa reduzidos para ascite, como o baixo nível de complemento no líquido ascítico. Outro fator que promove a translocação bacteriana na cirrose é o crescimento bacteriano excessivo atribuído à diminuição na motilidade intestinal e tempo de trânsito intestinal. As infecções,

particularmente de bactérias Gram-negativas, podem precipitar a disfunção renal em decorrência da piora do estado circulatório hiperdinâmico.

Encefalopatia

A amônia, uma toxina normalmente removida pelo fígado, desempenha um papel essencial na patogênese da encefalopatia hepática. Na cirrose, a amônia acumula-se na circulação sistêmica por causa do desvio de sangue realizado pelos colaterais portossistêmicos e do metabolismo hepático diminuído (p. ex., insuficiência hepática). A presença de grandes quantidades de amônia no cérebro danifica as células cerebrais de suporte ou astrócitos e desencadeia alterações estruturais características da encefalopatia hepática (astrocitose tipo II de Alzheimer). A amônia resulta na suprarregulação de receptores benzodiazepínicos do tipo astrocíticos periféricos, os estimulantes mais potentes da produção de neuroesteroides. Os neuroesteroides são os principais moduladores do ácido γ-aminobutírico, o que resulta na depressão cortical e encefalopatia hepática. Outras toxinas, como o manganês, também se acumulam no cérebro, particularmente no globo pálido, onde podem levar à perda da função motora. Outras toxinas ainda a serem elucidadas também podem estar envolvidas na patogênese da encefalopatia.

Icterícia

A icterícia (Capítulo 149) na cirrose é um reflexo da incapacidade do fígado de excretar a bilirrubina e é, portanto, o resultado da insuficiência hepática. No entanto, nas doenças colestáticas que levam à cirrose (p. ex., cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, síndrome do desaparecimento do ducto biliar), a icterícia deve-se mais provavelmente à lesão biliar do que à insuficiência hepática. Outros indicadores de insuficiência hepática, como o tempo de protrombina ou a presença de encefalopatia, ajudam a determinar os fatores contribuintes mais prováveis para a hiperbilirrubinemia (Capítulo 149).

Complicações Cardiopulmonares

O estado circulatório hiperdinâmico eventualmente resulta na insuficiência cardíaca de alto débito com utilização periférica de oxigênio diminuída, uma complicação que tem sido descrita como *cardiomiopatia cirrótica*. A vasodilatação no nível da circulação pulmonar desencadeia hipoxemia arterial, a marca registrada da síndrome hepatopulmonar. Capilares pulmonares normais têm 8 μm de diâmetro e os glóbulos vermelhos (um pouco menos que 8 μm) passam através deles, uma célula por vez, facilitando, assim, a oxigenação. Na síndrome hepatopulmonar, os capilares pulmonares estão dilatados até cerca de 500 μm, de modo que a passagem dos eritrócitos pelos capilares pulmonares pode ter diâmetro superior ao de muitas células. Como resultado, um grande número de eritrócitos não está oxigenado, o que causa o equivalente a um desvio (*shunt*) direita-esquerda.

De maneira contrária, a hipertensão portopulmonar ocorre quando o leito pulmonar é exposto a substâncias vasoconstritoras que podem ser produzidas na circulação

esplâncnica e passar pelo metabolismo hepático; o resultado inicial é uma hipertensão pulmonar reversível. No entanto, como estes fatores resultam na proliferação endotelial, vasoconstrição, trombose *in situ* e obliberação dos vasos, segue-se uma hipertensão pulmonar irreversível.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da cirrose variam amplamente, dependendo do estádio da mesma, de um paciente assintomático sem sinais de doença hepática crônica a um paciente que se apresenta confuso e ictérico com emaciação muscular grave e ascite. A história natural da cirrose é caracterizada por uma fase inicial, denominada cirrose *compensada*, seguida por uma fase progressiva rápida marcada pelo desenvolvimento de complicações da hipertensão portal ou disfunção e hepática (ou ambas), denominada cirrose *descompensada* (Fig. 156-3). Na fase descompensada, a pressão portal pode estar normal ou abaixo do nível limiar identificado para o desenvolvimento de varizes ou ascite. À medida que a doença progride, a pressão portal aumenta e a função hepática diminui, o que resulta, consequentemente, no desenvolvimento da ascite, sangramento gastrointestinal, encefalopatia e icterícia. O desenvolvimento de qualquer uma dessas complicações caracteriza a transição da fase compensada para a fase descompensada. A progressão para a morte pode ser acelerada em decorrência do desenvolvimento de outras complicações, como sangramento gastrointestinal recorrente, insuficiência renal (ascite refratária, síndrome hepatorrenal), síndrome hepatopulmonar e sepse (peritonite bacteriana espontânea). O desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) pode acelerar o curso da doença em qualquer estádio (Fig. 156-3). A transição do estádio compensado para o descompensado ocorre em uma taxa de 5% a 7% por ano. A média de tempo para a descompensação, o tempo no qual metade dos pacientes com cirrose compensada torna-se descompensada, é de cerca de seis anos.

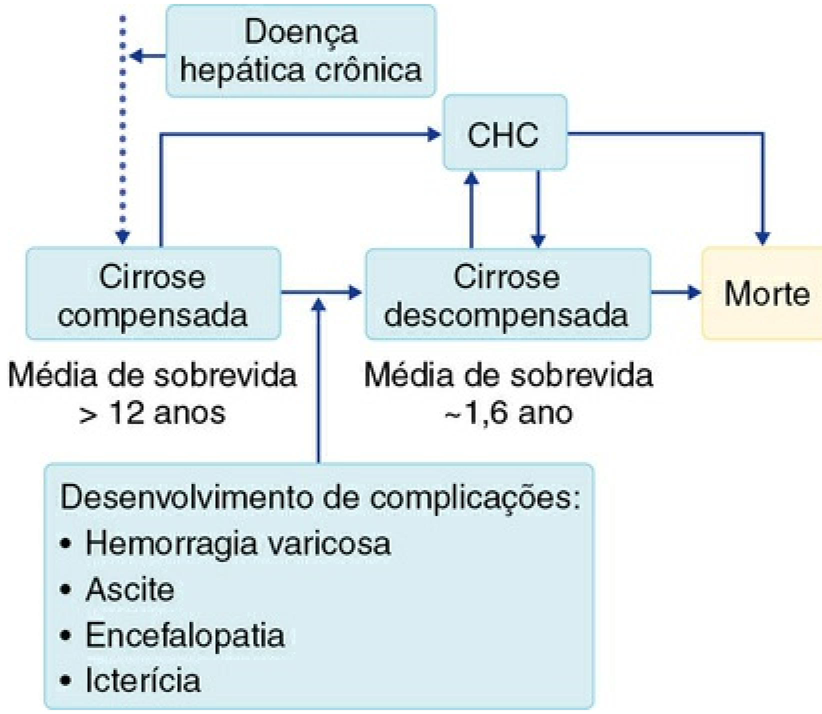

FIGURA 156-3 História natural da cirrose.
Qualquer doença hepática crônica desencadeará cirrose. Inicialmente, a cirrose será compensada (média de sobrevida > 12 anos), mas, uma vez que as complicações (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia, icterícia) se desenvolvem, torna-se descompensada (média de sobrevida, 1,6 ano). O carcinoma hepatocelular (CHC) pode desenvolver-se em qualquer estádio e pode precipitar a descompensação e morte.

Cirrose Compensada

Neste estádio, a cirrose é geralmente assintomática e é diagnosticada durante a avaliação da doença hepática crônica ou fortuitamente durante exame físico de rotina, testes bioquímicos, imageamento por outras razões, endoscopia mostrando varizes gastroesofágicas, ou cirurgia abdominal na qual o fígado nodular é detectado. Fadiga inespecífica, libido diminuída ou distúrbios do sono podem ser as únicas queixas. Cerca de 40% dos pacientes com cirrose compensada possuem varizes esofágicas. Varizes gastroesofágicas não hemorrágicas são assintomáticas e sua presença (sem sangramento) não denota descompensação.

Cirrose Descompensada

Neste estádio, há sinais de descompensação: ascite, varizes hemorrágicas, icterícia, encefalopatia hepática ou qualquer combinação desses achados. A ascite, que é o sinal mais frequente de descompensação, está presente em 80% dos pacientes com cirrose descompensada.

Hemorragia Varicosa

As varizes gastroesofágicas estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes com cirrose diagnosticada recentemente. A prevalência das varizes correlaciona-se à gravidade da doença hepática e varia de 40% em pacientes cirróticos Child A (Tabela 156-2) a 85% em pacientes Child C.

Tabela 156-2
Os dois sistemas de classificação mais comumente utilizados na cirrose

1. CLASSIFICAÇÃO DE CHILD- TURCOTTE-PUGH (CTP) (VARIAÇÃO, 5-15)			
		Atribuição de Pontos	
PARÂMETROS	**1**	**2**	**3**
Ascite	Nenhum	Grau 1-2 (ou fácil para tratar)	Grau 3-4 (ou refratária)
Encefalopatia hepática	Nenhum	Grau 1-2 (ou induzida por um precipitante)	Grau 3-4 (ou espontânea)
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tempo de protrombina (segundos > controle) ou INR	<4	4-6	>6
	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Classificação CPT: Child A: pontuação de 5-6; Child B: pontuação de 7-9; Child C: pontuação de 10-15			
2. MODELO DE DOENÇA HEPÁTICA EM ESTÁDIO FINAL (MELD) (VARIAÇÃO, 6-40):			
[0,957 x LN (creatinina em mg/dL) + 0,378 x LN (bilirrubina em mg/dL) + 1,12 x LN (INR) + 0,643] x 10			

INR = índice de normalização internacional; LN = logaritmo natural.

Tanto o desenvolvimento como o crescimento de pequenas varizes ocorrem em uma proporção de 7% a 8% por ano. A incidência do primeiro episódio de hemorragia varicosa em pacientes com varizes pequenas é de cerca de 5% por ano, enquanto o sangramento de varizes médias e grandes ocorre em uma taxa de aproximadamente 15% por ano. As varizes grandes, a doença hepática grave e a presença de vergões vermelhos nas varizes são preditores independentes de hemorragia varicosa. O sangramento das varizes gastroesofágicas pode manifestar-se como uma hematêmese evidente ou melena, ou ambos (Capítulo 137).

Ascite e Síndrome Hepatorrenal

A ascite é a causa mais comum de descompensação na cirrose e ocorre em uma proporção de 7% a 10% por ano. Os sintomas mais geralmente associados à ascite são circunferência abdominal aumentada — que é comumente descrita pelos pacientes como aumento da cintura ou que as roupas estão apertadas ao redor da cintura — e ganho de peso recente. A ascite pode ser identificada no exame físico, quando presente em quantidades pequenas ou moderadas, por um flanco protuberante, flanco macio e macicez móvel (Capítulo 148).

A síndrome hepatorrenal é um tipo de lesão renal pré-renal que ocorre em pacientes com cirrose e ascite. Ela se divide em dois tipos com base em características clínicas e prognóstico. Síndrome hepatorrenal tipo 1 é uma lesão renal *aguda* rapidamente progressiva na qual o aumento da creatinina sérica ocorre dentro de um período de duas semanas. A síndrome hepatorrenal tipo 2 progride mais lentamente e está associada à

ascite, que é refratária a diuréticos. Os pacientes com a síndrome hepatorrenal geralmente possuem ascite tensa que responde pouco aos diuréticos, mas nenhum sintoma ou sinal típico dessa entidade.

Peritonite Bacteriana Espontânea

Cerca de um terço dos pacientes cirróticos são hospitalizados em decorrência de infecções bacterianas, ou as adquirem durante esta fase, das quais a mais comum é a peritonite bacteriana espontânea. Os dois preditores mais comuns do desenvolvimento de infecção bacteriana são a gravidade da doença hepática e o risco de hemorragia gastrointestinal. As manifestações clínicas mais frequentes da peritonite bacteriana espontânea são febre, icterícia e dor abdominal. No exame físico normalmente identifica-se dor abdominal, com ou sem piora à descompressão, ou ileal (ou ambos). No entanto, pacientes com peritonite bacteriana espontânea podem ter apenas encefalopatia, insuficiência renal aguda ou evidência de choque. Até um terço dos pacientes pode ser totalmente assintomático.

Encefalopatia Hepática

A encefalopatia hepática, que é uma manifestação neuropsiquiátrica da cirrose, ocorre em uma proporção de aproximadamente 2% a 3% por ano. A encefalopatia hepática associada à cirrose é de início gradual e raramente fatal. Clinicamente, ela é caracterizada por alterações na consciência com variação comportamental de inversão do padrão de sono-vigília e transtornos de memória (estádio 1); confusão, comportamento bizarro e desorientação (estádio 2); letargia e desorientação profunda (estádio 3); coma (estádio 4). No exame físico, os estágios iniciais podem demonstrar somente um tremor distal, mas a marca registrada da encefalopatia hepática é a presença de asterixe (Capítulo 157). Além disso, os pacientes com encefalopatia hepática podem apresentar hálito com odor adocicado, uma característica denominada *fetor hepaticus*.

Complicações Pulmonares

A síndrome hepatopulmonar está associada à dispneia de esforço, que pode levar à debilitação extrema. Pode-se observar no exame físico baqueteamento digital, cianose e aranhas vasculares. A síndrome hepatopulmonar está presente em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes que esperam por transplante.

Hipertensão portopulmonar manifesta-se com dispneia por esforço, síncope e dor torácica. No exame, acentuação da segunda bulha cardíaca e dilatação do ventrículo direito são proeminentes (Capítulo 68).

Diagnóstico

O diagnóstico da cirrose deve ser considerado em qualquer paciente com doença hepática crônica. Em pacientes assintomáticos com *cirrose compensada*, os sinais típicos da cirrose podem não estar presentes e, para realização do diagnóstico, geralmente pode ser necessária uma confirmação histopatológica por meio da biópsia hepática, que é o "padrão-ouro" para o diagnóstico. No entanto, em pacientes com sintomas e sinais de

doença hepática crônica, a presença da cirrose pode, muitas vezes, ser confirmada com exames por imagem não invasivos, sem a necessidade da biópsia hepática.

Exame Físico

No exame físico, o sinal de cirrose consiste em atrofia muscular envolvendo principalmente as regiões musculares bitemporais e as eminências tenar e hipotenar; aranhas vasculares, mais habitualmente no tronco, face e membros superiores; e eritema palmar envolvendo as eminências tenar e hipotenar e as pontas dos dedos. Embora a atrofia muscular seja uma marca de insuficiência hepática, angiomas aracnóideos e eritema palmar são marcas de vasodilatação e circulação hiperdinâmica. Os homens podem ter perda de cabelo no peito e abdome, ginecomastia e atrofia testicular. Petéquias e equimoses podem estar presentes como resultado da trombocitopenia ou tempo de protrombina prolongado. A contratura de Dupuytren, que é um espessamento da fáscia palmar, ocorre mais comumente na cirrose alcoólica. Uma característica patognomônica da cirrose é o achado no exame físico de um lobo hepático direito menor, com extensão de menos de 7 cm na percussão, e o lobo esquerdo palpável, nodular, com consistência mais densa. A esplenomegalia também pode estar presente e é indicativa de hipertensão portal. A circulação colateral na parede abdominal (*caput medusae* ou cabeça de medusa) também pode desenvolver-se como consequência da hipertensão portal. A ausência de qualquer achado físico anteriormente mencionado não exclui a cirrose.

Testes Laboratoriais

Os resultados de testes laboratoriais sugestivos de cirrose abrangem desde níveis séricos de albumina ou bilirrubina anormais, bem como elevação do "índice de normalização internacional" (INR). O achado laboratorial mais sensível e específico sugestivo de cirrose no conjunto das doenças hepáticas crônicas é a contagem baixa de plaquetas (<150.000/mm^3), que ocorre como resultado da hipertensão portal e hiperesplenismo. Outros marcadores séricos que ficam muitas vezes anormais incluem os níveis de aspartato aminotransferase, γ-glutamil transpeptidase, ácido hialurônico, α_2-macroglobulina, haptoglobina, inibidor da metaloproteinase de tecido I e apolipoproteína A. Embora tenham sido feitas tentativas de utilizar combinações de tais marcadores para predizer a presença de cirrose, nenhum deles tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser útil clinicamente.

Estudo de Imagens

Os exames por imagem confirmatórios incluem a tomografia computadorizada, o ultrassom e a ressonância magnética. Os achados compatíveis com cirrose consistem em contorno hepático nodular, fígado diminuído com ou sem hipertrofia do lobo caudado ou esquerdo, esplenomegalia e, em particular, a identificação de vasos colaterais intra-abdominais indicativos de hipertensão portal (Fig. 156-4). Elastografia transitória, uma nova técnica não invasiva com base na propagação de ondas de ultrassom, mede a rigidez do fígado e parece ser útil no diagnóstico de cirrose. Achados típicos em qualquer desses

estudos de imagem, juntamente com um quadro clínico compatível, são indicativos da presença de cirrose. Uma biópsia do fígado, então, não seria necessária, a menos que o grau de inflamação ou outras características requeiram investigação.

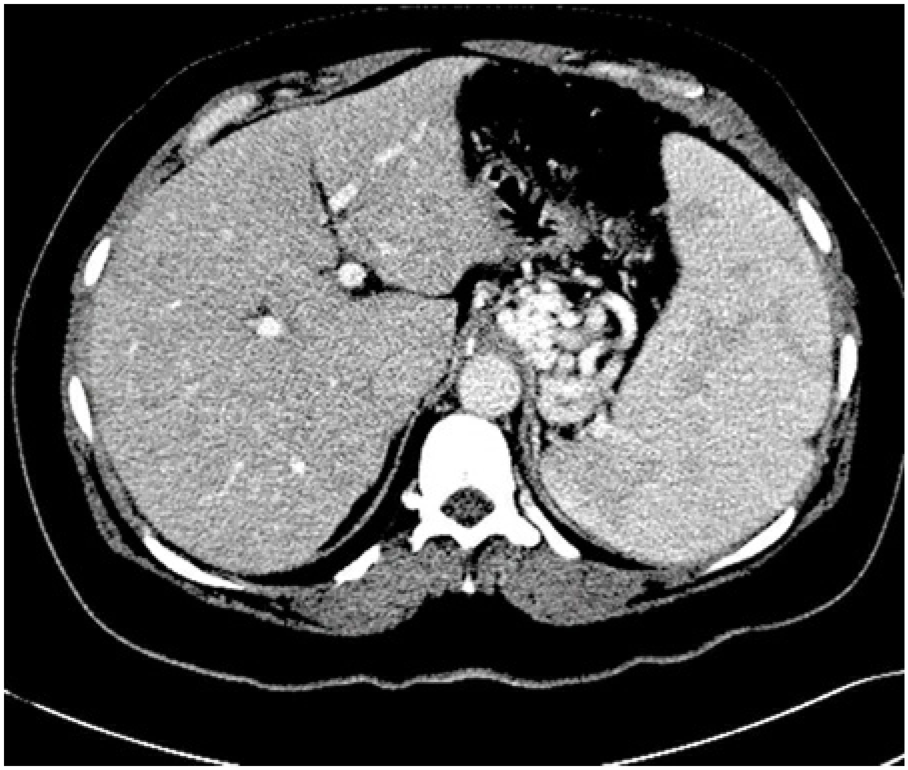

FIGURA 156-4 Tomografia computadorizada em um paciente com cirrose compensada. O parênquima hepático é heterogêneo, há esplenomegalia e, mais importante, há colaterais portossistêmicos.

Na *cirrose descompensada*, a detecção de ascite, sangramento varicoso ou encefalopatia em um quadro de doença hepática crônica essencialmente estabelece o diagnóstico de cirrose; uma biópsia hepática não é necessária para estabelecer o diagnóstico. Os pacientes com cirrose descompensada frequentemente exibem desnutrição, emaciação muscular grave, numerosas aranhas vasculares, hipotensão arterial e taquicardia resultantes do estado circulatório hiperdinâmico.

Medição da Pressão Portal

As medições diretas da pressão portal implicam a cateterização da veia porta, são incômodas e podem estar associadas a complicações. A cateterização da veia hepática com a medição da pressão encunhada e livre é um método mais simples, mais seguro, reprodutível e mais amplamente utilizado para medir indiretamente a pressão portal. As medidas da pressão portal são expressadas como um gradiente de pressão venosa hepática: a diferença entre de valores de pressão entre a pressão venosa hepática ocluída, que é a medida da pressão sinusoidal, e a pressão da veia cava inferior ou hepática livre, que é utilizada como um ponto de referência zero interno. Em um paciente com evidência clínica de hipertensão portal (p. ex., varizes), o gradiente da pressão venosa hepática é útil para o diagnóstico diferencial da causa da hipertensão portal: ele estará

normal (3 a 5 mm Hg) nas causas pré-hepáticas de hipertensão portal, como trombose venosa portal (Capítulo 145) e nas intra-hepáticas, com exceção das causas pré-sinusoidais, como a esquistossomose (Capítulo 363), mas será anormal (≥6 mm Hg) nas causas sinusoidais da hipertensão portal, como a cirrose e em causas pós-sinusoidais, como a doença veno-oclusiva. Um gradiente de pressão venosa hepática de 10 mm Hg ou maior (hipertensão portal "clinicamente significativa") prediz o desenvolvimento de complicações da hipertensão portal e sua redução com terapia farmacológica prediz um resultado favorável em pacientes com cirrose.

Complicações da Cirrose

Varizes e Hemorragia Varicosa

A endoscopia do trato gastrointestinal superior (Capítulo 136) permanece como o principal método para o diagnóstico de varizes e hemorragia varicosa. As varizes são classificadas como pequenas (veias minimamente elevadas acima da superfície mucosa esofágica, retas), médias (veias tortuosas ocupando menos do que um terço do lúmen esofagiano) ou grandes (que ocupam mais do que um terço do lúmen esofagiano). O diagnóstico de hemorragia varicosa é feito quando a esofagogastroduodenoscopia diagnóstica mostra um dos seguintes itens: sangramento ativo de uma variz, um "mamilo branco" sobrejacente à variz, coágulos sobrejacentes à variz, ou varizes sem outra fonte potencial de sangramento.

Ascite

A causa mais comum de ascite é a cirrose, que responde por 80% dos casos. Malignidade peritoneal (p. ex., metástases peritoneais de tumores gastrointestinais ou câncer de ovário), insuficiência cardíaca (Capítulo 58) e tuberculose peritoneal (Capítulo 332) juntos respondem por outros 15% dos casos. O método inicial menos invasivo e de melhor relação custo-eficiência para confirmar a presença de ascite é a ultrassonografia abdominal.

A paracentese diagnóstica é um procedimento seguro que pode ser realizado em todos os pacientes com ascite inicial, mesmo naqueles com coagulopatias. A orientação por ultrassom deve ser utilizada nos pacientes em que a percussão não consegue localizar a ascite ou naqueles em que uma primeira tentativa de paracentese não retira o líquido. O fluido em um paciente com ascite recém-estabelecida deve ter sempre os valores de albumina (com avaliação simultânea da albumina sérica), proteína total e contagem de células sanguíneas polimorfonucleares (PMN), estimados e avaliados por cultura bacteriológica e citologia. A contagem de células polimorfonucleares PMN e a cultura bacteriológica são úteis para a exclusão de infecção (peritonite bacteriana espontânea ou secundária) e a avaliação citológica é necessária se houver suspeita de carcinomatose peritoneal. Dependendo do quadro clínico, testes adicionais podem ser realizados no líquido: níveis de glicose e lactato desidrogenase (se houver suspeita de peritonite bacteriana secundária), esfregaço e cultura para bacilos ácido-álcool resistentes (se houver suspeita de tuberculose peritoneal) e nível de amilase (se houver suspeita de

ascite pancreática).

O gradiente soro-ascite de albumina e o nível de proteína no líquido ascítico são úteis para o diagnóstico diferencial da ascite (Tabela 156-3). O gradiente soro-ascite de albumina correlaciona-se com a pressão sinusoidal e, portanto, estará elevado (>1,1 g/dL) em pacientes cuja fonte da ascite é o sinusoide hepático (p. ex., cirrose e ascite cardíaca). Os níveis proteicos no líquido ascítico são marcadores indiretos da integridade do sinusoide hepático: sinusoides normais são estruturas permeáveis que deixam "escapar" proteínas, enquanto os sinusoides cirróticos estão "capilarizados" e não perdem tantas proteínas. As três causas principais de ascite — cirrose, tumores malignos ou tuberculose peritoneal e insuficiência cardíaca — podem, facilmente, ser diferenciadas pela combinação dos resultados do gradiente soro-ascite de albumina e do conteúdo de proteína total no líquido ascítico. A ascite cirrótica normalmente apresenta gradiente soro-ascite de albumina alto e alto conteúdo de proteínas; e a ascite secundária a tumores malignos normalmente apresenta soro-ascite de albumina baixo e conteúdo proteico alto.

Tabela 156-3

Usando gradiente de albumina sérica ascítica e o nível de proteína total para diagnosticar a causa da ascite

CONDIÇÃO	GRADIENTE DE SORO-ASCITE DE ALBUMINA*	NÍVEL DE PROTEÍNA TOTAL ASCÍTICA†
Cirrose	Alto	Baixo
Ascite maligna	Baixo	Alto
Ascite cardíaca	Alto	Alto

*Alta: maior do que 1,1 g/dL; baixa: menor do que 1,1 g/dL.

†Alta: maior do que 2,5 g/dL; baixa: menor do que 2,5 g/dL.

Síndrome Hepatorrenal

A síndrome hepatorrenal representa o extremo dentro da variação das anormalidades que desencadeiam a ascite cirrótica e é caracterizada por vasodilatação periférica máxima, bem como ativação máxima de hormônios que causam retenção de sódio e água e vasoconstrição intensa das artérias renais. A ascite não responsiva aos diuréticos é universal e a hiponatremia dilucional quase sempre está presente.

O diagnóstico da síndrome hepatorrenal, que é de exclusão, deve ser realizado somente após a interrupção do uso de diuréticos, expandindo o volume intravascular com albumina e excluindo ou tratando outra condição que desencadeie a piora do estado hemodinâmico do paciente cirrótico. O diagnóstico diferencial inclui as condições que pioram a vasodilatação, como a sepse, o uso de vasodilatadores e a paracentese de grande volume não acompanhada por infusão de albumina; condições que diminuem o volume de sangue arterial efetivo, como hemorragia gastrointestinal, diurese excessiva ou diarreia (muitas vezes, induzida pelo excesso de lactulose); condições que induzem vasoconstrição renal, como fármacos anti-inflamatórios não esteroides; e lesões

nefrotóxicas, como as provocadas por aminoglicosídeos.

Peritonite Bacteriana Espontânea

Índice alto de suspeita e diagnóstico precoce são essenciais no manejo da peritonite bacteriana espontânea. A paracentese diagnóstica deve ser realizada em qualquer paciente com sintomas ou sinais de peritonite bacteriana espontânea, incluindo encefalopatia sem causa explicada e disfunção renal. Como a peritonite bacteriana espontânea é, muitas vezes, assintomática e geralmente adquirida da comunidade, a paracentese diagnóstica deve ser realizada quando qualquer paciente cirrótico for hospitalizado, independentemente da causa da internação.

O diagnóstico da peritonite bacteriana espontânea é estabelecido pela contagem de PMNs no líquido ascítico maior do que 250/mm^3. A bactéria pode ser isolada do líquido ascítico em apenas 40% a 50% dos casos, mesmo com métodos sensíveis, como a inoculação diretamente na placa de cultura sanguínea. A peritonite bacteriana espontânea é, na maior parte das vezes, uma infecção monobacteriana, geralmente por organismos entéricos Gram-negativos. Micro-organismos anaeróbios e fungos raramente causam peritonite bacteriana espontânea; sua presença, bem como uma infecção polimicrobiana, deve levantar suspeita de uma peritonite bacteriana secundária.

Encefalopatia Hepática

O diagnóstico da encefalopatia hepática é clínico e baseado na anamnese e no exame físico que evidenciam alterações de consciência e comportamento, bem como a presença de asterixe. Os níveis de amônia são fatores incertos e existe pouca correlação entre o estádio da encefalopatia hepática e os níveis sanguíneos de amônia. Além disso, as medidas da amônia não são úteis. Testes psicométricos e eletroencefalograma são normalmente utilizados em pesquisa, mas não são úteis para o diagnóstico clínico. A encefalopatia hepática mínima, chamada antigamente de encefalopatia hepática *subclínica*, que ocorre em cerca de 30% a 70% dos pacientes que têm cirrose sem encefalopatia hepática evidente, é detectada por testes psicométricos e neurofisiológicos de atenção (p. ex., teste de conexão de números, testes de símbolos digitais) e função psicomotora sozinha (p. ex., teste da prancha de pinos (*grooved pegboard*). No entanto, o rastreamento dos pacientes cirróticos para encefalopatia hepática assintomática não é recomendado, porque os testes diagnósticos não são padronizados e os benefícios do tratamento são desconhecidos.

Síndrome Hepatopulmonar e Hipertensão Portopulmonar

Os critérios de diagnóstico para a síndrome hepatopulmonar consistem na hipoxemia arterial com PaO_2 menor do que 80 mm Hg ou um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio maior do que 15 mm Hg, juntamente com a evidência de *shunt* vascular pulmonar no ecocardiograma com contraste (Capítulo 55) ou cintilografia com macroagregado de albumina marcada com ^{99m}Tc evidenciando derivação anormal de radioatividade para cérebro. A hipertensão portopulmonar é diagnosticada pela presença da pressão arterial pulmonar média maior do que 25 mm Hg na cateterização cardíaca direita, desde que a

pressão encunhada dos capilares pulmonares seja menor do que 15 mm Hg.

Tratamento

O tratamento da cirrose idealmente deve visar à interrupção ou à reversão da fibrose. No entanto, fármacos antifibróticos não mostraram reverter a fibrose consistentemente ou melhorar resultados em pacientes cirróticos. Atualmente, o tratamento da cirrose compensada está direcionado para a prevenção do desenvolvimento da descompensação por (1) tratar a doença hepática subjacente (p. ex., terapia antiviral para hepatite C ou B) para reduzir a fibrose e evitar a descompensação; (2) evitar fatores que possam piorar a doença hepática, como o álcool e fármacos hepatotóxicos; e (3) fazer um rastreamento para detectar varizes (para prevenir hemorragia varicosa) e carcinoma hepatocelular (para que o tratamento seja realizado no estádio inicial) (Fig. 156-5). O tratamento da cirrose descompensada se concentra em eventos descompensatórios específicos e na opção de transplante de fígado.

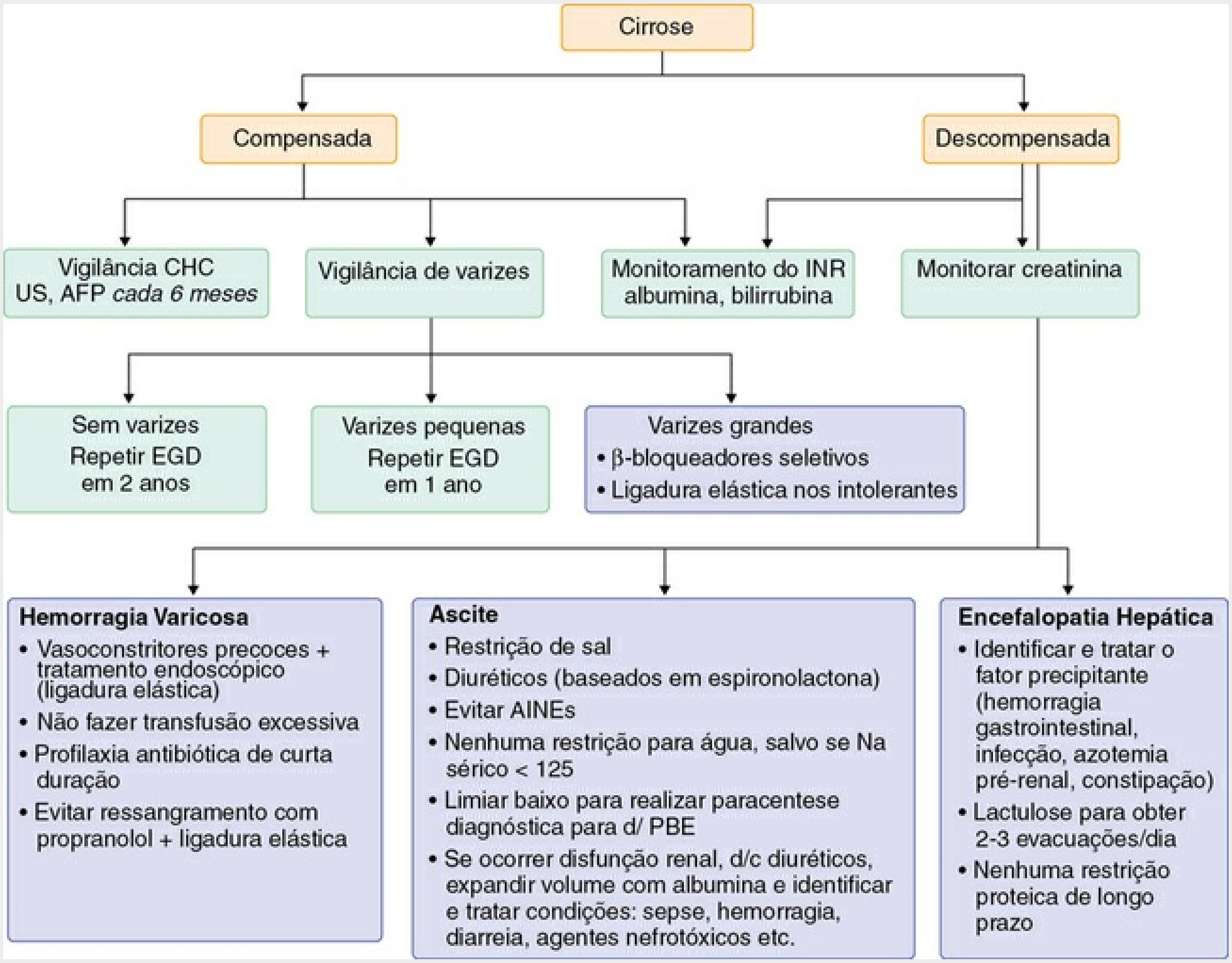

FIGURA 156-5 Resumo da conduta para cirrose compensada e descompensada.
AFP = α-fetoproteína; E = evacuações; d/c = descontinuar; EGD = esofagogastroduodenoscopia; GI = gastrointestinal; CHC = carcinoma hepatocelular; INR = índice de normalização internacional; Na = sódio; AINES = anti-inflamatórios não esteroides; d = descartar; PBE = peritonite bacteriana espontânea; US = ultrassom.

Varizes e Sangramento Varicoso

Reduzindo a pressão portal há a diminuição do risco do desenvolvimento de varizes e hemorragia varicosa, bem como do risco de ascite e óbito. Os β-bloqueadores adrenérgicos não seletivos (propanolol, nadolol) reduzem a pressão portal produzindo vasoconstrição esplâncnica e diminuindo o fluxo venoso portal. Em pacientes com cirrose e varizes médias ou grandes que nunca sangraram, β-bloqueadores não seletivos reduzem significativamente o risco de uma primeira hemorragia varicosa.[1] Propranolol é iniciado a uma dose de 20 mg oralmente duas vezes ao dia, enquanto o nadolol é iniciado a uma dose de 20 mg oralmente todos os dias. A dose deve ser titulada para produzir uma taxa de frequência cardíaca de cerca de 50 a 55 batimentos por minuto. A ligadura elástica endoscópica (Fig. 136-3, Capítulo 136), uma terapia que visa obliterar as varizes por meio da colocação de anéis de borracha nas colunas varicosas, é tão útil quanto β-bloqueadores não seletivos para prevenir uma primeira hemorragia varicosa.[2] Em função de a ligadura ser uma terapia local que não tem efeito sobre a pressão portal e que pode levar à hemorragia das úlceras induzidas por ligadura, uma abordagem racional é iniciar a terapia com β-bloqueadores e usar a

ligadura em pacientes que não consigam tolerar ou que tenham contraindicações aos β-bloqueadores.

Em pacientes sem varizes, os β-bloqueadores não seletivos não evitam o desenvolvimento de varizes e estão associados a muitos efeitos colaterais.[3] Em pacientes com varizes finas, os dados são insuficientes para recomendar o tratamento com β-bloqueadores não seletivos. A endoscopia deve ser repetida a cada dois ou três anos nos pacientes sem varizes e a cada um ou dois anos no pacientes com varizes finas e o quanto antes em pacientes com doença descompensada, para que uma terapia efetiva possa ser instituída antes das varizes aumentarem de tamanho e sangrarem.

Pacientes com cirrose e hemorragia varicosa necessitam de ressuscitação em uma unidade de tratamento intensivo. No entanto, transfusão excessiva deve ser evitada porque pode precipitar ressangramento. Os valores de hemoglobina deverão ser mantidas em cerca de 7-8 g/dL. Antibióticos profiláticos devem ser usados nesse quadro clínico, não somente para prevenir infecções bacterianas como também para diminuir a chance de um ressangramento[4] e óbito. O antibiótico recomendado é a norfloxacina oral a uma dose de 400 mg duas vezes ao dia por cinco a sete dias, embora a ceftriaxona intravenosa na dose de 1 g/dia por cinco a sete dias seja preferível em pacientes com doença hepática avançada (desnutrição, ascite, encefalopatia e icterícia) ou naqueles já em profilaxia com norfloxacina.[5]

A terapia específica mais eficaz para o controle da hemorragia varicosa ativa é a combinação de um vasoconstritor com a terapia endoscópica.[6] Vasoconstritores seguros incluem terlipressina, somatostatina e os análogos da somatostatina, octreotídeo e vapreotídeo; eles podem ser iniciados na admissão ao hospital e continuados durante dois a cinco dias. Atualmente, o vasoconstritor disponível nos Estados Unidos é o octreotídeo, que é utilizado como um *bolus* intravenoso de 50 μg seguido de uma infusão de 50 μg/hora.

Após o controle da hemorragia, a recorrência da hemorragia sem tratamento em um ano é muito alta, cerca de 60%. Além disso, o tratamento para prevenir um ressangramento deve ser instituído antes de o paciente receber alta. Taxas de ressangramento mais baixas (cerca de 10%) são observadas em pacientes que conseguem uma redução significativa no gradiente de pressão venosa hepática com tratamento farmacológico (β-bloqueadores na mesma dosagem recomendada para a prevenção da primeira hemorragia, com ou sem mononitrato de isossorbida em doses graduais, iniciando com 20 mg/dia e aumentando conforme o tolerado até 40 mg, duas vezes ao dia); no entanto, como as medidas do gradiente de pressão venosa hepática não são amplamente utilizadas, o segundo protocolo com melhor resultado (taxas de ressangramento de cerca de 22%) é obtido com a combinação de β-bloqueadores não seletivos (propanolol ou nadolol), com ou sem mononitrato de isossorbida e a ligadura elástica endoscópica.[7] A dose dos β-bloqueadores deve ser a dose máxima tolerada e a ligadura elástica endoscópica deve ser repetida a cada duas ou quatro semanas, a menos que as varizes sejam obliteradas.

A terapia de derivação, cirúrgica ou através de anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS, na sigla em inglês), deve ser usada em pacientes com

sangramento varicoso persistente ou recidivante apesar da terapia farmacológica e endoscópica. Ambos os tipos de *shunts* são igualmente eficazes,[8] e a escolha dependerá da habilidade local. Apesar dos *stents* não revestidos utilizados para TIPS frequentemente ocluírem, *stents* mais recentes revestidos com politetrafluoretileno estão associados a taxas menores de oclusão e taxas menores de encefalopatia hepática.[9]

Ascite

O eixo principal da conduta para ascite consiste na restrição de sal e o uso de diuréticos. A ingestão de sódio a partir da alimentação deve ser restrita a 2 g/dia. Uma dieta mais restritiva não é recomendada e pode comprometer o estado nutricional do paciente. A restrição hídrica não é necessária a menos que a concentração de sódio sérico esteja abaixo de 130 mEq/L.

A espironolactona, que é mais eficiente que os diuréticos de alça, deve ser iniciada em doses de 100 mg/dia (uma vez ao dia, pela manhã). A dose deve ser ajustada a cada três ou quatro dias até a dose efetiva máxima de 400 mg/dia. Furosemida, em uma dose escalonada de 40 a 160 mg/dia, pode ser iniciada simultaneamente à espironolactona se a perda de peso for inadequada ou se hipercalemia se desenvolver durante terapia isolada com espironolactona. A meta é a perda de peso de 1 kg na primeira semana e 2 kg por semana, subsequentemente. No entanto, o uso dos diuréticos deve ser reduzido se a taxa de perda de peso for maior do que 0,5 kg/dia ou maior do que 1 kg/dia em pacientes com edema periférico. Os efeitos colaterais do tratamento com diuréticos incluem anormalidades eletrolíticas, disfunção renal, encefalopatia e ginecomastia dolorosa (com a espirolactona).

Nos 10% a 20% dos pacientes com ascite refratária aos diuréticos, a paracentese de grande volume, com objetivo de remover todo ou quase todo o líquido, com infusão de albumina em doses intravenosas de 6 a 8 g por litro de ascite removido (particularmente quando mais de 5 L são removidos de uma só vez) é uma abordagem recomendável. A frequência da paracentese de grande volume é ditada pela rapidez com que a ascite se acumula novamente. O TIPS com *stents* não revestidos é mais eficiente que a paracentese de grande volume com albumina na prevenção da ascite recorrente, mas está associado a uma taxa mais alta de encefalopatia sem uma melhora significativa na sobrevida.[10] Em pacientes que necessitam de paracentese de grande volume frequentemente (mais do que duas vezes por mês), os *stents* revestidos com politetrafluoretileno devem ser considerados. A derivação peritônio-venosa, utilizando um cateter de silicone subcutâneo que transfere a ascite da cavidade peritoneal para a circulação sistêmica, pode ser empregada em pacientes que não são candidatos ao TIPS ou ao transplante hepático.

Síndrome Hepatorrenal

Como a síndrome hepatorrenal é uma lesão renal funcional que resulta de anormalidades hemodinâmicas secundárias ao estádio final da doença hepática e de hipertensão portal grave, o eixo principal da terapia é o transplante de fígado (Capítulo 157). Os tratamentos que têm sido utilizados para conduzir um paciente para

o transplante incluem o uso de vasoconstritores (terlipressina, noradrenalina, octreotídeo mais midodrina) juntamente com albumina, TIPS e diálise extracorpórea de albumina, que é um método de diálise de hemofiltração experimental que utiliza dialisado de albumina. A experiência mais amplamente conhecida é com o uso de terlipressina, a uma dose de 0,5 a 2,0 mg por via intravenosa a cada quatro a seis horas leva a uma maior taxa de reversão da síndrome hepatorrenal em comparação ao placebo.[11] Em função de a terlipressina ainda não estar disponível nos Estados Unidos, a combinação mais usada é octreotídeo (100 a 200 μg por via subcutânea três vezes ao dia) mais midodrina (7,5 to 12,5 mg por via oral três vezes ao dia), com a dose ajustada para obtenção de um aumento de pelo menos 15 mm Hg na pressão arterial média. Melhora notável pode ser observada clinicamente em sete dias.

Peritonite Bacteriana Espontânea

Uma antibioticoterapia empírica com cefalosporina de terceira geração intravenosa (p. ex., cefotaxima, 2 g intravenosamente a cada 12 horas, ou ceftriaxona, 1 a 2 g intravenosamente a cada 24 horas) ou ácido amoxicilina-clavulanato (1 g/0,5 g intravenosamente, a cada 8 horas) deve ser iniciada assim que o diagnóstico estiver estabelecido e antes que o resultado da cultura esteja disponível; a duração mínima do tratamento deve ser de cinco dias. Os aminoglicosídeos devem ser evitados por causa da alta incidência de toxicidade renal em pacientes com cirrose. A paracentese deve ser repetida dois dias após o início dos antibióticos, tempo no qual o número de neutrófilos PMN no líquido ascítico deve ter diminuído para menos do que 25% dos valores de referência. A falta de resposta deve ser investigada para excluir uma peritonite secundária. A disfunção renal associada à peritonite bacteriana espontânea pode ser evitada por meio da administração intravenosa de albumina, particularmente nos pacientes que possuem alguma evidência de disfunção renal (nitrogênio ureico sanguíneo maior do que >30 mg/dL ou creatinina >1 mg/dL, ou ambos) ou bilirrubina sérica maior do que 4 mg/dL no momento do diagnóstico. A albumina tem sido utilizada em uma dosagem de 1,5 g/kg de peso corporal no diagnóstico, sendo repetida no terceiro dia uma dose intravenosa de 1 g/kg de peso corporal. No entanto, essa dosagem é empírica e provavelmente não deve exceder 100 g por dose.

A administração de antibióticos não absorvíveis (ou pouco absorvíveis) pode evitar o desenvolvimento da peritonite bacteriana espontânea e outras infecções na cirrose e eliminar seletivamente micro-organismos Gram-negativos do intestino. No entanto, o uso disseminado de norfloxacina profilática está associado à alta taxa de infecções por micro-organismos resistentes a antibióticos. A profilaxia antibiótica de longo prazo com norfloxacina oral a uma dose de 400 mg/dia justifica-se somente em dois grupos: pacientes que se recuperaram de um episódio anterior de peritonite bacteriana espontânea e pacientes que têm um nível de proteína ascítica menor que 1 g/L com disfunção hepática e circulatória avançada conforme evidenciado pela presença de icterícia, hiponatremia ou disfunção renal.[12,13]

Encefalopatia Hepática

O tratamento da encefalopatia hepática envolve a identificação e o tratamento do fator

precipitante e a redução do nível de amônia. Os fatores precipitantes incluem infecções, diurese excessiva, sangramento gastrointestinal, ingestão de alta carga proteica e constipação. Narcóticos e sedativos contribuem para a encefalopatia hepática por deprimir diretamente a função cerebral. TIPS é um precipitante comum de encefalopatia hepática e redução do diâmetro da derivação ou oclusão pode ser necessária. Agentes que visam diminuir a produção de amônia no intestino são a lactulose (15 a 30 mL, oral, duas vezes por dia, ajustada para obter duas ou três evacuações por dia) ou antibióticos não absorvíveis administrados oralmente, como a neomicina (500 mg a 1 g, três vezes por dia), metronidazol (250 mg, duas a quatro vezes por dia) ou rifaximina (550 mg, duas vezes por dia).[14] A L-ornitina, o L-aspartato e o benzoato podem aumentar a fixação de amônia no fígado. A substituição da proteína animal na dieta por proteína vegetal pode ser benéfica, mas a restrição proteica não é necessária e não deve ser estabelecida por longo prazo.[15]

Complicações Pulmonares

A síndrome hepatopulmonar raramente se resolve espontaneamente, e a terapia medicamentosa é desapontadora. O TIPS geralmente não é recomendado. O tratamento unicamente eficaz é o transplante de fígado (Capítulo 157).

Comparativamente, a hipertensão portopulmonar não é uma indicação para o transplante de fígado. Na verdade, uma pressão arterial pulmonar média maior do que 50 mm Hg é uma contraindicação absoluta para o transplante hepático.

Terapia Cirúrgica

Transplante Hepático

O transplante hepático ortotópico (Capítulo 157), que é um tratamento definitivo para a cirrose, é indicado quando o risco de morte por doença hepática é maior do que o risco de morte pelo transplante, como determinado pela pontuação de Child-Pugh de 7 ou maior (Tabela 156-2) ou uma pontuação de acordo com o Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD) de 15 ou mais. O MELD (Tabela 157-4, Capítulo 157), que é um modelo matemático que estima o risco de mortalidade dentro de três meses, é utilizado para determinar a prioridade para o transplante hepático. O número disponível de doadores de órgãos é menor do que o número de pacientes que esperam pelo transplante; dessa forma, 15% a 20% dos pacientes que esperam pelo transplante de fígado nos Estados Unidos morrem antes de o órgão estar disponível.

Prevenção primária

O tratamento da doença hepática subjacente, bem antes do desenvolvimento da cirrose, é uma estratégia primária de prevenção. Como as causas principais da cirrose estão relacionadas a escolhas no estilo de vida — como o uso de drogas injetáveis (Capítulo 33), consumo de álcool (Capítulo 32) e sexo sem proteção — os programas de prevenção primária que enfocam a abstinência alcoólica, a redução de comportamento de alto risco para a infecção com os vírus da hepatite e a vacinação contra hepatite B ainda são as melhores estratégias de prevenção.

Prognóstico

O resultado da cirrose depende do estádio do paciente. Os pacientes com cirrose compensada morrem de doença hepática somente após a passagem para o estádio de descompensação. A taxa de sobrevida dentro de dez anos de pacientes que permanecem no estádio compensado é de aproximadamente 90%, enquanto a dos pacientes descompensados é de 50%. Estudos de coorte iniciais de pacientes com cirrose compensada mostram uma média de sobrevida de cerca de dez anos de todos os pacientes, incluindo aqueles nos quais a descompensação se desenvolveu com o passar do tempo, enquanto a sobrevida média após a descompensação é em torno de dois anos.

Quatro estádios clínicos da cirrose foram recentemente identificados, cada um deles com um prognóstico diferente. Em pacientes no estádio 1 sem varizes ou ascite, a taxa de mortalidade é de cerca de 1% ao ano. Os pacientes no estádio 2, ou aqueles com varizes, mas sem ascite ou sangramento, apresentam uma taxa de mortalidade de cerca de 4% por ano. Nos pacientes em estádio 3, que têm ascite com ou sem varizes esofágicas sem nenhum sangramento, a taxa de mortalidade, enquanto eles permanecem nesse estádio, é de 20% por ano. Os pacientes no estádio 4, ou aqueles com sangramento gastrointestinal hipertensivo portal com ou sem ascite, apresentam uma taxa de mortalidade de 57% em um ano, com aproximadamente metade dessas mortes ocorrendo nas primeiras seis semanas após o episódio inicial de sangramento. Os estádios 1 e 2 correspondem à cirrose compensada, enquanto os estágios 3 e 4 à cirrose descompensada. O carcinoma hepatocelular desenvolve-se em uma taxa regular de 3% ao ano e está associado a um prognóstico pior em qualquer estádio em que se desenvolva.

Os preditores da sobrevida são diferentes nos pacientes compensados e descompensados, com os parâmetros de hipertensão portal (varizes, esplenomegalia, contagem de plaquetas, γ-globulina) assumindo grande importância nos pacientes compensados, enquanto a disfunção renal, hemorragia e carcinoma hepatocelular são preditores importantes em pacientes com cirrose descompensada. Na prática clínica, a classificação de Child-Pugh é aplicável para todos os pacientes cirróticos, e a classificação de MELD é utilizada nos pacientes descompensados para determinar a prioridade para o transplante hepático.

Grau A

1. D'Amico, G., Pagliaro, L., Bosch, J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999; 19:475–505.
2. Gluud, L. L., Klingenberg, S., Nikolova, D., et al. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:2842–2848.
3. Groszmann, R. J., Garcia-Tsao, G., Bosch, J., et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2254–2261.
4. Hou, M. C., Lin, H. C., Liu, T. T., et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial.

Hepatology. 2004; 39:746–753.

5. Fernandez, J., Ruiz del Arbol, L., Gomez, C., et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006; 131:1049–1056.
6. Banares, R., Albillos, A., Rincon, D., et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002; 35:609–615.
7. Gonzalez, R., Zamora, J., Gomez-Camarero, J., et al. Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med*. 2008; 149:109–122.
8. Henderson, J. M., Boyer, T. D., Kutner, M. H., et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006; 130:1643–1651.
9. Bureau, C., Garcia-Pagan, J. C., Otal, P., et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004; 126:469–475.
10. D'Amico, G., Luca, A., Morabito, A., et al. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005; 129:1282–1293.
11. Sanyal, A. J., Boyer, T., Garcia-Tsao, G., et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2008; 134:1360–1368.
12. Fernandez, J., Navasa, M., Planas, R., et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007; 133:818–824.
13. Loomba, R., Wesley, R., Bain, A., et al. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:487–493.
14. Bass, N. M., Mullen, K. D., Sanyal, A., et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362:1071–1081.
15. Cordoba, J., Lopez-Hellin, J., Planas, M., et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004; 41:38–43.

Leituras sugeridas

Beier, J. I., Arteel, G. E., McClain, C. J. Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010; 13:56–64. *Análise da biologia e do tratamento.*

Kremer, A. E., Oude Elferink, R. P., Beuers, U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2011. [[Publicação eletrônica antes da impressão.]]. *Análise enfatizando o papel potencial do ácido lisofosfatídico, um potente ativador neuronal.*

Thabut, D., Moreau, R., Lebrec, D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011; 53:683–694. *Métodos não invasivos identificam de maneira eficaz a hipertensão portal grave, mas não uma doença menos grave.*

Thalheimer, U., Triantos, C., Goulis, J., et al. Management o f varices in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12:721–735. *Análise.*

No Brasil

Segundo o DataSUS, a taxa de mortalidade específica por cirrose hepática é de 4,6 por 100 mil habitantes. As três drogas (somatostatina, octreotídeo e terlipressina) estão disponíveis no Brasil. Na Europa e na América Latina a terlipressina é droga mais utilizada, porque foi associada à redução da mortalidade ligada à hemorragia varicosa na revisão sistemática da biblioteca Cochrane. A esclerose endoscópica de varizes esofagianas ainda é empregada no Brasil na indisponibilidade da ligadura elástica ou em casos de dificuldade técnica, porém é um tratamento de segunda linha. Para o controle do sangramento por varizes gástricas, a cola cianoacrilato tem sido utilizada em muitos países, inclusive no Brasil. Esta opção não está disponível no Estados Unidos.

Bibliografia

http://datasus.gov.br

Insuficiência hepática e transplante de fígado

Emmet B. Keeffe

O transplante de fígado é o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência hepática grave, doença hepática em estágio terminal e determinadas doenças metabólicas para as quais não existem outras opções terapêuticas. Mais de 6.000 transplantes de fígado são realizados nos Estados Unidos anualmente, com uma lista de espera que cresceu para aproximadamente 16.000 pacientes. Com os esquemas recentes de imunossupressão, os avanços técnicos e melhores cuidados peroperatórios, as taxas atuais de sobrevida do paciente em um ano após transplante hepático são de 85% a 90% (Tabela 157-1). Muitos estudos mostram que o transplante de fígado melhora significativamente o estado físico e as funções cognitivas e psicológicas dos receptores. Nos últimos anos, a crescente disparidade entre o suprimento limitado de órgãos de doadores cadáveres e a demanda muito superior de pacientes que aguardam por um transplante de fígado tem resultado em um número inaceitável de óbitos na lista de espera e gerado necessidade de otimizar a seleção dos pacientes e o momento de inclusão em lista de transplante.

Tabela 157-1

Taxas de sobrevida kaplan-meier para pacientes submetidos a transplante hepático entre 1997 e 2004

	Taxa de Sobrevida Kaplan-Meier (%)		
DIAGNÓSTICO	**1 ANO**	**3 ANOS**	**5 ANOS**
Necrose hepática aguda	81	72	69
Cirrose colestática	90	85	80
Cirrose não colestática	86	77	70
Outras doenças hepáticas	81	72	63
Doença metabólica	89	84	81
Neoplasia maligna	86	68	54
Neoplasia benigna	86	81	68

De: The Organ Procurement and Transplantation Network. Disponível em: http://www.unos.org → Data → View data reports → National Data → Survival/Liver/Patient → Survival by recipient diagnosis category. Acesso em 25 de novembro de 2009.

Indicações e critérios de seleção para o transplante de fígado

As indicações e contraindicações para o transplante do fígado, os candidatos mais adequados para receberem o transplante e o esquema de alocação de órgãos estão sendo continuamente aperfeiçoados. As doenças para as quais o transplante de fígado é realizado em adultos incluem cirrose com doença hepática em estágio terminal (Capítulo 156), insuficiência hepática aguda, neoplasias hepáticas (particularmente carcinoma hepatocelular; Capítulo 202) e doenças metabólicas nas quais o erro inato do metabolismo reside nos hepatócitos (p. ex., hemocromatose, deficiência de α_1-antitripsina e doença de Wilson; Capítulo 153). As indicações mais comuns de transplante hepático em adultos são hepatite C crônica e doença hepática alcoólica (juntas, são responsáveis por aproximadamente 50% dos transplantes) e atresia biliar e deficiência de α_1-antitripsina em crianças.

Os critérios gerais de seleção que devem ser considerados no encaminhamento de pacientes para transplante de fígado incluem (1) a ausência de formas alternativas de tratamento que possam reverter a insuficiência hepática e adiar a necessidade de transplante de fígado, (2) a ausência de qualquer contraindicação absoluta ao transplante (discutido adiante), (3) expectativa de adesão aos cuidados de acompanhamento clínico em longo prazo e (4) a capacidade de arcar com os custos financeiros do transplante hepático e dos cuidados de seguimento pós-transplante, incluindo medicações que podem ser de alto custo. A cobertura dos seguros para transplante é normalmente determinada por um consultor financeiro antes do encaminhamento ao centro de transplantes.

Encaminhamento para o Transplante de Fígado

Pacientes com doença hepática crônica (Tabela 157-2) ou aguda (Tabela 157-3) devem ser encaminhados quando a descompensação hepática se desenvolver pela primeira vez ou tão logo se detecte a presença de carcinoma hepatocelular A maior probabilidade de sobrevida e a recuperação de uma boa qualidade de vida ocorrem em pacientes que se submetem ao transplante de fígado antes da ocorrência de falência múltipla de órgãos. A atenção meticulosa ao manejo clínico das complicações da cirrose, como evitar terapia diurética excessiva ou aminoglicosídeos para preservar a função renal de pacientes com ascite ou peritonite bacteriana espontânea, é essencial. A perda sanguínea em pacientes com hemorragia gastrointestinal deve ser reposta criteriosamente com derivados do sangue para impedir sobrecarga hídrica e edema pulmonar.

Tabela 157-2

Indicações clínicas e bioquímicas para transplante de fígado em doença hepática crônica

DOENÇA HEPÁTICA COLESTÁTICA
Bilirrubina >10 mg/dL
Prurido intratável
Doença óssea progressiva de causa colestática
Colangite bacteriana recorrente
DOENÇA HEPATOCELULAR DO FÍGADO
Albumina sérica < 3 g/dL
Tempo de protrombina > 3 s acima do controle
DOENÇA COLESTÁTICA E HEPATOCELULAR DO FÍGADO
Encefalopatia hepática recorrente ou grave
Ascite refratária
Peritonite bacteriana espontânea
Hemorragia digestiva alta recorrente secundária à hipertensão portal
Fadiga crônica grave e fraqueza
Desnutrição progressiva
Desenvolvimento de síndrome hepatorrenal
Detecção de carcinoma hepatocelular precoce

RNI = relação normatizada internacional.

De: Keeffe EB. Selection of patients for liver transplantation. In Maddrey WC, Sorrell MF, Schiff ER, eds. *Transplantation of the Liver*, 3ª ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:5-34.

Tabela 157-3

Critérios do king's college para transplante de fígado em insuficiência hepática fulminante

PACIENTES EM USO DE ACETAMINOFENO
pH < 7,3 ou tempo de protrombina > 6,5 (RNI) e creatinina sérica > 3,4 mg/dL
PACIENTES SEM USO DE ACETAMINOFENO
Tempo de protrombina > 6,5 (RNI) *ou* qualquer um dos três que seguem: 1. Idade < 10 ou > 40 anos 2. Etiologia: hepatite não A, não B; hepatite induzida por halotano; reação idiossincrásica a drogas 3. Duração da icterícia maior que 7 dias antes do início da encefalopatia 4. Tempo de protrombina > 3,5 (RNI) 5. Bilirrubina sérica > 17,6 mg/dL

RNI = relação normatizada internacional.

Adaptado de O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-445.

Para o tratamento em longo prazo de pacientes com doença hepática crônica que podem evoluir com necessidade de transplante, intervenções não cirúrgicas, como *shunt* intra-hepático portossistêmico transjugular (TIPS) para hemorragia por hipertensão portal refratária e abordagens endoscópicas ou radiológicas para estenoses biliares dominantes em pacientes com colangite esclerosante primária, são preferenciais em relação aos procedimentos cirúrgicos abdominais que podem causar aderências. Pacientes com cirrose (Capítulo 156) devem ser rastreados para o surgimento de carcinoma hepatocelular com ultrassonografia ou tomografia computadorizada e dosagem sérica de α-fetoproteína a cada seis meses, o que pode permitir o diagnóstico precoce. Essas lesões, quando pequenas, são passíveis de tratamento com modalidades como ressecção hepática ou transplante de fígado.

Doença Hepática Crônica

Embora a sobrevida de pacientes com cirrose compensada seja excelente (aproximadamente 90% em cinco anos), o desenvolvimento de descompensação com ascite, hemorragia por hipertensão portal ou encefalopatia implica uma menor sobrevida em cinco anos, próxima de 20%. Um paciente classificado na escala de Child-Turcotte-Pugh (CTP) (Tabela 156-2, Capítulo 156) com escore de 5 ou 6 (cirrose hepática Child A), sem um histórico de hemorragia por hipertensão portal ou peritonite bacteriana espontânea, provavelmente permanecerá estável por um período de tempo considerável e não haverá necessidade de inclusão na lista de espera para transplante. Os critérios sugeridos para indicação de transplante devem ser a descompensação clínica ou deterioração bioquímica da função sintética hepática que resulta em uma classificação de Child B ou C, qualquer complicação da hipertensão portal, ou o desenvolvimento de um carcinoma hepatocelular precoce, embora um estudo randomizado não tenha mostrado benefício da inclusão de pacientes com cirrose alcoólica Child B em lista quando

comparado com o tratamento clínico-padrão.[1] Muitos centros também estão usando uma pontuação de 10 no Model for End-Stage Liver Disease (MELD; Tabela 156-2, Capítulo 156) para auxiliar na escolha do momento ideal para indicação do transplante de fígado.

O transplante de fígado para carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) fica reservado para pacientes selecionados que apresentem cirrose avançada, que não tenham reserva hepática para se submeter à ressecção e que não apresentem evidências de acometimento extra-hepático após avaliação detalhada. Os riscos de recorrência do carcinoma hepatocelular após transplante estão relacionados a doença em estágio avançado (estágio III ou maior; definido como envolvimento de linfonodos ou invasão de grandes vasos detectada através de métodos de imagem), tamanho do tumor (lesão única <5 cm, ou duas ou mais lesões >3 cm), ou envolvimento de mais de um lobo. Em pacientes de baixo risco com doença em estágios I ou II (lesão única de 5 cm, ou até três lesões ≤3 cm), a taxa de sobrevida atuarial é de cerca de 75% em quatro anos, enquanto a sobrevida dos pacientes de maior risco gira em torno de 50% em quatro anos. Estudos recentes documentam a possibilidade de expansão do transplante de fígado a pacientes com carcinoma hepatocelular precoce em estágio III, mas o uso desses critérios expandidos permanece experimental.

Insuficiência Hepática Aguda

O transplante de fígado é um avanço importante no controle da insuficiência hepática aguda grave. A *insuficiência hepática fulminante* refere-se à presença de insuficiência hepática aguda com encefalopatia hepática sobreposta que se desenvolve dentro de duas a oito semanas após o início da enfermidade em um paciente sem doença hepática preexistente. A *insuficiência hepática subfulminante* (ou *insuficiência hepática de início tardio*) refere-se a uma síndrome que se desenvolve mais lentamente após duas a oito semanas e em até três a seis meses. A seleção de pacientes com insuficiência hepática aguda com maior risco de óbito e que, por conseguinte, se beneficiariam do transplante hepático é desafiadora, mas pode ser prevista por certas características bioquímicas e clínicas, sendo as mais populares aquelas estabelecidas pelo King's College Hospital, em Londres (Tabela 157-3).

Em pacientes com insuficiência hepática fulminante é necessário um tratamento clínico de suporte agressivo para prevenir e tratar hemorragia, infecção, edema cerebral, insuficiência renal e insuficiência respiratória. Estas complicações representam as principais causas pelas quais o transplante pode não ser factível e também podem contribuir para morbidade e mortalidade pós-operatórias.

Potenciais estratégias alternativas de tratamento para insuficiência hepática fulminante incluem dispositivos de suporte hepático extracorpóreos, transplante de hepatócitos e transplante hepático heterotópico auxiliar, entretanto essas intervenções ainda são experimentais. Os objetivos dessas terapias são prevenir danos cerebrais irreversíveis, fornecer tempo para uma possível regeneração hepática e recuperação aceitável da função do órgão e estabilizar os pacientes que não se recuperam até que o transplante hepático possa ser realizado. Os experimentos clínicos com dispositivos de

suporte hepático utilizando primariamente hepatócitos suínos ou humanos são encorajadores, mas limitados a estudos em andamento. Os transplantes de hepatócitos e de fígado heterotópico apresentam vários problemas técnicos que limitam sua aplicação.

Pacientes com insuficiência hepática fulminante devem ser tratados em unidade de terapia intensiva com a cabeça elevada entre 20-30 graus. Embora a lactulose seja a base que fundamenta o tratamento da encefalopatia hepática crônica, ela é menos eficaz em pacientes com encefalopatia aguda, e o papel dos antibióticos, como a neomicina, é desconhecido. No entanto, é válida uma tentativa com lactulose, 30 mL duas a quatro vezes ao dia, ajustada para atingir duas a três evacuações ao dia, e o medicamento pode precisar ser administrado por sonda nasogástrica ou por enema retal. Fatores precipitantes da encefalopatia hepática, como sangramento gastrointestinal, hipocalemia ou sepse devem ser identificados e tratados.

O edema cerebral frequentemente se manifesta com hipertensão, bradicardia e alterações neurológicas, como postura de descerebração ou reflexos pupilares anormais. Esses achados podem ocorrer tardiamente; portanto, é preferível a monitoração da pressão intracraniana (PIC) com intuito de mantê-la abaixo de 20 mm Hg. A PIC pode ser monitorada com transdutor subdural ou epidural, e o risco de hemorragia como complicação da colocação é superado pelo benefício da monitoração e da intervenção terapêutica precoce.

O tratamento inicial da hipertensão intracraniana é feito com manitol (0,5 a 1 g/kg por infusão intravenosa durante cinco minutos). Doses repetidas de manitol podem ser necessárias para tratar aumentos recorrentes da PIC. O manitol pode ser administrado apenas se a osmolalidade sérica estiver abaixo de 320 mOsm/L. Deve-se ter cuidado em pacientes com insuficiência renal, quando o manitol pode ser administrado em combinação com hemodiálise ou com hemofiltração arteriovenosa contínua. Outras terapias úteis incluem preservar o paciente de estímulos externos ao máximo possível, controlar a agitação e administrar hiperventilação moderada para manter a pressão parcial de dióxido de carbono entre 25 e 30 mm Hg. Uma PIC persistentemente superior a 40 mm Hg, refratária ao tratamento, contraindica o transplante de fígado.

Inclusão na Lista para o Transplante de Fígado

Antes da seleção final e inclusão na lista de espera para o transplante hepático, candidatos em potencial com doença hepática aguda ou crônica submetem-se a uma avaliação pré-transplante para definir o estado atual das doenças sistêmicas e determinar se existem contraindicações absolutas ou relativas para a realização do procedimento. A avaliação de rotina inclui exames de tipagem sanguínea e hematológicos, perfis completos da bioquímica hepática e renal, sorologias virais (vírus das hepatites A, B e C; vírus da imunodeficiência humana [HIV]; citomegalovírus [CMV]), radiografia do tórax e tomografia computadorizada do abdome ou ultrassonografia com Doppler da vasculatura hepática. Exames adicionais de rotina incluem o teste cutâneo para tuberculose, *clearance* de creatinina, eletrocardiograma e, na presença de doença pulmonar, prova de função pulmonar. Pacientes com risco de doença arterial coronariana

devem ser submetidos a avaliação cardiológica e, quando indicado, ao teste de estresse e/ou cateterismo cardíaco. O rastreamento de neoplasias, dependendo da idade e do gênero, inclui exame de Papanicolaou, mamografia e colonoscopia. Consultas com assistente social, conselheiro financeiro e psiquiatra são rotineiramente realizadas nos centros de transplante.

Geralmente, os pacientes são incluídos em uma das quatro categorias pela comissão de seleção do centro de transplante hepático: (1) adequado e pronto, incluído na lista para transplante; (2) adequado, mas muito bem, em estado inativo com seguimento clínico contínuo com o médico de referência; (3) contraindicação relativa potencialmente reversível com o tratamento e reclassificação em uma data futura; e (4) contraindicação absoluta, com impossibilidade de realização do transplante. Os pacientes aprovados para o transplante de fígado são, então, incluídos em uma lista de espera de doadores de órgãos na United Network for Organ Sharing (UNOS) e é solicitada a aprovação final pela seguradora ou terceiro pagante.

Alocação de Órgãos Doadores

No sistema UNOS atual, os pacientes com insuficiência hepática fulminante possuem prioridade na disponibilidade dos órgãos. O escore de MELD (modelo para doença hepática em estágio terminal) (Tabela 156-2, Capítulo 156), foi adotado pela UNOS em 2002 como a medida de gravidade para determinar a prioridade para o transplante e alocação dos órgãos para pacientes com doença hepática em estágio terminal (Tabela 157-4). Estudos recentes indicam que baixos níveis séricos de sódio são preditores independentes de maior mortalidade, acima e além do uso isolado do escore do MELD, mas o sódio sérico ainda não foi incluído na fórmula usada para alocar órgãos.

Tabela 157-4

Relação entre pontuação do meld e a mortalidade em 3 meses de pacientes cirróticos hospitalizados

PONTUAÇÃO MELD	NÚMERO DE MORTES/NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	TAXA DE MORTALIDADE (%)
≤9	6/148	4
10-19	28/103	27
20-29	16/21	76
30-39	5/6	83
≥40	4/4	100

MELD = Modelo para doença hepática em estágio terminal.

Adaptado de Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*. 2001;7:567-580.

Contraindicações para o Transplante de Fígado

Contraindicações Absolutas

A lista das contraindicações absolutas para o transplante é limitada: doença cardiopulmonar avançada, sepse não tratada, presença de neoplasia maligna extra-hepática, anormalidade anatômica que impeça o transplante, alcoolismo ativo ou abuso de substâncias ilícitas e registros de baixa aderência ao tratamento médico. Além disso, os pacientes não devem ser submetidos ao transplante hepático se apresentarem cirrose compensada (Child A; Capítulo 156) e ausência de antecedente de hemorragia por hipertensão portal. São excluídos como candidatos ao transplante hepático os pacientes com função cardíaca ventricular muito comprometida ou com valvulopatia grave. A doença arterial coronariana, se anatomicamente reversível por angioplastia ou cirurgia de revascularização (*bypass*), não constitui contraindicação para inclusão na lista se a função ventricular esquerda for adequada.

Quase 50% dos candidatos a transplante de fígado apresentam anormalidades na oxigenação arterial, mas apenas os pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas avançadas ou fibrose pulmonar apresentam contraindicação para realização do transplante de fígado. A tuberculose prévia não é uma contraindicação para o transplante hepático. Os benefícios do tratamento da tuberculose latente antes do transplante parecem superar os riscos, justificando a estratégia de realização de um teste cutâneo (PPD) e tratamento com isoniazida caso positivo. A tuberculose ativa deve ser tratada por pelo menos duas a três semanas e, preferivelmente, durante vários meses antes e até um ano após o transplante de fígado. A síndrome hepatopulmonar (Capítulo 156), que é diagnosticada com base na tríade de doença hepática crônica com hipertensão portal, dilatação vascular intrapulmonar com *shunt* direita-esquerda e hipoxemia arterial, pode ser revertida pelo transplante hepático. Ao contrário, a hipertensão portopulmonar está associada a uma alta mortalidade peroperatória; por exemplo pacientes com uma pressão média na artéria pulmonar maior ou igual a 50 mm Hg apresentam mortalidade pós-operatória próxima de 100%. Em contrapartida, pacientes com pressões médias da artéria pulmonar inferiores a 35 mm Hg não apresentam maior mortalidade peroperatória.

Infecções ativas não tratadas devem ser controladas antes da realização do transplante hepático. Na vigência de peritonite bacteriana espontânea, a maioria dos programas de transplante adia o procedimento até que o tratamento com antibiótico tenha sido administrado por 48 horas e a remissão da infecção seja documentada após nova paracentese. Sepse e pneumonia continuam sendo contraindicações absolutas para o transplante de fígado. Infecções crônicas graves como osteomielite, doenças fúngicas crônicas e abscessos contraindicam o transplante, a menos que possam ser tratadas efetivamente. Atualmente, casos selecionados de pacientes HIV positivo vêm sendo submetidos a transplante em alguns centros nos Estados Unidos, para determinar se os benefícios compensam os riscos.

O transplante de fígado não é realizado na presença de neoplasia extra-hepática, exceto, talvez, para pacientes com metástases hepáticas isoladas de tumores neuroendócrinos de crescimento lento (Capítulo 201), como gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, somatostatinomas e tumores carcinoides. Os resultados do transplante hepático são tão ruins com colangiocarcinoma (Capítulo 158) que a maioria dos centros

considera o diagnóstico uma contraindicação absoluta, embora alguns poucos centros tenham demonstrado taxas aceitáveis de sobrevida livre de tumor quando o transplante de fígado é combinado com quimioterapia adjuvante e radioterapia em pacientes altamente selecionados.

A maioria dos programas aceita pacientes com doença hepática alcoólica como candidatos a transplante de fígado apenas após comprovada a abstinência de bebidas alcoólicas por pelo menos seis meses e a conclusão de um programa de reabilitação hospitalar ou ambulatorial. A trombose isolada da veia porta, previamente considerada uma contraindicação absoluta, hoje é um problema relativo, à luz das recentes inovações reconstrutivas, incluindo a trombectomia ou enxertos tipo conduto venoso.

Contraindicações Relativas

A seleção dos pacientes deve ser baseada na avaliação da idade biológica e na ausência das principais doenças sistêmicas, em vez de um limite etário cronológico arbitrário. Pacientes que se submetem à avaliação para transplante de fígado podem ter síndrome hepatorrenal, insuficiência renal crônica ou insuficiência renal aguda reversível, que podem ser secundárias a intercorrências como peritonite bacteriana espontânea, sangramento gastrointestinal ou diurese excessiva; todavia, estas condições não são contraindicações para o transplante. A insuficiência renal crônica secundária à doença renal intrínseca, apesar de não representar uma contraindicação ao transplante de fígado, demanda que seja considerado o transplante combinado de fígado e rim. A deterioração transitória da função renal decorrente de uma lesão aguda geralmente não é um problema, a menos que complicada pelo desenvolvimento de síndrome hepatorrenal, que será reversível apenas se um transplante hepático urgente puder ser realizado.

O procedimento do transplante

Doadores e receptores são pareados de acordo com o tipo sanguíneo e tamanho corporal. Em geral, os órgãos são transplantados resguardando-se as regras padronizadas de compatibilidade ABO. A maioria dos cirurgiões acredita que a combinação satisfatória do tamanho se dá quando os pesos corporais do doador e do receptor variarem no máximo 20% um do outro. O órgão do doador é retirado de acordo com os protocolos padronizados para assegurar que a condição fisiológica do doador seja próxima ao normal quando o órgão for removido e para limitar o tempo de isquemia quente. O tempo de isquemia fria, enquanto o órgão está na solução de preservação, também é o mais curto possível; a meta habitual é menos de 12 horas, para minimizar o risco de não funcionamento ou disfunção primária do enxerto.

O receptor é submetido a uma incisão subcostal bilateral com extensão mediana superior. A hepatectomia convencional inclui a remoção tanto da veia cava quanto do fígado, frequentemente com o uso de bomba de circulação extracorpórea para o retorno do fluxo sanguíneo da veia cava inferior e do sistema portal para o coração através da veia axilar. Um método alternativo muito utilizado é preservar a veia cava retro-hepática durante a hepatectomia. A seguir, o fígado do doador é colocado no devido lugar, com

anastomose da veia cava inferior, se necessário, reperfusão portal, reconstrução arterial hepática e, finalmente, reconstrução ducto a ducto do ducto biliar comum. Quando uma anastomose colédoco-colédoco não é possível, é realizada uma coledocojejunostomia em Y de Roux, como em pacientes com colangite esclerosante primária, nos quais o ducto biliar comum acometido é removido inteiramente.

Evolução da Abordagem para o Transplante de Fígado

A progressiva discrepância entre o número de órgãos disponíveis e o de pacientes que necessitam de transplante levou a uma crescente aplicação de novas abordagens para a substituição do fígado, incluindo o transplante de fígado bipartido de cadáver (*split-liver*) e transplantes hepáticos com doador vivo (*inter vivos*). O xenotransplante e o transplante de hepatócitos são esperanças futuras.

O *transplante hepático bipartido (split liver)* permite a realização de dois transplantes com um único fígado de cadáver, geralmente um lobo direito implantado em um receptor adulto e o lobo esquerdo ou o segmento lateral esquerdo implantado em um receptor infantil. Esta técnica tem o potencial de oferecer enxertos à maioria dos pacientes pediátricos incluídos na lista e diminuir substancialmente o tempo de espera dos adultos.

O *transplante hepático inter vivos* utiliza o segmento lateral esquerdo para a doação de adulto para criança, com risco muito baixo para o doador adulto, que geralmente é um dos pais. Bons resultados também foram alcançados nos últimos anos com o transplante hepático eletivo *inter vivos* de adulto para adulto do lobo direito (segmentos 5 a 8), que representa 60% a 65% do fígado. Vantagens de um transplante *inter vivos* incluem triagem completa do doador, otimização do tempo de transplante e mínimo tempo de isquemia fria. Esta cirurgia também é aplicada em casos urgentes com bons resultados. Pacientes com carcinomas hepatocelulares precoces e aqueles com colangite esclerosante primária sob risco de desenvolver colangiocarcinoma são excelentes candidatos para o transplante hepático *inter vivos* no momento oportuno. Infelizmente, o transplante hepático *inter vivos* de adulto para adulto é apenas uma solução parcial para a escassez de doadores para transplante hepático em adultos, porque apenas cerca de 15% dos potenciais doadores são candidatos satisfatórios após a avaliação completa e a maioria dos centros de transplante hepático não costuma seguir essa opção. As taxas de morbidade e mortalidade para o doador são de 15% a 30% e 0,3% a 0,5%, respectivamente, tornando o procedimento arriscado,com necessidade de um termo de consentimento informado cuidadoso para o doador.

Controle pós-transplante

A disfunção do enxerto é a complicação mais importante após o transplante hepático. A biópsia hepática é fundamental para diferenciar as várias causas de disfunção, uma vez que muitas delas compartilham apresentações clínicas e bioquímicas similares, porém inespecíficas. As avaliações diagnósticas também podem incluir colangiografia e uma

ultrassonografia com Doppler dos vasos que suprem o fígado.

Terapias Clínicas Padronizadas

Em geral, todos os pacientes recebem corticosteroides em grandes doses intravenosas durante a cirurgia. As doses de esteroides são rapidamente reduzidas dentro de cinco dias, e a medicação pode ser suspensa em três a doze meses após o transplante em muitos pacientes, dependendo da doença subjacente que levou ao transplante e da presença ou ausência de rejeição. A ciclosporina ou o tacrolimus são iniciados no momento do transplante e são utilizados indefinidamente na maioria dos pacientes para prevenir as rejeições aguda e crônicas do enxerto. Imunossupressão pode ser prednisona e um agente inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) com a suspensão precoce de corticosteroides (de 14 dias a três meses após o transplante) seguida por uso isolado de um inibidor de calcineurina. Alternativamente, um esquema de três drogas (daclizumab, micofenolato mofetil e tacrolimus) pode reduzir a rejeição e evitar os efeitos colaterais dos esteroides.[2] Em pacientes com disfunção renal, esquemas de preservação do inibidor de calcineurina com micofenolato mofetil com doses menores de um agente inibidor de calcineurina ou sirolimos isolado são usados. Os esquemas que poupam calcineurina reduzem a incidência de insuficiência renal tardia, que se aproxima de 15% a 20% em 20 anos após o transplante. Medicamentos imunossupressores geralmente são titulados para níveis sanguíneos terapêuticos ou ligeiramente subterapêuticos, mas diferentes estratégias de medicamentos são utilizadas nos diferentes centros transplantadores. Outros medicamentos de rotina após o transplante hepático incluem aqueles usados para prevenção de infecções virais e fúngicas (veja discussão a seguir).

Complicações Precoces após Transplante Hepático

Os problemas que podem ocorrer nos primeiros dias após o transplante de fígado incluem trombose da artéria hepática, trombose da veia porta, disfunção primária do enxerto e rejeição hiperaguda. A trombose da artéria hepática, que ocorre em cerca de 2% a 8% dos adultos e em 3% a 20% das crianças submetidas a transplante hepático, é mais comum nos pacientes que recebem sirolimos. A trombose da artéria hepática habitualmente manifesta-se precocemente após o transplante com insuficiência hepática fulminante; ocasionalmente, ela ocorre um a dois meses após o transplante e se manifesta com estenose ou hiperplasia da íntima com eventual rearterialização pelas colaterais. A trombose precoce da artéria hepática é primeiramente tratada por revascularização imediata por meio de trombectomia ou uso de um enxerto vascular tipo conduto, mas frequentemente requer um retransplante urgente. Em geral, a estenose da artéria hepática sem trombose está associada a múltiplas estenoses biliares isquêmicas e se manifesta um pouco mais tardiamente. O retransplante está indicado quando ocorre sepse de foco biliar ou falência do enxerto.

A trombose de veia porta complica apenas 1% a 3% dos casos de transplantes do

fígado. A trombose aguda precoce da veia porta leva à insuficiência hepática fulminante e demanda revascularização imediata ou retransplante de urgência. Ao contrário, a trombose tardia da veia porta manifesta-se como hipertensão portal.

A disfunção primária do enxerto, ou a lesão da isquemia-reperfusão tardia, é a causa mais comum de perda do enxerto no pós-operatório inicial do transplante hepático tecnicamente bem-sucedido. A apresentação clínica lembra a insuficiência hepática fulminante, com encefalopatia hepática persistente ou de início recente, e níveis séricos elevados de aminotransferases (> 2.500 UI/L).

O mau funcionamento inicial do enxerto é característico de um enxerto funcionalmente limítrofe que, habitualmente, recupera sua função adequada dias a semanas após o transplante. Esta síndrome tem uma apresentação clínica mais leve que a disfunção primária, e os níveis séricos de aminotransferases geralmente são inferiores a 2.500 UI/L. O tratamento é, em grande parte, de suporte, e a maioria dos enxertos acaba se recuperando.

Rejeição Aguda e Crônica do Aloenxerto

A causa mais comum de disfunção do enxerto após a primeira semana de pós-operatório é a rejeição celular aguda, que ocorre em geral em metade a dois terços dos casos e é vista no prazo de cinco a 30 dias após o transplante. A incidência de rejeição aguda com o uso de baixas doses de prednisona, tacrolimus e micofenolato mofetil é de 25% a 30%. Um episódio de rejeição aguda que ocorra após seis semanas do transplante deve levantar a suspeita de um esquema imunossupressor subterapêutico ou de não aderência ao tratamento medicamentoso. Quando ocorre no período inicial pós-transplante, geralmente o paciente é assintomático e apresenta aumento nos níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase e quando ocorre várias semanas após o transplante, cursa com elevações predominantes nos níveis séricos de aminotransferases. Entretanto os receptores também podem apresentar febre, mal-estar, dor abdominal, ou achados relacionados à hipertensão portal, como ascite. A histologia hepática revela um infiltrado inflamatório portal ou periportal misto (com neutrófilos, eosinófilos, plasmócitos e linfócitos) levando à colangite destrutiva supurativa e à endotelialite. O tratamento, que reverte 65% a 85% dos episódios, consiste em altas doses intravenosas de corticosteroides, geralmente 1 g de metilprednisolona, seguido de prednisona oral com uma descontinuação rápida em um prazo de sete dias.

A rejeição crônica ductopênica ocorre em 2% a 3% dos pacientes, mais comumente entre seis semanas e seis meses após o transplante. As enzimas canaliculares, como a fosfatase alcalina e a γ-glutamiltransferase, aumentam gradualmente por semanas a meses antes do início da icterícia, que sinaliza o estádio tardio da rejeição crônica ductopênica. A avaliação histopatológica revela inflamação portal linfocítica esparsa, assim como perda progressiva dos ductos biliares interlobulares e septais em pelo menos metade dos espaços porta – uma condição conhecida como síndrome ductopênica. Aproximadamente 10% a 20% dos retransplantes são devidos à rejeição crônica ductopênica.

Complicações Biliares após Transplante Hepático

A árvore biliar possui pouca capacidade regenerativa e reparativa quando danificada e é o sítio mais comum de complicações técnicas após o transplante. As complicações biliares ocorrem em 10% a 25% de todos os receptores, com mais de dois terços dos casos diagnosticados dentro do primeiro mês e 80% dentro dos seis meses pós-transplante. As causas de complicações biliares incluem fatores técnicos, lesão de preservação, trombose da artéria hepática, fatores imunológicos e infecção, particularmente por CMV. Fístulas e estenoses biliares são as apresentações mais comuns das complicações biliares nos três primeiros meses após a cirurgia.

A coledococoledocostomia e a coledocojejunostomia são os dois métodos primários de reconstrução biliar no transplante de fígado. A coledococoledocostomia, ou anastomose ducto a ducto, a mais comumente realizada, preserva o esfíncter de Oddi e o acesso endoscópico à árvore biliar após o transplante. A coledocojejunostomia, ou anastomose em Y de Roux, é usada para retransplantes, para transplante de enxertos pequenos e em pacientes com doença intrínseca de ductos biliares extra-hepáticos, como a colangite esclerosante primária.

A fístula biliar ocorre em até 25% de todos os receptores e pode ser diagnosticada por colangiografia ou cintilografia biliar se o volume extravasado for suficientemente grande. Os pacientes podem apresentar febre, dor abdominal, peritonite, hipotensão, ou sepse com coleção de bile (biloma). Para pacientes que desenvolvem fístula biliar após a remoção do dreno biliar (Kehr), a colocação endoscópica de dreno nasobiliar ou de *stent* plástico interno promove a resolução da fístula, à medida que a bile flui preferencialmente através da ampola. A criação ou a revisão cirúrgica da coledocojejunostomia deve ser realizada apenas depois de falha terapêutica com intervenções endoscópicas ou radiológicas.

A estenose biliar anastomótica, que afeta 4% a 10% de todos os receptores, ocorre dentro dos seis primeiros meses após o transplante. A apresentação clínica típica é de colangite, mas pode ser assintomática, apenas com elevação das enzimas canaliculares (predominantemente fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase). A dilatação com balão ou colocação de *stent* por via endoscópica ou radiológica deve ser tentada antes de uma conduta cirúrgica. As estenoses biliares não anastomóticas, que afetam até 20% dos receptores, ocorrem dentro dos quatro primeiros meses após o transplante. As estenoses biliares são geralmente múltiplas e podem estar associadas a fístulas biliares intra e extra-hepáticas. O tratamento destas estenoses depende de seu número, localização e gravidade, bem como da função hepática. Estenoses difusas, na presença de fístula biliar e biloma, indicam a necessidade de retransplante. As estenoses intra-hepáticas focais podem beneficiar-se de sessões repetidas de dilatação com balão e colocação de *stent* por via endoscópica ou radiológica.

Infecções

A maioria das infecções ocorre dentro dos dois primeiros meses após o transplante,

quando os receptores estão recebendo um esquema de imunossupressão em altas doses. As bactérias e fungos causam mais de 90% das infecções durante este período. Pneumonia, infecção urinária, abscessos intra-abdominais e hepáticos, peritonite, infecção da ferida cirúrgica e contaminação do cateter são as infecções mais comuns. A *Candida albicans* é o agente mais comum nas infecções fúngicas no período pós-transplante imediato. Outros fungos frequentemente encontrados incluem o *Aspergillus fumigatus* e as espécies de *Candida* não *albicans*. A despeito de sua nefrotoxicidade, a anfotericina B é o tratamento de escolha para infecções fúngicas invasivas. O fluconazol oral, na dose de 100 mg diariamente, previne a maioria das infecções fúngicas e é a profilaxia antifúngica padronizada usada nas primeiras seis semanas após o transplante.

O uso rotineiro de profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol, um único comprimido (400/80) diariamente ou um comprimido de 800/160 mg três vezes por semana durante três a 12 meses, tornou rara a infecção por *Pneumocystis jirovecii* (antigamente *P. carinii*) em receptores de transplantes de fígado. A pentamidina inalatória, 300 mg a cada quatro semanas e a dapsona oral, 50 a 100 mg diariamente, são os esquemas profiláticos alternativos em pacientes alérgicos à sulfa. A profilaxia é administrada durante três meses a um ano após o transplante, mas deve ser estendida por mais um ano se o paciente tiver recebido imunossupressores adicionais em altas doses (p. ex., *bolus* de esteroides, muromonab-CD3, altas doses de tacrolimus) durante o primeiro ano após o transplante.

A infecção e a doença causadas pelo CMV são menos comuns do que no passado, mas permanecem como um risco após o transplante de fígado. A profilaxia com aciclovir, ganciclovir, ou valganciclovir é eficaz e reduz a mortalidade[3]; o valganciclovir oral (900 mg diariamente) é mais comumente utilizado nos primeiros três meses após o transplante. A profilaxia com aciclovir oral (200 mg diariamente) ou valganciclovir também é uma estratégia preventiva útil contra a reativação do herpes simples oral ou genital nos primeiros três meses após o transplante. A reativação do vírus da varicela zóster pode manifestar-se como vesículas localizadas em dermátomos ou em pacientes que são soronegativos antes do transplante, como disseminação cutânea e visceral; o tratamento é realizado com aciclovir em altas doses (800 mg quatro a cinco vezes por dia, por cinco a sete dias).

Seis meses após o transplante de fígado, os receptores que apresentam função normal do enxerto e que estejam recebendo doses-padrão dos medicamentos imunossupressores compartilham os mesmos riscos que os hospedeiros imunocompetentes para infecções adquiridas na comunidade e não apresentam risco aumentado de infecções oportunistas. Ao contrário, os receptores que fazem uso de altas doses de medicamentos imunossupressores como terapia antirrejeição continuam a ser considerados de alto risco para infecções oportunistas que ameaçam a vida.

Acompanhamento a Longo Prazo

O manejo em longo prazo dos receptores de transplante de fígado exige comunicação e cooperação contínuas entre o centro de transplante e o médico da atenção primária. Estes

pacientes necessitam de um cuidadoso controle clínico de rotina, rastreamento para neoplasias e atualizações e reforços das imunizações.

Hipertensão

A hipertensão arterial (Capítulo 67) ocorre em dois terços de todos os receptores e está relacionada ao uso dos inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), que causam vasoconstrição na vasculatura sistêmica e renal, e aos corticosteroides, que provocam a retenção de sódio, aumento do volume plasmático e ganho de peso. O manejo da hipertensão nos receptores de transplante hepático segue uma abordagem gradual. A restrição de sódio na dieta, o reinício de atividades físicas e a redução do peso são as primeiras etapas. Devido à fisiopatologia da vasoconstrição, os bloqueadores de canais de cálcio são os medicamentos de primeira escolha. Os bloqueadores de canais de cálcio preferidos pertencem à classe das di-hidropiridinas, como a nifedipina. O verapamil, o diltiazem e a nicardipina também são efetivos, mas aumentam os níveis de ciclosporina e tacrolimus. Agentes anti-hipertensivos de segunda linha incluem diuréticos, β-bloqueadores e bloqueadores α-adrenérgicos. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina devem ser usados com precaução, porque podem agravar a hipercalemia e, raramente, exacerbar a leucopenia. A hipertensão pode melhorar com o tempo, após a descontinuação dos corticosteroides e a redução da dose de ciclosporina ou tacrolimus.

Diabetes Melito

O diabetes melito (Capítulo 237) desenvolve-se em até um terço dos receptores após o transplante; a maioria dos casos é dependente de insulina. A patogênese é multifatorial e inclui predisposição genética e uso de tacrolimus, ciclosporina e corticosteroides. A descontinuação dos esteroides é a principal medida para o controle da hiperglicemia no pós-transplante precoce. O restante do tratamento é similar ao da população não transplantada.

Hiperlipidemia

A hiperlipidemia (Capítulo 213) desenvolve-se em aproximadamente um quarto de todos os receptores após o transplante. O manejo da hiperlipidemia inclui restrições dietéticas apropriadas de gorduras e carboidratos, redução de peso, exercícios físicos regulares e interrupção do tabagismo. Os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase são a medicação de escolha para os pacientes com hiperlipidemia resistente.

Densidade Mineral Óssea

A *densidade mineral óssea* diminui durante os primeiros meses após o transplante, mas acaba retornando aos níveis pré-operatórios posteriormente. As fraturas envolvem mais frequentemente ossos trabeculares, como as vértebras e as costelas. Pode ocorrer *osteonecrose* ou *necrose avascular* dos quadris e, menos frequentemente, dos joelhos e do úmero. Os fatores de risco que contribuem para a doença óssea incluem osteopenia

preexistente, repouso prolongado no leito, desnutrição, uso prolongado de corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus, furosemida e o diagnóstico de cirrose biliar primária ou colangite esclerosante primária com osteodistrofia metabólica associada no período pré-transplante. O tratamento inclui exercícios físicos regulares e uso de medicações como suplemento de cálcio, derivados da vitamina D e bifosfonatos (Capítulo 251).

Câncer

O *câncer de pele* (Capítulo 210) é a neoplasia mais comum que ocorre após o transplante de órgãos sólidos e uso de imunossupressores. Nesta população, o carcinoma de células escamosas é mais comum que o carcinoma basocelular ou melanoma maligno e alguns receptores podem desenvolver centenas de carcinomas de células escamosas. Os pacientes devem procurar atendimento médico se notarem lesão cutânea com sangramento espontâneo ou formação de crostas, aumento de tamanho/espessura, ou alterações de cor/textura da pele. É recomendado o uso de fotoprotetor com fator de proteção solar de pelo menos 15. Os pacientes devem submeter-se a pelo menos um exame anual de pele, dependendo do antecedente pregresso de cânceres de pele.

O *câncer de cólon* (Capítulo 199) é uma neoplasia comum após o transplante. Nos pacientes de alto risco com retocolite ulcerativa, é recomendada colonoscopia de vigilância com múltiplas biópsias, a cada seis meses nos primeiros dois anos após o transplante, seguida de exame anual. Se não foram administradas antes do transplante hepático, as vacinas contra as hepatites A e B e pneumocócica (Capítulo 17) devem ser administradas depois. Outras imunizações incluem a vacina anual contra a gripe e o reforço com toxoide tetânico a cada cinco anos. As vacinas elaboradas com micro-organismos vivos ou atenuados devem ser evitadas, inclusive aquelas para sarampo, caxumba, rubéola, varicela, pólio e Bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Grau A

1. Vanlemmens, C., Di Martino, V., Milan, C., et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:153–161.
2. Otero, A., Varo, E., de Urbina, J. O., et al. A prospective randomized open study in liver transplant recipients: daclizumab, mycophenolate mofetil, and tacrolimus versus tacrolimus and steroids. *Liver Transpl*. 2009; 15:1542–1552.
3. Hodson, E. M., Jones, C. A., Webster, A. C., et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2005; 365:2105–2115.

Leituras sugeridas

Bernal, W., Auzinger, G., Dhawan, A., et al. Acute liver failure. *Lancet*. 2010; 376:190–201. *Análise.*

Dutkowski, P., De Rougemont, O., Clavien, P. A., et al. Current and future trends in liver transplantation in Europe.

Gastroenterology. 2010; 138:802–809. *Visão geral do transplante de fígado na Europa.*

Gali, B., Rosen, C. B., Plevak, D. J. Living donor liver transplantation: selection, perioperative care, and outcome. *J Intensive Care Med*. 2011. [[Publicação eletrônica antes da impressão.]]. *Análise dos métodos cirúrgicos e riscos ao doador.*

No Brasil

O Brasil possui um dos maiores sistemas públicos de transplantes do mundo financiados pelo governo. Quinhentos e quarenta e oito estabelecimentos de saúde e 1.376 equipes médicas autorizadas para realizar transplante estão disponíveis no país, o Sistema Nacional de Transplante (SNT) está presente em 25 estados do país, por meio das Centrais Estaduais de Transplante.

O regulamento técnico vigente para distribuição de órgãos de doadores é a Portaria n° 1.160, de 29 de maio de 2006, e utiliza o critério de maior gravidade do receptor, segundo a escala MELD, para a alocação de fígado.

Após a introdução do escore de MELD para alocação de órgãos, atualmente cerca de 1.300 pessoas estão em lista de espera para o transplante hepático, de acordo com os dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), com uma previsão de 1.239 transplantes hepáticos a serem realizados em 2012. Alguns pacientes recebem pontuação especial, inicialmente um valor mínimo de 20 pontos e, caso o paciente não seja transplantado em 90 dias em lista de espera, sua pontuação é ajustada automaticamente para 24 pontos; em seis meses atinge o MELD de 29. Os diagnósticos a serem considerados para situação especial incluem adenomatose múltipla bilobar extensa e irressecável, carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extra-hepática, doenças metabólicas com indicação de transplante (p. ex., fibrose cística, glicogenoses tipo I e IV, oxalose primária, doença da urina de xarope de bordo), hemangioendotelioma epitelioide primário de fígado irressecável e sem doença extra-hepática, hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística com síndrome compartimental (ambos), hepatoblastoma, hepatocarcinoma (maior ou igual a 2 cm, dentro dos critérios de Milão e sem indicação de ressecção hepática), polineuropatia amiloidótica familiar (PAF, graus I a III), síndrome hepatopulmonar (com PAO_2 < 60 mm Hg em ar ambiente), tumor neuroendócrino metastático, trombose arterial até o 15°d (MELD de 40) e após o 15°d (MELD de 29). Mais recentemente, a ascite refratária e a encefalopatia hepática crônica também passarão a receber pontuação especial, com escore de MELD igual a 20.

As instituições e as equipes credenciadas para a captação e para a realização de transplantes de órgãos constam nos *sites* do Ministério da Saúde e da ABTO. Alguns aspectos adicionais que são observados para a inclusão na lista de transplante hepático podem ser destacados: • É realizado exame parasitológico de fezes (três amostras) para pesquisa de vermes que podem causar doenças sistêmicas após o transplante, como o *Strongyloides stercoralis*. Em regiões endêmicas, todos os candidatos podem receber tratamento antiparasitário pré-transplante. • A reação de Mantoux (PPD) é realizada

em todos os candidatos, consideram-se indicadores do contato prévio as reações maiores do que 5 mm. A profilaxia com isoniazida por seis a nove meses após o transplante pode ser considerada nesses casos, bem como nos casos de contato domiciliar com bacilífero e naqueles com Rx com imagem residual. • Nos portadores de polineuropatia amiloidótica familiar (Capítulo 154), realiza-se avaliação neurológica completa, pois tais indivíduos apresentam acometimento de gravidade variável neste sistema, o que pode ser uma contraindicação absoluta para a realização do transplante. • Nos portadores de neoplasia hepática incluídos na lista de transplante, devido à longa espera, pode-se indicar algum tipo de tratamento para reduzir o crescimento tumoral, como embolização hepática com lipiodol e quimioterápicos, radiofrequência e alcoolização transcutânea. O objetivo desses métodos é aumentar a possibilidade de que o doente chegue ao transplante com doença ainda restrita ao fígado. Os exames de imagem para seguimento do carcinoma hepatocelular devem ser realizados com intervalo máximo de seis meses, para comprovação da obediência aos critérios de Milão; para fins de estadiamento, nódulos menores que 2 cm são considerados lesões de natureza indeterminada. É obrigatória a realização de tomografia de tórax e cintilografia óssea anuais para comprovar a ausência de metástase a distância.

Bibliografia

Abdala, E., Bacchella, T., Machado, M. C.C., Seleção, avaliação e preparo de receptores hepáticos adultos, 2ª. Ed, Garcia,., Abbud-Filho, V.D., Neumann, M., Pestana, J.J.O.M., eds. Transplante de órgãos e tecidos; 44. Segmento Farma Editores Ltda, São Paulo, 2006. [529–535].

Disponível em. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1004. Acessado em 29/10/2012.

Disponível em http://abto.org.br. Acessado em 29/10/2012.

158

Doenças da vesícula e dos ductos biliares

Nezam H. Afdhal

Sistema biliar

Definição

As vias biliares consistem nos canalículos biliares intra-hepáticos, nos ductos biliares intra-hepáticos de pequeno, médio e grande calibres, no ducto biliar comum, na vesícula biliar, no ducto cístico e na ampola de Vater. As principais funções do sistema biliar são secreção e armazenamento de sais biliares que solubilizam os lipídios intestinais, excreção do colesterol para manter sua homeostase, excreção do excesso de bilirrubina e de íons orgânicos, inclusive metabólitos de medicamentos.

Colestase

Fisiopatologia

Colestase é a retenção sistêmica dos constituintes da bile como resultado da falha na produção e excreção biliar (Tabela 158-1). No fígado, os hepatócitos estão organizados em placas cribriformes que se anastomosam ao longo dos sinusoides. No polo apical, entre os hepatócitos adjacentes, situa-se o canalículo ou espaço biliar de 1 a 2 μM. Cada hepatócito pode ter múltiplos canalículos (até três), que são caracterizados por microvilos que sobressaem no lúmen canalicular. A bile é constituída por água, eletrólitos e solutos orgânicos (Tabela 158-2) e é constantemente modificada pelos colangiócitos que revestem os ductos biliares e pela mucosa da vesícula biliar; desta forma, a bile da vesícula biliar é marcadamente diferente da bile hepática. A mucosa da vesícula biliar absorve água e concentra a bile, portanto, a concentração total de lipídios na bile da vesícula biliar é muito maior que na bile hepática (10 *vs*. 3 g/dL, respectivamente).

Tabela 158-1

Causas de colestase

EXTRA-HEPÁTICA	INTRA-HEPÁTICA
Coledocolitíase	Hepatite viral
Estenose dos ductos biliares	Hepatite alcoólica
Colangiocarcinoma	Induzida por drogas
Carcinoma pancreático	Síndromes ductopênicas
Pancreatite crônica	Cirrose biliar primária
Estenose papilar	Colestase intra-hepática benigna recorrente
Câncer ampular	Doença de Byler
Colangite esclerosante primária	Colangite esclerosante primária
Cistos de colédoco	Síndrome de Alagille
Parasitas (p. ex., *Ascaris, Clonorchis*)	Sarcoidose
Colangiopatia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)	Linfoma
Atresia biliar	Pós-operatório
Linfoadenopatia portal	Nutrição parenteral total
Síndrome de Mirrizzi	Deficiência de α_1-antitripsina

Tabela 158-2

Constituintes da bile canalicular humana

Sais biliares, 12 g/L Conjugados de glicina, 75% Conjugados de taurina, 24,8% Ácidos biliares livres, 0,2%	Colatos, 35% Quenodesoxicólicos, 35% Desoxicólicos, 25% Litocólicos, 1% Variados, 40%
Fosfolipídios, 5 g/L	Fosfatidilcolina, 96%
	Fosfatidiletanolamina, 3%
Colesterol, 1 g/L	Livre, não esterificado, 99%
Bilirrubina, 0,2 g/L	Diglucoronídeo, 80%
	Monoglucoronídeo, 18%
	Não conjugado, 2%
Proteínas, 2 g/L	Albumina, 50%
	Imunoglobulinas, 23%
	Proteína de ligação a cálcio/fração peptídica ânionica, 17%
	Proteínas séricas, 9%
	Proteínas canaliculares, 1%
Eletrólitos	Sódio, 150 mEq/L
	Magnésio, 2 mEq/L
	Cálcio, 3 mEq/L
	Potássio, 5 mEq/L
	Cloreto, 110 mEq/L
	Bicarbonato, 30 mEq/ L

Os principais ácidos biliares primários são o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico. Os ácidos biliares secundários, ácidos litocólico e desoxicólico, que são derivados da quebra intestinal dos ácidos primários, são mais hidrofóbicos, aumentam na colestase e podem ser tóxicos para os hepatócitos. A amidação com glicina ou taurina resulta na formação de sais biliares que preferencialmente são secretados na bile. Os sais biliares são moléculas do tipo detergente anfofílicas sintetizadas a partir do colesterol por uma via metabólica dependente de 7α-hidroxilase ou da esterol-27-hidroxilase. A síntese de sais biliares responde por 50% do metabolismo hepático de colesterol. Os sais biliares são secretados no espaço canalicular por uma bomba exportadora de sal biliar dependente de energia (Fig. 158-1). Na membrana canalicular, os sais biliares existem como micelas simples (apenas sais biliares) ou mistas (com fosfatidilcolina e colesterol) e são transportados para a vesícula biliar. Uma refeição gordurosa resulta em contração da vesícula biliar com expulsão dos sais biliares no duodeno, onde formam micelas com a gordura intraluminal. Cerca de 95% dos ácidos biliares são absorvidos por um transportador de ácido biliar dependente de sódio no íleo terminal. O conjunto de ácidos biliares totais circula de quatro a seis vezes por dia, e o volume da secreção biliar é de

aproximadamente 1 L/dia. O principal fosfolipídio na bile é a fosfatidilcolina, também chamada de lecitina. A fosfatidilcolina na bile é derivada de uma de fosfatidilcolina hepática recém-sintetizada, que é, então, transportada através do hepatócito por uma proteína transferidora de fosfatidilcolina e liberada no receptor MDR3 (do inglês, *multidrug resistance receptor* 3), um transportador específico de fosfatidilcolina para a secreção final na bile (Fig. 158-1). Todos os lipídios biliares, incluindo o colesterol, são secretados de forma controlada por um conjunto de transportadores que se ligam à adenosina trifosfato (ATP) (Tabela 158-3).

Tabela 158-3

Conjunto de transportadores canaliculares de ligação a ATP para constituintes biliares primários

NOME DO TRANSPORTADOR	CÓDIGO DO GENE	SUBSTRATO	DOENÇA HEREDITÁRIA ASSOCIADA
FIC1	*ATP8B1*	?	PFIC tipo 1 (Doença de Byler)
BSEP	*ABCB11*	Sais biliares	PFIC tipo 2
MDR3	*ABCB4*	Fosfatidilcolina	PFIC tipo 3
MDR1	*ABCB1*	Drogas anfipáticas	
MRP2 (cMOAT)	*ABCC2*	Drogas aniônicas neutras	Síndrome de Dubin-Johnson
ABCG5/ABCG8	*ABCG5/8*	Colesterol	Sitosterolemia

ATP = adenosina trifosfato; BSEP = bomba exportadora de sal biliar; cMOAT = transportador canalicular de ânion orgânico multiespecífico; MDR = receptor de resistência a múltiplas drogas; MRP2 = proteína de resistência associada a múltiplas drogas 2; PFIC = colestase intra-hepática familiar progressiva.

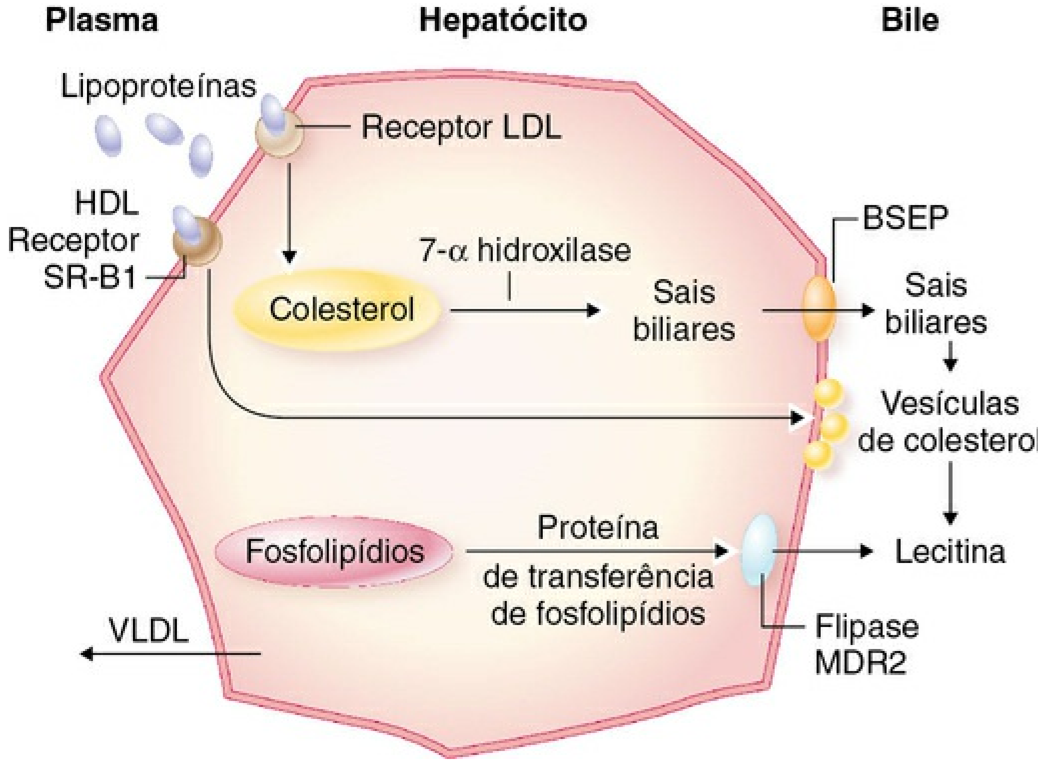

FIGURA 158-1 Diagrama esquemático do metabolismo de fosfolipídios e colesterol pelo hepatócito.
BSEP = bomba de exportação de sal biliar; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; MDR2 = receptor de resistência a múltiplas drogas 2, uma lipase de fosfolipídio altamente seletiva para fosfatidilcolina ou lecitina; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas dependem da localização e da causa do processo obstrutivo e do grau associado de aumento das citocinas pró-inflamatórias e diminui a síntese e secreção de sais biliares. A colestase intra-hepática geralmente é resultado ou de disfunção hepatocelular ou de lesões nos ductos biliares intra-hepáticos de pequeno e médio calibres por vírus, álcool ou drogas.

A retenção de sais biliares pode levar a um excesso de sais biliares hidrofóbicos, como o desoxicólico, que são hepatotóxicos. Esses sais biliares retidos podem extravasar para fora do fígado e elevar os níveis de sais biliares no soro e na pele; a manifestação clínica é prurido. O colesterol em excesso é depositado em todos os tecidos, particularmente como xantomas tendinosos e xantelasmas periorbitais, mas aterosclerose clinicamente significativa é incomum.

Na colestase, as concentrações de sais biliares intestinais são inadequadas para solubilizar os lipídios da dieta; o resultado é a excreção do excesso de gordura não absorvida. Os ácidos graxos de cadeia longa da dieta também irritam a mucosa do cólon. A esteatorreia é sugerida pela presença de gordura corável nas fezes e confirmada pela análise quantitativa de uma amostra de fezes.

Uma vez que a má absorção de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K pode resultar em síndromes de deficiência, estas e os ácidos graxos essenciais devem ser administrados como suplementos dietéticos. Uma combinação de osteomalacia e osteoporose representa uma grave consequência da colestase e da doença hepática crônica.

Diagnóstico

Na colestase pura, os níveis de fosfatase alcalina e γ-glutamiltransferase são significativamente elevados, enquanto os níveis de aminotransferase são normais ou levemente aumentados (Capítulo 149). A bilirrubina pode estar elevada, mas pode estar normal mesmo nas colestases intra-hepáticas graves até os estádios mais tardios da doença. A dilatação dos ductos intra- hepáticos na ultrassonografia (US) sugere colestase extra-hepática obstrutiva.

Tratamento Rx

A terapia deve tentar remover a causa da colestase, restabelecendo por exemplo o fluxo biliar obstruído por um câncer pancreático (Capítulo 200) através de cirurgia ou colocação de *stent*. Na colestase progressiva das doenças biliares intra-hepáticas (p. ex., cirrose biliar primária [CBP]), o transplante de fígado (Capítulo 157) pode ser o único recurso.

Os quelantes de ácidos biliares, como a colestiramina, podem reduzir a concentração de ácidos biliares, mas estão associados à distensão abdominal e constipação intestinal (Tabela 158-4). A substituição dos sais biliares hidrofóbicos por sais biliares hidrofílicos, como o ácido ursodesoxicólico (AUDC), trata todas as formas de colestase intra-hepática e o prurido associado. A via neurossensorial pode ser bloqueada pela utilização de antagonistas de opioides como naloxona e naltrexona, mas devem ser tomados cuidados para evitar o risco de uma síndrome de abstinência de opioides. Os indutores de enzimas hepáticas, como fenobarbital e rifampicina. também têm sido utilizados com sucesso no tratamento do prurido. A rifampicina pode induzir transportadores que metabolizam drogas, resultando em aumento da excreção de pruritógenos, porém com risco de hepatotoxicidade. Em alguns casos de prurido intratável, a maconha ou sua forma sintética dronabinol (Marinol®) tem sido útil em controlar os sintomas. Por fim, para situações como o prurido intratável da cirrose biliar, o transplante de fígado é a única opção.

Tabela 158-4

Características clínicas e terapia para colestase

SÍNDROME CLÍNICA	TRATAMENTO
Prurido	Quelantes de sais biliares (p. ex., colestiramina), ácido ursodesoxicólico, rifampicina, naltrexona, carbinoides, fenobarbital
Hipercolesterolemia	Quelantes ligadores de sais biliares (p. ex., colestiramina)
	Estatinas – efeito precário
Má absorção	Triglicerídeos de cadeia média, vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), ácidos graxos essenciais
Osteopenia	Cálcio, vitamina D, bifosfonados

A suplementação com cálcio, 1.500 mg diariamente, acrescida de vitamina D, é

essencial. Se a densitometria óssea demonstrar osteopenia, deve ser instituída uma terapia com bifosfonados (Capítulo 251).

Doenças do trato biliar

Lesões da árvore biliar intra-hepática e extra-hepática, incluindo a ampola de Vater, são raras.

Atresia de Vias Biliares

A atresia de vias biliares é um processo fibro-obliterativo que afeta os ductos biliares perinatais da bifurcação hilar até o duodeno em um a cada 13.000 neonatos nos Estados Unidos. As anormalidades genéticas associadas incluem poliesplenia em 25% dos casos, anormalidades da veia porta e da artéria hepática, *situs inversus* abdominal, má rotação intestinal e anormalidades cardiovasculares e do trato urinário. Os achados clínicos consistem em icterícia com acolia fecal persistindo por duas semanas após o nascimento. O diagnóstico pode ser suspeitado por colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) ou colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), mas geralmente é confirmado por laparotomia. A correção cirúrgica por portoenterostomia deve ser realizada dentro dos primeiros 60 dias de vida. Cerca de 80% das crianças crescem normalmente nos primeiros anos de vida, mas é comum estenose subsequente da anastomose, com cirrose biliar progressiva e insuficiência hepática, bem como a indicação de transplante hepático.

Cistos do Colédoco

Os cistos do colédoco são ectasias ductais congênitas que envolvem um segmento ou toda a árvore biliar. A incidência é de um para 13.000 neonatos nos Estados Unidos, mas é 13 vezes maior no Japão e em outras partes da Ásia. A prevalência é quatro vezes maior no sexo feminino e existe uma associação dos cistos com uma junção ductal pancreática anormal e com fibrose hepática congênita. A manifestação clínica habitual é uma massa no quadrante superior direito, icterícia e dor. Pancreatite aguda, colangite, hemorragia varicosa e ruptura do cisto são outras apresentações possíveis. Em geral, o diagnóstico é estabelecido por imagem, incluindo US, TC, CPRM e CPRE. O tratamento normalmente consiste em excisão cirúrgica do cisto com uma hepatojejunostomia em Y de Roux em virtude da alta incidência (3% a 26%) de transformação maligna dos cistos em colangiocarcinoma. Quando há uma dilatação ductal intra-hepática extensa (doença de Caroli), são comuns a colangite recorrente e cálculos intra-hepáticos, e o transplante de fígado é a terapia ideal.

Colangio-Hepatite Oriental

A colangite recorrente com litíase intra-hepática é endêmica no leste asiático,

especialmente em Taiwan, onde a incidência é alta, de até 13% em áreas onde são comuns a infestação por *Ascaris lumbricoides* (Capítulo 365) e por *Clonorchis sinensis* (Capítulo 364). Estes vermes causam estenoses locais e dilatação da árvore biliar intra-hepática. Segue-se a estase biliar, e a bile se torna infectada por bactérias capazes de desconjugar a bilirrubina e causar a formação de cálculos marrons. A colangite recorrente é a apresentação habitual, mas a transformação maligna para colangiocarcinoma também pode ocorrer. O diagnóstico é feito por US ou TC. O tratamento inclui antibióticos intravenosos e reposição hídrica. A remoção endoscópica do cálculo e a limpeza dos segmentos biliares infectados é a opção inicial, mas pode ser necessária ressecção cirúrgica de segmentos localizados do fígado.

Colangite Esclerosante Primária

A colangite esclerosante primária é uma condição colestática crônica caracterizada por inflamação recorrente e fibrose segmentar dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos.

Epidemiologia

A prevalência da colangite esclerosante primária é de um a seis casos para 100.000 na população dos EUA, com uma razão homem-mulher de 2,3 : 1. A idade média no diagnóstico é de 32 a 40 anos, mas crianças podem ser afetadas.

Fisiopatologia

A causa permanece desconhecida, mas a colangite esclerosante primária parece ser uma doença autoimune primária. Estudos genômicos de associação implicam *loci* próximos ao antígeno leucocitário humano (HLA)-B no cromossomo 6p21 e *loci* não ligados ao HLA nos cromossomos 13q31, 2q35 e 3p21.Tecnologias ainda mais sofisticadas provavelmente identificarão os genes específicos e vias moleculares no futuro. A doença é progressiva, com obliteração dos ductos biliares de pequeno, médio e grande calibres, levando a três síndromes clínicas distintas: (1) colestase com eventual cirrose biliar, (2) colangite recorrente e estenoses dos ductos de maior calibre e (3) colangiocarcinoma. As várias causas de colangite esclerosante secundária podem provocar sinais e sintomas indistinguíveis da forma primária (Tabela 158-5).

Tabela 158-5

Doenças associadas à colangite esclerosante

Colangite Esclerosante Primária	Colangite Esclerosante Secundária
Colite ulcerativa	Coledocolitíase
Colite de Crohn ou ileocolite	Infecções em pacientes imunocomprometidos (*Cryptosporidium, Trichosporon*, citomegalovírus, *Cryptococcus*, prototecose visceral)
Hepatite autoimune tipo 1	Mielopatia associada HTLV-1
	Lesão isquêmica na artéria ou arteríolas hepáticas
	Trauma
	Neoplasia
	Lesão tóxica
	Floxuridina (injeção na artéria hepática)
	Injeção de formalina dos cistos equinocócicos
	Anormalidades congênitas
	Doença celíaca

HTLV = vírus linfotrópico das células T humanas.

A colangite esclerosante primária está associada tanto à colite ulcerativa quanto à doença de Crohn do cólon (Capítulo 143). Entre 70% e 90% dos pacientes portadores de colangite esclerosante primária têm colite clínica ou microscópica e entre 1,3% a 13% dos pacientes com colite possuem colangite esclerosante primária. A doença inflamatória intestinal geralmente precede a colangite esclerosante primária, mas, em alguns casos, a colite é assintomática e apenas descoberta por colonoscopia e biópsia subsequentes. Ocorre, também, uma síndrome cruzada entre a colangite esclerosante primária e a hepatite autoimune (Capítulo 151).

Manifestações clínicas

O achado laboratorial mais comum é um nível elevado de fosfatase alcalina, que está presente em 90% dos pacientes, e níveis levemente elevados de aminotransferases. O nível de bilirrubina inicialmente é normal em 60% dos pacientes, mas aumenta com o passar do tempo, representando um importante fator prognóstico. Autoanticorpos, incluindo anticorpos antinucleares e anticorpo antimúsculo liso, são encontrados em 22% dos pacientes, mas o anticorpo antimitocôndria positivo (AMA) é raro e sugere CBP. O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo de padrão perinuclear (pANCA) é positivo em 90% dos pacientes com colangite esclerosante primária e colite, mas este anticorpo não é específico, podendo também ser encontrado na colite ulcerativa e na hepatite autoimune sem colangite esclerosante primária.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nos achados patológicos e radiológicos, e todos os pacientes

devem ser submetidos a biópsia hepática e colangiografia. Doença dos ductos de grande calibre, que é diagnosticada mais frequentemente por CPRE ou CPRM, apresenta estenoses em formato de “contas de cordão” e dilatações (Fig. 158-2). A biópsia hepática mostra uma colangite obliterante com inflamação e fibrose periductal em casca de cebola característica (Fig. 158-3). À medida que a doença progride, a ductopenia e a cirrose biliar secundária predominam. No estádio I, a inflamação é confinada aos espaços portais. No estádio II, observa-se hepatite e fibrose portal; no estágio III, há o surgimento de fibrose em ponte; o estádio IV é caracterizado por cirrose biliar e nódulos regenerativos. As condições associadas abrangem pancreatite (15% dos pacientes), linfadenopatia peri-hepática e colangiocarcinoma (27% a 41% dos pacientes submetidos a necrópsia ou transplante).

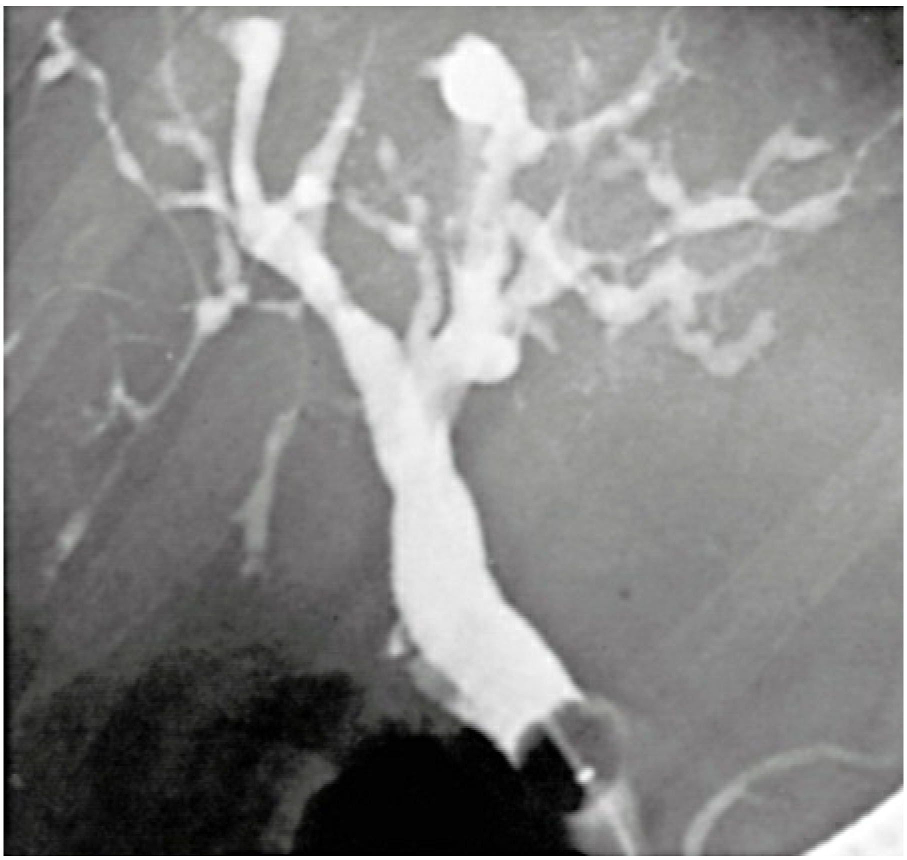

FIGURA 158-2 Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada por colangite esclerosante primária com contraste injetado através de um cateter balonado (observado no ducto comum distal). Os ductos intra-hepáticos são frequentemente afetados e demonstram uma ramificação diminuída (amputação); estenoses segmentares difusas alternadas com segmentos de calibre normal ou ductos levemente dilatados (colangiectases) têm resultado em uma aparência de contas de cordão. (De Mahadevan U, Bass NM. Sclerosing cholangitis and recurrent pyogenic cholangitis. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management,* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002:1137.)

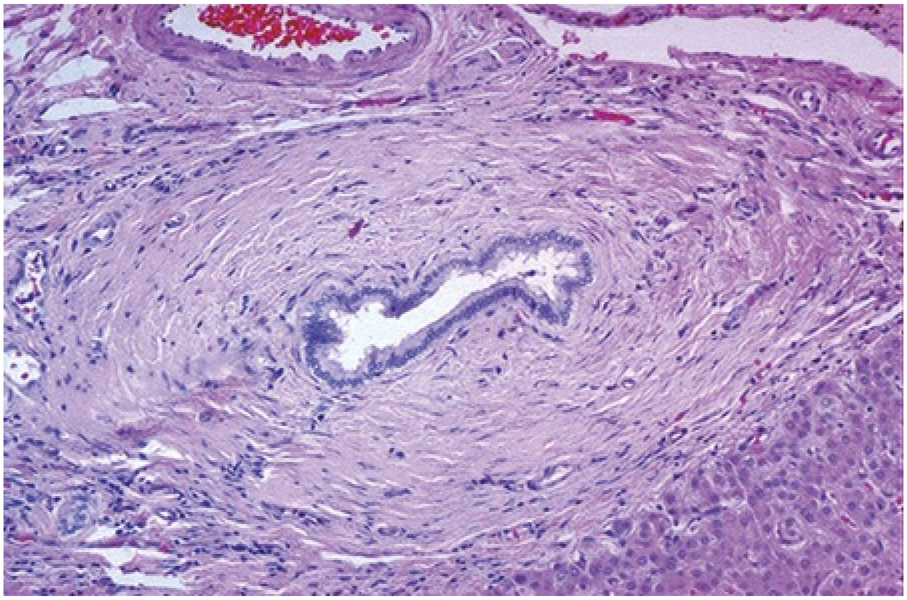

FIGURA 158-3 Microscopicamente, este ducto biliar em um caso de colangite esclerosante é cercado por uma deposição marcante de tecido conjuntivo com abundância de colágeno. (Reproduzida de http://library.med.utah.edu/WebPath/GUIDE/INTRO.html com permissão.)

Tratamento

Nenhum tratamento retarda a progressão da doença. As terapias médicas incluem o tratamento da colangite e terapia endoscópica para estenoses dominantes através de dilatação por balão e inserção de endopróteses. A cirurgia é evitada, se possível, porque aumenta o risco de colangite recorrente. A terapia imunossupressora não é eficiente. Em ensaios randomizados, o ácido ursodesoxicólico (AUDC) (15 mg/kg/dia) melhorou os níveis de bilirrubina, de fosfatase alcalina e de albumina, mas não resultou em nenhum benefício definitivo para sobrevida ou tempo até a descompensação hepática. Doses mais elevadas (>20 mg/kg) têm sido frequentemente utilizadas, mas um ensaio randomizado sugeriu que doses de 28 a 30 mg/kg não são benéficas e podem, na verdade, aumentar a morbidade quando comparadas com o placebo.[1]

O transplante de fígado (Capítulo 157), que é a única terapia potencialmente curativa, fornece uma taxa de sobrevida atuarial de 83% em um ano e de 73% em cinco anos. Todos os pacientes com colangite esclerosante primária que são submetidos a transplante devem ser examinados periodicamente para adenocarcinoma de cólon por apresentarem colite crônica (Capítulo 143). A colangite esclerosante primária recorrente após o transplante é rara e difícil de diferenciar de outras causas de lesões dos ductos biliares. Se no transplante forem encontrados colangiocarcinomas pequenos (<1 cm) incidentais, a sobrevivência não será afetada, mas colangiocarcinomas maiores (>2 cm) detectados durante a avaliação pré-transplante pela TC ou RM são uma contraindicação para o transplante hepático. Pacientes com colangite esclerosante primária devem ser examinados para possível colangiocarcinoma por colangiografia a cada seis a 12 meses com escovados e biópsias. Se o colangiocarcinoma for detectado, deve ser oferecida aos pacientes ressecção

cirúrgica ou radioterapia (Capítulo 202).

Prognóstico

A história natural é variável. Alguns pacientes apresentam colangite recorrente grave, enquanto outros progridem para cirrose biliar. A sobrevida mediana até o óbito ou transplante é de aproximadamente 12 anos, podendo alcançar até 21 anos. A sobrevida atuarial é maior para pacientes assintomáticos do que para pacientes sintomáticos (taxa de sobrevida em dez anos de 80% *versus* 50%).

Cirrose Biliar Primária

Definição

A cirrose biliar primária (CBP) é uma colangiopatia autoimune obliterativa lentamente progressiva, que afeta os ductos biliares de pequeno e médio calibres. Leva à ductopenia, fibrose progressiva, colestase e insuficiência hepática.

Epidemiologia

A CBP é uma doença predominantemente de mulheres (95% dos casos) entre as idades de 20 e 60 anos. A prevalência ajustada para idade e sexo foi estimada em 65 e 12 a cada 100.000 pessoas, respectivamente, para mulheres e homens. A incidência da doença pode estar aumentando, e um estudo norte-americano a estimou em 2,7 a cada 100.000 pessoas/anos ou 4,5 e 0,7 para mulheres e homens, respectivamente.

Fisiopatologia

A CBP parece ser uma doença autoimune, mas o mecanismo de destruição progressiva dos pequenos ductos interlobulares é desconhecido. Estudos genômicos mostram uma associação com HLA, interleucina (IL) 12A e variantes IL-12RB2 sugerindo que a sinalização da IL-12 pode ser importante. Modelos de camundongos apontaram para os papéis potenciais de IL-12Rα e receptor do fator de crescimento transformador-βII. A doença progride lentamente e pode, por fim, levar à cirrose biliar com hipertensão portal e insuficiência hepática. O achado histológico clássico é a presença de granulomas não caseosos nos ductos biliares de pequeno calibre e uma redução acentuada no número de ductos biliares normalmente observados nos espaços portais. A presença de significativa quantidade de fibrose em ponte ou cirrose implica um prognóstico pior.

Manifestações clínicas

Quase 60% dos pacientes com CBP são assintomáticos no momento do diagnóstico. Os sintomas mais comuns são fadiga (50%) e prurido (30%). A fadiga não é relacionada ao grau de lesão hepática subjacente ou colestase e pode ser extremamente debilitante. O prurido frequentemente é relatado pela primeira vez na gestação, mas persiste após o parto e muitos pacientes são inicialmente indicados para uma avaliação dermatológica.

Além das manifestações de colestase, múltiplas síndromes clínicas são associadas a

CBP e são sugestivas de uma origem imunológica. Disfunção tireoideana autoimune (Capítulo 233), síndrome sicca (Capítulo 276), fenômeno de Raynaud (Capítulo 275) e doença celíaca (Capítulo 142) têm sido associadas à CBP. A doença óssea metabólica pode ser particularmente problemática por causa da longa duração da colestase; a densitometria óssea é obrigatória a cada dois anos para direcionar e monitorar a terapia.

Diagnóstico

A anormalidade bioquímica mais comum é a elevação na fosfatase alcalina sérica, que deve ser confirmada por uma γ-glutamil transpeptidase elevada e indica colestase. O nível de bilirrubina não é elevado até tardiamente no curso da doença e grande parte da elevação geralmente consiste em bilirrubina conjugada. A ultrassonografia deve ser realizada para obtenção de imagens da árvore biliar e confirmar a ausência de doença extra-hepática. AMA, que possui uma sensibilidade e especificidade maior que 95% quando a titulação é maior que 1 : 40, pode ser positivo antes que haja qualquer evidência clínica ou bioquímica de CBP. As imunoglobulinas totais geralmente são normais, mas a fração IgM pode ser elevada. A biópsia de fígado é realizada para estadiar a doença e, ocasionalmente, para confirmar o diagnóstico, particularmente em pacientes AMA-negativos.

Tratamento Rx

A terapia com AUDC reduz os ácidos biliares hidrofóbicos intracelulares e pode ter um efeito citoprotetor nas membranas celulares. Embora ensaios randomizados tenham demonstrado um aumento significativo na sobrevida após até quatro anos de terapia com AUDC (12 a 15 mg/kg), considerando o momento do transplante hepático, uma meta-análise mais recente de 16 ensaios não mostrou benefícios em termos de redução da mortalidade ou retardo no transplante de fígado.[2] Os níveis de bilirrubina sérica, fosfatase alcalina e colesterol melhoram com a terapia com AUDC, mas o tratamento não melhora a fadiga e possui um efeito variável sobre o prurido. Efeitos colaterais são raros, sendo a diarreia o mais comum.

Não existem benefícios definitivos dos esteroides, colchicina ou azatioprina. Uma baixa dose de metotrexato (2,5 mg três vezes por semana) foi tentada, mas os dados são insuficientes para apoiar seu uso rotineiro atualmente. A CBP é uma indicação comum para transplante hepático (Capítulo 157), mas existe um debate considerável em torno do momento do transplante.

Prognóstico

A CBP é uma doença progressiva, com até dois terços dos pacientes assintomáticos se tornando sintomáticos em dois a quatro anos. A sobrevida mediana é de 9,3 anos a partir do diagnóstico e os fatores prognósticos mais confiáveis são o nível de bilirrubina sérica e o escore de risco da Clínica Mayo, que prevê os desfechos clínicos, e é calculado da seguinte maneira: R = 0,871 log(e) (bilirrubina em mg/dL) + 2,53 log (e) (albumina em g/dL) + 0,039 (idade em anos) + 2,38 log (e) (tempo de protrombina em segundos) + 0,859

(pontuação relativa a edema em 0, 0,5 ou 1). A insuficiência hepática se desenvolve em 26% dos pacientes em dez anos após o diagnóstico.

Síndromes Ductopênicas

As síndromes ductopênicas ou do desaparecimento dos ductos biliares são caracterizadas por uma escassez de ductos biliares intra-hepáticos e por eventual colestase e cirrose biliar. As causas incluem cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite autoimune (Capítulo 151), doença enxerto *versus* hospedeiro, rejeição crônica do aloenxerto hepático (Capítulo 157), isquemia, quimioterapia intra-hepática, toxicidade medicamentosa (p. ex., ampicilina, amoxicilina, flucloxacilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, cotrimoxazol), infecção pelo HIV (Capítulo 397), sarcoidose (Capítulo 95), ductopenia idiopática ou paraneoplásica e histiocitose. Quase todas essas condições apresentam colestase crônica e elevação do nível de fosfatase alcalina. O tratamento é feito para as complicações da colestase, e o AUDC (15 mg/kg) é administrado para aumentar o fluxo biliar. A maioria dessas condições é lentamente progressiva e resulta em cirrose biliar, que acaba demandando transplante hepático.

Colelitíase

Definição

Existem três tipos diferentes de cálculos biliares: cálculos biliares de colesterol, cálculos biliares mistos e cálculos pigmentados, que, por sua vez, podem ser divididos em cálculos negros e marrons. Os cálculos de colesterol e os cálculos mistos são responsáveis por 80% dos casos de colelitíase nos Estados Unidos. Os cálculos de colesterol contêm mais de 70% de colesterol, enquanto os cálculos mistos também contêm quantidades significativas de pigmentos, como a bilirrubina. Os cálculos pigmentados negros, que geralmente estão associados a doenças hemolíticas, contêm sais de cálcio, bilirrubina e proteínas. Os cálculos pigmentados marrons são mais comuns na Ásia, onde estão associados à colangite intra-hepática e infecção; nos Estados Unidos, os cálculos marrons são encontrados após colecistectomias, especialmente quando se apresentam como coledocolitíase.

Epidemiologia

Aproximadamente 30 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm cálculos biliares, e o custo anual estimado desta doença é de 15 bilhões de dólares. Na Europa, grandes estudos de ultrassonografia em indivíduos entre 30 a 65 anos de idade mostraram cálculos biliares em 18,8% das mulheres e 9,5% dos homens. Em um estudo no qual 1.930 indivíduos foram acompanhados por até dez anos, a incidência cumulativa de novos cálculos foi de 4,6%.

A idade é um fator de risco importante para a colelitíase (Tabela 158-6); menos de 2% das colecistectomias indicadas por cálculos biliares são realizadas em crianças,

geralmente devido a doenças hemolíticas. Todavia, o aumento da obesidade em crianças pode resultar em uma incidência mais precoce de colelitíase.

Tabela 158-6

Fatores de risco para colelitíase

Fatores de risco
Idade
Sexo feminino
Paridade
Obesidade
Perda de peso rápida
Hipertrigliceridemia
Genética (p. ex., índias Pima, chilenos)
Medicações: estrógeno, clofribato, ceftriaxona, acetato de octreotídeo (Sandostatina)
Ressecção de íleo terminal
Hipomotilidade da vesícula biliar: gestação, diabetes, pós-vagotomia
Somatostatinoma
Nutrição parenteral total
Lesão no cordão espinhal

A razão homem-mulher ajustada para a idade da colelitíase é de 2,9 : 1 entre as idades de 30 e 39 anos, mas diminui para 1,2 : 1 entre as idades de 50 e 59 anos. Em comparação aos homens, as mulheres com colelitíase também têm maior probabilidade de se submeter a uma colecistectomia. A gravidez parece ser um fator de risco importante para a maior prevalência de colelitíase em mulheres mais jovens, com uma prevalência de 1,3% em mulheres nulíparas comparadas com 13% em mulheres multíparas. O uso de estrogênios também está associado a um maior risco de colelitíase sintomática e de colecistectomia, com um risco relativo de 2,1 a 3,7 comparado com nenhum uso de estrogênio. Os mecanismos de aumento de risco incluem a ativação da secreção hepática de colesterol mediada por receptor-α de estrógeno, uma redução induzida pela progesterona na contratilidade da vesícula biliar e uma alteração induzida pela gravidez no equilíbrio de sais biliares hidrofóbicos-hidrofílicos.

A obesidade contribui para um risco maior de cálculos biliares devido ao aumento da absorção, síntese e secreção de colesterol. O risco é maior em mulheres e no obeso mórbido, mas a redução rápida de peso a partir de dietas de muito baixas calorias também está associada a cálculos de vesículas. Dietas com altas concentrações de gorduras poli-insaturadas e monoinsaturadas podem reduzir o risco de colelitíase.

Fisiopatologia

A colelitíase é predominantemente uma inabilidade de manter colesterol livre em solução na bile. À medida que a bile canalicular desce através do sistema ductal biliar, os colangiócitos mantêm o fluxo e o volume biliar secretando na bile cloreto, bicarbonato e água. Na fibrose cística (Capítulo 89), os defeitos no regulador de condutância transmembrana da fibrose cística, que no fígado é encontrado apenas nos colangiócitos, reduzem a colerese e resultam na formação de tampões mucosos com subsequente cirrose biliar focal e colelitíase.

A vesícula biliar, que atua como reservatório final para a bile, a concentra pela remoção de água, aumentando, assim, a concentração de lipídios de 3 g/dL na bile hepática para 10 g/dL na bile vesicular. As concentrações de sais biliares podem ser tão altas quanto 300 mM e iriam digerir o epitélio biliar se a vesícula não secretasse mucina para proteção. A mucosa da vesícula biliar também secreta íons de hidrogênio para evitar a deposição de sal de cálcio e manter a bile com um pH de cerca de 6,5. Uma vesícula normal libera de 10 a 20% de seu conteúdo em resposta à estimulação nervosa entérica duodenal-vesicular. Após uma refeição, os lipídios duodenais causam uma contração de cerca de 70% da vesícula biliar, mediada tanto pelo sistema nervoso entérico quanto pela colecistocinina. O prejuízo da contratilidade é um dos passos críticos na patogênese dos cálculos.

Fatores Genéticos

Estudos de histórico familiar mostraram que os cálculos biliares são duas vezes mais comuns em parentes de primeiro grau de pacientes com cálculos biliares comparados com indivíduos-controle pareados por idade e sexo. Nos Estados Unidos, os descendentes dos ameríndios originais têm uma prevalência acentuadamente aumentada de cálculos biliares, com as maiores taxas em índias Pima com idade superior a 25 anos, cuja prevalência de cálculos biliares de colesterol atinge 75%. Os ameríndios da América do Sul e México também têm uma alta prevalência de cálculos, e esta população apresenta a maior taxa mundial de complicações de colelitíase, como o câncer de vesícula biliar. Os sul- americanos de origem hispânica têm taxas muito menores de colelitíase.

Nenhum gene específico de colelitíase foi encontrado em humanos, mas genes litogênicos, incluindo o gene da bomba transportadora de sais biliares, são descritos em camundongos suscetíveis a cálculos biliares. A doença calculosa em humanos provavelmente é uma combinação de suscetibilidade poligênica complexa e fatores ambientais.

Cálculos Biliares de Colesterol

Os cálculos de colesterol contêm 50% a 90% de colesterol e são a forma mais comum de cálculos nos países com uma dieta ocidental rica em proteínas e gorduras. O colesterol é uma molécula altamente hidrofóbica que pode permanecer solúvel em solução aquosa apenas como micelas e vesículas saturadas em conjunto com sais biliares e lecitina. O colesterol na bile da vesícula biliar está em múltiplas fases; na presença de supersaturação de colesterol, as vesículas de colesterol instáveis sofrem nucleação para formar cristais de colesterol (Fig. 158-4). A nucleação é promovida por vários fatores, inclusive proteínas e lipídios.

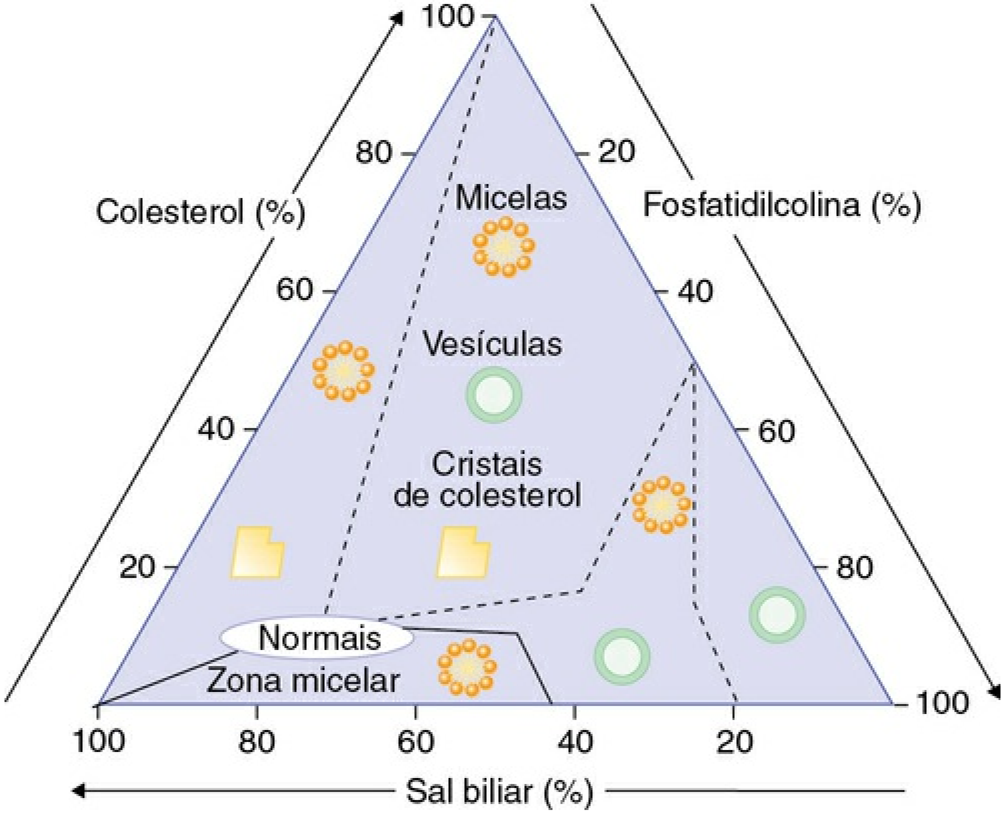

FIGURA 158-4 Diagrama da fase de equilíbrio para um sistema biliar modelo litogênico com uma composição total de lipídios de 10 g/dL.

A secreção biliar aumentada de colesterol resulta em supersaturação de colesterol na bile. O resultado é o excesso de secreção de muco na vesícula biliar, a formação de uma camada de gel e estase, fazendo com que o colesterol se nucleie e sejam depositados cristais de colesterol.

Os cristais mono-hidratos de colesterol têm apenas algumas centenas de micrômetros de tamanho e são facilmente expelidos através do ducto cístico. Todavia, a lama de muco contendo sais de cálcio, bilirrubina, mucina e cristais não é facilmente expelida pela contração da vesícula biliar. A lama biliar, também conhecida como microlitíase, pode ser visualizada na ultrassonografia como um conteúdo ecogênico livre e móvel na vesícula biliar. A lama biliar pode causar sintomas de colelitíase, incluindo colecistite, colangite e pancreatite.

A lama biliar pode regredir, persistir ou progredir para cálculo, quando seus cristais crescem para formar placas, devido, em parte, ao comprometimento da contratilidade da vesícula biliar. A supersaturação do colesterol da bile está associada à maior absorção de colesterol pelo músculo liso da vesícula biliar, um processo que impede a contratilidade do músculo liso e reduz a responsividade da vesícula biliar à colecistocinina.

Cálculos Pigmentados

Os cálculos com pigmento negro contêm 10% a 90% de bilirrubinato de cálcio em combinação com uma variedade de outros sais de cálcio, como a hidroxiapatita e o carbonato. Estes cálculos são comuns na Índia (40%), mas raros em Minnesota (5%). A idade mais avançada está associada à maior incidência de cálculos pigmentados, assim como a nutrição parenteral total e as doenças hemolíticas.

Cálculos de pigmento marrom compreendem 30% dos cálculos biliares no Japão e até 90% dos cálculos biliares na região rural da China. Eles estão relacionados a dietas de baixa caloria, ricas em legumes e verduras, podem localizar-se tanto nas vias biliares quanto no fígado; e têm uma forte associação com a colangite piogênica recorrente e a colângio-hepatite. Nos Estados Unidos, estes cálculos são encontrados nos casos de coledocolitíase pós-colecistectomia, presumivelmente secundários à estase e infecção. As enzimas bacterianas desconjugam a bilirrubina do glicuronato e hidrolisam os fosfolipídios, levando à precipitação de cálcio, bilirrubina e ácidos graxos livres. Estes cálculos, frequentemente macios e fáceis de fragmentar por via endoscópica, são comumente tratados com extração endoscópica.

Manifestações clínicas

Os sintomas causados pelos cálculos biliares frequentemente são inespecíficos e incluem náuseas, distensão abdominal e dor no quadrante superior direito. A cólica biliar – descrita como uma dor epigástrica ou no quadrante superior direito, que ocorre 15 a 30 minutos após uma refeição, frequentemente irradiando para a região dorsal – é imprevisível, intensa e geralmente constante, não sendo uma verdadeira cólica. A dor persiste por três a quatro horas e pode estar associada a náuseas e vômitos. Na colecistite não complicada, não há febre nem leucocitose, a dor em geral pode ser adequadamente tratada com uma única dose de analgésico narcótico ou anti-inflamatório não esteroide (AINE) e a dor geralmente melhora dentro de seis horas. Crises de cólica podem ocorrer com intervalos de dias ou meses.

Diagnóstico

Cálculos Biliares Assintomáticos

Os cálculos assintomáticos, frequentemente diagnosticados por ultrassonografia realizada por outras indicações, compreendem cerca de 85% dos cálculos. Pacientes com cálculos assintomáticos têm incidência de sintomas inespecíficos de náuseas e distensão abdominal semelhante à da população em geral e raramente desenvolvem complicações da colelitíase. Entretanto, a cólica biliar é mais preditiva de cálculos biliares, sendo indicador de um maior risco de colecistite ou de outras complicações. Como a recomendação atual é de que o tratamento seja realizado apenas para os cálculos sintomáticos, é de grande importância determinar se os sintomas estão relacionados aos cálculos biliares.

Entre os pacientes com cálculos assintomáticos, cerca de 2% a 3% desenvolvem cólica biliar anualmente. Na ausência de sintomas antecedentes, as complicações da colelitíase (p. ex., a colecistite aguda) aparecem em uma taxa inferior a 1% ao ano. Como resultado, recomenda- se reservar a colecistectomia para depois do surgimento da cólica biliar, com a colecistectomia profilática ou incidental recomendada apenas para ameríndios, receptores de transplante, pacientes com anemia falciforme, obesidade mórbida, junção ductal pancreática anômala, vesícula em porcelana ou pólipos de vesícula com diâmetros maiores que 1 cm (ver Colecistectomia em Tratamento).

Colecistite Calculosa Aguda

A colecistite aguda, que é a complicação grave mais comum da colelitíase, pode levar à perfuração da vesícula biliar, peritonite, fístula para o intestino ou duodeno com íleo ou obstrução, e abscessos hepáticos ou intra-abdominais. A colecistite aguda é causada por obstrução do ducto cístico, com elevação da pressão intraluminal, que pode levar ao comprometimento vascular da vesícula biliar. As *Salmonellas* e outros micro-organismos menos comuns, como *Vibrio cholerae*, *Leptospira* e *Listeria*, podem causar uma colecistite primária. A diferenciação clínica entre cólica biliar e colecistite aguda é difícil, mas, em geral, pode ser feita com base nos achados clínicos e radiológicos (Tabela 158-7).

Tabela 158-7

Características clínicas de cólica biliar comparada com colecistite aguda

ACHADOS CLÍNICOS	CÓLICA BILIAR	COLECISTITE AGUDA
Dor no quadrante superior direito	Presente	Presente
Sensibilidade abdominal	Ausente ou leve	Moderada a grave, especialmente sobre fígado e/ou vesícula biliar (sinal de Murphy)
Febre	Ausente	Geralmente presente
Leucocitose	Ausente	Geralmente > 11.000/μL
Duração dos sintomas	<4 h	>6 h
Ultrassonografia	Cálculos biliares	Cálculos biliares, espessamento da parede da vesícula biliar
Exame HIDA	Cálculos biliares visualizados dentro de 4 h	Sem preenchimento da vesícula biliar

HIDA = ácido iminodiacético hepatobiliar.

Exames de Sangue

Na colecistite aguda não complicada, exames laboratoriais geralmente mostram leucocitose, mas não têm grande utilidade. Níveis elevados de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia e níveis elevados de amilase e lipase não são comuns na colecistite e sugerem outras complicações de colelitíase, como a colangite ou a pancreatite. Quando a colecistite aguda é acompanhada por uma massa inflamatória, a vesícula biliar pode comprimir o ducto comum e levar à obstrução do ducto biliar (síndrome de Mirrizzi).

Estudo de Imagens

A ultrassonografia do quadrante superior direito diagnostica de forma não invasiva os cálculos biliares em 95% dos pacientes com colecistite (Fig. 158-5). A ultrassonografia também pode excluir obstrução do ducto biliar comum e pode, ocasionalmente, mostrar cálculos do ducto biliar. Na colescitite, a parede da vesícula biliar pode estar espessada e pode haver presença de líquido livre pericolecístico. O sinal de Murphy também é útil e pode ser constatado durante a ultrassonografia ou no exame físico. A pressão suave é

imposta pela sonda (transdutor) ou pela mão na borda da bainha do reto abdominal no quadrante superior direito, solicitando-se ao paciente que inspire. A vesícula biliar se move para baixo com a inspiração contra a mão do examinador ou contra o transdutor do ultrassom, e o paciente se queixa de dor quando a vesícula biliar inflamada entra em contato com a mão do examinador. A ultrassonografia também pode excluir colecistite gangrenosa com ar livre na parede da vesícula biliar, perfuração e abscesso. O exame mais específico para colecistite aguda é uma cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético (HIDA) marcado com tecnécio. Administrado por via intravenosa, o HIDA normalmente é captado pelo fígado, excretado nas vias biliares e concentrado na vesícula biliar. Quando um cálculo obstrui um ducto cístico, a vesícula biliar não se enche com HIDA; a sensibilidade da cintilografia com HIDA é de 95%, mas a especificidade varia acentuadamente e pode ser tão baixa quanto 50%, em pacientes críticos ou ictéricos.

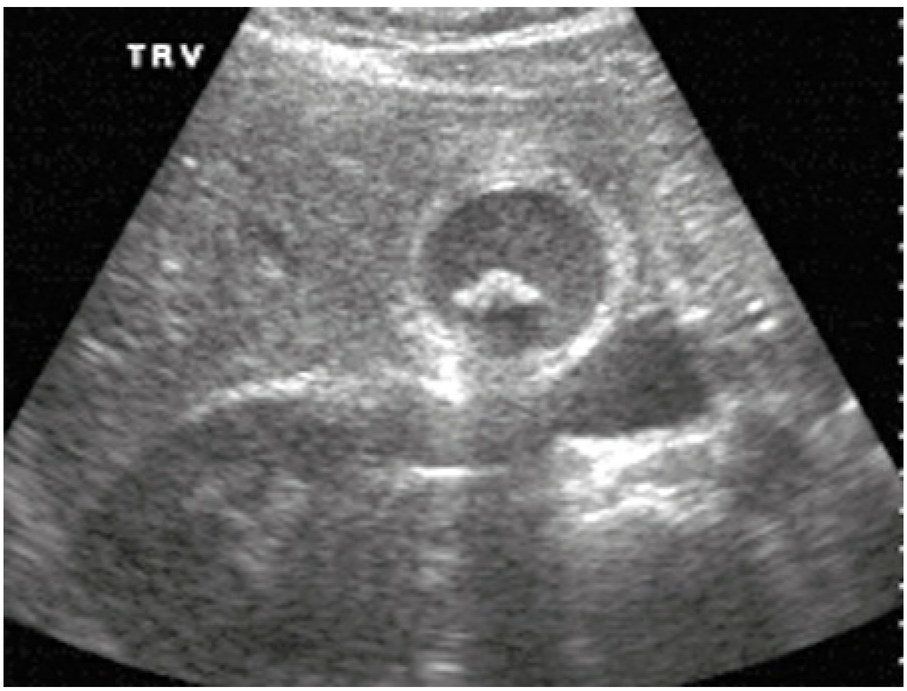

FIGURA 158-5 Ultrassonografia mostrando um cálculo biliar.

Tratamento

Estabilização Clínica da Colecistite Aguda

O tratamento para colecistite aguda não complicada é hidratação venosa, antibióticos por sete a dez dias e repouso alimentar. As opções de antibióticos incluem ampicilina (2 g por via intravenosa a cada 6 horas) e um aminoglicosídeo (gentamicina 5,1 mg/kg a cada 24 horas), mas as cefalosporinas (ceftriaxona 1 a 2 g diários) e ampicilina-sulbactam (1,5 a 3 g a cada 6 horas) também podem ser empregados. A cobertura mais ampla deve ser usada em pacientes imunossuprimidos, incluindo a adição de metronidazol (500 mg a cada 8 horas), piperacilina-tazobactam (3,375 g a cada 6 horas), e levofloxacina (500 mg a 1 g uma vez ao dia). Colecistectomia precoce durante a

primeira admissão hospitalar é geralmente recomendada por ser segura e reduzir o tempo de internação.[3]

Colecistectomia

As indicações para colecistectomia abrangem cólica biliar, colecistite aguda e crônica e colelitíase acalculosa. Pacientes diabéticos podem ter menos sintomas por causa de sua neuropatia. Como resultado, sua colecistite pode ser complicada mais frequentemente pela gangrena e perfuração; no entanto, a colecistectomia profilática não é recomendada em pacientes com diabetes.

Colecistectomia laparoscópica e colecistectomia com pequena incisão fornecem resultados equivalentes para o tratamento de cálculos biliares,[4] com alguns dados sugerindo que a colecistectomia com pequena incisão reduz o tempo e complexidade da operação.[5,6] A maioria dos pacientes pode receber alta um dia após o procedimento. Uma abordagem laparoscópica programada é convertida para cirurgia aberta em apenas 3% dos casos, geralmente por dificuldade de identificar estruturas anatômicas críticas, como o ducto cístico ou os ductos biliares comuns.

A colangiografia operatória pode ser realizada durante a colecistectomia laparoscópica, e os cálculos dos ductos biliares podem ser removidos concomitante ou subsequentemente por uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). A incidência de cálculos retidos não diagnosticados no ducto biliar comum após colecistectomia laparoscópica é de cerca de 2,3%.

A complicação mais grave da colecistectomia é a lesão do ducto biliar, que ocorre agora em 0,25% dos casos. Ela é mais comum quando a indicação para a cirurgia é a colecistite aguda e é menos comum após um cirurgião ter realizado mais de 25 cirurgias laparoscópicas. As lesões do ducto biliar incluem vazamento do ducto cístico, laceração do ducto, transecção completa do ducto e lesões térmicas do ducto. O reconhecimento precoce permite a abertura primária para o reparo do ducto biliar. O vazamento do ducto cístico geralmente é reconhecido como icterícia, febre e dor abdominal por vários dias após o procedimento; pode ser tratado com sucesso por CPRE com inserção de uma endoprótese ou por esfíncterotomia.

Terapias de Dissolução dos Cálculos Biliares

Em pacientes com contraindicações relativas ou absolutas à colecistectomia laparoscópica, como a doença hepática ou cardiopulmonar avançada concomitante, uma combinação de ácido quenodesoxicólico (10 mg/kg/dia) com AUDC (7 a 15 mg/kg/dia) ou AUDC isoladamente (15 mg/kg/dia) pode dissolver múltiplos cálculos pequenos (<5 mm) em até 60% dos pacientes com uma vesícula biliar funcionante. Se a tomografia computadorizada (TC) mostra que os cálculos são calcificados, a eficácia é menor e a dissolução completa é verificada em apenas cerca de 10% dos pacientes. Os cálculos biliares geralmente se dissolvem a uma taxa de 1 mm/mês. Após a dissolução, cálculos biliares recorrem a uma taxa de 10% ao ano durante cinco anos, mas a recorrência é incomum após esse período. A terapia continuada pode ser necessária, tornando esse tratamento pouco atraente, exceto em

pacientes selecionados, nos quais a colecistectomia não pode ser realizada com segurança.

A litotripsia com ondas de choque extracorpóreas, que usa um feixe de ultrassom concentrado, pode fragmentar cálculos maiores. Os cálculos fragmentados podem, então, passar através do ducto cístico e ser expelidos no ducto biliar comum. Os fragmentos que permanecem na vesícula biliar devem ser tratados com AUDC para total dissolução. Os cálculos biliares desaparecem em mais de 50% dos pacientes, mas as recorrências ocorrem em 50% dos pacientes tratados com sucesso, particularmente naqueles com cálculos múltiplos e vesículas biliares disfuncionais.

A terapia de dissolução tópica envolve a inserção guiada por ultrassonografia de um cateter na vesícula biliar; os cálculos são dissolvidos usando metil-terbutil-éter ou etil-propionato. A técnica ainda é experimental, mas poderá estar disponível em breve para uso em vários centros.

Coledocolitíase

Os cálculos do ducto biliar comum podem descer da vesícula biliar ou se originar primariamente em um ducto biliar comum dilatado, tortuoso, devido a infecção ou estase biliar (geralmente cálculos de colesterol), ou podem ocorrer em paciente pós-colecistectomia (geralmente cálculos marrons), nos quais frequentemente não são detectados na cirurgia (2% nas colecistectomias). A apresentação clínica é colangite, pancreatite ou obstrução biliar; cálculos grandes, obstrutivos, podem causar icterícia.

A colangite bacteriana aguda, mais frequentemente causada por cálculos que obstruem o ducto biliar comum e elevam a pressão intraluminal, é uma emergência médica (Fig. 158-6). A bile nesses pacientes está, em geral, infectada por *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Klebsiella* ou *Clostridium* sp e o aumento na pressão resulta em bacteremia transitória.

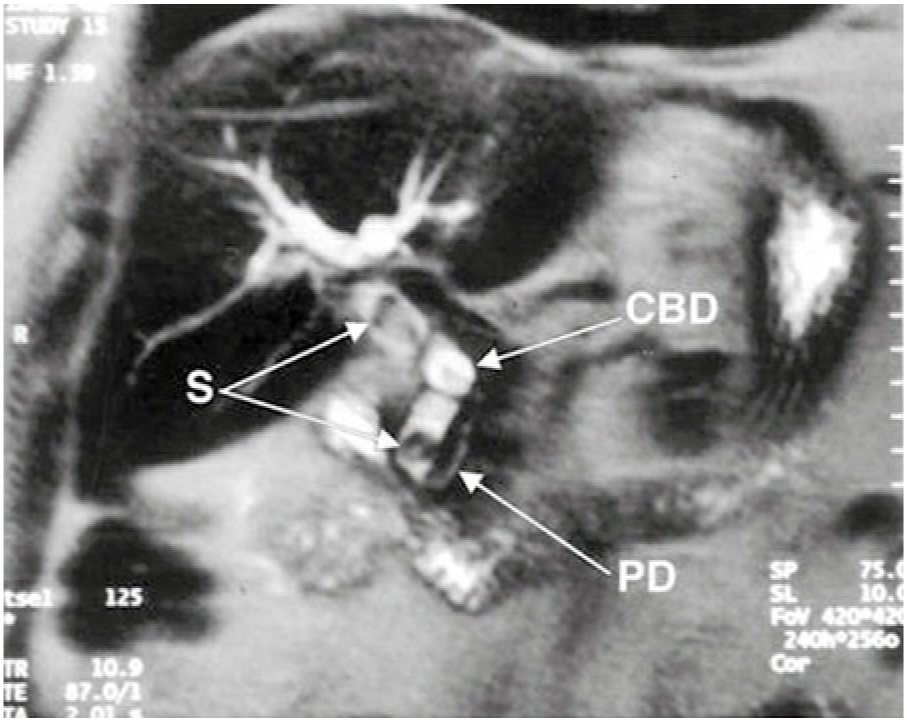

FIGURA 158-6 Colangiopancreatografia por ressonância magnética de um trato biliar dilatado. São mostrados o ducto biliar comum (CBD), o ducto pancreático (PD) e dois cálculos grandes nos ductos biliares comuns (S).

Diagnóstico

Pacientes com colangite bacteriana apresentam a tríade de Charcot, composta por dor abdominal, icterícia e febre com calafrios. Disfunção renal grave e coagulação intravascular disseminada podem complicar a colangite grave. Os níveis de aminotransferase, bilirrubina e fosfatase alcalina geralmente são elevados. O diagnóstico de cálculos em ductos biliares comuns pode ser realizado com ultrassonografia, que geralmente mostra ductos biliares dilatados e ocasionalmente identifica um cálculo. CPRM pode identificar 95% de pedras maiores do que 1 cm (Fig. 158-6) A CPRE permanece o "padrão-ouro" para o diagnóstico e tratamento de cálculos em ductos biliares comuns. Se houver suspeita de colangite, a CPRE deve ser realizada.

Tratamento Rx

Em pacientes com cálculos concomitantes, tanto na vesícula biliar quanto no ducto biliar comum, a colecistectomia laparoscópica e exploração do ducto biliar são preferíveis ao procedimento em dois tempos (extração do cálculo do ducto comum por CPRE seguida por colecistectomia laparoscópica).[7,8] Para cálculos de ducto comum isolados, o tratamento endoscópico inclui esfincterotomia e extração do cálculo com um balão ou cesta. Pequenos cálculos (<2 cm) podem ser removidos facilmente, enquanto cálculos maiores devem ser quebrados com litotriptores mecânicos ou ultrassônicos antes da remoção. Fluidos e antibióticos de amplo espectro para Gram-negativos (p. ex., ceftriaxona, 1 a 2 g uma vez ao dia; ampicilina- sulbactam, 1,5 a 3 g a cada 6 horas; piperacilina-tazobactam, 3,375 g a cada 6 horas; levofloxacina, 500 mg a 1 g uma vez ao dia) são recomendados para colangite bacteriana. Em pacientes críticos,

a descompressão inicial do ducto biliar comum preenchido por pus com uma endoprótese pode ser o tratamento de primeira linha, seguido pela terapia endoscópica ou cirúrgica definitiva. Após uma terapia endoscópica bem-sucedida, a colecistectomia laparoscópica deve ser realizada rotineiramente por causa do alto risco de eventos biliares recorrentes.[9]

Em determinadas situações, como após uma coledocojejunostomia em Y de Roux, a CPRE pode não ser possível. São abordagens alternativas a colangiografia percutânea trans-hepática (CPTH) ou a exploração aberta do ducto biliar comum. Durante a CPTH, o radiologista pode descomprimir os ductos biliares com cateteres ou *stents*, e os cálculos podem, subsequentemente, ser removidos pelo trajeto da fístula por colangiografia direta.

Complicações não Usuais dos Cálculos Biliares

A pancreatite aguda biliar (Capítulo 146) é mais comum em pacientes com múltiplos cálculos pequenos; também tem sido associada a microlitíase e lama biliar. Os pacientes apresentam dor epigástrica aguda irradiando para região dorsal, hiperamilasemia, e um exame de imagem demonstrando um pâncreas edemaciado ou necrótico. Raramente, colangite concomitante ou icterícia pode ser vista se o cálculo for obstrutivo. As características clínicas que sugerem pancreatite com cálculo incluem níveis elevados de aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina. Uma CPRE precoce com esfincterotomia e extração do cálculo dentro de 24 horas da suspeita de pancreatite aguda com cálculo reduz a morbidade e a mortalidade, mas em 50% dos casos os cálculos não estão visíveis ou já migraram no momento da CPRE. Após o tratamento bem-sucedido de cálculos do ducto comum, qualquer paciente que ainda tem a vesícula biliar deve ser submetido a colecistectomia eletiva.

O comprometimento vascular da vesícula biliar e a presença de bactérias produtoras de gás, que são mais comuns em pacientes com diabetes ou imunocomprometidos, podem causar colecistite gangrenosa ou enfisematosa. Clinicamente, os pacientes estão em estado grave, com febre elevada, característica de sepse, e com rebaixamento do nível de consciência. A ultrassonografia pode mostrar ar na vesícula biliar ou em sua parede; pode então ocorrer perfuração da vesícula com peritonite. É necessária colecistectomia de emergência.

Caso se desenvolva uma fístula da vesícula para o duodeno, estômago ou cólon, um cálculo grande pode passar através da fístula para dentro do intestino. Se ocorrer obstrução no duodeno ou na válvula ileocecal, ocorrerá íleo biliar com sintomas e sinais de obstrução intestinal. Uma radiografia simples de abdome mostra a obstrução intestinal com ar livre na vesícula ou no trato biliar. O tratamento geralmente é colecistectomia e remoção do cálculo que causa a obstrução.

Prevenção

O AUDC, 600 mg à noite, reduz significativamente a formação de cálculos biliares em pacientes que ingerem dietas hipocalóricas e com baixo teor de gordura. A prevenção primária dos cálculos de colesterol é baseada na alteração da dieta para evitar a

supersaturação do colesterol (*i. e.*, uma dieta rica em grãos integrais e farelos e pobre em colesterol e gorduras saturadas). A prevenção secundária inclui o uso de tratamento dos ácidos biliares com AUDC para reduzir a supersaturação do colesterol, melhorar a contratilidade da vesícula biliar com análogos da colecistocinina e reduzir a secreção de mucina com aspirina e AINES. Todas essas estratégias têm sido utilizadas com eficácia nos grupos de alto risco, como em pacientes com dietas hipocalóricas ou naqueles com nutrição parenteral total.

Prognóstico

Em geral, o prognóstico da colelitíase é excelente para pacientes jovens e sem comorbidades. Todavia, com a população em envelhecimento, existe maior prevalência da colelitíase complicada com cálculos no ducto comum, colangite e pancreatite, cada uma associada a morbidade e mortalidade substanciais.

Colecistite acalculosa aguda

Epidemiologia e fisiopatologia

A colecistite acalculosa é a inflamação da vesícula biliar ou a presença de sintomas relacionados à vesícula biliar na ausência de cálculos. A colecistite acalculosa aguda é responsável por 2 a 17% de todas as colecistectomias. Isquemia, infecção, lesão química por agentes na secreção biliar e obstrução do ducto cístico estão implicados como causas (Tabela 158-8).

Tabela 158-8

Fatores de risco e organismos primários associados à colecistite acalculosa

FATORES DE RISCO
Jejum
Nutrição parenteral total
Sepse, infecções biliares
Grandes traumas
Queimaduras
Grandes cirurgias não biliares
Parto
Múltiplas transfusões de sangue
Ventilação mecânica
Opiáceos
Imunossupressão-quimioterapia, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, transplante
Diabetes
Doença isquêmica coronariana
Malignidade
ORGANISMOS IMPLICADOS COMO CAUSA PRIMÁRIA
Salmonella typhi
Vibrio cholerae
Staphylococcus
Leptospira
Listeria
Pneumocystis carinii
Mycobacterium spp
Citomegalovírus
Candida
Ascaris
Echinococcus

Manifestações clínicas

As infecções primárias podem apresentar-se como colecistite aguda com febre inexplicável, dor no quadrante superior direito ou deterioração clínica após o ato operatório ou pós-transplante, traumatismo abdominal, quimioterapia ou nutrição parenteral total. Dor, febre, leucocitose e enzimas hepáticas anormais são comuns.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado por ultrassonografia, que mostra uma vesícula biliar distendida, frequentemente com a parede fina, líquido pericolecístico ou um sinal de Murphy positivo (ver anteriormente) na ausência de cálculos biliares. A lama biliar pode estar presente. Gases ou bolhas intraluminais, denominadas sinal do champanhe, indicam colecistite enfisematosa.

Tratamento Rx

O tratamento inclui hidratação venosa, antibióticos usados da mesma forma que

para a colelitíase e medidas gerais de suporte. Como a gangrena e a perfuração são mais comuns na colecistite acalculosa que na colecistite calculosa, recomenda-se a colecistectomia urgente. As complicações pós-colecistectomia, como fístulas, abscessos e infecções da ferida cirúrgica, também são mais comuns e refletem os problemas multissistêmicos adjacentes. Nos pacientes críticos, nos quais a colecistectomia está contraindicada, pode ser realizada a descompressão radiológica da vesícula biliar via colecistostomia percutânea. A mortalidade global da colecistite acalculosa aguda é de 5 a 20%.

Colecistite acalculosa crônica

A colecistite acalculosa crônica é uma síndrome clínica mal compreendida, na qual os pacientes apresentam sintomas de cólica biliar na ausência de cálculos biliares. A vesícula biliar pode ser normal ou exibir alterações de inflamação crônica. A colesterolose também pode estar presente, com depósitos de colesterol na mucosa e nas camadas musculares da vesícula biliar. Os pacientes afetados, frequentemente jovens e do sexo feminino, apresentam dor abdominal e sintomas inespecíficos como náuseas e intolerância a alimentos gordurosos. A discinesia biliar pode ser diagnosticada com ultrassonografia ou cintilografia com HIDA estimuladas por alimento-colecistocinina. Em 80% a 90% dos pacientes com motilidade estimulada anormal, os sintomas são aliviados por colecistectomia.

Câncer da vesícula biliar

O câncer da vesícula biliar constitui 0,76% a 1,2% de todos os cânceres e é o câncer biliar mais comum, com cerca de 7.200 novos casos relatados nos Estados Unidos a cada ano. A maior incidência ocorre em ameríndios, particularmente no Chile, México e Colômbia. Sua incidência também é alta na Índia, talvez devido à maior prevalência de cálculos biliares pigmentados. O câncer da vesícula biliar é uma doença de idosos, predominando mais em mulheres do que em homens. Existe uma forte associação com colelitíase, colecistite crônica e inflamação; 90% dos pacientes com câncer de vesícula biliar apresentam cálculos concomitantes. Os pacientes que exibem vesícula em porcelana, na qual existe uma calcificação na parede da vesícula biliar, têm um risco de 25% de desenvolver câncer de vesícula biliar, e pacientes com uma junção ductal pancreática anômala, onde o ducto pancreático drena para o ducto biliar comum inferior em vez de drenar para a ampola, têm um risco aumentado de câncer de vesícula biliar. Ambas lesões são indicações para colecistectomia profilática.

Cerca de 90% dos cânceres de vesícula biliar são adenocarcinomas; o restante são carcinomas espinocelulares ou outras neoplasias. O câncer da vesícula biliar dissemina-se localmente, com invasão do fígado e para linfonodos locais e cavidade peritoneal. Cerca de 90% dos pacientes apresentam sinais e sintomas sugestivos de colecistite. A cirurgia, que representa a única opção terapêutica, pode ser curativa quando o tumor estiver confinado à vesícula biliar. Radioterapia e quimioterapia adjuvantes não são

eficazes. A sobrevida mediana para todos os pacientes com câncer de vesícula biliar é de três meses, com a sobrevida em um ano de 14% e a sobrevida em cinco anos de 5%.

Distúrbios da ampola de vater

A ampola de Vater representa o esfíncter final que controla a entrada de bile no duodeno. O controle hormonal do esfíncter é mediado pela colecistocinina, que faz a vesícula biliar se contrair e a ampola relaxar. O transtorno mais comum da ampola é a estenose ou a disfunção após colecistectomia, a chamada disfunção do esfíncter de Oddi.

Disfunção do esfíncter de Oddi ou discinesia biliar

Na estenose esfincteriana verdadeira, o esfíncter está estreitado por inflamação e fibrose como resultado de pancreatite, passagem de um cálculo biliar através da papila, traumatismo intraoperatório, infecção ou adenomas. A estenose esfincteriana pode apresentar-se com dor abdominal e pancreatite. O ducto biliar comum frequentemente está dilatado acima da estenose, e o tratamento é uma esfincterotomia ampla realizada por CPRE.

Na discinesia do esfíncter de Oddi, um transtorno funcional do esfíncter leva à obstrução biliar intermitente. A maioria dos pacientes submeteu-se à colecistectomia e apresenta dor biliar recorrente ou, menos frequentemente, pancreatite. O diagnóstico geralmente é firmado pela CPRE, que pode demonstrar a eliminação tardia do contraste. Em pacientes com dor associada a níveis anormais de aminotransferase em duas ou mais ocasiões, um ducto biliar comum dilatado e a drenagem tardia do contraste, a esfincterotomia é recomendada. Pacientes sem estes três critérios geralmente recebem um teste terapêutico com relaxantes, como os nitratos ou os bloqueadores de canais de cálcio.

Tumores ampulares

O adenocarcinoma da ampola tem uma incidência de três por milhão. Os adenomas aparecem como lesões ampulares protrusas, podem crescer para dentro da ampola ou para dentro do duodeno e se transformar em adenocarcinomas (Fig. 158-7). O câncer tende a ser localmente invasivo. Os adenomas ampulares estão associados à polipose colônica familiar (Capítulo 199) e ao gene *FAP*: quase 80% dos pacientes com o gene *FAP* têm adenomas de ampola e o seu risco de câncer ampular é de 100 vezes o da população normal.

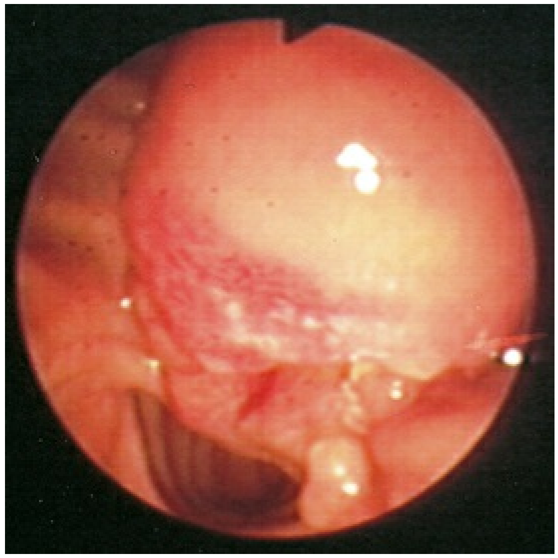

FIGURA 158-7 Carcinoma da ampola de Vater.
O carcinoma é observado próximo à extremidade inferior da figura. A protuberância acima é o ducto biliar comum extremamente dilatado, que está obstruído por um carcinoma. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

A idade média no momento do diagnóstico é de 50 anos, com pico aos 70 anos de idade; não existe predileção por sexo. Cerca de 80% dos pacientes apresentam icterícia geralmente progressiva e associada a dor abdominal e perda de peso. As enzimas hepáticas comumente são anormais, e o diagnóstico é sugerido pelos achados da ultrassonografia ou da tomografia computadorizada de ductos biliares e pancreáticos dilatados em todo o trajeto até a ampola. A confirmação é por endoscopia com biópsia e escovados. O estadiamento do tumor, particularmente para lesões em crescimento no interior da ampola, é melhor realizado por ecoendoscopia. Os adenomas e os pequenos cânceres podem ser removidos por ampulectomia endoscópica. A cirurgia curativa recomendada padronizada é uma duodenopancreatectomia (a técnica de Whipple), que oferece uma sobrevida de cinco anos de 25% a 55%, dependendo da extensão do tumor. A quimioterapia e a radioterapia adjuvantes não têm benefícios comprovados no tratamento das lesões ampulares.

Grau A

1. Poropat, G., Giljaca, V., Stimac, D., et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2011. [CD003626].
2. Gong, Y., Huang, Z. B., Christensen, E., et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2008. [CD000551].
3. Gurusamy, K., Samraj, K., Gluud, C., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 2010; 97:141–150.
4. Keus, F., Gooszen, H. G., van Laarhoven, C. J. Systematic review: open, small-incision or laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholecystolithiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29:359–378.
5. Keus, F., Werner, J. E., Gooszen, H. G., et al. Randomized clinical trial of small-incision and laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic

cholecystolithiasis: primary and clinical outcomes. *Arch Surg*. 2008; 143:371–377.
6. Keus, F., Gooszen, H. G., van Laarhoven, C. J. Open, small-incision, or laparoscopic cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis An overview of Cochrane Hepato-Biliary Group reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2010. [CD008318].
7. Rogers, S. J., Cello, J. P., Horn, J. K., et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg*. 2010; 145:28–33.
8. Bansal, V. K., Misra, M. C., Garg, P., et al. A prospective randomized trial comparing two-stage versus single-stage management of patients with gallstone disease and common bile duct stones. *Surg Endosc*. 2010; 24:1986–1989.
9. Boerma, D., Rauws, E. A., Keulemans, Y. C., et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 360:761–765.

Leituras sugeridas

Barie, P. S., Eachempati, S. R. Acute acalculous cholecystitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 39:343–357. *Ultrassonografia da vesícula biliar é mais precisa para o diagnóstico.*

Ishibashi, H., Komori, A., Shimoda, S., et al. Risk factors and prediction of long-term outcome in primary biliary cirrhosis. *Intern Med*. 2011; 50:1–10. *Análise enfatizando a presença sorológica sustentada de anticorpos anti-gp 210 como um fator de risco.*

Shakespear, J. S., Shaaban, A. M., Rezvani, M. CT findings of acute cholecystitis and its complications. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194:1523–1529. *A colecistite aguda é improvável com uma TC normal, porém uma TC anormal requer acompanhamento com ultrassonografia abdominal.*

SEÇÃO XIV

Doenças hematológicas

OUTLINE

Capítulo 159: Hematopoese e fatores de crescimento hematopoéticos

Capítulo 160: Esfregaço de sangue periférico

Capítulo 161: Abordagem das anemias

Capítulo 162: Anemias microcíticas e hipocrômicas

Capítulo 163: Anemias hemolíticas intravasculares e autoimunes

Capítulo 164: Anemias hemolíticas: defeitos da membrana e do metabolismo dos eritrócitos

Capítulo 165: Talassemias

Capítulo 166: Doença falciforme e outras hemoglobinopatias

Capítulo 167: Anemias megaloblásticas

Capítulo 168: Anemia aplástica e condições de insuficiência da medula óssea relacionadas

Capítulo 169: Policitemias, trombocitemia essencial e mielofibrose primária

Capítulo 170: Leucocitose e leucopenia

Capítulo 171: Abordagem ao paciente com linfadenopatia e esplenomegalia

Capítulo 172: Distúrbios da função fagocítica

Capítulo 173: Síndromes eosinofílicas

Capítulo 174: Abordagem ao paciente com hemorragia e trombose

Capítulo 175: Trombocitopenia

Capítulo 176: Doença de von willebrand e anormalidades hemorrágicas de função plaquetária e vascular

Capítulo 177: Distúrbios hemorrágicos: deficiências dos fatores de coagulação

Capítulo 178: Doenças hemorrágicas: coagulação intravascular, insuficiência hepática e deficiência de vitamina K

Capítulo 179: Distúrbios trombóticos: estados de hipercoagulabilidade

Capítulo 180: Medicina transfusional

159

Hematopoese e fatores de crescimento hematopoéticos

Kenneth Kaushansky

A hematopoese é o processo pelo qual as células-tronco da medula óssea desenvolvem todos os tipos de célula presentes no sangue (eritrócito, neutrófilo, eosinófilo, basófilo, monócito, plaqueta, linfócito T, linfócito B, célula natural killer) (Fig. 159-1). A regulação dos números de cada tipo de célula é cuidadosamente controlada por fatores de crescimento hematopoéticos parácrinos e endócrinos, que exercem efeitos antiapoptóticos, proliferativos e de diferenciação sobre as células-tronco hematopoéticas, células progenitoras e células maduras. Os fatores de crescimento são de grande interesse científico para biólogos moleculares, e muitas destas glicoproteínas são produzidas por tecnologia de DNA recombinante para uso clínico, e têm estado entres as terapias mais bem- -sucedidas na medicina moderna.

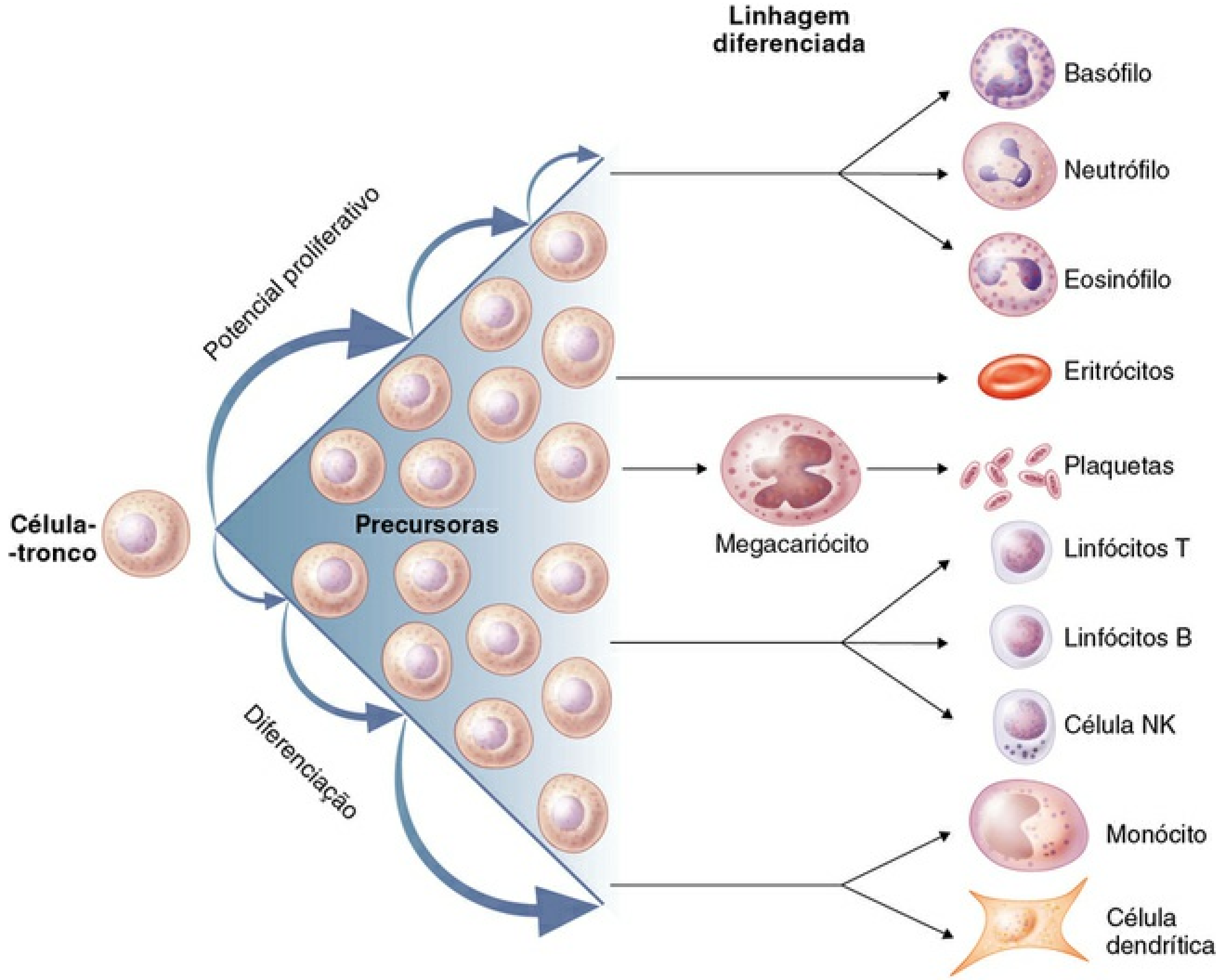

FIGURA 159-1 Modelo hierárquico de linfo-hematopoese. NK = natural killer; RBC = eritrócito.

Células-tronco hematopoéticas e progenitoras

As células-tronco hematopoéticas representam uma em 10^5 a 10^6 células da medula óssea, não são morfologicamente distinguíveis de outras células progenitoras ou linfócitos pequenos, mas podem ser purificadas e isoladas, utilizando-se características físicas e diferentes combinações de anticorpos monoclonais direcionados para proteínas da superfície celular. As duas características críticas de uma célula-tronco hematopoética são sua capacidade de se diferenciar em todos os tipos de células sanguíneas e a sua capacidade de autorrenovação. A decisão de se autorrenovar ou diferenciar é um processo randômico, tanto no estágio de células-tronco como nos subsequentes estágios multipotentes ou unipotentes de diferenciação, e pode ser influenciado por uma série de fatores extrínsecos (fatores de crescimento e proteínas do estroma medular) e intrínsecos (fatores de transcrição hematopoéticos).

Expansão das células hematopoéticas – Fatores de Crescimento Hematopoéticos

Um grande número de fatores de transcrição regula a quantidade de células-tronco e o seu estado. Diversos ativadores moleculares, que determinam o destino das células hematopoéticas, foram identificados.

Tão importante para hematopoese quanto os fatores de transcrição é um grupo de fatores de crescimento hematopoéticos, que apresenta semelhanças estruturais e se liga a receptores transmembrana tipo I não redundantes que pertencem à família de receptores de citocinas. Existem dois tipos principais de fatores de crescimento hematopoético. O primeiro tipo são proteínas cuja função principal é realizar a regulação fisiológica de uma linhagem específica de células hematopoéticas; o segundo tipo são proteínas que são essenciais para outras atividades biológicas e que também apresentam um efeito estimulador da proliferação de células hematopoéticas. Eritropoietina, fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) e trombopoietina são exemplos do primeiro tipo de proteínas; interleucina-3 (IL-3), GM-CSF e IL-11 são exemplos do segundo tipo de proteína.

A eritropoietina é produzida predominantemente pelos rins e, em menor grau, no fígado, e age nos progenitores eritroides na medula para melhorar a sua sobrevivência, proliferação e diferenciação. Os níveis de eritropoietina estão inversamente relacionados com as concentrações de hemoglobina no sangue, conforme refletido na tensão renal de oxigênio. Na presença de hipóxia tecidual (renal), o fator de transcrição induzida por hipóxia (HIF) 1α é estabilizado contra a destruição mediada pelo proteassomo e irá induzir a transcrição do gene da eritropoietina ligando- se a um segmento de DNA responsivo a hipóxia localizado em uma região não traduzida 3′ do gene. O nocaute genético da eritropoietina ou de seu receptor resulta em letalidade embrionária, indicando que, embora outras citocinas possam influenciar a eritropoiese, a produção de eritrócitos é absolutamente dependente do hormônio.

O G-CSF estimula a produção de neutrófilos de seus progenitores da medula (Fig. 159-2). Os níveis do hormônio estão também inversamente relacionados com os números de neutrófilos, porém são primariamente regulados por estímulos inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral α e a IL-1α, que agem sobre células endoteliais, fibroblastos e macrófagos. Assim como a ação da eritropoietina em células progenitoras eritroides, o G-CSF age para aumentar a sobrevivência, proliferação e diferenciação das células progenitoras de neutrófilos. Além disso, a citocina age para ativar a função das células maduras que ajuda a produzir. A deleção genética do G-CSF ou de seu receptor em camundongos reduz os níveis de neutrófilos a 25% do normal, o único hormônio conhecido que exerce um impacto tão grande sobre a granulopoiese.

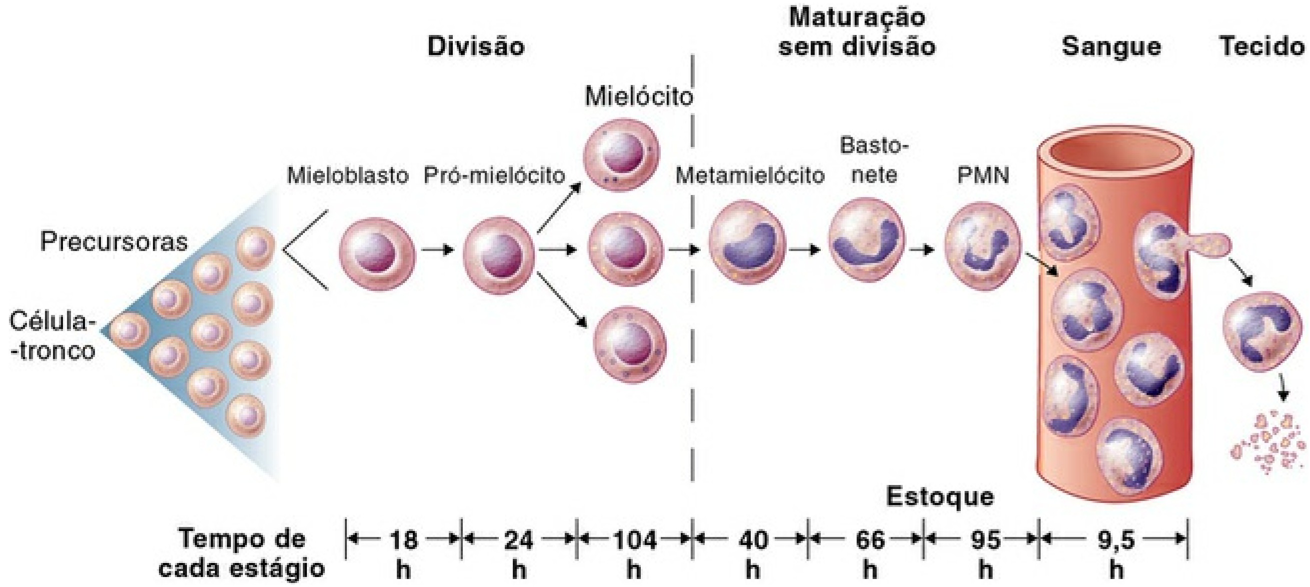

FIGURA 159-2 Sistema de produção de neutrófilos. PMN = leucócitos polimorfonucleares.

A trombopoietina, o regulador primário da produção de plaquetas, é produzida no fígado e no rim e pelas células estromais da medula, e tem seus níveis regulada pela absorção e destruição mediada pelo seu receptor presente nas plaquetas e pela inibição do feedback de transcrição do gene da trombopoietina em células estromais da medula por proteínas de grânulos de plaquetas. Assim como o G-CSF, a trombopoietina estimula a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células progenitoras megacariocíticas e seus precursores, e prepara as plaquetas maduras para responderem aos agonistas de ativação plaquetária. O nocaute genético da trombopoietina ou de seu receptor em camundongos e as mutações congênitas nonsense ou missense no receptor de trombopoietina em seres humanos resulta em níveis de plaquetas de aproximadamente 10% do normal ao nascimento. Crianças com ausência do receptor de trombopoietina em crianças desenvolvem anemia aplástica com 1-2 anos de idade, o que reflete o efeito deste hormônio na célula tronco hematopoética.

Outras citocinas e sistemas de receptores relacionadas a eritropoietina, G-CSF e trombopoietina que são essenciais para um ou mais aspectos da hematopoese incluem a IL-7, essencial para produção de todos os tipos de linfócitos; IL-5, o regulador primário da produção de eosinófilos; IL-4, responsável pela troca de classe de imunoglobulina nos linfócitos B; IL-15, essencial para a diferenciação normal das células natural killer; e IL-2, uma citocina ativadora de linfócitos.

Uma segunda classe de citocinas e receptores que influencia a hematopoese é exemplificada pelo receptor c-kit, um membro da família de receptores de superfície com atividade de tirosina quinase e seu ligante, o fator das células-tronco (também chamado fator *steel* ou *ligante do kit*). Embora o receptor de c-kit seja estruturalmente distinto dos membros da família de receptores de citocinas hematopoéticas, possuindo um domínio com atividade de tirosina quinase intrínseca na sua porção citoplasmática, o fator das células-tronco está estruturalmente relacionado com as citocinas que se ligam aos receptores membros da família de fatores de crescimento hematopoéticos. A eliminação genética do fator de células-tronco ou do receptor de c-kit resulta na quase total

eliminação das células-tronco hematopoéticas, precursores eritroides, basófilos e mastócitos. Dois outros membros desta família de citocinas e receptores são o ligante do FLT3 e o seu receptor FLT3, e o fator estimulante de colônias de monócitos e o seu receptor, c-fms. Assim como o fator de células-tronco, tanto o ligante do FLT3 quanto o fator estimulante de colônias de monócitos desempenham papéis não redundantes na hematopoese, induzindo a formação de células dendríticas e monócitos, respectivamente.

Os mecanismos moleculares pelos quais os fatores de crescimento hematopoéticos afetam a sobrevivência, proliferação e diferenciação das células sanguíneas são cada vez mais bem compreendidos. A ligação do ligante cognato em cada um dos receptores de citocinas hematopoéticas resulta na ativação de uma ou mais enzimas com atividade de tirosina quinase, sendo elas quinases citoplasmáticas da família Janus (JAK), que estão ligadas na porção intracitoplasmática dos receptores, no caso da família de receptores de citocinas hematopoéticas, ou receptores que apresentam atividade intrínseca de tirosina quinase (fator de células-tronco, ligante de FLT3 e fator estimulante de colônias de monócitos). Uma vez ativadas, estas quinases fosforilam resíduos de tirosina dentro dos domínios citoplasmáticos de cada receptor, proporcionando locais de ancoragem para proteínas citoplasmáticas de sinalização que possuem domínios de homologia de Src (SH)2. Algumas das proteínas mais bem caracterizadas que contêm o domínio SH2 e se ligam aos receptores hematopoéticos são fatores de transcrição latentes, como as proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT), proteínas adaptadoras, incluindo Grb2, Gab1, tensina2 e SHC, fosfatases (p. ex., SHP1 e SHP2) e a subunidade reguladora (p85) da fosfoinositol-3-cinase (PI3K). Uma vez ligada a um ou mais resíduos de fosfotirosina recentemente formados no receptor de citocina ou no receptor de tirosina quinase, estas moléculas secundárias serão fosforiladas pela quinases JAK ou por outras quinases, permitindo a ligação de moléculas adicionais (p. ex., proteínas adaptadoras que ativam o Rãs, e a p85 da PI3K, que se liga a sua subunidade quinase [p110]) ou sendo ativadas como fatores de transcrição (p. ex., STATs). As moléculas efetoras a jusante que são ativadas subsequentemente incluem uma série de quinases (p. ex., proteína quinase ativada por mitógeno), moléculas transportadoras (p. ex., GLUT4) e fatores de transcrição, levando por fim a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células hematopoéticas.

Usos clínicos de células hematopoéticas e fatores de crescimento

O desenvolvimento clínico da eritropoietina, do G-CSF e compostos miméticos de trombopoietina representa alguns dos melhores exemplos de aproveitamento da tecnologia de DNA recombinante para benefício terapêutico. Os pacientes com insuficiência renal, inflamação generalizada ou infiltração/falência medular e aqueles submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer sofrem de graus variáveis de anemia, frequentemente muito debilitante. Desde então, estudos clínicos têm demonstrado a eficácia da eritropoietina recombinante em pacientes com câncer e com inflamação. A administração do medicamento quase sempre resulta em uma rápida

resposta de reticulócitos e correção da anemia. Os únicos pacientes que regularmente demonstram uma resposta insuficiente são indivíduos com inflamação grave. Muitos pacientes referem uma maior sensação de bem-estar, já que a concentração da hemoglobina aumenta para 10 g/dL. No entanto, estudos de qualidade de vida em que foram utilizadas doses de eritropoietina maiores que as necessárias para resultar em um nível de hemoglobina de 10 g/dL não demonstraram melhora adicional do bem-estar do paciente e surpreendentemente resultaram em uma série de efeitos adversos. Por exemplo, pacientes que estavam recebendo o medicamento para anemia secundária à insuficiência renal progrediram para a necessidade de diálise com mais frequência e apresentaram maior incidência de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, do que aqueles pacientes que recebiam níveis baixos do hormônio e suficientes para manter a hemoglobina sanguínea em 10 g/dL. Os pacientes com câncer que receberam eritropoietina também apresentaram maior taxa de recaídas de seus tumores do que indivíduos que não receberam o hormônio. Em geral, a eritropoietina é um medicamento seguro e eficaz para a anemia devido a uma ampla gama de condições, porém a sua utilização e dose devem ser cuidadosamente consideradas.

Muitos pacientes que se submetem a terapia citotóxica contra o câncer apresentam neutropenia grave e estão, desta forma, correndo um risco substancial de infecção potencialmente fatal. Os estudos clínicos de G-CSF recombinante em pacientes que se submeteram a quimioterapia agressiva para leucemia e tumores sólidos resultaram na aprovação do medicamento pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) para uso em pacientes que se submetem a quimioterapia de intensidade suficiente para produzir uma neutropenia grave. O uso do medicamento está associado ao retorno mais rápido dos neutrófilos para níveis seguros, se administrado logo após a quimioterapia ser concluída, porém não no nadir da produção de neutrófilos, e resulta em menor incidência de infecções graves. No entanto, o uso de G-CSF não melhorou a sobrevida de pacientes com qualquer tipo de tumor. Assim como o uso de eritropoietina em pacientes com câncer, a administração do G-CSF em pacientes que receberam quimioterapia citotóxica para alguns tipos de neoplasias (p. ex., câncer de mama) tem sido associada a um aumento estatisticamente significativo na recorrência da neoplasia, embora este achado seja controverso.

A trombopoietina foi clonada e caracterizada em 1994 e foi rapidamente desenvolvida para estudos clínicos seguindo o modelo de uso de G-CSF em pacientes submetidos a quimioterapia para câncer. Os resultados iniciais com o hormônio intacto e uma versão truncada que incluía apenas o domínio da ligação do receptor foram variados. Esta prática fez com que ambos fabricantes de trombopoietina encerrassem os estudos clínicos. Em vez disso, foi desenvolvida uma série de moléculas pequenas que mimetizavam a ligação ao receptor de trombopoietina e a estimulação da trombopoiese. Dois desses medicamentos são aprovados pela FDA para uso em pacientes com trombocitopenia imune grave, um pepticorpo, que contém quatro peptídeos de ligação ao receptor de trombopoietina enxertados a um arcabouço de imunoglobulina, e uma pequena molécula orgânica biodisponível por via oral que se liga a um sítio

espacialmente diferente do receptor de trombopoietina. O uso de cada fármaco resulta em uma alta taxa de respostas de plaquetas na faixa normal em pacientes com trombocitopenia imune grave que eram refratários às terapias convencionais. No entanto, devido aos compostos miméticos da trombopoietina não afetarem a destruição imune subjacente de plaquetas e megacariócitos em pacientes com esta doença, a descontinuação destes medicamentos resulta na rápida recaída da trombocitopenia. Espera-se que em outros cenários de mielossupressão transitória o uso dos compostos miméticos da trombopoietina irá melhorar a recuperação de plaquetas, porém não estará associada a uma recaída rápida com interrupção do medicamento.

Leituras sugeridas

Kaushansky, K. Lineage specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med*. 2006; 354:2034–2045. *Visão Geral da bioquímica, biologia celular, utilização clínica e dos efeitos colaterais potenciais de tais produtos da tecnologia do ADN recombinante.*

Laiosa, C. V., Stadfeld, M., Graf, T. Determinants of lymphoid-myeloid lineage diversification. *Ann Rev Immunol*. 2006; 24:705–738. *Análise dos fatores celulares intrínsecos (fatores de transcrição) extrínsecos (citocinas) que determinam fenótipos celulares.*

Yannaki, E., Stamatoyannopoulos, G. Hematopoietic stem cell mobilization strategies for gene therapy of beta thalassemia and sickle cell disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1202:59–63. *Visão geral de abordagens para terapia com células-tronco de genes projetados.*

No Brasil

No Brasil, os fatores de crescimento hematopoéticos são usados rotineiramente no tratamento de pacientes com uma gama de diversas doenças. A eritropoietina é utilizada em pacientes com insuficiência renal, anemia e presença de cardiopatia, e pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD). No entanto, a eritropoietina é aprovada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apenas para pacientes com as duas primeiras indicações, o que tem dificultado o manejo clínico de pacientes com SMD de baixo risco, em que um dos pilares do tratamento é o uso de eritropoietina. O G-CSF está disponível no SUS e em hospitais privados e é usado rotineiramente em muitos centros como suporte em pacientes com câncer que receberam quimioterapia citotóxica. O G-CSF também é utilizado para mobilização de células-tronco hematopoéticas para o sangue periférico para permitir coleta de células-tronco hematopoéticas que serão utilizadas em transplante de medula óssea autólogo (células provenientes do próprio paciente) ou alogênico (células provenientes de um doador). Com relação aos compostos miméticos da trombopoietina, apenas um (eltrombopag) está disponível para uso comercial no Brasil, e mesmo assim ele não esta disponível no SUS estando seu uso restrito a hospitais privados.

Esfregaço de sangue periférico

Barbara J. Bain

Com o desenvolvimento de instrumentos automatizados sofisticados para contar e caracterizar as células sanguíneas, os esfregaços de sangue periférico corados com Romanowsky (Wright-Giemsa ou May-Grünwald-Giemsa) são agora realizados em apenas uma minoria de amostras de sangue recebida em um laboratório de hematologia. Não obstante, o esfregaço sanguíneo permanece importante por uma série de motivos: (1) possibilita verificar o resultado de um instrumento automatizado, (2) fornece diagnóstico específico e imediato e (3) indica uma faixa estreita de possibilidades diagnósticas, permitindo uma investigação focada ao invés de uma investigação indiscriminada. Um esfregaço de sangue periférico pode fornecer um diagnóstico rápido nos casos em que a velocidade é fundamental, como na leucemia promielocítica, púrpura trombocitopênica trombótica ou linfoma de Burkitt. Às vezes, um esfregaço fornece informação de valor inesperado no tratamento do paciente.

Geralmente, os esfregaços sanguíneos são inicialmente interpretados por um técnico de laboratório. Em alguns países, é habitual para os médicos examinarem os esfregaços de sangue de seus próprios pacientes, pois o médico tem a responsabilidade final de integrar todas as informações e fazer um diagnóstico. Entretanto, a interpretação do esfregaço de sangue pode ser difícil, e um hematologista laboratorial ou hematopatologista treinado tem um importante papel na interpretação dos esfregaços, podendo ter sido inicialmente examinados por um técnico de laboratório. É fundamental que, ao solicitar uma contagem de células sanguíneas, o médico forneça todas as informações necessárias para a análise do esfregaço. Independentemente de o médico examinar ou não o esfregaço de sangue, deverá ser capaz de interpretar o laudo por escrito emitido pelo laboratório. Para fazê-lo, o médico deverá estar familiarizado com os termos geralmente utilizados pela equipe laboratorial e os possíveis significados das anormalidades descritas. Os termos mais importantes são ilustrados nas Figuras 160-1 a 160-20.

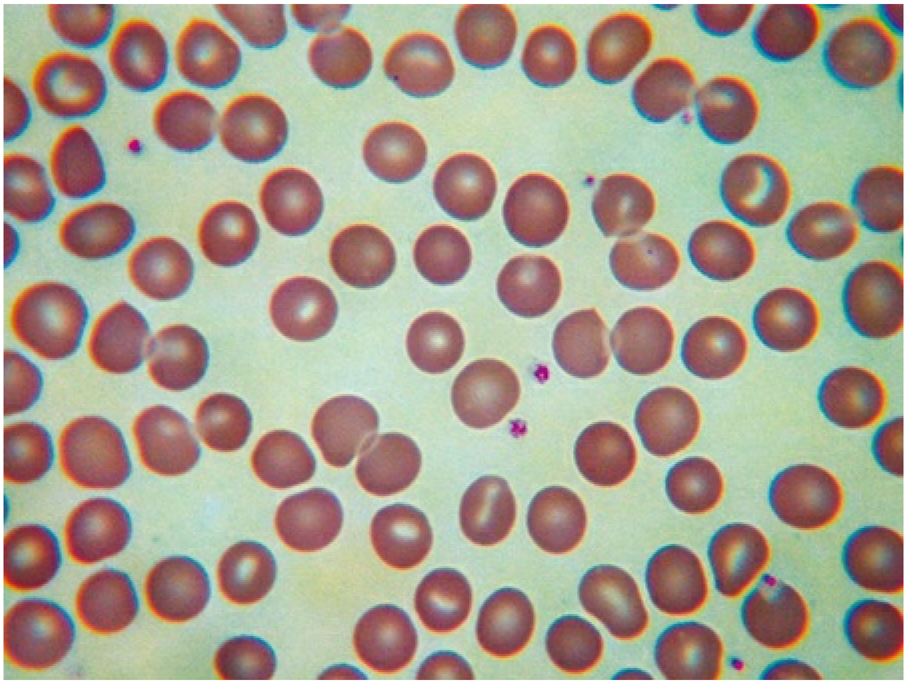

FIGURA 160-1 Esfregaço de sangue periférico normal.
Esses eritrócitos normais são descritos como *normocíticos* (*i.e.,* de tamanho normal) e *normocrômicos* (*i.e.,* coloração de características normal). Os eritrócitos normais são discos bicôncavos, levando-os a ter uma área de palidez central que não excede um terço do diâmetro da célula. Há também plaquetas normais dispersas (×1.000).

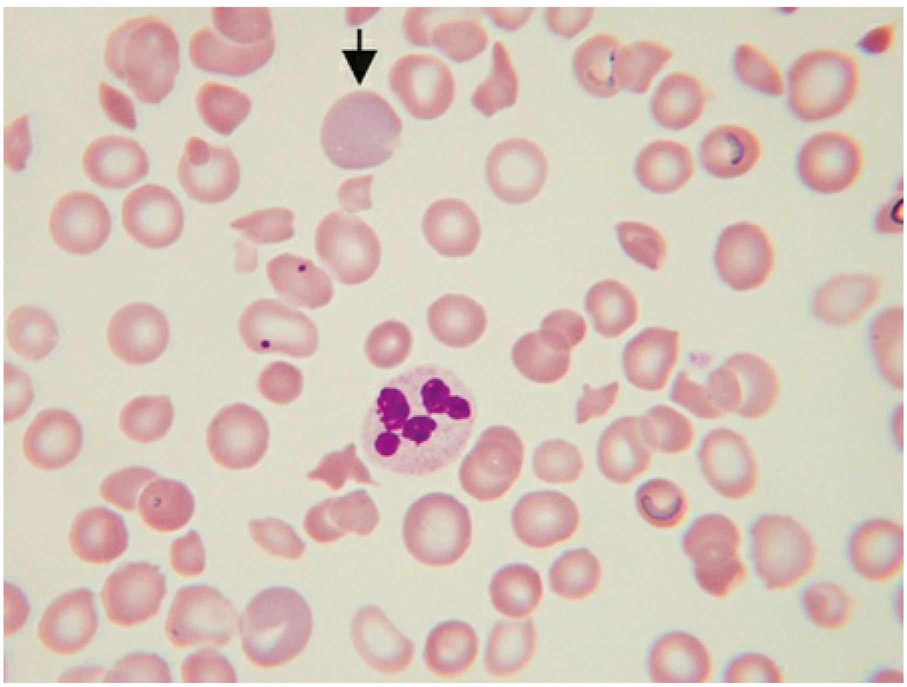

FIGURA 160-2 Esfregaço que mostra múltiplas anormalidades.
Apresenta *anisocitose,* definida como variação no tamanho da célula; *poiquilocitose,* definida como variação no formato celular; e *policromasia,* definida como a presença de eritrócitos com uma tonalidade azulada no seu citoplasma — indicando uma célula jovem recentemente liberada da medula óssea em que a policromasia é decorrente de uma presença de RNA. As *células policromáticas* são eritrócitos com tonalidade azulada; pois as células policromáticas são maiores do que os eritrócitos maduros normais, são conhecidos como *macrócitos policromáticos (seta)*. O esfregaço também mostra duas células contendo corpúsculos de *Howell-Jolly* roxos azulados; estas inclusões são restos nucleares (×1.000).

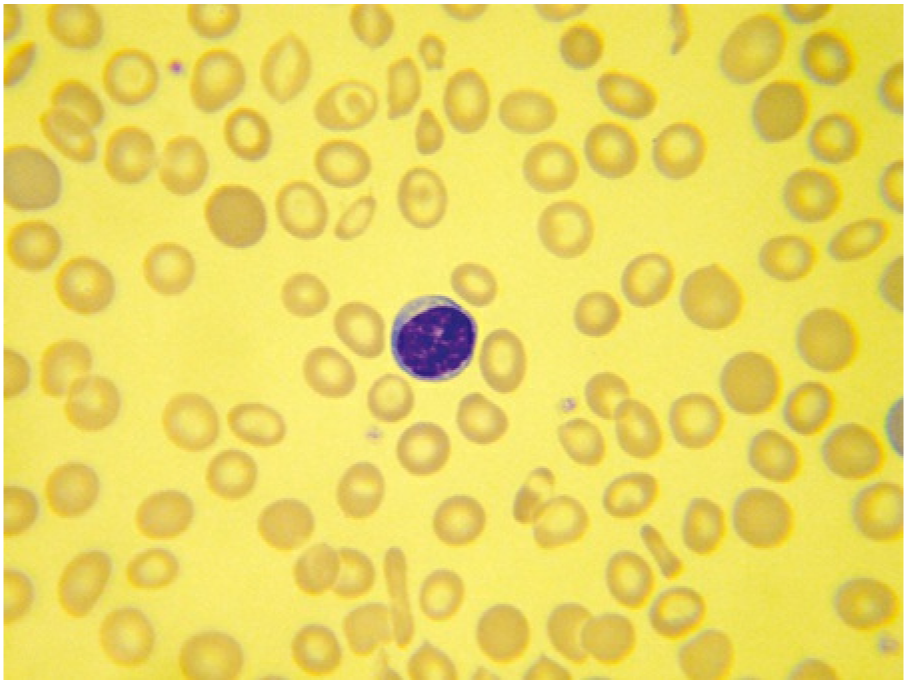

FIGURA 160-3 Eritrócitos microcíticos de um caso de talassemia menor.
Em um esfregaço de sangue, um *micrócito* pode ser definido como uma célula com diâmetro menor que o núcleo de um linfócito pequeno normal. Também há algumas células que mostram *hipocromia*, uma área de palidez central que é maior do que um terço do diâmetro do eritrócito. Além disso, existem duas *células-alvo*, com uma área hemoglobinizada na palidez central (×1.000).

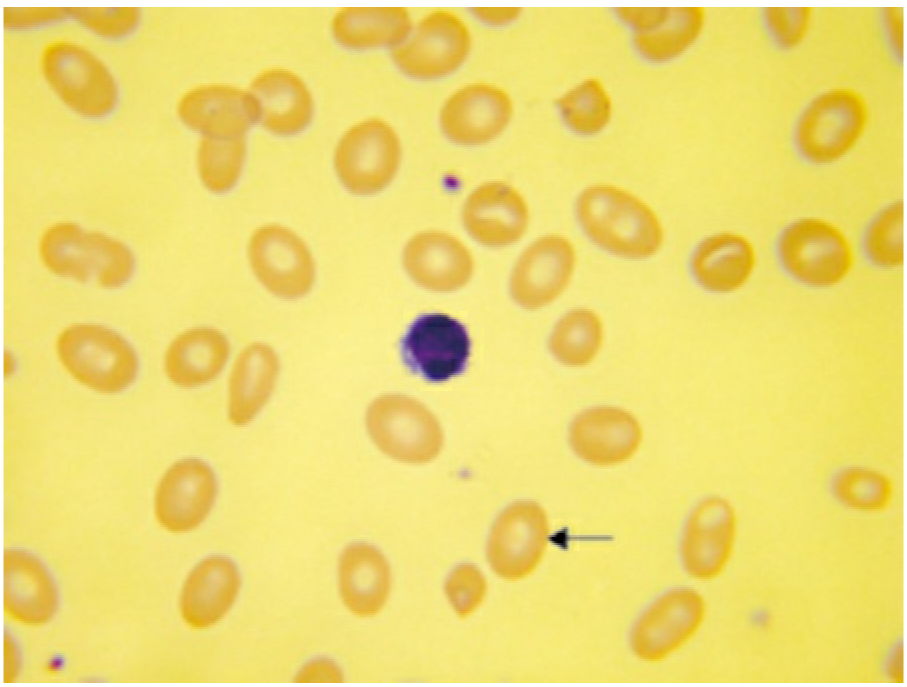

FIGURA 160-4 Anemia macrocítica.
Um *macrócito* é reconhecido em esfregaço de sangue como uma célula com diâmetro que é consideravelmente maior que o núcleo de um linfócito pequeno. Além disso, esse esfregaço mostra *macrócitos ovais* (também conhecidos como *macro-ovalócitos*), definidos como células que são maiores que o normal e de formato oval *(seta)*. Eles são de importância diagnóstica considerável, sendo característicos da anemia megaloblástica; eles também podem ser observados na diseritropoiese (×1.000).

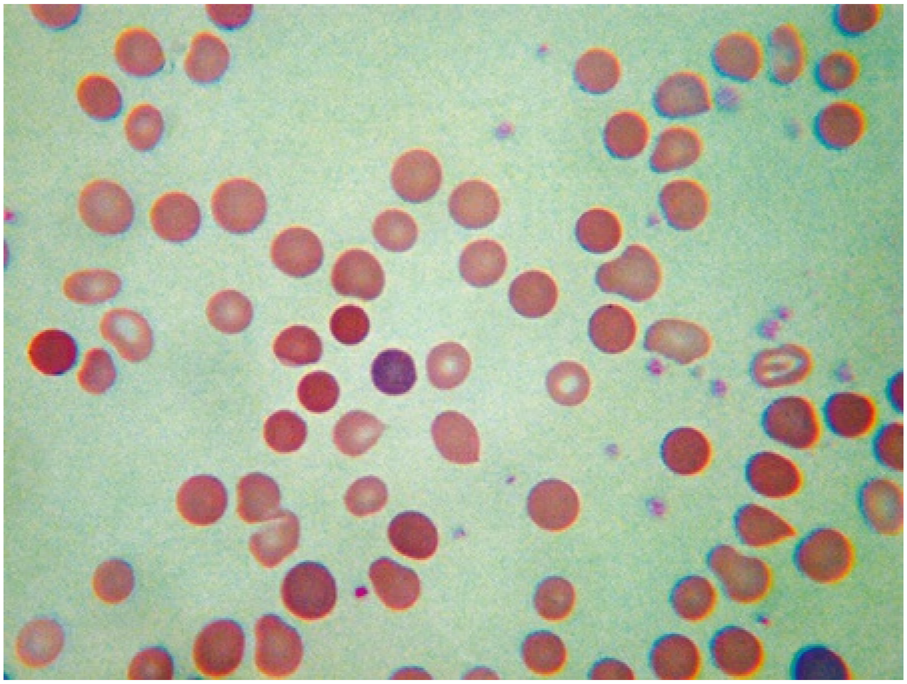

FIGURA 160-5 Esferocitose hereditária.
Um *esferócito* é um eritrócito que não possui palidez central devido ao seu formato esférico. Na esferocitose hereditária, há geralmente células, nas quais a palidez central é reduzida em vez de ausente, e são intermediárias no formato entre um esferócito e um *discócito,* que é um eritrócito com formato normal de disco bicôncavo (×1.000).

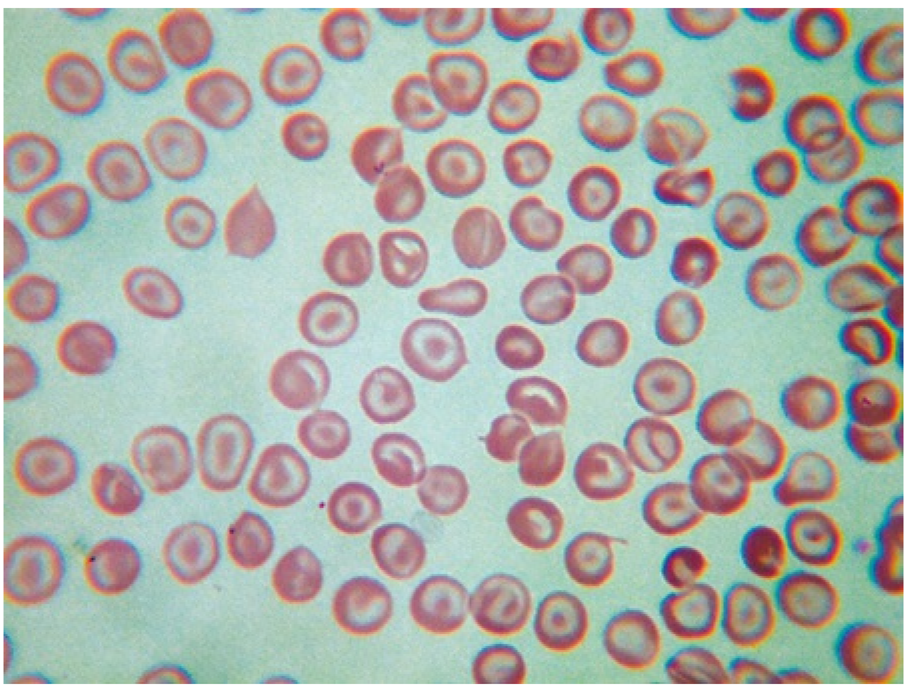

FIGURA 160-6 Células-alvo.
Uma *célula-alvo* é um eritrócito com uma área hemoglobinizada no meio da área normal de palidez central (×1.000).

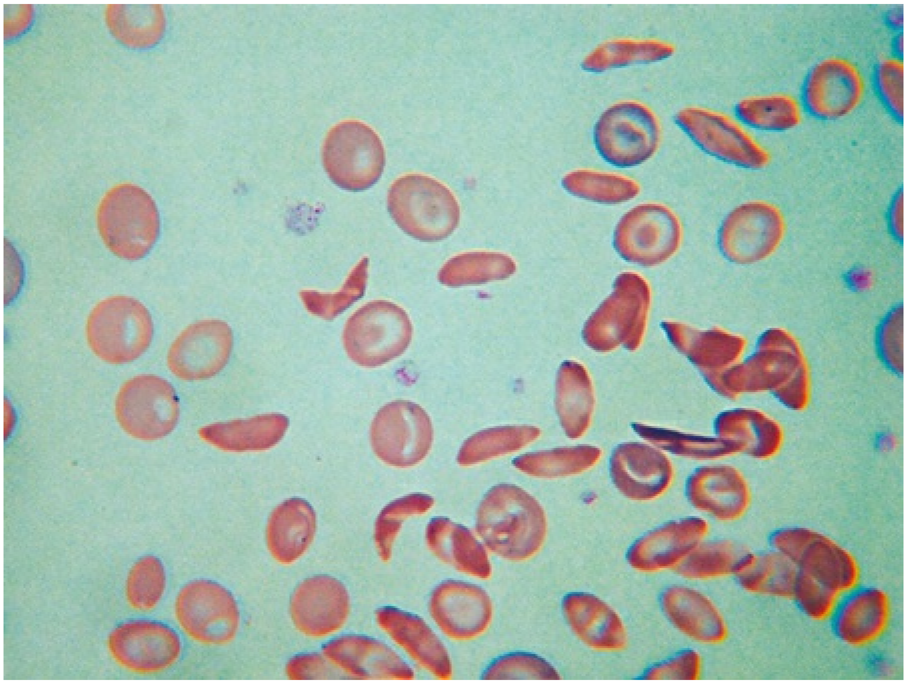

FIGURA 160-7 Células falciformes.
Uma *célula falciforme* é uma célula com formato de foice resultante da polimerização da hemoglobina S. Estas células são observadas não apenas na anemia falciforme (homozigosidade para a hemoglobina S), mas também em condições heterozigotas compostas, como célula falciforme/ doença de hemoglobina C e célula falciforme/β-talassemia, que também leva à doença falciforme. Este esfregaço também mostra células-alvo e células em formato de barco com um grau menor de polimerização da hemoglobina S do que em uma célula falciforme clássica (×1.000).

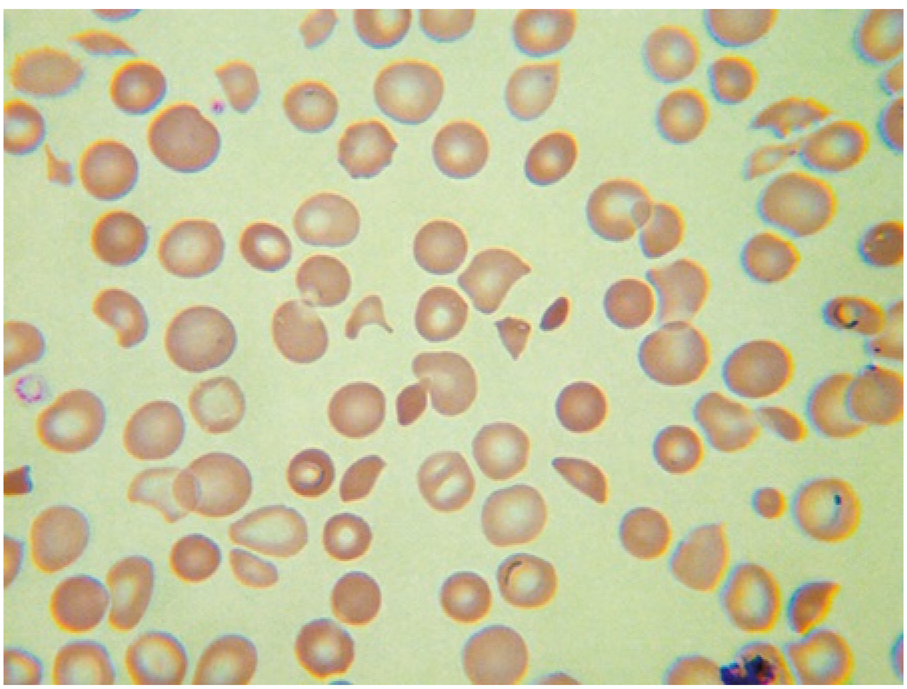

FIGURA 160-8 Fragmentação de eritrócitos.
Os fragmentos de glóbulos vermelhos ou *esquistócitos* são definidos como fragmentos de eritrócitos. Além de pequenos fragmentos angulares, podem haver *microesferócitos,* as células de tamanho reduzido e de formato esférico (também conhecidas como *esferoesquistócitos*) e *ceratócitos,* células com duas projeções semelhantes ao chifre. Os esquistócitos são observados em anemias hemolíticas microangiopáticas e na hemólise mecânica (×1.000).

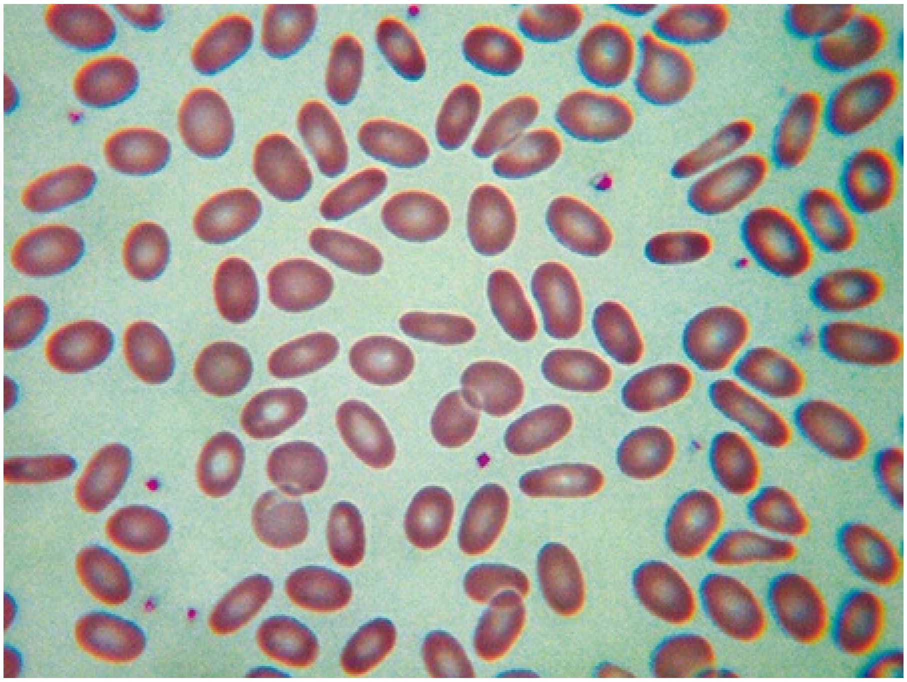

FIGURA 160-9 Eliptocitose hereditária.
Um *eliptócito* é um eritrócito elíptico. Quando observado nos números presentes neste esfregaço, eles são indicativos de eliptocitose hereditária; menores números são observados em outras condições, como anemia ferropriva, na qual são algumas vezes referidas como *células em lápis* (×1.000).

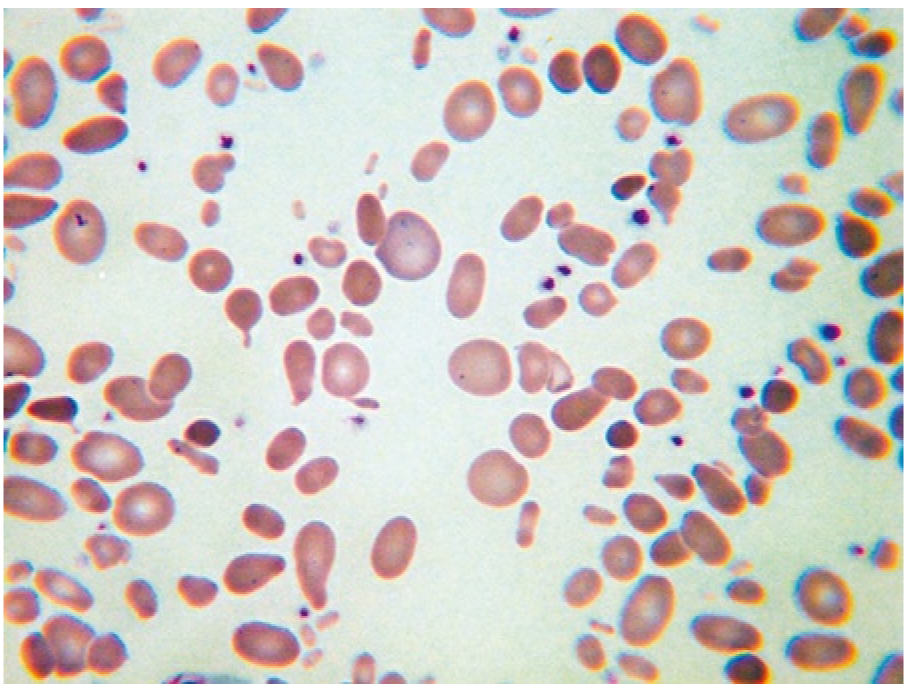

FIGURA 160-10 Piropoiquilocitose hereditária.
Este esfregaço mostra poiquilocitose notável, incluindo eliptócitos, microesferócitos e outros fragmentos, e células em formato de lágrima. Esta condição congênita, que está relacionada com eliptocitose hereditária, geralmente resulta da herança de dois diferentes genes mutados proveniente dos pais e é caracterizada por anemia hemolítica grave (×1.000).

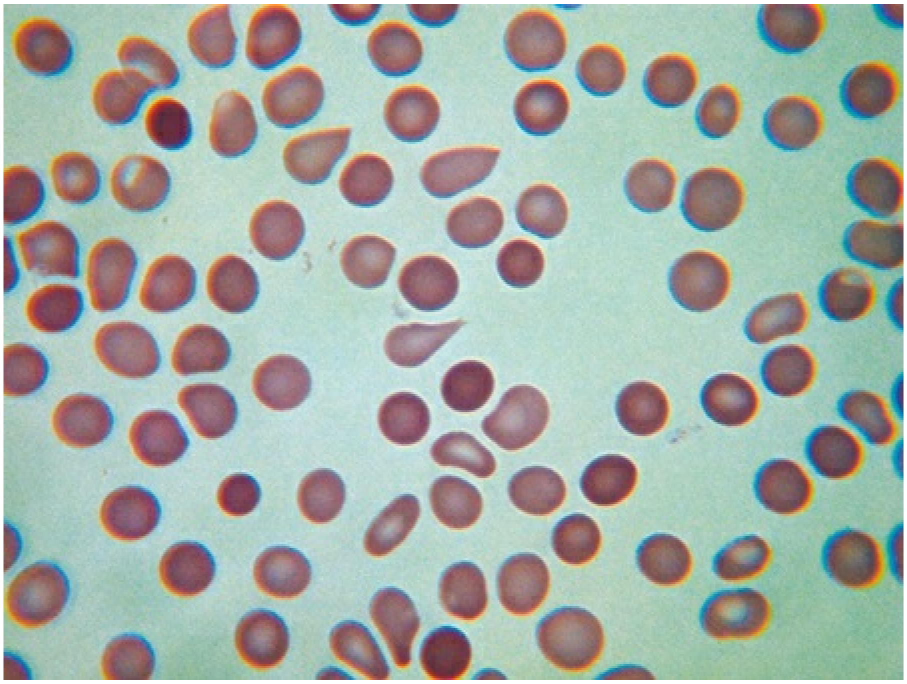

FIGURA 160-11 Poiquilócitos em formato de lágrima.
Os *poiquilócitos em formato de lágrima,* ou *dacrócitos,* são eritrócitos em formato de lágrima característicos de mielofibrose primária, mas também são observados na anemia megaloblástica (×1.000).

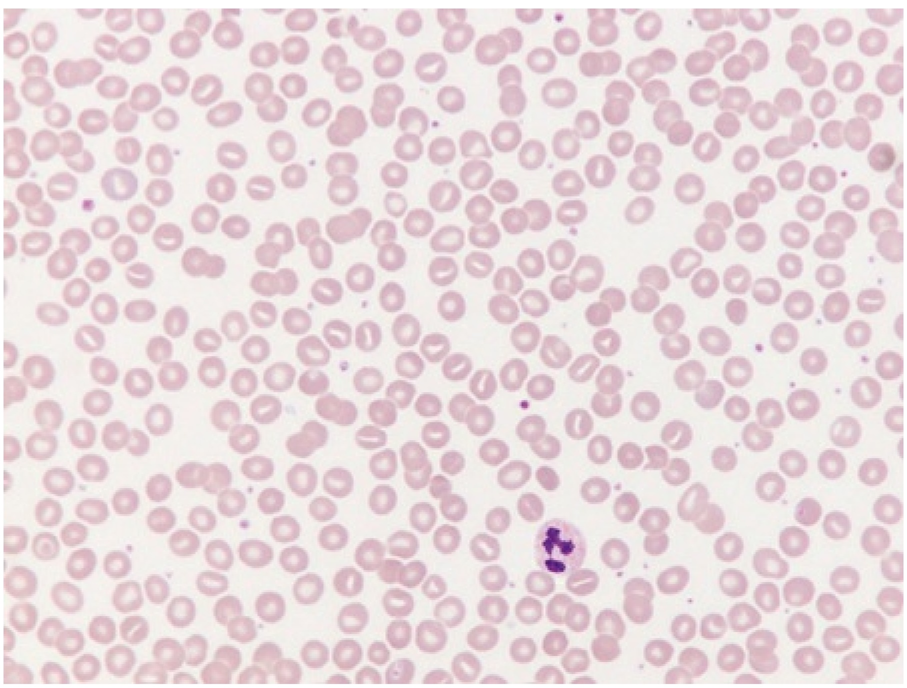

FIGURA 160-12 Estomatocitose.
Um *estomatócito* é uma célula que parece ter um estoma em formato de boca ou semelhante à fenda. Entre as causas menos comuns é a estomatocitose hereditária. O álcool e a terapia com hidroxicarbamida são as causas mais comuns (×400).

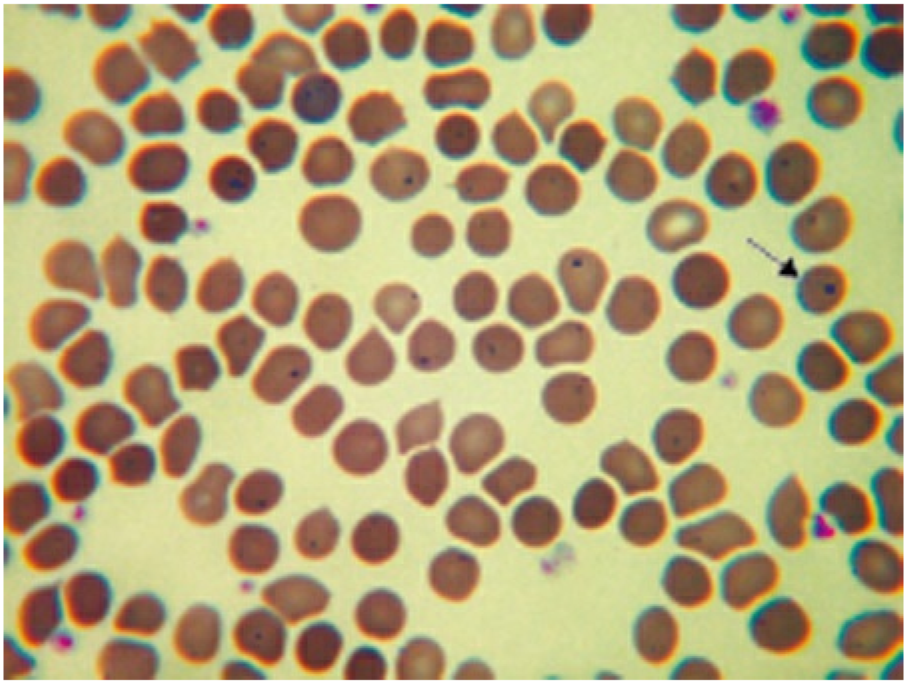

FIGURA 160-13 Diversos corpúsculos de Pappenheimer.
Um *corpúsculo de Pappenheimer* é uma inclusão de eritrócito contendo ferro *(seta)*. É menor e mais angular do que um corpúsculo de Howell-Jolly e é corado em azul-marinho em vez de roxo. Os corpúsculos de Pappenheimer são observados após a esplenectomia e em anemia sideroblástica (×1.000).

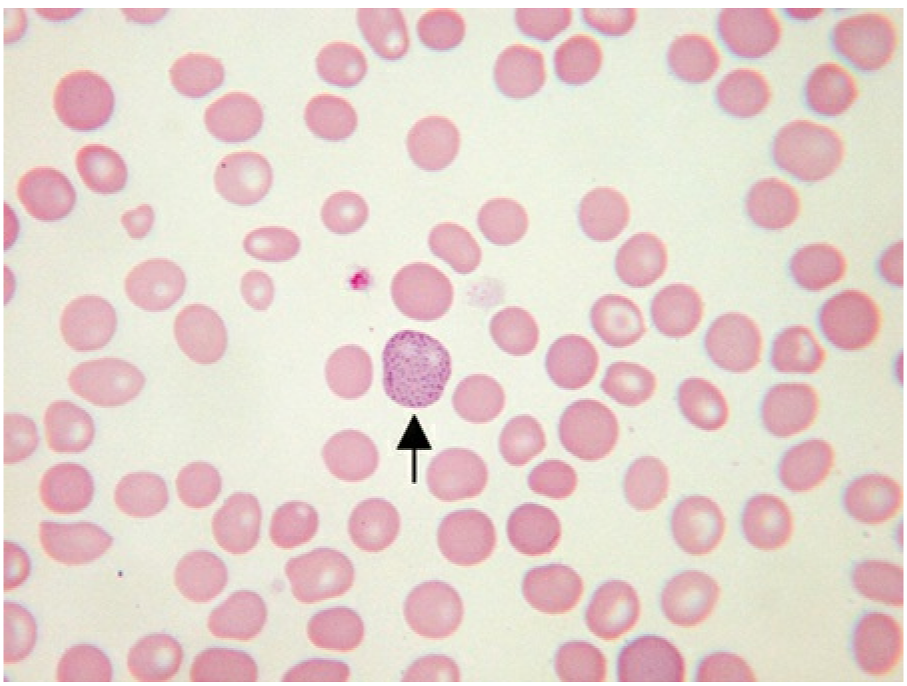

FIGURA 160-14 Pontilhados basófilos.
O *pontilhado basófilo* significa que há pontos azuis-arroxeados finos (como neste caso) ou grossos dispersos nos eritrócitos *(seta)*. Eles são uma característica não específica ocorrendo no traço talassêmico, intoxicação por chumbo, deficiência de 5′-nucleotidase e diseritropoiese em geral (×1.000).

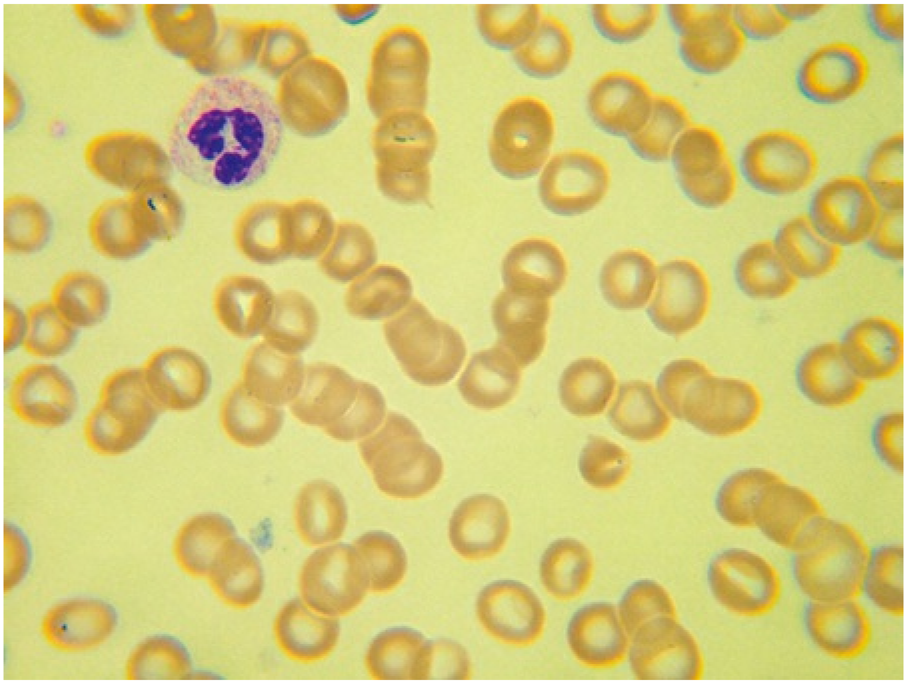

FIGURA 160-15 Formação de rouleaux.
Rouleaux são pilhas de eritrócitos, muitas vezes comparados com pilhas de moedas. Eles resultam de um aumento de globulinas de alto peso molecular no plasma, como alteração reativa ou resultado de secreção de paraproteína em neoplasia de plasmócito (×1.000).

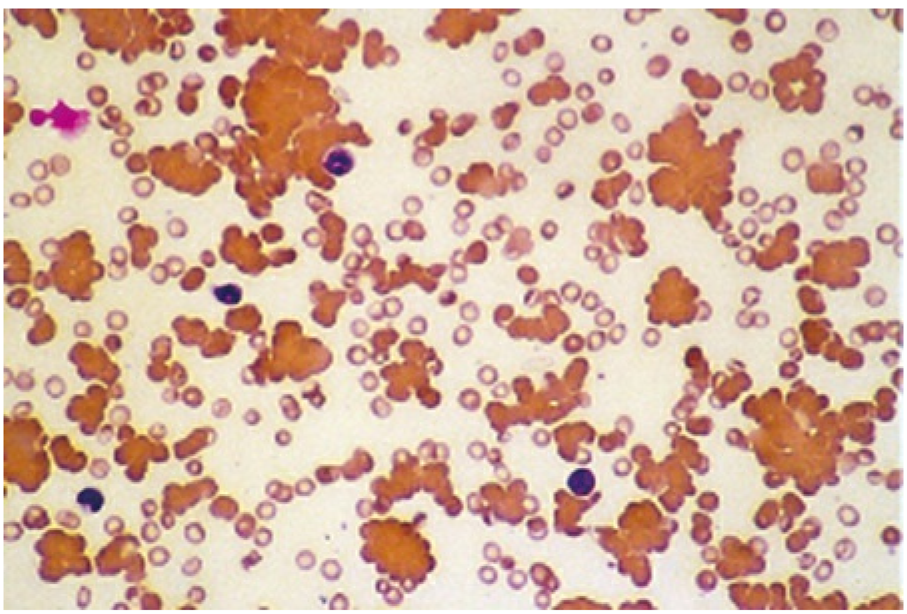

FIGURA 160-16 Aglutinação de eritrócitos.
Os aglutinados de eritrócitos são agregados irregulares de eritrócitos, conforme observados na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. Eles também são observados em outras infecções, como a mononucleose infecciosa e na doença de hemaglutinina fria crônica (×100). (Cortesia de Jean Schafer.)

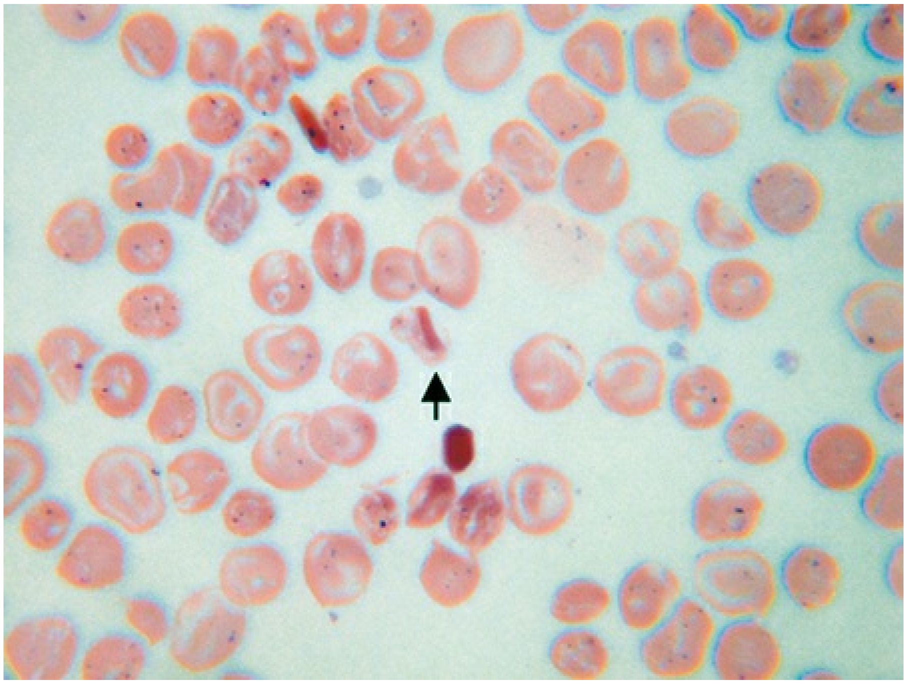

FIGURA 160-17 Hemoglobina C homozigótica.
Três *cristais de hemoglobina C* estão presentes, um indicado por seta. Os cristais de hemoglobina C têm geralmente seis lados, com um eixo longo tendo bordas em paralelo (×1.000).

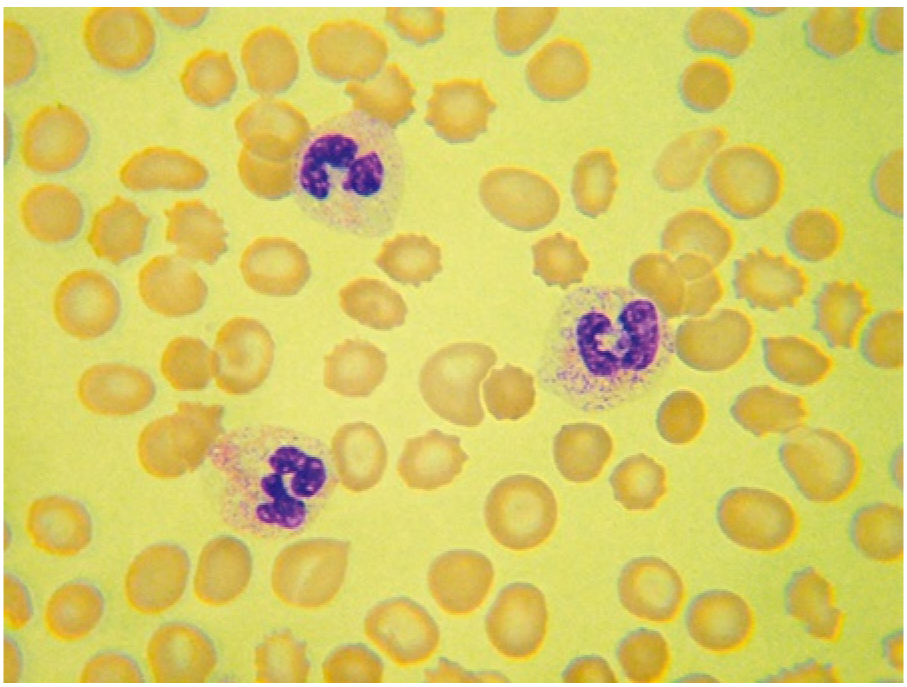

FIGURA 160-18 Granulação tóxica.
A *granulação tóxica* se refere à coloração pesada dos grânulos azurofílicos de neutrófilos. Quando acompanhada por vacuolização de neutrófilos, é muitas vezes indicativa de infecção, porém também pode resultar de inflamação, danos teciduais e gravidez normal (×1.000).

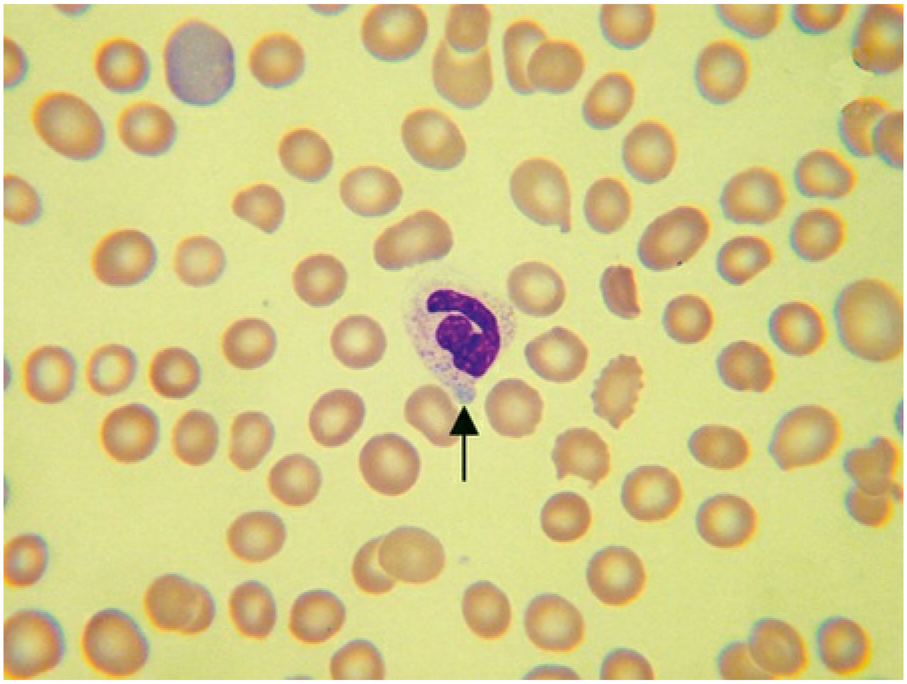

FIGURA 160-19 Corpúsculo de Döhle.
Um *corpúsculo de Döhle* (seta) é uma inclusão amorfa de coloração azul-acinzentada pálida próxima à membrana celular de um neutrófilo. Os corpúsculos de Döhle podem resultar de infecção e inflamação. As inclusões similares, porém diferentes (maiores e mais angulares), são observadas na anomalia de May-Hegglin (×1.000).

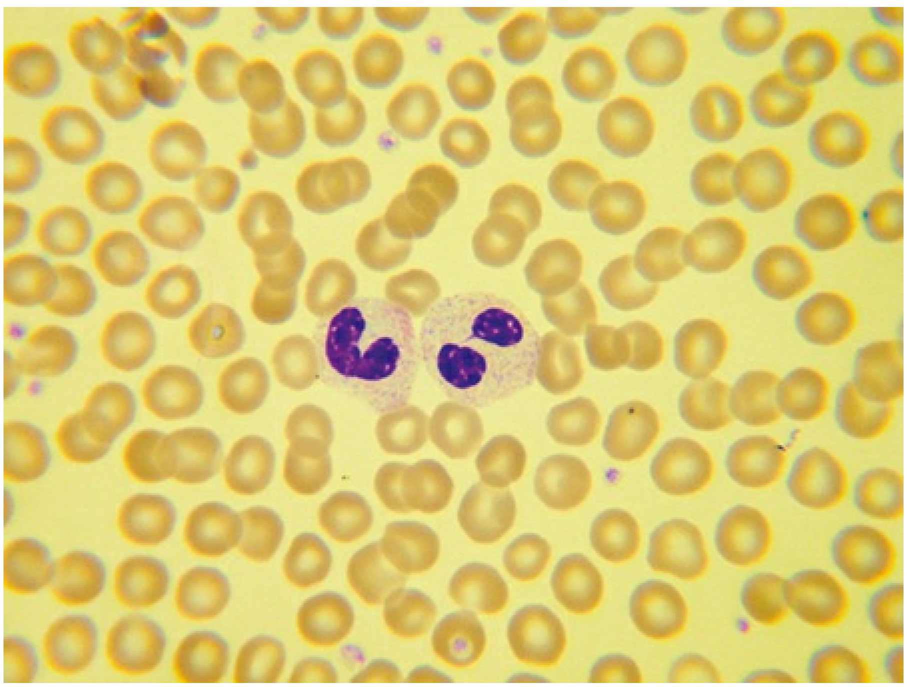

FIGURA 160-20 Anomalia de Pelger-Huët.
Pelger-Huët é uma anormalidade citológica de neutrófilos na qual há hipolobulação de núcleos e condensação da cromatina. Os núcleos podem ter formato semelhante a amendoim ou luneta, como nos exemplos mostrados. A anomalia de Pelger-Huët é herdada, porém neutrófilos de Pelger semelhantes são observados em síndromes mielodisplásicas, nas quais os neutrófilos também podem ser hipogranulares (×1.000).

Motivos para a realização do esfregaço de sangue

Um esfregaço de sangue pode ser solicitado por médico ou por técnico de laboratório ou hematologista laboratorial. Os achados clínicos que devem levar o médico a solicitar esfregaço de sangue estão resumidos na Tabela 160-1.

Tabela 160-1

Características clínicas que sugerem necessidade de um esfregaço de sangue

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	MOTIVO PARA REALIZAR UM ESFREGAÇO DE SANGUE
Linfadenopatia ou esplenomegalia	Pode ser indicativo de mononucleose infecciosa ou outra condição reativa, ou de leucemia ou linfoma
Anemia clinicamente evidente	Ajuda no diagnóstico diferencial
Hematomas ou tendência ao sangramento, incluindo hemorragias retinianas inexplicadas	Pode confirmar trombocitopenia ou mostra plaquetas morfologicamente anormais, não funcionantes; às vezes, devido à leucemia aguda ou outra condição causando insuficiência da medula óssea
Insuficiência renal aguda	A síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica devem ser confirmadas ou excluídas
Icterícia e hipertensão em mulher grávida	Pode mostrar esquistócitos, que suportam um diagnóstico da síndrome HELLP
Dor óssea	Pode indicar mieloma múltiplo, infiltração da medula óssea ou doença falciforme
A dor torácica ou abdominal inexplicada ou aumento esplênico agudo em uma criança	Possível doença falciforme
Hiperbilirrubinemia inexplicada	Avaliação de possível hemólise

HELLP = hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas baixas.

Os técnicos e médicos de laboratórios podem analisar um esfregaço de sangue não solicitado pelo médico se os detalhes clínicos indicarem a possibilidade de uma anormalidade hematológica significativa. Entretanto, eles também estão propensos a avaliar um esfregaço de sangue em resposta a anormalidades reveladas por um instrumento automatizado. Essas anormalidades podem ser quantitativas ou qualitativas. As anormalidades quantitativas que requerem avaliação incluem anemia, policitemia, macrocitose, microcitose, neutrofilia, linfocitose, eosinofilia, trombocitopenia e trombocitose.

Os instrumentos automatizados modernos são capazes de “sinalizar” a presença de anormalidades qualitativas que requerem um esfregaço de sangue a ser examinado para confirmação ou para melhor esclarecimento. Os “sinais ou flags” são gerados em resposta à passagem das células pelos canais de impedância elétrica ou pelas características de dispersão da luz que cada célula individualmente provoca. Alguns instrumentos são dependentes de reações citoquímicas ou da capacidade das células de polarizarem a luz, como na citometria de fluxo. A maioria dos instrumentos pode indicar a possibilidade da presença de células blásticas, linfócitos ativados ou atípicos, precursores granulocíticos ou eritroides nucleados. Os instrumentos que utilizam uma reação citoquímica de peroxidase para ajudar na identificação dos neutrófilos, eosinófilos

e monócitos podem sinalizar com aparência de células grandes, não coradas (*i.e.*, peroxidase negativa); células com deficiência de peroxidase herdada e inofensiva, porém, às vezes, essas células são células do linfoma, linfócitos reativos ou células blásticas leucêmicas. Os instrumentos, muitas vezes, sinalizam a possibilidade de uma contagem errônea de plaquetas, como quando há uma sobreposição de tamanho entre as plaquetas e as células sanguíneas ou quando as características de dispersão da luz sugerem a presença de agregados plaquetários (uma causa potencial de pseudotrombocitopenia).

Um consenso internacional indica que os resultados dos instrumentos automatizados exigem revisão do esfregaço de sangue. Se uma revisão for determinada necessária, em parte, pelo fato de que é a primeira amostra obtida daquele paciente e pelo fato de haver uma alteração significativa de um resultado previamente validado, existente previamente e concordante com o resultado atual (referida como verificação delta). Os computadores laboratoriais podem ser programados para indicar quando um resultado atinge os critérios para revisão de esfregaço.

As determinações automatizadas de eritrócitos podem, até certo ponto, substituir o esfregaço de sangue periférico. Um aumento da amplitude de distribuição dos eritrócitos indica a presença de anisocitose. Uma diminuição do volume corpuscular médio geralmente é um indicador confiável de microcitose. Uma redução na concentração corpuscular média de hemoglobina indica hipocromia (para a maioria dos instrumentos, no entanto, essa dosagem é menos sensível que o olho humano na detecção de hipocromia). Um aumento do volume corpuscular médio geralmente indica macrocitose, porém o exame de um esfregaço é necessário tanto para confirmar que o resultado não é artificial como para elucidar a causa. Alguns instrumentos podem dosar a concentração de hemoglobina nas células individuais e, portanto, sinalizar a presença de células hiperdensas; no entanto, o esfregaço de sangue periférico é ainda necessário para distinguir os esferócitos das células irregularmente contraídas. A maioria dos instrumentos produz um histograma da distribuição do tamanho de eritrócitos, alguns fazem o mesmo para a distribuição da concentração de hemoglobina; qualquer uma dessas representações gráficas pode mostrar eritrócitos dimórficos, isto é, duas populações de células.

O esfregaço de sangue no diagnóstico diferencial de anemia

Anemias Microcíticas (Capítulo 162)

Nas anemias microcíticas, a contagem automatizada é de considerável importância e pode permitir uma distinção entre deficiência de ferro e talassemia em heterozigose. Na deficiência de ferro, apresenta-se inicialmente uma anemia normocítica normocrômica; e somente quando a deficiência torna-se mais intensa a microcitose é observada. Por outro lado, na β-talassemia menor, a concentração da hemoglobina é normal ou próxima do normal, e a contagem de eritrócitos está aumentada na presença de microcitose acentuada (volume corpuscular médio baixo) e há a redução da hemoglobina celular

média. O esfregaço de sangue periférico fornece informações complementares que podem favorecer um diagnóstico ou outro. Na deficiência de ferro há hipocromia, microcitose e eliptocitose (“células em lápis”), enquanto na β-talassemia menor há microcitose, hipocromia, células-alvo e pontilhados basófilos. Os indivíduos com α-talassemia, envolvendo a deleção de dois genes α ($-\alpha/-\alpha$) ou ($- -/\alpha\ \alpha$), possuem índices de eritrócitos semelhantes àqueles da heterozigose de β-talassemia; neste caso, o esfregaço de sangue periférico geralmente não fornece informações adicionais, embora os indivíduos com α-talassemia não delecional decorrente da hemoglobina Constant Spring possuam pontilhados basófilos proeminentes. Quando há uma deleção de um único gene α, o hemograma é menos anormal ou é normal, e o esfregaço de sangue é da mesma forma normal. No entanto, o esfregaço de sangue é útil na sugestão do diagnóstico de doença da hemoglobina H (Capítulo 165). A contagem mostra anemia, microcitose acentuada (baixo volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média) e, às vezes, uma redução na concentração de hemoglobina corpuscular média. O esfregaço geralmente mostra poiquilocitose acentuada além da microcitose e pode haver policromasia, correlacionando-se com uma contagem elevada de reticulócitos. A anemia por deficiência de ferro também necessita ser distinguida da anemia de doença crônica. Os hemogramas podem ser bastante semelhantes, porém na anemia de doença crônica, o esfregaço muitas vezes mostra características de inflamação, tais como o aumento da formação de rouleaux, coloração de fundo (como resultado do aumento das proteínas plasmáticas) e, às vezes, neutrofilia. Outras anemias microcíticas raras que devem ser distinguidas da deficiência de ferro incluem anemia sideroblástica congênita e a intoxicação por chumbo. Na anemia sideroblástica congênita, o esfregaço é dismórfico, com uma população de micrócitos hipocrômicos e outra de células normocíticas normocrômicas. Na intoxicação por chumbo, a presença de pontilhados basófilos e policromasia em um paciente com microcitose podem sugerir o diagnóstico.

Anemias Macrocíticas

Um esfregaço de sangue pode ser importante na distinção de macrocitose real da macrocitose fictícia como resultado da presença de aglutinados de eritrócitos (Fig. 160-16). As características diagnósticas que podem sugerir a causa de macrocitose são mostradas na Tabela 160-2.

Tabela 160-2

Características clínicas para a determinação da causa da anemia macrocítica

CAUSA	CARACTERÍSTICAS DO ESFREGAÇO
Anemia megaloblástica (deficiência de vitamina B_{12} e ácido fólico)	Os macrócitos ovais, poiquilócitos em formato de lágrima, neutrófilos hipersegmentados; quando anisocitose e poiquilocitose acentuada e grave que podem incluir fragmentos de eritrócitos
Etanol em excesso	Células-alvo e estomatócitos; anisocitose e poiquilocitose menos acentuadas do que na anemia megaloblástica
Doença hepática	Células-alvo, estomatócitos
Síndromes mielodisplásicas, incluindo anemias sideroblásticas	Outras características displásicas como neutrófilos hipogranulares e hipolobulados se a eritropoiese for sideroblástica, população de células microcíticas hipocrômicas e corpúsculos de Pappenheimer
Anemia hemolítica crônica	Policromasia; poiquilócitos característicos estão presentes como células irregularmente contraídas se houver hemoglobina instável

Um esfregaço é particularmente importante na avaliação da possibilidade de uma anemia megaloblástica (Capítulo 167) (Figs. 160-4 e 160-21). Às vezes, ensaios de vitamina B_{12} e folato são normais apesar de uma deficiência e apenas as características do esfregaço de sangue sugerem o diagnóstico real e indicam a necessidade de investigação adicional.

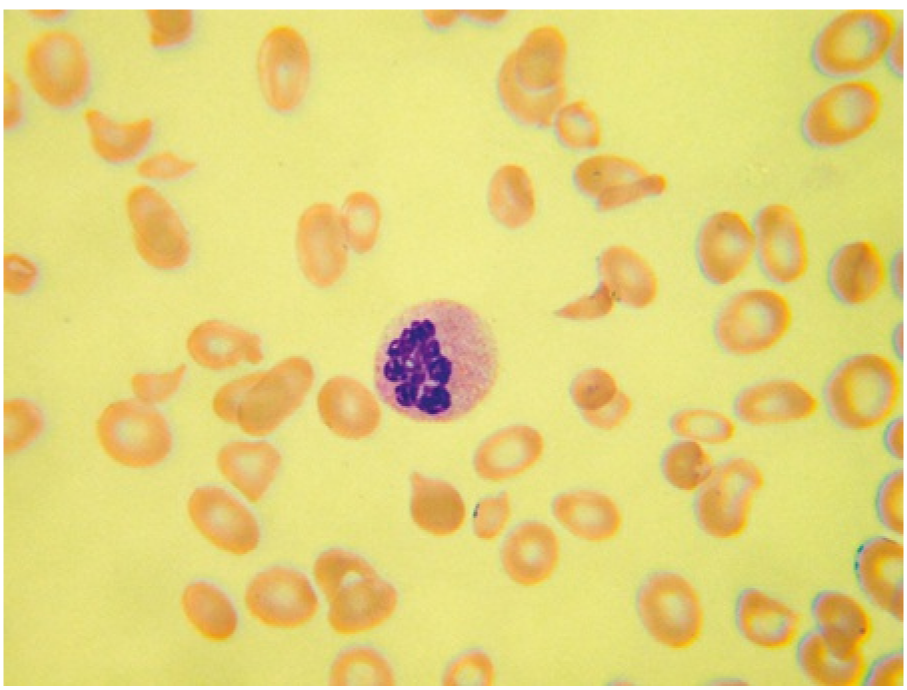

FIGURA 160-21 Neutrófilos hipersegmentados.
Neutrófilos hipersegmentados são neutrófilos com mais de cinco segmentos ou lobos nucleares, como neste exemplo de um paciente com anemia megaloblástica. A hipersegmentação de neutrófilos também é considerada presente quando houver aumento do número de neutrófilos com cinco lóbulos ou quando a contagem mediana de lóbulos for maior (×1.000).

Anemia Normocítica Normocrômica (Capítulo 161)

Às vezes, um esfregaço de sangue é apenas útil na determinação da causa de anemia normocrômica normocítica. Os sinais de inflamação podem estar presentes na anemia de doença crônica. O aumento da formação de rouleaux e a coloração de fundo podem também indicar mieloma múltiplo. A policromasia sugere a possibilidade de eritrócitos jovens como resultado da perda de sangue recente ou hemólise. Um pequeno número de acantócitos pode indicar hipotireoidismo ou anorexia nervosa. As características displásicas, como em neutrófilos, sugerem uma síndrome mielodisplásica.

Anemias Hemolíticas

A possibilidade de hemólise é sugerida pela presença de policromatofilia e macrocitose. As causas específicas de hemólise são sugeridas pela presença de vários poiquilócitos, conforme mostrado na Tabela 160-3.

Tabela 160-3

Características de esfregaço de sangue que sugerem uma causa específica de anemia hemolítica adquirida ou hereditária

CARACTERÍSTICAS DO ESFREGAÇO DE SANGUE	CONDIÇÕES SUGERIDAS
Esferócitos	Esferocitose hereditária, anemia hemolítica autoimune, anemia hemolítica aloimune (p. ex., doença hemolítica do recém-nascido, reação transfusional hemolítica tardia), anemia hemolítica imune induzida por medicamentos, sepse por *Clostridium perfringens*
Células irregularmente contraídas	Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, dano oxidante por produtos químicos ou medicamentos em indivíduos com enzimas normais de eritrócitos (p. ex., administração de dapsona), insuficiência hepática devido à doença de Wilson (liberação de cobre pelo fígado), hemoglobina instável, homozigosidade de hemoglobina C
As células falciformes e células em formato de barco	Doença falciforme (p. ex., anemia falciforme ou condições de heterozigotos compostos, como S/C, S/D-Punjab, S/O-Arab, S/β-talassemia)
Células-alvo	Homozigosidade de hemoglobina C, outras hemoglobinopatias, xerocitose hereditária
Estomatócitos	Estomatocitose hereditária
Acantócitos	Insuficiência hepática (anemia hemolítica com células em esporão)
Pontilhados basófilos	Intoxicação por chumbo, deficiência de pirimidina 5 ′-nucleotidase
Fragmentos de eritrócitos (esquistócitos)	Anemia hemolítica microangiopática incluindo a síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome HELLP, hemólise associada à coagulação intravascular disseminada, e a anemia hemolítica mecânica, por exemplo, prótese valvar cardíaca defeituosa e hemoglobinúria de marcha

HELLP = hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas baixas.

A distinção entre esferócitos e células irregularmente contraídas é importante; ambas são células densas com ausência de palidez central, no entanto, são entidades muito diferentes. O reconhecimento das características de dano oxidante é importante no

diagnóstico da deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), pois, eventualmente, um ensaio de G6PD realizado durante episódio hemolítico agudo é normal (Capítulo 164). Além das células irregularmente contraídas, pode haver células fantasmas, células semifantasmas ("células em bolha") e até mesmo o corpúsculo de Heinz que se sobressai aos eritrócitos e pode ser confirmado em uma preparação de corpúsculos de Heinz. A observação dessas características é indicação para a repetição do ensaio quando o episódio hemolítico agudo já encerrou.

Avaliação de trombocitopenia, trombocitose e morfologia plaquetária

Um esfregaço de sangue é essencial para validar a contagem de células sempre que uma contagem automatizada mostrar trombocitopenia (p. ex., uma contagem $< 60 \times 10^9$/l). Este deverá ser feito rapidamente antes que o tratamento do paciente seja alterado, como adiar a cirurgia ou iniciar uma avaliação diagnóstica adicional. Uma transfusão de plaquetas nunca deve ser administrada para trombocitopenia inesperada sem confirmação microscópica da contagem. Uma contagem artificialmente baixa de plaquetas é, muitas vezes, o resultado da agregação plaquetária *in vitro* e, ocasionalmente, é o resultado de satelitismo plaquetário (Capítulo 174). Para detectar os agregados de forma confiável, as bordas e a cauda do esfregaço devem ser examinadas para a verificação da presença de agregados. A presença de filamentos de fibrina também sugere a ativação da coagulação e uma contagem errônea.

Se uma contagem plaquetária reduzida for confirmada, o esfregaço pode fornecer pistas sobre a causa (Capítulo 175). As macroplaquetas ou plaquetas gigantes (Figs. 160-22 e 160-23) ocorrem em uma série de trombocitopenias hereditárias, incluindo a síndrome de Bernard-Soulier e a anomalia de May-Hegglin. As plaquetas pequenas são menos comuns, mas são características da síndrome de Wiskott-Aldrich. As plaquetas agranulares ocorrem na síndrome da plaqueta cinzenta e as plaquetas com número reduzido de grânulos são observadas na síndrome de Jacobsen/Paris-Trousseau. A presença de inclusões de May- Hegglin (corpúsculos de Döhle; Fig. 160-19) em neutrófilos indica que esta anomalia é a causa da trombocitopenia. Nas trombocitopenias adquiridas, o aumento da reposição (turnover) de plaquetas é muitas vezes acompanhado pela presença de macroplaquetas, enquanto a insuficiência da medula óssea está associada a plaquetas de tamanho normal. É importante procurar fragmentos de eritrócitos para confirmar ou excluir um diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica em qualquer paciente com recente trombocitopenia; devido às transfusões de plaquetas geralmente serem contraindicadas nessa condição, o esfregaço deverá ser examinado antes da transfusão. O esfregaço de pacientes com recente trombocitopenia grave deve ser examinado com cuidado para evidência de leucemia promielocítica aguda; as células leucêmicas podem ser pouco frequentes no sangue periférico. As manifestações hemorrágicas e uma contagem baixa de plaquetas podem ser indício de septicemia meningocócica; em alguns pacientes, tais alterações são observadas no esfregaço sanguíneo e o diagnóstico é confirmado; e em outros pacientes, são detectadas

apenas granulações tóxicas acentuadas em neutrófilos.

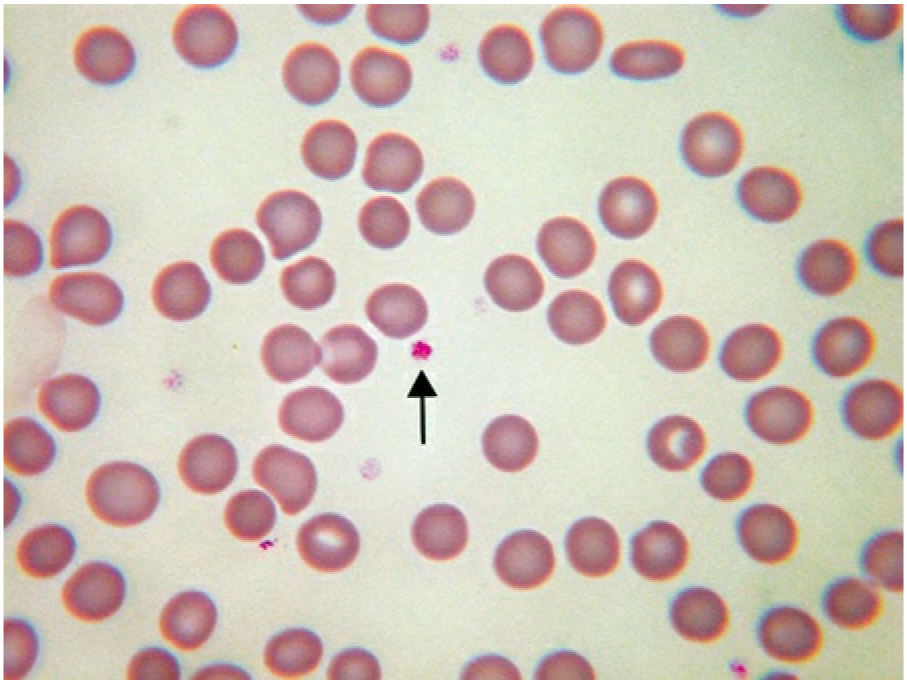

FIGURA 160-22 Plaquetas de tamanho normal (seta).
As plaquetas possuem grânulos centrais, embora estes não estejam aparentes nesta foto micrografia (×1.000).

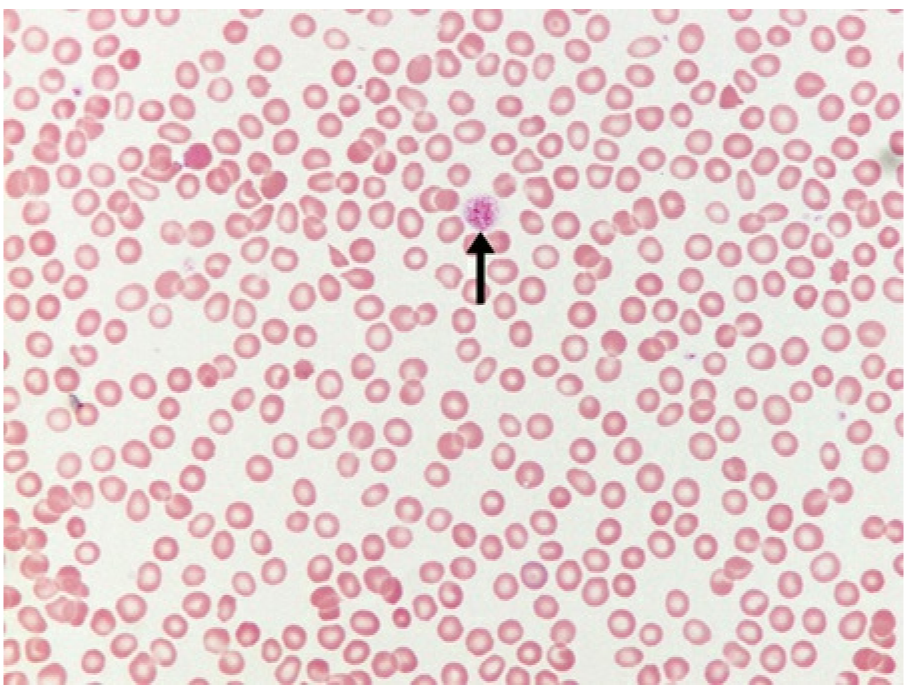

FIGURA 160-23 Plaquetas gigantes (seta).
As plaquetas gigantes são tão grandes quanto ou maiores que os eritrócitos normais. As plaquetas gigantes podem indicar reposição (turnover) elevada de plaquetas ou um defeito hereditário ou adquirido na trombopoese (×1.000).

A trombocitose também deve ser confirmada no esfregaço. As contagens artificialmente elevadas podem ser o resultado da presença de fragmentos de eritrócitos, como na anemia hemolítica microangiopática ou mecânica, nas queimaduras ou no

aquecimento acidental *in vitro* da amostra de sangue; fragmentos de leucócitos nas leucemias agudas e, menos frequentemente, nos linfomas; precipitados de crioglobulina ou micro-organismos, particularmente espécies de *Candida*. Se a contagem for confirmada, o esfregaço de sangue pode ser útil para indicar uma causa provável, por exemplo, características de hipoesplenismo ou a presença de basofilia em um distúrbio mieloproliferativo.

Às vezes, é necessário examinar um esfregaço para confirmar que uma contagem de plaquetas aparentemente normal é válida. Isso deve sempre ser feito em pacientes com leucemia aguda e contagem elevada de leucócitos. A presença de fragmentos de leucócitos de tamanho semelhante às plaquetas pode sugerir que a contagem de plaquetas está em nível seguro enquanto de fato está perigosamente baixa. A contagem da relação de plaquetas com outras partículas de tamanho semelhante permite que a contagem seja corrigida. Qualquer contagem inesperadamente normal deve ser confirmada; por exemplo, a súbita elevação da contagem automatizada de plaquetas em paciente que está sendo tratado por neoplasia hematológica pode ser resultado de fungos que colonizaram um cateter intravenoso de longa permanência e estão sendo derramados na corrente sanguínea.

Leucocitose e leucopenia (capítulo 170)

O achado de leucocitose não é necessariamente uma indicação para um esfregaço de sangue. Por exemplo, este achado seria esperado em paciente com infecção ou após cirurgia ou traumatismo, desta forma não é necessário obter a confirmação de esfregaço do caso. Entretanto, a leucocitose inesperada requer um esfregaço. A elevação artificial é rara, mas pode ocorrer como resultado de crioglobulinemia, hiperlipidemia ou a presença de espécies de *Candida*. A distinção das alterações reativas e leucêmicas com base na morfologia é geralmente simples. Na leucocitose reativa, geralmente há granulação tóxica e podem estar presentes os corpúsculos de Döhle (Figs. 160-18 e 160-19). A vacuolização é particularmente característica da infecção bacteriana e pode haver alguma desgranulação dos neutrófilos. O hematologista deve estar ciente das alterações induzidas pelo fator estimulador de colônias de granulócitos, de modo que não sejam confundidas com uma resposta à infecção; esta citocina pode causar granulação tóxica, corpúsculos de Döhle, vacuolização e presença de neutrófilos gigantes e precursores circulantes de neutrófilos. As alterações típicas de leucemia serão discutidas posteriormente.

A leucopenia geralmente requer um esfregaço para confirmação e esclarecimento. A exceção é quando ela é esperada em determinado contexto clínico, como quando um paciente teve quimioterapia recente. Raramente, uma leucopenia aparente é artificial, devido à agregação dos neutrófilos mediada por um autoanticorpo ou decorrente das alterações induzidas pela infecção nas moléculas de adesão da membrana de superfície dos leucócitos.

Com alguns instrumentos automatizados, é necessário confirmar que a neutropenia é real. Se a contagem automatizada for baseada na citoquímica peroxidase, a presença de

uma deficiência herdada irá conduzir a uma neutropenia aparente associada ao aumento de células grandes e não coradas, isto é, peroxidase negativa. O diagrama de dispersão é característico, porém, as mesmas características podem ser observadas nas leucemias agudas com neutropenia e células blásticas circulantes, sendo o esfregaço, nesses caso,s necessário para a confirmação.

Leucemias e linfomas

O esfregaço de sangue é fundamental no diagnóstico de leucemias e linfomas. Os linfoblastos da leucemia linfoblástica aguda são geralmente células agranulares de tamanho médio com citoplasma relativamente escasso (Fig. 160-24), enquanto na leucemia mieloide aguda, as células blásticas são geralmente maiores, com citoplasma mais abundante que podem conter grânulos ou bastonetes de Auer (Fig. 160-25). As células blásticas mieloides variam na aparência conforme sejam mieloblastos ou monoblastos. Os mieloblastos são geralmente de tamanho médio e podem ter abundantes grânulos, poucos grânulos ou nenhum grânulo visível e podem conter bastonetes de Auer. Os monoblastos são células muito maiores com citoplasma abundante contendo poucos grânulos e, muito raramente, bastonetes de Auer. Os megacarioblastos estão presentes em alguns pacientes e, algumas vezes, são citologicamente diferentes devido a sua tendência em formar "blebs" citoplasmáticas ou desenvolver grânulos do tipo plaquetário.

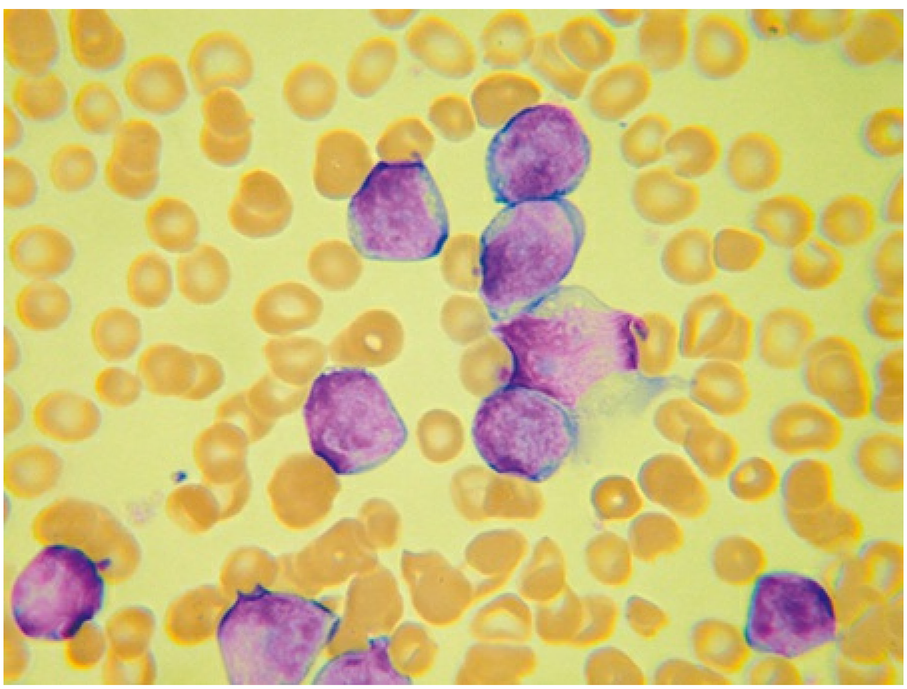

FIGURA 160-24 Leucemia linfoblástica aguda.
Estão presentes numerosas células blásticas agranulares com elevada relação núcleo-citoplasma. As plaquetas estão em número reduzido (×1.000).

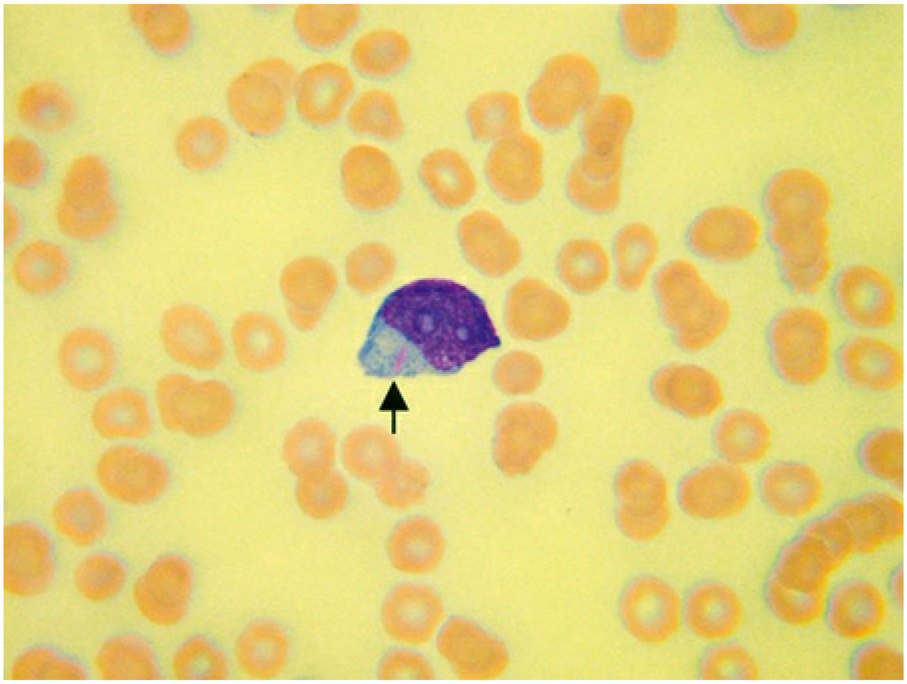

FIGURA 160-25 Bastonetes de Auer.
Um bastonete de Auer (seta) é uma inclusão em formato de bastão no citoplasma de células da linhagem mieloide formadas pela cristalização de constituintes granulares azurofílicos. Os bastonetes de Auer são observados somente na leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas de alto grau. Eles geralmente são observados em células blásticas, porém, ocasionalmente, são encontrados nas células em maturação (×1.000).

A leucemia mieloide crônica tem um esfregaço de sangue muito característico (Fig. 160-26), no qual as células mais numerosas são os mielócitos e neutrófilos maduros. Também estão presentes eosinófilos e basófilos. As características displásicas geralmente estão ausentes. Na leucemia mieloide crônica atípica com cromossomo Filadélfia negativo, a monocitose é mais frequente e as características displásicas estão presentes. A leucemia mielomonocítica crônica é caracterizada pelo aumento de monócitos, alguns deles imaturos, com características displásicas pouco notadas e precursores granulocíticos pouco frequentes.

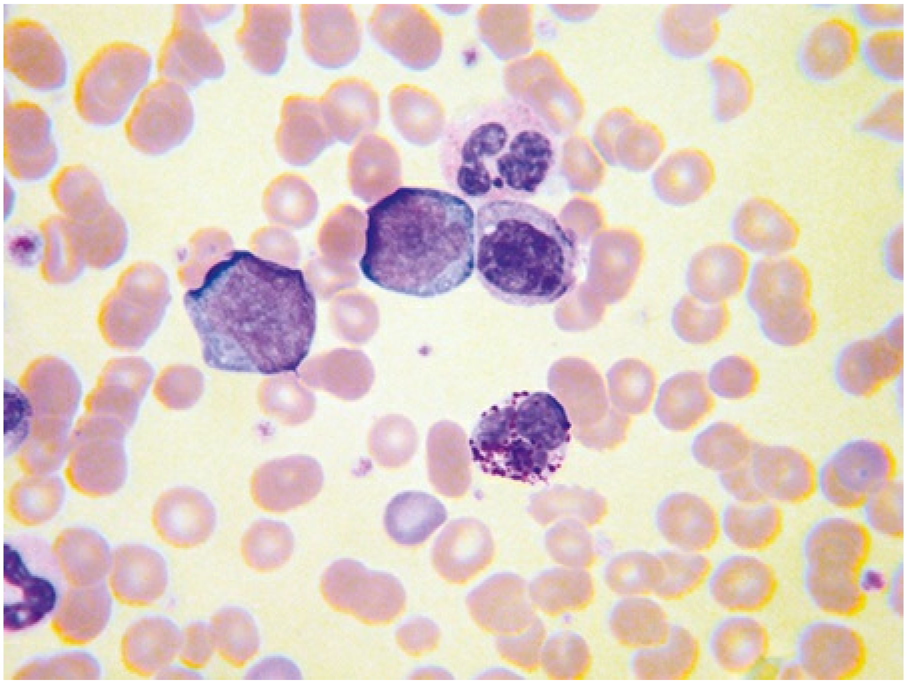

FIGURA 160-26 Leucemia mieloide crônica.
Nessa visão apresentam-se mieloblastos, um mielócito, um basófilo e um neutrófilo segmentado (×1.000).

A leucemia linfocítica crônica também tem um esfregaço de sangue muito característico, com aumento de linfócitos pequenos, maduros e de aparência bastante uniforme. Muitas vezes, a cromatina é irregularmente agregada, criando um efeito de mosaico (Fig. 160-27). As células no esfregaço são elevadas em número e quase sempre patognomônicas.

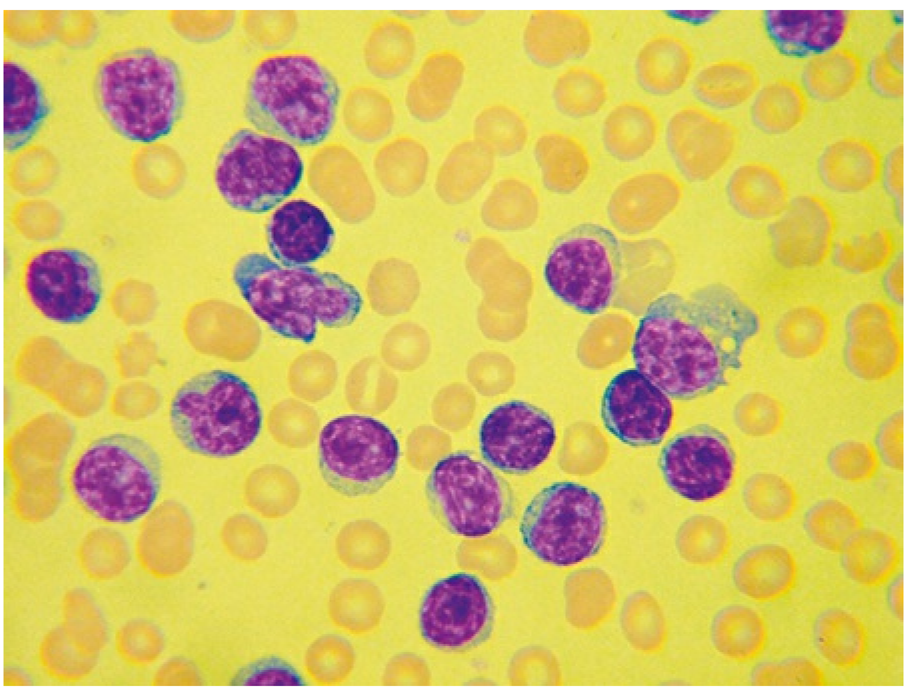

FIGURA 160-27 Leucemia linfocítica crônica.
Há um grande número de linfócitos pequenos, maduros e bastante monótonos com condensação da cromatina. As células de esfregaço, que refletem a fragilidade mecânica das células, são características, porém não são observadas nesta foto micrografia (×1.000).

O linfoma em fase leucêmica frequentemente tem características citológicas que auxiliam no diagnóstico. O linfoma folicular, o linfoma de Burkitt e o linfoma da zona marginal esplênico podem ser diferentes.

A detecção incidental de anormalidades clinicamente significativas

Às vezes, o exame de um esfregaço de sangue revela informações inesperadas, porém clinicamente significativas. Os exemplos são fornecidos na Tabela 160-4. A detecção de micro-organismos é particularmente provável em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), pacientes hipoesplênicos e pacientes com sepse grave, porém, algumas vezes, eles são detectados em pacientes imunologicamente normais com sintomas inespecíficos. Deve-se notar que os micro-organismos em esfregaço de sangue, às vezes, representam contaminantes, particularmente se as amostras foram obtidas por punção na pele ou cordão umbilical, ou se houver atraso na realização do esfregaço.

Tabela 160-4

Observações incidentais, porém clinicamente relevantes do esfregaço de sangue

OBSERVAÇÃO	POSSÍVEL SIGNIFICADO
Acantócitos	Abetalipoproteinemia, neuroacantocitose, fenótipo de McLeod
Corpúsculos de Howell-Jolly, células-alvo e acantócitos	Hipoesplenismo (esplenectomia anterior congênita, doença celíaca, amiloidose)
Crioglobulina	Hepatite C, mieloma múltiplo
Linfócitos vacuolizados	Doenças metabólicas herdadas
Parasitas (p. ex., parasitas da malária, *Babesia*, microfilárias, tripanossomas, *Leishmania*)	Infecção parasítica
Fungos (*Candida* spp, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*)	Infecção fúngica disseminada ou, no caso de *Candida*, colonização de um cateter intravenoso de longa permanência
Bactérias (p. ex., pneumococo, meningococo, *Capnocytophaga canimorsus*, *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Yersinia pestis*)	Infecções bacterianas
Esfregaço leucoeritroblástico de sangue	Infiltração da medula óssea, como câncer metastático

Conclusão

Apesar dos avanços importantes em outros métodos diagnósticos, o esfregaço de sangue continua sendo muito útil no diagnóstico hematológico. Algumas vezes, este é fundamental, quer seja por produzir um diagnóstico rápido quer seja por fornecer informações que não estariam disponíveis de outra maneira.

Leituras sugeridas

Bain, B. J. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med*. 2005; 353:498–507. *Mais exemplos de como a análise de um esfregaço de sangue contribui para o diagnóstico.*

Barnes PW, McFadden S, Machin SJ, et al. The International Consensus Group for Hematology Review. http://www.islh.org/web/index.php/2009/index.php?page=consensus_preface. Accessed Jan. 1, 2010. *Discussão de como alterações na contagem de sangue automatizado pode indicar que uma película de sangue deve ser examinada.*

Froom, P., Havis, R., Barak, M. The rate of manual peripheral blood smear reviews in outpatients. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47:1401–1405. *Menos de 3% do esfregaço de sangue periférico automatizados em pacientes ambulatoriais podem requerer revisão manual.*

Prokocimer, M., Potasman, I. The added value of peripheral blood cell morphology in the diagnosis and management of infectious diseases—part 1: basic concepts. *Postgrad Med J*. 2008; 84:579–585.

Prokocimer, M., Potasman, I. The added value of peripheral blood cell morphology in the diagnosis and management of infectious diseases—part 2: illustrative cases. *Postgrad Med J*. 2008; 84:586–589. *Dois artigos que mostram a contribuição potencial do exame de esfregaço de sangue para o diagnóstico de doenças infecciosas.*

No Brasil

Em nosso país a maioria dos hematologistas é morfologista capaz de analisar o esfregaço de sangue periférico complementando a propedêutica e, muitas vezes, definindo a doença de maneira rápida e precisa. Neste cenário, o esfregaço é feito com sangue na ausência de anticoagulantes, o que proporciona uma melhor análise qualitativa das células, diferenciando com detalhes as estruturas nucleares e citoplasmáticas das mesmas. Os resultados auxiliam na identificação de doenças do sangue ou o seu comprometimento por patologias secundárias, assim como diferenciam quadros agudos de crônicos. Pode-se lançar mão do esfregaço para monitorar algumas doenças ou efeitos colaterais provocados por medicamentos. Em algumas regiões do Brasil, o esfregaço é realizado rotineiramente para diagnóstico e controle da malária.

No Brasil, os equipamentos automatizados para contagem de células sanguíneas também se encontram incorporados na rotina do laboratório de hematologia por permitirem o processamento de um grande número de amostras com melhor controle de qualidade, e por apresentarem maior especificidade e sensibilidade para os diferentes tipos celulares. Atualmente, existe também a possibilidade da realização do esfregaço sanguíneo de forma automatizada em amostras que se enquadrem aos critérios de triagem preestabelecidos pelo laboratório, com base na faixa etária e sexo do paciente. A avaliação do esfregaço sanguíneo continua sendo de imenso valor, muitas vezes, sugerindo o diagnóstico e informando condições não sinalizadas pela automação, como presença de morfologia eritrocitária acurada; presença de hematozoários, como nos casos de malária; hipo e hipersegmentação de neutrófilos; presença de células blásticas ou anômalas, entre outras. O percentual de casos revisados em lâmina dependerá dos critérios estabelecidos pelo laboratório, sendo normalmente, bem mais expressivo em unidades laboratoriais que prestam atendimento à população hospitalar.

161

Abordagem das anemias

H. Franklin Bunn

A anemia é definida como uma redução significativa da massa eritrocitária circulante. Como resultado, a capacidade de ligação de oxigênio do sangue é diminuída. Como o volume sanguíneo é normalmente mantido em um nível quase constante, os pacientes anêmicos têm uma diminuição na concentração de eritrócitos ou hemoglobina no sangue periférico. Conforme mostrado na Tabela 161-1, os níveis de hemoglobina e hematócrito variam com a idade do indivíduo e, em adultos, com o sexo. Os valores em mulheres em idade fértil são 10% menores do que em homens. Na altitude, são encontrados valores maiores, proporcionais à elevação acima do nível do mar. Os valores dos pacientes anêmicos são mais que um desvio padrão abaixo dos valores médios para seu gênero. No entanto, em função da ampla variedade de níveis normais de hemoglobina e hematócrito, muitas vezes é difícil documentar a anemia leve.

Tabela 161-1

Valores normais para determinações de eritrócitos

DETERMINAÇÃO	UNIDADE	VALOR NORMAL (APROXIMADO)*
Hemoglobina	g/dL	Homens: 13,5-17,5
		Mulheres: 12-16
Hematócrito	%	Homens: 40-52
		Mulheres: 36-48
Contagem de eritrócitos (RBC)	$\times 10^6$/μL de sangue	Homens: 4,5-6,0
		Mulheres: 4,0-5,4
Volume corpuscular médio (VCM)	fL	81-99
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	pg	30-34
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)	g/dL	30-36
Amplitude da distribuição de tamanho de RBC		
RDW-CV	%	12-14
RDW-SD	fL	37-47
Contagem de reticulócitos (número absoluto)	No./μL de sangue	20.000-100.000
Porcentagem de reticulócitos	% de RBCs	0,5-1,5

*Os valores normais reais para muitas dessas referências podem variar ligeiramente, dependendo dos fatores, como a localização e tipo de instrumentos laboratoriais utilizados, altitude acima do nível do mar e idade do paciente.

Algumas vezes, o diagnóstico de anemia é dificultado por alteração concomitante no volume plasmático. Por exemplo, se um paciente com uma baixa massa eritrocitária apresenta uma perda de volume plasmático por desidratação, diarreia, vômitos ou queimaduras graves, os níveis sanguíneos de hemoglobina e hematócrito serão aumentados e podem até mesmo estar na faixa normal. Outro exemplo importante, discutido em detalhes mais adiante neste capítulo, é a hemorragia aguda, na qual a perda de eritrócitos e plasma resulta em uma falsa elevação de hemoglobina e hematócrito. Por outro lado, os valores de hemoglobina e hematócrito podem estar falsamente baixos em pacientes com um volume plasmático expandido, assim como na gravidez ou na insuficiência cardíaca congestiva.

Fisiopatologia

Impacto da Anemia no Transporte de Oxigênio

Em qualquer órgão ou região do corpo, o transporte de oxigênio é um produto de três variáveis independentes expressos na equação de Fick (Fig. 161-1). A variável média — a capacidade de transporte de oxigênio do sangue — é, por definição, baixa em pacientes anêmicos. As duas outras variáveis na equação de Fick se submetem a alterações compensatórias que, conforme explicado mais adiante, reforçam bastante o transporte de

oxigênio.

FIGURA 161-1 A equação de Fick expressa as três variáveis independentes que determinam o transporte de oxigênio para um determinado órgão ou tecido.
O impacto da anemia sobre cada uma dessas variáveis é mostrado abaixo da equação. Asat = a saturação de oxigênio do sangue arterial (oxi-hemoglobina/oxi-hemoglobina + desoxiemoglobina); 2,3-DPG = 2,3- difosfoglicerato (2,3-bifosfoglicerato); Hb = hemoglobina; RBC = eritrócito;
Vsat = saturação de oxigênio do sangue venoso.

Fluxo Sanguíneo

A anemia tem um impacto acentuado sobre o fluxo sanguíneo, a variável do lado esquerdo na equação de Fick. Em todos os indivíduos anêmicos, há fluxo reforçado aos órgãos vitais, incluindo coração, cérebro, fígado e rins, à custa de órgãos não vitais. Os pacientes anêmicos têm aparência pálida, pois o sangue é desviado para longe da pele e membranas mucosas para preservar o suprimento de oxigênio aos órgãos fundamentais. Débito cardíaco em repouso é normal em pacientes com anemia leve ou moderada, mas com o exercício, ele aumenta mais que o do indivíduo normal. Na anemia grave, o débito cardíaco em repouso é aumentado, colocando os pacientes em risco de desenvolver insuficiência cardíaca de alto débito, especialmente aqueles com insuficiência arterial coronária ou outros tipos de doença cardíaca preexistente.

Oxigênio que se Liga à Hemoglobina

A variável do lado direito da equação de Fick é a diferença na oxigenação fracional entre o sangue arterial e venoso. Essa diferença na saturação de oxigênio é determinada pela curva de ligação do oxigênio à hemoglobina. Uma comparação entre um indivíduo normal e um paciente anêmico é mostrada na Figura 161-2. Como mostrado na parte A, a curva está deslocada para a direita em um paciente anêmico. Em qualquer determinada tensão de oxigênio (PO_2), a saturação de oxigênio da hemoglobina é menor. Assim, os eritrócitos de pacientes anêmicos diminuíram a afinidade ao oxigênio. Essa mudança é decorrente inteiramente dos níveis elevados de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) nos eritrócitos. Esse intermediário glicolítico é o principal determinante da afinidade ao oxigênio em eritrócitos humanos. No sangue arterial, a PO_2 normalmente é de aproximadamente 95 mm Hg, resultando em quase 100% da saturação de oxigênio. Durante a passagem de eritrócitos de uma artéria através de seu leito capilar até sua veia, o oxigênio é liberado às células captadoras de oxigênio. Em indivíduos normais, com uma PO_2 venosa normal de cerca de 40 mm Hg, a saturação de oxigênio é de aproximadamente 80%. Assim, conforme mostrado na Figura 161-2A, é liberado 20% do oxigênio no sangue. Em contraste, em pacientes com anemia e elevados níveis de 2,3-difosfogliceratodas

eritrócitos, menor afinidade pelo oxigênio de seus eritrócitos permite maior fração do oxigênio (cerca de 45%) para ser liberado. Na Figura 161-2B, as curvas de ligação ao oxigênio são descritas com a fração de volume do oxigênio plotado no eixo y. Um grama de hemoglobina se liga até 1,34 mL de oxigênio sob condições padronizadas de temperatura e pressão. Assim, em um indivíduo normal que possui um nível de hemoglobina de 15 g/dL, a capacidade de transporte de oxigênio no sangue é de 15 × 1,34 ou 20 mL O_2/dL. Conforme mencionado anteriormente, será liberado 20% deste oxigênio — isto é, 4 mL O_2/100 mL de sangue durante a passagem arteriovenosa. Por outro lado, um paciente anêmico com hemoglobina de 7,5 g/dL possui uma capacidade de ligação ao oxigênio que é metade do normal ou 10 mL O_2/dL. Se este paciente apresentava eritrócitos com afinidade normal ao oxigênio, 20%, ou apenas 2 mL de oxigênio, seria liberado por 100 mL de sangue. No entanto, como eritrócitos do paciente apresentavam menor afinidade ao oxigênio, é liberado 3,5 mL, quase tanto como o normal. Assim, a diminuição na afinidade ao oxigênio é um importante mecanismo pelo qual os pacientes anêmicos compensam o déficit na massa eritrocitária.

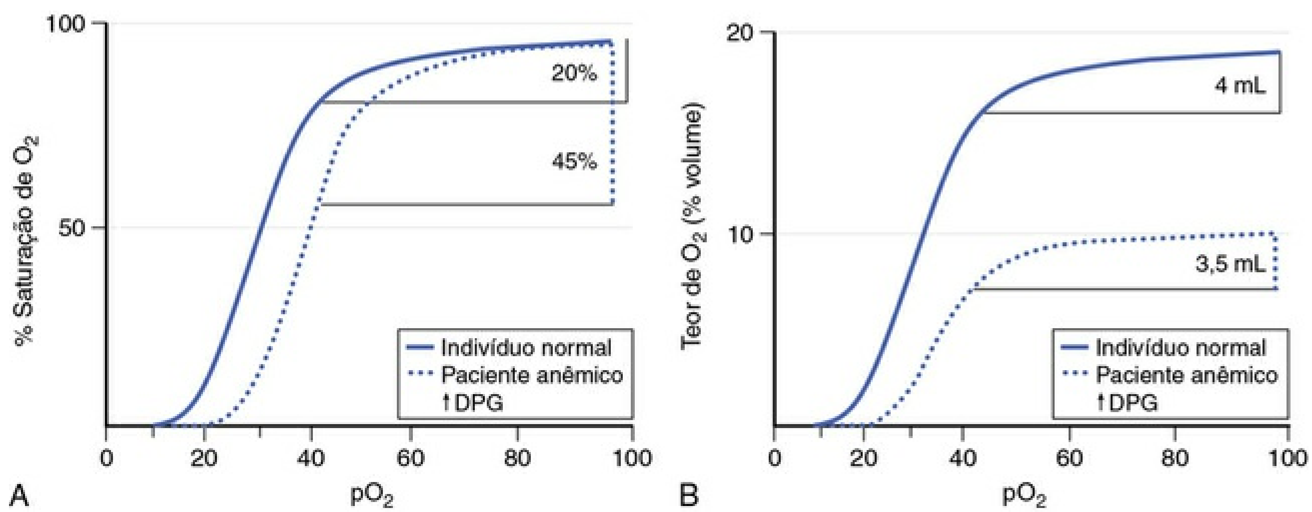

FIGURA 161-2 Curvas de ligação ao oxigênio pela hemoglobina de um indivíduo normal e um paciente com anemia.
A, Plotagem convencional da porcentagem de saturação de oxigênio (O_2) em comparação a tensão de oxigênio (pO_2). **B,** O eixo Y mostra o volume de oxigênio em mililitros por 100 mL de sangue. DPG = difosfoglicerato.

Metemoglobinemia

No momento de a hemoglobina se ligar reversivelmente ao oxigênio, o átomo de ferro no heme deve estar no estado de valência reduzida (Fe^{2+}). À medida que os eritrócitos circulam, o ferro do heme auto-oxida lentamente para Fe^{3+}, formando metemoglobina, sendo incapaz de se ligar ao oxigênio. Os eritrócitos normais são dotados com uma via enzimática muito eficiente composta de citocromo b_5, citocromo b_5 redutase e NADH que reduz rapidamente o ferro na metemoglobina à sua forma funcional Fe^{2+}. Assim, os eritrócitos normais contêm menos de 0,5% de metemoglobina. Entretanto, uma deficiência hereditária de citocromo b_5 redutase ou exposição a um medicamento

oxidante ou toxina pode resultar em metemoglobinemia. As amostras laboratoriais do sangue contendo metemoglobina são marrom escuras, enquanto os pacientes com mais de 10% de metemoglobinemia possuem cianose, uma coloração azulada da pele indistinguível daquela observada frequentemente em pacientes com hemoglobina normal, porém com baixa saturação de oxigênio devido à doença pulmonar ou cardíaca. Em muitos hospitais e grandes laboratórios clínicos, o instrumento que mede a saturação de oxigênio nas amostras de sangue também proporciona uma determinação precisa de metemoglobina.

Os pacientes com metemoglobinemia congênita herdam uma deficiência autossômica recessiva de citocromo b_5 redutase. Os parentes heterozigotos apresentam baixos ou indetectáveis níveis de metemoglobina, enquanto os indivíduos afetados (homozigotos e heterozigotos compostos) geralmente possuem 10% a 35% de metemoglobina. Esses indivíduos são geralmente assintomáticos devido ao fato de que a metemoglobina é distribuída principalmente na população mais velha de eritrócitos. Ainda assim, muitos indivíduos afetados têm preocupações estéticas. O tratamento com ácido ascórbico ou riboflavina por via oral é eficaz na redução do nível de metemoglobina abaixo do limiar de cianose detectável.

Uma variedade de medicamentos pode causar metemoglobinemia, incluindo congêneres de acetaminofeno (Tylenol), dapsona, nitroprussiato, nitrato de amilo e procaína usados para anestesia local. Não está claro porque apenas uma pequena fração dos indivíduos que usam esses medicamentos desenvolve esta complicação, porém alguns indivíduos afetados têm demonstrado ser heterozigotos para deficiência de citocromo b_5 redutase. Quando estes medicamentos são usados em doses prescritas, a metemoglobinemia raramente atinge níveis suficientemente altos a ponto de causar preocupação clínica.

Por outro lado, os indivíduos expostos a toxinas industriais, tais como nitrito, nitrato ou anilina, podem desenvolver níveis de metemoglobina que ameaçam a vida. O limiar para o qual os sintomas ocorrem é altamente variável. A indução aguda de 20% de metemoglobina pode causar fadiga; em 30%, os pacientes muitas vezes desenvolvem taquicardia. Quando a metemoglobina excede 50%, os pacientes apresentam fraqueza, dispneia e confusão. Em 70% a 80%, podem ocorrer coma e morte. A toxicidade de metemoglobinemia não é apenas devido à incapacidade do heme oxidado de se ligar ao oxigênio; os hemes funcionais restantes (Fe^{2+}) no tetrâmero da hemoglobina possuem afinidade elevada ao oxigênio e, portanto, conforme sugerida na Figura 161-2, são bem menos eficazes na liberação do oxigênio aos tecidos. Os pacientes com a metemoglobinemia tóxica podem ser tratados de forma eficaz com a infusão intravenosa de azul de metileno (1 a 2 mg/kg).

Regulação da Eritropoiese pela Eritropoietina

A anemia também impacta o componente médio da equação de Fick (Fig. 161-1). Conforme mencionado anteriormente, os níveis de hemoglobina são, por definição, baixos em pacientes anêmicos. A diminuição resultante da capacidade de transporte do oxigênio no sangue causa hipóxia celular. Em todas as células do corpo, um sensor

molecular detecta ainda graus modestos de baixa tensão de oxigênio e induz um fator de transcrição induzido pela hipóxia chamada de HIF. HIF estimula o aumento da expressão do hormônio eritropoietina no rim e, em menor extensão, no fígado. A eritropoietina (Capítulo 159) se liga a um receptor específico abundantemente expresso em células progenitoras eritroides na medula óssea e recupera essas células da apoptose, aumentando assim a produção eritrocitária. Os indivíduos normais mantêm níveis quase constantes de eritrócitos circulantes pela regulação finamente sintonizada da produção de eritropoietina. Em pacientes anêmicos, o sinal de hipóxia nos rins e, em menor extensão, no fígado resulta em uma forte indução da expressão de eritropoietina. Enquanto o nível de hematócrito cai, o nível plasmático de eritropoietina se eleva acentuadamente; em pacientes anêmicos, pode ser 1.000 vezes maior do que o normal (Fig. 161-3). Em pacientes com anemia devido à produção comprometida de eritrócitos, seus progenitores eritroides não respondem a esses altos níveis plasmáticos de eritropoietina. Por outro lado, em pacientes cuja anemia é causada por hemólise ou perda de sangue, os níveis elevados de eritropoietina maximizam a produção eritrocitária.

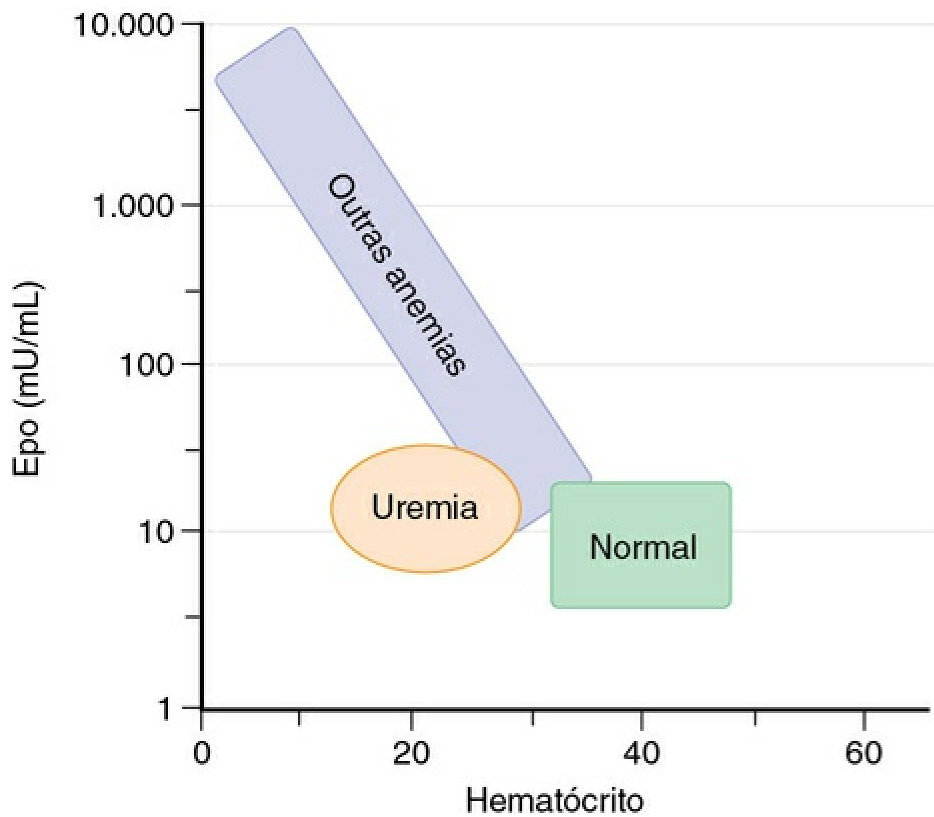

FIGURA 161-3 Níveis plasmáticos de eritropoietina (Epo) em pacientes com diferentes graus de anemia.
O subgrupo de pacientes com doença renal crônica (marcados como "Uremia") apresenta níveis plasmáticos muito menores de eritropoietina do que aqueles com outros tipos de anemia. Também são mostrados valores de indivíduos normais.

Manifestações clínicas

A Figura 161-4 é uma pintura do século XVII de uma jovem mulher pálida que apresentava aperto torácico, aparentemente reclamando de palpitações. Seu médico

sentia seu pulso e documentava batimentos cardíacos rápidos e fortes. Estes sinais e sintomas, comuns em pacientes com níveis muito baixos de hemoglobina, podem ser facilmente explicados pelos ajustes cardiovasculares discutidos na seção anterior. Esses achados clínicos dizem respeito à anemia em si, independentemente da causa e dependentes da sua gravidade e cronicidade. O histórico e o exame físico podem revelar achados adicionais peculiares às causas específicas de anemia ou a outras condições de comorbidade. O grau em que os sintomas ocorrem em um paciente anêmico depende de vários fatores contribuintes. Se a anemia se desenvolveu rapidamente, pode não haver tido tempo suficiente para ocorrerem ajustes compensatórios e o paciente pode apresentar sintomas mais acentuados que, quando a anemia de gravidade equivalente, se desenvolveu insidiosamente. Além disso, as queixas do paciente podem depender da presença de doença vascular local. Por exemplo, os sintomas devido à isquemia em pacientes com angina de peito, claudicação intermitente ou episódios cerebrais transitória podem ser desencadeados pelo desenvolvimento da anemia.

FIGURA 161-4 "The Sick Lady", uma pintura do século XVII atribuída a Caspar Netscher, da Royal Collection, Buckingham Palace.

Sintomas

Muitos indivíduos com anemia leve não apresentam queixas e não percebem que eles possuem "sangue fraco". Outros podem queixar-se de fadiga, bem como dispneia e palpitações, particularmente após o exercício. Os pacientes com anemia grave são muitas

vezes sintomáticos em repouso e são incapazes de tolerar esforços significativos. Se a concentração de hemoglobina cair abaixo de 7,5 g/dL, o débito cardíaco em repouso provavelmente deverá subir, com um aumento tanto no volume sistólico quanto na frequência cardíaca. O paciente pode estar ciente deste estado hiperdinâmico e se queixar de uma sensação de batimentos rápidos no precórdio. Os pacientes com reserva comprometida do miocárdio podem desenvolver queixas devido à insuficiência cardíaca.

Os sintomas da anemia grave muitas vezes se estendem além do sistema cardiovascular. Às vezes, os pacientes podem apresentar tontura e cefaleia e, menos frequentemente, síncope, zumbido ou vertigem. Muitos são irritáveis e têm dificuldade para dormir ou de se concentrar. Uma vez que o fluxo sanguíneo é desviado para longe da pele, os pacientes podem se queixar de sensibilidade aumentada ao frio. De maneira semelhante, os sintomas gastrointestinais, como indigestão, anorexia ou até mesmo náusea são atribuíveis ao desvio de sangue longe do leito esplâncnico. As mulheres frequentemente desenvolvem menstruação anormal, amenorreia ou sangramento elevado. Os homens podem apresentar impotência ou perda da libido.

Achados Físicos

A palidez é o achado físico mais frequentemente encontrado em pacientes com anemia. Conforme mencionado anteriormente, este sinal é devido ao desvio de sangue longe da pele e de outros tecidos periféricos, permitindo o aumento no fluxo sanguíneo aos órgãos vitais. A utilidade de palidez como um achado físico é limitada por outros fatores que afetam a aparência da pele. O fluxo sanguíneo da pele pode sofrer grandes flutuações. Além disso, a espessura da pele e textura variam amplamente entre os indivíduos. Aqueles com pele clara podem parecer pálidos embora eles não sejam anêmicos; enquanto a palidez possa ser difícil de detectar em indivíduos profundamente pigmentados. A quantidade de melanina na epiderme é um importante determinante na cor da pele. A palidez pode ser difícil de detectar em pacientes que apresentam aumento de pigmentação da melanina devido à doença de Addison ou hemocromatose. Apesar disso, mesmo em negros, a presença da anemia pode ser suspeitada pela cor da palma das mãos ou de tecidos não cutâneos, tais como membranas mucosas orais, leitos ungueais e conjuntivas palpebrais. Quando os vincos da palma da mão são tão pálidos quanto a pele circundante, o paciente normalmente apresenta uma hemoglobina inferior a 7 g/dL.

Além de taquicardia, pressão de pulso ampla e precórdio hiperdinâmico, um sopro sistólico de ejeção é frequentemente ouvido sobre o precórdio, especificamente na área pulmonar. Além disso, um ruído venoso pode ser detectado nos vasos do pescoço. Esses achados desaparecem quando a anemia é corrigida.

Diagnóstico

Avaliação Laboratorial do Paciente com Anemia

Na avaliação clínica do paciente anêmico, é importante proceder de uma forma sistemática, de modo que o diagnóstico possa ser estabelecido com um mínimo de exames e procedimentos laboratoriais. Um histórico completo e exame físico cuidadoso são fundamentais na avaliação inicial do paciente anêmico. Por exemplo, um histórico familiar que revela um padrão de herança dominante reforçariam o diagnóstico presuntivo de esferocitose hereditária. A presença de febre, um novo sopro cardíaco e a esplenomegalia em um paciente anêmico sugere endocardite bacteriana subaguda.

Na avaliação do paciente anêmico, o médico deve inicialmente se perguntar se a anemia é causada pela diminuição da produção eritrocitária ou pela perda de eritrócitos como resultado de hemorragia ou hemólise (Tabela 161-2). A perda de sangue pode ser a única causa da anemia ou um contribuinte significativo. Portanto, o exame de fezes para sangue oculto é uma parte indispensável da avaliação de todos os pacientes anêmicos.

Tabela 161-2

Avaliação inicial da anemia

Diminuição da produção eritrocitária
Geralmente adquirida
O início é insidioso
A contagem de reticulócitos é inapropriadamente baixa
Os índices hematimétricos (VCM, CHCM) são informativos
O exame da medula óssea é muitas vezes necessário para o diagnóstico
Aumento da destruição de eritrócitos (hemólise)
Muitas vezes herdado
O início pode ser abrupto ou insidioso
A contagem de reticulócitos é elevada
A morfologia dos eritrócitos é geralmente informativa
O exame da medula óssea geralmente não é indicado
A perda de sangue deve ser descartada em qualquer paciente com anemia

CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média; VCM = volume corpuscular médio.

Os testes laboratoriais adicionais de anemia incluem um hemograma completo, índices hematimétricos, contagem de reticulócitos e exame microscópico do esfregaço de sangue. Além disso, em muitos casos, um exame da medula óssea é um componente essencial da avaliação laboratorial inicial.

Hemograma Completo

A maioria dos hospitais e laboratórios clínicos utilizam equipamentos que fornecem análises de alto rendimento de eritrócitos, plaquetas e contagens de leucócitos e diferencial de leucócitos, juntamente com as medições do tamanho das células. O volume corpuscular médio (VCM) é normalmente de 81 e 99 fL. Esses instrumentos também fornecem determinações precisas da concentração de hemoglobina. O hematócrito ou fração de concentrado de eritrócitos sobre volume sanguíneo total é determinado indiretamente da contagem de eritrócitos e do VCM. A média de concentração de hemoglobina dentro da população de eritrócitos (CHCM) é o quociente de hemoglobina dividida pelo hematócrito. O VCM é particularmente útil na classificação de anemias

causadas pela diminuição da produção eritrocitária. As anemias microcíticas apresentam valor baixo de VCM e valor frequentemente baixo de CHCM. O exame microscópico revela eritrócitos pequenos e frequentemente pálidos. Nas anemias macrocíticas o VCM é elevado e são observadas células grandes e ovais (macro-ovalócitos). Em contraste com as anemias de subprodução, as anemias hemolíticas são normocíticas ou ligeiramente macrocíticas devido à preponderância de eritrócitos jovens relativamente grandes. As formas graves de talassemia (Capítulo 165) são uma exceção; nesta condição, os eritrócitos microcíticos podem ser acompanhados por hemólise ativa.

Contagem de Reticulócitos

Este teste simples e com boa relação de custo-benefício é extremamente útil para distinguir anemias secundárias à diminuição da produção eritrocitária daquelas causadas pela hemólise. Com a aplicação de uma coloração supravital apropriada, eritrócitos de 1 a 2 dias de idade no sangue periférico revelam uma rede de fitas roxas, que são agregados de ribossomos. A contagem de reticulócitos em indivíduos normais é cerca de 1%, compatível com o tempo de vida de eritrócitos de aproximadamente 120 dias. Uma contagem elevada de reticulócitos reflete a liberação de um número aumentado de células jovens da medula óssea. A taxa de produção eritrocitária pode ser avaliada mais quantitativamente pela determinação da contagem absoluta de reticulócitos, o produto da porcentagem de reticulócitos e contagem de eritrócitos. Deste modo, o sangue normal contém cerca de 50.000 reticulócitos/mm^3. Na interpretação deste teste, deve-se considerar a distribuição de reticulócitos entre a medula óssea e o sangue periférico. Quando a eritropoiese é forte, os reticulócitos da medula óssea entram prematuramente na circulação. Estes "reticulócitos desviados" parecem maiores do que a média em um esfregaço de sangue de rotina (corado com Wright) e têm um tom lavanda, chamado de policromatofilia. Devido à circulação dos reticulócitos desviados no sangue periférico ser prolongada, a contagem de reticulócitos deve ser dividida por dois. Essa correção deve sempre ser feita se normoblastos forem encontrados no sangue periférico, pois esse achado indica a liberação prematura dos eritrócitos recém-formados na circulação.

Uma falha na produção dos eritrócitos é refletida em uma contagem de reticulócitos inapropriadamente baixa. Por outro lado, uma elevação significativa de reticulócitos é sugestiva de hemólise. As exceções incluem os seguintes:

- A resposta reticulocitária ativa observada em pacientes com hemorragia
- A reticulocitose encontrada em pacientes que se recuperam da eritropoiese comprometida (p. ex., um indivíduo com anemia perniciosa que recebeu uma injeção de cobalamina 1 semana antes)
- As elevações leves a moderadas nos reticulócitos (3% a 7%) encontradas na anemia mieloptísica (Capítulo 160), na qual a liberação ordenada de células é afetada pelas alterações do estroma da medula decorrentes do tumor, da fibrose ou do granuloma

Essas exceções são geralmente observadas na avaliação inicial do paciente.

Vários testes laboratoriais auxiliares descritos posteriormente nas Anemias Hemolíticas são úteis na determinação tanto da extensão quanto da causa de hemólise.

Exame do Esfregaço de Sangue

Na avaliação de qualquer paciente com anemia inexplicada, o médico deve tomar o tempo necessário para examinar um esfregaço de sangue periférico bem corado (Capítulo 160). Muitos sutilezas escapam da atenção do técnico, cujo principal objetivo é confirmar ou refinar a contagem diferencial de leucócitos fornecida pelos contadores automatizado de células. O médico se aproxima da amostra com uma mente preparada e pode examiná-la minuciosamente buscando anormalidades específicas. O exame do esfregaço de sangue pode confirmar o tamanho e a cor dos eritrócitos estimados pelos índices hematimétricos. Em contraste com os valores estatísticos médios fornecidos por contadores automatizados de células, o exame microscópico pode revelar variações no tamanho (anisocitose) ou no formato (poiquilocitose) dos eritrócitos, anormalidades que são úteis no diagnóstico de anemias específicos. O exame do esfregaço de sangue é particularmente importante em um paciente com hemólise. Muitos tipos de anemia hemolítica apresentam anormalidades características na morfologia dos eritrócitos. A presença de leucócitos anormais pode ser a primeira indicação para um distúrbio linfoproliferativo ou primário da medula óssea.

Exame da Medula Óssea

Um exame microscópico da medula óssea (aspirado com ou sem uma biópsia com agulha grossa) é frequentemente útil e pode ser fundamental na avaliação de qualquer anemia *inexplicada*. O estudo da medula óssea é informativo no diagnóstico de anemias de subprodução, especialmente aquelas acompanhadas com anormalidades em leucócitos e/ou plaquetas, sugerindo o distúrbio hematopoético. Quanto mais grave a anemia, maior a probabilidade de o procedimento ser informativo. Uma avaliação da quantidade e qualidade dos precursores de eritrócitos pode identificar um defeito na produção de células devido à hipoplasia ou eritropoiese ineficaz. É necessária uma biópsia de medula para estimar a celularidade total. A razão entre os precursores mieloides (M) e precursores eritroides (E) é normalmente cerca de 2:1, porém pode ser artificialmente aumentada pela inclusão de leucócitos circulantes. A relação é aumentada em pacientes com infecção, uma reação leucemoide ou com proliferação neoplásica das células mieloides. Raramente, uma razão alta de M/E é decorrente de aplasia seletiva dos precursores de eritrócitos. Uma razão diminuída de M/E indica hiperplasia eritroide. A maturação eritroide é normal na hemólise e hemorragia, porém é perturbada quando a eritropoiese é ineficaz, tal como em anemias megaloblástica e sideroblásticas e na β-talassemia maior ou intermediária. O exame da medula óssea é também importante para demonstrar a presença de infiltrados celulares, tais como aquelas encontradas na leucemia, linfoma ou mieloma múltiplo. A demonstração de tumor, fibrose ou granuloma geralmente requer uma biópsia da medula óssea e não apenas uma aspiração da medula óssea. Uma porção da medula amostra deve ser corada com o azul da Prússia. Além de fornecer uma avaliação das reservas de ferro, esta coloração de ferro é necessária para a identificação de sideroblastos eritroides.

Anemia devido à perda de sangue

A apresentação clínica da anemia decorrente da perda de sangue varia consideravelmente, dependendo do local, gravidade e rapidez da hemorragia. Em extremos opostos estão os sangramentos fulminantes agudos produzindo choque hipovolêmico e a perda oculta crônica de sangue que leva à anemia ferropriva.

Perda Aguda de Sangue

Os pacientes que tiveram uma hemorragia súbita se apresentam com achados clínicos secundários à hipovolemia e hipóxia. Os sinais e sintomas dependem da gravidade do processo. O paciente pode apresentar fraqueza, fadiga, sensação de desfalecimento ou estupor e pode parecer pálido, diaforético e irritável. Os sinais vitais refletem compensação cardiovascular para a perda aguda de sangue. O grau de hipotensão e taquicardia depende da extensão da hemorragia. O levantamento de sinais posturais é útil na avaliação inicial de um paciente com perda aguda de sangue. Quando um paciente levanta de uma posição supina para uma posição sentada, um aumento no pulso de 25% ou mais ou uma queda na pressão arterial sistólica de 20 mm Hg ou superior significa hipovolemia acentuada (perda de sangue >1.000 mL). A perda aguda de sangue em excesso de 1.500 mL normalmente causa o colapso cardiovascular.

Após uma hemorragia aguda, a massa e o volume plasmático de eritrócitos são diminuídos em paralelo; portanto, não há muitas vezes uma diminuição importante no nível de hemoglobina ou hematócrito no início. Este estresse induz uma leucocitose moderada e um "desvio à esquerda" na contagem diferencial de leucócitos. Tanto na perda aguda quando na perda crônica de sangue, a contagem de plaquetas é frequentemente aumentada, principalmente se o paciente já apresenta deficiência de ferro. Durante os primeiros dias após a perda aguda de sangue, geralmente há um aumento nos reticulócitos. A hipóxia grave pode desencadear a liberação de eritrócitos nucleados da medula óssea ao sangue periférico. Já que os eritrócitos jovens são maiores do que aqueles os eritrócitos velhos, o VCM geralmente se eleva ligeiramente. Se a perda significativa de sangue continuar, a reticulocitose irá persistir até que as reservas de ferro tenham se esgotado. O sangramento interno é muitas vezes acompanhado por um aumento na bilirrubina não conjugada, refletindo um aumento no catabolismo do heme de eritrócitos extravasados. Os pacientes com perda aguda de sangue gastrointestinal algumas vezes apresentam uma elevação do nitrogênio ureico sanguíneo devido ao comprometimento do fluxo sanguíneo renal e, talvez, à absorção de proteína sanguínea digerida.

Esses pacientes devem ser avaliados imediatamente e o tratamento deve ser iniciado sem atrasos. Os pacientes com perda aguda grave de sangue precisam de transfusão de concentrados de eritrócitos, com monitoramento central da quantidade apropriada de reposição de volume. O sítio ou sítios de sangramento deve(m) ser identificado(s) com urgência e controlado(s). Além disso, deve-se obter um coagulograma de emergência. A abordagem para o paciente com choque é discutida em detalhes no Capítulo 106.

Perda Crônica de Sangue

A perda crônica de sangue geralmente é causada por lesões no trato gastrointestinal ou no útero. Os testes de amostras de fezes para sangue oculto são fundamentais, porém frequentemente ignorados como parte da avaliação de anemia. Às vezes, é necessário examinar amostras seriadas durante um período prolongado, pois o sangramento gastrointestinal pode ser intermitente. As manifestações hematológicas de uma perda crônica de sangue são às de anemia ferropriva, discutida em detalhes no Capítulo 162.

Anemias devido à produção diminuída de eritrócitos

Conforme mostrado na Tabela 161-3, as anemias causadas pela subprodução eritrocitária podem ser convenientemente classificadas de acordo com tamanho de eritrócitos: microcíticas, macrocíticas e normocíticas.

Tabela 161-3

Anemias devido à diminuição da produção eritrocitária

Microcítica Deficiência de ferro Talassemias (Anemia sideroblástica) Macrocítica Megaloblástica Deficiência de cobalamina Deficiência de ácido fólico Outros — hemólise, perda aguda de sangue, aplasia, etanol	} Maturação eritroide anormal
Normocítica Insuficiência primária da medula óssea Aplasia Mieloptise Secundário a uma doença crônica	} Diminuição de células progenitoras eritroides

Anemias Microcíticas

A presença de pequenos eritrócitos (VCM <77 fL) indica um defeito na produção de hemoglobina. Conforme mostrado na Figura 161-5, a hemoglobina é composta por subunidades de globina onde o heme é inserido. O heme é produzido pela inserção de um átomo de ferro na porfirina (protoporfirina IX). Um defeito em qualquer um desses três componentes fundamentais pode causar a anemia microcítica. A maioria dos indivíduos com microcitose apresenta anemia ferropriva (Capítulo 162) ou talassemia (Capítulo 165). O comprometimento congênito ou, mais frequentemente, adquirido na síntese de porfirina pode levar ao excesso de ferro nas células eritroides, resultando na entidade morfológica de sideroblastos em anel, que são identificados em precursores de

eritrócitos na medula óssea (Capítulo 162). A maioria dos pacientes com anemia sideroblástica adquirida tem na realidade um VCM normal ou um pouco elevado, porém com uma ampla distribuição de tamanho de eritrócitos, incluindo uma população de micrócitos (devido a esta ambiguidade, a anemia sideroblástica aparece em parênteses na Tabela 161-3). A anemia ferropriva, as talassemias e a anemia sideroblástica envolvem algum grau de eritropoiese ineficaz.

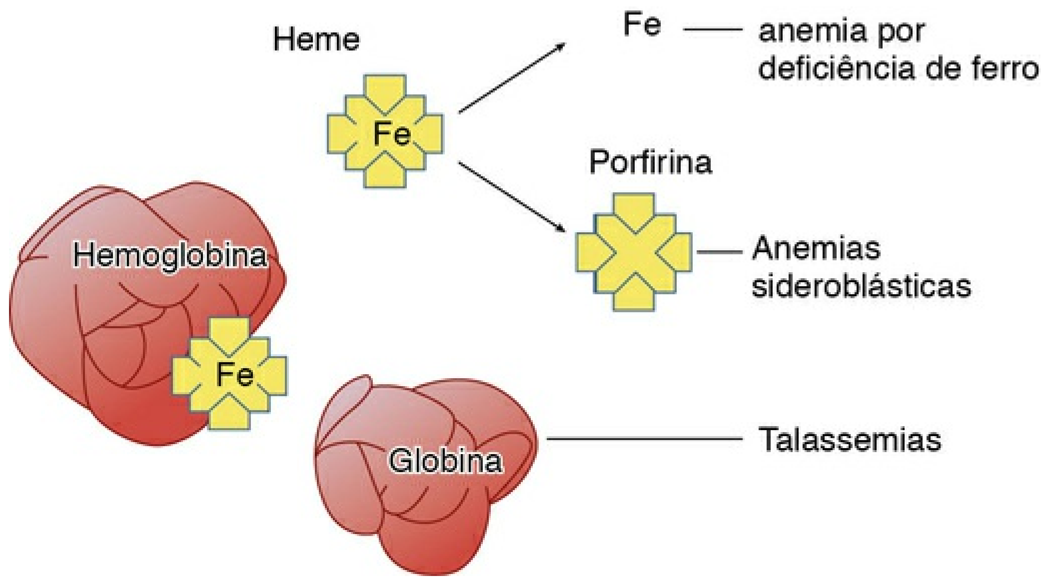

FIGURA 161-5 Componentes de hemoglobina que são deficientes na anemias microcíticas.

As anemias da inflamação crônica e neoplasias malignas, descrita em detalhes posteriormente, podem ser levemente microcíticas devido a um defeito na disponibilidade de ferro. Entretanto, estes distúrbios são muitas vezes normocíticos. A determinação dos níveis séricos de ferro e da capacidade de ligação ao ferro (Fig. 161-6A) e avaliação das reservas medulares de ferro são particularmente úteis na distinção entre a deficiência de ferro e a anemia da inflamação crônica.

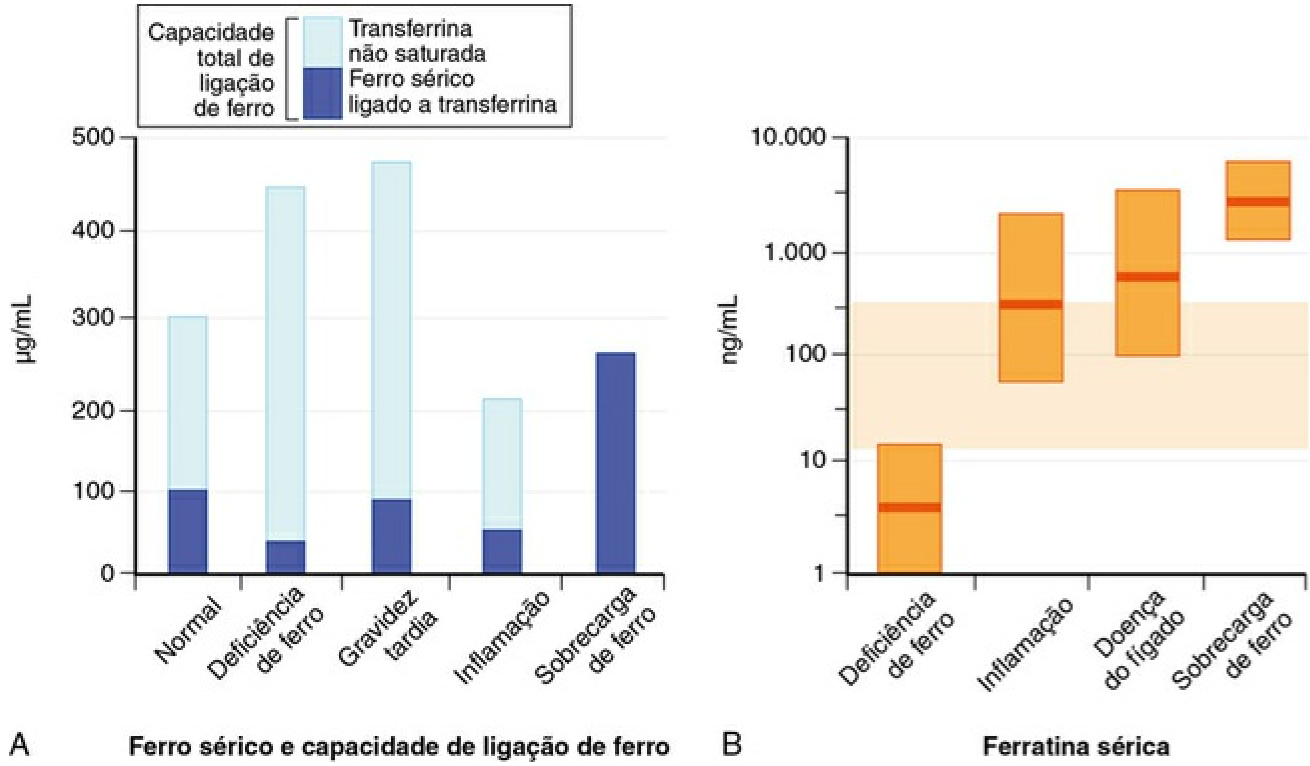

FIGURA 161-6 **A,** Níveis séricos de ferro e saturação de transferrina em diferentes condições. **B,** Nível sérico de ferritina em diferentes condições. Observe que o eixo Y neste painel está em uma escala logarítmica. O intervalo normal (10 a 200 ng/mL) é mostrado pela área sombreada de cor bege.

Anemias Macrocíticas

Um aumento modesto no tamanho de eritrócitos é encontrado em uma variedade de condições, incluindo doença hepática, hipotireoidismo, perda aguda de sangue, anemia hemolítica, anemia aplástica e alcoolismo. Os macrócitos na doença hepática e no hipotireoidismo podem estar relacionados com um aumento da deposição de lipídios na membrana dos eritrócitos. Se o VCM exceder aproximadamente 105 fL, o paciente é provavelmente deficiente em cobalamina (vitamina B_{12}) ou ácido fólico. A medula óssea revela a morfologia megaloblástica, refletindo o comprometimento da replicação do DNA. Devido à maturação nuclear ser retardada em relação ao desenvolvimento citoplasmático, tendem a ser produzidos grandes eritrócitos na medula óssea. As anemias megaloblásticas são discutidas em detalhes no Capítulo 167. Assim como as anemias microcíticas, estes distúrbios apresentam defeitos de maturação associados à eritropoiese ineficaz.

Anemias Normocíticas

As anemias normocíticas de subprodução são um grupo diverso de distúrbios. Elas podem ser convenientemente divididas em duas categorias: aquelas decorrente de patologias intrínsecas da medula óssea e aquelas que são secundárias a alguma outra doença subjacente.

Distúrbios Primários da Medula Óssea

Os distúrbios primários da medula óssea, como leucemias (Caps.189 e 190), mielodisplasia (Capítulo 188), anemia aplástica (Capítulo 168) e mieloptise, são mais bem abordados por exame microscópico de um aspirado medular ou biópsia de medula. Este grupo de anemias é muitas vezes acompanhado por leucopenia e trombocitopenia. Um menor grau de pancitopenia também pode ocorrer no hiperesplenismo e na anemia megaloblástica.

Anemias da Doença Crônica

Entre as anemias mais frequentes e as mais prevalentes em pacientes hospitalizados em unidades clínicas estão aquelas secundárias à doença crônica subjacente. O diagnóstico é geralmente bastante simples. No entanto, em alguns pacientes a doença predisponente pode não ser aparente. Assim, a presença de uma anemia normocítica inexplicada deve provocar a busca pelos distúrbios listados na Tabela 161-4. Mesmo se for estabelecida a presença de uma doença subjacente, o médico deve investigar se outros fatores, tais como perda de sangue ou uma deficiência nutricional, estão contribuindo para a anemia do paciente. Geralmente, as anemias devido à inflamação crônica, uma endocrinopatia, ou doença hepática são de gravidade apenas moderada. Por outro lado, a anemia da uremia é frequentemente grave.

Tabela 161-4

Anemias secundárias à doença crônica

Inflamação
Infecções crônicas
Câncer
Distúrbios do tecido conjuntivo
Insuficiência renal
Distúrbios endócrinos
Hipotireoidismo
Hipoadrenalismo
Hipopituitarismo
Hipogonadismo—homens
Doença hepática
Envelhecimento

Anemia da inflamação crônica

Se o distúrbio inflamatório sistêmico persistir por mais de algumas semanas, este quase sempre é acompanhado pela anemia. Conforme mostrado na Tabela 161-4, as causas mais frequentes de inflamação crônica são infecção, tumor, ou um distúrbio do tecido conjuntivo. Muitas infecções crônicas podem ser responsáveis, incluindo tuberculose, abscesso pulmonar, endocardite bacteriana subaguda, pielonefrite e osteomielite. A patogênese é mais complexa em alguns tipos de infecções crônicas. Por exemplo, na

AIDS, o vírus da imunodeficiência humana pode atacar diretamente as células hematopoéticas e suprimir a eritropoiese. Na malária e na babesiose, o parasita invade eritrócitos circulantes e desencadeia a destruição deles.

Existe uma variabilidade considerável na capacidade tumoral de provocar uma resposta inflamatória. Muitos tumores expressam citocinas inflamatórias como parte de seu perfil de expressão gênica anormal. Em alguns casos, o suprimento comprometido de oxigênio ou nutrientes para o interior da massa tumoral pode causar necrose e uma resposta inflamatória. A produção eritrocitária pode ser ainda mais comprometida pela invasão da medula óssea com leucemia, linfoma ou tumor metastático.

A anemia é também uma característica de uma ampla variedade de condições inflamatórias que não estão associadas à infecção ou ao câncer. Em alguns destes distúrbios, o ataque autoimune contra as células e tecidos do paciente é acompanhado por uma forte resposta inflamatória. A artrite reumatoide (Capítulo 272) é o distúrbio do tecido conjuntivo mais frequentemente encontrado e é considerada o protótipo de anemia da inflamação crônica. Inflamação mais intensa e, consequentemente, anemia mais grave são observadas na polimialgia reumática e na arterite temporal (Capítulo 279). Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), a anemia da inflamação crônica é muitas vezes agravada por hemólise imune (Capítulo 163) ou insuficiência renal (discutida adiante).

Fisiopatologia

Recentemente, o mecanismo subjacente da anemia da inflamação crônica foi esclarecido pela descoberta de que os níveis plasmáticos de hepcidina estão acentuadamente aumentados como resultado de indução por citocinas inflamatórias. Conforme mostrado na Figura 161-7, a hepcidina bloqueia tanto a absorção de ferro pelo intestino quanto a saída de ferro de macrófagos, explicando assim os níveis séricos reduzidos de ferro e reservas aumentadas de ferro.

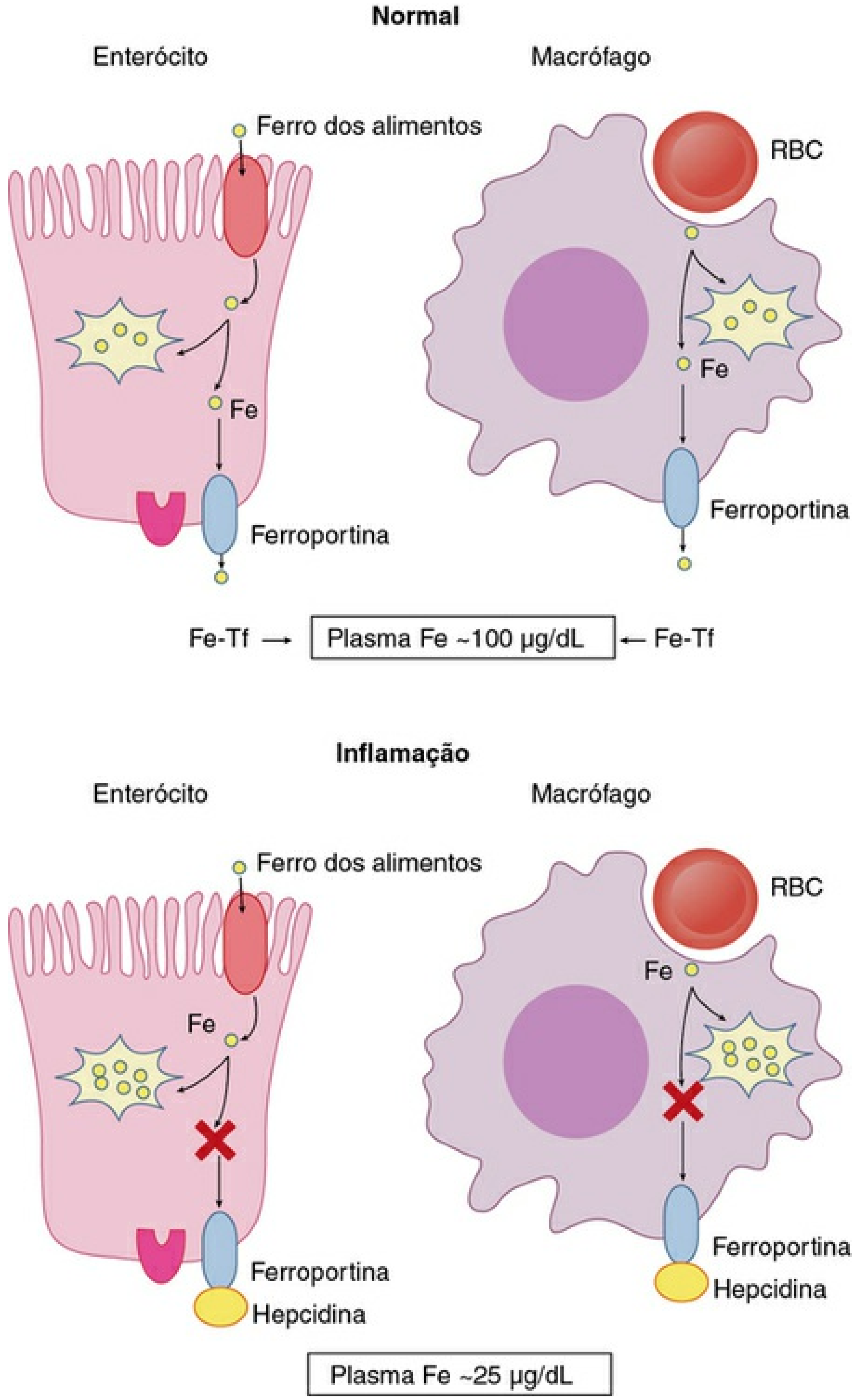

FIGURA 161-7 Patogênese do bloqueio da disponibilidade de ferro na anemia da inflamação crônica.

As fontes primárias de ferro no plasma são resultado do colapso de eritrócitos (RBCs) senescentes no interior dos macrófagos e da absorção duodenal. **A,** Na presença de níveis fisiologicamente baixos de hepcidina no plasma, há liberação eficiente de ferro dos enterócitos duodenais e dos macrófagos através da ferroportina. **B,** Em pacientes com inflamação, a indução da hepcidina plasmática por interleucina-6 e outras citocinas resulta na inativação de ferroportina e a perda da saída de ferro pelo enterócito duodenal e do macrófago.

Diagnóstico

A anemia da inflamação crônica está associada a distúrbios da homeostase do ferro. O aumento do armazenamento de ferro nos macrófagos da medula óssea, do fígado e do baço resulta em níveis elevados de ferritina sérica (Fig. 161-6B). No entanto, devido a um

bloqueio na transferência desse excesso de ferro no plasma, o ferro sérico é baixo (Fig. 161-6A). O nível de transferrina total no soro é também baixo por motivos ainda não esclarecidos. Com o desenvolvimento recente de um ensaio confiável para hepcidina, os níveis séricos elevados deste "regulador principal" da homeostase do ferro devem ser úteis no diagnóstico de anemia da inflamação crônica. Devido ao comprometimento da disponibilidade de ferro, a eritropoiese é um pouco "deficiente de ferro". A quantidade citoplasmática de ferro está diminuída em precursores eritroides na medula óssea e os eritrócitos que entram na circulação são levemente microcíticos. Essa supressão da produção eritrocitária é associada a um baixo índice reticulocitário. Como este bloqueio na utilização de ferro é sutil, o grau de anemia é raramente grave em pacientes com distúrbios inflamatórios. Se a hemoglobina é menor que 8 g/dL, é necessário procurar outros contribuintes adicionais, tais como hemólise ou sangramento.

Tratamento Rx

Já que a anemia da inflamação crônica não é grave, os pacientes raramente precisam de transfusões de eritrócitos. Alguns pacientes podem beneficiar-se da terapia com eritropoietina recombinante. Entretanto, a anemia não é completamente corrigida, a menos que a doença primária seja eficazmente tratada.

Anemia da insuficiência renal

A anemia normocítica quase sempre acompanha a uremia (Capítulo 132). Embora o nível de hemoglobina seja altamente variável, a gravidade da anemia é aproximadamente proporcional ao grau de comprometimento da função renal. A causa da insuficiência renal geralmente tem pouca influência sobre o grau de anemia. Entretanto, para qualquer nível sérico de creatinina, os pacientes com doença policística tendem a ser menos anêmicos do que aqueles com outros tipos de doença renal. Em contraste com as anemias associadas a outros distúrbios crônicos, a anemia da uremia pode ser muito grave, com níveis de hemoglobina inferiores a 4 g/dL.

O exame da medula óssea raramente revela qualquer anormalidade. A morfologia dos eritrócitos geralmente é normal. Na minoria dos pacientes, o esfregaço de sangue periférico revela células chamadas de células espiculadas caracterizadas por uma borda recortada em curvas uniformemente. Nem o grau de anemia nem o tempo de vida dos eritrócitos são influenciados pela presença de células espiculadas. Na maioria dos pacientes, a contagem de reticulócitos corrigida é baixa e a sobrevivência dos eritrócitos é apenas modestamente diminuída. Assim, a baixa massa eritrocitária é decorrente de diminuição da produção eritrocitária.

Fisiopatologia

A principal base para a anemia é a incapacidade dos rins doentes de secretarem quantidades adequadas de eritropoietina. Os níveis plasmáticos de eritropoietina são menores do que aqueles de pacientes não urêmicos com um grau comparável de anemia

(Fig. 161-3). A eritropoiese é ainda comprometida, porém não abolida em pacientes que passaram por nefrectomias bilaterais. Além disso, a produção eritrocitária pode ser suprimida pelo acúmulo de substâncias que normalmente são eliminadas pelos rins.

Outros fatores podem agravar a anemia da doença renal. Os pacientes urêmicos possuem uma propensão à hemorragia, devido a um defeito qualitativo na função plaquetária. Assim como em outros pacientes, a perda crônica de sangue gastrointestinal causa a deficiência de ferro. Também pode ocorrer a deficiência de ácido fólico, devido à má nutrição de muitos pacientes ou à perda dessa vitamina durante a diálise. Os pacientes cuja insuficiência renal é devido à púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica (Capítulo 175) apresentam uma forma grave de anemia hemolítica microangiopática, com anormalidades características de morfologia dos eritrócitos (Capítulo 160).

Tratamento

Em primeiro lugar, o tratamento da anemia da uremia concentra-se em reverter a insuficiência renal. Uma correção rápida e drástica da anemia é acompanhada pelo transplante renal bem-sucedido. Ocasionalmente, a policitemia pode ser encontrada após o enxerto renal e pode ser um precursor da rejeição iminente.

Em pacientes que não são candidatos a transplante renal, o tratamento da anemia da uremia tem sido revolucionado pela administração da eritropoietina recombinante humana (rHuEPO). As respostas rápidas e completas que ocorrem reforçam a importância da eritropoietina na patogênese da anemia. A Figura 161-8 mostra a resposta hematológica de um dos primeiros pacientes tratados com rHuEPO. Dentro de poucos dias do início da terapia com rHuEPO, o hematócrito se aproximou ao normal, necessitando de uma redução na dose. Antes do tratamento com rHuEPO, esse paciente foi sobrecarregado com ferro, conforme documentado pelo aumento dos níveis séricos de ferritina e saturação quase completa da transferrina sérica. Visto que a massa eritrocitária aumentou rapidamente após o tratamento, a utilização robusta das reservas de ferro resultou em um declínio nos níveis séricos de ferritina e saturação da transferrina. Em contraste com este paciente com sobrecarga de ferro, muitos pacientes urêmicos em diálise apresentavam reservas de ferro normais ou baixas antes da terapia com rHuEPO e necessitaram de administração concomitante de ferro para maximizar a resposta eritropoiética.

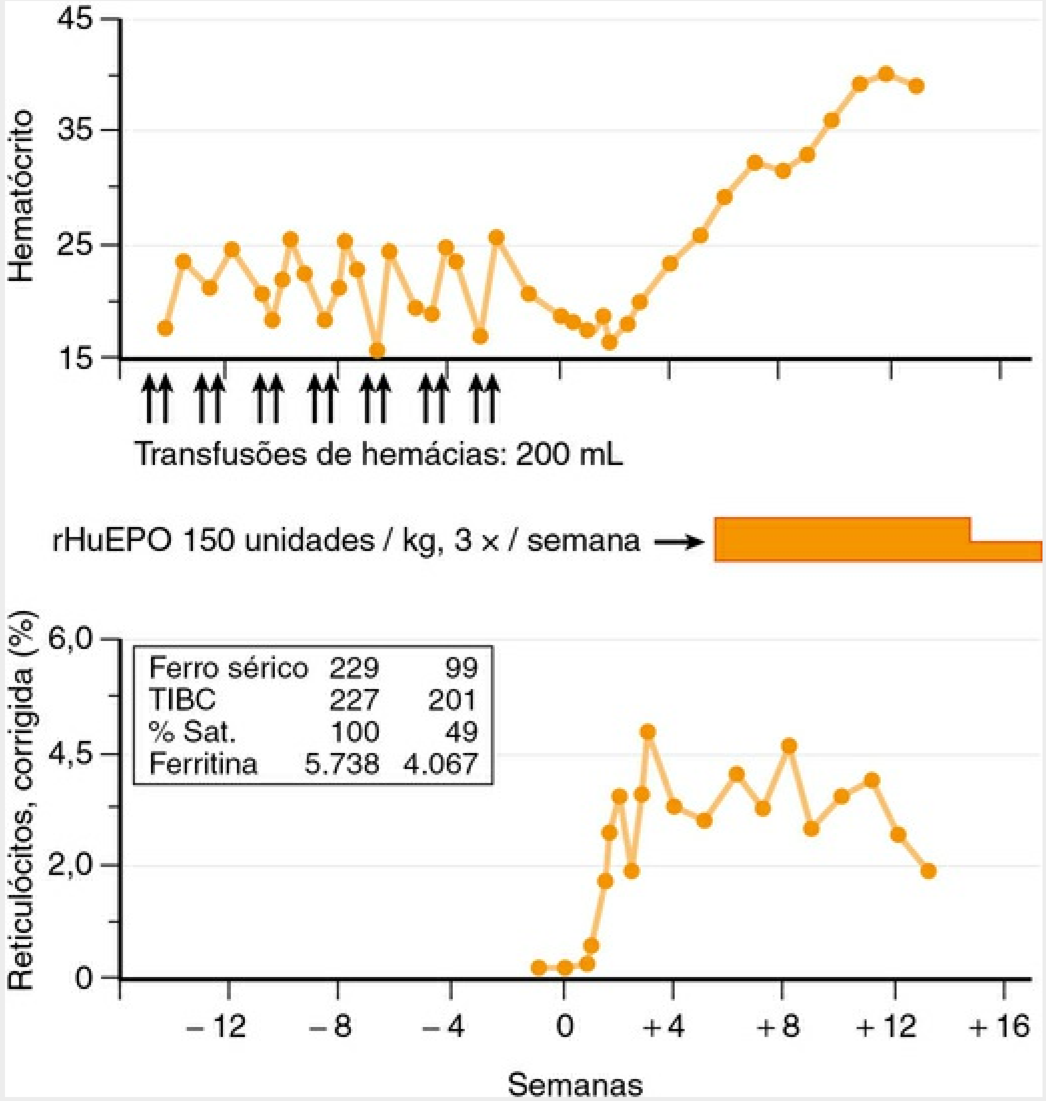

FIGURA 161-8 Resposta de um paciente urêmico à terapia com eritropoietina humana recombinante (rHuEPO).
Antes da terapia, o paciente estava gravemente anêmico e dependente de transfusão. O tratamento com rHuEPO resultou em uma reticulocitose, seguido de um aumento progressivo de hemoglobina. A dose de rHuEPO teve de ser reduzida para prevenir o aumento excessivo da hemoglobina. Antes da terapia com rHuEPO, o paciente apresentava grave sobrecarga de ferro. O aumento acentuado da massa eritrocitária após a terapia foi acompanhado por uma redução significativa nas reservas de ferro. RBC = eritrócitos; TIBC = capacidade de ligação total ao ferro.
(De Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med.* 1987;316:73-78.)

Anemia da hipofunção endócrina

A proliferação *in vitro* de células eritroides é estimulada por uma série de hormônios, incluindo tiroxina, glicocorticoides, testosterona e hormônio do crescimento. Portanto, não é surpreendente que uma anemia normocítica leve a moderada geralmente acompanhe as condições de deficiência endócrina, incluindo hipotireoidismo, doença de Addison, hipogonadismo e pan-hipopituitarismo.

Na anemia do hipotireoidismo, a eritropoiese é suprimida e o tempo de vida dos eritrócitos é normal. Uma minoria de pacientes apresenta eritrócitos macrocíticos, frequentemente devido à deficiência de cobalamina. Os pacientes com hipotireoidismo possuem uma incidência aumentada de anemia perniciosa. Alguns pacientes,

particularmente mulheres com menorragia, desenvolvem deficiência de ferro e anemia microcítica. A anemia do hipotireoidismo pode ser mascarada devido a uma redução no volume plasmático. Devido aos sinais e sintomas de hipotireoidismo serem algumas vezes pouco evidentes (Capítulo 233), este diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente com anemia inexplicada.

A anemia da insuficiência adrenal, incluindo a doença de Addison, também pode ser mascarada por uma diminuição no volume plasmático. Os pacientes não tratados apresentam um nível médio de hemoglobina de cerca de 13 g/dL. Após a reposição hormonal, o volume plasmático é rapidamente reconstituído e o nível de hemoglobina cai para 80% de seu valor pré-tratamento. Com a terapia contínua, a massa eritrocitária retorna ao normal.

A testosterona influencia a eritropoiese de uma forma fisiológica. Em homens, o nível médio de hemoglobina aumenta de 13 a 15 g/dL durante a transição da puberdade até a idade adulta. Os homens eunucoides geralmente possuem uma leve anemia (hemoglobina de ≈ 13 g/dL). A disfunção ou ablação pituitária também está associada a uma anemia leve.

As anemias secundárias à insuficiência endócrina são rapidamente corrigidas quando a reposição hormonal adequada é administrada.

Anemia da doença hepática crônica

A doença hepática crônica, independentemente da causa (Capítulo 148), geralmente é acompanhada por anemia leve ou moderada, sendo normocítica ou ligeiramente macrocítica. Um aumento do volume plasmático pode artificialmente reduzir o hematócrito, fazendo a anemia parecer pior do que é. A morfologia dos eritrócitos é normal, exceto pela presença de células-alvo e estomatócitos ocasionais que apresentam uma área em fenda em vez de uma área circular de palidez central. Essas características morfológicas refletem um aumento da área de superfície da membrana eritrocítica devido aos depósitos aumentados de colesterol e fosfolipídio. A medula óssea é geralmente normal. A eritropoiese não consegue compensar um encurtamento moderado do tempo de vida dos eritrócitos. O mecanismo subjacente de anemia de doença hepática crônica não é compreendido. Em geral, a anemia é corrigida, se o paciente retornar à função hepática normal.

Em pacientes com doença hepática alcoólica (Caps. 155 e 156), a situação é muito mais complexa. Muitos fatores podem contribuir para o desenvolvimento de anemia. O álcool em altas doses não apenas suprime a eritropoiese, como também a produção dos neutrófilos e das plaquetas. Em alcoólatras que continuam a ingerir bebidas até o momento da avaliação clínica, a medula óssea geralmente revela vacúolos no citoplasma de precursores eritrocitários e leucocitários. Além disso, podem ser observados sideroblastos em anel, especialmente se houver desnutrição. A deficiência de ácido fólico é comum em alcoólatras devido a uma dieta abaixo do ideal e comprometimento da utilização de folato. Além disso, a anemia em alcoólatras é frequentemente complicada por hemorragia gastrointestinal como resultado de erosões gástricas, úlceras duodenais ou varizes esofágicas. O risco de perda de sangue é ainda mais elevado pela presença de

trombocitopenia e/ou deficiências de fatores solúveis de coagulação. Embora os alcoólatras geralmente apresentem aumento das reservas de ferro, eles podem se tornar deficientes de ferro após um sangramento gastrointestinal prolongado. Raramente, os pacientes com cirrose alcoólica desenvolvem uma anemia hemolítica grave acompanhada pelo aparecimento de células sanguíneas rígidas, com bordas irregulares chamadas acantócitos ou células "em esporão".

Anemia do idoso

À medida que os indivíduos envelhecem, há uma leve e gradual queda nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Os indivíduos idosos cujos valores caem abaixo de dois desvios padrão do normal apresentam morbidade e mortalidade significativamente reforçada. Com a idade, há também um aumento na incidência de câncer, mielodisplasia, insuficiência renal e distúrbios inflamatórios crônicos, que podem suprimir a produção eritrocitária. Em virtude da alta probabilidade de comorbidades entre os idosos, não é possível afirmar com certeza se o envelhecimento em si é uma causa de anemia. Não obstante, uma queda nos níveis de hemoglobina em qualquer paciente jovem ou idoso deve levar a uma investigação para a possível presença de um desses distúrbios subjacentes.

Anemias hemolíticas

Com exceção da doença falciforme (Capítulo 166), as anemias hemolíticas são encontradas com frequência muito menor que aquelas causadas pela diminuição da produção eritrocitária. Embora seja um grupo diverso, as anemias hemolíticas partilham uma série de características clínicas e laboratoriais. Os pacientes com hemólise moderada ou grave podem ter icterícia devido a uma elevação da bilirrubina não conjugada (indireta). Além disso, os indivíduos com vários tipos de anemia hemolítica muitas vezes apresentam esplenomegalia, o que significa o local primário de destruição eritrocitária aumentada.

Fisiopatologia

A presença de hemólise é estabelecida pelos exames laboratoriais descritos na Tabela 161-6. A avaliação adicional é necessária para estabelecer o diagnóstico específico. O médico poupa tempo e dinheiro utilizando os exames disponíveis em uma forma justificada e ordenada. O diagnóstico da anemia hemolítica é bem facilitado pelo uso de um esquema de classificação com base lógica e fisiopatológica. A Tabela 161-5 agrupa esses distúrbios que vão de fora dos eritrócitos para dentro do citoplasma, bem como pelo fato de o defeito ser hereditário ou adquirido. As anemias hemolíticas devido aos fatores ambientais, tais como a destruição imune ou ruptura traumática (Capítulo 163), são adquiridas. As anormalidades das proteínas membranares eritrocíticas também podem causar hemólise. As mutações em proteínas do citoesqueleto de eritrócitos podem causar hemólise de gravidade variável. A mais frequentemente encontrada é a esferocitose hereditária (Capítulo 164). Os defeitos membranares adquiridos dos

eritrócitos são raros. A hemoglobinúria paroxística noturna é discutida no Capítulo 163, e a anemia de células em esporão foi mencionada anteriormente na seção de anemias secundária à doença hepática crônica. As proteínas presentes no citosol dos eritrócitos incluem a hemoglobina e enzimas. As mutações nestas proteínas podem resultar em anemias hemolíticas herdadas. A doença falciforme (Capítulo 166) e as talassemias (Capítulo 165) são as hemoglobinopatias mais frequentes. A doença SS homozigota e os estados heterozigotos compostos da doença SC e S/β-talassemia são anemias hemolíticas puras. Em contraste, a anemia nas formas clinicamente significativas de β-talassemia é primariamente devido à eritropoiese ineficaz. De longe, o defeito enzimático mais frequente dos eritrócitos é a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (Capítulo 164).

Tabela 161-5

Classificação das anemias hemolíticas*

Fatores ambientais Anticorpo: anemias imuno-hemolíticas Trauma mecânico: PTT, SHU, valva cardíaca Toxinas, agentes infecciosos: malária, etc.	Adquiridos
Defeitos membranares Hemoglobinúria paroxística noturna Anemia de células em esporões Esferocitose hereditária, etc.	
Defeitos do interior celular Hemoglobinopatias: doença falciforme, talassemia Enzimopatias: deficiência de G6PD, etc.	Congênita

G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; SHU = síndrome hemolítico-urêmica; PTT = púrpura trombocitopênica trombótica.

*Um diagnóstico diferencial mais detalhado das anemias hemolíticas é apresentado na Tabela 163-2 no Capítulo 163.

Diagnóstico

Uma série de testes laboratoriais é utilizada para estabelecer a presença da degradação acelerada de eritrócitos (Tabela 161-6). Conforme mencionado na seção Avaliação Laboratorial do Paciente com Anemia, a contagem de reticulócitos é o procedimento mais simples e a mais custo/efetivo para distinguir entre as anemias hemolíticas e aquelas devido à diminuição da produção eritrocitária. Nesse teste, uma coloração supravital ou uma sonda de RNA revela fitas de polirribossomas que estão presentes por apenas 24 a 48 horas após os eritrócitos saírem da medula óssea. Em uma coloração de rotina de Wright ou Romanowsky, essas células frequentemente parecem relativamente grandes, com uma cor cinza-azulada (chamada de policromasia). A contagem de reticulócitos é quase sempre elevada em pacientes com hemólise (a menos que haja uma supressão concomitante da medula, tais como pela deficiência de ácido fólico ou de

ferro). Esse teste é um índice confiável da produção eritrocitária. Assim, em pacientes com anemia hemolítica, a medula óssea quase sempre exibe hiperplasia eritroide. Por este resultado ser previsível, um exame da medula óssea raramente é útil em pacientes com anemia hemolítica, a não ser que haja suspeita de que a hemólise seja decorrente de um linfoma subjacente.

Tabela 161-6

Características laboratoriais comuns às anemias hemolíticas

Sangue periférico	
Aumento da contagem de reticulócitos	
Policromasia	
Medula óssea – hiperplasia eritroide	
Soro	
Aumento de bilirrubina não conjugada (indireta)	
Lactato desidrogenase elevado (isoenzimas 1, 2 e 3)	
Haptoglobina diminuída ou ausente	
Hemoglobina plasmática:	
Hemólise extravascular: moderadamente aumentado	
Hemólise intravascular: acentuadamente aumentado	
Urina	
Hemoglobinúria	Em hemólise intravascular
Hemossiderina no sedimento urinário	Em hemólise intravascular

Uma série de testes sorológicos e urinários está disponível para confirmar a presença de hemólise e avaliar a sua magnitude. Conforme mencionado anteriormente, a concentração sérica de bilirrubina não conjugada é elevada em proporção à gravidade da hemólise. As isoformas de lactato desidrogenase (LDH) tipo 1 a 3 são liberadas dos eritrócitos durante a hemólise, resultando no aumento dos níveis séricos de LDH. A maioria dos tipos de anemia hemolítica é extravascular, com destruição eritrocitária mediada por macrófagos no baço, fígado e na medula óssea. Nestes pacientes, uma quantidade relativamente pequena de hemoglobina é liberada pelos eritrócitos fagocitados para o plasma, onde se liga especificamente à haptoglobina. O complexo hemoglobina-haptoglobina é rapidamente eliminado da circulação. A determinação dos níveis séricos de haptoglobina é um teste útil da hemólise. A grande maioria dos pacientes com hemólise clinicamente significativa apresenta níveis baixos ou ausentes. De forma menos frequente, os pacientes apresentam hemólise intravascular, com níveis muito altos de hemoglobina livre no plasma, suficiente para atravessar glomérulos renais e exceder a capacidade de reabsorção tubular. Estes pacientes apresentam urina vermelha ou marrom que, após a centrifugação, se submetem ao teste positivo com uma "fita reagente" que detecta a proteína do heme. A hemoglobinúria pode ser rapidamente distinguida da mioglobinúria. No primeiro, tanto o plasma quanto a urina são pigmentados. No último, o plasma permanece incolor, pois a molécula menor de mioglobina atravessa rapidamente os glomérulos. A hemoglobinúria muitas vezes é transitória. Por uma semana ou mais após o episódio ter regredido, o sedimento urinário

contêm hemossiderina, que pode ser detectada rapidamente com coloração de ferro do azul da Prússia.

Uma vez que estes exames laboratoriais gerais confirmem a presença de hemólise, uma série de testes específicos está disponível para estabelecer a causa específica (Caps. 163 a 165).

Abordagem para o tratamento da anemia

Assim como em outros distúrbios, o tratamento eficaz da anemia é baseado em uma avaliação diagnóstica completa. Os hematínicos, tais como ferro, cobalamina ou ácido fólico não deve ser administrados, a menos que uma deficiência específica tenha sido demonstrada ou prevista. Embora o tratamento indiscriminado com cobalamina não seja prejudicial por si só, este acalma o paciente e o médico, podendo levar a uma falsa sensação de segurança. Por outro lado, o uso inapropriado de preparações de ferro ao longo de um período prolongado pode ser prejudicial de forma direta, levando a uma condição de sobrecarga de ferro.

Muitos tipos de anemias podem ser corrigidos, se uma causa precipitante puder ser descoberta e revertida. Se um medicamento ou toxina for o responsável, sua retirada pode permitir a recuperação completa. A correção da anemia secundária a uma doença crônica geralmente depende de se a condição subjacente puder ser revertida. Uma das vantagens mais drásticas do transplante renal bem-sucedido é a rápida correção da anemia da uremia.

Terapia com Eritropoietina

A administração de rHuEPO é notoriamente eficaz em certas circunstâncias. Além dos indivíduos com anemia da insuficiência renal crônica, os pacientes selecionados com outros tipos de anemia podem se beneficiar de rHuEPO. O tratamento pode reduzir a necessidade de transfusão em pacientes com câncer ou infecção pelo HIV, nos quais a anemia tem sido agravada pela quimioterapia. Em comparação aos pacientes com insuficiência renal, são necessárias doses mais altas para indivíduos com câncer ou AIDS para alcançar o mesmo aumento na massa eritrocitária. O tratamento com rHuEPO também tem sido eficaz em alguns pacientes com distúrbios primários da medula óssea, especificamente a mielodisplasia (Capítulo 188). A necessidade de transfusão em pacientes cirúrgicos, tanto no período peroperatório quando pós-operatório, pode ser reduzida através de administração de rHuEPO em curto prazo. O tratamento também pode beneficiar pacientes raros incapazes de receber transfusões de sangue devido à incompatibilidade de antígenos ou convicções religiosas.

Uma nota de precaução surgiu de uma série de grandes estudos sugerindo que altas doses de rHuEPO que estimulam o nível de hemoglobina acima de 12 g/dL estão associadas a um pequeno, porém significativo, aumento no risco de trombose e mortalidade cardiovascular. Uma meta-análise de estudos clínicos aleatórios e controlados de pacientes com doença renal crônica tratados com rHuEPO mostrou que

níveis mais altos de hemoglobina estavam associados a um aumento do risco de mortalidade por todas as causas e trombose no acesso arteriovenoso. [1] A administração dos agentes estimulantes de eritropoiese, eritropoietina e darbepoetina, aos pacientes com câncer tem sido associada a um risco elevado de tromboembolismo venoso e mortalidade. [2] A possibilidade de aumentar o risco de progressão tumoral pode ser mediada por receptores de eritropoietina nas células malignas.

Os distúrbios primários da medula óssea apresentam um excelente desafio terapêutico ao considerar a terapia com rHuEPO. A anemia aplástica (Capítulo 168) pode ser curada pela terapia imunossupressora e transplante de células-tronco. As remissões duradouras podem ser alcançadas em uma fração cada vez maior dos pacientes com leucemia aguda por quimioterapia, frequentemente associada ao transplante de células-tronco (Capítulo 181). Outros distúrbios primários da medula óssea que não respondem a essas intervenções são tratados com medidas de suporte, tais como transfusões de eritrócitos e plaquetas.

Transfusão de Eritrócitos

A decisão de transfundir ou não um paciente anêmico é frequentemente desafiadora. Os riscos e complicações da administração de produtos derivados do sangue são discutidos no Capítulo 180. Os pacientes com anemia crônica ou de longa duração são capazes de compensar em várias formas, discutidas anteriormente neste capítulo. Uma redução considerável da massa eritrocitária pode ser surpreendentemente bem tolerada, especialmente se o paciente for jovem ou sedentário. A transfusão é raramente indicada em um paciente com anemia crônica cuja hemoglobina é igual ou superior a 9 g/dL. Os indivíduos que são esperados responderem à administração de um agente específico, tais como ferro, ácido fólico ou vitamina B_{12} podem geralmente ser poupados das transfusões. Entretanto, se a anemia for grave e acompanhada por isquemia do miocárdio ou cerebral ou por insuficiência cardíaca congestiva, indica-se a administração imediata, porém lenta de concentrados de eritrócitos. O sangue total deve ser administrado somente se o paciente for hipovolêmico.

Esplenectomia

A esplenectomia é indicada para o tratamento de anemias hemolíticas. A eficácia da esplenectomia se correlaciona com o grau em que os eritrócitos anormais ou defeituosos são destruídos ou sequestrado no baço. A esplenectomia é curativa em quase todos os pacientes com esferocitose hereditária (Capítulo 164). A cirurgia também pode ser benéfica em pacientes selecionados com anemia imuno-hemolítica, esplenomegalia congestiva, anemia de células em esporão e determinadas hemoglobinopatias e enzimopatias. A morbidade e a mortalidade operatória decorrentes da esplenectomia eletiva são muito baixas. O procedimento pode muitas vezes ser realizado através da minilaparotomia. Pacientes ocasionais desenvolvem abscessos subfrênicos do lado esquerdo após a cirurgia. Após a esplenectomia, as crianças pequenas apresentam risco

de desenvolvimento de septicemia devastadora. Esta complicação pode ser parcialmente contornada pela vacinação contra pneumococos e meningococos. A sepse pós-esplenectomia ocorre raramente em adultos. O risco de sepse pode ser evitado pela esplenectomia parcial. A trombocitose geralmente se desenvolve rapidamente após a esplenectomia. No entanto, na maioria dos casos é transitória. Em pacientes com hemólise contínua ou com um distúrbio mieloproliferativo (Capítulo 169), a trombocitose geralmente persiste e pode ser ocasionalmente associada a complicações tromboembólicas.

Grau A

1. Phrommintikul, A., Haas, S. J., Elsik, M., et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369:381–388.
2. Bennett, C. L., Silver, S. M., Djulbegovic, B., et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008; 299:914–924.

Leituras sugeridas

Bunn, H. F., Aster, J. A. *Pathophysiology of Blood Disorders*. New York: McGraw Hill; 2010. *Visão geral das anemias, com ênfase em psicobiologia.*

Hussein, M., Haddad, R. Y. Approach to anemia. *Dis Mon*. 2010; 56:449–455. *Análise.*

Price, E. A., Mehra, R., Holmes, T. H., et al. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 46:159–165. *Doze por cento tinham deficiência de ferro, 35% apresentavam anemia inexplicada, e 16% tiveram resultados suspeitos de síndrome mielodisplásica.*

Theurl, I., Aigner, E., Theurl, M., et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*. 2009; 113:5277–5286. *Análise completa e atual de aspectos clinicamente relevantes da homeostase do ferro.*

No Brasil

A anemia é um dos sinais mais comuns da clínica médica e sua abordagem diagnóstica é em geral bem-sucedida seguindo um fluxo racional de investigação. Os exames e os tratamentos citados no capítulo estão plenamente disponíveis em nossa realidade sendo que as causas de anemia no Brasil são semelhantes às descritas. A anemia ferropriva é a condição mais prevalente na população geral, porém alguns grupos são mais propensos a esta condição como crianças pequenas, gestantes e mulheres na idade fértil. É importante ressaltar que mesmo em países em desenvolvimento não se deve considerar a anemia ferropriva como doença e sim como sinal clínico, sendo inapropriado atribuir a carência de ferro a erros alimentares na fase adulta. Em homens adultos e mulheres na menopausa a anemia ferropriva pode

ser uma oportunidade para o diagnóstico de doenças graves como o câncer colorretal, que pode ser pouco sintomático. O tratamento da carência de ferro é simples, podendo ser feito com a reposição oral, porém algumas situações exigem reposição parenteral de ferro. É importante distinguir nestas situações a carência de ferro de outras causas de anemia microcítica, como a talassemia e as anemias das doenças crônicas, evitando a reposição inapropriada deste elemento e sobrecarga iatrogênica de ferro. Algumas situações peculiares são prevalentes na população brasileira e merecem atenção diagnóstica, como a carência de ferro que pode ocorrer por pequenos sangramentos gastrointestinais em indivíduos com hipertensão portal decorrente da esquistossomose hepato-esplênica (EHE) e as citopenias que podem acompanhar hiperesplenismo nesta doença e na leishmaniose visceral. Pela composição de nossa população temos diversos tipos de anemias hemolíticas hereditárias, sendo as doenças falciformes as de expressão clínica mais relevante. Um dos progressos mais recentes vem sendo a progressiva adoção dos testes de triagem neonatal ("teste do pezinho") para a detecção precoce desta doença. Essa abordagem vem permitindo diagnosticar as crianças antes que elas tenham as primeiras manifestações clínicas, que podem ser fatais. A hemoglobinopatia SC, uma forma de doença falciforme em geral mais branda do que a anemia falciforme clássica, também é prevalente no Brasil e comumente é diagnosticada tardiamente, ao redor da terceira ou quarta década de vida, merecendo atenção diagnóstica.

Anemias microcíticas e hipocrômicas

Gordon D. Ginder

A hemoglobina, molécula transportadora de oxigênio, executa a principal função do eritrócito maduro. A quantidade de hemoglobina dos eritrócitos é determinada pela produção coordenada da proteína globina, do anel porfirínico do heme e pela disponibilidade de ferro. A deficiência de um desses três componentes fundamentais da hemoglobina causa anemia hipocrômica e/ou microcítica (Fig. 161-5 em Capítulo 161). Em geral, a anemia microcítica é detectada inicialmente pelos índices hematimétricos obtidos por processo automatizado. O diagnóstico da anemia hipocrômica e microcítica é confirmado pelo exame do esfregaço do sangue periférico (Fig. 162-1). Os distúrbios que afetam a produção da proteína globina geralmente produzem microcitose, mas não hipocromia, e serão discutidos em outra parte (Capítulo 166).

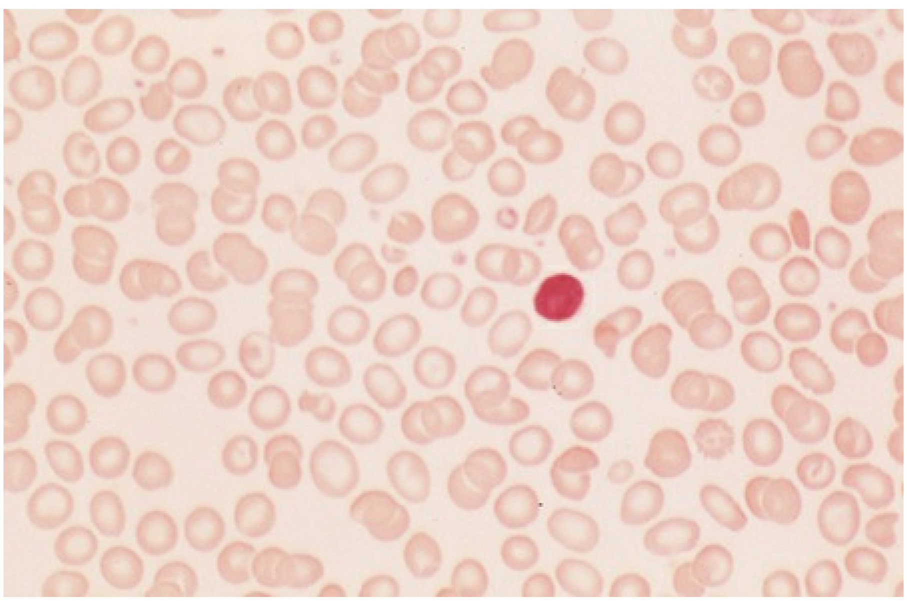

FIGURA 162-1 Anemia ferropriva.
Muitas destes eritrócitos são microcíticos (menor do que o núcleo do linfócito normal, próximo ao centro do campo) e hipocrômicos (com áreas centrais de palidez que excedem a metade do diâmetro das células).

Anemia por deficiência de ferro

Epidemiologia

A deficiência de ferro é de longe a causa mais comum de anemia no mundo inteiro e está entre os problemas médicos mais frequentes vistos pelos médicos da atenção primária dos Estados Unidos. Estima-se que entre 2% e 5% das adolescentes dos Estados Unidos apresentam deficiência de ferro suficiente para causar anemia. Em outros locais, a prevalência da anemia ferropriva é muito mais alta, e as estimativas indicam que até 10% da população mundial, ou mais de 500 milhões de pessoas, apresentam esse distúrbio. As taxas de prevalência são particularmente elevadas nos países em desenvolvimento onde a carência alimentar e as parasitoses intestinais são prevalentes.

Fisiopatologia

A maior parte dos cerca de 4 g de ferro do corpo humano adulto está incorporada à hemoglobina (cerca de 2.100 mg) nos eritrócitos e à mioglobina (cerca de 300 mg) nos músculos. O restante está principalmente nos depósitos de ferro do fígado (1.000 mg) e no interior dos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário da medula óssea e do baço (600 mg) (Fig. 162-2). Apenas uma pequena quantidade de ferro (3 a 7 mg) circula livremente no plasma ligada à transferrina, mas esse pool é cineticamente muito ativo, renovando-se a cada 3 ou 4 horas. Graças aos poderosos mecanismos de conservação de reciclagem do ferro por meio do sistema mononuclear fagocitário, apenas uma média de 1 a 2 mg de ferro é normalmente perdida por dia, em grande parte pela descamação de pele e mucosas e, nas mulheres em idade reprodutiva, pela menstruação.

Regulação do Ferro do Corpo

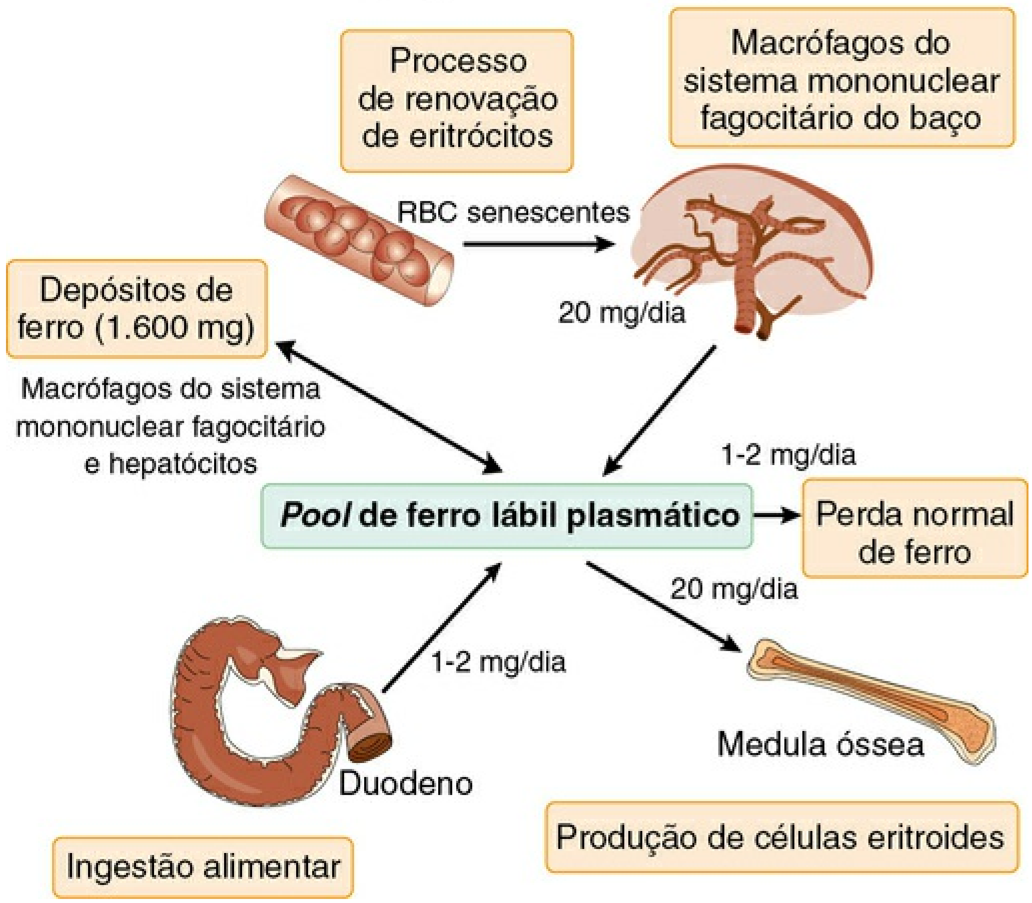

FIGURA 162-2 Homeostase do ferro em seres humanos normais. RBC = eritrócito.

A capacidade do ferro de doar e receber prontamente elétrons por meio da conversão de íons ferrosos (Fe^{2+}) em íons férricos (Fe^{3+}) o torna um componente fundamental dos anéis porfirínicos transportadores de oxigênio da hemoglobina e da mioglobina, bem como dos citocromos e de outras enzimas vitais. O ferro livre é extremamente tóxico em razão de sua capacidade de catalisar a formação de radicais livres, que causam dano celular. Além disso, a maior parte do ferro do organismo que não está incorporada de modo estável aos anéis porfirínicos está associada a proteínas. A transferrina é a principal proteína associada ao ferro plasmático circulante, e a ferritina é a principal proteína associada ao ferro armazenado no interior das células, tanto no citoplasma quanto nas mitocôndrias. Como a taxa normal de perda de ferro é baixa, apenas cerca de 1 a 2 mg/dia de ferro dietético são necessários para manter a homeostase. A dieta ocidental média contém aproximadamente 20 mg/dia e o rendimento do processo de absorção duodenal de ferro é geralmente suficiente para manter da quantidade de ferro necessária para a manutenção do equilíbrio homeostático.

O controle da absorção do ferro pelas células das criptas duodenais é crucial, uma vez que não há um mecanismo fisiológico regulável para a excreção do ferro. Como consequência, a ingestão excessiva de ferro pode levar a uma sobrecarga de ferro deletéria com concomitante lesão de órgãos (Capítulo 219). O ferro não hêmico da dieta é dissolvido em parte pelo pH baixo do conteúdo estomacal. Após sofrer redução ao estado ferroso pela ferro redutase, o ferro atravessa a membrana apical das células das criptas com a ajuda do transportador divalente de metais, de tipo 1 (DMT-1). Há vários níveis de

regulação envolvidos na absorção do ferro pelo intestino. Um deles é modulado pela ingestão alimentar; portanto, capacidade absortiva do duodeno é diminuída após um grande afluxo de ferro alimentar. Um segundo mecanismo regulador modula a capacidade de absorção do ferro com base nos depósitos totais de ferro do organismo. Por fim, o chamado regulador eritropoiético modula a capacidade de absorção dos enterócitos com base na quantidade de ferro necessária para a eritropoiese. Ocorre um aumento paradoxal da absorção de ferro por meio desse mecanismo em certos tipos de anemia caracterizados por destruição intravascular e intramedular de células eritroides, quais sejam: anemia sideroblástica, talassemias (Capítulo 165) e anemias diseritropoiéticas congênitas.

Uma vez no interior da célula absortiva intestinal, o ferro é armazenado ligado à ferritina. O ferro plasmático circulante está ligado à proteína transportadora de ferro transferrina. O complexo transferrina-ferro é então captado pelos precursores eritroides via receptor de transferrina. A alta densidade de receptores de transferrina presente na superfície dos precursores eritroides garante a captação preferencial do ferro por essas células e explica por que a eritropoiese prossegue normalmente até que ocorra uma deficiência crítica de ferro ligado à transferrina – o que reflete uma depleção do ferro total do organismo. Os níveis de transferrina, de receptores de transferrina, de ferritina e de outras proteínas importantes do metabolismo do ferro são regulados pelas proteínas reguladoras de ferro IRP-1 e IRP-2.

Acredita-se que a hepcidina, um peptídeo com 25 aminoácidos, é um regulador central da homeostase do ferro que atua sobre a absorção intestinal, a reciclagem do ferro proveniente dos eritrócitos senescentes realizada pelos macrófagos e a mobilização do ferro depositado no fígado. Assim, a hepcidina afeta todos os principais sítios de captação e armazenamento de ferro. É produzida no fígado e age como um regulador negativo da absorção intestinal de ferro e da liberação do ferro armazenado em macrófagos e hepatócitos (Fig. 161-7 no Capítulo 161). Acredita-se que a hepcidina se ligue à ferroportina, o principal transportador de ferro da membrana do enterócito, do macrófago e do hepatócito, provocando assim a internalização e a degradação da ferroportina. Esse processo bloqueia o transporte do ferro através da membrana basolateral das células das criptas, impedindo a incorporação desse metal na forma de ferro plasmático ligado à transferrina. Da mesma forma, a perda da função da ferroportina bloqueia a principal via de exportação do ferro armazenado nos macrófagos e hepatócitos. A produção de hepcidina é suprarregulada pelo ferro e infrarregulada pela hipóxia, o que é compatível com o papel homeostático desse peptídeo. Visto que sua produção também é suprarregulada pelas citocinas da inflamação, acredita-se que a hepcidina desempenhe um papel importante nos casos em que há falta do ferro ligado à transferrina disponível para a eritropoiese em presença de depósitos normais ou mesmo muito aumentados de ferro. Essa deficiência paradoxal do ferro ligado à transferrina é observada na anemia da inflamação crônica (ver adiante e Capítulo 161).

Perda de Sangue

A anemia ferropriva resulta de um desequilíbrio entre a quantidade de ferro corporal

disponível para a produção de hemoglobina e as quantidades mínimas necessárias para manter a produção normal de hemoglobina durante a eritropoiese (Fig. 162-2). Em razão da eficácia combinada existente entre a absorção de ferro da dieta e a retenção desse metal sob circunstâncias normais, na maioria das vezes esse desequilíbrio resulta de uma perda de sangue, sendo o trato gastrointestinal (GI) o local mais comum (Capítulo 137). Nos países desenvolvidos, essa perda é em geral decorrente de lesões benignas ou neoplásicas do trato GI (Caps. 198 e 199) ou ingestão crônica de medicamentos que causam danos na mucosa GI (Capítulo 141). Os agentes agressores mais comuns são o álcool e os salicilatos ou outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais. Nos países em desenvolvimento, as infecções por helmintos, que incluem a ancilostomíase (Capítulo 365) e a esquistossomose (Capítulo 363), estão entre as causas mais comuns de perda sanguínea pela via GI.

A perda de sangue pelo trato geniturinário que leva à deficiência de ferro é mais comum entre as mulheres que menstruam. Os tumores malignos do trato urinário (Capítulo 203) e a hemoglobinúria decorrente de hemólise intravascular (Capítulo 163) são causas menos comuns. A perda de sangue pelo trato respiratório também leva à deficiência de ferro, porém é uma causa bem menos comum.

Reprodução e Crescimento

Na maioria dos casos, uma quantidade maior de ferro é devido à perda de sangue; outras causas incluem o rápido crescimento na infância e adolescência e a gravidez e lactação na idade adulta. Estima-se que a falha em satisfazer o aumento da necessidade de ferro que surge durante a gravidez com a ingestão de ferro suplementar, possa levar a uma deficiência de ferro equivalente a uma perda acumulada de sangue de até 1.500 mL.

Ingestão Inadequada de Ferro

Uma outra causa importante de deficiência de ferro é a ingestão inadequada desse metal. Apenas as dietas que não têm 1 a 2 mg/dia falham em fornecer quantidade adequada de ferro. Uma refeição ocidental média contém cerca de 6 mg de ferro, portanto a insuficiência alimentar não é uma causa comum de deficiência de ferro. Certas dietas deficientes em ferro ou que contêm grandes quantidades de fitatos, encontrados nos cereais, ou de tanato, presente no chá, – ambas substâncias que inibem a absorção intestinal de ferro – podem levar à deficiência de ferro. Embora na maioria das vezes o ferro seja prontamente absorvido, em especial no duodeno, há estados patológicos capazes de prejudicar esse processo. Entre eles estão a má absorção intestinal generalizada (Capítulo 142) e a gastrite atrófica (Capítulo 141) acompanhada de acloridria, além das cirurgias gástricas extensas. Por outro lado, o uso crônico de bloqueadores dos receptores H_2 ou de inibidores da bomba de prótons não parece acarretar deficiência de ferro. Nos Estados Unidos, a doença celíaca (Capítulo 142) é uma causa cada vez mais comum de deficiência de ferro, com anemia resultante.

Manifestações clínicas

Graças aos mecanismos fisiológicos compensatórios, os pacientes com anemia ferropriva de grau leve podem ser assintomáticos. A deficiência de ferro desses pacientes pode ser identificada durante a avaliação de um processo patológico subjacente ou durante exames laboratoriais de rotina. O encontro de microcitose e hipocromia ocorre somente após o hematócrito ter caído para aproximadamente 30%; por essa razão pode não haver sinal da doença nas fases iniciais.

A anemia ferropriva, como outras anemias, manifesta-se por meio de sintomas inespecíficos como fraqueza, palidez, tontura, diminuição da tolerância aos exercícios físicos e irritabilidade. Pelo fato de o ferro ser um componente fundamental do complexo porfirínico muscular, assim como de muitas enzimas metabólicas essenciais, sua deficiência afeta outros sistemas de órgãos além do éritron, muitas vezes resultando em um grau de fadiga, intolerância ao exercício e fraqueza fora da proporção com o nível de hemoglobina. A reposição de ferro em indivíduos deficientes em ferro pode melhorar o desempenho cognitivo e de exercício. Além disso, o tratamento com ferro por via intravenosa em pacientes com insuficiência cardíaca e deficiência de ferro coexistente (ao qual os pacientes com insuficiência cardíaca são propensos) pode melhorar os sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida, independentemente da presença ou ausência de anemia.[2]

Em casos raros, mais frequentemente em mulheres idosas, pode haver disfagia pela presença de estreitamento ou membrana esofagianos (síndrome de Plummer-Vinson). A pica é uma manifestação clínica exclusiva da deficiência de ferro e consiste em um desejo intenso e incomum de comer determinadas substâncias não nutricionais. A pica pode se manifestar como um forte desejo de comer gelo (pagofagia) ou, com menor frequência, terra (geofagia) ou amido (amilofagia); acredita-se que a pagofagia seja o tipo de pica mais específico da deficiência de ferro.

Os achados físicos que podem estar associados ao estado ferroprivo incluem a glossite e a estomatite angular. Outros achados menos comuns porém altamente específicos são a presença de curvatura côncava nas unhas das mãos e dos pés (coiloníquia) e de tonalidade azul nas escleras.

Diagnóstico

O diagnóstico de anemia por deficiência de ferro é feito por meio de exame laboratorial. Uma vez que a presença de eritrócitos microcíticos e hipocrômicos é uma condição *sine qua non* desse tipo de anemia, os exames laboratoriais iniciais consistem na determinação dos níveis de hemoglobina, do volume corpuscular médio, da concentração de hemoglobina corpuscular e do número de reticulócitos. Em mãos experientes, um esfregaço de sangue periférico (Capítulo 160) é um excelente indicador de anemia ferropriva. Na anemia ferropriva, a maioria dos eritrócitos tem um diâmetro menor que o núcleo de um linfócito típico, e a área da região central pálida é maior que a metade do diâmetro total do eritrócito (Fig. 162-1). A variabilidade do tamanho de eritrócitos distingue a anemia ferropriva de outras condições que causam microcitose; a variabilidade calculada do volume dos GV (a chamada amplitude de distribuição do tamanho dos eritrócitos, ou RDW [Red cell volume distribution width, em inglês]), está

elevada na fase inicial da anemia ferropriva.

O diagnóstico definitivo da anemia ferropriva é feito por meio de exames que quantificam as reservas de ferro total do organismo: a ausência de reservas de ferro é exclusiva dessa anemia microcítica e hipocrômica. Os níveis de transferrina e de ferro ligado à transferrina podem não ser indicadores confiáveis da carência de ferro, visto que esses níveis também estão alterados na anemia da doença crônica, embora, nessa última condição, as reservas de ferro total do organismo sejam adequadas (Fig. 161-6 no Capítulo 161).

O nível sérico de ferritina é o indicador mais confiável, menos invasivo e com melhor relação custo-benefício que está disponível para uso rotineiro na maioria dos laboratórios clínicos (Tabela 162-1). Em um grande estudo que envolveu 259 pacientes anêmicos, o diagnóstico de deficiência de ferro foi estabelecido diante de níveis séricos de ferritina inferiores a 18 µg/L, que revelaram uma especificidade superior a 95% e uma sensibilidade de 55%. Quando o nível sérico de ferritina é de 45 µg/L, a sensibilidade sobe para aproximadamente 70%; valores superiores a 100 µg/L em populações com prevalência de deficiência de ferro inferior a 40% excluem o diagnóstico de deficiência de ferro e apresentam uma sensibilidade superior a 90%. Embora alguns estudos recentes tenham questionado a precisão da determinação rotineira do ferro corável da medula óssea, esse exame ainda é, em geral, considerado o "padrão-ouro" dos exames para o diagnóstico da deficiência de ferro. Contudo, raramente é necessário quantificar as reservas de ferro total da medula óssea para diagnosticar a anemia ferropriva, exceto quando há algum outro fator complicador.

Tabela 162-1

Achados laboratoriais para estudos de ferro em anemias microcíticas e hipocrômicas

ANEMIA	FERRO SÉRICO	TIBC	SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA (%)	FERRITINA SÉRICA	RECEPTOR DE TRANSFERRINA SÉRICA	FERRO RE NA MEDULA	SIDEROBLASTOS EM ANEL NA MEDULA
Anemia ferropriva	Baixo	Alto	0-15	Baixo (<30 µg/L)	Alto	Ausente	Ausente
Anemia da doença crônica	Baixo	Normal ou baixo	5-15	Normal ou alto	Normal	Normal ou alto	Ausente
Anemia sideroblástica	Alto	Normal	60-90	Alto	Normal ou alto	Alto	Presente

RE = reticuloendotelial; TIBC = capacidade total de ligação de ferro (Total iron binding capacity).

Os níveis séricos de ferritina podem estar falsamente elevados na inflamação crônica e na doença crônica. O nível sérico solúvel de receptores de transferrina (StFR) é uma excelente medida de massa total dos precursores eritroides. O StFR está aberrantemente elevado na presença da deficiência de ferro, por isso é considerado um teste útil para esta condição. Vários estudos mostraram a utilidade da relação StFR/ferritina na distinção

entre a deficiência de ferro e a anemia da doença crônica. Contudo, a falta de padronização tem impedido que esse exame se torne disponível de modo rotineiro na prática clínica.

Tratamento

O tratamento da anemia ferropriva consiste na restauração das reservas de ferro do organismo. Entretanto, a causa subjacente sempre deve ser investigada antes de o tratamento ser iniciado, pois em muitos casos trata-se de lesão GI corrigível e potencialmente fatal (Capítulo 137).

Administração Oral

A via de administração de ferro preferida é a oral. O ferro oral é absorvido mais rapidamente na ausência de alimentos, principalmente nos casos em que há diminuição da produção de ácido gástrico decorrente de gastrite atrófica, cirurgia gástrica ou supressão crônica do ácido gástrico pelo uso de antagonistas H_2 ou inibidores da bomba de prótons. O principal obstáculo à reposição oral de ferro são os efeitos colaterais indesejáveis, sobretudo o desconforto epigástrico e as náuseas; também podem ocorrer diarreia e constipação em alguns pacientes. A redução da dose frequentemente elimina as náuseas e o desconforto epigástrico. Apesar do desenvolvimento de vários compostos contendo ferro que são eficazes por via oral, o sal original – o sulfato ferroso na dose de 325 mg três vezes ao dia diariamente – ainda é a substância mais conveniente. Embora algumas preparações orais mais recentes, como o gluconato ferroso (300 mg duas ou três vezes ao dia diariamente) e o fumarato ferroso (325 mg duas a três vezes ao dia diariamente), possam provocar menos efeitos colaterais GI por miligrama de ferro, sua absorção é bem menor, de modo que não há vantagem em utilizar essas formulações mais caras, exceto para os pacientes que não toleram o sulfato ferroso. Em virtude da baixa toxicidade e do baixo custo da reposição de ferro por via oral, a administração experimental de ferro é um modo alternativo de confirmar o diagnóstico de anemia ferropriva.

Administração Parenteral

A administração parenteral de ferro é um tratamento alternativo eficaz para as situações nas quais não se consegue controlar a perda de sangue primária, ou o ferro não é absorvido por causa de uma má absorção acentuada, ou o ferro administrado oralmente não é bem tolerado, apesar dos esforços concentrados para minimizar seus efeitos colaterais.[1] A administração instramuscular limita-se para 100 mg/injeção, portanto, recomenda-se a administração intravenosa. A administração intravenosa em uma dose de 125 mg de gluconato férrico de sódio durante 10 minutos é a forma parenteral preferida devido à baixa incidência de reações adversas. Um ensaio duplo-cego, aleatório, multi-institucional e controlado com placebo que envolveu mais de 2.500 pacientes revelou eventos adversos similares entre os pacientes que receberam gluconato férrico de sódio e aqueles que receberam placebo. Nesse ensaio, foi

registrada a ocorrência de apenas uma complicação potencialmente fatal; em comparação, houve um grupo com controle histórico que envolveu 3.768 pacientes tratados com o complexo ferro-dextrana foram registrados 23 eventos potencialmente fatais.[2] O uso do gluconato férrico de sódio apresenta uma limitação: a dose máxima administrada em uma única injeção é de aproximadamente 125 mg, e em geral é necessária uma dose total de 500 a 2.000 mg para o reabastecimento adequado das reservas de ferro. Embora o complexo ferro-dextrana possa ser administrado em doses grandes de ferro em uma única injeção intravenosa, atualmente ele é reservado para situações nas quais é necessária a reposição rápida do ferro, por causa das reações adversas retardadas e das reações anafiláticas potencialmente fatais que ocorrem em 0,6% e 2,5% dos casos, respectivamente. Quando se pretende administrar por via IV o complexo ferro-dextrana, recomenda-se uma pré-medicação com difenidramina e uma injeção lenta com uma dose-teste de 30 a 40 mg de ferro-dextrana diluídos em soro fisiológico.

Em geral, a resposta à terapia de reposição do ferro é bastante rápida, sendo os sintomas eliminados em alguns dias. O aumento da reticulocitose começa geralmente em 4 a 5 dias e, se houver reposição adequada de ferro, o nível de hemoglobina subirá em uma semana e atingirá o nível normal após seis semanas de terapia. Na maioria das vezes, a meta do tratamento, que consiste em atingir um nível sérico de ferritina superior a 50 mg/L, é alcançada após 4 a 6 meses. Se a causa subjacente da deficiência de ferro não for reversível, será preciso manter a terapia, mesmo após a restauração adequada das reservas de ferro. Em virtude da avidez dos precursores eritroides ricos em receptores para a transferrina pelo ferro ligado à transferrina, o nível sérico de ferritina geralmente não se eleva até que os níveis de hemoglobina estejam normalizados.

Ausência de Resposta à Terapia com Ferro

Uma resposta incompleta ou ausente à terapia com ferro por via oral, conforme determinado pela ausência de normalização do nível de hemoglobina, geralmente significa que a reposição de ferro não foi suficiente (mais frequentemente devido à não continuidade da terapia de ferro por via oral devido a seus efeitos colaterais) ou que a deficiência de ferro não é a causa primária da anemia (p. ex., anemia da doença crônica coexistente). As causas menos comuns de falha na resposta ao ferro administrado por via oral incluem a má absorção de ferro (p. ex., doença celíaca, gastrite atrófica) ou perda de sangue em excesso da reposição de ferro.

TMPRSS6, também chamado de matriptase-2, é uma serina-protease transmembrana do tipo II que suprime a produção de hepcidina. Vários tipos de mutações em *TMPRSS6* que são ou esporádicos ou familiares (geralmente autossômicos recessivos) foram recentemente descritos como causas de anemia ferropriva de ferro refratário (IRIDA). Associados a níveis urinários elevados de forma inadequada de hepcidina, o defeito causa comprometimento da absorção de ferro e reciclagem, levando a IRIDA. De forma característica, esses pacientes não apresentam melhoria hematológica na resposta à ingestão de ferro por via oral e são somente parcialmente responsivos ao

ferro administrado por via parenteral devido à utilização anormal de ferro.

Prognóstico

Na maioria dos casos, a anemia por deficiência de ferro pode ser corrigida rapidamente pela reposição oral ou parenteral do metal, mas o prognóstico a longo prazo depende essencialmente do curso clínico da causa subjacente. É fundamental que o paciente se submeta a uma avaliação completa para a determinação da causa subjacente da deficiência de ferro, principalmente porque uma lesão gastrointestinal oculta, na maioria das vezes maligna, pode estar presente, sobretudo nos pacientes com mais de 50 anos de idade (Caps. 198 e 199).

Anemia da doença crônica e inflamação

Definição

A anemia da doença crônica é a anemia que ocorre nos estados patológicos crônicos, geralmente naqueles associados a níveis elevados de citocinas inflamatórias. Por causa dessa relação, a condição também é denominada como anemia da inflamação. Embora a anemia da inflamação crônica se manifeste em geral como um processo normocrômico e normocítico (Capítulo 161), em 20% a 50% dos casos os índices hematimétricos revelam microcitose. A anemia é geralmente de grau leve a moderado e pode ser assintomática.

Epidemiologia

A anemia da inflamação crônica acredita-se ser a segunda causa mais comum de anemia, superada apenas pela anemia ferropriva. É o tipo mais comum de anemia encontrado entre os pacientes hospitalizados. No amplo espectro de doenças subjacentes estão as infecções agudas e crônicas, as doenças autoimunes e inflamatórias, os cânceres e as doenças renais crônicas.

Fisiopatologia

Acredita-se que três mecanismos principais responsáveis pela anemia de inflamação crônica resultem dos efeitos causados pelos níveis anormais de citocinas inflamatórias. O primeiro é a homeostase desregulada do ferro, manifestada por baixos níveis séricos de ferro (hipoferremia) na presença de níveis séricos normais ou elevados de ferritina e de reservas abundantes de ferro no interior dos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário. A consequência funcional é uma disponibilidade limitada na quantidade de ferro destinado às células progenitoras da linhagem eritroide e a resultante restrição da eritropoiese. Os estímulos pró-inflamatórios, entre eles os lipopolissacarídeos, a interferon-γ e o fator de necrose tumoral, de tipo α, (TNF-α), suprarregulam o DMT-1, que aumenta a captação de ferro pelas células do sistema mononuclear fagocitário. Ao mesmo tempo, esses estímulos levam à infrarregulação da expressão da ferroportina; a ferroportina é a proteína necessária para a liberação do ferro ferroso das células armazenadoras e para o transporte do ferro da dieta dos enterócitos duodenais para a

circulação.

Visto que o peptídeo hepcidina – um reagente da fase aguda que é regulado pelo ferro – bloqueia tanto a captação do ferro pelo intestino quanto a liberação desse metal dos hepatócitos e macrófagos, sua suprarregulação pelos lipopolissacarídeos, pela interleucina (IL)-6 e provavelmente pela IL-1 (indiretamente por meio da indução da IL-6) resulta em outro mecanismo de anemia. Além disso, os pacientes com adenomas hepáticos que secretam grandes quantidades de hepcidina têm anemia refratária ao ferro na presença de valores normais ou elevados de ferritina e de reservas de ferro (macrófagos), embora as concentrações de citocinas inflamatórias não estejam elevadas. As concentrações elevadas de hepcidina urinária correlacionam-se com os níveis de ferritina nos pacientes com anemia da inflamação, sobrecarga de ferro e deficiência de ferro. Essas relações são representadas na Figura 161-7 no Capítulo 161.

Uma terceira característica fisiopatológica da anemia da inflamação crônica é a inibição da expansão do pool de células progenitoras da linhagem eritroide. Interferon-γ é o fator inibidor mais potente da eritropoiese, porém acredita-se que a inibição semelhante seja mediada por IL-1, TNF-α e interferon-β. Esses mediadores da inflamação agem para aumentar a apoptose de células progenitoras eritroides, infrarregulam os receptores de eritropoietina e antagonizam os pró-fatores hematopoéticos. A ação da eritropoietina parece ser antagonizada diretamente por essas citocinas pró-inflamatórias, fato que explicaria por que a responsividade à eritropoietina parece estar inversamente relacionada à gravidade da inflamação crônica subjacente e aos níveis de interferon-γ e TNF-α. Por fim, o aumento da eritrofagocitose na presença de inflamação resulta em um encurtamento moderado da meia-vida dos GV.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas dos pacientes com anemia da inflamação crônica são geralmente dominadas pelo processo patológico subjacente. Na maioria das vezes, essa anemia é leve, e os níveis de hemoglobina permanecem no intervalo de 8 a 10 g/dL. Contudo, uma perda de sangue intercorrente, a deficiência absoluta de ferro ou outros fatores agravantes podem provocar uma anemia potencialmente fatal. Mesmo a anemia de grau leve a moderado acentua os efeitos debilitantes da doença subjacente, afetando negativamente o estado geral e a qualidade de vida do paciente. Além disso, a presença da anemia está associada a um pior prognóstico global em muitas das doenças crônicas subjacentes, embora até o momento não tenha sido provado de modo direto que a correção da anemia melhore a sobrevida do paciente.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da anemia da doença crônica que se manifesta na forma de microcitose e hipocromia é de exclusão e se baseia no encontro de nível sérico baixo de ferro na presença de reservas normais ou aumentadas de ferro total do organismo (Tabela 162-1). A ferritina sérica é o melhor marcador laboratorial para avaliar o armazenamento de ferro e está quase invariavelmente normal ou elevada na anemia da doença crônica. Se o ferro sérico e a saturação da transferrina estiverem reduzidos,

refletindo uma desregulação na homeostase do ferro, o diagnóstico de anemia da doença crônica poderá ser feito dentro do contexto clínico apropriado após a exclusão de outras causas de anemia, como perda de sangue coexistente, talassemia (Capítulo 165) e supressão da eritropoiese induzida por drogas. Entretanto, quando há inflamação, até 30% dos pacientes com deficiência verdadeira de ferro exibem níveis séricos de ferritina superiores a 100 μg/L, o que obscurece potencialmente o diagnóstico de deficiência de ferro. Exames que quantificam os StFR são úteis para diagnosticar a deficiência de ferro na presença de inflamação associada à anemia da doença crônica, mas problemas com a padronização desse exame têm limitado sua disponibilidade na prática clínica. A análise da medula óssea com o objetivo de avaliar as reservas de ferro presentes nos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário (hemossiderina) e os eritroblastos que contêm grânulos de ferro (sideroblastos) pode fornecer as evidências definitivas da ausência de reservas de ferro nos casos de anemia da inflamação crônica. O encontro de um nível sérico baixo de eritropoietina também é útil para corroborar o diagnóstico de anemia da inflamação crônica, mas apenas quando o nível de hemoglobina estiver abaixo de 10 g/dL.

Tratamento

Tratamento da Doença Subjacente

O tratamento mais eficaz para a anemia da doença crônica é o tratamento bem-sucedido do processo patológico inflamatório subjacente, seja ele uma infecção aguda ou crônica, um câncer tratável, insuficiência renal ou artrite reumatoide. Ainda que o tratamento definitivo não seja possível, a qualidade de vida do paciente e talvez o prognóstico da doença de base poderão melhorar se a anemia sintomática receber um tratamento específico. Infelizmente, a anemia da inflamação crônica permanece subtratada, mesmo em países desenvolvidos.

Transfusão de Sangue

A transfusão de sangue (Capítulo 180) leva à resolução imediata da anemia, mas é indicada principalmente quando a anemia é uma ameaça à vida ou limita seriamente o funcionamento do paciente. Essas situações quase sempre envolvem uma perda de sangue intercorrente ou algum outro processo agudo que agrava a anemia da doença crônica. A transfusão não é recomendada para o tratamento a longo prazo da anemia de grau leve ou moderado da inflamação crônica por causa dos riscos secundários, que incluem sobrecarga transfusional de ferro, sensibilização dos antígenos leucocitários humanos (HLA) no caso de possível receptor de transplante renal e outros efeitos colaterais da transfusão.

Terapia Intravenosa com Ferro e Eritropoietina

Se na anemia da inflamação crônica a reposição de ferro for necessária, o reabastecimento das reservas de ferro é feito em geral por meio da administração parenteral desse metal em razão do bloqueio da absorção intestinal. Nos pacientes sob

hemodiálise que recebem eritropoietina, a reposição intravenosa de ferro melhora a anemia; entretanto, quando essa reposição intravenosa eleva a saturação da transferrina para mais de 20%, parece haver um risco maior de bacteremia, ressaltando a complexa relação existente entre a homeostase do ferro e a imunidade.

Atualmente, está aprovado o uso da eritropoietina nos pacientes com doença renal crônica infectados, naqueles com HIV e nos pacientes com câncer que se submetem a tratamento mielossupressivo. Os pacientes com deficiência de ferro comprovada devem receber ferro suplementar na forma de gluconato de ferro intravenoso (ver discussão prévia) durante o tratamento com eritropoietina.

Em pacientes submetidos a quimioterapia para câncer, cuja hemoglobina é inferior a 10 g/dL, a terapia com eritropoietina melhora a qualidade de vida e o desempenho funcional. [3] No entanto, a terapia com eritropoietina pode estar associada à progressão do câncer em algumas condições. Devido à diminuição da sobrevida e aumento de complicações tromboembólicas que foram relatados em pacientes com câncer que receberam agentes estimulantes da eritropoiese, as recomendações atuais são para uso com cautela durante a quimioterapia e contra o uso na rotina em pacientes que não receberam quimioterapia. [3, 4]

Prognóstico

O prognóstico global da anemia da inflamação crônica é determinado quase exclusivamente pelo curso da doença subjacente. Já se sabe que o grau da anemia se correlaciona bem com a gravidade do processo patológico subjacente e, portanto, com os níveis das citocinas inflamatórias. Na ausência de processo intercorrente, a anemia da inflamação crônica não ameaça a vida do paciente, e não foi demostrado que o tratamento da anemia *per se* afeta a sobrevida total.

Anemias sideroblásticas

Definição

Essas anemias formam um grupo heterogêneo e se distinguem das demais pela presença de grandes quantidades de ferro no interior das mitocôndrias dos eritroblastos. Evidenciam-se pelo encontro de sideroblastos em anel, repletos de ferro, na medula óssea associado a anemia de grau moderado a intenso. Esses distúrbios resultam de defeitos na biossíntese do anel porfirínico do heme ou no metabolismo do ferro que ocorrem no interior das mitocôndrias. Já foram descritas formas hereditárias e adquiridas da anemia sideroblástica. Embora esses distúrbios se manifestem frequentemente como anemia microcítica e às vezes hipocrômica também, os pacientes acometidos podem exibir eritrócitos normocrômicos e normocíticos; se a anemia estiver associada à mielodisplasia (Capítulo 188), os índices hematimétricos poderão acusar macrocitose.

Epidemiologia

Embora as anemias sideroblásticas adquiridas sejam relativamente raras, elas são muito mais prevalentes que as formas hereditárias. A verdadeira incidência da anemia sideroblástica adquirida não é conhecida, em parte por causa da heterogeneidade das causas e das apresentações clínicas. As anemias sideroblásticas hereditárias ligadas ao X geralmente se manifestam na infância ou no início da idade adulta.

Fisiopatologia

Fatores Genéticos

Os mecanismos fisiopatológicos das anemias sideroblásticas hereditárias são muito mais bem compreendidos que os da variedade idiopática adquirida mais comum associado a mielodisplasia. As duas principais formas de anemia sideroblástica hereditária ligada ao X já foram descritas, e ambas resultam de defeitos na síntese do heme (Fig. 162-3). O primeiro tipo é causado pelas mutações no gene que codifica o ácido δ-aminolevulínico sintase específico de eritroide, conhecido como ALAS-2, no cromossomo X. Estas mutações podem afetar a afinidade da enzima para fosfato de piridoxal ou a sua estabilidade estrutural, sítio catalítico ou suscetibilidade às proteases mitocondriais. Nos casos em que a afinidade da ALAS-2 pelo fosfato de piridoxal está alterada, a suplementação com piridoxina poderá levar a uma melhora do quadro anêmico associado. O outro grupo importante de anemias sideroblásticas ligadas ao X resulta de defeitos na proteína transportadora (do tipo ABC) que se liga ao trifosfato de adenosina conhecida como hABC7. Acredita-se que a proteína hABC7 esteja envolvida na formação dos núcleos de ferro-enxofre [FeS]. Já que as proteínas associadas aos centros [FeS] incluem a ferroquelatase e a IRP-1 citosólica, acredita-se que defeitos na hABC7 levem a uma falha no metabolismo do ferro ou à incorporação inadequada do ferro no anel porfirínico do heme pela ferroquelatase. Esse tipo de anemia sideroblástica ligada ao X está vinculada à ataxia.

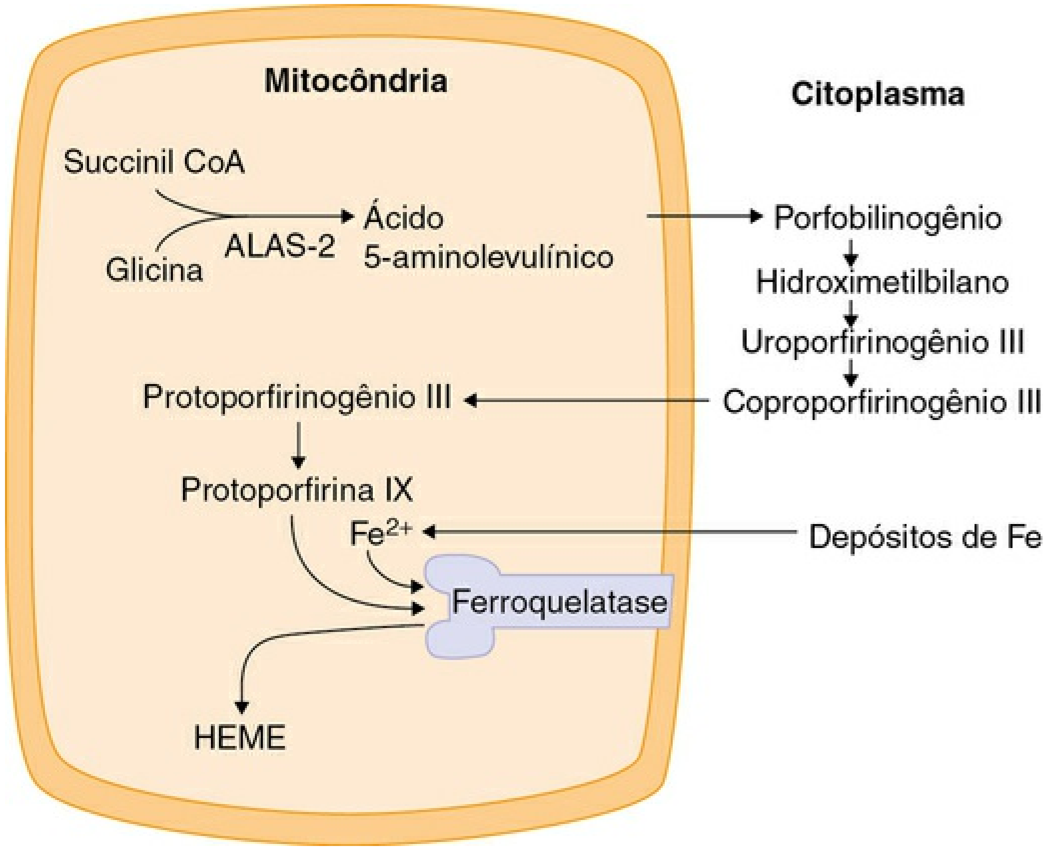

FIGURA 162-3 A via de síntese do heme.
ALAS-2 = ácido δ-aminolevulínico sintase; CoA = coenzima A.

Além das duas causas ligadas ao X, também já foram descritas formas autossômicas dominantes e recessivas da anemia sideroblástica hereditária. Entretanto, os mecanismos exatos envolvidos nesses distúrbios não são conhecidos.

Acredita-se que os outros tipos de anemia sideroblástica hereditária resultem de mutações que afetam o genoma das mitocôndrias, e não os genes nucleares. A herança desses distúrbios é complexa por causa do padrão de herança exclusivamente materno das mitocôndrias; o óvulo é a única fonte de mitocôndrias do embrião.

Exposição a Drogas ou Toxinas

A forma mais comum de anemia sideroblástica adquirida resulta de deficiência nutricional ou da exposição a drogas ou toxinas exógenas, sobretudo ao álcool. Embora a anemia sideroblástica não seja um achado comum no alcoolismo, o consumo abusivo de álcool observado nas culturas ocidentais é responsável pela sua alta incidência. O álcool inibe diretamente a eritropoiese, mas em geral a anemia sideroblástica só é vista nos casos de alcoolismo associado a deficiências nutricionais. Outros casos bem documentados de anemia sideroblástica associada a drogas incluem a exposição à isoniazida, ao cloranfenicol e à cicloserina. A anemia sideroblástica também foi atribuída à exposição ao chumbo (Capítulo 21), mas não há dados suficientes que sustentem esse vínculo. A deficiência de piridoxina causa anemia sideroblástica em animais e pode ocorrer também nos casos de alcoolismo em seres humanos, embora se acredite que o etanol atue como antagonista da interação do fosfato de piridoxal – um cofator – com o ácido 5-aminolevulínico na primeira etapa da biossíntese do heme. A deficiência de cobre, apesar de rara, também foi associada à anemia sideroblástica, na maioria das

vezes em casos de superdose de agentes quelantes de cátions bivalentes, como a penicilamina e a trientina, utilizadas no tratamento da sobrecarga de cobre encontrada na doença de Wilson (Capítulo 218).

Formas Idiopáticas

A causa importante de anemia sideroblástica adquirida é a idiopática associada a síndromes mielodisplásicas (Capítulo 188). Uma das formas, a anemia refratária com sideroblastos em anel, caracteriza- se pelo encontro de anormalidades nas três linhagens de células hematopoéticas, além da presença de sideroblastos em anel.

Uma segunda forma, conhecida como anemia sideroblástica pura, apresenta uma associação menor com as anormalidades citogenéticas e caracteriza-se pela presença de displasia somente das células progenitoras da linhagem eritroide e ausência de citopenias, com exceção da anemia. O prognóstico desse tipo de anemia sideroblástica idiopática adquirida é muito melhor que o observado na anemia refratária com sideroblastos em anel, em parte por causa da baixa incidência de casos (≈10%) que evoluem para leucemia aguda.

Em razão da diferença significativa entre os prognósticos, é imperativa a realização do exame citogenético e da análise da morfologia da medula no momento do diagnóstico. Evidências recentes sugerem que as mutações no DNA mitocondrial e as citopatias mitocondriais resultantes são responsáveis por muitos dos casos, se não de todos.

Manifestações clínicas

Em virtude da natureza heterogênea das anemias sideroblásticas, muitas das manifestações clínicas variam de acordo com a causa fisiopatológica subjacente. Na maioria das vezes, essa anemia é moderada a grave, e os níveis de hemoglobina permanecem no intervalo de 4 a 10 g/dL. Frequentemente, o esfregaço de sangue periférico revela hipocromia, muitas vezes com pontilhados basófilos. A microcitose é comum nas formas hereditárias, mas é possível encontrar eritrócitos normocrômicos, normocíticos e mesmo macrocíticos, sobretudo nos casos de mielodisplasia ou em uma forma hereditária rara ligada ao X conhecida como síndrome de Pearson.

Diagnóstico

O exame laboratorial mais útil para o diagnóstico da anemia sideroblástica é a análise da morfologia da medula óssea com o uso do corante azul da Prússia, que evidencia o ferro. Essa coloração revela a presença de siderossomos verde-azulados anormalmente grandes e numerosos no interior de no mínimo 15% dos eritroblastos, o que dá a essas células a aparência característica em anel (Fig. 162-4). A presença de sideroblastos em anel diferencia esse distúrbio da anemia ferropriva e da anemia da inflamação crônica. Nas anemias sideroblásticas idiopáticas adquiridas, as linhagens de células eritroide e/ou mieloide e megacariocítica da medula óssea apresentam características dispoiéticas.

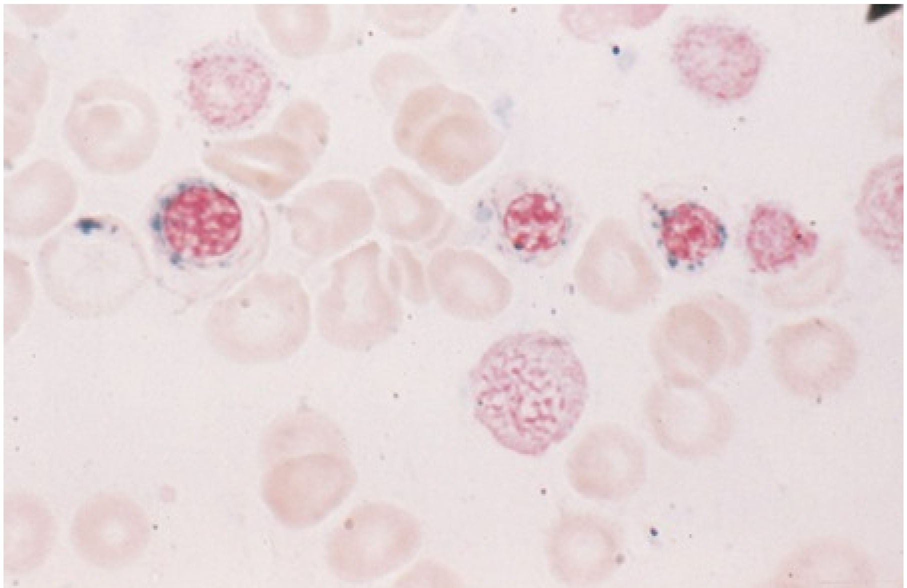

FIGURA 162-4 Anemia sideroblástica.
A coloração de ferro em azul da Prússia da medula óssea mostra sideroblastos em anel, que são nucleadas precursores eritrocitários nucleados com anéis perinucleares de mitocôndrias carregadas com ferro.

Os exames que quantificam o ferro geralmente revelam a presença de depósitos normais desse metal ou evidências de sobrecarga de ferro, causada pela eritropoiese ineficaz que ocorre na anemia sideroblástica e também pela terapia transfusional frequentemente necessária para o seu tratamento. A anemia sideroblástica pode estar acompanhada de deficiência de ferro, fato que complica seu diagnóstico em razão da ausência dos sideroblastos em anel característicos, especialmente nas síndromes mielodisplásicas, nas quais a trombocitopenia leva à perda de sangue gastrointestinal. Se na anemia sideroblástica apresentar suspeita de deficiência de ferro, a repetição do exame de medula óssea após uma tentativa frustrada de corrigir a anemia por meio da reposição de ferro revela os sideroblastos em anel diagnósticos.

Tratamento Rx

Tratamento da Doença Subjacente

A maioria das formas de anemia sideroblástica não possui um tratamento específico voltado para o mecanismo subjacente. As exceções são aqueles tipos causadas pelo álcool ou por drogas, para as quais a remoção do agente agressor geralmente leva à resolução, ou pelo menos à melhora, da anemia. A abstinência de álcool geralmente reverte as alterações da biossíntese do heme em 1 a 2 semanas, conforme evidenciado pelo desaparecimento dos sideroblastos em anel da medula.

A piridoxina melhora de maneira significativa os casos relativamente raros de deficiência nutricional, que na maioria das vezes estão associados ao alcoolismo, e algumas formas de anemia sideroblástica hereditária ligada ao X nas quais há um defeito na ligação da piridoxina com a ALAS-2. Em virtude de sua baixa toxicidade em doses moderadas, o tratamento experimental com 100 a 200 mg/dia de piridoxina por via oral por até 3 meses é válido para todos os pacientes. Nos casos em que há

resposta, ocorre reticulocitose em 2 a 3 semanas, e o nível de hemoglobina melhora com o passar dos meses. Foi constatado que, em alguns pacientes com anemia sideroblástica ligada ao X, a administração de piridoxina em altas doses leva a uma superação do defeito na atividade da ALAS-2, mas o tratamento prolongado com altas doses dessa substância pode estar associado a neuropatia periférica.

Transfusão

As transfusões de hemácias ainda são a base do tratamento para a maioria das anemias sideroblásticas graves. Por causa dos riscos da terapia transfusional a longo prazo, esse tratamento deve visar à obtenção de um bom estado geral, e não de um nível de hemoglobina específico predeterminado. Os depósitos de ferro devem ser monitorados regularmente, e a terapia de quelação do ferro deve ser utilizada nos casos de sobrecarga de ferro.

Eritropoietina

A terapia com eritropoietina, acompanhada ou não de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), beneficia uma pequena porcentagem de pacientes com anemia sideroblástica adquirida resultante de mielodisplasia. Uma meta-análise de 17 estudos na qual 205 pacientes foram tratados com eritropoietina revelou uma taxa de resposta global de apenas 16%. Contudo, os pacientes que tinham um diagnóstico diferente de anemia refratária com sideroblastos em anel e que não eram dependentes de transfusões de sangue apresentaram taxas de resposta superiores a 50%, enquanto os pacientes que tinham anemia refratária com sideroblastos em anel e nível sérico de eritropoietina superior a 200 U/L não responderam. Os estudos que utilizaram uma combinação de eritropoietina com G-CSF mostraram taxas de resposta um pouco mais altas, embora nenhum deles tenha sido grande o suficiente ou mesmo aleatório. O transplante alogênico de medula óssea (Capítulo 181) beneficia os pacientes elegíveis cujas mielodisplasias (Capítulo 188) tem um risco alto de evoluir para leucemia aguda.

Prognóstico

Assim como ocorre com a fisiopatologia subjacente, o prognóstico das anemias sideroblásticas é muito variável. As formas secundárias adquiridas da doença resultantes da exposição ao álcool ou a toxinas respondem bem à retirada do agente agressor, com normalização rápida e frequentemente completa da eritropoiese. Na maioria dos casos, a anemia sideroblástica pura – uma variante das anemias sideroblásticas associadas a mielodisplasias – pode ser bem controlada durante vários anos por meio de transfusões e, quando necessário, de terapia de quelação de ferro. As outras anemias sideroblásticas vinculadas a mielodisplasias geralmente têm um prognóstico ruim por causa da coexistência frequente de pancitopenia e da incidência relativamente elevada de progressão para leucemia aguda.

Grau A

1. Anker, S. D., Colet, J. C., Filippatos, G., et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361:2436–2448.
2. Michael, B., Coyne, D. W., Fishbane, S., et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int*. 2002; 61:1830–1839.
3. Ludwig, H., Crawford, J., Osterborg, A., et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2838–2847.
4. Bohlius, J., Schmidlin, K., Brillant, C., et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1532–1542.

Leituras sugeridas

Camaschella, C. Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Semin Hematol*. 2009; 46:371–377. *Mecanismos básicos e abordagem clínica para este grupo heterogêneo de anemias raras.*

Goodnough, L. T., Nemeth, E., Ganz, T. Detection, evaluation, and management of iron restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010; 116:4754–4761. *Revisão abrangente de anemias restritas ao ferro.*

Pietrangelo, A. Hepcidin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol*. 2011; 54:173–181. *Análise enfatizando o potencial para intervenções terapêuticas.*

Zhu, A., Kaneshiro, M., Kaunitz, J. D. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*. 2010; 55:548–559. *Abordagem para a avaliação de pacientes com deficiência de ferro para uma fonte de perda de sangue GI, incluindo o problema frequente de descobertas não diagnósticas sobre endoscopia digestiva alta e baixa.*

No Brasil

Em estudo realizado em 2006 pelo Ministério da Saúde do Brasil foi observado uma incidência de anemia em 20,9% das crianças e em 29,4% das mulheres pesquisadas. Para chegar a este resultado, foram analisadas 3.455 amostras de sangue de crianças e 5.669 de mulheres. O estudo não aprofundou a pesquisa e não diferenciou a causa de anemia, porém sabe-se que a maior prevalência de anemia é a ferropênica. A situação mais alarmante foi a da região Nordeste, com incidência em 25,5% das crianças e em 40% das mulheres. Estes resultados servem para confirmar que a anemia entre as crianças e as mulheres é um problema de saúde pública no Brasil, assim como em vários países em desenvolvimento.

No Sistema Único de Saúde (SUS) a abordagem diagnóstica e terapêutica é de fácil acesso. Testes laboratoriais são realizados rotineiramente tanto no serviço público quanto no serviço privado e o tratamento oferecido não diverge no sistema único de saúde e complementar.

Bibliografia

Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS 2006).

163

Anemias hemolíticas intravasculares e autoimunes

Robert S. Schwartz

Definição

As anemias hemolíticas imunomediadas são um grupo de patologias em que geralmente estão envolvidos os anticorpos, complemento e macrófagos, causando a destruição prematura das hemácias do paciente. No tipo mais comum, os anticorpos se ligam aos constituintes naturais da membrana das hemácias do paciente. Por esta razão, os anticorpos são classificados como autoanticorpos, e as doenças que decorrem desses anticorpos são denominadas anemia hemolítica autoimune.

Também há tipos menos comuns de anemias hemolíticas imune mediada. Algumas drogas estimulam a formação de anticorpos antidroga que podem causar anemia hemolítica se a droga se fixar à membrana do eritrócito, marcando, desta forma, as hemácias como alvos para os anticorpos. Autoanticorpos antieritrocitários imunoglobulina (Ig) M de alto título que se ligam à membrana dos eritrócitos em baixas temperaturas é o achado sorológico característico da doença da aglutinina fria. Na hemoglobinúria paroxística fria, anticorpos IgG ligam-se aos eritrócitos em temperaturas baixas, mas causam hemólise imune mediada por complemento em temperaturas quentes. Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), outra doença em que o complemento media a hemólise, surge de uma mutação somática na célula-tronco hematopoética que resulta em eritrócitos suscetíveis à lise mediada pelo complemento na ausência de anticorpos. Reação transfusional hemolítica (Capítulo 180) é outra patologia que ocorre a destruição de eritrócitos mediada por complemento, porém nesse caso os aloanticorpos do receptor reagem contra os antígenos das hemácias do doador, iniciando a lise dos eritrócitos transfundidos.

Anemias hemolíticas autoimunes

Anemia Hemolítica Autoimune Associada a Autoanticorpos IgG

Epidemiologia

A anemia hemolítica autoimune associada a autoanticorpos IgG (geralmente referida

simplesmente como anemia hemolítica autoimune) ocorre em aproximadamente 75% de todas as anemias hemolíticas autoimunes. Também pode ser denominada como anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes, devido aos autoanticorpos IgG reagirem melhor, nesta patologia, com as hemácias à temperatura de 37 °C. A anemia hemolítica autoimune pode ser classificada como primária (idiopática) ou pode ocorrer em associação de outras doenças (secundária).

Anemia hemolítica autoimune é pouco frequente. A incidência anual estimada (não ajustada de acordo com a idade) é de cerca de um caso em 100.000 na população, após os 60 anos de idade, a incidência anual atinge 10 em 100.000 pessoas. Essa desordem pode ocorrer em crianças e adultos, mas a maioria dos pacientes apresenta idade superior a 40 anos. Aproximadamente 65% dos pacientes com anemia hemolítica autoimune primária são mulheres e quase todos os casos em que há associação de lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) ocorrem em mulheres.

Fisiopatologia

Anticorpos Eritrocitários

Os autoanticorpos IgG antieritrocitários mediam a destruição das hemácias fora da corrente sanguínea em um processo conhecido como *hemólise extravascular*. Por outro lado, quando os componentes líticos do sistema complemento participam no processo, a destruição das hemácias geralmente ocorre diretamente na circulação (hemólise intravascular). Entretanto, a participação dos componentes líticos do complemento na anemia hemolítica autoimune mediada por IgG é rara.

Estrutura dos Autoanticorpos IgG Antieritrocitários

O Capítulo 44 revisa a estrutura e função das imunoglobulinas. Para entender como autoanticorpos causam a destruição dos eritrócitos, lembre-se que os anticorpos IgG são formados por duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas (Fig. 163-1A); cada tipo de cadeia contém regiões variáveis e constantes. As quatro regiões variáveis de IgG formam dois pontos idênticos de ligação ao antígeno na molécula. A forma característica em Y é resultante das pontes dissulfeto que mantêm as regiões constantes das cadeias pesadas e leves unidas. Uma célula B individualmente produz um anticorpo monoclonal, um único tipo de anticorpo com um ponto de ligação ao antígeno estruturalmente único, enquanto os anticorpos policlonais surgem a partir de uma população mista de células B. A região constante (Fc) do anticorpo é composta por regiões constantes das duas cadeias pesadas.

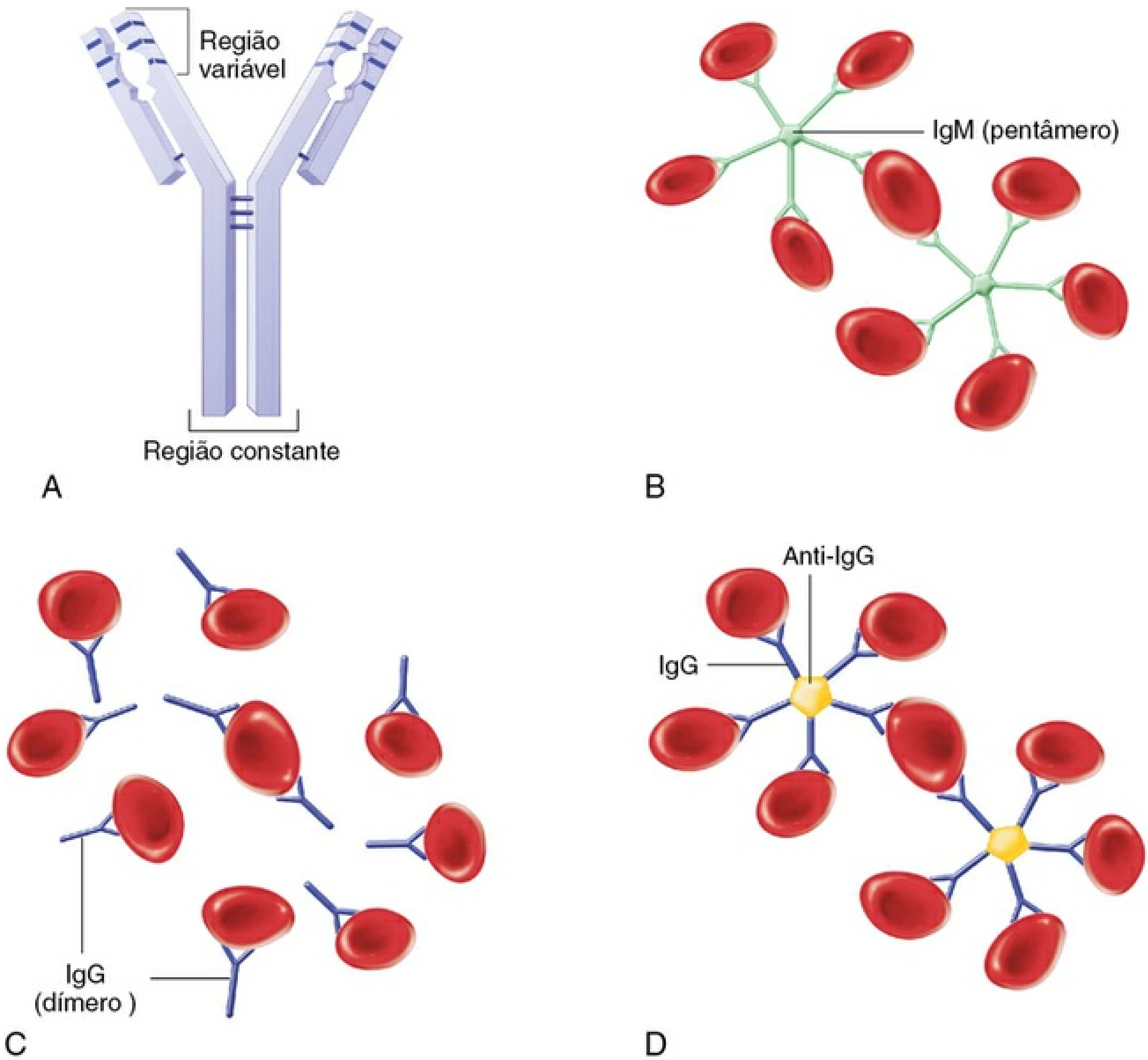

FIGURA 163-1 Autoanticorpos IgG antieritrocitários.
A, Estrutura de uma molécula de IgG demonstrando suas regiões variáveis e constantes e as cadeias pesadas e leves. **B**, A aglutinação dos eritrócitos por anticorpos IgM pentaméricos, que podem se unir às células em uma rede entrelaçada. **C**, Revestimento dos eritrócitos por anticorpos IgG. Os anticorpos são incapazes de aglutinar as células. **D**, A aglutinação de eritrócitos revestidos com IgG por um anticorpo anti-IgG.

Há duas variantes da região constante das cadeias leves: κ e λ. Por outro lado, os nove genes de cadeia pesada da região constante permitem nove tipos de cadeias pesadas: μ (IgM), δ (IgD), γ3 (IgG3), γ1 (IgG1), α1 (IgA1), γ2 (IgG2), γ4 (IgG4), ε1 (IgE1) e α2 (IgA2). Estas diferentes regiões constantes determinam o isotipo do anticorpo.

Durante a resposta imune, as células B produzem primeiramente anticorpos IgM; mais tarde, sob a influência de células T auxiliares ativadas por antígenos ($CD4^+$), elas modificam a sua função e começam a produção de um isotipo de IgG, IgA, ou IgE. Na anemia hemolítica autoimune, os autoanticorpos são uma mistura de moléculas IgG κ e IgG λ. Essa população policlonal de anticorpos marca a participação das células T CD4 $+^T$ ativadas.

Destruição dos Eritrócitos

Nascimento e Destruição de um Eritrócito Normal

O sangue de um adulto normal contém cerca de 2.000 mL de eritrócitos, que são originados dos precursores hematopoéticos presentes na medula óssea que se diferenciam para a linhagem eritroide. Sob a influência primária da eritropoietina, essa precursoras se diferenciam, sintetizam a hemoglobina, e depois de três dias o eritrócito emerge da medula óssea, após se tornarem pró-eritroblastos (Capítulo 159). As células eritroides mais jovens presentes na corrente sanguínea são denominadas reticulócitos. Elas perdem a coloração azulada remanescente do RNA citoplasmático e ribossomos e, em um pouco mais que um dia, tornam-se eritrócitos maduros com capacidade de transportar oxigênio. Seu formato bicôncavo, ausência de núcleo e uma membrana com camada bilipídica promove a flexibilidade necessária a essas células para fazerem uma jornada de 160 km no sistema circulatório durante seu tempo de vida de quatro meses.

Normalmente, a produção e destruição dos eritrócitos ocorrem em equilíbrio. Para manter essa estabilidade, a medula óssea de um adulto de 70 kg produz aproximadamente 25 mL de eritrócitos (2×10^{11}) diariamente. Cerca de 1% dos eritrócitos circulantes morrem todos os dias, principalmente pela exaustão da bomba de água dos eritrócitos envelhecidos que já não podem evitar a sobrecarga de água intracelular. A água em excesso transforma os eritrócitos discoides em esferócitos, que constituem 1% de eritrócitos circulantes, equivalendo a mesma porcentagem dos reticulócitos no sangue. Nos sinusoides do baço, linfonodos e fígado, onde o fluxo sanguíneo é lento, os macrófagos fagocitam os esferócitos e metabolizam sua hemoglobina em bilirrubina e aminoácidos.

Em um adulto, 6 a 7 g de hemoglobina são liberadas diariamente com a destruição dos eritrócitos, a maior parte dela dentro dos macrófagos. Aproximadamente 10% dos esferócitos que são destruídos liberam hemoglobina diretamente na corrente sanguínea onde ela se liga com alta afinidade à haptoglobina. Os complexos de haptoglobina-hemoglobina mudam a cor do plasma para vermelho (enquanto na mioglobinúria — resultado da destruição muscular maciça — o plasma apresenta um tom âmbar pálido, pois a mioglobina não se liga a haptoglobina). Os macrófagos rapidamente fagocitam os complexos de haptoglobina-hemoglobina através do receptor *scavenger* do macrófagos (CD163), em seguida, catabolizam os constituintes proteicos do complexo e entregam o ferro do heme à transferrina. Caso a hemólise intravascular maciça supere o mecanismo de eliminação via haptoglobina, a hemoglobina livre será excretada pela urina. Células tubulares renais prendem e convertem a hemoglobina urinaria em pigmentos biliares e retêm a maioria do ferro do heme. Estas células tubulares coram-se pelo azul da Prússia; as células tubulares azuis e a urina cor de “coca-cola” (hemoglobinúria) são diagnóstico de hemólise intravascular crônica (ou maciça). A Tabela 163-1 lista as causas de urina escura ou marrom.

Tabela 163-1

Causas da urina cor de chá-mate ou castanha escura

Hemoglobinúria
Hemólise intravascular
Mioglobinúria (de rabdomiólise, Capítulo 115)
Lesão muscular isquêmica
Lesão por esmagamento
Mioglobinúria de marcha
Medicamentos
Porfiria cutânea tardia (Capítulo 217)
Melanina (melanoma maligno metastático)
Alcaptonúria
Metemoglobinemia

Mecanismo de Destruição dos Eritrócitos Mediada por Anticorpos

Os autoanticorpos antieritrocitários IgG são opsoninas; quando ligadas ao autoantígeno na membrana das hemácias, estimulam a fagocitose das células pelos macrófagos. Usando seus receptores Fcγ, os macrófagos podem fagocitar o eritrócito inteiro recoberto por IgG ou transformá-lo em um esferócito, retirando fragmentos de sua superfície (Fig. 163-2). Esferócitos recobertos por anticorpos não podem resistir às forças osmóticas e, por fim, entregam-se aos macrófagos, especialmente nos sinusoides esplênicos onde o sangue flui lentamente.

FIGURA 163-2 Micrografia eletrônica de um macrófago que ingerido dois esferócitos (estruturas circulares escuras no interior do citoplasma) e está beliscando pedaços de membrana dos eritrócitos revestidos por anticorpos em contato com a superfície do macrófago. (De Jandl JH. Blood. In: *Textbook of Hematology*, 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1996:432.)

Os macrófagos ligam-se às estruturas das regiões constantes de todas as quatro

subclasses de IgG por meio de receptores Fcγ. Quando os anticorpos IgG ou IgM se ligam a um antígeno, suas regiões Fc expõem um sítio de ligação para C1q, o primeiro componente do sistema complemento (Capítulo 49). O C1q ligado, que se assemelha a um buquê de polipeptídeos, inicia a ativação da via clássica do sistema complemento até a sua etapa final com a formação do complexo de ataque à membrana lítica. Os macrófagos exibem receptores para componentes C3b e C4b de ação tardia do complemento (receptores CR1) e esses componentes cooperam com os receptores Fcγ correspondentes para acelerar a destruição dos eritrócitos agindo como opsoninas. Na anemia hemolítica autoimune, o sistema do complemento raramente avança até o último componente lítico, porque as moléculas na superfície dos eritrócitos podem bloquear a formação do complexo de ataque à membrana. A densidade e mobilidade dos antígenos alvos na membrana eritrocitária são importantes porque a ligação do C1q à região constante do anticorpo requer duas estruturas Fcγ proximamente adjacentes na membrana eritrocitária.

O Índice de Hemólise

A taxa de hemólise na anemia hemolítica autoimune depende da quantidade de autoanticorpos sobre a superfície do eritrócito, da afinidade e avidez dos autoanticorpos para o autoantígeno da hemácia e do número de macrófagos no meio ambiente do eritrócito recoberto de anticorpos. Populações de autoanticorpos com alta avidez causam uma taxa de destruição eritrocitária maior do que as com baixa avidez. A IgG livre (monomérica) compete com a interação dos eritrócitos recobertos por anticorpos com os receptores Fc dos macrófagos, mas o IgG no plasma possui apenas uma pequena influência sobre a taxa de hemólise. A importância das subclasses de IgG não está bem determinada, mas os anticorpos IgG3 parecem ser mais potentes que os IgG1 em promover a fagocitose.

O grau de anemia na anemia hemolítica autoimune depende não somente da taxa de destruição das hemácias, mas também da capacidade da medula óssea para gerar um aumento compensatório na produção eritrocitária. Com um suprimento adequado de nutrientes e fatores de crescimento, a medula pode aumentar a produção eritrocitária em seis a oito vezes mais que o valor normal. Nesses casos, há uma hiperplasia eritroide na medula óssea, e os reticulócitos deixam a medula óssea em ritmo acelerado e em número crescente; em alguns casos graves, até mesmo eritrócitos nucleados vão para corrente sanguínea. A anemia não é detectada até que a meia-vida da população de eritrócitos circulantes caia para cerca de 10 dias (a meia-vida de uma população de eritrócitos normais é de cerca de 30 dias). Uma meia-vida de 5 ou 6 dias é pouco frequente na anemia hemolítica autoimune.

Causas de Anemia Hemolítica Autoimune

A causa de anemia hemolítica autoimune é desconhecida. Em aproximadamente um terço dos casos, os autoanticorpos têm especificidade por um antígeno do sistema Rh. O outro terço são anticorpos dirigidos contra as glicoproteínas (glicoforinas) das hemácias. Nos outros casos, os anticorpos são específicos para os antígenos dos sistemas Kell ou

Duffy (muito raramente para antígenos do sistema ABO) ou para estruturas na membrana que não são antígenos dos grupos sanguíneos (p. ex., a banda 3). Em todos esses casos, há exposição do autoantígeno nos eritrócitos do paciente.

Durante a vida fetal, o timo elimina os linfócitos com receptores que podem se ligar ao autoantígeno. Este efeito, um dos mecanismos de tolerância imunológica de (“self”) antígenos endógenos, impede o desenvolvimento de autoanticorpos contra antígenos dos grupos sanguíneos. É extremanente raro a anemia hemolítica autoimune secundária aos anticorpos anti-A ou anti-B, indicando que a deleção ocorre no início da ontogenia, pois o embrião começa a sintetizar substâncias A e B com apenas 5 semanas de gestação.

A população de células T $CD4^+/CD25^+$ que expressam o fator de transcrição Foxp3 reprime as respostas imunes contra os autoantígenos. Há a evidência de que a deficiência dessas células T regulatórias desempenhe um papel na patogênese da anemia hemolítica autoimune, porém não se sabe como essa deficiência surge.

Os autoanticorpos antieritrocitários na anemia hemolítica autoimune constituem uma população policlonal de anticorpos IgG, que é uma característica típica de uma resposta imune dirigida a um antígeno. A evidência de que a cultura de células T de pacientes com anemia hemolítica autoimune proliferam na presença de certos peptídeos Rh sintéticos reforça a ideia de que os antígenos Rh do próprio paciente ou antígenos exógenos de reação cruzada conduzem a uma resposta autoimune. Esses peptídeos são crípticos e residem em regiões da proteína Rh que normalmente não estão expostas na superfície dos eritrócitos. Diferentemente, as células T de pessoas Rh-negativo que são aloimunizadas por transfusão com sangue Rh-positivo, respondem aos peptídeos Rh em regiões expostas da proteína Rh. A fraca resposta de células T de indivíduos normais a peptídeos Rh alogênicos sugere que reação cruzada de antígenos do meio ambiente pode induzir células T a uma resposta anti-Rh.

As células T de pacientes com leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190) associada a anemia hemolítica autoimune também respondem *in vitro* a proteínas Rh próprias. Especialmente, as células B leucêmicas são altamente efetivas em apresentar proteínas Rh às células T. Em alguns casos de leucemia linfocítica crônica com anemia hemolítica autoimune, as células leucêmicas exibem imunoglobulinas de superfície com isótopos de cadeia leve que diferem dos autoanticorpos antieritrocitários dos pacientes, indicando que a fonte dos autoanticorpos não é o clone leucêmico.

Anemia Hemolítica Autoimune Induzida por Droga

Muitas drogas ou metabólitos apresentam potencial para induzir a formação de anticorpos antidroga. As drogas que formam ligações covalentes com proteínas na membrana eritrocitária podem se ligar aos anticorpos antidrogas presentes na superfície do eritrócito, resultando em um teste direto da antiglobulina positivo (veja mais adiante), em alguns casos, iniciando a destruição dos eritrócitos mediada por anticorpos. Outras drogas, como as cefalosporinas, podem ligar-se à membrana eritrocitária e capturara IgG do plasma de forma inespecífica. Nesses casos, não há anticorpos antidrogas. Para o diagnóstico da anemia hemolítica autoimune induzida por drogas deve-se considerar se há histórico de uso de medicamento suspeito, se há hemólise aguda mediada pelo

complemento, se apenas componentes do complemento são detectados na superfície das hemácias ou se o soro do paciente reage com as hemácias na presença da droga suspeita.

Algumas drogas podem induzir autoanticorpos verdadeiros contra os eritrócitos. A fludarabina, um análogo de nucleósido de purina utilizado no tratamento de leucemia linfocítica crônica e os anticorpos monoclonais contra o fator de necrose tumoral α (infliximab e adalimumab), células T (alemtuzumab), integrina $\alpha 4$ (natalizumab) e receptor de interleucina-2 (daclizumab) também têm essa propriedade, cuja causa é desconhecida. Notoriamente não há uma forma certa de se distinguir a anemia hemolítica autoimune induzida por drogas da anemia hemolítica autoimune primária.

Manifestações clínicas

Anemia hemolítica autoimune geralmente é de caráter insidioso, mas em alguns casos inicia abruptamente com sinais evidentes de anemia grave. Quando a anemia hemolítica autoimune é secundária à leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190), ao lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) ou a alguma outra desordem, frequentemente, é a condição primária que faz com que o paciente consulte um médico.

Os sintomas são inespecíficos e variáveis. Eles dependem da idade do paciente, da presença de outras comorbidades, especialmente doença cardiovascular, como também se o processo autoimune é primário ou é uma complicação de outra enfermidade edo grau da anemia. Na anemia hemolítica autoimune primária, os sintomas da anemia predominam. Astenia e fadiga fácil são sintomas típicos. Dispneia sugere coexistência de cardiopatia, angina ou infarto do miocárdio podem ocorrer em pacientes com anemia grave e doença coronariana.

Diagnóstico

Histórico Clínico

O histórico pode fornecer pistas que ajudam no diagnóstico diferencial da anemia hemolítica (Tabela 163-2). O histórico clínico do paciente é a chave para o diagnóstico da anemia hemolítica induzida por drogas. Portanto, torna-se essencial o questionamento do paciente sobre o uso tanto daqueles medicamentos prescritos quanto os de automedicação, pois a anemia hemolítica induzida por drogas pode ser confundida com anemia hemolítica autoimune e o manuseio dessas duas condições é diferente. Também é importante o questionamento acerca de comorbidades; como, por exemplo, sintomas de doença cardiovascular, o que também influencia no manuseio do paciente.

Tabela 163-2

Diagnóstico diferencial de anemia hemolítica

ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITÁRIA
Talassemias

β-Talassemia α-Talassemia Combinação de talassemia e hemoglobinopatia Hemoglobinopatias Doença falciforme (hemoglobina S) Doença da hemoglobina C Doença da hemoglobina E Hemoglobinopatias combinadas (doença de hemoglobina SC) Defeitos da membrana eritrocitária Esferocitose hereditária Eliptocitose hereditária Acantocitose Deficiências nas enzimas eritrocitárias Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase Deficiência de piruvato cinase Defeitos da via Embden-Meyerhof
ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA
Anemia hemolítica imune-mediada Anemia hemolítica autoimune Doença de aglutinina fria Hemoglobinúria paroxística noturna Hemoglobinúria paroxística a frio Anemia hemolítica imune induzida por drogas Reação transfusional hemolítica Doença hemolítica do recém-nascido secundária aos aloanticorpos maternos Lúpus eritematoso sistêmico Anemia hemolítica microangiopática (Fig. 163-4) Coagulação intravascular disseminada Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome hemolítico-urêmica Infecções (p. ex., *Clostridium*, malária, babesiose, *Bartonella*) Deficiência do fator H Hemangioma gigante Carcinomatose disseminada Quimioterapia (p. ex., mitomicina C) Transplante de órgão sólido Transplante de medula óssea Hipertensão maligna Esclerodermia Eclâmpsia, pré-eclâmpsia, síndrome de HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas) Materiais protéticos Valvas cardíacas Remendos septais ventriculares ou atriais Aparelhos de assistência ventricular esquerda Enxertos vasculares Desvios portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares Lesões físicas ou químicas Trauma de pequenos vasos (p. ex., exercício relacionado) Queimadura relacionada Venenos Infecção bacteriana (p. ex., *Clostridium*) Cobre Quase-afogamento de Freshwater

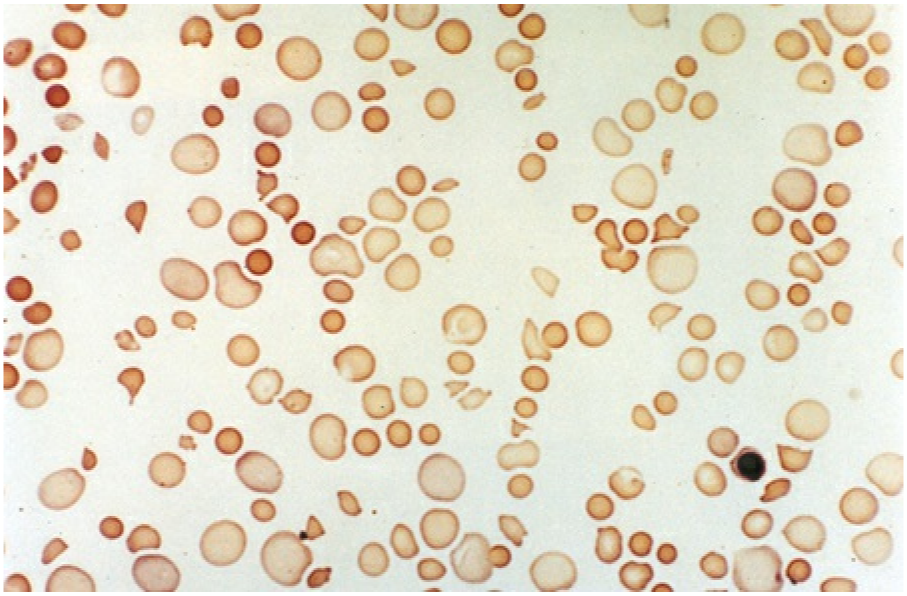

FIGURA 163-4 Anemia hemolítica microangiopática.
O esfregaço periférico mostra eritrócitos fragmentados ou esquistócitos em uma variedade de formatos e tamanhos.

Anemia hemolítica autoimune é uma complicação bem conhecida da leucemia linfoide crônica (Capítulo 190) e dos linfomas não Hodgkin de células B (Capítulo 191). Esse tipo de anemia hemolítica também ocorre ocasionalmente em casos de colite ulcerativa (Capítulo 143), artrite reumatoide (Capítulo 272) e em vários carcinomas. Anemia hemolítica autoimune ocorre em aproximadamente 10% dos casos de lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), e pode ocorrer tanto no início quanto no final da manifestação clínica dessa doença. Esse quadro também pode complicar a síndrome dos anticorpos antifosfolipídios, tais casos constituem um subgrupo do lúpus eritematoso sistêmico. Na maioria das doenças, a anemia hemolítica autoimune é um fator secundário e, a patologia primária é o centro do problema clínico.

Exame Físico

Alterações diagnósticas não são observadas no exame físico. A combinação de palidez, icterícia e baço palpável (Capítulo 171) são fortes evidências de anemia hemolítica, mas não necessariamente de anemia hemolítica autoimune. A palidez é muitas vezes difícil de ser avaliada, o exame das dobras da superfície palmar, mucosa bucal e membranas subconjuntivais, bem como a comparação do leito ungueal do examinador com o do paciente, podem ser reveladores. Mais da metade dos pacientes apresentam um baço palpável. A ponta do baço raramente ultrapassa mais que 6 cm da margem costal, exceto em casos de linfoma ou leucemia linfocítica crônica. Hepatomegalia também é frequente; um bordo firme e indolor é palpável facilmente em aproximadamente 50% dos pacientes.

O examinador deve pesquisar uma possível doença de base por causa das diferenças entre as anemias hemolíticas autoimunes primária e secundária que influenciam no manuseio e no prognóstico. O eritema malar do lúpus eritematoso sistêmico e o aumento dos linfonodos do linfoma ou leucemia linfocítica crônica devem ser investigados. Um baço muito grande também levanta a possibilidade da coexistência de linfoma ou leucemia linfocítica crônica.

Testes Laboratoriais

O esfregaço sanguíneo reflete a tentativa da medula óssea em compensar a hemólise acelerada e os efeitos da interação entre os eritrócitos recobertos por anticorpos e os macrófagos. Duas populações são evidentes: células maiores e azuladas que correspondem aos reticulócitos, e os esferócitos que são hemácias menores de coloração vermelha mais intensa (microesferócitos) (Fig. 163-3). Uma população dimórfica é característica de anemia hemolítica, entretanto não é indicativa de nenhum tipo particular de anemia hemolítica.

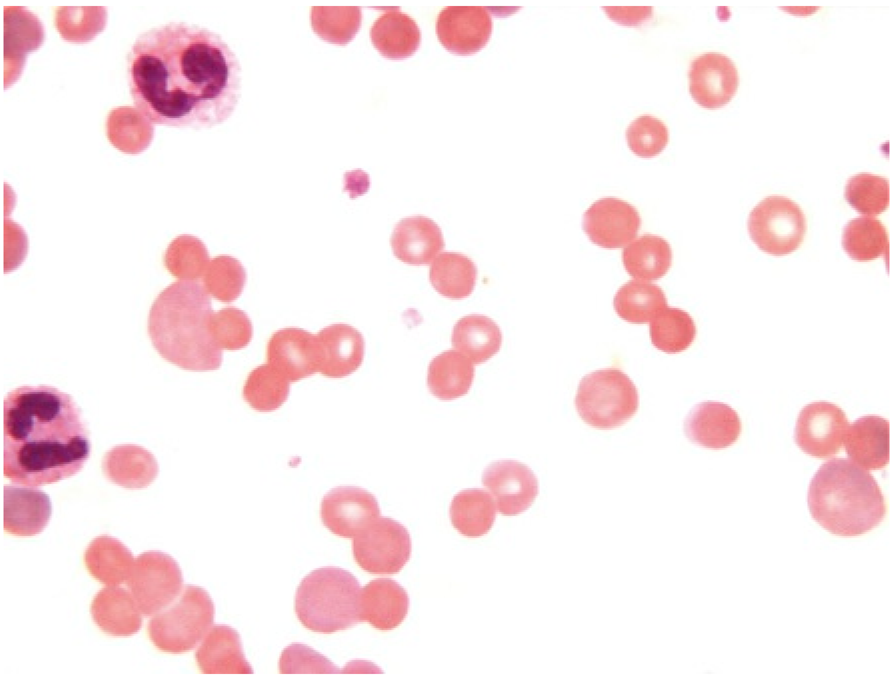

FIGURA 163-3 Esfregaço de sangue periférico representativo em um paciente com anemia hemolítica autoimune. (Cortesia de Thomas K. Chacko.)

Número total de leucócitos moderadamente elevado, o que indica um reflexo da medula óssea pela anemia hemolítica grave. Em casos não complicados, o número de plaquetas é normal ou, ocasionalmente, discretamente aumentado. A contagem de plaquetas pode ser baixa no lúpus eritematoso sistêmico ou na síndrome de Evans, uma rara combinação de anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia autoimune (Capítulo 175).

A hiperplasia eritroide é uma alteração característica da medula óssea. Entretanto, o exame da medula óssea apenas deve ser realizado em casos de suspeita de linfoma.

Níveis elevados de bilirrubina indireta (pré-hepática) e lactato desidrogenase (LDH), e uma baixa concentração de haptoglobina são sinais de anemia hemolítica. A bilirrubina indireta na anemia hemolítica geralmente não ultrapassa 4,0 mg/dL, exceto quando coexistir doença hepática. O LDH sérico é útil, principalmente em casos de hemólise intravascular, porém nem o LDH nem a haptoglobina são específicos de hemólise intravascular. Além disso, a presença de inflamação gera uma mensuração falsada haptoglobina, pois essa é uma proteína de fase aguda. Contraceptivos orais, terapia de reposição de estrógenos e tamoxifeno aumentam os níveis da haptoglobulina. Alterações

laboratoriais que evidenciem destruição vascular dos eritrócitos (hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemossiderinúria) são incomuns na anemia hemolítica autoimune.

Teste de Antiglobulina (Coombs)

O teste direto da antiglobulina é central para o diagnóstico da anemia hemolítica autoimune, além de ser importante para a compreensão do mecanismo da destruição de células eritrocitárias mediada por anticorpos nessa patologia (Fig. 163-1B a D).

Os termos anticorpos *completos* e *incompletos* referem-se à capacidade (ou incapacidade) dos anticorpos em se ligarem com mais de um eritrócito, construindo dessa forma a rede necessária para a visualização macroscópica da aglutinação das hemácias. A forte carga negativa dos eritrócitos suspensos em solução salina mantém as hemácias afastadas, mesmo se essas se apresentam revestidas por anticorpos, a distância média entre as células é de 24 nm. Os anticorpos IgM, por serem pentâmeros, são eficientes aglutininas; com cinco sítios de ligações aos antígenos, desta forma eles podem se ligar a vários eritrócitos. Em contraste, os anticorpos IgG bilaventes geralmente não causam aglutinação de eritrócitos suspensos em solução salina.

O teste que demonstra os eritrócitos revestidos por anticorpos é o teste de Coombs direto (antiglobulina). O teste de Coombs indireto foi desenvolvido para pesquisar a presença de anticorpos incompletos, no soro do paciente. O reagente padrão da antiglobulina contém anticorpos contra todas as quatro classes de IgG e componentes do complemento (frequentemente, C3 e C4).

Um teste de Coombs positivo deve ser interpretado com cautela, quando não há outros fatores de anemia hemolítica autoimune. Os resultados falso-positivos não são infrequentes. A incidência relatada de testes de antiglobulina positivos em sangue de doadores normais e na população em geral de pacientes hospitalizados apresenta uma grande variação, de 1 em 100 a 1 em 15.000. Essa variação pode ser atribuída a diferenças na técnica utilizada. A causa habitual de resultado falso-positivo do teste direto da antiglobulina é a ligação não especifica e a baixa avidez de ligação das IgG aos eritrócitos. Em raros casos, resultado do teste não é um falso-positivo, mas sim uma evidência do desenvolvimento da anemia hemolítica autoimune. Testes falso-negativos de antiglobulina direta são frequentemente ocasionados pela baixa afinidade dos autoanticorpos que espontaneamente se separam das hemácias *in vitro* ou por quantidades de antiglobulinas menores que o limiar de detecção do teste de antiglobulina. A diferenciação entre um teste de direto da antiglobulina falso-positivo de um verdadeiro positivo pode ser obtida pela eluição dos anticorpos das hemácias e avaliação da capacidade de ligação desses em eritrócitos normais. Em uma reação falso-positiva, os anticorpos eluídos não se ligam aos eritrócitos normais, entretanto, a ligação ocorre quando o teste é um verdadeiro positivo.

Tratamento Rx

Não há estudos controlados de tratamento da anemia hemolítica autoimune. O corticosteroide frequentemente utilizado como tratamento inicial padrão é a

prednisona. A esplenectomia é indicada em pacientes que falham em alcançar ou sustentar a remissão do quadro. Caso a esplenectomia não resulta na melhora, um ou mais agentes imunossupressores devem ser utilizados. O médico não deve evitar as transfusões sanguíneas em pacientes sintomáticos.

Terapia Inicial

Corticosteroides

No manejo inicial da doença, o padrão é administrar a prednisona em uma dose de 1,0 a 1,5 mg/kg/dia. A duração do tratamento com essa dose é incerta, porém a resposta manifestada por um aumento no hematócrito e uma queda na contagem de reticulócitos é geralmente evidente em 3 a 4 semanas. Um paciente que falhe em responder ao tratamento nesse período pouco provavelmente irá responder ao tratamento com a prednisona. Em um paciente que responda a esse tratamento, é essencial a redução lenta da dose da prednisona para evitar uma recidiva. O esquema de redução gradual é constituído por uma diminuição semanal da dose inicial para 10 mg/dia a 30 mg/dia, seguido de uma redução semanal de 5 mg/dia a 15 mg/dia. Em seguida, uma diminuição lenta e cautelosa é necessária durante pelo menos 4 meses. O aumento do número de reticulócitos ou a diminuição do hematócrito são indicativos de que a dose deve ser aumentada, frequentemente para o nível anterior.

Aproximadamente 25% dos pacientes tratados com corticosteroides nesta forma apresentam uma remissão estável e completa; metade dos pacientes necessita de doses baixas e contínuas de prednisona; e os 25% restantes respondem apenas transitoriamente, não respondem ou são incapazes de tolerar um tratamento contínuo com corticosteroides. Não há evidências de que a manutenção do tratamento em dias alternados é superior à administração diária do corticoide, porém, em alguns pacientes com intolerância, este esquema é melhor do que a administração diária. Doses muito altas de metilprednisolona intravenosa têm sido utilizadas em casos refratários, porém como este tratamento é arriscado, deve ser considerado experimental.

Transfusão

Transfusões de hemácias (Capítulo 180) são indicadas em pacientes com sintomas de anemia: fadiga acentuada, menor tolerância ao exercício ou uma incapacidade ao trabalho. Esses sintomas frequentemente se desenvolvem quando a concentração de hemoglobina é inferior a 10 g/dL, porém a decisão de transfundir eritrócitos não depende principalmente dos testes laboratoriais, o fator determinante é o estado clínico do paciente. Alguns pacientes podem tolerar níveis de hemoglobina baixos, como 8 g/dL; entretanto; sintomas de doença coronariana ou falência cardíaca podem forçar a decisão de transfusão antes da concentração de hemoglobina cair abaixo de 10 g/dL. Apesar do estado clínico do paciente, uma transfusão rápida de grande volume de eritrócitos pode ocasionar consequências adversas graves. O sangue deve ser administrado a uma taxa que não exceda 1 mL/kg/hora.

O risco de reações às transfusões sanguíneas (Capítulo 180) em pacientes com anemia hemolítica autoimune está sempre presente devido à destruição do sangue transfundido pelos autoanticorpos do paciente. Este perigo é potencializado se o

paciente também possuir aloanticorpos que são induzidos por gestação ou transfusões sanguíneas prévias. Por essas razões, o banco de sangue deve ser alertado acerca do diagnóstico e deve ser informado se o paciente tem história de gestação ou transfusão prévia.

É importante que o médico compreenda que não deve ser evitada a transfusão de sangue em paciente com anemia hemolítica autoimune sintomática por causa de "uma prova cruzada incompatível" autoimune. Paciente que apresenta teste de antiglobulina positivo sempre vai interferir na prova de compatibilidade sanguínea. A comunicação e a cooperação entre o médico do paciente e os especialistas em medicina transfusional (Capítulo 180) são essenciais para reduzir o risco associados à transfusão em paciente com anemia hemolítica autoimune.

Esplenectomia

Devido ao baço ser o maior sítio de destruição eritrocitária em casos de anemia hemolítica autoimune, a esplenectomia deve ser considerada para pacientes que não respondem ao tratamento com corticoides ou que apresentam remissão estável, porém dependente de corticoide. Uma remissão completa e duradoura ocorre em metade a dois terços dos pacientes submetidos à esplenectomia. Tentativas de predizer a resposta à esplenectomia pelas mensurações do sequestro esplênico de hemácias marcadas com Cr^{51} não têm sido confiáveis. A única forma de determinar a efetividade da esplenectomia é realizando-se esse procedimento no paciente. A esplenectomia laparoscópica, um método seguro de remoção desse órgão, é atualmente a técnica cirúrgica preferida.

O maior risco é o período pós-cirúrgico, no qual pode ocorrer sepse secundária a bactéria encapsulada, particularmente por pneumococos e principalmente em crianças. A esplenectomia também aumenta a suscetibilidade a babesiose, erliquiose e malária. No pré-operatório, uma imunização com vacinas polivalentes contra pneumococos e *Haemophilus influenzae* reduz o risco de sepse pós-esplenectomia. Em crianças, um antibiótico profilático, geralmente a penicilina ou amoxicilina, é essencial após a esplenectomia. A evidência para a eficácia de (ou a necessidade de) antibióticos profiláticos em adultos esplenectomizados é inconclusiva. A conscientização do paciente acerca do risco de infecção grave após a esplenectomia é também importante.

Na maioria dos pacientes, ocorre uma elevação no número de plaquetas após a esplenectomia. Esse aumento raramente ultrapassa 500.000/mL e frequentemente, dentro de 3 a 5 meses, a contagem de plaquetas está dentro da normalidade. O baixo risco de tromboembolismo relacionado a trombocitose após a esplenectomia evidencia que não é necessária a profilaxia antitrombótica.

Terapia em Pacientes Refratários

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico com uma alta afinidade para o antígeno CD20 dos linfócitos B normais e malignos (Capítulo 35). O anticorpo consiste em sequências da região variável murina e sequências da região constante humana. A dose habitual é de 375 mg/m^2 por infusão intravenosa uma vez por semana por quatro

ou oito doses, mas pode ser continuada semanal ou bisemanalmente se necessário. Rituximabe causa depleção rápida de células B na circulação e no tecido linfoide; podendo causar reações alérgicas e aumentar o risco de infecção.

Outros Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos monoclonais contra componentes do sistema imune ou citocinas foram usados no tratamento da anemia hemolítica autoimune, porém a maior parte da literatura sobre este tópico consiste em estudos pequenos e não controlados. Entre os anticorpos monoclonais que têm sido utilizados são o alemtuzumab (anti-CD52, um marcador de células T) e natalizumabe (integrina $\alpha 4$). Esses e anticorpos monoclonais semelhantes devem ser reservados para utilização experimental em casos refratários e dependentes de transfusão.

Medicamentos Imunossupressores e Outras Modalidades

Medicamentos imunossupressores, que não os corticoides, podem ser utilizados em casos refratários de anemia hemolítica autoimune, porém não há estudos clínicos que comparam a eficácia desses medicamentos. A escolha frequentemente é baseada na segurança e familiaridade com o medicamento. Azatioprina apresenta mínima toxicidade; a ciclosporina é nefrotóxica e a ciclofosfamida causa danos na medula óssea, ovários e bexiga, além de prejudicar a espermatogênese. Micofenolato também foi provado com alguns sucessos em casos refratários. No geral, essas drogas devem ser administradas apenas por especialistas e devem ser reservadas apenas para pacientes que falham em responder à esplenectomia ou naqueles que devido a comorbidades não são candidatos à esplenectomia.

Uma variedade de outros tratamentos tem sido utilizada em casos refratários de anemia hemolítica autoimune, incluindo plasmaférese, alcaloides de vinca, danazol (um andrógeno sintético) e IgG intravenosa. Nenhuma destas formas de terapia é confiavelmente eficaz, e nenhum deles foi testado quanto à eficácia em um estudo aleatório.

Doença da Aglutinina Fria

Definição e epidemiologia

Dentre os dois tipos de doença da algutinina fria, a forma aguda é uma complicação de infecção, frequentemente por *Mycoplasma pneumoniae* (Capítulo 325) ou por vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa [Capítulo 385]). Nessas, o início é abrupto e frequentemente aparece na fase de recuperação da infecção. A forma aguda da doença, que quase sempre acomete adultos jovens, é rara, é autolimitada e raramente requer tratamento. O tipo mais usual de doença da aglutinina é a forma crônica em pacientes idosos, muitos dos quais também apresentam linfoma de células B (Capítulo 191), leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190) ou macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 193). Nesses casos, aglutinina fria é um anticorpo monoclonal IgM, em contraste as aglutininas frias IgM policlonais que ocorrem na doença da aglutinina fria

da fase pós-infecção.

Fisiopatologia

Aglutininas Frias

As aglutininas frias são autoanticorpos IgM que reagem com eritrócitos a temperaturas abaixo de 37° C. O soro normal contém títulos baixos de aglutininas frias, que geralmente não são detectáveis em uma diluição superior a 1 : 10; na doença crônica da aglutinina fria, no entanto, o título pode exceder a 1 : 10^5. A temperatura à qual aglutininas frias reagem com as eritrócitos *in vitro* – a amplitude térmica dos anticorpos – varia consideravelmente, porém em quase todos os casos, os eritrócitos se aglutinam imediatamente a 4° C e rapidamente se desagregam a 37° C. A reversibilidade da reação dependente da temperatura e reflete a fraca afinidade das aglutininas frias com os antígenos de eritrócitos.

A maioria das aglutininas frias reage com polissacarídeos na superfície dos eritrócitos. Os principais alvos são o antígeno i (um paraglobosídeo de cadeia reta) e o antígeno I (um paraglobosídeo ramificado que apresenta a mesma composição do antígeno i). Menos frequentes são as glicoproteínas Pr e polissacarídeos contendo ácido siálico. Os eritrócitos de quase todos os adultos são I^+ e não apresentam o antígeno i. O antígeno i é característico de recém-nascidos pelo fato da enzima que converter i em I torna-se ativa apenas após o nascimento. Aglutininas frias associadas à infecção por *M. pneumoniae* têm especificidade anti-I, enquanto as aglutininas frias relacionadas à mononucleose infecciosa têm especificidade anti-i. Na doença crônica da aglutinina fria, as aglutininas frias são quase sempre anticorpos monoclonais IgM e anti-I com uma cadeia pesada de VH4-34; o formato da superfície de ligação ao antígeno desta cadeia pesada favorece a fixação aos polissacáridos. Cerca de 10% das células B de pessoas normais exibem cadeia pesada VH-34; essas células são, provavelmente, as fontes de aglutininas frias no soro normal. Aglutininas frias anti-Pr tendem a apresentar uma cadeia leve κ na região variável similar; presumivelmente, a superfície de ligação dessa cadeia leve promove a adesão de aglutininas às glicoproteínas das hemácias.

Destruição dos Eritrócitos na Doença da Aglutinina Fria

Na doença da aglutinina fria, a destruição eritrocitária é decorrente da capacidade dos anticorpos IgM se fixarem ao complemento. Ao contrário dos anticorpos IgG, cada molécula de IgM apresenta 2 sítios de ligação para C1q. Um inibidor na superfície dos eritrócitos (inibidor de membrana da lise reativa) interrompe a cascata do complemento antes dos componentes líticos serem ativados, gerando os fragmentos de C3b e C4b. Esta etapa prepara os eritrócitos para ser fagocitadoatravés de células com receptores para C3b e C4b. Desta forma, as células revestidas escapam para a circulação, e as enzimas degradam os fragmentos C3b e C4b em peptídeos inócuos (C3dg e C4d).

As extremidades são suficientemente frias (mãos e pés) e, portanto, as aglutininas frias

podem se ligar aos eritrócitos. A IgM aderente atrai C1q, que inicia a geração de C3b e C4b na superfície dos eritrócitos. Quando os eritrócitos entram na circulação visceral aquecida, liberam as aglutininas frias, mas os fragmentos de C3 permanecem ligados ao receptor CR1 dos macrófagos, permitindo assim a fagocitose dos eritrócitos. A eficiência desse processo depende da quantidade de aglutinina fria na superfície do eritrócito e amplitude térmica da aglutinina fria. Um anticorpo que se liga apenas em temperaturas muito baixas causa dano leve, entretanto um anticorpo que se liga em temperatura próximas a 37 °C pode causar anemia hemolítica grave. Essas variáveis explicam os vários graus de gravidade da doença da aglutinina fria.

Manifestações clínicas

A maioria dos casos de doença crônica de aglutinina fria ocorre entre as idades de 50 e 70 anos. A anemia é um dos principais sintomas, e podem piorar com o tempo frio. O grau de anemia, que geralmente não é grave, pode permanecer estático sem tratamento por muitos meses devido à ação de um inibidor de C3b presente no soro do paciente.

Em um paciente com as aglutininas frias de alta afinidade, a exposição ao frio pode precipitar a acrocianose, induzindo a aglutinação em massa dos eritrócitos na circulação capilar das mãos, pés ou ambos. Nesse caso, também pode ocorrer a hemólise intravascular com hemoglobinúria e, raramente, a insuficiência renal aguda. A acrocianose não é um fenômeno de Raynaud (alterações da cor da pele das extremidades, ora com palidez, ora de cor azul, ora hiperêmicas, pelo vasospasmo [Capítulo 80]), nem da vasculite da crioglobulinemia (Capítulo 193). O aumento do baço é incomum, exceto quando em associação de neoplasia de células B.

Diagnóstico

A aglutinação de eritrócitos de pacientes em temperatura ambiente ou, mais frequente, seguido de desagregação quando háo aquecimento do sangue a 37 °C, é característica. A hemaglutinação provoca a aglomeração de eritrócitos no esfregaço de sangue e pode interferir nos hemogramas automatizados. Esferocitose não é proeminente; a contagem de reticulócitos é proporcional ao grau da anemia.

O título de aglutininas frias é muitas vezes de : 10^5 ou maior, e o teste direto da antiglobulina é positivo se as aglutininas frias apresentarem alta amplitude térmica. Uma aglutinina fria monoclonal indica a presença de um linfoma de células B.

Tratamento

Doença da aglutinina fria, quando após infecção ou crônica, muitas vezes não requer tratamento. Doença da aglutinina fria pós-infecção é autolimitada e geralmente leve. Quando a doença da aglutinina fria crônica é uma condição estável, frequentemente seu manejo requer, principalmente, que se evite o frio. Transfusão segura é possível, contudo, não há consenso sobre a necessidade de transfusão com sangue aquecido.

Na doença crônica da aglutinina fria, a prednisona pode ser utilizada na dose de 1,0 a 1,5 mg/kg/dia por 3 a 6 semanas, porém é raramente efetiva. O uso de medicamentos

imunossupressores, como a azatioprina ou a ciclofosfamida não é recomendado. A esplenectomia geralmente falha em induzir a remissão, pelo fato de que o fígado é o maior sítio de destruição de eritrócitos cobertos por C3b. Rituximabe (375 mg/m^2 por infusão intravenosa uma vez por semana por quatro a oito doses) tem sido utilizado com sucesso em alguns casos. Em pacientes com doença da aglutinina fria crônica e neoplasia de células B, o tratamento deve ser direcionado contra o tumor.

Hemoglobinúria Paroxística Fria

A hemoglobinúria paroxística fria é uma forma rara de anemia hemolítica imune-mediada em que o C1q ligou-se a um autoanticorpo IgG aderido aos eritrócitos em baixas temperaturas. Os antígenos-alvo são globosídeo e um glicoesfingolipídio. O anticorpo se dissocia dos eritrócitos a temperatura de 37 °C, mas o C1q permanece na membrana; o qual em temperaturas quentes ativa a cascata do complemento e, consequentemente, ocorre a liberação de componentes líticos. O resultado é hemólise intravascular.

Um problema não elucidado até o momento é como os componentes líticos são gerados na superfície dos eritrócitos na hemoglobinúria paroxística fria, mas não na doença da aglutinina fria. Ultimamente, com o declínio da sífilis tardia o anticorpo denominado Donath-Landsteiner da hemoglobinúria paroxística fria é encontrado, na maioria das vezes, durante a convalescença de uma infecção viral, frequentemente, de um exantema infantil.

O autoanticorpo de Donath-Landsteiner não possui importância clínica, a não ser que o paciente seja exposto a baixas temperaturas e mesmo que essa exposição seja de apenas um braço ou uma perna, a hemólise intravascular se inicia logo após o paciente entrar em contato com temperaturas quentes. Calafrios, febre, dor lombar, cólicas abdominais e hemoglobinúria são característicos. Urticária é comum. A falência renal aguda é rara. A anemia é uma consequência inevitável da hemólise intravascular grave. Essa alteração é autolimitada e dura apenas 1 ou 2 dias.

O diagnóstico é obtido com um teste de Donath-Landsteiner positivo, porém esse teste é relativamente pouco sensível. Por meio dessa técnica, pode-se observar a hemólise no tubo teste quando o sangue do paciente é resfriado e, posteriormente, aquecido a 37 °C. A adição de um soro normal como uma fonte de complemento é muitas vezes necessário para evidenciar a fase hemolítica da reação.

O tratamento geralmente não é necessário, e a recuperação espontânea pode-se esperar dentro de semanas ou poucos meses.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Definição

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma forma adquirida de anemia hemolítica em que uma mutação somática na célula-tronco hematopoética resulta em eritrócitos suscetíveis aos componentes líticos do complemento, consequentemente

causando hemólise intravascular na ausência de um anticorpo antieritrocitário.

Epidemiologia

HPN pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais frequente entre 10 e 50 anos. A média de idade no diagnóstico é de aproximadamente 40 anos; a sobrevida média após o diagnóstico é de aproximadamente 20 anos. É um distúrbio raro com uma prevalência estimada na população de 1 em 10^5 a 1 em 10^6. Não há predileção por sexo e um histórico familiar de HPN é incomum.

Fisiopatologia

Fatores Genéticos

A HPN ocorre devido a uma mutação somática que causa um defeito na membrana do eritrócito. Essa doença inicia-se em uma célula-tronco hematopoética quando o gene *PIGA* localizado no braço curto do cromossomo X ativo adquire uma mutação. O gene *PIGA* codifica a PIG-A, uma enzima que é essencial para a síntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI). A localização de *PIGA* no cromossomo X permite que uma única mutação no gene afete a síntese de GPI. Esse lipídio forma um peptídeo que se liga ao aminoácido C-terminal de numerosas proteínas, ancorando-os à membrana do eritrócito. Os estudos genéticos moleculares indicam que o clone HPN suprarregula os genes que produzem o clone HPN resistente à apoptose e ao ataque imune.

A mutação em uma célula-tronco hematopoética afeta PIG-A no eritrócitos de todas as linhagens. Identificaram-se quase 150 mutações diferentes do *PIGA*. A maioria delas inativa a PIG-A ocasionando perda total de GPI nos descendentes das células-tronco hematopoéticas. Eritrócitos com deficiência completa de GPI são denominados eritrócitos HPN III, e aqueles com deficiência parcial, eritrócitos HPN II. A coexistência de eritrócitos HPN II e HPN III no mesmo paciente indica a presença de dois clones mutantes.

Um pequeno número de células-tronco hematopoéticas em pessoas normais apresenta a mutação *PIGA*; eles não têm vantagem proliferativa e persistem em números pequenos. No sangue normal, a frequência de células deficientes em PIG-A é de cerca de 1:50.000 eritrócitos. Em contraste com aqueles com HPN, entretanto, as células deficientes em indivíduos normais se originam de células hematopoéticas comissionadas. A presença de células deficientes em PIG-A em indivíduos normais sugere que HPN envolve não só a mutação de *PIGA*, como também uma segunda etapa, talvez uma mutação, que permite a expansão do clone mutado.

Consequências Funcionais da Deficiência de GPI

O inibidor de membrana da hemólise reativa (CD59 ou protectina) e CD55, um inibidor da C3 convertase, são dois das muitas proteínas que ancora o GPI aos eritrócitos. Eles previnem a polimerização de C9, o passo final do complexo de ataque à membrana, que

se inicia com a clivagem de C5 a C5b. As deficiências de CD59 e CD55 permitem a aglomeração do complexo de ataque à membrana sobre a superfície do eritrócito, iniciando, então, hemólise intravascular. Uma variedade de fatores inespecíficos pode ativar o complemento, como a redução do pH do sangue. A hemoglobinúria matutina do HPN é, provavelmente, o resultado da sutil acidificação do sangue durante o sono.

Manifestações clínicas

Classicamente, o paciente com HPN apresenta pela manhã a urina com coloração semelhante à dos refrigerantes de cola. Durante as horas seguintes, a coloração gradualmente volta ao tom amarelado. O paroxismo típico da hemoglobinúria ocorre sobre um cenário de hemólise intravascular crônica e leve, o que é causa de hemossiderinúria constante. Cerca de um terço dos casos evoluem para anemia aplástica (Capítulo 168). A transformação para leucemia mieloide aguda é um evento raro. Dores abdominais, disfagia e disfunção erétil são sintomas adicionais. A base desses sintomas é, provavelmente, a captura, pela hemoglobina livre no plasma, do óxido nítrico, um regulador vasomotor e do tônus músculo liso. Em cerca de um terço dos casos, trombose venosa ocorre e pode causar a síndrome de Budd-Chiari (Capítulo 145), pela obstrução das veias hepáticas. Esplenomegalia é incomum; hepatomegalia e ascite indicam a complicação da trombose da veia hepática. Petéquia e suscetibilidade a infecções são indicativos de falência de medula óssea. Hemossiderinúria é o resultado da hemólise intravascular crônica. Sinais súbitos ou notórios de lesão da medula óssea (leucopenia e trombocitopenia) são frequentes.

A extensão da destruição das hemácias na HPN depende do número de hemácias HPN no sangue, do nível de GPI na membrana das hemácias (células HPN III são destituídas de GPI) e ativação do complemento. A anemia é muitas vezes agravada pela deficiência de ferro causada pela perda urinária crônica de ferro sob a forma de hemossiderinúria. O mecanismo que leva a uma tendência ao desenvolvimento de trombose venosa não está bem esclarecido.; a hipercoagulabilidade causada pela liberação de material pró-trombótico em eritrócitos e membranas plaquetárias (que também são anormais na HPN) e fibrinólise diminuída têm sido aventadas. Além disso, a captura de óxido nítrico pela hemoglobina livre no plasma também pode lesar as células endoteliais e causar agregação das plaquetas.

Diagnóstico

Frequentemente, o diagnóstico é praticamente feito pelo quadro clínico. O diagnóstico pode ser estabelecido demonstrando, pela citometria de fluxo, uma deficiência de CD59 nos eritrócitos. Outro reagente com utilidade na citometria de fluxo é a aerolisina, uma proteína bacteriana que se liga à âncora GPI. A citometria de fluxo pode, também, medir as proporções de HPN III e HPN II em eritrócitos no sangue, fornecendo informações sobre a gravidade da doença. Testes laboratoriais que dependem da sensibilidade das hemácias HPN ao complemento, como o teste de acidificação de Ham, são pouco sensíveis e não são utilizados.

Tratamento

O eculizumabe, um anticorpo monoclonal humazinado contra C5, o qual é essencial para a formação do complexo de ataque à membrana, pode reduz os sinais de hemólise intravascular e a necessidade de transfusão e a tendência à trombose. Em um estudo clínico aleatório,1 a dose do anticorpo foi de 600 mg a cada semana por 4 semanas, seguido de 1 semana com uma dose de 900 mg e, em seguida, 900 mg a cada duas semanas até a semana 26. Evento trombótico é uma forte indicação para o tratamento com eculizumab. A varfarina também pode ser utilizada em pacientes com um histórico de um evento trombótico. O ferro administrado por via oral pode corrigir a deficiência de ferro; o tratamento com ferro não exacerba a hemólise. As transfusões são úteis em cuidados de suporte. A anemia aplástica tem sido tratada com sucesso com agentes imunossupressores (globulina antitimocítica, usualmente uma dose de 1,5 mg/kg diariamente durante 7 a 14 dias) ou ciclosporina (3 a 5 mg/kg por, pelo menos, 3 meses). O transplante de medula óssea tem riscos, mas pode levar à cura.

Reações Hemolíticas Transfusionais

A causa da reação hemolítica transfusional (Capítulo 180) é a lise intravascular dos eritrócitos do doador pelos anticorpos (aloanticorpos ou isoanticorpos) no receptor, que se liga a um ou mais antígenos de grupos sanguíneos nas hemácias transfundidas. Os isoanticorpos no receptor podem ser naturais, anticorpos anti-A ou anti-B, ou podem ser induzidos por transfusões prévias ou por gestação. Tanto IgM ou IgG, os isoanticorpos causam a fixação de componentes líticos do complemento na superfície das hemácias do doador. A formação rápida de grandes quantidades de fragmentos de C3a e C5a causa hipotensão e espasmos nos músculos lisos e dos brônquios. Uma consequência grave da hipotensão prolongada é a falência renal, a principal lesão renal é a isquemia cortical secundária ao desvio de sangue dos rins. A hemoglobina por si só não é nefrotóxica.

Os sinais e sintomas da reação hemolítica transfusional são inespecíficos e incluem febre, dor lombar, urticária, dispneia, hipotensão e evidência de coagulação intravascular disseminada. Esses sinais inespecíficos aparecem e pioram durante a transfusão. É necessária a interrupção imediata da transfusão, envio do sangue transfundido e de uma amostra do paciente ao banco de sangue, e testes de hemoglobina livre no plasma e urina. É necessário hidratar o paciente para evitar a falência renal; fluidos intravenosos, como a solução salina normal que é a mais frequentemente utilizada. O fluido deve ser iniciado junto com diuréticos (a furosemida é mais comumente usada) em quantidades necessárias para uma diurese de pelo menos 100 mL de urina por hora.

Outras causas de hemólise intravascular

Condições em que anormalidades vasculares, toxinas, infecções ou medicamentos causam dano às hemácias, fazem com que partes de membrana se percam e, no final de tudo, fragmentos contendo hemoglobina devem ser considerados no diagnóstico

diferencial da hemólise intravascular (Tabela 163-3; Tabela 163-2). Muitas dessas condições podem ser identificadas através do histórico e do exame físico do paciente. O foco do tratamento é na causa de base da hemólise (Tabela 163-3).

Tabela 163-3

Causas de hemólise extravascular e intravascular

CONDIÇÃO	ACHADOS DIAGNÓSTICOS	MORFOLOGIA DE ERITRÓCITOS	OUTROS ACHADOS	TRATAMENTO
Anemia hemolítica autoimune	Teste positivo de antiglobulina	Esferocitose	Esplenomegalia	Consulte o texto
Anemia hemolítica induzida por drogas	Anticorpo dependente de drogas	Esferocitose	Histórico de ingestão de medicamentos	Consulte o texto
Doença da aglutinina fria	Aglutininas frias	Normal	Acrocianose	Consulte o texto
Hemoglobinúria paroxística noturna	Falta de CD59	Normal	Hemoglobinúria, hemossiderinúria	Consulte o texto
Hemoglobinúria paroxística fria	Anticorpo de Donath-Landsteiner	Normal	Hemoglobinúria dependente do frio	Consulte o texto
Prótese valvar cardíaca	Sopro cardíaco	Esquizóticos	Hemossiderinúria	Ferro, ácido fólico, vitamina B_{12}; substituição valvar de hemólise grave (Capítulo 75)
Púrpura trombocitopênica trombótica	Hemólise intravascular + trombocitopenia	Esquizócitos	Insuficiência renal, autoanticorpo contra ADAMTS-13	Capítulo 175
Síndrome hemolítico-urêmica	Hemólise intravascular + trombocitopenia	Esquizócitos	Insuficiência renal, toxina *Shigella*	Capítulo 175
Síndrome de HELLP	Gravidez	Esquizócitos	Trombocitopenia, testes de função hepática anormais	Capítulo 175
Malformações arteriovenosas (síndrome de Kasabach-Merritt)	Hemangioma cavernoso grande	Esquizócitos	Trombocitopenia, CID	Capítulo 175
Síndrome pós-perfusão	Cirurgia de *bypass* cardiopulmonar	Eritrócitos fantasmas	Ativação do complemento	Capítulo 74
Hemoglobinuria da marcha	Histórico de corrida	Nenhuma anormalidade consistente	Hematúria, hemoglobinúria	Sintomática
Hemólise oxidativa	Medicamentos	Corpúsculo de Heinz	Deficiência de DG6P	Evite o medicamento responsável (Capítulo 164)
Hemólise induzida por substâncias químicas	Substâncias oxidantes fortes (p. ex., clorato de sódio)	Microesferócitos	Hemoglobinúria, metemoglobinemia, insuficiência renal	Plasmaférese, diálise
Queimadura	Queimadura grave	Esferócitos,	Hemoglobinuria	Tratamento da queimadura

		esquizócitos		(Capítulo 112)
Malária	Infecção por *Plasmodium falciparum*	Esporozoítos de eritrócitos	Hemoglobinúria	Capítulo 353
Babesiose	Picada de carrapato	Protozoários intracelulares	Cicatriz por esplenectomia	Capítulo 361
Clostridium perfringens	Bacteremia por *C. perfringens*	Esferocitose	Hemólise intravascular	Capítulo 304

CID = coagulação intravascular disseminada; DG6P = glicose-6-fosfato-desidrogenase; HELLP = hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas.

Grau A

1. Brodsky, R. A., Young, N. S., Antonioli, E., et al. Multicenter phase 3 trial of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal hemoglobinuria. *Blood*. 2008; 111:1840–1847.

Leituras sugeridas

Garratty, G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev*. 2010; 24:143–150. *Cerca de 125 medicamentos implicados, os mais comuns são agentes antimicrobianos (p. ex., cefotetan, ceftriaxona e piperacilina)*

Gómez-Almaguer, D., Solano-Genesta, M., Tarin-Arzaga, L., et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010; 116:4783–4785. *Alemtuzumab 10 mg via subcutânea no primeiro e no terceiro dia, mais 100 mg de rituximab via intravenosa semanalmente em 4 doses proporcionou uma taxa de resposta encorajadora.*

Kelly, R. J., Hill, A., Arnold, L. M., et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Sobrevida em pacientes tratados foi semelhante a uma população de controle de idade semelhante pareada e significativamente melhor do que históricos de controle com HPN.*

Rachidi, S., Musallam, K. M., Taher, A. T. A closer look at paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Intern Med*. 2010; 21:260–267. *Análise clínica prática.*

No Brasil

Em São Paulo, em estudo retrospectivo feito entre 1996 e 2006 na Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina da USP, foram estudadas 246 amostras de pacientes adultos com anemia hemolítica autoimune. Dessas, o tipo mais frequentemente observado foi anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes (IgG), detectada em 77% dos casos. Oitenta por cento dos pacientes com anemia hemolítica autoimune eram do sexo feminino, e em 62% desses casos foi diagnosticada doença autoimune (maioria lúpus erimatoso sistêmico). A doença de aglutininas frias foi detectada em 19% dos pacientes com anemia hemolítica autoimune, sendo que em 2/3 era pós-infecciosa (vírus Epstein-Barr, Mycoplasma) e linfomas de células nos casos restantes. Em 4%, foi diagnosticada hemoglobinúria paroxística noturna.

Anemias hemolíticas são patologias raras, dessas o tipo mais frequentemente observado é a anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes (IgG). Estes

autoanticorpos são responsáveis por 48-70% das anemias hemolíticas autoimunes, e o teste direto antiglobulina positivo pode ser a primeira evidência sorológica. Aproximadamente 57% dos pacientes com anemia hemolítica autoimune a quente apresentam autoanticorpos livres no soro e teste direto da antiglobulina positivo. Os sinais e sintomas apresentam gravidade variável, e alguns pacientes além do tratamento convencional necessitam do suporte transfusional. Recentemente através de métodos moleculares é possível a transfusão de concentrados de hemácias fenótipo compatível com a determinação do genótipo com bom rendimento transfusional.

Anemias hemolíticas: defeitos da membrana e do metabolismo dos eritrócitos

Patrick G. Gallagher

O eritrócito maduro se diferencia de todas as outras células do corpo. Na falta de um núcleo, DNA, RNA e ribossomos, ele não pode sintetizar RNA, DNA ou proteína. Ele não se divide, não tem mitocôndrias, não pode realizar o ciclo de Krebs e carece de um sistema de transporte de elétrons para a fosforilação oxidativa. Após enucleação, o reticulócito, o precursor do eritrócito maduro, deixa a medula óssea e entra na circulação equipado com um completo arsenal de enzimas, transportadores, moléculas de sinalização e todas as outras proteínas necessárias para executar as funções essenciais do eritrócito durante o seu tempo de vida.

A membrana eritrocítica representa apenas cerca de 1% do peso total de um eritrócito, mas desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase normal de eritrócitos através de uma série de mecanismos. Estes incluem a retenção de compostos vitais e remoção de resíduos metabólicos, regulação do metabolismo de eritrócitos e pH e importação de ferro necessário para a síntese da hemoglobina durante a eritropioese. A membrana mantém um exterior escorregadio, para que os eritrócitos não se agreguem ou se liguem às células endoteliais. O esqueleto de membrana, uma rede de proteínas na superfície interna do eritrócito, fornece a força e a flexibilidade necessária para manter a forma normal e deformabilidade do eritrócito.

As principais funções de metabolismo eritrocitário no eritrócito maduro incluem a manutenção de suprimentos adequados de trifosfato de adenosina (ATP), a produção de substâncias redutoras para agir como antioxidantes e o controle de afinidade da hemoglobina ao oxigênio pela produção de quantidades adequadas de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Em função de o eritrócito maduro ter perdido sua capacidade de realizar a fosforilação oxidativa, a sua energia é fornecida por glicólise anaeróbica através da via Embden-Meyerhof, pela glicólise oxidativa através do desvio da hexose monofosfato (HMP) e através das vias de recuperação de nucleotídeos.

Este capítulo revisa a estrutura e a função da membrana do eritrócito e suas desordens, assim como os principais processos metabólicos do eritrócito e suas anormalidades.

Membrana eritrocitária

Composto por uma dupla camada lipídica e um esqueleto cortical subjacente (Fig. 164-1),

a membrana eritrocitária fornece deformabilidade e estabilidade necessárias para suportar as suas passagens pela circulação. Em um ciclo circulatório por todo o corpo, o eritrócito é submetido ao estresse de cisalhamento elevado no sistema arterial, alterações drásticas de tamanho e formato na microcirculação com diâmetros capilares tão pequenas quanto 7,5 μm, e flutuações acentuadas na tonicidade, pH e PO_2.

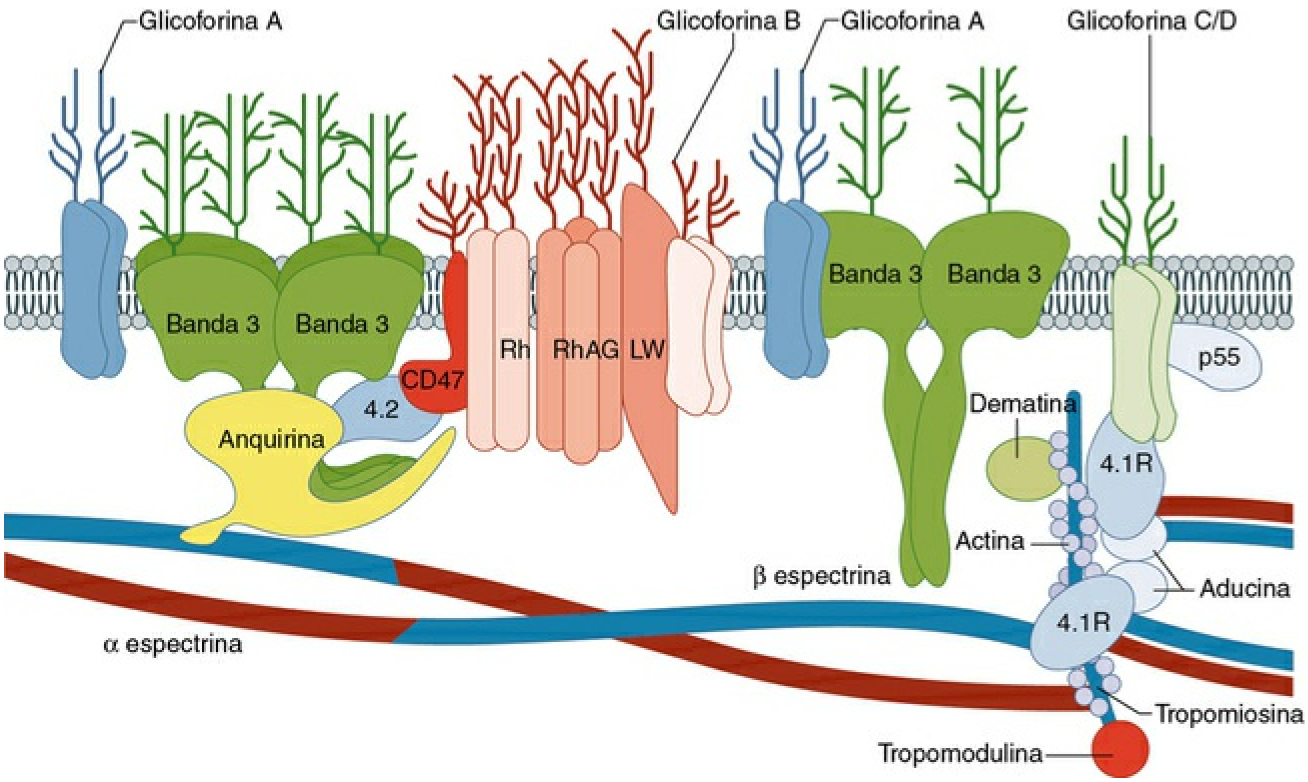

FIGURA 164-1 A membrana eritrocitária.
Um modelo das proteínas principais da membrana eritrocitária é mostrado: α e β espectrina, anquirina, banda 3 (a trocadora de ânions), 4.1 (proteína 4.1), e 4.2 (proteína 4.2), actina e glicoforina. (De Perrota S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008; 372:1411-1426.)

Lipídios da Membrana

Os lipídios da membrana dos eritrócitos são assimetricamente distribuídos através da membrana de dupla camada, refletindo um estado de equilíbrio, que envolve uma troca constante de fosfolipídios entre os dois hemifolhetos da dupla camada. Os glicolipídios e o colesterol são intercalados entre os fosfolipídios na dupla camada com os seus eixos longos perpendiculares ao plano da dupla camada. Os glicolipídios, localizados na metade externa da bicamada com as suas porções de carboidratos que se estendem até a fase aquosa, transportam vários importantes antígenos eritrocitários e desempenham outras funções importantes. Os fosfolipídios são organizados de forma assimétrica, com os fosfolipídios colina, fosfatidilcolina e esfingomielina, principalmente na face exterior, e os fosfolipídios fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina (PS) na face interna da dupla camada. Em condições patológicas, tais como talassemia, doença falciforme e diabetes, a perda de assimetria fosfolipídica com externalização de PS leva à ativação da coagulação sanguínea através da conversão de protrombina em trombina e facilitação da fixação de

macrófagos aos eritrócitos, marcando-os para a destruição. Os eritrócitos maduros não são capazes de sintetizar novos ácidos graxos, fosfolipídios ou colesterol e dependem da troca lipídica e acilação de ácidos graxos como mecanismos para a reparação e renovação de fosfolipídios.

Proteínas da Membrana

As proteínas da membrana são classificadas como *integrais*, que penetram ou atravessam a dupla camada lipídica e interagem com o núcleo lipídico hidrofóbico, ou *periféricas*, que interagem com as proteínas ou lipídios integrais na superfície da membrana, porém não penetram no núcleo da bicamada. As proteínas integrais incluem as glicoforinas, as proteínas Rh, antígenos Kell e Duffy, e proteínas de transporte, como a banda 3 (AE1, trocadores de íons 1 SLC4A1), Na^+,K^+-ATPase, Ca^{2+}-ATPase e Mg^{2+}-ATPase. Numerosos receptores e antígenos estão presentes na proteínas integrais. As proteínas periféricas estão na face interna da membrana citoplasmática e incluem enzimas, tais como gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e as proteínas estruturais do esqueleto da membrana à base espectrina-actina.

Proteínas Integrais

A banda 3, a principal proteína integral do eritrócito, possui duas funções principais: transporte de íons e manutenção das interações proteicas. A banda 3 serve de mediador para a troca de cloreto-bicarbonato e fornece um local de ligação para enzimas glicolíticas, hemoglobina e proteínas esqueléticas anquirina, proteína 4,1 e proteína 4,2. Uma única cadeia de *N*-glicano ligado a uma cadeia de Asn no domínio de expansão de membrana da banda 3 é composta por unidades *N*-acetil-D-lactosamina dispostos em uma forma não ramificada e linear em eritrócitos fetais (antígeno i) e em uma forma ramificada em células adultas (antígeno I).

As glicoforinas são a seguinte família mais abundante de proteínas membranares integrais. Elas fornecem a maior parte da carga de superfície negativa requerida pelos eritrócitos para evitar que se liguem entre si e à parede vascular. Elas estão envolvidas na sinalização transmembranar e transportam receptores para *Plasmodium falciparum*, uma série de vírus e bactérias e antígenos de vários grupo sanguíneos.

Proteínas Membranares Periféricas

A espectrina é o principal componente do esqueleto da membrana. É composta por duas subunidades, α e β espectrina, que estão estruturalmente relacionadas, mas são funcionalmente diferentes. A espectrina é altamente flexível e assume uma variedade de conformações, uma propriedade incomum que pode ser crítica para a flexibilidade da membrana normal. O esqueleto de membrana à base de espectrina está ligado à membrana plasmática através do complexo juncional actina-proteína 4,1, através das interações espectrina-anquirina e através da ligação de um complexo multiproteico contendo proteínas Rh, glicoproteínas associados ao Rh, CD47, LW, glicoforina B e

proteína 4,2 com anquirina. A proteína 4,1, uma proteína necessária para a estabilidade da membrana normal, interage com espectrina, actina e entre outras proteínas membranares do eritrócito. A anquirina serve como a proteína de ligação primária para a ligação de alta afinidade da espectrina à membrana interna através de interações com o domínio citoplasmático da banda 3. A proteína 4,2 é uma proteína membranar periférica que ajuda na ligação do esqueleto à bicamada lipídica através de interações com anquirina e banda 3.

Os distúrbios da membrana dos eritrócitos resultam das alterações na quantidade e/ou qualidade das proteínas individuais e as suas interações dinâmicas entre si. O rompimento das interações proteicas verticais da membrana, isto é, a ligação de espectrina-anquirina-banda 3 ou a interação de banda 3-proteína 4.2, causa o desacoplamento do esqueleto da membrana da dupla camada lipídica. Isto leva a instabilidade da membrana com perda de lipídios e algumas proteínas integrais, resultando na perda de área da superfície membranar e fenótipo de esferocitose. O rompimento das interações horizontais das proteínas membranares do esqueleto, incluindo perturbação da autoassociação de espectrina ou interações proteicas do complexo juncional, causa a instabilidade da membrana, deformabilidade alterada da membrana e propriedades mecânicas, e o fenótipo de eliptocitose.

Distúrbios da membrana eritrocitária

As anemias hemolíticas, devido aos defeitos na membrana eritrocitária, compreendem um importante grupo de anemias hereditárias. Esferocitose hereditária (EH), eliptocitose hereditária (EIH) e piropoiquilocitose hereditária (PPH) são os distúrbios mais comuns entre este grupo. Os estudos clínicos detalhados realizados anos atrás já foram complementados por estudos bioquímicos e genéticos, proporcionando uma melhor compreensão da patogênese destes distúrbios e um melhor entendimento da biologia normal da membrana eritrocitária.

Esferocitose Hereditária

Definição

EH refere-se a um grupo de distúrbios caracterizados por eritrócitos esféricos no esfregaço de sangue periférico. A heterogeneidade clínica, laboratorial e genética caracteriza este grupo de distúrbios.

Epidemiologia

EH afeta aproximadamente 1 em 2.000 e 3.000 indivíduos com descendência do norte da Europa. Encontrada mundialmente, ela é muito mais comum em brancos do que em indivíduos com ascendência africana.

Fisiopatologia

O defeito primário na EH é a perda de área de superfície da membrana eritrocitária devido aos defeitos nas proteínas membranares de eritrócitos incluindo α espectrina, β espectrina, anquirina, banda 3 e proteína 4,2. Os defeitos qualitativos ou quantitativos de uma ou mais destas proteínas causa a instabilidade da membrana, a qual, por sua vez, leva à perda de membrana. Em aproximadamente dois terços dos pacientes com EH, a herança é autossômica dominante. Nos demais pacientes, a herança é não dominante devido a uma nova mutação ou herança autossômica recessiva. Os casos com herança autossômica recessiva são devido aos defeitos na α espectrina ou proteína 4,2. Foram relatados casos raros de EH homozigota, resultando em morte fetal ou anemia hemolítica grave. Na maioria dos casos, as mutações de EH são "particulares", isto é, cada indivíduo possui uma única mutação, o que implica que não há nenhuma vantagem seletiva para EH.

O baço desempenha um importante papel, embora secundário, na fisiopatologia da EH. A destruição esplênica de esferócitos pouco deformáveis é a principal causa de hemólise apresentada por pacientes com EH. Os eritrócitos anormais são retidos na microcirculação esplênica e ingeridos por fagócitos. Além disso, o ambiente esplênico é hostil para os eritrócitos, com pH baixo, glicose baixa e concentrações baixas de ATP e concentrações locais elevadas de radicais livres tóxicos produzidos por fagócitos adjacentes, os quais contribuem para danos na membrana.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das síndromes de esferocitose variam amplamente. A tríade clássica de EH é anemia, icterícia e esplenomegalia. Raramente, os pacientes podem sofrer de anemia hemolítica grave apresentada no útero ou logo após o nascimento, continuando até o primeiro ano de vida. Estes pacientes podem necessitar de múltiplas transfusões de sangue e, em alguns casos, necessitar de esplenectomia no primeiro ano de vida. Muitos pacientes com EH escapam da detecção durante toda a infância. Nesses pacientes, o diagnóstico de EH não pode ser feito até que eles sejam avaliadas para doenças não relacionadas posteriormente na vida ou quando ocorram complicações relacionadas à anemia ou hemólise crônica. Embora o tempo de vida do eritrócito nesses pacientes possa ser reduzido para apenas 20 a 30 dias, eles compensam adequadamente a hemólise com o aumento da eritropoiese na medula.

A hemólise crônica causa a formação de cálculos biliares de bilirrubinato, a complicação mais frequentemente relatada em pacientes com EH. Embora os cálculos biliares possam ser observados no início da infância, a maioria aparece em adolescentes e adultos jovens. Deve ser realizada a ultrassonografia de rotina que detectam cálculos biliares, mesmo quando os pacientes são assintomáticos.

Outras complicações da EH incluem crises aplásticas, hemolíticas e megaloblásticas. As crises aplásticas ocorrem após a supressão da medula óssea induzida por vírus e apresentam anemia, reticulocitopenia, icterícia, febre e vômito. O agente etiológico mais comum nestes casos é o parvovírus B19 (Capítulo 379). As crises hemolíticas, geralmente associadas a doenças virais e que ocorrem antes dos 6 anos de idade, são geralmente leves e apresentam icterícia, tamanho aumentado do baço e diminuição de hematócrito.

As crises megaloblásticas ocorrem em pacientes com EH com demandas elevadas de folato, como pacientes grávidas, crianças em crescimento ou pacientes em recuperação de uma crise aplástica.

As manifestações incomuns da EH incluem ulceração cutânea perimaleolar, gota, dermatite crônica em membros inferiores, cardiomiopatia, disfunção da medula espinal, distúrbios do movimento e eritropoiese extramedular. Em pacientes com EH grave não tratada, pode-se encontrar crescimento insuficiente e achados atribuíveis à hematopoese extramedular, como deformidades ósseas da mão e do crânio.

Diagnóstico

Os pacientes com EH podem apresentar, em qualquer idade, anemia, hiperbilirrubinemia ou um esfregaço de sangue anormal. Ao avaliar um paciente com suspeita de EH, atenção especial deve ser dada ao histórico familiar, incluindo perguntas sobre anemia, icterícia, cálculos biliares e esplenectomia. A investigação laboratorial inicial deve incluir um hemograma completo com um esfregaço de sangue periférico, contagem de reticulócitos, teste de antiglobulina direta (teste de Coombs) e bilirrubina sérica. Quando o esfregaço de sangue periférico ou histórico familiar é sugestivo de esferocitose hereditária, deve-se obter um teste de fragilidade osmótica incubada (discutido mais adiante). Raramente, testes adicionais especializados são necessários para confirmar o diagnóstico.

Em geral, os achados laboratoriais na EH são heterogêneos. A morfologia eritrocitária é diferente, porém não é considerado como diagnóstico (Fig. 164-2A). Os pacientes do EH típica apresentam esfregaços de sangue com esferócitos facilmente identificáveis, com falta de palidez central. Alguns pacientes apresentam apenas alguns poucos esferócitos no esfregaço de sangue periférico, enquanto outros apresentam numerosos esferócitos pequenos e densos e morfologia eritrocitária bizarra. Achados morfológicos específicos foram identificados em pacientes com defeitos específicos de proteínas membranares, como eritrócitos pinçados ou em forma de champignon (banda 3) ou acantócitos esferocíticos (β espectrina). Ao examinar um esfregaço, em caso de suspeita de esferocitose, é importante ter um esfregaço de alta qualidade com os eritrócitos bem separados e algumas células com palidez central no campo do exame, pois os esferócitos são um artefato comum em esfregaços de sangue periférico. A presença da esferocitose em esfregaço de sangue periférico não é considerado um diagnóstico de EH. Outros distúrbios com esferócitos no esfregaço de sangue periférico são listados na Tabela 164-1. A concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) é aumentada (entre 34,5 e 38) devido à desidratação celular relativa. O volume corpuscular médio (VCM) é geralmente normal ou ligeiramente diminuído. Contadores de sangue Technicon e Advia (Siemens Diagnostics, Deerfield, Ill) fornecem um histograma de CHCMs precisos o suficiente para identificar quase todos os pacientes com EH.

Tabela 164-1

Distúrbios com esferócitos sobre esfregaço de sangue periférico
Esferocitose hereditária
Anemia hemolítica autoimune
Lesões térmicas
Anemias hemolíticas microangiopáticas e macroangiopáticas
Doença hepática
Septicemia clostridial
Reações transfusionais com hemólise
Envenenamento com determinados venenos de cobra, aranha e Hymenoptera
Hipofosfatemia grave
Anemias de corpúsculos de Heinz
Incompatibilidade ABO (em neonatos)

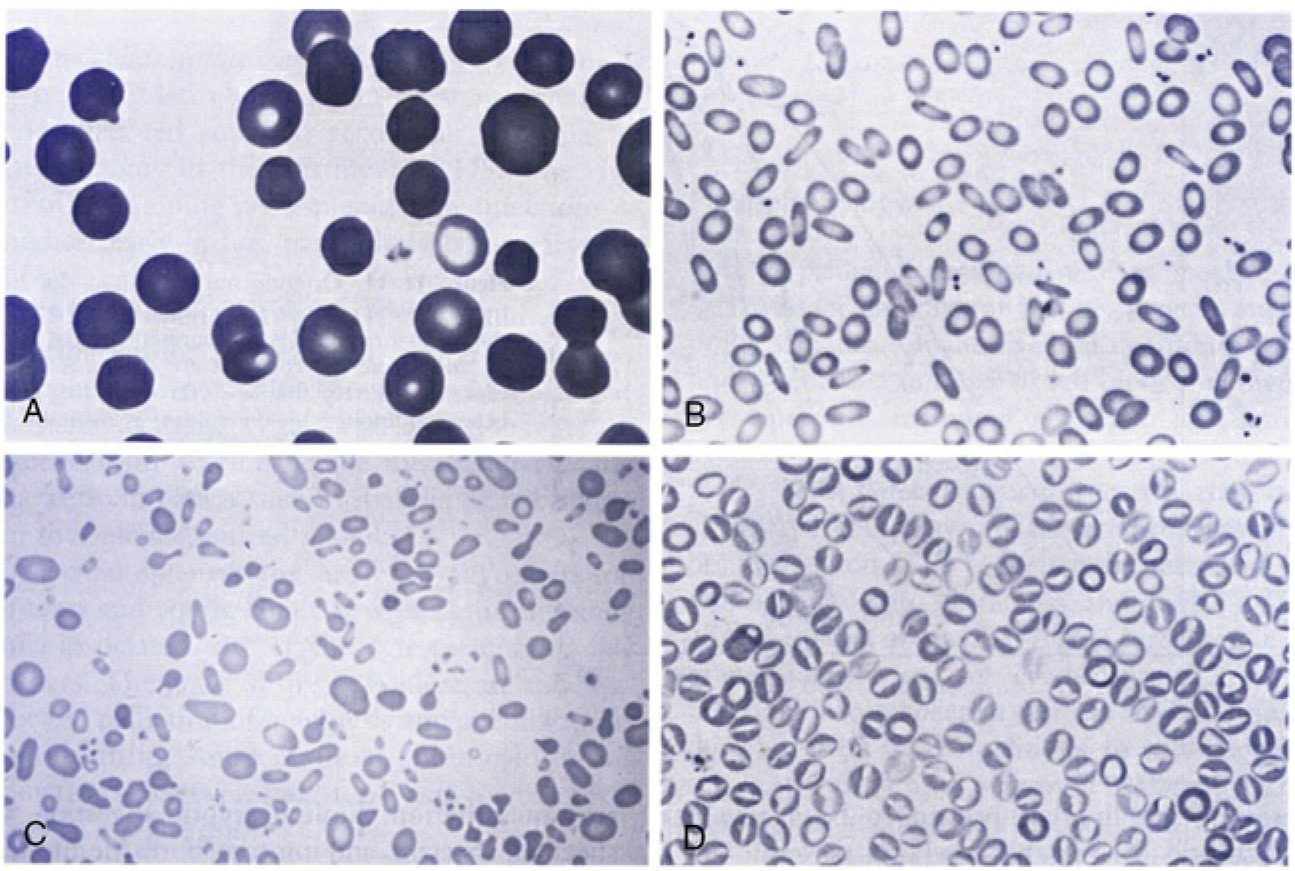

FIGURA 164-2 Esfregaços de sangue periférico em distúrbios de formatos eritrocitários. **A**, Esferocitose hereditária. São observados esferócitos característicos que carecem de palidez central. **B,** Eliptocitose hereditária. São observados os eliptócitos lisos, em forma de charuto. **C,** Piropoiquilocitose hereditária. São observados microcitose acentuada, poiquilocitose, fragmentação dos eritrócitos e eliptócitos. **D,** Estomatocitose hereditária.

No eritrócito normal, uma redundância da membrana celular dá à célula seu formato discoide característico e fornece uma área de superfície abundante. Nos esferócitos, há uma diminuição na área de superfície relativa ao volume celular, resultando no seu formato anormal. Esta alteração é refletida no aumento da fragilidade osmótica encontrada nestas células. A fragilidade osmótica é testada pelo contato dos eritrócitos a

concentrações cada vez mais hipotônicas de solução salina. Os eritrócitos normais são capazes de aumentar o seu volume pelo inchaço, porém os esferócitos, que já estão no volume máximo quanto à área de superfície, estouram em concentrações salinas maiores do que o normal. Aproximadamente um quarto de indivíduos com EH pode apresentar fragilidade osmótica normal quando o teste é realizado de imediato. No entanto, após a incubação a 37° C durante 24 horas, os eritrócitos do EH perdem a área de superfície da membrana mais rápido do que o normal, pois suas membranas tornaram-se permeáveis e instáveis. Assim, a incubação acentua o defeito em eritrócitos da EH e apresenta o defeito na fragilidade osmótica, fazendo com que a fragilidade osmótica incubada seja o teste padrão no diagnóstico de EH. Quando o baço está presente, uma subpopulação de eritrócitos muito frágeis que foram condicionados pelo baço formam a cauda da curva de fragilidade osmótica. Esta cauda desaparece após a esplenectomia. O teste de fragilidade osmótica sofre de pouca sensibilidade, com até 20% dos casos leves de EH ausentes após a incubação. É pouco confiável em pacientes que têm pequenos números de esferócitos e em pacientes que tenham sido recentemente transfundidos. É anormal em outras condições em que esferócitos estão presentes.

Alguns testes especializados estão disponíveis para o estudo de casos difíceis ou casos em que são desejadas informações adicionais. Os testes úteis para estes fins incluem estudos estruturais e funcionais das proteínas membranares de eritrócitos, como quantificação de proteínas, digestão tríptica limitada de espectrina, espectrina e transporte de íons. A rigidez e a fragilidade da membrana podem ser examinadas por ectacitometria. As análises de DNA complementar e DNA genômico estão disponíveis quando um diagnóstico molecular for desejado.

Outras manifestações laboratoriais na EH são manifestações inespecíficas de hemólise. A bilirrubina sérica elevada, a desidrogenase lática elevada, o urobilinogênio urinário e fecal elevado e a haptoglobina sérica diminuída refletem o aumento da destruição eritrocitária.

Após diagnosticar um paciente com EH, os familiares devem ser examinados quanto à presença de EH. Isto pode ser de grande importância epidemiológica, particularmente para pacientes muito idosos e muito jovens. O diagnóstico pré-natal de EH foi realizado em alguns casos, porém isso é raramente necessário.

Tratamento e resultado

O sequestro e a destruição esplênica é o principal determinante da sobrevivência de eritrócitos em pacientes com EH. A esplenectomia cura ou alivia a anemia na maioria dos pacientes, reduzindo ou eliminando a necessidade de transfusões. O risco de colelitíase também é reduzido a níveis quase basais. Após a esplenectomia, os esferócitos permanecem no sangue periférico, porém o seu tempo de vida torna-se quase normal.

No passado, a esplenectomia era realizada rotineiramente em todos os pacientes com EH. No entanto, o risco de infecção fulminante após a esplenectomia, o aparecimento de pneumococos resistentes à penicilina e o reconhecimento crescente

do aumento de risco de doença cardiovascular pós-esplenectomia, especificamente trombose e hipertensão pulmonar, têm levado à reavaliação do papel da esplenectomia no tratamento de EH. Além disso, com a crescente globalização, o importante papel do baço na proteção de indivíduos que vivem ou viajam para regiões geográficas onde ocorrem doenças parasitárias, tais como malária ou babesiose, emergiu. Quando a esplenectomia é considerada, os profissionais da área da saúde, o paciente e os familiares devem analisar e pesar os benefícios da esplenectomia contra os riscos imediatos e de longo prazo do procedimento. Considerando os riscos e benefícios, uma abordagem razoável é esplenectomizar todos os pacientes com esferocitose grave e todos os pacientes que sofrem de sinais ou sintomas significativos de anemia, incluindo insuficiência de crescimento, alterações esqueléticas, úlceras na perna e tumores hematopoéticos extramedulares. Outros candidatos para esplenectomia são pacientes mais idosos com EH que sofrem de comprometimento vascular de órgãos vitais. A questão, se os pacientes com EH moderada e compensada, anemia assintomática devem ser submetidos ou não a esplenectomia, é controversa.

Quando a esplenectomia for indicada, a esplenectomia laparoscópica tem se tornado o método de escolha. Esta técnica resulta em menos desconforto pós-operatório, um retorno mais rápido à dieta pré-operatório e atividades, hospitalização em um período menor, custos reduzidos e cicatrizes menores. Mesmo os baços muito aumentados podem ser removidos por laparoscopia, pois o baço é colocado em uma bolsa grande, cortado de forma intraoperatória e eliminado através de cateteres de sucção. A esplenectomia parcial, preconizada inicialmente para lactentes e crianças jovens com anemia significativa associada aos distúrbios da membrana eritrocitária para permitir a paliação de hemólise e anemia, mantendo alguma função imunológica esplênica residual, já está sendo sugerida por alguns para a maioria dos pacientes com EH.

Antes da esplenectomia, os pacientes devem ser imunizados com vacinas contra o pneumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B e meningococo. Os cuidados pós-esplenectomia incluem o aconselhamento de pacientes ou pais em buscar assistência médica imediata em caso de doença febril. O uso de antibióticos de rotina após a esplenectomia para a prevenção da sepse pneumocócica é controverso. Estão faltando dados para indicar ou refutar sua prescrição. Antes da esplenectomia e, em casos graves, depois da esplenectomia, os pacientes com EH devem tomar ácido fólico (1 mg/dia por via oral) para evitar a deficiência de folato.

Eliptocitose Hereditária e Distúrbios Relacionados

Definição

EIH é caracterizada pela presença de eritrócitos elípticos ou ovais em formato de charuto em esfregaços de sangue periférico de indivíduos afetados (Fig. 164-2B).

Epidemiologia

Estima-se ocorrer em aproximadamente 1 em 2.000 a 4.000 indivíduos. A real incidência

da EIH é desconhecida, já que sua gravidade clínica é heterogênea e muitos pacientes são assintomáticos. É comum em afro-americanos e pessoas com descendência mediterrânea, presumivelmente porque os eliptócitos conferem alguma resistência à malária. Em partes da África, a incidência de EIH se aproxima de 1 em 100.

Fisiopatologia

O defeito principal na EIH é fraqueza ou fragilidade mecânica do esqueleto de membrana eritrocitária. Defeitos qualitativos e quantitativos em uma série de proteínas membranares dos eritrócitos têm sido descritos na EIH, incluindo α espectrina, β espectrina, proteína 4,1 e glicoforina C. A maioria dos defeitos ocorre na espectrina, a principal proteína estrutural do esqueleto de membrana eritrocitária. α e β heterodímeros de espectrina se autoassociam em tetrâmeros e oligômeros de ordem maior que são essenciais para a estabilidade da membrana eritrocitária, bem como o formato e função dos eritrócitos. A maioria dos defeitos de espectrina na EIH prejudicam a capacidade dos dímeros de espectrina em se autoassociarem em tetrâmeros e oligômeros, rompendo assim o esqueleto de membrana. Os defeitos estruturais e funcionais da proteína 4,1 parecem romper o contato espectrina-actina no esqueleto da membrana. As variantes de glicoforina C também são deficientes em proteína 4,1. A fisiopatologia precisa de como eliptócitos são formados nestas síndromes não está esclarecido.

Geneticamente, EIH é heterogêneo com vários *locus* genéticos. Uma grande variedade de mutações tem sido descrita nos genes de α espectrina, β espectrina, proteína 4,1 e glicoforina C, incluindo mutações pontuais, deleções e inserções de genes e defeitos de processamento do RNA mensageiro. Várias mutações foram identificadas em vários indivíduos na mesma base genética, sugerindo um "efeito promotor" para estes mutantes, que sustenta a hipótese de que houve seleção genética para eliptocitose, pois estes eritrócitos conferem alguma resistência à malária. A maioria dos casos de EIH é herdada em um padrão autossômico dominante, com raros casos de novas mutações.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da EIH é heterogênea, variando de portadores assintomáticos até pacientes com anemia grave com risco de vida. A maioria dos pacientes com EIH é assintomático e é diagnosticado incidentalmente durante avaliações para condições não relacionadas. Foram identificados portadores assintomáticos que possuem o mesmo defeito molecular que um parente afetado com EIH mas que possuem esfregaços de sangue periférico normais. O tempo de vida dos eritrócitos, normal na maioria dos pacientes, está reduzido em cerca de apenas 10% dos pacientes. É este subgrupo de pacientes com EIH com tempo de vida reduzida de eritrócitos que apresenta hemólise, anemia, esplenomegalia e icterícia intermitente. Muitos destes pacientes têm pais com EIH típica e, portanto, são homozigotos ou heterozigotos compostos para defeitos hereditários de cada um dos pais. Os sintomas podem variar entre os membros da mesma família, na verdade, podem variar no mesmo indivíduo em momentos diferentes.

Piropoiquilocitose Hereditária (PPH)

PPH é uma causa rara de anemia com morfologia eritrocitária característica no esfregaço de sangue periférico (Fig. 164-2C) com um quadro semelhante ao observado em pacientes que sofrem queimaduras graves. Na infância, os pacientes geralmente se apresentam com anemia grave e achados de esfregaço de sangue periférico de eliptocitose, poiquilocitose, picnocitose e fragmentação. A microesferocitose é comum e o VCM é geralmente muito baixo (50 a 70 fL). A fragilidade osmótica incubada é aumentada. A maioria dos pacientes são de ascendência africana e, pelo menos, um terço dos pacientes com PPH têm um pai ou irmão com EIH típica. Pacientes com PPH tendem a apresentar hemólise grave e anemia na infância que melhoram gradualmente, evoluindo para EIH típica ao longo da vida.

Diagnóstico

Os eliptócitos em forma de charuto no esfregaço de sangue periférico são a marca registrada de EIH (Fig. 164-2B). Estes eliptócitos normocrômicos e normocíticos variam em número, de alguns a 100%, com possibilidade de não haver correlação do número de eliptócitos com o grau de hemólise. Pode-se também observar ovalócitos, esferócitos, estomatócitos e células fragmentadas. Em alguns casos, os picnócitos podem ser proeminentes. Os eliptócitos podem ser observados em associação de outros distúrbios, incluindo anemias megaloblásticas, anemias hipocrômicas microcíticas (anemia ferropriva e talassemia), síndromes mielodisplásicas e mielofibrose; no entanto, os eliptócitos geralmente compõem menos de um terço dos eritrócitos nestas condições. Histórico e testes laboratoriais adicionais geralmente esclarecem o diagnóstico desses distúrbios. Nos casos típicos, a fragilidade osmótica incubada é normal, enquanto na PPH e EIH grave, a fragilidade osmótica é aumentada.

Outros achados laboratoriais na EIH são semelhantes aos encontrados em outras anemias hemolíticas e são marcadores não específicos de produção e destruição aumentas de eritrócitos. A contagem de reticulócitos é geralmente inferior a 5%, mas pode ser mais elevada quando a hemólise for grave.

Assim como na EH, procedimentos laboratoriais especializados estão disponíveis para estudar as membranas eritrocitárias de pacientes com EIH e PPH. Esses estudos não são rotineiramente necessários para fazer o diagnóstico de EIH ou PPH, porém podem ser úteis no estudo de casos problemáticos e no esclarecimento de defeitos moleculares subjacentes.

Tratamento Rx

Tratamento é raramente necessário para pacientes com EIH. Em casos raros, transfusões de eritrócitos ocasionalmente podem ser necessários. Em casos de EIH grave e PPH, a esplenectomia tem sido paliativa, pois o baço é o local do sequestro e destruição de eritrócitos. Muitos profissionais consideram que as mesmas indicações para esplenectomia na EH devem ser aplicadas aos pacientes com EIH sintomática ou

PPH. Após a esplenectomia, os pacientes com EIH ou HPP apresentam elevação do hematócrito, diminuição da contagemde reticulócitos, e melhora nos sintomas clínicos.

Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais de descompensação durante processos agudos. Deve ser realizada a ultrassonografia abdominal periódica para a detecção de cálculos biliares. Em pacientes com hemólise significativa, folato deve ser administrado diariamente.

Síndromes de Estomatocitose Hereditária

A hidratação dos eritrócitos é primariamente determinada pela concentração intracelular de cátions monovalentes. Um aumento de íons sódio e potássio promove a entrada de água, formando *estomatócitos* (Fig. 164-2D) ou *hidrócitos*, enquanto a perda de sódio e de potássio produz eritrócitos desidratados, ou *xerócitos*. Numerosas descrições de anemias hemolíticas congênitas ou familiares associadas a permeabilidade anormal de cátions e, em alguns casos, com distúrbios da hidratação de eritrócitos têm sido relatadas, abrangendo uma ampla variação, de, hidrocitose grave a xerocitose grave. Na maioria dos casos, as bases moleculares deste grupo de distúrbios são desconhecidas. Uma característica incomum das síndromes de estomatocitose é uma predisposição à trombose após a esplenectomia. Estomatocitose adquirida tem sido associada ao alcoolismo agudo e doença hepatobiliar, administração de alcaloides da vinca, neoplasias e doença cardiovascular. Às vezes a estomatocitose é também observada como um artefato de processamento.

Estomatocitose hereditária hiper-hidratada (hidrocitose)

Este grupo de distúrbios é caracterizada por estomatócitos, eritrócitos com palidez central em formato de boca (estoma) no esfregaço de sangue periférico (Fig. 164-2D), hemólise grave, macrocitose (110 a 150 fL), concentração elevada de sódio em eritrócitos, concentração reduzida de potássio e teor aumentado de Na^{+}. Os cátions em excesso elevam a água celular, produzindo células grandes e osmoticamente frágeis com um CHCM baixo (24% a 30%). A gravidade clínica da estomatocitose hereditária hiper-hidratada é variável; alguns pacientes apresentam hemólise e anemia, enquanto outros são assintomáticos.

Estomatocitose hereditária desidratada (xerocitose)

Os esfregaços de sangue de pacientes com estomatocitose hereditária desidratado apresentam eritrócitos contraídos e espiculados, dessicitos, um número variável de estomatócitos e células em alvo. A maioria dos pacientes tem morfologia eritrocitária quase normal, com apenas poucas células em alvo e um equinócito ocasional ou estomatócito. O CHCM e VCM (95 a 115 fL) são aumentados e a fragilidade osmótica é diminuída (*i.e.,* a resistência à lise osmótica). A anormalidade bioquímica característica é uma concentração reduzida de potássio e do teor de cátions monovalentes totais.

Síndromes intermediárias e variantes de estomatocitose hereditária

A hidrocitose e a xerocitose representam os extremos de um espectro de defeitos de permeabilidade dos eritrócitos. Foram relatados uma série de famílias com características de ambas as condições. Alguns pacientes com defeitos de permeabilidade grave têm pouca ou nenhuma hemólise. A proporção de estomatócitos e o grau de influxo de sódio não se correlacionam entre si e nem se correlacionam com a quantidade de hemólise ou anemia.

Metabolismo eritrocitário

As funções primárias do eritrócito, transporte e trocas gasosas, são mantidas sem alteração nas condições de energia. No entanto, várias funções críticas do eritrócito dependem da produção e gasto de energia. À medida que os eritrócitos envelhecem, a utilização de glicose e os níveis de ATP caem, levando a diminuição da deformabilidade da membrana e, finalmente, encurtamento de tempo de vida. Em hemácias envelhecidas, deficientes de ATP, também são observados níveis mais baixos de potássio, níveis mais altos de sódio e diminuição de lipídios da membrana.

Os eritrócitos não sofrem fosforilação oxidativa e não armazenam glicogênio, portanto, eles devem constantemente catabolizar glicose da corrente sanguínea através da via de Embden-Myerhof e do *shunt* dahexose-monofosfato como uma fonte de energia (Fig. 164-3). Os eritrócitos incorporam glicose do plasma através da transferência facilitada, com níveis eritrocitários de glicose equilibrando-se rapidamente com as alterações nos níveis sanguíneos de glicose. A glicose é o carboidrato preferido do eritrócito, porém a frutose e a manose são também metabolizados quase tão rapidamente. Dentro do eritrócito, a glicose é convertida em glicose-6-fosfato ou em frutose pelo sorbitol. A glicose-6- -fosfato segue uma das três vias: (1) a maioria (~ 90%) entra na via de Embden-Meyerhof, onde é convertida em lactato, piruvato e ATP, (2) alguns (~ 5% a 10%) entram no *shunt* da hexose-monofosfato para produzir intermediários reduzidos e ribulose 5-fosfato, dos quais este último finalmente entra na via de Embden-Meyerhof; e (3) uma pequena fração (<1%) é convertida em glicose-1-fosfato e, em seguida, em glicogênio.

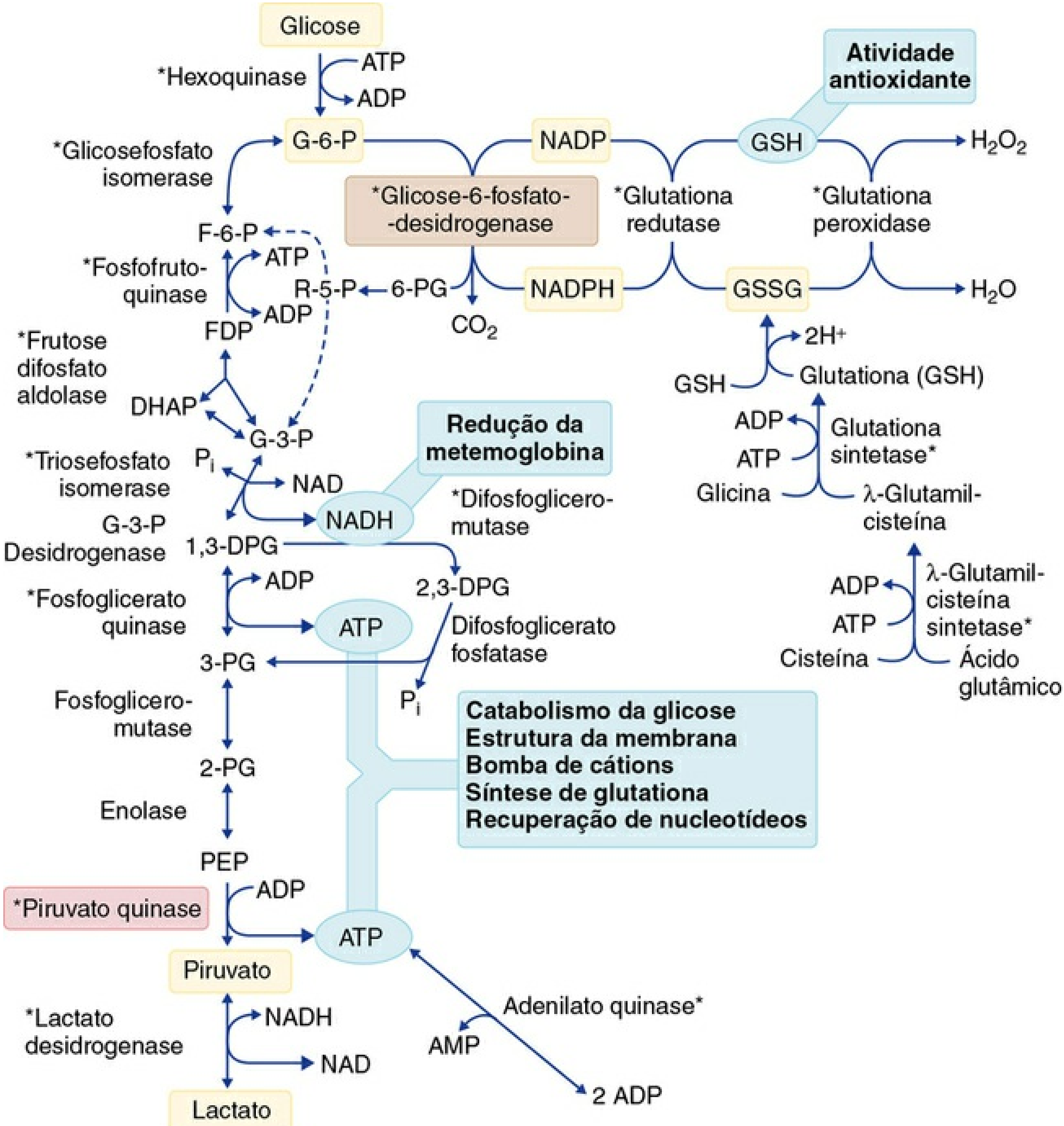

FIGURA 164-3 Vias do metabolismo energético no eritrócito.
A glicose 6-fosfato pode ser degradada anaerobicamente em lactato pela via de Embden-Meyerhof ou oxidativamente pelo *shunt* da hexose-monofosfato. A pentose-fosfatos (R-5-P) pode reentrar na glicólise anaeróbica como frutose-6-fosfato (F-6-P) e gliceraldeído 3-fosfato (G-3-P) após a conversão por enzimas da via terminal da pentose fosfato ou como um produto de degradação de adenosina ou inosina. 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) pode ser gerado em vez de trifosfato de adenosina (ATP) pelo desvio de triose através do desvio de Rapoport-Luebering. A glutationa pode ser sintetizada diretamente de aminoácidos constituintes; a passagem do glutation de formas oxidadas (GSSG) para formas reduzidas (GSH) depende da redução da geração do cofator de piridina (NADPH). ADP = difosfato de adenosina; DHAP = di-hidroxiacetona fosfato; FDP = frutose 1,6-difosfato; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADP = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato; NADPH = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, forma reduzida; PEP = fosfato de poliestradiol.

Via de Embden-Meyerhof

A via de Embden-Meyerhof da glicólise é a fonte primária de ATP, 2,3- -DPG e nicotinamida-adenina-dinucleótido, forma reduzida (NADH) no eritrócito (Fig. 164-3). A maior parte da energia gerada por eritrócitos é através da via de Embden-Meyerhof, seguido por armazenamento como fosfatos de alta energia, tais como ATP, ou de baixa energia sob a forma de nucleótidos de glutationa ou piridina (NADH e nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato, forma reduzida [NADPH]). Esta via metaboliza cerca de 90% da glicose nos eritrócitos com o catabolismo de um mole de glicose rendendo 2 moles de ATP e 2 moles de lactato. Dois moles de ATP por mole de glicose metabolizado parece insignificante em comparação ao ciclo de Krebs do metabolismo intermediário, onde 1 mole de glicose metabolizado produz 38 moles de ATP. No entanto, esta produção de ATP é adequada para renovar 150 a 200% do ATP total dos eritrócitos a cada hora.

A via de Embden-Meyerhof também é a fonte primária de NADH, um cofator necessário para NADH metemoglobina redutase, que mantém o ferro do heme na condição reduzida. Sem esta reação, o ferro do heme seria oxidado a metemoglobina, a qual não é um transportador funcional de oxigênio.

Finalmente, o desvio de Rapoport-Luebering da via de Embden- Meyerhof (Fig. 164-3) produz 2,3-DPG, um composto encontrado em altas concentrações nos eritrócitos, porém em baixas concentrações nas outras células. Uma vez formado, sob condições fisiológicas de pH e concentrações de soluto, 2,3-DPG se liga reversivelmente aos tetrâmeros de desoxi-hemoglobina com maior afinidade do que a oxi-hemoglobina. Ao ligar-se à desoxi-hemoglobina, ele suprarregula alostericamente a liberação do oxigênio restante ligado à hemoglobina, aumentando a capacidade dos eritrócitos em liberar o oxigênio próximo aos tecidos que mais necessitam.

Desvio da Hexose-Monofosfato (Via das Pentoses-Fosfato)

No desvio de HMP (Fig. 164-3), a glicose-6-fosfato sofre oxidação seguida de uma série de reações para produzir frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato, intermediários na via glicolítica. O desvio da HMP é a fonte primária de NADPH nos eritrócitos, com 2 moles de NADPH produzidos por cada mole de glicose metabolizada. NADPH é necessária para a redução da glutationa oxidada e alguns grupos sulfidrilo de proteínas.

Os eritrócitos maduros sintetizam grandes quantidades de glutationa reduzida (GSH). GSH protege os eritrócitos de oxidantes, incluindo peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânions superóxido (O_2^-) e radicais hidroxilo (OH), que são produzidos como subprodutos da oxidação do heme pelo oxigênio. Oxidantes também são produzidos por fagócitos ativados (p. ex., durante infecções) e por eritrócitos após a exposição a determinados agentes. Quando oxidantes se acumulam, eles danificam as proteínas celulares e lipídios. A detoxificação de H_2O_2 é significativamente reforçada pela glutationa peroxidase. GSH é convertido em glutationa oxidada (GSSG) e a dissulfetos mistos com tiois proteicos. Os níveis de GSH são restaurados através da glutationa redutase. Neste processo, NADPH é oxidado a nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato (NADP), que estimula o desvio da HMP para regenerar NADPH. Após estresse oxidativo, hipóxia ou acidose, os eritrócitos podem aumentar a quantidade de glicose metabolizada através do desvio da HMP até 10

a 20 vezes para gerar quantidades aumentadas de glutationa reduzida. A forte ligação do metabolismo da glutationa com o desvio de HMP protege o eritrócito maduro do estresse oxidativo.

Distúrbios do metabolismo eritrocitário

A anemia hemolítica congênita não esferocítica (AHCNE) tradicionalmente inclui distúrbios de eritrócitos não decorrentes de defeitos da membrana eritrocitária ou da hemoglobina, doença imune mediada ou outras doenças, como hemoglobinúria paroxística noturna. A AHCNE é um grupo heterogêneo de distúrbios associados a diversas anormalidades metabólicas do eritrócito, incluindo enzimopatias do metabolismo da glicose, da glutationa e de nucleótidos. Assim como os distúrbios de membrana, as enzimopatias apresentam heterogeneidade clínica, bioquímica e genética. A hemólise pode desenvolver-se como um resultado de qualquer deficiência enzimática ou antioxidativa, ou disfunção (p. ex., o substrato anormal ou cofator de ligação), alteração de ativação ou características de inibição, ou diminuição de estabilidade ou atividade específica.

Os esfregaços de sangue periférico na AHCNE, com exceção da deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase, são incaracterísticos. A fragilidade osmótica de eritrócitos frescos é normal. A resposta à esplenectomia é variável. A herança é heterogênea. É importante um histórico familiar minucioso, e pode ser útil na determinação do diagnóstico. As manifestações do defeito metabólico são normalmente restritas ao eritrócito, mas pode ocasionalmente envolver células não eritroides.

O diagnóstico definitivo das anormalidades metabólicas do eritrócito depende de ensaios qualitativos ou quantitativos da atividade enzimática específica ou identificação da mutação genética específica através da análise de DNA. Os resultados de ensaios enzimáticos devem ser interpretados com cautela, pois (1) eles apenas apresentam amostras de eritrócitos sobreviventes no sangue periférico e o meio metabólico das células não é necessariamente comparável às células já hemolisadas; (2) as condições dos ensaio enzimáticos *in vitro* podem não refletir com precisão o ambiente *in vivo*, (3) as transfusões antes do ensaio podem obscurecer o defeito metabólico subjacente, e (4) a contaminação de leucócitos pode causar resultados falsos. Por fim, a atividade enzimática média pode não refletir com precisão a atividade em subpopulações de eritrócitos. Isto é particularmente real quando há reticulocitose, que pode produzir atividade enzimática média artificialmente elevada devido aos níveis enzimáticos mais elevados encontrados em reticulócitos.

Distúrbios da Via de Embden-Meyerhof

Os defeitos da via de Embden-Meyerhof são herdados de forma autossômica recessiva e geralmente a hemólise é observada apenas em homozigotos ou heterozigotos compostos. Os heterozigotos, cujos eritrócitos contêm quantidades menores que os normais de enzima mutante, são clinicamente normais.

Uma exceção é a deficiência de fosfoglicerato quinase, um distúrbio ligado ao X com hemólise encontrada apenas no sexo masculino. Neste grupo de distúrbios, a hemólise é crônica, geralmente não influenciada por medicamentos ou outros agentes incitantes e é atribuída a um nível insuficiente de ATP nos eritrócitos. A esplenomegalia decorrente do aprisionamento de eritrócitos mutantes é comum. O ambiente esplênico hostil contribui para o tempo de vida encurtado dos eritrócitos. Ao realizar os ensaios enzimáticos específicos de diagnóstico, a mensuração de intermediários glicolíticos podem ajudar no diagnóstico, pois as concentrações de intermediários é aumentada antes de um defeito e diminuída após um defeito.

Deficiência de piruvato quinase

A deficiência de piruvato quinase (PK) representa aproximadamente 90% dos defeitos hereditários da via de Embden-Meyerhof, sendo a segunda enzimopatia eritrocitária hereditária mais comum associado a anemia, após a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (ver adiante). A deficiência de PK é encontrada em todo o mundo, porém é mais frequente em indivíduos com descendência do norte da Europa.

Fisiopatologia

PK catalisa a conversão de fosfoenolpiruvato (PEP) para piruvato, gerando ATP. PK deficiente ou defeituoso causa a diminuição dos níveis eritrocitários de ATP, perturbando muitos processos celulares, como sinalização e manutenção de água e teor de íon, levando à insuficiência da energia e desidratação. Os catabólitos a montante acumulam-se no eritrócito, incluindo 2,3-DPG, que desloca a curva de dissociação de oxigênio para a direita, reforçando a oxigenação de tecidos e melhorando alguns dos efeitos fisiológicos da anemia. Os reticulócitos jovens deficientes de PK retêm a capacidade de utilizar a fosforilação oxidativa para produzir ATP, contornando o defeito. Esta capacidade é perdida à medida que os reticulócitos amadurecem, isso sendo acentuado no ambiente hipóxico do baço.

A deficiência de PK é herdada de forma autossômica recessiva. Os indivíduos afetados são homozigotos ou heterozigotos compostos para defeitos da PK. Os heterozigotos são clinicamente normais ou apresentam hemólise muito pequena.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da deficiência de PK são heterogêneas, variando de assintomática a anemia hemolítica dependente de transfusão. Os pacientes mais gravemente afetados apresentam desde a infância anemia, icterícia e esplenomegalia. Ocasionalmente, os pacientes podem escapar da detecção até mais tarde, ao longo da vida, quando as complicações relacionadas à anemia e hemólise crônica ocorrerem, como colelitíase ou crise aplástica ou quando o diagnóstico é feito durante a avaliação do paciente para uma outra condição.

Diagnóstico

O esfregaço de sangue periférico demonstra eritrócitos normocíticos e normocrômicos, às vezes com especulações (Fig. 164-4A). Também pode-se observar poiquilócitos e acantócitos. A reticulocitose é comum. A fragilidade osmótica de eritrócitos frescos geralmente é normal. Pacientes ocasionais exibem uma população de células osmoticamente frágeis após a incubação.

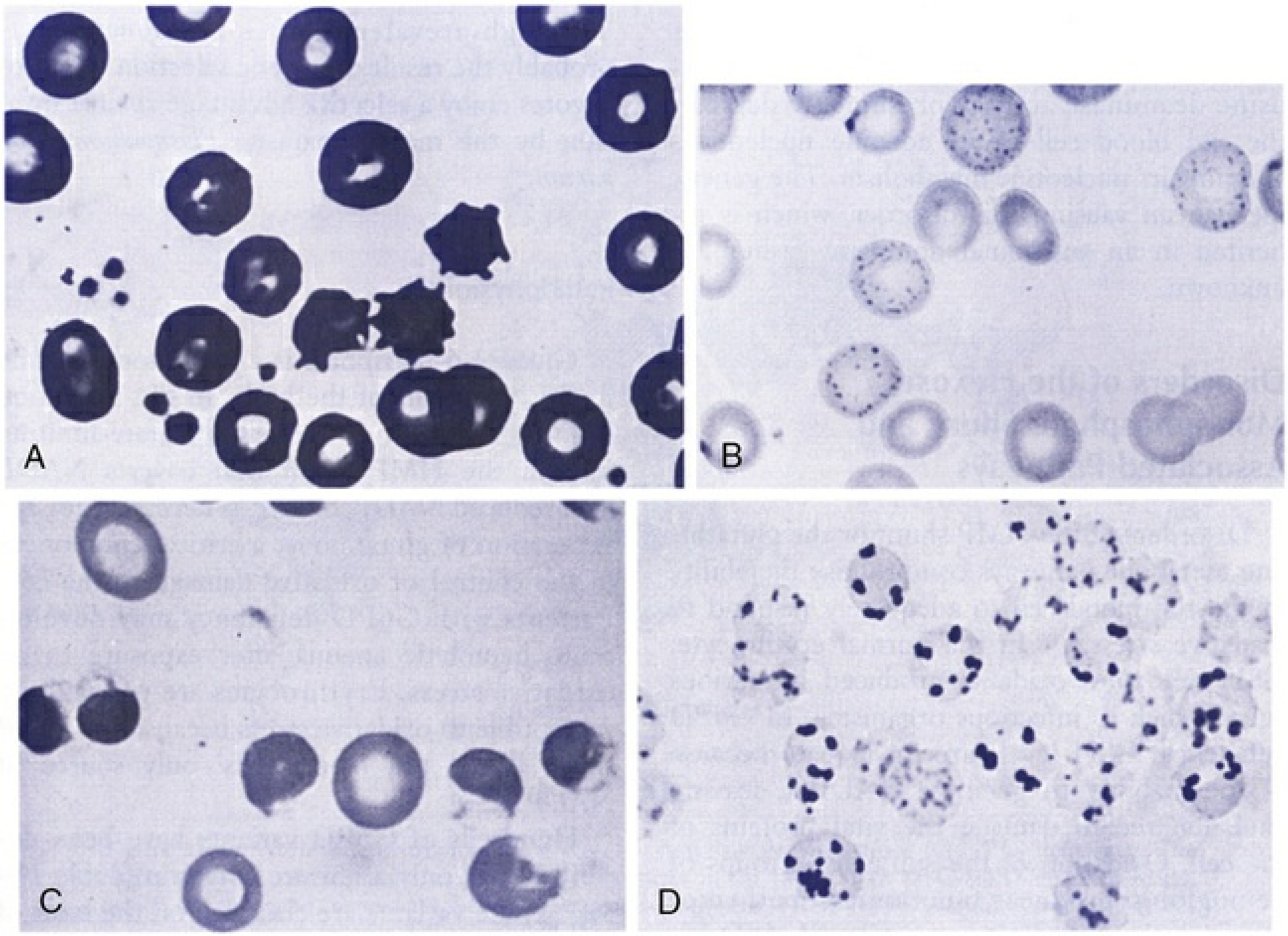

FIGURA 164-4 Esfregaços de sangue periférico em enzimopatias eritrocitárias. **A**, Deficiência de piruvato quinase. **B,** Deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase; **C,** Deficiência de glicose-6-fosfato- -desidrogenase (G6PD). **D,** Corpúsculo de Heinz em deficiência de G6PD. (**B** de Paglia DE. Disorders of erythrocyte glycolysis and nucleotide metabolism. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology.*Philadelphia: JB Lippincott; 1995:1877-1896.)

A fluorescência de NADH sob luz ultravioleta é um teste de rastreio frequentemente utilizado para a deficiência de PK. PEP e NADH são misturados com o sangue do paciente, incubados e manchados em papel de filtro e a fluorescência é medida. O ensaio enzimático direto, o qual utiliza PEP como substrato para PK, pode ser realizado em hemolisado de leucócitos livre de para confirmar os testes anormais de fluorescência. Os leucócitos deve ser cuidadosamente depletados das amostras, já que contêm mais de 300 vezes a atividade de PK dos eritrócitos.

Tratamento Rx

A maioria dos pacientes requerem apenas tratamento expectante, apenas com raras transfusões, como durante um episódio aplástico. Em casos graves, os pacientes

podem ser dependentes de transfusão. Nestes casos, a esplenectomia geralmente diminui a hemólise e melhora a anemia. Após esplenectomia, alguns pacientes desenvolvem reticulocitose acentuada, até 50% a 70%. Esta reticulocitose paradoxal é atribuída a um aumento da sobrevida dos reticulócitos após a remoção do ambiente esplênico hostil.

Outros distúrbios da via de embden-meyerhof

Foram descritas outras anormalidades da via de Embden-Meyerhof. A deficiência de hexoquinase é bastante rara, com grande variabilidade fenotípica nos casos relatados. Os pacientes gravemente apresentam anemia desde o início da infância e podem requerer transfusão de sangue. A deficiência de glicose fosfato isomerase (GPI) é a terceira enzimopatia hemolítica mais comum. A deficiência de GPI geralmente se manifesta na infância, com anemia hemolítica moderada a grave. A deficiência de fosfofrutoquinase pode envolver eritrócitos, músculo ou ambos. A apresentação é geralmente na adolescência com miopatia de esforço. Anemia hemolítica tem sido descrita em casos isolados de deficiência de 2,3-bifosfoglicerato mutase e deficiência de fosfoglicerato quinase.

Distúrbios do Metabolismo de Nucleotídeos

Os eritrócitos maduros não têm a capacidade de sintetizar novos nucleótidos de purina e pirimidina. No entanto, eles são capazes de formar alguns nucleótidos através de vias de recuperação.

Deficiência de pirimidina 5′-nucleotidase

A pirimidina 5′-nucleotidase (P5N) degrada os nucleótidos de pirimidina de RNA para citidina e uridina, que pode difundir-se para fora da célula. Na deficiência de P5N vai ocorrer acúmulo de RNA parcialmente degradados e não difusíveis, levando a acentuado pontilhado basófilo, característico de eritrócitos deficientes de P5N (Fig. 164-4B). Estes nucleótidos acumulados de pirimidina inibem o transporte de GSSG para fora dos eritrócitos, levando a níveis eritrocitários elevados de glutationa. Clinicamente, há anemia hemolítica leve a moderada e esplenomegalia. A etiologia da hemólise permanece pouco clara. Normalmente, a esplenectomia não melhora a hemólise e a anemia.

Distúrbios do Desvio de Hexose-Monofosfato (Via das Pentoses-Fosfato) e Vias Associadas

Os distúrbios do desvio da HMP ou das vias metabólicas de glutationa (Fig. 164-3) comprometem a capacidade dos eritrócitos em responder adequadamente ao estresse oxidativo. Nos eritrócitos normais, GSH desintoxica os oxidantes produzidos por vários agentes e infecção. Nos eritrócitos deficientes de G6PD, devido à incapacidade de gerar

NADPH, os níveis de GSH são inadequados, deixando a célula suscetível ao estresse oxidativo. A oxidação de grupos sulfidrilo da hemoglobina leva à produção de precipitados de metemoglobina e de hemoglobina intracelular chamados corpúsculos de Heinz. Os corpúsculos de Heinz (Fig. 164-4D), normalmente visualizados em esfregaços de sangue periférico com colorações supravitais, como violeta de metilo, unem-se à membrana e a danificam. Elas induzem ao agrupamento de imunoglobulinas e proteína banda 3, marcando o eritrócito para opsonização pelos fagócitos e eventual remoção da circulação. Os *corpúsculos de Heinz* são pinçados das células circulantes pelo baço e são geralmente observados em esfregaços de pacientes após a esplenectomia. As "*células mordidas*", os eritrócitos com invaginações localizadas, possivelmente no local de lesão ou remoção do corpúsculos de Heinz, são observados durante episódios hemolíticos agudos. Além dos danos causados pela formação dos corpúsculos de Heinz, os eritrócitos deficientes de GSH também são submetidos a peroxidação dos fosfolipídios da membrana e a ligação cruzada oxidativa de espectrina, diminuindo a deformabilidade da membrana e promovendo ainda mais o aprisionamento esplênico.

Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase

A deficiência de G6PD é o distúrbio hereditário mais comum do metabolismo eritrocitário, afetando mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo. Acha-se que a alta prevalência da deficiência de G6PD é decorrente de seleção genética, pois os eritrócitos deficientes de G6PD têm uma vantagem seletiva contra a invasão pelo parasita da malária *Plasmodium falciparum*.

Epidemiologia e fisiopatologia

A G6PD é a etapa inicial e limitante da velocidade do desvio de HMP (Fig. 164-3), que converte NADP em NADPH. NADPH é necessária para a geração de glutationa, um constituinte essencial na prevenção de danos oxidativos para a célula. Os pacientes com deficiência de G6PD podem desenvolver anemia hemolítica aguda após a exposição ao estresse oxidativo. Apesar de a G6PD ser uma enzima ubíqua, as células eritroides são particularmente suscetíveis ao estresse oxidativo, pois o desvio de HMP é sua única fonte de NADPH.

Foram descritas centenas de variantes de G6PD, porém apenas algumas são comuns. As variantes são classificadas com base nas características bioquímicas, mobilidade eletroforética, capacidade de usar substrato análogo, Km para NADP e G6PD, o perfil da atividade de pH e estabilidade térmica. A enzima normal, Gd^{B}, está presente em 99% dos americanos brancos e 70% dos afro-americanos. Uma variante normal, Gd^{A+}, encontrada em 20% dos afro-americanos, tem uma mobilidade eletroforética mais rápida do que Gd^{B}. Gd^{A-}, a variante mais comum associada à hemólise, é encontrada em cerca de 10% dos afro-americanos e em muitos africanos. Gd^{A-} apresenta capacidade catalítica diminuída em comparação à Gd^{A+}. Gd^{Med}, a segunda variante mais comum associada à hemólise, é comum na área do Mediterrâneo, na Índia e no sudeste da Ásia, com uma prevalência de 5% a 50%. Gd^{Med} apresenta redução acentuada da atividade catalítica. Gd^{Canton}, uma variante comum em populações asiáticas, produz uma síndrome clínica semelhante ao

Gd^{A-}.

A atividade de Gd^{B} diminui à medida que as células normais envelhecem, com uma meia-vida de aproximadamente 60 dias. Apesar dos níveis baixos de G6PD ou de nenhuma G6PD ativa, os eritrócitos mantêm a capacidade de produzir NADPH e manter uma resposta de GSH ao estresse oxidativo. A variante de Gd^{A-} tem uma meia-vida de apenas 13 dias, de modo que as células jovens tenham uma quantidade normal de atividade enzimática, enquanto os eritrócitos mais velhos são extremamente deficientes. Devido a esta heterogeneidade nos níveis de G6PD, os indivíduos com a variante de Gd^{A-} apresentam apenas hemólise limitada após a exposição oxidativa.

Foram descritas mais de 100 mutações no gene *G6PD*, localizada em Xq28. A maioria das mutações são substituições de aminoácidos que influenciam a cinética enzimática, a estabilidade, ou ambas, além de algumas descrições de raras deleções e de mutações por splicing. Por ser ligada ao X, a deficiência de G6PD afeta principalmente os homens. Os homens têm apenas um alelo de G6PD e expressam apenas um tipo de G6PD. As mulheres podem expressar um ou dois tipos de G6PD. A hipótese de Lyon especifica que apenas um cromossomo X está ativo nas células; portanto, em uma mulher heterozigota a célula ou é normal ou é deficiente. Em mulheres que são heterozigotas para a deficiência de G6PD, a atividade média de G6PD pode ser normal ou leve, moderada ou gravemente reduzida, dependendo do grau de lionização. Os eritrócitos deficientes de G6PD em mulheres heterozigotas são suscetíveis ao mesmo estresse oxidativo que as células deficientes de G6PD em homens, porém o grau total de hemólise é geralmente menor, pois existe uma população menor de células vulneráveis.

Manifestações clínicas

A deficiência de G6PD é dividida em cinco classes, com base na gravidade clínica e no grau de deficiência enzimática. A classe I é caracterizada por AHCNE como causa precipitante e pela deficiência grave de G6PD. A classe II é caracterizada pela hemólise intermitente e deficiência grave de G6PD. A classe III é caracterizada pela hemólise após o estresse oxidativo e deficiência leve de G6PD. A classe II e III em conjunto representam mais de 90% das variantes de G6PD. As classes IV e V são clinicamente assintomáticas. As síndromes mais clinicamente significativas de deficiência de G6PD são anemia hemolítica aguda (AHA), icterícia neonatal (INN) e, raramente, AHCNE.

AHA é a apresentação clínica mais drástica da deficiência de G6PD com hemólise intravascular aguda após a exposição a um estresse oxidativo. O estresse oxidativo inclui a ingestão de certos medicamentos, tais como compostos contendo primaquina ou sulfa, a exposição ao naftaleno (naftalina), ingestão de feijão fava ou infecção, sendo este último a causa mais comum de hemólise. A Tabela 164-2 lista medicamentos que devem ser evitados em pacientes com deficiência de G6PD. Os sintomas apresentados incluem irritabilidade, febre, náuseas, dor abdominal e diarreia dentro de 48 horas de exposição oxidante. Ocorrem hemoglobinúria, icterícia e anemia. O baço e o fígado podem estar aumentados e macios. Os casos de anemia grave pode precipitar insuficiência cardíaca congestiva. Os achados laboratoriais incluem anemia normocítica com anisocitose e reticulocitose. Podem ser observados poiquilócitos e células mordidas. Os corpúsculos de

Heinz, um achado clássico na G6PD, podem ser observados, porém são um achado inconsistente em função de estas células danificadas serem rapidamente retiradas da circulação no baço. Os resultados laboratoriais adicionais incluem hemoglobinúria e a presença de hemoglobina livre no sangue.

Tabela 164-2

Agentes a serem evitados por pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase*

ANTIMALÁRICOS
Primaquina (pessoas com a variante A africana podem tomá-lo em doses reduzidas, sob vigilância)
Pamaquina
Cloroquina (pode ser usado sob vigilância quando necessário para a profilaxia ou tratamento de malária)
SULFONAMIDAS E SULFONAS
Sulfanilamida
Sulfapiridina
Sulfadimidina
Sulfacetamida(Albucid)
Sulfisoxazol acetil (Gantrisin)
Salicilazosulfapiridina (Salazopyrin)
Dapsona
Sulfoxona
Glucosulfona sódica (Promin)
Sulfametoxazol-trimetoprima (Septrin)
OUTROS COMPOSTOS BACTERIANOS
Nitrofuranos — nitrofurantoína, furazolidona, nitrofurazona
[Ácido nalidíxico]
Cloranfenicol
p-Ácido aminossalicílico
ANALGÉSICOS
Ácido acetilsalicílico (aspirina): pode ser usado doses moderadas
Acetofenetidina (Fenacetina)
Alternativa segura: Paracetamol
ANTI-HELMÍNTICOS
β-Naftol
Estibofeno
Niridazol
DIVERSOS
Análogos da vitamina K (1 mg de menaftona pode ser administrado a bebês)

Naftalina (bolas de naftalina)
Probenecid
Dimercaprol **(BAL)**
Azul de metileno
Arsina[†]
Fenil-hidrazina[†]
Acetilfenil-hidrazina[†]
Azul de toluidina
Mepacrina

[*]Os medicamentos em negrito devem ser evitados por pessoas com qualquer forma de deficiência glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Os medicamentos em impressão normal devem ser evitados, além disso, por pessoas com deficiência de G6PD do Mediterrâneo, do Oriente Médio e de origem asiática. Os itens de impressão normal e dentro de colchetes só se aplicam a pessoas com a variante A africana.

[†]Estes medicamentos ou substâncias químicas podem causar hemólise em pessoas normais, se administrados em doses grandes. Muitos outros medicamentos podem produzir hemólise em certos indivíduos.

Outra síndrome clinicamente significativa de deficiência de G6PD é a INN. A icterícia está raramente presente ao nascimento, com a incidência máxima de aparecimento entre os segundo e terceiro dias de vida. A gravidade da hiperbilirrubinemia é variável. Pode ser grave, resultando em kernicterus ou até mesmo em morte. Na maioria dos casos, no entanto, a hiperbilirrubinemia é adequadamente tratada com fototerapia. Em INN, é importante notar que a anemia é muito raramente grave. A etiologia de INN permanece controversa. INN é aumentada em crianças com deficiência de G6PD que também portam um polimorfismo do gene de uridina-difosfato-glucoronil transferase (***UDPGT1***) associado à síndrome de Gilbert.

A anemia hemolítica não esferocítica crônica está associada às variantes raras de deficiência de G6PD, geralmente enzimas mutantes incapazes de manter a produção basal de NADPH. A apresentação pode ser no período neonatal quando a INN é acompanhada por anemia em um indivíduo do sexo masculino. O grau de anemia crônica na AHCNE devido a deficiência de G6PD tem sido variável. Alguns pacientes têm hemólise compensada, enquanto outros requerem transfusões intermitentes. A dependência de transfusão ocorre em casos mais graves.

Diagnóstico

A reação de G6PD (glicose-6-fosfato + $NADP^+$ → 6-fosfogluconolactona + NADPH + H^+) reduz $NADP^+$ para NADPH. A formação de NADPH e NADH pode ser observada diretamente devido à fluorescência no espectro visível quando iluminada com comprimento de onda de luz ultravioleta. Com base nesta observação, foram concebidos vários testes simples de detecção realizados utilizando luz ultravioleta de onda longa de baixo custo. Estes testes são semiquantitativos, classificando uma amostra como normal ou deficiente. Eles não são confiáveis após um episódio hemolítico agudo e normalmente

não detectam heterozigotos femininos. Os testes positivos de detecção devem ser confirmado por ensaio espectrofotométrico ou estudos de DNA.

O ensaio definitivo da enzima depende de medição espectrofotométrica direta da produção de NADPH. Embora mais sensível do que os testes de detecção, este ainda requer 20% a 30% de células com deficiência de G6PD para se obter um resultado anormal. A sensibilidade pode ser aumentada através da comparação do nível de deficiência de G6PD com os níveis de outras enzimas eritrocitárias dependentes da idade, especialmente quando o teste é realizado temporalmente em proximidade estreita com um episódio hemolítico agudo. O teste de ascorbato-cianeto mede a capacidade de eritrócitos em evitar a oxidação da hemoglobina por ascorbato. Ao empregar eritrócitos intactos, pode-se detectar tão pouco quanto 10% a 15% das células deficientes, tornando este teste útil para a detecção de heterozigotos femininos e masculinos após um episódio hemolítico. Esse teste também detecta outras perturbações do desvio de HMP ou do metabolismo da glutationa.

Tratamento

O melhor tratamento para o indivíduo com AHA é a prescrição cuidadosa de medicamentos e a prevenção de agentes precipitantes de hemólise (Tabela 164-2). Fora dos episódios hemolíticos agudos, estes pacientes não necessitam de qualquer tratamento especial. Os episódios da AHA são tratados com especial atenção às complicações hematológicas, cardiopulmonares e renais da hemólise. O tratamento da INN não difere da que se recomenda para outras causas de hiperbilirrubinemia neonatal. Na AHCNE, o tratamento é expectante. A exposição aos estresses oxidativos deve ser evitada. As transfusões de sangue podem ser necessárias durante os episódios hemolíticos agudos. Em casos graves de AHCNE, a esplenectomia pode melhorar a anemia.

Distúrbios do Metabolismo de Glutationa

Os defeitos do metabolismo de glutationa pode estar associados a hemólise. Os eritrócitos de pacientes com ausência de glutationa sintetase ou γ-glutamilcisteína sintetase, enzimas envolvidas na síntese da glutationa, apresentam níveis muito baixos de GSH. Clinicamente, estes distúrbios se assemelham à deficiência de G6PD. Há anemia hemolítica crônica leve a moderada, com aumento da suscetibilidade ao estresse oxidativo.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Leituras sugeridas

Bruce, L. J. Hereditary estomatocitose and cation leaky red cells—recent developments. *Blood Cells Mol Dis*. 2009; 42:216–222. *Análise das bases moleculares da estomatocitose hereditária.*

Cappellini, M. D., Fiorelli, G. Glicose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371:64–74. *Análise clínica*

abrangente dos defeitos humanos de enzimas mais comuns em todo o mundo.

Iolascon, A., Avvisati, R. A., Piscopo, C. Hereditary spherocytosis. *Transfus Clin Biol*. 2010; 17:138–142. *Análise das várias formas de uma condição com uma prevalência de cerca de 1 em 2.000 entre os europeus do norte.*

Mohandas, N., Gallagher, P. G. Red cell membrane: past, present and future. *Blood*. 2008; 112:3939–3948. *Conceitos atuais de estrutura da membrana celular das células vermelhas e função na saúde e doença.*

No Brasil

As anemias hemolíticas por defeitos da membrana eritrocitária e as eritroenzimopatias apresentam distribuição universal, estando também presentes no Brasil, onde não dispomos de dados reais de sua prevalência. A esferocitose hereditária, a mais comum das anemias por defeito da membrana eritrocitária, pode ser causada por diferentes distúrbios genéticos, ocasionalmente com representação étnica específica. Como a população brasileira representa uma mistura de diferentes etnias, anormalidades da anquirina podem ser encontradas com maior frequência nos estados do sul do Brasil, onde a imigração europeia foi mais importante. A eliptocitose hereditária, muitas vezes assintomática, é causada frequentemente por mutações da espectrina encontradas em populações de origem africana, grupo bem representado na miscigenada população brasileira. A estomatocitose hereditária é mais rara, mas provavelmente subdiagnosticada, necessitando de estudos mais específicos, como a ectacitometria para a sua identificação. É importante o seu diagnóstico correto, para evitar que a esplenectomia seja erroneamente indicada para a correção da anemia, em vista da alta frequência de trombose associada ao procedimento nos pacientes portadores de estomatocitose. Casos duvidosos devem ser encaminhados para centros de referência, e a formação de grupos de estudo cooperativos deve ser estimulada em nosso meio. As eritroenzimopatias sintomáticas não são comuns, e o diagnóstico esbarra na dificuldade da realização de testes bioquímicos confirmatórios das deficiências enzimáticas mais raras. Dentre as eritroenzimopatias, a deficiência da G6PD é a mais encontrada no Brasil, sendo a variante africana a de maior frequência. A inclusão da pesquisa da G6PD em recém-nascidos no "teste do pezinho" tem contribuído para o diagnóstico precoce em alguns centros. Outros defeitos como a deficiência de piruvatoquinase também têm sido relatados.

Talassemias

Maria Domenica Cappellini

Definição

As talassemias — ou, de forma mais global, as síndromes talassêmicas — são um grupo heterogêneo de anemias hemolíticas herdadas caracterizadas pela deficiência ou ausência da produção de uma das cadeias de globina da hemoglobina. Isto leva a uma síntese da cadeia da globina desequilibrada, que é a marca registrada de todas as síndromes talassêmicas.

Epidemiologia

Em conjunto, as talassemias são os distúrbios gênicos isolados mais comuns na população mundial. O número estimado de portadores excede aos 270 milhões, e mais de 300.000 crianças nascem a cada ano com uma das síndromes de talassemia ou uma das variantes estruturais de hemoglobina. A frequência extremamente alta dos distúrbios de hemoglobina em comparação a outras doenças monogênicas reflete seleção natural mediada pela resistência relativa de portadores contra malária por *Plasmodium falciparum*. Outros fatores que podem estar envolvidos incluem a prática amplamente difundida da união consanguínea, idade materna elevada nos países mais pobres e genes variantes. Por estes motivos, as talassemias são mais frequentes nos países do sudeste e sul da Ásia, do Oriente Médio, Mediterrâneo e norte e centro da África. Entretanto, como resultado da migração em massa de populações africanas de áreas de alta prevalência, as talassemias agora são encontradas em todo o mundo.

Fisiopatologia

Os eritrócitos adultos normais contêm 97% hemoglobina adulta (HbA: $\alpha_2\beta_2$), com aproximadamente 2,5% do componente minoritário HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) e uma pequena quantidade de hemoglobina fetal (HbF:$\alpha_2\gamma_2$). Em função de o tetrâmero estável $\alpha_2\beta_2$ ser o principal componente da hemoglobina após o nascimento, há duas formas principais de talassemia α e talassemia β. Devido à síntese da cadeia β ser totalmente ativada somente após o nascimento, segue-se que as talassemias β não são expressas como doenças na vida intrauterina; elas se manifestam como declínios da síntese da cadeia γ durante o primeiro ano de vida. Ao contrário, devido às cadeias α serem partilhadas tanto pela hemoglobina fetal quanto pela adulta, as talassemiasα se manifestam tanto na vida fetal quanto na vida adulta.

À medida que o conhecimento sobre sua base genética e mecanismos fisiopatológicos evoluíram, as síndromes talassêmicas podem agora ser classificadas em níveis clínicos e genéticos (Tabela 165-1).

Tabela 165-1

Classificações genética e clínicas das talassemias

	GENÉTICA	CLÍNICAS
Talassemias α	α^0	α Menor
	α^+	Doença de HbH
	Deleção ($-\alpha$)	Hidropisia fetal
	Não deleção (α^T)	
Talassemias β	β^0	β-Menor
	β^+	Talassemia intermédia
	Variante com HbA_2 alta	Talassemia maior
	HbA_2 Normal	
	Silenciosa	
	Dominante	
	Não ligado ao agrupamento do gene β	
Talassemia $\delta\beta$	$(\delta\beta)^0$	$\delta\beta$-Menor
	$(\delta\beta)^+$	Talassemia intermédia
	$(^A\gamma\delta\beta)^0$	
PHHF	Deleção	Aumento silencioso de HbF
	Não deleção	
	Não ligado ao agrupamento do gene β	

HbA = hemoglobina adulta; HbF = hemoglobina fetal; HbH = hemoglobina H; PHHF = persistência hereditária da hemoglobina fetal.

Fatores Genéticos

Seis tipos diferentes de cadeias de globina (α, β, γ, δ, ε, ζ) são encontrados na hemoglobina humana normal em diferentes estágios de desenvolvimento. No embrião na fase inicial, a síntese de hemoglobina é restrita para o saco vitelino e para a produção de Hb Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) e Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Subsequentemente, em cerca de 8 semanas de gestação, o fígado fetal assume o controle, sintetizando predominantemente HbF ($\alpha_2\gamma_2$) e uma pequena quantidade (<10%) de HbA. Entre aproximadamente 18 semanas e o nascimento, o fígado é progressivamente substituído pela medula óssea como o principal local de produção de eritrócitos. Isto é acompanhado nos últimos estágios da gestação com a troca recíproca na produção de HbF e HbA; continuando até que, ao final do primeiro ano de vida, a produção de HbF cai para menos de 2%. Os genes

da globina são codificados em agrupamentos separados de genes. O agrupamento de α (ζ, α_2, α_1) situa-se no telômero do cromossomo 16 e o agrupamento β cluster (ε, $^{G}\gamma$ e $^{A}\gamma$, δ, β) situa-se no cromossomo 11p15.5. Em ambos os agrupamentos, os genes são alinhados 5′ para 3′ na ordem na qual eles são expressos durante o desenvolvimento. Ambos os conjuntos de genes estão sob a regulação de elementos como intensificadores (local hipersensível [EH]-40 para o agrupamento α e região de controle de *locus* [CSF] para o agrupamento β) que se situa um pouco longe na extremidade 5′ do agrupamento. A deleção desses elementos intensificadores resulta na inativação de qualquer gene relacionada da globina. Há dois genes/alelos α (α_2 e α_1) que diferem por alguns nucleotídeos no íntron 2 e a região 3′ não traduzida, mas produzem produtos proteicos idênticos. A produção do gene α_2 excede a do gene α_1 por duas a três vezes. O agrupamento α também contém genes pseudo-ζ e pseudo-α que não são traduzidos em produtos proteicos. A região em torno de um DNase I EH em 40 kb a montante do gene da globina ζ (HS-40) é o principal regulador da expressão gênica de globina α. O agrupamento β contém um único gene pseudo-β; o agrupamento β "intensificador" é composto por cinco elementos marcados por DNase I SHs específico de eritroide que situa-se 6-20 kb a montante do gene da globina ε, cada um dos quais contém vários sítios de ligação para fatores de transcrição específicos de eritroide, entre outros. Juntos, estes elementos são conhecidos como o LCR, e cada elemento contribui para a atividade total de LCR. Além disso, existe um elemento eritroide HS específico aproximadamente 20 kb a jusante do gene da globina β; quando o agrupamento é ativado, HSs a montante e a jusante são trazidos à proximidade dos genes promotores para ativar a sua transcrição. Os genes individuais da globina partilham muitas características gerais: eles consistem em três éxons sequência de codificação separados por dois íntrons em posições idênticas, mas de comprimento variável, para um comprimento total de aproximadamente 1.500 nucleótidos. Esta estrutura foi altamente conservada ao longo da evolução. As regiões a montante que flanqueiam o primeiro éxon contêm uma série de modelos de sequência que são necessários para especificar a iniciação correta da transcrição. Uma caixa TATA é encontrada em 30 pares de bases a montante do local de iniciação, em conjunto com um ou mais sítios CCAAT em 70 pares de bases a montante. Os promotores do gene também contêm uma caixa CACCC ou CCGCCC que se liga ao fator eritroide tipo Krüppel (EKLF)-1 e alguns possuem sítios de ligação para fator de transcrição eritroide GATA-1. Nos sistemas de modelo, as mutações introduzidas em tais sequências causam uma redução no nível de transcrição.

Todas as talassemias têm um padrão semelhante de herança: na maioria dos casos, os defeitos genéticos são transmitidos em uma forma autossômica mendeliana. Assim, as variedades sintomáticas graves geralmente resultam da interação de mais de um dos determinantes genéticos. A herança de talassemia α é mais complicada, pois envolve os produtos dos pares ligados dos genes α ($\alpha\alpha$) (ver Manifestações Clínicas).

Base Molecular

As talassemias α e β são divididas em distúrbios nos quais não são produzidas cadeias

dos cromossomos afetados (α^0 e β^0) e aquelas em que a produção de cadeia é reduzida (α^+ e β^+).

Para as α- talassemias, os defeitos moleculares mais comuns são deleções de um ou ambos os genes α, que são designados – α e —, respectivamente. Acredita-se que o único gene α tem surgido por cruzamento entre dois genes α desalinhados no cromossomo homólogo, que podem dar origem aos cromossomos com genes individuais ($-\alpha$) ou triplicados ($\alpha\alpha\alpha$) de globina α. Dependendo do ponto de cruzamento, as deleções podem remover entre 2,5 e 5,3 kb de sequência, com perda de 3,7 ($-\alpha^{3,7}$) ou 4,2 ($-\alpha^{4,2}$) kb, sendo mais prevalente. A duplicação completa do lócus do gene da globina α, incluindo o elemento regulador a jusante, também tem sido relatada em indivíduos de ancestrais diferentes, sugerindo que esse tipo de recombinação genética homóloga ocorre com relativa frequência em *locus* de globina. Até o momento, foram relatados mais de 20 deleções diferentes que envolvem ambos os genes α, resultante da recombinação ilegítima ou não homóloga. Os comprimentos de deleção variam de 5,2 a mais de 40 kb, sendo os mais comuns aqueles do sudeste da Ásia, Mediterrâneo e Filipinas, designada $--^{SEA}$, $--^{MED}$ e $--^{FIL}$, respectivamente. Os tipos de não deleção da talassemia α (α^T) são muito menos frequentes do que as formas de deleção e, na maioria dos casos, eles resultam de mutações individuais de oligonucleotídeos em regiões da sequência do gene α que são fundamentais para a expressão normal. Uma vez que a expressão do gene α_2 é duas a três vezes maior que a do gene α_1 não é surpreendente que a maioria dos mutantes de não deleção afetem predominantemente a expressão do gene α_2. As mutações podem afetar o códon de iniciação ou sinais de splicing, causar deslocação do quadro de leitura ou introduzir códons de parada prematura. Pelo menos cinco variantes de nucleotídeo único afetam o códon natural de terminação (TAA) do gene da globinaα_2. Entre estes, Hb Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$) é a mais comum e extensamente estudado. Em última análise, há diversas variantes de globina α que são tão instáveisque sofrem degradação pós-síntese muito rápida. Em tais situações, as cadeias β permanecem em excesso no interior do eritrócito, e os portadores destas variantes da cadeia α, por definição, possuem talassemia α. Até o momento, 17 variantes instáveis α mostraram produzir o fenótipo de talassemia α em maior ou menor extensão.

Assim como para as talassemias α, talassemias β são classificadas como β^0 talassemia (em que não é produzida a globina β) e talassemia β^+ (em que são produzidas algumas globina β, porém em quantidade menor do que o normal). Em alguns casos, os defeitos da produção de cadeia β são tão leves que são designados β^{++}. Até agora, foram descritas mais de 200 mutações talassêmicas diferentes do gene da globina β; a grande maioria é de mutações pontuais no gene ou sua sequência de flanqueamento imediata. Algumas mutações de talassemia β que se segregam, independente do agrupamento do gene da globina β, têm sido descritas, presumivelmente envolvendo fatores transacionais reguladores. A distribuição dos alelos é altamente variável de uma população a outra, porém, dentro de cada população, apenas alguns alelos são comuns. As formas de não deleção da talassemia β são responsáveis pela grande maioria de alelos talassemia β. Uma lista atualizada destas mutações pode ser acessada no site Globin Gene Server:

http://globin.cse.psu.edu. Eles incluem mutações de transcrição, mutações de processamento do RNA e mutações que afetam a tradução.

As deleções do gene da globina β são raras, variando o tamanho de 290 pares de base até mais de 60 kb. A deleção do par de base 619 na extremidade 3′ do gene β é relativamente comum entre as populações do Sind e Punjabi na Índia e Paquistão. As deleções restantes são restritas a determinadas famílias e são necessariamente β^0 talassemias; curiosamente, elas são associadas a um nível anormalmente alto de HbA_2 em heterozigotos. Grandes deleções que afetam todo o agrupamento do gene da globina β $(\varepsilon\gamma\gamma\delta\beta)^0$ são raras e restritas a determinadas famílias. Finalmente, algumas variantes β altamente instáveis podem-se manifestar como uma forma dominante da talassemia β.

As talassemias δβ e a persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF) são o resultado de deleções que afetam várias partes do *locus* de globina β. Estas deleções são parcialmente compensadas por um aumento da expressão dos genes γ, aumentando o nível de HbF. O comprimento de deleção é responsável por diferentes formas de talassemia δβ, incluindo tanto o gene $^G\gamma$ quanto o gene $^A\gamma$ ou apenas o gene $^A\gamma$, e este comprimento varia de 9 a 100 kb. Hb Lepore é um híbrido das cadeias δ e β resultante de uma reação cruzada entre os dois genes desalinhados; essa hemoglobina é sintetizada de modo ineficiente e dá origem a uma forma de talassemia δβ. As deleções dos genes δ e β também constituem as bases moleculares para muitas formas de PHHF, que geralmente apresentam níveis mais elevados de produção compensatória de HbF do que as talassemias δβ. Outras formas de PHHF são devido às mutações pontuais na região promotora a montante do sítio de iniciação da transcrição na genes $^G\gamma$ ou $^A\gamma$ que alteram a ligação de um ou mais fatores de transcrição; elas são conhecidas como PHHF por mutação de não deleção. Estudos genéticos identificaram três principais *locus* de traço quantitativo que são responsáveis por 20% a 50% da variação comum nos níveis de HbF em pacientes com talassemia β e doença falciforme, bem como em adultos saudáveis.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas (expressão fenotípica) das síndromes talassêmicas são extremamente variáveis e dependem do grau de desequilíbrio da cadeia da globina.

Talassemias α

Conforme mencionado anteriormente, há duas classes principais de talassemias α: α^0, em que ambos os genes α são inativados (− −/), e gene α^+, nas quais apenas um dos pares é defeituoso devido a uma deleção α ou uma mutação (–α ou $\alpha\alpha^T$). O espectro clínico das talassemias α correlaciona-se bem com o número de genes α afetados — isto é, de normal à perda de todos os quatro genes. A herança de um alelo normal (αα) com um dos alelos α^+ ou α^0 resulta, mais frequentemente, na talassemia α menor (− −/αα, −α/αα, $-\alpha^T/\alpha\alpha$, $\alpha^T\alpha/-\alpha$, $-\alpha/-\alpha$). Em geral, os portadores de tais genótipos têm níveis mais baixos de hemoglobina total, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média, porém uma contagem de eritrócitos maior do que a normal. Diferenças mais importantes são observadas na hemoglobina celular média, que geralmente é inferior a

26 pg. O esfregaço de sangue periférico é bastante variável, mostrando diferentes graus de hipocromia, com algumas células-alvo e poiquilócitos ocasionais (Capítulo 160). Em portadores de talassemia α^0 ($- -/\alpha\alpha$), é possível gerar algumas inclusões de eritrócitos HbH (β_4). Os portadores de formas não delecionais ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$) mostram alterações hematológicas ligeiramente mais acentuadas do que os portadores de formas de deleção. A constituição de hemoglobina de portadores adultos da talassemia α^+- ou α^0- é indistinguível da normal, porém mostra níveis ligeiramente baixos de HbA_2. Traços de Hb de Bart (γ_4) no período neonatal são detectáveis em uma grande proporção de recém-nascidos com talassemia α, e os níveis declinaram durante os primeiros 6 meses após o nascimento. As talassemias α são comuns em áreas onde as talassemias β também são encontradas em uma alta frequência. Assim, a co-herança de traços de talassemia α e β podem ocorrer e até mesmo melhorar os parâmetros hematológicos. Para famílias em que tanto as talassemias α quanto as β estão presentes, a determinação do genótipo é essencial para fornecer aconselhamento genético. O mutante instável Hb^{CT} causa uma redução grave na expressão de globina α_2 do cromossomo afetado; portanto, os portadores e particularmente os homozigotos têm um fenótipo mais grave que a talassemia α menor, porém não tão grave quanto a maioria dos casos de doença de HbH.

Doença de HbH mais frequentemente resulta da interação da talassemia α^+ e α^0 e, não surpreendentemente, a maioria dos pacientes se originam do sudeste da Ásia, Mediterrâneo e Oriente Médio. A doença de HbH é um diagnóstico atribuído aos indivíduos mais velhos que 6 meses com um desequilíbrio suficiente de globina para produzir níveis detectáveis de HbH (>1% a 2%) no sangue periférico, juntamente com corpúsculos de inclusão (tetrâmeros β_4) em seus eritrócitos. Os fenótipos clínicos englobam um largo espectro, de manifestações clínicas leves a talassemia intermédia. As características predominantes são uma anemia microcítica hipocrômica, com icterícia e hepatoesplenomegalia. Como o mecanismo principal da anemia é hemólise em vez de diseritropoiese, somente poucos pacientes têm evidência clínica de uma expansão do éritron. A complicação mais comum é o desenvolvimento de hiperesplenismo devido à esplenomegalia grave. Outras complicações incluem cálculos biliares, úlceras na perna, aumento do risco de infecção, deficiência de ácido fólico e aumento do risco de trombose venosa, principalmente após a esplenectomia. Os níveis de hemoglobina variam de 3 a 12 g/dL g/dL em diferentes séries, e as flutuações podem ocorrer após a exposição a um medicamento oxidativo, infecção ou aplasia transitória possivelmente devido à infecção viral intercorrente. Raramente, os pacientes com doença de HbH necessitam de regulares transfusões de sangue. A anemia está associada a reticulocitose e alterações talassêmicas típica do índices hematimétricos. A quantidade relativa de HbH varia de 1% a 40%. Os valores de HbA_2 são sempre reduzidos. O esfregaço de sangue periférico mostra periférica hipocromia com anisopoiquilocitose variável, células-alvo e pontilhados basófilos. O aspecto característico da doença de HbH é que ela possibilita gerar múltiplas inclusões nos eritrócitos após a incubação com o azul de cresil brilhante. A medula óssea exibe hiperplasia eritroide acentuada.

A forma mais grave de talassemia α é hidropisia fetal, qual todos os quatro genes da

globina α são deletados (genótipo −−/ − −). Ela é incompatível com a vida. Em função de as cadeias de globina α estarem ausentes durante a gestação, a Hb de Bart (γ_4) se torna a hemoglobina dominante. Devido à sua afinidade muito alta ao oxigênio, a Hb de Bart é incapaz de entregar oxigênio aos tecidos e as consequências intrauterinas são anemia grave progressiva, eritropoiese ineficaz, com eritropoiese extramedular acentuada, organomegalia maciça, insuficiência cardíaca grave, hipoalbuminemia grave e edema. Os lactentes com síndrome de hidropisia fetal morrem no útero (30 a 40 semanas de gestação) ou logo após o nascimento. Os níveis de hemoglobina variam de 3 a 20 g/dL; o esfregaço de sangue periférico é caracterizado por anisopoiquilocitose acentuadas, grandes macrócitos hipocrômicos e muitos eritrócitos nucleados. A hemoglobina é composta por quase inteiramente a Hb de Bart (80% a 90%), com alguns HbH e Portland restantes. As mães destes lactentes muitas vezes têm uma histórico de óbitos neonatais prévios. Sem assistência médica, as mulheres que carregam esse fetos podem ter complicações de parto e pós-parto (p. ex., retenção de placenta, eclâmpsia, sepse).

Há vários relatos que descrevem a talassemia α associada ao retardo mental (denominado síndrome de ATR-16). Essas condições são principalmente devido a grandes deleções (1 a 2 megabases) da ponta do cromossomo 16, incluindo o agrupamento do gene da globina α. Entretanto, vários casos não possuem deleções ou outras anormalidades aparentes do agrupamento do gene da globina α. Tem sido demonstrado que esses pacientes, com um fenótipo peculiar caracterizada por retardo mental grave, dismorfias faciais, anormalidades genitais e talassemia α, apresentam um distúrbio que mapeia para o cromossomo X (síndrome de ATR-X).

Talassemias β

As talassemias β incluem um grupo heterogêneo de distúrbios da síntese da hemoglobina, todas caracterizadas por produção reduzida das cadeias β de hemoglobina adulta. A classificação clínica inclui a talassemia maior ou major (MT; dependentes de transfusão), talassemia intermédia (TI; gravidade intermediária) e talassemia menor (assintomática) (Fig. 165-1; ver Tabela 165-1). A gravidade das manifestações clínicas se correlaciona muito bem com o grau de desequilíbrio das cadeias de globina: dependendo dos defeitos genéticos da globina β e sua interação, a produção de cadeias de globina β é quantitativamente reduzida em diferentes graus, enquanto a síntese de globina α continua normal, resultando no acúmulo do excesso de cadeias de globina α nos precursores eritroides. As cadeias livres de globina α são incapazes de formar tetrâmeros estáveis; portanto, eles se precipitam nos precursores eritroides, formando os corpúsculos de inclusão que danificam a membrana eritrocitária, causando assim a destruição prematura dos precursores eritroides na medula óssea (eritropoiese ineficaz). A eritropoiese ineficaz pode levar a uma sequência de eventos responsáveis pela expansão da medula óssea, anemia, hemólise, esplenomegalia e aumento da absorção de ferro. Qualquer fator que reduz o grau da cadeia de desequilíbrio e a magnitude da cadeia α em excesso, como a co-herança da talassemia α ou uma capacidade inata de aumentar HbF, irá melhorar a expressão clínica da doença (Fig. 165-2).

A

	Talassemia maior mais provável	Talassemia intermediária mais provável
Clínica		
Apresentação (anos)	<2	>2
Nível de Hb (g/dl)	<7	7-10
Aumento do fígado/baço	Grave	Moderada a grave
Hematológica		
HbF (%)	>50	10-50 (pode ser de até 100%)
HbA_2 (%)	>3,5	<4-4,5
Genética		
Pais	Ambos os transportadores de talassemia β HbA_2 alta	Um ou ambos os transportadores: talassemia β HbF elevada, limítrofe HbA_2
Molecular		
Tipo de mutação cadeia β	Grave	Suave/silenciosa
Co-herança de talassemia β	Não/rara	Sim
Persistência hereditária de hemoglobina fetal	Não	Sim
δβ-talassemia	Não	Sim
Polimorfismo Gγ XmnI	Não	Sim

B

FIGURA 165-1 **A,** Classificação clínica das talassemias β. **B,** Os critérios experimentais para diferenciar a talassemia maior da talassemia intermédia na apresentação. HbA = hemoglobina adulta; HbF = hemoglobina fetal; RBC = eritrócitos.

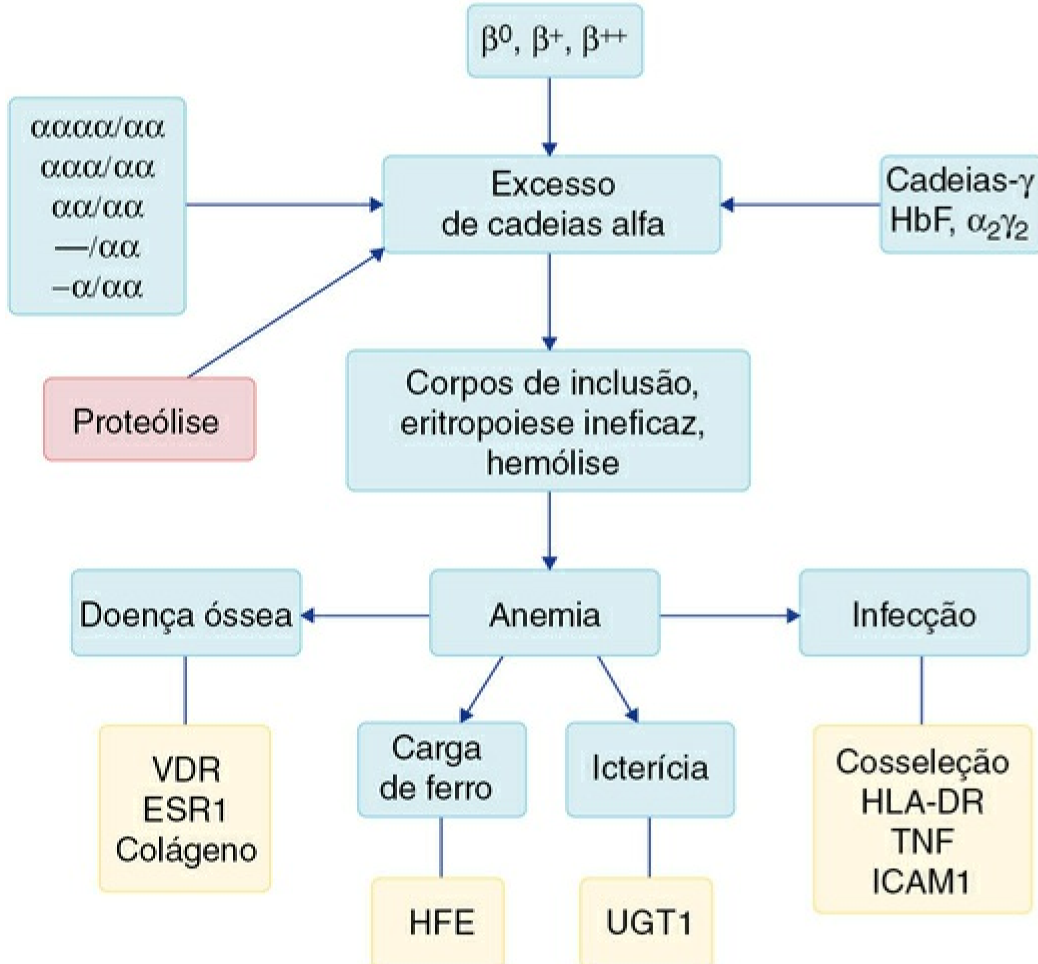

FIGURA 165-2 Fisiopatologia de talassemias β e modificadores do desequilíbrio da cadeia de globina. A gravidade da eritropoiese ineficaz é dependente do grau de excesso de cadeias livre α livres que resultam principalmente de três mecanismos diferentes: (1) herança de mutações da cadeia β graves, leves ou silenciosas; (2) co-herança de determinantes associada ao aumento da produção da cadeia γ; e (3) co-herança da talassemia α. Um fenótipo de talassemia intermédia pode resultar do aumento da produção das cadeias de globina α por um genótipo triplicado (ααα) ou quadruplicado (αααα) α associado a heterozigosidade β. Herança de polimorfismos ou mutações do genes envolvidos no metabolismo ósseo, de ferro e de bilirrubina, bem como na infecção pode contribuir para modificar a evolução clínica da doença. ESR1 = receptor de estrógeno 1; HbF = hemoglobina fetal; HFE = gene da hemocromatose hereditária; HLA = antígeno de leucócitos humanos; ICAM1 = molécula de adesão intercelular-1; TNF = fator de necrose tumoral; UGT1 = UDP glicose: glicoproteína glicosiltransferase 1; VDR = receptor de vitamina D.

As principais formas de talassemia β (ainda algumas vezes chamadas de anemia de Cooley) são distúrbios nos quais a vida pode ser mantida apenas por regulares transfusões de sangue. Esta condição geralmente resulta da condição homozigota ou condição heterozigota composta para as mutações graves do gene β (β^0). As formas típicas da TM se manifestam durante o primeiro ano de vida, durante o qual as cadeias γ são desligadas, mas não substituídas pela síntese da cadeia β. Esses lactentes, deixados sem tratamento, são incapazes de manter um nível de hemoglobina acima de 5 g/dL e mostram deformidades ósseas acentuadas e retardo do crescimento. Elas desenvolvem fácies talassêmicas devido à protuberância frontal do crânio e protrusão da maxila e a mandíbula e bochechas. A magnitude do aumento da eritropoiese pode resultar em massas extramedulares, originando-se geralmente do esterno e costelas. A hepatoesplenomegalia progressiva é um achado constante, levando à pancitopenia. O início da infância de pacientes com TM não tratada ou inadequadamente tratada inclui

diversas complicações, como infecções recorrentes, fraturas espontâneas, cálculos biliares e úlceras na perna. A taxa de mortalidade nesses pacientes já foi muito alta durante a puberdade. Felizmente, este não é mais o caso em crianças com TM bem tratada. As crianças que são transfundidas para manter um nível de hemoglobina superior a 9 g/dL g/dL apresentam crescimento e desenvolvimento relativamente normal e a futura evolução depende de terem recebido uma quelação adequada de ferro (ver Tratamento). Muitas crianças que são adequadamente transfundidas e totalmente aderentes com a terapia de quelação de ferro se desenvolvem normalmente, entram na puberdade e se tornam sexualmente maduros. No presente, estamos lidando com uma população adulta de pacientes TM que podem sofrer dos efeitos colaterais do tratamento a longo prazo — isto é, infecções associadas à transfusão (particularmente hepatite B e C e, em algumas populações, HIV) e lesão de órgãos (fígado, coração, glândulas endócrinas) devido à quelação insatisfatória de ferro a longo prazo. As principais causas de morte em pacientes adultos com TM ainda são as complicações cardíacas. A insuficiência cardíaca nestes pacientes é multifatorial, envolvendo anemia crônica, sobrecarga de ferro, miocardite, pericardite e, provavelmente, muitos outros mecanismos. Além disso, em adição ao grau de desequilíbrio da cadeia de globina, que é dependente dos fatores genéticos relacionados aos genes da globina (co-herança de talassemia α, aumento da síntese inata de HbF), há muitos outros modificadores genéticos que podem secundariamente impactar o resultado de complicações. Por exemplo, a presença de uma variante polimórfica no promotor UGT1A1 responsável pela síndrome de Gilbert (Capítulo 149) pode aumentar a predisposição à colelitíase, que já é uma complicação comum na talassemia. Da mesma forma, os polimorfismos nos genes envolvidos na homeostase do ferro ou metabolismo ósseo podem influenciar negativa ou positivamente o grau sobre a sobrecarga de ferro ou osteopenia e osteoporose, respectivamente (Fig. 165-2). Os fatores ambientais, incluindo condições sociais, nutrição e disponibilidade de assistência médica, também foram implicados na gravidade variável das manifestações clínicas da TM.

TI é um termo clínico usado para descrever os pacientes com anemia e esplenomegalia, porém sem o espectro clínico completo da TM. Os fenótipos clínicos de TI situam-se entre aqueles da talassemia menor e maior, que abrange um amplo espectro. Os pacientes levemente afetados são quase completamente assintomáticos até a vida adulta, apresentando apenas anemia leve e mantendo espontaneamente os níveis de hemoglobina entre 7 e 10 g/dL. Os pacientes com TI mais grave geralmente presente entre 2 e 6 anos de idade; embora sejam capazes de sobreviver sem terapia regular de transfusão, o crescimento e o desenvolvimento podem ser retardados. A maioria dos pacientes com TI são homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações genéticas β leves a moderadas (β^+/β^+, β^0/β^+); menos frequentemente, apenas um único gene da globina β é afetado. Devido à gravidade clínica da doença ser ditada pela extensão de desequilíbrio da cadeia da globina, pelo menos três mecanismos diferentes podem promover características clínicas leves de TI em comparação àqueles de TM: herança de mutações genéticas leves ou silenciosas β mutações gênicas; co-herança de determinantes associada ao aumento da produção da cadeia γ, que contribui para

neutralizar grande proporção das cadeias α livre; e a co-herança da talassemia α, que reduz a síntese de cadeias α, reduzindo assim o desequilíbrio da cadeia α/não-α.

Três principais fatores são responsáveis pela sequelas clínicas em pacientes com TI: eritropoiese ineficaz, anemia crônica e sobrecarga de ferro. O grau de eritropoiese ineficaz depende principalmente dos defeitos moleculares subjacentes (conforme já mencionado) e deve-se à precipitação de cadeias α livres em precursores eritroides na medula óssea, causando dano na membrana e a morte celular prematura na medula. O grau da eritropoiese ineficaz é o determinante primário da anemia de TI; a hemólise periférica de eritrócitos circulantes, maduros e uma redução total na síntese de hemoglobina são secundárias. A hemólise por si e os eritrócitos danificados que expõem resíduos membranares de fosfatidilserina carregados negativamente foram associados ao desenvolvimento de condição hipercoagulável e o risco elevado de hipertensão pulmonar encontrada na população com TI. Anemia crônica e eritropoiese ineficaz crônica podem levar a um aumento inadequado da absorção gastrointestinal de ferro, resultando em sobrecarga de ferro. Por outro lado, na TM, a sobrecarga de ferro resulta principalmente de infusão de ferro transfusional. Tem sido demonstrado que a anemia crônica e eritropoiese ineficaz, características de TI, estão associadas à redução da expressão de hepcidina, um peptídeo hepático que desempenha um papel central na homeostase do ferro. Além disso, o fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF15), secretado pelos precursores eritroides e superexpresso na presença de eritropoiese ineficaz, pode suprimir a síntese de hepcidina. Juntos, a eritropoiese ineficaz (levando ao aumento de GDF15) e a anemia crônica e hipóxia resultam na supressão hepcidina, a absorção intestinal aumentada de ferro dietético e a liberação aumentada de ferro reciclados do sistema reticuloendotelial, causam uma situação de sobrecarga de ferro muito semelhante àquele observada em pacientes com síndromes de hemocromatose hereditária (que são caracterizadas por comprometimento da produção de hepcidina; Capítulo 219). Assim como a consequência desses processos fisiopatológicos, várias complicações têm sido identificadas como as únicas em pacientes com TI, especialmente em pacientes esplenectomizados não tratados anteriormente. A colelitíase é muito mais comum em TI do que na TM, devido à eritropoiese ineficaz e hemólise periférica. A hematopoese extramedular, conforme um mecanismo compensatório, causa a formação de massas teciduais eritropoiéticas que afetam primariamente o baço, fígado, linfonodos e vértebras. Estas massas podem causar problemas neurológicos, tais como compressão da medula espinal e paraplegia, e massas intratorácicas. Estas lesões são raras em pacientes com TM bem trasnfundidos, porém são bastante comuns em pacientes adultos com TI; elas permanecem sem esclarecimento de por que, na mesma hemoglobina e os níveis de HbF, alguns pacientes desenvolvem úlceras nos membros inferiores e outros não. Os risco trombótico é definitivamente elevado em pacientes com TI. Vários estudos têm demonstrado coletivamente que a incidência de eventos tromboembólicos é maior em pacientes esplenectomizados com TI. Embora o acidente vascular seja raro em TI, dano cerebral assintomático, incluindo a isquemia, foi documentado por imagem em ressonância magnética (IRM) e tomografia computadorizada em pacientes com TI. A hipertensão pulmonar (Capítulo 68) é prevalente em pacientes com TI (aproximadamente

60%) e acredita-se que seja a causa primária de insuficiência cardíaca nesta população. A doença hepática em função da infecção viral é menos frequente do que em TM; no entanto, as enzimas hepáticas anormais são frequentemente observadas em pacientes com TI, principalmente devido à lesão de hepatócitos resultante das sobrecarga de ferro. Em alguns dos pacientes mais velhos com TI (>40 anos), casos de carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) foram detectados devido ao acúmulo de ferro não tratado a longo prazo com cirrose resultante, como a encontrada na hemocromatose genética (Capítulo 219). Hipogonadismo, hipotireoidismo e diabetes melito são muito raros. Embora os pacientes com TI geralmente apresentem a puberdade tardia, eles possuem o desenvolvimento sexual normal e geralmente são férteis. Mulheres com TI podem ter gestações espontâneas bem-sucedidas, embora possam acontecer complicações.

A talassemia menor ou minor é a condição heterozigota de talassemia β. Os indivíduos com talassemia menor são "portadores" de um único defeito genético da globina β e geralmente são assintomáticos, exceto por uma leve anemia da gravidez. Os portadores são geralmente identificados como parte de um estudo familiar, incidentalmente durante uma doença intercorrente, ou como parte de um levantamento de população. A anemia é leve, hipocrômica e microcítica, e está associada a um nível elevado de HbA_2. O esfregaço de sangue mostra microcitose e hipocromia de forma característica, com alguma variação no tamanho e formato dos eritrócitos. A presença de células-alvo é muito variável. As manifestações hematológicas são notoriamente semelhantes entre diferentes grupos étnicos. Os portadores de talassemia β com HbA2 normal têm sido observados na condições em que um indivíduo com TI leve foi encontrado tendo um genitor com talassemia β menor típica com níveis elevados de HbA_2 enquanto o outro apresenta mínima ou nenhuma anormalidade hematológica e HbA_2 normal. Indivíduos com HbA_2 normal geralmente são portadores de mutações silenciosas β (β^{++}).

Talassemia δβ e Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal

As manifestações clínicas das talassemias $(\delta\beta)^0$ são semelhantes àquelas de TI, enquanto os heterozigotos são distinguidos dos heterozigoto com talassemia β heterozigotos pelos níveis séricos normais de HbA_2 e os níveis de HbF aumentada de 5% a 20%. Os homozigotos para Hb Lepore podem apresentar fenótipos semelhantes à TM ou TI. Os indivíduos afetados pela formas de deleção ou não deleção de PHHF geralmente são assintomáticos.

Qualquer um dos defeitos de talassemia β pode ser co-herdado com variantes da cadeia β (p. ex., HbS, HbC, HbE), causando um fenótipo de talassemia β clinicamente significativo relevante de gravidade diferente. Estas variantes ilustram que as síndromes talassêmicas β apresentam um amplo espectro clínico e que as abordagens terapêuticas podem alterar completamente a evolução clínica e o histórico clinico destes distúrbios.

Diagnóstico

O diagnóstico da talassemia pode ser necessário em um paciente com suspeita de quadro clínico ou identifica um indivíduo heterozigoto como parte de um estudo familiar ou

programa de detecção na população. A abordagem diagnóstica geral é comum a qualquer forma de talassemia, independente da apresentação. Avaliação primária é baseada nas alterações hematológicas: índices hematimétricos obtidos por contadores eletrônicos de células e a morfologia eritrocitária examinada em um esfregaço de sangue bem corado são suficientes para direcionar novas investigações. Os indivíduos com um volume globular médio inferior a 80 fL e hemoglobina corpuscular média inferior a 27 pg com parâmetros normais de ferro precisam de uma investigação adicional. O número de eritrócitos é geralmente mais alto que normal. Na presença da anemia com alterações de eritrócitos talassêmicos, a próxima etapa é a avaliação das frações de hemoglobina (variantes de HbA, HbA_2, HbF ou Hb), por eletroforese em acetato de celulose em pH alcalino ou, ainda melhores, por cromatografia líquida de alto desempenho, o que permite a mensuração precisa de HbA_2, HbF e HbA e identificação provisória de um grande número de variantes de Hb. Um nível de HbA_2 superior a 3,5% associado a eritrócitos microcíticos e hipocrômicos é diagnóstico de talassemia β menor. Os valores de HbA_2 entre 3,2 e 3,5% (limítrofe) devem ser interpretados com cuidado, pois podem ser devido à interação de mais de um defeito talassêmico (α e β), uma mutação silenciosa β ou deficiência de ferro concomitante. Se a deficiência de ferro estiver presente, ela deve ser corrigida e a estimativa de HbA_2 deve ser repetida. A maioria dos indivíduos com índices hematimétricos talassêmicos e HbA_2 e HbF normais ou baixos é portador de talassemia α^0 ou homozigotos de talassemia α^+. Os portadores de talassemia α^0 podem ter alguns eritrócitos com inclusões de HbH. A microcitose com níveis de HbA_2 baixos ou normais e HbF elevado (2% a 20%) indica heterozigosidade para a talassemia δβ. Os pacientes com PHHF geralmente apresentam índices hematimétricos normais, mas níveis elevados de HbF com uma distribuição intercelular diferente (homogêneos ou pancelular, com exceção da PHHF heterocelular) em comparação à talassemia δβ (desigual ou heterocelular). O método radioativo para medir a relação de síntese da globinaα/β foi introduzida no meio ao final da década de 1960 e foi bastante direcionado para diagnóstico pré-natal na era pré-DNA. Embora forneça uma avaliação quantitativa da produção da globina, atualmente seu uso é limitado para casos difíceis causados pela interação de diferentes defeitos cadeia da globina. O diagnóstico definitivo das síndromes de talassemia envolve identificação das mutações subjacentes através da análise de DNA. Há diversos métodos disponíveis para diagnóstico de qualquer mutação específica, tais como a análise da reação da polimerase em cadeia (PCR) por enzima de restrição, oligonucleótidos específicos de alelo por PCR, PCR-gap, e o sequenciamento direto, que provavelmente são os métodos mais fáceis e confiáveis. Para formas de deleção da talassemia α, a múltipla amplificação de sonda dependente da ligação é um método útil e recentemente introduzido.

Durante sua evolução clínica, os pacientes afetados por diferentes formas de talassemia desenvolvem diversas complicações, principalmente devido à sobrecarga de ferro, que devem ser monitoradas para direcionar a terapia de quelação de ferro. Os métodos principais de determinação dos níveis corporais de ferro (Capítulo 219) são as medições do nível sérico de ferritina e avaliação da concentração hepática de ferro do

tecido da biópsia ou, como uma método não invasivo alternativo, pela ressonância magnética (RM) $R2^{*}$. Altos níveis séricos de ferritina (>2.500 μg/L) e uma alta concentração hepática de ferro (>15 g/peso seco) indicam um alto risco de morbidade e mortalidade significativa. O ferro cardíaco pode ser medido por um procedimento de RM $T2^{*}$ recentemente introduzido que permite a estimativa da carga cardíaca de ferro. RM $T2^{*}$ inferior a 10 mseg está sempre associada a carga grave de ferro e um alto risco de insuficiência cardíaca dentro de 1 ano. IRM $T2^{*}$ superior a 20 mseg é considerada normal, significando que não há ferro no coração. Ecocardiografia também pode ser útil para avaliar as alterações funcionais. Para outras complicações, incluindo endocrinopatias, doença hepática, doença pulmonar, trombofilia e doença óssea, as abordagens diagnósticas são semelhantes às utilizadas na prática clínica, levando em consideração o custo do teste, características de desempenho e preferências do paciente.

Tratamento Rx

Tratamento Convencional

Nenhum tratamento específico é necessário para heterozigotos de talassemia *α* ou β (portadores, talassemia menor), mas eles devem receber aconselhamento genético apropriado. Durante a gravidez, particularmente durante o segundo e o terceiro trimestre, as mulheres portadoras de talassemia podem tornar-se mais anêmicas, de modo que devem ser monitoradas cuidadosamente e mantidas com ácido fólico. Quando real deficiência de ferro está associada a traços talassêmicos, a suplementação com ferro deve ser fornecida, enquanto a saturação da transferrina e a ferritina são monitorados. Foram relatados poucos casos de transfusões de sangue *in utero* com síndrome de hidropisia fetal com Hb de Bart; a maioria destes bebês nasceram prematuramente por cesariana, subsequente desenvolvimento tem sido anormal e os sobreviventes precisaram de transfusões regulares de sangue após o nascimento. No geral, os pacientes com HbH têm níveis mais altos de hemoglobina (8 a 9 g/dL) e não precisam de transfusão regular de sangue. A suplementação com ácido fólico (2 a 5 mg/dia) geralmente é recomendada, especialmente em pacientes pediátricos. As principais complicações na doença de HbH são crises hemolíticas, podendo ocorrer durante ou após infecções agudas; nesses casos, intervenção imediata, incluindo transfusões de sangue e tratamento para infecção, deve ser rapidamente administrada.

O tratamento clínico da TM e TI permanece a principal questão. O tempo de vida e a qualidade de vida dos pacientes com TM e TI melhoraram muito ao longo dos últimos 10 anos, com expectativa de vida aumentando bem na terceira e quarta décadas. Não obstante, o prolongamento da vida é acompanhado por diversas complicações, em parte devido à doença subjacente e parcialmente como consequência de tratamento com transfusões de sangue e sobrecarga de ferro. Além disso, temos que lidar com complicações relacionadas com o envelhecimento no contexto de uma doença que afeta múltiplos órgãos que exige tratamento por uma equipe de médicos com conhecimento específico de talassemias, trabalhando juntos com diferentes especialistas e

enfermeiros bem treinados. O tratamento convencional para pacientes com TM inclui terapia transfusional regular e quelação de ferro. A definição do regime de transfusão ideal e quelação do ferro tem sido o avanço mais importante no tratamento de pacientes com TM, com o principal objetivo de controlar a eritropoiese ineficaz, suas consequências e a carga de ferro. O esquema ideal envolve transfusões regulares de sangue, geralmente administrada a cada 2 a 5 semanas, para manter os níveis pré-transfusionais de hemoglobina acima de 9 a 10,5 g/dL. A decisão de iniciar a terapia transfusional ao longo da vida deve ser baseada em um diagnóstico definitivo de talassemia grave, levando-se em conta os defeitos moleculares, a gravidade da anemia sobre medidas repetidas, o nível de eritropoiese ineficaz e critérios clínicos, como falha no desenvolvimento ou alterações ósseas. Para pacientes com TM, aconselha-se receber concentrado de eritrócitos leucorreduzido para reduzir as reações a transfusões e transmissão de patógeno. As reações adversas para transfusões de eritrócitos pode ocorrer durante ou após a transfusão, e elas podem ser hemolíticas ou não hemolíticas. A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) é uma complicação muito rara, porém grave e deve ser tratada imediatamente (Capítulo 180). Muitos pacientes com TM necessitam de uma esplenectomia devido ao hiperesplenismo. Entretanto, com o tratamento clínico ideal, a necessidade de esplenectomia pode ser adiada ou mesmo atenuada. A esplenectomia deve ser considerada para pacientes cujo consumo anual de sangue aumenta progressivamente, sendo responsável por aumentos significativos nas reservas de ferro, apesar da boa terapia por quelação e naqueles que apresentam sintomas devido ao aumento do baço. Os problemas clínicos relacionados à leucopenia ou trombocitopenia decorrentes do hiperesplenismo são outros motivos para considerar a esplenectomia. A principal complicação da esplenectomia é grave e, às vezes, apresenta infecção generalizada. Em função de a remoção do baço poder reduzir a resposta imune primária para micro-organismos encapsulados, é aconselhável adiar a esplenectomia até que os pacientes tenham, pelo menos, 5 anos de idade. A taxa de mortalidade para infecção generalizada pós-esplenectomia em pacientes com talassemia é de aproximadamente 50%, apesar de terapia intensiva de suporte; portanto, as medidas preventivas são obrigatórias, incluindo imunoprofilaxia (vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*, pneumococo e meningococo), quimioprofilaxia e as instruções aos pais e paciente para reconhecer e relatar as doenças febris.

A sobrecarga de ferro é uma complicação inevitável e grave da terapia de transfusão de sangue a longo prazo e hiperabsorção dietética de ferro, e requer tratamento adequado para prevenir a morte precoce por doença cardíaca induzida pelo ferro. A terapia ideal de quelação estende a sobrevida livre de complicações (Fig. 165-3). Por mais de 40 anos, a terapia padrão de quelação foi a deferoxamina (DFO), administrada por 10 a 24 horas ao dia como uma infusão subcutânea contínua de 5 a 7 dias por semana. A eficácia a longo prazo de DFO tem sido extensivamente documentada em grandes grupos de pacientes na Itália e em outros lugares. Infelizmente, a adesão ao regime diário rigoroso é uma fator limitante sério, e em pacientes não complacentes, a expectativa de vida não é diferente do que a da era pre-DFO. Este tem sido a

justificativa atrás do esforço intenso para identificar quelantes alternativos de ferro e eficazes por via oral. Atualmente, estão no mercado dois agentes quelantes de ferro por via oral: desferriprona (DFP) e deferasirox (DFX). DFP é registrado na Europa, porém ainda não está disponível nos Estados Unidos. De acordo com as diretrizes dos países EMEA (Europa, Oriente Médio e África), o tratamento com DFP em doses de 75 a 100 mg/kg/dia é restrito aos pacientes incapazes de usar DFO ou aqueles com uma resposta insatisfatória ao DFO conforme julgado pelos níveis séricos de ferritina e concentrações hepáticas de ferro. Estudos recentes indicam que DFP pode ser mais eficaz do que DFO na proteção do coração pelo acúmulo de ferro. [1] Observou-se um benefício potencial da terapia combinada de DFO/DFP, [2, 3] e, de acordo com a Federação Internacional de Talassemia, o tratamento de combinação DFO/DFP deve ser considerado em pacientes com níveis cardíacos muito elevados de ferro ou disfunção cardíaca. O novo quelante de ferro DFX eficaz por via oral é seguro e eficaz na remoção do excesso de ferro de diferentes órgãos, inclusive o coração. DFX atualmente está disponível como tratamento de primeira linha na maioria dos países. A terapia de quelação de ferro deve ser individualizada de acordo com a idade, histórico de adesão ao tratamento e outros fatores. O monitoramento e ajuste da quelação de ferro com base nas mensurações repetidas de ferritina, cálculo de ingestão de ferro por transfusões e, sempre que possível, a medição do ferro cardíaco e hepático pela RM (pelo menos uma vez) são obrigatórios.

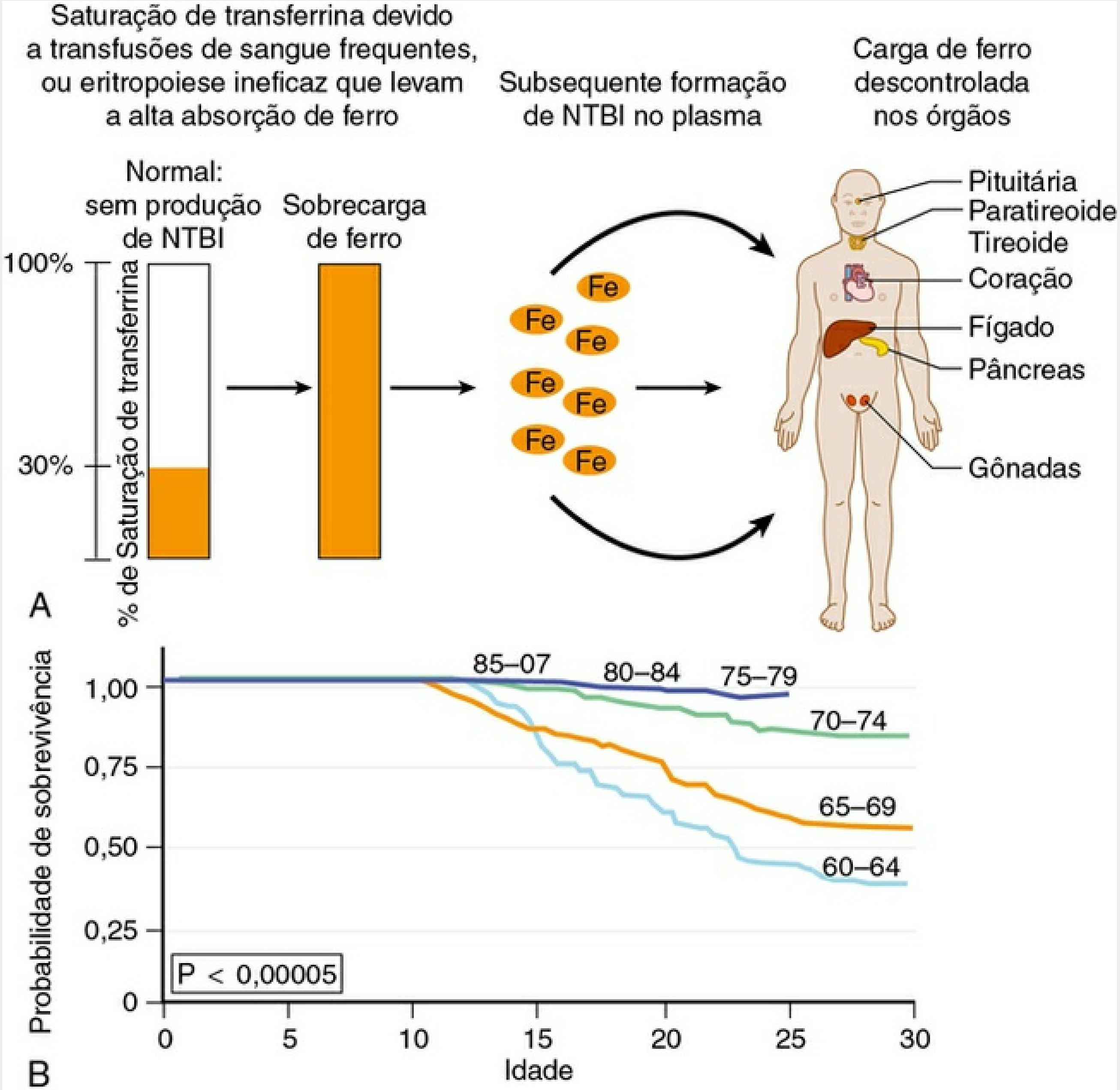

FIGURA 165-3 **A,** Sobrecarga de ferro transfusional e carga de ferro específica do órgão. **B,** Sobrevida de pacientes italianos com talassemia maior por grupo de nascimento: 1960 a 1964, 1965 a 1969, 1970 a 1974, 1975 a 1979, 1980 a 1984 e 1985 a 1997. NTBI = sem ferro ligado à transferrina. (De Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89:1187-1193.)

O tratamento de pacientes com TI é mais complicado devido à ampla heterogeneidade de fenótipos de TI. Várias opções estão disponíveis atualmente para tratar pacientes com TI, incluindo terapia transfusional, esplenectomia, modulação da produção de HbF e transplante de células-tronco hematopoéticas. Entretanto, a evidência crescente é o delineamento do benefício da terapia transfusional na redução da incidência de complicações. Assim, embora fosse prática comum no passado, iniciava-se transfusão quando as complicações surgiam, pode valer a pena iniciar a terapia transfusional precocemente, como uma abordagem preventiva e com medidas para minimizar o risco da aloimunização com com início precoce da terapêutica transfusional. O início da terapia de quelação de ferro em pacientes com TI depende não apenas da quantidade de excesso de ferro, mas também da velocidade de acúmulo de ferro, a duração da exposição ao excesso de ferro e vários outros fatores de cada

paciente.

Transplante de Células-Tronco e Terapias Experimentais

O transplante alogênico das células-tronco hematopoéticas (TCTH) nas síndromes talassêmicas tem sido cada vez mais bem-sucedido durante as últimas 2 décadas, principalmente na talassemia β maior. Os preditores de resultados insatisfatórios do transplante são hepatomegalia, um histórico de quelação irregular e fibrose hepática. Os pacientes são classificados em três classes de risco. Os pacientes de classe 1 não possuem nenhum desses fatores de risco adversos, os pacientes de classe 2 possuem um ou dois fatores de risco adversos e os pacientes de classe 3 apresentam todas os três. Na atualização mais recente da experiência do grupo Pesaro, a probabilidade de sobrevida livre de talassemia para pacientes com menos de 17 anos de idade no momento do TCTH, que receberam o enxerto de um antígeno leucocitário humano (HLA) relativo idêntico, foi de 87% em pacientes de classe 1, 85% em pacientes de classe 2 e muito menor em pacientes jovens de classe 3. O ajuste progressivo de terapia de condicionamento em pacientes de classe 3 e em adultos (maiores de 17 anos de idade) reduziu significativamente a incidência de mortalidade relacionada ao transplante. Apenas 25% a 30% dos pacientes com doenças potencialmente curáveis por TCTH têm irmãos com HLA compatível de apropriado, entretanto, e o transplante de medula óssea de doadores não relacionados aumenta significativamente a incidência de doença aguda e crônica do enxerto-*versus*-hospedeiro, particularmente na talassemia. Um estudo do grupo cooperativo Eurocord relatou o resultado de 33 pacientes de classe 1 e 2 pacientes com talassemia que receberam TCTH de sangue do cordão umbilical de irmãos com HLA idêntico: nenhum paciente morreu de complicações relacionadas com o transplante, sugerindo que este é um procedimento seguro para os pacientes com talassemia.

Um tratamento alternativo de talassemia β consiste na estimulação farmacológica da síntese de HbF. Em humanos, o deslocamento da hemoglobina de HbF para HbA ocorre no período em torno do nascimento como resultado do deslocamento do gene da globina γ para β. Foi identificada uma série de agentes farmacológicos com a capacidade de reativar síntese de HbF, incluindo agentes hipometilantes e inibidores da histona desacetilase, a hidroxiureia. Embora o efeito destes tratamentos (particularmente a hidroxiureia) na doença falciforme esteja esclarecido (Capítulo 166), seu benefício sobre a evolução clínico da talassemia β é atualmente limitada. Esta discrepância na resposta aos indutores HbF pode estar relacionada principalmente ao maior nível de HbF necessário para obter resultados clínicos na talassemia β em comparação à doença falciforme. A resposta clínica limitada aos indutores da globina γ observada na maioria dos pacientes com talassemia β pode ser um reflexo dos efeitos desfavoráveis desses agentes no outros genes da globina (p. ex., aumento da síntese de globina α).

A terapia gênica é uma abordagem atraente para as síndromes talassêmicas; entretanto, esta estratégia impõe principais desafios em termos de controlar a expressão do transgene, que deve ser específica para linhagem eritroide e sustentada

ao longo do tempo. O tratamento de talassemia ß, doença falciforme e outros distúrbios através de transferência de gene mediada por lentivírus tem sido relatado em modelos murinos e primatas, mas foram tratados poucos pacientes humanos.

Hemoglobinopatias instáveis

Mais de 80 hemoglobinas mutantes raras foram relatadas como causa da anemia hemolítica devido a substituições ou deleções de aminoácidos que baixa significativamente a solubilidade. Essas hemoglobinas mutantes formam precipitados intracelulares que podem ser detectados, chamados de corpúsculos de Heinz quando o esfregaço de sangue é exposto a uma coloração supravital. As anormalidades estruturais incluem mutações que enfraquecem a ligação entre o heme e a globina, interrompem estruturas secundária (helical α) ou introduzem um grupo lateral carregado ou polar do no interior hidrofóbico da subunidade da globina.

Esse distúrbio congênito, às vezes, chamado de anemia hemolítica com corpúsculos de Heinz, é herdado de uma maneira autossômica dominante. Os indivíduos gravemente afetados apresentam icterícia, esplenomegalia e, ocasionalmente, uma urina marrom-escura devido à liberação de heme e conversão de aberrantes em dipiroles. A instabilidade de alguns destes mutantes de globina é tão extrema que não pode ser detectada por métodos laboratoriais de rotina. Isso resulta em um fenótipo talassêmico com microcitose e eritropoiese ineficaz. Assim como os indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (Capítulo 164), aqueles com mutantes instáveis da hemoglobina, muitas vezes não apresentam sintomas e sinais clínicos de hemólise até ou a menos que desenvolvam uma infecção ou estejam expostos a um medicamento oxidante.

O diagnóstico pode ser estabelecido pela combinação de uma preparação positiva de corpúsculos de Heinz e eletroforese anormais de hemoglobina ou a demonstração de um precipitado após a exposição do hemolisado ao calor ou isopropanol. Algumas clínicas têm acesso a um laboratório de referência que pode identificar a mutação específica por sequenciamento de DNA da globina α e β.

A maioria dos indivíduos com este distúrbio não precisa de tratamento. Entretanto, alguns são sintomáticos devido à anemia grave. A esplenectomia geralmente resulta em um aumento significativo na massa eritrocitária, porém a fração de eritrócitos positivos para corpúsculos de Heinz aumenta acentuadamente após a esplenectomia, colocando esses pacientes em risco significativo de desenvolver hipertensão pulmonar e cor pulmonale.

Grau A

1. Pennell, D. J., Berdoukas, V., Karagiorga, M., et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006; 107:3738–3744.
2. Tanner, M. A., Galanello, R., Dessi, C., et al. A randomized, placebo-controlled,

double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007; 115:1876–1884.

3. Maggio, A., Vitrano, A., Capra, M., et al. Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassemia major patients: a randomized clinical trial. *Br J Haematol*. 2009; 145:245–254.

Leituras sugeridas

Cao, A., Galanello, R. Beta thalassemia. *Genet Med*. 2010; 12:61–74. *Análise.*

Pennell, D. J., Porter, J. B., Cappellini, M. D., et al. Continued improvement in myocardial T2* over two years of deferasirox therapy in β-thalassemia major patients with cardiac iron overload. *Haematologica*. 2011; 96:48–54. *O tratamento contínuo com deferasirox (40 mg /kg/d), continuou a remover o ferro do coração.*

Pennell, D. J., Porter, J. B., Cappellini, M. D., et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood*. 2010; 115:2364–2371. *Deferasirox é eficaz na remoção e prevenção da acumulação de ferro do miocárdio.*

Serjeant, G. R., Serjeant, B. E., Fraser, R. A., et al. Hb S-β-thalassemia: molecular, hematological and clinical comparisons. *Hemoglobin*. 2011; 35:1–12. *Clinicamente, Hb S-β (0)-thal e Hb S β-(+)- thal tipo I foram geralmente graves.*

Smiers, F. J., Krishnamurti, L., Lucarelli, G. Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: current practice and emerging trends. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57:181–205. *Melhores resultados são possíveis com novos regimes de condicionamento e grupos doadores expandidos.*

Taher, A. T., Musallam, K. M., Karimi, M., et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication-rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010; 115:1886–1892. *Estudo de 584 pacientes com talassemia intermédia, em busca de associações entre características da doença, o tratamento recebido e a taxa de complicações.*

Testa, U. Fetal hemoglobin chemical inducers for treatment of hemoglobinopathies. *Review. Ann Hematol*. 2009; 88:505–528. *O aumento da HbF em resposta a estes medicamentos varia entre os pacientes com talassemia e doença das células falciformes decorrente de determinantes genéticos individuais.*

Weatherall, D. J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010; 115:4331–4336. *Forte argumento para o reconhecimento de hemoglobinopatias hereditárias como um importante problema de saúde em crescimento global.*

No Brasil

Dados da Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) mostram que milhões de pessoas no Brasil possuem a forma menor da Talassemia. Sem dúvida, um reflexo da mistura de raças que caracteriza o Brasil. Quanto às formas mais expressivas, são registrados 202 casos de talassemia intermédia sendo que 34,16% deles estão no Nordeste e 50,0% no Sudeste ; 302 casos de Talassemia major, 66,56% no Sudeste, 12,91% no Sul e 11,59% no Nordeste e 228 casos de síndrome S Beta (50,88% no Sudeste e 36,40% no Nordeste).

Através da cooperação no Brasil entre diversos centros de tratamento, universidades e ABRASTA, muito se avançou na assistência aos pacientes e nas publicações científicas. Conseguiu-se identificar as principais mutações prevalentes no País, estabelecer o diagnóstico molecular para as diversas formas de talassemia, inclusive a alfa talassemia e avaliação da coexistência de mutações da hemocromatose hereditária em pacientes talassêmicos. Alguns dados são de destaque :

- Existe no Brasil entre todos os centros de tratamento que recebem pacientes com beta talassemia um protocolo de hipertransfusão e de quelação. Destaca-se que todos os quelantes registrados (deferroxamina, deferiprona e deferasirox) são fornecidos gratuitamente à população de pacientes. O protocolo prevê a terapia combinada (Deferiprona + Deferroxamina) para pacientes com comprometimento cardíaco por ressonância magnética T2/R2*.

- A ressonância magnética T2* ficou disponível aos pacientes talassêmicos de todo o Brasil através de um programa que envolveu a ABRASTA, o Hospital Israelita Albert Einstein e os diversos centros de tratamento. Originou duas publicações científicas relevantes mostrando o perfil de sobrecarga de ferro em pacientes brasileiros e um estudo original que mostrou que a sobrecarga pancreática de ferro era associada à sobrecarga cardíaca, explicando alterações na glicose de pacientes.

- Finalmente, consenso brasileiro da Sociedade Brasileira de Transplantes de Medula Óssea estabeleceu o uso do transplante de medula óssea para portadores de hemoglobinopatias, sendo que no caso da talassemia major e intermediária ressaltando os critérios prognósticos de Pesaro.

Bibliografia

Silveira, Z. M.L. Caracterização molecular e laboratorial da Talassemia beta e da Interação hemopglobinaS/talassemia beta. *RBHH*. 32(5), 2010.

Zamaro, P. J.A., Bonini-Domingos, Claudia, R. Identificação de mutantes de beta talassemia em grupo de indivíduos com Hb. *Fetal aumentada da população brasileira*. 32(215), 2010.

Simões, B. P. Consenso Brasileiro em Transplantes de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. *RBHH*. 32(46), 2010.

De Assis, R., Kay, F., Rosemberg, L., et al. Iron overload in Brazilian thalassemic patients. *Einstein*. 9(165), 2011.

De Assis, Ribeiro, A., Kay, F., et al. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassemic patients. *Eur J Radiol*. 2012; 81(7):1465.

Doença falciforme e outras hemoglobinopatias

Martin H. Steinberg

Doença falciforme

Definição

A doença falciforme, causada por uma mutação no gene da β-globina (*HBB*), compreende um grupo de anemias hemolíticas crônicas, todas caracterizadas por fenômenos vaso-oclusivos, vasoculopatia, amplas lesões agudas e crônicas de diversos órgãos e mortalidade prematura.

Epidemiologia

As prevalências das várias formas de doença falciforme e do traço falciforme, que não é verdadeiramente uma forma desta doença, variam nos Estados Unidos e no resto do mundo (Tabela 166-1; Fig. 166-1). A mutação falciforme da hemoglobina se tornou mais prevalente na África equatorial, no Oriente Médio e na Índia há milhares de anos, quando o desmatamento, a agricultura e o acúmulo de água parada permitiram que a infecção por *Plasmodium falciparum* se tornasse endêmica. Os portadores do traço falciforme apresentavam maiores chances de sobreviver até a idade reprodutiva, possuindo uma vantagem seletiva quando a malária falcípara estava presente. Ao menos cinco origens diferentes desta mesma mutação podem ser distinguidas pelo acompanhamento do haplotípico dos grupos de genes relacionados à β-globina. O tráfego de escravos e as guerras transmitiram essa mutação às Américas, por toda a bacia do Mediterrâneo, e para o leste do subcontinente indiano. Em algumas localidades africanas, metade da população é portadora do gene da hemoglobina S.

Tabela 166-1

Características genéticas e laboratoriais das hemoglobinopatias falciformes comuns[*]

GENÓTIPO	ASPECTOS GENÉTICOS	PREVALÊNCIA ENTRE AFRO-AMERICANOS[†]	HEMATÓCRITO (%)	MCV (FL)	HBS (%)	HBA$_2$ (%)	HBF (%)	GRAVIDADE[‡]
Anemia falciforme	HbS Homozigota	1 : 600	18-28	85-95	>85	2-3	2-15	4

(HbSS)								
HbSS-α-talassemia	HbS α^+-talassemia homozigota	30% dos pacientes de HbSS	25-33	70-85	>85	4-6	2-15	4
Doença de HbSC (HbSC)	Composto heterozigoto HbS, HbC	1 : 800	28-40	70-85	50	2-3	1-8	2
HbS-β^0-talassemia (HbS-β^0-Tal)	Composto heterozigoto HbS, β^0-talassemia	1 : 1.600	20-30	65-75	>85	4-6	5-15	4
HbS-β^+-talassemia (HbS-β^+-Tal)	Composto heterozigoto HbS, β^+-talassemia	1 : 1.600	30-40	60-70	70-95	4-6	2-10	1-3
Doença de HbSC (HbSE)	Composto heterozigoto HbS, HbE	Rara[§]	30-45	70-80	60	2-3	1	1-2
HbS-HPFH	Composto heterozigoto HbS e deleção do gene HPFH	Raro	38-45	70-80	70	2	20-30	0
Traço falciforme (HbAS)[¶]	HbS Heterozigota	1 : 12	38-50	80-90	35-40	2-3	<1	0
Normal (HbAA)	HbA Homozigota	—	38-50	80-90	0	2-3	<1	—

Hb = hemoglobina; HPFH = persistência hereditária de HbF; MCV = volume médio corpuscular.

[*]Muitos outros genes anormais da globina podem ser encontrados como compostos heterozigotos com o gene HbS. Os mais comuns deles são α-talassemia, HbD, HbO (Arábia), HbG (Filadélfia), HPFH, Hb Hope, e Hb Lepore. Os valores médios das taxas laboratoriais são exibidos, mas estes podem variar de acordo com a idade do paciente.

[†]Estas figuras diferem dependendo da prevalência dos genes em questão na população estudada. No oeste e região central da África, onde a doença é mais comum, aproximadamente 2% de todos os recém-nascidos apresentam doença falciforme. A prevalência do traço HbC em afro-americanos é de 3%, e aquela do traço β-talassemia é 1%. Cerca de 30% de afro-americanos são portadores de um gene α-talassemia, que pode alterar o fenótipo da doença falciforme, causando microcitose, densidade celular reduzida e menos hemólise.

[‡]Gravidade da doença comparada com a anemia falciforme, clinicamente o genótipo mais grave. Esta é uma classificação qualitativa da gravidade clínica de cada genótipo; dentro de cada genótipo, há grande heterogeneidade clínica.

[§]Embora esta combinação ainda seja um genótipo raro, o crescimento da população asiática nos Estados Unidos (HbE é um gene proveniente do sudeste da Ásia) aumentará sua frequência com o tempo. Com poucos casos relatados de comparação aos outros genótipos, o fenótipo da doença de HbSE não está completamente definido. Ele pode se assemelhar à HbS-β^+ talassemia com sintomas se apresentando principalmente em adultos.

[¶]O traço falciforme não deve ser classificado como uma forma de doença falciforme. Cerca de 8% de afro-americanos são portadores de HbS. Portadores são hematologicamente normais com uma expectativa de vida normal. As poucas anomalias rastreáveis quanto à presença de HbS além de lesões renais (Tabela 166-3) incluem um risco quatro vezes maior de embolismo pulmonar, um risco elevado de infarto esplênico em alta altitudes, e um risco maior de morte durante o curso da doença provocada por esforço térmico.

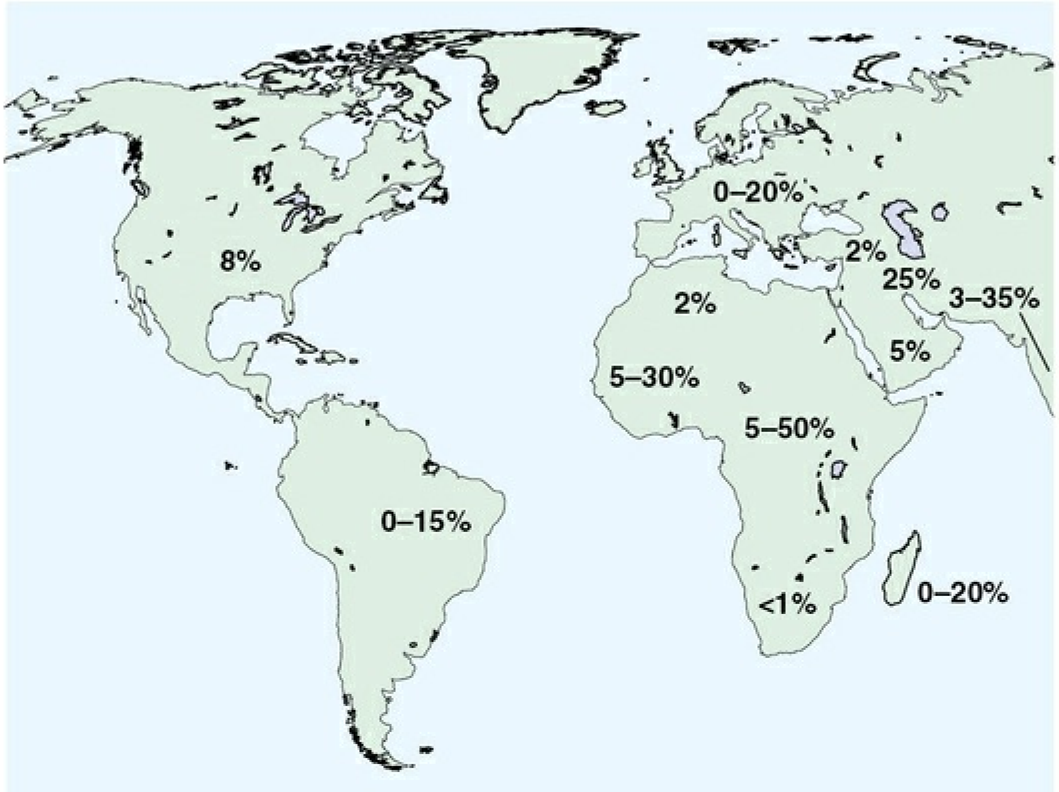

FIGURA 166-1 Prevalência mundial do traço falciforme.
A figura mostra as porcentagens de indivíduos com traço falciforme em regiões do mundo onde o gene da hemoglobina S (HbS) está frequentemente presente. Em cada área geográfica, a prevalência do traço falciforme pode variar acentuadamente de acordo com o grupo racial ou étnico, padrões históricos de migração, e mesmo de vilarejo para vilarejo. Não é exibida a alta concentração do gene HbS em áreas da Europa como Londres, Manchester, e Paris, onde imigrantes da África ou populações afro-caribenhos se estabilizaram.

Fisiopatologia

A globina, a porção proteica da hemoglobina, contém o anel heme da porfirina e permite que a molécula opere eficientemente no transporte de oxigênio e em suas demais funções fisiológicas (Fig. 166-2). As mutações podem alterar a sequência primária de aminoácidos do peptídeo da globina, o que algumas vezes resulta em doenças clinicamente importantes, chamadas hemoglobinopatias, incluindo a anemia falciforme. A hemoglobina falciforme (HbS; $\alpha_2\beta_2{}^S$) é causada pela substituição de adenina (A) por uma timidina (T) (GAG → GTG) no códon 6 do gene da β-globina, o que leva à substituição de um resíduo normal de ácido glutâmico por um de valina (Glu6Val). A HbS se polimeriza quando desoxigenada; esta propriedade é exclusiva das variantes de hemoglobina que possuem a substituição de *HBB* Glu6Val. Quantidades elevadas de polímeros de HbS dentro dos eritrócitos falciformes causam dano celular e levam ao fenótipo da anemia falciforme, reconhecível pela presença de anemia hemolítica e de vaso-oclusão. Outras variantes da hemoglobina, como a HbE e a HbC, também são comuns. Mais de 1.000 mutações da hemoglobina são conhecidas; algumas vezes, estas mutações afetam a estabilidade e o funcionamento da hemoglobina, causando anemias hemolíticas (Capítulo 161), alterações no transporte de oxigênio (Capítulo 169), ou meta-hemoglobinemia (Capítulo 161). Porém, a maioria das mutações das globinas é clinicamente insignificante. As talassemias (Capítulo 165) também são causadas por

mutações nos genes das globinas, mas estas afetam a expressão gênica de tal forma que a síntese da cadeia da globina é diminuída ou ausente, embora a estrutura da globina produzida seja geralmente normal, independentemente de sua quantidade.

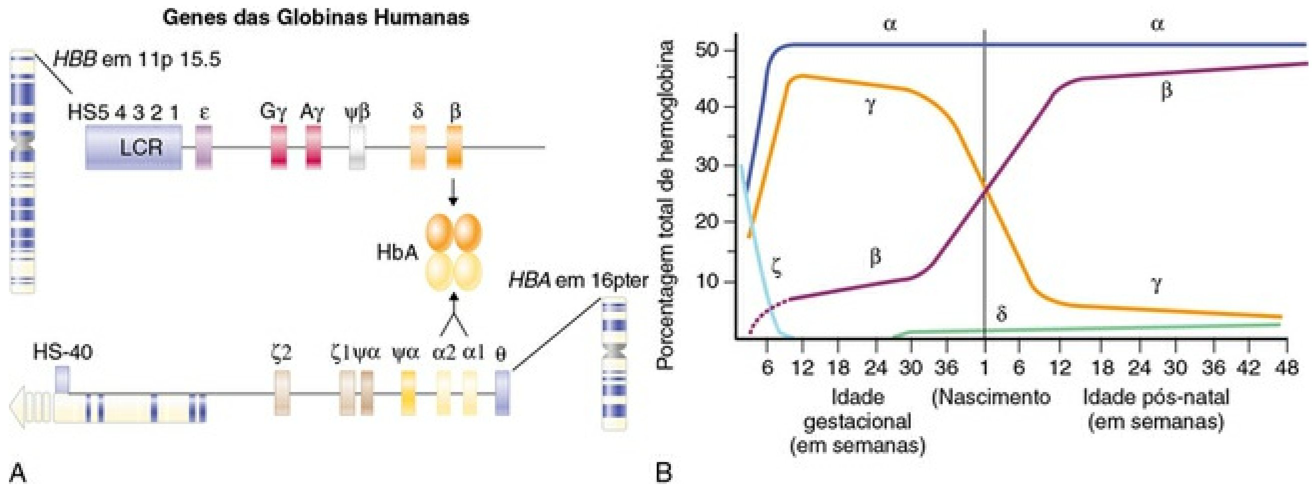

FIGURA 166-2 Genes da globina humana.
A, O agrupamento genético da globina de tipo β no cromossomo 11 é exibido acima, e o agrupamento genético da globina de tipo α abaixo. Duas cadeias de globinas de tipo β e duas cadeias de globinas de tipo α se combinam para formar o tetrâmero normal da hemoglobina A (HbA), representada entre os genes da globina. Cada cadeia de globina contém um grupo heme, e o transporte de oxigênio ocorre de forma sequencial nos quatro grupos heme que contêm ferro. A hemoglobina fetal (HbF) é composta de duas cadeias de globina α e duas cadeias de globina γ; a hemoglobina secundária dos adultos, HbA_2, contém duas cadeias de globina α e duas δ. Normalmente presente a um nível de apenas 2% a 3%, a concentração de HbA_2 é aumentada em 4% a 6% na maioria dos portadores de β-talassemia. Os genes ζ *(HBZ)* e **ε** *(HBE1)* são normalmente expressos somente no embrião. O gene 5′ ψα se expressa a um nível muito baixo e é chamado agora de gene da globina-μ *(HBM)*. O gene da globina-θ *(HBQ1)* também se expressa em baixos níveis. Nem o gene θ nem o gene μ foi encontrado na hemoglobina funcional. Qualquer uma das cadeias globinas que participam na formação da hemoglobina pode sofrer uma mutação que altera sua sequência de aminoácido. Mutações de HbS, HbE, e HbC afetam o gene da globina-β *(HBB)*. Outras mutações podem afetar os genes das globinas α *(HBA1, HBA2)*, γ *(HBG1, HBG2)* e δ *(HBD)*. LCR = região de controle do lócus. **B**, Expressão dos genes da globina durante o desenvolvimento. Cadeias α se expressam ao longo de toda a gestação e vida adulta, cadeias de globina fetal γ se expressam predominantemente no útero, e os genes da globina β e δ se expressam principalmente após o nascimento. Esta alteração de padrões de expressão genética é responsável pelas diferentes hemoglobinas presentes no embrião, feto e adulto. Ela também é a responsável pela observação de que distúrbios de globinas-α podem afetar tanto o feto quanto o adulto, enquanto as doenças de cadeia de globina-β não costumam ser clinicamente aparentes nos primeiros meses de vida, quando os níveis de HbF ainda estão altos.

Na anemia falciforme, os eritrócitos são heterogêneos, dados os danos em suas membranas e à distribuição celular da hemoglobina fetal (HbF). As concentrações de HbF variam entre os pacientes com anemia falciforme (homozigose para HbS) e entre os eritrócitos de cada indivíduo. Uma vez que a HbF inibe a polimerização da HbS (ver discussão a seguir), sua concentração em cada célula, bem como sua distribuição entre as várias células, influenciam a heterogeneidade celular.

A anemia falciforme é notável por sua heterogeneidade clínica. Qualquer paciente pode apresentar quase todas as complicações conhecidas da doença; alguns não têm quase nenhuma complicação, mas morrem subitamente; outros pulam uma ou mais

fases da doença, mas sofrem intensamente em outras. Portanto, o protótipo desta doença, de herança mendeliana e que afeta um único gene, comporta-se clinicamente como uma condição multigênica com excepcional variabilidade fenotípica. O entendimento dos componentes vasculares e inflamatórios da doença nos fornece muitos *locus* nos quais o fenótipo da doença pode ser influenciado por genes modificadores. Estes genes têm o potencial de afetar a patogênese da anemia falciforme por modular a concentração de HbF, inflamação, o dano oxidativo, a biologia do óxido nítrico (NO), a vasorregulação, a interação célula a célula, a coagulação sanguínea e a hemostase. Polimorfismos são observados em genes candidatos que afetam estas funções, podendo alguns serem úteis do ponto de vista prognóstico. A mutação falcêmica é encontrada em diferentes haplótipos do grupo dos genes relacionados à β-globina, refletindo diferentes origens desta mutação na África e no Oriente Médio. O haplótipo Senegal é comumente associado a níveis mais elevados de HbF do que outros haplótipos e a um curso clínico benigno. Do mesmo modo, o haplótipo Bantu pode estar associado a outras complicações da doença; porém, existe heterogeneidade fenotípica mesmo dentro de um mesmo grupo de haplótipo específico.

A homeostase dos cátions está prejudicada em algumas células falciformes. A menor capacidade das células falciformes na manutenção dos gradientes normais de potássio (K^+) é mediada pela ativação do canal de Gardos e do canal co-transportador de K^+/Cl^-. Em consequência, os eritrócitos falciformes apresentam densidade e deformabilidade variáveis. As células irreversivelmente falcizadas (ISCs; Fig. 166-3) sempre aparecem deformadas devido a danos permanentes em suas membranas, embora possam não conter o polímero HbS. Em algumas células densas, as concentrações corpusculares médias de hemoglobina atingem 50 g/dL (normal, 27 a 38 g/dL), e o polímero HbS está sempre presente. Indivíduos com altos números de CIF e células densas apresentam mais hemólise e anemia, mas não necessariamente a mais alta incidência de eventos vaso-oclusivos agudos, como episódios dolorosos.

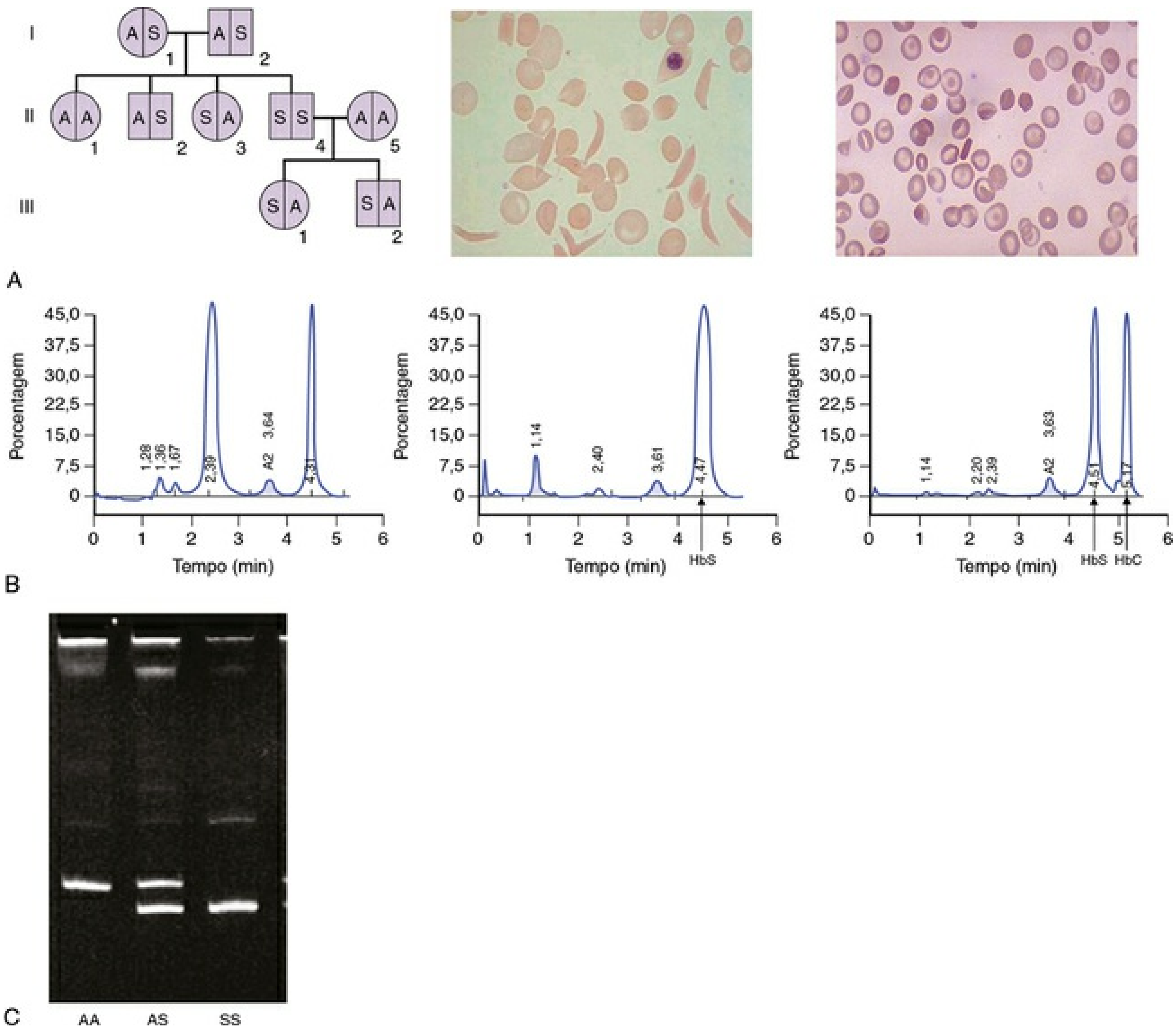

FIGURA 166-3 Diagnóstico da doença falciforme.

A, Uma estrutura familiar prototípica na qual ambos os pais (I) tenham traço falciforme e cada filho (II) tenha uma chance de 25% de apresentar anemia falciforme (SS). Cada criança de um pai afetado (III) apresentará traço falciforme (SA) se o outro pai tem um genótipo de hemoglobina (AA) normal. Os filmes centrais e direitos do sangue são de pacientes com anemia falciforme e doença de HbSC, respectivamente. Note as células falciformes irreversíveis (ISCs) no primeiro, e os cristais de hemoglobina C (HbC) e células-alvo no último. **B**, Perfis de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) de pais com traço falciforme (*esquerda*), anemia falciforme (*centro*) e doença de HbSC (*direita*). **C,** Separação com base em sistema de amplificação de mutação refratária (ARMS) dos gene da globina-β de um sujeito normal (AA), um portador de traço falciforme (AS), e um paciente com anemia falciforme (SS).

A hemólise é principalmente extravascular, devido à eritrofagocitose por células reticuloendoteliais que reconhecem os eritrócitos falcêmicos danificados. Na maior parte dos pacientes, a destruição intravascular libera quantidades excessivas de hemoglobina na circulação, o que leva à depleção de haptoglobina e à remoção do NO. Este processo promove um fenótipo vasoconstritor e pró-inflamatório (Fig. 166-4). Algumas das complicações da anemia falciforme, como a hipertensão pulmonar, o priapismo, as úlceras nos membros inferiores e o acidente vascular cerebral, estão fortemente associadas à intensidade da hemólise, enquanto outras complicações, como os episódios dolorosos, a síndrome torácica aguda e a osteonecrose, estão ligadas à alta viscosidade do sangue e às interações entre as células falcizadas, os leucócitos e o endotélio.

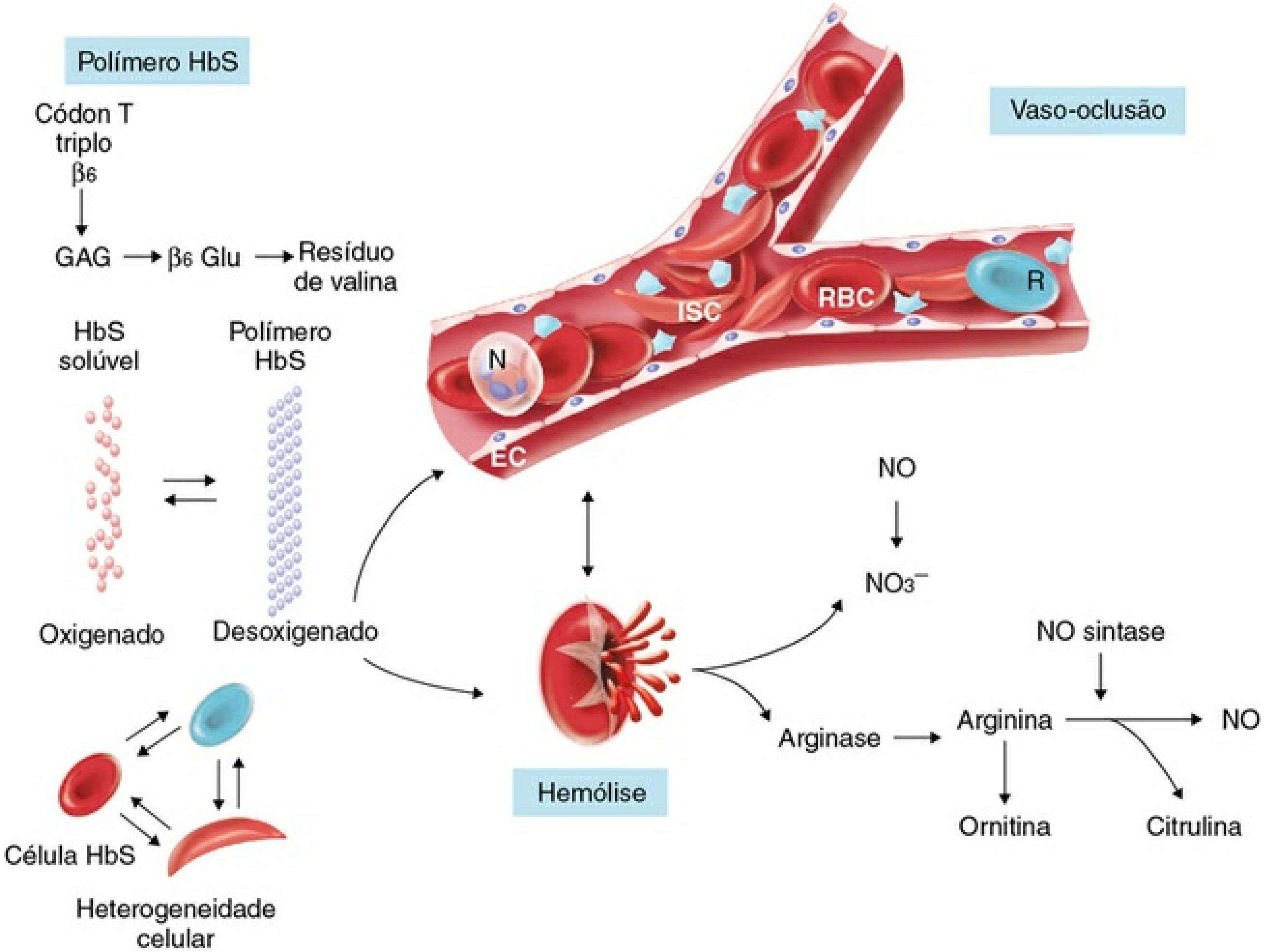

FIGURA 166-4 Fisiopatologia da doença falciforme.
Uma transversão de adenina (A) a timidina (T) (A6T) no códon 6 no gene da β-hemoglobina no cromossomo 11 *(HBB)* leva a uma substituição de um códon de ácido glutâmico por um códon de valina. A β^6 valina dota a molécula da hemoglobina S (HbS) ($\alpha_2\beta_2{}^S$) com a propriedade de polimerização quando desoxigenada. O polímero HbS lesiona o eritrócito e leva a uma população heterogênea de células falciformes com citoesqueleto da membrana danificado, cátions e teor de água reduzidos, e distribuição alterada de lipídios da membrana. Na vasculatura, as células falciformes interagem com o endotélio e outras células do sangue para causar a vaso-oclusão. Alguns eritrócitos lesionados são hemolisados de forma intravascular, liberando assim o heme no plasma para varrer o óxido nítrico (ON) e reduzir a hemoglobina a metemoglobina e nitrato. Por meio da ligação de guanilato ciclase solúvel, o ON converte o trifosfato de guanosina cíclico (cGTP) em monofosfato de guanosina (GMP), relaxando, portanto, o músculo vascular liso, e levando à vasodilatação. Um estado de biodisponibilidade de ON endotelial reduzida na doença falciforme permite as funções vasculares homeostáticas do ON, como a inibição da ativação de plaquetas e agregação e repressão transcricional de genes transcrevendo moléculas de adesão celular. Hemoglobina, heme e ferro do heme catalizam a produção de radicais de oxigênio e nutrição de proteína, potencialmente limitando a biodisponibilidade futura do ON e ativando o endotélio. Eritrócitos lisados também liberam arginase, que destrói L-arginina, o substrato para a produção de ON, fornecendo outro mecanismo para a deficiência de ON endotelial. O equilíbrio normal entre a vasoconstrição e a vasodilatação é, portanto, pende para a vasoconstrição assim como a ativação e proliferação endotelial. EC = célula epitelial; ISC = célula falciforme irreversível; N = neutrófilos; R = reticulócito; RBC = glóbulos vermelhos.

Os eventos vaso-oclusivos provavelmente dependem de fatores intrínsecos aos eritrócitos falciformes, como o conteúdo de polímeros e o grau de dano celular, das interações com fatores do ambiente celular, como a lesão endotelial, o tônus vascular e outras células sanguíneas. Nas primeiras horas do episódio doloroso, o número de células densas diminui, aumentando novamente quando a dor cessa. Estas observações

sugerem a possibilidade de que células mais deformáveis e aderentes podem iniciar a vaso-oclusão, enquanto as células densas são sequestradas ou destruídas na microvasculatura. As células endoteliais são responsivas a muitos modificadores biológicos que podem ser gerados durante episódios vaso-oclusivos ou infecções. A sua ativação e o dano resultante podem ser provocados por células falciformes aderentes e estresses agudos que levam à liberação de radicais oxidantes, à expressão de endotelina e ao distúrbio do equilíbrio de NO. A lesão celular possibilita interações de adesão entre as células falciformes, as células endoteliais e os leucócitos. Os danos relacionados à reperfusão podem também induzir a ativação endotelial. A associação entre as células falciformes e as endoteliais por meio de diversas moléculas de adesão e seus ligantes pode diminuir a passagem celular a ponto de a polimerização da HbS, a falcização celular e a vaso-oclusão ocorrerem antes que o trânsito pela microvasculatura seja completado. Os reticulócitos, que são prematuramente liberados da medula óssea, expressam ligantes de adesão que facilitam sua interação com o endotélio. Os indivíduos com hemólise mais intensa apresentam as maiores contagens de reticulócitos; e estas células aderentes também fornecem uma ligação entre a hemólise e a vaso-oclusão. Os neutrófilos, moduladores da inflamação e do dano tissular são encontrados em maior número em pacientes que apresentam síndrome torácica aguda, priapismo ou acidente vascular cerebral, e seus valores na linha de base constituem um fator de risco à sobrevivência.

Manifestações clínicas

O fenótipo clínico da anemia falciforme pode ser resultante de vários genótipos diferentes, mas a maioria dos pacientes apresenta anemia falciforme, doença de SC ou talassemia HbS-β (Tabela 166-1). Embora a anemia hemolítica e os eventos vaso-oclusivos sejam encontrados em todos os genótipos, aqueles com as maiores concentrações celulares de HbS são clinicamente mais graves. Após alguns milissegundos ou segundos após a desoxigenação da HbS, dependendo de sua concentração intracelular, surge o polímero de HbS no eritrócito falciforme. No traço falciforme (ou seja, com portador heterozigoto simples da mutação HbS), cada célula contém apenas entre 30% e 40% de HbS; o polímero, portanto, não é encontrado na maioria das vezes (Fig. 166-3). Assim, os portadores de traço falciforme apresentam poucas complicações e expectativas de vida normais.

As características da anemia falciforme se alteram com o tempo (Tabela 166-2). A mudança de HbF para HbS explica a alteração clínica observada na primeira década da vida. Este tempo é tipificado por problemas agudos: alto risco de infecções graves e potencialmente fatais, sequestro esplênico e acidente vascular cerebral isquêmico. Danos crônicos em órgãos (insuficiência renal, hipertensão pulmonar e efeitos tardios de doença cerebrovascular prévia) são mais importantes em adultos.

Tabela 166-2

Características da anemia falciforme

Episódios dolorosos: associados à maior produção de hemoglobina
Síndrome torácica aguda: associada à maior produção de hemoglobina
Acidente Vascular Cerebral: associada à menor produção de hemoglobina
Osteonecrose: associada à maior produção de hemoglobina
Priapismo: associado à menor produção de hemoglobina
Retinopatia Proliferativa: associada à maior produção de hemoglobina
Infarto esplênico e sequestro
Úlceras das pernas: associada à menor produção de hemoglobina
Cálculos
Crise aplástica
Osteopenia — hiperplastia da medula óssea
Deficiências nutricionais — ácido fólico, zinco, calorias
Doença pneumocócica e sepse
Insuficiência placentária
Algumas complicações estão associadas à concentração de hemoglobina

A maioria dos pacientes com anemia falciforme apresenta anemia moderada e hematócrito entre 25% e 30%. Alguns pacientes parecem apresentar hemólise mais grave, com hematócritos inferiores a 20%, reticulocitose acentuada e grande elevação da desidrogenase lática sérica (LDH). Os pacientes com hemólise mais grave parecem ser mais suscetíveis a AVC, hipertensão pulmonar, priapismo e úlceras nos membros inferiores. Muitos pacientes com hemoglobinopatia SC, principalmente homens adultos, apresentam hematócritos normais e podem ser mais acometidos por retinopatia falciforme, talvez decorrente de maior viscosidade sanguínea. Sintomas de anemia, como fraqueza e dispneia, não são as características principais do traço falciforme, ainda que a concentração de hemoglobina possa ser um indicador prognóstico de certas complicações (Tabela 166-2). O volume plasmático na anemia falciforme pode estar bastante expandido, tornando difícil a inferência da massa eritrocitária do hematócrito. Os níveis de eritropoietina sérica na anemia falciforme são inapropriadamente baixos em relação aos hematócritos. Uma consequência da hemólise é o maior turnover dos pigmentos biliares, em parte regulado pelo promotor de polimorfismos no gene da uridina difosfatase-glucuronosiltransferase 1A (*UGT1A*), que também está associado à hiperbilirrubinemia não conjugada e à síndrome de Gilbert (Capítulo 149). Consequentemente, mais da metade de todos os adultos apresenta colelitíase (Capítulo 158). A anemia hemolítica torna os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento de anemia aguda quando a eritropoiese é temporariamente interrompida pela infecção pelo parvovírus B19 (Capítulo 379), que constitui a principal causa da crise aplástica. Na crise aplástica, são tipicamente observadas queda vertiginosa do hematócrito, reticulocitopenia e ausência de progenitores eritroides na medula óssea. Este é um processo transitório, mais comum em crianças e que frequentemente demanda

transfusão sanguínea para manter a competência circulatória até que o processo se cure de forma espontânea. Raramente, se a dieta do paciente é inadequada, o turnover acelerado da hemólise induzida provoca deficiência de ácido fólico e anemia megaloblástica (Capítulo 167).

Primeiros 20 Anos

Embora qualquer uma das complicações possa ocorrer em qualquer idade, alguns eventos tendem a predominar em alguns grupos de diferentes faixas etárias. Nas primeiras décadas da vida, os eventos mais comuns relacionados à anemia falciforme são os episódios dolorosos, a síndrome torácica aguda e o AVC. O crescimento e desenvolvimento sexual mais lento são mais graves em pacientes com anemia falciforme do que nos pacientes HbSC, tornando-se questões importantes para os adolescentes, mas a maturidade sexual acaba sendo alcançada.

Problemas psicossociais são comuns em adolescentes com anemia falciforme. As dificuldades para o corpo clínico costumam se iniciar quando o paciente atinge a adolescência e frequentemente se referem ao tratamento da dor e às internações.

O Episódio Doloroso

A dor, que se presume seja causada pela vaso-oclusão, costuma começar a ser vista em crianças sob a forma da síndrome de mão e pé, caracterizada por edema nas mãos e nos pés decorrentes da inflamação do periósteo metacárpico e metatársico. Os episódios dolorosos agudos são os eventos vaso-oclusivos mais comumente encontrados em pacientes de todas as idades, mas seus desencadeantes costumam ser desconhecidos. De modo geral, os episódios dolorosos começam com pouco aviso; alguns pacientes, porém, podem sentir sua aproximação. Estes episódios, que podem estender-se por horas a até muitos dias, podem aumentar e diminuir de intensidade e migrar de local para local. Nenhum exame laboratorial é útil na determinação da ocorrência de um episódio vaso-oclusivo e o histórico do paciente ainda é a melhor pista. A dor na anemia falciforme é descrita como pior do que a pós-operatória ou a traumática. Algumas mulheres relatam que a dor do parto é menos intensa do que a sentida durante um episódio doloroso. Tais ataques agonizantes de dor aguda devem ser separados da dor crônica, que pode ser pela osteoporose da espinha, bem como da dor associada à osteonecrose dos quadris e dos ombros, da dor neuropática, da dor iatrogênica e das dores brandas e da sensibilidade frequentemente presente entre os episódios dolorosos.

Há grande variação, entre os pacientes, no número, na gravidade e na frequência dos episódios dolorosos. Tais episódios costumam ser estereotipados, afetando os indivíduos da mesma maneira a cada vez. Os pacientes costumam saber diferenciar a dor que estão sentindo daquela presente em um episódio doloroso típico e um clínico criterioso deve prestar atenção a uma sugestão, por parte do paciente, sobre a necessidade de internação ou da probabilidade de a dor ter outra explicação.

Cerca de 40% dos pacientes não apresentam dor que justifique uma ida ao hospital em um dado ano, enquanto 3% têm mais de seis episódios dolorosos neste mesmo período. A ocorrência de mais de três episódios dolorosos que levam à internação em um ano está

associada à maior mortalidade entre os pacientes com mais de 20 anos de idade. Estudos recentes sugerem que a dor está presente em cerca de metade dos dias; a maioria dos episódios é tratado em casa e não no contexto médico, por isso as visitas a hospitais subestimam a frequência da dor.

Os níveis de HbF são inversamente relacionados à frequência de episódios dolorosos. A α-talassemia concomitante pode aumentar a taxa de dor devido a seu efeito no hematócrito. O manejo diário da anemia falciforme costuma ser equacionado entre o cuidado da dor crônica e da dor aguda.

A dor que acompanha a síndrome torácica aguda, a colecistite aguda, o infarto esplênico ou a síndrome do quadrante superior direito pode algumas vezes ser confundida com um episódio doloroso não complicado. Os episódios dolorosos agudos costumam preceder a síndrome torácica aguda e, ocasionalmente, terminam em falência múltipla de órgãos. A morte inexplicada pode ocorrer durante episódios de dor aguda, talvez em consequência de uma arritmia secundária a danos miocárdicos irreconhecíveis ou sequelas de hipertensão pulmonar. Atualmente, não é possível predizer se um episódio doloroso "comum" vai ter um desfecho fatal inesperado ou preceder a síndrome torácica aguda, mas a presença de dores atipicamente graves ou uma contagem leucocitária anormalmente alta ou de hematócrito baixo devem ser razão para maior cuidado.

AVC

A maior complicação da anemia falciforme na infância é o acidente vascular cerebral causado pela estenose ou oclusão dos grandes vasos (Capítulo 414). Os eritrócitos falciformes e a alta velocidade do fluxo sanguíneo relacionada à anemia causam dano vascular. O AVC hemorrágico é frequentemente causado pela ruptura de aneurismas. A doença de Moya Moya, uma proliferação dos pequenos vasos encontrada em pacientes com anemia falciforme com lesões estenóticas, também pode causar hemorragia em adultos (Capítulo 414). O AVC hemorrágico está associado a uma taxa de mortalidade superior a 20%. O AVC é mais comum entre os pacientes SS, acometendo menos os com hemoglobinopatia SC ou talassemia HbS-β^+. Após o primeiro ano de vida, a incidência de AVC na anemia falciforme é de cerca de 0,5 evento por 100 pacientes ao ano, até a idade de 40 anos. O risco de ter um primeiro derrame aos 20 anos de idade é de 11%, aos 30 anos, de 15% e, aos 45 anos, de 24%. Anemia grave, síndrome torácica aguda e pressão arterial sistólica elevada estão associadas a AVC isquêmicos, enquanto números aumentados de leucócitos constituem um fator de risco para os AVC hemorrágicos. A talassemia-α pode ser um fator protetor contra AVC, talvez porque estes pacientes apresentam menos hemólise e um hematócrito mais alto. Eventos neurológicos subclínicos e infarto cerebral silencioso são ainda mais comuns do que os AVC. O comportamento aberrante de alguns pacientes com anemia falciforme é mais provavelmente resultado de um infarto cerebral que deteriorou a função neurocognitiva.

Síndrome Torácica Aguda

A síndrome torácica aguda, caracterizada por febre, dor torácica, respiração ruidosa,

tosse, hipóxia e um novo infiltrado pulmonar, é uma complicação algumas vezes fatal que afeta mais da metade dos pacientes com anemia falciforme. Esta é a segunda causa mais comum de internação e é frequentemente responsável pela morte de pacientes adultos. A síndrome é mais comum em crianças, nas quais seu curso costuma ser brando, do que em adultos, nos quais tende a ser mais grave.

Normalmente, a síndrome torácica aguda se desenvolve após vários dias em indivíduos internados por causa de episódios dolorosos agudos (ver anteriormente). A síndrome torácica aguda também costuma ocorrer em pós-operatórios, mesmo em pacientes apropriadamente preparados com transfusões de hemácias. Outras causas incluem infarto de costela com atelectasia e hipóxia regional; embolia gordurosa da medula óssea (Capítulo 98); infecção por clamídia, parvovírus B19 ou outros vírus; trombose microvascular ou em grandes vasos; tromboembolias; e lesão vascular ou inflamação. A embolia gordurosa pode ser identificada pelo achado de lipídios nos macrófagos pulmonares obtidos por meio de lavagens broncopulmonares, mas este método não padronizado não é recomendado.

Na maioria dos casos de síndrome torácica aguda, não se pode encontrar uma causa a tempo de direcionar o tratamento. Concentrações elevadas de fosfolipase A_2 foram encontradas em pacientes com anemia falciforme e associadas à síndrome torácica aguda, podendo predizer sua ocorrência, mas este teste não é amplamente utilizado.

Anemia Aguda

A anemia aguda é decorrente do sequestro de sangue no baço ou no fígado, de uma crise aplástica causada pela infecção pelo parvovírus B19 (Capítulo 379), ou por um evento vaso-oclusivo grave, como a síndrome torácica aguda ou a falência múltipla de órgãos. Transfusões podem ser necessárias. A suspensão da eritropoiese com desenvolvimento de anemia megaloblástica é incomum se a dieta contiver níveis adequados de ácido fólico.

Infecção

Uma vez que os pacientes com anemia falciforme são hipoesplênicos no início da vida e funcionalmente asplênicos mais tarde, são suscetíveis a infecções por bactérias encapsuladas. A esplenomegalia intensa e persistente e as anomalias funcionais do baço são comuns em pacientes com anemia falciforme na África e estão relacionadas à malária endêmica. A esplenomegalia e a função do baço geralmente persistem em pacientes com a doença de HsSC – desta forma, há menor incidência de infecção, mas risco de sequestro e infarto esplênicos em adultos. A prevenção da mortalidade por infecção pneumocócica é fundamental na triagem neonatal para pacientes falciformes, para definir o uso profilático de penicilina oral nos indivíduos acometidos. A vacina pneumocócica (Capítulo 17) também é recomendada.

Dos 20 aos 40 Anos

Gravidez

Não há, em absoluto, nenhuma contraindicação à gravidez nas pacientes com anemia falciforme e sua fertilidade é, provavelmente, normal. Todos os métodos de contracepção podem ser usados de maneira satisfatória.

O manejo médico moderno costuma dar bons resultados na gravidez, mas as taxas de pielonefrite, hipertensão induzida pela gestação (Capítulo 247), e de cesarianas são maiores e os recém-nascidos são mais suscetíveis a apresentar baixo peso ao nascimento. Alguns obstetras acreditam que as transfusões de hemácias possam ser usadas rotineiramente, mas dados limitados sugerem que, desde que o cuidado pré-natal seja bom, as transfusões não melhoram o curso gestacional.

Osteonecrose e Doenças Ósseas

A osteonecrose de cabeça do fêmur e dos ombros (Capítulo 256) afeta cerca de metade de todos os pacientes com anemia falciforme ou hemoglobinopatia. Seu aparecimento é insidioso, mas progressivo e a maioria dos pacientes em estágio inicial da doença apresenta colapso da cabeça do fêmur em 2 anos. A osteonecrose do quadril geralmente se manifesta com dor na articulação acometida e ao seu redor ou, ocasionalmente, como espasmos da musculatura adjacente. Os pacientes com hematócrito alto e anemia falciforme associada à α-talassemia apresentam a maior prevalência de osteonecrose. A osteonecrose pode ser detectada de forma bastante precoce por meio de ressonâncias magnéticas, mas, em radiografias comuns, apenas a doença avançada pode ser observada.

A osteomielite (Capítulo 280) costuma ser difícil de distinguir do infarto ósseo. A osteomielite é frequentemente provocada pela infecção estafilocócica, mas a salmonelose é uma causa particular desta afecção na osteomielite falciforme.

Úlceras nos Membros Inferiores

Cerca de 5% a 10% dos pacientes com anemia falciforme com mais de 10 anos de idade desenvolvem úlceras nos membros inferiores, mas estas lesões são raras na hemoglobinopatia SC ou na HbS-β^{+}-talassemia e em crianças com menos de 10 anos. Nos trópicos, as úlceras nos membros inferiores são mais comuns. Estas úlceras, pequenas e superficiais, curam-se espontaneamente com repouso e higiene local cuidadosa. O controle da inflamação e da infecção local é o principal ponto do tratamento. O uso de bota de Unna protege a área envolvida e é um método razoável de manejo conservador. Caso as úlceras sejam profundas, grandes e dolorosas, a administração de analgésicos narcóticos pode ser necessária, associada a repouso, e até mesmo cirurgia.

Priapismo

O priapismo, uma ereção prolongada e dolorosa, pode ser vista em cerca de 40% dos homens com anemia falciforme. O priapismo na anemia falciforme é, em geral, bicorporal e afeta apenas o corpo cavernoso. O fluxo venoso é obstruído, mas o arterial não é aumentado. No priapismo bicorporal, a glande continua amolecida e a micção é normal. Ataques recorrentes e autolimitados podem durar várias horas e gerar desconforto tolerável. Estes episódios foram denominados priapismo intermitente e costumam se iniciar à noite. A função erétil, entre os ataques, costuma estar preservada.

No entanto, os episódios mais graves de priapismo com frequência ocorrem em pacientes com histórico de ataques intermitentes, duram dias e podem ser muito dolorosos; e frequentemente culminam em impotência. Os pacientes acometidos apresentam maiores incidências de AVC, hipertensão pulmonar, insuficiência renal, úlceras nos membros inferiores e morte prematura do que indivíduos que não sofrem de priapismo, talvez refletindo a gravidade da vasculopatia.

Doenças Digestivas

Hepatopatia falciforme, crise hepática e síndrome do quadrante superior direito são termos aplicados às doenças hepáticas relacionadas à anemia falciforme. A doença hepática pode estar associada à colestase intra ou extra-hepática, à hepatite viral (Capítulo 150), à cirrose, à hipóxia, ao infarto, ao sequestro de eritrócitos, à sobrecarga de ferro (Capítulo 153), ou às reações a drogas (Capítulo 152). A diferenciação entre estas causas pode ser difícil. O aumento dos níveis de bilirrubina (Capítulo 149) costuma ser consequente à presença de hiperbilirrubinemia não conjugada e é uma manifestação da anemia hemolítica.

Cálculos Biliares

A colelitíase (Capítulo 158), uma consequência do rápido turnover do pigmento biliar típica da anemia hemolítica, pode aparecer na primeira década de vida e acomete mais da metade de todos os adultos com anemia falciforme. Dependendo do grau de calcificação, os cálculos biliares pigmentados podem ser radiopacos ou radioluminescentes. A ultrassonografia é o método de detecção preferido e a colecistectomia laparoscópica é a melhor técnica a ser utilizada em cálculos sintomáticos. Episódios documentados de colecistite aguda e icterícia obstrutiva típica são bem menos frequentes do que a presença de cálculos. Se os cálculos forem assintomáticos ou se os sintomas e os achados laboratoriais forem incertos, a observação cuidadosa pode ser a melhor atitude a ser tomada.

Depois da Quinta Década

Hipertensão Pulmonar

Estudos ecocardiográficos mostram que 30% a 43% dos adultos com anemia falciforme apresentam uma velocidade regurgitante da tricúspida (TRV) de mais de 2,5 m/segundo (Capítulo 55), sugestiva de hipertensão pulmonar (Capítulo 68). Isto está associado a um risco de mortalidade de 6 a 10 vezes maior. Embora se assuma que muitos pacientes com TRV elevada apresentam hipertensão pulmonar, dados sobre a cateterização arterial pulmonar nesta população são limitados, e é provável que em muitos casos, uma TRV elevada não é sinônimo de hipertensão pulmonar verdadeira. Hipertensão arterial pulmonar está presente em cerca de metade dos pacientes cateterizados, mas com hemodinâmicas e sintomas mais suaves se comparados com a hipertensão pulmonar idiopática, particularmente mais cedo no curso da doença. A TRV elevada e a coexistência de hipertensão sistêmica relativa, doença renal e alterações íntimas e suaves dos

músculos proliferativos nos vasos condutores sugerem a presença de uma vasculopatia mais grave, que pode ser responsável pelo risco de mortalidade observado. A TRV elevada também é vista em crianças e pacientes com hemoglobinopatia SC.

Nefropatia

A hipostenúria está presente em quase todos os pacientes com anemia falciforme e até mesmo nos portadores do traço falciforme (Tabela 166-3). Clinicamente, a perda da capacidade de concentração urinária não é importante a não ser que o acesso a líquidos seja restrito. Isostenúria, acidose renal tubular distal e deficiências na excreção de potássio são sinais de disfunção medular.

Tabela 166-3

Anomalias na doença falciforme*

NÉFRON DISTAL
Habilidade comprometida da concentração da urina
Acidificação comprometida da urina — acidose tubular renal incompleta
Comprometida excreção de K^+
HEMATÚRIA
NECROSE PAPILAR
TÚBULO PROXIMAL
Reabsorção elevada de fosfato
Reabsorção elevada de β_2-microglobulina
Secreção elevada de ácido úrico
Secreção elevada de creatinina
ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS
Taxa elevada de filtração glomerular
Fluxo elevado de plasma renal
Fração de filtração reduzida
ANOMALIAS GLOMERULARES
Proteinúria
Síndrome nefrótica com esclerose glomerular focal
Insuficiência renal crônica

*Em portadores de traço falciforme, devido a sua hipertonicidade e teor de oxigênio, a HbS pode polimerizar na medula renal e levar à hipostenúria, um possível aumento do risco de infecção do trato urinário durante a gravidez, necrose papilar e hematúria. Um tumor raro, o carcinoma medular, surge de néfrons distais e está associada ao traço falciforme.

A hiperfiltração glomerular, o aumento na concentração de creatinina e o nível bastante baixo desta molécula no soro são caracteristicamente encontrados em pacientes

jovens com anemia falciforme; desta forma, a disfunção renal pode estar presente mesmo que os valores de creatinina sérica sejam normais. A glomerulopatia aparece ainda na juventude, mas a maior prevalência de insuficiência renal é uma característica do envelhecimento da população acometida pela anemia falciforme. Cerca de 4% dos pacientes com anemia falciforme e 2% dos acometidos pela hemoglobinopatia SC desenvolvem insuficiência renal, em idades médias de 23 e 50 anos, respectivamente. Entre os acometidos pela anemia falciforme, 60% dos maiores de 40 anos apresentam proteinúria e 30% têm insuficiência renal. A síndrome nefrótica é encontrada em 40% dos adultos, com níveis de creatinina superiores a 1,5 mg/dL. O tempo de sobrevida dos pacientes com anemia falciforme após o diagnóstico de insuficiência renal é de 4 anos, mesmo com diálise.

Doença Ocular

A retinopatia proliferativa falciforme está presente em menos de 20% dos pacientes com anemia falciforme, mas em mais de 40% dos acometidos pela hemoglobinopatia na terceira década de vida. A hemorragia vítrea e o descolamento de retina podem ocasionalmente levar à perda de visão, mas as lesões proliferativas podem regredir de forma espontânea. A pesquisa da retinopatia proliferativa por meio de angiografia fluorescente é comumente recomendada em pacientes com hemoglobinopatia para orientar uma possível fotocoagulação a laser.

Complicações Cardiovasculares

O coração costuma estar aumentado, com impulsos precordiais hiperativos e sopro sistólico. O infarto miocárdico é raro e quando presente sugere a doença dos pequenos vasos. Morte súbita é comum em adultos e pode ser o resultado de arritmias e hipertensão pulmonar.

Os pacientes com anemia falciforme costumam apresentar pressão sanguínea dentro dos limites normais, mas inapropriadamente alta quando comparada com a observada em controles com níveis similares de anemia. A hipertensão "relativa" na anemia falciforme pode refletir o dano celular endotelial e a remoção do NO. A sobrevida é diminuída e o risco de AVC é aumentado com a elevação da pressão sanguínea. O tratamento, que visa mantê-la em níveis menores ou iguais a 120/80 mm Hg, costuma ser o mesmo prescrito a outros pacientes (Capítulo 67).

Diagnóstico

Anemia normocítica ou microcítica hemolítica com reticulócitose, aumento dos níveis de desidrogenase lática e de aspartato aminotransferase e um histórico clínico compatível devem sugerir a presença de anemia falciforme. No entanto, devido à multiplicidade de genótipos e a considerável heterogeneidade de cada um deles, casos brandos podem não ser diagnosticados por muitos anos.

O Sangue Periférico

Na anemia falciforme, os eritrócitos são normocíticos ou macrocíticos, dependendo da

contagem de reticulócitos. A microcitose, em casos raros de anemia falciforme, pode ser vista precocemente na juventude, quando houver deficiência de ferro, β-talassemia ou α-talassemia. As células falciformes costumam estar presentes na anemia falciforme e na HbS- β^0-talassemia (Fig. 166-3A), mas são menos comuns nas outras formas de doença. Na hemoglobinopatia SC, as células-alvo são comuns e a HbC se cristaliza em algumas células (Fig. 166-3A). Os números da CIF permanecem relativamente constantes com o passar do tempo, embora sua porcentagem possa aumentar no início de um episódio doloroso. O achado de CIF não estabelece a ocorrência de um evento vaso-oclusivo.

Frações de Hemoglobina no Sangue

Após o primeiro ano de idade, as frações hemoglobínicas são suficientemente estáveis para basear o diagnóstico, mas as altas concentrações de HbF em bebês costuma tornar difícil a interpretação das análises de hemoglobina neste período. Em pacientes com anemia falciforme, exceto bebês, a HbS quase sempre compõe mais de 80% do hemolisado. A HbS é mais bem detectada pela cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), que é também o método preferido para a quantificação das frações de hemoglobina em neonatos e adultos (Fig. 166-3B), ou por focalização isoelétrica, que fornece informações qualitativas. O HPLC apresenta excelente resolução das frações de hemoglobina, dá resultados quantitativos e é automatizado. Os níveis de HbF em adultos ficam em 6% mas podem variar entre 1% e 20%. Os métodos de detecção de HbS baseados na pesquisa de DNA são específicos, mas em geral desnecessários em casos não complicados. No entanto, eles são usados no diagnóstico pré-natal e, às vezes, no aconselhamento genético (Fig. 166-3C).

Estudos Familiares

O gene *HBB* ou cromossomo 11 (Fig. 166-2) é herdado como um traço codominante, o que implica a expressão tanto do alelo normal quanto do mutante, que são facilmente identificados. Porém, o fenótipo da doença falciforme (Tabela 166-1) está presente apenas nos homozigotos para HbS e em alguns heterozigotos compostos. Estudos familiares (Fig. 166-3) podem sugerir o genótipo hemoglobínico de um paciente.

Prevenção e tratamento

Prevenção Primária

Em populações nas quais a prevalência do gene HbS é alta, a detecção heterozigótica é simples, mas a pesquisa ampla para detecção de portadores de traço é pouco benéfica. Uma abordagem preferível consiste em programas educacionais acerca da anemia falciforme e traço falciforme, seguidos pelo aconselhamento de casais que planejam constituir famílias. A estes casais deve ser oferecida a oportunidade de realização dos exames, após o que se pode discutir o risco de geração de fetos acometidos e apresentar a possibilidade de diagnóstico pré-natal por meio de amostras coletadas do vilo coriônico ou por amniocentese.

Medidas Gerais

A anemia falciforme é uma doença crônica, para a qual a boa nutrição e as imunizações periódicas são críticas. O paciente deve ser encorajado a trabalhar.

A profilaxia contínua com antibióticos não costuma ser necessária de forma rotineira em crianças mais velhas. A tomografia neonatal para detectar recém-nascidos com doença falciforme permite a administração precoce da penicilina profilática[1] e imunização antipneumocócica. Essas medidas reduzem a incidência e mortalidade em consequência de bacteremia pneumocócica em crianças menores de 5 anos de idade.

Devido às altas taxas de produção de eritrócitos e à nutrição inadequada, o ácido fólico, em doses de 1 mg ao dia, é recomendado, mas pode não ser necessário se a ingestão desta vitamina na dieta for adequada. Não há evidências de que a inalação de altas concentrações de oxigênio tenham valor preventivo.

Hidroxiureia

A hidroxiureia, a única droga aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) americana para o tratamento da anemia falciforme, aumenta a HbF nos pacientes acometidos por esta doença, já que sua citotoxicidade leva à regeneração dos eritrócitos; aparentemente, o metabolismo desta droga leva a um aumento nas concentrações de guanilato ciclase solúvel, mediado por NO, que por sua vez aumenta os níveis de guanosina monofosfato cíclica (cGMP), que eleva a expressão do gene da γ-globina. Em um estudo multicêntrico em adultos com anemia falciforme, a hidroxiureia reduziu a incidência de dor e síndrome torácica aguda em quase 50%,[2] com pouco risco durante mais de 17,5 anos observação.[3, 4] Em estudos de acompanhamento, a mortalidade cumulativa foi reduzida em quase 40%, e o resultado favorável estava relacionado à habilidade do fármaco em aumentar a HbF e reduzir episódios dolorosos e a síndrome torácica aguda. Crianças apresentam uma resposta HbF mais robusta à hidroxiureia que adultos. Câncer e leucemia foram relatados em pacientes com doença falciforme tratada com hidroxiureia, mas não se sabe se a incidência é maior do que na população em geral. A hidroxiureia deve ser usada em quase todos os adultos com anemia falciforme e HbS-β^0 talassemia (Tabela 166-4). Porém, nem todos os pacientes que poderiam ser beneficiados da terapia a recebem. Os benefícios clínicos da hidroxiureia na doença de HbSC apenas começaram a ser estudados.

Tabela 166-4

Tratamento da hidroxiureia na anemia falciforme*

AVALIAÇÃO BASAL

Contagens de sangue, índices de RBC, nível de HbF, bioquímica sérica, teste de gravidez, disposição em aderir a todas as recomendações de tratamento, sem receber transfusões crônicas de RBC

TRATAMENTO INICIAL

Hidroxiureia 10-15 mg/kg/dia ou, para adultos, 500 mg todas as manhãs por 6-8 semanas

CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO

Se as contagens são aceitáveis quanto à CBC a cada duas 2 semanas (granulócitos, ≥2.000/mm^3; plaquetas, ≥80.000/mm^3), aumentar a dose em incrementos de 200 a 500 mg a cada 6-8 semanas. Quando uma dose estável não tóxica de hidroxiureia é alcançada, a CBC pode ser feita em intervalos de 4 a 8 semanas. A maior parte das respostas positivas exigem 1.000 a 2.000 mg/dia e uma dose final maior que 30 mg/kg/dia deve ser o máximo.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Menos dor, aumento na HbF (geralmente medida a cada 6-8 semanas) ou MCV, aumento de hematócritos se gravemente anêmico, toxicidade aceitável. Insuficiência no aumento de HbF pode ser o resultado da incapacidade biológica em responder ao tratamento ou, mais frequentemente, da submissão incompleta ao tratamento. Se a submissão é documentada, a dose pode ser aumentada cuidadosamente para 2.000-2.500 mg/dia (dose máxima, 30 mg/kg).

CBC = contagem sanguínea completa; HbF = hemoglobina fetal; MCV = volume corpuscular médio; RBC = glóbulos vermelhos.

*Atenção especial deve ser dada com relação aos pacientes com função renal ou hepática comprometida, e aqueles que estão acostumados com narcóticos. A contracepção deve ser praticada tanto para homens quanto mulheres. Sem transfusões crônicas de RBC ou doença intercorrente que suprima a eritropoiese, um período de estudo de 6 a 12 meses é provavelmente adequado.

Transfusão de Hemácias

As transfusões agudas de eritrócitos podem salvar vidas, e as transfusões crônicas reduzem a incidência e a gravidade da maioria das complicações da anemia falciforme. Porém, transfusões repetidas resultam em sobrecarga de ferro, aloimunização, perda de acesso venoso e infecções virais. Em ensaios clínicos, não foi testada a superioridade da exsanguinotransfusão sobre a transfusão simples na síndrome torácica aguda, no AVC ou em outras complicações agudas. Nas anemias sintomáticas graves ou na profilaxia do AVC, as transfusões simples são preferíveis.

Tratamento das Complicações Comuns

Episódios Dolorosos

A decisão sobre a necessidade de internação pode ser feita após a determinação da duração e da gravidade da dor e da resposta ao tratamento. Fatores associados, como taquicardia excessiva, hipotensão, temperatura corpórea acima de 38,3° C, leucocitose acentuada, queda no hematócrito e no número de plaquetas, hipóxia ou o achado de um novo infiltrado em radiografias de tórax devem levar à internação imediata.

O exame físico não costuma ter grande valor, mas algumas vezes há dor ou edema localizado nas proximidades de um osso afetado. A febre baixa e um aumento discreto

na leucocitose podem acompanhar episódios dolorosos não complicados, mas as grandes elevações na temperatura corpórea podem indicar infecção ou dano tecidual extenso.

Os pilares do manejo da dor (Capítulo 29) são a reposição de líquidos e a analgesia com opioide. Uma vez que quase todos os pacientes são hipostenúricos, o volume urinário nos acometidos pela anemia falciforme pode exceder 2 L/dia, tornando-os suscetíveis à desidratação. A dor frequentemente é acompanhada pela redução da ingestão de líquidos e aumento da perda de água; assim, é essencial aumentar a ingestão de líquidos. A reposição hídrica deve ser iniciada pela administração de 5% de dextrose em água e 25% ou 50% de salina normal. Embora as necessidades variem e a hidratação deva ser bem monitorada para prevenir insuficiência cardíaca iatrogênica ou o desequilíbrio eletrolítico, a ingestão diária de líquidos deve ser de aproximadamente 3 a 5 L em adultos e de 100 a 150 mL/kg em crianças. O oxigênio deve ser reservado aos pacientes que estão hipóxicos ou que apresentam desconforto respiratório agudo. A ocorrência de infecções, embora rara, deve sempre ser considerada e, caso tais afecções sejam identificadas, o tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível.

A administração analgésica pressupõe que outros tratamentos, como a hidratação, oxigênio e agentes antimicrobiais, sejam usados se necessário. A chave para o manejo bem-sucedido da dor é o tratamento e dosagem individualizados, levando em consideração o manejo da dor anterior, e uso prévio de opioides. Analgesia controlada pelo paciente e um regime agendado de dosagem farmacológica são preferíveis, e analgésicos PRN deve ser evitados. A frequente reavaliação dos efeitos do tratamento é fundamental para que as doses opioides possam ser tituladas para alívio da dor e descontinuada quando o alívio for obtido. A meperidina deve ser evitada, porque seus metabólitos (p. ex., normeperidina) pode causar excitação do sistema nervoso central. O manejo da dor (Capítulo 29) é complicado pela influência do comportamento doloroso aprendido, pelas memórias da dor e pela dor induzida pela terapia. Este manejo é extremamente difícil em cerca de 10% dos pacientes e, frequentemente, doses enormes de opioides são necessárias para o alívio da dor.

AVC

Em casos novos de acidente vascular cerebral, após a estabilização e a transfusão inicial, as transfusões de hemácias crônicas reduzem a possibilidade de recorrência. Ainda não sabemos por quanto tempo estas transfusões devem ser mantidas. As transfusões costumam ser interrompidas quando o paciente passa do cuidado pediátrico para o adulto. O manejo a longo prazo do AVC hemorrágico não está esclarecido e não se sabe se a transfusão reduz sua recorrência. A elevação da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, mensurável apenas em crianças, aumenta o risco de derrame, mas sua sensibilidade é de apenas 10%, com especificidade aquém do ideal. Nas crianças nas quais o risco de AVC for evidenciado por velocidades de fluxo aumentadas por Doppler transcranianos, as transfusões crônicas devem ser instituídas,[5] mas não se sabe por quanto tempo ou se estas podem ser interrompidas.

Síndrome Torácica Aguda

Os tratamentos rotineiros para a síndrome torácica aguda incluem, inicialmente, broncodilatadores (p. ex., nebulização com albuterol, 0,25 mL em 2,5 mL de salina normal; ou inalação com dose mensurada de albuterol durante o episódio agudo), espirometria, agentes antimicrobianos empíricos usados em pneumonias adquiridas na comunidade (p. ex., ceftriaxona ou azitromicina ou levofloxacina por 5 a 7 dias [Capítulo 97]), e suplementação com oxigênio quando a hipóxia for observada através do monitoramento contínuo ou frequente da saturação de oxigênio. Os analgésicos opioides (p. ex., morfina) são frequentemente necessários, mas suas dosagens devem ser tituladas com cuidado, para prevenir a depressão respiratória e a piora da hipóxia.

A transfusão de sangue é o pilar do tratamento quando o paciente sofre de hipóxia, desenvolve desconforto respiratório, apresenta uma queda clinicamente significativa no hematócrito ou na contagem plaquetária ou mostra algum sinal de falência múltipla de órgãos, como distúrbios na atividade mental, rabdomiólise e insuficiência renal ou hepática. Tanto as transfusões simples quanto as exsanguinotransfusões parecem reverter os vários achados adversos da síndrome torácica aguda, mas estudos controlados nunca testaram a superioridade de qualquer um destes procedimentos. Embora a taxa de mortalidade na síndrome torácica aguda seja inferior a 10%, alguns poucos pacientes apresentam rápida piora, com desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA; Capítulo 104), manifestada por aumento das necessidades de oxigênio, extensa opacificação pulmonar e falência múltipla de órgãos. A hidratação excessiva e a embolia gordurosa são potenciais causas contribuintes nestes casos. O sucesso do manejo da síndrome torácica aguda e da SDRA exige a coordenação próxima entre médicos e enfermeiros. Alguns pacientes apresentam episódios repetidos de síndrome torácica aguda; as transfusões crônicas podem reduzir as taxas de recorrência. A hidroxiureia também reduz as taxas de ocorrência de síndrome torácica aguda em cerca de 50%.

Osteonecrose e Doença Óssea

A redução da carga, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e a fisioterapia são os pontos principais do tratamento conservador, mas não retardam a progressão da osteonecrose e da doença óssea. A artroplastia total do quadril pode ter muito sucesso, mas cerca de um terço das próteses falham em 4 ou 5 anos.

A osteoporose difusa (Capítulo 251) costuma estar presente e a osteomalacia (Capítulo 252) devido à deficiência de vitamina D é comum tanto em adultos quanto em crianças. Se houver deficiência de vitamina D, o tratamento com cálcio (1.000 mg PO diariamente) e vitamina D (50.000 IU PO por semana durante dois meses, passando a 50.000 IU PO a cada 2 semanas) é suficiente.

Priapismo

O tratamento conservador do priapismo inclui analgésicos, hidratação e transfusões. A aspiração e a irrigação dos corpos cavernosos devem ser realizadas a intervalos de 12 horas a partir do início da ereção, se os episódios diferirem dos anteriormente observados no priapismo intermitente. O tratamento cirúrgico, que deve ser

considerado após 24 ou 48 horas, inclui a criação de desvios entre os corpos cavernosos e os esponjosos. Em um típico episódio de priapismo de baixo fluxo, um desvio de Winter, entre a glande do pênis e o corpo cavernoso, deve ser realizado em 24 a 48 horas. A administração oral ou intracavernosa de agonistas α-adrenérgicos, como a pseudoefedrina, pode auxiliar a reversão do priapismo e está sendo estudada.

Hipertensão Pulmonar

Pacientes com anemia falciforme devem ser rastreados por ecocardiografia para a presença de hipertensão pulmonar devido à importância prognóstica, embora o manejo de pacientes com poucos sintomas e TRV minimamente elevada não foi precisamente definido. Em indivíduos sintomáticos, o uso da hidroxiureia, transfusões de hemácias, o sildenafil, o bosentan e o epoprostenol foram utilizados, mas não foram realizados ensaios controlados que comprovem sua eficácia em pacientes acometidos pela anemia falciforme (Tabela 166-5).

Tabela 166-5

Complicações pulmonares da doença falciforme

Complicações pulmonares da doença falciforme
SÍNDROME TORÁCICA AGUDA
Diagnóstico: Dor torácica, febre, sibilos da tosse, novos infiltrados na radiografia torácica, hipoxemia
Tratamento: transfusões simples ou de troca, alívio da dor, oxigênio se hipoxêmico, broncodilatadores, espirometria, antibióticos (cobertura ampla)
HIPERTENSÃO PULMONAR
Diagnóstico: Velocidade regurgitante da tricúspida (TRV) ≥ 2,5 m/s por ecocardiografia. Pode apresentar também uma contagem elevada de peptídeo natriurético N-terminal pró–cerebral (NT-pro-BNP) (≥160 pg/mL) e uma distância de caminhada reduzida em 6 minutos (≤350 m).
Tratamento: Triagem por ecocardiografia iniciando-se na idade de 18 anos, repetir ecocardiograma periodicamente de acordo com os sintomas. Se a TRV > 3,0 m/s, recomendar cateterismo do coração direito. Considerar anticoagulação, tratamento de sobrecarga de ferro e hipoxemia noturna. Otimizar hidroxiureia, considerar transfusões crônicas e terapia pulmonar vasodilatadora.
ASMA
FUNÇÃO PULMONAR ANORMAL

Doença Renal

Em um pequeno estudo aleatório, o tratamento com 25 mg/dia de captopril por 6 meses levou a uma redução de 37% da microalbiminúria, comparada a um aumento de 17% nos pacientes tratados com placebo; este tratamento deve ser suficiente em pacientes com microalbiminúria conhecida, mas não se sabe se a pesquisa desta afecção ou o tratamento a longo prazo com a droga são benéficos. Os AINES reduzem a taxa de filtração glomerular na anemia falciforme e seu uso deve ser evitado em pacientes mais idosos com níveis de creatinina iguais ou superiores a 1,2 mg/dL. A diálise e o transplante renal são usados no estágio final da nefropatia falciforme, mas apresentam desfechos menos favoráveis do que em outros tipos de insuficiência renal.

Cirurgia e Anestesia

A transfusão de sangue pré-operatória deve ser usada em todas as cirurgias que exigem anestesia geral, assim como em alguns outros procedimentos cirúrgicos. A transfusão simples para que um hematócrito acima de 30% seja atingido antes da cirurgia é tão eficaz na prevenção de complicações pós-operatórias quanto a exsanguinotransfusão e causa menos complicações relacionadas ao procedimento transfusional. [6] Em algumas cirurgias menores, é provável que a transfusão pré-operatória seja desnecessária.

Os acessos implantáveis e os cateteres apresentam altos riscos de complicação na anemia falciforme, incluindo trombose dos grandes vasos e bacteremia. Baixas doses de varfarina podem retardar a trombose nestes dispositivos.

Transfusão de Eritrócitos e Terapia de Quelação de Ferro

O nível habitual isolado de anemia estável crônica raramente indica uma transfusão. Com o envelhecimento e o desenvolvimento de insuficiência renal, a anemia piora e pode tornar-se sintomática. As transfusões podem vir a ser necessárias, embora o uso criterioso de eritropoietina (p. ex., darbepoetina, 0,45 μg/kg cada 2 semanas ou em doses maiores, se preciso) podem frequentemente restaurar o hematócrito aos níveis pré-natais de insuficiência e não devem ser maiores devido aos potenciais efeitos adversos da hiperviscosidade.

É aconselhável que os pacientes realizem fenotipagem eritrocitária para determinar os antígenos presentes nestas células antes que entrem em um programa de transfusão. Do contrário, o risco de aloimunização ocorre em cerca de um quarto dos pacientes que recebem transfusões frequentes. Na presença de múltiplos aloanticorpos, pode ser difícil encontrar um sangue compatível.

Com a repetição das transfusões, a sobrecarga de ferro inevitavelmente se desenvolve e pode levar à insuficiência cardíaca ou hepática e a muitas outras complicações (Capítulo 219). A ferritina sérica é uma forma imprecisa de estimar a sobrecarga de ferro. A biópsia hepática é o melhor método para se determinar a concentração deste metal nos tecidos e a resposta à quelação, mas a ressonância magnética (FerriScan) correlaciona- se muito bem com esta medição e é um método não invasivo.

A quelação de ferro excessivo pode ser alcançada através da utilização do deferasirox

(20 mg/kg por via oral diariamente). [7] Aumentos na creatinina sérica e proteinúria ocorrem em cerca de 40% dos pacientes. A desferroxamina é um quelante parenteral e é normalmente iniciado com 25 a 30 mg/kg administrado de forma subcutânea cinco vezes por semana em infusões de 8 a 12 horas (Capítulo 219). Seus efeitos colaterais incluem reações cutâneas, ototoxicidade, toxicidade retiniana, anomalias nos ossos e no crescimento e infecção por *Yersinia* resultante da súbita mobilização de ferro. Outro quelante oral, a deferiprona, é menos potente que o deferasirox ou a desferroxamina, mas é útil substituindo-a ou somada a estas drogas; ela foi aprovada em mais de 40 países, mas não está disponível nos Estados Unidos. Os efeitos colaterais que levam à descontinuação do tratamento com deferiprona, vistos em 5% a 10% dos pacientes, incluem agranulocitose, neutropenia, artropatia e sintomas gastrointestinais.

Transplante de Célula-Tronco Hematopoética

O transplante de célula-tronco hematopoética bem-sucedido (Capítulo 181) pode curar a anemia falciforme, mas apenas cerca de 10% dos pacientes possuem doadores compatíveis. O transplante mieloablativo de células-tronco apresenta de 5% a 10% de taxa de mortalidade e é deficientemente tolerada nos adultos. Um regime não mieloablativo que usou irradiação total e tratamento com alentuzumabe e sirolimos levou ao quimerismo misto estável em 10 adultos transplantados com um doador da família HLA idêntico, sem a observação de doença do enxerto contra hospedeiro. Se ampliado a um grupo maior de pacientes e transplantes haploidênticos, esta abordagem seria um avanço significativo no tratamento de pacientes mais gravemente doentes.

Perspectivas futuras

Os tratamentos experimentais para a indução de níveis consistentemente mais altos de HbF e a remoção dos polímeros de HbS com drogas capazes de remodelar a estrutura cromossômica (p. ex., ácidos graxos de cadeia curta e seus derivados) ou que afetam a hipometilação dos promotores do gene HbF (p. ex., decitabina) estão sendo testados em ensaios clínicos. Em locais onde a malária é endêmica, a profilaxia antimalária reduz episódios de malária e aumenta os níveis médios de hemoglobina.

Prognóstico

A expectativa média de vida dos pacientes com anemia falciforme nos Estados Unidos é de 50 a 60 anos; indivíduos acometidos pela hemoglobinopatia SC costumam viver entre 60 e 70 anos de idade. Os pacientes com HbS-β^0-talassemia tendem a apresentar expectativas de vida semelhantes às de pacientes com anemia falciforme e as de pacientes com as formas HbS-β^+ da doença podem lembrar as observadas nos acometidos pela hemoglobinopatia SC. A morte costuma ser causada por infecção e outros 20% da mortalidade estão relacionados à falência de órgãos. Porém, as mortes em adultos são frequentemente inesperadas, e acontecem durante um evento agudo como um episódio doloroso agudo nas primeiras 24 horas de internação. Em áreas do mundo em desenvolvimento, onde o cuidado médico moderno não é acessível, a morte na infância

ainda é comum.

Outras hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias não associadas a HbS, HbE e HbC apenas em raras ocasiões causam doenças passíveis de reconhecimento clínico. A HbC (*HBB* Glu6Lys) e a HbE (*HBB* Glu26Lys) são variantes comuns da β-globina. Assim como com a HbS, suas altas frequências genéticas são o resultado da pressão seletiva positiva da malária falcípara endêmica. A HbC está presente em cerca de 2% de afro-americanos, e a HbE é vista no sudeste da Ásia, onde, em algumas áreas, a frequência genética pode chegar a 50%. Heterozigotos para qualquer uma das mutações são assintomáticos, embora o sangue dos portadores do traço HbC contenha células-alvo e indivíduos com o traço HbE possam apresentar anemia muito branda e microcitose. Mesmo os homozigotos para HbC ou HbE praticamente não apresentam doença clínica, apenas pequenas alterações hematológicas, como microcitose, células-alvo e anemia branda. Os heterozigotos compostos para HbE e β-talassemia geralmente apresentam o fenótipo de transfusão dependente β-talassêmico, embora as correlações entre genótipo e fenótipo sejam difíceis de estabelecer dada a probabilidade de que outros genes afetem a expressão da doença.

Algumas raras hemoglobinopatias podem modificar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, deixando-a suscetível à oxidação ou causando instabilidade molecular. A substituição de aminoácidos relacionados aos resíduos heme podem levar à oxidação irreversível do ferro, à metemoglobinemia e à cianose (Capítulo 161). Os pacientes que apresentam tais condições possuem pseudocianose congênita, mas costumam ser assintomáticos e não necessitam de tratamento.

As substituições nos contatos entre as subunidades de globina podem alterar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Quando esta afinidade é aumentada, menos oxigênio está disponível nos tecidos, a produção de eritropoietina é aumentada e há eritrocitose (Capítulo 169). Em geral, não há necessidade de tratamento, já que a eritrocitose é branda. A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio também pode estar reduzida em algumas mutações, o que leva à anemia ou à cianose. A instabilidade da hemoglobina, produzida por vários mecanismos moleculares (incluindo a introdução de resíduos de prolina na α-helix, substituições próximas ao anel heme e deleção ou adição de aminoácidos), frequentemente causa a perda do heme da molécula e anemia hemolítica. A Hb Koln é o exemplo mais frequente desta classe de hemoglobinopatias, mas mais de 200 variantes instáveis foram descritas. Ocasionalmente, as drogas oxidantes provocam aumento da hemólise. A esplenectomia é um tratamento que costuma ser eficaz quando a anemia é grave.

Grau A

1. Gaston, M. H., Verter, J., Woods, G., et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1986; 314:1593–1599.

2. Charache, S., Terrin, M. L., Moore, R. D., et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1995; 332:1317–1322.
3. Lanzkron, S., Strouse, J. J., Wilson, R., et al. Systematic review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2008; 148:939–955.
4. Steinberg, M. H., McCarthy, W. F., Castro, O., et al. The risks and benefi ts of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010; 85:403–408.
5. Adams, R. J., McKie, V. C., Hsu, L., et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography [ver comentários]. *N Engl J Med*. 1998; 339:5–11.
6. Vichinsky, E. P., Haberkern, C. M., Neumayr, L., et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1995; 333:206–213.
7. Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD007477.

Leituras sugeridas

Bauer, D. E., Orkin, S. H. Update on fetal hemoglobin gene regulation in hemoglobinopathies. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23:1–8. *Análise.*

Brousseau, D. C., Owens, P. L., Mosso, A. L., et al. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA*. 2010; 303:1288–1294. *Eventos de tratamento agudo e hospitalizações são muito comuns.*

Hsieh, M. M., Kang, E. M., Fitzhugh, C. D., et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:2309–2317. *Transplante de células-tronco com um doador HLA-idêntico pode "curar" a anemia falciforme em adultos.*

Rees, D. C., Williams, T. N., Gladwin, M. T. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010; 376:2018–2031. *Análise.*

Tsaras, G., Owusu-Ansah, A., Boateng, F. O., et al. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med*. 2009; 122:507–512. *Traço falciforme é "benigno", mas pode estar associado a certas complicações.*

Wolfson, J. A., Schrager, S. M., Coates, T. D., et al. Sickle-cell disease in California: a population-based descriptionof emergency department utilization. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56:413–419. *Quase dois terços visitaram um centro de emergência todos os anos, e quase 50% foram atendidos pelo sistema público de saúde.*

No Brasil

A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo de composição negroide ou caucasoide da população. Assim, a prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões Norte e Nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões Sul e Sudeste a prevalência é menor (2% a 3%). Estima-se o nascimento de uma criança com anemia falciforme para cada mil recém-nascidos vivos.

Em relação ao diagnóstico, a nossa experiência no Brasil é muito semelhante aos dados de outros países, uma vez que a pesquisa da hemoglobina S é obrigatória em

todos os nascidos-vivos através do “teste do pezinho”. O diagnóstico precoce permitiu um melhor acompanhamento dessas crianças, que passaram e ser acompanhadas em centros de referência, por uma equipe multiprofissional, culminando com uma diminuição importante da mortalidade na primeira infância.

O uso cada vez maior da hidroxiureia em pacientes com crises dolorosas recorrentes e desidrogenase lática >1.000mg/dL tem permitido um melhor controle da doença, com diminuição das crises álgicas, episódios de síndrome torácica aguda e da mortalidade.

167

Anemias megaloblásticas

Aśok C. Antony

Definição

As anemias megaloblásticas, um grupo de doenças caracterizadas por um padrão morfológico distinto das células hematopoéticas, são geralmente decorrentes de deficiência de vitamina B_{12} (cobalamina) ou folatos. Essas anemias são globalmente prevalentes e carregam uma carga significativa de morbidade. Os folatos e a cobalamina são necessários para a manutenção do metabolismo dos monocarbonos, que envolve a transferência de grupos destas unidades, como os radicais metil, formil, metileno, metenil e formimino, em reações enzimáticas essenciais à síntese de pirimidina e purina, incluindo a produção de três dos quatro nucleotídeos do DNA. Assim, a deficiência de folato ou de cobalamina gera uma característica bioquímica comum de defeito na síntese de DNA, com menor alteração na produção de RNA ou proteínas, que leva a um estado de crescimento celular desequilibrado e de divisão celular prejudicada. A maioria das células megaloblásticas apresenta valores de DNA entre 2 e 4 N devido ao atraso na divisão celular. Isto é morfologicamente expresso através de núcleos “imaturos” maiores do que os normais, com cromatina finamente particulada, enquanto a síntese relativamente não prejudicada de RNA e proteínas leva ao surgimento de células grandes, com citoplasmas “maduros” maiores e aumento de volume celular. A aparência microscópica desta assincronia (ou dissociação) núcleo-citoplasmática é morfologicamente descrita como *megaloblástica*. A hematopoese megaloblástica se expressa com anemia, a manifestação mais facilmente reconhecida de um defeito mais global na síntese de DNA em todas as células em proliferação (especialmente dos tratos gastrointestinal e reprodutivo). Uma vez que a reposição vitamínica é curativa, a identificação precisa da deficiência vitamínica é essencial. No caso da cobalamina, o conhecimento das causas da deficiência (Tabela 167-1) dita a dose e a duração da terapia de reposição.

Tabela 167-1

Classificação etiopatofisiológica da cobalamina e deficiências de folato

I Deficiência de Cobalamina

A Deficiência nutricional de cobalamina (ingestão insuficiente de cobalamina) — vegetarianos, semivegetarianos em decorrência da pobreza, lactentes de mães com anemia perniciosa

B Eventos intragástricos anormais (proteólise inadequada de alimentos com cobalamina) — gastrite atrófica, hipocloridria, inibidores da bomba de protões, bloqueadores de H_2

C Perda/atrofia de mucosa gástrica oxíntica (deficiência de moléculas de fator intrínseco) — gastrectomia total ou parcial, anemia perniciosa adulta e juvenil, destruição cáustica

D Eventos anormais no lúmen do intestino delgado

1. A protease pancreática inadequada (fator-cobalamina R não degradado, cobalamina não transferida para o fator intrínseco)

a. Protease pancreática insuficiente — insuficiência pancreática
b. Inativação de protease pancreática — síndrome de Zollinger-Ellison

2. Usurpação da cobalamina luminal (ligação inadequada da cobalamina ao fator intrínseco)

a. Por bactérias — síndromes de estases (alças cegas, bolsas de diverticulose, estenoses, fístulas, anastomose), comprometimento da motilidade intestinal (esclerodermia), hipogamaglobulinemia
b. Por *Diphyllobothrium latum* (tênia do peixe)

E Distúrbios da mucosa ileal/receptores de fator intrínseco-cobalamina (fator intrínseco-cobalamina não ligado a receptores de fator intrínseco-cobalamina [também conhecidas como receptores cubam])

1. Receptores Cubam diminuídos ou ausentes — *bypass* ileal, a ressecção, fístula
2. Arquitetura da mucosa anormal ou espru de função — tropical/não tropical, doença de Crohn, ileíte tuberculosa, amiloidose
3. Defeitos do receptor Cubam — síndrome de Imerslund-Gräsbeck, anemia megaloblástica hereditária
4. Efeitos de fármacos — metformina, colestiramina, colchicina, neomicina

F Distúrbios do transporte plasmático da cobalamina (cobalamina-TCII não entregue aos receptores TCII) — deficiência congênita de TCII, ligação defeituosa de cobalamina-TCII aos receptores de TCII (rara)

G Distúrbios metabólicos (cobalamina não utilizada pelas células)

1. Erros enzimáticos inatos (raro)
2. Distúrbios adquiridos (cobalamina funcionalmente inativada por oxidação irreversível) — inalação de óxido nitroso

II Deficiência de Folato

A Causas nutricionais

1. Ingestão dietética diminuída — pobreza e fome, institucionalização (serviços psiquiátricos, asilos), doença crônica debilitante, prolongada alimentação de lactentes com leite de cabra, alimentos da moda ou dietas emagrecedoras especiais (alimentos ricos em folato não consumidos), técnicas culinárias étnicas ou culturais (folato alimentar destruído)
2. Ingestão dietética diminuída e aumento das necessidades

a. Fisiológica — gravidez e lactação, prematuridade, hiperêmese gravídica, infância
b. Patológica

(1) Doenças hematológicas intrínsecas que envolvem hemólise com eritropoiese compensatória, hematopoese anormal, ou infiltração da medula óssea por doença maligna
(2) Doença dermatológica — psoríase

B Má absorção de folato

1. Com mucosa intestinal normal

a. Fármacos — sulfassalazina, pirimetamina, inibidores da bomba de prótons (por meio da inibição dos transportadores de folato acoplado)
b. Má absorção hereditária de folato (mutações em transportadores de folato acoplado) (raro)

2. Com anormalidades da mucosa — espru tropical/não tropical, enterite regional

C Transporte defeituoso de folato no LCR — deficiência de folato cerebral (autoanticorpos para receptores de folato) (raro)

D Utilização celular inadequada

1. Antagonistas de folato (metotrexato)
2. Deficiências enzimáticas hereditárias envolvendo folato

E Fármacos (múltiplos efeitos no metabolismo de folato) — álcool, sulfassalazina, triantereno, pirimetamina, trimetoprim-

sulfametoxazol, fenitoína, barbitúricos

III Outras anemias megaloblásticas não causadas por deficiência de cobalamina ou folato

A Distúrbios congênitos da síntese de DNA

1. Acidúria orótica
2. Síndrome de Lesch-Nyhan
3. Anemia diseritropoiética congênita

B Distúrbios adquiridos da síntese de DNA

1. Deficiência — anemia megaloblástica responsiva à tiamina (mutação no transportador 1 de tiamina)
2. Eritroleucemia; anemias sideroblásticas refratárias (piridoxina responsiva?)

LCR = líquido cefalorraquidiano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; TCII = transcobalamina II.

Epidemiologia

Cobalamina

Nutrição

A cobalamina é uma vitamina de coloração avermelhada, solúvel em água, com uma estrutura complexa que lembra a da molécula do heme, mas com cobalto substituindo o ferro no centro do anel pirrólico. A dose diária recomendada de cobalamina é de 2,4 μg para homens e mulheres não grávidas, de 2,6 μg para mulheres grávidas, 2,8 μg para lactantes, e entre 1,5 a 2 μg para crianças entre os 9 e os 18 anos. A cobalamina é produzida na natureza apenas por micro-organismos e os seres humanos a recebem somente da dieta. A carne de órgãos parenquimatosos é rica em cobalamina (>10 μg/100 g de peso úmido); os músculos de peixes e de outros animais, os produtos lácteos e as gemas de ovos possuem entre 1 a 10 μg/100 g de peso úmido. Uma dieta ocidental não vegetariana típica, abundante em carne, leite e outros laticínios, e ovos, contém entre 5 a 7 μg/dia de cobalamina, o que sustenta de forma adequada o equilíbrio desta vitamina. Nos vegetarianos, o consumo de ovos, leite e laticínios geralmente fornece menos que 0,5 μg/dia de cobalamina e pode não ser suficiente para manter o balanço de cobalamina. Outros alimentos, incluindo o *nori* (alga desidratada) e *tempeh* (bolo de soja fermentado), não são fontes confiáveis de cobalamina. Indivíduos semivegetarianos que raramente consomem carne (geralmente devido a condições econômicas desfavoráveis) apresentam um *status* de cobalamina que é apenas um pouco melhor do que o observado em ovolactovegetarianos.

A cobalamina é estocada de forma excepcionalmente boa nos tecidos. De seu conteúdo corpóreo total de 2 a 5 mg em adultos, metade está no fígado. Com uma perda diária de 1 μg, a deficiência dietética de cobalamina pode levar até 5 a 10 anos para se tornar evidente. Porém, são necessários 3 a 4 anos para depletar os estoques de cobalamina se a vitamina proveniente da dieta for abruptamente mal absorvida (p. ex., ressecção do íleo), interferindo assim na eficiente circulação entero-hepática que é responsável pelo turnover de 5 a 10 μg de cobalamina por dia e pela reabsorção de 75% da vitamina

secretada na bile. Embora a cobalamina resista ao cozimento em altas temperaturas, ela é instável com a exposição à luz e pode ser convertida em análogos inativos.

Folatos

Nutrição

Os folatos são sintetizados por micro-organismos e plantas. Ricas fontes alimentares incluem os vegetais de folhas verdes (espinafre, alface, brócolis), feijões, frutas (banana, melão, limão), leveduras, cogumelos e proteínas de origem animal (fígado, rim). A dose diária recomendada de folato é de 400 μg em homens adultos e mulheres não grávidas, 600 μg em gestantes, 500 μg em mulheres em lactação, e 300 to 400 μg em crianças de 9 a 18 anos. Uma dieta ocidental balanceada pode prevenir a deficiência de folato, mas a ingestão diária desta vitamina em muitos países em desenvolvimento pode ser insuficiente para manter seu balanço, e é geralmente menor que a metade da dose ideal. Os folatos são substâncias termo-lábeis, o cozimento prolongado (>15 minutos) pode destruir 50% a 95% do folato contido nos alimentos.

Fisiopatologia

Cobalamina

Fisiologia Normal

Absorção e Transporte

A cobalamina geralmente está presente nos alimentos sob a forma de coenzimas (como a deoxiadenosilcobalamina e a metilcobalamina) e ligada a proteínas (Fig. 167-1). No estômago, a digestão peptídica em baixo pH é um pré-requisito para a liberação da cobalamina da proteína alimentar. Uma vez liberada pela proteólise, a cobalamina se liga preferencialmente a uma proteína ligante específica de alta afinidade, chamada proteína R, que é secretada na saliva e no suco gástrico. Estes complexos de cobalamina-proteína R, juntamente com o fator intrínseco livre, que é produzido pelas células parietais gástricas, passam pela segunda parte do duodeno, no qual as proteases pancreáticas degradam as proteínas R. Isto permite a transferência da cobalamina para o fator intrínseco.

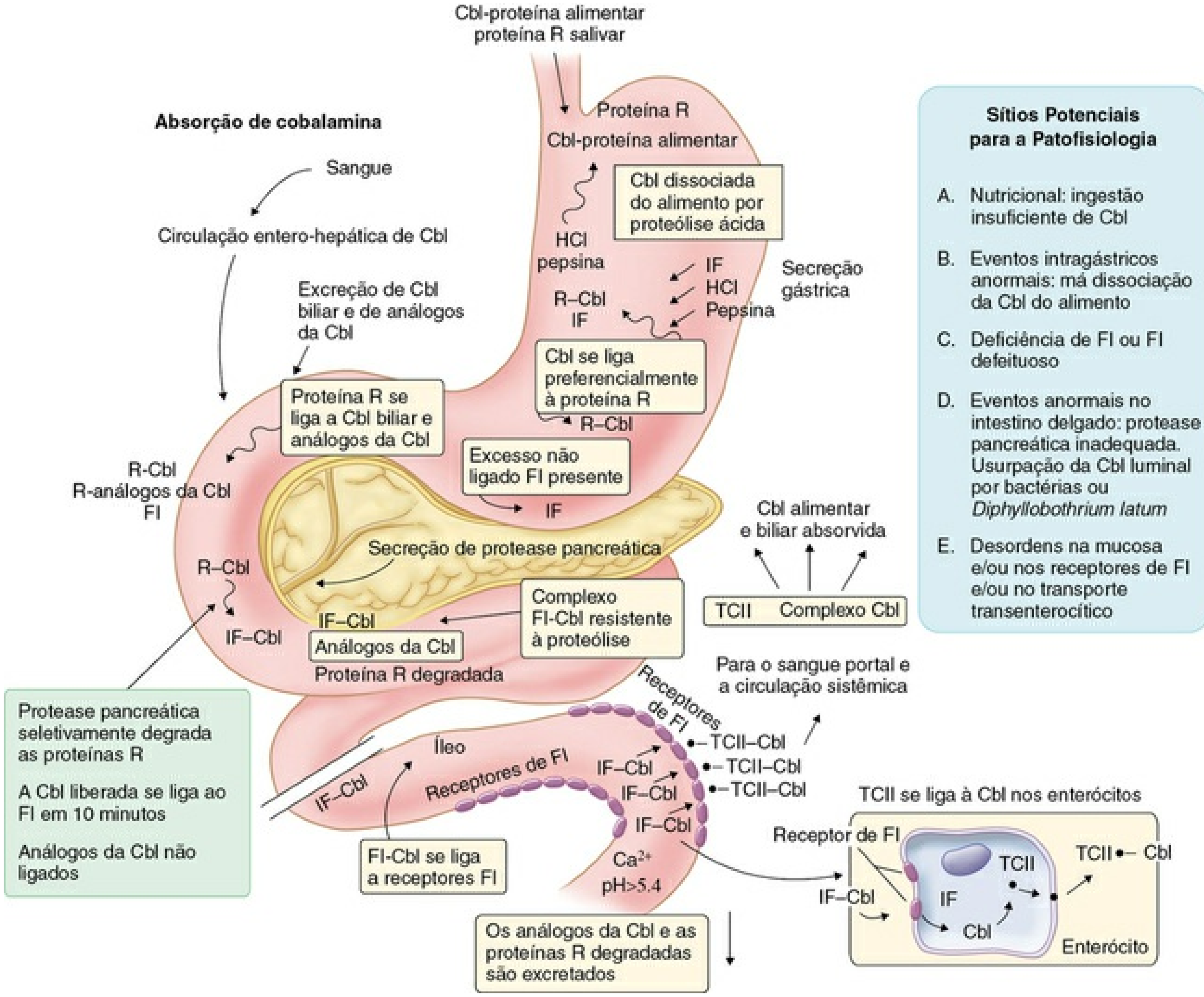

FIGURA 167-1 Componentes e mecanismo de absorção de cobalamina, com indicação do local de má absorção.
Cbl = cobalamina; IF = fator intrínseco; TCII = transcobalamina II. (De Antony AC. *Megaloblastic anemias* In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Principles and Practice,* 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:519-556.)

O complexo estável fator intrínseco-cobalamina passa então do jejuno para o íleo, onde se liga a receptores de fator intrínseco-cobalamina (também chamado receptores *cubam* porque são compostos de um complexo de duas proteínas, cubulina e amnionless) presentes nos microvilos das células da mucosa ileal. Dentro dos enterócitos, a cobalamina é transferida para a transcobalamina II, que eficientemente se liga e entrega, finalmente, a cobalamina aos receptores de transcobalamina II encontrados nas superfícies celulares. Outra proteína, a transcobalamina I, que se liga a cerca de 75% da cobalamina sérica, mas não participa de seu transporte, parece ser uma proteína estocadora de cobalamina no sangue. Uma terceira proteína, quantitativamente menor, a transcobalamina III, se liga a um amplo espectro de análogos da cobalamina, que são rapidamente secretados pelo fígado na bile para a excreção fecal eficiente.

Processamento Celular

Mais de 95% da cobalamina intracelular se liga a duas enzimas intracelulares, a metilmalonil-coenzima A (CoA) mutase e a metionina sintase. Na mitocôndria, a deoxiadenosilcobalamina atua como coenzima para a metilmalonil-CoA mutase, que

converte os produtos do metabolismo do propionato metilmalonil-CoA em succinil-CoA, uma forma que é facilmente metabolizada. No citoplasma, a metilcobalamina atua como coenzima para a metionina sintase, que catalisa a transferência de grupos metil da metilcobalamina para a homocisteína, formando metionina. O grupo metil do 5-metiltetraidrofolato (metil-THF) é doado para regenerar a metilcobalamina, formando, então, THF, que é essencial para a manutenção do metabolismo dos monocarbonos. A metionina assim formada pode ser adenilada à *S*-adenosilmetionina, que doa seu grupo metil em uma importante série de reações biológicas de metilação envolvendo mais de 80 proteínas, fosfolipídios, neurotransmissores, RNA e DNA. Uma elevação de ácido metilmalônico e homocisteína no sangue pode apontar para deficiência de cobalamina.

Patogênese da Deficiência de Cobalamina

Deficiência Nutricional de Cobalamina

O vegetarianismo e o semivegetarianismo induzido pela pobreza são as causas mais comuns de insuficiência cobalamina em todas as faixas etárias. Nessas populações de pacientes, o baixo *status* de cobalamina materna está associado a resultados adversos da gravidez (parto prematuro, retardo de crescimento intrauterino muito precocemente abortos espontâneos recorrentes), defeitos do tubo neural, desempenho neurocognitivo reduzido em crianças, a remodelação óssea, e baixa densidade mineral óssea com fraturas.

Dissociação Inadequada de Cobalamina da Proteína Alimentar

Dificuldades na liberação da cobalamina dietética das proteínas alimentares podem levar à deficiência desta vitamina apesar da presença de fator intrínseco. Esta é uma causa comum de deficiência de cobalamina em países de elevado poder aquisitivo e ocorre entre 30% a 50% dos indivíduos idosos com baixo *status* de cobalamina. Ela é cerca de 10 vezes mais comum do que a anemia perniciosa ou perda funcional do cubam receptores.

Secreção Ausente de Ácido e Fator Intrínseco

A deficiência de fator intrínseco resultante da atrofia das células parietais gástricas está associada à secreção insuficiente de ácido clorídrico e pode ser causada por gastrectomia total ou parcial; destruição autoimune (gastrite atrófica crônica), como a encontrada na anemia perniciosa clássica; ou destruição da mucosa gástrica pela ingestão de substâncias cáusticas.

A gastrectomia total invariavelmente leva à deficiência de cobalamina em 2 a 10 anos, necessitando, assim, de reposição profilática de cobalamina (e ferro). Após a gastrectomia parcial, mais de um terço dos pacientes pode apresentar deficiência de cobalamina multifatorial, pela diminuição da secreção de fator intrínseco, hipocloridria ou supercrescimento de bactérias intestinais consumidoras de cobalamina. Pacientes obesos mórbidos após a cirurgia de *bypass* gástrico bariátrica (Capítulo 227) também têm má absorção de cobalamina alimentar, como aqueles que utilizam a longo prazo bloqueadores-H2 ou inibidores da bomba de prótons.

Na anemia perniciosa, o evento primário é a destruição autoimune e a atrofia das células da mucosa parietal gástrica, o que leva à ausência de fator intrínseco e ácido clorídrico, causando grave má absorção e deficiência de cobalamina. A gastrite autoimune que leva consequentemente à gastrite atrófica crônica envolve o fundo e o corpo gástrico. Anticorpos antifator intrínseco são encontrados no soro de 60% e no suco gástrico de 75% dos pacientes com anemia perniciosa. A incidência de anemia perniciosa é de aproximadamente 25 novos casos por ano a cada 100.000 pessoas com mais de 40 anos. A idade média aodiagnóstico é aproximadamente 60 anos. Quase 2% das pessoas com mais de 60 anos que moravam sozinhas no sul da Califórnia tinham anemia perniciosa não diagnosticada, com manifestações clínicas mínimas da deficiência de cobalamina; significativamente, neste grupo, 4% de mulheres brancas e negras tinham anemia perniciosa. Porém, a anemia perniciosa pode ser encontrada em pessoas de todas as idades, raças e origens étnicas. Cerca de 30% dos pacientes apresentam um histórico familiar positivo e há uma associação de outras doenças autoimunes (*i.e.*, doença poliglandular autoimune, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, vitiligo, doença de Addison, hipoparatireoidismo idiopático, falência ovariana primária, miastenia grave, diabetes tipo I e hipogamaglobulinemia do adulto).

Eventos Anormais que Impedem a Absorção de Cobalamina

Na insuficiência pancreática (Capítulo 142) com deficiência de protease pancreática, há uma deficiência na quebra das proteínas R às quais a cobalamina preferencialmente se liga no estômago; isto impede a transferência da vitamina para o fator intrínseco. Porém, com o amplo uso da reposição da protease pancreática, a deficiência franca de cobalamina é agora incomum. A protease pancreática endócrina pode ser inativada pela maciça hipersecreção gástrica derivada de um gastrinoma na síndrome de Zollinger-Ellison (Capítulo 201). Além disso, se o pH do conteúdo luminal no íleo é menor que 5,4, a ligação do complexo fator intrínseco-cobalamina cubam receptores será excluída.

A hiperproliferação bacteriana no intestino delgado (derivado da estase, da motilidade comprometida e da hipogamaglobulinemia; Capítulo 144) favorece a colonização por bactérias, o que pode levar à usurpação da cobalamina livre antes que esta se ligue ao fator intrínseco. Este problema pode ser revertido com um curto período de terapia antibiótica. Indivíduos altamente infestados com a tênia de peixes *Diphyllobothrium latum* (adquiridos pelo consumo de peixes de água doce crus ou mal cozidos procedentes de lagos da Rússia, do Japão, da Suíça, da Alemanha e dos Estados Unidos) podem tornar-se deficientes em cobalamina quando estes vermes adultos (de 10 m) de comprimento usurpam avidamente a cobalamina. Após os vermes serem expelidos (com a administração de uma dose única de praziquantel, 10 a 20 mg/kg), a reposição de cobalamina é curativa.

Distúrbios ou Doenças dos Receptores de Fator Intrínseco ou da Mucosa

Uma vez que o íleo distal apresenta a maior densidade de receptores cubam, a remoção, a derivação ou a disfunção de apenas 30 a 60 cm desta porção do intestino pode resultar em má absorção de cobalamina. Dentre os fármacos, as biguanidas (p. ex., a metformina)

diminuem a secreção ácida e de fator intrínseco e podem inibir o transporte transenterocítico de cobalamina em mais de um terço dos pacientes. Isto pode ser evitado pela ingestão de cálcio (1,2 g/dia). Outros fármacos (como o cloreto de potássio de liberação prolongada, a colestiramina, a colchicina e a neomicina) também podem dificultar o transporte transepitelial de cobalamina.

Deficiência Adquirida de Cobalamina

O óxido nitroso (N_2O) inativa a cobalamina de forma irreversível e resulta em um estado funcional intracelular de deficiência desta, que pode ser contornada pela administração de 5-formil-THF (ácido folínico). Embora a exposição a N_2O durante cirurgia prolongada pode induzir a megaloblastose, especialmente naqueles com estoques marginais ou baixos da vitamina; a exposição crônica intermitente (acidental, ou ocupacional) acarreta mais frequentemente manifestações neuromielopáticas, e a ressonânica magnética mostra sinal hiperdenso em T2 nas áreas afetadas da medula espinal. Cápsulas usadas para fazer chantilly são fontes baratas e disponíveis de N_2O na comunidade e há relato de cerca de 3% dos estudantes em uma faculdade inalarem este gás uma vez por mês.

Folatos

Fisiologia Normal

Absorção e Transporte

De modo geral, apenas metade do folato nos alimentos, que está principalmente em sua forma poliglutamilada, é nutricionalmente disponível (biodisponível); enquanto 85% do ácido fólico que é adicionado aos alimentos ou é ingerido como suplemento apresenta biodisponibilidade. O intestino delgado pode absorver o ácido fólico não modificado, mas os poliglutamatos de folato presentes nos alimentos devem ser hidrolisados a monoglutamatos pela folato poliglutamato hidrolase presente nas bordas em escova antes de serem transportados aos enterócitos. Uma proteína transportadora de folato próton-acoplada, presente na superfície luminal, que apresenta pH baixo ótimo no microambiente ácido do duodeno e do jejuno, facilita o transporte dos folatos aos enterócitos, onde são reduzidos a THF e metilados antes de serem liberados para o plasma como metil-THF. O nível sérico normal de folato é mantido por sua ingestão dietética e pela eficiente circulação entero-hepática.

O folato presente no plasma (metil-THF ou ácido fólico) é rapidamente captado pelos tecidos por dois processos transportadores fisiológicos para a entrada na célula. Os receptores de folato associados às membranas se ligam ao metil-THF fisiologicamente relevante, ao ácido fólico, e a alguns poucos antifolatos com alta afinidade nas concentrações encontradas no soro. Após endocitose mediada pelo receptor de folato, um transportador de folato acoplado ao próton, então, auxilia a exportar o folato dos endossomos acidificados para o citoplasma de células e também para o líquido cefalorraquidiano (LCR). Outro transportador (carregador do folato reduzido) é um sistema de baixa afinidade, mas de alta capacidade, que também pode mediar a captação

do metil-THF e dos folatos farmacológicos (metotrexato e ácido folínico de forma eficiente mas ácido fólico de forma deficiente) em várias células. A difusão passiva também atua no transporte do folato por membranas biológicas quando as concentrações desta vitamina são suprafisiológicas.

Retenção e Excreção Celular

A poliglutamilação do folato é o fator principal para sua retenção intracelular. Após a filtração glomerular, os receptores de folato nas membranas das bordas em escova das células tubulares proximais ligam-se ao folato presente no lúmen e o transportam de volta para o sangue.

Metabolismo Intracelular e Interações Entre a Cobalamina e o Folato

Após a entrada nas células, o metil-THF deve primeiro ser convertido a THF por meio da metionina sintase. Só então o THF pode ser poliglutamilado pela folato poliglutamato sintase, que permite que ele desempenhe um papel central no metabolismo dos monocarbonos. O THF pode ser convertido a 10-formil-THF, que pode ser usado na síntese *de novo* das purinas, e a metileno-THF, que pode ser usado na síntese de timidilato.

O papel central do metileno-THF é poder ser usado no ciclo de timidilato via timidilato sintase para a síntese de timidina e DNA ou no ciclo de metilação via metionina sintase, mas apenas após sua conversão em metil-THF pela metileno-THF redutase. A inativação da metionina sintase durante a deficiência de cobalamina resulta no acúmulo do substrato metil-THF, que não pode ser glutamilatado e extravasa da célula, o que leva a uma deficiência intracelular de THF e à redução do metabolismo dos monocarbonos. Este processo explica por que a deficiência de cobalamina responde à terapia com ácido fólico, que pode ser convertido em THF via di-hidrofolato redutase, ou pela reposição com 5-formil-THF (ácido folínico), derivado da metionina sintase e que pode ser convertido a metileno-THF ou 10-formil-THF por intermediários.

Patogênese da Deficiência de Folato

A deficiência de folato pode ser resultante da diminuição do suprimento (ingestão, absorção, transporte ou utilização reduzidos) ou do aumento do requerimento (do consumo metabólico, da destruição ou da excreção). Um indivíduo pode ter múltiplas causas de deficiência de folato, mas exames específicos que definem cada mecanismo não estão disponíveis clinicamente. A deficiência de folato varia entre as diferentes populações, e a deficiência de folato nutricional é a sua causa mais comum em todo o mundo em qualquer faixa etária, com homens e crianças em países emergentes como população de maior risco. Embora a fortificação dos alimentos tenha reduzido drasticamente a prevalência de deficiência de folato nos Estados Unidos, ela ainda pode ser encontrada em alguns idosos enfermos, ou indivíduos socialmente isolados e com dietas pobres.

Causas Nutricionais (Diminuição da Ingestão ou Aumento do Requerimento)

Com a redução abrupta do consumo de folato, os estoques orgânicos da vitamina ainda são adequados para aproximadamente 4 meses. No entanto, estes estoques são depletados ainda mais rapidamente em indivíduos que apresentam balanço negativo crônico de folato ou múltiplas deficiências nutricionais (e doenças) que os levam à franca deficiência de folato. A redução sazonal dos alimentos ricos em folato, a pobreza, as dietas étnicas ou culturais que são intrisecamente pobres nesta vitamina, as técnicas culinárias que destroem o folato dos alimentos e a anorexia que acompanha as doenças crônicas estão entre as inúmeras causas desta deficiência vitamínica, principalmente em países em desenvolvimento.

Pacientes com doenças hematológicas que envolvem a maior proliferação intrínseca de células ou com eritropoiese compensatória em resposta a destruição periférica crônica de eritrócitos também são de grupo de risco. A deficiência de folato na hemólise crônica pode levar a crise aplástica reticulocitopênica aguda, com aumento inesperado nos requerimentos transfusionais ou a trombocitopenia. Doenças esfoliativas da pele (Capítulo 446) também causam deficiência de folato quando há uma maior demanda por perda de células epiteliais.

Gravidez e Primeira Infância

A gravidez com baixa ingestão de folato é uma causa muito comum de anemia megaloblástica em países em desenvolvimento, já que a gestação e a lactação requerem folato adicional para o crescimento do feto e dos tecidos maternos. O transporte fisiológico transplacentário de folato, que depende da ingestão contínua do folato dietético adequado pela mãe, envolve a captura do folato materno pelos receptores de folato da placenta, seguida pelo deslocamento deste reservatório pelos folatos da dieta, um processo que leva à transferência para a circulação fetal por um gradiente de concentração menor. Porém, mulheres que apresentam curto intervalo de tempo entre gestações consecutivas, grávidas de gêmeos ou que sofrem de hiperêmese gravídica não são capazes de manter estoques adequados de folato, o que leva ao nascimento de bebês prematuros e de baixo peso, e com outras anomalias do desenvolvimento localizadas principalmente na linha média do corpo. Baixos níveis de folato materno também têm sido associados a anormalidades comportamentais (hiperatividade-inatenção e problemas com colegas) em filhos durante o início da infância. Autoanticorpos contra receptores de folato em mães têm sido associados a defeitos recorrentes do tubo neural entre algumas populações.

Deficiência de folato cerebral pode ser causada por uma mutação em receptores de folato que perturbam o transporte de folato para dentro do LCR levando a um grave retardo no desenvolvimento no início da infância associados a distúrbios do movimento, epilepsia e leucodistrofia que é revertida por ácido folínico. Alternativamente, a deficiência de folato cerebral pode ser adquirida quando autoanticorpos contra receptores de folato (que se desenvolvem contra proteínas ligantes de folato presentes no leite de vaca e que compartilham epítopos com receptores de folato humano) se ligam a receptores de folato no plexo coroide e, desse modo, reduzem o transporte de folato para o sistema nervoso central. Os títulos dos anticorpos antirreceptores de folato diminuem

com a restrição da ingestão de leite de vaca, mas prontamente aumentam após a reexposição. Deficiência de folato cerebral responde a altas doses de ácido folínico e uma dieta livre de leite bovino. Redução do transporte de folato para o sistema nervoso central associada a autoanticorpos de receptores de folato também ocorre em dois distúrbios do espectro do autismo: síndrome de Rett e autismo infantil de baixo funcionamento com anormalidades neurológicas. Altas doses de ácido folínico oral podem normalizar o folato no LCR e levar à recuperação clínica completa ou parcial em 12 meses.

A má absorção hereditária de folato, uma síndrome autossômica recessiva, é decorrente de uma mutação no transportador de folato acoplado ao próton que resulta no transporte defeituoso de folatos através do intestino delgado e através do plexo coroide para dentro do LCR. O transportador de folato acoplado ao próton facilita o transporte do folato do plexo coroide para o LCR, e uma mutação com perda de função neste transportador pode independentemente interromper a entrega de folato fisiológico para o cérebro, apesar de os receptores de folato estarem intactos. A proporção de LCR/folatos no sangue em indivíduos saudáveis é de 3:1, mas em pacientes com má absorção hereditária de folato, os níveis de folato no LCR são muito baixos ou indetectáveis. Os pacientes apresentam anemia por deficiência de folato, hipoimunoglobulinemia com infecções recorrentes, diarreia crônica, e anormalidades neurológicas (convulsões ou retardo mental) que são irreversíveis, se não tratadas. Altas doses de ácido folínico parenteral podem garantir a difusão passiva para dentro do LCR, e levar à melhora clínica significativa nessas crianças.

Espru Tropical e não Tropical (Celíaco)

Com o desenvolvimento das anomalias na mucosa intestinal, os pacientes apresentam maior risco de má absorção de folato. No espru tropical (Capítulo 142), uma resposta drástica de 4 a 6 meses para um curso oral de ácido fólico (5 mg/dia) mais tetraciclina (250 mg quatro vezes ao dia) pode efetuar uma cura em 60% ou mais dos pacientes. Em um curto período, a má absorção leva à deficiência de folato, mas na fase crônica da doença (>3 anos), a má absorção de cobalamina também se desenvolve. Além disso, a deficiência de ferro (Capítulo 162), a pelagra e o beribéri (Capítulo 225) podem coexistir nestes pacientes.

Fármacos

O consumo excessivo de álcool, associado a uma dieta não balanceada, pode ser a causa mais comum de deficiência de folato nos Estados Unidos. A inibição da di-hidrofolato redutase pelo trimetoprim, pela pirimetamina ou pelo metotrexato pode ser agudamente revertida pela administração de 5-formil-THF (ácido folínico). A sulfasalazina induz megaloblastose em dois terços dos indivíduos que recebem doses plenas da droga (>2 g/dia) por diminuir a quebra dos poliglutamatos de folato a monoglutamatos antes de sua absorção ou por induzir anemia hemolítica com corpúsculos de Heinz, que levam ao aumento dos requerimentos. Sulfassalazina, pirimetamina e inibidores da bomba de prótons também inibem o transportador de folato humano acoplado ao próton,

reduzindo a absorção de folato. Os contraceptivos orais podem aumentar o catabolismo do folato, enquanto os anticonvulsionantes podem reduzir sua absorção e induzir enzimas hepáticas microssomais. Os antinucleosídeos antineoplásicos e antirretrovirais (como a azidotimidina) induzem megaloblastose por afetar a síntese de DNA.

Manifestações clínicas

A descoberta de macrocitose (volume aumentado do volume corpuscular médio [VCM]) em um hemograma de rotina pode ser a primeira manifestação clínica da doença. Em outros pacientes, os sintomas podem ser determinados pela doença responsável pela deficiência de folato ou de cobalamina, como a má absorção, o alcoolismo ou a desnutrição (Tabela 167-1).

As manifestações clínicas da deficiência de folato podem incluir os sistemas hematológico (pancitopenia com medula megaloblástica), cardiopulmonar (secundárias à anemia), gastrointestinal (megaloblastose acompanhada ou não por má absorção), dermatológico (hiperpigmentação da pele e aparecimento precoce de cabelos grisalhos) e genital (megaloblastose do epitélio cervical); podem também existir infertilidade (esterilidade) e sintomas psiquiátricos (principalmente a diminuição da expressividade emocional). Se o paciente apresentar outros sintomas neurológicos, outras doenças que predispõem à deficiência de folato (como o alcoolismo com deficiência de tiamina) ou associadas à deficiência de cobalamina devem ser consideradas. Uma vez que a megaloblastose secundária às deficiências tanto de folato quanto de cobalamina resulta em uma deficiência funcional de folato, as manifestações hematológicas de ambas as deficiências, incluindo a pancitopenia com medula óssea megaloblástica, são indistinguíveis (ver adiante). Porém, apenas a deficiência de cobalamina acarreta um processo de desmielinização de distribuição irregular, que é expresso clinicamente como anomalias cerebrais e degeneração combinada subaguda da medula espinal (Capítulo 425). Esta desmielinização disseminada se inicia na coluna dorsal, nos segmentos torácicos do cordão espinhal, e daí se espalha contiguamente para envolver os tratos corticoespinhais e, mais tarde, os tratos espinotalâmicos e espinocerebelares. As manifestações hematológicas e/ou neurológicas podem dominar o quadro clínico.

Com a hiper-homocisteinemia crônica associada à deficiência de cobalamina ou folato (ou ambos), pode haver manifestações clínicas adicionais que se originam do fato de que a homocisteína é um fator de risco para doença vascular oclusiva como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (Capítulo 51), bem como o tromboembolismo arterial e venoso (Caps. 81 e 179). A hiper-homocisteinemia também é associada a complicações significativas da gravidez (pré-eclâmpsia, descolamento de placenta ou infarto, abortos espontâneos recorrentes) e pobres gestacionais (parto pré-termo, defeitos do tubo neural, defeitos cardíacos congênitos, retardo do crescimento intrauterino). Além disso, há redução da densidade mineral óssea, com risco aumentado de fratura, e uma maior chance de doença cerebrovascular de pequenos vasos com AVC. Apesar da falha da terapia redutora de homocisteína na prevenção secundária da doença aterosclerótica, esta não anula o risco. Várias condições clínicas são beneficiadas pela suplementação de folato ou terapia redutora com uma

combinação de ácido fólico, cobalamina e piriidoxina.[1-7] Por inferência, os pacientes podem apresentar-se clinicamente com qualquer dessas condições adicionais quando apresentam hiper-homocisteinemia não tratada de longa duração.

Diagnóstico

Abordagem Diagnóstica do Paciente

Na abordagem geral do paciente com anemia megalobástica, é necessário antes de mais nada *reconhecer* se a anemia megaloblástica está presente; a seguir *determinar* se a anemia é causada por deficiência de folato e/ou cobalamina; e, finalmente, deve-se diagnosticar a *causa de base* e *o mecanismo* responsáveis pela deficiência (Tabela 167-1).

Embora as deficiências de cobalamina e folato sejam apenas duas causas de macrocitose, elas tornam-se progressivamente mais prováveis conforme o VCM aumenta (Fig. 167-2). Uma vez que a síntese anormal de DNA por qualquer causa (incluindo deficiência de folato e cobalamina) resulta na megaloblastose das células precursoras presentes na medula óssea, os eritrócitos liberados na circulação possuem um VCM que é muitas vezes maior do que 110 fL; no esfregaço de sangue periférico, essas grandes células têm formato ovalado (macro-ovalócitos). Quando comparados com os eritrócitos maduros, que têm área de palidez central, que ocupa cerca de um terço do diâmetro da célula, a área de palidez central dos macro-ovalócitos está significativamente reduzida. A avaliação da contagem corrigida de reticulócitos é um bom ponto de partida para distinguir as condições nas quais os macrócitos não são acompanhados de megaloblastose na medula óssea (Fig. 167-2). No esfregaço de sangue periférico corado com hematoxilina-eosina, reticulócitos, que normalmente são 20% maiores que os eritrócitos maduros, são mais facilmente reconhecidos por sua coloração policromatófila; quando são prematuramente liberados da medula óssea durante o estresse de perda de sangue aguda ou a hemólise, esses reticulócitos são ainda maiores. Na doença hepática, uma alteração na composição lipídica da membrana do eritrócito resulta no aumento da superfície celular sem um aumento proporcional no volume; esses assim denominados macrócitos finos são reconhecidos no esfregaço de sangue periférico por sua maior área de palidez central (muito maior do que um terço do diâmetro da célula). Os macrócitos finos também são encontrados no estado pós-esplenectomia (já que os reticulócitos sofrem uma forma de “remodelamento” com perda de lipídios da membrana durante sua maturação no baço, o que não ocorre em indivíduos esplectomizados).

FIGURA 167-2 Algoritmo para a avaliação de pacientes com macrocitose.

A frequência na qual o VCM aumentado é encontrado depende da população de pacientes estudada. Assim, em um hospital norte- -americano, mais de dois terços dos casos de macrocitose (VCM ≥100) eram devidos à terapia com drogas (quimioterapia, terapia antirretroviral) ou ao alcoolismo e à doença hepática. Mas em um país em desenvolvimento onde uma porção substancial da população é vegetariana ou semivegetariana, a ingestão insuficiente de cobalamina, folato, ou ambos, com uma deficiência associada de ferro pode resultar em uma anemia dismórfica (com uma grande amplitude da distribuição dos eritrócitos, devido a uma mistura de células macrocíticas e microcíticas).

A condição subjacente que predispõe ao desenvolvimento da deficiência de folato geralmente se iniciou nos últimos 6 meses e, com frequência, domina o quadro clínico geral. O alcoolismo pode ser identificado como a base da deficiência de folato com base no histórico e exame físico, mas a deficiência de tiamina associada pode resultar em manifestação mais complexa, como insuficiência cardíaca de doença cardiovascular ("beribéri úmido") e neuropatia peripérica ("beribéri seco") com síndrome de Wernicke-

Korsakoff (Caps. 225 e 425). Por outro lado, a deficiência de cobalamina leva vários anos para se manifestar clinicamente. Portanto, a condição subjacente é mais crônica, os sintomas se desenvolvem mais insidiosamente, e definição da causa é um desafio clínico.

Histórico e Exame Físico

O histórico dietético pode ser revelador (modismos dietéticos, vegetarianismo, ingestão de álcool), enquanto os históricos médico ou familiar podem revelar doenças sanguíneas, sensibilidade ao glúten, doenças autoimunes, epilepsia tratada com um anticonvulsionante, uso de fármacos tóxicos, anemia hemolítica prévia, histórico cirúrgico prévio (p. ex., gastrectomia, fístula, ressecção intestinal), inalação de N_2O, ou um histórico de viagens sugestivo de espru tropical.

O exame físico de vegetarianos deficientes em cobalamina ou nos indivíduos acometidos pela anemia perniciosa pode revelar boa nutrição. Por outro lado, os pacientes com deficiência de folato são mal nutridos e podem apresentar outros sinais de deficiências múltiplas de absorção (Capítulo 142). A deficiência associada de vitaminas A, D e K ou a desnutrição proteico-calórica, ou ambas, pode dar origem a queilose angular, sangramento mucoso, dermatite, osteomalacia e infecções crônicas. Vários graus de palidez com icterícia amarelo-esverdeada (uma combinação de palidez e icterícia mais bem visualizada em indivíduos de pele clara) são características comuns de megaloblastose. A pele pode apresentar pigmentação acastanhada difusa ou manchas escurecidas. O aparecimento precoce de cabelos grisalhos é observado em indivíduos de cabelos claros ou escuros.

O exame da cavidade oral pode revelar glossite, com língua macia (depapilada), de coloração vermelha, com ocasionais ulcerações na superfície lateral. O aumento da tireoide pode ser observada com anemia perniciosa e doença autoimune associada, mas também levanta a suspeita de macrocitose (não megaloblástica) relacionada ao hipotireoidismo. Os achados característicos de insuficiência cardiovascular decorrente de anemia grave podem ser acompanhados de esplenomegalia leve e hematopoese extramedular.

Em deficiência de cobalamina prolongada, o exame neurológico revela evidências de envolvimento das colunas posteriores, bem como piramidais, tratos espinotalâmicos e espinocerebelares. Posterior disfunção da coluna resulta em perda de noção segmentar no índice dos pés (antes envolvimento do hálux) (Capítulo 425) e perda da capacidade de detectar a vibração de (256 ciclos/segundo) diapasão agudo. Diminuição da sensibilidade vibratória e propriocepção das extremidades inferiores são os sinais objetivos iniciais mais comuns. O envolvimento neuropático das pernas precede o dos braços. Sinais do neurônio motor superior podem ser modulados pelo subsequente envolvimento de nervos periféricos. Um sinal de Romberg positivo e um sinal de Lhermitte podem ser obtidos. Perda de controle intestinal e do esfíncter, ou envolvimento de nervos cranianos, como neurite óptica, podem ser acompanhados por outras disfunções do córtex cerebral, incluindo demência, psicoses e distúrbios do humor. A deficiência de folato em adultos não dá origem a importantes achados neurológicos. Assim, a coexistência de deficiência

de folato com doença neurológica deve pedir investigações para excluir cobalamina e outras deficiências nutricionais que surgem de insuficiência ou má absorção.

A deficiência nutricional de cobalamina em países em desenvolvimento pode se manifestar como pancitopenia florida, hepatosplenomegalia branda, febre e trombocitopenia, com a síndrome neuropsiquiátrica desenvolvendo-se como uma manifestação tardia. Entretanto, doença neurológica associada à cobalamina também tem sido encontrada em pacientes com apenas leve a moderada anemia secundária à deficiência de cobalamina em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Entre 25% e 50% dos pacientes com anormalidades neuropsiquiátricas atribuídas à deficiência de cobalamina podem ter hematócrito e VCM normais, se eles têm estoques adequados de folato para protegê-los de anormalidades hematológicas. De fato, nos Estados Unidos, há uma correlação inversa entre o hematócrito e doença neurológica em deficiência de cobalamina — a maioria dos indivíduos tem déficits neurológicos brandos, e 25% têm déficits apenas moderados, com parestesias ou ataxia como os sintomas iniciais.

Testes Laboratoriais

Megaloblastose

Para estabelecer o diagnóstico de megaloblastose, a avaliação é iniciada pela obtenção de hemograma completo, VCM (que frequentemente revela um aumento constante durante um período de muitos meses ou anos), esfregaço de sangue periférico e contagem de reticulócitos; uma contagem baixa de reticulócitos com macro-ovalócitos sugere anemia megaloblástica subjacente (Fig. 167-2). A megaloblastose clássica causada pela deficiência de cobalamina ou folato pode ser acompanhada por taxa de hemoglobina inferior a 5 g/dL. A neutropenia e a trombocitopenia ocorrem menos comumente que a anemia e, de forma geral, não são graves. Ocasionalmente, porém, contagens de neutrófilos menores que 1.000/μL e de plaquetas menores que 50.000/μL podem ser vistas. Anomalias adicionais que acompanham a hemólise intramedular incluem a elevação das concentrações séricas de lactato desidrogenase e bilirrubina, assim como diminuição dos níveis séricos de haptoglobina.

Esfregaço de Sangue Periférico

No sangue periférico, a manifestação mais precoce da megaloblastose é aumento no VCM com macro-ovalócitos (até 14 μm). A hipersegmentação nuclear dos neutrófilos, diagnosticada quando mais de 5% dos leucócitos polimorfonucleares apresentam cinco lóbulos ou se maior que 1% apresenta seis lóbulos no esfregaço de sangue (Fig. 167-3), sugere intensamente a megaloblastose, especialmente quando associada à macro-ovalocitose. Além disso, a hipersegmentação neutrofílica não é sensível para o diagnóstico da deficiência *branda* de cobalamina, e a macrocitose está ausente em cerca de 50% dos casos. Pode haver eritrócitos em forma de gota, e anisocitose com leucopenia e trombocitopenia moderadas, associados.

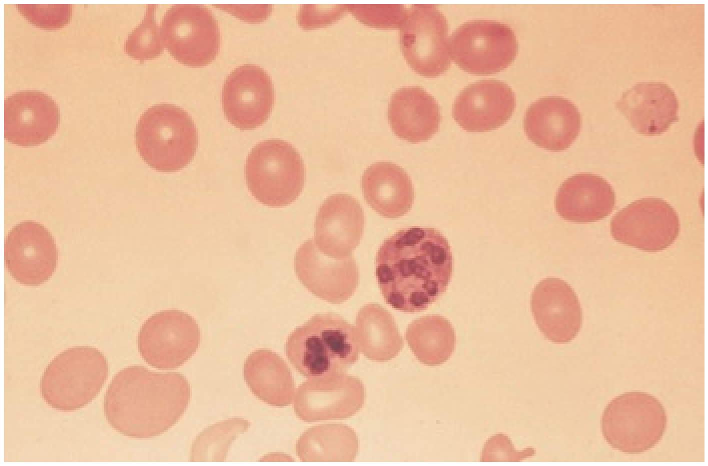

FIGURA 167-3 Anemia megaloblástica.
O sangue periférico mostra macro-ovalócitos (hemácias grandes) e hipersegmentação de neutrófilos acentuados.

A anemia megaloblástica pode ser mascarada quando há uma doença concomitante que neutraliza a tendência de geração de células grandes, como a deficiência de ferro (Capítulo 162) ou talassemia (Capítulo 165). Nestas situações, mielócitos e metamielócitos gigantes na medula óssea e neutrófilos hipersegmentados na medula óssea e no sangue periférico (Fig. 167-3) são pistas importantes de megaloblastose oculta. Este problema é clinicamente relevante, uma vez que a suplementação apropriada com cobalamina ou folato irá desencadear uma resposta hematológica máxima apenas quando qualquer deficiência de ferro associada for corrigida. Ao contrário, se a deficiência combinada de ferro e cobalamina (após gastrectomias) ou de ferro e folato (com gestações) for tratada apenas com ferro, a megaloblastose será desmascarada.

Níveis de Cobalamina e Folato

A avaliação laboratorial das suspeitas de deficiências de cobalamina ou folato é iniciada pela medida dos níveis séricos destas vitaminas e então progride para os exames confirmatórios (Tabela 167-2). O uso das informações clínicas pode melhorar a probabilidade pré-exame dos níveis séricos de folato e cobalamina. Além disso, sem informações clínicas detalhadas, os resultados combinados dos resultados séricos de cobalamina, folato e testes metabólitos não são suficientemente claros para diagnosticar e distinguir a deficiência de cobalamina da deficiência combinada de cobalamina e folato.

Tabela 167-2

Abordagem por etapas para o diagnóstico de deficiência de cobalamina e folato

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA *OU* MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICO-PSIQUIÁTRICAS CONSISTENTES COM A DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA *MAIS* RESULTADOS DOS TESTES SOBRE A COBALAMINA SÉRICA E O FOLATO SÉRICO			
Cobalamina[*] *(pg/mL)*	*Folato*[†] *(ng/mL)*	*Diagnóstico Provisório*	*Proceder com Metabólitos?*[‡]
>300	>4	Deficiência improvável de cobalamina/folato	Não
<200	>4	Consistente com deficiência de cobalamina	Não
200-300	>4	Descartar deficiência de cobalamina	Sim
>300	<2	Consistente com deficiência de folato	Não
<200	<2	Consistente com deficiência combinada de cobalamina e folato ou com deficiência isolada de folato	Sim
>300	2-4	Consistente com deficiência de folato ou com anemia não associada à deficiência de vitamina	Sim

RESULTADOS DOS TESTES EM METABÓLITOS: ÁCIDO METILMALÔNICO SÉRICO E HOMOCISTEÍNA TOTAL		
Ácido Metilmalônico (Normal = 70-270 nM)	*Homocisteína total (Normal = 5-14 μM)*	*Diagnóstico*
Aumentada	Aumentada	Deficiência de cobalamina confirmada; deficiência de folato ainda possível (*i.e.*, possível deficiência combinada de cobalamina e folato)
Normal	Aumentada	Deficiência de folato provável; <5% podem ter deficiência de cobalamina
Normal	Normal	Deficiências de cobalamina e folato excluídas

[*]Níveis séricos de cobalamina: anormalmente baixos = < 200 pg/mL; variação normal-baixa clinicamente relevante = 200-300 pg/mL.

[†]Níveis séricos de cobalamina: anormalmente baixos = < 2 ng/mL; variação normal-baixa clinicamente relevante = 2-4 ng/mL.

[‡]Qualquer amostra congelada de determinação de cobalamina ou folato sérico pode ser submetida a exame dos metabólitos

Níveis Séricos de Cobalamina

Um baixo nível sérico de cobalamina (<200 pg/mL) é um indicador valioso (embora relativamente insensível) de deficiência de cobalamina quando comparado com as concentrações de metabólitos. A cobalamina sérica é menor que 300 pg/mL em 99% dos pacientes com manifestações clínicas hematológicas ou neurológicas da deficiência de cobalamina, enquanto níveis maiores que 300 pg/mL sugerem deficiência de folato ou outra causa de macrocitose ou de doença neurológica.

Cerca de 90% dos pacientes idosos com níveis de cobalamina inferiores a 200 pg/mL apresentam evidências de deficiência tecidual verdadeira desta vitamina, mas indivíduos com doenças neuropsiquiátricas atribuídas à deficiência de cobalamina podem não apresentar anemia e ter níveis normais ou apenas ligeiramente diminuídos da vitamina.

A concentração sérica de cobalamina é falsamente baixa na ausência de deficiência verdadeira da vitamina em pacientes com deficiência de folato (em um terço dos pacientes), gravidez, mieloma múltiplo, deficiência de transcobalamina I ou que recebem terapia com altíssimas doses de vitamina C ou quando o soro contém outros radioisótopos (p. ex., ^{99m}Tc, ^{67}Ga, ^{125}I) provenientes de cintilografia.

Uma concentração de cobalamina falsamente aumentada na presença de deficiência verdadeira da vitamina leva a manifestações clínicas se não apropriadamente corrigida. Exemplos incluem o aumento artificial de transcobalamina I e II, que pode ocorrer nos distúrbios mieloproliferativos, nos hepatomas e nos tumores hepáticos fibrolamelares; quando os macrófagos produtores de transcobalamina II são ativados em doenças autoimunes, leucemias monoblásticas e linfomas; e na liberação de cobalamina dos hepatócitos durante a doença hepática ativa em pacientes com deficiência da vitamina. Estudos sugerem que aproximadamente 10% da população norte-americana, principalmente os idosos, apresentam deficiência verdadeira de cobalamina, manifestada por níveis séricos baixos ou próximos ao limite normal inferior da vitamina, assim como por concentrações séricas elevadas de ácido metilmalônico (MMA) e homocisteína, que voltam ao normal com a terapia com cobalamina.

Níveis Séricos de Folato

Quando combinado a um quadro clínico de anemia megaloblástica e as medições dos níveis de cobalamina, a determinação do folato sérico é o exame bioquímico inicial mais barato e mais eficiente para diagnosticar esta deficiência vitamínica. Embora as medidas das concentrações de folato nos eritrócitos por ensaios microbiológicos correlacionem-se bem com os estoques hepáticos da vitamina, tais exames não estão amplamente disponíveis, e os novos ensaios radioisotópicos ou colorimétricos são muito pouco confiáveis para o uso clínico rotineiro.

A concentração sérica de folato é altamente sensível à ingestão de uma única refeição rica nesta vitamina. A deficiência nutricional de folato primeiro leva a um declínio no folato sérico a níveis abaixo dos normais (<2 ng/mL) em cerca de 3 semanas; assim, é um indicador sensível do balanço negativo de folato. A redução isolada do folato sérico na ausência de megaloblastose (ou seja, um resultado falso-positivo) ocorre em um terço dos pacientes hospitalizados com anorexia e é vista da mesma forma durante o consumo agudo de álcool, a gravidez normal e naqueles usuários de anticonvulsionantes; uma vez que pacientes destes grupos também apresentam alto risco de deficiência de folato, o exame adicional de metabólitos ou os testes terapêuticos empíricos modificados podem ser necessários. Por outro lado, em 25% a 50% dos alcoólatras (Capítulo 32) com deficiência de folato, as concentrações da vitamina podem ser próximas ao limite inferior da faixa de normalidade.

Níveis de Metabólitos — Homocisteína e Ácido Metilmalônico

Os níveis séricos de homocisteína e de MMA aumentam proporcionalmente à gravidade da deficiência (Tabela 167-2). Embora a pesquisa sérica de MMA e homocisteína seja o “padrão-ouro” para o diagnóstico da deficiência de cobalamina, elas são muito caras para

o uso em triagens. As concentrações séricas de MMA estão elevadas em mais de 95% dos pacientes com deficiência de cobalamina clinicamente confirmada (com valores medianos de 3.500 nM). As concentrações de homocisteína sérica estão elevadas tanto na deficiência de cobalamina (valores medianos de 70 μM) quanto na de folato (valores medianos de 50 μM). Os níveis de homocisteína e MMA aumentam com a desidratação e a insuficiência renal. O ácido propiônico, derivado do metabolismo das bactérias anaeróbicas fecais, também pode contribuir para os valores de MMA, e pode ser diminuído com um curso de metronidazol. Assim, embora estes metabólitos possam auxiliar na distinção entre as deficiências isoladas de cobalamina e folato, um aumento em ambos os metabólitos não pode diferenciar a deficiência isolada de cobalamina daquela combinada à de folato. Os metabólitos anormalmente altos retornam ao normal em uma semana após a reposição com as vitaminas apropriadas (deficientes).

Os clínicos podem usar a concentração sérica de MMA e homocisteína para auxiliar o diagnóstico em pacientes com (1) níveis próximos ao limite inferior de normalidade de cobalamina e folato; (2) doenças que sabidamente afetam as dosagens de folato e cobalamina, levando a dificuldades na interpretação dos resultados obtidos; (3) baixos níveis de cobalamina e folato, nos quais a alta concentração de MMA é útil na confirmação da deficiência de cobalamina (em vez de atribuir a doença à deficiência isolada de folato); e (4) baixos níveis séricos de cobalamina nos quais há uma outra explicação para a síndrome que levou à dosagem da concentração desta vitamina (p. ex., um paciente alcoólatra ou diabético com neuropatia periférica ou um paciente alcoólatra com alto VCM e baixo nível de cobalamina sem anemia). No diagnóstico de uma deficiência subclínica de cobalamina (ou folato) baseado no aumento das concentrações de MMA e/ou homocisteína, apesar dos níveis séricos normais de cobalamina (ou folato), o diagnóstico positivo pode ser feito com confiança apenas após a demonstração de reversão dos valores laboratoriais após o tratamento com cobalamina (e/ou folato).

Exame da Medula Óssea

Na doença hematológica grave associada ou não à doença neurológica sugestiva de deficiência de cobalamina ou folato, a identificação de eritrócitos nucleados com alterações megaloblásticas no esfregaço de sangue periférico – que reflete a morfologia na medula óssea – pode definir o diagnóstico de megaloblastose. Se não encontrado, o exame do aspirado de medula óssea pode ter valor inestimável no diagnóstico rápido da megaloblastose. Porém, em pacientes não internados, nos quais há menos urgência em fazer o diagnóstico já que a anemia é branda ou moderada, se o indivíduo apresentar um esfregaço sanguíneo sugestivo ou manifestações primariamente neuropsiquiátricas, deve-se iniciar a sequência de exames diagnósticos sem a aspiração da medula óssea e proceder com a medição dos níveis séricos de vitaminas ou metabólitos (Tabela 167-2 e Fig. 167-2).

Em um aspirado de medula óssea (Fig. 167-4), que é melhor do que a biópsia para o diagnóstico da megaloblastose, as células, na verdade, estão realmente se proliferando muito mais lentamente do que aparentam dadas as numerosas figuras mitóticas observadas. No início da deficiência de cobalamina ou folato, os normoblastos podem

dominar a medula óssea e apenas alguns megaloblastos são vistos, mas o espectro total da hematopoese megaloblástica é apenas observado na deficiência grave e é acompanhada por variados graus de pancitopenia. Ao contrário da cromatina normalmente densa observada nos normoblastos, os precursores eritroides megaloblásticos apresentam um padrão aberto, finamente pontilhado e reticular. Os megaloblastos ortocromáticos, com seus citoplasmas hemoglobinizados, continuam a reter seus grandes núcleos reticulados imaturos, que muito contrastam com a cromatina densa observada nos normoblastos ortocromáticos. A maioria das células megaloblásticas (80% a 90%) morre na medula óssea e é removida por macrófagos em um processo denominado *eritropoiese ineficaz* ou *hemólise intramedular*. Há um aumento absoluto na leucopoiese, com células megaloblásticas que também apresentam a cromatina reticulada. Metamielócitos gigantes (20 to 30 μm) e formas "em bastonete" são patognomônicas de megaloblastose. Os leucócitos polimorfonucleares hipersegmentados podem ser observados na medula e no sangue periférico. Os megacariócitos podem ser encontrados em números normais ou aumentados e exibir hipersegmentação, com liberação de fragmentos do citoplasma e plaquetas gigantes na circulação. A produção geral de plaquetas está diminuída na megaloblastose grave.

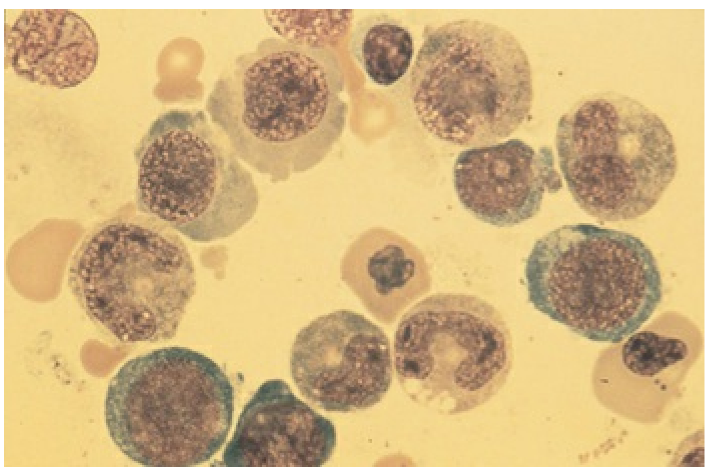

FIGURA 167-4 Anemia megaloblástica.
Aspirado de medula óssea mostra precursores eritrocitários com dissociação núcleo-citoplasmática, megaloblastos gigantes (maturação nuclear ficando para trás da maturação citoplasmática). Alterações megaloblásticas na série granulocítica são vistas nos "metamielócitos gigantes".

Determinação da Causa da Deficiência Vitamínica

Quando o estado megaloblástico está estabelecido, a causa da deficiência de folato costuma ser clara quando se associa o histórico, o exame físico e o quadro clínico. Com raras exceções, adultos com deficiência de cobalamina apresentam má absorção de cobalamina ou ocorre insuficiênica na cobalamina dietética. Todas estas condições podem ser tratadas da mesma maneira, com a suplementação de cobalamina parenteral mensal ou oral diária. Porém, a identificação das bases da má absorção pode apontar a necessidade de exames diagnósticos adicionais (p. ex., a biópsia intestinal e o exame das

fezes para pesquisa de má absorção ou de infestação por *D. latum)* e de terapia específica (p. ex., dieta sem glúten ou administração de folato, antibióticos ou anti-helmínticos). Esta avaliação, por sua vez, indica se a suplementação com a cobalamina deverá ser feita pelo resto da vida. Neste ponto da avaliação diagnóstica, o teste de Schilling, que foi descontinuado em 2003, já forneceu informações valiosas sobre o local e o mecanismo de má absorção de cobalamina. Agora, apenas 60% dos pacientes com anemia perniciosa podem ser confidencialmente identificados através da medição dos níveis séricos de anticorpos antifator intrínseco. Contudo, porque a maioria das condições predisponentes à deficiência de cobalamina (Tabela 167-1) deve ser clinicamente evidente no momento em que a deficiência de cobalamina é aparente, é possível identificar diversas condições através de um histórico dietético detalhado ou histórico clínica pregressa que sugere doença esôfago-gastroduodenal, insuficiência pancreática, comprometimento da motilidade intestinal, ou outras doenças autoimunes. O exame físico pode fornecer indícios adicionais e sugerem testes focados para afecções mais raras (pesquisa de ovos nas fezes, anticorpos antitransglutaminase tecidual, lipase, gastrina, biópsia intestinal, ou estudos radiológicos com contraste para pesquisa de estase, estreitamentos ou fístulas). Para pacientes mais jovens com anemia megaloblástica, anemia perniciosa juvenil e deficiência congênitade fator intrínseco pode ser necessária a pesquisa de fator intrínseco e acloridira no suco gástrico e estudo do DNA para mutações nos receptores cubam (genes da cubulina e amnionless) para anemia megaloblástica hereditária e síndrome de Immerslund-Gräsbeck.

A mensuração de uma elevação de holo-transcobalamina no sangue (transcobalamina II ligada à cobalamina) após a administração oral de cobalamina pode indicar a absorção por via oral de doses de cobalamina em indivíduos sadios ou vegetarianos; entretanto, esse teste ainda deve ser clinicamente validado nos vários grupos de pacientes com má absorção de cobalamina (Tabela 167-1).

Tratamento Rx

Primeiro, o sangue é coletado para uma determinação de folato sérico e níveis de cobalamina (e o suficiente para verificar as concentrações de metabólitos mais tarde, se indicado) e aspiração de medula óssea é realizada, se necessário, para confirmar a megaloblastose. Se o paciente estiver descompensado ou a descompensação é iminente, o paciente é então transfundido lentamente com 1 unidade de concentrado de hemácias; os diuréticos são administrados, se necessário, e tanto a cobalamina quanto o folato são iniciados com doses completas. Se o paciente apresentar sintomatologia moderada, as transfusões devem ser evitadas, já que estes indivíduos podem apresentar uma extraordinária melhora no estado geral dentro de 2 ou 3 dias do início da reposição vitamínica apropriada, antes mesmo da melhora hematológica. Se o paciente estiver bem compensado ou estiver sendo atendido em ambulatório, os testes diagnósticos devem proceder em uma sequência ordenada (Fig. 167-2 e Tabela 167-2) antes do início da terapia.

Dosagem de Drogas

A terapia com doses plenas de cobalamina parenteral (1 mg/dia) e folato oral (ácido fólico) (1 a 5 mg) antes do estabelecimento do tipo de deficiência vitamínica deve ser reservada a pacientes gravemente doentes. Um esquema agressivo para repor rapidamente a cobalamina é a administração intramuscular ou subcutânea de 1 mg/dia de cianocobalamina (primeira semana), 1 mg duas vezes por semana (segunda semana), 1 mg/semana durante 4 semanas, e então, 1 mg/mês por toda a vida. Já que 1% a 2% de uma dose oral são absorvidos por difusão passiva, mesmo em pacientes com má absorção da cobalamina fisiológica por qualquer motivo, uma alternativa igualmente eficiente à terapia de manutenção com injeções mensais de cobalamina é a administração diária de comprimidos de 2 mg de cobalamina por via oral após o rápido reabastecimento por via parenteral. Nos pacientes que apresentam má absorção da cobalamina encontrada nos alimentos, doses de 1 mg/dia da vitamina são necessárias. Para pacientes que apresentam deficiência nutricional de cobalamina sem problemas de absorção, após os estoques de cobalamina (vegetarianos) serem repostos com 2 mg/dia de cobalamina oral por pelo menos 3 meses, doses orais menores de cobalamina de 5 a 10 μg, através de comprimidos ou equivalentes alimentos fortificados com cobalamina, administrados durante toda a vida, são suficientes.

Deficiência vitamínica subclínica não progride inexoravelmente para deficiência de cobalamina; de fato, estes resultados levemente reduzidos ou limítrofes tendem a permanecer inalterados ou flutuar acima ou abaixo dos valores normais ou mesmo se resolverem espontaneamente. Alguns médicos tendem a acompanhar esses pacientes e tratá-los com cobalamina apenas quando eles exibem sintomas ou sinais de deficiência franca de cobalamina. Outros mais cautelosos preferem prevenir e repor os baixos estoques de cobalamina; estes pacientes são tratados durante 6 meses com altas doses de cobalamina oral diária (1 mg) e, então, concentrações séricas de cobalamina são monitoradas.

O folato oral (ácido fólico) em doses de 1 a 5 mg/dia é adequadamente absorvido apesar da má absorção intestinal do folato alimentar fisiológico. A terapia deve ser continuada até a documentação de uma total recuperação hematológica; sua duração subsequente deve ser determinada pela causa da deficiência. Ácido folínico contorna qualquer bloqueio no metabolismo dos monocarbonos induzida por metotrexato, sulfametoxazol-trimetoprim ou N_2O.

Profilaxia com Cobalamina ou Folato

A cobalamina deve ser administrada em bebês de mães que apresentam esta deficiência vitamínica, assim como em todos os pacientes que sofrem gastrectomia total. Nos vegetarianos, alimentos enriquecidos com cobalamina (soja ou arroz bebidas, cereais fortificados, nutricionais levedura) ou comprimidos de cobalamina, de 5 a 10 μg/dia devem ser suficientes. Para aqueles com má absorção da cobalamina por qualquer outro mecanismo (Tabela 167-1), a reposição de cobalamina é obtida com comprimidos de 1 a 2 mg por via oral a cada dia.

A suplementação periconcepção com folato em todas as mulheres (400 μg/dia de

ácido fólico) e em mulheres que anteriormente deram à luz um bebê com defeito no tubo neural (4 mg/dia de ácido fólico) é agora padrão e previne quase três quartos dos defeitos no tubo neural. Mulheres em idade fértil e usuárias de medicação anticonvulsionante (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) também apresentam maior risco de dar à luz bebês com defeitos no tubo neural e devem receber 1 mg de ácido fólico diariamente. A suplementação com folato durante a gravidez também previne o nascimento prematuro de bebês com baixo peso e é recomendada em neonatos prematuros e em mães em lactação. Os suplementos de ácido fólico (1 mg/dia por via oral) são administrados a pacientes com hemólise ou doenças mieloproliferativas e reduzem a toxicidade do metotrexato em pacientes com artrite reumatoide e psoríase. Indivíduos nos quais a deficiência de cobalamina se desenvolve durante a reposição prolongada de folato apresentam síndrome neurológica pura.

A fortificação obrigatória de alimentos enriquecidos (farinha, macarrão, farinha de milho, alimentos à base de cereais) com 140 e 150 μg de ácido fólico a cada 100 g nos Estados Unidos e Canadá, respectivamente, levou a diversos efeitos benéficos (Tabela 167-3). De fato, 94% dos americanos adultos que não consomem suplementos ou consomem menos de 400 μg/dia de ácido fólico em suplementos, não excedem o limite máximo de ingestão de ácido fólico (>1 mg/dia), o qual potencialmente pode mascarar deficiência de cobalamina.

Tabela 167-3

Efeitos benéficos da terapia de redução da homocisteína em sistemas não hematopoéticos

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO, COBALAMINA, PIRIDOXINA
Redução de fratura nos quadris[1]
Redução da progressão do espessamento da carótida íntima-média (marcador substituto da arteriosclerose subclínica precoce)[2]
Redução da degeneração macular relacionada com a idade[3]
SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO
Redução no AVC[4]
Redução na taxa de declínio cognitivo entre idosos saudáveis[5]
Redução na perda auditiva neurossensorial relacionada à idade[6]
Redução na recorrência de defeitos do tubo neural[7]
FORTIFICAÇÃO DO ALIMENTO COM ÁCIDO FÓLICO (ESTUDOS BASEADOS EM POPULAÇÃO)
Redução em defeitos do tubo neural (anencefalia, espinha bífida, encefalocele, anencefalia, meningocele, iniencefalia)
Redução na fenda labial com ou sem fenda palatina
Redução em cardiopatia congênita grave (defeitos do coxim do endocárdio, defeitos conotruncais)

Redução em estenose pilórica congênita, a estenose da junção pélvico-uretérica, defeitos de redução de membros, onfalocele
Redução na mortalidade por AVC
Risco diminuído de baixo peso natal e bebês com tamanhos menores que o ideal para a fase gestacional

Prognóstico

A resposta geral à reposição de cobalamina é de uma melhora extraordinária do estado geral, com agilidade, bom apetite e resolução da inflamação da língua. A hematopoese megaloblástica se reverte ao estado normal em 12 horas e se resolve em 48 horas; a única evidência persistente pode ser a presença de metamielócitos gigantes na medula óssea e de neutrófilos hipersegmentados no sangue por até 14 dias. A contagem de reticulócitos atinge o máximo em 5 a 8 dias e é seguida pelo aumento dos números de eritrócitos, da concentração de hemoglobina e da elevação do hematócrito. No final da primeira semana, os números de leucócitos aumentam, às vezes com um desvio à esquerda transitório, assim como os de plaquetas; ambos se normalizam em cerca de 2 meses.

Com a reposição de cobalamina, o grau de reversão do dano neurológico costuma ser inversamente relacionado à extensão da doença e da duração dos sinais e sintomas. A maioria das anomalias neurológicas melhora em mais de 90% dos pacientes com degeneração subaguda documentada e grande parte dos sinais e sintomas de menos de 3 meses de duração são reversíveis. Quando os sinais e sintomas são de maior duração, há, invariavelmente, alguma disfunção neurológica residual. A resposta máxima pode levar mais de 6 meses, mas a recuperação após 12 meses é incomum.

A terapia incorreta da deficiência de cobalamina com folato não melhora as anormalidades neuropsiquiátricas, que continuarão a progredir; as melhoras hematológicas, porém, frequentemente ocorrem. Por outro lado, pode haver deficiência de ferro ou hipotireoidismo associados que necessitam de tratamento ou outra hemoglobinopatia (p. ex., anemia falciforme ou talassemia), que limitam a normalização das concentrações de hemoglobina.

Em pacientes com anemia perniciosa, a anemia por deficiência de ferro subsequente (Capítulo 162), a osteoporose (Capítulo 251) com fraturas na porção proximal do fêmur, o câncer gástrico (Capítulo 198), e o câncer da cavidade bucal e da faringe podem-se desenvolver. Alguns especialistas recomendam a pesquisa endoscópica periódica.

Grau A

1. Sato, Y., Honda, Y., Iwamoto, J., et al. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293:1082–1088.

2. Hodis, H. N., Mack, W. J., Dustin, L., High-dose, B., et al. vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2009; 40:730–736.
3. Christen, W. G., Glynn, R. J., Chew, E. Y., et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169:335–341.
4. Wang, X., Qin, X., Demirtas, H., et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369:1876–1882.
5. Durga, J., van Boxtel, M. P., Schouten, E. G., et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:208–216.
6. Durga, J., Verhoef, P., Anteunis, L. J., et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146:1–9.
7. Grosse, S. D., Collins, J. S. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79:737–742.

Leituras sugeridas

Andrès, E., Fothergill, H., Mecili, M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B_{12}) therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:249–256. *Suporte para o uso de rotina do tratamento por cobalamina oral na prática clínica.*

Bukowski, R., Malone, F. D., Porter, F. T., et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med*. 2009; 6:e1000061. *Este artigo recente sugere um papel para os suplementos de folato na prevenção de partos prematuros espontâneos em países desenvolvidos.*

Carmel, R. Mandatory fortification of the food supply with cobalamin: an idea whose time has not yet come. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34:67–73. *Fala a favor de estudos clínicos randomizados antes que essa intervenção de saúde pública potencialmente benéfica seja realizada.*

Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S., et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1622–1631. *Nenhum benefício para incidente, câncer fatal, doença cardiovascular, ou mortalidade global.*

Schlotz, W., Jones, A., Phillips, D. I., et al. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010; 51:594–602. *A nutrição materna durante a gestação inicial contribui para o desenvolvimento neurológico do indivíduo, com potenciais consequências para comportamento futuro, similarmente a estudos experimentais com camundongos.*

No Brasil

A anemia perniciosa pode ocorrer em qualquer idade, raça e etnia, mas a média de idade de início é em torno dos 60 anos. A prevalência da deficiência de folatos varia entre as diferentes populações, sendo a deficiência nutricional a principal causa ao redor do mundo e em todas as idades. Mesmo nas populações em que a deficiência de folato foi reduzida drasticamente pela fortificação dos alimentos, ela permanece presente em alguns grupos, tendo especial relevância entre os idosos.

No Brasil as dosagens séricas de vitamina B12 e de ácido fólico são disponibilizadas pelo SUS e podem ser feitas na rede pública embora alguns centros menores não tenham recursos laboratoriais para realizá-los. Quanto à dosagem dos metabólitos MMA e homocisteína, especialmente do MMA, são menos solicitadas e menos disponíveis na rede pública, mas podem ser realizadas através do SUS em alguns centros.

O tratamento com ácido fólico é amplamente disponível assim como o tratamento com vitamina B12 injetável, tanto na rede pública como na privada. Cabe, no entanto, um reparo quanto ao tratamento com vitamina B12 injetável que muitas vezes apresenta dificuldades quanto à disponibilidade das dosagens desejadas, visto que a maioria das preparações comerciais tem apresentações com dosagens muito mais elevadas do que as normalmente prescritas para reposição mensal ou periódica.

Anemia aplástica e condições de insuficiência da medula óssea relacionadas

Grover C. Bagby

Definição

A anemia aplástica é uma síndrome com risco de vida caracterizada por falha da medula óssea em produzir células sanguíneas periféricas e suas precursoras. Diversas doenças e fatores ambientais podem causar essa síndrome, mas sua principal característica é a medula óssea hipocelular e hipoplasia das linhas eritroide, mieloide e megacariocítica (Fig. 168-1).

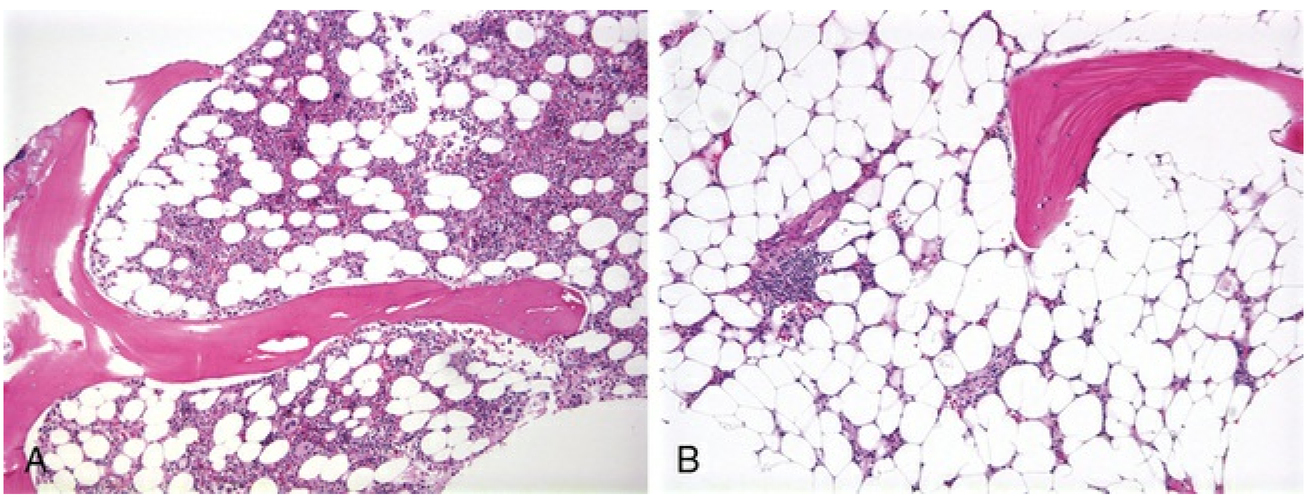

FIGURA 168-1 Duas amostras de biópsia de medula óssea de pacientes diferentes. **A**. Esta amostra, de uma pessoa normal, mostra uma abundância de células hematopoéticas, incluindo precursores eritroides e mieloides e megacariócitos de aparência normal. **B,** Uma amostra de um paciente com anemia aplástica grave mostra poucas células hematopoéticas detectáveis e aquelas que podem ser vistas (um pequeno ninho) são na maior parte linfócitos. Células linfoides são frequentemente detectáveis e provavelmente desempenham um importante papel fisiopatológico em muitos casos de anemia aplástica idiopática adquirida, um distúrbio que é mais frequentemente mediado imunologicamente. (Cortesia do Dr. Ken Gatter, Oregon Health e Science University.)

Epidemiologia

Na Europa e América do Norte, a incidência anual é de 2 por 1 milhão de pessoas, e na Ásia, 4 a 7 por 1 milhão. Nenhum grupo etário está excluído, e embora a síndrome ocorra

mais frequentemente em adultos jovens, a distribuição etária de pacientes recém-diagnosticados é bimodal, com picos em 15 a 25 anos e entre 60 a 65 anos de idade.

Fisiopatologia

Patologia

A pancitopenia em sangue periférico está universalmente presente em pacientes com anemia aplástica, mas a biópsia de medula óssea é necessária para estabelecer o diagnóstico. O diagnóstico será evidente se a amostra da biópsia for de tamanho suficiente e tenha sido obtida de um sítio anatômico que nunca tenha sido exposto a extenso trauma ou radiação. Como mostra a Figura 168-1B, algumas populações de células linfoides residuais podem ser encontradas em amostras de medula. Embora essas células linfoides possam ser de importância fisiopatológica, é a ausência de células *hematopoéticas não linfoides* o fator mais importante para o estabelecimento do diagnóstico dessa síndrome. Entretanto, se a medula hematopoética estiver suprimida (ou "substituída") pela infiltração de células neoplásicas ou fibroblastos, o diagnóstico de anemia aplástica não pode ser feito. Portanto, o diagnóstico exige não apenas uma escassez de células hematopoéticas na medula óssea, mas também uma medula óssea vazia.

Algumas síndromes de insuficiência da medula óssea afetam somente uma linhagem. Nesses casos, apenas os precursores de medula óssea daquela linhagem estão faltando. Em pacientes com agranulocitose, por exemplo, existem raros neutrófilos e precursores neutrófilos presentes, e a relação de células eritroides para células mieloides é muito alta. Da mesma forma, em pacientes com o distúrbio conhecido como aplasia pura de células vermelhas, poucas células eritroides são detectáveis na medula óssea, mas outras linhagens são bem representadas e funcionais. Essas duas desordens são exemplos de síndromes de insuficiência da medula óssea, mas não são exemplos de anemia aplástica, que envolve a supressão global de todas as linhagens hematopoéticas.

Fisiopatologia

Em uma minoria dos pacientes (10%), a aplasia medular pode ser atribuída a síndromes hereditárias de falência medular, mas a maioria dos casos é adquirida e causada por outros fatores não relacionados com mutações genéticas herdadas. Em todos os casos, é evidente que os fatores causais, genéticos ou ambientais, agridem as células-tronco hematopoéticas pluripotentes. Diferentemente, nos distúrbios restritos a uma só linhagem celular, os agentes e fatores causadores suprimem o crescimento e o desenvolvimento de células progenitoras unipotentes, já comissionadas para aquela linhagem em específico. Radiação, doenças virais, fármacos citotóxicos e produtos químicos são causas conhecidas de anemia aplástica, mas a forma mais comum de anemia aplástica adquirida é mediada imunologicamente. Evidências recentes sugerem que alguns estados de insuficiência medular normalmente atribuídos à infecção viral ou

a reações medicamentosas idiossincrásicas, podem também resultar de supressão imunológica da hematopoese. A patogênese das principais causas de anemia aplástica, e estados de insuficiência medular relacionados, estão descritos na Tabela 168-1.

Tabela 168-1

Causas principais de anemia aplástica e estados de insuficiência da medula óssea relacionados

1. Anemia aplástica autoimune
   a. Adquirida
   b. Induzida por medicamentos
   c. Infecções
      i. Hepatite
      ii. Vírus Epstein-Barr
2. Falência de linhagens hematopoéticas isoladas mediada por autoimunidade
   a. Agranulocitose
   b. Aplasia pura de células vermelhas
3. Toxicidade direta das células-tronco
   a. Radiação
   b. Químicos
   c. Medicamentos
4. Outros estados aplásticos
   a. Gravidez
   b. Hemoglobinúria paroxística noturna
   c. Síndromes de falência medular hereditárias

Patogênese

Anemia Aplástica Autoimune

Anemia Aplástica Adquirida

Em pacientes com a forma mais comum de anemia aplástica adquirida, linfócitos autólogos suprimem a atividade de replicação e induzem à morte as células-tronco e células progenitoras hematopoéticas. Evidências que apoiam esse modelo são encontradas em estudos que demonstraram que: (1) a remoção de linfócitos T de culturas de células da medula óssea aumenta a hematopoese in vitro; (2) pacientes com anemia aplástica podem ser tratados efetivamente apenas com terapia imunossupressora ; (3) células T oligoclonais da medula e do sangue de pacientes com anemia aplástica contêm altos níveis intracelulares de citocinas mielossupressoras: interferon-γ (IFN-γ) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α); (4) as populações de células T IFN-γ/TNF-α-positivo são sumprimidas em pacientes que respondem à terapia imunossupressora, mas não são suprimidas em pacientes que não respondem; e (5) a síndrome pode ser provocada em

modelos com camundongos pela infusão de linfócitos alorreativos, induzindo a insuficiência medular.

Induzida por medicamento

Apesar de uma ampla variedade de fármacos ter sido associada à anemia aplástica, a associação é fraca. Muito da evidência é circunstancial e, com a exceção de fármacos que são reconhecidos por serem diretamente tóxicos à medula (p. ex., agentes quimioterápicos; Tabela 168-2), os casos não estão relacionados com a dose total do agente suspeito. Essas "reações idiossincráticas" são provavelmente autoimunes. Alguns agentes, cloranfenicol sendo o paradigma clássico, são capazes de induzir mielossupressão em todos os pacientes tratados, neste casos sendo relacionado com a dose administrada (que regride após a descontinuação do medicamento) e em raros casos, respostas aplásticas idiossincrásicas (que não desaparecem após a descontinuação do agente). Medicamentos que têm sido repetidamente associados à anemia aplástica estão listados na Tabela 168-2.

Tabela 168-2

Medicamentos e toxinas associados à anemia aplástica

DOSE-DEPENDENTES

Agentes Antineoplásicos

Antimetabólitos: fluorouracil, mercaptopurina, 6-tioguanina, metotrexato, arabinosil-citosina, gencitabina, fludarabina, cladribina, pentostatina, hidroxiureia

Agentes alquilantes: bussulfano, ciclofosfamida, clorambucil, mostarda nitrogenada, melfalano, cisplatina, carboplatina, ifosfamida, nitrosureias (BCNU e CCNU), mitomicina C

Antibióticos citotóxicos: daunorrubicina, doxorrubicina, mitoxantrona

Alcaloides de plantas: vimblastina, paclitaxel

Inibidores de topoisomerase: etoposide

Agentes Antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, fluorocitosina

Agentes Anti-inflamatórios e Antirreumáticos

Colchicina

Inseticidas

Clordano, clorofenotano (DDT), lindano, parathion

Outros Químicos

Benzeno

Produtos químicos contendo benzeno: querosene, clorofenóis, tetracloreto de carbono

INDEPENDENTES DE DOSAGEM

Idiossincrásicas, provavelmente imunomediada
(*Nota:* a maioria dos agentes nesta lista deve ser considerada como possivelmente associada à anemia aplástica).
Agentes Antimicrobianos
Cloranfenicol, dapsona, sulfonamidas, tetraciclina, meticilina, anfotericina, quinacrina, cloroquina, pirimetamina
Anticonvulsivantes
Hidantoínas, fenacemidas, primidona, etossuximida, carbamazepina
Agentes Anti-inflamatórios
Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, oxifenilbutazona, sulindaco, naproxeno
Medicamentos Antiarrítmicos
Quinidina, procainamida, tocainida
Metais
Ouro, mercúrio, arsênico, bismuto
Anti-histamínicos
Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina, pirilamina, tripelenamina
Diuréticos
Acetazolamida, furosemida, clorotiazida, metazolamida
Agentes Hipoglicemiantes
Clorpropamida, tolbutamida
Fármacos Antitireoidianos
Propiltiouracil, perclorato de potássio, metiltiouracila, metimazol, carbimazol
Agentes Anti-hipertensivos
Metildopa, captopril, enalapril,
Sedativos
Clordiazepóxido, clorpromazina, meprobamato, proclorperazina

Infecções

Hepatite

Cerca de 2% a 5% dos pacientes com anemia aplástica grave tiveram hepatite viral (Caps. 150 e 151). Alguns casos foram associados a hepatite A ou B, mas a maioria dos pacientes com a síndrome hepatite-aplasia apresenta hepatite de tipo indeterminado (hepatite não -A, -B, -C, -E, ou -G). A maioria dos pacientes com esta síndrome tem menos de 20 anos de idade. O curso natural é rápido, com uma mortalidade de mais de 90% em 1 ano. O sistema imunológico está provavelmente envolvido na fisiopatologia desta síndrome uma vez que a terapia imunossupressora tem sido relatada como indutora de remissões significativas.

Vírus Epstein-Barr

Em raros pacientes com anemia aplástica, evidências de infecção ativa pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foram descobertas (Capítulo 385). Como o vírus não infecta as células progenitoras ou células-tronco, é mais provável que o vírus induza uma resposta imune aberrante que gere a supressão da hematopoese, mediada por imunoglobulinas ou linfócitos T. Como apenas uma minoria dos pacientes descreve um histórico de mononucleose infecciosa típica, é provável que o estado aplástico possa ter surgido antes da reativação do EBV.

Falência de Linhagens Hematopoéticas Isoladas Mediada por Autoimunidade

Agranulocitose

A agranulocitose é caracterizada por neutropenia grave e supressão da granulopoiese. Este distúrbio pode ser uma reação idiossincrásica a certos fármacos e, provavelmente, envolve causas imunológicas levando a supressão de células progenitoras granulopoéticas. A doença quase sempre regride quando o fármaco agressor é descontinuado. A agranulocitose também ocorre em pacientes com doenças autoimunes estabelecidas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e artrite reumatoide. Em alguns casos, o distúrbio é causado por anticorpos mielossupressores e, em outros, por linfócitos T, que suprimem a granulopoiese. A terapia imunossupressora é geralmente eficaz em tais pacientes e deve ser usada em pacientes cuja agranulocitose for grave e associada a infecções recorrentes.

Aplasia Pura de Glóbulos Vermelhos

Anemia normocítica normocrômica grave, com uma acentuada redução no número de reticulócitos está algumas vezes associada à hipoplasia eritroide seletiva de medula sem perda de megacariócitos e células precursoras mieloides. Nos pacientes imunocomprometidos e com doenças hemolíticas crônicas, este distúrbio, conhecido como aplasia pura dos glóbulos vermelhos, pode ser causado por infecção pelo parvovírus B19 (Capítulo 379), um agente que infecta células precursoras eritroides, e provavelmente gera uma resposta imune supressora. Esta doença também pode ser mediada por linfócitos T ou células natural killer, que suprimem células da linhagem eritroide e, em mais casos menos comuns, pela supressão da eritropoiese dependente de anticorpos. A aplasia pura de glóbulos vermelhos também pode desenvolver-se como uma complicação de timoma (Caps. 99 e 430) e, nessas circunstâncias, também é causada pela expansão de células T oligoclonais que suprimem especificamente as células progenitoras eritroides. Esse distúrbio também pode ser associado à exposição a medicamentos (p. ex., isoniazida, clorpropamida, e fenitoína), neoplasias linfoides (leucemia linfocítica crônica; Capítulo 190), e mielodisplasia (Capítulo 188). Raramente, adultos com anemia de Blackfan-Diamond apresentam supressão da produção de eritrócitos, mas o grau da supressão do componente eritroide nestes casos não se assemelha à gravidade da supressão profunda vista em casos adquiridos de aplasia pura de glóbulos vermelhos imunomediada.

Toxicidade Direta à Célula-Tronco

Radiação

A gravidade de mielossupressão induzida pela radiação e o grau em que a medula óssea pode se recuperar daquela lesão dependem da dose de radiação, do tempo de exposição e da fração de tecidos hematopoéticos exposta. Baixas doses de irradiação corporal total causam uma supressão transitória da medula. Altas doses de irradiação corporal total (700 a 1.000 cGy) induzem lesão grave no contingente de células-tronco, levando a falência medular persistente e, às vezes, fatal. Quando sítios limitados de medula óssea são irradiados com doses muito altas (4.000 cGy ou mais), as células estromais da medula óssea, que são relativamente radiorresistentes, são erradicadas; e posteriormente, aquele espaço medular não será mais capaz de manter a atividade hematopoética.

Químicos

O benzeno suprime a medula óssea de maneira dose-dependente, e a exposição crônica a ele tem sido associada a anemia aplástica e leucemogênese mieloide. O benzeno e muitos de seus catabólitos são diretamente tóxicos para as células progenitoras, danificam o DNA, suprimem a função de suporte do microambiente da medula óssea e acentuam a responsividade de células progenitoras hematopoéticas para sinais apoptóticos intramedulares que surgem durante a resposta inflamatória. O querosene, tetracloreto de carbono, e o clorofenol contêm benzeno, assim como muitos outros produtos similares usados em removedores de tinta e desengordurantes (Tabela 168-2).

Medicamentos

Muitos agentes em uso para o tratamento de doenças malignas são previsivelmente mielossupressores e podem induzir a anemia aplástica, porque eles são diretamente tóxicos às células progenitoras e células- -tronco na medula óssea (Tabela 168-2). Essas respostas mielossupressoras são completamente previsíveis e dependentes da dose. Em termos práticos, a menos que o paciente receba uma superdose de medicamento ou tenha um distúrbio genético não diagnosticado que predisponha o paciente a responder ao agente de forma exagerada [p. ex., anemia de Fanconi (FA)], a maioria dos pacientes tratados para doenças neoplásicas desenvolve aplasia reversível ou hipoplasia da medula óssea e recuperam a função da medula óssea em questão de dias.

Outros Estados Aplásticos

Gravidez

A anemia aplástica pode ser diagnosticada na gravidez. Além disso, alguns pacientes com anemia aplástica engravidaram após o diagnóstico. O prognóstico, em ambos os casos, é ruim, e a maior causa de desfechos fatais se deve a complicações hemorrágicas. Algumas mulheres, afortunadas o suficiente para recuperar a função da medula óssea após o parto, desenvolvem anemia aplástica em uma gravidez subsequente. A patogênese e a relação causal entre gravidez e anemia aplástica permanecem

desconhecidas, mas podem refletir ativação imunológica durante a gravidez.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença adquirida que resulta da expansão de um clone de células-tronco hematopoéticas cuja progênie é incapaz de ancorar proteínas essenciais a suas membranas (Capítulo 163). O defeito é causado por uma mutação somática inativadora de *PIGA*, um gene ligado ao X que codifica uma proteína essencial para a síntese da âncora de glicosil fosfatidilinositol (GPI) na membrana celular. Algumas das proteínas ancoradas ao GPI (p. ex., CD55 e CD59) são importantes nos eritrócitos normais para protegê-los do complemento ativado. Sua perda resulta em hemólise intravascular crônica. Duas características menos claramente definidas de HPN são: o tromboembolismo, do qual há um risco relativo muito elevado na população de pacientes com HPN (Capítulo 179), e anemia aplástica. O surgimento de "clones HPN" não é incomum em pacientes com anemia aplástica adquirida, e evidências experimentais sustentam a ideia de que a evolução das células-tronco deficientes de *PIGA* é uma resposta adaptativa ao ataque imune. Como as células deficientes em *PIGA* evitam o ataque de células T citotóxicas não está tão claro, mas é provável que seja esta a razão da expansão do *pool* destas células. Na realidade, no contexto de um ataque imunológico, as células-tronco deficientes em *PIGA* são mais adaptadas que as células-tronco normais, mas os glóbulos vermelhos, sensíveis ao complemento, a que elas dão origem têm uma expectativa de vida mais curta.

Síndromes Hereditárias de Falência Medular

Algumas síndromes hereditárias de insuficiência da medula óssea podem se manifestar na adolescência ou na vida adulta. Elas incluem: disceratose congênita, anemia de Fanconi (AF) e anemia de Diamond-Blackfan. A patogênese molecular da insuficiência medular vista nestas doenças não está clara. Embora a base genética desses distúrbios tenha sido bem definida na década passada, as funções das proteínas codificadas por esses genes são distintas (Tabela 168-3) para cada doença. Por exemplo, na disceratose, as mutações ocorrem em genes que codificam proteínas e RNAs envolvidos na manutenção dos telômeros. Na FA, as mutações envolvem proteínas envolvidas na resposta a danos no DNA, e na anemia de Blackfan-Diamond, mutações inativadoras envolvem proteínas ribossômicas envolvidas na biogênese do ribossomo. Ainda não está claro se a perda dessas funções está diretamente associada à patogênese da insuficiência medular. Na verdade, estudos em células hematopoéticas revelaram que algumas funções secundárias destas proteínas podem estar envolvidas neste processo. Algumas das proteínas AF, por exemplo, não funcionam apenas para proteger o genoma, mas também participam diretamente nas vias de sinalização de sobrevida das células hematopoéticas. Curiosamente, algumas das vias interrompidas nas células mutadas resultam na hiperativação precisamente das mesmas vias de sinalização de citocinas envolvidas na patogênese de anemia aplástica autoimune adquirida.

Tabela 168-3

Características clínicas específicas das síndromes hereditárias de insuficiência medular que podem ser diagnosticadas na idade adulta

	Doenças		
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS	ANEMIA DE FANCONI	DISCERATOSE CONGÊNITA	ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN
Histórico clínico	Malformações esqueléticas e renais, pancitopenia, baixo peso ao nascer, membro da família com insuficiência da medula óssea, mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), ou carcinoma de células escamosas em idade precoce. Membro da família com anemia de Fanconi	Retardo do crescimento intrauterino, atraso no desenvolvimento e baixa estatura. Histórico familiar de SMD, LMA, falência da medula óssea, anormalidades ungueais, leucoplaquia, câncer de cabeça e pescoço, ou fibrose pulmonar	Baixo peso ao nascer, deformidades nos braços e polegares ao nascimento
Achados físicos	Malformações do rádio e dos polegares, lesões cutâneas hiperpigmentadas (manchas "café com leite", baixa estatura, SMD, LMA, carcinoma de células escamosas em idade jovem, malformações renais e cardíacas, microcefalia, hipogonadismo	Rendilhado e pigmentação reticular da pele, unhas distróficas das mãos e dos pés, cabelos prematuramente grisalhos, queda de cabelo, baixa estatura, leucoplasia oral, câncer de células escamosas de cabeça e pescoço, fibrose pulmonar, osteopenia, hipogonadismo	Polegares trifalângicos, baixa estatura, anomalias dos braços
Genes inativados	*FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG (XRCC9), FANCI, FANCJ (BACH1* e *BRIP1), FANCL (PHF9* e *POG), FANCM (Hef)*, e *FANCN* (*PALB2*), Esses genes codificam proteínas conhecidas por protegerem o genoma do excesso de lesão induzido por agentes indutores de quebra cromossômica. Esses genes são responsáveis pela maioria dos casos de anemia de Fanconi	*DKC1, TERC, TERT, TINF2, NOLA2* e *NOLA3* Esses genes codificam proteínas conhecidas por participarem da manutenção dos telômeros. Eles são responsáveis por apenas metade dos casos de disceratose, portanto existem outros genes a serem descobertos	*RPS17, RPS19, RPS24, RPL5, RPL11,* e *RPL35A* Esses genes codificam as proteínas ribossômicas. Eles são responsáveis por apenas metade dos casos, portanto existem outros genes a serem descobertos
Triagem e testes diagnósticos	1. Teste de quebra cromossômica (em resposta à mitomicina C ou diepoxibutano) 2. Análise por complementação (análise por citometria de fluxo da parada em fase G_2 em células expostas ao melfalano após transdução com vetores retrovirais expressando genes de anemia de Fanconi normais) 3. Sequenciamento do gene	1. A análise quantitativa do comprimento dos telômeros ("*flow* FISH") 2. Sequenciamento do gene	*Nota:* A insuficiência Isolada de células vermelhas é mais comum do que a anemia aplástica completa 1. Não há testes de triagem, embora o nível sérico de ADA seja frequentemente elevado. 2. Sequenciamento do gene

ADA = adenosina deaminase; FISH = hibridização fluorescente *in situ*.

Fatores Genéticos

A base genética das síndromes de falência medular hereditárias está sendo rapidamente elucidada. Algumas destas síndromes (p. ex., síndrome de Shwachman-Diamond, trombocitopenia amegacariocítica e neutropenia congênita grave) são quase sempre diagnosticadas nos primeiros anos de vida. No entanto, algumas podem ser diagnosticadas pela primeira vez na idade adulta (p. ex., disceratose congênita, AF e anemia de Diamond-Blackfan). É extremamente importante considerar esses três distúrbios no início da avaliação de adultos com anemia aplástica, porque o tratamento de tais pacientes com esquemas de transplante de células-tronco convencional é associado a altas taxas de mortalidade (especialmente na disceratose congênita e AF). Além disso, a terapia imunossupressora não desempenha nenhum papel nessas doenças. As manifestações clínicas e laboratoriais dessas três doenças e os achados que devem induzir ao teste genético em tais pacientes são revistos na Tabela 168-3. É importante lembrar que adultos com estes diagnósticos não apresentam sinais de aplasia desde o nascimento. Em vez disso, a aplasia se desenvolve com o passar do tempo, e os sintomas se iniciam na idade adulta. Estudos prospectivos em crianças e adultos que apresentaram insuficiência de medula óssea mostram que quase 10% têm AF não suspeitada previamente.[1] A consideração de uma forma hereditária de anemia aplástica ao diagnóstico não deve se limitar às crianças.

Manifestações clínicas

O curso natural da anemia aplástica é influenciado por sua gravidade. Pacientes com medula óssea hipoplásica têm anemia aplástica grave se atenderem a dois dos seguintes critérios laboratoriais: (1) contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9$/L, (2) contagem de plaquetas menor que 20×10^9/L, ou (3) reticulócitos abaixo de 20×10^9/L. Pacientes que não têm anemia aplástica grave muitas vezes progridem para aplasia grave, mas o ritmo é lento (cerca de 40% terão progressão em cinco anos). A anemia aplástica grave é uma condição ameaçadora à vida, que, se não tratada, é associada a uma taxa de mortalidade de 80% em 24 meses após o diagnóstico. O tratamento de qualquer grupo de pacientes com anemia aplástica grave irá prolongar o tempo de vida, e muitos pacientes, particularmente aqueles que receberam transplantes de células-tronco, serão curados.

História Clínica

Os sintomas desta síndrome, a despeito das causas, quase sempre refletem baixas contagens sanguíneas. Os sintomas de apresentação mais comuns são aqueles associados à trombocitopenia e à anemia. Baixa contagem de plaquetas estão associadas a sangramento, muitas vezes com pouco ou nenhum trauma, epistaxe e sangramento gengival, hematomas e menorragia. A anemia é responsável por sintomas quase sempre presentes, de fadiga e dispneia aos pequenos esforços. Alguns pacientes com anemia aplástica podem apresentar infecções bacterianas ou fúngicas (devido à neutropenia grave), mas estes casos são menos comuns. Histórico familiar incluindo qualquer um dos aspectos listados na Tabela 168-3 deve levantar a suspeita de uma síndrome de falência

medular hereditária.

Exame Físico

Palidez e taquicardia em repouso são sinais comuns de anemia, mas podem estar ausentes ou não serem notados em pacientes mais jovens ou em pacientes cuja aplasia é de início recente. Frequentemente, as manifestações hemorrágicas clássicas da trombocitopenia são encontradas: petéquias (cutâneas ou palatinas), equimoses e epistaxe. A forma mais comum de anemia aplástica, a autoimune, raramente é associada a hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia e, quando tais achados estão presentes, diagnósticos alternativos devem ser considerados e meticulosamente descartados. Da mesma forma, baixa estatura, endocrinopatias, osteopenia, achados de anomalias do desenvolvimento da pele, unhas, mãos ou braços, ou má formações do coração, fígado ou geniturinárias, devem levantar preocupações sobre uma doença de insuficiência medular hereditária (Tabela 168-3).

Achados Laboratoriais Iniciais

A pancitopenia (anemia, leucopenia e trombocitopenia) é um achado de apresentação universal. A morfologia de neutrófilos, plaquetas e eritrócitos no esfregaço de sangue periférico geralmente é normal, a não ser na presença de ferropenia decorrente de sangramentos.

Diagnóstico

Avaliação Diagnóstica

Avaliação de pacientes pancitopênicos exige primeiro o exame do esfregaço de sangue periférico. Se houver sinais clínicos ou morfológicos de deficiência de vitamina B_{12} ou ácido fólico (p. ex., neutrófilos hipersegmentados e macrócitos ovais), estes distúrbios devem ser excluídos, já que o aspirado e a biópsia de medula óssea não são necessários nestas condições. Na anemia aplástica grave, o esfregaço de sangue periférico não mostra glóbulos vermelhos nucleados ou outros sinais de que a medula possa ter sido infiltrada com células anormais. Todos os pacientes nos quais a deficiência de vitamina B_{12} e folato foi descartada necessitam de um aspirado e de biópsia da medula óssea. A obtenção de ambos os tipos de amostras é importante. A biópsia avalia melhor a celularidade medular óssea global e fornece evidências mais sensíveis de alguns processos infiltrativos. O aspirado (mielograma) analisado microscopicamente pode revelar a presença de células anormais, e também fornece amostra para análise citogenética (que pode fornecer evidências no diagnóstico de mielodisplasia hipoplásica e leucemias agudas). Nos estágios iniciais da aplasia, a biópsia pode raramente ter, de alguma forma, celularidade presente. Uma repetição da biópsia em 1 a 2 semanas pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico com clareza. Conforme resumido na Figura 168-2, uma vez que o diagnóstico de anemia aplástica foi feito, uma série de testes adicionais devem ser

obtidos. Em luz da natureza dessa doença potencialmente fatal, os testes devem ser obtidos simultaneamente, e servem para três propósitos diferentes.

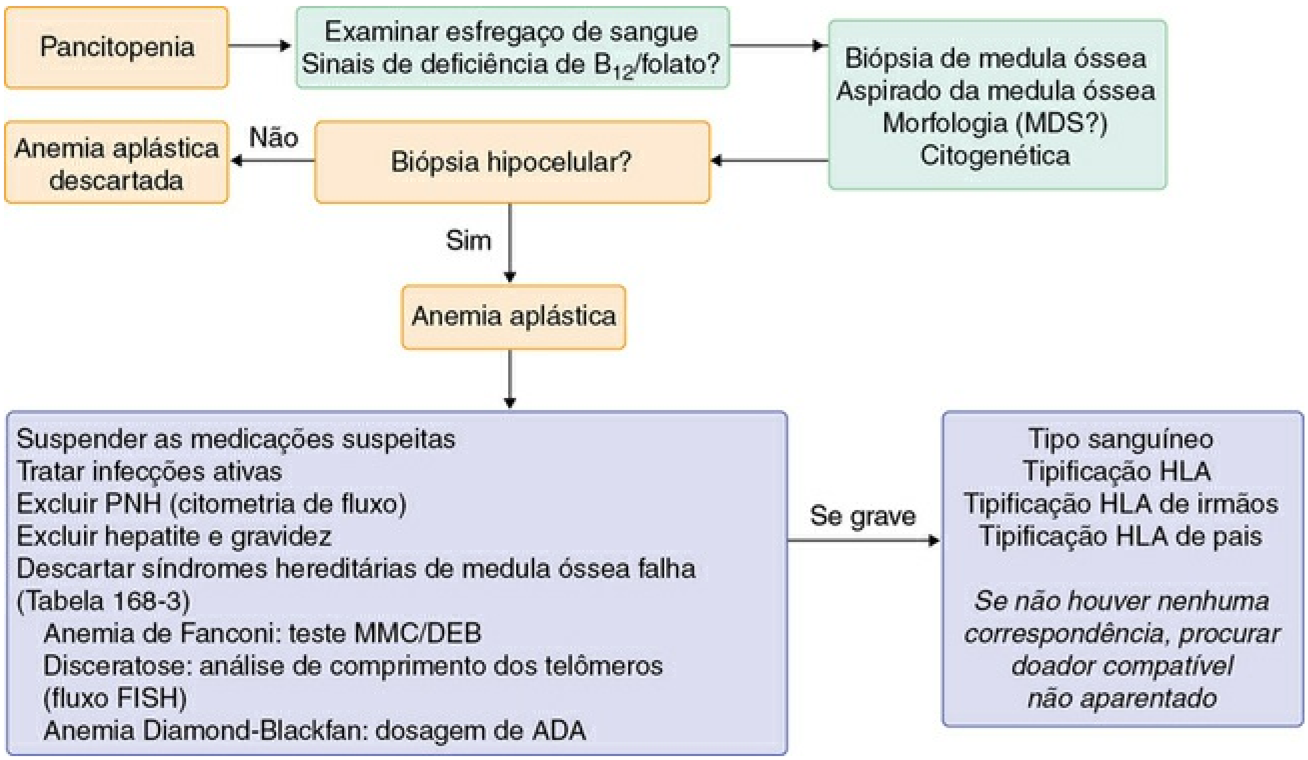

FIGURA 168-2 Uma via para o diagnóstico de pacientes com anemia aplástica. Pacientes que apresentam pancitopenia necessitarão de aspiração e biópsia de medula óssea, a menos que haja sinais de deficiência de vitamina B_{12} ou folato. Se a medula óssea é celular como a medula exibida na Figura 168-1A, o diagnóstico de anemia aplástica tem sido efetivamente excluído, porque o diagnóstico requer medula óssea hipocelular (Fig. 168-1B). Em todos os pacientes, independentemente da gravidade, as medicações suspeitas devem ser descontinuadas, infecções ativas devem ser tratadas sem demora, e a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) deve ser excluída, assim como a gravidez e a hepatite. Para pacientes com históricos familiares positivos ou para qualquer um dos achados listados na Tabela 168-3, e todos os pacientes com menos de 40 anos, síndromes de insuficiência medular hereditária devem ser excluídas com exames de triagem. Pacientes com anemia aplástica grave são aqueles que apresentam pelo menos dois dos seguintes: contagem absoluta de neutrófilos de menos de $0,5 \times 10^9$/L, contagem de plaquetas menor que 20×10^9/L, ou contagem de reticulócitos inferior a 20×10^9/L. Esses pacientes devem ser tratados com terapia definitiva e avaliados para o transplante de células-tronco com tipagem de antígeno leucocitário humano (HLA) (paciente e membros da família) e, se necessário, uma pesquisa de doadores compatíveis não relacionados. ADA = adenosina deaminase; DEB = diepoxibutano; FISH = hibridização *in situ* fluorescente; MDS = mielodisplasia; MMC = mitomicina C.

Excluindo as Variantes da Anemia Aplástica que São Tratadas Diferentemente

A melhor opção terapêutica para muitas das causas de aplasia é o transplante de células-tronco de um irmão doador compatível, mas existem alguns estados aplásticos que são tratados de modo diferente. Por exemplo, uma criança com uma síndrome de insuficiência medular hereditária pode ter um irmão HLA- (antígeno leucocitário humano) idêntico, que também tenha o mesmo defeito genético. Se tal diagnóstico tiver sido negligenciado, o receptor provavelmente morrerá de complicações do regime de

condicionamento (p. ex., os pacientes com AF são altamente intolerantes à radiação e aos agentes quimioterápicos usados nos de regimes de condicionamento convencional e pacientes com disceratose sofrem excessiva morbidade e mortalidade pós-transplante), ou possivelmente devido a células-tronco transplantadas (do doador irmão afetado não diagnosticado) serem igualmente inadequadas. Pacientes com disceratose congênita e crianças com a síndrome de Schwachman-Diamond também são intolerantes aos esquemas de transplantes convencionais e frequentemente sofrem grave toxicidade pulmonar e hepática. Embora os pacientes com anemia de Blackfan-Diamond sejam mais tolerantes aos esquemas de condicionamento-padrão, eles são mais suscetíveis a responder à terapia com glucocorticoide, e se forem transplantados com células-tronco de um irmão afetado não diagnosticado, também não obterão boa resposta ao tratamento. Por fim, pacientes com HPN devem ser identificados usando a quantificação de eritrócitos deficientes em CD55- e CD59 por citometria de fluxo, já que mais da metade dos pacientes com anemia aplástica grave pode ter clones de HPN; nestes casos, quando tratados com terapia imunossupressora, o clone HPN frequentemente se expande causando significativos sinais clínicos de HPN (hemólise e trombose).

Testes Úteis no Tratamento de Suporte

Em algum momento durante o curso da doença, transfusões de hemácias e plaquetas serão necessárias. Produtos sanguíneos irradiados e filtrados são usados para prevenir a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro associada à transfusão (GVHD), para diminuir a aloimunização e reduzir a complicação de infecção por citomegalovírus (CMV). A tipagem ABO e HLA é necessária. As infecções podem ser de origem bacteriana, viral ou fúngica e devem ser rapidamente diagnosticadas e tratadas, não apenas porque os pacientes são muitas vezes neutropênicos, mas também porque, após o início da terapia definitiva, é provável que estejam recebendo terapia imunossupressora (através de fármacos imunossupressores ou por meio de transplante de células-tronco). Em pacientes gravemente infectados e neutropênicos, uma vez que as culturas e biópsias são obtidas, a terapia antibiótica empírica deve ser prescrita, mesmo antes dos resultados de cultura ficarem disponíveis. A infecção por CMV pós- transplante é melhor evitada em receptores soronegativos através da utilização de hemocomponentes CMV-negativos (Capítulo 180). Muitos centros rotineiramente administram produtos sanguíneos irradiados e filtrados (“CMV-seguros”) e, portanto, já não fazem triagem para a soronegatividade do CMV.

Avaliação do Paciente Candidato a Transplante de Células-Tronco

O momento do tratamento depende da gravidade da anemia aplástica e da idade do paciente (Tabela 168-4). Pacientes com hipoplasia medular leve e sem supressão de medula óssea importante podem ser acompanhados de perto para determinar qual o ritmo do aparecimento da aplasia. Em pacientes de até 40 anos de idade com anemia aplástica grave adquirida ou dependência de transfusão, providências devem ser tomadas para avaliá-los prontamente para a terapia de transplante de células-tronco HLA-idênticas, através da procura de doadores entre os irmãos e, em casos adequados,

procurando doadores compatíveis não relacionados.

Tabela 168-4

Recomendações de tratamento para pacientes com anemia aplástica idiopática adquirida grave*

	IDADE < 20 ANOS		IDADE 20-40 ANOS		IDADE > 40 ANOS	
Irmão HLA-idêntico?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Primeira linha de tratamento	MSBMT	IST	MSBMT	IST	IST	IST
Segunda linha de tratamento	IST ou segundo MSBMT	IST ou MUDT ou CBT	IST	IST ou MUDT	MSBMT	IST. Para insucessos, considerar MUDT.

CBT = Transplante de sangue de cordão umbilical ; IST = terapia imunossupressora; MSBMT = transplante de medula óssea de irmão compatível; MUDT = transplante de doador compatível sem parentesco.

*Adaptado de Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23:159-170.

Diagnóstico Diferencial

A maioria dos pacientes com anemia aplástica clássica tem doença imunologicamente mediada. E vidências que suportam esta hipótese têm sido estudadas por muitos laboratórios de pesquisa durante os últimos 30 anos, porém ainda não existe nenhum teste capaz de validar ou excluir definitvamente a doença imunomediada, um fator complicador é a evidência de que alguns casos de doenças induzida por vírus ou medicamentos também são mediados imunologicamente. Portanto, a anemia aplástica autoimune idiopática continua sendo um diagnóstico de exclusão. Por esta razão, a obrigação do médico que faz o diagnóstico é descartar doença induzida por agentes químicos ou virais, radiação e doença associada à gravidez. Também é muito importante descartar a presença de clone HPN e síndromes de insuficiência medular hereditárias (Fig. 168-2).

Fármacos Citotóxicos, Químicos e Radiação

É importante obter um histórico minucioso de medicações utilizadas. Qualquer medicamento com o potencial de induzir anemia aplástica deve ser descontinuado. É igualmente importante perguntar aos pacientes sobre terapias alternativas que possam não ser consideradas “medicamentos”. Alguns medicamentos fitoterápicos são conhecidos por conter moléculas (p. ex., fenilbutazona) não listadas no rótulo, porém associado à aplasia (Tabela 168-2). Um histórico de exposição à radiação ou substâncias químicas com capacidades mielossupressoras (Tabela 168-2) também deve ser obtido. Testes para os metabólitos de benzeno detectam apenas a exposição aguda e não são indicadores confiáveis de exposição cumulativa em pacientes individuais. Embora seja intuitivamente evidente e prudente descontinuar o uso de agentes que possam ter infligido grave lesão às células-tronco, no momento em que a lesão já progrediu a ponto

de manifestar-se como uma anemia aplástica grave, a maioria dos pacientes necessita dos mesmos tipos de terapia prescritos para os pacientes com anemia aplástica autoimune.

Respostas Idiossincráticas aos Medicamentos

Se um histórico farmacológico evidencia uma exposição a um agente reconhecidamente associado a respostas idiossincráticas (não relacionadas à dose), o agente deve ser descontinuado da mesma forma. Uma vez que é provável que essas respostas sejam mediadas imunologicamente, o paciente deve ser tratado da mesma forma que os pacientes com anemia aplástica idiopática grave, e o paciente deve ser avaliado como um candidato ao transplante de células-tronco. Se, durante a avaliação diagnóstica do paciente e doadores potenciais, há sinais de que a medula está se recuperando sozinha, uma abordagem mais conservadora pode ser adotada.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A HPN pode ser excluída por triagem de CD55 e CD59 na superfície de granulócitos, monócitos e células vermelhas, usando a citometria de fluxo. O diagnóstico apropriado de HPN requer a ausência destas ou outras proteínas ancoradas por GPI em pelo menos dois tipos de células hematopoéticas. Outras manifestações típicas desta síndrome podem ser: um alto nível de LDL, aumento de bilirrubina indireta, haptoglobina baixa e teste de hemossiderina positiva na urina.

Anemia de Fanconi

A AF deve ser considerada em qualquer adulto de qualquer idade com um histórico familiar de anemia aplástica, leucemia mieloide aguda ou mielodisplasia, ou carcinoma de células escamosas em uma idade incomumente jovem. Esta doença também deve ser considerada em qualquer paciente com qualquer achado médico listado na Tabela 168-3 ou em pacientes com um membro da família que apresente qualquer um dos achados descritos. Infelizmente, alguns pacientes com AF não atendem nenhum desses padrões, de modo que alguns hematologistas recomendam o teste para todos os pacientes com anemia aplástica que tenham menos de 40 anos de idade. Esta doença pode ser excluída com a obtenção de um teste de quebras cromossômicas (Tabela 168-3). Neste teste, linfócitos ou fibroblastos cutâneos são expostos à mitomicina C ou diepoxibutano por um período de 2 a 3 dias, após os quais os cromossomos em metáfase são examinados para quebras cromossômicas e formas quadrirradiais (nas células de AF, essas formas intercromossômicas de quatro braços envolvem pelo menos duas quebras cromossômicas). Se o contexto clínico é sugestivo (Tabela 168-3), mas os resultados do teste de quebra cromossômica de linfócitos são negativos ou duvidosos, exames dos fibroblastos cutâneos são necessários para afastar o diagnóstico. Uma vez que o diagnóstico é feito, o histórico, exame físico, exames de sangue e testes de quebra cromossômica devem ser realizados em todos os membros da família imediata.

Existem pelo menos 13 genes diferentes de AF (Tabela 168-3), e sequenciar todos eles utilizando células de cada paciente não é nada prático até o presente momento. Felizmente, o gene envolvido pode ser primeiramente identificado por testes de

complementação, atualmente mais acessíveis. Neste tipo de teste, genes normais de AF são introduzidos nas células do paciente *in vitro*, e o gene que, quando introduzido, corrigir o defeito [*i.e.,* reduz a hipersensibilidade aos agentes indutores de quebra (melfalan, mitomicina C, ou diepoxibutano)], representa o gene de interesse. Esse gene pode, então, ser completamente sequenciado para identificar a mutação precisa, informações que vão ser de valor para os membros da família para os fins de planejamento familiar. Em casos raros, a identificação da mutação também pode auxiliar na aplicação do diagnóstico genético pré-implantação do embrião. Nestas situações, por meio de fertilização *in vitro*, pode-se gerar filhos não afetados e até doadores de células-tronco de cordão umbilical, ideais para o transplante de um irmão afetado.

Disceratose Congênita

A disceratose congênita deve ser considerada em qualquer adulto aplástico de qualquer idade com um membro da família que já teve anemia aplástica. Também deve ser considerada se o paciente ou um membro da família teve leucemia mieloide aguda, mielodisplasia, distrofia ungueal, alteração da pigmentação da pele, fibrose pulmonar, leucoplasia oral, carcinoma de células escamosas em idade incomum (jovens), ou qualquer outro achado físico listado na Tabela 168-3. Esta doença pode ser frequentemente excluída pela quantificaçã o do comprimento dos telômeros em leucócitos circulantes usando um método de citometria de fluxo. Como alguns dos achados físicos se sobrepõem, a AF deve ser excluída em todos os pacientes avaliados por disceratose congênita. O teste disceratose quantifica o comprimento do telômero também utilizando fluorescência por hibridização *in situ* (FISH). Linfócitos de pacientes com disceratose têm telômeros extremamente curtos (*i.e.,* igual ou menos do que o 1° percentil). Se dois ou três tipos de leucócitos de um dado paciente estão acima do 1º percentil, o diagnóstico da disceratose é improvável. Se os telômeros estão dentro da faixa diagnóstica, o teste genético é justificado. Ainda não se sabe se este teste irá se tornar um "*gold-standard*" teste confiável, como o teste de quebra cromossômica é para a AF, porque alguns investigadores relatam que telômeros muito curtos também podem ser encontrados em pacientes que apresentam outras causas de insuficiência de medula óssea. Diferentemente da estratégia genética empregada com a AF (pelo menos atualmente), análises de complementação não são rotineiramente realizadas na disceratose. O diagnóstico molecular baseia-se no sequenciamento do gene. Uma vez que o diagnóstico seja feito e mesmo antes do estabelecimento de um diagnóstico genético molecular (Tabela 168-3), todos os membros da família imediata do paciente devem ser vistos individualmente, seu histórico, exame físico realizado, juntamente com contagens de sangue periférico e análise do comprimento do telômero.

Anemia Diamond-Blackfan

A *anemia Diamond-Blackfan* é uma síndrome de insuficiência medular hereditária que exibe, mais frequentemente, insuficiência seletiva de eritroides, e é uma causa incomum de anemia aplástica grave completamente desenvolvida. Embora alguns pacientes possam apresentar a doença na idade adulta, a maioria é descoberta durante o primeiro

ano de vida e apresenta-se com anemia, mas menos comumente com neutropenia e trombocitopenia. Anomalias fenotípicas como baixa estatura e defeitos esqueléticos são exceções nesta doença. Não há testes de triagem confiáveis como aqueles utilizados para a AF e a disceratose congênita. No entanto, em pacientes com insuficiência eritroide inexplicada, o achado de uma elevação de adenosina deaminase (ADA) no plasma, embora sem causa ainda determinada, é fortemente sugestivo desta doença. Como não existe teste de triagem útil, não há testes confiáveis ou testes de complementação padronizados. Consequentemente, o diagnóstico genético requer a aplicação de métodos de sequenciamento do gene (Tabela 168-3).

Outras Considerações Diagnósticas

Foi relatada anemia aplástica em receptores de aloenxertos de órgãos [nos quais células T incompatíveis (tanto de enxertos doados quanto de produtos sanguíneos que não tenham sido irradiados) induziram aplasia grave], em pacientes portadores de mielodisplasia (Capítulo 188), pacientes com imunodeficiências congênitas e adquiridas (Capítulo 258) e pacientes com doenças autoimunes estabelecidas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) e fasceíte eosinofílica (Capítulo 448), uma doença caracterizada por uma tumefação dolorosa da pele e tecido subcutâneo.

Grau A

1. Gafter-Gvili, A., Ram, R., Gurion, R., et al. ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia: systemtic review and meta-analysis. *Acta Haematol*. 2008; 120:237–243.
2. Gurion, R., Gafter-Gvili, A., Vial, P. M., et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuprressive therapy:systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2009; 94:712–719.

Leituras sugeridas

Auerbach, A. D. A Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res*. 2009; 668:4–10. *Uma abrangente e relevante revisão atualizada desta doença, por um dos fundadores das pesquisas modernas sobre a anemia de Fanconi.*

Gafter-Gvili, A., Ram, R., Raanani, P., et al. Management of aplastic anemia: the role of systematic reviews and meta-analyses. *Acta Haematol*. 2011; 125:47–54. *Revisão de transplante de células hematopoéticas, terapia imunossupressora, fatores de crescimento hematopoéticos e tratamento de suporte.*

Kwon, J. H., Kim, I., Lee, Y. G., et al. Clinical course of non-severe aplastic anemia in adults. *Int J Hematol*. 2010; 91:770–775. *Cerca de 20% dos pacientes evoluem para doença grave, especialmente aqueles com anormalidades iniciais mais graves.*

Leguit, R. J., van den Tweel, J. G. The pathology of bone marrow failure. *Histopathology*. 2010; 57:655–670. *Análise.*

Macdougall, I. C., Rossert, J., Casadevall, N., et al. Um agonista receptor de eritropoietina com base em peptídeos para aplasia pura dos glóbulos vermelhos. *N Engl J Med*. 2009; 361:1848–1855. *Um agonista do receptor de eritropoietina à base de peptídeos sintéticos foi eficaz no tratamento da aplasia pura dos glóbulos vermelhos, com 13 de 14 pacientes tratados não precisando mais de transfusões regulares.*

Risitano, A. M. Terapias imunossupressoras no tratamento de insuficiência medular imuno-mediada em adultos: onde nós estamos e para onde estamos indo. *Br J Haematol*. 2011; 152:127–140. *Análise da fisiopatologia e do tratamento dos estados de insuficiência medular imunomediada, com uma lista abrangente de novos agentes imunossupressores em vários estágios de desenvolvimento de estudo clínico.*

No Brasil:

A incidência de aplasia de medula óssea adquirida está estimada em 2,7 casos/milhão de habitantes.

As condições de acesso ao tratamento imunossupressor e ao transplante de medula óssea aumentaram significativamente na última década. Desde 2010 a Portaria 490 do Ministério da Saúde normatizou o tratamento da anemia aplástica adquirida através de um protocolo nacional que garante o tratamento com ciclosporina e imunoglobulina antimocítica e transplante de medula óssea. Dados estatísticos sobre a efetividade desta medida ainda não foram disponibilizados. A despeito do acesso ao tratamento estipulado muitos centros ressentem-se da falta de estrutura operacional e disponibilidade de cuidados de suporte: a demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico principalmente nas localidades mais distantes dos centros urbanos, muitos serviços de hemoterapia não estão devidamente equipados e o acesso a antibióticos, antivirais, antifúngicos e exames diagnósticos complementares pode ser restrito. O transplante de medula óssea já é utilizado como modalidade terapêutica desde 1979 e a prioridade ao acesso aos pacientes com anemia aplástica é geralmente garantida. A maioria dos pacientes transplantados no Brasil já recebeu mais de 20 unidades de concentrado de hemácias e muitos são aloimunizados, o que levou muitos dos centros transplantadores a intensificar os regimes de condicionamento no intuito de diminuir a ocorrência da rejeição. Destaca-se ainda a grande disparidade entre alguns centros de saúde complementar e o Sistema Único de Saúde no que se refere à disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos, tais como citogenética, imunofenotipagem e imunoglobulina antimocítica obtida do soro de cavalo.

A anemia de Fanconi é a mais comum das síndromes de falência medular hereditárias, a incidência estimada em estudos internacionais é de 3 casos por 1 milhão de habitantes. No Brasil este número ainda não é particularmente conhecido, pela ausência de estudos epidemiológicos. A disponibilidade de testes diagnósticos para a AF no Brasil é irregular, centros de referência normalmente têm disponíveis os testes de sensibilidades a agentes indutores de quebra cromossômica (DEB, mitomicina C), porém testes como a pesquisa de grupos de complementação são feitos somente em laboratórios de pesquisa em grandes centros, e o sequenciamento genético ainda não está disponível. O tratamento de escolha da falência medular associada à anemia de Fanconi é o transplante de células-tronco hematopoéticas. Porém, o transplante nestes pacientes tem muitas particularidades e deve ser feito somente em centros experimentados. No Brasil, temos uma das maiores experiências mundiais em transplante na AF, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A disceratose congênita é uma doença muito rara e não existem estudos epidemiológicos publicados no Brasil. O teste do comprimento dos telômeros para o diagnóstico só é realizado em laboratórios de pesquisa, e o sequenciamento do gene ainda não é realizado. O tratamento com transplante de células-tronco hematopoéticas já foi

realizado no Brasil, porém ainda não existem relatos destes casos na literatura. A anemia de Diamond-Blackfan é frequentemente uma aplasia pura de células vermelhas, a frequência estimada internacionalmente é de 4 casos por milhão de habitantes. No Brasil, esta incidência ainda não é conhecida, principalmente porque os testes para o diagnóstico com o sequenciamento dos genes envolvidos ainda não estão disponíveis.

169

Policitemias, trombocitemia essencial e mielofibrose primária

Ayalew Tefferi

Definição

A policitemia vera (PV), a trombocitemia essencial (TE) e a mielofibrose primária (MFP) são classificadas como neoplasias mieloproliferativas (NMPs) segundo a classificação das doenças hematológicas malignas de 2008 da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 169-1). Estes distúrbios se caracterizam pela mieloproliferação clonal da célula- -tronco hematopoética e por apresentarem propensão para evoluir para leucemia mieloide aguda (também chamada de NMP em fase blástica). Essas três entidades clínico-patológicas, juntamente com a leucemia mieloide crônica (Capítulo 190), representam os *distúrbios mieloproliferativos*. Pelo fato de a leucemia mieloide crônica ser invariavelmente ligada à translocação Filadélfia (*i.e.*, *BCR-ABL1*), a PV, TE, e MFP são operacionalmente denominadas NMPs *BCR-ABL1–negativas*.

Tabela 169-1

Classificação de neoplasias mieloides de 2008 da organização mundial da saúde

1. Neoplasias mieloproliferativos (NMPs)

   1.1. Leucemia mieloide crônica, *BCR-ABL1* positivo (LMC)
   1.2. Policitemia vera (PV)
   1.3. Trombocitemia essencial (TE)
   1.4. Mielofibrose primária (MFP)
   1.5. Leucemia neutrofílica crônica (LNC)
   1.6. Leucemia eosinofílica crônica, não especificada de outra forma (LEC-NOS) (Capítulo 173)
   1.7. Doença mastocitária (DM) (Capítulo 263)
   1.8. NMP, inclassificável (NMP-I)
2. Neoplasias mieloides e linfoides com eosinofilia e anormalidades da *PDGFRA*, *PDGFRB* ou *FGFR1* (Capítulo 173)
3. Síndromes mielodisplásicas (SMD)/NMP

   3.1. Leucemia mielomonocítica crônica (LMMJ) (Capítulo 190)
   3.2. Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)
   3.3. Leucemia mieloide crônica atípica, *BCR-ABL1* negativo (a LMC) (Capítulo 190)
   3.4. SMD/NMP, inclassificável
4. Síndromes mielodisplásicas (SMD) (Capítulo 188)
5. Leucemia Mieloide Aguda (LMA) neoplasias relacionadas (Capítulo 189)

Epidemiologia

A incidência das NMPs *BCR-ABL1*–negativas é estimada em 0,2 a 2,5 por 100.000 para ET, 0,4 a 1,5 por 100.000 para MFP, e 0,8 a 2,6 por 100.000 para PV. A idade média ao diagnóstico para as três NMPs é geralmente definida como 60 anos, mas estudos populacionais relatam uma idade substancialmente mais avançada. Estudos familiares sugerem um risco aumentado de cinco a sete vezes de NMPs entre parentes de primeiro grau de pacientes com NMP *BCR-ABL1*–negativas; a possibilidade da existência de um componente hereditário para a suscetibilidade ao desenvolvimento da doença foi reforçada adicionalmente pelos estudos do haplótipo de *JAK2*. A TE parece ser mais comum em mulheres jovens, mas este desequilíbrio de gênero não é tão claro em outros grupos etários. A MFP tem sido associada à exposição à radiação ionizante (p. ex., em sobreviventes de Hiroshima), exposição intensa a derivados de petróleo, meio de contraste de dióxido de tório (Thorotrast), mas na maioria dos casos, não existe tal histórico de exposição.

Fisiopatologia

A natureza clonal da PV, TE e MFP foi estabelecida entre 1976 e 1981 através da análise da isoenzimática de glicose-6-fosfato-desidrogenase. Estas doenças parecem derivar de uma transformação genética das células-tronco da medula óssea, resultando em mieloproliferação monoclonal ou oligoclonal. Em 2005, uma mutação com ganho de função do JAK2 (*JAK2*V617F) foi relatada nas NMPs *BCR-ABL1*–negativas, e estudos subsequentes utilizando ensaios sensíveis revelaram a presença dessa mutação em aproximadamente 95% dos pacientes com PV e 60% dos pacientes com TE ou MFP. A maioria dos 5% restantes dos pacientes com PV apresentam outra mutação de *JAK2* (*JAK2* éxon 12), enquanto cerca de 5% a 15% dos pacientes *JAK2*V617F-negativos com TE ou MFP possuem uma mutação *MPL*W515. Todas essas mutações nas células hematopoéticas estão relacionadas à via de sinalização intracelular JAK-STAT. Esta via normalmente é ativada pela ocupação dos receptores de fator de crescimento hematopoético (o receptor de trombopoietina, também conhecido como MPL) pelos seus respectivos ligantes (eritropoietina (Epo), trombopoietina). Ambas as mutações de *JAK2* e *MPL* também são vistas, embora com menor frequência, em outras neoplasias mieloides. Mais recentemente, mutações adicionais na PV, TE e MFP foram descritas, e envolvem *TET2*, *ASXL1*, *CBL*, *IDH*, *IKZF1* e *LNK* (Tabela 169-2). A maior parte dessas mutações se origina nas células progenitoras, mas elas não representam necessariamente o principal evento clonogênico, não são mutuamente exclusivas, e não seguem uma hierarquia previsível.

Tabela 169-2

Novas mutações em policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose primária e neoplasias mieloproliferativas em fase blástica

	LOCALIZAÇÃO	FREQUÊNCIA MUTACIONAL

MUTAÇÃO	DO CROMOSSOMO	APROXIMADA (%)	RELEVÂNCIA PATOGENÉTICA
*JAK2*V617F éxon 14 (Janus kinase 2)	9p24	PV: 96 TE: 55 MFP: 65 NMP em fase de blástica: 50	Parece contribuir para a mieloproliferação e hipersensibilidade do fator de crescimento de células progenitoras
JAK2 éxon 12	9p24	PV: 3 TE: rara MFP: rara NMPem fase blástica: ?	Parece contribuir primariamente para a mieloproliferação eritroide
MPL éxon 10 (oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativos; codifica receptor de trombopoietina)	1p34	PV: rara TE: 3 MFP: 10 NMP em fase blástica: ?	Parece contribuir primariamente para a mieloproliferação megacariocítica
TET2 (mutações ocorrem através de diversos do gene 12 éxons; membro da família 2 do oncogene TET)	4q24	PV: 16 TE: 5 MFP: 17 NMP em fase blástica blastos: 17	Pode contribuir para a modulação da transcrição (TET1 catalisa a conversão de 5-metilcitosina para 5-hidroximetil citosina)
ASXL1 éxon 12 (Método adicional similar ao Sex coombs 1)	20q11.1	PV: ? TE: ? MFP: ? NMP em fase blástica: 19	Acredita-se que afetam a regulação da transcrição e sinalização mediadas por RAR
CBL éxons 8 e 9 (Proto-oncogene Casitas linfoma de linhagem B)	11q23.3	PV: rara TE: rara MFP: 6 NMP em fase blástica: ?	Acredita-se que alteram a função regulatória pelo tipo selvagem de CBL contra a sinalização da quinase devido a defeitos de ubiquitinação das oncoproteínas
IDH1/*IDH2* éxon 4/éxon 4 (isocitrate desidrogenase)	2q33.3/15q26.1	PV: rara TE: rara MFP: 4 NMP em fase blástica: 20	Induz acúmulo de 2-hidroxiglutarato, uma possível oncoproteína
IKZF1 (principalmente, incluindo deleções intragênicas; IKAROS família dedo de zinco 1)	7p12	PV: 3 TE rara MFP: rara NMP em fase blástica: 19	Não está claro neste momento
LNK éxon 2 (codifica uma proteína adaptadora, proteína ligada à membrana)	12q24.12	PV: 3 TE: rara MFP: rara NMP em fase blástica: 10	O tipo selvagem é um regulador negativo da sinalização de JAK2

TE = trombocitemia essencial; NMP = neoplasia mieloproliferativa; MFP = mielofibrose primária; PV = policitemia vera; RAR = receptor de ácido retinoico.

Alterações moleculares já mencionadas nas NMPs *BCR-ABL1*–negativas induzem

mudanças biológicas que são demonstradas em modelos animais ou *ex vivo*. Por exemplo, mutações de *JAK2* ou *MPL* induzem a doenças similares a PV, TE e MFP em camundongos por manipulação experimental da carga de alelo mutante. Também se acredita que essas mutações contribuem para a independência do fator de crescimento ou a hipersensibilidade de células progenitoras formadoras de colônias eritroides ou megacariócitos e o acúmulo de proteínas antiapoptóticas, como Bcl-X_L. Fibrose da medula óssea, osteosclerose e angiogênese em MFP atualmente são consideradas reativas e mediadas por citocinas; isto é, a proliferação de fibroblastos na medula óssea de pacientes com MFP não faz parte original do processo clonal.

Manifestações clínicas

Policitemia Vera

Tabela 169-3 lista as características clínicas e laboratoriais típicas da PV. O aumento da massa de células vermelhas na PV pode resultar em hiperviscosidade do sangue, o que leva a uma variedade de sinais e sintomas. Dores de cabeça são frequentes, mas visão embaçada, alteração na audição, sangramento das membranas mucosas, falta de ar e mal-estar também são observados. Pelo menos dois terços dos pacientes com PV têm esplenomegalia. A trombose ocorre em cerca de 40% dos pacientes, mais comumente a trombose arterial. Como na TE, a trombose venosa pode ocorrer em locais incomuns, como em vasos mesentéricos ou hepáticos, e a trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari) ou a trombose da veia porta (Capítulo 145) podem ser a manifestação de apresentação antes do surgimento de todo o quadro hematológico da PV. Sangramento gastrointestinal, especialmente, também é visto na PV, mas é menos comum que a trombose. O prurido é comum na PV e pode ser provocado pela água morna ("aquagênica"). A eritromelalgia (descrita posteriormente na TE) pode causar problemas em alguns pacientes com PV, assim como outros sintomas vasomotores, como parestesias e dores de cabeça.

Tabela 169-3

Características clínicas e laboratoriais da policitemia vera

Características clínicas e laboratoriais da policitemia vera
Leucocitose persistente
Trombocitose persistente
Microcitose secundária à deficiência de ferro
Aumento da fosfatase alcalina leucocitária
Esplenomegalia
Prurido generalizado (geralmente depois do banho)
Trombose Incomum (p. ex., síndrome de Budd-Chiari)
Eritromelalgia (disestesia acral e eritema; ver Fig. 169-1)

Trombocitemia Essencial

Na apresentação, sintomas vasomotores e microvasculares são encontrados em 25% a 50% dos pacientes com TE. Trombose grave é vista em 11% a 25% dos pacientes no momento do diagnóstico e em 10% a 22% durante o acompanhamento; hemorragia significativa é observada em 2% a 5% no diagnóstico e em 1% a 7% durante a evolução. Distúrbios vasomotores (p. ex., cefaleia, desorientação, sintomas visuais como borramento e escotomas, palpitações, dor torácica, eritromelalgia, parestesia distal) não são infrequentes na TE e podem ser o resultado de interações anormais entre endotélio-plaquetas. A eritromelalgia (Fig. 169-1) é o sintoma vasomotor mais drástico, caracterizado por eritema, calor e dor nas extremidades distais; este sintoma é raro, mas não inteiramente específico da TE. A Esplenomegalia é encontrada em cerca de 40% dos pacientes com TE, mas não é geralmente proeminente. Complicações da TE ameaçadoras à vida incluem trombose dos grandes vasos (arterial e venoso), hemorragia, além da transformação dessas doenças em uma fase fibrótica semelhante à MFP ou à leucemia mieloide aguda. A trombose venosa na TE ocorre tanto em locais comuns a outra diátese trombótica (p. ex., embolia pulmonar, trombose venosa profunda dos membros inferiores) e também em locais menos habituais (p. ex., trombose de seio cerebral, trombose da veia retiniana, trombose da veia hepática e veia porta).

FIGURA 169-1 Eritromelalgia — uma descoloração vermelha dolorida das mãos ou dos pés.

Hemorragia significativa na TE é mais comum no trato gastrointestinal e pode ser precipitada pela aspirina ou outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides. A hemorragia também ocorre no sistema nervoso central e na retina, mas tais eventos são, felizmente, incomuns. Paradoxalmente, pacientes com trombocitose extrema podem

estar em risco especial de sangramento, em parte relacionado ao desenvolvimento de uma síndrome de von Willebrand (Capítulo 176) que parece ser relacionada à adsorção de grandes multímeros da proteína von Willebrand plasmática a grande número de plaquetas circulantes anormais. A transformação fibrótica e leucêmica da TE são eventos raros (<5% dos pacientes) durante os primeiros 10 anos após o diagnóstico, mas o risco aumenta com o tempo.

Mielofibrose Primária

A maioria dos pacientes com MFP apresenta anemia e esplenomegalia acentuada. A anemia da MFP é multifatorial. Fatores contribuintes incluem hematopoese ineficaz e hiperesplenismo. O aumento do baço e do fígado na MFP é secundário à hematopoese extramedular (HEM) e pode estar associado a sintomas hipercatabólicos incluindo fadiga profunda, perda de peso, sudorese noturna e febre baixa. Pacientes também experimentam edema periférico, diarréia, saciedade precoce e, ocasionalmente, complicações decorrentes da hipertensão portal, incluindo sangramento de varizes e ascite.

A esplenomegalia na MFP pode ser complicada por infarto esplênico, que se manifesta com dor abdominal no quadrante superior esquerdo e dor no ombro esquerdo referida. A tomografia computadorizada em tais casos pode ser normal ou pode mostrar lesões “fatiadas” ou arredondadas de baixa atenuação no baço. A HEM ocorre em muitos locais do corpo. Além do baço e do fígado, locais comuns incluem os linfonodos, pele, pleura, peritônio, pulmão e nos espaços paraespinhal e epidural, onde as lesões podem ser encontradas incidentalmente nos exames de imagens ou podem produzir efeitos de massa. Esta última pode resultar na compressão da medula espinal e/ou da raiz nervosa, constituindo uma emergência médica que requer o uso de corticosteroides e radioterapia para reduzir o edema.

Diagnóstico

Atualmente os critérios da classificação da OMS de 2008 são usados para o diagnóstico de TE, PV e MFP (Tabela 169-4). Estes critérios se baseiam na morfologia e citogenética ou estudos moleculares (Fig. 169-2). Quase todos os pacientes com PV carreiam uma mutação de *JAK2* (*JAK2*V617F ou *JAK2* mutação éxon 12). Portanto, a ausência de uma mutação de *JAK2* torna um diagnóstico de PV improvável. A mutação *JAK2*V617F não é específica de PV, ela também é encontrada na TE (≈55% dos casos), MFP (≈65% dos casos) e outras neoplasias mieloides (geralmente <5% dos casos). As mutações *JAK2 no* éxon 12 são relativamente específicas para PV *JAK2*V617F-negativo e ocorrem em aproximadamente 3% de todos os pacientes com PV. Assim, a presença de uma mutação de *JAK2* exclui uma mieloproliferação secundária (p. ex., a policitemia secundária ou trombocitose reativa; ver adiante), e sua ausência torna um diagnóstico de PV muito improvável. O valor de *MPL* e outras mutações associadas à NMP como marcadores diagnósticos são comprometidos pela sua baixa prevalência na TE e MFP.

Tabela 169-4

Critérios para o diagnóstico de policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária da organização mundial da saúde de 2008

CRITÉRIOS	POLICITEMIA VERA*	TROMBOCITEMIA ESSENCIAL*	MIELOFIBROSE PRIMÁRIA*
Critérios principais	1. Hb >18,5 g/dL (homem), >16,5 g/dL (mulher) ou Hb/Hct >99º percentil da taxa de referência ou Hb >17 g/dL (homens) ou >15 g/dL (mulheres) se associada ao aumento sustentado de ≥2 g/dL da linha de base, não explicada de outra forma ou Níveis elevados de massa de glóbulos vermelhos >25% acima do valor médio normal previsto.	1. Contagem de plaquetas ≥450 × 10^9/L	1. A proliferação megacariocítica é atipia† acompanhada por reticulina ou fibrose colágena ou na ausência de fibrose, alterações de megacariócitos acompanhada de aumento da celularidade medular e proliferação granulocítica
	2. Presença de *JAK2*V617F ou mutação similar	2. A proliferação megacariocítica com morfologia grande e madura; poucos ou nenhum granulócito ou proliferação de eritroide	2. Não satisfazendo os critérios da OMS para LMC, PV, SMD ou outra neoplasia mieloide
		3. Não satisfazendo os critérios da OMS para LMC, PV, SMD ou outra neoplasia mieloide	3. Demonstração de *JAK2*V617F ou outro marcador clonal ou nenhuma evidência de trombocitose reativa
		4. Demonstração de *JAK2*V617F ou outro marcador clonal ou nenhuma evidência de trombocitose reativa	
Critérios inferiores	1. Mieloproliferação tri-linhagem da medula óssea		1. Leucoeritroblastose
	2. Epo sérica abaixo do nível		2. Aumento dos níveis séricos de LDH
	3. Crescimento de CEE		3. Anemia
			4. Esplenomegalia palpável

*Diagnóstico de PV requer reunião de ambos os critérios principais e um critério inferior, ou o primeiro critério principal e dois critérios inferiores. O diagnóstico de trombocitemia essencial exige o preenchimento de todos os quatro critérios principais. O diagnóstico de MFP requer a combinação de todos os três critérios principais e dois critérios inferiores.

†Megacariócitos pequenos a grandes com uma relação núcleo-citoplasma aberrante e núcleos hipercromáticos e irregularmente dobrados e agrupamento denso.

LMC = Leucemia mieloide crônica; CEE = colônias de eritroides endógenos; Epo = eritropoietina; Hct = hematócrito; Hb = hemoglobina; DHL = desidrogenase láctica; SMD = síndrome mielodisplásica; MFP = mielofibrose primária; PV = policitemia vera; WHO = Organização Mundial da Saúde.

De Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008;22:14-22.

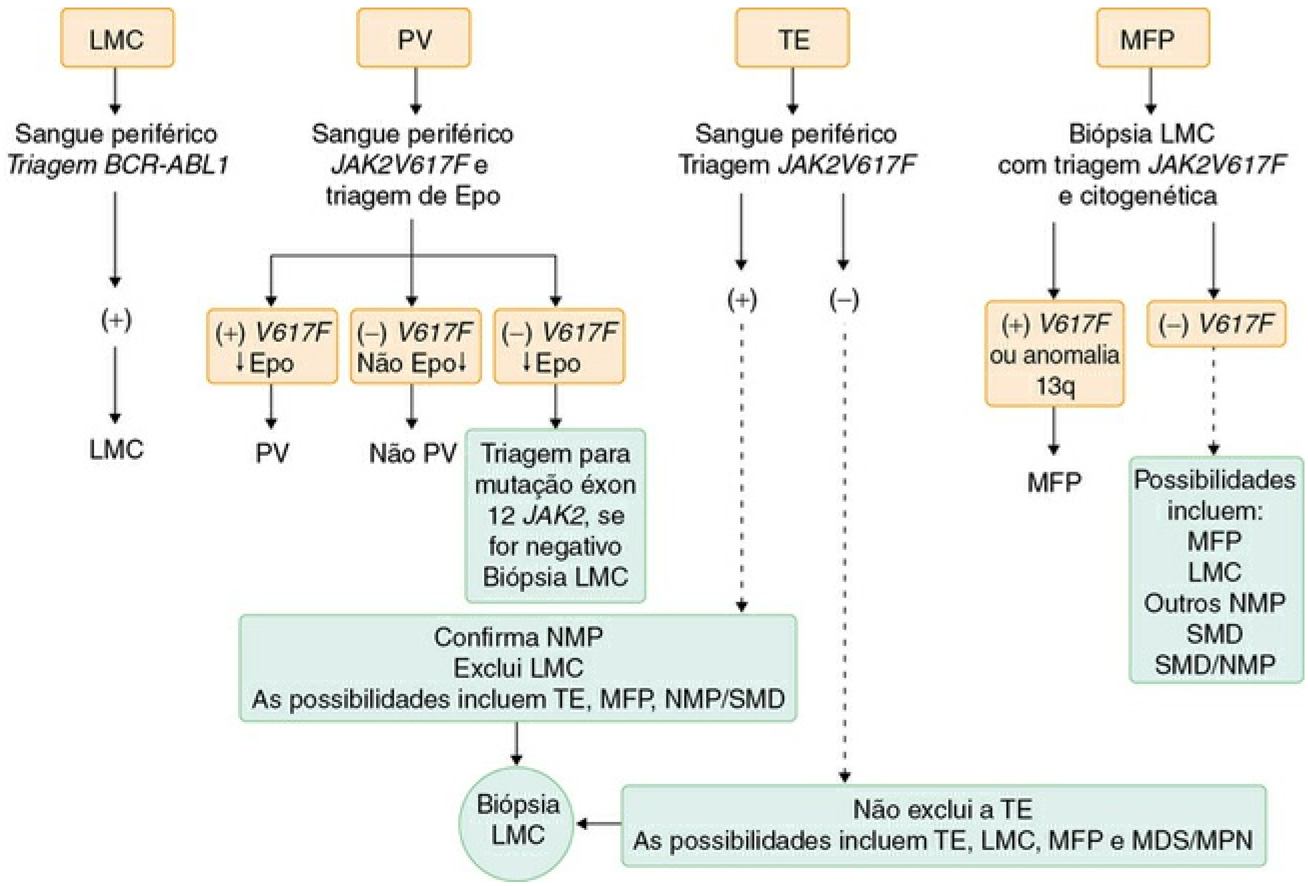

FIGURA 169-2 Algoritmo diagnóstico para neoplasias mieloproliferativas (MPNs).
LMC = medula óssea; LMC =
leucemia mieloide crônica; Epo = eritropoietina; TE = trombocitemia essencial; SMD = síndrome mielodisplásica; MFP = mielofibrose primária; PV = policitemia vera. (De Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:627-637.)

Até o momento, nem a mensuração da massa de glóbulos vermelhos, nem o exame da medula óssea é essencial para o diagnóstico da PV (Fig. 169-2). Entretanto, o exame da medula óssea com estudos citogenéticos é muitas vezes necessário para o diagnóstico preciso da TE e MFP, e é especialmente útil na distinção entre a TE e a MFP pré-fibrótica. Fibrose da medula óssea associada ao *JAK2*V617F, trisomia 9, ou del (13q) é altamente sugestiva de MFP. Figura 169-3 mostra esfregaço de sangue periférico típico observado em MFP, e a histologia correspondente da medula óssea é ilustrada na Figura 169-4. A análise da morfologia da medula óssea na TE também fornece indícios adicionais para distinguir trombocitose clonal e reativa (Fig. 169-5).

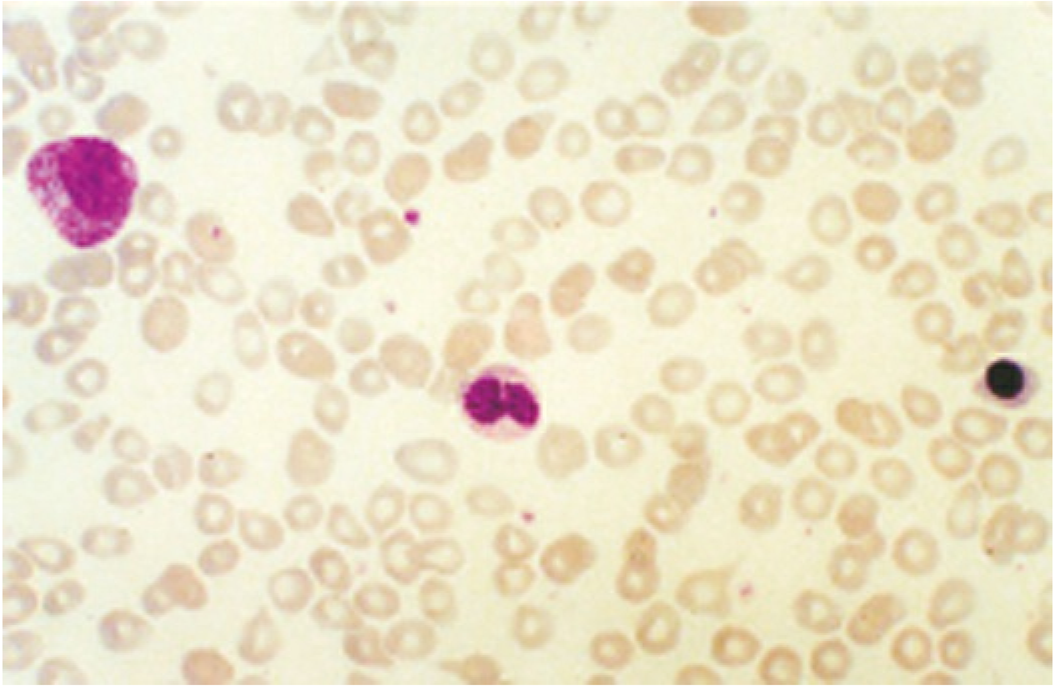

FIGURA 169-3 Distúrbios mieloproliferativos.
Um esfregaço de sangue periférico de um paciente com metaplasia mieloide agnogênica mostra um quadro leuco-eritroblástico. Os achados característicos são hemácias em forma de lágrima (dacriócitos), glóbulos vermelhos nucleados (eritroblastos imaturas) e precursores granulocíticos.

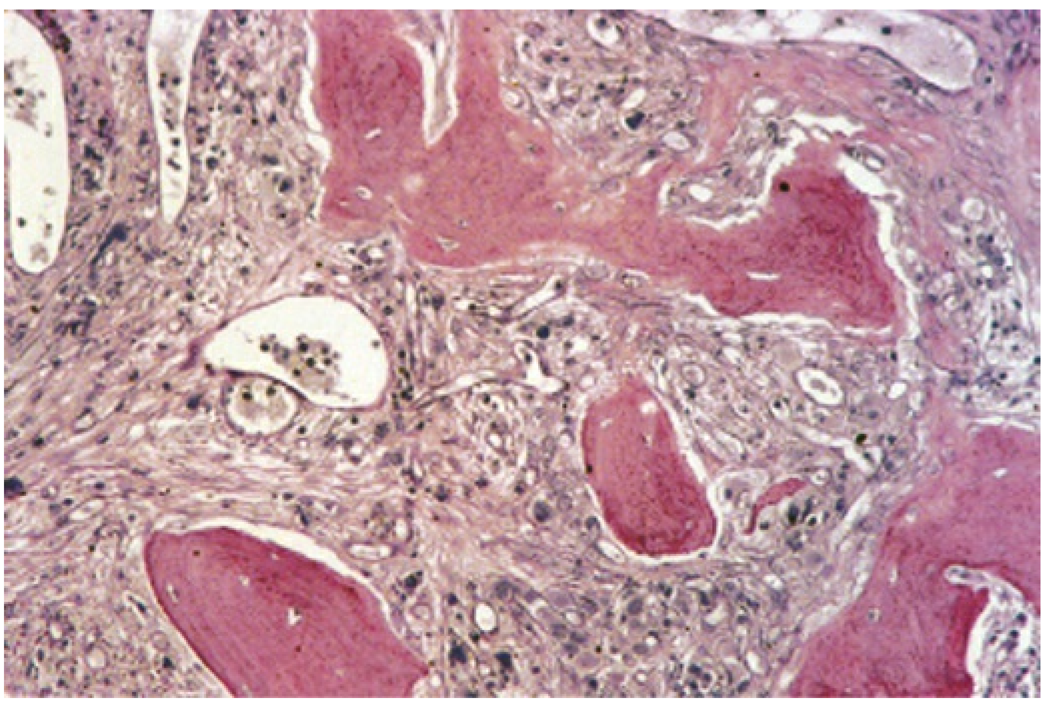

FIGURA 169-4 Espécime de biópsia da medula óssea de um paciente com mielofibrose primária mostra fibrose por reticulina, osteosclerose e hematopoese intrassinusoidal.

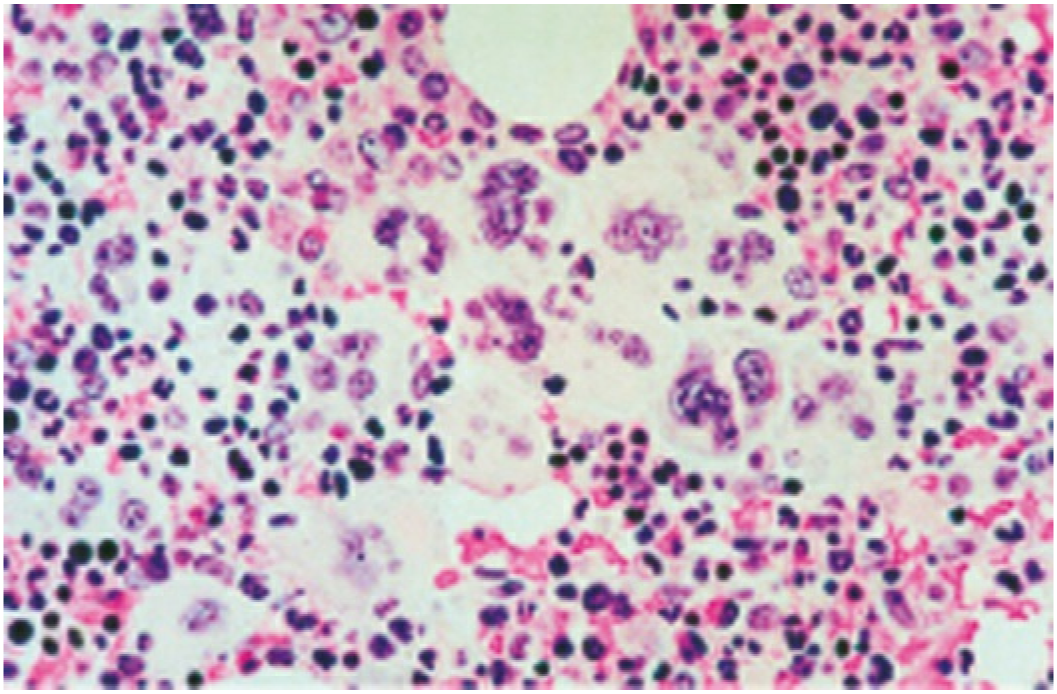

FIGURA 169-5 Distúrbios mieloproliferativos.
Medula óssea mostra grupos megacariocíticos, vista na trombocitemia essencial e outras condições associadas à trombocitose clonal.

Eritrocitose (Policitemias)

A policitemia refere-se tanto a uma percepção de aumento na massa eritrocitária real (policitemia verdadeira) ou espúria (policitemia aparente). A policitemia verdadeira pode representar um transtorno mieloproliferativo clonal (PV) ou um aumento não clonal na massa eritrocitária, que frequentemente é mediada pela Epo (policitemia secundária). A policitemia aparente resulta de uma redução no volume plasmático sem um aumento real na massa de glóbulos vermelhos (policitemia relativa). Em algumas ocasiões, um aumento real na massa de eritrócitos pode ser mascarado por um hematócrito aparentemente normal, dado o aumento concomitante do volume plasmático, com frequência acompanhado por esplenomegalia pronunciada (policitemia inaparente).

A maioria das condições que causam uma depleção aguda do volume plasmático (*i. e.*, policitemia relativa) é clinicamente óbvia (p. ex., desidratação grave, diarreia, vômitos, uso de diuréticos, síndrome de extravasamento capilar, queimaduras graves) e não necessitam de exames especializados para a confirmação do diagnóstico. Por outro lado, a existência de uma contração crônica do volume plasmático, como aquele postulado a ocorrer na síndrome de Gainsbock ou na policitemia de estresse, é controversa. A utilização de valores laboratoriais de referência normais ajustados para raça e sexo deve minimizar o uso inapropriado do termo *policitemia aparente* em pessoas normais com valores de hematócrito que se situam nos percentis superiores da faixa normal. Nesses casos, evita-se a realização de exames diagnósticos de alto custo, como a dosagem da massa eritrocitária.

A Tabela 169-5 fornece uma lista abrangente de causas de eritrocitose (policitemia), incluindo formas adquiridas (clonal e secundária) e formas congênitas. Em cada um destes casos, o nível sérico de Epo auxilia o diagnóstico diferencial. A eritropoietina é

uma proteína glicosilada de 35 kD sintetizada em resposta à hipóxia tecidual, principalmente pelas células endoteliais dos capilares peritubulares do córtex renal por meio de intrincados mecanismos de percepção de oxigênio. A policitemia secundária adquirida costuma estar associada ao aumento da produção de Epo que pode ser induzida pela hipóxia ou independente da hipóxia. No primeiro caso, o estímulo hipóxico costuma ser central, sendo as doenças cardíacas as responsáveis mais comuns. Outras causas de hipóxia central incluem as altas altitudes e o envenenamento por monóxido de carbono. A hipóxia nos tecidos periféricos é exemplificada pela policitemia adquirida associada à estenose da artéria renal. Em ambas as policitemias secundárias centrais ou periféricas desencadeada por hipóxia,o nível sérico de Epo é inicialmente elevado, mas pode cair para dentro da faixa normal após a estabilização das taxas de hemoglobina em patamares maiores. Por outro lado, na policitemia secundária mediada por eritropoietina, mas independente de hipóxia, os níveis séricos de Epo costumam se manter elevados apesar do aumento das taxas de hemoglobina. A elevação da eritropoietina independente da hipóxia, concomitante à elevação da hemoglobina, é também associada a tumores malignos ou benignos em órgãos como fígado, rins, útero e cerebelo (Tabela 169-5). A administração exógena de fármacos, como os preparados de andrógenos ou a própria Epo, também causa policitemia secundária adquirida.

Tabela 169-5

Classificação de eritrocitose

I Eritrocitose adquirida

A Clonal (policitemia vera)

B Secundárias

1. Impulsionada por hipóxia

a. Doença pulmonar crônica
b. Desvios cardiopulmonar da direita para a esquerda
c. Hábitat de alta altitude
d. Uso de tabaco, envenenamento por monóxido de carbono
e. Síndrome de hipoventilação da apneia do sono
f. Estenose arterial renal

2. Independente de hipóxia

a. Uso de preparações de andrógenos, injeção de eritropoietina
b. Após transplante renal
c. Hemangioblastoma cerebelar, meningioma
d. Feocromocitoma, leiomioma uterino, cistos renais, adenoma de paratireoide
e. Carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renais

II Eritrocitose congênita

A Associado ao p50 reduzido (pressão parcial de oxigênio na qual 50% da hemoglobina está saturada com oxigênio)

1. Hemoglobinopatia de alta afinidade com oxigênio (geralmente autossômica dominante)
2. Deficiência de 2,3-bifosfoglicerato (geralmente autossômica recessiva)
3. Metemoglobinemia (Capítulo 161)

B Associadas ao p50 normal

1. Mutações *VHL*, incluindo a policitemia de Chuvash (geralmente autossômica recessiva)
2. Mutações *PHD2*
3. Mutações *HIF2α*
4. Mutações *EPOR* (geralmente autossômica dominante)

De Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia.* 2009;23:834-849.

A policitemia congênita pode estar associada a níveis séricos aumentados, normais ou diminuídos de Epo. Por exemplo, o nível de Epo sérica costuma ser normal ou aumentado nas hemoglobinopatias autossômicas dominantes de alta afinidade pelo oxigênio (p. ex., deficiência 2,3 difosfoglicerato mutase), e na policitemia Chuvash autossômica recessiva, que é endêmica na Rússia e está associada à mutação no gene von Hippel-Lindau (*VHL*). Por outro lado, o nível de Epo sérica é baixo em pacientes com uma mutação ativa do gene do receptor de Epo.

A abordagem diagnóstica à policitemia congênita deve começar com a dosagem do nível de Epo sérica. A presença de Epo sérica abaixo do nível na ausência de PV sugere a presença de uma mutação de linhagem germinativa do receptor de Epo. Se o nível de Epo sérica é normal ou elevado, o próximo passo é medir a p50 (a tensão de oxigênio na qual 50% da hemoglobina é saturada). A diminuição da P50 sugere a presença de uma hemoglobinopatia de alta afinidade por oxigênio ou deficiência de 2,3-bifosfoglicerato. Se

o P50 é normal, a possibilidade de mutações do *VHL* (geralmente associada a níveis séricos elevados de Epo) deve ser considerada em primeiro lugar, pois constituem as mutações mais frequentes na policitemia congênita.

Trombocitose

A Tabela 169-6 descreve as diferentes causas de trombocitose e a Figura 169-6 fornece uma abordagem algorítmica para o diagnóstico diferencial. De longe, a causa mais comum de trombocitose em populações clínicas gerais é um processo reativo ou secundário. Além disso, o grau de elevação na contagem de plaquetas não diferencia claramente a trombocitose clonal da reativa. A Figura 169-7 ilustra a importância em se examinar o esfregaço de sangue periférico em casos de trombocitose; o achado de corpúsculos de Howell-Jolly indica um estado pós-esplenectomia ou asplênico como causa de trombocitose reativa (secundária).

Tabela 169-6

Causas de trombocitose em grupos não selecionados de pacientes consecutivos

	Contagem de Plaquetas (% aproximada de pacientes)	
CONDIÇÃO	**ADULTOS, >500.000/μL**	**>1 MILHÃO/μL**
Infecção	22	31
Trombocitose	19	3
Dano tecidual (cirurgia)	18	14
Inflamação crônica	13	9
Malignidade	6	14
Distúrbios renais	5	<1
Anemia hemolítica	4	<1
Estado pós-esplenectomia	2	19
Perda de sangue	NS	6
Trombocitemia primária	3	14

NS = não esclarecido.

De Tefferi A, Gilliland DG. Classification of chronic myeloid disorders: from Dameshek towards semi-molecular system. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:365-385.

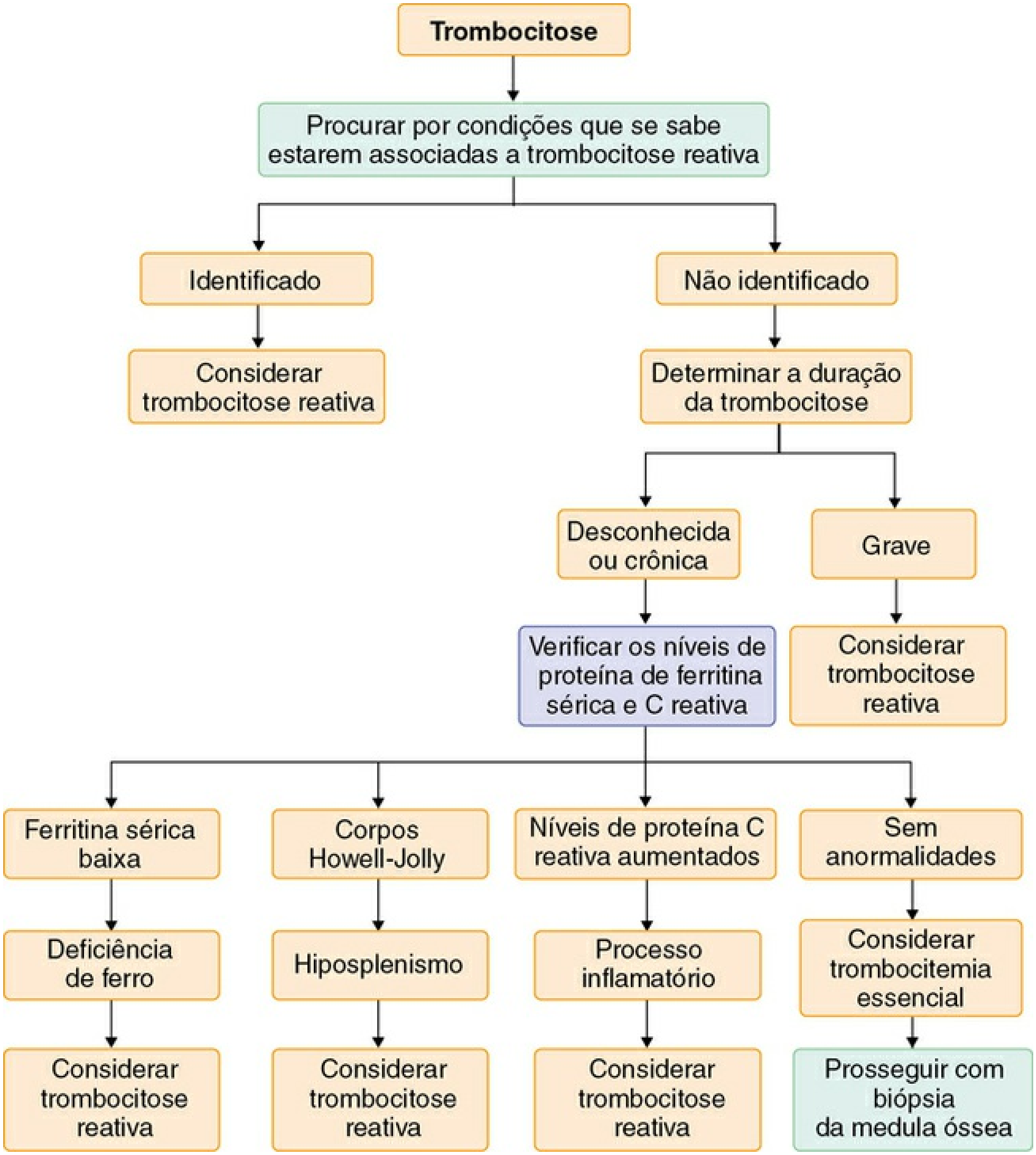

FIGURA 169-6 Avaliação diagnóstica de trombocitose na prática clínica de rotina.

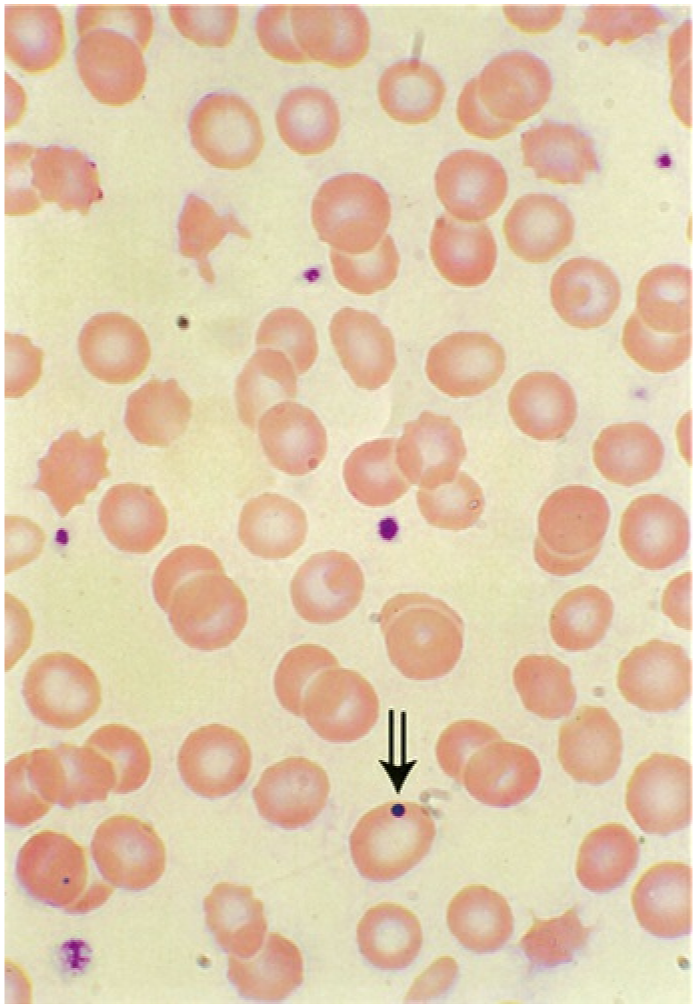

FIGURA 169-7 Esfregaço de sangue periférico mostra corpos de Howell-Jolly (seta) nos eritrócitos.
Este achado é típico de hipoesplenismo funcional ou cirúrgico.

Fibrose de Medula Óssea (Mielofibrose)

Outras causas de fibrose da medula óssea (mielofibrose) estão delineadas na Tabela 169-7. O diagnóstico de mielofibrose pós-TE ou pós-PV exige documentação completa de um diagnóstico morfológico prévio de PV ou TE, respectivamente.

Tabela 169-7

Causas da fibrose da medula óssea

DISTÚRBIOS MIELOIDES
Mielofibrose primária
Câncer metastático
Leucemia mieloide crônica
Síndrome mielodisplásica
Distúrbio mieloide atípico
Leucemia megacariocítica aguda
Outras leucemias mieloides agudas

Síndrome da plaqueta cinza
DISTÚRBIOS LINFOIDES
Leucemia de células pilosas
Mieloma múltiplo
Linfoma
DISTÚRBIOS NÃO HEMATOLÓGICOS
Distúrbio do tecido conjuntivo
Infecções (tuberculose, calazar)
Raquitismo por deficiência de vitamina D
Osteodistrofia renal

Tratamento

Policitemia Vera e Trombocitemia Essencial

A terapia medicamentosa na PV ou TE não melhora a sobrevida ou previne a transformação da doença em mielofibrose pós-TE ou pós-PV ou NMP em fase blástica. Em vez disso, o principal objetivo da terapia específica é evitar trombose em pacientes de alto risco (*i.e.*, aqueles com mais de 60 anos de idade ou com histórico de trombose) ou aliviar sintomas de menor gravidade, como distúrbios microvascular (p. ex., dores de cabeça, parestesia acral, eritromelalgia), prurido ou esplenomegalia sintomática. Sintomas microvasculares são geralmente tratados com eficácia com baixas doses aspirina (81 mg/dia). A causa de prurido associado à NMP é mal compreendida, mas sua resposta drástica com a terapia com inibidor da JAK sugere uma relação causal com citocinas que usam sinalização JAK-STAT. Outras terapias para prurido associado à NMP incluem anti-histamínicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, interferon-α (IFN-α) e fototerapia. Esplenomegalia sintomática é geralmente tratada com a hidroxiureia (dose inicial de 500 mg por via oral duas vezes por dia).

Terapia citorredutora preventiva para trombose é indicada apenas na presença de doença de alto risco (ver Prognóstico adiante; Tabela 169-8). Estudos aleatórios têm demonstrado o valor da aspirina em baixa dose (40 a 100 mg/dia) na PV[1, 2] e hidroxiureia (dose inicial de 500 mg por via oral duas vezes por dia) na TE de alto risco. A hidroxiureia é um inibidor da síntese de DNA não alquilante e um agente mielossupressor. Com base em evidências prospectivas, mas não controladas, a maioria dos especialistas concorda que a terapia com aspirina em baixa dose (81 mg/dia) também deve ser considerada para a TE, e o tratamento com hidroxiureia para PV de alto risco (Tabela 169-8). Além disso, a flebotomia é necessária para todos os pacientes com PV, e o hematócrito esperado em indivíduos tratado com aspirina deve ser menor que 50% — preferivelmente em torno de 45%. Em pacientes com TE de alto risco, nos quais a terapia citorredutora é indicada, um alvo de plaquetas de menos de 400×10^9/L é razoável e sustentada por dados de estudos retrospectivos.

Tabela 169-8

Estratificação de risco e terapia adaptada ao risco na trombocitemia essencial, policitemia vera e mielofibrose primária

Conduta				
GRUPOS DE RISCO PARA PV E TE	TE	PV	MFP	IPSS GRUPOS DE RISCO PARA MFP
Baixo risco (idade <60 anos e sem histórico de trombose)	Aspirina de dose baixa	Aspirina de dose baixa + flebotomia[*]	Observação	Baixo risco (sem fatores de risco[†])
Baixo risco com trombocitose extrema[‡]	Aspirina de dose baixa[§]	Aspirina de dose baixa[§] + flebotomia	Tratamento convencional[||]	Risco intermediário 1 (1 fator de risco[†])
Alto risco (idade ≥60 anos ou histórico de trombose)	Aspirina de baixa dose + hidroxi ureia[¶]	Aspirina de baixa dose + flebotomia + hidroxiureia[¶]	Allo-SCT se idade <65 anos, ou terapia experimental	Risco intermediário 1 com transfusões ou cariótipo desfavorável
			Allo-SCT se idade <65 anos, ou terapia experimental	Risco intermediário 2 (2 fatores de risco[†])
			Allo-SCT se idade <65 anos, ou terapia experimental	Alto risco (≥3 fatores de risco[†])

Allo-SCT = transplante alogênico de células-tronco; TE = trombocitemia essencial; IPSS = Sistema Internacional de Classificação de Prognóstico; MFP = mielofibrose primária; PV = policitemia vera.

[*]Na presença da terapia de aspirina, o hematócrito alvo pode variar entre 38% e 50% e é estabelecido em uma quantidade que mantém melhor desempenho.

[†]O IPSS usa cinco preditores independentes de sobrevida inferior: idade >65 anos, hemoglobina <10 g/dL, contagem de leucócitos >25 × 10^9/L, blastos circulantes ≥1% e presença de sintomas constitucionais.

[‡]A trombocitose extrema é definida como uma contagem de plaquetas >1.000 × 10^9/L.

[§]Síndrome de von Willebrand adquirida clinicamente significativa (atividade do cofator ristocetina <30%) deve ser excluída antes da administração de aspirina em pacientes com trombocitose extrema.

[||]Preparações de androgênios ou talidomida com prednisona para anemia; a hidroxiureia para a esplenomegalia sintomática.

[¶]Nos casos intolerantes ou resistentes à hidroxiureia, interferon α (idade <60 anos) ou bussulfano ou pipobromano (idade >60 anos) pode ser usado.

De Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol.* 2011;29:573-582.

Pacientes com PV de alto risco ou TE (ver Prognóstico) que não conseguem tolerar ou são resistentes à hidroxiureia, são efetivamente tratados com IFN-*α* ou bussulfano. O IFN-*α* é o fármaco de segunda linha preferível, pelo menos para pacientes mais jovens. Dois estudos recentes sobre a terapia com IFN-*α* peguilado (≈ injeção subcutânea semanal de ~ 90ug) nos pacientes com PV e TE relataram remissões hematológicas de aproximadamente 80%, acompanhadas por diminuição do alelo *JAK2*V617F (taxa de remissão molecular completa de 5% a 10%). Um estudo controlado é necessário antes que IFN-*α* seja recomendado como terapia de primeira linha tanto

na PV quanto naTE. Para os pacientes mais velhos, o bussulfano é iniciado na dose de 4 mg/dia; esta dosagem é suspensa na presença de plaquetas inferiores a 100×10^9/L ou leucometria abaixo de 3×10^9/L, e a dose é reduzida a 2 mg/dia se os níveis correspondentes são menores que 150×10^9/L e 5×10^9/L.

Não foram comprovados leucemogenicidade da hidroxiureia e do bussulfano, em nenhum estudo controlado na PV ou TE. O estudo aleatório mais recente não encontrou diferença no risco de leucemia entre os pacientes que recebem tanto a hidroxiureia como anagrelide. Da mesma forma, os dois maiores estudos não controlados em TE e PV, bem como os estudos de longo prazo em pacientes que recebem hidroxiureia para doença falciforme, não sustentam a preocupação de que a leucemia pode ser causada pelo uso desta medicação. A evidência para a leucemogenicidade do bussulfano no contexto de tratamento para PV ou TE é igualmente fraca e inapropriadamente extrapolada em pacientes mais velhos com doença avançada que foram expostos a múltiplos fármacos citorredutores. Da mesma forma, a segurança e a eficácia de bussulfano no tratamento da TE foram sublinhadas por um recente estudo com 36 pacientes com mais de 60 anos, nos quais nenhum caso de leucemia mieloide aguda ou outras neoplasias malignas foram documentadas, após uma média de seguimento de 72 meses.

O anagrelide é um inibidor cíclico da adenosina monofosfatofosfodiesterase III que relativamente e seletivamente reduz a contagem de plaquetas pela atuação sobre a produção de plaquetas na medula óssea. Um grande estudo aleatório comparou o uso da hidroxiureia com anagrelide em combinação com aspirina, em pacientes de alto risco com TE, sendo demonstrado a superioridade da hidroxiureia.[3] A hidroxiureia foi mais bem tolerada e foi associada a um risco significativamente menor de trombose arterial, hemorragia importante e transformação fibrótica. Em contraste, o anagrelide exibiu melhor atividade contra a trombose venosa. Um estudo aleatório mais recente, porém menor, não encontrou diferença entre a hidroxiureia e o anagrelide em termos de incidência de eventos relacionados à TE, mas a taxa de descontinuação do tratamento foi mais alta no braço do anagrelide. Outras opções de tratamento para PV e TE incluem pipobromano (não disponível nos Estados Unidos) e radiofósforo. Este último tem sido associado a um risco retardado de transformação leucêmica em pacientes com PV, e seu uso é atualmente limitado a pacientes com mais de 65 anos de idade.

A TE está associada a um risco maior (aproximadamente 35% contra 15% na população controle) de aborto espontâneo no primeiro trimestre da gravidez. Não há associação entre o maior risco de aborto espontâneo e o grau de trombocitose. Pacientes grávidas com TE de baixo risco ou PV são tratadas da mesma maneira que as pacientes não gestantes, e o uso de aspirina em baixas doses foi associado a uma redução da prevalência de abortos espontâneos no primeiro trimestre em estudos retrospectivos. As gestantes com TE de alto risco (*i.e.*, aqueles com histórico prévio de trombose) necessitam de terapia citorredutora, assim como os outros pacientes de alto risco. Em tais pacientes, há evidência anedótica da segurança da utilização do IFN-α e do potencial teratogênico da hidroxiureia.

Sangramento significativo ocorre em menos de 10% de pacientes com TE. Trombocitose extrema (*i.e.*, contagem de plaquetas >1 milhão/μL) parece ser um fator de risco para sangramento, em parte devido à síndrome de Von Willebrand (Capítulo 176). Uma abordagem é medir a atividade do cofator ristocetina em pacientes com trombocitose extrema e reter a terapia com aspirina se o valor for menor que 30%.

Mielofibrose Primária

A terapia medicamentosa não modifica a história natural da MFP, embora a sobrevida tem melhorado nos últimos anos. Pacientes com MFP que são considerados de baixo risco, conforme determinado pelo Sistema Internacional de Classificação de Prognóstico (IPSS), podem ser observados sem qualquer intervenção terapêutica. Pacientes de IPSS de alto risco ou de risco intermediário 2 devem ser considerados para terapia medicamentosa em investigação ou transplante alogênico de células-tronco (Capítulo 181). Pacientes com risco intermediário 1 que são dependentes de transfusão ou têm um cariótipo desfavorável são tratados como pacientes de alto risco.

A terapia convencional para MFP é em grande parte paliativa e não mostrou melhora na sobrevida. Anemia e esplenomegalia sintomática são as principais indicações para o tratamento. Fármacos convencionais usados para tratar a anemia associada a MFP incluem os andrógenos (p. ex., fluoximesterona oral 10 mg duas vezes por dia), danazol (400 a 600 mg/dia), prednisona (30 a 40 mg/dia), e agentes estimuladores da eritropoiese. O rastreamento do câncer de próstata é necessário em homens tratados com andrógenos. As taxas de resposta à prednisona, aos andrógenos ou ao danazol são de cerca de 20%, e a duração média da resposta é de cerca de 1 a 2 anos. Agentes estimulantes da eritropoiese podem exacerbar a esplenomegalia associada à MFP e são geralmente ineficazes em pacientes dependentes de transfusão.

A talidomida e fármacos similares, como a lenalidomida, podem ser eficazes no tratamento da anemia. A talidomida como agente isolado (50 a 200 mg/dia) não é tão eficaz quanto a sua combinação com prednisona (30 mg/dia), com relatos de taxas de resposta variando de 20% a 62% para anemia, 25% a 80% para trombocitopenia, e 7% a 30% para esplenomegalia. Taxas de resposta com a lenalidomida são semelhantes, mas o fármaco funciona melhor na presença da anormalidade citogenética del (5q). A ocorrência de neuropatia periférica grave com a talidomida e a pancitopenia com a lenalidomida tem limitado o uso desses medicamentos na maioria dos pacientes.

O fármaco de escolha para a esplenomegalia sintomática na MFP é a hidroxiureia (dose inicial de 500 mg duas vezes por dia). Casos refratários à hidroxiureia são frequentemente tratados com esplenectomia, uma vez que o valor de outros fármacos é limitado. Indicações para esplenectomia em MFP incluem desconforto mecânico, hipertensão portal sintomática (*i. e.*, associados à ascite ou sangramento varicoso) e frequentes transfusões de glóbulos vermelhos. A mortalidade peroperatória da esplenectomia na MFP varia de 5% a 10%. As complicações pós-esplenectomia ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes e incluem sangramento, trombose, hepatomegalia, trombocitose extrema, leucocitose e um aumento deblastos

circulantes. A terapia profilática com a hidroxiureia é aconselhada para prevenir a trombocitose pós-esplenectomia. A anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular pode ser considerada para aliviar os sintomas de hipertensão portal.

A HEM é a principal causa de hepatoesplenomegalia na mielofibrose e MFP pós-PV ou pós-TE. A HEM não hepatoesplênica também ocorre na MFP e pode envolver a coluna vertebral (causando compressão da medula espinal), linfonodos, pulmão (causando hipertensão pulmonar), pleura (derrame), peritônio (causando efusão), intestino delgado (causando ascite), trato urogenital, pele e coração. O diagnóstico é geralmente baseado no tecido, mas estudos de imagem são ocasionalmente usados; hipertensão pulmonar associada à mielofibrose é confirmada por cintilografia com coloide de enxofre tecnécio-99m, que mostra captação pulmonar difusa.

A radioterapia é uma opção de tratamento interessante tanto em HEM não hepatosplênica e hepatosplênica. A irradiação esplênica (100 a 500 cGy em 5 a 10 frações) induz uma redução transitória no tamanho do baço, mas pode estar associada à pancitopenia. Estudos mais recentes sugerem que a segurança relativa e o valor do tratamento de baixa dose (100 cGy de dose total, em frações de quatro dias de 25 cGy). A radioterapia funciona melhor para a HEM não hepatosplênica. A utilização de fracionamento único em campo envolvido (100 a 400 cGy) também tem demonstrado benefício a pacientes com hipertensão pulmonar ou dor extrema associada à mielofibrose.

Sintomas em mielofibrose que afetam a qualidade de vida incluem fadiga profunda, sudorese noturna, perda de peso, prurido, dor óssea e tosse improdutiva. Em um estudo internacional com 1.179 pacientes, a mensuração de fadiga padronizada pela Terapia de Avaliação Funcional do Câncer–Anemia (TAFC-AN) e Breve Inventário de Fadiga (BIF) foram utilizados para demonstrar que os pacientes com PV, TE e MFP sofrem de fadiga independente de anemia excedendo aquela esperada em controles pareados por idade. Em uma análise de subgrupos de 458 pacientes com mielofibrose, mais de 50% sofreram de fadiga moderada a grave, sudorese noturna, prurido e esplenomegalia sintomática, enquanto uma menor proporção descreveu dor óssea, perda de peso e febre, como sintomas adicionais. O estudo também documentou a inadequação da terapia convencional no tratamento destes sintomas. Estudos recentes sobre a terapia com o inibidor de JAK na MFP ou na mielofibrose pós-TE ou pós-PV sugerem benefícios importantes em termos de sintomas constitucionais e caquexia (ver adiante).

Terapia com Fármacos Experimentais em Neoplasias Mieloproliferativas

Por causa da associação entre as mutações relevantes das NMPs e JAK-STAT – (p. ex., mutações *JAK2* e *MPL*), vários fármacos anti-JAK2 de pequenas moléculas estão passando atualmente por estudos clínicos. Um ou mais desses fármacos têm demonstrado notável atividade contra a esplenomegalia e sintomas constitucionais, incluindo prurido, e a resolução da leucocitose e trombocitose, bem como redução na carga do alelo *JAK2*V617F. Até o momento, os efeitos colaterais têm incluído sintomas gastrointestinais; anemia; trombocitopenia; aumento reversível das transaminases,

amilase ou lipase; e o fenômeno chamado "tempestade de citocinas". Este fenômeno é observado em alguns pacientes que recebem inibidores de JAK2 com atividade particularmente intensa na supressão de citocinas pró-inflamatórias, e consiste no reaparecimento imediato e agudo dos sintomas durante a descontinuação do fármaco.

Transplante de Células-Tronco Alogênico

O maior estudo de transplante alogênico de células-tronco em MFP foi conduzido pelo Centro de Pesquisa Internacional em Transplante de Medula Óssea (CIBMTR) e incluiu 289 pacientes com uma variedade de tipos de doador e regimes de condicionamento. A sobrevida livre de doença em 5 anos e a mortalidade relacionada ao tratamento foi de 33% e 35% para transplantes relacionados, e 27% e 50% para transplantes não relacionados, respectivamente. O resultado não foi favoravelmente afetado por condicionamento de intensidade reduzida (Capítulo 181). Em outro estudo sobre transplante de condicionamento de intensidade reduzida conduzido pelo Grupo Europeu de Transplante de Medula Óssea e Leucemias Crônicas, 103 pacientes (idade média, 55 anos) com MFPou mielofibrose pós-PV ou pós-TE foram estudados de forma prospectiva e a sobrevida em cinco anos livre de doença foi estimada em 51%.[4] A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica, (Capítulo 181) ocorreu em 49% destes pacientes, e a recidiva (29%) foi predicta pela doença de alto risco, e pela esplenectomia prévia. A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica e as taxas de recidiva nos transplantes relacionados no estudo da CIBMTR foram de 40% e 32%, respectivamente, e esplenectomia prévia não afetou o resultado.

Considerando a falta de terapia eficaz para MFP, o risco de complicações relacionadas ao transplante pode ser justificado em pacientes cuja média de sobrevida é prevista para menos de 5 anos, e cujo risco de leucemia é superior a 20%. Usando o modelo dinâmico de prognóstico ajustado à idade, este grupo inclui pacientes de alto ou risco intermediário 2, bem como aqueles com dependência de transfusão de glóbulos vermelhos ou um cariótipo desfavorável (ver Prognóstico). Em geral, o resultado pós-transplante é ruim na presença de doença de alto risco, idade avançada, doador não relacionado, ou incompatibilidade antígeno leucocitário humano (HLA). Mais estudos são necessários para esclarecer o impacto da presença do alelo de *JAK2*V617F no resultado do transplante, mas a presença persistente da mutação após o transplante prediz recidiva clínica.

Prognóstico

Policitemia Vera e Trombocitemia Essencial

Nem a TE nem a PV são doenças curáveis atualmente, e a terapia atual não tem demonstrado ser rigorosamente capaz de prolongar a sobrevida. Felizmente, uma expectativa de vida normal é possível, na maioria dos pacientes. Estudos recentes sugerem uma média de sobrevida que se aproxima de 20 anos em ambas as doenças. A

transformação fibrótica ou leucêmica na TE ou PV é relativamente rara (uma combinação de taxa de <10% nos primeiros 15 anos da doença).

A estratificação de risco atual na PV e TE é projetada para estimar o risco de trombose (Tabela 169-8). Idade de 60 anos ou mais, e um histórico de trombose são os dois fatores de risco usados para classificar pacientes com PV ou ET em grupos de baixo risco (sem fatores de risco) e alto risco (um ou dois fatores de risco). Além disso, devido ao potencial risco de sangramento, pacientes de baixo risco com trombocitose extrema (contagem de plaquetas >1.000 × 10^9/L) são considerados separadamente. Atualmente, a presença de fatores de risco cardiovasculares não é levada em consideração durante a estratificação do risco formal.

Mielofibrose Primária

O prognóstico de MFP é pior do que o de TE ou PV. A sobrevida média é de aproximadamente 6 anos e parece ter melhorado nos últimos anos. O IPSS usa cinco preditores independentes de sobrevida inferior: idade superior a 65 anos, a hemoglobina abaixo de 10 g/dL, contagem de leucócitos maior que 25 × 10^9/L, blastos circulantes em 1% ou mais, e sintomas constitucionais. A presença de zero, um, dois, três ou mais fatores de risco adversos define doença de baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto riscos, respectivamente, com sobrevidas médias correspondentes de aproximadamente 11, 3, 7, 9, 4 e 2,3 anos. Um modelo prognóstico dinâmico que usa as mesmas variáveis mas pode ser aplicado em qualquer momento durante a evolução da doença foi recentemente publicado. Além disso, dependência de transfusão de eritrócitos, uma contagem de plaquetas inferior a 100 × 10^9/L, e um cariótipo desfavorável independente de IPSS carregam um valor prognóstico, e sua presença justifica a atribuição da categoria de alto risco, independentemente da contagem de IPSS.

Grau A

1. Landolfi, R., Marchioli, R., Kutti, J., et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004; 350:114–124.
2. Squizzato, A., Romualdi, E., Middeldorp, S., Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev, 2008;16*:CD006503.
3. Harrison, C. N., Campbell, P. J., Buck, G., et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005; 353:33–45.
4. Kroger, N., Holler, E., Kobbe, G., et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009; 114:5264–5270.

Leituras sugeridas

Chen, A. T., Prchal, J. T. JAK2 inase inhibitors and myeloproliferative disorders. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17:110–116.
Atualização do status da fase inicial de ensaios clínicos de terapia molecularmente dirigida.

Harrison, C. N., Bareford, D., Butt, N., et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010; 149:352–375. *Diretrizes dos grupos do Reino Unido sobre a abordagem clínica para pacientes com trombocitose.*

Passamonti, F., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010; 115:1703–1708. *Um novo modelo para avaliar o prognóstico dos pacientes com mielofibrose primária, a qualquer momento durante o curso clínico, que é útil para a tomada de decisão sobre o tratamento.*

Tefferi, A., Vainchenker, W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011; 29:573–582. *Análise.*

Vaidya, R., Siragusa, S., Huang, J., et al. Mature survival data for 176 patients younger than 60 years with primary myelofibrosis diagnosed between 1976 and 2005: evidence for survival gains in recent years. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:1114–1119. *Estudo retrospectivo de 176 pacientes consecutivos em uma única instituição mostrando tendências encorajadoras de sobrevida.*

No Brasil

Alguns trabalhos e livros publicados estabelecem critérios diagnósticos, prognósticos e de tratamento semelhantes aos publicados na literatura internacional. Assim a Policitemia Vera, a trombocitemia essencial e a Mielofibrose vêm sendo classificadas em baixo risco, alto risco e risco intermediário e o tratamento moldado a estas situações.

Na Policitemia Vera (PV) e na Trombocitemia Essencial (TE) a citorredução é indicada em pacientes de alto risco. Enquanto na PV os de baixo risco realizam apenas sangria e usam Aspirina em Baixas doses, na trombocitemia essencial o uso de aspirina é preconizado com base em estudo internacional que respalda seu uso em PV. A citorredução com hidroxiureia é utilizado em situações de alto risco como primeira escolha.

A Mielofibrose no Brasil é tratada de maneiras diferentes. São disponíveis além da hidroxiureia, a talidomida que é fornecida gratuitamente e o Danazol. O transplante de medula óssea é reservado a pacientes jovens com doadores compatíveis. Recentemente o ruxolitinib se tornou disponíveis em projeto de acesso expandido ou via uso compassivo.

Bibliografia

Hamerschlak, N., Mielofibrose primária - metaplasia mielóide agnogênica, Antonio Carlos, Lopes. Tratado de clínica médica. Tratado de clínica médica. Roca, São Paulo, 2006:2057–2058.

Hamerschlak, N. Politemia Vera. In: Zago MA; Falcão RP; Pasquini R;. (Org.). Hematologia- Fundamentos e Prática. Hematologia-Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, v., p. 351-358, 2001.

Chauffaille, Maria de Lourdes, L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2010; 32:306.

Funke, Vaneuza, M., et al. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2010; 32(suppl.1):71.

Leucocitose e leucopenia

Nancy Berliner

A contagem periférica normal de glóbulos brancos (CGB) varia entre 4.500/μL e 10.000/μL, com uma média de 7.500/μL e é composta de neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos. Como os neutrófilos geralmente representam cerca de 60% dos leucócitos periféricos, a alteração na CGB normalmente reflete na elevação ou redução da contagem absoluta de neutrófilos. A leucocitose, uma CGB elevada e a leucopenia, uma CGB reduzida, podem ser secundárias a uma doença subjacente, à exposição a medicamentos, ou podem ser manifestações de um distúrbio hematológico primário. Este capítulo esboça as causas primárias e secundárias de leucocitose e leucopenia, concentrando-se particularmente na neutrofilia e neutropenia.

Dinâmica neutrofílica normal

Para entender a patogênese da alta ou baixa CGB, deve-se compreender a dinâmica neutrofílica normal. Os neutrófilos se originam de células progenitoras multipotentes na medula óssea que também dão origem aos eritrócitos, megacariócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos. Os precursores de neutrófilos na medula amadurecem em 6 a 10 dias para formar um *pool* de armazenamento de neutrófilos maduros (Fig. 170-1). Juntas, a população medular constitui cerca de 95% do total da massa de granulócitos do corpo (20% de precursores de neutrófilos, 75% de bastonetes maduros e neutrófilos). Assim, o *pool* de neutrófilos circulantes representa apenas aproximadamente 5% do total de neutrófilos do corpo, dos quais um pouco mais da metade são aderentes, em dado momento, ao endotélio vascular e ao baço, um fenômeno chamado *marginação*. Esses neutrófilos marginais são posicionados para liberação imediata na circulação durante momentos de estresse. Os neutrófilos remanescentes circulam livremente no sangue, onde eles podem sobreviver por 6 a 12 horas, ou migram para os tecidos, onde podem sobreviver por 1 a 4 dias. Em geral, a neutrofilia ocorre como resultado do aumento da produção medular, do aumento da liberação de neutrófilos do grupo de armazenamento, ou da mobilização de neutrófilos do grupo marginal. A neutropenia, por outro lado, pode resultar da diminuição da produção, do aumento na marginação com ou sem sequestro pelo baço, ou do aumento da destruição das células periféricas.

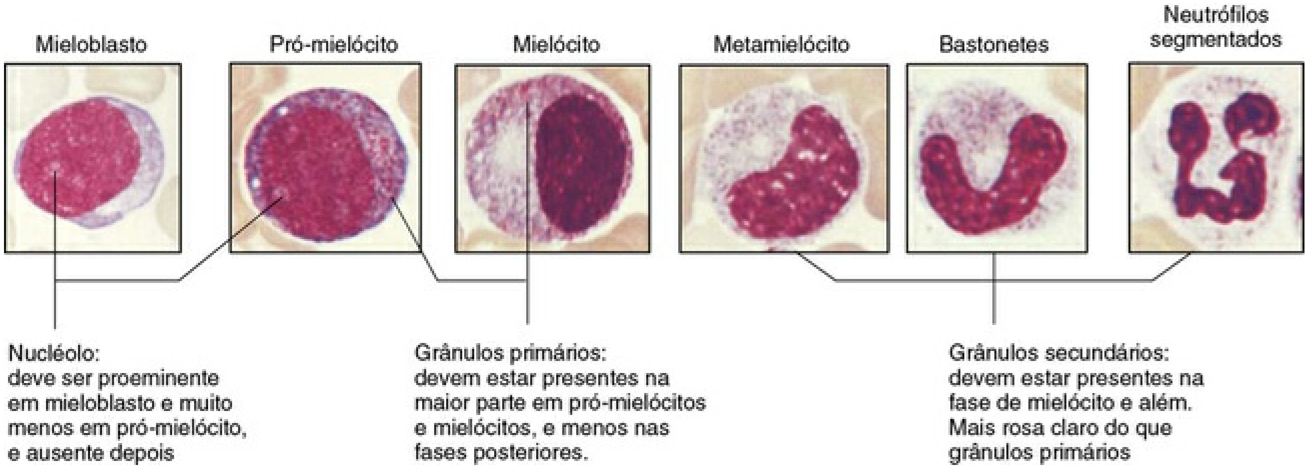

FIGURA 170-1 Maturação mieloide na medula óssea.
Nucléolos são proeminentes nos mieloblastos, muito menos frequentes em pró-mielócitos e ausente em formas mais maduras. Grânulos primários estão presentes no citoplasma de pró-mielócitos e mielócitos e grânulos secundários predominam além do estágio de mielócito.

Neutrofilia

A maioria dos casos de neutrofilia é reacional ou secundários a um processo inflamatório subjacente. Isso inclui a neutrofilia causada por infecção, inflamação crônica, estresse, drogas, neoplasia não hematológica, estimulação da medula (como na hemólise ou púrpura trombocitopênica idiopática), ou após esplenectomia. As causas primárias de neutrofilia podem ser congênitas, incluindo neutrofilia hereditária, síndrome de Down e deficiência de adesão leucocitária (LAD), ou adquiridas, como no caso da leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas (Tabela 170-1).

Tabela 170-1

Diagnóstico diferencial de neutrofilia

I Etiologias hematológicas primárias

a. Neutrofilia congênita

i. Neutrofilia hereditária
ii. Neutrofilia idiopática crônica
iii. Síndrome de Down
iv. Deficiência da adesão leucocitária (LAD)

1. LAD I
2. LAD II

b. Neoplasmas hematológicos adquiridos

i. Doença mieloproliferativa

1. Leucemia mieloide crônica
2. Policitemia vera

II Secundária a outras entidades de doença

a. Infecção

i. Liberação de via aguda de grupos marginais e de armazenamento
ii. Aumento crônico da mielopoiese (p. ex., tuberculose, infecção fúngica, abscesso crônica, outras infecções crônicas)

b. Inflamação crônica

i. Doença reumática: artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide, doença de Still e outras
ii. Doença inflamatória intestinal
iii. Doença granulomatosa
iv. Hepatite crônica

c. Tabagismo

d. Estresse

e. Induzida por drogas

i. Corticosteroides
ii. β-agonistas
iii. Lítio
iv. Administração de citocina recombinante

f. Malignidades hematológicas

i. Tumores secretores de citocina (pulmão, língua, rim, tumores uroteliais)
ii. Metástase de medula (mieloftise)

g. Estímulo da medula

i. Anemia hemolítica, trombocitopenia autoimune
ii. A recuperação da supressão da medula
iii. Administração de citocinas recombinantes

h. Pós-plenectomia

Causas de Neutrofilia Secundária

Infecção

Muitas das infecções bacterianas agudas se apresentam com uma leucocitose discreta com "desvio à esquerda", ou seja, com circulação de células mieloides imaturas. Este desvio à esquerda é comumente associado à liberação de um número maior de bastonetes; entretanto, no estresse grave, observa-se metamielócitos circulantes e até mesmo as células anteriores (Fig. 170-1) no sangue periférico. A leucocitose ocorre em horas da infecção devido à liberação de neutrófilos da medula óssea e grupos marginais. O exame desses neutrófilos em esfregaço de sangue periférico pode demonstrar granulação tóxica (ver Fig. 160-18 no Capítulo 160), corpúsculos de Döhle (ver Fig. 160-19 no Capítulo 160) e vacúolos citoplasmáticos. Certas infecções (p. ex., *Clostridium difficile* ou tuberculose em particular) são conhecidas por causarem elevações nos leucócitos para níveis superiores a 30.000/μL em um a cada quarto pacientes infectados e pode resultar em uma *reação leucemoide*, definida como uma contagem de leucócitos maior que 50.000/μL com um acentuado desvio à esquerda (Fig. 170-2).

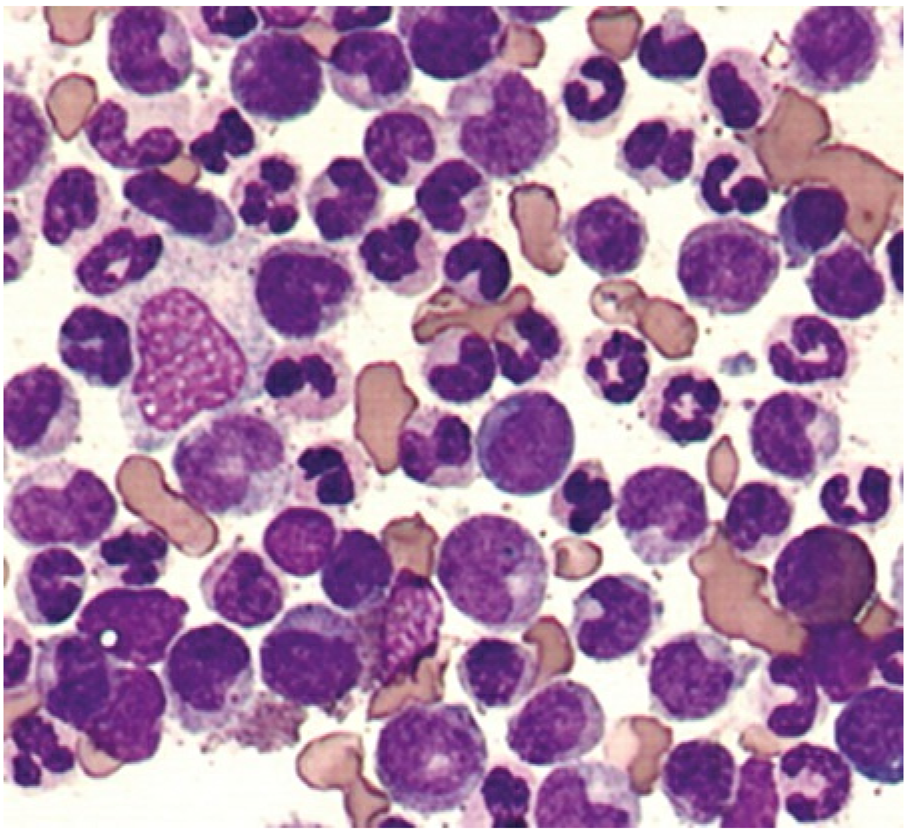

FIGURA 170-2 Sangue periférico de um paciente com reação leucemoide. Deste esfregaço, seria impossível distinguir esta da leucemia mieloide de fase crônica (Capítulo 190). Distinção dependeria da determinação da presença ou ausência de fusão *BCR-ABL*.

Inflamação Crônica

A leucocitose ocasionada pela inflamação crônica resulta de um aumento na produção de leucócitos (especificamente neutrófilos e monócitos) em oposição à alteração na distribuição de neutrófilos. Grupos de neutrófilo maduro são depletados com a inflamação e o setor mieloide da medula se expande para aumentar a produção

neutrofílica. Uma enorme quantidade de citocinas, incluindo fator de necrose tumoral-α (TNF-α), o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), a proteína inflamatória do macrófago (MIP-1), a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-8 estão envolvidos nessa estimulação medular (Capítulo 159). Condições inflamatórias crônicas que estão particularmente associadas à leucocitose e à neutrofilia incluem artrite reumatoide juvenil, artrite reumatoide, doença de Still, doença de Crohn, colite ulcerativa, infecção granulomatosa e hepatite crônica. A elevação da contagem de leucócitos e neutrófilos nestes casos é tipicamente mais moderada do que aquela observada na infecção aguda ou inflamação.

Tabagismo

O tabagismo pode causar leucocitose e neutrofilia em cerca de 25% a 50% dos fumantes crônicos, e pode persistir por no máximo 5 anos depois do abandono do tabagismo. O mecanismo pelo qual esta ocorre é desconhecido.

Estresse

Após minutos de exercício, cirurgia ou estresse, pode-se observar uma elevação no número de neutrófilos circulantes. Presume-se que isto ocorra devido aos efeitos das catecolaminas sobre os neutrófilos marginais, com a liberação de neutrófilos para a circulação. Alguns casos de neutrofilia induzidos por estresse podem ser prevenidos pelo pré-tratamento com antagonistas adrenérgicos-β (p. ex., propranolol), sustentando o papel das catecolaminas no processo. A neutrofilia induzida por exercício, no entanto, não é bloqueada pela propranolol, sugerindo que ela ocorra pelo fluxo e perturbação mecânica dos neutrófilos nos pulmões. Um aumento na contagem de leucócitos também se observa no contexto do infarto agudo do miocárdio, mas não se sabe se este é um fator de risco para isquemia cardíaca ou resultado de inflamação.

Induzida por Medicamento

Provavelmente, entre os fármacos mais conhecidos e amplamente utilizados, os corticoesteroides são os que mais se associam a leucocitose. Outros fármacos que estão associados a elevações da CGB e da contagem de neutrófilos em particular incluem os β agonistas e o lítio. O lítio causa neutrofilia através da elevação da produção endógena de fatores estimuladores de colônias (CSF). Tratamento com G-CSF ou GM-CSF também resulta em neutrofilia e, embora este seja o efeito desejado, a neutrofilia pode ser bastante pronunciada se não adequadamente monitorada.

Malignidades não Hematológicas

A leucocitose pode ser vista em uma série de malignidades não hematológicas. Alguns tumores (pulmão, língua, rins, a bexiga) parecem secretar G-CSF por si só como um fator de crescimento hematopoético ectópico. Outros tumores (pulmão, estômago, mama), na vigência de metástases ósseas e da medula óssea, podem ocasionar uma *reação leucoeritroblástica*, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, trombocitose e anormalidades incluindo hemácias nucleadas e hemácias em forma de lágrima (Fig. 170-

3). A presença de entidades não hematopoéticas invadindo a medula óssea (câncer metastático, fibrose, doença granulomatosa) é denominada *mielofitise*.

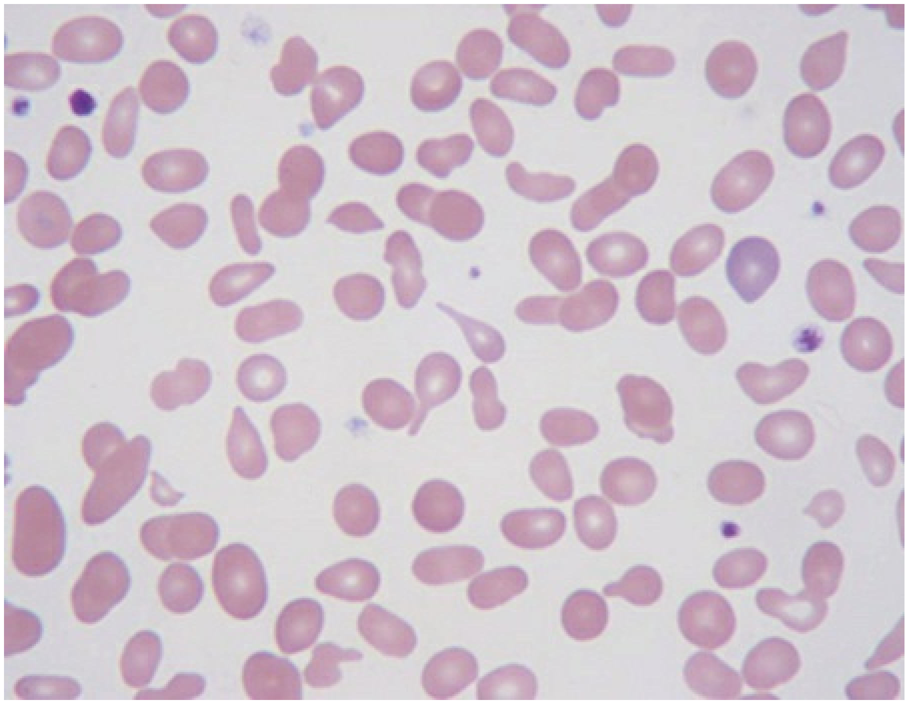

FIGURA 170-3 Alterações mielofitísicas na morfologia eritrocitária. Observe formas proeminentes de lágrima. (De Rose M, Berliner N. Disorders of red blood cells. In Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, et al, eds. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine,* 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2010:522, Fig. 49-2.)

Estímulo da Medula

A destruição periférica de hemácias e plaquetas, como visto na anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica idiopática, pode estimular a medula óssea e se refletir em leucocitose. A recuperação das contagens celulares após supressão da medula, como no caso da quimioterapia, pode resultar em uma leucocitose rebote que pode durar por várias semanas.

Causas Primárias da Neutrofilia

Neutrofilia Hereditária

A neutrofilia hereditária é uma doença genética autossômica dominante caracterizada por uma contagem elevada de leucócitos na faixa de 20.000 a 100.000/μL com esplenomegalia e alargamento da diploe do crânio. Os neutrófilos nesta doença parecem funcionar normalmente, e os pacientes não apresentam risco aumentado de infecção bacteriana ou outras sequelas.

Neutrofilia Idiopática Crônica

Neutrofilia crônica idiopática é uma condição marcada por leucocitose na faixa de 11.000 a 40.000/μL com biópsia normal da medula óssea. Em uma série de 20 anos de acompanhamento, os pacientes com esta condição não possuíam nenhuma consequência

por esta contagem elevada de leucócitos.

Anomalia de Pelger-Huët

Pacientes com a anomalia Pelger-Huet (APH) são muitas vezes diagnosticados incorretamente como uma CGB com desvio à esquerda, pois muitos neutrófilos maduros são erroneamente interpretados como bastonetes. Embora esses pacientes não tenham, de fato, leucocitose, a alteração frequentemente traz a suspeita de uma infecção aguda ou processo inflamatório devido a este aparente desvio à esquerda. A APH se deve a uma mutação no gene do receptor da lamina B e se manifesta com neutrófilos maduros de cromatina condensada e aglomerada com núcleo bilobulado (ver Fig. 160-20 no Capítulo 160). Esses neutrófilos, entretanto, funcionam normalmente. Vários fármacos podem reversivelmente induzir pseudo-APH, incluindo colchicina, sulfonamidas, ibuprofeno, taxoides e valproato. A pseudo-APH também é vista em alguns pacientes portadores de mielodisplasia (Capítulo 188). A deficiência de vitamina B_{12} ou folato pode aumentar a lobulação nuclear de neutrófilos em pacientes com APH, talvez prejudicando o diagnóstico. Com a correção da deficiência vitamínica, no entanto, a morfologia aberrante do núcleo do neutrófilo retorna.

Síndrome de Down

Até 10% dos pacientes com síndrome de Down desenvolvem uma doença mieloproliferativa transitória (DMT) relacionada à leucocitose de sangue periférico com os blastos e acúmulo de megacarioblastos no sangue, fígado e medula óssea. Reações similares também são relatadas em pacientes com trissomia 21 em mosaico que são fenotipicamente normais. A TMD se resolve espontaneamente na maioria dos pacientes, mas pode progredir para leucemia megacarioblástica (LMK) em 23% a 30% dos pacientes afetados. Esta desordem fascinante é atribuível à aquisição de mutações no gene *GATA1*, que codifica um fator de transcrição chave para a regulação hematopoética, levando à perda de expressão GATA-1 normal e a expressão de uma proteína truncada GATA-1. Evidências sustentam que estas mutações são adquiridas durante a vida fetal, e os pacientes apresentam TMD na primeira infância. A patogênese de progressão para AMKL requer presumivelmente novos eventos genéticos e é o foco de intenso estudo.

Deficiência da Adesão Leucocitária

Pacientes com DAL apresentam leucocitose, defeitos de ativação de neutrófilos dependente de estímulo, infecções recorrentes e separação tardia do cordão umbilical. A DAL é uma anormalidade da adesão leucocitária como reflexo da perda de moléculas de adesão da superfície. A DAL I se deve à ausência ou redução acentuada na cadeia comum β de integrinas β_2, resultando em perda da expressão de leucócito associado à função antígeno 1 (LFA-1), o receptor C3bi e GP150;95. Isso resulta em uma falha em ingerir e matar micro-organismos opsonizados por C3bi. Na LAD II, neutrófilos não possuem sialil-Lewis X, o ligante para a L-selectina expressa nas células endoteliais. Neutrófilos parecem morfologicamente normais, mas apresentam defeitos na quimiotaxia, adesão e fagocitose.

Urticária Familiar ao Frio

A urticária familiar ao frio é caracterizada pela presença de febre, leucocitose, urticária, eritema, conjuntivite e dor à palpação da pele e músculo na exposição ao frio. A erupção é composta pelo infiltrado neutrofílico. A síndrome parece estar relacionada à diminuição dos níveis do inibidor de C1-esterase e está associada a mutações no gene *CIAS1* ou cromossomo 1q.

Leucemia Mieloide Crônica e Outros Distúrbios Mieloproliferativos

A leucemia mieloide crônica (LMC) e outras neoplasias mieloproliferativas (ou seja, policitemia vera [PV] e a trombocitemia essencial [TE]) são discutidas em detalhes nos Capítulos 190 e 169, respectivamente. Eles são os principais distúrbios hematológicos primários adquiridos associados à neutrofilia. Eles são caracterizados pela expansão clonal de precursores mieloides e aumento da liberação de células mieloides imaturas e maduras para o sangue periférico. A LMC em sua apresentação deve ser geralmente diferenciada de uma reação leucemoide. Em contraste com uma reação leucemoide, a LMC é caracterizada pela presença de anormalidades de outras linhagens de células sanguíneas ("panmielose") e pela presença de anormalidades específicas. Portanto, o esfregaço de sangue periférico na LMC (mas não reação leucemoide) demonstra números aumentados em todas as células das séries neutrofílica, classicamente com uma proporção maior de metamielócitos e mielócitos, mas podem exibir basofilia, eosinofilia, anemia e trombocitose concomitantes. A LMC é caracterizada pela presença diagnóstica do cromossomo Filadélfia [t(9;22)], que pode ser identificado no sangue periférico através da detecção de translocação de *BCR-ABL* por fluorescência na hibridização *in situ* (FISH) ou pela reação em cadeia da polimerase para transcriptase reversa (RT-PCR). PV e TE, por outro lado, são marcadas por um aumento da massa dos glóbulos vermelhos e uma trombocitose, respectivamente, que muitas vezes é acompanhada por leucocitose. Tanto a PV quanto a TE estão associadas a mutações ativadoras do gene da *JAK2* (95% a 97% e 23 a 75% para PV e TE, respectivamente).

A contagem de fosfatase alcalina leucocitária (FAL) era historicamente usada na avaliação laboratorial de granulocitose como marcador diagnóstico para doença mieloproliferativa. A contagem de FAL é muito baixa (normalmente 0) no contexto da LMC e elevada na PV. A contagem de FAL tem uma ampla faixa normal e, em termos práticos, era definitivamente útil apenas no contexto da LMC, porque contagens "altas" de FAL também podem ser observadas em ambientes infecciosos e inflamatórios. Com a disponibilidade de diagnóstico genético molecular direto da LMC pelo ensaio para o gene da fusão *BCR-ABL*, ela pode não ser mais recomendada como um teste de diagnóstico.

Pós-plenectomia

Os pacientes desenvolvem leucocitose após a esplenectomia, e isso pode ser de longa duração, em função da perda de um importante local de marginação neutrofílica. Isso não tem importância clínica, exceto porque leva à avaliação desnecessária para outras patologias.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Como descrito anteriormente, a leucocitose adquirida é mais comumente o resultado de uma infecção aguda ou crônica, ou inflamação. Quando ocorre na ausência de febre, aberrações em reagentes de fase aguda, derrames e edema, ou outros sinais e sintomas de inflamação, ela ainda pode ser secundária a fármacos ou neoplasia não hematológica subjacente. Como tal, ela deve ser vista como um sinal de um sistema hematopoético saudável, respondendo a um estresse externo. A avaliação da medula óssea é, portanto, raramente indicada. No entanto, a persistência de leucocitose na ausência de sinais e sintomas de inflamação ou infecção, neoplasias não hematológica, e drogas agressoras deve ser avaliada para uma doença mieloproliferativa primária ou neoplasia hematológica clonal, particularmente quando há evidência de uma reação leucoeritroblástica. LMC e PV podem ser excluídas por diagnóstico molecular no sangue periférico como foi descrito previamente. Neste contexto, o exame da medula óssea é indicado, para avaliar quanto à infiltração da medula óssea por infecção, tumor, ou fibrose, e deve incluir culturas para tuberculose e infecção fúngica, bem como citogenética e citometria de fluxo (Fig. 170-4).

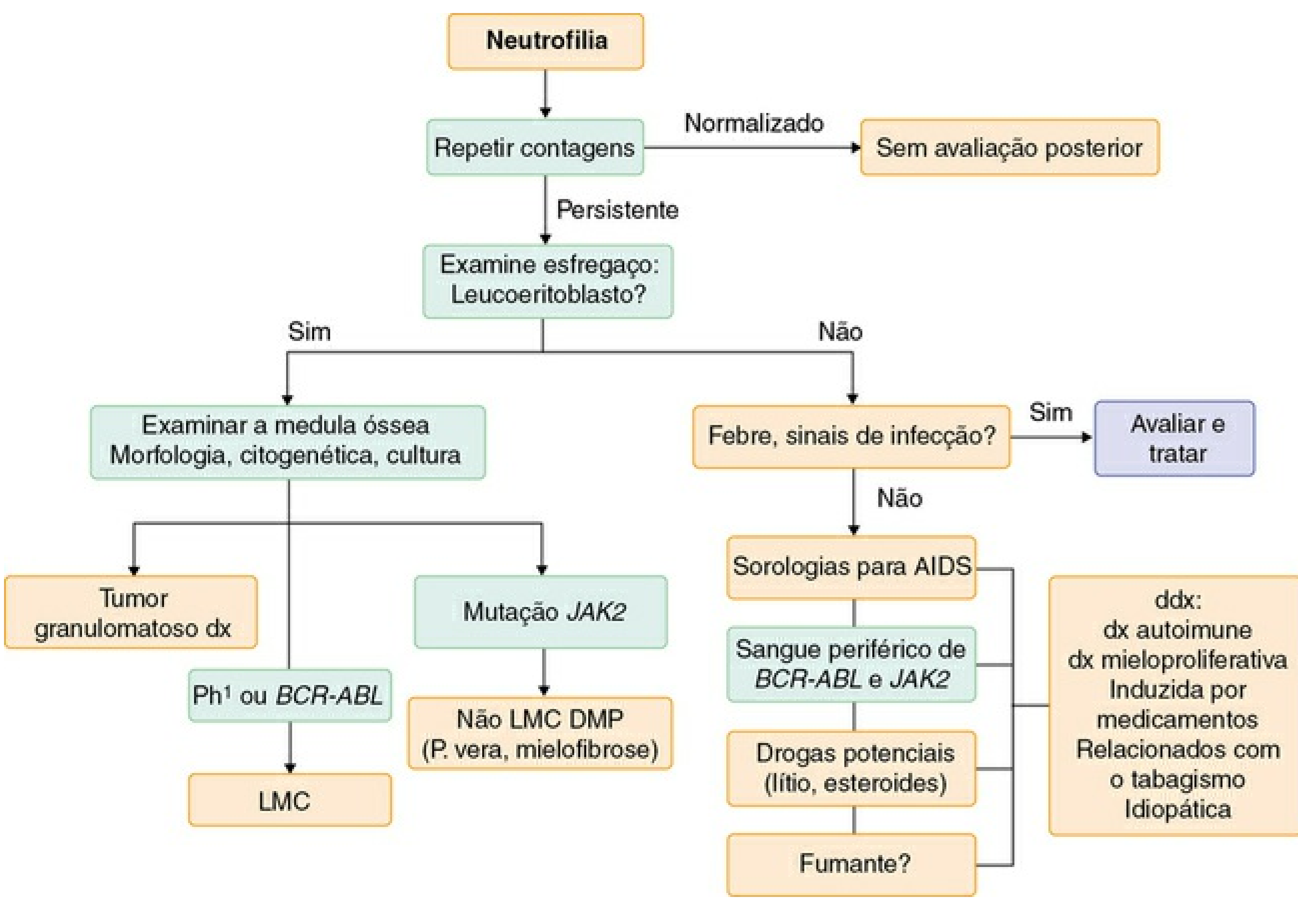

FIGURA 170-4 Abordagem diagnóstica para neutrofilia.
DAI = doença autoimune; LMC = leucemia mieloide crônica; ddx = diagnóstico diferencial; dx = doença; DMP = doença mieloproliferativa; Ph[1] = cromossomo Filadélfia; P. vera = policitemia vera.

Leucocitose Decorrente de Expansão de Outras Linhas Celulares

Monocitose e linfocitose também podem levar a elevações da contagem de leucócitos. A monocitose é definida por uma contagem de monócitos absolutas acima de 500/μL, e geralmente ocorre no contexto de inflamação crônica resultante de infecções como a tuberculose, sífilis, ou endocardite bacteriana subaguda, doença autoimune ou por doença granulomatosa e sarcoidose. Ela também pode ser observada em estados pré-leucêmicos, incluindo neoplasias, como leucemia não linfocítica mielomonocítica aguda e leucemia monocítica, histiocitose, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e em vários carcinomas. Finalmente, ela pode ser observada no quadro de neutropenia crônica, após a esplenectomia, e no contexto de recuperação de supressão da medula (Tabela 170-2).

Tabela 170-2

Diagnóstico diferencial de monocitose

I Infecção

a. Doença granulomatosa (tuberculose, doença fúngica)
b. Endocardite
c. Sífilis

II Doenças autoimunes

a. Lúpus, artrite reumatoide
b. Arterite de células gigantes
c. Vasculite

III Doença inflamatória intestinal

IV Sarcoide

V Malignidade

a. Malignidades hematológicas primárias

i. Leucemia mielomonocítica crônica
ii. Leucemia mielomonocítica aguda
iii. Linfoma

b. Tumores sólidos

VI Neutropenia

a. Associada à neutropenia crônica
b. Recuperação da supressão da medula

VII Pós-plenectomia

A linfocitose é definida por uma contagem absoluta de linfócitos de mais de 5.000/μL. As causas mais comuns de elevada contagem de linfócitos são as infecções virais, como vírus Epstein-Barr e vírus da hepatite. Embora a maioria das infecções bacterianas possa causar neutrofilia, pertussis e doença da arranhadura do gato em função do *Bartonella henselae* podem causar uma impressionante linfocitose. Outras infecções que podem causar linfocitose secundária são a toxoplasmose e a babesiose. Reações de hipersensibilidade a drogas ou doença do soro também se associam a linfocitose. Transtornos primários que causam uma linfocitose incluem leucemia linfocítica crônica (LLC) e linfocitose monoclonal de células B (Tabela 170-3; ver também Tabela 190-2 e Capítulo 190).

Tabela 170-3

Diagnóstico diferencial de linfocitose

I Infecção
a. Infecção viral
i. Vírus Epstein-Barr
ii. Citomegalovírus
iii. Hepatite
b. Infecções bacterianas
i. Coqueluche
ii. Bartonela
iii. Tuberculose
iv. Sífilis
v. Riquétsia
vi. Babésia
II Reações de hipersensibilidade
a. Doença sérica
b. Hipersensibilidade a fármacos
III Doença hematológica primária
a. Leucemia linfocítica crônica
b. Linfocitose de células B monoclonais
c. Linfoma Não Hodgkin

A eosinofilia é definida por uma contagem de eosinófilos absolutos de mais de 400/μL. Eosinófilos proliferam sob a influência da IL-5 e desempenham um papel na fagocitose e na modulação da toxicidade decorrente da degranulação do mastócito em reações de hipersensibilidade. A eosinofilia é, portanto, mais frequentemente observada no contexto de reações a drogas, alergia, atopia e asma. Uma variedade de infecções, particularmente infecções parasíticas e, em menor grau, infecções fúngicas, podem ser associadas a um grande número de eosinófilos circulantes. A eosinofilia também pode ser o resultado de condições inflamatórias e autoimunes, como na vasculite Churg-Strauss. Doença ateroembólica e insuficiência da adrenal também podem causar eosinofilia. Há vários cânceres que têm sido associados à expansão politípica de eosinófilos, incluindo linfomas e tumores sólidos. Existe também inúmeros distúrbios clonais de eosinófilos que ocorrem no contexto de algumas leucemias. Finalmente, há um grupo heterogêneo de distúrbios denominados *síndromes hipereosinofílicas*. Uma fusão de genes *FIP1L1-PDGFRA* confirmou que alguns desses são distúrbios clonais primários de eosinófilos; a clonalidade de outras síndromes hipereosinofílicas pode ser difícil de se estabelecer (ver Tabela 173-1 no Capítulo 173).

Neutropenia

A neutropenia pode ser reflexo de baixos números de neutrófilos circulantes com reserva neutrofilica baixa ou normal. O risco de infecção na configuração da neutropenia,

portanto, é altamente dependente do tamanho do grupo de armazenamento de neutrófilos. Embora a neutropenia é definida por uma contagem absoluta de neutrófilos de menos de 1.500/μL, pacientes com contagens de neutrófilos abaixo deste número podem ter diferentes riscos e taxas de infecção dependendo da causa da neutropenia. Por exemplo, pacientes neutropênicos, devido à quimioterapia, falência da medula óssea, ou exaustão da medula óssea experimentam infecção em taxas muito maiores do que aqueles com síndromes neutropênicas crônicas e neutropenia imunomediada. A neutropenia pode ser congênita ou adquirida. As seções seguintes discutirão primeiro os distúrbios neutropênicos congênitos, o estudo dos quais tem fornecido importantes esclarecimentos sobre a mielopoiese normal e, então, as causas secundárias de neutropenia (Tabela 170-4).

Tabela 170-4

Diagnóstico diferencial de neutropenia

I Neutropenia congênita

a. Neutropenia étnica e benigna familiar (constitucional)
b. Neutropenia congênita grave

i. Autossômica dominante (mutação *ELANE*)
ii. Autossômica recessiva (síndrome de Kostmann; [mutação *HAX2*])
iii. Ligada ao cromossomo X (mutação *WASP*)
iv. Outros defeitos raros (mutação *G-CSFR*, desconhecida)
c. Neutropenia cíclica
d. Síndrome de Shwachman-Diamond
e. Anemia de Fanconi
f. Disqueratose congênita
g. Doença de armazenamento de glicogênio tipo Ib
h. Mielocatexia
i. Síndrome de Chédiak-Higashi
j. Síndrome de Griscelli tipo II
k. Síndrome de Hermansky-Pudlak II

II Neutropenia adquirida

a. Infecção
b. Pós-infecção
c. Induzida por fármacos
d. Neutropenia imune

i. Neutropenia imune primária
ii. Secundária à doença autoimune

1. Artrite reumatoide

(a) Síndrome de Felty
(b) Doença do linfócito granular grande
2. Lúpus eritematoso sistêmico
3. Granulomatose de Wegener
4. Hipertireoidismo
iii. Aplasia pura de glóbulos brancos associada à timoma
iv. Doença do linfócito granular grande
e. Insuficiência primária da medula óssea

i. Anemia aplástica
ii. Síndrome mielodisplásica
iii. Leucemia aguda
f. Marginação e hiperesplenismo
g. Deficiências nutricionais
h. Neutropenia idiopática crônica em adultos (CINA)

ELANE = elastase dos neutrófilos; G-CSFR: receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos; WASP = proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.

Causas Primárias da Neutrofilia

Neutropenia Étnica e Benigna Familiar (Constitucional)

A faixa de normalidade da contagem de neutrófilos é geneticamente determinada e pode ser variável. Vários grupos raciais e étnicos foram observados com uma proporção relativamente alta dos membros que são neutropênicos em comparação com as faixas normais publicadas, geralmente são jovens, e em grande parte, indivíduos brancos. Isto é chamado de *neutropenia constitucional* e é observada entre uma variedade de grupos étnicos, inclusive afro-americanos, judeus iemenitas, judeus falasha e beduínos africanos. Polimorfismos de um único nucleotídeo no gene para o receptor antígeno de quimiocina Duffy (DARC) demonstraram estar associados à raça e são um candidato postulada para explicar as diferenças raciais e étnicas nas contagens de neutrófilos. Há também uma condição chamada de *neutropenia familiar benigna* hereditária autossômica dominante que é caracterizada por contagens de neutrófilos na faixa de 800 a 1.400/μL. Ambas as neutropenias familiar benigna e étnica não têm sido associadas a *nenhum* risco elevado de infecção.

Neutropenia Congênita Severa

Primeiro descrita por Rolf Kostmann em 1956, a neutropenia congênita severa (NCS) é um distúrbio de neutropenia grave com contagens de neutrófilos de menos de 500/μL, apresentando-se no período neonatal com infecções bacterianas recorrentes. Essas infecções podem ocorrer precocemente logo nos primeiros meses de vida e muitas vezes incluem onfalite e abscessos perirretais. Muitas vezes há um aumento em outras linhagens de células mieloides, incluindo monócitos e eosinófilos. A biópsia de medula óssea revela uma "parada de maturação" em pacientes de NSC com ausência de elementos neutrófilos maduros. A NCS pode seguir os padrões de herança autossômica dominante e recessiva ligada ao cromossomo X e tem sido demonstrada em associação às mutações em uma variedade de genes, resumidos na Tabela 170-5.

Tabela 170-5

Síndrome da neutropenia congênita

SÍNDROME	PADRÃO DE HERANÇA	GENE
SCN	Autossômica dominante	ELANE (~60%)
	Autossômica recessiva	HAX1 (~5%)
	Ligada ao cromossomo X	WASP (~5%)
	Autossômica recessiva	G6PC3 (~2%)
	Autossômica dominante	Gfi1 (rara)
	Autossômica dominante	G-CSFR (rara)
Neutropenia Cíclica	Autossômica dominante	ELANE
Outros Sintomas Congênitos		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Ligada ao cromossomo X	SBDS
Anemia de Fanconi	Autossômica recessiva	FANCA-FANCO
Disqueratose congênita	Variável	Telomerase e genes relacionados
Doença de armazenamento de glicogênio tipo 1b	Autossômica recessiva	G-6-PT
Mielocatexia	Autossômica dominante	CXCR4
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autossômica recessiva	LYST
Síndrome de Griscelli tipo 2	Autossômica recessiva	RAB27A
Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2	Autossômica recessiva	AP3B1

ELANE = elastase dos neutrófilos; G6PC3 = glicose-6-fosfatase, subunidade catalítica 3; G-6-PT = glicose-6-fosfatase translocase; G-CSFR = receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos; LYST = gene regulador lisossômico de tráfego; SBDS = Síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond; SCN = neutropenia congênita grave; WASP = proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.

Elastase de neutrófilos (ELA2, agora ELANE) é uma serina protease que é sintetizada em altos níveis no estágio de promielocítico da maturação neutrofílica e é acondicionada em grânulos primários. Originalmente, a hipótese era de que as mutações em ELANE levam a um tráfego celular defeituoso e ao acúmulo citoplasmático, desencadeando subsequente apoptose de neutrófilos. Evidências mais recentes, no entanto, sugerem um mecanismo pelo qual o acúmulo de elastase mutantes dos neutrófilos no retículo endoplasmático ativa a resposta da proteína desdobrada, levando à apoptose. A NCS resultante destas mutações é herdada de modo autossômico dominante. A Hax-1 é uma proteína mitocondrial com homologia fraca ao bcl-2, e sua ausência resulta em apoptose dependente das mitocôndrias. Ela é a proteína mutável implicada nos casos originais autossômicos recessivos de NSC descritos por Kostmann. Embora todos os casos de NSC fossem originalmente referidos como *síndromes de Kostmann*, o termo é reservado agora a este subgrupo de NSC autossômica recessiva. A proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) regula a polimerização da actina em células hematopoéticas e a deficiência desta proteína resulta na síndrome de Wiskott-Aldrich, caracterizada por pequenas plaquetas em baixo número, infecções sinopulmonares e eczema. Outro

fenótipo de mutação WASP, no entanto, é a trombocitopenia ligada ao X e neutropenia. Mutações na subunidade catalítica 3 da glicose-6-fosfatase (*G6PC3)* são as causas mais recentemente descobertas em um subconjunto de pacientes de NSC; perda homozigota dessa enzima metabólica também parece levar à ativação da resposta da proteína desdobrada e ao aumento da apoptose de seus precursores.

A NCS era anteriormente uma doença da infância e começo da infância porque poucos, ou nenhum, paciente sobrevivia até a idade adulta. Entretanto, o advento da disponibilidade de G-CSF recombinante e a observação de que o G-CSF é capaz de elevar a contagem de neutrófilos e evitar infecções na maioria dos pacientes têm permitido que estas crianças sobrevivam. Alguns pacientes necessitam de doses muito altas de G-CSF, mas as respostas são vistas em 80% a 90% dos indivíduos. O aumento da sobrevida conduziu à emergente percepção de que a NCS predispõe ao desenvolvimento de mielodisplasia e leucemia aguda (SMD/LMA), com o desenvolvimento da SMD/LMA em uma taxa de aproximadamente 2% ao ano, e um risco cumulativo de cerca de 30% em 10 anos. Pacientes refratários ao G-CSF parecem apresentar um maior risco de transformação leucêmica. Como discutido adiante, o desenvolvimento de SMD/LMA é frequentemente associado à aquisição de uma mutação no gene que codifica o receptor de G-CSF. Há considerável controvérsia sobre a potencial contribuição da administração de G-CSF para o risco de transformação maligna em crianças com NCS que recebem tratamento por toda a vida com G-CSF (ver adiante em Displasia Tratamento).

Duas classes de mutações do receptor de G-CSF foram associadas à NCS e hiper-responsividade ou hiporresponsividade do receptor. Estudos iniciais visando demonstrar que a NCS foi causada por mutação do gene do G-CSF ou do receptor de G-CSF não implicam que tais mutações estejam presentes na patogênese de um número significativo de pacientes com NSC. Entretanto, um pequeno número de pacientes têm demonstrado que a presença de mutações no gene receptor de G-CSF que bloqueiam a união ao ligante produzem uma forma resistente de NCS ao G-CSF. Mais importante, contudo, estudos identificaram uma mutação missense que introduz um códon finalizador e leva à deleção da porção distal do domínio intracelular do receptor sabidamente responsável pela sinalização de diferenciação. Isto tem sido presumido como a causa da proliferação de progenitores hematopoéticos à custa de maturação, e passou a ser associado à hipersensibilidade ao G-CSF, sugerindo que essa mutação pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da SMD/LMA no contexto de NSC. Entretanto, se essa mutação possui de fato importância patogênica para o desenvolvimento da SMD/LMA e se o G-CSF influencia o risco de desenvolvimento da mutação e de transformação leucêmica não se sabe ainda.

Neutropenia Cíclica

A neutropenia cíclica é definida como períodos de neutropenia (≤200/μL) que duram de 3 a 5 dias e ocorrem em intervalos de aproximadamente 21 dias. Esses períodos de neutropenia podem ser marcados por febre recorrente, feridas na boca e infecções da pele, do trato respiratório superior e orelhas. O distúrbio pode ser herdado, predominante, ou esporádico. A neutropenia cíclica congênita também tem demonstrado

ser associada às mutações no gene da elastase neutrofílica em todos os casos testados até o momento. O diagnóstico anteriormente exigia a demonstração de neutropenia transitória por meio de contagens sanguíneas a cada duas a três semanas durante um período de seis semanas, mas agora pode ser estabelecido por sequenciamento do gene da elastase neutrofílica. Ela é tratada com sucesso com G-CSF e não está associada a um maior risco de transformação leucêmica. Casos raros de neutropenia cíclica adquiridos na idade adulta têm sido associados a doenças sistêmicas como linfocitose granular grande ou linfoma das células T.

Outras Síndromes Associadas a Neutropenia Congênita

Uma série de outras síndromes congênitas está associada à neutropenia como uma das constelações de anormalidades associadas a doenças. Essas incluem a síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Fanconi, disqueratose congênita, doença de armazenamento de glicogênio Ib, mielocatexia, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli II e síndrome de Hermansky-Pudlak II.

Síndrome de Shwachman-Diamond geralmente começa como uma neutropenia isolada, mas progride para insuficiência medular e está também associada à disfunção pancreática e anormalidades esqueléticas. O gene responsável foi identificado, o gene da síndrome de Shwachman- Bodian-Diamond (*SBDS*), e está envolvido na regulação de RNA ribossomal. Esses pacientes são portadores de um risco maior para transformação leucêmica.

A anemia de Fanconi se deve a mutações em genes envolvidos no reparo do DNA e, como tal, leva mais tempo para desenvolver a insuficiência medular nestes pacientes (idade média, 7 anos). Pacientes com anemia de Fanconi apresentam frequentemente, em adição à insuficiência medular, baixa estatura com anomalias dos membros superiores e manchas hiperpigmentada acastanhadas, embora cerca de um terço não apresente qualquer anormalidade física. A triagem é feita pelo teste de fragilidade cromossômica após a exposição ao DEB ou à mitomicina C, bem como a avaliação direta para mutações conhecidas do gene de Fanconi. O transplante de células-tronco é curativo, porém apresenta uma alta morbi mortalidade.

Disqueratose congênita é uma síndrome de distrofia ungueal, leucoplasia e anomalias da pigmentação da pele com neutropenia associada ou anemia aplástica, ou ambas. Ela pode ser uma herança autossômica recessiva ou dominante ou ligada ao cromossomo X e presume-se que esteja associada às mutações em vários genes de manutenção do telômero. Ela geralmente não se apresenta até a segunda década de vida.

A doença de armazenamento de glicogênio Ib é herdada de modo autossômico recessivo e caracteriza-se por uma neutropenia intermitente secundária a falhas na atividade oxidativa, com subsequente apoptose dos neutrófilos circulantes. Hepatomegalia e crises metabólicas também são as marcas dessa doença e se devem a mutações no gene para a enzima glicose-6-fosfatase translocase. A neutropenia de *mielocatexia* é causada pela retenção de neutrófilos maduros na medula óssea, apesar de uma baixa contagem periférica de neutrófilos. Durante a infecção, no entanto, pacientes com mielocatexia tipicamente possuem uma súbita elevação na contagem de neutrófilos, o que torna sua

evolução clínica relativamente mais benigna. Há uma associação entre esta condição e hipogamaglobulinemia e verrugas, a síndrome de WHIM (*v*errugas, *h*ipogamaglobulinemia, *i*munodeficiência e *m*ielocatexia). Ela tem demonstrado ser ocasionada por mutações heterozigotas no gene que codifica o receptor de quimiocina CXCR4.

A síndrome de Chédiak-Higashi, a síndrome de Griscelli II e *a síndrome de Hermansky-Pudlak II* são todas síndromes de albinismo e a neutropenia ocorre devido a defeitos no tráfego vesicular. A síndrome de Chédiak-Higashi se deve a mutações em um gene regulador lisossômico de tráfego (*LYST*) e é caracterizada por albinismo oculocutâneo, sangramento, doença neurológica progressiva e aumento da suscetibilidade à síndrome hemofagocítica. Pacientes com síndrome de Griscelli II também apresentam uma suscetibilidade aumentada à síndrome hemofagocítica, bem como albinismo e neutropenia periódica; a síndrome de Griscelli II é causada por mutações no gene que codifica o pequeno guanosina trifosfatase RAB27a, que está envolvido na liberação de mieloperoxidase de grânulos primários dos neutrófilos. Finalmente, a síndrome de Hermansky- -Pudlak II é causada por mutações no gene *AP3B1* gene, que codifica uma parte de uma proteína de transporte complexo que está envolvida no tráfego vesicular em muitos tipos de células e parece estar envolvida no tráfico de elastase neutrofílica. Ela também é marcada por albinismo, anormalidades plaquetárias e fibrose pulmonar.

Causas Secundárias de Neutropenia

Neutropenia Relacionada à Infecção

Várias infecções virais podem causar uma neutropenia transitória que normalmente se resolve à medida que a viremia desaparece. Estas incluem a varicela, sarampo, rubéola, hepatite A e B, vírus Epstein-Barr, influenza, parvovírus e citomegalovírus. Os mecanismos são variados e podem envolver redistribuição, a produção diminuída e destruição imunológica de neutrófilos. O vírus de imunodeficiência humana e a síndrome da imunodeficiência adquirida podem causar leucopenia e neutropenia da mesma forma, provavelmente, em decorrência de aumento do sequestro secundário a esplenomegalia como também através de destruição imunomediada por anticorpos antineutrofílicos. Inúmeras outras infecções atípicas como *Mycobacterium tuberculosis*, erliquiose, riquétsias, tularemia, brucelose e algumas infecções estafilocócicas podem causar neutropenia moderada. Qualquer infecção ocasionando uma sepse grave pode causar neutropenia, mas isso geralmente ocorre através do consumo da reserva neutrofílica medular e é vista tipicamente em recém-nascidos e pacientes idosos, e não em indivíduos com uma medula saudável e madura. Durante a sepse, há também o aumento da marginação de neutrófilos pela ativação do sistema complemento, exacerbando a neutropenia.

Neutropenia Induzida por Droga e Neutropenia Devido à Lesão Medular

Neutropenia induzida por droga é a causa mais comum de neutropenia. Inúmeros fármacos têm sido implicados em neutropenia e agranulocitose, em ambos os padrões

são previsíveis e idiossincrásicos. O mecanismo da leucopenia ocorre predominantemente dentro do compartimento medular, mas certas drogas também se associam a uma maior destruição ou à remoção dos neutrófilos periféricos. Dentro do compartimento medular, muitas drogas podem ocasinar uma supressão medular direta e dose-dependente, enquanto outras estimulam uma destruição imunomediada. O padrão típico da neutropenia induzida por droga é a neutropenia que ocorre cerca de 1 a 2 semanas após a exposição à droga e uma recuperação que começa em poucos dias após a interrupção da administração. Entretanto, em casos atípicos a apresentação pode ocorrer muito depois do início da utilização da droga, e outros podem estar associados a maiores intervalos para a recuperação da contagem de neutrófilos (Fig. 170-5). Pacientes com agranulocitose induzida por drogas podem apresentar sepse aguda, e é associada a um risco significativo de mortalidade aguda. A recuperação geralmente é precedida pelo aparecimento de monócitos e formas imaturas de neutrófilos. Quanto mais hipercelular é a medula óssea ao diagnóstico, maior é a recuperação precoce da medula óssea. Algumas drogas conhecidamente podem causar neutropenia, além dos antineoplásicos, antiviral e agentes imunossupressores, incluem a clozapina, a tioamidas e a sulfassalazina. A recuperação neutrofílica é acelerada pelo G-CSF, embora não existam dados definitivos que comprovem que ela melhora a sobrevida.

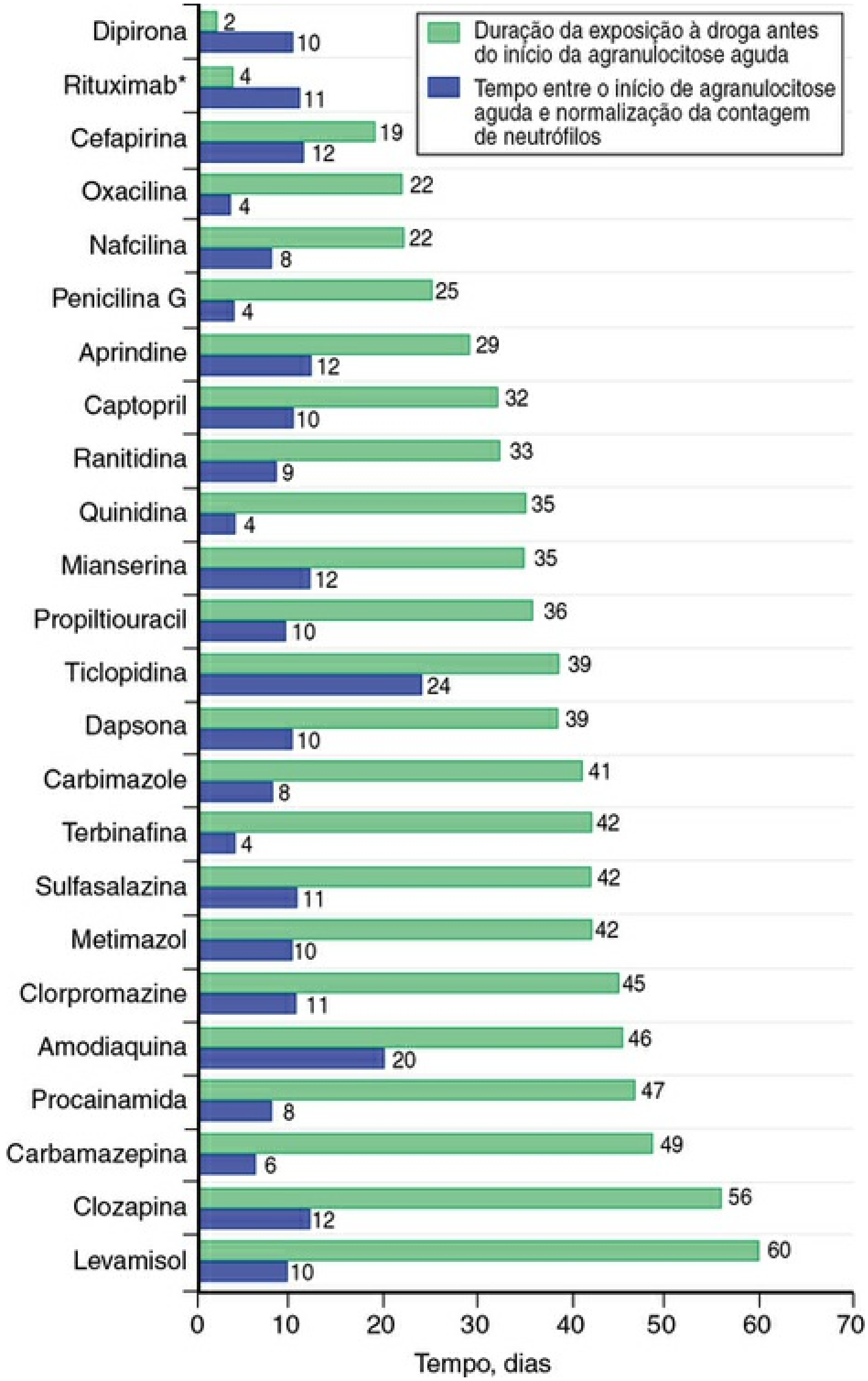

FIGURA 170-5 Duração média do tratamento e neutropenia.
Somente fármacos com mais de três relatos definitivos ou prováveis sobre o tempo entre o início da agranulocitose aguda e a normalização da contagem de neutrófilos, e a duração do tratamento antes do início de agranulocitose aguda eram considerados. (De Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146: 657-665.)

A radiação pode ocasionar lesão medular levando a um estado de insuficiência medular aguda ou crônica; em altas doses, é também um fator de risco para o desenvolvimento de mielodisplasia e leucemia. Essas neoplasias hematopoéticas podem, por si só, causar insuficiência medular, isto porque as células malignas se profileram dentro da medula óssea ocupando este espaço, assim como podem causar fibrose, ambas levando citopenias. Estas doenças são discutidas com mais detalhes em Capítulos 188 e 189, respectivamente. Da mesma forma, o carcinoma metastático do osso também pode

causar insuficiência medular, pois a medula óssea é cada vez mais ocupada pelas células metastáticas.

Neutropenia Imune

Infecção e drogas causam uma destruição imunomediados de neutrófilos. No entanto, a neutropenia imune pode também ocorrer como um fenômeno isolado (neutropenia imune primária) ou como uma manifestação de uma doença autoimune sistêmica subjacente (neutropenia imune secundária). A neutropenia autoimune primária é uma doença de crianças com menos de 4 anos; a mediana de idade é de 6 a 12 meses. Embora o risco infeccioso seja aumentado, o tratamento é restrito aos antibióticos profiláticos, com G-CSF reservado para episódios de infecção aguda. Noventa e cinco por cento dos pacientes têm remissão espontânea em 2 anos. Quase todos esses pacientes possuem anticorpos antineutrófilos dirigidos contra os antígenos derivados do receptor de FcγIIIb; estes anticorpos mediam a destruição de neutrófilos por sequestro no baço ou por lise mediada por complemento.

A *neutropenia autoimune secundária* é uma doença de adultos e pode ser vista em associação a hipertireoidismo, granulomatose de Wegener, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (LES). O papel de anticorpos antineutrófilos nesses pacientes é menos claro. Mais de 50% dos pacientes com LES, por exemplo, têm anticorpos antineutrófilos, porém muitos possuem as contagens de neutrófilos normais, e há uma fraca correlação entre a presença de anticorpos e o número de neutrófilos. A *síndrome de Felty* e a *síndrome de grandes linfócitos granulares* merecem menções separadas. Síndrome de Felty ocorre em associação à artrite reumatoide de longa duração (RA) (Capítulo 272), e é caracterizada por esplenomegalia e neutropenia profunda. A síndrome de grandes linfócitos granulares muitas vezes ocorre no contexto da AR, mas também pode ocorrer como um fenômeno isolado. Tanto a síndrome de Felty quanto a síndrome de grandes linfócitos granulares estão associadas a uma proliferação de linfócitos granulares grandes, com fenótipo de superfície característico ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ e $CD57^+$). No contexto da AR, essas duas síndromes forma originalmente compreendidas como doenças separadas, com a síndrome de Felty sendo policlonal e a síndrome de grandes linfócitos granulares representando uma proliferação monoclonal de grandes linfócitos granulares, mas, com o aumento da sensibilidade de detecção de populações de linfócitos monoclonais, essa distinção não é nítida. Finalmente, foi observado que mais de 90% dos pacientes de AR com síndrome são positivos para antígeno leucocitário humano (HLA)-DR4, postulando que as duas entidades representam extremos de um único espectro da doença. Esta restrição HLA não é encontrada entre os pacientes sem AR com linfócitos granulares grandes. Ambas as síndromes causam a destruição de neutrófilos imunomediada por uma ampla série de mecanismos, incluindo anticorpos antineutrofílicos e destruição mediada por células. Alguns pacientes também podem ter resistência a G-CSF mediada por anticorpos inibitórios de G-CSF.Existem outras formas raras de neutropenia imune. A neutropenia neonatal isoimune é uma neutropenia moderada a grave do recém-nascido causada pela passagem transplacentária de anticorpos da imunoglobulina G materna contra alelos herdados do pai, resultando em

neutropenia de maneira similar ao desenvolvimento de anemia em doença hemolítica de Rh. Aplasia pura dos glóbulos brancos é uma doença rara e associada a infecções piogênicas graves, como também ao timoma em mais de dois terços dos casos. Ela também ocorre após a terapia de ibuprofeno. No exame de medula óssea os precursores mieloides estarão ausentes. Ela é imunomediada, mas a remoção do timoma em casos associados à timoma pode não ser suficiente para remissão. A terapia adjuvante com ciclofosfamida, corticosteroides, ciclosporinas e imunoglobulina intravenosa pode ser necessária.

Neutropenia Relacionada ao Aumento da Marginação e Hiperesplenismo

A ativação do complemento pode resultar em neutropenia aguda e crônica, como resultado do aumento da marginação do grupo de neutrófilos circulantes. Isso é atribuído ao fato de que C5a torna os neutrófilos mais aderentes e, assim, propensos a agregação dentro dos vasos pulmonares. Isto é observado em pacientes queimados e reações transfusionais. A ativação de complemento pode também levar à destruição neutrofílica, como na hemoglobinúria paroxística noturna. O grupo de neutrófilos circulantes também pode estar reduzido na associação com hiperesplenismo, embora isto seja tipicamente menos comum e menos pronunciado do que a anemia e trombocitopenia observadas em pacientes com baço aumentado.

Neutropenia por Deficiência de Nutricional

Várias deficiências de vitaminas e minerais, particularmente B_{12}, folato e cobre, são associados à neutropenia. Deficiências dessas vitaminas e minerais resultam em mielopoiese ineficaz, na interrupção da maturação, e em alterações megaloblásticas com dissincronia núcleo-citoplasmática. O achado característico no contexto de anemia megaloblástica é a hipersegmentação de neutrófilos (Fig. 170-6).

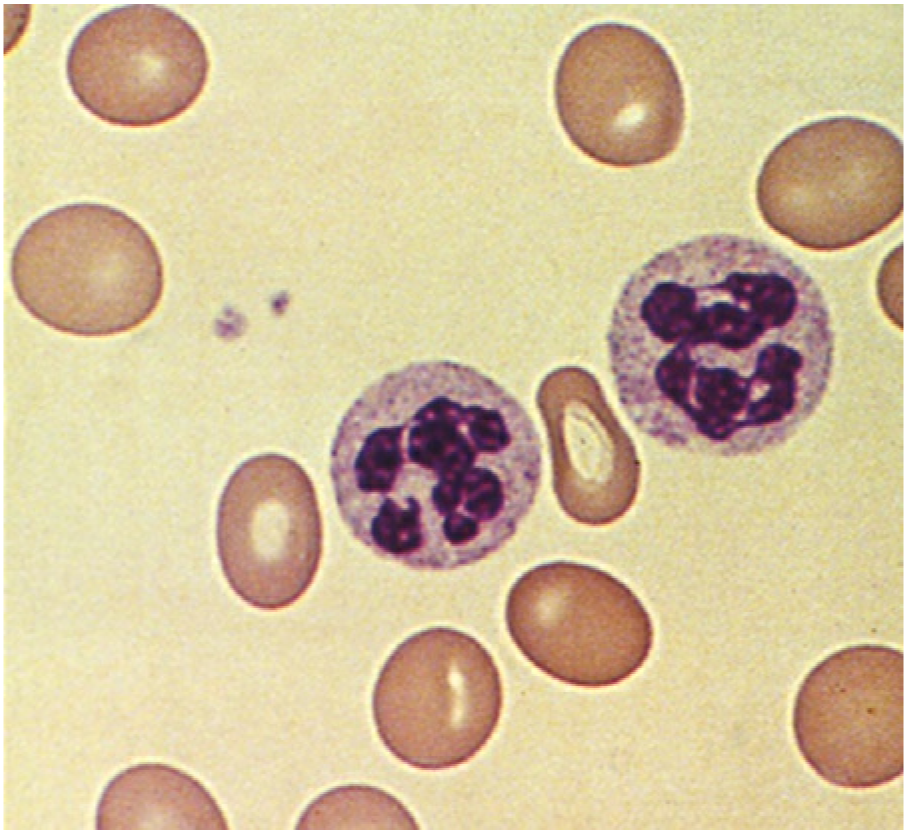

FIGURA 170-6 Sangue periférico com macrocitose e neutrófilos hipersegmentados na anemia megaloblástica.

Neutropenia Idiopática Crônica

Neutropenia crônica idiopática em adultos (NCIA) é talvez a mais intrigante forma de neutropenia. Os pacientes se apresentam com neutropenia crônica, que é frequentemente um achado incidental nos exames de sangue de rotina, tornando impossível saber a quanto tempo a neutropenia está presente. Eles não possuem evidências de doença autoimune, deficiência nutricional, ou mielodisplasia. A síndrome é heterogênea, com uma ampla variedade de contagens de neutrófilo. Um grupo destes pacientes da Grécia tem sido estudado por Papadaki e seus colegas, que relataram uma produção aumentada do fator de transformação do crescimento-β (TGF-β) e consequente supressão da medula, ocasionando uma doença inflamatória subjacente não diagnosticada. Esses pacientes, entretanto, tendem a ter neutropenia muito leve, com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN), que é raramente inferior a 800. Parece provável que esses pacientes tenham uma predisposição étnica à neutropenia, e de fato a neutropenia tem demonstrado estar vinculada a um polimorfismo genético no lócus TGF-β. Parece provável que esses pacientes devam ser distinguidos dos outros pacientes de NCIA, muitos dos quais têm uma CAN abaixo de 200. A etiologia da neutropenia nesses pacientes é totalmente desconhecida. Entretanto, a história natural da NCIA, mesmo em face de uma contagem muito baixa de neutrófilos, é geralmente benigna. A maioria dos pacientes não necessita de terapia, embora aqueles com contagens muito baixas devam ser tratados com G-CSF quando desenvolvem febre no contexto de infecções. Alguns pacientes com infecções recorrentes ou úlceras aftosas incômodas necessitam de tratamento crônico com G-CSF. Esses pacientes geralmente respondem a

doses bastante baixas de G-CSF, e não há nenhum relato de aumento do desenvolvimento da SMD/LMA.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Neutropenia por si só não é associada a muitos sinais clínicos e sintomas outros do que aqueles da condição causal. Ela se torna clinicamente evidente, no entanto, quando resulta em infecção. Embora os pacientes com uma CAN abaixo de 1.000/μL apresentam um risco levemente aumentado de infecção, o risco é substancialmente maior quando a contagem de neutrófilos cai abaixo de 500/μL. Dada a falta de neutrófilos, os sinais e sintomas da infecção podem estar atenuados; como tal, a pneumonia pode estar presente com um mínimo infiltrado na radiografia de tórax, ou infecção do trato urinário com apenas uma leve piúria. Dado isto, a febre em qualquer paciente neutropênico deve ser considerada uma emergência com pronta coleta de culturas e administração da terapia antibiótica empírica.

Quando a febre, infecção ou sepse e neutropenia se apresentam concomitantemente e, pela primeira vez, pode ser difícil determinar se a neutropenia é anterior à infecção ou, se, em vez disso, é o resultado da infecção. O exame do esfregaço de sangue periférico pode ser útil em relação a isto, pois uma elevação de bastonetes e a evidência de granulação tóxica sugerem a última.

Como a neutropenia induzida por droga é a causa mais comum de neutropenia adquirida, uma história cuidadosa de todas as exposições a fármacos e toxinas é recomendada. Da mesma forma, deve haver uma avaliação cuidadosa para condições inflamatórias e malignas subjacente como o fator precipitante da neutropenia. O tempo de evolução da neutropenia e infecções podem fornecer pistas para a etiologia da neutropenia (aguda contra crônica, persistente contra cíclica, neonatal contra infância contra adulta). Deve-se prestar atenção para a pele, ossos, anexos e as unhas porque anormalidades podem apontar para uma das síndromes de neutropenia congênita. Avaliação do hemograma completo, esfregaço de sangue periférico e níveis de vitamina B_{12} e níveis de folato também devem ser realizados.

Quando a neutropenia não é grave e está associada à anemia e à trombocitopenia, deve-se considerar a possibilidade de hiperesplenismo. Em muitos casos, o diagnóstico pode ser feito pelo achado de esplenomegalia palpável. Entretanto, especialmente em pacientes obesos, exame de imagem abdominal deve ser usado para avaliar o tamanho do baço. A ultrassonografia abdominal permite a avaliação do fluxo venoso portal com estudos de Doppler. Se o aumento do baço é confirmado, a etiologia da esplenomegalia (Capítulo 171) deve ser determinada. Isto pode refletir uma esplenomegalia congestiva secundária à hipertensão porta (como resultado da cirrose, esteatose hepática, ou insuficiência cardíaca congestiva, entre outros) ou esplenomegalia infiltrativa devido a um processo maligno ou benigno; síndrome de Felty deve ser considerada no contexto de AR. Em pacientes com neutropenia crônica, na ausência de um histórico de infecção ou exposição a droga ou toxina, ou deficiência evidente de folato ou vitamina B_{12}, o exame da medula óssea deve ser realizado para excluir mielodisplasia, com avaliação da morfologia, citometria de fluxo para síndrome de grandes linfócitos granulares, e

citogenética. Uma vez que a medula normal tenha sido obtida, subsequentes exames da medula óssea não são indicados em pacientes com NCIA (Fig. 170-7).

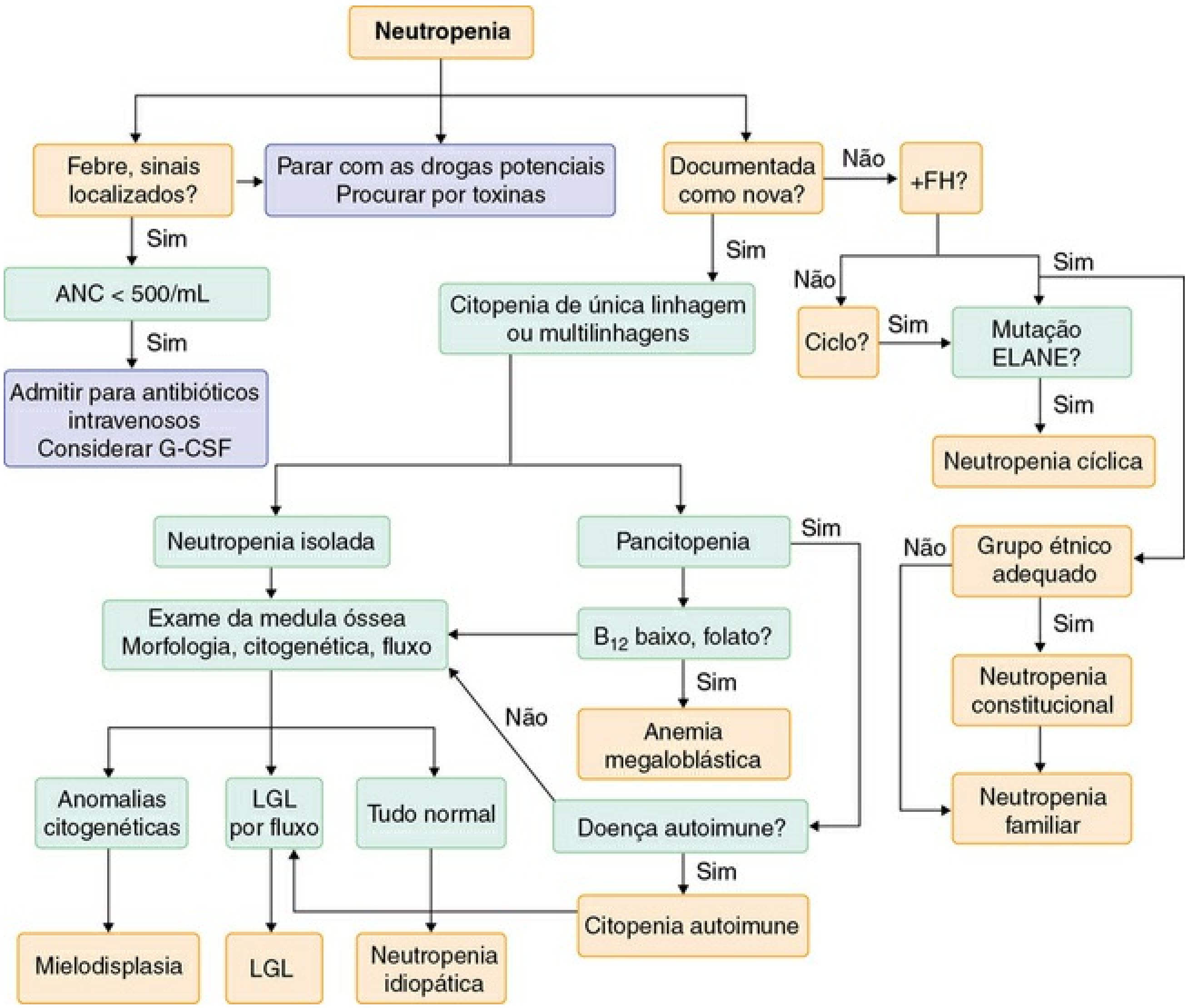

FIGURA 170-7 Abordagem diagnóstica para neutropenia. CAN = contagem absoluta de neutrófilos; ELANE = gene da elastase neutrofílica, HF = histórico familiar; G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos; IV = intravenoso; LGL = leucemia de grandes linfócitos granulares.

Tratamento e manuseio Rx

O manuseio da neutropenia (Capítulo 289) dependente da etiologia da depressão da contagem de neutrófilos, bem como de sua gravidade, e da presença ou ausência de febre ou infecção. A neutropenia febril é uma emergência clínica, porque estes pacientes estão em risco de instabilidade hemodinâmica e choque séptico. Portanto, esses pacientes devem ser avaliados minunciosamente com coleta de culturas prontamente, e os antibióticos devem ser administrados dentro de 30 a 60 minutos da apresentação, antes da obtenção dos resultados de culturas. A pronta administração empírica de uma combinação de antibióticos antipseudomonas em pacientes com neutropenia no início de febre resultou em um benefício clínico, tanto com relação à

resposta quanto à sobrevida. Com o advento das cefalosporinas de nova geração, estudos têm mostrado que a monoterapia com uma cefalosporina de terceira ou quarta geração logo no início da febre pode ser suficiente. A adição de um segundo agente antipseudomona, vancomicina ou agente antifúngico é justificada em pacientes considerados de risco para infecção por pseudomonas resistentes, infecção por Gram-positivo resistente, ou infecções fúngicas, respectivamente, ou em face de uma falha em se tornam afebris dentro de 3 a 5 dias da administração de antibiótico. Essas considerações são discutidas em mais detalhes no Capítulo 289. A forma como lidar com o paciente neutropênico afebril não infectado é mais sutil e dependente da etiologia da neutropenia. Pacientes com neutropenia imunomediada são tipicamente tratados com terapia imunossupressora, incluindo os corticosteroides, globulina antitimocítica ou ciclosporina, ou uma combinação destes, objetivando principalmente o tratamento da doença autoimune subjacente. Pacientes em geral respondem bem ao G-CSF, embora no contexto da AR, isto pode induzir uma exacerbação dos sintomas articulares. Pacientes com a síndrome de grandes linfócitos granulares muitas vezes respondem à terapia com uma dose baixa de metotrexate, ciclosporina ou baixas doses de ciclofosfamida.

Pacientes com neutropenia congênita, incluindo idiopática, congênita grave, ou neutropenia cíclica, são geralmente tratados com sucesso com G-CSF durante anos. Antes do uso do G-CSF, a idade média de óbito destes pacientes era de 2 a 3 anos. Desde o advento do G-CSF, no entanto, a expectativa de vida foi estendida por décadas até a idade adulta. A terapia é diária e crônica, com doses variando pelo tipo de neutropenia e a capacidade de resposta do indivíduo à terapia. Ela é geralmente é bem tolerada, embora acelerada perda óssea tenha sido observada. O crescimento e o desenvolvimento não parecem ser afetados. Pacientes com NCS, tipicamente necessitam das doses maiores, enquanto aqueles com neutropenia idiopática requerem menores, e os pacientes com neutropenia cíclica, ficam em algum lugar entre elas. Um aumento na taxa da SMD/LMA foi descrito com o uso de G-CSF em pacientes com NCS, mas isso tem ocorrido coincidentemente com a melhora da sobrevida. A maior incidência da SMD/LMA pode, então, resultar do fato de que os pacientes vivem mais e com uma doença cuja história natural inclui um risco de desenvolvimento da SMD ou LMA. Certamente, a observação de que mutações adquiridas no receptor de G-CSF estão presentes em 65% a 80% dos pacientes com NCS que desenvolvem a SMD ou a LMA sugere um potencial mutagênico em direção à leucemogênese, mas não se sabe se esta é aumentada ou acelerada pela administração de G-CSF. Pacientes com neutropenia idiopática e cíclica não desenvolvem a SMD ou a LMA, apesar da terapia com G-CSF. Entretanto, evidências recentes sugerem que o risco para a SMD/LMA nos pacientes com NCS é muito maior naqueles que necessitam de altas doses de G-CSF (>10 μg/kg/dia), e pacientes com neutropenia idiopática e cíclica geralmente respondem a doses muito menores de G-CSF.

Em pacientes com NCIA, o G-CSF deve ser reservado para episódios febris agudos, a menos que o paciente tenha infecções recorrentes. Pacientes com NCIA tratados com G-CSF podem apresentar efeitos colaterais significativos, incluindo febre, sintomas

gastrointestinais e esplenomegalia. Consequentemente, em pacientes com NICA que necessitam da administração crônica de G-CSF, a citocina deve ser administrada na mais baixa dose necessária para prevenir infecções; geralmente suficiente para manter CAN acima de 500/ul. Para pacientes com neutropenia inflamatória, infecciosa ou induzida por droga, a recomendação é tratar a condição subjacente ou interromper o agente agressor. Isso, porém, não é sempre possível imediatamente, como nos casos de pacientes infectados pelo HIV com infecções oportunistas ou na terapia antirretroviral, no uso de imunossupressor em receptores de transplante de órgãos sólidos e medula óssea no tratamento e na profilaxia antiviral, e pacientes nos pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. O uso profilático do G-CSF nesses pacientes mostrou ser eficaz para melhorar a CAN e diminuir as taxas de infecção e a neutropenia febril, mas não tem sido associado a uma vantagem comprovada ou consistente de sobrevida.[1] Frente a esses achados, muitas diretrizes de sociedades oncológicas profissionais recomendam o uso profilático de G-CSF em pacientes que estão recebendo quimioterapia,que possuem uma taxa de 20% ou mais de desenvolver a neutropenia febril com base na idade, comorbidades, características de doença e mielotoxicidade do esquema quimioterápico. Além disso, ela é recomendada para uso durante transplante hematopoético da célula-tronco, para pacientes que estão recebendo quimioterapia para linfoma não Hodgkin ou quimioterapia de dose intensificada e para os pacientes com um histórico de neutropenia febril que recebem nova quimioterapia. O uso de antibióticos profiláticos também tem sido pesquisado, predominantemente em pacientes neutropênicos recebendo quimioterapia. Estudos iniciais na década de 1980 e da década de 1990 demonstraram uma melhor evolução infecciosa, mas não na sobrevida relacionada a infecção ou global. Mais recentemente, diversos estudos aleatórios com quinolonas profilática em pacientes que estão recebendo quimioterapia demonstraram uma melhora nas taxas de infecção e neutropenia febril.[2-4] Uma meta-análise de estudos avaliando o uso profilático de quinolonas em pacientes que estão recebendo quimioterapia foi o primeiro a documentar benefício para sobrevida global, apesar da maioria destes pacientes possuir neoplasias hematológicas em oposição a neoplasias sólidas. As diretrizes atuais da Sociedade Americana de Doencas Infecciosas não recomendam o uso de antibióticos profiláticos em pacientes submetidos à quimioterapia mielossupressora, com exceção de trimetoprim-sulfametoxazol em pacientes em risco de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. A profilaxia antibiótica não é geralmente utilizada fora do contexto do transplante de células-tronco. O uso de antibióticos para prevenir a infecção em pacientes com neutropenia relacionada a outras causas não tem sido extensivamente estudado, mas não é tipicamente recomendado e deve estar baseado no contexto clínico. O transplante de medula óssea (Capítulo 181) pode ser curativo para uma série de neutropenias congênitas e síndromes de falência medular. Ele não é, no entanto, livre de riscos e deve, portanto, ser reservado a pacientes com neutropenia grave complicada por infecção recorrente, demonstrando estar definitivamente relacionada à falência medular.

Leucopenia por Deficiência de Outras Linhas Celulares

A produção de linfócitos ocorre em uma variedade de locais anatômicos e o tráfego de linfócitos daqueles locais é bidirecional, dificultando a compreensão da dinâmica linfocitária assim como com os neutrófilos. Apesar disso, a contagem de linfócitos periféricos parece ser mantida em uma faixa estreita em 2.000 a 4.000/μL, 20% das quais são células B, e 70% das quais são células T. A linfocitopenia, então, é uma contagem total de linfócitos abaixo de 1.500/μL. Ela pode ser o resultado de produção diminuída, defeitos de tráfego, ou perda ou destruição aumentada. A diminuição da produção pode ocorrer como resultado de desnutrição calórica e de proteína; dano ao grupo de linfócitos progenitores secundário à radiação, quimioterapia ou agentes imunossupressores; e imunodeficiência congênita. Excesso de glicocorticoides endógenos ou exógenos pode causar linfocitopenia, alterando o tráfego de linfócitos. Isto também pode ocorrer como resultado de infecções agudas bacterianas ou fúngicas, certas infecções virais e doença granulomatosa. Por fim, muitos vírus podem causar destruição direta de linfócitos, assim como os anticorpos antilinfocíticos observados em pacientes com doenças autoimunes. Os linfócitos também podem ser perdidos pelo sistema linfático intestinal nos casos de enteropatia com perda de proteínas, doenças primárias dos intestinos ou do sistema linfático intestinal, ou edema intestinal secundário à insuficiência cardíaca grave. Quando a linfocitopenia é descoberta, uma avaliação abrangente do sistema imune deve ser realizada, incluindo a subtipagem de linfócitos, imunoglobulinas quantitativas e o teste cutâneo para detectar deficiência da imunidade mediada por células. O tratamento é, tipicamente, direcionado à doença subjacente, mas a imunoglobulina intravenosa pode ser administrada em pacientes que são hipogamaglobulinêmicos, e o transplante pode ser realizado em pacientes com deficiências graves da imunidade mediada por células relacionado ao comprometimento da produção e função de linfócitos.

Monocitopenia, eosinopenia e basofilopenia podem ser vistas no contexto de síndromes de falência medular ou como resultado de infecção aguda, malignidade ou lesão grave. Acredita-se que isso se deva a elevações em glicocorticoides, prostaglandinas e a epinefrina. A elevação desses fatores humorais tem maior impacto sobre os eosinófilos, de modo que a falta de eosinopenia em qualquer destas situações deve levantar a suspeita imediata de insuficiência adrenal, síndrome mieloproliferativa primária, infecção parasítica, ou síndrome hipereosinofílica primária. A monocitopenia é vista com menos frequência, provavelmente devido a diversos papéis monócitos desempenham na fisiologia humana normal; neutropenia prolongada e extrema pode não ser compatível com a vida.

Grau A

1. Sung, L., Nathan, P. C., Alibhai, S. M., et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007; 147:400–411.
2. Bucaneve, G., Micozzi, A., Menichetti, F., et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005; 353:977–

987.
3. Cullen, M., Steven, N., Billingham, L., et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005; 353:988–998.
4. Gafter-Gvili, A., Fraser, A., Paul, M., et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005; 142:979–995.

Leituras sugeridas

Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytoe-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47:8–32. *Diretrizes de consenso para uso alvo.*

Apinantriyo, B., Lekhakula, A., Rujirojindakul, P. Incidence, etiology and bone marrow characteristics of non-chemotherapy-induced agranulocytosis. *Hematology*. 2011; 16:50–53. *Agentes antimicrobianos (63%) e agentes antitireoidianos (14%) são as duas causas mais comuns.*

Berliner, N. Lessons from congenital neutropenia: 50 years of progress in understanding myelopoiesis. *Blood*. 2008; 111:5427–5432. *Uma revisão de neutropenia congênita no contexto da nossa compreensão da maturação mieloide normal.*

Dale, D. C., Welte, K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res*. 2011; 157:97–108. *Revisão da genética, manifestações clínicas e a observação de que a maioria dos neutropenia cíclica responde bem ao G-CSF.*

Wilcox, R. A. Cancer-associated myeloproliferation: old association, new therapeutic target. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:656–663. *Novas percepções sobre a importância da leucocitose paraneoplásica associada ao câncer, a chamada reação leucemoide.*

No Brasil

Ao trazer a leucopenia para a realidade brasileira devemos ressaltar a importância de certos agentes infecciosos neste contexto, pois além de vivenciarmos uma atual epidemia pelo vírus da dengue, que é causa não apenas leucopenia como também linfopenia, somos uma região endêmica para esquistossomose e de alta incidência de leishmaniose visceral. Diferentemente da esquistossomose onde a queda na contagem do número de leucócitos é derivada da hipertensão portal ocasionada pela fibrose hepática, a infecção pela leishmaniose se multiplica através do sistema macrofágico, e portanto, danificam fígado, baço e medula óssea.

Abordagem ao paciente com linfadenopatia e esplenomegalia

James O. Armitage

Linfadenopatia

Fisiologia e Anatomia

Os linfonodos estão difusamente distribuídos no corpo, ao longo do curso dos vasos linfáticos, estrategicamente localizados de modo a permitir a filtragem da linfa e a neutralização de micro-organismos e proteínas anormais. A linfa entra no nódulo pelos vasos linfáticos aferentes que terminam no seio subcapsular. O fluido então atravessa o nódulo para sair por um único vaso linfático eferente. Ao fazê-lo, a linfa e o seu conteúdo são expostos às células imunologicamente ativas ao longo do linfonodo. Os linfonodos são formados predominantemente por macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e linfócitos T. Os linfócitos B estão localizados principalmente nos folículos e nas áreas perifoliculares, enquanto os linfócitos T são encontrados em especial nas áreas interfoliculares ou paracorticais do linfonodo. Essas células funcionam juntas para proporcionar o processamento do antígeno, a apresentação do antígeno, o reconhecimento do antígeno e a proliferação dos linfócitos B efetores e dos linfócitos T como parte da resposta imune normal a micro-organismos ou proteínas heterólogas.

Como a resposta imune normal leva à proliferação e expansão de um ou mais componentes celulares dos linfonodos, ela também muitas vezes leva a um aumento significativo no linfonodo. Em crianças pequenas, que são continuamente expostas a novos antígenos, a linfadenopatia palpável é comum. Na verdade, a ausência de linfadenopatia palpável seria considerada anormal. Em adultos, os linfonodos maiores que 1 a 2 cm de diâmetro geralmente são considerados anormais. Entretanto, linfonodos entre 1 e 2 cm de diâmetro na virilha são suficientemente frequentes para serem considerados “normais”.

A proliferação linfoide é uma resposta normal à exposição a antígenos heterólogos. O local dos linfonodos aumentados muitas vezes reflete o local de invasão. Por exemplo, a linfadenopatia cervical seria típica em um paciente com faringite. A linfadenopatia e a proliferação imune generalizada podem ocorrer com um distúrbio sistêmico do sistema imune, com uma infecção disseminada ou com uma neoplasia disseminada. As neoplasias do sistema linfoide podem ser manifestadas como linfadenopatia localizada

ou disseminada.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da linfadenopatia (Tabela 171-1) é vasto, sendo as causas subjacentes responsáveis tanto pela proliferação de células imunologicamente ativas quanto pela infiltração de células ou substâncias heterólogas no linfonodo. Na prática, a causa de linfonodos aumentados muitas vezes é incerta mesmo quando analisadas em retrospecto; nesses casos, culpam-se geralmente os processos infecciosos não reconhecidos.

Tabela 171-1

Causas de linfadenopatia

Infecção
Bacteriana (p. ex., todas as bactérias piogênicas, doença da arranhadura do gato, sífilis, tularemia)
Micobacteriana (p. ex., tuberculose, hanseníase)
Fúngica (p. ex., histoplasmose, coccidioidomicose)
Clamídias (p. ex., linfogranuloma venéreo)
Parasitárias (p. ex., toxoplasmose, tripanossomíase, filariose)
Viral (p. ex., vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, rubéola, hepatite, HIV)
Distúrbios benignos do sistema imune (p. ex., artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença do soro, reações a drogas como a fenitoína, a doença de Castleman, histiocitose sinusoidal com linfadenopatia maciça, histiocitose de células de Langerhans, síndrome de Kawasaki, doença de Kimura)
Distúrbios malignos do sistema imune (p. ex., crônica e leucemia mieloide e linfoide aguda, linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin, linfoma de células T angioimunoblástico, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo com amiloidose, histiocitose maligna)
Outras neoplasias (p. ex., carcinoma de mama, pulmão, melanoma, câncer de cabeça e pescoço, tumores malignos gastrointestinais, tumores de células germinativas, sarcoma de Kaposi)
Doenças de depósito (p. ex., doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick)
Endocrinopatias (p. ex., hipertireoidismo, insuficiência adrenal, tireoidite)
Diversas (p. ex., sarcoidose, amiloidose, linfadenite dermatopática)

As infecções por bactérias, micobactérias, fungos, clamídias, parasitas e vírus são as principais causas de aumento de linfonodo. Os linfonodos na área de drenagem de essencialmente todas as infecções piogênicas podem estar aumentados. Em certas infecções, como a peste bubônica, causada pela *Yersinia pestis*, um aumento drástico regional do linfonodo com linfonodos flutuantes (ou seja, bubões) pode ser uma característica da doença (Capítulo 320). Outras infecções bacterianas têm o aumento dos linfonodos como uma característica proeminente (p. ex., doença da arranhadura do gato, Capítulo 323) e podem mimetizar distúrbios linfoproliferativos. A linfadenopatia mediastinal é vista no antraz inalatório (Capítulo 302). Em algumas partes do mundo, a linfadenopatia cervical é uma manifestação da tuberculose com frequência suficiente para levar à instituição da terapia antituberculose antes de se fazer a biópsia. A linfadenopatia disseminada pode ser vista em casos de infecção por uma variedade de organismos, como *Toxoplasma*, vírus Epstein-Barr (*i.e.*, mononucleose infecciosa), citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Diversos distúrbios não malignos do sistema imune podem levar a uma linfadenopatia localizada ou disseminada. As doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (Capítulo 272) e o lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), que muitas vezes acompanham a linfadenopatia, podem causar um desafio diagnóstico em função do aumento da incidência de linfoma em pacientes com esses distúrbios. Na linfadenopatia que ocorre como uma reação a drogas como a fenitoína, os achados na biópsia do linfonodo às vezes podem ser confundidos com os do linfoma. Dentre as doenças proliferativas benignas do sistema imune que também podem ser confundidas com o linfoma estão a doença de Castleman (Caps. 191 e 400; hiperplasia de linfonodo angiofolicular), histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça e distúrbios vistos com mais frequência na Ásia, como a síndrome de Kawasaki (Capítulo 447) e doença de Kimura.

Todas as células do sistema imune podem tornar-se malignas. Várias dessas neoplasias normalmente se manifestam como linfadenopatia, e podem ser vistas em todas elas. Linfadenopatia como manifestação inicial é a regra para a doença de Hodgkin e para o linfoma não Hodgkin, sendo comum na macroglobulinemia de Waldenström e na leucemia linfocítica crônica de células B, mas é vista apenas ocasionalmente em leucemias mieloides (Caps. 189 a 192) e é rara no mieloma múltiplo. As neoplasias de todos os sistemas do organismo podem causar metástase nos linfonodos e linfadenopatia, que normalmente é vista na área de drenagem do tumor primário, por exemplo, nos linfonodos axilares em pacientes com câncer de mama, linfonodos broncopulmonares e mediastinais em pacientes com câncer de pulmão e linfonodos cervicais em pacientes com cânceres de cabeça e pescoço. Entretanto, a linfadenopatia disseminada também pode ocorrer. Entre os outros distúrbios que podem ter a linfadenopatia como achado inicial estão as doenças de depósito, como a doença de Gaucher (Capítulo 215), endocrinopatias, como o hipertireoidismo (Capítulo 233), sarcoidose (Capítulo 95) e linfadenite dermatopática. A amiloidose (Capítulo 194) pode causar linfadenopatia em pacientes com mieloma múltiplo, amiloidose hereditária ou amiloidose associada a estados inflamatórios crônicos.

A grande parte dos pacientes com linfadenopatia vistos atualmente em clínicas nos Estados Unidos não terá seus diagnósticos determinados na grande parte das vezes (Tabela 171-2). Nesses casos, a linfadenopatia é normalmente vista como reacional à infecção. Quando a linfadenopatia estiver em um local de drenagem de uma infecção conhecida (p. ex., linfadenopatia cervical em pacientes com faringite) ou o paciente tiver uma infecção conhecida associada à linfadenopatia (p. ex., mononucleose infecciosa; Capítulo 385), essa suposição infecciosa normalmente estará correta. De outro modo, caso o paciente tenha um distúrbio imunológico que sabidamente cause linfadenopatia, como artrite reumatoide, isto é normalmente uma explicação aceitável; no entanto, a linfadenopatia progressiva nesses pacientes deve desencadear uma biópsia, pois eles têm um risco aumentado de linfoma. A linfadenopatia localizada e progressiva, particularmente quando associada à febre, sudorese ou perda de peso, requer uma biópsia para excluir linfoma.

Tabela 171-2

Causas mais frequentes de linfadenopatia em adultos nos estados unidos

Infecção inexplicada
Infecção
Em área de drenagem de infecção (p. ex., adenopatia cervical com faringite) Disseminada (p. ex., mononucleose, infecção por HIV) Distúrbios imunes (p. ex., artrite reumatoide) Neoplasias Neoplasias do sistema hematológico (p. ex., leucemias, linfomas) Carcinoma ou sarcoma metastáticos

Avaliação do Linfonodo

A avaliação de um paciente com linfadenopatia inclui um histórico clínico cuidadoso, um exame físico completo, testes laboratoriais e, às vezes, estudos de diagnóstico por imagens para determinar a extensão e o caráter da linfadenopatia. A idade do paciente e quaisquer sintomas sistêmicos associados podem ser dicas importantes na avaliação (Tabela 171-3). A linfadenopatia cervical em crianças é muito menos preocupante que uma linfadenopatia igualmente proeminente em um adulto com 60 anos de idade. A ocorrência de febre, sudorese ou perda de peso aumenta a possibilidade de neoplasia do sistema linfoide. A explicação para a linfadenopatia pode ficar aparente com a identificação do local da infecção, um medicamento específico, um histórico de viagem ou uma malignidade prévia.

Tabela 171-3

Fatores a considerar no diagnóstico de linfadenopatia

Sintomas sistêmicos associados
Idade do paciente
Histórico de infecção, trauma, medicamentos, viagens recentes, neoplasias prévias
Localização: cervical, supraclavicular, epitrocleares, axilar (intratorácica hilar *vs.* mediastinais), intra-abdominal (retroperitoneal mesentérica *vs.* outro), inguinais, femorais, ilíacasLocalizada vs disseminada
Presença de dor ou inflamação
Tamanho
Consistência

O exame físico permite a identificação da linfadenopatia localizada *versus* disseminada.

Os locais particulares de envolvimento podem ser dicas importantes para o diagnóstico, considerando que é provável que as infecções e os carcinomas causem linfadenopatia na drenagem linfática do local do distúrbio. Em geral, os linfonodos dolorosos têm mais probabilidade de serem devidos a processos infecciosos, enquanto a adenopatia indolor aumenta a preocupação por malignidade. A consistência de linfonodos também pode auxiliar no diagnóstico: tipicamente, os linfonodos acometidos por carcinoma metastático têm consistência pétrea; os linfonodos acometidos por linfoma são firmes e elásticos, e os linfonodos aumentados em resposta a um processo infeccioso são macios.

Quanto maior o tamanho do linfonodo, maior é a probabilidade de haver uma causa séria subjacente; linfonodos maiores que 3 a 4 cm de diâmetro em um adulto são bastante preocupantes. O exame físico para avaliar o tamanho do linfonodo é apenas marginalmente preciso e reproduzível, embora seja de longe o método mais amplamente utilizado. Existem métodos muito mais precisos usando diversas técnicas de diagnóstico por imagem.

Imagem

Estudos de diagnóstico por imagem usando radiografias de rotina ou tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia, imagens de ressonância magnética (MRI) e tomografia de emissão de pósitrons (PET), podem ser usados para avaliar a extensão da linfadenopatia no tórax e no abdome (Tabela 171-4). As radiografias torácicas são o método mais econômico e fácil de avaliar a linfadenopatia mediastinal e broncopulmonar, mas não são tão precisas quanto a TC do tórax. A TC e a ultrassonografia constituem as maneiras mais úteis de se avaliar a linfadenopatia abdominal e retroperitoneal. Na maioria dos pacientes, a TC é provavelmente a abordagem mais precisa, mas a ultrassonografia tem a vantagem de ser menos cara e não submeter o paciente à radiação. A MRI e a PET não são estudos de primeira linha para a avaliação da linfadenopatia. A PET é muitas vezes positiva em pacientes com doença de Hodgkin e linfomas não Hodgkin agressivos, podendo avaliar a presença do linfoma ativo em pacientes com linfadenopatia e um diagnóstico comprovado; essas imagens são especialmente úteis para reavaliar pacientes após a terapia, pois os linfonodos nem sempre regridem ao tamanho normal após o tratamento, particularmente no mediastino e no retroperitônio, mesmo que a neoplasia tenha sido erradicada.

Tabela 171-4

Métodos de avaliação do linfonodo

Exame físico
Imagem
Radiografia torácica Ultrassonografia Tomografia computadorizada Ressonância magnética Tomografia por emissão de pósitrons Amostragem (?) Aspiração por agulhas Biópsia por agulha tipo core Biópsia excisional

Procedimentos para Avaliação

A aspiração ou biópsia do linfonodo muitas vezes é necessária para um diagnóstico preciso da causa da linfadenopatia. A aspiração com agulha fina é popular nos dias de hoje e é uma maneira precisa de diagnosticar infecção ou carcinoma envolvendo um linfonodo. Embora os linfomas às vezes possam ser diagnosticados com essa abordagem, ela é inadequada como manobra diagnóstica inicial para linfoma. A biópsia por agulha grossa ("core biopsy") ocasionalmente fornece material suficiente para um diagnóstico inequívoco e a subtipagem do linfoma. Em geral, contudo, a biópsia excisional, que é a que tem mais probabilidade de fornecer ao patologista material adequado para realizar estudos histológicos, imunológicos e genéticos, também é a abordagem mais adequada para se obter o diagnóstico histológico preciso.

Abordagem ao Paciente com Linfadenopatia

Os pacientes com linfadenopatia (Tabela 171-5) procuram os cuidados médicos de diversas maneiras. Talvez a mais comum seja o paciente que tenha percebido um linfonodo no pescoço, na axila ou na virilha e, então, procura uma opinião médica. A linfadenopatia pode também pode ser um achado inesperado em exames físicos de rotina ou como parte de uma avaliação de outra queixa. Por fim, pode-se descobrir que os pacientes têm linfadenopatia inesperada em estudos de diagnóstico por imagem do tórax ou do abdome. Quando os nódulos forem múltiplos ou maiores que 2 a 3 cm, muitas vezes a biópsia é requerida para diagnóstico usando mediastinoscopia, incisão paramediastinal, laparoscopia ou laparotomia.

Tabela 171-5

Abordagem ao paciente com linfadenopatia

O paciente tem uma doença conhecida que cause linfadenopatia? Tratar e monitorar a resolução
Há uma infecção óbvia para explicar a linfadenopatia (p. ex., mononucleose e infecciosas)? Tratar e monitorar a resolução
Os linfonodos são muito grandes e/ou muito firmes e, portanto, sugestiva de neoplasia? Faça uma biópsia.
O paciente está muito preocupado sobre malignidade e é incapaz de ser tranquilizado quanto à improbabilidade de malignidade? Faça uma biópsia.
Se nenhuma das opções é verdadeira, realizar um hemograma completo e, se normal, monitorar por um determinado período (geralmente 2 a 8 semanas). Se os linfonodos não regridem ou se eles aumentam em tamanho, realizar uma biópsia.

A abordagem à queixa de um paciente que tenha recém-descoberto linfadenopatia no pescoço, na axila ou na virilha depende do tamanho, da consistência e do número de linfonodos aumentados, assim como da saúde geral do paciente. Em geral, linfonodos muito grandes ou muito firmes na presença de sintomas sistêmicos, como febre inexplicada, sudorese ou perda de peso, devem levar a uma biópsia dos linfonodos. A abordagem de pacientes com linfonodos na área de drenagem de uma neoplasia tratada previamente (p. ex., nódulos no pescoço de um paciente com histórico de câncer de cabeça e pescoço) pode ser melhor pela aspiração do linfonodo. O carcinoma muitas vezes pode ser diagnosticado dessa maneira, embora seja uma abordagem inadequada para o diagnóstico de neoplasias linfoides. Para linfonodos cervicais, a biópsia excisional deve ser retardada nos pacientes para os quais seja considerado o diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço (Capítulo 196). Esses pacientes devem inicialmente ser submetidos a exames cuidadosos de ouvido, nariz e garganta para evitar a realização de uma biópsia que complique a terapia subsequente. Algumas possibilidades diagnósticas para linfadenopatia localizada são apresentadas na Tabela 171-6.

Tabela 171-6

Algumas considerações diagnósticas para a linfadenopatia

LOCAL	INFECÇÕES	NEOPLASMAS	OUTROS
Cervical	Faringite, outras infecções de cabeça e pescoço, mononucleose, toxoplasmose, TB	Cânceres de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, linfoma	
Supraclavicular		Câncer intra-abdominal (particularmente do lado esquerdo), câncer de pulmão, linfoma	
Axilar	Doença da arranhadura do gato, infecções distais, peste	Câncer de mama, melanoma, linfoma	Implantes de silicone
Mediastinal	TB, infecção fúngica, antraz	Linfoma, câncer de pulmão, tumores das células germinativas	Sarcoidose
Retroperitoneal	TB	Linfoma, câncer testicular, câncer de rim, neoplasias do TGI superior	Sarcoidose
Mesentérica	Apendicite, colecistite, diverticulite, doença de Whipple	Linfoma, câncer do TGI	Doença inflamatória intestinal, paniculite
Inguinais	Infecção distal ou genital, peste, DSTs	Linfoma, melanoma, câncer vulvar	

TGI = trato gastrointestinal; DST = doença sexualmente transmissível; TB = tuberculose.

Para a situação mais comum, na qual o linfonodo é macio e não maior que 2 a 3 cm e o paciente não apresenta doenças sistêmicas óbvias, a melhor abordagem é normalmente a observação por um breve período. A realização de um hemograma completo e de exame do esfregaço periférico pode ser útil no reconhecimento de doença sistêmica (p. ex., mononucleose infecciosa). Antibióticos são frequentemente prescritos a esses pacientes. Se o linfonodo não regredir ao longo de algumas semanas ou se ele aumentar de tamanho, deve ser realizada uma biópsia.

Parte dos cuidados desses pacientes envolve a arte da medicina e as necessidades particulares do paciente. Por exemplo, a biópsia pode ser feita com mais rapidez em um paciente que esteja muito ansioso sobre a malignidade ou que precise de um diagnóstico definitivo rapidamente.

Esplenomegalia

Definição

O baço é o maior órgão linfático do corpo e às vezes sua abordagem clínica é feita como se fosse um linfonodo muito grande. Embora também participe da resposta imune primária à invasão de micro-organismos e proteínas heterólogas, o baço possui muitas outras funções. Ele funciona como filtro para o sangue e é responsável por remover da circulação as hemácias senescentes, assim como células do sangue e outras células cobertas por imunoglobulinas. O sangue entra no baço, é filtrado pelos cordões esplênicos e é exposto a células imunologicamente ativas no baço.

A polpa vermelha esplênica ocupa mais da metade do volume do baço e está no local onde as células vermelhas senescentes são identificadas e destruídas, e os fragmentos destas hemácias são removidos por meio de um processo conhecido como *pitting*. Na ausência da função esplênica, inclusões basofílicas conhecidas como *corpúsculos de Howell-Jolly* são vistas nas hemácias circulantes. A presença de corpúsculos de Howell-Jolly (Fig. 171-1) no sangue periférico indica que o paciente passou por uma esplenectomia ou por um processo que fez com que o baço ficasse não funcional (p. ex., anemia falciforme com infartos esplênicos repetidos ou doença do enxerto contra hospedeiro crônica).

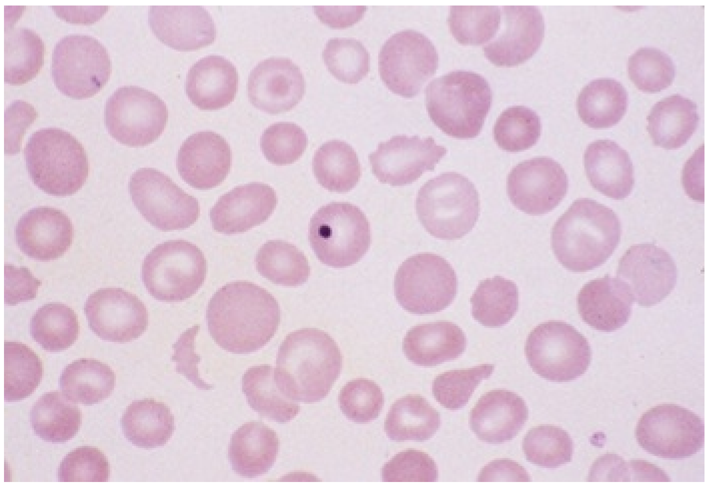

FIGURA 171-1 Corpúsculo de Howell-Jolly em um eritrócito. Esta é uma evidência de esplenectomia ou um baço não funcional

A polpa branca esplênica contém macrófagos, linfócitos B e linfócitos T, participa do reconhecimento de micro-organismos e proteínas heterólogas e está envolvida na resposta imune primária. A ausência de função esplênica torna os indivíduos particularmente sensíveis a determinadas infecções, incluindo sepse por organismos encapsulados, como o *Streptococcus pneumoniae.* O risco de sepse grave está relacionado com a idade quando da esplenectomia ou com as outras causas de perda da função esplênica. Crianças e adultos jovens correm maior risco. Se possível, todos os pacientes devem ser vacinados contra o *S. pneumoniae* e talvez *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* antes da esplenectomia. Alguns médicos receitam penicilina oral (penicilina fenoximetil 250 mg duas vezes ao dia) indefinidamente a seus pacientes que foram esplenectomizados na infância ou na adolescência.

Fisiopatologia

Assim como com a linfadenopatia, as condições associadas à esplenomegalia são extremamente numerosas (Tabela 171-7). Certas infecções bacterianas, como a endocardite (Capítulo 76), a brucelose (Capítulo 318), e a febre tifoide (Capítulo 316) têm a esplenomegalia como manifestação frequente. A tuberculose disseminada (Capítulo 332) é muitas vezes associada à esplenomegalia, e a esplenomegalia também pode ser vista em casos de histoplasmose (Capítulo 340) e toxoplasmose (Capítulo 357). A

esplenomegalia é quase constantemente observada na malária (Capítulo 353). As doenças causadas por riquétsia, como a febre maculosa das Montanhas Rochosas, estão frequentemente associados à esplenomegalia. Uma ampla variedade de infecções virais normalmente causa esplenomegalia, incluindo a mononucleose infecciosa associada ao vírus Epstein-Barr (Capítulo 385) e a hepatite viral (Caps. 150 e 151). A esplenomegalia pode acompanhar a infecção pelo HIV. Os abscessos esplênicos, que normalmente são resultado da disseminação hematogênica de organismos piogênicos, representam uma causa incomum e difícil do diagnóstico da esplenomegalia.

Tabela 171-7

Causas de esplenomegalia

Infecção
Bacteriana (p. ex., endocardite, brucelose, sífilis, febre tifoide, abscesso piogênico) Micobacteriana (p. ex., tuberculose) Fúngicas (p. ex., histoplasmose, toxoplasmose) Parasitárias (p. ex., malária, leishmaniose) Riquétsia (p. ex., febre maculosa das Montanhas Rochosas) Virais (p. ex., vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, HIV, hepatite)
Distúrbios benignos do sistema imunológico (p. ex., artrite reumatoide com síndrome de Felty, lúpus eritematoso sistêmico, reações a drogas como a fenitoína, histiocitose de células de Langerhans, doença do soro)
Distúrbios malignos do sistema imunológico (p. ex., leucemia linfoide ou mieloide aguda ou crônica, linfomas não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, histiocitose maligna)
Outras neoplasias (p. ex., melanoma, sarcoma)
Esplenomegalia congestiva (p. ex., hipertensão portal secundária à doença hepática, trombose esplênica ou da veia porta)
Distúrbios hematológicos (p. ex., anemia hemolítica autoimune, esferocitose hereditária, talassemia major, hemoglobinopatias, eliptocitose, hematopoese extramedular)
Doenças de depósito (p. ex., doença de Gaucher)
Endocrinopatias (p. ex., hipertireoidismo)
Diversos (p. ex., sarcoidose, amiloidose, esplenomegalia tropical, cistos)

A esplenomegalia também pode ser encontrada em diversos distúrbios benignos do sistema imune, incluindo artrite reumatoide (Capítulo 272); sendo que alguns pacientes podem ter síndrome de Felty e granulocitopenia associada. A esplenomegalia é frequentemente vista em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), em determinadas reações a fármacos e na doença do soro.

As neoplasias do sistema hematológico e de órgãos não imunes também podem levar à esplenomegalia. A esplenomegalia normalmente é vista em pacientes com leucemia mieloide crônica e é frequente na leucemia linfoide crônica (Capítulo 190). Ela pode ser encontrada em pacientes com leucemia linfoide ou mieloide aguda, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin e macroglobulinemia de Waldenström, mas é rara no mieloma múltiplo (Capítulo 193). A esplenomegalia isolada (ou seja, sem o aumento dos linfonodos) é característica de certos tumores malignos do sistema linfoide, incluindo a leucemia de células pilosas (Capítulo 190), a variante pró-linfocítica da leucemia

linfocítica crônica (Capítulo 190), e o linfoma da zona marginal esplênica (Capítulo 191). A metástase de carcinomas e sarcomas para o baço é incomum, exceto no melanoma maligno; mesmo no melanoma, contudo, a esplenomegalia palpável é um achado inusitado.

A esplenomegalia pode-se desenvolver do aumento da pressão na circulação esplênica, especialmente na hipertensão portal, causada por uma variedade de distúrbios hepáticos, incluindo cirrose alcoólica (Capítulo 155). Entretanto, ela também pode ocorrer devido a trombose esplênica ou da veia porta.

Dentre os distúrbios hematológicos que podem levar à esplenomegalia palpável estão a anemia hemolítica autoimune, a esferocitose hereditária e várias outras anemias. Em casos de mielofibrose idiopática, o baço é frequentemente um local de hematopoese extramedular (Capítulo 169).

Diversas condições menos comuns podem causar esplenomegalia. O distúrbio de depósito conhecido como doença de Gaucher (Capítulo 215) normalmente apresenta esplenomegalia. A esplenomegalia pode ser vista em endocrinopatias, como o hipertireoidismo (Capítulo 233). A sarcoidose (Capítulo 95) e a amiloidose (Capítulo 194) podem ser manifestadas como esplenomegalia. A *esplenomegalia tropical* é um termo utilizado para descrever os baços palpáveis descobertos em pacientes que vivem em áreas tropicais, podendo ter inúmeras causas.

Diagnóstico

Avaliação do Tamanho e da Função Esplênica

Exame Físico

A capacidade de realizar um exame físico preciso e determinar a presença do baço aumentado (Tabela 171-8) é uma habilidade importante, mas não facilmente aprendida. O exame físico do baço pode ser realizado com o paciente na posição supina ou em decúbito lateral direito. Inspeção, percussão, auscultação e palpação são todas partes importantes de uma avaliação precisa. É raro que um baço seja tão grande que seja visível, e cujo movimento possa ser percebido com a respiração. Entretanto, em pacientes com essa condição, é possível não encontrar a esplenomegalia se não se iniciar a palpação baixa o suficiente para encontrar a borda. Ocasionalmente, a percussão do quadrante superior esquerdo auxilia na identificação de uma área de macicez que se mova com a respiração e possa levar à identificação da esplenomegalia. O tamanho esplênico é normalmente registrado como a quantidade de centímetros que o baço desce abaixo do arco costal esquerdo na linha mesoclavicular durante a inspiração. Embora a auscultação não seja parte regular do exame esplênico, a existência de um atrito esplênico na inspiração pode levar ao diagnóstico de infarto esplênico. No exame físico, o rim esquerdo às vezes é confundido com o baço, mas sua incapacidade de se mover com a respiração da maneira típica do baço em geral permite a distinção.

Tabela 171-8

Métodos para a avaliação do baço

Métodos
Exame físico
Imagem
Ultrassonografia
Tomografia computadorizada
Tomografia do fígado-baço
Tomografia por emissão de pósitrons
Biópsia
Aspiração com agulha
Esplenectomia
Laparotomia (esplenectomia total ou parcial)
Laparoscopia

Avaliação Laboratorial

Os estudos laboratoriais muitas vezes são valiosos na verificação da função esplênica. Em pacientes com baço ausente ou com um baço não funcional, os corpúsculos de Howell-Jolly serão vistos nas hemácias circulantes (Fig. 171-1). Hiperfunção esplênica (uma condição conhecida como *hiperesplenismo*) está associada às citopenias: o baço é o reservatório normal para uma proporção significativa de plaquetas, e a função desse reservatório pode levar à trombocitopenia em pacientes com esplenomegalia. Pacientes com anemia hemolítica autoimune normalmente têm esplenomegalia palpável, ao contrário dos pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (imune).

O diagnóstico por imagem do baço pode ser feito por ultrassonografia, TC, varreduras tradicionais com radionuclídeo, e PET (Fig. 171-2). A ultrassonografia pode oferecer uma determinação precisa do tamanho esplênico, sendo fácil de ser repetida. A TC normalmente fornece uma visão melhor da consistência do baço, além de poder identificar tumores ou abscessos esplênicos que seriam ignorados de outra maneira. A PET pode auxiliar na avaliação de lesões focais no baço. A varredura de fígado/baço com tecnécio pode ser importante na identificação de doenças hepáticas como causa da esplenomegalia; em pacientes com cirrose criptogênica, uma varredura de fígado/baço com tecnécio que mostre uma atividade maior no baço que no fígado pode ser a dica inicial de doença hepática.

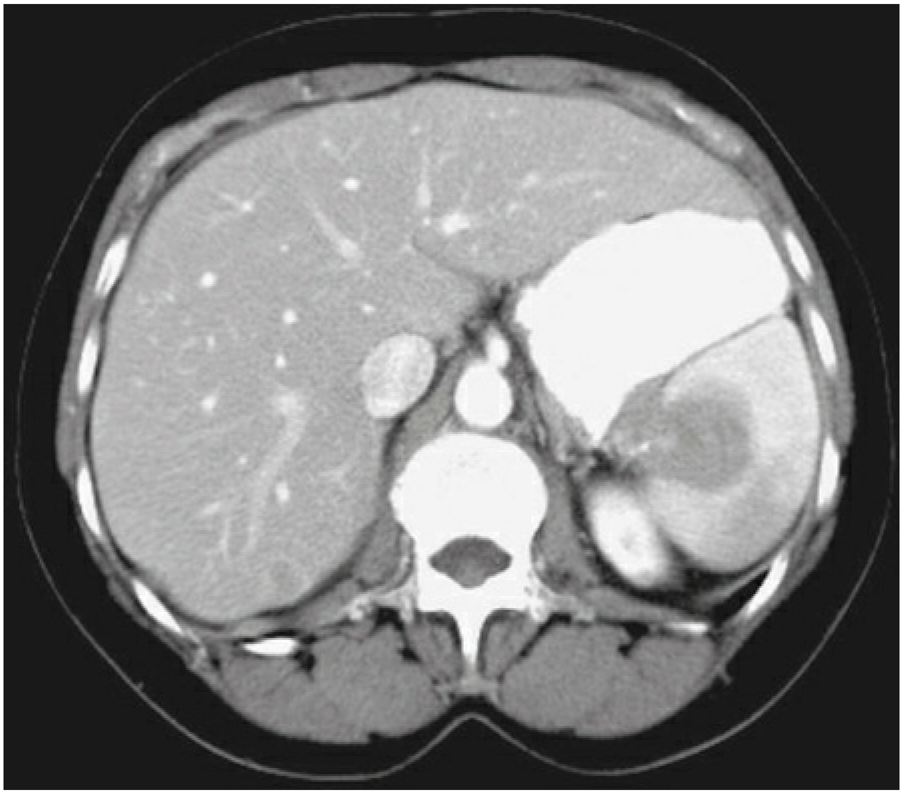

FIGURA 171-2 Baço aumentado com adenocarcinoma metastático.

Em função do local do baço e de sua propensão à hemorragia, a aspiração com agulha ou a biópsia por agulha tipo core do baço raramente são realizadas. Em geral, uma "biópsia" esplênica envolve esplenectomia, que pode ser realizada no momento da laparotomia ou com laparoscopia. Contudo, uma esplenectomia feita por via laparoscópica leva à maceração do órgão, podendo diminuir as informações para o diagnóstico. Em crianças muito novas, nas quais a esplenectomia causa um alto risco de infecções sérias, como infecções pneumocócicas, a esplenectomia parcial às vezes pode ser realizada. Os pacientes que são submetidos à esplenectomia no momento do trauma e ruptura esplênicos podem ter células esplênicas distribuídas para outros locais do abdome. Alguns pacientes têm ainda baços adicionais, pequenos ou acessórios. Um tecido esplênico funcional e persistente pode ser a explicação para a trombocitopenia imune recorrente após a esplenectomia e pode ser reconhecido pela ausência de corpúsculos de Howell-Jolly nas hemácias circulantes.

Abordagem ao Paciente com Esplenomegalia

Os pacientes com esplenomegalia (Tabela 171-9) podem chegar aos cuidados médicos por diversas razões. Os pacientes podem queixar-se de dor ou sensação de preenchimento do quadrante superior esquerdo ou de saciedade prematura. O infarto esplênico, que tipicamente se manifesta com dor no quadrante esquerdo superior, às vezes irradiada para o ombro esquerdo, pode ser a primeira pista para a existência de baço aumentado. Raramente, a esplenomegalia pode-se manifestar inicialmente com sintomas catastróficos de ruptura esplênica. Descobre-se que alguns pacientes têm esplenomegalia como resultado da avaliação de citopenias inexplicadas. A esplenomegalia também pode ser descoberta incidentalmente no exame físico. Nos últimos anos, a esplenomegalia foi

frequentemente descoberta em estudos de diagnóstico por imagem do abdome realizados para outros fins.

Tabela 171-9

Abordagem ao paciente com esplenomegalia

O paciente tem uma doença conhecida que cause esplenomegalia (p. ex., mononucleose infecciosa)? Tratar e monitorar a resolução
Pesquisa de uma infecção oculta (p. ex., endocardite infecciosa), alterações hematológicas (p. ex., esferocitose hereditária), doença hepática oculta (p. ex., cirrose criptogênica), doença autoimune (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico), ou doença de depósito (p. ex., doença de Gaucher). Se encontrada, tratar adequadamente
Se sintomas sistêmicos estão presentes e sugerem malignidade, a substituição focal do baço é vista em estudos de imagem, e nenhum outro local está disponível para biópsia, a esplenectomia é indicada.
Se nenhuma das situações acima é verdadeira, monitorar de perto e repetir os estudos até que a esplenomegalia se resolva ou um diagnóstico se torne aparente.

A presença de baço palpável no exame físico é quase sempre anormal. A única exceção a essa regra é uma ponta esplênica palpável em jovens magros. Em geral, a presença de baço palpável deve ser considerada um achado sério, devendo-se buscar uma explicação. É menos claro se as mesmas regras se aplicam à esplenomegalia limítrofe descoberta incidentalmente em estudos rotineiros de diagnóstico por imagem.

O tratamento de um paciente com baço aumentado deve se concentrar inicialmente na exclusão de uma doença sistêmica que possa explicar a esplenomegalia. Mononucleose infecciosa, leucemia ou linfoma, artrite reumatoide, sarcoidose, cirrose hepática, malária ou diversas outras doenças seriam aceitas como uma explicação razoável para a esplenomegalia. A condição sistêmica deve ser tratada, e então o baço deve ser reavaliado. Caso a doença sistêmica possa ser tratada com êxito, o baço deve regredir ao tamanho normal com o tempo.

Os pacientes sem explicação óbvia para o baço aumentado apresentam um difícil problema de diagnóstico. Um seguimento cuidadoso desses pacientes às vezes revela uma doença hepática oculta ou um processo autoimune que inicialmente desafia o diagnóstico. Preocupações sobre neoplasias às vezes são indicações de esplenectomia, particularmente em pacientes com sintomas sistêmicos, como febre, sudorese ou perda de peso ou em pacientes nos quais os estudos de diagnóstico por imagem mostram uma anormalidade focal. Contudo, na ausência desses achados, em geral se prefere monitorar estreitamente os pacientes com tentativas repetidas de se estabelecer o diagnóstico por meio de abordagens alheias à esplenectomia. É particularmente importante evitar a esplenectomia em um paciente com doença hepática oculta e hipertensão portal.

A esplenectomia já foi realizada rotineiramente como parte do estadiamento do linfoma de Hodgkin ou de outros linfomas. Hoje em dia, esse procedimento raramente é necessário para se escolher a terapia correta, e em geral deve ser evitado. A esplenectomia pode ser uma terapia eficaz para a púrpura trombocitopênica imune (Capítulo 175) e a anemia hemolítica autoimune (Capítulo 163), e pode ocasionalmente ser uma terapia adequada para aliviar citopenias em outras condições, como na mielofibrose avançada (Capítulo 169).

Leituras sugeridas

Casaccia, M., Torelli, P., Cavaliere, D., et al. Laparoscopic lymph node biopsy in intra-abdominal lymphoma: high diagnostic accuracy achieved with a minimally invasive procedure. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007; 17:175–178. *Procedimentos laparoscópicos aumentam o número de pacientes que podem ter uma biópsia excisional.*

Casaccia, M., Torelli, P., Pasa, A., et al. Putative predictive parameters for the outcome of laparoscopic splenectomy: a multicenter analysis performed on the Italian Registry of Laparoscopic Surgery of the Spleen. *Ann Surg*. 2010; 251:287–291. *Apenas 6% das esplenectomias laparoscópicas programada foram convertidas para abrir procedimentos, com uma taxa de mortalidade peroperatória global de 0,4%.*

Feng, K., Ma, K., Liu, Q., et al. Randomized clinical trial of splenic radiofrequency ablation versus splenectomy for severe hypersplenism. *Br J Surg*. 2011; 98:354–361. *A ablação é uma alternativa atraente para hiperesplenismo induzida por cirrose hepática, particularmente quando mais de 50% do baço é removido.*

Harris, A., Kamishima, T., Hao, H. Y., et al. Splenic volume measurements on computed tomography utilizing automatically contouring software and its relationship with age, gender, and anthropometric parameters. *Eur J Radiol*. 2010; 75:e97–e101. *O tamanho do baço normal se correlaciona com a idade, peso corporal, índice de massa corporal e a área de superfície corpórea.*

Yong, M., Thomsen, R. W., Schoonen, W. M., et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2010; 21:12–16. *A maioria dos riscos aumentados se deve à subjacente indicação para a esplenectomia, e não à esplenectomia.*

No Brasil

Neste capítulo, abordamos como um paciente com linfadenopatia ou esplenomegalia deve ser investigado clínica e laboratorialmente. Fica evidente, nesta abordagem, o papel de uma história clínica completa, além do conhecimento da epidemiologia de algumas doenças. No Brasil, as doenças causadas por riquétsias, por exemplo, são causas raras de esplenomegalia. Porém, algumas doenças comuns em nosso meio devem ser lembradas como causa de esplenomegalia ou linfadenopatia.

A esquistossomose é uma doença parasitária comum em algumas áreas do Brasil, causada pelo parasita *Schistossoma mansoni*. Nesta doença, os humanos são o hospedeiro definitivo, e a liberação de ovas do *S. mansoni* pode levar a deposição no fígado, com consequente inflamação e fibrose. A fibrose hepática leva, então, a hipertensão portal, e consequente esplenomegalia. Portanto, é importante indagar os pacientes com esplenomegalia sobre o contato com áreas de risco, as chamadas “lagoas de coceira”, além da presença de outras pessoas na família ou em sua vizinhança com quadros semelhantes.

Outra doença que deve ser investigada como causa de linfadenopatia e esplenomegalia no Brasil é a paracoccidioidomicose, causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*. Esta micose profunda causa tanto quadros agudos quanto crônicos. Na forma aguda, mais observada em jovens e crianças, existe a disseminação da doença por todo o sistema reticuloendotelial, sendo observados linfadenopatia e hepatosplenomegalia, além de sintomas constitucionais. Nas formas crônicas, existe o acometimento principalmente pulmonar, com quadros de pneumopatia progressiva. Porém, é comum a presença de linfadenopatia mediastinal nesses pacientes.

Distúrbios da função fagocítica

Michael Glogauer

Os neutrófilos e os monócitos/macrófagos são os mais importantes fagócitos do sistema imunológico inato. Seu principal papel imunológico inato é o reconhecimento e a eliminação de micro-organismos que ultrapassaram as barreiras físicas primárias, como o epitélio e as secreções orgânicas que protegem as superfícies externas e de revestimento do corpo. Os fagócitos identificam invasores estranhos por meio de uma série de receptores de padrões de reconhecimento, a maioria pertencente à família dos receptores Toll-like (Caps. 44 e 47). Enquanto os macrófagos atuam como sentinelas à procura de micro-organismos nos tecidos sadios e fazem a ponte entre os sistemas imunológicos inato e adaptativo, os neutrófilos aparecem apenas em locais infectados ou lesados após terem sido recrutados por mediadores inflamatórios secretados por macrófagos ativados ou células endoteliais ou por sinais químicos liberados pelos próprios micro-organismos invasores (Tabela 172-1). Após o acúmulo destas importantes células imunológicas nos locais de infecção, os micróbios são eliminados pelo processo de fagocitose, que é definido pela deglutição, pela internalização e pela degradação do material extracelular.

Tabela 172-1

Funções imunológicas primárias dos monócitos-macrófagos e dos neutrófilos

FUNÇÕES DOS FAGÓCITOS MONONUCLEARES
Eliminação de patógenos invasores
Eliminação de resíduos celulares de locais com tecidos danificados e da corrente sanguínea
Cicatrização de feridas – remodelamento do tecido normal
Amplificação da resposta imunológica inata: liberação de reguladores imunológicos
Ponte para o sistema imunológico adaptativo: apresentação de antígenos para os linfócitos
NEUTRÓFILOS
Eliminação dos patógenos invasores

Neutrófilos

Os neutrófilos se desenvolvem na medula óssea de precursores mieloides, migram para a circulação e, quando necessários, se dirigem aos tecidos infectados ou lesados (Fig. 172-1). Suas migrações são essencialmente unidirecionais, já que uma vez que deixam um compartimento, não mais retornam. Após sua liberação do compartimento medular, um neutrófilo maduro apresenta uma meia-vida de cerca de 10 horas no sangue, podendo sobreviver por mais 48 horas no tecido infectado ou danificado.

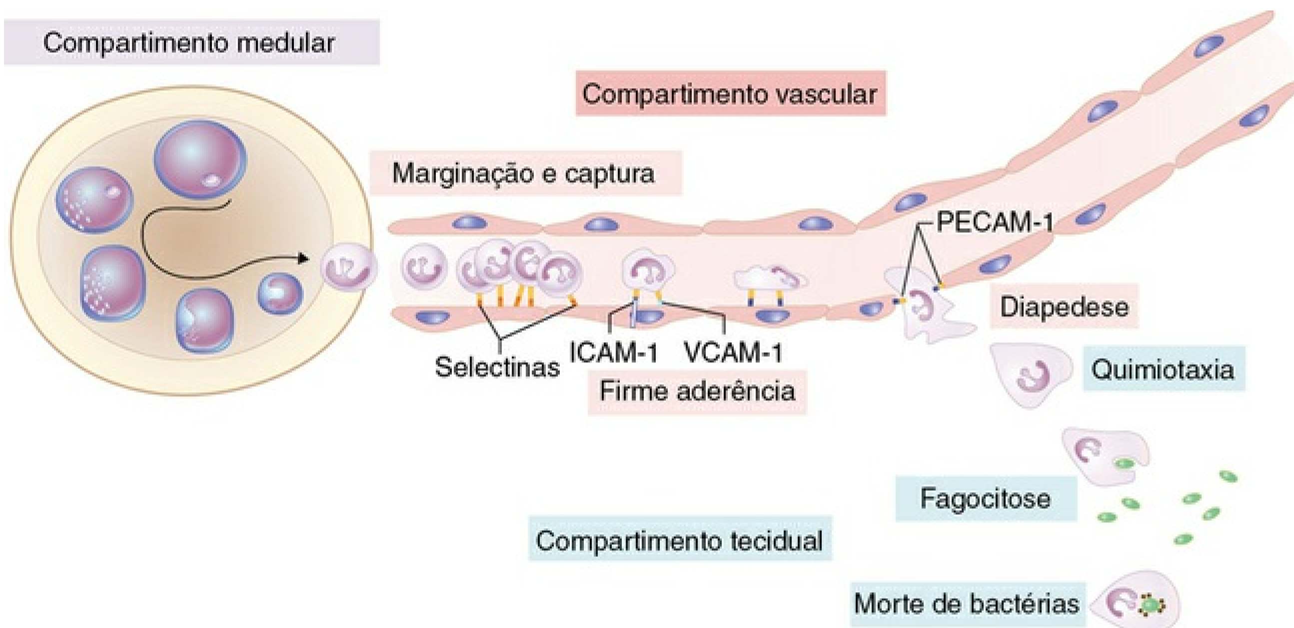

FIGURA 172-1 Ciclo de vida dos neutrófilos.
Os três maiores compartimentos neutrofílicos e as várias etapas envolvidas no recrutamento dos neutrófilos para os locais de infecção são mostrados. ICAM = molécula de adesão intercelular; PECAM = molécula de adesão celular endotelial-plaquetária; VCAM = molécula de adesão celular vascular.

O Compartimento da Medula Óssea: O Local da Granulopoiese

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes, correspondendo a mais de 70% dos leucócitos circulantes. Os números de neutrófilos podem aumentar rapidamente até 5 a 10 vezes durante os períodos de infecção aguda. Uma vez que estas células apresentam uma meia-vida bastante curta no sangue, o compartimento medular fornece um constante suprimento de neutrófilos maduros e é capaz de aumentar a produção destas células rapidamente durante as infecções. Os neutrófilos se originam na medula óssea de uma população comum de células-tronco hematopoéticas, através de um processo de 10 a 14 dias de proliferação, diferenciação e maturação (Capítulo 159).

Etapas da Granulopoiese

Os estágios da granulopoiese neutrofílica (Fig. 172-2) são divididos e identificados pelas

transições mais importantes de uma célula-tronco pluripotente a neutrófilo maduro. O *mieloblasto* é o primeiro progenitor celular comprometido com a granulopoiese que pode ser reconhecido. Esta célula proliferante caracteriza-se por possuir grande núcleo e citoplasma agranular. O *promielócito* vem a seguir e mostra o desenvolvimento inicial dos grânulos primários. Os *mielócitos* ocupam o terceiro estágio da maturação neutrofílica e são caracterizados pelo desenvolvimento dos primeiros grânulos específicos ou "secundários" (peroxidase-negativos). Os *metamielócitos*, que se seguem aos mielócitos, não mais se dividem por mitose e são imediatamente identificados por seus agora numerosos grânulos citoplasmáticos. A maturação funcional dos metamielócitos leva ao desenvolvimento de *bastonetes*, que costumam ser um pouco maiores que os neutrófilos maduros e apresentam 15 μm de diâmetro, núcleos em forma de "ferradura" e um suprimento entre moderado e abundante de grânulos específicos. Os bastonetes podem ser encontrados na circulação em períodos de infecção aguda. O *neutrófilo* maduro final, que é liberado na circulação, apresenta um diâmetro de aproximadamente 10 μm e um núcleo característico, segmentado e multilobulado, que ocupa cerca de 20% do volume celular; o restante do citoplasma é ocupado pelos grânulos.

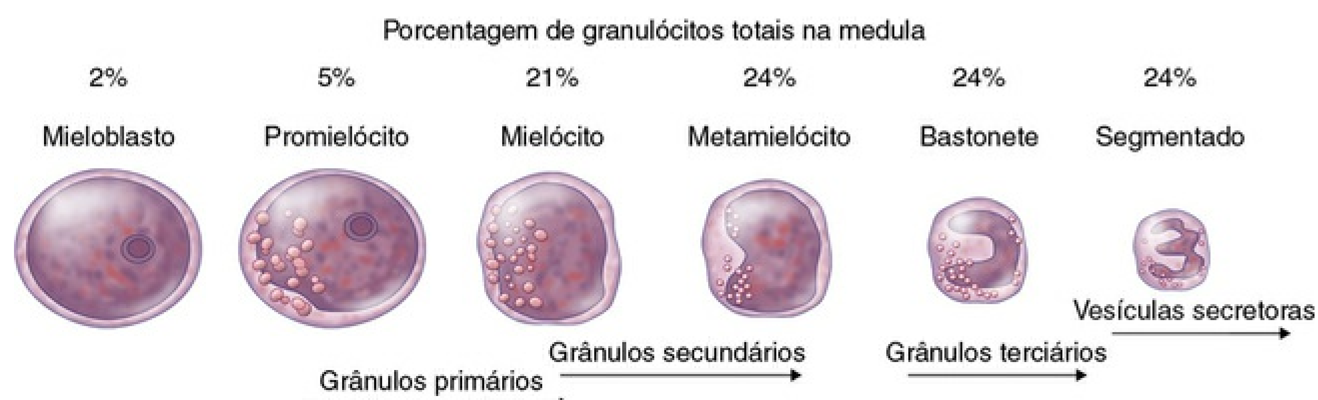

FIGURA 172-2 Estágios celulares da granulopoiese na medula óssea.

Os defeitos na granulopoiese são manifestados clinicamente como níveis de circulação baixa de neutrófilos (neutropenia; Capítulo 170). A verificação do estágio no qual a ocorrência da interrupção do desenvolvimento dos neutrófilos pode ser determinada por uma biópsia da medula para acessar a celularidade e as características dos precursores neutrófilos presentes no espaço medular.

Regulação da Granulopoiese

A granulopoiese é determinada pelos fatores de crescimento hematopoéticos (Capítulo 159). Estes fatores, que são sintetizados por várias células, incluindo os fibroblastos e as células endoteliais, são conhecidos por atuar de forma conjunta a outras moléculas reguladoras, como as citocinas, na regulação da hematopoese. Fatores de crescimento hematopoético como a *interleucina 3* (IL-3), o *fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos* (GM-CSF) e o *fator estimulador de colônias de granulócitos* (G-CSF) ligam-se às suas células-alvo através de receptores específicos e são críticos para a rápida resposta do sistema hematopoético às infecções ou inflamações aumentando

drasticamente a produção de leucócitos.

O G-CSF é uma potente citocina que influencia a proliferação, a sobrevida, a maturação e a ativação funcional das células da linhagem granulocítica neutrofílica. Em indivíduos normais, os níveis circulantes de G-CSF são muito baixos (<100 pg/mL). Porém, em condições de estresse, suas concentrações podem-se elevar 20 vezes, o que resulta em um rápido aumento dos números de neutrófilos circulantes. Alguns estudos mostraram que o G-CSF regula esta maior granulopoiese aumentando o *pool* mitótico nos estágios de promielócito e mielócito diminuindo o tempo de trânsito dos neutrófilos na medula óssea.

Grânulos Neutrofílicos

Um dos principais mecanismos usados pelos neutrófilos na eliminação de bactérias é um arsenal surpreendente de proteínas antimicrobianas contidas nos grânulos citoplasmáticos (Tabela 172-2). Estas proteínas antimicrobianas são contidas de forma segura dentro de seus grânulos respectivos e são liberadas apenas quando estes se fundem aos fagossomas ou diretamente à membrana plasmática. A granulogênese se inicia no desenvolvimento neutrofílico entre os estágios de mieloblasto e promielócito e se estende durante os processos de diferenciação e maturação das células. Os grânulos *azurofílicos*, que correspondem a 30% dos grânulos de um neutrófilo maduro, são os primeiros a aparecer, no estágio de promielócito; eles contêm enzimas hidrolíticas, peptídeos microbicidas e mieloperoxidase. Os grânulos *secundários*, ou específicos, aparecem mais tarde, a partir do estágio de metamielócito; eles são duas vezes mais abundantes no citoplasma que os grânulos azurofílicos e contêm proteínas como a colagenase e a lactoferrina. Os grânulos *terciários*, que *contêm gelatinase*, também aparecem no estágio de metamielócito. Uma quarta categoria de grânulos, as *vesículas secretórias*, surgem nos estágios finais da maturação neutrofílica, imediatamente antes da liberação das células na circulação. Todos estes tipos de grânulos contêm receptores para proteínas de membranas, como CR1, CR3, CD45, CD11c e fMLP (*N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina), que são rapidamente transportados para a membrana plasmática durante a ativação para aumentar o potencial microbicida dos neutrófilos.

Tabela 172-2

Componentes de membrana e de matriz dos grânulos neutrofílicos

COMPONENTE	GRÂNULOS AZUROFÍLICOS (PRIMÁRIOS; PEROXIDASE-POSITIVOS)	GRÂNULOS ESPECÍFICOS (SECUNDÁRIOS; PEROXIDASE-NEGATIVOS)	GRÂNULOS DE GELATINASE (TERCIÁRIOS; PEROXIDASE-NEGATIVOS)	VESÍCULAS SECRETORAS
Proteínas antimicrobianas	Defensinas	Lisozima	Lisozima	
	Lisozima	Lactoferrina		
	Elastase			
	Mieloperoxidase			
	Catepsina G			
Proteínas e receptores da membrana	CD63	CD11b	CD11b	CD11b
	CD68	fMLP-R	fMLP-R	fMLP-R
	Fosfatase alcalina	Citocromo b_{558}	Citocromo b_{558}	Citocromo b_{558}
		CR3	CR3	CR1
			CD45	CD14
				CD16
Proteínas da matriz	β-Glucuronidase	Colagenase	Gelatinase	Albumina
		Gelatinase		
		Laminina		

Modificado de Edwards SW. *Biochemistry and Physiology of the Neutrophil.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005:55.

Várias condições clínicas são resultantes de defeitos específicos no desenvolvimento e na formação dos grânulos dos neutrófilos. A avaliação inicial dos defeitos granulares pode ser feita pela observação microscópica de um esfregaço de sangue periférico (Capítulo 160). Um exemplo de diagnóstico clínico óbvio feito do esfregaço é a deficiência específica de grânulos, caracterizada pela presença de núcleo bilobulado em mais de 80% dos neutrófilos e uma diminuição significativa da granulosidade citoplasmática. Grânulos citoplasmáticos anormalmente grandes são vistos em indivíduos acometidos pela síndrome de Chédiak-Higashi.

O Compartimento Vascular

Os neutrófilos maduros são liberados do compartimento medular pós- -mitótico para a circulação, na qual apresentam meia-vida média de 8 a 12 horas e podem tanto circular pelo centro do vaso sanguíneo quanto se ligar ao revestimento endotelial, em um processo chamado *marginação*. Os neutrófilos marginais às paredes dos vasos são capazes de se desprender e entrar novamente na circulação quando necessário. Os corticosteroides e a epinefrina, por exemplo, induzem um rápido aumento nos números

de neutrófilos circulantes por liberá-los do *pool* marginal. Os neutrófilos circulam até serem recrutados para um local de infecção. A fase inicial do recrutamento envolve mudanças nos receptores da superfície das células endoteliais que revestem o leito capilar próximo aos locais de infecção ou dano tecidual. Estas críticas mudanças nas células endoteliais são mediadas por reguladores imunológicos liberados pelos macrófagos tissulares, que detectam o dano tecidual ou a invasão bacteriana em seu início. A migração dos neutrófilos circulantes da vasculatura para os locais de infecção ou dano tecidual é feita em três etapas (Fig. 172-1): captura e marginação, adesão firme para a parede endotelial e diapedese.

Marginação e Captura

O *pool* marginal de neutrófilos é formado pelas células transitoriamente retidas nas paredes dos capilares pulmonares e das vênulas pós-capilares. Nos 20 μm de diâmetro de uma vênula pós-capilar, os eritrócitos, menores e mais rápidos, deslocam os neutrófilos, maiores e mais lentos, que se dirigem às margens dos vasos, nos quais uma interação molecular de baixa afinidade ocorre entre as moléculas adesivas de superfície presentes nos neutrófilos e nas células endoteliais. Esta interação leva ao rolamento e à captura dos neutrófilos pelas paredes dos vasos, um evento que exige receptores neutrofílicos específicos chamados *leucócitos-selectinas* (L-selectinas) e seus ligantes endoteliais correspondentes, os sLe. A L- selectina é constitutivamente expressa pelos neutrófilos; sua expressão é maior em células circulantes jovens e declina com o envelhecimento das células, provavelmente devido aos eventos de marginação prévios que depletam o receptor. O ligante endotelial da L-selectina, o sLe, é um carboidrato sialilado ligado a uma molécula semelhante à mucina, que pode ser regulado pelo lipopolissacarídeo bacteriano ou outros mediadores da inflamação. As interações entre a selectina e seu ligante são reversíveis e servem para promover e manter o acúmulo de neutrófilos circulantes no endotélio inflamado.

Aderência à Parede Endotelial

As interações transitórias e de baixa afinidade mediadas pela selectina devem ser substituídas por contatos adesivos e de alta afinidade entre os neutrófilos e as células endoteliais. Durante um processo inflamatório agudo, os mediadores derivados de bactérias, de células danificadas do hospedeiro, da ativação do sistema complemento ou de outras células imunes são liberados do local da infecção e difundidos pelo leito capilar, no qual induzem uma resposta vascular imediata e transiente que leva ao extravasamento vascular, que por sua vez encoraja a marginação neutrofílica. As células endoteliais adjacentes ao local de inflamação, assim como os neutrófilos que estão a elas aderidos, expressam receptores de integrinas que levam a ligações de alta afinidade entre os neutrófilos e as células endoteliais. Estas conexões de alta afinidade ocorrem entre as integrinas β2 dos neutrófilos e seus ligantes nas células endoteliais, as moléculas de adesão intercelular (ICAMs). As integrinas, que são uma família de glicoproteínas heterodiméricas transmembrânicas formadas por subunidades α e β, são essenciais para

a adesão celular. As integrinas β2 dos neutrófilos são compostas por três diferentes subunidades α (CD11a, CD11b e CD11c) que se ligam a uma β-subunidade comum (CD18). As caudas citoplasmáticas destes receptores transmembrânicos possuem locais de fosforilação para a ligação das proteínas constituintes da transdução do sinal e do citoesqueleto. As integrinas dos neutrófilos que medeiam esta etapa da adesão são o *antígeno macrofágico 1* (Mac-1; CD11b/Cd18) e o *antígeno associado à função linfocitária 1* (LFA-1; CD11a/CD18). Os receptores são estocados nos compartimentos granulares dos neutrófilos para facilitar sua rápida transferência para a membrana plasmática durante a estimulação celular. As integrinas se ligam ao ICAM-1 ou ICAM-2 endotelial e à *molécula de adesão celular vascular 1* (VCAM-1), que tem sua expressão aumentada nas membranas das células endoteliais quando estas são expostas às citocinas inflamatórias. Os receptores de L-selectina nos neutrófilos concentram-se nas projeções em microvilos da membrana celular, enquanto as integrinas são restritas ao corpo da célula. Assim, logo após o contato inicial durante as interações de rolamento, as projeções se retraem, permitindo que as integrinas interajam com seus ligantes.

Diapedese

A firme aderência conseguida através da interação da L-selectina com os receptores de integrinas facilitam a migração transendotelial, ou diapedese, que marca o "ponto sem retorno" do processo de recrutamento de neutrófilos para o local da lesão. Diferentemente do rolamento e da adesão firme, que requerem interações heterofílicas entre uma classe de moléculas nos neutrófilos e outra classe de moléculas nas células endoteliais, a diapedese envolve interações homofílicas entre a mesma classe de moléculas em ambas as populações celulares – a *molécula de adesão celular endotelial-plaquetária 1* (PECAM-1 ou CD31). A PECAM-1 é expressa uniformemente na superfície dos neutrófilos e de forma concentrada nas junções das células endoteliais. Uma vez ligados firmemente à superfície da célula endotelial, os neutrófilos migram entre as junções da célula endotelial tricelular mais próximas por meio de interações com os receptores PECAM-1. O neutrófilo agora entrou no compartimento tecidual, onde é preparado para o seu papel final crítico na eliminação dos micro-organismos e debris celular.

Avaliação Laboratorial da Marginação e da Adesão Firme

Um defeito na marginação ou na adesão neutrofílica ao revestimento endotelial do compartimento vascular resulta em neutrofilia (aumento dos números de neutrófilos circulantes). Esta condição é geralmente associada à deficiência de adesão leucocitária (LAD), que é o resultado da ausência da expressão de receptores CD11/CD18 na superfície dos neutrófilos do sangue periférico. Se há suspeita de LAD, a expressão destes receptores nas superfícies celulares pode ser mensurada por citometria de fluxo utilizando anticorpos específicos antirreceptores CD11, CD18 e CD15.

O Compartimento Tecidual

Quimiotaxia

A quimiotaxia corresponde ao movimento de células em direção a um gradiente de concentração química de uma molécula *quimiotática*. As substâncias quimiotáticas são proteínas ou peptídeos solúveis, incluindo produtos bacterianos, fatores do complemento e quimiocinas produzidas por células inflamatórias ou não inflamatórias, que são liberadas dos tecidos danificados ou infectados. Uma diferença de concentração de 1% entre as extremidades dos neutrófilos é suficiente para ativar a quimiotaxia destas células. Uma vez que o quimiotático se liga a seu receptor correspondente na membrana neutrofílica, uma série de vias sinalizadoras citoplasmáticas levam à ativação do citoesqueleto neutrofílico. Esta ativação gera um estado polarizado nos neutrófilos, que é caracterizado por lamelas condutoras ou pseudópodes ricos em actina que direcionam a motilidade celular.

O movimento celular direcionado, a base intrínseca da quimiotaxia, pode ser dividido em processos menores, incluindo a extensão da membrana celular, a adesão à matriz extracelular e a contração do corpo celular de uma maneira organizada e reversível. A protrusão dependente de actina da extremidade condutora, que é uma estrutura folhada rica em filamentos de actina, é importante para a motilidade neutrofílica normal. Os filamentos de actina dentro destas regiões lamelares são reunidos em estruturas altamente organizadas que empurram a membrana para a frente. Estas estruturas são formadas por diferentes agrupamentos de proteínas que se ligam à actina sob a regulação de cascatas específicas de transdução de sinais que conectam os receptores quimiotáticos ao movimento celular. Defeitos nos agrupamentos de actina também resultam em defeitos na quimiotaxia e em infecções recorrentes.

Biologia dos Agrupamentos de Actina

Os filamentos de actina são estruturas polares, com cada extremidade diferindo quanto a sua constante de ligação e equilíbrio com os monômeros de actina (Fig. 172-3). Os filamentos crescem na extremidade de alta afinidade ou filamentosa, enquanto a despolimerização ocorre na extremidade pontiaguda ou de baixa afinidade. Esta diferença, gerada pela capacidade de ligação e hidrólise da adenosina trifosfato da actina, fornece uma polaridade física que as proteínas reguladoras usam para direcionar os filamentos dinâmicos com grande precisão temporal e espacial. Três classes de proteínas regulam a disponibilidade dos filamentos finais de actina de alta afinidade: as proteínas de nucleação do filamento (p. ex., nucleação ARP2/3 de novo), de revestimento do filamento (p. ex., gelsolina) e de divisão do filamento (p. ex., cofilina). Os fatores de nucleação da actina se ligam aos monômeros desta proteína por outro lado desfavoráveis ao agrupamento e geram um novo filamento com uma extremidade de alta afinidade livre disponível ao agrupamento. As proteínas de revestimento do filamento ligam-se a esta extremidade de alta afinidade e regulam a adição de monômeros pela sua presença ou ausência nesta porção. As proteínas de ligação da actina são reguladas por vários segundos mensageiros, incluindo o cálcio. Sob estímulo, as alterações localizadas na concentração de Ca^{2+} intracelular levam ao rápido início dos agrupamentos e desagrupamentos de actina. As mudanças no comprimento dos filamentos de actina e na

extensão das ligações cruzadas entre os filamentos podem ser responsáveis pela extensão direcional das lamelas ricas em actina e pela contração do urópodo caudal na outra extremidade da célula. O movimento dos neutrófilos é, portanto, o resultado das protrusões lamelares advindas do crescimento dos filamentos de actina. As lamelas ricas em actina continuarão a ser mantidas enquanto os neutrófilos detectarem o gradiente quimiotático.

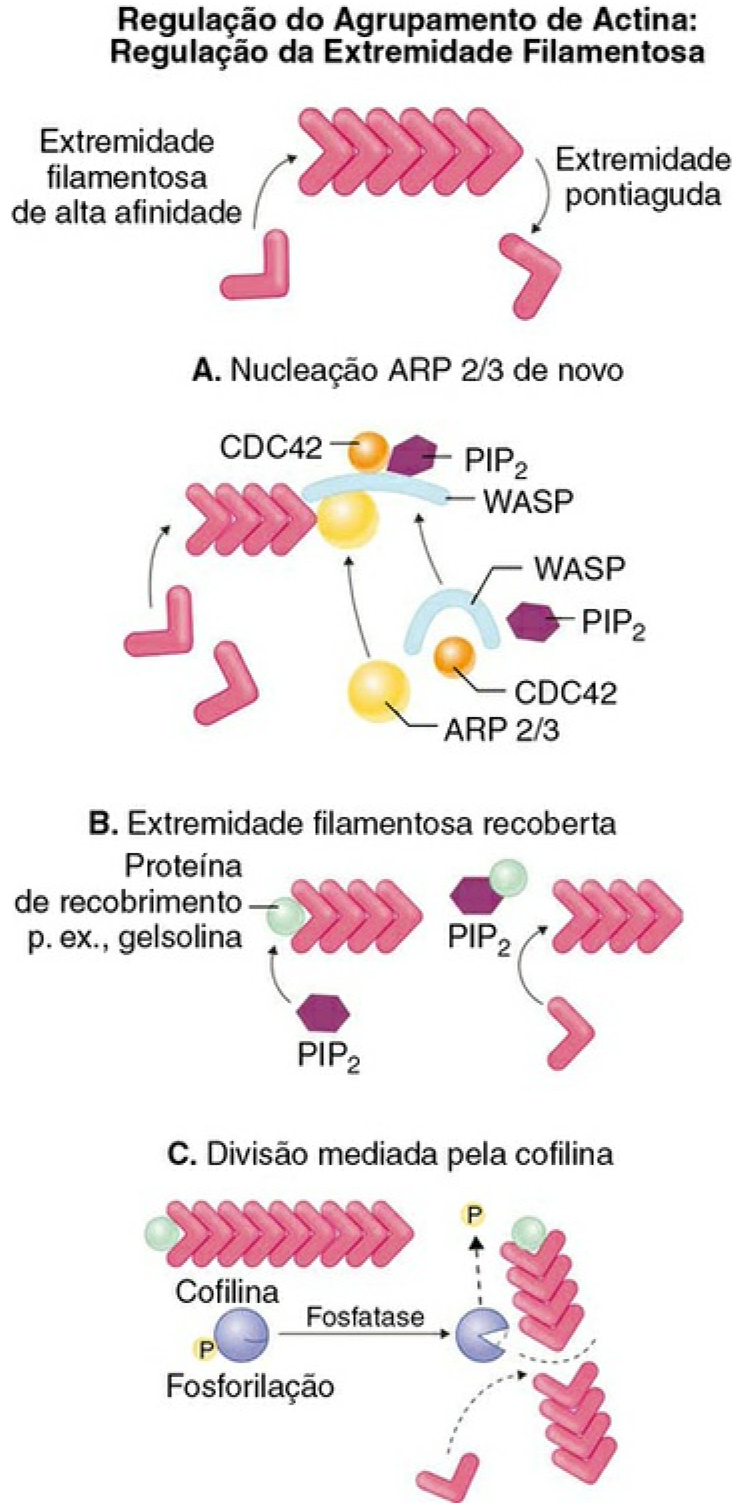

FIGURA 172-3 Regulação do agrupamento de actina através da geração de extremidades filamentosas livres pelas proteínas ligantes de actina.
A, Os componentes abaixo se unem para formar um complexo de nucleação (acima). **B,** O PIP_2 se liga à proteína de revestimento, levando a sua remoção da extremidade alta afinidade e permitindo a adição e o crescimento do filamento. **C,**
Uma fosfatase remove o (p) da cofilina, permitindo que ela quebre o filamento de actina e deixando uma extremidade de alta afinidade livre. PIP_2 = fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; WASP = proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.

Avaliação Laboratorial da Quimiotaxia

Um defeito na quimiotaxia dos neutrófilos pode ser mensurado em laboratório com uma câmara de Boyden, que usa uma membrana porosa para separar os neutrófilos

purificados de um quimiotático. Um gradiente químico se desenvolve pela membrana porosa e ativa os neutrófilos, que atravessam a membrana até o compartimento que contém o quimiotático. Os defeitos na quimiotaxia podem ser determinados pela ausência de transmigração neutrofílica pela membrana quando comparada com neutrófilos controles de um doador saudável.

Fagocitose

A fagocitose é um processo no qual os neutrófilos deglutem e internalizam patógenos em compartimentos membrânicos chamados *fagossomas*. Alvos bacterianos são "destacados" ou opsonizados por anticorpos (imunoglobulina G) ou produtos da via clássica do sistema complemento que recobrem o alvo e medeiam a adesão fagocitária. A fagocitose neutrofílica envolve duas classes separadas de receptores: os *receptores Fcγ* (CD32 e CD16) para alvos recobertos por anticorpos e os *receptores de complemento* (CR1 e CR3) para alvos recobertos por complemento. O CD32 e o CR3 são receptores funcionais diretamente envolvidos na fagocitose neutrofílica, enquanto o CD16 e o CR1 são correceptores que auxiliam outros receptores para que haja a ligação completa e a internalização. A ativação dos receptores Fcγ leva à fosforilação de sua *sequência de ativação de imunorreceptores baseados em tirosina* (ITAM) através da ativação da *família das quinases Src*; isto causa a transdução de sinais que induzem a extensão dos pseudópodes, incluindo a sinalização para a diminuta família Rho de pequenas guanosinas trifosfatases (GTPases). Estas GTPases são responsáveis pelo agrupamento dos filamentos de actina, levando ao remodelamento da membrana plasmática e à formação de pseudópodes ricos em actina, que são essenciais para a ingestão de partículas e a formação dos fagossomas.

Avaliação Laboratorial da Fagocitose

Os neutrófilos podem ser incubados com bactérias marcadas com moléculas fluorescentes após a opsonização com o soro do paciente ou um soro controle. A fagocitose é aferida por citometria de fluxo, que mede o aumento da fluorescência neutrofílica após a ingestão das bactérias fluorescentes.

Morte Bacteriana

Os fagócitos usam dois mecanismos potentes para matar bactérias em seus fagossomas membranosos. O primeiro envolve a fusão dos já descritos grânulos ao fagossoma para a liberação de enzimas microbicidas e líticas no compartimento de membrana que contém o micro-organismo ingerido. O segundo mecanismo usa um complexo enzimático multiproteico que gera oxidantes microbicidas através da redução parcial do oxigênio. O complexo enzimático multiproteico conhecido como nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) oxidase gera oxidantes por meio do consumo de oxigênio, daí o termo *explosão (burst) respiratória*.

O sistema enzimático NADPH é formado por quatro subunidades polipeptídicas essenciais que são indicadas pelos seus pesos moleculares (kD) e pelo superscrito phox, correspondente à oxidase fagocitária. Na membrana citoplasmática, as subunidades

$p22^{phox}$ e $gp91^{phox}$ ligam-se aos componentes carreadores de elétrons da oxidase (NADPH, uma flavina adenina dinucleotídeo e dois hemes não idênticos) e formam o citocromo b_{558} redox, que ocupa o centro do complexo da oxidase. A ativação celular pelos mediadores inflamatórios leva à adição de dois componentes citosólicos, $p47^{phox}$ e $p67^{phox}$, ao complexo, juntamente com a pequena GTPase Rac.

A cadeia de transporte de elétrons ligada à membrana NADPH oxidase catalisa a redução do oxigênio molecular em superóxido (O_2^-). O superóxido gerado neste processo, por sua vez, é cataliticamente convertido em peróxido de hidrogênio e serve como cosubstrato para a mieloperoxidase na oxidação de haletos e produção do ácido hipocloroso (HOCl), um potente agente antimicrobiano. Estes oxidantes são capazes de matar as bactérias dentro dos fagossomas por oxidar seus constituintes celulares.

Avaliação Laboratorial da Explosão Respiratória e da Morte Bacteriana

A citometria de fluxo, um método rápido e eficaz de avaliar quantitativamente a explosão respiratória, mensura a fluorescência gerada por sondas citoplasmáticas fluorescentes como a di-hidrorrodamina, que é convertida em rodamina pelo H_2O_2. O teste do tetrazólio nitroazul (NBT) é ainda usado na rápida avaliação da explosão respiratória quando a citometria de fluxo não está disponível.

Os testes de morte bacteriana usando os neutrófilos de um paciente, soro do próprio indivíduo ou um soro controle e bactérias, como o *Staphylococcus aureus* ou a *Escherichia coli*, são métodos definitivos de determinar se as células de um determinado paciente possuem um defeito no mecanismo de morte intracelular. Os neutrófilos de um indivíduo controle sadio fagocitam e matam cerca de 95% das bactérias em 2 horas. Em ensaios nos quais um defeito neste mecanismo está presente, os neutrófilos matam menos de 10% das bactérias no mesmo período. É necessário confirmar se não há nenhum defeito fagocítico antes de se realizar o teste de morte bacteriana, para se garantir que qualquer defeito não se deva a falhas na internalização.

Armadilhas Extracelulares Neutrofílicas

Recentemente, foi mostrado que os neutrófilos usam um processo extracelular recém-identificado para conter e eliminar bactérias. As armadilhas extracelulares neutrofílicas (NETs) são foram das pela liberação de cromatina e proteínas antimicrobianas do citoplasma neutrofílico e dos grânulos. A cromatina forma uma malha trabecular em forma de rede que prende as bactérias e as traz para mais próximo dos elementos antimicrobianos para serem aderidas na cromatina. A ativação da formação NET exige ativação simultânea por, pelo menos, dois receptores diferentes e as espécies que reativam o oxigênio são essenciais para o processo. IL-8 mostrou ser um potente ativador da formação NET. A importância das NETs foi destacada pelo trabalho mostrando que as cepas que expressam de DNase de GAS e do *Streptococcus pneumoniae* são mais virulentas que suas equivalente que não expressam DNase por causa da habilidade em escapar das NETs. A importância dessa função antibacteriana de neutrófilos ficará mais clara nos próximos anos.

Manifestações Clínicas dos Defeitos Fagocíticos

Além da febre e das infecções recorrentes, os achados mais comuns em pacientes com defeitos fagocíticos são as infecções orais resultantes da inflamação gengival, a perda óssea peridontal, a presença de dentes móveis ou soltos e a perda dentária prematura (Tabela 172-3). O exame da cavidade oral deve ser realizado na avaliação inicial, seguido por um exame dentário completo, dependendo dos achados. O histórico e os exames laboratoriais podem diferenciar as várias causas clínicas de distúrbios na fagocitose (Tabela 172-4).

Tabela 172-3

Sintomas sugestivos de um distúrbio fagocítico

Infecções recorrentes que não curam com a terapia convencional
Infecções recorrentes de gravidade incomum
Infecções recorrentes nos pulmões, no fígado ou nos ossos
Identificação de bactérias ou fungos normalmente não patogênicos sem culturas de material obtido de locais infectados
Úlceras aftosas
Doenças periodontais graves, incluindo gengivite
Linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia
Infecções cutâneas recorrentes graves por *Staphylococcus aureus*
Infecções micobacterianas recorrentes

Tabela 172-4

Distúrbios da função fagocítica

DOENÇA	ETIOLOGIA	FUNÇÃO COMPROMETIDA	CONSEQUÊNCIA CLÍNICA
ANORMALIDADES DE DESGRANULAÇÃO			
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autossômica recessiva; distúrbio da coalescência dos grânulos lisossômicos. Gene responsável encontrado em 1q42-45. A proteína codificada (LYST) possui características estruturais homólogas da proteína vacuolar	Diminuição da quimiotaxia, da desgranulação e da atividade bactericida de neutrófilos; defeito no *pool* de armazenamento plaquetário; função comprometida de NK; falha na dispersão de melanossomas	Neutropenia, infecções piogênicas recorrentes, propensão ao desenvolvimento de hepatoesplenomegalia intensa na fase acelerada, albinismo parcial
Deficiências de grânulos específicos	Autossômica recessiva; regulação anormal de vários genes de grânulos mieloides por um fator de transcrição	Quimiotaxia e atividade bactericida comprometidas; núcleos bilobulados em neutrófilos; redução dos conteúdos neutrofílicos de defensinas, gelatinase, colagenase, proteína ligante de vitamina B_{12} e lactoferrina	Infecções recorrentes, principalmente sinopulmonares e cutâneas
ANORMALIDADES DE ADESÃO			

Deficiência da adesão leucocitária tipo 1	Autossômica recessiva; ausência das glicoproteínas adesivas de superfície CD11/CD18 (integrinas β2) nas membranas dos leucócitos, mais comumente como resultado da falha de expressão do mRNA do CD18	Diminuição da ligação de C3bi aos neutrófilos e adesão comprometida de ICAM-1 e ICAM-2	Neutrofilia, infecção bacteriana recorrente associada à falta de formação de pus
Deficiência da adesão leucocitária tipo 2	Autossômica recessiva; ausência de sialil-Lewis^{X} nos neutrófilos	Diminuição da adesão ao endotélio ativado que expressa ELAM	Neutrofilia, infecção bacteriana recorrente associada à falta de formação de pus
Deficiência da adesão leucocitária tipo 3	Autossômica recessiva; defeitos na ativação das integrinas β1, β2 e β3	Disfunção grave na adesão leucocitária; agregação anormal de plaquetas	Neutrofilia, infecção bacteriana recorrente com pus, tendência ao sangramento grave
Disfunção da actina neutrofílica	Polimerização alterada da actina citoplasmática neutrofílica, talvez originária da presença de um inibidor da formação de F-actina	Deficiência da adesão neutrofílica, da quimiotaxia e da eliminação bacteriana	Neutrofilia, infecção bacteriana recorrente sem pus
DISTÚRBIOS DA QUIMIOTAXIA CELULAR			
Quimiotaxia Hiperativa			
Febre familiar do mediterrâneo (FFM)	O gene autossômico recessivo responsável pela FFM está localizado no cromossomo 16 e codifica uma proteína chamada "pirina", que pode modificar a ativação dos neutrófilos	Acúmulo excessivo de neutrófilo sem locais inflamados	Febre recorrente, peritonite, pleurite, artrite, amiloidose
Quimiotaxia Deprimida			
Defeitos intrínsecos dos neutrófilos, por exemplo, deficiência de adesão leucocitária, síndrome de Chédiak-Higashi, deficiência de grânulos específicos, disfunção da actina neutrofílica, neutrófilos neonatais	Nos neutrófilos neonatais, há diminuição da habilidade de expressão das integrinas β2 e deficiência qualitativa da função na integrina β2	Diminuição da quimiotaxia	Propensão ao desenvolvimento de infecções piogênicas
Inibição direta da mobilidade dos neutrófilos, por exemplo, mediada por drogas	Etanol, glicocorticoides, AMP cíclico	Deficiências da locomoção, ingestão e aderência	Causas possíveis de infecções frequentes; neutrófilos vistos após a administração de epinefrina resultam da liberação de AMP cíclico do endotélio
Complexos imunes	Ligação aos receptores Fc nos neutrófilos de pacientes com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças inflamatórias	Deficiência da quimiotaxia	Infecções piogênicas recorrentes
Síndrome da	Distúrbios da sinalização da citocina,	Deficiência da quimiotaxia e da	Infecções sinopulmonares

hiperimunoglobulina E	mais comumente em função das mutações autossômicas dominantes no gene *STAT3*	opsonização do *Staphylococcus aureus*	e cutâneas recorrentes
DEFEITOS DA ATIVIDADE MICROBICIDA			
Doença granulomatosa crônica (DGC)	Autossômica recessiva e ligada ao X; falha na expressão de gp91^{phox} funcional (na membrana do fagócito) e de p22^{phox} (autossômica recessiva). Outras formas recessivas de DGC se originam da falha de expressão das proteínas p47^{phox} ou p67^{phox}	Falha na ativação da explosão respiratória neutrofílica que leva a deficiências na morte dos micróbios catalase-positivos	Infecções piogênicas recorrentes por micróbios catalase-positivos
Deficiência de G6PD	Menos de 5% da atividade normal de G6PD	Falha na ativação da oxidase dependente de NADPH	Infecções por micróbios catalase-positivos
Deficiência de mieloperoxidase	Autossômica recessiva; falha no processamento do precursor proteico modificado advindo de uma mutação em sentido contrário	A atividade antimicrobiana dependente de H_2O_2 não é potencializada pela mieloperoxidase	Nenhuma
Deficiências de glutationa redutase e glutationa sintase	Falha ao desintoxicar o H_2O_2	Formação excessiva de H_2O_2	Problemas mínimos com infecções recorrentes
FUNÇÃO MACRÓFAGA COMPROMETIDA			
Defeitos no eixo interferon-γ–IL-12	Cadeia ligante do receptor de interferon-γ, cadeia sinalizadora do receptor de interferon-γ, cadeia β1 do receptor da IL-12, deficiência de IL-12 p40; as anomalias no receptor de interferon-γ podem ser autossômicas dominantes ou recessivas; as anomalias de IL-12 ou de seu receptor são autossômicas recessivas	Deficiência na morte de micro-organismos. Infecção fatal por BCG secundária à inabilidade de produção de IL-12 por células dendríticas e macrófagos ou à atividade bactericida deprimida de macrófagos que não apresentam receptor de interferon com função normal	Infecção por micobactérias atípicas *Salmonella* e *Listeria*

AMP = adenosina monofosfato; BCG = bacilo de Calmette-Guérian; ELAM = molécula de adesão leucocitária endotelial; G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; ICAM = molécula de adesão intracelular; IL-12 = interleucina-12; NADPH = nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatase; NK = natural killer; phox = oxidase fagocitária.

Modificado de Boxer LA. Quantitative abnormalities of granulocytes. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, eds. *Williams Hematology*, 6th ed, Nova York: McGraw-Hill; 2001:836.

Defeitos na adesão leucocitária

Um defeito na adesão neutrofílica ao revestimento endotelial leva à neutrofilia – um acúmulo de neutrófilos na circulação, com pouquíssimos neutrófilos nos locais de infecção. Os defeitos na adesão neutrofílica podem ser induzidos por drogas ou causados por defeitos genéticos. Fármacos, como os corticosteroides e a epinefrina, causam um defeito transitório na adesão leucocitária que resulta em um aumento aparente drástico no número de neutrófilos circulantes devido à liberação do *pool* neutrofílico marginal. A principal doença genética que causa a deficiência da adesão é chamada *deficiência de adesão leucocitária*.

Deficiência da Adesão Leucocitária

LAD-I

A LAD-1 é uma doença herdada de forma autossômica recessiva na qual os pacientes apresentam uma mutação no gene que codifica o CD18. O resultado é uma deficiência de receptores de integrinas β2, que são necessários para a migração de neutrófilos da vasculatura para os tecidos, o que dificulta a ligação destas células ao C3bi e às ICAM-1 e ICAM-2 endoteliais.

Os pacientes apresentam infecções bacterianas e fúngicas nos tecidos moles, cicatrização lenta, ausência de formação de pus e grave destruição periodontal com rápida perda de dentes. Esta doença também é caracterizada por atraso na queda do coto umbilical. Os pacientes geralmente morrem durante a infância. A citometria de fluxo é usada para mensurar a expressão de CD11/CD18 na superfície dos neutrófilos.

O tratamento é principalmente de suporte com antibióticos profiláticos em pacientes que apresentam infecções recorrentes. Em casos graves, o transplante de medula óssea é o tratamento de escolha.

LAD-II E LAD-III

A LAD-II, uma variante da LAD-I, é associada à neutrofilia, ao fenótipo sanguíneo Bombay (hh), ao nanismo e ao retardo mental. Esta doença é decorrente de uma mutação no gene do transportador de guanosina difosfato- fucose, que leva à expressão deficiente de CD15s e de outros ligantes de selectina. Os sintomas são semelhantes aos da LAD-I e o diagnóstico é confirmado pela pesquisa de CD15s por citometria de fluxo. Na LAD-III mais recém-descrita, há um defeito de ativação primária em todas as três β integrinas 1, 2 e 3, e nas mutações encontradas em Kindlin 3, que liga a cauda citoplasmática da integrina.

Defeitos na quimiotaxia neutrofílica

Após a entrada no compartimento tecidual do *pool* vascular, os fagócitos migram através de gradientes de concentração de diversos quimiotáticos para o local da infecção. Vários defeitos quimiotáticos promovem graves infecções recorrentes.

Síndrome da Hiperimunoglobulina E

A síndrome da hiperimunoglobulina E, ou síndrome hiper-E, também conhecida como síndrome de Job, é um grupo de distúrbios geneticamente diversos e multissistêmicos da sinalização da citocina. A forma mais comum da síndrome envolve mutações dominantes no gene para o transdutor e ativador do sinal da transcrição 3 (*STAT3*). O distúrbio neutrofílico é caracterizado por abscessos cutâneos recorrentes, penumonia e doenças periodontais. Logo após o nascimento, os pacientes costumam apresentar dermatite moderada a grave, erupções cutâneas eczematosas, abscessos não eritematoides, pneumatoceles e grave osteoporose que pode levar a fraturas ósseas. Os micro-

organismos mais comuns encontrados nos locais infectados são *S. aureus, Haemophilus influenzae, E. coli* e *Candida albicans*. Os pacientes apresentam altos títulos de IgE e eosinofilia. O defeito na quimiotaxia neutrofílica é menos grave do que na síndrome de Chédiak-Higashi (veja adiante). O tratamento é constituído por antibióticos profiláticos e terapia agressiva das infecções. Em casos graves, o transplante de medula óssea pode ser considerado.

Febre Familiar do Mediterrâneo

A febre familiar do Mediterrâneo (Capítulo 269), também conhecida como poliserosite recorrente, é uma doença inflamatória autossômica recessiva que está disseminada entre as pessoas de ascendência mediterrânea, incluindo árabes, armênios e judeus sefaradis. O defeito genético é uma mutação em sentido contrário no gene *MEFV*, que codifica a proteína pirina. Acredita-se que a pirina seja um fator de transcrição envolvido na regulação negativa da inflamação, possivelmente através de um efeito na quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos. A mutação *MEFV* gera uma resposta hiperinflamatória caracterizada por infiltração neutrofílica abundante nas cavidades peritoneal, pleural e articular.

Os achados mais comuns incluem ataques febris agudos e autolimitantes, acompanhados por pleurite, pneumonia, artrite, pericardite e lesões cutâneas eritematosas. Embora os primeiros ataques possam ser observados em bebês, a doença clínica comumente ocorre na infância e na adolescência.

A leucocitose é observada durante os ataques, mas a contagem de leucócitos é normal entre os episódios. O exame genético está disponível para as mutações mais comuns. A doença pode ser fatal se insuficiência renal se desenvolver devido à amiloidose (Capítulo 194), que ocorre em mais de 25% dos acometidos.

Os ataques hiperinflamatórios podem ser significativamente reduzidos com a administração profilática de 0,6 mg de colchicina por via oral duas ou três vezes ao dia. O prognóstico é geralmente bom na maioria dos indivíduos acometidos pela doença que recebem colchicina.

Doenças da desgranulação neutrofílica

Os grânulos provêm importantes proteínas de membrana, incluindo os receptores necessários para a fagocitose. Os defeitos relacionados aos grânulos geram importantes deficiências nos processos de morte bacteriana.

Síndrome de Chédiak-Higashi

A síndrome de Chédiak-Higashi é uma rara doença autossômica recessiva do gene *LYST*, que codifica uma proteína responsável pelo tráfego de lisossomas. A ausência de migração dos grânulos para a membrana gera grandes grânulos citoplasmáticos que não conseguem atingi-la, em neutrófilos, monócitos e linfócitos.

Os sintomas são constituídos por infecções bacterianas na pele, na boca e no trato respiratório, albinismo parcial e doenças hemorrágicas brandas resultantes da deficiência de grânulos de serotonina e adenosina fosfato nas plaquetas. Os defeitos na mielopoiese geram neutropenia. Os pacientes morrem por volta dos 7 anos de idade devido a infecções. A doença avançada é caracterizada por infiltrados linfocitários teciduais e pancitopenia.

Os grânulos citoplasmáticos gigantes são vistos no esfregaço de sangue periférico. Os testes de função neutrofílica mostram defeitos na quimiotaxia e na morte bacteriana. Os antibióticos profiláticos devem ser usados para prevenir as infecções. O transplante de medula óssea de um doador de HLA compatível pode ter sucesso se realizado antes que a doença se torne avançada.

Deficiências de Grânulos Específicos

A deficiência de grânulos específicos é uma doença autossômica recessiva que se manifesta durante a primeira infância pelo aparecimento recorrente de infecções cutâneas superficiais e profundas, infecções respiratórias e abscessos. Os grânulos azurofílicos dos neutrófilos não possuem defensinas, gelatinase, citocromo *b* e vitamina B_{12}. Os neutrófilos são morfologicamente alterados e seu núcleo é bilobulado, em vez de trilobulado. Esta doença é caracterizada por deficências na quimiotaxia neutrofílica, redução da explosão respiratória e defeitos na morte bacteriana. As infecções são comumente causadas por *S. aureus*, *Pseudomonas aeroginosa* e *C. albicans*. O tratamento agressivo das infecções é necessário.

Distúrbios da eliminação bacteriana dependente de oxigênio

Um defeito genético de qualquer componente da explosão respiratória resulta na morte bacteriana tardia ou ineficaz.

Doença Granulomatosa Crônica

Fisiopatologia

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma doença genética que ocorre em um de cada 200.000 indivíduos nascidos vivos. Os neutrófilos e os macrófagos não podem gerar superóxido, sendo, portanto, incapazes de destruir micro-organismos catalase-positivos. Esta doença é resultante de mutações em um de quatro genes estruturais do complexo NADPH oxidase. O defeito genético mais comum ocorre no componente 91 kD do citocromo b_{558}, que é codificado no cromossomo X. As outras mutações são autossômicas recessivas e têm sido detectadas nas proteínas estruturais 22, 47 e 67 kD.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As crianças são propensas a lesões infecciosas ou granulomatosas nos pulmões, pele e fígado. O *S. aureus* é o micro-organismo mais comum, mas outros, incluindo *Serratia marcescens, Burkholderia cepacia* e espécies de *Aspergillus* e Nocardia também são observados. Os abscessos hepáticos estafilocóccicos são patognomônicos da doença granulomatosa crônica. A citometria de fluxo é usada para mensurar o aumento da fluorescência gerada quando a di-hidrorrodamina é convertida em rodamina pelo H_2O_2.

Tratamento

Os abscessos podem ser removidos cirurgicamente. A profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol (5 mg/kg/dia divididos em duas doses iguais) e com o antifúngico itraconazol (100 mg/kg/dia em pacientes com menos de <50 kg, 200 mg/kg/dia em pacientes com >50 kg) reduz a frequência de infecções nos indivíduos acometidos. A profilaxia com interferon-γ (50 μg/m^2 por via subcutânea, três vezes por semana) é agora considerada “tratamento padrão” em muitos centros. O transplante de medula óssea também pode ser considerado em pacientes com infecções refratárias. A terapia genética para DGC por transplante da célula-tronco hematopoética autóloga modificada por gene resultou na restauração imunotransitória e, também, na instabilidade genômica, monossomia 7 e progressão clônica para a mielodisplasia.

Deficiência de Mieloperoxidase

A deficiência de mieloperoxidase é uma doença relativamente comum (1 em 4.000), na qual a enzima que converte o peróxido de hidrogênio neutrofílico em HClO está ausente. Esta deficiência não está associada a maior suscetibilidade às infecções, provavelmente devido ao acúmulo de peróxido de hidrogênio, que também é bactericida. A deficiência de mieloperoxidase é geralmente assintomática, embora os pacientes com diabetes melito possam apresentar infecções por *Candida* ocasionalmente. O diagnóstico é feito pela observação de ausência de marcação para peroxidase em esfregaços de sangue periférico. Os pacientes sintomáticos podem ser tratados com antibióticos profiláticos.

Deficiência de Glutationa Sintetase

A glutationa, um potente antioxidante encontrado em granulócitos, é necessária para a explosão respiratória normal e a morte bacteriana. Os pacientes com deficiência de glutationa sintetase tipicamente apresentam otites recorrentes e anemia hemolítica. O diagnóstico é confirmado pela verificação de níveis baixos ou ausentes de glutationa sintetase nos eritrócitos.

Deficiência Grave de Glicose-6-Fosfato- -Desidrogenase

A deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) é uma doença ligada ao cromossomo X. Indivíduos brancos com grave redução da atividade da G6PD são

suscetíveis a infecções recorrentes, enquanto indivíduos asiáticos ou negros com níveis igualmente reduzidos da enzima não são. A G6PD é crucial na regulação da disponibilidade do NADPH para a explosão respiratória. A deficiência de G6PD resulta em infecções bacterianas recorrentes, anemia hemolítica (Capítulo 164) e icterícia. O diagnóstico pode ser feito por citometria de fluxo para mensurar a explosão respiratória, assim como pela demonstração da ausência de G6PD em todas as células sanguíneas.

Anomalias relacionadas aos macrófagos

O acúmulo de monócitos/macrófagos em locais de infecção ocorre após o influxo principal de neutrófilos. Os macrófagos desempenham um papel importante na apresentação de antígenos aos linfócitos, o que ativa o braço adaptativo da resposta imunológica. Um defeito importante na sinalização macrofágica gera a suscetibilidade às infecções micobacterianas.

Defeitos no Receptor 1 de Interferon-γ

Quando os macrófagos fagocitam micobactérias, produzem IL-12, que por sua vez estimula, nos linfócitos T, a síntese de interferon-γ (IFN-γ). O IFN-γ é importante para a morte de micobactérias e outras bactérias intracelulares. Nos pacientes com infecções micobacterianas recorrentes, que não estão infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, deve-se proceder à avaliação das vias que levam à geração e à utilização do IFN-γ.

Os pacientes com mutações autossômicas recessivas nos receptores de IFN-γ tipicamente apresentam completa perda de função dos receptores IFN-γ. As mutações autossômicas dominantes nos receptores de IFN-γ levam à ligação normal da citocina, mas a transdução do sinal é defeituosa devido à forma citoplasmática truncada do receptor.

As mutações recessivas manifestam-se tipicamente como infecções disseminadas graves e má formação de granulomas. A osteomielite micobacteriana multifocal é patognomônica da mutação dominante no receptor de IFN-γ. A citometria de fluxo confirma a ausência de expressão do receptor 1 de IFN-γ nas membranas na forma autossômica recessiva e mostra um aumento de 10 vezes na expressão de receptores com porção citoplasmática truncada na forma autossômica dominante.

Em pacientes com a mutação autossômica dominante, o IFN-γ subcutâneo é eficaz. Nos indivíduos acometidos pela forma autossômica recessiva, na qual o receptor de IFN-γ não é funcional, o transplante de medula óssea deve ser considerado. A profilaxia prolongada contra as infecções micobacterianas, realizada com os antibióticos azitromicina ou claritromicina, é recomendada.

Avaliando a função fagocítica: fazendo o diagnóstico

Se uma doença funcional fagocítica puder ser a causa de base das infecções recorrentes

apresentadas por um paciente, o hemograma completo e o esfregaço de sangue periférico guiam os exames confirmatórios subsequentes (Fig. 172-4). As culturas de material obtido das áreas infectadas permitem o direcionamento antimicrobiano e também fornecem importantes informações diagnósticas. Se o defeito for resultante de desenvolvimento e maturação anormais de neutrófilos, observa-se neutropenia; a biópsia da medula óssea pode ser necessária. A repetição do hemograma (duas vezes por semana por 6 semanas) é indicada se houver suspeita de neutropenia cíclica, dada a periodicidade das infecções (Capítulo 170).

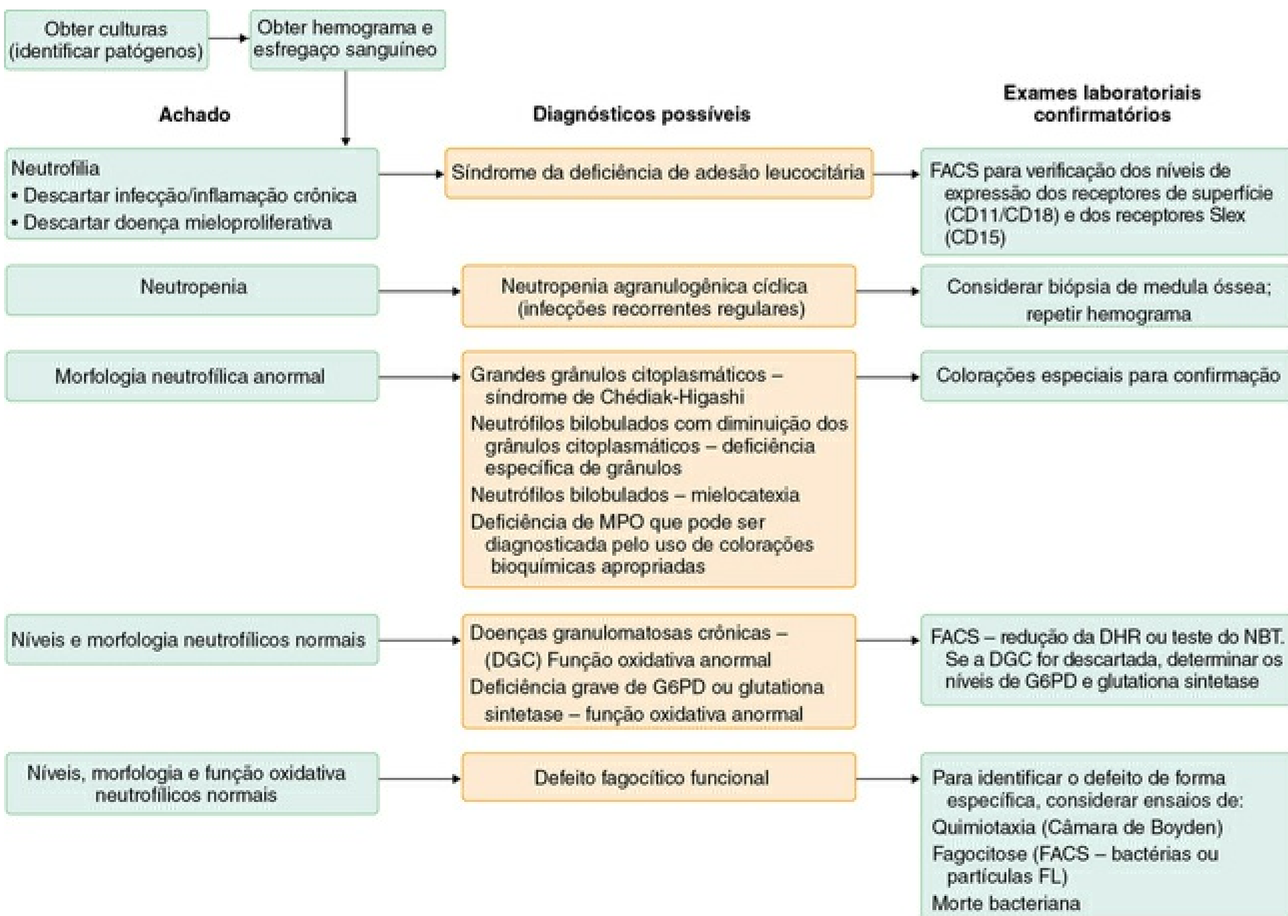

FIGURA 172-4 Abordagem diagnóstica na suspeita de um defeito fagocítico. CBC = hemograma completo; DHR = di-hidrorrodamina; FACS = citometria de fluxo; fl= fluorescente; G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; MPO = mieloperoxidase; NBT = tetrazólio nitroazul.

Se, ao hemograma, for constatada neutrofilia, há sugestão de um defeito no recrutamento dos neutrófilos para os tecidos. Uma avaliação dos receptores necessários para a transmigração por citometria de fluxo, empregando anticorpos específicos dirigidos contra estas moléculas de superfície, é indicada.

Se os níveis circulantes de fagócitos forem normais, mas o paciente ainda apresentar infecções recorrentes, é provável que haja um defeito fagocítico dentro do tecido infectado. Os exames laboratoriais para a avaliação da quimiotaxia, da fagocitose e da morte bacteriana são indicados.

Leituras sugeridas

Bianchi, M., Hakkim, A., Brinkmann, V., et al. Restoration of NET formation by gene therapy in DGC controls aspergillosis. *Blood*. 2009; 114:2619–2622. *Efeitos positivos da terapia genética nos neutrófilos na DGC.*

Bouma, G., Ancliff, P. J., Thrasher, A. J., et al. Recent advances in the understanding of genetic defects of neutrophil number and function. *Br J Haematol*. 2010; 151:312–326. *Análise.*

Kuhns, D. B., Alvord, W. G., Heller, T., Residual NADPH, et al. oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:2600–2610. *A produção residual moderada é associada a uma sobrevida significativamente melhor.*

Lemos, S., Jacob, C. M., Pastorino, A. C., et al. Neutropenia in antibody-deficient patients under IVIG replacement therapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20:97–101. *Os pacientes imunodeficientes primários, mesmo quando tratados com IVIg, necessitam de monitoramento para neutropenia.*

Segal, B. H., Veys, P., Malech, H., et al. Chronic granulomatous disease: lessons from a rare disorder. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17:S123–S131. *Análise.*

No Brasil

Infelizmente a disponibilidade de recursos laboratoriais, sem os quais é impossível o diagnóstico exato dos distúrbios congênitos da função fagocítica, é pequena. Alguns serviços universitários e menos ainda serviços privados de laboratório executam o teste da rodamina para diagnóstico da doença granulomatosa crônica, mas é um teste de difícil padronização até pela falta do padrão negativo – trata-se de doença rara. O teste do NBT esbarra na falta do substrato. Havia um kit da Sigma para execução do teste, mas este não está mais disponível e o próprio NBT está sujeito a dificuldades de importação conhecidas por todos, incluindo o problema do registro na ANVISA.

Os marcadores de superfície estão disponíveis igualmente em serviços universitários, não todos, e em alguns privados, e esbarram no preço dos anticorpos monoclonais e nos mesmos problemas de registro; a padronização dos métodos de citometria de fluxo é crítico e nem sempre reconhecido pelos laboratórios que executam estes testes.

Testes de fagocitose em câmara de Boyden só estão disponíveis em serviços de pesquisa, assim como testes que meçam a capacidade dos neutrófilos de matarem bactérias. Com certo medo de repetição, a padronização adequada destes testes é essencial para que possam ser usados em clínica, e testes usados em pesquisa nem sempre são aferidos com os cuidados exigidos em laboratório clínico.

173

Síndromes eosinofílicas

Marc E. Rothenberg

Definição

As síndromes eosinofílicas são um grupo heterogêneo de doenças que envolvem a eosinofilia, definida pelo acúmulo de eosinófilos no sangue periférico e/ou nos tecidos. Os eosinófilos circulantes normalmente correspondem a apenas 1% a 3% dos leucócitos do sangue periférico e seu limite normal superior é de 350 células/ mm^3 de sangue. A eosinofilia ocorre em várias doenças (Tabela 173-1) e costuma ser arbitrariamente classificada de acordo com seu grau: leve (351 a 1.500 células/mm^3), moderado (>1.500 a 5.000 células/mm^3) ou grave (>5.000 células/mm^3). As doenças eosinofílicas teciduais, como as doenças gastrointestinais associadas aos eosinófilos e a fasciite eosinofílica, não são necessariamente associadas à eosinofilia sanguínea, e seu diagnóstico é baseado na identificação microscópica de infiltrados inflamatórios ricos em eosinófilos na lesão tissular.

Tabela 173-1

Causas de eosinofilia

EOSINOFILIA REATIVA
Doenças alérgicas – asma, dermatite atópica, rinite alérgica Reações a drogas – incluindo infusões de citocinas Infecção – viral (vírus da imunodeficiência humana) ou fúngica (aspergilose broncopulmonar alérgica, coccidioidomicose) Infecção parasitária – principalmente helmintos
EOSINOFILIA ASSOCIADA A OUTRAS DOENÇAS
Doenças gastrointestinais associadas a eosinófilos – esofagite e gastroenterite eosinofílica Pele – pênfigo bolhoso, urticária, celulite eosinofílica, angioedema episódico Pulmonar – pneumonia eosinofílica, aspergilose broncopulmonar alérgica Neurológica – meningite eosinofílica Autoimune – síndrome de Churg-Strauss, fasciíte eosinofílica Imunodeficiência primária – síndrome de hiper-IgE, síndrome de Omenn Estado pós-transplante – fígado (em associação de imunossupressão) Rejeição de transplantes – pulmão, rim, fígado Câncer – doença de Hodgkin, tumores sólidos Hipoadrenalismo – doença de Addison, hemorragia adrenal Renal – nefrite intersticial induzida por drogas, cistite eosinofílica, diálise
EOSINOFILIA CLÔNICA PRIMÁRIA
Leucemia eosinofílica crônica Leucemia eosinofílica aguda Leucemia mieloide aguda com eosinofilia Leucemia linfoide aguda com eosinofilia Doenças mieloblásticas com eosinofilia Doenças mielodisplásicas com eosinofilia Mastocitose sistêmica com doença eosinofílica *FIP1L1-PDGFRA* da fusão gênica positiva
HIPEREOSINOFILIA IDIOPÁTICA

Historicamente, as síndromes hipereosinofílicas foram classificadas de forma geral como idiopáticas e foram definidas por (1) presença de eosinofilia (>1.500 células/mm^3 por pelo menos 6 meses), que permanece inexplicada apesar das abrangentes pesquisas das causas conhecidas do fenômeno (como as reações a fármacos e as infecções), e (2) evidência de disfunção orgânica diretamente atribuída à eosinofilia. Atualmente, porém, sabe-se que, em alguns pacientes, uma microdeleção no cromossomo quatro resulta na geração de uma tirosina quinase ativada (*FIP1L1*- fator de crescimento derivado de plaquetas *α [PDGFRA]*), que causa uma doença hematológica clonal agora mais bem classificada como leucemia eosinofílica crônica. A identificação da doença *FIP1L1-PDGFRA*-positiva tem importantes implicações clínicas, já que a doença associada ao *PDGFRA* pode ser tratada com imatinibe, um inibidor de tirosina quinase.

Epidemiologia

As causas mais comuns de eosinofilia no mundo inteiro são as infecções helmínticas, que afetam centenas de milhares de pessoas. Nos países industrializados, as causas mais frequentes de eosinofilia são as doenças atópicas, que acometem entre 10% e 30% da

população. As doenças hipereosinofílicas, como a doença associada a *FIP1L1-PDGFRA* e a síndrome de Churg-Strauss (Capítulo 278), são muito raras. A síndrome de Churg-Strauss, por exemplo, é identificada em quatro a seis casos por milhão ao ano, enquanto as síndromes hipereosinofílicas idiopáticas verdadeiras podem acometer apenas entre 4.000 e 5.000 pessoas no mundo todo. Outras síndromes, como as doenças gastrointestinais associadas aos eosinófilos, são mais comuns, com incidência aproximada de 1 em 10.000 crianças.

Fisiopatologia

Os eosinófilos são produzidos na medula óssea de células-tronco pluripotentes, sob regulação do fator de transcrição GATA- 1 e das citocinas interleucina 3 (IL-3), IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) (Fig. 173-1). Os eosinófilos estão sob a regulamentação das células T auxiliares de tipo 2 (T_H2) que secretam IL-4, IL-5 e IL-13. De forma notável, a IL-5 é a citocina que regula especificamente a diferenciação seletiva dos eosinófilos, sua liberação da medula óssea na circulação periférica e sua sobrevivência. Uma droga anti-IL-5 humanizada diminui significativamente a eosinofilia circulante e também reduz a eosinofilia tecidual, porém de maneira mais modesta. Estudos preliminares recentes em pacientes com asma grave mostraram que a terapia anti-IL-5 melhora o controle asmático, incluindo as exacerbações, e permite a redução esteroidal. Da mesma forma, o anti-IL-5 tem um efeito de rarefação esteroidal nas síndromes hipereosinofílicas. A terapia humanizada com anti-IL-5 atualmente está em teste clínico para uma variedade de indicações, incluindo esofagite eosinofílica, asma e síndromes hipereosinofílicas. A IL-4 e a IL-13 induzem o recrutamento e a sobrevivência dos eosinófilos, a expressão de importantes moléculas de adesão no endotélio, que se ligam às integrinas β1 e β2 destas células (como a molécula de adesão intercelular 1 [ICAM-1] e a moléculas de adesão celular vascular 1 [VCAM-1]), e as quimiocinas ativas nos eosinófilos, como as eotaxinas. As eotaxinas são três quimiotáticos eosinofílicos estruturalmente relacionados e proteínas ativadoras que sinalizam exclusivamente através do receptor seletivo de eosinófilos CCR3. Além de regular o *homing* basal de eosinófilos em vários tecidos, como o trato gastrointestinal, no qual a maioria dos eosinófilos reside, as eotaxinas são induzidas por desencadeantes inflamatórios associados a T_H2 (p. ex., a IL-13) e assim promovem o acúmulo tecidual de eosinófilos. Os anticorpos humanizados contra as eotaxinas e as pequenas moléculas inibidoras contra CCR3 constituem novas e promissoras abordagens do tratamento das doenças eosinofílicas e estão em desenvolvimento clínico.

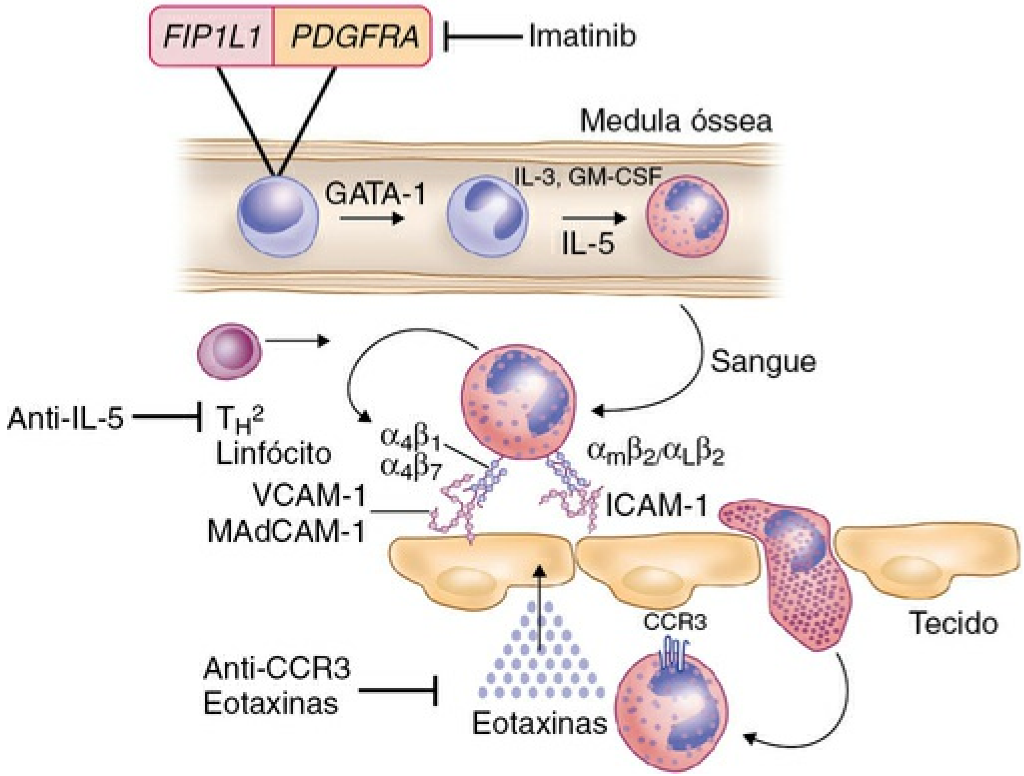

FIGURA 173-1 Representação esquemática do desenvolvimento do eosinófilo, de seu recrutamento tecidual e da intervenção terapêutica.
O desenvolvimento da linhagem eosinofílica é especificado pelo fator de transcrição GATA-1 e promovido pelas citocinas interleucina 3 (IL-3), IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). A IL-5 é mais seletiva à linhagem eosinofílica e regula a movimentação dos eosinófilos da medula óssea para o sangue periférico. A adesão do eosinófilo é mediada pelas integrinas β1, β2 e β7 e sua interação com as moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) endoteliais, as moléculas de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e as moléculas de adesão celular adressinas de mucosas (MAdCAM-1). O recrutamento dos eosinófilos para os tecidos é regulado pelas quimiocinas eotaxinas, que estimulam a quimiotaxia eosinofílica e pela ativação das células através de seu receptor CCR3. As síndromes hipereosinofílicas podem se desenvolver após uma microdeleção de 800 quilobases no cromossomo 4 devido à fusão dos genes *FIP1L1* e *PDGFRA*, o que gera a ativação de tirosina quinase sensível ao imatinib. Intervenções terapêuticas direcionadas nas síndromes eosinofílicas incluem anti-IL-5 e anti-CCR3/eotaxinas e estão em desenvolvimento clínico.

Os grânulos dos eosinófilos contêm um centro cristaloide composto pela proteína básica principal (MBP-1 e MBP-2), assim como uma matriz composta por proteína catiônica eosinofílica (ECP), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) e peroxidase eosinofílica (EPO). MBP, EPO e ECP apresentam efeitos citotóxicos em vários tecidos em concentrações similares às encontradas nos líquidos biológicos de pacientes com eosinofilia. Além disso, a ECP e a EDN pertencem à superfamília da ribonuclease A e possuem atividade antiviral e de ribonuclease. A ECP pode inserir poros tóxicos, insensíveis à voltagem e não seletivos a íons, nas membranas das células-alvo e estes poros podem facilitar a entrada de outras moléculas tóxicas. A MBP aumenta diretamente a reatividade da musculatura lisa, causando uma disfunção nos receptores muscarínicos vagais M_2, sendo este processo postulado como contribuinte para a hiper-reatividade brônquica associada à asma. A MBP também desencadeia a desgranulação de mastócitos e basófilos. A ativação de eosinófilos pela ligação de receptores para citocinas, imunoglobulinas e complemento pode levar à geração de uma ampla gama de citocinas

inflamatórias, incluindo IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TGF-α/β, fator de necrose tumoral α (TNF-α), RANTES, proteína inflamatória macrofágica 1 α (MIP-1α) e eotaxinas, indicando assim que os eosinófilos têm o potencial de modular múltiplos aspectos da resposta imunológica. Adicionalmente, os eosinófilos podem ativar linfócitos T diretamente pela apresentação de antígenos e ajudar a polarizar as células dendríticas a promover o fenótipo T_H2. Mais danos mediados pelos eosinófilos são causados pelo peróxido de hidrogênio tóxico e pelos ácidos haletos gerados pela EPO e pelo superóxido proveniente da via da enzima oxidase na explosão respiratória nestas células. Os eosinófilos podem gerar grandes quantidades de cisteinil leucotrieno C_4 (LTC_4), que é metabolizado a LTD_4 e LTE_4. Estes três mediadores lipídicos aumentam a permeabilidade vascular e a secreção de muco e são potentes estimuladores da contração da musculatura lisa. Por fim, os cristais bipiramidais de Charcot-Leyden são derivados de uma fosfolipase não granular nos eosinófilos e são achados com frequência no escarro, nas fezes e nos tecidos infiltrados por estas células.

Manifestações clínicas

A hipereosinofilia é frequentemente reconhecida no hemograma de rotina de um paciente assintomático ou que está sendo examinado por apresentar sinais e sintomas não relacionados ou inespecíficos. Em outras ocasiões, a possibilidade de eosinofilia pode ser especificamente investigada no paciente com sintomatologia gastrointestinal ou respiratória por suspeitas de doenças alérgicas ou helmínticas. Os sinais e sintomas clínicos das síndromes hipereosinofílicas são heterogêneos devido à diversidade de causas e o potencial envolvimento orgânico. Sinais e sintomas comuns incluem dermatite, insuficiência cardíaca, neuropatia e dor abdominal. Uma das mais sérias complicações da hipereosinofilia é a doença cardíaca secundária à formação de trombos endocárdicos e a fibrose restritiva (Capítulo 60). A regurgitação das valvas mitral e tricúspide pode causar danos fibróticos progressivos ao cordão tendíneo e a deficiência cardíaca resultante pode-se desenvolver dadas a insuficiência valvar e a fibrose endomiocárdica. O envolvimento cardíaco pode ocorrer em associação de eosinofilia de diversas causas, incluindo as infecções parasitárias. As síndromes hipereosinofílicas podem resultar em êmbolos cerebrais devidos a doença cardíaca, encefalopatia difusa e neuropatia periférica.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da eosinofilia inclui a eosinofilia reativa, a eosinofilia associada a outras doenças primárias e a eosinofilia associada à hematopoese clonal (Tabela 173-1). A avaliação dos pacientes é baseada em seus históricos e nas características clínicas associadas (Fig. 173-2). O objetivo inicial é determinar se a eosinofilia é secundária a uma causa reativa (ou seja, em resposta a outros desencadeantes primários, como alergias,

infecções, tumores sólidos ou vasculites). Se as causas reativas não forem identificadas, a avaliação posterior deve determinar se a eosinofilia é secundária a uma doença hematológica clonal. Se nenhuma evidência de clonalidade for determinada, considera-se que o paciente apresenta uma síndrome hipereosinofílica idiopática.

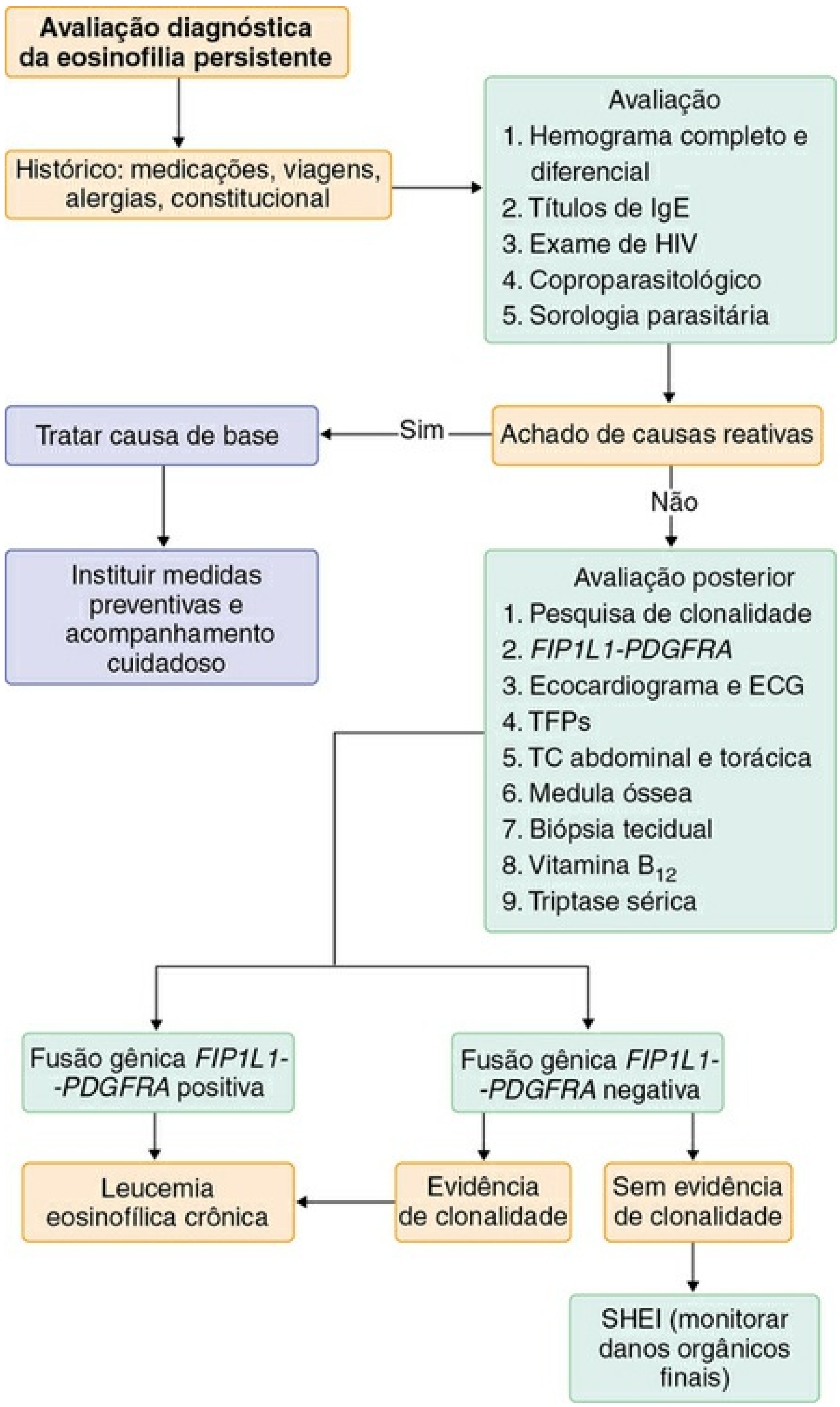

FIGURA 173-2 Avaliação diagnóstica da eosinofilia persistente.
CBC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; ECG = electrocardiograma; IgE = imunoglobulina E; IHES = síndrome hipereosinofílica idiopática; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PDGFRA = fator de crescimento derivado de plaquetas α; TFPs = testes de função pulmonar.

O diagnóstico diferencial da eosinofilia exige a revisão do histórico do paciente, que

pode revelar estertoração (Capítulo 87), rinite (Capítulo 259) ou eczema (indicando causas atópicas); viagens a áreas onde as infecções helmínticas (p. ex., a esquistossomose [Capítulo 363]) são endêmicas; a presença de um cão de estimação (indicando uma possível infecção por *Toxocara canis* [Capítulo 365]); sintomas de câncer; ou ingestão de drogas (indicando uma possível reação de hipersensibilidade [Capítulo 262]). A eosinofilia causada por drogas (Capítulo 262) é geralmente benigna, mas pode, às vezes, ser acompanhada por dano tecidual, como na pneumonia por hipersensibilidade (Capítulo 97). Na maioria dos casos, a eosinofilia se cura quando o uso da droga é descontinuado, mas, em alguns casos, como na síndrome de eosinofilia-mialgia secundária à ingestão de L-triptofano contaminado, a doença pode persistir apesar da retirada da droga.

A presença de características morfológicas anormais nos eosinófilos, um aumento nos números de células imaturas ou displásicas na medula óssea ou no sangue, níveis elevados de vitamina B_{12} e esplenomegalia levantam a suspeita de síndrome hipereosinofílica clonal. Nestes casos, a evidência de clonalidade (p. ex., pela análise dos padrões de inativação do cromossomo X em pacientes do sexo feminino), concentrações elevadas de triptase de mastócitos (como ocorre nas variantes mielodisplásicas das síndromes hipereosinofílicas), a presença de fenótipos linfocitários aberrantes (como nas variantes linfocíticas das síndromes hipereosinofílicas), a citogenética anormal e a possível presença da fusão específica dos genes *FIP1L1-PDGFRA* devem ser investigadas.

Outras síndromes eosinofílicas, como a síndrome de Churg-Strauss (Capítulo 278), devem ser consideradas em pacientes com histórico de piora da asma, doença sinusal, neuropatia ou eosinofilia sanguínea e que apresentam achados laboratoriais anormais associados à autoimunidade, como aumento da taxa de sedimentação eritrocitária, de proteína C reativa e de anticorpos anticitoplasmas neutrofílicos.

Um acúmulo de eosinófilos que é limitado a alguns órgãos é característico de doenças específicas, como a celulite eosinofílica (síndrome de Wells), esofagite eosinofílica, as pneumonias eosinofílicas (p. ex., síndrome de Löffler [Capítulo 92]) e a fasciite eosinofílica (síndrome de Shulman).

Avaliação Diagnóstica

Os estudos diagnósticos, que devem ser realizados em pacientes com eosinofilia moderada a grave e considerados naqueles que apresentam eosinofilia branda persistente, incluem o exame morfológico do esfregaço sanguíneo, a pesquisa do vírus da imunodeficiência humana (HIV), exames coproparasitológicos em série, sorologia parasitária e titulação da imunoglobulina E (IgE). As infecções parasitárias que causam eosinofilia são geralmente limitadas aos helmintos, à exceção de dois protozoários entéricos, *Isospora belli* (Capítulo 361) e *Dientamoeba fragilis* (Capítulo 361). O diagnóstico da infecção por *Strongyloides stercoralis* (Capítulo 366) é importante, já que pode ser disseminada e fatal em pacientes imunodeprimidos; para tanto, frequentemente são necessários exames sorológicos. Outras infecções a serem consideradas são a triquinose (Capítulo 366) e a infecção por *T. canis* (Capítulo 365) ou a infecção por HIV

(Capítulo 400).

Os pacientes com hipereosinofilia persistente devem ser bem monitorados com relação ao desenvolvimento subsequente de doença cardíaca. Uma doença de patologia similar, a endomiocardite de Löffler (Capítulo 60), foi observada nas regiões tropicais, onde a eosinofilia prévia decorrente das parasitoses pode ser responsável pela doença cardíaca.

Tratamento Rx

Hipereosinofilia Reativa e Hipereosinofilia Associada a Outras Doenças

O tratamento da hipereosinofilia reativa e da eosinofilia associada a outras doenças é centrado na identificação da causa e, disso, na terapia do processo de base. A eosinofilia reativa, por exemplo, geralmente responde à remoção dos desencadeantes (p. ex., alérgenos, parasitas e medicações). A eosinofilia associada a outras doenças costuma melhorar após o tratamento da causa de base, como a manipulação dietética em pacientes com gastroenterite alérgica eosinofílica.

Doença *FIP1L1/PDGFRA* Positiva

O imatinib deve ser considerado a primeira linha de tratamento em pacientes nos quais a fusão gênica *FIP1L1/PDGFRA* foi demonstrada e em alguns indivíduos que apresentam as características clínicas e laboratoriais típicas deste subtipo mieloproliferativo de síndrome hipereosinofílica (p. ex., sexo masculino, fibrose tecidual, níveis elevados de vitamina B_{12} e de triptase). As respostas clínicas ao imatinib em pacientes positivos para a fusão gênica *FIP1L1/ PDGFRA* são rápidas, com normalização das contagens de eosinófilos em cerca de 1 semana após o início do tratamento e reversão dos sinais e sintomas em um mês. Doses de imatinib menores que 100 mg ao dia parecem ser eficazes no controle dos sintomas e da eosinofilia na maioria dos pacientes, mas alguns recomendam que o tratamento seja iniciado com 400 mg ao dia, para atingir a remissão molecular, depois diminuídos lentamente, enquanto o paciente é monitorado à procura de evidências de recorrência molecular. Em pacientes resistentes ao imatinib, o sorafenibe pode ser eficaz. A utilidade da terapia com imatinib em pacientes hipereosinofílicos nos quais a mutação *FIP1L1/PDGFRA* não foi demonstrada permanece controversa, embora alguns indivíduos tenham se beneficiado do tratamento. O transplante de medula óssea alogênico não mieloablativo (Capítulo 181) também foi usado com sucesso em vários pacientes com hipereosinofilia.

Outras Síndromes Hipereosinofílicas

Os corticosteroides, que são usados há décadas no tratamento das síndromes hipereosinofílicas idiopáticas, continuam sendo a primeira linha terapêutica na maioria dos pacientes, à exceção daqueles nos quais há hipereosinofilia associada a *PDGFRA*. A dose inicial de corticosteroides mais apropriada e a duração do tratamento não foram testadas em ensaios randomizados, mas a recomendação geral é a de se

iniciar a terapia com doses moderadas ou altas (≥40 mg predinisona ou equivalente) e diminuí-las bem lentamente, enquanto a contagem de eosinófilos é monitorada. Com esta abordagem, a maioria dos pacientes, responderá inicialmente, e alguns indivíduos poderão ser mantidos com baixas doses das medicações por períodos prolongados.

A terapia com anticorpos monoclonais anti-IL-5 (p. ex., mepolizumab ou reslizumab) para a hipereosinofilia e asma associada aos eosinófilos[1, 2] apresenta várias vantagens únicas, relacionadas à especificidade da IL-5 para a linhagem eosinofílica. Em pacientes tratados com esse agente, as contagens de eosinófilos são duas vezes mais prováveis de cair para abaixo de 600/μL (95% *versus* 45%, $P < 0,001$) com doses de prednisona significativamente mais baixas.[3] Das terapias citotóxicas que foram usadas para a hipereosinofilia refratária de esteroides, a hidroxiureia tem sido a mais extensivamente estudada em doses de 1 a 3 g/dia. A vincristina, em doses de 1 a 2 mg por via intravenosa, pode diminuir rapidamente a eosinofilia em pacientes nos quais a contagem destas células é muito alta (>100.000/mm^3) e pode ser usada no tratamento de crianças em que a doença agressiva não responde a outras terapias. Em pacientes acometidos por síndromes hipereosinofílicas refratárias a corticosteroides, ou naqueles nos quais os efeitos colaterais da terapia com estes medicamentos são intoleráveis, agentes imunomoduladores que podem ser úteis em algumas ocasiões incluem o interferon-α, a ciclosporina e o alemtuzumab. As respostas podem, com frequência, ser conseguidas com doses relativamente baixas de interferon-α (1 a 2×10^6 U/dia) e persistir por longos períodos. Uma vez que os efeitos do interferon-α nos números de eosinófilos no sangue periférico podem não se tornar evidentes por muitas semanas, o escalonamento de doses pode levar vários meses. Em algumas raras ocasiões, os pacientes continuaram em remissão por longos períodos após a retirada da terapia com interferon-α, sugerindo que este tratamento pode ser curativo em um pequeno grupo de indivíduos. A hidroxiureia em baixas doses (500 mg ao dia) parece atuar de forma sinérgica com o interferon-α, abaixando as contagens de eosinófilos sem aumentar os efeitos colaterais.

Perspectivas futuras

Os futuros tratamentos para as doenças hipereosinofílicas incluem terapias que têm como alvo as quimiocinas eotaxinas e seus receptores CCR3, bem como as terapias com anti-IL-5 e anticorpo à base do receptor de anti-IL-5.

Prognóstico

O prognóstico das síndromes hipereosinofílicas depende de suas causas primárias. Enquanto a doença *FIP1LI-PDGFRA* positiva e outras formas das doenças clonais apresentam prognóstico ruim (25% a 50% de mortalidade em 5 anos se a resposta a intervenções terapêuticas não for conseguida), o prognóstico da hipereosinofilia de causas reativas ou outras é geralmente melhor.

Grau A

1. Nair, P., Pizzichini, M. M., Kjarsgaard, M., et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009; 360:985–993.
2. Haldar, P., Brightling, C. E., Hargadon, B., et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360:973–984.
3. Rothenberg, M. E., Klion, A. D., Roufosse, F. E., et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008; 358:1215–1228.

Leituras sugeridas

Dulohery, M. M., Patel, R. R., Schneider, F., et al. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respir Med*. 2011; 105:114–121. *Cerca de 25% dos pacientes têm envolvimento pulmonar com achados radiológicos variáveis e, muitas vezes, asma.*

Ogbogu, P. U., Bochner, B. S., Butterfield, J. H., et al. Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:1319–1325. *Os 11% dos pacientes que estiveram F1P1L1-PDGFRA positivo normalmente responderam ao imatininb, ao passo que 17% com populações clônicas da célula T aberrante normalmente responderam aos corticosteroides.*

Roufossue, F., Weller, P. F. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:39–44. *Análise.*

Sade, K., Mysels, A., Levo, Y., et al. Eosinophilia: a study of 100 hospitalized patients. *Eur J Intern Med*. 2007; 18:196–201. *As causas comuns foram: asma ou doença atópica (13%), pneumonia eosinofílica (10%), câncer (10%), infecções (10%) e reações medicamentosas (6%), porém 34% foram de causas desconhecidas.*

Schwartz, L. B., Sheikh, J., Singh, A. Current strategies in the management of hypereosinophilic syndrome, including mepolizumab. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26:1933–1946. *Análise clínica.*

Sheikh, J., Weller, P. F. Advances in diagnosis and treatment of eosinophilia. *Curr Opin Hematol*. 2009; 16:3–8. *Revisão das variantes linfocíticas (expansão não maligna da célula T) e mieloproliferativas (atividade anormal da tirosina quinase de um produto de fusão)*

No Brasil

No Brasil, por peculiaridades do país, tanto causas alérgicas quanto infestações por parasitas devem ser investigadas através de história clínica detalhada e exame físico.

Uma causa relativamente comum em crianças e menos frenquentemente adultos no Brasil e de diagnóstico, muitas vezes difícil é a larva migrans visceral, que é geralmente causada pela *Toxocara canis* e pode levar a quadros de hiperleucocitose e eosinofilia e mesmo aumento de baço. Como os exames parasitológicos de fezes são negativos, faz-se necessário solicitar exames usando técnicas de Elisa para detecção do IgG paratoxocara canis. Este exame está disponível no Instituto Adolfo Lutz (www.ial.sp.gov.br).

Bibliografia

Chieffi, P. P., Santos, S. V., Queiroz, M. L., Lescano, S. A.Z. Human toxocariasis: contribution by Brazilian researchers. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2009; 51(6):301–308.

Abordagem ao paciente com hemorragia e trombose

Andrew I. Schafer

Mecanismos de hemostasia e trombose

O sistema de coagulação é mantido em estado inativo pela ação de uma monocamada contínua de células endoteliais que revestem a camada íntima da vasculatura de toda a rede circulatória. No local em que ocorre um dano vascular, as propriedades antitrombóticas do endotélio são perdidas e os constituintes trombogênicos da parede dos vasos subendoteliais (conhecido como fator tecidual) tornam-se expostos à circulação sanguínea. O resultado é a rápida formação do coágulo, que consiste em agregados de plaquetas e uma rede de fibrina, que se localizam na área da lesão. A ativação das plaquetas e a formação de fibrina ocorrem basicamente de forma simultânea e interdependente para efetivar a hemostasia. Subsequentemente, o reparo da parede vascular é acompanhado de trombólise e recanalização do local obstruído.

A ativação plaquetária no local do dano vascular é iniciada pelo processo de adesão à superfície íntima desendotelializada (interação plaqueta- parede do vaso). A adesão plaquetária é mediada pelo fator de von Willebrand, que funciona como uma cofator necessário para a ligação das plaquetas à parede do vaso danificado (ligação com o colágeno). Esta ligação ocorre através da interação do fator de von Willebrand com os receptores da glicoproteína Ib da membrana plaquetária. As plaquetas aderidas, em seguida, passam por uma "reação de secreção", durante a qual elas liberam os constituintes de seus grânulos de armazenamento, incluindo a adenosina difosfato (ADP) e o tromboxano $A_{2,}$ simultaneamente elaborado do ácido aracdônico por meio da reação ciclo-oxigenase, a qual é inibida pela aspirina. O ADP, o tromboxano A_2 e outros componentes da secreção dos grânulos plaquetários agem em conjunto no recrutamento e na ativação de plaquetas adicionais circulantes para o local da lesão vascular. Essas plaquetas ativadas expõem os sítios de ligação ao fibrinogênio por meio da formação do complexo fibrinogênio-glicoproteína IIb/IIIa de membrana. Durante o processo de agregação plaquetária (interações plaqueta-plaqueta), o fibrinogênio (ou fator de von Willebrand em condições de alta força de cisalhamento) medeia a formação do tampão plaquetário oclusivo.

A fibrina, responsável pelo ancoramento do tampão plaquetário, é formada do fibrinogênio plasmático solúvel por meio da ação da potente enzima proteolítica

trombina (Fig. 174-1). A malha de fibrina é estabilizada por ligação cruzada covalente mediada pelo fator XIII. A trombina é formada de seu precursor plasmático inativo (zimogênio), a protrombina, por meio da ação do fator X ativado (Xa) e seu cofator, fator Va. Essa sequência de reações vem sendo classicamente referida como *via final comum* da coagulação. O fator X pode ser ativado pela *via do fator tecidual (extrínseca)* ou por meio da *via de ativação por contato (intrínseca)* da coagulação. A via extrínseca, agora considerada a principal via fisiológica de ativação da coagulação, é iniciada por meio da formação do complexo fator tecidual/fator VIIa. É desencadeada pela formação do complexo do fator tecidual (colágeno), que é exposto nas superfícies das células vasculares ativadas e das hemácias, com o fator VII (VIIa) ativado. A via de ativação do contato envolve uma série (ou cascata) de reações enzimáticas protease-zimogênio que são iniciadas pelo fator XII, cininogênio de alto peso molecular e pré-calicreína. O fator XII (XIIa) converte o fator XI em XIa, seguido pela ativação mediada pelo fator IX em IXa. O fator IXa serve como uma enzima para a conversão do fator X em Xa, uma reação que exige a presença do fator VIIIa agindo como um cofator.

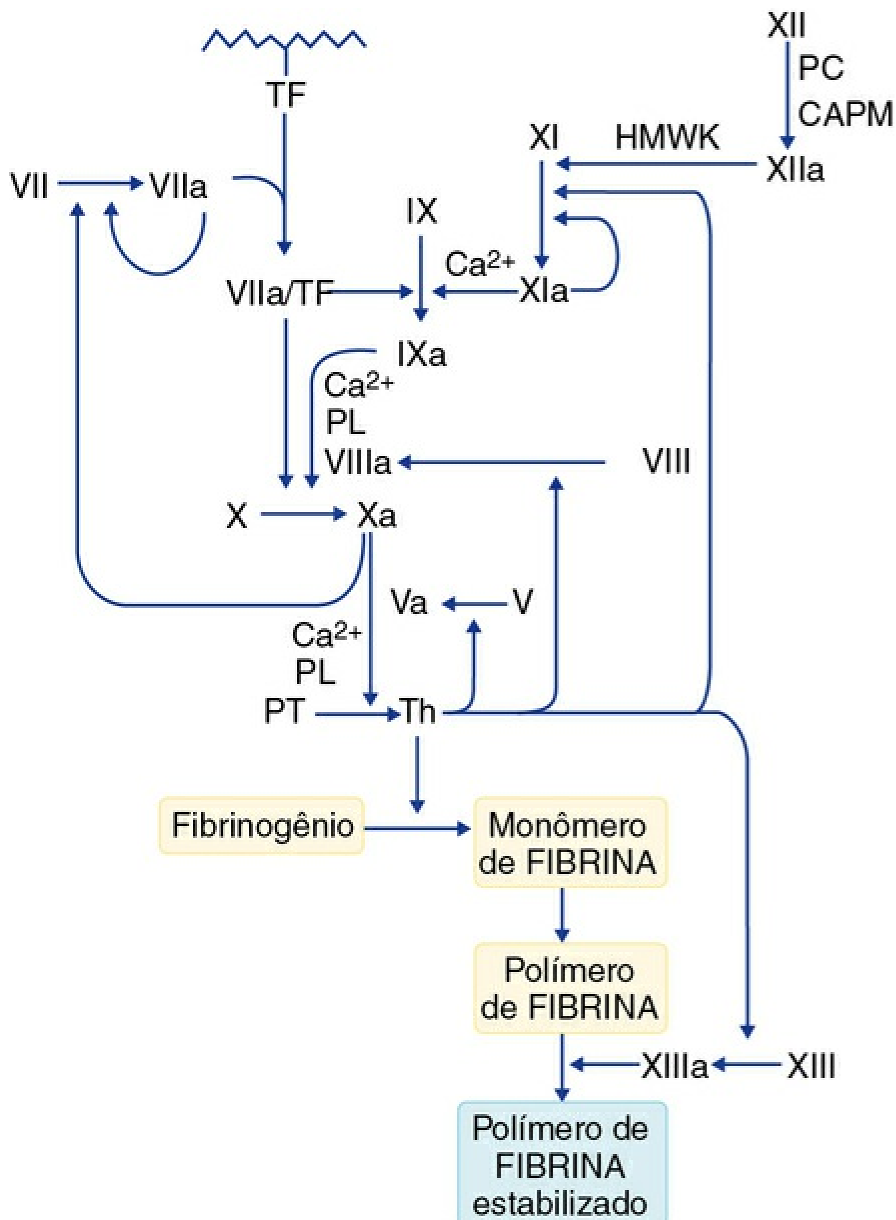

FIGURA 174-1 Cascata de coagulação.
Este esquema enfatiza o conhecimento da (1) importância do fator tecidual no início da formação do coágulo *in vivo*, (2) as interações entre as vias, e (3) o papel essencial da trombina na sustentação da cascata pelo feedback de ativação dos fatores da coagulação. CAPM = cininogênio de alto peso molecular; PC = pré-calicreína; fl= fosfolipídio; PT = protrombina; FT = fator tecidual; Tr = trombina.
(De Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. Em: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage.* Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1994:3-12.)

O endotélio íntegro promove a fluidez sanguínea inibindo a ativação plaquetária e desempenha um papel crucial na prevenção do acúmulo de fibrina. Dentre os sistemas antitrombóticos fisiológicos que produzem esse efeito podemos citar (1) antitrombina III, (2) proteína C e proteína S, (3) inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e (4) o sistema fibrinolítico. A antitrombina é a maior protease inibidora do sistema de coagulação: ela inativa a trombina e outros fatores ativados de coagulação. A heparina funciona como um anticoagulante ligando-se à antitrombina e acelerando essas reações. A heparina e os proteoglicanos de sulfato de heparina estão presentes naturalmente nas células endoteliais, de modo que a inativação da trombina e outras proteases de coagulação pela antitrombina ocorrem de modo fisiológico, prioritariamente nas superfícies vasculares, e menos no fluido plasmático. A proteína C ativada, com seu cofator, a proteína S, funciona como um anticoagulante natural ao inativar os fatores Va e VIIIa, dois cofatores

essenciais da cascata de coagulação. A trombina, por si só, ativa a proteína C e essa reação ocorre rapidamente e apenas nas superfícies de células endoteliais vasculares intactas onde a trombina liga-se aos glicosaminoglicanos semelhantes à heparina e se liga à trombomodulina, expressa pelas celulas endoteliais. Estas ligações alteram a capacidade catalítica da trombina. A trombina ligada a trombomodulina reduz sua capacidade de clivar o fibrinogênio e passa a clivar e ativar de forma mais expressiva a proteína C. O TFPI é um outro inibidor de protease plasmática que encerra o processo da coagulação induzida pelo fator tecidual. Por fim, a pouca fibrina que ainda é produzida, apesar desses potentes mecanismos fisiológicos antitrombóticos, é digerida rapidamente pelo sistema fibrinolítico endógeno. A fibrinólise é mediada pela plasmina, que é gerada pela clivagem do plasminogênio plasmático, pela ação dos ativadores do plasminogênio derivados do endotélio.

Avaliação do paciente com um possível distúrbio hemorrágico

Histórico e Exame Físico

O histórico de um paciente é fundamental na avaliação de um possível distúrbio hemorrágico sistêmico. O paciente não deve ser somente questionado acerca de episódios hemorrágicos espontâneos ocorridos no passado, mas também quanto às respostas frente a desafios hemostáticos específicos. A tendência a sangramento pode ser suspeitada caso o paciente tenha apresentado hemorragia excessiva após alguma cirurgia ou trauma, incluindo eventos comumente encontrados como circuncisão, tonsilectomia, parto, menstruação, procedimentos dentários, vacinações e injeções. Em contraposição, um histórico de coagulação sanguínea normal após tais desafios específicos no passado recente também vale ser observado. Tais informações podem ser o melhor teste sobre a integridade da homeostase sistêmica e dar mais informações do que qualquer medida laboratorial.

Nos pacientes com antecedente de hemorragias intensas ou inexplicadas, a questão inicial é determinar se a causa é uma coagulopatia sistêmica ou um problema mecânico ou anatômico. Essa situação é encontrada com mais frequência em pacientes com sangramento excessivo em pós-operatório, que pode ocorrer em função de um trauma cirúrgico local ou de uma anormalidade da coagulação. Um histórico de hemorragias anteriores é sugestivo de coagulopatias, assim como o achado de sangramento em múltiplos locais. No entanto, nem sempre esse é o caso. Mesmo o sangramento difuso pode surgir de uma anormalidade anatômica em vez de uma alteração hemostática. Um exemplo disso é a hemorragia da mucosa recorrente em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária. Contrariamente, um único episódio de hemorragia de um local isolado pode ser a manifestação inicial de uma coagulopatia sistêmica.

A anamnese deve incluir uma pesquisa dos distúrbios sistêmicos coexistentes e ingestão de drogas que possam afetar a hemostasia. Insuficiência renal e distúrbios mieloproliferativos estão associados a interações prejudicadas de plaquetas-parede

vascular e anormalidades plaquetárias qualitativas; doenças do tecido conjuntivo e linfomas estão associados à trombocitopenia, e a doença hepática causa uma coagulopatia complexa (Capítulo 178). A ingestão de aspirina e de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) que causam a inibição não seletiva do ciclo-oxigenase leva a disfunções plaquetárias. Tais drogas, com frequência, estão presentes em formulações de venda livre e os pacientes podem não informar, se não forem feitas perguntas específicas. Outras drogas, como antibióticos, também podem estar associadas a uma tendência a hemorragias, por causar alteração da função plaquetária ou causar trombocitopenia. Dietas ricas em alho, uso de medicações a base de ginseng, ginkgo biloba, dentre outras ervas e raízes, além de medicações da homeopatia, também devem ser questionadas, pois podem alterar a função plaquetária. Por fim, a obtenção de um histórico familiar de problemas hemorrágicos é muito importante. Apesar de um histórico positivo fornecer sinais sobre uma possível coagulopatia hereditária, um histórico negativo não exclui a causa familiar; um exemplo é que até 20% dos pacientes com hemofilia clássica não têm histórico familiar de sangramento.

Os padrões de sangramento clínico, conforme revelados pela anamnese e exame físico, podem ser característicos de certos tipos de coagulopatias (Tabela 174-1). No geral, os pacientes com trombocitopenia, distúrbios plaquetários qualitativos ou fragilidades vasculares apresentam- se com sangramento locais nas membranas cutâneas e mucosas. Eles podem ser caracterizados por petéquias, que são hemorragias cutâneas pontuais que aparecem normalmente nas extremidades, muitas vezes dependentes do efeito gravitacional (características de trombocitopenia grave), equimoses (manchas escuras), púrpura, hemorragias gastrointestinais ou geniturinárias, epistaxe e hemoptise. Nesses distúrbios, as hemorragias tendem a ocorrer de forma espontânea ou imediatamente após o trauma. Em contraste, os pacientes com deficiências hereditárias ou adquiridas dos fatores de coagulação, como hemofilia ou nos casos em anticoagulação terapêutica, tendem a apresentar hemorragias em locais profundos (p. ex., hemartroses, hematomas profundos, hemorragia retroperitoneal) e de forma mais tardia após um trauma.

Tabela 174-1

Padrões característicos de sangramento nos distúrbios sistêmicos da hemóstase

	Locais de Sangramento					
TIPO DE DISTÚRBIO	**GERAL**	**PELE**	**MEMBRANAS MUCOSAS**	**OUTROS**	**INÍCIO DO SANGRAMENTO**	**EXEMPLOS CLÍNICOS**
Distúrbios plaquetários e/ou vasculares	Superfícies	Petéquia, equimose	Comum: oral, nasal, gastrointestinal, geniturinário	Raro	Espontâneo ou imediatamente após o trauma	Trombocitopenia, distúrbios funcionais plaquetários, fragilidade vascular, coagulação intravascular disseminada, doença hepática
Deficiência do fator de coagulação	Tecidos profundos	Hematomas	Raro	Comum: articulação, músculo, retroperitoneal	Tardio após o trauma	Deficiência do fator de coagulação hereditário, inibidor adquirido, anticoagulação, coagulação intravascular disseminada, doença hepática

Testagem Laboratorial

Quatro testes de triagem simples têm tradicionalmente sido utilizados na avaliação inicial dos pacientes com suspeita de coagulopatia: contagem de plaquetas, tempo de sangramento, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). Trombocitopenia, detectada em contadores automatizados, deve ser confirmada por meio do exame de esfregaço periférico. A pseudotrombocitopenia, um artefato laboratorial de aglutinação plaquetária *ex vivo*, pode ser causada pela aglutinação das plaquetas induzidas pelo anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) usado em tubos para hemogramas, bem como por outros anticoagulantes ou aglutininas frias agindo em temperatura ambiente. Deve-se suspeitar da mesma sempre que uma baixa contagem plaquetária for relatada em pacientes que não estão exibindo nenhuma manifestação hemorrágica. A pseudotrombocitopenia é indicada pela presença de aglutinações de plaquetas no esfregaço periférico e o diagnóstico é sustentado pela presença simultânea de contagens plaquetárias normais em amostras de sangue obtidas por perfuração dos dedos, em tubos contendo outros anticoagulantes (como citrato de sódio), ou quando o tubo de sangue é aquecido a 37 °C antes da contagem de plaquetas. O exame do esfregaço de pacientes com trombocitopenia pode também revelar pistas para outras causas, como glóbulos vermelhos fragmentados (esquizócitos), presentes,

por exemplo, na púrpura trombocitopênica trombótica.

O tempo de sangramento é o teste de triagem clínica mais amplamente utilizado para os distúrbios das interações plaquetas–parede vascular. Ele mede o tempo até a suspensão do sangramento após uma incisão-padrão sobre a face volar do antebraço (neste caso o tempo de sangramento de Ivy) realizada com dispositivos automatizados descartáveis. O tempo de sangramento pode estar prolongado nas trombocitopenias, nas anormalidades qualitativas plaquetárias, nos defeitos de interação das plaquetas–parede vascular (p. ex., doença de von Willebrand) e nos distúrbios vasculares primários. O tempo de sangramento geralmente não é prolongado em pacientes com deficiência do fator de coagulação. O teste apresenta problemas de reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade e vem cada vez mais caindo em desuso. Como a doença de von Willebrand é a causa mais comum de interações anormais entre plaquetas e a parede dos vasos, alguns estudiosos recomendam substituir o tempo de sangramento por testes específicos para doença de von Willebrand na avaliação inicial dos pacientes com uma coagulopatia suspeita (Capítulo 176).

O TP mede a integridade das vias extrínseca e comum da coagulação (fatores VII, X e V; protrombina e fibrinogênio) (Fig. 174-2). O TTPa mede a integridade das vias de coagulação intrínseca e comum (cininogênio de alto peso molecular; pré-calicreína; fatores XII, XI, IX, VIII, X e V; protrombina e fibrinogênio). A sensibilidade do TP e TTPa na detecção das deficiências dos fatores de coagulação pode variar de acordo com os reagentes usados nos testes, e cada laboratório deve determinar seus próprios padrões de referência.

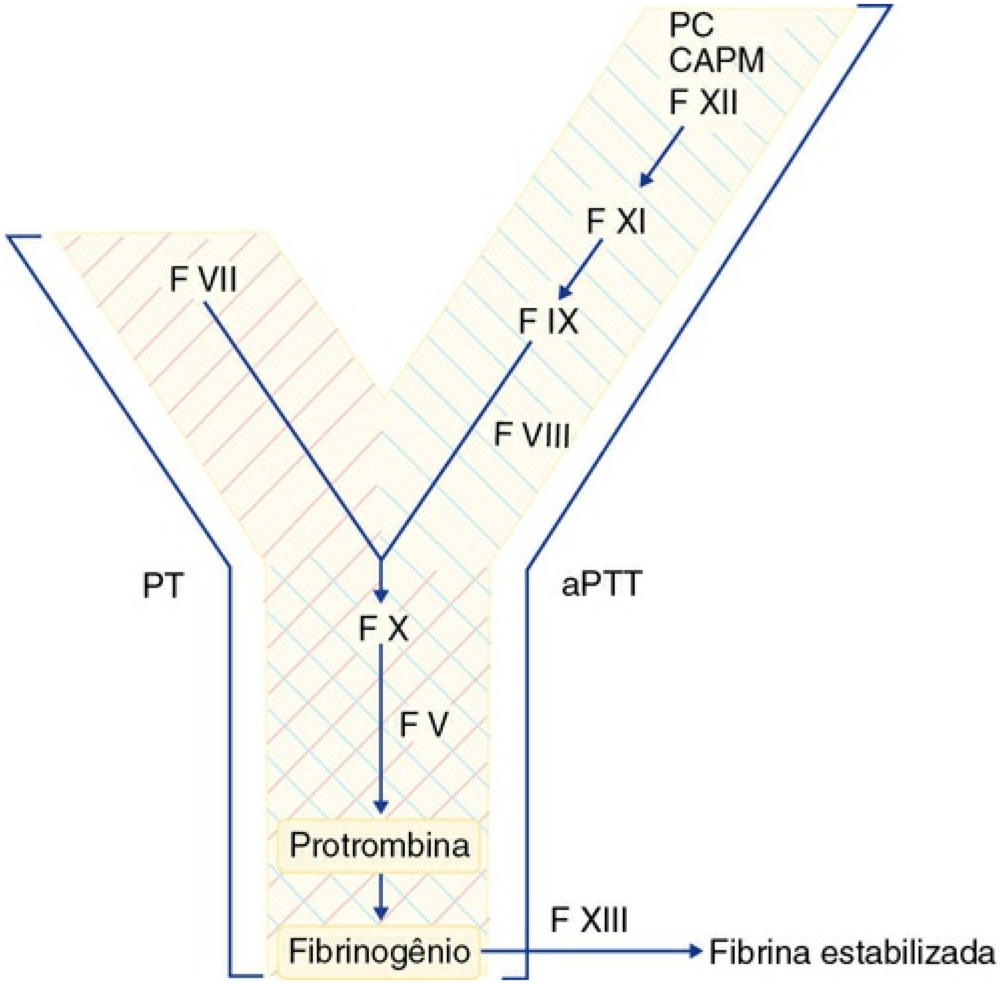

FIGURA 174-2 Cascata de coagulação clássica.
O tempo de protrombina (TP) mensura a integridade das vias extrínsecas e comum, enquanto o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) mensura a integridade das vias intrínseca e final comum. A deficiência do fator (F) XIII não é detectada pelo TP ou TTPA. CAPM = cininogênio de alto peso molecular; PC = pré-calicreína.

Os resultados normais de todos os quatro testes de triagem de hemostasia praticamente excluem uma coagulopatia sistêmica clinicamente significativa. Uma das exceções são os pacientes com deficiência do fator XIII que podem apresentar uma diátese hemorrágica grave (geralmente sangramento tardio após trauma ou procedimentos cirúrgicos) ao mesmo tempo que apresentam testes normais de triagem; testes específicos para fator XIII devem ser realizados na suspeita dessa doença. Os TP e TTPa detectam apenas deficiências mais graves dos fatores de coagulação, geralmente envolvendo níveis inferiores a 30% do normal. Níveis específicos dos fatores devem ser determinados nos casos de suspeita de deficiência leve dos fatores de coagulação. Pacientes com doença de von Willebrand algumas vezes apresentam tempos normais de sangramento e geralmente, quando não apresentam níveis reduzidos do fator VIII, podem não apresentar alargamento do TTPa. Nestas situações dosagens especificas devem ser realizadas para afastar tal diagnóstico A fibrinólise, um distúrbio raro, também pode estar associada a testes normais de triagem, necessitando, porém, de testes mais especializados, quando forem indicados. Anormalidades nos testes de triagem de hemostasia devem ser sucedidas de testes laboratoriais mais especializados para estabelecer um diagnóstico específico.

Um tempo de sangramento prolongado na ausência de trombocitopenia deve ser

inicialmente abordado com o questionamento intensivo ao paciente se o mesmo fez ou não ingestão de drogas que possam interferir com a função plaquetária (p. ex., aspirina e outros AINES) ou se o mesmo apresenta doenças coexistentes que possam explicar o achado (p. ex., insuficiência renal). Caso essas condições não sejam encontradas ou se o tempo de sangramento não voltar ao normal após a suspensão das potenciais drogas que afetam a função plaquetária, testes especializados adicionais, que incluem: estudos de agregação plaquetária para identificar anormalidades qualitativas específicas da função plaquetária e testes específicos para excluir um dos tipos da doença de von Willebrand devem sem realizados.

A presença de TP e/ou TTPa prolongados indica que existe uma deficiência de um ou mais fatores de coagulação ou a presença de um inibidor específico ou inespecífico da coagulação, geralmente um anticorpo, direcionado a um ou mais componentes do sistema de coagulação (Fig. 174-3). Essas duas possibilidades podem ser distinguidas realizando-se um teste de triagem que envolve uma mistura de 1:1 do plasma do paciente na mesma proporção de plasma normal. A premissa do teste é que, mesmo que o paciente tenha uma deficiência completa (nível 0%) de um determinado fator, a mistura 1:1 com o plasma normal (nível 100%) deverá trazer a concentração do fator para 50% na mistura, o que, conforme observado anteriormente, é suficiente para corrigir um TP ou TTPa prolongado. Nos casos que apresentam correção,os níveis individuais dos fatores de coagulação deverão ser testados para se determinar qual a deficiência específica de algum dos fatores de coagulação. Caso a mistura 1:1 seja incapaz de corrigir o TP e/ou TTPa prolongados, um inibidor provavelmente estará presente no plasma do paciente e deve estar interferindo na coagulação tanto do plasma do paciente como do plasma normal. Estudos específicos devem ser realizados para determinar se existe um inibidor específico contra um fator de coagulação (p. ex., anticorpo contra fator VIII) ou se o inibidor é um anticoagulante lúpico (inibidor inespecífico).

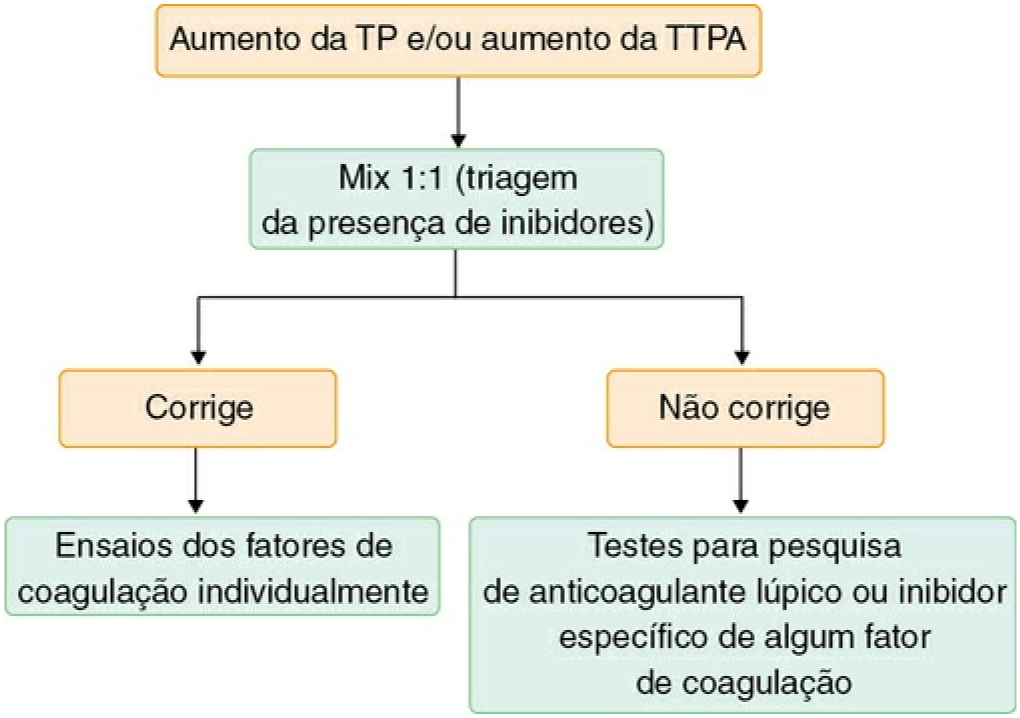

FIGURA 174-3 Abordagem para avaliar os pacientes com tempo de protrombina (TP) prolongado ou tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT).

Avaliação do paciente assintomático com testes anormais de coagulação

A primeira pergunta crucial para os indivíduos assintomáticos cujas anormalidades foram descobertas incidentalmente em testes laboratoriais de triagem de hemostasia é se os achados são clinicamente relevantes. Os pacientes com deficiências hereditárias de um dos fatores de coagulação da via de contato (fator XII, cininogênio de alto peso molecular, pré- -calicreína) caracteristicamente apresentam um TTPa prolongado, apesar de não apresentarem uma tendência clínica ao sangramento. Da mesma forma, pacientes com anticoagulante lúpico apresentam tipicamente prolongamentos do TTPa e, algumas vezes, do TP. Nestes casos têm-se complicações trombóticas mais frequentemente do que hemorragias. Nos pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, uma diminuição marcante da contagem de plaquetas está associada a trombose arterial e venosa. É essencial observar o quadro clínico, histórico, exame físico e testes laboratoriais de triagem como partes complementares da abordagem de pacientes com suspeita de coagulopatias.

Avaliação do paciente em pré-operatório

A contagem de plaquetas, o tempo de sangramento, TP e TTPa tornaram-se parte da prática cirúrgica para efetuar a triagem de risco de sangramento em pacientes antes de cirurgias eletivas (Capítulo 439). O tempo de sangramento, TP e TTPa pré-operatórios não predizem riscos de hemorragia durante a cirurgia em pacientes que não se apresentam sob riscos de hemorragia pela história clínica, portanto, a avaliação clínica deve guiar a

necessidade de tais testes de triagem e não o contrário. Os testes laboratoriais de triagem e os testes especializados de coagulação são indicados para pacientes cujo histórico de sangramento levanta suspeitas de anormalidades hemostáticas. Testes de triagem pré-operatórios de coagulação são também provavelmente indicados em pacientes que não podem cooperar com uma avaliação clínica adequada e pacientes que serão submetidos a procedimentos durante os quais até mesmo hemorragias pós-operatórias mínimas podem ser prejudiciais.

Avaliação do paciente com um possível estado de hipercoagulabilidade

Muitos pacientes com tromboembolismo venoso possuem uma base hereditária para hipercoagulabilidade (Capítulo 179). A maioria dos pacientes com estados hereditários com tendência à hipercoagulação (ou trombofilia) geralmente apresentam os episódios iniciais de tromboembolismo venoso no início da idade adulta, mas as manifestações trombóticas podem começar a qualquer momento – da infância até a velhice. Mais comumente, as tromboses venosas profundas ocorrem nas extremidades inferiores associadas ou não à embolia pulmonar, porém outros locais não usuais de trombose venosa também podem estar envolvidos. A trombose arterial não está associada de maneira característica aos estados hipercoagulabilidade hereditários. A trombose arterial que ocorre de forma prematura ou na ausência de fatores de risco aparentes deve desencadear uma linha diferente de investigações, possivelmente incluindo avaliação para vasculite, distúrbios mieloproliferativos, hiper-homocisteinemia, síndrome do anticorpo antifosfolípide, assim como possíveis fontes de embolização sistêmica.

Os estados primários ou hereditários de hipercoagulabilidade (ver Tabela 179-1 no Capítulo 179) são resultantes de mutações específicas ou polimorfismos, que levam a níveis reduzidos de proteínas antitrombóticas fisiológicas ou níveis aumentados de proteínas pró-coagulantes. Em contraste, os estados secundários ou adquiridos de hipercoagulabilidade (ver Fig. 179-2 no Capítulo 179) são um grupo heterogêneo de distúrbios que apresentam predisposição à trombose por meio de mecanismos complexos. A trombose venosa é com frequência precipitada por uma combinação de um genótipo para hipercoagulabilidade e um estado pró-trombótico adquirido, como gestação, imobilização e estado pós-operatório. Certas características clínicas sugerem a presença de um estado hereditário de hipercoagulação (Tabela 174-2). Pacientes com trombose recorrente devem ser testados para tais distúrbios e, na maioria dos casos, devem ser tratados com anticoagulantes profiláticos por toda a vida. Até agora não se sabe ao certo se tais testes devem ser requisitados ou não após um episódio único de tromboembolismo venoso. Cada vez mais, acredita-se que os estados pró-trombóticos hereditários (trombofilias hereditárias) claramente aumentam o risco de um *primeiro* episódio de TEV – mas são, apenas preditores fracos de TEV *recorrente*. Discute-se, portanto, que a realização da pesquisa e o achado de uma alteração específica de trombofilia após um episódio único de TEV não influenciará a decisão a respeito da duração da anticoagulação terapêutica. Entretanto, o risco aumentado do TEV recorrente

nas mutações com maior potencial trombogênico, como antitrombina III, deficiência de proteína C ou S), trombofilias hereditárias combinadas (associação de fator V Leiden e mutação da protrombina e síndrome de anticorpo antifosfolipide pode indicar a necessidade de anticoagulação a longo prazo e seu diagnóstico após o primeiro episódio de TEV irá, de fato, alterar as decisões sobre a duração da anticoagulação, mas o assunto é ainda controverso, e há cada vez mais uma tendência a se valorizar menos o perfil genético e mais o contexto clínico em que o evento trombótico ocorreu. Mesmo quando não recebem anticoagulantes a longo prazo, os pacientes com estados de hipercoagulabilidade primários devem receber anticoagulantes profiláticos durante situações que apresentam riscos para trombose, como o período periparto, imobilização ou pós-operatório. Não existe um teste de triagem simples para a detecção dos estados primários de hipercoagulabilidade, e muitas vezes o tempo para se obter tais testes é crucial para evitar diagnósticos errados. A trombose aguda, por si só, pode causar diminuições transitórias dos níveis de antitrombina, proteína C e proteína S. A terapia com heparina pode causar uma diminuição da atividade plasmática da antitrombina. A terapia com varfarina diminui os níveis funcionais da proteína C e proteína S. Estados hereditários de deficiência podem ser falsamente diagnosticados nessas condições, portanto, sempre que o clínico recebe estes exames alterados, uma avaliação criteriosa da situação e momento nos quais os exames foram coletados e realizados deve ser feita. Todos estes testes, uma vez alterados, devem ser repetidos e confirmados, antes de se firmar um diagnóstico definitivo, uma vez que muitas variáveis pré-analíticas e variações laboratoriais nas dosagens destes testes podem acontecer.

Tabela 174-2

Características clínicas de pacientes com estados hipercoagulabilidade hereditários (trombofilias)

Tromboembolismo venoso (> 90% dos casos)

- Trombose venosa profunda e /ou tromboembolismo pulmonar mais comumente
- Trombose venosa cerebral e mesentérica é rara, mas característica

Histórico familiar frequente de trombose

- Normalmente autossômica dominante

Primeiro episódio de trombose frequentemente em adultos jovens (<40 anos)

Frequentemente idiopática (após um histórico cuidadoso e detalhado do quadro, não é incomum a identificação de um fator pró-trombótico adquirido que tenha sido o desencadeante do evento trombótico)

Trombofilias mais comuns (fator V Leiden, protrombina 20210G→A) são associadas a um risco de trombose mais baixo; trombofilias mais raras (antitrombina III, proteína C, deficiência da proteína S) são associadas a um risco mais elevado de trombose

Necrose cutânea induzida por varfarina ou púrpura fulminante neonatal associada à deficiência congênita de proteína C ou proteína S (muito rara)

Pacientes que apresentam tromboembolismo venoso estão provavelmente sob maiores riscos de serem portadores de uma neoplasia maligna oculta (Capítulo 187). Essa associação é maior em pacientes que apresentam trombose recorrente e idiopática. Há

opiniões conflitantes sobre o quanto uma avaliação exaustiva e detalhada deve ser realizada nesses pacientes para se detectar uma neoplasia oculta. Muitos acreditam que esta busca possa ser limitada a um profundo exame físico, histórico, hemograma completo de rotina e química, teste de sangue oculto nas fezes, testes de urina, mamografia (em mulheres) e radiografias do tórax. De achados suspeitos ou relevantes nos exames de triagem, testes posteriores mais específicos deverão ser realizados para a busca de anormalidades que justifiquem as alterações encontradas. Entretanto, alguns advogam realizar as tomografias (TC) de tórax, abdome e pélvis como rotina na busca de causas tumorais que possam justificar o evento trombótico. Além da trombose venosa profunda clássica e do tromboembolismo pulmonar, certos tipos característicos de trombose podem fornecer dicas importantes a respeito da etiologia e podem guiar avaliações específicas. A tromboflebite migratória superficial (síndrome de Trousseau) ou a endocardite trombótica não bacteriana sugerem a presença de uma neoplasia maligna oculta (Capítulo 187). A trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari; Capítulo 145) ou a trombose da veia porta podem indicar distúrbio mieloproliferativo (Capítulo 169) ou hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 163). A necrose cutânea induzida pela varfarina sugere fortemente a presença de deficiência congênita ou mesmo adquirida das proteínas C ou S. Os abortos espontâneos recorrente são característicos da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) (Capítulo 177), embora estejam associados a outras trombofilias.

Leituras sugeridas

Favaloro, E. J., Lippi, G. Coagulation udate: what's new in hemostasis testing? *Thromb Res*. 2011; 127:S13–S16. *Revisão dos testes-padrão e recentes.*

Favaloro, E. J., McDonald, D., Lippi, G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemostas*. 2009; 35:695–710. *Revisão da base lógica para as controvérsias atuais e sobre os testes laboratoriais de triagem para trombofilia.*

Kessler, C. M. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *Am J Clin Oncol*. 2009; 32(4 Suppl):S3–S7. *Breve revisão da relação entre o câncer e o tromboembolismo venoso (TEV) e o valor da triagem extensa para a malignidade oculta em pacientes com um primeiro episódio de TEV idiopático.*

Tsoran, I., Saharov, G., Brenner, B., et al. Prolonged travel and venous thromboembolism findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2010; 126:287–291. *Os fatores de risco incluem IMC alto, TEV anterior, uso de hormônio e, em 16% dos pacientes, um teste positivo para trombofilia.*

No Brasil

Em linhas gerais, no Brasil, os testes de coagulação de triagem são realizados pela maior parte dos laboratórios públicos e privados, entretanto, os casos que exigem exames mais complexos e detalhados, esbarram em dificuldades em ambos os sistemas: no público, muitas vezes faltam reagentes específicos e os laboratórios, têm dificuldade de padronização de todos os tipos de testes necessários. Na medicina privada, muitos planos de saúde acabam por restringir o acesso a exames mais caros e muitos casos não podem ser elucidados, impedindo a correta abordagem dos casos.

Outro empecilho na investigação de hemostasia decorre do fato de grande parte dos testes avaliarem de forma funcional a atividade de determinados fatores de coagulação e proteínas anticoagulantes. Estes testes exigem uma padronização mais rígida, reagentes com maior especificidade e, muitas vezes, ficam restritos, em nível público, às universidades e hemocentros e, na medicina privada, concentram-se em laboratórios de grande porte. Muitos testes, em paticular os que avaliam função plaquetária, deveriam, para uma melhor qualidade, serem realizados poucas horas após a coleta das amostras, mas isto não acontece em decorrência da centralização destes testes em laboratórios específicos, que acabam por receber amostras, já com um tempo decorrido entre coleta e análise muito acima do desejado, configurando erros pré-analíticos.

É sempre aconselhável e desejável que, em qualquer investigação, seja de coagulapatia, seja de pesquisa de situações de hipercoagulabilidade, o diagnóstico somente deve ser firmado, após pelo menos uma repetição e mantendo-se os achados prévios. Aconselhamos para tal que o médico conheça o laboratório e os métodos utilizados para a análise dos casos, pois, somente assim, será possível um julgamento criterioso e cuidado dos resultados.

Trombocitopenia

Charles S. Abrams

Trombocitopenia é definida como contagem de plaquetas inferior à variação normal, normalmente abaixo de 150.000/μL. Na ausência de defeitos qualitativos das plaquetas (Capítulo 176), o sangramento excessivo não ocorre em pacientes com trombocitopenia decorrente de trauma ou cirurgia, a menos que a contagem de plaquetas seja inferior a 75.000/μL. Em pacientes normais do ponto de vista hemostático, a hemorragia espontânea normalmente não ocorre com contagem de plaquetas acima dos 30.000/μL. Pacientes com plaquetas entre 50.00 e 10.000/μL correm alto risco de hemorragia espontânea e ameaçadora. Entretanto, não há um limiar absoluto para o sangramento espontâneo decorrente da trombocitopenia. Pode ocorrer com contagens mais elevadas quando houver febre, sepse, anemia grave e outros defeitos hemostáticos, ou quando a função plaquetária for debilitada por causa de medicamentos. Notoriamente, o teste de tempo de sangramento cutâneo prolongado não prevê com precisão o risco de sangramento clínico. Portanto, é essencial que o médico considere a gama de possibilidades quando fizer o diagnóstico e tratamento de paciente com baixa contagem de plaquetas.

De forma típica, o primeiro passo para diagnosticar um paciente com baixa contagem de plaquetas é determinar se a trombocitopenia pode ser atribuída a um destes três mecanismos amplos que a desenvolvem: (1) destruição excessiva, como a observada em causas mediadas pelo sistema imunológico; (2) produção diminuída, geralmente devido a distúrbio de medula óssea subjacente ou (3) sequestro de plaquetas no baço, como ocorre em condições que causam esplenomegalia (hiperesplenismo).

Determinar a causa da trombocitopenia do paciente é essencial para selecionar a terapia mais adequada e evitar procedimentos desnecessários. Como não há um teste fácil de diferenciação entre as três possibilidades, a avaliação clínica torna-se crítica. Portanto, o histórico detalhado e o exame físico, com atenção para as possíveis explicações da trombocitopenia, são obrigatórios. Deve-se prestar atenção à duração dos sintomas, que ajuda a determinar se o paciente tem trombocitopenia aguda ou crônica. É obrigatório saber também se houve exposição recente do paciente a novos medicamentos que podem induzir a trombocitopenia como efeito colateral.

Testes laboratoriais preliminares incluem o hemograma completo com diferencial, juntamente com um exame de esfregaço de sangue periférico. Anormalidades na quantidade ou morfologia dos leucócitos ou eritrócitos podem indicar distúrbio inflamatório sistêmico ou doença da medula óssea. A aglutinação de plaquetas no

esfregaço de sangue periférico pode indicar que o paciente tem pseudotrombocitopenia (Capítulo 174). Esta anomalia geralmente ocorre por conta de um anticorpo que une e, consequentemente, aglutina as plaquetas apenas na presença de ácido etilenodiaminetetra-acético (EDTA) ou quando a amostra sanguínea fica esfriando em temperatura ambiente. Repetir a contagem de plaquetas em uma amostra sanguínea que foi anticoagulada com heparina e mantida aquecida até que fosse analisada pode ajudar a excluir este diagnóstico falso. Qualquer teste adicional é baseado unicamente na disponibilidade de informações clínicas. Por exemplo, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) seria algo prudente em um paciente com fatores de risco. O aspirado da medula óssea e a biópsia não são normalmente necessários para pacientes com trombocitopenia que, em qualquer outra situação, apresentam hemograma e esfregaço de sangue periférico normais. Contudo, o aspirado da medula óssea e a biópsia devem ser considerados em pacientes mais velhos ou em pacientes cuja terapia padrão não foi eficaz.

Mecanismos gerais de trombocitopenias

Aumento da Destruição Plaquetária

Uma queda brusca na contagem de plaquetas do paciente implica um processo destrutivo periférico como causa. Por exemplo, em um paciente que desenvolve trombocitopenia aguda durante a hospitalização, a baixa contagem plaquetária pode ser causada por uma infecção ou novo medicamento. Ambos os processos não imunológicos e imunológicos podem causar um encurtamento da vida útil das plaquetas. Razões não imunológicas para a destruição acelerada de plaquetas incluem sepse, coagulação intravascular disseminada (CIVD), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítca-urêmica (SHU), pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, *bypass* cardiopulmonar e hemangioma cavernoso gigante. A trombocitopenia que ocorre nessas circunstâncias geralmente se resolve com tratamento do distúrbio subjacente e a transfusão de plaquetas raramente é necessária. A trombocitopenia devido a PTT, SHU ou induzida por heparina (TIH) está associada à trombose e não ao sangramento (Tabela 175-1), de modo que as transfusões de plaquetas geralmente são contraindicadas, pois relatórios controversos observaram a deterioração clínica dos pacientes com PTT ou TIH após transfusão de plaquetas, sugerindo que as plaquetas não devem ser administradas na maioria dos pacientes com estes distúrbios.

Tabela 175-1

Distúrbios que causam trombocitopenia e trombose

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
Síndrome hemolítica-urêmica (SHU)
Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)
Coagulação intravascular disseminada (CIVD)
Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)
Vasculite (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico)
Síndrome dos anticorpos antifosfolipídios (SAF)

A destruição plaquetária mediada pelo sistema imunológico pode ocorrer em decorrência de drogas, sensibilização aloimune ou autoimunidade. Os medicamentos devem ser considerados sempre como uma possível causa da trombocitopenia aguda. A lista de agentes nocivos potenciais é longa, mas os medicamentos com fortes evidências de destruição plaquetária mediada pelos anticorpos incluem quinina, quinidina, sulfonamidas e sais de ouro. Além de suspender o medicamento nocivo, as transfusões de plaquetas podem ser necessárias para a trombocitopenia grave.

Sequestro de Plaquetas

Aproximadamente 30% da massa plaquetária circulante é normalmente sequestrada dentro do baço. Esse número pode ser ainda maior quando o baço aumenta de tamanho devido à hipertensão portal ou doenças infiltrativas. Em contrapartida, isto pode resultar em trombocitopenia moderada. Como o hiperesplenismo nunca provoca uma contagem de plaquetas inferior a 40.000-50.000/μL, o sangramento decorrente da trombocitopenia do hiperesplenismo é incomum.

Diminuição da Produção Plaquetária

A diminuição da produção plaquetária ocorre em doenças primárias da medula óssea, como leucemia aguda e anemia aplástica; processos mieloftísicos, nos quais a medula é afetada por carcinoma metastático, fibrose ou distúrbios hematopoéticos clonais; após quimioterapia e/ou terapia de radiação; com toxicidade por etanol e durante as infecções por vírus, como HIV, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e varicela. A trombocitopenia também ocorre quando a proliferação megacariocítica é debilitada pela mielodisplasia.

Transfusões de plaquetas

Os médicos geralmente consideram o sangramento “úmido” muito mais grave do que o sangramento “seco”. Sinais de sangramento úmido incluem epistaxe, sangramento gengival, sangramento gastrointestinal ou geniturinário, ou sangramento por locais intravenosos. O sangramento seco é definido como equimose ou petéquia. O sangramento visível que é claramente devido à trombocitopenia geralmente pode ser

tratado com transfusão de plaquetas. A transfusão de plaquetas profilática para pacientes que não estão sangrando é controversa. Ao tomar a decisão de tratar ou não um paciente com trombocitopenia que não está sangrando, o médico deve considerar a vida útil curta das plaquetas (10 dias), a validade de 5 dias das plaquetas armazenadas e o potencial do paciente desenvolver aloanticorpos plaquetários induzidos por transfusão. Quanto aos pacientes que estão sendo tratados por leucemia, o resultado não é alterado quando a contagem de plaquetas entre 5.000 e 10.000/μL é utilizada como liminar para a transfusão de plaquetas profilática (no Brasil, utilizamos 20.000). Em contrapartida, uma contagem maior é necessária quando os pacientes estão sangrando ou passando por procedimentos invasivos ou cirurgia. Quanto aos pacientes que estão vivenciando os desafios hemostáticos mais extremos (neurocirurgia, *bypass* cardiopulmonar, cirurgia da tireoide, prostatectomia), é aconselhável uma contagem de plaquetas acima de 75.000 a 100.000/μL para o procedimento e para os vários dias subsequentes. Para procedimentos menos invasivos, como a colonoscopia com biópsia, uma contagem de plaquetas de 30.000 a 50.000/μL geralmente é adequada.

Uma unidade de sangue doada contém aproximadamente 50 bilhões de plaquetas. A infusão desta quantidade de plaquetas no paciente deveria aumentar a contagem em 20.000/μL dividido pela área de superfície do paciente em metros quadrados. Portanto, a transfusão em um paciente típico deve aumentar a contagem de plaquetas do receptor em 10.000 a 12.000/μL. As bolsas de plaquetas usadas para transfusão normalmente são obtidas ao armazenar plaquetas derivadas de quatro a oito doadores. Portanto, uma “unidade” em um hospital pode ser derivada de mais doadores do que uma “unidade” obtida em outro hospital.

Quantidades maiores de plaquetas podem ser originadas de um único doador ao usar a tecnologia da aférese. Como a perda de eritrócitos é mínima com esta técnica, a doação de plaquetas por aférese permite que um indivíduo doe uma grande quantidade de plaquetas (equivalente ao número de plaquetas obtidas em 6-10 unidades de sangue doado). Conforme discutido na seção seguinte, o risco de aloimunização das plaquetas é parcialmente dependente da quantidade de indivíduos que doam plaquetas para um paciente. Portanto, a doação de plaquetas por aférese, feita por um único doador, pode impedir, ou pelo menos minimizar, a aloimunização.

Vários estudos foram direcionados visando elucidar que número de plaquetas deveria ser transfundido para pacientes trombocitopênicos para manter a hemostasia e minimizar a exposição aos produtos sanguíneos. O maior destes estudos foi o estudo Platelet Dose (PLADO) [1] multicêntrico. Neste estudo, os pacientes receberam aleatoriamente transfusões de plaquetas por metro quadrado de baixa dosagem (110 bilhões), média dosagem (220 bilhões) e alta dosagem (440 bilhões) para tratamento de trombocitopenia enquanto se recuperavam de transplante de células-tronco hematopoéticas. Os pacientes que receberam terapia de baixa dosagem necessitaram de transfusões de plaquetas mais frequentes, mas, de modo geral, eles receberam uma quantidade menor de plaquetas transfundidas durante o estudo. E, o importante é que as complicações do sangramento foram idênticas com todas as estratégias de transfusão de plaquetas. Este estudo demonstra que baixas dosagens de plaquetas (110 bilhões/m^2 de

área de superfície corporal) são tão seguras quanto dosagens maiores em pacientes com trombocitopenia hipoproliferativa que estão recebendo terapia de transfusão de plaquetas profilática.

Várias complicações decorrentes da terapia de transfusão de plaquetas merecem ser mencionadas. Primeiro, alguns pacientes podem ficar aloimunizados contra os antígenos plaquetários e podem vir a ser refratários a transfusões futuras (discutido em mais detalhes mais adiante). Em segundo lugar, a contaminação bacteriana das plaquetas armazenadas é uma complicação muito mais comum do que o risco infeccioso associado às transfusões de glóbulos vermelhos. Diferentemente dos eritrócitos, que são armazenados congelados após serem coletados do sangue doado, as plaquetas são sensíveis às temperaturas frias e, assim, precisam ser armazenadas em temperatura ambiente. Este método de armazenagem resulta em maior proliferação bacteriana nas bolsas de transfusão. A sepse bacteriana associada à transfusão é uma das causas mais frequentemente relatadas de mortalidade induzida pela transfusão nos Estados Unidos, sendo que as transfusões de plaquetas são os produtos sanguíneos mais comuns associados à sepse. Deve-se notar também que o armazenamento de plaquetas em temperatura ambiente contribui com sua validade curta, de 5-7 dias. Consequentemente, diferente dos produtos derivados do sangue que podem ser congelados (como eritrócitos e plasma), há uma necessidade constante de doadores de plaquetas o ano todo. Em oposição ao risco de infecção bacteriana, o risco de infecção viral decorrente da transfusão de plaquetas não é maior do que o risco das transfusões de glóbulos vermelhos. De uma única dose de plaquetas, o risco de exposição ao HIV é inferior a 1 em 2,5 milhões, o risco de exposição à hepatite B é inferior a 1 em 750.000 e o risco de exposição ao vírus da hepatite C é inferior a 1 em 1 milhão.

As transfusões de plaquetas foram consideradas contraindicadas para a trombocitopenia decorrente de PTT ou TIH. Esta recomendação foi totalmente tirada de relatos de casos de eventos trombóticos que ocorreram logo após a transfusão de plaquetas nestes pacientes, e não por estudos aleatórios que trataram do tema. Como os eventos trombóticos são uma complicação conhecida da PTT e TIH, é difícil determinar se os trombos são devidos à transfusão de plaquetas ou, meramente, ao risco pró-trombótico intrínseco de PPT e TIH. Em qualquer um dos casos geralmente não há indicação para transfusões de plaquetas em pacientes com PTT e TIH, pois a trombose é um risco muito maior do que a hemorragia nestes distúrbios.

O Paciente Refratário à Transfusão

Muitos pacientes não apresentam o aumento ideal na quantidade de plaquetas após a transfusão. Embora existam várias definições de refratariedade plaquetária, é mais simples basear esta definição no momento da perda de plaquetas após a transfusão. Um paciente que não apresenta o aumento previsto na contagem de plaquetas (entre 10.000 e 12.000/µL por unidade de plaquetas doadas) deve passar por uma análise de contagem de plaquetas antes da próxima transfusão, 1 hora após a transfusão e, novamente, 24 horas depois. Se a contagem de plaquetas aumentar de forma adequada em 1 hora depois da

transfusão mas cair substancialmente 24 horas depois, o paciente apresenta consumo contínuo de plaquetas. Isto geralmente é observado em pacientes com sepse, CIVD ou hemorragia ativa grave, podendo ainda ser observado em destruição imunológica mediada por drogas. Nestas situações, a melhor terapia é tratar a causa subjacente e continuar a apoiar o paciente com transfusões de plaquetas, conforme indicado clinicamente. Entretanto, alguns pacientes não conseguem apresentar um aumento significante de plaquetas mesmo 1 hora após a transfusão. Estes pacientes tem (1) hiperesplenismo, (2) um anticorpo que elimina não apenas as plaquetas endógenas, mas também as plaquetas alogênicas (também em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática [PTI]) ou (3) aloanticorpos que reagem com os antígenos nas plaquetas transfundidas.

Os aloanticorpos se desenvolvem em cerca de 20% dos pacientes que são expostos de forma repetitiva às transfusões de plaquetas, sendo que tais pacientes apresentam algumas das questões de tratamento mais desafiadoras da medicina de transfusão (Capítulo 180). Os aloanticorpos podem ser direcionados contra o antígeno leucocitário humano (HLA), antígenos classe I (HLA-A e HLA-B) ou contra os antígenos específicos das plaquetas presentes na superfície destas. Como parece que os antígenos HLA classe II presentes na superfície dos leucócitos são essenciais para o desenvolvimento de anticorpos direcionados contra os antígenos HLA classe I, os esforços para eliminar a contaminação dos leucócitos nos preparos de transfusão de plaquetas podem minimizar a formação de aloanticorpos. Portanto, o uso de filtros que retêm os leucócitos durante as transfusões é útil para impedir que os pacientes se tornem refratários às transfusões futuras. Depois de o paciente desenvolver aloanticorpos contra as plaquetas transfundidas, o médico e o banco de sangue devem tentar identificar se o aloanticorpo está direcionado contra um HLA ou contra um antígeno específico das plaquetas. Se o aloanticorpo puder ser identificado, as plaquetas derivadas de doadores com o mesmo HLA ou antígeno específico de plaquetas podem ser utilizadas. Corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, esplenectomia e fator recombinante VIIa provavelmente não têm valor para a manutenção da homeostase em pacientes refratários às plaquetas. Agentes antifibrinolíticos (como ácido ε-aminocaproico) podem ser úteis para os pacientes com sangramento predominante na cavidade oral ou trato geniturinário. Contudo, os agentes antifibrinolíticos são contraindicados em pacientes com CIVD (Capítulo 178), pois tais agentes podem precipitar eventos trombóticos.

Causas específicas da trombocitopenia

Trombocitopenia Induzida por Medicamentos

O início repentino da trombocitopenia implica alta probabilidade de destruição imunomediada das plaquetas. Isto é provável principalmente se a trombocitopenia estiver presente na ausência de outras anormalidades do hemograma. O médico deve primeiro suspeitar de infecção (viral ou bacteriana) ou medicamento. O histórico cuidadoso e exame físico, juntamente com a contagem total e diferencial de leucócitos,

deve ajudar a excluir uma causa infecciosa da trombocitopenia. A trombocitopenia induzida por medicamentos é uma das causas mais frequentes de citopenias avaliada pelos médicos.

A trombocitopenia típica induzida por medicamentos é o resultado de uma reação imunológica provocada pelo medicamento ou um de seus metabólitos. Às vezes, o medicamento é simplesmente depositado na superfície da plaqueta e os anticorpos antimedicamento provocam uma liberação acelerada de plaquetas, principalmente no baço. Mais frequentemente, o medicamento se une a uma proteína na superfície da plaqueta e induz um novo antígeno que, finalmente, é reconhecido pelo sistema imunológico. Na ausência de medicamento ou de seus metabólitos, este novo antígeno desaparece e a trombocitopenia se resolve lentamente à medida que novas plaquetas são liberadas da medula óssea. Este mecanismo explica a grande maioria dos casos de trombocitopenia induzida por medicamentos, mas ainda há algumas exceções. Por exemplo, a quimioterapia e outras toxinas da medula óssea podem diminuir a produção de plaquetas e, assim, induzir a trombocitopenia através de um mecanismo independente do sistema imunológico.

Os pacientes com trombocitopenia induzida por medicamentos podem apresentar as formas leve, moderada e até mesmo a grave. Quase todos os tipos de trombocitopenia induzida por medicamentos predispõem o paciente à doença hemorrágica, mas não às complicações trombóticas. A exceção notável desta regra é a TIH (discutida posteriormente, na seção seguinte). O dilema diagnóstico mais difícil é distinguir a trombocitopenia induzida por medicamentos da PTI. Para esta distinção, o histórico médico do paciente pode ser útil. A trombocitopenia que avança gradualmente é mais consistente com PTI do que a induzida por medicamento. Da mesma forma, o início repentino de trombocitopenia após o início de um novo medicamento indica que o medicamento provavelmente é o culpado. O tempo entre o início do medicamento nocivo e o desenvolvimento de trombocitopenia não foi bem documentado na maioria dos medicamentos. Contudo, a trombocitopenia geralmente começa alguns dias ou semanas após a administração da maioria dos medicamentos com este tipo de toxicidade. Presumidamente, este espaço de tempo representa o período necessário para o paciente desenvolver uma resposta imunológica contra o complexo plaqueta-medicamento. Os medicamentos que foram ingeridos com segurança durante anos antes do início da trombocitopenia provavelmente não são os agentes causadores. Além de uma avaliação dos medicamentos prescritos, uma avaliação cuidadosa dos medicamentos comercialmente disponíveis é necessária. Agentes contendo quinina lideram a lista de medicamentos não prescritos que podem induzir a trombocitopenia que ameaça a vida. A quinina é frequentemente encontrada em comprimidos para câimbras nas pernas. Até a quinina presente na água tônica pode provocar trombocitopenia grave (púrpura do gim-tônica) quando ingerida por determinados pacientes.

Alguns medicamentos têm probabilidade muito maior de induzir a trombocitopenia do que outros. A Tabela 175-2 contém uma lista parcial dos medicamentos que frequentemente induzem este tipo de toxicidade. Um banco de dados online e extremamente útil (*www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html*) traz uma lista e atualizações

periódicas do nível de evidências de medicamentos específicos que podem causar trombocitopenia. Com exceção dos testes de TIH, os testes laboratoriais para a trombocitopenia induzida por medicamentos não tem aplicabilidade disseminada. Geralmente, este tipo de trombocitopenia é provado apenas em retrospecto, quando a contagem de plaquetas melhora após a descontinuação do medicamento suspeito. Mesmo assim, o diagnóstico não é conclusivo, a menos que a trombocitopenia volte a ocorrer após tratar o paciente novamente com o medicamento nocivo (prática que quase nunca é recomendada).

Tabela 175-2

Medicamentos fortemente associados à trombocitopenia

ANTIBIÓTICOS E ANTIVIRAIS
Quinina/quinidina
Penicilina
Cefalosporinas
Vancomicina
Trimetoprim/sulfametoxazol
Sulfonamidas/sulfonilureas
Linezolida
Valaciclovir
Ganciclovir
Indinavir
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES
Abciximabe
Tirofiban
Eptifibatide
Salicilatos
Digoxina
Furosemida
DIVERSOS
Cimetidina
Ranitidina
Famotidina
Valproato
Interferon

O método mais eficaz para tratar a trombocitopenia induzida por medicamentos é parar com todos os medicamentos suspeitos nocivos. Geralmente, nenhuma outra terapia se faz necessária. A trombocitopenia começa a se resolver sem outras intervenções depois de alguns dias (ou até uma semana) da descontinuação do medicamento. As exceções mais observadas envolvem medicamentos com meia-vida longa. Sulfonamidas, quinina e quinidina são notórios por induzir a trombocitopenia grave e até ameaçadora à vida. Em pacientes com trombocitopenia profunda (<10.000 a 15.000/μL) ou com alto risco de sangramento, as transfusões de plaquetas são indicadas. Se a PTI não puder ser excluída com confiança e a trombocitopenia for muito grave, pode-se iniciar tratamento com glicocorticoides (veja discussão sobre o tratamento da

PTI mais adiante).

Trombocitopenia Induzida por Heparina

Um caso especial de trombocitopenia imunomediada e induzida por medicamento associado a trombose arterial ou venosa, ao invés de sangramento, é a TIH. É observada em 2% a 5% dos pacientes expostos à heparina não fracionada e em 0,7% dos pacientes que recebem heparina de baixo peso molecular. Quase nunca ocorre em pacientes expostos a fondaparinux. Para compreender esta doença, deve-se saber que as plaquetas podem secretar uma proteína, o fator plaquetário 4 (FP4), que pode unir-se à heparina. A TIH é causada por um anticorpo que se une ao complexo heparina-FP4 (Fig. 175-1). Grandes complexos de anticorpos direcionados contra o FP4 ligado à heparina são acumulados na superfície das plaquetas. Às vezes, essas imunoglobulinas anti-FP4 se unem ao receptor Fc que também está presente na superfície da plaqueta. A interação dos receptores de plaqueta Fc e os anticorpos anti-FP4 provoca a ativação das plaquetas, liberação de mais FP4 e um ciclo de eventos que leva ao estímulo de ainda mais plaquetas. E, por fim, provoca também a ativação da cascata de coagulação. A ativação de plaquetas e da cascata de coagulação leva à formação de trombos e trombocitopenia.

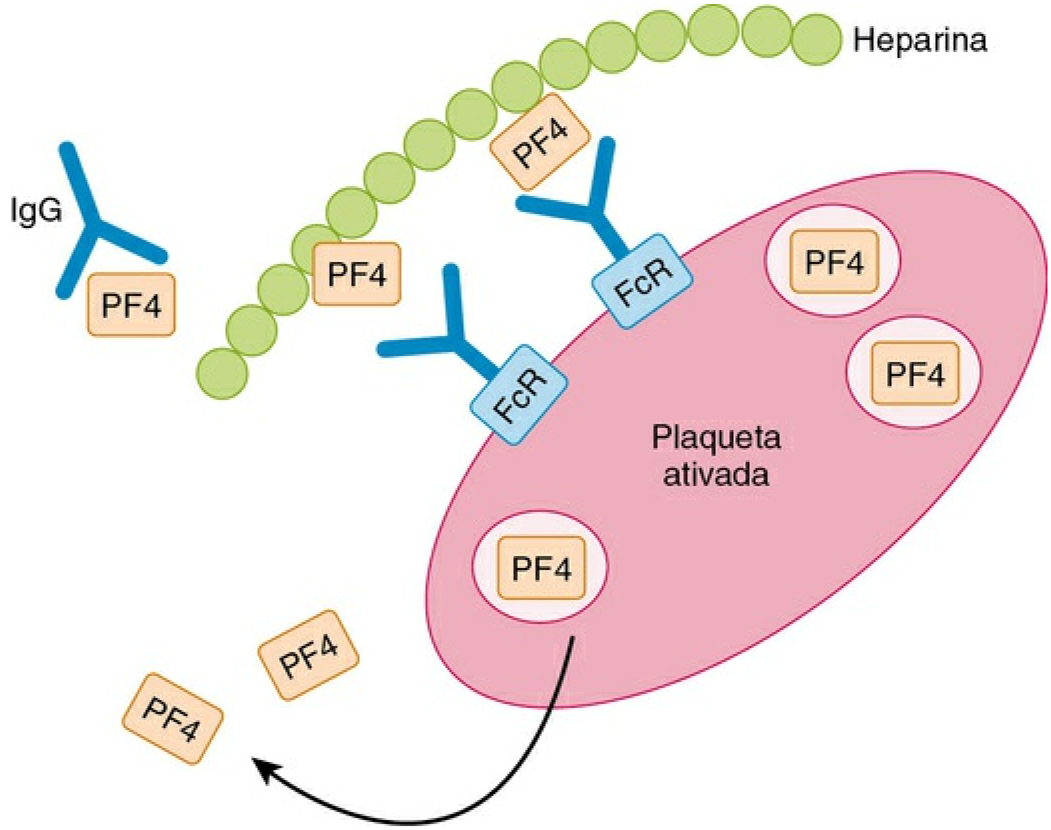

FIGURA 175-1 Fisiopatologia da trombocitopenia induzida por heparina. O fator plaquetário 4 (FP4) é uma proteína armazenada nos grânulos das plaquetas e secretados das plaquetas quando estas são ativadas. A heparina pode se ligar ao FP4 e induzir uma alteração conformacional no FP4 que, em alguns pacientes, produz uma resposta imunológica mediada por anticorpos. Grandes complexos de imunoglobulina (Ig), heparina e FP4 podem se acumular na superfície da plaqueta e estimulá-la quando a parte Fc do anticorpo interagir com o receptor FcγRII (FcR) da plaqueta. Depois de ativada, as plaquetas contribuem com a trombose. Além disso, as plaquetas ativadas secretam mais FP4, dando continuidade ao processo.

Quando a trombocitopenia é detectada em um paciente hospitalizado, deve-se sempre considerar TIH. Pacientes com esta síndrome frequentemente apresentam múltiplas causas para a trombocitopenia (outros medicamentos ou infecções). Portanto, é importante excluir essas outras causas. Grandes estudos retrospectivos de TIH sugeriram que o início da trombocitopenia com relação ao início da terapia com heparina é útil para estabelecer ou excluir este diagnóstico. A TIH ocorre tipicamente em 4-14 dias após os pacientes receberem heparina por qualquer via (mesmo subcutânea ou em doses extremamente baixas). Este espaço entre a exposição à heparina e o surgimento de TIH deve-se ao tempo que leva para a resposta imunológica gerar os anticorpos contra o completo heparina-FP4. Alguns pacientes que foram expostos à heparina nos últimos meses já têm anticorpos contra o complexo heparina-FP4 na circulação. Quando esses pacientes são novamente expostos à heparina, podem desenvolver um início agudo de TIH no primeiro dia de reinício do medicamento.

O momento único de início agudo da TIH em algumas horas após a reexposição à heparina e o desenvolvimento mais típico de TIH em 4-14 dias após a exposição inicial enfatizam a importância de um histórico crítico e cuidadoso para estabelecer o diagnóstico. Deve-se suspeitar de TIH em qualquer paciente que desenvolver trombocitopenia enquanto estiver fazendo terapia com heparina. É importante observar que a contagem de plaquetas normal varia muito (150.000 a 450.000/μL), então, alguns

pacientes podem apresentar uma diminuição substancial na contagem de plaquetas e ainda permanecer dentro da variação normal. Portanto, uma diminuição de mais de 50% na contagem e plaquetas em paciente com heparina deve levantar suspeitas desta síndrome. Deve-se suspeitar de TIH em qualquer paciente que desenvolver episódio trombótico enquanto estiver fazendo terapia com heparina.

Vários testes laboratoriais baseados em anticorpos estão disponíveis para confirmar este diagnóstico (Tabela 175-3). Embora os anticorpos contra o completo heparina-FP4 quase sempre estejam presentes em pacientes com TIH, tais anticorpos também podem estar presentes em pacientes tratados com heparina que não têm este distúrbio (*i.e.*, os que não têm trombocitopenia nem trombose). Além disso, vários dias podem passar até que os resultados dos testes estejam disponíveis. Portanto, na prática, esses ensaios laboratoriais fornecem apenas informações confirmadoras. Decisões clínicas urgentes *não* devem ser adiadas até que o resultado do teste esteja disponível. O momento da trombocitopenia com relação à exposição à heparina e o grau de queda de plaquetas são as informações mais importantes que o médico necessita para avaliar o paciente com suspeita de TIH.

Tabela 175-3

Estudos laboratoriais da trombocitopenia induzida por heparina

ESTUDO	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VALOR PREDITIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDITIVO NEGATIVO (%)
Estudo funcional (p. ex., estudo da liberação de serotonina)	88	≈100	≈100	81
Ensaio de imunoabsorção enzimática de heparina/FP4 (ELISA)	95-98	86	93	95

ELISA = Ensaio de imunoabsorção enzimático; FP4 = fator plaquetário 4.

Há duas categorias gerais de testes laboratoriais para diagnosticar a TIH: testes funcionais e testes imunológicos. Os testes funcionais analisam se a combinação de heparina e plasma do paciente podem induzir as plaquetas normais a agregar ou secretar serotonina. Tais testes possuem alta especificidade, mas sensibilidade relativamente baixa. Os testes imunológicos verificam os anticorpos no plasma do paciente que se unem ao complexo heparina-FP4; eles possuem alta sensibilidade, mas especificidade relativamente baixa. Consequentemente, um *teste imunológico negativo* é útil para excluir este diagnóstico e um *teste funcional positivo* é muito útil para confirmar o diagnóstico de TIH.

Como as plaquetas são consumidas à medida que são ativadas, a apresentação clínica da TIH é a trombocitopenia. Contudo, é incomum a trombocitopenia causar sangramento. Ao invés disso, a TIH é um distúrbio altamente pró-trombótico. Tromboses venosas e arteriais são comuns em TIH. Pacientes com TIH que não têm trombose na apresentação inicial ainda possuem 20%-30% de chance de desenvolver trombos dentro

do próximo mês. No entanto, a incidência de eventos clínicos relacionados a TIH é maior imediatamente após o diagnóstico. E, mais importante, estudos clínicos mostraram que a cessação da heparina frequentemente falha na prevenção da trombose ou no desenvolvimento de novos eventos trombóticos.

Se um paciente tem TIH, toda a heparina deve ser suspendida imediatamente. Isto inclui injeções subcutâneas de "minidoses" de heparina, flush de heparina de linhas intravenosas e heparina de baixo peso molecular. Até os cateteres intravenosos revestidos de heparina devem ser removidos. A anticoagulação alternativa, como o inibidor direto de trombina, como a hirudina recombinante ou argatroban (Capítulo 37), deve ser administrada, pelo menos até a normalização da contagem de plaquetas. Varfarina não deve ser usada em casos de TIH aguda devido ao seu efeito terapêutico tardio e sua associação de gangrena venosa de membro. Como os pacientes raramente ficam profundamente trombocitopênicos em decorrência apenas da TIH, as transfusões de plaquetas não são necessárias. Na verdade, alguns relatórios sugerem que as transfusões de plaquetas podem acabar precipitando complicações trombóticas, embora este ainda seja um assunto controverso.

Sepse

Juntamente com a exposição a certos medicamentos, as infecções virais e bacterianas são a causa mais comum de trombocitopenia aguda em pacientes hospitalizados. A trombocitopenia aguda pode ser causada pela deposição de complexos anticorpo-antígeno na superfície da plaqueta através de um fenômeno de "espectador inocente". Essas plaquetas revestidas por anticorpos são, então, removidas do sistema circulatório por macrófagos expressantes do receptor Fc no baço. Trombocitopenia associada a infecções também pode ser causada por CID. O tratamento da trombocitopenia induzida por sepse deve ser direcionado para a causa subjacente, juntamente com as transfusões de plaquetas conforme clinicamente indicadas.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática (Imunológica)

Definição

PTI é um distúrbio autoimune causado pelos autoanticorpos antiplaquetários circulantes. Um quadro semelhante à PTI também pode ser encontrado em pacientes com doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (ver adiante e no Capítulo 274), distúrbios linfoproliferativos de baixo grau, como leucemia linfocítica (Capítulo 190) e infecção por HIV (Capítulo 400).

Manifestações clínicas

Originalmente, acreditava-se que a PTI era uma doença de mulheres jovens. Embora esta descrição seja adequada para muitos indivíduos com este distúrbio, dados mais recentes indicam que a PTI pode ocorrer em pacientes de qualquer gênero e qualquer idade. PTI é

uma doença crônica e recorrente na grande maioria dos adultos acometidos. Isto contrasta com os pacientes pediátricos, que geralmente sofrem de PTI aguda e raramente têm a variante crônica deste distúrbio.

Ao contrário dos pacientes com deficiências de fatores de coagulação que apresentam sangramento tecidual profundo, os indivíduos com PTI (ou outros distúrbios de plaquetas) tipicamente têm sangramento mucocutâneo excessivo. Consequentemente, o médico deve questionar se o paciente percebeu sinais de epistaxe, sangramento gengival, hematomas, hematúria, melena ou hematoquezia. Pacientes do sexo feminino também devem ser questionadas sobre sangramento vaginal inadequado ou excessivo. O exame físico deve prestar especial atenção aos sinais de sangramento mucocutâneo. Consequentemente, o paciente deve ser examinado detalhadamente para verificar petéquias e equimoses, bem como procurar evidências de hemorragia na conjuntiva, retina e sistema nervoso central.

Diagnóstico

Exceto pela trombocitopenia, o hemograma geralmente é normal, e o esfregaço de sangue periférico é notório apenas pela pequena quantidade de plaquetas, algumas das quais podem estar maiores do que o normal. A esplenomegalia está ausente, a menos que a PTI seja decorrente de um distúrbio subjacente, como linfoma, que pode estar associado ao quadro. O exame da medula óssea geralmente não é necessário na ausência de achados que sugiram uma doença diferente, como a mielodisplasia. Se realizado, o aspirado de medula óssea e a biópsia normalmente apresentam quantidades normais ou elevadas de megacariócitos, mas normais com relação ao restante, característico das outras formas de trombocitopenia destrutivas.

Tratamento

Como se presume que a produção de plaquetas seja maior em pacientes com PTI, a terapia tradicional focou na moderação desta resposta imunológica que, por fim, leva a uma destruição acelerada das plaquetas. Na maior parte da segunda metade do século XX, esplenectomia e corticosteroides foram as únicas terapias para casos de PTI. Embora ainda permaneçam como modalidades terapêuticas de primeira linha, agentes imunomoduladores, como imunoglobulina intravenosa (IVIG) e anti-D, bem como imunossupressores alternativos, foram introduzidos para a terapia de PTI. Para pacientes refratários selecionados, outros imunossupressores, como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, micofenolato mofetil, dapsona, interferon e etanercept podem ser usados.

Por anos, o mecanismo básico e a lógica do tratamento da PTI focavam na regulação do sistema imunológico através de imunossupressores, esplenectomia ou moduladores imunológicos, como IVIG ou anti-D. Uma adição mais recente ao regime de tratamento da PTI é o rituximabe, um anticorpo monoclonal murino “humanizado” contra CD20, que é um antígeno do linfócito B. Embora o rituximabe não tenha sido aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para tratamento da PTI, ele é

amplamente utilizado em pacientes que não respondem à esplenectomia e corticosteroides. Os índices de resposta variam significativamente entre os estudos, de 28% a 44% em estudos maiores. A combinação de dexametasona em alta dosagem e rituximabe mostrou-se mais eficaz do que o dexametasona sozinho.[2]

Embora a grande maioria dos pacientes com PTI tenha um aumento compensatório na megacariocitopoiese em resposta à rápida destruição de plaquetas, foi demonstrado que plasma derivado de alguns pacientes com PTI inibe a produção de plaquetas. Isso levantou uma reavaliação para verificar se a megacariocitopoiese deficiente contribui com o desenvolvimento de trombocitopenia nesta doença. Trombopoietina (TPO) é um potente fator estimulante de colônia de megacariócito e, juntamente com outras citocinas, aumenta o número e a quantidade de megacariócitos (Capítulo 159). Os níveis de TPO não são extremamente elevados na PTI, o que sugere que TPO suplementar poderia ajudar a aumentar a produção de plaquetas e corrigir a trombocitopenia.

Experimentos iniciais demonstraram que as formas recombinantes de TPO, bem como as truncadas, aumentam a contagem de plaquetas em alguns pacientes refratários com PTI. Entretanto, isto também induz autoanticorpos autoimunes contra a TPO endógena, que resulta em trombocitopenia profunda e persistente. Tanto a forma recombinante quanto a truncada da TPO foram retiradas dos estudos clínicos. Subsequentemente, peptídeos sem semelhança estrutural com a TPO foram desenvolvidos, porém estes ainda se unem e ativam o receptor de TPO; tais agentes são chamados *agonistas receptores de TPO*. Como estes medicamentos recombinantes possuem pouca semelhança estrutural à TPO nativa, eles não devem desencadear anticorpos anti-TPO autoimunes. A FDA aprovou dois destes medicamentos e vários outros estão sendo utilizados em estudos clínicos. O primeiro deles, chamado romiplostim, é composto por várias cópias do peptídeo que se une ao receptor de TPO unido por um anticorpo recombinante. Este agonista peptídeo compete com a TPO para fazer ligação com o receptor de TPO e ativa o receptor de forma idêntica ao TPO endógeno. O segundo agonista receptor de TPO aprovado pelo FDA é o eltrombopag (Promacta). É um medicamento oral que ativa o receptor de TPO ligando-se à região da transmembrana deste receptor.

Romiplostim administrado subcutaneamente e eltrombopag administrado oralmente são capazes de aumentar a contagem de plaquetas em aproximadamente 70% dos pacientes com PTI. Notoriamente, esses medicamentos também conseguem aumentar a contagem de plaquetas em pacientes com PTI refratária a outras modalidades de tratamento, incluindo esplenectomia.[3-7] Contudo, eventos adversos, incluindo fibrose da medula óssea e tromboembolismo, foram relatados. Deve-se notar que os efeitos do medicamento desaparecem logo após a descontinuação. Portanto, os agonistas receptores de TPO não modificam a doença e provavelmente são os mais adequados para uso em curto prazo, quando um aumento temporário na contagem de plaquetas é necessário.

Princípios Gerais da Terapia da PTI

O tratamento da PTI é direcionado pelos sintomas e pela contagem de plaquetas.[8] Os pacientes assintomáticos com contagem de plaquetas superior a 30.000/μL podem ser acompanhados sem tratamento. Se o paciente estiver sangrando e/ou tiver contagem de plaquetas inferior a 30.000/μL, recomenda-se o tratamento com prednisona (Tabela 175-4). Os pacientes refratários podem necessitar de esplenectomia, outros medicamentos imunossupressores ou um de novos agentes estimulantes de trombopoiese (Tabela 175-5). A esplenectomia apresenta longo histórico de sucesso neste distúrbio; os índices de respostas completas duráveis são de aproximadamente 66% a 70%. Aproximadamente metade dos outros pacientes que não tem contagem de plaquetas normal após a esplenectomia atinge a resposta parcial que é clinicamente significante. Infelizmente, 10% a 15% dos pacientes não apresentam benefícios após a esplenectomia e não há testes para prever se determinado paciente responderá ao tratamento.

Tabela 175-4

Terapia para tratamento inicial de púrpura trombocitopênica idiopática

PREDNISONA ORAL
O efeito depende da dose — aproximadamente 80% dos pacientes respondem a 1 mg/kg/dia. A toxicidade também aumenta com a dose e duração do tratamento, incluindo intolerância à glicose, imunossupressão, osteoporose e catarata. A recaída é comum após a descontinuação da terapia.
IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IVIG)
Mais rápido do que a prednisona. Administrado em uma dose de 1 g/kg/dia por 2 dias consecutivos ou 0,4 g/kg/dia por 5 dias consecutivos. Índices de resposta de aproximadamente 80%, efeitos duram 2-4 semanas. Toxicidade inclui dor de cabeça, reações alérgicas e, raramente, trombose.
IMUNOGLOBULINA ANTI-D
Administrada em uma dose de 50-75 μg/kg IV. Índices de resposta dependem da dose, mas podem chegar a 75%-80%. A hemólise é uma toxicidade comum. Raramente, a hemólise pode ameaçar a vida e pode estar associada à coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e infarto de órgão-alvo.

Tabela 175-5

Terapia para tratamento refratário de púrpura trombocitopênica

idiopática

PREDNISONA ORAL

O efeito depende da dose e é rapidamente dissipado após descontinuar o medicamento. Alguns pacientes podem ser mantidos em doses bem baixas e doses diárias toleráveis (p. ex., 5 mg). O uso em longo prazo está associado a infecções, diabetes, osteoporose, necrose avascular, ganho de peso e catarata.

DEXAMETASONA ORAL

Administrado em uma dose de 40 mg/dia por 4 dias consecutivos. Repetir a cada 2-4 semanas por vários meses. Índices de resposta se mantêm em 29%-42%. A toxicidade é semelhante ao da prednisona oral.

ESPLENECTOMIA

Durável (geralmente a vida toda), respostas significantes observadas em 65%-70% dos pacientes que passam por este procedimento. Benefícios mais modestos são observados em 10%-15% dos pacientes. Não há uma forma útil para prever quem vai responder. A esplenectomia está associada à morbidade cirúrgica e mortalidade (≈1%-2%). Produz imunossupressão permanente para organismos encapsulados e Gram-positivos.

RITUXIMABE

Dado em dose de 375 mg/m^2/semanas IV por um total de 4 semanas. Índices de resposta significante são observados em 28%-44% dos pacientes e tipicamente duram meses. A toxicidade inclui reativação da hepatite B, imunossupressão e, raramente, leucoencefalopatia multifocal progressiva.

AGONISTAS RECEPTORES DE TROMBOPOIETINA

Administrado diariamente (eltrombopag) ou semanalmente (romiplostim). O efeito geralmente é observado em 2-3 semanas e desaparece algumas semanas depois da descontinuação do medicamento. A toxicidade decorrente do uso em longo prazo não é muito bem conhecida, mas pode incluir trombose excessiva e fibrose da medula óssea.

Os pacientes com PTI e trombocitopenia grave (<5.000/μL) e/ou sangramento interno devem ser tratados imediatamente com altas doses de corticosteroides e IVIG. A transfusão de plaquetas pode ser feita concomitantemente com IVIG para casos de sangramento crítico. Em pacientes Rh positivos e que não passaram pela esplenectomia, a imunoglobulina anti-D pode ser substituta do IVIG. Contudo, alguns pacientes desenvolvem hemólise autoimune com este tratamento.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica

Definição

PTT é uma trombocitopenia de consumo associada à anemia hemolítica mecânica. Os cinco sintomas clássicos — trombocitopenia, anemia, febre, alterações neurológicas e anormalidades renais — são apresentados por completo em apenas uma minoria dos pacientes. Atualmente, muitos pacientes têm apenas anemia hemolítica e trombocitopenia. A baixa especificidade das características clínicas e as anormalidades laboratoriais dificultam o diagnóstico desta doença. Historicamente, a PTT tinha índice de mortalidade de 90% em 3 meses. Com a terapia moderna, os pacientes com PTT apresentam mortalidade de aproximadamente 10% a 20%.

Fisiopatologia

Alguns pacientes com PTT recorrente têm grandes multímeros do fator de von Willebrand (Capítulo 176). Como os multímeros maiores do fator de von Willebrand são mais eficientes na ligação e ativação de plaquetas do que os menores, especula-se que a PTT possa ser decorrente de uma deficiência de protease que cliva grandes multímeros do fator de von Willebrand em multímeros menores, grudentos. Uma análise da ligação dos genomas de pacientes com PTT recorrente hereditária (síndrome de Upshaw-Schulman) mostrou uma deficiência de metaloproteinase que atualmente é chamada de ADAMTS13 (semelhante à desintegrina e metaloprotease com repetições de trombospondina tipo 1). Muitos pacientes com PTT com início na vida adulta têm um anticorpo contra ADAMTS13 que causa uma deficiência adquirida da enzima. A deficiência de ADAMTS13 hereditária ou adquirida provoca um acúmulo dos multímeros ultra grandes do fator de von Willebrand no plasma, que provoca ativação das plaquetas e trombose microvascular característica desta doença (Fig. 175-2). Como muitos pacientes podem ter deficiência parcial de ADAMTS13 sem ter PTT, os ensaios clínicos da atividade enzimática do ADAMTS13 não foram úteis para o diagnóstico da PTT. Níveis de ADAMTS13 abaixo de 5% do normal são considerados altamente sugestivos de PTT, mas níveis maiores do que estes não são muito úteis. Esta hipótese ainda precisa ser validade em grandes estudos clínicos. Consequentemente, a análise da atividade enzimática do ADAMTS13 não deve ser usada para diagnosticar a PTT fora dos quadros de pesquisa.

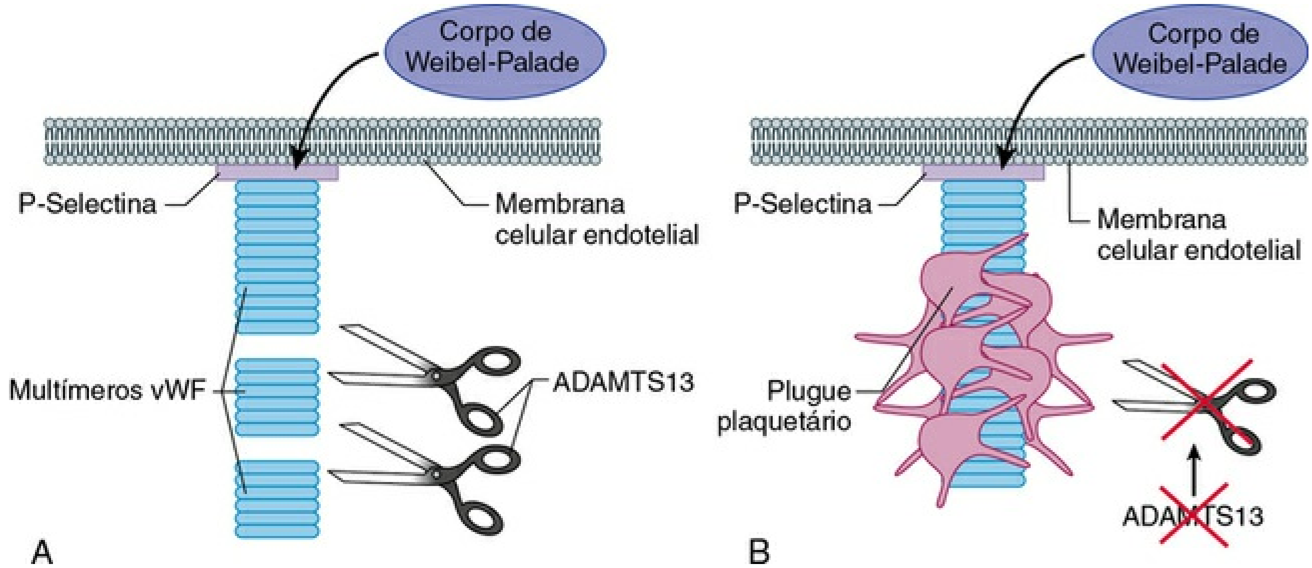

FIGURA 175-2 Fisiopatologia da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). **A,** Fator de von Willebrand (FvW) é sintetizado nas células endoteliais e armazenado nos corpos de Weibel-Palade. O FvW é montado em multímeros ultragrandes que são clivados após serem liberados na corrente sanguínea pela protease ADAMTS13. Os multímeros menores resultantes do FvW podem- se ligar às plaquetas para participar da hemostasia normal. **B,** Alguns pacientes com PTT têm deficiência de ADAMTS13. Isto resulta no acúmulo de multímeros ultragrandes de FvW na circulação, promovendo a adesão excessiva das plaquetas. Isto produz plugues de hialiana de FvW e plaquetas que provocam oclusões vasculares.

Alguns pacientes comprovadamente desenvolveram PTT logo após tomar medicamento antiplaquetário da classe da tienopiridina. Aproximadamente 1 em cada 2.000 pacientes que tomam ticlopidina desenvolvem PTT. Em vários indivíduos com PTT induzida por ticlopidina, foi identificado um anticorpo contra ADAMTS13. Alguns estudos também sugerem que clopidogrel pode induzir a PTT em uma incidência de 1 em 15.000 a 1 em 250.000. Como a incidência de PTT na população geral é de aproximadamente 1 em 100.000, é difícil determinar se há risco significante de PTT em pacientes tomando clopidogrel. Deve-se observar que alguns pacientes também podem desenvolver PTT após exposição a medicamentos que danificam diretamente o endotélio vascular. A maioria destes pacientes não tem PTT, mas tem distúrbios relacionados a SHU (discutido mais adiante neste capítulo).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes geralmente apresentam sintomas de sangramento mucocutâneo excessivo, mas eles podem apresentar sinais de evento trombótico (incluindo flebite, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral [AVC]). Muitos pacientes se queixam de dor abdominal que, presumidamente, se deve a isquemia intestinal. Sinais de doença do sistema nervoso central, incluindo sonolência e até coma manifesto, também podem ser vistos na apresentação.

Os dois principais marcos deste distúrbio são anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia. A anemia hemolítica microangiopática é uma anemia hemolítica não imunomediada causada por fragmentação de glóbulos vermelhos. Pacientes com este distúrbio têm achados laboratoriais típicos de anemia hemolítica, incluindo diminuição da concentração de hemoglobina, alto nível de desidrogenase lática, bilirrubina indireta

elevada e aumento da contagem de reticulócitos. O exame do esfregaço sanguíneo periférico (Capítulo 160) mostra os eritrócitos rasgados (esquizócitos) e, frequentemente, células precursoras de eritrócitos (eritrócitos nucleados- eritroblastos). A trombocitopenia pode ser leve se a doença for diagnosticada na fase inicial, mas os casos avançados de PTT podem apresentar contagem de plaquetas inferior a 10.000/µL. A PTT deve ser considerada em pacientes com evidência de hemólise seguida por trombocitopenia.

Diferente da maioria dos pacientes com trombocitopenia típica, que tendem a sangrar excessivamente, os pacientes com PTT apresentam poucas complicações hemorrágicas. E, assim, eles têm maior predisposição à trombose. Na verdade, a complicação trombótica em um paciente trombocitopênico é outra dica de que a PTT pode ser a causa da trombocitopenia (Tabela 175-1). De forma característica, as oclusões trombóticas estão nas arteríolas terminais e nos capilares e são compostas principalmente por plaquetas dentro do lúmen vascular danificado. Ao contrário dos coágulos de sangue, essas oclusões contêm pouca fibrina e são denominadas trombos hialinos. Antes de a plasmaférese ser utilizada, a PTT tipicamente progredia e causava doença renal, sintomas neurológicos e febre. Acredita-se que tais sintomas eram devidos à isquemia e infarto dos órgãos afetados. Hoje, esta doença é diagnosticada nos estágios iniciais, de modo que os pacientes possam ter apenas anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia.

Tratamento[9]

O início imediata da troca plasmática (plasmaférese com reposição plasmática) reduz a mortalidade da PTT de 90% para aproximadamente 15%. O mecanismo deste benefício não é totalmente conhecido. Um estudo aleatório mostrou que a plasmaférese é mais benéfica do que a infusão plasmática para o tratamento da PTT, implicando dizer que alguns dos benefícios da plasmaférese se devem à remoção de uma substância patológica do plasma do paciente. Presumindo que a patogênese da maioria das formas adquiridas de PTT seja a inibição do ADAMTS13 mediada por anticorpos, a plasmaférese pode ter dois benefícios. Primeiro, ela ajuda a remover o anticorpo patogênico do plasma. Segundo, o plasma normal infundido no paciente durante a plasmaférese mostra a saciedade da deficiência de ADAMTS13. Esses benefícios provavelmente desempenham um papel importante na eficácia da troca plasmática no tratamento desta doença.

Como os pacientes com PTT podem desenvolver episódios trombóticos repentinos (incluindo AVC e infarto do miocárdio) sem aviso e deterioram rápido, é prudente iniciar a troca plasmática assim que possível. Considerando a morbidade e mortalidade de PTT não tratada e o risco relativamente baixo da plasmaférese, esta terapia deve ser iniciada mesmo quando o diagnóstico for incerto. Conforme discutido na seção sobre SHU, a plasmaférese não é benéfica em crianças com anemia hemolítica microangiopática induzida pela toxina Shiga ou em pacientes que desenvolveram SHU após exposição a medicamentos tóxicos ao endotélio, como a quimioterapia.

A troca plasmática é administrada para substituir todo um volume plasmático e geralmente é repetida uma vez ao dia. Um indivíduo de tamanho normal necessita de

20 a 30 unidades de plasma recém-congelado para cada sessão de plasmaférese. A terapia geralmente é administrada diariamente e o paciente é monitorado para verificar sinais de melhora na trombocitopenia, hemólise, sintomas neurológicos, febre e doença renal. Os testes laboratoriais diários adequados para monitorar o paciente são: hemograma, desidrogenase lática, contagem de reticulócitos e creatinina. Quando a trombocitopenia e hemólise estiverem controladas por alguns dias, a plasmaférese diária pode ser descontinuada ou continuada em dias alternados por mais alguns dias. A duração típica da terapia é de 1-2 semanas, embora alguns pacientes necessitem de tratamento muito mais longo.

Aproximadamente um terço dos pacientes sofre relapso após a plasmaférese ser interrompida. Tais pacientes necessitam reiniciar a troca plasmática e, talvez, acrescentar um medicamento imunossupressor, como glicocorticoide. Alguns estudos indicaram que o rituximabe se mostrou promissor na redução da incidência de recaídas. Contudo, considerando que este medicamento não diminui a produção de anticorpos por semanas ou meses após sua administração, é provável que, se o rituximabe tiver algum benefício no tratamento da PTT, é apenas para minimizar a incidência de recaídas tardias.

As principais complicações da plasmaférese que ocorrem são mais frequentemente atribuídas ao uso do cateter venoso central. Hipotensão, bacteremia, hemorragia e trombose estão entre as complicações que mais comumente ameaçam a vida de pacientes em plasmaférese. Duas complicações específicas merecem ser enfatizadas. Primeiro, os pacientes em uso de anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são mais suscetíveis a hipotensão induzida pela plasmaférese por conta da interferência destes medicamentos no catabolismo da bradicinina. Em segundo lugar, o paciente que desenvolve trombocitopenia recorrente e febre por vários dias, ou até uma semana, depois do início do tratamento pode não estar tendo exacerbação da PTT, mas pode estar desenvolvendo sepse induzida pela linha central. Consequentemente, uma investigação vigorosa da infecção deve ser iniciada em pacientes com recaídas precoces.

Síndrome Hemolítica-Urêmica

Definição

SHU é outra causa de anemia hemolítica microangiopática e pode ser difícil distingui-la da PTT. Quando a insuficiência renal aguda é predominante e não há sintomas neurológicos, muitos médicos consideram a síndrome como sendo SHU, e não PTT. Ao contrário da PTT, SHU não é causada por uma deficiência de ADAMTS13. Contudo, neste momento, não está claro se os níveis de ADAMTS13 são clinicamente úteis para diferenciar SHU de PTT. Como há esta sobreposição entre os sinais e sintomas da PTT e SHU, a distinção e o diagnóstico podem ser impossíveis em alguns casos.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

A toxina que danifica diretamente as células endoteliais pode causar SHU. Essas toxinas endoteliais diretas podem ser infecciosas ou secundárias a algum medicamento. Talvez o agente infeccioso mais bem caracterizado que danifica as células endoteliais seja o *Escherichia coli* hemorrágico que produz a toxina Shiga (Capítulo 312). Na SHU induzida por Shiga, a doença renal e a anemia hemolítica microangiopática ocorrem após um episódio de diarreia, normalmente sangrenta. *E. coli* O157:H7 é a causa de muitos dos casos nos Estados Unidos. A toxina danifica as células endoteliais dos glomérulos e promove a adesão das plaquetas e o aprisionamento dos eritrócitos.

Vários medicamentos podem induzir a SHU ao danificar diretamente as células endoteliais. Dentre eles, temos inibidores de calcineurina, como tacrolimo e ciclosporina. Às vezes, a diminuição da dosagem destes medicamentos pode reverter a anemia hemolítica microangiopática. Medicamentos citotóxicos, como mitomicina C, cisplatina e bleomicina também podem induzir SHU ao danificar as células endoteliais.

As formas hereditárias de SHU também foram descritas e geralmente envolvem a desregulação da cascata complementar (Capítulo 49). As mutações genéticas mais bem descritas causam deficiência do fator H, uma protease reguladora complementar. As mutações que induzem SHU em outros componentes da regulação complementar incluem as encontradas no C3, CD46 e fator I.

Tratamento e prevenção

Reduzir a disseminação do *E. coli* produtor de toxina Shiga é crucial, pois os antibióticos e medicamentos antimotilidade não diminuem o risco de desenvolver sintomas de SHU. Ao contrário da PTT, há poucas evidências dos benefícios da troca plasmática.[9] A infusão de plasma ou plasmaférese mostrou-se benéfica no tratamento de formas atípicas de SHU causadas pela desregulação do complemento.

Coagulação Intravascular Disseminada

CIVD é uma condição patológica que esgota os componentes do sistema de coagulação, inclusive as plaquetas. Portanto, ao contrário da PTT e SHU, a trombocitopenia da CIVD está associada ao consumo de fatores de coagulação e aumento da fibrinólise, geralmente causando prolongamentos do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, bem como níveis elevados de dímero D. Em seu estado de manifestação total, a CIVD pode estar associada aos trombos arteriais e venosos, hemorragia, hemólise microangiopática, trombocitopenia, fibrinólise excessiva e deficiência de fatores de coagulação, como fibrinogênio. Para obter uma revisão mais completa da CIVD e distúrbios relacionados, veja Capítulo 178.

Trombocitopenia durante a Gestação

A trombocitopenia ocorre em aproximadamente 5% das mulheres grávidas. Pode ser devido a uma variante normal da gestação (trombocitopenia gestacional), uma condição específica da gravidez (pré-eclâmpsia e síndrome HELLP [hemólise, enzimas hepáticas

elevadas e plaquetas baixas]) ou uma condição exacerbada durante a gravidez (PTO, vasculite, PTT). O prognóstico e o tratamento variam muito dependendo da causa subjacente.

A trombocitopenia gestacional (trombocitopenia incidental da gestação) é uma trombocitopenia assintomática e leve que ocorre tipicamente no final da gravidez. Não há associação de trombocitopenia fetal, e a trombocitopenia materna resolve espontaneamente após o nascimento. Além de trombocitopenia durante gestações anteriores, as mulheres com trombocitopenia gestacional não têm histórico de baixa contagem de plaquetas. Esta ausência de trombocitopenia anterior ajuda a distinguir a trombocitopenia gestacional da PTI. Além disso, ao contrário das outras causas de trombocitopenia materna, a trombocitopenia gestacional não resulta em contagem de plaquetas inferior a 70.000/μL. Consequentemente, não é necessário desviar dos procedimentos obstétricos comuns para pacientes com trombocitopenia gestacional.

Pré-eclâmpsia é uma síndrome que provoca o desenvolvimento gradual de proteinúria e hipertensão durante os estágios finais da gestação (Capítulo 247). Uma minoria de mulheres com pré-eclâmpsia progride até ter convulsões. Quando isto ocorre, a síndrome é chamada de *eclâmpsia*. Aproximadamente 15% das mulheres com pré-eclâmpsia têm trombocitopenia e 5% das pacientes com pré-eclâmpsia têm contagem de plaquetas inferior a 50.000/μL. Alguns pacientes apresentam uma forma mais grave de pré-eclâmpsia associada a síndrome HELLP. Acredita-se que a pré-eclâmpsia e a síndrome HELLP sejam causadas por um fator produzido dentro da placenta, pois tais síndromes geralmente se resolvem espontaneamente após o nascimento. Elas podem estar presentes após o parto, mas ainda se resolvem dentro de poucos dias. Consequentemente, recomenda-se a resolução imediata da gestação, se possível, pois o processo microangiopática cessa logo após. Se os sintomas não desaparecerem sozinhos em até 3 dias, diagnósticos alternativos, como PTI e PTT, devem ser considerados.

A maioria dos pacientes com PTI ou vasculite durante a gestação tem histórico de trombocitopenia antes da gravidez. Os anticorpos antiplaquetários de imunoglobulina G que provocam a doença na mãe podem atravessar a placenta e causar trombocitopenia no feto. Contudo, a contagem de plaquetas na criança ainda não nascida não se correlaciona bem com a contagem da mãe, sendo que tentativas de colher o sangue fetal para monitorar a contagem de plaquetas estão associadas a um risco significativo. Como a grande maioria das crianças com mães com PTI possui contagem de plaquetas alta o suficiente para um parto bem- -sucedido, o tratamento da PTI foca em manter a contagem de plaquetas da mãe em níveis aceitáveis para a sua segurança. Nos estágios iniciais da gravidez, a contagem de plaquetas de 30.000 a 50.000/μL é considerada segura. Ao se preparar para o parto, a contagem de plaquetas de 50.000 a 80.000/μL é desejável. Isso pode ser feito com o uso de glicocorticoides orais e, se necessário, pela administração de IVIG. A segurança do rituximabe e dos agentes estimulantes de trombopoiese durante a gestação não é conhecida. A esplenectomia realizada durante o primeiro trimestre apresenta o risco de induzir o aborto e tal operação é tecnicamente difícil durante os estágios finais, devido ao aumento do útero. Não há evidências de que a cesárea é mais segura do que o parto normal.

O diagnóstico de PTT durante a gestação pode ser difícil, pois muitos dos sintomas são idênticos aos da pré-eclâmpsia. Se os sintomas se desenvolverem durante os estágios iniciais da gravidez, quando a pré- -eclâmpsia é improvável, o diagnóstico de PTT é mais certo. A presença de hiperuricemia, hipoproteinemia, transaminases hepáticas elevadas e bilirrubina direta é mais consistente com pré-eclâmpsia. O desenvolvimento de anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia no período periparto provavelmente se deve à pré-eclâmpsia, sendo que o parto imediato do feto é desejável se houver segurança para tal. De forma típica, a trombocitopenia começa a se resolver rapidamente após o parto. Se não forem observadas melhoras no terceiro dia depois do parto, o tratamento padrão da PTT, incluindo troca plasmática, é recomendado.

Púrpura Pós-transfusão e Trombocitopenia Aloimune Neonatal

A trombocitopenia aloimune se deve a sensibilização a antígenos, como Pl^{A1} (HPA-1a). Esses anticorpos aloimunes podem causar trombocitopenia cerca de uma semana após a transfusão sanguínea (púrpura pós- -transfusão, ou PPT). Um anticorpo aloimune semelhante pode causar trombocitopenia em um feto quando for produzido pela mãe (trombocitopenia aloimune neonatal, ou TAIN). A PPT causa trombocitopenia profunda 7-10 dias após exposição às plaquetas que contaminam as transfusões de eritrócitos. Contudo, pode ser tratada com IVIG ou troca plasmática. TAIN pode causar trombocitopenia grave e sangramento em recém-nascidos e é tratada com transfusão de plaquetas derivadas de um doador negativo para Pl^{A1} (de forma mais conveniente, a mãe do próprio recém-nascido), corticosteroides e IVIG.

Vasculite

Doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmica, artrite reumatoide e outras formas de vasculites, também podem envolver trombocitopenia. Isso pode ser devido a processos semelhantes à PTI que ocorrem em pacientes com propensão para o desenvolvimento de autoanticorpos. O tratamento destes pacientes é a imunossupressão, semelhante ao tratamento de outros pacientes com PTI. Alguns pacientes com vasculite ativa e inflamação endotelial consomem as plaquetas circulantes por conta desta parede danificada do vaso, criando um quadro clínico que é difícil de ser diferenciado da PTT sem diagnóstico do tecido que documente a vasculite. Devido à dificuldade de diferenciar o PTT de uma reativação da vasculite, estes pacientes geralmente são tratados com troca plasmática e imunossupressão.

Trombocitopenia Dilucional

A trombocitopenia não ocorre tipicamente após a perda sanguínea, possivelmente devido a liberação de plaquetas do armazenamento esplênico. Trombocitopenia normalmente ocorre após uma hemorragia maciça, mas apenas quando a hemorragia é grave o

suficiente para necessitar de substituição de 1,5 a 2 vezes do total de volume sanguíneo, que geralmente necessita de transfusão de pelo menos 15-20 bolsas de eritrócitos em um curto período. Mesmo neste caso, a trombocitopenia é leve ou moderada. Portanto, o médico deve continuar observando outras causas de trombocitopenia (como CIVD decorrente de hipotensão induzida por hemorragia ou choque). Não há razão para fazer transfusão rotineira de plaquetas em proporção fixa de bolsas de eritrócitos, a menos que a trombocitopenia esteja presente e tal ação seja indicada. Quando indicada, trombocitopenia dilucional pode ser corrigida com transfusões de plaquetas.

Trombocitopenia Congênita

A trombocitopenia que dura a vida toda pode ser decorrente de um defeito hereditário que afeta a produção de plaquetas ou sobrevida. Esses distúrbios podem ser autossômicos dominantes (anomalia de May-Hegglin, síndrome de Alport), autossômicos recessivos (doença de Bernard-Soulier, anemia de Fanconi, síndrome da plaqueta cinza, trombocitopenia com ausência de rádio) ou ligados ao cromossomo X (síndrome de Wiscott-Aldrich). Muitos destes distúrbios são associados a outras anormalidades além da trombocitopenia. Deve-se suspeitar de causa congênita para a trombocitopenia em paciente com trombocitopenia moderada de longa data, presumidamente como sendo PTI refratária ao tratamento.

Grau A

1. Slichter, S. J., Kaufman, R. M., Assmann, S. F., et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010; 362:600–613.
2. Zaja, F., Baccarani, M., Mazza, P., et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:2755–2762.
3. Kuter, D. J., Bussel, J. B., Lyons, R. M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 37:395–403.
4. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R., et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010; 363:1889–1899.
5. George, J. N., Mathias, S. D., Go, R. S., et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2009; 144:409–415.
6. Bussel, J. B., Provan, D., Shamsi, T., et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:641–648.
7. Cheng, G., Saleh, M. N., Marcher, C., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377:393–402.

8. Provan, D., Stasi, R., Newland, A. C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168–186.
9. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD003595.

Leituras sugeridas

Arepally, G. M., Ortel, T. L. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med*. 2010; 61:77–90. *Análise da atual compreensão da patogênese, características clínicas, critérios diagnósticos e gestão deste problema comum encontrado em medicina hospitalar.*

Cines, D. B., Bussel, J. B., Liebman, H. A., et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113:6511–6521. *Foca na variedade de condições subjacentes associadas à PTI.*

George, J. N., Aster, R. H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Program*. 2009; 153–158. *Excelente análise de uma consideração importante ao determinar a causa da trombocitopenia.*

Kavanagh, D., Goodship, T. Haemolytic uraemic syndrome. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118:c37–c42. *Análise.*

Provan, D., Stasi, R., Newland, A. C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168–186. *Diretrizes de consenso.*

No Brasil

Não existem dados nacionais sobre a incidência e a prevalência de trombocitopenia no Brasil. Dentre as causas de plaquetopenia, estudos de instituições isoladas sugerem fortemente que a causa mais frequente seja a púrpura trombocitopênica idiopática (imunológica- PTI), o que é corroborado por dados epidemiológicos internacionais. Embora o Ministério da Saúde tenha publicado em 2010 um protocolo de diretrizes terapêuticas para o tratamento da PTI, esse mesmo protocolo informa que não há dados oficiais a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira.

Um estudo realizado no Centro de Hematologia de São Paulo, de 1997 a 2004, avaliou 1.057 pacientes com trombocitopenia. Destes, 51,8% apresentavam PTI, sendo a maior prevalência em mulheres abaixo de 30 anos. Dentre as outras causas, o vírus C ocupava lugar de destaque, sendo responsável por 7% dos casos, o HIV foi responsável por 1% dos casos. Cabe ressaltar também que 1% dos casos era de pseudoplaquetopenia por artefato EDTA. Nesses pacientes a identificação do anticorpo antiplaquetas por citometria de fluxo foi útil quando positivo, para confirmar PTI e importante, quando negativo, para descartar diagnósticos errôneos de trombocitopenias, como é o caso de se tratar de faixa de normalidade no extremo à esquerda da curva de Gauss. Esse exame, entretanto, não é amplamente disponível no Brasil e deve ser solicitado apenas quando o médico quiser aprofundar a investigação de causa imunológica.

Outros estudos brasileiros também avaliaram desfecho e tratamento de PTI em crianças, sendo o maior deles realizado em Hospital Universitário Federal em Minas Gerais (UFMG), comprovando que nessa faixa etária a doença tende a ser benigna, autolimitada e tem boa resposta a corticoterapia.

O tratamento da PTI é feito com corticoides e imunoglobulina endovenosa. Em caso de falha terapêutica pode-se recorrer à esplenectomia, ao rituximab ou ao uso de imunossupressores, entretanto inexiste na literatura consenso sobre qual imunossupressor seja melhor nesses casos. Já foi liberado pela Associação Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o uso do eltrombopag em terapia de terceira linha em pacientes refratários, na dose de 50 mg por dia até resposta plaquetária acima de 50.000.

As outras causas de plaquetopenia não associadas a vírus, como púrpura trombocitopênica trombótica, plaquetopenia induzida por heparina, por serem menos frequentes, aparecem na literatura como relatos e séries de casos, e os protocolos de tratamento nacional seguem as diretrizes internacionais.

Quanto à disponibilidade de testes diagnósticos para elucidação da etiologia da trombocitopenia, a Medicina Laboratorial Brasileira, assim como tantas outras especialidades médicas, necessita de maior desenvolvimento fora dos grandes centros do país. Por isso, exames mais específicos, como anticorpos antiplaquetas e pesquisa de anticorpos anticardiolipina ou anticoagulante lúpico, podem ser de difícil obtenção no interior do Brasil. A análise microscópica de sangue periférico é fundamental na investigação de plaquetopenia; e mesmo, a avaliação de um exame de mielograma deve ser realizada por profissional treinado e experiente, de preferência com formação na área de hematologia.

Doença de von willebrand e anormalidades hemorrágicas de função plaquetária e vascular

William L. Nichols

Doença de von willebrand

Definição e epidemiologia

A doença de von Willebrand (DVW), usualmente uma condição hereditária autossômica dominante que afeta homens e mulheres de todas as etnias, é o distúrbio mais comum de sangramento hereditário em todo o mundo, com uma estimativa de prevalência dependente sobre a definição de caso. Ela também pode ocorrer com menor frequência como uma doença adquirida (síndrome de Von Willebrand [SVWA]). Os níveis plasmáticos do fator de von Willebrand (FVW) são variavelmente diminuídos (de minimamente para substancialmente) em pelo menos 2,5% dos seres humanos, enquanto cerca de 0,1% (1 em 1.000) têm DVW com sintomas de sangramento clinicamente significativos relacionados ao FVW baixo, e aproximadamente 0,01% (1 em 10.000) têm formas mais graves de DVW que frequentemente resultam em encaminhamento para centros de cuidados terciários incluindo centros hemofílicos.

Fisiopatologia

DVW reflete a deficiência ou disfunção de FVW plasmático, uma glicoproteína multimérica que medeia a adesão e a agregação plaquetárias em locais de lesão vascular (Capítulo 174), e que também carrega e estabiliza o fator VIII (FVIII) de coagulação sanguínea na circulação. O gene *FVW* está localizado no cromossomo 12, com um pseudogene parcial no cromossomo 22 que potencialmente complica a detecção de mutação com base no DNA (que permanece primariamente uma aplicação de pesquisa, evoluindo um potencial diagnóstico clínico). A proteína é sintetizada pelo endotélio vascular como subunidades ~270 kD (protômeros) que são dimerizados, então processados e polimerizados em multímetros do FVW muito grandes (até 20.000 kD), hemostaticamente ativos, e, finalmente, secretados no sangue. As células endoteliais vasculares adicionalmente fornecem um reservatório de FVW multimerizado (em corpos intracelulares de Weibel-Palade) do qual elas podem ser liberadas por estresse ou por medicamentos como DDAVP (desmopressina). O FVW também é sintetizado e

multimerizado por megacariócitos na medula óssea e armazenado nos α- grânulos de plaquetas circulantes, das quais ele é secretado da ativação plaquetária. O FVW armazenado nas plaquetas representa cerca de 10% do FVW total no sangue.

A multimerização do FVW é essencial para sua atividade hemostática que é principalmente mediada pelos multímetros de peso molecular mais elevado (maiores). O FVW plasmático circulante não interage com plaquetas, mas quando adere às paredes dos vasos sanguíneos com lesão endotelial por atividade ligadora de colágeno, os multímetros podem ser esticados e desdobrados por altas forças de cisalhamento intravascular, como na microvasculatura, expondo e ativando domínios de ligação à plaquetas para promover a adesão e agregação das plaquetas ao FVW ligado ao vaso. Simultaneamente, os multímetros ativados (esticados) do FVW expõem os locais passíveis de clivagem proteolítica pela enzima circulante ADAMST13 (domínio de Disintegrina A e Metaloprotease tipo 1 com sequências de Trombospondina tipo 1, membro 13), com diminuição final do tamanho dos multímetros do FVW desregulando, assim, a função hemostática do FVW. A deficiência grave de ADAMST13 está associada à microangiopatia patológica da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (Capítulo 175), na qual a trombose microvascular é mediada por multímetros ultragrandes de FVW na circulação.

A DVW é classificada em três tipos principais que variam em gravidade e diferem no tratamento clínico, de forma que definir o subtipo de DVW é importante. A DVW tipo 1 reflete deficiência quantitativa parcial de funcionamento normal do FVW, de gravidade variável, e compreende de 75% a 80% dos indivíduos com DVW sintomática. A DVW tipo 2 reflete deficiências qualitativas do FVW, com quatro subtipos (A, B, M, N), e compreende de 20% a 25% das pessoas com DVW. A DVW tipo 3 reflete a ausência de FVW, com deficiência quase total secundária de FVIII, e é rara (<1% da DVW). A herança de DVW geralmente é autossômica dominante, exceto a DVW tipo 3 que é tipicamente autossômica recessiva. A Tabela 176-1 resume a classificação dos subtipos da DVW e sua fisiopatologia básica.

Tabela 176-1

Classificação da doença de von willebrand

TIPO	DESCRIÇÃO
1	Deficiência quantitativa parcial de FVW (~75%-80% de DVW)
2	Defeito qualitativo de FVW (~20%-25% de DVW)
2A	Provocado pelas mutações de FVW que diminuem a proporção grandes multímetros funcionais de FVW, levando à diminuição da adesão e agregação plaquetária dependente de FVW
2B	Provocado pelas mutações FVW que aumentam a ligação de FVW-plaquetas, resultando na depleção dos grandes multímetros funcionais de FVW. As plaquetas circulantes são revestidas com FVW mutado, que pode comprometer a adesão e agregação plaquetária nos locais da lesão. A trombocitopenia, persistente ou intermitente, é observada na maioria dos casos. Para a distinção do tipo 2B pode ser necessário a realização do RIPA, com detecção de resposta de agregação plaquetária elevada (anormal) para a ristocetina de baixa dose; a última também pode refletir o DVW do tipo plaquetário (pseudo) provocado por mutações raras no receptor FVW de plaquetas.
2M	Provocado pelas mutações de FVW que diminuem a adesão e agregação plaquetária dependente de FVW, mas não causam depleção dos grandes multímetros de FVW. A diferenciação entre os tipos 2A e 2M DVW exige análise eletroforética do multímetro em gel do FVW.
2N	Causado pelas mutações do FVW que comprometem a ligação ao FVIII encurtando, assim, a sobrevida de FVIII e diminuindo os níveis de FVIII de modo que o tipo 2N DVW possa disfarçar-se como uma forma autossômica recessiva de hemofilia A. O diagnóstico diferencial da hemofilia A pode exigir os ensaios da ligação de FVW-FVIII.
3	Deficiência quase completa de FVW, associada à diminuição acentuada de FVIII (<1% de DVW)

FVIII = fator VIII da atividade coagulante; RIPA = agregação plaquetária induzida por ristocetina/agregometria; DVW = doença de von Willebrand; FVW = fator de von Willebrand.

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. Dezembro de 2007 (liberado em 29 de fevereiro de 2008). Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/DVW; e Yawn BP, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician.* 2009;80:1261-1268, 1269-1270.

A deficiência de FVIII, que frequentemente acompanha os diferentes tipos de doença de von Willebrand (Tabela 176-1), não é geneticamente relacionada à doença; o gene que codifica FVIII está no cromossomo X, e sua deficiência primária causas hemofilia clássica (Capítulo 177). A deficiência de FVIII na DVW ocorre em função de uma deficiência primária ou defeito na molécula do FVW, que normalmente carrega e estabiliza o FVIII na circulação. Portanto, o FVIII é mais rapidamente eliminado da circulação, levando à sua deficiência secundária na DVW.

Manifestações clínicas

Os indivíduos com DVW geralmente apresentam sintomas de hemorragia mucocutânea como formação fácil de equimoses, sangramento prolongado ou excessivo de pequenos cortes ou outras lesões, epistaxe ou outros sangramento de mucosas como hemorragia gastrointestinal, ou sangramento menstrual intenso (em mulheres), e eles podem ter risco hemorrágico aumentado após a cirurgia ou procedimentos invasivos, extrações dentárias, lesão traumática ou parto. Os sintomas podem variar de sangramento relativamente leve ou infrequentes na DVW tipo 1 a sangramento grave que ameaça a

vida na DVW tipo 3. Como um grupo, as mulheres com DVW podem ser mais afetadas por sintomas de sangramento do que os homens devido aos desafios hemostáticos da menstruação e parto.

Diagnóstico

Avaliação Clínica

O diagnóstico da DVW (ou outros distúrbios hemorrágicos) começa com a avaliação clínica e de antecedentes para avaliar quanto a um possível histórico pessoal ou familiar de sangramento anormal, acompanhado por exame físico focado para detectar sinais ou sintomas de sangramento (p. ex., petéquias, equimoses, hematomas, anemia), assim como achados que podem sugerir outras causas de sangramento aumentado, tais como a doença hepática (p. ex., hepatoesplenomegalia, icterícia), frouxidão da pele ou da articulação (p. ex., síndrome de Ehlers-Danlos), telangiectasia (p. ex., telangiectasia hemorrágica hereditária), ou lesões anatômicas no exame ginecológico. Como os sintomas de sangramento são comuns em indivíduos aparentemente normais, com prevalência de certos sintomas até 25% a 50%, a avaliação clínica para DVW ou outros possíveis distúrbios hemorrágicos pode ser um desafio (Capítulo 174).

As partes mais importantes do histórico clínico incluem (1) histórico familiar conhecido ou suspeita de um distúrbio hemorrágico; (2) revisão dos desafios cirúrgicos ou outros desafios hemostáticos pessoais por toda a vida e recentes, incluindo extrações dentárias e lesões traumáticas, e se ocorreu sangramento anormal qual sua gravidade; (3) sintomas de sangramento mucocutâneo (p. ex., equimoses, epistaxe, equimoses, sangramento gastrointestinal, menorragia), incluindo frequência, gravidade e espontaneidade dos eventos; e (4) avaliação para condições médicas que podem aumentar o risco de sangramento, como o uso de certos medicamentos que alterem a hemostasia normal, incluindo aspirina ou outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), clopidogrel ou varfarina ou anticoagulantes como heparina; presença de doença renal ou hepática (p. ex., cirrose, uremia); e histórico de contagem de plaquetas baixa ou alta e hemograma ou distúrbios da medula óssea.

As ferramentas de graduação de risco do histórico de sangramento estão sendo desenvolvidas e aplicadas para estudar as populações com DVW ou outros distúrbios hemorrágicos, mas ainda não são validadas para o uso clínico rotineiro. No entanto, em geral, um número crescente de itens do histórico do sangramento clínico positivo ou anormal aumenta a probabilidade de um indivíduo ter um distúrbio hemorrágico, incluindo DVW, e poder ser submetido a uma avaliação laboratorial apropriada (Capítulo 174).

Avaliação Laboratorial

Como não há um único teste laboratorial simples disponível para triagem de DVW, a avaliação laboratorial inicial requer medidas de plasma: (1) antígeno do FVW (FVW:Ag);

(2) atividade do cofator ristocetina (FVW:RCo); e (3) atividade coagulante do fator VIII (FVIII). Todos os três testes são recomendados para avaliação inicial, e os resultados podem não apenas estabelecer o diagnóstico, mas também sugerir o tipo e a gravidade da DVW se estiver presente. Esses três testes também são usados para monitorar a terapia. Testes como o tempo de sangramento (TS) ou analisador de função plaquetária (PFA-100, Siemens) não têm sensibilidade e especificidade suficientes e não são recomendados para triagem de rotina.

Se um ou mais dos três os resultados do teste forem anormalmente baixos, ou se a proporção de FVW:RCo ao FVW:Ag estiver abaixo de 0,5 a 0,7, a avaliação laboratorial adicional pode incluir a seleção de um ou mais dos seguintes testes, com base no padrão de resultados iniciais juntamente com a avaliação e experiência clínica: (1) a repetição do três testes com DVW inicial com tempo e procedimentos otimizados para as condições do paciente, a amostra sanguínea e os testes laboratoriais (veja a seguir para informações adicionais sobre essas condições); (2) a análise dos multímetros do FVW para ajudar a diferenciar ou excluir os tipos 2A, 2B ou 2M de DVW; (3) a agregometria plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA), incluindo o teste de baixas doses de ristocetina para avaliar a DVW tipo 2B ou DVW tipo plaquetária (pseudo); (4) o ensaio de ligação VWF-FVIII (ou teste com base no DNA molecular) para avaliar para a DVW tipo 2N; e (5) outros testes, como o FVW:CB (atividade de ligação de colágeno) para suplementar o teste de FVW:R e a avaliação geral. Alguns destes testes têm disponibilidade limitada e são, principalmente, realizados em laboratórios de referência. A consulta com um especialista em coagulação pode ajudar a orientar a seleção.

A análise dos multímetros demonstra a distribuição no plasma dos multímetros do FVW, tecnicamente complexa, é qualitativamente interpretada em conjunto com os resultados dos três testes disponíveis inicialmente e as informações clínicas, e é usada para ajudar a determinar o subtipo de DVW. Portanto, a análise dos multímetros do FVW não é recomendada para a triagem inicial da DVW e deve ser executada apenas se o teste inicial da DVW identificar um resultado anormal (p. ex., FVW:RCo ou a proporção de FVW:RCo/FVW:Ag anormalmente baixo) ou as informações clínicas sugerirem alta probabilidade de análise anormal dos multímetros do FVW.

A Tabela 176-2 fornece valores laboratoriais típicos para os subtipos da DVW. O diagnóstico, especialmente para indivíduos com FVW discretamente diminuído (30% a 50%, ou UI/dl), requer correlação da avaliação clínica (histórico pessoal e familiar de sangramento) e resultados dos testes laboratoriais, os últimos preferivelmente realizados ou repetidos na ausência de condições associadas à elevação do FVW basal e com atenção cuidadosa à coleta da amostra sanguínea, processamento, transporte e armazenamento.

Tabela 176-2

Padrões dos resultados do teste laboratorial para o diagnóstico e a classificação da doença de von willebrand*

CONDIÇÃO	FVW:RCO (UI/dL)	FVW:Ag (UI/dL)	FVIII (UI/dL)	FVW:RCO/FVW:AG PROPORÇÃO¶	RIPA	MULTÍMETROS DE FVW
DVW Tipo 1	<30†	<30†‡	↓ ou Normal	>0,5-0,7	Frequentemente normal	Normal
DVW Tipo 2A	<30†	<30-200†‡	↓ ou Normal	<0,5-0,7	↓ ou Normal	↓ APM
DVW Tipo 2B	<30†	<30-200†‡	↓ ou Normal	Normalmente <0,5-0,7	↑ (Baixa dose)	↓ APM
DVW Tipo 2M	<30†	<30-200†‡	↓ ou Normal	<0,5-0,7	↓ ou Normal	Sem ↓ APM
DVW Tipo 2N	30-200	30-200	↓↓	>0,5-0,7	Normal	Normal
DVW Tipo 3	<3	<3	↓↓↓ (1-9)	NA	Ausente	NA
"FVW baixo"§	30-50§	30-50§	Normal	>0,5-0,7	Normal	Normal
Normal	50-200	50-200	Normal	>0,5-0,7	Normal	Normal

FVIII = fator VIII da atividade coagulante; APM = alto peso molecular dos multímetros do FVW; UI/dL = unidades internacionais por decilitro (p. ex., 100 UI/dL = 100% do nível normal médio); NA = não aplicável; RIPA = agregação plaquetária induzida por ristocetina/agregometria; DVW, doença de von Willebrand;; FVW = fator de von Willebrand; FVW:Ag = antígeno do fator de von Willebrand; FVW:RCo = atividade do cofator de ristocetina do fator de von Willebrand; ↓, ↓↓, ↓↓↓, ↑, refere-se aos graus variantes de diminuição ou aumento do resultado do teste em comparação com a variação de referência laboratorial.

*Os valores na tabela representam casos típicos sem anormalidades adicionais do FVW (ou outras doenças). Exceções ocorrem, e a repetição do teste e a experiência clínica podem ser necessárias para esclarecimento e interpretação dos resultados do teste laboratorial.

†Os valores do FVW <30 UI/dL (ou %) são designados conforme o nível para definir o diagnóstico de DVW (especialmente da DVW tipo 1) porque (1) há uma frequência do tipo sanguíneo O que está associada aos níveis de "FVW baixo", mas não necessariamente da DVW; (2) os sintomas de sangramento são relatados por uma proporção significativa de indivíduos sem doença; e (3) nenhuma anormalidade no gene do FVW foi identificada em muitos indivíduos que têm apenas níveis de branda a moderadamente diminuídos de FVW. Os valores da FVW de 30-50 UI/dL incluem tanto as pessoas aparentemente normais quanto aquelas com DVW branda.

‡O FVW:Ag é de <50 UI/dL na maioria das pessoas com DVW tipos 2A, 2B ou 2M.

§O diagnóstico da DVW não é afastado para pessoas com FVW:RCo de 30-50 UI/dL se houver manisfestação clínica ou evidência familiar para DVW, nem os agentes são utilizados para aumentar os níveis do FVW contraindicados naqueles com FVW:RCo de 30-50 UI/dL e com risco de sangramento.

¶Até que mais laboratórios definam claramente uma variação de referência, a proporção FVW:RCo/FVW:Agratio de <0,5-0,7 é recomendada para distinguir as variantes da DVW de tipo 1 e 2 (A, B, or M).

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. Dezembro de 2007 (liberado em 29 de fevereiro de 2008). Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/DVW; e Yawn BP, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician.* 2009;80:1261-1268, 1269-1270.

A avaliação laboratorial de uma pessoa com possível DVW ou SVWA é relativamente

complexa, especialmente porque os resultados dos testes laboratoriais podem ser influenciados por certas condições do paciente e por variáveis na amostra sanguínea e metodologia dos testes laboratoriais (Tabela 176-3). Ao interpretar os resultados de teste, portanto, é importante considerar essas variabilidades e a condição do paciente no momento da avaliação.

Tabela 176-3

Condições variáveis do paciente, da amostragem sanguínea e do teste laboratorial afetando a avaliação laboratorial para a doença de von willebrand

Condições de flebotomia — Uma coleta de sangue atraumática limita a exposição do fator tecidual do local e a ativação dos fatores de coagulação, minimizando falsamente os valores altos e baixos. A lipemia deve ser evitada porque pode interferir nos métodos do teste foto-óptico, sobretudo alguns usados para o ensaio do FVW:RCo.

Nível de estresse do paciente — Eliminar o estresse, pois gritos e choros em crianças ou ansiedade em adultos podem elevar falsamente os níveis do FVW e do FVIII. O exercício recente também pode elevar os níveis do FVW.

Condições adicionais no indivíduo — A presença de uma enfermidade inflamatória aguda ou crônica pode elevar os níveis de FVW e FVIII, assim como a gravidez ou a administração de estrógeno ou contraceptivos orais. Os indivíduos com tipo sanguíneo O têm níveis de FVW aproximadamente 25% mais baixo que aqueles dos outros tipos sanguíneos. Os afro-americanos têm níveis de FVW mais altos que os brancos.

Processamento de amostragem — Para prevenir a crioprecipitação de FVW e outras proteínas, as amostras sanguíneas para os ensaios de FVW devem ser transportadas para o laboratório em temperatura ambiente. O plasma deve ser separado das hemácias imediatamente em temperatura ambiente e deve ser centrifugado completamente para remover as plaquetas. Se as amostras plasmáticas forem analisadas dentro de 2 horas, elas devem ser mantidas em temperatura ambiente. As amostras plasmáticas congeladas devem ser cuidadosamente descongeladas em 37° C e mantidas em temperatura ambiente por <2 horas antes do teste.

Armazenamento da amostra — As amostras plasmáticas que serão armazenadas ou transportadas para um laboratório de referência devem ser congeladas imediatamente em −40° C ou abaixo e permanecerem congeladas até o teste. Uma amostra de controle que é colhida, processada, armazenada e transportada sob as mesmas condições à medida que a amostra da pessoa testada pode ser útil em indicar os problemas no manuseio das importantes amostras-teste. A atividade de FVIII normalmente é de 10%-20% mais baixo

no plasma congelado-descongelado do que no plasma fresco (não congelado), e pode ser até mesmo menor se as condições de processamento ou armazenamento sanguíneo são subótimas.

Teste laboratorial — Os calibradores para os testes de FVW:Ag, FVW:RCo e FVIII devem estar de acordo com o padrão plasmático da organização Mundial da Saúde (OMS). Estes três testes têm coeficientes relativamente altos de variação (CVs de 10%-30%), especialmente o ensaio de FVW:RCo. A qualidade do teste laboratorial também varia consideravelmente entre os laboratórios (CV interlaboratório alto). Os resultados do teste podem ser reportados como unidades internacionais por decilitro (UI/dL), em vez de por porcentagem (%) da média normal, se os calibradores da OMS forem utilizados. Considerar os resultados do teste do FVW para a variação de referência da população, em vez das variações de referência estratificadas pelo ABO, pode ser clinicamente útil.

FVIII = fator VIII de coagulação; FVW = fator de von Willebrand; FVW:Ag = antígeno do FVW; FVW:RCo = atividade do cofator de ristocetina do FVW.

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. Dezembro de 2007 (liberado em 29 de fevereiro de 2008). Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/dvw; e Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009; 84: 366-370.

Tratamento Rx

O tratamento de pacientes com DVW é focado no tratamento ou prevenção de episódios de sangramento. Existem três abordagens principais para o tratamento da DVW que são usadas isoladamente ou em combinação: (1) aumento da concentração plasmática de FVW e FVIII pela liberação de FVW endógeno através da estimulação de células endoteliais com DDAVP; (2) substituição ou a suplementação de FVW e FVIII usando concentrados recombinantres ou derivados de plasma humano com inativação viral. e (3) promoção da hemostasia usando agentes hemostáticos que operam por mecanismos diferentes do aumento FVW e FVIII. A profilaxia regular raramente é necessária e o tratamento é determinado principalmente antes e depois dos procedimentos invasivos planejados ou na resposta aos episódios de sangramento. A Tabela 176-4 descreve durações normais de tratamento para uma variedade de cirurgia e outros procedimentos invasivos.

Tabela 176-4

Durações sugeridas da substituição do fator de von willebrand para diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos

CIRURGIA MAIOR DE 7-14 DIAS*	CIRURGIA MENOR DE 1-5 DIAS*	OUTROS PROCEDIMENTOS: SE NÃO COMPLICADO, EFETUAR O TRATAMENTO ÚNICO COM FVW
Cardiotorácica	Biópsia: mama, cervical	Cateterismo cardíaco
Cesariana	Extrações dentárias complicadas	Cirurgia de catarata
Craniotomia	Cirurgia da gengiva	Endoscopia (sem biópsia)
Histerectomia	Posicionamento da linha central	Biópsia hepática
Colecistectomia aberta	Procedimentos laparoscópicos	Lacerações
Prostatectomia		Extrações dentárias simples

FVW = fator de von Willebrand.

*Os casos individuais podem precisar de uma duração mais curta ou mais longa dependendo da gravidade da DVW e do tipo de procedimento.

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. Dezembro de 2007 (liberado em 29 de fevereiro de 2008). http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/DVW.

Desmopressina (DDAVP)

A DDAVP (desmopressina: 1-desamino-8-D-arginina vasopressina) é um derivado sintético do hormônio antidiurético e causa a liberação de FVW pelas células endoteliais. É usada principalmente na DVW tipo 1, é contraindicada para a DVW tipo 2B (pois pode causar trombocitopenia), tem eficácia limitada para a DVW tipos 2A, 2M ou 2N e não tem eficácia para DVW tipo 3. A DDAVP é geralmente administrada por curtos períodos (48 a 72 horas) e geralmente não excedendo intervalos de 24 a 48 horas, devido a taquifilaxia e efeitos colaterais. Se ela for necessária para períodos mais longos ou com mais frequência, o paciente deve ser monitorado para problemas de retenção hídrica e de eletrólitos porque a DDAVP pode causar hiponatremia sintomática. A terapia com DDAVP é potencialmente trombogênica, especialmente para pessoas que estão em maior risco de doenças cardiovasculares ateroscleróticas como AVC ou infarto do miocárdio.

A dose hemostática de DDAVP é de 0,3 μg/kg do peso corporal, infundida por via intravenosa durante cerca de 30 minutos, ou administrada por via subcutânea; entretanto, uma formulação concentrada para a última não está disponível nos Estados Unidos. Para os pacientes ambulatoriais, a DDAVP também pode ser administrada por via nasal utilizando um borrifador concentrado (DDAGP, CSL Behring) que libera 150 μg por narina (300 μg dose total para as pessoas com ≥50 kg de peso corporal). Os incrementos do pico de FVW e FVIII plasmáticos ocorrem cerca de 1 a 2 horas após a DDAVP, atingindo níveis duas a quatro vezes mais altos do que os de base, e declinam

para a linha de base durante as próximas 24 horas, refletindo as meias-vidas do FVW e FVIII plasmáticos que chegam 12 horas em média. Entretanto, as meias-vidas plasmáticas dependem do subtipo e do fenótipo específico do FVW e também variam consideravelmente entre os indivíduos. Devido à variabilidade na resposta, antes da terapia com DDAVP, é importante realizar um teste do tratamento como monitoramento farmacocinético do FVW e FVIII, medindo o nível basal (pré-DDAVP) e o pico (~1 hora pós-DDAVP), suplementado com testes cerca de 4 a 6 horas após a DDAVP, se a sobrevida encurtada do FVW endógeno for uma consideração. Um tratamento da DDAVP com monitoramento estendido também pode ajudar a diagnosticar as variantes da DVW com *clearance* intrinsecamente maior do FVW. Em função do problema de taquifilaxia rápida, o estudo clínico da DDAVP deve ser realizado pelo menos de 1 a 2 semanas antes de um procedimento eletivo.

Terapia de Substituição do Fator

Alphanate SD/HT (Grifols), Humate-P (CSL Behring) e Willate (Octapharma) são concentrados de FVW derivados de plasma aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DVW por infusões intravenosas. Eles também contêm FVIII, mas diferem nas proporções FVW/FVIII e no conteúdo de grandes multímetros (de alto peso molecular) do FVW. Outros concentrados contendo FVW incluem Koate-DVI (Talecris) e Wilfactin (LFB, França), que não possui FVIII (níveis endógenos que surgem secundariamente dentro de poucas horas após a infusão) e não estão disponíveis nos Estados Unidos. O crioprecipitado não é mais recomendado para a reposição de FVW (ou FVIII), e seu uso deve ser limitado a situações urgentes quando os concentrados de FVW não estiverem disponíveis.

A Tabela 176-5 descreve as recomendações de dosagem e do monitoramento laboratorial para o tratamento ou prevenção de sangramento em pacientes com DVW. Sempre que possível, e particularmente para indivíduos com formas mais graves de DVW, as cirurgias maiores ou os eventos de sangramentos devem ser tratados em hospitais com capacidade laboratorial e equipe clínica apropriados, incluindo um hematologista e um cirurgião qualificados no tratamento de distúrbios hemorrágicos.

Tabela 176-5

Recomendações da dose inicial para a substituição concentrada do fator de von willebrand para a prevenção ou tratamento do sangramento

CIRURGIA /SANGRAMENTO MAIOR

Dose de carregamento[*]: 40-60 U/kg

Dose de manutenção[†]: 20-40 U/kg a cada 8-24 horas

Monitoramento: FVW:RCo e FVIII completos e pico, pelo menos uma vez ao dia

Meta terapêutica: FVW:RCo e FVIII completos >50 UI/dL por 7-14 dias

Parâmetro de segurança: não exceder o FVW:RCo >200 UI/dL ou o FVIII >250-300 UI/dL
Possível alternar com desmopressina (DDAVP) para a última parte do tratamento
CIRURGIA /SANGRAMENTO MENOR
Dose de carregamento[*]: 30-60 U/kg
Dose de manutenção[†]: 20-40 U/kg a cada 12-48 horas
Monitoramento: FVW:RCo e FVIII completos e pico, pelo menos uma vez
Meta terapêutica: FVW:RCo e FVIII completos >50 UI/dL por 3-5 dias
Parâmetro de segurança: não exceder o FVW:RCo >200 UI/dL ou o FVIII >250-300 UI/dL
Possível alternar com desmopressina (DDAVP) para a última parte do tratamento

FVIII = fator VIII; FVW = fator de von Willebrand; FVW:RCo = atividade do cofator de ristocetina do FVW.

[*]A dose de carregamento está no FVW:RCo UI/dL.

[†]Os intervalos da dose refletem aproximadamente uma média de 12 horas das meias-vidas do FVW e FVIII plasmático, sem condições que resultem em encurtar a sobrevida ou acentuar o *clearance*, como sangramento ou cirurgia.

Adaptado e modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. Dezembro de 2007 (liberado em 29 de fevereiro de 2008). http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/DVW.

Outros Agentes Hemostáticos

O ácido épsilon-aminocaproico e o ácido tranexâmico são agentes orais (ou intravenosos) antifibrinolíticos úteis para o sangramento de membranas mucosas, como procedimentos odontológicos. A terapia antifibrinolítica é potencialmente trombogênica, sobretudo em pacientes que possuem coexistência de coagulação intravascular disseminada (CIVD) ou doença hepática avançada (Capítulo 178), e deve ser aplicado cuidado para o uso. Os agentes tópicos, como trombina bovina ou humana, ou os selantes de fibrina, podem ser indicados para os locais de sangramentos acessíveis.

O tratamento com uma combinação de pílulas anticoncepcionais orais pode melhorar menorragia em mulheres com DVW, mediada em parte por fatores hormonais que atuam sobre tecidos uterinos bem como pela elevação sangue FVW e FVIII. Os contraceptivos hormonais adesivos cutâneos têm efeitos semelhantes e o tipo de tratamento também pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos. O dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel é uma alternativa aos agentes orais ou adesivos cutâneos. Para as mulheres gestantes ou em trabalho de parto com DVW, é importante garantir que os níveis do FVW e FVIII sejam normalizados no momento do parto, espontaneamente (que frequentemente ocorre) ou por terapia, incluindo antes

da administração de anestesia peridural e pós-parto.

Síndrome de von willebrand adquirida

A SVWA refere-se às deficiências ou defeitos na concentração do FVW, estrutural ou funcional que não são herdados, mas consequências resultantes de outros distúrbios clínicos. A SVWA é menos comum que a DVW congênita (hereditária) e é etiologicamente associada a vários mecanismos diferentes e condições clínicas (Tabela 176-6).

Tabela 176-6

Causas da síndrome de von willebrand adquirida

CATEGORIA FISIOPATOLÓGICA*	DOENÇA OU ASSOCIAÇÃO
Anticorpos contra FVW	Gamopatias monoclonais, distúrbios linfoproliferativos ou doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico
Mudanças conformacionais do FVW induzido pelo cisalhamento levando à proteólise elevada do FVW	Estenose valvular aórtica, defeito do septo ventricular, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, aparelho de assistência ventricular esquerda ou hipertensão pulmonar primária
Contagem de plaquetas acentuadamente elevada	Trombocitopenia essencial, policitemia vera, metaplasia mieloide com mielofibrose ou outros distúrbios mieloproliferativos
Remoção do FVW de circulação por ligação aberrante às células tumorais	Tumor de Wilms e certos distúrbios linfoproliferativos ou proliferativos da célula plasmática
Síntese diminuída do FVW	Hipotireoidismo
Medicamentos associados a SVWA	Ciprofloxacina, ácido valproico, amido hidroxietil ou griseofulvina

SVWA = síndrome de von Willebrand adquirida; FVW = fator de von Willebrand.

*As categorias fisiopatológicas são listadas em ordem decrescente da prevalência aproximada.

Adaptado e modificado de Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009;84:366-370.

Os achados laboratoriais na SVWA são semelhantes àqueles na DVW congênita (tipos 1, 2A ou 3). Embora os valores de FVW:RCo sejam geralmente aumentados na SVWA (com FVW:Ag ou FVIII variavelmente diminuídos), às vezes, somente a análise dos multímetros do FVW é anormal, com redução ou perda dos grandes multímetros (maiores) de branda a moderada. Esta última situação é mais provável para SVWA associada a uma maior proteólise do FVW refletindo mudanças conformacionais induzidas por cisalhamento no FVW levando ao aumento da proteólise do FVW por ADAMST13, como a estenose valvar aórtica grave e outras condições causando anormalmente forças de cisalhamento anormalmente altas em algum lugar na circulação (consulte a Tabela 176-6). A síndrome de Heyde refere-se à SVWA causada por estenose aórtica e acompanhada por sangramento gastrointestinal resultante de malformações arteriovenosas.

A SVWA, e os distúrbios que a provocam, deve ser considerada em indivíduos que

apresentam resultados anormais do teste do FVW e sintomas do sangramento, sem um histórico pessoal ou familiar compatível com a DVW hereditária. Por outro lado, quando a hemorragia ocorre em associação a uma das condições causadoras conhecidas, a SVWA deve ser considerada e o teste inicial da DVW realizado, se indicado.

Tratamento

O tratamento da SVWA deve ser focado, primeiro, na eliminação ou melhora do distúrbio causador associado, se for passível de tratamento (p. ex., substituição da válvula aórtica ou reparo para a síndrome de Heyde). A sobrevida do FVW endógeno ou infundido é frequentemente abreviada na SVWA e a terapia de reposição deve ser monitorada com medição do FVW plasmático (FVW:RCo e FVW:Ag) e FVIII. Para SVWA resultante de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), a infusão intravenosa da imunoglobulina pode, temporariamente, normalizar o FVW e FVIII plasmáticos e interromper o sangramento anormal ao suspender o *clearance* do FVW elevado. No entanto, este tratamento reflete um uso do produto não indicado em bula (*off-label*).

Sangramento em função das doenças plaquetárias qualitativas

Distúrbios de Sangramento Plaquetário Hereditário

Os defeitos hereditários na função plaquetária podem ocorrer em todas as fases da sequência de eventos envolvidos na ativação plaquetária hemostática nos locais de dano vascular, conforme descrito no Capítulo 174: (1) adesão plaquetária (síndrome de Bernard-Soulier [BSS]), (2) reação de liberação de conteúdo granular das plaquetas (distúrbios do *pool* de armazenamento) e (3) agregação plaquetária (trombastenia de Glanzmann (TG]). Eles levam a diferentes níveis de gravidade do sangramento.

Síndrome de bernard-soulier e trombastenia de glanzmann

Estes raros distúrbios autossômicos recessivos hipofuncionais plaquetários manifestam tipicamente sintomas de sangramento mucocutâneo moderadamente graves (minimamente provocados ou espontâneos) durante a infância, assim como sangramento anormal com desafios hemostáticos como cirurgia. O BSS resulta da deficiência ou disfunção da glicoproteína da membrana plaquetária (GP) do complexo Ib-IX-V, que é o principal receptor de ligação do FVW, mediando a adesão plaquetária ao vasos sanguíneos danificados. (Em alguns casos, portanto, o BSS é o equivalente plaquetário da DVW como um defeito de adesão, sendo este último causado por uma anormalidade no FVW em vez nas plaquetas.) A TG reflete a deficiência ou disfunção de plaquetas do complexo GPIIb-IIIa que é o principal receptor de ligação de fibrinogênio plasmático, mediando a agregação plaquetária. A contagem e a morfologia de plaquetas são normais

na TG, mas o BSS demonstra trombocitopenia moderada e plaquetas aumentadas (gigantes). Os resultados do TS ou PFA-100 são tipicamente anormais em ambos os distúrbios, porém inespecíficos. Os achados da agregometria plaquetária geralmente são diagnósticos. O BSS demonstra ausência da resposta de agregação a ristocetina, enquanto as respostas aos outros agonistas são relativamente normais. A TG demonstra resposta relativamente normal a ristocetina, contrastando com a ausência completa da resposta de agregação a outros agonistas, como adenosina difosfato, colágeno, ácido aracquidônico e epinefrina. A análise quantitativa de GPs da membrana plaquetária por citometria de fluxo está evoluindo como uma ferramenta de diagnóstico suplementar para BSS e TG. O teste baseado no DNA mutacional é primariamente um esforço de pesquisa.

Distúrbios do *pool* de armazenamento plaquetário

A deficiência do *pool* de armazenamento de grânulos (δ) densos nas plaquetas (DG-SPD) é mais comum do que BSS e TG. A herança é tipicamente autossômica recessiva, ou ocasionalmente dominante, e sabe-se que resulta de diferentes causas mutacionais. Os sintomas de sangramento geralmente são leves, mas podem ser clinicamente significativos. A síndrome de Hermansky-Pudlak (SPH) engloba albinismo oculocutâneo associado a DG-SPD de plaquetas, com propensão a desenvolver fibrose pulmonar ou colite granulomatosa. O DG-SPD pode acompanhar alguns outros distúrbios hereditários como a síndrome de Wiskott-Aldrich ligada ao X, que está associada à microtrombocitopenia, ou síndrome de Chédiak-Higashi com albinismo parcial e inclusões leucocitárias. O DG-SPD isolado, incluindo HPS, demonstra contagem de plaquetas e morfologia por revisão do esfregaço de sangue periférico normais. Os resultados de TS, PFA-100 ou o teste de agregometria plaquetária podem ou não ser anormais. O conteúdo de plaquetas e a secreção de adenosina trifosfato são diminuídos no DG-SPD, e a microscopia eletrônica pode confirmar o diagnóstico pela ausência ou redução acentuada dos grânulos densos; no entanto, estes testes têm disponibilidade limitada.

A deficiência de grânulos α plaquetários manifesta-se como síndrome das plaquetas cinzentas, que é tipicamente autossômica recessiva na herança e pode resultar em sintomas de sangramento leve. A trombocitopenia moderada está presente, e a revisão do esfregaço sanguíneo periférico geralmente é diagnóstico, demonstrando plaquetas aumentadas que são “cinza” (refletindo ausência de grânulos α e seus conteúdos que incluem FVW). As mutações de GATA-1 ligadas ao cromossomo X de *GATA1*, o gene que codifica um fator de transcrição essencial para a eritropoiese e megacariocitopoiese, podem causar o síndrome da plaqueta cinzenta em homens.

Outros distúrbios hereditários hipofuncionais plaquetários

Os distúrbios hereditários de secreção plaquetária (liberação defeituosa dos conteúdos dos grânulos α e δ sem deficiência granular) compreendem uma variedade de anormalidades que afetam vários receptores das plaquetas ou mecanismos de transdução do sinal e ativação plaquetária, inclusive defeito na atividade plaquetária pró-coagulante,

com ou sem trombocitopenia ou outras características sindrômicas e com propensão ao sangramento variável e sintomas. Alguns destes transtornos são revisados no Capítulo 175.

Tratamento

Para o tratamento ou a prevenção dos principais eventos de sangramento (p. ex., certos desafios cirúrgicos), o uso criterioso da transfusão de plaquetas pode ser indicado para pacientes com distúrbios de sangramento plaquetário hereditário mais graves como BSS e TG. Para reduzir o risco de aloimunização, os concentrados de plaqueta por aférese de um único doador são preferíveis quando disponíveis e as transfusões de plaquetas HLA compatível podem, algumas vezes, ser indicadas. A administração de DDAVP tem sido relatada para melhorar a hemostasia em DG-SPD, BSS e alguns outros distúrbios plaquetários hereditários. O tratamento com fator de coagulação VII ativado recombinante (NovoSeven, NovoNordisk) tem sido relatado como uma alternativa ou terapia de resgate para sangramento na TG e de certos outros distúrbios hipofuncionais plaquetários. A terapia antifibrinolítica com ácido épsilon-aminocaproico ou ácido tranexâmico pode ser útil para extrações dentárias ou para procedimentos cirúrgicos envolvendo tecidos com alta atividade fibrinolítica intrínseca (p. ex., nariz, boca e garganta, tecidos extraoculares).

Distúrbios de Sangramento Plaquetário Adquirido

Medicamentos

Os medicamentos são uma causa relativamente comum de plaquetopatia que podem resultar em sintomas de sangramento leve, particularmente se outras propensões a sangramentos estiverem presentes, como a trombocitopenia. Aspirina, tienopiridinas (p. ex., o clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), dipiridamol e inibidores da função GPIIb/IIIa plaquetária são usados de maneira terapêutica ou profilática para distúrbios cardiovasculares ateroscleróticos como doença coronariana ou cerebrovascular. Além da aspirina, outros AINES podem inibir o metabolismo plaquetário do ácido aracquidônico (Capítulo 36) e contribuir para o sangramento. Outros agentes que, algumas vezes, podem prejudicar a função plaquetária incluem certos inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou antibióticos e algumas ervas ou suplementos nutricionais. Os testes laboratoriais para hipofunção de plaquetas geralmente não são indicados e podem não produzir achados diagnósticos.

Outros distúrbios do sangramento plaquetário adquirido

Os distúrbios mielodisplásicos ou mieloproliferativos podem, algumas vezes, manifestar hipofunção plaquetária intrínseca, desproporcional à trombocitopenia ou trombocitose quando estiverem presentes. Cirrose ou insuficiência hepática podem causar hipofunção plaquetária, bem como trombocitopenia. Uremia pode induzir hipofunção plaquetária,

que pode ser amenizada pela diálise e terapia com eritropoietina. Os anticorpos causadores de trombocitopenia autoimune (Capítulo 175) podem, algumas vezes, provocar plaquetopatia adquirida (p. ex., TG ou BSS adquirida) em adição à baixa contagem de plaquetas.

Tratamento Rx

A revisão dos medicamentos e condições médicas do paciente, e suas modificações quando viáveis e indicadas, geralmente podem ser suficientes para reconhecer e tratar os distúrbios de plaquetopatia adquiridos.

Distúrbios vasculares hemorrágicos

Distúrbios Vasculares Hemorrágicos Hereditários

A telangiectasia hemorrágica hereditária (TTH), também chamada de síndrome de Osler-Weber-Rendu, é um distúrbio vascular autossômico dominante caracterizado pelo desenvolvimento de teleangiectasias e malformações arteriovenosas na pele, membranas mucosas e certas vísceras (especialmente o sistema nervoso central, pulmão e fígado), com uma propensão para epistaxe recorrente grave e sangramentos gastrointestinais, resultando em anemia crônica e deficiência de ferro. O diagnóstico é baseado principalmente no exame físico (Fig. 176-1). Diversas mutações em dois genes foram descritas: endoglina na THH tipo 1 quinase 1 semelhante ao receptor de ativina (ALK1) na THH tipo 2. Esses genes codificam proteínas que modulam a transformação do fator de crescimento β, com sinalização nas células endoteliais vasculares, e as mutações na THH levam ao desenvolvimento de vasos telangiectásicos frágeis e malformações arteriovenosas. O teste baseado no DNA molecular tem disponibilidade limitada. O tratamento de suporte inclui suplemento com ferro para anemia ferropriva. Em um pequeno estudo clínico aleatório, o tamoxifeno (20 mg por dia durante 6 meses) reduziu significantemente o sangramento em pacientes com epistaxe recorrente causada por THH.[1]

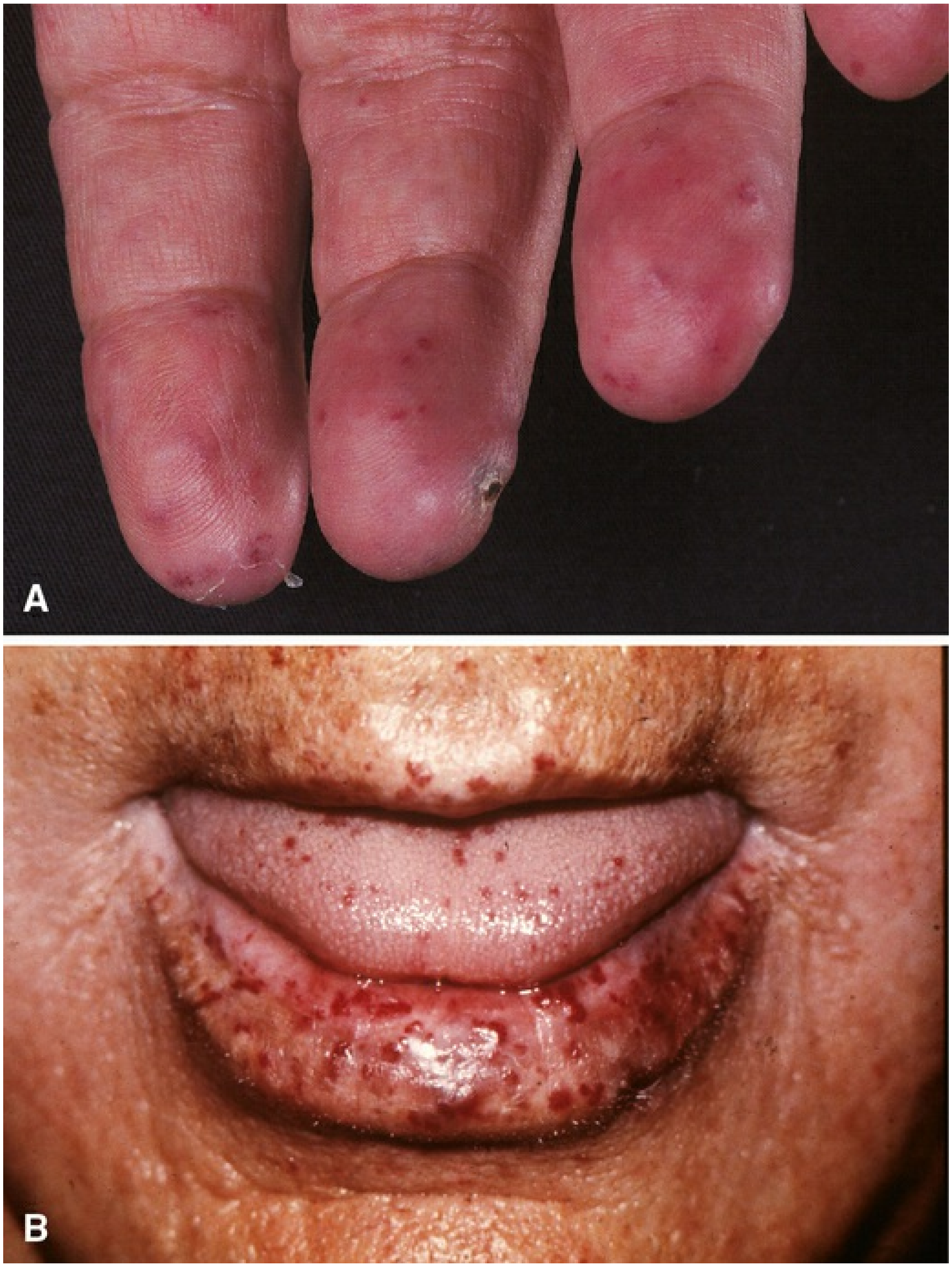

FIGURA 176-1 Teleangiectasia hemorrágica hereditária (THH). As telangiectasias ocorrem com frequência no rosto, lábios, língua e dedos, bem como em outras áreas, incluindo mucosa nasal e gastrointestinal, e podem desenvolver-se em certos órgãos internos. As lesões cutâneas ou da membrana mucosa normalmente desaparecem com a pressão, ao contrário das petéquias. (**A**, Direitos autorais e uso com permissão de Mayo Foundation for Medical Education and Research, todos os direitos reservados. **B,** Cortesia de Dr. Andrew Schafer.)

A síndrome de Ehlers-Danlos é causada por mutações nos genes que codificam o colágeno fibrilar ou os genes relacionados e inclui pelo menos seis subtipos que variam em manifestações clínicas, gravidade e prognóstico. A herança é autossômica dominante. As principais manifestações da síndrome de Ehlers-Danlos incluem hiperestensibilidade cutânea e articular, com tendência ao sangramento incluindo equimoses fáceis (púrpura), sangramento cirúrgico, difícil cicatrização de feridas e menorragia em mulheres. O diagnóstico depende, principalmente, do exame físico, complementado com o teste baseado no DNA molecular que, atualmente, tem disponibilidade limitada.

Distúrbios Vasculares Hemorrágicos Adquiridos

A amiloidose sistêmica, a macroglobulinemia de Waldenström e a crioglobulinemia são distúrbios disproteinêmicos refletindo gamopatias monoclonais ou hiperglobulinemias (Caps. 193 e 194) que podem manifestar sintomas purpúricos ou outros sintomas de sangramento causados por deposição vascular de fragmentos de imunoglobulina (amiloidose) ou inibição das funções hemostáticas plaquetas-vasos por imunoglobulinas. A púrpura de Henoch-Schönlein é, primariamente, uma doença transitória de crianças, que normalmente apresenta-se com erupção purpúrica palpável de extremidades inferiores, artralgias, dor abdominal e sintomas renais (hematúria, proteinúria) em alguns casos, manifestações da vasculite sistêmica caracterizada pela deposição de imunoglobulina A contendo complexos imunes na pele, no trato gastrointestinal e nos rins. A púrpura palpável também pode resultar da sepse sistêmica ou CIVD. O escorbuto é causado pelos efeitos da deficiência de vitamina C na estrutura do colágeno e geralmente apresenta-se com contusão ou petéquias, incluindo pequenas hemorragias perifoliculares. A púrpura senil ou púrpura simples reflete as alterações da estrutura vascular cutânea relacionadas à idade, sendo manifestações típicas equimoses fáceis dos dorsos das mãos, antebraços e pernas. As púrpuras psicogênicas são entidades controversas que incluem a síndrome de Gardner-Diamond, caracterizada pela dor focal recorrente precedendo o desenvolvimento de equimoses, pode refletir os mecanismos psicossomáticos mal compreendidos. Esta síndrome rara pode ser difícil de diferenciar da púrpura factícia ou autoinduzida do sangramento.

Grau A

1. Yaniv, E., Preis, M., Hadar, T., et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope*. 2009; 119:284–288.

Leituras sugeridas

Bowman, M., Hopman, W. M., Rapson, D., et al. A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (DVW) in a pediatric primary care population. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55:171–173. *Grande estudo prospectivo usando sangramento histórico ferramenta de pontuação e testes laboratoriais, demonstrando cerca de 5% de prevalência dos sintomas de sangramento em crianças, com DVW prevalência de cerca de 0,1%.*

Eby, C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol*. 2009; 145:151–163. *Revisão inclui distúrbios purpúricos disproteinêmicos.*

Faughnan, M. E., Palda, V. A., Garcia-BTao, G., et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011; 48:73–87. *Diretrizes de consenso.*

Nichols, W. L., Rick, M. E., Ortel, T. L., et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol*. 2009; 84:366–370. *Atualizadas sinopse de recomendações para clínicas e laboratoriais e diagnóstico da DVW SVWA, incluindo algoritmos.*

No Brasil

No Brasil, os pacientes portadores de coagulopatias hereditárias têm acesso a tratamento por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS). Para a DVW estão disponíveis ácido tranexâmico, desmopressina (DDAVP) e concentrado de fator plasmático contendo FVW e para a trombastenia de Glazmann, o fator VII ativado recombinante. Os pacientes devem estar cadastrados em centros tratadores, presentes em todas as regiões do país.

Segundo dados da Coordenação de Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, do Ministério da Saúde, até 2010 havia 4.450 pacientes diagnosticados com DVW inscritos neste cadastro nacional, sendo 44,5% deles em centros localizados nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro.

A avaliação morfológica e numérica das plaquetas tem sido um desafio nos laboratórios brasileiros.

A decisão médica de transfundir plaquetas, conforme recomendação do *Consensus Conference on Platelet Transfusion, Edinburgh* (*Norris et al., 2003*), leva em consideração métodos automáticos precisos e acurados de plaquetometria.

Estudos internacionais apresentam variações entre laboratórios e tipos de analisadores. O coeficiente de variação encontrado pelo United Kingdom National External Quality Assessment Scheme for Haematology Assessment Scheme foi de 22% a 66% para trombocitopenias severas.

Essa avaliação ainda não foi realizada no Brasil.

Distúrbios hemorrágicos: deficiências dos fatores de coagulação

Margaret V. Ragni

Deficiências de coagulação

As deficiências graves da coagulação, ou coagulopatias, tipicamente são caracterizadas por sangramento espontâneo ou traumático, como durante cirurgia ou trauma, e podem resultar em complicações ameaçadoras à vida. Em contrapartida, as coagulopatias moderadas e leves podem permanecer clinicamente silenciosas até que sejam detectadas por acaso em teste de triagem laboratoriais de rotina (p. ex., tempo de protrombina [TP] ou tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa]) ou quando esses testes são solicitados para avaliar a causa de sangramento anormal ou equimoses. A maior parte da morbidade das coagulopatias pode ser minimizada ou evitada por uma reposição profilática dos fatores de coagulação deficientes. Ao contrário das manifestações clínicas vitalícias das coagulopatias hereditárias/congênitas, as deficiências adquiridas, em geral, ocorrem em indivíduos previamente assintomáticos, podendo não ser suspeitadas e com frequência regredir espontaneamente ou após erradicação do estado patológico incitante ou suspensão do tratamento com um medicamento ofensor. Os distúrbios da coagulação adquiridos podem ser associados à hemorragia mais grave que distúrbios congênitos, em parte devido à demora no diagnóstico. No geral, as coagulopatias podem resultar de síntese inadequada dos fatores de coagulação ou de inibição dos fatores ativados de coagulação por anticorpos adquiridos ou medicamentos anticoagulantes. Finalmente, defeitos qualitativos, congênitos ou adquiridos, podem também resultar em sangramento.

Hemofilia Hereditária

Definição

As hemofilias incluem a hemofilia A e na hemofilia B, causada por deficiências ou defeitos no fator de coagulação VIII (fator anti-hemofílico) e fator IX (fator anti-hemofílico B, ou fator Christmas), respectivamente. Uma deficiência de qualquer uma dessas proteínas da via intrínseca da coagulação resulta em formação inadequada de trombina em locais de lesão vascular.

Epidemiologia

As hemofilias A e B são distúrbios recessivos ligados ao sexo e estimados que ocorram em aproximadamente 1 por 5.000 e 1 por 30.000 recém-nascidos do sexo masculino, respectivamente. A incidência significativamente aumentada de hemofilia A pode ser decorrente de uma maior quantidade de DNA "em risco" para mutação no gene do fator VIII (186.000 pares de bases) comparado com o gene do fator IX (34.000 pares de bases). As hemofilias A e B são observadas em todos os grupos raciais e étnicos e, nos Estados Unidos, mais de 20.000 indivíduos são afetados. Apesar do exame de portador, do aconselhamento genético e do diagnóstico pré-natal estarem amplamente disponíveis nos Estados Unidos pela rede fundada pelo governo federal denominada de Hemophilia Treatment Centers (HTCs), as taxas de fecundidade permanecem altas, e poucas portadoras confirmadas decidem por terminar a gestação mesmo se o feto afetado for detectado *in utero*. Provavelmente essas decisões são influenciadas pela ampla disponibilidade de concentrados de fator de coagulação eficazes e seguros e da perspectiva da cura eventual para transferência genética para cura das hemofilias. Uma proporção substancial (30%) dos casos de hemofilia resulta de novas mutações espontâneas. De modo geral, as hemofilias são muito mais comuns do que os distúrbios de coagulação autossômicos recessivos (ver adiante), que tipicamente envolvem a progênie de relacionamentos consanguíneos e exigem a herança de dois alelos defeituosos para que a doença se manifeste.

Fisiopatologia

Fatores Genéticos

Assim como ocorre com outras doenças recessivas ligadas ao sexo, os genes para os fatores VIII e IX estão localizados no braço longo do cromossomo X. Homens com alelo defeituoso em seu único cromossomo X transmitem esses genes a todas as suas filhas, que são portadoras obrigatórias, mas a nenhum de seus filhos. A prole masculina de mulheres portadoras que herdar um cromossomo X afetado desenvolve o distúrbio de coagulação, metade de seus filhos, enquanto metade de suas filhas é portadora obrigatória. As mulheres portadoras podem manifestar sintomas similares à hemofilia quando os alelos no cromossomo X são inativados de modo desigual (lionização); o alelo hemofílico defeituoso é expresso de preferência ao alelo normal, os níveis de fator VIII do plasma estão abaixo dos 50% e um fenótipo hemofílico é produzido. A hemofilia feminina pode surgir como resultado da combinação entre um homem hemofílico e uma mulher portadora (homozigoto para o gene defeituoso do fator VIII ou fator IX) ou em mulheres portadoras que têm o cariótipo 45 XO (síndrome de Turner) e são hemizigotos para o gene defeituoso da hemofilia.

Nenhuma mutação única é responsável pelas hemofilias. Muitas mutações pontuais missense e nonsense, deleções e inversões foram descritas. Defeitos moleculares graves predominam, com 40% a 50% dos casos de hemofilia A grave evoluindo de uma única

inversão no intron 22 (o maior dos introns do fator VIII). Essa inversão resulta da recombinação e da translocação do DNA dentro do intron 22 do gene do fator VIII, com áreas de DNA "não funcional" extragênico, mas homólogo, localizadas a distância do intron 22. Outros defeitos moleculares graves encontrados menos comumente incluem grandes deleções no gene (5% a 10%) e mutações nonsense (10% a 15%). As proteínas codificadas resultantes dessas mutações são defeituosas e não expressam qualquer atividade do fator VIII. As hemofilias A leve ou moderada comumente estão associadas a mutações pontuais e deleções. Ao contrário, mutações do fator IX são mais diversas, e a hemofilia B grave é causada mais provavelmente por grandes deleções. Os genes do fator de coagulação que sofreram mutações responsáveis pelas hemofilias podem também codificar a produção de proteínas não funcionais defeituosas que circulam no plasma e são detectados com níveis quantitativos normais por imunoensaios, mas não por ensaios funcionais. Uma listagem das mutações que causam a hemofilia pode ser obtida pelo Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org).

Manifestações clínicas

As hemofilias A e B são clinicamente indistinguíveis entre si, com sua gravidade clínica correspondendo inversamente aos níveis séricos circulantes de atividade coagulante dos fatores VIII ou IX. Diversos estudos descobriram uma alta frequência de sangramento, fator mais importante de uso e hospitalizações mais frequentes em hemofilia A, sugerindo uma gravidade clínica maior do que na hemofilia B. Os indivíduos com menos de 1% da atividade normal do fator VIII ou IX têm doença grave caracterizada por eventos hemorrágicos espontâneos frequentes nas articulações (hemartrose) e tecidos moles e por hemorragia profusa com traumatismo ou cirurgia. Embora o sangramento espontâneo seja incomum em deficiências leves (> 5% da atividade normal), o excesso de sangramento tipicamente ocorre com trauma ou cirurgia. Um curso clínico de gravidade moderada está associado a níveis de fator VIII ou IX entre 1% e 5%. Aproximadamente 60% de todos os casos de hemofilia A são clinicamente graves, enquanto apenas 20% a 45% dos casos de hemofilia B são graves.

Tipicamente, a hemofilia grave é suspeitada e diagnosticada durante a infância na ausência de um histórico familiar. Entre recém-nascidos, hemorragia intracraniana é a principal causa de morbidade e mortalidade, com uma incidência cumulativa de 3,8%, de acordo com dados coletados pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças. A hemorragia intracraniana não parece estar relacionada com o modo de parto, embora metade de tais hemorragias ocorra no período neonatal; o benefício da realização de triagem com tomografia computadorizada prospectiva no nascimento permanece desconhecido. A extração a vácuo pode aumentar o risco de formação de céfalo-hematoma e é desencorajada. A circuncisão dias depois do nascimento é acompanhada de sangramento excessivo em menos da metade dos meninos gravemente afetados. A primeira hemartrose espontânea em geral ocorre em hemofílicos graves entre os 9 e 18 meses de idade, quando começa a deambulação. Em indivíduos moderadamente afetados, isso geralmente não ocorre até 2 a 5 anos de idade. Os joelhos são os locais mais proeminentes de sangramentos espontâneos, seguidos dos cotovelos, tornozelos, ombros

e quadris; os punhos são menos comumente envolvidos.

As hemartroses agudas (Fig. 177-1) originam-se do plexo venoso subsinovial subjacente à cápsula articular e produzem uma sensação de formigamento ou queimação, seguida pelo início de dor intensa e edema. Ao exame físico, a articulação está edemaciada, quente e dolorosa à palpação, com eritema da pele sobrejacente. A mobilidade articular é comprometida pela dor e rigidez, e a articulação geralmente é mantida em uma posição flexionada. A reposição imediata ou precoce de fatores de coagulação deficientes aos níveis hemostáticos normais rapidamente reverte a dor. O retardo do tratamento resulta em excesso de dor, morbidade e dano articular O tratamento ideal inclui repouso, gelo, concentrado do fator deficiente e elevação do membro (RICE). O edema e a imobilidade da articulação melhoram à medida que o hematoma intra-articular regride. A aspiração com agulha intra-articular do local de sangramento não é recomendada devido ao risco de infecção. Períodos curtos de corticosteroides orais podem ser úteis para reduzir os sintomas articulares agudos em crianças, mas raramente são usados em adultos.

FIGURA 177-1 Hemartrose aguda do joelho é uma complicação comum da hemofilia. Pode ser confundido com infecção aguda a menos que os distúrbios de coagulação de pacientes sejam conhecidos, porque o joelho fica quente, vermelho, inchado e doloroso. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed, Londres: Mosby; 2003.)

Os sangramentos recorrentes ou não tratados resultam em hipertrofia sinovial crônica e acabam danificando a cartilagem subjacente, com formação subsequente de cistos ósseos subcondrais, erosão óssea e contraturas de flexão. Forças mecânicas anormais pela sustentação de carga podem produzir subluxação, mau alinhamento, perda da mobilidade e deformidades permanentes nos membros inferiores (Fig. 177-2). Essas alterações são acompanhadas de dor crônica, edema, artrite e incapacidade. O exame radiográfico e clínico das hemartroses crônicas frequentemente subestima a extensão do dano ósseo e articular; ressonância magnética seriada é superior à radiografia ou tomografia computadorizada e é o método mais sensível e específico para diagnóstico e monitoramento precoces e de progressão da doença.

FIGURA 177-2 Artrite crônica grave em hemofilia.
A articulação mais comumente afetada é a do joelho. Ambos os joelhos estão severamente desalinhados neste paciente. Note que ele é incapaz de deixar os dois pés no chão. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed, Londres: Mosby; 2003.)

Os hematomas intramusculares são responsáveis por cerca de 30% dos eventos hemorrágicos em indivíduos com hemofilia e raramente impõem risco de vida ao paciente. Geralmente eles são precipitados por traumatismo físico ou iatrogênico (p. ex., após injeção intramuscular) e podem comprometer a função sensitiva e/ou motora e a circulação arterial quando aprisionam e comprimem estruturas vitais em compartimentos fasciais fechados. A última ocorrência, denominada *síndrome compartimental*, apresenta-se com o início rápido de inchaço e dor importante em uma extremidade, não aliviada pelo fator infusão padrão e analgésicos. Isso é considerada uma emergência médica e pode exigir fasciotomia para preservar o tecido e fornecer alívio da dor. Os hematomas retroperitoneais podem ser confundidos clinicamente com apendicite ou hemorragias no quadril, e deve ser suspeitado em um paciente que apresenta-se ao exame físico arqueado sendo incapaz de ficar ereto devido à dor da extensão muscular na presença de hematoma. A menos que esses episódios hemorrágicos sejam tratados imediata e agressivamente, as deformidades anatômicas permanentes, como contraturas de flexão, danos nos nervos ou formação de pseudotumores (hematomas expansivos que erodem e destroem estruturas esqueléticas adjacentes) podem ocorrer. Os sangramentos de membranas mucosas são muito comuns e podem ser excessivos pela degradação dos coágulos de fibrina pelas enzimas fibrinolíticas contidas nas secreções. A hemorragia envolvendo a língua ou o espaço retrofaríngeo pode produzir rapidamente um comprometimento das vias aéreas com

risco de vida. A hemorragia gastrointestinal nos hemofílicos tipicamente origina-se de lesões anatômicas proximais ao ligamento de Treitz e pode ser exacerbada por varizes esofágicas secundárias à cirrose e hipertensão porta e pelo uso de AINES no tratamento das hemartroses. A hemorragia espontânea nas vias geniturinárias secundária à hemofilia é um diagnóstico de exclusão após cálculos renais e infecção terem sido descartados. Os coágulos sanguíneos ureterais produzem cólica renal, que pode ser confundida com nefrolitíase e pode ser agravada com o uso de agentes antifibrinolíticos. Um curso curto de corticosteroides pode ser útil, especialmente em crianças, para acelerar sua resolução. Dos hemofílicos, 90% apresentam pelo menos um episódio de hematúria ou hemospermia macroscópica.

Os sangramentos intracranianos ocorrem em 10% dos pacientes, em geral induzidos por traumatismo e são fatais em 30%. O risco de desenvolvimento de uma hemorragia intracraniana é de aproximadamente 2% ao ano. Defeitos neuromusculares, distúrbios convulsivos e déficits intelectuais podem ocorrer em seguida.

Indivíduos com hemofilia tratados em HTCs têm mortalidade inferior e custos reduzidos de cuidados, quando comparados àqueles que recebem tratamento em outros locais. O modelo de cuidados crônicos praticado em HTCs enfatiza a prevenção para reduzir doenças articulares e complicações, a otimização de dosagem do fator, e aconselhamento a respeito dos esportes seguros e precauções em relação à aspirina e outros medicamentos que inibem a função plaquetária.

Diagnóstico

O diagnóstico de hemofilia é suspeito com base na história familiar e pessoal de sangramento e detecção laboratorial de prolongamentos do TTPa (com o TP normal). É confirmada pela dosagem da atividade do fator VIII ou IX plasmática reduzida significativamente. Conforme mencionado no Capítulo 174, o TTPa não é suficientemente sensível ao teste de triagem para ser prolongado em hemofílicos leves, nos quais o nível do fator VIII é algumas vezes maior que 30% do normal. A hemofilia grave geralmente é reconhecida na lactância, com sangramento na circuncisão ou por trauma, por outro lado, doença moderada ou leve é reconhecida mais tarde na vida após traumatismo ou cirurgia. A hemofilia pode ser distinguida da doença de von Willebrand (VWD; Capítulo 176) pelos níveis de antígenos de cofator de ristocetina normal e do fator de von Willebrand. No DVW tipo 2N, os níveis de fator VIII são significativamente mais baixos do que dos níveis cofatores de ristocetina e de antígeno do fator de von Willebrand em razão da redução da ligação do fator VIII; essa variante da DVW podem necessitar de genotipagem para distinguir da hemofilia A. Outras deficiências de fator intrínseco congênito (p. ex., fator XI e XII) podem ser determinadas por ensaios de fator específico de coagulação. A deficiência de vitamina K (veja adiante e no Capítulo 178) pode ser detectada pelo prolongamento do TP associado; deficiências de fatores II, VII, IX e X e resolução do defeito de coagulação com vitamina K. A presença de heparina pode ser confirmada pela correção do TTPa após correr a amostra sobre uma heparina em absorção de coluna. Falhas do TTPa que não corrigem com uma mistura de 1 : 1 com plasma normal sugerem a presença de um inibidor; inibidores específicos estão

associados a um único nível de fator diminuído (normalmente fator VIII; ver Inibidores Aloanticorpos aos Fatores VIII e IX em Tratamento), enquanto os inibidores de bloqueio causam mudanças no nível do fator não específico associado a um ensaio de lipídio hexagonal positivo (ver Síndrome Antifosfolípide e Lúpus Anticoagulante adiante).

Tratamento Rx

O tratamento e a prevenção de eventos hemorrágicos agudos nas hemofilias A e B são baseadas na reposição de proteína dos fatores de coagulação que estejam ausentes ou sejam deficientes, de modo a restaurar a hemostasia adequada (E-Tabela 177-1). Dados indicam que a morbidade, a mortalidade e o custo global dos cuidados para indivíduos com hemofilia são reduzidos significativamente se os pacientes forem atendidos pelos HTCs abrangentes que tem experiência multidisciplinar e capacidade laboratorial para coordenar e monitorar as necessidades específicas desses pacientes.

A meta de terapia de reposição (Tabela 177-1) pretende atingir níveis plasmáticos de atividade dos fatores VIII e IX de 25% a 30% para sangramentos espontâneos ou traumáticos menores (p. ex., hemartroses, hematúria persistente), pelo menos uma atividade de 50% dos fatores de coagulação para o tratamento ou prevenção de hemorragias graves (p. ex., cirurgia odontológica importante, terapia de reposição de manutenção após traumatismo importante ou trauma), e 80% a 100% da atividade para qualquer evento hemorrágico com risco de vida ou risco de perda de membros (p. ex., cirurgia de grande porte, traumatismo). Após o traumatismo importante ou se houver suspeita de hemorragia visceral ou intracraniana, a terapia de reposição adequada para alcançar uma atividade do fator de coagulação de 100% deve ser administrada *antes* de se iniciarem os procedimentos diagnósticos. Para calcular a dosagem inicial, a atividade plasmática do fator VIII aumenta em cerca de 2% (0,02 IU/ml) e para cada unidade do fator VIII administrada por quilograma de peso corporal, a atividade do fator IX aumenta em cerca de 1% (0,01 IU/ml) para unidade de fator IX administrador por quilograma de peso corporal. Portanto, um indivíduo de 70 kg com hemofilia A ou B grave (atividade do fator VIII ou IX <1% do normal) que exige uma reposição para 100% da atividade devido a cirurgia de grande porte, inicialmente, deve receber 3.500 U do concentrado de fator VIII ou 7.000 IU do concentrado de fator IX. As meias-vidas circulantes de fatores VIII e IX exigem uma posologia subsequente com metade da dose inicial a cada 8 a 12 horas e a cada 18 a 24 horas, respectivamente. No entanto, essa dosagem empírica (baseado em cálculos) deve ser individualizada de acordo com o incremento de recuperação de pico dentro de 10 a 15 minutos após a infusão em forma de *bolus*, bem como os níveis de atividade alcançados. A frequência de repetição da dose também é determinada pela rapidez do alívio da dor, recuperação da função articular e regressão da hemorragia ativa. A reposição em geral é mantida por 10 a 14 dias após cirurgia de grande porte para permitir a cicatrização apropriada da ferida. A administração em *bolus* tipicamente resulta em grandes flutuações nos níveis de atividade dos fatores de coagulação e exige um monitoramento laboratorial frequente para evitar níveis subótimos. Os esquemas de infusão contínua, consistindo em 1 a

2 IU de concentrado do fator VIII ou IX por quilograma por hora após uma dose em *bolus*, mantêm um nível de platô sem a necessidade de exames laboratoriais frequentes. A infusão contínua também reduz o consumo total de concentrados em 30% a 75% em circunstâncias cirúrgicas. Os fatores VIII e IX recombinantes de ação prolongada ligados ao domínio Fc da imunoglobulina G (IgG) ou aos lipossomas estão atualmente em estudos clínicos. Se essas preparações prolongarem a circulação dos fatores VIII e IX com eficácia e segurança semelhantes ao padrão de produtos recombinantes, eles podem permitir esquemas posológicos mais simples e menos fatores de infusões intravenosas.

Tabela 177-1

Proteínas de coagulação aprovadas pela fda e terapias de reposição disponíveis nos estados unidos

DEFICIÊNCIAS DE PROTEÍNA DE COAGULAÇÃO	PADRÃO DE HERANÇA	PREVALÊNCIA	NÍVEL HEMOSTÁTICO MÍNIMO	FONTES DE SUBSTITUIÇÃO
Fator I (fibrinogênio)			50-100 mg/dL	Crioprecipitado, PFC, concentrado de fibrogênio
Afibrinogenemia	Autossômica recessiva	Raro (<300 famílias)		
Disfibrogenemia	Dominante ou autossômica recessiva	Raro (>300 variantes)		
Fator II (protrombina)	Dominante ou autossômica recessiva	Raro (25 famílias)	30% de normal	PFC, concentrados complexos de fator IX
Fator V (fator lábil)	Autossômica recessiva	1 em 1 milhão de nascimentos	25% de normal	PFC
Fator VII	Autossômica recessiva	1 em 500.000 nascimentos	25% de normal	Fator VIIa recombinante (15-20 μg/kg), PFC, concentrados complexos de fator IX

Fator VIII (fator anti-hemofílico)	Recessivo ligado a X	1 em 5000 nascimentos de meninos	80%-100% para sangramentos cirúrgicos/risco de morte, 50% para sangramentos sérios, 25-30% para sangramentos menores	Concentrados de fator VIII (E-Tabela 177-1)
Doença de Von Willebrand Variantes do tipo 1 e 2 Tipo 3	Dominante e geralmente autossômico Autossômica recessiva	1% de prevalência1 em 1 milhão de nascimentos	>50% de antígeno VWF e atividade de cofator de ristocetina	DDAVP para doença leve a moderada (exceto para o tipo 2B; resposta variável para 2A); crioprecipitado e FFP (não preferido, exceto em casos de emergência); concentrado de fatores VIII/VWF, viral atenuado, pureza intermediária (preferido para não resposta da doença para DDAVP e para o tipo 3 (E-Tabela 177-1)
Fator IX (fator de natal)	Recessivo ligado a X	1 em 30.000 nascimentos de meninos	25%-50% de normal, dependendo do sangramento, cirurgia	Concentrados de fator IX; PFC não preferido, exceto em emergências desesperadoras (E-Tabela 177-1)
Fator X (Fator Stuart-Prower)	Autossômica recessiva	1 em 500.000 nascimentos	10%-25% de normal	PFC ou concentrados complexos de fator IX
Fator XI (hemofilia C)	Autossômica dominante; diversos tipos são recessivos	4% de judeus ashkenazi; 1 em 1 milhão em população geral	20%-40% de normal	PFC ou concentrado de fator XI
Fator XII (fator Hageman), pré-calicreína, quininogênio de alto peso molecular	Autossômica recessiva	Não disponível	Nenhum tratamento necessário	—
Fator XIII (Fator estabilizador de fibrina)	Autossômica recessiva	1 em 3 milhões de nascimentos	5% de normal	PFC, crioprecipitado ou concentrado de fator XIII atenuado viral

DDAVP = desmopressina; FDA = Food and Drug Administration americana; PFC = plasma fresco congelado; VWF = fator de von Willebrand.

Devido à trombogenicidade potencial associada à administração repetida de concentrados de complexo protrombínico para reposição da deficiência do fator IX, os concentrados de fator IX geneticamente projetado, sem os fatores de coagulação dependente de vitamina K ativada são preferíveis na hemofilia B.

O crioprecipitado (o precipitado que permanece após o plasma fresco congelado [PFC] ser descongelado a 4° C) e o PFC contém o fator VIII, mas somente o PFC contém fatores IX. No entanto, nem o crioprecipitado nem o PFC não são os produtos de reposição ideais para a hemofilia A ou B devido ao seu potencial de transmitir patógenos pelo sangue.

Todos os concentrados de fator de coagulação disponíveis nos Estados Unidos (E-Tabela 177-1), derivados de plasma ou elaborados por engenharia genética, são igualmente eficazes e considerados extremamente seguros; nenhum concentrado foi implicado na transmissão de patógenos virais ou príons por via sanguínea. Os concentrados de fatores VIII e IX recombinantes mais novos de segunda e terceira geração são manufaturados sem a adição de proteínas humana ou animal no meio de cultura ou na formulação final, para eliminar possíveis riscos de transmissão de príons ou viroses provenientes de ratos.

Hemartroses

Os níveis graves ou moderados de dor que acompanham hemartrose aguda respondem ao alívio analgésico imediato, imobilização temporária, restrição a sustentação de peso e reposição do fator de coagulação. Analgésicos narcóticos, como a codeína ou derivados sintéticos da codeína, devem ser prescritos sozinhos ou combinados com doses de acetaminofeno baixas o bastante para evitar toxicidade hepática em pacientes com hepatite crônica. Apesar de esses medicamentos não possuírem atividade anti-inflamatória significante, eles são preferíveis aos AINES ou aspirina, que podem exacerbar as complicações de sangramento pela inibição de agregação plaquetária.

Estratégias com intenção de prevenir o estágio final de destruição das articulações devem ser iniciadas nos estágios precoces. Embora a abordagem ideal seja a realizacão de profilaxia logo após o primeiro sangramento (veja adiante), a maioria dos adultos não teve o benefício da profilaxia precoce; assim, apresentam artropatia avançada com movimento reduzido, incapacidade e dor, para os quais a cirurgia pode ser recomendada. A sinovectomia através de uma cirurgia aberta ou por artroscopia remove o tecido inflamado e resulta em uma substancial diminuição da dor e do sangramento recorrente. Sinovectomia não cirúrgica (sinoviortese), que envolve a administração intra-articular de um radioisótopo, é particularmente útil em pacientes de alto risco e para aqueles com inibidores aloanticorpos contra o fator VIII ou fator IX (veja adiante). A ocorrência de leucemia em três crianças hemofílicas que receberam radioisotópico pela sinoviortese levantou preocupações sobre da leucemogênese, especialmente dada a baixa taxa de cânceres em indivíduos com hemofilia. Nem a

sinovectomia nem a sinoviortese podem reverter os danos às articulações, mas ambos os procedimentos podem retardar a progressão. Exercícios que não envolvem carga, como a natação ou isométricos, são importantes para o desenvolvimento do músculo periarticular e a manutenção de estabilidade da articulação para caminhadas. Dores intratáveis e destruição grave das articulações secundária às hemorragias repetidas necessitam de reposição prostética. Dores crônicas no tornozelo respondem melhor a cirurgias abertas ou fixação e fusão artrópicas (artrodese).

A estratégia final para minimizar ou eliminar a destruição progressiva das articulações por hemartrose recorrente é realizada de forma profilática — a administração programada de diversos concentrados de fator de coagulação várias vezes por semana em doses para manter a atividade dos fatores de coagulação em níveis maiores que 1% a 2% do normal (duas vezes por semana para o fator IX e três vezes por semana para a reposição de fator VIII). Em estudos clínicos prospectivos e randomizados, a profilaxia com o fator VIII (25 IU/kg em dias alternados) foi superior à terapia episódica (sob demanda) em crianças pequenas com hemofilia grave na redução da articulação sangramento e dano articular, conforme mostrado por ressonância magnética e radiografia de tórax.[1, 2] Embora a profilaxia ainda tenha maior custo, os benefícios da profilaxia a longo prazo para promover a saúde articular e evitar incapacidade levaram à recomendação de que ela deve ser iniciada em crianças pequenas com doença grave no momento do primeiro sangramento. A conformidade com essa recomendação não é fácil, dada a invasividade do modo de administração (fator intravenoso), a necessidade de dispositivos de acesso venoso central e o risco de infecção. Com o desenvolvimento de preparações de ação prolongada de fator VIII e IX, atualmente em estudos clínicos, o tratamento de sangramento pode se tornar menos invasivo e mais simples. Algumas perguntas não respondidas incluem a necessidade de profilaxia na idade adulta e qual é a dose mínima eficaz para profilaxia ou para sangramentos agudos. O risco de sangramento é considerado para ser relacionado ao tempo gasto em níveis de fator nadir abaixo de 1% (0,01 IU/mL) entre a dosagem. É um consenso que o sangramento espontâneo pode evitar a manutenção dos níveis de fator em no mínimo 1% (0,01 U/mL), que é suportado por estudos em animais do fator IX de terapia genética.

Infecções Virais Transmitidas pelo Concentrado do Fator

Em contraste com outros grupos de risco, indivíduos com hemofilia foram expostos com uma idade jovem a agentes transmissíveis pelos concentrados de fator de coagulação. Este incluía o vírus da hepatite C (HCV), levando à infecção em 90% daqueles que receberam transfusão no final da década de 1970 e 1980, infecção pelo HIV em 80% dos pacientes transfundidos com produtos do fator VIII e 50% dos transfundidos com fator IX de 1978 até meados dos anos de 1980. No geral, para aqueles com infecção pelo VHC (Capítulo 151), 40% têm coinfecção, e a hepatite C continua sendo a principal causa de morte na hemofilia. Com a implementação de inativação viral e tecnologias recombinantes, novas infecções por HCV e HIV foram praticamente eliminadas em hemofílicos nascidos desde os anos de 1990. Entretanto,

entre aqueles expostos ao HCV, um grande estudo multicêntrico (biópsia) descobriu que 25% têm fibrose hepática e aqueles com coinfecção por HIV têm uma taxa 1,4 vez maior de fibrose. Entre os últimos, aqueles que recebem terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) experimentam uma diminuição significativa na taxa de progressão do HCV, em relação às taxas observada em homens hemofílicos infectados apenas com HCV.

A hepatite G, observada em 15% a 25% dos hemofílicos, é suscetível aos procedimentos atuais de atenuação viral. A hepatite B é agora um problema raro para aqueles com hemofilia devido à vacinação em uma idade precoce ser o padrão de cuidado. O vírus da hepatite A foi transmitido em um número pequeno, porém significativo, de pacientes pelos concentrados de fatores VIII tratados com detergente solvente e concentrados de fator no passado; a vacinação contra hepatite A agora elimina esse risco. A soroprevalência do parvovírus B19 aproxima-se de 80% em pacientes hemofílicos mais idosos expostos a produtos derivados de plasma. A hepatite A e o parvovírus B19 apresentam consequências clínicas não esclarecidas em longo prazo. O transplante de fígado de pessoas vivas e cadáveres (Capítulo 157) tem melhorado a sobrevida dos hemofílicos com falência hepática induzida por hepatite crônica e também resultou na cura fenotípica de hemofilia, confirmando que o fígado é a fonte predominante de síntese normal dos fatores VIII e IX. O transplante de fígado pode também ser realizado com sucesso em homens coinfeccionados com HIV e HCV com boa resposta à terapia HAART.

Terapias Auxiliares e Outras

As estratégias de tratamentos auxiliares para hemofilia incluem o uso de agentes antifibrinolíticos, tais como a ácido ε-aminocaproico (50 mg/kg 3 a 4 vezes ao dia) ou ácido tranexâmico (3 ou 4 g VO diariamente divididos em doses), para minimizar o sangramento das mucosas e a aplicação de colas fibrinas nos locais de sangramento. A desmopressina (DDAVP) pode ser ministrada por via inalatória 2 horas antes de um procedimento cirúrgico programado (um *spray* por narina, para fornecer uma dose total de 300 μg; ou, em pacientes com <50 kg, 150 μg ministrados em um único *spray*); alternadamente, a DDAVP pode ser ministrada por via intravenosa (dissolvido em 50 mL em salina normal) por mais de 30 minutos a uma dose de 0,3 μg/kg. A DDAVP é útil em pacientes com hemofilia A leve, uma vez que a elevação incremental adequada na atividade do fator VIII pode contornar o uso de concentrados de fatores de coagulação. A administração repetida de DDAVP (endovenosa ou por *spray* intranasal) pode ser complicada por rubor facial, taquifilaxia, convulsões hiponatrêmicas (principalmente em crianças) e, raramente, a angina.

Inibidores Aloanticorpos para os Fatores VIII e IX

Aloanticorpos — isto é, anticorpos para antígenos de fator VIII infundido ou, menos frequentemente, o fator IX — geralmente são detectados na infância, após uma média de 9 a 12 dias de exposição aos fatores de coagulação. Estes inibidores ocorrem preferencialmente em aqueles com um histórico familiar de inibidores e aqueles com

grandes multidomínios dos genes codificantes de fatores VIII e IX de deleções genéticas. A incidência de aloanticorpos de fator VIII entre os pacientes com hemofilia A é de 15% a 25%, com um aumento da frequência em negros e hispânicos. Os aloanticorpos do fator IX são observados com incidência de 1,5% a 3% em pacientes com hemofilia B e predominam em escandinavos. Os pacientes com inibidores do fator IX parecem ser suscetíveis à anafilaxia e ao desenvolvimento de síndrome nefrótica com subsequente exposição a fontes de fator IX. Evidências sugerem que a exposição a altas doses de tratamento em *bolus* precocemente na vida aumenta o risco de desenvolvimento de inibidores, especialmente naqueles com uma predisposição, como antecedentes familiares e uma mutação de risco (p. ex., uma grande deleção de mutação).

O desenvolvimento de um inibidor aloanticorpo é suspeitado quando a terapia de reposição é ineficaz no controle dos sintomas de sangramento. Esses anticorpos IgG, geralmente da subclasse IgG4, neutralizam completamente a atividade dos fatores de coagulação e previnem ou reduzem qualquer incremento nos níveis dos fatores VIII ou IX seguidos das infusões em *bolus* de concentrado. Caracterizados como tempo e temperatura dependente, os inibidores são quantificados em unidades Bethesda (UB); por definição, 1 UB é definida arbitrariamente como a quantidade de inibidor que neutraliza 50% da atividade do fator de coagulação específico no plasma normal. Os “participantes altos” ou pacientes com inibidores de título alto (>5 BU) armam uma resposta do anticorpo anamnéstico para o fator VIII da proteína do fator de coagulação, normalmente dentro de 5 a 7 dias após a exposição subsequente. Pacientes com baixos títulos de inibidores (≤5 BU) são “baixo respondedores” e não manifestam resposta anamnéstica. Os pacientes com inibidores de baixos títulos podem ser tratados facilmente com grandes volumes de concentrados de fator VIII ou IX humanos, geralmente três a quatro vezes a dose habitual.

O tratamento de pacientes com altos títulos de inibidores contra os fatores VIII ou IX é complicado, porque nenhuma conduta única é uniformemente bem-sucedida. Existem dois componentes: primeiro, a garantia da hemostasia usando “a terapia por *bypass*”, e o segundo, a erradicação da formação de inibidor. A hemostasia pode ser fornecida pelos agentes “*bypass*” utilizados para tratar os episódios de sangramento (E-Tabela 177-1); especificamente, o concentrado de complexo protrombínico ativado FEIBA VH (75 a 100 IU/kg inicialmente e depois 50 a 100 IU/kg a cada 6 a 8 horas) e o fator recombinante VIIa (90 μ/kg a cada 2 ou 3 horas) podem ser administrados até que o sangramento seja controlado. Em estudos de hemofilia A congênita em pacientes com inibidores aloanticorpos, uma dose de FEIBA VH ou duas doses de fator VIIa recombinante controlou a hemartrose em 81% e 79% do tempo, respectivamente. Os concentrados de complexo protrombínico ativado e não ativado contêm fatores de coagulação dependentes da vitamina K, que “*bypassam*” o inibidor (fator VIII ou IX) caminho intrínseco. Como resultado, a administração repetida em um curto espaço de tempo pode ser complicada pela trombogenicidade potencial: o TTPa e os ensaios de fator de coagulação são formas inúteis de monitorar a hemostasia. Em pacientes com altos títulos de inibidores do fator VIII ou IX, fator VIIa recombinante pode atingir

hemóstase efetiva, mas seu uso é limitado pela necessidade de administração intravenosa frequente, geralmente a cada 2 horas de início. Embora a dosagem contínua seja usada em alguns pacientes, a experiência geral mostra que para a cirurgia ou procedimentos em que a hemorragia significativa seja provável, a administração em *bolus* é necessária para alcançar a hemostasia ideal — a formação de trombina. O produto também tem sido eficaz em pacientes que experimentam reações anafiláticas ou a síndrome nefrótica após a exposição aos produtos de reposição contendo fator IX ou FFP. A erradicação da formação de inibidor é geralmente tentada com "esquemas de indução de imunotolerância" que são geralmente eficazes se iniciados dentro de 12 meses de detecção do inibidor. Os regimes de tolerância consistem em doses diárias de concentrados para realizar a dessensibilização ao fator infundido, um processo associado a uma taxa de sucesso de 68%. Embora a dosagem do fator não seja crítica na obtenção de tolerância, quanto maior título de inibidor, maior o tempo necessário para atingir a indução da tolerância. Aqueles cuja tolerância é bem-sucedida são tipicamente jovens, têm um inibidor de baixo título e iniciam a tolerância dentro de 1 ano da detecção do inibidor. Quando a tolerância for atingida, é necessária a profilaxia de manutenção com concentrados de fatores VIII ou IX administrados duas a três vezes por semana (20 a 30 IU/kg). Os indivíduos com inibidores desde a infância que não são submetidos à indução de tolerância imunológica antes da maioridade têm pouca probabilidade de responder. Uma abordagem alternativa envolve o tratamento em única ou em combinação com agentes imunossupressores, incluindo rituximab (atualmente em estudo clínico), micofenolato ou ciclosporina. Porém apenas uma minoria responde: os adultos são tratados tipicamente com agentes de *bypass* isoladamente.

Prevenção

Detecção do Estado de Portador e Diagnóstico Pré-natal

A detecção do estado de portador e do diagnóstico pré-natal se tornou tecnicamente praticável, muito sensível e amplamente disponível. A aplicação dessas ferramentas diagnósticas, no entanto, é influenciada por considerações éticas, culturais, religiosas, econômicas, educacionais e pessoais. Por exemplo, a detecção do estado de portador é particularmente útil para identificar mulheres que possam apresentar riscos de complicações hemorrágicas durante o parto e descendentes masculinos que sejam particularmente vulneráveis a desenvolver sangramento cerebral no nascimento. Alternativamente, estas técnicas podem fornecer informações importantes para se realizar decisões reprodutivas difíceis.

Prognóstico

A expectativa de vida dos indivíduos com hemofilia grave está se aproximando daquela observada na população normal. A taxa de morte compatível com a idade na hemofilia é

2,7 vezes maior do que na população geral, embora a mortalidade por doença cardíaca isquêmica seja 60% menor do que na população geral. A expectativa de vida está relacionada à gravidade da hemofilia: a taxa de mortalidade de pacientes gravemente afetados é de quatro a seis vezes maior que em pacientes com deficiências brandas. Entre aqueles com inibidores de aloanticorpos, as taxas de mortalidade são significativamente mais alta do que em pacientes que não têm inibidores. As três principais causas de morte são hepatite C, HIV/AIDS e sangramento do sistema nervoso central. Hepatite C se tornou a principal causa de morte, sendo responsável por mais da metade dos óbitos; as mortes por HIV têm diminuído com a disponibilidade de HAART (Capítulo 396). Entre aqueles com HIV/HCV coinfecção, a HAART também diminui a progressão da doença hepática relacionada ao HCV. Os preditores da progressão da de hepatite C na hemofilia incluem o uso de álcool, o uso do acetaminofeno para alívio da dor da artropatia hemofílica, coinfecção pela hepatite B e coinfecção pelo HIV.

O risco vitalício de hemorragia intracraniana é de 2% a 8%. Ele é a principal causa de morbidade e mortalidade no período neonatal, e monitoramento prospectivo de função do sistema nervoso central é uma prioridade à medida que a população envelhece. Finalmente, com a eliminação essencial da transmissão da doença pelos produtos em contato com sangue nesta população, espera-se que os problemas normais de envelhecimento sejam cada vez mais reconhecidos em pacientes com hemofilia, incluindo a aterosclerose, a hipertensão, a hiperlipidemia, a obesidade e o diabetes. O impacto dessas condições no histórico natural da hemofilia, dada a mortalidade inferior reconhecida pela doença cardíaca, continua sendo avaliado.

Perspectivas futuras

Terapia Genética para Hemofilia A e B

As hemofilias hereditárias são doenças modelo para terapia genética, pois essas são causadas por mutações específicas e bem definidas; um pequeno incremento na síntese do fator de coagulação pode levar a uma melhora substancial no tratamento e na qualidade de vida; uma superexpressão inadvertida por uma transferência genética bem-sucedida não teria qualquer efeito prejudicial. Embora técnicas de transferência genética com sucesso tenham sido desenvolvidas para fornecer os benefícios terapêuticos a longo prazo em camundongos e cães hemofílicos, as respostas sustentadas ainda não foram obtidas em pacientes com hemofilia, um problema, pelo menos em parte, relacionado à resposta imune direcionada contra o vetor, que suprime a expressão de longa duração da atividade do fator de coagulação. As abordagens em estudo para evitar a resposta imune aos vetores incluem a imunossupressão de curto prazo durante as primeiras semanas após administração do gene do vetor; uso dos vetores dos menos imunogênicos e modificados e uso dos sistemas de liberação inovadora, como plaquetas.

As novas abordagens terapêuticas para aprimorar a terapia de reposição do fator de coagulação incluem os produtos peguilados de fator de ação prolongada lipossomais ou ligados a moléculas IgG para prolongar a meia-vida de atividade do fator, agora em

estudos clínicos; os sistemas de liberação oral utilizando as proteínas bioencapsuladas e modificações moleculares para aprimorar as propriedades desejáveis de fator de coagulação, chamadas moléculas sintéticos.

Hemofilias Adquiridas

Epidemiologia e fisiopatologia

Os inibidores autoanticorpos podem ocorrer espontaneamente em indivíduos com hemostasia previamente normal (não hemofílicos). Em contraste com inibidores de aloanticorpos em homens hemofílicos, que são direcionados contra o fator de coagulação infundido estranho, inibidores de autoanticorpos são direcionados contra um fator autólogo de coagulação, mais comumente o fator VIII. Esses autoanticorpos geralmente se originam em indivíduos sem histórico de sangramento passado; assim, o diagnóstico pode ser difícil até que os testes de TTPa e TTPa com mistura sejam obtidos (Capítulo 174). Embora metade dos pacientes com inibidores de autoanticorpos não apresentem uma causa básica óbvia, as doenças autoimunes, os distúrbios linfoproliferativos, as reações medicamentosas idiossincrásicas, a gravidez e a idade avançada estão associadas à outra metade.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os eventos hemorrágicos maciços, mesmo mais graves do que em pacientes hemofílicos com aloanticorpos, podem ocorrer em aqueles com autoanticorpos em razão de um retardo no diagnóstico e tratamento. A expressão laboratorial de autoanticorpos é similar à dos aloanticorpos, exceto que a atividade do fator de coagulação não é completamente neutralizada. As atividades residuais dos fatores de coagulação entre 3% e 20% do normal frequentemente são observadas em pacientes com autoanticorpos.

Tratamento Rx

Os mesmos princípios da terapia de reposição para aloanticorpos também se aplicam a esses inibidores. Existem dois objetivos do tratamento: interromper sangramento e garantir hemostasia além de erradicar o inibidor. Para hemostasia, a atividade *bypass* do fator VIIa ou do fator VIII recombinante é comumente utilizada em doses semelhantes às usadas para atingir a hemostasia com aloanticorpo. O concentrado de fator VIII porcino é também útil na hemofilia A adquirida em razão de a reatividade cruzada geralmente ocorrer, mesmo com títulos extremamente altos de anticorpos de fator VIII anti-humano; no entanto, a disponibilidade é limitada. Os estudos clínicos estão em andamento para avaliar a utilidade de VIIa de ação longa bem como formas geneticamente preparadas da proteína de fator VIII suíno. Para erradicação do inibidor, terapia imunossupressora é geralmente mais eficaz em pacientes com aloanticorpos; isso inclui corticosteroides (prednisona 1 mg/kg/dia VO), agentes citotóxicos (p. ex., ciclofosfamida 150 mg/dia VO ou 500 a 750 mg/m^2 IV em

bolus a cada 3 a 4 semanas), ou uma combinação, com titulação da dosagem baseada nos níveis de inibidor. O anticorpo anti-CD20 (rituximab) 375 mg/m^2 intravenosamente toda semana por 4 semanas também é eficaz. Estes agentes são utilizados até que o inibidor de autoanticorpo tenha desaparecido; depois eles são reduzidos e descontinuados. Se esses agentes também são eficazes para erradicação de longa duração de inibidores autoanticorpos não é conhecida; a questão não foi estudada em ensaios clínicos, controlados e randomizados. Altas doses intravenosas de gamaglobulina podem ser úteis como terapia adjuvante. Indução de regime de imunotolerância que combina agentes alquilantes, administração diária de concentrados de fatores de coagulação e altas doses de corticosteroides têm tido sucesso na erradicação de inibidores aloanticorpos. Raramente, em casos de hemorragia relacionada ao inibidor refratária aos agentes "*bypassing*", a plasmaferese extracorpórea em coluna de proteína A estafilocócica pode ser utilizada na tentativa de remover uma quantidade suficiente de aloanticorpos IgG ou autoanticorpos para facilitar a hemostasia após a terapia de reposição.

Prognóstico

Diversos grandes estudos de pacientes com hemofilia adquirida revelam uma taxa de mortalidade substancial de 15% a 25%, que é consideravelmente maior que a observada em inibidores aloanticorpos contra o fator VIII. Uma meta-análise grande indicou que a sobrevida global na hemofilia adquirida foi influenciada primariamente pelo alcance de uma remissão completa; idade menor que 65 anos ao diagnóstico e doenças relacionadas (malignidade *vs.* pós-parto *vs.* outros). Até 17% das mortes foram associadas a sepse, e 71% daqueles tiveram como complicação neutropenia induzida pela ciclofosfamida. As complicações hemorrágicas, que foram causa primária de morte, poderiam ser reduzidas se o inibidor tivesse sido erradicado. É importante destacar que a remissão completa foi observada em 89% dos indivíduos tratados com ciclofosfamida comparada com 70% daqueles tratados com corticosteroides apenas e 41% dos que não receberam tratamento.

Doença de von Willebrand

A mais comum desordem hemorrágica congênita é DVW. Esta doença é herdada de forma autossômica dominante e afeta ambos os sexos, com uma prevalência de 1% a 3% da população sem qualquer predominância étnica. Pacientes homozigotos são raros e são resultantes de um gene mutante recessivo. O fator de von Willebrand, a proteína que é diminuída ou defeituosa na DVW, é uma grande glicoproteína multimérica codificada pelo gene do *VWF*, localizado no cromossomo 12. A discussão detalhada da DVW é fornecida no Capítulo 176.

Deficiência de Fator XI

Epidemiologia

A deficiência do fator XI ocorre em uma prevalência de 1 por 1 milhão na população geral e em 1 por 500 recém-nascidos nas famílias de judeus ashkenazi. O fator XI é o único componente da fase de contato do sistema de coagulação (fator XII, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular) que está associado a complicações hemorrágicas excessivas quando existe uma deficiência.

Fisiopatologia

Deficiência do fator XI é predominantemente um traço autossômico recessivo, apesar de algumas mutações poderem ter um padrão de transmissão dominante. O gene do fator *(FXI)* está localizado no cromossomo 4 e a proteína circula como um homodímero, com cada monômero FXI composto de quatro domínios (exclui o "de maçã" precisaria checar o original em inglês) codificada por éxons 3 a 10 e um domínio de protease codificada por éxons de 11 a 15. A mutação de interrupção de Glu117 *FXI* é a causa mais comum de deficiência no fator XI, secundária a uma secreção ou estabilidade fraca da proteína truncada ou níveis decrescidos de RNA mensageiro. Até o presente momento, mais de 170 mutações no *FXI* foram identificadas em pacientes com deficiência em FXI (veja www.factorxi.org), mas ainda falta uma correlação próxima entre o fenótipo e o genótipo hemorrágico. A maioria são mutações nonsense ou missense e estão localizadas em todos os quatro domínios e a região de serina protease. Em indivíduos judeus ashkenazi, a deficiência do fator XI é comum, com uma frequência heterozigota de 8% a 10%; duas mutações genéticas predominantes ocorrem com frequência igual e são designadas do tipo II (um códon de interrupção no éxon 5) e tipo III (um único defeito de base no éxon 9). A doença clínica mais grave é observada nos pacientes do tipo II homozigotos, que geralmente apresentam uma atividade do fator XI inferior a 1%. Os indivíduos tipo III homozigotos também manifestam sintomas graves, ainda que menos graves que os sintomas dos indivíduos do tipo II, e têm níveis discretamente mais elevados de fator XI, de cerca de 10% a 20%. Heterozigotos compostos, tipo II/III, compõem a massa de pacientes com deficiência de fator XI e são clinicamente leves, com níveis de fator XI entre 30% e 50%. Em indivíduos não judeus, as mutações são mais variáveis, embora a interrupção de Cys128 seja descrita em várias famílias, e o Cys38Arg seja encontrado em diversas famílias francesas Basque. Um terço das crianças que desenvolvem inibidores é homozigoto para interrupção de Glu117, que resulta em *FXI* ausente. A identificação genotípica dos pacientes afetados é determinada pelos níveis do fator XI, e não pela definição de seu defeito genético específico.

Manifestações clínicas

As tendências clínicas de sangramento na deficiência do fator XI são menos graves que aquelas observadas em hemofilia A ou B graves e, em contraste com as hemofilias, não estão correlacionadas com a severidade da deficiência. Muitos indivíduos com menos de 20% da atividade normal do fator XI experimentam sangramento excessivo após algum trauma ou cirurgia; entretanto, alguns poucos não sangram. Por outro lado, sangramento tem sido observado em aproximadamente 35% a 50% dos pacientes levemente afetados com níveis de fator XI entre 20% a 50% do normal. Episódios de hemorragia espontânea,

hemartroses e sangramentos intramusculares e intracerebral não são comuns; sangramentos cirúrgicos e traumáticos caracteristicamente envolvem a mucosa. Em mulheres pode ocorrer menorragia significante, e tem sido recomendado que as mulheres com menorragia sejam triadas para ambas as deficiências de DVW e do fator XI. Os pacientes com deficiência leve de fator XI e VWD coincidente leve apresentam um risco de sangramento aumentado.

Diagnóstico

A deficiência no fator XI é diagnosticada no laboratório por um TTPa prolongado, TP normal e uma atividade do fator XI diminuída certificada em um ensaio quantitativo específico de coagulação (variação normal, 60% a 130%).

Tratamento Rx

Nem todos os indivíduos com deficiência de fator XI sangram, de modo que pode ser conveniente monitorar sem nenhum tratamento, especialmente se não houver histórico familiar de sangramento. Para o sangramento cirúrgico ou outros importantes, o PFC 15 a 20 mL/kg pode ser usado, embora as complicações em potencial incluam a sobrecarga de fluido e o risco de infecção, que pode ser reduzido com o uso de PFC inativado por patógeno, se disponível. O uso de concentrados de fator XI, que está disponível na Europa, mas não nos Estados Unidos, pode ser complicado pela trombose, o que ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes, particularmente em indivíduos idosos com doença cardiovascular preexistente e malignidade. Os níveis de posologia para reposição nunca devem exceder 70% da atividade do fator XI. As doses repetidas com PFC ou concentrado do fator XI devem levar em consideração a meia-vida biológica longa (60 a 80 horas) do fator XI *in vivo*.

A decisão de tratar heterozigotos com fator XI em níveis superiores a 20% é empírica e deve ser baseada no histórico pregresso do indivíduo para sangramento após traumatismo ou cirurgia. Alternativamente, um histórico médico familiar de complicações hemorrágicas prévias pode ser considerado. Não há evidências claras de benefício com o uso de DDAVP. Como as complicações hemorrágicas originam-se mais comumente das superfícies de membranas mucosas, os agentes antifibrinolíticos, como o ácido ε-aminocaproico ou o ácido tranexâmico, são frequentemente úteis como terapia adjunta. Em mulheres com menorragia ou hemorragia pós-parto, o teste para o DVW é recomendado em razão de ambas as doenças estarem presentes.

Os inibidores aloanticorpos, que neutralizam os efeitos hemostáticos da reposição de fator XI exogenamente administrada, podem-se desenvolver em pacientes com deficiência de fator XI severa que foram expostos a concentrados de fator XI ou plasma. O fator VIIa recombinante pode prevenir o sangramento durante ou após uma cirurgia nesses pacientes.

Deficiência dos Fatores de Ativação de Contato

Embora o fator XI desempenhe um papel importante para a ativação do fator IX na geração de trombina pela via intrínseca, ele é o único dos quatro componentes da fase de contato da coagulação cuja deficiência produz hemorragia clinicamente significativa. As deficiências em qualquer um dos outros três fatores (fator XII, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular) produzem anormalidades laboratoriais *in vitro*. Mesmo entre aquelas com deficiência grave do fator XII (atividade em <1%), não há sangramento clínico; entretanto, até 8% a 10% com deficiência grave do fator XII sofrem eventos tromboembólicos venosos, que são ocasionalmente fatais. Esse achado levou à especulação de que a deficiência do fator XII pode levar a hipercoagulabilidade por meio da participação defeituosa das proteínas da fase de contato na ativação da fibrinólise.

Diagnóstico

A deficiência de cada um desses fatores prolonga o TTPa, muitas vezes marcadamente, que pode se normalizar após uma incubação prolongada do plasma do paciente a 37° C com um ativador negativamente carregado de um ensaio de TTPa (p. ex., kaolin ou celite). Os ensaios específicos também estão disponíveis para quantificar cada um dos fatores de contato.

Tratamento Rx

As deficiências de fatores de ativação de contato não são graves, e o prolongamento do TTPa associado em geral não causa problemas de sangramento clínico, mesmo em resposta à cirurgia ou trauma. Portanto, nenhuma terapia é indicada para a deficiência do fator XII, pré-calicreína ou deficiência de cininogênio de alto peso molecular. Os regimes de anticoagulação rotineiros são utilizados para tratar eventos trombogênicos.

Deficiência do Fator XIII (Fator Estabilizador de Fibrina)

O fator XIII é uma transglutaminase que é ativada pela trombina e sua função é entrelaçar a fibrina para protegê-la da lise pela plasmina. Ele também está envolvido na cicatrização de feridas e no reparo tecidual e parece ser crucial para a manutenção de uma gravidez viável. Os estados de deficiência grave homozigota são raros e herdados de maneira autossômica recessiva com uma prevalência de 1 por 3 milhões de nascimentos. A consanguinidade é comum.

Manifestações clínicas

Os heterozigotos geralmente são assintomáticos, mas os homozigotos têm sangramento por toda a vida que tipicamente começa logo após o nascimento com a hemorragia persistente ao redor do coto umbilical. Os eventos de sangramento intracraniano, usualmente precipitado por trauma mínimo, ocorrem comumente o suficiente em lactentes (25%) para justificar o início de um esquema de profilaxia primária da terapia de reposição. O sangramento tardio após a cirurgia e trauma é a marca registrada da doença; hematomas, contusão fácil, fraca cicatrização de feridas com defeitos de

formação de cicatrizes, deiscência e hemartroses são característicos. Mulheres gravemente afetadas têm maior incidência de abortos espontâneos.

Diagnóstico

Em geral, o diagnóstico é suspeito com base clínica, dada que a deficiência do fator XIII não é detectada pelos testes de coagulação de rastreamento convencionais (p. ex., o TTPa e o TP). A maioria dos laboratórios usa um teste de rastreamento rápido que avalia a capacidade de um coágulo de fibrina permanecer intacto com a incubação em 5 mol/L de ureia ou ácido monocloroacético a 1%. Com níveis de fator XIII abaixo de 1% do normal, o coágulo se dissolve dentro de 2 a 3 horas.

Tratamento Rx

A terapia de reposição para profilaxia ou tratamento de sangramentos agudos pode ser realizada pela administração de crioprecipitado, PFC ou, preferivelmente, concentrados de fator XIII derivado do plasma (Fibrogammin P), que é pasteurizado para garantir a segurança com relação aos vírus. Um estudo clínico de Fibrogammin P para a deficiência do fator XIII está em curso nos Estados Unidos, e o produto está disponível sob uso compassivo e investigativo do novo medicamento por ZLB-Behring, Inc., Marburg, Alemanha, e CSL Behring Inc., Reino da Prússia, PA. Os estudos clínicos também estão sendo conduzidos para avaliar um produto derivado da placenta. A hemostasia normal é obtida com um nível de fator XIII de apenas 5% do normal. A dose de Fibrogammin P é de 10 a 20 U/kg intravenosamente, e em razão de uma longa meia-vida (10 dias), a reposição profilática pode ser dada a cada 3 a 4 semanas. Inibidores de aloanticorpos adquiridos podem desenvolver-se em indivíduos gravemente afetados. Os autoanticorpos também ocorrem, geralmente em associação ao lúpus eritematoso sistêmico.

Disfibrinogenemia e Afibrinogenemia

Aproximadamente 300 fibrinogênios anormais foram descritos; todavia, poucos causam sintomas hemostáticos. Os fibrinogênios anormais são proteínas raras herdadas autossomicamente. As deficiências de fibrinogênio quantitativo (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) podem resultar de mutações que afetam a síntese ou o processamento de fibrinogênio, enquanto os defeitos qualitativos (disfibrinogenemia) são causados por mutações que levam à polimerização anormal ou ligações cruzadas ou montagem defeituosa do sistema fibrinolítico.

Manifestações clínicas

Mais de 50% das disfibrinogenemias são assintomáticas. Vinte e cinco por cento estão associadas à tendência hemorrágica leve (comumente causada por liberação defeituosa de fibrinopeptídeo A) e 20% predispõem os indivíduos à trombofilia (geralmente causada por comprometimento da fibrinólise) (Capítulo 179). Hemorragia e trombose

concomitantes também podem ocorrer. A prevalência da disfibrinogenemia em pacientes com histórico de episódio tromboembólico aproxima-se de 0,8%. Uma alta prevalência da disfibrinogenemia foi relatada entre pacientes com doença tromboembólica crônica, implicando alterações na estrutura molecular de fibrina no desenvolvimento desse distúrbio. As mulheres apresentam uma alta incidência de complicações relacionadas à gravidez, como abortos espontâneos e eventos tromboembólicos pós-parto. Os exames laboratoriais de tempo de trombina e de reptilase (tempos de coagulação baseados em plasma com substituição da trombina exógena por veneno de cobra Bothrops Atrox) não são úteis em predizer se um fibrinogênio anormal será pró-trombótico, pró-hemorrágico ou assintomático. Entretanto, o histórico clínico, os estudos de liberação de fibrinopeptídeos e estudos de polimerização da fibrina podem ser úteis. As disfibrinogenemias clinicamente insignificantes podem ser adquiridas em associação de carcinoma hepatocelular (Capítulo 202).

Ao contrário da síntese hepática de uma proteína qualitativamente anormal na disfibrinogenemia, a afibrinogenemia congênita, um distúrbio autossômico recessivo, representa a produção acentuadamente deficiente de uma proteína normal. As complicações hemorrágicas graves com risco de vida podem ocorrer em qualquer local, começando ao nascimento com a hemorragia umbilical. A hemorragia intracraniana é uma causa frequente de morte. A má cicatrização de feridas é característica. Todos os ensaios baseados em coagulação dependentes da detecção de um coágulo de fibrina, como ponto terminal, estão acentuadamente prolongados. A afibrinogenemia geralmente é detectável por ensaios funcionais ou imunológicos específicos. A disfunção plaquetária pode acompanhar a afibrinogenemia e exacerbar o sangramento.

Diagnóstico

Anormalidades frequentemente são detectadas incidentalmente quando se observa em testes rotineiros de coagulação o decréscimo na concentração de fibrinogênio e tempos de coagulação e de trombina prolongados. Em avaliações mais avançadas, a discordância entre níveis imunológicos e funcionais de fibrinogênio (>50 mg/dL mais antigênico que normal) é observada; os tempos de coagulação usando veneno de cobras (reptilase ou ancrod) são variavelmente prolongados.

Tratamento Rx

Deficiências de fibrinogênio podem ser corrigidas pela administração de PFC ou crioprecipitado; no entanto, a segurança antiviral continua sendo uma questão. Um concentrado de fibrinogênio derivado de plasma (Riastap, CSL Behring) e atenuado (pasteurizado) foi recentemente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em deficiência de fibrinogênio congênito, com um nível de substituição direcional de 100 mg/dL. Com uma meia-vida biológica circulante de pelo menos 96 horas, o tratamento a cada 3 a 4 dias é adequado. Os esquemas de profilaxia primária podem ser úteis na afibrinogenemia; para traumatismos ou cirurgias pode ser feita reposição profilática ou de demanda. Deve- se fazer avaliação cuidadosa de risco

benefício para determinar se os indivíduos com manifestações trombofílicas devem receber anticoagulação em longo prazo (Capítulo 179). Riastap não é recomendado para uso na disfibrinogenemia. O PFC solvente-detergente ou tratado com psoraleno (quando licenciado pela FDA) pode fornecer uma terapia alternativa.

Deficiência de Fator V

O fator V é um componente do complexo da protrombinase que incorpora os fatores Va e Xa na membrana fosfolipídica das plaquetas para a ativação da protrombina (fator II) em trombina (Capítulo 174).

Deficiência congênita do fator V

A deficiência do fator V é um distúrbio autossômico recessivo raro (1 em 1 milhão de nascidos). A proteína fator V de Leiden, que é responsável pela resistência à proteína C ativada e trombofilia, não afeta a atividade coagulante do fator V (Capítulo 179). A gravidade da deficiência de fator V plasmático correlaciona-se bem menos com o risco de sangramento clínico do que o conteúdo de fator-α V plaquetário nos grânulos. Essa observação ilustra o papel crucial das plaquetas em promover a hemostasia adequada nos locais de sangramento e explicar porque as transfusões de plaquetas normais podem ser preferidas ao PFC para o tratamento de episódios hemorrágicos secundários à deficiência congênita ou adquirida do fator V. A hemostasia pode ser mantida sem correção da atividade plasmática do fator V (>25% de normal).

Deficiências combinadas com os fatores V e VIII

Os fatores V e VIII são, estruturalmente, proteínas homólogas e deficiências combinadas desses fatores ocorrem como uma desordem autossômica recessiva com uma prevalência de 1 em 100.000 nascimentos entre os judeus sefarditas. A gravidade da hemorragia é determinada pelos níveis desses fatores, geralmente variando de 5% a 30% do normal. A terapia de reposição deve objetivar a normalização da atividade de ambas as proteínas de coagulação.

Deficiência adquirida de fator V

A deficiência adquirida de fator V foi descrita em indivíduos expostos ao fator V bovino que contamina os preparados de trombina usados topicamente para controlar o sangramento durante a cirurgia cardiovascular. Essa anormalidade provavelmente representa o desenvolvimento de anticorpos antifator V bovino que exibem uma reação cruzada com a proteína do fator V humano. O sangramento profuso acompanha essa complicação.

Deficiências da Coagulação Dependente de Vitamina K

Deficiências de fatores II, VII e X

Fisiopatologia e manifestações clínicas

As deficiências congênitas dos fatores II (protrombina), VII e X são distúrbios hereditários raros transmitidos de modo autossômico. Os heterozigotos (com níveis de fatores de aproximadamente 20% do normal) são tipicamente assintomáticos, exceto no período neonatal, quando a deficiência fisiológica de vitamina K exacerba a deficiência subjacente do fator de coagulação. Os homozigotos com níveis de fatores de coagulação abaixo de 10% do normal manifestam sintomas variáveis. Assim como ocorre com outras coagulopatias, em geral essas deficiências são suspeitadas após o sangramento no coto umbilical do neonato. Daí em diante, a menos que a terapia de reposição ou profilática seja providenciada, esses pacientes estão sujeitos a hemorragia mucosa, como epistaxe, menorragia e extrações dentárias; hemartroses e hematomas intramusculares; hemorragia pós-cirúrgica e pós-traumática.

Deficiência adquirida de fator VII tem sido associada a síndromes de Dubin-Johnson e Gilbert (Capítulo 149). A deficiência adquirida do fator IX tem sido associada à doença de Gaucher devido ao fator IX ligar-se ao glicocerebrosídeo (Capítulo 215). A deficiência adquirida do fator X e amiloidose são discutidas mais tarde.

Diagnóstico

Nos testes de coagulação, a deficiência do fator VII está associada a um TP prolongado e a um TTPa normal. Esse padrão localiza deficiência na via extrínseca. Ao contrário, deficiências dos fatores II (protrombina) e X prolongam o TP e o TTPa, com os defeitos localizados na via comum de coagulação. Um ensaio de coagulação com base no veneno da víbora de Russell pode diferenciar entre essas duas deficiências; como ativador direto do fator X, o ensaio é prolongado com a deficiência do fator X, mas não com a deficiência do fator II. A mistura do plasma do paciente com plasma normal resulta em uma correção desses ensaios; os ensaios de coagulação específicos usando plasma deficiente na proteína de coagulação a ser pesquisada podem confirmar o diagnóstico.

Tratamento Rx

A terapia de reposição é indicada nos sangramentos sintomáticos agudos e para a profilaxia para a cirurgia. Além do PFC, que tem potencial de transmitir vírus através do sangue, os concentrados do complexo do fator IX podem ser administrados para atingir níveis hemostáticos de quaisquer desses fatores dependentes de vitamina K (25% a 30% do normal).

Complicações de sangramentos causadas por autoanticorpos IgG adquiridos direcionados contra qualquer proteína do fator de coagulação podem ser revertidas rapidamente, embora temporariamente, por imunoadsorção extracorpórea sobre uma coluna anti-humana IgG policlonal ligada a Sepharose ou estafilococo A com uma terapia de reposição concomitante, e de imunossupressão. O fator VIIa recombinante é cada vez mais utilizado para cirurgias naqueles com deficiências congênitas raras de coagulação, mas tipicamente em doses mais baixas do que em pacientes hemofílicos com inibidores — geralmente de 10 a 15 μg/kg/dia ou menos por até vários dias.

Deficiência de fator em amiloidose

A deficiência grave adquirida de fator X, frequentemente acompanhada por outras deficiências de outros fatores dependentes de vitamina K, ocasionalmente ocorre em indivíduos com amiloidose sistêmica (Capítulo 194). Porque as fibrilas amiloides do sistema reticuloendotelial ligam-se às fontes endógenas ou exógenas de fator X, terapia de reposição com PFC ou concentrado de complexo do fator IX, até mesmo em grandes quantidades, pode não ser suficiente. O concentrado do fator VIIa recombinante tem sido utilizado para reverter sangramentos agudos. A esplenectomia pode melhorar complicações recorrentes de sangramento.

Outras Anormalidades de Coagulação Adquiridas

Anticoagulante lúpico e a síndrome antifosfolípide

Epidemiologia

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) está associada a trombose e perdas gestacionais recorrentes com autoanticorpos dirigidos contra fosfolipídios. Os anticorpos antifosfolípides (APLs) podem incluir anticoagulante lúpico (ACL), anticorpo anticardiolipina (ACA), ou anti-β2-glicoproteína-I (anti-β2-GPI). A trombocitopenia também é uma descoberta comum nesse distúrbio pró-trombótico. Raramente, falência de múltiplos órgãos pode surgir de trombose generalizada, denominada *SAF catastrófica*.

Fisiopatologia

Nossa compreensão sobre o papel dos anticorpos individuais no diagnóstico de SAF continua a ser aprimorada com estudos clínicos, que também podem contribuir para o desenvolvimento de exames diagnósticos melhores. Foram sugeridos que os efeitos pró-trombóticos dos anticorpos antifosfolípides podem derivar de sua capacidade de complexar com β2-GPI *in vivo*, (negando, assim, a função moduladora de ligação de fosfolipídio), ou pela inibição antifosfolipídica da ativação da proteína C, a interferência com a atividade da antitrombina III, e/ou ruptura da “defesa” da anexina V impedindo, assim, a quebra normal de coágulo (fibrinólise). Embora o complemento e inflamação desempenhem um papel na perda fetal em um modelo murino de SAF, o mecanismo patogênico de perda de gravidez associada ao APL continua obscuro. Embora os anticorpos não-β2-GPI detectados por ensaio imunoenzimático (ELISA) ligado à cardiolipina possam desempenhar um papel na SAF obstétrica precoce, e os anticorpos anti-β2-GPI com atividade anticoagulante lúpica desempenhar um papel no aborto tardio, os estudos adicionais são necessários para melhor classificação, compreensão e administração dessa síndrome.

Manifestações clínicas

O anticorpo antifosfolípide prolonga a coagulação em ensaios *in vitro*, mas geralmente não são associados a sangramento clínico. Raramente o sangramento clínico pode ocorrer

quando o APL interage com o fator II (protrombina), produzindo uma deficiência de protrombina adquirida (fator II) associada à destruição acelerada dos complexos de protrombina/ ACL da circulação. As tendências de sangramento também surgem quando o anticoagulante lúpico se liga às membranas plaquetárias e produz anormalidades quantitativa e/ou qualitativas de plaquetas. Outras descobertas clínicas na SAF incluem o livedo reticularis (Capítulo 80), lesões cardíacas valvulares e nefropatia. Clinicamente, embora a trombose arterial e venosa (Capítulo 179) possa ocorrer em SAF, a mais relevante é a trombose venosa e o AVC em adultos jovens. Uma avaliação diagnóstica naqueles com trombose arterial deve incluir a ecocardiografia transesofágica para excluir uma fonte cardíaca para coágulo arterial. Em pacientes obstetrícias, outras causas de aborto devem ser excluídas. Mulheres que não estejam grávidas com manifestações trombóticas associadas à SAF apresentam 50% de risco para eventos recorrentes em um período de 5 anos. Tipicamente, episódios recorrentes de hipercoagulabilidade ocorrem em um padrão consistente com o evento inicial (p. ex., recorrência venosa, seguida de uma trombose venosa inicial profunda).

Diagnóstico

Por consenso internacional, um diagnóstico da SAF é baseado em critérios clínicos e laboratoriais. Os critérios clínicos incluem (1) trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão e (2) morbidade na gravidez. O último inclui um ou mais óbitos fetais antes de 10 semanas de gestação; uma ou mais de perda de gravidez antes de 34 semanas devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária; ou três ou mais abortos espontâneos antes de 10 semanas. A SAF pode ser suspeitada em quadros de abortos espontâneos recorrentes ou eventos tromboembólicos relacionados à gravidez; em casos de detecção de trombose arterial cerebral em adultos jovens; naqueles com lúpus eritematoso sistêmico (20% a 40%; Capítulo 274) ou outras doenças autoimunes ou malignidades linfoproliferativas; naqueles que estão recebendo medicamentos psicotrópicos (p. ex., clorpromazina); ou quando os ensaios de coagulação incidental revelam o prolongamento de TTPa.

Os critérios laboratoriais incluem um ou mais anticorpos antifosfolípide em altos títulos (ACL. ACA anti-β2-GPI) em pelo menos duas ocasiões separadas por no mínimo 12 semanas de intervalo. Os APLs podem ser detectados por três ensaios: ensaio anticoagulante lúpico, o ensaio anticardiolipina ELISA, e o ensaio β2-GPI ELISA. O ensaio ACL inclui um teste de triagem, com base em um tempo de coagulação prolongado dependente de fosfolípidios; um teste de mistura que distingue o inibidor (falha ao corrigir em uma mistura de 1 : 1) de um estado de deficiência (corrige em uma mistura de 1 : 1); e um teste confirmatório com base na neutralização plaquetária para demonstrar que o inibidor é dependente de fosfolipídios (correção do tempo de coagulação) ou reagente TTPa modificado com base na ligação de fase hexagonal de fosfolipídios ao ACL. A ACA ELISA mede os anticorpos em soro diluído que liga às placas revestidas de cardiolipina, incluindo os que se ligam a cardiolipina isoladamente ou ligado à β2-GPI bovina e tanto a IgG e IgM, mas pode perder o fosfolipídio ligado à β2-GPI humano. O β2-GPI ELISA detecta os anticorpos que ligam às placas irradiadas e

revestidas por β2, mas reduziu a especificidade devido à ligação aos anticorpos não patogênicos. A positividade em múltiplos ensaios está fortemente associada à trombose e ao aborto. Dos três ensaios, o β2-GPI ELISA está mais fortemente associado a trombose e aborto recorrente inicial; o ensaio ACL é associado à trombose venosa, derrame e aborto tardio. O maior peso é dado a um teste ACL positivo. Do ponto de vista prático, o teste para todos os três anticorpos no momento do diagnóstico é recomendado para orientar o acompanhamento, pois anticoagulantes orais podem interferir com o teste ACL.

Tratamento

Por causa do alto risco de uma tromboembolia recorrente, os pacientes com SAF devem receber terapia antitrombótica. A abordagem é baseada na obtenção de um equilíbrio entre o risco de trombose e as complicações por sangramento, especialmente naqueles com trombocitopenia. Devido à informação limitada de ensaios clínicos randomizados, as recomendações para SAF são semelhantes àquelas para pacientes sem SAF — isto é, para uso de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), com uma sobreposição de 4 a 5 dias com varfarina, para tromboembolismo venoso (TEV) agudo, seguido por varfarina a longo prazo para obtenção de uma razão normalizada internacional (RNI) de 2,0 a 3,0. Essa recomendação é baseada em um estudo clínico randomizado indicando nenhuma diferença nas taxas de sangramento com alta intensidade (RNI >3,0) *versus* a anticoagulação de baixa intensidade (RNI 2,0 a 3,0). [3] Em indivíduos com trombocitopenia, o monitoramento mais frequente de RNI pode ser justificado para evitar complicações hemorrágicas. A duração de anticoagulação naqueles com e sem SAF é feita com base em um equilíbrio entre recorrência de VTE e sangramento.

Para mulheres com SAF e perda de gestação mas sem trombose no passado, o objetivo é prevenir a perda de gestação recorrente. Com base em estudos prospectivos indicando maiores índices de natalidade com aspirina e heparina, as recomendações incluem uma dose baixa de aspirina (81 mg) em combinação com heparina profilática ou HBPM no período antes do parto.

Entre aqueles com trombocitopenia associado à SAF e uma contagem de plaquetas abaixo de 20 a 30 × 10^9/L, no contexto de sangramento ou quando o risco de sangramento excede com o tratamento TEV, o tratamento é semelhante àquele para púrpura trombocitopênica idiopática (Capítulo 175). Isso inclui esteroides, imunoglobulina intravenosa e agentes imunossupressores (p. ex., ciclofosfamida, azatioprina, rituximab não aprovado). Os relatos de casos indicam que o danazol, dapsona, aspirina ou cloroquina podem ser adjuntos úteis. Em mulheres grávidas com trombocitopenia associada à SAF, o tratamento é aconselhado antes da anestesia epidural ou parto cesariano. Neste último caso, o parto prematuro sob cobertura de imunoglobulina intravenosa é recomendada.

O tratamento de sangramento associado à SAF é dependente do local e gravidade do sangramento. Para sangramento durante a anticoagulação, o anticoagulante deve ser suspenso e um antídoto (p. ex., protamina) administrado, se disponível. Para

sangramento de trombocitopenia, as transfusões de plaquetas devem ser feitas juntamente com transfusões de hemácias, se necessário. Se tanto a trombose quanto o sangramento ocorrem, o tratamento deve ser dirigido para o componente que é mais ameaçador à vida. Em pacientes com alto risco de sangramento, os anticoagulantes devem ser restringidos ou administrados em doses mais baixas; aqueles com alto risco trombótico, apesar da trombocitopenia, deve ser anticoagulado e administrados com agentes para reforçar a contagem de plaquetas. O cálcio suplementar e a vitamina D (Capítulo 264) devem ser administrados para minimizar os riscos de osteoporose para aqueles que receberam o uso prolongado de heparina.

Acesse *expertconsult.com* *para capítulo eletrônico expandido*

Grau A

1. Manco-Johnson, M. J., Abshire, T. C., Shapiro, A. D., et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007; 357:535–544.
2. Gringeri, A., Lundin, B., Mackensen, S. V., et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011. [[Epub ahead of print.]].
3. Crowther, M. A., Ginsberg, J. S., Julian, J., et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349:1133–1138.

Leituras sugeridas

Baudo, F., Caimi, T., de Cataldo, F. Diagnosis and treatment of acquired haemophilia. *Haemophilia*. 2010; 16:102–106. *O diagnóstico é associado às doenças autoimunes, tumores sólidos, doenças linfoproliferativas e gravidez, mas 50% das causas são idiopáticas.*

Berntorp, E., de Moerloose, P., Ljung, R. C. The role of prophylaxis in bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010; 16:189–193. *Artigo enfatizando benefícios para o sangramento nas juntas ou com risco de morte, artropatia e qualidade de vida.*

Blancette, V. S. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*. 2010; 16:181–188. *Análise.*

Favaloro, E. J., Wong, R. C. Laboratory testing for the antiphospholipid syndrome: making sense of antiphospholipid antibody assays. *Clin Chem Lab Med*. 2011. [[Epub ahead of print]]. *Análise.*

Giangrande, P. L., Escobar, M. A. Management of difficult-to-treat inhibitor patients. *Haemophilia*. 2010; 16:52–57. *Revisão baseadas em casos.*

Iorio A, Matino D, D'Amico R, et al. Recombinant Factor Vlla concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD004449. *rFVlla e aPCC têm efeitos hemostáticos semelhantes sem o aumento do risco tromboembólico.*

Kempton, C. L. Inhibitors in previously treated patients: a review of the literature. *Haemophilia*. 2010; 16:61–65. *Análise.*

Pipe, S. W. Hemophilia: new protein therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:203–209. *Análise.*

Pengo, V. APS—controversies in diagnosis and management, critical overview of current guidelines. *Thromb Res*. 2011; 127(Suppl 3):S51–S52. *Análise.*

No Brasil

Segundo dados do Ministério da Saúde (MS, 2011), o Brasil tem cerca de 15 mil pacientes cadastrados com Doenças Hemorrágicas. Deste total, 10.464 mil são portadores de hemofilia A e B, sendo a maior parte (75%) portadora de hemofilia A, 20% de hemofilia B, e os 5% restantes são portadores de formas clinicamente significativas da doença de von Willebrand e outras deficiências de fatores de coagulação. Acredita-se que esse número possa estar subestimado pelo fato de alguns hemofílicos leves que se tratam em centros particulares não participarem do registro público e também porque a Doença de von Willebrand ainda é um distúrbio hemorrágico subdiagnosticado no país.

Os testes rotineiros mais amplamente disponíveis para o diagnóstico das coagulopatias, tanto no âmbito público quanto privado, são tempo de sangramento, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de trombina, dosagem de fibrinogênio, dímero D. Exames mais específicos como tromboelastograma, estudos funcionais das plaquetas (agregação plaquetária), o tempo de trombina e o tempo de botropase ou reptilase muitas vezes não são realizados no sistema público, sendo restritos a hospitais-escola universitários. Mesmo no Sistema Privado de Saúde, esses testes encontram-se disponíveis apenas em hospitais terciários de grandes centros. Outros testes para diagnósticos específicos restritos aos laboratórios que manuseiam principalmente pacientes portadores de doenças hemorrágicas congênitas são as dosagens específicas dos fatores da coagulação, pesquisa e dosagens de inibidores específicos e os testes que diferenciam atividade funcional da análise quantitativa das proteínas envolvida na coagulação, inclusive do fibrinogênio que pode apresentar defeitos moleculares levando a disfunções e manifestações hemorrágicas ou trombóticas.

O tratamento das hemofilias e doença von Willebrand é realizado através da infusão dos concentrados plasmáticos do fator de coagulação deficiente. No Brasil, o Ministério da Saúde é o órgão responsável pela aquisição e distribuição destes medicamentos. Atualmente os hemofílicos são assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e tem acesso a programas de liberação de fator para uso domiciliar e profilático. Mesmo que o paciente se trate em um centro particular, ele precisa estar cadastrado em um dos 35 centros públicos de tratamento de hemofilia, onde irá receber acompanhamento médico e orientação para a obtenção do fator. O Ministério da Saúde também disponibiliza concentrado de complexo protrombínico, concentrado de complexo protrombinico parcialmente ativado e fator VII ativado recombinante para o tratamento da pacientes hemofílicos que tenham desenvolvido inibidores. Além disso, periodicamente, são publicados pelo MS manuais sobre tratamento das coagulopatias hereditárias, atenção odontológica a pacientes com coagulopatias hereditárias e o manual de dose domiciliar.

178

Doenças hemorrágicas: coagulação intravascular, insuficiência hepática e deficiência de vitamina K

Andrew I. Schafer

Disseminação intravascular coagulação

Definição

A coagulação intravascular disseminada (CIVD), também chamada de coagulopatia de consumo ou desfibrinação, é causada por ampla variedade de doenças graves (Tabela 178-1). Na maioria dos pacientes, o processo sujacente domina o quadro clínico, porém em alguns casos, (p. ex., malignidade oculta; envenenamento) A CIVD pode ser a manifestação inicial ou predominante da doença. A CID nunca ocorre de forma isolada, sem uma causa iniciadora.

Tabela 178-1

Maiores causas da coagulação intravascular disseminada

INFECÇÕES
Septicemia bacteriana por Gram-negativo
Outras bactérias, fungos, vírus, febre das montanhas rochosas, malária
REAÇÕES IMUNOLÓGICAS
Reação transfusional (incompatibilidade ABO)
Rejeição de transplante
COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS
Embolia de líquido amniótico
Feto morto retido
Descolamento prematura da placenta
Toxemia, pré-elampsia
Aborto séptico
MALIGNIDADE
Câncer de pâncreas
Adenocarcinoma

Leucemia pró-mielocítica aguda
Insuficiência hepática
Pancreatite aguda
Envenenamento
Síndrome do desconforto respiratório
TRAUMA, CHOQUE
Lesão cerebral
Lesão por esmagamento
Queimaduras
Hiportemia/hipertermia
Embolia gordurosa
Hipóxia, isquemia
Cirurgia
DOENÇAS VASCULARES
Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)
Aneurisma da aorta
Tumores vasculares

Fisiopatologia

A CIVD é essencialmente um processo trombótico, embora a manifestação clínica pode ser uma hemorragia difusa em casos agudos e fulminantes. A fisiopatologia básica (Fig. 178-1), independente da causa, é a entrada na circulação de substâncias pró-coagulantes que desencadeiam a ativação sistêmica da cascata da coagulação e das plaquetas, com resultante deposição disseminada de fibrina-plaqueta- trombina no interior da microvasculatura. Na maioria dos casos, o estímulo pró-coagulante é o fator tecidual, uma lipoproteína que normalmente não é exposta ao sangue. Na CIVD, o fator tecidual ganha acesso ao sangue por lesão de tecido, pela elaboração por células malignas, ou pela sua expressão na superfície de monócitos e células endoteliais por mediadores inflamatórios. Componentes da resposta inflamatória e do sistema de coagulação são reciprocamente ativados em algumas formas de CIVD, tais como na sepse. O fator tecidual provoca a geração da protease de coagulação, trombina, o que induz a formação de fibrina e ativação plaquetária. Em alguns casos específicos de CIVD, outros pró-coagulantes que não o fator tecidual (p. ex., a protease cisteína ou mucina em certas doenças malignas), e outras proteases que não a trombina (p. ex., a tripsina na pancreatite, enzimas exógenas no envenenamento) fornecem o estímulo pró-coagulante. Na CIVD aguda, não compensada, os fatores de coagulação são consumidos a uma taxa que excede a capacidade do fígado para sintetizá-los, e as plaquetas são consumidas acima da capacidade dos megacariócitos de medula óssea de liberar novas plaquetas. As manifestações laboratoriais resultantes são o tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongados e plaquetopenia. O aumento da

formação de fibrina na CIVD estimula o processo de fibrinólise secundária, no qual ativadores do plasminogênio geram plasmina para digerir fibrina (e fibrinogênio) em produtos de degradação de fibrina(gênio), (PDFs). Os PDFs são potentes anticoagulantes circulantes que posteriormente contribuem para as manifestações de sangramento da CIVD. A deposição Intravascular de fibrina pode causar a fragmentação de glóbulos vermelhos e levar ao aparecimento de esquizócitos nos esfregaços sanguíneos, no entanto, anemia hemolítica franca é incomum na CIVD. A trombose microvascular na CIVD pode comprometer o fornecimento de sangue para alguns órgãos e levar à falência de múltiplos órgãos, especialmente quando acompanhada por distúrbios sistêmicos, hemodinâmicos e metabólicos.

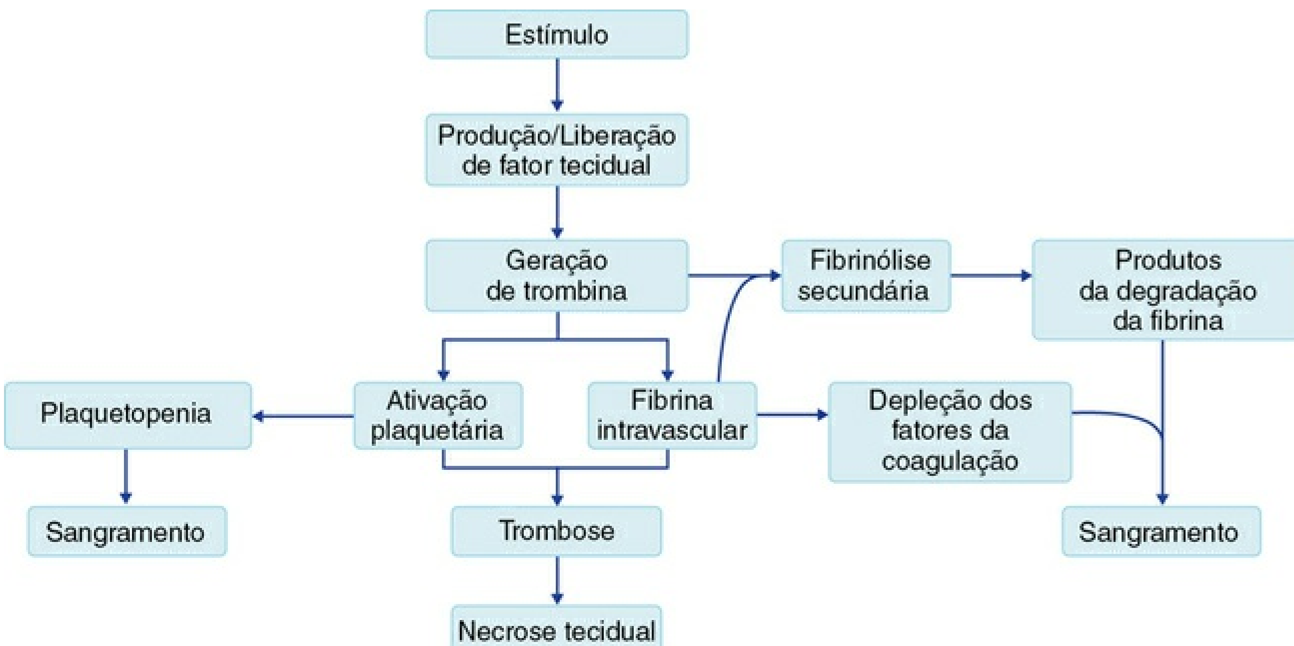

FIGURA 178-1 Fisiopatologia de hemorragia, trombose e manifestações isquêmicas em pacientes com coagulação intravascular disseminada.

Causas Subjacentes

A CIVD sempre tem uma causa subjacente que geralmente precisa ser identificada e eliminada para que a coagulopatia possa ser tratada com êxito. O desenvolvimento de CIVD em muitas dessas doenças está associado a um prognóstico desfavorável. A infecção é a causa mais comum de CIVD. A síndrome é particularmente associada à septicemia por Gram-negativo ou Gram-positivo (Capítulo 108), embora possa ser provocada por uma variedade de outras bactérias, fungos, vírus, rickétsias e micro-organismos protozoários. A placenta e o conteúdo uterino são fontes ricas de fator tecidual e outros pró-coagulantes que são normalmente excluídas da circulação materna; um espectro de manifestações clínicas da CIVD pode acompanhar complicações obstétricas quando essa barreira é rompida, especialmente no terceiro trimestre. Este quadro pode variar de uma CIVD aguda, fulminante e geralmente fatal da embolia amniótica até uma CIVD crônica ou subaguda com um feto morto retido. Outros problemas obstétricos associados a CIVD incluem descolamento prematuro de placenta,

toxemia e aborto séptico. Formas crônicas de CIVD são causadas por uma variedade de malignidades, particularmente o câncer pancreático (Capítulo 20) e adenocarcinomas do trato gastrointestinal secretores de mucina (Capítulo 199), nos quais, predominam as manifestações trombóticas mais que as hemorrágicas. O tratamento com o ácido trans-retinoico reduziu enormemente a incidência de CIVD grave em pacientes com leucemia promielocítica aguda (Capítulo 189). Não se sabe se a insuficiência hepática (Capítulo 157) pode causar CIVD ou se a sua coexistência apenas exacerba a coagulação intravascular por causa do comprometimento da eliminação de fatores de coagulação ativados, plasmina e PDF. Veneno de cobra contém uma variedade de substâncias que podem afetar a coagulação e a permeabilidade endotelial. Picadas de cascavel e outras víboras podem induzir intensa CIVD devido a introdução dessas toxinas exógenas e liberação de fator de tecido endógeno pela necrose tecidual. A probabilidade e o grau de CIVD causado por trauma, cirurgia e choque (Capítulo 106) estão relacionados à extensão do dano tecidual e com os órgãos envolvidos; o cérebro é particularmente uma rica fonte de fator tecidual, portanto, lesão cerebral traumática (Capítulo 406) pode precipitar CIVD aguda. Grandes aneurismas da aorta (Capítulo 78), hemangiomas gigantes e outras malformações vasculares podem causar CIVD clínica ou subclínica que é iniciada localmente dentro da vasculatura anormal mas pode "vazar" para a circulação sistêmica.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da CIVD são determinadas pela natureza, intensidade e duração do estímulo subjacente. A coexistência de doença hepática agrava a CIVD de qualquer etiologia. A CIVD de baixo grau é frequentemente assintomática e diagnosticada apenas por anormalidades laboratoriais. Complicações trombóticas da CIVD ocorrem mais frequentemente nas doenças crônicas, como, por exemplo, na síndrome de Trousseau no câncer (Capítulo 187). A CIVD pode apresentar-se como acrocianose e gangrena digital em pacientes em estado crítico, hemodinamicamente comprometidos e em uso de vasopressores. Necrose hemorrágica da pele (Fig. 178-2) e púrpura fulminante podem também ser manifestações de CIVD. Sangramento é o achado clínico mais comum na CIVD aguda, descompensada. O sangramento pode ser limitado a sítios de intervenção ou em anormalidades anatômicas, mas tende a ser generalizado em casos mais graves, inclusive com equimoses generalizadas e sangramento difuso de mucosas e orifícios.

FIGURA 178-2 Coagulação intravascular disseminada resultante de septicemia por estafilococos. Observe a hemorragia cutânea característica que vai desde pequenas lesões purpúricas até grandes equimoses. (De CD Forbes, Jackson WF. *Atlas Cor e Texto de Clínica Médica*, 3rd ed. Londres: Mosby, 2003).

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da CIVD aguda grave geralmente não é difícil. O consumo e a inibição da função dos fatores de coagulação causam prolongamento do TP, TTPa e do tempo de trombina. O consumo de plaquetas provoca trombocitopenia. Fibrinólise secundária gera títulos aumentados de PDFs, que podem ser medidos por aglutinação de látex ou ensaios de D-dímero. Alguns esquizócitos podem ser vistos no esfregaço do sangue periférico, porém este achado não é nem sensível nem específico de CIVD. Formas crônicas ou compensadas de CIVD são mais difícies de diagnosticar, com padrões muito variáveis de anormalidades nos testes de coagulação de investigação de CIVD. Aumento de D-dímeros e o TP prolongado são achados geralmente mais sensíveis do que as alterações do TTPa e da contagem de plaquetas. A supercompensação na síntese dos fatores de coagulação consumidos e de plaquetas em algumas formas crônicas da CIVD pode, na verdade, causar encurtamento do TP e TTPa ou trombocitose (ou ambos), embora os níveis elevados de D-dímeros indiquem fibrinólise secundária nestes casos. O diagnóstico diferencial mais difícil de CIVD ocorre em pacientes que têm doença hepática concomitante. A coagulopatia da insuficiência hepática é geralmente indistinguível da CIVD, em parte por que a disfunção hepática avançada é acompanhada por um estado de CIVD. Na insuficiência hepática, a combinação da diminuição da síntese de fatores da coagulação, depuração comprometida dos fatores da coagulação ativados, fibrinólise secundária, plaquetopenia da hipertensão portal e hiperesplenismo pode tornar a coagulopatia praticamente impossível de diferenciar da CIVD. Em microangiopatias trombóticas, incluindo a púrpura trombocitopênica trombótica e a síndrome hemolítico-urêmica, o consumo de plaquetas e trombocitopenia não é acompanhado da ativação de fatores da coagulação ou de fibrinólise secundária, portanto, o TP, TTPA, tempo de trombina e D-dímeros são geralmente normais nestes distúrbios. Esquizócitos, sempre com franca hemólise, são muito mais proeminentes no

esfregaço periférico na púrpura trombocitopênica trombótica e na síndrome hemolítico-urêmica (Capítulo 175) do que na CIVD. A *fibrinólise primária* é contestada como uma entidade distinta. Alguns pacientes com quadro clínico sério de diástese hemorrágica, no entanto, têm evidência laboratorial predominantemente de fibrinólise, incluindo altos níveis de PDFs (D-dímeros) e grave hipofibrinogenemia, com relativamente pequeno consumo dos fatores de coagulação e contagem normal ou quase normal de plaquetas. Estes achados incomuns, que se aproximam dos achados esperados na terapia fibrinolítica, ocasionalmente são encontrados em pacientes com câncer de próstata.

Tratamento

O sucesso do tratamento da CIVD (Tabela 178-2) exige que a causa subjacente seja identificada e eliminada. Todas as outras terapias, incluindo suporte hemodinâmico, reposição dos fatores de coagulação e de plaquetas, e inibidores farmacológicos da coagulação e da fibrinólise, são somente medidas temporizadoras. Em muitos pacientes com CIVD assintomática e autolimitada, que apresentam somente manifestações laboratoriais da coagulopatia, o tratamento pode ser desnecessário. Nos pacientes que estão sangramento ativamente ou aqueles com alto risco de sangramento, o tratamento de escolha com hemocomponentes são as transfusões de plaquetas para melhorar a trombocitopenia e plasma fresco congelado para substituir todos os fatores de coagulação consumidos, e corrigir o TP e o TTPa prolongados. Grande volumes de plasma (p. ex., > 6 U/24 horas) podem ser necessários para melhorar o sangramento nos casos graves. Em alguns pacientes que têm particularmente hipofibrinogenemia intensa, a transfusão adicional de crioprecipitado, um concentrado de plasma enriquecido de fibrinogénio, pode ser útil. A preocupação teórica de que esses produtos de sangue poderiam “alimentar o fogo” e agravar a CIVD não tem apoio da experiência clínica.

Tabela 178-2

Tratamento da coagulação intravascular disseminada

Identificar e eliminar a causa subjacente
Nenhum tratamento nos casos leves, assintomáticos e autolimitados
Suporte hemodinâmico conforme indicado nos casos graves
Terapia com hemocomponentes
Indicações: sangramento ativo ou de alto risco Plasma fresco congelado Plaquetas Em alguns casos, considerar crioprecipitado, antitrombina III
Terapia medicamentosa
Indicações: heparina para CIVD com manifestações trombóticas ou acrocianose; agentes antifibrinolíticos geralmente são contraindicados, exceto quando há risco de vida, sangramento e falha da terapia com reposição de hemocomponentes

CIVD = coagulação intravascular disseminada.

O uso de inibidores farmacológicos de coagulação e da fibrinólise na CIVD é controverso. A heparina teria o benefício teórico porque bloqueia a ativação da trombina e extingue a coagulação intravascular e a resultante fibrinólise secundária. Na prática, a heparina pode exacerbar a tendência a sangramento na CIVD aguda. A heparina é geralmente reservada para formas especiais de CIVD, incluindo aquelas com manifestações de trombose ou acrocianose e formas que acompanham o câncer, as malformações vasculares, feto morto retido e, possivelmente, na leucemia pró-mielocítica aguda. Nos casos de CIVD com trombose ou isquemia acral predominante, heparina não fracionada deve ser usada em infusão contínua, devido à sua meia-vida curta e reversibilidade no caso de aumento do sangramento. O monitoramento do TTPa, na presença de CIVD pode ser problemático, portanto a infusão de heparina neste cenário deve ser seguida principalmente pela resposta clínica e melhoria na outros testes de coagulação (p. ex., plaquetopenia). Agentes antifibrinolíticos, incluindo ácido ε-aminocaproico e ácido tranexâmico, estão geralmente contraindicados na CIVD. Ao bloquear a resposta fibrinolítica secundária a CIVD, estes fármacos causam deposição de fibrina e podem precipitar a trombose. Agentes antifibrinolíticos podem ser eficazes na redução dos sangramentos intensos que colocam o paciente em risco de vida na CIVD, no entanto, especialmente nos casos extremos, em que a substituição agressiva de hemocomponentes não consegue controlar a hemorragia; em tais situações, infusão simultânea de baixas doses de heparina pode reduzir o risco de trombose. Uma infusão de 96 horas de proteína C activada humana recombinante (rhAPC; drotrecogina alfa ativada), que tem tanto propriedades anticoagulantes quanto anti-inflamatórias, reduz significativamente a mortalidade em pacientes com sepse grave e alto risco de morte, ela deve ser urgentemente considerada em tais casos específicos de CIVD.1 No entanto, não beneficia pacientes sépticos com um baixo risco de morte, como aqueles somente com

falência de órgãos ou *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II com pontuações inferiores a 25. Na verdade, ela está associada a aumentado de complicações hemorrágicas graves nesses pacientes.2 Devido ao risco aumentado de hemorragia intracerebral na plaquetopenia intensa, a rhAPC deve ser usada com cautela em pacientes com CIVD e em conjunto com transfusão de plaquetas, se a contagem de plaquetas for inferior a 30.000 / mm^3.

Embora o inibidor recombinante da via do fator tecidual e o concentrado de antitrombina III possam ter alguma eficácia na melhora dos parâmetros laboratoriais da CIVD, o benefício desses agentes na sobrevida global dos doentes com CIVD ainda não foi demonstrado.

Insuficiência hepática

As complicações hemorrágicas em pacientes com doença hepática avançada (Caps. 156 e 157) podem ser graves e até mesmo fatais, e são as causas diretamente relacionadas com cerca de 20% das mortes associadas à insuficiência hepática. A extensão da tendência hemorrágica depende da gravidade e do tipo de doença hepática envolvida. Cerca de um terço das mortes em pacientes submetidos a transplante de fígado é decorrente de hemorragia peroperatória.

Patobiologia

A fisiopatologia do sangramento na insuficiência hepática é complexa e multifatorial. Anormalidades anatômicas decorrentes da hipertensão portal são frequentemente as principais causas de hemorragia gastrointestinal em pacientes com doença hepática.

O sangramento gastrointestinal superior pode ser causado por varizes esofágicas ou por gastrite hemorrágica (gastropatia congestiva), ao passo que o sangramento gastrointestinal inferior, embora raramente fatal, pode ser devido a hemorroidas.

A complexidade da coagulopatia sistêmica da insuficiência hepática não é surpreendente, uma vez que o fígado é o órgão principal de síntese de fatores da coagulação e fatores fibrinolíticos, bem como de seus inibidores proteicos (Tabela 178-3). Os hepatócitos produzem todos os fatores da coagulação exceto o fator de von Willebrand, e a doença parenquimatosa hepática avançada resulta em síntese diminuída dessas proteínas. Doença hepática também pode causar deficiência de γ-carboxilação de vitamina K - dependentes dos fatores pró-coagulantes II, VII, IX e X, assim como das proteínas C e S anticoagulantes. Anormalidades funcionais de fibrinogênio, denominadas desifibrinogenemias, são frequentemente encontradas em várias formas de doença hepática, em particular no carcinoma hepatocelular. A maioria das formas avançadas de doença hepática são acompanhadas de algum grau de CIVD causada por deficiência de síntese de inibidores da coagulação do sangue e defeito hepatocelular na eliminação de fatores de coagulação ativados. A CIVD é uma complicação potencial especialmente importante dos *shunts* LeVeen utilizados para tratar ascites refratárias, isso porque esse procedimento introduz líquido ascítico rico em pró-coagulante na circulação sistêmica. Em muitos desses casos, a sutura do *shunt* é necessária para parar a

CIVD. CIVD e risco de hemorragia são exacerbados pela aumento da atividade fibrinolítica na doença do fígado causada pelo aumento dos níveis do ativador plasminogênio tecidual acompanhado pela síntese diminuída de inibidores do plasminogênio ativado e da plasmina.

Tabela 178-3

Anormalidades da coagulação na doença hepática

ANORMALIDADES NA COAGULAÇÃO
Diminuição da síntese de fatores de coagulação
γ-carboxilação vitamina K dependente prejudicada
Disfibrinogenemia
Coagulação intravascular disseminada
Aumento da atividade fibrinolítica
ANORMALIDADES PLAQUETÁRIAS
Plaquetopenia (hiperesplenismo)
Anormalidades da função plaquetária

Anormalidades quantitativas e qualitativas das plaquetas também contribuem para a diátese hemorrágica de insuficiência hepática. A esplenomegalia congestiva secundária a hipertensão portal provoca aumento da agregação de plaquetas no baço (hiperesplenismo). A plaquetopenia resultante, cujo grau geralmente se correlaciona com o tamanho do baço, raramente causa uma redução da contagem plaquetária abaixo de 50 mil/mm^3. Em pacientes alcoólatras, a supressão da trombopoiese na medula óssea pelos efeitos tóxicos do álcool ou pela deficiência de folato pode contribuir para a plaquetopenia. Anormalidades qualitativas das plaquetas também são descritas em pacientes com doença hepática. O transplante de fígado (Capítulo 157) coloca problemas especiais para o sistema da coagulação. Durante a fase de anepática de cirurgia, que dura cerca de 2 horas, a cessação completa da síntese de fatores de coagulação provoca prolongamento da TP e TTPa. A liberação do ativador do plasminogênio tecidual pelo fígado recém-transplantado leva a um aumento da fibrinólise e a exacerbação transitória do risco de sangramento no pós-operatório.

Manifestações clínicas

A complicação hemorrágica mais comum da doença hepática é o sangramento gastrointestinal, que é geralmente causado por anormalidades anatômicas e exacerbado pela coagulopatia sistêmica da insuficiência hepática. Sangramento de mucosas de outros sítios, equimoses extensas, ou hemorragias mais graves no retroperitônio ou no sistema nervoso central geralmente indicam mais desequilíbrios mais significativos do

sistema de coagulação.

A coagulopatia grave em pacientes com doença hepática torna a biópsia hepática um procedimento potencialmente perigoso. O TP e a contagem plaquetária são os melhores guias para o risco de sangramento. Em geral, a biópsia hepática pode ser realizada de forma segura, se o TP e TTPa não excederem 1,5 vez os valores de controle e a contagem de plaquetas for maior que 50.000/mm^3. Plasma fresco congelado (ver tratamento) pode ser infundido para correção do TP e TTPa prolongados. O tempo de sangramento não é preditor confiável de risco de sangramento pós biópsia.

Diagnóstico

Embora o TP e TTPa estejam frequentemente prolongados nos pacientes com doença hepática avançada, o primeiro tende a ser um ensaio mais sensível no início do quadro; um prolongamento desproporcional do TTPa deve levantar suspeita da coexistência de uma coagulopatia, como um anticoagulante lúpico ou inibidor de fator da coagulação.

O TP prolongado é também um indicador útil de mau prognóstico em pacientes com cirrose, hepatotoxicidade aguda por acetaminofeno e hepatite viral aguda; no último caso, ele é um indicador de prognóstico melhor que a albumina sérica ou as transaminases. Um prolongamento desproporcional do tempo de trombina pode sugerir a presença de disfibrinogenemia. O hiperesplenismo (Capítulo 171), possivelmente associado a deficiência de folato nutricional ou aos efeitos tóxicos agudos de álcool na medula óssea, frequentemente provoca trombocitopenia leve a moderada em pacientes com doença hepática, no entanto deve-se considerar outras causas coexistentes se a contagem de plaquetas for significativamente menor que 50.000/mm^3.

A coagulopatia da insuficiência hepática é frequentemente indistinguível da CIVD, em parte porque algum grau de CIVD necessariamente acompanha a doença hepática avançada. Em geral, pacientes com CIVD possuem uma diminuição mais evidente dos níveis de fator VIII e aumento de D-dímeros do que os pacientes com insuficiência hepática.

Tratamento Rx

A terapia da coagulopatia de doença hepática pode ser direcionada para a prevenção das complicações hemorrágicas de procedimentos invasivos ou tratamento do sangramento ativo. O tratamento mais eficaz é a transfusão de hemocomponentes com plasma fresco congelado (que contém todos os fatores de coagulação) e transfusões de plaquetas (Capítulo 180). Alguns pacientes necessitam de grandes volumes de plasma fresco congelado (15 a 20 mL/kg) para diminuir o prolongamento do TP; raramente, plasmaférese para troca de plasma é necessária para evitar a sobrecarga de fluido nessas situações. Como muitos fatores de coagulação têm meia-vida curta, o plasma fresco congelado pode ter que ser administrado a intervalos de 8 a 12 horas para manter os parâmetros dos testes de coagulação em níveis aceitáveis. Em alguns pacientes, especialmente aqueles com colestase, a administração parenteral de

vitamina K pode, pelo menos parcialmente, reverter as alterações da coagulação, no entanto, em pacientes com insuficiência hepatocelular avançada, a vitamina K é geralmente ineficaz. Concentrado de complexo de protrombina geralmente é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática, assim como para pacientes com CIVD, em razão do risco de complicações trombóticas. Por causa da agregação imediata das plaquetas transfundidas no baço aumentado dos pacientes com hiperesplenismo, uma dose maior do que a dose habitual calculada de concentrados plaquetários geralmente é necessária para aumentar significativamente a contagem de plaquetas na circulação.

Um estudo randomizado controlado recente não demonstrou um efeito benéfico do fator VII ativado recombinante (rhVIIa) para sangramento de varizes em pacientes com cirrose avançada.3 O uso rotineiro de rFVIIa para a coagulopatia de doença hepática não pode ser recomendado nesse momento. Desmopressina (DDAVP), que pode encurtar o tempo de sangramento de pacientes com cirrose, pode ser considerado como terapia auxiliar em pacientes submetidos a procedimentos invasivos.

Deficiência de vitamina K

A vitamina K é necessária para γ-carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico dos fatores pró-coagulantes II (protrombina), VII, IX e X e dos fatores anticoagulantes proteína C e proteína S. Essa modificação pós-traducional normalmente torna essas proteínas funcionalmente ativas na coagulação. O TP é mais sensível do que o TTPa na detecção de estados de deficiência de vitamina K porque o fator VII, o único fator de vitamina K - dependente da via extrínseca coagulação, é o mais lábil dessas proteínas.

As duas principais fontes de vitamina K são a dieta alimentar e a síntese pela flora bacteriana do intestino. Na ausência de má absorção, a deficiência nutricional sozinha raramente causa deficiência de vitamina K clinicamente significativa. A condição pode surgir, no entanto, quando a erradicação da flora intestinal é combinada com ingestão inadequada. Essa situação tipicamente ocorre em pacientes em estado crítico nas unidades de terapia intensiva sem ingestão oral e que estão recebendo antibióticos de amplo espectro por períodos prolongados. A deficiência de vitamina K também pode desenvolver-se em doentes que recebem nutrição parenteral total, a menos que as infusões sejam suplementadas com vitamina K.

A vitamina K é absorvida principalmente no íleo e requer a presença de sais biliares. Deficiência de vitamina K clinicamente significativa ocorre na má absorção de vitaminas lipossolúveis secundárias à icterícia obstrutiva (Capítulo 158) ou na má absorção causada por doenças intrínsecas do intestino delgado, incluindo doença celíaca, síndrome do intestino curto e doença inflamatória intestinal (Caps. 142 e 143).

A varfarina (Capítulo 37) age como um anticoagulante através do antagonismo competitivo com a vitamina K. Casos raros de deficiência hereditária de fatores de coagulação da vitamina K dependentes podem causar uma tendência a sangramento por toda a vida.

A correção da deficiência de vitamina K, quando clinicamente significativa, pode ser obtida com a suplementação oral, a não ser que exista má bsorção. Nesse último caso, vitamina K parenteral (10 mg por via subcutânea diariamente) deve ser administrada. O tratamento de emergência de hemorragia causada por deficiência de vitamina K é a transfusão de plasma fresco congelado.

Grau A

1. Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344:699–709.
2. Abraham, E., Laterre, P. F., Garg, R. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. 2005; 353:1332–1341.
3. Bosch, J., Thabut, D., Albillos, A., et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008; 47:1604–1614.

Leituras sugeridas

Kitchens, C. S. Trombocitopenia e trombose em coagulação intravascular disseminada (DIC). *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2009; 240–246. *Discussão baseada em casos de questões contemporânea na CID.*

Levi, M., Meijers, J. C. CID: que os testes laboratoriais são mais úteis. *Blood Rev*. 2011; 25:33–37. *Artigo incluindo mais recentemente desenvolvidos algoritmos dinâmica.*

Montagnana, M., Franchi, M., Danese, E., et al. Coagulação intravascular disseminada em obstétricas e ginecológicas distúrbios. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36:404–418. *Análise.*

Munoz, S. J., Stravitz, R. T., Gabriel, D. A. Coagulopatia da insuficiência hepática aguda. *Clin Liver Dis*. 2009; 13:95–107. *Análise da epidemiologia, fisiopatologia, apresentação, avaliação e tratamento da coagulopatia na insuficiência hepática aguda.*

Takemitsu, T., Wada, H., Hatada, T., et al. Avaliação prospectivos de três diferentes critérios diagnósticos para coagulação intravascular disseminada. *Thromb Haemost*. 2011; 115:40–44. *A contagem de plaquetas, tempo de protrombina, fibrinogênio e produtos da degradação da fibrina e fibrinogênio são os principais critérios diagnósticos.*

No Brasil

No Brasil, semelhante a outras áreas ao redor do mundo, 70 a 80% das doenças hepáticas terminais são causadas por consumo excessivo de álcool e por hepatites virais, ambas, doenças passíveis de prevenção.

O consumo excessivo de álcool é importante problema de saúde pública, pois além da hepatopatia, geralmente também envolve violência doméstica e acidentes de trânsito. Além de estar intimamente relacionada com o aparecimento de alguns tipos de câncer, e possível evolução para cirrose.

Para combater a hepatite viral, diversas medidas têm sido implantadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), como facilidade de realização de testes diagnósticos e disponibilização da vacina contra hepatite B. Esta última,foi instituída desde em 1998 e já imunizou mais de 71 milhões de pessoas, o que representa 75,3% da cobertura de

vacinas no país. Dados do Ministério da Saúde mostram que, após as três doses, mais de 90% dos adultos e 95% das crianças e adolescentes ficam imunizados contra a hepatite B.

Concomitantemente, o Ministério da Saúde introduziu testes rápidos para detecção das hepatites B e C no SUS, com o objetivo de estimular o diagnóstico precoce, reduzindo a progressão e a transmissão das doenças. Em 2011, foram distribuídos 15 mil testes rápidos para hepatite B e 15 mil para hepatite C. Em 2012, os números já chegaram a 436 mil para os dois tipos da doença.

O alcoolismo é outro grave problema causador de doença hepática grave. De acordo com o DATASUS, em 2001, ocorreram mais de 84 mil admissões hospitalares para tratamento de doenças relacionada com o uso abusivo de álcool, cerca de 4 vezes maior que as internações causadas por outras drogas. O longo tempo médio de internação, quase um mês, gera um custo anual de mais de R$60 milhões de reais ao sistema público de saúde.

Medidas de prevenção e educacionais são fundamentais para evitar hepatopatias crônicas causadas por estas patologias e, portanto, para diminuir a incidência das complicações graves como a coagulação intravascular disseminada e a insuficiência hepática.

Distúrbios trombóticos: estados de hipercoagulabilidade

Andrew I. Schafer

Os *estados de hipercoagulabilidade*, também denominados *trombofilias*, englobam um grupo de condições hereditárias ou adquiridas que causam uma tendência trombótica patológica ou risco de trombose.

Os estados de hipercoagulabilidade primária são anormalidades quantitativas ou qualitativas de proteínas específicas da coagulação que induzem um estado pró-trombótico. A maioria dessas condições envolve as mutações hereditárias e os polimorfismos que levam (1) à deficiência de um fator anticoagulante fisiológico ou (2) a um nível elevado de um fator pró-coagulante (Tabela 179-1). Particularmente quando combinados com outras mutações pró-trombóticas herdadas (interações multigênicas), esses estados de hipercoagulabilidade primária estão associados a uma predisposição vitalícia à trombose. Os estados de hipercoagulabilidade secundária, um grupo diverso de condições principalmente adquiridas, causam uma tendência trombótica por mecanismos mais complexos e frequentemente multifatoriais. O fator desencadeador de um evento trombótico clínico definido frequentemente ocorre após o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade secundária adquirida sobreposto a um estado de hipercoagulabilidade hereditária.

Tabela 179-1

Estados de hipercoagulabilidade primária

DEFICIÊNCIAS DE FATORES ANTITROMBÓTICOS
Deficiência de antitrombina (III) Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S
AUMENTO DOS FATORES PROTROMBÓTICOS
Fator Va (resistência à proteína C ativada; fator V de Leiden) Protrombina (mutação G20210A da protrombina) Fator IX Padua (fator IX de mutação R338L) Fatores VII, XI, IX, VIII; fator de von Willebrand; fibrinogênio (dados epidemiológicos; mecanismos moleculares desconhecida)

Estados de hipercoagulabilidade primária

Deficiência de Antitrombina III

Epidemiologia e fisiopatologia

A deficiência quantitativa ou qualitativa hereditária de antitrombina III leva a um acúmulo de fibrina e a uma propensão vitalícia à trombose (Capítulo 174). A antitrombina é o principal inibidor fisiológico da trombina e de outros fatores de coagulação ativados, e sua deficiência leva a uma atividade desregulada das proteases e da formação de fibrina.

A frequência de deficiência de antitrombina heterozigota assintomática na população geral pode ser de um em 350. A maioria desses indivíduos tem mutações clinicamente silenciosas e nunca apresenta manifestações trombóticas. A frequência da deficiência de antitrombina sintomática na população geral é estimada entre 1 em 2.000 e 1 em 5.000. Entre todos os pacientes atendidos com tromboembolismo venoso, a deficiência de antitrombina é detectada em cerca de apenas 1% a 2% deste subgrupo, mas é encontrada em cerca de 2,5% dos pacientes selecionados com trombose recorrente e/ou trombose em idade mais jovem (<45 anos).

Os pacientes com deficiência de antitrombina tipo I têm níveis plasmáticos proporcionalmente reduzidos de antitrombina antigênica e funcional que resultam de uma deficiência quantitativa da proteína normal. O comprometimento da síntese, a secreção disfuncional ou a instabilidade da antitrombina nos indivíduos com deficiência de antitrombina tipo I são causados por deleções de genes importantes, alterações de nucleotídeos únicos ou inserções curtas ou deleções no gene da antitrombina. Pacientes com deficiência de antitrombina tipo II têm níveis plasmáticos normais ou próximos da normalidade de antígenos acompanhados de níveis de baixa atividade, indicando uma molécula funcionalmente defeituosa. A deficiência do tipo II é causada por mutações pontuais específicas levando à substituição de um único aminoácido que produz uma proteína disfuncional. Mais de 250 mutações diferentes que causam deficiência de antitrombina tipo I ou tipo II foram reconhecidas até o presente.

O padrão de herança da deficiência de antitrombina é autossômico dominante. A maioria dos indivíduos afetados é heterozigoto, cujos níveis de antitrombina estão tipicamente em cerca de 40% a 60% do normal. Estes indivíduos podem ter manifestações clínicas plenas de hipercoagulabilidade por toda a vida. Em geral, os raros pacientes com deficiência de antitrombina homozigotos apresentam deficiência do tipo II com uma afinidade reduzida pela heparina, uma variante que está associada a um baixo risco de trombose em sua forma heterozigota; outras formas homozigotas de deficiência de antitrombina são provavelmente incompatíveis com a vida.

Deficiência de Proteína C

A deficiência de proteína C leva a uma produção desregulada de fibrina devido ao comprometimento da inativação dos fatores VIIIa e Va, dois cofatores essenciais na cascata da coagulação.

Epidemiologia

A prevalência de deficiência de proteína C heterozigota na população em geral é de aproximadamente 1 em 200 a 500. A deficiência de proteína C é encontrada em 2% a 5% de todos os pacientes com TEV.

Fisiopatologia

Assim como na deficiência antitrombina, as duas formas gerais de deficiência de proteína C são reconhecidas: tipo I, em que uma deficiência quantitativa de proteína está associada a um decréscimo proporcional no antígeno e na atividade da proteína C, e tipo II, em que defeitos qualitativos na proteína C são associados a redução desproporcional na atividade relativa da proteína C ao antígeno. Mais de 160 mutações são conhecidas por causar a deficiência de proteína C. Na deficiência tipo I mais comum, as mutações de deslocamento do quadro de leitura, nonsense ou missense podem causar diminuição prematura da síntese ou perda da estabilidade de proteína C. Na deficiência tipo II, as diferentes mutações podem causar anormalidades na ativação ou funcionamento da proteína C. O modo de herança da deficiência de proteína C é autossômico dominante. Como na deficiência de antitrombina, a maioria dos indivíduos acometidos são heterozigotos.

Deficiência de Proteína S

A proteína S é o principal cofator da proteína C ativada (PCA), e sua deficiência mimetiza a deficiência da proteína C, causando a perda de regulação da produção de fibrina por inativação defeituosa dos fatores VIIIa e Va.

Epidemiologia

A prevalência exata da deficiência de proteína S na população em geral é desconhecida mas é estimada em menos de 0,5%. Sua frequência em todos os pacientes avaliados para TEV (1% a 3%) é comparável, no entanto, a da deficiência de proteína C.

Fisiopatologia

A proteína S circula no plasma e uma fração forma um complexo com a proteína de ligação do C4b; apenas a proteína S livre, que normalmente constitui cerca de 35% a 40% da proteína S total, pode funcionar como um cofator da APC. Como ocorre nas deficiências de antitrombina e de proteína C, as formas quantitativa (tipo I) e qualitativa (tipo II) de deficiência hereditária da proteína S são conhecidas. Além disso, a deficiência de proteína S tipo III é caracterizada por níveis plasmáticos normais de proteína S total, mas níveis baixos de proteína S livre.

Um número relativamente pequeno de mutações específicas do gene da proteína S foi descrito até o presente. A maioria envolvendo mutações pontuais de deslocamento do quadro de leitura, nonsense ou missense.

Resistência à Proteína C Ativada (Fator V de Leiden)

Epidemiologia

A mutação do fator V de Leiden é frequente (3% a 7%) nas populações brancas sadias, mas parece ser bem menos prevalente ou até mesmo inexistente em certas populações negras e asiáticas. Em vários estudos, a resistência à PCA foi encontrada em amplas frequências variáveis (10% a 64%) em pacientes com TEV.

Fisiopatologia

A maior parte dos indivíduos com resistência funcional à PCA apresenta um ponto específico de mutação no gene para o fator V, que é um alvo crítico para a ação fisiológica anticoagulante da PCA. Esta mutação, denominada *fator V de Leiden*, substitui a guanina por adenina no nucleotídeo 1691 (G1691A), que leva à substituição do aminoácido de Arg504 por Gln e torna o fator Va incapaz de ser inativado pela PCA. A heterozigose para o fator V de Leiden transmitido de forma autossômica aumenta o risco de trombose em cinco a 10 vezes, enquanto a homozigose aumenta o risco por um fator de 50 a 100 vezes.

Mutação do Gene da Protrombina

A substituição de G por A no nucleotídeo 20210 do gene da protrombina está associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina e a um risco aumentado de trombose venosa. A frequência do alelo para essa mutação com ganho de função é de 1% a 6% na população composta por brancos, mas é muito menos prevalente em outros grupos raciais. A mutação G20210A da protrombina é encontrada em 3% a 8% em todos os pacientes com tromboembolismo venoso.

Outros Estados de Hipercoagulabilidade Primária

A primeira trombofilia ligada ao X foi relatada recentemente. Uma família com uma mutação com ganho de função no gene para o fator IX (fator de coagulação IX-R338L) tinha trombofilia juvenil associada ao aumento de cinco a dez vezes na atividade coagulante do fator IX (com níveis de proteína quantitativa normal). Os níveis elevados da atividade coagulante do fator VIII representam um fator de risco significativo para a trombose venosa, e estudos familiares sugerem que níveis elevados de fator VIII são geneticamente determinados frequentemente. Os níveis aumentados de fatores VII, IX e XI, fibrinogênio, von Willebrand e inibidor da fibrinólise ativada pela trombina, assim como níveis muito baixos do inibidor da via do fator tecidual, também podem conferir um maior risco. Muitas outras anormalidades hereditárias de sistemas antitrombóticos fisiológicos específicos podem estar associadas a uma tendência trombótica. A maioria dessas condições está limitada a relatos de casos ou estudos familiares, suas bases genéticas moleculares não são tão bem definidas e suas taxas de prevalência são desconhecidas, mas provavelmente são muito mais baixas do que as dos distúrbios descritos anteriormente. Os outros estados de hipercoagulabilidade primária incluem a

deficiência do cofator II da heparina, trombomodulina disfuncional e muitos distúrbios fibrinolíticos que levam ao comprometimento de degradação da fibrina, incluindo hipoplasminogenemia, displasminogenemia, deficiência do ativador plasminogênio e certas disfibrinogenemias que causam uma diátese trombótica e não hemorrágica.

Manifestações clínicas

Os estados de hipercoagulabilidade primária estão associados a complicações de tromboembolismo venoso predominantemente (ver Tabela 174-2 no Capítulo 174). A trombose venosa profunda dos membros inferiores e a embolia pulmonar são as manifestações clínicas mais frequentes. A trombose venosa ocorrendo em lugares incomuns inclui a tromboflebite superficial e tromboses de veias mesentéricas e cerebrais (ver Tabela 174-2 em Capítulo 174). A trombose arterial envolvendo as circulações coronária, cerebrovascular e periférica não está ligada a qualquer estado de hipercoagulabilidade primária, embora alguns relatos tenham descrito sua ocorrência com deficiência da proteína S e de antitrombina homozigota. A trombose venosa também pode resultar em oclusão arterial por embolia paradoxal através de um forame oval patente.

O episódio inicial de TEV pode ocorrer em qualquer idade em indivíduos com estados de hipercoagulabilidade primária, mas tipicamente ocorre na fase inicial da vida adulta. Frequentemente existe história familiar positiva de trombose. O risco de trombose varia entre cada estado de hipercoagulabilidade primária e é maior em pacientes com deficiências dos fatores antitrombóticos (Tabela 179-2); ele é acentuadamente elevado com a coexistência de múltiplas mutações protrombóticas. Os pacientes com estados de deficiência homozigota tendem a apresentar complicações trombóticas mais graves. Uma manifestação peculiar da deficiência homozigota de proteína C ou proteína S é a púrpura neonatal fulminante. Esta síndrome grave e algumas vezes fatal é causada por trombose disseminada de pequenos vasos cutâneos e subcutâneos que leva à necrose isquêmica. A púrpura fulminante fatal associada a uma diátese hemorrágica também foi descrita em um paciente com imunoglobulina adquirida G (IgG) da proteína C. Necrose de pele induzido por varfarina (Fig. 179-1) muito infrequentemente complica o início da terapia anticoagulante oral em pacientes com deficiência de proteína C ou proteína S heterozigotas. Devido a essas duas proteínas dependerem da vitamina K para sua função normal, seus níveis plasmáticos em pacientes com estados de deficiência hereditária podem atingir níveis próximos de zero dentro de poucos dias do início da terapia com varfarina, um antagonista da vitamina K, e levar a desequilíbrio pró-trombótico transitório e necrose cutânea causada por trombose vascular dérmica. Apesar disso, a anticoagulação oral é eficaz na profilaxia antitrombótica a longo prazo nesses pacientes.

Tabela 179-2

Estados de hipercoagulabilidade herdados (trombofilias): epidemiologia e risco de tromboembolismo venoso (TEV)

	Prevalência (%)		*Risco Relativo*	
TROMBOFILIA	**POPULAÇÃO GERAL**[*]	**TEV NÃO SELECIONADO**	**PRIMEIRO TEV**	**TEV RECORRENTE**
Deficiência de antitrombina	0,02-0,3	1-2	5-8	2,5
Deficiência de proteína C	0,2-0,5	2-5	5-8	2,5
Deficiência de proteína S	<0,5	1-3	1,7-8	2,5
Fator V de Leiden	3-7	10-65	5-10[†]	1,3
Fator II G20210A	1-6	3-8	1,5-3,8	1,4
FV de Leiden + FII G20210A	0,01	—	20-60	2,5

[*]Os dados referem-se à etnia branca. A prevalência de FV de Leiden e FII G20210A é <0,1% em africanos, afro-americanos e populações asiáticas.

[†]Risco relativo do primeiro TEV homozigoto com FV de Leiden é até 10 vezes maior (50-100).

Modificado de Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemostas*. 2009; 35:683-694.

FIGURA 179-1 A necrose de pele aguda em um paciente com deficiência de proteína C que foi tratado com heparina e varfarina para trombose venosa profunda que ocorreu após cirurgia de quadril eletiva.
O tratamento com varfarina foi retirado e a anticoagulação continuada com heparina. Enxerto de pele da área afetada era necessária. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed, Londres: Mosby; 2003.)

Na maioria dos pacientes com estados de hipercoagulabilidade primária, complicações trombóticas clínicas definidas parecem ser precipitadas por eventos pró-trombóticos adquiridos (p. ex., gravidez, uso de contraceptivos orais, cirurgia, traumatismo, imobilização), muitos dos quais são estados de hipercoagulabilidade secundária

discutidos subsequentemente. Em particular, a trombose complica a gravidez, especialmente no puerpério, em cerca de 30% a 60% das mulheres com deficiência de antitrombina, 10% a 20% com deficiência de proteína C ou proteína S e quase 30% das pacientes com resistência à PCA (fator V de Leiden), a menos que a anticoagulação profilática seja administrada durante este período.

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial (Capítulo 174) dos estados de hipercoagulabilidade primária demanda testes para cada um dos distúrbios individualmente, porque não existem testes de triagem disponíveis para determinar se um paciente pode ter uma determinada condição. O fator V de Leiden pode ser diagnosticado por um ensaio com base no DNA ou por um teste funcional para a resistência à PCA: o teste genético é necessário para distinguir entre estados heterozigotas e homozigotas. O ensaio baseado no DNA é necessário para identificar a mutação G20210A da protrombina. Em contraste, muitas mutações diferentes foram encontradas nos genes para antitrombina, proteína C e proteína S, de modo que os testes de DNA não são práticos para o diagnóstico destes estados de deficiência hereditária. Portanto, elas são detectadas por testes imunológicos e funcionais. Porque as deficiências ("qualitativas") do tipo II de antitrombina, proteína C e proteína S exibem níveis imunológicos normais, os ensaios funcionais para essas proteínas são melhores exames de triagem.

Uma abordagem de diagnóstico razoável neste momento é para fazer a triagem em pelo menos todos os pacientes "provavelmente trombofílicos" após o episódio inicial de TEV: indivíduos com (1) um evento registrado antes dos 50 anos, (2) histórico familiar positivo, (3) embolia pulmonar maciça ou submaciça, ou (4) trombose espontânea em local não comum (p. ex., intra-abdominal ou cerebral). A análise dos resultados de um estudo clínico randomizado recente mostrou que TEV recorrente não foi maior na presença do fator V de Leiden, mutação G20210A da protrombina, deficiência de antitrombina ou níveis elevados de fator VIII, XI ou homocisteína.[1] No entanto, não há ensaios clínicos controlados até hoje, que avaliaram o benefício do teste para trombofilia sobre o risco de TEV recorrente.[2] Embora a anticoagulação indefinida seja recomendada para pacientes que apresentaram dois ou mais eventos TEV, independentemente da presença de um estado de hipercoagulabilidade primária, o teste nesses indivíduos para trombofilia pode também ser útil para estratégias de análise familiar. Os indivíduos com trombose arterial geralmente não devem ser testados para qualquer uma dessas desordens devido aos estados hipercoaguláveis primários (Tabela 179-1) não estarem evidentemente associados a um risco elevado para trombose arterial. Em contraste, alguns dos estados de hipercoagulabilidade secundários, incluindo hiper-homocisteinemia e a síndrome antifosfolipídio (ver adiante), estão associados a um risco elevado assim como para trombose arterial.

Em geral, os testes para esses distúrbios não são recomendados imediatamente após um evento trombótico significativo, porém em pacientes clinicamente estáveis por pelo menos duas semanas após o término da terapia oral com anticoagulante após um episódio trombótico. A trombose ativa pode transitoriamente consumir e depletar

algumas das proteínas do plasma e levar a um diagnóstico equivocado de deficiência hereditária de antitrombina, de proteína C ou de proteína S. Além da trombose aguda, a gravidez, o uso de estrogênio, a doença hepática e a coagulação intravascular disseminada (CID) podem causar deficiências adquiridas de antitrombina, de proteína C ou proteína S. A anticoagulação também pode interferir em alguns dos testes funcionais para os estados de hipercoagulabilidade primária. O tratamento com heparina pode causar um declínio nos níveis de antitrombina até o limite da deficiência mesmo em indivíduos normais. Ao contrário, a varfarina pode elevar os níveis de antitrombina para os limites normais em pacientes que de fato tenham um estado de deficiência hereditária. A terapia com varfarina também reduz os níveis funcionais e, menos proeminentemente, os níveis imunológicos da proteína C e proteína S, potencialmente levando a erro diagnóstico de deficiência hereditária. Quando o exame for indicado em pacientes nos quais a interrupção da anticoagulação oral profilática for considerada de muito risco, os níveis de proteína C e proteína S podem ser determinados após a terapia com varfarina ter sido descontinuada sob cobertura com heparina por pelo menos duas semanas.

Conforme observado anteriormente, os ensaios funcionais são os melhores testes de triagem para as deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S, porque detectam defeitos quantitativos e qualitativos; ensaios antigênicos (imunológicos) detectam apenas deficiências quantitativas dessas proteínas. Entretanto, ensaios de coagulação funcionais para proteína C e proteína S podem produzir valores falsamente baixos, se a resistência à PCA estiver presente. A resistência à PCA pode ser diagnosticada por ensaios de coagulação mais recentes, com altas taxas de especificidade e sensibilidade, ou por análise do DNA de células mononucleares de sangue periférico para a mutação do fator V de Leiden.

Tratamento

O tratamento inicial da trombose venosa aguda ou da embolia pulmonar em pacientes com estados de hipercoagulabilidade primária não é diferente do empregado em pacientes sem defeitos genéticos (Caps. 37 e 81). Como ocorre em pacientes sem trombofilia conhecida, a terapia trombolítica deve ser considerada após trombose venosa maciça ou embolia pulmonar. O controle para o quadro agudo é iniciado com o mínimo de cinco dias de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular. A anticoagulação oral com varfarina pode ser iniciada no primeiro dia do uso de heparina e mantida por pelo menos seis meses em pacientes com TEV na ausência de fatores desencadeantes (p. ex., estado pós-operatório), com a regulação da dose para manter uma relação normalizada internacional (RNI) de tempo de protrombina entre 2,0 e 3,0.

A continuação da profilaxia com anticoagulantes orais além dos seis meses iniciais até 12 meses após o episódio agudo de TEV deve ser ponderada em relação à exposição continuada de cada paciente ao risco significativo de complicações hemorrágicas. Pacientes com estados de hipercoagulabilidade primária que apresentaram dois ou mais eventos trombóticos devem receber anticoagulação profilática indefinida com

varfarina (Capítulo 37). A anticoagulação indefinida ou vitalícia é indicada para indivíduos com trombose recorrente mesmo na ausência de estado de hipercoagulabilidade primária identificável.

A decisão de continuar a anticoagulação oral profilática além do período inicial após o primeiro episódio de trombose é mais difícil (Tabela 179-3). Após um único episódio de trombose, os pacientes com estado de hipercoagulabilidade hereditária provavelmente devem receber anticoagulação indefinida ou vitalícia caso seus episódios iniciais impuserem risco de vida ou ocorrerem em locais não habituais (p. ex., trombose venosa mesentérica, cerebral) ou se apresentarem mais de uma anormalidade genética pró-trombótica. Alguns autores também recomendam anticoagulação indeterminada e por longo tempo após um evento tromboembólico venoso inicial em pacientes cujo risco de recorrência seja elevado: aqueles com deficiências de heterozigoto isolado de antitrombina, proteína C ou proteína S e pacientes com homozigoto de fator V de Leiden. Na ausência dessas características, particularmente se o episódio inicial tiver sido precipitado por uma situação pró-trombótica adquirida transitória (p. ex., gravidez, estado pós-operatório, imobilização), é razoável neste momento descontinuar a terapia com varfarina após seis a 12 meses e administrar anticoagulação profilática subsequente apenas durante períodos de alto risco.

Tabela 179-3

Tratamento a longo prazo de pacientes com estado de hipercoagulabilidade primária

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO	TRATAMENTO
Alto risco ≥2 trombose espontânea 1 trombose espontânea com risco de morte 1 trombose espontânea em locais incomuns (p. ex., mesentérica, venosa cerebral) 1 trombose espontânea na presença de síndrome de antifosfolipídios, deficiência de antitrombina ou mais de um estado de hipercoagulabilidade simples	Anticoagulação indefinida ou anticoagulação crônica para toda a vida
Risco moderado 1 trombose com estímulo protrombótico adquirido	Profilaxia vigorosa durante as situações de alto risco
Assintomático	

Modificado de Bauer K. Approach to thrombosis. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:330-342.

Indivíduos assintomáticos com trombofilia conhecida que não apresentaram complicações trombóticas prévias não demandam anticoagulação profilática exceto durante períodos de alto risco para trombose. Já que cerca de metade dos parentes de primeiro grau de um paciente com estado de hipercoagulabilidade primária podem ser afetados, estes indivíduos devem ser aconselhados acerca das implicações de se fechar um diagnóstico.

O controle de gravidez em mulheres com estados de hipercoagulabilidade primária

exige consideração especial devido ao alto risco de trombose, particularmente no puerpério. As mulheres com trombofilia que tiveram trombose — previ e provavelmente também mulheres assintomáticas com trombofilia — devem receber anticoagulação profilática durante toda a gravidez e por quatro a seis semanas no pós-parto, um período de risco particularmente alto. Derivados da cumarina atravessam a placenta e podem causar teratogênese ou sangramento no feto; portanto, anticoagulantes orais não devem ser utilizados durante a gestação. A heparina não atravessa a placenta e não causa estas complicações para o feto. Portanto, a heparina não fracionada ou a heparina de baixo peso molecular é o anticoagulante de escolha durante o período gestacional. Nem varfarina ou heparina induzem um efeito anticoagulante em uma criança que é amamentada quando a medicação é dada a uma mãe em período de lactação; sendo assim, qualquer uma dessas medicações pode ser administrada com segurança, no período pós-parto.

Devido à necrose cutânea induzida por varfarina (Fig. 179-1) ser um problema raro, a triagem de todos os pacientes para a deficiência hereditária de proteína C e proteína S, condições que são conhecidas por predisporem a esta complicação, não é indicada antes de iniciar a terapia com varfarina. A maioria dos casos pode ser evitada a partir do início da terapia com varfarina sem doses de ataque altas e por uma cobertura concomitante com heparina. Quando a complicação ocorrer de fato, manifestando-se por regiões cutâneas necróticas dolorosas avermelhadas e subsequentemente enegrecidas dentro de poucos dias ao início da varfarina, a terapia com este anticoagulante deve ser descontinuada imediatamente, seguida por administração da vitamina K e pelo início do uso de heparina (Capítulo 37). O emprego do plasma fresco congelado ou de concentrado de proteína C purificada para normalizar os níveis de proteína C pode rapidamente melhorar os resultados. Apesar desta complicação rara, a varfarina é o anticoagulante profilático de longo prazo efetivo para pacientes com deficiência hereditária de proteína C e proteína S.

Concentrados de antitrombina III purificada do plasma humano normal podem ser um tratamento paralelo útil à anticoagulação nos pacientes “resistentes à heparina”, que representam casos incomuns de deficiência de antitrombina tipo II, e em pacientes deficientes de antitrombina com trombose recorrente, apesar de anticoagulação adequada. A infusão de concentrado de antitrombina também pode ser considerada em algumas situações peroperatórias ou obstétricas nas quais a anticoagulação impõe um risco de hemorragia inaceitável.

Estados de hipercoagulabilidade secundária

Definição

Os estados de hipercoagulabilidade secundária (Fig. 179-2) são diversos, principalmente patologias adquiridas, que predispõem os pacientes à trombose por mecanismos fisiopatológicos multifatoriais e complexos. Muitas dessas condições também representam os estímulos precipitantes adquiridos para eventos trombóticos clínicos em

indivíduos com predisposição genética (estados de hipercoagulabilidade primária). Embora cada um destes distúrbios cause trombose principalmente através de anormalidades no fluxo sanguíneo (reologia), da composição do sangue (função dos fatores de coagulação e das plaquetas) ou dos vasos sanguíneos, múltiplos mecanismos sobrepostos operam em muitos deles.

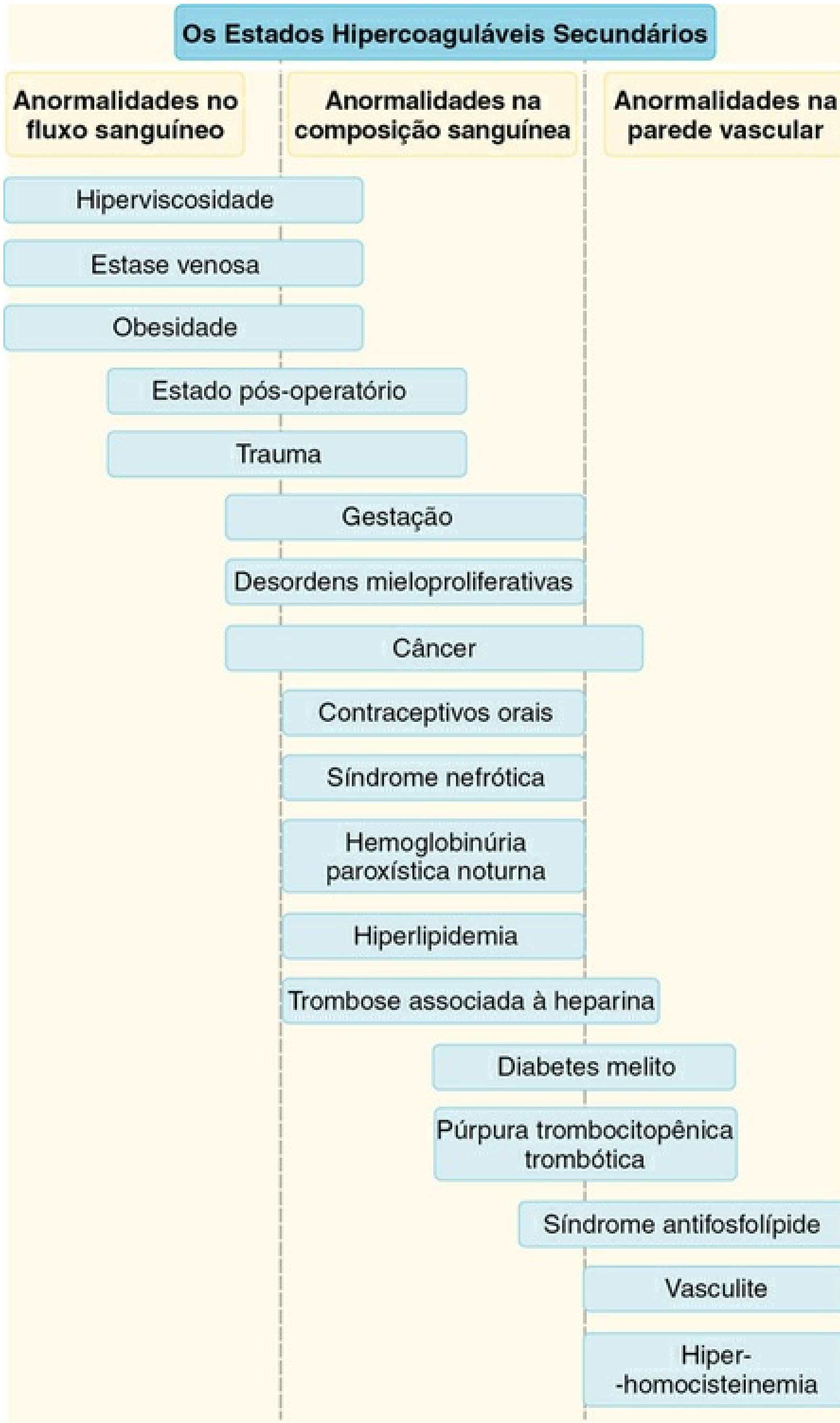

FIGURA 179-2 Estados de hipercoagulabilidade secundária
A base fisiopatológica de risco trombótico nesses diversos distúrbios é complexa e multifatorial. Os principais mecanismos de trombose para as diferentes estados de hipercoagulabilidade secundária são mostradas com base na tríade de Virchow de trombogênese: anormalidades no fluxo sanguíneo, anormalidades na composição do sangue e anormalidades da parede do vaso.
(Modificado de Schafer AI. The primary and secondary hypercoagulable states. In: Schafer AI, ed. *Molecular Mechanisms of Hypercoagulable States.* New York: Chapman & Hall; 1997:16.)

Hiper-homocisteinemia

A hiper-homocisteinemia é secundária a níveis sanguíneos elevados de homocisteína, um aminoácido sulfidrílico derivado da metionina por uma via de transmetilação (E-Fig. 179-1). A homocisteína é remetilada em metionina ou catabolizada em cistationina. A

principal via de remetilação exige a presença de folatos e cobalamina (vitamina B_{12}) e envolve a ação da metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR); uma via de remetilação menor é mediada pela betaína-homocisteína metiltransferase. Alternativamente, a homocisteína é convertida a cistationina em uma via de transulfuração catalisada pela cistationina β-sintase (CBS), com a piridoxina sendo usada como um cofator.

Os estados de deficiência de CBS homozigotos que levam à hiper-homocisteinemia grave (homocistinúria) (Capítulo 216) causam doença aterosclerótica arterial prematura e TEV, assim como retardo mental, defeitos neurológicos, ectopia do cristalino e anormalidades esqueléticas. Adultos com deficiência de CBS heterozigota, resultando em hiper-homocisteinemia leve a moderada, podem ter apenas manifestações trombóticas venosas ou arteriais. A hiper-homocisteinemia resultante de defeitos hereditários na via de remetilação geralmente envolve a atividade reduzida da MTHFR. Em indivíduos homozigotos com a mutação C677T autossômica recessiva do gene *MTHFR*, que ocorre em 15% de certas populações, pode ocorrer a hiper-homocisteinemia moderada, que é corrigível com o ácido fólico, mas não parece ser relacionado com o risco de trombose venosa. Causas adquiridas de hiper-homocisteinemia em adultos mais comumente envolvem deficiências nutricionais dos cofatores necessários para o metabolismo da homocisteína, incluindo a piridoxina, a cobalamina e o folato.

A hiper-homocisteinemia adquirida e hereditária provavelmente é um fator de risco para trombose arterial e venosa. O mecanismo da trombose e da aterogênese induzidas por homocisteína envolve efeitos complexos e provavelmente multifatoriais sobre a parede dos vasos. A homocisteína pode causar lesão endotelial vascular, conversão da superfície endotelial dos vasos sanguíneos de antitrombótica para pró-trombótica e proliferação de células musculares lisas. Estes efeitos tóxicos da homocisteína sobre as paredes dos vasos podem ser mediados pelo estresse oxidativo.

A suplementação vitamínica com folato, piridoxina e cobalamina pode normalizar níveis sanguíneos elevados de homocisteína. Contudo, vários testes clínicos prospectivos de terapia de redução da homocisteína falham em reduzir os eventos vasculares em pacientes com doença vascular estabelecida. Ainda permanece não estabelecido se a falta do benefício clínico com a terapia vitamínica redutora da homocisteína indica que a homocisteína não é um fator aterogênico direto, ou que a terapia vitamínica nesses casos possa ter outro efeito deletério compensatório, ou que possivelmente outros mecanismos aconteçam.

Malignidade

Várias anormalidades da hemostasia estão envolvidas no estado de hipercoagulabilidade em pacientes com câncer, muitas das quais iniciam um processo sistêmico de CID crônica (Capítulo 178). A tendência trombótica de pacientes com câncer também pode estar relacionada a fatores mecânicos, como a imobilidade ou uma massa tumoral volumosa comprimindo os vasos, e a condições comórbidas, como a disfunção hepática secundária a metástases, sepse, cirurgia e os efeitos pró--trombóticos de certos agentes antineoplásicos.

A incidência de complicações trombóticas em pacientes com câncer depende, em parte, do tipo de malignidade. A hipercoagulabilidade parece ser mais proeminente em pacientes com câncer de pâncreas (Capítulo 200), adenocarcinomas das vias gastrointestinais (Caps. 198 e 199) ou pulmão (Capítulo 197), câncer de ovário (Capítulo 205) e malignidades hematológicas. A presença de malignidade subjacente representa um risco independente de trombose no estado pós-operatório. A trombose ocorre mais comumente em pacientes com malignidade estabelecida, ou paralelamente ao diagnóstico de malignidade. Nesses pacientes, o risco de trombose venosa foi encontrado para ser maior nos primeiros meses após o diagnóstico de malignidade, e depois diminui progressivamente durante os 15 anos subsequentes. O mesmo amplo estudo de controle de caso mostrou que o risco de trombose venosa em pacientes com câncer é de aproximadamente 12 a 17 vezes maior naqueles que tem o fator V de Leiden ou a mutação G20210A da protrombina.[3]

As manifestações trombóticas mais comuns em pacientes com neoplasias são a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, porém complicações trombóticas mais infrequentes e distintas também são encontradas. A síndrome de Trousseau, caracterizada por trombofebite superficial migratória dos membros superiores ou inferiores, está ligada fortemente ao câncer. A endocardite trombótica não bacteriana envolve vegetações de fibrina-plaquetas nas valvas cardíacas, que produzem manifestações por embolização sistêmica (Capítulo 60). Dos casos de endocardite trombótica não bacteriana, 75% têm malignidade subjacente à autopsia. A síndrome de Trousseau e a endocardite trombótica não bacteriana estão altamente associadas a adenocarcinomas. A ocorrência de ambas as síndromes em pacientes sem câncer conhecido demanda uma pesquisa mais rigorosa para malignidade oculta do que em pacientes com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A microangiopatia trombótica (Capítulo 175), caracterizada por hemólise com fragmentação das hemácias, trombocitopenia e trombose microvascular por envolvimento de órgãos-alvo, ocorre em cerca de 5% dos pacientes com carcinomas metastáticos, mais comumente com locais primários no estômago (Capítulo 198), pulmão (Capítulo 197) e mama (Capítulo 204).

Tratamento Rx

O tratamento do TEV agudo em pacientes com câncer deve ser iniciado como em outros pacientes, mas a anticoagulação profilática subsequente deve ser mantida enquanto a malignidade ativa estiver presente. A anticoagulação pode ser difícil em muitos pacientes com câncer; estes pacientes podem ser resistentes à profilaxia com varfarina. A anticoagulação pode ser complicada por hemorragia intratumoral. O tratamento em longo prazo de pacientes com câncer com heparina de baixo peso molecular após o TEV (Capítulo 37) reduz recorrências e, possivelmente, diminui complicações decorrentes de sangramentos quando comparado com o tratamento com varfarina.[4]

Distúrbios Mieloproliferativos e Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A trombose e o sangramento aparentemente paradoxal são as causas principais de morbidade e mortalidade nos distúrbios mieloproliferativos (Capítulo 169) e na HPN, um distúrbio de células tronco relacionados a hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 163). Na policitemia vera não controlada (Capítulo 169), a viscosidade aumentada do sangue total contribui para a tendência trombótica. A trombocitose, a função plaquetária anormal ou outros fatores menos compreendidos provavelmente também estão envolvidos no defeito hemostático dos distúrbios mieloproliferativos e na hemoglobinúria paroxística noturna.

Além da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar, algumas manifestações trombóticas distintas são observadas. A trombose venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari) e tromboses venosas porta e outras tromboses venosas intra-abdominais (Capítulo 145) estão associadas a distúrbios mieloproliferativos e à hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 163) e podem ser as manifestações iniciais da doença. Os distúrbios mieloproliferativos, particularmente a policitemia vera (Capítulo 169) e a trombocitemia essencial (Capítulo 169), podem causar eritromelalgia uma síndrome de trombose microvascular manifestada por dor intensa acompanhada de calor, escurecimento e eritema mosqueado, algumas vezes lembrando livedo reticularis, em uma distribuição em placas nos membros, mais comumentemente nos pés; a isquemia microvascular digital progredindo para a insuficiência vascular e gangrena pode se suceder (Capítulo 80). Um amplo espectro de manifestações neurológicas pode ser causado por isquemia vascular cerebral, especialmente na trombocitemia essencial.

Tratamento Rx

O tratamento da TEV nos distúrbios mieloproliferativos e na hemoglobinúria paroxística noturna deve ser iniciado como nos pacientes que não apresentam estes distúrbios hematológicos. Em pacientes com trombose associada à policitemia vera, o hematócrito deve ser mantido nos limites normais com flebotomias e/ou quimioterapia, ou com ambos (Capítulo 169). A baixa dose de aspirina (100 mg diariamente) pode prevenir complicações trombóticas sem o aumento da incidência de sangramento importante em pacientes com policitemia vera que não apresentem contraindicações a tal tratamento. [5] Em pacientes com trombocitopenia essencial, a citorredução de um número elevado de plaquetas deve ser alcançada com quimioterapia (Capítulo 169).

Síndrome Antifosfolípide

A síndrome antifosfolípide (Capítulo 177) é caracterizada por trombose venosa e arterial, abortos espontâneos recorrentes (que também podem ser secundários à trombose), trombocitopenia e uma variedade de manifestações neuropsiquiátricas. A síndrome está

associada a um grupo heterogêneo de autoanticorpos que se ligam aos complexos proteína-fosfolipídios aniônicos, cujo cofator proteico é a β_2-glicoproteína I. Os pacientes com esta síndrome têm uma combinação de testes positivos para detectar diferentes anticorpos plasmáticos proteína-antifosfolipídios (p. ex., anticorpos anticardiolipina) e testes de coagulação com base em fosfolipídios (anticoagulantes lúpicos) (Capítulo 265). Os efeitos pró-trombóticos predominantes desses anticorpos provavelmente são relacionados à parede vascular.

A trombose venosa profunda e a embolia pulmonar são os eventos trombóticos mais comuns nesses pacientes. Os eventos cerebrovasculares são as complicações trombóticas arteriais mais comuns e são manifestadas por acidente vascular cerebral, ataques isquêmicos transitórios (Capítulo 414), demência por múltiplos infartos (Capítulo 409) ou oclusão da artéria retiniana. A oclusão vascular periférica e intra-abdominal é encontrada mais raramente. Cerca de um terço desses pacientes apresenta vegetações não bacterianas nas valvas cardíacas (endocardite de Libman-Sacks). As complicações obstétricas mais proeminentes são os abortos espontâneos recorrentes e o retardo do crescimento fetal, que provavelmente são devidos a trombose do vaso placentário. Alguns pacientes apresentam uma síndrome antifosfolípide "catastrófica", envolvendo uma série de eventos oclusivos vasculares agudos e algumas vezes fatais ou "tempestade trombótica". As complicações trombóticas são limitadas em grande parte a pacientes com síndrome antifosfolípide primária ou pacientes nos quais os anticorpos estão associados à colagenose vascular, e não a medicamentos ou infecções.

Tratamento Rx

O tratamento agudo da trombose nesses pacientes é essencialmente o mesmo usado em outros indivíduos. A monitoração da anticoagulação com heparina é difícil em pacientes portadores de anticoagulante lúpico já que eles podem apresentar um TTPa prolongado basal; o uso de heparina de baixo peso molecular que não exija monitoração pode contornar esse problema. A varfarina é efetiva em prevenir a trombose recorrente, mas em geral demanda uma terapia prolongada com doses suficientes para atingir uma RNI de 2,0 a 3,0.[6] Nenhum tratamento estabelecido de mulheres com síndrome antifosfolípide mostrou prevenir a perda fetal recorrente. O tratamento durante a gravidez com prednisona e ácido acetilsalicílico não é efetivo em promover o parto com o feto vivo e pode aumentar o risco de prematuridade.

Gravidez, Contraceptivos Orais e Terapia de Reposição Hormonal

A fisiopatologia da hipercoagulabilidade associada à gravidez (Capítulo 247) envolve um estado progressivo de CID durante todo o curso da gestação. A ativação do sistema de coagulação é iniciada localmente na circulação uteroplacentária, onde a placenta é a fonte de uma geração aumentada de trombina. A ativação plaquetária e a reposição (*turnover*)

aumentada de plaquetas também ocorrem durante a gestação normal, e cerca de 8% das mulheres sadias têm trombocitopenia leve no termo. Simultaneamente, o sistema fibrinolítico é progressivamente inibido durante toda a gravidez devido à ação do inibidor do ativador de plasminogênio placentário tipo 2. O efeito final dessas alterações na coagulação é produzir um estado de hipercoagulabilidade que torna a gestante vulnerável à trombose, particularmente no puerpério. Essas alterações sistêmicas são compostas por fatores mecânicos e reológicos pró-trombóticos na gravidez, inclusive a estase venosa nos membros inferiores causada pelo útero gravídico, lesão venosa pélvica durante o parto e traumatismo pela cesariana. Os contraceptivos orais induzem um estado pró-trombótico por efeitos pró-coagulantes aumentados e efeitos anticoagulantes fisiológicos diminuídos. O uso de contraceptivos orais está associado a um elevado risco para trombose venosa, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, particularmente durante o primeiro ano de uso (Capítulo 246). Inesperadamente, contraceptivos orais de terceira geração que contêm menos estrógeno e um progestágeno diferente apresentam um risco duplicado para o tromboembolismo venoso quando comparado com os contraceptivos de segunda geração. O emprego de reposição hormonal pós-menopausa aumenta o risco de tromboembolismo venoso profundo em duas a 3,5 vezes, pelo menos durante o primeiro ano. A terapia de reposição hormonal não traz nenhum benefício e, possivelmente, até mesmo ocasione um efeito negativo sobre o risco de doença arterial (Capítulo 248).

A trombose venosa profunda e a embolia pulmonar são as complicações trombóticas mais comuns da gravidez e do uso de contraceptivos orais ou da terapia de reposição hormonal. Os estados de hipercoagulabilidade primária coexistentes são um fator de risco aditivo em todas essas circunstâncias. Na ausência de uma história familiar clara de tromboembolismo venoso, entretanto, existem poucas justificativas para pesquisar mutações pró-trombóticas na gravidez ou antes de se iniciar a terapia de reposição hormonal ou outros contraceptivos orais. O avançar da idade, um número crescente de partos, parto cesariano, repouso no leito ou imobilização prolongados, obesidade e tromboembolismo prévio são fatores de risco pró-trombóticos adicionais nas mulheres grávidas. A maioria dos eventos trombóticos associados à gravidez ocorre no período periparto, especialmente após o parto. Considerações especiais para anticoagulação em casos de gestação são descritas na seção de tratamento dos estados hipercoaguláveis primários.

Estado Pós-operatório, Imobilização e Traumatismo

A trombose pós-operatória (Capítulo 441) é causada por uma combinação de fatores mecânicos locais, incluindo fluxo sanguíneo venoso diminuído nos membros inferiores e alterações sistêmicas na coagulação (Capítulo 81). O nível de risco de trombose pós-operatória depende em grande parte do tipo de cirurgia realizada. Provavelmente, ele é composto por fatores de risco coexistentes, como um estado de hipercoagulabilidade primária hereditária subjacente, neoplasias, idade avançada e procedimentos cirúrgicos prolongados. Complicações trombóticas no pós-operatório (trombose venosa e embolia

pulmonar) frequentemente são assintomáticas, mas são detectadas por exames não invasivos. A incidência de trombose venosa profunda após procedimentos cirúrgicos gerais é de cerca de 20% a 25%, com quase 2% destes pacientes apresentando embolia pulmonar clinicamente significativa. O risco de trombose venosa profunda após cirurgia de quadril e reconstrução do joelho varia de 45% a 70% sem profilaxia, e a embolia pulmonar clinicamente significativa ocorre em 20% dos pacientes submetidos à cirurgia de quadril. O risco de trombose pós- operatória após cirurgias urológica e ginecológica aproxima-se mais do encontrado em procedimentos de cirurgia geral. Embora o processo de trombose geralmente comece intraoperatoriamente ou dentro de poucos dias da cirurgia, o risco desta complicação pode ser postergado além do momento da alta hospitalar, particularmente nos pacientes submetidos à substituição do quadril.

Pacientes que estão restritos ao leito ou que realizam viagens aéreas prolongadas estão sujeitos a risco aumentado de TEV. O TEV também é uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade de sobreviventes de traumatismos importantes, e a trombose venosa profunda assintomática dos membros inferiores foi detectada por venografia em mais de 50% de pacientes traumatizados hospitalizados (Capítulo 112). O risco de trombose venosa após traumatismo é aumentado pela idade avançada, necessidade de cirurgia ou transfusões e pela presença de fraturas de membros inferiores ou lesão da medula espinal.

Métodos mecânicos de profilaxia contra o TEV devem ser considerados em pacientes no pós-operatório com alto risco e pacientes acamados por condições médicas, quer em associação de profilaxia anticoagulante ou em pacientes que apresentem um risco elevado para sangramento sem anticoagulação. Os métodos incluem meias elásticas de compressão gradual, compressão pneumática intermitente e bomba plantar de retorno venoso. Para viajantes de longa distâncias com trombofilias, o uso correto de meias compressivas abaixo do joelho ou uma dose profilática de heparina de baixo peso molecular aplicada antes da partida é recomendada em adição a medidas gerais, como a prevenção da desidratação e o alongamento frequente dos músculos da panturrilha.

Grau A

1. Kearon, C., Julian, J. A., Kovacs, M. J., et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thrombboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008; 112:4432–4436.
2. Cohn D, Vansenne F, de Borgie C, et al. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD007069.
3. Blom, J. W., Doggen, C. J., Osanto, S., et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293:715–722.
4. Lee, A. Y., Levine, M. N., Baker, R. I., et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:146–153.
5. Landolfi, R., Marchioli, R., Kutti, J., et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in

polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004; 350:114–124.

Leituras sugeridas

Coppola, A., Tufano, A., Cerbone, A. M., et al. Trombofilia hereditária: implicações para a prevenção e o tratamento da tromboembolismo venoso. *Semin Thromb Hemostas*. 2009; 35:683–694. *Revisão de abordagens para profilaxia e tratamento da tromboembolismo venoso nos pacientes com trombofilia, com base naepidemiologia e avaliação de risco.*

Houbballah, R., LaMuraglia, G. M. Problemas de coagulação: diagnóstico e tratamento de coagulopatias oculta. *Semin Vasc Surg*. 2010; 23:221–227. *Uma visão global prática de diagnóstico e tratamento de estados de hipercoagulabilidade, com um foco particular em pacientes com tromboembolismo vistos pelo especialista vascular.*

Lim, W. Síndrome de Anticorpos Antifosfolípides. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2009; 233–239. *Artigo conciso da abordagem clínica para pacientes com síndrome antifosfolípide, com ênfase na administração.*

Luxembourg, B., Delev, D., Geisen, C., et al. Base molecular da deficiência de antitrombina. *Thromb Haemost*. 2011; 105:635–646. *Revisão citando quase 90 mutações diferentes.*

No Brasil

Diversos pesquisadores no Brasil vêm estudando a frequência e mesmo a conduta em pacientes com trombofilia. O fator genético mais prevalente identificado no Brasil foi a mutação do fator V de Leiden. Entre pacientes com trombose foi encontrado em 20% dos casos, enquanto em controles normais em 2% em trabalho realizado na Universidade Estadual de Campinas. Em Minas Gerais, a mutação do fator V de Leiden foi detectada em heterozigose com a frequência de 7,52% e em homozigose 0,36%. A mutação da protrombina em 5,9% em heterozigose e 0,18% em homozigose. Em Pernambuco, entre pessoas investigadas para trombofilia, 13,3% mostravam presença do fator V de Leiden sendo 92% deles em heterozigose. Em São Paulo, considerando-se pacientes em investigação de trombofilia, encontrou-se 7,2 % de pacientes com mutação do fator V de Leiden, e 5,6% com protrombina mutante. Interessante neste estudo foi a detecção de alterações ligadas a proteínas C e S em grande porcentagem de pacientes, provavelmente denotando a realização de exames na vigência de anticoagulante oral ou em fase aguda de trombose, fato este contraindicado.

Quanto ao tratamento, a maioria dos serviços brasileiros usa indiscriminadamente a heparina de baixo peso molecular ou a heparina convencional na fase aguda passando-se para a anticoagulação oral. Estão disponíveis no Brasil além dos cumarínicos, o Ximegatran e a Dabigatrana.

Bibliografia

Arruda V, Annichino-Bizzacchi JMA et al. Factor V Leiden is common in a Brazilian population. American Journal of hematology; 3 242,1995.

Guimaraes, S., et al. Mutações predisponentes à trombofilia em indivíduos de Minas Gerais- Brasil com suspeita clínica de trombose. *RBHH*. 2009; 31:19.

Ramos, C., et al. Frequência do fator V Leiden em indivíduos sob investigação de Trombofilia, Recife, Pernambuco. *RBHH*. 2006; 28:131.

Guerra, J. C.C., et al. Prevalence of thrombophilia in 444 patients with thrombosis clinical suspicion studied in Albert

Einstein Hospital. *Blood*. 2006; 108:S4088.

Medicina transfusional

Lawrence T. Goodnough

Desenvolvimento da medicina transfusional

As questões relativas à transfusão e conservação sanguíneas compreendem a segurança do sangue, o estabelecimento de claras diretrizes orientadoras quanto ao uso do sangue e de seus componentes, as novas estratégias usadas para a conservação do sangue, as mais recentes alternativas para a transfusão sanguínea e o consentimento informado para a transfusão. As amplas estruturas de base da medicina transfusional são formadas pelos locais de coleta de sangue, pelos serviços transfusionais realizados no ambiente hospitalar, pelos laboratórios de pesquisa e pelo setor comercial.

O especialista em medicina transfusional

A administração médica do banco de sangue envolve as questões relacionadas ao estoque e à segurança do sangue, assim como supervisiona as políticas e os procedimentos laboratoriais (Fig. 180-1). O manuseio do serviço de transfusão também coordena as atividades de transfusão e conservação do sangue, além de servir como consultora a médicos cujos pacientes são submetidos a grandes transfusões, aféreses ou transplantes ou quem apresenta dificuldades de encontrar hemocomponentes compatíveis. Por fim, o especialista em medicina transfusional supervisiona a garantia da qualidade, a fim de satisfazer os requisitos reguladores e de acreditação.

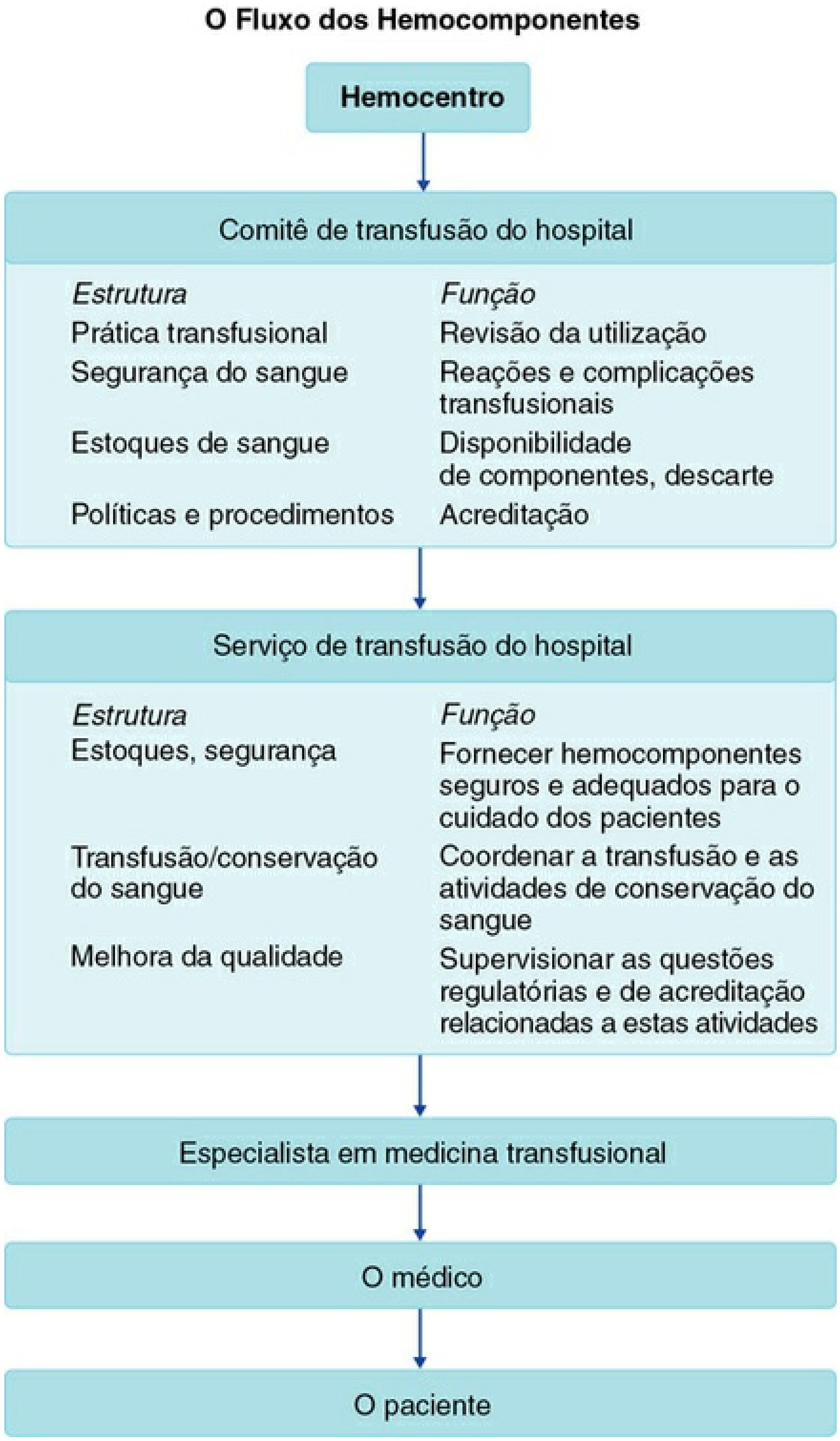

FIGURA 180-1 O comitê e o serviço de transfusão do hospital podem ajudar o corpo clínico a tratar a disponibilidade, segurança e uso de produtos de sangue. (De Goodnough LT. What is a transfusion medicine specialist? *Transfusion.* 1999;39:1031-1033.)

Transfusão

Em todo o mundo, estima-se que mais de 75 milhões de unidades de sangue total sejam anualmente doadas. Nos Estados Unidos, a transfusão anual de mais de 13 milhões de unidades equivale à realização de um procedimento transfusional a cada 0,39 segundo.

Disponibilidade de Sangue

Os hemocentros devem estar aptos a fornecer sangue em resposta a crises agudas. As faltas esporádicas de sangue e hemoderivados (p. ex., concentrados de hemácias, plaquetas, albumina, imunoglobulinas intravenosas e concentrados de fatores de coagulação) podem causar mortes. Tais faltas vêm sendo atribuídas a interrupções na produção, à adoção de critérios cada vez mais estritos para o aceite de doadores, às solicitações de devoluções de produtos, ao maior uso (inclusive o uso não aprovado) destes compostos e outras questões mercadológicas.

Nos Estados Unidos, o *Department of Health and Human Services* monitora hemocentros comunitários sentinelas e serviços hospitalares de transfusão, afim de rastrear as coletas de sangue e a atividade transfusional. As transfusões e as atividades de coleta de sangue atingiram o ápice em 1986 e depois diminuíram até 1994. No entanto, as transfusões e as coletas de sangue aumentaram 8,0% em 1997, 10,2% em 1999 e, após isso, estima-se que se elevem entre 4% e 5% todos os anos.

A Cruz Vermelha norte-americana, que fornece cerca de metade de todos os hemocomponentes nos Estados Unidos, costuma possuir um estoque de produtos eritrocitários suficiente para 3 ou 4 dias; porém, alguns centros independentes possuem reservas maiores. O uso de concentrados de hemácias congeladas, quando há falta de hemocomponentes em estoque, é limitado, já que a validade destes produtos após descongelamento é de apenas 24 horas; porém, um sistema fechado e automatizado de glicerolização e desglicerolização aumenta esta validade para 2 semanas. Com este sistema, muitos hemocentros e serviços de transfusão podem expandir seus inventários de hemácias disponíveis como reservas. Após desastres, de causas humanas ou naturais, os suprimentos de sangue disponíveis são adequados a curto prazo e podem ser rapidamente transportados por grandes distâncias. Em razão da necessidade de manutenção de reservas, a coleta de sangue deve superar rotineiramente a necessidade prevista de transfusões de sangue.

Transfusão de Hemácias

Sangue Total

Uma unidade de sangue é coletada pela doação de 450 mL ± 10% com um anticoagulante de citrato, que também contém fosfato e dextrose. O conteúdo de eritrócitos e de hemoglobina é variável e dependente do hematócrito do doador e do volume exato obtido na doação.

O sangue total é armazenado a 4 ± 2° C para diminuir a utilização de adenosina trifosfato pelos eritrócitos e preservar a viabilidade destas células, que deve ser de pelo menos 70% ao fim de 35 dias de estocagem. Após 10 dias de armazenamento, todo o 2,3-difosfoglicerato presente nas hemácias se perde, mas até 50% é regenerado nas 8 primeiras horas após a transfusão.

Nos países ocidentais, porém, o sangue total raramente é utilizado, já que, em poucas horas ou dias, alguns fatores da coagulação (principalmente os fatores V e VIII), e as plaquetas diminuem em quantidade ou perdem a viabilidade. Após o armazenamento por 7 dias a 4° C, as concentrações de fator VIII caem para 0,32 ± 0,09 IU/mL, os níveis

de fator V caem para 0,78 ± 0,15 IU/mL. A 4° C, as plaquetas mudam de forma, passando de discoides a esféricas, o que é irreversível após 8 horas, e sua sobrevida *in vitro* é reduzida a 2 dias.

Componentes com Hemácias

As hemácias são fornecidas em diversos formatos, que diferem quanto à presença de soluções aditivas e à extensão da remoção de leucócitos. As soluções que contêm combinações de salina, adenina, fosfato, bicarbonato, glicose e manitol fornecem a melhor viabilidade de eritrócitos durante a estocagem e permitem uma estocagem de até 42 dias. Os eritrócitos mantidos ou não em soluções aditivas podem ser usados de maneira intercambiável, com exceção das hemácias mantidas em solução aditiva que não são recomendadas em exsanguíneo-transfusões ou em transfusões maciças em recém-nascidos.

Os concentrados de hemácias devem ser refrigerados até o momento da transfusão, dado o risco de proliferação bacteriana dentro da bolsa quando esta é mantida em temperatura ambiente. Os eritrócitos mantidos fora da geladeira por 30 minutos ou mais não podem retornar ao estoque. Uma unidade de eritrócitos deve ser infundida em até 4 horas.

Hemocomponentes Celulares Irradiados

Os hemocomponentes celulares irradiados com raios gama são usados para prevenir a ocorrência de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro associada à transfusão (veja adiante).

Hemocomponentes Deleucotizados

Os leucócitos são removidos dos hemocomponentes através defiltração. Um componente deleucotizado é definido como aquele que possui menos que 5×10^6 leucócitos residuais por litro, sendo que 100% das amostras testadas devem obedecer a este padrão. A remoção dos leucócitos deve ser feita enquanto as células ainda estão intactas filtrando-se o sangue o mais rápido possível após a coleta.

A redução na concentração de leucócitos reduz a incidência da aloimunização pelos antígenos leucocitários humanos (HLA) em receptores submetidos a transfusões múltiplas; no entanto, taxas de imunização entre 10% e 25% ainda são observadas em mulheres que já foram expostas a aloantígenos de HLA por gestações anteriores. A redução de leucócitos tem menos impacto sobre as doações de plaquetas randômicas, dada a importância de fatores não imunológicos na má resposta às plaquetas transfundidas.

A redução de leucócitos também diminui o risco de reações febris não hemolíticas após a transfusão de concentrado de hemácias ou plaquetas. Muitos dos estudos realizados, mas não todos, sugerem a existência de um impacto benéfico da redução de leucócitos sobre a taxa de infecções pós-operatórias. Não se conhece o impacto desta redução na incidência da doença do enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão.

Prevenção da Transmissão do Citomegalovírus

Um pequeno número de estudos acerca da redução da concentração de leucócitos antes do armazenamento sugeriu sua eficácia na prevenção da infecção pelo citomegalovírus (CMV) (Capítulo 384), transmitida pela transfusão, que ocorre em 4% dos casos, mesmo com a utilização de componentes soronegativos. A depleção leucocitária pré-estocagem reduz a taxa de infecção a menos de 1%, sugerindo que esta tecnologia pode ser ao menos equivalente ao exame sorológico de anticorpos anti-CMV para a prevenção desta doença; no entanto, a sorologia para este vírus em componentes deleucocitados continua a ser realizada na maioria dos serviços de transfusão. As indicações dos componentes soronegativos para o CMV incluem as transfusões realizadas durante a gravidez, as transfusões intrauterinas, as transfusões em neonatos de menos de 37 semanas de gestação, as transfusões em pacientes soronegativos que são receptores reais ou potenciais de transplantes alogênicos de medula óssea ou de progenitores de células do sangue periférico, quando o doador também é negativo, e os indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Efeitos Imunomoduladores

A transfusão prévia exerce um efeito imunomodulador na sobrevida dos aloenxertos renais, mesmo com o uso de potentes drogas imunossupressoras, embora o mecanismo exato deste benefício permaneça desconhecido. Estudos retrospectivos sugerem um efeito adverso das transfusões sobre a taxa de infecções peroperatórias ou na recorrência de câncer.

Tipagem e Prova de Compatibilidade (Prova Cruzada)

Nas transfusões, o sangue e os hemocomponentes devem ser compatíveis com o mesmo grupo sanguíneo do paciente. A obtenção da tipagem ABO/Rh exata do paciente é o exame imuno-hematológico mais significativo realizado antes da transfusão. Quando sangue ou hemocomponentes de tipo específico não estiverem disponíveis ou circunstâncias emergenciais impedirem a sua identificação ou seu uso, devem ser administrados concentrados de hemácias do tipo O negativo. O grupo O é a única escolha para receptores que possuem este tipo sanguíneo e é uma opção para os pacientes que pertencem aos grupos A, B e AB.

Apenas os antígenos eritrocitários ABO e D são rotineiramente considerados na seleção de hemocomponentes doados para transfusão; a exceção é quando a presença de anticorpos antieritrócitários irregulares, clinicamente significativos, está presente em pacientes, conforme determinado pela pesquisa de anticorpos ou por identificação prévia. Esses aloanticorpos são produzidos pela exposição a eritrócitos estranhos ocorrida em transfusões gestações prévias, ou ambas. Para que um anticorpo seja considerado clinicamente significativo, deve estar associado à ocorrência de reações hemolíticas transfusionais ou à diminuição da sobrevida dos eritrócitos incompatíveis transfundidos. A maioria dos anticorpos clinicamente significativos apresenta reatividade ótima a 37° C ou são detectados no teste da antiglobulina. Se a pesquisa de anticorpos irregulares do *receptor* for negativa, a probabilidade de a prova cruzadaABO e Rh ser compatível é maior que 99%. Se anticorpos irregulares clinicamente significativos

não forem encontrados e não houver registro de sua observação prévia, é necessária apenas a realização do exame sorológico para detecção da incompatibilidade ABO (ou seja, o teste da antiglobulina não é requerido quando a prova cruzada é realizada).

Transfusão de Hemácias

Se a realização de uma transfusão for apropriada, este procedimento deverá ser benéfico. Em um grande estudo realizado com testemunhas de Jeová (cuja crença religiosa impede a transfusão de sangue), o risco de morte foi maior nos pacientes submetidos a cirurgia que apresentavam doenças cardiovasculares do que naqueles não acometidos por estes distúrbios. Uma análise prolongada de um subgrupo destes pacientes mostrou que o risco de morte nos pacientes com nível de hemoglobina pós-operatório menor que 7 g/dL aumentava 2,5 vezes a cada grama de hemoglobina perdida; embora não tenham sido observados óbitos nos 98 pacientes que apresentavam concentrações pós-operatórias de hemoglobina entre 7,1 e 8,0 g/dL, 34,4% dos 32 pacientes em que estes níveis encontravam-se entre 4,1 e 5,0 g/dL morreram. Estes dados sugerem que, na anemia induzida por cirurgia, a sobrevida é maior caso a transfusão de sangue seja administrada para manter a concentração de hemoglobina maior que 7 g/dL. Em um estudo retrospectivo de grande porte realizado com pacientes idosos submetidos a cirurgias para reparo de fraturas nos quadris, o uso de transfusões peroperatórias, quando os níveis de hemoglobina eram menores que 8 g/dL, não pareceu influenciar a mortalidade aos 30 e 90 dias após o procedimento.

Em um estudo multi-institucional, 418 pacientes em estado crítico receberam transfusões de hemácias quando os níveis de hemoglobina caíram abaixo de 7 g/dL e tiveram os níveis mantidos entre 7 e 9 g/dL. Em outros 420 pacientes, as transfusões eram administradas quando a concentração de hemoglobina estava abaixo de 10 g/dL, objetivando mantê-la entre 10 e 12 g/dL. As taxas de mortalidade em 30 dias não foram significativamente diferentes entre estes dois grupos, sugerindo que um limiar de transfusão tão baixo quanto 7 g/dL pode ser tão seguro quanto um limiar maior de 10 g/dL, nos pacientes em estado crítico.[1] Em uma análise prolongada, observou-se que a estratégia mais restritiva de transfusão de concentrado de hemácias também pareceu ser a mais segura na maioria dos pacientes com doenças cardiovasculares.

Um estudo retrospectivo analisou as relações entre a anemia, a transfusão sanguínea e a mortalidade em quase 80.000 pacientes com mais de 65 anos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio. A anemia, definida pelo hematócrito menor que 39%, estava presente no momento da internação em 44% dos pacientes; hematócritos abaixo de 33% foram encontrados em 10% dos indivíduos. A realização de transfusão de sangue em pacientes que apresentavam hematócrito inferior a 33% quando da hospitalização foi associada a uma mortalidade em 30 dias significativamente menor. Com base neste estudo, as transfusões para manter o hematócrito acima de 33% são recomendadas para os pacientes com infarto agudo do miocárdio. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a transfusão para manter a concentração de hemoglobina acima de 10 g/dL parece melhorar o prognóstico. Entre os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, uma estratégia restritiva de transfusões peroperatórias é tão boa quanto uma estratégia mais

liberal. [2]

Orientações

As orientações fornecidas por vários grupos recomendam que o sangue não deve ser transfundido profilaticamente em pacientes que não apresentarem fatores de risco até que as concentrações de hemoglobina sejam de 6 a 8 g/dL; um limiar de Hb de 8 g/dL parece ser apropriado nos pacientes cirúrgicos sem fatores de risco para isquemia, enquanto um limiar de 10 a 11 g/dL pode ser justificado nos pacientes considerados mais suscetíveis: aqueles com isquemia miocárdica ou infarto, insuficiência cardíaca, doença pulmonar crônica ou nefropatia crônica. Com as melhoras substanciais na segurança do sangue, a preocupação atual é se alguns pacientes podem correr o risco de ser subtransfundidos.

Transfusão de Plaquetas

O uso de esquemas intensivos de quimioterapia e os transplantes de medula óssea ou de células-tronco aumentaram a demanda por produtos plaquetários, principalmente em pacientes com trombocitopenia grave ou complicações hemorrágicas. O uso das transfusões de plaquetas por aférese (ou seja, uma unidade de plaquetas coletada de um doador através de uma aférese) aumentou substancialmente, dada a necessidade de estoques de plaquetas para dar suporte aos programas de cirurgias cardíacas, oncologia e transplantes de células-tronco. As questões emergentes na terapia de transfusão de plaquetas incluem a reavaliação do limiar de plaquetas para a transfusão profilática e a modificação da dose das transfusões de plaquetas.

Limiar para a Transfusão de Plaquetas

O limiar apropriado para as transfusões de plaquetas depende do quadro clínico (Fig. 180-2). Estudos prospectivos randômicos indicam que um limiar de 10.000 células/μL é tão seguro e eficaz quanto outros limiares maiores nos pacientes submetidos a quimioterapia ou a transplante de células-tronco. [3]

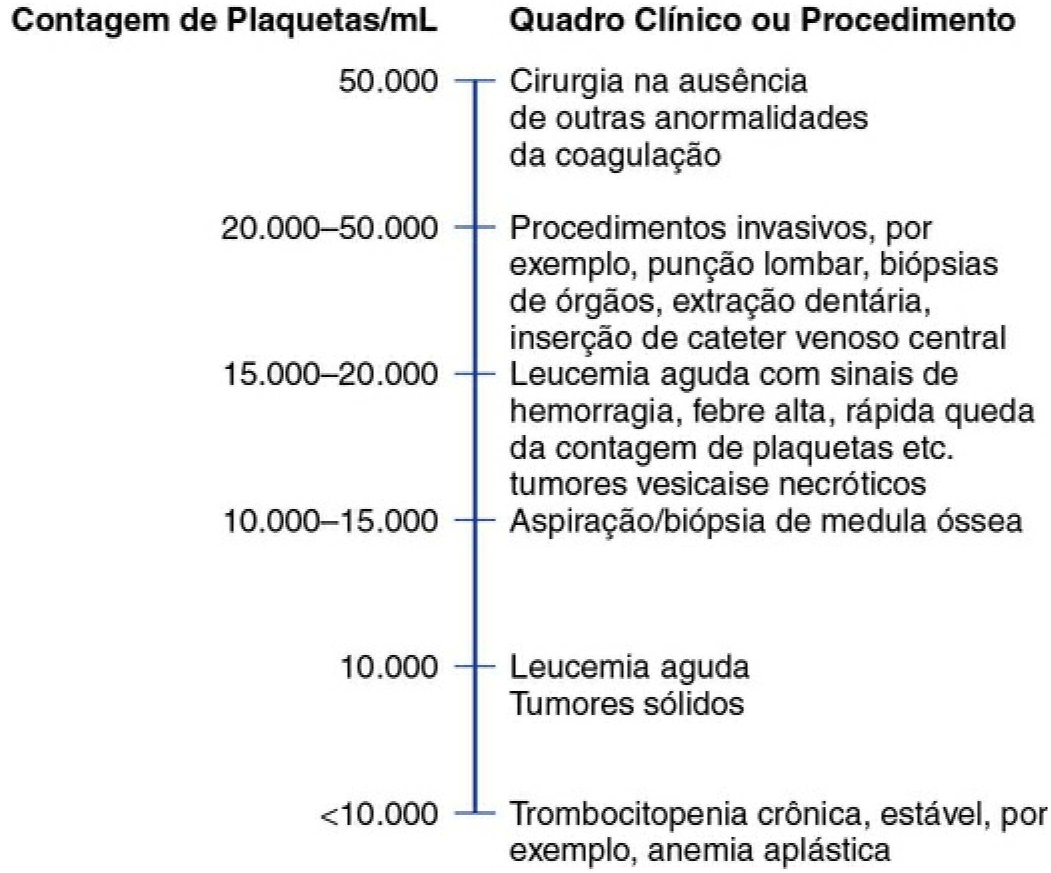

FIGURA 180-2 Limiar para indicação de transfusões de plaquetas para pacientes trombocitopênicos.

Nas trombocitopenias de consumo, causadas pela destruição de plaquetas, como a coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178), a terapia com plaquetas é de suporte, mas não é eficaz até que a causa de base seja tratada. As transfusões de plaquetas não costumam ser indicadas nos pacientes acometidos pela púrpura trombocitopênica idiopática ou pelas microangiopatias trombóticas ou púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica (Capítulo 175).

Dose de Plaquetas

Os padrões da Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB) requerem que 75% dos produtos de aférese contenham mais que 3×10^{11} plaquetas; porém, não existe consenso acerca de uma dose padronizada de plaquetas, e em ensaios clínicos foi usada uma ampla faixa de doses. Em geral, doses mais altas de plaquetas levam a maiores incrementos em suas contagens e a um maior intervalo de tempo até a próxima transfusão; no entanto, a meia-vida deste hemocomponente é semelhante e não há outras diferenças no prognóstico do paciente.

A terapia com baixas doses de plaquetas (ou seja, < 1 unidade de plaqueta) pode ser mais benéfica para os pacientes trombocitopênicos que estão recebendo transfusões profiláticas. Estima-se que a necessidade fixa de plaquetas para a hemostase seja de $7.100/\mu L^3$/dia; necessidades acima deste limiar resultam, principalmente, da destruição das plaquetas. Nos pacientes que desenvolvem trombocitopenia pela administração de terapias mieloablativas, a sobrevida das plaquetas diminui com o aumento da severidade da trombocitopenia. Um estudo clínico de transfusões profiláticas de plaquetas em

pacientes com trombocitopenia hipoproliferativa observou que doses baixas ($1,1 \times 10^{11}$ por metro quadrado) de plaquetas levaram a uma diminuição do número de transfusões, mas um aumento do número de plaquetas transfundidas (e exposição a doadores). [4] Em doses entre $1,1 \times 10^{11}$ e 4,4 x 10E11 plaquetas por metro quadrado, nenhum efeito sobre a incidência de sangramento foi demonstrada.

Transfusão de Plasma

O plasma é uma fonte de fatores de coagulação para pacientes com distúrbios da coagulação hereditários ou adquiridos. Pacientes com distúrbios hereditários como a hemofilia (Capítulo 177) ou doença de von Willebrand (Capítulo 176) atualmente são primariamente tratados com concentrados de fatores de coagulação, que são derivados do sangue, oriundos de pools de doadores em lotes comerciais processados e tratados. Para pacientes com coagulopatias adquiridas, há pouca orientação sistematicamente obtida com base em evidências para suportar as decisões de transfusão de plasma. Para pacientes com leve prolongamento de ensaios de coagulação, como o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial (Capítulo 174), a transfusão de plasma tem pouco ou nenhum valor na profilaxia para procedimentos invasivos. A transfusão de plasma é indicada em pacientes submetidos à hemorragia maciça (trauma, hemorragia pós-parto, ou sangramento gastrointestinal) ou para a reversão da coagulopatia associada à varfarina (Capítulo 37), como em pacientes com hemorragia intracraniana. A dosagem recomendada nestes contextos é de 15 a 30 mL/kg.

Segurança da transfusão

As reações adversas associadas às transfusões estão listadas na Tabela 180-1.

Tabela 180-1

Reações adversas associadas à transfusão

REAÇÕES ADVERSAS	RISCO POR UNIDADE INFUNDIDA
Transfusões de sangue ABO incompatível	1 em 30.000–60.000
Sintomas	40%
Fatalidades	1 em 600.000
Reações sorológicas tardias	1 em 1.600
Reações hemolíticas tardias	1 em 6.700
Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão	1 em 8.000
Doença do enxerto-*versus*-hospedeiro	Raro
Sobrecarga volêmica	Subestimada
Reações transfusionais não hemolíticas febris	
Hemácias (não deleucotizadas/deleucotizadas)	1 em 200/1 em 300
Plaquetas (não deleucotizadas/deleucotizadas)	1 em 5–20/1 em 25–50
Reações alérgicas	1 em 30–100
Reações anafiláticas	1 em 150.000
Sobrecarga de ferro	Após 80–100 U
Púrpura pós-transfusional	Raro
Efeitos imunossupressores	Desconhecido

Modificado de Goodnough LT. Current issues in transfusion medicine. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005;3:614-616.

Erros em Medicina Transfusional

A taxa de falhas no processo de transfusão (sangue transfundido em outro indivíduo que não o receptor pretendido) é de cerca de 1 em 14.000 a 28.000 unidades. Aproximadamente dois terços dos erros ocorrem nas enfermarias e leitos (falta de identificação do paciente e/ou etiqueta incorreta da amostra no momento da coleta de sangue para triagem/prova cruzada, identificação incorreta do receptor da unidade de sangue e falhas no reconhecimento de reação transfusional). Em aproximadamente metade das transfusões incorretas há incompatibilidade ABO, e aproximadamente 10% destas transfusões são fatais. A frequência de mortes resultantes de um erro relacionado ao sistema ABO pode, portanto, ser estimada em aproximadamente 1 a cada 600.000 unidades de sangue, um risco maior do que o de transmissão do HIV ou do vírus da hepatite C.

Reações Transfusionais

Reação Hemolítica Transfusional Aguda

Uma reação transfusional hemolítica aguda é mais comumente definida como a

hemólise das hemácias do doador nas primeiras 24 horas após a transfusão, mediada por aloanticorpos pré-formados presentes na circulação do receptor. As reações hemolíticas transfusionais agudas potencialmente fatais costumam ser causadas pela transfusão de sangue ABO incompatível a um receptor que possui aloanticorpos ABO de ocorrência natural (anti-A, anti-B, anti-AB). Os erros clericais (amostra de sangue ou paciente erroneamente identificados) são responsáveis por 80% destas reações.

Os sinais e sintomas de uma reação hemolítica transfusional aguda intravascular podem se desenvolver mesmo quando são infundidos volumes ínfimos de sangue ABO incompatível (10 a 15 mL). A febre, que é a manifestação inicial mais comum, é frequentemente acompanhada por calafrios. O paciente pode queixar-se de uma sensação geral de ansiedade ou intranquilidade ou dor no local de infusão ou nas costas ou ainda no peito. A sequela mais séria destas reações é a insuficiência renal aguda. Em um paciente inconsciente ou anestesiado, a hemorragia difusa no sítio operatório pode ser a primeira indicação de hemólise intravascular e ser acompanhada por hemoglobinúria e hipotensão.

O tratamento é iniciado pela interrupção imediata da transfusão. O risco de insuficiência renal pode ser reduzido pela administração de fluidos cristaloides, incluindo o bicarbonato de sódio (250 a 500 mg por via intravenosa durante um período de 1 a 4 horas), para manter o pH urinário em 7,0 e pela diurese com manitol em 20% (100 mL/m^2 em 30 a 60 minutos, seguido por 30 mL/m^2/por 12 horas) ou furosemida (40 a 120 mg por via intravenosa).

Reações Transfusionais não Hemolíticas Febris

As reações transfusionais não hemolíticas febris são comuns; estima-se que ocorram em 0,5% de todas as transfusões de concentrados de hemácias e em até 30% das transfusões de plaquetas. Uma reação transfusional febril é definida pelo aumento na temperatura maior que 1° C, que pode ser acompanhado por calafrios ou tremores, ou ambos.

Acredita-se que estas reações sejam decorrentes de uma reação entre antígenos HLA ou leucocitários específicos (ou ambos), presentes em linfócitos, granulócitos ou plaquetas no hemocomponente e anticorpos encontrados em pacientes previamente aloimunizados. Os indivíduos submetidos a múltiplas transfusões e as mulheres multíparas são os mais suscetíveis a este tipo de reação transfusional. As reações transfusionais não hemolíticas febris, principalmente aquelas associadas às transfusões de plaquetas, podem ser causadas pela infusão de modificadores da resposta biológica, como citocinas, que tenham se acumulado no concentrado de plaquetas durante seu armazenamento.

Os sintomas podem ocorrer durante a transfusão ou não se manifestarem até 1 ou 2 horas após seu término. O diagnóstico de uma reação transfusional não hemolítica febril costuma ser feito pela exclusão de outras causas de febre (p. ex., contaminação bacteriana do sangue, reação hemolítica transfusional aguda).

As reações transfusionais não hemolíticas febris nas populações suscetíveis podem, com frequência, ser prevenidas pela administração de antipiréticos antes da transfusão dos hemocomponentes. A redução da concentração de leucócitos antes do

armazenamento é recomendada para a prevenção das reações, resultando do acúmulo de citocinas durante a estocagem.

Reações Alérgicas

As reações alérgicas podem ser de intensidade leve, moderada ou fatal e estão associadas à quantidade de plasma transfundido. Em 1% a 5% de todos os receptores de transfusões de sangue são observadas reações alérgicas leves.

As reações transfusionais anafiláticas são algumas vezes associadas à presença de anticorpos contra a imunoglobulina (Ig)A, que são comuns e apresentam uma incidência de aproximadamente 1 em 700 indivíduos. Entretanto, a incidência das reações transfusionais anafiláticas é muito menor, de 1 em 20.000 a 50.000.

As reações urticariformes não são bem compreendidas, mas acredita-se que sejam decorrentes da interação entre os anticorpos presentes no soro do receptor e proteínas plasmáticas encontradas no sangue do doador. A identificação de um antígeno ao qual a resposta do receptor é dirigida é rara. Os sintomas costumam ser brandos e incluem a urticária localizada, o eritema e o prurido.

As reações anafiláticas ou anafilactoides, que podem ocorrer após a transfusão de apenas alguns mililitros de sangue ou plasma, incluem rubor, náusea, cólicas abdominais, vômitos, diarreia, edema laríngeo, hipotensão, choque, arritmia cardíaca, parada cardíaca e perda de consciência. A febre, notoriamente, está ausente. Em alguns casos, pode haver sintomas indicativos de envolvimento das vias aéreas, como rouquidão, chiado, dispneia e dor subesternal. A abordagem desta reação começa com a interrupção da transfusão. O tratamento é com difenidramina (25 a 50 mg intravenosamente), mas episódios mais graves podem necessitar de terapia mais agressiva (Caps. 260 e 261).

Os pacientes que apresentam reações alérgicas ou urticariformes recorrentes podem ser tratados com anti-histamínicos antes da realização da transfusão. A transfusão de concentrado de hemácias lavadas pode ser indicada nos pacientes que apresentam repetidas reações urticariformes.

Contaminação Bacteriana

A contaminação bacteriana pode ser introduzida em uma unidade de sangue por meio de contaminantes presentes na pele durante a punção venosa ou por doadores que apresentem bacteremia assintomática. A multiplicação das bactérias pode ocorrer no sangue e nos hemocomponentes armazenados a temperaturas de refrigeração, mas é mais comumente encontrada nas plaquetas armazenadas em temperatura ambiente.

A contaminação bacteriana dos concentrados de hemácias é mais frequentemente causada por *Yersinia enterocolitica*, seguida por *Serratia liquefaciens*; os concentrados de plaquetas são contaminados, com maior frequência, por *Staphylococcus* e membros da família Enterobacteriaceae. A incidência de contaminação bacteriana nos concentrados de hemácias foi estimada em 1 a 60.000, com uma taxa de mortalidade total de 1 em 1 milhão. A incidência de contaminação bacteriana de plaquetas era estimada em 1 em 50.000 antes do início dos sistemas de detecção bacteriana em 2004, mas agora é estimada

para ser 50% mais baixo (1 em 10.000).

Os receptores de unidades que apresentam poucas bactérias podem desenvolver sintomas relativamente brandos, tais como febre e calafrios, mas aqueles que recebem as unidades com grande quantidade de micro-organismos podem apresentar reações graves ou fatais. Clinicamente, o paciente poderá apresentar febre alta, choque, hemoglobinúria, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada. A transfusão de sangue deve ser imediatamente interrompida, o sangue do paciente e qualquer material ainda não transfundido deve ser enviado para cultura e a administração de antibióticos de amplo espectro (Capítulo 108) deve ser iniciada.

Sobrecarga Circulatória

O edema pulmonar agudo, causado pela incapacidade do sistema circulatório em lidar com um maior volume de líquido, pode ocorrer em qualquer paciente que receba transfusões muitorapidamente. Embora a verdadeira frequência deste tipo de reação transfusional seja desconhecida, acredita-se que sua ocorrência seja comum. As populações suscetíveis são constituídas, primariamente por indivíduos muito jovens, pelos idosos e pelos pacientes que apresentam pequeno volume total de sangue ou doenças cardiopulmonares. O tratamento é o mesmo preconizado para a insuficiência cardíaca (Capítulo 59).

Reações Tardias

Uma reação transfusional hemolítica tardia geralmente ocorre em 3 a 7 dias após a transfusão da unidade implicada. A hemólise costuma ser extravascular; os eritrócitos são destruídos na circulação do receptor por anticorpos produzidos em decorrência de uma resposta imunológica à transfusão. Estas reações são mais comumente decorrentes de uma resposta anamnéstica (exposição secundária a um antígeno eritrocitário), em um paciente onde a pesquisa de anticorpos irregulares era negativa, apesar da existência de uma pequena concentração de anticorpos, resultante de uma exposição prévia a antígenos eritrocitários estranhos, através de transfusão prévia ou gravidez. A exposição ao mesmo antígeno uma segunda vez pode levar ao reaparecimento de anticorpos IgG horas ou dias após a transfusão. Esta exposição subsequente ao antígeno gera uma resposta humoral anamnéstica, que aumenta a síntese de anticorpos IgG capazes de reagir com qualquer célula transfundida que esteja presente.

Na maioria dos casos, a produção anamnéstica de anticorpos não resulta em hemólise aguda, mas a destruição dos eritrócitos ocorre entre 3 dias e 2 semanas após a transfusão. Os pacientes costumam ser assintomáticos, e a hemólise pode ser notada apenas pelo declínio mais rápido do que o normal no nível de hemoglobina do paciente ou pela ausência da elevação esperada destes níveis. A febre, o sintoma inicial mais comum, pode algumas vezes ser observada, associada à icterícia; a insuficiência renal é rara. A prednisona (1 a 2 mg/kg/ dia) é indicada para o tratamento das reações mais graves.

Doença do Enxerto-*versus*-Hospedeiro Associada à Transfusão

A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro associada à transfusão é resultante da transfusão de linfócitos imunologicamente competentes em um hospedeiro que não apresenta competência imunológica. O risco do indivíduo depende de se o receptor é imunocomprometido (e do grau deste comprometimento), do nível de similaridade entre os HLA do doador e do receptor e do número de linfócitos T transfundidos capazes de se multiplicar e enxertar. Os linfócitos enxertados montam uma resposta imunológica contra os tecidos do receptor, o que causa pancitopenia com hemorragia e complicações infecciosas. Os sintomas costumam surgir em até 12 dias após a transfusão. A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro associada à transfusão é rara, mas é fatal em aproximadamente 90% dos pacientes por ela acometidos.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão

A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI – Transfusion Related Acute Lung Injury; Capítulo 94) é uma síndrome aguda de desconforto respiratório (Capítulo 104) que ocorre nas primeiras 6 horas após a transfusão e é caracterizada por hipóxia e dispneia secundárias a edema pulmonar não cardiogênico. Embora sua incidência real seja quase que certamente subnotificada, estima-se que sua frequência seja de aproximadamente 1 em 8.000 transfusões. Em um estudo de controle de caso localizado, 16 de 668 (2,4%) pacientes submetidos a cirurgia cardíaca desenvolveram TRALI, sugerindo que a sua incidência seja particularmente alta nesta população. Em cerca de 50% dos casos, pode-se demonstrar a reatividade de anticorpos presentes no sangue do doador, com especificidade para HLA ou antígenos neutrofílicos dos leucócitos do receptor, levando ao aumento da permeabilidade da microcirculação pulmonar.

Mais recentemente, produtos lipídicos reativos oriundos da membrana das hemácias do doador que surgem durante o armazenamento dos hemocomponentes foram implicados na fisiopatologia da TRALI. Tais substâncias são capazes de estimular neutrófilos, o que danifica o endotélio capilar pulmonar do receptor, principalmente em pacientes que receberam transfusões maciças durante cirurgia cardíaca ou trauma, ou em pacientes que receberam quimioterapia para o tratamento de câncer. Em cada uma destas situações, a verdadeira incidência da TRALI pode ser subnotificada porqueos achados podem ser atribuídos ao processo patológico de base ou ao procedimento cirúrgico. De forma similar ao recomendado em outros casos de síndrome do desconforto respiratório agudo, o tratamento é de suporte e 90% dos pacientes se recuperam. As iniciativas em andamento para reduzir os riscos de TRALI incluem o uso de plasma de doadores masculinos ou de doadores femininos sem histórico prévio de gravidez e da realização de testes de triagem em doadores de plaquetas por aférese femininos para detecção de anticorpos anti-HLA, limitando a doação àquelas que não apresentam anticorpos anti-HLA.

Transmissão de Patógenos Virais

As categorias de agentes infecciosos transmissíveis por transfusões estão listadas na

Tabela 180-2. A implementação de exames baseados na detecção de ácidos nucleicos em múltiplos *minipools* (várias amostras de sangue de diferentes doadores, único teste laboratorial) das doações de sangue diminuiu muito a transmissão dos vírus HIV e da hepatite C durante o período de janela imunológica. As estimativas atuais do risco, por unidade de sangue, são de 1 em 1,4 a 2,4 milhões para o HIV e 1 em 872.000 a 1,7 milhão para o vírus da hepatite C (Fig. 180-3).

Tabela 180-2

Categorias de agentes transmissíveis por transfusão

AGENTES QUE CAUSAM A DOENÇAS TRANSMITIDAS POR TRANSFUSÃO QUE SÃO ROTINEIRAMENTE TESTADOS EM DOADORES
Vírus da hepatite B Vírus da imunodeficiência humana Vírus da hepatite C Vírus linfotrópico de célula T humana Vírus do Nilo Ocidental Bactérias *Trypanosoma cruzi* Citomegalovírus
AGENTES QUE SÃO TRANSMISSÍVEIS POR TRANSFUSÃO MAS NÃO CAUSARAM QUALQUER DOENÇA CONHECIDA QUANDO ADQUIRIDOS POR TRANSFUSÃO
Agentes que originalmente pensava-se serem causadores de hepatite Herpesvírus humano 8
AGENTES QUE CAUSAM DOENÇAS TRANSMISSÍVEISPOR TRANSFUSÃO MAS PARA AS QUAIS OS DOADORES QUE NÃO SÃO ROTINEIRAMENTE AVALIADOS
Vírus da hepatite A Parvovírus B19 Vírus da febre da dengue *Babesia* spp *Plasmodium* spp *Leishmania* spp *Brucella* spp Prion da doença de Creutzfeldt-Jakob Variante Outras

Modificado de Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the on-going risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood.* 2009;113:3406-3417.

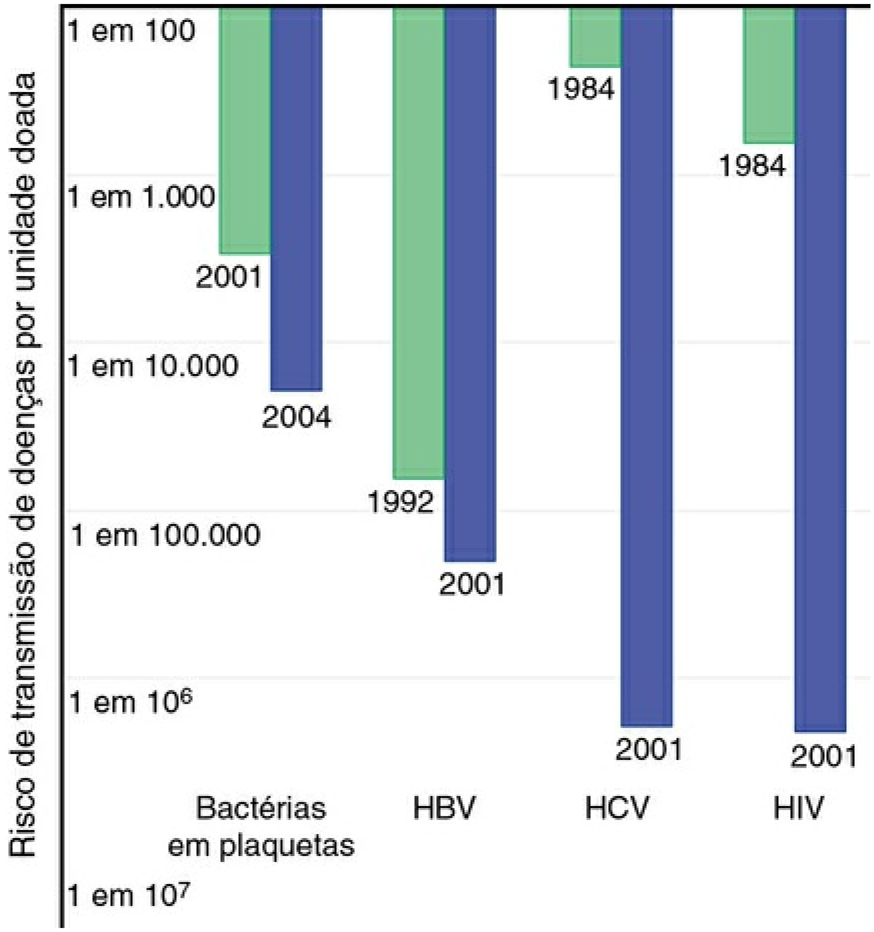

FIGURA 180-3 Risco de transmissão de infecções adquiridas por transfusão potencialmente fatais nos Estados Unidos.
Os números referem-se à redução de risco documentada entre 2001 e 2004 para contaminação bacteriana em plaquetas, 1992 e 2001 para o vírus da hepatite B (HBV) e 1984 e 2001 para o vírus da hepatite C (HCV) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O risco de contaminação bacteriana em plaquetas hoje é considerado o mesmo de 2004, e o risco de HBV, HCV e HIV é considerado o mesmo de 2001, porque não foram introduzidas medidas adicionais para proteger o suprimento sanguíneo da contaminação destes patógenos. (De Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the on-going risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood.* 2009;113:3406-3417.) Risco de transmissão de doenças por unidade doada.

Apenas 43% dos 191 membros da Organização Mundial da Saúde testam o sangue à procura do HIV, da hepatite C e da hepatite B; assim, todo ano, pelo menos 13 milhões de unidades não são testadas quanto à presença destes vírus. Nos países mais pobres, o custo dos testes (US$ 40 a US$ 50 por doação de sangue) é proibitivo. Anualmente, transfusões não seguras são responsáveis por 8 milhões a 16 milhões de infecções por hepatite B, 2,3 milhões a 4,7 milhões de infecções por hepatite C e 80.000 a 160.000 infecções pelo HIV.

Questões emergentes e evolução de tecnologias

Os problemas relacionados ao armazenamento de hemocomponentes são muito conhecidos, como depleção do 2,3-difosfoglicerato nas hemácias durante o armazenamento a 4 °C por mais de 35 a 42 dias. As evidências recentes sugerem que em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, a transfusão de hemácias armazenada por mais de 14 dias é associada a um risco significativamente aumentado de complicações pós-operatórias, assim como à redução da sobrevida em curto e longo prazos. Um estudo

clínico multicêntrico, randomizado e prospectivo comparando a transfusão de sangue com menos de 10 dias de estocagem *versus* sangue com 21 dias ou mais, em pacientes adultos que foram submetidos a cirurgias cardíacas, está em andamento nos Estados Unidos. Os agentes estimulantes de eritropoiese, incluindo a eritropoietina recombinante humana, as moléculas modificadas de eritropoietina, os agonistas dos receptores da eritropoietina e os carreadores artificiais de oxigênio, podem diminuir a necessidade de transfusões de hemácias. É importante que o manuseio destes produtos biotecnológicos e de outros hemocomponentes específicos (como o plasma tratado com solvente-detergente, os produtos deleucotizados, os hemocomponentes irradiados e os hemocomponentes negativos para o CMV) esteja sob a tutela de comitês médicos hospitalares reconhecidos, como um comitê de medicina transfusional. De outra forma, a promoção de tais produtos pelo setor comercial diretamente a consumidores pode enfraquecer tanto o gerenciamento institucional quanto o racional baseado em evidências, para sua utilização.

Grau A

1. Herbert, P. C., Wells, G., Blajchman, M. A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999; 340:409–417.
2. Hajjar, L. A., Vincent, J. L., Galas, F. R., et al. *Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial*. *JAMA*. 2010; 304:1559–1567.
3. Diedrich, B., Remberger, M., Shanwell, A., et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L *versus* 30 × 109 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion*. 2005; 45:1064–1072.
4. Slichter, S. J., Kaufman, R. M., Assmann, S. F., et al. Dose of prophylactic platelet transfusion and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010; 362:600–613.

Leituras sugeridas

Goodnough, L. T., Shander, A. How we treat: management of warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. *Blood*. 2011. [impresso]. *Revisão do tratamento com perspectiva pessoal.*

Goodnough LT, Viele M, Fontaine MJ, et al. Implementation of a two specimen requirement for verification of ABO/Rh for blood transfusion. *A relevância de erros de cabeceira na identificação e classificação de amostra de paciente.*

Koch, C. G., Li, L., Sessler, D. I., et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008; 358:1229–1239. *A transfusão de hemácias armazenadas por mais de duas semanas foi associada a um risco significativamente aumentado de complicações pós-operatórias e sobrevida reduzida.*

McCullough, J. Overview of platelet transfusion. *Semin Hematol*. 2010; 47:235–242. *Análise.*

Shaz, B. H., Stowell, S. R., Hillyer, C. D. Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. *Blood*. 2011; 117:1463–1471. *Análise.*

Vamakas, E. C., Blajchman, M. A. Transfusion-related mortality: the on-going risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009; 113:3406–3417. *Artigo de riscos sanguíneos.*

Vlaar, A. P., Hofstra, J. J., Determann, R. M., et al. The incidence, risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case control study. *Blood*. 2011; 117:4218–4225. *Os fatores de risco incluem idade, tempo em bypass, maiores transfusões de hemocomponentes, plasma e eritrócitos armazenados por >14 dias; e a*

presença de anticorpos encontrados no sangue do doador.

No Brasil

No Brasil, há uma regulamentação federal quanto à coleta, processamento, testagem, armazenamento, transporte, controle de qualidade e administração de sangue e hemocomponentes. Atualmente a Portaria N° 1.353, de 13 de junho de 2011 e a Resolução - RDC N° 57, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010 estão em vigor. Sugerimos ao leitor a consulta ao site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA – www.anvisa.gov.br) para atualização nesse quesito, dada a dinâmica e os avanços tecnológicos do setor.

O sistema hemoterápico público brasileiro é hierarquizado, isto é, há unidades hemoterápicas de complexidade variável, de os hemocentros coordenadores (mais complexos), hemocentros regionais, núcleos de hemoterapia, unidades de coleta e transfusão, unidades de coleta, central de triagem laboratorial de doadores e as agências transfusionais, que realizam apenas transfusões sanguíneas. Há pelo menos um hemocentro coordenador por estado brasileiro.

Há um amplo sistema complementar privado que coleta, testa e transfunde sangue e hemocomponentes, também sujeito às mesmas regulamentações governamentais. A ANVISA desenvolve programa de inspeção de unidades hemoterápicas no país. Foi, também, implementado um sistema de hemovigilância no Brasil, que coleta informações sobre eventos adversos relacionados às transfusões.

Esforços têm sido feitos com o intuito de aumentar a segurança transfusional e também o número de doações de sangue regulares no país. Entretanto, o teste de ácidos nucleicos (NAT) para detecção de agentes transmissíveis por infecção ainda não é um item obrigatório apesar de ser realizado voluntariamente por diversos centros. No Brasil, a prova cruzada deve obrigatoriamente incluir a fase de antiglobulina, mesmo que o receptor não tenha anticorpos irregulares detectados no seu soro.

Bibliografia

RESOLUÇÃO - RDC N° 57, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010, Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil.

PORTARIA N° 1.353, DE 13 DE JUNHO DE 2011, Ministério da Saúde do Brasil.

Transplante de células-tronco hematopoéticas

Julie M. Vose

O transplante de células-tronco hematopoéticas é o processo de coleta e infusão de células-tronco hematopoéticas obtidas da medula óssea (transplante de medula óssea) ou do sangue periférico (transplante de células-tronco sanguíneas periféricos). A administração de altas doses de quimioterápicos, seguida por medula óssea ou transplante de células-tronco do sangue periférico, é um procedimento cada vez mais usado para o tratamento de muitas doenças hematológicas, imunológicas e neoplásicas. As células-tronco hematopoéticas podem ser obtidas diretamente da medula óssea por aspirações múltiplas dos ossos pélvicos, enquanto o paciente está sob anestesia geral. Alternativamente, as células-tronco hematopoéticas podem ser obtidas do sangue periférico após a estimulação com fatores de crescimento hematopoéticos, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) ou podem ser obtidas do sangue do cordão umbilical. A disponibilidade do transplante de células-tronco hematopoéticas permite a administração de quimioterapia ou radioterapia em doses supraletais aos pacientes acometidos pelo câncer ou, em casos selecionados, com doença não maligna em uma tentativa de aumentar a destruição das células afetadas. Adicionalmente, as células sadias transplantadas podem reconstituir o sistema imune do paciente, fornecendo um efeito antitumoral ou, no caso do transplante de medula óssea para o tratamento de doenças congênitas para fornecer células que não são mais deficientes em certos componentes vitais.

Transplante alogênico e singênico

A medula óssea ou o transplante de células progenitoras do sangue periférico alogênicos envolvem a transferência de células-tronco de um doador para outra pessoa. Um transplante singênico, que ocorre em aproximadamente 1% dos transplantes, é o raro caso especial em que o doador e o receptor são gêmeos geneticamente idênticos. A realização de transplantes alogênicos mieloblativas costuma ser aventada para os pacientes com menos de 55 a 60 anos de idade; porém, pacientes mais velhos, às vezes, também são tratados com esta técnica. Os resultados tendem a ser piores nos pacientes mais velhos, em virtude do aumento da incidência da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro que se dá com a idade. Mais recentemente, a realização de transplantes

alogênicos não mieloablativos de intensidade reduzida tem sido usada especialmente em pacientes mais velhos e outros que possam não ser bons candidatos para transplantes completamente mieloablativos. Em todos os casos, a decisão do transplante deve levar em conta todos os fatores, incluindo não apenas a idade cronológica do paciente, mas também sua idade fisiológica.

O doador e o receptor devem ser compatíveis com relação aos antígenos leucocitários humanos (HLA); os pares de genes mais importantes incluem os *locus* HLA-A, HLA-B, HLA-C e HLADR, todos os quais estão estreitamente ligados no cromossomo 6 e são herdados em haplótipos. A probabilidade de se ter um irmão com HLA compatível é de 25%; entretanto, dado o tamanho relativamente pequeno das famílias nos Estados Unidos, apenas aproximadamente 30% dos pacientes possuem um irmão com HLA compatível. Para pacientes sem irmãos com HLA idêntico, as outras possíveis soluções incluem identificar uma pessoa não aparentada, mas compatível com relação ao HLA, por meio do National Marrow Donor Program (NMDP), utilizando um doador aparentado parcialmente compatível ou identificar uma ou mais unidades de sangue de cordão umbilical em um banco destes hemocomponentes. Os genes codificando HLA são numerosos e as probabilidades de que quaisquer dos dois indivíduos não aparentados possuam HLA idênticos em relação aos *locus* principais são menores que 1 em 10.000. Cerca de 10 milhões de doadores voluntários tiveram seu HLA tipado pelo cadastro NMDP; assim, no entanto, e um doador pode ser encontrado para cerca de 50% dos pacientes para os quais a busca é iniciada. A localização de um doador não aparentado geralmente exige cerca de 4 meses, que pode ser muito longo para alguns pacientes com tumores malignos rapidamente progressivos.

O sangue alogênico de um irmão parcialmente compatível ou sangue de placenta ou cordão umbilical é uma fonte alternativa de células-tronco. As células-tronco de sangue de cordão umbilical já são guardadas em bancos de sangue de cordão, não sendo necessários procedimentos adicionais de coleta. Em virtude da exclusiva biologia imatura das células-tronco do sangue do cordão umbilical, estes transplantes são associados a menor incidência de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, e os requisitos para a compatibilidade do HLA são menos estritos. Porém, as células do cordão umbilical devem ser parcialmente compatíveis com o receptor, assim como entre elas, caso mais de uma unidade destas células seja administrada. O pequeno volume das células-tronco encontradas no sangue proveniente do cordão umbilical torna, muitas vezes, estes transplantes inadequados para receptores adultos. O tempo necessário para o enxertamento e a reconstituição imunológica também podem ser diferentes quando este tipo de transplante, que, às vezes, causa um enxerto final e um aumento da taxa de infecção pós-transplante.

Quando um doador adequado é identificado, o paciente é preparado para o transplante alogênico ou singênico com altas doses de quimioterapia, isolada ou combinada à radioterapia. Esse tratamento destina-se a destruir quaisquer células malignas remanescentes, prover imunossupressão suficiente para permitir que as novas células se enxertem e liberar o espaço medular para que isso ocorra. Os agentes preparatórios devem apresentar baixa toxicidade em altas doses; por esse motivo, altas doses de

antraciclinas são muitas vezes impraticáveis, dada sua cardiotoxicidade. A maioria dos esquemas terapêuticos consiste em irradiação corporal total combinada à administração de agentes alquilantes, etoposida ou citarabina. Com transplantes não mieloablativos, menos intensa quimioterapia e/ou radiação é usada, que é menos prejudicial para o paciente. Entretanto, a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro aguda e crônica é ainda uma possibilidade, e na verdade, o risco de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica pode ser ligeiramente superior.

Um componente comum dos esquemas terapêuticos utilizados nos transplantes alogênicos é a imunossupressão para prevenir a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro e a rejeição do enxerto (Capítulo 48). Uma vez que o sistema imune do receptor é suprimido pela administração de altas doses de quimioterapia e radioterapia, a rejeição do enxerto é um evento raro com os doadores relacionados e um transplante totalmente ablativo. No entanto, de intensidade reduzida, que são regimes podem ter um risco mais alto de não engraftmento. As drogas mais comumente usadas para prevenir a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro incluem o tacrolimus, o micofenolato mofetil, a rapamicina e a combinação de ciclosporina e metotrexato. Para o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas, a duração da imunossupressão profilática não é indefinida; quando a tolerância imunológica é estabelecida, a administração dos imunossupressores pode vagarosamente ser retirada e interrompida. Outra conduta para prevenir a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro consiste em esgotar os linfócitos T do enxerto do doador; a desvantagem desta conduta é que ela está associada a maiores taxas de reincidência da doença e de infecções; a sobrevida global também não parece ser melhorada. A fim de acelerar o enxertamento, os fatores de crescimento hematopoéticos, como o G-CSF, são administrados após o transplante até que a contagem de neutrófilos se recupere. Os esquemas terapêuticos usados nos transplantes alogênicos também incluem o uso profilático de drogas antivirais (aciclovir, ganciclovir), drogas antifúngicas (fluconazol, voriconazol), antibióticos de amplo espectro (cefalosporinas, fluoroquinolonas) e drogas anti-*Pneumocystis* (trimetoprim-sulfametoxazol, dapsona, pentamidina).

As leucemias e alguns linfomas indolentes que recidivam após o transplante de células-tronco alogênicas podem, às vezes, ser controladas por meio de infusões adicionais de linfócitos do mesmo doador alogênico. Os linfócitos T do doador destroem as células malignas por um mecanismo imune chamado *efeito enxerto* versus *leucemia*. Nos tumores sólidos, às vezes pode ser evidenciado um efeito enxerto *versus* tumor. Essas observações conduzem ao desenvolvimento dos esquemas de transplantes não mieloablativos, com base no conceito de que o transplante de células-tronco alogênicas é uma forma de imunoterapia pela qual os linfócitos do doador erradicam a doença maligna, não sendo necessárias, para o sucesso desta abordagem, a administração de quimioterapia e radiação em altas doses.

Transplante autólogo de medula óssea

O transplante de medula óssea autóloga infunde as células hematopoéticas do próprio paciente para restabelecer a função da medula após a administração de altas doses de

quimioterapia, com ou sem irradiação total do corpo. Estas células hematopoéticas reinfundidas podem vir da medula óssea e/ou do sangue periférico do paciente. Uma vez que uma limitação importante ao uso do transplante de medula óssea alogênica é que somente alguns pacientes têm um doador irmão com HLA compatível, o emprego de células hematopoéticas autólogas aumenta grandemente o número de pacientes elegíveis para o transplante (Tabela 181-1). Os transplantes autólogos também podem ser usados com segurança nos pacientes mais idosos, em virtude da ausência de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, uma preocupação importante nestes pacientes. As desvantagens dos transplantes autólogos de células hematopoéticas incluem o risco de contaminação do enxerto com células tumorais viáveis e a falta dos efeitos enxerto *versus* leucemia. Embora os pacientes submetidos a transplantes autólogos tenham taxas de recaída mais altas do que aqueles que realizam transplantes alogênicos, a taxa mais baixa de outras complicações parece traduzir-se em resultados semelhantes a longo prazo. Uma variedade de métodos foi desenvolvida para diminuir a contaminação dos enxertos autólogos com células tumorais (a "purga" do enxerto), mas ainda não existem dados prospectivos que confirmem que estas intervenções são benéficas, porque a maioria das recidivas origina-se da não erradicação completa da doença no hospedeiro.

Tabela 181-1

Comparação de autólogo allogeneic e transplante

CARACTERÍSTICA	ALOGÊNICO	AUTÓLOGO
Limites de idade superior	55–75 anos	Limites do estado fisiológico
Disponibilidade	40%–60% de pacientes	Apenas limitação pode ser a capacidade para coletar células-tronco suficientes
Principal causa de falha	Doença do enxerto- *versus*-hospedeiro Infecções	A recaída da doença

Indicações do transplante

O transplante de células-tronco hematopoéticas faz parte agora da terapia-padrão de muitas doença (Tabela 181-2). Mais de 17.000 transplantes alogênicos e autólogos são efetuados a cada ano nos Estados Unidos para o tratamento de várias doenças (Fig. 181-1).

Tabela 181-2

Resultados de transplante de células-tronco alogênica ou autólogo de padrão de assistência em doenças específicas[*]

	Sobrevida de três anos (%)	
DOENÇA	**ALOGÊNICO**	**AUTÓLOGO**
MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS		
Leucemia mieloide aguda	32–50	43–50
Leucemia mieloide crônica	28–54	NU
Síndrome mielodisplásica	40–46	NU
Leucemia linfocítica aguda	25–51	NU
Leucemia linfocítica crônica	35–45	66
Doença de Hodgkin	NU	78
Linfoma folicular	60	76
Linfoma de grandes células difuso	19–30	60
Mieloma múltiplo	12–40	66
Neuroblastoma	NU	60
DOENÇAS NÃO MALIGNAS		
Anemia aplástica	33–82	NA
Anemia de Fanconi	16–81	NA
Talassemia maior	91 (1 ano)	NA
Anemia falciforme	91	NA
Doença da imunodeficiência combinada grave	59,3	NA

NA = não aplicável; NU = não usados rotineiramente.

[*]As informações baseadas no Center for International Bone Marrow Transplant Research relatam para pacientes submetidos ao transplante entre 2000 e 2007. Resultados normalmente são melhores em pacientes com menos de 20 anos, pacientes nos estágios iniciais da doença e os receptores de transplantes de irmão HLA-idêntico.

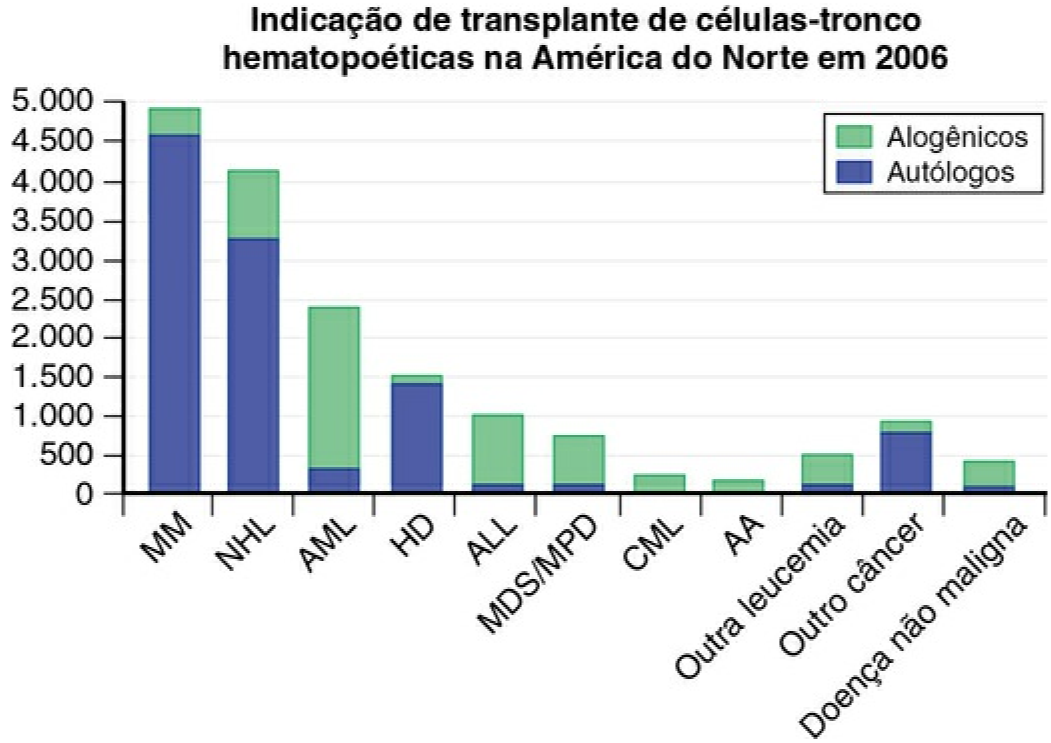

FIGURA 181-1 Indicações para autólogos e alogênicos sangue e transplante de medula na América do Norte.
AA = anemia aplástica; ALL = leucemia linfocítica aguda; AML = leucemia mieloide aguda; CML = leucemia mieloide crônica; HD = doença de Hodgkin; MDS = síndrome mielodisplásica; MM = mieloma múltiplo; MPD = doença mieloproliferativa; NHL = linfoma não Hodgkin. (Informações reproduzidas com permissão do Center for International Bone Marrow Transplant Research [CIBMTR], 2010.)

Tumores Malignos Linfoproliferativos

Linfoma não Hodgkin

Como tratamento de primeira linha, o transplante autólogo resulta em uma taxa mais alta de resposta completa, mas não melhor sobrevida em pacientes com o linfoma não Hodgkin agressivo (Capítulo 191).[1] Os pacientes com doença recidivada parecem beneficiar-se mais com esta terapia se receberem transplante quando o processo patológico ainda é sensível à quimioterapia. Pacientes de alto risco que são submetidos a transplantes no início do curso da doença, durante sua primeira resposta parcial ou completa, podem ter um resultado melhor do que pacientes similares tratados com terapia convencional; entretanto, este é considerado controverso. O uso de altas doses de quimioterapia e radioterapia e transplantes autólogos em casos de doença indolente está associado a uma sobrevida livre de recidivas de 40% a 60% em um acompanhamento médio de 3 anos; uma vez que recaídas tardias são comuns, é necessário um acompanhamento muito maior para a avaliação dos resultados a longo prazo desse tratamento. O transplante de células-tronco alogênico é usado tipicamente para os pacientes que apresentam recidiva após um transplante autólogo de células-tronco ou para alguns linfomas em que um transplante autólogo não é possível devido às células do linfoma.

Doença de Hodgkin

A administração de altas doses de quimioterapia, seguida pelo transplante de células-tronco hematopoéticas autólogas, tem sido amplamente aceita para pacientes com doença de Hodgkin recidivada (Capítulo 192). O transplante alogênico não foi usado tão extensamente em virtude de sua morbidade e mortalidade aumentadas. O resultado é pior em pacientes que receberam múltiplos esquemas de quimioterapia do que nos indivíduos submetidos a um pré-tratamento menos intenso. A realização de transplante autólogo durante a primeira remissão está sendo avaliada em pacientes com sintomas "B", doença disseminada com comprometimento da medula óssea ou dos pulmões e outras características de alto risco.

Mieloma Múltiplo

Os transplantes autólogos e alogênicos são realizados com sucesso nos pacientes acometidos pelo mieloma múltiplo (Capítulo 193). A principal preocupação com o transplante alogênico mieloablativo convencional é a alta taxa de mortalidade; entretanto, com os aperfeiçoamentos no tratamento de sustentação, a mortalidade relacionada ao transplante dos autoenxertos para o tratamento do mieloma múltiplo foi reduzida a 1%; os ensaios aleatórios confirmaram uma sobrevida melhor livre de progressão, mas não uma sobrevida geral após o transplante autólogo de células-tronco, quando comparado com a quimioterapia-padrão. [2] O transplante autólogo, no mieloma múltiplo, apresenta maiores taxas de sucesso nos pacientes submetidos a pré-tratamentos menos intensos e que têm uma menor carga tumoral. O mieloma múltiplo é agora a indicação mais comum para a realização do transplante de células-tronco autólogas nos Estados Unidos. Estudos usando espectrometria de transplante autólogo, ou um transplante autólogo seguida por um transplante não mieloablativo, têm mostrado resultados promissores precoces.

Leucemias Linfoides

Os resultados da indução convencional e da quimioterapia de consolidação para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças são excelentes, como a LLA associada ao cromossomo Filadélfia (Capítulo 189). Portanto, o transplante para o tratamento da LLA em crianças costuma ser reservado para estes pacientes de alto risco e indivíduos que apresentam recidiva após a terapia inicial. Uma porcentagem muito mais alta destes indivíduos não responde à terapia inicial e tem doença de maior risco; portanto, o transplante de células-tronco alogênico, que melhora global de sobrevida quando realizado em adultos durante a primeira remissão completa,[3] deve ser considerada em adultos de LLA Ph pacientes, particularmente aqueles que são positivos.

Alguns pacientes mais jovens com leucemia linfocítica crônica de células B (LLC-B) refratária ou que recidivou mais de uma vez poderiam beneficiar-se com o transplante de um doador aparentado ou não; a sobrevida a longo prazo livre de doença é de 40% a 60% (Capítulo 190). Uma vez que o efeito enxerto alogênico *versus* leucemia parece ser especialmente importante contra a LLC-B, esta doença é uma indicação comum para a

realização de transplantes alogênicos não mieloablativos. Os transplantes alogênicos também fornecem altos índices de remissão nos pacientes com LLC-B pré-tratados, mas as taxas de recaída são significantes.

Tumores Malignos Mieloproliferativos

Leucemia Mieloide

Uma vez que os pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) de risco bom ou médio podem ser curados com a quimioterapia convencional, a maioria dos centros realiza transplantes somente nos casos de LMA recidivada em adultos ou como parte da terapia inicial para pacientes com características conhecidas de mau prognóstico, como certas anormalidades cromossômicas de alto risco, incluindo as anomalias ou deleções complexas (Capítulo 189). Nesses pacientes com risco intermediário a alto, o transplante alogênico aprimora a sobrevida livre de progressão e sobrevida geral quando realizado durante a primeira remissão completa. [4]

A maioria dos pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) é tratada com inibidores de tirosina quinase diferente do transplante de célula-tronco alogênico (Capítulo 190). Se as medicações falharem, o transplante alogênico de um doador irmão com HLA compatível produz sobrevida livre de doença a longo prazo em 55% a 75% dos pacientes com LMC Ph–positiva. Os resultados parecem ser melhores quando os pacientes mais jovens submetem-se ao transplante durante o primeiro ano do diagnóstico. Quando um doador aparentado de HLA compatível não está disponível, o uso de doadores alternativos pode proporcionar a cura em cerca de 50% dos pacientes com LMC em fase crônica. Entretanto, o desenvolvimento de inibidores da tirosina quinase eficazes e pouco tóxicos para o tratamento da *BCR-ABL* positiva está moderando o entusiasmo pelos transplantes alogênicos para o tratamento da LMC; assim, este procedimento é raramente realizado.

Síndromes Mielodisplásicas

As síndromes mielodisplásicas em pacientes jovens e sadios sob os demais aspectos são tratadas melhor por meio de transplante alogênico (Capítulo 188). No entanto, a maioria dos pacientes com síndromes mielodisplásicas é idosa, o que frequentemente impede o uso desta terapia.

Tumores Sólidos

A quimioterapia em altas doses para o tratamento do câncer mamário metastático pode resultar em uma taxa mais alta de resposta completa do que a obtida com o tratamento convencional (Capítulo 204). A sobrevida livre de doença descrita no câncer de mama estágio IV sensível à quimioterapia é, no entanto, de apenas 10% a 25%, e nenhum benefício de sobrevida global foi ainda demonstrado em vários estudos aleatórios. Como resultado, a realização de transplantes deixou de ser considerada uma alternativa terapêutica nesta doença.

A administração de altas doses de quimioterápicos e a realização de transplantes têm tido sucesso no tratamento de alguns tumores sólidos sensíveis à quimioterapia, como o câncer do testículo (Capítulo 206), o carcinoma ovariano (Capítulo 205), e os tumores da infância, como o neuroblastoma e o tumor de Wilms. Outros tumores sólidos que são refratários à quimioterapia, como o melanoma ou muitos tumores malignos gastrointestinais, são maus alvos para esta terapia. O relato de uma alta taxa de recidiva do carcinoma renal metastático (Capítulo 203) após a realização de transplantes alogênicos não mieloablativos de células-tronco do sangue periférico encerra a promessa de uso mais amplo.

Doenças não Malignas

Transtornos como a síndrome de Wiskott-Aldrich ou a síndrome de imunodeficiência combinada grave foram tratados com sucesso com o transplante de irmão de HLA compatível ou de doadores alternativos (Capítulo 258).

Distúrbios genéticos, como a osteopetrose (Capítulo 256), a doença de Gaucher (Capítulo 215) e a síndrome de Hurler (Capítulo 268) podem ser tratados com sucesso com um transplante alogênico. Outras indicações dos transplantes alogênicos incluem as hemoglobinopatias, como a anemia falciforme (Capítulo 166) e a talassemia (Capítulo 165) e os distúrbios sanguíneos adquiridos, como a hemoglobinúria paroxística noturna (Capítulo 163). O transplante deve ser realizado antes do início da insuficiência secundária de órgãos.

O transplante alogênico pode levar à sobrevida livre de doença a longo prazo em mais de 50% dos pacientes com anemia aplástica grave (Capítulo 168). Em comparação com a terapia imunossupressora padrão, o transplante alogênico apresenta maior tendência à produção de uma reversão completa e durável das anormalidades hematológicas. Pacientes com anemia aplástica que são menos intensamente transfundidos apresentam respostas melhores com o transplante alogênico. Em pacientes com anemia aplástica de menor gravidade, indivíduos com mais de 40 anos de idade e pacientes sem um doador irmão compatível, uma tentativa de terapia por imunossupressão costuma ser apropriada antes da consideração da realização de um transplante alogênico.

O transplante de células-tronco autólogas para enxertar um sistema imune tolerante teve resultados promissores em alguns pacientes acometidos pelo lúpus eritematoso sistêmico, pela artrite reumatoide, pela esclerodermia e pela esclerose múltipla. Os estudos prospectivos clínicos estão em curso para comparar a eficácia destes transplantes à de tratamentos convencionais.

Tem-se dado muita atenção ao possível uso de células-tronco autólogas derivadas da medula óssea ou do sangue periférico para a promoção da recuperação da função miocárdica após um infarto do miocárdio. Até o momento, a infusão de tais células, que costuma ser feita diretamente dentro da artéria coronária relevante após a intervenção percutânea bem- -sucedida, obteve resultados promissores na melhora regional, mas não necessariamente global, da função miocárdica. Pesquisas futuras são necessárias para a definição do papel clínico apropriado destas abordagens.

Complicações

Infecções

As infecções são uma causa importante de morbidade e mortalidade após a realização de um transplante de células-tronco hematopoéticas, especialmente nos transplantes alogênicos, devido à imunossupressão prolongada utilizada para a prevenção ou o tratamento da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro. As infecções bacterianas são frequentemente relacionadas ao uso de cateteres venosos centrais. Entre as infecções fúngicas, as infecções por *Aspergillus* são mais encontradas nos pacientes submetidos a terapia prolongada com altas doses de corticosteroides para o tratamento da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro. As infecções virais incluem a reativação do citomegalovírus (Capítulo 384), o herpesvírus humano 6 e o vírus Epstein-Barr (Capítulo 385). Esses pacientes também são suscetíveis a vírus respiratórios sazonais. O uso profilático do G-CSF e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos é útil, mas não melhora a sobrevida.

Com um ano após o transplante alogênico ou autólogo, os pacientes devem receber as seguintes vacinas: difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatite B, polissacarídeo pneumocócico 23-valente, vírus de hepatite A, vírus da gripe sazonal, poliovírus inativado e, apenas em áreas de surtos, vacina meningocócica (Capítulo 17). As vacinas de vírus vivos contra o sarampo, a caxumba e a rubéola não devem ser administradas até 2 anos após o transplante e somente na ausência de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica e administração de terapia imunossupressora. Os membros da família podem receber as vacinas rotineiras, inclusive a vacina contra o vírus da gripe, mas os pacientes devem evitar contato com uma criança que tenha recebido a vacina oral contra os poliovírus durante cerca de 1 mês após a vacinação. Apesar dessas recomendações, as vacinas nem sempre podem induzir imunidade protetora em um paciente imunodeficiente com GVHD crônica ou sob imunossupressão.

Cardiotoxicidade

A maioria dos centros de transplante faz triagem dos pacientes potenciais em relação a anormalidades cardíacas subjacentes que os colocariam em maior risco durante o procedimento. Não obstante, alguns pacientes sofrem cardiotoxicidade, agudamente durante o transplante ou mais tarde. Um derrame pericárdico pode desenvolver-se nos pacientes com doença próxima ao pericárdio ou que recebem radioterapia nessa área (Capítulo 77). Uma miocardiopatia idiossincrásica pode ocorrer após a administração de altas doses de ciclofosfamida. As miocardiopatias virais também podem ser observadas.

Toxicidade Pulmonar

As pulmotoxicidades incluem as infecções de fontes bacterianas, fúngicas ou virais durante o transplante. Além disso, os pacientes que recebem certos agentes de quimioterapia, como a carmustina, podem desenvolver lesão pulmonar induzida pelos

fármacos, que geralmente pode ser tratada com corticosteroides. Os pacientes submetidos a transplantes alogênicos correm maior risco de desenvolvimento de pneumonia relacionada a infecções por citomegalovírus e fungos, de síndrome de angústia respiratória adulta e de pneumonia intersticial de causa desconhecida. A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica também pode manifestar-se no pulmão, sob a forma de bronquiolite obliterante, com ou sem pneumonia obstrutiva.

Toxicidade Pulmonar ou Doença Venoclusiva

A complicação hepática mais frequente associada ao transplante é a doença venoclusiva do fígado (também chamado como síndrome da obstrução sinusoidal). A patogênese desta síndrome é a lesão sinusoides hepáticos, frequentemente com oclusão das vênulas hepáticas, associada a drogas de quimioterapia e irradiação corporal total usados em regimes de condicionamento. Os sintomas associados a esta complicação incluem a icterícia, a hepatomegalia dolorosa à palpação, a ascite e o ganho de peso e a trombocitopenia refratária. Bilirrubina sérica total é um teste sensível, mas não específico para a doença venoclusiva. Os estudos de imagem podem demonstrar hepatomegalia, ascite, edema periportais e o fluxo venoso hepático atenuado. O diagnóstico pode ser feito mais definitivamente por biópsia hepática transvenosa e medidas da pressão venosa hepática. A insuficiência hepática progressiva e a insuficiência de múltiplos sistemas de órgãos podem desenvolver-se, mas pelo menos 70% dos pacientes recuperam-se espontaneamente. Os fatores predisponentes parecem ser a lesão hepática prévia, o uso de estrogênios e, talvez, o uso de doadores de HLA incompatível.

Nefrotoxicidade

A insuficiência renal aguda que exige diálise ocorre infrequentemente durante o transplante. O uso criterioso dos agentes nefrotóxicos pode diminuir a incidência dessa complicação. Uma síndrome hemolítico-urêmica idiopática ou induzida pela ciclosporina (Capítulo 175) pode ser uma complicação séria após transplante de células-tronco alogênicas, com um alto risco de doença renal terminal ou morte.

Doença do Enxerto-*versus*-Hospedeiro

Nos transplantes alogênicos, a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro aguda é manifestada por sintomas cutâneos, gastrointestinais e hepáticos geralmente nos primeiros 100 dias após a realização do procedimento. Os envolvimentos cutâneos vão de erupções maculopapulares a eritrodermia ou a descamação generalizada. A gravidade da doença hepática tem como base nos níveis de bilirrubina, e a gravidade da doença gastrointestinal é dada pela quantidade de diarreia diária. Os pacientes que recebem transplante de doador não aparentado correm maior risco de desenvolvimento de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro e a incidência e gravidade da doença elevam-se com a idade

do paciente. Outros fatores de risco incluem o uso de um doador do sexo feminino (principalmente de uma doadora multípara), a idade avançada e a soropositividade, do doador ou do paciente, para o citomegalovírus. A profilaxia com a ciclosporina ou o tacrolimus, associados ou não ao metotrexato, aos corticosteroides ou ao micofenolato mofetil, reduz a incidência e gravidade desta doença. O tratamento da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro aguda inclui altas doses de corticosteroides, globulina antitimocitária ou vários anticorpos monoclonais.

A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica geralmente ocorre mais de 100 dias após o transplante e tende a desenvolver-se mais em pacientes idosos que também tiveram doença do enxerto-*versus*- hospedeiro aguda. Os sintomas incluem síndrome sica, sinusite crônica, erupções cutâneas, espessamento da pele semelhante à observada na esclerodermia, diarreia, síndrome de emaciação e anormalidades hepáticas. Os pacientes também correm riscos muito maiores de desenvolvimento de complicações infecciosas, resultantes da própria doença do enxerto-*versus*-hospedeiro ou de seu tratamento. Os fatores prognósticos adversos relacionados à sobrevida incluem a trombocitopenia, uma apresentação clínica progressiva, o comprometimento de mais de 50% da pele, o mau estado de desempenho funcional e a concentração elevada de bilirrubina. O tratamento da doença do enxerto-*versus*- hospedeiro crônica inclui os corticosteroides, a ciclosporina, o tacrolimus, o micofenolato mofetil, as terapias com luz ultravioleta e o uso de outros agentes imunossupressores.

Rejeição do Enxerto

A rejeição do enxerto ocorre quando células imunologicamente competentes originadas do hospedeiro destroem as células transplantadas originárias do doador. Essa complicação é rara após transplante de doador aparentado completamente compatível e ocorre mais comumente em pacientes que recebem transplantes de doadores alternativos ou esgotados de linfócitos T. A rejeição do enxerto é menos provável nos pacientes com anemia aplástica não transfundidos.

Complicações Tardias

À medida que aumenta o número de sobreviventes a longo prazo após transplante, estão começando a ser reconhecidas complicações que se desenvolvem anos mais tarde.

Neoplasias Secundárias

Uma complicação da quimioterapia e/ou da radioterapia usadas no tratamento de tumores malignos é o desenvolvimento de uma neoplasia secundária. Houve vários relatos do desenvolvimento de LMA ou de síndrome mielodisplástica secundárias após a realização de transplantes autólogos. Alguns estudos sugeriram que a irradiação corporal total pode aumentar o risco dessas complicações. Após os transplantes alogênicos, a incidência global de neoplasias secundárias é de 2,2% em 10 anos e de 6,7% em 15 anos após o transplante. Nos primeiros 1 a 2 anos, as neoplasias mais comuns são distúrbios

linfoproliferativos relacionados ao vírus Epstein-Barr; os tumores sólidos tendem a ocorrer mais de 3 anos após o transplante. Os fatores de risco incluem o uso de globulina antitimocitária para tratar a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, o uso de um enxerto esgotado de linfócitos T, a incompatibilidade HLA e, talvez, a irradiação corporal total.

Infertilidade e Hipogonadismo

O risco de insuficiência gonadal tende a ser mais baixo do que os esquemas preparatórios não mieloablativos. O emprego de irradiação corporal total quase sempre está associado à esterilidade, mas gestações bem-sucedidas ocorreram em algumas pacientes após a utilização de outros esquemas terapêuticos. A ginecomastia (às vezes dolorosa à palpação) ocasionalmente ocorre em homens. Para lidar com todas as complexidades da castração funcional pela terapia com altas doses, um endocrinologista da reprodução deve ser consultado antes da realização de transplante em pacientes que se preocupam com sua fertilidade futura.

Disfunção Endócrina

A síndrome de Cushing iatrogênica é comumente decorrente de terapia prolongada com corticosteroides em pacientes com doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica (Capítulo 34). Suas consequências são particularmente incapacitantes, como a miopatia induzida por corticosteroides, a necrose avascular do quadril e a osteoporose. Como muitos pacientes são submetidos ao tratamento com corticosteroides durante muitos meses, a diminuição gradual das doses administradas pode estar associada a mal-estar, náusea, hipotensão e dores musculoesqueléticas. Nestas situações, é apropriada a diminuição mais lenta da dose ao longo de vários meses ou a reintrodução de doses de reposição fisiológica (p. ex., 7,5 a 10 mg/dia de prednisona). O hipotireoidismo (Capítulo 233) é tipicamente relacionado ao uso de irradiação corporal total ou à irradiação local da cabeça e do pescoço para o tratamento de linfomas ou outros tumores malignos. A osteoporose (Capítulo 251) ocorre em 50% a 60% dos pacientes submetidos a transplantes de células-tronco hematopoéticas. As principais causas contributivas para sua ocorrência incluem o hipogonadismo, o hiperparatireoidismo secundário causado pela baixa concentração sérica de cálcio e a esteroidoterapia pós-transplante. A densidade mineral óssea deve ser avaliada antes e após o transplante; a osteopenia deve ser apropriadamente tratada com bifosfonatos, cálcio, vitamina D, estrogênio e testosterona.

Outras Complicações

A incidência a longo prazo de cataratas é de cerca de 20% a 50%; o risco é relacionado ao uso de irradiação corporal total e de corticosteroides (Capítulo 431). Cerca de 50% dos pacientes acometidos pela catarata necessitam de terapia cirúrgica. A alopecia é tipicamente reversível, mas em raros casos pode ser irreversível, especialmente após esquemas preparatórios contendo bussulfano.

Perspectivas futuras

A segurança e a eficácia do transplante podem ser melhoradas pelo uso de citocinas hematopoéticas para estimular a reconstituição imunológica, a expansão *ex vivo* de progenitores, a modulação genética de células, o tratamento de suporte aperfeiçoado para os pacientes de transplante, a melhor profilaxia contra a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, a melhor tipagem do HLA e o desenvolvimento de novos agentes antitumorais. Um campo ativo de investigação ativa é a averiguação da possibilidade de infusão das células-tronco para melhorar a função de órgãos adultos.

Grau A

1. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD004024.
2. Koreth, J., Cutler, C. S., Djulbegovic, B., et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13:183–196.
3. Ram, R., Gafter-Gvili, A., Vidal, L., et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2010; 116:3447–3457.
4. Koreth, J., Schlenk, R., Kopecky, K. J., et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009; 301:2349–2361.

Leituras sugeridas

Choi, S. W., Levine, J. E., Ferrara, J. L. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30:75–101. *Revisão da base imunológica da GVHD, fatores de risco e tratamento.*

Gooley, T. A., Chien, J. W., Pergam, S. A., et al. Reduced mortality aft er allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010; 363:2091–2101. *A mortalidade por um transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas diminuída de 63% em 1993-1997 a 47% em 2003-2007, mas o risco de recidiva ou progressão da doença subjacente não mudou.*

Wingard, J. R., Hsu, J., Hiemenz, J. W. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25:101–116. *Análise.*

No Brasil

Há mais de 50 anos o TMO vem sendo utilizado como modalidade de tratamento em todo o mundo. No Brasil o primeiro transplante foi realizado em 1979 e desde então o número de procedimentos vem aumentado a cada ano. Dados do Ministério da Saúde mostram que em 2001 foram realizados 703 transplantes de medula óssea enquanto em 2011, foram 2.766 (1.029 autólogos e 1.737 alogênicos). Este crescente avanço deve-se a

diversos fatores entre os quais se destacam: aumento do número de centros transplantadores, disponibilidade de doadores não aparentados cadastrados no Registro de Doadores de Medula Óssea (REDOME) e unidades de cordão umbilical disponíveis nos bancos nacionais e, por fim, a possibilidade de realização de transplantes em pacientes com idade avançada, graças a regimes de condicionamentos não mieloablativos ou com toxicidade reduzida.

É importante salientar, entretanto, que há uma demanda reprimida nacional e uma nítida desproporção na quantidade de leitos oferecidos e centros transplantadores entre a região sudeste e as outras regiões do país. Anualmente são realizados em torno de 9 transplantes por milhão de habitantes no Brasil enquanto na Europa e na América do Norte, esse número é superior a 30 por milhão. Novos leitos e centros de transplantes são necessários para contemplar o contingente de pacientes com doadores disponíveis que aguardam a realização do transplante.

Com avanços tecnológicos adquiridos ao longo de mais de 50 anos de prática em TMO, como antibioticoterapia e profilaxias infecciosas, técnicas transfusionais mais seguras e fontes de células progenitoras hematopoéticas diversas, observa-se atualmente transplantes mais eficazes, menos tóxicos e disponíveis a praticamente todos os pacientes que tenham indicação. Como em todos os relatos a doença do enxerto-versus-hospedeiro continua a ser a complicação mais frequente e potencialmente grave.

SEÇÃO XV
Oncologia

OUTLINE

Capítulo 182: Abordagem ao paciente com câncer

Capítulo 183: Epidemiologia do câncer

Capítulo 184: Genética do câncer

Capítulo 185: Biologia do câncer

Capítulo 186: Manifestações endócrinas dos tumores: produção hormonal “ectópica”

Capítulo 187: Síndromes paraneoplásicas e outros efeitos não neoplásicos do câncer

Capítulo 188: Síndrome mielodisplásica

Capítulo 189: Leucemias agudas

Capítulo 190: As leucemias crônicas

Capítulo 191: Linfomas não Hodgkin

Capítulo 192: Limfoma de Hodgkin

Capítulo 193: Distúrbios das células plasmáticas

Capítulo 194: Amiloidose

Capítulo 195: Tumores do sistema nervoso central e hipertensão e hipotensão intracraniana

Capítulo 196: Câncer de cabeça e pescoço

Capítulo 197: Câncer de pulmão e outras neoplasias pulmonares

Capítulo 198: Neoplasias do esôfago e do estômago

Capítulo 199: Neoplasias dos intestinos delgado e grosso

Capítulo 200: Câncer de pâncreas

Capítulo 201: Tumores endócrinos pancreáticos

Capítulo 202: Tumores do fígado e trato biliar

Capítulo 203: Tumores do rim, bexiga, ureteres e pelve renal

Capítulo 204: Câncer de mama e distúrbios mamários benignos

Capítulo 205: Tumores ginecológicos

Capítulo 206: Câncer de testículo

Capítulo 207: Câncer de próstata

Capítulo 208: Lesões malignas ósseas primárias e metastáticas

Capítulo 209: Sarcomas dos tecidos mole e ósseo e outras neoplasias

Capítulo 210: Tumores cutâneos melanomas e não melanomas

Capítulo 211: Tumor primário de origem desconhecida

Abordagem ao paciente com câncer

Michael C. Perry

Diagnóstico

Poucos diagnósticos produzem tamanha resposta emocional quanto câncer ou leucemia, e os primeiros momentos após tais palavras serem pronunciadas geralmente produzem uma tempestade de sentimentos que limitam discussões úteis. No entanto, quando o momento for apropriado, o médico deve discutir o diagnóstico, suas implicações e alternativas terapêuticas. É sempre melhor que familiares e amigos próximos estejam também presentes na sala de consulta, tanto para dar apoio emocional ao paciente quanto para ouvir as explicações pertinentes. É útil perguntar, "O que você entende sobre seu diagnóstico?"

Se o médico não estiver atualizado, algumas leituras especializadas, como o "National Cancer Institute's Physician Data Query", tornarão a consulta mais enriquecedora. O pronto encaminhamento a um especialista, seja ele um cirurgião oncológico, radioterapeuta ou oncologista clínico, é obrigatório. O clínico geral não deve ser um niilista terapêutico, a menos que esteja familiarizado com a área e conheça os principais ensaios clínicos e recursos terapêuticos disponíveis.

O oncologista clínico, muitas vezes após consultar outros especialistas, como oncologistas clínicos, cirurgiões oncológicos e radioterapeutas, irá definir o prognóstico e as opções terapêuticas. Muitos oncologistas participam ativamente em ensaios clínicos e podem disponibilizar medicamentos em investigação ou encaminhar o paciente para centros especializados.

Procedimentos Diagnósticos

Na maioria dos casos, uma lesão é encontrada no exame físico ou por estudos radiográficos, e uma biópsia subsequente confirma o diagnóstico. A biópsia precisa ser representativa do tumor total, e pesquisas apropriadas (p. ex., colorações especiais, citometria de fluxo, citogenética, ensaios hormonais) devem ser realizadas antes que o tratamento seja iniciado. Caso exista dúvida sobre a lesão ser benigna ou maligna, ou sobre sua classificação correta, deve-se considerar a realização de biópsias adicionais, e também pode ser indicado o parecer de um patologista de referência. Existem casos raros em que há necessidade de uma terapia tão rápida que tal avaliação pré-tratamento não pode ser realizada. Para muitas localizações de tumores, como o cólon (Capítulo 199), existe uma histologia predominante; em outras, por exemplo, os pulmões (Capítulo 197),

a distinção entre tumores pulmonares de pequenas células ou de não pequenas células é crítica para o tratamento. Para cânceres de mama (Capítulo 204), o médico responsável pelo tratamento está interessado em uma variedade de fatores, como histologia, grau tumoral, presença ou ausência de receptores de estrógeno e progesterona e presença de superexpressão de ERBB2 (Her-2/neu).

Estadiamento e Planejamento

Após o estabelecimento do diagnóstico, o próximo passo é o estadiamento. O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer é considerado o padrão nos Estados Unidos e baseia-se no sistema TMN (tumor, linfonodos e metástases). A abordagem do estadiamento depende do tipo de câncer, mas comumente compreende exames como radiografias torácicas, imagens por tomografia computadorizada (TC), imagens por ressonância magnética (IRM), cintilografia e tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*). Estes estudos são tipicamente suplementados pela hematologia clínica e perfis bioquímicos, marcadores tumorais e, em alguns casos, aspirado e biópsias de medula óssea.

A chave para o planejamento é identificar os locais de metástases e estabelecer uma lesão indicadora para monitorar a terapia. Dessa maneira, para os tumores sólidos, uma TC e, talvez, uma cintilografia óssea possam cumprir ambas as metas, com a TC ou RNM cerebral reservadas para casos em que o sistema nervoso central é mais afetado (p. ex., o câncer pulmonar de células pequenas). A PET complementa a TC ao sugerir que uma determinada lesão pode ser maligna e ao esclarecer outros locais da doença. Em pacientes com doença avançada conhecida e estabelecida, esses exames raramente são necessários.

Tratamento Rx

Desenvolvimento do Plano de Tratamento

Para cânceres acessíveis por cirurgia, a ressecção é geralmente a melhor alternativa se o paciente for um candidato apropriado para anestesia (Capítulo 440) e estiver em condições aceitáveis com relação a enfermidades concomitantes ou comorbidades. Neste sentido, uma discussão multidisciplinar entre o médico internista, oncologista, cirurgião e anestesista geralmente é bastante útil. A determinação do índice de desempenho do paciente (Tabela 182-1) é um meio simples de avaliar o *status* funcional. Se a expectativa de vida for limitada ou caso o paciente não seja um bom candidato para cirurgia, a radioterapia é considerada a terapia “local” alternativa, com a quimioterapia reservada aos pacientes cuja doença é muito extensa ou metastática. A eficácia crescente da quimioterapia tem resultado em sua incorporação ao tratamento mais precoce, em geral, como parte de uma abordagem de “preservação do órgão”. A discussão ideal com o paciente deve incluir uma abordagem multidisciplinar, com o esclarecimento do diagnóstico, prognóstico, objetivos do tratamento, alternativas, efeitos colaterais, riscos e benefícios.

Tabela 182-1

Escalas de desempenho de karnofsky e zubrod

Escala do Status de Desempenho de Karnofsky	
VALOR	**NÍVEL DA CAPACIDADE FUNCIONAL**
100	Normal, sem reclamações, sem evidência de doença
90	Apto para desempenhar uma atividade normal; sinais ou sintomas menores da doença
80	Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas da doença
70	Cuidados para si; impossibilitado de desempenhar uma atividade normal ou de trabalhar de maneira ativa
60	Necessita de assistência ocasional, mas está apto a cuidar da maioria das necessidades
50	Necessita de assistência considerável e atendimento médico frequente
40	Incapacitado; necessita de atendimento e assistência especiais
30	Gravemente incapacitado; a internação é indicada, embora a morte não seja iminente
20	A internação é necessária; muito doente; necessário tratamento de apoio ativo
10	Moribundo; progresso rápido dos processos fatais
0	Morte

Escala de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (Zubrod)	
STATUS DE DESEMPENHO	**DEFINIÇÃO**
0	Assintomático
1	Sintomático; completamente ambulatorial
2	Sintomático; acamado <50% do dia
3	Sintomático; acamado >50% do dia
4	Restrito ao leito

Terapia Cirúrgica

A cirurgia é usada para fazer a biópsia de uma lesão suspeita, remover o tumor primário, derivar uma obstrução e para promover cuidados paliativos. Uma discussão pré-operatória pode estabelecer a necessidade de posicionamento de cateter de acesso venoso no momento da cirurgia, eliminando assim um segundo procedimento.

A cirurgia ainda é o método mais comum para curar cânceres localizados, como o câncer de mama (Capítulo 204), o câncer colorretal (Capítulo 199) e o câncer de pulmão (Capítulo 197), mas é limitada pela localização do tumor e por sua extensão e metástases a distância. Mesmo que um tumor não possa ser removido, uma biópsia fornece a confirmação do diagnóstico. Ocasionalmente, uma lesão obstrutiva pode ser derivada para promover paliação.

O estadiamento cirúrgico também estabelece a extensão da doença. Para o câncer de ovário (Capítulo 205), a “citorredução” cirúrgica objetiva remover toda a doença visível, deixando o mínimo de resíduo, para complementar a ação da quimioterapia.

Em raras circunstâncias, quando o tumor primário é controlado, a remoção de uma metástase isolada (metastasectomia) pode resultar em sobrevida prolongada; um exemplo é a ressecção de uma metástase única no fígado, localizada no momento de uma colectomia para um câncer colorretal. Uma variedade de técnicas cirúrgicas, como ablação por radiofrequência ou crioablação, pode tratar metástases hepáticas em pacientes cuidadosamente selecionados. Nesta situação, a quimioterapia adjuvante é geralmente administrada após a cirurgia para tratar metástases microscópicas.

A reconstrução em seguida a um procedimento desfigurante é crítica para o funcionamento físico e emocional a longo prazo. Como exemplos têm-se a reconstrução de mama pós-mastectomia (Capítulo 204) e os procedimentos de cirurgia plástica para corrigir deformidades subsequentes a cirurgias de cabeça e pescoço (Capítulo 196).

Radioterapia

A radiação ionizante (Capítulo 19) pode ser aplicada a partir do uso de raios de alta energia, conhecida como *teleterapia*, utilizando-se um acelerador linear; a partir da braquiterapia, através da aplicação de implantes, sementes, fios ou placas radioativos; e de forma intravascular sistêmica, pelo uso de radioisótopos. A radiação interage com o oxigênio molecular, induzindo a formação de superóxido, peróxido de hidrogênio ou radicais hidroxila que danificam o DNA, levando à morte celular. Como a quimioterapia, a radioterapia é mais eficiente contra as células em rápida multiplicação.

Como terapias "locais", tanto a cirurgia quanto a radioterapia são limitadas pela extensão local de doença subclínica, pela localização de tumores próximos a estruturas normais que devem ser preservadas e pela presença de metástases a distância. A tolerância do tecido normal, que varia entre os vários órgãos e tecidos, geralmente impede o uso de dosagens que poderiam erradicar cânceres uniformemente. A radioterapia também é limitada por hipoxia tumoral: tumores grandes e volumosos são em geral relativamente "radiorresistentes", enquanto tumores bem oxigenados podem ser tratados com maior eficácia com baixas doses.

A radioterapia pode ser utilizada como o tratamento primário, como parte de uma estratégia multidisciplinar, em condições adjuvantes e com intuito paliativo. Como modalidade única, a radioterapia pode ser curativa para neoplasias em estágio inicial, como o câncer de laringe (Capítulo 196), o câncer cervical (Capítulo 205) e o câncer de próstata (Capítulo 207). A cirurgia conservadora da mama (Capítulo 204) exige o uso de radiação para tratar a mama residual. Foram desenvolvidas recentemente técnicas de irradiação parcial usando planejamento tridimensional com radioterapia por feixe externo ou com um cateter-balão, destinadas a pacientes selecionados com tumores de mama. Para o câncer de próstata localizado (Capítulo 207), novamente em pacientes cuidadosamente selecionados, sementes radioativas de ouro ou paládio implantadas podem oferecer uma alternativa à cirurgia ou radioterapia por feixe externo.

É importante observar que a combinação de quimioterapia e radioterapia pode resultar em toxicidades sinérgicas, como esofagite (Capítulo 140) no tratamento do

câncer de pulmão (Capítulo 197) ou mucosite no tratamento de câncer de cabeça e pescoço (Capítulo 196).

Técnicas mais novas, como radioterapia com intensidade modulada, permitem um ajuste mais exato da dose ao alvo, com consequente redução de danos aos tecidos normais circunvizinhos. As técnicas de radioterapia estereotática ou “gamma knife” permitem o tratamento de tumores cerebrais primários ou metastáticos (Capítulo 195) de até 3 cm, com precisão pontual, minimizando os prejuízos ao cérebro normal. A terapia com prótons tem uma aplicabilidade apenas limitada nesse momento; é usada para alguns melanomas uveais, tumores da base do crânio e algumas malignidades pediátricas.

A radiação paliativa em doses baixas a moderadas é utilizada para amenizar cânceres sintomáticos quando a cura não é mais possível. Por exemplo, a radioterapia pode reduzir metástases no cérebro (Capítulo 195); aliviar a dor em lesões ósseas (Capítulo 208); desobstruir lesões obstrutivas e, algumas vezes, atenuar a hemoptise causada por câncer de pulmão (Capítulo 197) e sangramento por uma neoplasia ginecológica (Capítulo 205). Os radioisótopos com afinidade óssea, como o samário ou estrôncio, podem promover alívio da dor por metástases ósseas no câncer de próstata (Capítulo 207) ou no câncer de mama (Capítulo 204).

Terapia Sistêmica

Quimioterapia

A farmacogenômica, o estudo das diferenças hereditárias de disponibilidade e efeitos de medicamentos interindivíduos, vem se tornando importante na terapia contra o câncer porque os polimorfismos genéticos em enzimas metabolizadoras de medicamentos são geralmente responsáveis pelas variações na eficiência e toxicidade de muitos agentes quimioterápicos. Alguns medicamentos potencialmente afetados pelos polimorfismos que foram identificados até o momento incluem as tiopurinas, 5-fluorouracil, irinotecan e os agentes derivados da platina. Em pacientes que são heterozigotos ou homozigotos para enzimas metabolizadoras, a toxicidade pode ser drasticamente ampliada.

Os testes disponíveis atualmente não permitem avaliar de modo confiável a probabilidade de resposta à terapia, de maneira que o tratamento é amplamente empírico e baseado em fatores preditivos do próprio tumor. Os *microarrays* de expressão gênica em desenvolvimento poderão predizer respostas com maior segurança no futuro. Os perfis genéticos são cada vez mais utilizados para determinar a necessidade de terapia, como a terapia adjuvante do câncer de mama ou de pulmão.

Avaliação do Tratamento

A avaliação da resposta à terapia depende muito do tamanho do tumor, determinado seja por mensuração direta ou por estudos de imagens diagnósticas. As categorias de resposta são: resposta completa, com a total ausência de tumor e correção de alterações associadas ao tumor; resposta parcial, definida como uma redução superior a 50% do tamanho do tumor; doença estável, definida como progressão menor que 25% ou redução inferior a 50% no tamanho do tumor; e doença progressiva, caracterizada

tanto por aumento do tumor superior a 25% quanto pelo desenvolvimento de novos tumores. As leucemias podem ser avaliadas por meio de aspirados de medula óssea, e o mieloma múltiplo é tipicamente avaliado pela quantificação de proteínas monoclonais, contagens de sangue periférico e percentuais de células plasmáticas malignas em amostras de medula óssea, assim como radiografias de lesões ósseas.

A quimioterapia é utilizada atualmente em uma variedade de situações: antes, durante ou após a cirurgia e/ou radioterapia (Tabela 182-2). Um número considerável de evidências experimentais sugere que os cânceres são mais sensíveis à quimioterapia durante os estágios iniciais de crescimento, como resultado de uma alta fração de crescimento e menores tempos de ciclo celular. Assim, uma determinada dose de medicamento irá exercer um maior impacto terapêutico contra um tumor em rápido crescimento do que contra um tumor maior e quiescente.

Tabela 182-2

Exemplos de duração da quimioterapia

TERAPIA ADJUVANTE	TERAPIA NEOADJUVANTE	TERAPIA DE PRESERVAÇÃO DO ÓRGÃO	QUIMIOTERAPIA COMBINADA
Estágios I e II câncer de mama	Estágio III câncer de mama	Câncer anal	Tumores sólidos metastáticos*
Estágio III câncer colorretal		Câncer laríngeo	Malignidades hematológicas
Estágio III melanoma		Câncer esofágico	
Estágios I–III câncer pulmonar			

*Normalmente paliativo.

Quimioterapia Neoadjuvante

A *terapia neoadjuvante*, também chamada de *quimioterapia primária* ou *de indução*, é utilizada antes da cirurgia ou radioterapia para diminuir o tamanho de cânceres localmente avançados, permitindo assim melhor ressecção cirúrgica e erradicação de metástases indetectáveis. Ela também cria a possibilidade de avaliar a eficácia do tratamento por análise histológica do tecido ressecado. Esta abordagem é utilizada com maior frequência para tumores de mama localmente avançados (Capítulo 204), embora outros tumores primários possam ser abordados. As desvantagens são resultantes de um estadiamento patológico inicialmente incompleto e da possibilidade de que uma quimioterapia ineficaz possa permitir o crescimento do tumor além da capacidade de ressecção.

A *terapia de preservação de órgão* consiste no uso de quimioterapia, radioterapia ou ambas para permitir o salvamento de órgãos que de outra forma deveriam ser removidos cirurgicamente caso a cura fosse o intuito primário. Esta técnica é geralmente eficaz em pacientes com câncer de laringe (Capítulo 196), esôfago (Capítulo 198), bexiga (Capítulo 203) e ânus (Capítulo 199).

Quimioterapia Adjuvante

A quimioterapia adjuvante consiste no uso da quimioterapia em pacientes nos quais o tumor primário e todas as evidências de câncer (p. ex., linfonodos regionais) tenham sido removidos cirurgicamente ou tratados definitivamente por radiação, mas nos quais o risco de recidiva é considerado alto devido à presença de linfonodos envolvidos ou certas características morfológicas ou biológicas do câncer. Os exemplos mais comuns incluem cânceres de mama (Capítulo 204) e de cólon (Capítulo 199). Os objetivos típicos da quimioterapia clínica, como a redução de um tumor mensurável em uma série de estudos radiográficos, não estão disponíveis para esta situação; em vez disso, a sobrevida livre de recidiva e a sobrevida global são as principais medidas do efeito do tratamento. Para um paciente em particular recebendo terapia adjuvante, não existem meios para determinar se a toxicidade e os gastos da terapia estão sendo benéficos ou necessários, de modo que as decisões são geralmente baseadas em achados de ensaios clínicos.

A terapia adjuvante tem sido utilizada em uma grande variedade de tumores, com sucesso variável. Nos casos de câncer de mama (Capítulo 204) e câncer de cólon (Capítulo 199), o número de vidas salvas com o emprego de terapia adjuvante é significativo por causa do grande número de pacientes acometidos, apesar das modestas diferenças absolutas observadas entre os pacientes tratados e os pacientes de controle com os atuais programas de tratamento. Os cânceres de pulmão ressecáveis (Capítulo 197) foram recentemente adicionados a esta lista.

Quimioterapia Paliativa

A quimioterapia raramente cura cânceres que permanecem após tratamento cirúrgico ou radiação ou que recidivam após tais terapias. O câncer de pâncreas (Capítulo 200) é talvez o melhor exemplo deste cenário, uma vez que poucos pacientes são considerados elegíveis para a cirurgia, e a maioria apresenta câncer recorrente após a cirurgia. Grande parte dos pacientes adultos com doença metastática ou recorrente é encaminhada para terapia paliativa se não há nenhuma chance realista de cura, mas o potencial de prolongar a vida funcional e/ou aliviar sintomas relacionados com o tumor faz com que tal terapia seja justificável.

Quimioterapia Combinada

Praticamente todos os esquemas de quimioterapia curativos desenvolvidos para neoplasias hematológicas ou tumores sólidos usam combinações de agentes ativos. A quimioterapia combinada normalmente também é superior ao uso de agentes únicos em terapias adjuvantes ou neoadjuvantes. Os melhores resultados obtidos pela quimioterapia combinada podem ser explicados de diversas maneiras. A resistência a qualquer agente único quase sempre está presente no diagnóstico, mesmo em tumores clinicamente responsivos. Os tumores que se apresentam inicialmente "sensíveis" à quimioterapia, rapidamente adquirem resistência a agentes isolados, seja como resultado da seleção de um clone preexistente de células tumorais resistentes ou em razão de uma taxa aumentada de mutações que acarreta a resistência a fármacos. A quimioterapia combinada teoricamente atinge ambos os fenômenos por providenciar

uma maior amplitude de cobertura contra clones celulares inicialmente resistentes e impedir ou diminuir o desenvolvimento de clones resistentes.

A quimioterapia combinada segue um conjunto de princípios. Todos os medicamentos devem agir contra o tumor e devem ser administrados em uma dose ótima e em um esquema ótimo. Os medicamentos devem ter diferentes mecanismos de atividade antitumoral, assim como perfis de toxicidade distintos, e devem ser administrados em intervalos consistentes para o menor tempo de tratamento possível.

Terapia Hormonal

A terapia hormonal ou endócrina contra o câncer (Tabela 182-3), a forma mais primordial de terapia sistêmica, é quase inteiramente limitada ao câncer de mama (Capítulo 204) e de próstata (Capítulo 207). Muitos cânceres de mama na pré-menopausa são considerados influenciáveis por estrógenos, e a privação hormonal (ablação) pode produzir respostas duradouras em pacientes apropriadamente selecionados (aqueles que apresentam positividade para receptores de estrógeno e/ou progesterona e que tenham doença predominantemente de tecidos moles ou óssea). Esta ablação hormonal pode ser feita mediante remoção cirúrgica dos ovários, radioterapia ablativa ou uso de antagonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante. O antiestrógeno tamoxifeno é eficaz contra câncer de mama e pode reduzir a incidência de tumores de mama contralaterais tanto em mulheres pós-menopausa quanto pré-menopausa com câncer de mama. Ele possui também uma atividade semelhante ao estrógeno em alguns órgãos, que é responsável por uma taxa aumentada de câncer endometrial. Paradoxalmente, mulheres pós-menopausa que são candidatas à terapia hormonal podem responder também ao tamoxifeno.

Tabela 182-3

Terapia hormonal

Terapia hormonal
Corticosteroides
Prednisona
Dexametasona (Decadron)
Andrógenos
Fluoximesterona (Halotestin)
Estrógenos
Dietilestilbestrol (DES)
Antiandrógenos
Bicalutamida (Casodex)
Flutamida (Eulexin)
Nilutamida (Nilandron)
Antiestrógenos
Tamoxifeno (Nolvadex)
Toremifeno (Fareston)
Agentes Progestationais
Acetato de megestrol (Megace)
Análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante
Leuprolida (Lupron)
Goserelina (Zoladex)
Degarelix
Inibidores de aromatase
Anastrozole (Arimidex)
Exemestano (Aromasin)
Letrozol (Femara)
Antagonista receptor de estrógeno
Fulvestrante (Faslodex)

Inibidores da Aromatase

Os pacientes que obtiveram uma resposta objetiva prolongada ou doença estável com terapia hormonal podem ser candidatos a terapias hormonais de segunda, terceira ou quarta linha. No entanto, tais respostas tendem a se tornar menos frequentes e mais curtas, e muitos pacientes acabam necessitando de quimioterapia. Descobriu-se recentemente que os inibidores da aromatase (p. ex., anastrozol, letrozol, exemestano), os quais reduzem a conversão de metabólitos na gordura periférica e músculos em estrógeno, são mais eficazes do que o tamoxifeno como terapia de primeira linha, tanto em condições adjuvantes como metastáticas em mulheres na pós-menopausa, embora o esquema terapêutico ideal do tamoxifeno e dos inibidores de aromatase no cenário adjuvante ainda esteja sob investigação (Capítulo 204).

O câncer de próstata (Capítulo 207) é dependente de andrógeno, e a deprivação de

andrógenos por castração ou antiandrógenos pode produzir respostas significativas. A terapia com estrógeno é usada agora em baixa frequência em razão dos efeitos colaterais cardiovasculares e da disponibilidade de melhores alternativas. Uma vez que o câncer de próstata se torna independente de andrógeno, a terapia hormonal de segunda linha raramente produz respostas úteis.

Corticosteroides

Os corticosteroides (Capítulo 34), tipicamente a prednisona ou a dexametasona, são amplamente utilizados no tratamento de cânceres hematológicos e oncológicos. Na doença de Hodgkin (Capítulo 192), no linfoma não Hodgkin (Capítulo 191) e no mieloma múltiplo (Capítulo 193), os corticosteroides possuem atividade antitumoral. Em tumores sólidos, eles são usados como antieméticos, de forma rara no tratamento da hipercalcemia neoplásica (Capítulo 186), para o alívio sintomático de edema cerebral nos casos de metástases no sistema nervoso central (Capítulo 195), e associados à radioterapia para metástases na medula espinal. O acetato de megestrol (Megace) é em geral utilizado na tentativa de atenuar a anorexia, que é comum em pacientes com câncer.

Imunoterapia

Dois cânceres que são caracterizados por um comportamento clínico geralmente imprevisível, o melanoma (Capítulo 210) e o carcinoma de células renais (Capítulo 203), são tratados com interferon, interleucina-2, ou ambos (Tabela 182-4). As respostas marcantes são incomuns, e a imunoterapia é apenas um componente minoritário da terapia contra o câncer.

Tabela 182-4

Imunoterapia

Imunoterapia
Interferon-α (Intron A, Roferon)
Interleucina-2 (Proleucina)

Agentes Direcionados a Alvos Moleculares

Os agentes direcionados a alvo (Tabela 182-5) são medicamentos direcionados a uma determinada molécula, como uma proteína tirosina quinase, ou a um antígeno específico em uma célula tumoral. Os inibidores de tirosina quinase incluem o imatinib e o erlotinib. O melhor exemplo atual do sucesso da terapia com inibidores de tirosina quinase é a grande resposta da leucemia mieloide crônica (Capítulo 190) ao imatinib (Gleevec). O imatinib também possui atividade contra tumores de células estromais gastrointestinais.

Tabela 182-5

Agentes direcionados a alvos moleculares e anticorpos monoclonais

AGENTES DIRECIONADOS A ALVOS MOLECULARES
Imatinib (Gleevec)
Dasatinib (Sprycel)
Nilotinib (Tasigna)
Erlotinib (Tarceva) — EGFR TKI
Agentes antiangiogênese
Bevacizumab (Avastin) — inibidor de VEGF
Talidomida (Thalomid)
Lenalidomida (Revlimid)
Inibidor multiquinase
Sorafenib (Nexavar)
Sunitinib (Sutent)
Temosirolimus (Torisel)
Everloimus (Affinitor)
Pazopanib (Votrient)
Lapatinib (Tykerb)
Bortezomib (Velcade) — inibidor de proteossoma
ANTICORPOS MONOCLONAIS
Trastuzumab (Herceptin)
Rituximab (Rituxan)
Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg)
Alemtuzumab (Campath)
Cetuximab, C-225 (Erbitux)
Tositumomab iodo-131 (Bexxar)
Panitumumab (Vectibex)
Ofatumumab (Arzerra)
Ibritumomab tiuxetano Y 90 (Zevalin)

EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; TKI = inibidor de tirosina quinase; VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular.

O erlotinib, direcionado contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor receptor*), apresenta efeitos antitumorais em pacientes que possuem câncer pulmonar de células não pequenas (Capítulo 197) que têm mutações no EGFR. As pesquisas recentes objetivam identificar os tipos específicos de mutações para que os pacientes possam ser selecionados de forma prospectiva para a terapia, analogamente à mensuração dos receptores de estrógeno feita nos pacientes com câncer de mama para direcionar a terapia hormonal.

O receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR, do inglês, *vascular endothelial growth factor receptor*) favorece a formação de novos vasos sanguíneos que são críticos para o crescimento tumoral. Os agentes anti-VEGFR, como o anticorpo monoclonal bevacizumabe, impedem que o VEGF induza seu sinal nas células endoteliais, evitando, portanto, a sua divisão. O bevacizumabe possui efeitos antitumorais no câncer colorretal metastático, câncer pulmonar de células não pequenas e câncer de mama. A talidomida inibe a angiogênese por um mecanismo

desconhecido e é utilizada contra o mieloma múltiplo (Capítulo 193).

O bortezomibe (Velcade), um medicamento exclusivo, é um inibidor reversível da via proteossoma que normalmente regula a concentração intracelular de proteínas específicas, controlando assim a homeostase. Ele se mostrou eficiente no tratamento de mieloma múltiplo refratário (Capítulo 193) e linfomas não Hodgkin (Capítulo 191).

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados contra os antígenos encontrados em células de câncer representa uma modalidade de tratamento adicional, geralmente complementar à quimioterapia convencional. Os exemplos incluem o alentuzumabe, o cetuximabe, o rituximabe e o trastuzumabe. Foi revelado recentemente que o trastuzumabe aumenta significativamente o tempo de sobrevida livre de doença em pacientes positivos para HER2/neu e que recebem terapia adjuvante para câncer de mama de estágio precoce (Capítulo 204). Estes anticorpos monoclonais podem ser utilizados sozinhos ("nus") ou, em alguns casos, marcados com uma molécula radioativa para intensificar a morte de células. Esta abordagem com radioimunoconjugados revelou-se mais eficaz no tratamento de linfomas não Hodgkin (Capítulo 191) e leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190). A eficácia dos anticorpos monoclonais é limitada por modificações na composição antigênica das células neoplásicas, chamadas de *variações antigênicas*.

Agentes Individuais

Uma lista geral dos atuais agentes quimioterápicos mais comumente utilizados (Tabela 182-6) pode auxiliar no entendimento dos principais problemas que cada um deles origina. Em todos os casos, devem-se buscar informações mais atualizadas provenientes do fabricante antes de iniciar o tratamento. O número de novos medicamentos continua a aumentar e alguns medicamentos antigos incluídos nas edições anteriores deste livro didático foram omitidos.

Tabela 182-6

Agentes quimioterapêuticos

AGENTE	CLASSE	AÇÃO	EXCREÇÃO	EFEITOS COLATERAIS EXCLUSIVOS	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	INDICAÇÕES
AGENTES ALQUILANTES						
Bendamustina (Treand	Agente alquilante	Bifuncional com ação antimetabólita alquilante e semelhante à purina	Biotransformação no fígado	Nenhum	Sinergístico com rituximab	LLC, mieloma, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin

a)						
Carboplatina (Paraplatin)	Composto da coordenação de platina	Produz ligações transversais de DNA interfaixa, semelhantes àquelas com agentes alquilantes bifuncionais; ciclo celular não específico	Renal	Nefrotoxicidade, ototoxicidade, neuropatia, hipomagnessemia, reações de hipersensibilidade, hepatoxicidade	Evitar medicamentos nefrotóxicos e ototóxicos	Câncer ovariano, câncer testicular, câncer pulmonar, câncer de cabeça e do pescoço, câncer de mama
Clorambucil (Leukeran)	Agente alquilante bifuncional	Formação das ligações transversais do DNA interfaixa com inativação resultante do DNA; ciclo celular não específico	Biotransformação hepática, excreção renal	Hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar	Nenhuma	LLC, macroglobulinemia de Waldenström, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, distúrbios mieloproliferativos, câncer ovariano
Cisplatina (Platinol)	Composto da coordenação de platina	Produz ligações transversais de DNA interfaixa, semelhantes àquelas com agentes alquilantes bifuncionais; ciclo celular não específico	Renal	Nefrotoxicidade, ototoxicidade, neuropatia, hipomagnessemia, reações de hipersensibilidade, anemia hemolítica, SIADH	Evitar medicamentos nefrotóxicos e ototóxicos	Câncer testicular, outros tumores da célula germinativa, câncer ovariano, câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer pulmonar, sarcomas, câncer cervical, câncer endometrial, câncer gástrico, câncer de mama, câncer adrenal, câncer de cabeça e de pescoço.
Ciclofosfamida (Cytoxan, Neosar)	Agente alquilante de nitrogênio tipo mostarda	DNA e RNA de ligação transversal, inibe a síntese proteica; ciclo celular não específico	Biotransformação hepática, excreção renal	Cistite hemorrágica, SIADH	O fenobarbital aumenta a taxa do metabolismo e da leucopenia; a ciclofosfamida potencia os efeitos da succinilcolina e pode elevar a atividade anticoagulante oral	Câncer de mama, câncer ovariano, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, leucemias, neuroblastoma, retinoblastoma, outros sarcomas, câncer de bexiga, câncer pulmonar, câncer cervical, câncer endometrial, câncer de próstata, sarcoma osteogênico, tumor de Wilms

Dacarbazina (DTIC-Dome)	Agente alquilante não clássico	Inibe a síntese do DNA e do RNA por meio da formação dos íons carbono; ciclo celular não específico	Biotransformação hepática, excreção renal	Dor na injeção, síndrome como a gripe, doença hepática veno-oclusiva, fotossensibilidade	Heparina, lidocaína, hidrocortisona, fenitoína, fenobarbital, interleucina-2	Melanoma, doença de Hodgkin, sarcomas
Ifosfamide (Ifex)	Agente alquilante de nitrogênio tipo mostarda	Os metabólitos alquilados interagem com o DNA; ciclo celular não específico	Biotransformação hepática, eliminação renal	Cistite hemorrágica, nefrotoxicidade, toxicidade do SNC	Nenhuma	Tumores da célula germinativa, linfomas não Hodgkin, câncer cervical, sarcoma de Ewing, câncer pulmonar
Mecloretamina, nitrogênio tipo mostarda (Mustargen)	Agente alquilante bifuncional	DNA e RNA de ligações transversais, inibe a síntese proteica; ciclo celular não específico	Desativa do rapidamente nos fluidos e tecidos corporais	Extravasamento	Nenhuma	Doença de Hodgkin, tratamento intracavitário de efusões; topicamente para as micoses fungoides
Melfala	Agente alquila	Forma as ligações transversais	Desativa	Toxicidade pulmonar	A cimetidina diminui a biodisponibilidade	Mieloma múltiplo, câncer de mama, câncer ovariano,

no (Alkeran)	nte de nitrogênio tipo mostarda	proteicas interfaixas, intrafaixas ou do DNA; ciclo celular não específico	dos nos fluidos e tecidos corporais, eliminação renal em 50%		oral; a ciclosporina acentua o risco da toxicidade renal	rabdomiossarcoma, ablação da medula óssea para o transplante da célula-tronco
Mitomicina (Mutamycin)	Antibiótico antitumor	Age como agente alquilante bifuncional, inibindo a síntese do DNA; ciclo celular não específico, porém mais ativo nas fases G e S	Biotransformação hepática, eliminação renal	Mielosupressão cumulativa, extravasamento, toxicidade renal, toxicidade pulmonar, toxicidade cardíaca, síndrome hemolítico-urêmica	O tratamento anterior com alcaloides da vinca pode predispor à toxicidade pulmonar; caso usada com doxorrubicina, pode potenciar a cadiotoxicidade	Câncer gástrico, câncer pancreático, câncer anal, câncer pulmonar, câncer de cabeça e pescoço, câncer cervical
Oxaliplatina (Eloxatin)	Composto da coordenação de platina	Produz ligações transversais de DNA interfaixa, semelhantes àquelas com agentes alquilantes bifuncionais; ciclo celular não específico	Renal	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade (piora com a gripe), reações alérgicas	Evitar outros medicamentos nefrotóxicos, incompatível com 5-fluorouracil	Câncer colorretal
Procarbazina (Matula	Agente alquilante não clássico e inibidor da MAO	Desconhecida; o metabolismo produz radicais livres altamente ativos que podem alquilar e metilar o DNA; ciclo celular específico, fase S	Renal em 70% após a biotransf	Efeitos colaterais como o dissulfiram (Antabuse) com ingestão de álcool; os pacientes devem evitar os alimentos que contêm tiramina	>100, incluindo álcool, anti-histamínicos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hipoglicêmicos, determinados anti-hipertensivos, preparos contendo cafeína, narcóticos, metildopa,	Doença de Hodgkin, tumores cerebrais

ne)			ormação hepática	em função dos efeitos inibidores dos medicamentos MAO	metrizamida, simpatomiméticos, tiramina ou outros alimentos contendo aminopressores altos	
Estreptozocina (Zanosar)	Nitrosoureia	Inibe a síntese do DNA	Renal	Cumulativo, toxicidade renal relacionada com a dose, hepatotoxicidade, intolerância à glicose	Nenhuma	Tumores das células das ilhotas do pâncreas, tumores carcinoides
Temozolomida (Temodar)	Agente alquilante não clássico	Inibe a síntese do DNA e do RNA por meio da formação dos íons carbono; ciclo celular não específico	Biotransformação hepática, excreção renal	Fotossensibilidade	Nenhuma	Melanoma, tumores cerebrais
AGENTES DIFERENCIADORES						
Ácido *all*-*trans*-retinoico (ATRA)	Retinoide	Induz a diferenciação e/ou a inibição da clonogenicidade	Conjugação ao ácido glucurônico com excreção biliar subsequente e circul	Toxicidade mucocutânea, toxicidade ocular, toxicidade musculoesquelética, toxicidade neurológica, hepatotoxicidade, toxicidade lipídica	Nenhuma	Leucemia progranulocítica aguda

			ação êntero-hepática			
Trióxido de arsênico (Trisenox)	Produto natural	Induz diferenciação das células da leucemia proganulocítica	Metabolismo hepático, excretado na urina	Intervalo QT prolongado, síndrome de diferenciação da leucemia proganulocítica aguda, leucocitose, neuropatia periférica	Medicações que aumentam o intervalo QT, como os antiarrítmicos e a anfotericina	Leucemia progranuloítica aguda
ENZIMAS						
L-Asparaginase (Elspar)	Enzima	Hidrolisa a 1-asparagina para o ácido aspártico e amônia, resultando na deficiência celular de 1-asparagina; as células tumorais sensíveis não têm asparagina sintetase; interfere com a síntese proteica, do DNA e do RNA; ciclo celular específico para a fase G1 da divisão celular	Metabolizada no fígado	Reações de hipersensibilidade, efeitos inibidores na síntese proteica com diminuições resultantes na síntese hepática dos fatores de coagulação, pancreatite, hiperglicemia, depressão do SNC, hepatotoxicidade	Abole os efeitos do metotrexato nas células malignas; a vincristina concomitante pode acentuar os efeitos hiperglicêmicos da asparaginase e aumentar o risco da neuropatia	Leucemia linfoblástica aguda
ANTIMETABÓLITOS						
5-Azacitidina (Vidaza)	Antimetabólito; análogo do nucleosídeo de pirimidina da citidina	Provoca hipometilação do DNA e citotoxicidade direta sobre a células hematopoéticas anormais	Metabolismo hepático, excretado na urina	Toxicidade renal, níveis baixos de bicarbonato sérico	Nenhuma	Mielodisplasia

Capecitabina (Xeloda)	Antimetabólito do tipo análogo de pirimidina	Forma do pró-medicamento carbamato de fluoropirimidina de 5-fluorouracil; administrada via oral; inativa sozinha; inibe a síntese do DNA e do RNA; ciclo celular específico, fase S	Catabolismo hepático	Síndrome da mão e do pé, angina	Potencialização da varfarina, fenitoína, antiácidos leucovorina, timidina	Câncer de mama, câncer colorretal
Cladribina (Leustatin), 2-cloro-2-desoxi-D-adenosina	Antimetabólito	Análogo de nucleosídeo tipo purina, inibe a síntese e o reparo do DNA	Indeterminada	Supressão da medula óssea, febre, paralisia e/ou insuficiência renal aguda quando usada em doses muito altas para TMO	Nenhuma conhecida	Tricoleucemia
Clofarabina (Clofar)	Antimetabólito de nucleosídeo tipo purina	Inibe a síntese do DNA e o reparo do RNA	Excretada na urina e outros?	Supressão da medula óssea, hepatotoxicidade	Outros medicamentos renais e hepatotóxicos	Leucemia linfoblástica aguda recidivante
Citarabina (Cyt	Antimetabólito	Ativado para o trifosfato de citarabina nos tecidos, inibe a síntese do DNA; ciclo celular específico, fase S	Desaminado no sangue	Pancreatite; com altas doses, disfunção cerebral, dano GI, hepatotoxicidade, edema	Com a alta dose de ciclofosfamida, pode aumentar a cardiotoxicidade	Leucemia granulocítica aguda e suas variantes, linfoma não Hodgkin, mielodisplasia*

os ar-U, Tarabine PFS)			e nos tecidos	pulmonar, dano da córnea, “síndrome Ara-C”		
Fosfato de fludarabina (Fludara)	Antimetabólito do tipo purina	O 2-Fluoro-ara-ATP inibe a síntese do DNA pela inibição do ribonucleotídeo redutase e das polimerases do DNA; ciclo celular específico, fase S	Renal	Neurológico, toxicidade pulmonar	Nenhuma	LLC
Fluorouracil (5-FU, Adrucil)	Antimetabólito do tipo análogo do nucleosídeo de pirimidina	Inibe a síntese do DNA e do RNA; ciclo celular específico, fase S	Respiratória, pequena eliminação renal	Ataxia cerebelar, isquemia miocárdica	Nenhuma	Câncer de mama, cânceres GI, câncer de cabeça e do pescoço, câncer de bexiga, câncer ovariano, câncer endometrial, efusões
Floxuridina (FUDR)	Antimetabólito do tipo análogo do nucleosídeo de pirimidina	Inibe a síntese do DNA e do RNA; ciclo celular específico, fase S	Respiratória, pequena eliminação renal	Ataxia cerebelar, isquemia miocárdica, hepatotoxicidade	A leucovorina acentua a atividade e a toxicidade; a timidina resgata os efeitos tóxicos	Terapia intra-arterial para as malignidades hepáticas
Hidroxiu	Antimetabólito	Inibe o ribonucleotídeo redutase,	Renal após	Megaloblastose	Pode acentuar os efeitos dos medicamentos	Neoplasmas mieloproliferativos, câncer ovariano, câncer

rea (Hydrea)		provocando a inibição da síntese do DNA; ciclo celular específico, fase S	a biotransformação		anti-HIV	de cabeça e do pescoço, câncer cervical (com radioterapia)
Mercaptopurina (Purinethol, 6-MP)	Antimetabólito do tipo análogo de purina	Inibe a síntese do DNA; ciclo celular específico, fase S	Alteração metabólica por oxidase de xantina, excreção renal	Hepatotoxicidade, erupções cutâneas	A dose deve ser reduzida quando utilizada com alopurinol; o metotrexato concomitante acentua a biodisponibilidade do 6-MP; inibe os efeitos da varfarina (Coumadin)	Leucemia linfoblástica aguda
Metotrexato (Folex, Mexate)	Antimetabólito do tipo análogo do ácido fólico	Inibe a síntese do DNA, do RNA, do timidilato e da síntese proteica como resultado da ligação ao di-hidrofolato redutase; ciclo celular específico, fase S	Renal	Hepatotoxicidade, doença pulmonar; em doses altas, insuficiência renal aguda, disfunção neurológica aguda; evitar o uso com ascites, efusões pleurais	Salicilatos, AINE, vitaminas contendo ácido fólico, antibióticos orais de espectro amplo não absorvíveis, trimetroprima/sulfametoxazol, outros medicamentos nefrotóxicos	Câncer de mama, câncer de cabeça e do pescoço, coriocarcinoma, leucemia linfoblástica aguda, linfomas não Hodgkin, osteossarcoma, tratamento da leucemia meníngea, câncer de bexiga, câncer pulmonar
Pemetrexed (Alimta)	Antimetabólito do tipo análogo do ácido fólico	Inibe o timidilato sintetase, o di-hidrofolato redutase e a síntese de purina *de novo*; ciclo celular específico, fase S	Renal, após o metabolismo hepático	Deve ser administrado com ácido fólico e vitamina B_{12}; evitar o uso com ascites, efusões pleurais	Salicilados, AINE	Mesotelioma, câncer de mama, câncer pulmonar
Pentostatin	Antagonista de purina	Inibe a adenosina desaminase; também inibe a síntese do RNA	Renal	Febre, fadiga, erupção, dor, hepatotoxicidade,	Acentua os efeitos da vidarabina, um nucleosídeo de purina com	Leucemia da célula pilosa, LLC

a (Nipent)				imunossupressão crônica	atividade antiviral; não deve ser administrada com fludarabina em razão da toxicidade pulmonar fatal	
Pralatrexato (Fotolyn)	Tipo antimetabólito		Renal	Requer vitamina B_{12} e suplementação de folato	Mielossupressão	Linfomas periféricos recidivantes da células T
MEDICAMENTOS DE LIGAÇÃO DO DNA NÃO CONVALENTES						
Bleomicina (Blenoxane)	Antibiótico antitumor	Inibição da síntese do DNA; mais eficaz na fase G2 da divisão celular	Renal	Fibrose pulmonar relacionada com a dose, reações de hipersensibilidade, toxicidade cutânea e mucocutânea, incluindo o fenômeno de Raynaud (em combinação com outros agentes), febre, calafrios; normalmente é considerada não mielossupressora	A cisplatina pode diminuir o *clearance* renal; as altas concentrações de oxigênio podem acentuar a toxicidade pulmonar, mesmo após a terapia	Câncer testicular e outros tumores da célula germinativa; linfomas de Hodgkin e não Hodgkin; micoses fungoides; carcinomas da célula escamosa da cabeça e do pescoço, cérvice e vulva; efusões pleurais
Daunorrubicina (Cerubidine)	Antibiótico antitumor	Liga-se ao DNA pela intercalação entre os pares da base e inibe a síntese do DNA e do RNA pela desordem do modelo e pela obstrução estérica; mais ativa na fase S, mas não na fase específica do ciclo celular	Biotransformação hepática com 40% de excreção biliar	Cardiotoxicidade relacionada com a dose, extravasamento, urina vermelha	Nenhuma	Leucemia granulocítica aguda e suas variantes, leucemia linfoblástica aguda
Doxorr	Antibiótico antitu	Liga-se ao DNA pela intercalação entre	Biotransf	Cardiotoxicidade relacionada com	Nenhuma	Leucemia granulocítica aguda e suas variantes,

ubicina (Adriamycin, Rubex)	mor	os pares da base e inibe a síntese do DNA e do RNA pela desordem do modelo e pela obstrução estérica; ciclo celular específico, fase S	ormação hepática com 50% de excreção biliar	a dose, extravasamento, urina vermelha		leucemia linfoblástica aguda, câncer de mama, câncer de bexiga, câncer ovariano, câncer de tireoide, câncer pulmonar, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, sarcomas, câncer gástrico, mieloma múltiplo, câncer endometrial, câncer de bexiga, câncer de próstata, tumor de Wilms, neuroblastoma
Doxorrubicina lipossômica (Doxil)	Antibiótico antraciclina	Inibidor de topoisomerase	Fígado	Cardiotoxicidade relacionada com a dose, extravasamento, urina vermelha	Nenhuma	Câncer ovariano, mieloma, sarcoma de Kaposi
Epirrubicina (Ellence)	Antibiótico antitumor	Intercala com o DNA	Fígado	Cardiotoxicidade relacionada com a dose	Nenhuma	Terapia adjuvante do câncer de mama
Idarrubicina (Idamycin)	Glicosídeo de antraciclina	Intercala o DNA e inibe a síntese do DNA, interage com as polimerases do RNA e inibe a topoisomerase II	Biotransformação hepática, excreção biliar	Cardiotoxicidade relacionada com a dose, extravasamento	Nenhuma	Leucemia granulocítica aguda e suas variantes

Mitoxantrona (Novantrone)	Antibiótico antitumor	Liga-se ao DNA por intercalação entre os pares da base e a interação eletroestática não intercalante, resultando na inibição da síntese do DNA e do RNA; não específica do ciclo celular, mas mais ativa na última fase S	Biotransformação hepática, excreção biliar/fecal	Cardiotoxicidade relacionada com a dose, extravasamento, urina azul-esverdeada	Nenhuma	Câncer de próstata, leucemia mielogenosa aguda e suas variantes, câncer de mama, linfomas não Hodgkin
INIBIDORES DA FUNÇÃO CROMATINA						
Docetaxel (Taxotere)	Veneno do fuso mitótico	Inibidor exclusivo do fuso mitótico; ciclo celular específico, fase M	Metabolismo hepático, biliar	Reações de hipersensibilidade, síndrome da retenção de líquidos, descoloração das unhas, neuropatia, artralgias	Os inibidores ou ativadores do citocromo hepático P-450 CYP34A do sistema enzimático podem afetar o metabolismo	Câncer de mama, câncer de próstata, câncer pulmonar, câncer ovariano, câncer esofágico, câncer gástrico, câncer de cabeça e do pescoço, câncer de bexiga
Etoposídeo (VP-16, VePesid)	Epipodofilotoxina	Inibe a síntese do DNA; ciclo celular dependente e específico da fase, com o efeito máximo nas fases S e G2	Biotransformação hepática, eliminação renal	Reações alérgicas, hepatoxicidade, toxicidade do SNC, hipotensão	Nenhuma	Câncer testicular, câncer pulmonar, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, coriocarcinoma, sarcoma de Ewing, leucemia granulocítica aguda
Irinotecan (Camptosar)	Inibidor de topoisomerase I	Liga-se ao complexo DNA-topoisomerase I e evita a relegação dessas quebras de faixa única	Metabolizado no fígado	A diarreia inicial e final pode ser grave	Nenhuma	Câncer colorretal, câncer pulmonar da célula pequena
Paclitaxel (Tax	Veneno do fuso miótico	Inibidor exclusivo do fuso mitótico; ciclo celular específico, fase M	Metabolismo he	Reações de hipersensibilidade, neuropatia, artralgias, cardiotoxicidade	Mielossupressão acentuada com doxorrubicina	Câncer pulmonar, câncer ovariano, câncer de mama, câncer esofágico, câncer gástrico, câncer de cabeça e do pescoço

ol)			pático, biliar			
Partículas de ligação proteica do Paclitaxel (Abraxane)	Veneno do fuso mitótico	Inibidor exclusivo do fuso mitótico; ciclo celular específico, fase M	Metabolismo hepático, biliar	Reações de hipersensibilidade, neuropatia, artralgias/mialgias, cardiotoxicidade	Mielossupressão acentuada com doxorrubicina	Câncer de mama metastático
Topotecan (Hycamtin)	Inibidor de topoisomerase I	Liga-se ao complexo DNA-topoisomerase I e evita a relegação destas quebras de faixa única	Excretado inalterado na urina	—	Nenhuma	Câncer ovariano recidivante, câncer pulmonar da célula pequena
Vimblastina (Velban)	Alcaloide da vinca	Bloqueia a mitose ao parar as células na metáfase; ciclo celular específico, fase M	Biliar/fecal	Extravasamento, neurotoxicidade	Nenhuma	Câncer testicular, câncer de mama, coriocarcinoma, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, sarcoma de Kaposi, câncer de bexiga, neuroblastoma, carcinoma renal
Vincristina	Alcaloide da vinca	Bloqueia a mitose ao parar as células na metáfase; ciclo celular específico, fase M	Biliar/fecal	Extravasamento, neurotoxicidade, constipação, SIADH	O uso concomitante com L-asparaginase pode aumentar a neurotoxicidade	Leucemia linfocítica aguda, neuroblastoma, tumor de Wilms, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, rabdomiossarcoma,

(Oncovin)						sarcoma de Ewing, câncer de mama, câncer pulmonar da pequena célula, mieloma múltiplo
Vinorelbina (Navelbine)	Alcaloide da vinca	Inibe a polimerização da tubulina, rompendo a formação da montagem de microtúbulos durante a mitose; ciclo celular específico, fase M	Biliar/fecal	Extravasamento, neurotoxicidade, constipação, SIADH	Medicamentos metabolizados pelo sistema hepático P-450, fenitoína	Câncer pulmonar da célula não pequena, câncer de mama, linfomas não Hodgkin
AGENTES HORMONAIS						
Anastrozol (Arimidex)	Inibidor de aromatase não esteroidal	Inibe a síntese dos estrógenos ao inibir a conversão dos andrógenos adrenais para estrógenos	Metabolizado no fígado	Ondas de calor, artralgias	Nenhuma	Câncer de mama adjuvante e metastático em mulheres na pós-menopausa
Bicalutamida (Casodex)	Antiandrógeno não esteroidal	Liga-se aos receptores de andrógeno na próstata	Metabolismo hepático	Agravamento da dor óssea, ginecomastia, ondas de calor	Nenhuma	Câncer de próstata (normalmente em conjunto com a antagonista LHRH)
Degarelix (Firmagon)	Antagonista receptor de GnRH	Liga-se aos receptores de GnRH na hipófise		Reações nos locais de injeção, TFH elevados, prolongamento do intervalo QT	Nenhuma	Câncer de próstata
Dexametaso	Corticosteroide	Múltipla	Excreção renal do	Aparência cushingoide, hiperglicemia, retenção de líquidos,	Eficácia prejudicada pela fenitoína	Leucemia linfoblástica aguda, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, LLC, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de

na (Decadron)			s metabólitos inativos	osteoporose, fraqueza muscular, doença da úlcera peptídica, catarata, psicose, necrose asséptica		Waldenström, edema cerebral, hipercalcemia, metástases linfangíticas, antiemético
Dietilestilbestrol (DES)	Estrógeno	Estimulação dos fatores de crescimento autócrinos	Renal	Feminização nos homens, retenção de líquidos, fenômenos tromboembólicos, indução do câncer endometrial	Nenhuma	Câncer de mama, câncer de próstata
Estradiol	Estrógeno	Estimulação dos fatores de crescimento autócrinos	Renal	Feminização nos homens, retenção de líquidos, fenômenos tromboembólicos, indução do câncer endometrial	Nenhuma	Câncer de mama, câncer de próstata
Estramustina (Emcyt)	Combinação fosforilada de estradiol e do nitrogênio de mostarda	Inibe a estrutura e a função do microtúbulo; ciclo celular específico, fase M	Biliar/fecal	Feminização nos homens, retenção de líquidos	Nenhuma	Câncer de próstata
Estrógenos (conjugados ou esterificad	Estrógeno	Estimulação dos fatores de crescimento autócrinos, inibição da secreção hipofisária do LH, resultando na concentração diminuída da testosterona sérica	Primeiramente renal	Feminização nos homens, retenção de líquidos, fenômenos tromboembólicos, indução do câncer endometrial	Nenhuma	Câncer de mama, câncer de próstata

os)						
Exemestano (Aromasin)	Inibidor de aromatase esteroidal	Liga-se permanentemente a aromatase e inibe-a irreversivelmente, inibe a síntese dos estrógenos ao inibir a conversão dos andrógenos adrenais para estrógenos	Metabolizado no fígado	Ondas de calor, artralgias	Nenhuma	Câncer de mama metastático em mulheres na pós-menopausa
Fluoximesterona (Halotestin)	Andrógeno	Suprime o GnRH, LH e o FSH por meio do mecanismo de *feedback* negativo que envolve o hipotálamo e a hipófise anterior	Renal	Masculinização em mulheres, hepatotoxicidade	Pode aumentar os efeitos anticoagulantes da varfarina (Coumadin); glicemia diminuída, resultando no potencial para a hipoglicemia em diabéticos	Câncer de mama
Flutamida (Eulexin)	Antiandrógeno	Inibição da captação de andrógenos e/ou inibição da ligação nuclear do andrógeno nos tecidos-alvo; sua interferência com a testosterona no nível celular complementa a "castração médica" produzida pelos análogos de LHRH	Renal	Agravamento da dor óssea, ondas de calor, ginecomastia	Nenhuma	Câncer de próstata (normalmente em conjunto com o antagonista LHRH)
Fulvestrant (Faslodex)	Antagonista receptor de estrógeno	Liga-se de maneira competitiva ao receptor de estrógeno e infrarregula a proteína receptora de estrógeno nas células do câncer de mama	Eliminado pela rota hepatobiliar	Artralgias	Nenhuma	Câncer de mama recorrente em mulheres na pós-menopausa
Gosereli	Análogo do decapeptídeo	Suprime as gonadotrofinas hipofisárias, com a	Metabolism	Agravamento da dor óssea, ondas de calor	Nenhuma	Câncer de mama, câncer de próstata

na (Zoladex)	sintético do LHRH	queda da testosterona sérica na variação de castração	o			
Letrozol (Femara)	Inibidor de aromatase competitivo não esteroidal	Inibe a síntese dos estrógenos ao inibir a conversão dos andrógenos adrenais para estrógenos	Metabolizado no fígado	Ondas de calor, artralgias	Nenhuma	Câncer de mama adjuvante e metastático em mulheres na pós-menopausa
Leuprolídeo (Lupron, Lupron Depot)	Análogo sintético do LHRH	Suprime a secreção de GnRH, com queda resultante na secreção de testosterona, produzindo a "castração médica"	Metabolizado no fígado	Dor óssea elevada, ondas de calor, fenômenos tromboembólicos	Nenhuma	Câncer de mama, câncer de próstata
Medroxiprogesterona (Provera, Depo-Provera	Medicamento pró-gestacional	Inibição da produção de gonatropina pela hipófise, com diminuição resultante na secreção de estrógeno	Renal	Ganho de peso, fenômenos tromboembólicos, perigo fetal	Nenhuma	Câncer de mama, câncer endometrial

)						
Acetato de megestrol (Megace)	Medicamento pró-gestacional	Inibição da produção de gonatropina pela hipófise, com a diminuição resultante na secreção de estrógeno	Renal	Ganho de peso, fenômenos tromboembólicos, perigo fetal	Nenhuma	Câncer de mama, câncer endometrial
Nilutamida (Nilandron)	Antiandrógeno não esteroidal	Liga-se aos receptores de andrógenos na próstata, inibindo a captação de andrógenos e a ligação no núcleo	Metabolismo hepático	Agravamento da dor óssea, ginecomastia, ondas de calor, perturbações visuais, pneumonite intersticial	Efeito aumentado da varfarina, inibe o citocromo hepático do sistema P-450; risco aumentado de intolerância ao álcool	Câncer de próstata (normalmente em conjunto com o antagonista LHRH)
Octreotídeo (Sandostatin)	Análogo do octapeptídeo sintético da somatostatina	Suprime a secreção de serotonina e dos peptídeos GI; bloqueio do rubor carcinoide, diminui o 5-HIAA sérico e controla os outros sintomas associados à síndrome carcinoide	Renal	Hiper/hipoglicemia, disfunção hepática	Nenhuma	Tratamento paliativo dos tumores carcinoides e dos tumores do peptídeo intestinal vasoativo (VIPomas)
Prednisona (Deltasone)	Corticosteroide	Múltipla	Excreção renal dos metabólitos inativos	Aparência cushingoide, hiperglicemia, retenção de líquidos, osteoporose, fraqueza muscular, doença da úlcera peptídica, catarata, psicose, necrose asséptica	Eficácia prejudicada pela fenitoína	Leucemia linfoblástica aguda, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, LLC, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenströn, edema cerebral, hipercalcemia, metástases linfangíticas, antiemético
Tamoxife	Antiestrógeno não esteroid	Compete com o estradiol para a proteína receptora	Nas fezes,	Ondas de calor, náusea/vômito, sangramento ou	Quando usado com os anticoagulantes de coumarina, pode	Câncer de mama adjuvante e metastático

no (Nolvadex)	al	de estrógeno	principalmente como conjugado	corrimento vaginal, hipercalcemia, perturbações visuais, trombocitopenia, câncer endometrial, disfunção hepática rara	ser visto aumento significativo no efeito anticoagulante	
MODIFICADORES DA RESPOSTA BIOLÓGICA						
Aldesleucina (IL-2 Recombinante Humano, Pró-leucina)	Linfoquina	Suporta a proliferação da célula T, aumenta a citotoxicidade eliminadora natural, induz o desenvolvimento da célula eliminadora ativada pela linfoquina (LAK) e participa na ativação dos monócitos e das células B	Renal	Toxicidade cardiovascular, nefrotoxicidade, toxicidade pulmonar, toxicidade GI, toxicidade endócrina, complicações dermatológicas, toxicidade do SNC, toxicidade hematológica, febre e calafrios, infecção, síndrome do vazamento capilar	Pode potenciar os efeitos dos psicotrópicos, dos medicamentos nefrotóxicos e dos agentes anti-hipertensivos; os corticosteroides podem reduzir a eficácia	Câncer renal, melanoma
Eritropoietina (Aranesp, Epog	Fator de crescimento hematopoético	Estimula a divisão e a diferenciação dos progenitores eritroides comprometidos na medula óssea	Metabolizada no fígado	Dor de cabeça, hipertensão, possíveis convulsões, reações alérgicas	Nenhuma	Correção da anemia na insuficiência renal crônica, infecção do HIV tratada com azatioprina, mielodisplasia, mieloma múltiplo, anemia induzida pela quimioterapia

en, Procrit)[†]						
Filgrastim (G-CSF, Neupogen)	Fator de crescimento hematopoético de classe II (age nas células progenitoras capazes de formar apenas um tipo de célula diferenciada, o neutrófilo)	O CSF liga-se aos receptores da superfície celular específica e estimula a proliferação e a diferenciação	Metabolizado no fígado	Dor no local da injeção subcutânea, reações alérgicas, artralgias, dor óssea	Nenhuma	Diminui a incidência de infecção após a quimioterapia mielossupressora, acentua o enxerto mieloide após o TMO, acentua a produção da célula progenitora periférica
Interferon-α (Intron-A, Roferon)[‡]	Interferon	Propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomodulatórias	Renal	Febre, sintomas semelhantes aos da gripe, cardiotoxicidade, neurotoxicidade	Nenhuma	Leucemia da célula pilosa, sarcoma de Kaposi, câncer renal, linfoma não Hodgkin
Sargramostim (GM-CSF,	Fator de crescimento hemopoético de classe I (estimula a formação dos granulócitos e	O CSF liga-se aos receptores da superfície celular específicos e estimula a proliferação e a diferenciação	Metabolizado no fígado	Febre, síndrome do vazamento capilar, dor no local da injeção subcutânea, reações alérgicas, artralgias, dor óssea	Nenhuma	Diminui a incidência de infecção após a quimioterapia mielossupressora, acentua o enxerto mieloide após o TMO, acentua a produção da célula progenitora periférica

Leucina, Proquina)	dos macrófagos e não é específico da linhagem)					
AGENTES DIRECIONADOS AO ALVO						
Alentuzumab (Campath)	Anticorpo monoclonal humanizado	Os alvos do antígeno CD52 apresentam-se na superfície da maioria dos linfócitos normais e nos linfócitos malignos B e T	Metabolismo incerto	Reações de hipersensibilidade, imunossupressor	Nenhuma	LLC da célula B recidivante, leucemia pró-linfocítica da célula T
Bevacizumab (Avastin)	Anticorpo monoclonal humanizado recombinante para VEGF; inibe a angiogênese	Liga-se a todas as formas humanas de VEGF, evitando que ele se ligue aos seus receptores e reduzindo a formação do vaso sanguíneo	Metabolizado	Hemorragia, hipertensão, proteinúria, tromboflebite	O metabólito SN-38 de irinotecano é mais elevado com o uso concomitante	Câncer colorretal metastático, câncer pulmonar, câncer de mama
Bortezomib (Velcade)	Agente direcionado ao alvo	Inibidor reversível do proteossoma 26S; inibe a quebra das proteínas intracelulares ubiquitinadas e rompe a via de ubiquitina-proteossoma, levando à apoptose	Submete-se ao metabolismo oxidativo por meio das enzi	Mielosupressão, neuropatia periférica, astenia, hipotensão	Desconhecida	Mieloma múltiplo recidivante

			mas do citocromo P-450			
Cetuximab (Erbitux)	Anticorpo monoclonal quimérico contra o EGFR	Bloqueia o fator de crescimento da ligação ao EGFR, evitando a sinalização celular pela fosforilação da tirosina quinase	Metabolizado	Reações de hipersensibilidade, erupção, diarreia	Nenhuma	Câncer colorretal metastático
Dasatinib (Sprycel)	TKI com alvos múltiplos	Inibi as quinases múltiplas	Metabolizado por P-450 da microenzima CYP3A4	Mielossupressão	Múltipla	LMC resistente/refratário
Erlotinib (Tarceva)	Agente direcionado ao alvo	Inibe o domínio da tirosina quinase de EGFR	Metabolizado	Erupção, diarreia, doença pulmonar intersticial	Os indutores e os inibidores do CYP3A4 podem alterar o metabolismo	Segunda ou terceira linha do câncer pulmonar de células não pequenas
Everolimus (Affinitor)	Inibidor do mTOR	Inibe o mTOR	Metabolizado pelo CYP3A4		Inibidores/indutores do CYP3A4, suco de toranja	Carcinoma da célula renal

			no fígado			
Imatinib (Gleevec)	Agente direcionado; inibidor de transdução do sinal	Inibe o BCR-ABL da tirosina quinase	Metabolismo hepático, excretado nas fezes	Mielossupressão, hipofosfatemia, retenção de líquidos	Inibição/estímulo dos medicamentos da enzima microssômica hepática CYP3A4	LMC, GIST
Lapatinib (Tykerb)	Inibidor da tirosina quinase	TKI dos inibidores/indutores do EGFR e HER2/neu	Metabolizado por CYP3A4	Diarreia, síndrome da mão-pé	Capecitabina, CYP3A4	HER2/neu+ câncer de mama
Lenalidomida§ (Revlimid, CC-5013)	Agente direcionado ao alvo	Induz a apoptose	Excreção renal	Neutropenia, trombocitopenia, diarreia, prurido, erupção, fadiga, câibras nas pernas	Outros agentes mielossupressores	Mielodisplasia, mieloma
Nexavar (Sorafenib)	Agente direcionado ao alvo	Inibidor de multiquinase, inibe a quinase dos receptores RAF, VEGF e PDGF	Hepático	Erupção, síndrome da mão-pé, fadiga, diarreia, perda de cabelo	Indutores do CYP2C9, agentes excretados da via UGT1A1	Carcinoma da célula renal
Nilot	Inibidor da	Inibe o local de ATP da	Metab	Intervalo QTc	Inibidores/indutores	LMC resistente/intolerante

inib (Tasigna)	tirosina quinase	ABL	olizado no fígado	prolongado	CYP3A 4 (irinotecano)	
Ofatumumab (Arzerra)	Anticorpo Monoclonal	Anticorpo anti-CD20	Metabolizado	Reações de infusão, infecções	Nenhuma	Resistente à LLC
Pazopanib (Votrient)	Inibidor da tirosina quinase	Inibe múltiplos TKI	Metabolizado	Hepatotoxicidade	Indutores/inibidores do CYP3A4	Câncer de célula renal
Rituximab (Rituxan)	Anticorpo quimérico anti-CD20	Os alvos do antígeno CD20 são expressos nos linfócitos	Metabolizado	Reações de hipersensibilidade, linfopenia	Nenhuma	Linfomas não Hodgkin de baixo grau recidivantes
Sunitinib (Sutent)	TKI com alvos múltiplos	Inibe os TKI e a angiogênese	Metabolizado por P-450	Sangramento, ICC, QTc prolongado	Indutores/inibidores do CYP3A4	GIST, câncer de célula renal
Temosirolimus (Tor	Inibidor do mTOR	Inibe o mTOR quinase responsável pela divisão celular	Metabolizado no fígado	Perfuração do intestino, doença pulmonar intersticial	Afetado pelos indutores/inibidores do CYP3A4	Câncer de célula renal

is el)						
Talidomida (Thalomid)	Agente imunomodulatório, agente antigênico	Inibe o TNF-α, pode inibir a angiogênese por meio da inibição do FCFb e do VEGF	Hidrólise não enzimática	Teratogenicidade, sedação, constipação, neuropatia periférica, erupção	Sedação acentuada com álcool, outros sedativos	Mieloma múltiplo
Trastuzumab (Herceptin)	Anticorpo monoclonal humanizado recombinante contra o HER2/neu	Infrarregula a expressão das vias de ERBB2	Metabolizado	Reações de hipersensibilidade	Risco aumentado de cardiotoxicidade quando usado com antraciclinas ou taxanos	Câncer de mama metastático ou adjuvante HER2/neu+
MEDICAMENTOS PARA COMPENSAR OS EFEITOS COLATERAIS DA QUIMIOTERAPIA						
Amifostina (Ethyol)	Citoprotetor	Metabólitos de tiol livres	Metabolizado	Náusea/vômito	Hipertensão	Reduz a toxicidade renal da cisplatina
Dexrazoxano (Zinecard)	Cardioprotetor	Indeterminado	Excretado na urina	Mielossupressão		Reduz a cardiotoxicidade
Leucovorin	Vitamina folato hidrossolúvel	Aumenta o *pool* corporal geral de folatos reduzidos	Metabolizada no	Nenhum	Em grandes quantidades pode combater a ação dos anticonvulsivos	Profilaxia e tratamento dos efeitos colaterais hematopoéticos dos antagonistas do ácido fólico

a (ácido folínico, fator citrovorum, Wellcovorin)			fígado			
Kepivance (Palifermin)	Fator de crescimento do queratinócito	Estimula o crescimento das células epiteliais?		Erupção	Heparina, quimioterapia mielotóxica	Diminui a mucosite após a TMO
Mesna (Mesnex)	Composto de sulfidril sintético	Apenas metabólito, dissulfídeo de mesna, reage quimicamente com os metabólitos de ifosfamida urotóxica, resultando em sua desintoxicação	Renal	Gosto ruim, diarreia	Nenhuma	Profilaxia da cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida/ifosfamida

ATP = trifosfato de adenosina; FCFb = fator de crescimento de fibroblasto básico; TMO = transplante de medula óssea; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; LLC = leucemia linfocítica crônica; LMC = leucemia mielogenosa crônica; SNC = sistema nervoso central; CSF = fator estimulante de colônias; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; ERBB2 = HER2/neu; FSH = hormônio foliculoestimulante; G-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos; GM-CSF = fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos; GI = gastrointestinal; GIST = tumor estromal gastrointestinal; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; 5-HIAA = ácido 5-hidroxindolacético; HIV = vírus

da imunodeficiência humana; IL = interleucina; TFH = teste de função hepática; LH = hormônio luteinizante; LHRH = hormônio de liberação do hormônio luteinizante; MAO = monoamina oxidase; mTOR = alvo mamífero da rapamicina; AINE = anti-inflamatório não esteroidal; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; SIADH = síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético; TKI = inibidor da tirosina quinase; TNF = fator de necrose tumoral; VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular.

[*] Uma fórmula intratecal, o DepoCyt, é usada para o tratamento da meningite carcinomatosa.

[†] A dosagem difere entre os agentes.

[‡] As dosagens diferem entre as marcas.

[§] Um análogo da talidomida, que é um teratogênico humano grave; a prescrição é restrita.

A administração de quimioterapia é mais bem realizada por indivíduos especificamente treinados em razão dos riscos duplos de reações de hipersensibilidade e extravasamento. Nenhuma dose ou posologia é sugerida, pois estes agentes são geralmente usados em combinação, e as doses devem ser reduzidas em muitos casos. A função do órgão-alvo também influencia a dosagem. A administração de quimioterapia durante a gravidez é uma circunstância especialmente difícil e exige um nível particularmente alto de experiência.

A menos que seja especificado o contrário, todos os agentes quimioterápicos são capazes de produzir algum grau de náusea/vômito, mielossupressão, alopecia, mucosite e/ou diarreia após o tratamento. A maioria dos agentes é também teratogênica, mutagênica e carcinogênica, de modo que essas toxicidades não se repetem em todos os agentes. Os medicamentos utilizados rotineiramente para compensar as toxicidades específicas do agente estão também incluídos na Tabela 182-6.

Transplante de Medula Óssea ou de Célula-tronco

Considerando-se que a maior toxicidade dose-limitante de grande parte dos agentes quimioterápicos é a mielossupressão, foram desenvolvidas abordagens para coletar células-tronco pluripotentes encontradas na medula óssea, sangue periférico ou, menos frequentemente, no sangue de cordão umbilical antes de altas doses de quimioterapia tóxica para a medula, de maneira que as células-tronco possam ser reinfundidas mais tarde (Capítulo 181). Esta técnica é mais eficaz para as leucemias agudas (Capítulo 189), linfomas recidivados (Capítulo 191) e tumores de células germinativas (Capítulo 206). A eficácia desta abordagem é limitada mais pela inabilidade de erradicar células neoplásicas do que pelo insucesso no transplante das células-tronco. Os transplantes podem ser singênicos (de gêmeos idênticos), autólogos (do próprio paciente), alogênicos (de um doador compatível, como os irmãos ou os pais), ou provenientes de doadores compatíveis sem parentesco. Os transplantes hematopoéticos não ablativos que não suprimem completamente a mielopoiese reduzem a toxicidade e permitem o tratamento de pacientes mais idosos e clinicamente enfermos.

Circunstâncias Especiais: Pacientes Gestantes e Geriátricos

Gravidez

O câncer durante a gestação não é incomum, sendo que as malignidades da mama,

cervical, do ovário, o melanoma, da tireoide e hematológicas são as mais comuns. Este é obviamente um momento emocionalmente carregado porque a alegria de um novo nascimento é contrastada com a possibilidade de perda da mãe. A tomada de decisão clínica é complicada por questões éticas, morais, culturais e religiosas. Esta não é uma área para os inexperientes. Caso a cirurgia seja realizada de maneira segura, esta pode ser a melhor evolução, mesmo que ela seja apenas uma medida temporária. A radioterapia carrega o verdadeiro risco de exposição à radiação para o feto, e o estadiamento é quase sempre subótimo e confinado aos exames de ultrassom. Quando a doença exige quimioterapia, as mudanças que ocorrem tanto na mãe quanto no feto devem ser levadas em consideração; por exemplo, há grandes mudanças na farmacocinética durante a gravidez, juntamente com as mudanças na função renal e no volume plasmático, nos níveis de proteína plasmática, no metabolismo hepático, na absorção gastrointestinal e na transferência placentária, sem mencionar a farmacocinética do feto e a excreção placentária. Muitos dos medicamentos quimioterapêuticos mais usados são classificados pela Food and Drug Administration como categoria D (risco positivo para o feto humano, porém os benefícios para as gestantes podem ser aceitáveis apesar do risco) ou categoria X (os estudos em humanos e animais mostraram malformações do feto ou há evidência de risco para o feto com base na evidência humana). Se a condição da mãe permitir, é aconselhável adiar a quimioterapia durante o primeiro e talvez o segundo trimestre e tratar as situações potencialmente fatais durante o terceiro trimestre após um longo aconselhamento com os pais.

Geriatria

O envelhecimento da população norte-americana chamou a atenção de oncologistas em função de um número elevado de pacientes mais velhos com câncer, e a área da oncologia geriátrica é uma área nova de especialização. Uma proporção cada vez mais alta de cânceres ocorre na população mais velha. As mudanças que se desenvolvem com a idade são discutidas em outro capítulo, mas podem ser brevemente resumidas aqui como excreção diminuída de medicamentos e metabólitos pelos rins, volume diminuído da distribuição dos medicamentos hidrossolúveis e suscetibilidade elevada a mielossupressão, cardiomiopatia e neuropatia. Muitos adultos mais velhos possuem enfermidades comórbidas que devem ser levadas em consideração. Como regra geral, a adequação de um paciente mais velho à terapia pode ser determinada por uma avaliação geriátrica abrangente (AGA) que avalia a função, comorbidade, nutrição, medicamentos e recursos do paciente. A idade por si só não é uma barreira para a cirurgia; pelo contrário, o *status* de desempenho do paciente e a AGA devem determinar a possibilidade de uma boa recuperação. A tolerância à radioterapia parece permanecer bem intacta com o avanço da idade. As decisões para quimioterapia também são fundamentadas no *status* de desempenho e na AGA, com a utilização dos fatores de crescimento para aumentar a contagem de leucócitos e para manter hemoglobinas suficientes para minimizar os sintomas. Os ajustes da dosagem também são feitos para as taxas de filtração glomerular individuais para pacientes com 65 anos de idade ou mais. O uso de doses menores de quimioterapia com base somente na

idade provavelmente não é aconselhável e pode resultar na terapia ineficaz.

Tratamento das Complicações

Tratamento de Suporte

A nutrição é sempre uma preocupação para pacientes recém-diagnosticados com câncer, mesmo que não tenham apresentado perda de peso. Na verdade, uma perda de peso significativa é um fator prognóstico adverso para muitos cânceres, particularmente câncer de pulmão. Os pacientes em geral estão preocupados se sua dieta pode ter contribuído para o desenvolvimento do câncer e se a dieta pode influenciar os resultados da terapia. Na maioria das situações, nenhuma dessas possibilidades é verdadeira. Os pacientes desnutridos devem ser avaliados por um nutricionista para determinar se estão ingerindo calorias suficientes e para sugerir suplementos nutricionais. Alguns pacientes, como aqueles com câncer de cabeça e pescoço (Capítulo 196) ou câncer de esôfago (Capítulo 198), podem necessitar de nutrição parenteral via sonda de gastrostomia endoscópica percutânea. A nutrição parenteral total (Capítulo 224) raramente é indicada, não é particularmente útil e pode produzir um dilema ético quando a terapia falha e se pensa em descontinuá-la. Os corticosteroides aumentam o apetite, mas apresentam muitos efeitos colaterais indesejáveis. O acetato de megestrol (Megace), na dose de 800 mg por dia, melhora o apetite e permite o ganho de peso em muitos pacientes; é caro, embora a forma de suspensão tenha preços menores que os comprimidos. O canabinoide sintético dronabinol (Marinol) estimula o apetite e reduz a náusea em alguns pacientes, mas pode produzir disforia, particularmente em pacientes idosos. Um polivitamínico com zinco pode melhorar o paladar alterado e prover oligonutrientes. As dosagens de vitaminas superiores às recomendadas não são úteis e podem ser tóxicas. É sempre importante perguntar quais medicações sem prescrição ou alternativas (Capítulo 38) estão sendo contempladas ou usadas pelo paciente.

Tratamento dos Sintomas

O tratamento dos sintomas é a chave para o tratamento bem-sucedido e a qualidade de vida do paciente. O controle da dor (Capítulo 29) pode ser atingido por meio de uma variedade de analgésicos, narcóticos ou não narcóticos. Os oncologistas usam uma escala de 10 pontos para avaliar o controle da dor (Fig. 182-1) e para iniciar o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esterodais (AINE), como a aspirina e a acetaminofeno, passando pelo ibuprofeno e medicamentos relacionados e, em seguida, pelas combinações de AINE e narcóticos para narcóticos mais fortes.[1] Os narcóticos mais novos estão disponíveis em formas de curta e longa duração; alguns adesivos duram 72 horas, o que é ideal para os pacientes com dor grave e impossibilitados de ingerir medicamentos via oral. O fentanil transmucoso oral é mais eficaz que a morfina de liberação padrão neste caso. A mucosite oral, uma complicação comum da terapia intensiva para as malignidades hematológicas, pode ser tratada com medidas locais ou com o fator de crescimento de queratinócito humano recombinante.[2,3] Os medicamentos orais anti-*Candida* que são absorvidos ou parcialmente absorvidos pelo trato gastrointestinal podem ajudar a prevenir a candidíase oral.[4]

FIGURA 182-1 Graduação da dor em pacientes com câncer.

Muitos pacientes ainda temem a quimioterapia por causa do risco de náusea e vômitos. Os novos antieméticos, usados em combinação, tornaram este efeito colateral muito menos comum. Os medicamentos quimioterápicos podem ser classificados de acordo com a sua probabilidade de causar náusea e vômito, sendo o tratamento profilático administrado de modo concordante. A disponibilidade dos antagonistas do receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina tipo-3 (5-HT_3) (dolasetron, granisetron, ondansetron) melhorou drasticamente a taxa de controle completo da náusea e do vômito. Embora a proclorperazina possa ser adequada para a quimioterapia levemente emética, esquemas mais eméticos exigem uma terapia combinada com um corticosteroide (geralmente dexametasona), um antagonista 5-HT_3 e um benzodiazepínico (p. ex., lorazepam). Um antiemético mais recente, o aprepitante, é particularmente útil no tratamento de náusea e vômito tardios. O cuidado com os pacientes antes do desenvolvimento da náusea e do vômito é muito mais eficaz e auxilia na adesão dos pacientes ao esquema terapêutico.

Os fatores de crescimento, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF), permitem uma recuperação mais rápida dos limites mínimos (nadir) de leucócitos, permitindo que a quimioterapia seja feita de acordo com o planejado, sem a necessidade de reduzir as doses em muitos casos.[5] Entretanto, essa terapia não diminui as internações nem aumenta a sobrevida. É possível determinar quais indivíduos estão em maior risco para neutropenia febril (Caps. 170 e 289) e tratá-los antecipadamente, com base nas diretrizes publicadas.[6,7] A anemia induzida por quimioterapia pode ser aliviada, a necessidade para transfusões, reduzida, e a qualidade de vida, melhorada, pelo uso de eritropoietina (Procrit) ou darbepoetina (Aranesp).

Os bifosfonatos pamidronato (Aredia) ou zoledronato (Zometa) são bastante eficazes, não apenas para tratar hipercalcemia induzida por tumor (Capítulo 186), mas também para reduzir as fraturas patológicas nos ossos com lesões metastáticas, particularmente de câncer de mama (Capítulo 204) ou câncer de próstata (Capítulo 207) e mieloma (Capítulo 193). Eles também são utilizados para tratar a osteoporose causada pela menopausa prematura induzida por quimioterapia, em mulheres jovens com câncer de mama. O denosumab (Xgeva) é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao ligante RANK, uma proteína descoberta nos osteoclastos e envolvida na quebra óssea. É administrada por via subcutânea. Alguns

estudos clínicos descobriram que o desonumab é superior ao ácido zoledrônico para prevenção dos eventos relacionados com o esqueleto em pacientes com câncer com metástases ósseas.[8]

As neoplasias hematológicas e os tumores sólidos quimiossensíveis devem ser tratados com alopurinol para evitar gota e cólica renal em razão de hiperuricemia. A síndrome de lise tumoral aguda pode ser definida por achados laboratoriais – níveis elevados de ácido úrico, potássio e fósforo e níveis diminuídos de cálcio – ou clinicamente – creatinina elevada, arritmias cardíacas ou morte súbita, e convulsões. Os efeitos podem ser minimizados pelo uso de alopurinol, hidratação vigorosa, rasburicase e pela avaliação cuidadosa dos eletrólitos séricos, porém antecipar a possibilidade de sua ocorrência é a melhor estratégia.

Grau A

1. Zeppetella, G., Ribeiro, M. D. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:, 2006. [CD004311].
2. Worthington, H. V., Clarkson, J. E., Bryan, G., et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 12, 2010. [CD000978].
3. Clarkson, J. E., Worthington, H. V., Furness, S., et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 8, 2010. [CD001973].
4. Worthington, H. V., Clarkson, J. E., Khalid, T., et al. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 7, 2010. [CD001972].
5. Sung, L., Nathan, P. C., Alibhai, S. M., et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007; 147:400–411.
6. Bucaneve, G., Micozzi, A., Menichetti, F., et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005; 353:977–987.
7. Cullen, M., Steven, N., Billingham, L., et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005; 353:988–998.
8. Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011; 377:785–786.

Leituras sugeridas

Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47:8–32. *Diretrizes do consenso recomendando seu uso em pacientes com ≥20% de chance de desenvolver neutropenia febril.*

Behl, D., Hendrickson, A. W., Moynihan, T. J. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin*. 2010; 26:181–205. *Revisão incluindo distúrbios metabólicos, cardíacos, neurológicos e infecciosos.*

García Gómez, J., Pérez López, M. E., García Mata, J., et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of antiemetic prophylaxis in cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2010; 12:770–774. *Diretrizes de consenso.*

Mitera, G., Swaminath, A., Wong, S., et al. Radiotherapy for oncologic emergencies on weekends: examining reasons for treatment and patterns of practice at a Canadian cancer centre. *Curr Oncol*. 2009; 16:55–60. *As principais razões para emergência no tratamento de fim de semana incluindo compressão da medula espinal (56%), metástases cerebrais (15%) e obstrução da vena cava superior (6%).*

National Cancer Institute's Patient Data Query (PDQ). Current version of therapy for cancers and hematologic malignancies, updated every three months. www.cancer.gov. Acessado em 09 de março de 2011. *Aborda as questões comuns de tratamento.*

Soussain, C., Richard, D., Fike, J. R., et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet*. 2009; 374:1639–1651. *Análise.*

Swarm, R., Abernethy, A. P., Anghelescu, D. L., et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8:1046–1086. *Análise abrangente.*

No Brasil

O câncer é uma doença que progride rapidamente. Os procedimentos de estadiamento e planejamento devem ser realizados o mais rapidamente possível para evitar que a doença evolua e piore antes do início do tratamento.

Mesmo os casos de câncer muito avançados ocasionalmente podem se beneficiar de tratamentos, sendo fundamental a avaliação por profissional da área antes de uma decisão quanto a cuidados exclusivos de suporte. O Sistema Único de Saúde (SUS) concentra o tratamento do câncer de pacientes do sistema público do Brasil em unidades especializadas, conhecidas como UNACON e CACON.

Epidemiologia do câncer

Michael J. Thun and Ahmedin Jemal

Epidemiologia

Considerações Gerais

Somados, todos os tumores respondem por cerca de 23% das mortes nos Estados Unidos, colocando, portanto, o câncer em segundo lugar, depois da doença cardíaca, como causa de morte. O câncer também se tornou a principal causa de morte ao redor do mundo após as doenças cardíacas, em função do aumento da sua longevidade, da dispersão global do uso de tabaco e dos padrões ocidentais de dieta, inatividade física e reprodução. Nas taxas atuais, quase um em cada dois homens e mais de uma em cada três mulheres nos Estados Unidos serão diagnosticados com câncer em algum ponto da vida. O National Institutes of Health estima que os custos gerais do câncer em 2008 equivaleram a US$228,1 bilhões.

A pesquisa identificou as causas de diversos tipos de câncer, assim como mecanismos básicos que levam à carcinogênese. Diversas medidas de controle reduziram a exposição ao tabaco (Capítulo 31) e a carcinógenos ocupacionais (Capítulo 18) em países industrializados. Esses avanços na prevenção, juntamente com o progresso na detecção e no tratamento iniciais, alcançaram quase 16% de redução na taxa de mortalidade de todos os cânceres combinados nos Estados Unidos de 1991 a 2006, e uma redução de 6% na taxa de incidência de 1999 a 2006.

Medidas de Ocorrência e Sobrevida

Incidência e Taxas de Mortalidade

A *incidência* do câncer e as *taxas de mortalidade* são geralmente expressas em número por 100.000 pessoas por ano e ajustadas para idade para permitir comparações válidas entre populações de tamanho e distribuição etária diferentes. As taxas padronizadas pela idade devem ser padronizadas para a mesma distribuição etária para que os diferentes períodos de tempo e áreas geográficas sejam comparáveis. Convencionalmente, a comparação de taxas dentro dos Estados Unidos é padronizada em função da distribuição etária da população daquele país (atualmente, utiliza-se a distribuição etária do ano 2000), enquanto as comparações internacionais se baseiam na distribuição etária da população mundial em 1960. Nos Estados Unidos, as taxas de incidência de câncer são baseadas nos registros dos tumores que atualmente abrangem 92% da população. As

tendências temporais na incidência do câncer têm sido monitoradas desde 1973 em 10% da população pelo programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) elaborado pelo National Cancer Institute (NCI). As mortes por câncer foram organizadas nacionalmente nas estatísticas vitais dos EUA desde 1930. As taxas de mortalidade se baseiam na causa subjacente de morte, como codificado nos atestados de óbito usando as regras hospitalares sistemáticas. Os estudos de validação documentaram que, apesar das bem conhecidas limitações dos atestados de óbito, existe concordância superior a 90% entre o diagnóstico clínico e a causa subjacente de morte codificada sistematicamente a partir dos atestados de óbito para os 17 tipos principais de câncer, que representam acima de dois terços dos tumores nos Estados Unidos.

Sobrevida Relativa

A sobrevida nos pacientes com câncer é geralmente expressa como *sobrevida relativa*, que compara a porcentagem dos pacientes de câncer vivos após um período de tempo designado (geralmente 5 anos) com a porcentagem correspondente numa população sem câncer, mas de idade, raça e sexo semelhantes. Uma *sobrevida relativa* de 100% significa que os pacientes com câncer apresentam a mesma sobrevida que as pessoas sem câncer. Uma *sobrevida relativa* é diferente da *sobrevida absoluta* no sentido de que a última reflete a morte por qualquer condição, esteja ela relacionada ou não com o câncer. As tendências na *sobrevida relativa* são monitoradas pelo programa NCI SEER desde 1975. A sobrevida relativa melhorou substancialmente para muitos tipos de câncer (Tabela 183-1). A precaução é aconselhada, contudo, na interpretação das tendências na sobrevida relativa para os locais do câncer detectados pela triagem por causa do potencial para o viés temporal (veja Triagem).

Tabela 183-1

Taxas de sobrevida relativa de 5 anos[*] (%) para os locais do câncer selecionados durante três períodos nos ESTADOS unidos, seer

LOCAL	1975-1977	1984-1986	1999-2005
Todos os locais	50	53	67
Mama (mulheres)	75	79	89
Cólon	51	59	67
Leucemia	35	42	54
Pulmão e brônquio	13	13	16
Melanoma da pele	82	86	93
Linfoma não Hodgkin	48	53	69
Ovário	37	40	46[†]
Pâncreas	2	3	6
Próstata	69	76	100
Reto	49	57	66
Bexiga urinária	73	78	82

[*]Taxas de sobrevida relativas de 5 anos com base no acompanhamento de pacientes até 2005.

[†]Mudanças recentes na classificação do câncer de ovário afetaram as taxas de sobrevida entre 1996 até 2005.

De Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER), 1975-2006, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, 2009.

Incidência Cumulativa

Os termos *incidência cumulativa* e *risco cumulativo* descrevem a probabilidade média do desenvolvimento ou morte por doença (todos os tumores ou um tipo específico de câncer) em um período definido. A incidência anual e as taxas de mortalidade para cada 100.000 pessoas por ano (ou para cada 1 milhão de pessoas por ano no caso de cânceres infantis) corresponde aos riscos cumulativos de 1 ano. O risco cumulativo de desenvolver um câncer ou de morrer em função de um aumenta com a idade. A incidência cumulativa durante a vida é fortemente influenciada pela expectativa de vida. O aumento na longevidade aumenta o risco cumulativo de desenvolver o câncer, mesmo se a incidência anual e as taxas de mortalidade em todas as idades permanecem as mesmas.

Variação Geográfica

O câncer ocorre em todos os países do mundo, embora os tipos de câncer que predominam em países diferentes variem amplamente (Web-Tabela 183-1). No geral, os cânceres causados por infecções crônicas (p. ex., estômago, fígado, cérvix uterina) predominam nos países em desenvolvimento, ao passo que aqueles relacionados com os padrões ocidentais de uso do tabaco e dieta (pulmão, mama, próstata e cólon) são mais comuns em países com altos recursos. Uma parte da variação geográfica reflete as

diferenças nas capacidades dos diagnósticos e na qualidade dos dados, porém boa parte da diferença é real, o que reflete a variação geográfica nas fatores causais. Os registros regionais do câncer que fornecem estes dados são mantidos pela International Agency for Research on Cancer (IARC), que dedica um esforço especial para melhorar a abrangência do registro. A variação internacional na ocorrência do câncer tinha oferecido historicamente evidências importantes de que boa parte da carga da doença do câncer é provocada por exposições em vez da suscetibilidade genética hereditária, e poderia, a princípio, ser evitada.

O câncer pulmonar (Capítulo 197) é o câncer mais comum ao redor do mundo em termos dos novos casos e mortes. A taxa de incidência varia de mais de 70 para cada 100.000 homens na Europa oriental para menos de 5 para cada 100.000 entre os homens no oeste da África. A geografia do câncer pulmonar reflete, principalmente, a progressão das populações por meio dos estágios da epidemia do tabaco. Em um país, o fumo de cigarros fabricados normalmente começa entre os homens de meia-idade e se propaga progressivamente para homens e mulheres mais jovens. O aumento resultante no câncer pulmonar começa de 25 a 30 anos mais tarde e continua até que a publicidade acerca das medidas de controle dos efeitos colaterais do fumo e do tabaco provoque uma queda no tabagismo, que mais tarde é seguida por uma queda no câncer pulmonar.

O câncer de mama (Capítulo 204) é o câncer incidente mais comum nas mulheres ao redor do mundo. As taxas de incidência aumentaram, mesmo nos países em desenvolvimento, mas continuam a ser cerca de cinco vezes mais altas na América do Norte, Europa e outros países industriais ocidentais do que entre as mulheres na Ásia rural. A longevidade aumentada e o uso disseminado da triagem contribuem para o alto risco durante a vida (12,7%) do câncer de mama entre as mulheres nos Estados Unidos, assim como a prevalências dos fatores de risco como cuidados parentais tardios, excesso de peso corporal, inatividade física e uso de hormônios.

O câncer de próstata (Capítulo 207) é o segundo câncer mais diagnosticado nos homens mundialmente, com quase três quartos de todos os casos diagnosticados nos países economicamente desenvolvidos. As taxas de incidência são especialmente altas nos Estados Unidos em função da triagem disseminada com o antígeno prostático específico (PSA), que encontra os tumores que podem passar despercebidos. Em contraposição, a incidência e as taxas de mortalidade muito altas entre os homens descendentes de africanos na África, no Caribe e nos Estados Unidos representam uma verdadeira disparidade que, atualmente, não tem explicação.

Os cânceres do cólon e do reto (Capítulo 199) são mais comuns nos países economicamente desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento. A taxa de incidência nos Estados Unidos é de 20 a 30 vezes maior do que na Índia rural e no sudeste da Ásia. Os fatores de risco que podem contribuir para a variação geográfica incluem: obesidade, inatividade física, alto consumo de carne vermelha e de carne processada, tabagismo e consumo excessivo de álcool.

A distribuição geográfica de diversos cânceres provocados por agentes infecciosos ou práticas comportamentais faz um paralelo próximo com a prevalência do agente causal. Por exemplo, a elevada incidência de câncer de fígado (Capítulo 202) em partes da Ásia e

da África subsaariana apresenta distribuição geográfica semelhante à da infecção pelo *vírus da hepatite B* (HBV) na infância, assim como a mortalidade pelo câncer de estômago (Capítulo 198) e cervical (Capítulo 205) se correlaciona com a prevalência da infecção pelas cepas patogênicas do *Helicobacter pylori* e *papilomavírus humano* (HPV), respectivamente. A incidência excepcionalmente alta de câncer orofaríngeo (Capítulo 196) por boa parte do subcontinente indiano e do sudeste da Ásia é provocada pela prática de mascar betel e noz de areca, muitas vezes misturados com tabaco. Em contraste, não é completamente entendido por que o carcinoma da célula escamosa do esôfago (Capítulo 198) era extraordinariamente comum até o final do século 20 nos países em torno do Mar Cáspio. Isso foi atribuído a uma combinação da deficiência nutricional grave correspondente a uma falta sazonal de vegetais com a prática de engolir o resíduo carbonizado dos cachimbos de ópio. A incidência deste câncer diminuiu rapidamente ao longo dos últimos 20 anos, seguindo-se a uma melhora no fornecimento de alimentos. Também não está claro por que o câncer de ovário (Capítulo 205) é mais comum em alguns países europeus ou exatamente como o consumo alimentar de peixe salgado pode interagir com as infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e a suscetibilidade genética, levando ao câncer de nasofaringe (Capítulo 196) no sudoeste da China e em esquimós no Alaska e na Groenlândia.

As variações geográficas e demográficas no risco do câncer são vistas para todos os cânceres combinados, como também para os locais individuais. Um exemplo extremo é que a incidência cumulativa de ser diagnosticado com qualquer tipo de câncer é quase 10 vezes mais alta entre os homens afro-americanos de idade semelhante em partes da Índia. Essas grandes variações no risco geral do câncer indicam que a variabilidade geográfica não apenas reflete a substituição de uma forma de câncer pela outra, mas também afeta a ocorrência da doença no geral.

Variação Temporal

A variação temporal na incidência ou nas taxas de morte por certos tumores ilustra ainda mais a importância de fatores "ambientais" potencialmente modificáveis sobre a carga da doença. Por exemplo, as grandes mudanças na mortalidade pelo câncer de estômago e de pulmão nos Estados Unidos (Fig. 183-1A e B) refletem mudanças na exposição a fatores externos e não a suscetibilidade genética hereditária. O câncer de estômago foi um dos cânceres fatais mais comuns nos Estados Unidos em 1930, como o foi o câncer de útero (principalmente do colo do útero) nas mulheres. A mortalidade desses cânceres foi diminuindo dramaticamente ao longo dos últimos 75 anos. A redução global no câncer de estômago (Capítulo 198) provavelmente reflete um benefício não pretendido de mudanças na preservação de alimentos e prevalência reduzida da infecção por *H. pylori*. O advento da refrigeração aumentou a disponibilidade de frutas e vegetais frescos e reduziu a dependência de alimentos salgados, defumados e em conservas, enquanto as melhorias no saneamento, na habitação e no uso disseminado de antibióticos levaram à diminuição da prevalência de infecção crônica pelo *H. pylori*. Os progressos na redução da incidência e taxa de morte por câncer cervical (Capítulo 205) são altamente atribuíveis à introdução do teste de Papanicolaou e à remoção precoce de lesões pré-malignas e

malignas. A relação próxima entre as tendências globais no câncer pulmonar (Capítulo 197) e no fumo de cigarros foi discutida anteriormente.

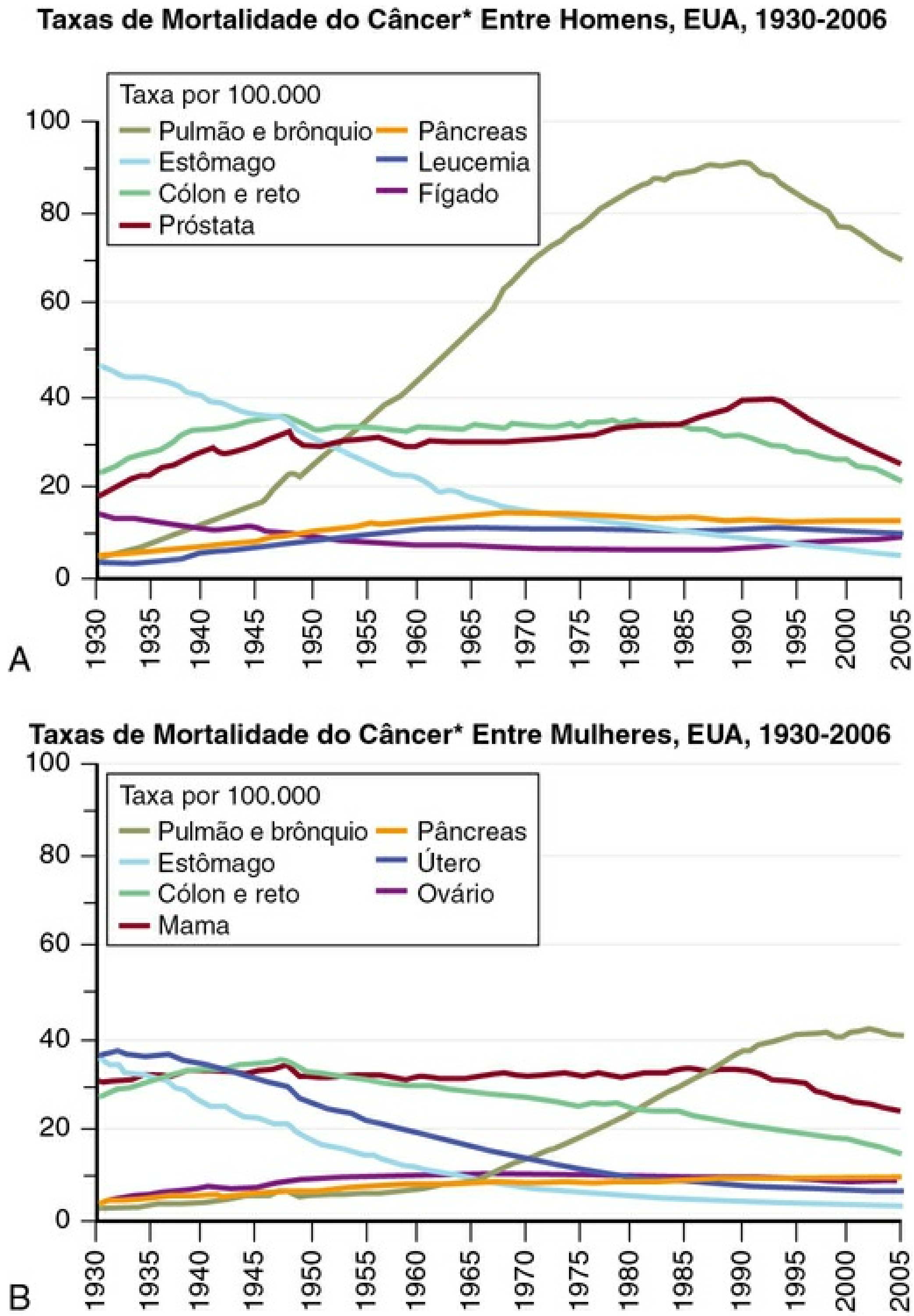

FIGURA 183-1 Taxas de mortalidade por câncer.
A, Tendência temporal nas taxas de mortalidade por câncer, nos Estados Unidos, entre 1930 e 2006, em homens. **B**, Tendência temporal nas taxas de mortalidade por câncer, nos Estados Unidos, entre 1930 e 2006, em mulheres. *Ajustada para a idade da população padrão dos EUA em 2000. (Dados de U.S. Mortality Data 1960-2005, U.S. Mortality Volumes 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.)

Triagem

As tendências na incidência do câncer são mais difíceis de interpretar do que as

tendências em mortalidade, especialmente para tumores detectáveis pela triagem. A introdução de um novo teste de triagem pode gerar a impressão de um aumento súbito na incidência do câncer, especialmente quando o teste detecta tumores prevalentes, mas não diagnosticados, que não teriam sido detectados na ausência do teste. Por exemplo, um aumento súbito da incidência do câncer de próstata (Capítulo 207) nos Estados Unidos ocorreu com a introdução do teste do PSA no final da década de 1980 (Fig. 183-2A). A tendência para cima foi revertida em 1992 devido à saturação da triagem entre os homens mais velhos. A tendência para cima na incidência descrita retornou a um aumento mais gradual desde então, semelhante ao que prevalecia antes da introdução do teste do PSA. Da mesma maneira, a introdução da triagem de mamografia durante os anos 1980 contribuiu com o aumento da incidência do câncer de mama entre as mulheres (Fig. 183-2B), apesar de o impacto ter sido consideravelmente menor do que o da triagem por PSA na incidência do câncer de próstata (Fig. 183-2A). A introdução da mamografia teve um impacto muito maior na detecção do carcinoma ductal *in situ* (CDIS), que não é incluído na taxa de incidência, do que no câncer de mama invasivo.

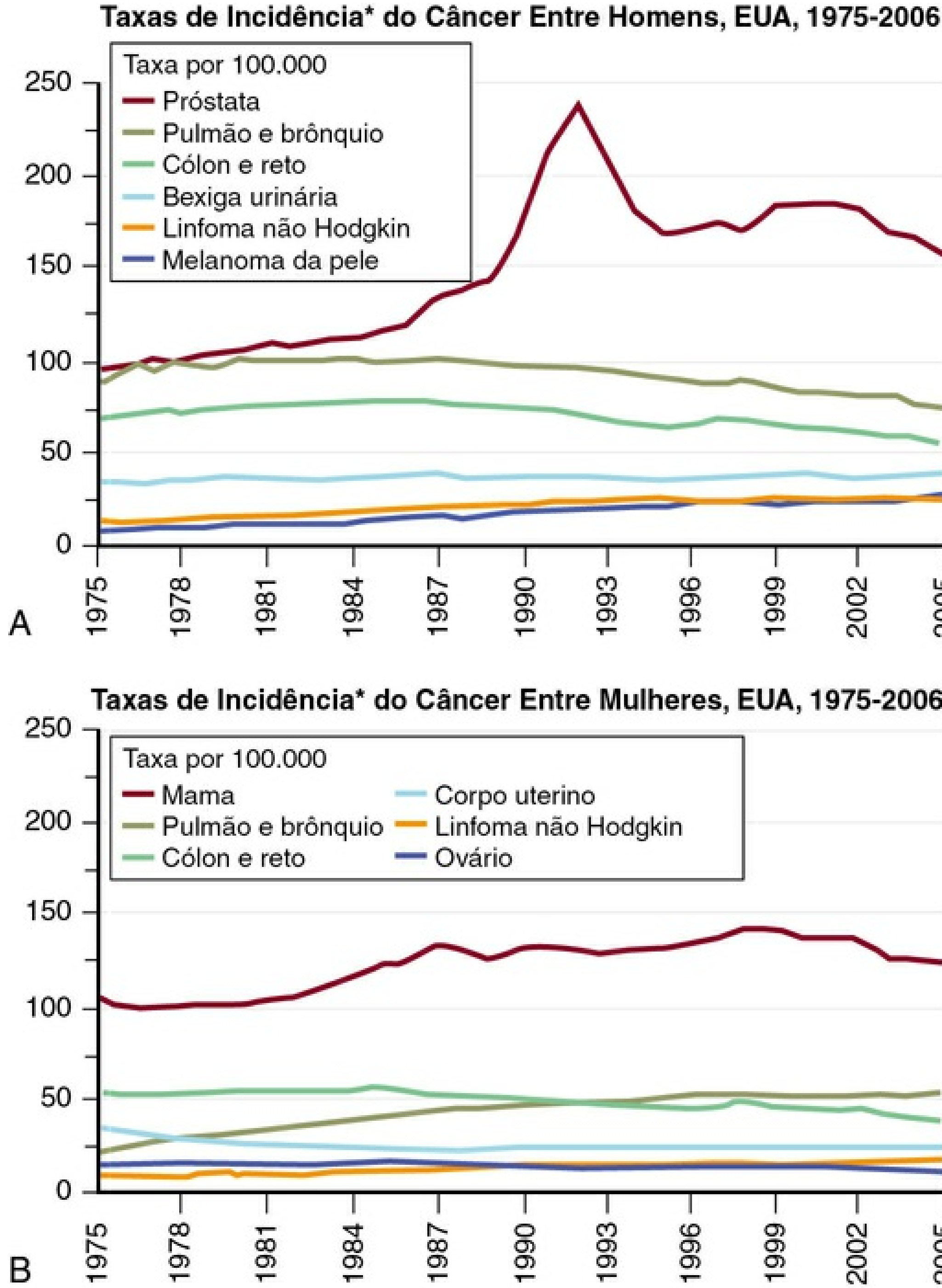

FIGURA 183-2 Taxas de incidência do câncer.
A, Tendências temporais nas taxas de incidência temporal, ajustadas em função da demora no relato. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), entre 1975 e 2006, em homens. **B,** Tendências temporais nas taxas de incidência do câncer ajustadas em função da demora no relato, SEER, entre 1975 e 2003 em mulheres. *Ajustada para a idade da população padrão dos EUA em 2000 e ajustada para os atrasos no relatório. (Dados de Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Delay-Adjusted Incidence Database: SEER Incidence Delay-Adjusted Rates, 9 Registries, 1975-2005, National Cancer Institute, 2008.)

A introdução de novos testes para triagem também complica a interpretação de tendências temporais na *sobrevida relativa* entre pacientes com câncer (Tabela 183-1). Os testes para triagem detectam o câncer mais precocemente, antes do momento em que ele seria diagnosticado de outra maneira, criando, assim, um aparente aumento da sobrevida que exagera os progressos reais. Este chamado *lead-time bias* pode ser difícil de separar completamente da melhora na sobrevida para tumores de sítios comumente diagnosticados pela triagem, tais como câncer de mama e o câncer de próstata, mesmo

nas análises que estratificam para estágio no diagnóstico. Novos testes de diagnóstico precoce também podem alterar a mistura de tumores sendo diagnosticados pelo aumento da detecção de tumores indolentes que podem ou não colocar a vida em risco. Os avanços na caracterização molecular dos tumores permitirão finalmente resolver este problema ao providenciar agrupamentos mais homogêneos de tumores nos quais se possa medir a sobrevida relativa.

Fatores Demográficos

Idade

A incidência da maioria dos tumores aumenta exponencialmente com a idade, a partir dos 10 aos 84 anos (Fig. 183-3). A idade é um preditor do risco de câncer mais forte do que qualquer outro fator. Três quartos (77%) de todos os tumores ocorrem nos 19% da população dos Estados Unidos com 55 anos de idade ou mais. Este aumento relacionado com a idade é consistente com a natureza em múltiplas etapas da carcinogênese e reflete o tempo necessário para que uma única linhagem celular acumule todas as mutações ou eventos epigenéticos (ou ambos) necessários para uma transformação maligna (Capítulo 185). A redução aparente na incidência de câncer depois dos 85 anos de idade reflete um diagnóstico incompleto de câncer nos idosos, assim como o fato de que as gerações nascidas antes de 1920 precederam o pico do tabagismo.

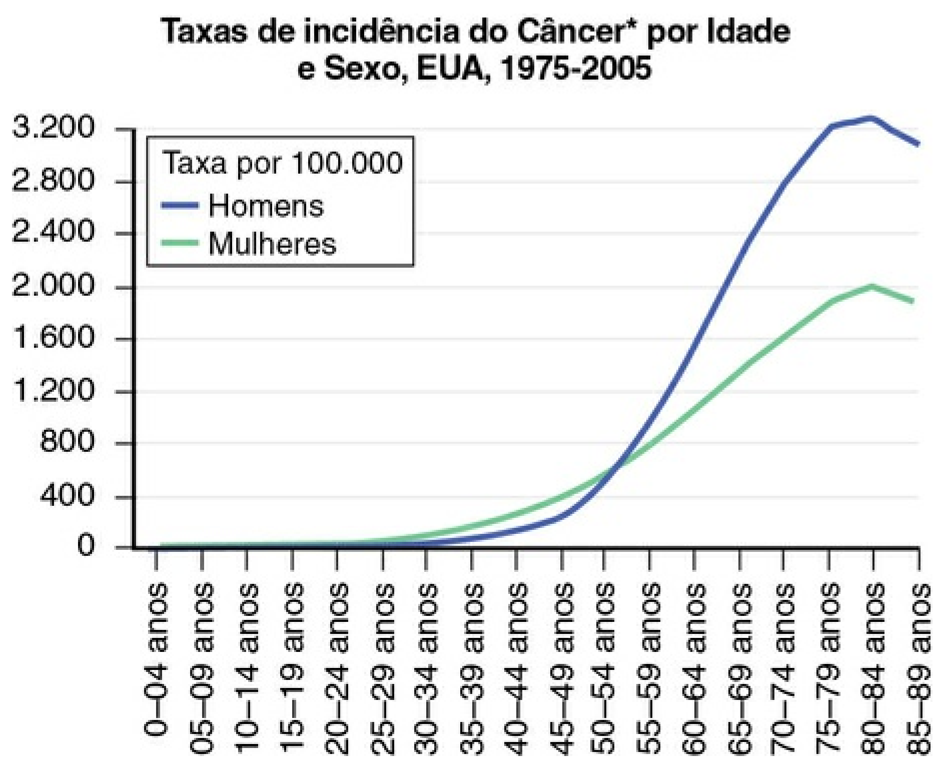

FIGURA 183-3 Taxas de incidência específicas em função da idade e do sexo para todos os tumores combinados nas nove áreas do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), 2003. *Ajustada para a idade da população padrão dos EUA em 2000. (Dados de U.S. Mortality Data, National Center for Health Statistics.)

A idade afeta os tipos de câncer que ocorrem, assim como sua frequência. Nos Estados Unidos, os cinco tumores fatais mais comuns antes dos 20 anos de idade são: leucemia

linfocítica aguda, câncer cerebral e outros no sistema nervoso, ossos e articulações, sistema endócrino e partes moles. Nas mulheres entre 20 e 59 anos de idades, o câncer de mama é o câncer fatal mais comum. Com 60 anos ou mais, os quatro tumores mais frequentes são de pulmão e brônquios (Capítulo 197), mama (Capítulo 204), próstata (Capítulo 207) e o câncer de cólon e reto (Capítulo 199).

Sexo

Na maioria dos tumores que afetam ambos os sexos, a taxa de incidência é mais alta em homens do que em mulheres, com o câncer de tireoide, vesícula biliar e ânus sendo as exceções. A taxa de incidência de todos os cânceres combinados é mais alta nos homens do que nas mulheres, exceto no intervalo etário entre os 30 e os 54 anos, quando, por causa do câncer de mama, as mulheres têm taxas de incidência maiores (Fig. 183-3). O excesso de incidência no sexo masculino para os tumores de orofaringe, esôfago, laringe, pulmão, pâncreas e rim pode ser atribuído ao maior uso de tabaco, álcool ou ambos. No entanto, para outras localizações como cérebro, sistema hematopoético e tumores da infância, as razões para o risco mais alto não são claras.

Nível Socioeconômico, Raça e Etnia

Os afro-americanos apresentam incidência e mortalidade desproporcionalmente elevadas para a maioria dos tumores. As disparidades raciais nas taxas de morte são maiores para os tumores da próstata, estômago, laringe (homens), mieloma e colo do útero. Relativamente poucos estudos tentaram separar o impacto das diferenças biológicas associadas à raça dos fatores relacionados com a pobreza e seus efeitos sobre a educação, fatores de risco e acesso a cuidados de qualidade dirigidos para prevenção, detecção precoce e tratamento. Os dados acumulados sugerem que os fatores socioeconômicos correspondem à maioria dessas disparidades (Capítulo 5). Por exemplo, as mulheres negras apresentam a maior mortalidade por câncer de mama, entre todos os grupos étnicos ou raciais nos Estados Unidos. Embora a taxa de incidência relatada seja mais alta nas mulheres brancas do que nas negras, esta incidência mais baixa reflete um menor diagnóstico do câncer de mama nas mulheres negras. A sobrevida entre as mulheres com câncer de mama é menor nas mulheres negras do que nas mulheres brancas na população em geral, mas é semelhante nos hospitais militares, onde ambas as raças têm o mesmo acesso ao tratamento. A sobrevida relativa é mais baixa nos afro-americanos do que nos brancos para diversos outros tumores, inclusive próstata, cérvix e corpo uterino, cólon e reto.

Outros grupos étnicos nos Estados Unidos também apresentam padrões especiais. Em relação aos brancos, a incidência ajustada em função da idade e as taxas de mortalidade entre os hispânicos são superiores para vesícula biliar, estômago e câncer cervical; entre os índios americanos, as incidências são superiores para os tumores de vesícula biliar, estômago e cérvix; as taxas nos japoneses americanos são superiores para os tumores do estômago e fígado; entre os chineses americanos, para os tumores da nasofaringe, fígado e estômago; os nativos do Havaí apresentam mortalidade superior pelos tumores de mama, esôfago, fígado, pâncreas, pulmão e do colo do útero; os filipinos americanos

apresentam um risco inferior para a maioria dos tumores, exceto os tumores do estômago, fígado, cavidade oral e esôfago. Sabe-se que muitas dessas diferenças étnicas refletem diferenças no uso do tabaco, hábitos alimentares, exposição a infecções ou cuidados médicos. Há necessidade de estudos voltados para a identificação de intervenções práticas para reduzir essas disparidades.

Causas de Câncer

Enquanto as doenças infecciosas se definem pela exposição a um micro-organismo específico, doenças crônicas como o câncer podem apresentar diversas causas, nenhuma das quais precisa ser necessária ou suficiente para que a doença ocorra (Tabela 183-2). Por exemplo, o tabagismo é a principal causa de câncer de pulmão, mas não é necessário nem suficiente para sua instalação. Aproximadamente 10% a 15% dos tumores de pulmão ocorrem nas pessoas que nunca fumaram ativamente, e em apenas 20% dos tabagistas de longo prazo o câncer de pulmão se desenvolve.

Tabela 183-2

Causas conhecidas selecionadas de câncer e locais do câncer associados[*]

TABACO	
Tabagismo ativo e passivo	Locais múltiplos: consulte o texto
Cuspir tabaco (cheirar, mascar)	Cavidade oral, pâncreas
NUTRIÇÃO, OBESIDADE, INATIVIDADE E CONTAMINANTES ALIMENTARES	
Aflatoxinas	Fígado
Álcool	Boca, faringe, laringe, esôfago, mama,[†] fígado[†]
Peixe salgado chinês[†]	Nasofaringe
Obesidade	Locais múltiplos: consulte o texto
Inatividade física	Cólon, mama
MÉDICO	
Quimioterapia	
Clorambucil	Leucemia não linfocítica aguda
Ciclofosfamida	Bexiga, leucemia
Melfalano	Leucemia não linfocítica aguda
Metil-CCNU, Myleran, Thiotepa	Leucemia
Radioterapia (veja Radiação Ionizante)	
Hormônios	
Dietilestilbestrol	Mama, endométrio, cérvix, vagina, testículos
Estrógeno, esteroidal	Endométrio, mama
Tamoxifeno	Endométrio (reduz o risco de câncer de mama)
Outros Medicamentos	
Misturas analgésicas contendo fenacetina	Rim, bexiga

Azatioprina	Linfoma não Hodgkin, pele, fígado, mesênquima
Clornafazina[†]	Bexiga
Ciclosporina	Linfoma, pele
Metoxsaleno com terapia ultravioleta A (PUVA)	Pele
AGENTES INFECCIOSOS	
Vírus	
Vírus Epstein-Barr	Linfoma não Hodgkin (linfoma de Burkitt), linfoma Hodgkin, nasofaringe
Hepatite B e hepatite C	Fígado
Vírus da imunodeficiência humana	Sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin
Papilomavírus humano	Cérvix, vulva, vagina, pênis, ânus, cavidade oral, orofaringe e tonsila
Herpes-vírus humano 8	Sarcoma de Kaposi, linfoma
Vírus linfotrópico da célula T humana	Leucemia
Bactérias	
Helicobacter pylori	Estômago
Parasitas	
Trematódeos hepáticos (*Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini*)	Ducto biliar, fígado
Schistosoma haematobium	Bexiga
RADIAÇÃO	
Radiação Não Ionizante	
Radiação ultravioleta solar de espectro amplo	Pele
Lâmpadas solares ou leitos de bronzeamento	Pele, olho
Radiação Ionizante	
Radiação X e radiação gama	Leucemia, tireoide, mama, pulmão
Rádio	Sarcoma ósseo
Radônio	Pulmão
Dióxido de tório	Fígado, leucemia, osso
Nêutrons	Leucemia, tireoide, mama, pulmão
SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS OCUPACIONAIS E AMBIENTAIS	
4-Aminobifenil	Bexiga
Compostos de arsênico inorgânicos	Pele, pulmão, trato digestivo, fígado, rim, sistemas linfáticos e hematopoéticos
Asbestos	Trato respiratório, mesotelioma pleural e peritoneal
Benzeno	Leucemia mieloide aguda
Benzidina e corantes	Bexiga
Berílio e compostos de berílio	Pulmão
1,3-Butadieno	Sistemas linfáticos e hematopoéticos
Cádmio e compostos de cádmio	Pulmão, próstata, rim, bexiga

Bis (clorometil) éter e clorometil éter de grau técnico	Pulmão
Compostos hexavalentes de cromo	Pulmão, cavidade sinonasal
Alcatrão e piche de carvão	Pele, escroto, pulmão, bexiga, rim, aparelho digestivo, leucemia
Emissões do forno de coque	Pele, aparelho respiratório, rim, bexiga
Dioxina	Pulmão, linfoma não Hodgkin
Erionite	Mesotelioma, pulmão
Óxido de etileno	Leucemia, estômago
Formaldeíldo[†]	Nasofaringe
Óleos minerais (não tratados ou pouco tratados)	Pele, aparelho gastrointestinal, sinonasal, escroto, bexiga
Gás mostarda	Trato respiratório
2-naftilamina	Bexiga
Compostos do níquel	Pulmão, nasal
Sílica cristalina	Pulmão
Fuligem	Escroto, pele, pulmão, próstata, bexiga, sistemas linfático e hematopoético
Misturas fortes de ácidos inorgânicos contendo ácido sulfúrico	Laringe, pulmão
Cloreto de vinil	Fígado, cérebro, pulmão, sistema linfático e hematopoético
Serragem	Cavidade nasal, seio paranasal

[*]Modificada das listas compiladas pela International Agency for Research on Cancer (IARC) e pela National Toxicology Program (NTP).

[†]Classificado como carcinogênico pela IARC, mas não pela NTP.

Tabaco

A exposição ao tabaco (Capítulo 31) é a principal causa isolada de câncer nos Estados Unidos. O fumo de tabaco contém mais de 4.000 agentes químicos, dos quais pelo menos 40 são carcinógenos conhecidos em seres humanos, nos animais ou em ambos. Todas as formas de tabaco causam câncer. O fumo de cigarro causa câncer labial, de cavidade oral, cavidade nasal, seios paranasais, faringe (nasal, oral e hipofaringe), laringe, pulmão, esôfago (célula escamosa e adenocarcinoma), colorretal, pâncreas, fígado, rim (adenocarcinoma e pélvis renal), bexiga urinária, colo do útero e leucemia mieloide. O fumo passivo, ou o fumo de tabaco ambiental, contém uma mistura semelhante de carcinógenos como o fumo ativo em concentrações variadas. A cada ano, nos Estados Unidos, o fumo passivo causa uma estimativa de 3.000 mortes por câncer de pulmão e 30.000 a 40.000 mortes por doença cardíacas.

Dieta, Obesidade, Inatividade Física

Outros determinantes modificáveis importantes do risco de câncer são os padrões alimentares, inatividade física e obesidade. Aproximadamente um terço das mortes por câncer nos Estados Unidos é atribuído a fatores nutricionais. A obesidade, a inatividade física e um excesso de ingestão calórica em relação ao consumo energético são

conhecidos como fatores que aumentam o risco de diversos tipos de câncer. A obesidade (Capítulo 227) apresenta uma relação causal com o câncer do endométrio, rim, mama (em mulheres na pós-menopausa, mas não antes da menopausa), esôfago, cólon, (especialmente nos homens) e vesícula biliar (particularmente nas mulheres). Evidências mais limitadas sugerem que a obesidade também pode aumentar o risco de câncer do fígado, pâncreas e estômago, assim como alguns tumores hematopoéticos. O consumo excessivo do álcool (Capítulo 32) é uma causa estabelecida de câncer de orofaringe, laringe, esôfago e fígado; mesmo o uso moderado de álcool aumenta o risco de câncer de mama. A importância de outros componentes específicos da dieta para o risco de câncer na população ocidental é mais controversa. A evidência mais forte encontra-se no aumento do risco de câncer de cólon nas pessoas com ingestão inadequada de ácido fólico ou consumo excessivo de carne vermelha ou processada.

Agentes Infecciosos

Calcula-se que cerca de 17% dos casos de câncer no mundo todo são atribuíveis a agentes infecciosos. Essa porcentagem é mais alta nos países em desenvolvimento (26%) do que nos países economicamente desenvolvidos (7,2%). Os vírus conhecidos como agentes causais de câncer em seres humanos incluem o *HPV* (Capítulo 381), o *vírus da hepatite B (HBV)* (Capítulo 151), o *vírus da hepatite C* (HCV) (Capítulo 151), *EBV* (Capítulo 385), o *vírus da imunodeficiêcia humana (HIV)* (Capítulo 400) e o *herpes-vírus humano-8* (Capítulo 382). Os vírus aumentam o risco de câncer por meio de diversos mecanismos, incluindo efeitos diretos sobre o DNA, promoção do desenvolvimento do tumor por meio de inflamação crônica *(HPV, HBV, HCV)* ou supressão de elementos específicos do sistema imune (p. ex., *HIV*) (Capítulo 185).

O *H. pylori*, que é a única infecção bacteriana conhecida que causa câncer, é uma bactéria espiral Gram-negativa que coloniza a camada mucosa do estômago. A inflamação crônica causada por cepas do *H. pylori* que expressam a proteína CagA (um gene associado a uma citotoxina de 128 kD– A-positiva) promove o desenvolvimento de úlceras gástricas, carcinoma gástrico e linfoma gástrico associado a tecido linfoide mucoso (MALT) (Capítulo 198). As infecções parasitárias conhecidas que aumentam o risco de câncer incluem o *Schistosoma haematobium* (Capítulo 363) (câncer de bexiga) e trematódeos hepáticos como o *Clonorchis sinensis* (Capítulo 364) e *Opisthorchis viverrini* (Capítulo 364) (câncer do trato biliar, Capítulo 202).

Radiação Ionizante

A radiação ionizante (Capítulo 19) proveniente de raios X, radiação gama e de outras fontes é uma das formas de carcinógenos humanos mais extensamente estudada. A leucemia e o câncer de tireoide e da mama feminina são os mais fortemente associados à radiação, embora o câncer de pulmão, esôfago, estômago, cólon, bexiga e mieloma também sejam relacionados. O risco do desenvolvimento de câncer por radiação ionizante depende não somente de exposição cumulativa, mas também da intensidade, taxa e natureza da exposição, assim como da idade em que ocorre. A exposição na infância devida a tratamentos médicos ou precipitação radioativa de bombas atômicas ou

principalmente de acidentes nucleares aumenta o risco de leucemia e câncer de tireoide. As meninas expostas à radiação durante a adolescência e na juventude são mais suscetíveis ao câncer de mama devido a esta exposição do que as mulheres expostas posteriormente na vida. Os isótopos radioativos como o iodo 131, rádio (224, 226, 236) e fósforo 32 se concentram na tireoide, ossos e na medula óssea, respectivamente, e administram altas doses localizadas nos tecidos radiossensíveis. O radônio 222, um produto de desintegração do urânio 238 de ocorrência natural, foi descoberto em primeiro lugar como causa de câncer de pulmão nos estudos ocupacionais de mineiros de urânio altamente expostos. O gás do radônio também é um contaminante comum dos porões domésticos e de espaços subterrâneos sem ventilação, embora em concentrações muito inferiores. A exposição à radiação ultravioleta pela luz do sol e das cabines para bronzeamento é a principal causa de melanoma, assim como de câncer de pele do tipo basocelular. A radiação não ionizante, como as emissões de frequência eletromagnética de celulares, não foi pensada como causa de câncer porque a energia transmitida aos tecidos é muito fraca para danificar o DNA. No entanto, em função do uso cada vez maior de celulares, essa permanece uma área ativa de pesquisa.

Exposição Iatrogênica

Descobriu-se que muitas intervenções médicas com intenção diagnóstica e terapêutica aumentam o risco de câncer, tanto diretamente, como carcinógenos químicos ou físicos, quanto indiretamente, por meio da supressão das respostas imunológicas. Os medicamentos alquilantes e outros agentes citotóxicos usados para tratar o câncer aumentam o risco do desenvolvimento de um processo maligno secundário, como a radioterapia. A terapia de reposição hormonal aumenta o risco de câncer de mama nas mulheres na pós-menopausa. O tamoxifeno aumenta o risco de câncer de endométrio mesmo que este risco seja contrabalançado pela redução do câncer de mama nas mulheres com alto risco. A prática de tratar gestantes com dietilestilbestrol foi suspensa devido ao aumento da incidência do câncer de células claras da vagina nas filhas dessas mulheres durante a adolescência. Os medicamentos imunossupressores usados para impedir a rejeição de enxertos durante o transplante de órgãos e em outras condições autoimunes aumentam o risco de alguns linfomas (linfoma não Hodgkin, linfomas de células B), sarcoma de Kaposi, melanoma maligno e câncer de fígado. O uso repetido de procedimentos para diagnóstico, como a tomografia computadorizada de corpo inteiro, resulta numa exposição substancial à radiação, embora suas consequências a longo prazo recebam surpreendentemente pouca atenção.

Carcinógenos Ocupacionais e Ambientais

Os trabalhadores submetidos a exposição ocupacional (Capítulo 18) serviram infelizmente como sentinela para muitos dos carcinógenos industriais reconhecidos, especialmente em locais de trabalho onde a exposição intensa causou agrupamentos incomuns de tumores raros. Por exemplo, agrupamentos de câncer de bolsa escrotal nos limpadores de chaminé em Londres, osteossarcoma da mandíbula nos pintores dos marcadores de relógio expostos ao rádio, mesotelioma nos trabalhadores com exposição

ao asbesto, e angiossarcoma do fígado nos trabalhadores expostos ao monômero do cloreto de vinil atestam a carcinogenicidade do piche de carvão, rádio, asbesto e do monômero do cloreto de vinil. Em outras circunstâncias, os aumentos no risco de tumores comuns foram grandes o suficiente para serem detectados em estudos epidemiológicos de diversos milhares de trabalhadores. Os exemplos incluem arsênico, asbesto, berílio, bis (clorometil) éter, cádmio, crômio (hexavalente), piche de carvão, emissões de forno de coque, níquel, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e radônio.

O que Constitui "Prova" de Causa?

Houve um vigoroso debate filosófico e científico sobre o que constitui "prova" de causa nos estudos científicos de doenças crônicas (*i.e.*, não infecciosas). Quando as decisões normativas se relacionam com exposições consideradas nocivas, as evidências epidemiológicas isoladas são frequentemente consideradas suficientes para justificar uma intervenção protetora. Não é ético propor a realização de estudos clínicos randomizados para confirmar que o fumo causa câncer de pulmão, que a radiação ionizante causa leucemia, ou que o HPV causa câncer cervical. Além do mais, nesses exemplos, as evidências de observação são tão fortes que as evidências epidemiológicas por si sós são praticamente incontrovertidas. Em outras circunstâncias, especialmente quando é difícil mensurar a exposição em questão e a associação observada é mais fraca, os julgamentos sobre a causalidade devem se basear no peso da evidência considerando todas as informações potencialmente relevantes a partir de estudos de observação, clínicos, experimentais e básicos.

A inferência de que uma associação é causal tem suporte quando um número dos seguintes itens se aplica:

1. A associação é forte (risco relativo mais alto sendo mais provável de indicar causa).
2. O risco aumenta ou diminui com a exposição em um gradiente de dose-resposta.
3. Achados consistentes são vistos em diversos estudos com pesquisadores diferentes, estudos de população e projetos.
4. A exposição ou causa precede o início da doença.
5. É biologicamente plausível que a exposição pudesse causar a doença.
6. A associação é específica entre a exposição e uma única doença.
7. Os achados epidemiológicos se encaixam de modo coerente com as informações de outros tipos de pesquisas e outros estudos epidemiológicos.

Revisões e listas das substâncias conhecidas ou suspeitas de causar câncer em seres humanos são mantidas pelo National Toxicology Program (NTP) e pelo IARC, um setor da Organização Mundial de Saúde (Tabela 183-2). As avaliações do IARC classificam as exposições em uma das quatro categorias: (1) "evidências suficientes" de carcinogenicidade em seres humanos (na opinião do grupo de trabalho, acaso, controvérsias e conflitos podem ser excluídos com segurança razoável); (2) "evidências limitadas" de carcinogenicidade (o agente foi associado a aumento do risco de câncer humano, mas acaso, controvérsias e conflitos não podem ser excluídos com segurança razoável); (3) "evidências inadequadas" de carcinogenicidade (estudos disponíveis são insuficientes em qualidade, consistência ou potência estatística para permitir uma

conclusão relativa à carcinogenicidade do agente, ou não existem dados disponíveis sobre a carcinogenicidade em seres humanos); e (4) "evidências sugestivas de ausência de atividade carcinogênica" (diversos estudos adequados de uso ou exposição são mutuamente consistentes com a não existência de um aumento do risco para locais específicos de câncer, condições ou níveis de exposição). O NTP usa apenas duas categorias, "conhecido com carcinógeno humano" e "razoavelmente antecipado como carcinógeno humano".

Perspectivas futuras

Uma fronteira estimulante na epidemiologia do câncer envolve esforços para integrar as percepções da biologia molecular e genética nos estudos em grande escala na população para examinar como a interação entre a suscetibilidade (natureza) genética herdada com a exposição depois da concepção (promoção) influencia o risco individual para o desenvolvimento do câncer. Em alguns casos, as informações sobre os polimorfismos genéticos hereditários agora estão sendo usadas clinicamente para adaptar a seleção e a dose de determinados medicamentos usados para quimioterapia ou tratamento de outras condições. Até agora, tem sido difícil identificar exemplos bem estabelecidos de interações genético-ambientais que afetam o risco do câncer, sobretudo porque a tecnologia para genotipar rapidamente dezenas de milhares de pessoas apenas recentemente tornou-se disponível e acessível. Os avanços na proteômica, metabolômica e epigenética podem, em breve, tornar possível a identificação dos marcadores iniciais e dos fatores intermediários que afetam o desenvolvimento do tumor. Esses avanços podem proporcionar os alvos terapêuticos, pelos quais a influência do desenvolvimento ou da progressão do câncer, como a pesquisa cardiovascular, identificou as anormalidades lipídicas e a hipertensão como intermediários modificáveis da doença cardíaca.

Leituras sugeridas

International Agency for Research on Cancer website. http://www.iarc.fr. Acessado em 04 de fevereiro de 2011. *Relaciona os numerosos recursos disponíveis através do setor da Organização Mundial de Saúde que lida com o câncer*.

Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin. 2010*. 2010; 60:277–300. *Documentos sobre uma queda na mortalidade relacionada com o câncer em 2004, o segundo ano consecutivo.*

Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. Global cancer facts and FIGURAs 2010. Atlanta, GA: American Cancer Society; http://ntp.niehs.nih.gov. Acessado em 04 de fevereiro de 2011. *Estatísticas internacionais sobre o câncer*.

National Toxicology Program website. Department of Health and Human Services. http://ntp-server.niehs.nih.gov. Acessado em 04 de fevereiro de 2011. *O site relaciona substâncias conhecidas como "razoavelmente possíveis de ser" carcinógenos humanos*.

No Brasil

O câncer já é a segunda causa de óbito no Brasil, e a incidência atingiu 500 mil casos

em 2012, com tendência de crescimento nos próximos anos, ainda que comecemos a ver redução na incidência de alguns tipos de câncer nas regiões mais desenvolvidas. O tumor mais comum em nosso meio é o câncer de pele não melanoma, mas dá-se pouca importância a esta patologia por ser de fácil controle e ter altos índices de cura. Entre os tumores mais letais, o mais comum em mulheres é o câncer de mama, seguido pelo colorretal. Entre os homens, o câncer mais comum é o de próstata, seguido pelos de estômago e colorretal.

No Brasil

De acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer, ligado ao Ministério da Saúde (http://www.inca.gov.br), no ano de 2008 eram esperados 231.860 novos casos de câncer em homens e 234.870 novos casos em mulheres. Embora exista variação regional no que diz respeito às neoplasias mais comuns, considerando o Brasil como um todo, o câncer de maior incidência em homens será o câncer de próstata (aproximadamente 49.500 casos), seguido pelo câncer de pulmão e brônquios (aproximadamente 17.800 casos). Nas mulheres, a neoplasia mais incidente será o câncer de mama (49.400 casos), seguido do câncer de colo de útero (18.600 casos). Em ambos os sexos não foi incluído o câncer de pele não melanoma.

Em relação às mais importantes diferenças regionais, vale mencionar uma taxa bruta de 22 casos de câncer de colo de útero por 100.000 e de 15 casos de câncer de mama por 100.000 mulheres na região Norte, ao passo que para estes mesmos tumores, as taxas brutas no Sudeste são respectivamente de 17 e 68 por 100.000 habitantes. Da mesma maneira, a taxa bruta de incidência de câncer de pulmão e de próstata é muito mais alta no Sul e Sudeste do que na região Norte. Embora estas diferenças em taxa bruta possam ser atribuídas a aspectos raciais, é possível que estas estimativas estejam baseadas em dados de incidência subestimados em algumas regiões.

Bibliografia

INCA. http://www.inca.gov.br. Acessado em 30 de abril de 2009.

Genética do câncer

Henry T. Lynch and C. Richard Boland

Câncer é uma doença genética

O câncer é causado por alterações em genes. Muitos genes estão envolvidos no processo, e há uma ampla variedade de mecanismos pelos quais os genes podem ser alterados. As alterações genéticas são específicas do tumor, mas não são características comuns para os genes que causam o câncer. Além disso, devem-se considerar individualmente as diferenças entre as mutações somáticas (encontradas em cânceres, mas não presentes por todo o resto do corpo) e as mutações germinativas (hereditárias e presentes em todas as células do corpo).

Os *oncogenes* são genes celulares normais que participam na estimulação de vias de crescimento e se tornam anormalmente ativados no câncer. Há várias maneiras para a ativação ocorrer. As mutações pontuais podem fazer a produção de proteína que não responde à supressão de sinais, como no caso de *KRAS* mutante. O fator de transcrição *MYC* geralmente é ativado pela amplificação do número de cópias, ou pode ser colocado sob o controle de um promotor inapropriado, alcançando o mesmo resultado. No caso da mutação *BCR-ABL*, que é ubíqua em algumas leucemias, uma translocação cromossômica transfere um promotor que é ativo nas células mieloides para uma posição que controla a produção não regulada de uma tirosina quinase promotora da proliferação.

Os *genes supressores de tumor* normalmente suprimem o crescimento celular ou medeiam a diferenciação celular, e estes são inativados em cânceres. Como os seres humanos são nascidos com duas cópias de quase todos os genes (os cromossomos X e Y no sexo masculino são as exceções), são necessárias duas lesões ou "golpes" para liberar as células dos efeitos reguladores destes genes. Os genes supressores de tumor fornecem a base conceitual para muitas das formas hereditárias de predisposição ao câncer. O indivíduo afetado nasce com uma mutação "germinativa" em um alelo, que está presente em cada célula do corpo. O câncer ocorre em uma linhagem celular específica após o outro alelo sofrer uma mutação "somática" inativadora, que é o segundo golpe. Os exemplos dos genes supressores de tumor incluem o gene *Rb*, *p53* e o *p16*, que são inativados em alguns tipos de câncer.

Os *genes de reparo de DNA* são importantes no câncer. Existem vários tipos de reparo do DNA, cada um específico a um ou mais tipos de danos ao DNA. Quando esses genes são inativados, uma hipermutabilidade ocorre dentro daquela célula, e isso leva a inúmeras mutações somáticas nos genes-alvo, que incluirão oncogenes ou supressores tumorais, e,

então, leva ao câncer. Os estados deficientes de reparo de DNA também fornecem um adicional de explicação para certas doenças hereditárias. Os sistemas de reparo do DNA no câncer abrangem o sistema de reparo de incompatibilidade do DNA (MMR, do inglês, *mismatch repair*) (que está envolvido na síndrome de Lynch [SL]), o sistema de reparo de excisão de base (que leva a uma forma autossômica recessiva de polipose familiar chamada de polipose associada ao *MYH*) e reparo de excisão de nucleotídeos (que leva à doença autossômica recessiva do xeroderma pigmentoso).

Síndromes do câncer hereditário

O conceito do gene supressor tumoral fornece uma explicação para como uma pessoa pode nascer com predisposição ao câncer, que ocorre quando um alelo de um gene é mutado em todas as células, aumentando significativamente a probabilidade de que algumas células poderiam perder ambas as cópias do gene — uma situação que seria estatisticamente improvável sem a mutação na linhagem germinativa. De fato, as mutações germinativas nos supressores tumorais anteriormente mencionados *Rb*, *p53* e *p16* dão origem ao retinoblastoma familiar, à síndrome de Li-Fraumeni e às síndromes de mola-melanoma múltiplo atípico familiar e do câncer pancreático (FAMMM-PC), respectivamente.

As mutações germinativas dos genes de reparação de DNA criam situações clínicas mais complexas. No caso do câncer de cólon não poliposo hereditário, também conhecido como síndrome de Lynch, a síndrome de CCR hereditária mais comum, sendo responsável por aproximadamente 3% da incidência de CCR, uma mutação na linhagem germinativa ocorre em um alelo de um gene MMR do DNA (incluindo *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* ou *PMS2*) e a perda do outro alelo cria uma célula sem qualquer atividade MMR do DNA. A célula afetada se torna hipermutável, e as mutações acumulam-se nos genes-alvo reguladores do crescimento; isso provoca o câncer. (Existem casos raros em que as mutações bialélicas nos genes MMR do DNA criam uma deficiência de MMC constitucional e diátese de câncer pediátrico.) Mais recentemente, foi descoberto que uma deleção no gene *EPCAM* (anteriormente chamado de *TACSTD1)*, a jusante de *MSH2*, pode silenciar o *MSH2*, causando, desse modo, a síndrome de Lynch sem uma mutação no próprio gene *MSH2*. Assim, a síndrome de Lynch é herdada de modo mendeliano dominante clássico, mas os cânceres ocorrem somente após o segundo golpe, o que significa que a doença é recessiva no nível tecidual. A deficiência constitucional do reparo da excisão de base ocorre quando há mutações nos genes bialélicos nos genes *MUTHY* (chamadas de polipose associada ao *MUTHY*); esses pacientes desenvolvem adenomas colorretais e são altamente propensos ao CCR. Da mesma maneira, a deficiência constitucional do reparo de excisão de nucleotídeos causa xeroderma pigmentoso (Capítulo 444), em que os pacientes são incapazes de tolerar os graus mínimos de luz solar, pois o complexo enzimático necessário para reparar as mudanças do DNA induzindo a luz ultravioleta é defeituoso. Essas duas condições são doenças recessivas clássicas, e o estado de portador monoalelico não leva a um aumento clinicamente substancial no risco para o câncer.

Diagnóstico das síndromes de câncer familiar

O médico de atendimento primário é frequentemente o primeiro a usar a genética do câncer para atendimento clínico, quando há suspeita de uma síndrome predisposta ao câncer familiar. Não seria possível prever quais mutações causam quais cânceres familiares, com base no conhecimento da função do gene. O diagnóstico depende de reconhecimento de padrões e da ligação a mutações conhecidas. O reconhecimento de um padrão familiar de doença pode resultar na investigação adicional de pacientes e famílias potencialmente afetados O objetivo será as recomendações de triagem e tratamento eficazes. Exemplos de síndromes de câncer familiar comuns incluem os seguintes:

- Câncer de mama e ovário com mutações no *BRCA1*/*BRCA2* (o câncer de mama e de ovário hereditário, ou síndrome HbOC).
- CCR, endometrial, ovariano, de estômago, de pâncreas e outros tipos de câncer com mutações MMR do DNA na SL.
- Sarcomas, cânceres de mama, tumores cerebrais, leucemia, linfoma e tumores adrenocorticais com mutações *p53* na síndrome de Li-Fraumeni.
- Carcinoma tireóideo medular e feocromocitoma com proto-oncogene *RET* em síndromes de neoplasia endócrina múltipla MEN 2a e 2b.
- Melanoma maligno e câncer de pâncreas com mutação *CDKN2A* (*p16*) na síndrome de mola-melanoma múltiplo familiar.
- Câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular com mutação *CDH1* na síndrome do câncer gástrico difuso hereditário (HDGC).
- Pólipos colônicos adenomatosos múltiplos e CCR com mutações do gene *APC* na polipose adenomatosa familiar (PAF), ou mutações bialélicas no gene *MUTHY* na polipose associada ao *MUTHY*.

O diagnóstico diferencial é altamente complexo para os cânceres comuns, tais como câncer de mama e o CCR, conforme ilustrado nas Figuras 184-1 e 184-2, respectivamente. Idealmente, a linhagem familiar irá cobrir um mínimo de três gerações. Ela precisa incorporar o câncer de todos os locais anatômicos com a idade de início e a documentação da patologia do câncer. Os indivíduos mais velhos geralmente já passaram pela idade de risco do câncer e, portanto, serão mais informativos geneticamente. As características fenotípicas não cancerosas pertinentes, tais como as pigmentações na síndrome de Peutz-Jeghers, os adenomas colônicos múltiplos na síndrome de FAMMM e a presença de adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos, ou ceratoacantomas múltiplos na síndrome de Muir-Torrevariante da SL, também devem ser incluídas.

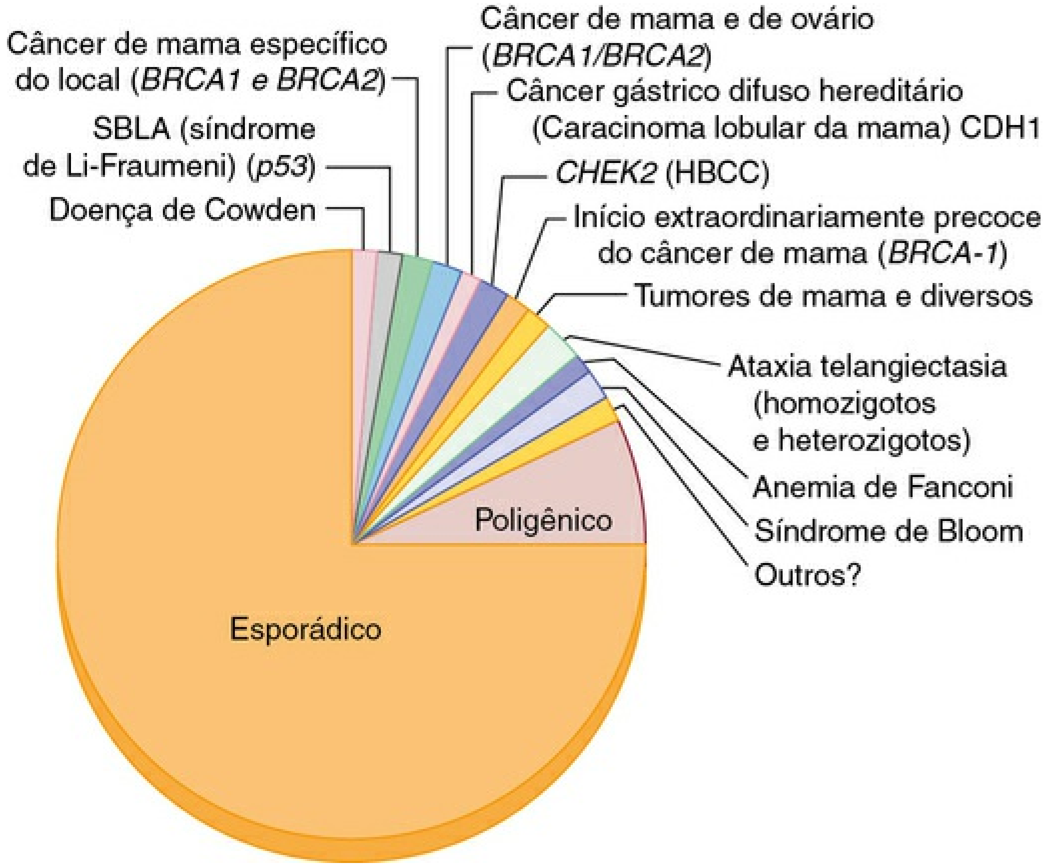

FIGURA 184-1 Exibição esquemática da heterogeneidade no câncer de mama. HBCC = câncer de mama e colorretal hereditário; SBLA = sarcoma, tumores da mama e do cérebro, leucemia, câncer de laringe e de pulmão e carcinoma cortical adrenal. (De Lynch HT, Fitzgibbons, RJ Jr, Lynch JF. Heterogeneity and natural history of hereditary breast cancer. *Surg Clin North Am*. 1990;70:753.)

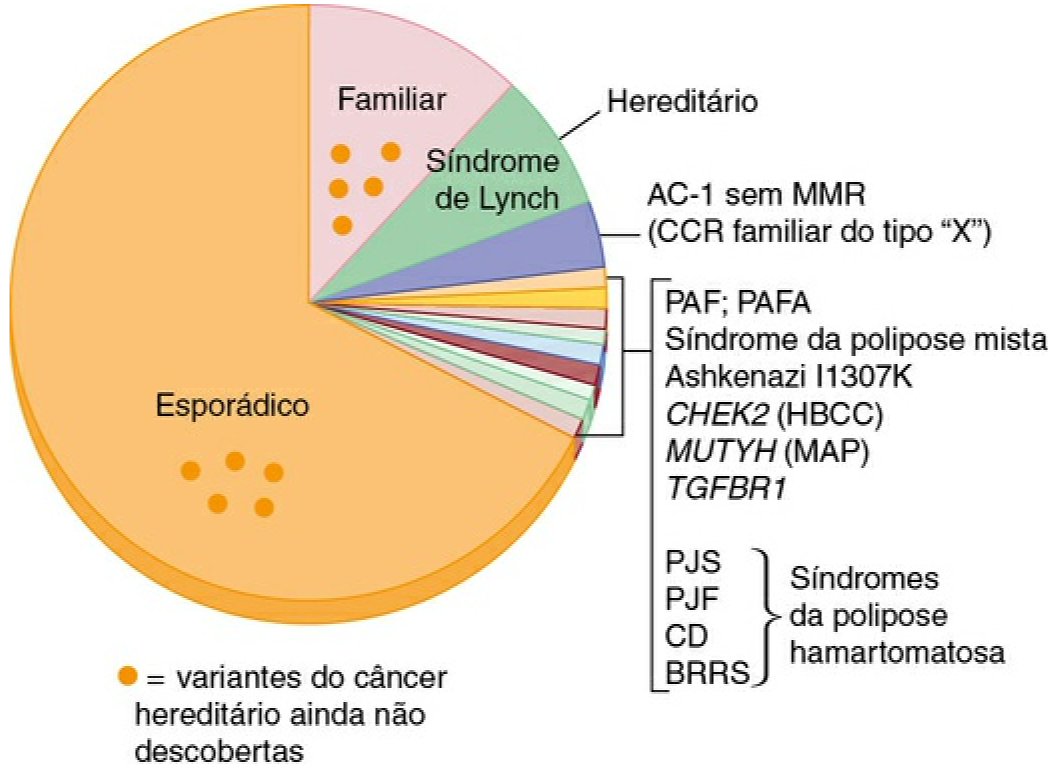

FIGURA 184-2 Gráfico em círculo exibindo a heterogeneidade genotípica e fenotípica marcada nas síndromes do câncer colorretal hereditário.
CA-1 = Critério de Amsterdã 1; PAFA = polipose adenomatosa familiar atenuada; BRRS = síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley; DC = doença de Cowden; PAF = polipose adenomatosa familiar; PJF = polipose juvenil familiar; HBCC = câncer de mama e colorretal hereditário; MAP = polipose associada a MUTYH; MMR = reparo de incompatibilidade; SPJ = síndrome de Peutz-Jeghers; TGFBR1 = fator transformador de crescimento-β- receptor tipo 1. (Revisado de Lynch HT, Riley BD, Weissman SM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma [HNPCC] and HNPCC-like families: problems in diagnosis, surveillance, and management. *Cancer*. 2004;100:53-64.)

A consulta a um médico geneticista ou a um centro de câncer hereditário pode ser feita a qualquer tempo, dependendo da experiência individual do médico e dos recursos que ele tem disponível. Quando a consulta é feita, os principais achados médicos, genéticos e genealógicos devem ficar disponíveis no centro com a permissão por escrito do paciente. Em todas as síndromes do câncer hereditário, é essencial determinar quem precisa ser testado. Infelizmente, mesmo quando um paciente tiver um forte histórico familiar de câncer e seria um candidato para o teste de DNA para uma mutação provocadora de câncer, as taxas da consulta para esse teste são baixas. Muitos médicos são intimidados pela profusão dos genes ligados ao câncer e às complexidades envolvidas na solicitação e na interpretação dos testes. Portanto, muitos pacientes não estão recebendo informações críticas que estão disponíveis nesse momento.

O candidato ideal para o teste genético inicial será um indivíduo com uma síndrome de início precoce que está na linha direta do descenso hereditário e será o candidato mais provável para portar a mutação patogênica da família. Se aquela mutação puder ser identificada em um possível portador da síndrome, então é possível que outros membros da família em risco de tenham um "teste específico para mutação". Embora o diagnóstico genético seja limitado por considerações técnicas, uma vez que o índice de mutação é identificado no probando, o teste confirmatório é mais barato e é quase 100% sensível e específico quando realizado pelo mesmo laboratório de referência.

Uso da genética na terapia do câncer

Os testes genéticos de mutações somáticas podem ser utilizados para ajudar no desenvolvimento de estimativas de prognóstico e para predizer a resposta às terapias, tais como usar o trastuzumab em pacientes com câncer de mama que são *HER2*-positivos. Sabe-se que o fenótipo de câncer de mama associado a mutação no *BRCA1* é diferente daquele do câncer de mama esporádico, enquanto o câncer de mama associado a uma mutação *BRCA2* é semelhante aos tumores esporádicos. Ainda não se sabe, no entanto, como essas diferenças devem afetar o tratamento. Da mesma maneira, os CRC mostram que o IMS não responde favoravelmente à terapia adjuvante com 5-fluorouracil. O imatinib é eficaz no tratamento de alguns tipos de câncer, incluindo leucemia mielogenosa crônica e tumores estromais gástricos, que compartilham as mutações ativadoras em uma tirosina quinase. Finalmente, o perfil genético e os estudos à procura de polimorfismos de nucleotídeo único estão sendo investigados como uma maneira de identificar as formas de predisposição ao câncer. Os estudos de associação ampla de genoma (Capítulo 42) estão fornecendo uma abundância de novas informações acerca do risco e tendem a fornecer pistas para o desenvolvimento dos tratamentos personalizados de câncer.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Leituras sugeridas

Boland, C. R., Goel, A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138:2073–2087. *Revisão acadêmica.*

Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., Brakenhoff, R. H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11:9–22. *Revisão da heterogeneidade do tumor, cancerização da área e patogênese molecular.*

McDermott, U., Downing, J. R., Stratton, M. R. Genomics and the continuum of cancer care. *N Engl J Med*. 2011; 364:340–350. *Análise.*

Milne, R. L., Antoniou, A. C. Genetic modifiers of cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Ann Oncol*. 2011; 22:i11–i17. *Análise com base no GWAS.*

Park, Y. J., Claus, R., Weichenhan, D., et al. Genome-wide epigenetic modifications in cancer. *Prog Drug Res*. 2011; 67:25–49. *Análise do uso potencial da metilação do DNA para detecção e prognóstico da doença.*

Plon, S. E., Cooper, H. P., Parks, B., et al. Genetic testing and cancer risk management recommendations by physicians for at-risk relatives. *Genet Med*. 2011; 13:148–154. *Revisão.*

Taylor, B. S., Ladanyi, M. Clinical cancer genomics: how soon is now? *J Pathol*. 2011; 223:318–326. *Análise das alternativas germinativas e somáticas no DNA.*

Biologia do câncer

Jeffrey A. Moscow and Kenneth H. Cowan

Biologia da genética do câncer

O câncer é uma doença genética adquirida (Capítulo 184). Alterações genéticas espontâneas dominam os mecanismos que mantêm a homeostase celular normal, interrompem o controle rígido sobre a divisão celular e morte, e resultam num fenótipo maligno.

O dano genético que resulta no câncer pode ocorrer de diversas maneiras: translocações dos genes podem justapor dois genes de modo a causar uma desregulação de sua função; mutações podem ativar os genes causadores de câncer ou desativar os genes que previnem o câncer; e modificações das proteínas que se associam ao DNA podem alterar a expressão de genes críticos (Capítulo 184). Às vezes, a primeira etapa é a mutação dos genes que normalmente impedem as mutações em outros genes – as células então rapidamente ganham mutações adicionais que, por meio de uma seleção natural mórbida, finalmente produzem o clone mutante que dá origem a um tumor maligno.

Os mesmos processos que geram transformação também apresentam obstáculos a seu tratamento. A plasticidade genética capaz de produzir mutações causadoras de câncer também pode gerar mutações capazes de resultar em resistência às drogas antineoplásicas.

A formação do tumor depois de uma transformação maligna requer alterações na biologia celular que, nos processos de invasão e metástases, favorecem a propagação das células malignas. Como as células individuais, à semelhança dos organismos, são programadas para morrer, as células do câncer precisam aprender a escapar dos intricados sistemas de apoptose que asseguram a morte celular. As células do câncer também precisam estimular a formação de novos vasos sanguíneos para fornecer nutrição para a massa tumoral crescente e desenvolver estratégias para escapar da vigilância imune que suprime a formação da neoplasia. Esses processos que dão origem aos tumores malignos são capazes de se converter em barreiras contra terapias bem-sucedidas; por exemplo, as células com apoptose prejudicada podem ser resistentes às drogas contra o câncer que destroem as células por meio da ativação da apoptose. No entanto, a biologia peculiar das neoplasias também é capaz de criar oportunidades para terapias direcionadas.

Mutações Específicas, Terapias Dirigidas para um Alvo

Todas as células neoplásicas contêm certo grau de lesão genômica. Na maioria dos casos, precisam ocorrer diversas anormalidades, mas às vezes uma única mutação parece ser suficiente para produzir transformação maligna. O último exemplo demonstra claramente que o câncer é uma doença genética de crescimento não regulado e demonstra que a identificação de uma causa genética pode levar a uma terapia específica dirigida ao produto do gene lesado.

No caso da leucemia promielocítica aguda (LPA; Capítulo 189), a translocação t(15;17) característica é a única lesão genética identificada. Este erro genético funde o gene do receptor do ácido retinoico *(RAR)* com outro gene chamado *PML*, e o gene híbrido resultante codifica a proteína RAR-PML que não funciona adequadamente. O defeito funcional do produto de proteína híbrida RAR-PML pode ser superado com as doses farmacológicas de um análogo da vitamina A, ácido all-*trans*-retinoico (ATRA). A adição do ATRA à quimioterapia para a LPA duplica a sobrevida livre de doença de 40% para aproximadamente 80%. Da mesma maneira, a recombinação genética acidental que cria a proteína híbrida BCR/ABL resulta em uma transformação maligna das células mieloides (Capítulo 190) e pode ser tratada com inibidores específicos da quinase BCR/ABL. Os tumores causados por mutações simples parecem estar restritos a tipos de tecido específicos. Assim, as alterações genéticas que levam à transformação maligna também são dependentes do contexto celular em que ocorrem.

Evolução da Malignidade em Múltiplas Etapas

A maioria dos tumores não apresenta uma única causa, são na verdade produto de uma progressão de lesões genéticas que podem levar anos para se formar, como ficou evidenciado por suas alterações genéticas múltiplas e complexas. O modelo clássico dos dois estágios do desenvolvimento do câncer, iniciação e promoção, foi substituído por um modelo mais dinâmico em múltiplas etapas, em que a lesão genética acumulada leva a uma desregulação da divisão celular e à inativação dos mecanismos da morte celular.

Frequentemente, a primeira etapa na criação de um tumor é o desenvolvimento de instabilidade genômica. Durante cada divisão celular, cerca de 3 bilhões de pares de nucleotídeos precisam ser rigorosamente copiados para produzir réplicas exatas em cada célula-filha. O processo do câncer pode começar com alterações em qualquer um de diversos fatores que influenciam a exatidão deste processo de replicação genética. Dois grandes mecanismos criam esta lesão genética adquirida: a mutação espontânea pode incapacitar o maquinário que edita a replicação do DNA e remover os genes lesados, ou, com maior frequência, as células são expostas a carcinógenos que lesam diretamente o DNA, e um reparo inexato do DNA lesado resulta num aumento das mutações espontâneas.

Condições hereditárias que prejudicam as proteínas e que asseguram a fidelidade genômica causam uma predisposição a uma variedade de tipos de câncer. Os exemplos dos defeitos nos genes que reparam o dano ao DNA, levando ao aumento do risco do câncer hereditário, estão listados na Tabela 185-1.

Tabela 185-1

Genes de instabilidade genômica associados ao risco aumentado de câncer hereditário

GENES	SÍNDROME	TIPOS DE TUMORES HEREDITÁRIOS
MUTYH	Polipose atenuada	Cólon
ATM	Ataxia-telangiectasia	Leucemias, linfomas, cérebro
BLM	de Bloom	Leucemias, linfomas, pele
BRCA1, BRCA2	Câncer de mama hereditário	Mama, ovário
FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG	Anemia de Fanconi A, C, D2, E, F e G	Leucemias
NBS1	Quebra de Nijmegen	Linfomas, cérebro
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	Câncer de cólon não poliposo hereditário (síndrome de Lynch)	Cólon
XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, DDB2	Xeroderma pigmentoso	Pele

Como o câncer é uma doença genética, os carcinógenos são toxinas genômicas que lesam o DNA e criam mutações. A lesão do DNA pelo fumo do cigarro (Capítulo 31) resulta da exposição a produtos de hidrocarbonetos perigosos que se ligam ao DNA e interrompem a sua replicação exata. A irradiação ultravioleta causa lesão característica do DNA na pele que pode levar ao melanoma e a outros tumores de pele (Capítulo 210). A radiação ionizante (Capítulo 19) pela radiação diagnóstica e terapêutica também pode causar câncer.

Um regulador-chave da integridade genômica é a proteína p53, o produto de um gene supressor do tumor comumente chamado de "guardião do genoma". A proteína p53 pode perceber a lesão do DNA e dirigir a célula tanto para uma parada do ciclo celular pelo aumento da expressão do inibidor da ciclina quinase p21(Fig. 185-1), que fornece à célula a oportunidade de reparar a lesão genética antes da divisão celular, como, alternativamente, para a via da morte celular programada (apoptose).As mutações de inativação na p53 encontram-se entre as anormalidades mais comuns observadas no câncer, enfatizando o papel crítico da lesão genética não corrigida na etiologia do câncer. Os indivíduos com mutações hereditárias do gene da *p53* apresentam a síndrome de Li-Fraumeni (Capítulo 184), com aumento da suscetibilidade a tipos específicos de câncer. O gene do retinoblastoma *(RB)* é outro gene supressor de tumor cuja função normal é regular o crescimento celular (Fig. 185-1). As mutações em número de outros genes supressores de tumor estão também associadas a síndromes de câncer específicas (Tabela 185-2).

Tabela 185-2

Genes supressores tumorais associados ao risco aumentado de câncer hereditário

GENES	SÍNDROME	TIPOS DE TUMORES HEREDITÁRIOS
p53	Li-Fraumeni	Mama, sarcoma, adrenal, cérebro
APC	Polipose adenomatosa familiar	Cólon, tireoide, estômago, intestino
CDHI	Carcinoma gástrico familiar	Estômago
VHL	de von Hippel-Lindau	Rim
WT1	Tumor familiar de Wilms	de Wilms
PTEN	de Cowden	Hamartoma, glioma, útero
CDKN2A	Melanoma maligno familiar	Melanoma, pâncreas
CDK4	Melanoma maligno familiar	Melanoma
RB1	Retinoblastoma hereditário	Olho
NF1	Neurofibromatose	Neurofibroma, tumores cerebrais
MEN1	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1	Paratireoide, hipófise, célula da ilhota
NF2	Neurofibromatose	Meningioma, neuromas acústicos

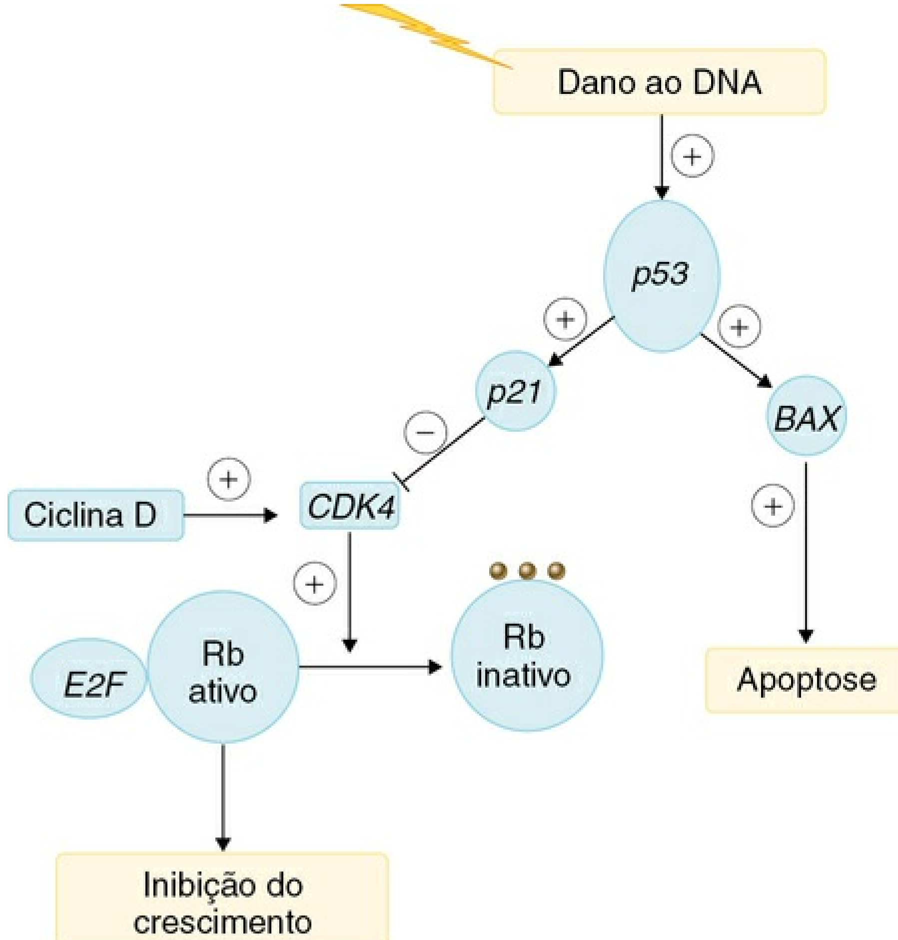

FIGURA 185-1 Resposta ao dano à p53 e ao DNA.
Após o dano ao DNA, a expressão *p53* induz o inibidor de ciclina quinase p21, resultando na parada do ciclo celular e do *BAX*, o que induz a apoptose. Rb = retinoblastoma.

Do mesmo modo, os genes com predisposição ao câncer de mama hereditário, *BRCA1* e *BRCA2*, codificam as proteínas associadas a muitas proteínas intracelulares que estão envolvidas no reparo do DNA, incluindo rad50, rad51, ATM e p53 (Fig. 185-2). As células defeituosas no *BRCA1* ou no *BRCA2* exibem defeitos tanto na resposta ao DNA como no reparo do DNA. As mutações nos genes da suscetibilidade ao câncer de mama *BRCA1* ou *BRCA2* (Capítulo 204) são raras, de modo que relativamente poucas mulheres herdam cópias anormais destes genes alelos de seus pais e só aproximadamente 10% dos tumores de mama podem ser atribuídos a mutações no *BRCA1* e *BRCA2*.

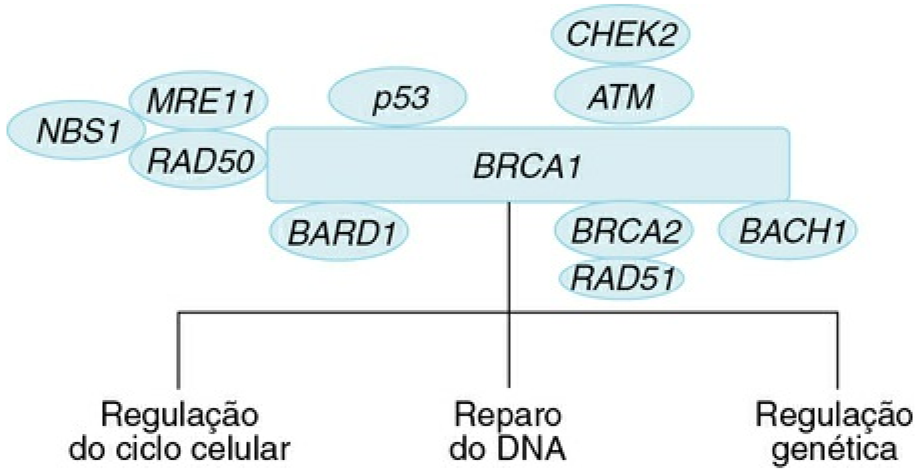

FIGURA 185-2 Interações proteicas com *BRCA1* e *BRCA2*. *BRCA1* e *BRCA2* agem como um arcabouço e promovem a reunião dos complexos proteicos envolvidos na regulação do ciclo celular, em resposta ao dano ao DNA, bem como ao reparo ao DNA. Os arcabouços de sinalização, como o *BRCA1*, reúnem as proteínas pertencentes às vias interligadas e orquestram interações específicas entre as proteínas de sinalização. Algumas das mais de 50 proteínas que interagem com o *BRCA1* são mostradas.

O dano ao DNA, seja derivado de condições hereditárias, de mutações somáticas inadequadas nos mecanismos de reparo do DNA propriamente ditos ou de exposição aos carcinógenos, aumenta a taxa de mutações espontâneas nas células e prepara o ambiente para a seleção natural dos clones malignos. Embora as mutações na maioria dos aproximadamente 25.000 genes no genoma não resultem em malignidade, mutações ou inativações de alguns poucos genes, que conferem uma vantagem seletiva proliferativa e de sobrevida, estão frequentemente alteradas em diversos tipos de tumores.

Doença das Proteínas Mensageiras

Na saúde, as células respondem aos estímulos externos com redes de proteínas complexas e redundantes que interagem com estímulos externos e transmitem sinais adequados ao núcleo. As proteínas envolvidas na transdução do sinal incluem receptores de superfície celular, sistemas mensageiros secundários e fatores de transcrição múltiplos que diretamente regulam a expressão gênica. Cada um destes elementos da rede de transdução do sinal é controlado por proteínas múltiplas que regulam rigorosamente o estado de ativação de cada elemento da rede. A interrupção de qualquer destes genes que codifica as proteínas envolvidas na transdução do sinal – as proteínas que restabelecem o estímulo externo ao núcleo – ocorre frequentemente no câncer.

Os receptores celulares de superfície para os estímulos externos envolvem famílias de receptores das tirosina quinases, proteínas que se tornam ativadas depois da ligação com ligantes específicos. Por exemplo, a família dos receptores quinases do fator de crescimento epidérmico (ErbB) está frequentemente amplificada ou é encontrada ativada por mutações nos tumores da mama, do ovário, do estômago e do pulmão. A identificação das anormalidades genéticas nas células cancerosas forneceu alvos valiosos para as terapias seletivas. Assim, o trastuzumab, um anticorpo monoclonal dirigido contra a proteína ERBB2/Her2neu, que é amplificada e apresenta superexpressão em 25% dos casos de câncer de mama, provou ser útil no aumento da sobrevida livre de doença e

na sobrevida global quando administrado em associação com quimioterapia (Capítulo 204). O erlotinib, um inibidor do receptor ErbB1 (fator do crescimento epidérmico [EGF]), pode ser eficaz no tratamento dos tumores de pulmão que contêm mutações no receptor ErbB1 (EGF) (Capítulo 197).

Um crescimento desregulado pode também resultar de mutações que afetam as redes de transdução do sinal posteriores (Fig. 185-3). Os receptores das tirosina quinases transmitem seus sinais através de cascatas bioquímicas, que por fim orientam a transcrição gênica. Em algumas vias, os receptores das tirosinas quinases ativam as proteínas Ras, que agem como mensageiros secundários que amplificam e dirigem os sinais dos receptores das tirosinas quinases para outras proteínas intracelulares, as quais finalmente geram a resposta celular ao estímulo. As mutações Ras, que frequentemente são encontradas no câncer, apresentam como consequência o fato de a proteína Ras ficar constantemente "ligada" ou na posição ativada, o que proporciona um estímulo constante e desregulado para as proteínas subsequentes, o que por sua vez cria um efeito cascata que estimula o crescimento celular. Apesar de mutações nos outros genes também serem frequentemente encontradas nos tumores que abrigam as mutações Ras, a mutação Ras isolada demonstrou ser capaz de transformar células normais em células malignas. As mutações de ativação das proteínas da família Ras podem ser frequentemente encontradas em melanomas, em leucemias mieloides e nos tumores do cólon, pâncreas e pulmão. As anormalidades genéticas também são muitas vezes encontradas nas outras vias de sinalização que transmitem sinais dos receptores das tirosinas quinases, inclusive a via PIP3/PDK1/Akt, assim como nas vias de sinalização não receptoras das tirosinas quinases, inclusive as vias Jak/STAT e c-Src.

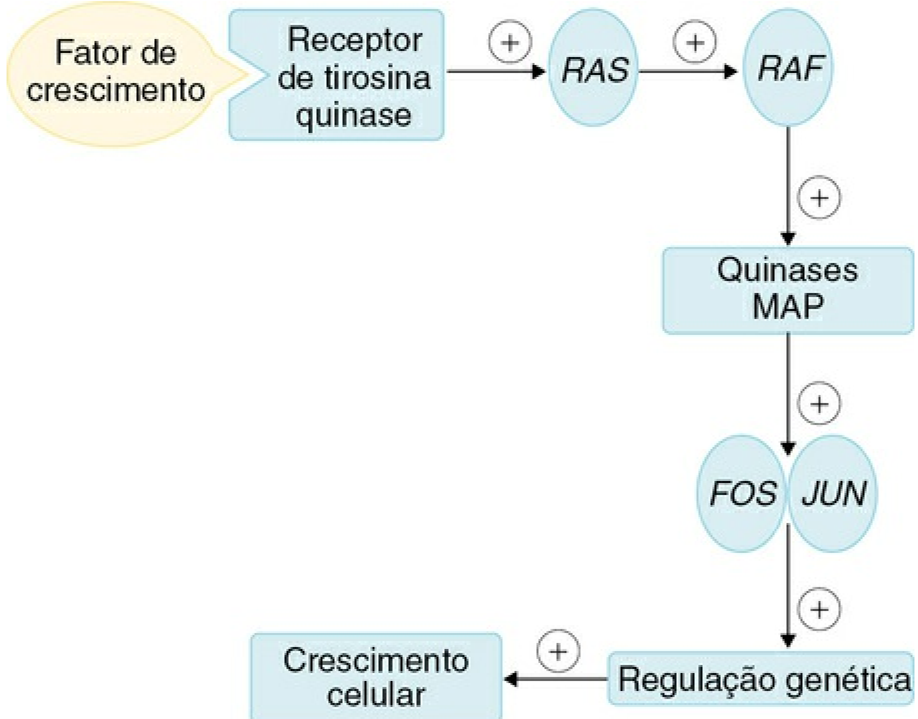

FIGURA 185-3 Transdução do sinal mediada pelo fator de crescimento. Na ligação aos ligantes dos receptores específicos, as tirosina quinases receptoras ativam as cascatas da transdução do sinal posterior que resultam nas mudanças na expressão genética e no crescimento celular acentuado. As alterações nas diversas etapas da cascata da transdução do sinal são frequentemente observadas no câncer. MAP = proteína ativada pelo mitógeno.

A interrupção dos genes que codificam as proteínas reguladoras da transcrição dos genes, que são os alvos posteriores das cascatas de transdução do sinal, também pode causar malignidade. Por exemplo, a amplificação da família Myc de fatores de transcrição é frequentemente observada no neuroblastoma e nos tumores do pulmão, bexiga, mama, estomago e cólon. Algumas leucemias agudas (Capítulo 189) surgem quando o processo de recombinação do gene normal que produz diversas respostas imunes se deforma e uma imunoglobulina ou um *locus* receptor de células T é acidentalmente ligado a um gene que codifica a regulação de um fator de transcrição, resultando na perda da regulação da atividade do fator de transcrição. Diversas translocações cromossômicas oncogênicas patognomônicas encontradas com frequência nos sarcomas também envolvem genes para o fator de transcrição; por exemplo, o t(11;22) do sarcoma de Ewing (Capítulo 209) cria o fator de transcrição híbrido *EWSR1-FLI1*, e o t(2;13) característico do rabdomiossarcoma alveolar cria o gene híbrido que codifica a proteína de ligação do DNA, a *PAX3*/*FOXO1A*.

Supressão dos Supressores de Tumor

As células normais contêm proteínas que impedem a transformação maligna. A inativação dos genes supressores do tumor que codificam estas proteínas também leva ao câncer. Como é necessário haver uma perda de função para ocorrer um efeito maligno, ambas as cópias do gene supressor do tumor devem estar afetadas. Em quase todos os casos, os pacientes apresentam uma perda física de uma cópia de um gene e uma mutação adquirida do outro. A deleção espontânea do material genético, chamada de

perda de heterozigosidade, é uma anormalidade genética frequentemente observada nos tumores.

Algumas síndromes com predisposição familiar para o câncer se baseiam na herança de uma cópia danificada de um gene supressor de tumor (Capítulo 184). Tanto o retinoblastoma hereditário, que resulta da herança de um gene *RB* modificado, como a síndrome de Li-Fraumeni (Capítulo 184), que resulta da herança de um gene *p53* mutante, predispõem os indivíduos afetados a tumores. As proteínas RB e p53 desempenham papéis críticos ao regular a progressão das células em proliferação através do ciclo celular, e a perda de regulação deste ponto de verificação pode contribuir com um crescimento celular descontrolado e câncer.

A importância das vias de sinalização p53 e RB na supressão do tumor é mais revelada por meio do mecanismo pelo qual a infecção com o papilomavírus humano (HPV; Capítulo 381) nas células epiteliais cervicais leva ao câncer cervical (Capítulo 205). As proteínas HPV E6 e E7 inativam as proteínas p53 e RB, respectivamente, criando assim um estado pré-maligno induzido pelo vírus, no qual o maquinário que impede as células lesadas de se proliferar foi desligado. Por esta razão, a vacinação contra alguns sorotipos do HPV é promissora para impedir a maioria dos casos de câncer cervical.

Biologia especial do câncer

As células do câncer não se comportam como células normais. As alterações na regulação do crescimento celular, da diferenciação e da morte que dão origem ao câncer também produzem características biológicas anormais comuns, compartilhadas por tumores que surgem a partir de diferentes tecidos. Essas características comuns conspiram para permitir que a célula transformada cresça e se transforme em tumor.

Telomerase

As células normais são programadas para diferenciar-se e finalmente morrer, e esta programação é regulada através de vias enzimáticas que levam a uma diferenciação terminal, senescência ou apoptose. As células do câncer burlam os mecanismos que foram projetados para orientar as células no sentido de uma diferenciação terminal e senescência por alterar a função da telomerase. À medida que as células primitivas se dividem e se diferenciam, as extremidades dos cromossomos, chamadas de telômeros, encurtam-se progressivamente e finalmente levam a uma parada de crescimento que é chamada de senescência replicativa. Uma enzima chamada telomerase acrescenta o material perdido de volta aos telômeros e reverte o processo de senescência replicativa. A telomerase é geralmente expressa em níveis significativos apenas nas células-tronco. No entanto, a telomerase é altamente expressa na maioria dos tecidos malignos, demonstrando uma alteração comum da biologia celular necessária para criação e manutenção do fenótipo maligno.

Apoptose

Além de se desviarem do processo de senescência, as células do câncer inativam as vias que levam à apoptose. Como a apoptose é literalmente uma decisão de vida e morte para a célula, deve ser rigorosamente controlada por vias intrincadas de proteínas reguladoras. A apoptose pode ser desencadeada por meio de vias tanto internas como externas, que convergem para ativar uma família de enzimas, chamadas de caspases, que sistematicamente degradam as proteínas celulares e o DNA num padrão característico que resulta na morte celular. As células tumorais contêm muitas aberrações comuns no maquinário que regula a apoptose, incluindo um aumento da atividade das proteínas antiapoptóticas como a Bcl-2 e a Mcl-1 ou níveis elevados de inibidores da apoptose, tais como a proteína survivina, que inibe a atividade da caspase.

Epigenética do Câncer

As alterações epigenéticas na expressão genética também são marcas características de malignidade (Capítulo 184). Nas células normais, a expressão do gene é controlada por meio de processos epigenéticos que limitam a acessibilidade física dos genes aos fatores de transcrição. A expressão genética pode ser silenciada por meio de processos que metilam sequências de DNA específicas nos cromossomos, chamados de ilhas CpG. No câncer, os genes supressores de tumor são frequentemente encontrados com metilação anormal, o que leva a uma perda de sua expressão e função. Os fármacos 5-azacitidina e a decitabina revertem a metilação e apresentam atividade na síndrome mielodisplásica (Capítulo 188) e na leucemia. A expressão do gene também é controlada por histonas acetilases, que influenciam o modo pelo qual o DNA genômico é rigorosamente enovelado em torno de grandes complexos de proteínas nucleares chamadas de histonas e alteram a interação das proteínas cromatinas com o DNA. Um novo grupo de drogas chamado de inibidores das histonas desacetilases está atualmente sendo desenvolvido como novos agentes antineoplásicos.

Metabolismo Energético

As células do câncer também demonstram alterações características no metabolismo da glicose, conhecidas por efeito Warburg. As células malignas tendem preferencialmente a desviar a glicose na via glicolítica, adquirindo quantidades excessivas de glicose e metabolizando-a em lactato em vez de canalizar a glicose na via aeróbica típica que captura energia com maior eficácia e cria o produto final do dióxido de carbono e água. Acredita-se que essa interrupção do metabolismo de energia celular normal seja causada pela desregulação de um gene que também esteja envolvida na regulação da apoptose, Akt, e suas moléculas efetores subsequentes de suas cascatas. Este metabolismo anormal da glicose nas células neoplásicas é também o principal fator que permite o uso de tomografias por emissão de pósitrons para a visualização de tumores. As mutações hereditárias de inativação da fosfatase e do homólogo da tensina *(PTEN)*, que inativa a Akt, também são responsáveis pela síndrome de Cowden, em que a suscetibilidade aos tumores de mama e tireoide está aumentada.

Ubiquitinilação e Proteossomas

As células normais apresentam mecanismos altamente regulados para degradar e reciclar proteínas, ligando-as a uma ou mais moléculas de ubiquitina. A ubiquitinilação pode servir de sinal para que uma proteína seja levada para ser degradada por lisossomos ou pelo proteossoma. A ubiquitinilação desempenha um papel importante na regulação das tirosina quinases ligadas a receptores, na progressão do ciclo celular e no reparo da lesão do DNA. Este mecanismo regulador está alterado em muitos tipos de câncer. A primeira droga antineoplásica voltada para esta anormalidade nas células neoplásicas é o bortezomieb, que inibe a atividade do proteossoma e é eficaz no tratamento do mieloma múltiplo (Capítulo 193).

Angiogênese

Como os tumores precisam encontrar mecanismos para se alimentar enquanto crescem, a transformação maligna tem de incluir a capacidade de estimular a formação de novos vasos sanguíneos ou a angiogênese. As células malignas apresentam em comum a capacidade de estimular a formação de células endoteliais e a ruptura das membranas extracelulares, frequentemente por meio da secreção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Os vasos tumorais resultantes, apesar de funcionais, não apresentam a arquitetura vascular ou a parede endotelial características de um leito vascular normal. A constatação de que as células tumorais apresentam angiogênese peculiar levou a uma nova abordagem terapêutica dirigida para a formação do vaso tumoral, e não para a célula maligna propriamente dita, como é o caso do anticorpo anti-VEGF bevacizumab usado no tratamento do câncer de colorretal metastático (Capítulo 199).

Evasão Imunológica do Tumor

Os tumores também desenvolvem estratégias para burlar a vigilância imune. As células T e as células *natural killer* do sistema imune desempenham um papel na proteção do hospedeiro contra malignidade, do mesmo modo que também o protegem contra agentes infecciosos. Os tumores podem crescer livremente após as células malignas terem sido selecionadas com as propriedades capazes de desarmar a resposta imune do hospedeiro aos tumores; estes mecanismos incluem a diminuição da expressão dos principais complexos moleculares de histocompatibilidade coestimuladores, assim como a secreção de citocinas que inibem o sistema imunológico, tais como o fator transformador de crescimento-β. O desenvolvimento de terapias projetadas para canalizar o sistema imune para o tratamento do câncer, incluindo vacinas de antígenos tumorais, foi dificultado por propriedades que permitem aos tumores escapar da destruição imune.

Resistência às Drogas

A mesma plasticidade genética também permite que as células neoplásicas tenham

acesso ao repertório do genoma humano e à sua capacidade de expressar e modificar qualquer de seus genes – resultando às vezes numa resistência à terapia contra o câncer. As células neoplásicas são especificamente capazes de alterar o alvo para desenvolver resistência. No caso do mesilato de imatinib, a terapia dirigida para a leucemia mieloide crônica (Capítulo 190), as células podem desenvolver resistência por meio da modificação do sítio de ligação à droga para a proteína já mutante, BCR/ABL. A resistência das células neoplásicas às drogas dirigidas mais antigas, como o metotrexate, que se liga à enzima di-hidrofolato redutase, pode ser mediada por diversas etapas na via metabólica do folato. As células neoplásicas também podem utilizar seus genomas e recrutar mais mecanismos gerais de proteção contra o estresse. As células normais podem apresentar um aumento da expressão de alguns genes para protegê-las contra as toxinas ambientais. No câncer, as células malignas usam as mesmas proteínas para evadir a quimioterapia, como as bombas de efluxo de drogas dependentes de trifosfato de adenosina das famílias das proteínas transmembrana MDR1 (para resistência multimedicamentosa) e MRP (para proteína relacionada com a resistência multimedicamentosa). As células neoplásicas também usam outras vias de desintoxicação, como aquelas que envolvem a glutationa, para proteção contra a quimioterapia. Para cada droga antineoplásica desenvolvida, uma célula neoplásica descobriu um modo de contorná-la.

Células-tronco Neoplásicas

Os tecidos são formados por uma grande maioria de células irreversivelmente comprometidas no sentido de uma diferenciação terminal. Oculta dentro de tecidos existe também uma pequena minoria de células aparentemente indefiníveis, capazes de repovoar o tecido com novas células, e que apresentam o potencial para autorrenovação, ou seja, a capacidade de se dividir sem se diferenciar. O conceito do câncer como uma massa homogênea de células malignas de origem clonal foi substituído por um conceito de que a divisão da célula cancerosa é organizada mais como em um tecido, no qual a maioria das células de um tumor não apresenta capacidade para autorrenovação, mas, em vez disso, é a progênie de uma população pequena de células-tronco neoplásicas. Nas malignidades hematopoéticas e em outros tumores, as técnicas de citometria de fluxo demonstraram pequenas e singulares populações dentro de tumores que apresentam a capacidade de reformar o tumor, enquanto a grande maioria das células numa malignidade não apresenta este potencial.

Esse conceito tem enormes consequências para o estudo e o tratamento do câncer. O mais importante é que todos os estudos anteriores que examinaram a expressão global dos genes numa malignidade podem não revelar características críticas e peculiares das células-tronco malignas a partir das quais o tumor surgiu. O padrão de resposta ao tratamento seguido pela recidiva pode ser causado não somente pela aquisição da resistência às drogas, mas também pelo fracasso da terapia no tratamento da biologia diversa da célula-tronco tumoral. O isolamento e a caracterização das células-tronco neoplásicas derivadas de diferentes malignidades podem revelar novos alvos específicos das células-tronco. Os tratamentos específicos dirigidos para as células-tronco

apresentam potencial para melhorar acentuadamente a terapia contra o câncer.

Leituras sugeridas

Frezza, C., Pollard, P. J., Gottlieb, E. Inborn and acquired metabolic defects in cancer. *J Mol Med*. 2011; 89:213–220. *Revisão da sinalização pró-oncogênica.*

Goh, A. M., Coffill, C. R., Lane, D. P. The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol*. 2011; 223:116–126. *Análise.*

Tsai, H. C., Baylin, S. B. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Cell Res*. 2011; 21:502–517. *Revisão dos mecanismos moleculares e das possibilidades para o alvo farmacológico das alterações epigenéticas específicas do câncer.*

Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., Thompson, C. B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009; 324:1029–1033. *Revisão dos mecanismos moleculares que envolvem a alteração do metabolismo da glicose no câncer.*

Manifestações endócrinas dos tumores: produção hormonal "ectópica"

Robert F. Gagel

Agora, é comumente aceito que as anormalidades genéticas sejam mutações ativadoras ou inativadoras e provoquem crescimento celular desordenado levando à transformação celular. Um corolário deste dogma fundamental é que alterações em uma certa quantidade de genes celulares importantes podem resultar na mutação da expressão de outros genes, levando à produção de proteínas celulares que normalmente não são expressas no tipo celular diferenciado. Entre os tipos mais interessantes e clinicamente mais relevantes de proteínas anormais estão as associadas à produção de síndromes hormonais "ectópicas", um grupo pequeno, mas clinicamente importante de distúrbios.

Existem diversos padrões de produção "ectópica" de hormônios. O mais frequente é a produção de pequenos hormônios polipeptídeos pelos tumores derivados de uma classe específica de células neuroendócrinas. Estas células neuroendócrinas se encontram amplamente dispersas pelos pulmões, sistema digestivo, pâncreas, glândula tireoide, camada medular da adrenal, mamas, próstata e pele, compartilham diversas características citológicas e bioquímicas comuns (precursores da captação e descarboxilação das aminas), são frequentemente derivadas da crista neural e normalmente produzem tanto aminas biogênicas como pequenos hormônios polipeptídeos. A lista dos hormônios produzidos pelos tumores, derivada dos membros deste grupo de células neuroendócrinas, compreende o hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina, ACTH), calcitonina, peptídeo intestinal vasoativo, hormônio liberador de hormônio do crescimento, hormônio liberador de corticotrofina (CRH), somatostatina e outros pequenos peptídeos. Um segundo grupo de tumores, geralmente derivado do epitélio escamoso, produz uma proteína relacionada com o hormônio da paratireoide (PTHrP) e com a vasopressina.

As evidências mais recentes são sugestivas de que a produção anormal de hormônio se deve à reversão de um estado inicial de diferenciação e a um padrão inicial de desenvolvimento da expressão do fator de transcrição. Na hipercalcemia causada pela produção ectópica do PTHrP, a via de sinalização da proteína quinase ativada por *ras*-mitógeno, por meio de mutação, parece ser a responsável pela produção de PTHrP pelo epitélio escamoso. Por exemplo, fibroblastos normais podem ser estimulados para efetuar uma superexpressão do PTHrP pela expressão associada de um gene *ras* ativado e um gene supressor de tumor *p53* modificado. Neste exemplo, um efeito combinado de

alterações genéticas comuns no câncer humano resulta aparentemente na expressão anormal deste peptídeo hipercalcêmico.

As síndromes clínicas associadas à produção de hormônio “ectópico” são importantes porque frequentemente constituem um difícil dilema diagnóstico, são uma importante causa de morbidade e óbito nos pacientes oncológicos, e seu tratamento pode ser um desafio (Tabela 186-1). O tratamento dessas síndromes clínicas com frequência é difícil devido à necessidade de tratar tanto o tumor como a síndrome causada pela produção hormonal excessiva.

Tabela 186-1

Síndromes clínicas da produção hormonal ectópica

HIPERCALCEMIA HUMORAL
Proteína relacionada com o paratormônio
Carcinoma de células escamosas
Câncer de mama
Tumores neuroendócrinos
Câncer de células renais
Melanoma
Câncer de próstata
Calcitriol aumentado
Linfoma
Condições benignas: sarcoidose, beriliose, tuberculose, infecções fúngicas
CORTICOTROPINA
Pró-opiomelanocortina
Câncer de pulmão de pequenas células
Carcinoide pulmonar
Câncer medular da tireoide
Tumor das células das ilhotas
Feocromocitoma
Ganglioneuroma
Hormônio de liberação da corticotrofina
Câncer medular da tireoide
Paraganglioma
Câncer de próstata
Tumores das células da ilhota
GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA
Coriocarcinoma
Carcinoma da célula embrionária testicular
Seminoma
HIPOGLICEMIA
Insulinoma
Sarcomas ou grandes tumores retroperitoneais
SECREÇÃO INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO
Câncer de pulmão das células pequenas
Câncer de células escamosas de cabeça e de pescoço
ERITROPOIETINA
Câncer de células renais
Hepatoma
Feocromocitoma
Condições benignas: hemangioblastoma cerebelar, fibroides uterinos

Hipercalcemia humoral da malignidade

A hipercalcemia (Capítulo 253) é uma das síndromes hormonais mais comuns associadas ao câncer e é causada por diferentes processos fisiopatológicos. Para diferenciar essas possibilidades e iniciar o tratamento adequado, cada paciente deve ser abordado de uma maneira organizada.

Fisiopatologia

Proteína Relacionada com o Paratormônio (PTHrP)

A PTHrP está normalmente envolvida na diferenciação condrocítica e dermatológica. Oito dos primeiros 16 aminoácidos da PTHrP são homólogos ao PTH e ambos os peptídeos exercem seus diversos efeitos por interação com o receptor do PTH no osteoblasto. A ativação deste receptor aumenta a expressão de um receptor específico da superfície celular, chamado de receptor ativador do ligante kappa B do fator nuclear (RANKL). A interação do RANKL com o receptor RANK no osteoclasto indiferenciado causa um aumento da diferenciação do osteoclasto, reabsorção óssea e hipercalcemia. A produção ectópica do PTHrP por uma grande variedade de tumores é uma das causas mais frequentes de hipercalcemia associada a malignidade; a produção ectópica do próprio PTH é incomum.

Aumento da Produção de Calcitriol

O aumento da produção de calcitriol ocorre em alta porcentagem de pacientes com linfoma (Caps. 191 e 192). Existem evidências convincentes de um aumento da expressão de 1α-hidroxilase pelo tecido linfomatoso. Outras condições granulomatosas como sarcoidose (Capítulo 95), beriliose (Capítulo 93), tuberculose (Capítulo 332) ou infecções fúngicas também são capazes de provocar esta síndrome clínica. A hipercalcemia mediada pelo calcitrol é provocada pela absorção elevada de cálcio e é caracterizada por uma supressão do PTH imunorreativo sérico.

Metástases Ósseas

A presença de metástases ósseas (Capítulo 208) deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial da hipercalcemia no paciente com câncer. As metástases ósseas estão frequentemente associadas à produção local de citocinas, ao PTHrP ou a outras substâncias que causam reabsorção óssea. De fato, as distinções entre a hipercalcemia humoral da malignidade e da osteólise localizada não são nítidas devido às evidências de que tumores como o carcinoma de mama (Capítulo 204) ou mieloma (Capítulo 193) causam osteólise localizada pela produção local e secreção de PTHrP, além de RANK. No carcinoma de mama existem evidências consideráveis que apoiam a existência de uma alça reguladora entre o fator transformador de crescimento-β (TGF-β) e a produção de PTHrP. O TGF-β é um componente normal da matriz óssea. A produção local de PTHrP pelas células do câncer de mama pode estimular a reabsorção do osso osteoclástico e a liberação de TGF-β. A liberação de TGF-β, por sua vez, estimula o crescimento do câncer

de mama e uma maior produção de PTHrP, acelerando o processo osteolítico. Outros ativadores da reabsorção óssea, incluindo o fator de necrose tumoral, linfotoxina, interleucina (IL)-1 e IL-6, podem ser produzidos por outros tumores que metastatizam para os ossos (carcinoma de células renais) ou residem neles (mieloma).

Manifestações clínicas

A síndrome clínica associada a altos níveis de PTHrP é quase idêntica à que foi observada no hiperparatireoidismo e inclui aumento da reabsorção óssea mediada por osteoclastos, assim como um aumento na reabsorção tubular renal de cálcio e uma redução na reabsorção renal de fósforo. A única diferença clínica significativa entre a hipercalcemia mediada pelo PTHrP e a mediada pelo paratormônio é o achado de níveis séricos elevados de calcitriol (1,25-di-hidroxicolecalciferol) no hiperparatireoidismo e valores baixos ou normais na hipercalcemia mediada pela proteína relacionada com o paratormônio, possivelmente devido aos efeitos inibidores do câncer sobre a enzima que produz calcitriol, a 1-α-hidroxilase. A produção do PTHrP está comumente associada ao carcinoma de células escamosas (Capítulo 197), embora sua produção tenha sido observada em outros tipos de câncer, inclusive no de mama (Capítulo 204), neuroendócrino (Capítulo 201), renal (Capítulo 203), de pele (Capítulo 210) e da próstata (Capítulo 207). Uma tendência notável ao longo da última década é a redução de hipercalcemia em pacientes com câncer de mama. Uso de rotina do bifosfonato e de terapias mais eficazes para o câncer de mama, especialmente o uso disseminado de inibidores de aromatase, levou à metástase óssea reduzida e, então, a uma redução substancial na hipercalcemia.

Outras características clínicas dos pacientes com aumento da produção do calcitriol incluem um nível de PTH sérico intacto (PTHi) suprimido (Fig. 186-1), um nível de fósforo sérico aumentado ou normal, hipercalciúria e nenhuma evidência de metástases ósseas. Um nível elevado da concentração sérica de calcitriol é encontrado em aproximadamente metade dos pacientes com câncer hipercalcêmico.

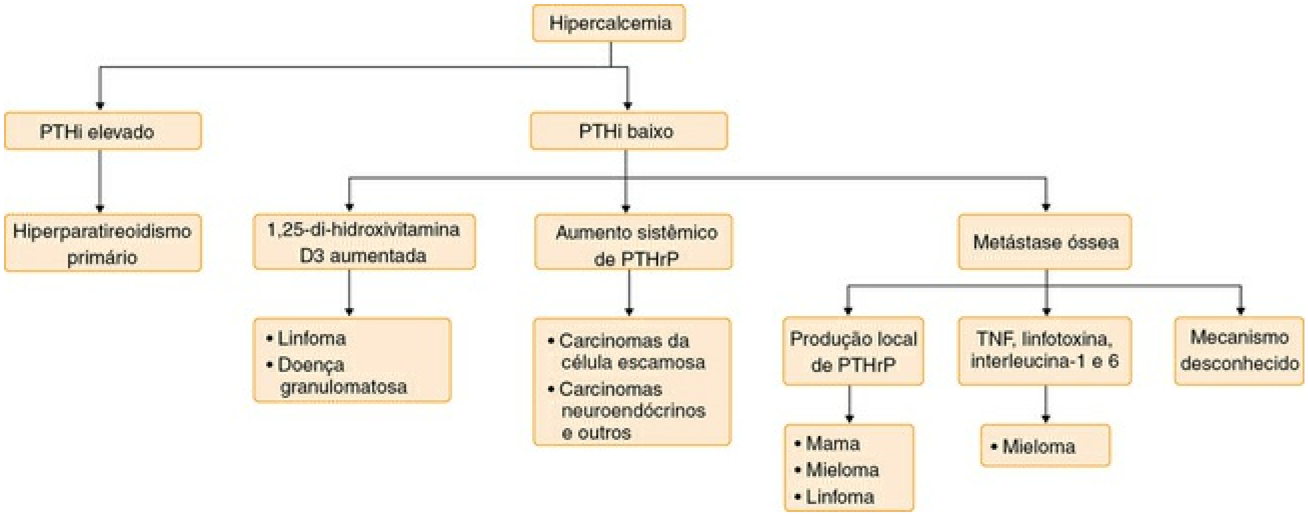

FIGURA 186-1 Estratégia para avaliação da hipercalcemia no contexto de malignidade com base na medida do paratormônio intacto (PTHi).
PTHrP = proteína relacionada com o hormônio da paratireoide; TNF = fator de necrose tumoral.

Diagnóstico

A dosagem do PTHi fornece um ponto de início útil para o diagnóstico (Fig. 186-1). Um nível elevado de PTH no contexto da hipercalcemia deve determinar maior avaliação das doenças da paratireoide (Capítulo 253). No entanto, na maioria dos pacientes oncológicos com hipercalcemia, o valor do PTH intacto vai estar suprimido, sugerindo que a hipercalcemia foi provocada pela neoplasia. Deve-se ter em mente que o hiperparatireoidismo não é uma doença incomum, e uma pequena porcentagem de pacientes com hipercalcemia e câncer pode ter tanto o hiperparatireoidismo quanto a hipercalcemia medida pelo câncer.

Tratamento Rx

O tratamento inicial da hipercalcemia deve se concentrar em reverter a desidratação e aumentar a excreção de cálcio urinário pela infusão de solução salina normal em taxas de 100 a 300 mL/hora, dependendo do estado cardíaco. O paciente com concentração sérica de cálcio superior a 13 mg/dL (3,25 mM/L), alteração do estado mental ou disfunção renal também deve ser tratado com bisfosfonato (pamidronato intravenoso, 60-90 mg/4 horas, ou zoledronato, 4 mg ao longo de 15 minutos por via intravenosa), glicocorticoides (40-60 mg/dia de prednisona ou metilprednisolona), nitrato de gálio (200 mg/m^2/dia, em infusão por 7 dias) ou calcitonina de salmão (100-200 unidades, via intravenosa ou subcutânea cada 6 a 12 horas), isolados ou associados. A osteólise mediada pelo PTHrP ou localizada responde melhor aos bisfosfonatos ou ao nitrato de gálio; a hipercalcemia mediada pela vitamina D responde melhor ao tratamento com glicocorticoides (Capítulo 253).

O emprego de bisfosfonatos intravenosos em altas doses por períodos prolongados foi associado a osteonecrose da mandíbula, uma condição em que a mandíbula ou o maxilar perdem a vascularização, levando, consequentemente, à perda da mucosa de revestimento e à exposição do osso (Capítulo 256). Esta condição se desenvolveu em

aproximadamente 1% a 2% dos pacientes com câncer de mama e entre 2% e 3% dos portadores de mieloma tratados com pamidronato ou zoledronato intravenoso. A recuperação do osso desvascularizado e esclerótico ocorre lentamente – alguns pacientes apresentam o osso exposto durante 3 a 5 anos. Como muitos dos casos foram associados a procedimentos dentários, como a remoção de um dente ou um implante dentário, ou a próteses mal-adaptadas, os pacientes que vão iniciar terapia com bisfosfonatos venosos devem realizar uma avaliação odontólogica e tratar seus problemas dentários antes de começar a terapia. Os benefícios dos bisfosfonatos intravenosos no quadro de metástases ósseas ou mieloma são muito importantes e seu uso continuado parece adequado; no entanto, existem estudos em curso para determinar se uma terapia de menor intensidade envolvendo o uso de marcadores da renovação óssea para indicar a supressão da reabsorção óssea terá o efeito benéfico de um bisfosfonato intravenoso sem sua toxicidade.

O tratamento em longo prazo se concentra na neoplasia subjacente. A sobrevida média de um paciente com hipercalcemia mediada pelo PTHrP é inferior a 3 meses, em parte devido à neoplasia subjacente. A terapia em longo prazo para a hipercalcemia mediada por PTHrP, como àquela associada ao carcinoma de paratireoide, é difícil: os pacientes costumam se tornar cada vez menos responsivos aos efeitos dos bisfosfonatos ou do tratamento com calcitonina ao longo do tempo e podem apresentar toxicidade renal pelo tratamento com nitrato de gálio quando utilizado por períodos longos.

A identificação do ligante RANKL/sistema receptor do ligante RANK, já mencionado, levou ao desenvolvimento de um anticorpo monoclonal que se une ao ligante RANKL, impedindo, assim, a ativação do receptor RANK. Esse agente, o desonumabe, é administrado via subcutânea e foi recentemente aprovado para o tratamento das metástases ósseas; é comparável a outros bifosfonatos intravenosos na supressão da remodelação óssea e na redução do risco de eventos esqueléticos em pacientes com metástases ósseas relacionadas com o câncer.[1,2]

Secreção ectópica do hormônio adrenocorticotrópico

Fisiopatologia

A secreção inadequada de ACTH é uma causa rara, mas importante, de morbidade e mortalidade nos pacientes com câncer. Isso pode ser causado por dois mecanismos diferentes: a expressão do gene pró- opiomelanocortina (POMC) por um tumor ou a expressão ectópica do hormônio liberador da corticotrofina (CRH). Nos tipos celulares que expressam o gene POMC, o processamento pós-translacional deste produto de gene pode seguir uma das diversas vias mutuamente exclusivas, resultando na expressão de lipotrofina-β, lipotrofina-γ e endorfina-β ou na expressão do hormônio estimulante do melanócito grande e ACTH. Embora a expressão do POMC pelos tumores malignos seja relativamente comum, as enzimas necessárias para a clivagem de ACTH, a partir do precursor, são encontradas com menor frequência fora da hipófise. A produção de ACTH

ocorre em um amplo espectro de tumores, mas está mais frequentemente associada ao carcinoma de pequenas células do pulmão (CPCP) (Capítulo 197) ou, mais classicamente, aos tumores neuroendócrinos, como o carcinoide pulmonar (Capítulo 240), carcinoma medular da tireoide (Capítulo 233), carcinomas ou adenomas das células das ilhotas (Capítulo 238), feocromocitoma (Capítulo 235) e a eventuais tumores neurais como o ganglioneuroma. A produção ectópica de ACTH provoca hiperplasia da cortical da adrenal e uma produção excessiva de cortisol (Capítulo 234).

Manifestações clínicas

A produção ectópica de CRH causa uma síndrome clínica caracterizada por hiperplasia corticotrófica hipofisária e resultados laboratoriais que simulam os da doença de Cushing hipofisária (Capítulo 231). Para firmar este diagnóstico é necessário um alto nível de suspeição, junto com a medida sérica do CRH e com a identificação de uma neoplasia fora da hipófise. Alguns tumores produzem tanto ACTH como CRH. Os tumores que produzem CRH são o carcinoma medular da tireoide, os paragangliomas, o câncer de próstata e os tumores das ilhotas pancreáticas.

O hipercortisolismo associado à síndrome de ACTH ectópico pode se manifestar com características clássicas da síndrome de Cushing, como facilidade para se machucar, obesidade centrípeta, consumo muscular, hipertensão, diabetes e acidose metabólica. Em outros pacientes, especialmente naqueles com CPCP de crescimento rápido, o quadro clínico pode estar centralizado em uma alcalose hipocalêmica profunda e hipertensão, sem outros sinais clínicos da síndrome de Cushing.

Diagnóstico

A avaliação da síndrome de Cushing (Capítulo 234) é baseada na concentração de ACTH plasmático com características clínicas e laboratoriais (Fig. 186-2). O achado de uma elevação acentuada da concentração de ACTH plasmático (>100 pg/mL) deve dar origem a um estudo para pesquisar uma fonte ectópica de ACTH. Em um paciente com valores séricos de ACTH superiores a 10 pg/mL, mas menores que 100 pg/mL, há indicação para que seja realizada uma avaliação mais detalhada. Para estabelecer a distinção entre uma fonte hipofisária ou ectópica pode ser necessário um estímulo da secreção de ACTH pelo CRH, associado à medida do ACTH no sangue da drenagem venosa hipofisária (amostra do seio petroso inferior). A ausência de aumento na concentração do ACTH no seio petroso (menos que três vezes a concentração de ACTH periférico), seguida pelo estímulo de CRH periférico, deve levar à pesquisa de uma fonte ectópica. Nos pacientes que apresentam um aumento da concentração de ACTH (mais de três vezes o nível periférico) no seio petroso inferior após o CRH, é provável tratar-se de origem hipofisária. O CRH ectópico pode assinalar resultados ainda mais confusos e não ser diagnosticado se o clínico não considerar a possibilidade e medir o CRH plasmático ou pesquisar a possibilidade de uma fonte ectópica.

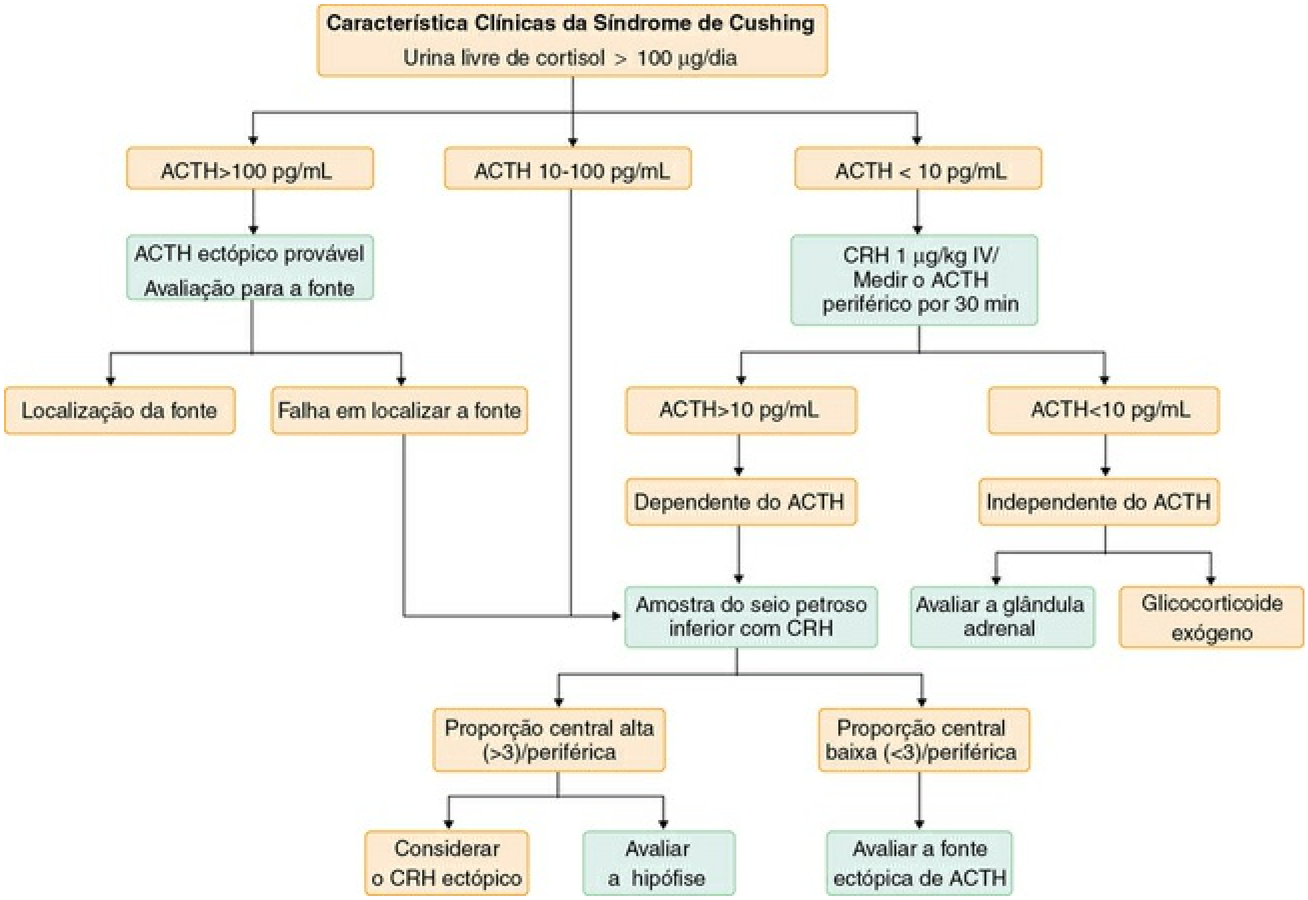

FIGURA 186-2 Avaliação de estratégias para paciente com síndrome de Cushing e suspeita de produção ectópica do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).
Nos pacientes com uma concentração plasmática de ACTH superior a 100 pg/mL, deve-se considerar a possibilidade de uma fonte ectópica, embora alguns pacientes com doença de Cushing hipofisária possam apresentar valores nesta faixa. Nos pacientes com uma concentração plasmática de ACTH na faixa de 10 a 100 pg/mL, deve-se realizar uma amostra de ACTH do seio petroso inferior após uma injeção periférica do hormônio de liberação da corticotrofina (CRH) (Capítulo 234) para distinguir entre uma fonte hipofisária (razão elevada entre o ACTH central e periférico) e um ACTH ectópico (razão baixa entre o ACTH central e periférico). Nos pacientes com um baixo valor basal de ACTH (<10 pg/mL), um teste com baixa dose de CRH (1 μg/kg) deve ser realizado, seguido pela amostra do seio petroso inferior nos indivíduos cuja concentração plasmática de ACTH suba além de 10 pg/mL.

Outras abordagens também foram estabelecidas para diagnosticar a síndrome do ACTH ectópico. Por exemplo, a produção de ACTH de uma fonte ectópica não é, em geral, suprimida com uma alta dose de dexametasona. No paciente com concentração de ACTH superior a 10 pg/mL, a administração de uma dose única de 8 mg de dexametasona, via oral, às 23 h, seguida pela medida do nível de cortisol sérico às 8 h, pode distinguir entre uma origem hipofisária e uma origem ectópica. O nível sérico de cortisol nos pacientes com síndrome de Cushing hipofisária é, em geral, suprimido em 50% após a administração de dexametasona, enquanto os níveis encontrados nos pacientes com ACTH ectópico não se alteram na maioria das vezes. Contudo, com cada tipo de procedimento diagnóstico ocorrem resultados falso-positivos ou falso-negativos, o que torna o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing um dos mais difíceis de estabelecer em medicina.

Tratamento

Pode-se tratar o hipercortisolismo associado ao ACTH ectópico pela remoção do tumor produtor de ACTH ou de CRH, ou por meio da inibição da síntese com metirapona (1 a 4 g/dia/via oral), aminoglutetimida (250 mg, VO, quatro vezes ao dia com titulação crescente) ou cetoconazol (200 a 400 mg, VO, duas vezes ao dia). O etomidato parenteral, usado para sedação e indução de anestesia, inibe rapidamente a síntese de cortisol em concentrações sub-hipnóticas. É titulado a partir de 0,3 a 4 mg/kg/hora para normalizar a medida do cortisol sérico e foi usado para reverter rapidamente o hipercortisolismo em um pequeno número de pacientes. Há necessidade de tratamento para reposição de glicocorticoides de modo a evitar insuficiência adrenal em pacientes que recebem inibidores da síntese de cortisol (Capítulo 234). Se não for possível a remoção cirúrgica de um tumor produtor de ACTH ou CRH, e caso a inibição da síntese de cortisol seja inadequada, pode ser necessário realizar uma adrenalectomia bilateral (com reposição de glicocorticoides e de mineralocorticoides). Nos pacientes com CPCP de crescimento rápido e síndrome do ACTH ectópico, a necessidade imperativa de iniciar um tratamento citotóxico deve ser equilibrada com o desejo de melhorar a imunidade celular com a normalização da secreção de cortisol, hipocalemia e alcalose metabólica. A quimioterapia citotóxica deve, em geral, ser adiada, se possível até que o nível do cortisol sérico se normalize, devido à alta taxa de infecção nos pacientes neutropênicos com hipercortisolismo. Se o tratamento oncológico for iniciado, deve-se considerar o tratamento profilático para o *Pneumocystis carinii* (Capítulo 349) e para infecções fúngicas.

Produção de gonadotrofina coriônica humana

Fisiopatologia

Dois genes diferentes codificam as subunidades α e β da gonodotrofina coriônica humana (HCG). A subunidade β é comum a todos os hormônios glicoproteicos hipofisários (hormônio luteinizante, hormônio foliculoestimulante [TSH] e HCG), enquanto cada um destes hormônios apresenta um gene único da subunidade β. A produção inadequada da subunidade α ocorre em diversos tumores hipofisários e não hipofisários e não causa qualquer síndrome clínica identificável. A subunidade β confere a especificidade biológica. A produção de HCG intacta ocorre comumente nos tumores trofoblásticos (coriocarcinomas, carcinomas testiculares embrionários e nos seminomas [Capítulo 206]) e, com menor frequência, em outros tumores, como os de pulmão e pâncreas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As síndromes clínicas associadas à produção de HCG incluem puberdade precoce, ginecomastia e hipertireoidismo. O hipertireoidismo é resultado da interação de baixa afinidade do HCG com o receptor TSH quando o β-HCG está presente em altas

concentrações. A concentração de β-HCG encontra-se em diversas ordens de magnitude acima da normal e interage com o receptor do TSH, aumentando a produção de hormônio tireoidiano e suprimindo, dessa maneira, a produção de TSH endógeno para níveis abaixo do normal.

Tratamento

O tratamento para puberdade precoce e ginecomastia é voltado para a remoção ou tratamento do tumor subjacente. O hipertireoidismo é tratado pela inibição da síntese do hormônio tireoidiano, em geral com tionamida, seguida pelo tratamento específico para o tumor. Raramente é necessário estabelecer o tratamento do hipertireoidismo pela remoção cirúrgica da glândula tireoide ou por sua ablação com iodo radioativo, já que o hipertireoidismo cede rapidamente após o tratamento bem-sucedido do tumor subjacente.

Hipoglicemia associada ao câncer

Fisiopatologia

A hipoglicemia associada ao câncer é uma causa rara mas importante de morbidade para os pacientes portadores desta doença. Três síndromes clínicas diferentes causam a maior parte da hipoglicemia relacionada com o câncer. A primeira é a produção de insulina por um tumor das ilhotas pancreáticas. Embora os insulinomas primários sejam raros, a indiferenciação e volumosas metástases hepáticas de carcinoma de células das ilhotas podem estar associadas a uma produção excessiva de insulina (Capítulo 238). Uma segunda causa de hipoglicemia, uma gliconeogênese insuficiente para manter a concentração de glicose plasmática em jejum, é causada por uma substituição quase completa do fígado por tumor metastático. Uma terceira causa de hipoglicemia é o aumento da concentração do fator de crescimento semelhante à insulina tipo II (IGF-II), um ligante que interage com o receptor de insulina. Este peptídeo é produzido em grande parte por grandes tumores abdominais, na maioria das vezes fibrossarcomas, hemangiopericitomas ou hepatomas. Este aumento parece ser causado pela falha em formar uma proteína 3 de ligação ao IGF normal (IGFBP-3) e a subunidade ácida lábil (ALS), complexa, que normalmente se liga ao IGF-II; o resultado é um aumento nas concentrações de IGF-II. É geralmente possível distinguir entre estas causas com a medida da insulina sérica, peptídeo C, proinsulina, IGF-I, IGF-II e da ALS durante um jejum controlado que provoque hipoglicemia (Capítulo 238).

Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento

Nos três tipos de hipoglicemia, o paciente está em maior risco de sintomas durante os períodos de jejum, principalmente durante as horas de sono. O tratamento deve se concentrar na excisão cirúrgica, quando possível, ou tratamento antineoplásico

dirigido ao tumor. O tratamento inicial da hipoglicemia se baseia em refeições frequentes, e os pacientes podem ocasionalmente permanecer livres de sintomas se acordarem à noite para um ou mais lanches. Se houver progressão do tumor ou se a ingestão calórica do paciente for inadequada, medidas adicionais podem ser necessárias. Nos pacientes cuja substituição hepática pelo tumor é evidente, pode ser necessário administrar uma infusão contínua de dextrose a 20% por meio de um acesso venoso central, especialmente durante o sono. Nos pacientes com tumores produtores de insulina ou grandes tumores retroperitoneais, a infusão de glucagon (0,5 a 2 mg/hora) estimula a gliconeogênese hepática e impede a hipoglicemia, embora em raros pacientes se possa encontrar exantema associado ao glucagonoma. Um aumento na concentração de glicose após uma única injeção de glucagon (1 mg) deve ser documentado antes do início do tratamento. Nos pacientes com grandes tumores retroperitoneais, o tratamento com hormônio do crescimento (3 a 6 μg/kg SC) ou glicocorticoides (20 a 40 mg/dia) pode reverter a hipoglicemia, possivelmente ao facilitar a formação do complexo IGFBP-3/ALS, reduzindo consequentemente os níveis séricos livres de IGF-II. Essa condição também tem sido tratada com doses de hormônio do crescimento tão altas quanto 2.600 μg/dia; o tratamento a longo prazo com essa dose pode causar acromegalia. Os análogos de somatostatina (octreotida ou lanreotida) geralmente não são eficazes para normalizar o nível de glicose plasmática em pacientes com tumores da célula da ilhota; diazóxido (3 a 8 mg/kg/dia em duas ou três doses divididas) pode ser eficaz, mas problemas com a retenção de líquidos frequentemente impossibilitam seu uso a longo prazo.

Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético

Fisiopatologia

A produção ectópica de vasopressina pelos tumores da cabeça e pescoço (3%), CPCP (15%) e outros carcinomas do pulmão (1%) causa uma síndrome clínica inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), que é caracterizada por hiponatremia, hiposmolalidade, excreção urinária de sódio inapropriadamente elevada em relação a uma baixa osmolalidade sérica, e função normal dos rins, das adrenais e da tireoide. Outros tumores malignos (tumores cerebrais primários, tumores hematológicos, de pele, gastrointestinais, ginecológicos, de mama, próstata e sarcomas) são causas raras desta síndrome clínica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na maioria das vezes, a hiponatremia é assintomática, embora seja possível encontrar alterações no estado mental e convulsões, quando a concentração de sódio sérico cai abaixo de 120 mEq/L; as mulheres hiponatrêmicas em idade reprodutiva podem experimentar uma profunda degeneração cerebral.

Tratamento

A restrição hídrica pode ser eficaz no tratamento a curto prazo, mas é de difícil manutenção por longos períodos de tempo. Os líquidos hipertônicos devem ser administrados com muito cuidado nos pacientes sintomáticos (Capítulo 118); a concentração sérica de sódio deve ser monitorada para impedir um aumento acima de 12 mEq/dia. O tratamento com demeclociclina, 150 a 300 mg/dia, pode bloquear os efeitos da vasopressina sobre o rim e é a terapia a longo prazo mais eficaz nos pacientes com câncer. O tolvaptano[3] oral e o conivaptano intravenoso são antagonistas receptores de vasopressina tipo 2 e são eficazes nos tratamentos de hiponatremia.

Síndromes de hormônios ectópicos raros

Osteomalacia Induzida por Tumor

A osteomalacia oncogênica, uma síndrome clínica caracterizada por hipofosfatemia profunda, fraqueza muscular e osteomalacia (Capítulo 252), pode ser causada pelos tumores mesenquimais (osteoblastomas, osteossarcomas de células gigantes, hemangiocitomas e, raramente, carcinoma de próstata e pulmão). O fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), modificado nos casos de raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (Capítulo 252), apresenta uma superexpressão nos tumores que causam este distúrbio. O tratamento é voltado para a correção da hipofosfatemia, com suplementação oral ou intravenosa e de vitamina D. A remoção cirúrgica do tumor é curativa. A identificação de uma superexpressão do FGF-23 como causa pode levar ao desenvolvimento de antagonistas específicos.

Síndromes Hematológicas

O rim é o local primário de produção de eritropoietina e, consequentemente, a produção relativamente comum da eritropoietina por tumores renais benignos ou malignos não é uma síndrome hormonal "ectópica". A produção de eritropoietina pelo hemangioblastoma cerebelar (Capítulo 195), por fibroides uterinos, feocromocitomas (Capítulo 235) e tumores ovarianos (Capítulo 205) e hepáticos (Capítulo 202) é geralmente considerada "ectópica". Os pacientes com produção excessiva de eritropoietina podem ou não apresentar policitemia (Capítulo 169). Outras síndromes ectópicas, não tão bem definidas, incluem a produção dos tumores de trombopoietina ou de fator estimulante de colônia. Estas condições são tratadas com a remoção do tumor ou com quimioterapia adequada.

Hipertensão

Os carcinomas de rim (de Wilms, carcinoma de células renais ou hemangiopericitomas), de pulmão (CPCP, adenocarcinomas), hepáticos, pancreáticos e ovarianos podem

produzir renina. Os achados clínicos nos pacientes com estas condições pode incluir hipertensão, hipocalemia e evidências de aumento da produção de aldosterona. O tratamento com espironolactona ou inibidores da enzima conversora de angiotensina pode ser eficaz.

Produção de Hormônio do Crescimento e de Prolactina

Foram identificados exemplos raros de produção do hormônio do crescimento em casos de câncer de pulmão e em adenocarcinomas gástricos. A produção ectópica do hormônio liberador do hormônio do crescimento foi documentada nos tumores das células das ilhotas (Capítulo 238), nos carcinoides broncogênicos (Capítulo 240) e nos CPCP (Capítulo 197). O aumento da produção de prolactina é um fenômeno raro associado a linfoma ou a carcinoma de pulmão, cólon, renal e da cavidade oral. A hiperprolactina produz galactorreia e amenorreia em mulheres e hipogonadismo e ginecomastia nos homens. O tratamento com agonistas da dopamina (bromocriptina, quinagolide ou cabergolina), eficaz no prolactinoma hipofisário (Capítulo 231), deve ser tentado, mas em geral não obtém bons resultados.

Grau A

1. Lipton, A., Steger, G. G., Figueroa, J., et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4431–4437.
2. Body, J. J., Lipton, A., Gralow, J., et al. Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res*. 2010; 25:440–446.
3. Schrier, R. W., Gross, P., Gheorghiade, M., et al. SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2007; 355:2099–2112.

Leituras sugeridas

Alexandraki, K. I., Grossman, A. B. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11:117–126. *Revisão da patogênese e do diagnóstico.*

Kacprowicz, R. F., Lloyd, J. D. Electrolyte complications of malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24:553–565. *Revisão concisa do diagnóstico e do tratamento de anormalidades de eletrólitos potencialmente fatais em pacientes com câncer, incluindo hiponatremia, hipoglicemia e hipercalcemia.*

Peri, A., Pirozzi, N., Parenti, G., et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Endocrinol Invest*. 2010; 33:671–682. *Análise.*

Santarpia, L., Koch, C. A., Sarlis, N. J. Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management. *Horm Metab Res*. 2010; 42:153–164. *Síntese de evidências analisada pelos pares, sobre a fisiopatologia e o tratamento da hipercalcemia no câncer.*

Verbalis, J. G. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57:30–40. *Revisão que inclui o uso de tolvaptano.*

Síndromes paraneoplásicas e outros efeitos não neoplásicos do câncer

Hope S. Rugo

Definição

As manifestações clínicas do câncer em geral são causadas pelos efeitos locais do crescimento do tumor, no sítio primário, ou são inespecíficas como anorexia, mal-estar, perda de peso, sudorese noturna e febre. O termo *paraneoplasia*, que significa "paralelo ao câncer", tem sido usado comumente para denotar efeitos que não podem ser atribuídos nem à invasão direta nem a metástases a distância.

Epidemiologia

Essas síndromes podem ser o primeiro sinal de uma malignidade e afetar até 15% dos pacientes com câncer. Entretanto, se os pacientes com caquexia forem excluídos, a incidência provavelmente cai para uma pequena porcentagem.

As síndromes paraneoplásicas são importantes clinicamente por diversas razões. Primeiro, podem ser o sinal ou sintoma de apresentação de uma neoplasia subjacente. Até dois terços das síndromes paraneoplásicas surgem antes do diagnóstico de uma neoplasia associada. Em alguns casos, a síndrome paraneoplásica pode estar associada a tumores relativamente pequenos; o reconhecimento destas associações pode levar ao diagnóstico precoce e a um melhor tratamento. Em segundo lugar, uma das características da definição de uma síndrome paraneoplásica é que a evolução da síndrome ocorre geralmente em paralelo com a evolução do tumor. Consequentemente, o tratamento eficaz e efetivo da neoplasia subjacente com frequência se acompanha de melhora ou resolução da síndrome. Por outro lado, a recidiva do câncer pode ser assinalada pelo retorno dos sintomas sistêmicos. Uma exceção é a síndrome paraneoplásica neurológica, em que a lesão das estruturas dentro do sistema nervoso central pode não ser reversível. Em terceiro lugar, as manifestações clínicas da síndrome paraneoplásica (ou os efeitos tóxicos dos distúrbios dos eletrólitos) podem constituir um risco de vida mais urgente ou apresentar um impacto maior na qualidade de vida do que o câncer subjacente.

Fisiopatologia

As síndromes paraneoplásicas podem ser causadas por uma variedade de mecanismos; o endócrino (Capítulo 186) e o das síndromes neurológicas são os mais bem

compreendidos. As etiologias possíveis incluem (1) secreção das proteínas que não estão associadas ao equivalente tissular normal do câncer (p. ex., síndromes endócrinas ectópicas, destruição local dos tecidos pelas citocinas secretadas pelos tumores), (2) anticorpos específicos contra antígenos que normalmente se expressam em outros tecidos (p. ex., síndromes neurológicas) e (3) efeitos devidos a mecanismos desconhecidos, como produtos do tumor não identificados ou complexos imunes simulados pelo tumor (p. ex., osteoartropatia causada pelo carcinoma broncogênico; Capítulo 197). Os achados clínicos podem lembrar os dos distúrbios metabólicos primários, hematológicos, dermatológicos ou neuromusculares, ou podem ser específicos de uma síndrome relacionada com o câncer. Mesmo sintomas inespecíficos, como febre e perda de peso, são realmente paraneoplásicos e se devem à produção de fatores específicos (p. ex., o fator de necrose tumoral) ou à reação das células normais em resposta ao tumor (veja adiante).

Diagnóstico

No paciente que se apresenta com sintomas ou sinais de uma síndrome paraneoplásica, a avaliação pelo rastreamento (Tabela 187-1) deve se concentrar nas neoplasias associadas mais comuns. Se a avaliação inicial não for elucidativa, deve-se considerar uma nova avaliação após alguns meses. Se a relação entre a síndrome e a neoplasia for menos clara ou menos frequentemente observada, a avaliação deve se concentrar nos riscos individuais e nos sintomas.

Tabela 187-1

Avaliação e diagnóstico das síndromes paraneoplásicas

Caracterizar anormalidades; obter exames de laboratório e biopsia de acordo com a necessidade.
Esclarecer cuidadosamente qualquer sinal e sintoma adicional.
Eliminar as causas comuns.
Se não houver uma etiologia óbvia, considerar uma síndrome paraneoplásica.
Se os achados forem compatíveis com uma síndrome conhecida, pesquisar a presença de uma neoplasia subjacente.
Se os sinais e sintomas forem compatíveis com uma síndrome paraneoplásica conhecida, realizar a pesquisa de um tumor primário desconhecido ou recorrência ou progressão de um tumor primário conhecido.
A pesquisa deve incluir um exame físico cuidadoso, incluindo avaliações da mama, ginecológicas e da próstata; hematologia básica, bioquímica, exames de urina, radiografia de tórax e mamografia.
A tomografia computadorizada do abdome e da pelve está indicada se houver qualquer sintoma ou sinal suspeito, ou anormalidades laboratoriais. Os testes de anticorpos para as síndromes paraneoplásicas neurológicas e/ou biopsia de pele devem ser realizados de acordo com a indicação.
Considerar o tratamento do câncer e/ou um tratamento paliativo adequado, incluindo uma terapia imunossupressora para as síndromes paraneoplásicas, quando possível.

O câncer mais comumente associado à síndrome paraneoplásica é o carcinoma de pulmão de pequenas células (Capítulo 197), provavelmente devido à sua origem neuroectodérmica. Outros tumores comumente associados à síndrome paraneoplásica incluem os carcinomas da mama (Capítulo 204) e do ovário (Capítulo 205), outros adenocarcinomas, doenças linfoproliferativas (especialmente a doença de Hodgkin; Capítulo 192) e o timoma (Capítulo 99).

Síndromes paraneoplásicas neurológicas

Fisiopatologia

Nas últimas quatro décadas, a pesquisa ajudou a elucidar os mecanismos subjacentes das síndromes neurológicas associadas a câncer; evidências crescentes são sugestivas de que a maior parte dos efeitos é de origem autoimune (Tabela 187-2). Os tumores expressam antígenos que normalmente são isolados do sistema nervoso central e são encontrados nos neurônios, citados como antígenos onconeuronais. Os anticorpos antineuronais que são produzidos contra o novo antígeno celular tumoral circulam no soro e no líquido cefalorraquidiano e causam, pelo menos em alguns pacientes, lesão no sítio primário da expressão antigênica normal. Os infiltrados patológicos, perivasculares e infiltrado intersticial linfocítico são encontrados na área afetada do cérebro. A imunofluorescência indireta do soro detecta anticorpos reativos com os neurônios. Os distúrbios mediados pelos anticorpos contra a superfície da célula neuronal ou as proteínas sinápticas podem ocorrer com ou sem associação ao tumor; em ambos os casos podem responder à imunoterapia.

Tabela 187-2

Algumas síndromes paraneoplásicas neurológicas, anticorpos associados e malignidades

SÍNDROME NEUROLÓGICA	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	ANTICORPO	MALIGNIDADE ASSOCIADA
Síndrome miastênica de Lambert-Eaton	Ver o texto	Anti-VGCC Anti-SOX1	CPPC (>80%)
Encefalomielite paraneoplásica/neuropatia sensorial subaguda	Ver o texto	Anti-Hu Anti-SOX1	CPPC (75-80%), neuroblastoma
		Antianfifisina	
		Anti-Ma	CPPC, mama
		Anti-Trk (sensorial)	Diversos carcinomas
			Linfoma
	Psicose aguda	Anti-NMDA	Teratoma ovariano
Degeneração cerebelar paraneoplásica	Consulte o texto	Anti-Yo Anti-SOX1	Mama, ovário e outras malignidades ginecológicas
		Anti-Ri	
		Anti-Hu	Mama (50%)
		Anti-Tr, Anti-GluR	CPPC
		Anti-Ma	Linfoma de Hodgkin
			Diversos carcinomas
Encefalopatia límbica	Síndrome amnésica subaguda, distúrbio afetivo, convulsões DDX: encefalite herpética	Anti-Hu, Antianfifisina, Anti-SOX1, Anti-	CPPC

	Melhora comum com tratamento do tumor de base; a imunossupressão não tem benefício claro	VGKC, Anti-AMPA	
		Anti-Ta	Testicular, mma
Opsoclono/mioclono	Movimentos oculares saltantes com ataxia e mioclono	Anti-Ri	Mama (70%), ovário
	A maioria ocorre em crianças com neuroblastomas	Anti-Hu	CPPC, neuroblastoma (50%)
	A patologia revela perda difusa de células de Purkinje	Antianfifisina	CPPC
	O tratamento do tumor adjacente pode melhorar os sintomas; ACTH, esteroides e IVIG também são benéficos	Anti-Ta	Testicular
Síndrome da pessoa rígida	Rigidez muscular progressiva e inflexibilidade com espasmos musculares intermitentes e dolorosos EMG: gatilho contínuo de unidades de potenciais motores Tratar com relaxantes musculares; pode melhorar com o tratamento do câncer	Antianfifisina Anti-GAD	Mama, CPPC Mama
Neuromiotonia	Rigidez muscular e câimbras difusas; pode estar associada à miastenia *gravis* Responde ao tratamento do tumor e à imunossupressão	Anti-VGCC	Timoma
SÍNDROMES VISUAIS			
RAC	Perda visual gradual a aguda e progressiva	Antirretinal, antirrecoverina	CPPC
RAM	Relatos de resposta à terapia imunossupressora e plasmaférese	Célula antibipolar	Melanoma
Proliferação melanocítica bilateral difusa (BDUMP)		?	Malignidade ginecológica Diversos adenocarcinomas
SÍNDROMES SEM ASSOCIAÇÃO IDENTIFICADA COM ANTICORPOS			
Neuropatias desmielinizantes (inclusive PDC, mononeurite multiplex)	Sensorial mais comum do que motora ou ambos Pode melhorar com o tratamento de paraproteína, plasmaférese	Paraproteína IgM pode apresentar reação cruzada com a GAM e crioglobulinas	Plasmacitoma e neoplasias linfoproliferativas, mieloma osteosclerótico, POEMS, amiloidose, CPPC, outros carcinomas
Mielopatia necrosante	Sintomas associados a níveis específicos de disfunção do cordão espinhal Deterioração rápida e morte		Variedade de carcinomas e linfomas
Doença do neurônio motor	Semelhante à ELA, com fraqueza progressiva; pode melhorar com plasmaférese e tratamento da paraproteinemia		Plasmacitoma e neoplasmas linfoproliferativos
Polimiosite/dermatomiosite	Relação pouco clara com o câncer; risco mais elevado de dermatomiosite Pode melhorar com o tratamento do câncer, de outro modo, tratar como idiopática		Variedade de carcinomas

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; ANAG = anticorpo nuclear antiglial; ELA = esclerose lateral amiotrófica; AMPA = ácido isoxazole propiônico α-amino-3-hidroxi-5-metil-4; anfisifisina = proteína associada à vesícula sináptica; RAC = retinopatia associada ao carcinoma; PDC = polineuropatia desmielinizante crônica; DDX = diagnóstico diferencial; EMG = electromiografia; AGD = ácido glutâmico descarboxilase; GluR = receptor de glutamato; IgM = imunoglobulina M; IVIG = imunoglobulina intravenosa; GAM = glicoproteína associada à mielina; RAM = retinopatia associada ao mieloma; NMDA = *N*-metil-D-aspartate; POEMS =polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal e alterações cutâneas associadas ao mieloma osteoesclerótico; SCLC = câncer de pulmão de pequenas células; VGCC = canal de cálcio intensificado pela voltagem; VGKC = canal de cálcio dependente de voltagem.

Não está claro quais são os fatores de suscetibilidade que levam ao desenvolvimento de uma síndrome neurológica paraneoplásica. Além disso, existem evidências de que mecanismos autoimunes contribuem para a lesão direta mediada por anticorpo. O achado de linfócitos T $CD8^+$ infiltrando o tecido neurológico nos estudos de necropsia de pacientes que apresentaram síndromes neurológicas paraneoplásicas, associado aos dados de pacientes com anticorpos (com ou sem síndromes neurológicas paraneoplásicas) apresentando taxas de sobrevida superiores às de pacientes similares, exceto pela ausência de anticorpos circulantes, sugere que os linfócitos $CD8^+$ desempenham um papel benéfico nas respostas imunológicas diretas ao tumor. Esta resposta imunológica pode ser mediada pela expressão aberrante de antígenos nativos.

Manifestações clínicas

As síndromes paraneoplásicas neurológicas podem envolver o cérebro, nervos cranianos, medula espinhal, gânglios da raiz dorsal, nervos periféricos, junção neuromuscular ou músculos. Talvez devido à reatividade cruzada de anticorpos, não é raro que os pacientes desenvolvam mais de uma síndrome paraneoplásica, tornando o diagnóstico de uma síndrome particular mais difícil. Os distúrbios paraneoplásicos clássicos incluem aqueles cujas manifestações clínicas são exclusivas e frequentemente associadas ao câncer; as síndromes não clássicas ocorrem frequentemente sem câncer e podem ser difíceis de identificar. O diagnóstico diferencial das síndromes paraneoplásicas neurológicas inclui as apresentações idiopáticas da mesma síndrome, efeitos colaterais da quimioterapia (Capítulo 182) e da radioterapia (Capítulo 19; Tabela 187-2), infecções (geralmente associadas a doenças linfoproliferativas), doenças vasculares (inclusive infarto e hemorragia) e anormalidades metabólicas e nutricionais (inclusive síndromes hormonais paraneoplásicas). A terapia inclui o tratamento do tumor subjacente, bem como terapia imunossupressora com ou sem plasmaférese. Infelizmente, essa abordagem normalmente resulta em uma melhora modesta, se tanto, do déficit neurológico.

Diagnóstico

Um paciente que se apresenta com queixas neurológicas deve ser submetido à avaliação-padrão para tumores primários do sistema nervoso central (SNC), independentemente de um diagnóstico anterior de câncer. Geralmente esta avaliação inclui um histórico cuidadoso objetivando esclarecer o início dos sintomas e outras condições médicas gerais, assim como exames físico e neurológico minuciosos. Os exames devem incluir imagem por ressonância magnética com contraste (RM) e exame do liquor (LCR) à procura de proteínas e células, se a RM estiver normal ou exibir reforço nas

leptomeninges. Se a avaliação não revelar evidências de doença primária do SNC, é interessante realizar uma tomografia com emissão de pósitrons ou uma tomografia computadorizada junto com um estudo laboratorial padrão, que pode ajudar na detecção de processos malignos ocultos.

Se houver suspeita de uma síndrome paraneoplásica neurológica, o soro e o LCR devem ser testados para os anticorpos antineuronais direcionados às proteínas da superfície intracelular ou celular (ver Tabela 187-2). Contudo, um alto grau de especificidade de um anticorpo para uma síndrome particular não prova que o anticorpo é patogênico. O achado de um anticorpo circulante é útil, mas não é diagnóstico de qualquer síndrome em particular; os pacientes podem apresentar anticorpos circulantes sem a síndrome, e a maioria dos tumores de pulmão, assim como da mama e cânceres ginecológicos, expressa antígenos neuronais, embora o título de anticorpo seja normalmente bem inferior ao visto em uma síndrome paraneoplásica neurológica. Os altos níveis de anticorpo sérico e a presença do anticorpo no LCR são achados mais específicos. O diagnóstico de uma síndrome paraneoplásica neurológica deve instigar uma pesquisa razoável para a neoplasia frequentemente associada (ver Tabela 187-1). O PET e a TC melhoram a detecção de cânceres quando outros testes de triagem são negativos, especialmente quando são descobertos anticorpos antineuronais nos pacientes.

Síndrome de Miastenia de Lambert-Eaton — Anticorpos Anti VGCC e Anti SOX1

Definição e epidemiologia

A síndrome de miastenia de Lambert-Eaton (LEMS) é uma das primeiras síndromes reconhecidas e a mais comum das síndromes paraneoplásicas neurológicas. É uma das únicas síndromes com evidências diretas a apoiar o papel dos autoanticorpos na produção da doença clínica. Este distúrbio acomete 1% a 2% dos pacientes com carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC), e dois terços dos casos estão associados à neoplasia subjacente.

Fisiopatologia

A síndrome de miastenia de Lambert-Eaton está associada a um defeito na liberação dos neurotransmissores (acetilcolina) dos neurônios pré- sinápticos na junção neuromuscular e em outros locais. A liberação de acetilcolina é mediada pelo canal de cálcio do tipo P dependente de voltagem (VGCC); os anticorpos anti-VGCC são encontrados no soro de mais de 85% dos pacientes com síndrome de miastenia de Lambert-Eaton. A LEMS paraneoplásica e a LEMS idiopática são clínica e imunologicamente semelhantes, porém um anticorpo descoberto recentemente se associa de maneira significativa à presença de CPPC. O anticorpo antiglial nuclear (ANAG) liga-se ao antígeno SOX1, encontrado no núcleo das células da glia no cerebelo. Anticorpos anti-SOX1 foram identificados no soro de mais de 60% dos pacientes com

LEMS paraneoplásica e parecem ser um marcador relativamente específico de uma malignidade subjacente associada. Os anticorpos SOX, bem como os anticorpos para a proteína Zic, foram encontrados em pacientes com inúmeras outras síndromes neurológicas paraneoplásicas associadas ao CPPC, bem como no soro de pacientes com CPPC sem sintomas neurológicos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Clinicamente, os pacientes se apresentam com fraqueza muscular proximal nos membros inferiores, com melhora da força diversos segundos após uma contração voluntária mantida (Capítulo 430). Os sintomas autônomos, inclusive secura da boca, ptose e impotência, também são comuns. Os pacientes podem também apresentar disfunção do SNC associada, como encefalomielite, disfunção cerebelar e neuropatia periférica, que resultam da reatividade cruzada ou da presença de combinações de anticorpos. O diagnóstico é feito por eletromiografia, que mostra *aumento* do potencial de ação do músculo com estímulo nervoso repetido superior a 10 Hz (o oposto da miastenia *gravis*; Capítulo 430). Como observado anteriormente, o achado dos anticorpos SOX1 está significativamente associado à presença de CPPC.

Tratamento Rx

O tratamento consiste em uma associação de plasmaférese, imunoglobulina intravenosa (IVIG) para ligar os anticorpos circulantes e imunossupressão (para remover os anticorpos e suprimir sua produção), assim como tratamento do processo maligno subjacente. A remoção bem-sucedida da malignidade primária pode resultar na resolução dos sintomas. A facilitação farmacológica da transmissão neuromuscular com piridostigmina, 3,4-diaminopiridina e guanidina pode ser útil.[1]

Encefalomielite Paraneoplásica/Neuropatia Sensorial Subaguda — Anticorpos Anti-HU

Este grupo de distúrbios heterogêneos pode acometer os hemisférios cerebrais, o sistema límbico, cerebelo, tronco cerebral, raiz dorsal e gânglios autonômicos.

Fisiopatologia

Cerca de 75% a 80% das encefalomielites paraneoplásicas e neuropatia subaguda sensorial (Capítulo 428) estão associados a carcinoma de pulmão de pequenas células (Capítulo 197), com diversos outros tumores representando o restante. A maioria dos pacientes apresenta autoanticorpos antineuronais anti-HU circulantes; um pequeno número pode não apresentar nenhum anticorpo ou, então, anticorpos contra outras proteínas. Um relato encontrou evidências de deterioração do receptor Trk para neurotrofina no soro de um paciente com neuropatia sensorial subaguda, sugestiva da produção de autoanticorpos anti-Trk. Embora a perda de neurônios se acompanhe de

infiltração linfocítica perivascular e leptomeníngea, a patogênese desta síndrome é ignorada.

Manifestações clínicas

As manifestações mais comuns estão relacionadas com neuropatia sensorial subaguda, com redução da sensação de forma desigual ou assimétrica, parestesias em queimação ou dolorosas e ataxia sensorial com perda da propriocepção e da percepção da vibração. Os pacientes também se apresentam primariamente com degeneração cerebelar subaguda ou encefalite do tronco cerebral, e quase todos os pacientes apresentam evidências de comprometimento multifocal do SNC e do gânglio da raiz dorsal.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido com base clínica e auxiliado pelo achado de anticorpos circulantes no soro. A ressonância magnética (RM) em geral é normal, e o líquido cefalorraquidiano pode mostrar altos níveis de proteínas com linfocitose. A evolução usual é a deterioração, em um período de semanas a meses, com estabilização em um nível de grave incapacidade neurológica.

Tratamento

Tratamentos têm se mostrado, em grande parte, infrutíferos, mas um pequeno número de pacientes melhora com tratamento imunossupressor, incluindo prednisona e IVIG.

Degeneração Cerebelar Paraneoplásica — Anticorpos Anti-Yo

A degeneração cerebelar paraneoplásica em geral se apresenta como a manifestação inicial do câncer. Cerca de 90% dos pacientes apresentam câncer de mama ou outros tumores ginecológicos, carcinoma de pulmão de pequenas células ou doença de Hodgkin.

Fisiopatologia

Descobriu-se que os pacientes com degeneração cerebelar paraneoplásica e carcinomas da mama ou ovário ou outros tumores ginecológicos apresentam títulos elevados de anticorpos anticélulas de Purkinje, anti-Yo no soro e no LCR, mas outros anticorpos que reagem com os antígenos das células de Purkinje também podem ser encontrados (ver Tabela 187-2). A necropsia revela uma perda quase completa das células de Purkinje cerebelares, com infiltrados inflamatórios ocasionais.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas são frequentemente de início abrupto e incluem disartria, ataxia e disfunção

oculomotora. Síndromes como a encefalomielite paraneoplásica ou a síndrome de miastenia de Lambert-Eaton podem ocorrer concomitantemente. O diagnóstico se baseia nos sinais clínicos e pode ser facilitado pela presença de anticorpos circulantes; no entanto, anticorpos anti-Yo também são encontrados nos pacientes com uma variedade de distúrbios cerebelares sem evidências de câncer, mesmo no acompanhamento. O LCR pode apresentar pleocitose e um alto nível de proteína, ou o nível de proteína pode ser normal. As RM podem mostrar uma atrofia cerebelar difusa, porém frequentemente estão normais.

Tratamento Rx

O tratamento da neoplasia subjacente resulta, ocasionalmente, em melhora significativa da função cerebelar. Raramente, foram encontradas respostas ao tratamento imunossupressor.

Síndromes paraneoplásicas dermatológicas

Manifestações clínicas e diagnósticos

A identificação das manifestações cutâneas da neoplasia pode ser crítica para o diagnóstico inicial e o tratamento bem-sucedido da doença, mas algumas anormalidades são vistas apenas com a doença em estágio avançado, incurável. As manifestações cutâneas incluem comprometimento direto da pele com tumor, assim como os efeitos distantes do câncer.

As alterações cutâneas benignas podem ser o único sinal de síndromes genéticas que predispõem a maior risco de câncer durante a vida (ver Tabela 187-3). A identificação dessas síndromes é crítica para detecção, diagnóstico precoce e aconselhamento genético dos membros da família acometidos.

Tabela 187-3

Síndromes genéticas com manifestações cutâneas associadas ao maior risco de cânceres sistêmicos

SÍNDROME GENÉTICA	LESÃO CUTÂNEA	MUTAÇÃO GENÉTICA	CÂNCERES ASSOCIADOS	RISCO
De Torre (Muir-Torre)	Múltiplos tumores de glândulas sebáceas, cânceres basocelulares	Mutações nos genes do reparo de incompatibilidade do DNA, levando à instabilidade de microssatélite (*MSH2*, 2p22-p21)	Cânceres GI e GU	Alto
De Gardner	Múltiplos cistos epidérmicos/sebáceos de face e couro cabeludo, tumores cutâneos desmoides, osteomas da cabeça e pescoço, pólipos gastrintestinais	Gene supressor do tumor *coli* da polipose adenomatosa (5q21-q22)	Cânceres GI	Alto
De Cowden	Múltiplos hamartomas cutâneos, de membranas mucosas (triquilemas)	Gene supressor tumoral *PTEN/MMAC1*	Mama, cânceres tireoide	Alto
MEN 2B	Múltiplos neuromas papilares na mucosa dos lábios, orofaringe, conjuntiva	Protoconcogene receptor da tirosina quinase (*RET*)	Carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma	Alto
Ataxia-telangiectasia	Telangiectasias na face, conjuntiva	Gene *ATM* (11q22-23)	Linfomas	Médio
Neurofibromatose Tipo 1	Manchas café com leite, sardas axilares, neurofibromas	Gene *NF1* (17q11.2)	Neurofibrossarcoma, feocromocitoma, neuromas acústicos	Baixo
Peutz-Jeghers	Máculas pigmentadas nos lábios, mucosa oral, mãos, pés; pólipo GI harmatomatoso	Gene *STK11/LKB1* (19p13.3)	GI, pâncreas, ovário, testículos	Baixo
Nevo do carcinoma basocelular (de Gorlin)	Cânceres basocelulares múltiplos	Gene *PTCH1* (9q22) resultante na ativação da sinalização hedgehog	Cânceres basocelulares, meduloblastoma, fibrossarcoma	Baixo
De Bloom	Vermelhidão telangiectásica da pele em áreas fotoexpostas, crescimento defeituoso	Gene helicase do DNA (*RECQL3*)	Leucemias, linfomas	Médio

GI = gastrintestinal; GU = geniturinário; MEN = neoplasia endócrina múltipla.

Pode ser difícil confirmar as associações entre as síndromes cutâneas e as neoplasias subjacentes. Em geral, e ao contrário das síndromes paraneoplásicas neurológicas, as condições cutâneas e o câncer devem seguir um trajeto paralelo e os dois diagnósticos devem ser feitos na mesma ocasião (Tabela 187-4). Algumas síndromes de lesões cutâneas estão quase sempre associadas a neoplasias. Outras, no entanto, são inespecíficas e são vistas na maioria das vezes com condições não malignas, tornando difícil ou impossível estabelecer a conexão entre a doença cutânea e a neoplasia subjacente. Além disso, as biopsias das lesões cutâneas geralmente são inespecíficas, com características idênticas às encontradas quando a mesma lesão é vista em uma condição de ausência de neoplasia. A formação de autoanticorpos relacionados com o

tumor foi raramente associada a síndromes paraneoplásicas dermatológicas, embora seja possível ver infiltração por células inflamatórias.

Tabela 187-4

Exemplos de lesões cutâneas e reumatológicas associadas a doenças malignas

SÍNDROME	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	MALIGNIDADE ASSOCIADA	ASSOCIAÇÃO/RISCO
CUTÂNEA			
Acantose *nigricans*	Hiperpigmentação aveludada, verrucosa, marrom, envolvendo pregas do corpo e membranas mucosas	Câncer gástrico (também endocrinopatias)	Alto
Hipertricose lanuginosa adquirida (sinais malignos)	Pelos do tipo lanugem, finos, compridos, não pigmentados na face, tronco, membros, axilas	Carcinomas de pulmão, cólon, mama, útero, bexiga e linfoma (encontrado também com AIDS, anorexia, tireotoxicose, porfiria, medicamentos)	Moderado a alto
Tilose adquirida	Hiperceratose das palmas	Câncer de pulmão, câncer esofágico	Provavelmente baixo
Síndrome de Bazex	Lesões hiperceratóticas acrais, papuloescamosas, onicodistrofia	Carcinomas de células escamosas da orofaringe, laringe, brônquios, esôfago	Alto
Doença de Paget extramamária	Dermatite superficial que não cicatriza	Câncer geniturinário e do reto	Moderado a alto
Sinal de Leser-Trélat	Erupção difusa das ceratoses seborreicas	Câncer gastrintestinal (também encontrado no envelhecimento)	Provavelmente moderado
Palmas de tripa	Palmas aveludadas, espessadas	Câncer do pulmão e gástrico (quase sempre encontrado com acantose *nigricans*)	Alto
Eritema necrolítico migratório	Exantema eritematoso erosivo circinado, estomatite	Glucagonoma	Provavelmente moderado
Eritema *giratum repens*	Anéis eritematosos concêntricos no tronco e nas extremidades proximais; pode haver prurido	Carcinomas do pulmão, esôfago e mama	Alto
Eritrodermia	Eritema difuso	Linfoma	De baixo a moderado
Pênfigo paraneoplásico	Lesões eritematosas dolorosas com vesículas; ulcerações de membranas mucosas	Linfoma	Alto
Síndrome de Sweet	Nódulos vermelhos ou placas, febre, infiltrados dérmicos neutrofílicos	Leucemia mielógena aguda (também vista com infecção)	Moderado
Prurido	Escoriações, prurido nos membros, porção superior do tronco, superfícies extensoras	Neoplasmas do linfoma e da doença mieloproliferativa (especialmente policitemia vera)	Baixo
CUTÂNEA COM ARTRITE OU MIOPATIA			
Amiloidose	Pápulas e nódulos céreos, ocasionalmente com artrite simétrica associada; insuficiência	Mieloma múltiplo	Moderado

	renal		
Poliartrite-fasciite palmar	Espessamento da fáscia palmar; artrite inflamatória simétrica distal	Câncer de ovário	Baixo
Paniculite-artrite	Nódulos eritematosos subcutâneos dolorosos sistêmicos; artrite monoarticular ou poliarticular	Câncer de pâncreas (também pancreatite)	Baixo
Fasciite eosinofílica	Edema; espessamento da derme e fáscia associado a contraturas articulares	Câncer de mama, doenças mieloproliferativas, doenças linfoproliferativas	Baixo
Dermatomiosite/polimiosite	Exantema em heliotrópio (eritema na área periorbital); pápulas de Gottron (pápulas eritematosas nas articulações falangianas); miopatia proximal	Diversos tumores, especialmente adenocarcinomas	Baixo a moderado, mais com dermatomiosite
ARTICULAR			
Baqueteamento digital	Perda do ângulo do leito digital	Câncer de pulmão (também visto com distúrbios cardiopulmonares benignos)	Baixo
Osteoartropatia pulmonar hipertrófica	Periostose dos ossos longos; dor e edema nas articulações distais	Câncer de pulmão	Alto
Poliartropatia do carcinoma	Início súbito de artrite soronegativa em pacientes mais velhos	Cânceres de mama e de pulmão	De baixo a moderado
Gota	Artrite gotosa clássica aguda, dolorosa	Leucemias agudas, linfomas associados à renovação rápida das células tumorais e lise tumoral	Baixo
VASCULAR			
Vasculite leucocitoclástica	Púrpura palpável, urticária, exantema maculopapular com ou sem artrite	Doenças mieloproliferativas, mielodisplasia; raramente com adenocarcinoma e melanoma	De baixo a moderado
Poliarterite nodosa	Vasculite cutânea e/ou mesentérica; febre, mialgia; artrite; mononeurite multiplex	Tricoleucemia	Baixo
Síndrome de Raynaud	Raynaud clássico com progressão para necrose digital ou gangrena comum	Linfoma, leucemia, mieloma e tumores do pulmão, ovário, intestino delgado, mama, pâncreas, rim	Baixo a moderado nos pacientes com mais de 50 anos de idade
Eritromelalgia	Dedos eritematosos dolorosos que melhoram com aspirina	Neoplasmas mieloproliferativos (especialmente trombocitopenia essencial)	Moderado a alto

O achado de uma nova lesão cutânea que está quase sempre associada a uma neoplasia subjacente (p. ex., síndrome de Bazex, eritema *giratum repens*) deve levar a uma investigação voltada para o diagnóstico do tumor. Ao contrário, o diagnóstico de um problema comum que só ocasionalmente está associado ao câncer (p. ex., prurido, dermatomiosite) demanda um exame físico cuidadoso para investigação de câncer, com a percepção do aumento desta possível associação com o passar do tempo. A etiologia da maioria das síndromes paraneoplásicas não é bem compreendida. O diagnóstico de uma

síndrome dermatológica paraneoplásica se baseia em achados clínicos característicos e patológicos, incluindo a deposição de imunoglobulina G (IgG) e C3 na membrana basal da pele afetada em diversas síndromes e o achado de uma neoplasia subjacente.

Síndromes Específicas Selecionadas

Acantose *nigricans*

Uma das síndromes paraneoplásicas mais bem conhecidas é a acantose *nigricans*, cuja patogênese não foi esclarecida. O tumor pode produzir fatores que ativam os fatores de crescimento semelhantes à insulina ou o receptor da insulina na pele. São conhecidos muitos tumores que produzem o fator de transformação do crescimento-α (TGF-α), que poderia ativar os receptores do fator de crescimento epidérmico na pele, provocando hiperpigmentação e espessamento.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As lesões cutâneas (Fig. 187-1) surgem como lesões de aspecto aveludado, verrucoso, hiperpigmentadas no pescoço, axilas, virilhas e membranas mucosas, inclusive lábios, região periocular e ânus. Embora essa lesão ocorra claramente como uma entidade benigna associada à obesidade e à endocrinopatia, sua incidência em adultos mais velhos, especialmente quando inclui lesões mucosas, está fortemente relacionada com neoplasias do trato gastrointestinal, assim como com outros adenocarcinomas. As lesões frequentemente regridem com tratamento bem-sucedido do tumor subjacente.

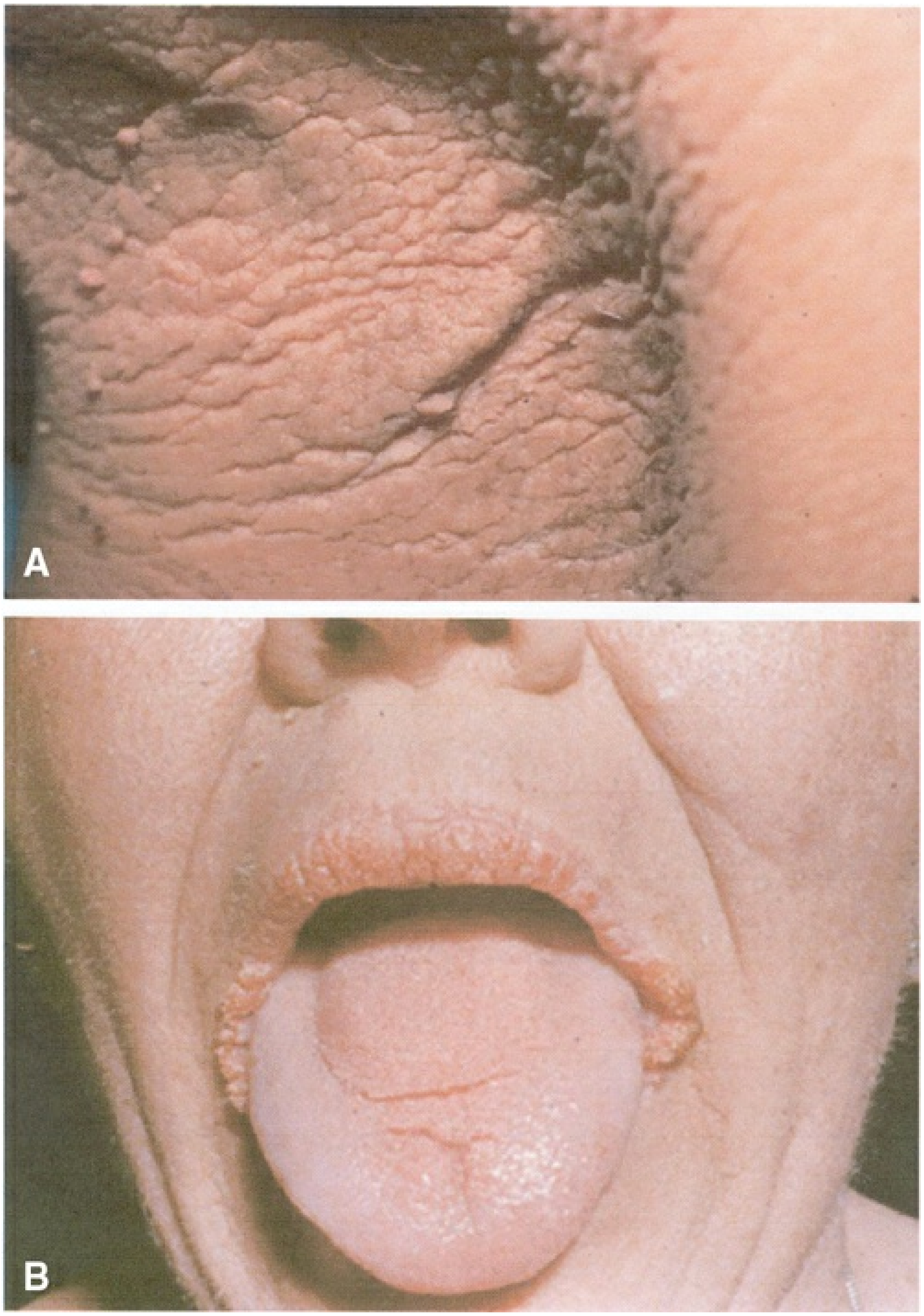

FIGURA 187-1 Acantose nigricans.
A, Acantose *nigricans* paraneoplásica com um exantema hiperpigmentado aveludado na axila de um paciente com câncer de estômago. **B,** Acantose *nigricans* na mucosa oral. Este padrão de comprometimento está quase sempre associado ao câncer. (Cortesia do Dr. Timothy Berger.)

Pênfigo paraneoplásico

Esta síndrome se manifesta com lesões ulcerativas e vesiculosas mucocutâneas com acantólise; foi primariamente associada a linfomas (Capítulos 191 e 192), outras doenças linfoproliferativas e tumores do timo. Os pacientes apresentam títulos elevados de autoanticorpos que reagem contra antígenos tumorais e reações cruzadas com antígenos na junção das células epidérmicas, presentes em moléculas da família plaquina de proteínas desmossomais e desmogleínas. A imunofluorescência indireta revela uma deposição de IgG e C3 na superfície dos queratinócitos e na membrana basal. Os títulos

de anticorpos podem se correlacionar com a gravidade da doença cutânea e sua resposta à terapia.

Diagnóstico

O diagnóstico do pênfigo paraneoplásico deve incluir o achado de critérios específicos maiores, que incluem uma erupção cutânea polimórfica, simultânea a uma neoplasia, e um padrão específico de imunoprecipitação no estudo do soro. Os critérios menores incluem as evidências histológicas de acantólise, coloração intercelular e de membrana basal com anticorpos contra IgG e C3 na imunofluorescência direta e imunofluorescência indireta com anticorpos contra a desmoplaquina em urotélio de camundongos. O desenvolvimento de pênfigo paraneoplásico em pacientes com linfoma (Capítulos 191 e 192), leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190), doença de Castleman (Capítulo 191) e, com menor frequência, outras neoplasias se associa a comprometimento pulmonar.

Síndrome de bazex

A síndrome de Bazex é uma erupção papuloescamosa, também chamada de acroceratose paraneoplásica devido à localização característica das lesões hiperceratosas nas palmas e plantas. É encontrada em associação com o carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (Capítulo 196), assim como com outras neoplasias que comprometem a orofaringe ou laringe. Acredita-se que a síndrome de Bazex seja provocada por anticorpos voltados contra o tumor em reação cruzada com os ceratinócitos ou antígenos de membrana basal, semelhantes aos do pênfigo paraneoplásico, ou por uma resposta imunológica mediada por células T aos antígenos epidérmicos semelhantes ao tumor.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os achados são semelhantes em aspecto aos das placas de psoríase, mas são vistos em localizações inesperadas, inclusive orelhas, unhas, dedos, palmas e plantas. Estas lesões podem anteceder o diagnóstico de uma neoplasia em até um ano, e podem evoluir em paralelo com o tumor subjacente. O principal diagnóstico diferencial envolve a exclusão das variantes acrais benignas da psoríase.

Síndromes paraneoplásicas reumatológicas

Definição e epidemiologia

Uma grande variedade de síndromes reumatológicas paraneoplásicas foi associada a neoplasias subjacentes, mas quase todas estas síndromes são idênticas a suas patologias equivalentes benignas (ver Tabela 187-4). As síndromes paraneoplásicas reumatológicas podem ser classificadas como cutâneas com artrite, articulares ou vasculíticas. As síndromes reumatológicas paraneoplásicas podem coincidir com o diagnóstico da malignidade ou precedê-lo por diversos anos, embora quanto mais longo for o intervalo entre os diagnósticos, menos provável será a associação com o câncer. Pode existir maior risco de neoplasia subsequente em pacientes com uma diversidade de doenças

reumatológicas. Por exemplo, a síndrome de Sjögren (Capítulo 276) está associada a risco ligeiramente aumentado de doença linfoproliferativa, embora a causa desta relação não esteja clara.

Manifestações clínicas

Ao contrário das síndromes reumatológicas não paraneoplásicas, as síndromes paraneoplásicas reumatológicas estão associadas a início rápido, idade avançada no momento do diagnóstico (>50 anos), sorologias negativas e derrames caracterizados pela ausência de marcadores inflamatórios. Existe uma considerável coincidência entre as síndromes reumatológicas, dermatológicas e neurológicas paraneoplásicas.

Diagnóstico

Em geral, na suspeita de uma síndrome paraneoplásica, o estadiamento deve incluir exame físico, exames de laboratório e exames radiológicos padronizados, como a mamografia.

Síndrome de POEMS

O mieloma osteosclerótico (Capítulo 193) associado à síndrome de POEMS (*p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteína *m*onoclonal e alterações cutâneas sugestivas de *e*sclerodermia) é uma condição rara que apresenta características de todas as três síndromes paraneoplásicas devido aos efeitos de uma paraproteína circulante. É provável que outros fatores também possam desempenhar um papel na patogênese da síndrome de POEMS, inclusive a produção de altos níveis do fator de crescimento endotelial vascular e citocinas inflamatórias.

Osteoartropatia Hipertrófica

Uma das síndromes paraneoplásicas mais comuns e mais específicas é a osteoartropatia hipertrófica, que se apresenta como uma oligoartrite ou poliartrite das articulações distais com baqueteamento, periostite dolorosa dos ossos longos distais e derrames sinoviais não inflamatórios. A osteoartropatia hipertrófica pode acometer até 10% dos pacientes com adenocarcinoma do pulmão. Também é encontrada em uma variedade de outras neoplasias pulmonares, inclusive metástases pulmonares. Sua etiologia é ignorada. Os estudos laboratoriais podem revelar uma elevação na velocidade de hemossedimentação; as radiografias de tórax mostram uma ossificação linear dos ossos longos separados por uma zona radiolucente a partir do córtex subjacente (Fig. 187-2). O tratamento é sintomático, com agentes anti-inflamatórios; o tratamento do tumor subjacente também pode melhorar os sintomas.

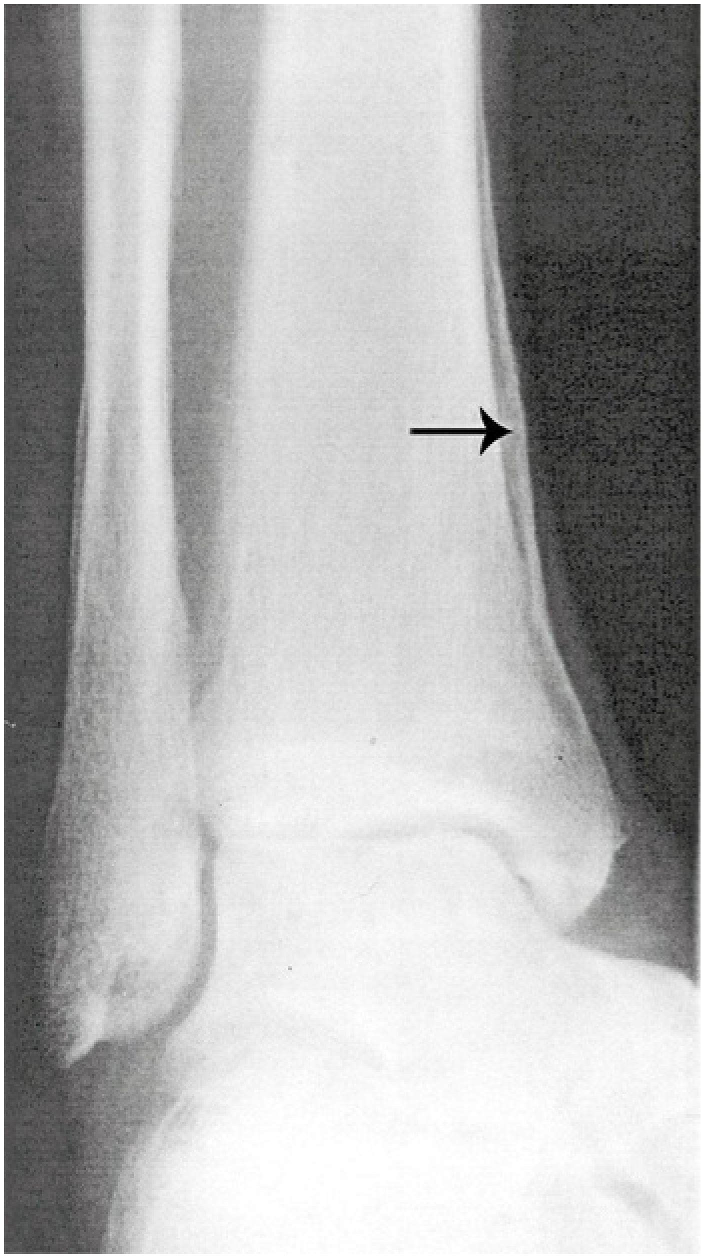

FIGURA 187-2 Osteoartropatia pulmonar hipertrófica caracterizada pela elevação do periósteo da tíbia (*seta*). (Cortesia do Dr. Lynne S. Steinbach.)

Osteomalacia Induzida por Tumor

A osteomalacia induzida por tumor, uma síndrome rara associada aos tumores mesenquimais benignos e caracterizada pelos níveis inapropriadamente baixos de 1,25-dihidroxivitamina D sérica e perda de fosfato renal - possivelmente em função da expressão tumoral do fator de crescimento 23 do fibroblasto–, é discutida em detalhes no Capítulo 186.

Dermatomiosite e Polimiosite

A dermatomiosite/polimiosite foi descrita em associação com uma neoplasia subjacente entre menos de 10% a 60% dos casos (Capítulo 277). A dermatomiosite foi mais intimamente associada a neoplasias do que a poliomiosite. Os estudos de pacientes com dermatomiosite são sugestivos de um aumento de duas a quatro vezes do risco de

neoplasias, inclusive câncer do pulmão, ovários, mama, trato gastrintestinal e testículos. A incidência real de neoplasia nos pacientes diagnosticados com dermatomiosite está provavelmente na faixa de 10% a 15%. Embora a etiologia seja desconhecida, autoanticorpos para o músculo têm sido descritos. Esses autoanticorpos são bem caracterizados e não parecem ser direcionados aos antígenos tumorais conhecidos. O diagnóstico de neoplasia é geralmente estabelecido no período de um ano antes ou após o diagnóstico de dermatomiosite. Uma duração superior da dermatomiosite sem o desenvolvimento do câncer reduz substancialmente o risco da associação entre as entidades.

Síndromes Paraneoplásicas Hematológicas

O exame de sangue rotineiro pode identificar síndromes hematológicas paraneoplásicas, assim como a neoplasia subjacente. As síndromes paraneoplásicas hematológicas podem envolver todas as três linhagens celulares.

Hemácias

A síndrome paraneoplásica mais prevalente e comumente identificada, vista em diversos tumores, é a anemia normocrômica, normocítica, associada a uma baixa contagem de reticulócitos (Capítulo 161). Esta anemia hipoprodutiva, geralmente designada *anemia da doença crônica*, ou *anemia da inflamação crônica*, deve ser diferenciada da anemia resultante dos efeitos colaterais do tratamento ou de infiltração direta do tumor na medula óssea. Está associada a níveis inapropriadamente baixos de eritropoietina, assim como à incapacidade de reutilizar o ferro. Citocinas, incluindo a interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral (TNF) e o TGF-β, liberado pelo tumor ou pelas células inflamatórias locais, medeiam este distúrbio. A anemia hipoprodutiva pode ser tratada com eficácia em pacientes com malignidades avançadas com injeções subcutâneas de eritropoietina ou darbopoetina, embora possivelmente esse tratamento possa ser associado ao risco elevado de tromboembolia (em níveis elevados de hemoglobina) e progressão do câncer (Capítulo 161). Em função do risco potencial para estimulação do tumor, os fatores de crescimento eritropoiéticos não são recomendados para uso em pacientes com estágio inicial ou câncer curável. A rara síndrome de aplasia de célula vermelha pura (Capítulo 168) está associada a câncer do timo (timoma; Capítulo 99), e acredita-se seja causada por um mecanismo autoimune. O exame da medula óssea mostra ausência de precursores de hemácias.

A anemia paraneoplásica também pode ser causada por anemia hemolítica (Capítulo 163) devido a anticorpos reativos quentes ou frios produzidos por neoplasias de células B, especialmente a leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190) e alguns linfomas (Caps. 191 e 192). O tratamento é voltado para a doença linfoproliferativa subjacente, mas também pode incluir a esplenectomia, no caso de hemólise por anticorpos quentes, ou plasmaférese, no caso da hemólise com anticorpos frios. A anemia hemolítica microangiopática (Capítulo 163) com trombocitopenia pode ocorrer com adenocarcinomas mucinosos ou após quimioterapia. A eritrocitose é uma síndrome

paraneoplásica rara que está associada a tumores que produzem eritropoietina, incluindo carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular e tumores da fossa posterior (p. ex., hemangioblastoma cerebelar; Caps. 169 e 195).

Leucócitos

A leucocitose (Capítulo 170) é comum no câncer avançado. Embora a infecção e a doença mieloproliferativa devam ser excluídas, a leucocitose é geralmente causada pelas citocinas, que provavelmente são induzidas pelo tumor propriamente dito, inclusive o fator estimulador de granulócitos e o fator estimulador de granulócitos e macrófagos. Embora a leucocitose paraneoplásica não demande um tratamento específico, pode representar um sinal de prognóstico ruim. A eosinofilia (Capítulo 173) é encontrada com frequência nas doenças linfoproliferativas.

Plaquetas

A trombocitose paraneoplásica, que é um achado laboratorial comum, é causada por tumores que produzem citocinas (IL-6, trombopoietina); a contagem de plaquetas geralmente não excede um milhão e não exige tratamento específico. Esse tipo de trombocitose secundária ou reativa, ao contrário da trombocitopenia essencial (Capítulo 169), geralmente não é associado às complicações e não exige tratamento específico. No entanto, a neoplasia subjacente pode provocar hipercoaguabilidade por outros mecanismos (ver a seguir). A deficiência de ferro é rara, exceto quando está associada à perda de sangue gastrintestinal, e deve ser excluída. A trombocitopenia não é achado incomum, exceto quanto está associada à anemia microangiopática hemolítica, à coagulopatia intravascular disseminada (CID) ou à infiltração de medula.

Trombose

Epidemiologia

A síndrome paraneoplásica mais bem conhecida, e uma das primeiras síndromes paraneoplásicas descritas, é a síndrome de Trousseau, ou a associação de trombose venosa ou arterial com neoplasia (Fig. 187-3). Embora a trombose frequentemente complique um câncer progressivo, também pode ser o primeiro sinal do câncer. A trombose venosa profunda pode assinalar uma neoplasia subjacente em cerca de 10% dos pacientes, particularmente naqueles que se apresentam com um episódio inicial sem outros fatores de risco óbvios, no quadro de uma trombose recorrente, apesar de doses apropriadas de varfarina (resistência à varfarina) ou quando a trombose ocorre em locais pouco usuais (p. ex., veia subclávia, síndrome de Budd-Chiari, trombose da veia porta).

FIGURA 187-3 A tromboflebite nas veias superficiais ou profundas é relativamente comum em muitas formas de doença maligna, mas está especialmente relacionada com o carcinoma de pâncreas e, às vezes, é sua característica de apresentação.
Neste paciente, a trombose nas veias da região superior do braço está associada a uma circulação colateral extensa nas veias superficiais em volta do ombro. Episódios recorrentes de tromboflebite podem preceder o diagnóstico de carcinoma em muitos meses, e sua ocorrência no paciente sem outras patologias deve levar à pesquisa de uma neoplasia subjacente, especialmente no pâncreas.
(De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Fisiopatologia

A trombose paraneoplásica está, na maioria das vezes, associada a adenocarcinomas, especialmente as do estômago, pâncreas, mama e ovário. A etiologia da trombose em pacientes com câncer é complexa; as células tumorais podem ativar a coagulação por inúmeros mecanismos, incluindo produção de mediadores pró-coagulantes (p. ex., os resíduos siálicos da mucina secretada por tumor), liberação de citocinas pró-angiogênicas ou inflamatórias, interação direta com a vasculatura do hospedeiro (dano endotelial) e com células sanguíneas pelas moléculas de adesão, e dano endotelial mediado por tumor. A trombose pode estar associada à CIV de baixo grau (Capítulo 178) e à ativação anormal das plaquetas. Os fatores de risco para a trombose em pacientes com malignidade conhecida (Capítulo 179) incluem efeitos pró-coagulantes da quimioterapia, cateteres de demora, imobilidade, cirurgia, idade avançada, infecção, obesidade, trombose anterior e estágio avançado da doença.

Diagnóstico

A avaliação dos pacientes com trombose associada à neoplasia deve incluir os testes laboratoriais para CIV, assim como uma avaliação cuidadosa do risco de sangramento nos locais do tumor, como metástases para o sistema nervoso central ou comprometimento do trato gastrintestinal. É importante excluir os distúrbios de coagulação hereditários, especialmente nos pacientes mais jovens que se apresentam com trombose venosa profunda sem causa subjacente conhecida (Capítulo 179) e em pacientes que desenvolvem um coágulo enquanto recebem taximofeno.

Tratamento

O tratamento para trombose sem evidência de CIV deve incluir a anticoagulação-padrão inicial com heparina. O tratamento a longo prazo com heparina de baixo peso molecular demonstrou ser superior à varfarina para prevenção de tromboembolia recorrente sem elevar o risco de sangramento.[2] A varfarina subterapêutica de dose baixa ou ajustada pela dose profilática não previne nem reduz as tromboses relacionadas com o cateter em pacientes com câncer.[3] A interrupção venosa (Capítulos 81 e 98) está associada a complicações significativas e deve ser reservada para os pacientes sem outras opções de tratamento; os instrumentos temporários podem ser posicionados quando a anticoagulação deve ser atrasada por cirurgia ou outras razões. O tratamento bem-sucedido da neoplasia subjacente é a abordagem mais eficaz para reduzir o risco de trombose.

Síndromes paraneoplásicas hemorrágicas

A CIV devida à ativação do sistema hemostático com consumo dos fatores de coagulação e plaquetas pode resultar tanto em trombose como em hemorragia (Capítulo 178). Uma CIV aguda pode ser vista em associação com diversas neoplasias. Essencialmente todos os pacientes com leucemia promielocítica aguda (Capítulo 189) se apresentam com CIV aguda e hemorragia associada, ou a desenvolvem durante o tratamento. O material pró-coagulante liberado pelas células leucêmicas ativa a via fibrinolítica; o tratamento com ácido all-*trans*-retinoico e baixas doses de heparina tem reduzido significativamente as complicações das hemorragias associadas a esta leucemia.

Outras causas associadas a distúrbios do sangramento incluem as paraproteínas, que interferem na polimerização da fibrina, depósitos de amiloides associados a gamopatias monoclonais, como o mieloma múltiplo (Capítulo 194) e, raramente, a doença de von Willebrand adquirida associada a distúrbios linfoproliferativos e mieloproliferativos (Capítulo 176). O aumento da fibrinólise pode ser visto nos pacientes com câncer de próstata avançado (Capítulo 207).

Síndromes paraneoplásicas renais

O comprometimento renal no quadro de neoplasia pode se dever à infiltração direta do tumor do parênquima renal ou, com menor frequência, a uma síndrome paraneoplásica. As síndromes paraneoplásicas envolvendo o rim podem ser diretamente causadas pela produção hormonal relacionada com o tumor, podem envolver diretamente o glomérulo ou a microvascularização e podem estar relacionadas com as proteínas produzidas pelo tumor (p. ex., amiloide, paraproteínas), ou podem ser causadas por distúrbios eletrolíticos (hiponatremia, hiperuricemia). A hiponatremia em função da síndrome da secreção de hormônio antidiurético inapropriada (SIADH) é comumente associada à CPPC limitada e de estágio avançado; algumas séries sugerem um prognóstico pior para esses pacientes (Capítulo 186).

Glomerulonefrite

A síndrome renal paraneoplásica mais claramente relacionada com neoplasias é a glomerulonefrite pseudomembranosa, que se caracteriza por proteinúria na faixa da síndrome nefrótica, edema, hipoalbuminemia, hematúria microscópica, hipertensão e aumento do risco de trombose (Capítulo 123). Os tumores associados incluem adenocarcinomas de pulmão (Capítulo 197), mama (Capítulo 204), estômago (Capítulo 198) e outros. A patologia consiste no espessamento da membrana basal glomerular, devido à deposição subepitelial do antígeno tumoral que reagiu com imunoglobulinas circulantes (IgG) e complementos. Outras lesões glomerulares mínimas incluem alterações e nefropatia agravando distúrbios linfoproliferativos, especialmente a doença de Hodgkin (Capítulo 192); glomerulonefrite associada a doenças linfoplasmacíticas e outras glomerulopatias (inclusive síndrome nefrótica e doença com alteração mínima) associadas a diversas doenças malignas.

Pode ser muito difícil distinguir entre uma síndrome renal paraneoplásica e um distúrbio renal benigno; uma biópsia que demonstra o depósito de complexo imune, assim como uma evolução em paralelo com uma doença maligna, pode ajudar a estabelecer o diagnóstico.

Doença Microvascular

O envolvimento microvascular renal é incomum e pode se dever à vasculite ou à microangiopatia. A vasculite pode ser causada por crioglobulinemia nos pacientes com carcinoma hepatocelular relacionado com a hepatite C (Capítulo 202) ou, raramente, nos pacientes com gamopatia monoclonal IgA em associação com câncer de pulmão. A microangiopatia trombótica (síndrome urêmica hemolítica) ou microangiopatia trombótica trombocitopênica (Capítulo 175) é mais frequentemente uma complicação de quimioterápicos, como a mitomicina C, a cisplatina e outros, mas também pode ser observada em associação com uma variedade de adenocarcinomas, assim como com leucemia promielocítica. A etiologia é desconhecida; a neoplasia subjacente deve ser tratada, se possível, e pode haver indicação de plasmaférese.

Hepatopatia

A hepatopatia paraneoplásica é um distúrbio raro, caracterizado por disfunção hepática com enzimas hepáticas elevadas e anormalidades na função sintética, com febre e perda de peso. Esta síndrome foi associada ao carcinoma renal de células claras (Capítulo 203) e é provavelmente causada por efeitos autoimunes ou toxicidade direta dos produtos relacionados com o tumor. Ela cede com a ressecção do tumor.

Febre e caquexia

Febre (Capítulo 289), sudorese noturna e caquexia são sintomas inespecíficos que podem sugerir uma neoplasia subjacente. As citocinas desempenham claramente um papel

patogênico na indução tanto da febre como da caquexia. TNF-α (conhecido anteriormente como caquectina), interleucinas (inclusive IL-1 e IL-6) e interferon-γ são produzidos diretamente pelo tumor ou pelas células hospedeiras normais, como os macrófagos, em resposta à inflamação, e resultam em um estado catabólico. As citocinas podem produzir febre diretamente pela ação no centro hipotalâmico termorregulador (Capítulo 289). Além da carga do tumor e da produção das citocinas, a caquexia pode ser causada ou agravada pelos efeitos colaterais do tratamento do câncer, pelo bloqueio intestinal ou pela má absorção causada pela infiltração do tumor, e até mesmo por depressão.

A febre é geralmente cíclica e pode estar associada à sudorese noturna profusa. Os sintomas cedem com o tratamento do tumor subjacente, e o retorno da febre geralmente assinala uma recidiva. Quando o tratamento do tumor não é possível ou é ineficaz, agentes anti-inflamatórios não esteroidais ou esteroides administrados todos os dias melhoram significativamente a qualidade de vida. Embora a febre seja vista com maior frequência em associação com doenças linfoproliferativas (Capítulos 191 e 192), carcinoma de células renais (Capítulo 203) e leucemias (Caps. 189 e 190), também pode ocorrer com outros tumores.

A caquexia, ou a síndrome do consumo tumoral, é provavelmente a síndrome paraneoplásica mais comum, acometendo eventualmente até 80% dos pacientes com câncer. Esta síndrome se caracteriza por anorexia, consumo muscular, perda de tecido subcutâneo e cansaço. Parece ser causada por uma combinação de consumo proteico, má absorção, desregulação imune e aumento do ciclo da glicose consequente ao aumento do consumo induzido pelo tumor. O tratamento bem-sucedido do tumor subjacente reverte o processo; a maioria dos pacientes tem doença avançada, para qual o tratamento resulta em um sucesso modesto, na melhor das hipóteses. O acetato de megestrol administrado em altas concentrações na forma líquida (400 a 800 mg/dia) pode melhorar significativamente o apetite e resultar em ganho de peso, da mesma forma que o dronabinol (Marinol; 2,5 a 5 mg três vezes ao dia). Os corticosteroides também podem ser úteis. Embora os agentes que bloqueiam a produção do TNF sejam teoricamente atraentes para o tratamento da caquexia relacionada com o câncer, existe também uma preocupação de que tais agentes possam bloquear as citocinas que inibem o crescimento do tumor. Além disso, os dados pré-clínicos sugestivos de que anticorpos para a proteína relacionada com o hormônio paratireoidiano podem bloquear este efeito ainda são tema de pesquisas.

Grau A

1. Wirtz, P. W., Verschuuren, J. J., van Dijk, J. G., et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 86:44–48.
2. Hull, R. D., Pineo, G. F., Brant, R. F., et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J*

Med. 2006; 119:1062–1072.

3. Young, A. M., Billingham, L. J., Begum, G., et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009; 373:567–574.

Leituras sugeridas

Blum, D., Omlin, A., Baracos, V. E., et al. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Revisão da ingestão nutricional reduzida e das mudanças catabólicas/hipermetabólicas.*

Giometto, B., Grisold, W., Vitaliani, R., et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*. 2010; 67:330–335. *Este grande estudo de mais de 900 pacientes sugere que os pacientes com câncer e um PNS têm um prognóstico pior do que os pacientes com apenas uma malignidade subjacente.*

Noble, S., Pasi, J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010; 102(Suppl 1):S2–S9. *O risco geral da trombose venosa é sete vezes maior em pacientes com uma malignidade, e a trombose está associada a morbidade e mortalidade significativas.*

Pelosof, L. C., Gerber, D. E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:838–854. *Revisão abrangente.*

Rosenfeld, M. R., Dalmau, J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol*. 2010; 30:320–331. *Excelente revisão atualizada com uma discussão do diagnóstico diferencial, anticorpos e síndromes específicas.*

No Brasil

Dronabinol (Marinol) é uma medicação que tem como princípio ativo o Delta-9-THC sintético, principal composto da *Cannabis sativa* (maconha).

O uso terapêutico dessa medicação ainda não foi autorizado no Brasil.

Síndrome mielodisplásica

Alan F. List and Rami S. Komrokji

Definição

A síndrome mielodisplásica (SMD) consiste em um grupo heterogêneo de neoplasias de células-tronco hematopoéticas resultando em graus variáveis de citopenias e em tendência a evoluir para a leucemia mieloide aguda (LMA). Patologicamente, a doença é caracterizada pela morfologia anormal (displasia) das células hematopoéticas.

Epidemiologia

Por muitos anos, a incidência da SMD não foi bem caracterizada e foi subestimada. Em 2001, a SMD tornou-se notificável ao banco de dados clínicos de câncer da Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER); desses dados, estima-se que cerca de 10.000 de casos da SMD são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. A incidência global de SMD é de aproximadamente 4 para cada 100.000, com uma predominância masculina e um claro aumento na incidência com o aumento da idade. Em populações com mais de 60 anos, a incidência da SMD aproxima-se da de outras malignidades hematológicas, como mieloma múltiplo e leucemia linfocítica crônica (LLC), atingindo aproximadamente 50 em cada 100.000. No entanto, as complexidades no diagnóstico, a sintomatologia inespecífica e a subnotificação tornam essas estimativas de difícil precisão.

A maioria dos casos é esporádica. Há poucas síndromes hereditárias associadas à SMD, mas duas condições pediátricas mal definidas, a leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) e a síndrome da monossomia do 7, imitam a SMD e mostram uma tendência familiar. As mutações heterozigotas do fator de transcrição relacionado com o *runt (RUNX1)* são associadas à predisposição familiar autossômica dominante para anormalidades plaquetárias e SMD, com uma incidência média de 35% de SMD ou LMA entre os portadores. Na população idosa, além de senescência, as causas exatas da SMD não são bem reconhecidas. Os fatores de risco incluem exposição ao benzeno, à fumaça do tabaco e história familiar.

A SMD relacionada com a terapia (SMD-t) refere-se a um subgrupo da SMD que está associado à exposição prévia a medicamentos antineoplásicos mutagênicos ou radioterapia O aumento do sucesso no tratamento de tumores sólidos é acompanhado por um aumento na incidência da SMD-t em sobreviventes. O risco de SMD-t varia de menos de 1% (quimioterapia adjuvante para câncer de mama) a 15% (pacientes portadores de linfoma fortemente tratados), e depende da idade do indivíduo, da classe dos antineoplásticos empregados e da duração da terapia citotóxica.

Fisiopatologia

A biopatologia da SMD é complexa e permanece sob investigação intensa. Ao contrário de outras doenças hematológicas, como a leucemia mieloide crônica (LMC), existe pouca probabilidade de ser devida a um evento genético único e característico [como a t(9:22)]. A displasia morfológica observada é o fenótipo comum de diferentes etiologias subjacentes aos vários subgrupos de pacientes portadores de SMD. Eritropoiese ineficaz, anormalidades genéticas, haploinsuficiência alélica, distúrbios imunes e alterações no microambiente medular são exemplos da diversidade etiológica.

A apoptose acelerada é a marca característica da SMD precoce, o que explica a observação paradoxal de achados normais ou de medula óssea hipercelular na maioria dos pacientes, acompanhada por citopenias periféricas. Os clones malignos apresentam uma suscetibilidade inerente à morte celular apoptótica prematura. Outros fatores são reconhecidos por amplificar a sensibilidade apoptótica na SMD e incluem supressão da produção de citocinas inibitórias (p. ex., fator de necrose tumoral-α) e células T semelhante ao que se observa na anemia aplásica. À medida que a doença progride, outros sinais antiapoptóticos são adquiridos, resultando, às vezes, em evolução clonal e transformação para doenças de maior risco e, em alguns casos, na leucemia mieloide aguda.

Anormalidades Citogenéticas

As anormalidades citogenéticas são observadas em aproximadamente 50% dos casos. A perda de material genético é altamente conservada na SMD e tem levado a um modelo de haploinsuficiência da tumorigênese. A hipótese é de que a perda de um único alelo nas regiões cromossômicas afetadas pode diminuir o nível e a atividade de produtos de genes críticos, presumivelmente dos genes supressores de tumor. Isso pode levar aos aspectos displásicos, às citopenias e à propensão à transformação em LMA. As anormalidades citogenéticas mais comuns na SMD são as deleções do braço longo dos cromossomos 5, 7 e 20. A deleção 5q está presente em aproximadamente 15% das SMD *de novo* e em 50% das SMD-t; em 70% das SMD-t, encontramos anormalidades de 5q ou 7, ou de ambos. A validação potencial do modelo de haploinsuficiência é ilustrada pela análise do fenótipo hematológico que resulta da inativação de genes codificados na região deletada comum do cromossomo 5q (CDR). O gene do fator de transcrição *Ef188-01-9788535256772*, um membro da família de fatores de transcrição do tumor de Wilms 1 (WT1), é um dos genes localizados em 5q. Ef188-01-9788535256772 é um ativador transcricional direto de TP53, um importante supressor tumoral. O gene da proteína ribossômica S14 *(RPS14)* é outro candidato localizado em 5q dentro do CDR ligado à síndrome 5q− (discutida adiante). O produto desse gene é necessário na subunidade do ribossomo 40s e tem propriedades supressoras tumorais, bem como ação direta sobre a eritropoiese. A haploinsuficiência do gene *RPS14* sozinho recapitula os aspectos hematológicos da síndrome 5q–, resultando em diferenciação e proliferação eritroides prejudicadas.

Existem algumas anormalidades cromossômicas específicas que são associadas a

subtipos de SMD. Por exemplo, o gene *MLL (HRX)* localizado no cromossomo 11q23 foi implicado na patogênese da LMA *de novo* e na SMD-t/LMA. A translocação t(11;16)(q23;13) resulta em uma proteína de fusão entre a codificada por *MLL* e a codificada por CBP (proteína ligante de CREB). A translocação t(3;21)(q22;22) também está associada à SMD-t e resulta da fusão de *RUNX1* (anteriormente *LMA1*) com diversos genes presentes no cromossomo 3, como *EAP, EVII* e *SMD*. O produto de *RUNX1* tem sido implicado na regulação da expressão de elementos de granulócitos importantes, tais como a mieloperoxidase e a elastase neutrofílica. Outra translocação, t(5;12)(q33;13), resulta em uma mutação ativadora de *PDGFR*-β e está associada a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). Isso é importante porque a mutação *PDGFR* torna, em alguns casos, a doença vulnerável ao imatinib.

Epigenética

Embora a perda de material genético seja comum na SMD, 50% dos pacientes com SMD apresentam um cariótipo normal. Portanto, translocações indetectáveis, mutações de ponto ou alterações epigenéticas que controlam a expressão gênica podem ser responsáveis pela hipótese da perda de função. Devido à atividade de agentes hipometilantes na SMD, o papel de alterações epigenéticas surgiu como um contribuinte essencial. A enzima DNA metil transferase (DNMT) é responsável pela metilação normal do DNA, inativando, assim, os promotores genéticos das ilhas CpG. A metilação aberrante de genes supressores de tumor, tais como *p15,* tem sido observada na SMD com conotações prognósticas adversas, fornecendo, assim, outro mecanismo pelo qual os supressores tumorais são inativados na patogênese da SMD.

Mutações Pontuais

As mutações pontuais representam outro mecanismo pelo qual a função de um gene supressor de tumor pode ser alterada. Várias mutações ativadoras foram observadas em uma minoria dos casos de SMD. As mutações de ativação que conferem um potencial de transformação à família do gene *RAS* ocorrem entre 5% e 15% dos pacientes com a SMD e estão associadas à progressão para a LMA. As mutações de ativação de *FLT3* também foram relatadas e estão associadas à progressão para a LMA. Investigações recentes descreveram múltiplas mutações novas de perda de função em uma proteína presumidamente supressora tumoral conhecida como TET2. Essas mutações podem ter um papel tanto no prognóstico da SMD quanto na progressão SMD-LMA, e podem estar presentes em até 15% dos casos de SMD. Da mesma maneira, mutações anteriormente crípticas em c-Cbl, um regulador conhecido de tirosina quinase, foram elucidadas como polimorfismo de nucleotídeo único. Mutação em *c-Cbl* tem sido observada mais em LMMC e, *in vivo*, confere uma vantagem proliferativa.

Manifestações clínicas

As características principais da manifestação clínica da SMD são as citopenias persistentes ou progressivas. A citopenia é geralmente insidiosa e, em retrospecto, pode

persistir por meses antes do diagnóstico. A neutropenia tem sido relatada em 24% a 39% dos pacientes; a anemia, entre 45% e 93%; e a trombocitopenia, entre 28% e 45%. Os sintomas de SMD refletem a(as) linhagem(ns) acometida(s), a magnitude das citopenias e suas interações com comorbidades. Por exemplo, um paciente portador de doença coronariana pode apresentar, em função de uma anemia moderada, um aumento na frequência e na duração das anginas. Um paciente com anticoagulação crônica pode apresentar petéquias, equimoses ou hemorragia franca secundária à trombocitopenia ou disfunção plaquetária. Ou, um paciente diabético pode apresentar sinais e sintomas de má cicatrização de feridas e infecção secundária à neutropenia ou à disfunção neutrofílica (*i.e.*, quimiotaxia e eliminação microbiana prejudicadas em neutrófilos produzidos em número absoluto adequado).

A evolução clínica da SMD pode ser subdividida em duas categorias amplas. Aproximadamente 70% dos pacientes com SMD apresentam uma evolução clínica envolvendo principalmente citopenia progressiva. A taxa de progressão dessas citopenias é altamente variável, como o é o seu efeito na morbidade e mortalidade. Aproximadamente metade desses pacientes morre de causas não relacionadas com a SMD, enquanto a outra metade sucumbe a complicações da insuficiência medular.

Os 30% pacientes restantes evoluem para LMA. A evolução clínica desses pacientes é mais austera porque a LMA transformada é notoriamente refratária à terapia convencional. Se uma remissão completa é alcançada, o transplante de medula óssea permanece sendo a principal forma de tratamento e a única chance de remissão duradoura.

Diagnóstico

O diagnóstico da SMD requer a presença de hematopoese displásica juntamente com a exclusão de distúrbios que podem ser causa secundária de displasia. A displasia pode ser reconhecida pela inspeção do esfregaço periférico. Os neutrófilos podem mostrar desgranulação no citoplasma e hipossegmentação do núcleo (a anomalia pseudo-Pelger-Huët) (Fig. 188-1). Os eritrócitos podem ser levemente macrocíticos, uma característica da SMD, ou em casos de anemia refratária com sideroblastos em anel, microcítica. O volume corpuscular médio (VCM) varia entre 100 e 110 mm^3, e os eritrócitos geralmente são hipocrômicos. Outras alterações podem ser observadas na morfologia dos eritrócitos, refletindo uma medula hipercelular ou mesmo a esplenomegalia observada na LMMC, uma variante da SMD com características mieloproliferativas. Algumas dessas alterações incluem a presença de hemácias em gotas de lágrimas (dacriócitos), de fragmentos de hemácias, a formação de *rouleaux* e as células em forma de capacetes.

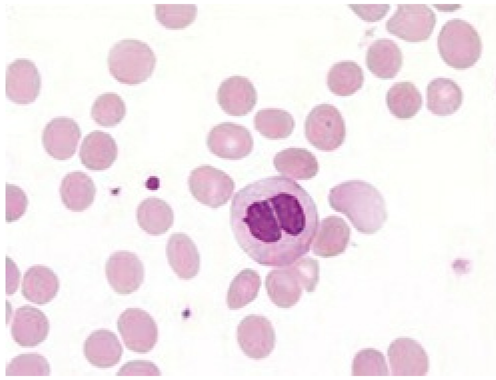

FIGURA 188-1 Fenômeno pseudo-Pelger-Huët. Núcleo anormal, adquirido, hipossegmentado (geralmente bilobular) no neutrófilo de um paciente com SDM, semelhante à anomalia familiar de Pelger-Huët (consulte a Fig. 160-20 no Capítulo 160).

O aspirado e a biópsia de medula óssea são indispensáveis para o diagnóstico da SMD. As características displásicas podem ser vistas em uma ou todas as três linhagens de células hematopoéticas. A disgranulopoiese, por exemplo, pode resultar em grânulos citoplasmáticos anormais e formas nucleares pleomórficas. Hipossegmentação do núcleo e bastonetes de Auer (consulte a Fig. 160-25 no Capítulo 160) podem ser observados, além de uma proporção maior de formas imaturas, incluindo mieloblastos. A diseritropoiese é caracterizada por formas nucleares pleomórficas, sideroblastos em anel, alterações megaloblásticas e pela dissincronia nuclear citoplasmática. Por fim, a displasia que afeta as células da linhagem megacariocítica pode incluir formas nucleares anormais, diminuição da ploidia, núcleos separados e micromegacariócitos. A celularidade medular geralmente está aumentada como resultado de hematopoese não efetiva. Os mieloblastos também podem ser aumentados e, na verdade, o percentual de aumento é importante para a classificação e o prognóstico da SMD.

As anormalidades citogenéticas características são outro sinal útil no diagnóstico da SMD, mas uma citogenética normal não exclui o diagnóstico. A maioria das anormalidades citogenéticas características na SMD caracteriza-se pela perda de material genético por meio de deleções. As normalidades cromossômicas associadas à SMD incluem a deleção 5q (5q−), que ocorre em cerca de 15% da SMD *de novo* e em 50% das SMD secundárias; a monossomia do 7; a trissomia do 8; e outras como 21q−; 17q−; e 20q−.

Diagnóstico Diferencial

Embora a SMD deva ser sempre considerada em adultos mais velhos com uma apresentação insidiosa de citopenia, outras causas mais comuns devem ser excluídas (Tabela 188-1). Como essa doença afeta predominantemente pessoas idosas, deficiências vitamínicas (deficiência de ferro, folato e B_{12}) devem ser fortemente consideradas como uma causa de citopenia e corrigidas antes de prosseguir no diagnóstico da SMD. As causas infecciosas devem ser consideradas e incluem a infecção pelo parvovírus B19, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a hepatite viral. O sequestro esplênico também deve ser considerado na presença de esplenomegalia causada pela hipertensão portal da cirrose, pela mielofibrose ou por doenças infiltrando o baço, como o linfoma. O alcoolismo pode causar citopenia secundária à mielossupressão direta, à deficiência

vitamínica e à doença hepática intrínseca, com sequestração esplênica. Os distúrbios autoimunes e o hipogonadismo em homens raramente provocam citopenia. Finalmente, uma história cuidadosa deve se concentrar no histórico pessoal de distúrbios congênitos que podem causar citopenias. Tendo em vista um histórico completo e exame físico, a revisão do esfregaço periférico, e uma vez que a exclusão das causas previamente relatadas está completa, uma biópsia da medula óssea (MO) é justificada. A biópsia da MO pode então revelar hipercelularidade com displasia citológica (SMD), aplasia da MO (anemia aplásica) ou infiltração da medula óssea por células neoplásicas (doença metastática ou leucemia).

Tabela 188-1

Diagnóstico diferencial da síndrome mielodisplásica

DISTÚRBIOS CONGÊNITOS
Anemia sideroblástica hereditária Anemia de Fanconi Síndrome de Diamond-Blackfan Síndrome de Kostmann Síndrome de Shwachman Síndrome de Down
DEFICIÊNCIA VITAMÍNICA
Deficiência de B_{12}, folato ou de ferro
TOXICIDADE DO MEDICAMENTO
Supressão medular de medicações orais ou parenterais Toxinas Quimioterapia e/ou radioterapia Álcool
ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA
Insuficiência renal Infecção crônica, incluindo tuberculose Distúrbios reumatológicos
SUPRESSÃO DA MEDULA VIRAL
Incluindo vírus Epstein-Barr, parvovírus B19, vírus da imunodeficiência humana e outros
INFILTRAÇÃO DA MEDULA
Leucemias agudas e crônicas Infiltração do tumor sólido metastático
HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA
HIPERSPLENISMO

Classificação

Em 1976, a classificação Franco-Americano-Britânica (FAB) foi relatada pela primeira vez e mais tarde revisada em 1982 para incluir cinco subtipos de SMD: anemia refratária (AR); anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA); anemia refratária com

excesso de blastos (AREB); leucemia mielomonocítica crônica (LMMC); e anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t). A classificação FAB, desde então, tem sido revisada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 188-2) e expandida para classificar com mais exatidão os pacientes em subgrupos mais homogêneos. As mais importantes mudanças incluem a redução do limiar para diagnóstico de LMA de 30% para 20% de blastos e, portanto, a omissão do subtipo FAB AREB-t; o reconhecimento de LMMC como um subtipo de SMD relacionada, mas independentemente mantida, incluída na nova categoria de neoplasmas mieloproliferativos mielodisplásicos (SMD/MPN), e a inclusão da síndrome 5q−, um subtipo de SMD caracterizada por essa anormalidade citogenética isolada, pela distinção clínica e pela resposta única à lenalidomida.

Tabela 188-2

Classificação da síndrome mielodisplásica pela organização mundial da saúde

CATEGORIA	SANGUE PERIFÉRICO	MEDULA ÓSSEA
1a. AR sem displasia	Blastos <1%; monócitos <1.000/mm^3	Blastos <5%; sideroblastos em anel <15%
1b. AR com displasia	Idem + disgranulócitos e/ou plaquetas gigantes	Idem + disgranulócitos e/ou dismegacarócitos
2a. ARBA sem displasia	Blastos <1%; monócitos <1.000/mm^3	Blastos <5%; ≥15% sideroblastos em anel
2b. ARBA com displasia	Idem + disgranulócitos e/ou plaquetas gigantes	Idem + disgranulócitos e/ou dismegacariócitos
3a. AREB-I	Blastos 1%-4%; monócitos <1.000/mm^3	Blastos 5%-10%
3b. AREB-II	Blastos 5%-19%; monócitos <1.000/mm^3	Blastos 11%-19%

AR = anemia refratária; AREB = anemia refratária com excesso de blastos; ARBA = anemia refratária com blastos em anel.

Tratamento Rx

O Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS, do inglês, *International Prognostic Scoring System*) é, atualmente, a ferramenta de estratificação de risco mais utilizada para adequar as opções de tratamento (Tabela 188-3). Em pacientes de baixo risco e risco intermediário-1, os objetivos do tratamento são melhorar a qualidade de vida e as citopenias. Em pacientes de risco mais alto (intermediário-2 ou maior), o objetivo do tratamento é alterar a história natural da doença por condutas como o transplante alogeneico ou a utilização de agentes hipometilantes para prolongar a sobrevida e diminuir o potencial de leucemização.

Tabela 188-3

Sistema internacional de escore prognóstico (IPSS)

	Pontos				
PROGNÓSTICO VARIÁVEL	**0**	**0,5**	**1,0**	**1,5**	**2,0**
Blastos da medula óssea	<5%	6%-10%	—	11%-20%	21%-30%
Cariótipo*	Bom	Intermediário	Ruim	—	—
Citopenias	0-1	2-3	—	—	—

Grupos IPSS: (1) baixo = 0 ponto; (2) intermediário-1 = 0,5-1,0 ponto; (3) intermediário-2 = 1,5-2,0 pontos; (4) alto = > 2,5 pontos.

*Bom = normal, -Y, -5q, -20q; intermediário = outro anormal; ruim = complexo (>3) ou monossomia do 7.

Fatores de Crescimento Hematopoéticos

Cerca de 15% a 30% dos pacientes têm uma resposta eritropoiética ao tratamento com um agente recombinante de estimulação eritropoiética (ESA), favorecendo aqueles com eritropoietina sérica endógena (EPO) baixa (<200 unidades/mL) e baixa carga de transfusão (<2 unidades/mês). A adição do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) pode aumentar a taxa de resposta eritroide em alguns pacientes. A utilização de ESA e a consequente melhora na eritropoiese podem resultar em benefício de sobrevida.

Terapia Epigenética

A hipermetilação aberrante de genes supressores de tumor tem sido implicada na patogênese da SMD. Os agentes hipometilantes como a 5-azacitidina (5-aza) e a decitabina procuram reverter este hipermetilação aberrante e restaurar a transcrição de genes supressores tumorais. Vários estudos têm explorado o uso de 5-aza na SMD. Um estudo de fase III randomizado comparou 5-aza com o melhor cuidado de suporte (BSC, do inglês, *best supportive care*) em pacientes com todos os subtipos FAB e mostrou melhora nas citopenias, dependência de transfusão, qualidade de vida e tempo para progressão da LMA.[1] Um estudo mais recente também de fase III (Aza-001) comparou 5-aza com a terapia convencional de quimioterapia intensiva em baixa dose em pacientes com risco maior (risco intermediário-2 e alto risco). Esse estudo demonstrou uma melhora significativa na sobrevida global (24 meses *versus* 15 meses) em favor da terapia com 5-aza.[2] Da mesma maneira, 5-aza melhorou a sobrevida global no subgrupo de pacientes idosos com SMD ou com baixa contagem medular de blastose LMA.[3] Romiplostima, que ativa o receptor de trombopoietina, pode fornecer benefício adicional durante a terapaia com 5-aza.[4] A decitabina, quando comparada ao BSC, também mostrou benefício em um estudo clínico de fase III no que concerne ao tempo de progressão para a LMA; entretanto, nenhuma vantagem na sobrevida foi observada.[5,6]

Medicamentos Imunomoduladores

A lenalidomida, um análogo mais potente e menos tóxico da talidomida, é aprovada para o tratamento de anemia dependente de transfusões em pacientes com SMD de risco mais baixo com a deleção 5q cromossômica. No estudo fase II do registro, 76% dos pacientes que a utilizaram apresentaram resposta (diminuição da necessidade transfusional) e 67% ficaram independentes de transfusão por um período médio de 2 anos. Diferentemente do tratamento com ESA, a lenalidomida suprime o clone da SMD del(5q), produzindo melhora citogenética em mais de 70% dos pacientes. Neutropenia e trombocitopenia são comumente vistas, especialmente nos meses iniciais de tratamento, e são preditivas de resposta citogenética e hematológica. A droga é também ativa naqueles pacientes sem a deleção cromossômica 5q, embora menos potente. Um estudo multicêntrico com pacientes de baixo risco sem del(5q) relatou 43% de resposta transfusional geral, com 26% dos pacientes obtendo independência da transfusão.[7] O mecanismo de ação da lenalidomida parece ser cariótipo-específico com supressão clonal em pacientes com deleção de 5q e estimulação da eritropoiese em pacientes sem a síndrome 5q-.

Terapia Imunossupressora

Com base em semelhanças existentes entre um subconjunto de SMD hipocelular e a anemia aplásica, a globulina antitimocítica associada à ciclosporina tem sido usada com sucesso em pacientes selecionados de SMD. Um estudo de fase III demonstrou recentemente que a terapia imunossupressora com a globulina antitimocítica (15 mg/kg por 5 dias) em combinação com ciclosporina oral por 180 dias (na dose média diária de 290 mg) foi associada à resposta hematológica em um subgrupo de pacientes com SMD. A comparação com BSC, no entanto, não mostrou diferença na sobrevida geral ou na sobrevida livre de transformação.[8]

Transplante de Células-tronco Hematopoéticas

Apesar de novas terapias, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) continua a ser a única opção curativa para a SMD (Capítulo 181). A taxa de sobrevida geral em 5 anos chega a 40%. O melhor momento para a realização do TCTH alogênico é, para a SMD de alto risco, na obtenção da primeira remissão.[9]

Quimioterapia Convencional

As taxas de resposta à quimioterapia convencional usada para a leucemia aguda na SMD são baixas e a mortalidade e a morbidade podem ser substanciais devido às comorbidades e à idade. As quimioterapias convencionais geralmente são reservadas para pós-falha dos agentes hipometilantes em pacientes com a progressão da doença.

Inibidores da Transdução do Sinal

Várias vias de transdução de sinal têm sido implicadas na patogênese da SMD. Em raros pacientes com SMD e mutações ativadoras de *PDGFR*, o imatinib é um agente eficiente. Vários outros agentes estão atualmente em estudos clínicos visando interferir com diferentes vias implicadas na fisiopatologia da SMD.

Quelação do Ferro

Uma consideração importante em pacientes com SMD de baixo risco e que são dependentes de transfusão é a sobrecarga de ferro. A sobrecarga de ferro mensurada pela elevação na ferritina sérica é um fator de pior prognóstico na SMD, com elevação na comorbidade cardíaca e diminuição na sobrevida. Na prática, a terapia de quelação de ferro é considerada nos pacientes com SMD de risco mais baixo dependentes de transfusões e com ferritina persistentemente elevada (maior que 1.000 ng/mL) e em pacientes que já tenham recebido transfusão de mais de 15 a 20 unidades de hemácias. Os novos agentes quelantes orais (p. ex., deferasirox) são mais atraentes e oferecem uma expectativa maior para a complacência do paciente.

Prognóstico

Infelizmente, a maioria dos pacientes com SMD irá sucumbir às complicações da doença ou à transformação para a LMA. O IPSS aplicado no momento do diagnóstico pode estimar a história natural da doença e, portanto, orientar a seleção do tratamento. O escore cumulativo, baseado na porcentagem de mieloblasto na MO, no cariótipo e no número de citopenias, serve para a estratificação dos pacientes em quatro grupos distintos: SDM de baixo, intermediário-1, intermediário-2 e de alto risco (Tabela 188-3). Modelos de risco mais recentes têm sido propostos para aumentar ainda mais a capacidade de predição de resultados, porém, mais importante, para adequar o tratamento de acordo com o comportamento previsto da doença.

Perspectivas futuras

Visto que a compreensão da biologia de determinada doença melhora o seu tratamento, pode-se esperar uma individualização da terapia com base em um maior reconhecimento dos preditores biológicos de resposta e no aumento na precisão da estratificação de risco.

Grau A

1. Kornblith, A. B., Herndon, J. E., 2nd., Silverman, L. R., et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2441–2452.
2. Fenaux, P., Mufti, G. J., Hellström-Lindberg, E., et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10:223–232.
3. Fenaux, P., Mufti, G. J., Hellström-Lindberg, E., et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28:562–569.
4. Kantarjian, H. M., Giles, F. J., Greenberg, P. L., et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving

azacitidine therapy. *Blood*. 2010; 116:3163–3170.

5. Kantarjian, H., Issa, J. P., Rosenfeld, C. S., et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006; 106:1794–1803.
6. Wijermans, P., Suciu, S., Baila, L., et al. Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk SMD not eligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC Leukemia and German SMD Study Groups. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112:226.
7. Raza, A., Reeves, J. A., Feldman, E. J., et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood*. 2008; 111:86–93.
8. Passweg, J. R., Glagounidis, A. A., Simcock, M., et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care—SAKK 33/99. *J Clin Oncol*. 2011; 29:303–309.
9. de Witte, T., Hagemeijer, A., Suciu, S., et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica*. 2010; 95:1754–1761.

Leituras sugeridas

Epling-Burnette, P. K., List, A. F. Advancements in the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2009; 16:70–76. *Revisão de avanços em nossa compreensão da patogênese molecular da síndrome mielodisplásica (SMD).*

Greenberg, P. L., Attar, E., Bennett, J. M., et al. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9:30–56. *Revisão de cinco subtipos: anemia refratária com ou sem sideroblastos em anel ou excesso de blastos, ou AREB em transformação, ou leucemia mielomonocítica crônica.*

Komrokji, R. S., Zhang, L., Bennett, J. M. Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24:443–457. *Revisão abrangente da classificação de SMD e da estratificação de risco.*

Leitch, H. A. Controversies surrounding iron chelation therapy for SMD. *Blood Rev*. 2011; 25:17–31. *Análise.*

Loaiza-Bonilla, A., Gore, S. D., Carraway, H. E. Novel approaches for myelodysplastic syndromes: beyond hypomethylating agents. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17:104–109. *Revisão de avanços recentes em novas estratégias e terapias para o tratamento da SMD.*

Tefferi, A., Vardiman, J. W. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1872–1885. *Análise.*

Tehranchi, R., Woll, P. S., Anderson, K., et al. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. *N Engl J Med*. 2010; 363:1025–1037. *Raras células-tronco mielodisplásicas del(5q) resistentes a tratamento podem ser encontradas em pacientes em remissão e podem servir como a fonte possível de recorrência.*

No Brasil

Apesar de estar registrada nos EUA desde dezembro de 2005, a droga lenalidomida, que, como visto anteriormente, é importante medicação para SMD, ainda não obteve registro no Brasil e não está disponível para utilização em nosso meio (ver também

Capítulo 193).

189

Leucemias agudas

Frederick R. Appelbaum

Definição

A hematopoese normal (Capítulo 159) requer proliferação e diferenciação rigorosamente controladas de células-tronco hematopoéticas pluripotenciais, que se tornam células sanguíneas periféricas maduras. A leucemia aguda é o resultado de um ou mais eventos malignos que ocorrem num precursor inicial hematopoético. Em vez de ocorrer proliferação e diferenciação normais, a célula afetada dá origem a uma progênia que não se diferencia e continua a proliferar de modo incontrolável. Como resultado, as células mieloides imaturas (na leucemia mieloide aguda [LMA]) ou as células linfoides (na leucemia linfoblástica aguda [LLA]), muitas vezes chamadas de blastos, se acumulam de maneira rápida e progressivamente substituem a medula óssea, ocasionando uma redução na produção de células vermelhas normais, células brancas e plaquetas. A perda da função normal da medula óssea, por sua vez, dá origem às complicações clínicas da leucemia. Com o tempo, os blastos leucêmicos penetram na corrente sanguínea e eventualmente ocupam os linfonodos, baço e outros órgãos vitais. Se não for tratada, a leucemia aguda é rapidamente fatal; a maioria dos pacientes morre meses após o diagnóstico. Com o tratamento adequado, a história natural da leucemia aguda pode ser alterada acentuadamente, e muitos pacientes podem ser curados.

Epidemiologia

Incidência

Cerca de 39.000 novos casos de leucemia foram diagnosticados nos Estados Unidos em 2009, numa taxa de aproximadamente 8,5 casos por 100.000 pessoas; esta taxa permanece consistente nas últimas 3 décadas. As leucemias correspondem a aproximadamente 3% de todos os tumores nos Estados Unidos. O impacto da leucemia é superior devido à pouca idade de alguns pacientes. Por exemplo, com uma incidência máxima entre 2 e 10 anos, a LLA é o tumor mais comum e a segunda causa mais frequente de morte nas crianças com menos de 15 anos de idade. Em comparação, a incidência da LMA aumenta gradativamente com a idade, sem um pico inicial. A idade média no diagnóstico da LMA é cerca de 60 anos.

Fatores Determinantes

Na maioria das vezes, a leucemia aguda se desenvolve sem razão conhecida, mas, às vezes, consegue-se identificar uma causa possível.

Radiação

A radiação ionizante (Capítulo 19) é leucemogênica. LLA, LMA e leucemia mieloide crônica (LMC) estão todas aumentadas, em termos de incidência, em pacientes submetidos à radioterapia por espondilite anquilosante e nos sobreviventes da bomba atômica de Hiroshima e Nagasaki. A magnitude do risco depende da dose de radioterapia recebida, da sua distribuição no tempo e da idade do indivíduo. Os maiores riscos são resultantes da radioterapia em alta dose, administrada em períodos mais curtos e em pacientes mais jovens. Nas áreas com radiação ambiental natural (frequentemente com radônio), foram descritas aberrações cromossômicas com maior frequência, mas não foi encontrado aumento consistente de risco de leucemia aguda. Existem preocupações recentes quanto aos possíveis efeitos leucemogênicos de campos eletromagnéticos não ionizantes de frequência extremamente baixa emitida por instalações elétricas. Acredita-se que, se este efeito existe, a sua magnitude seja pequena.

Vírus Oncogênicos

A pesquisa de uma causa viral para leucemia foi intensa, porém sem resultados, exceto no caso de duas leucemias raras associadas a retrovírus. Um vírus RNA, o vírus linfotrópico de células T humanas, do tipo I (HTLV-I), é considerado como o agente causador da leucemia de células T do adulto (Capítulo 386). Essa forma particular de leucemia é encontrada em grupos geográficos no sudeste do Japão, na bacia do Caribe e na África. Como a soropositividade para HTLV-I foi vista com crescente frequência entre os pacientes fortemente transfundidos e em usuários de drogas injetáveis, a triagem dos produtos sanguíneos para anticorpos contra o HTLV-I agora é uma prática rotineira nos bancos de sangue dos Estados Unidos. O vírus de DNA conhecido como vírus Epstein-Barr (Capítulo 385) provoca a mononucleose infecciosa e está associado ao linfoma de Burkitt (Capítulo 191) e a seu equivalente leucêmico, a LLA de células B maduras.

Agentes Químicos e Drogas

Exposição ocupacional intensa ao benzeno e a compostos contendo benzeno, como o querosene e o tetracloreto de carbono, pode provocar lesões na medula óssea capazes de gerar anemia aplásica, mielodisplasia ou LMA. Recentemente foi descrita uma ligação entre a leucemia e o tabaco.

Com o uso cada vez mais frequente da quimioterapia para tratar outras malignidades, a incidência da LMA secundária a uma quimioterapia prévia aumentou, podendo representar entre 6% e 10% de todos os casos. A exposição prévia a agentes alquilantes como o melfalan e as nitrosureias está associada a um aumento do risco de LMA secundária, que se manifesta frequentemente como uma síndrome mielodisplásica (Capítulo 188), muitas vezes com anormalidades nos cromossomos 5, 7 e 8, mas sem

características morfológicas distintas. Essas LMA secundárias tipicamente se desenvolvem depois da exposição aos agentes alquilantes, e sua incidência aumenta quanto maiores a intensidade e a duração da exposição à droga. As leucemias secundárias associadas à exposição a epipodofilotoxinas (teniposídeo e etoposídeo) costumam apresentar um período de latência mais curto (1 a 2 anos), não apresentam uma fase mielodisplásica, exibem uma morfologia monocítica e envolvem anormalidades no braço longo do cromossomo 11 (faixa q23) ou do cromossomo 21 (faixa q22). Em função dos pacientes receberem quimioterapia de combinação, é muitas vezes difícil identificar um único agente causativo.

Fisiopatologia

Genética

Se a leucemia se desenvolver antes dos 10 anos de idade num paciente com um gêmeo idêntico, o gêmeo não afetado apresenta uma chance de 20% de desenvolver leucemia subsequentemente. Diversas síndromes com aneuploidias cromossômicas, incluindo a trissomia do 21 (Down), trissomia do 13 (Patau) e XXY (Klinefelter), estão associadas a um aumento da incidência da LMA. Outras mutações hereditárias, por exemplo, uma mutação em 21q22, foram associadas a uma maior incidência de LMA em algumas famílias. Diversos distúrbios autossômicos recessivos com instabilidade cromossômica costumam evoluir para leucemia aguda, incluindo a síndrome de Bloom, anemia de Fanconi (Capítulo 168) e ataxia-telangiectasia (Capítulo 258).

Clonalidade e Célula de Origem

As leucemias agudas são distúrbios clonais, e todas as células leucêmicas num dado paciente derivam de um progenitor comum. A natureza clonal da leucemia aguda sugere que existem células-tronco leucêmicas capazes tanto de autorrenovação como de proliferação. Estudos recentes sugerem que as células-tronco leucêmicas na LMA são raras na massa leucêmica com uma frequência de 0,2 a 10×10^6 e encontram-se dentro da fração primitiva de $CD34^{++}$ $CD38^{-}$. Sabe-se menos ainda sobre as células-tronco da LLA.

Classificação

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre as leucemias agudas é baseada em características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares (Tabela 189-1).

Tabela 189-1

Classificação da organização mundial de saúde para as leucemias agudas

CLASSIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS (2008)
Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Neoplasmas Relacionados
LMAs com anormalidades citogenéticas recorrentes
LMA com t(8;21)(q22;q22), *RUNX1-RUNX1T1*
LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
Leucemia pró-mielocítica aguda (LPA) com t(15;17)(q22;q11-12); *PML/RAR*
LMA com t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
LMA com t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
Entidade provisional: LMA com *NPM1* mutado
Entidade provisional: LMA com *CEBPA* mutado
LMA com mudanças relacionadas com a mielodisplasia
Neoplasmas mieloides relacionados com a terapia
LMA, ainda não especificada
LMA com diferenciação mínima
LMA sem maturação
LMA com maturação
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica/monocítica aguda
Leucemia eritroide aguda
Leucemia eitroide pura
Eritroleucemia, eritroide/mieloide
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Pamielose aguda com mielofibrose
Sarcoma mieloide
Proliferações mieloides relacionadas com a síndrome de Down
Mielopoieses anormais transitórias
Leucemia mieloide associada à síndrome de Down
Neoplasma celular dendrítico plasmacitoide blástico
Leucemia Linfoblástica B (LLA)/Linfoma
Leucemia linfoblástica B/linfoma; ainda não especificada(o)
Leucemia linfoblástica B/linfoma com anormalidades genéticas recorrentes
Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1* (cromossomo Filadélfia-LLA-positivo)
Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(v;11q23); *MLL* rearranjado
Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(12;21)(p13;q22); *TEL-LMA1* (*ETV6-RUNX1*)
Leucemia linfoblástica B/linfoma com hiperdiploidia
Leucemia linfoblástica B/linfoma com hipodiploidia
Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
Leucemia Linfoblástica T (LLA)/Linfoma

LLA = leucemia linfoblástica aguda.

Morfologia

As células leucêmicas na LMA apresentam-se caracteristicamente como células de 12 a 20 nm de diâmetro, com cromatina nuclear frouxa, nucléolos múltiplos e citoplasma contendo em geral grânulos azurofílicos. Corpúsculos (ou bastonetes) de Auer são partículas longas, fusiformes, contendo inclusões citoplasmáticas que se coram em vermelho pelo método de Wright-Giemsa e são virtualmente patognomônicos da LMA. O sistema morfológico Franco-Americano-Britânico (FAB) divide a LMA em oito subtipos: M0, M1, M2 e M3 refletem graus crescentes de diferenciação das células leucêmicas mieloides; as leucemias M4 e M5 apresentam características da linhagem monocítica; a M6, da linhagem eritroide; M7 é a leucemia megacariocítica. O sistema da OMS também reconhece a leucemia basofílica aguda e a leucemia aguda com mielofibrose predominante.

As células leucêmicas na LLA costumam ser menores e relativamente destituídas de grânulos. A LLA pode ser subdividida segundo os critérios da FAB nos subgrupos L1, L2 e L3. Os blastos L1 são de tamanho uniforme com cromatina nuclear homogênea, nucléolos indistintos e citoplasma escasso com poucos grânulos (ou nenhum). Os blastos L2 são maiores e mais variáveis em tamanho e podem apresentar nucléolos. Os blastos L3 são diversos, com nucléolos proeminentes e citoplasma profundamente basofílico com vacúolos.

Imunofenotipagem

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é util para a determinação da linhagem das leucemias agudas recém-diagnosticadas e para a detecção de imunofenótipos aberrantes, permitindo também a mensuração de doença residual mínima após a terapia. Os anticorpos que reagem com antígenos encontrados nas células mieloides normais imaturas, incluindo CD13, CD14, CD33 e CD34, também reagem com células blásticas da maioria dos pacientes portadores de LMA. São exceções as variantes M6 e M7, que apresentam antígenos restritos às hemácias e à linhagem plaquetária, respectivamente. Os blastos da leucemia mieloide também exprimem antígenos HLA-DR, mas, usualmente, não apresentam outros antígenos linfoides. Em 10% a 20% dos pacientes, no entanto, os blastos da LMA expressam antígenos geralmente restritos à linhagem das células B ou T. A expressão dos antígenos linfoides pelas células LMA não muda nem a história natural nem a resposta terapêutica dessas leucemias.

Aproximadamente 75% dos casos de LLA expressam antígenos da linhagem B e podem ser ainda subdivididos em quatro categorias. O grupo mais imaturo, a LLA pró-B, expressa CD19, mas não os outros antígenos da linhagem B, e representa cerca de 10% dos casos de LLA. Aproximadamente 50% a 60% dos casos de LLA expressam o antígeno comum LLA (CALLA, do inglês, *common ALL antigen*, ou CD10), que é uma glicoproteína encontrada também ocasionalmente nos linfócitos precursores normais e em outros tecidos não hematopoéticos. Acredita-se que a LLA CALLA-positiva represente um estágio de diferenciação precoce pré-células B. Em aproximadamente 10% dos casos de LLA, as células têm moléculas intracitoplásmicas de imunoglobulinas e são chamadas de

células pré-B da LLA. A célula B da LLA é identificada pela presença de imunoglobulina na superfície celular e corresponde a menos de 5% dos casos de LLA. Em geral, os melhores resultados terapêuticos entre os tipos de LLA de células B são encontrados nas LLA pré-células B (CALLA-positivas). Entre os 25% dos casos de LLA que expressam antígenos da linhagem de células T, menos da metade é chamada de tipos pré-células T, que expressam CD3 com ou sem CD4 e CD8; na maioria dos casos, chamados LLA de células T, há expressão de CD3 e/ou CD4 ou CD8. O prognóstico para a LLA de células T é superior ao da LLA de células pré-T. Em cerca de 25% dos pacientes com LLA, as células leucêmicas também expressam os antígenos mieloides. A presença de tais antígenos define um grupo de pacientes que historicamente apresentava um prognóstico relativamente pior. Com os esquemas atuais, mais agressivos, no entanto, o impacto da expressão de antígenos mieloides desapareceu.

As leucemias agudas da linhagem ambígua são casos raros sem evidência de diferenciação da linhagem (*i.e.*, leucemia indiferenciada aguda [LIA]) ou aqueles com blastos que expressam os marcadores de mais de uma linhagem (*i.e.*, leucemia aguda de fenótipo misto [LAFM]). A LAFM pode conter populações de blastos distintos de diferentes linhagens (de linhagem dupla) ou uma única população que expressa características de ambas as linhagens (bifenotípicas). Em geral, o prognóstico de pacientes com LIA ou LAFM é ruim quando tratado com quimioterapia padrão.

Citogenética e Biologia Molecular

Na maioria dos casos de leucemia aguda, encontramos uma anormalidade no número ou na estrutura dos cromossomos. Essas anormalidades são clonais, envolvendo essencialmente todas as células malignas num dado paciente, e adquiridas, pois não são encontradas nas células normais do paciente. São intituladas de "não aleatórias", devido ao fato de essas anormalidades específicas serem encontradas em múltiplos casos de LMA e estarem associadas a subtipos morfológicos ou clínicos da doença. Essas anormalidades podem consistir em ganho ou perda de um cromossomo inteiro, porém, mais frequentemente, incluem translocações cromossômicas, deleções ou inversões. Quando os pacientes portadores de leucemia aguda têm uma anormalidade cromossômica e entram em remissão completa pós-tratamento, a anormalidade cromossômica desaparece; mas quando ocorre a recidiva, a anormalidade reaparece. Em muitos casos, essas anormalidades forneceram pistas para a fisiopatologia da leucemia aguda.

As anormalidades citogenéticas mais comuns vistas na LMA podem ser categorizadas de acordo com sua biologia básica e significado prognóstico. A translocação t(8;21) e a inversão inv(16) resultam em anormalidades em um fator de transcrição formado pelo fator de ligação nuclear-α (CBF-α) e CBF-β. A t(8;21) resulta na fusão do gene da subunidade CBF-α no cromossomo 21, com o gene *MTG8* no cromossomo 8, enquanto a inv(16) resulta na fusão da subunidade CBF-β no braço longo (q) do cromossomo 16 com o gene *MYH11* no braço curto (p). Ambas as LMA resultantes de anomalias nesses "fatores de ligação nuclear" se caracterizam por uma elevada taxa de resposta completa ao tratamento e uma sobrevida favorável. Outra translocação com prognóstico favorável,

t(15;17), envolve dois genes, o *PML* e o *RAR-α* (um gene que codifica um receptor para o ácido retinoico-α) e está invariavelmente associada à LPA, que é o subtipo M3 da LMA. Translocações que envolvem o gene *MLL*, localizado na banda 11q23 do cromossomo, implicam um prognóstico intermediário. O *MLL* é, talvez, o oncogene mais ativo em oncologia, com mais de 30 parceiros de fusão identificados. A trissomia do 8 está entre as anormalidades citogenéticas não ocasionais mais comuns encontradas na LMA, correspondendo a 9% de todos os casos, e acarreta um prognóstico intermediário. Eventualmente, encontramos também trissomias do cromossomo 21, do cromossomo 11 e de outros cromossomos. As deleções parciais ou totais dos cromossomos 5 ou 7 correspondem, cada, a 6% a 8% de todos os casos de LMA. Essas anormalidades são encontradas com maior frequência nos pacientes mais idosos e nos pacientes com LMA secundária à mielodisplasia ou exposição anterior aos agentes alquilantes. Tais anormalidades estão associadas a um prognóstico desfavorável.

Além das anormalidades detectáveis pela análise citogenética de rotina, outras mutações foram descobertas recentemente nas células malignas. Muitas destas envolvem genes que codificam para moléculas envolvidas em vias de transdução de sinal. As mutações que causam ativação no receptor FLT3 foram descobertas em 20% a 40% dos casos de LMA. Essas mutações podem ser do tipo de "duplicações de sequências internas" (15% a 30%) ou mutações de ponto (5% a 10%), e costumam estar associadas a uma pior resposta global ao tratamento. Mutações em FMS, que, como FLT3, codificam para um receptor com atividade tirosina quinase, são encontradas entre 10% e 20% dos casos de LMA, enquanto mutações nos genes de H- K-, ou N-ras, que são proteínas celulares envolvidas com a transdução do sinal, são vistas em 15% a 20% dos casos de LMA. As mutações no gene de nucleofosmina (*NPM1*) foram identificadas em 20% a 30% dos casos de LMA e parecem estar associadas a um resultado clínico favorável. O *CEBPA*, gene que codifica um fator de transcrição com "domínio de zíper de leucina", envolvido na diferenciação mieloide, é mutado em 4% a 15% dos casos de LMA e pode estar associado a um resultado mais favorável. Essas mutações se tornaram de interesse não só por sua importância prognóstica, mas também devido ao fato de poderem servir como alvos para formas terapêuticas desenvolvidas recentemente.

A anormalidade citogenética mais comum vista em adultos com LLA é o cromossomo Filadélfia (Ph), ou t(9;22). Essa translocação resulta na fusão do gene *BCR* no cromossomo 22 ao gene tirosina quinase *ABL* no cromossomo 9. Essa translocação parece resultar na ativação constitutiva do *ABL*, mas o mecanismo exato pelo qual esta atividade resulta no desenvolvimento de leucemia não está claro. A fusão *BCR-ABL* está associada tanto à LLA quanto à LMC (Capítulo 190), com uma pequena diferença no ponto de ruptura do *BCR* para estabelecer sua distinção. Uma proteína ligeiramente menor de 190 kD é geralmente encontrada na LLA, enquanto uma proteína maior de 210 kD é característica da LMC. A frequência de t(9;22) na LLA aumenta com a idade: é encontrada em aproximadamente 5% dos casos na infância, 25% dos casos em adultos, e 50% dos adultos acima de 50 anos de idade. Antes do desenvolvimento dos inibidores específicos de tirosina quinase, a LLA com t(9;22) apresentava um prognóstico ruim. Regimes mais recentes combinando inibidores de tirosina quinase com quimioterapia estão oferecendo resultados melhores.

A translocação mais comumente encontrada nas crianças portadoras de LLA é t(12;21), que envolve os genes *TEL* e *LMA1*. Apesar de a t(12;21) ser de difícil diagnóstico com a citogenética de rotina, abordagens moleculares demonstraram que essa alteração aparece em cerca de 25% dos casos de LLA da infância e em 4% das LLA nos adultos. As deleções parciais em 9p, vistas em 5% a 7% dos adultos com LLA, também estão associadas a um resultado terapêutico favorável. Outras anormalidades eventualmente encontradas na LLA de células B incluem t(8;14) e t(8;22), que resultam na translocação do gene *MYC* no cromossomo 8 para regiões promotoras dos genes para imunoglobulinas nos cromossomos 14 ou 22; eles estão associados a um mau resultado terapêutico. A LLA de células T está frequentemente associada a anormalidades nos cromossomos 7 ou 14 nos locais dos promotores para os genes que codificam receptores das células T. Em cerca de 20% dos pacientes com LLA, as células leucêmicas tendem a ganhar cromossomos, atingindo eventualmente uma média de 50 a 60 cromossomos por célula. Os pacientes portadores de leucemias com tal hiperdiploidia costumam responder bem à quimioterapia.

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas da leucemia aguda são geralmente de início rápido, desenvolvendo-se num período de poucas semanas até o máximo de uns poucos meses, e resultam da redução da função normal da medula óssea e da invasão de órgãos normais por blastos leucêmicos. A anemia está presente no diagnóstico na maioria dos pacientes e causa cansaço, palidez e cefaleia, e, nos pacientes predispostos, angina ou insuficiência cardíaca. Geralmente, encontramos trombocitopenia, e aproximadamente um terço dos pacientes apresenta sangramento clinicamente evidente no diagnóstico, em geral sob a forma de petéquias, equimoses, sangramento gengival, epistaxe ou hemorragia. A maioria dos pacientes portadores de leucemia aguda se encontra significativamente granulocitopênica no diagnóstico. Em consequência, aproximadamente um terço dos pacientes portadores de LMA e um número ligeiramente menor de pacientes portadores de LLA apresentam, na avaliação inicial, infecções significativas ou que causem risco de morte, a maioria das quais de origem bacteriana.

Além da supressão da função medular, as células leucêmicas podem infiltrar órgãos normais. Em geral, a LLA costuma infiltrar esses órgãos com maior frequência do que a LMA. O aumento dos linfonodos, fígado e baço é comum no momento do diagnóstico. A dor óssea, considerada como resultado da infiltração leucêmica no periósteo ou como expansão da cavidade medular, é uma queixa comum, especialmente nas crianças com LLA. Por vezes, as células leucêmicas infiltram a pele, resultando num exantema elevado, não pruriginoso, designado como *cútis leucêmica*. As células leucêmicas podem infiltrar as leptomeninges e causar meningite leucêmica, que se manifesta tipicamente por cefaleia e náuseas. Com a progressão da doença, podem se desenvolver paralisias do sistema nervoso central (SNC) e convulsões. Apesar do fato de menos de 5% dos pacientes com LLA terem envolvimento do SNC no diagnóstico, este é um local frequente de recidiva. Portanto, a profilaxia do SNC é um componente essencial da terapia para LLA. Na LMA, por sua vez, em função de a incidência da doença do SNC ser menor, não há benefício

comprovado para a vigilância ou profilaxia do SNC. O comprometimento testicular é também visto na LLA, e os testículos são um local frequente de recidiva. NA LMA, a colonização por blastócitos leucêmicos, muitas vezes chamados de *cloromas* ou *mieloblastomas*, pode ocorrer em virtualmente qualquer tecido mole, manifestando-se como massas borrachudas, de crescimento rápido.

Algumas manifestações clínicas são únicas nos subtipos específicos de leucemia. Os pacientes com LPA (M3) comumente apresentam coagulação intravascular disseminada (CIVD) subclínica ou clinicamente evidente (Capítulo 178), causada por tromboplastinas teciduais que estão presentes nas células leucêmicas e são liberadas à medida que estas células morrem. As leucemias monocíticas ou mielomonocíticas são as formas de LMA com maior probabilidade de apresentar envolvimento extramedular. A leucemia M6 frequentemente apresenta uma fase prodrômica longa. Os pacientes portadores de LLA por células T apresentam muitas vezes massas de mediastino.

Diagnóstico

As anormalidades na contagem do sangue periférico são geralmente as evidências laboratoriais iniciais da leucemia aguda. A anemia está presente na maioria dos pacientes. A maioria dos pacientes se encontra levemente trombocitopênica, e até um quarto dos pacientes apresentam trombocitopenia grave (plaquetas <20.000/μL). Apesar de a maioria dos pacientes se encontrar granulocitopênica no momento do diagnóstico, a leucometria periférica total é mais variável, com aproximadamente 25% dos pacientes apresentando leucometrias muito elevadas (>50.000/μL), aproximadamente 50% têm contagem leucocitária entre 5.000 e 50.000/μL, e em torno de 25% apresentam uma leucometria baixa (<5.000/μL). Na maioria das vezes, os blastos estão presentes no sangue periférico, embora, em alguns pacientes, a porcentagem de blastos possa ser muito baixa ou ausente.

O diagnóstico de leucemia aguda é em geral estabelecido com o aspirado e a biópsia da medula óssea, normalmente realizados na crista ilíaca posterior. Os aspirados de medula e as peças de biópsia são geralmente hipercelulares e contêm de 20% a 100% de células blásticas, que substituem amplamente a medula normal (Figs. 189-1 e 189-2). Ocasionalmente, além da infiltração por células blásticas, outros achados estão presentes, incluindo fibrose de medula (em especial na LMA com M7) ou necrose de medula óssea. As amostras medulares devem ser avaliadas com imunofenotipagem e citogenética. Se houver suspeita de LMA, as amostras devem ser avaliadas para a presença de mutações em *FLT3*, *NPM1* e *CEBPA*. Uma punção lombar liquórica geralmente é recomendada em casos de suspeita de LLA, mas não em casos assintomáticos de LMA.

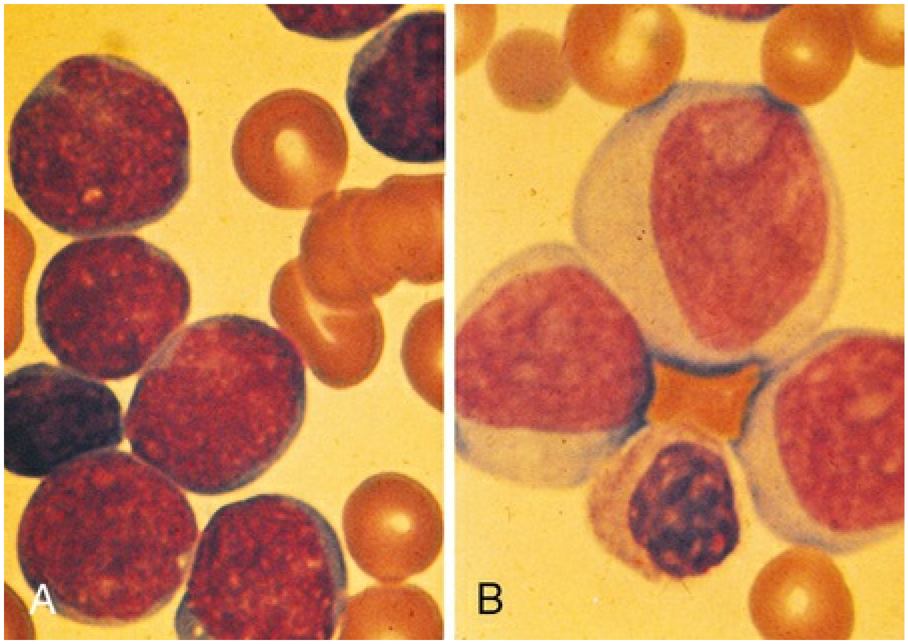

FIGURA 189-1 Leucemia aguda.
A, Leucemia linfoblástica aguda (LLA). **B,** Leucemia mieloide aguda (LMA). Os linfoblastos na LLA são menores, com uma proporção maior de material nuclear para material citoplasmático e nucléolos menos distintos do que nos mieloblastos da LMA. Os nucléolos nos mieloblastos são livres e "socados para fora".

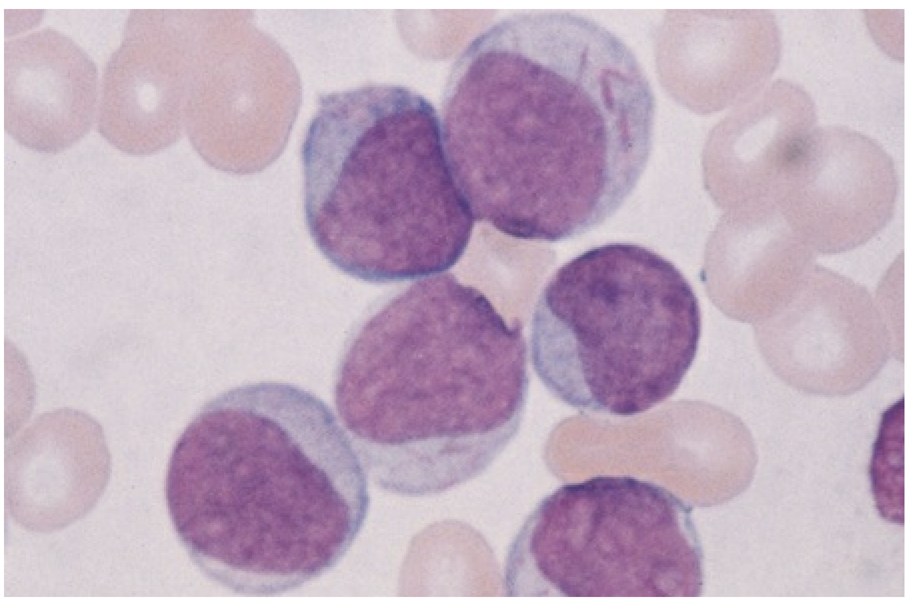

FIGURA 189-2 Leucemia mieloide aguda.
Os mieloblastos no esfregaço mostram os bastonetes de Auer como inclusões citoplasmáticas.

Os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial estão por vezes aumentados. Na LPA também encontramos, com frequência, fibrinogênio reduzido e evidências de CIVD. Outras anormalidades laboratoriais presentes com frequência são hiperuricemia, especialmente na LLA, e aumento na desidrogenase lática. Nos casos com alta proliferação e morte celular, como na LLA–L3, podemos notar evidências de síndrome da lise tumoral já ao diagnóstico, incluindo hipocalcemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e insuficiência renal. Esta síndrome, que é mais comumente vista logo após o início do tratamento, pode ser rapidamente fatal se não for tratada.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da leucemia aguda é em geral fácil, mas pode ser ocasionalmente um pouco difícil. Tanto a leucemia como a anemia aplásica (Capítulo 168) podem se manifestar por pancitopenia periférica, mas o achado de medula hipoplásica sem blastos, em geral, distingue a anemia aplásica. Ocasionalmente, um paciente apresentando medula hipocelular e anormalidade citogenética clonal permite estabelecer o diagnóstico de mielodisplasia ou de uma leucemia hipocelular. Alguns processos, além da leucemia, podem levar ao aparecimento de células imaturas no sangue periférico. Apesar de outros tumores com pequenas células redondas serem capazes de infiltrar a medula e eventualmente simular uma leucemia, os marcadores imunológicos são eficazes na distinção entre os dois. Reações leucemoides às infecções como a tuberculose podem resultar no derrame de grande número de células mieloides jovens, mas virtualmente a proporção de blastos na medula ou no sangue periférico nunca atinge 20% numa reação leucemoide (Capítulo 170). A mononucleose infecciosa (Capítulo 385) e outras doenças virais podem algumas vezes lembrar a LLA, particularmente quando grande número de linfócitos atípicos está presente no sangue periférico e quando a doença vem acompanhada por trombocitopenia imune ou anemia hemolítica.

Tratamento

Com o desenvolvimento de programas eficazes de esquemas quimioterápicos e avanços no transplante de medula, diversos pacientes portadores de leucemia aguda podem ser curados. Essas medidas terapêuticas são complexas e, portanto, mais bem realizadas em centros com serviços de suporte apropriados e com experiência no tratamento da leucemia. Como a leucemia é uma doença rapidamente progressiva, o tratamento antileucêmico específico deve se iniciar o mais depressa possível, em geral dentro de 48 horas. O objetivo da quimioterapia inicial é induzir uma remissão completa (RC) com restauração da função medular normal. Em geral, a quimioterapia de indução é intensiva e acompanhada por uma toxicidade significativa. Consequentemente, os pacientes devem ser estabilizados ao máximo, antes do início da terapia antileucêmica específica.

Preparação do Paciente para o Tratamento

Um sangramento grave, em geral resultante de trombocitopenia, pode ser revertido com transfusão de plaquetas (Capítulo 180). Quando o sangramento pela trombocitopenia cessar, devem-se continuar com transfusões profiláticas de plaquetas para manter sua contagem acima de 10.000 a 20.000/μL. Ocasionalmente, os pacientes também apresentam evidências de CIVD, em geral associadas ao diagnóstico de LMA M3. Se houver suspeita de LMA M3, o ácido retinoico all-*trans* (ATRA) deve ser iniciado sem se esperar para a confirmação molecular do diagnóstico, e interrompido caso o diagnóstico não seja de M3. Se o sangramento ativo for causado pela CIVD (Capítulo 178), baixas doses de heparina (50 U/kg) administradas a cada 6 horas podem ser benéficas. As plaquetas e o plasma fresco congelado (ou crioprecipitado) devem ser

transfundidos para manter as plaquetas acima de 50.000/μL e os níveis de fibrinogênio acima de 100 mg/dL, até que a CIVD ceda. Ainda se discute se a heparina deve ser administrada profilaticamente para os pacientes com evidências laboratoriais de CIVD, mas sem sangramento ativo.

Hemoculturas devem ser obtidas em pacientes com febre e granulocitopenia; enquanto os resultados da cultura não ficam prontos, uma infecção deve ser assumida e antibióticos de espectro amplo devem ser prescritos empiricamente (Caps. 170 e 289). É preferível manter uma possível infecção sob controle antes do início da quimioterapia, se o paciente apresentar contagem adequada de granulócitos. Entretanto, os pacientes frequentemente apresentam infecção e essencialmente não apresentam granulócitos; nesta situação, adiar a quimioterapia provavelmente não vai trazer benefício algum.

Os pacientes com uma contagem muito alta de blastos (>100.000/μL) podem ter sintomas atribuíveis aos efeitos de massa das células imaturas no fluxo sanguíneo. A leucoestase pode evoluir para lesão vascular e hemorragia local. Se esta situação ocorrer no SNC, a sua evolução pode ser fatal. Esta complicação pode, às vezes, ser evitada com leucaférese, radioterapia imediata de todo o cérebro (600 cGy em dose única) e administração de hidroxiureia (3 g/m^2/dia, via oral por 2 ou 3 dias).

Antes do tratamento, a conduta em todos os pacientes é dirigida no sentido de impedir a síndrome da lise tumoral. Os pacientes devem ser hidratados, sua urina deve ser alcalinizada com acetozolamida 500 mg/dia, e devem receber alopurinol de 100 a 200 mg, via oral, três vezes ao dia antes do início da quimioterapia. Os pacientes com leucometrias muito elevadas podem apresentar uremia e anúria como consequência dos níveis séricos altamente elevados de ácido úrico, com subsequente cristalização intratubular, mesmo antes do começo da terapia. A hiperuricemia, em geral, responde rapidamente ao rasburicase, 0,20 mg/kg/dia, intravenoso, durante 30 minutos.

O diagnóstico da leucemia geralmente ocorre como um profundo choque psicológico para o paciente e sua família. Consequentemente, além da estabilização hematológica e metabólica do paciente, é interessante realizar pelo menos uma reunião formal, em que o paciente e sua família sejam orientados sobre o significado do diagnóstico de leucemia e as consequências de seu tratamento, antes do início da terapia específica.

Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda

Depois que a condição do pacientes estiver estabilizada, o tratamento antileucêmico deve ser iniciado o mais depressa possível. O tratamento da LLA recém-diagnosticada pode ser dividido em três fases: indução da remissão, terapia pós-remissão e profilaxia do SNC.

Indução da Remissão

O objetivo inicial do tratamento é induzir uma remissão completa, que é geralmente definida como sendo a redução dos blastos leucêmicos para níveis indetectáveis e a restauração da função medular normal. Uma variedade de esquemas quimioterápicos pode ser usada para induzir a remissão; todos incluem a vincristina e a prednisona, e a

maioria deles acrescenta a L-asparaginase e/ou daunorrubicina administradas em um período de 3 a 4 semanas. Com tais esquemas, conseguimos uma remissão completa em 90% das crianças e 80% a 90% dos adultos (Tabela 189-2). Como a vincristina, a prednisona e a L-asparaginase são pouco tóxicas para os precursores de medula óssea, o paciente frequentemente entra em remissão completa depois de um período relativamente curto de mielossupressão. A incapacidade de atingir uma remissão completa se deve geralmente tanto à resistência das células leucêmicas às drogas usadas, quanto a uma infecção progressiva. Essas duas complicações ocorrem aproximadamente com igual frequência.

Tabela 189-2

Regimes comuns para as formas comuns de leucemia aguda

I. TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECÉM-DIAGNOSTICADA
A Indução — daunorrubicina 60-90 mg/m^2/dia por 3 dias (ou idarrubicina 10-12 mg/m^2/dia por 3 dias) e citarabina 200 mg/dia por 7 dias B Pós-remissão 1. Risco favorável — citarabina 3 g/m^2 mais de 3 h a cada 12 h no 1°, 2° e 5° dias de cada mês por 4 meses 2. Risco intermediário — o mesmo para o risco favorável; ou, se houver um parente doador com HLA compatível, transplante da célula hematopoética alogênica 3. Risco desfavorável — se um doador com HLA compatível estiver disponível, realize o transplante aligênico; caso não, trate como para risco intermediário
II. TRATAMENTO DA LEUCEMIA PRÓ-MIELOCÍTICA RECÉM-DIAGNOSTICADA
A Indução — ATRA 45 mg/m^2/dia até completar a remissão mais daunomicina 45-60 mg/m^2/dia por 3 dias e citarabina 200 mg/m^2/dia por 7 dias B Consolidação n° 1 — trióxido de arsênico 0,15 mg/kg/dia por 5 dias/semana por 5 semanas; repetir o curso após 2 semanas de descanso Consolidação n° 2 — ATRA 45 mg/m^2/dia por 7 dias e daunomicina 50 mg/m^2/dia por 3 dias; repetir o curso 1 mês depois C Manutenção — ATRA 45 mg/m^2/dia por 5 dias a cada 3 meses mais 6-MP 100 mg/m^2/dia e MTX 10 mg/m^2/semana por 2 anos
III. TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA COM Ph NEGATIVO RECÉM-DIAGNOSTICADA EM ADULTOS
A Indução (e cursos 3, 5, 7) — ciclofosfamida 300 mg/m^2 depois das 3 h a cada 12 h por 6 doses nos 1°, 2° e 3° dias; doxorrubicina 50 mg/m^2 no 4° dia; vincristina 2 mg/dia no 4° e 11° dias; e dexametasona 40 mg/dia nos 1° e 4° dias e 11° e 14° dias B Consolidação (cursos 2, 4, 6, 8) — MTX 200 mg/m^2 acima de 2 h, seguido por 800 mg/m^2 depois das 22 h no 1° dia; dose alta de citarabina 3 g/m^2 depois das 2 h a cada 12 h para 4 doses no 2° e 3° dias C Quatro tratamentos intratecais de MTX 12 mg alternando com citarabina 100 mg são administrados nos primeiros quatro cursos da terapia sistêmica

ATRA = ácido retinóico all-*trans*; HLA =antígeno leucocitário humano; 6-MP = 6-mercaptopurina; MTX = metotrexate; Ph = cromossomo Filadélfia [t(9;22)].

Quimioterapia Pós-remissão

Se não houver uma continuidade no tratamento depois da indução da remissão completa, todos os casos poderão recidivar, a maioria depois de diversos meses. Esse fato demonstra a necessidade de prosseguir a quimioterapia após a remissão completa, que pode ser administrada em diversas associações, doses e esquemas. O termo *quimioterapia para consolidação* se refere em geral a ciclos curtos de quimioterápicos administrados com doses semelhantes às usadas para a indução inicial, e, assim,

algumas vezes haverá necessidade de uma nova hospitalização. Em geral, tenta-se selecionar drogas diferentes para a consolidação daquelas usadas para induzir a remissão inicial. No caso da LLA, tais drogas compreendem o metotrexate em altas doses, a ciclofosfamida e a citarabina, entre outras. A manutenção implica a administração de quimioterapia em baixas doses numa base diária ou semanal, em ambulatório, por longos períodos de tempo. O esquema de manutenção mais frequentemente usado na LLA é o que associa 6-mercaptopurina diária e metotrexato semanalmente ou duas vezes por mês. Não se sabe a duração ótima para a quimioterapia de manutenção, mas, em geral, ela é administrada durante 2 a 3 anos. A quimioterapia ótima para a LLA exige consolidação e quimioterapia de manutenção.

Profilaxia do Sistema Nervoso Central

A maioria dos agentes quimioterapêuticos que são administrados por via intravenosa ou oral não penetra bem no SNC, e se nenhuma forma de profilaxia do SNC for dada, pelo menos 35% dos adultos irão desenvolver leucemia do SNC. Com a profilaxia, a recidiva no SNC como um evento isolado ocorre em menos de 10% dos pacientes. No entanto, a quimioterapia sistêmica com altas doses de metotrexate (p. ex., 200 mg/m^2 intravenosos durante 2 horas, seguidos por 800 mg/m^2 durante 22 horas) e citarabina (p. ex., 3 g/m^2 durante 2 horas, de 12 em 12 horas, em quatro doses) pode atingir níveis terapêuticos das drogas dentro do SNC. As alternativas são o metotrexate intratecal, o metotrexate intratecal associado a administração de radioterapia na dose de 2.400 cGy no crânio, ou 2.400 cGy no neuroeixo.

LLA Tipo Burkitt

A LLA tipo Burkitt (também chamada de FAB L3 ou LLA de células B maduras) caracteriza-se pela presença de imunoglobulina monoclonal na superfície da célula leucêmica, pela citogenética que exibe t(8;14) e pela expressão na sua constituição do oncogene *MYC*. A LLA tipo Burkitt corresponde a 3% a 5% dos casos de LLA em adultos, responde bem aos esquemas que incorporam ciclos curtos e intensivos de metotrexate em altas doses (1,5 g/m^2 em 24 horas com leucovorin), citarabina (3 g/m^2 durante 2 horas a cada 12 horas, quatro doses) e ciclofosfamida (200 mg/m^2/dia durante 5 dias). Este esquema apresenta altas taxas de respostas completas e curas em cerca de 50% dos pacientes. Os resultados preliminares sugerem que a adição de rituximab pode melhorar ainda mais os resultados.

LLA com Cromossomo Filadélfia-Positivo

Aproximadamente 5% dos casos pediátricos e 25% dos casos em adultos de LLA apresentam citogenética com t(9;22), o cromossomo Ph. Historicamente, tais pacientes apresentaram taxas de RC ligeiramente inferiores do que as encontradas nos casos de LLA Ph-negativo, mas todos apresentaram nitidamente períodos de remissão reduzidos, em média inferiores a 1 ano, e poucos pacientes eram curados com a quimioterapia convencional. Consequentemente, as orientações, em geral, eram no sentido de que tais pacientes deveriam receber um transplante alogênico de um parente compatível, ou de um doador compatível não relacionado ainda durante a primeira remissão, se possível. Com essa abordagem, aproximadamente 50% dos

pacientes podem ser curados. Mais recentemente, a adição do inibidor da tirosina quinase, o mesilato de imatinib, aos esquemas quimioterápicos convencionais aumentou as taxas de respostas completas, que se tornaram próximas das encontradas nos pacientes com LLA Ph-negativo, mas o impacto da adição do mesilato de imatinib na duração da remissão ainda não foi estabelecido. A orientação geral continua a ser favorável ao transplante durante a primeira remissão para este grupo de pacientes de alto risco.

Prognóstico da LLA após Quimioterapia Inicial

Diversos fatores são preditivos da evolução da LLA, os mais consistentes sendo idade, leucometria no momento do diagnóstico e citogenética. Com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis, 80% a 85% das crianças e 35% a 40% dos adultos que inicialmente atingem uma remissão completa mantêm tal estado por mais de 5 anos, e assim estes pacientes estão provavelmente curados de sua doença.

Tratamento da LLA Recidivada

A maioria das recidivas ocorre dentro de 2 anos do diagnóstico e na medula óssea. Ocasionalmente, a recidiva pode ser inicialmente encontrada em um sítio extramedular como o SNC ou testículos. A recidiva extramedular é geralmente seguida rapidamente pela recidiva sistêmica (na medula), devendo ser considerada parte desta recidiva sistêmica. Com o uso de esquemas quimioterápicos semelhantes aos usados para a indução inicial, 50% a 70% dos pacientes conseguem ao menos uma segunda remissão, mesmo de curta duração. Uma pequena porcentagem de pacientes nos quais a remissão inicial foi superior a 2 anos pode ser curada com a quimioterapia de resgate. Se o sítio inicial da recidiva for o SNC ou o testículo, há necessidade de um tratamento específico para estes locais, junto com um novo tratamento sistêmico. Como o prognóstico da leucemia recidivada é muito reservado, em geral indica-se o transplante de medula nesta situação.

Transplante da Célula Hematopoética

O uso de quimioterapia em altas doses seguido por transplante de medula (Capítulo 181) de um irmão ou irmã HLA-idêntico pode curar de 20% a 40% dos pacientes com LLA que deixam de atingir uma remissão inicial ou com uma recidiva depois de uma remissão completa inicial, e entre 50% e 60% dos pacientes submetidos ao transplante durante a primeira remissão. Apesar de ainda haver um questionamento importante, diversos estudos recentes relatam uma melhora na sobrevida dos adultos com LLA de alto risco ou com risco intermediário que receberam um transplante de células-tronco durante a primeira remissão em vez do tratamento com a quimioterapia padrão.[1,2] As maiores limitações do transplante são a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, pneumonia intersticial e recorrência da doença. Se um parente HLA-idêntico não estiver disponível, o transplante de um doador não relacionado compatível ou um transplante do sangue de cordão de um doador não relacionado parcialmente compatível pode ser realizado, com resultados que se aproximam daqueles vistos com doadores relacionados compatíveis.

Tratamento da Leucemia Mieloide Aguda

Indução da Remissão

O tratamento com uma combinação de uma antraciclina com citarabina (100 a 200 mg/m^2/dia por 7 dias) leva a uma remissão completa em 60% a 80% dos pacientes portadores de LMA. Estudos clínicos prospectivos e randomizados demonstraram que a idarrubicina (10 a 12 mg/m^2/dia por 3 dias) ou uma dose mais alta de daunorrubicina (60 a 90 mg/m^2/dia por 3 dias) são superiores à dose convencional de daunorrubicina de 45 mg/m^2/dia por 3 dias.[3-5] Uma mielossupressão profunda sempre se segue quando esses agentes são utilizados em doses capazes de atingir a RC. A incapacidade de atingir uma RC é geralmente causada tanto pela resistência às drogas quanto pelas complicações fatais da mielossupressão.

Quimioterapia Pós-remissão

Uma quimioterapia intensiva de consolidação com ciclos repetidos de daunorrubicina e citarabina em doses convencionais, citarabina em alta dose (1 a 3 g/m^2/dia por 2 a 6 dias) ou outros agentes prolonga a duração média da remissão e aumenta as chances de sobrevida livre de doença em longo termo. Os melhores resultados descritos até agora com quimioterapia empregaram em geral ciclos repetidos de altas doses de citarabina. Ao contrário do preconizado para a LLA, o tratamento de manutenção com baixas doses depois do tratamento de consolidação intensivo apresenta benefícios limitados. Na LMA, a recidiva leucêmica ocorre com menor frequência no SNC, sendo observada apenas em aproximadamente 10% dos casos, na maioria das vezes nos pacientes com variantes M4 ou M5. Não existem evidências de que a profilaxia do SNC melhore a sobrevida livre de doença na LMA.

Prognóstico da LMA após a Quimioterapia Inicial

Entre os pacientes que atingem resposta completa, 20% a 40% permanecem vivos e em remissão completa contínua por mais de 5 anos, o que sugere uma cura provável. Como ocorre na LLA, os pacientes mais jovens e aqueles com baixa leucometria no diagnóstico apresentam uma evolução mais favorável. Doenças caracterizadas por determinadas anormalidades cromossômicas, especialmente t(8;21) e inv(16), ou aquelas com citogenética normal porém *CEBPA* mutado e aquelas com citogenética normal porém *NPM1* mutado e *FLT3* de tipo selvagem, evoluem melhor, ao passo que doenças com 5q–, –7, 11q23, inv(3) ou t(6;9) são de pior prognóstico. Os pacientes que apresentam uma fase pré-leucêmica antes de sua condição evoluir para uma leucemia aguda e aqueles cuja leucemia é secundária a uma exposição prévia a agentes alquilantes ou radiação, respondem mal à quimioterapia. A expressão do gene de resistência a múltiplas drogas 1 *(MDR1)* está também associada a uma pior evolução.

Tratamento da LMA Recorrente

Os pacientes com LMA recidivada após a quimioterapia inicial podem atingir uma segunda remissão em cerca de 50% dos casos depois de um novo tratamento com daunorrubicina-citarabina ou citarabina em altas doses. A possibilidade de atingir uma segunda remissão é prevista pela duração da primeira remissão: 70% em pacientes cuja

primeira remissão persistiu além de 2 anos, comparados com menos de 15% daqueles cuja primeira remissão durou menos de 6 meses. Os pacientes mais velhos podem se beneficiar do uso de gentuzumab-ozogamicina (9 mg/m^2 nos dias 1 e 15), uma forma de quimioterapia com anticorpos específicos marcados. Essas remissões são de curta duração, entretanto poucos pacientes cuja recidiva ocorre depois da quimioterapia de primeira linha são curados pela quimioterapia de resgate.

Tratamento da Leucemia Pró-mielocítica Aguda

A RC pode ser induzida em pelo menos 90% dos pacientes portadores de LPA com o uso do ácido all-*trans*-retinoico (ATRA; 45 mg/m^2/dia até RC) em combinação com uma antraciclina. Os pacientes tratados com o ATRA em geral podem apresentar correção de seus distúrbios de coagulação depois de alguns dias. Uma toxicidade única do ATRA no tratamento da LPA é o desenvolvimento de hiperleucocitose acompanhada por dificuldades respiratórias e infiltrados pulmonares. A síndrome responde a uma suspensão temporária do ATRA e ao uso de corticoides. Com a associação do ATRA às antraciclinas para indução e consolidação, seguida pelo ATRA como terapia de manutenção, aproximadamente 70% dos pacientes podem ser curados. Os pacientes com leucometrias mais elevadas no momento do diagnóstico apresentam uma pior evolução. O trióxido arsênico (0,15 mg/kg/dia até que a RC seja alcançada) é eficaz nos pacientes com LPA recorrente e parece melhorar a sobrevida geral se usado como parte da terapia de consolidação para pacientes em sua primeira RC.

Transplante da Célula Hematopoética

No caso dos pacientes portadores de LMA que não conseguem uma remissão inicial ou naqueles com recidiva depois da quimioterapia, o transplante de medula óssea (TMO, Capítulo 181) de um irmão ou irmã HLA-idêntico fornece a melhor chance de cura. Se o TMO for realizado quando os pacientes apresentam um quadro de doença avançada, aproximadamente 15% dos pacientes podem responder. Se o procedimento for aplicado antes, a evolução do TMO melhora; aproximadamente 30% dos pacientes submetidos ao TMO na primeira recidiva ou na segunda remissão são curados, e de 50% a 60% são curados se o TMO for realizado na primeira remissão. Diversos estudos compararam prospectivamente a evolução do TMO alogênico à da quimioterapia nos pacientes portadores de LMA na primeira remissão. A tendência em todos estes estudos foi favorável ao TMO, apesar de nem todos os estudos apresentarem uma diferença estatisticamente significativa. Metanálise dos dados conclui que a sobrevida é melhor com o transplante alogênico de um parente compatível na primeira remissão do que com quimioterapia continuada.[6] Essa melhoria é mais clara em pacientes com a citogenética de alto risco ou de risco intermediário e não é vista naqueles com citogenética de bom prognóstico. As principais limitações ao TMO alogênico são a ausência de um doador parente compatível, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, pneumonia intersticial e recidiva da doença. Como a incidência da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro aumenta com a idade, a maioria dos centros limita o TMO aos pacientes com 60 anos ou menos. Contudo, estudos recentes de intensidade reduzida ou o transplante alogênico não mieloablativo apresentaram resultados promissores em

pacientes portadores de LMA em remissão com idades de até 70 anos. Os resultados do transplante alogênico que usam doadores não relacionados compatíveis não são muito diferentes daqueles que utilizam parentes compatíveis, embora haja uma incidência mais alta de complicações. O TMO autológo é indicado como alternativa para pacientes sem doadores identificados. Em ensaios randomizados, o uso do TMO autólogo depois da quimioterapia de consolidação prolongou significativamente a duração do intervalo livre de doença dos pacientes portadores de LMA na primeira remissão, mas não alterou a sobrevida global.

Tratamento da LMA em Pacientes Idosos

Os benefícios da quimioterapia de consolidação intensiva nos pacientes mais jovens não se repetem nos pacientes com mais de 60 anos de idade, parcialmente porque os pacientes mais velhos não são capazes de tolerar o tratamento, mas também porque a LMA nos pacientes mais velhos está mais frequentemente associada a uma citogenética desfavorável (especialmente anormalidades dos cromossomos 5 e 7) e na maioria das vezes apresenta superexpressão da glicoproteína P, resultando portanto num fenótipo com resistência múltipla às drogas. Além disso, taxas de sobrevida em longo prazo de 10% a 15% são vistas com quimioterapia em pacientes com mais de 60 anos. Pacientes mais velhos e saudáveis podem tolerar a quimioterapia e devem receber esse tratamento. Entretanto, a quimioterapia intensiva pode causar mais dano do que benefícios nos pacientes idosos com baixo estado de desempenho, e tais pacientes podem ser candidatos apenas a um tratamento de apoio ou a terapias alternativas atualmente em estudo.

Tratamento das Complicações

O tratamento da leucemia aguda, especialmente da LMA, é acompanhado por diversas complicações, sendo que a infecção e o sangramento são as duas mais graves e mais importantes. Durante o período granulocitopênico que se segue à quimioterapia de indução e de consolidação, o risco da infecção bacteriana é alto. Uma revisão de Cochrane examinou os resultados da profilaxia antibiótica em comparação com o placebo nos pacientes neutropênicos afebris. A profilaxia antibiótica reduziu de maneira significativa as mortes por infecção, com os melhores resultados vistos com as quinolonas.[7] As infecções fúngicas invasivas também são comuns após a quimioterapia para LMA. Ensaios clínicos randomizados também demonstraram uma redução significativa na morte por infecção fúngica em pacientes que recebiam profilaxia antifúngica. O posaconazol pode ser mais eficaz que o fluconazol ou o itraconazol. Apesar das profilaxias antibióticas e antifúngicas, muitos pacientes ficam febris durante a neutropenia. Os organismos mais comumente isolados variam de centro médico para centro médico, mas geralmente os organismos Gram-positivos como o *Staphylococcus epidermidis* e Gram-negativos entéricos como a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Klebsiella/Aerobacter* são as bactérias mais frequentemente isoladas. Mesmo se não for descoberta nenhuma causa para febre, deve-se presumir que se trata de uma infecção

bacteriana, e, em geral, todos os pacientes com febre e neutropenia devem receber antibióticos de amplo espectro (Caps. 170 e 289). O emprego do imipenem ou de uma associação de uma penicilina antipseudomonas e uma cefalosporina de terceira geração é uma opção de antibioticoterapia frequentemente utilizada. Uma vez iniciado, o antibiótico deve ser mantido até que os pacientes recuperem sua contagem de granulócitos, mesmo se inicialmente se tornarem afebris. Se uma infecção bacteriana documentada persistir apesar do uso de antibióticos adequados, o médico deve considerar a remoção dos cateteres permanentes.

Os pacientes submetidos à indução quimioterápica para o tratamento da leucemia, além de serem granulocitopênicos e apresentarem uma deficiência na imunidade celular e humoral, ao menos temporariamente, ficam sujeitos a infecções comuns em outros estados de imunodeficiência, incluindo a infecção por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*) e a diversas infecções viróticas. A infecção pelo *P. jirovecii* pode ser evitada pelo uso profilático de trimetoprim-sulfametoxazol. A infecção por citomegalovírus (CMV) pode ser evitada num paciente soronegativo para o CMV apenas com o uso de produtos derivados do sangue de pessoas soronegativas para o CMV (Capítulo 384). O herpes simples (Capítulo 382) é frequentemente capaz de complicar uma mucosite existente e pode ser tratado eficazmente com o aciclovir. O aciclovir é também útil no tratamento da infecção disseminada pelo vírus varicela zoster (Capítulo 383).

Os fatores de crescimento mieloides (fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos ou de granulócitos; Capítulo 159), se forem administrados logo após o término da quimioterapia, reduzem o período de mielossupressão grave por, em média, 4 dias. Na maioria dos estudos essa recuperação acelerada resultou em menos dias com febre e menor uso de antibióticos, mas não melhorou a taxa de resposta completa nem alterou a sobrevida.

A contagem das plaquetas que gera a necessidade de uma transfusão de plaquetas foi o assunto de um debate recente. Tradicionalmente, as transfusões de plaquetas de doadores aleatórios foram usadas para manter a contagem de plaquetas acima de 20.000/μL, porém mais recentemente demonstrou-se que nestes pacientes é seguro reduzir este limiar para 10.000/μL se não houver um sangramento ativo. Em 30% a 50% dos casos, os pacientes eventualmente se tornam aloimunizados e requerem o uso de plaquetas com provas cruzadas segundo o HLA (Capítulo 180). A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro induzida por transfusão (Capítulo 180), que se manifesta como um exantema, febre de baixo grau, altos valores nos testes de função hepática e diminuição da contagem do sangue, pode ser prevenida pela irradiação de todos os produtos sanguíneos antes da transfusão.

Grau A

1. Goldstone, A. H., Richards, S. M., Lazarus, H. M., et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling LLAogeneic transplantation in first complete remission, and an

autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in LLA patients: final results of the International LLA Trial (MRC UKLLA XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008; 111:1827–1833.

2. Ram, R., Gafter-Gvili, A., Vidal, L., et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2010; 116:3447–3457.
3. Mandelli, F., Vignetti, M., Suciu, S., et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study LMA-10. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5397–5403.
4. Fernandez, H. F., Sun, Z., Yao, X., et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009; 361:1249–1259.
5. Lowenberg, B., Ossenkoppele, G. J., van Putten, W., et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009; 361:1235–1248.
6. Koreth, J., Schlenk, R., Kopecky, K. J., et al. LLAogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009; 301:2349–2360.
7. Gafter-Gvili, A., Fraser, A., PLIA, M., et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005; 142:979–995. [erratum in Ann Intern Med. 2006;144:704.].

Leituras sugeridas

Döhner, H., Estey, E. H., Amadori, S., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115:453–474. *Uma revisão abrangente da LMA de um grupo de especialistas internacionais.*

Marcucci, G., Haferlach, T., Döhner, H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol*. 2011; 29:475–486. *Análise.*

Sanz, M. A., Lo-Coco, F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011; 29:495–503. *Revisão que inclui a quimioterapia e o uso de o trióxido de arsênico.*

Smith, M. L., Hills, R. K., Grimwade, D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. *Blood Rev*. 2011; 25:39–51. *Revisão dos fatores de risco clínicos e moleculares.*

No Brasil

A incidência estimada da leucemia mieloide aguda é de 1,11 caso por 100.000 habitantes por ano, variando de 0,5 a 1 caso por 100.000 habitantes até a idade de 45 anos, chegando a mais de 3,5 casos por 100.000 habitantes acima dos 70 anos. Nota-se um aumento de incidência de casos do tipo M3. Exatamente por este motivo, estudo latino-americano vem sendo desenvolvido com ajuda da American Society of Hematology sobre este subtipo na América Latina.

O transplante de medula óssea na leucemia mieloide aguda foi estudado

retrospectivamente em 16 centros de transplante de medula óssea do Brasil, considerando variáveis clínicas e terapêuticas. Dados de 731 pacientes foram analisados, sendo 205 pertencentes ao grupo TMO autólogo (auto) e 526 pertencentes ao grupo TMO alogênico (alo). A mediana da idade dos pacientes transplantados do grupo de TMO auto foi de 27 anos, e a do TMO alo foi de 25,6 anos. A sobrevida geral foi de 50%. A sobrevida global (SG) foi mais longa no subgrupo de TMO auto (1.035 *versus* 466 dias), resultado da heterogeneidade dos pacientes distribuídos para cada tipo de tratamento. No grupo dos transplantes autólogos havia um grupo maior de pacientes de bom prognóstico em comparação ao grupo de alogênicos. Conforme esperado, os resultados em leucemia secundária foram desanimadores, principalmente na modalidade autóloga, e o estudo também mostrou que na doença avançada os resultados são piores. Os transplantes com doadores aparentados tiveram melhor sobrevida global do que os com não aparentados. A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD) aguda graus III e IV comprometeu 10% dos pacientes do grupo TMO alo, enquanto o GVHD crônico extenso comprometeu 19%, e o limitado, 16% dos pacientes. A mucosite graus 3 e 4 foi observada em 58% dos pacientes, cistite em 11%, e doença vaso-oclusiva hepática em 14% dos pacientes. A principal causa de óbito (60%) no grupo dos autólogos foi a recidiva da doença. No grupo de alogênicos, 68% dos pacientes que morreram tiveram como causas a toxicidade do tratamento e complicações infecciosas.

A análise retrospectiva de 365 transplantes realizados em 352 pacientes com leucemia linfoide aguda (LLA) em 13 instituições brasileiras no período de 1981 a 2005 mostrou que a sobrevida geral foi de 40% nos pacientes com fatores de risco que justificavam o transplante em primeira remissão, assim como em pacientes em segunda remissão. Pacientes com doença avançada mostravam menos de 20% de sobrevida. Os transplantes aparentados tiveram melhores resultados que os não aparentados (50 *vs*. 35%).

Bibliografia

Barton, D., Hamerschlak, N., Pasquini, N., Dulley, F. L., Colturato, V., Brandalise, S. R., de Souza, C. A., Voltarelli, J., Ruiz, M. A., Rotolo, M., Ginani, V. C. Stem cell transplantation for acute myeloid leukemia (AML): The Brazilian experience. *Journal of Clinical Oncology*. 23, 2005. [No 16S: 6725].

Capra M, Vilella L, Pereira WV, Coser VM: Fernandes MS, Schilling MA, Almeida D, Gross M, Leite M, Hellwig T, Natchigal G, Zelmanowicz A, Paskulin G, Neumann J, Silla L: Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul, Brazil. Leuk Lymphoma. 2007 Dec;48 Hamerschlak N, Barton D, Pasquini R, Sarquis YN, Ferreira E, Moreira FR, Colturato VAR, Souza CA, Voltarelli JPR, Lilian Setúbal DC, Zanichelli MA, Castro CG, Bueno ND, Seber A, Rotolo MA, Silla LMR, Bittencourt H, Souza MP, Vigorito AC, Brandalise SR; Maiolino A, Nucci M, Coelho É, Ostronoff M, Simões B, Ruiz MA: Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mieloide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira / Retrospective study of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia (AML): the Brazilian experience. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*;2006, 28(1):11-18.

As leucemias crônicas

Hagop Kantarjian and Susan O'brien

Leucemia mieloide crônica

Definição

A leucemia mieloide crônica (LMC), também denominada leucemia mielógena crônica, leucemia mielocítica crônica e leucemia granulocítica crônica, é uma enfermidade mieloproliferativa clonal das células-tronco hematopoéticas primitivas, que se caracteriza pela superprodução de células da série mieloide, resultando em esplenomegalia e leucocitose acentuadas. Basofilia e trombocitose são comuns. Uma anormalidade citogenética característica, o cromossomo Filadélfia (Ph), está presente nas células da medula óssea em mais de 90% dos casos. A maioria dos pacientes (85% a 90%) é diagnosticada na fase crônica. Por fim, se mal controlada, a LMC evolui para as fases acelerada e blástica.

Epidemiologia

A LMC constitui em quinto de todos os casos de leucemia nos Estados Unidos. Ela é diagnosticada em uma a duas pessoas a cada 100.000 por ano e tem uma leve preponderância no sexo masculino. Esta incidência de 5.000 a 6.000 casos anualmente não teve alterações significativas nas últimas décadas. A incidência de LMC aumenta com a idade; a idade mediana ao diagnóstico é de 50 a 55 anos. A LMC Ph-positiva é incomum em crianças e adolescentes. Não se identificou associação familiar para a LMC; não há risco considerável em gêmeos monozigóticos ou parentes de pacientes com LMC, por exemplo. Em razão da disponibilidade de terapia eficaz, a mortalidade anual tem sido reduzida de 15% a 20% antes de 2.000 para 1% a 2%. Assim, prevê-se que a prevalência de LMC deve aumentar gradualmente, de 15.000 a 20.000 casos antes de 2000 até 250.000 casos até 2040 nos Estados Unidos.

Em geral, não se identifica um agente etiológico na LMC. A exposição à radiação ionizante (p. ex., em sobreviventes das explosões de bombas atômicas no Japão em 1945 ou em pacientes submetidos a radioterapia para o tratamento do câncer cervical) aumenta o risco de LMC; o pico de incidência ocorre entre 5 e 12 anos após a exposição e é dose-dependente. Não se constatou risco maior de LMC entre indivíduos que trabalham na indústria nuclear. Antes de 1940, era mais provável que os radiologistas que trabalhavam sem proteção adequada desenvolvessem leucemia mieloide, porém tal associação não foi embasada em estudos recentes. A exposição ao benzeno acentua o

risco de leucemia mieloide aguda (LMA), mas não o de LMC. A LMC não é uma leucemia frequente entre aquelas chamadas de secundárias que ocorrem após o tratamento de outros cânceres por meio de radiação ou agentes alquilantes, ou ambos.

Fisiopatologia

Patogênese Molecular

A anormalidade do cromossomo Ph, presente em mais de 90% dos pacientes com LMC típica (Fig. 190-1), resulta de uma translocação balanceada de material genético entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22: t(9;22) (q34;q11.2). O ponto de quebra na região q34 do cromossomo 9 resulta na translocação do oncogene celular, *ABL1* (antes chamado de *c-ABL*), para uma região codificadora do cromossomo 22 chamada de *major breakpoint cluster region* (BCR). *O ABL1* é um homólogo do *v-ABL,* o vírus Abelson que causa leucemia em camundongos. Essa translocação permite a justaposição da porção 5′ do BCR com a porção 3′ do ABL; essas duas sequências genéticas produzem um novo oncogene híbrido (*BCR-ABL*), o qual codifica uma nova oncoproteína BCR-ABL, que codifica para uma nova oncoproteína BCR-ABL com peso molecular 210 kD ($p210^{BCR\text{-}ABL}$). A oncoproteína $p210^{BCR\text{-}ABL}$ possui a atividade quinase de BCR-ABL descontrolada, o que faz com que as células de LMC tenham uma proliferação excessiva e uma reduzida apoptose. Essas características concedem a elas uma vantagem de crescimento sobre as células normais, suprimindo a hematopoese habitual. Embora, na maioria dos casos, 100% das metáfases na análise citogenética revelem BCR-ABL, algumas células-tronco normais emergem em uma cultura de medula óssea em longo prazo e após o tratamento com interferon-α (IFN-α), imatinib, quimioterapia de altas doses e transplante de células-tronco autólogo.

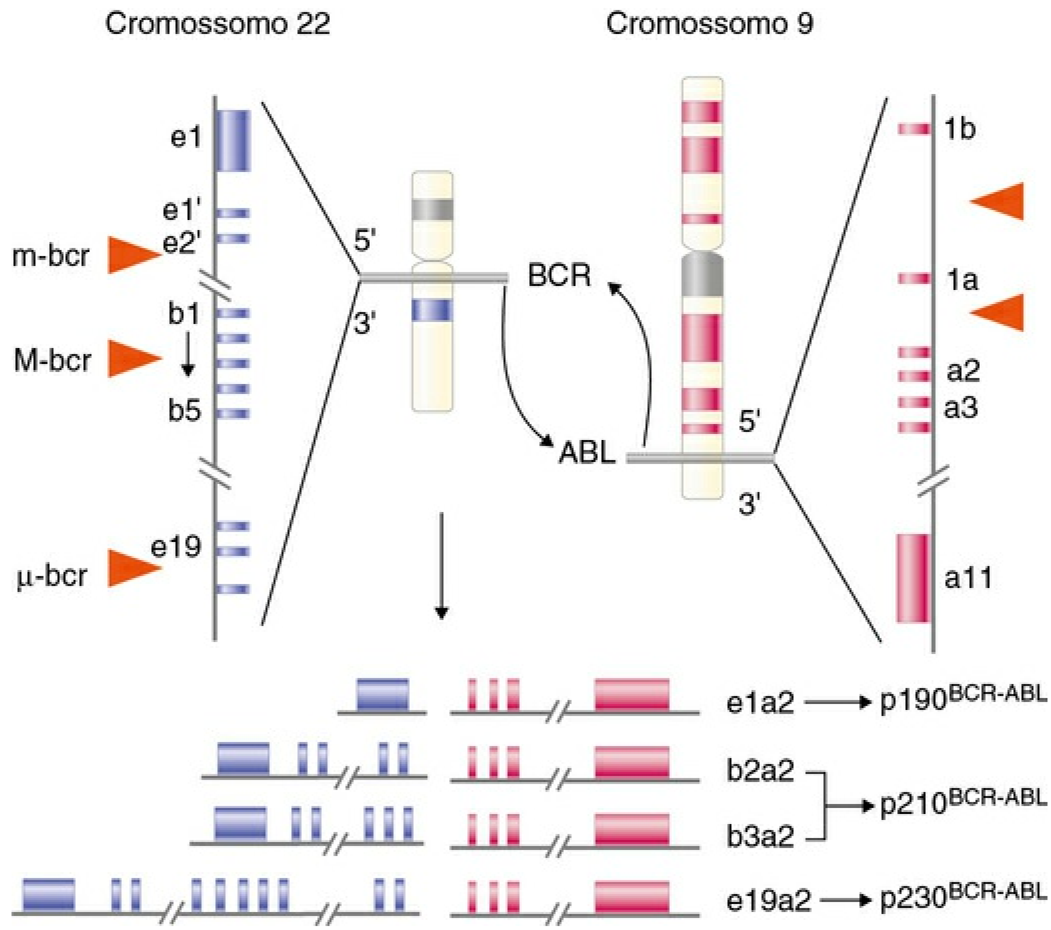

FIGURA 190-1 Cromossomo Filadélfia.
Originalmente descrito como encurtamento do braço longo do cromossomo 22, o cromossomo Filadélfia (Ph) foi descrito mais tarde como resultado de translocação balanceada de material genético no meio do braço longo dos cromossomos 9 e 22, t(9;22)(q34;q11.2). Isto resulta na justaposição de *ABL* a *BCR*, produzindo o oncogene híbrido *BCR-ABL*. Dependendo do ponto de quebra no *BCR*, três oncoproteínas podem ser produzidas: (1) $p210^{BCR\text{-}ABL}$, a qual é associada a 98% ou mais dos casos de leucemia mielógena crônica Ph-positiva (LMC); (2) $p190^{BCR\text{-}ABL}$, que é associada a 60% a 80% dos casos de leucemia linfocítica aguda Ph-positiva (LLA; os outros 20% a 40% dos casos são $p210^{BCR\text{-}ABL}$); e (3) $p230^{BCR\text{-}ABL}$, a qual é associada a casos raros de LMC Ph-positiva. Essa apresentação desregulada do *BCR-ABL*, por meio da fosforilação de proteínas substrato, provoca transdução de sinal anormal de vários eventos sucessivos; acredita-se que alguns deles causem proliferação excessiva, reduzidas apoptoses, regulação anormal do citoesqueleto e adesão celular e outros eventos, contribuindo para o crescimento das células de LMC.

A ativação constitutiva de BCR-ABL resulta na autofosforilação e ativação de múltiplas vias subsequentes, que afetam transcrição gênica, apoptose, organização do citoesqueleto, adesão celular e degradação de proteínas inibitórias. As vias de transdução de sinal implicadas envolvem RAS, proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAP), transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT), fosfatidil inositol-3 quinase (PI3K) e MYC, entre outros. Muitas dessas interações são mediadas por meio da fosforilação de tirosina e requerem a ligação de BCR-ABL com proteínas adaptadoras como GRB-2, CRK, proteína semelhante à CRK (CRKL) e proteínas de homologia à SCR (SHC). Apesar de o imatinib atingir bem o BCR-ABL, o entendimento da fisiopatologia de eventos sucessivos após o BCR-ABL é importante para o desenvolvimento futuro de agentes que possam interromper tais etapas.

Na leucemia linfocítica aguda (LLA) Ph-positiva, o ponto de quebra no BCR é proximal,

numa região BCR menor. O gene fusionado e consequentemente o RNA mensageiro e a oncoproteína BCR-ABL (p190$^{BCR-ABL}$) são de tamanhos reduzidos. Uma terceira e incomum região de quebra de BCR, mu (μ), distal à região BCR maior, produz uma oncoproteína híbrida p230$^{BCR-ABL}$, a qual está associada a casos de LMC variantes. Estes casos caracterizam-se por neutrofilia crônica com ou sem trombocitose e um curso mais lento de LMC.

Não se sabe o que causa esse rearranjo molecular. Técnicas moleculares que amplificam a detecção de BCR-ABL têm demonstrado sua presença em células de medula óssea de 25% a 30% de voluntários saudáveis e em 5% das crianças, mas não no sangue de cordão umbilical. Devido ao fato de a LMC desenvolver-se em apenas um ou dois indivíduos a cada 100.000 (*i.e.*, 1 a 2 a cada 25.000 a 30.000 indivíduos que apresentam o BCR-ABL na medula óssea), podemos presumir que para o desenvolvimento da LMC a contribuição de processos imunes regulatórios ou de outros eventos moleculares deve ser importante.

O *BCR-ABL* é encontrado apenas em células hematopoéticas e tem sua origem próxima a uma célula-tronco pluripotente. Por exemplo, o cromossomo Ph ocorre em células eritroides, mieloides, monocíticas e megacariocíticas; menos frequentemente, em linfócitos B; raramente, em linfócitos T e nunca em fibroblastos medulares. O gene fusionado *BCR-ABL* e a proteína p210 podem ser encontrados em casos morfologicamente típicos de LMC, nos quais nenhuma anormalidade citogenética ocorre ou mesmo em casos em que outras alterações que não a típica t(9;22) (q34;q11.2) são identificadas. Esses pacientes têm uma taxa de sobrevida e respondem ao tratamento de maneira semelhante aos pacientes com LMC Ph-positiva. Os pacientes portadores de LMC atípica (em geral, mais idosos ou exibindo anemia, trombocitopenia, monocitose e displasia) com Ph e *BCR-ABL* negativos têm um prognóstico pior do que aqueles com LMC Ph-positiva ou mesmo Ph-negativa mas com um *BCR-ABL* positivo; eles se assemelham aos pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD; Capítulo 188). Assim, três grupos de pacientes com LMC podem ser identificados: (1) aqueles que são positivos para Ph e *BCR-ABL*, (2) aqueles que são negativos para Ph, mas positivos para *BCR-ABL*, e (3) aqueles que são negativos para Ph e *BCR-ABL*. O *PDGFB* (antes denominado *SIS*), que codifica o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), homólogo ao vírus do sarcoma de símios, é também translocado do cromossomo 22 para o cromossomo 9 na LMC, mas fica localizado longe do ponto de quebra, não podendo ser notado.

Manifestações clínicas

Cerca de 40% a 50% dos pacientes diagnosticados com LMC são assintomáticos até que a doença seja encontrada em exames físicos de rotina ou de sangue. O grau de leucocitose correlaciona-se à carga tumoral, definida pelo tamanho esplênico.

Os sintomas de LMC, quando presentes, são devidos à anemia e à esplenomegalia; incluem fadiga, perda de peso, mal-estar, saciedade fácil e dor ou sensação de plenitude no quadrante superior esquerdo. Raramente ocorrem sangramentos (associados à baixa contagem de plaquetas e/ou disfunção de plaquetas) ou trombose (associada à trombocitose e/ou leucocitose acentuada). Outras apresentações raras incluem artrite

gotosa (devido a níveis elevados de ácido úrico), priapismo (geralmente com leucocitose ou trombocitose acentuadas), hemorragia de retina, ulceração e sangramento gastrointestinais altos (em razão de altos níveis de histamina pela basofilia). Dores de cabeça, dores óssea, artralgias, dor por infarto esplênico e febre são incomuns na fase crônica, porém vão ficando mais frequentes com o progresso da LMC. Os sintomas leucostáticos, tais como dispneia, sonolência, perda de coordenação ou confusão, causados pela aglutinação de células em vasos pulmonares ou cerebrais, são incomuns na fase crônica, apesar de a contagem de leucócitos exceder 50.000 células/μL, embora estes sintomas possam aparecem mais frequentemente nas fases aceleradas ou blásticas.

A esplenomegalia, o sinal físico mais consistente na LMC, ocorre em 50% a 60% dos casos. A hepatomegalia já é menos comum (10% a 20%) e, em geral, de pouca amplitude (1 a 3 cm abaixo da margem costal direita). A linfadenopatia é incomum, assim como a infiltração da pele ou de outros tecidos. Caso presente, esses achados sugerem uma LMC Ph-negativa ou as fases acelerada ou blástica de LMC.

Diagnóstico

O diagnóstico de LMC típica não é difícil. Os pacientes com LMC não tratada geralmente possuem leucocitose variando desde 10.000 até 500.000 células/μL. As células predominantes são neutrófilos, com um desvio à esquerda estendendo-se aos blastos. A basofilia é comum e eosinófilos têm contagens aumentadas. Os monócitos podem estar levemente aumentados em alguns casos que se sobrepõem com leucemia mielomonocítica crônica (LMMC; veja discussão adiante). A trombocitose é comum, enquanto a trombocitopenia é rara e, se presente, sugere um pior prognóstico. Níveis de hemoglobina menores que 11 g/dL estão presentes em cerca de um terço dos pacientes. Entre as anormalidades bioquímicas apresentadas na LMC está o baixo escore de fosfatase alcalina leucocitária (LAP). Baixo escore de LAP também acontece em alguns pacientes com metaplasia mieloide agnogênica. Frequentemente, os níveis séricos de vitamina B_{12}, lactato desidrogenase, ácido úrico e lisozima estão elevados. Alguns pacientes revelam oscilação cíclica das contagens da série branca. Uma leucocitose mieloide inexplicável (Fig. 190-2), com esplenomegalia, requer exame de medula óssea e análise citogenética.

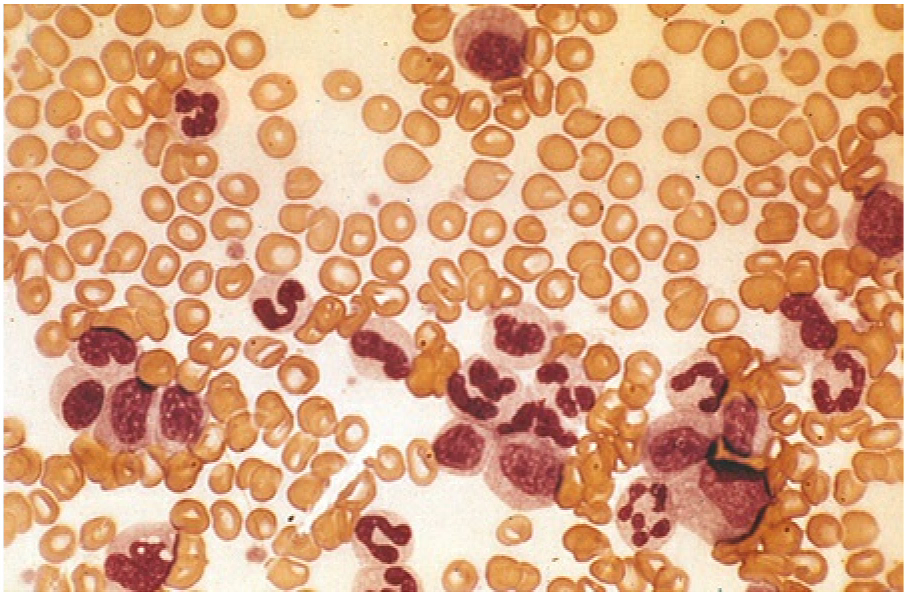

FIGURA 190-2 Leucemia mieloide crônica, fase crônica. Esfregaço periférico mostra leucocitose, com representação por todo o espectro de diferenciação de leucócitos, variando de mieloblastos a neutrófilos maduros. (Cortesia de Andrew Schafer, MD.)

Medula Óssea

A medula óssea encontra-se hipercelular com hiperplasia mieloide acentuada e, às vezes, há evidências de elevada reticulina ou fibrose colágena. A relação mieloide-eritroide é de 15:1 a 20:1. Cerca de 15% dos pacientes possuem 5% mais células blásticas no sangue periférico ou na medula óssea ao diagnóstico.

Citogenética

A anormalidade t(9;22) (q34;q11.2) estabelece o diagnóstico de LMC. Caso o cromossomo Ph não seja encontrado em um paciente com suspeita de LMC, exames moleculares devem ser realizados com o intuito de detectar a presença do gene *BCR-ABL* híbrido. Cerca de 25% a 30% dos pacientes com quadro morfológico típico de LMC e Ph-negativos possuem o rearranjo de *BCR-ABL*. Em geral, o cromossomo Ph está presente em 100% das metáfases como única anormalidade. Cerca 10% a 15% dos pacientes apresentam outras alterações cromossômicas (perda do cromossomo Y, trissomia do cromossomo 8 e outras perdas de material do 22q ou duplo Ph). Alguns pacientes possuem alterações cromossômicas complexas, envolvendo o cromossomo 9 ou o cromossomo 22 (variantes do Ph; translocações de três vias).

Diagnóstico Diferencial

A LMC deve ser distinguida das reações leucemoides (Capítulo 170), as quais geralmente produzem contagens de leucócitos inferiores a 50.000/μL, vacuolização granulocítica tóxica, corpúsculos de Döhle nos granulócitos, ausência de basofilia, nível de LAP normal ou elevado e história clínica e exame físico que sugerem a origem da reação leucemoide. Os corticosteroides podem, raramente, causar neutrofilia extrema com desvio à esquerda, mas esta anormalidade é autolimitada e de curta duração.

A LMC pode ter uma diferenciação mais complicada do que outras síndromes mielodisplásicas ou mieloproliferativas (Caps. 169 e 188). Os pacientes portadores de metaplasia mieloide agnogênica, com ou sem mielofibrose, frequentemente apresentam esplenomegalia, neutrofilia e trombocitose. A policitemia vera acompanhada por uma deficiência férrica, a qual ocasiona níveis normais de hemoglobina e hematócrito, pode se manifestar com leucocitose e trombocitose. Estes pacientes em geral possuem escore de LAP normal ou elevado, contagem de leucócitos abaixo de 25.000/μL, e não apresentam cromossomo Ph.

A maior dificuldade diagnóstica reside nos pacientes que possuem esplenomegalia e leucocitose, mas não apresentam cromossomo Ph. Em alguns, o gene híbrido *BCR-ABL* aparece independentemente de um padrão citogenético normal ou atípico. Os pacientes Ph-negativos e *BCR-ABL*-negativos são considerados portadores de LMC ou LMMC Ph-negativas (veja discussão adiante). Raramente, os pacientes apresentam hiperplasia mieloide, a qual envolve quase de maneira exclusiva as linhagens celulares de neutrófilos, eosinófilos ou basófilos. Estes pacientes são descritos como portadores de leucemia neutrofílica, eosinofílica ou basofílica crônica sem evidências do cromossomo Ph ou do gene *BCR-ABL*. A hiperplasia megacariocítica isolada pode ser observada em casos de trombocitopenia essencial (Capítulo 169), com trombocitose e esplenomegalia acentuadas. Alguns pacientes com características clínicas de trombocitemia essencial (com forte trombocitose e sem leucocitose) possuem LMC; estudos citogenéticos e moleculares demonstrando o cromossomo Ph, o rearranjo *BCR-ABL,* ou ambos, levam ao diagnóstico e tratamento apropriados.

Curso Clínico

Evolução para as Fases Aceleradas e Blásticas

Mais de 90% dos pacientes com LMC apresentam-se na fase benigna ou crônica, que se torna assintomática logo que controlada. Raramente, ocorre óbito durante a fase crônica da LMC.

Se pouco controlada, a LMC evolui para uma fase acelerada, em geral definida pela presença de 15% ou mais de blastos, 30% ou mais de blastos mais pró-mielócitos, 20% ou mais de basófilos, trombocitopenia inferior a 100.000/μL não associada à terapia, ou evolução citogenética clonal. A fase acelerada é também caracterizada por piora da anemia; aumento da esplenomegalia ou da hepatomegalia; infiltração dos linfonodos, pele, ossos ou outros tecidos; e febre, mal-estar e perda de peso. Na fase acelerada da LMC, os estudos da medula óssea podem demonstrar alterações displásicas, percentuais elevados de blastos e basófilos, mielofibrose e anormalidades cromossômicas no cromossomo Ph (evolução clonal). Aproximadamente 5% a 10% dos pacientes apresentam-se inicialmente já na fase acelerada.

Antes da era da terapia com imatinib, o risco do desenvolvimento da fase acelerada ou blástica em LMC era de 5% a 10% ao ano nos primeiros 2 anos após o diagnóstico, e, depois, 15% a 20% ao ano, a menos que terapias como o IFN-α ou o transplante de células-tronco alogênico fossem utilizadas. Com o imatinib, a incidência anual de

progressão da LMC da fase crônica para a fase acelerada ou blástica tem sido de 2% nos primeiros 5 anos de observação (Fig. 190-3). Antes da terapia por imatinib, a sobrevida mediana da LMC em fase acelerada era de 18 meses ou menos, porém, atualmente, a sobrevida elevou-se para 4 anos ou mais.

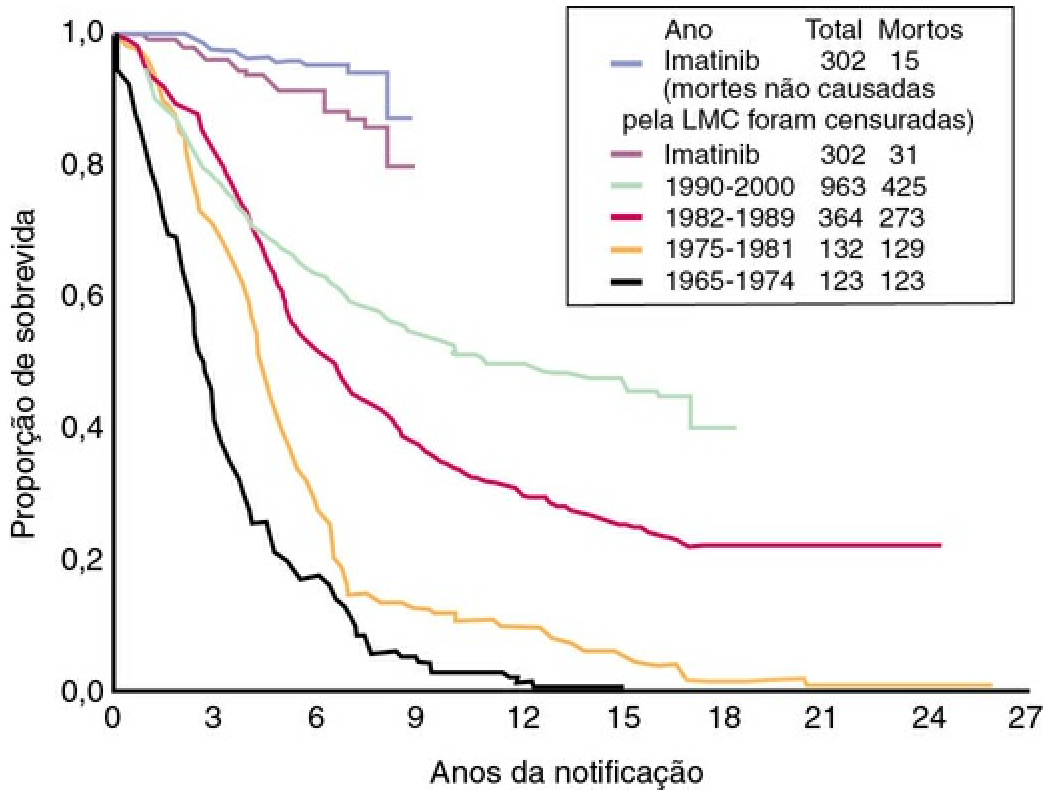

FIGURA 190-3 A sobrevida dos pacientes com leucemia mieloide crônica Ph-positiva na fase crônica. (Dados de M. D. Anderson; 1.884 pacientes de 1965 a 2008.)

Diagnostica-se a fase blástica da LMC quando há 30% ou mais de células blásticas na medula óssea e/ou no sangue periférico, ou doença blástica extramedular. A maioria dos pacientes desenvolve características de fase acelerada antes da fase blástica, porém 20% dos pacientes evoluem rapidamente para uma fase blástica sem aviso prévio. Grande parte dos pacientes em fase acelerada ou blástica possui anormalidades cromossômicas adicionais (evolução clonal), tais como duplicação do cromossomo Ph, trissomia do cromossomo 8 ou desenvolvimento de um isocromossomo 17. A fase blástica extramedular da LMC ocorre no baço, nos linfonodos, na pele, nas meninges (especialmente em casos de fase blástica linfoide), no osso ou em outros locais; em geral, a transformação extramedular é seguida, após curto intervalo, pela evidência de envolvimento medular. A fase blástica da LMC está associada a um período mediano de sobrevida curto, de aproximadamente 5 meses. Cerca de 25% dos pacientes desenvolvem uma fase blástica linfoide. Nesse caso, a taxa de resposta à quimioterapia semelhante àquela aplicada para LLA mais imatinib é de aproximadamente 60% e a sobrevida mediana, de cerca de 1 ano.

LMC Ph-negativa e *BCR-ABL*-negativo se assemelha clinicamente com a LMMC, apresentando comportamento, progressão e resposta ao tratamento parecidos com os das outras síndromes mielodisplásicas (Capítulo 188). Observa-se uma preponderância

do sexo masculino e de idades mais avançadas, sendo comum a esplenomegalia (60% a 70%). Normalmente, a contagem de leucócitos se encontra na faixa de 25.000 a 100.000/μL. Anemia, trombocitopenia e monocitose são mais comuns do que na LMC Ph-positiva, enquanto a eosinofilia e basofilia são menos usuais. O tempo médio de sobrevida é de 18 a 24 meses, sendo a morte geralmente causada por infecção, sangramento ou desenvolvimento da doença para uma leucemia aguda.

Tratamento

Escolha Inicial do Tratamento para a Leucemia Mieloide Crônica

As decisões de tratamento na LMC baseiam-se na fase da LMC, na idade do paciente, e na disponibilidade de um doador de célula-tronco. Para a LMC na fase crônica (>90% dos casos recém-diagnosticados), o mesilato de imatinibe, um inibidor seletivo de atividade tirosina quinase da proteína BCR-ABL, é a terapia de primeira linha para maioria dos pacientes. O transplante de células-tronco alogênico é considerado um tratamento de segunda linha eficaz para a LMC em fase crônica após falha do imatinibe. Terapias de segunda linha alternativas são mais potentes que os inibidores de tirosina quinase de segunda geração, como o dasatinibe (inibidor duplo das quinases de SRC-ABL) e o nilotinib (inibidor seletivo e mais potente de BCR-ABL). Os pacientes com LMC em fase acelerada ou blástica devem considerar o transplante de células-tronco alogênico como tratamento imediato definitivo; nesta situação, o uso de inibidores de tirosina quinase como uma medida de intervalo antes do transplante de células-tronco pode reduzir significativamente a carga de LMC e melhorar os resultados do transplante de células-tronco alogênicas.

Mesilato de Imatinibe

Desde sua descoberta em 1999, o mesilato de imatinibe tornou-se a terapia padrão para LMC. O imatinibe é um derivado da 2-fenilaminopirimidina que se liga ao sítio canônico do trifosfato de adenosina (ATP) que reveste a fenda entre os lobos N e C do domínio de ABL com atividade de quinase, bloqueando a fosforilação da proteína substrato nos seus resíduos tirosina. O bloqueio da ligação do ATP à molécula ABL inativa sua atividade de quinase, porque esta não pode transferir o fosfato ao substrato. Pela inibição da fosforilação, o imatinibe previne a ativação de vias de transdução de sinal que induzem os processos de transformação leucêmica que causam a LMC (Fig. 190-4). O imatinibe bloqueia diversas tirosina quinases, incluindo p210$^{BCR\text{-}ABL}$, p190 ^{BCRABL}, v-ABL, c-ABL, c-Kit e o receptor de PDGF.

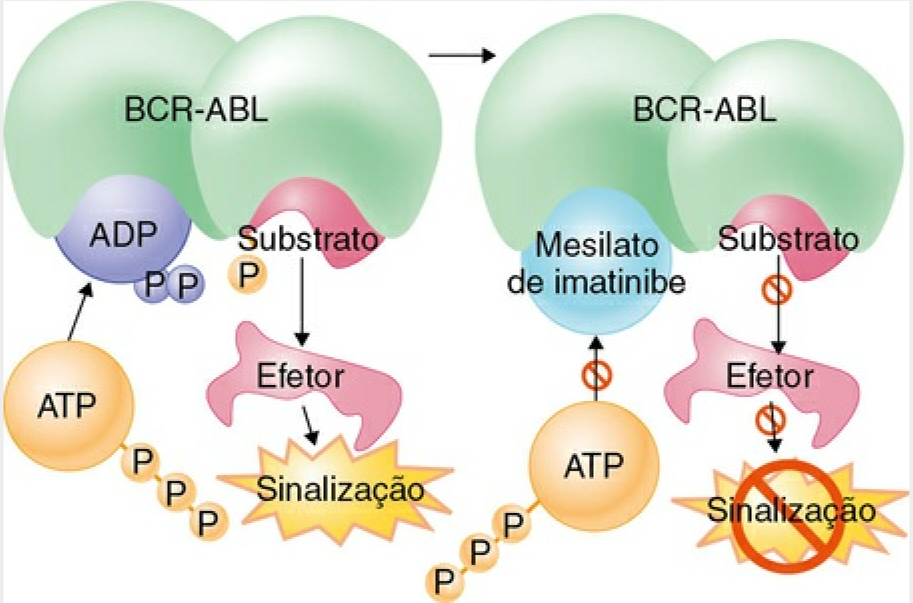

FIGURA 190-4 Mecanismo de ação do imatinibe.
Por ocupar o local de ligação ao ATP do domínio quinase da ABL, o imatinibe evita a fosforilação do substrato e a sucessiva ativação de sinais, inibindo, assim, o efeito leucemogênico do BCR-ABL nas células da leucemia mielógena crônica. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; P = grupo fosfato.

Estudo randomizado com 1.106 pacientes recém-diagnosticados com LMC mostrou que, em comparação com a terapia anteriormente utilizada (uma combinação de IFN-α somado a citosina-arabinosídeo), 400 mg de imatinibe administrados diariamente e por via oral proporcionaram taxas significativamente mais altas de resposta citogenética (87% *versus* 35%), de resposta citogenética completa (76% *versus* 14%), assim como taxas menores de progressão (8% *versus* 26%) e transformação (3% *versus* 9%) após 12 meses de terapia.[1,2] Os resultados do seguimento a longo prazo continuam a demonstrar impressionantes números para a terapia com imatinibe (Tabela 190-1; Fig. 190-3): com 7 anos de acompanhamento médio, a taxa de resposta citogenética completa (ocorrida pelo menos uma vez na terapia) é de 87%, a taxa de resposta citogenética completa durável em 5 anos estimada é de 65% a 70%, a taxa anual de progressão para fase acelerada ou blástica é de apenas 1% a 2%, e a taxa de sobrevida em 5 anos estimada é acima de 86% (94% se as mortes não causadas por LCM forem censuradas).[3] A utilização de imatinibe associado ao peginterferon alfa-2a produz resultados um pouco superiores aos do imatinibe isolado no que concerne à obtenção de resposta molecular persistente aos 12 meses [4], mas seu papel preciso no tratamento de rotina ainda deve ser determinado.

Tabela 190-1

Resultados iniciais da terapia com mesilato de imatinibe na leucemia mieloide crônica

	% Resposta Citogenética		
FASE	**COMPLETA (Ph 0%)**	**MAIOR (PH <35%)**	**SOBREVIDA ESTIMADA**
Blástica	7	10-20	10%-15% aos 4 anos
Acelerada	20-40	40-60	40%-50% aos 4 anos
Crônica, após a falha do IFN-α	55-63	60-80	80%-85% aos 4 anos
Crônica, recém-diagnosticada	65-85	80-90	86%-94% com 7-8 anos

IFN-α = interferon-α; Ph = cromossomo Filadélfia.

A maioria dos especialistas em LMC acredita que o imatinibe é o tratamento de escolha para todos os pacientes com diagnóstico recente de LMC Ph-positiva na fase crônica, independentemente da idade e da disponibilidade de doador. As únicas exceções possíveis são os raros pacientes que apresentam a LMC $p190^{BCRABL}$, que podem ter um prognóstico pior com o imatinibe.

Efeitos colaterais do imatinibe ocorrem numa taxa menor de 5% e incluem náusea, vômito, diarreia, lesões cutâneas, câimbras musculares, dores ósseas, edema periorbital ou de membros inferiores, ganho de peso e, raramente, disfunção hepática, renal ou cardiopulmonar. A maioria dessas alterações é tratável com redução da dose da droga ou com a interrupção do tratamento. A mielossupressão relacionada com a medicação ocorre em 10% a 20% dos pacientes com LMC recém-diagnosticada e é contornada por meio de breves interrupções do tratamento, modificações na dosagem ou ambas abordagens, ou mesmo com a utilização de fatores de crescimento (eritropoietina para anemia, fator estimulador de colônias de granulócitos [G-CSF] para a neutropenia). A hipofosfatemia associada ao metabolismo ósseo alterado pode acontecer, e o nível de fosfato sérico deve ser monitorado. Anormalidades cromossômicas podem aparecer nas células diploides Ph-negativas em 5% a 10% de pacientes responsivos, revelando uma provável célula-tronco frágil tendendo ao desenvolvimento de LMC ou à instabilidade cromossômica. Tais alterações desaparecem de modo espontâneo em 70% dos casos e apenas raramente evoluem para a síndrome mielodisplásica ou a leucemia mieloide aguda, possivelmente como parte do curso natural da LMC.

Transplante de Células-tronco Alogênico

O transplante de células-tronco alogênico, tratamento potencialmente curativo em pacientes selecionados com LMC, é mais eficaz quando realizado durante a fase crônica, produzindo uma taxa de sobrevida em 20 anos de 40% a 50%. A mortalidade relacionada com o transplante varia de 5% a 50%, dependendo da idade do paciente, do grau de parentesco do doador, do grau de compatibilidade e de outros fatores menos importantes, como a soropositividade para citomegalovírus, os regimes preparativos e

de pós-transplante e a experiência da instituição onde será efetuado o procedimento. As taxas de sobrevida livre de doença obtidas com o transplante de células-tronco alogênico são de 40% a 80% na fase crônica, 15% a 40% na fase acelerada e 5% a 20% na fase blástica. Na fase crônica da LMC, os pacientes mais jovens do que 30 a 40 anos têm taxas de sobrevida livre de doença de 60% a 80%, comparadas com apenas 30% a 40% para pacientes mais velhos que 50 anos. A principal limitação do transplante de células-tronco alogênico é a disponibilidade de doadores aparentados. Podem-se encontrar doadores sem compatibilidade para o antígeno humano leucocitário (HLA) para 50% dos pacientes; o período médio desde o início da procura por doadores até o transplante é de 3 a 6 meses.

Regimes preparativos não mieloablativos expandiram as indicações do transplante de células-tronco alogênico para pacientes mais velhos e reduziram a mortalidade e as complicações relacionadas com o transplante (Capítulo 181). Os primeiros resultados mostram graus aceitáveis de enxertia, taxas menores de morbimortalidade, doença residual mais persistente e, às vezes, graus similares da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro. Os pacientes cuja LMC recorre após o transplante de células-tronco alogênico podem responder a infusões de linfócitos do doador, imatinibe, IFN-α ou a um segundo transplante alogênico.

A vantagem do transplante de células-tronco assenta-se na taxa estimada de cura de 40% em 20 anos, historicamente comprovada. Entretanto, esse procedimento está associado a uma mortalidade em 1 ano de 5% a 40%, e a morbidades como catarata, infertilidade, cânceres secundários (5% a 10%), complicações imunomediadas e doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica. O atraso do transplante de células-tronco alogênico além dos primeiros 1 a 3 anos após o diagnóstico pode se associar a piores resultados e à ocasional evolução repentina para LMC blástica, que pode não ser resgatável. A evolução do transplante de células-tronco alogênico pode ser ainda melhor se o procedimento for realizado após a exposição prévia ao imatinibe.

O Tratamento da LMC após a Falha do Imatinibe

A falha do imatinibe é definida estritamente como (1) a falta de qualquer resposta citogenética após 6 meses de terapia com imatinibe, (2) ausência de resposta citogenética principal (Ph ≤35%) após 12 meses, (3) ausência de resposta citogenética completa (Ph 0%) além do primeiro ano de tratamento (geralmente em 18 meses ou mais tarde), ou (4) transformação de LMC em recidiva citogenética ou hematológica a qualquer momento. Pacientes com LMC em fase crônica controlados com imatinibe devem ser considerados para o transplante de células-tronco alogênico apenas se o tratamento com o imatinibe falhar. Alternativamente, pode-se tentar a utilização de um inibidor mais potente de tirosina quinase. Estes incluem o nilotinibe (AMN107), que é 20 a 50 vezes mais potente do que o imatinibe, e o dasatinibe (BMS-354825), que é 300 vezes mais potente do que o imatinibe. Ambos os agentes são agora aprovados para o tratamento da LMC após a falha do imatinibe. Dasatinibe e nilotinibe foram associados a taxas de resposta hematológica completa de 70% a 80% e taxas de resposta citogenética completa de 40% a 50% nas LMC em fase crônica, com taxas de sobrevida de 2 anos estimada de 90% (em comparação com taxas de mortalidade anuais de 10% a

20% após a falha do imatinibe antes de essas medicações se tornarem disponíveis). Essas drogas também têm demonstrado resultados encorajadores na fase acelerada ou blástica de LMC após o imatinibe.[5,6] Uma questão importante é se os inibidores de tirosina quinase de segunda geração podem ser utilizados como um tratamento mais definitivo, retardando a consideração do transplante de células-tronco alogênico até a falha do tratamento medicamentoso. Nessa decisão pesam a idade do paciente (pacientes com 70 anos de idade ou mais podem decidir abrir mão dos riscos do transplante de células-tronco alogênico, mesmo que este possa ser curativo), a disponibilidade de um doador ideal (p. ex., aparentado *versus* não aparentado, compatíveis *versus* incompatíveis), a resposta inicial aos inibidores de tirosina quinase (principal resposta citogenética por 12 meses prediz o controle favorável da doença em longo prazo) e a presença e o tipo específico de mutações (p. ex., mutações *T315I* são resistentes a todos os inibidores de tirosina quinase aprovados atualmente; mutações com IC_{50} alto *in vitro* [concentração do fármaco que suprime 50% de crescimento clonal] de um agente estão associadas a mau controle da doença a longo prazo).

Tratamento de Leucemia Mieloide Crônica em Fase Acelerada e Blástica

Os pacientes com LMC de fase acelerada ou blástica podem receber uma terapia inicial com imatinibe para reduzir a carga de LMC, mas devem ser considerados para transplante de células-tronco alogênico precoce. As taxas de resposta à quimioterapia combinada são de 20% na LMC em fase blástica não linfoide e de 60% na LMC de fase blástica linfoide. Os tempos de sobrevida medianos são de 3 a 6 meses e de 9 a 12 meses, respectivamente. A adição de imatinibe à quimioterapia melhorou as taxas de resposta e prolongou o tempo mediano de sobrevida de 3 a 5 meses para 6 a 10 meses.

Atualmente, o transplante de células-tronco alogênico é a única terapia curativa para a LMC nas fases acelerada e blástica: as taxas de cura geral estão entre 5% e 20%, e 15% e 40%, respectivamente, e os pacientes com evolução citogenética clonal como o único critério de fase acelerada possuem uma taxa de sobrevida livre de eventos em longo prazo de cerca de 60%. Além disso, o imatinibe proporciona resposta hematológica em 80% dos pacientes e uma taxa estimada de sobrevida em 4 anos entre 40% e 55% na LMC fase acelerada, mas taxa de resposta de apenas 40% e sobrevida média de 7 meses na fase blástica. Os pacientes que se encontram nas fases acelerada ou blástica devem ser estimulados a participar de estratégias investigativas para melhorar seu prognóstico. Combinações de imatinibe com quimioterapia, assim como novos inibidores de tirosina quinase, podem levar a melhores resultados para a terapia da transformação de LMC.

Considerações Terapêuticas Especiais

Os pacientes portadores de leucocitose grave e manifestações leucostáticas beneficiam-se de leucaférese inicial. A trombocitose grave não controlada por meio de medidas anti-LMC responde a anagrelide, tiotepa, IFN-α, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e aférese de plaquetas. A LMC durante a gravidez pode ser controlada com aférese no primeiro trimestre e depois com hidroxiureia até o parto. O uso de IFN-α

durante a gravidez foi considerado seguro, mas não está padronizado. Existe pouca experiência com o uso do imatinibe durante a gravidez. Raramente, a esplenectomia é indicada em pacientes com esplenomegalia acentuada e dolorosa, hiperesplenismo ou trombocitopenia.

Acompanhamento

Monitorando a Resposta à Terapia na LMC

Com a terapia mais bem elaborada, as incidências de resposta citogenética completa e doença residual mínima aumentaram. Tal feito necessitou do desenvolvimento de novas técnicas para mensurar estas respostas de maneira mais precisa (do que confiar em apenas 20 metáfases por análise citogenética), com menos procedimentos dolorosos e entediantes (sangue periférico em lugar de estudos medulares) e com técnicas que podem aferir doença mínima (molecular) abaixo do nível de detecção dos estudos citogenéticos de rotina. Os estudos por hibridização *in situ* fluorescente (FISH) com sondas aprimoradas, capazes de mensurar 200 células em intérfase, podem ser feitos usando sangue periférico e resultam em taxas de falso-positivos abaixo de 2% a 3%. A reação em cadeia da polimerase quantitativa (QPCR) mensura a proporção entre os RNA mensageiros de BCR-ABL (anormal) e de ABL. Uma taxa de BCR-ABL/ABL inferior a 0,1%, redução de cerca de 3 “log” da doença, foi associada a um risco bastante baixo de recidiva da LMC na terapia com imatinibe. Isto é agora referido como uma resposta molecular maior. Uma análise QPCR negativa (*i.e.*, níveis de BCR-ABL indetectáveis, geralmente menores que 10^{-5} até 10^{-6}) pode ser muito dependente da técnica utilizada e ser referida como uma *resposta molecular completa*.

O monitoramento da resposta às terapias baseadas no imatinibe requer uma análise de medula óssea antes da terapia (para determinar os percentuais de blastos e basófilos e evolução clonal), uma vez a cada 6 a 12 meses (para avaliar e confirmar a resposta citogenética completa) e a cada 1 a 3 anos nos casos com respostas citogenéticas duráveis e completas confirmadas (procurar por anormalidades cromossômicas em células tanto Ph-positivas quanto Ph-negativas). O monitoramento pode então continuar por meio de estudos de FISH ou QPCR em sangue periférico a cada 6 meses (ou, mais frequentemente, a cada 3 meses, caso existam preocupações sobre os aumentos significativos e consistentes nos níveis de QPCR). A frequência do monitoramento depende do plano de tratamento e é mais comum em pacientes jovens e mais rara em pacientes muito idosos.

Define-se “resistência” à terapia com imatinibe quando se observa 100% de positividade para Ph após 6 meses de terapia, positividade de Ph acima de 35% após 12 meses de terapia, ou recidiva citogenética ou hematológica. Uma QPCR positiva em um paciente com resposta citogenética completa não é, por ora, uma indicação de resistência ao imatinibe ou de uma alteração da terapia. A taxa de resistência ao imatinibe nas LMC em fase crônica é de menos de 4% por ano; para aqueles pacientes que obtêm uma resposta citogenética completa, a taxa de resistência além do ano 3 da terapia com o imatinibe é de 1% ou menos, sugerindo a estabilidade durável de uma resposta citogenética completa. Vários mecanismos de resistência foram identificados;

o mais comum é a mutação no domínio quinase BCR-ABL. Mais de 50 mutações diferentes foram descritas e podem envolver qualquer dos domínios importantes da estrutura, incluindo a área onde ATP se liga, a alça P, e o domínio catalítico, assim como os aminoácidos por onde o imatinibe entra em contato com o BCR-ABL. Diferentes mutações têm uma considerável variabilidade no que diz respeito à resistência ao imatinibe. Algumas mutações são ligeiramente superadas por concentrações mais altas do imatinibe normalmente necessárias para inibir a forma tipo selvagem; outras são completamente insensíveis ao imatinibe. Análise da mutação é útil em pacientes com resistência ao imatinibe para identificar aqueles com a mutação *T315I*, que não respondem ao imatinibe ou a inibidores de tirosina quinase de segunda geração, (dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe) e que devem ser considerados para o transplante de células-tronco alogênico ou a terapia com inibidores seletivos de *T315I*. Além disso, o conhecimento da sensibilidade de diferentes mutações, como determinado pela IC_{50} para determinados agentes, pode ajudar a selecionar o inibidor da tirosina quinase. Estudos de mutações também podem ser úteis em pacientes que desenvolvem resistência ou recidiva citogenética ou hematológica na terapia com imatinibe.

Perpectivas futuras

Dois novos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, o nilotinibe e o dasatinibe, são agora aprovados para o tratamento da LMC após falha ao imatinibe. Outros inibidores (bosutinib) estão sob investigação, com resultados promissores. Três estudos randomizados estão em andamento, comparando inibidores de segunda geração mais potentes, o nilotinibe, o dasatinibe e o bosutinibe, contra imatinibe (tratamento padrão) em pacientes com LMC recém-diagnosticada. Dados preliminares sugerem que eles podem melhorar significativamente as principais taxas de resposta citogenética completa e molecular, bem como reduzir a taxa de transformação para as fases acelerada e blástica.[5,6] Igualmente importantes são os inibidores de tirosina quinase de “terceira geração”, como os inibidores de tirosina quinase AP24534, que também são ativos contra a LMC com a mutação *T315I*. Outros agentes anti-LMC ativos em desenvolvimento incluem o omacetaxine (antes conhecido como *homoharringtonine*), a decitabina (um agente hipometilante) e formulações de interferon pegilado. As estratégias imunoterapêuticas, incluindo vacinas, podem melhorar a erradicação de doença residual mínima, potencialmente eliminando a necessidade de terapia indefinida com imatinibe. A compreensão mais aprofundada da fisiopatologia e dos eventos sucessivos a BCR-ABL ajuda no desenvolvimento racional de novas estratégias que possam combatê-los. Tais estratégias incluem inibidores de vias envolvendo Raf, farnesilação de proteínas, mTOR, JAK/STAT, proteossoma, MEK/ MAPK, PI3K/AKT ou outros.

Prognóstico

A terapia com imatinibe revolucionou o tratamento da LMC. Em casos de LMC recém-diagnosticada, a terapia com imatinibe está associada a uma taxa de sobrevida de 7 anos

estimada em 86% (94% caso as mortes não por LMC sejam censuradas). Se esta tendência favorável continuar com um acompanhamento mais prolongado, o tempo mediano de sobrevida na LMC pode exceder 25 anos. Durante os primeiros 7 anos de acompanhamento, a mortalidade anual tem sido de cerca de 2%. Muitos dos fatores prognósticos bem-estabelecidos na LMC (p. ex., idade mais avançada, esplenomegalia, presença de fibrose medular, deleção de 9q) perderam grande parte de sua importância desde o advento da terapia com o imatinibe. Com o transplante de células-tronco alogênico, esperam-se taxas de cura de 40% a 80% em pacientes com LMC em fase crônica, 15% a 40% em pacientes com LMC em fase acelerada e de 5% a 20% naqueles com LMC na fase blástica.

Leucemia mielomonocítica crônica

Definição e epidemiologia

Embora se assemelhe superficialmente à LMC em sua apresentação clínica e morfológica, a LMMC deve ser considerada como entidade separada, em razão de seus aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos específicos. A LMMC é uma entidade híbrida, manifestando proliferação das séries monocíticas mieloides e displasia das séries eritroides-megacariocíticas. Os pacientes com LMMC são mais velhos (idade mediana de 65 a 70 anos) que a maioria dos pacientes com LMC.

Fisiopatologia

Os achados citogenéticos nos pacientes com LMMC são normais ou envolvem um cromossomo 8 adicional ou achados diferentes do cromossomo Ph. Os pacientes portadores de LMMC possuem mutações em RAS em 40% a 60% dos casos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Em geral, os pacientes apresentam-se com sintomas relacionados com anemia e trombocitopenia (fadiga, sangramentos). Outras características típicas incluem esplenomegalia, leucocitose e monocitose. Os infiltrados em órgãos (linfonodos, pele, fígado) são menos comuns. A basofilia e a trombocitose não são características presentes ao diagnóstico.

Tratamento e prognóstico

O transplante de células-tronco alogênico (Capítulo 181), única modalidade curativa, deve ser considerado como terapia de primeira linha para os pacientes candidatos. Outras terapias incluem a hidroxiureia para controlar a leucocitose; eritropoietina para atenuar a anemia; azacitidina ou decitabina (ambas aprovadas pelo U.S. Food and Drug Administration [FDA] para o tratamento de LMMC); topotecan e citarabina, ou outros regimes intensivos anti-LMA (Capítulo 189), para a transformação de LMMC; esplenectomia para esplenomegalia sintomática e/ou hiperesplenismo; e agentes em pesquisa.

Os maus fatores prognósticos consistem na presença de anemia (hemoglobina <10 g/dL), trombocitopenia e a presença de mais de 5% de blastos. O tempo mediano de sobrevida é de 12 a 18 meses.

Leucemia de células pilosas

Definição e epidemiologia

A leucemia de células pilosas (LCP) é uma doença linfoproliferativa de células B indolente e incomum (1% a 2% de todas as leucemias). A idade mediana ao diagnóstico é de 50 anos, havendo uma preponderância pelo sexo masculino de 4:1.

Fisiopatologia

A célula de origem da LCP é o linfócito B, conforme documentado pela demonstração dos rearranjos dos genes das cadeias leve e pesada da imunoglobulina. As células pilosas apresentam CD19, CD20, CD11C, CD103, FMC7 e CD22, mas não CD21, CD5, CD10 ou CD23. As células demonstram um excesso de cadeias leves κ ou λ. As células também apresentam o CD25 (TAC), o receptor de interleucina-2 (IL-2) de baixa afinidade. Os elevados níveis do receptor de IL-2 solúvel (>5 vezes o normal) estão presentes nos soros de quase todos os pacientes com LCP, sendo que níveis extremamente elevados são encontrados em muitos casos. Um número de diferentes anormalidades citogenéticas foi descrito na LCP, mas nenhuma parece estar consistentemente presente, e todas foram descritas de modo igual em outras malignidades hematológicas. A disfunção imune varia amplamente na LCP. A monocitopenia é universal; os linfócitos B e T estão decrescidos em número; a razão de CD4/CD8 (T- “helper”/T-supressor) está geralmente invertida; e o teste de reatividade cutânea para um antígeno de memória está prejudicado, assim como a citotoxicidade celular dependente de anticorpos. A imunidade humoral é relativamente preservada, com níveis normais de imunoglobulina. A falha da medula na LCP pode ser devida em parte a fatores inibitórios (p. ex., fator de necrose tumoral – TNF) produzidos pelo infiltrado leucêmico, pois em geral a pancitopenia é mais acentuada do que seria esperado pelo grau de infiltração leucêmica.

Manifestações clínicas

A maior parte dos pacientes apresenta-se com pancitopenia e esplenomegalia. Os pacientes podem também queixar-se de fadiga, febre, perda de peso, além de apresentar infecções secundárias repetidas, devido à neutropenia. A leucocitose é incomum e a linfadenopatia, rara. A anemia está presente em até 85% dos pacientes, enquanto a leucopenia e trombocitopenia estão presentes em 60% a 75%. As citopenias são causadas pela combinação da falha da medula óssea, em virtude da infiltração pela doença e também pelo hiperesplenismo. Os pacientes podem apresentar infecções repetidas e, raramente, uma vasculite sistêmica que se assemelha a poliarterite nodosa. Embora as infecções bacterianas ocorram, como seria esperado com a neutropenia, os pacientes com LCP têm uma predileção para desenvolver tuberculose, infecções micobacterianas

atípicas e infecções fúngicas, talvez relacionadas com a monocitopenia grave, que é característica dessa doença.

Diagnóstico

Em conjunção com as características clínicas descritas, o exame cuidadoso do esfregaço do sangue periférico pode revelar as ocasionais células típicas com projeções citoplasmáticas, dando origem ao nome *leucemia de células pilosas* (Fig. 190-5). As células pilosas têm de 10 a 15 mm de diâmetro, citoplasma azul-claro, núcleo com estrutura de cromatina frouxa e presença de um ou dois nucléolos indistintos. De modo geral, os aspirados de medula óssea são inadequados, devido à elevada deposição de reticulina, colágeno e fibrina. A biópsia de medula óssea é normalmente necessária. O envolvimento da medula óssea é intersticial ou manchado e o infiltrado caracteriza-se por núcleos largamente espaçados em razão do citoplasma abundante, dando origem à aparência de "ovo frito" comumente descrita.

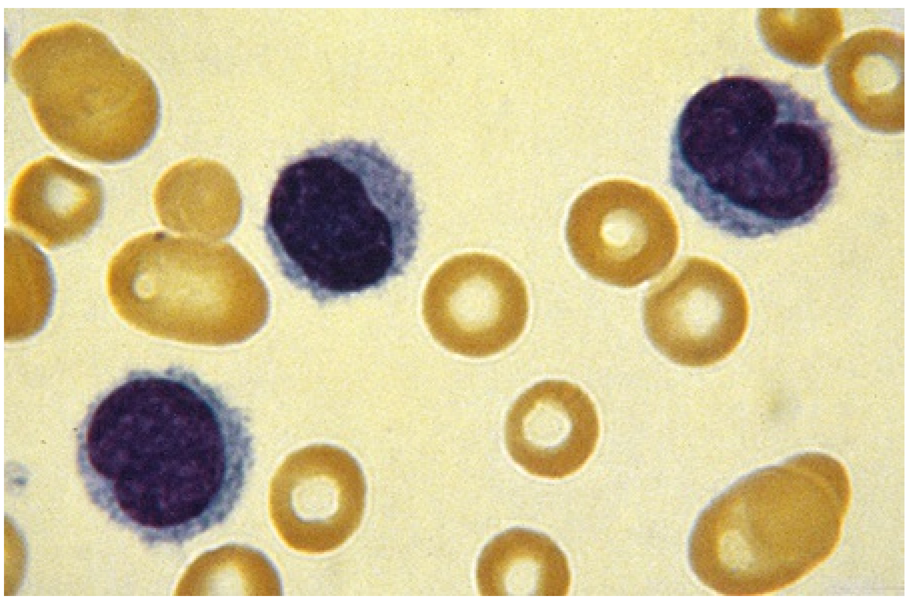

FIGURA 190-5 Leucemia de células pilosas.
Esfregaço periférico mostra as células pilosas com citoplasma cinza-azulado, projeções finas como cabelo (lembrando ondulações) e núcleos ovais ou levemente indentados com cromatina frouxa e nucléolos indistintos. (Cortesia de Andrew Schafer, MD.)

As células pilosas apresentam uma forte reação citoquímica para a fosfatase ácida (isoenzima 5) em 95% dos casos, uma reação que é resistente ao efeito inibitório do ácido tartárico (TRAP). Outras doenças linfoproliferativas são raramente TRAP-positivas. A microscopia eletrônica claramente demonstra as projeções microvilares. Em geral, os complexos ribossômico-lamelares, os quais são característicos, mas não diagnósticos de LCP, podem ser identificados. A marcação para peroxidase é negativa e a atividade de lisozima está ausente nas células pilosas, diferenciando tais células, portanto, dos monócitos.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial deve distinguir a LCP do linfoma (Capítulo 191) ou da LLC, a qual pode se manifestar com esplenomegalia predominante e linfadenopatia mínima. Alguns pacientes com síndrome mielodisplásica (Capítulo 188) ou síndrome mieloproliferativa (Capítulo 169) apresentam esplenomegalia e pancitopenia com apenas poucas células atípicas. Os pacientes com outras enfermidades, tais como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) e outras desordens autoimunes, leucemias pró-linfocíticas de células B e T (ver adiante), esplenomegalia infiltrativa (Capítulo 171) ou tuberculose (Capítulo 332), podem apresentar esplenomegalia e citopenia, mas estes diagnósticos são geralmente determinados a partir de histórico, exame físico e testes apropriados de sangue e medula óssea. A esplenomegalia, a citopenia e a medula não aspirável compreendem um alto índice de suspeita de LCP em um homem de meia-idade. Por vezes, a esplenectomia e a biópsia linfonodal são necessárias para estabelecer o diagnóstico em casos difíceis. Os casos de variantes de LCP manifestam-se com contagens de leucócitos mais elevadas, são negativos para TRAP, possuem nucléolos proeminentes e são apenas ocasionalmente positivos para anticorpos anti-CD25. Variantes de LCP respondem um pouco pior aos agentes que são normalmente eficazes no tratamento da LCP típica.

Tratamento Rx

Uma pequena proporção (<5%) dos pacientes com LCP não requer terapia. Estes pacientes possuem citopenias leves, não são dependentes de transfusão, não possuem histórico de infecções e têm nível baixo de infiltração medular pelas células pilosas.

A 2-clorodesoxiadenosina (cladribina), um análogo de adenosina resistente à desaminação pela adenosina desaminase, produz remissão completa em mais de 80% dos pacientes de LCP após um único curso de 0,1 mg/kg/dia por 7 dias administrado por infusão intravascular contínua, e é atualmente a terapia de primeira linha recomendada. As remissões são duradouras e os pacientes que recidivam, em geral, obtêm uma segunda remissão após um retratamento com cladribina. A droga é bem tolerada, com baixa taxa de infecção. Apesar da supressão a longo prazo das contagens de linfócitos CD4 + , parece não haver aumento das infecções oportunistas ou malignidades secundárias tardias.

A desoxicoformicina (pentostatina; 4 mg/m^2 semanalmente ou a cada 2 semanas por até 6 meses), um inibidor da adenosina desaminase, leva à remissão completa em 70% a 80% dos pacientes. A resposta ao tratamento é rápida e o fármaco é ativo em pacientes medicados anteriormente com IFN. A toxicidade inclui náusea e vômitos, infecção, disfunções hepáticas e renais, conjuntivite e fotossensibilidade, apesar de, na maioria dos casos, muito leves.

O interferon leucocitário humano (HuIFN) ou r-IFN-α melhora rapidamente os níveis de granulócitos, plaquetas e hemoglobina (1 a 3 meses), reduz o tamanho esplênico e diminui o infiltrado medular. As contagens de células em sangue periférico retornam ao normal em 80% dos casos, mas a remissão completa é incomum. Além disso, quando o tratamento é descontinuado, a recidiva ocorre dentro de 1 a 2 anos.

O rituximabe, um anticorpo monoclonal que tem como alvo o CD20, também pode produzir respostas; oito infusões semanais parecem ser mais eficazes do que quatro.

Duas imunotoxinas podem produzir respostas em pacientes refratários. A LMB2 é composta pela porção Fc do anticorpo antiTAC ligada a uma exotoxina de *Pseudomonas*. A BL22 também contém exotoxina de *Pseudomonas* ligada a um anticorpo visando a CD22. Recomenda-se a esplenectomia principalmente para os pacientes com infartos esplênicos ou esplenomegalia grave.

Prognóstico

Espera-se que mais de 85% a 90% dos pacientes tratados com 2-cladribina ou pentostatina estejam vivos após 10 anos.

Leucemia linfocítica crônica

Definição

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa manifestada por uma expansão clonal de linfócitos maduros. As células acumulam-se na medula óssea, nos linfonodos, no fígado, no baço e, ocasionalmente, em outros órgãos.

Epidemiologia

A LLC é a leucemia mais comum (um terço dos casos) no mundo ocidental e é duas vezes mais comum do que a LMC. A enfermidade ocorre raramente em pessoas abaixo de 30 anos; a maioria dos pacientes com LLC tem mais de 60 anos. A incidência da LLC aumenta exponencialmente com o tempo; aos 80 anos, a taxa de incidência é de 20 casos a cada 100.000 indivíduos por ano. A relação homem-mulher é de aproximadamente 2:1. A incidência da LLC entre os asiáticos no Japão ou na China é de apenas 10% daquela observada nos Estados Unidos e em outros países ocidentais. Observam-se taxas de incidência intermediárias em indivíduos de origem hispânica.

A causa da LLC é desconhecida. A radiação ionizante e os vírus não foram associados à LLC, embora recentemente a infecção por hepatite C tenha sido associada ao linfoma esplênico com linfócitos vilosos (outra enfermidade indolente de células B). O agrupamento familiar da LLC é mais comum do que em outras leucemias; os parentes em primeiro grau de pacientes possuem um risco duas a quatro vezes mais elevado e desenvolvem LLC quando mais jovens, comparativamente à população em geral (perspectiva). Agricultores apresentam incidência mais alta de LLC do que pessoas em outras ocupações, levantando a questão sobre o possível papel etiológico de herbicidas e pesticidas. O “Agente Laranja”, arma química usada no Vietnã, tem sido associado ao desenvolvimento de LLC.

Fisiopatologia

As células da leucemia em LLC são homogêneas e possuem aparência de linfócitos maduros normais. Porém, documenta-se a clonalidade pela presença de rearranjos do

gene de imunoglobulina e pela restrição para apenas as cadeias leves κ ou γ na superfície celular. As células apresentam baixa intensidade de imunoglobulina monoclonal de superfície (SmIg; geralmente imunoglobulina M [IgM] ± IgD), assim como os antígenos pan-células B CD19, CD20, CD23 e CD24 em quase todos os casos e CD21 (que inclui o receptor do vírus Epstein-Barr e o componente C3D do complemento) em mais de 75% dos casos. Quase todas as células exibem antígeno Ia, receptores para o fragmento Fc da IgG e formam, de maneira espontânea, rosetas com eritrócitos de camundongo. Outros antígenos de células T estão ausentes. O antígeno CD25 (TAC, receptor de IL-2) encontra-se positivo em cerca de 25% dos casos. As células T estão elevadas em número ao diagnóstico, e a proporção CD4/CD8 está normalmente invertida, devido a um relativo aumento maior nas células $CD8^+$. A proporção CD4/CD8 declina durante a progressão da doença e após a terapia. As células T possuem baixa resposta a mitógenos de células T e reações de hipersensibilidade tardias a antígenos de memória reduzidos. Entretanto, estas funções de células T podem ser prejudicadas por fatores produzidos pelas células da LLC, em razão de as células T purificadas terem resposta normal aos mitógenos de células T.

Genética

A análise citogenética padrão identifica anormalidades em 40% a 50% dos casos de LLC, mas as células de LLC possuem uma baixa atividade mitótica. Por FISH, a probabilidade de detectar anormalidade aumenta para 80%. A deleção de 13q é a anormalidade mais comum; outras anormalidades incluem deleção de 11q (15% a 20%), trissomia do 12 (15% a 20%) e deleção de 17p (5% a 10%). A deleção de 17p aumenta em frequência com a progressão da doença, recorre após a terapia e está associada a um prognóstico muito ruim. A deleção de 11q é também associada a um pior prognóstico, enquanto a deleção de 13q, se presente como a única anormalidade, está associada a um prognóstico favorável.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com LLC é assintomática, e diagnostica-se a doença quando a linfocitose absoluta é notada no sangue periférico (Fig. 190-6) durante a avaliação de outras enfermidades ou quando o paciente é submetido a um exame físico de rotina. Sintomas como fadiga, letargia, perda do apetite, perda de peso e redução da tolerância ao exercício não são específicos. Muitos pacientes apresentam linfonodos aumentados. Os sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso) raramente estão presentes no início, e sua presença em estágios mais avançados da doença sugere a transformação para linfoma de grandes células. As infecções mais comuns são sinopulmonares. À medida que a doença progride, a frequência de neutropenia, a deficiência de células T e a hipogamaglobulinemia acentuam-se, resultando em infecções por bactérias Gram-negativas, fungos e vírus, como herpes-zóster e herpes simples.

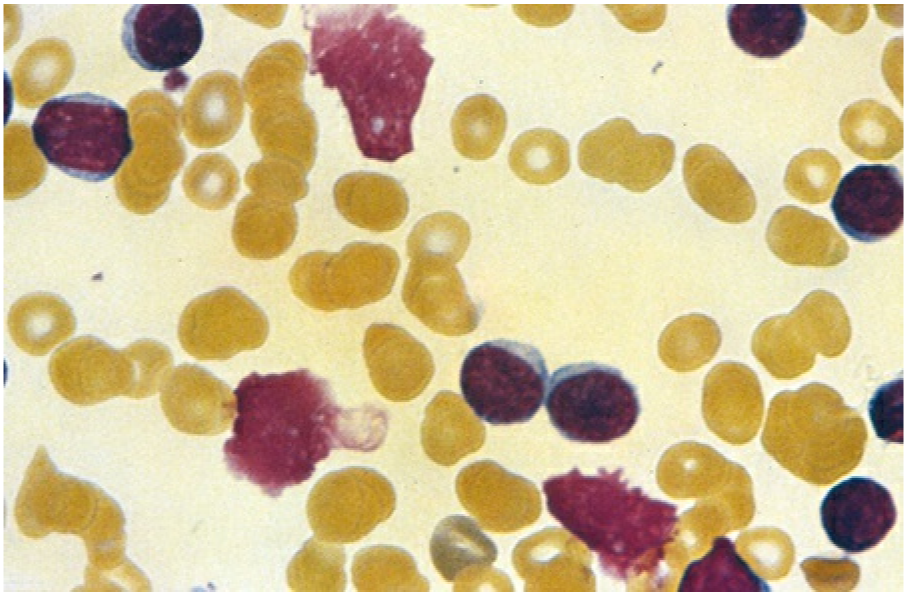

FIGURA 190-6 Leucemia linfocítica crônica.
Esfregaço periférico mostra que os leucócitos predominantes são “normais”, os linfócitos parecem maduros, com ocasionais células “manchadas”. (Cortesia de Andrew Schafer, MD.)

Os achados físicos principais relacionam-se com a infiltração do sistema reticuloendotelial. A linfadenopatia com linfonodos discretos, elásticos e com mobilidade está presente em dois terços dos pacientes ao diagnóstico. Mais adiante, quando os linfonodos crescem, eles podem se aglomerar. O aumento do fígado ou do baço é mais raro ao diagnóstico (cerca de 10% e 40% dos casos, respectivamente), mas ocorre mais frequentemente com a progressão. A infiltração do sistema nervoso central pela LLC é rara, e os sintomas de sistema nervoso central são mais propensos de serem causados por infecções oportunistas, tais como a criptococose ou a listeriose.

Diagnóstico

A LCC caracteriza-se por contagens linfocitárias absolutas acima de 5.000–600.000/μL no sangue periférico, com documentação de fenótipo B. Mesmo com contagens de leucócitos acentuadamente elevadas, os sintomas de hiperviscosidade são incomuns, provavelmente em razão do tamanho diminuto e da maleabilidade das células. A anemia (hemoglobina <11 g/dL) apresenta-se em 15% a 20% dos pacientes ao diagnóstico, e a trombocitopenia (contagem de plaquetas <100.000/μL), em 10%. No entanto, a substituição da medula óssea e o hiperesplenismo, os quais são observados na doença progressiva e avançada, aumentam a frequência da anemia e da trombocitopenia. Em geral, a anemia é normocrômica e normocítica, e a contagem de reticulócitos é normal, a menos que o paciente possua anemia hemolítica autoimune (Capítulo 163), a qual costuma resultar do desenvolvimento de um anticorpo IgG moderadamente reativo. Defeitos imunológicos são frequentes e variam de imunossupressão a autoimunidade. O diagnóstico da anemia hemolítica autoimune, que ocorre em 10% dos casos, é confirmado por um teste de Coombs direto positivo (80% a 90% dos casos), reticulocitose, concentração de haptoglobina sérica baixa e nível elevado de bilirrubina sérica não conjugada. Em tais pacientes, a hiperplasia eritroide reativa como uma resposta à hemólise pode estar mascarada na medula óssea pela acentuada infiltração linfocítica. A hemólise por

crioaglutininas raramente ocorre na LLC. A trombocitopenia autoimune (púrpura trombocitopênica imune; Capítulo 175) pode ser diagnosticada em 10% a 15% dos casos. Os anticorpos que ocasionam a destruição de células vermelhas e plaquetas não são produzidos pelas células da LLC, e o mecanismo para as manifestações autoimunes é desconhecido. A aplasia pura de células vermelhas (Capítulo 171) é outra causa subestimada de anemia na LLC.

Os linfócitos na LLC são indistinguíveis dos pequenos linfócitos B normais, seja pela microscopia óptica seja pela eletrônica (Fig. 190-6). Nos aspirados de medula óssea, a proporção dos linfócitos é maior do que 30% e pode atingir 100%. Quatro padrões de infiltração de linfócitos na biópsia de medula óssea ocorrem: nodular (15%), intersticial (30%), misto entre nodular e intersticial (30%) e difuso (35%). A maioria dos casos em estágio inicial apresenta um dos três primeiros padrões; a histologia difusa é comum na doença em estágio avançado e torna-se mais proeminente com a evolução da enfermidade. Um padrão histológico difuso confere um prognóstico ruim, independentemente do estágio da doença.

Diagnóstico Diferencial

Existem muitas enfermidades que podem ocasionar a linfocitose, incluindo coqueluche (Capítulo 321), citomegalovírus (Capítulo 384), mononucleose por vírus Epstein-Barr (Capítulo 385), tuberculose (Capítulo 332), toxoplasmose (Capítulo 357), desordens inflamatórias crônicas e síndromes autoimunes. Caso persista a dúvida, os estudos imunofenotípicos e moleculares podem distinguir a linfocitose monoclonal na LLC da proliferação policlonal de células T e B em outras enfermidades.

Em cerca de 5% dos indivíduos com contagens de sangue normal e em 62% dos indivíduos com 80 anos de idade, são encontradas células B clonais com fenótipo de LLC. Em pacientes com mais de 4.000 linfócitos/mL, cerca de 45% têm LLC, cerca de 40% apresentam linfocitose reativa, e cerca de 15% têm células B clonais com fenótipo de LLC. Esse achado confere um risco de 1,1% por ano de desenvolvimento de LLC. Em pacientes diagnosticados com LLC, células B clonais estavam previamente presentes no sangue periférico em 98% dos pacientes, às vezes, muitos anos antes do diagnóstico.

Outras Leucemias Linfocíticas Crônicas

O diagnóstico diferencial mais difícil é entre outros distúrbios linfoproliferativos, tais como leucemia pró-linfocítica (LPL), linfoma esplênico com linfócitos vilosos, LCP, fase leucêmica do linfoma de células do manto e macroglobulinemia de Waldenström. Ainda que certas características clínicas sejam mais comuns em algumas dessas enfermidades (p. ex., esplenomegalia intensa com mínima ou nenhuma linfadenopatia na LPL, linfoma esplênico e LCP *versus* linfadenopatia extensiva com ou sem esplenomegalia na LLC), nenhuma dessas características é específica. O diagnóstico diferencial depende bastante, portanto, dos aspectos histopatológicos e, mais especificamente, dos imunofenotípicos (Tabela 190-2).

Tabela 190-2

Diagnóstico diferencial de distúrbios linfoproliferativos indolentes

				Marcadores Positivos*			
DOENÇA	LINFADENOPATIA (%)	ESPLENOMEGALIA (%)	CÉLULAS DE ORIGEM (B/T)	SmIg	CD5	CD19, CD20 (%)	OUTRO
Leucemia linfocítica crônica (LLC)	75	50	B (20:1)	Fraca	>90%	≥90	Receptor de eritrócitos de camundongo
Leucemia pró-linfocítica (LPL)	33	95	B (4:1)	Forte	LPL de células T	75	FMC-7
Leucemia de células pilosas	<10	80	B (T raro)	Forte	—	>90	CD25, CD11C, CD103
Linfoma (fase leucêmica)	90	90	B (T raro)	Forte	Alguns	>90	CD10
Linfoma esplênico com linfócitos vilosos	10	80	B	Forte	20%	>90	FMC-7, CD22
Macroglobulinemia de Waldenström	33	33	Todos B	Fraca	Alguns	Muitos	CD38, PCA-1
Linfocitose de células granulares grandes	10	10	Todos T	Ausente	—	—	CD2, CD3, CD8

*CD2 = célula pan-T; CD3 = célula pan-T madura; CD5 = célula pan-T, célula LLC B; CD8 = célula T (supressor citotóxico); CD10 = célula B precoce; CD11C = célula pilosa, célula T ativada, célula NK; CD19 = célula pan-B precoce; CD20 = célula pan-B; CD25 = receptor de interleucina-2 de baixa afinidade; CD38 = célula B ativada, timócito, plasmócito; FMC-7 = LPL, leucemia de células pilosas; PCA-1 = plasmócitos; SmIg = imunoglobulina monoclonal de superfície.

Leucemia Pró-linfocítica

A LPL é uma doença pouco comum (<5% da incidência de LLC), e suas características de esplenomegalia em abundância, linfadenopatia mínima e grande contagem de leucócitos (em geral >100.000/μL), com 10% a 90% das células sendo pró-linfócitos, diferenciam esta enfermidade de uma LLC de células B típica. Os pró-linfócitos são células maiores que possuem um nucléolo distinto e apresentam FMC-7. A relação homem-mulher é de 4:1, e a idade média ao diagnóstico é de 70 anos. A sobrevida é mais reduzida do que na LLC (mediana de 3 anos), e a resposta a terapias normalmente utilizadas contra LLC é baixa. Um pico monoclonal, normalmente IgG ou IgA, está presente em um terço dos casos. Ocasionalmente, a imunoglobulina na superfície das células é IgG ou IgA, e não IgM ± IgD, como na LLC. Várias anormalidades cariotípicas foram descritas na LPL, incluindo t(11;14)(q13;q32). As deleções de 11q3, 23 e 17p são mais comuns em LPL de células B do que na LLC. Encontram-se anormalidades no oncogene *TP53* em 75% dos casos de LPL de células B. Um quinto dos casos de LPL apresenta um fenótipo de células

T.

Linfoma Linfocítico de Pequenas Células

O linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) compartilha características histopatológicas e imunofenotípicas com a LLC, diferindo apenas na ausência de linfocitose no sangue periférico. A medula óssea no LLPC pode ou não possuir mais de 30% de linfócitos. A proteína de adesão LFA-1 é muito mais comum nas células de LLPC do que nas de LLC. Ocasionalmente, outros linfomas, como os linfomas foliculares ou de células do manto (Capítulo 191), manifestam uma fase leucêmica em sua apresentação inicial. As células do linfoma folicular estão geralmente clivadas sob a microscopia de luz, possuem forte inclinação para SmIg e são positivas para FMC-7 e CD10. A biópsia de linfonodos deve ser realizada para identificar estes casos com maior precisão. A presença de células do linfoma no sangue, em linfoma folicular, é mais comum na doença avançada. Normalmente, o linfoma folicular costuma ser identificado pela presença da translocação t(14;18) e consequente rearranjo de *BCL2*, ambos raros na LLC. Em geral, a contagem de leucócitos na macroglobulinemia de Waldenström (Capítulo 198) é muito mais baixa do que a encontrada na LLC (<10.000/μL), e muitos pacientes são leucopênicos. As células possuem aspecto plasmacitoide e positividade para CD38 e PCA-1, além de mais SmIg e Ig citoplasmática. Um pico plasmático de IgM monoclonal está presente em quase todos os casos de macroglobulinemia de Waldenström, mas é incomum na LLC.

Leucemias de Células T

A manifestação clínica predominante na síndrome de Sézary (um distúrbio maligno de células T $CD4^+$ relacionado com a micose fungoide) é a eritrodermia esfoliativa crônica acompanhada por baixo número de células T monoclonais circulantes. O diagnóstico diferencial clínico e laboratorial da LLC não são complicados. Outros distúrbios malignos de células T com envolvimento de sangue periférico são leucemia/linfoma de células T do adulto e a linfocitose de células granulares grandes, também denominada distúrbio linfoproliferativo granular grande, linfocitose de células T com neutropenia ou síndrome da linfocitose gama-T. A leucemia-linfoma de células T do adulto está associada a um retrovírus (vírus linfotrópico T humano I) e é comum no Japão e no Caribe, e frequentemente se manifesta com lesões ósseas líticas e hipercalcemia. Nos distúrbios linfoproliferativos granulares grandes de células T, a contagem absoluta de linfócitos é geralmente baixa (<5.000/μL), com fenótipos $CD2^+$, $CD3^+$, $CD8^+$ e $CD16^+$ (T-supressor) – células gama-T. Esses pacientes costumam ter esplenomegalia, neutropenia e sintomas semelhantes aos da artrite reumatoide. Um subtipo, a linfocitose granular grande de células *natural killer* (NK), apresenta um fenótipo de células NK ($CD16^-$) e nenhuma evidência molecular de rearranjo do receptor de células T. Os linfócitos possuem citoplasma abundante e grânulos azurofílicos. Na maioria dos pacientes, nota-se um curso benigno, embora infecções repetidas possam ocorrer.

Estadiamento e Fatores Prognósticos

A história natural da LLC é heterogênea, com tempos de sobrevida variando de 2 a 20 anos após o diagnóstico. Pode ser usado qualquer um de dois sistemas de estadiamento validados. O sistema de estadiamento Rai (1975) define cinco estádios e é mais frequentemente utilizado nos Estados Unidos, enquanto o sistema Binet (1981) define três estágios e é mais frequentemente utilizado na Europa (Tabela 190-3). Os pacientes com anemia e trombocitopenia (estágios Rai III e IV, Binet C) possuem um pior prognóstico; os pacientes apenas com linfocitose (Rai 0, alguns pacientes Binet A) possuem excelente prognóstico. Um grupo de pacientes com contagens de linfócitos abaixo de 30.000/μL, hemoglobina acima de 13 g/dL, contagem de plaquetas acima de 100.000/μL, menos de três áreas nodais envolvidas e tempo de duplicação de linfócitos acima de 12 meses, foi descrito como portador de LLC "latente", com sobrevida igual à de uma população com idade e sexo equivalentes. Os pacientes tendem a progredir por meio de estágios, com muitos pacientes desenvolvendo mais sítios de envolvimento com o tempo e, por fim, sofrendo a falha da medula óssea; porém, a anemia e a trombocitopenia podem se desenvolver abruptamente mesmo sem uma destruição mediada por anticorpos ou carga tumoral acentuadamente elevada.

Tabela 190-3

Sistemas de estadiamento Rai e Binet para leucemia linfocítica crônica

ESTÁGIO	LINFOCITOSE	LINFADENOPATIA	HEPATOMEGALIA OU ESPLENOMEGALIA	HEMOGLOBINA (g/dL)	PLAQUETAS × 10^3/ML
SISTEMA DE ESTADIAMENTO RAI					
0	+	−	−	≥11	≥100
I	+	+	−	≥11	≥100
II	+	±	+	≥11	≥100
III	+	±	±	<11	≥100
IV	+	±	±	Qualquer	<100
SISTEMA DE ESTADIAMENTO BINET					
A	+	±	± (<3 grupos linfáticos* positivos)	≥10	≥100
B	+	±	± (≥3 grupos linfáticos* positivos)	≥10	≥100
C	+	±	±	<10†	<100†

*Os três grupos linfáticos são (1) linfonodos cervicais, axilares e inguinais; (2) o fígado; e (3) baço. Cada grupo é considerado um grupo se uni ou bilateral.

†O critério é a hemoglobina <10 g/dL e/ou as plaquetas <100 × 10^3/mL.

Outros fatores adversos são: padrão difuso de infiltrado linfocítico observado por biópsia de medula óssea; anormalidades moleculares, como deleção de 11q ou 17p; idade avançada; sexo masculino; níveis séricos elevados de timidina quinase, β_2-microglobulina e CD23 solúvel; duplicação rápida de linfócitos; uma elevada proporção de linfócitos grandes ou atípicos no sangue periférico e falta de mutações somáticas do gene *VH* nas células de LLC-B, geralmente manifestadas pela presença da proteína ZAP-70 ou CD38.

Tratamento

As principais questões terapêuticas para a LLC são quando tratar e qual regime terapêutico utilizar. Em geral, os pacientes com LLC são mais idosos, e o prognóstico da doença é variável (com alguns estágios precoces sendo estáveis por 10 a 20 anos). O tratamento de LLC em estágio inicial (Rai 0, Binet A) é adiado até que a doença progrida. Em ensaios clínicos randomizados, o tratamento precoce com agentes alquilantes não prolonga a sobrevida e foi associado a um alto risco de desenvolvimento de tumores malignos secundários. Dois grandes estudos clínicos estão atualmente investigando se o tratamento precoce beneficia pacientes assintomáticos com doença de alto risco. Recomenda-se o tratamento dos estágios Rai III e IV (Binet, estágio C), ao momento do diagnóstico, em razão das morbidades associadas a citopenias e ao pouco tempo de sobrevida destes pacientes (mediana de 3 anos). O tratamento da enfermidade em estágio intermediário (Rai, estágios I e II; Binet, estágio B) é recomendado se houver doença sintomática (febre, sudorese, perda de peso, fadiga severa) ou linfadenopatia grave, com ou sem hepatoesplenomegalia.

Terapia Medicamentosa

Quimioterapia

O monofosfato de fludarabina (25 mg/m^2/dia por 5 dias a cada 4 semanas), um análogo da adenosina, é aprovado pelo FDA para o tratamento de LLC recidivante, com taxa de resposta geral de 50% a 60%. A toxicidade dose-limitante é a mielossupressão. Quando utilizado junto com esteroides, o tratamento pode ser complicado por infecções de organismos geralmente associados às síndromes de imunodeficiência envolvendo linfócitos T (p. ex., aquelas causadas por *Pneumocystis jiroveci* ou herpes-vírus). Em um grande estudo clínico de terapia inicial para LLC, a fludarabina proporcionou taxas mais elevadas de remissão parcial e completa, duração mais longa da remissão e melhores taxas de resposta, mas não houve nenhuma vantagem na sobrevida, comparando-se ao clorambucil, a terapia padrão anterior.[7] No entanto, acompanhamentos de 10 anos mostraram um benefício de sobrevida no braço da fludarabina. A cladribina é usada principalmente na Europa, onde ela parece ter eficácia semelhante à fludarabina, e a pentostatina não foi tão estudada na LLC como a LCP.

Antes do advento da fludarabina, regimes de combinação foram baseados em agentes alquilantes e retirados de esquemas usados para tratar o linfoma. O regime CVP (ciclofosfamida, 100 a 300 mg/m^2/dia, via oral, nos 5 primeiros dias; vincristina [Oncovin], 2 mg administrados intravascularmente no primeiro dia, e prednisona, 100 mg administrados oralmente por 5 dias) não possui qualquer vantagem sobre o clorambucil sozinho, geralmente dado em 0,1 a 0,2 mg/kg/dia por 3 a 6 semanas até que os efeitos desejados sejam obtidos ou até que a trombocitopenia ou a neutropenia se desenvolva; a dosagem é então ajustada para a manutenção e é continuada por 6 a 12 meses. Os regimes utilizando ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona com vincristina (CHOP) ou sem vincristina (CAP) produziram taxas de resposta de 50% a

70% em pacientes com doença em estágio C de Binet.

A combinação de fludarabina e ciclofosfamida (FC) foi uma tentativa de melhorar a lógica sobre a eficácia da fludarabina sozinha pela combinação com outro agente mais ativo nesta doença, um agente alquilante. A combinação de FC tem sido comparada à fludarabina sozinha em três ensaios clínicos randomizados.[8-10] Todos estes ensaios mostraram consistentemente uma taxa maior de resposta completa, maior taxa de resposta global e mais longa sobrevida livre de progressão com a combinação de FC.

Após a terapia, muitos pacientes permanecem estáveis por meses e até por anos antes da progressão da doença indicar a necessidade de tratamento adicional. O objetivo do tratamento é atingir uma resposta completa (Tabela 190-4).

Tabela 190-4

Definição da remissão da leucemia linfocítica crônica (LLC): workshop internacional da LLC e critérios do national cancer institute working group

CRITÉRIOS	REMISSÃO COMPLETA	REMISSÃO PARCIAL
Exame físico		
Linfonodos	Nenhum ≥1,5 cm	Mais de 50% de diminuição
Linfonodos	Nenhum ≥1,5 com	≥50% de diminuição
Fígado/baço	Impalpáveis	≥50% de diminuição
Sintomas	Nenhum	N/A
Esfregaço sanguíneo periférico		
Neutrófilos	≥1.500/mL	≥1.500/mL ou ≥50% de aumento de linha de base
Plaquetas	>100.000/μL	100.000/μL ou ≥50% de aumento de linha de base
Hemoglobina	>11 g/dL	>11 g/dL ou >50% de aumento de linha de base
Linfócitos	≤ 4.000/mL	>50% de diminuição
Medula óssea	<30%, sem nódulos B-linfoides	50% de redução no infiltrado ou nódulos B-linfoides

A bendamustina é um potente agente alquilante que tem alguma semelhança estrutural com análogos do nucleosídeo, mas os dados pré-clínicos sugerem que ela não funciona como um análogo do nucleosídeo. A bendamustina foi recentemente aprovada pelo FDA para o tratamento de LLC com base em um estudo randomizado que comparou esse agente com o clorambucil como terapia inicial para pacientes com LLC.[11] Taxas de resposta completa foram mais altas com bendamustina, e a sobrevida sem evolução foi maior. O principal efeito colateral foi a mielossupressão.

Anticorpos Monoclonais

O rituximabe, um anticorpo monoclonal que tem como alvo o antígeno CD20, está associado à taxa de resposta de cerca de 50%, quando oferecido na dosagem padrão (375 mg/m^2 semanalmente por 4 semanas) como terapia inicial para LLC, e a taxas significativamente mais baixas quando utilizado no contexto de resgate, mas as respostas completas são raras em qualquer um dos casos. O maior benefício deste

anticorpo parece ser seu uso em combinação à quimioterapia. Aparentemente, a combinação de fludarabina com rituximabe é melhor do que fludarabina individualmente. Além disso, a sobrevida livre de progressão é melhor do que a vista na coorte histórica. Um regime com três drogas composto de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe parece produzir as melhores e mais duráveis taxas de remissão quando utilizados na terapia de primeira linha. Um estudo recente comparou a atividade de FC à da FRC. Mais de 800 pacientes foram selecionados e suas características foram equilibradas entre os grupos. A combinação FCR produziu um pouco mais de neutropenia do que a FC, mas não houve diferença na incidência de infecções grau 3 ou 4. A taxa de resposta completa e a sobrevida livre de progressão foram significativamente maiores com FCR do que com a quimioterapia sozinha. O alemtuzumabe (CamPath-1H; 30 mg, intravenoso, três vezes por semana, por 4 a 12 semanas), um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD52, está aprovado para o tratamento de LLC refratária a fludarabina. Um terço de tais pacientes atinge a remissão. Recentemente, o alentuzumabe foi comparado ao clorambucil como terapia inicial para pacientes sintomáticos com LLC. O alentuzumabe produziu uma taxa de resposta geral e sobrevida de progressão livre maior.[13]

O ofatumumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a CD20, mas um epítopo diferente do que o rituximabe. Esta droga foi recentemente aprovada pelo FDA para o tratamento de LLC refratária à fludarabina. No estudo, a droga foi administrada por via intravenosa por 8 semanas e depois mensalmente durante 4 meses. A taxa de resposta global nesta população altamente refratária foi de 58%; a média de sobrevida livre de progressão foi de 6 meses, e a sobrevida global média, de 13,7 meses. Como com outros anticorpos monoclonais, os principais efeitos colaterais são reações alérgicas, que tendem a ser mais comuns com nas doses iniciais.

Transplante de Células-tronco

O transplante de células-tronco autólogo não possui benefício comprovado em termos de sobrevida ou controle da doença a longo prazo para a LLC. Os dados sobre o transplante de células-tronco alogênico são limitados aos pacientes jovens com doença refratária, nos quais uma taxa de controle em longo prazo de 40% a 55% já foi descrita. O transplante de células-tronco não mieloablativo, o qual funciona principalmente pelo efeito enxerto-*versus*-leucemia, foi utilizado com certo sucesso em alguns pacientes mais velhos com LLC.

Radioterapia

Na LLC, a radioterapia é usada como paliativo para diminuir massas nodais incômodas ou dolorosamente aumentadas ou em um baço aumentado.

Manifestações Autoimunes e Infecciosas

A anemia hemolítica autoimune e a trombocitopenia imunomediada não se correlacionam intimamente com a atividade da LLC. A prednisona (60 a 100 mg/dia) é indicada como tratamento contra a anemia hemolítica autoimune (Capítulo 163) e para certos casos de trombocitopenia imunomediada (Capítulo 175) na LLC. Se não houver

resposta em 3 a 4 semanas, o tratamento falhou e a dose deve ser reduzida gradualmente por 1 a 2 semanas. Caso uma resposta seja atingida, a dose é reduzida em 25% por semana em 4 semanas. Em geral, os pacientes nos quais os corticosteroides falham respondem à ciclosporina em baixa dose, dada oralmente em 100 mg, três vezes ao dia. Outras opções terapêuticas são esplenectomia, imunoglobulina intravascular, rituximabe e alentuzumabe.

A imunoglobulina intravascular (400 mg/kg, a cada 3 a 4 semanas) reduz significativamente a incidência de infecções nos pacientes com infecções recorrentes e hipogamaglobulinemia. No entanto, o custo desta terapia é elevado.

Prognóstico

Aproximadamente um terço dos pacientes que se apresentam com LLC em estágio inicial não requer terapia e possui a mesma sobrevida de controles equivalentes em idade. As características frequentes de tais pacientes incluem contagem de leucócitos inferior a 30.000/μL, hemoglobina superior a 13 g/dL, padrão não difuso na biópsia de medula óssea e tempo de duplicação de linfócitos lento.

A baixa resposta à terapia é um fator adverso em todas as fases da doença. Conforme a LLC progride, o desenvolvimento da transformação pró-linfocítica (10% dos casos) ou a transformação em linfoma de grandes células denotam um tempo mediano de sobrevida de menos de 6 meses. Outros fatores que podem sugerir transformação são o desenvolvimento de sintomas B ou um nível acentuadamente elevado de lactato desidrogenase, doença ávida por fludesoxiglicose durante a tomografia por emissão de pósitrons. Uma alta incidência de tumores malignos secundários (10% a 20% dos pacientes) ou precede ou sucede o diagnóstico de LLC; os papéis da terapia *versus* a fraca vigilância imune como fatores eventuais não são claros. O câncer de pele, o melanoma e os adenocarcinomas colorretal e pulmonar são comuns. A LLC tende a se desenvolver em pessoas mais idosas; nos casos indolentes, o óbito em geral ocorre devido a enfermidades intercorrentes constatadas neste grupo etário. Os pacientes abaixo de 60 anos e pacientes com doença progressiva quase em sua totalidade falecem em razão da LLC, a princípio por infecções. Em geral, os organismos Gram-positivos causam infecções não fatais no início da LLC, mas grande parte dos óbitos por infecção está associada a infecções bacterianas Gram-negativas ou fúngicas. As infecções com outros organismos oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis*, herpes-vírus e *P. jiroveci*, também podem ser fatais.

Grau A

1. O'Brien, S. G., Guilhot, F., Larson, R. A., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348:994–1004.
2. Hughes, T., Kaeda, J., Branford, S., et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 349:1423–1432.

3. Druker, B., Guilhot, F., O'Brien, S., et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 355:2408–2417.
4. Preudhomme, C., Guilhot, J., Nicolini, F. E., et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 363:2511–2521.
5. Saglio, G., Kim, D. W., Issaragrisil, S., et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362:2251–2259.
6. Kantarjian, H., Shah, N., Hochhaus, N., et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362:2260–2270.
7. Rai, K. R., Peterson, B. L., Appelbaum, F. R., et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343:1750–1757.
8. Eichhorst, B. F., Busch, R., Hopfinger, G., et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006; 107:885–891.
9. Flinn, I. W., Neuberg, D. S., Grever, M. R., et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007; 25:793–798.
10. Catovsky, D., Richards, S., Matutes, E., et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:230–239.
11. Knauf, W. U., Lissichkov, T., Aldaoud, A., et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4378–4384.
12. Hallek, M., Fischer, K., Fingerle-Rowson, G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376:1164–1174.
13. Hillmen, P., Skotnicki, A. B., Robak, T., et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25:5616–5623.

Leituras sugeridas

Bixby, D., Talpaz, M. Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011; 25:7–22. *Análise.*

Cramer, P., Hallek, M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia—what do we need to know? *Natl Rev Clin Oncol*. 2011; 8:38–47. *Análise.*

Hallek, M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010; 23:85–96. *Análise, incluindo fludarabina, bendamustine, alentuzumabe e rituximabe.*

Keating, G. M. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs*. 2010; 70:1445–1476. *Análise.*

Okimoto, R. A., Van Etten, R. A. Navigating the road toward optimal initial therapy for chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18:89–97. *Análise, incluindo imatinibe, nilotinibe, e dasatinibe.*

No Brasil

Até o ano 2000, a exemplo dos principais centros de transplante mundiais, o transplante de medula óssea era a principal terapêutica na leucemia mieloide crônica. Por iniciativa dos centros transplantadores no Brasil, foi feita a validação da classificação de risco do grupo europeu de transplantes de medula óssea. Mais de 1.000 pacientes foram estudados e a sobrevida geral foi de 58% e 55%, respectivamente, na classificação de risco 0-1 e 2, mas significativamente melhor do que aqueles com classificação 3 (44%), 4(36%) e 5-6 (27%). Observou-se, ainda, que idade, intervalo entre diagnóstico e transplante influenciaram de modo significativo a sobrevida livre de doença, a mortalidade e a taxa de recidiva. Recentemente, a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia criou um registro de casos desta doença, no sentido de avaliar epidemiologia e prática assistencial.

Bibliografia

De Souza, C. A., Vigorito, A. C., Ruiz, M. A., et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005 Feb; 90(2):232–237.

191

Linfomas não Hodgkin

Philip J. Bierman and James O. Armitage

Definição

Os linfomas consistem em um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas do sistema imune. O rápido e crescente conhecimento da biologia do sistema imune aumentou a compreensão destas malignidades. Este novo conhecimento, junto com melhores sistemas de classificação e avaliação clínica, levou ao desenvolvimento de novas terapias. Desse modo, há tratamento benéfico para cada paciente portador de linfoma não Hodgkin, e muitos destes pacientes podem ser curados.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, aproximadamente 66.000 novos casos de linfoma não Hodgkin são diagnosticados por ano, sendo o quinto câncer mais comum nos adultos. Estima-se que cerca de 20.000 pessoas morrem com esta doença todos os anos. Os linfomas não Hodgkin correspondem a, aproximadamente, 4% dos novos tumores nos Estados Unidos e resultam em cerca de 4% das mortes por câncer. Nos Estados Unidos, o risco durante a vida de desenvolver um linfoma não Hodgkin é de 2,18% (1 em 46) para os homens e de 1,80% para as mulheres (1 em 56). Em 2002, a taxa de incidência por idade para o linfoma não Hodgkin, nos EUA, era por volta de 23,2 a cada 100.000 homens e de 16,3 a cada 100.000 mulheres. A taxa de incidência aumenta bastante com a idade e é maior em brancos do que em outros grupos étnicos.

As diferenças geográficas na incidência do linfoma não Hodgkin variam até cinco vezes. As maiores taxas são encontradas nos Estados Unidos, na Europa e na Austrália, enquanto as menores taxas encontram- se na Ásia. Mais surpreendente ainda são as diferenças geográficas na incidência de alguns tipos de linfomas não Hodgkin, como linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma nasal de células T extranodal de células NK e leucemia/linfoma de células T do adulto (veja adiante).

Entre a década de 1950 e o início da de 1990, a taxa de incidência do linfoma não Hodgkin nos Estados Unidos cresceu cerca de 3% a 4% ao ano, mas declinou um pouco desde meados da década de 1990. Houve aumento na incidência em homens e mulheres do mundo todo. Estão relacionados parcialmente com o envelhecimento da população (Fig. 191-1) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (Capítulo 400); as exposições ocupacionais e ambientais (p. ex., agrotóxicos) também explicam, em parte, este aumento. Enfim, parte do crescimento pode ser explicada pela melhor capacidade de os patologistas estabelecerem o diagnóstico de linfoma e pelas melhorias nas técnicas de

imagens.

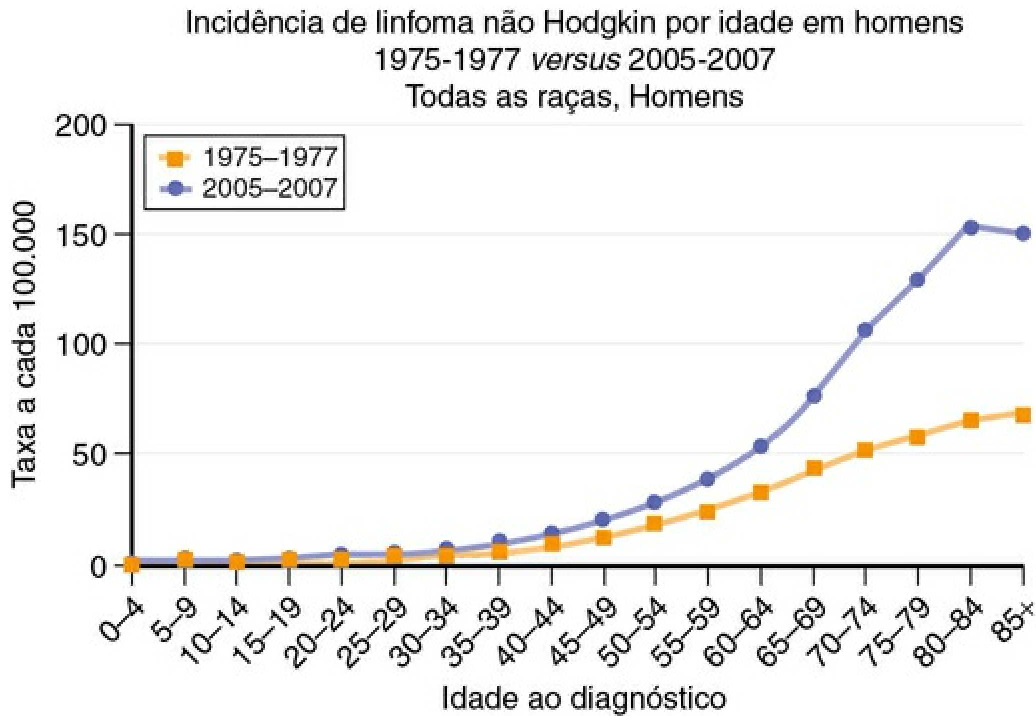

FIGURA 191-1 Incidência de linfoma não Hodgkin por idade em homens, 1975-1977 *versus* 2005-2007. (De the Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program of the National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.)

Fisiopatologia

Na maioria dos casos de linfoma não Hodgkin, desconhece-se a causa, apesar de fatores genéticos, ambientais e agentes infecciosos terem sido implicados (Tabela 191-1).

Tabela 191-1

Fatores associados ao desenvolvimento do linfoma não Hodgkin

Fatores
Distúrbios imunes hereditários
Doença da imunodeficiência combinada severa
Doença da imunodeficiência comum variável
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxia-telangiectasia
Distúrbio linfoproliferativo ligado ao cromossomo X
Distúrbios imunes adquiridos
Transplantes de órgãos sólidos
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
Terapia com metotrexate para disfunções autoimunes
Artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Sjögren
Tireoidite de Hashimoto
Agentes infecciosos
Vírus Epstein-Barr
Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1
Herpes-vírus humano 8
Vírus da hepatite C
Helicobacter pylori
Borrelia burgdorferi
Chlamydia psittaci
Campylobacter jejuni
Exposição ocupacional e ambiental
Herbicidas
Solventes orgânicos
Tinturas de cabelo
Luz ultravioleta
Dieta
Tabagismo

Fatores Genéticos

Foram descritos agrupamentos familiais, e pode haver um risco ligeiramente superior de linfoma não Hodgkin entre irmãos ou parentes de primeiro grau de pacientes portadores de linfoma ou outras malignidades hematológicas. Polimorfismos do fator de necrose tumoral (308G→A) e da interleucina-10 (IL-10) (3575 T→A) estão associados ao desenvolvimento de linfoma difuso de grandes células B.

Anormalidades no Sistema Imune

Diversos distúrbios hereditários elevam o risco de desenvolver um linfoma não Hodgkin em até 250 vezes (Tabela 191-1). Em algumas dessas condições, o linfoma pode estar relacionado com o vírus Epstein-Barr (EBV; Capítulo 385). Por exemplo, os pacientes portadores do distúrbio linfoproliferativo relacionado com o cromossomo X possuem

mutações no gene *SH2D1A*, o qual codifica proteínas que regulam a resposta imune do hospedeiro contra células infectadas por EBV; estes podem desenvolver mononucleose infecciosa fatal ou linfoma não Hodgkin depois de exposição primária ao EBV. Os estados de imunodeficiência adquirida também estão associados a um aumento do risco de linfoma não Hodgkin. Por exemplo, distúrbios linfoproliferativos pós-transplante ocorrem em até 20% dos pacientes que receberam transplantes de órgãos sólidos, relacionados com a proliferação de linfócitos B que foram transformados durante o tratamento imunossupressor. O risco do linfoma não Hodgkin é também mais de 100 vezes maior em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); quase todos os linfomas do sistema nervoso central (SNC) e aproximadamente 50% dos outros linfomas nos pacientes com AIDS estão relacionados com o EBV. Alguns estudos demonstraram uma incidência duas vezes maior de linfomas não Hodgkin em pacientes com artrite reumatoide (Capítulo 272), e o risco de linfomas da zona marginal é cerca de 30 a 40 vezes maior em pacientes com a síndrome de Sjögren (Capítulo 276). Do mesmo modo, observa-se aumento na incidência do linfoma de tireoide em pacientes com tireoidite de Hashimoto (Capítulo 233). Os linfomas de células T do tipo enteropatia estão associados à doença celíaca (Capítulo 142).

Agentes Infecciosos

O EBV está associado à maioria dos distúrbios linfoproliferativos pós- transplante e a muitos linfomas associados à AIDS. Detecta-se este genoma viral em mais de 95% dos casos de linfoma de Burkitt endêmico e em aproximadamente 40% dos casos esporádicos do linfoma de Burkitt e de linfomas associados à AIDS.

Teoricamente, o vírus linfotrópico tipo 1 de células T humanas (HTLV-1; Capítulo 386) é detectável em todos os casos de leucemia/linfoma de células T de adultos. O risco de linfoma é de cerca de 3% em pacientes infectados com HTLV-1; nas áreas endêmicas, até 50% de todos os linfomas não Hodgkin podem estar relacionados com o HTLV-1. Os relatos da associação entre o vírus símio 40 e linfoma não Hodgkin não foram corroborados por pesquisas mais aprofundadas.

O herpes-vírus humano 8 (HHV-8, herpes-vírus relacionado com o sarcoma de Kaposi; Capítulo 400), que está associado à expansão da população de células B, também está associado ao linfoma primário de efusão pleural (veja texto adiante) nos pacientes imunocomprometidos e com a doença multicêntrica de Castleman. Os pacientes que possuem linfoma primário de efusão pleural apresentam frequentemente uma coinfecção com o EBV.

Evidências epidemiológicas relacionaram o vírus da hepatite C (Capítulo 151) com o linfoma linfoblástico e o linfoma esplênico da zona marginal. O estímulo antigênico crônico por este vírus pode levar à emergência de clones de células B malignas.

O *Helicobacter pylori* está associado ao linfoma gástrico (Capítulo 198) da zona marginal extranodal/tecido linfoide da mucosa (MALT). Os pacientes colonizados desenvolvem gastrite partir do estímulo antigênico crônico mediado pelas células T, que respondem aos antígenos do *H. pylori*, fazendo emergir clones de células B malignas. A *Borrelia burgdorferi* (Capítulo 329) foi associada ao linfoma MALT cutâneo. Outras provas também

correlacionam a *Chlamydia psittaci* (Capítulo 326) com os linfomas MALT de anexos oculares e o *Campylobacter jejuni* com a doença imunoproliferativa do intestino delgado (Capítulo 311).

Exposição Ambiental e Ocupacional

Agentes químicos para agricultura foram associados a um maior risco de desenvolver linfomas não Hodgkin, e as associações mais fortes foram descritas com herbicidas fenoxi tais como o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), que também foi um dos componentes do Agente Laranja (Capítulo 18). Um maior risco também foi associado a radiação ionizante (Capítulo 19), solventes orgânicos, tintura de cabelo e nitratos na água potável, apesar de resultados contrários terem sido descritos. Alguns estudos também relacionaram o linfoma não Hodgkin com dietas ricas em gordura e radiação ultravioleta (Capítulo 183). O risco dos linfomas não Hodgkin é, aproximadamente, 20 vezes maior depois do tratamento para a doença de Hodgkin (Capítulo 192). Tabagistas em alto grau (Capítulo 31) possuem um elevado risco de desenvolver linfoma folicular.

Patologia

Os linfomas não Hodgkin derivam de células do sistema imune em diversos graus de diferenciação. Em alguns casos, a compreensão do tipo celular de origem pode ser útil para predizer a morfologia, o imunofenótipo e o comportamento clínico do linfoma (Fig. 191-2 e Tabela 191-2).

Tabela 191-2

Imunofenótipos típicos de linfomas não Hodgkin comuns

LINFOMA	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	OUTROS
Linfocítico de pequenas células	+	−	−	+	+	
Linfoplasmacítico	+	−	−	−	−	Ig+ citoplasmática
De zona marginal extranodal tipo MALT	+	−	−	−	−	
Zona marginal nodal	+	−	−	−	−	
Folicular	+	−	+	−		
De células do manto	+		−	+	−	Ciclina D1+
Difuso de grandes células B	+	−				
Mediastinal de grandes células B	+	−				
De Burkitt	+	−	+	−		TdT−
Linfoblástico de células T precursoras	−	+/−				TdT+, CD1a+/−, CD7+
De grandes células T anaplásico	−	+/−				CD30+, CD15−, EMA+, ALK+
De células T periféricas	−	+/−				Outras variáveis pan-T

ALK = quinase de linfoma anaplásico; EMA = antígeno epitelial de membrana; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; TdT = transferase terminal de desoxinucleotídeo.

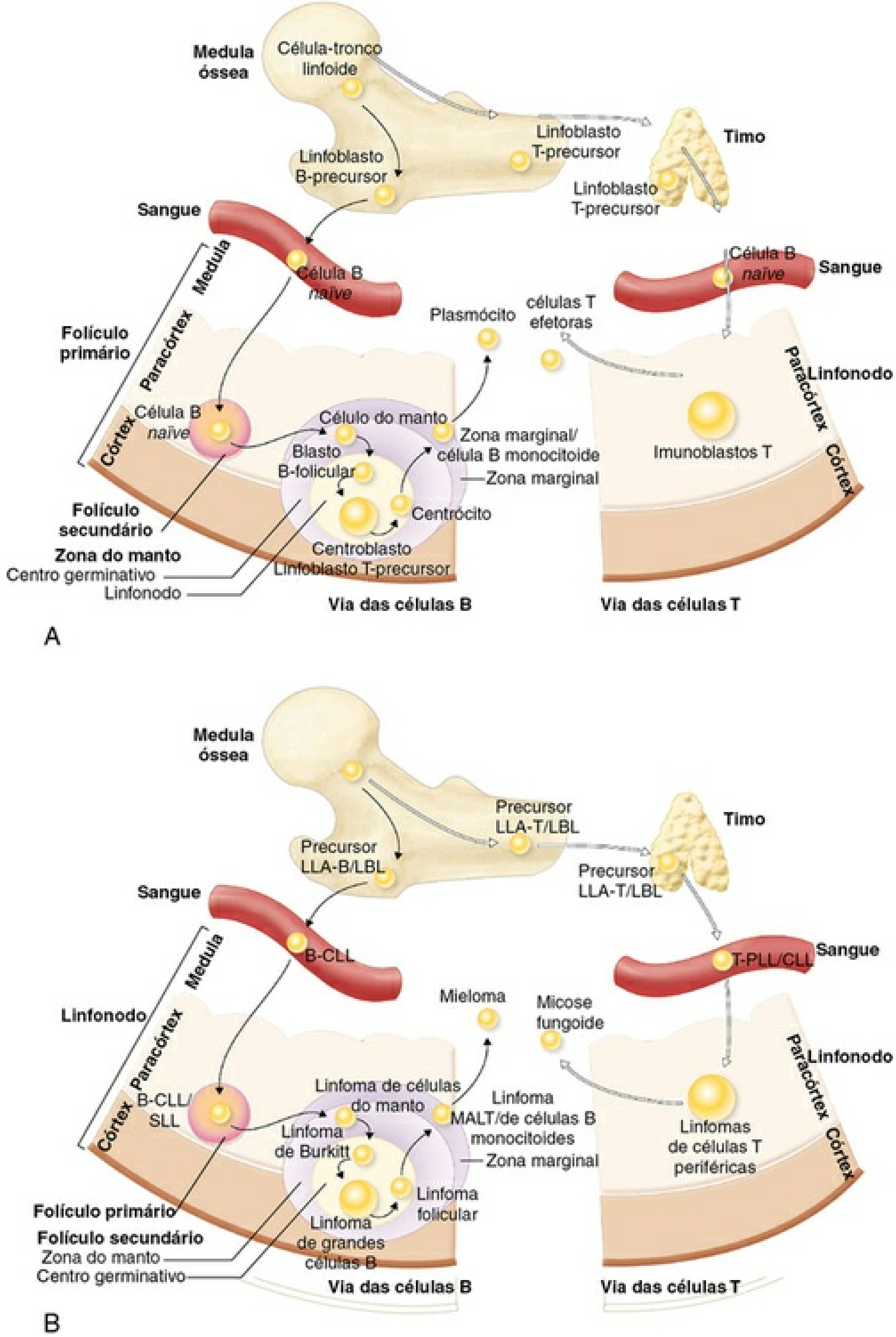

FIGURA 191-2 Contrapartes normais postuladas para malignidades de células B e T atualmente reconhecidas.

A, Esquema da diferenciação normal de células B e T. Células-tronco linfoides derivadas da medula óssea diferenciam-se em células B precursoras comprometidas ou em células T precursoras, que sofrem consequente maturação no timo. Estes precursores de células B ou T transformam-se em células B ou T não imunizadas, as quais circulam para os linfonodos. Após exposição a um antígeno, blastos B normais proliferam e são submetidos à subsequente diferenciação no centro germinativo do folículo secundário. O centro germinativo é cercado por uma zona do manto e uma zona marginal. As células B antígeno- específicas geradas no centro germinativo deixam o folículo e reaparecem na zona marginal. A partir daí, os plasmócitos produtores de imunoglobulinas acumulam-se na medula do linfonodo e, em seguida, partem para a periferia. A proliferação de células T antígeno-dependentes ocorre no paracórtex do linfonodo. Após a exposição antigênica, células T maduras tornam-se imunoblastos e, depois, células T efetoras antígeno-específicas que partem para a periferia. Estão demonstrados as contrapartes normais de vários neoplasmas de células B e T reconhecidos hoje em dia. **B,** Malignidades de células T e B derivadas de suas contrapartes normais ilustradas em **A**. LLA = leucemia linfoblástica aguda; LLC = leucemia linfocítica

crônica; LLB = linfoma linfoblástico; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; LLPC= linfoma linfocítico de pequenas células.

A transformação das células a partir do sistema imune normal em um linfoma reflete o aparecimento de anormalidades genéticas específicas. Em muitos casos, os estudos citogenéticos identificam translocações cromossômicas que sustentam o desenvolvimento ou a progressão de um linfoma. Na maioria dos casos de linfoma não Hodgkin, a ativação de proto-oncogenes é a principal anormalidade, mas, às vezes, translocações cromossômicas levam a fusões gênicas que codificam proteínas quiméricas. Além disso, alguns casos estão associados à deleção de genes supressores do tumor. Anormalidades genéticas específicas estão associadas a alguns subtipos específicos de linfoma não Hodgkin (Tabela 191-3). Está claro que o microambiente do tumor (*i.e.*, células estromais associadas às células de linfoma) é importante na sobrevivência das células tumorais e na resposta à terapia.

Tabela 191-3

Translocações cromossômicas características de linfomas não Hodgkin (LNH)

SUBTIPO DE LNH	TRANSLOCAÇÃO	GENES ENVOLVIDOS	FREQUÊNCIA (%)
Difuso de grandes células B	t(3q27)	BCL6	35
	t(14;18)(q32;q21)	IgH, BCL2	15-20
	t(18;14)(q24;q32)	MYC (c-Myc), IgH	<5
De Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	MYC, IgH	100% possuem uma destas, mais comumente t(8;14)
	t(8;22)(q24;q11)	MYC, IgL	
	t(2;8)(p12;q24)	IgK, MYC	
Folicular	t(14;18)(q32;q21)	IgH, BCL2	~90
De células do manto	t(11;14)(q13;q32)	BCL1, IgH	>90
ALCL	t(2;5)(p23;q35)	ALK, NPM	>80 of ALK(ALCL
MALT	t(11;18)(q21;q21)	API2, MALT1	35
	t(14;18)(q21;q32)	IgH, MALT1	20
	t(1;14)(p22;q32)	BCL10, IgH	10

ALCL = Linfoma de grandes células anaplásico; ALK = quinase de linfoma anaplásico; MALT = tecido linfoide associado à mucosa.

Classificação

Há aproximadamente 100 anos, a identificação da célula de Reed-Sternberg possibilitou definir a doença de Hodgkin (Capítulo 192) como uma entidade distinta, enquanto outros linfomas foram incluídos sob o título de linfomas não Hodgkin. Na década de 1990, um sistema de classificação incorporando informações morfológicas, imunológicas, genéticas e clínicas (o Revised European-American Lymphoma Classification [REAL]) foi desenvolvido para identificar subgrupos clinicopatológicos que poderiam ser

reconhecidos pelos clínicos. Subsequentemente, este sistema foi adotado em 2008, como classificação de linfomas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 191-4).

Tabela 191-4

Classificação da organização mundial da saúde para os linfomas não Hodgkin (2008)

NEOPLASIAS LINFOIDES PRECURSORAS
Linfoma/leucemia B-linflobásticos
Linfoma/leucemia T-linfoblásticas
NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS
Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células
Linfoma esplênico de zona marginal
Linfoma linfoplasmacítico
Linfoma de zona marginal extranodal em tecido linfoide associado à mucosa (linfoma MALT)
Linfoma de zona marginal nodal
Linfoma folicular
Linfoma cutâneo folicular central principal
Linfoma de células do manto
Linfoma de grandes células B difuso, NOS
Linfoma de Burkitt
NEOPLASIAS DE CÉLULAS T MADURAS
Linfoma/leucemia/de células T do adulto
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal
Linfoma de células T associado a enteropatia
Linfoma de células T hepatoesplênico
Linfoma de células T do tipo paniculite subcutânea
Micose fungoide
Síndrome de Sézary
Distúrbios linfoproliferativos de células T $CD30^+$ primários cutâneos
Linfoma de células T periférico, NOS
Linfoma de células T angioimunoblástico
Linfoma de grandes células anaplásico, ALK-positivo
Linfoma de grandes células anaplásico, ALK-negativo

ALK = quinase de linfoma anaplásico; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; NK = *natural killer*; NOS = sem outra categorização.

A classificação da OMS divide os linfomas com base na origem, a partir de células B ou T/NK e se os linfomas são derivados de células precursoras primitivas ou de células mais maduras “periféricas”. Entidades clínicas e patológicas específicas foram identificadas dentro de cada um destes grupos. Nos Estados Unidos e na Europa, de 85% a 90% dos linfomas não Hodgkin originam-se de células B.

O tipo mais frequente é o linfoma difuso de grandes células B, que representa 31% de todos os linfomas não Hodgkin em todo o mundo. O próximo tipo em frequência é o linfoma folicular, que representa 22% dos casos e é relativamente mais frequente na América do Norte e na Europa Ocidental e menos frequente na Ásia. Tipos mais incomuns, representando cada um entre 5% e 10% de todos os linfomas não Hodgkin, são os linfomas de zona marginal extranodal/MALT, os linfomas de células T periféricas, o linfoma linfocítico de células pequenas e o linfoma de células do manto. Outros tipos

representam, cada um, menos de 2% de linfomas não Hodgkin observados nos Estados Unidos.

Os linfomas não Hodgkin identificados na classificação da OMS apresentam características clinicamente distintas (Tabela 191-5), de modo que um hematopatologista experiente é capaz de classificar com exatidão 85% dos pacientes, segundo os critérios da OMS, quando houver material adequado disponível. Alguns diagnósticos, como o do linfoma folicular, podem ser estabelecidos com um alto grau de exatidão sem estudos imunológicos ou genéticos. O diagnóstico de linfoma de células T não pode ser estabelecido com exatidão sem uma imunofenotipagem. Estudos citogenéticos e de genética molecular podem ajudar a resolver diagnósticos diferenciais difíceis. Por exemplo, a translocação t(8;14) conduz a um diagnóstico positivo de um linfoma de Burkitt, enquanto a translocação t(11;14) com superexpressão de ciclina D1 pode confirmar o diagnóstico de linfoma de célula do manto (Tabelas 191-2 e 191-3).

Tabela 191-5

Características clínicas apresentadas pelos subtipos mais comuns de linfomas não Hodgkin

TIPO DE LINFOMA	IDADE MEDIANA (ANOS)	% SEXO MASCULINO	*Estágio (%)* I	IV	SINTOMAS B (%)	COMPROMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA (%)	SOBREVIDA EM 5 ANOS (%)
LINFOMAS DE CÉLULAS B							
Linfocítico de pequenas células	65	53	4	83	33	72	51
Linfoplasmacítico	63	53	7	73	13	73	59
De zona marginal extranodal tipo MALT	60	48	39	31	19	14	74
Zona marginal nodal	58	42	13	40	37	32	57
Folicular	59	42	18	51	28	42	72
De células do manto	63	74	13	71	28	64	27
Difuso de grandes células B	64	55	25	33	33	16	46
Mediastinal de grandes células B	37	34	10	31	38	3	50
De Burkitt	31	89	37	38	22	33	44
LINFOMAS DE CÉLULAS B/T PRECURSORAS							
Linfoblástico de células T precursoras	28	64	0	75	21	50	26
LINFOMAS DE CÉLULAS T							
De grandes células T anaplásico	34	69	19	39	53	13	77
De células T periféricas	61	55	8	65	50	36	25

Sintomas B = febre, sudorese noturna e perda de peso; MALT = tecido linfoide associado à mucosa.

Adaptada de Armitage JO, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol.* 1998;16:2780-2795.

O uso de *microarrays* de DNA complementar vem permitindo a identificação de grupos distintos de pacientes com linfoma difuso de grandes células B. Pacientes com linfomas histologicamente idênticos dividem-se entre aqueles cujo padrão de expressão de genes tumorais se assemelha ao de células B normais de centros germinativos e aqueles cujos tumores se assemelham a células B ativadas pós-centro germinativo, ou aqueles com padrões semelhantes ao verificado no linfoma de Hodgkin. Esse último padrão ocorre mais frequentemente em mulheres jovens que apresentam grandes massas mediastinais.

Manifestações clínicas

A forma de apresentação mais comum do linfoma não Hodgkin é a linfadenopatia (Fig. 191-3; Capítulo 171). Em muitos casos, os pacientes notam uma adenopatia cervical, axilar ou inguinal e procuram orientação médica. Em geral, os linfonodos são consistentes, indolores e não estão associados a uma infecção regional. No entanto, os pacientes são normalmente tratados com antibióticos antes da realização de uma biópsia para confirmar o diagnóstico de linfoma. Em outros pacientes, a linfadenopatia que ocorre em locais como o mediastino ou o retroperitônio causa sintomas locais de compressão, que levam o paciente ao médico. Dor torácica, tosse, síndrome da veia cava superior, dor abdominal ou lombar, compressão de medula óssea e sintomas de insuficiência renal, entre outros, são característicos.

FIGURA 191-3 Linfoma Não Hodgkin.
Apesar da vermelhidão da pele no linfonodo deste paciente, a lesão não apresentava dor. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Em geral, os linfomas não Hodgkin estão associados a sintomas sistêmicos que podem levar ao diagnóstico. Os mais frequentes e classificados como sintomas B são febre, sudorese noturna e perda de peso inexplicável. Estes sintomas sem uma causa óbvia devem levar o médico a considerar o diagnóstico de linfoma. Outros sintomas menos característicos incluem fadiga, que está frequentemente presente no momento do diagnóstico caso o paciente seja questionado cuidadosamente, e prurido.

Essencialmente, os linfomas não Hodgkin comprometem qualquer órgão no corpo, e o mau funcionamento deste órgão pode causar sintomas que levam ao diagnóstico. São exemplos os sintomas neurológicos com linfoma cerebral primário (Capítulo 195), respiração curta com linfomas MALT no pulmão, dor epigástrica e vômitos com MALT gástrico ou linfomas difusos de grandes células do tipo B (Capítulo 198), obstrução intestinal em linfomas de delgado (Capítulo 199), massas testiculares com linfomas difusos de grandes células B (Capítulo 206) e lesões cutâneas em linfomas cutâneos (Capítulo 448). Muitos linfomas envolvem a medula óssea e, ocasionalmente, causam

mieloftise extensa (Capítulo 168) e insuficiência da medula óssea; esses pacientes podem apresentar infecções, hemorragias e anemia.

Os linfomas não Hodgkin também manifestam-se com uma série de anormalidades imunológicas. Por exemplo, anemia hemolítica autoimune (Capítulo 163) e trombocitopenia imune (Capítulo 175) podem ser as manifestações iniciais do linfoma não Hodgkin, especialmente no linfoma linfocítico de células pequenas/leucemia linfocítica crônica, mas também em outros subtipos, incluindo o linfoma difuso de grandes células B. As neuropatias periféricas (Capítulo 428), frequentemente associadas a uma superprodução de proteína monoclonal, podem ser observadas em diversos subtipos, porém são mais características do linfoma linfoplasmacítico e também são vistas na síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, sinais cutâneos [*skin*]) (Capítulo 193). As complicações neurológicas paraneoplásicas dos linfomas não Hodgkin estão relacionadas com a polineuropatia desmielinizante, a síndrome de Guillain-Barré, a disfunção autonômica e a neuropatia periférica. Síndromes paraneoplásicas (Capítulo 187) associadas ao linfoma não Hodgkin afetam pele (p. ex., pênfigo), rins (p. ex., glomerulonefrite) e diversos sistemas orgânicos (p. ex., vasculite, dermatomiosite e icterícia colestática).

O diagnóstico diferencial nos pacientes com linfoma não Hodgkin é amplo. Qualquer causa de linfadenopatia pode ser confundida com um linfoma não Hodgkin (Capítulo 171). No entanto, resolve-se esta confusão por meio de uma biópsia apropriada. É extremamente importante reconhecer que o diagnóstico de um linfoma não Hodgkin deve ser considerado nos pacientes com formas de apresentações clínicas compatíveis, confirmando-se por meio de uma biópsia excisional adequada realizada por um hematopatologista experiente. Os pacientes só devem receber tratamento após a confirmação do diagnóstico por análise histológica e imuno-histoquímica. Isso também é verdadeiro para pacientes que alcançam a remissão completa com a terapia inicial; eles não devem ser tratados para recaída presumida com base em sintomas ou imagens anormais sem uma biópsia.

Diagnóstico

Cada novo paciente com linfoma não Hodgkin deve ser bem avaliado, de maneira sistemática (Tabela 191-6). Como distinções patológicas sutis podem alterar o tratamento, a questão mais importante no tratamento do linfoma não Hodgkin é estabelecer um diagnóstico preciso. As biópsias por punções de agulha fina podem ocasionalmente ser utilizadas para um diagnóstico primário se a amostra for tratada de forma adequada. As biópsias por punções de agulha fina quase nunca são um bom meio de diagnosticar um linfoma, pois impossibilitam o subtipo específico do diagnóstico de um linfoma não Hodgkin. Na maioria das vezes, necessita- se (e prefere-se) uma biópsia excisional para o diagnóstico inicial; uma outra biópsia deve ser realizada se não houver material suficiente. É essencial rever o material coletado, com um hematopatologista experiente.

Tabela 191-6

Avaliação típica de um paciente recém-diagnosticado com linfoma não Hodgkin

1. Biópsia para estabelecer o diagnóstico
2. Anamnese cuidadosa e exame físico
3. Avaliação laboratorial
   - A Hemograma completo
   - B Triagem bioquímica, incluindo níveis de lactato desidrogenase
4. Avaliação por imagem
   - A Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve
   - B Tomografia por emissão de pósitrons
5. Biópsias adicionais
   - A Medula óssea
   - B Qualquer outro local suspeito, se os resultados da biópsia modificassem a terapia

Estadiamento e Sistemas Prognósticos

Depois do diagnóstico, há necessidade de uma avaliação do estadiamento, para estimar o prognóstico e determinar o tratamento. O estadiamento requer anamnese cuidadosa e exame físico; hemograma completo; testes de funções hepática e renal; níveis de lactato desidrogenase sérica (LDH); imagens de tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdome e pelve; e biópsia de medula óssea. As imagens por tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem ser úteis para identificar regiões inicialmente comprometidas e, após o tratamento, para distinguir linfoma persistente de fibrose residual em massas observadas na TC. O sistema de estadiamento mais comum é a classificação da Ann Arbor, que separa os pacientes em quatro estágios com base na localização anatômica da doença (Tabela 191-7). Além disso, cada estágio subdivide-se em categorias A (sem sintomas gerais definidos) e B (perda de peso inexplicável acima de >10% nos 6 meses anteriores, temperatura inexplicável superior a >38 °C, ou sudorese noturna). Os locais conhecidos de doença devem ser reexaminados posteriormente, a fim de avaliar a resposta ao tratamento.

Tabela 191-7
Estadiamento dos linfomas não Hodgkin

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO
I	Envolvimento de apenas uma região linfonodal (I) ou um único órgão ou localização extralinfáticos (I_E)
II	Comprometimento de ≥2 regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma (II) ou comprometimento localizado de um órgão ou locais extralinfáticos e ≥1 região linfonodal no mesmo lado do diafragma (II_E)
III	Comprometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III), o qual pode ser acompanhado também pelo comprometimento localizado de um órgão ou sítio extralinfáticos (III_E) ou pelo comprometimento do baço (III_S) ou ambos (III_{SE})
IV	Comprometimento difuso ou disseminado de ≥1 órgão ou tecido extralinfático, com ou sem a presença de linfonodo aumentado.
Subtipos	
A	Sem sintomas "B"
B	Sintomas B: Perda de peso inexplicável ≥10% do peso corpóreo há 6 meses, febre não esclarecida >38 °C, ou sudorese noturna.

Adaptada de Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861.

Embora uma ampla variedade de fatores do paciente (p. ex., a idade, os sintomas, o nível de LDH) e fatores tumorais (p. ex., magnitude, padrão de expressão gênica, taxa de proliferação) possa afetar os resultados do tratamento, dois sistemas de prognóstico podem ajudar na escolha da terapia e determinação de um prognóstico preciso. O International Prognostic Index (IPI; Tabela 191-8) é o método mais amplamente utilizado para prever o resultado do tratamento e a sobrevida. O IPI é baseado em cinco fatores adversos (idade superior a 60 anos, desempenho ≤2, nível de LDH sérico elevado, dois ou mais locais extranodais da doença, estágio III ou IV de Ann Arbor), que são somados para dar a pontuação. Este índice foi desenvolvido para pacientes com linfoma agressivo difuso (predominantemente para linfomas de grandes células B difusos), mas pode ser utilizado para prever o resultado do tratamento com qualquer subtipo. Em pacientes jovens, um índice abreviado que considera apenas o estado de desempenho reduzido, nível elevado de LDH sérico e estágio clínico alto pode ser aplicado. Como os pacientes com linfoma folicular raramente têm um estado de desempenho reduzido ou um grande número de locais extraganglionares, um índice alternativo denominado *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) foi desenvolvido, que substitui mais de quatro áreas nodais de envolvimento e uma hemoglobina inferior a 12 g como critérios de teste, e prediz um pouco melhor o resultado do tratamento no linfoma folicular.

Tabela 191-8

Índice prognóstico internacional

CATEGORIA	ESCORE DO ÍNDICE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (N° DE FATORES DE RISCO)
TODOS OS PACIENTES*	
Baixo	0 ou 1
Intermediário baixo	2
Intermediário alto	3
Alto	4 ou 5
ÍNDICE AJUSTADO PELA IDADE, PACIENTES ≤60 ANOS†	
Baixo	0
Intermediário baixo	1
Intermediário alto	2
Alto	3

LDH = lactato desidrogenase.

*Fatores adversos a todos pacientes: idade >60 anos, ↑LDH, escore de desempenho 2–4, >1 local extranodal, estágio Ann Arbor III ou IV.

†Fatores adversos para pacientes ≤60 anos: ↑LDH, escore de desempenho 2–4, estágio Ann Arbor III ou IV.

Adaptada de Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994.

Tratamento Rx

Os linfomas podem se comportar de modo indolente ou agressivo. O comportamento de muitos desses tumores é distinto, mas, dentro de cada categoria, o comportamento está geralmente influenciado pelos locais de doença, volume do tumor e desempenho do paciente. Alguns linfomas indolentes são tratáveis, ao menos no início, com observação, ao passo que os linfomas agressivos necessitam de tratamento o mais breve possível (Ca. 195). É importante considerar três questões antes de iniciar a terapia: (1) o tratamento apresenta potencial curativo? (2) O tratamento é capaz de prolongar a sobrevida? (3) O tratamento vai aliviar os sintomas?

Tipos específicos de linfomas não hodgkin

Linfoma de Células T e B Precursoras

Estes tumores são infiltrados nodais ou de outros tecidos sólidos com células morfológica e imunofenotipicamente idênticas às células imaturas vistas na leucemia linfoblástica aguda por células B ou T (Capítulo 189). Os pacientes que apresentam predominantemente doença em linfonodos com comprometimento mínimo ou ausente na medula óssea são, com frequência, classificados como portadores de *linfoma*

linfoblástico, ao passo que aqueles pacientes com mais de 25% de células neoplásicas na medula são classificados como portadores de *leucemia linfoblástica*. Essas distinções são arbitrárias e refletem o estágio da doença e não diagnósticos diferentes. Esses tumores são muito mais comuns nas crianças do que nos adultos.

Os linfomas de células B precursoras são tumores que frequentemente se manifestam como sólidos, com comprometimento da pele e dos ossos, enquanto os tumores de células T frequentemente se manifestam como uma massa de mediastino em jovens do sexo masculino. O comprometimento do sistema nervoso central é comum. Aproximadamente 90% dos pacientes que se apresentam com linfoma linfoblástico têm um fenótipo de células T, enquanto cerca de 85% de pacientes que se apresentam com leucemia linfoblástica aguda (LLA) têm um fenótipo de células B precursoras. Características prognósticas adversas são comprometimento do SNC, doença no estágio IV e alto nível de LDH.

Tratamento Rx

Normalmente, trata-se pacientes portadores de linfoma linfoblástico de células T ou linfoma linfoblástico de células B precursoras com regimes esquematizados, conforme os usados para leucemia linfoblástica (Capítulo 189). Estes esquemas frequentemente contêm citarabina e metotrexate em doses altas e, em geral, incluem um tratamento de manutenção prolongado. A profilaxia do SNC com quimioterapia intratecal, metotrexate em doses altas ou radioterapia do crânio também é um componente destes esquemas.

Linfomas de Células B Maduras

Linfoma linfocítico de pequenas células/leucemia linfocítica crônica

O *linfoma linfocítico de pequenas células* é definido como uma infiltração linfonodal ou em outro tecido, morfológica e imunofenotipicamente idêntica ao infiltrado encontrado na leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190). Os pacientes costumam ser assintomáticos, e o diagnóstico é normalmente estabelecido quando se realizam exames de sangue por outros motivos. Os pacientes apresentam com frequência linfadenopatias ou esplenomegalia. A fadiga é comum. Pode haver hipogamaglobulinemia e aumento na suscetibilidade à infecção.

Um prognóstico ruim associa-se a estágio avançado e sintomas sistêmicos, expressão de níveis altos de CD38 e ZAP-70 em células tumorais, ausência de rearranjo dos genes da cadeia pesada de imunoglobulinas e anormalidades genéticas, como del(17p) e del(11q). Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam transformação para linfoma difuso de grandes células B (síndrome de Richter), o qual está associado a um prognóstico ruim.

O tempo médio de sobrevida é acima de 10 anos para pacientes sem características adversas, e estes pacientes podem ser com frequência acompanhados por observação.

Pacientes que possuem linfadenopatia rapidamente progressiva ou sintomática e aqueles que desenvolvem citopenias necessitam de terapia.

Tratamento

O tratamento deve ser personalizado, uma vez que a terapia não é curativa, e os pacientes são, em geral, idosos. A fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximabe (Tabela 191-9) é um regime de tratamento frequente, usado nos Estados Unidos para pacientes relativamente jovens e em boa condição física. Apenas a fludarabina com o rituximabe é comumente usada em pacientes idosos. A fludarabina é mais eficaz do que o clorambucil, mas como o clorambucil pode ser administrado via oral e possui poucos efeitos colaterais, ele é utilizado, às vezes, em pacientes mais velhos. A bendamustina é um novo medicamento ativo disponível. O alentuzumab, um anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno CD52, é ocasionalmente eficaz quando usado após outros tratamentos terem falhado. O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico pode ser curativo, mas poucos pacientes são candidatos a esta abordagem.

Tabela 191-9

Regimes de quimioterapia combinada para linfomas não Hodgkin

REGIME	DOSE	DIAS DE ADMINISTRAÇÃO	FREQUÊNCIA
CHOP-R			A cada 21dias
Ciclofosfamida	750 mg/m^2 IV	1	
Doxorrubicina	50 mg/m^2 IV	1	
Vincristina	1,4 mg/m^2 IV*	1	
Prednisona, dose fixa	100 VO	1-5	
Rituximabe	375 mg/m^2 IV	1	
CVP-R			A cada 21 dias
Ciclofosfamida	1.000 mg/m^2 IV	1	
Vincristina	1,4 mg/m^2 IV*	1	
Prednisona, dose fixa	100 mg VO	1-5	
Rituximabe	375 mg/m^2 IV	1	
FCR			A cada 28 dias
Fludarabina	25 mg/m^2 IV	1-3	
Ciclofosfamida	250 mg/m^2 IV	1-3	
Rituximabe	375 mg/m^2	1	

*Geralmente, a dose de vincristina é limitada a um total de 2 mg.

Os pacientes podem desenvolver trombocitopenia autoimune (Capítulo 175), neutropenia autoimune (Capítulo 170) e aplasia das hemácias (Capítulo 168). Estes

distúrbios autoimunes costumam responder ao tratamento com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa ou esplenectomia, conforme usados em pacientes sem linfoma estabelecido.

Linfoma da zona marginal extranodal/linfoma associado a tecido linfoide das mucosas (linfoma MALT)

Os linfomas MALT são tumores indolentes que se originam em associação a células epiteliais e são vistos mais frequentemente no trato gastrointestinal, nas glândulas salivares, na mama, na tireoide, na órbita, na conjuntiva, na pele e no pulmão. A maioria dos casos encontra-se no estágio I ou II ao diagnóstico, apesar de que, em algumas séries, até 30% possam apresentar disseminação para a medula óssea ou outros locais. Estes linfomas costumam permanecer localizados por longos períodos de tempo. O tratamento local com cirurgia ou radioterapia pode curar uma alta proporção destes tumores. Trata-se a doença disseminada de maneira semelhante ao linfoma folicular (veja discussão adiante).

Em geral, os linfomas MALT gástricos estão associados à infecção pelo *H. pylori.* A erradicação do *H. pylori* com antibióticos leva à regressão em mais de 50% dos linfomas MALT gástricos, embora a análise da reação em cadeia da polimerase demonstre doença residual mínima em muitos destes pacientes e a evolução a longo prazo desta abordagem seja desconhecida. A resposta à antibioticoterapia é menor quando a invasão é mais profunda, existe acometimento linfonodal ou quando há a translocação cromossômica t(11;18).

Tratamento Rx

Às vezes, os pacientes apresentam tumores em mais de um local extranodal, e estas localizações podem ser tratadas localmente com sucesso. Os pacientes assintomáticos podem ser monitorados atentamente sem uma terapia antilinfoma, até que os sintomas progridam. Trata-se o linfoma MALT gástrico não responsivo aos antibióticos com radioterapia, rituximabe como agente único (semelhante ao seu uso em linfoma folicular) ou com várias outras formulações tradicionais de quimioterapia combinada (Tabela 191-9).

Linfoma folicular

O linfoma folicular compreende a maioria de linfomas indolentes ou de “baixo grau” nos Estados Unidos. O linfoma folicular divide-se em três graus baseados na proporção de grandes células transformadas (centroblastos).

Os pacientes com linfoma folicular costumam ser assintomáticos. A queixa inicial mais comum é a linfadenopatia indolor. Alguns pacientes podem apresentar tosse ou dispneia relacionada com comprometimento pulmonar ou mediastinal ou pode haver efusão pleural. Outros pacientes têm sintomas de dor abdominal ou plenitude relacionada com a doença subdiafragmática ou esplênica. Uma minoria dos pacientes apresenta sintomas

sistêmicos de febre, suores noturnos ou perda de peso.

O comportamento clínico e o tratamento do linfoma folicular grau 1 e 2 são idênticos e são discutidos nesta seção. O linfoma folicular grau 3 pode apresentar uma evolução clínica mais agressiva e os pacientes são tratados como pacientes portadores de linfomas de grandes células B difuso (veja discussão adiante).

Tratamento

Doença Localizada

Aproximadamente 5% a 15% dos pacientes apresentam doença localizada (estágio I ou doença mínima no estágio II) no diagnóstico. Em geral, estes pacientes são tratados com radioterapia com campo restrito, e a maioria das séries descreve taxas de sobrevida livre de doença em 10 anos de cerca de 50% e taxas globais de sobrevida de 60% a 70%. Algumas séries retrospectivas apresentaram melhor evolução quando a quimioterapia foi associada à radioterapia.

Doença Avançada

A maioria dos pacientes portadores de linfoma folicular apresenta doença extensa no diagnóstico. A sobrevida média destes pacientes é de aproximadamente mais de 10 anos. Embora a regressão espontânea tenha sido descrita, 30% a 50% dos pacientes podem apresentar uma transformação para uma histologia mais agressiva, normalmente linfoma difuso de grandes células B. A transformação costuma ser associada a novos sintomas sistêmicos e linfadenopatia rapidamente progressiva, tipicamente seguindo um curso clínico agressivo e possuindo um prognóstico ruim.

Os pacientes assintomáticos, especialmente os mais idosos ou os pacientes com outras patologias clínicas, podem ser normalmente tratados apenas com observação. Estudos prospectivos demonstraram que esta abordagem não influencia a sobrevida global, e os pacientes podem às vezes ser observados por longos períodos, antes de haver necessidade de tratamento.

A maioria dos pacientes portadores de linfoma folicular eventualmente precisa de tratamento, devido a sintomas sistêmicos, linfadenopatia progressiva ou sintomática, esplenomegalia, efusões ou citopenias. Em pacientes idosos não candidatos a regimes intensivos de quimioterapia e naqueles que preferem evitar os efeitos colaterais (p. ex., alopecia) dos regimes padrão de quimioterapia, o agente rituximabe na dosagem de 375 mg/m^2 administrado individualmente, uma vez por semana, via intravascular, com duração de 4 semanas consecutivas, proporciona uma taxa de resposta objetiva acima de 50%. A duração mediana da resposta é de aproximadamente 1 a 2 anos para pacientes que não recebem terapia adicional, mas a resposta pode ser estendida com a administração continuada de rituximabe uma vez a cada 2 meses ou com a repetição das quatro doses iniciais a cada 6 meses. Quando o rituximabe é combinado com os esquemas de quimioterapia padrão como CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) ou CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona)

(Tabela 191-9), a taxa de resposta, a duração da resposta e a sobrevida provável são mais elevadas do que com somente a quimioterapia, e a manutenção com rituximabe aumenta mais ainda a duração da remissão.[1] Para linfomas agressivos, uma dose alta de doxorrubicina pode melhorar significativamente a sobrevida.[2] A fludarabina, usada individualmente ou em combinação ao mitoxantrone, é também eficaz. Em um estudo, a radioimunoterapia com ^{131}I-tositumomabe pareceu produzir um benefício prolongado. O interferon-α pode ser vantajoso quando combinado à quimioterapia inicial,[3] mas raramente é usado como tratamento primário do linfoma folicular nos Estados Unidos, em razão de seus efeitos colaterais. Alguns estudos demonstraram avanços na sobrevida livre de recidiva com o uso de transplante de medula óssea autólogo em pacientes que atingiam uma remissão inicial, mas a sobrevida geral não é prolongada.

Tratamento de Resgate

A maioria dos pacientes responde à quimioterapia inicial, e as respostas iniciais normalmente persistem por 1 a 3 anos. No entanto, o linfoma folicular por fim progride na maioria dos pacientes com a doença no estágio avançado. Em geral, os pacientes que apresentam uma recidiva respondem à terapia adicional, embora a duração da resposta gradativamente comece a encurtar com repetidos cursos de terapia. Em torno de 50% a 60% dos pacientes portadores de linfoma folicular recidivado respondem ao rituximabe, com a terapia de manutenção prolongando a remissão em pacientes responsivos; por outro lado, menos de 10% atingem uma resposta completa. Alguns pacientes que não respondem ao rituximabe, respondem aos anticorpos radiomarcados tositumomabe ou ibritumomabe. A terapia de radiação pode também ser útil para pacientes com uma doença sintomática localizada.

Remissões prolongadas têm sido observadas após o transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo. O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico pode curar alguns pacientes com linfoma folicular recidivado.

Linfoma de células do manto

O linfoma de células do manto é um tumor de células B formado por pequenas células linfoides que lembram o linfoma linfocítico de pequenas células ou o linfoma folicular. É mais comum em pacientes idosos e está geralmente avançado ao diagnóstico. Os pacientes do sexo masculino são os mais afetados, e a doença extranodal, especialmente o comprometimento da medula óssea, do anel de Waldeyer e do trato gastrointestinal, é comum. O linfoma de células do manto é a causa mais comum de polipose linfomatosa múltipla, e deve-se analisar o trato gastrointestinal com endoscopia durante a avaliação inicial.

Alguns pacientes apresentam-se com envolvimento do sangue periférico, assim como da medula óssea, com um quadro clínico que se assemelha ao da leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190). Os linfócitos nas duas patogenias são $CD5^+$, mas a t(11:14) e a superexpressão de ciclina D1 vista no linfoma de células do manto geralmente permitem

um diagnóstico preciso.

O linfoma de células do manto apresenta um pior prognóstico, com uma sobrevida mediana em torno de 3 a 4 anos. Apesar de existir alguma evidência de que é possível melhorar o prognóstico com uma quimioterapia agressiva, o linfoma de células do manto não parece ser curável com esquemas quimioterápicos padrão. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas na primeira remissão do paciente melhora a sobrevida. O transplante alogênico pode ser curativo, mas está associado a morbidade e mortalidade consideráveis.

Linfoma de grandes células b difuso

Este tumor é o tipo mais comum dos linfomas não Hodgkin, mas sua morfologia e suas características genéticas são heterogêneas. Os sinais e sintomas assemelham-se aos de outros subtipos, embora exista maior probabilidade de que os pacientes apresentem sintomas B ou sintomas locais do tumor do que os pacientes portadores de linfoma folicular.

A classificação da OMS de linfomas não Hodgkin identificou diversas variações e subtipos de linfoma de grandes células B difuso (Tabela 191-10). Muitos destes são subtipos histológicos ou genéticos ou variantes para os quais o tratamento é o mesmo que o método padrão para o linfoma de grandes células B difuso. Outros subtipos apresentam síndromes clínicas incomuns ou problemas terapêuticos específicos.

Tabela 191-10

Linfoma de grandes células b difuso, variantes e subtipos

Linfoma de grandes células B difuso, sem outra categorização (NOS)

- Varientes morfológicas comuns

Centroblástica
Imunoblástica
Anaplásica

- Subgrupos imuno-histoquímicos

CD5⁺ DLBCL
Semelhantes a células B de centro germinativo (GCB)
Não semelhantes as células B de centro germinativo (não GCB)
Linfoma de grandes células B difuso, subtipos

- Linfoma de grandes células B rico em histiócito/célula T
- DLBCL primário do SNC
- DLBCL cutâneo primário, tipo perna
- DLBCL EBV-positivo de pacientes idosos

Outros linfomas de grandes células B

- Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico)
- Linfoma de grandes células B intravascular
- DLBCL associado a inflamação crônica
- Linfomatoide granulomatoso
- Linfoma de grandes células B ALK-positivo
- Linfoma plasmablástico
- Linfoma de grandes células B ligado ao HHV-8 associado à doença multicêntrica de Castleman
- Linfoma primário de efusão

ALK = quinase de linfoma anaplásico; SNC = sistema nervoso central; DLBCL = linfoma difuso de grandes células B; EBV = vírus Epstein-Barr; HHV = herpes-vírus humano.

Tratamento Rx

Doença Localizada

Até 30% dos pacientes com linfoma difuso de grandes células B apresentam doença no estágio I ou doença mínima no estágio II. Ocasionalmente, estes pacientes podem ser curados com radioterapia, mas a modalidade associada de tratamento é mais eficaz. Embora um estudo francês tenha sugerido que um regime bem intenso de quimioterapia é melhor do que CHOP associado à radiação, a maioria dos pacientes nos Estados Unidos recebe terapia com CHOP mais rituximabe (CHOP-R; consulte a Tabela 191-9), seguida de radioterapia consolidativa.[4] Embora a necessidade de terapia de radiação após CHOP-R não tenha sido testada, esta combinação é ainda largamente utilizada.

Doença Avançada

O CHOP-R é geralmente considerado o tratamento “padrão-ouro” para adultos de todas as idades com linfoma de células B grandes difuso no estágio avançado. Entre os pacientes com mais de 60 anos, 75% atingem uma resposta completa, com uma taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos de 47% e uma taxa global de sobrevida em 5 anos de 58%. Em pacientes mais jovens, o prognóstico é melhor.[5]

Tratamento de Resgate

Diversos esquemas quimioterápicos foram desenvolvidos para os pacientes que recidivam após atingir uma remissão com a quimioterapia inicial. Estes esquemas frequentemente contêm agentes como cisplatina, citarabina, etoposide, carboplatina e ifosfamida. Observam-se taxas de resposta acima de 50% com estas associações, embora não mais de 10% dos pacientes atinjam uma sobrevida livre de doença em longo prazo. O tratamento com altas doses, seguido pelo transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, tornou-se o tratamento de eleição para os portadores de linfomas difusos de grandes células B reincidentes. Aproximadamente 20% a 40% destes pacientes atingem uma sobrevida livre de doença em longo prazo com o transplante.

Subtipos de Linfoma de Grandes Células B Difuso

O *linfoma de grandes células B primário* do mediastino origina-se no timo e é mais frequente em mulheres jovens. Esta entidade distingue-se pela presença de uma massa de mediastino, que, em geral, causa sintomas de tosse, dor torácica ou síndrome da veia cava superior. Uma massa muito volumosa (>10 cm) ou a existência de uma efusão pleural maligna estão associadas a um prognóstico ruim. O linfoma mediastinal de grandes células B é tratado com os mesmos esquemas de quimioterapia utilizados para linfoma de grandes células B difuso, seguido, em alguns casos, por radioterapia de consolidação. O prognóstico é semelhante ao de outros linfomas de grandes células B difuso. As recidivas costumam ser frequentes e ocorrem em locais extranodais como SNC, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, ovários e rins.

O *linfoma de grandes células B intravascular* é um tumor agressivo causado por células que infiltram o lúmen dos pequenos vasos sanguíneos. Costuma haver um comprometimento extranodal disseminado. Déficits neurológicos focais e alterações do estado mental são comuns. Diagnostica- se a maioria dos casos em autópsia, apesar de respostas duráveis aos esquemas quimioterápicos terem sido descritas.

O *linfoma primário de efusão pleural* está associado ao HHV-8 e é encontrado nos pacientes infectados pelo HIV e outros pacientes imunossuprimidos. As efusões ocorrem nas cavidades serosas, não sendo notadas linfadenopatias periféricas. O prognóstico é reservado, apesar da quimioterapia.

O *linfoma plasmablástico* é comumente visto em pacientes com HIV e frequentemente apresenta envolvimento de estruturas da cabeça e pescoço. Este tumor não expressa CD20 e assim não se beneficia com o tratamento por rituximabe.

O *linfoma primário cutâneo de grandes células B difuso* da perna é uma de duas

apresentações do linfoma de células B na pele. Esse tumor ocorre principalmente em pacientes mais velhos e segue um curso agressivo. Esse tumor deve ser diferenciado do linfoma cutâneo folicular central principal, que também pode ser diagnosticado como um linfoma cutâneo de grandes células B difuso, mas segue um curso indolente e requer apenas um tratamento local.

Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt é um linfoma agressivo de células B, sendo mais comum em crianças e pessoas imunossuprimidas do que em adultos saudáveis (veja adiante). Costuma haver um comprometimento extranodal disseminado. Na maior parte das vezes, observa-se a forma endêmica do linfoma de Burkitt em crianças da África equatorial. O comprometimento dos ossos da mandíbula é comum nesta forma. Nota-se a forma esporádica do linfoma de Burkitt com maior frequência em crianças dos Estados Unidos, sendo o sexo masculino o mais afetado. Muitas vezes, tanto as crianças quanto os adultos apresentam doença abdominal volumosa, podendo comprometer rins, ovários e mama. Há comprometimento da medula óssea em um terço dos casos.

Tratamento Rx

Os tumores podem progredir rapidamente, de modo que o tratamento deve ser iniciado assim que possível. A síndrome de lise tumoral acontece devido à presença de doença volumosa, da alta taxa de proliferação do tumor e da extrema sensibilidade do tumor à quimioterapia. Em geral, os pacientes são tratados com esquemas terapêuticos especializados de alta intensidade, incluindo rituximabe, e de relativa curta duração. O tratamento com o esquema CHOP-R utilizado para o linfoma de grandes células B difuso tem um resultado pobre. Há necessidade de realizar uma profilaxia do SNC com quimioterapia intratecal ou com altas doses de metotrexate. Há relatos de taxas de cura acima de 50% com o tratamento apropriado.

Tipos raros de linfoma de células B

Diversos tipos raros de linfoma apresentam características clínicas distintas.

O *linfoma linfoplasmocítico* é indolente e compromete com frequência medula óssea, sangue periférico e baço. Geralmente, os pacientes apresentam uma paraproteína IgM (e assim poderiam ser diagnosticados com macroglobulinemia de Waldenström), que leva a sintomas de hiperviscosidade, fenômenos autoimunes ou neuropatias (Capítulo 193). A plasmaférese pode aliviar os sintomas de hiperviscosidade. Utilizam-se quimioterapia com agentes alquilantes, esquemas quimioterápicos combinados ou fludarabina. Rituximabe é também eficaz, assim como os novos agentes, como o bortezomiber, um inibidor de proteossoma.

O *linfoma esplênico da zona marginal* é indolente, geralmente se manifesta com esplenomegalia e linfocitose. Uma gamopatia monoclonal é frequentemente encontrada. Linfadenopatia periférica não é comum. A anemia e a trombocitopenia podem responder

à esplenectomia. A quimioterapia com agentes individuais ou combinações com base em antraciclina pode ser útil, e quando o linfoma está associado à hepatite C, a terapia antiviral pode ser eficaz. Respostas ao interferon foram descritas. Esse linfoma parece ser particularmente sensível ao rituximabe.

Linfoma da célula B nodal da zona marginal é uma doença indolente, que é geralmente associada à linfadenopatia generalizada. O tratamento e prognóstico são semelhantes aos do linfoma folicular, e é geralmente tratado de modo semelhante.

Doença imunoproliferativa do intestino delgado, uma doença vista com mais frequência no Oriente Médio, começa como um processo policlonal e pode progredir para um linfoma de grandes células B. O processo é normalmente associado à infecção por *Campylobacter jejuni*. No início da≈doença, os pacientes podem apresentar respostas aos antibióticos e o linfoma franco pode responder aos regimes de quimioterapia de combinação.

Linfomas de Células T Maduras (Linfomas de Células T Periféricos)

Linfomas de células T periféricos (ou maduros) são neoplasmas das células T pós-tímicas. Estes incluem distúrbios relativamente indolentes como a micose fungoide e doenças linfoproliferativas cutâneas CD30$^+$, mas a maioria dos pacientes diagnosticados com linfoma de células T periféricas tem uma neoplasia bastante agressiva. Os linfomas de células T periféricos representam apenas 10% dos linfomas não Hodgkin que ocorrem nos Estados Unidos. Infelizmente, o tratamento para esses linfomas não progrediu tão rapidamente quanto os tratamentos para linfomas de células B.

Micose fungoide

A micose fungoide (frequentemente chamada de *linfoma cutâneo de células T*) é uma neoplasia indolente, mais comum em pessoas de meia-idade e adultos mais idosos. Em geral, progride lentamente, evoluindo de manchas ou placas isoladas até placas disseminadas espessadas e, depois, para múltiplos tumores cutâneos que ulceram (Capítulo 446). Um subgrupo de pacientes pode se apresentar com eritrodermia generalizada e células tumorais circulantes, uma forma de apresentação chamada de *síndrome de Sézary*. O comprometimento de linfonodos e o visceral costumam ocorrer tardiamente na evolução da doença.

Tratamento

A radioterapia cutânea pode ser curativa para os pacientes com manchas ou placas em estágio limitado, se os campos de radiação não forem grandes. Os pacientes portadores de doença inicial (<10% de superfície corporal) são frequentemente tratados com terapia cutânea, como radiação ultravioleta, esteroides tópicos ou mostarda nitrogenada tópica.

Frequentemente, os pacientes portadores de doença mais avançada beneficiam-se de um tratamento em toda a pele com feixes eletrônicos ou fotoforese extracorpórea. Os tratamentos clínicos incluem interferon-α, retinoides, anticorpos monoclonais, inibidores da histona desacetilase (vorinostat, depsipeptídeo) e agentes quimioterápicos citotóxicos tradicionais; no entanto, estes tratamentos em geral são paliativos. Os resultados com transplantes autólogos de células-tronco hematopoéticas são normalmente ruins, embora os transplantes alogênicos de células-tronco proporcionem resultados promissores em alguns casos.

Leucemia/linfoma de células T adultas

Geralmente, a leucemia/linfoma de células T do adulto estão associados a uma infecção pelo HTLV-I (Capítulo 386) e são encontrados com maior frequência no sul do Japão e no Caribe. A maioria dos pacientes infectados é assintomática, e o risco de desenvolver a leucemia/linfoma de células T do adulto é de aproximadamente 3%.

Os pacientes podem apresentar leucemia aguda, linfoma agressivo ou doença linfoproliferativa indolente. Aqueles com doença agressiva apresentam linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, infiltração cutânea e hipercalcemia. Muitos pacientes apresentam células tumorais circulantes com um núcleo em aspecto de “flor” ou “trevo”.

Tratamento Rx

Os pacientes portadores de doença indolente podem ser acompanhados sem tratamento. Em geral, trata-se a doença agressiva com combinações quimioterápicas, mas não existe consenso com relação ao melhor esquema. A taxa de sobrevida em 5 anos tem sido historicamente abaixo de 10%, porém estudos recentes têm demonstrado melhores progressos.

Distúrbios linfoproliferativos cutâneos CD30+

Estes distúrbios representam uma gama de doenças que podem apresentar aspectos histológicos semelhantes e manifestações clínicas que se sobrepõem. As decisões sobre tratamentos são baseadas no comportamento clínico das lesões. Estes linfomas contêm CD30, mas não sintetizam a proteína quinase de linfoma anaplásico (ALK) (ver adiante).

A *papulose linfomatoide* é uma disfunção clonal “histologicamente maligna”, consistindo em pápulas eritematosas ou cor da pele, que frequentemente sofrem ulceração espontânea e necrose em poucas semanas. O prognóstico é ótimo, embora os pacientes possam eventualmente desenvolver linfoma.

O *linfoma de grandes células anaplásico primário cutâneo* ocorre mais comumente em homens mais idosos e frequentemente tem regressão espontânea. A taxa de sobrevida em 5 anos é superior a 90%. Em geral, o tratamento contempla medidas localizadas (cirurgia ou radiação), embora a quimioterapia possa ser requisitada.

Linfoma primário sistêmico de grandes células anaplásico

O linfoma de grandes células anaplásico (ALCL, do inglês, *anaplastic large cell lymphoma*) é um linfoma não Hodgkin CD30$^+$, agressivo, de células T, observado na maioria das vezes em homens jovens. Uma forma de neoplasia morfologicamente similar, mas sem relação biológica e clinicamente distinta, o ALCL primário cutâneo ocorre predominantemente em adultos mais velhos e representa parte do espectro dos distúrbios linfoproliferativos cutâneos CD30$^+$ (ver anteriormente). O ALCL primário sistêmico frequentemente tem uma translocação cromossômica t(2;5) que leva à sobre-expressão de ALK, uma proteína normalmente não detectável em células linfoides.

Normalmente, os pacientes apresentam linfadenopatia, sendo observado comprometimento de pele, ossos e trato gastrointestinal.

Tratamento Rx

Os pacientes são geralmente tratados com regimes de quimioterapia como CHOP. Aqueles cujos tumores revelam a ALK têm excelente evolução; foram descritas taxas de sobrevida em 5 anos entre 70% e 90%. Já os tumores ALK-negativos são mais comuns em pacientes idosos e estão associados a menores taxas de resposta e tempo de sobrevida. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas pode ser curativo no caso dos pacientes que recidivam.

Linfomas de células T periféricos não especificados

A maioria dos pacientes portadores de linfomas de células T periféricos é definida pela OMS como sendo portadora de "linfomas de células T periféricos não especificados". Estes pacientes apresentam sinais e sintomas similares aos daqueles portadores de linfomas de células B agressivos, apesar de os sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna e perda de peso) e do comprometimento extranodal serem mais frequentes. O diagnóstico de linfoma de células T periférico requer a realização de imunofenotipagem para revelar a origem da célula T.

Tratamento Rx

Em geral, os pacientes são tratados com os mesmos esquemas usados para os linfomas difusos de grandes células B (p. ex., CHOP), apesar de a evolução dos pacientes portadores de linfoma periférico de células T ser substancialmente pior (Tabela 191-5). Os pacientes que recidivam após uma resposta completa curam-se, às vezes, com transplante de células-tronco hematopoéticas.

Subtipos incomuns de linfomas de células T

O *linfoma angioimunoblástico de células T* está associado a linfadenopatia generalizada, febre, perda de peso, exantema cutâneo ou hipergamaglobulinemia policlonal. Os resultados do tratamento assemelham-se aos dos linfomas de células T periféricos não

especificados.

O *linfoma extranodal de células T/NK* ocorre em geral em locais extranodais, especialmente no nariz, no palato e na nasofaringe. O comprometimento do nariz e da face leva à síndrome anteriormente chamada de granuloma letal da linha média. Este distúrbio é incomum nos Estados Unidos, mas é frequente no sudeste da Ásia e na América Latina. O prognóstico é bem limitado, apesar de pacientes portadores de doença localizada poderem, às vezes, ser curados com uma associação agressiva de quimioterapia e radioterapia.

O *linfoma hepatoesplênico de células T* caracteriza-se pela infiltração sinusoidal de baço, fígado e medula óssea, que leva a hepatoesplenomegalia, sintomas sistêmicos e citopenias. A linfadenopatia é rara. Os pacientes costumam ser homens jovens, e esta doença parece ocorrer com maior frequência em pacientes transplantados e com disfunção imunológica. Os pacientes apresentam um mau prognóstico e raramente observam-se remissões com a quimioterapia.

O *linfoma de células T do tipo enteropatia* geralmente é visto em pacientes com enteropatia sensível ao glúten (Capítulo 142). Os pacientes geralmente apresentam dor abdominal e diarreia e às vezes perfuração do intestino. O tratamento da doença celíaca com uma dieta sem glúten parece reduzir o risco de linfoma. O prognóstico desses pacientes, frequentemente subnutridos, é ruim.

O *linfoma de células T tipo paniculite subcutânea* manifesta-se com diversos nódulos subcutâneos e costuma ter seu diagnóstico confundido com paniculite. Pacientes portadores de doença disseminada têm uma síndrome que consiste em febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e fagocitose de hemácias (síndrome hemofagocítica). Algumas vezes, os pacientes respondem a esquemas de quimioterapia combinada usados para linfomas difusos de células B, interferon e radioterapia, mas a sobrevida livre de doença em longo prazo é incomum.

Situações clínicas especiais

O diagnóstico e o tratamento dos pacientes portadores de diversos tipos de linfoma não Hodgkin podem ser profundamente influenciados pelo local de origem do linfoma e por determinadas características clínicas dos pacientes. São exemplos desta última situação pacientes gestantes com linfoma, pacientes idosos com linfoma e linfomas em pacientes gravemente imunossuprimidos.

Localizações Primárias Específicas do Linfoma Difuso de Grandes Células B

Aproximadamente 30% dos linfomas difusos de grandes células B originam-se em sítios extranodais. A apresentação nas regiões extranodais está associada a um comportamento clínico único que talvez necessite de estudos diagnósticos e de tratamentos particulares, além daqueles usados para os pacientes portadores de doença nodal.

Os pacientes portadores de linfoma primário do SNC (Capítulo 195) frequentemente

apresentam comprometimento ocular, e todos com este diagnóstico devem ser submetidos ao exame de fundo de olho (lâmpada de fenda). A ressecção cirúrgica do linfoma primário do SNC não é benéfica, e sua única função é diagnóstica. Os linfomas primários do SNC são muito sensíveis aos corticosteroides, mas os melhores resultados foram observados com esquemas quimioterápicos que utilizam o metotrexate em altas doses, isolado ou em associação a outros agentes como a citarabina. Os esquemas quimioterápicos usuais como o CHOP são de pequeno benefício. A radioterapia de todo o cérebro é também uma terapia eficaz, apesar da incidência de leucoencefalopatia ser bastante elevada, especialmente em pacientes mais velhos. A radioterapia é frequentemente reservada para as recidivas e não costuma ser utilizada como adjuvante ao tratamento com a quimioterapia primária.

Em geral, o tratamento do linfoma primário de testículo, o mais comum dos linfomas extranodais em homens com mais de 60 anos (Capítulo 206), normalmente consiste na orquiectomia seguida por um esquema quimioterápico. É comum ocorrer recidiva no testículo contralateral, e a maioria dos pesquisadores aconselha a realização de radioterapia adjuvante na bolsa escrotal. É comum haver comprometimento do SNC, normalmente indicando-se quimioterapia intratecal profilática. São também frequentes as recidivas tardias.

O linfoma difuso de grandes células B do estômago e do trato gastrointestinal é tratado de modo diferente do linfoma MALT gástrico, mesmo se houver um histórico anterior de linfoma MALT. Os pacientes podem ser curados com cirurgia e radioterapia ou quimioterapia adjuvante apesar de a cirurgia ser realizada muito ocasionalmente, devido à morbidade associada à ressecção gástrica. Os pacientes devem ser tratados com esquemas quimioterápicos utilizados no tratamento de outros pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B. A radioterapia é usada às vezes após a quimioterapia, embora o papel do tratamento de modalidade combinada não esteja definido.

Linfoma nos Pacientes com AIDS e Distúrbios Linfoproliferativos Pós-transplantes

O linfoma não Hodgkin é doença definidora de AIDS em pessoas infectadas pelos HIV (Capítulo 400), sendo que o risco de se desenvolver linfoma é 150 vezes maior depois do diagnóstico de outra patologia que também defina AIDS. Na maioria dos casos, são linfomas difusos de grandes células B ou linfomas de Burkitt. Os linfomas associados à AIDS têm comportamento agressivo e frequentemente comprometem o SNC e outros locais incomuns, como aparelho gastrointestinal, ânus, reto, pele e partes moles (Capítulo 400). Fatores associados a uma menor sobrevida incluem baixos níveis de CD4, mau desempenho funcional, pacientes mais velhos e estágio avançado. O prognóstico destes linfomas é limitado, com taxas médias de sobrevida de aproximadamente 6 meses na ausência de uma terapia agressiva concomitante contra o HIV. Se a quimioterapia for administrada em associação a agentes antirretrovirais ativos nos pacientes com um bom desempenho, a probabilidade de controlar o linfoma é semelhante àquela dos pacientes

sem infecção por HIV. Geralmente, indica-se a profilaxia intratecal, devido a um maior risco de comprometimento do SNC.

Do mesmo modo, o risco de desenvolver um linfoma não Hodgkin é bem grande em pacientes submetidos a um transplante de órgão sólido. O aspecto histológico desses linfomas é variável, mas eles frequentemente lembram linfomas agressivos nos pacientes sem imunossupressão. Disfunções similares podem ser vistas em pacientes tratados com metotrexate e outros medicamentos em distúrbios autoimunes e nos receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, especialmente se os transplantes tiverem sido submetidos à depleção de células T. Estes distúrbios linfoproliferativos pós-transplante, que se desenvolvem semanas após a cirurgia, são mais comuns em pacientes submetidos a uma imunossupressão mais agressiva após o transplante. É frequente o comprometimento de regiões extranodais, e o linfoma geralmente envolve o órgão transplantado. Os distúrbios linfoproliferativos pós-transplante podem responder à redução ou à retirada da imunossupressão. Alguns pesquisadores aconselham o uso de aciclovir ou ganciclovir, pois tais linfomas geralmente estão relacionados com o EBV, mas esta prática é controversa. Também foram observadas altas taxas de resposta com o uso do rituximabe, mas muitos pacientes precisam de tratamento com esquemas de quimioterapia.

Linfomas não Hodgkin nos Pacientes Idosos

Mais de 50% dos pacientes que desenvolvem linfomas não Hodgkin têm mais de 60 anos e, em geral, o prognóstico é pior em pacientes mais velhos. Essas evoluções ruins estão relacionadas com aumento da toxicidade do tratamento clínico, menores taxas de remissão, maiores taxas de recidivas e de óbito por doença cardiovascular, e causas além do linfoma propriamente dito. Os pacientes mais velhos têm maior probabilidade de apresentar outras características prognósticas desfavoráveis (Tabela 191-8), que também contribuem para evoluções ruins. A prática de reduções de dose arbitrárias, baseada apenas na idade do paciente, deve ser desestimulada se os pacientes apresentarem um bom desempenho e nenhuma patologia associada [6].

Linfoma não Hodgkin e Gestação

O linfoma não Hodgkin na gestação envolve questões éticas e clínicas da maior importância e requer uma abordagem multidisciplinar (Capítulo 247). Apesar de as radiografias de tórax serem consideradas seguras, o exame por ultrassom é geralmente utilizado em vez da tomografia computadorizada para estagiamento do abdome e da pelve.

Às vezes, o tratamento pode ser adiado até o parto; no entanto, a maioria das mulheres possui tumores provavelmente curáveis, e o atraso no tratamento talvez reduza as chances de cura. Outras pacientes podem ter condições, tais como síndrome de veia cava superior, que requerem tratamento imediato. Depois do primeiro trimestre, pode ser usado tratamento padrão com dose completa, como o CHOP-R. Diversos estudos

indicam uma alta probabilidade de cura sem déficits físicos ou intelectuais adversos para a criança. Apesar de alguns estudiosos terem aconselhado considerar a realização de um aborto terapêutico para as mulheres no primeiro trimestre de gestação, a quimioterapia também costuma ser bem-sucedida nesta situação. Esquemas utilizando metotrexate devem ser evitados.

Doenças Eventualmente Confundidas com Linfoma

As proliferações linfoides atípicas mais comuns que podem ser confundidas com linfomas são as reações exuberantes aos estímulos imunes. A hiperplasia folicular com proliferações difusas de células B e T pode ser vista em diversas doenças autoimunes (p. ex., síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e processos infecciosos (p. ex., EBV, citomegalovírus, doença da arranhadura do gato) (Capítulo 171). Quando o diagnóstico definitivo de linfoma não puder ser estabelecido nem mesmo depois de estudos imunológicos e moleculares, deve-se observar o paciente regularmente. A evolução clínica ou biópsia subsequente pode em geral esclarecer as dúvidas.

A *doença de Castleman*, ou hiperplasia angiofolicular do linfonodo, em geral, aparece com um padrão de proliferação linfoide vascular hialino, mas um subgrupo de pacientes apresenta folículos linfoides hiperplásicos e camadas de células plasmáticas. Os pacientes portadores da doença de Castleman apresentam-se frequentemente com uma massa linfoide localizada, mas alguns podem apresentar doença sistêmica com febre, sudorese noturna, perda de peso e cansaço. Muitas das manifestações da doença de Castleman estão relacionadas com uma produção excessiva de interleucina-6 (IL-6). A doença de Castleman em pacientes infectados pelo HIV é frequentemente associada ao HHV-8. Os pacientes portadores das formas disseminadas e ricas em células plasmáticas da doença de Castleman talvez evoluam para um linfoma. Os portadores da doença de Castleman localizada são tratados por meio de ressecção cirúrgica ou radioterapia. Portadores de doença sistêmica respondem ao tratamento com corticosteroides em altas doses. Os pacientes que apresentam superexpressão de IL-6 frequentemente se beneficiam do tratamento com anticorpo anti-IL6. Caso outros tratamentos falhem, os pacientes podem ser submetidos, por vezes, a regimes de quimioterapia combinada e/ou a transplantes autólogos ou alogênicos de células-tronco hematopoéticas.

A histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, também conhecida como *doença de Rosai-Dorfman*, manifesta-se como uma linfadenopatia volumosa em crianças e adultos jovens. Locais extranodais como pele, vias aéreas superiores, trato gastrointestinal e SNC costumam estar envolvidos. Normalmente, a doença é autolimitada, mas pode se associar à anemia hemolítica autoimune.

A *doença de Kikuchi* (linfadenite necrotizante histiocítica) é uma enfermidade de origem desconhecida, que afeta mais comumente mulheres jovens. Em geral, engloba linfadenopatia cervical indolor acompanhada por febre, sintomas semelhantes aos de gripe e lesões cutâneas. O tratamento é sintomático, e os sintomas costumam desaparecer em semanas ou meses.

Grau A

1. Salles, G., Seymour, J. F., Offner, F., et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:42–51.
2. Azim, H. A., Santoro, L., Bociek, R. G., et al. High dose intensity doxorubicin in aggressive non- Hodgkin's lymphoma: a literature-based meta-analysis. *Ann Oncol*. 2010; 21:1064–1071.
3. Baldo, P., Rupolo, M., Compagnoni, A., et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2010. [CD004629].
4. Persky, D. O., Unger, J. M., Spier, C. M., et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2258–2263.
5. Pfreundschuh, M., Trumper, L., Osterborg, A., et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006; 7:379–391.
6. Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive $CD20^+$ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008; 9:105–116.

Leituras sugeridas

Chan, W. C., Armitage, J. O. Genomic analysis of lymphoma: potential for clinical application. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8:353–360. *Análise da aplicação do perfil de expressão gênica para o diagnóstico e tratamento de linfomas.*

Lenz, G., Staudt, L. M. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010; 362:1417–1429. *Progressos recentes na genética molecular de linfomas agressivos, enfocando a forma mais comum da doença: linfoma de células grandes B difuso.*

Pirani, M., Marcheselli, R., Marcheselli, L., et al. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Análise mostrando um risco aumentado em 1,9 vezes.*

Schultz, C. J., Bovi, J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76:666–678. *Análise de toda a terapia de radiação mais eficaz para o cérebro e regimes de quimioterapia e o papel limitado da cirurgia.*

Tay, K., Dunleavy, K., Wilson, W. H. Novel agents for B-cell non-Hodgkin lymphoma: science and the promise. *Blood Rev*. 2010; 24:69–82. *Novos agentes para o linfoma, incluindo a imunoterapia e pequenas moléculas.*

No Brasil

De particular interesse no Brasil, estão os linfomas ligados à infecção por determinados vírus prevalentes em nossa população, como o HIV, o Epstein-Barr e o HTLV1. A ocorrência de linfomas relacionados com o HIV vem crescendo no Brasil em decorrência da melhor sobrevida destes pacientes no país. O programa de AIDS

brasileiro é exemplo para todo o mundo, principalmente no que se refere à oferta de tratamento aos portadores da doença, com melhor controle dos pacientes. Um estudo realizado por Bacchi e colaboradores mostrou que os linfomas relacionados com a AIDS no Brasil são principalmente de grandes células. Também foi demonstrada uma forte associação entre os linfomas de Burkit e o vírus Epstein-Barr.

Existe também no Brasil uma associação entre linfomas T e o vírus HTLV1. O estudo realizado por Oliveira e colaboradores avaliou a rota de transmissão em 82 pacientes diagnosticados como portadores de leucemia/linfoma de células T do adulto. Verificou-se que, naqueles pacientes cujas mães e cujo marido/esposa não eram HTLV1-positivos, a rota de transmissão poderia ser por amas de leite, transfusão de sangue ou promiscuidade sexual. Outros estudos revelaram que há uma concentração de casos na população negra no nordeste e em descendentes de japoneses em São Paulo.

Bibliografia

Bacchi, C. E., Bacchi, M. M., Rabenhorst, S. H., Soares, F. A., Fonseca, L. E., Jr., Barbosa, H. S., Weiss, L. M., Gown, A. M. AIDS-related lymphoma in Brazil. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol*. 1996 Feb; 105(2):230–237.

de Oliveira, M., do, S., Hamerschlak, N., Chiattone, C., Loureiro, P. HTLV-I infection and adult T-cell leukemia in Brazil: an overview. *Sao Paulo Med J*. 1996 May-Jun; 114(3):1177–1185.

do Valle, A. C., Galhardo, M. C., Leite, A. C., Araújo, A. Q., Cuzzi-Maya, T., Maceira, J. P., de Ameida Dobbin, J. Adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a Brazilian adolescent. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001; 43(5):283–286.

Pombo-de-Oliveira, M. S., Carvalho, S. M., Borducchi, D., Dobbin, J., Salvador, J., Correa, R. B., Moellman, A., Loureiro, P., Chiattone, C., Rios, M. Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. *Leuk Lymphoma*. 2001 Jun; 42(1–2):135–144.

Pombo De Oliveira, M. S., Loureiro, P., Bittencourt, A., Chiattone, C., Borducchi, D., De Carvalho, S. M., Barbosa, H. S., Rios, M., Sill, A., Cleghorn, F., Blattner, W. Geographic diversity of adult t-cell leukemia/lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. *Int J Cancer*. 1999 Oct 29; 83(3):291–298.

Queiroga, E. M., Gualco, G., Chioato, L., Harrington, W. J., Araujo, I., Weiss, L. M., Bacchi, C. E. Viral studies in burkitt lymphoma: association with Epstein-Barr virus but not HHV-8. *Am J Clin Pathol*. 2008 Aug; 130(2):186–192.

Limfoma de Hodgkin

Joseph M. Connors

Definição

O linfoma de Hodgkin, anteriormente chamado de doença de Hodgkin, é um linfoma de células B. Ele possui uma célula neoplásica característica, a célula de Hodgkin-Reed-Sternberg, um curso natural distinto, e, mais importante, uma excelente resposta ao tratamento, com a grande maioria dos pacientes alcançando cura. Seu tratamento, que requer uma cooperação multidisciplinar cuidadosa, apresenta-se como um paradigma para a aplicação de conceitos oncológicos modernos. Uma quimioterapia altamente efetiva é a pedra fundamental do tratamento. Os pacientes selecionados cuidadosamente podem requerer radioterapia adicional ou, caso o linfoma reincida após o tratamento primário, quimiorradioterapia em altas doses e transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (QAD/TCTH). O desafio atual para os clínicos que lidam com essa neoplasia não é apenas a cura, mas também atingir tal objetivo com o mínimo de sofrimento em razão da toxicidade em longo prazo.

Epidemiologia

A incidência de linfoma de Hodgkin varia substancialmente no mundo. As taxas mais elevadas ocorrem nos Estados Unidos, Canadá, Suíça e norte europeu. Taxas intermediárias são observadas no sul e no leste europeu, e baixas taxas no leste asiático. Não foi encontrada ainda uma explicação evidente para esta variabilidade na incidência. As razões propostas incluem as diferenças na forma da infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) tanto no que concerne à idade em que essa infecção se estabelece como no genótipo viral. Outras diferenças na suscetibilidade podem resultar de variações do nível socioeconômico, o que pode predispor a disseminação de um vetor infeccioso ainda desconhecido e a variações genéticas intrínsecas.

Cerca de 20.000 novos casos são constatados anualmente na América do Norte e Europa. A incidência do linfoma de Hodgkin ajustada pela idade tem diminuído levemente em uma proporção de aproximadamente 0,9% ao ano e agora se encontra por volta de 2,7 a cada 100.000. A mortalidade anual ajustada pela idade é de 0,5 a cada 100.000. O linfoma de Hodgkin incide com frequência um pouco maior em homens, é visto em maior número na raça branca quando comparada à afro-americana, e bem mais raramente em populações asiáticas. Grande parte da diferença em incidência entre brancos e negros na América do Norte pode ser atribuída à maior taxa observada em classes socioeconômicas mais elevadas. O risco cumulativo durante a vida de se

desenvolver linfoma de Hodgkin é de aproximadamente 1 em 250 até 1 em 300 na América do Norte.

A incidência do linfoma de Hodgkin cresce desde um nível bastante baixo na infância até um platô na fase jovem/adulta e permanece estável. No Ocidente, somente 5% dos casos ocorrem em indivíduos abaixo de 15 anos e 5% em indivíduos acima dos 70 anos. Em contraste, no entanto, a distribuição etária no subcontinente indiano é fortemente deslocada para a infância.

Fisiopatologia

A causa do linfoma de Hodgkin permanece desconhecida. O linfoma de Hodgkin não está associado à exposição a radiação, produtos químicos, agentes biocidas, trabalho na saúde e profissões correlatas, ou tonsilectomia prévia. O EBV permanece como suspeito principal, com base em muitas evidências sugestivas, mas ainda sem uma prova definitiva.

Vírus Epstein-Barr

O EBV é um grande herpes-vírus com tropismo para linfócitos B (Capítulo 385). Cerca de 90% da população geral adquire a infecção por EBV na juventude. Nos países em desenvolvimento, essa infecção normalmente acontece na infância, mas em países desenvolvidos a infecção é atrasada para a adolescência, quando está vinculada à síndrome da mononucleose infecciosa em quase 30% dos novos casos. Uma história de mononucleose infecciosa aumenta em cerca de três vezes a probabilidade de um linfoma de Hodgkin subsequente. Os anticorpos a antígenos do capsídeo viral atingem níveis maiores em pacientes com linfoma de Hodgkin do que em controles, e estes níveis mais elevados podem aparecer muitos anos antes da neoplasia. Os estudos de hibridização *in situ* demonstraram que em aproximadamente 50% dos casos, as células de Hodgkin-Reed- Sternberg contêm pequenos RNA codificados por EBV, e nestes casos virtualmente todas as células de Hodgkin-Reed-Sternberg são positivas para o vírus. O genoma do EBV é amplificado 50 vezes ou mais nestas células e é monoclonal nas células de Hodgkin-Reed-Sternberg de um determinado paciente. Em algumas populações, quase todos os casos de linfoma de Hodgkin acontecem em pacientes EBV-positivos, mas até 50% dos pacientes em países desenvolvidos não possuem EBV em suas células de Hodgkin-Reed-Sternberg. Sendo assim, embora o EBV possa exercer um papel importante no desenvolvimento do linfoma de Hodgkin, esta função não é direta nem universal.

Fatores Genéticos

As evidências circunstanciais para uma contribuição genética na etiologia do linfoma de Hodgkin advêm de estudos que demonstram uma probabilidade 100 vezes maior de estes linfomas se desenvolverem no gêmeo monozigótico de certo indivíduo afetado do que no gêmeo dizigótico de outro. Parentes em primeiro grau de indivíduos com a doença possuem um risco aumentado em cinco vezes para o desenvolvimento do linfoma. Possivelmente, os indivíduos geneticamente predispostos reagem de forma

diferente ao EBV, elevando, portanto, as chances de surgir uma neoplasia linfoide.

A análise genotípica baseada na reação em cadeia da polimerase (PCR) demonstrou a derivação clonal das células de Reed-Sternberg, incluindo mutações idênticas em *p53* a partir de múltiplas células de Hodgkin-Reed-Sternberg extraídas de um único espécime de biópsia, estabelecendo inequivocamente, portanto, sua clonalidade. A presença de rearranjos clonais no gene da imunoglobulina em várias células no mesmo espécime de biópsia também confirma a origem em células B. Foram descritos alguns casos raros com genótipo de células T, mas são claramente exceções. A apresentação de mutações somáticas clonais fornece evidência da origem das células neoplásicas em centro germinativo. Finalmente, a identificação de células com rearranjos idênticos no gene da imunoglobulina tanto ao diagnóstico quanto no momento de recidiva verifica que a clonalidade das células B da enfermidade preserva-se ao longo do tempo.

Embora originem-se de células B, as células neoplásicas do linfoma de Hodgkin são incapazes de produzir anticorpos intactos, talvez em razão da ausência da capacidade de sintetizarem os fatores de transcrição necessários para ativar o promotor de imunoglobulina. As células B incapazes de produzir anticorpos devem sofrer apoptose, mas as células de Hodgkin-Reed-Sternberg escapam desta autodestruição. A observação de que o fator NFκB nuclear de transcrição antiapoptótico está constitutivamente ativado nestas células pode servir como explicação.

A citogenética clássica tem sido pouco reveladora no linfoma de Hodgkin. Aneuploidia e hiperploidia compatíveis com a natureza multinucleada das células de Hodgkin-Reed-Sternberg são frequentes, mas não foi detectada nenhuma translocação aparente.

Manifestações clínicas

O linfoma de Hodgkin geralmente se manifesta como uma linfadenopatia (Capítulo 171), normalmente nas áreas cervical, axilar ou mediastinal, e apenas 10% das vezes surge como doença nodal inferior ao diafragma. Apesar de os linfonodos localizados perifericamente raramente atingirem grande volume, grandes massas mediastinais ou, menos frequentemente, grandes massas retroperitoneais podem se desenvolver com sintomas apenas modestos. O envolvimento de linfonodos no linfoma de Hodgkin é geralmente indolor, mas alguns pacientes podem notar desconforto em sítios nodais acometidos imediatamente após ingerirem álcool.

Cerca de 25% dos pacientes com linfoma de Hodgkin possuem sintomas constitucionais. Os sintomas B clássicos, como perda de peso significativa (>10% do limite mínimo), sudorese noturna ou febre persistente, geralmente sinalizam doença disseminada ou localmente extensa e denotam a necessidade de tratamento sistêmico. O prurido generalizado, ocasionalmente severo, pode anteceder em vários anos o diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Alguns pacientes apresentam sintomas sugestivos de lesão por massa crescente, tais como tosse ou estridor resultantes de compressão traqueobrônquica por doença mediastinal ou dor óssea secundária ao envolvimento metastático. Uma vez que o linfoma de Hodgkin pode acometer extensamente a medula óssea, ocasionalmente surgem pacientes com anemia sintomática ou pancitopenia identificada incidentalmente. Síndromes neurológicas ou endócrinas paraneoplásicas

foram descritas com o linfoma de Hodgkin, mas são raras.

Diagnóstico

O diagnóstico do linfoma de Hodgkin é baseado no reconhecimento das células de Hodgkin-Reed-Sternberg (Fig. 192-1) ou das células de Hodgkin (ou de ambas) em um contexto celular apropriado, em cortes de tecido a partir de linfonodo ou órgão extralinfático, como medula óssea, pulmão ou osso. A biópsia por punção aspirativa com agulha fina não é adequada para o diagnóstico de linfoma de Hodgkin. São necessárias biópsias abertas e coloração imuno-histoquímica padrão para se estabelecer com precisão o diagnóstico e para se determinar o subtipo histológico. Os estudos imuno-histoquímicos podem se provar úteis em casos difíceis ou para distinguir subtipos especiais, tais como linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos e o tipo de predominância linfocítica nodular. No linfoma de Hodgkin clássico, células de Hodgkin-Reed-Sternberg grandes e dispersas são ou multinucleadas ou possuem um grande núcleo poliploide. As variações incluem células mononucleares que são similares às polilobadas ou multinucleadas usuais, mas têm apenas um grande núcleo com nucléolo proeminente, assim como células lacunares, as quais são variantes de Hodgkin-Reed-Sternberg com citoplasma abundante que se retrai, como um artefato da fixação por formalina. As células de Hodgkin-Reed-Sternberg pouco frequentes estão em geral presentes em um contexto misto de linfócitos policlonais, eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos, fibroblastos e histiócitos. Recentemente, a detecção de um elevado número de macrófagos associados mostrou-se um forte preditor de resistência ao tratamento. Ocasionalmente se formam granulomas com um marcante componente histiocítico.

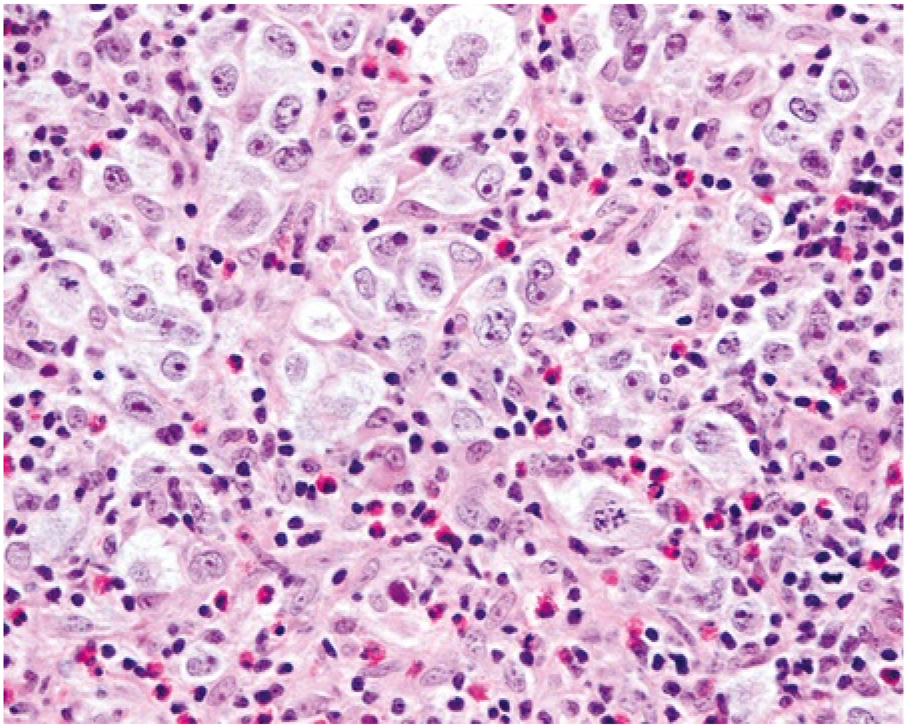

FIGURA 192-1 Linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular.
Esta imagem mostra um caso típico de linfoma de Hodgkin do subtipo esclerose nodular com muitas células lacunares, ocasionais células de Hodgkin-Reed-Sternberg diagnósticas, e o contexto celular característico de linfócitos e eosinófilos. (Fotomicrografia cortesia de Randy D. Gascoyne, MD, British Columbia Cancer Agency.)

O linfoma de Hodgkin pode ser classificado tipicamente como um de cinco subtipos bem descritos (Tabela 192-1). A reprodutibilidade das distinções entre estes subtipos foi confirmada na classificação da Organização Mundial da Saúde para neoplasias linfoides, atualmente com ampla aceitação. Com a adição da nova categoria de linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos, este esquema de classificação mais recente permite uma identificação confiante do linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular como uma entidade distinta. O subtipo mais comum é de esclerose nodular, o qual possui faixas características de esclerose circundando nódulos compostos de células de Hodgkin-Reed-Sternberg típicas no contexto misto usual de células reacionais e inflamatórias.

Tabela 192-1

Classificação da organização mundial da saúde para os linfomas de Hodgkin

NOME DO SUBTIPO	FREQUÊNCIA (%)*
Linfoma de Hodgkin clássico	
Esclerose nodular	70
Rico em linfócitos	3
Celularidade mista	10
Depleção linfocitária	1
Linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular	7
Linfoma de Hodgkin, sem outra categorização	9

*Frequência baseada em todos os novos casos (*N* = 1.043) diagnosticados na Colúmbia Britânica desde janeiro de 1998, quando a categoria do linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos tornou-se bem estabelecida.

O imunofenótipo das células neoplásicas do linfoma de Hodgkin pode auxiliar na identificação do subtipo específico. As células de Hodgkin-Reed-Sternberg comumente se coram positivas para CD30 (80% a 100% dos casos), para CD15 (75% a 85% dos casos) e para o fator de transcrição/proteína ativadora específica de células B (BSAP, do inglês, *B-cell-specific activating protein*), o qual é produto do gene *PAX5* gene (>90% dos casos). O CD20, um marcador em geral confiável de linhagem celular B, está positivo em cerca de 40% dos casos de linfoma de Hodgkin clássico, mas normalmente apenas em uma minoria de células e com uma marcação fraca. Em contraste, o linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular quase sempre é marcado fortemente positivo para CD20 e para os marcadores de células B especializadas CD79a e CD45, sendo negativo para CD30 e CD15. Finalmente, o linfoma de grandes células anaplásico (Capítulo 191) é certamente negativo para CD15, CD20 e CD79a, mas frequentemente positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).

Diagnóstico Diferencial

Dependendo do sítio de ocorrência e dos sintomas associados, o diagnóstico diferencial do linfoma de Hodgkin inclui o linfoma não Hodgkin (Capítulo 191), tumores de células germinativas (Capítulo 206), timoma (Capítulo 430), sarcoidose (Capítulo 95) e tuberculose (Capítulo 332). No entanto, o diagnóstico específico é prontamente determinado com a obtenção de um bom espécime por biópsia, para a avaliação por um hematopatologista experiente. A realização precoce da biópsia em pacientes com linfadenopatia (Capítulo 171), especialmente do mediastino, geralmente salva tempo e poupa o paciente de testes desnecessários e de atraso no diagnóstico.

Com a tomografia computadorizada (TC) e procedimentos de biópsia apropriados para investigar linfonodos centrais torácicos ou intra-abdominais aumentados, o diagnóstico do linfoma de Hodgkin raramente apresenta dificuldades. A imunofenotipagem auxilia na distinção do linfoma de Hodgkin de outras doenças. Por exemplo, o linfoma de células B rico em células T (Capítulo 191) é distinguido do linfoma de Hodgkin clássico por ser

negativo para CD30 e CD15, mas positivo para CD20 e CD45. Porém, pode ser bastante difícil diferenciar o linfoma de células B rico em células T (Capítulo 191) do linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular, uma vez que ambos são negativos para CD30 e CD15, mas positivos para CD45. Essa distinção é feita idealmente focando-se no padrão histológico das células neoplásicas. Na verdade, a combinação de uma avaliação imuno-histopatológica apropriada, feita por um hematopatologista perito, e uma avaliação clínica pode eliminar quase totalmente as dificuldades com o diagnóstico diferencial. A maior parte dos problemas surge quando o material que foi processado de forma inadequada ou imprópria é tudo o que se dispõe para o diagnóstico.

Estadiamento

Exame Físico

Dada sua tendência para disseminar de maneira ordenada, em geral, a partir de linfonodos inicialmente envolvidos, o estadiamento do linfoma de Hodgkin pode ser estabelecido pela utilização de exames por imagem e laboratoriais rapidamente acessíveis (Fig. 192-2 e Tabela 192-2). A avaliação deve começar com uma anamnese cuidadosa para pesquisar a presença de sinais indicadores de localização, como dor óssea, ou os sintomas constitucionais de febre, perda de peso ou sudorese noturna. O histórico pode também revelar comorbidades que podem afetar a aplicação segura do tratamento planejado. O exame físico pode identificar linfadenopatia ou organomegalia.

Tabela 192-2

Testes necessários para o estadiamento do linfoma de Hodgkin

Anamnese completa para a procura de sintomas B (febre, perda de peso, sudorese noturna) ou outros problemas sintomáticos sugerindo doença mais avançada
Exame físico para linfadenopatia ou organomegalia
Hemograma completo
Creatinina sérica, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase, bilirrubina e eletroforese de proteínas (incluindo o nível de albumina sérica)
Radiografia de tórax, incidências posteroanterior e lateral
Imagem por tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome e pelve
Certos testes são requisitados apenas para manifestações específicas

MANIFESTAÇÃO/CONDIÇÃO	TESTE
Sintomas B ou contagem de série branca <4,0 × 10^9/L, Hgb <120 g/L (mulheres) ou 130 g/L (homens), ou plaquetas <125 × 10^9/L	Biópsia e aspirado de medula óssea
Doença em estágio IA ou IIA com envolvimento de linfonodo cervical (supra-hioide)	Exame em ouvidos, nariz e garganta

Hgb = hemoglobina.

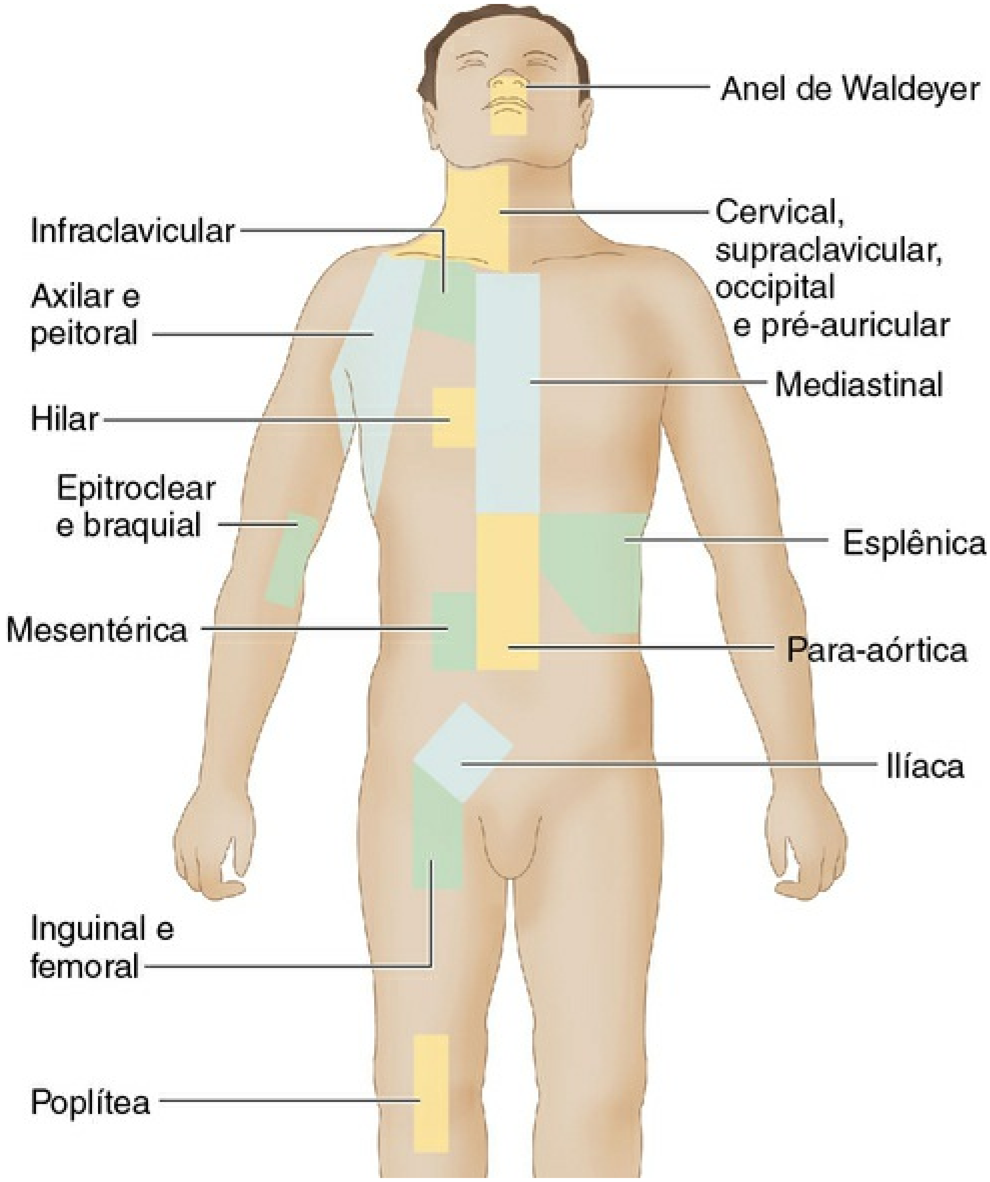

FIGURA 192-2 Definição anatômica das regiões linfonodais para o estadiamento do linfoma de Hodgkin. (De Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease. *Med Clin North Am*. 1966;50:1591-1610.)

Testes Laboratoriais

Os testes laboratoriais devem incluir hemograma e velocidade de hemossedimentação, avaliação da função hepática e renal, testes sorológicos para hepatite B e hepatite C se forem detectadas anormalidades das enzimas hepáticas, teste de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) caso o histórico indique um risco acentuado ou se as localizações da doença forem incomuns, nível de albumina e eletroforese de proteínas séricas. Os aspirados de medula óssea e biópsias são úteis para uma minoria dos pacientes com sintomas constitucionais (B) ou para aqueles com contagens de sangue periférico abaixo do normal ao diagnóstico.

Exames por Imagem

As técnicas de diagnóstico por imagem para avaliar o linfoma de Hodgkin continuam a evoluir (Fig. 192-3). Todos os pacientes devem ser submetidos à TC contrastada do tórax, abdome e pelve, com secções em intervalos de 1 cm ou menos. A ressonância magnética é

ocasionalmente útil quando se faz necessário determinar precisamente a extensão de um acometimento ósseo ou de outro tecido ou para os pacientes que apresentam absoluta contraindicação ao uso de contraste intravenoso.

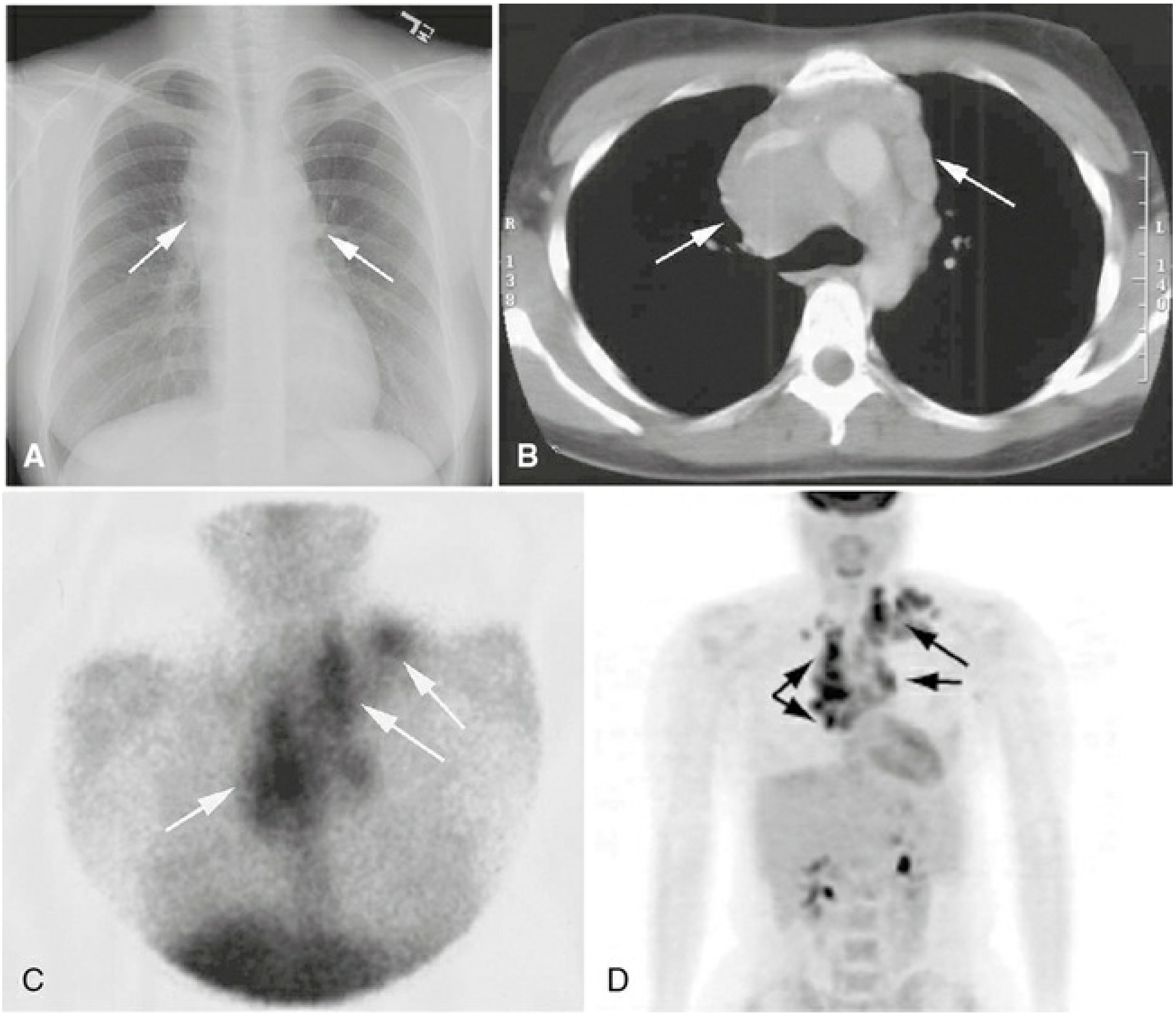

FIGURA 192-3 Imagens do linfoma de Hodgkin.
Doença de Hodgkin volumosa vista por radiografia de tórax (**A**), tomografia computadorizada (TC) de tórax (**B**), cintilografia com gálio (**C**) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) (**D**). As *setas* indicam localizações da doença. Note que as imagens por PET e TC proporcionam melhor detalhamento de informações do que a radiografia torácica ou a cintilografia com gálio.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) é mais sensível e específica do que a TC ou a cintilografia com gálio, tanto para o estadiamento quanto para a avaliação de massas residuais após o tratamento. Por outro lado, ainda não foi comprovado que a adição da PET aos testes para o estadiamento de linfoma de Hodgkin possa verdadeiramente melhorar o sucesso final, e também ainda não está claro se a PET pode substituir os outros exames. A maior utilidade da PET parece ser na avaliação de massas residuais durante o ou em seguida ao tratamento planejado, de modo que uma minoria dos pacientes, que deve receber terapias alteradas

ou adicionais, especialmente a radioterapia, possa ser identificada.

Sistema de Estágios

O sistema de estadiamento Ann Arbor com a modificação Cotswold (Tabela 192-3) categoriza os pacientes em quatro estágios. Os três primeiros indicam a extensão da doença linfonodal (Fig. 192-2): estágio I, uma única área nodal; estágio II, duas ou mais áreas nodais, mas ainda em um lado do diafragma; e estágio III, doença nodal em ambos os lados do diafragma. O baço e o tecido linfoide do anel de Waldeyer contam, cada um, como sítios nodais neste sistema. O estágio IV é reservado para doença extranodal, que para todos os sentidos práticos, é doença na medula óssea, pulmão, osso ou fígado. O linfoma de Hodgkin em qualquer outro sítio extranodal deve induzir o questionamento do diagnóstico ou a procura de infecção por HIV.

Tabela 192-3

Sistema de estadiamento ann arbor modificado para linfoma de Hodgkin

ESTÁGIO	ENVOLVIMENTO
I	Única região linfonodal (I) ou um sítio extralinfático (I_E)
II	Duas ou mais regiões linfonodais, do mesmo lado do diafragma (II), ou extensão extralinfática local somada a uma ou mais regiões linfonodais, do mesmo lado do diafragma (II_E)
III	Regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III); pode ser acompanhada por extensão extralinfática local (III_E)
IV	Envolvimento difuso de um ou mais sítios ou órgãos extralinfáticos
A	Sem sintomas “B”
B	Presença de pelo menos um dos seguintes:
	Perda de peso não justificada, >10% média durante os 6 meses anteriores ao estadiamento
	Febre recorrente sem explicação >38 °C
	Sudorese noturna recorrente

Doença volumosa (*bulky*) era inicialmente definida pela presença de qualquer massa tumoral com o maior diâmetro superando 10 cm ou uma massa mediastinal com o diâmetro transverso excedendo um terço do maior diâmetro torácico transverso. Com a avaliação por TC, o uso da proporção da massa mediastinal ficou obsoleto e o termo *volumoso* fica mais bem aplicado para qualquer tumor que exceda 10 cm no maior diâmetro.

A designação de lesão E identifica os pacientes cuja limitada extensão extranodal do linfoma de Hodgkin poderia ser incluída em um campo de irradiação razoável. Após o estadiamento, os pacientes são então subdivididos naqueles com ou sem febre, sudorese noturna ou perda de peso (sintomas B).

Tratamento Rx

Durante os últimos 60 anos, o linfoma de Hodgkin transformou-se de uma

enfermidade quase uniformemente fatal para uma em que geralmente se atinge a cura. Este sucesso marcante forneceu um paradigma no qual está baseada a maior parte do tratamento oncológico moderno. Os princípios que regem o tratamento de modalidade combinada e a quimioterapia com multiagentes, os sustentáculos dos atuais tratamentos bem-sucedidos para muitas malignidades, foram primeiramente demonstrados eficazes em linfoma de Hodgkin. O envolvimento essencial de uma equipe multidisciplinar, incluindo patologistas, especialistas em diagnóstico por imagem, oncologistas clínicos e radio-oncologistas, enfermeiros e equipe de apoio, serviu como modelo para todos os tipos de câncer. O tratamento inicial geralmente requer um aumento na intensidade e consequentemente na toxicidade, mas a necessidade de equilibrar sua maior eficácia contra complicações problemáticas e ocasionalmente fatais tem encorajado perspectivas em prazo mais longo.

A partir de um ponto de vista terapêutico objetivo, os pacientes em estágio III ou IV da doença, com doença volumosa ou sintomas B, são definidos como portadores de doença avançada, enquanto pacientes sem tais características são definidos como portadores de doença limitada. Na Europa, os pacientes com doença limitada são ainda subdivididos entre aqueles com progressão favorável ou desfavorável, mas as taxas de cura excedem 90% a 95% para todos os pacientes com doença limitada não volumosa estágios IA ou IIA. Entretanto, para pacientes com doença em estágio avançado, preditores independentes de progressão incluem sexo, idade, estágio, nível de hemoglobina, contagem de leucócitos, contagem de linfócitos e nível de albumina sérica (Tabela 192-4). Com base nos resultados obtidos na década de 1980, 80% dos pacientes com menos de quatro fatores apresentaram uma sobrevida livre de progressão de 70%, enquanto para os 20% que tiveram quatro ou mais fatores, a taxa de sobrevida livre de progressão caiu para menos de 50%. No entanto, com um foco maior na administração das doses, os resultados mais atuais indicam uma propagação de apenas 80% a 60% entre estes dois grupos. Um plano objetivo de tratamento para os 90% dos pacientes nos quais o linfoma de Hodgkin é diagnosticado entre os 16 e 70 anos pode ser baseado no estágio clínico, na presença de sintomas B e no volume da maior massa tumoral (Tabela 192-5).

Tabela 192-4

Taxas de progressão em 5 anos para pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio avançado

NÚMERO DE FATORES*	FREQUÊNCIA (%)	PERCENTUAL DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO EM 5 ANOS
0-3	81	70
4-7	19	47

*Sexo masculino, idade acima de 45 anos, estágio IV, nível de hemoglobina abaixo de 10,5 g/dL, contagem de células brancas acima de 15.000/mL, contagem de linfócitos menor que 600/mL ou inferior a 8% da contagem da série branca, ou albumina sérica menor que 4 g/dL.

Tabela 192-5

Plano de tratamento para pacientes adultos com linfoma de Hodgkin

ESTÁGIO	CATEGORIA PROGNÓSTICA	TRATAMENTO
IA ou IIA, sem doença volumosa*		ABVD‡ × 4 se há RC após 2 ciclos, ou ABVD × 2 + RTRE
IB, IIB ou qualquer estágio III ou IV sem doença volumosa	≤3 fatores adversos†	ABVD‡ até dois ciclos após RC (mínimo de 6, máximo de 8)
	≥4 fatores adversos†	BEACOPP‡

RC = resposta completa; RTRE = radioterapia na região envolvida.

*Volumosa refere-se à doença em que o maior diâmetro de qualquer massa única é igual ou maior que 10 cm.

†Consulte a Tabela 192-4.

‡Veja texto para as drogas em cada regime. A dose ótima deve ser individualizada.

Tratamento do Linfoma Hodgkin de Estágio Limitado

Mais de 95% do um terço dos pacientes com linfoma de Hodgkin diagnosticados com a doença em estágio limitado podem ser curados independentemente do sítio de ocorrência, da presença de doença acima ou abaixo do diafragma ou do subtipo histológico. O desafio é atingir esta meta com o mínimo de toxicidade e custo.

Dois ciclos da quimioterapia ABVD (adriamicina [doxorrubicina], bleomicina, vimblastina e dacarbazina) seguidos de irradiação de campo envolvido curam aproximadamente 95% dos pacientes com doença em estágio limitado e eliminam quase por completo o risco de infertilidade, menopausa prematura e leucemia, e minimizam a toxicidade cardiopulmonar.[1-3] A quimioterapia para linfoma de Hodgkin de estágio limitado erradica doença subclínica e permite o uso de menores campos de irradiação. Porém, um significativo aumento na mortalidade em longo prazo de pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio limitado é devido à doença cardiovascular e às neoplasias secundárias que estão intimamente relacionadas com o uso de irradiação. Em ensaio randomizado que comparou quatro a seis ciclos de quimioterapia ABVD sozinha *versus* irradiação, seja individualizada ou intensificada com dois ciclos de quimioterapia ABVD, a estratégia de quimioterapia sozinha provou-se equivalente ao tratamento baseado em irradiação, em termos de sobrevida geral e livre de eventos, apesar de a abordagem radioterápica ter produzido uma melhora modesta na sobrevida livre de progressão.[4] Será necessário um acompanhamento mais duradouro para a avaliação de eventual redução nos eventos cardiovasculares e na incidência de neoplasias secundárias. Este ensaio sugere que mais de 90% dos pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio limitado podem ser tratados com somente quatro a seis ciclos de ABVD; para a minoria cujo linfoma não regride completamente após dois ciclos, provavelmente mais bem avaliado por imagens de PET, a adição de radiação pode ser ideal.

Tratamento de Linfoma de Hodgkin de Estágio Avançado

Em linfomas de Hodgkin de estágio avançado (estágios IIIA, IIIB, IVA e IVB), tanto ABVD quanto a combinação de MOPP (mecloretamina, Oncovin [vincristina], procarbazina e prednisona) com ABVD são superiores à quimioterapia apenas com esquema MOPP, em termos de sobrevida livre de progressão. Atualmente, ABVD é o regime mais amplamente utilizado para pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio avançado. A adição de radioterapia melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em 10 anos, em pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio avançado, mas não favorece a sobrevida global, pois causa significativamente mais óbitos não relacionados com o linfoma. Mesmo a adição de radioterapia para pacientes em remissão completa após quimioterapia para linfoma de Hodgkin avançado não tem impacto significativo. Os efeitos adversos em longo prazo da radioterapia e sua ausência de melhora na sobrevida geral parecem se sobrepor a qualquer benefício para o paciente típico com doença em estágio avançado. A capacidade da avaliação por PET de distinguir fibrose residual e linfoma persistente pode proporcionar um mecanismo para identificar pacientes selecionados que podem se beneficiar de radioterapia.

Regimes recentemente delineados para pacientes com linfoma de Hodgkin avançado são o regime Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, mecloretamina, etoposide, bleomicina e prednisona) e BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona e procarbazina) (Tabela 192-5). Como descrito originalmente, ambos incluem irradiação pós-quimioterapia nos sítios de volume tumoral inicial ou residual (≥5 cm). Embora os resultados iniciais parecessem bem promissores, os resultados recentes indicam que o regime de Stanford V não é mais eficaz do que ABVD padrão.[5] BEACOPP somado à radioterapia proporciona melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida geral, em um seguimento mediano de 6,9 anos, do que COPP/ABVD mais radioterapia, apesar de taxas de toxicidade hematológica e infertilidade mais elevadas.[6]

A abordagem geral para o tratamento na fase avançada do linfoma de Hodgkin deve levar em consideração o fato de que cerca de 50% dos pacientes que não são curados pela quimioterapia primária podem ser eficazmente tratados por meio de QAD/TCTH (Capítulo 181). Além disso, para os 80% de pacientes portadores de zero a três fatores prognósticos adversos no momento, os quais possuem 70% de chance de cura com quimioterapia primária, a abordagem mais amplamente utilizada é iniciar com ABVD. Para os 20% desses pacientes de baixo risco nos quais o linfoma progressivo desenvolve-se independentemente do tratamento primário, deve-se oferecer QAD/TCTH (Capítulo 181). Tal estratégia confina o alto custo e toxicidade do tratamento intensificado apenas à minoria dos pacientes cuja doença demanda este procedimento. Por outro lado, para os 20% dos pacientes com doença de alto risco, que possuem somente 60% de probabilidade de cura com quimioterapia primária, é mais razoável um tratamento inicialmente mais intenso, com protocolos de BEACOPP.

Tratamento de Linfoma de Hodgkin Refratário ou Recidivante

QAD/TCTH tornou-se o tratamento padrão para a maioria dos pacientes cujo linfoma

de Hodgkin persiste ou recorre mesmo após quimioterapia primária.[7] Porém, a mortalidade relacionada com o tratamento, os altos níveis de toxicidade e os custos associados a QAD/TCTH obrigam que essa terapêutica fique reservada aos pacientes nos quais a QAD/TCTH claramente aumenta as chances de cura se comparada a outros tratamentos alternativos. Tais pacientes englobam aqueles em que a doença progride durante os ou nos 3 primeiros meses que se seguem ao término da quimioterapia inicial (linfoma de Hodgkin refratário) e aqueles que apresentam recidiva mais de 3 meses após terem completado todo o ciclo da quimioterapia (linfoma de Hodgkin recidivante). Os pacientes sem sintomas B ou doença extranodal que recidivam exclusivamente em linfonodos originalmente acometidos que não foram irradiados, podem obter taxas de cura de 40% a 50% com irradiação de campo amplo, e os pacientes que recidivam sem sintomas B mais de 1 ano após completarem a quimioterapia primária, podem atingir 30% a 40% de taxa de cura com quimioterapia adicional com ou sem irradiação. Entretanto, mesmo estes dois subgrupos podem alcançar até 80% de taxa de sobrevida livre de doença em 10 anos após QAD/TCTH. Sendo assim, os dados sugerem que o tratamento padrão fornecido a pacientes com linfoma de Hodgkin progressivo após quimioterapia primária, para doença em estágio avançado, deve ser QAD/TCTH, apesar das características da recidiva.

O QAD/TCTH deve ser reservado aos pacientes que apresentam linfoma progressivo após quimioterapia primária, pois ensaios randomizados de QAD/TCTH em pacientes em remissão completa ou parcial após quimioterapia primária destinada a linfoma de Hodgkin avançado falharam em mostrar uma diferença no resultado final.[8]

Tratamento das Complicações

Acompanhamento e Complicações Tardias do Tratamento

A maioria dos pacientes adultos com linfoma de Hodgkin é curada e experimenta mínima toxicidade em longo prazo advinda de seu tratamento. No entanto, o risco para certos efeitos tardios previsíveis e ocasionalmente raros e menos previsíveis exige um acompanhamento cuidadoso mas não invasivo, e intervenção seletiva (Tabela 192-6). No momento da conclusão do tratamento, deve ser realizada uma reavaliação minuciosa para estabelecer valores basais pós-tratamento. Os pacientes devem ser observados por um especialista conhecedor do tratamento de linfomas, preferivelmente a cada 3 meses por 2 anos, depois disso a cada 6 meses por 3 anos, e então anualmente. Deve-se encorajar fortemente os pacientes a evitar o tabagismo, realizar o autoexame da mama e da pele regularmente, e submeter-se anualmente à imunização contra influenza e pneumococo ao diagnóstico e 5 anos após tratamento, e difteria e tétano a cada 10 anos (Capítulo 17). Pacientes que receberam radiação nas áreas de cabeça e pescoço devem seguir um programa rigoroso de profilaxia dental em antecipação ao efeito deletério da redução de produção de saliva e devem ser avaliados anualmente quanto ao nível do hormônio tireoestimulante (TSH) em razão do risco de 50% de um eventual hipotireoidismo.

Tabela 192-6

Monitoramento do linfoma de hodgkin após tratamento primário bem-sucedido

RISCO/PROBLEMA	INCIDÊNCIA/RESPOSTA
Recidiva	Dez por cento a 30% dos pacientes recidivam. Deve-se direcionar uma atenção cuidadosa aos sítios linfonodais, especialmente se previamente envolvidos com doença e não tratados com radiação. Novos sintomas focais persistentes, tais como dor óssea, devem ser investigados com estudos laboratoriais e de imagem apropriados.
Cáries dentais	Irradiação em pescoço ou orofaringe pode causar salivação reduzida. Os pacientes devem manter cuidados dentais regularmente e notificar seu dentista sobre irradiação prévia.
Hipotireoidismo	Após a irradiação de tireoide por feixe externo em dosagem suficiente para curar linfoma de Hodgkin, pelo menos 50% dos pacientes tornam-se hipotireóideos. Todos os pacientes que foram expostos à irradiação no pescoço devem determinar anualmente o nível de TSH. Os pacientes cujo nível de TSH se eleva devem ser tratados permanentemente com reposição de tiroxina em doses suficientes para suprimir os níveis de TSH até valores normais (Capítulo 233).
Infertilidade	Não é conhecido que ABVD cause toxicidade gonadal permanente, embora a oligoespermia ou a menstruação irregular possam persistir por 1 a 2 anos após tratamento. Radiação direta ou difusa ao tecido gonadal pode ocasionar infertilidade, amenorreia ou menopausa prematura, mas estes efeitos adversos raramente ocorrem com os campos utilizados atualmente para o tratamento do linfoma de Hodgkin. Em geral, as mulheres que continuam a menstruar são férteis, mas os homens necessitam de análise de sêmen para fornecer uma resposta mais específica.
Neoplasias secundárias	Apesar de incomuns, certas neoplasias secundárias ocorrem com frequência elevada em pacientes que foram tratados para linfoma de Hodgkin: leucemia mieloide aguda; carcinoma de tireoide, mama, pulmão, cervical e gastrointestinal superior; e melanoma. É apropriado ser “vigilante” para estas neoplasias, por toda a vida dos pacientes, pois eles podem ter um demorado período de indução.

ABVD = Adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina; TSH = hormônio tireoestimulante.

Problemas Especiais no Tratamento de Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin durante a Gravidez

Em torno de 0,5% a 1,0 % dos casos de linfoma de Hodgkin ocorre coincidentemente com a gravidez (Capítulo 247). Quando o linfoma é descoberto durante a gravidez, é quase sempre possível mantê-lo sob controle e permitir que a gravidez chegue a termo.

Os testes de estadiamento padrão (Tabela 192-2) devem ser completados, exceto pelo fato de que os exames de imagem que requerem radiação devem ser minimizados. Por exemplo, a ultrassonografia abdominal pode identificar doença volumosa retroperitoneal, e uma única radiografia posteroanterior de tórax, com proteção apropriada, pode identificar doença mediastinal volumosa.

Acima de 50% das pacientes podem continuar a gravidez a termo sem qualquer tratamento do linfoma. Se a doença sintomática ou progressiva se desenvolve, a quimioterapia sistêmica pode ser administrada no segundo e terceiro trimestres com risco bastante pequeno de prejudicar o feto. Uma alternativa atraente é administrar de modo intermitente o agente único vimblastina, dado na dosagem mais baixa que possa controlar os sintomas até o parto, seguido por um curso completo de seis a oito ciclos de quimioterapia com multiagentes após o parto.

Linfoma de Hodgkin e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Em pacientes infectados por HIV, a incidência de linfoma de Hodgkin está aumentada por volta de cinco a 10 vezes, e o linfoma se manifesta diferentemente e em geral segue um curso natural mais agressivo (Capítulo 400). O linfoma de Hodgkin em indivíduos HIV-positivos é quase sempre associado ao EBV nas células de Hodgkin-Reed-Sternberg. A histologia é mais provável de ser do tipo celularidade mista ou com depleção de linfócitos. A doença se desenvolve mais comumente em sítios extranodais, em especial na medula. Mais de 80% dos pacientes possuem doença em estágio avançado e a maioria apresenta sintomas B.

Os pacientes estão sujeitos a infecções oportunistas, e a interação dos agentes quimioterápicos com outras medicações pode comprometer a capacidade do paciente em tolerar o tratamento. A melhor abordagem é a combinação (Capítulo 396) de um vigoroso tratamento de suporte com agentes antivirais, agentes anti-herpéticos, fatores de crescimento estimuladores de neutrófilos e os usuais agentes antirretrovirais altamente ativos. Com tratamento suporte adequado, os regimes como ABVD podem ser oferecidos. No entanto, deve-se prever uma toxicidade acima do normal e taxas de cura muito mais baixas do que na população não infectada por HIV. A sobrevida mediana é tipicamente de 3 a 4 anos.

Linfoma de Hodgkin em Idosos

Os pacientes idosos com linfoma de Hodgkin possuem um pior prognóstico. Por exemplo, a taxa de sobrevida global em 5 anos cai de 80%, em pacientes abaixo de 65 anos, para menos de 50% em pacientes acima de 65. As justificativas incluem estágio mais avançado ao diagnóstico, comorbidades, atraso no diagnóstico, estadiamento incompleto, adesão inadequada aos protocolos de tratamento e falha na manutenção da intensidade total da dosagem.

Deve-se notar que os pacientes idosos podem atingir resultados finais equivalentes aos de pacientes mais jovens quando recebem doses semelhantes de quimioterapia. A melhor abordagem para pacientes idosos é a tentativa de tratá-los de maneira similar aos pacientes mais jovens, com um vigoroso tratamento de suporte e a adição de fatores de crescimento de neutrófilos, caso seja necessário, para permitir uma administração segura das doses totais. Para os pacientes que apresentam doença pulmonar ou cardíaca preexistentes, talvez seja preciso reduzir ou eliminar bleomicina ou doxorrubicina, respectivamente.

Perspectivas futuras

A capacidade de relacionar perfis de expressão multigênica e identificar polimorfismos genéticos associados a malignidades específicas pode proporcionar um melhor discernimento sobre a gênese molecular do linfoma de Hodgkin. Agentes terapêuticos dirigidos às células malignas de Hodgkin-Reed-Sternberg, tais como aqueles acoplados a um anticorpo para o antígeno CD30 com uma toxina celular, possuem uma promessa substancial para a melhoria do resultado do tratamento.

Grau A

1. Engert, A., Schiller, P., Josting, A., et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trials of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3601–3608.
2. Bonadonna, G., Bonfante, V., Viviani, S., et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2835–2841.
3. Engert, A., Plütschow, A., Eich, H. T., et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:640–652.
4. Meyer, R. M., Gospodarowicz, M. K., Connors, J. M., et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4634–4642.
5. Hoskin, P. J., Lowry, L., Horwich, A., et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5390–5396.
6. Engert, A., Diehl, V., Franklin, J., et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin’s lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4548–4554.
7. Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell

transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:2065–2071.

8. Federico, M., Bellei, M., Brice, P., et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21:2320–2325.

Leituras sugeridas

Armitage, J. O. Current concepts: early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:653–662. *Análise.*

Farrell, K., Jarrett, R. F. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Histopathology*. 2011; 58:15–25. *Análise.*

Punnett, A., Tsang, R. W., Hodgson, D. C. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010; 20:30–44. *Diferenças em epidemiologia, biologia da doença e novas abordagens para a estratificação prognóstica e terapêutica, à luz do gradiente de idade forte que existe com relação à evolução do paciente em linfoma de Hodgkin.*

Steidl, C., Lee, T., Shah, S. P., et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 362:875–885. *Avaliação histoquímica de tumor-infiltrantes macrófagos prediz fortemente resultado.*

Distúrbios das células plasmáticas

S. Vincent Rajkumar

Introdução

Os distúrbios das células plasmáticas são doenças neoplásicas ou potencialmente neoplásicas associadas à proliferação clonal de células plasmáticas secretoras de imunoglobulina (Tabela 193-1). Caracterizam-se pela secreção de proteínas (monoclonais) homogêneas tanto na eletroforese como na imunoeletroforese e representam moléculas de imunoglobulinas intactas ou incompletas. As proteínas monoclonais são chamadas comumente de proteínas M, proteínas de mieloma ou de paraproteínas.

Tabela 193-1

Classificação dos distúrbios proliferativos das células plasmáticas

I Gamopatias monoclonais pré-malignas

A Gamopatias monoclonais de significado indeterminado (GMSI)
B GMSI em associação com leucemia linfocítica crônica e linfoma não Hodgkin
C Gamopatias biclonal e triclonal de significado indeterminado
D Proteinúria de Bence Jones idiopática e GSMI de cadeia leve
E Mieloma múltiplo indolente

II Gamopatias monoclonais malignas

A Mieloma múltiplo e malignidades relacionadas (IgG, IgA, IgD, IgE e cadeias leves livres)

1. Mieloma múltiplo sintomático
2. Leucemia de células plasmáticas
3. Mieloma osteosclerótico (incluindo a síndrome de POEMS)
4. Plasmocitoma ósseo isolado
5. Plasmacitoma extramedular isolado

B Macroglobulinemia de Waldenström (IgM)

III Doenças de cadeias pesadas (HCD)

A γ-HCD
B α-HCD
C μ-HCD

IV Crioglobulinemia (tipos I, II e III)

V Amiloidose com imunoglobulina de cadeia leve

Ig = imunoglobulina; POEMS = polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (*skin*).

As síndromes associadas aos distúrbios das células plasmáticas e com proteínas

monoclonais incluem a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), o mieloma múltiplo, a macroglobulinemia de Waldenström, a crioglobulinemia e a amiloidose primária (Tabela 193-1). Ocasionalmente, complexos livres de hemoglobina-haptoglobina resultantes de hemólise, grandes quantidades de transferrina nos pacientes portadores de anemia ferropriva, ou níveis elevados de fibrinogênio podem simular a presença de uma proteína monoclonal no soro.

Imunoglobulinas Séricas

As imunoglobulinas intactas consistem em duas cadeias pesadas (H) de polipeptídeos da mesma classe e subclasse e de duas cadeias leves (L) de polipeptídeos do mesmo tipo (Capítulo 44). As cadeias pesadas de polipeptídeos são designadas pelas letras gregas: γ para a imunoglobulina G (IgG), α para a imunoglobulina A (IgA), μ para a imunoglobulina M (IgM), δ para a imunoglobulina D (IgD) e ε para a imunoglobulina E (IgE). Os tipos de cadeia leve são kapa (κ) e lambda (λ). Tanto as cadeias pesadas como as leves apresentam regiões "constantes" e "variáveis" em relação à sequência de aminoácidos. A especificidade de classe de cada imunoglobulina é definida por uma série de determinantes antigênicos nas regiões constantes das cadeias pesadas (γ, α, μ, δ e ε) e pelas duas classes principais de cadeias leves (κ e λ). A sequência dos aminoácidos nas regiões variáveis da molécula de imunoglobulina corresponde ao sítio de combinação ativo do anticorpo.

Na maioria dos distúrbios das células plasmáticas clonais, moléculas de imunoglobulinas intactas são secretadas como proteínas monoclonais (M). Em alguns pacientes, no entanto, a expressão de cadeia pesada se perde completamente, e apenas cadeias monoclonais leves (proteínas de Bence-Jones) são secretadas. Com menos frequência ainda, apenas as cadeias pesadas são secretadas, resultando em doenças das cadeias pesadas (HCD, do inglês, *heavy chain diseases*). Raros pacientes com mielomas múltiplos não secretam imunoglobulina identificável ("mieloma não secretor").

Identificação das Proteínas Monoclonais

A eletroforese de proteínas séricas e da urina detecta a proteína M como um pico estreito (como uma torre de igreja em espiral) no traçado densitométrico ou como uma faixa densa, distinta, no gel de agarose (Fig. 193-1). A eletroforese também permite a quantificação de proteínas M. As cadeias monoclonais leves (proteinemia de Bence-Jones) raramente são encontradas na eletroforese sérica, mas são facilmente detectadas na eletroforese da urina. A eletroforese da urina requer uma coleta de urina de 24 horas.

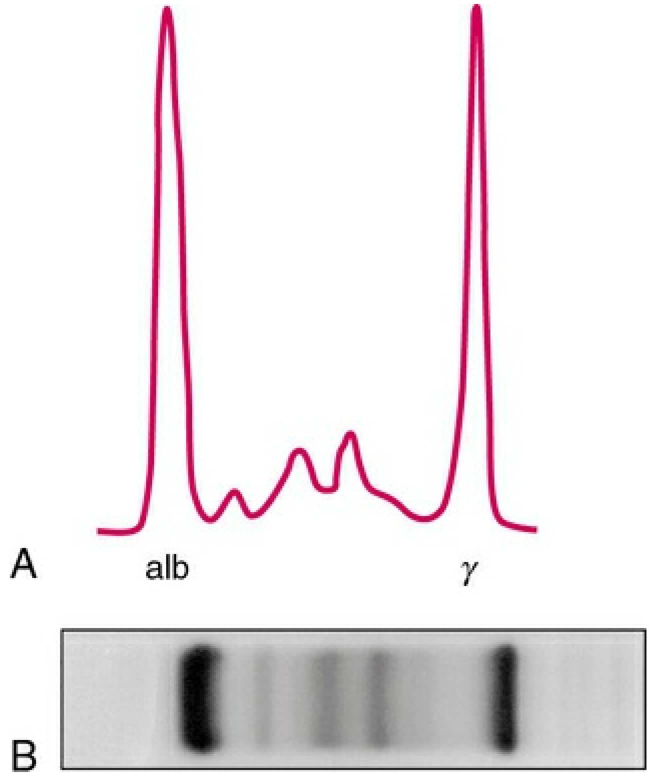

FIGURA 193-1 Eletroforese de proteínas séricas exibindo uma proteína monoclonal (M). **A,** Padrão monoclonal de proteína sérica como traçado por um densitômetro depois de eletroforese em gel de agarose: pico elevado, de base estreita de mobilidade γ. **B,** Padrão monoclonal a partir da eletroforese sérica em gel de agarose (anódio à esquerda): faixa densa, localizada, representando proteína monoclonal de mobilidade γ. (De Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology,* 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, with permission of the American Society for Microbiology.)

A imunofixação deve ser realizada quando se vê primeiramente um pico ou uma faixa na eletroforese de proteínas para identificar qual é o tipo de cadeia leve e pesada da proteína M. A imunofixação também é um teste mais sensível do que a eletroforese de proteínas e deve sempre ser realizada em conjunto com a eletroforese quando mielomas múltiplos ou doenças relacionadas são a primeira suspeita, a fim de se detectar pequenas proteínas M não mensuráveis que podem ser perdidas na eletroforese. Isto é particularmente importante no mieloma oligossecretor, na amiloidose primária, no plasmacitoma solitário e após o tratamento bem-sucedido do mieloma múltiplo ou da macroglobulinemia. Nesses casos, uma proteína M pequena pode ser escondida na posição normal β ou em áreas γ da eletroforese em gel e pode ser negligenciada. Em 5% dos pacientes existe uma proteína M adicional de classe diferente da imunoglobulina. Esta condição é chamada de gamopatia biclonal.

Em alguns pacientes, a proteína M apresenta especificidade para um entre vários antígenos. Entre os exemplos, temos actina, dextrano, antiestreptolisina O, anticorpo antinuclear, riboflavina, fator de von Willebrand, tireoglobulina, insulina, DNA de dupla-hélice e apolipoproteína. A ligação do cálcio com uma proteína M pode produzir hipercalcemia sem consequências sintomáticas ou patológicas. As proteínas M foram encontradas em ligação com o cobre e o fosfato.

As proteínas monoclonais devem ser diferenciadas de um excesso de imunoglobulinas policlonais (um tipo ou mais de cadeias pesadas e as cadeias leves κ e λ, geralmente limitadas à região γ), que produzem um pico de base larga ou uma faixa larga (Fig. 193-

2). Este achado é associado a estados infecciosos crônicos ou inflamatórios.

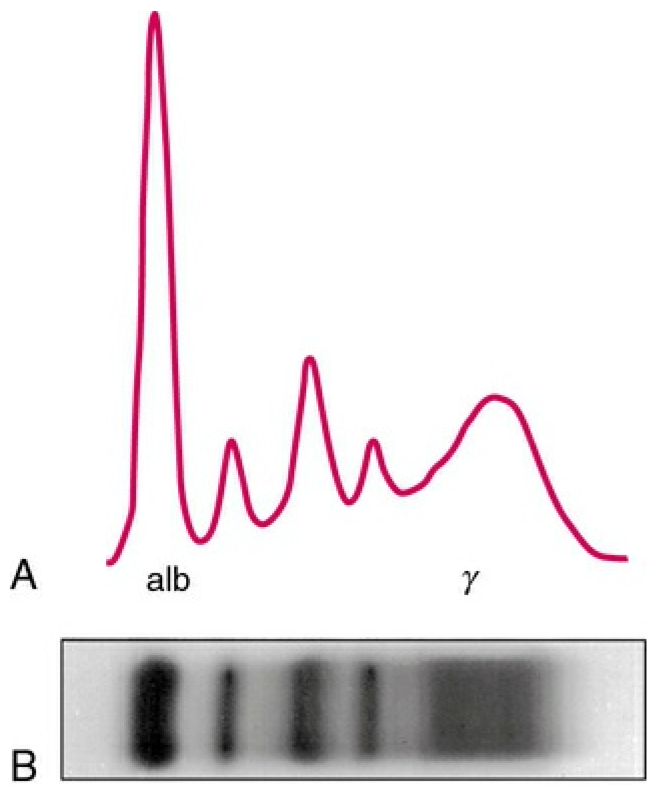

FIGURA 193-2 Eletroforese de proteínas séricas exibindo imunoglobulinas policlonais aumentadas. **A,** Padrão policlonal a partir do traçado de um densitômetro em gel de agarose: pico de base larga de mobilidade γ. **B,** Padrão policlonal a partir de eletroforese em gel de agarose (anódio à esquerda). A faixa à direita é larga e se estende pela área γ. (De Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology,* 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, with permission of the American Society for Microbiology.)

Detecção das Cadeias Leves Livres no Soro

O teste das cadeias leves livres no soro mede o nível de cadeias de imunoglobulinas leves κ e λ (*i.e.*, cadeias leves que não estão ligadas à imunoglobulina intacta). Uma relação anormal κ/λ entre as cadeias leves livres (faixa normal entre 0,26 e 1,65) indica o excesso de um dos tipos de cadeia leve em relação ao outro e é interpretada como uma representação da elevação monoclonal do tipo de cadeia leve correspondente. O ensaio de cadeia leve livre no soro é mais sensível do que a eletroforese ou imunofixação na detecção de cadeias leves livres monoclonais e é útil na avaliação de diagnóstico de distúrbios de células plasmáticas e na estratificação de risco.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Definição

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI; anteriormente chamada de *gamopatia monoclonal benigna*) é um distúrbio pré-maligno das células plasmáticas clonais caracterizado pela presença de uma proteína sérica M em pessoas que não têm evidência de mieloma múltiplo, macroglobulinemia, amiloidose ou outras doenças

relacionadas. A GMSI é definida por uma concentração de proteína M sérica inferior a 3 g/dL, menos de 10% de células plasmáticas clonais na medula óssea e ausência de lesões ósseas líticas, anemia, hipercalcemia e insuficiência renal, que podem ser atribuídas a um distúrbio de células plasmáticas. A principal significância clínica da GMSI é o seu risco ao longo da vida de transformação para o mieloma ou malignidade relacionada a uma taxa fixa de 1% ao ano.

Epidemiologia

Mais de 50% dos pacientes nos quais uma proteína M sérica foi detectada têm GMSI (Fig. 193-3). A prevalência da GMSI na população geral aumenta com a idade, de aproximadamente 1% em pessoas entre 50 e 60 anos de idade para mais de 5% naquelas com mais de 70 anos. A prevalência ajustada por idade é maior em homens que em mulheres e é duas vezes maior em negros em comparação com caucasianos.

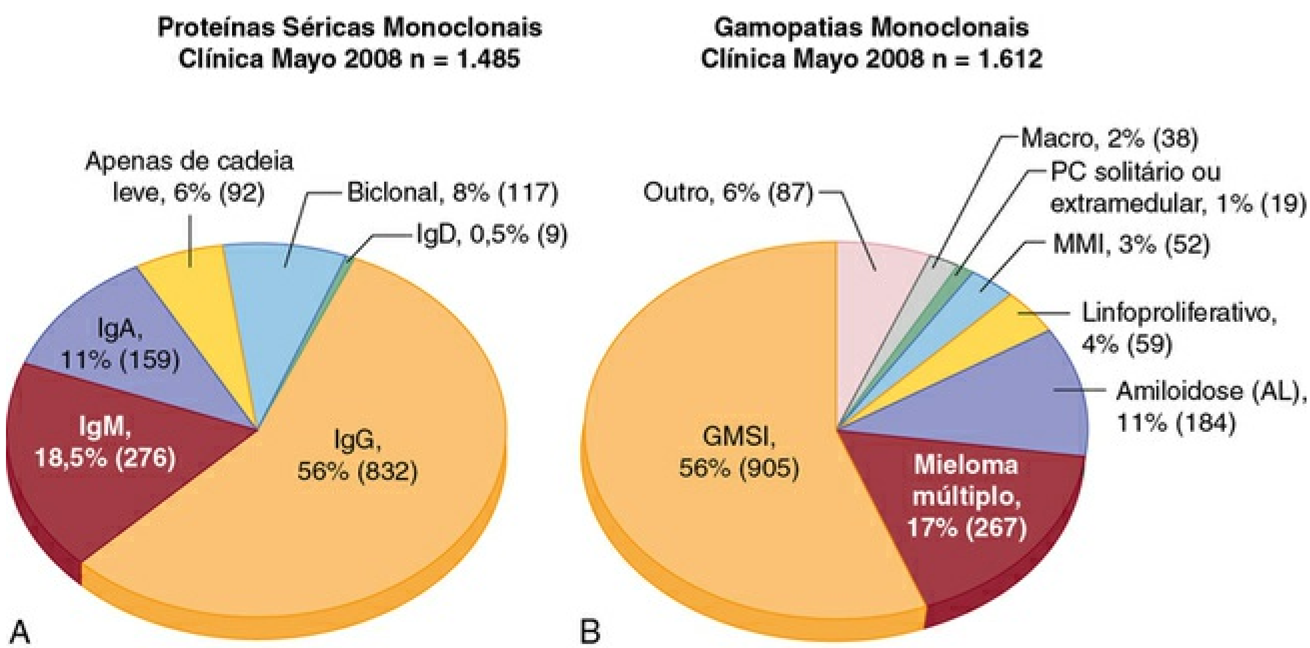

FIGURA 193-3 Gamopatia monoclonal. **A,** Distribuição sérica das proteínas monoclonais em 1.485 pacientes vistos na Clínica Mayo durante 2008. **B,** Diagnósticos em 1.612 casos de gamopatia monoclonal vistos na Clínica Mayo durante 2008. Ig = Imunoglobulina; Macro = macroglobulinemia de Waldenström; GMSI = gamopatia monoclonal de significado indeterminado; MMI = mieloma múltiplo indolente. Proteínas Séricas Monoclonais Clínica Mayo 2008 n = 1.485 Gamopatias Monoclonais Clínica Mayo 2008 n = 1.612.

Fisiopatologia

A GMSI representa uma expansão limitada e sem malignidade das células plasmáticas monoclonais. A etiologia da GMSI é desconhecida, mas a idade, o sexo masculino, o histórico familiar, imunossupressão e a exposição a certos pesticidas são fatores de risco conhecidos. Supõe-se que a inflamação, a infecção ou outros estímulos antigênicos, que atuam em conjunto com o desenvolvimento de anomalias citogenéticas nas células plasmáticas, são os eventos patogenéticos iniciadores na maioria dos pacientes. Aproximadamente 50% das GMSI estão associadas a translocações de células plasmáticas

que envolvem o *locus* da imunoglobulina de cadeia pesada (IgH) no cromossomo 14q32 (IgH translocada à GMSI). Essas translocações de IgH primárias geralmente envolvem *loci* cromossômicos de um dos cinco parceiros recorrentes: 11q13 (*CCND1* [gene da ciclina D1]), 4p16.3 (*FGFR-3* e *MMSET*), 6p21 (*CCND3* [gene da ciclina D1]), 16q23 (*c-maf*) e 20q11 (*mafB*). Os outros 50% não apresentam as translocações de IgH, mas estão normalmente associados com hiperdiploidia (GMSI hiperdiploide).

Manifestações clínicas

A GMSI é assintomática e geralmente diagnosticada incidentalmente em exames de laboratório. Os pacientes portadores de GMSI evoluem para mieloma múltiplo ou para uma malignidade relacionada numa taxa de aproximadamente 1% ao ano. O intervalo entre a identificação da proteína M e o diagnóstico de uma doença grave varia entre 1 e 32 anos (média de 10,6 anos), e o risco relativo *versus* uma população controle é de 25,0 até a progressão para um mieloma múltiplo, 2,4 para o desenvolvimento do linfoma IgM, 8,4 para a amiloidose primária, 46 para a macroglobulinemia de Waldenström e 8,5 para o plasmacitoma. O risco relativo de leucemia linfocítica crônica (LLC) não é aumentado. Numa pequena porcentagem de pacientes, o nível da proteína M aumenta acima de 3 g/dL e/ou a porcentagem de células plasmáticas na medula óssea aumenta acima de 10% sem progressão para um mieloma sintomático ou um distúrbio relacionado.

Diagnóstico

A GMSI se distingue do mieloma múltiplo e do mieloma múltiplo indolente pela quantidade da proteína M, pelo percentual de células plasmáticas ou pela existência de lesões ósseas líticas (Tabela 193-2). Como a anemia e a insuficiência renal são relativamente comuns na população idosa portadora de GMSI, a causa dessas condições deve ser investigada cuidadosamente com estudos laboratoriais adequados. Por exemplo, um paciente com anemia deve realizar exames para excluir deficiências em ferro, vitamina B_{12} ou folato. Em alguns casos, tais como insuficiência renal inexplicada, pode ser necessária uma biópsia renal. Apenas os pacientes com fortes evidências de lesão orgânica terminal considerada diretamente ligada a um distúrbio de células plasmáticas devem ser considerados portadores de mieloma ou de uma malignidade relacionada.

Tabela 193-2

Critérios para o diagnóstico das doenças da célula plasmática

DOENÇA	DEFINIÇÃO DA DOENÇA
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GSMI)	Todos os três critérios devem alcançar: 1. Proteína monoclonal sérica (IgG, IgA, ou IgM) <3 g/dL 2. Células plasmáticas clonais na medula óssea <10% 3. Ausência de dano aos órgãos terminais, tais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas que possam ser atribuídas à doença proliferativa de células plasmáticas (ou, no caso de IgM GMSI, sem evidência de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia)

Mieloma múltiplo indolente (também conhecido como *mieloma múltiplo assintomático*)	Todos os critérios devem alcançar: 1. Proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) ≥3 g/dL e/ou células plasmáticas na medula óssea ≥10% 2. Ausência de dano aos órgãos terminais como lesões ósseas líticas, anemia, hipercalcemia ou insuficiência renal, que pode ser atribuída a uma doença proliferativa de células plasmáticas
Mieloma múltiplo	Todos os três critérios devem alcançar, exceto os mencionados: 1. Células plasmáticas clonais na medula óssea ≥10% 2. Presença de proteína monoclonal sérica ou urinária (exceto em pacientes com mieloma múltiplo não secretor) 3. Ausência de dano aos órgãos terminais que podem ser atribuídas à doença subjacente de proliferação celular plasmática, especificamente a hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas
Macroglobulinemia de Waldenström	Todos os critérios devem alcançar: 1. Os critérios diagnósticos compreendem gamopatia monoclonal IgM (independentemente do tamanho da proteína M) 2. >10% ou mais de infiltração na medula óssea (geralmente intratrabecular) por linfócitos pequenos que exibem diferenciação plasmacitoide ou de células plasmáticas, e um imunofenótipo típico (p. ex., IgM^{+} de superfície, $CD5^{+/-}$, $CD10^{-}$, $CD19^{+}$, $CD20^{+}$, $CD23^{-}$) capaz de excluir satisfatoriamente outros distúrbios linfoproliferativos, incluindo a leucemia linfocítica crônica e o linfoma de células do manto.
Macroglobulinemia de Waldenström indolente (também conhecida como *macroglubulinemia de Waldenström assintomática*)	1. Proteína IgM monoclonal sérica ≥3 g/dL e/ou infiltração mononuclear da medula óssea ≥10% 2. Não há evidência de dano aos órgãos terminais, tais como anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia, que possa ser atribuído a um distúrbio de células linfoplasmáticas proliferativas
Plasmacitoma ósseo isolado	Todos os quatro critérios devem alcançar: 1. Lesão solitária de tecido ósseo ou mole com evidência de células plasmáticas clonais comprovada por biópsia 2. Medula óssea normal, sem evidência de células plasmáticas clonais 3. Exame normal do esqueleto e ressonância magnética da coluna vertebral e da pelve (exceto para a lesão primária solitária) 4. Ausência de dano aos órgãos terminais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas que possam ser atribuídas a uma doença proliferativa de células plasmáticas.
Síndrome de POEMS	Todos os quatro critérios devem alcançar: 1. Presença de uma doença monoclonal de células plasmáticas (quase sempre do tipo λ) 2. Neuropatia periférica 3. Qualquer uma das três seguintes características principais: lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman, níveis elevados do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) 4. Qualquer um dos seis sintomas menores: organomegalia, edema, endocrinopatia (excluindo diabetes melito ou hipotireoidismo), alterações cutâneas típicas, papiledema, trombocitose, policitemia Os sintomas devem ter uma relação temporal entre um e outro, sem qualquer outra causa atribuível

Modificada de Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:693-703; and Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23:3-9.

Os níveis das classes de imunoglobulinas diferentes da proteína M (*i.e.*, as imunoglobulinas policlonais normais ou de base) estão geralmente reduzidos no mieloma múltiplo ou na macroglobulinemia de Waldenström, mas também ocorre redução em quase 40% dos pacientes portadores de GMSI. A presença de lesões osteolíticas sugere fortemente um mieloma múltiplo, mas um carcinoma metastático pode produzir lesões líticas, assim como plasmocitose policlonal, e deve ser diferenciado

da GMSI.

Associação da GMSI com Outras Doenças

A GMSI é associada a várias doenças. No entanto, devido ao fato de que 3% da população em geral com mais de 50 anos tem GMSI, é muitas vezes difícil determinar se essas associações relatadas são causais ou coincidentes. Algumas associações têm sido verificadas com base em estudos epidemiológicos, que incluem neuropatia periférica (Capítulo 428), trombose venosa profunda (Capítulo 81), osteoporose (Capítulo 251) e doenças linfoproliferativas (Capítulo 191). A forma secundária de GMSI também ocorre com imunossupressão após transplante de órgãos (Capítulo 48) e transplante de células-tronco autólogo ou alogênico (Capítulo 181). As proteínas M ocorrem no soro de alguns pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190), mas não apresentam efeito reconhecível sobre sua evolução clínica.

Aproximadamente 5% dos pacientes portadores de neuropatias sensorimotoras periféricas de etiologia ignorada (Capítulo 428) exibem também uma gamopatia monoclonal. Na metade destes casos, a proteína M se liga à glicoproteína associada à mielina. Estes pacientes apresentam principalmente uma neuropatia sensorial de progressão lenta, em vez de motora, com início na região final das extremidades distais e extensão no sentido proximal. As manifestações clínicas e de eletrodiagnóstico da neuropatia por GSMI lembram as encontradas numa polineuropatia desmielinizante crônica inflamatória. A relação causal é geralmente assumida em pacientes mais jovens e naqueles sem outras condições conhecidas por causar neuropatia em quem a neuropatia é grave e progressiva. As abordagens terapêuticas compreendem a plasmaférese e, ocasionalmente, a quimioterapia (similar ao mieloma para as proteínas monoclonais IgG e IgA, rituximabe ou clorambucil para as proteínas monoclonais IgM; ver seção posterior sobre o tratamento do mieloma múltiplo).

Certas doenças de pele são conhecidas por estarem associadas à GMSI. O líquen mixedematoso (mucinose papular, escleromixedema) está associado a uma paraproteína monoclonal do tipo IgG γ. O pioderma gangrenoso e xantogranuloma necrobiótico são outras doenças de pele associadas.

Prevenção e tratamento Rx

Não há necessidade de tratamento para GMSI. Pacientes de baixo risco (Tabela 193-3) podem ser avaliados quando os sintomas sugestivos de mieloma ou doenças relacionadas ocorrem. Em todos os outros pacientes com GSMI, o nível sérico e urinário da proteína M deve ser medido seriadamente, junto com uma reavaliação periódica, clínica, e de outros achados laboratoriais, para determinar a presença de um mieloma múltiplo ou outro distúrbio relacionado. Em geral, a eletroforese, o hemograma completo, a creatinina e os níveis de cálcio e devem ser repetidos em 6 meses e, se estáveis, anualmente depois disso.

Tabela 193-3

Risco de progressão da gamopatia monoclonal de significado indeterminado para o mieloma ou distúrbios relacionados

GRUPO DE RISCO	RISCO RELATIVO	RISCO ABSOLUTO CUMULATIVO DE PROGRESSÃO EM 20 ANOS (%)[*]	RISCO ABSOLUTO CUMULATIVO DE PROGRESSÃO EM 20 ANOS, RESPONSÁVEL POR MORTE COMO UM RISCO COMPETITIVO (%)[†]
Baixo risco: proteína M sérica <1,5 g/dL, subtipo IgG, relação normal entre cadeias leves livres (0,26-1,65)	1	5	2
Risco baixo a intermediário: qualquer um dos fatores anormais	5,4	21	10
Risco intermediário a elevado: dois fatores anormais quaisquer	10,1	37	18
Risco elevado: todos os três fatores anormais	20,8	58	27

Ig = imunoglobulina.

[*] As estimativas nesta coluna representam o risco de progressão, desde que os pacientes não morram por outras causas durante este período.

[†] As estimativas nesta coluna representam o risco de progressão calculado usando um modelo que corresponde ao fato de os pacientes poderem morrer por outras causas não relacionadas durante este período.

Adaptada de Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood.* 2005;106:812-817. © The American Society of Hematology.

Prognóstico

A distinção entre um paciente portador de GMSI com distúrbio estável e um paciente que ao final desenvolve mieloma múltiplo, macroglobulinemia ou um distúrbio relacionado pode ser difícil quando a proteína M é detectada pela primeira vez. A quantidade da proteína M no diagnóstico é o fator preditivo mais importante para a progressão, mas pacientes com gamopatias de IgM e IgA ou uma relação anormal entre as cadeias leves livres no soro também estão sob maior risco de progressão (Tabela 193-3).

Gamopatias biclonais

As gamopatias biclonais ocorrem em pelo menos 5% dos pacientes portadores de doenças das células plasmáticas clonais. Uma gamopatia biclonal de significância indeterminada (análoga à GSMI) corresponde a pelo menos cerca de dois terços destes pacientes. O restante deles apresenta mieloma múltiplo, macroglobulinemia ou outras

doenças linfoproliferativas. Gamopatias triclonais também ocorrem, porém raramente.

GSMI de cadeia leve e proteinúria idiopática de bence jones

O diagnóstico de GMSI típica requer a expressão de um tipo de cadeia pesada intacta. Em alguns pacientes pode ocorrer uma doença pré-maligna de células plasmáticas clonais caracterizada pela presença de cadeias leves de imunoglobulina monoclonal sem a expressão de cadeias pesadas (GMSI de cadeia leve). Alguns pacientes com GSMI de cadeia leve podem secretar quantidades adequadas de cadeias leves monoclonais na urina, resultando na proteinúria idiopática de Bence Jones. A proteinúria idiopática de Bence Jones é análoga à GMSI e a excreção urinária de cadeias leves monoclonais pode persistir por muitos anos sem evidenciar dano aos órgãos terminais sugestivo de mieloma múltiplo ou doenças relacionadas. Nenhum tratamento é indicado a menos que ocorra a progressão para doença maligna.

Mieloma múltiplo

Definição

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de células plasmáticas, caracterizada por infiltração da medula óssea e destruição óssea extensa, resultando em anemia, dores ósseas e fraturas. O mieloma múltiplo (comumente referido como *mieloma*) é definido pela presença de 10% ou mais de células plasmáticas no exame da medula óssea, proteína M no soro e na urina (exceto no caso de mieloma não secretor) e evidências de hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas consideradas relacionadas com o distúrbio proliferativo de células plasmáticas. Os pacientes com mieloma múltiplo devem ser diferenciados daqueles com GMSI e dos portadores de mieloma múltiplo indolente (Tabela 193-2).

Epidemiologia

O mieloma múltiplo corresponde a 1% de todas as doenças malignas e a pouco mais de 10% de todas as malignidades hematológicas nos Estados Unidos. A incidência anual de mieloma múltiplo é de 4 a cada 100.000. Sua incidência nas pessoas negras é quase o dobro da incidência nas pessoas brancas. O mieloma múltiplo é ligeiramente mais comum nos homens do que nas mulheres. A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de cerca de 65 anos. Apenas 2% dos pacientes têm menos de 40 anos.

Fisiopatologia

A etiologia do mieloma múltiplo não foi esclarecida. A exposição à radiação, ao benzeno e a outros solventes orgânicos, herbicidas e inseticidas pode desempenhar um papel na etiologia. O mieloma múltiplo foi descrito em grupos familiares de dois ou mais parentes de primeiro grau e em gêmeos idênticos.

Quase todos os casos de mieloma evoluem da fase pré-maligna da GMSI, embora a GMSI seja reconhecida clinicamente antes do diagnóstico de mieloma em apenas uma pequena minoria. A progressão da GMSI para um mieloma sugere o modelo genético simples de dois eventos aleatórios para a malignidade em que o risco de progressão é fixo (cerca de 1% ao ano), independentemente da duração da GMSI. Infelizmente, os mecanismos precisos de progressão são desconhecidos, embora várias anormalidades potencialmente patogênicas tenham sido descritas nas células plasmáticas clonais. Estas incluem as mutações em *RAS* e *p53*, metilação do p16, anormalidades no *MYC* e translocações secundárias. Alterações no microambiente da medula óssea podem também desempenhar um papel na patogênese, incluindo a indução da angiogênese e estímulos parácrinos anormais envolvendo citosinas tais como a interleucina-6 (IL-6), que serve como fator de crescimento importante para as células plasmáticas.

As lesões ósseas líticas, osteopenia, hipercalcemia e fraturas patológicas nos pacientes com mieloma são resultados da atividade osteoclástica anormal, induzida pelas células plasmáticas neoplásicas e também pela inibição da diferenciação de osteoblastos. Os osteoclastos são ativados pela estimulação do receptor transmembrana RANK (receptor ativador do fator nuclear κB), que pertence à superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (TN). O ligante para este receptor (RANKL) também se liga a um outro receptor (que funciona como isca) chamado osteoprotegerina (OPG). No mieloma, há um aumento na expressão de RANKL por osteoblastos (e, possivelmente, por células plasmáticas), acompanhado por uma redução nos níveis de OPG. O aumento resultante na proporção RANKL/OPG causa a ativação dos osteoclastos e reabsorção e renovação ósseas (Capítulo 250).

Anormalidades Citogenéticas

Como discutido anteriormente (consulte a Biopatologia do GSMI), as translocações primárias envolvendo os *loci* das cadeias pesadas das imunoglobulinas (cromossomo 14q32) são observadas em até 50% dos pacientes com mielomas múltiplos (IgH-translocada ou mieloma não hiperdiploide). Os 50% restantes dos pacientes não têm translocações IgH, mas existem evidências de hiperdiploidia (mieloma hiperdiploide). Um pequeno percentual de pacientes não pode ser classificado em nenhum desses dois tipos (não classificados). Além dessas anormalidades citogenéticas, outras anormalidades citogenéticas secundárias ocorrem como manifestações tardias durante a evolução do mieloma sintomático, tais como as mutações de ativação de N- *RAS* e K-*RAS*, mutações de inativação de *p53* e desregulação de c-*MYC*. Deleções completas ou parciais do cromossomo 13 são bem descritas no mieloma e possuem valor prognóstico, mas também podem ocorrer no estágio GMSI.

Manifestações clínicas

Histórico

No momento do diagnóstico encontramos dor óssea, especialmente lombar ou no tórax, e com menor frequência nas extremidades, em mais de dois terços dos pacientes (Tabela 193-4). A altura do paciente pode ser reduzida em diversos centímetros devido ao colapso vertebral. Fraqueza e fadiga são comuns e frequentemente estão associadas a anemia. A febre é rara e, quando presente, deriva geralmente de uma infecção; em alguns pacientes, a infecção em si é a característica inicial. Outros sintomas podem resultar da insuficiência renal, hipercalcemia, síndrome nefrótica, radiculopatia ou amiloidose (Capítulo 194).

Tabela 193-4

Manifestações clínicas do mieloma múltiplo

ACHADOS CLÍNICOS	PORCENTAGEM APROXIMADA DE PACIENTES COM ANORMALIDADE AO DIAGNÓSTICO
Comprometimento esquelético: dor, estatura reduzida, lesões ósseas líticas, fraturas patológicas	80
Anemia (hemoglobina ≤12 g/dL): causada principalmente pela redução da eritropoiese; produz fraqueza e fadiga	75
Insuficiência renal (creatinina sérica ≥2 mg/dL): causada principalmente pelo “rim do mieloma” a partir de cadeias leves ou hipercalcemia, raramente por amiloidose	20
Hipercalcemia (≥11 mg/dL)	15
Amiloidose de cadeia leve	10
Evidência de proteína monoclonal por imunofixação e teste das cadeias leves livres no soro	97
Evidências de células plasmáticas clonais ≥10% na medula óssea	96

Exame Físico

A palidez é o achado físico mais frequente. O fígado está palpável em cerca de 5% dos pacientes e o baço em 1%. Podemos observar sensibilidade nos pontos de comprometimento ósseo. A radiculopatia pode ser causada por fraturas com compressão de medula. Ocasionalmente os plasmacitomas extramedulares são palpáveis.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

Inicialmente encontramos em aproximadamente 75% dos pacientes uma anemia normocítica, normocrômica (Capítulo 161), mas ao final este achado ocorre em quase todos os pacientes portadores de mieloma múltiplo. A eletroforese de proteínas séricas demonstra uma proteína M em 80% dos pacientes. Na imunofixação do soro, uma

proteína M pode ser detectada em 93% dos pacientes. Quando estes estudos séricos são combinados com a eletroforese da urina mais imunofixação, uma proteína M pode ser detectada em 97% dos pacientes com mieloma. O teste das cadeias leves livres no soro é mais conveniente e pode ser utilizado em vez de exames de urina na avaliação diagnóstica. O tipo de proteína M é IgG em 52%, IgA em 21%, apenas cadeias leves (proteinemia de Bence Jones) em 16%, IgD em 2%, gamopatia biclonal em 2%; o tipo de cadeia é κ em 65% dos casos e λ em 35%. Em 3% dos pacientes, a proteína M não pode ser identificada; estes pacientes são considerados como portadores de um mieloma não secretor.

Na medula óssea, as células plasmáticas correspondem a mais de 10% de todas as células nucleadas em 96% dos pacientes (Fig. 193-4). Em 4% dos pacientes, o exame da medula óssea exibe menos de 10% de células plasmáticas, apesar de o paciente apresentar os critérios para o diagnóstico de mieloma. Como o comprometimento de medula óssea no mieloma pode ser focal em vez de difuso, pode haver necessidade de exames repetidos de medula óssea ou de uma lesão óssea ou extramedular. Na maioria dos casos, as células plasmáticas no mieloma são Ig^+, $CD38^+$ e $CD138^+$; apenas uma minoria expressa CD10 e antígeno leucocitário humano (HLA)-DR e 20% expressam CD20. A clonalidade das células plasmáticas é estabelecida usando a relação κ/λ, que é anormal no mieloma (tanto > 4:1, indicando uma população κ clonal, ou < 1:2, indicando uma população λ clonal). Isto é útil na diferenciação entre uma proliferação monoclonal de células plasmáticas no mieloma múltiplo e uma plasmocitose relacionada com doença do tecido conjuntivo, carcinoma metastático, doença hepática e infecções.

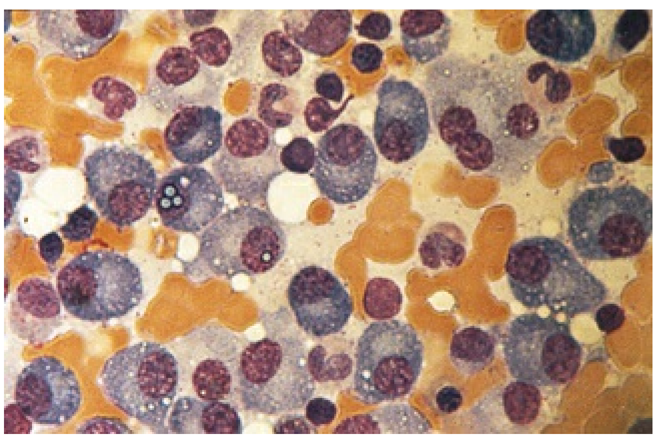

FIGURA 193-4 Mieloma múltiplo.
Um aspirado de medula óssea exibe uma predominância de células plasmáticas.

Achados Radiológicos

As radiografias convencionais revelam anormalidades como as lesões líticas (Fig. 193-5), osteoporose ou fraturas em quase 80% dos pacientes. Os locais mais frequentes de comprometimento são vértebras, crânio, caixa torácica, pelve e extremidades proximais do úmero e do fêmur. A cintilografia óssea com tecnécio-99m é inferior à radiografia convencional e não deve ser realizada. A tomografia por emissão de pósitrons (PET;

Fig. 193-6) e a ressonância magnética (RM) são úteis em pacientes que sofrem de dores ósseas, mas não apresentam nenhuma anormalidade em radiografias e na monitoração da resposta à terapia.

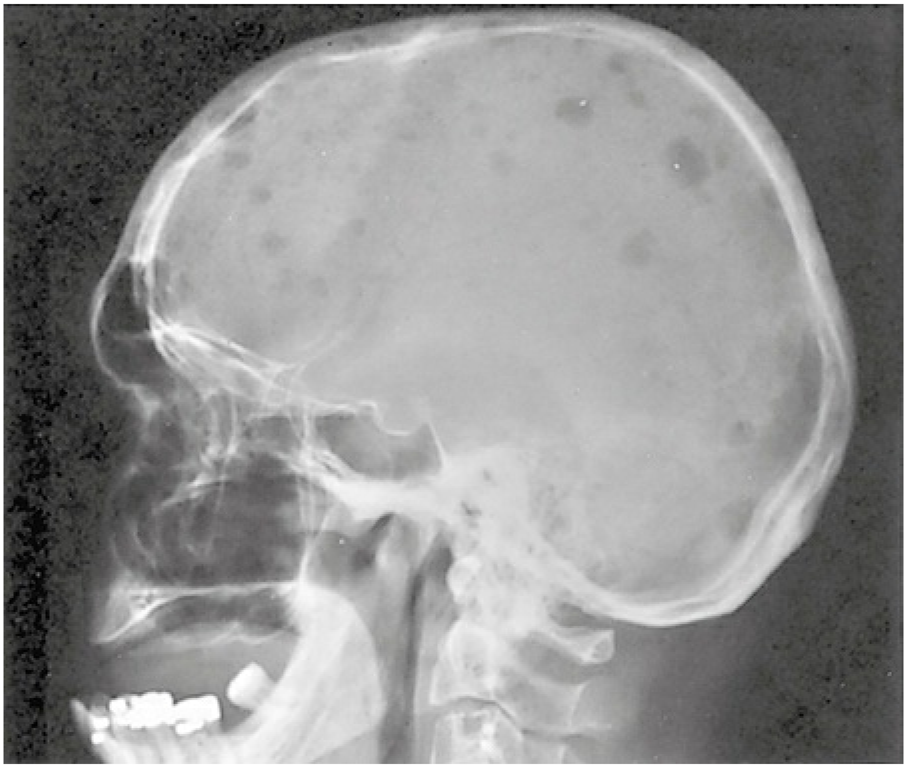

FIGURA 193-5 Radiografia do crânio exibindo múltiplas lesões líticas.

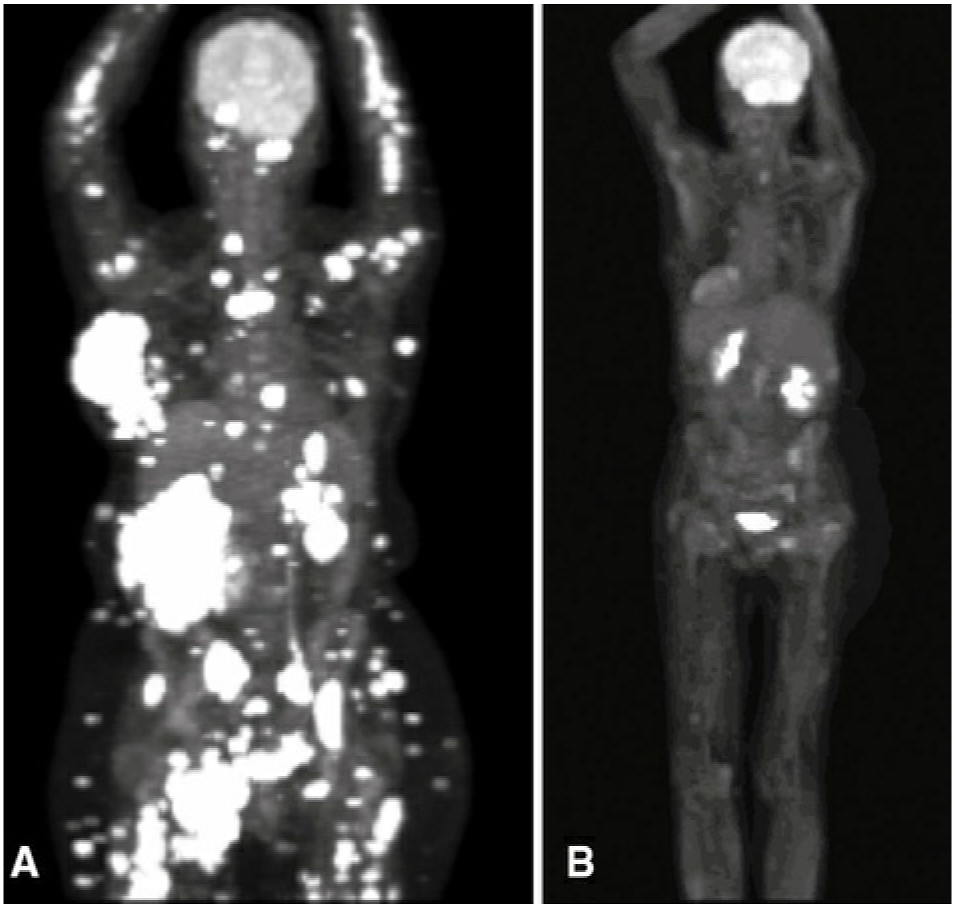

FIGURA 193-6 Tomografia por emissão de pósitrons do mieloma múltiplo. **A**, Doença óssea e extramedular extensa. **B,** Melhora significativa após a quimioterapia sistêmica para o mieloma.

Comprometimento de Órgãos

Renal

O nível da creatinina sérica está aumentado inicialmente em quase metade dos pacientes e acima de 2 mg/dL em 20%.

As duas principais causas de insuficiência renal são a nefropatia com cilindros de cadeia leve *(rim do mieloma)* e a hipercalcemia. Nefropatia por depósito de cadeias leves se caracteriza pela presença de cilindros proteináceos nos túbulos distais e coletores. Os cilindros são compostos principalmente de cadeias leves monoclonais precipitadas. A extensão da formação de cilindros se correlaciona diretamente com a quantidade de cadeias leves livres urinárias e com a gravidade da insuficiência renal. A desidratação pode precipitar uma insuficiência renal aguda.

A hipercalcemia (Caps. 186 e 253), que está presente no início do quadro em 15% a 20% dos pacientes, é uma causa importante e tratável de insuficiência renal. Resulta da destruição óssea. A hiperuricemia pode contribuir para a insuficiência renal. Além da nefropatia com cilindros de cadeia leve e hipercalcemia, existem outros mecanismos pelos quais a disfunção renal pode ocorrer no mieloma. Por exemplo, a amiloidose de cadeia leve ocorre em quase 10% dos pacientes e pode produzir síndrome nefrótica, insuficiência renal ou ambas. A síndrome de Fanconi adquirida (Capítulo 124), caracterizada por uma disfunção tubular proximal, resulta em glicosúria, fosfatúria e

aminoacidúria. A deposição de cadeias monoclonais leves no glomérulo renal (doença do depósito de cadeia leve) também pode produzir insuficiência renal e síndrome nefrótica.

Neurológico

A radiculopatia (Capítulo 407), a complicação neurológica isolada mais frequente, ocorre geralmente na região torácica ou lombossacral e resulta da compressão do nervo pela lesão vertebral ou pelo colapso ósseo propriamente dito. A compressão da medula óssea ocorre em até 10% dos pacientes. A neuropatia periférica (Capítulo 428) é rara no mieloma múltiplo e, quando presente, é causada geralmente por amiloidose. Raramente, as células do mieloma se infiltram difusamente nas meninges. Os plasmacitomas intracranianos quase sempre representam extensões das lesões mielomatosas do crânio.

Outros Comprometimentos Sistêmicos

É raro haver hepatomegalia pela infiltração de células plasmáticas. Os plasmacitomas dos arcos costais são comuns e surgem como lesões ósseas expansivas ou como massas de partes moles. A incidência de infecções está aumentada nos pacientes com mieloma múltiplo. Historicamente, o *Streptococcus pneumoniae* e o *Staphylococcus aureus* foram patógenos identificados com maior frequência, mas os organismos Gram-negativos agora respondem por mais da metade de todas as infecções. A tendência a infecções resulta da diminuição da resposta de anticorpos, da deficiência das imunoglobulinas normais e da neutropenia. O sangramento por revestimento das plaquetas pela proteína M pode ocorrer. Pacientes com mieloma apresentam aumento do risco para a trombose venosa profunda.

Prevenção e tratamento Rx

Pacientes com GMSI ou mieloma múltiplo indolente não devem ser tratados até que se desenvolvam evidências de mielomas múltiplos. A abordagem para o tratamento do mieloma múltiplo é ilustrado na Figura 193-7.

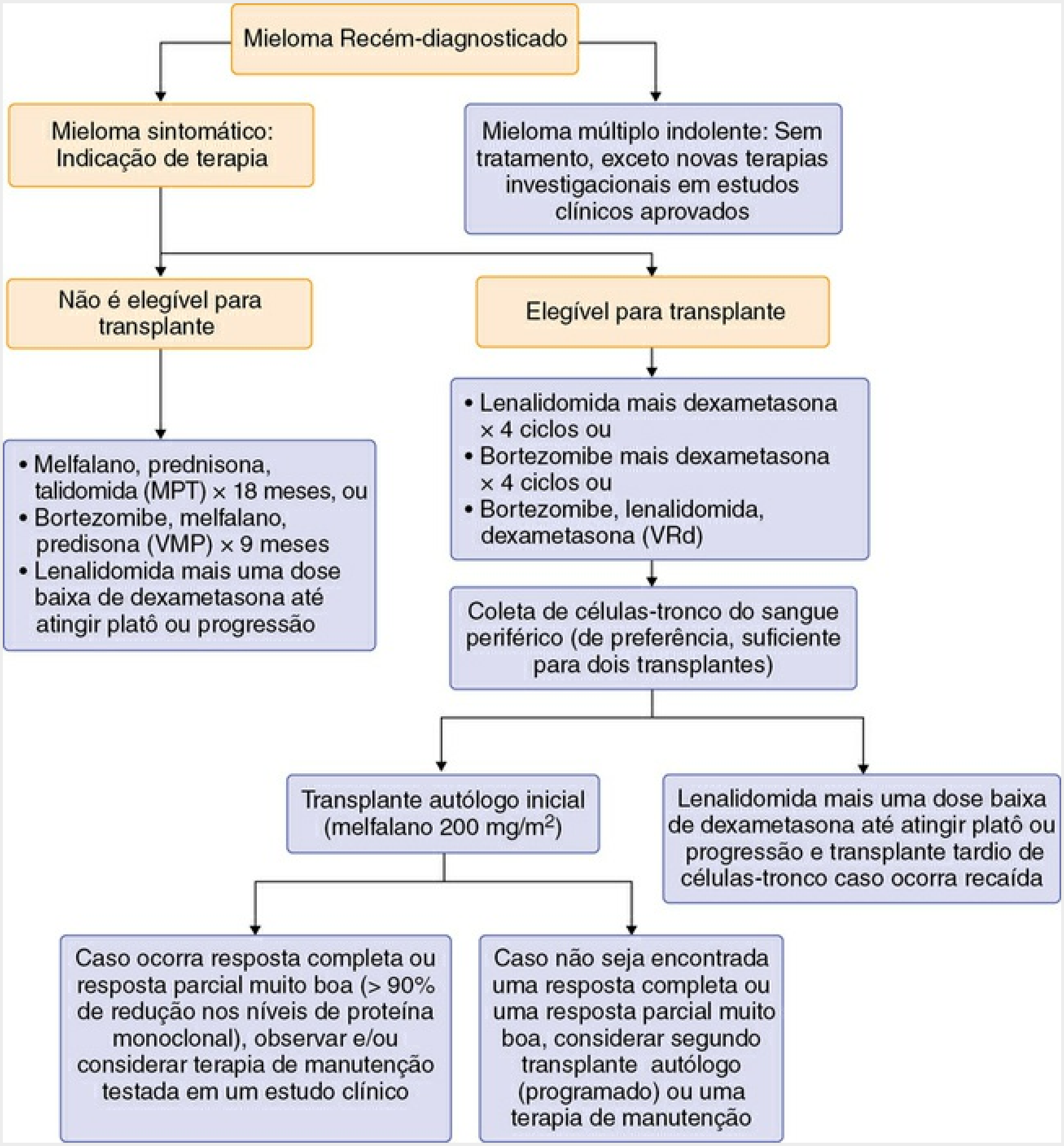

FIGURA 193-7 Conduta no mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Terapia Inicial para Pacientes Candidatos ao Transplante de Células-tronco

Em cerca de 50% dos pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, considerados elegíveis para o procedimento com base num bom desempenho funcional, com ou sem comorbidades limitadas e idade fisiológica mais jovem (<65 a 70 anos), o transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico (Capítulo 181) com altas doses de quimioterapia aumenta a sobrevida global em comparação com a quimioterapia convencional.[1] Atualmente, não é possível erradicar completamente as células do mieloma com esquemas de indução, e as células-tronco autólogas reinfundidas estão geralmente contaminadas pelas células do mieloma ou seus precursores. Como resultado, o transplante autólogo não é curativo, mas prolonga o

intervalo livre de doença e a sobrevida global.

A terapia inicial consiste tipicamente em uma dose baixa de dexametasona (40 mg uma vez por semana) mais lenalidomida (25 mg/dia no dia 1 ao dia 21, a cada 28 dias) e/ou bortezomibe (1,3 mg/m^2 nos dias 1, 4, 8 e 11 a cada 21 dias) durante aproximadamente 4 meses para reduzir o número de células tumorais na medula óssea e no sangue periférico. Como indução antes do transplante de células-tronco no mieloma não tratado, o bortezomibe junto com a dexametasona foi considerado superior à vincristina aliada à doxorrubicina e à dexametasona (VAD).[2] A lenalidomida com uma alta dose de dexametasona, comparada com apenas uma alta dose de dexametasona, resultou em respostas superiores, como uma sobrevida livre de progressão de 1 ano.[3] Outro estudo mostrou que lenalidomida mais uma baixa dose de dexametasona (40 mg uma vez por semana) foi igualmente eficaz em termos de sobrevida global à lenalidomida e à dexametasona em altas doses (40 mg nos dia 1 ao dia 14, no dia 9 ao 12 e no dia 17 ao 20).[4] Como resultado, um pulso de alta dose de dexametasona já não é mais recomendado no contexto do tratamento inicial. A redução da dose de bortezomibe para uma vez por semana, em vez de nos dias 1, 4, 8 e 11, diminui o risco de neuropatia grave e deve ser considerada após os primeiros 1 a 2 meses, se um regime baseado em bortezomibe for usado.[5] As toxicidades da lenalidomida combinada com a dexametasona incluem trombose venosa profunda, e todos os pacientes devem ser tratados com aspirina profilática ou um anticoagulante. Depois da terapia de indução, as células-tronco do sangue periférico apropriadas para dois transplantes de células-tronco são coletadas com o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos, com ou sem ciclofosfamida, para ajudar na mobilização. O transplante autólogo de células-tronco (Capítulo 181) é realizado com o melfalano na dose de 200 mg/m^2 como esquema de indução, seguido pela infusão das células-tronco do sangue periférico. No caso dos pacientes que não conseguem resposta completa ou parcial muito boa com o primeiro transplante autólogo, consideramos a indicação de um segundo transplante autólogo.[6]

Outra abordagem para os pacientes com doença de diagnóstico recente é a criopreservação das células-tronco para uso futuro, depois da terapia inicial. Os pacientes, em seguida, continuam o tratamento inicial, tal como lenalidomida com baixa dose de dexametasona, até a progressão ou a realização de uma fase de platô, reservando-se o transplante de células-tronco para a primeira recaída. Os dados dos estudos randomizados que comparam o transplante inicial com o transplante tardio não indicam diferenças significativas entre as duas estratégias. A escolha entre a duas opções se baseia nas preferências do paciente e noutras condições clínicas, mas o transplante inicial é muitas vezes preferido porque a mortalidade é baixa (<1%) e evita a inconveniência, o custo e os efeitos colaterais em potencial da quimioterapia prolongada.

Papel do Transplante Alogênico de Medula Óssea

Entre 90% e 95% dos pacientes portadores de mieloma múltiplo não podem ser submetidos a um transplante alogênico de medula óssea devido a idade, ausência de

doador HLA-compatível na família, ou por função renal, pulmonar ou cardíaca inadequada (Capítulo 181). Embora ocorra uma ausência completa de resposta em 40% dos pacientes, a maioria apresenta uma recidiva; no acompanhamento de longo prazo não existe um platô de sobrevida aparente. A taxa de mortalidade do procedimento é de aproximadamente 25% e por essas razões o transplante de medula óssea alogênico convencional é raramente utilizado no mieloma. Uma alternativa experimental é o transplante de células-tronco autólogo, seguido por um ("mini") transplante alogênico não mieloablativo, mas a mortalidade relacionada com o tratamento ainda é de aproximadamente 20%. O transplante alogênico não mieloblativo para o mieloma é mais bem executado no contexto dos testes clínicos.

Terapia Inicial para Pacientes que não São Candidatos ao Transplante de Células-tronco

Aproximadamente 50% dos pacientes recém-diagnosticados não são considerados candidatos para o transplante de células-tronco. Durante décadas, a administração oral de melfalano (8 a 10 mg/dia por 7 dias) e prednisona (20 mg três vezes por dia para os mesmos 7 dias) repetida a cada 6 semanas tem sido o padrão de tratamento. Quando se utiliza o melfalano, os níveis de leucócitos e plaquetas devem ser medidos a cada 3 semanas e a dosagem de melfalano deve ser ajustada até que ocorra a citopenia na metade do ciclo. A adição da talidomida ao tratamento padrão de melfalano com prednisona melhora a sobrevida livre de eventos em comparação ao melfalano e prednisona usados isoladamente, em pacientes com mieloma recém-diagnosticado que não são candidatos a transplante.[7-9] Da mesma maneira, outro estudo demonstrou que a adição de bortezomibe ao melfalano mais prednisona prolonga a sobrevida livre de eventos em 39% dos pacientes não elegíveis para quimioterapia de alta dose e transplante de células-tronco.[10] Com base nesses dados, melfalano e prednisona mais talidomida (MPT) ou bortezomibe (VMP) são dois tratamentos recomendados para esta população de pacientes. A lenalidomida mais dexametasona em baixa dose é uma terceira opção com base em sua alta eficácia e baixa toxicidade em pacientes idosos.

O esquema MPT é tipicamente administrado durante 18 meses, enquanto a VMP é administrada durante 9 meses. A lenalidomida mais dexametasona em baixa dose pode ser administrada durante 1 ano ou até a progressão, com base na tolerabilidade. Não há, geralmente, indicação para um tratamento de manutenção seguido de MPT ou VMP. Se houver recidiva durante o período de platô entre 6 e 12 meses depois do término da terapia, pode-se reinstituir o esquema terapêutico inicial. A maioria dos pacientes responde, mas a duração e a qualidade da resposta são geralmente inferiores às da resposta inicial.

Tratamento de Mieloma Refratário Reincidente

Quase todos os pacientes portadores de mieloma múltiplo por fim recidivam. A dexametasona como agente único, agentes alquilantes, talidomida, lenalidomida e bortezomibe, isoladamente ou em associação, são opções para o tratamento do mieloma refratário. A metilprednisolona intravenosa 2 g três vezes por semana, por no

mínimo 4 semanas, com redução para uma ou duas vezes por semana se houver resposta, é útil para os pacientes com pancitopenia porque seu uso implica menos efeitos colaterais do que a dexametasona.

A talidomida (50 a 200 mg/dia, via oral) produz uma resposta objetiva, com uma duração média de 1 ano, em cerca de um terço dos pacientes portadores de mieloma refratário. Os efeitos colaterais são sedação, constipação, neuropatia periférica, exantema, bradicardia e eventos trombóticos. O uso da dexametasona associada a talidomida aumenta a taxa de resposta para aproximadamente 50%, e as associações da talidomida com a dexametasona e agentes alquilantes produzem taxas de respostas superiores a 70% nos pacientes portadores de doença refratária recidivada.

O análogo da talidomida, lenalidomida, é bem tolerado e produz benefícios objetivos em aproximadamente 40% dos pacientes portadores de mieloma refratário recidivado como agente isolado e em 60% dos pacientes em associação com a dexametasona. A lenalidomida mais dexametasona prolonga significativamente o tempo de sobrevida geral sem progressão em comparação com somente a dexametasona.[11,12] A dose inicial de lenalidomida é de 25 mg oralmente nos dias 1 a 21, a cada 28 dias. A lenalidomida apresenta significativamente menos toxicidades não hematológicas do que a talidomida; a mielossupressão é o efeito adverso mais comum.

O bortezomibe, um inibidor da via da ubiquitina-proteossoma, age através de mecanismos múltiplos para suspender o crescimento do tumor, a disseminação tumoral e a angiogênese. Produz resposta em um terço dos pacientes com mieloma refratário de maneira superior ao atingido com dexametasona.[13] Como ocorre com a talidomida e a lenalidomida, o bortezomibe também pode ser associado à dexametasona para aumentar as taxas de resposta.[10] A dose inicial é de 1,3 mg/m^2 administrado intravenosamente nos dias 1, 4, 8 e 11, a cada 21 dias. Os efeitos colaterais mais comuns são gastrointestinais, fadiga e neuropatia.

Outros novos agentes que se mostraram promissores, mas não estão comercialmente disponíveis no momento, incluem a pomalidomida (um novo análogo de talidomida) e carfilzomibe (um novo inibidor de proteossoma). Vários outros agentes novos estão em ensaios clínicos.

O Papel da Radioterapia

A radioterapia paliativa numa dose de 20 a 30 Gy deve ser limitada aos pacientes com mieloma múltiplo e dor incapacitante e a processos focais bem definidos que não responderam à quimioterapia, e aos pacientes com compressão de medula óssea devido a um plasmacitoma. Os analgésicos em combinação com a quimioterapia podem em geral controlar a dor (Capítulo 29).

Tratamento das Complicações

Hipercalcemia

Deve-se suspeitar de hipercalcemia, presente em 15% a 20% dos casos no diagnóstico, nos pacientes com anorexia, náusea, vômitos, poliúria, polidipsia, constipação, fraqueza, confusão ou estupor. Se a hipercalcemia não for tratada, é possível que ocorra

uma insuficiência renal. A hidratação, de preferência com solução salina isotônica e prednisona (25 mg quatro vezes ao dia), geralmente alivia a hipercalcemia. Os bifosfonatos, como o ácido zolendrônico ou pamidronato, vão corrigir a hipercalcemia em quase todos os pacientes (Capítulo 251).

Insuficiência Renal

A causa mais comum da falência renal aguda é a nefropatia por depósito de cadeias leves nos pacientes com excreção excessiva de proteína monoclonal na urina (rim do mieloma). O tratamento agressivo da insuficiência renal aguda devido a nefropatia de cadeia leve é fundamental para a sobrevida a longo prazo. Se o paciente não está oligúrico, a hidratação venosa e a furosemida podem manter uma elevada taxa de fluxo urinário (100 mL/hora). Caso acredite-se que a causa subjacente seja a nefropatia por depósito de cadeias leves com base nos achados clínicos (p. ex., cadeias leves livres séricas >150 mg/dL) ou biópsia renal, a plasmaférese é recomendada diariamente durante 5 dias para reduzir os níveis circulantes de cadeias leves. A hemodiálise é necessária na uremia sintomática. A base da terapia é o tratamento agressivo do mieloma com regime que combine bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTD). O alopurinol é necessário se houver hiperuricemia.

Infecção

É necessário um tratamento imediato e adequado para as infecções bacterianas. Deve-se considerar o emprego de antibióticos profiláticos, como o trimetoprim-sulfametoxazol, nos pacientes em uso de corticosteroides em doses elevadas, mas deve-se evitar o trimetoprim-sulfametoxazol nos pacientes em uso de talidomida ou lenalidomida, para minimizar o risco de reações cutâneas severas. A gamaglobulina intravenosa é reservada para os pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções recorrentes severas. Todos os pacientes devem ser imunizados contra pneumococos e influenza (Capítulo 17).

Lesões Esqueléticas

Os pacientes devem ser estimulados a se manter tão ativos quanto for possível, mas também a evitar traumatismos. O pamidronato (90 mg infundidos por via intravenosa durante um período de 4 horas a cada 4 semanas) ou o ácido zoledrônico (4 mg por via intravenosa durante, pelo menos, 15 minutos a cada 4 semanas) reduz a incidência de dor óssea, fraturas patológicas e compressão da medula. Esta profilaxia está recomendada rotineiramente para todos os pacientes com doença óssea do mieloma e pode melhorar a sobrevida global.[14] Após 1 a 2 anos, a dosagem pode ser reduzida a uma vez a cada 3 meses em pacientes estáveis, para minimizar o risco de osteonecrose da mandíbula, que é uma complicação da terapia em longo prazo com bisfosfonato.

Deve-se suspeitar de uma compressão de medula por um plasmacitoma extramedular (Capítulo 407) nos pacientes com forte dor lombar, fraqueza ou parestesias nas extremidades inferiores, ou disfunção de bexiga ou de intestino. O tratamento inicial é feito com esquemas que utilizem dexametasona ou com radioterapia. Se o déficit neurológico aumentar, é necessário realizar uma descompressão cirúrgica.

Complicações Diversas

A síndrome da hiperviscosidade sintomática (veja adiante) é menos frequente do que na macroglobulinemia de Waldenström. A anemia que persiste apesar de um tratamento adequado do mieloma subjacente com frequência responde ao uso da eritropoietina.

Prognóstico

O mieloma múltiplo é considerado incurável, no momento, mas a sobrevida melhorou significativamente nos últimos anos após a chegada de novos agentes, tais como a lenalidomida e bortezomibe. A sobrevida média é de aproximadamente 4 anos, mas varia muito de acordo com o estágio clínico e os fatores de estratificação de risco (Tabela 193-5). Em alguns pacientes, uma fase terminal aguda ou agressiva se caracteriza pelo crescimento rápido do tumor, pancitopenia, massas subcutâneas de partes moles, níveis reduzidos de proteína M e febre; a sobrevida neste subgrupo é geralmente de apenas alguns meses.

Tabela 193-5

Estadiamento e fatores prognósticos no mieloma múltiplo

ESTÁGIO/ FATOR DE RISCO	SOBREVIDA MÉDIA (SM)
SISTEMA DE ESTADIAMENTO INTERNACIONAL	
Estágio I (β_2-microglobulina sérica <3,5 mg/L e albumina sérica ≥3,5 g/dL)	62
Estágio II (nem estágio I nem II)	44
Estágio III (β_2-microglobulina sérica ≥5,5 mg/L)	29
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	
Mieloma de alto risco (qualquer dos seguintes)	24-36
Hibridação fluorescente *in situ*: t14;16, t14;20, deleção de 17p	
OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS ADVERSOS	
Nível de desidrogenase lática elevado	
Baixo *status* de desempenho	
Células plasmáticas circulantes aumentadas	
Morfologia plasmablástica	
Índice aumentado de marcação de células plasmáticas ≥1%	

Perspectivas futuras

Os esforços devem ser dirigidos no sentido da identificação de novos agentes ativos e do desenvolvimento de combinações efetivas de drogas ativas. Existem estudos em curso para melhorar o esquema de indução usado no transplante autólogo de células-tronco e para melhor integrar as novas terapias com o transplante de células-tronco.

Formas variantes de mieloma múltiplo

Mieloma Múltiplo Indolente

O mieloma múltiplo indolente (assintomático) é definido pela presença de um nível de proteína M superior a 3 g/dL no soro ou 10% ou mais de células plasmáticas na medula óssea na ausência de anemia, insuficiência renal, hipercalcemia ou lesões esqueléticas. Biologicamente, os pacientes portadores de mieloma múltiplo indolente são semelhantes aos portadores da GMSI, mas apresentam um risco muito superior de progressão para um mieloma ou outra malignidade relacionada: 10% ao ano durante os primeiros 5 anos, 5% ao ano para os próximos 5 anos e depois, 1% a 2% por ano. Consequentemente, os pacientes devem ser observados mais rigorosamente (a cada 3 a 4 meses), porém eles não devem ser tratados a não ser que ocorra progressão para mieloma múltiplo sintomático.

Leucemia de Células Plasmáticas

Os pacientes com leucemia de células plasmáticas apresentam mais de 20% de células plasmáticas no sangue periférico e uma contagem absoluta de células plasmáticas igual ou superior a 2.000/μL. A leucemia de células plasmáticas é classificada em primária quando diagnosticada na fase leucêmica (60%) ou em secundária quando existe transformação leucêmica de um mieloma múltiplo previamente diagnosticado (40%). Os pacientes portadores de leucemia de células plasmáticas primária são mais jovens e apresentam mais hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, uma contagem de plaquetas superior, menos lesões ósseas, um menor componente sérico da proteína M e maior sobrevida (média 6,8 *versus* 1,3 meses) do que os pacientes com leucemia de células plasmáticas secundária. O tratamento da leucemia de células plasmáticas não é satisfatório. Um regime de tratamento agressivo inicial contendo bortezomibe, dexametasona e talidomida ou lenalidomida para dois ou três ciclos, seguido de transplante autólogo de células-tronco e terapia posterior de manutenção com lenalidomida, é uma estratégia razoável se a condição clínica do paciente permitir. A leucemia de células plasmáticas secundária raramente responde à quimioterapia porque os pacientes já foram tratados com quimioterapia e são resistentes.

Mieloma não Secretor

Os pacientes portadores de mieloma não secretor não apresentam proteína M no soro ou na urina e correspondem a apenas 3% dos casos de mieloma. Para estabelecer o diagnóstico, a natureza clonal das células da medula óssea deve ser estabelecida pelos métodos de imunoperoxidase, imunofluorescência ou citometria de fluxo. O tratamento e a sobrevida são semelhantes aos dos pacientes com mieloma típico. O teste da cadeia leve livre no soro está anormal em mais de 60% dos pacientes e pode ser usado para monitorar a resposta ao tratamento.

Mieloma Osteosclerótico (Síndrome de POEMS)

Esta síndrome se caracteriza por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (*skin*) (POEMS). O diagnóstico de síndrome de POEMS requer a presença de uma doença da célula plasmática monoclonal, neuropatia periférica e pelo mais uma das sete características seguintes: lesões ósseas osteoescleróticas, doença de Castleman, organomegalia, endocrinopatias (excluindo diabetes melito ou hipotireoidismo), edema, alterações cutâneas típicas e papiledema. No entanto, nem todos os pacientes com estes sintomas têm a síndrome de POEMS, os recursos devem ter uma relação temporal entre si, sem outra causa atribuível. A ausência de lesões osteoescleróticas torna pouco provável o diagnóstico. Elevações nos níveis plasmáticos ou séricos do fator de crescimento vascular endotelial e a trombocitose são características comuns da síndrome e são úteis quando o diagnóstico é difícil. As principais características clínicas são polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica que cursa principalmente com incapacidade motora e lesões esqueléticas escleróticas. A medula óssea geralmente exibe menos de 5% de células plasmáticas e é raro haver hipercalcemia ou insuficiência renal. Quase todos os pacientes possuem uma proteína M do tipo λ. O diagnóstico é confirmado pela identificação de células plasmáticas monoclonais obtidas na biópsia de uma lesão osteosclerótica.

Se as lesões se encontram em uma área limitada, a radioterapia produz melhora substancial na neuropatia em mais de 50% dos pacientes. Se o paciente apresenta lesões osteoscleróticas disseminadas, o tratamento é feito com o transplante autólogo de células-tronco ou outras terapias semelhantes às usadas no mieloma.

Plasmacitoma Solitário (Mieloma Solitário) do Osso

O diagnóstico do plasmacitoma solitário do osso se baseia nas evidências histológicas de um tumor que consiste em células plasmáticas monoclonais idênticas às encontradas no mieloma múltiplo. Além disso, as radiografias de todo o esqueleto e as imagens da ressonância magnética da coluna e da pelve podem não mostrar lesões do mieloma, e o aspirado de medula óssea não deve conter nenhuma evidência de mieloma múltiplo. Uma proteína M pode estar presente no soro e na urina no diagnóstico, mas a persistência da proteína M depois da radioterapia está associada a um maior risco de progressão para o mieloma múltiplo. O tratamento consiste em radioterapia na faixa de 40 a 50 Gy. Quase 50% dos pacientes portadores de um plasmacitoma solitário estão vivos depois de 10 anos, e o intervalo livre de doença depois de 10 anos encontra-se na faixa de 15% a 25%. Quando ocorre uma progressão para mieloma, esta acontece em geral dentro de 3 anos, mas os pacientes devem ser acompanhados indefinidamente. Não existem evidências convincentes de que a quimioterapia adjuvante reduza a taxa de conversão para um mieloma múltiplo.

Plasmacitoma Extramedular

Os plasmacitomas extramedulares (fora da medula óssea) são encontrados com maior

frequência (80% dos casos) no trato respiratório, especialmente na cavidade nasal e seios, nasofaringe e laringe. Os plasmacitomas extramedulares também podem ocorrer no aparelho gastrointestinal, sistema nervoso central, bexiga urinária, tireoide, mama, testículos, glândula paratireoide ou linfonodos. Os plasmacitomas extramedulares podem ser solitários ou podem ocorrer no contexto de um mieloma existente. O diagnóstico de plasmacitoma extramedular solitário é baseado na detecção de um tumor de células plasmáticas em um local extramedular, ausência de células plasmáticas clonais no exame da medula óssea e ausência de outras lesões ósseas ou extramedulares em radiografias. O tratamento do plasmacitoma extramedular solitário consiste ou na ressecção completa do tumor ou em radioterapia. O plasmacitoma pode recidivar localmente, metastatizar para os linfonodos regionais ou raramente se desenvolver num mieloma múltiplo.

Macroglobulinemia de waldenström (macroglobulinemia primária)

Definição

A macroglobulinemia de Waldenström é o resultado da proliferação descontrolada de linfócitos e células plasmáticas com produção da proteína M do tipo IgM. Sua etiologia é ignorada; foram descritos casos familiares. A idade média de acometimento é de cerca de 65 anos, e aproximadamente 60% dos pacientes são do sexo masculino. Os critérios diagnósticos compreendem gamopatia monoclonal IgM (independente do tamanho da proteína M), 10% ou mais de infiltração na medula óssea (geralmente intratrabecular) por linfócitos pequenos que exibem diferenciação plasmocitoide ou de células plasmáticas, e um imunofenótipo típico (p. ex., IgM^+ de superfície, $CD5^{+/-}$, $CD10^-$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD23^-$) capaz de excluir satisfatoriamente outros distúrbios linfoproliferativos, incluindo a leucemia linfocítica crônica (Capítulo 190) e o linfoma de células do manto (Capítulo 191).

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciais comuns são fraqueza, fadiga e sangramento (especialmente no nariz e gengivas). Pode haver baixa da acuidade visual ou visão borrada, dispneia, perda de peso, sintomas neurológicos, infecções recorrentes e insuficiência cardíaca. Ao contrário do mieloma múltiplo, lesões ósseas líticas, insuficiência renal e amiloidose são raras. Os achados físicos incluem palidez, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Hemorragias de retina, exsudatos e congestão venosa com segmentação vascular (formação de "salsicha") podem ocorrer. É comum o achado de neuropatia sensorimotora periférica. O comprometimento pulmonar se manifesta por infiltrados pulmonares difusos e massas isoladas.

Avaliação Laboratorial

Quase todos os pacientes apresentam anemia normocítica e normocrômica grave. O

padrão de eletroforese sérica se caracteriza por um pico estreito e elevado ou uma faixa densa que geralmente se revela IgM na imunofixação. Os níveis de IgM quantitativos são elevados. Cadeia leve monoclonal é detectada na urina de 80% dos pacientes, mas a quantidade de proteína urinária é geralmente modesta.

O aspirado de medula óssea é frequentemente hipocelular, mas a biópsia é hipercelular e com infiltrado extenso de células linfoides e plasmáticas. O número de mastócitos está frequentemente elevado. A Formação *rouleau* é proeminente (Capítulo 160) e a taxa de sedimentação é significativamente maior. Cerca de 10% dos casos podem ter uma crioglobulinemia tipo I associada (ver adiante).

Diagnóstico

O diagnóstico necessita da combinação de sinais e sintomas típicos, da presença de uma proteína M tipo IgM e de 10% ou mais de infiltração linfoplasmocitária na medula óssea. As células linfoplasmocitárias expressam CD19, CD20 e CD22, enquanto a expressão de CD5 e CD10 ocorre numa minoria de pessoas. Os pacientes assintomáticos com 10% ou mais de infiltração mononuclear na medula óssea são considerados portadores da macroglobulinemia de Waldenström indolente. Devem-se excluir o mieloma múltiplo, a leucemia linfocítica crônica e a GMSI do tipo IgM.

Os pacientes que atingem os critérios diagnósticos para a macroglobulinemia de Waldenström, mas com menos de 3 g/dL de proteína IgM no diagnóstico, são às vezes classificados como sendo portadores de “linfoma linfoplasmocítico com proteína M tipo IgM” (Capítulo 191). Contudo, exceto no caso da hiperviscosidade, o quadro clínico, a terapia e o prognóstico para estes pacientes não são diferentes daqueles de pacientes com um nível de IgM de 3 g/dL ou mais, e, portanto, estes pacientes também são considerados portadores da macroglobulinemia de Waldenström pela definição atual.

Prevenção e tratamento

Os pacientes não devem ser tratados, a menos que apresentem anemia; sintomas constitucionais como fraqueza, fadiga, sudorese noturna ou perda de peso; hiperviscosidade; linfonodomegalia ou hepatoesplenomegalia importante. O rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 (Capítulo 35), produz resposta em pelo menos 50% dos pacientes não tratados. Agentes alquilantes, tais como a ciclofosfamida e o clorambucil, com ou sem corticosteroides, são também eficazes. Outra opção é um análogo da purina, como a fludarabina e a 2-clorodesoxiadenosina. Em geral, para pacientes minimamente sintomáticos, o rituximabe como um agente único é uma excelente escolha para a terapia inicial. Para pacientes com sintomas mais avançados, incluindo anemia grave ou hiperviscosidade, as abordagens combinadas são preferidas. A combinação do rituximabe, ciclofosfamida e dexametasona é altamente ativa e também conserva a capacidade de mobilizar células-tronco para o transplante, se necessário. Outra alternativa é a cladribina com ou sem rituximabe.

Para recaída, os agentes utilizados como terapia inicial podem ser administrados

isoladamente ou em combinação. O transplante autólogo de células-tronco pode ser considerado para pacientes elegíveis com doença recidivada.

Níveis artificialmente baixos de hemoglobina e de hematócrito podem ocorrer devido ao aumento do volume plasmático pela grande quantidade de proteína M intravascular. Consequentemente, as transfusões não devem ser administradas apenas com base nos valores do hematócrito e da hemoglobina. Uma hiperviscosidade sintomática deve ser tratada com plasmaférese. A sobrevida média dos pacientes com macroglobulinemia é de 5 anos.

Síndrome da hiperviscosidade

A síndrome da hiperviscosidade ocorre em pacientes portadores da macroglobulinemia de Waldenström com níveis elevados de proteína M sérica (>5 g/dL) e ocasionalmente nos portadores de mieloma, especialmente do tipo IgA. A hiperviscosidade é desproporcionadamente mais comum para a mesma concentração sérica de proteínas M tipos IgM e IgA em comparação com as proteínas M tipo IgG, devido à tendência inerente das moléculas de IgM e IgA em polimerizar. Normalmente, as moléculas de IgM formam pentâmeros, enquanto as de IgA formam dímeros ou, por vezes, trímeros, resultando em complexos de alto peso molecular. Sangramentos nasal e gengival crônicos são os sintomas de hiperviscosidade mais frequentes, mas também pode haver sangramento pós-operatório ou gastrointestinal. As hemorragias retinianas são comuns e a congestão venosa com segmentação semelhante à salsicha e papiledema pode ser vista (Fig. 193-8). O paciente ocasionalmente se queixa de borramento ou perda de visão. Pode haver sensação de cabeça vazia, cefaleia, vertigem, nistagmo, diminuição da audição, ataxia, parestesias, diplopia, sonolência e coma. A hiperviscosidade pode precipitar ou exacerbar uma insuficiência cardíaca. A maioria dos pacientes apresenta sintomas quando a viscosidade relativa é superior a 4 cP, mas a relação entre a viscosidade do soro e as manifestações clínicas não é exata. Os pacientes com hiperviscosidade sintomática devem ser tratados com plasmaférese e quimioterapia para tratar a malignidade subjacente. A troca de 3 a 4 L do plasma com albumina deve ser realizada diariamente até o desaparecimento dos sintomas. A troca plasmática é rapidamente eficaz (duas a três trocas) no caso de proteínas M tipo IgM, que são principalmente intravasculares. Nos casos de hiperviscosidade causada por proteínas M tipo IgG, várias tentativas podem ser necessárias porque uma quantidade significativa de IgG pode existir no espaço extravascular.

FIGURA 193-8 Síndrome de hiperviscosidade.
Imagem da retina do olho direito em um paciente com macroglobulinemia de Waldenström e síndrome de hiperviscosidade mostrando dilatações focais venulares, hemorragias intrarretinianas, microaneurismas, manchas algodonosas peripapilares e inchaço do disco (papiledema).

Doença de cadeias pesadas

As doenças de cadeias pesadas (HCD) se caracterizam pela presença de uma proteína M que consiste em uma porção de imunoglobulina de cadeia pesada no soro ou na urina ou em ambos. Essas cadeias pesadas são destituídas de cadeias leves e representam um processo proliferativo de células linfoplasmocitárias. O três maiores tipos são: γ-HCD, α-HCD e μ-HCD.

γ-HCD

Os pacientes portadores da doença de cadeia pesada γ inicialmente apresentam uma doença semelhante a um linfoma, mas os achados clínicos são diversos e variam desde um processo linfoproliferativo agressivo (Capítulo 191) até um estágio assintomático. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. A anemia é encontrada inicialmente em cerca de 80% dos casos e eventualmente em quase todos. O padrão eletroforético frequentemente exibe uma banda de base alargada mais sugestiva de um aumento policlonal do que uma proteína M. O diagnóstico depende da identificação de uma cadeia pesada γ monoclonal isolada na imunofixação sérica, sem evidência de qualquer expressão de cadeia leve monoclonal κ ou λ.

O tratamento está indicado apenas para os pacientes sintomáticos e consiste em quimioterapia com melfalano e prednisona ou esquemas usados para tratar o linfoma

não Hodgkin, como a ciclofosfamida, a vincristina e a prednisona (Capítulo 191). O prognóstico da doença de cadeia pesada γ é variável, indo desde uma evolução progressivamente desfavorável com duração de poucas semanas até a presença assintomática de uma cadeia monoclonal estável no soro ou na urina.

α-HCD

A doença de cadeia pesada α é a forma mais comum de doença de cadeia pesada e ocorre em pacientes oriundos da região mediterrânea ou do Oriente Médio, geralmente na segunda ou terceira década de vida. Cerca de 60% dos casos ocorrem no sexo masculino. Na maioria das vezes, o aparelho gastrointestinal está afetado, e observa-se má absorção grave com diarreia, esteatorreia e perda de peso (Capítulo 142). A infiltração por células plasmáticas na mucosa do jejuno é a característica patológica mais frequente. A doença imunoproliferativa do intestino delgado é restrita a pacientes com pequenas lesões intestinais com as mesmas características patológicas encontradas na doença de cadeia pesada α, mas estes pacientes não sintetizam cadeias pesadas α.

O padrão eletroforético das proteínas séricas está normal na metade dos casos. No restante pode aparecer uma banda larga inespecífica nas regiões $\alpha 2$ ou β. O diagnóstico depende da identificação de uma cadeia pesada monoclonal α isolada na imunofixação sérica, sem evidência de qualquer expressão de cadeia leve monoclonal κ ou λ. A quantidade de cadeia pesada α na urina é pequena.

Na ausência de terapia, a doença de cadeia pesada α é caracteristicamente progressiva e fatal. O tratamento usual consiste em antibióticos, como as tetraciclinas, e a erradicação de qualquer infecção parasitária concomitante. Os pacientes que não respondem adequadamente aos antibióticos são tratados com quimioterapia semelhante à usada para tratar o linfoma não Hodgkin, como o esquema CHOP, por exemplo, formado por ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, vincristina e prednisona (Capítulo 191).

μ-HCD

A doença é caracterizada pela demonstração de uma cadeia pesada μ monoclonal isolada na imunofixação sérica, sem evidência de qualquer expressão de cadeia leve monoclonal κ ou λ.

O padrão eletroforético das proteínas séricas é geralmente normal, com exceção da hipogamaglobulinemia. Em dois terços dos casos se detecta proteinúria de Bence Jones. Na medula óssea, linfócitos, células plasmáticas e células linfoplasmacitoides estão aumentadas. A vacuolização das células plasmáticas é comum e deve sugerir a possibilidade de uma doença de cadeia pesada. A evolução da doença de cadeia pesada μ é variável, e a sobrevida varia de poucos meses até diversos anos. O tratamento é com corticosteroides e agentes alquilantes.

Crioglobulinemia

As crioglobulinas são proteínas plasmáticas que se precipitam quando resfriadas e se dissolvem com o aquecimento. São chamadas idiopáticas ou essenciais quando não estão associadas a uma doença identificada. As crioglobulinas são classificadas em três tipos: tipo I (monoclonal), tipo II (misto de monoclonal e policlonal) e tipo III (policlonal).

Crioglobulinemia Tipo I

A crioglobulinemia do tipo I (monoclonal) é na maioria das vezes da classe IgM ou IgG, mas foram descritas crioglobulinas IgA e de Bence Jones. A maioria dos pacientes, mesmo com grandes quantidades de crioglobulina tipo I, é completamente assintomática. Outros pacientes com crioglobulinas monoclonais na faixa de 1 a 2 g/dL podem apresentar dor, púrpura, fenômeno de Raynaud, cianose e até mesmo ulceração e descamação cutânea e do tecido subcutâneo (Fig. 193-9) com a exposição ao frio, pois suas crioglobulinas precipitam-se em temperaturas relativamente altas. As crioglobulinas tipo I estão associadas a macroglobulinemia, mieloma múltiplo ou GMSI. A terapia para pacientes com crioglobulinemia tipo I sintomática é semelhante à terapia para a macroglobulinemia de Waldenström para o tipo IgM e para o mieloma múltiplo para o tipo não IgM.

FIGURA 193-9 Infarto cutâneo na crioglobulinemia.
A pele apresenta um padrão reticulado como resultado do extravasamento de hemácias dos capilares cutâneos lesados. Houve necrose e ulceração nas áreas periféricas devido ao bloqueio vascular. Este paciente por fim precisou realizar cirurgia plástica. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Crioglobulinemia Tipo II

A crioglobulinemia tipo II (mista) consiste tipicamente numa proteína M tipo IgM e tipo IgG policlonal, embora um complexo imune IgG monoclonal ou IgA monoclonal possa ser observado em associação com IgM policlonal. A eletroforese de proteínas séricas exibe geralmente um padrão normal ou difuso de hipergamaglobulinemia policlonal. A

quantidade de crioglobulina mista é geralmente inferior a 0,2 g/dL. Apesar do componente monoclonal, a maioria dos pacientes não tem uma doença clonal de célula plasmática, mas sim evidência sorológica de infecção com o vírus da hepatite C (Capítulo 151). Atualmente, acredita-se que a hepatite C seja a causa da maior parte dos casos da crioglobulinemia tipo II.

A maioria das manifestações clínicas está relacionada com o desenvolvimento de vasculite e inclui púrpura palpável, *livedo reticularis*, poliartralgias e neuropatia. O comprometimento articular é simétrico, mas é raro haver deformidades articulares. Podem-se encontrar o fenômeno de Raynaud, necrose cutânea e comprometimento neurológico. Em quase 80% dos espécimes de biópsia renal é possível identificar lesão glomerular. A síndrome nefrótica pode se desenvolver, mas não é frequente haver uma insuficiência renal grave.

A administração precoce de corticosteroides é a terapia mais frequente. O tratamento também deve visar à infecção subjacente pela hepatite C com interferon-α2 ou ribavirina (Capítulo 151). Para tratar o componente monoclonal, são usados agentes como ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina ou rituximabe. A plasmaférese (com um circuito aquecido) é útil no tratamento agudo dos sintomas devido à remoção dos complexos imunes circulantes.

Crioglobulinemia Tipo III

A crioglobulinemia tipo III (policlonal) não apresenta um componente monoclonal e não está associada a um distúrbio proliferativo clonal de células plasmáticas. As crioglobulinas tipo III são encontradas em muitos pacientes com doenças infecciosas crônicas ou inflamatórias e geralmente não têm significado clínico, a menos que associadas à infecção pela hepatite C.

Grau A

1. Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 348:1875–1883.
2. Harousseau, J. L., Attal, M., Avet-Loiseau, H., et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4621–4629.
3. Zonder, J. A., Crowley, J., Hussein, M. A., et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group Trial (S0232). *Blood*. 2010; 116:5838–5841.
4. Rajkumar, S. V., Jacobus, S., Callander, N. S., et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised

controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:29–37.

5. Mateos, M. V., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:934–941.
6. Attal, M., Harousseau, J. L., Facon, T., et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 349:2495–2502.
7. Facon, T., Mary, J. Y., Hulin, C., et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007; 370:1209–1218.
8. Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita, T., et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367:825–831.
9. Hulin, C., Facon, T., Rodon, P., et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 Trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3664–3670.
10. San Miguel, J. F., Schlag, R., Khuageva, N. K., et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008; 359:906–917.
11. Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007; 357:2123–2132.
12. Weber, D. M., Chen, C., Niesvizky, R., et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007; 357:2133–2142.
13. Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005; 352:2487–2498.
14. Morgan, G. J., Davies, F. E., Gregory, W. M., et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:1989–1999.

Leituras sugeridas

Landgren, O., Waxman, A. J. Multiple myeloma precursor disease. *JAMA*. 2010; 304:2397–2404. *Revisão da gamopatia monoclonal de significado indeterminado.*

Laubach, J., Richardson, P., Anderson, K. Multiple myeloma. *Annu Rev Med*. 2011; 62:249–264. *Análise.*

Palumbo, A., Anderson, K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364:1046–1060. *Análise.*

Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2011; 86:57–65. *Fornece uma abordagem pormenorizada, o risco-adaptado para o tratamento de mieloma.*

No Brasil

Apesar de estar registrada nos EUA desde dezembro de 2005, a droga lenalidomida, que, como visto anteriormente, é importante mediação para o mieloma múltiplo, ainda não obteve registro no Brasil e não está disponível para utilização em nosso meio. Essa droga já está aprovada para uso em mieloma em mais de 70 países.

Um estudo recente avaliou o perfil do mieloma múltiplo em 16 instituições brasileiras. Dos 1.112 pacientes avaliados, no período de 1998 a 2004, havia 49,7% do sexo feminino e 50,3% do sexo masculino, com mediana de idade de 60,5 anos, a maioria dos pacientes apresentando doença avançada (76,5% em estágio III de Durie e Salmon). Recentemente, foi validado um novo e simples sistema de estadiamento – o International Staging System (ISS) –, baseado nos valores da β_2-microglobulina e albumina sérica. Este sistema de estadiamento mostrou ser eficiente para estratificar 1.112 pacientes com mieloma múltiplo avaliados em 16 centros brasileiros. Este estudo mostrou que, após 5 anos, a sobrevida dos pacientes de acordo com estadiamento de Durie e Salmon foi respectivamente de 73,3%, 54,7% e 44,3% para os estágios I, II e III. Pelo ISS, os índices de sobrevida também foram estimados para os estágios I, II e III em, respectivamente, 68,2%, 52,7% e 30,4%.

Bibliografia

Bley C, Santos FPS, Gansl R, Ferreira E, Novis YS, Nascimento Sobrinho J, Ribeiro AA, Kutner JM, Silva FB, Andrade CT, Lisboa LF, Kerbauy FR, Cebdoroglo Neto M, Hamerschlak N: Impacto do ISS na sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo transplantados. In: XI Congresso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, 2007, Gramado. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Suplemento. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. v. 29. p. 73.

Hamerschlak N: Tabacof J, Simon SD, Nascimento J, Gansl R, Ribeiro A, Kutner JM, Novis YS, Fereira E, Rodrigues M, Baia WR, Silva FB, Toledo C: Transplante autólogo em mieloma múltiplo. Experiência em 73 pacientes e 10 anos de seguimento. In: XI Congresso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, 2007, Gramado. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Suplemento. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007.

Hungria, V. T.M., Majolino, A., Martinez, G., Colleoni, G. W.B., et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identifi cation of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008; 93:791–792.

Hungria, V. T.M., Maiolino, A. Mieloma Múltiplo: progressos e desafi os. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007; 29:3–5.

Hungria, V., Maiolino, A., Martinez, G., et al. Multiple Myeloma in Brazil: clinical and demographic feature and the utility of ISS in patients, mostly with advanced disease. *Haematologica*. 2006; 91(suppl 1):96.

Amiloidose

Morie A. Gertz

Definição

A amiloidose de cadeia leve é caracterizada por uma população clonal de células da medula óssea que produz uma molécula monoclonal intacta, ou um fragmento, da cadeia leve do tipo κ ou λ. A proteína de cadeia leve, diferentemente do que acontece com a maioria das proteínas, perde sua configuração em α-helice e assume um configuração β-pregueada. Esta proteína, assim insolúvel, se deposita nos tecidos e interfere com a função de vários órgãos. A configuração β-pregueada é responsável pelas propriedades tintoriais; quando a proteína é corada com o corante vermelho Congo e vista sob luz polarizada, observa-se uma birrefringência verde-maçã necessária para o diagnóstico. A amiloidose sistêmica de cadeia leve (AL) deve ser distinguida da amiloidose de cadeia leve e da muito menos comum amiloidose associada a infecção crônica e artropatias inflamatórias (secundária ou AA) ou a neuropatias e cardiomiopatias amiloides hereditárias (familiar ou a FA).

Manifestações clínicas

A amiloidose é particularmente difícil de diagnosticar e é um desafio para os internistas. Os sintomas podem ser muito amplos e são imitados por distúrbios mais comuns (Tabela 194-1). Os sinais incluem aumento da língua com endentações dentárias e “pinçamento” ou púrpura periorbital, resultado de fragilidade vascular. Os sinais são específicos, mas não possuem muita sensibilidade, e estão presentes em não mais do que 20% dos pacientes. Nenhum estudo laboratorial ou procedimento de imagem é diagnóstico para a doença. O médico deve, portanto, estar ciente da possibilidade de amiloidose, ou esta pode ser negligenciada. O rim é comumente envolvido na amiloidose. O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente não diabético que apresente proteinúria em faixa nefrótica (Capítulo 123). Um terço dos pacientes com amiloidose possui síndrome nefrótica que se apresenta com um aumento dramático no nível de colesterol no sangue (média de 270 mg/dL). Exame de urina para proteinúria deve ser realizado em pacientes com um aumento súbito no nível de colesterol sérico. Pacientes com proteinúria não diabética recebem muitas vezes um curso empírico com corticosteroides como tratamento de possível glomerulopatia de alterações mínimas. Esse tratamento retarda o diagnóstico de amiloidose e permite o envolvimento de outros órgãos. Dez por cento dos espécimes de biópsia renal na síndrome nefrótica não diabética estão envolvidos por amiloidose. A incidência de sangramento após biópsia

renal percutânea não é aumentada na AL.

Tabela 194-1
Sintomas, sinais e síndromes na amiloidose

SINTOMAS E SINAIS
Sintomas comuns: fadiga, edema, dispneia, anorexia, parestesias
Sintomas raros: claudicação, dor e rigidez articulares, síndrome seca
Sinais comuns: púrpura periorbital, glossomegalia, hepatomegalia
Sinais raros: infiltração serosa das pálpebras, síndrome do impacto no ombro
SÍNDROMES
Síndrome nefrótica não diabética
Cardiomiopatia não isquêmica com um ecocardiograma mostrando "hipertrofia"
Hepatomegalia ou fosfatose alcalina aumentada sem anormalidade de imagem
Neuropatia periférica com gamopatia monoclonal de significado indeterminado ou polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica com características autônomas
Mieloma atípico com cadeias monoclonais leves e modesta plasmacitose medular

O coração está envolvido em aproximadamente 50% dos pacientes com amiloidose, e uma apresentação sutil como fadiga é, muitas vezes, a única manifestação. Como a doença cardíaca amiloide (Capítulo 60) é um distúrbio de insuficiência diastólica, os achados típicos de cardiomiopatia (aumento da silhueta cardíaca na radiografia de tórax, fração de ejeção deprimida por ecocardiografia e redistribuição vascular pulmonar) estão ausentes. O efeito da amiloidose sobre o coração se dá por é má função durante a diástole. Os pacientes têm baixo volume diastólico final e, como consequência, uma diminuição do volume sistólico, apesar de uma fração de ejeção completamente normal. O eletrocardiograma frequentemente mostra um padrão de pseudoinfarto que pode ser interpretado como um infarto isquêmico silencioso; isso pode levar o paciente a realizar angiografia coronariana, que invariavelmente é negativa (a menos que haja uma doença arterial coronariana coincidente). A ecocardiografia mostra espessamento das paredes do coração devido à infiltração de amiloide e frequentemente hipertrofia ventricular esquerda. A causa da insuficiência cardíaca pode ser atribuída à hipertensão silenciosa ou, alternativamente, à cardiomiopatia hipertrófica. A ecocardiografia frequentemente mostra insuficiência das valvas mitral e tricúspide. A cardiomiopatia restritiva tem sido confundida com doença pericárdica, e alguns pacientes são submetidos à pericardiectomia desnecessária, sem benefício clínico. Os pacientes com amiloidose raramente têm sintomas de doença cardíaca isquêmica. O realce com gadolínio na ressonância nuclear magnética é retardado em 69% dos pacientes com amiloidose cardíaca. A melhoria do miocárdio está associada a massa ventricular aumentada e comprometimento da função sistólica ventricular esquerda.

O fígado está envolvido em 13% dos pacientes (Capítulo 153). A apresentação típica é a hepatomegalia e um aumento no valor da fosfatase alcalina sérica. Aumento das transaminases e hiperbilirrubinemia são sinais tardios. Os exames por imagem não são úteis, e a captação hepática é homogênea. Muitos pacientes são submetidos a avaliação para metástase maligna. A biópsia do fígado não está associada a uma taxa aumentada de

sangramento e não é contraindicada na presença de amiloidose hepática. Raros pacientes apresentam ruptura esplênica espontânea. A deficiência adquirida de fator X de coagulação é específica na AL e pode estar associada a hemorragia clinicamente grave. Os níveis melhoram com uma terapia eficaz, pois a causa é a ligação desse fator com as fibrilas de amiloide.

A neuropatia periférica (Capítulo 428) associada à amiloidose começa nas extremidades inferiores, é simétrica e geralmente sensorial ou sensorimotora mista. Quando a proteína monoclonal é reconhecida, diagnósticos frequentes são polineuropatia desmielinizante crônica inflamatória ou neuropatia associada à gamopatia monoclonal de significado indeterminado, pois a amiloidose geralmente não é considerada no diagnóstico diferencial. A neuropatia autonômica associada ocorre em aproximadamente 4% dos pacientes e pode se manifestar por hipotensão ortostática, que pode ser atribuída erroneamente à insuficiência cardíaca. A dismotilidade autonômica do intestino é um achado associado comum (Capítulo 138). Pode ser superior, levando a pseudo-obstrução intestinal e vômitos recorrentes, ou intestinal inferior, que é caracterizada por alternação entre obstipação e incontinência fecal. A diarreia causada por insuficiência autonômica é muitas vezes diagnosticada como colite colagenosa quando os depósitos eosinofílicos são encontrados na mucosa intestinal em coloração com hematoxilina-eosina na ausência de coloração vermelho Congo. A síndrome do túnel do carpo (Capítulo 428) ocorre em cerca de 13% dos pacientes; ela é clinicamente indistinguível da síndrome associada às lesões de estresse repetitivo, mas frequentemente não melhora após a liberação cirúrgica. Raramente, a doença pulmonar intersticial, pseudoclaudicação, depósitos periarticulares e perda de peso inexplicada são sintomas na apresentação.

A amiloidose sistêmica pode ser confundida com o mieloma múltiplo precoce (Capítulo 193). Os pacientes que apresentam sintomas vagos de fadiga e edema possuem uma proteína monoclonal na urina, e uma biópsia da medula óssea mostra uma plasmacitose clonal com uma média de 5% de células plasmáticas na medula óssea; no entanto, um quarto dos pacientes tem mais de 10% de células plasmáticas na medula óssea, um achado que se qualifica como diagnóstico de mieloma múltiplo. Esses pacientes geralmente são considerados portadores de mieloma múltiplo atípico quando o amiloide não é detectado. Nesses pacientes, o diagnóstico errôneo de rim do mieloma ou de neuropatia desmielinizante é feito comumente se uma avaliação diagnóstica adequada para excluir amiloidose não for realizada.

Diagnóstico

Triagem para Amiloidose

Em pacientes com proteinúria não diabética, miocardiopatia sem história de isquemia, hepatomegalia inexplicável, neuropatia periférica autonômica ou síndrome do túnel do carpo, a amiloidose não é a causa mais provável. O distúrbio ocorre em apenas oito casos por milhão de pessoas anualmente e a biópsia de rotina não é sempre adequada quando

sintomas consistentes são encontrados. O achado clínico clássico de púrpura periorbital ocorre em apenas 10% dos pacientes, é geralmente limitado a erupções petequiais sobre as pálpebras e é facilmente negligenciado. O aumento da língua ocorre em 10% a 15% dos pacientes; portanto, embora seja específico, esse achado não é útil para o diagnóstico. Os pacientes com língua aumentada podem não ser diagnosticados ou podem ser avaliados como portadores de acromegalia ou sofrer biópsias desnecessárias na língua, devido à suspeita de carcinoma de células escamosas. Caso a biópsia não seja uma técnica de investigação adequada, que algoritmo deve ser utilizado para reconhecer a amiloidose de cadeia leve?

Por definição, a amiloidose é uma discrasia dos plasmócitos (Capítulo 193); portanto, praticamente todos os pacientes têm uma anormalidade de imunoglobulinas detectável na imunofixação do soro ou na urina ou têm resultados anormais no teste das cadeias leves livres de imunoglobulinas séricas. Quando um paciente se apresenta com uma síndrome clínica típica, esses estudos diagnósticos devem ser completados antes de se realizar estudos diagnósticos invasivos (Fig. 194-1). A eletroforese simples sem a imunofixação é inadequada porque as proteínas monoclonais são muito menores na maioria dos pacientes e não causam um pico detectável na eletroforese das proteínas séricas. Quando esses três testes diagnósticos são usados em combinação, a sensibilidade chega a 100%. Se uma proteína monoclonal for detectada, novas investigações para o amiloide devem ser realizadas, como descrito posteriormente. Caso uma proteína monoclonal não seja encontrada, existem três possibilidades: (1) o paciente não apresenta amiloidose; (2) se o paciente possui amiloidose comprovada, ela pode ser localizada em vez de sistêmica; (3) se o paciente possui amiloidose sistêmica, esta pode ser do tipo familiar ou sistêmica senil, em vez do tipo de cadeia leve.

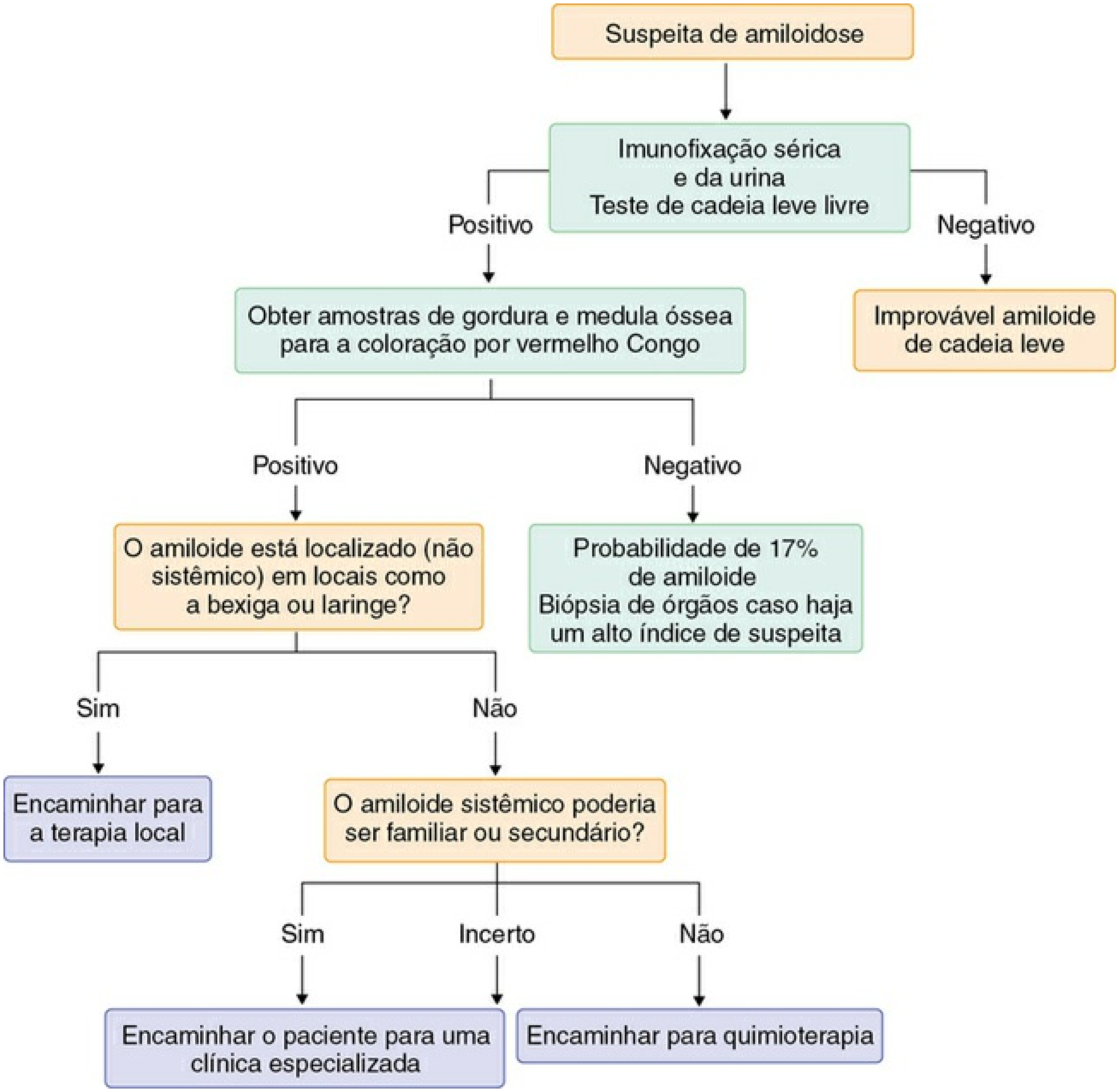

FIGURA 194-1 Algoritmo para a busca custo-efetiva de um diagnóstico para a amiloidose sistêmica de cadeia leve.

Confirmação do Diagnóstico da Amiloidose

Em vista do prognóstico desfavorável da amiloidose de cadeia leve, o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia (com a coloração por vermelho Congo) em todos os casos. Embora seja razoável realizar a biópsia renal caso a proteinúria seja o sintoma de apresentação, ou do coração, quando a miocardiopatia é diagnosticada, do fígado quando há hepatomegalia e aumento da fosfatase alcalina, ou do nervo quando há uma perda funcional sensorimotora, esses procedimentos são invasivos, arriscados e não necessários. A aspiração da gordura subcutânea é um procedimento ambulatorial rápido e reconhece depósitos de amiloide em 70% dos pacientes. A medula óssea é um segundo local conveniente para biópsia, e esse teste é muitas vezes necessário para excluir a possibilidade de mieloma múltiplo. A biópsia de medula óssea é positiva em 50% dos pacientes. Quando tanto a aspiração da gordura subcutânea quanto a biópsia de medula óssea são realizadas, o amiloide é detectado em 87% dos pacientes. Os pacientes

restantes devem passar por uma biópsia do órgão apropriado.

Uma vez que os depósitos de amiloide são detectados em tecidos, a avaliação diagnóstica adicional é necessária. A presença de uma proteína monoclonal sérica ou na urina e a presença de depósitos congofílicos em tecidos não provam que a amiloidose é de origem de cadeia leve. Estudos diagnósticos adicionais são essenciais para classificar o tipo de amiloide antes de a terapia ser iniciada. Estudos imuno-histoquímicos no tecido podem ser úteis, mas as configurações errôneas da cadeia leve de amiloide geralmente impedem epítopos de serem reconhecidos por antissoros comerciais; assim, resultados falso-negativos são comuns. A análise espectroscópica de massa do depósito de amiloide pode ser realizada no tecido emblocado em parafina e valida o tipo de amiloide pelo sequenciamento de aminoácidos, removendo a dúvida sobre a origem da proteína amiloide como uma imunoglobulina cadeia leve. A incidência de gamopatias monoclonais em idosos varia de 3% a 5%. Portanto, uma quantidade de pacientes com amiloidose sistêmica senil, localizada e familiar pode apresentar gamopatia monoclonal, que pode ser não confiável. A análise espectroscópica de massa é possível no tecido gorduroso subcutâneo.

Tratamento Rx

Anteriormente, acreditava-se ser impossível tratar a amiloidose e que esta era invariavelmente fatal. Com a terapia atual, taxas de resposta de cerca de 70% ocorrem regularmente e a duração média de sobrevida é relatada como sendo maior do que 5 anos. Agentes para reverter a configuração anormal da proteína e torná-la solúvel seriam ideais, mas eles não estão disponíveis. A fonte da imunoglobulina de cadeia leve é a população clonal de células plasmáticas na medula óssea. Todas as terapias são direcionadas à destruição dos clones de células plasmáticas. As opções são quimioterapia com dose tradicional ou quimioterapia em altas doses associada a transplante de células-tronco autólogo. A maioria dos pacientes não é candidata para o tratamento com altas doses, devido à idade, disfunção cardíaca avançada ou insuficiência renal. Terapias atuais incluem combinações de melfalano, dexametasona, bortezomibe e a lenalidomida. O papel da terapia de alta dose com o transplante de células-tronco no tratamento da amiloidose permanece controverso.[1,2] A terapia efetiva tem sido associada à resolução da síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca e hepatomegalia. Exames por imagem têm mostrado que os depósitos de amiloide regridem após a supressão da síntese de cadeia leve.

Avaliação do Efeito da Terapia

O teste das cadeias leves livres de imunoglobulina sérica tem sido citado como um teste de triagem útil para pacientes com uma síndrome clínica típica. Este ensaio também é usado para medir o efeito terapêutico da intervenção, porque o nível de cadeia leve é quantificável e reprodutível. Com base em critérios atuais de resposta hematológica, a terapia bem-sucedida é caracterizada por uma redução de 50% no nível anormal de cadeia leve livre. Como a toxicidade do tecido associada ao amiloide é

relacionada com a deposição de pequenas quantidades de cadeia leve, não está claro se um resultado bem-sucedido requer a erradicação completa do produto de cadeia leve. Estudos têm demonstrado que os pacientes que atingem a normalização completa da cadeia leve livre têm um resultado melhor, mas é incerto se os pacientes que não atingem esse nível de resposta devem ser submetidos ao tratamento mais intensivo, em um esforço para remover do soro o precursor patogênico do amiloide.

Prognóstico

O prognóstico de pacientes com amiloidose de cadeia leve depende da extensão do envolvimento cardíaco (Capítulo 60). Com o advento de hemodiálise de rotina para essa população, a morte devido à insuficiência renal é incomum. Quanto maior o comprometimento do coração, menor a sobrevida do paciente. A ecocardiografia fornece informações úteis sobre a fração de ejeção, espessura do septo ventricular e parede livre ventricular esquerda, e a taxa na qual o encurtamento da parede ocorre. A ecocardiografia Doppler permite medidas quantitativas da função diastólica e reflete a redução do fluxo sanguíneo para o ventrículo esquerdo com o não preenchimento da câmara ventricular. Essa "rigidez" medida pelo tempo de desaceleração fornece informações úteis e se correlaciona bem com a sobrevida.

Os biomarcadores cardíacos são medidores extremamente sensíveis da função miocárdica, são reprodutíveis e podem ser usados não somente para o prognóstico, mas também para acompanhar a resposta cardíaca após terapia efetiva. Os valores séricos de troponina são um poderoso preditor de sobrevida em pacientes com amiloidose, e o peptídeo natriurético cerebral N-terminal prediz a sobrevida após um diagnóstico de amiloidose. Um sistema de estadiamento foi desenvolvido utilizando esses dois marcadores cardíacos para prever a sobrevida. Em ensaios clínicos de amiloidose, metade dos pacientes com elevações extremas nestes marcadores foi incapaz de completar 3 meses de terapia.

Outras Formas da Amiloidose

A amiloidose localizada pode ser confundida com a amiloidose sistêmica, mas ela tem um prognóstico muito melhor. Os pacientes com amiloidose localizada geralmente não precisam de terapia sistêmica; o tratamento pode ser de suporte ou localizado à deposição. A localização dos depósitos de amiloide pode ser uma pista para a natureza localizada. Locais típicos para a deposição de amiloide incluem ureter, bexiga, uretra e próstata. O tratamento envolve ressecção cistoscópica ou a instilação intravesical de sulfóxido dimetil. A maioria das formas de amiloidose cutânea é localizada, embora a amiloidose cutânea nodular tenha ocorrido na AL de cadeia leve. Amiloidose traqueobrônquica e da laringe e amiloidose pulmonar nodular são localizadas, não são associadas a uma discrasia dos plasmócitos e geralmente necessitam apenas de terapia local. A amiloidose pulmonar nodular é frequentemente diagnosticada após toracotomia pela presunção de um nódulo pulmonar maligno. A maioria dos casos de amiloidose da laringe é diagnosticada quando o paciente queixa-se a um otorrinolaringologista de

rouquidão, e os depósitos de amiloide são encontrados na biópsia endoscópica. Os pacientes com amiloidose localizada não têm uma proteína monoclonal demonstrável no soro ou na urina e têm uma relação normal de cadeia leve livre. A amiloidose localizada encontrada na doença de Alzheimer é quimicamente não relacionada com a amiloidose de cadeia leve, e os pacientes com amiloidose de cadeia leve não possuem risco aumentado de demência.

Amiloidose sistêmica senil resulta da deposição de uma proteína sérica normal, transtiretina, no miocárdio. Tem um prognóstico muito melhor do que a AL cardíaca e geralmente necessita de biópsia endomiocárdica para o diagnóstico; a maioria dos pacientes tem mais de 70 anos. Quando uma proteína monoclonal está presente, ela é incidental, e a confirmação geralmente requer análise dos tecidos carregados de amiloide. A terapia é suportiva. A apresentação clínica da amiloidose sistêmica senil não é distinguível daquela da AL cardíaca.

A amiloidose familiar é incomum nos Estados Unidos e representa apenas 3% dos casos de amiloidose sistêmica. Os pacientes apresentam o espectro clínico completo associado à amiloidose, incluindo cardiomiopatia, neuropatia periférica e proteinúria. Os pacientes não têm uma proteína monoclonal devido ao precursor depositado ser uma forma mutante de transtiretina, fibrinogênio, lisozima ou apolipoproteína A. Pacientes com amiloidose familiar têm se beneficiado de transplante de fígado. Uma forma muito importante de amiloidose familiar nos Estados Unidos está associada a um alelo da proteína sérica normal isoleucina transtiretina que é substituída pela valina na posição 122 (TTR Val-122-Ile). A prevalência dessa mutação em negros nos Estados Unidos é maior que 3,9%. A herança heterozigótica deste mutante TTR é associada a cardiomiopatia de início tardio nesta população. O espessamento da parede é encontrado na ecocardiografia. A insuficiência cardíaca muitas vezes inicialmente é branda. O prognóstico é muito melhor do que da AL cardíaca e o seu reconhecimento tem implicações importantes para o aconselhamento genético.

Amiloidose Secundária

Amiloidose sistêmica secundária é a forma mais rara em nações ocidentais. Anteriormente, era uma consequência da inflamação prolongada não controlada, normalmente infecciosa, e as causas incluíam tuberculose e osteomielite. Hoje ela ocorre principalmente em pacientes com síndromes reumáticas inflamatórias de difícil controle, incluindo artrite juvenil e espondilite anquilosante. Esses pacientes apresentam síndrome nefrótica, diarreia relacionada com envolvimento intestinal e esplenomegalia. A supressão do processo inflamatório resulta na regressão do tecido dos depósitos de amiloide. Existem formas familiares de amiloidose secundária associadas a síndromes febris periódicas familiares, sendo a mais comum a febre familiar do Mediterrâneo (Capítulo 269) devido a mutações no receptor do fator de necrose tumoral.

Grau A

1. Mhaskar, R., Kumar, A., Behera, M., et al. Role of high-dose chemotherapy and

autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:893–902.

2. Jaccard, A., Moreau, P., Leblond, V., et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007; 357:1083–1093.

Leituras sugeridas

Cohen, A. D., Comenzo, R. L. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:287–294. *Análise.*

Gertz, M. A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011; 86:180–186. *Análise.*

Kumar, S. K., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86:12–18. *Sobrevivência de quatro anos aumentou de 21% em 1977-1986 para 42% atualmente.*

Stangou, A. J., Banner, N. R., Hendry, B. M., et al. Hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. *Blood*. 2010; 115:2998–3007. *Transplante de fígado-rim é curativo.*

195

Tumores do sistema nervoso central e hipertensão e hipotensão intracraniana

Lisa M. Deangelis

Tumores intracranianos

Abordagem Geral aos Tumores Cerebrais

Epidemiologia

Cerca de 17.000 novos tumores cerebrais primários e do sistema nervoso central (SNC) são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos, e, por isso, os tumores do sistema nervoso central ultrapassam duas vezes em frequência a doença de Hodgkin e aproximadamente um terço dos melanomas. Em comparação, as metástases intracranianas são cinco vezes mais comuns do que os tumores cerebrais primários. Mais de 120 tipos de tumores cerebrais primários derivam das diferentes células que compreendem o SNC (Tabela 195-1). Além de classificar os tumores em função de sua célula de origem, na prática clínica é também muitas vezes útil classificar um tumor segundo sua localização intracraniana, tais como tumores da região pineal ou tumores da hipófise e suprasselares.

Tabela 195-1

Classificação dos tumores cerebrais da organização mundial de saúde*

TUMORES DO TECIDO NEUROEPITELIAL
Tumores astrocíticos
Astrocitoma
Astrocitoma anaplástico (maligno)
Glioblastoma multiforme
Astrocitoma pilocítico
Xantoastrocitoma pleomórfico
Astrocitoma subependimal de células gigantes
Tumores oligodendrogliais
Oligodendroglioma
Oligodendroglioma anaplásico (maligno)
Tumores ependimais

- Ependimoma
- Ependimoma anaplásico (maligno)
- Ependimoma mixopapilar (tumor espinal)
- Subependimoma

Gliomas mistos

- Oligoastrocitoma
- Oligoastrocitoma anaplásico (maligno)

Plexo coroide

- Papiloma do plexo coroide
- Carcinoma do plexo coroide

Tumores neuronais e tumores mistos gliais e neuronais

- Gangliocitoma
- Tumor neuroepitelial disembrioplásico
- Ganglioglioma
- Ganglioglioma anaplásico (maligno)
- Neurocitoma central

Tumores do parênquima pineal

- Pineocitoma
- Pineoblastoma

Tumores embrionários

- Meduloblastoma
- Tumor neuroectodérmico primitivo

TUMORES DOS NERVOS CRANIANOS E ESPINAIS
Schwanoma Neurofibroma
TUMORES DAS MENINGES
Meningioma Hemangiopericitoma Hemangioblastoma
LINFOMAS PRIMÁRIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS
Germinoma Carcinoma embrionário Tumor do saco vitelino (tumor do seio endodérmico) Coriocarcinoma Teratoma Tumor de células germinativas misto
CISTOS E LESÕES SEMELHANTES A TUMORES
Cisto da fenda de Rathke Cisto epidermoide Cisto dermoide Cisto coloide do terceiro ventrículo
TUMORES DA REGIÃO SELAR
Adenoma hipofisário Carcinoma hipofisário Craniofaringioma
TUMORES METASTÁTICOS

*Resumida e modificada a partir da classificação da Organização Mundial de Saúde.

Fisiopatologia

Ao contrário dos tumores que surgem em outras localizações do corpo, no cérebro existe pouca distinção entre tumores benignos e malignos. O crescimento dos tumores cerebrais está restrito ao SNC; raramente, ou nunca, metastatizam para outros órgãos. No SNC, um tumor maligno se distingue pelas características patológicas agressivas, incluindo invasão tecidual local pelo tumor, neovascularização, necrose regional e atipia citológica. Essas características conferem uma vantagem para o crescimento das células malignas, levam à sua expansão rápida e, frequentemente, a um novo crescimento depois do tratamento. Os tumores que não apresentam essas características histológicas agressivas são classificados preferencialmente como sendo de baixo grau em vez de benignos. Muitos dos tumores de baixo grau continuam a crescer dentro do SNC, provocando uma incapacidade neurológica progressiva, e alguns podem assumir um fenótipo mais maligno com o passar do tempo. Os tumores de baixo grau que se transformam em neoplasias de alto grau são primariamente os tumores intra-axiais que não podem ser curados cirurgicamente devido à sua infiltração difusa no cérebro. Quase todos os tumores realmente benignos do SNC são tumores extra-axiais, tais como os meningiomas e neuromas acústicos, que podem ser curados pela ressecção completa.

Manifestações clínicas

Um paciente com tumor cerebral pode se apresentar com um ou ambos entre os dois tipos de sintomas e sinais: os *sintomas generalizados,* que geralmente refletem o aumento da pressão intracraniana (PIC) que muitas vezes acompanha os tumores cerebrais, incluem dor de cabeça, letargia, mudança de personalidade, náuseas e vômitos. *Os sintomas lateralizados,* que refletem a localização específica do tumor, incluem hemiparesia, déficits hemissensoriais, afasia, déficit de campo visual e convulsões (Tabela 195-2).

Tabela 195-2

Manifestações clínicas focais dos tumores cerebrais

Lobo frontal
Convulsões generalizadas
Convulsões motoras focais (contralaterais)
Afasia expressiva (lado dominante)
Mudanças de comportamento
Demência
Distúrbios da marcha, incontinência
Hemiparesia
Gânglio basal
Hemiparesia (contralateral)
Distúrbios dos movimentos (raro)
Lobo parietal

- Afasia receptiva (lado dominante)
- Desorientação espacial (lado não dominante)
- Disfunção sensorial cortical (contralateral)
- Hemianopia (contralateral)
- Agnosias

Lobo occipital

- Hemianopia (contralateral)
- Distúrbios visuais (sem forma)

Lobo temporal

- Convulsões parciais complexas (psicomotoras)
- Convulsões generalizadas
- Mudanças de comportamento
- Auras visuais e olfativas complexas
- Distúrbio de linguagem (lado dominante)
- Defeito de campo visual

Corpo caloso

- Demência (anterior)
- Perda de memória (posterior)
- Mudanças de comportamento
- Assintomático (meio)

Tálamo

- Perda sensorial (contralateral)
- Mudanças de comportamento
- Distúrbio de linguagem (lado dominante)

Mesencéfalo/pineal

- Paresia do movimento ocular vertical
- Anormalidades pupilares
- Puberdade precoce (meninos)

Sela/nervo óptico/hipófise

- Endocrinopatia
- Hemianopia bitemporal
- Defeitos visuais monoculares
- Oftalmoplegia (seio cavernoso)

Ponte/medula

- Disfunção de nervo craniano
- Ataxia, nistagmo
- Fraqueza, perda sensorial
- Espasticidade

Ângulo cerebelopontino

- Surdez (ipsolateral)
- Perda de sensibilidade facial (ipsolateral)
- Fraqueza facial (ipsolateral)
- Ataxia

Cerebelo

- Ataxia (ipsolateral)
- Nistagmo

A maioria dos pacientes apresenta sintomas que evoluem em um intervalo de semanas até alguns meses. Uma intensificação súbita dos sintomas pode precipitar a primeira consulta do paciente no médico; contudo, uma história cuidadosa geralmente revela sintomas anteriores à deterioração aguda e ao agravamento progressivo com o passar do tempo. Duas exceções são o aparecimento de uma nova convulsão em um indivíduo previamente assintomático (Capítulo 410) e uma hemorragia súbita no tumor.

Os sintomas dos tumores cerebrais podem ser produzidos pela invasão do parênquima cerebral pelo tumor, por compressão pelo tumor e edema sobre o tecido cerebral, por obstrução do líquido cefalorraquidiano (LCR) causada diretamente pelo tumor ou por um desvio do tecido cerebral e herniação. A invasão e compressão produzem de modo típico sintomas focais, muitos dos quais podem ser aliviados com a redução da compressão. A obstrução do fluxo do LCR e a herniação são frequentemente uma consequência da elevação da PIC e produzem caracteristicamente falsos sinais de localização, tais como uma paralisia do nervo abducente, como resultado do aumento difuso da PIC.

Cefaleia (Capítulo 405) é um sintoma inicial em aproximadamente 35% dos tumores cerebrais. É mais comum nos pacientes mais jovens do que nos mais velhos, e mais frequente nos pacientes com tumores de crescimento rápido do que naqueles cujos tumores apresentam crescimento mais lento (Fig. 195-1). Anormalidades mentais e cognitivas podem refletir o tumor localizado (p. ex., afasia, alexia, agnosia) ou uma deterioração geral (p. ex., letargia, confusão, dificuldade de localizar a palavra desejada, apatia). As convulsões afetam aproximadamente um terço dos pacientes com tumores cerebrais e são especialmente comuns como a apresentação e o sintoma único de um tumor de baixo grau. As convulsões, que são focais porque têm origem no local do tumor, podem permanecer restritas (p. ex., convulsões motoras focais), ou podem se generalizar secundariamente, produzindo perda de consciência (Capítulo 410), às vezes tão rapidamente que a assinatura focal deixa de ser identificada pelo paciente ou até mesmo por um observador que presencie a crise.

FIGURA 195-1 Meningioma.
Imagem de tomografia computadorizada com contraste de um meningioma em um paciente que se apresentou com um distúrbio cognitivo leve, ilustrativa do tamanho que um tumor de crescimento lento pode atingir no cérebro. O tumor foi completamente ressecado.

Diagnóstico

Exames por Imagem

As imagens pela ressonância magnética (RM) são bem superiores às da tomografia computadorizada (TC) e devem ser usadas em todos os casos de suspeita de tumor intracraniano. A RM deve ser realizada com e sem gadolínio intravenoso. Um bom exame pela RM deve identificar qualquer tumor intracraniano, e os resultados normais da RM efetivamente excluem uma neoplasia. A RM de alguns tumores extra-axiais (p. ex., neuromas acústicos, meningiomas) é tão característica, que não é necessário obter confirmação histológica (Tabela 195-3). Uma lesão infiltrativa sem reforço de contraste que é visível primariamente em T2 ou nas imagens com inversão-recuperação com supressão de líquido (FLAIR) não é consistente com um glioma de baixo grau (Fig. 195-2), enquanto uma lesão com reforço de contraste com uma área de necrose central e edema adjacente é mais provavelmente um glioblastoma ou possivelmente uma metástase cerebral. Apesar de ser necessário obter uma confirmação histológica desses diagnósticos, as hipóteses diagnósticas pré-operatórias afetam a escolha do procedimento cirúrgico e a abordagem cirúrgica à lesão.

Tabela 195-3

Imagem de ressonância magnética dos tumores cerebrais comuns

TIPO DE TUMOR	T1, SEM CONTRASTE	T1, COM CONSTRASTE	T2
Glioma maligno	↓ densidade	+	↑ densidade
Glioma de baixo grau	↓ densidade	–	↑ densidade
Linfoma primário do sistema nervoso central	↑ densidade	+	↑ densidade
Meningioma	Isodenso a ↑	+	Isodenso a ↓
Neuroma acústico	↓a isodenso	+	Isodenso a ↑
Metástases	↑ a ↓	+	Variável, ↑ a ↓

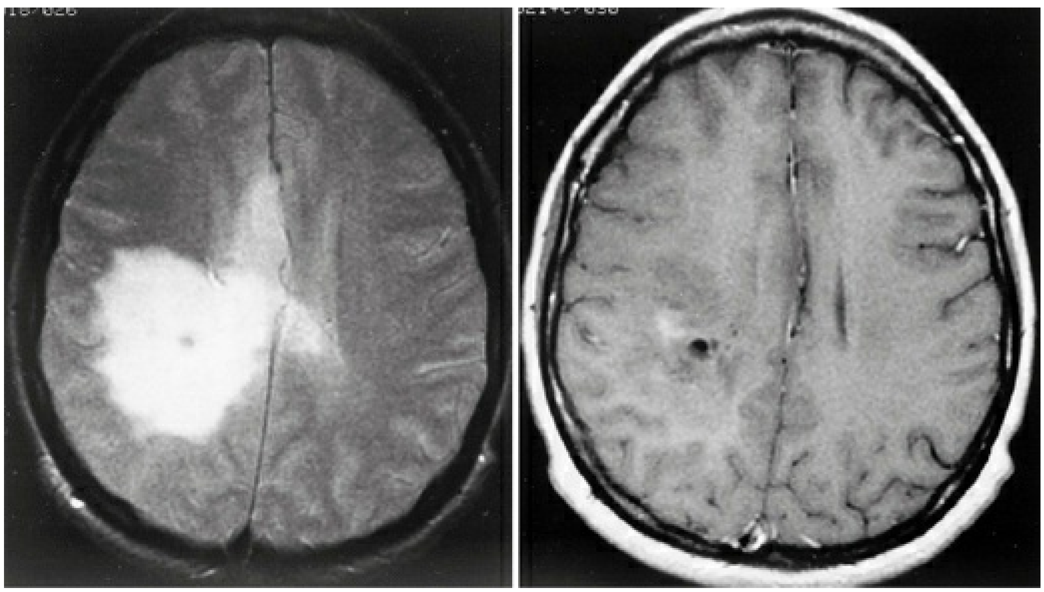

FIGURA 195-2 Glioma.
Imagem de ressonância magnética (RM) de um glioma de baixo grau. **À esquerda,** imagem ponderada em T2; **à direita,** imagem ponderada em T1 com contraste de gadolínio com reforço mínimo. As imagens são típicas deste tumor, que está sendo detectado com frequência cada vez maior pela RM em pacientes que apresentam convulsões. Muitos não são visualizados nas imagens da tomografia computadorizada.

A imagem da ressonância magnética com perfusão depois de uma infusão rápida de gadolínio pode medir o volume sanguíneo cerebral relativo e a neovascularização associada a um tumor; uma perfusão elevada está associada a um grau mais elevado de malignidade. Esta técnica pode ajudar a avaliar o grau do tumor no pré-operatório e orientar no planejamento da abordagem cirúrgica à lesão.

A espectroscopia pela ressonância magnética (ERM) avalia de modo não invasivo a composição tecidual. Os tumores cerebrais de alto grau estão associados a uma redução de *N*-acetil aspartato (NAA) e a um aumento de colina (Co). Os tumores mais malignos estão associados a uma maior relação entre Co/NAA e frequentemente contêm áreas com elevação de lactato e lipídios.

A ressecção cirúrgica é um objetivo da maior importância no tratamento de quase

todos os tipos de tumor cerebral, mas a ressecção deve ser equilibrada em relação a uma possível lesão ao tecido cerebral normal adjacente. O desenvolvimento de uma RM funcional (RMf), que mede o fluxo de sangue cerebral quando áreas do córtex são ativadas, aumentou muito a capacidade de localização de funções neurológicas críticas e sua relação com o tumor antes da cirurgia. Quando a imagem da RMf se soma à imagem anatômica da RM, funções críticas podem ser identificadas em relação ao tumor do paciente, e é possível planejar uma ressecção segura e mais completa.

Na tomografia com emissão de pósitrons (PET), os tumores de alto grau são geralmente hipermetabólicos, enquanto os tumores de baixo grau são hipometabólicos. Novas tecnologias que usam a PET com ^{11}C-metionina podem distinguir entre gliomas de baixo e alto grau com muito mais eficiência do que a PET com desoxiglicose.

O exame pela TC, com ou sem contraste intravenoso, deve ser realizado apenas nos pacientes que não podem ser submetidos a uma RM. Uma TC, mesmo com contraste, pode não identificar tumores de baixo grau e tumores na fossa posterior.

Atualmente, a angiografia não desempenha papel no diagnóstico dos tumores intracranianos. Contudo, a embolização angiográfica é ocasionalmente útil no pré-operatório para reduzir a vascularização de alguns meningiomas, tornando, portanto, a ressecção completa mais segura e mais viável.

Outros Testes

Raramente, há necessidade de realizar uma eletroencefalografia (EEG) para o diagnóstico ou tratamento dos tumores cerebrais. Uma EEG pode ocasionalmente ser útil em um paciente com estupor prolongado ou inexplicado e naqueles com diagnóstico de estado epiléptico não convulsivo. A monitoração intraoperatória também é frequentemente usada para ajudar a orientar na ressecção do córtex epileptogênico adjacente ou dentro do tecido do tumor cerebral.

A análise do LCR apresenta um pequeno papel no diagnóstico da maioria das neoplasias intracranianas. No linfoma primário do SNC (LPSCN), o diagnóstico pode ser estabelecido com o exame citológico do LCR em cerca de 15% dos pacientes. Raramente, há necessidade de uma punção lombar para excluir as condições inflamatórias ou outros processos que possam ser confundidos com um tumor primário cerebral. A punção lombar deve ser evitada nos pacientes com tumores cerebelares porque a liberação da pressão pela agulha no canal espinal pode resultar na herniação das amígdalas cerebelares pelo forame magno.

Diagnóstico Diferencial

Os pacientes que se apresentam com sintomas de elevação da PIC ou com início recente de sintomas neurológicos centrais, como hemiparesia ou convulsão, devem ser hospitalizados e avaliados rapidamente. Um estudo de imagens imediato revela uma massa, e suas características radiológicas reduzem o diagnóstico diferencial (Tabela 195-4). Os tumores extra-axiais como o meningioma ou neuroma acústico podem ser confundidos com uma metástase dural. Os tumores intra-axiais de baixo grau, que não

apresentam reforço na RM, têm sido confundidos com infecções do tipo da encefalite herpética quando envolvem o lobo temporal. Os tumores intra-axiais com reforço de contraste podem ser confundidos com um derrame, abscesso cerebral ou uma placa focal de desmielinização. Um infarto subagudo pode exibir um reforço abrupto do contraste, geralmente em um padrão giral, ao contrário dos tumores cerebrais, nos quais o reforço ocorre primariamente na substância branca; ocasionalmente, no entanto, os dois não são distinguíveis radiologicamente. Os abscessos cerebrais caracteristicamente apresentam um reforço mais fino de parede do que um tumor maligno, mas, às vezes, apresentam aspecto similar na RM. Apesar de um exame físico cuidadoso, os pacientes considerados radiologicamente como portadores de um glioma maligno podem apresentar apenas um abscesso cerebral na cirurgia. Uma única placa volumosa de desmielinização também pode ser confundida radiologicamente com um tumor cerebral, e, às vezes, o diagnóstico só pode ser estabelecido na biópsia.

Tabela 195-4

Diagnóstico diferencial dos tumores intracranianos

Infecção
Abscesso cerebral
Bacteriano
Fúngico
Parasitário (p. ex., cisticercose)
Encefalite herpética
Doença vascular
Aciedente vascular cerebral
Hemorragia intracraniana
Condições inflamatórias
Granuloma (sarcoide)
Esclerose múltipla: lesão única volumosa
Malformações vasculares
Angiomas cavernosos
Angiomas venosos
Anormalidades congênitas
Displasia cortical
Heterotopia

Quando a RM é sugestiva de um tumor cerebral primário, não há necessidade de uma pesquisa sistêmica extensiva por uma possível fonte de metástases. As metástases cerebrais são mais comuns do que os tumores cerebrais primários, mas a maioria ocorre nos pacientes com diagnóstico de câncer conhecido, tipicamente com doença sistêmica ativa. Quando exame clínico completo, raios X de tórax, exames de sangue de rotina e análise de urina não evidenciarem a presença de um câncer sistêmico óbvio, deve-se então realizar uma craniotomia. Mesmo se a cirurgia evidenciar uma metástase cerebral,

a ressecção de uma metástase cerebral isolada é a conduta adequada, e a patologia da lesão orienta a pesquisa subsequente pelo tumor primário.

Tratamento

O tratamento de todos os tumores cerebrais pode ser dividido em duas categorias principais: sintomática e definitiva (Tabela 195-5). O tratamento sintomático aborda os problemas associados, como edema cerebral, convulsões e a doença tromboembólica, que podem contribuir substancialmente com os sintomas clínicos. O tratamento definitivo aborda a conduta do tumor propriamente dito.

Tabela 195-5

Tratamento dos tumores cerebrais

SINTOMÁTICO
Glicocorticoides Anticonvulsivantes Profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda
DEFINITIVO
Cirurgia O objetivo é a excisão macroscópica completa Radioterapia Feixe externo padrão Fracionado Geralmente focal Radiocirurgia estereotáxica Quimioterapia Limitada pela resistência intrínseca às drogas e à barreira hematoencefálica

Tratamento Sintomático

O tratamento sintomático inclui o uso de corticosteroides, anticonvulsivantes e a profilaxia da trombose venosa profunda (TVP) (Capítulo 37). Os corticosteroides reduzem o edema vasogênico que envolve os tumores cerebrais primários e metastáticos. Os vasos sanguíneos associados à formação do tumor são permeáveis e não compartilham as características morfológicas e fisiológicas que formam a barreira hematoencefálica; os corticosteroides efetivamente reconstituem a barreira porque diminuem a permeabilidade anormal dos vasos neoformados. A melhora clínica pode iniciar-se minutos depois, e, frequentemente, os pacientes estão dramaticamente melhor dentro de 24 a 48 horas.

Dexametasona é o glicocorticoide mais frequentemente utilizado porque apresenta a menor atividade mineralocorticoide. A dose usual de início é de 12 a 16 mg/dia, mas

pode ser ajustada para localizar a menor dose possível que alivia os sintomas neurológicos. Depois que o tratamento definitivo for instituído, é possível suspender completamente o corticoide em muitos pacientes. A corticoterapia em altas doses implica importantes efeitos colaterais (Capítulo 34). Os pacientes que forem tratados com glicocorticoides por 6 semanas ou mais devem receber profilaxia contra o *Pneumocystis jiroveci* (antes chamado de *Pneumocystis carinii;* Capítulo 349).

No caso dos pacientes que apresentarem convulsões, a terapia anticonvulsivante está indicada, mas seu uso profilático não está indicado para os pacientes que nunca apresentaram uma convulsão, exceto no período perioperatório, quando pode ser útil.[1,2]

A TVP, que ocorre em 25% dos pacientes portadores de tumor cerebral, pode ocorrer precocemente na evolução da doença ou em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes submetidos à neurocirurgia devem usar botas pneumáticas no período pós-operatório para reduzir sua incidência. Anticoagulantes profiláticos também foram úteis no período pós-operatório imediato sem aumentar a hemorragia pós-operatória. Uma anticoagulação adequadamente regulada (Capítulo 37) é a melhor terapia para a TVP e não está associada a um aumento do risco de hemorragia intracerebral nos pacientes portadores de tumores intracranianos. Podemos usar filtros de veia cava inferior nos pacientes portadores de TVP ou embolia pulmonar e que não podem receber anticoagulação plena.

Tratamento Definitivo

Cirurgia

A excisão completa é o objetivo no tratamento de um tumor cerebral primário. A excisão cirúrgica pode sempre ser realizada no caso de tumores primários extra-axiais, como o meningioma e os neuromas acústicos. No entanto, os meningiomas com frequência ocorrem em regiões intracranianas, o que impossibilita a remoção. Os tumores da base do crânio são de remoção especialmente difícil, e frequentemente realiza-se uma ressecção parcial para descompressão e para preservar a função neurológica. Os limites seguros para ressecar as lesões corticais e ao mesmo tempo preservar a função podem em geral ser estabelecidos com uma RMf pré-operatória e mapeamento cortical intraoperatório. Contudo, as lesões que envolvem muitas estruturas críticas, como o tronco cerebral ou tálamo, não podem ser retiradas com segurança.

As lesões inoperáveis podem ainda ser biopsiadas com fins de diagnóstico. O emprego da biópsia estereotáxica, em especial, possibilitou o acesso a lesões em quase qualquer área do cérebro com uma morbidade mínima. Os riscos da biópsia estereotáxica incluem: (1) amostra de tecido inadequada para estabelecer diagnóstico; (2) uma amostra de tecido que não reflete exatamente o grau mais maligno do tumor; e (3) uma complicação relacionada com o procedimento, como a hemorragia. Uma hemorragia que provoca uma deterioração neurológica ocorre apenas em 2% das biópsias estereotáxicas, tipicamente nos pacientes portadores de glioblastoma multiforme.

A excisão completa pode curar os tumores cerebrais primários extra-axiais e está associada a aumento da sobrevida e melhor evolução neurológica, até mesmo nos pacientes portadores de tumores intra-axiais primários. A excisão completa macroscópica, conforme avaliadas pelas neuroimagens pós-operatórias, está associada a aumento da sobrevida nos pacientes portadores de gliomas malignos e provavelmente naqueles com gliomas de baixo grau. Entretanto, gliomas de baixo grau não podem ser submetidos a uma excisão completa, apenas a uma ressecção parcial. O tumor macroscópico pode muitas vezes ser inteiramente removido nos pacientes portadores de lesões de alto grau, mas existe sempre doença microscópica residual que se infiltra no tecido cerebral adjacente.

Alguns tumores, como os gliomas do tronco cerebral, encontram-se em regiões inacessíveis até mesmo para uma biópsia. Seu aspecto radiográfico característico permite o diagnóstico e o início do tratamento.

Radioterapia

A radioterapia com feixe externo é administrada em pequenas doses fracionadas diárias até uma dose total cumulativa de em geral 45 a 60 Gy. O fracionamento do tratamento em pequenas doses diárias permite um reparo subletal nos tecidos normais e reduz acentuadamente a toxicidade neurológica associada à radioterapia cerebral. A radioterapia com feixe externo, que é a terapia não cirúrgica mais eficaz para os tumores cerebrais, duplica o tempo médio de sobrevida dos pacientes portadores de tumores cerebrais malignos primários ou lesões metastáticas. Também pode ser útil no tratamento de meningiomas recidivados e de neuromas acústicos. Contudo, só raramente é curativa para qualquer dessas lesões, e a maioria dos pacientes desenvolve recidiva da doença apesar da radioterapia na dose máxima.

A radiocirurgia estereotáxica foi desenvolvida para administrar frações elevadas de radioterapia localizada, poupando o tecido adjacente normal. A técnica é limitada aos tumores com 3 cm de diâmetro ou menos e não é tão eficaz no tratamento dos gliomas malignos devido à sua natureza infiltrante.

As complicações neurológicas da radioterapia que são geralmente observadas nos pacientes meses ou anos depois do término do tratamento incluem radionecrose, demência e leucoencefalopatia. A sua incidência foi descrita em menos de 5%, e a maioria dos pacientes morre pelo tumor cerebral antes que as consequências tardias do tratamento possam ser observadas. Contudo, nos sobreviventes de longo tempo (p. ex., crianças portadoras de glioma de baixo grau ou crianças com meduloblastomas), as consequências tardias da radioterapia são importantes. A demência que acompanha a leucoencefalopatia induzida pela radioterapia pode evoluir e resultar em uma grave deterioração neurológica. A radionecrose pode simular um tumor recorrente com uma lesão com intenso reforço de contraste na RM. Os corticosteroides podem reduzir o edema e às vezes são suficientes para tratar pequenas áreas de radionecrose. Contudo, se a lesão for grande o bastante, a cirurgia pode ser necessária para descomprimir a massa e reduzir a necessidade de esteroides.

Quimioterapia

A quimioterapia para os tumores cerebrais não tem sido geralmente satisfatória devido à resistência intrínseca desses tumores à maioria dos agentes convencionais. A carboplatina e a cisplatina são agentes ativos contra o meduloblastoma, mesmo quando o tumor está disseminado no LCR. A temozolomida (150 a 200 mg/m^2 durante 5 dias a cada 4 semanas) é ativa para todos os gliomas, e o metotrexate em altas doses (3 a 8 g/m^2 durante 3 a 12 meses) é eficaz no tratamento do linfoma primário do SNC. Nos pacientes portadores de glioblastoma, polímeros impregnados com carmustina (BCNU) e colocados na cavidade da ressecção cirúrgica oferecem um benefício pequeno em comparação aos pacientes sem quimioterapia, mas estão associados a lesão tecidual local e edema.

Tipos específicos de tumores cerebrais

Tumores Extra-axiais Primários

Os tumores extra-axiais primários mais comuns são os meningiomas, adenomas hipofisários e neuromas acústicos. Esses tumores surgem dentro da cavidade intracraniana, mas não são tumores do tecido cerebral. Quase todos são benignos; como o cérebro raramente é afetado, a excisão completa frequentemente é curativa e possibilita uma recuperação completa da função neurológica. Esses tumores produzem sintomas e sinais neurológicos pela compressão do cérebro adjacente; contudo, o edema do cérebro adjacente não é frequente, de modo que os glicocorticoides apresentam um papel limitado.

Meningiomas

Epidemiologia

Os meningiomas são tipicamente benignos. De 5% a 10% dos meningiomas são variantes atípicas ou malignas com uma evolução mais agressiva. Os meningiomas são mais comuns nas mulheres, podem ser múltiplos em cerca de 10% dos pacientes portadores de meningioma esporádico e ocasionalmente fazem parte de uma síndrome familiar. Ocorrem com frequência aumentada nos pacientes portadores da neurofibromatose tipo 2 (Capítulo 426).

Diagnóstico

Os meningiomas apresentam crescimento lento e produzem sintomas de início insidioso e, caracteristicamente, lentamente progressivos. Os tumores podem atingir um tamanho considerável, mas seu crescimento é tão lento, que o cérebro se adapta à compressão progressiva que exercem. Meningiomas normalmente ocorrem em locais específicos: sobre a convexidade, ao longo da foice e na área parassagital, sulco olfatório, base do crânio próximo ao osso esfenoide, seio cavernoso, ângulo cerebelopontino e forame magno. Os tumores corticais e parassagitais se manifestam tipicamente com convulsões ou hemiparesia progressiva. Os tumores na fossa craniana anterior podem causar

alterações de progressão lenta sobre a personalidade e cognição. Os meningiomas localizados na base do crânio, na presença de compressão do tronco cerebral, manifestam-se com neuropatias cranianas e dificuldades de marcha. Frequentemente, os tumores são completamente assintomáticos e identificados nas neuroimagens, obtidas por qualquer outro motivo, como, por exemplo, um traumatismo craniano.

Na RM, os meningiomas apresentam um aspecto característico consistindo em uma lesão na dura-máter, com reforço difuso, associada a um prolongamento dural fino, com reforço discreto que se estende a partir do tumor. Frequentemente as características radiográficas são tão típicas, que a cirurgia é realizada apenas com fins terapêuticos. O diagnóstico diferencial radiográfico inclui o hemangiopericitoma, menos frequente, e as metástases durais. A maioria dos meningiomas não apresenta um edema significativo, mas este é encontrado nas lesões malignas de alto grau ou na variante secretora.

Se pequenos meningiomas são descobertos na ausência de sintomas clínicos ou se os sintomas forem de menor gravidade, devido ao seu crescimento lento, as lesões podem ser acompanhadas com estudos de imagens seriadas.

Tratamento

Se houver indicação de tratamento, a ressecção completa é frequentemente curativa, mas mesmo tumores benignos completamente ressecados podem recidivar (até 20% em alguns estudos), de modo que um acompanhamento radiográfico é essencial. Os tumores na base do crânio muitas vezes não podem ser completamente ressecados e costumam recidivar apesar de tentativas sucessivas de ressecção cirúrgica. A radioterapia pode, às vezes, reduzir a progressão e é essencial para o tratamento dos meningiomas malignos. Ainda não foi identificada uma quimioterapia eficaz.

Neuromas Acústicos

Os neuromas acústicos (Capítulo 436), ou mais bem denominados de schwanomas vestibulares, são tumores benignos que surgem a partir do oitavo par craniano. Os neuromas acústicos são duas vezes mais comuns nas mulheres do que nos homens; o pico de incidência ocorre entre 40 e 60 anos de idade. Os schwanomas vestibulares esporádicos são unilaterais; os neuromas acústicos bilaterais são patognomônicos da neurofibromatose tipo 2 (Capítulo 426).

Os neuromas acústicos surgem geralmente a partir da porção vestibular do nervo e se manifestam tipicamente por perda de audição, às vezes precedida ou acompanhada por tinito e uma sensação de vertigem ou desequilíbrio, mas não se trata de uma vertigem verdadeira. O aumento lento e progressivo do tumor produz um entorpecimento facial ipsolateral ou fraqueza devido à compressão do quinto ou do sétimo nervo craniano, respectivamente. Os tumores se originam dentro do meato auditivo interno, mas crescem além do canal acústico no sentido do ângulo cerebelopontino, onde podem comprimir o tronco cerebral e causar ataxia e sinais cerebelares ipsolaterais. A RM craniana com gadolínio delineia até mesmo pequenos neuromas acústicos com facilidade.

O tratamento frequentemente é cirúrgico; a radiocirurgia estereotáxica pode ser uma alternativa para lesões menores de 3 cm. É preferível tratar os tumores quando estão menores, para preservar a função do nervo facial e a audição.

Adenomas Hipofisários

Os adenomas hipofisários (Capítulo 231) podem ser classificados segundo seu tamanho em microadenomas (<1 cm de diâmetro) ou macroadenomas, segundo a presença ou ausência de função endócrina, e pelas síndromes endocrinológicas ou neurológicas causadas pela compressão do tumor. Os microadenomas tipicamente se manifestam com sintomas descritos no Capítulo 231. Quando os tumores da hipófise aumentam de tamanho e se tornam macroadenomas, eles comprimem as estruturas neurais adjacentes, inclusive o quiasma óptico e os nervos ópticos, e apresentam uma hemianopsia bitemporal que causa caracteristicamente perda visual unilateral. Os macroadenomas não são geralmente secretores, mas destroem o tecido hipofisário causando um pan-hipopituitarismo. Raramente, os tumores hipofisários se manifestam com um início abrupto de cefaleia, oftamolplegia, cegueira unilateral e até mesmo um baixo nível de vigília ou coma – uma síndrome de *apoplexia hipofisária* causada por hemorragia ou infarto.

A RM do crânio, especialmente com imagens coronais e administração de gadolínio, é capaz de delinear completamente o tumor hipofisário e estruturas neurais adjacentes. Todos os macroadenomas e alguns microadenomas podem ser tratados cirurgicamente pela via transesfenoidal, que está associada a um mínimo de morbidade. Ocasionalmente, um tumor residual ou recorrente requer radioterapia. Alguns tumores secretores de hormônio, especialmente os prolactinomas ou os tumores secretores do hormônio do crescimento, podem ser tratados clinicamente com cabergolina ou octreotídeo, respectivamente (Capítulo 231). Esses medicamentos não somente corrigem o excesso hormonal, mas também reduzem o tumor; devem ser administrados durante toda a vida.

Outros tumores das regiões hipofisária e suprasselar incluem os craniofaringiomas, cistos epidermoides suprasselares, cistos da fenda de Rathke, germinomas (descritos posteriormente) e hipofisite linfocítica, que é uma condição inflamatória benigna que geralmente se manifesta com diabetes insípido (Capítulo 232). A RM frequentemente estabelece distinção entre essas condições, que são geralmente suprasselares e só secundariamente causam erosão na fossa hipofisária. Algumas dessas lesões também apresentam características radiográficas benignas. As lesões são benignas. Com exceção da hipofisite, que cede completamente com a corticoterapia (p. ex., metilprednisolona, 120 mg por dia, durante 2 semanas, e, então, reduzida por mais 1 semana), a remoção cirúrgica é a terapia curativa.

Outros Tumores Extra-axiais

Todos os tumores da região pineal têm uma apresentação clínica característica, incluindo a síndrome de Parinaud, que consiste em paresia do olhar para cima, pouca reação

pupilar à luz com uma reação brusca na acomodação, deterioração da convergência e nistagmo de convergência-refração. Algumas dessas lesões também podem causar hidrocefalia e sintomas de aumento da PIC. Os tumores da região pineal incluem os tumores parenquimatosos da pineal, tais como os pineocitomas, os pineoblastomas mais agressivos e os tumores de células germinativas, incluindo os germinomas e os tumores de células germinativas não germinomatosos. Os germinomas podem ser curados completamente com radioterapia focal, enquanto os tumores de células germinativas não germinomatosos são mais agressivos e frequentemente recidivam apesar da quimioterapia e da radioterapia.

Os cordomas são tumores raros do tecido notocordial residual. Ocorrem geralmente na base do crânio, são localmente invasivos e caracterizam-se por múltiplas recidivas apesar de cirurgia e radioterapia.

Os lipomas são tumores benignos que ocorrem nas estruturas da linha média, especialmente próximo ao corpo caloso. Podem ser curados pela remoção completa.

Os cistos aracnoides não são tumores propriamente ditos, mas podem se manifestar por cefaleias, convulsões ou sintomas neurológicos focais, quando crescem o bastante para comprimir o tecido cerebral adjacente. Muitos são completamente assintomáticos e são encontrados incidentalmente na neuroimagem. Só os cistos sintomáticos precisam ser removidos.

Tumores Intra-axiais Primários

A maioria dos tumores cerebrais intra-axiais primários é formada pelos gliomas, incluindo os astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas. Menos frequentes são os meduloblastomas, outros tumores neuroectodérmicos raros e os linfomas primários do SNC. Todos esses tumores apresentam uma tendência a invadir o tecido cerebral, e nenhum deles pode ser completamente excisado pela cirurgia.

Gliomas

Definição

Os astrocitomas, que são os gliomas mais comuns, classificam-se em uma das quatro categorias da Organização Mundial de Saúde (OMS): grau I é o astrocitoma pilocítico, grau II é o astrocitoma fibrilar, grau III é o astrocitoma anaplásico e grau IV é o glioblastoma multiforme. Os astrocitomas pilocíticos (grau I) são tumores de muito baixo grau, focais, mais comuns nas crianças, e podem estar associados à neurofibromatose tipo I; são frequentemente curados pela excisão cirúrgica. Os astrocitomas, astrocitomas anaplásicos e glioblastomas são tumores difusos que costumam infiltrar-se amplamente no cérebro; mesmos os tumores grau II evoluem com o passar do tempo, e a maioria adquire características histológicas e padrões de crescimento dos tumores de graus III e IV.

Epidemiologia

Os gliomas ocorrem em qualquer faixa etária, mas seu pico de incidência ocorre entre os 20 e 30 anos de idade para os astrocitomas, 40 anos para o astrocitoma anaplásico e 55 a 60 anos para o glioblastoma. A idade é o fator prognóstico isolado de maior importância: os pacientes mais jovens vivem substancialmente mais do que os mais velhos. A histologia também é crítica: os pacientes com glioblastoma evoluem significativamente pior do que os pacientes com lesões de menor grau. O *status* do desempenho, a duração dos sintomas e o fato de uma ressecção completa ter sido realizada também são fortes preditivos de uma melhor evolução e maior sobrevida. Em todos os graus de glioma, os homens são afetados com maior frequência dos que as mulheres, e os brancos significativamente mais do que os negros. Os gliomas são caracteristicamente lesões isoladas, mas a doença multifocal é vista em aproximadamente 5% dos pacientes portadores de tumores de alto grau. Uma variante dos gliomas, chamada de *gliomatosis cerebri,* causa infiltração disseminada de todo o cérebro; a maioria dos pacientes apresenta uma patologia de baixo grau relativo na biópsia, mas regiões focais de transformação em alto grau podem ocorrer.

Fisiopatologia

Pelo menos 95% dos gliomas são esporádicos, e apenas 5% destes ocorrem em pacientes com uma história familiar de tumor cerebral. Além do mais, os pacientes com uma história familiar de glioma geralmente não se enquadram bem em uma síndrome hereditária bem reconhecida. Contudo, a neurofibromatose tipo I (doença de von Recklinghausen; Capítulo 426) está associada a uma maior incidência de gliomas, especialmente na via do nervo óptico, hipotálamo e tronco cerebral. Os gliomas também ocorrem com maior frequência na síndrome de Turcott, na qual tumores de cólon e reto são vistos em associação a diversos tumores do SNC. Mutações somáticas dos genes isocitrato desidrogenase 1 e 2 (*IDH1* e *IDH2*) foram identificadas na maioria dos gliomas de baixo grau e glioblastomas secundários: estes pacientes tinham um resultado melhor do que aqueles com os genes *IDH* do tipo selvagem.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes portadores de gliomas se apresentam frequentemente com convulsões, cefaleia e sinais de lateralização, como a hemiparesia, afasia ou um déficit de campo visual. Na RM, os gliomas de baixo grau aparecem tipicamente como lesões difusas, sem reforço, ocorrendo de preferência no lobo frontal e no córtex insular. Os gliomas de alto grau, que apresentam caracteristicamente reforço do contraste, ocorrem na substância branca cortical e exibem um significativo edema adjacente. Os glioblastomas frequentemente apresentam regiões de necrose central (Fig. 195-3) e pode haver hemorragia entre 5% e 8% dos pacientes.

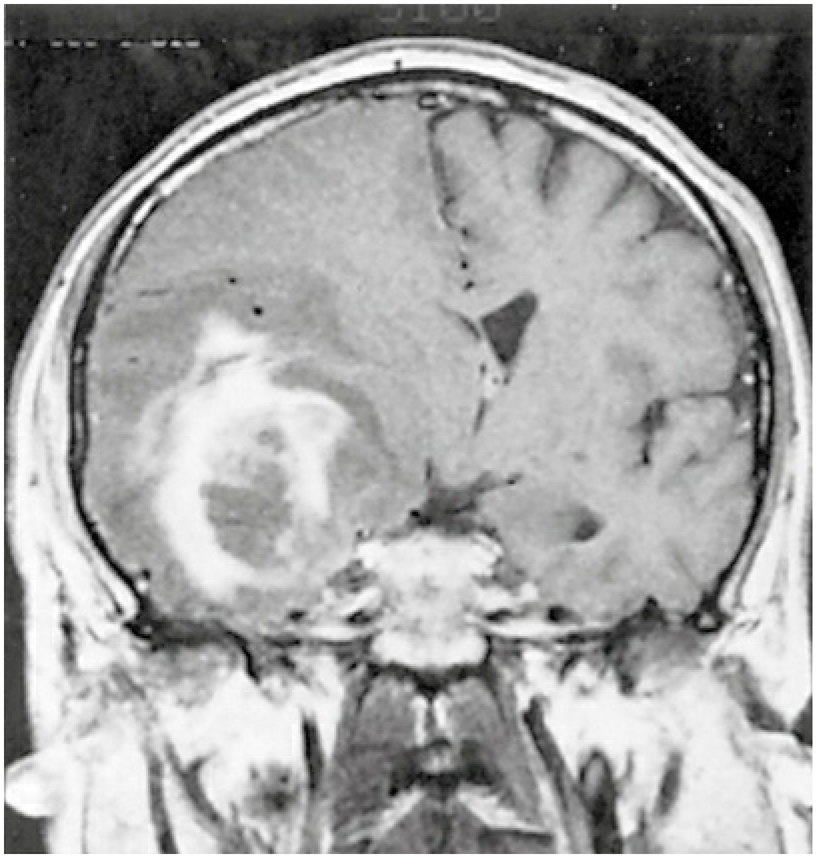

FIGURA 195-3 Glioblastoma no lobo temporal.
Esta imagem de RM ponderada em T1 com reforço de gadolínio exibe uma configuração em anel, característica do contraste com necrose central e um efeito de massa acentuado.

Tratamento Rx

O tratamento de todos os gliomas envolve na maioria das vezes cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O objetivo cirúrgico da remoção completa de toda doença visível é frequentemente impossível. A melhor maneira para avaliar a adequação da intervenção é um estudo com imagens de RM pós-operatório, com e sem gadolínio, em um período de 72 até 96 horas depois da cirurgia. A remoção cirúrgica do tumor geralmente melhora a função neurológica e reduz a dependência de corticosteroides.

Astrocitomas anaplásicos e glioblastomas

Todos os astrocitomas anaplásicos e glioblastomas devem ser tratados com radioterapia pós-operatória em uma dose de aproximadamente 60 Gy. Em um estudo randomizado de pacientes com glioblastoma, o agente alquilante temozolomida (75 mg/m^2 por dia), administrado junto com a radioterapia, seguido por temozolomida adjuvante (150 a 200 mg/m^2 durante 5 dias consecutivos a cada 4 semanas por seis ciclos), melhorou significativamente a sobrevida (média de 14,6 meses), em comparação com a radioterapia isolada (média de 12,1 meses; $P < 0{,}001$), e a taxa de sobrevida em 2 anos foi superior ao dobro da anterior, 26,5%[3] Os pacientes cujos tumores apresentam um promotor metilado da enzima O6-metilguanosina-DNA-metiltransferase *(MGMT)* do gene de reparo do

DNA foram os que mais se beneficiaram com a adição da temozolomida. Com base nesses dados, o tratamento associado é a terapia de eleição para os pacientes portadores de glioblastoma. A quimioterapia é em geral bem tolerada e está associada a uma toxicidade mínima. Os pacientes idosos apresentam um resultado ruim, mas um estudo aleatório mostrou que a radioterapia (em comparação com somente o tratamento suporte) resulta em uma melhoria modesta na sobrevida, sem reduzir a qualidade de vida ou de cognição, em pacientes idosos com glioblastoma.[4] As recorrências podem ser tratadas com rerressecção, quimioterapia adicional ou, ocasionalmente, radiocirurgia ou uma combinação dessas. Apesar do tratamento agressivo, a doença recidiva em quase todos os pacientes, e o tempo médio de sobrevida é 14 a 15 meses para o glioblastoma. Os pacientes com gliomas anaplásicos (incluindo oligodendrogliomas anaplásicos) tinham sobrevidas médias idênticas, de cerca de 7 anos, se o tratamento inicial foi a radioterapia ou quimioterapia.[5] No entanto, alguns pacientes jovens com astrocitoma anaplásico podem sobreviver muitos anos antes da recorrência tumoral.

Gliomas ópticos e do tronco cerebral

Os gliomas ópticos, capazes de envolver o nervo óptico ou o quiasma óptico, estão geralmente associados à neurofibromatose tipo I. Estes gliomas são tipicamente tumores pilocíticos com uma evolução indolente, incluindo uma rara remissão espontânea. Frequentemente não são cirúrgicos e podem apresentar uma evolução clínica intermitente com períodos de perda visual marcados por períodos de estabilidade visual. Quando necessário, a radioterapia ou até mesmo a quimioterapia podem ser úteis, mas, frequentemente, não há necessidade de terapia. Os gliomas do tronco cerebral geralmente acometem a ponte, e com menor frequência a medula e o mesencéfalo. Os gliomas do tronco cerebral são encontrados na maioria das vezes nas crianças na primeira década de vida, mas podem ser encontrados até mesmo nos idosos; sua histologia pode ser de alto ou baixo grau, mas sua evolução é determinada primariamente pela localização do tumor. Em geral, a maioria dos gliomas do tronco cerebral apresenta uma evolução desfavorável com sobrevida de 1 ano ou menos, mas ocasionalmente variantes relativamente benignas podem ocorrer.

Astrocitomas de baixo grau

Os astrocitomas de baixo grau apresentam uma evolução variável. Nos pacientes com convulsões isoladas que podem ser facilmente controladas com anticonvulsivantes, o tratamento com radioterapia ou quimioterapia imediatamente depois da cirurgia não prolonga a sobrevida e os pacientes podem ser acompanhados até haver evidências clínicas ou radiológicas de progressão do tumor.[6] Os pacientes com sintomas neurológicos progressivos ou deterioração cognitiva necessitam de terapia imediata, logo depois do diagnóstico, e a radioterapia focal, na dose de 54 Gy, é o tratamento de eleição. Um astrocitoma pode evoluir como um tumor de baixo grau ou se transformar em uma malignidade de maior grau, uma mudança caracteristicamente associada ao aparecimento de reforço do contraste na RM. Nesses pacientes, a ressecção ou uma

biópsia podem ser necessárias, seguidas por radioterapia, caso ainda não tenham sido irradiados; a quimioterapia com temozolamida (150 a 200 mg/m^2 por 5 dias a cada 4 semanas, durante seis a 24 ciclos) também é realizada. Os pacientes portadores de astrocitomas apresentam uma sobrevida média em torno de 5 anos.

Oligodendrogliomas

Os oligodendrogliomas ocorrem como tumores de baixo grau, e com menor frequência como lesões anaplásicas. O tratamento desses tumores difere do realizado nos astrocitomas equivalentes, porque os oligodendrogliomas são singularmente quimiossensíveis, devido à sua perda cromossomial característica dos cromossomos 1p e 19q. Como ocorre nos astrocitomas de baixo grau, devemos evitar tratar os pacientes portadores de oligodendrogliomas de baixo grau sem sintomas além de convulsões bem controladas. Os pacientes que apresentam sintomas neurológicos progressivos necessitam de tratamento, e a terapia inicial é frequentemente a quimioterapia com a temozolomida isolada (150 a 200 mg/m^2 durante 5 dias, a cada 4 semanas por seis a 24 ciclos) ou a associação entre procarbazina, lomustina e vincristina. A radioterapia é adiada até uma falha da quimioterapia.

Em comparação, todos os oligodendrogliomas anaplásicos requerem tratamento imediato. A abordagem padrão consiste em radioterapia focal. A quimioterapia adjuvante aumenta significativamente a sobrevida livre de doença, mas não a sobrevida global.[7] Contudo, existe uma tendência crescente no sentido de tratar os tumores de alto grau com quimioterapia isolada e, em alguns casos, com quimioterapia em altas doses e resgate com células-tronco autólogas (Capítulo 181). Há relatos de algum êxito com esta abordagem, mas isso ainda deve ser considerado experimental. A progressão do tumor deve ser tratada com uma nova cirurgia, radioterapia, caso ainda não tenha sido realizada, e quimioterapia adicional. Os pacientes portadores de oligodendrogliomas apresentam um tempo médio de sobrevida superior a 15 anos, e os portadores de oligodendrogliomas anaplásicos sobrevivem em média entre 4 e 5 anos.

Meduloblastomas

Os meduloblastomas ocorrem geralmente no vérmis cerebelar e afetam principalmente crianças e adultos jovens. Ocorrem com maior frequência nos meninos, em uma proporção de 2:1, e seu pico de incidência encontra-se nos 7 anos; o meduloblastoma nos adultos é raro e geralmente afeta o hemisfério cerebelar.

A anormalidade cromossomial mais comum associada ao meduloblastoma é o isocromossomo 17q, que é encontrado em até 60% dos tumores. Tumores com uma histologia idêntica, mas com genética diferente, podem surgir nos hemisférios cerebrais e são chamados de *tumores neuroectodérmicos primitivos* (PNET, do inglês, *primitive neuroectodermal tumors*). Os PNET geralmente apresentam uma evolução agressiva, levando à morte rápida apesar de um tratamento rigoroso.

Os meduloblastomas têm uma apresentação clínica característica, com ataxia (devido ao comprometimento do cerebelo e tronco cerebral) e cefaleia, náuseas, vômitos (devido

ao aumento da PIC pela hidrocefalia obstrutiva). Uma cirurgia agressiva com excisão completa está fortemente associada a uma melhor evolução. A radioterapia do neuroeixo deve sempre complementar a cirurgia. A quimioterapia com vincristina, etoposídeo, carboplatina e ciclofosfamida apresenta uma melhora importante na sobrevida livre de doença em 5 anos de 60% a 74%, mas não aumentou significativamente a sobrevida global, que se encontra entre 70% e 80% em 5 anos. Essa terapia intensa resulta frequentemente em complicações tardias nos sobreviventes, incluindo *deficits* intelectuais, diminuição do crescimento e disfunção endocrinológica. Recidivas tardias, bem como neoplasias secundárias, comprometem o prognóstico em longo prazo.

Gangliogliomas

Os gangliogliomas possuem, como sua designação sugere, tanto um componente glial como um componente neural neoplásico (célula ganglionar). Alguns gangliogliomas de baixo grau são indolentes, e não há necessidade de tratamento adicional depois da excisão cirúrgica. Os pacientes portadores de tumores anaplásicos podem evoluir melhor do que os pacientes com gliomas malignos, mas as recidivas são a regra, apesar da cirurgia e radioterapia.

Linfomas primários do sistema nervoso central

Os linfomas primários do SNC estão associados aos estados de imunodeficiência, especialmente a síndrome da imunodeficiência adquirida e o transplante de órgãos, e estão sendo cada vez mais encontrados, inclusive na população aparentemente imunocompetente. Os homens são mais afetados do que as mulheres, e a idade média no diagnóstico é cerca de 60 anos. Esses tumores são geralmente linfomas não Hodgkin, de grandes células B, idênticos ao linfoma sistêmico (Capítulo 191). O tumor pode afetar o LCR, olho e o cérebro, onde é multifocal em cerca de 40% dos pacientes no diagnóstico. Em contraste com todos os outros tumores cerebrais, a ressecção cirúrgica não está associada a um aumento da sobrevida e pode causar grande morbidade neurológica; consequentemente, a biópsia, e não a ressecção, é a melhor abordagem cirúrgica. A quimioterapia é o tratamento primário, e o agente quimioterápico mais importante é o metotrexate em altas doses (3 a 8 g/m^2 em semanas alternadas durante 3 a 12 meses). Nos pacientes mais velhos, evita-se a radioterapia porque a radiação de todo o cérebro necessária causa uma deterioração cognitiva significativa quando associada à quimioterapia. Além do mais, existe resposta à radioterapia isolada, mas a recidiva ocorre geralmente dentro de 1 ano. Os corticosteroides (p. ex., dexametasona de 8 a 16 mg/dia) frequentemente usados como parte do esquema quimioterápico não apenas ajudam a tratar o edema cerebral associado, mas também podem causar regressão do tumor. Com o uso de esquemas quimioterápicos com diversas drogas, com ou sem radioterapia craniana, o tempo médio de sobrevida encontra-se agora na faixa de 3 a 5 anos.

Outros tumores intra-axiais

Tumores intra-axiais cerebrais raros compreendem o *ependimoma*, que é mais bem tratado

com a excisão cirúrgica seguida pela radioterapia. Os *papilomas do plexo coroide* e carcinomas podem se manifestar com hidrocefalia ou sinais de lateralização. A ressecção pode ser suficiente para o papiloma benigno, mas os carcinomas recidivam rapidamente, mesmo quando a radioterapia também é empregada. Os *cistos coloides* do terceiro ventrículo são tumores benignos que podem provocar hidrocefalia obstrutiva; podem ser tratados com uma derivação ventriculoperitoneal ou cirurgia utilizando uma endoscopia intraventricular. Os *hemangioblastomas* ocorrem primariamente no cerebelo, mas também podem ocorrer no cordão medular e nos hemisférios cerebrais. Cerca de 15% dos pacientes portadores de um hemangioblastoma também apresentam a doença de von Hippel Lindau (Capítulo 426), um distúrbio autossômico dominante caracterizado por hemangioblastomas no SNC e retina, carcinoma de células renais, feocromocitoma, tumores do saco endolinfático e cistos em diversos órgãos viscerais. Os hemangioblastomas são tratados cirurgicamente e devem ser irradiados apenas no caso de recidivas. A remoção completa geralmente é curativa.

Tumores Metastáticos

Metástases cerebrais

Definição e epidemiologia

Todo tumor sistêmico é capaz de metastatizar para o cérebro. O melanoma (Capítulo 210) apresenta a maior tendência a se disseminar para o SNC, mas as causas mais comuns de metástases para o SNC são os tumores da mama (Capítulo 204) e pulmão (Capítulo 197), seguidos pelos tumores do cólon (Capítulo 199) e rim (Capítulo 203). As metástases para SNC estão sendo encontradas com maior frequência devido ao aumento da sobrevida dos pacientes portadores de tumores sistêmicos com melhores tratamentos. Na maioria dos pacientes com metástases cerebrais, a doença do SNC se desenvolve tardiamente na evolução de sua doença, mas uma metástase cerebral pode ser a apresentação inicial de um tumor sistêmico. Na maioria dos pacientes, nesta última situação, o câncer de pulmão é o sítio primário; em alguns casos, no entanto, um sítio primário nunca é identificado (Capítulo 211).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes com metástases cerebrais se apresentam com sintomas e sinais neurológicos progressivos que incluem tipicamente cefaleia, convulsões e sinais de lateralização. As metástases são mais bem diagnosticadas com uma RM do crânio e reforço com gadolínio (Fig. 195-4). Todas as lesões podem ser vistas com clareza pela RM, que é melhor do que a TC para visualização da fossa posterior. As metástases, que são muitas vezes lesões bem circunscritas na junção entre as substâncias branca e cinza, estão frequentemente associadas a um edema extenso. A hemorragia dentro de uma metástase ocorre na maioria das vezes nas lesões secundárias ao melanoma, câncer de rim e câncer de tireoide; no entanto, como as metástases cerebrais pelo câncer de pulmão são muito comuns, são as lesões mais frequentemente associadas a hemorragia. Às

vezes, a hemorragia em uma metástase cerebral é mais bem visualizada em uma TC de crânio sem contraste.

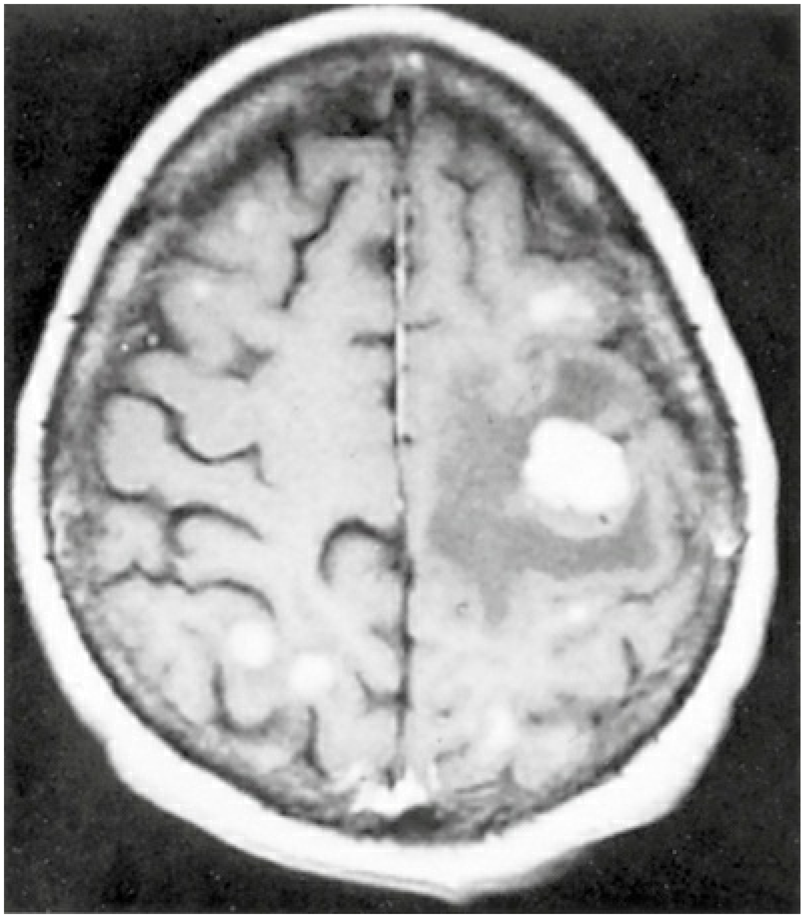

FIGURA 195-4 Metástases cerebrais.
Visualizam-se múltiplas metástases cerebrais por carcinoma de mama nesta imagem de ressonância magnética ponderada em T1 com contraste de gadolínio. Os diversos tumores menores não foram visualizados na tomografia computadorizada, mesmo depois da administração de injeção de contraste.

Tratamento

Como as metástases cerebrais não se infiltram difusamente no tecido cerebral e costumam apresentar em seu redor uma pseudocápsula, podem ser completamente retiradas cirurgicamente. Em estudos randomizados controlados, a remoção completa de uma única metástase cerebral prolongou substancialmente a vida e manteve a função neurológica por um maior período. A radioterapia pós-operatória de todo o crânio melhora significativamente o controle da doença no SNC depois da remoção de uma única metástase cerebral, mas não prolonga a sobrevida [8] porque os pacientes morrem devido à progressão do tumor sistêmico. Consequentemente, o uso de radioterapia pós-operatória em todo o cérebro é decidido individualmente, caso a caso. Se for possível a ressecção de múltiplas lesões, estes pacientes evoluem tão bem como aqueles submetidos à ressecção de uma única lesão.

O melhor tratamento para a maioria dos pacientes com metástases cerebrais

múltiplas é a administração de radioterapia em todo o crânio, com maior frequência na dose de 3 Gy em 10 sessões, em um total de 30 Gy. Alguns pacientes com metástases cerebrais isoladas também podem ser tratados com radioterapia em todo o crânio, caso se encontrem em mau estado geral, se apresentam doença sistêmica não controlada ou se não forem elegíveis para o tratamento cirúrgico.

A radiocirurgia estereotáxica, tanto com a *gama-knife*, que administra radiação gama a partir de fontes múltiplas de cobalto, quanto de um acelerador, linear que administra raios X em uma área altamente delimitada envolvendo o tumor, tem sido bastante eficaz no tratamento de uma ou mais lesões cerebrais. A maioria dos pacientes tolera o tratamento sem dificuldade, mas ocasionalmente o procedimento é complicado por convulsões ou edema agudo, que provocam uma disfunção neurológica ainda maior. Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes desenvolvem radionecrose, que pode não ser distinguível clinicamente nem na RM de uma recidiva tumoral. Uma vantagem da radiocirurgia estereotáxica é que a maior parte do cérebro normal não é exposta à radiação.

A quimioterapia é usada no tratamento de metástases cerebrais derivadas de apenas alguns poucos tumores primários quimiossensíveis como o coriocarcinoma, o câncer de pulmão de pequenas células, e, em uma menor extensão, o câncer de mama. Como poucos pacientes apresentam uma resposta significativa à quimioterapia, ela é, em geral, utilizada como último recurso. O agente oral, temozolomida (150 a 200 mg/m^2 durante 5 dias a cada 4 semanas), exibiu alguma atividade contra as metástases cerebrais pelo câncer de pulmão e é muito bem tolerado.

Metástases leptomeníngeas

O cérebro é o sítio mais comum de metástases intracranianas, mas o câncer sistêmico pode se disseminar também para a dura e leptomeninges. As metástases na dura-máter derivam na maioria das vezes dos tumores de mama ou próstata, com frequência de uma metástase calvária adjacente. As metástases leptomeníngeas se manifestam muitas vezes com sintomas e sinais neurológicos multifocais. Essas lesões envolvem os nervos cranianos e causam diplopia ou paralisia bulbar; as raízes cervicais e lombares, causando dor ou fraqueza nos membros; o espaço intracraniano, causando cefaleia, náuseas, vômitos e elevação da PIC. O diagnóstico é estabelecido pela presença de células tumorais no LCR ou pela neuroimagem que delineia definitivamente o tumor no espaço subaracnoide (Fig. 195-5). O tratamento envolve frequentemente radioterapia nos sítios sintomáticos; quimioterapia intratecal, geralmente empregando uma cânula intraventricular (reservatório de Ommaya), ou quimioterapia sistêmica com agentes em doses capazes de penetrar no LCR.

FIGURA 195-5 Metástases para leptomeninges.
Imagem de ressonância magnética com administração de gadolínio da coluna lombossacral em um paciente portador de metástases de leptomeninges por melanoma. Vê-se o reforço de diversos nódulos na cauda equina, e o cone medular e a porção inferior da medula estão envoltos por tumor.

Tumores da Coluna

Os tumores que envolvem a coluna vertebral podem ser classificados de acordo com a área anatômica que envolvem: tumor extramedular intradural e tumor extradural intramedular (Tabela 195-6). Os tumores extradurais surgem caracteristicamente a partir de elementos ósseos da coluna e causam sintomas e sinais neurológicos devido à compressão medular. Os tumores intradurais extramedulares surgem a partir das paquimeninges ou das raízes nervosas (meningiomas ou schwanomas), e podem causar tanto sintomas radiculares quanto de compressão de medula. Os tumores da coluna intramedulares surgem a partir do parênquima medular e apresentam uma biologia similar à dos tumores cerebrais. Estes tumores são raros.

Tabela 195-6

Tumores espinais

Tumores espinais
Extradurais
Metástases
Tumores ósseos primários que surgem na coluna
Intradurais extramedulares
Meningiomas
Neurofibromas
Schwanomas
Lipomas
Cistos aracnoides
Cistos epidermoides
Metástases
Intramedulares
Ependimoma
Glioma
Hemangioblastoma
Lipoma
Metástases

Tumores extradurais

Epidemiologia e manifestações clínicas

A maioria dos tumores extradurais deriva de uma metástase em um elemento ósseo da coluna, caracteristicamente no corpo vertebral e ocasionalmente na lâmina vertebral ou no processo espinhoso. Menos comuns são os tumores primários da coluna, incluindo o cordoma, sarcoma osteogênico, plasmacitoma e condrossarcoma. O crescimento expansivo do tumor ósseo invade o canal medular e, se não for tratado, comprime o cordão medular ou raízes nervosas na sua saída pelos orifícios intervertebrais. Enquanto a maioria dessas lesões surge a partir de metástases ósseas, os tumores extradurais também podem surgir a partir de metástases paravertebrais que crescem através dos orifícios intervertebrais e dentro do espaço epidural; muito raramente, uma metástase direta para o espaço epidural é também vista. Os tumores primários mais comuns que causam metástases extradurais são os da próstata (Capítulo 207), mama (Capítulo 204) e de pulmão (Capítulo 197), assim como linfomas (Capítulo 191). As malignidades hematológicas também podem estar associadas a uma doença paravertebral que cresce através dos orifícios intervertebrais.

Independentemente de esta lesão se tratar de um tumor ósseo primário ou de uma lesão secundária, 98% dos pacientes se apresentam com dor geralmente localizada no sítio do tumor. Como existem mais vértebras torácicas do que cervicais ou lombares, o tumor e a dor estão mais provavelmente localizados na porção dorsal média ou superior, em uma região em que a dor de origem benigna é menos frequente (Capítulo 407). Em cerca de 50% dos pacientes, encontram-se deficiência motora e sintomas sensoriais, e as alterações de esfíncter são encontradas apenas em 25% dos casos. A dor lombar frequentemente precede em semanas ou até mesmo em meses o desenvolvimento de

qualquer outro sinal ou sintoma neurológico.

Diagnóstico

A presença de dor lombar grave em um paciente portador de câncer deve ser avaliada com RM, que não necessita de contraste intravenoso. Radiografias simples da coluna, cintilografia óssea ou mesmo TC podem demonstrar uma lesão óssea, mas o tumor epidural só pode ser visualizado na RM. Além do mais, a RM é a única técnica capaz de revelar a presença de metástases paravertebrais ou epidurais diretas. Os pacientes que não podem realizar uma RM devem ser submetidos a uma TC com mielografia.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial dos tumores extradurais inclui abscesso epidural (Capítulo 421), hematomas epidurais agudos ou subagudos (Capítulo 407), herniação de discos intervertebrais (Capítulo 407), espondilose (Capítulo 407), lipomatose epidural e, raramente, uma hematopoese extramedular. Ocasionalmente é necessário realizar uma biópsia percutânea com agulha ou uma laminectomia descompressiva, para estabelecer seu diagnóstico definitivo.

Tratamento Rx

É necessário estabelecer um tratamento imediato para as metástases extradurais porque os pacientes podem apresentar uma deterioração neurológica aguda e imprevisível resultando em paraplegia. Devem-se administrar corticosteroides em altas doses, geralmente dexametasona, na dose de 100 mg IV, capaz de obter alívio rápido para a dor e contribuir com a recuperação neurológica. A cirurgia seguida pela radioterapia pós-operatória é superior à radioterapia isoladamente na preservação da capacidade de deambulação[9] e pode prolongar a sobrevida em uma grande parte dos pacientes portadores de compressão medular metastática. É muito mais fácil preservar a função neurológica do que reverter sua deterioração, de modo que áreas clinicamente silenciosas de tumor extradural, detectadas na RM, devem ser tratadas antes que se instale um comprometimento neurológico. Os pacientes, cujo tumor primário se originou na coluna, como um sarcoma osteogênico (Capítulo 208), devem ser submetidos à cirurgia definitiva; a necessidade de radioterapia pós-operatória é determinada de acordo com a histologia do tumor. Os pacientes com metástases extradurais podem apresentar uma boa evolução neurológica se forem tratados antes do início de um comprometimento neurológico grave, mas sua sobrevida global geralmente é curta devido à presença de doença metastática disseminada.

Tumores intradurais extramedulares

Meningiomas

A maioria dos tumores intradurais extramedulares é benigna. Os meningiomas são tumores benignos, de crescimento lento, que ocorrem primariamente em mulheres de meia-idade e localizam-se predominantemente na região torácica. A dor lombar é um sintoma comum, mas cerca de 25% dos pacientes não apresentam dor e se mostram com uma disfunção neurológica lentamente progressiva, caracteristicamente uma alteração na marcha de progressão lenta, muitas vezes durante anos. A RM com gadolínio delineia claramente a lesão. A ressecção cirúrgica é curativa e pode ser realizada com facilidade.

Tumores da Bainha de Nervos

Os tumores da bainha de nervos incluem os schwanomas e neurofibromas. Ambos surgem caracteristicamente a partir da raiz dorsal, e o seu primeiro sintoma é frequentemente uma radiculopatia que precede em meses ou anos os sintomas de compressão medular. Apesar de não ocorrer na maioria dos casos, alguns pacientes portadores de neurofibroma espinal ou de schwanoma apresentam a neurofibromatose tipo I (Capítulo 426). O diagnóstico é estabelecido claramente pela RM de coluna vertebral com reforço de gadolínio. O tratamento é cirúrgico e a sua remoção completa é curativa.

Metástases

As metástases para as leptomeninges espinais podem se manifestar como uma lesão intradural extramedular. Um único nódulo tumoral volumoso pode provocar sintomas e sinais focais referidos àquele nível vertebral, mas, na maioria dos pacientes, diversos níveis do neuroeixo estão envolvidos, causando sintomas e sinais neurológicos multifocais. A dor radicular cervical e lombossacral, assim como uma perda motora e sensorial, é encontrada em mais da metade dos pacientes. O diagnóstico é estabelecido pela RM com gadolínio, que exibe nódulos multifocais ou por vezes uma camada de células revestindo o cordão medular ou raízes nervosas (Fig. 195-5). Se as imagens forem negativas, o diagnóstico pode ser estabelecido pela demonstração de células tumorais no LCR. O tratamento é complicado e frequentemente há necessidade de radioterapia nos sítios sintomáticos da doença, quimioterapia intratecal, que é mais bem administrada por meio de uma cânula intraventricular (reservatório de Ommaya), e ocasionalmente quimioterapia sistêmica. A radioterapia pode aliviar os sintomas neurológicos, especialmente a dor, mas a doença frequentemente apresenta uma evolução inexorável, resultando em morte dentro de 3 a 6 meses apesar de terapia agressiva. Considerando a natureza difusa da doença, não há opção cirúrgica.

Tumores intramedulares

Os tumores intramedulares do cordão espinal são similares às neoplasias que surgem no parênquima cerebral. Os tumores de cordão espinal mais comuns são os ependimomas e astrocitomas; hemangioblastomas (especialmente em associação à doença de von Hippel-Lindau; Capítulo 426), lipomas e, raramente, metástases intramedulares também são

encontrados.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Todos os tumores intramedulares apresentam um mesmo quadro clínico inicial, e a dor é o sintoma inicial mais comum. Os sinais de disfunção do cordão medular se instalam subsequentemente e refletem a localização da lesão. Além disso, alguns tumores intramedulares vêm acompanhados por siringomielia (Capítulo 426), que também pode contribuir com os sintomas. Os sinais clássicos das lesões intramedulares do cordão medular, tais como perda sensorial dissociada, preservação sacral e problemas esfincterianos precoces, não são confiáveis o bastante para distinguir as lesões intramedulares das extramedulares com base apenas nos achados físicos. O diagnóstico é estabelecido pela RM com contraste de gadolínio.

Tratamento Rx

A cirurgia é a primeira opção terapêutica, tanto para obter um diagnóstico definitivo como para ressecar a lesão. É possível realizar uma ressecção completa dos tumores de cordão medular, especialmente no caso dos ependimomas e dos hemangioblastomas. Contudo, os tumores do cordão espinal são raros, e apenas neurocirurgiões experientes na remoção deste tipo de lesão devem realizar este procedimento. Os gliomas de alto grau e ependimomas residuais devem ser tratados com radioterapia pós-operatória. Os astrocitomas de baixo grau podem ser tratados com radioterapia quando o paciente evolui com uma deterioração neurológica sintomática, mas o seu tratamento antes do aparecimento dos sintomas não impede o desenvolvimento desta deterioração nem é necessariamente capaz de adiar sua instalação. As metástases intramedulares não necessitam de cirurgia, porque seu diagnóstico geralmente é simples; a radioterapia é de benefício limitado, porque tais pacientes caracteristicamente apresentam outras metástases no SNC.

Hipertensão e hipotensão intracranianas

O LCR é formado, parcialmente, pelo plexo coroide no sistema ventricular; o líquido recém-formado circula através dos forames de Luschka e Magendie, na base do quarto ventrículo, para envolver toda a medula espinal e o cérebro. É reabsorvido de volta na circulação através das granulações aracnoides acima das convexidades. O equilíbrio entre a produção e reabsorção do LCR mantém o volume relativamente constante em torno de 150 mL no adulto saudável normal. O LCR é produzido em uma velocidade aproximada de 20 mL/hora, portanto todo o volume do LCR é substituído entre três e quatro vezes por dia. O LCR transporta nutrientes para o sistema nervoso central e remove os resíduos do único órgão do corpo que não possui um sistema linfático. Além disso, o LCR realiza uma função mecânica importante na absorção de choques no cérebro e na medula, protegendo-os dos ossos circundantes do crânio e da coluna.

Uma punção lombar possibilita não somente obter amostras para estudar a

composição do LCR para detectar processos patológicos, mas também para medir a pressão intracraniana. A pressão liquórica mantém-se normalmente entre 70 e 195 mm H_2O. O LCR é mantido dentro desta janela estreita porque flutuações significativas, tanto para cima como para baixo, podem causar uma disfunção neurológica acentuada.

Hipertensão Intracraniana

A pressão intracraniana elevada apresenta sintomas devido à compressão do tecido neural, um processo que provoca isquemia e, às vezes, hemorragia por compressão arterial e venosa associada. A PIC é parcialmente mantida com mecanismos autorreguladores dos vasos sanguíneos cerebrais. Uma PIC baixa é causada pela diminuição do volume do LCR, e seus sintomas resultam da perda da flutuabilidade do cérebro, porque este se equilibra dentro do LCR. A extensão ou distensão da dura e das veias corticais, que são estruturas sensíveis à dor na calota craniana, provoca cefaleia; uma vasodilatação compensatória também pode contribuir para a cefaleia.

Os sintomas e sinais principais associados ao aumento da PIC são cefaleia, náusea, vômitos e letargia; outros sintomas são menos frequentes (Tabela 195-7). Lesões de massa focais que provocam uma síndrome de herniação podem causar sinais de lateralização como a hemiparesia; em comparação, isso raramente ocorre com uma elevação difusa da PIC, como na hidrocefalia comunicante. As três principais síndromes com herniação são (1) herniação do giro medial frontal sob a foice; (2) herniação transtentorial do úncus, empurrando o diencéfalo e o tronco cerebral para baixo e lateralmente, e (3) herniação das amígdalas cerebelares através do forame magno. Um aumento generalizado da PIC pode ser secundário a uma obstrução do LCR, devido a um bloqueio do sistema ventricular (hidrocefalia obstrutiva ou não comunicante) ou a uma perda da reabsorção do LCR (hidrocefalia obstrutiva ou não comunicante).

Tabela 195-7

Sinais e sintomas da hipertensão intracraniana

COMUNS
Cefaleia
Tinito
Vômitos (com ou sem náuseas)
Obscurecimento visual, perda visual, fotopsias
Papiledema
Diplopia
Letargia e aumento do sono
Retardamento psicomotor
Dor à movimentação ocular
MENOS COMUNS
Distorção ou perda de audição
Vertigem
Fraqueza facial
Dor no ombro ou no braço
Dor ou rigidez no pescoço
Ataxia
Parestesias de extremidades
Anosmia
Neuralgia do trigêmeo

A hipertensão intracraniana por qualquer etiologia pode produzir ondas de pressão ou platô (aumentos periódicos da PIC), levando a sintomas transitórios, tais como cefaleia, vertigem ou diminuição da consciência. As ondas de platô ocorrem normalmente e estão associadas a sintomas apenas quando a PIC basal está elevada. Uma mudança na posição do corpo pode precipitar as ondas de platô.

Hidrocefalia

A hidrocefalia se refere à dilatação ventricular causada pelo acúmulo do LCR. A hidrocefalia pode ser aguda, resultante de um bloqueio súbito do fluxo de LCR, ou pode ser crônica e se instalar lentamente durante meses ou anos (Tabela 195-8). Os pacientes portadores de hicrocefalia crônica apresentam eventualmente níveis de pressão do LCR normais, enquanto os pacientes com hidrocefalia aguda sempre apresentam pressão do LCR elevada.

Tabela 195-8

Causas de hidrocefalia

AGUDAS
Hemorragias e/ou infartos cerebelares
Cisto coloide do terceiro ventrículo
Meningite exsudativa
Traumatismo craniano
Tumor ou hematoma intracraniano
Hemorragia subaracnóidea espontânea
Encefalite virótica
CRÔNICAS
Estenose de aqueduto
Ectasia e alongamento da artéria basilar (raros)
Meningite granulomatosa
Traumatismo craniano
Malformações do romboencéfalo
Metástases para leptomeninges
Tumores cerebrais e da medula espinal
Hemorragia subaracnóidea espontânea

Manifestações clínicas

A hidrocefalia aguda em geral se manifesta por cefaleia grave, letargia, náuseas e vômitos, papiledema e diplopia por paralisia do nervo abducente, assim como sinais da lesão que a originou. O achado de hiper-reflexixa difusa e do sinal de Babinski bilateral é comum. Pacientes com hidrocefalia comunicante crônica frequentemente têm pressão do LCR normal, a chamada hidrocefalia com pressão normal (HPN), e podem se apresentar com demência progressiva caracterizada por perda de memória e retardamento psicomotor, marcha instável e urgência urinária (Capítulo 409). Alguns pacientes apresentam características de parkinsonismo (Capítulo 416) devido à bradicinesia e ao retardamento psicomotor associado a hidrocefalia, mas não existe tremor em repouso.

Diagnóstico

A RM ou a TC estabelecem prontamente o diagnóstico de ventriculomegalia. Nos pacientes mais velhos, a atrofia cerebral e o aumento compensatório do volume ventricular associado que acompanha o envelhecimento normal (hidrocefalia *ex vacuo*) devem ser considerados. Uma hiperintensidade periventricular nas imagens ponderadas em T2 ou na sequência FLAIR da RM pode ajudar a distinguir entre os pacientes portadores de HPN dos portadores de hidrocefalia *ex vacuo*. A RM é o melhor exame para identificar a causa da hidrocefalia.

Tratamento Rx

Se a PIC se aproximar ou ultrapassar a pressão sistólica sanguínea, a pressão cerebral diminui, e ocorre uma isquemia. Uma elevação acentuada da PIC é uma

emergência neurológica que requer intervenção imediata (Tabela 195-9) para reduzir o volume do conteúdo intracraniano e para impedir uma lesão cerebral permanente. A hiperventilação, com intenção de reduzir a pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) para 25 a 30 mmHg, provoca uma vasoconstrição imediata que reduz o volume sanguíneo cerebral. O uso de manitol intravenoso ou de uma solução salina hipertônica pode desencadear uma diurese rápida, reduzindo o volume plasmático intravascular, e ajuda na retirada de água do espaço extracelular no cérebro. Glicocorticoides, caracteristicamente a dexametasona 50 a 100 mg IV, em *bolus*, leva horas antes de reduzir o edema subjacente; o edema vasogênico por tumor ou abscesso cerebral responde rapidamente aos corticosteroides, mas o edema citotóxico que acompanha um acidente vascular isquêmico agudo ou hematoma raramente responde a corticosteroides.

Tabela 195-9

Tratamento de emergência da pressão intracraniana elevada nos pacientes em descompensação aguda

TERAPIA	TRATAMENTO	INÍCIO (DURAÇÃO DE AÇÃO)	OUTROS
Hiperventilação	Reduzir $PaCO_2$ para 25-30 mmHg	Segundos (minutos)	Geralmente há necessidade de entubação e ventilação mecânica
Osmoterapia	Manitol 0,5 a 2 g/kg IV, repetir segundo necessidade	Minutos (horas)	Diurese brusca Necessidade de cateterização vesical com sonda de Foley Atenção rigorosa aos eletrólitos
Corticosteroides	Dexametasona 50-100 mg IV, seguidos por 50-100 mg/dia em doses fracionadas	Horas (dias)	Mais eficaz no edema vasogênico (tumores, abscessos) Menos eficaz no edema citotóxico (acidente vascular cerebral)

$PaCO_2$ = pressão arterial parcial de dióxido de carbono.

Contudo, enfim, o tratamento definitivo da causa específica é necessário. Se tal tratamento não for possível imediatamente, a hidrocefalia muitas vezes responde à drenagem ventricular. Se for necessário realizar uma drenagem temporária, é possível colocar um dreno ventricular externo até o alívio da obstrução subjacente. Uma derivação ventriculoperitoneal é o tratamento definitivo para a hidrocefalia crônica, mas não é seguramente eficaz para a HPN “idiopática”. A resposta clínica a diversos dias de drenagem do LCR lombar externa apresenta um elevado valor preditivo na determinação de que pacientes portadores de HPN provavelmente vão se beneficiar com uma derivação (*shunt*). Entre as complicações da derivação, encontram-se hematomas subdurais e infecção.

Hipertensão Intracraniana Idiopática

Definição e epidemiologia

A hipertensão intracraniana idiopática, também chamada de hipertensão intracraniana benigna ou pseudotumor *cerebri*, se refere a uma PIC elevada que se instala em um indivíduo saudável sob os demais aspectos, sem evidências de anormalidades estruturais do SNC. A maioria dos pacientes é formada por mulheres jovens obesas, mas o distúrbio também pode ocorrer em homens, pacientes magros, adultos mais velhos e crianças. A hipertensão intracraniana idiopática pode estar associada a diversos distúrbios sistêmicos e medicamentos (Tabela 195-10), mas a causa direta da elevação da PIC é geralmente desconhecida. As elevações crônicas da PIC podem levar à "síndrome da sela vazia" (Capítulo 231), que se refere ao alargamento da sela turca devido a uma grande abertura no diafragma da sela, com evidências na tomografia computadorizada ou na RM da presença de LCR na sela; o resultado é uma glândula hipófise comprimida, apesar de funcionante.

Tabela 195-10

Condições sistêmicas e iatrogênicas associadas à hipertensão intracraniana benigna

DROGAS COMUMENTE PRESCRITAS
Ácido nalidíxico Nitrofurantoína Fenitoína Sulfonamidas Tetraciclina Vitamina A Ácido retinoico (*cis* ou *trans*)
DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS E METABÓLICOS
Doença de Addison Síndrome de Cushing Hipoparatireoidismo Menarca, gestação, anovulatórios orais Obesidade (frequentemente associada com menstruações irregulares) Terapia com corticosteroides ou sua retirada
DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS
Crioglobulinemia Anemia por deficiência de ferro
DISTÚRBIOS DIVERSOS
Obstrução ou trombose do seio venoso dural Traumatismo craniano Ligadura da veia jugular interna Lúpus eritematoso sistêmico Doença do ouvido médio

Manifestações clínicas

Os pacientes geralmente se apresentam com cefaleia, que pode vir acompanhada por distúrbios visuais, incluindo perda visual, náuseas, vômitos, diplopia, tinito e vertigem.

O exame é notável pelo papiledema bilateral num paciente, fora isto, saudável. A perda da visão, que é a complicação mais temida, não é comum. Os campos visuais tipicamente revelam um ponto cego aumentado devido ao papiledema, mas sem outra deterioração visual. A diplopia pode acontecer por causa de uma paralisia do nervo abducente como um falso sinal de localização.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido por meio da exclusão de qualquer causa estrutural de PIC elevada na RM. A ressonância magnética com venografia (RMV) também deve ser realizada para excluir uma trombose ou estenose do seio venoso dural. A punção lombar é realizada depois das imagens e é necessária para confirmar o diagnóstico ao estabelecer uma pressão de abertura elevada, normalmente maior que 300 mm H_2O; no entanto, a composição do fluido é normal e a concentração de proteína está tipicamente na faixa normal baixa (<20 mg/dL).

Tratamento

A necessidade de tratar uma elevação crônica intratável da PIC se baseia nos sintomas do pacientes e em testes de campo visual seriados. Cefaleia ou uma perda de visão recentes ou progressivas no exame de vista ou na campimetria devem dar origem a um ou mais de cinco tratamentos: (1) redução de peso (p. ex., 9 kg) ou correção de distúrbios endócrinos ou hematológicos; (2) punções lombares repetidas; (3) tratamentos farmacológicos agudos, incluindo corticosteroides, diuréticos de alça e acetazolamida, embora os corticosteroides possam contribuir com o aumento de peso e por isso limitar seu uso; (4) derivação ventriculoperitoneal ou lomboperitoneal e (5) fenestração da bainha do nervo óptico, especialmente para os pacientes com PIC persistentemente elevada e deterioração visual.

Prognóstico

A evolução é variável: pode haver remissões espontâneas; a melhora clínica nem sempre vem acompanhada por uma redução na pressão do LCR; e a pressão do LCR pode permanecer persistentemente elevada apesar das intervenções. Além do mais, os pacientes com PIC cronicamente elevada por hipertensão intracraniana persistente nunca desenvolvem hidrocefalia, de modo que a pressão do LCR e a ventriculomegalia não estão relacionadas.

Hipotensão Intracraniana

A hipotensão intracraniana ocorre na maioria das vezes depois de uma punção lombar ou depois de uma laceração idiopática da dura-máter espinal. As evidências sugerem que as novas agulhas "atraumáticas", assim como agulhas de menor calibre e poucas passagens da agulha pela dura ao realizar a punção lombar, estão associadas a uma menor incidência de cefaleia pós-raquianestesia.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A baixa pressão do LCR (Tabela 195-11) pode causar sintomas clínicos que geralmente são leves, mas por vezes podem ser graves e debilitantes. As cefaleias posturais ocorrem dentro de 30 segundos depois de assumir a postura ereta e cedem completamente quando o paciente se deita (Capítulo 405). As cefaleias, que geralmente são bifrontais ou occipitais, são tipicamente graves, generalizadas e pulsáteis. As cefaleias podem vir acompanhadas por náuseas, vertigens, fotofobia, rigidez de nuca e, raramente, uma paralisia do nervo abducente. Todos os sintomas são aliviados quando o paciente se deita.

Tabela 195-11

Causas de hipotensão intracraniana

Pós-punção lombar
Perda de LCR após neurocirurgia ou traumatismo
Fístula do LCR
Drenagem para espaço pleural pós-toracotomia
Laceração dural espontânea/idiopática

SNC = sistema nervoso central; LCR = líquido cefalorraquidiano.

Tratamento e prognóstico

Na maioria dos pacientes, os sintomas cedem espontaneamente e podem ser tratados com analgésicos simples. Alguns pacientes desenvolvem uma hipotensão intracraniana sintomática persistente que não responde com medidas simples.

Nos pacientes cujos sintomas são persistentes ou incapacitantes, uma tampa ou rolha é feita com aproximadamente 10 mL do sangue do próprio paciente no espaço epidural para selar o possível orifício dural. Ocasionalmente, estudos com radioisótopos do LCR devem ser realizados para identificar o sítio de drenagem de modo a possibilitar o reparo cirúrgico da dura.

Grau A

1. Forsyth, P. A., Weaver, S., Fulton, D., et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30:106–112.
2. Mikkelsen, T., Paleologos, N. A., Robinson, P. D., et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96:97–102.
3. Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10:459–466.

4. Keime-Guibert, F., Chinot, O., Taillandier, L., et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*. 2007; 356:1527–1535.
5. Wick, W., Hartmann, C., Engel, C., et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5874–5880.
6. Karim, A. B., Afra, D., Cornu, P., et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low grade glioma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52:316–324.
7. Cairncross, G., Berkey, B., Shaw, E., et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2707–2714.
8. Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295:2483–2491.
9. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 366:643–648.

Leituras sugeridas

McPherson, C. M., Suki, D., Feiz-Erfan, I., et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro-Oncology*. 2010; 12:711–719. *Papel de adjuvante a radioterapia de todo o cérebro na redução da recorrência local e distal em subgrupos de pacientes após a ressecção cirúrgica de metástases cerebrais individuais.*

Robertson, T., Koszyca, B., Gonzales, M. Overview and recent advances in neuropathology. Part 1: central nervous system tumours. *Pathology*. 2011; 43:88–92. *Análise.*

Ryken, T. C., McDermott, M., Robinson, P. D., et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96:103–114. *Alguns dados sugerem um benefício com uma preferência para a dexametasona 16 mg/dia afunilada lentamente durante um período de tempo de 2 semanas ou mais, em pacientes sintomáticos.*

Suh, J. H. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl Med*. 2010; 362:1119–1127. *Análise.*

Câncer de cabeça e pescoço

Marshall R. Posner

Definição

Os principais tumores de cabeça e pescoço incluem os carcinomas de células escamosas que surgem a partir das superfícies mucosas do sistema aerodigestivo superior e um grupo diverso de neoplasias das glândulas salivares. Tumores únicos da região compreendem o carcinoma de nasofaringe, as malignidades da tireoide (Capítulo 233), estesioneuroblastoma e carcinoma sinunasal indiferenciado. Diversos outros tipos de tumores surgem a partir de estruturas e tecidos na cabeça e pescoço, incluindo os tumores de pele mais comuns (Capítulo 210), os linfomas (Caps. 191 e 192) e sarcomas (Capítulo 209).

Epidemiologia

Os carcinomas de células escamosas correspondem a 95% de todas as malignidades de cabeça e pescoço, enquanto os tumores das glândulas salivares correspondem a quase todos os 5% remanescentes. Eles representam 4% de todas as doenças malignas nos Estados Unidos. Os cânceres de células escamosas da cabeça e do pescoço podem ser divididos em dois grupos distintos com base na patogênese, biologia e prognóstico. Cânceres relacionados com o meio ambiente, causados principalmente pelo tabaco e álcool, tiveram a incidência diminuída; no entanto, eles continuam a ser comuns. Há uma incidência crescente de papilomavírus humano (HPV) relacionado com o câncer de orofaringe (HPVCO). Atualmente, o HPVCO representa cerca de 65% dos tumores de orofaringe observados nos Estados Unidos e Europa. O HPVCO afeta uma população mais jovem (50 a 60 anos) do que os tumores ambientais (55 a 65 anos). Os pacientes com HPVCO também são geralmente mais saudáveis e mais jovens.

As superfícies mucosas de cabeça e pescoço se dividem em seis regiões anatômicas: a cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe e os seios paranasais. O local de origem anatômica de um carcinoma escamoso de cabeça e pescoço apresenta implicações importantes, apesar de imperfeitas, para o diagnóstico, patogênese, disseminação, prognóstico e tratamento devido a diferenças biológicas intrínsecas nas células mucosas nos locais de origem, assim como diferenças nos padrões da drenagem linfática e proximidade de outras estruturas nesta região compacta.

Cavidade Oral

A cavidade oral inclui o assoalho da boca, língua anterior ou sua parte oral, lábios, mucosa bucal, palato duro, trígono retromolar e gengivas. Esta região é facilmente avaliável pelo exame físico e, assim, os tumores nesta área podem frequentemente ser detectados precocemente na sua evolução. Os tumores da cavidade oral estão fortemente relacionados com o uso de tabaco sem fumaça e outros produtos orais derivados do tabaco (Capítulo 31) e aparecem nas superfícies bucais e gengivais nos locais onde os produtos do tabaco são mantidos em contato com a mucosa por longo período de tempo. Os tumores anteriores da língua são mais comuns nos fumantes. Os tumores do lábio são especialmente prevalentes entre pacientes transplantados e podem ser causados por lesão do DNA pela irradiação ultravioleta solar.

Orofaringe

A orofaringe consiste na língua a partir das papilas circunvaladas até posteriormente à epiglote, às tonsilas, paredes faríngeas associadas e ao palato mole. A orofaringe se tornou o lugar mais comum dos tumores de cabeça e pescoço nos Estados Unidos e é um local frequente de origem na Europa. Isso se deve a uma alta taxa de HPVCO, que continua a aumentar em incidência. O HPVCO é causado quase que exclusivamente por HPV-16, um tipo de HPV de alto risco associado com os cânceres cervical, anal e vulvar. O HPVCO possui um estágio T primário inferior (T1 e T2) e estágio nodal maior (N2 e N3) do que os tumores ambientais e é frequentemente uma causa de câncer primário desconhecido, devido aos tumores primários pequenos e difíceis de identificar.

Hipofaringe

A hipofaringe compreende os seios piriformes, as paredes laterais e posteriores da faringe, e as superfícies posteriores da laringe. Essas estruturas envolvem a laringe posterior e lateralmente. Os tumores nesta região podem ser difíceis de serem detectados devido aos recessos e espaços que envolvem a laringe. Como consequência, os tumores de hipofaringe primários podem ser assintomáticos e, como os tumores da orofaringe, podem se apresentar em um estágio avançado ou como um “tumor primário de origem desconhecida” (Capítulo 211). Esses tumores estão associados ao tabaco (Capítulo 31) e uso de álcool (Capítulo 32).

Laringe

A laringe compreende as cordas vocais, a subglote e a laringe supraglótica, assim como as cartilagens tireoide, cricoide e aritenoide. Os tumores que surgem nas cordas vocais verdadeiras são frequentemente sintomáticos desde o início e raramente se disseminam além dos limites da laringe, enquanto os tumores subglóticos e supraglóticos podem ser relativamente assintomáticos e apresentar um risco muito maior e mais precoce de disseminação para os linfáticos e para a região. Os tumores de laringe estão intensamente relacionados com o hábito de fumar (Capítulo 31).

Nasofaringe

A nasofaringe compreende as superfícies mucosas e estruturas da cavidade posterior às passagens aéreas. Os tumores da nasofaringe são comuns no anel do Oceano Pacífico, Nordeste da África e no Oriente Médio. Em algumas áreas da China e do Sudeste da Ásia, os tumores da nasofaringe ocorrem em uma frequência que rivaliza o câncer de pulmão. Na América do Norte existem cerca de 2.000 casos a cada ano, mas o número vem aumentando devido às populações de grupos étnicos de alto risco estabelecidas na América do Norte. Os tumores da nasofaringe estão frequentemente associados ao vírus Epstein-Barr (EBV), o agente etiológico da mononucleose infecciosa (Capítulo 385). O câncer da nasofaringe também está associado a fatores genéticos e ambientais em populações suscetíveis que migraram para a América do Norte e permanecem com alto risco para esta doença. Ao contrário de outros carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço, os tumores da nasofaringe podem incidir numa faixa etária mais jovem, com um pico distinto nos adolescentes e adultos jovens. As neoplasias de nasofaringe são classificadas em três subtipos histológicos pela Organização Mundial de Saúde (OMS): os indiferenciados (OMS III) e as formas não ceratinizantes (OMS II) apresentam infecção latente pelo EBV em 95% dos casos e representam a maioria dos casos na América do Norte e em todo o mundo; a forma bem diferenciada (OMS I), mais rara, que representa cerca de 5% em todo o mundo, mas em torno de 15% a 25% de todos os tumores de nasofaringe na América do Norte, e está geralmente associada a fatores de risco tradicionais como o tabagismo. O comportamento biológico do câncer de nasofaringe é semelhante, independente da diferenciação ou da presença do EBV, com um alto risco de invasão dos linfonodos regionais precocemente, uma história natural prolongada e um alto risco de disseminação a distância.

Seios Paranasais

Os seios paranasais compreendem os seios maxilares, etmoide, esfenoide e frontais, assim como a cavidade nasal. Estas são localizações relativamente raras para os tumores da cabeça e pescoço na América do Norte, mas existe uma taxa inexplicavelmente superior de doença maligna sinusal entre os japoneses. Os carcinomas escamosos dos seios maxilares são mais comuns entre os fumantes. Até 50% dos tumores dos seios podem ser originados nas glândulas salivares e muitas vezes relacionados com a exposição à poeira do trabalho com madeira, do curtimento ou do trabalho com couro (Capítulo 18). Ocasionalmente, encontram-se os tumores neuroendócrinos e a forma rara de carcinoma sinunasal indiferenciado. Os tumores sinusais frequentemente se apresentam tardiamente na sua evolução e, no momento da invasão sintomática das estruturas adjacentes, incluem a órbita, a cavidade nasal, a base do crânio e os nervos cranianos.

Glândulas Salivares

As glândulas salivares ocorrem em todas as regiões descritas, assim como na traqueia e esôfago. Os tumores podem se desenvolver em todas as glândulas salivares maiores e menores com uma incidência proporcional à quantidade de tecido glandular. O local isolado mais frequente é a parótida. Apesar de os tumores poderem se desenvolver em

qualquer idade, inclusive nas crianças, o pico de incidência se encontra entre 55 e 65 anos de idade. Os tumores das glândulas salivares apresentam diversos achados histológicos e manifestam comportamentos diversos segundo sua classificação histológica. Uma fração substancial dos tumores da glândula salivar parótida pode ser benigna. Os fatores de risco para os tumores das glândulas salivares não são bem compreendidos, mas a realização prévia de radioterapia nas áreas adjacentes aumenta o risco (Capítulo 19).

Fisiopatologia

Os produtos do tabaco e do álcool são os fatores etiológicos e de risco mais importantes para os carcinomas escamosos de cabeça e pescoço. Ambos mostram uma clara dose-resposta. Qualquer produto irritante do tabaco aumenta o risco de câncer local, mas a nicotina, assim como outros componentes da folha do tabaco, afeta diretamente a mucosa oral e aumenta o risco de um câncer epidermoide (Capítulo 31). O álcool também é um carcinógeno, e o consumo de álcool (Capítulo 32), assim como sua aplicação direta nos enxaguatórios bucais, está associado a um maior risco. O álcool afeta as enzimas de destoxificação locais e sistêmicas e pode aumentar o potencial carcinogênico de outros carcinógenos ambientais. Outros fatores de risco ambientais incluem a exposição a radiações, inclusive a solar; a soldas, refino de metais e exaustão de diesel, fogão de lenha, asbesto; irritantes crônicos; deficiência de vitamina A; e imunossupressão.

Vírus cancerígenos são responsáveis pelo aumento da incidência de câncer de cabeça e pescoço nos Estados Unidos e Europa. Os subtipos patogênicos do HPV, especialmente o HPV- 16, correspondem a aproximadamente 65% dos tumores de orofaringe. O HPV é transmitido por contato epitelial e há um risco aumentado de HPVCO associado a aumento do número de parceiros sexuais individuais. O DNA do HPV-16 pode ser encontrado nas células tumorais e as proteínas oncogênicas virais E6 e E7 são responsáveis e necessárias para o crescimento e sobrevivência das células cancerígenas ao efetuar vias de sinalização críticas. Os pacientes com HPVCO têm um prognóstico de três vezes melhor do que pacientes com cânceres relacionados com o meio ambiente. O câncer de nasofaringe está predominantemente associado à infecção de ceratinócitos por EBV (Capítulo 385). O câncer nasofaríngeo clássico, que também é chamado de *linfoepitelioma*, está associado a um ligeiro infiltrado linfoide que pode ser confundido com um linfoma. Um exame cuidadoso releva as células epiteliais malignas no tumor. O EBV está também raramente associado a tumores epiteliais da orofaringe, tonsilas e glândulas salivares.

Diversas doenças hereditárias e anormalidades genéticas estão associadas ao desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço. A anemia de Fanconi (Capítulo 168), um distúrbio raro de uma família de produtos gênicos relacionados, está associada ao desenvolvimento do câncer de língua, assim como a síndrome de Cowden (Capítulo 184), que está associada a uma mutação no gene *PTEN*. Finalmente, variantes alélicas comuns da álcool-desidrogenase e dos genes p450 podem estar associadas ao aumento da suscetibilidade ao álcool e a outros carcinógenos ambientais.

O desenvolvimento do carcinoma escamoso de cabeça e pescoço é um processo de múltiplas etapas em que as alterações genéticas iniciais evoluem para uma franca

malignidade. No câncer relacionado com o ambiente, um clone pré-maligno anormal de células da mucosa pode estar localizado em um único local na região da cabeça e pescoço, ou clones podem ocorrer independentemente em diversos locais. A patogênese do HPVCO não é bem compreendida. Cânceres secundários são raros com o HPVCO a curto prazo e, a longo prazo, o risco é desconhecido. Em contraste, cerca de 20% dos pacientes com cânceres causados pelo ambiente desenvolvem um segundo câncer primário, mais frequentemente na cabeça e no pescoço, pulmão e esôfago; 5% dos pacientes se apresentam inicialmente com um segundo tumor primário sincrônico. No câncer relacionado com o ambiente, o ciclo celular é desregulado pela perda precoce de p16, um inibidor da ciclina D1, ou por meio do aumento da taxa de regulação da ciclina D1; p53 é bloqueado por diversos mecanismos que previnem a morte celular programada; a sinalização mitogênica é reforçada pelo aumento da regulação da função do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*); ocorre uma superexpressão da ciclo-oxigenase-2, inibindo a apoptose e promovendo a angiogênese; e desenvolve-se a instabilidade cromossômica com aneuploidia. Muitas dessas alterações moleculares iniciais e funcionais ocorrem sem uma mudança óbvia no aspecto físico da mucosa oral, apesar de ser possível encontrar leucoplasia. No HPVCO, as vias de RB e p53 são inativadas pelas proteínas oncogênicas HPV E6 e E7. Como resultado, a proteína p16 é regulada como um biomarcador de origem tumoral do HPV. Como consequência da inativação de RB e p53, estes pacientes sofrem desregulação do crescimento celular e danos no controle de DNA/morte celular programada, respectivamente. As diferenças entre os determinantes genéticos e moleculares do câncer no HPVCO e dos cânceres relacionados com o ambiente podem ser direcionadas para a terapia.

No cânceres relacionados com o meio ambiente, lesões precoces de alto risco podem ocasionalmente ser identificadas como leucoplasia e eritroplasia. A leucoplasia (Fig. 196-1A) é diagnosticada clinicamente como uma mancha branca no tecido da mucosa oral ou laringe. Pode progredir imprevisivelmente para o câncer ao longo de um período de vários anos em aproximadamente 30% dos pacientes. A eritroplasia (Fig. 196-1B), que é uma alteração vermelha hiperceratótica na mucosa, é uma lesão pré-maligna avançada com uma taxa de aproximadamente 60% de progressão para um câncer oral. A ressecção cirúrgica da leucoplasia ou da eritroplasia não é eficaz no que diz respeito ao desenvolvimento subsequente do câncer invasivo. Não existe uma terapia quimioprofilática comprovada para pessoas portadoras de lesões orais pré-malignas. Devido ao fato de que o consumo contínuo de tabaco ou álcool aumenta fortemente o risco de recidiva e de segundos tumores primários, os pacientes com tumores prévios deveriam interromper o uso de álcool e de tabaco.

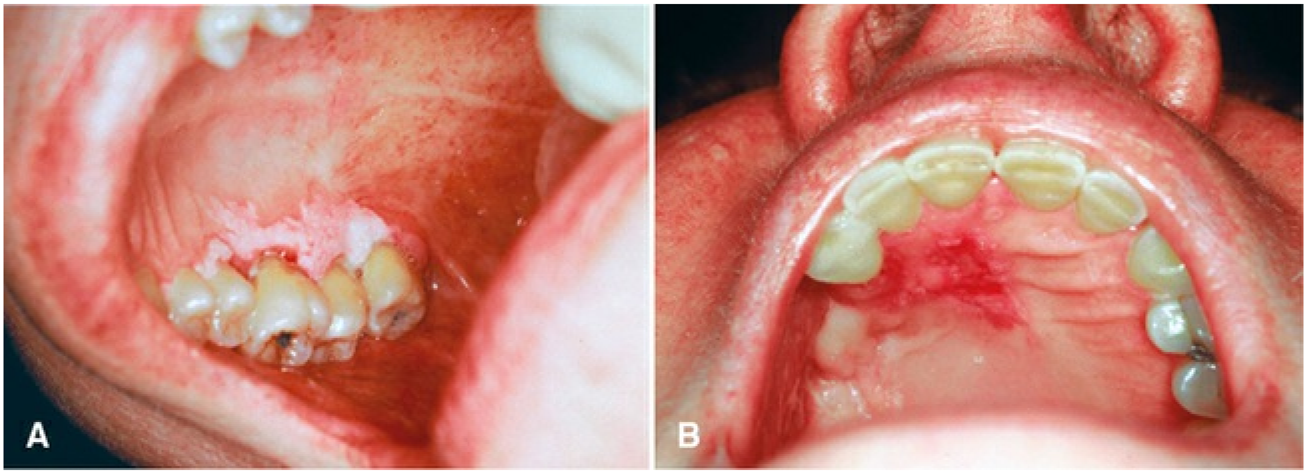

FIGURA 196-1 Lesões orais precoces de alto risco
A, Leucoplasia oral. **B**, Eritroplasia oral.

Manifestações clínicas

Os sintomas e apresentações clínicas dos tumores de cabeça e pescoço podem variar amplamente e estão relacionados com as estruturas do local do tumor primário, assim como com a drenagem dos linfonodos regionais. Os pequenos tumores da cavidade oral e laringe podem ser facilmente avaliados pelo próprio paciente ou como comprometimento inicial de uma função ou de uma estrutura crucial. Devido à tendência do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço de permanecer como uma doença locorregional, é raro este câncer apresentar anormalidades fora da cabeça e pescoço. As malignidades das glândulas salivares são menos restritas e frequentemente se disseminam a distância; entretanto, como os tumores primários também são facilmente acessíveis a exame físico direto e detecção, é raro identificá-los como resultado de uma disseminação metastática fora da região.

As manifestações clínicas dos *tumores da cavidade oral* compreendem um nódulo indolor, uma massa ou úlcera dolorosa ou um espessamento simples da mucosa. As pequenas lesões na porção lateral da língua e no assoalho da boca podem causar dor referida na mandíbula, gengivas e orelha por causa dos nervos sensoriais compartilhados na região. Os antibióticos podem aliviar sintomas e até mesmo reduzir o volume de um tumor ou de linfonodos quando infecção superficial e inflamação contribuírem para a dor; contudo, uma dor recorrente ou continuada, num adulto, deve levantar a suspeita de uma doença de maior gravidade. A fala pode ser afetada tardiamente se o tumor causar restrição da mobilidade da língua ou uma disfunção do XII par de nervos cranianos. Os tumores da gengiva podem amolecer os dentes e invadir a mandíbula juntamente com o alvéolo dentário.

No caso de um câncer verdadeiro de corda vocal, a rouquidão e outras formas de mudança de voz são comuns e espera-se que apresente manifestações clínicas precoces, mas podem ser manifestações tardias de *tumores supraglóticos e subglóticos laríngeos,* que se tornam relativamente grandes sem afetar a voz. Os tumores do seio piriforme podem afetar a voz quando aumentam de tamanho, lesionando o nervo vago recorrente, ou quando estão associados a uma invasão local profunda; dor na orelha ou à deglutição referida na orelha é também uma forma de apresentação importante destes tumores. Os

adultos com dor de orelha ou rouquidão persistente devem ser encaminhados para um otorrinolaringologista para avaliação. Como esta área posterior é de difícil avaliação, os tumores primários costumam não ser diagnosticados numa consulta de rotina, em ambulatório. *Os tumores da região supraglótica, os tumores subglóticos e do seio piriforme* também podem se apresentar com obstrução aguda e emergencial das vias aéreas. Frequentemente, os pacientes referem uma história de sibilos e de um leve desconforto respiratório no período que leva para a situação de emergência. Ocasionalmente esta apresentação se confunde com a asma de adultos.

Uma infecção ou drenagem de ouvido médio em um adulto também deve levar a uma consulta imediata com um otorrinolaringologista. O câncer da nasofaringe também pode se apresentar como uma infecção de ouvido nos adultos jovens. Uma hemoptise ou uma epistaxe podem ser as únicas pistas para um câncer da nasofaringe ou de um *tumor do seio paranasal*. As alterações nos nervos cranianos com invasão profunda da base do crânio são tardias, incluindo anormalidades da movimentação ocular lateral, diplopia, dor facial ou paralisia do nervo facial. Os *tumores dos seios* também podem se apresentar com estes achados tardios, embora o entupimento nasal ocorra frequentemente e possa ser confundido com sinusite. Sintomas novos ou persistentes de sinusite ou dor facial devem levantar a suspeita de câncer do seio e levar a um exame imediato.

Os *tumores que se apresentam nas tonsilas ou na base da língua* podem vir acompanhados por dor local e dor de ouvido referida; entretanto, os tumores nestas áreas são frequentemente assintomáticos e podem atingir um tamanho bastante grande antes de se tornarem evidentes devido a mudanças na fala (“voz de batata quente”), uma sensação de globo ou restrição do movimento da língua. A apresentação com um nódulo indolor na região cervical está se tornando muito comum com o aumento da incidência do HPVCO. Os tumores das tonsilas ou da base da língua também podem perder seu componente mucoso, não ser visualizados nem percebidos pela inspeção direta e se apresentar com uma massa cervical sólida ou cística. As massas cervicais isoladas são passíveis de desaparecer com o uso de antibióticos. Uma massa, especialmente uma massa cística na região cervical de um adulto, e especialmente o HPVCO, deve ser considerada um câncer até prova em contrário e deve levar a uma avaliação imediata do otorrinolaringologista, antes de uma aspiração com agulha fina ou uma biópsia excisional.

O estadiamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço se baseia no sistema TNM (tumor, linfonodo, metástase) e o prognóstico se relaciona primariamente aos estágios N e T (Tabela 196-1). O risco de disseminação do câncer para os linfonodos está diretamente relacionado com a localização do tumor primário e secundariamente com o tamanho do tumor primário. Os tumores de orofaringe apresentam um alto risco de metástases para linfonodos, seguidos em risco pela laringe supraglótica e seio piriforme (hipofaringe), porção oral da língua, palato mole, cavidade oral e assoalho da boca e laringe. O câncer de nasofaringe está altamente associado a uma disseminação extensiva para linfonodos, ao passo que os cânceres dos seios paranasais raramente se disseminam para os linfonodos. A localização da disseminação linfonodal é determinada, em parte, pelo sítio primário. O câncer de nasofaringe se dissemina para os linfonodos

cervicais posteriores, assim como para os linfonodos cervicais altos. Os tumores de orofaringe, laringe e seio piriforme se disseminam para os linfonodos cervicais altos. As metástases linfonodais destes sítios podem ser bilaterais. Os tumores da cavidade oral se disseminam para os linfonodos submentonianos e submandibulares. Essa disseminação costuma ser organizada a partir dos linfonodos submandibulares para os da região cervical média. Os tumores da cavidade oral podem apresentar um risco de até 20% de disseminação contralateral clinicamente não detectada.

Tabela 196-1

Estadiamento da american joint committee on cancer de carcinoma escamoso de cabeça e pescoço

TUMOR	LARINGE	CAVIDADE LABIAL E ORAL	OROFARINGE	HIPOFARINGE
Tis	Carcinoma *in situ*	Carcinoma *in situ*	Carcinoma *in situ*	Carcinoma *in situ*
T1 T1a T1b	*Supraglote:* Tumor limitado a uma sub-região da supraglote, com pregas vocais normais *Glote:* Tumor limitado à(s) prega(s) vocal(ais) (pode envolver comissura anterior ou posterior) com mobilidade normal Tumor limitado a uma prega vocal Tumor envolve ambas as cordas vocais *Subglote:* Tumor limitado à subglote	Tumor com 2 cm ou menor na maior dimensão	Tumor com 2 cm ou menor na maior dimensão	Tumor limitado a uma sub-região da hipofaringe e/ou 2 cm ou menor na maior dimensão
T2	*Supraglote:* Tumor invade a mucosa de mais de uma sub-região adjacente da supraglote ou glote ou a região fora da supraglote (p. ex., mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme) sem fixação na laringe *Glote:* Tumor estende-se à supraglote e/ou à subglote e/ou com mobilidade diminuída da prega vocal *Subglote:*	Tumor maior que 2 cm mas não mais que 4 cm na maior dimensão	Tumor maior que 2 cm mas não mais que 4 cm na maior dimensão	Tumor invade mais de uma sub-região da hipofaringe ou um local adjacente, ou mede mais de 2 cm, mas não mais que 4 cm em sua maior dimensão, sem fixação da hemilaringe

	Tumor estende-se para a(s) prega(s) vocal(ais) com mobilidade normal ou reduzida			
T3	*Supraglote:* Tumor limitado à laringe com fixação na prega vocal e/ou invade qualquer dos seguintes: área pós-cricoide, espaço pré-epiglótico, espaço paraglótico e/ou córtex interno da cartilagem tireóidea *Glote:* Tumor limitado à laringe com fixação na prega vocal e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou córtex interno na cartilagem tireóidea	Tumor maior que 4 cm em sua maior dimensão	Tumor maior que 4 cm em sua maior dimensão ou extensão para a superfície lingual da epiglote	Tumor maior que 4 cm em sua maior dimensão ou com fixação de hemilaringe ou extensão para o esôfago
T4a	Doença local moderadamente avançada Tumor invade por meio da cartilagem tireoidiana e/ou invade os tecidos além da laringe (p. ex., traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos extrínsecos profundos da língua, músculos pré-tireoidianos, a tireoide ou esôfago)	Doença local moderadamente avançada Lábio: Tumor invade através do osso cortical, nervo alveolar inferior, assoalho da boca ou a pele do rosto, ou seja, o queixo ou o nariz Cavidade oral: Tumor invade estruturas adjacentes apenas (p. ex., através do osso cortical [mandíbula ou maxila] no músculo profundo [extrínseco] da língua [genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso], seio maxilar, pele do rosto)	Doença local moderadamente avançada Tumor invade a laringe, músculos extrínsecos da língua, pterigoide medial, palato duro ou a mandíbula (Nota: A extensão da mucosa para superfície lingual da epiglote de tumores primários da base da língua e valécula não constitui invasão da laringe)	Doença local moderadamente avançada Tumor invade a cartilagem tireoidiana/cricoide, osso hioide, glândula tireoide ou tecidos moles do compartimento central (Nota: O tecido macio do compartimento central inclui músculos pré-laríngeos em tiras e gordura subcutânea)
T4b	Doença local muito avançada Tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade estruturas mediastinais	Doença local muito avançada Tumor invade espaço de mastigação, placas pterigoides ou a base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna	Doença local muito avançada Tumor invade o músculo pterigóideo lateral, as placas pterigoides, nasofaringe lateral ou base do crânio ou envolve a artéria carótida	Doença local muito avançada Tumor invade a fáscia pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade estruturas mediastinais

NÓDULO	**DEFINIÇÃO**
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1*	Metástase em um único linfonodo homolateral, 3 cm ou menos em sua maior dimensão

N2*	A metástase em um único linfonodo homolateral, mais do que 3 cm, mas não mais do que 6 cm na maior dimensão, ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum mais do que 6 cm na maior dimensão, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
N2a*	Metástase em um único linfonodo homolateral, 3 cm mas não mais que 6 cm ou menos em sua maior dimensão
N2b*	Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum com mais do que 6 cm em sua maior dimensão
N2c*	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
N3*	Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

METÁSTASE	DEFINIÇÃO
M0	Sem metástases distantes
M1	Metástases distantes presentes

ESTÁGIO	T	N	H
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVb	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1

*Distribuição e impacto prognóstico da disseminação do linfonodo regional do câncer nasofaríngico são diferentes dos outros tumores de cabeça e mucosas do pescoço e justificam o uso de um esquema diferente de classificação N.

De *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

Diagnóstico

A acessibilidade relativa da cabeça e do pescoço à inspeção direta torna o exame físico crítico para estabelecer diagnóstico e estadiamento. Os pacientes que se apresentam com sintomas localizados ou um sinal como uma úlcera ou uma pequena massa devem ser submetidos a um exame completo, feito por seu clínico geral e por um especialista, incluindo a inspeção das estruturas visíveis e palpação da base da língua e áreas tonsilares, assim como do pescoço. Exames ambulatoriais especializados com fibroscópio

devem ser incluídos na avaliação primária. Existindo ou não suspeita de um câncer, a realização de biópsias excisionais não deve ser indicada porque as margens são muitas vezes violadas e inadequadas, consequentemente levando a reexcisões maiores. Uma simples biópsia em saca-bocado é suficiente para estabelecer o diagnóstico, especialmente na região oral da língua, onde os tumores podem se disseminar prontamente através dos linfáticos.

Quando há uma grande suspeita de câncer, e antes da intervenção cirúrgica definitiva, devem-se obter uma tomografia computadorizada da base do crânio até as clavículas, de preferência com a técnica em espiral, e uma radiografia de tórax. A ressonância magnética (RM) fornece mais informações na avaliação de comprometimento de partes moles, especialmente na base da língua, espaços parafaríngeos e para os tumores sinusais. A RM pode distinguir entre massas de partes moles e secreções retidas, enquanto a TC é mais útil na avaliação do avanço nodal na invasão cervical e óssea. A tomografia com emissão de pósitrons (PET) fornece um complemento para a tomografia computadorizada e pode identificar a doença oculta. O PET *scan* deve ser realizado quando houver suspeita de câncer e quando o paciente tem um ”tumor primário desconhecido“, antes da biópsia, a fim de orientar a avaliação e reduzir o risco de insuficiência de diagnósticos e procedimentos terapêuticos prematuros (Fig. 196-2).

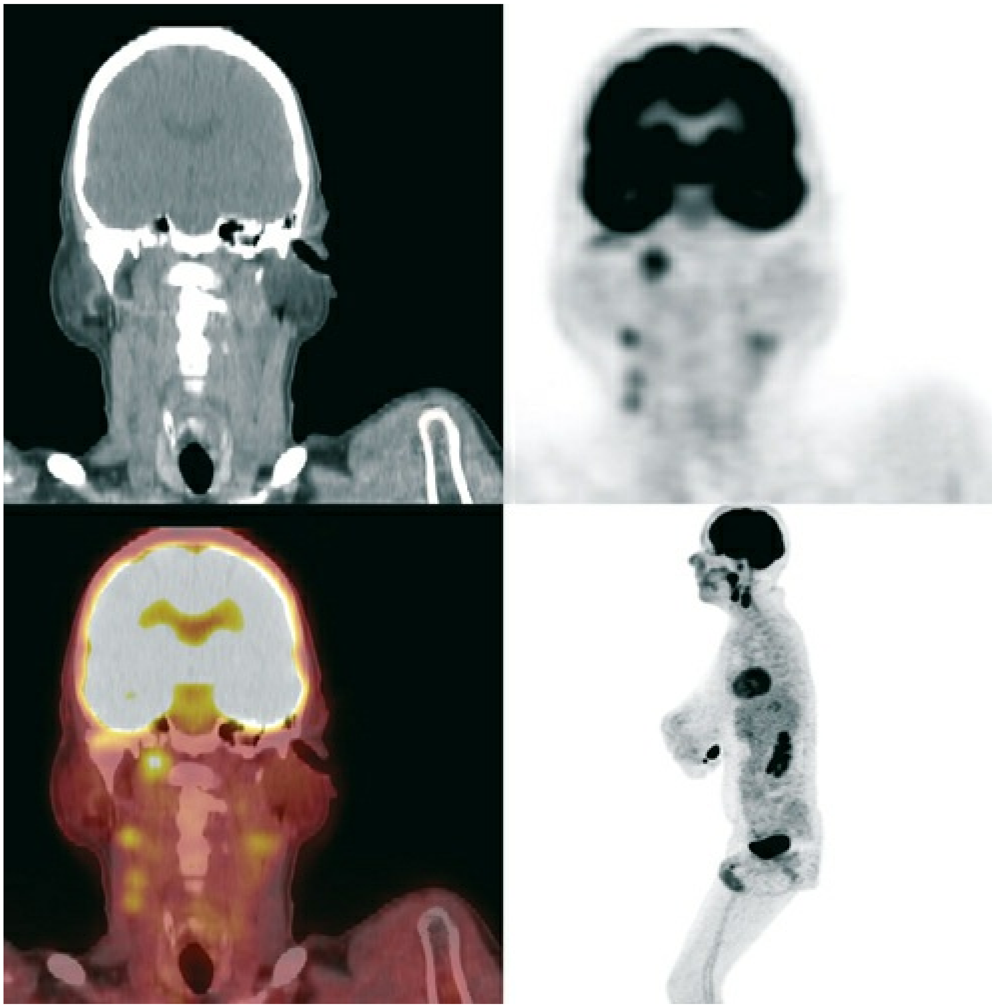

FIGURA 196-2 Imagem de tomografia por emissão de pósitrons junto com uma imagem de tomografia computadorizada.
A principal base do papilomavírus humano positivo de câncer na língua e adenopatia no pescoço.

Quando uma biópsia indica a presença de câncer ou existe uma suspeita muito forte de câncer, deve-se realizar um exame sob anestesia com endoscopia, de modo a estadiar o tumor primário antes de submeter o paciente ao tratamento definitivo. Este procedimento, que fornece informações relativas à extensão da doença, sobre o quão adequado é o tratamento definitivo planejado e sobre a presença de segundos tumores primários, é uma necessidade absoluta antes de ser possível discutir um tratamento definitivo com um paciente. Endoscopia e palpação sob anestesia podem identificar disseminação local inesperada ou um tumor primário sincrônico (encontrado em cerca de 5% dos pacientes com cânceres relacionados com o meio ambiente).

Abordagem ao Paciente Portador de Tumor de Sítio Primário Desconhecido

Os pacientes frequentemente se apresentam ao seu clínico geral por causa de um linfonodo aumentado, uma massa cística ou diversos linfonodos comprometidos na região superior do pescoço (Fig. 196-3). Tais massas em um adulto devem ser consideradas câncer até que se prove o contrário. A menos que exista um sintoma ou sinal óbvio que leve o clínico à identificação do sítio primário na cabeça e pescoço, estes pacientes são considerados portadores de um tumor de sítio primário desconhecido. As

massas na região supraclavicular representam tumores primários abaixo das clavículas, e massas na região medial do pescoço e regiões cervicais são quase sempre da cabeça e pescoço. A identificação de um sítio primário é crítica para traçar o tratamento, reduzir a morbidade e determinar o prognóstico.

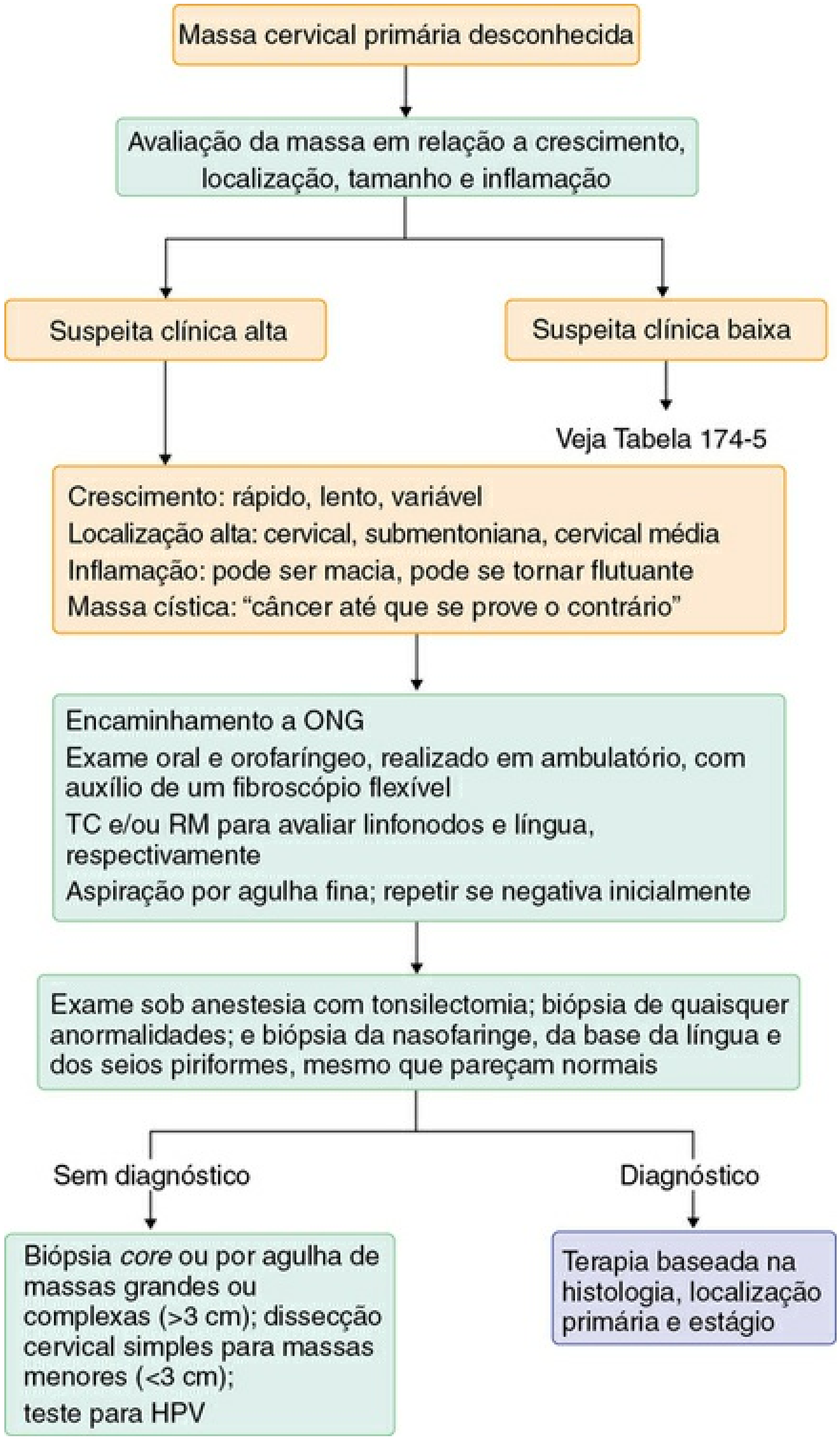

FIGURA 196-3 Avaliação de uma massa cervical primária desconhecida. TC = tomografia computadorizada; ONG = ouvido, nariz e garganta; HPV = papilomavírus humano; RM = ressonância magnética.

Os locais primários mais comuns para nódulos indolores são a orofaringe (base da língua e tonsilas) e seios piriformes. Os cânceres de orofaringe são frequentemente

devidos ao HPV, e um teste positivo de reação em cadeia da polimerase ao HPV-16 e da biópsia ou PAAF é evidência presuntiva de origem orofaríngea. Os tumores das glândulas salivares, linfomas, melanomas e tumores cutâneos também podem se apresentar dessa maneira. A doença linfonodal bilateral ou a doença linfonodal com sintomas sistêmicos pode sugerir um linfoma. Por outro lado, dor, calor e eritema podem sugerir uma etiologia infecciosa. Os linfonodos intraparotídeos mais provavelmente representam metástases de malignidades cutâneas. O exame físico deve incluir uma investigação cuidadosa na pesquisa de tumores primários de pele. TC, PET e RM devem fazer parte da avaliação inicial. Uma aspiração por agulha fina deve ser realizada e repetida se for inicialmente negativa. A biópsia orientada pela TC pode ser indicada se a massa for de difícil abordagem. Se células escamosas forem identificadas na aspiração por agulha fina, o tumor é mais provavelmente um carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. A endoscopia com anestesia deve ser realizada com uma tonsilectomia bilateral e biópsias orientadas de quaisquer anormalidades, áreas de firmeza e base da língua, nasofaringe e seio piriforme ipsolateral, mesmo se o seu aspecto for normal. A biópsia excisional ou biópsia por agulha grossa ou *core* (único linfonodo <3 cm) deve ser realizada se a patologia for equivocada e não houver confirmação de um local primário. Uma dissecção cervical pode ser efetuada se não for identificado um sítio primário e se o paciente tiver uma apresentação N1 ou um N2a/b pequeno. Alguns tumores primários desconhecidos com histologia escamosa nunca são identificados. Atualmente, o HPV-16 e o EBV são os únicos marcadores moleculares para separar os tumores de cabeça e pescoço dos tumores epidermoides da pele e glândula salivar. A positividade sérica para o EBV é sugestiva de um tumor de nasofaringe e para HPV-16 é sugestiva para tumor primário orofaríngeo.

Em contraste com o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, os tumores das glândulas salivares são heterogêneos na sua história natural e no seu tratamento. Os três tipos de histologia mais comuns são o carcinoma adenoide cístico, o câncer mucoepidermoide e o adenocarcinoma. Outras histologias compreendem o câncer agressivo de ducto salivar e os tumores epidermoides, enquanto as histologias de menor agressividade incluem o adenocarcinoma carcinoma ex-adenoma pleomórfico e carcinoma de células acinares. Como o carcinoma adenoide cístico segue ao longo do trajeto das bainhas nervosas e pode apresentar disseminação hematogênica, uma avaliação cuidadosa dos nervos cranianos e a TC de tórax estão indicadas antes de realizar um procedimento cirúrgico de grande porte. Os pacientes também devem ser avaliados na pesquisa de metástases ósseas e hepáticas. Uma dissecção formal de linfonodos não tem indicação. Os carcinomas adenoides císticos dos seios etmoides e esfenoides são local e regionalmente agressivos e requerem cirurgia e técnicas de radioterapia especializadas para obter-se um controle local e regional. O comportamento do carcinoma mucoepidermoide é determinado pela histologia. As lesões de baixo grau e de grau intermediário raramente são metástases. Tumores isolados de alto grau disseminam para os linfonodos locais e para o pulmão pela via hematogênica, com um risco elevado de metástases pulmonares. O estadiamento dessa patologia deve ser semelhante ao do carcinoma adenoide cístico no caso das lesões de alto grau. O

tratamento local deve ser voltado para o controle local e regional com dissecção de linfonodos. A radioterapia está indicada para margens cirúrgicas microscópicas comprometidas ou para um comprometimento nodal. Os tumores do tipo adenocarcinoma dos ductos das glândulas salivares e os carcinomas epidermoides são também lesões com um mau prognóstico, com comportamentos agressivos localmente e a distância. Esses tumores devem ser avaliados do mesmo modo que os carcinomas mucoepidermoides agressivos. Os carcinomas de células acinares e o carcinoma ex-adenoma pleomórfico são tumores relativamente raros. Apresentam uma tendência à recidiva locorregional se não forem removidos integralmente. As metástases são raras e costumam ser de crescimento lento.

Outros Tumores de Cabeça e Pescoço

Os linfomas frequentemente se apresentam na cabeça e pescoço tanto como uma doença linfonodal na região cervical quanto como um tumor envolvendo os tecidos linfoides do anel de Waldeyer (Caps. 191 e 192). Os pacientes portadores de linfoma podem desenvolver posteriormente um tumor primário de cabeça e pescoço como consequência de exposições no passado ao tabaco, radioterapia ou imunossupressão. A tonsila é um local de eleição para linfoma de células do manto e linfomas indiferenciados. Os linfomas do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) podem afetar as glândulas salivares.

No contexto de uma massa cervical isolada, uma avaliação sistemática (Fig. 196-3) deve ser seguida, mesmo nos adultos jovens sem história de tabagismo. Os linfomas sinunasais de células T e linfomas de células *natural killer* (NK), conhecidos também como *granulomas letais da linha média*, representam uma família única de linfomas de cabeça e pescoço. Estes linfomas estão associados à infecção pelo EBV (Capítulo 385). Pode também haver um plasmacitoma solitário, extramedular, na nasofaringe ou nos seios paranasais (Capítulo 193).

Os sarcomas que se apresentam na cabeça e pescoço incluem o sarcoma osteogênico (osteossarcoma) (Caps. 208 e 209) e os tumores da bainha dos nervos. Os paragangliomas são tumores malignos raros das células de sustentação do nervo paraganglionar, que podem ser extensos, multicêntricos e vasculares. Os rabdomiossarcomas, que apresentam uma predileção pela órbita e seios, ocorrem em pessoas mais jovens; o prognóstico tende a ser melhor para os tumores de cabeça e pescoço do que em outras localizações. Os neuroblastomas olfatórios ou estesioneuroblastomas invadem a cavidade nasal e a base do crânio.

Muitos tumores cutâneos podem se apresentar com adenopatia do pescoço ou área da parótida, incluindo melanoma e carcinomas de células escamosas (Capítulo 210). Um tumor de anexo cutâneo incomum, o câncer de células de Merkel, pode ser confundido com outros tumores epiteliais neuroendócrinos.

Prevenção e tratamento Rx

A escolha de um programa de tratamento para um paciente individual é baseada em

três fatores: o sítio primário e estágio do tumor, as comorbidades e preferências do paciente, e a biologia do tumor (Tabela 196-2). Lesões em estágio inicial, T1N0 e T2N0, são definidas pelo tamanho e prognóstico do local específico. Por exemplo, *câncer de laringe* inicial envolvendo as cordas vocais verdadeiras tem um excelente prognóstico e pode ser tratado com excisão local. A laringectomia parcial com cirurgia de conservação da laringe é efetiva para pacientes selecionados. A radioterapia é igualmente efetiva para câncer em estágio inicial. Quando existe o risco de disseminação linfonodal, a radioterapia deve ser utilizada no período pós-operatório, e o valor primário da cirurgia é diminuído. A radioterapia de intensidade modulada (RTIM) possibilita que a radiação seja liberada de uma maneira mais conformacional para o tumor e áreas de risco, enquanto protege estruturas vitais, tais como a medula espinal, e outras não vitais, porém importantes, como as glândulas salivares. A RTIM é agora um padrão de cuidado para pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Tabela 196-2

Abordagem geral para câncer de células escamosas de cabeça e pescoço

ESTÁGIO	TNM	SOBREVIDA DOENÇA-ESPECÍFICA	ABORDAGEM TERAPÊUTICA	CONDIÇÕES ESPECIAIS
I	T1N0	85%-95%	Cirurgia ou radioterapia	Considerar função do órgão e toxicidade a longo prazo
II	T2N0	75%-90%	Cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia	Considerar função do órgão Abordagem multidisciplinar para tumor de grande volume
				Quimiorradioterapia pós-operatória para achados de prognóstico ruim em estadiamento patológico
III	T3N0	50%-75%	Tratamento multidisciplinar combinado	Quimiorradioterapia primária ou terapia TPF de indução ou terapia sequencial para o funcionamento do órgão
	T1-3N1			Quimiorradioterapia pós-operatória
				Abordagem mais agressiva (terapia sequencial) para doença de grande volume ou tumores da hipofaringe
IV	T1-3N2-3	20%-60%	Tratamento multidisciplinar combinado	Tratamento multidisciplinar combinado
	T4N0-3			Cirurgia restrita
	Qualquer M1			Quimiorradioterapia pós-operatória
				Terapia paliativa para M1 (terapia curativa para metástases pulmonares isoladas)

Tumores da língua oral, do seio piriforme e da orofaringe relacionados com o ambiente têm um pior prognóstico e são difíceis de estadiar corretamente por causa de metástases na submucosa e do envolvimento linfático. Cânceres de estágios I e II são curados com cirurgia local e regional ou radioterapia em 70% a 90% dos casos. A cirurgia pode ser preferida em casos de lesões na cavidade oral e lesões anteriores. Em pacientes tratados por cirurgia, aqueles com uma margem positiva, dois ou mais nódulos linfáticos positivos, ou disseminação extracapsular estão associados à baixa sobrevida ao longo de 5 anos (<30%). As invasões perineural e linfovascular podem também estar associadas a um prognóstico ruim. A quimiorradioterapia pós-operatória baseada em cisplatina melhora o controle local e regional, bem como a sobrevida, e deve ser administrada a pacientes com prognóstico ruim, se suas condições permitirem.[1] Até o momento, nenhum marcador molecular ou imuno-histoquímico acrescenta algo mais definitivamente à informação adquirida da patologia e estadiamento.

Quando a preservação do órgão e seu funcionamento estão em questão ou quando a radioterapia é requerida independentemente do resultado cirúrgico, a radioterapia primária deve ser considerada.[2,3] O tratamento curativo de doença intermediária (estágios III, T1-3N1, T3N0) e localmente avançada (estágios IV, T1-3N2-3, T4) permanece controverso. A sobrevida a longo prazo (3 anos) em pacientes com doença em estágio III está geralmente entre 50% e 75%, enquanto apenas 15% a 50% dos pacientes de estágio IV sobrevivem em 3 anos. Os tumores de estágio intermediário são geralmente ressecáveis, mas a preservação do órgão pode ser uma consideração importante. Em muitos desses casos, uma modalidade combinada que inclui a quimioterapia e radioterapia é uma abordagem padrão no cuidado ao paciente.

Os pacientes com lesões anteriores podem se beneficiar de um tratamento cirúrgico inicial. A cavidade oral é de fácil acesso e relativamente maleável para a cirurgia e reconstrução; a radioterapia pós-operatória ou a quimiorradioterapia podem ser evitadas na ausência de sinais de mau prognóstico. Para os tumores intermediários ou avançados, a radioterapia ou a quimiorradioterapia é uma medida necessária para prevenir uma recorrência. Por exemplo, uma lesão T3 ou N1 da língua orofaríngea ou da hipofaringe é quase sempre mais extensa do que a clínica pode revelar e pode ser mais adequada para uma abordagem regional não cirúrgica e sistêmica. Além disso, os pacientes com tumores de rápido crescimento tumoral são mais recomendáveis para um tratamento de modalidade combinada. Os pacientes com doença nodal extensa N2 ou N3 (estágio IV) deveriam ser considerados como potencialmente não ressecáveis devido ao prognóstico ruim para recaída regional e metástases distantes. Certos locais como a nasofaringe e a faringe posterior também devem ser considerados para um tratamento definitivo com radioterapia sequencial ou quimiorradioterapia.

A *radioterapia* é um método comprovado por estudos aleatorizados que assinala um melhor controle local e sobrevida livre de doença se for administrada em doses fracionadas duas vezes ao dia em vez do método convencional com uma dose por dia. No entanto, o benefício absoluto da radioterapia hiperfracionada em 5 anos é de apenas 3% a 4% e não é claro se uma administração duas vezes por dia é vantajosa com

quimioterapia.[4]

A *quimioterapia de indução* é a administração da quimioterapia antes de um tratamento definitivo locorregional. A terapia sequencial acrescenta à quimiorradioterapia (veja adiante) a quimioterapia de indução. O esquema de indução mais eficaz é dado pela combinação de cisplatina (75 a 100 mg/m^2 intravenosamente) com 5-fluorouracil (750 a 1.000 mg/m^2/dia durante 4 a 5 dias em infusão intravenosa contínua), repetida a cada 3 ou 4 semanas. Para pacientes com tumores avançados na orofaringe, laringe e hipofaringe, a quimioterapia sequencial com quimiorradioterapia com carboplatina concomitante e radioterapia uma vez por dia aumenta a sobrevida e preserva a função, comparada com uso de radiação, cirurgia, ou esquema de quimioterapia com cisplatina e 5-fluorouracil (PF).[5,6]

A *quimiorradioterapia* integra a quimioterapia e radioterapia em conjunto e fornece uma melhora significativa na sobrevida global nos pacientes com doença avançada em comparação com a radioterapia isolada. Por exemplo, pacientes com tumores irressecáveis que receberam cisplatina (100 mg/m^2 intravenosamente) a cada 3 semanas concomitante à radioterapia apresentaram uma melhor sobrevida do que os pacientes tratados apenas com radioterapia.[7] Em um estudo de carcinoma de orofaringe, os pacientes tratados com carboplatina e 5-fluorouracil com radioterapia simultânea apresentaram um resultado significativamente melhor na sobrevida em comparação com a radioterapia isoladamente.[8] Cetuximabe e radioterapia também se mostraram eficazes para melhorar a sobrevida em pacientes com tumores avançados de cabeça e pescoço em comparação com a radioterapia isoladamente.[9]

Os pacientes portadores de doença localmente avançada e/ou doença não operável devem receber quimioterapia como parte de uma abordagem multidisciplinar. A terapia sequencial, a quimioterapia de indução e a quimiorradioterapia prolongam a sobrevida em comparação com a cirurgia ou radioterapia, ou ambas, e suportam uma abordagem de preservação de órgãos. A possibilidade da preservação de órgãos deve ser oferecida aos pacientes que possam tolerar o tratamento e ser participativos na reabilitação pós-tratamento.

O tratamento dos *tumores dos seios paranasais* é um caso especial. Como eles raramente são metástases, o tratamento deve se concentrar na ressecção cirúrgica com radioterapia pós-operatória para a doença ressecável nos estágios III e IV e na quimiorradioterapia para controle local e regional em uma doença não operável. A radioterapia com feixes de próton pode ser mais adequada para os tumores em volta ou na base do crânio e cérebro.

Acompanhamento

Os pacientes necessitam de acompanhamento por toda a vida. Uma radiografia de tórax deve ser realizada ao menos uma vez por ano, e exames de acompanhamento na pesquisa de segundos tumores primários e recidivas devem ser realizados mensalmente ou a cada 2 meses no primeiro ano, e com menor frequência com o passar do tempo. A falha terapêutica depois de 3 anos é rara, mas ainda é possível identificar segundos tumores primários. É importante aconselhar os pacientes a

abandonarem o fumo e produtos derivados e qualquer exposição ao álcool.

Durante o tratamento, e imediatamente após, os pacientes se beneficiam das medicações para dor, anestésicos locais, mucolíticos e soluções salinas para o enxágue da boca. Os pacientes devem evitar preparados contendo álcool ou agentes irritantes. Agentes de longa duração como o fentanil ou narcóticos de liberação lenta devem ser acrescentados quando necessários (Capítulo 29). A introdução de uma sonda de gastrostomia endoscópica percutânea é eficaz para a manutenção do peso, a melhora da cicatrização e a administração de nutrição durante a radioterapia. Um problema da maior importância é a depressão; o suporte psiquiátrico e os antidepressivos podem ser muito úteis. A função salivar melhora mais de 4 anos após a radioterapia, mas a maioria das melhoras ocorre nos 2 primeiros anos. A pilocarpina e a cevimelina (Evoxac) são efetivas na estimulação do fluxo salivar em cerca de 20% dos pacientes.

Sequelas de longo prazo decorrentes da radioterapia incluem a dependência do tubo de gastrotomia em pacientes tratados com quimiorradioterapia agressiva ou radiação somente. Deve-se dar atenção ao fato de preservar a função de deglutição, o que significa treinamento da fala e deglutição, assim como dilatação em pacientes selecionados. Hipotireoidismo ocorre em até 50% dos pacientes já por volta do terceiro mês após o tratamento. Os pacientes devem ser monitorados com uma dosagem dos níveis séricos do hormônio tireoestimulante em intervalos regulares e, então, receber o tratamento conforme necessário (Capítulo 233). Problemas dentais são comuns. Os pacientes devem ser aconselhados a ver seus dentistas regularmente para limpezas e para obter a terapia de flúor diariamente para preservação dental. Os pacientes apresentam um risco duradouro de complicações pelas manipulações dentárias depois da radioterapia. A necrose óssea é dolorosa, pode ser confundida com uma recidiva do tumor e requer antibioticoterapia vigorosa, desbridamento e oxigênio hiperbárico para promover a cicatrização.

Os pacientes portadores de doença recorrente, de segundos tumores primários ou doença metastática devem ser avaliados quanto à sua curabilidade em potencial. Se os pacientes apresentarem uma recidiva ou um segundo primário, as opções terapêuticas serão definidas segundo seu estágio atual, terapia anterior e intervalo entre o tratamento original. Os pacientes tratados com cirurgia prévia sem radioterapia podem ser submetidos à radioterapia e quimioterapia como parte de um planejamento terapêutico curativo. Os pacientes com recidiva cirurgicamente tratável num campo já irradiado devem ser operados como for adequado tecnicamente. É importante reconhecer que a cirurgia deve abranger inteiramente a recidiva. Do ponto de vista sintomático, a presença de dor persistente deve ser o indicador mais importante de uma recidiva e deve-se considerar a hipótese de uma nova biópsia ao se observar uma lesão suspeita. A cirurgia de resgate pode levar à cura cerca de até 30% dos pacientes com tumores recorrentes da cavidade oral, laringe ou hipofaringe. A repetição da radioterapia também é aceitável em alguns pacientes selecionados.

Os pacientes incuráveis podem ser tratados de modo eficaz com tratamento paliativo para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida (p. ex., traqueostomia para controle das vias aéreas, laringectomia para dor e aspiração, e a introdução de uma

sonda de gastrostomia endoscópica percutânea). Essas manobras podem aumentar o nível de conforto e de cuidados adequados para os pacientes apropriados.

A quimioterapia paliativa pode apresentar um benefício significativo para alguns pacientes. As taxas de resposta para agentes isolados são geralmente pequenas, e os esquemas de combinação de quimioterápicos oferecem melhores taxas de resposta (30% a 50%). A combinação de uma platina (cisplatina ou carboplatina) acrescida de 5-fluorouracil com um anticorpo antirreceptor de EGF, o cetuximabe, melhora significativamente a sobrevida, taxa de resposta e sobrevida livre de progressão em comparação ao mesmo esquema de quimioterapia sem cetuximabe.

Tumor das Glândulas Salivares

Em comparação com carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, os tumores das glândulas salivares consistem em um grupo heterogêneo na sua história natural e tratamento; no entanto, a base fundamental do tratamento para estes tumores é a cirurgia e radioterapia. Os sintomas iniciais de recidiva locorregional incluem uma disfunção de nervo craniano e dor progressiva. A PET pode ser útil na distinção entre uma recidiva de uma neuropatia que pode ser secundária à radioterapia.

Não há agente ativo ou combinações para o tratamento de metástases dos tumores de glândulas salivares. O tratamento local inclui a remoção cirúrgica das metástases isoladas, ablação por radiofrequência e radioterapia. As taxas de respostas estão geralmente na faixa de 20% a 35%, porém respostas prolongadas são encontradas ocasionalmente.

Perspectivas Futuras

Os anticorpos contra o receptor do EGF e outros alvos moleculares podem melhorar o controle local e regional, assim como a sobrevida, quando administrados com a radioterapia. As vacinas contra o EBV e HPV podem prevenir malignidades em populações de alto risco.

Prognóstico

O prognóstico para pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (a Tabela 196-2) está diretamente relacionado com a presença do HPV, com o estágio e com a condição de desempenho do paciente. O risco para recidivas diminui dramaticamente 2 anos após o tratamento definitivo, e a sobrevida e possível cura podem ser definidas após 3 anos. O *status* da infecção por HPV e o estágio N (nodal) são os indicadores de provável recorrência mais importantes, com o estágio T (tumor) e histórico de tabagismo vindo logo após. Pacientes em estágio I (T1N0) têm uma probabilidade de 90% de controlar o tumor, ao passo que pacientes no estágio II (T2N0) têm mais que 70% a 85% de chance de controle do tumor. O controle do tumor nos pacientes em estágio III (T1-2N1, T3N0-1) é dependente do local e varia de 35% a 85%. Os pacientes com estágio IVa e IVb da doença relacionada com o ambiente (T1-3, N2-3, ou T4NX) têm em torno de 20% a 50% de sobrevida câncer-específica em 5 anos, em comparação com 60% a 90% para HPVCO. Sinais de mau prognóstico em pacientes de estágio avançado (IVb) estão relacionados

com a doença nodal N3 e com a invasão de estruturas básicas (sulco da artéria carótida, base do crânio e músculos pterigoides). Pacientes com doença M1 são classificados como estágio IVc. Alguns poucos pacientes com metástases pulmonares únicas podem ser curados, seja um tumor primário sincrônico ou uma recidiva isolada. Pacientes com doença recorrente e sem opções curativas têm uma média de sobrevida de 6 a 9 meses. A morte pode ocorrer como resultado de comprometimento de estruturas locais muito importantes, incluindo vasos, respiração e deglutição.

Metástases a distância ocorrem em cerca de 15% a 20% dos pacientes, mas esta taxa está aumentando em função de o controle local e regional prolongar a sobrevida em pacientes com doença avançada. Os tumores da orofaringe, tonsilas e seios piriformes têm um risco mais alto para metástases. Em aproximadamente 5% dos pacientes desenvolve-se um tumor pulmonar sincrônico ou metástases. Uma metástase pulmonar isolada em um paciente em avaliação inicial ou em acompanhamento pode ser curada em cerca de 20% dos casos.

O câncer de glândula salivar varia em comportamento, dependendo de sua histologia. O adenocarcinoma, o câncer de ducto salivar, o câncer de células escamosas salivares e o câncer mucoepidermoide de alto grau não somente se disseminam para os linfonodos, como também se disseminam rapidamente pela via hematogênica. A presença de metástases em linfonodos sinaliza um alto risco para a existência de metástases distantes. O carcinoma adenoide cístico não envolve, frequentemente, os linfonodos, mas se dissemina ao longo dos nervos. As recorrências regionais ao longo dos nervos craniais estão frequentemente associadas a lesões “saltantes”. O carcinoma adenoide cístico também está associado ao desenvolvimento tardio de metástases pulmonares, mas esses pacientes podem ter uma expectativa de vida prolongada, alcançando mais de 20 anos. O câncer mucoepidermoide de baixo grau e o carcinoma de células acinares têm baixo risco de disseminação distante e podem, mais notavelmente, apresentar recorrência local, caso não sejam completamente removidos.

Grau A

1. Bernier, J., Domenge, C., Ozsahin, M., et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:1945–1952.
2. Forastiere, A. A., Goepfert, H., Maor, M., et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced larynx cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:2091–2098.
3. Pointreau, Y., Garaud, P., Chapet, S., et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101:498–506.
4. Baujat, B., Bourhis, J., Blanchard, P., et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 12, 2010. [CD002026].
5. Vermorken, J. B., Remenar, E., van Herpen, C., et al. Cisplatin, fluorouracil, and

docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357:1695–1704.

6. Lorch, J. H., Goloubeva, O., Haddad, R. I., et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12:153–159.
7. Adelstein, D., Li, Y., Adams, G., et al. An Intergroup Phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21:92–98.
8. Denis, F., Garaud, P., Bardet, E., et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radio- chemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22:69–76.
9. Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006; 354:567–578.

Leituras sugeridas

Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:24–25. *Pacientes com tumores HPV positivos tiveram uma sobrevida significativamente melhor em 3 anos (82% vs 57%).*

Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., Brakenhoff, R. H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11:9–22. *Análise da heterogeidade do tumor e da patogênese molecular.*

Tham, I. W., Lu, J. J. Controversies and challenges in the current management of nasopharyngeal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010; 10:1439–1450. *Análise.*

No Brasil

Os fatores de risco para as neoplasias situadas nessas topografias são muito relacionados com fatores socioeconômicos. Ingesta de álcool, tabagismo e má higiene oral são fatores com forte impacto no risco para o desenvolvimento de tumores de células escamosas de cabeça e pescoço. Por essa razão é que esses tumores são muito frequentes na população brasileira, incidindo nas regiões geográficas de maneira inversamente proporcional ao grau de desenvolvimento econômico. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCa) indicam que o câncer da cavidade oral e o câncer de laringe são hoje o 4° e o 6° tumor mais frequentes na Região Nordeste do Brasil, enquanto na Região Sudeste esses tumores ocupam a 9ª e a 8° posição, respectivamente. Alem disso, pacientes menos favorecidos são invariavelmente aqueles diagnosticados em fases mais tardias da doença. Esses fatos fazem com que o combate aos tumores de cabeça e pescoço, principalmente por meio de políticas que priorizem a prevenção primária, seja muito importante.

197

Câncer de pulmão e outras neoplasias pulmonares

David S. Ettinger

Câncer pulmonar broncogênico

Definição

O câncer pulmonar (p. ex., carcinoma broncogênico) origina-se do epitélio respiratório. O câncer pulmonar é dividido em dois grandes grupos histológicos: câncer pulmonar de célula não pequena (CPCNP) e câncer pulmonar de célula pequena (CPCP). CPCNP é responsável por, aproximadamente, 85% de todos os cânceres pulmonares. Outras neoplasias menos comuns incluem o carcinoma adenoescamoso, os tumores carcinoides, os tumores das glândulas brônquicas, os tumores de partes moles (p. ex., sarcomas), os blastomas pulmonares e o linfoma.

Epidemiologia

No mundo todo, o câncer de pulmão é responsável por aproximadamente 13% de todos os tipos de câncer; mais de 1,1 milhão de casos de câncer de pulmão são diagnosticados anualmente e mais de 1 milhão de mortes são causadas por esta doença. Nos Estados Unidos, 28% de todas as mortes anuais por câncer (30% em homens, 26% em mulheres) ocorrem em função do câncer pulmonar; o câncer pulmonar é a principal causa de morte por câncer tanto em homens quanto em mulheres.

A incidência e a mortalidade do câncer de pulmão nos homens e mulheres norte-americanos refletem seus hábitos de fumar (Capítulo 31). As mortes por câncer de pulmão começaram a aumentar nos homens nos anos 1950, e 10 a 15 anos depois, nas mulheres. As taxas de morte por câncer do câncer pulmonar diminuíram em homens para 37% entre 1990 e 2005. No entanto, em mulheres, a taxa de morte por câncer de câncer pulmonar entre 1991 e 2005 aumentou em aproximadamente 8%. No mundo, as taxas de câncer pulmonar elevadas são previstas para continuar em países menos desenvolvidos como resultado do uso endêmico de tabaco.

O programa Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER, do inglês, *Surveillance, Epidemiology and End Results*) estimou que um homem em cada 13 e uma mulher em cada 17 terão risco de desenvolver câncer de pulmão durante suas vidas. As taxas de incidência e mortalidade variam em função da raça/etnia (Tabela 197-1), tendo os homens afro-americanos uma maior taxa de incidência e mortalidade que outros grupos

racias/étnicos. As taxas de incidência de câncer de pulmão para homens e mulheres no período compreendido entre 2002 e 2006 foram de 7,7 e 52,5 por 100.000 pessoas, respectivamente. A idade média de diagnóstico foi de 71 anos, para ambos os sexos.

Tabela 197-1

Taxas de incidência e mortalidade do câncer de pulmão por raça/etnia e gênero

	Incidência			*Mortalidade*		
	BRANCO	**AFRO-AMERICANO**	**HISPÂNICO**	**BRANCO**	**AFRO-AMERICANO**	**HISPÂNICO**
Homens	77,6	104,3	43,2	69,9	90,1	33,9
Mulheres	54,8	54,7	24,7	41,9	40,0	14,4

Taxas de incidência e morte por 100.000 pessoas, 1996 a 2000, do programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) nos Estados Unidos.

Infelizmente, o tabagismo entre os estudantes do ensino médio aumentou até meados dos anos 1990 e, lentamente, está declinando. Apesar desse declínio, 38% dos estudantes mais velhos no ensino médio fumam. O hábito de fumar em idade mais precoce pode, em parte, explicar a ocorrência de câncer de pulmão em pacientes mais jovens.

Fatores de Risco

Tabaco

Estima-se que o tabagismo seja responsável por aproximadamente 85% a 90% de todos os casos de câncer de pulmão, sendo 90% de casos em homens e 80% em mulheres. Já foram identificados mais de 40 carcinógenos no cigarro (Capítulo 31). O risco de desenvolvimento de câncer de pulmão está correlacionado com o número de cigarros fumados ao dia, duração do hábito no tempo de vida, idade de início do tabagismo, grau de inalação, conteúdo de alcatrão e nicotina nos cigarros e uso de cigarros sem filtro. Se uma pessoa que nunca fumou na vida tem uma taxa de risco relativo para o desenvolvimento de câncer de pulmão de 1, os fumantes que fumam menos de ½ pacote de cigarros/dia, ½ a um pacote/dia, um a dois pacotes/dia e mais que dois pacotes/dia têm uma taxa de risco de 15, 17, 42 e 64, respectivamente. A taxa de risco para ex-fumantes é dependente da duração de abstinência do hábito de fumar; para alcançar uma taxa de risco de 1,5 a 2,0, é preciso uma abstinência de aproximadamente 30 anos.

Fumar cachimbo e charuto também constitui fatores de risco para câncer de pulmão, mas acredita-se que este risco seja menor que aquele associado ao cigarro, possivelmente porque esses produtos do tabaco tenham a tendência a serem inalados menos profundamente que o cigarro. Fumar maconha e cocaína provavelmente causa um risco aumentado para câncer pulmonar, mas a carcinogenicidade das duas drogas é menos bem estudada que a do cigarro.

Fumaça de Cigarro no Ambiente

A exposição à fumaça de cigarro no ambiente (*i.e.*, fumo passivo) por não fumantes, especialmente no local de trabalho, aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão. A exposição a níveis de fumaça de cigarro no ambiente depende do tamanho do espaço fechado e da intensidade da fumaça de cigarro.

Outras Exposições

A International Agency for Research on Cancer classificou os seguintes como o grupo 1 de carcinógenos conhecidos para câncer de pulmão: radônio, asbestos, arsênico, berílio, bis(clorometil)éter, cádmio, cromo, níquel, cloreto de vinil e hidrocarbonetos aromáticos polinucleares (HPA) (Caps. 18 e 93). Os prováveis carcinógenos do grupo 2A incluem acrilonitrilo, formaldeído e produtos da exaustão do diesel. O grupo 2B reúne os possíveis carcinógenos acetaldeído, sílica e fumaça de solda. Estima-se que 9% dos cânceres de pulmão nos homens e 2% nas mulheres sejam causados por exposição ocupacional.

Radônio, um produto gasoso da decomposição do urânio-238 e do rádio-226, causa danos aos tecidos pulmonares pela emissão de partículas alfa. A exploração subterrânea de urânio expõe os mineiros ao radônio e a seus subprodutos, aumentando, portanto, o risco de câncer pulmonar nesses indivíduos. O radônio pode ocorrer em casas, especialmente nos porões, devido à sua presença no solo rochoso e na água do terreno, e penetra nas casas por defeitos nos canos ou nas fundações. O nível de radônio dentro da casa depende de sua concentração no solo e da proporção de ventilação. Os dados acerca do risco de câncer pulmonar devido à exposição doméstica de radônio são conflitantes, mas é consenso que o risco é aumentado nessas condições.

A exposição a fibras de asbesto (amianto) (Capítulo 93) ocorre em lojas de automóveis, estaleiros, minas, fábricas têxteis e de cimento e em trabalhadores de construção e de isolamento. Os trabalhadores com asbestose, não apenas expostos ao amianto, têm um risco aumentado para câncer pulmonar. Os fumantes expostos ao amianto têm um risco de câncer pulmonar multiplicativo – um aumento de 50 vezes em relação aos não fumantes que não sofreram exposição. O período de latência para o desenvolvimento de câncer de pulmão em trabalhadores expostos ao amianto é de 25 a 40 anos

Arsênico, um metal de ocorrência natural, é um produto derivado do cobre, do chumbo, do zinco e da volatização do minério estanho. O metal também está presente nos pesticidas agrícolas e nos organismos marinhos. A exposição ao arsênico ocorre pelo ar, solo, água e alimentos. Os fumantes expostos ao arsênico apresentam um maior risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão que aqueles que não são expostos.

Berílio, um metal utilizado para ligas, é um carcinógeno pulmonar. A exposição ocorre em minas e na produção de cerâmica e de equipamentos eletrônicos. O bis(clorometil)éter é um produto do processo de clorometilação, usado na produção de resinas de troca iônica, polímeros e plásticos. O risco relativo para câncer de pulmão para trabalhadores expostos é 10, especialmente para CPCP. Cádmio é um metal utilizado em metais eletrorrevestidos, baterias, plásticos e pigmentos. A exposição ao cádmio leva a um risco aumentado para câncer de pulmão. Cromo é geralmente usado para ligas metálicas, pigmentos de tinta, eletrorrevestidos, cimento, borracha, fotogravura e

compostos de cobertura de assoalhos. A exposição ao cromo aumenta o risco para câncer pulmonar em duas a três vezes. O níquel é usado em eletrorrevestidos, produção de aço e outras ligas, cerâmicas, baterias de armazenagem, circuitos elétricos e refino de petróleo. A exposição ao níquel aumenta 1,56 vez o risco para câncer de pulmão. O cloreto de vinil é utilizado para fazer plásticos, materiais de embalagens, propulsor em produtos cosméticos e ladrilhos de piso vinílico. Apesar de o risco para desenvolvimento de câncer de pulmão estar aumentado após a exposição ao cloreto de vinil, este risco é considerado pequeno. HPA são formados da combustão incompleta de material orgânico. A exposição aos HPA acontece pelo consumo de cigarro, pela volatização do minério estanho, pela produção de alumínio, ferro, aço e coca; alcatrão de hulha e produtos da exaustão do diesel. HPA carregam um risco relativo para câncer de pulmão de 1,5 a 2,5.

Doença Pulmonar Preexistente

O tabagismo produz inflamação crônica e destruição do tecido pulmonar, resultando em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Capítulo 88). Pacientes com DPOC têm o risco para desenvolvimento de câncer pulmonar aumentado, aproximadamente, em quatro vezes. Além disso, pacientes que desenvolvem fibrose pulmonar idiopática ou fibrose pulmonar causada por asbestose ou sílica apresentam risco aumentado para câncer de pulmão.

Fatores Alimentares

O consumo aumentado de frutas e vegetais verdes e amarelos está associado a um risco reduzido de desenvolver câncer de pulmão, ao passo que baixas concentrações séricas de vitaminas antioxidantes, tais como as vitaminas A e E, estão associadas ao desenvolvimento de câncer de pulmão. Entretanto, a suplementação de β-caroteno aumenta a incidência de câncer de pulmão.

O consumo aumentado de gordura na dieta também é associado a uma maior incidência de câncer de pulmão. Altas concentrações sanguíneas de selênio, um mineral envolvido na proteção das membranas celulares, têm sido associadas a um menor risco de desenvolver câncer de pulmão.

Diferenças de Gênero e Raciais

Mulheres que fumam têm uma taxa de risco 1,2 a 1,7 vez maior que homens, especialmente em se tratando de adenocarcinoma e CPCP. Explicações possíveis para esta diferença no risco para câncer de pulmão incluem (1) efeitos de hormônios, tais como o estrógeno, no desenvolvimento do câncer de pulmão, (2) diferenças de gênero no metabolismo da nicotina e (3) variações de gênero nas enzimas do citocromo P-450, envolvidas na bioativação de componentes tóxicos do cigarro condensado.

A alta incidência e a alta mortalidade por câncer de pulmão em homens afro-americanos podem se dever, em parte, (1) ao uso aumentado de tabaco, (2) às diferenças no metabolismo do tabaco e (3) ao maior consumo de gordura na dieta.

Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Alguns estudos sugerem que o risco para câncer de pulmão está aumentado em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 398), principalmente como resultado de uso de cigarro. A maioria dos pacientes é constituída por homens (10:1) e jovens, refletindo, em parte, a demografia da infecção por HIV.

Hereditariedade

Parentes em primeiro grau de pacientes com câncer de pulmão têm risco de desenvolvimento de câncer pulmonar duas a seis vezes maior, após ajuste de risco para o uso de cigarro. Parentes em segundo grau desses pacientes têm risco relativo para câncer de pulmão de 1,28, e parentes em terceiro grau têm um risco relativo de 1,14. Não fumantes com histórico familiar de câncer de pulmão têm um risco duas a quatro vezes aumentado para este tipo de câncer. O risco familiar pode ocorrer devido à exposição compartilhada, como a fumaça de cigarro no ambiente, ou em função do compartilhamento genético da suscetibilidade a carcinógenos ambientais.

Fisiopatologia

O desenvolvimento de câncer de pulmão é o resultado de um processo em múltiplas etapas desde uma lesão pré-maligna até o câncer de fato (Fig. 197-1), após vários anos. O cigarro e outros carcinógenos promovem alterações sequenciais genéticas e epigenéticas que resultam na perda do controle normal dos mecanismos de crescimento celular. Essas alterações afetam (1) os oncogenes, que são homólogos aos genes celulares normais e, quando sofrem mutação, resultam na ativação e ganho de função; (2) os genes supressores de tumor, que são genes “do câncer”, nos quais a perda de função por mutação remove a inibição do controle do crescimento celular e (3) os fatores de crescimento (Capítulo 185).

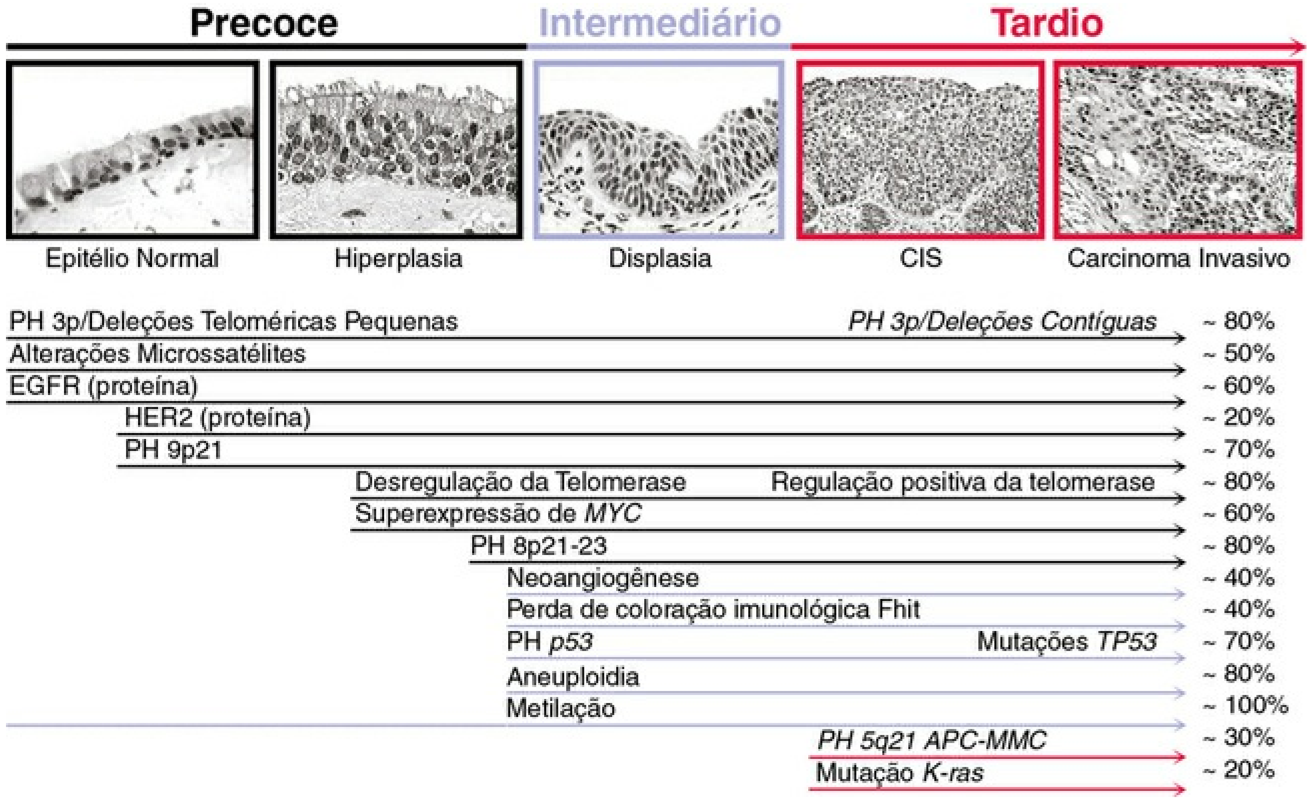

FIGURA 197-1 Alterações sequenciais durante a patogênese do câncer de pulmão. CIS = carcinoma *in situ*; PH = perda de heterozigose (De Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, et al. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res.* 2001;7:5-22. Cortesia atualizada de Fred R. Hirsch, MD, PhD, Department of Medical Oncology, University of Colorado Health Sciences Center, and Adi F. Gazdar, MD, Department of Pathology, Southwestern Medical Center.)

Oncogenes

Os oncogenes que desempenham um papel na patogênese do câncer pulmonar incluem: *ras*, a família *myc*, *HER*-2/*neu* (*ERBB2*) e *Bcl*-2. A família *ras* de oncogenes tem três membros primários (H-*ras*, K-*ras* e N-*ras*), um dos quais, o K-*ras*, é ativado por mutações pontuais no códon 12 das células do câncer de pulmão. A mutação ocorre em 30% dos adenocarcinomas de pulmão, mais frequentemente nos pacientes com histórico de tabagismo, mas não é observada nos CPCP. Pacientes com mutação K-*ras* têm um prognóstico mais reservado, estágio por estágio.

A amplificação e superexpressão dos oncogenes da família *myc* (a-*myc*, L-*myc*, N-*myc*) são observadas em 10% a 40% dos CPCP e em 10% dos CPCNP. O gene mais frequentemente alterado, contudo, é o c-*myc*, cuja amplificação nos tumores CPCP que recidivam está associada a menor sobrevida. Entretanto, a expressão aumentada do oncogene *myc* não está presente na maioria dos cânceres de pulmão, o que sugere que o aumento em sua expressão não é um evento primário.

O gene *HER*-2/*neu* (*ERBB2*), que codifica o receptor para o fator de crescimento ou p185 neu (uma glicoproteína tirosina quinase), está ativado nos CPCNP, mas não nos CPCP. A expressão aumentada de *HER*-2/*neu* em pacientes com adenocarcinoma de pulmão pressagia uma sobrevida curta. *Bcl*-2, um oncogene que codifica uma proteína que inibe a morte celular programada (apoptose), também é superexpressado no câncer de mama, especialmente nos CPCP.

Genes Supressores de Tumor

Os genes supressores de tumor incluem *p53, Rb* e *3p* (Capítulo 185). A mutação do *p53* está correlacionada com o tabagismo e tem sido detectada em lesões pulmonares pré-neoplásicas. As mutações do *p53* são comuns tanto no CPCNP (≈50%) como no CPCP (≈80%).

No CPCP, *Rb* geralmente sofre mutação ou é deletado, então, a proteína Rb não é expressa em 90% no CPCP. No CPCNP, Rb é normalmente expressa, mas, quando Rb está fosforilada, a divisão celular descontrolada pode ocorrer no CPCNP.

Uma das anormalidades mais precoces no câncer de pulmão ocorre com a deleção de material genético no braço curto do cromossomo 3(3p)(p14-p23). A deleção acontece em aproximadamente 50% dos CPCNP e 90% dos CPCP. O gene *FHIT* (tríade da histidina frágil) (3p14.2) está anormal em muitos cânceres de pulmão e pode funcionar como um gene supressor de tumor por suprimir o crescimento tumoral e induzir apoptose.

Fatores de Crescimento

Os fatores de crescimento secretados pelas células do câncer de pulmão podem refletir-se nas células adjacentes ou regionais (estimulação parácrina) ou produzir proliferação autônoma das células que os secretaram (estimulação autócrina). As células que são afetadas por essa estimulação autócrina secretam um fator de crescimento biologicamente ativo. Os anticorpos que se ligam a este fator de crescimento inibirão o crescimento celular.

Os fatores de crescimento (peptídeos) autócrinos que são importantes no crescimento das células do câncer de pulmão, particularmente CPCP, incluem o peptídeo liberador de gastrina (GRP, do inglês, *gastrin- releasing peptide*), o fator de crescimento insulina-símile tipo I (IGF-I) e o fator de crescimento de hepatócito. O GRP ocorre em aproximadamente 20% a 60% dos CPCP e menos frequentemente nos CPCNP.

O oncogene c-*erB*-1 codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês, *epidermal growth factor receptor*), uma glicoproteína tirosina quinase de 170 kDa. A ativação do EGFR inicia a autofosforilação do receptor e, eventualmente, induz a proliferação do ciclo celular. As mutações ativadoras no gene *EGFR* foram encontradas em 10% a 17% dos pacientes com CPCNP; esses pacientes tiveram até 75% da taxa de resposta para os inibidores de tirosina quinase, gefitinibe ou erlotinibe.

Epigenética

Epigenética se refere a uma alteração na expressão gênica que é herdada, mas não envolve alterações na sequência do DNA. Uma dessas modificações epigenéticas envolve as alterações na metilação do DNA. Essas alterações, que são muito comuns no câncer de pulmão, podem incluir hipometilação, desregulação da DNA-metiltransferase I e hipermetilação. Os genes que estão metilados no CPCNP incluem o *p16, RAR*-β, *RASSFIA*, a metilguanina-metiltransferase e a proteína quinase associada à morte (DAP-quinase). Essa hipermetilação pode silenciar os genes supressores de tumor, permitindo, então, que o crescimento celular fique desregulado.

Manifestações clínicas

Cerca de 15% dos pacientes nos quais o câncer de pulmão é diagnosticado são inicialmente assintomáticos. O diagnóstico, geralmente, é feito incidentalmente em uma radiografia torácica obtida por outras razões (p. ex., um exame pré-operatório). Entretanto, a maioria dos pacientes tem sintomas e sinais que são (1) causados pela lesão pulmonar propriamente dita — crescimento local do tumor, invasão ou obstrução; (2) intratorácicos — disseminação regional do tumor para os linfonodos e estruturas adjacentes; (3) extratorácicos — disseminação distante da doença e (4) síndromes paraneoplásicas. Sinais e sintomas inespecíficos de câncer de pulmão incluem anorexia em cerca de 30% dos pacientes, perda de peso, fadiga em um terço dos pacientes e anemia e febre em 10% a 20% dos pacientes. Mais de 80% dos pacientes têm, inicialmente, três ou mais sintomas ou sinais como resultado do câncer de pulmão.

Lesão Pulmonar

Os sintomas resultantes do câncer de pulmão primário dependem da localização e do tamanho do câncer. Tais sintomas podem ser secundários a crescimento endobrônquico ou a crescimento periférico do tumor primário. O sintoma mais comum, a tosse, ocorre em aproximadamente 45% dos casos, mas ela é inespecífica e também é comum em pacientes que fumam e têm DPOC. A hemoptise ocorre em mais de 30% dos pacientes, mas as causas mais comuns de hemoptise são a bronquite e a bronquiectasia. A dispneia também acomete 30% a 50% dos pacientes. Sibilos são incomuns como um sintoma inicial de câncer de pulmão e podem significar uma importante obstrução aérea. Esta pode causar uma pneumonia pós-obstrutiva, que pode não ser inicialmente evidente nas radiografias torácicas e ser somente diagnosticada quando a pneumonia não responde à terapia padrão (Capítulo 97). As lesões podem ser cavitárias e podem estar associadas a um abscesso, quando do diagnóstico do câncer de pulmão.

Os tumores de pulmão periféricos podem ser assintomáticos, mas são mais frequentemente associados a sintomas de tosse e dor, devido ao envolvimento da pleura e da parede torácica. A dor torácica, que ocorre em mais de 25% dos pacientes, na maior parte das vezes é não intensa por natureza, mas a dor torácica grave e persistente pode se dever ao envolvimento da parede torácica.

Disseminação Intratorácica

Os sintomas associados à disseminação intratorácica podem estar relacionados com a extensão direta do tumor ou a metástases para linfonodos regionais. A disfagia pode ocorrer secundariamente à compressão esofágica. Embora as fístulas traqueoesofágicas ou broncoesofágicas sejam incomuns, tosse associada à deglutição ou desenvolvimento de pneumonite aspirativa (Capítulo 97) devem apontar para esta possibilidade. Rouquidão, que está associada à paralisia do nervo laríngeo recorrente, ocorre em menos que 20% dos casos; ela é mais comum com tumores de pulmão do lado esquerdo porque deste lado o nervo tem um curso intratorácico mais longo que do lado direito. A paralisia do nervo frênico com elevação hemidiafragmática está associada a dispneia e soluços.

Tumores apicais, tais como o CPCNP do sulco superior (síndrome de Pancoast), podem causar síndrome de Horner (Capítulo 427), dor secundária à destruição das costelas, atrofia da musculatura da mão e dor na distribuição das raízes dos nervos C8, T1 e T2, devido à invasão tumoral do plexo braquial.

O bloqueio da veia cava superior (VCS) (Capítulo 99), como resultado da compressão ou da invasão direta pelo tumor propriamente dito ou pelo alargamento dos linfonodos mediastinais, pode causar dispneia. Sinais de síndrome VCS incluem edema facial, pletora, edema das extremidades superiores, dilatação das veias cervicais e um padrão venoso proeminente na superfície anterior do tórax. O câncer do pulmão é responsável pela maioria dos casos de síndrome VCS, com a maioria dos cânceres sendo CPCP e localizados do lado direito.

Outras manifestações de disseminação intratorácica incluem derrame pleural (Capítulo 99), causando dispneia; derrame pericárdico (Capítulo 77) e extensão cardíaca do tumor (Capítulo 60), causando insuficiência cardíaca, arritmia ou tamponamento e disseminação linfática pelos pulmões, causando dispneia e hipoxemia.

Disseminação Extratorácica

Ao diagnóstico, 30% a 40% dos pacientes com CPCNP e aproximadamente 60% dos pacientes com CPCP têm disseminação hematogênica extratorácica de seu tumor. Metástase óssea ocorre em 30% a 40% dos pacientes com câncer de pulmão e geralmente envolve vértebras, costelas e ossos pélvicos. A dor é um sintoma primário. Metástases hepáticas podem produzir dor no quadrante abdominal superior direito, bem como sintomas inespecíficos, como fadiga e perda de peso. Metástases adrenais podem causar dor, porém mais frequentemente não causam sintomas. Geralmente, apenas uma glândula está envolvida, mas metástases bilaterais podem ocorrer. Metástase cerebral, que ocorre em 25% a 50% dos CPCP e em 25% dos adenocarcinomas de pulmão, podem não causar sintomas, mas são mais comumente associados a náusea, vômito, dores de cabeça, convulsões, confusão, alteração de personalidade e sinais e sintomas neurológicos focais, dependendo do local da doença metastática. Metástase epidural, da medula espinal intramedular e envolvimento leptomeníngeo difuso são menos comuns que as metástases no cérebro e no cerebelo.

Síndromes Paraneoplásicas

As síndromes paraneoplásicas (Capítulo 187) ocorrem em aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com câncer de pulmão. As síndromes endócrinas incluem hipercalcemia, a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e a secreção ectópica do hormônio adrenocorticotrófico (Capítulo 186). Outras síndromes paraneoplásicas endócrinas de menor significado clínico produzem hormônios, tais como a subunidade β da gonadotrofina coriônica humana, a prolactina, a gastrina, o hormônio do crescimento, o fator estimulador da tireoide, a substância insulina-símile e a calcitonina.

As síndromes neurológicas são relativamente raras, são mais comumente associadas a CPCP e podem ter mecanismos autoimunes. Tais síndromes incluem a síndrome de

Eaton- Lambert, encefalopatia límbica, degeneração cerebelar, neuropatia sensorial subaguda, neuropatia autonômica e neurite óptica (Capítulo 187). As manifestações esqueléticas incluem baqueteamento digital (consulte a Fig. 450-5 no Capítulo 450) e osteopatia pulmonar hipertrófica (Capítulo 187).

As síndromes hematológicas/vasculares incluem estados de hipercoagulação, tromboflebite migratória (síndrome de Trosseau) e endocardite trombótica não bacteriana (Caps. 60 e 179). As manifestações cutâneas incluem dermatofitose, acantose *nigricans*, eritema *gyratum repens* e hiperceratose das palmas e solas dos pés (Capítulo 187).

Diagnóstico

O diagnóstico de câncer de pulmão é realizado por exame citológico de amostras de biópsia tecidual, escarro (Fig. 197-2), lavado brônquico, escovação brônquica de lesões suspeitas (Fig. 197-3), fluido do lavado broncoalveolar e aspirado transbrônquico e transtorácico com agulha (Fig. 197-4). O maior número de células tumorais viáveis na amostra da biópsia transtorácica, endobrônquica, transbrônquica ou do procedimento de biópsia aberta aumenta a probabilidade de um diagnóstico acurado. A citologia do escarro pode ser somente 20% sensível para lesões periféricas de pulmão, mas pode ser 80% sensível para lesões centrais. Em geral, a sensibilidade de uma única amostra de escarro é de aproximadamente 50%, enquanto o exame de três ou mais amostras aumenta a sensibilidade para quase 90%. A sensibilidade de uma única amostra de lavado brônquico e citologia obtida por escovação para a detecção de câncer de pulmão é de aproximadamente 65%. Para o fluido do lavado broncoalveolar, a sensibilidade é de 60% a 65%. A sensibilidade para biópsia aspirativa com agulha fina para detecção de câncer pulmonar excede 85%.

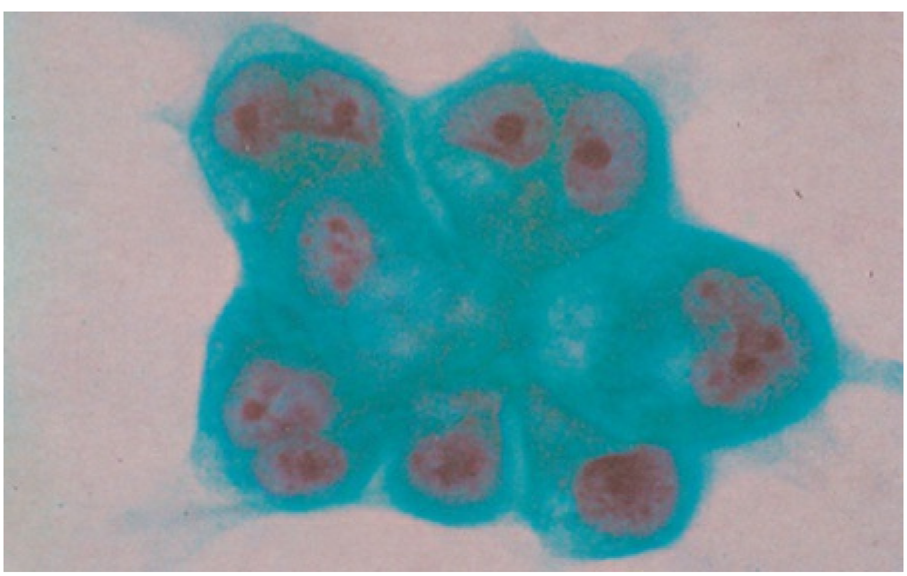

FIGURA 197-2 Células de um adenocarcinoma em um esfregaço de escarro. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª ed., London, Mosby, 2003.)

FIGURA 197-3 Carcinoma de células escamosas.
À esquerda, Carina entre a divisão lingular e superior dos brônquios do lobo superior esquerdo. Observe as características marcantes, bem definidas da carina. **À direita,** Carina entre os lobos superior e inferior esquerdos, no mesmo paciente. Observe a aparência edemaciada, eritematosa e infiltrada da mucosa e a lesão branca exofítica. Além disso, há hemorragia subepitelial. Uma amostra da biópsia demonstrou carcinoma de células escamosas. O paciente tinha produção aumentada de escarro, achados citológicos positivos de escarro e radiografia torácica e tomografia computadorizada não localizadas.

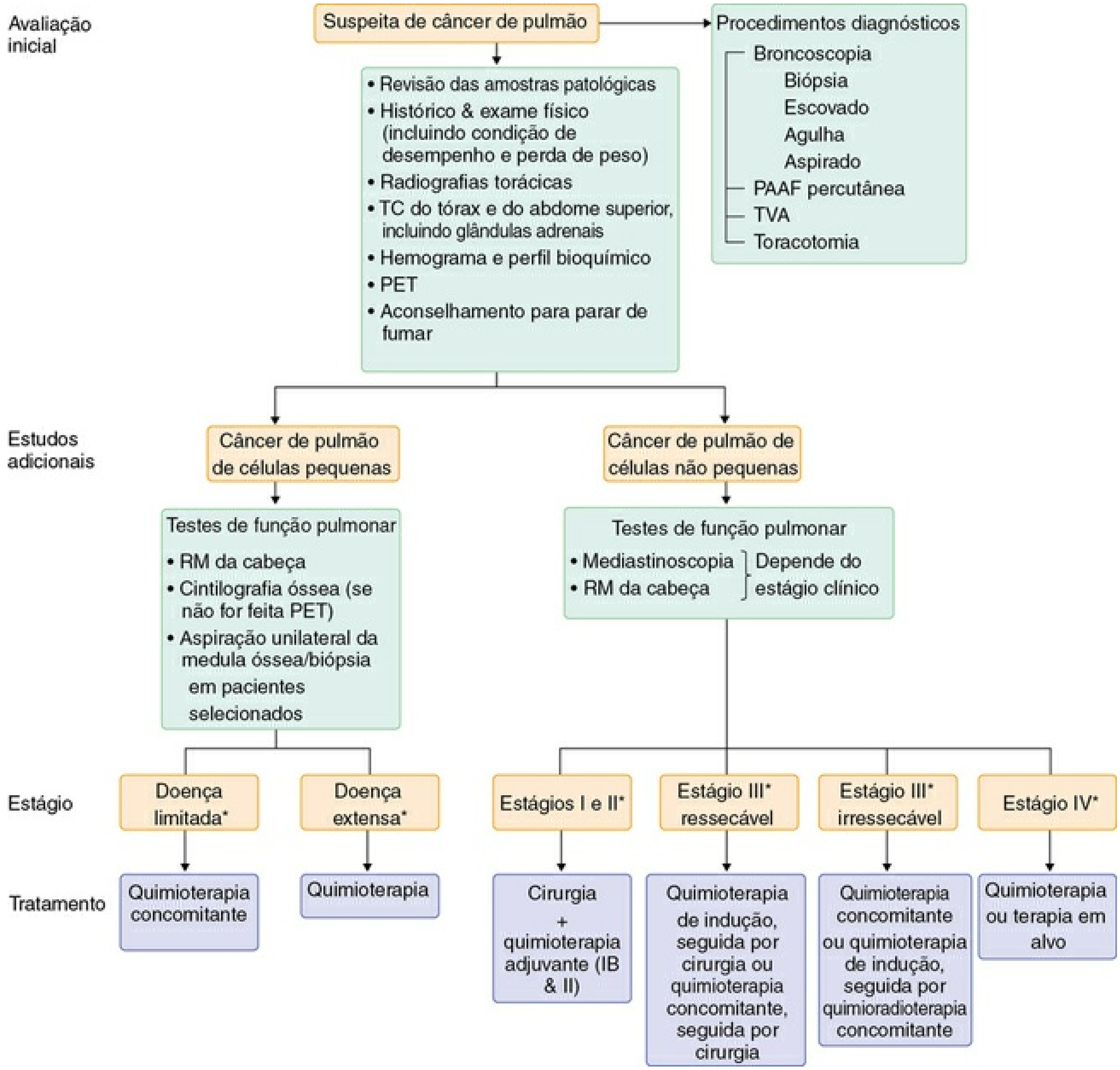

FIGURA 197-4 Visualização esquemática para diagnóstico, estadiamento e tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas.
Consulte o texto para detalhes. (Consulte as diretrizes práticas sobre oncologia, câncer de pulmão de células não pequenas e de células pequenas em www.nccn.org, bem como para mais especificações.) *Consulte as Tabelas 197-2 e 197-3. TC = tomografia computadorizada; AAF = aspiração por agulha fina; RM = ressonância magnética; PET = tomografia por emissão de pósitrons; CTVA = cirurgia torácica vídeo-assistida.

Nódulo Pulmonar Solitário

Um nódulo pulmonar solitário é uma lesão assintomática com menos de 3 cm de diâmetro, circundado por parênquima pulmonar normal, que é encontrado incidentalmente em uma radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC) (Fig. 197-5). Um nódulo pulmonar solitário é encontrado em até 0,2% de todas as radiografias torácicas e 10% a 70% são malignos. A chance de qualquer nódulo pulmonar solitário ser neoplásico correlaciona-se com o tamanho e a velocidade de crescimento do nódulo, a idade do paciente, qualquer histórico de tabagismo e histórico prévio de malignidade. É importante comparar radiografias torácicas prévias com a que demonstra

o nódulo. Um nódulo que não apresentou alteração de tamanho nos últimos 2 anos, provavelmente, é benigno; uma TC de alta resolução com a resolução de 0,3 mm pode avaliar melhor suas características de tamanho e crescimento. Nódulos pulmonares solitários menores que 4 mm têm um risco de 1% de malignidade, ao passo que um nódulo maior que 8 mm tem 10 a 20% de risco. Nesta última situação, as TC seriadas são indicadas; a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e biópsia devem ser consideradas. PET é 96,8% sensível e 77,8% específica para a identificação de malignidade, mas como podem ocorrer resultados falso-negativos e falso-positivos, amostras teciduais são necessárias. A biópsia aspirativa com agulha fina transtorácica, a broncoscopia, a toracotomia e a toracoscopia vídeo-assistida (TVA) podem estabelecer um diagnóstico.

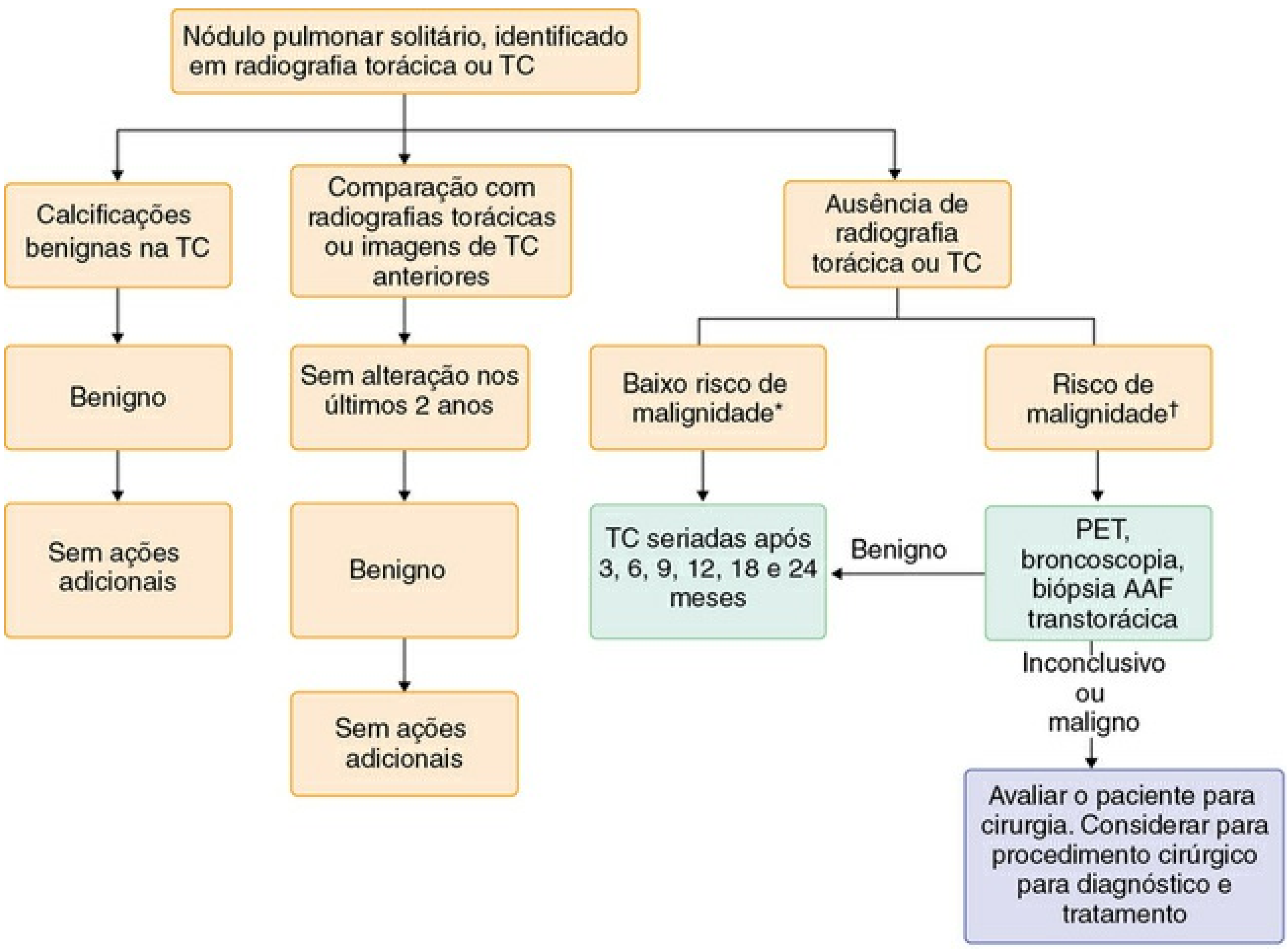

FIGURA 197-5 Avaliação de um paciente com nódulo pulmonar solitário.
*Paciente com ausência ou mínimo histórico de tabagismo e outros fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de câncer de pulmão e um nódulo de 8 mm de tamanho ou menor.
†Paciente com histórico de tabagismo e outros fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de câncer pulmonar e um nódulo de 8 mm de tamanho ou maior. TC = tomografia computadorizada; AAF = aspiração por agulha fina; PET = tomografia por emissão de pósitrons.

Patologia

A classificação histológica do câncer de pulmão inclui adenocarcinoma (cerca de 40%), carcinoma de células escamosas (epidermoide) (≈30%), carcinoma de células grandes

(≈15%) e carcinoma de células pequenas (≈15%). Estes quatro tipos histológicos representam mais que 95% de todos os cânceres de pulmão.

O carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma são classificados posteriormente por sua diferenciação: bem diferenciado, moderadamente diferenciado e mal diferenciado. O último tipo de células é mais agressivo e pode ter um prognóstico pior que os tumores bem diferenciados. O adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente em mulheres e não fumantes. O carcinoma broncoalveolar, um subtipo de adenocarcinoma, é bem diferenciado, cresce ao longo do septo alveolar intacto e pode ser localizado, multinodular ou difuso.

Sob uma perspectiva prática com base nas diferenças biológicas, as características clínicas, as propriedades de crescimento e o tratamento, o câncer de pulmão broncogênico é dividido em duas categorias principais: CPCNP e CPCP. Em geral, todos os CPCNP são geralmente tratados da mesma maneira, com base no estágio da doença. O CPCP geralmente é caracterizado por sua biologia mais agressiva e o tratamento depende de se o CPCP está no estágio limitado (*i.e.*, localmente avançado) ou no estágio extenso (*i.e.*, doença metastática).

Estágios

O estadiamento do CPCNP envolve classificação de acordo com T (tamanho do tumor), N (envolvimento dos linfonodos regionais) e M (presença ou ausência de metástases a distância). Em outubro de 2009, o estadiamento TNM para CPCNP mudou (Tabela 197-2). Para o CPCP, o estágio TNM não é geralmente utilizado; prefere-se classificá-lo como doença limitada, definida como doença que pode ser contida por um portal de radiação único, ou doença extensa, que se estende além de um portal de radiação único (geralmente metastático).

Tabela 197-2

Estadiamento do câncer de pulmão

ESTÁGIO	TUMOR	LINFONODO	METÁSTASE	DESCRIÇÃO GERAL
CÂNCER PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS*				
Local				
IA	T1a,b	N0	M0	Tumor T1: ≤ 3 cm, circundado por pulmão ou pleura; nenhum tumor mais próximo que o brônquio lobar T1a ≤ 2, T1b > 2, mas ≤3 cm
IB	T2a	N0	M0	Tumor T2: >3 cm, mas ≤7 cm; ou tumor com qualquer um dos seguintes: invade a pleura visceral; envolve o brônquio principal ≥2 cm distal à carina; associado a atelectasia/pneumonia obstrutiva estendendo-se para o hilo, mas não envolvendo o pulmão inteiro; T2a > 3, mas ≤5 cm
IIA	T1a,b	N1	M0	T2b > 5, mas ≤ 7 cm
	T2a T2b	N1 N0		N1: envolvimento do nós peribrônquicos ipsolaterais ou hilares e os nós intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão direta
Avançado Localmente				
IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0	Tumor T3: tumor >7 cm ou invadindo diretamente a parede torácica, o diafragma, a pleura mediastinal, o pericárdio; ou tumor no brônquio principal, <2 cm distal à carina; ou atelectasia ou pneumonite de todo o pulmão; ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo
IIIA	T1-3	N2	M0	N2: envolvimento dos nodos mediastinais ipsolaterais ou subcarinais
	T3 T4	N1 N0,1	M0 M0	Tumor T4: tumores de qualquer tamanho com invasão do coração, vasos grandes, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina; ou nódulos do tumor separado em um lobo ipsolateral diferente
Avançado				
IIIB	T4	N2	M0	N3: envolvimento dos nós mediastinais contralaterais ou hilares ou qualquer nó supraclavicular
	T1-4	N3	M0	
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a,b	M1a: nódulos tumorais separados em um lobo contralateral; ou tumor com nódulos pleurais ou disseminação pleural maligna M1b: metástase distante
CÂNCER PULMONAR DE CÉLULAS PEQUENAS†				
Doença limitada				Evidência de tumor confinado ao hemitórax ipsolateral; um único portal de radiação pode abrangê-lo
Doença extensa				Todas as outras doenças, inclusive doenças metastáticas

O sistema de classificação do estadiamento foi desenvolvido pela Union Internationale Contre le Cancer (UICC) e pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) com a ajuda de American Joint Commission on Cancer (IASLC). T = tumor, N = linfonodo, M = metástase. O estadiamento da CPCP foi desenvolvido por Veterans Administration Lung Study Group.

*Detterbeck FC, Boffa DJ e Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136:260-271.

†Stahel RA, Ginsberg R, Havermann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus. *Lung Cancer.* 1989;5:119-126.

Procedimentos de Estadiamento

Todos os pacientes com câncer de pulmão podem ser clinicamente classificados por meio de um histórico completo com foco na condição de desempenho e perda de peso; exame físico; revisão patológica de todo o material obtido para biópsia; hemograma completo, com contagem diferencial e de plaquetas; perfil bioquímico, incluindo testes de função renal e hepática, eletrólitos, glicose, cálcio e fósforo, e radiografias e TC do tórax (inclusive da parte superior do abdome e glândulas adrenais). A ressonância magnética (RM) do cérebro e a cintilografia óssea devem ser realizadas, se houver suspeita de metástases nesses órgãos. As radiografias e a RM devem ser obtidas se a cintilografia sugerir lesões ósseas. PET é utilizada para avaliar tanto a disseminação regional como metastática do tumor. Os testes de função pulmonar e a gasometria sanguínea arterial só devem ser obtidos se forem necessários por razões terapêuticas.

Para pacientes com CPCP, a avaliação de estágio de pré-tratamento inicial é similar àquela utilizada para pacientes com CPCNP. Para pacientes com anormalidades na contagem sanguínea periférica, recomendam-se a aspiração e biópsia de medula óssea. Vinte por cento a 30% dos pacientes com CPCP terão tumor na medula óssea no momento do diagnóstico.

Exames por Imagem

Radiografia

Uma radiografia torácica posteroanterior e lateral padrão, tida como econômica e fácil de realizar, tem valor limitado na definição do estágio do câncer de pulmão. Embora possa detectar nódulos pulmonares tão pequenos quanto 3 a 4 mm, não é segura na detecção de linfadenopatia hilar ou mediastinal.

Tomografia Computadorizada

Uma TC geralmente é utilizada para avaliar se o câncer de pulmão está presente nos linfonodos do hilo ou mediastinais, fígado e glândulas adrenais, mas sua precisão na identificação do envolvimento dos linfonodos mediastinais é subótima (sensibilidade de 40% a 65% e especificidade de 45% a 90% *versus* tanto a PET quanto a mediastinoscopia). Mais importante, a TC perderá pequenos focos metastáticos que não resultam em alargamento do linfonodo mediastinal. Os linfonodos mediastinais que estão normais em tamanho (≤ 1 cm) têm 8% a 15% de probabilidade de ter doença metastática, ao passo que os linfonodos mediastinais com tamanho de 1 a 1,5 cm, 1,5 a 2 cm e maiores que 2 cm contêm metástases em 15% a 30%, aproximadamente 50% e cerca de 90% das vezes, respectivamente.

Tomografia por Emissão de Pósitrons

A PET, que usa a 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glicose para identificar áreas de aumento de metabolismo de glicose nos tumores de pulmão, é mais sensível que a TC no estadiamento do câncer de pulmão (Fig. 197-5); ela tem uma sensibilidade de 83%, especificidade de 96% e valor preditivo negativo de 96%. Entretanto, o aumento do

metabolismo de glicose também ocorre nos processos inflamatórios. Obter tanto a PET quanto a TC pode acentuar a precisão no estadiamento do câncer de pulmão.[1] A PET também acentua a detecção de metástases óssea, hepática e adrenal. No entanto, se as decisões de tratamento forem baseadas nos resultados da exploração por PET, achados positivos requerem confirmação patológica ou outra confirmação radiológica.

Avaliação do Tecido Mediastinal

Se um paciente com CPCNP, após o estadiamento clínico inicial, tem doença potencialmente passível de ressecção cirúrgica, os linfonodos regionais (mediastino) devem ser analisados em busca de possíveis metástases. Recomenda-se a broncoscopia com fibra óptica para obtenção de aspirados brônquico e transbrônquico com agulha fina para avaliar a existência de linfadenopatia mediastinal. Os aspirados transbrônquicos com agulha fina são positivos em 35% a 40% dos pacientes, quando a TC demonstra linfadenopatia hilar ou mediastinal. Quanto maior o tamanho do linfonodo na TC, maior a chance de o aspirado ser positivo.

A mediastinoscopia transcervical constitui-se no padrão-ouro para avaliação dos linfonodos mediastinais em relação à doença metastática durante toda a vida. Os linfonodos da janela subaórtica e aortopulmonar são inacessíveis pela mediastinoscopia rotineira, e os linfonodos subcarinais podem ser de difícil acesso. A precisão do procedimento alcança 80% a 90%, com uma taxa de falso-negativos de 10% a 12%. Outros procedimentos utilizados para avaliar os linfonodos mediastinais incluem a mediastinoscopia cervical estendida, a mediastinoscopia anterior, a toracoscopia e a toracoscopia assistida por vídeo (TCVA). As biópsias por ultrassom endoscópico (USE) e por ultrassom endobrônquico (EBUS) dos linfonodos mediastinais podem reduzir de maneira significativa as toracotomias desnecessárias quando usadas no estadiamento do câncer pulmonar.[2]

Tratamento Rx

Consulte também a Tabela 197-3 e a Figura 197-4.

Tabela 197-3

Abordagem geral para o tratamento do câncer de pulmão de acordo com o estágio*

ESTÁGIO	TRATAMENTO PRIMÁRIO	TERAPIA ADJUVANTE	RESULTADO
CÂNCER PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS			
I	Ressecção cirúrgica	Quimioterapia (estágio 1B)	Taxa de sobrevida de 5 anos >60%-70%
II	Ressecção cirúrgica	Quimioterapia	Taxa de sobrevida de 5 anos >40%-50%
IIIA (ressecável)	Quimioterapia pré-operatória, seguida por ressecção cirúrgica (preferível) ou quimioterapia seguida por radioterapia	Quimioterapia com ou sem radioterapia	Taxa de sobrevida de 5 anos de 15%-30%
IIIA (não ressecável) ou IIIB (envolvimento dos linfonodos contralaterais ou supraclaviculares)	Quimioterapia mais radioterapia concomitante (preferível) ou quimioterapia seguida por radioterapia	Nenhuma	Taxa de sobrevida de 5 anos de 10%-20%
IV	Quimioterapia com dois agentes por 4-6 ciclos	Nenhuma	Sobrevida média de 8-10 meses
	Quimioterapia + bevacizumabe (pacientes selecionados)		Taxa de sobrevida de 1 ano de 30%-35%
	EGFR-TKI (erlotinibe, gefitinibe) em pacientes com mutação positiva do gene *EGFR*		>70% da taxa de resposta; PFS-HR 0,48; sobrevida média >20 meses
	Ressecção cirúrgica da metástase cerebral		Taxa de sobrevida de 2 anos de 10%-15%
	e ressecção cirúrgica da lesão primária (T1)		Taxa de sobrevida de 5 anos 10-15%
CÂNCER PULMONAR DE CÉLULA PEQUENA			
Doença limitada†	Quimioterapia mais radioterapia concomitante	Nenhuma	Taxa de sobrevida de 5 anos de 15%-25%
Doença extensa†	Quimioterapia	Nenhuma	Taxa de sobrevida de 5 anos <5%

EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; PFS-HR = proporção prejudicial da sobrevida livre de progressão

*Todos os regimes de quimioterapia incluem cisplatina ou carboplatina. O segundo medicamento utilizado como parte do regime pode incluir etoposídeo, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, gencitabina ou irinotecano.

†A irradiação craniana profilática é recomendada para todos os pacientes com uma resposta completa para a terapia inicial.

Modificada de Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:379-392.

Câncer de Pulmão de Células não Pequenas

Doença de Estágios I e II

Para CPCNP de estágios I e II, a cirurgia é o tratamento de escolha inicial. Antes da ressecção cirúrgica, é obrigatório realizar uma avaliação médica pré-operatória abrangente (Capítulo 439). Esta avaliação deve ser suplementada por testes de função pulmonar (volume expiratório forçado em 1 segundo [VEF_1] e capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono [DLCO], bem como análise gasométrica sanguínea (Capítulo 85). VEF_1 e DLCO determinarão qual procedimento cirúrgico pode ser realizado com segurança — pneumonectomia, lobectomia, ressecção em cunha ou segmentectomia. Um VEF_1 pré-operatório menor que 40% do previsto e uma DLCO menor que 40% do normal estão associados a um aumento na mortalidade operatória. Os níveis limiares para definir a ressectabilidade incluem um VEF_1 pré-operatório maior que 2,0 L e DLCO maior que 60% para pneumonectomia e VEF_1 maior que 1,5 L e DLCO maior que 50% para lobectomia. Outros fatores para determinar a ressectabilidade incluem tolerância a exercício e comorbidade. A capacidade de cura do paciente é dependente do estágio da doença e quão completa tenha sido a ressecção, e não se foi realizada pneumonectomia ou lobectomia. Por comparação, há um risco significativo de recidiva local em pacientes submetidos à ressecção em cunha ou segmentectomia preferivelmente a uma ressecção mais extensa do tumor. As taxas de mortalidade para lobectomia e pneumonectomia são de 3% e 9%, respectivamente. Para pacientes com mais de 70 anos, a mortalidade para pneumonectomia alcança 16% a 25%.

Para os pacientes com CPCNP no estágio I que recusam a cirurgia ou têm enfermidades coexistentes que impedem a cirurgia, o uso da radioterapia estereotáxica (RTE) apresenta taxas de controle local similares às do procedimento cirúrgico convencional, com toxicidades mínimas. Esses dados para CPNPC estágio I comparando RTE com cirurgia convencional são baseados em estudos aleatórios prospectivos.

Na cirurgia, o tumor é considerado como não passível de ressecção, se uma metástase for encontrada na pleura ou nos linfonodos mediastinais contralaterais ou se houver invasão tumoral do mediastino, coração, grandes vasos ou outras estruturas não passíveis de ressecção. Além da ressecção cirúrgica do tumor, deve-se realizar coleta de amostras ou remoção completa de todos os linfonodos mediastinais acessíveis.

A quimioterapia adjuvante com base em cisplatina (p. ex., cisplatina, 80 mg/m^2 a cada 3 semanas por quatro doses ou 100 mg/ m^2, mais vinorelbina 30 mg/m^2 por semana ou vimblastina 4 mg/m^2 por semana ou etoposídeo 100 mg/m^2 por dia por 3 dias por ciclo) proporciona um pequeno aumento absoluto na sobrevida total de 5 anos para a doença de estágios I, II e III.[3]

A radioterapia adjuvante para a doença em estágios I e II não é indicada. No entanto, em pacientes com CPCNP estágio I, os quais por razões médicas não podem ser submetidos a cirurgia, a radioterapia pode ser administrada com intenção curativa. Taxas de sobrevida de 5 anos em pacientes assim tratados variam de 10% a 30%.

Estágio III – Passível de Ressecção

Para pacientes com doença curável em estágio III (disseminação mediastinal ipsolateral de doença [N2], tumores [T3] que envolvem a parede torácica, o diafragma ou a pleura; ou tumores do sulco superior [Tumores de Pancoast]), a cirurgia isolada é um tratamento subótimo, devido à presença de doença metastática oculta (microscópica). Quimioterapia neoadjuvante (ou de indução) administrada em sequência com ou concomitante à radioterapia antes da cirurgia melhora a sobrevida, quando comparada à cirurgia isolada ou à cirurgia mais radioterapia pós-operatória.[4] No entanto, a quimioterapia concomitante provoca esofagite significativa quando comparada com o uso da quimioterapia sequencial e radioterapia.

Estágio III – Não Ressecável

A doença de estágio IIIA ou IIIB pode ser incurável. A radioterapia torácica (dose total, 60 Gy) alivia sintomas no tórax, mas tem pouco efeito na taxa de sobrevida de 5 anos, a menos que seja combinada com quimioterapia de indução (p. ex., vimblastina mais cisplatina por dois ciclos), que melhora a sobrevida média de 9,7 meses para 13,8 meses e a taxa de sobrevida de 5 anos, de 7% para 19%, quando comparada com radioterapia isoladamente.

Quimioterapia concomitante à radioterapia, mais que a terapia sequencial, pode melhorar a sobrevida em pacientes com CPCNP localmente avançada, mas aumenta em cinco vezes os efeitos colaterais, particularmente esofagite. Para melhorar a eficácia da radioterapia, diferentes abordagens de fracionamento estão em estudo. O planejamento de tratamento tridimensional permite a liberação de altas doses de radiação no tumor primário e linfonodos regionais, sem aumento da toxicidade.

Estágio IV – Doença Disseminada

Para pacientes com CPCNP disseminado, o tratamento consiste, geralmente, em cisplatina ou carboplatina, combinada com paclitaxel, docetaxel, gencitabina, vinorelbina, irinotecano ou topotecano. A taxa de resposta a tal terapia é de 20% a 50%, com sobrevida média de 8 a 10 meses, taxa de sobrevida de 1 ano de 30% a 35% e taxa de sobrevida de 2 anos de 10% a 15%. Dados sugerem que as combinações de duas drogas são melhores que a terapia de um único agente, mas as combinações de três drogas não são mais eficazes que as de duas. A duração da terapia é de quatro a seis ciclos, e pacientes com mais de 70 anos, que têm boa condição de desempenho, respondem ao tratamento e toleram a quimioterapia tão bem quanto pacientes mais jovens.

Ao longo dos últimos anos, o tratamento de pacientes com CPCNP disseminado mudou. A era da "terapia personalizada" chegou, com as decisões de tratamento sendo feitas com base nos subtipos histológicos (carcinoma da células não escamosas *versus* escamosas) e análise da mutação EGFR. Pemetrexed em combinação com cisplatina foi aprovado para o tratamento de primeira linha dos pacientes com CPCNP não escamoso metastático.[5] O uso de bevacizumabe (um medicamento antiangiogênese) em combinação com paclitaxel mais carboplatina demonstrou uma melhora significativa na taxa de resposta global, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, comparado com a quimioterapia isoladamente em pacientes com CPCNP

avançado da célula não escamosa.[6] Inibidores de moléculas de tirosina quinase dos receptores de fatores de crescimento epidérmico (EGFR) como erlotinibe ou gefitinibe, em pacientes com tumores com mutações ativadoras no gene *EGFR,* têm uma eficácia clínica significativa em comparação com a quimioterapia padrão quando administrados como tratamento de primeira linha em pacientes com CPCNP disseminado.[7] As futuras terapias com CPCNP serão fundamentadas nas estratégias genômicas, farmacogenômicas e proteômicas.

Pacientes com uma metástase isolada podem, ocasionalmente, beneficiar-se da ressecção da lesão metastática isolada. Por exemplo, a ressecção de uma metástase isolada no cérebro seguida de irradiação completa do cérebro pode ser potencialmente curativa, com taxas de sobrevida de 5 anos tão altas quanto 20%. Os pacientes com CPCNP metastático podem se beneficiar da radioterapia paliativa para lesões específicas que causam obstrução brônquica, síndrome da VCS, dor óssea, massas cerebrais e compressão da medula espinal. O cuidado paliativo inicial promove qualidade de vida e humor, bem como sobrevida em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas.[8]

Câncer de Pulmão de Células Pequenas

A base do tratamento de CPCP é a quimioterapia, porque a doença é caracterizada por sua propensão a uma taxa de crescimento rápido e disseminação a locais distantes. Infelizmente, o tratamento de CPCP mudou pouco na última década.

Doença Limitada

Trinta por cento a 40% dos pacientes têm doença diagnosticada em estágio limitado. O tratamento, geralmente, consiste em quimioterapia e radioterapia, e a cirurgia só é indicada em aproximadamente 5% dos pacientes que têm nódulo pulmonar periférico solitário, sem evidências de envolvimento de linfonodos mediastinais no estadiamento clínico. Após a remoção cirúrgica do nódulo de CPCP, os pacientes com linfonodos mediastinais negativos na cirurgia necessitam apenas de quimioterapia pós-operatória com etoposídeo e cisplatina. A taxa de sobrevida em 5 anos em pacientes sem envolvimento de linfonodo mediastinal é de 30% a 60%. Se os linfonodos contêm metástases, recomenda-se a irradiação torácica, além da quimioterapia.

Para a maioria dos pacientes com CPCP de estágio limitado, a quimioterapia e a radioterapia concomitantes parecem ser mais efetivas que a terapia sequencial. Nos Estados Unidos, etoposídeo e cisplatina mais radioterapia concomitante (*i.e.*, radiação duas vezes ao dia — dose total de 45 Gy) são o tratamento de escolha e produzem uma taxa de sobrevida em 5 anos de 26%, comparada com 16% quando administrados com a mesma dose de radiação uma vez ao dia.

Em pacientes que obtêm uma resposta completa ao tratamento oncológico, a radiação de crânio total profilática (24 a 36 Gy), recomendada devido à alta taxa de metástases cerebrais com CPCP, reduz o risco de metástases cerebrais e proporciona cerca de 5% de vantagem de sobrevida, mas deve-se levar em consideração seu alto risco de antecipar anormalidades cognitivas, especialmente em pacientes idosos.

Doença Extensa

Para o CPCP de estágio extenso, a quimioterapia é o tratamento de escolha. Nos Estados Unidos, o etoposídeo mais cisplatina ou carboplatina é geralmente utilizado. O último regime causa, significativamente, menos náusea, vômito e neurotoxicidade, devido à carboplatina. A quimioterapia é administrada a cada 3 semanas por quatro a seis ciclos. Neste momento, não há evidência de que a terapia de manutenção com qualquer quimioterapia ou terapia-alvo molecular aumente as taxas de sobrevida.

Rastreamento e prevenção

Rastreamento

Infelizmente, a maior parte dos pacientes com câncer de pulmão é inicialmente diagnosticada com a doença avançada, sem possibilidade de cura. As radiografias de tórax de rastreamento não foram bem-sucedidas em melhorar o resultado. A TC em espiral é quatro a cinco vezes mais sensível que a radiografia torácica na detecção de nódulos em pacientes de alto risco, mas a TC em espiral também detecta sete a oito nódulos benignos para cada nódulo maligno encontrado. Um recente estudo aleatório prospectivo em pacientes fumantes demonstrou superioridade no rastreamento desses pacientes com tomografia de tórax frente à radiografia, demonstrando diferença na taxa de sobrevida a favor do rastreio com tomografia.

Prevenção

A prevenção primária do câncer de pulmão está focada em meios de prevenir o aparecimento da doença, reduzindo o hábito tabagístico e promovendo a interrupção do mesmo (Capítulo 31). Estudos de suplementação de doses de β-caroteno e vitamina E, estimulados por evidências epidemiológicas de níveis séricos mais baixos destes antioxidantes em pacientes com câncer de pulmão, não somente se mostraram malsucedidos, mas, na verdade, levaram a um maior risco para câncer de pulmão em fumantes que receberam quaisquer desses suplementos. Altas concentrações de selênio no sangue estão associadas a menor risco para câncer de pulmão, e um estudo em andamento está comparando selênio com placebo em pacientes que sobreviveram à ressecção do câncer de pulmão em estágio I.

Prognóstico

A maior parte dos pacientes, nos quais o câncer de pulmão é diagnosticado, tem doença incurável, com uma taxa de sobrevida em 5 anos completa de aproximadamente 15%. O que determina a chance de sobreviver é o estágio da doença no CPCNP e se a doença é extensa ou limitada, no caso do CPCP (Tabela 197-4).

Tabela 197-4

Taxa de sobrevida de 5 anos no câncer de pulmão de células não pequenas pelo sistema de estadiamento internacional tnm (tumor, linfonodo, metástase) clínico e cirúrgico para câncer de pulmão

		Taxa de Sobrevida de 5 Anos (%)	
ESTÁGIO	**SUBGRUPOS TNM**	**ESTÁGIO CLÍNICO**	**ESTÁGIO CIRÚRGICO**
IA	T1a,b N0 M0	50	73
IB	T2a N0 M0	43	58
IIA	T1a,b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0	36	46
IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0	25	36
IIIA	T3 N1 M0 T1-3 N2 M0 T4 N0 M0	19	24
IIIB	T4 Qualquer N M0 Qualquer T N3 M0	7	9
IV	Qualquer T Qualquer N M1a,b	2	13

Outras neoplasias pulmonares

Tumores Neuroendócrinos de Pulmão

Os tumores neuroendócrinos de pulmão são classificados em quatro tipos: tumores carcinoides, carcinoides atípicos, CPCP e carcinomas neuroendócrinos de células grandes. Os tumores carcinoides são tumores neuroendócrinos de baixo grau, com taxas de sobrevida de 10 anos superiores a 90%. Os tumores carcinoides atípicos são tumores de grau intermediário, mais agressivos que o carcinoide, com sobrevida variando de 10 meses a 3 anos. O carcinoma neuroendócrino de células grandes é um tumor neuroendócrino agressivo que não segue os critérios para carcinoide, nem para carcinoide atípico ou mesmo CPCP.

Tumores Carcinoides Brônquicos

Os tumores carcinoides (Capítulo 240) do pulmão são responsáveis por 1% a 2% de todas as neoplasias pulmonares. Eles são tumores neuroendócrinos que possuem sua origem nas células de Kulchitsky presentes no epitélio brônquico. Os carcinoides típicos e atípicos diferem em número de mitoses (<2 por 10 campos de grande aumento (CGA) *versus* 2 a 10 por 10 CGA, respectivamente), pleomorfismo nuclear (ausente *versus* presente), metástases nos linfonodos regionais (5% a 15% *versus* 20% a 28%) e metástases a distância (rara *versus* 20%). Os pacientes com um carcinoide típico raramente morrem,

ao passo que pacientes com carcinoides atípicos têm uma taxa de mortalidade após 5 anos de 27% a 47%. Os tumores carcinoides não estão associados a tabagismo, são duas vezes mais comuns em mulheres que em homens, geralmente ocorrem em pacientes com menos de 40 anos e surgem na área peri-hilar do pulmão. O tratamento dos tumores carcinoides brônquicos é fundamentado no estágio da doença. Geralmente, a definição mediastinal é seguida pela ressecção cirúrgica. Com o envolvimento dos linfonodos mediastinais, a radioterapia é recomendada para os tumores carcinoides típicos, se a cirurgia não for realizada. Para carcinoide atípico ou doença metastática, geralmente se utiliza a quimioterapia (etoposídeo mais cisplatina a cada 3 semanas para quatro ciclos) mais radioterapia, mas não há evidência de benefício de uma terapia sobre a outra.

Mesotelioma Maligno

Os mesoteliomas pleurais (Capítulo 99) estão relacionados com a exposição ao asbesto (Capítulo 93), com pico de risco em torno dos 30 a 35 anos após a exposição inicial ao asbesto. Aproximadamente 50% dos pacientes que desenvolvem um mesotelioma não apresentam histórico de exposição direta ao asbesto. Outros fatores de risco possíveis para o mesotelioma incluem a radiação e o vírus SV40. O mesotelioma geralmente é diagnosticado na quinta ou sétima década de vida (idade média, 60 anos), com o desenvolvimento da neoplasia cinco vezes mais frequentemente em homens que em mulheres. Os sintomas comuns incluem dispneia (60%) e dor ou desconforto em parede torácica (60%). As radiografias torácicas geralmente revelam a presença de um derrame pleural unilateral. Quando o tumor progride, ele geralmente é localizado; metástases a distância sintomáticas têm ocorrência tardia, quando existem. A avaliação citológica do fluido pleural para o estabelecimento do diagnóstico é difícil e pode ser imprecisa. O diagnóstico geralmente é feito por procedimento de biópsia — guiada por TC ou por toracoscopia, incluindo TVA, se necessário. Vários sistemas de estadiamento foram propostos, mas nenhum foi completamente aceito. O tratamento, que depende da extensão da doença, inclui cirurgia (toracoscopia com esclerose, pleurectomia, pneumonectomia extrapleural), radioterapia e quimioterapia. Essas três modalidades não têm, individualmente, melhorado de maneira significativa as taxas de sobrevida e também não têm ajudado os sintomas de controle.[9] A multimodalidade e os agentes molecularmente direcionados estão sendo avaliados. O mesotelioma permanece como uma doença fatal, com sobrevida média de 9 a 12 meses, a partir do momento do diagnóstico.

Outros Tumores Pulmonares

Os tipos de carcinomas da glândula salivar incluem o carcinoma mucoepidermoide e o carcinoma adenoide cístico. Esses tumores são neoplasias de crescimento lento que se originam das glândulas brônquicas. Eles representam, aproximadamente, 0,2% dos cânceres de pulmão e são geralmente tratados cirurgicamente.

Os sarcomas primários de pulmão são muito raros e incluem o histiocitoma fibroso

maligno, o leiomiossarcoma, o rabdomiossarcoma, o hemangioendotelioma epitelioide, o angiossarcoma e o lipossarcoma. O tratamento primário é a cirurgia, mas a radioterapia ou a quimioterapia, ou ambas, podem ser necessárias, dependendo do tamanho e grau do tumor e se as margens são claras (Capítulo 209).

Os linfomas primários de pulmão são responsáveis por aproximadamente 0,3% de todos os cânceres primários de pulmão. O tipo mais comum é o linfoma linfocítico pequeno de baixo grau. Os tratamentos usuais são a cirurgia e a quimioterapia (Capítulo 191).

Grau A

1. Maziak, D. E., Darling, G. E., Inculet, R. I., et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 151:221–228.
2. Annema, J. T., van Meerbeeck, J. P., Rintoul, R. C., et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304:2245–2252.
3. Winton, T., Livingston, R., Johnson, D., et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352:2589–2597.
4. Albain, K. S., Swann, R. S., Rusch, V. W., et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized control trial. *Lancet*. 2009; 374:379–386.
5. Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3543–3551.
6. Sandler, A., Gray, R., Perry, M., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:2542–2550.
7. Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361:1–10.
8. Temel, J. S., Green, J. A., Muzikansky, A., et al. Early palliative care for patients with metastatic non– small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:733–742.
9. Muers, M. F., Stephens, R. J., Fisher, P., et al. Symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2008; 371:1685–1694.

Leituras sugeridas

Cataldo, V. D., Gibbons, D. L., Pérez-Soler, R., et al. Treatment of non–small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*. 2011; 364:947–955. *Estes inibidores do receptor de tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico têm um papel na doença avançada.*

Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer. Version 3.2011 (CPCNP), version 1.2011 (CPCP). Disponível a partir de National Comprehensive Cancer Network em http://www.nccn.org. Aborda*gem atual para o tratamento do câncer pulmonar de células não pequenas e de células pequenas.*

CPCNP Meta-analyses Collaborative. Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in

operable non–small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010; 375:1267–1277. *Em duas metanálises, a quimioterapia adjuvante melhorou a sobrevida do câncer pulmonar de células não pequenas operável em 14%.*

Ray, M., Kindler, H. L. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest*. 2009; 136:888–896. *Revisão concisa de tratamentos atuais e futuros no mesotelioma pleural.*

Tomaszek, S. C., Wigle, D. A. Pretreatment assessment for the optimal management of early-stage lung cancer. *Câncer. J*. 2001; 17:11–17. *Análise.*

Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6:244–285. *Nova classificação proposta.*

van Klaveren, R. J., Oudkerk, M., Prokop, M., et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009; 361:2221–2229. *Após um achado de TC negativo, o risco de câncer de pulmão em uma triagem subsequente por TC foi de 1/1.000 em 1 ano e 3/1.000 em 2 anos.*

No Brasil

Excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma, o câncer de pulmão foi, em 2009, o segundo câncer mais incidente no sexo masculino e o quinto mais incidente no sexo feminino. A menor incidência no sexo feminino decorre, porém, similarmente como ocorreu no mundo, do fato de que a propagação do ato do tabagismo em pessoas do sexo feminino ocorreu bastante mais tarde. Iniciativas governamentais de combate ao fumo vêm sendo empregadas nas últimas décadas no Brasil e, como decorrência, uma diminuição significativa do tabagismo na população brasileira tem sido observada (32% no final da década de 1980 para 17% em 2008).

198

Neoplasias do esôfago e do estômago

Anil K. Rustgi

Neoplasias do esôfago

Definição

O esôfago é um órgão tubular oco com funções fisiológicas primárias relacionadas com a contração, com intuito de permitir a propulsão do conteúdo alimentar sólido ou líquido para o estômago. Os distúrbios benignos de contração são designados como distúrbios da motilidade esofágica e são discutidos nos Capítulos 138 e 140. A mucosa esofágica é composta por um epitélio escamoso estratificado que reveste a submucosa e o músculo; este último é o músculo esquelético no esôfago proximal e músculo liso no esôfago mediodistal. Os cânceres de esôfago podem ser amplamente classificados em epiteliais e não epiteliais. Há tumores epiteliais benignos, referidos como *papilomas de células escamosas*. Os tumores epiteliais malignos são classificados em dois subtipos principais: o carcinoma de célula escamosa esofágico (CCEE) e adenocarcinoma esofágico (ACE) (Tabela 198-1), que são os focos da seção desse capítulo. Além do CCEE e ACE, outros tumores esofágicos com a mesma origem epitelial incluem o carcinoma de célula escamosa verrucoso, o carcinoma adenoescamoso, o carcinoma cístico adenoide e o carcinoma mucoepidermoide. Os tumores benignos incluem leiomioma, tumores da célula granular, pólipo fibrovascular, hemangioma, linfangioma, lipoma e fibroma. Os tumores malignos não epiteliais incluem o leiomiossarcoma e outros sarcomas, o carcinoma metastático (originário da mama e do pulmão) e o linfoma.

Tabela 198-1

Fatores de risco para o câncer esofágico

Fatores de risco
Câncer de célula escamosa esofágico
Tilose palmar e plantar
Acalásia
Síndrome de Plummer-Vinson
Tabagismo
Álcool
Ingestão crônica de lixívia
Infecção por papilomavírus humano
Lesão por radiação
Doença celíaca
Adenocarcinoma esofágico
Refluxo gastroesofágico
Refluxo biliar
Obesidade
Esôfago de Barrett

Carcinoma de Célula Escamosa Esofágico

Epidemiologia

O CCEE ainda é o tipo mais comum de câncer de esôfago em todo o mundo e representa um dos tumores de maior letalidade. O CCEE pode apresentar taxa de incidência de até 100 por 100.000 habitantes na região chamada de *cinturão da Ásia Central*, incluindo regiões ao redor do mar Cáspio, Irã, Índia, e China; outras áreas de alta incidência incluem alguns países do Mediterrâneo e da África do Sul. Nos Estados Unidos, o CCEE é mais comum entre homens afro-americanos do que em homens brancos, com riscos de 15,1 por 100.000 em comparação com 2,9 por 100.000, respectivamente. De maneira geral, embora a incidência de CCEE seja baixa em homens ou mulheres com menos de 50 anos de idade, ela aumenta com o avanço da idade.

Fatores de Risco

Os cânceres em geral são vistos no contexto de formas hereditárias ou esporádicas, ou aparentemente doenças aleatórias relacionadas com a idade, exposições ambientais e alterações genéticas (Tabela 198-1). Dito isto, a base hereditária para CCEE é extremamente rara e consiste em uma condição de descamação denominada *tylosis palmaris e plantaris*. Conforme indicado, a descamação afeta mais dramaticamente as mãos e os pés, mas isto se estende para o esôfago também. Outra condição incomum relacionada com maior incidência de CCEE é chamada de *síndrome de Plummer-Vinson* ou *síndrome de Paterson-Brown Kelly*, na qual podem-se observar glossite, desenvolvimento de membranas em esôfago cervical e anemia ferropriva. Em ambas as condições, é provável que a inflamação crônica ative a cascata de eventos que culmina em CCEE.

A grande preponderância dos casos de CCEE é atribuída ao hábito tabagístico e consumo de álcool, mas especialmente em combinação, porque parece haver efeitos deletérios sinergísticos de diversos carcinógenos químicos em ambos, incluindo compostos *N*-nitrosos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas. O risco relativo para CCEE é 6,2 em pessoas que fumam mais de 25 cigarros diariamente. A interrupção do fumo de cigarro é útil na atenuação do risco após 10 anos de abstinência. Os fumantes que também bebem cerveja e uísque aumentam o risco de desenvolvimento do CCEE em 10 a 25 vezes. De fato, é o tipo de álcool e a maneira de destilação os fatores mais críticos. Nas áreas endêmicas do mundo, as deficiências de vitaminas A, B_{12}, C e E, ácido fólico e certos minerais (zinco, selênio, molibdênio) são importantes fatores de risco. Todas essas vitaminas e minerais exercem efeitos antioxidantes diretos ou indiretos, e suas deficiências prejudicam a homeostase tecidual e epitelial e a regeneração celular.

Outros fatores de risco para CCEE incluem acalásia (Capítulo 140), um distúrbio que envolve a agangliose do plexo de Auerbach, resultando em disfagia, dor torácica e perda de peso, entre outros sintomas. O surgimento de CCEE pode ser observado de 10 a 20 anos após a identificação de acalásia em pacientes. Como o carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço (CCECP) (Capítulo 196) compartilha muitos dos fatores de risco ambientais e do estilo de vida, com CCEE, CCECP e CCEE pode ocorrer de maneira sincrônica ou metacrônica. Em diferentes partes do mundo, o CCEE também é associado à constrição esofágica crônica devido à ingestão de lixívia, o consumo de mate (uma bebida quente à base de ervas), doença celíaca, infecção por papilomavírus humano e lesão por radiação.

Fisiopatologia

O desenvolvimento do CCEE envolve a transição de epitélio escamoso para displasia escamosa a câncer, com o passar do tempo. O início, a progressão e a metástases do CCEE são associados às inúmeras alterações genéticas. Entre as alterações genéticas estão a superexpressão do *receptor do fator de crescimento epidérmico* e os oncogenes *ciclina D1*, e a inativação dos genes supressores tumorais *TP53*, *p16INK4a* e *E-caderina*. A frequência dessas alterações varia muito com base nos estudos, mas as alterações oncogênicas parecem ser, no geral, o início precoce na displasia e CCEE precoce, enquanto a inativação dos genes supressores do tumor parecem ser eventos tardios no CCEE primário estabelecido e metastático. De um ponto de vista genômico, o fator transcricional SOX-2, importante na capacidade pluripotente de células somáticas, mostrou-se um importante gene envolvido na patogênese e na transformação do CCEE em virtude da amplificação SOX-2. A habilidade em modelar o CCEE *in vitro* e *in vivo* testemunhou grandes avanços nos últimos anos por meio do advento e da caracterização dos modelos de cultura organotípica tridimensional, modelos de transplante de xenoenxerto em camundongos e modelos geneticamente modificados em camundongos.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

Embora a displasia escamosa esofágica normalmente não esteja associada aos sintomas, o CCEE, que tem uma predileção pelo o esôfago proximal e médio, pode ser associado a disfagia, odinofagia, dor torácica atípica ou típica, sangramento gastrointestinal, náuseas, vômito, perda de peso e desnutrição. O CCEE pode dar metástases para os linfonodos locais, pulmão, fígado e ossos. Os sintomas causados por CCEE metastático podem envolver dor óssea, dispneia e evidência de icterícia e insuficiência hepática, dependendo da extensão da doença metastática.

Exame Físico

O paciente deve ser avaliado para sinais clínicos de desnutrição, como alterações no cabelo, na integridade da pele e leitos ungueais. A perda de peso pode resultar em caquexia geral e atrofia muscular. Pode haver linfadenopatia nas regiões cervical anterior e supraclavicular. Hepatomegalia e complicações da doença hepática podem estar presentes com a doença metastática para o fígado.

Estudos Laboratoriais

Pode haver anemia ferropriva progressiva em função do sangramento gastrointestinal superior crônico e indolor. Pode haver distúrbios metabólicos, como a alcalose metabólica em função de vômitos e hipernatremia em função da desidratação. As anormalidades das enzimas hepáticas, tanto hepatocelulares como colestáticas, podem ser reflexo de acometimento metastático hepático. Não existem marcadores específicos para CCEE, mas um nível elevado de antígeno carcinoembrionário (CEA) pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico ou para monitorar a recorrência da doença após a terapia.

Diagnóstico

A radiografia contrastada com bário é útil para o diagnóstico de CCEE com exibição de um defeito de enchimento devido à lesão da mucosa ou trânsito prejudicado de bário devido ao crescimento luminal. No entanto, o diagnóstico definitivo envolve visualização direta por endoscopia digestiva alta; uma vez que pode-se visualizar diretamente a neoplasia, isso possibilita a realização de biópsias para confirmação histopatológica e permite garantir a via de alimentação segura para aqueles tumores obstrutivos com passagem de sonda nasoenteral ou confecção de gastrostomia endoscópica. O CCEE pode envolver os linfonodos locais, que são mais bem detectados por ultrassonografia endoscópica; quando necessário, as amostras podem ser analisadas para citopatologia por aspiração por agulha fina. O adequado estadiamento sistêmico envolve avaliação do tórax e abdome, geralmente preferível com tomografia computadorizada (TC). A cintilografia óssea pode ser útil na avaliação de acometimento ósseo secundário naqueles pacientes com sintomas de dor óssea. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) tornou-se cada vez mais utilizada em alguns locais, embora não existam diretrizes para seu uso rotineiro. Estas modalidades de diagnóstico e estadiamento do CCEE

(Tabela 198-2) são importantes para orientar a melhor estratégia terapêutica.

Tabela 198-2

Sistema de estadiamento tnm para o câncer de esôfago (american joint committee on cancer criteria)

TUMOR PRIMÁRIO (T)*	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Displasia de alto grau†
T1	Tumor invade a lâmina própria, as mucosas musculares ou a submucosa
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou as mucosas musculares
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a adventícia
T4	Tumor invade as estruturas adjacentes
T4a	Tumor ressecável invadindo a pleura, o pericárdio ou o diafragma
T4b	Tumor não ressecável invadindo outras estruturas adjacentes, como a aorta, o corpo vertebral, a traqueia etc.

LINFONODO (N)*	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1-2 linfonodos regionais
N2	Metástase em 3-6 linfonodos regionais
N3	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais

METÁSTASE DISTANTE (M)	
MX	A metástase não pode ser avaliada
M0	Sem metástases distantes
M1	Metástase distante

*(1) Pelo menos a dimensão máxima do tumor deve ser registrada e (2) os tumores múltiplos exigem o sufixo T(m).

†A displasia de alto grau inclui todos os epitélios neoplásicos não invasivos que foram anteriormente chamados de carcinomas *in situ*.

*Deve-se registrar o número total de linfonodos regionais da amostra e o número total de linfonodos relatados com a metástase.

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7ª, Nova York: Springer-Verlag; 2010.

Tratamento

Terapia Cirúrgica

A cirurgia é a pedra angular da terapia com intenção curativa. Os avanços técnicos levaram a melhorias na mortalidade cirúrgica e morbidade pós-operatória. As diferentes técnicas cirúrgicas incluem ressecções transtorácicas, trans-hiatais e radicais em bloco. Dependendo da localização da CCEE, a esofagectomia total ou subtotal é uma opção viável. Para a última, a interposição jejunal ou colônica pode ser feita.

A cirurgia de esofagectomia minimamente invasiva pode ser feita em pacientes selecionados.

Terapia Clínica

Dependendo do estágio, há uma certa variação em se proceder com cirurgia exclusiva para estágios iniciais, quimiorradioterapia pré-operatória (neoadjuvante) seguida de cirurgia ou tratamento quimiorradioterápico definitivo em estágios mais avançados.

Recentemente, foi publicado estudo prospectivo aleatorizado que incluiu pacientes com neoplasia de esôfago localmente avançada e teve por objetivo primário avaliar o papel da quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia com cirurgia exclusiva. O objetivo primário do estudo foi demonstrar superioridade nas chances de cura com a utilização de estratégia terapêutica trimodal (radioterapia mais quimioterapia seguida de cirurgia). O esquema de quimioterapia utilizado foi combinação de carboplatina com paclitaxel. O estudo foi positivo por demonstrar vantagem de sobrevida global estatisticamente significativa para o grupo que recebeu tratamento neoadjuvante, com 30% de resposta patológica completa nos espécimes cirúrgicos. Essa atualmente é a estratégia terapêutica mais utilizada para os CCEE localmente avançados de esôfago.

Prognóstico

A sobrevida em 5 anos para o CCEE dependente do estágio ao diagnóstico e dos tipos de terapias usadas, como indicado anteriormente. Nos estágios T1 e T2 sem linfonodos comprometidos, a cirurgia isolada pode ser curativa em mais de 60% dos casos. Para pacientes com doença metastática, o tratamento tem intuito paliativo e envolve colocação de *stents* endoscópicos com intuito de paliação de disfagia, tubos de gastrotomia endoscópica percutânea para fornecimento nutricional ao estômago distal à lesão de massa, nutrição parenteral total, controle da dor e quimioterapia sistêmica.

Adenocarcinoma Esofágico

Epidemiologia

O ACE afeta brancos mais do que os afro-americanos, os homens muito mais que as mulheres, (3:1 para 5,5:1) e tem sua incidência aumentada após os 40 anos de idade. A

incidência anual ajustada pela idade é de 1,3/100.000. Vamos lidar com ACE como uma entidade separada dos adenocarcinomas da junção gastroesofágica (GE) e adenocarcinomas gástricos, embora tenha havido uma tendência por parte de alguns especialistas em se considerar como uma mesma entidade. Dito isto, a incidência de ACE está aumentando drasticamente nos países desenvolvidos, especialmente nos Estados Unidos (em 4% a 10% por ano), no norte e na parte ocidental da Europa.

Etiologia

A obesidade (centrípeta) é um importante fator de risco para ACE. Isto pode estar relacionado com fatores mecânicos que promovem uma maior doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ou a liberação de citocinas pró-inflamatórias e adipocinas que seguem para o esôfago, ou ambos. O grande precursor reconhecido do ACE é o esôfago de Barrett (EB). O EB é a substituição do epitélio escamoso estratificado normal por um tipo de epitélio do intestino delgado incompleto (metaplasia) no esôfago distal que se projeta da junção GE em um gradiente distal-proximal. Por sua vez, tem sido demonstrado que o EB é favorecido pela DRGE, mas também por uma mistura de ácidos biliares como consequência de refluxo biliar. Os pacientes com esclerodermia (Capítulo 275) podem estar em risco elevado para EB. Um pequeno subgrupo de pacientes com BE pode evoluir para os estágios intermediários do ACE através da displasia de baixo e alto grau. No EB, um caso de ACE é estimado para surgir em 55 a 441 pacientes por ano, o que corresponde a aproximadamente 125 vezes o risco aumentado para ACE em comparação com o risco na população geral.

Fisiopatologia

EB, ou metaplasia intestinal incompleta, envolve a transdiferenciação do epitélio normal do esôfago para um epitélio do intestino delgado com enterócitos colunares e células caliciformes secretoras, mas sem células de Paneth e células enteroendócrinas — daí a designação de metaplasia intestinal incompleta. Por si só, metaplasia EB não pode se tornar ACE. No entanto, se houver transições de EB para displasia de baixo e alto grau, existe o risco previamente mencionados de ACE. EB está associado a ploidia do DNA anormal com base na análise por citometria de fluxo, e certas alterações genéticas na sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico, *TP53* e *p16INK4A*. A instabilidade de microssatélite também pode ser observada. Quando se sequencia o genoma tumoral completo, revelam-se ganhos e perdas de regiões cromossômicas que podem, por sua vez, levar à identificação de genes conhecidos e anteriormente desconhecidos críticos na patogênese de ACE.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

Estima-se que 5% a 15% dos pacientes com DRGE podem desenvolver EB, mas tais

estudos populacionais são difíceis de seguir porque muitos milhões de pessoas são afetados por essa doença, e a maioria dos pacientes com DRGE não passam por rastreio endoscópico. Os pacientes com EB podem ou não apresentar sintomas relacionados com a DRGE. A DRGE crônica com EB pode estar associada à estenose esofágica distal. Com ACE, os pacientes podem sofrer de disfagia, odinofagia, sangramento gastrointestinal superior, dor torácica, náuseas, vômitos, saciedade precoce, perda de peso e desnutrição.

Exame Físico

O exame do paciente pode revelar sinais compatíveis com desnutrição e perda de peso. A linfadenopatia deve ser explorada. Pode haver hepatomegalia. As síndromes paraneoplásicas são incomuns com ACE (assim como com CCEE), ao contrário do câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) ou do adenocarcinoma pancreático. No entanto, é importante certificar-se de que o ACE não seja confundido com uma entidade benigna, como um distúrbio de motilidade esofágica primário.

Estudos Laboratoriais

Os pacientes com ACE podem apresentar uma anemia ferropriva, distúrbios metabólicos, e testes de função hepática anormais em função da doença metastática. O CEA pode encontrar-se elevado como um marcador tumoral sorológico.

Diagnóstico

A radiografia seriada com bário pode acusar suspeita de EB e de lesões luminais consistentes com ACE no esôfago distal. No entanto, a base do diagnóstico é a endoscopia digestiva alta, com achado de mucosa com coloração salmão com projeções semelhantes a folhagens na junção GE. Se a extensão do EB for inferior ou igual a 3 cm, ela é denominada como *EB curto*; se ela for maior que 3 cm, é referida como *EB longo*. Esta distinção é importante porque o risco de ACE no EB longo é maior do que no EB curto. A observação de que a mucosa esofágica normal tem um tom mais rosa-esbranquiçado pode distinguir visualmente os dois tipos diferentes de epitélios, com a advertência de que a mucosa da região da cárdia localizada na junção GE não deve ser confundida com EB. Com isto em mente, as biópsias endoscópicas de mucosa da região do EB (com biópsias de controle do esôfago normal e da região da cárdia) são necessárias histologicamente para o diagnóstico. Os aspectos da displasia são mais bem apreciados na ausência de esofagite relacionada com o refluxo, o que pode levar à distorção da arquitetura nuclear; por isso, a supressão da produção de ácido com a terapia inibidora da bomba de prótons por 6 a 8 semanas é necessária, com posteriror realização de biópsias repetidas.

Se o paciente tem metaplasia EB, a endoscopia digestiva alta deve ser repetida a cada 2 a 3 anos. Entretanto, a displasia de baixo grau requer viilância endoscópica a cada 6 a 12 meses. Uma displasia de alto grau, se avaliada adequadamente pelo patologista, pode exigir reconfirmação, porém leva à intervenção clínica (ablação por radiofrequência, ressecção endoscópica da mucosa) ou cirúrgica, devido à possibilidade de ACE incipiente

na lesão. A ultrassonografia endoscópica pode ser útil na diferenciação entre uma displasia de alto grau e a ACE.

Tratamento

Os princípios são muito semelhantes aos aplicados ao CCEE em termos de cirurgia. Os dados dão suporte à radioterapia adjuvante para ACE, com sobrevida média de 27 meses para a cirurgia isoladamente *versus* 36 meses para cirurgia mais quimiorradioterapia. O prognóstico geral para ACE não é muito diferente do observado em CCEE. As opções de tratamento de EB, o principal precursor de ACE, têm testemunhado crescimento expressivo. Inicialmente, a terapia fotodinâmica foi vista com bons olhos. Entretanto, para os pacientes que não são candidatos à cirurgia por causa de comorbidades, a ressecção endoscópica da mucosa (REM) e a ablação por radiofrequência [1] são opções aceitáveis, especialmente para displasia de alto grau relacionada com EB ou EB associado ao ACE intramucoso.

Neoplasias do estômago

Definição

Os tumores gástricos são predominantemente malignos, e aproximadamente 90% a 95% dos casos são adenocarcinomas. São também observados com menor frequência linfomas, especialmente os linfomas não Hodgkin do tipo MALT (linfomas associados à mucosa), e os sarcomas, como o leiomiossarcoma. As neoplasias gástricas benignas incluem os leiomiomas, os tumores carcinoides e os lipomas.

Adenocarcinoma do Estômago

Epidemiologia

Existe uma grande variação geográfica na incidência de câncer gástrico no mundo todo, sugerindo fortemente que os fatores ambientais influenciam na patogênese do câncer gástrico. Corroborando ainda mais esta percepção, observa-se que os grupos que emigram de áreas de alto risco para locais de baixo risco adquirem o baixo risco da região para a qual emigram, como, por exemplo, os japoneses que emigraram para o Havaí e para o Brasil, presumivelmente devido à adoção do estilo de vida endógeno e à exposição a diferentes fatores ambientais.

O adenocarcinoma gástrico foi a neoplasia observada com maior frequência no mundo até a metade da década de 1980 e continua muito comum entre homens de algumas regiões, como a América do Sul tropical, algumas áreas do Caribe e Europa Oriental. Na China e no Japão, independentemente do gênero, ainda é a neoplasia mais comum.

Embora a neoplasia gástrica fosse o câncer mais comum nos Estados Unidos em meados de 1930, sua incidência anual diminuiu consideravelmente; atualmente sua

incidência é de menos de 20.000 novos casos por ano. No entanto, embora a incidência de adenocarcinoma gástrico localizado no estômago distal tenha declinado, a incidência de adenocarcinoma gástrico proximal e da junção gastroesofágica tem aumentado firmemente nos Estados Unidos, um achado que talvez reflita diferenças nos fatores patogênicos. Tipicamente, o câncer gástrico ocorre entre 50 e 70 anos de idade e é incomum antes dos 30 anos. As taxas são mais altas em homens do que em mulheres, em uma proporção de 2 para 1. A sobrevida em 5 anos é menor que 20%.

Fatores de Risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico podem ser divididos entre ambientais e genéticos, assim como condições precursoras (Tabela 198-3). Por exemplo, a infecção por *Helicobacter pylori* é significativamente mais comum nos pacientes portadores de câncer gástrico do que no grupo-controle pareado. Estudos epidemiológicos de populações de alto risco também sugeriram que agentes genotóxicos, como os compostos *N*-nitrosos, podem desempenhar um papel na tumorigênese. Os compostos *N*-nitrosos podem ser formados no estômago humano pela nitrosação de nitratos, que são elementos frequentes na dieta. Elevadas concentrações de nitratos no solo e na água potável foram observadas nas áreas com altas taxas de óbito por câncer gástrico. A gastrite atrófica (Capítulo 141), com ou sem metaplasia intestinal, é vista em associação com o câncer gástrico, especialmente em áreas endêmicas. A anemia perniciosa (Capítulo 167) está associada a um grande aumento do câncer gástrico. A gastrite atrófica e o câncer gástrico apresentam alguns fatores de risco ambientais em comum. É provável que a gastrite atrófica e a metaplasia intestinal representem as etapas intermediárias para o câncer gástrico. A acloridria associada à gastrite relacionada com infecção por *H. pylori*, a anemia perniciosa ou outras causas favorecem o crescimento de bactérias capazes de converter nitratos em nitritos. A nitrosamina *N*-metil-*N′*-nitro-*N*-nitrosoguanidina produz uma alta taxa de indução de adenocarcinoma no estômago de ratos. Ao mesmo tempo, a maioria dos pacientes com gastrite atrófica não desenvolve câncer gástrico, sugerindo que nem a gastrite atrófica nem a acloridria isoladamente são agentes responsáveis pelo tumor.

Tabela 198-3

Condições predisponentes ou associadas ao câncer gástrico

AMBIENTAIS
Infecção por *Helicobacter pylori* Dieta: excesso de sal (alimentos em conserva salgados), nitratos/nitritos, carboidratos; deficiência de fruta fresca, vegetais, vitaminas A e C *Status* socioeconômico baixo Tabagismo
GENÉTICAS
Câncer gástrico familiar (raro) Associado a câncer colorretal não poliposo hereditário Tipo sanguíneo A
CONDIÇÕES PREDISPONENTES
Gastrite crônica, especialmente gastrite atrófica com ou sem metaplasia intestinal Anemia perniciosa Metaplasia intestinal Pólipos adenomatosos gástricos (>2 cm) Cotos pós-gastrectomia Displasia epitelial gástrica Doença de Ménétrier (gastropatia hipertrófica) Úlcera péptica crônica

As úlceras gástricas benignas não parecem predispor os pacientes ao câncer gástrico. No entanto, os pacientes com remanescente gástrico após gastrectomia subtotal por distúrbios benignos apresentam um risco relativo de desenvolvimento de câncer gástrico de 1,5 a 3,0 entre 15 e 20 anos após a cirurgia.

Fisiopatologia

Os adenocarcinomas gástricos podem ser divididos em dois tipos com base na classificação de Lauren: intestinal e difuso. O tipo intestinal encontra-se tipicamente no estômago distal, com ulcerações, é frequentemente precedido por lesões pré-malignas e sua incidência está em declínio nos Estados Unidos. Em contrapartida, o tipo difuso promove um espessamento disseminado do estômago, especialmente na cárdia, e com frequência acomete pacientes mais jovens; esta forma pode se apresentar como linite plástica, que é um estômago não distensível, sem pregas e luz estreitada pela infiltração da parede gástrica pelo tumor. Os cânceres gástricos do tipo difuso abrigam células produtoras de mucina. Outras condições podem resultar em linite plástica, como linfoma (Capítulo 191), tuberculose (Capítulo 332), sífilis (Capítulo 327) e amiloidose (Capítulo 194). O prognóstico é geralmente pior na forma difusa.

As principais características histopatológicas no câncer gástrico compreendem grau de diferenciação, invasão através da parede gástrica, comprometimento de linfonodos e presença ou ausência das células em anel de sinete dentro do próprio tumor. Outras manifestações patológicas compreendem uma massa polipoide, cuja distinção entre um pólipo benigno pode ser difícil. O câncer gástrico inicial, uma condição que não é

incomum no Japão, apresenta um prognóstico relativamente favorável, consistindo em lesões superficiais com ou sem comprometimento nodal.

A principal hipótese para explicar de que modo o *H. pylori* predispõe ao câncer gástrico é a indução de uma resposta inflamatória, na qual a interleucina-1β desempenha um papel central. A infecção crônica pelo *H. pylori* também promove uma gastrite atrófica crônica resultando em acloridria, que, por sua vez, favorece o crescimento bacteriano que pode converter nitratos (componentes alimentares) em nitritos. Estes nitritos, em combinação com fatores genéticos, promovem uma proliferação celular anormal, mutações genéticas e eventualmente câncer. Em um modelo murino de câncer gástrico, a infecção por *H. pylori* pode desempenhar um papel no recrutamento de células-tronco derivadas da medula óssea que facilitam a carcinogênese gástrica. Modelos animais recapitulam as características principais de adenocarcinoma gástrico, seja pelo uso de carcinógenos ou por meio de abordagens genéticas.

Aspectos genéticos

Está claro que fatores genéticos desempenham um papel importante no câncer gástrico. Por exemplo, o grupo sanguíneo A está associado a maior incidência de câncer gástrico, mesmo em regiões não endêmicas. Um aumento de três vezes na incidência do câncer gástrico tem sido reportado entre parentes de primeiro grau de portadores desta doença. Além disso, mutações em linhagens germinativa ou herdadas no gene *E-caderina* têm sido demonstradas no câncer gástrico familiar difuso hereditário, que ocorre em pacientes jovens. Ainda, pacientes portadores da síndrome do câncer colorretal hereditário não polopoide tipo II (Capítulo 199) podem ter tumores extracolônicos associados, incluindo câncer gástrico.

Aparentemente, diversos mecanismos genéticos são importantes no câncer gástrico: ativação de oncogene, inativação de gene supressor tumoral e instabilidade de microssatélite do DNA. Por exemplo, a perda da heterozigose do gene *APC* (polipose adenomatosa colônica) tem sido observada nos tumores gástricos. O produto do gene supressor de tumor p53 regula o ciclo celular na fase de transição G_1/S e provavelmente também funciona no reparo do DNA e na apoptose (morte celular programada). O gene *p53* mutado está presente não só no câncer gástrico, mas também nas lesões gástricas pré-cancerosas, sugerindo que a mutação do *p53* pode ser um evento precoce na carcinogênese gástrica. Alterações microssatélites do DNA ou instabilidade nas repetições de dinucleotídeos, que eram originalmente identificadas na síndrome do câncer colorretal hereditário não polipoide, também ocorrem frequentemente no carcinoma de estômago esporádico. As mutações genéticas podem se acumular como resultado da instabilidade microssatélite do DNA.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

Em seus estágios iniciais, o câncer gástrico pode muitas vezes ser assintomático ou provocar apenas sintomas inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico precoce. Os sintomas tardios incluem inchaço, disfagia, dor epigástrica ou saciedade precoce. A saciedade precoce ou vômitos podem ser sugestivos de uma obstrução parcial do débito gástrico, embora a dismotilidade gástrica seja capaz de contribuir com os vômitos nos casos não obstrutivos. A dor epigástrica, semelhante à dor da úlcera péptica (Capítulo 141), ocorre em cerca de um quarto dos pacientes, mas, na maioria dos pacientes com câncer gástrico, a dor não melhora com alimentação ou antiácidos. Uma dor com irradiação lombar pode sugerir que o tumor tenha atingido o pâncreas. Quando a disfagia está associada a um câncer gástrico, este sintoma é sugestivo de um tumor mais proximal, na junção gastroesofágica ou no fundo gástrico.

Os sinais de câncer gástrico incluem sangramento, que pode resultar em anemia produzindo sintomas de fraqueza, fadiga e mal-estar, assim como consequências cardiovasculares e cerebrais de maior gravidade. É raro haver perfuração secundária a um câncer gástrico. O câncer gástrico metastático para o fígado pode causar dor no quadrante superior direito, icterícia e/ou febre. As metástases pulmonares podem causar tosse, soluços e hemoptise. A carcinomatose peritoneal pode ocasionar uma ascite que não responde ao uso de diuréticos. O câncer gástrico também pode dar metástases para os ossos.

Exame Físico

Nos estágios iniciais do câncer gástrico, o exame físico pode não apresentar qualquer anormalidade. Nos estágios tardios, os pacientes se tornam caquéticos e é possível palpar uma massa epigástrica. Se houver metástases hepáticas, é possível encontrar hepatomegalia com icterícia e ascite. A invasão das veias porta e esplênica pode causar esplenomegalia. O comprometimento de linfonodo supraclavicular esquerdo é chamado de *nódulo de Virchow* e o linfonodo periumbilical é chamado de *nódulo da irmã Maria José.* O teste do sangue oculto nas fezes pode estar positivo. A metástase no ovário é denominada *tumor de Krukenberg.*

As síndromes paraneoplásicas podem preceder o câncer gástrico ou ocorrer simultaneamente a ele. Os exemplos incluem a síndrome de Trousseau (Capítulo 187), que é uma tromboflebite superficial migratória indicando um possível estado de hipercoagulabilidade (Capítulo 179); acantose *nigricans* (consulte a Fig. 187-1 no Capítulo 187), que surge nas áreas de flexão com lesões cutâneas elevadas e hiperpigmentadas; neuromiopatia com envolvimento sensorial e motor; envolvimento do sistema nervoso central com alteração do estado mental e ataxia (Capítulo 187).

Estudos Laboratoriais

Os exames laboratoriais podem revelar uma anemia ferropriva. Há relatos de anemia hemolítica microangiopática. As alterações nos testes de função hepática geralmente indicam doença metastática. Hipoalbuminemia é indicação de desnutrição. É raro encontrar uma enteropatia perdedora de proteínas, mas ela pode ser vista na doença de

Ménétrier, outra condição predisponente à neoplasia gástrica. Os resultados dos testes sorológicos, como os do antígeno carcinoembrionário e CA 72.4, podem estar anormais. Embora estes testes não sejam indicados para estabelecer o diagnóstico, podem ser úteis para monitorar a doença após a ressecção cirúrgica.

Diagnóstico

A acurácia diagnóstica da endoscopia digestiva alta com biópsia e citologia atinge 95% a 99% para ambos os tipos de câncer gástrico. Os tumores podem surgir como pequenas ulcerações da mucosa, um pólipo ou uma massa (Fig. 198-1). Em alguns pacientes, a ulceração gástrica pode ser observada pela primeira vez em um estudo radiológico contrastado. Uma úlcera gástrica benigna é sugerida pela presença de uma base regular e lisa, enquanto uma úlcera maligna se manifesta com uma massa em torno da lesão, pregas irregulares e uma base irregular. Embora, historicamente, essas e outras manifestações radiológicas tenham sido capazes de diferenciar úlceras malignas de benignas, atualmente a endoscopia digestiva alta com biópsia e citologia é obrigatória sempre que se encontra uma úlcera gástrica no estudo radiológico, mesmo que esta apresente características benignas.

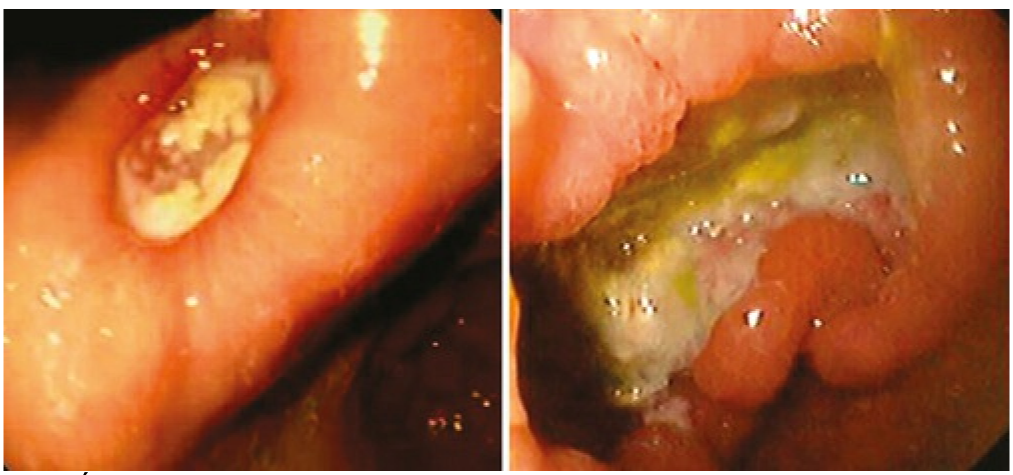

FIGURA 198-1 Úlcera gástrica benigna *(à esquerda)* e maligna *(à direita)*. Observe as extremidades rugosas, espessadas e sobreponentes do câncer. (Cortesia de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

O estadiamento do câncer gástrico e, por vezes, seu diagnóstico melhoraram muito com o advento da ultrassonografia endoscópica (USE) (Tabela 198-4). A extensão do tumor, inclusive a invasão de parede e o comprometimento de linfonodos locais, pode ser avaliada por este exame (Fig. 198-2), que fornece informações complementares às obtidas com a tomografia computadorizada (TC). A ultrassonografia endoscópica pode ajudar a orientar as biópsias aspirativas de linfonodos para determinar seu caráter maligno. A TC de tórax e abdome deve ser realizada para documentar linfadenopatia e comprometimento de outros órgãos (especialmente pulmão e fígado). Em alguns centros, o estadiamento do câncer gástrico inclui a realização de cintilografia óssea devido à tendência do câncer gástrico de metastatizar para os ossos.

Tabela 198-4

Estadiamento tnm do câncer de estômago

TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial com invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a lâmina própria, a mucosa muscular ou a submucosa
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou a mucosa muscular
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria[*]
T3	Tumor penetra no tecido conjuntivo subseroso sem invasão do peritônio visceral ou das estruturas adjacentes [†,‡]
T4	Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou as estruturas adjacentes[†,‡]
T4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral)
T4b	Tumor invade as estruturas adjacentes
LINFONODOS REGIONAIS (N)	
NX	O(s) linfonodo(s) regional(is) não pode(m) ser avaliado(s)
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais[§]
N1	Metástase em 1-2linfonodos regionais
N2	Metástase em 3-6 linfonodos regionais
N3	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
N3a	Metástase em 7-15 linfonodos regionais
N3b	Metástase em 16 ou mais linfonodos regionais
METÁSTASE DISTANTE (M)	
M0	Sem metástases distantes
M1	Metástase distante

[*]*Observação:* Um tumor pode penetrar na muscular própria estendendo-se até os ligamentos gastrocólicos ou gastro-hepáticos, ou para o omento maior ou menor, sem a perfuração do peritônio visceral cobrindo essas estruturas. Nesse caso, o tumor é classificado como T3. Se houver perfuração do peritônio visceral cobrindo os ligamentos gástricos ou o omento, o tumor deve ser classificado como T4.

[†]As estruturas adjacentes do estômago incluem o baço, o cólon transversal, o fígado, o diafragma, o pâncreas, a parede abdominal, a glândula adrenal, o rim, o intestino delgado e o retroperitônio.

[‡]A extensão intramural ao duodeno ou ao esôfago é classificada pela profundidade da maior invasão de qualquer um desses locais, incluindo o estômago.

[§]*Observação:* Uma designação de pN0 deve ser usada caso todos os linfonodos examinados forem negativos, independentemente do número total removido e examinado.

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7ª ed. Nova York: Springer-Verlag, 2010.

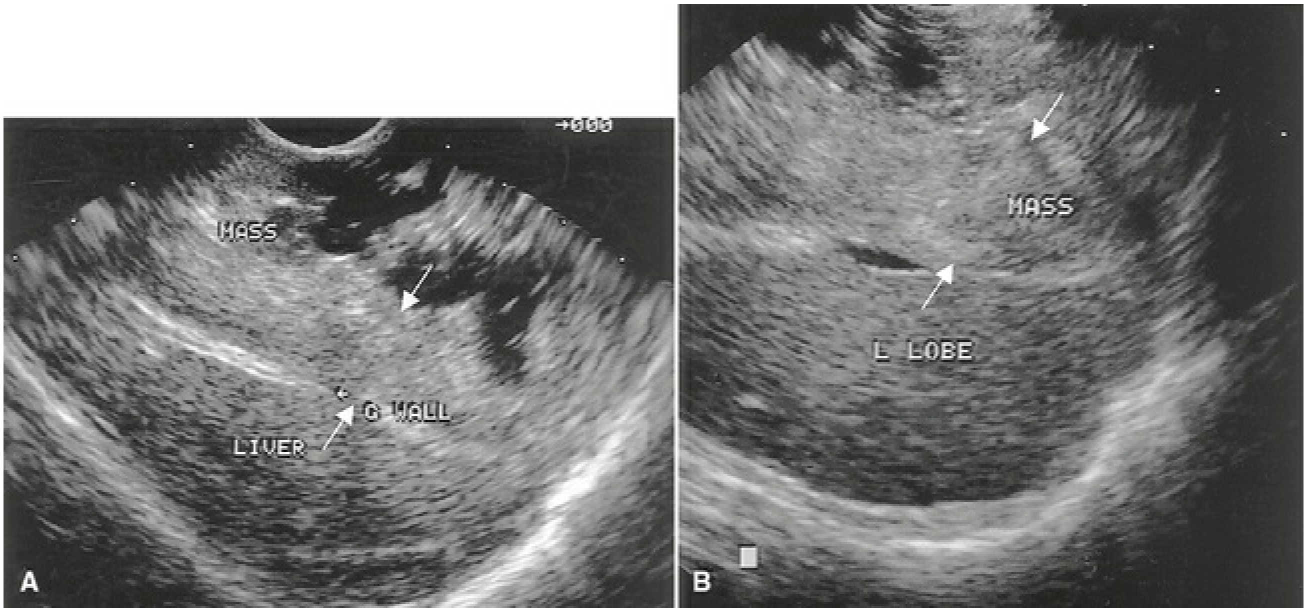

FIGURA 198-2 Massa gástrica.
Ultrassonografia endoscópica ilustrando uma grande massa gástrica que está comprimindo o fígado e a parede da vesícula biliar (**A**) e, em uma visualização diferente, o lobo esquerdo do fígado (**B**).

Tratamento

Terapia Cirúrgica

A ressecção cirúrgica ainda é a única modalidade terapêutica que isoladamente fornece chance de cura, que é possível em apenas 25% a 30% dos casos. Se o tumor estiver confinado ao estômago distal, realiza-se uma gastrectomia subtotal com ressecção dos linfonodos na porta *hepatis* e na cabeça do pâncreas. Em contrapartida, os tumores do estômago proximal merecem uma gastrectomia total para obter margem cirúrgica adequada e para remover linfonodos; a pancreatectomia distal e a esplenectomia também podem ser realizadas como parte deste procedimento, o que acarreta taxas de mortalidade e morbidade mais elevadas. A adição da dissecção nodal retroperitoneal para-aórtica não aumenta a sobrevida. Mesmo se um procedimento de cura não for possível por causa de metástase, a ressecção gástrica limitada pode ser necessária para os pacientes com sangramento excessivo ou obstrução. Se o câncer recorrer no coto gástrico, pode haver necessidade de uma nova ressecção limitada, com intuito paliativo. A maior parte das recorrências em ambos os tipos de câncer gástrico encontra-se no local ou na região do tumor primário.

Terapia Clínica

O câncer gástrico é um dos poucos tumores gastrointestinais que é relativamente responsivo à quimioterapia.[2] Em pacientes com câncer gástrico que se submetem à gastrectomia e à dissecção estendida do linfonodo com intenção curativa, S-1 (fluoropirimidina oral, 80 mg por dia, por 4 semanas seguida por 2 semanas sem, repetindo em ciclos de 6 semanas por 1 ano, começando 6 semanas após a cirurgia), como estratégia adjuvante, melhora significativamente a sobrevida em 3 anos de 70% a 80%..[3] A quimioterapia com combinação de epirrubicina, cisplatina e fluorouracil,

administrada antes e após a cirurgia, aumenta significativamente a sobrevida em 5 anos, de 23% a 36%, em pacientes com câncer gastroesofágico ressecável.[4] Da mesma maneira, a combinação de quimioterapia (fluorouracil e leucovorina) com radioterapia após a cirurgia demonstrou melhorar a sobrevida mediana de 27 para 36 meses, em comparação com a cirurgia isoladamente, em pacientes com adenocarcinoma do estômago ou da junção gastroesofágica.[5]

O tratamento quimioterápico com agente único, que fornece taxas de resposta parcial de 20% a 30%, é reservado para pacientes em mau estado geral. Os regimes de combinação, que podem render taxas de resposta parciais de 35% a 50%, incluem: ECF, que é mais popular na Europa (epirrubicina, 50 mg/m2 no dia 1; cisplatina, 60 mg/m2 no dia 1; 5-fluorouracil, 200 mg/m2/dia em infusão contínua por meio de um instrumento de acesso venoso central administrado por o todo o tratamento, repetindo a cada 21 dias por um máximo de 8 ciclos); CF (infusão de 5-fluorouracil, 1.000 mg/m2/dia por 4 dias; cisplatina, 75 a 100 mg/m2 no dia 1 a cada 4 semanas); ou DCF (docetaxel [Taxotere®], 75 mg/m2 no dia 1; cisplatina, 75 mg/m2 no dia 1; e 5-fluorouracil, 750 mg/m2/dia por 5 dias a cada 3 semanas) ou capecitabina mais cisplatina. Um estudo clínico aleatorizado que comparou quatro esquemas de quimioterapia com três drogas para câncer esofagogástrico avançado mostrou que a capecitabina oral é, pelo menos, tão eficaz quanto o fluorouracil infusional e que a oxaliplatina (que não exige hidratação vigorosa prévia por não apresentar nefrotoxicidade) é, pelo menos, tão eficaz quanto a cisplatina (que necessita de hidratação) com relação à sobrevida global.[6] O trastuzumabe (8 mg/kg IV, em seguida 6 mg/kg a cada 3 semanas) pode aumentar a sobrevida do câncer de junção esofagogástrica ou gástrico avançado HER2 hiperexpresso, de 11,1 meses para 13,8 meses.[7] A radioterapia isoladamente é ineficaz e é geralmente empregada somente com finalidade paliativa no contexto de sangramento, obstrução ou dor. A terapia genética e a terapia imunológica são atualmente utilizadas dentro de um contexto experimental.

Métodos Gerais

Estão implícitos no tratamento do paciente com câncer gástrico a atenção meticulosa à nutrição (alimentação enteral jejunal ou nutrição parenteral total), a correção das alterações metabólicas que surgem com vômitos ou diarreia, e o tratamento de infecção por aspiração ou peritonite bacteriana espontânea. O tratamento de erradicação do *H. pylori* reduz o risco para carcinoma gástrico metacrônico em cerca de dois terços.[8] Para manter a permeabilidade do lúmen gástrico, o tratamento endoscópico a *laser* ou a colocação de prótese ou *stent* podem ser utilizados de maneira paliativa.

Prognóstico

Aproximadamente um terço dos pacientes submetidos à ressecção curativa encontra-se vivo após 5 anos. Em geral, a taxa de sobrevida global do câncer gástrico em 5 anos é inferior a 10%. Os fatores prognósticos incluem localização anatômica e estado nodal. Os

tumores gástricos distais sem comprometimento dos linfonodos apresentam melhor prognóstico do que os tumores gástricos proximais com ou sem comprometimento linfonodal. Outros fatores prognósticos compreendem a profundidade de penetração da parede gástrica e a presença de aneuploidia no DNA da célula tumoral. A linite plástica e as lesões infiltrativas apresentam um prognóstico muito pior do que a doença polipoide ou as massas exofíticas. No subgrupo de pacientes japoneses, em sua maioria portadores de câncer gástrico inicial restrito à mucosa e submucosa, a ressecção cirúrgica pode ser curativa e melhorar definitivamente as taxas de sobrevida em 5 anos para mais de 50%. De fato, quando o câncer gástrico inicial está limitado à mucosa, uma alternativa pode ser a ressecção por via endoscópica.

Linfoma do Estômago

Epidemiologia

O linfoma gástrico representa cerca de 5% de todos os tumores malignos do estômago e sua incidência está aumentando. A maioria dos linfomas gástricos são linfomas não Hodgkin (Capítulo 191), e o estômago é a localização extranodal mais comum para os linfomas não Hodgkin. Os pacientes com linfoma gástrico são geralmente mais jovens do que os pacientes com adenocarcinoma, mas ainda há predominância do sexo masculino.

Manifestações clínicas

Os pacientes normalmente se apresentam com sintomas e sinais semelhantes aos do adenocarcinoma gástrico. O linfoma gástrico pode ser um tumor primário ou pode ser causado por um linfoma disseminado.

Os linfomas de células B (Capítulo 191) do estômago são, em sua maioria, de grandes células de alto grau. As variantes de baixo grau são observadas nos quadros de gastrite crônica e são denominadas linfomas de *tecido linfoide associado à mucosa* (MALT). As lesões MALT estão fortemente associadas à infecção por *H. pylori*.

Diagnóstico

Radiologicamente, o linfoma gástrico em geral se apresenta como uma úlcera ou massa exofítica; uma lesão difusamente infiltrativa é mais sugestiva de um linfoma secundário. Assim, o estudo contrastado com bário mostra, em geral, diversos nódulos e úlceras no caso de um linfoma gástrico primário e um aspecto de linite plástica no linfoma secundário. Como ocorre no caso do adenocarcinoma gástrico, a endoscopia digestiva alta com biópsia e citologia é necessária para estabelecer o diagnóstico, apresentando uma precisão de aproximadamente 90%. Além da análise histopatológica convencional, a imuno-histoquímica para marcadores linfocitários é útil no diagnóstico. Do mesmo modo que no adenocarcinoma gástrico, o estadiamento do linfoma compreende uma ultrassonografia endoscópica, tomografias de tórax e abdome, e biópsia de medula óssea.

Tratamento

O tratamento do linfoma gástrico difuso de grandes células B é realizado com esquemas combinados de quimioterápicos, com ou sem radioterapia (Capítulo 191). Para as lesões MALT, a erradicação da infecção por *H. pylori* com antibióticos deve ser tentada (Capítulo 141), porém os pacientes com lesões refratárias que são confinadas ao estômago podem, às vezes, ser curados com radioterapia (Capítulo 191).

Outros Tumores Malignos do Estômago

O leiomiossarcoma, que constitui cerca de 1% de todos os tumores gástricos, geralmente ocorre como uma massa intramural com ulceração central. Os sintomas podem incluir sangramento acompanhado por uma massa palpável. Com frequência os leiomiossarcomas são relativamente indolentes; a ressecção cirúrgica resulta em taxas de sobrevida em 5 anos em torno de 50%. Podem ocorrer metástases para linfonodos e para o fígado. Outros sarcomas gástricos incluem lipossarcomas, fibrossarcomas, miossarcomas e sarcomas neurogênicos.

A maioria dos tumores estromais gastrointestinais (GIST, do inglês, *gastrointestinal stromal tumors*) foram associados às mutações ativadoras no gene C-*kit*; um subgrupo desses tumores é associado a mutações no gene receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (*PDGFR*, do inglês, *platelet-derived growth factor receptor*). As mutações do C-*kit* também são encontradas na leucemia mieloide crônica e aguda (Caps. 189 e 190), e aproximadamente 50% dos GIST respondem ao mesilato de imatinibe, que também é usado na leucemia mieloide crônica e aguda. Se o imatinibe não for efetivo, o sunitinibe poderá aumentar a sobrevida.[9] Os tumores carcinoides (Capítulo 240) podem se iniciar no estômago e são curáveis por remoção caso não haja disseminação para o fígado.

Os tumores primários também podem se disseminar para o estômago. Além dos linfomas, outros tumores encontrados no estômago incluem o tumor primário de pulmão (Capítulo 197) e mama (Capítulo 204), assim como o melanoma maligno (Capítulo 210).

Leiomiomas e tumores benignos

Os leiomiomas, que são tumores dos músculos lisos com origem benigna, ocorrem com frequência igual em homens e mulheres e estão tipicamente localizados na porção média ou distal do estômago. Os leiomiomas podem crescer para a luz com ulceração secundária e sangramento resultante. Por outro lado, podem se expandir para a serosa com compressão extrínseca. A endoscopia pode revelar uma massa com mucosa de revestimento ou ulcerada. Nas séries de trânsito digestivo alto, os leiomiomas são geralmente lisos, representando um defeito de enchimento intramural com ou sem ulceração central. No entanto, pode ser difícil diferenciar os leiomiomas dos tumores malignos nos exames radiológicos ou na endoscopia; por isso, é obrigatório obter um diagnóstico tecidual (biópsia). Os leiomiomas sintomáticos devem ser removidos, mas os tumores sem sintomas associados não precisam ser tratados.

Outros tumores gástricos benignos incluem lipoma, neurofibroma, linfangioma, ganglioneuroma e hamartoma, este último associado à síndrome de Peutz-Jeghers (Capítulo 199) ou polipose juvenil (restrita ao estômago).

Adenomas

Os adenomas gástricos e os pólipos hiperplásicos são raros, mas podem ser encontrados em pacientes de meia-idade ou idosos. Os pólipos podem ser sésseis ou pediculados e também são encontrados em quase 50% dos pacientes com polipose adenomatosa familial (Capítulo 199). Têm sido descritos adenocarcinomas gástricos com origem no antro nestes pacientes. Embora os pólipos gástricos adenomatosos isolados em geral sejam assintomáticos, alguns pacientes podem apresentar dispepsia, náusea ou sangramento. Os adenomas gástricos são lisos e regulares nos estudos radiológicos contrastados, mas o diagnóstico deve ser confirmado por endoscopia digestiva alta com biópsia. Os pólipos pediculados com mais de 2 cm e os que apresentam sintomas associados devem ser removidos mediante polipectomia com cauterização endoscópica, enquanto os pólipos grandes sésseis adenomatosos podem necessitar de ressecção cirúrgica. Se os pólipos evoluírem para um estágio intermediário de displasia grave ou um câncer, o tratamento é o mesmo do adenocarcinoma gástrico.

Grau A

1. Shaheen, N. J., Sharma, P., Overholt, B. F., et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009; 360:2277–2288.
2. GASTRIC. (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Reasearch International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resecTabela gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303:1729–1737.
3. Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007; 357:1810–1820.
4. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resecTabela gastro esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:11–20.
5. Macdonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345:725–730.
6. Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358:36–46.
7. Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatement of HER2-positive advanced gastric or gastro- oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:687–697.
8. Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of

early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:392–397.

9. Demetri, G. D., Oosterom, A. T., Garrett, C. R., et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368:1329–1338.

Leituras sugeridas

Ng, T., Vezeridis, M. P. Advances in the surgical treatment of esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2010; 101:725–729. *Revisão sobre as melhorias técnicas na ressecção cirúrgica do câncer de esôfago.*

Paoletti, X., Oba, K., Burzykowski, T., et alfor the GASTRIC, (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resecTabela gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303:1729–1737. *Metanálise mostrando a superioridade de quimioterapia adjuvante com base no fluorouracil em comparação com a cirurgia isolada ao reduzir a mortalidade.*

Polk, D. B., Peek, R. M., Jr. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10:403–414. *Revisão de mecanismos que regulam a interação biológica de H. pylori com seus hospedeiros e promovem a carcinogênese.*

Spechler, S. J., Fitzgerald, R. C., Prasad, G. A., et al. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2010; 138:854–869. *Excelente análise do diagnóstico e tratamento de esôfago de Barrett.*

Wang, J., Yu, J. C., Kang, W. M., et al. Treatment strategy for early gastric cancer. *Surg Oncol*. 2011. [[Publicação eletrônica antes da impressão.]]. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, estimava-se para o ano de 2008 que o adenocarcinoma gástrico acometeria 14.080 homens (15 casos novos a cada 100 mil homens) e 7.720 mulheres (8 para cada 100 mil mulheres). Esta neoplasia corresponde à segunda causa de morte por câncer entre homens e à quinta causa entre mulheres brasileiras. Ao contrário da maioria das instituições europeias, no Brasil a dificuldade da administração contínua através de bombas infusoras portáteis, bem como o encaminhamento tardio para a avaliação do oncologista clínico fazem com que a maioria dos pacientes seja submetida a tratamento adjuvante nos padrões norte-americanos, ou seja, recebendo a combinação de radioterapia com quimioterapia em bolo após a cirurgia, segundo o protocolo desenvolvido por MacDonald e colaboradores.

Bibliografia

Disponível em. http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf. Acessado em 01/05/2009.

Disponível em. http://www.inca.gov.br/atlas/. Acessado em 01/05/2009.

Neoplasias dos intestinos delgado e grosso

Charles D. Blanke and Douglas O. Faigel

Neoplasias do intestino delgado

Epidemiologia

O intestino delgado é responsável pela maior parte do comprimento (≈75%) e superfície (≈90%) do trato gastrointestinal (GI). Não obstante, ele é um raro local para o desenvolvimento da doença neoplásica, já que apenas de 1% a 2% dos tumores GI primários originam-se no duodeno, jejuno ou íleo. De fato, metade de todas as neoplasias do intestino delgado representa a doença metastática de outros locais, particularmente em outra parte do trato gastrointestinal. As malignidades do intestino delgado constituem menos de 0,5% de todos os cânceres, embora a incidência de tumores do intestino delgado (especialmente os carcinoides) pareça estar aumentando. De maneira geral, a idade média ao diagnóstico é ao redor de 67 anos; as neoplasias são mais comuns no sexo masculino, e ocorrem mais comumente em afro-americanos do que em brancos.

Fisiopatologia

Os adenocarcinomas que surgem nas glândulas da mucosa eram, anteriormente, o tumor primário mais comum do intestino delgado. Agora, eles constituem 25% dos tumores do intestino delgado, incluindo os de crescimentos benignos, e 40% de todos os tumores malignos. Os adenocarcinomas frequentemente surgem no duodeno (65% de todos os adenocarcinomas do intestino delgado), embora o duodeno represente apenas uma diminuta fração do comprimento do intestino delgado. Eles ocorrem com menos frequência no jejuno e são menos comuns no íleo. A maioria é bem ou moderadamente diferenciada.

Os carcinoides do intestino delgado, que são derivados de células enterocromafins nas criptas de Lieberkühn, atualmente são a causa mais comum dos tumores do intestino delgado, sendo responsáveis por aproximadamente 30% a 40% das malignidades. Eles tendem a ser muito bem diferenciados. Ao contrário dos tumores glandulares, pequenos carcinoides intestinais tendem a surgir no íleo distal, e até 30% são multifocais. Outros tumores neuroendócrinos do intestino delgado são vistos ocasionalmente, incluindo as neoplasias bioquimicamente ativas, tais como os gastrinomas e os somatostatinomas. Muito raramente, os carcinomas de pequenas células de alto grau podem ocorrer.

Os tumores malignos do tecido conjuntivo são responsáveis por 10% das neoplasias do

intestino delgado. Os tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST, do inglês, *gastrointestinal stromal tumors*), que são derivados das células intersticiais de Cajal ou de um precursor comum, são responsáveis por aproximadamente 85% dessas neoplasias (Fig. 199-1). Os GIST, como os adenocarcinomas, surgem desproporcionalmente no duodeno, e o intestino delgado em si é o segundo local primário mais comum para essas neoplasias mesenquimais (33% são derivados de intestino delgado). Morfologicamente, GIST frequentemente lembram os leiomiossarcomas (Fig. 199-2), mas podem ser diferenciados pela expressão da proteína Kit (CD117). Outros sarcomas do intestino delgado como os leiomiossarcomas verdadeiros são vistos mais raramente (Capítulo 209).

FIGURA 199-1 Tumor estromal gastrointestinal do intestino delgado com ulceração.

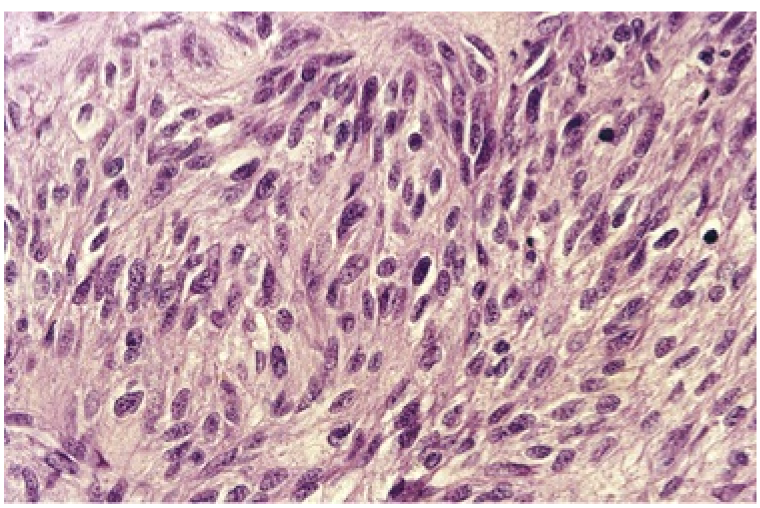

FIGURA 199-2 Histopatologia do tumor estromal gastrointestinal.

Os linfomas GI primários são a variação linfomatosa extranodal mais comum, e o intestino delgado é o segundo local GI mais comum para esses tumores (Capítulo 191). O íleo, rico em folículos linfoides submucosos, é o local mais comum do intestino delgado. Os tumores podem ser de baixo ou alto grau e podem surgir de linfócitos T ou B

precursores. A esmagadora maioria são tumores não Hodgkin (Fig. 199-3). Os linfomas envolvendo o intestino delgado também pode ser uma manifestação de doença sistêmica verdadeira.

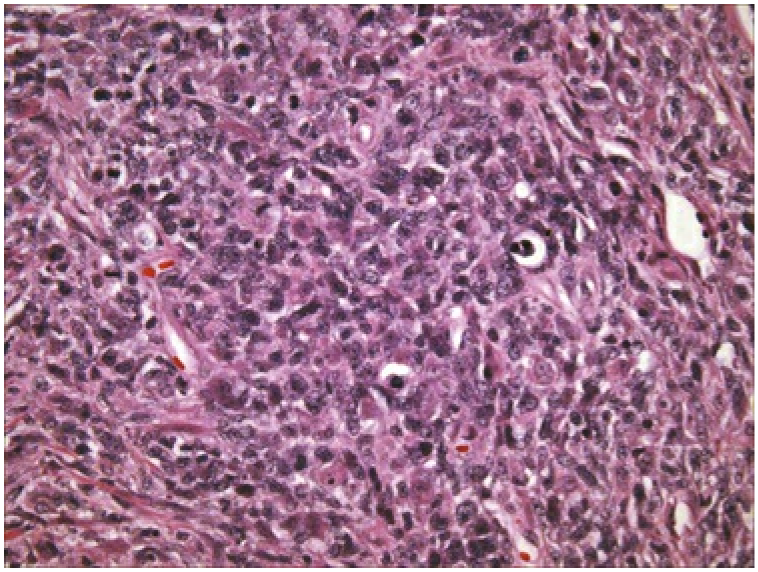

FIGURA 199-3 Histopatologia do linfoma não Hodgkin do intestino delgado. (Cortesia do Dr. M. K. Washington.)

O melanoma maligno (Capítulo 210) pode se desenvolver como um tumor de intestino delgado primário da mucosa, provavelmente decorrente de neuroblastos de Schwann associados à inervação GI. Além disso, o intestino delgado é um dos locais GI mais comuns para as metástases do melanoma.

Por fim, uma variedade de tumores benignos comuns pode originar-se no intestino delgado, incluindo os adenomas, leiomiomas e lipoma. Os tumores desmoides, mais frequentemente vistos em pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF), os hamartomas e os hemangiomas são relativamente raros. Os crescimentos benignos são mais comuns no intestino delgado distal.

O intestino delgado pode ser envolvido por cânceres avançados de outros locais por invasão direta, extensão das metástases peritoneais ou disseminação hematogênica. Como observado, o intestino delgado é o local mais comum para metástases do melanoma; além disso, o envolvimento gastrointestinal é razoavelmente comum com as neoplasias GI do ovário, da mama, do pulmão, e outros.

Condições Predisponentes

A doença inflamatória intestinal (Capítulo 143) predispõe o adenocarcinoma. Além disso, muitas das síndromes de polipose estão associadas aos tumores do intestino delgado. Mais notavelmente, a PAF (veja adiante) é associada aos adenomas e carcinomas do duodeno e jejuno, mas especialmente nas regiões ampulares e periampulares. Pelo menos 90% dos pacientes com PAF desenvolvem adenomas duodenais, e até 10% desenvolvem câncer. O risco de câncer está relacionado com o número de pólipos, seu tamanho e tipo histológico, e com a presença de uma displasia de alto grau. Os pacientes com PAF devem ser submetidos à triagem para neoplasia duodenal com endoscópios de

visualização frontal e lateral, começando no momento de uma colectomia e repetindo-se em intervalos de 1 a 5 anos, dependendo da presença e do grau da polipose duodenal. Os pacientes com polipose por MUTYH podem desenvolver neoplasia duodenal e devem ser submetidos à triagem. Os pacientes com câncer de cólon não poliposo hereditário (síndrome de Lynch ou CCNPH) também estão em maior risco de adenocarcinoma do intestino delgado, que pode ser a primeira manifestação da doença. O câncer do intestino delgado associado à síndrome de Lynch pode apresentar-se cedo (média de 39 anos) e ocorre com frequência decrescente a partir do duodeno para o íleo, com cerca de 50% de sua incidência no duodeno. A triagem pode ser considerada, começando aos 30 anos de idade. Os pacientes com espru estão sob maior risco de desenvolver linfomas do intestino delgado.

Manifestações clínicas

O sintoma de apresentação mais comum dos tumores do intestino delgado é a dor abdominal, especialmente para aqueles que são cânceres verdadeiros. Os sintomas menos comuns são perda de peso, náusea, sangramento GI e sintomas relacionados com a perfuração. Aproximadamente 25% dos pacientes têm obstrução GI, e tumores periampulares duodenal podem levar a icterícia obstrutiva. Apenas uma minoria das neoplasias é assintomática, enquanto os tumores benignos podem não causar sintomas em até metade dos pacientes. Os tumores carcinoides no intestino delgado são geralmente assintomáticos, embora no contexto de doença avançada possam secretar aminas bioativas, levando a rubor, diarreia, sibilância e, eventualmente, a sintomas de insuficiência cardíaca direita (relacionada com a fibrose valvular) (Capítulo 240). Isso é mais comum com tumores que se originam no jejuno e no íleo. Os tumores benignos tendem a ser encontrados incidentalmente, embora o crescimento intraluminal possa, eventualmente, causar sintomas de obstrução, e alguns possam crescer o suficiente para ulcerar e sangrar.

Diagnóstico

O exame físico em pacientes com tumores do intestino delgado é frequentemente normal, embora ocasionalmente exista uma massa palpável e, em casos mais avançados, ascite. Como discutido anteriormente, os pacientes com tumores periampulares podem ser ictéricos. Os sinais obstrutivos, como hiperperistalse, podem estar presentes, e aqueles com linfoma também podem ter esplenomegalia ou outros sinais de envolvimento sistêmico, como linfadenopatia. Os achados laboratoriais podem incluir anemia ferropriva ou elevação de enzimas hepáticas (a última é especialmente comum naqueles com metástases hepáticas ou obstrução biliar). Os níveis séricos do antígeno carcinoembrionário (marcador tumoral) podem se elevar no adenocarcinoma do intestino delgado, especialmente em casos avançados, mas não são sensíveis nem específicos o suficiente para serem usados como método diagnóstico na prática rotineira. Os pacientes com tumores neuroendócrinos podem demonstrar níveis elevados de serotonina, cromogranina A, aminas bioativas específicas do tumor (p. ex., gastrina) ou ácido 5-hidroxindolacético urinário. As variantes dos linfomas intestinais podem demonstrar os

fragmentos da cadeia pesada da imunoglobulina A no soro e na urina.

O estudo apropriado dos exames de imagem é crucial para o diagnóstico e estadiamento das neoplasias do intestino delgado, mas não há um método que certamente seja o melhor. As principais técnicas radiológicas padrão incluem o acompanhamento GI superior (útil para demonstrar massas e possíveis defeitos da mucosa), a angiografia (que pode identificar um local de sangramento ou lesão tumoral específico) e a tomografia computadorizada (TC) ou enteróclise por imagem por ressonância magnética (RM) (os estudos com duplo-contraste são tanto sensíveis quanto específicos para as massas do intestino delgado). A ultrassonografia transabdominal e a tomografia computadorizada padrão podem indicar uma massa primária, bem como as metástases; a RM parece ser superior à TC ao detectar e caracterizar as metástases hepáticas.

Os tumores neuroendócrinos primários e suas metástases são frequentemente aparentes sobre a triagem do análogo de octreotídeo marcado com índio-111. Uma ampla variedade de histologias pode ter captação durante a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*). No entanto, a PET ainda não tem um papel bem definido no diagnóstico da maioria das malignidades do intestino delgado, embora seja útil para monitorar a resposta à terapia sistêmica nos indivíduos com GIST (veja adiante). As radiografias simples raramente ajudam a estabelecer o diagnóstico, mas podem demonstrar obstrução intestinal.

A cápsula endoscópica usa um dispositivo endoscópico sem fio que permite a imagem minimamente invasiva do intestino delgado. O sistema engloba a câmera com cápsula — um dispositivo operado por bateria, autônomo, que pode ser engolido e transmite duas imagens por segundo — um receptor usado na cintura do paciente e uma estação computadorizada de trabalho responsável por fazer o *downloading* e a visualização das imagens. As principais indicações para a cápsula endoscópica é a avaliação do sangramento GI obscuro e da doença de Crohn. Os tumores são encontrados em cerca de 2% a 3% dos pacientes submetidos a uma endoscopia para esclarecer possível sangramento GI, e eles podem ser mais comuns em pacientes mais jovens. Os tumores detectados incluem linfoma, adenocarcinoma, doença metastática, tumor carcinoide e GIST. A cápsula endoscópica também tem sido utilizada para avaliar o intestino delgado de pacientes com PAF e síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), embora sua utilidade clínica para a triagem de rotina destes pacientes não tenha sido estabelecida.

Vigilância

Os pacientes com PAF, polipose por MUTYH, SPJ e, provavelmente, HNPCC necessitam de vigilância regular do intestino delgado, com as recomendações específicas conforme observado anteriormente. Os pacientes com adenomas esporádicos do intestino delgado e, possivelmente, tumores carcinoides devem ser submetidos à colonoscopia, porque estão em risco aumentado de neoplasia colônica. Não existem diretrizes específicas para acompanhar os pacientes com adenocarcinomas do intestino delgado ressecados.

Estadiamento

Os sistemas de classificação para os tumores variam de acordo com a histologia do intestino delgado. Os adenocarcinomas e, mais recentemente, os tumores neuroendócrinos e GIST podem ser estadiados usando-se a classificação do American Joint Committee on Cancer's TNM sobre o sistema dos tumores malignos. Os linfomas intestinais não Hodgkin, sejam primários ou parte de um processo sistêmico, são estadiados de acordo com um sistema de Ann Arbor modificado, usado originalmente na doença de Hodgkin (Capítulo 191).

Tratamento

Em geral, a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha para a maioria dos tumores do intestino delgado localizados. A extensão da excisão necessária depende da localização do tumor e da histologia. Os adenocarcinomas que envolvem a primeira e segunda partes do duodeno exigem a pancreatoduodenectomia, enquanto aqueles mais distais do intestino delgado podem ser tratados com a ressecção local segmentar ou ampla, incluindo os linfonodos regionais. Os tumores neuroendócrinos de baixo grau devem ser tratados com a ressecção em bloco, novamente incluindo os linfonodos regionais. Os GIST, que muito raramente disseminam-se para os linfonodos regionais, podem ser tratados com excisão sem linfadenectomia (exceto em casos com envolvimento macroscópico de linfonodos). A cirurgia primária para os linfomas pode ser oferecida para tumores de estágios mais baixos e também pode ser necessária para complicações da doença (p. ex., intussuscepção). O tratamento local de tumores benignos do intestino delgado varia da observação (lipomas descobertos incidentalmente) para a polipectomia endoscópica (pequenos adenomas) à pancreatoduodenectomia (adenomas vilosos periampulares).

A necessidade pela terapia adjuvante e seus tipos também varia. Os tumores benignos completamente ressecados não necessitam de tratamento adicional. Os adenocarcinomas geralmente são tratados de acordo com os esquemas desenvolvidos para o câncer colorretal, com alguns especialistas defendendo a quimioterapia sistêmica à base de fluoropirimidina, pelo menos para os pacientes com comprometimento nodal. A quimioterapia também foi recomendada para aqueles com adenocarcinomas duodenais mais localmente avançados. Até o momento, nenhum teste aleatório provou se a estratégia é superior ou não à cirurgia isolada. Os cânceres neuroendócrinos, bem a moderadamente diferenciados e completamente excisados, não necessitam de terapia adjuvante. O tratamento com mesilato de imatinibe pós-operatório (veja adiante) claramente adia a recorrência de GIST de risco intermediário a alto risco, mas ainda não se sabe se a taxa de cura é melhor, e permanecem dúvidas a respeito da dose e da duração da terapia. Não há papel definido para o tratamento pós-operatório de outros tumores mesenquimais. Os linfomas tratados com excisão isoladamente têm altas taxas de recorrência, e a quimioterapia sistêmica é defendida para variantes de alto grau; alguns especialistas também recomendam a quimioterapia para subtipos de baixo grau.

Os pacientes com adenocarcinoma de intestino delgado avançado são geralmente

tratados com regimes de quimioterapia sistêmica conhecidos por serem eficazes contra os cânceres de histologia semelhante que se originam no cólon. No entanto, os dados que suportam qualquer regime específico são limitados e não são derivados de estudos clínicos randomizados. Aproximadamente 90% dos pacientes com GIST incuráveis têm bom controle de doença quando tratada com o mesilato de imatinibe, um inibidor da tirosina quinase, sendo que a sobrevida média dos pacientes com doença metastática recentemente melhorou, de aproximadamente 18 meses a 5 anos.

Os pacientes com linfoma de intestino delgado podem ser tratados com quimioterapia, que é eficaz para os tumores de origem nodal.

Prognóstico

Os pacientes com adenocarcinoma do intestino delgado tendem a ter pior prognóstico do que aqueles com adenocarcinomas primários de cólon com o mesmo estadiamento. Da mesma maneira, os pacientes com tumores primários duodenais mais proximais tendem a apresentar pior evolução do que aqueles com neoplasias de intestino delgado mais distais. Em geral, as taxas de sobrevida em 5 anos variam de 4% para aqueles com metástases a 80% para aqueles com doença bastante inicial restrita à parede do intestino delgado. A sobrevida em 5 anos de pacientes com tumores carcinoides do intestino delgado excede 50%. Na era pré-imatinibe, os pacientes com GIST do intestino delgado cirurgicamente ressecados tinham taxas de recorrência de 0 a 90% ou mais, dependendo do tamanho do tumor, da localização exata e das taxas mitóticas, e aqueles com tumores mais distais tiveram um prognóstico pior do que aqueles com tumores primários duodenais. A vasta maioria dos pacientes que recorreram não permaneceu viva em 2 anos, uma vez que a cirurgia de resgate e quimioterapia sistêmica foram ineficazes. A verdadeira expectativa de vida nesta era de uso de imatinibe pós-operatório é desconhecida, mas a sobrevida média dos pacientes com GIST avançados provavelmente excede 5 anos. Os linfomas do intestino delgado têm taxas de sobrevida em 5 anos que excedem 60%, embora elas sejam altamente variáveis e dependam do subtipo histológico.

Neoplasias do intestino grosso

O câncer colorretal é o terceiro câncer mais comum nos Estados Unidos. A doença que tem linfonodos regionais comprometidos ainda é tida como incurável, e o câncer colorretal em geral continua sendo a segunda principal causa de morte por neoplasia. O risco médio de desenvolver câncer colorretal é de cerca de 1 em 18 a 20 pessoas.

Epidemiologia

Quase três quartos dos cânceres de intestino grosso surgem proximalmente (*i.e.*, são de origem colônica). Embora o câncer colorretal seja, principalmente, uma doença de idosos (idade média de diagnóstico ao redor dos 73 anos), cerca de 10% dos casos ocorrem em pessoas de 50 anos de idade ou menos. A incidência global do câncer colorretal e a mortalidade diminuíram recentemente, embora a incidência tenha aumentado nos jovens. As incidências dos cânceres do lado direito também foram diminuindo,

possivelmente, mas não exclusivamente, devido à melhor avaliação e triagem eficaz do intestino grosso distal com sigmoidoscopia flexível. O câncer colorretal é ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres, e em afro-americanos do que em brancos. Os homens desenvolvem câncer colorretal em uma média de 5 a 10 anos mais cedo do que as mulheres; de modo semelhante, os cânceres do intestino grosso parecem surgir em uma média de 5 a 10 anos mais cedo em afro-americanos do que em brancos. Há muita variação geográfica na incidência, que é provavelmente mais baseada em fatores ambientais, como sugerido por estudos de migração.

Fisiopatologia

Entre 96% e 98% dos cânceres colorretais são do tipo histológico adenocarcinoma. Histologias raramente vistas incluem cânceres neuroendócrinos, carcinomas epidermoides, linfomas e sarcomas (incluindo GIST). Além disso, subtipos como os adenocarcinomas com diferenciação neuroendócrina estão sendo cada vez mais descritos.

Os adenocarcinomas derivam do epitélio colunar de revestimento da mucosa colorretal. Eles são igualmente comuns em homens e mulheres e são mais frequentemente relatados no cólon sigmoide. Os adenocarcinomas apresentam-se com mais frequência em um estágio localizado ou regional (nodal). Cerca de dois terços são de grau moderado. A maioria é não mucinosa, apesar de o fenótipo mucinoso constituir até um quinto de todos os cânceres colorretais. Outra variante é o carcinoma de células em anel de sinete, identificado por grandes quantidades de células tumorais únicas com deslocamento nuclear periférico pela mucina intracitoplasmática. Os tumores mucinosos provavelmente têm um prognóstico pior (os dados são controversos até o momento), enquanto uma histologia em anel de sinete quase sempre indica um tumor indiferenciado ou pouco diferenciado e está claramente associada a uma evolução pior.

Os tumores neuroendócrinos podem ter uma variedade de histologias, que varia de carcinoides brandos a carcinomas de células pequenas de alto grau bem diferenciadas. Os carcinoides verdadeiros são o segundo subtipo colorretal histológico mais comum. Eles são mais comuns em não brancos e formam a grande maioria dos cânceres epiteliais não adenocarcinomas.

Os carcinoides do intestino distal são hormonalmente inativos. Os tumores neuroendócrinos não carcinoides tendem a ser de alto grau e comumente apresentam-se com metástases hepáticas e outras metástases a distância.

Os carcinomas epidermoides são raros no geral, mas ainda são responsáveis por até um quarto dos cânceres colorretais. A maioria é composta pelo subtipo de células escamosas. Eles são mais comuns em mulheres e hispânicos. Os carcinomas epidermoides são localizados no canal anal em mais de 90% dos casos, e eles geralmente são moderadamente ou pouco diferenciados. Curiosamente, eles geralmente apresentam-se como tumores localizados, independentemente do grau de diferenciação.

Os linfomas primários colorretais são bastante raros, constituindo de 10% a 20% de todos os linfomas GI, porém menos de 1% dos cânceres colorretais. Eles são muito mais comuns em homens e em idosos. O ceco é o local de origem mais comum. Os linfomas

são, geralmente, originários de células B.

Os sarcomas do intestino grosso não têm predileção de sexo ou raça; mais de 50% têm sido classificados como leiomiossarcomas, mais comumente encontradas no reto. Eles geralmente são diagnosticados em um estágio inicial (doença locorregional), independentemente do grau, embora cerca de 40% sejam, na verdade, pouco diferenciados. Os sarcomas de Kaposi e GIST são outras histologias de sarcoma encontradas no intestino; muitos dos tumores distais chamados de *leiomiossarcomas* em registros mais antigos eram, provavelmente, verdadeiros GIST.

Condições Predisponentes

As condições predisponentes para neoplasia colônica incluem idade (discutida anteriormente), sexo, raça, doença intestinal inflamatória, histórico familiar e síndromes hereditárias definidas. As síndromes do câncer genético definido, no entanto, são responsáveis por apenas uma pequena porcentagem dos cânceres colorretais (veja adiante). Os pacientes com parentes de primeiro grau que têm neoplasia do cólon (adenomas e carcinomas) são vistos com frequência. Os indivíduos com um parente em primeiro grau com câncer colorretal têm um aumento de duas a três vezes no risco de apresentar neoplasia, risco este que aumenta de cinco a seis vezes se dois parentes em primeiro grau estiverem envolvidos. Os pacientes cujos parentes têm adenomas enfrentam 1,8 vez o risco aumentado para câncer colorretal, e isso aumenta para 2,6 caso o parente tenha menos que 60 anos de idade.

Os pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn (Capítulo 143) estão em maior risco de câncer colorretal em proporção equivalente à quantidade do intestino envolvida e tempo de evolução da doença. Por exemplo, o adenocarcinoma do cólon é de 10 a 20 vezes mais comum nas pessoas com colite ulcerativa do que na população geral. Entre 2% e 4% de todos os pacientes com colite ulcerativa de longo prazo desenvolvem esta neoplasia, com incidência cumulativa em um período de 25 anos, de aproximadamente 12%. Os pacientes com colite ulcerativa e colangite esclerosante primária parecem estar em um risco ainda maior. Para aqueles com colite de Crohn, os pacientes com doença extensa envolvendo mais de um terço do cólon estão em maior risco (de seis a oito vezes), da mesma maneira que aqueles com colite ulcerativa. A proctite isolada não é um fator de risco. Os pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn extensa devem ser submetidos à colonoscopia de triagem a cada 1 a 2 anos, começando de 8 a 10 anos após o início da doença. Na colonoscopia, as biópsias múltiplas (pelo menos 32 para pancolite) são obtidas, e qualquer lesão suspeita é amostrada. O propósito disso é identificar a presença de displasia. A presença da displasia de alto grau, qualquer displasia em uma massa ou lesão que não possa ser removida endoscopicamente ou displasia de baixo grau multifocal deve levar à colectomia.

Os pacientes que tiveram ureterocolostomia e aqueles com acromegalia também estão em maior risco. Estudos de caso-controle sugerem que a obesidade, a baixa atividade física, o tabagismo, o consumo de álcool em excesso, a dieta rica em gordura e a falta de fibra dietética aumentam o risco de câncer colorretal. Os pacientes com bacteremia por *Streptococcus bovis* ou endocardite têm taxas elevadas de câncer colorretal e devem ser

submetidos à colonoscopia.

Síndromes de Polipose

Diversas condições genéticas definidas como dominantes ou recessivas foram identificadas por transmitirem um risco aumentado de câncer colorretal (Tabela 199-1). Estas incluem polipose adenomatosa familiar (PAF), síndrome de Lynch, também conhecida pela sigla em inglês HNPCC (*hereditary non-polipoyd colorectal cancer*), polipose associada ao MUTYH, síndrome de Peutz-Jaghers (SPJ), polipose juvenil, síndrome do hamartoma PTEN e síndrome de Cronkhite-Canadá.

Tabela 199-1

Aspectos gerais das síndromes do câncer colorretal hereditário

SÍNDROME	HISTOLOGIA DO PÓLIPO	DISTRIBUIÇÃO DO PÓLIPO	IDADE DE INÍCIO	RISCO DE CÂNCER DE CÓLON	LESÃO GENÉTICA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Polipose adenomatosa familiar	Adenoma	Intestino grosso, duodeno	16 anos (variação, 8-34 anos)	100%	5q (gene *APC*)	Sangramento retal, dor abdominal, obstrução intestinal
Síndrome de Peutz-Jeghers	Hamartoma	Intestinos grosso e delgado	Primeira década	Levemente acima da média	19p (*STK11*)	Possível sangramento retal, dor abdominal, intussuscepção
Polipose associada ao MUTYH	Adenoma	Intestino grosso, duodeno	45-50 anos (variação, 13-60 anos)	75% (variação, 50-100%)	1p (gene *MYH*)	Sangramento retal, dor abdominal, obstrução instestinal
Polipose juvenil	Hamartoma (raramente adenoma)	Intestinos grosso e delgado	Primeira década	≈9%	*PTEN*, *SMAD4*, *BMPR1*	Possível sangramento retal, dor abdominal, intussuscepção
Câncer de cólon não polipose hereditário	Adenoma	Intestino grosso	40 anos (variação, 18-65 anos)	30%	Genes de reparo da incompatibilidade*	Sangramento retal, dor abdominal, obstrução intestinal

MAV = malformação arteriovenosa; HCEPR = hipertrofia congênita do epitélio pigmentoso da retina.

*Incluindo *hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hPMS1* e *hPMS2.*

Polipose adenomatosa familiar

A PAF é uma condição autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de

centenas a milhares de pólipos adenomatosos e de câncer colorretal em idades mais precoces, por volta dos 40 anos (Fig. 199-4). As estimativas de prevalência da doença são 1 em 8.000 a 15.000 nascimentos.

FIGURA 199-4 Cólon ressecado alinhado com centenas de pólipos adenomatosos em um paciente com pólipos adenomatosos familiares.

Fisiopatologia

A herança da PAF é autossômica dominante com penetrância incompleta. A doença foi mapeada no gene do cólon com polipose adenomatosa *(APC)* localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q21). O *APC* é um gene supressor de tumor, que é um regulador crítico do crescimento das células epiteliais intestinais. As mutações hereditárias geralmente resultam em um produto genético truncado. Os pacientes portadores da síndrome familiar herdam uma cópia mutante do *APC*; quando ocorre uma mutação com perda de função no outro alelo do *APC*, o crescimento das células epiteliais da mucosa não é mais controlado normalmente e formam-se os pólipos. Os fenótipos variáveis podem ser parcialmente atribuídos às diferenças na localização da mutação *APC*, com PAF atenuada sendo vista nas mutações localizadas nas extremidades 5′ e 3′ do gene.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os adenomas começam a aparecer precocemente ainda na segunda década de vida, e os sintomas gastrointestinais começam a surgir na terceira ou quarta década de vida. Os pólipos são distribuídos de maneira relativamente igual em todo o cólon, embora se tenha observado uma ligeira predominância no cólon distal. Quase todos os pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar vão apresentar um carcinoma colorretal por volta dos 40 anos de idade se não forem tratados. Os pólipos gástricos ocorrem em 30% a 100% dos pacientes e os adenomas duodenais são encontrados em 45% a 90% dos pacientes. O carcinoma periampular do duodeno se desenvolve em aproximadamente 10% dos casos. Pequenas lesões intestinais distais ao duodeno raramente evoluem para neoplasia maligna. Na PAF atenuada, menos de 100 adenomas colônicos desenvolvem-se,

há uma predominância do cólon direito, e o câncer desenvolve-se aproximadamente 10 anos mais tarde. O teste genético pode identificar a mutação em até 85% dos indivíduos afetados e é útil para a triagem familiar.

Tratamento

A principal opção de tratamento é uma colectomia total com uma ileostomia convencional ou uma anastomose ileorretal com confecção de bolsa ileal. Os indivíduos com mutações do *APC* e aqueles sem nenhuma mutação identificada, porém com PAF clínica em suas famílias, devem ser examinados com sigmoidoscopia anual com início entre 10 e 12 anos de idade. Em famílias com mutações conhecidas do gene *APC*, indivíduos com teste negativo não necessitam de maior vigilância de rotina, mas devem ser submetidos à triagem de risco. Os pacientes com PAF devem ser triados para polipose duodenal com endoscopia digestiva alta a partir dos 20 anos de idade, com a vigilância subsequente dependendo da carga de pólipos e da histologia.

Síndrome de Gardner

A síndrome de Gardner é um subtipo fenotípico da PAF, que também é provocada pelas mutações no gene *APC*. É distinguida pela presença de manifestações extraintestinais, incluindo osteomas (especialmente de mandíbula), tumores do tecido mole (lipomas, cistos sebáceos e fibrossarcomas), dentes supranumerários, tumores desmoides, fibromatose mesentérica e hipertrofia congênita do epitélio pigmentoso da retina. As diferenças fenotípicas entre a síndrome de Gardner e a polipose adenomatosa familiar parecem ser causadas por mutações em diferentes localizações do gene *APC* devidas à presença de genes modificadores e aos fatores ambientais. Os pólipos adenomatosos na síndrome de Gardner apresentam o mesmo potencial de malignização que os encontrados na polipose adenomatosa familiar; logo, o tratamento do câncer colorretal e as recomendações para o rastreamento são semelhantes.

Síndrome de Turcot

A característica principal da síndrome de Turcot é a combinação de polipose colorretal com neoplasias do sistema nervoso central. As mutações no gene *APC* correspondem a dois terços dos casos, e o terço remanescente é causado por mutações na sequência de genes de reparo do DNA que também estão modificados na síndrome de Lynch (HNPCC). As manifestações do sistema nervoso central incluem meduloblastomas, glioblastomas e ependimomas.

Câncer de cólon hereditário não polipoide

O HNPCC, também conhecido como *síndrome de Lynch*, é a síndrome de câncer colorretal hereditário não polipoide mais comum e corresponde a aproximadamente 2% de todos os casos de câncer colorretal (Capítulo 184). É herdado como um traço autossômico dominante e é altamente penetrante. Clinicamente, o HNPCC foi definido peal presença

de: (1) três ou mais parentes com câncer associado ao HNPCC comprovado histologicamente (câncer colorretal ou câncer de endométrio, do intestino delgado, do ureter ou da pelve renal), um destes sendo um parente de primeiro grau dos outros dois, na ausência de polipose adenomatosa familiar; (2) câncer colorretal acometendo ao menos duas gerações; e (3) um ou mais membros da família com câncer diagnosticado antes de 50 anos de idade.

Fisiopatologia

O câncer colorretal hereditário não polipoide é causado pela perda de função na linhagem germinativa através das mutações em um grupo de genes envolvidos no reparo dos pares de base de DNA incompatíveis que pode ocorrer durante a replicação do DNA (também conhecida como *sistema de reparo de mutação mal emparelhado*). A base genética do HNPCC (síndrome de Lynch) é descrita com mais detalhes no Capítulo 184.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A média de idade para o diagnóstico do HNPCC é em torno dos 40 anos. Embora diversos adenomas possam estar presentes, a polipose difusa, característica da polipose adenomatosa familiar, não é encontrada. A neoplasia colônica tem uma predominância do lado direito (proximal à flexura hepática). Embora os cânceres tenham tendência a ser pouco diferenciados, eles geralmente apresentam melhor prognóstico do que os cânceres colorretais esporádicos semelhantes. O câncer colorretal sincrônico e metacrônico é comum. Os pacientes portadores de HNPCC também têm alto risco para outras neoplasias, especialmente carcinoma endometrial, bem como cânceres de ovário, estômago, intestino delgado, trato hepatobiliar, ureter e pâncreas. A variante da síndrome Muir-Torre é associada a presença de lesões cutâneas e malignidades viscerais. A triagem para HNPCC podem começar com o teste do tumor para instabilidade de microssatélite, a realização de coloração imuno-histoquímica para produtos dos genes de reparo (incluindo *hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hPMS1 hPMS2*) e/ou o teste de mutação do gene *BRAF*. Uma triagem positiva não indica definitivamente o HNPCC porque até 15% dos tumores esporádicos podem ter estas características; isso deve ser seguido do teste germinativo.

Tratamento Rx

Pessoas potencialmente afetadas com HNPCC devem ser submetidas a uma colonoscopia a cada 2 anos com início aos 21 anos e anualmente começando aos 40 anos de idade. Os pacientes com câncer colorretal ou adenomas grandes devem ser submetidos a colectomia subtotal. As mulheres das famílias com HNPCC devem ser submetidas a um exame pélvico a cada 1 a 3 anos a partir dos 18 anos; exames pélvicos anuais, ultrassonografia transvaginal e biópsia de endométrio são recomendados a partir de 25 anos de idade. Uma histerectomia abdominal total profilática com salpingo-ooforectomia bilateral também pode ser considerada no mesmo momento da colectomia.

Polipose associada ao MUTYH

A polipose associada ao MUTYH é uma síndrome recessiva recém-descrita, provocada por mutações no gene *MYH*. É caracterizada por polipose colônica e uma alta taxa de câncer colorretal. Em um registro finlandês sobre o câncer de cólon, 0,4% dos pacientes foi homozigoto para as mutações de *MYH*.

Fisiopatologia

A polipose associada ao MUTYH é causada por um defeito hereditário bialélico no gene *MYH* localizado no cromossomo 1p. Herdada como um traço autossômico recessivo, leva a defeitos no reparo de excisão de base e a mutações adquiridas do gene *APC* e outros genes, tais como *KRAS*. Isso resulta na formação do adenoma e no desenvolvimento subsequente do adenocarcinoma.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Fenotipicamente, os pacientes afetados são semelhantes àqueles com PAF atenuada. Os pacientes têm de cinco a centenas de adenomas. O início é mais tardio do que na PAF clássica, com cânceres mais propensos de ocorrerem do lado direito e na idade de 45 a 50 anos. As manifestações extracolônicas associadas incluem pólipos gastroduodenais, carcinoma duodenal, câncer de mama e de ovário nas portadoras do sexo feminino, câncer de bexiga, câncer de pele, hipertrofia congênita do epitélio pigmentoso da retina e osteoma. Os portadores monoalélicos não parecem ter um maior risco de câncer.

O diagnóstico é sugerido pela presença de polipose colônica na ausência de PAF ou quando parece ser uma herança recessiva. Nestes casos, o teste genético para as mutações do gene *MYH* devem ser considerados. Ainda não se sabe se os portadores heterozigotos estão sob maior risco, porém a triagem semelhante àquela para indivíduos com parentes de primeiro grau com câncer colorretal pode ser aconselhável (p. ex., colonoscopia aos 40 anos de idade e, então, a cada 5 anos).

Tratamento Rx

Os pacientes com inúmeros pólipos devem ser submetidos à colectomia. Os pacientes com doença leve e número de pólipos relativamente pequeno podem ser considerados para a colonoscopia com polipectomia e acompanhamento regular. A colonoscopia deve ser realizada com início entre 18 e 20 anos de idade e repetida a cada 1 a 2 anos. A vigilância endoscópica regular para os pólipos duodenais também deve ser realizada com início na idade de 25 a 30 anos.

Síndrome de peutz-jeghers

A SPJ é a polipose hamartomatosa intestinal do trato GI superior e inferior que está associada a uma pigmentação mucocutânea característica. A média de idade ao diagnóstico é por volta da metade dos 20 anos. A SPJ predispõe tanto para neoplasias intestinais quanto para as extraintestinais.

Fisiopatologia

A SPJ é uma rara síndrome autossômica dominante com alta penetrância. A prevalência está entre 1 em 8.300 e 1 em 29.000. Acredita-se que o gene responsável pela síndrome seja o *STK11*, serina-treonina quinase, localizado no cromossomo 19p; mutação no *STK11* é encontrada em aproximadamente 60% dos pacientes com esta síndrome. Os pólipos hamartomatosos na síndrome de Peutz-Jeghers localizam-se de modo predominante no intestino delgado (64% a 96%), estômago (24% a 49%) e cólon (60%). Histologicamente, estes pólipos são benignos e únicos, uma vez que uma camada do músculo que se estende na submucosa ou na muscular própria é capaz de envolver o tecido glandular. Os pólipos adenomatosos e hiperplásicos também podem ser encontrados.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas mais comuns são intussuscepção do intestino delgado, obstrução e sangramento GI que pode exigir cirurgia e ser recorrente. A SPJ é associada a um risco aumentado de câncer, com uma estimativa de 47% dos pacientes desenvolvendo uma malignidade aos 65 anos de idade. Os cânceres mais frequentes são de intestino delgado, estômago, cólon, pâncreas, testículos, mama, ovário, cérvix e útero. Mais de 95% dos pacientes apresentam um padrão característico de pigmentação cutânea nos lábios, mucosa bucal e pele (Fig. 199-5). Uma vez que o teste genético não é amplamente disponível, os parentes de primeiro grau devem ser triados assim que nascem, com histórico anual, exame físico e avaliação para manchas melanóticas, puberdade precoce e tumores testiculares.

FIGURA 199-5 Pigmentação da mucosa em um paciente com síndrome de Peutz-Jeghers.

Tratamento Rx

O tratamento clínico padrão dos pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers envolve um exame físico anual que inclui avaliação das mamas, abdome, pelve e testículos, bem como hemograma completo. A vigilância de câncer inclui radiografia do intestino delgado a cada 2 anos, endoscopia digestiva alta e colonoscopia a cada 2 anos, e

ultrassonografia pancreática anual. Para as mulheres, o exame de Papanicolaou, o ultrassom transvaginal, o CA125 e a mamografia são recomendados. Os pólipos maiores que 1 cm devem ser removidos endoscopicamente. A laparotomia e a ressecção, quando indicadas, são recomendadas para intussuscepção repetida ou persistente do intestino delgado, obstrução, ou sangramento intestinal persistente.

Polipose juvenil

A polipose juvenil (não neoplásica, hamartomatosa) é uma síndrome rara (<1 em 100.000 nascimentos) caracterizada por 10 ou mais pólipos hamartomatosos não neoplásicos em todo o trato gastrointestinal ou qualquer número de pólipos no paciente com histórico familiar de polipose juvenil. Esta é uma síndrome hereditária autossômica dominante e é causada por mutações nos genes *SMAD4, PTEN* ou *BMPR1A.* Os hamartomas são histologicamente distintos dos pólipos vistos na SPJ. Os pacientes geralmente apresentam sangramento retal, anemia, dor abdominal ou obstrução intestinal na infância ou no início da adolescência. Os sintomas extraintestinais incluem malformações arteriovenosas pulmonares. O risco de neoplasia na polipose juvenil chega a 20% e ocorre na idade adulta (idade média, 37 anos). Os indivíduos afetados devem ser submetidos a vigilância colonoscópica. Os pacientes com pólipos diversos, grandes ou displásicos de alto grau podem ser considerados para a colectomia subtotal. Os membros da família devem ser rastreados com colonoscopia a cada 3 a 5 anos a partir dos 12 até os 40 anos de idade.

Síndrome do harmatoma PTEN

A síndrome do hamartoma PTEN é uma síndrome rara, autossômica dominante, de pólipos hamartamatosos da pele e membranas mucosas, incluindo pólipos gastrointestinais, tricolemomas, papilomas orais e ceratoses das mãos e pés. Anteriormente, era referida como síndrome de Cowden e síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. A lesão genética causal foi localizada no gene supressor tumoral *PTEN*. Existe uma taxa elevada de neoplasias associadas, especialmente na tireoide e na mama. Os pólipos na síndrome no harmatoma pten são benignos.

Síndrome de Cronkhite-Canada

A síndrome de Cronkhite-Canada é uma rara condição adquirida e esporádica, caracterizada por múltiplos pólipos hamartomatosos por todo o trato GI, juntamente com alopecia, pigmentação dérmica e atrofia dos leitos ungueais. Os sintomas incluem diarreia, enteropatia perdedora de proteína, sangramento GI, intussuscepção e prolapso retal. Essa síndrome carrega um prognóstico ruim, com taxas de mortalidade de 5 anos que chegam a 55%. Os pacientes estão em risco de câncer colorretal e gástrico, e a vigilância endoscópica é recomendada.

Pólipos do Cólon

Um *pólipo* é definido como uma massa macroscopicamente visível de células epiteliais que se projeta da superfície mucosa no lúmen do intestino. Um pólipo pode apresentar diferentes aspectos macroscópicos, podendo ser séssil, plano ou pediculado, este último caracterizado por apresentar um pedúnculo. Os pólipos são classificados como neoplásicos ou não neoplásicos (adenomatosos). Os pólipos raramente podem causar sintomas como sangramento, prolapso ou obstrução. Os pólipos neoplásicos se caracterizam por apresentar potencial intrínseco de malignização.

Pólipos não adenomatosos

Os pólipos não adenomatosos, que correspondem a aproximadamente 90% de todos os pólipos mucosos detectados no intestino grosso, podem ser encontrados em mais de 50% das pessoas com mais de 60 anos de idade. Estes pólipos, que também são denominados *pólipos não neoplásicos*, podem ser subdivididos em hiperplásicos, inflamatórios, linfoides e pólipos juvenis. A maioria dos pólipos não neoplásicos constitui-se de pólipos hiperplásicos que surgem devido à maturação anormal da mucosa de células epiteliais. Estes pólipos têm geralmente diâmetro pequeno e são encontrados predominantemente no cólon distal e no reto. Os pólipos hiperplásicos não são malignos e não são associados a nenhum aumento mensurável na possível malignidade. No entanto, aqueles com pólipos múltiplos ou de dimensões aumentadas localizados do lado direito podem apresentar maior risco. Os pacientes com doença intestinal inflamatória podem desenvolver pseudopólipos inflamatórios, que podem exigir biópsia ou remoção para distingui-los dos pólipos neoplásicos verdadeiros. Os pólipos linfoides originam-se de regiões da mucosa que contêm excesso de tecido linfoide. Os pólipos juvenis geralmente se desenvolvem no reto de crianças com menos de 5 anos de idade e são chamados de *hamartomatosos* porque são malformações focais que lembram tumores, mas são causados por um desenvolvimento anormal da lâmina própria; estes pólipos não precisam de tratamento, a menos que causem sintomas, como obstrução ou sangramento grave, ou sejam parte de uma síndrome genética.

Pólipos adenomatosos

Definição

Os pólipos adenomatosos (ou adenomas) são pólipos neoplásicos com potencial maligno. Eles são tumores granulares benignos que exibem displasia de baixo ou alto grau ao microscópio. Sua distribuição anatômica é semelhante à do adenocarcinoma colorretal. Os pólipos adenomatosos manifestam-se em uma variedade de tamanhos e podem ser classificados como sésseis, planos ou pediculados à morfologia. Acredita-se que eles sejam as lesões precursoras do adenocarcinoma colorretal, um processo que ocorre de acordo com a sequência adenoma-carcinoma. As evidências que apoiam a sequência adenoma-carcinoma vêm de várias fontes. Os pacientes com condições genéticas que predispõem a formação do adenoma (p. ex., PAF) desenvolvem câncer em taxas altas. Estudos com animais nos quais os adenomas são induzidos, tanto por carcinógenos como

por manipulação genética, mostram formação de carcinoma. A correlação torna-se evidente pelas observações de que a epidemiologia é semelhante para os adenomas e carcinomas. Ambas as lesões são mais comuns nas mesmas localizações anatômicas, e o tecido adenomatoso pode frequentemente ser encontrado nos pequenos adenocarcinomas. Estudos intervencionistas mostraram que a remoção dos pólipos adenomatosos promove uma redução significativa no risco de desenvolvimento do câncer colorretal.

Epidemiologia

Os pólipos adenomatosos são relativamente comuns, especialmente na população mais idosa. Entre a triagem de populações saudáveis com mais de 50 anos, os adenomas são encontrados em mais de 15% das mulheres e 25% dos homens. A prevalência dos adenomas costuma ser elevada nas regiões do mundo onde o câncer colorretal é comum. A importância de um estudo de fatores de risco genéticos está bastante clara nas síndromes de polipose hereditária, e existe um componente familiar nos adenomas esporádicos; por exemplo, indivíduos com histórico em familiares de primeiro grau apresentam um risco quatro vezes maior de desenvolver pólipos adenomatosos. Os negros nos Estados Unidos têm um risco aumentado de desenvolvimento de adenomas e carcinomas em relação aos brancos; o risco em asiáticos e hispânicos é semelhante ao dos brancos.

Fisiopatologia

A camada de células epiteliais que reveste a superfície do intestino grosso normal passa por uma autorrenovação com um período de *turnover* de 3 a 8 dias. As células-tronco indiferenciadas, localizadas na base de criptas invaginadas, dão origem a células que migram no sentido do lúmen intestinal conforme se diferenciam ainda mais em enterócitos especializados; estas células são subsequentemente removidas pela apoptose, pela extrusão ou pelos fagócitos subjacentes à camada epitelial. O desenvolvimento de pólipos adenomatosos está associado a um acúmulo de lesões genéticas que causam um desequilíbrio entre proliferação de células epiteliais e morte celular. Como resultado, as células se acumulam na superfície do lúmen, na qual permanecem indiferenciadas e continuam a se submeter à divisão celular, levando por fim ao desenvolvimento anormal de uma massa de tecido adenomatoso.

Os adenomas são classificados em três principais subtipos histológicos: adenomas tubulares, adenomas vilosos (Fig. 199-6) e adenomas tubulovilosos. Os adenomas tubulares, que são o tipo mais comum, correspondem a 70% a 85% de todos os adenomas removidos na colonoscopia. Em geral, são pequenos e pediculados, e consistem em glândulas displásicas que se dividem e ramificam-se além da superfície da mucosa; eles raramente contêm displasia de alto grau ou carcinoma. Em contrapartida, os adenomas vilosos são muito mais raros (<5% de todos os adenomas), são normalmente grandes e sésseis e compostos por cordões de epitélio displásico que se projetam de forma digital no lúmen do intestino. Os adenomas tubulovilosos (10% a 25% de todos os adenomas) apresentam uma mistura da arquitetura tubular e vilosa. Os adenomas avançados são

definidos como aqueles que medem de 1 cm ou mais ou apresentam qualquer histologia de vilosidade ou displasia de alto grau. Os pacientes com adenomas avançados ou múltiplos (três ou mais) estão em risco muito maior de câncer colorretal sincrônico (em desenvolvimento simultâneo) ou metacrônico (em desenvolvimento após um intervalo de tempo).

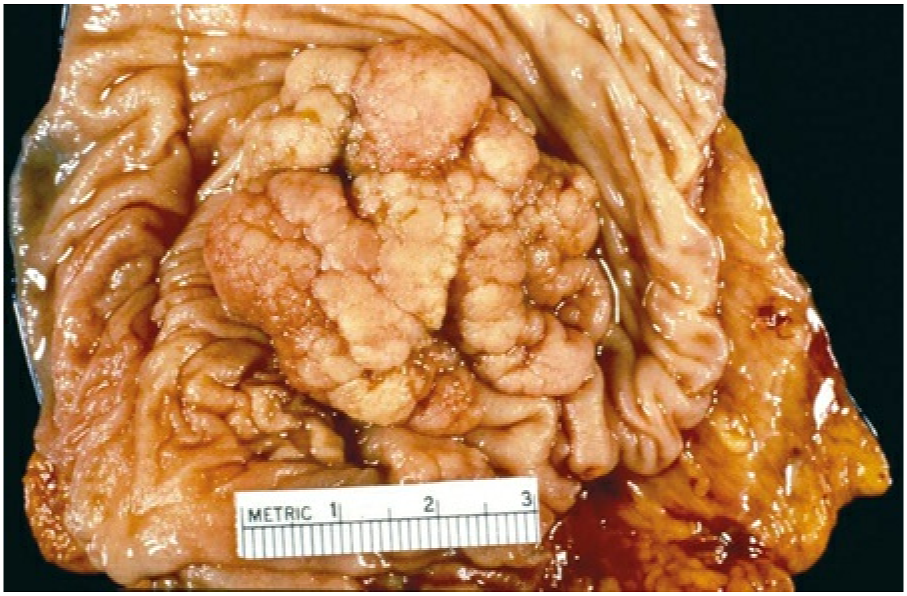

FIGURA 199-6 Adenoma viloso.
Adenomas grandes e sésseis do intestino grosso com projeções semelhantes a um dedo no lúmen intestinal. (Cortesia do Dr. M. K. Washington.)

Manifestações clínicas

Os pacientes portadores de pólipos adenomatosos geralmente permanecem assintomáticos, mas podem se apresentar com um exame de sangue oculto nas fezes positivo ou com hematoquezia evidente. Ao longo da vida, a incidência de novos adenomas no paciente com um adenoma conhecido é de 30% a 50%, e menos de 5% de todos os adenomas acabarão evoluindo para carcinomas. Dois fatores críticos que determinam a probabilidade de que um adenoma vá, por fim, evoluir para uma lesão invasiva são o tamanho do pólipo e o grau da displasia. Nos pólipos com menos de 1 cm de tamanho, o risco de carcinoma é de 1% a 3%; os pólipos entre 1 e 2 cm apresentam um risco de 10% de se transformarem em câncer; e mais de 40% dos pólipos acima de 2 cm provavelmente vão se transformar em uma lesão invasiva. Todos os pólipos adenomatosos contêm algum grau de displasia, mas podem ser ainda mais bem caracterizados como sendo de alto ou baixo grau para indicar o grau de displasia e o risco correspondente de carcinoma invasivo. Uma displasia de alto grau está associada a uma taxa de 27% para uma eventual transformação em carcinoma.

Diagnóstico

Os pólipos adenomatosos no cólon e reto podem ser diagnosticados por endoscopia, radiografia de bário ou tomografia computadorizada (colonoscopia por TC ou

colonoscopia virtual). A colonoscopia é o método preferido para diagnosticar os adenomas em função de sua alta precisão e da capacidade para a biópsia imediata e ressecção da maioria dos pólipos. O enema de bário, conforme avaliado no *National Polyp Study*, perdeu 52% dos pólipos com 1 cm ou mais. A colografia por TC, também conhecida em nosso meio como colonoscopia virtual, tem boa sensibilidade para a detecção de pólipos grandes (>1 cm) (>85%) e para a detecção de cânceres (96%), mas é menos sensível e específica para pólipos menores.[1] A colografia por TC requer preparação intestinal, expõe o paciente à radiação ionizante e é incapaz de remover os pólipos. A colonoscopia pode não detectar 6% a 12% dos pólipos grandes (≥1 cm) e 5% dos cânceres. É importante observar que as neoplasias colorretais não polipoides (planas e deprimidas) são encontradas em cerca de 9% de adultos assintomáticos e sintomáticos na colonoscopia e são mais propensas a conter um carcinoma do que as lesões polipoides; essas lesões podem não ser visíveis na radiografia de bário ou na TC.

A sigmoidoscopia flexível, que é frequentemente empregada para o rastreamento de pessoas assintomáticas com risco médio de adenocarcinoma colorretal, detecta 50% a 60% de todos os pólipos e tumores. Geralmente, os pacientes com pólipos devem ser submetidos à colonoscopia para remover a lesão e pesquisar a presença de pólipos adicionais. Em um estudo no qual os pacientes com pólipos descobertos por sigmoidoscopia flexível submeteram-se à colonoscopia subsequente, houve uma probabilidade de 80% de redução na incidência do câncer colorretal.

Tratamento Rx

O principal objetivo do tratamento dos pólipos adenomatosos é a remoção ou a destruição da lesão durante a endoscopia pelo eletrocautério. Esta recomendação se baseia nas impressionantes evidências de que a polipectomia endoscópica reduziu a incidência e a mortalidade de cancêr colorretal. Os adenomas pediculados são geralmente removidos por meio de uma polipectomia por alça, com subsequente encaminhamento do tecido para análise patológica. A ressecção em alça fragmentada pode ser necessária para remover os pólipos sésseis. A ressecção cirúrgica de um pólipo está indicada quando não é possível a ressecção endoscópica de um adenoma avançado. O pólipo biopsiado deve ser avaliado histologicamente, de modo que a presença ou ausência de carcinoma possa ser determinada; se uma lesão maligna for encontrada, devem ser determinados seu grau histológico, invasão vascular e linfática e proximidade da margem de ressecção. Os fatores histopatológicos desfavoráveis que devem levar à ressecção cirúrgica incluem histologia pouco diferenciada, invasão vascular, invasão linfática e ressecção endoscópica incompleta. Os pólipos pediculados com câncer confinado na submucosa, sem evidência de aspectos histológicos desfavoráveis (classificados como tumores de estágio I de baixo risco), podem ser definitivamente tratados com ressecção endoscópica, sem a necessidade de ressecção cirúrgica. Já os pólipos sésseis malignos com características histológicas semelhantes ainda não apresentam um consenso de quanto à real necessidade de ressecções cirúrgicas convencionais ou mesmo quanto à segurança de procedimentos mais

conservadores, como as ressecções locais. Nestes casos, o risco da cirurgia *versus* o risco da recorrência ou metástases linfáticas precisa ser equilibrado.

Prognóstico

Os pacientes submetidos à ressecção de um pólipo adenomatoso correm maior risco de desenvolvimento subsequente de adenomas e adenocarcinomas colorretais. Este risco é influenciado pelo tamanho, histologia e número de adenomas, e os intervalos de vigilância diferem (Tabela 199-2). Os pacientes de baixo risco — aqueles com apenas um ou dois adenomas tubulares pequenos — devem ser submetidos à colonoscopia em 5 anos. Os pacientes com múltiplos adenomas (mais do que dois), adenomas grandes (≥1 cm) ou adenomas com histologia vilosa ou que possuam displasia de alto grau devem ser submetidos à colonoscopia a cada 3 anos. Os pacientes com inúmeros (>10) adenomas devem ser submetidos à colonoscopia dentro de 3 anos Os pacientes que tiveram polipectomia de um grande adenoma (≥2 cm) ou um adenoma que foi removido em partes (ressecção fragmentada) devem ser submetidos à colonoscopia dentro de 6 meses para avaliar a integridade da ressecção.

Tabela 199-2

Intervalos de vigilância da ressecção pós-adenoma

ACHADOS	INTERVALO
1-2 adenomas, <1 cm	5 anos
3-10 adenomas, adenoma com aspectos vilosos, ≥1 cm ou com displasia de alto grau	3 anos
>10 adenomas	<3 anos
Adenoma séssil ≥2 cm, excisão fragmentada	2-6 meses

Adenocarcinoma Colorretal

Fisiopatologia

O câncer colorretal é causado pelo acúmulo de lesões genéticas múltiplas em uma sequência específica ao longo do tempo. Tanto a arquitetura do tecido como o genótipo celular mudam com a progressão da doença (Fig. 199-7). No início da patogênese, as mutações ocorrem no gene *APC* (aproximadamente 80% dos cânceres de cólon esporádicos) ou em um dos genes de reparo do DNA (15% dos tumores de cólon esporádicos). O gene *APC* regula o crescimento celular e a apoptose, e as mutações resultam em focos da cripta aberrantes, displasia da cripta e formação do adenoma; 50% dos adenomas esporádicos têm mutações do *APC*. As mutações do gene de reparo do DNA (instabilidade de microssatélite) resultam na falha ao reparar os erros de transcrição do DNA e o acúmulo de mutações adicionais. As mutações germinativas no gene *APC* são a causa de PAF, e as mutações germinativas dos genes de reparo do DNA

causam HNPCC (síndrome de Lynch). A patogênese do câncer colorretal exige mutações adicionais, incluindo *DCC* (“deletadas no câncer de cólon”), um gene supressor tumoral; *p53*, um regulador do ciclo celular; e *KRAS*, envolvido na transdução dos sinais mitogênicos através das membranas celulares. O acúmulo de mutações leva à instabilidade genética e perda de heterozigosidade, onde as células têm apenas um alelo de um gene devido à perda dos cromossomos durante a mitose. A metilação do DNA pode resultar na inativação dos genes supressores tumorais, como e*p14* e *p16*. Outras alterações genéticas e epigenéticas, incluindo a expressão de genes capazes da clivagem da matriz extracelular e a proteína tirosina quinase, induzem metástases.

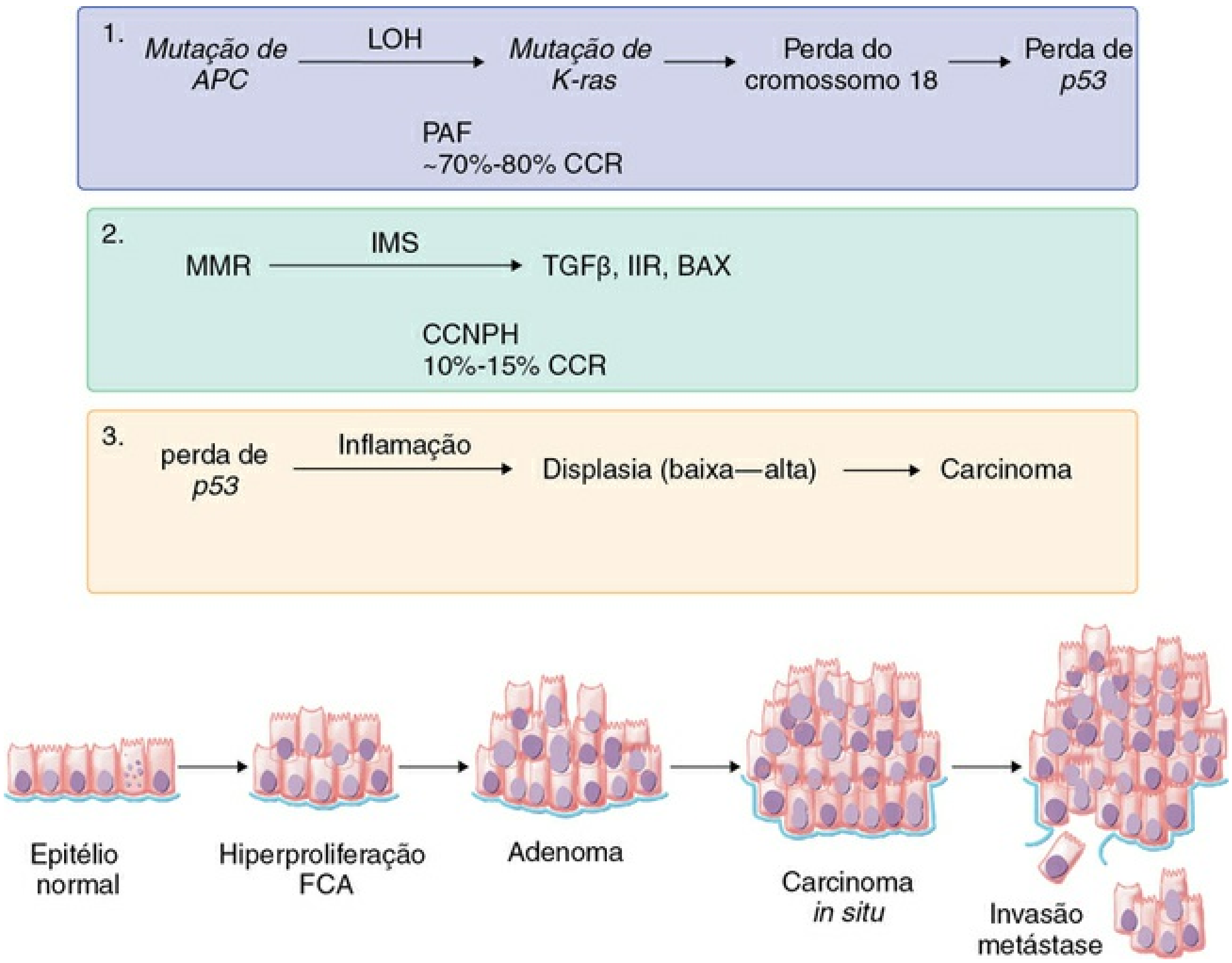

FIGURA 199-7 A base molecular do câncer colorretal.
As lesões genéticas específicas da sequência resultam na transição da mucosa do intestino grosso normal para o carcinoma invasivo. FCA = focos da cripta aberrante; BAX = proteína relacionada com a apoptose; CCR = câncer colorretal; CCNPH = câncer colorretal não polipose hereditário; IIR = receptor tipo II; LOH = perda da heterozigosidade; MMR = reparo de incompatibilidade da mutação; IMS = instabilidade de microssatélite; TGFβ = fator transformador de crescimento-β.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com câncer colorretal apresenta sintomas que podem ser emergentes. Os sintomas comuns relacionados com a doença primária incluem sangramento retal, com ou sem manifestações de anemia, dor abdominal e mudança na

função intestinal. Os pacientes com doença sistêmica podem exibir anorexia, perda de peso e sintomas relacionados com a disfunção hepática, como icterícia e ascite (esta última também podendo ser vista como manifestação de metástases peritoneais). Os sintomas variam, dependendo do local primário (Fig. 199-8): as lesões proximais são mais propensas a apresentar sangramento e sintomas associados; a doença mais distal tem um risco maior de obstrução e perfuração. Os cânceres retais também podem manifestar-se com tenesmo e mudanças no calibre das fezes. Eles envolvem os plexos do nervo sacral, provocando dor neuropática significativa. Os pacientes com SPJ ou síndrome de Gardner podem apresentar manifestações extraintestinais.

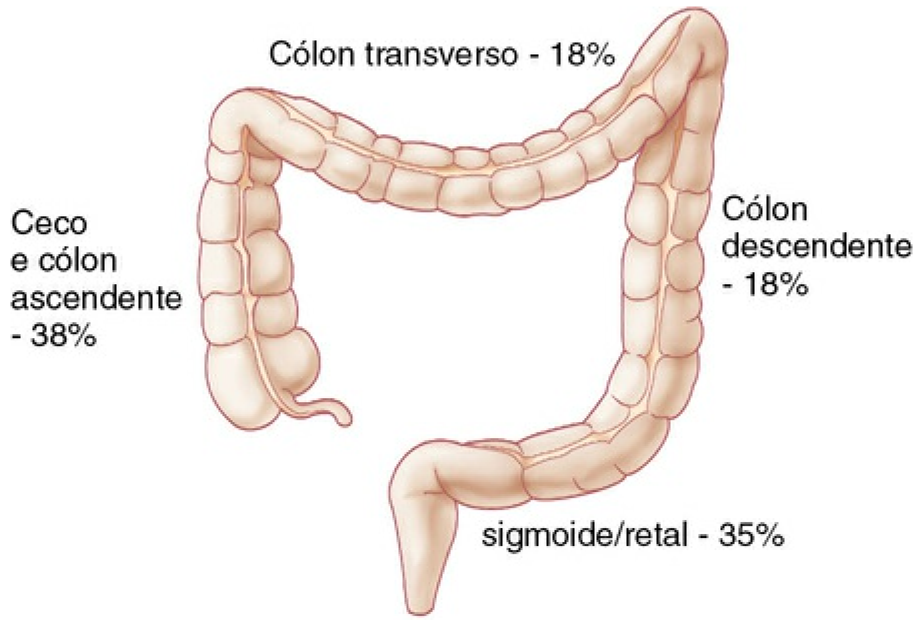

FIGURA 199-8 Locais do desenvolvimento do adenocarcinoma do intestino grosso.

Diagnóstico

O histórico, o exame físico e o uso judicioso dos exames laboratoriais e radiológicos são importantes no diagnóstico do câncer colorretal. O histórico deve incluir o câncer colorretal anterior ou os pólipos adenomatosos inflamatórios e o histórico familiar da neoplasia colônica. No exame físico, as lesões extraintestinais características da síndrome de Peutz-Jeghers ou de Gardner podem ser observadas. A doença metastática é sugerida pelo aumento dos linfonodos supraclaviculares (nodos de Virchow) ou do fígado, ou pela presença de uma massa umbilical (nodo da irmã Maria José) ou ascite. O toque retal pode revelar câncer retal distal ou a disseminação do tumor para todo o reto ou para a pelve (prateleira de Blumer). As fezes mostram evidências de sangue oculto ou manifesto entre 40% e 80% dos casos avançados. A anemia ferropriva ou elevação nas enzimas hepáticas pode ajudar no diagnóstico. O nível de CEA pode encontrar-se elevado, mas não pode ser considerado para o diagnóstico em função da sensibilidade inadequada.

Os métodos para o diagnóstico de câncer colorretal são semelhantes aos empregados para detectar pólipos adenomatosos. A colonoscopia é o procedimento preferido para todos os pacientes que apresentam sangue oculto nas fezes ou que têm sinais e sintomas

característicos de câncer colorretal (Fig. 199-9). A colonoscopia é mais exata do que os estudos radiológicos para a detecção dos cânceres colorretais de todos os tamanhos e tem a vantagem de ser capaz de detectar tumores sincrônicos e obter tecido para análise histológica.

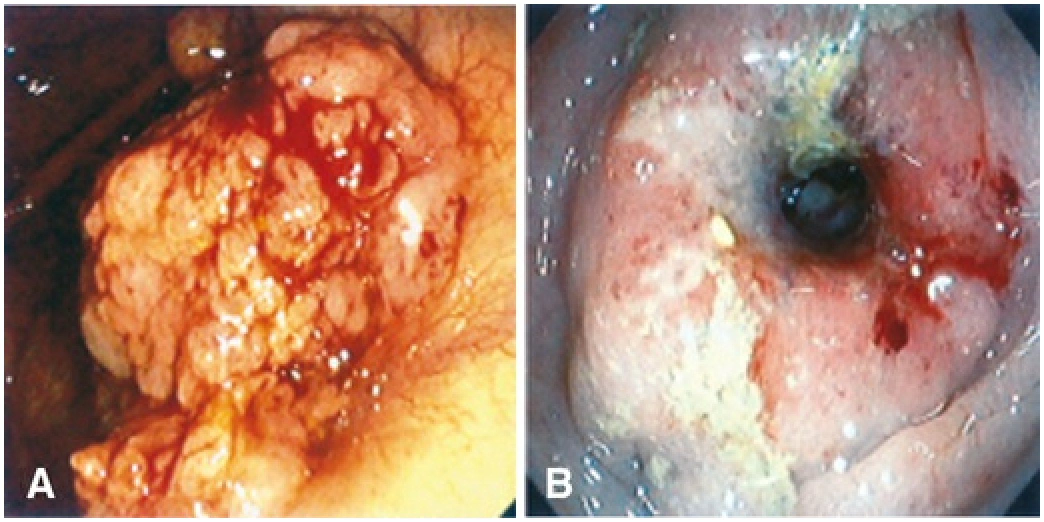

FIGURA 199-9 Duas manifestações do adenocarcinoma do intestino grosso. **A**, Crescimento exofítico dentro do lúmen. **B**, Lesão de estreitamento ("miolo de maçã").

Adicionalmente, o estadiamento *local* preciso dos cânceres retais é de suma importância. A ultrassonografia endoscópica combina a ultrassonografia de alta frequência com a videoendoscopia. É superior à TC e permite a determinação exata do grau de invasão e da detecção e amostragem de linfonodos aumentados. A ultrassonografia endoscópica também é altamente sensível para a detecção da recorrência do câncer retal após a ressecção local ou anterior baixa. A RM usando um dispositivo endorretal ou bobinas dispostas em fase também pode proporcionar estadiamento local preciso do câncer retal. O estadiamento local do câncer de intestino grosso não retal geralmente não é realizado no modo pré- operatório, pois esta informação não é utilizada para orientar a terapia.

Muitas diretrizes de consenso de especialistas agora recomendam TC do abdome e da pelve para os pacientes com câncer colorretal porque a detecção de metástases hepáticas sincrônicas (no mesmo momento do diagnóstico do tumor primário) poderia retardar a ressecção de um tumor primário assintomático, por exemplo. A imagem torácica com radiografias simples ou TC também é recomendada. A PET têm usos específicos nos casos definidos do câncer colorretal, como por exemplo identificar mais sítios de doença metastática, quando da presença de metástase hepática exclusiva identificada por tomografia. Ela também podem ser usada para descrever as anormalidades observadas em TC. Entretanto, a PET não desempenha nenhum papel no exame de rotina. As radiografias abdominais simples são úteis apenas no diagnóstico de obstrução.

Triagem

O propósito da triagem é reduzir a mortalidade relacionada ao câncer colorretal pela

remoção dos adenomas precursores e detecção dos cânceres prevalentes em estágios mais iniciais e mais curáveis. A latência longa entre o desenvolvimento do adenoma e do câncer subsequente, no período de 10 a 20 anos, torna o câncer colorretal uma doença que pode ser evitada através da colonoscopia com polipectomia. É uma doença relacionada com a idade, e a maioria dos pacientes começa a triagem aos 50 anos de idade. Há uma variedade de opções para os indivíduos em risco médio (Tabela 199-3). Estes podem ser divididos em duas categorias: exames de fezes, que incluem testes para sangue oculto e detecção de DNA anormal, e testes estruturais, que incluem colonoscopia, sigmoidoscopia flexível, colonoscopia virtual e enema de bário de contraste duplo. Os exames de fezes são mais adequados para detectar tumores prevalentes (e alguns adenomas avançados), enquanto os testes estruturais têm a capacidade de detectar tanto os cânceres quanto os adenomas. Esses testes podem ser usados isoladamente ou em combinação. As diretrizes atuais de diversas sociedades reconhecem as diversas opções de triagem, mas encorajam o uso de testes que têm a capacidade de detectar e prevenir o câncer colorretal.

Tabela 199-3

Opções para a triagem da neoplasia colorretal*

TESTE	INTERVALO
TESTES QUE DETECTAM PÓLIPOS ADENOMATOSOS OU CÂNCER	
Colonoscopia	A cada 10 anos
Sigmoidoscopia flexível†	A cada 5 anos
Colografia por TC†	A cada 5 anos
Enema com bário de duplo contraste †	A cada 5 anos
TESTES QUE DETECTAM PRIMEIRAMENTE O CÂNCER†	
Exame de sangue oculto nas fezes	
Exame de sangue oculto nas fezes com base no guáiaco de alta sensibilidade	Anualmente
Teste imunoquímico fecal	Anualmente
DNA nas fezes	Intervalo incerto

TC = tomografia computadorizada.

*Começando na idade de 50 anos em indivíduos de risco médio.

†Um teste positivo deve levar à colonoscopia total.

Os testes para o sangue oculto fecal detectam hemoglobina nas fezes proveniente de tumores ou adenomas sangrantes. Estes testes são à base de guáiaco ou imuno-histoquímicos. Os testes de guáiaco detectam sangue nas fezes através da atividade de pseudoperoxidase do heme ou da hemoglobina. Os testes imuno-histoquímicos reagem com globina humana e, portanto, são mais específicos. O teste de guáiaco consiste na coleta de duas amostras de três fezes consecutivas. Para melhorar a precisão do teste, os indivíduos submetidos ao teste de guáiaco são instruídos a evitar aspirina,

medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), vitamina C, carne vermelha, aves, peixes e alguns vegetais. Três grandes testes aleatórios prospectivos demonstraram que o teste à base de guáiaco diminuiu a mortalidade do câncer colorretal em 15% a 33%, com um grande estudo americano demonstrando também uma redução de 20% na incidência do câncer colorretal atribuída às taxas relativamente mais altas de colonoscopia no grupo de estudo. Os testes à base de guáiaco têm uma sensibilidade para o câncer de 35% a 80%. Os testes imuno-histoquímicos não contam com uma reação de peroxidase e, portanto, podem ter menos falso-positivos e falso-negativos. Eles não precisam das restrições dietéticas dos testes à base de guáiaco. Apesar dessas vantagens, os estudos não demonstraram benefícios evidentes dos testes imuno-histoquímicos sobre os testes à base de guáiaco altamente sensíveis. Os exames de sangue oculto nas fezes são repetidos anualmente, e qualquer teste positivo deve levar à colonoscopia.

Os testes que detectam DNA nas fezes consideram a observação de que tanto os adenomas quanto os carcinomas contêm DNA alterado, e este DNA é eliminado nas fezes. Os testes contêm um painel de marcador múltiplo projetado para detectar as mutações em *KRAS*, *APC* e *p53*; uma sonda para BAT-26 (um marcador de instabilidade de microssatélite); e um marcador da análise da integridade do DNA. Os *kits* de coleta são projetados para facilitar a coleta de fezes (pelo menos 30 g) e o envio. Em triagem populacional, o DNA das fezes apresentou uma melhor sensibilidade para câncer colorretal (52%) do que o teste à base de guáiaco relativamente insensível (Hemoccult II não reidratado; 13% de sensibilidade). O DNA das fezes não tem uma boa sensibilidade para os adenomas avançados (definidos como >1 cm, vilosidades ou displasia de alto grau), detectando apenas 15%. O teste de DNA de fezes é mais dispendioso do que o teste de sangue oculto nas fezes e o intervalo de triagem ideal não foi definido.

A sigmoidoscopia flexível é capaz de examinar os 60 cm distais do cólon, aproximadamente da flexura esplênica até o reto. Ela pode ser feita com preparação intestinal mínima, não exige sedação e pode ser realizada primeiramente por profissionais da saúde, enfermeiros ou médicos assistentes. A sigmoidoscopia flexível pode detectar tanto cânceres do lado esquerdo quanto pólipos. A detecção de um adenoma deve indicar uma avaliação completa de todos os segmentos colônicos com uma colonoscopia, devido a um risco de tumores sincrônicos de cólon em segmentos mais proximais. Em estudos de caso-controle, a sigmoidoscopia flexível é associada a 60% a 80% da redução na mortalidade por câncer colorretal na área do cólon examinado — um efeito que persiste por até 10 anos. Em um teste aleatório, uma única sigmoidoscopia flexível realizada uma vez entre as idades de 55 a 64 anos de idade reduziu a incidência de câncer colorretal em 23% e a mortalidade em 31%.[1] A sigmoidoscopia deve ser repetida a cada 5 anos e pode ser combinada com o teste de sangue oculto nas fezes anualmente.

A colonoscopia permite a avaliação completa de todo o cólon, bem como a remoção do adenoma e, dessa maneira, a prevenção do câncer. Nos Estados Unidos, geralmente é feita sob sedação, após uma preparação intestinal oral, e por médicos com treinamento específico em colonoscopia e polipectomia. Não há testes aleatórios diretos que avaliem a eficácia da colonoscopia para triagem, embora haja uma grande quantidade de evidência

indireta. A colonoscopia geralmente é usada como o "padrão-ouro" para avaliação de outros métodos de triagem. Em um grande estudo aleatório feito em Minnesota sobre o teste de sangue oculto nas fezes, observou-se uma diminuição da incidência de câncer que poderia ser explicada apenas pelo uso da colonoscopia e da polipectomia em uma taxa mais alta na população que passou pela triagem. Os estudos de caso-controle com sigmoidoscopia demonstram um benefício da mortalidade por câncer colorretal que também deveria ser aplicada à colonoscopia. O *National Polyp Study*, que acompanhou os pacientes após a polipectomia, descobriu que a incidência do câncer colorretal foi reduzida em 76% a 90%, em comparação às três populações de referência. No entanto, estudos recentes de intervenção dietética e quimioprofilaxia encontraram menos de um efeito, de modo que a magnitude do benefício atualmente é incerta. Se a triagem inicial é normal, uma triagem futura pode ser adiada por 10 anos.

O enema de bário com duplo contraste avalia todo o cólon pelo revestimento da superfície da mucosa com bário de alta densidade e pela insuflação com ar através de um tubo retal. Diversas radiografias são obtidas enquanto a posição do paciente sob fluoroscopia é mudada. É necessária uma preparação do cólon e expõe o paciente a uma pequena quantidade de radiação ionizante. Não há estudos do enema de bário com duplo contraste como um teste de triagem. É sensível em 85% a 97% para o câncer de cólon, mas sua sensibilidade para detectar adenomas grandes é de apenas 48% a 73%. Deve ser repetido a cada 5 anos. O achado de um pólipo maior que 5 mm deve levar à colonoscopia.

A colografia por TC, ou *colonoscopia virtual*, usa tecnologia de TC multidetectora para obter imagens bi e tridimensionais de todo o cólon, Exige uma preparação adequada do cólon e da distensão gasosa do intestino usando um tubo retal. A marcação residual das fezes com bário ou com material de contraste iodado é frequentemente usada. A TC é realizada com o paciente em decúbito dorsal e a posição de decúbito ventral. Nenhum estudo foi realizado para avaliar a eficácia da colografia por TC na redução da incidência ou mortalidade de câncer colorretal. A colografia por TC tem sido comparada com a colonoscopia padrão para a detecção de neoplasia em triagens populacionais.[2] A sensibilidade da colografia por TC para pólipos grandes (≥10 mm) é de 85% a 93%, com uma especificidade de 97%. Nos pólipos com 6 a 9 mm, colografia por TC apresenta sensibilidade de 70% a 86% e especificidade de 86% a 93%. A sensibilidade para o câncer colorretal (96%) é semelhante à da colonoscopia. Embora o intervalo ideal para testes não tenha sido estabelecido, recomenda-se que a triagem da colografia por TC comece aos 50 anos de idade; se for negativo, deve ser repetido em intervalos de 5 anos. Caso um pólipo maior que 5 mm seja encontrado, a colonoscopia deve ser realizada.

Estadiamento

O estadiamento preciso do câncer colorretal é da maior importância na determinação do prognóstico e da melhor estratégia terapêutica. As versões do sistema de classificação TNM para os cânceres de intestino grosso utilizados pelo American Joint Committee on Cancer e Internacional Union Against Cancer são idênticas (Tabela 199-4). Diferentes de muitos tumores sólidos (embora não aqueles de outra origem GI, exceto para o câncer do

canal anal), os cânceres colorretais não são estadiados de acordo com o tamanho. Os cânceres em estágio I penetram na parede do intestino, mas não através dela (T1–2N0M0), enquanto os cânceres de estágio II penetram através da parede sem disseminar-se para os linfonodos regionais (T3-T4N0M0). Cerca de 40% dos pacientes apresentam doença no estágio I ou II nos Estados Unidos. Os cânceres em estágio III se caraterizam por envolver linfonodos regionais e constituem cerca de 40% dos casos à apresentação. Os cânceres colorretais em estágio IV são caracterizados por disseminação para outros órgãos, sendo os principais o fígado, pulmão, linfonodos fora do sítio de drenagem local, como linfonodos retroperitoneais e peritônio. Vinte por cento dos pacientes apresentam doença metastática à apresentação inicial. Os tumores retais primários, por causa do acesso inicial à circulação sistêmica, podem envolver os pulmões poupando acometimento hepático; esse padrão de disseminação é menos comum em tumores de segmentos colônicos mais proximais.

Tabela 199-4

Estadiamento dos adenocarcinomas colorretais

ESTÁGIO	TUMOR	NÓDULO	METÁSTASE
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Tis = *in situ*; T1 = submucosa; T2 = *muscularis* própria; T3 = subserosa, tecidos pericolorretais; T4a = peritônio visceral; T4b = outras estruturas.

N1a = nódulo regional 1; N1b = nódulos regionais 2-3; N1c = satélite(s) sem nódulos regionais; N2a = nódulos regionais 4-6; N2b = ≥7 nódulos regionais.

M1a = órgão 1; M1b = > órgão 1, peritônio.

Vigilância

A vigilância regular deve ser realizada em pacientes que receberam tratamento com intuito curativo independentemente das modalidades empregadas (cirurgia isolada, associada ou não a alguma terapia oncológica neo ou adjuvante; e até mesmo nos pacientes submetidos a metastasectomias hepáticas). Diretrizes da American Society of Clinical Oncology recomendam TC do tórax e o abdome anualmente por 3 anos após a ressecção cirúrgica dos tumores primários ditos de alto risco, com TC pélvica adicionada em casos de origem retal. A colonoscopia deve ser realizada a cada 3 anos e, depois, a cada 5 anos, com uma proctossigmoidoscopia flexível oferecida para os pacientes com câncer retal que não receberam irradiação. O exame físico deve ser realizado a cada 3 a 6 meses por 3 anos; depois, a cada 2 anos por pelo menos mais 2 anos. Os níveis de CEA devem ser verificados a cada 3 meses por pelo menos 3 anos.

Prognóstico

O prognóstico para os pacientes com câncer colorretal depende, principalmente, do estágio à apresentação inicial. A sobrevida em 5 anos para pacientes com adenocarcinomas proximais (no cólon) varia de tão baixa quanto 6% a 8% para aqueles com doença metastática sincrônica a aproximadamente 95% para aqueles com tumores ressecados de estágio I. As taxas correspondentes para os cânceres retais são ligeiramente semelhantes às taxas inferiores no geral, que variam de 4% a 72%. Além do estadiamento TNM, os fatores adicionais que definem pior prognóstico em pacientes submetidos à ressecção potencialmente curativa incluem o subtipo histológico em anel de sinete (consulte a discussão anterior sob Biopatologia), a invasão linfovascular e perineural, a ausência de resposta linfoide do hospedeiro, a presença de obstrução clínica pré-operatória, os altos níveis séricos pré-operatórios do marcador tumoral CEA, as margens positivas, o alto grau tumoral e a doença com estabilidade de microssatélite. Diferentemente de muitos tumores sólidos que se originam fora do trato GI, os cânceres colorretais não têm prognósticos diferentes fundamentados no tamanho da lesão primária.

Os fatores genéticos também são importantes, mesmo no contexto metastático. Os pacientes com tumores que abrigam mutações de *BRAF* parecem ter um prognóstico mais reservado. As mutações de *KRAS* eram consideradas um fator prognóstico, mas agora parecem apenas predizer a falta de benefícios de certos tipos de terapia.

Tratamento Rx

Quimioprevenção

AINE, incluindo aspirina, parecem reduzir a formação de adenoma e impedir o desenvolvimento do câncer de cólon ao inibir a ação da ciclo-oxigenase e a geração subsequente de prostaglandina (Capítulo 36). As prostaglandinas (p. ex., E_2) promovem proliferação celular e crescimento tumoral. O AINE sulindaco causa a regressão dos adenomas existentes e inibe a formação de novos adenomas em pacientes com PAF. Os estudos epidemiológicos mostraram uma diminuição das taxas

de câncer colorretal em usuários regulares de AINE. Os testes aleatórios da aspirina mostraram reduções de 20% a 40% na recorrência do adenoma e 70% de redução na incidência de câncer colorretal, quando pelo menos 75 mg de aspirina são administrados diariamente e de forma contínua por 5 anos ou mais.[3] O celocoxib, inibidor seletivo da ciclo-oxigenase-2, mostrou diminuições semelhantes na recorrência do adenoma, todavia seu uso é limitado por preocupações a respeito do risco cardiovascular. A suplementação de cálcio (1.200 mg/dia) mostrou diminuir a incidência de adenomas metacrônicos em 20%. No entanto, o grande estudo de coorte prospectivo, *Women's Health Trial*, com 36.000 participantes, evidenciou que o cálcio (1.000 mg) e a vitamina D (400 UI) não tiveram nenhum efeito na redução da incidência de câncer colorretal.[4] Atualmente, ainda não temos dados científicos que endossem o uso rotineiro de aspirina ou suplementação de cálcio com intuito preventivo, devendo essas estratégias serem discutidas caso a caso.

Prevenção Dietética

Os estudos epidemiológicos relataram correlações entre o câncer colorretal e a obesidade, hábito tabagístico, sedentarismo, uso excessivo de álcool e as dietas ricas em gordura e pobres em frutas, vegetais e fibras. Essas observações sugerem que as modificações no estilo de vida podem diminuir o risco de câncer colorretal. Infelizmente, três testes aleatórios intervencionistas de pequenas alterações na dieta (10% a menos de gordura, 25% a 75% a mais de fibras, 50% a mais de frutas e vegetais) não encontraram reduções significativas nos adenomas ou câncer colorretal em 3 a 8 anos de acompanhamento.

Cirurgia

A ressecção cirúrgica é a principal modalidade de tratamento com intuito curativo para pacientes com câncer colorretal confinado regionalmente. Os pacientes altamente selecionados com doença metastática podem também ser submetidos à cirurgia com intenção curativa. O objetivo da cirurgia curativa para o adenocarcinoma colônico é a obtenção de margens negativas, mais a remoção em bloco da peça do tumor com seu suprimento arterial e vasos linfáticos correspondentes àquele segmento do intestino. Um mínimo de 12 linfonodos deve ser obtido para exame microscópico para garantir a precisão do estadiamento linfonodal. Os cânceres de cólon sincrônicos podem ser removidos individualmente ou com a colectomia subtotal ou total, e tumores aderentes às estruturas adjacentes devem ser ressecadas em bloco juntamente com as estruturas contíguas potencialmente envolvidas. A ooforectomia profilática não é mais recomendada, mas as mulheres com um ovário macroscopicamente envolvido com câncer devem ser submetidas a uma ooforectomia bilateral em função do risco relativamente alto do envolvimento do outro lado. A ressecção laparoscópica é atualmente considerada tão eficaz quanto a ressecção aberta convencional, com a vantagem de um tempo para recuperação pós-operatoria um pouco menor.[5]

No geral, as considerações cirúrgicas para os tumores primários do reto são semelhantes. A excisão total do mesorreto (a remoção em monobloco do invólucro

linfovascular e adiposo ao redor do reto) é recomendada para os cânceres distais, enquanto a excisão mesorretal específica do tumor (remoção em bloco do mesorreto 5 cm distalmente ao tumor) deve ser suficiente para os tumores retais superiores. A excisão transanal local é aceitável para os cânceres retais inferiores com risco mínimo de envolvimento nodal. Os critérios de seleção incluem: doença T1, tamanho menor que 3 cm, baixo grau histológico (tumores bem diferenciados), localização dentro de 8 cm da margem anal, sem invasão linfovascular e menos de um terço da circunferência do órgão acometido.

Até recentemente, os pacientes com doença metastática sincrônica não ressecável eram submetidos à ressecção do tumor primário, independentemente de se eles eram sintomáticos ou não. Este padrão de prática poderia, obviamente, atrasar o tratamento sistêmico em pacientes muito mais propensos a morrer de suas metástases antes de sofrer complicações significativas do tumor do intestino grosso intacto. Dados recentes sugerem que os pacientes em estágio IV com um tumor primário assintomático podem, com segurança, começar a terapia sistêmica sem submeter-se à cirurgia, com apenas uma pequena chance de desenvolvimento de complicações graves que necessitem interação operatória urgente, como perfuração ou sangramento tumoral. Os pacientes com tumores retais primários podem ter risco um pouco maior de desenvolver complicações do que aqueles com tumores que se originam no intestino grosso mais proximal.

Os tumores obstrutivos, que podem ser completamente removidos, devem ser ressecados, com a anastomose primária do intestino geralmente sendo aceitável nesse cenário. Cirurgias para desvios de trânsito intestinal, com confecção de colostomias, sobretudo no contexto do câncer não ressecável muito localmente avançado, podem ser necessárias principalmente se o tumor primário apresentar risco de obstrução. Com o emprego do tratamento oncológico e a redução do volume tumoral, a ressecção cirúrgica posterior seguida por fechamento de ostomia é razoável. A inserção endoscópica de *stent* pode ser útil para aliviar a obstrução aguda. O intestino perfurado geralmente é ressecado, com a escolha de anastomose, com ou sem desvio, dependendo de diversos fatores, incluindo grau de contaminação fecal e saúde geral do paciente.

Radioterapia

A radioterapia pode ser usada como tratamento paliativo ou curativo de grandes cânceres intestinais. Em geral, desempenha um papel no tratamento retal muito maior do que nos tumores primários do cólon. Estudos únicos de instituições mostraram que a irradiação melhora o controle local após a ressecção dos cânceres de intestino grosso proximais de alto risco (colônicos), mas esses achados não foram confirmados em um estudo aleatorizado, interrompido precocemente devido à baixa taxa de inclusão. As recomendações atuais para a realização de radioterapia adjuvante para o leito tumoral após a ressecção do câncer de cólon incluem margens positivas e perfuração localizada. Algumas autoridades também defendem seu uso em cânceres de cólon em risco particularmente alto de recidiva local (tumores T4, T3N1–2 no cólon ascendente ou

descendente), mas essas recomendações não são universalmente aceitas. A irradiação ainda pode desempenhar um papel paliativo no tratamento das metástases do câncer de cólon para ossos, cérebro, fígado e pulmão, bem como em casos de sangramento, obstrução e doença não ressacável localmente avançada.

Um importante uso da radioterapia no tratamento definitivo do adenocarcinoma do intestino envolve a terapia neoadjuvante para câncer retal ressecável. Esquemas de quimioterapia isolada também são bastante empregados para tumores invasivos inicialmente localmente avançados, que ocasionalmente tornam-se ressecáveis após emprego de terapia neoadjuvante. Como os tumores primários do cólon, a irradiação pode ser usada para paliar o sangramento, a obstrução ou algumas metástases dos cânceres retais.

Terapias Sistêmicas e de Combinação

A espinha dorsal do tratamento do câncer colorretal em contextos adjuvantes e metastáticos é o uso de uma fluoroupirimidina. O medicamento mais usado é o 5-fluorouracil (5-FU), embora as pró-drogas orais sejam cada vez mais utilizadas. O 5FU visa à enzima timidilato sintetase, inibindo a síntese e/ou reparo do DNA. Ele também pode ser incorporado ao RNA, interferindo com o processamento futuro. Embora seja mais eficaz quando associado a outros agentes quimioterápicos (veja adiante), a eficácia do 5-FU isolado pode ser aumentada, alterando seu meio de administração (preferencialmente infusão prolongada) e por sua administração com uma variedade de moduladores bioquímicos, mais comumente o leucovorin. Outros agentes comumente usados no tratamento do câncer colorretal incluem o irinotecano, um inibidor de topoisomerase I e oxaliplatina, uma platina de última geração que forma adutos volumosos de DNA que inibem a replicação celular.

Os pacientes com cânceres de cólon de estágio I têm uma alta taxa de cura, e isso não pode facilmente ser melhorado com terapia sistêmica. Pacientes estágio II tem maior chance de recidiva (sobrevida livre de eventos ≈ 76% em 3 anos), tendo a terapia sistêmica com 5-FU e a leucovorina melhorado esse número em cerca de 3% em um grupo não selecionado de pacientes com nódulo negativo. A terapia sistêmica adjuvante neste cenário com emprego de 5-fluorouracil e leucovorin como agentes únicos apresentou um acréscimo absoluto em sobrevida da ordem de 3% para um grupo de pacientes não selecionados linfonodos-negativos. Os pacientes que possuem tumores com instabilidade de microssatélite têm um prognóstico em geral melhor, porém carregam uma resistência intrínseca ao uso de fluoroupirimidina monodroga, devendo ser evitado seu uso rotineiro, apesar de essa constatação ainda não ser totalmente aceita. Portanto, a indicação de quimioterapia adjuvante nos pacientes em estágio II permanece controversa. Em geral, alguns especialistas sugerem que o mesmo benefício proporcional da terapia sistêmica é tão grande quanto na doença de estágio III, enquanto outros considerem a magnitude absoluta do ganho baixa e não recomendam seu uso. Acredita-se que algumas categorias de doença de estágio II sejam de muito alto risco de recorrência (p. ex., tumores T4, menos de 12 linfonodos avaliados na peça cirúrgica, presença de obstrução clínica). Estes pacientes geralmente

recebem quimioterapia adjuvante (pós-operatória), muitas vezes com esquemas comumente prescritos para pacientes com câncer em estágio III. O emprego da radioterapia foi testado em pacientes com risco mais alto de recidiva local (tumores T4), mas seu uso não é rotineiro. Finalmente, é provável que a identificação de determinadas alterações genéticas irá eventualmente ser usada para estratificar pacientes em risco mais alto de recidiva ou que têm uma chance maior de beneficiar-se da terapia sistêmica.

A sobrevida livre de doença em 5 anos para pacientes com câncer de cólon em estágio III varia de 40% a 45%. Salvo as comorbidades significativas ou outros fatores de confusão, todos os pacientes com doença com comprometimento linfonodal regional recebem terapia sistêmica adjuvante. As combinações de 5-fluorouracil e oxaliplatina (geralmente FOLFOX [fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina]) melhoram claramente a sobrevida a longo prazo e representam o tratamento padrão.[6] Os regimes contendo irinotecano e substâncias biológicas (bevacizumabe, cetuximabe) são altamente eficazes no tratamento da doença avançada (veja adiante), mas, por estranho que pareça, eles não beneficiam os pacientes quando são administrados no contexto pós-operatório. Os pacientes que não são candidatos à quimioterapia combinada, às vezes recebem capecitabina, uma pró-droga oral ativada para 5-FU nas etapas enzimáticas sequenciais. A capecitabina também tem sido combinada de maneira eficaz e relativamente segura com oxaliplatina para uso adjuvante. Uma importante dúvida da atualidade é se duração mais curta da quimioterapia adjuvante (3 meses *versus* os 6 meses padrão) pode ser igualmente eficaz, e se os pacientes idosos obtêm maiores benefícios com os novos regimes de combinação *versus* o uso simples de fluoropirimidinas.

Adenocarcinoma Retal

As considerações de radioterapia são ligeiramente diferentes para os pacientes com adenocarcinomas retais, devido à dificuldade de se obter margens cirúrgicas circunferenciais (radiais) negativas, principal fator prognóstico no aumento do risco de recidiva de doença local. No geral, os pacientes com câncer retal submetidos à ressecção padrão para os tumores de estágio I não recebem tratamento adicional. No entanto, os pacientes com alto risco (doença T2, T1 com histologia pouco diferenciada ou invasão perineural ou linfovascular, ou margens exíguas) tratados com excisão local devem receber irradiação pélvica pós-operatória com ou sem quimioterapia com 5-fluorouracil, ou devem retornar para a sala de cirurgia para a excisão total do mesorreto total. A irradiação é padrão para aqueles com adenocarcinomas retais de estágios II e III para diminuir as taxas de recidiva local, aumentar a chance de preservação do esfíncter (quando usada em um cenário pré-operatório para tumores de reto baixo) e, possivelmente, melhorar a sobrevida. As principais considerações são o tempo (pré ou pós-operatório), a duração (curta ou longa) e se a combinação da quimioterapia à base de fluoropirimidina deve ou não ser feita. A irradiação pré-operatória de curta duração (5 dias) sem quimioterapia pode ser considerada e usada caso a redução do tumor não seja necessária. Quando a radiação de curta duração é

usada, os pacientes ainda necessitam de terapia sistêmica pós-operatória, com fluoropirimidina isolada (estágio II) ou um regime de combinação fluoropirimidina-oxaliplatina (doença linfonodo-positiva), para minimizar o risco de metástases a distância. A irradiação de curso longo (aproximadamente 5,5 semanas) é particularmente importante quando uma redução tumoral é necessária para tornar a cirurgia mais fácil ou mais possível. Geralmente, é combinada com 5-FU em regime de infusão contínua ou capecitabina, e pode ser administrada pré ou pós-operatoriamente (se o paciente não recebeu radiação de curta duração pré-operatória). Incluir a oxaplatina pré-operatória não melhora os resultados e não é recomendado, devido à ausência de benefício e ao seu maior perfil de toxicidade. A oxaliplatina pode ser usada no cenário pós-operatório se a amostra da patologia demonstrar comprometimento linfonodal. Com a irradiação pré-operatória (em comparação com a pós-operatória) o tratamento é menos tóxico e pode oferecer melhor controle local.[7] No entanto, requer o estadiamento pré-operatório preciso (para evitar tratar os pacientes que podem ter o estágio I da doença). Os pacientes altamente selecionados com câncer retal possivelmente com baixo risco de recorrência local (T3N0 ou T1-2N1) podem receber excisão total do mesorreto mais terapia sistêmica.

Câncer Colorretal Metastático

A doença metastática é tratada de maneira idêntica, independentemente do local de origem (cólon ou reto). Os pacientes com câncer colorretal metastático incurável apresentam uma sobrevida média de aproximadamente 6 meses com melhor cuidado clínico de suporte isolado; entretanto, os grandes ganhos obtidos a partir da inclusão de novas terapias sistêmicas têm estendido esse tempo para quase 2 anos. Por exemplo, o tratamento com fluoropirimidinas como agente único leva à sobrevida média de 10 a 13 meses; a adição de um ou mais agentes quimioterápicos eficazes (irinotecano ou oxaliplatina) proporciona sobrevida de cerca de 15 a 20 meses, e a adição de ambas os medicamentos ao 5-FU resultou em sobrevida ao redor de 23 meses em estudos aleatorizados prospectivos. Curiosamente, os resultados parecem ser semelhantes, independentemente de qual medicamento (oxaliplatina ou irinotecano) é adicionado primeiro ao 5-FU (embora o padrão de toxicidade varie, dependendo de qual medicamento é administrado) ou mesmo a despeito da estratégia sequencial ou concomitante para o uso do 5-FU; o importante é que os pacientes sejam eventualmente expostos a todos os agentes ativos disponíveis.

As melhorias adicionais têm surgido por meio do desenvolvimento de medicamentos que são mais específicos para determinadas moléculas ou vias envolvidas no processo de carcinogênese colorretal e/ou menos tóxicos do que os agentes padrão, embora eles possam não ser mais eficazes. A capecitabina, uma pró-droga oral ativada em 5-FU por três etapas enzimáticas sequenciais, pode ser substituída como agente isolado ou em combinação com oxaliplatina (embora os pacientes ainda precisem de acesso intravenoso para este último medicamento).

Os avanços recentes foram relacionados com o uso de agentes biológicos (Capítulo 35). Os medicamentos de sucesso até o momento foram todos os anticorpos

monoclonais, enquanto os pequenos inibidores de tirosina quinase parecem não ser tão eficazes. O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o fator de crescimento endotelial vascular, um importante mediador da angiogênese. O bevacizumabe praticamente não possui atividade como agente único contra o câncer colorretal, mas melhora o intervalo livre de progressão tumoral quando somado ao irinotecano ou quimioterapia contendo oxaliplatina.[8,9] O bevacizumabe associado a esquemas como FOLFOX ou FOLFIRI (fluorouracil, leucovorin, irinotecano) agora representa uma das principais opções como tratamento de primeira linha para os pacientes com câncer colorretal avançado nos Estados Unidos.

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é outro importante alvo no câncer colorretal avançado. Cetuximabe e panitumumabe são anticorpos monoclonais (quimérico e totalmente humanizado, respectivamente) direcionados contra o EGFR. Eles apresentam uma atividade de agente único contra os cânceres colorretais,[10] e ambos podem ser combinados com quimioterapia para melhorar, pelo menos, a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta tumoral.[11] Embora os dois agentes pareçam ser eficazes no uso de primeira linha ou posterior, importante ressaltar que a eficácia é restrita aos pacientes cujos tumores não armazenem mutações no *KRAS*.

Tratamento Direcionado Localmente na Doença Metastática

A ressecção completa de metástases hepáticas ou pulmonares pode resultar em sobrevida livre de doença a longo prazo e deve sempre ser tentada em pacientes selecionados com câncer colorretal. A maioria dos dados existe para metastasectomia hepática. As taxas de sobrevida atuais em 5 anos de série uni-institucional têm ficado entre 25% e 40%. No entanto, a recidiva após 5 anos ainda ocorre, sugerindo que esta porcentagem não reflete o número dos *curados* de fato com cirurgia. As taxas de sobrevida em 10 anos se encontram provavelmente entre 17% e 25%, as quais ainda demonstram ser bastante superiores aos resultados obtidos apenas com quimoterapia. A terapia sistêmica perioperatória naqueles submetidos à metastasectomia não é bem definida, mas a maioria dos especialistas recomenda 6 meses de quimioterapia à base de fluoropirimidina, com ou sem oxaliplatina. Um fator muito importante é que o bevacizumabe pode afetar a cicatrização de feridas e não deve ser utilizado no período perioperatório.

Pequenas metástases hepáticas que não são ressecáveis por causa da localização anatômica ou por se tratar de um paciente frágil podem ser tratadas por ablação por radiofrequência, que usa corrente elétrica alternada para gerar calor, destruindo as células malignas através da necrose de coagulação. Embora isso nunca tenha sido comparado formalmente com a cirurgia convencional em um teste aleatório, a ablação por radiofrequência parece oferecer controle local inferior ao obtido com metastasectomia. Algumas pessoas defendem a colocação de uma bomba arterial hepática para infundir quimioterapia à base de fluoropirimidina para tratar as metástases hepáticas predominantes não ressecáveis. Outras técnicas úteis nos tumores hepáticos não colorretais (p. ex., carcinoma hepatocelular), como a quimioembolização, não têm nenhum papel comprovado para as metástases hepáticas

do intestino grosso.

Conclusão

O câncer colorretal continua sendo um problema significativo, apesar do fato de que a maioria dos casos pode ser prevenida. Grandes ganhos têm sido feitos em termos da sobrevida geral, mas a maioria dos pacientes com doença avançada ainda sucumbe à sua malignidade. Embora uma adaptação mínima possa ser oferecida aos pacientes (p. ex., a seleção de um agente quimioterápico baseado na toxicidade ou não usando um anticorpo anti-EGFR naqueles com tumores *KRAS* mutados), o sonho da terapia verdadeiramente individualizada permanece ainda distante.

Grau A

1. Atkin, W. S., Edwards, R., Kralj-Hans, I., et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:1624–1633.
2. Johnson, C. D., Chen, M. H., Toledano, A. Y., et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008; 359:1207–1217.
3. Rothwell, P. M., Wilson, M., Elwin, C. E., et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1741–1750.
4. Wactawski-Wende, J., Kotchen, J. M., Anderson, G. L., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354:684–696.
5. Fleshman, J., Sargent, D. J., Green, E., et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST study group trial. *Ann Surg*. 2007; 246:655–664.
6. Andre, T., Boni, C., Navarro, M., et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3109–3116.
7. Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:1731–1740.
8. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:2335–2342.
9. Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2013–2019.
10. Van Cutsem, E., Siena, S., Humblet, Y., et al. An open-label randomized phase 3 clinical trial of panitumumab plus best supportive care versus best supportive care in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1658–1664.

11. Van Cutsem, E., Köhne, C.-H., Hitre, E., et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360:1408–1417.

Leituras sugeridas

Cunningham, D., Atkin, W., Lenz, H. J., et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010; 375:1030–1047. *Análise.*

Damjanaov, N., Weiss, J., Haller, D. G. Resection of the primary colorectal cancer is not necessary in nonobstructed patients with metastatic disease. *Oncologist*. 2009; 14:963–969. *Revisão da literatura moderna com recomendações para o tratamento (ou não) de câncer colorretal primário em pacientes que também apresentam doença metastática.*

Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresecTabela or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1247–1253. *Embora não limitada aos GIST intestinais, esta metanálise fornece resultados da terapia com imatinibe para doença avançada, inclusive os resultados para pacientes com tumores que abrigam as mutações de éxon 9 (muito mais comuns naqueles com tumores primários do intestino delgado).*

Holden, D. J., Jonas, D. E., Porterfield, D. S., et al. Systematic review: enhancing the use and quality of colorectal cancer screening. *Ann Intern Med*. 2010; 152:668–676. *Análise.*

Hyslop, T., Weinberg, D. S., Schulz, S., et al. Occult tumor burden predicts disease recurrence in lymph node–negative colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17:3293–3303. *A carga tumoral molecular dos linfonodos é independentemente associada a tempo de recorrência e sobrevida livre de doença no câncer colorretal.*

No Brasil

De acordo com as estimativas do Ministério da Saúde, eram esperados no Brasil 12.490 casos de câncer de cólon em homens e 14.500 casos entre as mulheres para o ano de 2008. O câncer de cólon e reto é o terceiro mais comum no Brasil e no mundo. A distribuição entre os sexos é igual, com predomínio evidente do câncer de reto em homens.

Entre 1979 e 2000, foi observado um aumento da incidência anual de câncer de cólon no Brasil, da ordem de 3,5% ao ano. A sobrevida para esse tipo de câncer é tida como boa, desde que diagnosticado e tratado em estágios iniciais, sendo a sobrevida em 5 anos da ordem de 40% a 50% no mundo todo. Entretanto, o diagnóstico no Brasil parece tardio, sendo 80% dos casos diagnosticados nos estágios III e IV.

Em série histórica do Instituto Nacional do Câncer, dos indivíduos com doença avançada, 30% deles eram progressão de estágios iniciais e 15% morriam no primeiro ano após o diagnóstico. O rastreamento é feito de maneira efetiva e visa à diminuição da mortalidade. As recomendações do Ministério da Saúde preconizam o início do rastreamento a partir de 50 anos de idade na população geral. Este é feito a partir de exames anuais de sangue oculto nas fezes e colonoscopia se a pesquisa resultar positiva. Nos indivíduos não de baixo risco, as recomendações brasileiras são específicas.

Bibliografia

Disponível em. http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf. Acessado em 01/05/2009.

Disponível em. http://www.inca.gov.br/atlas/. Acessado em 01/05/2009.

200

Câncer de pâncreas

Margaret Tempero and Randall Brand

Definição

O termo *câncer de pâncreas* geralmente se refere aos adenocarcinomas ductais, já que mais de 90% dos tumores do pâncreas são de origem epitelial ductal. Outros tumores pancreáticos incluem tumores endócrinos (Capítulo 201), tumores carcinoides (Capítulo 240) e linfomas, bem como os raros tumores císticos, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células gigantes, carcinossarcomas, fibro-histiocitomas malignos, neoplasia sólida pseudopapilífera, sarcomas e pancreaticoblastomas.

Epidemiologia

O câncer de pâncreas é a quarta causa mais comum de morte por câncer nos Estados Unidos, apesar de sua baixa incidência: aproximadamente 42.500 neoplasias pancreáticas são diagnosticadas e 35.200 indivíduos morrerão todos os anos de causas relacionadas com o câncer. No mundo todo, o câncer de pâncreas corresponde a 2% de todas as neoplasias. Sua incidência é superior nos países desenvolvidos em relação aos em desenvolvimento, mas existe menos que o dobro de variação na incidência no mundo todo. A taxa de sobrevida em 5 anos para o adenocarcinoma de pâncreas é menor que 5%, com a maioria dos pacientes morrendo nos 2 primeiros anos. O risco de desenvolver um carcinoma pancreático aumenta com a idade, com uma média de início na 7ª e 8ª décadas de vida. Existe quase um risco equivalente entre homens e mulheres.

O câncer pancreático é mais comum em afro-americanos, neozelandeses maoris e polinésios. O tabagismo é o fator de risco ambiental mais reproduzível, causando um aumento de 1,5 a 5,5 vezes na taxa de câncer de pâncreas. Outros fatores de risco incluem o aumento do índice de massa corporal, pancreatite crônica (Capítulo 146), alta ingestão de gordura animal e contato prolongado com produtos derivados do petróleo e pasta de madeira (celulose). Um leve aumento no risco de câncer do pâncreas, de menos de duas vezes, está associado aos grupos sanguíneos A, AB e B em relação ao grupo sanguíneo O, e a poliformismos selecionados que mapeiam para três *loci* nos cromossomos *13q22,1*, *1q32,1* e *5p15,33*.

A associação entre câncer pancreático e diabetes é complexa. O diabetes ou a intolerância à glicose são observados em até 80% dos pacientes no momento do diagnóstico do câncer pancreático, e o diabetes é muitas vezes descrito como fator de risco. Entretanto, o diabetes é geralmente de início recente e pode melhorar ou curar após a ressecção do tumor. Um estudo populacional sugere que cerca de 1% dos

pacientes que desenvolvem diabetes depois dos 50 anos de idade terá um diagnóstico de câncer pancreático em 3 anos antes ou após o início do diabetes, e a maioria desses indivíduos será diagnosticada com diabetes em 6 meses da detecção do câncer pancreático. Assim, o diabetes pode ser um sinal de câncer pancreático subjacente.

O maior risco para o desenvolvimento do câncer do pâncreas é a predisposição genética. Estima-se que até 10% dos pacientes com câncer pancreático apresentam um ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com a doença. As síndromes hereditárias identificadas compreendem a pancreatite hereditária (Capítulo 146), mutação do gene *BRCA2* (Capítulo 204), síndrome de múltiplos nevos-melanomas atípicos familiares e uma mutação *p16* da linhagem germinativa, síndrome do câncer colorretal hereditário não polipoise (Capítulo 199), polipose de Peutz-Jeghers (Capítulo 199) e ataxia-telangiectasia (Capítulo 258). Na maioria das famílias, os fatores genéticos responsáveis pela predisposição são desconhecidos.

Os cistos pancreáticos são cada vez mais reconhecidos com o uso difundido de imageamento abdominal e podem ser classificados como neoplásicos ou não neoplásicos. As lesões císticas neoplásicas consistem naquelas com potencial maligno, tais como as neoplasias intraductais papilíferas mucinosas (NIPM), as neoplasias císticas mucinosas e os raros tumores sólidos pseudopapilares. Aqueles sem potencial maligno incluem os cistoadenomas serosos e cistos linfoepiteliais. As NIPM afetam igualmente homens e mulheres e, em geral, localizam-se na cabeça do pâncreas. Outras neoplasias císticas ocorrem mais comumente em mulheres jovens e de meia-idade, e estão localizadas no corpo ou cauda do pâncreas.

Fisiopatologia

Três principais precursores do adenocarcinoma pancreático invasivo foram identificados: a neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), NIPM e a neoplasia cística mucinosa (NCM). A PanIN é o tipo mais prevalente de lesões precursoras, que surgem a partir das células epiteliais ductais. Presume-se que essas lesões sigam uma via de progressão de displasia a displasia moderada (limítrofe) a displasia de alto grau (carcinoma *in situ*) a carcinoma invasivo. À medida que a extensão da atipia ductal se eleva, há um aumento da frequência de alterações genéticas associadas (Fig. 200-1). Ao contrário das lesões PanIN, as NIPM e as NMC são detectáveis por tomografia computadorizada (TC) ou ultrassonografia endoscópica (USE). Apesar de serem responsáveis pela minoria dos casos de câncer do pâncreas (menos de 15%), as NIPM e as NMC oferecem a oportunidade de identificar uma lesão pré-maligna no pâncreas, especialmente com o aumento do uso de procedimentos de imageamento abdominal não invasivo de alta resolução.

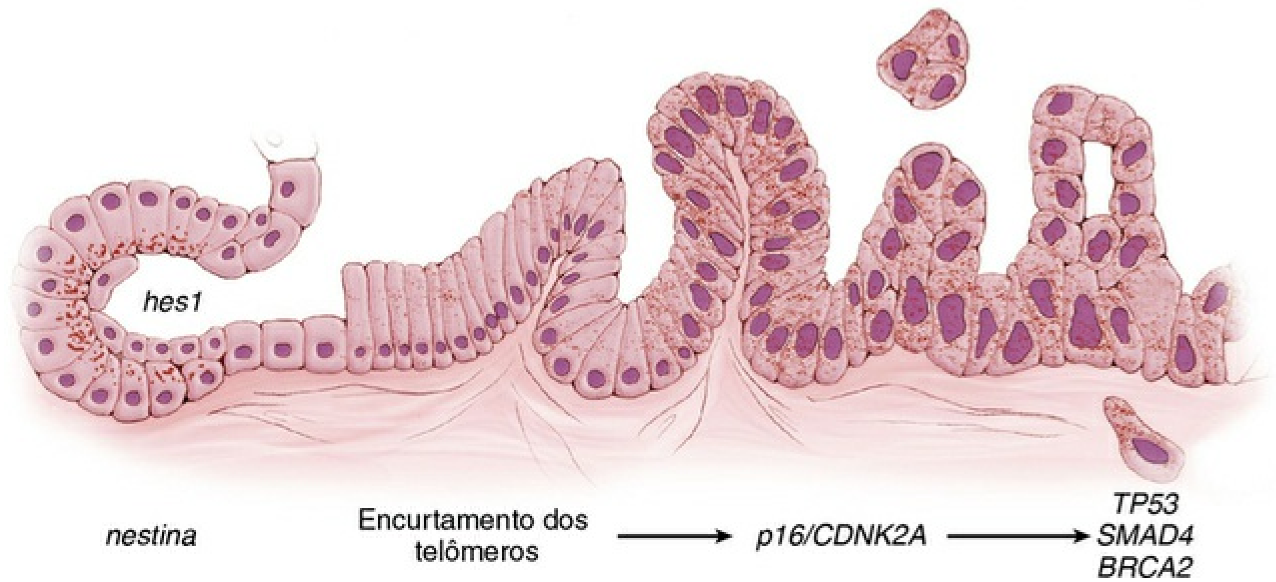

FIGURA 200-1 Modelo de progressão molecular do câncer pancreático (PanIN). As anormalidades moleculares nas PanIN podem geralmente ser estratificadas em alterações "iniciais" (p. ex., expressão de *MUC5* e antígeno-tronco prostático, ou perda de *p16*), alterações"intermediárias" (p. ex., expressão de ciclina D1) e alterações "tardias" (p. ex., expressão de *p53*, antígenos de proliferação, *MUC1*, mesotelina, e 14-3-3s, ou perda de *SMAD4/DPC4).* (Adaptada de Maitra A, Adsay NV, Argani P, et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol*. 2003;16:902-912.)

O adenocarcinoma ductal e suas variantes se caracterizam por uma reação desmoplásica densa, envolvendo uma massa compacta de tecido pancreático rígido que pode invadir os vasos mesentéricos adjacentes e envolver o tecido perineuronal e os ductos linfáticos e linfonodos. Como cerca de 75% dos carcinomas pancreáticos se localizam na cabeça do pâncreas, as apresentações clínicas usuais estão relacionadas com invasão ou compressão das vias biliares ou ductos pancreáticos. O duodeno, o estômago e o cólon podem ser invadidos ou sofrer compressão. Os tumores pancreáticos diferentes do adenocarcinoma ductal, como os tumores das ilhotas ou linfomas, costumam ser mais maleáveis e menos fibróticos e, assim, sua tendência é causar distorção em vez de envolvimento ou compressão das estruturas adjacentes.

Os genes supressores de tumor que na maioria das vezes estão mutados no adenocarcinoma pancreático são *p16* (95%), *p53* (50% a 75%) e *DPC4* (55%). O *K-ras*, que é o oncogene mais comumente ativado, ocorre em torno de 95% dos casos de câncer do pâncreas avançado. Em uma análise genética extensiva de 24 casos de câncer do pâncreas, realizada usando um sequenciamento de DNA de última geração de 20.735 genes, tanto a expressão do gene quanto a análise do número de cópia do gene revelaram na média um total de 63 genes alterados por tumor. Embora houvesse uma considerável variabilidade entre os tumores nos genes específicos que sofreram mutação, 12 vias e processos de sinalização celular tiveram pelo menos um gene geneticamente alterado em, no mínimo, 70% dos tumores que foram identificados. As seis vias específicas que tinham alterações de pelo menos um dos genes nos casos de câncer do pâncreas foram a sinalização *K-ras*, apoptose, a sinalização Wnt/Notch, a sinalização do fator transformador de crescimento-β (TGF-β), a sinalização hedgehog e a regulação da transição da fase G_1 para a fase S.

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciais incluem desconforto abdominal inespecífico, náuseas, vômitos, dificuldades no sono, anorexia e mal-estar generalizado. Apesar da percepção histórica de que uma massa na cabeça do pâncreas se apresenta com icterícia indolor, os achados iniciais mais comuns são dor epigástrica, icterícia obstrutiva e perda de peso. Embora esses sintomas desencadeiem uma investigação imediata do pâncreas e da árvore biliar, eles ocorrem tardiamente na doença e estão geralmente associados a tumor avançado no momento do diagnóstico. O achado de vesícula biliar palpável, distendida, indolor, como resultado de obstrução da porção distal do ducto biliar comum por um tumor pancreático, é chamado de *sinal de Courvoisier*. Os pacientes podem apresentar trombose venosa superficial ou profunda (síndrome de Trousseau; Capítulo 187).

As alterações laboratoriais mais comuns incluem anemia e elevação das concentrações séricas de fosfatase alcalina, bilirrubina e aminotransferases. Aproximadamente 80% dos pacientes têm icterícia relacionada com obstrução biliar. Diabetes ou hiperglicemia são vistos em até 80% dos pacientes, e o câncer pancreático deve ser considerado no diagnóstico diferencial da causa de diabetes de início recente em pacientes com mais de 50 anos de idade e que não têm um histórico familiar de diabetes.

Os tumores de outros tipos histológicos com origem no pâncreas podem também vir acompanhados de sintomas inespecíficos. Os pacientes com tumores funcionantes das ilhotas inicialmente podem se apresentar com sintomas relacionados com a superprodução de peptídeos nas ilhotas (Capítulo 201). Os tumores císticos geralmente permanecem assintomáticos até se tornarem volumosos, momento em que são observados massa palpável, dor abdominal, náuseas, vômitos e perda de peso. A obstrução do ducto biliar comum é menos frequente do que nos adenocarcinomas ductais. Os tumores intraductais papilíferos mucinosos podem causar sintomas de pancreatite aguda ou de insuficiência pancreática devido à obstrução do ducto pancreático.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial do câncer pancreático ductal inclui condições que podem se manifestar como uma massa sólida no pâncreas ou especialmente pancreatite aguda ou, com maior frequência, crônica (Capítulo 146). Os carcinomas da ampola ou colangiocarcinomas distais também se manifestam com obstrução biliar e icterícia (Caps. 158 e 202). Pode ser difícil distinguir os tumores císticos do pâncreas do pseudocisto pancreático não neoplásico com base em estudos de imagem não invasivos; deve-se sempre considerar uma neoplasia cística nos pacientes que se apresentam com lesões císticas isoladas e não apresentam um prévio histórico de pancreatite aguda ou crônica.

Exames por Imagem

Para todos os pacientes com suspeita de tumor pancreático, o estudo de imagem preferido é a TC helicoidal utilizando contraste dinâmico com cortes finos no pâncreas (Fig. 200-2). A TC fornece informações importantes com relação ao envolvimento vascular e à presença de metástases, além de ter aproximadamente 90% de precisão na avaliação da ressecabilidade. A USE pode ser útil nos pacientes com achados duvidosos na TC. Quando for necessária uma biópsia pré-operatória, é preferível obtê-la por punção aspirativa com agulha fina sob orientação endoscópica, a fim de minimizar a possibilidade de disseminação tumoral. Os pacientes com doença potencialmente ressecável podem ser diretamente conduzidos para a cirurgia. Pode haver resultados de biópsia falso-negativos devido à reação desmoplásica característica do adenocarcinoma ductal do pâncreas. A laparoscopia pode identificar os pacientes que podem ter metástases peritoneais ocultas ou na superfície do fígado. Os pacientes cujas TC indicam a presença de tumor irressecável com base na extensão local ou na presença de metástases devem ter um diagnóstico definitivo estabelecido pela biópsia aspirativa com agulha fina do tumor metastático ou primário.

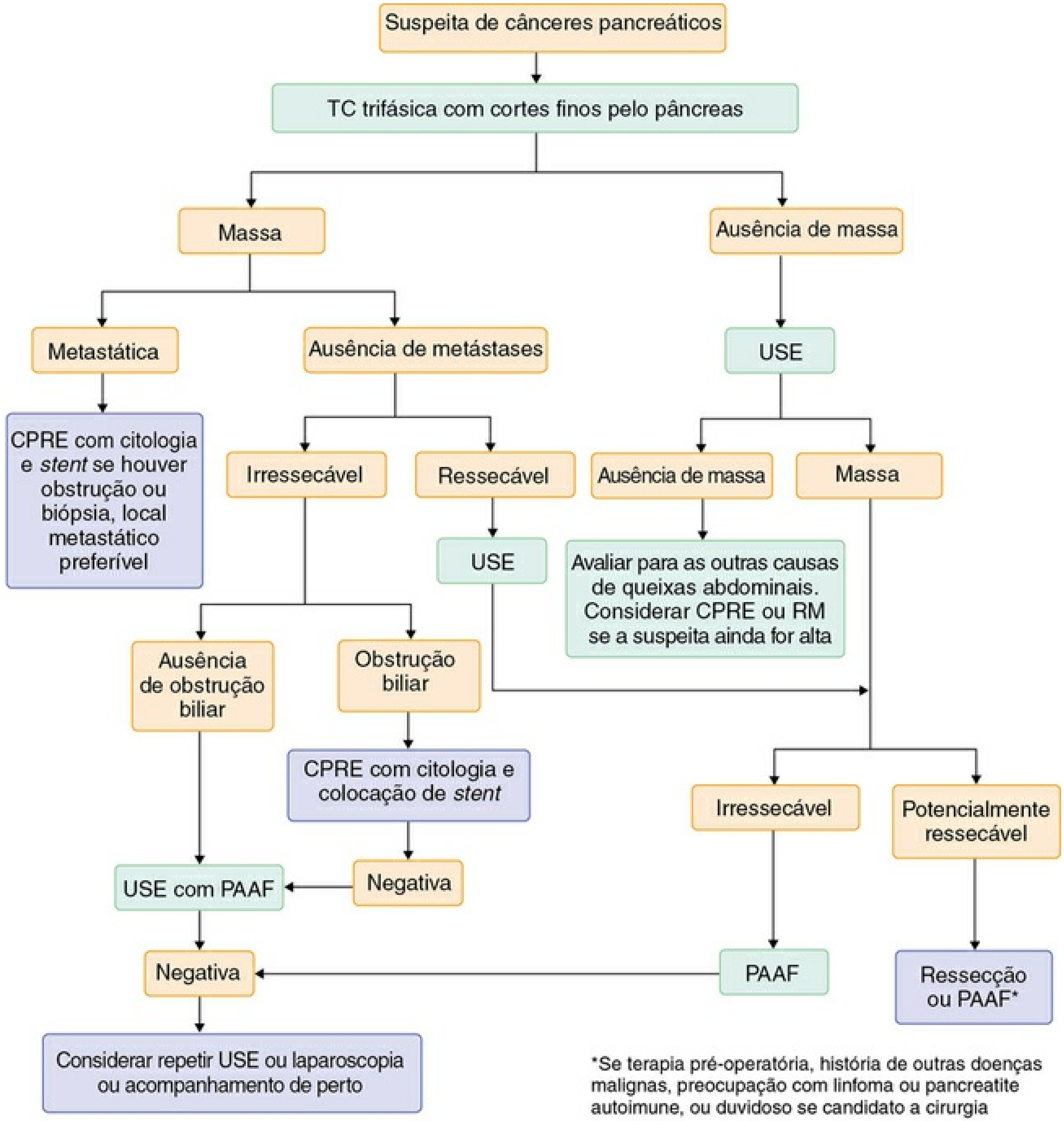

FIGURA 200-2 Algoritmo diagnóstico do câncer pancreático. Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) intraoperatória caso se constate que o tumor é inoperável durante a cirurgia. TC = tomografia computadorizada; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; USE = ultrassonografia endoscópica; RM = ressonância magnética.

Marcadores Biológicos

O papel clínico dos marcadores tumorais é limitado. O CA 19-9, um antígeno de Lewis[a] sialilatado associado às mucinas circulantes, é o marcador mais amplamente utilizado para a doença pancreática. No nível de corte mais comumente utilizado, 37 U/mL, a sensibilidade varia de 81% a 85% e a especificidade se situa entre 81% e 90%; níveis de CA-19-9 mais altos que 1.000 U/mL associam-se a doença irressecável. Embora este exame não seja um substituto para o diagnóstico histológico, é útil para monitorar a resposta ao tratamento.

Os estudos radiográficos anteriormente mencionados também se aplicam a outros

tumores pancreáticos. A USE com biópsia aspirativa por meio de agulha fina pode ser útil na avaliação das lesões císticas, fornecendo frequentemente detalhes adicionais que não são vistos pela TC, além de permitir a obtenção de amostras do líquido cístico para dosar níveis de marcadores tumorais, teor de amilase, viscosidade e citologia. Níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA) superiores a 192 mg/mL têm 80% de acurácia para identificar lesões císticas mucinosas em comparação com não mucinosas. Por razões óbvias, é importante esclarecer se a lesão é um cisto simples, o que sugeriria um pseudocisto, ou uma neoplasia cística.

Tratamento e prognóstico

Na ausência de doença metastática, a ressecção cirúrgica é o tratamento inicial preferido para todos os adenocarcinomas pancreáticos. O procedimento deve ser realizado em centros com um alto volume de pancreatectomias realizadas, considerando que os resultados cirúrgicos melhoram com o maior número de procedimentos realizados e experiência da equipe. A drenagem biliar pré-operatória de rotina em pacientes com icterícia obstrutiva causada por tumor na cabeça pancreática aumenta a taxa de complicações da cirurgia para o câncer.[1] Para o adenocarcinoma periampular, a duodenopancreatectomia é o padrão de tratamento, e a gastrectomia distal e a linfadenectomia alargada não melhoram o resultado.[2] Os tumores são considerados ressecáveis se houver um plano de gordura nítido em torno das artérias celíaca e mesentérica superior e se as veias mesentéricas e porta estiverem evidentes. Após uma ressecção bem-sucedida, a terapia adjuvante com 5-fluorouracil intravenoso (425 mg/m^2) e ácido folínico (20 mg/m^2) diariamente por 5 dias e então mensalmente por 6 meses ou gencitabina (1.000 mg/m^2 por 30 minutos) semanalmente por 3 entre 4 semanas por 6 meses melhora a sobrevida em comparação com a observação isolada,[3,4] mas a adição de gencitabina ao fluorouracil mais ácido folínico não forneceu benefícios incrementais.[5] A radioterapia pode não conferir nenhum valor adicional além da quimioterapia isoladamente. Em geral, ressecção bem-sucedida seguida por terapia adjuvante resulta em uma taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 20%.

Os tumores ressecáveis limítrofes incluem aqueles com envolvimento venoso da veia mesentérica superior (VMS)–veia porta demonstrando um tumor adjacente com ou sem compressão e estreitamento do lúmen, envolvendo a VMS–veia porta, mas sem envolvimento das artérias adjacentes, oclusão venosa secundária de segmento curto à trombose tumoral e distal à área do envolvimento do vaso, permitindo uma ressecção e uma reconstrução segura, envolvimento da artéria gastroduodenal até a artéria hepática com um envolvimento de segmento curto ou proximidade direta da artéria hepática sem extensão ao eixo celíaco e tumor adjacente à artéria mesentérica superior (AMS), não excedendo mais de 180 graus de circunferência da parede do vaso. Como existe um maior risco de margens positivas com estes tumores, alguns defendem a quimioterapia e radioterapia pré-operatórias, embora isso seja controverso.

A cirurgia também pode ter um importante papel paliativo. Os pacientes submetidos à laparotomia exploradora e considerados irressecáveis podem se

beneficiar de procedimentos de derivação biliar ou gástrica, dependendo do quadro clínico. Entretanto, há agora experiência substancial com a colocação de *stents* biliares e luminais (duodenais), de modo que o procedimento operatório mais invasivo possa ser evitado na maioria dos casos. Além disso, a esplancnicectomia química (alcoolização do plexo celíaco) intraoperatória, endoscópica dirigida por ultrassom, ou percutânea pode fornecer controle prolongado da dor.

Os pacientes com doença irressecável são geralmente tratados com uma associação de quimioterapia e radioterapia seguida por quimioterapia adicional. A droga mais comumente empregada é o 5-fluorouracil, administrado por infusão contínua em baixas doses, concomitantemente à radioterapia, mas a gencitabina também está sendo estudada. A sobrevida média destes pacientes é de 10 a 12 meses.

Para os pacientes com doença metastática, a gencitabina como agente único (1.000 mg/m^2/semana por via intravenosa, por 7 semanas a cada 8 no primeiro ciclo e, a seguir, por 3 semanas a cada 4) ainda é o padrão de tratamento e resulta em aumento da sobrevida. Uma pequena melhora na sobrevida foi observada com a adição de erlotinibe (oralmente 100 mg/dia). [6]

Para todos os pacientes com doença localmente avançada e metastática, é fundamental otimizar o tratamento da dor e das complicações locais. A obstrução biliar pode ser tratada cirurgicamente ou com a colocação de um *stent* plástico ou metálico expansível. A base do tratamento é feita com analgésicos narcóticos (Capítulo 29) e cuidados paliativos (Capítulo 3).

A maioria dos pacientes portadores de neoplasia cística deve ser considerada para avaliar a possibilidade de ressecção cirúrgica. A taxa de sobrevida em longo prazo após a ressecção de uma neoplasia pancreática cística maligna ultrapassa 70% e não há indicação de tratamento adjuvante.

Perspectivas futuras

As diretrizes futuras para o adenocarcinoma pancreático vão se concentrar na identificação dos indivíduos de alto risco, visando desenvolver estratégias para detecção precoce e otimizando o tratamento. Os medicamentos que interagem com os receptores da tirosina quinase, com a cascata de sinalização intracelular ou com vias de suporte ao tumor no microambiente estão sob investigação ativada.

Grau A

1. van der Gaag, N. A., Rauws, E. A., van Eijck, C. H., et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010; 362:129–137.
2. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:726.
3. Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297:311–313.

4. Regine, W. F., Winter, K. A., Abrams, R. A., et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:1019–1026.
5. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:1073–1081.
6. Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1960–1966.

Leituras sugeridas

Brand, R. E., Nolen, B. M., Zeh, H. J., et al. Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17:805–816. *Análise de novas abodagens promissoras.*

Callery, M. P., Chang, K. J., Fishman, E. K., et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1727–1733. *Essa é a primeira tentativa de definir os critérios para os tumores ressecáveis de alto risco.*

Greer, J. B., Brand, R. E. New developments in pancreatic cancer. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011; 13:131–139. *Análise da etiologia e do diagnóstico.*

Hidalgo, M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362:1605–1617. *Análise*

Petersen, G. M., Amundadottir, L., Fuchs, C. S., et al. A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q122.1 1q32. 1 and 5p15. 33. *Nat Genet*. 2010; 42:224–228. *Detalha os resultados dos estudos de associação amplos do genoma extenso no DNA de linha germinativa e identifica diversos novos loci de suscetibilidade.*

Thomas, A., Dajani, K., Neoptolemos, J. P., et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *Dig Dis*. 2010; 28:684–692. *Análise enfatizando o 5-fluorouracil e a gencitabina.*

No Brasil

O câncer de pâncreas no Brasil representa 2% de todos os tipos de câncer, sendo responsável por 4% do total de mortes por câncer. A incidência é maior nos estados do Sul e Sudeste.

Bibliografia

Disponível em. http://www.inca.gov.br/atlas/. Acessado em 01/05/2009.

Tumores endócrinos pancreáticos

Robert T. Jensen

Definição

Os tumores endócrinos pancreáticos (TEPs) também são chamados de tumores das células das ilhotas; entretanto, como a célula de origem da maioria desse tipo de neoplasia é desconhecida, prefere-se o termo geral TEP. Esse termo também é um pouco impreciso, porque os TEPs podem ocorrer fora do pâncreas. Dez subtipos de TEPs estão bem estabelecidos (Tabela 201-1). Outras síndromes de TEPs funcionais adicionais foram raramente relatadas: TEP secretando renina, TEP secretando eritropoietina, TEP secretando hormônio luteinizante que causa virilização e TEP secretando fator II de crescimento semelhante à insulina que causa hipoglicemia. Além disso, foram relatados TEPs que sintetizavam neurotensina, calcitonina e grelina, mas nenhuma síndrome distinta foi descrita.

Tabela 201-1

Tumores endócrinos pancreáticos

NOME DO TUMOR	NOME DA SÍNDROME	PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS	LOCALIZAÇÃO	MALIGNIDADE (%)	HORMÔNIO CAUSADOR DA SÍNDROME
I. TEP FUNCIONAL					
Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison	Dor abdominal, diarreia, sintomas esofágicos	Pâncreas — 30% Duodeno — 60% Outros — 10%	60-90	Gastrina
Insulinoma	Insulinoma	Sintomas hipoglicêmicos	Pâncreas — 100%	5-15	Insulina
Glucagonoma	Glucagonoma	Dermatite, diabetes/intolerância à glicose, perda de peso	Pâncreas — 100%	60	Glucagon
VIPoma	Verner-Morrison, cólera pancreática, WDHA	Diarreia aquosa grave, hipocalemia	Pâncreas — 90% Outros — 10% (tecido neural, adrenal, perigangliônico)	80	Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)
Somatostatinoma	Somatostatinoma	Diabetes melito, colelitíase, diarreia	Pâncreas — 56% Duodeno/jejuno	60	Somatostatina

			— 44%		
GRFoma	GRFoma	Acromegalia	Pâncreas — 30% Pulmão — 54% Jejuno — 7% Outros — 13% (adrenal, intestino anterior, retroperitônio)	30	Fator de liberação do hormônio de crescimento (GRF)
ACTHoma	ACTHoma	Síndrome de Cushing	Pâncreas — 4-16% de todos os casos ectópicos de Cushing	> 95	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
TEP provocando síndrome carcinoide	TEP provocando síndrome carcinoide	Diarreia, rubor	Pâncreas — < 1% de todos os carcinoides	60-90	Serotonina, taquininas
TEP provocando hipercalcemia	TEP provocando hipercalcemia	Sinais/sintomas de hipercalcemia	Pâncreas (causa rara de hipercalcemia)	> 85	PTHrP, outros desconhecidos
II. TEP NÃO FUNCIONAL					
PPoma não funcional	PPoma não funcional	Perda de peso, massa abdominal, hepatomegalia	Pâncreas — 100%	60-90	Nenhum: cromogranina polipeptídica pancreática liberada, mas sem sintomas conhecidos em função da hipersecreção

TEP = tumor endócrino pancreático; PP = polipetídeo pancreático; PTHrP = peptídeo liberado do paratormônio; WDHA = diarreia aquosa, hipocalemia e aclorídia.

Os TEPs frequentemente são classificados como funcionais ou não funcionais (Tabela 201-1), dependendo de estar ou não presente uma síndrome clínica resultante do hormônio autonomamente liberado. Os TEPs não funcionais frequentemente liberam hormônios e peptídeos (polipeptídeo pancreático, neurotensina, subunidades-α e β da gonadotrofina coriônica humana, enolase específica do neurônio, cromogranina A e produtos de degradação) que não causam síndromes clínicas distintas.

Epidemiologia

Os TEPs são incomuns, tendo uma prevalência de menos de 10 casos por 1 milhão de habitantes. Insulinomas, gastrinomas e TEPs não funcionais são os mais comuns, com uma incidência de um a três novos casos por 1 milhão de habitantes.

Fisiopatologia

Todos os TEPs compartilham certas características. Os TEPs são classificados como APUDomas (captação e descarboxilação de precursores de aminas), que compartilham características citoquímicas com tumores carcinoides, melanomas e outros tumores endócrinos (feocromocitomas, câncer medular da tireoide). Com exceção dos insulinomas, esses tumores frequentemente são malignos. Todos os TEPs parecem

semelhantes histologicamente, com poucas figuras de mitose. Ultraestruturalmente, eles possuem grânulos densos contendo peptídeos, aminas e produtos de diferenciação neuroendócrina (enolase neurônio-específica, cromograninas, sinaptofisina). A presença de imunorreatividade à cromogranina no tumor é agora amplamente usada para identificar esses tumores como tumores endócrinos.

Estudos moleculares mostram que os TEPs têm uma patogênese diferente dos adenocarcinomas gastrointestinais comuns, porque raramente demonstram alterações em genes comuns supressores de tumores (p. ex., gene do retinoblastoma, *p53*) ou oncogenes comuns (*ras*, *c-Jun*, *c-Fos*). Alterações no $p16^{INK4a}$, o gene *MEN1*, e a expressão de fatores de crescimento, bem como perdas cromossômicas (1q, 3p, 3q, 6p, X) e ganhos (17p, 17q, 20q), foram associadas a pior prognóstico em inúmeros estudos. Uma série de outros fatores têm significado prognóstico, sendo o mais importante a presença de metástases hepáticas. Recentemente, um sistema de classificação TNM da Organização Mundial da Saúde foi proposto para os TEPs com base no tamanho do tumor, na presença de metástases, invasividade e índices proliferativos, e foi recentemente demonstrado que tem valor prognóstico em inúmeros estudos.

Quatro distúrbios hereditários autossômicos dominantes estão associados a aumento da ocorrência de TEPs: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN 1; 80% a 100% desenvolvem TEP), doença de von Hippel-Lindau (VHL; 10% a 17% têm TEP), doença de Recklinghausen (neurofibromatose 1([NF-1]; 12% desenvolvem somatostatinomas duodenais) e esclerose tuberosa (< 1% desenvolve TEP).

Síndromes de tumor endócrino pancreático funcional

Síndrome de Zollinger-Ellison (Gastrinomas)

Definição e epidemiologia

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma síndrome clínica causada por um tumor endócrino secretor de gastrina, geralmente localizado no pâncreas ou duodeno e caracterizado por sintomas e sinais clínicos resultantes da hipersecreção de ácido gástrico (doença ulcerosa péptica, diarreia, doença do refluxo esofágico). A SZE ocorre mais frequentemente entre 35 e 65 anos de idade e é ligeiramente mais comum em homens (60%).

Fisiopatologia

Em uma série cirúrgica recente, os gastrinomas ocorrem duas a cinco vezes mais frequentemente no duodeno que no pâncreas. Os gastrinomas duodenais são geralmente pequenos (< 1 cm), enquanto os gastrinomas pancreáticos são maiores. Ocasionalmente, a SZE resulta de um gastrinoma no hilo esplênico, mesentério, estômago, ou apenas em um linfonodo ou no ovário. Gastrinomas extrapancreáticos produzindo SZE foram descritos no coração e como resultado de tumor de pulmão de pequenas células. Como em outros TEPs, a neoplasia pode ser determinada de forma segura apenas pela demonstração da presença de doença metastática, já que nenhum achado de microscopia

óptica ou ultraestrutural é capaz de estabelecer claramente o comportamento maligno.

A gastrina estimula as células parietais a secretarem ácido, além de ter um efeito de crescimento sobre as células da mucosa gástrica. Dessa forma, a hipergastrinemia crônica promove um aumento da espessura da mucosa gástrica, pregas gástricas proeminentes, bem como aumento do número de células parietais e células semelhantes às enterocromafins gástricas. Os pacientes com gastrinomas têm débito ácido basal e débito ácido máximo aumentados. Ao contrário dos pacientes com úlcera péptica rotineira (Capítulo 141), o *Helicobacter pylori* não parece ser importante na patogênese da doença ulcerosa da SZE. Diarreia é comum porque o débito de ácido gástrico em grande volume promove lesão estrutural do intestino delgado (inflamação, vilos rombos, edema), interferência no transporte de gordura, inativação da lipase pancreática e precipitação de ácidos biliares. Esses mesmos mecanismos, se prolongados, podem ocasionar esteatorreia. Se a hipersecreção ácida for controlada, a diarreia cessará.

Manifestações clínicas

Dor abdominal resultante de uma úlcera péptica é o sintoma mais comum (> 80%). A maioria das úlceras ocorre no duodeno (> 85%), mas ocasionalmente ocorrem na área pós-bulbar, jejuno ou estômago, ou em múltiplas localizações. A dor é geralmente semelhante àquela dos pacientes com úlcera péptica típica (Capítulo 141). Com o tempo, os sintomas se tornam persistentes e, em geral, respondem pouco a tratamentos que visam a eliminar o *H. pylori* e às doses convencionais de antagonistas do receptor histamina-2, bem como aos agora raramente utilizados tratamentos cirúrgicos para doença ulcerosa. Por comparação, doses convencionais de inibidores da bomba de prótons (IBPs) (p. ex., omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) podem mascarar os sintomas da maioria dos pacientes com SZE e também causar hipergastrinemia, como observado na SZE. O uso disseminado desses IBPs tem retardado o diagnóstico da SZE.

Azia também é comum (20%). Diarreia (60% a 70%) ocorre com frequência e pode ser o primeiro sintoma (10% a 20%). Vinte a 25% dos pacientes com SZE têm NEM 1 (Capítulo 239). Esses pacientes têm hiperplasia ou tumores de múltiplas glândulas endócrinas (hiperplasia paratireoide [>90%], tumores hipofisários [60%] e TEP [80% a 100%]). Em NEM 1, a SZE é a síndrome de TEP funcional mais comum (54%), embora os pacientes tipicamente desenvolvam primeiro cálculos renais relacionados com a hipercalcemia provocada pelo hiperparatireoidismo ou tenham níveis elevados de prolactina resultantes de tumores hipofisários e apenas mais tarde desenvolvam SZE. Entretanto, estudos mostram que 20% a 40% dos pacientes com NEM e SZE inicialmente se apresentam com sintomas SZE.

Em pacientes com SZE, quase todos os sintomas resultam dos efeitos da hipersecreção ácida gástrica, mas, em fases mais avançadas da doença, os pacientes podem apresentar sintomas relacionados com o tumor. Aproximadamente um terço dos pacientes tem doença metastática no fígado à apresentação, mas menos de 20% dos outros pacientes desenvolve doença metastática no fígado durante um período de acompanhamento de 10 anos.

Até 5% dos pacientes com SZE desenvolvem síndrome de Cushing (Capítulo 234) como resultado da secreção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pelo gastrinoma. Esses pacientes em geral têm um gastrinoma metastático no fígado, SZE sem NEM 1 e prognóstico ruim.

Diagnóstico

O ZES deve ser suspeito em qualquer paciente cuja doença da úlcera péptica esteja acompanhada por diarreia, seja recorrente, não sare com o tratamento, não esteja associada a infecção por *H. pylori*, esteja associada a uma complicação (sangramento, obstrução, estritura esofágica), seja múltipla ou ocorra em locais incomuns, ou esteja associada a tumor pancreático. Também se deve suspeitar de SZE em pacientes com diarreia secretória crônica (Capítulo 142), doença ulcerosa péptica associada a grandes pregas gástricas, histórico familiar ou pessoal de cálculos renais ou endocrinopatias, ou achados laboratoriais de hipercalcemia, hipergastrinemia ou hipersecreção de ácido gástrico.

Em caso de suspeita, o teste inicial é a concentração de gastrina sérica de jejum, que está elevada em 99% a 100% dos pacientes com SZE. Entretanto, outras causas de hipergastrinemia incluem insuficiência renal, infecção por *H. pylori* e uma resposta fisiológica à acloridria ou hipocloridria por causa de anemia perniciosa, gastrite atrófica ou o uso de IBP. Se o nível de gastrina sérica estiver elevado, deve-se determinar o pH gástrico em jejum. Se a gastrina sérica for superior a 1.000 pg/ml (normal < 100) e o pH for menor que 2,0, o paciente quase certamente tem SZE; aproximadamente 40% dos pacientes têm essa combinação. Se a gastrina é aumentada em mais de 10 vezes e o pH for menor que 2,0, um teste de débito ácido basal e secretina deve ser realizado. O débito basal de ácido está aumentado nos pacientes com SZE, e mais de 95% têm um valor acima de 15 mEq/hora se nenhuma cirurgia prévia redutora de ácido gástrico tiver sido realizada. Em virtude de sua longa duração de ação, os IBP devem ser suspensos durante pelo menos uma semana, se possível, a fim de assegurar que a causa da hipergastrinemia não seja a própria droga.

Diagnóstico Diferencial

Um teste de secretina pode excluir infecção por *H. pylori*, síndrome de antro gástrico retido, hiperfunção ou hiperplasia de células G antrais, insuficiência renal crônica e obstrução da saída gástrica que simulam a SZE. Os indivíduos fisiologicamente normais mostram um aumento de menos de 120 pg/ml no nível de gastrina após a secretina intravenosa, enquanto 94% dos pacientes com SZE com um nível de gastrina em jejum que está elevado menos de 10 vezes acima do normal têm um teste positivo. Não são descritos resultados falso-positivos, exceto em pacientes com acloridria. Em todos os pacientes com SZE, a avaliação deve excluir síndrome NEM 1 por busca de outras endocrinopatias e avaliação do histórico familiar.

Exames por Imagem e Endoscopia

Todos os pacientes devem ser submetidos a exames de imagem para localizar o tumor. A cintigrafia de receptores de somatostatina usando tomografia computadorizada de emissão de fóton único após injeção de índio-111–[ácido dietilenotriamino pentacético-D-fenilalanina-1] octreotídeo é o método preferido para localização; ele identifica 60% dos gastrinomas primários e mais de 90% dos pacientes com doença metastática no fígado, com uma sensibilidade igual a todos os estudos de imagem convencionais (ressonância nuclear magnética [IRM], tomografia computadorizada [TC], ultrassonografia, angiografia) combinados. Para os gastrinomas pancreáticos, a ultrassonografia endoscópica é particularmente sensível. Pequenos gastrinomas duodenais (< 1 cm) frequentemente não são detectados por uma modalidade de imagem, mas podem ser encontrados na cirurgia se for realizada duodenotomia rotineira. Estudos recentes mostram que duas novas técnicas de imagem podem ser úteis para outros pequenos gastrinomas e TEP: o uso de fusão de imagens com TC ou IRM e cintilografia para receptores de somatostatina e o uso de tomografia por emissão de pósitrons, especialmente com análogos da somatostatina intitulada gálio-68.

Tratamento

Terapia Médica

Os pacientes necessitam de terapia medicamentosa dirigida para controlar a hipersecreção de ácido gástrico e, se possível, terapia cirúrgica para remover o próprio gastrinoma. Os IBPs são atualmente as drogas preferidas. Em virtude de sua longa ação, a hipersecreção ácida pode ser controlada em todos os pacientes com uma ou duas doses ao dia. A dose inicial recomendada de omeprazol é de 60 mg uma vez ao dia. Em 30% dos pacientes, são necessárias doses mais altas, particularmente em pacientes com NEM1, cirurgia gástrica prévia ou histórico de refluxo esofágico grave. Os pacientes devem ser tratados indefinidamente, a menos que sejam curados cirurgicamente. A terapia de longo prazo é segura, e os pacientes têm sido tratados durante até 20 anos com omeprazol sem perda de eficácia, embora níveis reduzidos de vitamina B_{12} possam ocorrer e exijam suplementação (Capítulo 167). Os antagonistas dos receptores da histamina-2 também são eficazes, mas são necessárias altas doses frequentes (a cada quatro ou seis horas). A gastrectomia total, o tratamento histórico, agora é realizada apenas em pacientes que não podem ou não tomarão medicações antissecretórias. A vagotomia seletiva reduz a secreção ácida, mas muitos pacientes continuam a demandar uma baixa dose de droga. A paratireoidectomia deve ser realizada nos pacientes com hiperparatireoidismo, SZE e NEM1 porque reduz a secreção ácida e aumenta a sensibilidade às drogas antissecretórias.

Terapia Cirúrgica

A exploração cirúrgica para cura é recomendada em todos os pacientes sem metástase hepática, NEM1 ou comorbidades que limitem a expectativa de vida. Os tumores são encontrados pelos cirurgiões endócrinos experientes em 95% dos pacientes durante a

cirurgia. A ressecção cirúrgica diminui a taxa de metástases, aumenta a sobrevida e resulta em uma taxa de cura em cinco anos de 30%. Os pacientes com gastrinoma metastático no fígado têm prognóstico ruim, com uma taxa de sobrevida em cinco anos de 30%.

Doença Metastática

Se a doença metastática estiver aumentando de tamanho lentamente ou caso seja sintomática, o tratamento com octreotídeo (100 a 450 μg duas a três vezes ao dia) isoladamente ou em combinação com interferon-α (1 a 5 milhões UI, três a sete dias por semana) é eficaz para inibir crescimento tumoral adicional em 50% a 60% dos pacientes. Se esse tratamento falhar, ou se o tumor estiver crescendo rapidamente, agentes quimioterápicos (estreptozotocina, 5-fluorouracil, doxorrubicina) são recomendados. Em pacientes com doença metastática extensa, a radioterapia dirigida para receptores da somatostatina usando análogos marcados com ítrio-90, lutécio-177 ou índio-111 é cada vez mais utilizada. Tratamentos mais recentes tendo como alvo os TEPs usando análogos de somatostatina radiomarcados ou tendo como alvo os fatores de crescimento TEP ou seus receptores, cascatas de sinalização intracelular (mTor) e um composto DTIC relacionado, temozolomida, mostram uma promessa em um pequeno número de gastrinomas e outros pacientes com TEP. O transplante de fígado é efetuado ocasionalmente nos raros pacientes com metástases limitadas ao fígado.

Prognóstico

Aproximadamente 25% dos gastrinomas mostram crescimento agressivo. O preditor prognóstico mais importante é o desenvolvimento de metástases hepáticas. A presença de um grande tumor primário, um tumor pancreático, metástases ósseas, desenvolvimento da síndrome de Cushing ectópica ou um nível alto de gastrina em jejum são associados a crescimento mais agressivo.

Glucagonomas

Definição

Os glucagonomas são tumores endócrinos do pâncreas que secretam glucagons ectopicamente, causando uma síndrome específica (Tabela 201-1).

Fisiopatologia

A hipersecreção excessiva de glucagon explica a intolerância à glicose. A origem exata da erupção cutânea (eritema necrolítico migratório) não está clara; alguns estudos relatam que infusões prolongadas de glucagon podem causar as lesões cutâneas características. Foi proposto um papel para possível deficiência de zinco, em virtude da similaridade da erupção cutânea vista na deficiência de zinco (acrodermatite enteropática) e porque a erupção melhora em alguns pacientes que recebem zinco. A hipoaminoacidemia é considerada secundária ao efeito do glucagon sobre o metabolismo dos aminoácidos

alterando a gliconeogênese. A atrofia e a perda de peso são partes intrínsecas da síndrome do glucagonoma, e estudos recentes sugerem que uma nova substância anoréxica distinta do glucagon seja a responsável.

Manifestações clínicas

As principais características clínicas são uma dermatite típica (eritema necrolítico migratório, observado em 70% a 90%), diabetes melito ou intolerância à glicose (40% a 90%), perda de peso (70% a 96%), anemia (30% a 85%), hipoaminoacidemia (80% a 90%) com deficiências de ácidos graxos essenciais, tromboembolismo (10% a 25%), diarreia (15% a 30%) e perturbações psiquiátricas (0% a 20%). A erupção cutânea característica é geralmente encontrada em locais intertriginosos e periorificiais, especialmente na virilha e nádegas (Fig. 201-1). Ela é inicialmente eritematosa, torna-se elevada e desenvolve bolhas centrais cujo topo se destaca, com as áreas erodidas tornando-se crostosas. A cura ocorre com hiperpigmentação.

FIGURA 201-1 Paciente com glucagonoma com erupção característica (eritema migratório necrolítico).
A erupção fica, normalmente, nas áreas intertriginosas ou nos locais periorificiais e mostra vários estágios de eritema, bolhas e encrustação. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. Londres: Mosby; 2003.)

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de níveis elevados de glucagon

plasmático. Os níveis normais são de 150 a 200 pg/ml; em pacientes com glucagonomas, os níveis geralmente (> 90%) são mais altos que 1.000 pg/ml. Entretanto, em alguns estudos recentes, até 40% dos pacientes tinham valores de glucagon plasmático de 500 a 1.000 pg/ml. Concentrações plasmáticas aumentadas de glucagon também ocorrem na insuficiência renal, pancreatite aguda, hipercortisolismo, doenças hepáticas, doença celíaca, estresse intenso e jejum prolongado, em pacientes tratados com danazol e na hiperglucagonemia familiar. Nessas condições, a concentração geralmente é menos de 500 pg/ml, exceto em pacientes com doenças hepáticas ou naqueles com hiperglucagonemia familiar.

Os glucagonomas geralmente são grandes quando descobertos (média de 5 a 10 cm) e ocorrem mais frequentemente na cauda pancreática (> 50%). Metástases no fígado comumente estão presentes ao diagnóstico (45% a 80%).

Tratamento

A administração subcutânea do análogo sintético da somatostatina de ação prolongada, o octreotídeo (100 a 400 microgramas duas a três vezes ao dia), controla a erupção cutânea em 80% dos pacientes e melhora a perda de peso, diarreia e hipoaminoacidemia, mas em geral não melhora o diabetes melito. Cada vez mais, formulações de depósito de octreotídeo de prolongação prolongada (octreotídeo-LAR) ou lanreotídeo autogel estão sendo empregadas por meio de injeção mensal. Suplementação de zinco e infusões de aminoácidos ou ácidos graxos, ou ambos, podem diminuir a gravidade da erupção. Após a localização do tumor, prefere-se a ressecção cirúrgica; até mesmo a citorredução da massa tumoral metastática pode ser benéfica. Na doença avançada, a quimioterapia (com dacarbazina ou estreptozotocina, 5-fluorouracil e doxorrubicina), a embolização hepática ou a quimioembolização podem controlar os sintomas nos casos refratários.

Prognóstico

O prognóstico é agora determinado em grande parte pelo crescimento do tumor em si, porque os sintomas de excesso de glucagon podem ser amplamente controlados por análogos de somatostatina. Isso é particularmente verdadeiro com glucagonomas porque em muitas séries mais de 50% a 80% são metastáticos à apresentação, e os pacientes geralmente se apresentam tardiamente com grandes tumores primários. A média de taxa de sobrevida de cinco anos é de 50%; no entanto, sobrevidas prolongadas (> 15 anos) são relatadas em alguns pacientes com tratamento com análogos de somatostatina e outras terapias direcionadas para tumores.

VIPomas

Definição

A síndrome de VIPoma, também chamada síndrome de Verner-Morrison, cólera

pancreática e síndrome DAHA (diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria), resulta de um tumor endócrino, geralmente no pâncreas, que secreta ectopicamente polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP).

Epidemiologia e fisiopatologia

Os VIPomas em adultos são encontrados no pâncreas em 80% a 90% dos casos; casos raros resultam de carcinoides intestinais, ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas e feocromocitomas. Em crianças com menos de 10 anos de idade e raramente em adultos (< 5%), a síndrome de VIPoma é causada por ganglioneuromas ou ganglioneuroblastomas em locais extrapancreáticos. Os VIPomas geralmente são grandes e solitários; 50% a 75% desses tumores ocorrem na cauda pancreática, e 40% a 70% já metatastizaram na ocasião do diagnóstico. Os VIPomas frequentemente secretam VIP e peptídeo histidina metionina, mas é o VIP o responsável pelos sintomas. O VIP é um estimulador potente da secreção no intestino delgado e grosso, que causa as características cardeais da síndrome de VIPoma. O VIP também causa relaxamento do músculo liso gastrointestinal, e isso pode contribuir para as alças dilatadas de intestino que são comuns nessa síndrome, bem como para a vesícula biliar dilatada, atônica, que às vezes é observada. A hipocloridria é considerada resultante do efeito inibidor do VIP sobre a secreção ácida, a ruborização é relacionada com os efeitos vasodilatadores do VIP, e a hiperglicemia é causada pelo efeito glicogenolítico do VIP. O mecanismo da hipercalcemia ainda não foi elucidado.

Manifestações clínicas

A característica clínica principal é a grave diarreia aquosa de grande volume (> 1 l/dia) (100%), que é secretória e ocorre durante o jejum. Hipopotassemia (67% a 100%) e desidratação (83%) frequentemente ocorrem por causa do volume da diarreia. A acloridria é observada ocasionalmente, mas a hipocloridria geralmente é constatada (34% a 72% dos casos). Ruborização ocorre em 20% dos pacientes, hiperglicemia, em 25% a 50%, e hipercalcemia, em 41% a 50%. A esteatorreia é incomum (16%), apesar do volume da diarreia.

Diagnóstico

A diarreia dos VIPomas caracteristicamente persiste durante o jejum e é volumosa (> 3 l/dia em 70% a 80%); o diagnóstico é excluído quando o volume fecal em jejum é menor que 700 ml/dia. Para diferenciar VIPomas de outras causas de diarreia de grande volume em jejum, devem ser determinadas as concentrações de VIP plasmático em jejum. O valor normal na maioria dos laboratórios é inferior a 190 pg/ml, e níveis elevados estão presentes em 90% a 100% dos pacientes em várias séries. O diagnóstico diferencial da diarreia de grande volume em jejum (> 700 ml/dia) inclui SZE, hiperplasia difusa de células das ilhotas, uso furtivo de laxativos, a síndrome de pseudocólera pancreática e, raramente, infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 397). As concentrações séricas de gastrina identificam os pacientes com SZE, e as concentrações de VIP plasmático são normais na maioria dos pacientes que abusam de laxativos, em

82% dos pacientes com hiperplasia de células das ilhotas pancreáticas e em pacientes com diarreia secretória grave induzida pelo HIV.

Tratamento

Os sintomas causados pelo VIP podem ser controlados inicialmente em mais de 85% dos pacientes por doses diárias de octreotídeo (50 a 400 μg uma a três vezes ao dia) ou por injeções mensais da forma de depósito, octreotídeo-LAR, mas doses maiores podem ser necessárias com o passar do tempo. Antes da disponibilidade do octreotídeo, foram relatados pequenos números de pacientes que responderam a uma variedade de agentes, incluindo prednisona em alta dose (60 a 100 mg/dia; 40% a 50%), clonidina, carbonato de lítio, indometacina, loperamida, metoclopramida e fenotiazinas. Após a realização de exames para localizar o tumor, deve-se tentar a ressecção cirúrgica, se for possível remover todo o tumor visível; entretanto, mais de 50% dos pacientes têm metástases hepáticas generalizadas quando diagnosticados, de modo que a ressecção completa pode não ser possível. Em pacientes com casos avançados e sintomas refratários, a quimioterapia com estreptozotocina, 5-fluouracil e doxorrubicina, quimioembolização hepática e embolização hepática tem sido empregada com algum sucesso.

Prognóstico

O prognóstico é agora determinado em grande parte pelo crescimento do tumor em si, porque os sintomas de excesso de glucagon podem ser amplamente controlados por análogos de somatostatina. Isso é especialmente verdade em pacientes com VIPomas, porque eles frequentemente (> 50%) apresentam doença metastática avançada. A sobrevida média de cinco anos fica entre 50% e 70%.

Somatostatinomas

Definição e fisiopatologia

Os somatostatinomas são tumores endócrinos que ocorrem no pâncreas ou intestino delgado superior e que secretam ectopicamente somatostatina. No trato gastrointestinal, a somatostatina inibe a secreção basal e estimulada de ácidos, inibe a secreção pancreática, a absorção intestinal de aminoácidos, a contratilidade da vesícula biliar e a liberação de inúmeros hormônios, inclusive a colecistocinina e a gastrina.

Manifestações clínicas

Os somatostatinomas mais relatados são histologicamente diagnosticados como um tumor endócrino que contém imunorreatividade como somostatina e não são associados à síndrome clínica distinta (a síndrome do somatostatinoma). Os somatostatinomas causam uma síndrome clínica distinta que compreende diabetes melito, doença da vesícula biliar, diarreia, esteatorreia e perda de peso. Sessenta por cento dos

somatostatinomas ocorrem no pâncreas, e 40% são encontrados no duodeno ou jejuno. Os somatostatinomas pancreáticos ocorrem na cabeça do pâncreas em 60% a 80% dos casos; 70% a 92% desses tumores já metastatizaram no momento do diagnóstico e eles geralmente são grandes (média de 5 cm) e solitários. Em contraposição, os somatostatinomas duodenais são menores (média de 2,4 cm), são mais frequentemente associados a corpos psamomatosos no exame histológico (11%) e, com menos frequência, têm metástases ao diagnóstico (30% a 40%).

Os sintomas ocorrem com mais frequência (80% a 95% de todos os casos) em pacientes com somatostatinomas pancreáticos do que intestinais. Os somatostatinomas duodenais são frequentemente relatados em pacientes com doença de von Recklinghausen e geralmente são assintomáticos.

Diagnóstico

Os somatostatinomas em geral são encontrados incidentalmente, durante laparotomia exploradora para colecistectomia, durante endoscopia ou em estudos de imagem. A presença de corpos psamomatosos no exame histológico de um tumor endócrino duodenal ou quaisquer lesões duodenais em pacientes com doença de von Recklinghausen devem levantar a suspeita de um somatostatinoma duodenal. O diagnóstico da síndrome de somatostatinoma exige a demonstração de concentrações aumentadas de imunorreatividade à substância semelhante à somatostatina no plasma e no tumor ressecado. Entretanto, outros tumores fora do pâncreas ou intestino, como câncer pulmonar de pequenas células, carcinoma medular da tireoide, feocromocitomas e paragangliomas, também podem ter concentrações elevadas de imunorreatividade à substância semelhante à somatostatina. É possível realizar estudos de imagem dos somatostatinomas usando-se cintigrafia dos receptores de somatostatina ou, se necessário, outros estudos convencionais de imagem para avaliar a localização e extensão do tumor.

Tratamento Rx

O tratamento com ocreotídeo ou lanreotídeo pode melhorar os sintomas. Cirurgia, se possível, ou quimioterapia, quimioembolização hepática ou embolização hepática podem ter valor.

Prognóstico

Os pacientes com somostatinomas intestinais, que causam com pouca frequência a síndrome do somostatinoma e são menos malignos, têm excelente prognóstico (taxa de sobrevida de cinco anos > 80%), ao passo que aqueles com somatostatinomas pancreáticos, que causam com frequência a síndrome do somatostatinoma e apresentam doença metastática (> 70%), têm uma taxa de sobrevida de cinco anos bastante reduzida (< 50%).

GRFomas

Definição

Os GRFomas são tumores endócrinos que frequentemente se originam no pâncreas, embora também ocorram em outras localizações extrapancreáticas, e que liberam ectopicamente fator liberador de hormônio do crescimento (GRF). O GRF causa acromegalia, que é clinicamente indistinguível daquela causada por um adenoma hipofisário.

Fisiopatologia

Os GRFomas são mais comumente encontrados no pulmão (54%). A maioria dos restantes ocorre no trato gastrointestinal, incluindo 30% no pâncreas. Os GRFomas pancreáticos são em geral grandes (média de 6 cm), 39% são metastáticos ao diagnóstico, 40% ocorrem em combinação com SZE e 33% ocorrem em pacientes com NEM1.

Diagnóstico

Os GRFomas são uma causa incomum de acromegalia. Esses tumores não foram observados em nenhum de 177 pacientes com acromegalia não selecionados em um estudo. Entretanto, qualquer paciente com acromegalia e queixas abdominais, com acromegalia, mas sem tumor hipofisário, ou com acromegalia e hiperprolactinemia (que ocorrem em 70% dos GRFomas) deve ser suspeito de ter um GRFoma. As características intra-abdominais dos GRFomas resultam das suas metástases e são típicas de qualquer TEP maligno. O diagnóstico é confirmado efetuando-se um ensaio plasmático de GRF e hormônio do crescimento.

Tratamento

Os efeitos do GRF podem ser controlados com ocreotídeos ou lanreotídeos em mais de 90% dos pacientes. O tratamento deve ser dirigido para o GRFoma por si, conforme descrito para os outros TEPs mais frequentes.

Tumores Endócrinos Pancreáticos não Funcionais

Definição

Os TEPs não funcionais são tumores endócrinos que se originam no pâncreas e não secretam peptídeo, ou secretam produtos que não causam sintomas clínicos.

Fisiopatologia

Os peptídeos não funcionais frequentemente secretados incluem cromogranina A (100%), cromogranina A (100%), polipeptídeo pancreático (60%) e a subunidade α (40%) e a subunidade β da gonadotrofina coriônica humana. Por meio de imuno-histoquímica, detecta-se que porcentagens ainda mais altas contêm esses peptídeos, bem como

insulina (50%), glucagons (30%) e somatostatina (13%).

Manifestações clínicas

Os TEPs não funcionais com frequência são diagnosticados apenas tardiamente no curso da doença, depois que o paciente apresenta sintomas ou sinais de doença metastática ou quando uma biópsia de fígado revela tumor neuroendócrino metastático. Quaisquer sintomas ou sinais resultam do tumor por si e incluem dor abdominal (36% a 56%), massa abdominal ou hepatoesplenomegalia (8% a 40%), perda de peso ou caquexia (8% a 46%) e icterícia (27% a 40%). Em 20% dos pacientes assintomáticos, tumores são encontrados incidentalmente na cirurgia.

Diagnóstico

Quaisquer pacientes com uma sobrevida longa (> 5 anos) após o diagnóstico de adenocarcinoma pancreático metastático devem ser suspeitos de ter um TEP não funcional. A maioria dos tumores primários é grande (70% deles > 5 cm) e 70% ocorrem na cabeça pancreática. Metástases hepáticas são frequentes (38% a 62%) à apresentação. Uma concentração plasmática elevada de cromogranina A ou polipeptídeo pancreático ou uma imagem cintilográfica de receptores de somatostatina positiva constitui forte evidência de que uma massa pancreática é um TEP. O grau de malignidade correlaciona-se com invasão vascular ou perineural, um índice proliferativo acima de 2%, uma taxa mitótica de 2 ou mais, um tamanho de pelo menos 4 cm, infiltração capsular, atipia nuclear, ausência de receptores de progesterona e presença de imunorreatividade para calcitonina no tumor.

Tratamento Rx

A localização do tumor, a ressecção cirúrgica e, nos casos avançados, a quimioterapia com estreptozotocina 5-fluouracil e doxorrubicina, embolização hepática ou quimioembolização são úteis. A sobrevida é melhor em pacientes com tumores menores, nos pacientes assintomáticos ao diagnóstico, em pacientes sem metástases e em pacientes nos quais a ressecção cirúrgica pode ser realizada.

Dois agentes novos foram descobertos recentemente para prolongar a sobrevida livre de progressão e, provavelmente, a sobrevida global em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos avançados, proporções maiores dos quais não são funcionais. O sunitinib inibidor de tirosina quinase foi administrado em uma dose oral de 37,5 mg[1]; o inibidor oral de mTOR, everolimus, foi administrado em uma dose de 10 mg uma vez ao dia.[2]

Prognóstico

A taxa de sobrevida de cinco anos geralmente varia em séries diferentes de 30% a 70%, mas é altamente dependente da extensão da doença ao diagnóstico, com taxas de sobrevida de 96% em pacientes sem metástases na apresentação, diminuindo para 30% a

50% para aqueles com doença metastática.

ACTHomas e Outros Tumores Incomuns

Os TEPs que secretam ACTH ectopicamente constituem 4% a 16% das causas de síndrome de Cushing ectópica. A síndrome de Cushing (Capítulo 234) ocorre em 5% de todos os casos de SZE, mas em pacientes com SZE esporádica ela é invariavelmente uma característica tardia, ocorrendo com doença metastática para o fígado. Seu desenvolvimento é associado ao prognóstico ruim, e a resposta à quimioterapia é geralmente pobre; entretanto, pacientes ocasionais se beneficiam com o uso de análogos de somostatinas de longa ação (octreotídeos e lanreotídeos).

Hipercalcemia paraneoplástica (Capítulo 186) pode resultar de um TEP que libera peptídeo relacionado com o paratormônio ou uma substância hipercalcêmica desconhecida. Os tumores geralmente são grandes e metastáticos para o fígado ao diagnóstico. O octreotídeo pode ajudar a controlar a hipercalcemia, mas cirurgia, quimioterapia, embolização hepática e quimioembolização são as bases do tratamento.

Os TEPs que causam a síndrome carcinoide (Capítulo 240) são geralmente grandes, e 68% a 88% são malignos. O octreotídeo pode controlar os sintomas. Cirurgia, quimioterapia ou embolização hepática ou quimioembolização podem ser úteis.

Um único caso de um TEP que secretava renina se manifestou com hipertensão grave; o tumor foi localizado com cintilografia para receptores de somatostatina, e os sintomas do paciente melhoraram significativamente após a ressecção do tumor. Um caso único de TEP secretor de eritropoietina resultante da policitemia e um caso único de TEP secretor do fator de crescimento II como insulina provocando hipoglicemia foram descritos.

Dois casos de TEPs que secretavam hormônio luteinizante foram descritos; virilização ocorreu na mulher, enquanto o homem desenvolveu acne e erupção cutânea. Em ambos os casos, os tumores eram ressecáveis, e os sintomas melhoraram após a cirurgia.

Grau A

1. Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J. L., et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364:501–513.
2. Yao, J. C., Shah, M. H., Ito, T., et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *N Engl J Med*. 2011; 364:514–523.

Leituras sugeridas

Kuiper, P., Verspaget, H. W., Overbeek, L. I., et al. An overview of the current diagnosis and recent developments in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract: the diagnostic approach. *Neth J Med*. 2011; 69:14–20. *Análise de epidemiologia, patologia e diagnóstico.*

Oberg, K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol*. 2010; 37:594–618. *Revisão de diagnóstico e tratamento.*

Wilcox, C. M., Seay, T., Arcury, J. T., et al. Zollinger-Ellison syndrome: presentation, response to therapy, and outcome. *Dig Liver Dis*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Em uma série de casos, os sintomas precedidos por diagnósticos por uma média de nove anos e a sobrevida relataram, principalmente, a comorbidade subjacente.*

202

Tumores do fígado e trato biliar

Lewis R. Roberts

Os tumores do fígado e trato biliar são um grupo variado de tumores benignos e malignos que se originam dos diferentes tecidos epiteliais e estromais hepáticos. Várias doenças malignas de outros tecidos têm a capacidade de metastizar para o fígado ou para o trato biliar ou crescem por contiguidade, porém nem todas as massas do fígado e trato biliar são malignas (Tabela 202-1).

Tabela 202-1

Tumores do fígado e trato biliar

TUMOR	CARACTERÍSTICAS NOS MÉTODOS DE IMAGEM
TUMORES BENIGNOS QUE GERALMENTE EXIGEM APENAS OBSERVAÇÃO	
Hemangioma cavernoso	Contraste periférico com enchimento para o centro nos exames com contraste retardado
Hiperplasia nodular focal	Contraste arterial rápido com retorno à isointensidade na fase venosa; possível cicatriz central com vaso nutridor
Cisto simples	Hipoecoico ao ultrassom
Transformação gordurosa focal	Mais bem caracterizada por sequências entrando e saindo de fase na ressonância magnética
Angiolipoma	Contraste arterial nos exames contrastados
TUMORES BENIGNOS QUE EXIGEM AVALIAÇÃO ADICIONAL E TRATAMENTO	
Adenoma hepático	Lesão heterogênea com contraste arterial rápido
Hiperplasia regenerativa nodular	Inespecíficas e variáveis
Cistadenoma	Lesão cística na ultrassonografia com componentes sólidos, contraste da parede do cisto; possíveis septações
Abscesso hepático (Capítulo 154)	Lesão cística na ultrassonografia
Pseudotumor inflamatório	Massa contrastada atípica nos exames contrastados
Cisto equinocócico (Capítulo 154)	Massa cística com septações, orlas calcificadas, cistos-filhos
TUMORES MALIGNOS QUE EXIGEM TRATAMENTO APROPRIADO	
Carcinoma hepatocelular	Contraste arterial com *washout* venosa portal
Colangiocarcinoma	Contraste arterial tardio que persiste na fase portal
Tumor misto colangiocarcinoma-carcinoma hepatocelular	Contraste arterial inicial a tardio
Metástases hepáticas	Contraste arterial periférico, geralmente doença bilobar, multifocal
Cistadenocarcinoma	Massa contrastada sólida em lesão cística
Sarcoma	Massa sólida com contraste arterial
Tumor misto do fígado	Massa sólida com contraste arterial; possíveis áreas de calcificação
Linfoma não Hodgkin (Capítulo 191)	Contraste arterial menos intenso que carcinoma hepatocelular; possivelmente difuso ou simulando carcinoma hepatocelular com invasão venosa

Avaliação das lesões expansivas do fígado

Abordagem Diagnóstica

As lesões expansivas do fígado podem ser classificadas como benignas que geralmente exigem apenas observação, benignas que necessitam de avaliação adicional e tratamento, ou lesões malignas que exigem tratamento apropriado (consulte a Tabela 202-1). A abordagem clínica das lesões expansivas do fígado exige aquisição cuidadosa do histórico, exame físico, estudos laboratoriais e de imagem apropriados, uso criterioso de

biópsia hepática para confirmação histológica e tratamento individualizado que considere a idade e comorbidades do paciente (Fig. 202-1).

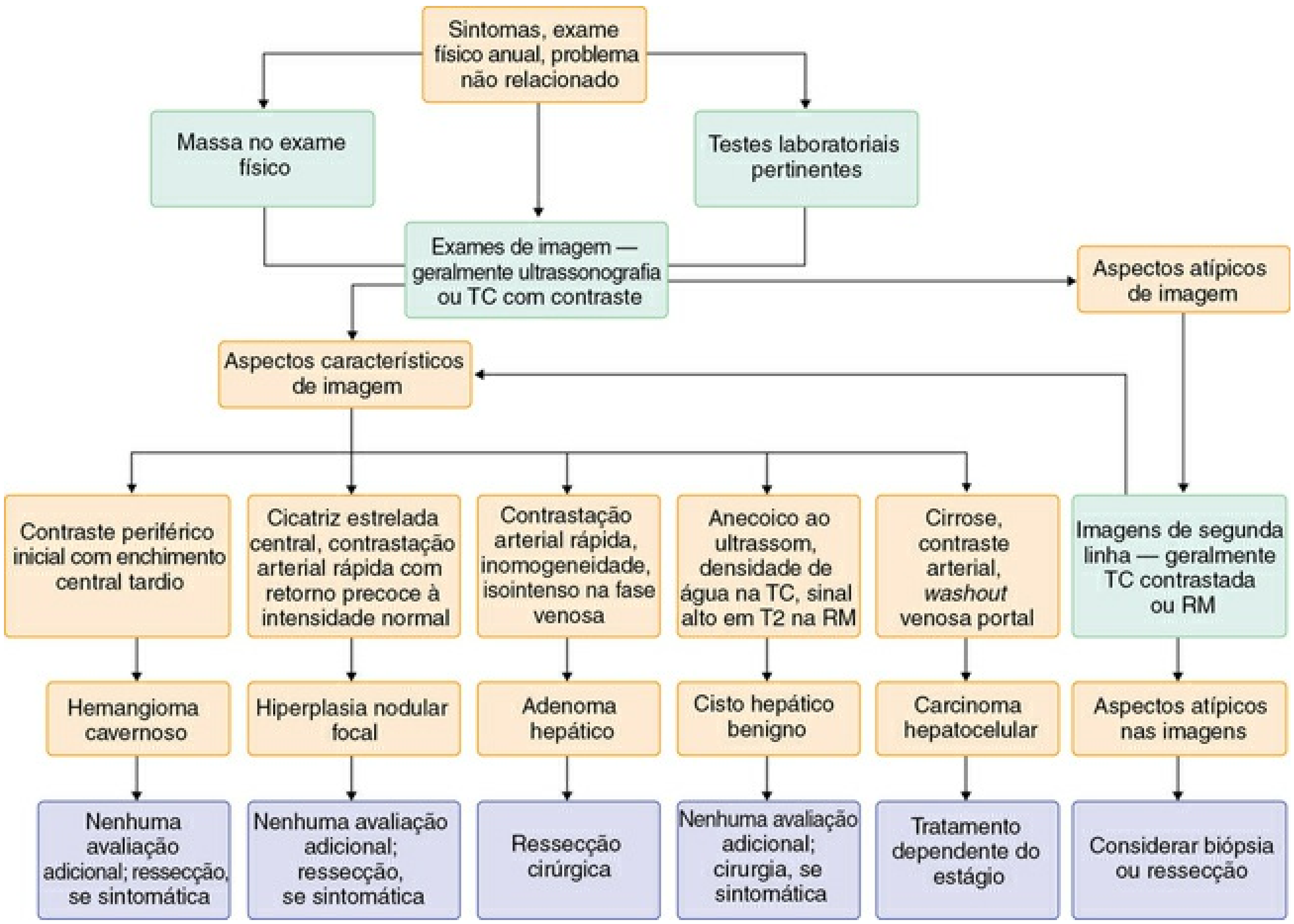

FIGURA 202-1 Abordagem na avaliação do paciente com uma lesão expansiva no fígado. Fluxograma mostrando um algoritmo para avaliação e tratamento de lesões expansivas comuns do fígado. TC = tomografia computadorizada; IRM = imagem por ressonância magnética.

Anamnese e Exame Físico

Em virtude do uso cada vez maior de técnicas de imagem para a avaliação de sintomas abdominais, muitas lesões expansivas do fígado são descobertas incidentalmente como achados de exames efetuados para avaliar doenças não hepáticas, como dor ou desconforto abdominais (Capítulo 134). O desconforto no quadrante superior direito frequentemente é inespecífico e inútil na avaliação de massas hepáticas. Não obstante, grandes massas do fígado podem distender a cápsula hepática e causar dor, a qual é ocasionalmente relatada no ombro direito. Os pacientes também podem se apresentar com episódios de dor aguda grave, que resulta de sangramento dentro de um adenoma hepático, um carcinoma hepatocelular primário ou do fígado que circunda a lesão. Os pacientes com doença maligna avançada e metástases em linfonodos regionais podem se apresentar com dor epigástrica.

Os pacientes com doença maligna do fígado, independentemente de ser primária ou metastática, frequentemente se apresentam com sintomas constitucionais, os quais incluem sudorese noturna, febre baixa, perda de peso não intencional, anorexia e

diarreia. Nos Estados Unidos, as lesões malignas mais comuns no fígado são metástases de outros cânceres primários, incluindo os cânceres de esôfago, estômago, cólon, pâncreas, mama, pulmão, neuroendócrino, rim, bexiga e pele. Os pacientes com carcinoma hepatocelular frequentemente têm sintomas relacionados com sua doença hepática subjacente, como fadiga por hepatite crônica ou ascite, peritonite bacteriana espontânea, sangramento de varizes ou encefalopatia hepática resultantes de cirrose com hipertensão porta. Os pacientes com colangiocarcinoma podem se apresentar com icterícia a partir de uma estenose dominante ou com episódios de colangite aguda no contexto de colangite esclerosante primária ou secundária (Capítulo 158).

Quando disponíveis, exames de imagem prévios do fígado podem ser úteis para determinar se uma lesão hepática é nova ou está aumentando. As características do paciente, incluindo idade, sexo, histórico de uso de anticoncepcional oral (associado a uma incidência aumentada de adenomas hepáticos), local de residência, histórico de viagens (relevante em casos de abscesso amebiano e cisto hidático), consumo de álcool e comorbidades (por exemplo, associação entre hepatite crônica ou cirrose hepática e carcinoma hepatocelular; associação entre colite ulcerativa ou colangite esclerosante primária e colangiocarcinoma), também podem proporcionar indícios para o diagnóstico.

No exame físico, os pacientes com doença hepática crônica tipicamente têm estigmas cutâneos (angiomas aracneiformes e eritema palmar), esplenomegalia e aumento bilobar do fígado ou hipertrofia do lobo caudado. Eles também podem ter um sopro abdominal em cima de um carcinoma hepatocelular muito vascularizado. Pacientes com doença metastática podem ter linfadenopatia periférica ou intra-abdominal e carcinomatose peritonial palpável. Icterícia, edema periférico e ascite são características inespecíficas que podem estar relacionadas com doença hepática benigna ou maligna.

Exames Laboratoriais

Estudos laboratoriais são frequentemente úteis na determinação da natureza de uma massa hepática ou de sua causa subjacente. As características laboratoriais de doença crônica do fígado incluem: trombocitopenia; níveis elevados de aminotransferases séricas (elevada em doença hepática inflamatória ativa ou doenças neoplásicas infiltrativas), fosfatase alcalina e bilirrubina (significativamente elevada na obstrução de ducto biliar por tumor biliar ou efeito de massa; Capítulo 149); baixos níveis de albumina sérica e tempo de protrombina elevado (anormal na doença hepática crônica). Marcadores virais (p. ex., HbS Ag e anti-HbS Ag, HBe Ag e anti-HBe Ag, DNA do vírus da hepatite B, anti-HCV e RNA do vírus da hepatite C), perfil de ferro e marcadores autoimunes (p. ex., anticorpo antimitocondrial, anticorpo antinuclear e anticorpo antimúsculo liso) frequentemente ajudam a determinar a causa da doença hepática crônica. Por fim, marcadores tumorais como a α-fetoproteína (AFP; carcinoma hepatocelular), CA 19-9 (colangiocarcinoma), antígeno carcinoembrionário (CEA, metástases colorretais ou colangiocarcinoma) e desidrogenase láctea (DHL, linfoma) têm variável sensibilidade e utilidade como testes de triagem, mas podem ser úteis para confirmar o diagnóstico ou predizer o prognóstico.

Tumores benignos comuns do fígado

Hemangioma Cavernoso

Epidemiologia

O hemangioma cavernoso, que é o tumor benigno do fígado mais comum, está presente em até 7% dos indivíduos em estudos de necropsia. Há uma predominância do sexo feminino de 1,5:1 a 5:1, e hemangiomas são mais comuns em mulheres multíparas. Os hemangiomas são multicêntricos em até 30% dos casos.

Manifestações clínicas

Os hemangiomas cavernosos são geralmente assintomáticos, embora grandes hemangiomas subcapsulares possam causar dor ou desconforto abdominal. Trombose de hemangioma gigante (> 10 cm) pode causar características sistêmicas de inflamação como febre, perda de peso e anemia.

Raramente, grandes hemangiomas são associados à síndrome de Kasabach-Merritt, que consiste em coagulação intravascular local ou disseminada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e aumento nos produtos de degradação da fibrina, geralmente em lactentes (Capítulo 178). A maioria dos hemangiomas cavernosos permanece estável com o passar do tempo e não ocorre transformação maligna. A ruptura de hemangiomas cavernosos é extremamente rara, considerando a alta prevalência de hemangiomas hepáticos.

Diagnóstico

Exames por Imagem

Os hemangiomas cavernosos hepáticos têm aspectos característicos nos exames de imagem. Na *ultrassonografia*, aparecem como lesões bem circunscritas, homogeneamente hiperecoicas, com margens lisas. Os hemangiomas também podem parecer hipoecoicos em fígados gordurosos. Aspectos atípicos incluem lesões hipoecoicas com uma orla hiperecoica fina ou uma borda grossa e limites ondulados.

Na *tomografia computadorizada (TC) multifásica contrastada dinâmica*, os hemangiomas são lesões hipoatenuadas em imagens sem contraste, com contraste nodular periférico durante a fase arterial e enchendo-se mais tarde na direção do centro da lesão. Na *ressonância magnética (RM) contrastada com gadolínio*, os hemangiomas aparecem como lesões homogêneas de baixa intensidade em imagens ponderadas em T1 e como lesões hiperintensas, nitidamente demarcadas, em imagens ponderadas em T2. Na fase arterial, ocorre contraste periférico e enchimento na direção do centro da lesão nas imagens tardias.

A *cintilografia com eritrócitos marcados com tecnécio-99m* é muito específica para hemangiomas. Ela mostra baixa perfusão nas imagens iniciais e alta concentração de

isótopo que enche completamente a lesão nas imagens tardias. Os hemangiomas maiores que são complicados por fibrose, trombose ou sangramento podem ter enchimento incompleto em estudos com contraste ou tecnécio-99m.

Como as características das imagens são frequentemente típicas, a biópsia raramente é necessária para confirmar o diagnóstico. A biópsia algumas vezes é útil para pequenas lesões indeterminadas e para lesões grandes com fibrose cicatricial e aspectos atípicos. O exame histológico mostra uma rede de espaços vasculares revestidos por células endoteliais e separados por estroma fino, fibroso. Os hemangiomas grandes podem ter áreas de trombose, cicatrização e calcificação.

Tratamento Rx

Observação é a conduta preferida para a maioria dos pacientes com hemangiomas assintomáticos. A enucleação cirúrgica ou ressecção anatômica é recomendada nos hemangiomas que causam dor significativa, aumentam com o tempo, são de diagnóstico incerto ou são associados à síndrome de Kasabach-Merritt. Raramente, o transplante de fígado tem sido usado para hemangiomas hepáticos maciços não ressecáveis, particularmente na presença da síndrome de Kasabach-Merritt.

Hiperplasia Nodular Focal

Definição

A hiperplasia nodular focal é uma reação benigna a uma malformação arterial congênita dentro do fígado. A lesão tipicamente consiste em uma cicatriz estrelada vascular com tecido conjuntivo, ductos biliares rodeados por hepatócitos proliferados e células de Kupffer separadas por septos fibrosos.

Epidemiologia

A hiperplasia nodular focal ocorre predominantemente em mulheres em idade reprodutiva. A relação com o uso de anticoncepcional oral é controversa; alguns estudos sugerem uma associação do uso de anticoncepcional a longo prazo com a hiperplasia nodular focal e com complicações como hemorragia ou infarto. Entretanto, a descontinuação do uso de anticoncepcional não leva à cura da hiperplasia nodular focal. Há uma predominância em mulheres de 2:1 a 4:1, e as lesões são tipicamente diagnosticadas em mulheres de 20 a 50 anos de idade. Hiperplasias nodulares focais são ocasionalmente múltiplas (10% a 20%) ou associadas a hemangiomas cavernosos (20%).

Manifestações clínicas

A maioria das hiperplasias nodulares focais é assintomática. Pacientes com lesões grandes ou subcapsulares podem se apresentar com desconforto ou massa abdominal. Diferentemente do adenoma hepático, a apresentação com dor abdominal aguda proveniente de sangramento ou necrose tumoral é bastante rara.

Diagnóstico

Na *ultrassonografia*, as hiperplasias nodulares focais podem ser hipoecoicas, hiperecoicas ou isoecoicas. As lesões são mais comumente hipoecoicas, exceto pela cicatriz central. A avaliação com Doppler frequentemente mostra fluxo sanguíneo no interior da cicatriz estrelada central.

Na *TC dinâmica*, as hiperplasias nodulares focais são isoatenuadas ou levemente hipoatenuadas em exames sem contraste. Observa-se rápida intensificação de contraste na fase arterial e perda rápida do contraste da lesão, de modo que ela se torna isointensa na fase venosa. Uma cicatriz central avascular é vista frequentemente, às vezes com uma artéria nutridora correndo para o meio da lesão.

Na *RM contrastada*, as lesões são isointensas em imagens ponderadas em T1 e permanecem isointensas ou são ligeiramente hiperintensas em imagens ponderadas em T2. A cicatriz central é hipointensa em imagens ponderadas em T1, mas hiperintensa em imagens ponderadas em T2. Como na TC contrastada, a intensificação rápida e intensa de contraste na fase arterial dissipa-se rapidamente. Tipicamente, a cicatriz central tem baixo sinal em imagens ponderadas em T1 e se intensifica com contraste.

A *cintilografia com coloide de enxofre-tecnécio-99m* é ocasionalmente usada para caracterizar hiperplasias nodulares focais. Captação hiperintensa ou isointensa ocorre em 50% a 70% das hiperplasias nodulares focais em virtude da captação pelas células de Kupffer. Em contrapartida, a maioria dos adenomas hepáticos não possui células de Kupffer e assim não capta coloide de enxofre-tecnécio-99m. Agentes de RM específicos para *células de Kupffer,* como ferumóxido, são captados pelas células de Kupffer e promovem uma importante perda de intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2 contrastadas com ferumóxido, o que pode ajudar a distinguir hiperplasia nodular focal de adenoma hepático e carcinoma hepatocelular.

O diagnóstico é normalmente feito por meio de estudos radiológicos, e biópsia é raramente necessária. Quando um diagnóstico histológico de hiperplasia nodular focal é necessário, uma biópsia por agulha grossa deve ser realizada, porque aspirados de agulha fina podem mostrar apenas hepatócitos aparentemente benignos tanto na hiperplasia nodular focal quanto no adenoma hepático. O exame histopatológico mostra um parênquima hepático benigno com ductos biliares em fibrose septal.

Tratamento Rx

A conduta com as hiperplasias nodulares focais assintomáticas com aspectos característicos em imagem ou biópsia é a observação, pois as lesões normalmente não aumentam, sangram ou sofrem transformação maligna. As pacientes não necessitam descontinuar o uso de anticoncepcional oral, porque nenhuma evidência convincente indica que a descontinuação leve à redução do tamanho das lesões. A ressecção cirúrgica é recomendada para lesões indeterminadas ou sintomáticas.

Adenoma Hepático

Epidemiologia

O adenoma hepático é um tumor benigno do fígado que ocorre predominantemente na terceira ou quarta década de vida. Há predominância feminina de 2:1 a 6:1, bem como forte associação com uso de anticoncepcional oral. O risco relativo de desenvolver adenoma hepático é de 2,5 após três a cinco anos de uso de anticoncepcional oral e de 25 a 40 após nove anos de uso, resultando em uma incidência de 4 por 100 mil *versus* 1 por milhão na população geral.

Fisiopatologia

Adenomas hepáticos também ocorrem em usuários de esteroides androgênicos, em um padrão familiar associado a diabetes melito, na síndrome do diabetes de início na maturidade do jovem e em pacientes com doença do armazenamento de glicogênio tipos 1A e 3 (Capítulo 214), hemocromatose (Capítulo 219) e acromegalia (Capítulo 231). Os adenomas são múltiplos em 20% dos casos, particularmente em pacientes com doença do armazenamento de glicogênio.

Manifestações clínicas

Os adenomas hepáticos são geralmente assintomáticos e são descobertos em estudos de imagem, mas os pacientes podem se apresentar com dor ou desconforto intermitente no abdome superior ou quadrante superior direito do abdome. Os adenomas também têm uma propensão à ruptura, com hemorragia intra-hepática e dor ou raramente hemoperitônio e choque. Podem diminuir de tamanho após a suspensão dos anticoncepcionais orais, mas tipicamente não o fazem e às vezes até aumentam de tamanho.

Diagnóstico

No *ultrassom*, os adenomas hepáticos podem ser homogêneos ou heterogêneos (por causa de hemorragia ou necrose dentro do tumor). Na *TC dinâmica*, os adenomas, como as hiperplasias nodulares focais, são isoatenuados em imagens sem contraste; com contraste intravenoso, mostram intensificação precoce e então se tornam rapidamente isoatenuados na fase venosa portal. Os adenomas são frequentemente hiperatenuados em fígados gordurosos. Os adenomas tipicamente têm limites bem definidos e não são lobulados. Aproximadamente 40% dos adenomas têm hemorragia intralesional com regiões heterogêneas de alta atenuação. Cerca de 5% dos adenomas mostram calcificações grosseiras dentro da lesão.

Na *RM contrastada*, os adenomas são hiperintensos ou isointensos em imagens ponderadas em T1 e ligeiramente hiperintensos em imagens ponderadas em T2. Eles mostram contraste precoce na fase arterial e se tornam isointensos nas imagens tardias.

A *cintilografia com coloide de enxofre-tecnécio-99m* mostra ausência de captação em 70% dos adenomas por causa da ausência de células de Kupffer. Globalmente, as características de imagem relativamente inespecíficas tornam difícil a diferenciação entre adenomas e outras lesões.

A *biópsia* é frequentemente necessária para o diagnóstico, mas existe risco significativo

de erro de diagnóstico na diferenciação entre adenomas hepáticos e hiperplasias nodulares focais, bem como risco potencial de hemorragia com biópsia por agulha grossa. O exame histológico mostra lâminas de hepatócitos bem diferenciados sem ductos biliares, septos fibrosos, tratos portais ou veias centrais. A maioria dos adenomas não contém células de Kupffer.

Tratamento e prognóstico

O tratamento do adenoma hepático geralmente consiste em ressecção cirúrgica por causa dos riscos de hemorragia (≤ 30% nos adenomas grandes) e transformação maligna (o risco exato é desconhecido). A ablação com radiofrequência é usada em pacientes com alto risco cirúrgico. Os anticoncepcionais orais devem ser descontinuados, e as pacientes devem evitar gravidez até que o adenoma seja ressecado, porque essas lesões muitas vezes crescem durante a gravidez. O risco de transformação maligna é pequeno, porém real.

Cistos Benignos do Fígado

Epidemiologia

Cistos hepáticos benignos ocorrem em aproximadamente 4% dos indivíduos. Há uma predominância feminina de 4:1, e a prevalência aumenta com a idade. Cistos hepáticos são frequentemente múltiplos e coexistem com outras lesões expansivas no fígado. As doenças hereditárias autossômicas dominante e recessiva dos rins policísticos (Capítulo 129) são ambas associadas ao desenvolvimento de múltiplos cistos no fígado. Os cistos hepáticos são revestidos por epitélio ductal biliar cuboide e são cheios de líquido isotônico. Os cistos são tipicamente assintomáticos, mas cistos grandes podem causar sintomas de compressão ou obstrução biliar. Hemorragia, infecção ou ruptura de cistos são raras.

Diagnóstico

A *ultrassonografia* é o melhor exame de imagem para confirmar a natureza cística das lesões, as quais são anecoicas e não mostram fluxo vascular no Doppler colorido ou dúplex. Os cistos demonstram transmissão de lado a lado e paredes posteriores bem definidas. Os cistos simples podem ter finos septos ecogênicos. Na *TC dinâmica*, aparecem como lesões com densidade de água. Na *RM contrastada*, os cistos são hiperintensos em imagens ponderadas em T2. Cistos pequenos podem ser difíceis de diferenciar de um hemangioma cavernoso ou outras lesões hepáticas pequenas na TC ou RM, por causa do efeito volumétrico do tecido adjacente. A biópsia tipicamente é desnecessária, em virtude dos achados clássicos nos exames de imagem.

Lesões por Infiltração ou Rarefação Focal de Gordura

Fisiopatologia

A infiltração gordurosa do fígado (Capítulo 155) é cada vez mais comum conforme as populações aumentam de peso no mundo todo. A infiltração gordurosa focal pode parecer uma massa em estudos de imagem, do mesmo modo que a rarefação focal em um fígado que está difusamente infiltrado por gordura. Patologias associadas à transformação gordurosa no fígado incluem obesidade, diabetes melito, alto consumo de álcool e estado nutricional alterado como resultado de quimioterapia.

Manifestações clínicas

Os pacientes com infiltração gordurosa focal são tipicamente assintomáticos. As lesões são, em geral, descobertas incidentalmente e às vezes são confundidas com massas mais nocivas.

Diagnóstico

O aspecto de imagem característico da infiltração gordurosa focal é que ela não deforma o parênquima hepático que a circunscreve, de modo que vasos normais, especialmente veias, podem ser vistos correndo através da lesão. A infiltração gordurosa focal geralmente ocorre junto à linha divisória da irrigação, como na região em torno do ligamento falciforme. A rarefação focal de gordura geralmente ocorre adjacente à fossa da vesícula biliar, em áreas subcapsulares, e na face posterior do segmento IV. Na ultrassonografia, a gordura geralmente é hiperecoica. Na TC dinâmica, o fígado gorduroso é hipodenso em comparação com o baço, mas não de densidade tão baixa quanto o tecido adiposo. Estruturas venosas podem ser vistas na lesão em estudos na fase venosa. Na RM contrastada, o fígado gorduroso é ocasionalmente hiperintenso em imagens ponderadas em T1 e T2. A redução de intensidade de sinal em imagens de gradiente fora de fase é diagnóstica de gordura focal.

A biópsia ocasionalmente é útil para excluir outras lesões. No exame histológico, áreas de infiltração gordurosa mostram células carregadas de gordura.

Tumores malignos primários do fígado e trato biliar

Carcinoma Hepatocelular

Epidemiologia

O carcinoma hepatocelular, terceira causa mais comum de morte por câncer no mundo todo, é responsável por cerca de 700 mil mortes anualmente. Há uma preponderância masculina de 2:1 a 4:1. O principal fator predisponente para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular é a cirrose hepática (Capítulo 156). Os fatores de risco para desenvolvimento de carcinoma hepatocelular incluem infecção crônica pelos vírus da hepatite B ou C (Capítulo 151), cirrose alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica (Capítulo 155), hemocromatose hereditária (Capítulo 219), deficiência de α_1-antitripsina (Capítulo 153), cirrose biliar primária (Capítulo 158) e hepatite autoimune (Capítulo 151).

O vírus da hepatite B quase sempre se integra ao DNA genômico do hospedeiro e pode levar ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular na ausência de cirrose. A disponibilidade de uma vacina eficaz contra hepatite B reduziu a incidência de carcinomas hepatocelulares relacionados com a hepatite B nas regiões de alta prevalência. A exposição crônica a aflatoxinas fúngicas na dieta aumenta significativamente o risco de carcinoma hepatocelular. Os fungos são ubíquos e invadem e crescem em cereais, legumes e amendoim quando são armazenados em condições de alta umidade e temperatura. As espécies fúngicas produtoras de aflatoxina, o *Aspergillus flavus* e o *Aspergillus parasiticus*, produzem pelo menos 13 tipos diferentes de aflatoxina, sendo a aflatoxina B1 a mais potente. Na maior parte do mundo, os grupos em crescimento mais rápido de pacientes com carcinoma hepatocelular incluem aqueles com infecção crônica pelo vírus da hepatite C. Mais de 90% dos indivíduos com o vírus da hepatite C desenvolvem infecção crônica, e até 20% dos pacientes com hepatite C crônica desenvolvem cirrose. O carcinoma hepatocelular então se desenvolverá em até 20% dos indivíduos com cirrose a partir do vírus da hepatite C crônica, a uma taxa de 2% a 6% ao ano. Mais recentemente, houve um aumento progressivo da doença hepática gordurosa não alcoólica relacionada com obesidade (Capítulo 155), a qual pode progredir para esteato-hepatite, cirrose (originalmente considerada de origem desconhecida ou "criptogênica") e carcinoma hepatocelular. Recentemente, demonstrou-se que o diabetes, também relacionado com obesidade, constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

Fisiopatologia

Como a maioria das demais doenças malignas, o carcinoma hepatocelular se desenvolve como resultado de uma combinação da ativação de vias oncogênicas celulares e anulação de vias supressoras tumorais. Lesões hepáticas crônicas resultantes de vírus, álcool e mecanismos metabólicos ou autoimunes levam a ciclos repetidos de morte, regeneração e reparação das células hepáticas, que em última análise levam à senescência prematura do fígado.

A senescência prematura do fígado é caracterizada por uma diminuição progressiva do comprimento das regiões teloméricas que protegem as extremidades dos cromossomos, com resultante desenvolvimento de instabilidades cromossômicas e genéticas que são reconhecidas por vias celulares de resposta ao estresse e que desencadeiam a apoptose das células senescentes, em um processo conhecido como *crise telomérica*. Em algumas células senescentes, a apoptose é evitada, e as células se tornam imortais, seja pela ativação do complexo da enzima telomerase celular, que mantém as extremidades dos telômeros, seja por mecanismos não dependentes de telomerase. Essas células imortais e geneticamente instáveis são então propensas ao desenvolvimento de alterações adicionais genéticas e epigenéticas que resultam no fenótipo canceroso de proliferação celular irrestrita, resistência à apoptose, migração e invasão celulares intensificadas e ativação da neoformação vascular (angiogênese).

Muitas vias oncogênicas normalmente têm atividades supressoras tumorais intrínsecas que limitam seus efeitos promotores do crescimento pró-carcinogênicos; durante a

carcinogênese, mutações ou alterações epigenéticas levam à perda da atividade supressora tumoral intrínseca das vias oncogênicas e resultam em proliferação celular irrestrita e no desenvolvimento secundário das outras características do fenótipo tumoral. Essa hipótese é bem ilustrada pelo fenômeno da mutação induzida pela aflatoxina no gene supressor tumoral p53. Durante o metabolismo da aflatoxina no fígado, é formado um intermediário denominado aflatoxina B1-8,9-exoepóxido, que interage com o DNA celular para mediar a formação de mutações específicas, mais frequentemente levando a uma translocação G-para-T no códon 249 do gene supressor tumoral *p53*. Essa mutação leva à perda da função supressora de tumores do p53. As vias oncogênicas que normalmente ativam o p53 e limitam a proliferação são deixadas sem seu "freio" natural da proliferação e resultam em uma maior tendência à carcinogênese. É bem sabido que a aflatoxina B1 tem um efeito sinérgico com o vírus da hepatite B no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular.

Outro conceito importante na patogênese das doenças malignas do fígado é o do desenvolvimento de doenças malignas dentro do compartimento das células-tronco epiteliais. As células ovais progenitoras dos canais de Hering no fígado são capazes de se diferenciar em ambas as linhagens hepática e biliar durante a regeneração hepática. O desenvolvimento de um fenótipo neoplásico dentro desse compartimento pode resultar na formação de células que subsequentemente maturarão parcialmente em células tumorais mais diferenciadas e levarão à formação de um clone "mãe" de células progenitoras mais imaturas e clones "filhos" de células mais maturas. A existência de um compartimento de células-tronco tumorais (Capítulo 185) tem implicações importantes para o desenvolvimento de terapia anticâncer, porque agentes que são ativos contra vias carcinogênicas nas células-filhas, mas não nos clones progenitores, podem ser capazes de suprimir ou cessar o crescimento tumoral, mas não serão curativos a menos que ataquem também vias dentro do compartimento de células-tronco tumorais.

A integração do vírus da hepatite B dentro do DNA genômico dos hepatócitos hospedeiros pode levar ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular na ausência de cirrose. Os mecanismos patogênicos incluem ativação de vias oncogênicas por meio da atividade de sequências intensificadoras do vírus da hepatite B e inativação mutacional de genes supressores tumorais por inserções. Certas proteínas codificadas pelos vírus da hepatite demonstraram ter efeitos oncogênicos; estas incluem a proteína X do vírus da hepatite B, uma variante carboxiterminal truncada da proteína S do vírus da hepatite B, a proteína do core do vírus da hepatite C e a proteína NS5A.

Moléculas e vias específicas supressoras tumorais e oncogênicas que se mostraram importantes na carcinogênese hepática incluem a via $p53/p21^{WAF1}$, a via $p16^{INK4a}$/CDK4/RB1/E2F, a via de sinalização Wnt/β catenina, o fator de crescimento transformador-α, o c-myc, o fator de transcrição NFκB, o fator I de crescimento semelhante à insulina/insulina e os receptores de tirosina quinases (fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento de hepatócitos e fator de crescimento de endotélio vascular) e os seus ativadores cascata abaixo.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes é assintomática, exceto para os sintomas de doença crônica do fígado no diagnóstico de câncer, porque a vigilância por ultrassom em pacientes de alto risco detecta o câncer em pacientes assintomáticos. Apresentação sintomática, como dor abdominal, geralmente sugere câncer em estágio avançado. Descompensação leve da cirrose pode ser observada a partir da substituição do tecido hepático em funcionamento com tumor. O início súbito de dor abdominal grave decorrente de hemorragia dentro da massa tumoral é uma apresentação rara. Os sinais no exame físico podem incluir uma massa hepática palpável e um sopro vascular sobre o tumor. Os carcinomas hepatocelulares ocasionalmente causam uma variedade de síndromes paraneoplásicas, incluindo hipoglicemia mediada por fatores de crescimento semelhantes à insulina, eritrocitose por geração de eritropoietina pelo tumor, hipercalcemia relacionada com a produção de um hormônio semelhante ao paratireóideo e diarreia aquosa proveniente da produção tumoral de peptídeo intestinal vasoativo e outros hormônios neuroendócrinos (Caps. 186 e 187).

Diagnóstico

Aproximadamente 80% a 90% dos carcinomas hepatocelulares ocorrem em um fígado cirrótico, de modo que o diagnóstico precoce da maioria dos carcinomas hepatocelulares depende de esforços rigorosos em manter exames periódicos de prevenção para pacientes com cirrose. A vigilância é normalmente feita por meio de ultrassom do fígado a cada seis meses em pacientes com qualquer causa de cirrose. Em pacientes com hepatite B crônica com maior risco de carcinoma hepatocelular (histórico familiar de carcinoma hepatocelular; carga viral elevada ou transaminases; africanos com mais de 20 anos de idade; homens asiáticos com mais de 40 anos de idade; mulheres asiáticas com mais de 50 anos de idade), a vigilância por meio do ultrassom é indicada mesmo em pacientes sem cirrose hepática. Quaisquer nódulos suspeitos encontrados pelo ultrassom são, então, examinados com estudos de imagem com contraste adicionais.

O nível sérico de AFP é um marcador tumoral específico para carcinoma hepatocelular. Um nível maior que 200 ng/ml tem uma especificidade de 95% a 100% para carcinoma hepatocelular, e lesões maiores que 2 cm com AFP maior que 200 ng/ml são diagnósticas para carcinoma hepatocelular; porém, ao valor de corte de 200 ng/ml, a sensibilidade da AFP é de apenas aproximadamente 20%. Portanto, o uso isolado da AFP para vigilância do carcinoma hepatocelular não é recomendado.

Estudos de imagem com contraste são modalidades diagnósticas de escolha, uma vez que nódulos suspeitos são detectados durante a vigilância. Em estudos de imagem contrastados, incluindo TC, RM, ultrassonografia e angiografia com contraste, os carcinomas hepatocelulares são caracterizados por contraste brilhante na fase arterial, seguido por perda de realce à medida que o contraste é removido da circulação arterial, e intensidade reduzida característica abaixo daquela do fígado circundante durante a fase portal, quando o fígado circundante é perfundido pelo contraste a uma intensidade mais alta que a do nódulo tumoral. Essa característica, chamada de *washout* (lavagem, remoção), é altamente específica dos carcinomas hepatocelulares que ocorrem no fígado cirrótico (Fig. 202-2). Em pacientes com cirrose, quase todos os carcinomas

hepatocelulares com 2 cm ou mais podem ser diagnosticados com segurança usando-se critérios de imagem não invasivos. Quando as lesões têm entre 1 e 2 cm em um fígado cirrótico, achados de imagem característicos devem estar presentes em dois estudos de imagem dinâmicos para diagnosticar o carcinoma hepatocelular.

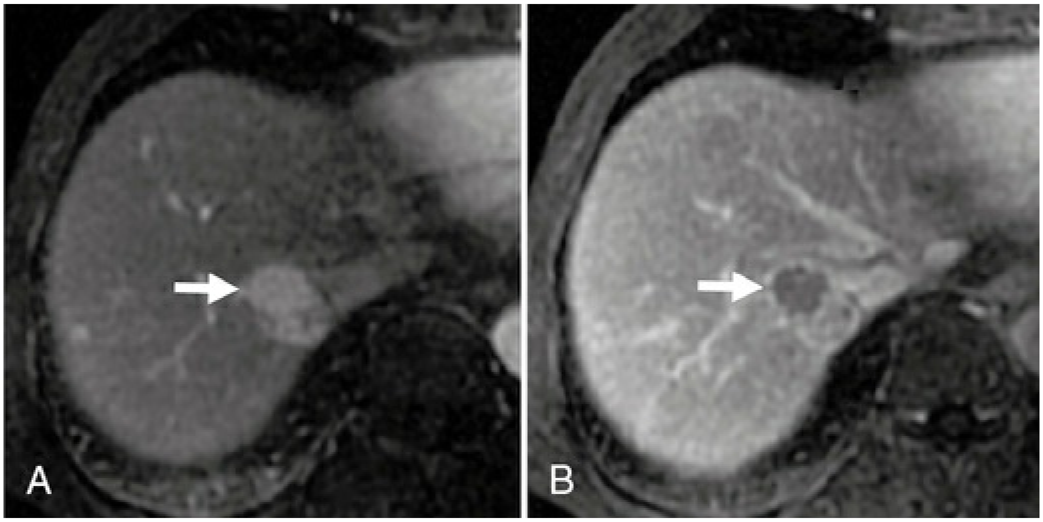

FIGURA 202-2 Carcinoma hepatocelular.
É apresentada uma imagem de ressonância magnética ponderada em T1 durante as fases (**A**) arterial e (**B**) portal após a administração de contraste de gadolínio intravenoso. O tumor (*setas*) mostra intensificação de contraste na fase arterial e *washout* na fase portal.

Lesões com menos de 1 cm devem ser rigorosamente acompanhadas em um intervalo de três a seis meses por até dois anos. Caso a lesão não se altere, o paciente pode retornar à vigilância de rotina.

O diagnóstico de pequenas lesões duvidosas em um fígado não cirrótico ou de quaisquer lesões no fígado cirrótico pode ser estabelecido por meio de biópsia por agulha. Entretanto, em virtude dos riscos pequenos, porém reais, de semeadura do tumor (0,5% a 2%), hemorragia e resultados falso-negativos da biópsia, muitos centros evitam a biópsia, especialmente em pacientes que podem ser candidatos a transplante hepático, e, em vez de confiarem nela, confiam nas características dos exames de imagem para o diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

Prevenção

A vacinação universal contra a hepatite B demonstrou reduzir a incidência de carcinoma hepatocelular.[1] Não há vacina disponível contra o vírus da hepatite C. Os indivíduos que têm respostas duradouras ao tratamento das hepatites B e C parecem ter um risco reduzido de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

Tratamento

Os pacientes que têm carcinoma hepatocelular em estágio inicial e que não têm disfunção hepática subjacente significativa podem ser tratados por ressecção cirúrgica. O transplante hepático (Capítulo 157) em pacientes que satisfazem os critérios de

Milão (uma lesão tumoral ≤ 5 cm ou duas a três lesões, cada uma ≤ 3 cm, sem nenhuma evidência de disseminação extra-hepática ou invasão vascular) oferece resultados de sobrevida a longo prazo semelhantes àqueles de pacientes que recebem transplante hepático por indicações não malignas. Em pacientes que não são candidatos a transplante hepático, a ablação local de pequenos tumores de até 3 a 4 cm é efetuada com injeção percutânea de etanol ou ablação com radiofrequência, que usa sondas com pequenas hastes que podem ser dispostas através do tumor e energizadas com corrente elétrica de alta frequência para produzir coagulação do tumor e de uma orla circundante de tecido benigno. Embora a ressecção cirúrgica e as terapias ablativas locais sejam tratamentos eficazes de pequenos carcinomas hepatocelulares, os pacientes com cirrose ainda têm um defeito molecular residual no fígado que os torna suscetíveis a tumores recorrentes, a uma taxa de aproximadamente 50% nos três anos que seguem a ressecção cirúrgica ou ablação local.

Os pacientes com tumores que não preenchem os critérios para ressecção cirúrgica, transplante hepático ou ablação local, mas ainda estão limitados ao fígado, são considerados como tendo doença em estágio intermediário. A doença em estágio intermediário é atualmente tratada usando-se quimioembolização transarterial com agentes quimioterápicos como doxorrubicina, mitomicina C e cisplatina, bem como partículas de polivinil álcool (Ivalon) ou partículas de gelatina absorvível (Gelfoam), às vezes combinadas com óleo de papoula iodado (Lipiodol ou Ethiodol). Estudos randomizados e metanálises confirmaram que a quimioembolização transarterial melhora a sobrevida dos pacientes com carcinoma hepatocelular em estágio intermediário.[2] A radioembolização com microesferas de vidro impregnadas de ítrio-90, que é uma alternativa à quimioembolização transarterial, pode ser usada em pacientes com trombose da veia porta porque, diferentemente das partículas de Ivalon ou Gelfoam usadas para quimioembolização, as microesferas de vidro de 20 a 30 μg usadas para radioembolização não ocluem o leito vascular arterial hepático. Entretanto, a radioembolização ainda não foi submetida a ensaios randomizados rigorosos.

O tratamento usando quimioterapia sistêmica é complicado pela presença de hepatopatia crônica subjacente e um risco significativamente aumentado de toxicidade medicamentosa. Os esforços atuais estão focalizados no uso de terapias direcionadas contra vias moleculares sabidamente envolvidas na hepatocarcinogênese, incluindo tirosina quinases e a via de sinalização Wnt. Sorafenib, 400 mg duas vezes ao dia, demonstrou aumentar a sobrevida média significativamente em pacientes com carcinoma hepatocelular em estágio avançado, normalmente desacelerando a progressão, mas sem induzir a remissão.[3] Recentemente, o sorafenib, 400 mg duas vezes ao dia, combinado com doxorrubicina, 60 mg/m^2 por via intravenosa a cada 21 dias, demonstrou ser superior à doxorrubicina isolada em prolongar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global entre pacientes com carcinoma hepatocelular avançado.[4]

Prognóstico

Os pacientes com doença incipiente que se submetem a transplante hepático têm um excelente prognóstico, com uma taxa de sobrevida em cinco anos de 70% a 80% e taxa de recorrência em cinco anos de 10% ou menos. Os pacientes que são inelegíveis para transplante de fígado e que se submetem a ressecção cirúrgica ou tratamento local por ablação com radiofrequência ou injeção percutânea de etanol também têm taxas relativamente altas de sobrevida em cinco anos de 50% a 70%; entretanto, como ainda têm um fígado cirrótico com predisposição a câncer, esses pacientes têm uma taxa de recorrência em três anos de aproximadamente 50%. Os pacientes com doença intermediária que são tratados com quimioembolização transarterial têm uma taxa de sobrevida em um ano de 50% a 80% e uma taxa de sobrevida em dois anos de 25% a 60%. A seleção apropriada de indivíduos com função hepática preservada é importante para alcançar os melhores resultados com a quimioembolização transarterial, porque ela pode diminuir a sobrevida ao induzir descompensação hepática. Os pacientes com doença em estágio avançado que atualmente são candidatos a estudos clínicos ou tratamento sintomático têm sobrevida mediana de apenas seis a oito meses e uma taxa de sobrevida em um ano de 10% a 30%.

Colangiocarcinoma

Epidemiologia

Embora a incidência global de cânceres biliares, ou colangiocarcinomas, seja relativamente baixa, esses tumores associam-se talvez a maior elevação na incidência do que qualquer outro câncer nas nações industrializadas ocidentais. A razão dessa tendência é desconhecida. A maioria dos colangiocarcinomas ocorre incidentalmente, mas os fatores de risco conhecidos para colangiocarcinoma incluem colangite esclerosante primária (Capítulo 158), que é frequentemente associada à doença intestinal inflamatória (Capítulo 143), cistos coledocianos congênitos ou outras anormalidades do trato biliar, colangiopatias asiáticas secundárias a infecções por trematódeos hepáticos e colangite bacteriana crônica secundária, que frequentemente ocorre em indivíduos que tiveram cálculos biliares intra-hepáticos ou anastomose bilioentérica prévia. Doença crônica do fígado proveniente de hepatite viral ou não viral está associada ao colangiocarcinoma, embora a força da associação seja menor do que em relação ao carcinoma hepatocelular.

Fisiopatologia

A patogênese do colangiocarcinoma não está bem compreendida. Os conceitos atuais sugerem que a inflamação biliar resulta em comprometimento dos mecanismos de reparação do DNA, com subsequente desenvolvimento de instabilidade genômica e câncer. Os genes em vias reconhecidas como comprometidas na carcinogênese biliar incluem *p53*, *K-ras*, *c-met*, *c-erbB2*, *mcl-1*, *Bcl-xl*, *p16*^{INK4a}, *p14*^{ARF}, *iNOS* e *IL-6*.

Manifestações clínicas

Os pacientes com colangiocarcinoma tipicamente se apresentam com icterícia indolor resultante da presença de estenose biliar hilar ou distal, ou com uma massa intra-hepática que causa dor abdominal, a qual pode ser relatada no ombro. Esses pacientes frequentemente têm prurido associado, fezes claras e urina escura. Sintomas inespecíficos, como perda de peso e febre baixa, também podem ocorrer.

Diagnóstico

Os colangiocarcinomas são classificados como intra-hepáticos ou extra-hepáticos com base na localização do tumor dentro da árvore biliar. O uso da RM com colangiorressonância oferece um meio não invasivo de aquisição de imagem do trato biliar obstruído antes de uma colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e possibilita que o endoscopista e o cirurgião planejem uma abordagem ótima para avaliação e terapia. Os pacientes com obstrução biliar unilateral frequentemente têm atrofia do lobo comprometido e hipertrofia compensadora do outro lobo do fígado, conhecidas como *complexo atrofia-hipertrofia* (Fig. 202-3). Em virtude da presença de um estroma fibroso denso em torno de um número relativamente escasso de elementos epiteliais glandulares malignos, em muitos colangiocarcinomas o exame citológico de escovados de estenoses malignas tem uma sensibilidade relativamente baixa, particularmente em cânceres iniciais candidatos a terapias bem-sucedidas. Entretanto, o exame de amostras de citologia de escovado biliar usando técnicas citológicas avançadas, como citometria de fluxo de DNA, análise de imagem digital e hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), com sondas de DNA para a detecção de polissomia cromossômica, melhorou a acurácia diagnóstica (Fig. 202-4). Essas técnicas podem ser aplicadas em pacientes com colangite esclerosante primária que se apresentam com uma nova estenose dominante ou deterioração clínica, para melhorar a detecção precoce de transformação maligna. Métodos endoscópicos avançados, como ultrassonografia endoscópica, ultrassonografia intraductal e coledocoscopia, também aperfeiçoam a visualização e caracterização de estenoses biliares e linfadenopatia metastática associada.

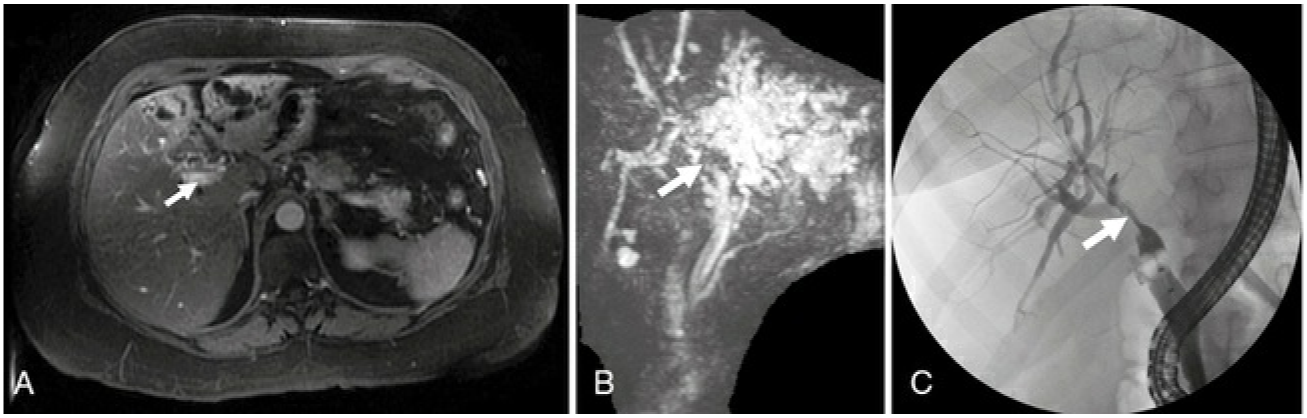

FIGURA 202-3 Colangiocarcinoma.
A, É apresentada uma imagem de ressonância magnética ponderada em T1 durante a fase arterial após a administração de gadolínio intravenoso. O tumor (*seta*) oclui o ducto hepático esquerdo, levando, assim, à dilatação acentuada do sistema biliar esquerdo e atrofia com realce de contraste intensificado do lobo esquerdo; o lobo direito do fígado mostra hipertrofia compensadora. Essa combinação de aspectos é chamada de *complexo atrofia-hipertrofia.* **B,** Ressonância magnética com colangiopancreatografia do mesmo paciente mostrando estenose do ducto hepático comum pelo colangiocarcinoma (*seta*) e sistema biliar esquerdo macroscopicamente dilatado. **C,** Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica mostrando enchimento do sistema biliar direito através do ducto hepático comum estreitado (*seta*); o sistema biliar esquerdo está completamente isolado e não é preenchido durante a injeção de contraste.

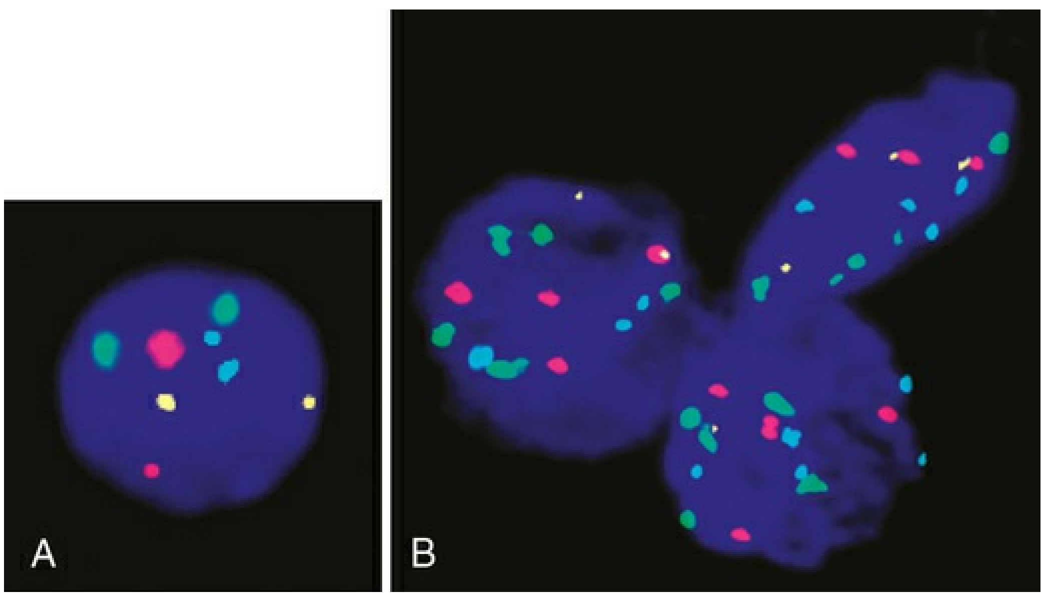

FIGURA 202-4 Hibridização *in situ* com fluorescência (FISH) para diagnóstico de malignidade em estenoses biliares.
Sondas de DNA fluorescentes para os centrômeros dos cromossomos 3 (vermelho), 7 (verde), 17 (aqua) e o *locus* p16 no cromossomo 9p21 (amarelo) são hibridizadas em espécimes de citologia de escova obtidos de estenoses biliares em colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. A célula diploide normal (**A**) tem duas cópias de cada uma das sondas; as células polissômicas malignas (**B**) têm, cada uma, múltiplas cópias dos cromossomos 3, 7 e 17.

O marcador CA-19-9 é um marcador tumoral comumente usado no colangiocarcinoma. Embora a sensibilidade seja pouca e a colestase e inflamação do trato biliar possam levar à falsa elevação, o CA-19-9 é uma ferramenta útil para ajudar na detecção de uma recidiva pós-tratamento e no acompanhamento de resposta terapêutica.

Tratamento

O prognóstico após o aparecimento do colangiocarcinoma é, em geral, ruim, porque o tumor é relativamente resistente à quimioterapia e com frequência provoca obstrução biliar, a qual é complicada por episódios de colangite bacteriana e disfunção hepática colestásica. O tratamento dos cânceres biliares depende da extensão do comprometimento da árvore biliar e da presença de doença extra-hepática.

Na doença limitada ao fígado e à árvore biliar, com estenoses malignas que não se estendem além da ramificação secundária dos ductos biliares intra-hepáticos direito ou esquerdo, o tratamento por ressecção cirúrgica resulta em uma taxa de sobrevida em cinco anos de aproximadamente 20% após ressecção bem-sucedida. Os pacientes com cânceres biliares distais sem disseminação a distância são geralmente tratados por ressecção da via biliar ou duodenopncreatectomia de Whipple.

Os pacientes com doença não ressecável são geralmente tratados por inserção paliativa de *stents* biliares de plástico ou metal. A drenagem biliar de aproximadamente 25% do volume total do fígado, usando o lobo menos afetado, é, em geral, suficiente para aliviar a colestase e reduzir o risco de episódios repetidos de colangite.

Quimioterapia e radiação adjuvantes, com laparotomia de estadiamento seguida por transplante de fígado em pacientes selecionados com colangiocarcinoma hilar inicial, resultaram em uma notável taxa de sobrevida em cinco anos de 80% nos pacientes que puderam completar o protocolo de tratamento. A terapia fotodinâmica com luz de *laser* de 630 nm, administrada usando-se uma fibra inserida através da estenose biliar após infusão intravenosa de um porfímero fotossensibilizante que é captado preferencialmente pelas células malignas, é capaz de preservar a via biliar pérvia e pode melhorar a sobrevida em pacientes com estenoses biliares malignas não ressecáveis.[5]

Em pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, câncer na vesícula biliar ou câncer ampular, constatou-se que a combinação da quimioterapia com cisplatina mais gemcitabina tem vantagem de sobrevida sem a adição de toxicidade substancial em comparação à gemcitabina isolada.[6]

Prognóstico

Pacientes elegíveis para transplante de fígado têm o melhor prognóstico, com uma taxa de sobrevida de cinco anos de cerca de 80%. Pacientes com ressecção curativa têm taxa de sobrevida de cinco anos de aproximadamente 20% a 40%. Em pacientes com doença não ressecável, *stent* biliar, terapia fotodinâmica e o uso de esquemas quimioterápicos, como gemcitabina e cisplatina, geralmente resultam em melhoras na sobrevida que são medidas apenas em meses.

Grau A

1. Chang, M. H., Shau, W. Y., Chen, C. J., et al. Hepatitis B vaccination and

hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA*. 2000; 284:3040–3042.

2. Llovet, J. M., Bruix, J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; 37:429–442.
3. Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359:378–390.
4. Abou-Alfa, G. K., Johnson, P., Knox, J. J., et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304:2154–2160.
5. Ortner, M. E., Caca, K., Berr, F., et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003; 125:1355–1363.
6. Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362:1273–1281.

Leituras sugeridas

Alves, R. C., Alves, D., Guz, B., et al. Advanced hepatocellular carcinoma: review of targeted molecular drugs. *Ann Hepatol*. 2011; 10:21–27. *Análise enfatizando o sorafenib.*

Burak, K. W., Kneteman, N. M. An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC): the Alberta HCC algorithm. *Can J Gastroenterol*. 2010; 24:643–650. *Recomendações sobre ressecção, técnicas ablativas, transplante de fígado, quimioembolização transarterial, radioembolização transarterial e sorafenib.*

Everhart, J. E., Ruhl, C. E. Burden of digestive diseases in the United States. Part III. Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009; 136:1134–1144. *Documenta a crescente incidência de carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma nos Estados Unidos durante os últimos 25 anos.*

Kim, J. H., Won, H. J., Shin, Y. M., et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196:W205–W209. *Uma abordagem para o controle do tumor local de colangiocarcinomas intra-hepáticos primários < 5 cm de diâmetro.*

Marrero, J. A., Feng, Z., Wang, Y., et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009; 137:110–118. *Visão geral da utilidade diagnóstica desses ensaios.*

Rahbari, N. N., Mehrabi, A., Mollberg, N. M., et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg*. 2011; 253:453–459. *Análise.*

Zografos, G. N., Farfaras, A., Zagouri, F., et al. Cholangiocarcinoma: principles and current trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011; 10:10–20. *Análise dos tratamentos cirúrgicos e clínicos.*

No Brasil

No Brasil, o hepatocarcinoma é uma neoplasia relativamente incomum, não figurando entre as dez mais incidentes. Sua taxa de incidência padronizada por 100.000 habitantes variou de 1,07 em Belém (1988) a 9,34 em Porto Alegre (1991) entre os homens. Nas mulheres, esta taxa variou de 0,28 em Belém (1988) a 7,04 em Goiânia (1990). Apesar disso, o hepatocarcinoma e as neoplasias das vias biliares em conjunto foram responsáveis por 4.682 mortes no Brasil no ano de 1999, ocupando a sétima posição no *ranking* das mortes por câncer. Dados epidemiológicos mais recentes não

estão disponíveis.

Bibliografia

Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf. Acessado em 01/05/2009.

Disponível em: http://www.inca.gov.br/atlas/. Acessado em 01/05/2009.

203

Tumores do rim, bexiga, ureteres e pelve renal

Dean F. Bajorin

Carcinoma de células renais

Definição

Os cânceres do rim são um grupo heterogêneo de neoplasias, cuja maioria é de origem epitelial e maligna. O carcinoma de células renais (CCR), classicamente denominado carcinoma de células claras ou hipernefroma, não é uma malignidade única. Em vez disso, o CCR consiste em um grupo de entidades distintas, cada uma com uma forte relação entre suas características morfológicas e genéticas. A Organização Mundial da Saúde reconhece essas diferenças biológicas e histológicas no sistema de classificação dos cânceres de rim (Tabela 203-1). O potencial metastático, que é dependente do subtipo histológico, varia desde os mais agressivos carcinomas de células claras convencionais (75% dos tumores totais, mas responsáveis por 90% das metástases) aos mais indolentes carcinomas papilíferos e cromófobos (20% do total, mas apenas 10% das metástases), até os oncocitomas benignos (5% de todos os tumores).

Tabela 203-1

Classificação das neoplasias de células renais

BENIGNOS	MALIGNOS
Oncocitoma	Carcinoma de células renais de células claras (convencional)
Adenoma papilífero (cromófilo)	Carcinoma de células renais papilífero (cromófilo)
Adenoma metanéfrico	Carcinoma de células renais cromófobo
Adenofibroma nefrogênico	Carcinoma de ducto coletor
	Carcinoma medular
	Carcinoma misto de células tubulares e fusiformes
	Carcinoma de células renais não classificado

Modificado de Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) e American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997;80:987-989.

Epidemiologia

Em 2009, as estimativas eram de mais de 49 mil novos casos e aproximadamente 11 mil mortes decorrentes de câncer renal nos EUA. Desde 1950 houve um aumento de 126% na incidência de câncer renal e de 36,5% na mortalidade anual. O aumento na incidência do CCR pode estar, em parte, relacionado com a detecção precoce como consequência da tomografia computadorizada (TC) e da imagem por ressonância magnética (IRM) do abdome motivadas por outras condições clínicas. A proporção de homens para mulheres é de aproximadamente 2:1 a 3:1, e a incidência é maior em afro-americanos e menor em descendentes de imigrantes asiáticos e pacíficos. A idade média ao diagnóstico é da sexta à sétima década de vida. Além da predisposição genética, os fatores de risco associados ao CCR incluem tabagismo, obesidade, hipertensão e o uso de diuréticos. O aumento no tabagismo tem sido associado ao maior risco tanto em homens quanto em mulheres. O risco pode diminuir após o abandono do fumo, mas isso requer cerca de 20 anos. As pessoas obesas têm risco aumentado de CCR, e o risco se eleva com o aumento do índice de massa corpórea. Embora haja risco elevado associado ao uso de diurético, essa associação é difícil de distinguir do risco aumentado associado à hipertensão. CCR é mais prevalente em pacientes com condições renais preexistentes, como doença de rins policísticos, rim em ferradura e insuficiência renal crônica dialítica.

Fisiopatologia

O novo sistema de classificação para o CCR possibilita uma melhor compreensão da célula de origem para os diversos subtipos e suas anormalidades cromossômicas (Tabela 203-2). O carcinoma de células claras clássico constitui aproximadamente 65% dos tumores e é considerado derivado do túbulo contorcido proximal. Ele é geralmente solitário e bem-circunscrito, com uma cor amarelo-dourada por causa do citoplasma lipídico abundante. Tumores de alto grau contêm menos lipídio e glicogênio. Cerca da metade dos tumores exibe um padrão de crescimento sólido ou acinar caracterizado por lâminas sólidas de células tumorais e acompanhado por uma rica rede vascular capilar. CCRs papilíferos representam aproximadamente 15% das neoplasias renais epiteliais primárias. Multifocalidade, seja lesões bilaterais ou no mesmo rim, está presente em 45% dos casos. A maioria desses tumores exibe um largo espectro morfológico, incluindo áreas papilíferas, papilífero-trabeculares e papilífero-sólidas; necrose associada é um achado comum. O padrão clássico é caracterizado por frondes papilíferas individualizadas revestidas por células epiteliais neoplásicas e contendo um cerne fibrovascular central, facilmente reconhecido no pequeno aumento. Esses tumores são divididos em lesões tipo 1 e tipo 2, com base em aspectos citológicos e diferenças genéticas. Os cânceres renais cromófobos constituem 5% dos tumores epiteliais renais. Caracteristicamente, esses tumores são solitários e individualizados, mas não encapsulados. A histologia típica consiste em grandes células, arredondadas a poligonais, com limites celulares bem-definidos e citoplasma basófilo pálido, misturadas a uma população menor de células poligonais com citoplasma eosinofílico. Esses tumores podem ser bem grandes ao diagnóstico, com relatos de tumores ressecáveis de 23 cm.

Tabela 203-2

Subtipos histológicos, genéticas e síndromes

SUBTIPO HISTOLÓGICO	%	PRINCIPAIS DEFEITOS GENÉTICOS/MOLECULARES	OUTROS DEFEITOS GENÉTICOS/MOLECULARES	SÍNDROMES ASSOCIADAS
Convencional (célula clara)	75	LOH* 3p Mutação de 3p25 (VHL)	Mutação +5q, −8p, −9p, −14q *p53*, c-*erB-1* expressão do oncogene	VHL CCR hereditário
Papilífero 1	5	Mutação do gene c-*Met* 7q31	Trissomia 7, 12, 16 e 17; −Y, +7, +17	CCR papilífero hereditário
Papilífero 2	10	Fumerato hidratase 1q42	Trissomia 7, 12, 16, 17, 20; −1p, −3p, −9p, −Y, +5q	CCR leiomiomatose hereditário
Cromófobo	5	Birt-Hogg-Dubé 17p11	Mutação −1p, −2p, −6p, −13q, 21q, −Y *p53*	Birt-Hogg-Dubé
Oncocitoma	5	Birt-Hogg-Dubé 17p11	Rearranjo −1, −Y, 11q	Oncocitoma familiar Birt-Hogg-Dubé
Ducto coletor	0,4	−18, −Y	−1q, −6p, −8p, −11, −13q, −21q c-*erB-1* expressão do oncogene	Carcinoma medular renal

LOH = perda de heterozigosidade; CCR = carcinoma de células renais; VHL = doença de von Hippel-Lindau.

Modificado de Zambrano NR. Histopathology and molecular genetics of renal tumors *J Urol*. 1999;162:1246-1258; e Klatte T, Pantuck AJ, Said JW, et al. Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15:1162-1169.

O carcinoma de células claras é caracterizado pela perda de material genético do braço curto do cromossomo 3 (3p) e mutações no gene von Hippel-Lindau (*VHL*). Em pacientes com doença de von Hippel-Lindau, essas perdas e mutações ocorrem em praticamente todos os casos. Os tumores esporádicos mais comuns também têm mutações somáticas ou hipermetilação na mesma região em aproximadamente 75% a 80% dos casos. Os tumores de células claras convencionais têm uma mutação no gene *VHL*, que é inativada por uma mutação pontual ou por silenciamento epigenético do gene por metilação do promotor. A perda de genes do *VHL*, responsável pela ubiquitinação e degradação do fator induzível por hipoxia (*HIF*), leva a um aumento da taxa de regulação dos genes responsivos a HIF que são responsáveis por angiogênese e crescimento celular. Dois desses genes regulados para cima são o fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGF*) e o fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*), que são fatores angiogênicos considerados indutores da neovascularização observada tanto no câncer de células claras primárias quanto no metastático. Pacientes com síndrome VHL mais comumente desenvolvem tumores em idade mais precoce e frequentemente têm tumores múltiplos. Outros tumores associados à síndrome incluem hemangioblastomas do sistema nervoso central (Capítulo 195), tumores neuroendócrinos pancreáticos (Capítulo 201), feocromocitomas, angiomas retinianos e cistadenomas epididimais.

A maioria dos CCRs papilíferos esporádicos é caracterizada por trissomia dos cromossomos 7 e 17, bem como por perda do cromossomo Y. Câncer renal papilífero hereditário é resultado de mutações germinativas e ativação do proto-oncogene *MET*, que é localizado no cromossomo 7p. Essas células têm receptores de fator de crescimento de

hepatócito aberrantes, que são incapazes de desativar após ligação do fator de crescimento. Amplificações somáticas do gene *MET* também foram encontradas em cerca de 10% dos casos de câncer renal papilífero esporádico. A síndrome de leiomiomatose e cânceres renais papilíferos hereditários são associados ao gene da fumarato hidratase. A síndrome de Birt-Hogg-Dubé é um distúrbio raro predominantemente associado a cânceres renais cromófobos, no qual, porém, tumores de células claras e tumores cromófobos e oncocíticos podem se desenvolver. O gene associado à síndrome de Birt-Hogg-Dubé foi mapeado no 17p e expressa uma nova proteína, foliculina, cuja função ainda não está caracterizada. CCRs cromófobos têm perda genética nos cromossomos 1 e Y, bem como perdas cromossômicas combinadas afetando os cromossomos 1, 6, 10, 13, 17 e 21.

Manifestações clínicas

Embora o CCR tenha alta propensão ao desenvolvimento de metástases e tenha síndromes paraneoplásicas associadas, a maioria é assintomática à apresentação. Historicamente, o tumor do CCR foi caracterizado pela tríade de apresentação de hematúria, uma massa palpável e dor em até 10% dos pacientes. Entretanto, houve migração para a detecção dos tumores em estágio mais inicial com o maior uso de métodos de imagem abdominal para condições médicas não relacionadas. Até 48% dos tumores podem ser descobertos dessa maneira, e menos de 5% dos pacientes agora têm massa palpável quando da apresentação. Os sintomas mais comuns na apresentação são anemia, perda de peso, mal-estar e anorexia (Tabela 203-3). A presença desses sintomas foi associada a menor sobrevida livre da doença após a nefrectomia. Os pacientes apresentando-se com CCR frequentemente têm síndromes paraneoplásicas associadas. Hipercalcemia (Capítulo 186) é observada em aproximadamente 20% dos pacientes e pode ser ocasionada pela secreção de hormônio paratireóideo, peptídeo símile ao hormônio paratireóideo e interleucina-6, que demonstrou estimular a reabsorção óssea osteoclástica. Outras síndromes associadas incluem hipertensão, eritrocitose (pela produção de eritropoietina ectópica) e a rara síndrome de Stauffer, que é a presença de disfunção do fígado sem a presença de metástases hepáticas; a disfunção hepática se resolve após a ressecção cirúrgica do tumor.

Tabela 203-3

Sintomas e sinais de apresentação do carcinoma de células renais (doença localizada e metastática)

Anemia	52%
Disfunção hepática	32%
Perda de peso	23%
Hipoalbuminemia	20%
Mal-estar	19%
Hipercalcemia	13%
Anorexia	11%
Trombocitose	9%
Sudorese noturna	8%
Febre	8%
Eritrocitose	4%
Hipertensão	3%
Calafrios	3%

Modificado de Kim HI, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003;170:1742-1746.

Diagnóstico

A avaliação completa dos pacientes com suspeita de CCR deve incluir um hemograma completo, perfil bioquímico, cintilografia do esqueleto e TC de tórax, abdome e pelve. A TC é o método mais confiável para detectar e estadiar o CCR. A TC ideal para massas renais pode ser dividida em quatro fases, incluindo as imagens pré-contraste, a fase arterial (cerca de 25 segundos após a injeção), a fase nefrográfica (cerca de 90 segundos após o início da injeção) e a fase excretora. As fases mais importantes para visualizar tumores renais são as imagens pré-contraste e nefrográfica, porque as lesões renais aparecem com baixa densidade em contraste com o parênquima renal uniformemente contrastado. A fase arterial é útil para identificar artérias renais e pequenas massas hipervasculares. A fase excretora ajuda na avaliação do sistema coletor e pelve renal. A TC também é útil na detecção de metástases regionais, e a imagem por TC tridimensional agora é possível em casos nos quais se planeja "cirurgia poupadora de néfrons" ou nefrectomia parcial. O uso adicional de ultrassonografia e RNM pode ajudar a distinguir lesões benignas de lesões malignas do rim e a planejar o tratamento. Ultrassonografia é usada ao se distinguir cistos de lesões sólidas. A IRM tem a vantagem de visualizar tumores em pacientes com má função renal, nos quais contraste intravenoso pode estar contraindicado. A IRM também é útil para delinear quaisquer trombos que possam estar se estendendo para a veia renal ou a veia cava inferior, e a angiografia por ressonância magnética pode ser usada para determinar o número e a localização das artérias renais

em pacientes que são candidatos à nefrectomia parcial. Uma vez completada a avaliação, o estágio clínico é avaliado com o uso do sistema TNM (tumor, linfonodo, metástase) (Tabela 203-4).

Tabela 203-4

Estadiamento tnm do carcinoma de células renais

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO TUMOR, LINFONODOS E METÁSTASES	
TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor de 7 cm ou menos na maior dimensão, limitado ao rim
T1a	Tumor de 4 cm ou menos na maior dimensão, limitado ao rim
T1b	Tumor maior que 4 cm, mas com não mais que 7 cm na maior dimensão, limitado ao rim
T2	Tumor maior que 7 cm na maior dimensão, limitado ao rim
T2a	Tumor maior que 7 cm, mas com não mais que ou igual a 10 cm na maior dimensão, limitado ao rim
T2b	Tumor maior que 10 cm, limitado ao rim
T3	Tumor se estende para dentro das grandes veias ou dos tecidos perinéfricos, mas não adentra a glândula suprarrenal ipsilateral nem além da fáscia de Gerota
T3a	Tumor se estende macroscopicamente para dentro da veia renal ou seus ramos segmentares (que contêm músculos), ou tumor invade a gordura do seio renal e/ou perirrenal, mas não além da fáscia de Gerota
T3b	Tumor se estende macroscopicamente para dentro da veia cava abaixo do diafragma
T3c	Tumor se estende macroscopicamente para dentro da veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
T4	Tumor invade além da fáscia de Gerota (incluindo a extensão contígua para dentro da glândula suprarrenal ipsilateral)
Linfonodos Regionais (N)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo(s) regional(is)
Metástase Distante (M)	
MX	A metástase distante não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase distante
M1	Metástase distante
AGRUPAMENTOS DOS ESTÁGIOS	
Estágio I	T1, N0, M0
Estágio II	T2, N0, M0
Estágio III	T1 ou T2, N1, M0
	T3, N0 ou N1, M0
Estágio IV	T4, Qualquer N, M0
	Qualquer T, Qualquer N, M1

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

Tratamento Rx

Doença Localizada

O padrão histórico de tratamento dos pacientes com CCR é nefrectomia radical. Os cânceres renais rotineiramente selecionados para nefrectomia radical incluem tumores grandes e localizados centralmente que substituíram efetivamente a maior parte do parênquima renal normal, tumores associados à adenopatia regional (de etiologia benigna ou maligna), tumores com extensão para a veia cava ou átrio direito e mesmo aqueles nos quais a doença metastática é evidente. A nefrectomia pode ser executada por meio de uma incisão no flanco, transperitonial ou transtorácica. A glândula suprarrenal ipsilateral também é removida, mas dissecção dos linfonodos regionais é opcional e controversa. A crescente porcentagem de tumores pequenos resultou em redução correspondente em pacientes submetidos à nefrectomia radical. A nefrectomia parcial para tumores de 7 cm ou menores oferece taxas de controle do tumor local e sobrevida semelhantes às da nefrectomia, porém também reduz o risco de insuficiência renal com o passar do tempo. A nefrectomia parcial é adicionalmente suportada pelo fato de que aproximadamente 35% dos tumores corticais renais são carcinomas papilíferos ou cromófobos indolentes. A nefrectomia laparoscópica oferece alternativa minimamente invasiva à nefrectomia radical clássica. Tanto a abordagem aberta quanto a laparoscópica podem ser utilizadas para a nefrectomia parcial para controle da doença e preservação da função renal.

Os CCRs são resistentes à radioterapia e à quimioterapia tradicional. Nenhuma é empregada no contexto cirúrgico neoadjuvante ou adjuvante. Imunoterapia com interferon e interleucina-2, usada no tratamento da doença metastática, não apresentou benefício no contexto adjuvante após a nefrectomia.

Doença Metastática

Cerca de 30% dos pacientes com CCR apresentam-se já com doença metastática, e 20% a 30% adicionais dos pacientes com tumores primários ressecados cirurgicamente recidivam com metástases. Complicações da doença metastática incluem dor proveniente de tumor primário não ressecável ou de metástases esqueléticas. A radioterapia é frequentemente utilizada na paliação de metástases ósseas e em pacientes com múltiplas metástases cerebrais. A nefrectomia paliativa é, às vezes, empregada para propiciar alívio sintomático da dor. A ressecção cirúrgica do tumor primário é considerada um esteio do tratamento, mesmo em pacientes com doença metastática, e tem demonstrado estender a sobrevida nesses pacientes.[1] A ressecção cirúrgica dos locais metastáticos da doença (isto é, "metastasectomia") também pode estender a sobrevida e até mesmo curar um subgrupo de pacientes. Os pacientes que mais se beneficiam da ressecção cirúrgica da doença metastática são aqueles com intervalo livre de doença maior que um ano, aqueles com local único de metástase e aqueles com metástase no pulmão. Sobrevida a longo prazo foi observada quando o local único de ressecção foi o pulmão (até 45%) e mesmo o cérebro (até 20%). CCR é resistente à maioria dos agentes de quimioterapia convencionais, com respostas sendo vistas em menos de 10% dos pacientes.

Imunoterapia com interleucina-2 ou interferon-α (Capítulo 35) tem sido o

tratamento histórico para pacientes com doença metastática. A interleucina-2 intravenosa em alta dose, um tratamento potencialmente curativo, exige contexto dedicado de internação por causa das toxicidades graves associadas a essa terapia, incluindo hipotensão, edema pulmonar, insuficiência renal e alterações do sistema nervoso central. Entretanto, a maioria das toxicidades é reversível. Respostas completas ou parciais são vistas em aproximadamente 15% a 20% dos pacientes, e cerca de 4% dos pacientes obtêm sobrevida livre de doença a longo prazo. A terapia com interferon-α, que é administrada como três a cinco injeções subcutâneas por semana, é menos tóxica que a interleucina-2 e tem taxa geral de resposta de aproximadamente 15%, porém o número de pacientes atingindo uma resposta completa e sobrevida a longo prazo é substancialmente menor do que aquele visto com a interleucina-2. As toxicidades reversíveis do tratamento com interferon-α incluem sintomas similares aos da gripe, como febre, calafrios, mialgias, mielossupressão leve e disfunção hepática leve.

CCR tem sido um candidato ideal para o desenvolvimento de novas terapias “direcionadas”, explorando os efeitos decorrentes das mutações de *VHL*. Estudos randomizados demonstraram o benefício dos inibidores da tirosina quinase (TKIs), como o sunitinibe e sorafenibe, que bloqueiam as ações do *VEGF* e PDGF, e bevacizumabe, um anticorpo que bloqueia o receptor do fator de crescimento endotelial. Demonstrou-se que o sunitinibe é superior ao interferon como terapia inicial, sendo agora um padrão de tratamento.[2] Os efeitos colaterais comuns incluem fadiga, diarreia, hipertensão e síndrome mão-pé, uma condição em que bolhas aparecem em áreas de contato. A adição de bevacizumabe ao interferon é superior ao interferon isolado, e essa combinação também foi aprovada para o tratamento de primeira linha. Efeitos colaterais incluem hipertensão e aumento do risco de sangramento.[3] Constatou-se que o sorafenibe é superior ao placebo em pacientes cuja doença progrediu após a terapia com citocina. Os efeitos colaterais são semelhantes aos do sunitinibe. Duas novas drogas ativas no CCR visam ao alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) e também foram aprovadas para tratamento. Tensirolimo, um inibidor intravenoso da mTOR, melhora a sobrevida dos pacientes com doença não tratada de prognóstico desfavorável (aqueles com três ou mais fatores de risco; ver adiante).[4] Everolimo, um inibidor de mTOR oral, melhora os resultados de pacientes que foram previamente tratados com sunitinibe, sorafenibe ou bevacizumabe.[5] Efeitos colaterais comuns incluem fadiga, erupções cutâneas e feridas na boca.

Prognóstico

As taxas de sobrevida em tumores corticais renais não metastáticos ressecados variam entre 60% e 100%, dependendo do modo de apresentação, histologia, tamanho e estágio patológico do tumor (E-Fig. 203-1). O prognóstico reduz consideravelmente para os pacientes com doença mais avançada, com sobrevida a longo prazo sendo vista em apenas 20% dos pacientes estágio III e em 5% ou menos dos pacientes estágio IV. Dentre os subtipos histológicos mais comuns de CCR, o prognóstico do carcinoma de células

claras é menos favorável que o do CCR papilífero; o CCR cromófobo é o mais favorável. Nos pacientes com doença metastática, cinco aspectos clínicos associados a sobrevida mais curta são baixa condição de desempenho, alto nível de desidrogenase láctica (DHL), baixo nível de hemoglobina, alto nível de cálcio e ausência de nefrectomia prévia. Três grupos foram definidos usando os dados de sobrevida de pacientes tratados com imunoterapia: favorável (sem fatores de risco), com sobrevida mediana de 20 meses; intermediário (um ou dois fatores de risco), com sobrevida mediana de 10 meses; e desfavorável (três ou mais fatores de risco), com sobrevida mediana de quatro meses. Tratamento de imunoterapia de pacientes e ressecção cirúrgica de metástases podem resultar na sobrevida a longo prazo de pequena porcentagem de pacientes com CCR. Novas drogas específicas, um resultado direto da maior compreensão da biologia do CCR, são agora o padrão de tratamento para pacientes com doença metastática.

Câncer da bexiga

Definição

Um espectro de tumores surge do revestimento urotelial da bexiga, pelve renal, ureteres e uretra, do qual o carcinoma de células transicionais é o mais comum. A maioria dos tumores se origina na bexiga, com uma minoria originando-se nos tratos superiores (pelves renais e ureteres) e ainda menos na uretra proximal. Embora os cânceres de células transicionais tenham uma história natural variável, eles têm uma tendência à multifocalidade, altas taxas de recorrência e progressão para estágios patológicos mais altos. Esses tumores são geralmente agrupados em três categorias amplas de doença superficial, musculoinvasiva e metastática, cada uma das quais difere em comportamento clínico, prognóstico e tratamento primário. Nos tumores superficiais, o objetivo é prevenir recorrências e progressão para um estágio mais avançado. Na doença musculoinvasiva, o desafio médico é integrar modalidades de cirurgia, quimioterapia e radioterapia para otimizar a cura e minimizar a morbidade. Para a doença metastática, a quimioterapia é usada para paliação dos sintomas da maioria dos pacientes, porém há um subgrupo de pacientes nos quais a quimioterapia combinada pode resultar em sobrevida a longo prazo. Durante os últimos 30 anos, aperfeiçoamentos no diagnóstico, tratamento e terapias resultaram em taxa de sobrevida de cinco anos que aumentou de 73% no período de 1974 a 1976 para 82% para aqueles pacientes diagnosticados entre 1998 e 2001.

Epidemiologia

Estima-se que mais de 68 mil novos casos de câncer de bexiga foram diagnosticados em 2008, dos quais 14 mil sucumbiriam à doença. A proporção de homens para mulheres de 3:1 é semelhante em todos os grupos raciais, tornando essa doença o quarto câncer mais comum em homens e o nono em mulheres. A incidência combinada de câncer da bexiga em homens e mulheres permaneceu estável de 1986 a 2001, depois de se elevar 0,7% por ano de 1975 a 1986, enquanto a taxa de mortes por câncer de bexiga continua a declinar.

Câncer de bexiga é duas vezes mais prevalente em brancos que em afro-americanos e é menos frequentemente observado em asiáticos. A idade média ao diagnóstico é de aproximadamente 70 anos, e a doença raramente é diagnosticada antes da idade de 40 anos.

Admite-se que os carcinógenos (ou seus metabólitos) implicados na carcinogênese do câncer da bexiga são excretados pela urina, em que eles podem atuar diretamente sobre o revestimento urotelial. O período de latência desde a exposição inicial até o desenvolvimento do câncer é de quase 20 anos, tornando difícil estabelecer uma relação de causa e efeito definitiva entre um possível carcinógeno e o desenvolvimento da doença. O tabagismo, que é o principal fator de risco de câncer de bexiga, é considerado como contribuinte para 48% dos cânceres em homens e 28% em mulheres. Uma duração mais longa de exposição é associada a risco mais alto do que a exposição mais intensa (em cigarros por dia) durante um período mais curto. Globalmente, os fumantes têm risco relativo duas a quatro vezes maior de desenvolver câncer de bexiga que os não fumantes. O tabagismo está associado à atipia celular do urotélio; indivíduos que nunca fumaram apresentam atipia em apenas 4% dos casos, diferentemente da incidência de 50% de atipia em fumantes.

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, como 2-naftilamina, 4-aminobifenil e benzidina e benzeno ou exaustão de gases de combustão são associados a risco aumentado de câncer de bexiga. As ocupações descritas como associadas a maior risco incluem o trabalho com alumínio, limpeza a seco, fabricação de conservantes e bifenis policlorados, além de aplicação de pesticidas. Arilaminas, também implicadas em carcinogênese, são metabolicamente ativadas a compostos eletrofílicos por *N*-hidroxilação no fígado pelo citocromo P-450 IA2 e destoxificados por *N*-acetilação; estudos sugerem que os indivíduos com fenótipo oxidante rápido e acetilador lento estão em mais alto risco. Pacientes com ocupações associadas à exposição mais alta a arilaminas, como as dos trabalhadores nas indústrias de corantes, borracha e couro, oferecem mais alto risco ao desenvolvimento de câncer da bexiga. Infecção por *Schistosoma haematobium* aumenta a formação de compostos carcinogênicos *N*-nitrosos e resulta em risco aumentado de carcinoma de células escamosas e de células transicionais da bexiga. Uma associação foi observada entre carcinoma de células escamosas (mas não tumores de células transicionais) e a presença de infecções crônicas do trato urinário em pacientes paraplégicos e aqueles com cálculos vesicais crônicos e cateter de Foley de demora. O agente quimioterápico ciclofosfamida pode aumentar nove vezes o risco de câncer da bexiga, e compostos contendo fenacetina foram implicados no desenvolvimento de tumores da pelve renal e ureter.

Fisiopatologia

Tumores uroteliais podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do trato urinário, incluindo pelve renal, ureteres, bexiga e uretra. Mais de 90% dos tumores se originam na bexiga, 8%, na pelve renal e os 2% restantes, no ureter e na uretra. Carcinomas de células transicionais constituem 90% a 95% dos tumores uroteliais; tumores de células escamosas (queratinizadas) (3%), adenocarcinomas (2%) e tumores de pequenas células

(1%) representam o restante. Tumores de histologia mista, consistindo-se predominantemente em carcinoma de células transicionais com áreas de elementos escamosos, adenocarcinomatosos ou neuroendócrinos, são observados frequentemente. Tumores de células escamosas são mais comuns na uretra distal, e adenocarcinomas ocorrem no vestígio embrionário do úraco na cúpula da bexiga e em tecidos periuretrais. Em regiões endêmicas de infecções por *S. haematobium* (Capítulo 363) (como o Egito), 40% dos tumores são carcinomas de células escamosas. Tumores raros da bexiga incluem linfoma, sarcoma e melanoma.

A maioria (70% a 80%) dos cânceres de bexiga recém-detectados é classificada como tumores superficiais e inclui tumores papilíferos exofíticos limitados à mucosa (Ta), tumores invadindo a lâmina própria (T1) e carcinoma *in situ* (CIS, também chamado Tis). Tumores superficiais da bexiga são normalmente graduados de acordo com o sistema de graduação da Organização Mundial da Saúde/Sociedade Internacional de Patologia Urológica (WHO/ISUP, na sigla em inglês) como de alto ou baixo grau. Se o sistema de graduação for especificado, um sistema numérico pode ser usado: bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), pouco diferenciado (G3) e indiferenciado (G4). A graduação é mais importante em tumores não invasivos Ta, porque quase todos os tumores vesicais invasivos (T1 ou acima) são de alto grau. CIS (ou Tis) primário sem um tumor Ta ou T1 concomitante constitui de 1% a 2% dos novos casos de câncer de bexiga. Mais frequentemente, o CIS é encontrado na presença de tumores papilíferos múltiplos, seja imediatamente adjacente a outra lesão ou comprometendo mucosa distante na bexiga. O CIS é, por definição, uma doença de alto grau; ele é visto como um precursor de tumores mais invasivos, porque doença mais invasiva se desenvolve em 60% dos tumores não tratados dentro de cinco anos. Tumor T1 é uma malignidade agressiva e invasiva. Praticamente todos os tumores T1 são de alto grau, e 50% têm Tis associado. Cinquenta por cento dos pacientes têm recorrência da doença por volta de um ano, e 90% dentro, de cinco anos. Uma minoria dos tumores primários demonstra no diagnóstico invadir a muscular própria (T2), estender-se à gordura perivesical (T3) ou estender-se aos órgãos imediatamente adjacentes (T4); todos os tumores primários estágio T2 ou maior são de alto grau.

A história natural de um tumor urotelial é recidivar na mesma localização ou em local separado no trato urotelial, no mesmo estágio ou em estágio mais avançado. Diversos estudos suportam o conceito controverso de que essas recorrências são de origem clonal. Deleções do cromossomo 9 são as alterações cromossômicas mais comumente observadas no câncer da bexiga. Deleções cromossômicas do 17p (o *locus TP53*), do 18q (o *locus* do gene *DCC*) e do *locus* do gene *RB* são frequentemente observadas nos tumores invasivos; deleções de 3p e 11p ocorrem em tumores superficiais e invasivos. Associações entre deleções genéticas específicas e prognóstico foram tentadas, particularmente para os genes *TP53* e *RB*, mas os achados inconsistentes entre os estudos impedem seu uso de rotina no tratamento clínico. O receptor ao fator de crescimento epidérmico é altamente expresso (~80%) nos tumores cancerosos vesicais, e o receptor ao fator de crescimento Her2/Neu tem expressão menos frequente (~50%). Os estudos sugerem que a expressão mais alta desses receptores no câncer de bexiga é associada a fenótipo mais avançado e

mais agressivo da doença.

Manifestações clínicas

Hematúria é o sintoma de apresentação em 80% a 90% dos casos de câncer de bexiga, podendo, no entanto, estar presente em casos de simples infecção do trato urinário. Indivíduos com mais de 40 anos que desenvolvem hematúria devem fazer avaliação quanto à presença de câncer urotelial que inclua citologia urinária, cistoscopia e realização de imagens do trato urinário por ultrassom ou TC. O rastreamento de indivíduos assintomáticos quanto à hematúria aumenta a probabilidade de diagnosticar câncer de bexiga em estágio mais inicial, mas não melhora a sobrevida; assim, não é recomendado rotineiramente. Frequência urinária e nictúria podem estar presentes como consequência de sintomas irritativos ou capacidade reduzida da bexiga. Dor, quando presente, reflete tipicamente a localização do tumor vesical. Dor abdominal inferior pode ocorrer como resultado de massa vesical, e desconforto retal e dor perineal podem resultar dos tumores que invadem a próstata ou a pelve. Tumores da pelve renal, ureter ou bexiga nos quais o orifício ureteral está obstruído podem causar hidronefrose, função renal reduzida e dor no flanco. Os pacientes com doença mais avançada podem apresentar anorexia, fadiga, perda de peso ou dor de lesão óssea metastática. O exame físico frequentemente não é digno de nota em pacientes apresentando tumores de bexiga, porque a maioria dos pacientes tem tumores confinados ao órgão.

Diagnóstico

O esteio do diagnóstico e estadiamento do câncer de bexiga é a avaliação cistoscópica. O procedimento inclui o exame sob anestesia para determinar se uma massa palpável (móvel ou não) está presente. Uma massa tumoral não móvel é indicativa de doença invadindo a parede lateral pélvica, que é improvável de ser ressecável. Urina é obtida para avaliar a presença de células malignas. Um cistoscópio é inserido para inspecionar visualmente a bexiga e detalhar tamanho, número, localização e padrão de crescimento (papilífero ou sólido) de todas as lesões. Todos os tumores visíveis são submetidos à ressecção transuretral do tumor da bexiga para determinar o subtipo histológico e a profundidade da invasão. A avaliação adequada, particularmente em tumores grandes que podem ser invasivos, requer que o músculo seja identificado no espécime patológico. Repetir a biópsia da área ressecada é ocasionalmente necessário para garantir que nenhuma invasão muscular esteja presente pelo fato de esta exigir consideração de remoção cirúrgica da bexiga em vez de apenas ressecção endoscópica do tumor. Biópsias de quaisquer áreas de eritema são feitas para avaliar a presença de CIS. A uretra é inspecionada durante a retirada do cistoscópio, e espécimes são obtidos se clinicamente indicado. Pacientes com citologia positiva, mas nenhum tumor aparente dentro da bexiga, são submetidos a cateterismo retrógrado seletivo dos ureteres até as pelves renais para avaliar doença do trato superior.

A decisão de realizar métodos de imagem do abdome e da pelve é baseada nos resultados da cistoscopia e na patologia do tumor. Uma pielografia intravenosa ou uma TC-urografia pode avaliar os tratos urinários superiores, e TC ou RM podem distinguir se

um tumor se estende à gordura perivesical (T3) ou à próstata ou vagina (T4) e se linfonodos regionais estão comprometidos. No caso de tumores invasivos maiores, a presença ou ausência de metástases distais pode ser documentada com exame físico, TC do abdome e pelve, uma radiografia de tórax e uma cintilografia do esqueleto.

Todos os pacientes com carcinoma da bexiga ou de locais relacionados são estadiados por meio do sistema TNM proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabela 203-5). O sistema TNM categoriza a profundidade da invasão do tumor primário, metástases nodais na pelve (ou retroperitôneo para doença do trato superior) com base no número e tamanho de linfonodos regionais comprometidos, outros locais de linfonodos não regionais e quaisquer locais viscerais de doença.

Tabela 203-5

Definições tnm para cânceres da bexiga, ureter e pelve renal

TUMORES PRIMÁRIOS DA BEXIGA (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma *in situ* (“tumor plano”)
T1	Tumor invade tecido conjuntivo subepitelial
T2	Tumor invade a muscular própria
pT2a	Tumor invade a muscular própria superficial (metade interna)
pT2b	Tumor invade a muscular própria profunda (metade externa)
T3	Tumor invade tecido perivesical
pT3a	Microscopicamente
pT3b	Macroscopicamente (massa extravesical)
T4	Tumor invade qualquer um dos seguintes: estroma prostático, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
T4a	Tumor invade estroma prostático, útero, vagina
T4b	Tumor invade parede pélvica, parede abdominal
LINFONODOS REGIONAIS PARA TUMORES UROTELIAIS DA BEXIGA (N)	
Linfonodos regionais incluem as regiões de drenagem primária e secundária. Todos os outros linfonodos acima da bifurcação aórtica são considerados linfonodos distantes	
NX	Os linfonodos não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo
N1	Metástase em linfonodo regional único na pelve verdadeira (linfonodo hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sacral)
N2	Metástases em linfonodos regionais múltiplos na pelve verdadeira (linfonodo hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sacral)
N3	Metástase em linfonodo para os linfonodos ilíacos comuns
TUMORES PRIMÁRIOS DO URETER E PELVE RENAL (T)	

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor invade tecido conjuntivo subepitelial
T2	Tumor invade a muscular
T3	(Para a pelve renal somente) Tumor invade além da muscular para dentro da gordura peripélvica ou do parênquima renal
T3	(Para o ureter somente) Tumor invade além da muscular para dentro da gordura periureteral
T4	Tumor invade órgãos adjacentes ou através do rim para dentro da gordura perinéfrica
LINFONODOS REGIONAIS PARA TUMORES UROTELIAIS (N)* DO URETER E PELVE RENAL	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo, 2 cm ou menos em sua maior dimensão
N2	Metástase em um único linfonodo, mais de 2 cm, mas não mais que 5 cm na maior dimensão; ou múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm na maior dimensão
N3	Metástase em um linfonodo, mais de 5 cm em sua maior dimensão
METÁSTASE DISTANTE PARA TODOS OS TUMORES UROTELIAIS (M)	
MX	A metástase distante não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase distante
M1	Metástase distante
AGRUPAMENTOS DE ESTÁGIOS DO AJCC PARA CÂNCER DA BEXIGA	
0a	Ta, N0, M0
0is	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2a, N0, M0
	T2b, N0, M0
III	T3a, N0, M0
	T3b, N0, M0
	T4a, N0, M0
IV	T4b, N0, M0
	Qualquer T, N1-3, M0
	Qualquer T, Qualquer, N M1
AGRUPAMENTOS DE ESTÁGIOS DO AJCC PARA CÂNCER DA PELVE RENAL E URETER	
0a	Ta, N0, M0
0is	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0

IV	T4, N0, M0
	Qualquer T, N1, M0
	Qualquer T, N2, M0
	Qualquer T, N3, M0
	Qualquer T, Qualquer, N M1

*Observação: Lateralidade não afeta a classificação N.

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

Tratamento

Doença Superficial

O tratamento-padrão dos tumores superficiais é a ressecção endoscópica completa. A maioria dos pacientes desenvolve tumores novos, 30% dos quais progridem para um estágio maior, obrigando, assim, à vigilância estrita a intervalos de três meses com cistoscopia e citologia urinária e ressecção transuretral repetida quando indicado. Tratamento adicional na forma de terapia adjuvante intravesical depende do número de lesões, tamanho, profundidade da invasão e número de tumores prévios naquele indivíduo. Terapia intravesical profiláctica ou adjuvante é tipicamente instituída no contexto quando um paciente mostrou tendência repetida ao desenvolvimento de novas lesões na bexiga ou está em alto risco de recorrência ou progressão *de novo*. Terapia intravesical não se justifica para o primeiro tumor Ta de baixo grau. Instâncias de alta recorrência e progressão justificando a terapia intravesical incluem lesões multifocais ou grandes, lesões papilíferas de alto grau, tumores T1, CIS ou uma combinação. Ela nunca é aconselhada para tumores musculoinvasivos, porque os agentes instilados não penetram além de algumas camadas de células. Após disponibilizar tempo suficiente para cicatrização após a ressecção endoscópica, a terapia intravesical é mais frequentemente iniciada com o agente imunológico bacilo de Calmette-Guérin (BCG) semanalmente durante seis semanas.[6] Ocasionalmente, outras quimioterapias e citocinas são usadas quando o BCG é contraindicado. O resultado do tratamento é verificado nas avaliações do terceiro e sexto meses após o tratamento para determinar se a bexiga está livre do tumor. Se a doença persistir, um curso repetido do tratamento com BCG ou mesmo uma cistectomia imediata pode ser recomendado. Toxicidade da bexiga pode resultar de irritação urotelial, incluindo irritabilidade ou espasmos da bexiga, hematúria e dor ao urinar. Uma rara complicação do BCG é o desenvolvimento de infecção por tuberculose sistêmica, exigindo tratamento com agentes antituberculose. O BCG é altamente eficaz para erradicar CIS, com 70% dos pacientes estando livres da doença após um ano e 40% após 10 anos. Tumores selecionados no ureter ou pelve renal podem ser tratados por ressecção ureteroscópica, em alguns casos pela instilação de BCG através da pelve renal, ou nefroureterectomia. Tumores da uretra prostática são frequentemente tratados por cistoprostatectomia, particularmente se a ressecção completa não puder ser realizada.

Tumores Musculoinvasivos

Para pacientes com tumores que infiltram a muscular própria, o padrão de tratamento nos EUA é a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica, em virtude da alta incidência de câncer estendendo-se para dentro da gordura perivesicular ou para os linfonodos regionais. Prostatectomia é também realizada em homens; em mulheres, uretra, útero, tubas uterinas, ovários e parede vaginal anterior são removidos. O fluxo urinário pode ser desviado através de um conduto de desvio ou um reservatório continente. Com um conduto de desvio, a urina é drenada diretamente dos ureteres para uma alça de intestino delgado que é anastomosada à superfície da pele sem nenhum reservatório interno. A urina é coletada em um aparelho externo. Alternativamente, um reservatório continente de baixa pressão pode ser criado a partir de um segmento destubularizado de intestino afixado à parede abdominal com um estoma continente que pode ser autocateterizado a intervalos regulares. Reservatórios de baixa pressão também podem ser anastomosados à uretra, criando, desse modo, uma neobexiga ortotópica interna e permitindo ao paciente urinar através da uretra. A linfadenectomia pélvica padrão inclui os linfonodos ilíacos comuns distais, ilíacos externos, obturadores e hipogástricos; uma melhor sobrevida e menor recorrência local estão associadas a maior número de linfonodos removidos. As complicações da cistectomia incluem infecções urinárias recorrentes, acidose hiperclorêmica (Capítulo 120), cálculos de oxalato (Capítulo 128), incontinência e impotência.

Quimioterapia neoadjuvante antes da cistectomia para câncer de bexiga musculoinvasivo aumenta a sobrevida.[7] Esse benefício em relação à sobrevida é alcançado apenas com combinações baseadas na cisplatina, que requerem que o paciente tenha função renal normal e bom estado de desempenho. Alguns médicos preferem cistectomia imediata seguida por quimioterapia adjuvante se a avaliação patológica demonstrar alto risco de recorrência, como a doença se estender para a gordura perivesicular ou linfonodos. A cistectomia radical é eficaz em proporcionar controle da doença a longo prazo em 75% a 80% dos pacientes com doença confinada ao órgão, aproximadamente 50% daqueles com tumores estendendo-se para os tecidos perivesicais e quase um terço dos pacientes com comprometimento linfonodal regional. Alguns pacientes preferem uma abordagem que poupa a bexiga usando tratamento radioterápico em vez da cistectomia. Os melhores candidatos a essa abordagem são pacientes com lesão em estágio inicial solitária e sem evidência de hidronefrose. Esse tratamento trimodal para preservação da bexiga primeiramente requer ressecção transuretral quase completa e bem-sucedida do tumor seguida por quimioterapia e radioterapia concomitantes. Tratamentos com feixe externo são realizados em cinco frações diárias por semana, começando com toda a pelve a uma dose total de 40 a 45 Gy seguida por volume reduzido de 20 a 25 Gy para o tumor de bexiga. As toxicidades incluem inflamação da pele, impotência, fadiga e sintomas irritativos da bexiga e intestino; proctite persistente é rara. Nessa abordagem, a cistectomia é reservada para pacientes que não conseguem obter uma resposta completa. A taxa de sobrevida de cinco anos livre de doença com essa conduta é 50%, com a maioria dos pacientes mantendo uma bexiga que funciona normalmente.

Doença Metastática

Pacientes com doença metastática são tratados predominantemente com quimioterapia. Quimioterapia baseada na cisplatina é o padrão de tratamento. Os dois esquemas mais comumente utilizados são gemcitabina mais cisplatina (GC) e o esquema de quatro drogas de metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina (MVAC); seis ciclos de terapia são administrados durante um período de seis meses. As toxicidades mais frequentemente observadas incluem anemia, trombocitopenia, febre neutropênica, mucosite e fadiga. O esquema GC é mais bem tolerado e tem toxicidades menos graves que o MVAC.[8] A sobrevida média de pacientes tratados com ambos os esquemas é de aproximadamente 14 meses, e a taxa de sobrevida de cinco anos é de 15% ou menos. Pacientes com bom estado de desempenho e cuja doença metastática esteja limitada aos linfonodos (isto é, sem metástases viscerais) têm maior probabilidade para resposta e uma chance de 20% a 33% de sobrevida de cinco anos livre da doença. Pacientes com função renal comprometida são tratados com carboplatina em vez de cisplatina em função da menor toxicidade para o rim com a carboplatina.[9] A carboplatina é administrada com gencitabina ou paclitaxel, e toxicidades incluem mielossupressão e fadiga.

Prognóstico

O câncer da bexiga urinária é uma doença comum, porém heterogênea, com taxa de mortalidade decrescente em decorrência das melhorias na terapia. Lesões superficiais Ta G1, facilmente tratadas apenas com ressecção endoscópica, quase nunca progridem. Na outra extremidade do espectro da doença superficial, o CIS de célula transicional agressivo requer imunoterapia intravesical com BCG além da ressecção endoscópica. Esse tratamento intravesical pode reduzir substancialmente a recorrência e a progressão, com taxa de sobrevida de cinco anos livre da doença de 60%. A doença musculoinvasiva é curada com mais frequência com abordagem integrada de quimioterapia sistêmica para micrometástases seguida por cistectomia e linfadenectomia pélvica; as taxas de cura para tumores T2 podem ser de até 80% com essa abordagem multimodal. Abordagens que poupam a bexiga associadas a uma melhor qualidade de vida são possíveis por meio da radiação com feixe externo. Câncer da bexiga urinária metastático é um tumor de crescimento rápido e frequentemente letal; apesar da quimioterapia agressiva, só uma pequena proporção (~15%) dos pacientes está livre de doença após cinco anos.

Cânceres da pelve renal e dos ureteres

Aproximadamente 10% dos carcinomas de células transicionais ocorrem nos ureteres e pelve renal. Esses tumores podem surgir *de novo* ou no contexto de tumores prévios. O risco de desenvolvimento de um tumor do trato superior em pacientes com CIS multifocal da bexiga aproxima-se de 25% após 10 anos. Esses tumores são morfologicamente semelhantes aos tumores na bexiga e se comportam de maneira semelhante. Hematúria é o sintoma de apresentação mais comum, embora os pacientes

com tumores grandes ou obstrução ureteral possam experimentar dor no flanco. Pielografia intravenosa, TC ou IRM são empregadas para estadiar a extensão da doença primária e para detectar metástases regionais. Os tumores de baixo grau podem ser tratados endoscopicamente, mas tumores de alto grau são mais comumente tratados com nefroureterectomia. Diferentemente da cistectomia, uma linfadenectomia regional não é rotineiramente realizada. Nos tumores da pelve renal, o ureter é removido além da nefrectomia por causa do alto risco de tumores multifocais ao longo do trato superior inteiro e da incapacidade de monitorizar com precisão o coto ureteral. Quimioterapia sistêmica é indicada em pacientes com tumores primários não ressecáveis, adenopatia regional ou tumores recorrentes. Carcinomas de células transicionais do trato superior são estadiados de acordo com o sistema TNM (Tabela 203-5). O tratamento da doença avançada e não cirúrgica consiste em quimioterapia, e esses tumores uroteliais têm a mesma sensibilidade à quimioterapia que o câncer de bexiga, com taxas de resposta e taxas de sobrevida de cinco anos similares. A quimioterapia baseada na cisplatina é usada em pacientes com função renal normal. A carboplatina é considerada se houver insuficiência renal decorrente de obstrução, nefroureterectomia prévia ou comorbidade clínica.

Grau A

1. Flanigan, R. C., Salmon, S. E., Blumenstein, B. A., et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345:1655–1659.
2. Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356:115–124.
3. Escudier, B., Pluzanska, A., Koralewski, para AVOREN. Trial investigators., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007; 370:2103–2111.
4. Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356:2271–2281.
5. Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., para RECORD-1 Study Group, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008; 372:449–456.
6. Shelley, M. D., Mason, M. D., Kynaston, H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36:195–205.
7. Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:859–866.
8. von der Maase, H., Hansen, S. W., Roberts, J. T., et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or

metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000; 18:3068–3077.

9. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5634–5639.

Leituras sugeridas

Chou, R., Dana, T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2010; 153:461–468. *Diretrizes clínicas com recomendações contra a triagem.*

Morgan, T. M., Keegan, K. A., Clark, P. E. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23:275–282. *Análise abrangente da epidemiologia, diagnóstico e tratamento.*

Rouprêt, M., Zigeuner, R., Palou, J., et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol*. 2011; 59:584–594. *Diretrizes de consenso.*

Singer, E. A., Gupta, G. N., Srinivasan, R. Update on targeted therapies for clear cell renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23:283–289. *Análise incluindo rapamicina e novas biologias.*

204

Câncer de mama e distúrbios mamários benignos

Nancy Davidson

O câncer de mama invasivo, o câncer não cutâneo mais comum em mulheres nos EUA, foi diagnosticado em cerca de 180 mil mulheres em 2010 e resultou em aproximadamente 40 mil mortes de acordo com as estimativas. A incidência e a mortalidade por câncer de mama parecem estar caindo nos EUA e em partes da Europa Ocidental. Esse declínio reflete a detecção precoce por mamografia de rastreamento e uso disseminado de terapia sistêmica adjuvante, bem como redução no uso da terapia de reposição hormonal.

Câncer de mama

Epidemiologia e fisiopatologia

Muitos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama foram identificados (Tabela 204-1). O principal fator de risco é o sexo. O câncer de mama é essencialmente uma doença de mulheres, apesar de ocorrer em homens com uma incidência de cerca de 1% da observada em mulheres. Um segundo fator de risco importante é a idade. Cerca de 75% dos casos de câncer de mama nos EUA são diagnosticados em mulheres com mais de 50 anos de idade.

Tabela 204-1

Fatores de risco do câncer de mama

FATOR DE RISCO	RISCO RELATIVO
Qualquer doença benigna da mama	1,5
Reposição hormonal pós-menopáusica (estrogênio com ou sem progestina)	1,5
Menarca com < 12 anos	1,1-1,9
Ingestão moderada de álcool (duas a três doses/dia)	1,1-1,9
Menopausa com > 55 anos	1,1-1,9
Densidade óssea aumentada	1,1-1,9
Estilo de vida sedentário e falta de exercício	1,1-1,9
Doença mamária proliferativa sem atipia	2
Idade ao primeiro parto > 30 ou nulípara	2-4
Parenta em primeiro grau com câncer de mama	2-4
Obesidade pós-menopáusica	2-4
Classe socioeconômica superior	2-4
Histórico pessoal de câncer endometrial ou ovariano	2-4
Irradiação importante no tórax	2-4
Densidade mamária aumentada na mamografia	2-4
Idade mais avançada	>4
Histórico pessoal de câncer de mama (*in situ* ou invasivo)	>4
Doença mamária proliferativa com atipia	>4
Duas parentas em primeiro grau com câncer de mama	5
Hiperplasia atípica e parenta de primeiro grau com câncer de mama	10

O histórico familiar é um terceiro fator de risco importante. Cerca de 20% de câncer de mama ocorrem em mulheres com um histórico familiar de câncer de mama; risco aumentado é associado a diagnóstico de câncer de mama em parentes de primeiro grau com menos de 50 anos. Cinco a 8% dos casos de câncer de mama ocorrem em famílias de alto risco. Diversas síndromes de câncer de mama familiar com anormalidades moleculares associadas foram identificadas. A principal entre elas é a síndrome do câncer de ovário e mama, que é ligada às mutações germinativas nos genes da suscetibilidade do câncer de mama, *BRCA1* e *BRCA2*. Essas mutações são herdadas de forma autossômica dominante e podem, portanto, ser transmitidas pela linha materna ou paterna. Extensos estudos sugerem que uma mutação na linhagem germinativa em um ou outro desses genes está associada a risco durante toda a vida de 50% a 85% de desenvolver câncer de mama. O teste para as mutações *BRCA1* e *BRCA2* atualmente é visto como uma opção-padrão para mulheres com características clínicas sugestivas de síndrome de câncer de mama hereditário; estas incluem vários membros da família com início precoce de câncer de mama ou de ovário, câncer de mama bilateral ou descendência de judeus asquenazes.

A orientação cuidadosa sobre as implicações de um teste positivo ou negativo e sobre as limitações dos testes é um pré-requisito para o teste.

Outras síndromes de câncer hereditário (Capítulo 184) incluem síndrome de Li-Fraumeni, associada às mutações na linhagem germinativa no gene supressor tumoral *p53*, e a síndrome de Cowden, associada às mutações hereditárias do gene *PTEN*. Finalmente, além dessas síndromes de suscetibilidade genética de alta penetrância, resultados recentes de estudos de associação com genoma identificaram uma série de associações genéticas de baixa penetrância, incluindo polimorfismos de nucleotídeo único em uma variedade de genes. Se ou como incorporar esses traços de baixa penetrância na prática clínica ainda não foi estabelecido.

Os fatores de risco incluem menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade e primeira gestação tardia. Em conjunto, esses fatores resultam na exposição prolongada a estrógenos da mama. A associação emergente entre a obesidade pós-menopausa e o câncer de mama, provavelmente, também reflete a exposição ao estrógeno. Certos tipos de patologia atípica, incluindo hiperplasia e carcinoma lobular *in situ*, também estão associados a maior risco. A possibilidade que o aumento da densidade de mama, conforme avaliado por mamografia, seja um fator de risco também é discutida. Por fim, há muito interesse na possibilidade de que os fatores ambientais exógenos predisponham ao câncer de mama. Entre os fatores que parecem aumentar o risco de câncer de mama estão a radiação ionizante durante a adolescência, o uso prolongado de terapia de reposição hormonal, o uso contínuo de contraceptivos orais e o consumo de álcool. Grandes estudos falharam em mostrar qualquer associação convincente entre a exposição a pesticidas estrogênicos ou uma dieta rica em gordura e o câncer de mama.

Manifestações clínicas

O câncer de mama geralmente se apresenta como uma anormalidade mamográfica ou uma alteração física na mama, incluindo massa ou espessamento assimétrico, secreção mamilar ou alterações da pele ou do mamilo. Duas apresentações clínicas incomuns incluem a doença de Paget do mamilo e o câncer de mama inflamatório. A primeira é uma forma de adenocarcinoma que envolve a pele e os ductos e é manifestada como escoriação do mamilo. A última é reconhecida como uma constelação de rubor, calor e edema que geralmente reflete a infiltração da célula tumoral nos linfáticos dérmicos da mama; não deve ser confundida com uma mastite simples.

A secreção do mamilo pode ser associada a uma malignidade. Embora a secreção leitosa raramente seja associada a diagnóstico maligno, pacientes com secreção clara ou sanguinolenta do mamilo devem realizar exame da mama e mamografia e, muitas vezes, ser submetidos a biópsia excisional de qualquer área suspeita. A ductografia, às vezes, pode ser utilizada para identificar a lesão inicial. Uma secreção sanguinolenta é frequentemente causada por um papiloma intraductal.

Nas mulheres na pré-menopausa, a mastalgia é um sintoma pré-menstrual comum, porém também pode ser associada a uma malignidade subjacente. Todas as pacientes com dor mamária não cíclica devem se submeter a exame de mama e a mamografia bilateral. Se eles são normais, a ultrassonografia ou a ressonância magnética (IRM)

podem ser usadas para excluir a pequena possibilidade de malignidade.

Diagnóstico

A avaliação diagnóstica é geralmente desencadeada por achados suspeitos na mamografia de triagem ou detecção de uma anormalidade palpável na mama pela paciente ou profissional de saúde. Para as lesões clinicamente ocultas e clinicamente aparentes, a avaliação patológica é obrigatória para estabelecer o diagnóstico. Atualmente, a aspiração por agulha fina e a biópsia por punções substituíram a biópsia incisional ou excisional como medidas de diagnóstico-padrão. Esses procedimentos podem ser realizados no consultório em pacientes com lesões palpáveis suspeitas. Para mulheres com lesões não palpáveis, a biópsia orientada por mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética é atualmente padrão. Uma revisão sistemática publicada recentemente demonstrou que as biópsias por punções orientadas por ultrassonografia são quase tão precisas como e associadas às menores taxas de complicação do que a biópsia cirúrgica aberta. Essas tecnologias permitem um diagnóstico preciso que pode ser seguido por um planejamento de tratamento definitivo. É evidente que, no entanto, a avaliação adicional deve ser realizada para lesões suspeitas que fazem um diagnóstico equivocado após a aspiração com agulha ou biópsia por punções. Finalmente, o imageamento mamário bilateral sempre é recomendado para identificar quaisquer lesões não suspeitas na mama contralateral que também necessitam de avaliação.

Estadiamento, Prognóstico e Marcadores Preditivos

Embora o estadiamento originalmente reflita a avaliação clínica do tamanho do tumor, o estado nodal e a evidência de doença metastática, o estadiamento patológico é a estimativa mais precisa de comprometimento tumoral e prognóstico. O sistema de estadiamento do câncer de mama foi revisto em 2002 (Tabelas 204-2 e 204-3).

Tabela 204-2

Estadiamento do câncer de mama: sistema TNM

TAMANHO DO TUMOR: T (MAIOR DIÂMETRO)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal *in situ*
Tis (CLIS)	Carcinoma lobular *in situ*
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo NÃO associada a carcinoma invasivo e/ou carcinoma *in situ* (CDIS e/ou CLIS) no parênquima mamário subjacente. Carcinomas no parênquima mamário associados à doença de Paget são categorizados com base no tamanho e nas características da doença parenquimal, embora a presença da doença de Paget ainda deva ser notada.
T1	Tumor ≤ 20 mm na maior dimensão
T1mi	Tumor ≤ 1 mm na maior dimensão

T1a	Tumor > 1 mm, mas ≤ 5 mm na maior dimensão
T1b	Tumor > 5 mm, mas ≤ 10 mm na maior dimensão
T1c	Tumor > 10 mm, mas ≤ 20 mm na maior dimensão
T2	Tumor > 20 mm, mas não ≤ 50 mm na maior dimensão
T3	Tumor > 50 mm na maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele (inclui carcinoma inflamatório)
COMPROMETIMENTO LINFONODAL: N (ESTADO NODAL)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., previamente removidos, não removidos)
N0	Ausência de metástases aos linfonodos regionais histologicamente
N1	Metástases aos linfonodos axilares ipsilaterais móveis níveis I, II
N2	Metástases em linfonodos axilares ipsilaterais níveis I, II que são clinicamente fixados ou entrelaçados; ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais clinicamente detectados* na *ausência* de metástases em linfonodos axilares clinicamente evidentes.
N3	Metástases em linfonodo(s) infraclavicular(es) (axilar nível III) ipsilateral(is) com ou sem comprometimento linfonodal axilar níveis I, II; ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) clinicamente detectado(s)* com metástases linfonodais axilares níveis I, II clinicamente evidentes; ou metástases em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(is) com ou sem comprometimento linfonodal mamário axilar ou interno.
N3a	Metástases em linfonodo(s) infraclavicular(es) ipsilateral(is)
N3b	Metástases em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) e linfonodo(s) axilar(es)
N3c	Metástases em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(is)
METÁSTASES: M	
M0	Sem evidência clínica ou radiográfica de metástases distantes
cM0(i +)	Sem evidência clínica ou radiográfica de metástases distantes, porém depósitos de células tumorais detectados molecular e microscopicamente no sangue circulante, medula óssea ou outro tecido nodal não regional não maior que 0,2 mm em uma paciente sem sintomas ou sinais de metástases.
M1	Metástases distantes detectáveis conforme determinado por meios clínicos e radiográficos clássicos e/ou histologicamente comprovadas maiores que 0,2 mm.

***Clinicamente detectado* é definido como detectado por estudos de imagem (excluindo a linfocintilografia) ou pelo exame clínico e tendo características altamente suspeitas de malignidade ou macrometástase patológica presumida com base em biópsia de agulha fina com exame citológico.

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

Tabela 204-3

Estágio TNM e sobrevida

ESTÁGIO	CATEGORIA TNM*	LIVRES DE RECORRÊNCIA AOS 10 ANOS (SEM TERAPIA ADJUVANTE SISTÊMICA)
0	TisN0M0	98%
I	T1N0M0	80% (todos pacientes de estágio I)
	T < 1 cm	90%
	T > 1-2 cm	80%-90%
IIA	T0N1M0; T2N0M0	60%-80%
IIA	T1N1M0	50%-60%
IIB	T2N1M0	5%-10% pior que IIA acima e baseado no estado nodal
IIB	T3N0M0	30%-50%
IIIA	T0 ou T1 ou T2N2M0; ou T3N1 ou N2M0	10%-40%
IIIB	T4N0 ou N1 ou N2M0	5%-30%
IIIC	Qualquer T, N3M0	15%-20%
IV	Qualquer T, qualquer NM1	< 5%

*Consulte a Tabela 204-2 para definições TNM.

A maioria das pacientes com câncer de mama se apresenta com o estágio I ou II da doença na ausência de sintomas. Nessas pacientes, os estudos laboratoriais podem ser limitados a hemograma, painel bioquímico e radiografia de tórax. A avaliação radiológica mais extensa não é recomendada por causa do baixo rendimento. Ao contrário, as mulheres com evidência clínica de estágio III ou IV da doença devem ser submetidas a uma avaliação mais intensa dos locais comuns para metástases, incluindo pulmão, fígado e ossos, por meio de tomografia computadorizada e exame com radioisótopos.

Os dois determinantes mais importantes do prognóstico para câncer de mama de estágio precoce são o estado patológico dos linfonodos e o tamanho do tumor. Outros fatores que contribuem para o prognóstico são a expressão do receptor-α de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e as proteínas HER2; elas são convencionalmente medidas pela imuno-histoquímica, embora a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) para a amplificação do gene *HER2* também seja empregada. O prognóstico ruim está associado a alta carga de linfonodos, grau histológico ruim, grande tamanho do tumor, ausência de expressão RE e RP e expressão aumentada de HER2.

Recentemente, o enfoque tem sido o desenvolvimento de marcadores preditivos para guiar a seleção da terapia. Existem três marcadores preditivos estabelecidos para o câncer de mama — ER, PR e HER2 — e eles devem ser rotineiramente avaliados em cada câncer invasivo. A maioria dos tumores que expressam ER ou PR, ou ambos, são responsivos à terapia endócrina, enquanto aqueles que não têm RE nem RP raramente respondem à expressão. A superexpressão da proteína HER2 por imuno-histoquímica ou a amplificação do gene *HER2* por FISH está associada à resposta para o anticorpo

monoclônico direcionado ao HER2, o trastuzumabe, ou o receptor do inibidor de tirosina quinase, lapatinibe. As evidências que ligam a expressão de RE, PR ou HER2 à eficácia da quimioterapia são duvidosas.

As técnicas moleculares modernas têm fornecido mais esclarecimentos a respeito da classificação molecular de câncer de mama. O perfil transcricional sugeriu que os cânceres mamários podem ser divididos em pelo menos cinco subgrupos moleculares: mamário normal, luminal A e B, HER2 e basal. Os subtipos luminais frequentemente expressam ER, mas o luminal A parece estar associado a melhor prognóstico e maior probabilidade de resposta à terapia endócrina do que o luminal B. O subtipo basal é dominado por tumores que não têm a expressão de RE, PR e HER2 — o chamado câncer de mama triplo negativo, que não tem alvo molecular prontamente identificado. Os ensaios multigenéticos que avaliam esses padrões de expressão genética estão em investigação, e vários ensaios multigenéticos estão disponíveis na prática clínica. Um desses ensaios, o Oncotype Dx, pode auxiliar na identificação de mulheres com câncer de mama em estágio inicial positivo para o receptor de esteroides que se beneficiariam com a adição da quimioterapia ao tamoxifeno. Um segundo ensaio, o Mammaprint, pode ser útil para identificar as mulheres jovens com câncer de mama com prognóstico ruim. Uma série de outros ensaios está em desenvolvimento, e tanto o Oncotype Dx quanto o Mammaprint são temas de grandes ensaios clínicos aleatórios para aprimorar as condições de seu uso ideal.

Tratamento

Tratamento do Local do Câncer de Mama de Estágio Inicial

Carcinoma *In Situ*

Graças a um aumento do alerta para o câncer de mama e ao uso da mamografia de rastreamento, o carcinoma *in situ* agora é responsável por 20% a 25% dos novos casos de câncer de mama (Tabela 204-4). A maioria destes é carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Essas lesões são associadas a cerca de 30% de risco de câncer de mama invasivo subsequente na mesma mama. O risco de câncer de mama metastático com um diagnóstico de CDIS é extremamente pequeno. Como consequência, as decisões de tratamento são centradas na mama envolvida, e a avaliação dos linfonodos axilares não é rotineiramente realizada. A mastectomia total, a terapia tradicional, tem alta probabilidade de cura, mas estudos sugerem que a conservação de mama é apropriada para mulheres portadoras de CDIS. As principais contraindicações incluem cosmese ruim, doença extensa ou preferência da paciente. Diversos modelos têm sugerido que tamanho e grau de lesão e o estado da margem cirúrgica são determinantes importantes da evolução. A excisão para obter margens livres de tumores é fundamental. O exame mamográfico cuidadoso da amostra da mama e a mamografia pós-excisão são cruciais para confirmar que o CDIS foi adequadamente excisado. Um grande estudo randomizado mostrou que a radioterapia mais tumorectomia diminuiu a probabilidade de recorrência *in situ* ou invasiva quando comparado à tumorectomia

isolada. Outros bancos de dados sugerem que algumas mulheres com histologia favorável que estão dispostas a fazer o monitoramento de perto são candidatas à excisão local isolada. Além disso, o uso de tamoxifeno por cinco anos pode reduzir a recorrência do diagnóstico de câncer de mama ipsilateral e contralateral de câncer de mama em cerca de 50%.

Tabela 204-4

Carcinoma *in situ*: ductal *versus* lobular

CARACTERÍSTICA	CARCINOMA LOBULAR *IN SITU*	CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*
Idade	Mais jovem	Mais velha
Massa palpável	Não	Incomum
Aspecto mamográfico	Não detectado por mamografia	Microcalcificações, massa
Imunofenótipo	E-caderina negativa	E-caderina positiva
Manifestação usual	Achado incidental em biópsia de mama	Microcalcificações em mamografia ou massa mamária
Comprometimento bilateral	Comum	Indeterminado
Risco e local de câncer de mama subsequente	Risco de 25% de câncer mamário invasivo em qualquer das mamas ao longo da vida	No local da lesão inicial; risco de 0,5%/ano de câncer mamário invasivo na mama não comprometida
Prevenção	Considerar tamoxifeno ou raloxifeno	Considerar tamoxifeno ou raloxifeno se positivo para receptor estrogênico
Tratamento	Mamografia e exame mamário anualmente	Tumorectomia ± irradiação; mastectomia para lesões grandes ou multifocais

Ainda há controvérsias em afirmar se carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é uma lesão maligna. CLIS geralmente é um achado incidental em uma biópsia da mama feita para outras indicações e parece estar associado a risco de 25% para o desenvolvimento de câncer invasivo de mama subsequente em ambas as mamas. As mulheres com CLIS geralmente são tratadas por meio da observação regular com exame da mama e mamografia. A mastectomia total bilateral às vezes é considerada para mulheres com CLIS com outros fatores de risco ou ansiedade extrema. Finalmente, essas mulheres são candidatas ao tamoxifeno ou ao raloxifeno como uma estratégia de redução de risco com base nos resultados de vários grandes ensaios de quimioprevenção do câncer de mama.

Câncer de Mama Invasivo

Cirurgia

Embora a mastectomia radical (remoção da mama, conteúdos axilares e musculatura torácica subjacente) tenha sido a base para o tratamento do câncer de mama por muitos anos, ela raramente é realizada nos dias de hoje. Ensaios clínicos aleatorizados têm demonstrado consistentemente que a terapia de conservação da mama (TCM) com lumpectomia mais radioterapia proporciona taxas de sobrevida idênticas às da

mastectomia radical modificada (remoção da mama e linfonodos) para mulheres com câncer de mama em estágios I e II. As contraindicações médicas para TCM incluem doença multifocal, radioterapia prévia, gravidez em curso que impede o uso oportuno da radioterapia, cosmese ruim e preferência da paciente. Embora o número de pacientes que recebem TCM tenha aumentado substancialmente, há grandes diferenças geográficas nos EUA. As pacientes que se submetem à mastectomia devem ser aconselhadas sobre a disponibilidade de uma quantidade de tecido autólogo e opções de implante para a reconstrução, tanto no momento da cirurgia como em qualquer momento depois.

Em razão de a probabilidade de disseminação micrometastática distante ser altamente correlacionada com o número de linfonodos axilares patologicamente envolvidos, a dissecção axilar tem sido tradicionalmente utilizada para fornecer informações relativas sobre o prognóstico. Um esforço para limitar a cirurgia axilar, minimizando a incidência de linfedema pós-operatório (veja adiante) levou ao desenvolvimento de técnicas como do linfonodo sentinela. Aqui um marcador radioativo ou um corante azul, ou ambos, é injetado na área em torno do tumor primário da mama. A substância injetada rastreia rapidamente o linfonodo axilar dominante — o linfonodo sentinela —, que pode ser localizado e removido pelo cirurgião. Se o linfonodo sentinela está livre de tumor, os demais linfonodos provavelmente estão livres também, e assim a cirurgia axilar não é mais necessária. Atualmente, as mulheres com linfonodos axilares palpáveis e aquelas com linfonodo sentinela histologicamente envolvido são aconselhadas a passar por dissecção axilar. Para mulheres com tumores pequenos e uma axila clinicamente negativa, os grandes ensaios clínicos aleatórios do tratamento do linfonodo sentinela e dissecção axilar tradicional sugerem resultados semelhantes.

Radioterapia Adjuvante

A radioterapia tem sido a pedra angular na TCM, porque as mulheres que passam por uma lumpectomia isolada têm taxa de recorrência de câncer de mama de até 40%, enquanto a taxa de recorrência é menos de 10% com radioterapia completa da mama.[1] As tentativas de identificar as mulheres cujos tumores são tão favoráveis que a radioterapia pode ser adiada estão em andamento. Um grande estudo sugeriu que as mulheres com mais de 70 anos de idade com pequenos tumores ER-positivos que recebem tamoxifeno não se beneficiam muito com a radioterapia. As pesquisas recentes também são focadas na possibilidade de que a radioterapia possa ser aplicada de forma segura e eficaz para um campo de menor (radioterapia de mama parcial) ou ao longo de um período de tempo mais curto.

O papel da radioterapia pós-mastectomia continua a ser uma questão de debate. Com base nos resultados dos estudos aleatorizados, bem como de uma metanálise, sugerindo uma vantagem em sobrevida, muitos oncologistas especialistas em radioterapia recomendam radiação pós-mastectomia para mulheres com mais de três linfonodos e discutem seu uso para aquelas com envolvimento de um a três linfonodos.

Terapia Sistêmica Adjuvante para Câncer de Mama Inicial

O tratamento adjuvante se define pelo uso da quimioterapia, da hormonioterapia, da radioterapia ou da imunoterapia ou de uma associação desses antes, durante ou depois de um tratamento definitivo do câncer primário de mama. Seu objetivo é suprimir ou erradicar as micrometástases clinicamente ocultas. Como os testes atuais não permitem a identificação definitiva da paciente com micrometástases, as recomendações para o tratamento sistêmico adjuvante baseiam-se no estado de menopausa, no estado dos linfonodos, no tamanho do tumor e na extensão da expressão das proteínas RE, PR e HER2 nas células de câncer de mama. Os algoritmos de tratamento que são atualmente utilizados são o resultado de mais de 50 anos de estudos clínicos[2]; os resultados desses estudos foram compilados nas análises sequenciais de visão geral que avaliaram a experiência com o uso de terapia endócrina e quimioterapia em todo o mundo. Essas análises demonstraram que a terapia adjuvante resulta em redução proporcional no risco de recorrência em todas as pacientes, independentemente do risco de recorrência; isso significa que o benefício absoluto da terapia sistêmica adjuvante é maior para os indivíduos com o maior risco de recorrência. Os instrumentos para ajudar o médico e a paciente a tomar decisões sobre o uso de terapia adjuvante são diretrizes baseadas em evidências e um consenso de especialistas, tais como o National Comprehensive Care Network (NCCN) e as diretrizes de conferência St. Gallen, assim como os algoritmos *online* como o Adjuvant Online (Tabela 204-5).

Tabela 204-5

Diretrizes sobre tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama invasivo em estágio inicial[*]

GRUPO DE PACIENTES[*]	TRATAMENTO
HISTOLOGIA FAVORÁVEL (TUBULAR OU COLOIDE)	
Câncer de Mama ER e/ou PR-positivo	
< 1 cm	Nenhuma terapia adjuvante
1-2,9 cm	Considerar terapia hormonal adjuvante[†]
≥ 3 cm ou linfonodo positivo	Terapia hormonal adjuvante ± quimioterapia adjuvante[†]
Câncer de Mama ER e PR-negativo	
< 1 cm	Nenhuma terapia adjuvante
1-2,9 cm	Considerar quimioterapia adjuvante
≥ 3 cm ou linfonodo positivo	Quimioterapia adjuvante
CÂNCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL-POSITIVO (ER- E/OU PR-POSITIVO)	
Linfonodos Negativos	

≤ 0,5 cm	Nenhuma terapia adjuvante
0,6-1,0 cm bem-diferenciado e sem características desfavoráveis[‡]	Considerar terapia hormonal adjuvante
0,6-1,0 cm moderadamente ou maldiferenciado ou características desfavoráveis	Terapia hormonal adjuvante ± quimioterapia adjuvante
> 1 cm	Terapia hormonal adjuvante ± quimioterapia adjuvante
Linfonodos Positivos	
	Terapia hormonal adjuvante + quimioterapia adjuvante
CÂNCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL-NEGATIVO (ER- E/OU PR-NEGATIVO)	
≤ 0,5 cm	Nenhuma terapia adjuvante
0,6-1,0 cm	Considerar quimioterapia
> 1 cm ou linfonodo positivo	Quimioterapia adjuvante
HER2 POSITIVO	
	Trastuzumabe deve ser adicionado ao tratamento sugerido acima para todos os pacientes com linfonodos positivos; trastuzumabe não é recomendado para tumores ≤ 1 cm para a maioria das pacientes com linfonodos negativos; para tumores > 1 cm, trastuzumabe deve ser considerado para a maioria das pacientes

ER = receptor de estrogênio; PR = receptor de progesterona.

[*]Dados são insuficientes para recomendações referentes à quimioterapia para pacientes com 70 anos ou mais. O tratamento deve ser individualizado para essas pacientes com base na expectativa de vida e comorbidade.

[†]Em pacientes ER-positivo ou PR-positivo, decisões concernentes ao valor agregado da quimioterapia além da terapia hormonal isolada podem ser auxiliadas por meio de avaliação precisa do valor agregado da quimioterapia em pacientes individuais usando um modelo com base na *web*: www.adjuvantonline.com ou no ensaio Oncotype Dx.

[‡]Características desfavoráveis incluem tumor de alto grau, invasão de vasos sanguíneos ou linfática pelo tumor e alta taxa de proliferação do tumor (alta fase S por citometria de fluxo ou alto valor de Ki-67 por imuno-histoquímica) ou estado de HER-2 positivo.

Modificado de National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Disponível em www.nccn.org.

Terapia Adjuvante Endócrina

O tamoxifeno (20 mg/dia) tem sido a terapia endócrina mais amplamente empregada. Ele melhora os resultados em mulheres de todas as idades com câncer de mama ER ou PR positivo. Seu perfil de efeito colateral inclui risco aumentado de eventos tromboembólicos e câncer uterino, especialmente em mulheres na pós-menopausa, em razão de suas propriedades agonistas do estrógeno. Os benefícios potenciais incluem promoção da densidade óssea e diminuição do colesterol. O efeito da atividade alterada da enzima metabolizadora do tamoxifeno, CYP2D6, por administração de inibidores farmacológicos ou variantes do polimorfismo de nucleotídeo único no gene *CYP2D6* no resultado com o tamoxifeno é uma área ativa de pesquisa.

Nos últimos anos, o papel de privação do estrógeno tem sido tema de investigação

rigorosa — supressão ovariana ou ablação por mulheres na pré-menopausa e inibição da aromatase para mulheres na pós-menopausa. A ablação ovariana por meio de cirurgia ou radioterapia é a mais antiga forma de terapia sistêmica de câncer de mama. Estudos mais recentes focaram o uso do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) como um meio de efetuar a supressão ovariana de forma temporária e reversível. Duas grandes metanálises buscaram definir o papel dessas abordagens. Uma metanálise de estudos abordou a eficácia dos agonistas LHRH em mulheres com câncer de mama em estágio inicial ER-positivo sugerindo que: (1) a monoterapia com agonista de LHRH tem atividade significativa; (2) a eficácia da monoterapia do LHRH é semelhante à de certos regimes quimioterápicos; e (3) os agonistas de LHRH parecem acrescentar benefício para a quimioterapia adjuvante, especialmente em mulheres com menos de 40 anos, que são menos prováveis do que as mulheres mais velhas de ficar na pós-menopausa como consequência da quimioterapia adjuvante. Infelizmente, esses ensaios não incluem o tamoxifeno, porque seu valor no câncer de mama na pré-menopausa foi reconhecido somente após a inclusão para esses estudos de supressão ovariana ter sido concluída. Em resumo, no entanto, parece que a ablação ovariana ou supressão é uma estratégia viável para mulheres na pré-menopausa com câncer de mama positivo ao receptores hormonais.

Em mulheres na pós-menopausa, a fonte primária de estrógeno é a conversão de andrógenos sintetizados pelas glândulas adrenais para o estrógeno através da atividade de CYP19 ou aromatase nos tecidos periféricos, tais como os tecidos adiposos e mamários. Os inibidores da aromatase (letrozol, anastrozol e examestano) inibem especificamente essa conversão, levando a uma privação de estrógenos ainda maior em mulheres mais velhas. Os ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a eficácia dos inibidores de aromatase é semelhante ou superior à do tamoxifeno e que esses medicamentos apresentam perfil de efeito colateral aceitável.[3] Diversas experiências têm comparado a monoterapia com o inibidor de tamoxifeno ou de aromatase ou a terapia sequencial; em conjunto, eles sugerem que o uso de um inibidor de aromatase em algum ponto deve ser considerado para a maioria das mulheres na pós-menopausa com câncer de mama invasivo positivo ao receptor hormonal. Os efeitos colaterais incluem sintomas da pós-menopausa, osteoporose e fraturas, e artralgias. Os inibidores de aromatase não são úteis para o câncer de mama negativo ao receptor, nem devem ser utilizados como monoterapia em mulheres na pré-menopausa. A administração simultânea de tamoxifeno mais inibidor de aromatase não melhora o resultado com inibidor de aromatase isolado. Em mulheres na pré-menopausa, a combinação do agonista de LHRH mais o inibidor de aromatase não é melhor que o agonista de LHRH mais o tamoxifeno em estudos iniciais.

A duração da terapia hormonal parece ser muito importante. Evidências diretas sugerem que pelo menos cinco anos de terapia endócrina adjuvante estão associados a melhores resultados do que períodos mais curtos. Ainda não se sabe se as durações mais longas poderão ser mais úteis.

Terapia Adjuvante Anti-HER2

A melhor compreensão das vias de crescimento e de morte do câncer de mama tem

levado à identificação de importantes vias não endócrinas, que são alvos em potencial para a terapia. A proteína transmembrana HER2/neu é superexpressa em cerca de 20% dos cânceres de mama, geralmente por causa de amplificação genética. A eficácia e a segurança do anticorpo monoclonal, o trastuzumabe, no tratamento das mulheres com câncer de mama metastático superexpressor de HER criou a base para vários estudos de adjuvância que, em geral, mostraram que a adição de um ano de trastuzumabe à quimioterapia reduziu o risco de recorrência de cerca de 50% em mulheres com câncer de mama inicial de alto risco. Assim, o uso do trastuzumabe é considerado para muitas mulheres com tumores HER2-positivos. Questões importantes permanecem sobre os riscos e benefícios a longo prazo, a duração ideal da terapia, o uso do trastuzumabe na ausência de quimioterapia e o papel de outros agentes anti-HER2, como lapatinibe em adição ou no lugar de trastuzumabe.

Quimioterapia Adjuvante

Os testes individuais e a metanálise do Early Breast Trialists Collaborative Group mostraram o benefício da quimioterapia adjuvante. O benefício varia de acordo com a idade e o *status* linfonodal, tendo sido, em uma metanálise, o benefício absoluto maior em mulheres com menos de 50 anos de idade, nas quais a mortalidade por câncer de mama em 15 anos diminuiu de 42% para 32%, enquanto diminuiu de 50% para 47% em mulheres entre 50 e 69 anos de idade.

Esses estudos estabeleceram vários princípios que orientam o uso da quimioterapia. A terapia de combinação parece ser mais eficaz do que a quimioterapia com agente único. Os agentes eficazes incluem antraciclinas, taxanos, antimetabólitos e ciclofosfamida.[4] Estudos aleatorizados mostraram que cerca de três a seis meses de terapia é preferível a uma com duração mais longa. A redução da dose abaixo do nível-padrão foi associada ao resultado inferior, mas o aumento da dose por meio do uso de fatores estimulantes de colônias ou suporte autólogo de células-tronco levou ao excesso de toxicidade sem uma melhor evolução. Os regimes que usam fatores estimuladores de colônias para acelerar o processo de administração de quimioterapia obtiveram mais sucesso.

O aumento do uso da quimioterapia adjuvante e a sobrevida mais longa levaram a preocupações com a toxicidade. Os efeitos colaterais agudos da terapia são náuseas e vômitos, supressão da medula óssea e a perda de cabelo; todos são reversíveis, e o primeiro pode ser reduzido pelo uso de antieméticos modernos. O uso cuidadoso dos agentes estimuladores de colônias pode minimizar as complicações da neutropenia, mas as evidências atuais discutem contra o uso de agentes estimulantes de eritrócitos no caso de anemia induzida pela quimioterapia. A indução da menopausa é uma preocupação comum para mulheres na pré-menopausa. Sua incidência está relacionada com o tipo e duração da quimioterapia e a idade da paciente; a maioria das mulheres com mais de 40 anos de idade vai sofrer de menopausa induzida por medicamentos. A cardiomiopatia relacionada com a doxorrubicina é observada em cerca de 1% das mulheres que receberam quimioterapia adjuvante contendo esse quimioterápico. O uso dos regimes de quimioterapia adjuvante-padrão resulta em uma incidência muito pequena de leucemia aguda, mas não há evidências de aumento da

incidência de outros tumores secundários. As preocupações com o comprometimento cognitivo estão em avaliação.

Sequenciamento da Terapia Adjuvante

As mulheres frequentemente recebem várias intervenções adjuvantes, incluindo quimioterapia, radioterapia e terapia endócrina, ou terapia anti-HER2. A pergunta lógica é como fazer a melhor sequência dessas terapias. Um estudo aleatorizado não revelou diferença clara entre a sequência de quimioterapia com radioterapia e radioterapia seguida por quimioterapia. A quimiorradioterapia concomitante exige que certos medicamentos sejam omitidos durante a radioterapia para limitar a toxicidade. Um algoritmo comum é a cirurgia seguida por radioterapia seguida por quimioterapia. A radioterapia pode ser administrada seguramente com terapia endócrina ou anti-HER2.

Como um grande estudo randomizado mostrou que a quimioterapia concomitante mais tamoxifeno levou a prognóstico pior do que a quimioterapia seguida por tamoxifeno, a maioria dos médicos retarda a administração da terapia endócrina até após o término da quimioterapia. Em contrapartida, o benefício do trastuzumabe parece ser maior quando é administrado em conjunto com a quimioterapia com taxano em vez de após o término do taxano.

Inúmeros estudos testaram o conceito de que a administração de terapia sistêmica antes da cirurgia primária pode melhorar os resultados sobre a sequência-padrão da cirurgia seguida por terapia sistêmica. Juntos, eles sugerem que, em comparação à terapia adjuvante pré-operatória (também chamada de *neoadjuvante*) que a terapia sistêmica melhora a taxa de conservação da mama, mas não melhora a sobrevida livre de doença ou geral. A possibilidade de que a terapia pré-operatória possa fornecer uma avaliação *in vivo* da resposta tumoral à terapia é sugerida pela correlação entre o achado de uma resposta completa patológica (ausência de câncer invasivo na amostra cirúrgica) e a sobrevida livre de doença a longo prazo em alguns estudos.

Acompanhamento dos Sobreviventes do Câncer de Mama Inicial

Uma questão importante é como o acompanhamento médico longitudinal deve ser realizado em mulheres que receberam terapia local e sistêmica apropriada para câncer de mama inicial. Os estudos aleatórios avaliaram a questão do valor de diversos laboratórios e testes de radiologia, bem como o papel de atendimento primário *versus* o acompanhamento do especialista em oncologia. Com base nesses e em outros estudos, a American Society of Clinical Oncology publicou diretrizes baseadas em evidências para o acompanhamento dos sobreviventes assintomáticos do câncer de mama em estágio inicial. Essas diretrizes são resumidas na Tabela 204-6.

Tabela 204-6

Diretrizes sobre acompanhamento para pacientes com câncer de mama em estágio inicial: american society of clinical oncology guidelines*

PROCEDIMENTO OU TESTE	FREQUÊNCIA
Histórico e exame físico* (obtenção de sintomas de câncer de mama)	Cada 3-6 meses durante os primeiros três anos, cada 6-12 meses no ano seguinte, depois anualmente
MAMOGRAFIA	
Pacientes de mastectomia	Anualmente
Pacientes de tumorectomia	Anualmente
Exame pélvico	Anualmente
Autoexame das mamas	Mensalmente
Hemograma completo e estudos bioquímicos	A literatura não apoia o uso desses testes
Radiografia de tórax, cintigrafia do esqueleto, TEP, IRM das mamas, imageamento do fígado e estudos de marcadores tumorais	Não recomendados para acompanhamento de rotina em pacientes assintomáticas
Educação da paciente a respeito de sinais e sintomas de recorrência	Cada visita

*Avaliação limitada: avaliar dor, dispneia, perda de peso e outras alterações importantes de função. O exame limitado deve incluir uma avaliação de linfonodos, axilas, local da tumorectomia ou mastectomia, tórax e abdome. As pacientes devem ser instruídas sobre sintomas de recorrência.

Modificado de Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol.* 2006;24:5091-5097.

Câncer de Mama de Estágio III

O câncer de mama de estágio III localmente avançado ou inoperável é responsável por cerca de 10% dos cânceres de mama. É caracterizado por um grande tumor primário ou tumor fixo, ou de invasão de linfonodos ou neoplásica da pele ou da parede torácica. O câncer de mama inflamatório cai nessa categoria. Ele tem uma apresentação clínica de edema, calor e eritema da mama, e pode ou não estar associado a uma massa. Uma vez que um terço das mulheres com câncer de mama localmente avançado tem metástases no momento do diagnóstico, muitos oncologistas realizam uma avaliação para doença a distância, mesmo em pacientes assintomáticas. O diagnóstico geralmente é estabelecido por aspiração com agulha fina ou biópsia por punções, e a terapia de modalidade combinada é utilizada para maximizar o controle da doença local e as micrometástases a distância. Vários meses de terapia endócrina pré-operatória ou quimioterapia resultam na regressão do tumor na maioria das pacientes, permitindo, assim, que uma cirurgia da mama definitiva de algum tipo seja realizada. A radioterapia pós-operatória geralmente é empregada para melhorar o controle local, e alguns estudos sugerem que a administração de quimioterapia adicional, terapia hormonal, terapia anti-HER2 ou uma combinação destas (dependendo das características do câncer) é desejável. A terapia multimodal resulta em uma taxa de sobrevida de cinco anos livre de doença de cerca de 50%.

Câncer de Mama de Estágio IV ou Metastático

Embora raramente curável, o câncer de mama em estágio avançado é uma doença altamente tratável. A paliação ou prevenção dos sintomas sem toxicidade em excesso é o principal objetivo do tratamento. A sobrevida média após o diagnóstico de câncer de mama metastático é de dois a três anos, embora a variação seja grande e um pequeno grupo de sobreviventes a longo prazo tenha sido descrito. Vários estudos clínicos recentes têm documentado pequenas melhoras na sobrevida com algumas das terapias mais novas.

A maioria das mulheres com câncer de mama metastático apresenta sintomas ou anormalidades no exame físico. Menos de 10% das mulheres apresentam doença metastática; em vez disso, a doença avançada é normalmente diagnosticada em mulheres com diagnóstico anterior de câncer de mama inicial para o qual receberam tratamento. Os locais comuns de metástase incluem osso, tecidos moles, pulmão, fígado e cérebro. Se houver suspeita de doença metastática, a avaliação hematológica, bioquímica e radiológica relevante é indicada para avaliar a localização e a gravidade do envolvimento. Em razão da introdução do diagnóstico, a confirmação patológica é preferida. Isso permite a verificação da doença recorrente, a exclusão dos outros diagnósticos e a reavaliação de características biológicas como ER, PR e HER2. A elevação dos marcadores tumorais (p. ex., CA-2729, antígeno carcinoembrionário) ou a presença das células tumorais circulantes não é diagnóstico de doença recorrente, embora esses marcadores possam ser adjuntos úteis na avaliação dos efeitos da terapia.

O papel da cirurgia no câncer de mama metastático é limitado. Ela é útil em certas circunstâncias, tais como a ressecção de uma metástase isolada no cérebro, de nódulos de parede torácica, ou estabilização ortopédica para tratar ou evitar fratura de osso longo. A radioterapia é essencial no tratamento de doença avançada. Ela pode ser usada em qualquer momento durante a evolução da paciente para tratar a doença localizada como recorrência da parede torácica, metástases cerebrais e metástases ósseas dolorosas. O tratamento sistêmico é o modo primário para o tratamento de doença disseminada. Os princípios fundamentais para a seleção da terapia incluem paliação máxima dos sintomas, minimização da toxicidade relacionada com o tratamento e prevenção das complicações da doença. Um algoritmo para tratamento de câncer de mama de estágio IV é mostrado na Figura 204-1.

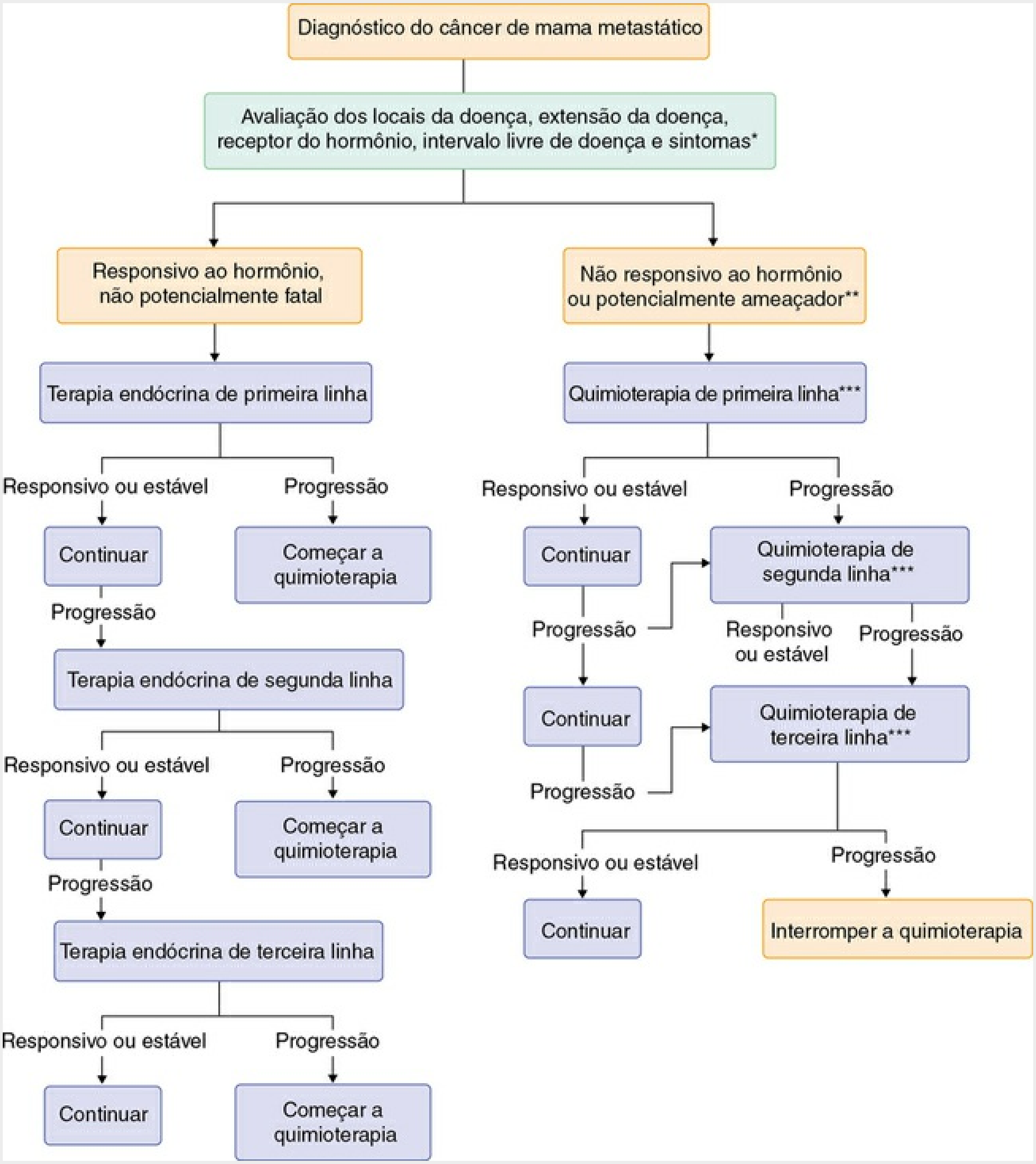

FIGURA 204-1 Um algoritmo usado para o tratamento sistêmico do câncer de mama no estágio IV.
*Considere o papel do bisfosfonato em caso de comprometimento ósseo. **Considere a integração de terapia anti-HER2 se o tumor for de expressão aumentada de HER2. ***Considere o uso de bevacizumabe.

Terapia Endócrina

A terapia endócrina é preferível como a primeira intervenção para câncer de mama metastático, sempre que possível, em razão de seu índice terapêutico muito favorável. Os fatores que sustentam o uso da terapia endócrina incluem expressão de receptores hormonais, um longo intervalo livre de doença e ausência de sintomas ou doença visceral. Mais da metade das mulheres que atendem a esses critérios responde a um curso inicial da terapia hormonal, com uma média de duração de resposta de nove a 12

meses. O tempo de resposta é um bom prognóstico para a probabilidade de resposta para um segundo curso de terapia endócrina quando o primeiro agente falhar. Um segundo curso da terapia endócrina é menos provável de ser eficaz, e a duração da resposta é mais curta; novamente, a duração de resposta prevê a probabilidade de sucesso com a terapia de terceira linha. A aplicação desse algoritmo pode resultar em bom controle da doença com pouca toxicidade por diversos anos em algumas mulheres.

Inúmeros tipos de terapia hormonal agora estão disponíveis. Esses incluem o tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM); o agente degradante seletivo do receptor de estrógeno, fulvestranto; os inibidores de aromatase; e a supressão ovariana com ooforectomia ou agonistas do LHRH. A seleção geralmente é feita com base em eficácia, toxicidade e estado da menopausa. A administração em série dos agentes é a regra; a terapia combinada (com a possível exceção de supressão ovariana com tamoxifeno) não melhora os resultados.

Vários meses de terapia são necessários antes que a eficácia de uma terapia endócrina introduzida recentemente possa ser avaliada. As pacientes e os médicos devem estar cientes da possibilidade de tumor "*flare*" relacionado com o tratamento — uma síndrome de piora dos sintomas e aumento dos marcadores tumorais circulantes — que pode ocorrer dentro de poucas semanas de tratamento. Essa resposta geralmente é de curta duração e não deve ser confundida com a progressão da doença.

Quimioterapia

A maioria das mulheres com câncer de mama em estágio avançado apresenta doença endócrina não responsiva em algum momento e se tornam candidatas à quimioterapia paliativa. A quimioterapia em série é a mais comum. As pacientes recebem de dois a quatro ciclos de tratamento e, então, são avaliadas para estabilização ou melhora da doença. A duração da terapia é variável para aquelas que não respondem à terapia. Vários estudos clínicos comparam a abordagem de terapia continuada até o tempo de evolução da doença com a abordagem de administração de terapia, seguida por "férias do medicamento", com a retomada da terapia no momento da progressão da doença. Em resumo, esses estudos sugerem que a sobrevida é a mesma com essas duas abordagens, mas que a qualidade de vida, avaliada pelas pacientes, é frequentemente melhor com a terapia contínua. Assim, as decisões sobre a continuação ou a cessação de uma terapia são estimuladas pela percepção dos efeitos colaterais e benefícios pela paciente e pelo médico.

Muitos agentes ativos do câncer de mama agora estão disponíveis. Esses incluem medicamentos bem-estabelecidos, como ciclofosfamida, doxorrubicina e metotrexato, bem como novos agentes, como paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gemcitabina, carboplatina, ixabepilone, doxorrubicina peguilada e nanoalbumina ligada ao paclitaxel. Todos esses agentes são ativos individualmente e em combinação. Há considerável discussão sobre o valor da terapia de combinação sequencial em comparação com a terapia de um único agente para câncer de mama metastático. Além disso, muita atenção foi dada ao calendário da administração. Por exemplo, regimes semanais de paclitaxel parecem ser mais eficazes e mais bem tolerados do que os

regimes a cada três semanas para muitas mulheres. Como com a terapia endócrina, as taxas de resposta e de duração diminuem com cada mudança sucessiva na terapia. Como com câncer de mama inicial, o suporte da quimioterapia de alta dose combinada com transplante autólogo de medula óssea ou de células-tronco de resgate não mostrou benefício. Uma pergunta difícil para paciente e médico é quando interromper a quimioterapia. Não existem regras fixas, mas muitos médicos passam as pacientes para um programa de cuidados de suporte se dois esquemas quimioterápicos sucessivos deixam de produzir resposta tumoral ou estabilização da doença.

Agentes Biológicos

A maior compreensão da biologia do câncer de mama resultou na identificação de novos alvos para terapia além da via do receptor de estrógeno. O primeiro agente trazido para a prática clínica foi o anticorpo monoclonal, o trastuzumabe (Herceptin), que é ativo contra a proteína transmembrana HER2/neu. A administração da monoterapia de trastuzumabe para mulheres com câncer de mama metastático superexpressor de HER2 levou à regressão parcial ou completa do tumor em cerca de 30% das mulheres. O trastuzumabe concomitante com paclitaxel aumentou a taxa de resposta, a duração e a sobrevida em comparação com o paclitaxel isolado para mulheres com câncer de mama metastático recém-diagnosticado. Os resultados semelhantes foram observados com a administração concomitante do trastuzumabe e da doxorrubicina, mas essa combinação foi associada a 20% de incidência da insuficiência cardíaca congestiva. Esse achado inesperado demonstra a necessidade de avaliação cuidadosa de novos agentes biológicos à medida que entram na prática clínica. A dose e a programação do trastuzumabe foram estudadas, e parece que a administração a cada três semanas é ativa com menos inconveniência à paciente. Uma questão não respondida foi quanto tempo se deve continuar o trastuzumabe no câncer de mama em estágio avançado, porque a interrupção da terapia no momento da progressão foi o mais comum. Um pequeno estudo provocativo sugere que as pacientes que desenvolvem doença progressiva tomando paclitaxel e trastuzumabe vão melhor quando mudam para um regime de trastuzumabe e capecitabina em vez de capecitabina isolada.

Outro interesse de alvo molecular é o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR, ou HER1). Pequenas moléculas que têm como alvo a EGFR tirosina quinase, gefitinibe e erlotinibe, ou o anticorpo monoclonal contra EGFR, o cetuximabe, têm mostrado pouco atividade como monoterapia em mulheres com câncer de mama em estágio avançado. Mas o inibidor do receptor duplo HER1 e HER2, lapatinibe, mostrou melhores resultados para mulheres com câncer de mama com HER2 superexpresso quando somado à capecitabina. Além disso, as experiências clínicas têm sugerido que a adição de lapatinibe com o trastuzumabe no momento de progressão ao trastuzumabe dá resultados superiores ao lapatinibe isolado. Os estudos de ambos esses agentes sugerem que seu benefício é mais acentuado nas mulheres cujos tumores superexpressam a proteína HER2. Outros agentes que têm como alvo os membros da família HER estão em teste clínico.

As estratégias para bloquear a angiogênese tumoral também são empregadas. Um

desses agentes é o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular. Esse agente tem apenas uma atividade modesta como monoterapia em câncer de mama metastático, mas sua adição ao taxano para mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama de estágio IV parece melhorar a sobrevida livre de progressão sem um impacto importante na sobrevida. Outros estudos sugerem que ele tem efeitos semelhantes quando adicionado à quimioterapia subsequente também. Seu uso em conjunto com as quimioterapias adjuvantes-padrão está em investigação.

Vários outros agentes direcionados também estão em desenvolvimento. De interesse recente são os inibidores de polimerase poli-ADP-ribose (PARP). Esses inibidores de pequenas moléculas de reparo do DNA mostram atividade particular em mulheres com câncer de mama com mutação de *BRCA* em estudos anteriores. Além disso, as informações iniciais sugerem que a administração concomitante do inibidor da PARP com quimioterapia melhora os resultados com a quimioterapia isolada para as mulheres com câncer de mama de estágio IV triplo-negativo. O teste mais definitivo está em progresso.

Tratamento de Suporte

Saúde do Osso

Como o alívio provisório dos sintomas e a prevenção de complicações de doença metastática são os principais objetivos do tratamento para câncer de mama em estágio avançado, a atenção cuidadosa ao tratamento de suporte é vital. O osso é o local mais comum de metástase do câncer de mama, e a doença óssea pode ser fonte de morbidade significativa. Vários estudos mostraram que a administração regular de um bisfosfonato, como o pamidronato ou o zoledronato, em adição à terapia endócrina ou à quimioterapia pode reduzir a dor e diminuir a incidência de complicações esqueléticas da doença. Embora essa terapia agora seja a mais comum, muitas questões permanecem sem abordagem, incluindo o intervalo de tratamento ideal e a duração da terapia.

Dada a propensão da terapia do câncer de mama em levar à privação de estrógeno e osteopenia ou osteoporose (Capítulo 251), o uso de bifosfonatos no contexto adjuvante está em investigação. Pequenos estudos levantaram a possibilidade de que os bisfosfonatos podem prevenir ou retardar o desenvolvimento de metástases em mulheres com câncer de mama no estágio inicial, e os resultados de grandes estudos randomizados são aguardados.

Sintomas da Pós-menopausa

Os sintomas da pós-menopausa como consequência da terapia ou envelhecimento natural são comuns em sobreviventes de câncer de mama. Em geral, a terapia de reposição hormonal deve ser evitada em mulheres com histórico de câncer de mama. Uma série curta de terapia pode ser considerada em pacientes com câncer de mama que têm sintomas verdadeiramente incapacitantes. Os estrógenos tópicos são considerados para mulheres com ressecamento vaginal que não respondem a lubrificantes. Os sintomas vasomotores podem ser reduzidos com o uso de certos

antidepressivos da família dos inibidores seletivos de liberação da serotonina. Diversos estudos falharam em mostrar benefício consistente de muitas terapias alternativas.

Linfedema

O linfedema se desenvolve no braço ipsilateral em cerca de 15% das mulheres depois do tratamento do câncer de mama inicial. Sua incidência é menor com procedimentos relacionados com o linfonodo sentinela e planejamento meticuloso da radioterapia. A prevenção inclui evitar traumas e, possivelmente, exercícios. O reconhecimento precoce dos sintomas é a chave. As pacientes acometidas devem ser encaminhadas a especialistas para consideração de tratamento como drenagem manual ou o uso de meias ou bombas de compressão.

Circunstâncias Especiais

O risco de câncer de mama é ligeiramente elevado durante e imediatamente após a gestação. Suspeitas de achados mamários durante a gravidez devem ser investigadas vigorosamente. A terapia cirúrgica para câncer de mama pode ser realizada com segurança após o primeiro trimestre de gestação, mas a radioterapia deve ser adiada até o parto. Os dados atuais sugerem que alguns regimes de quimioterapia adjuvante podem ser administrados no segundo e no terceiro trimestre da gravidez, sendo o desenvolvimento normal nas crianças de mães que recebem a quimioterapia. A administração de antimetabólitos deve ser evitada por causa do potencial de danos à placenta. O início da terapia endócrina geralmente é adiado até após o parto. A gestação após o diagnóstico de câncer de mama inicial não parece aumentar o risco de doença metastática em bancos de dados limitados. As principais considerações para as gestantes deve ser seu tempo com relação à terapia endócrina, que pode necessitar de cinco ou mais anos para se completar, bem como o risco de recorrência da doença subjacente.

Os homens respondem por não mais que 1% dos casos de câncer de mama. A falha da paciente ou profissional de saúde em diagnosticar a doença significa que ela pode ser diagnosticada em estágio mais avançado. A maioria dos casos de câncer de mama em homens expressa ER, e as recomendações de tratamento para esses homens geralmente são semelhantes àquelas para mulheres na pós-menopausa.

Prevenção e triagem

Há grande interesse no desenvolvimento de estratégias de prevenção do câncer de mama. Atualmente, essas incluem abordagens de modificação cirúrgica, quimiopreventiva e do estilo de vida.

Mastectomia e Ooforectomia Profilática

A mastectomia profiláctica parece reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de mama em cerca de 90% em indivíduos que estão em alto risco por causa de forte histórico familiar ou de portadores de uma mutação de linhagem germinativa *BRCA1* ou *BRCA2*. A

ooforectomia profilática em portadores da mutação *BRCA* também tem mostrado redução da incidência de câncer de mama em cerca de 50%, presumivelmente por causa da redução nos esteroides ovarianos. É importante que as mulheres que optam por mastectomia profilática sejam aconselhadas sobre a possibilidade de que o câncer pode se desenvolver em remanescentes do tecido mamário que permanecem após a mastectomia profiláctica.

Quimioprevenção

A observação de que a terapia endócrina adjuvante com o tamoxifeno também reduziu o câncer de mama contralateral levou à avaliação do tamoxifeno como quimiopreventivo para as mulheres que apresentam alto risco de câncer de mama. A metanálise de quatro estudos aleatorizados de tamoxifeno *versus* placebo para mulheres de alto risco confirmou uma redução de 38% no câncer de mama invasivo com o tamoxifeno. O maior estudo clínico, o NSABP P01, selecionou aleatoriamente 13.388 mulheres de alto risco para o tamoxifeno ou placebo por cinco anos. Os fatores de risco usados para determinar a elegibilidade foram idade ≥ 60 anos, um diagnóstico de CLIS ou a idade de 35 a 59 anos com constelação de fatores de risco que, quando combinados, resultaram em risco de 1,67% ou maior de câncer de mama em cinco anos. Esse estudo mostrou diminuição de 50% no diagnóstico de câncer de mama em todos os grupos etários, com custo de maior risco de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos em mulheres com mais de 50 anos. Tais dados levaram à aprovação do tamoxifeno para reduzir a incidência de câncer de mama nas mulheres com alto risco, conforme definido pelos critérios de elegibilidade para essa experiência de prevenção.

Outros SERMs foram estudados como agentes quimiopreventivos. Dois estudos demonstraram a utilidade de raloxifeno como estratégia de redução de risco de câncer de mama.[5] Em um ensaio clínico, a administração de raloxifeno reduziu a incidência de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa de risco médio de câncer de mama e risco cardiovascular elevado. Um segundo estudo mostrou que o raloxifeno foi tão eficaz quanto o tamoxifeno na prevenção de câncer invasivo de mama em mulheres na pós-menopausa com alto risco de câncer de mama. O uso de raloxifeno foi associado a menos cânceres uterinos do que o tamoxifeno, mas tem o mesmo risco de eventos tromboembólicos. É aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para a redução de risco em mulheres na pós-menopausa de alto risco. Um derivado da vitamina A, a fenretinida, mostrou algum impacto como um agente quimiopreventivo para a prevenção secundária de sobreviventes de câncer de mama na pré-menopausa, mas não encontrou lugar na prática de rotina. Finalmente, grandes estudos epidemiológicos têm levantado a possibilidade de que a aspirina ou algumas estatinas também possam diminuir o risco de câncer de mama, mas esses agentes não foram testados de forma prospectiva.

Modificação do Estilo de Vida

Estratégias de prevenção que envolvem as alterações do estilo de vida foram sugeridas. A

Women's Health Initiative não mostrou um papel claro para uma dieta com baixo teor de gordura como meio de prevenção do câncer de mama. Os exercícios regulares, especialmente durante a adolescência, podem ser associados ao risco reduzido de câncer de mama. Por meio da extrapolação de estudos epidemiológicos mencionados anteriormente, a abstinência de álcool pode ligeiramente reduzir o risco de câncer de mama.

Rastreamento

As estratégias de rastreamento para o câncer de mama tradicionalmente incluíram a tríade do autoexame da mama (BSE), o exame clínico da mama (CBE) por um profissional de saúde e a mamografia de rastreamento em mulheres. Embora amplamente promulgados como componentes importantes de detecção inicial nos EUA, dois grandes estudos aleatorizados de BSE *versus* observação falharam em mostrar qualquer vantagem clínica com BSE. Como resultado, muitos especialistas atualmente promovem a consciência do câncer de mama em vez do BSE regular. O valor independente de CBEs não tem sido rigorosamente avaliado. Em vez disso, ele tem sido estudado em conjunto com a mamografia de triagem, caso em que as duas intervenções parecem diminuir a mortalidade por câncer de mama em 25% a 30% em mulheres com mais de 50 anos. Uma considerável controvérsia continua sobre o valor da mamografia de triagem em mulheres de 40 a 50 anos de idade e aquelas com mais de 70 anos de idade, bem como o intervalo ideal entre as mamografias para mulheres entre 50 a 70 anos de idade. Atualmente, a American Cancer Society e o National Cancer Institute recomendam a mamografia de triagem anual para mulheres com mais de 40 anos de idade que estão em situação de risco-padrão para câncer de mama. Em contraposição, a U.S. Preventive Services Task Force, aconselhando o Department of Health and Human Services, recomendou em 2009 que as mulheres entre 40 e 50 anos de idade fossem aconselhadas sobre os riscos e benefícios da mamografia de triagem, e esta podia ser utilizada a cada dois anos para as mulheres com idades de 50 a 75 anos de idade (Tabela 204-7). Um estudo da mamografia de triagem digital *versus* a convencional falhou em mostrar uma vantagem geral para a mamografia digital, mas sugeriu que a mamografia digital pode ser mais útil para as mulheres com mamas densas.

Tabela 204-7

Triagem do câncer de mama

TESTE	ACS	USPSTF
Mamografia		
40-49 anos > 49 anos	Anual Anual se saudável	Evidências insuficientes para sustentar A cada dois anos, 50-75 anos
Exame clínico da mama	A cada três anos, 20-39 anos Anualmente, ≥ 40 anos	Evidências insuficientes para sustentar
Autoexame das mamas	Opcional	Não recomendado

ACS = American Cancer Society; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

O conhecimento de que mamografia de triagem não diagnostica cerca de 10% a 15% dos cânceres de mama tem levado à avaliação de outras modalidades de imagens. Destas, a IRM é a mais apropriada. A IRM tem sido promovida como uma ferramenta de triagem útil para as mulheres de alto risco em virtude da mutação *BRCA*; de fato, a American Cancer Society recomendou a consideração da triagem da IRM para mulheres cujo risco previsto para câncer de mama é maior que 20%. A IRM mostrou detectar o câncer de mama na mama contralateral em 3% das mulheres com a doença recém-diagnosticada cuja mamografia contralateral não mostrou nenhuma anormalidade. O uso de IRM na população em geral é limitado pelo fato de que ela é altamente sensível, mas não tem especificidade. Existem informações insuficientes sobre as outras modalidades de imagens de mama, como a ultrassonografia e a imagem de radioisótopos para apoiar sua utilização na triagem em mulheres assintomáticas.

Lesões mamárias benignas

As doenças benignas das mamas incluem *mastalgia* (dor e sensibilidade), mastite (incluindo condições inflamatórias infecciosas e não infecciosas), trauma e tumores benignos. Além disso, a mastalgia pode ser causada por condições extramamárias, como isquemia miocárdica, pneumonia, irritação pleural, espasmo esofágico, costocondrite, fratura da costela e o vírus varicela-zóster (que precede a erupção cutânea). Após essas condições serem descartadas, a mastalgia é considerada uma condição benigna que é autolimitada. Ela pode ser cíclica ou não cíclica em tempo (em que é relacionada com a atividade hormonal) e pode ocorrer em mulheres na pós-menopausa, mesmo na ausência de terapia de reposição hormonal.

A *mastite* ocorre em função da inflamação ou infecção da mama e pode acometer qualquer mama, lactante ou não. A apresentação típica em não lactantes é a ocorrência com o início agudo de dor e sensibilidade da mama grave seguida por eritema e edema, que tendem a ser localizados na área areolar do mamilo. A causa na maioria das vezes é a ruptura dos ductos subareolares dilatados, que leva a uma resposta inflamatória ao vazamento de conteúdos para o tecido periductal. A infecção é difícil de excluir, e, na prática, as pacientes são frequentemente tratadas com antibióticos empíricos; se os

sintomas não desaparecem em sete a 10 dias do uso de antibióticos, o ultrassom é necessário para excluir abscesso. Se o último é encontrado, incisão e drenagem são necessárias. O diagnóstico diferencial com mastite mais importante é o carcinoma inflamatório, conforme observado anteriormente. Portanto, a ausência da melhora com antibióticos ou a falha em encontrar um abscesso devem levar à avaliação por um cirurgião de mama. A mastite em lactantes ocorre, muitas vezes, em função da infecção causada por uma quebra na pele da estase do mamilo ou do leite. *Staphylococcal aureus*, *Staphylococcus albus* e, às vezes, *Escherichia coli* ou estreptococos são os patógenos mais comuns. O tratamento requer antibióticos e a remoção do leite.

Lesões Mamárias Benignas não Proliferativas e Proliferativas

As lesões mamárias benignas não proliferativas incluem (1) necrose de gordura inflamatória, que segue o trauma cirúrgico ou penetrante e, em geral, se resolve espontaneamente; (2) mastite linfocítica, que pode ser vista em pacientes diabéticas; e (3) mastite granulomatosa, associada às reações de corpo estranho (p. ex., silicone e parafina para o aumento das mamas e reconstrução em seguida à cirurgia de câncer), sarcoidose ou determinadas infecções. Outras lesões mamárias benignas não proliferativas aparecem como processos semelhantes, incluindo o (4) fibroadenoma, muito comum (em cerca de 25% das mulheres), normalmente isolado, nitidamente demarcado, lesão macia em grupos etários mais jovens; (5) tumor filodes (antes conhecido como cistossarcoma filodes); (6) papiloma intraductal, lesões solitárias que podem ser acompanhadas por secreção sanguinolenta do mamilo; (7) doença mamária fibrocística, que é agora mais adequadamente chamada de "alterações fibrocísticas", porque é observada clinicamente em até 50% e histologicamente em 90% das mulheres, compostas de quantidades variáveis de fibrose e cistos algumas vezes associadas a calcificações e inflamação; e (8) cistos simples ou complexos, que devem ser aspirados com a orientação por ultrassom e, quando o líquido não é claro, enviados para análise citológica.

As lesões mamárias benignas proliferativas incluem hiperplasia ductal ou lobular; as hiperplasias atípicas estão associadas a maior risco de câncer de mama.

Risco de Câncer de Mama

O aumento do uso da mamografia tem ampliado a frequência de biópsias da mama, que, por sua vez, têm aumentado o achado de lesões mamárias benignas, que são os achados mais comuns na biópsia. As lesões mamárias benignas, listadas na seção anterior, abrangem o espectro de (1) lesões não proliferativas histológicas gerais, (2) lesões proliferativas sem atipia e (3) hiperplasia atípica, listadas em ordem ascendente de risco de câncer de mama. Um grande número de estudos retrospectivos e prospectivos tem demonstrado risco relativo para câncer de mama de 1,5 a 1,6 para mulheres com doença benigna de mama comprovada por biópsia, em comparação com as mulheres na população geral. Um estudo de 9.087 mulheres com todos os tipos de histologia benigna,

seguido por período médio de 15 anos na Mayo Clinic, descobriu que 707 delas desenvolveu cânceres de mama. O risco aumentado para câncer persistiu por pelo menos 25 anos após a biópsia original. Das três grandes categorias histológicas, o risco relativo de desenvolvimento de câncer foi 4,24 associado a atipia, 1,88 a mudanças proliferativas sem atipia e 1,27 a lesões não proliferativas. Não se sabe se o achado de uma lesão benigna da mama com histologia atípica representa lesão precursora real para câncer ou se é apenas um marcador para uma tendência geral de desenvolver câncer de mama. As observações de que cerca de metade dos casos de câncer de mama nessas pacientes se origina na mama contralateral sugerem a segunda hipótese.

Grau A

1. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., for the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366:2087–2106.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365:1687–1717.
3. Dowsett, M., Cuzick, J., Ingle, J., et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28:509–518.
4. Swain, S. M., Jeong, J. H., Geyer, C. E., Jr., et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362:2053–2065.
5. Vogel, V. G., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res*. 2010; 3:696–706.

Leituras sugeridas

Bruening, W., Fontanarosa, J., Tipton, K., et al. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med*. 2010; 152:238–246. *As biópsias mamárias estereotáxicas ou guiadas por ultrassom são quase tão precisas quanto as biópsias cirúrgicas abertas.*

Burstein, H. J., Prestrud, A. A., Seidenfeld, J., et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3784–3796. *Diretrizes de consenso.*

Carlson, R. W., Allred, D. C., Anderson, B. O., et al. Invasive breast cancer. *J Natl Comp Canc Netw*. 2011; 9:136–222. *Análise abrangente.*

Henderson, T. O., Amsterdam, A., Bhatia, S., et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010; 152:444–455 W144-154. *Mulheres tratadas com radiação torácica para câncer na infância, adolescência ou início da idade adulta têm maior risco de desenvolver câncer de mama jovens e é provável que se beneficiem da triagem precoce do câncer.*

Kabat, G. C., Jones, J. G., Olson, N., et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2010; 21:821–882. *Mulheres com doença proliferativa sem atipia têm risco pouco maior de desenvolver câncer de mama, enquanto mulheres com hiperplasia atípica têm risco substancialmente maior.*

Meissner, H. I., Klabunde, C. N., Han, P. K., et al. Breast cancer screening beliefs, recommendations and practices:

primary care physicians in the United States. *Cancer*. 2011. [[Publicação eletrônica antes da impressão.]]. *Recomendações de médicos de cuidados primários geralmente seguiam diretrizes nacionais.*

Tumores ginecológicos

Maurie Markman

Câncer cervical

No mundo todo, há mais de 450 mil casos de câncer invasivo do colo do útero a cada ano, levando a 250 mil mortes. De modo geral, essa neoplasia é o segundo câncer mais comum (após o câncer de mama) em mulheres e o terceiro câncer mais comum em geral.

No entanto, em razão da disponibilidade de uma estratégia de triagem eficaz (Papanicolaou), a incidência de câncer cervical invasivo e mortes por essa doença diminuíram substancialmente nos países desenvolvidos nas últimas décadas, com a maioria dos casos (e mortes) encontrados em países em desenvolvimento. Por exemplo, nos EUA estima-se que há cerca de 11 mil casos novos sendo responsáveis por 4 mil mortes a cada ano, tornando o câncer do colo do útero a 12ª doença maligna mais comum em mulheres no país.

Epidemiologia

É bem estabelecido que essencialmente todos os casos de câncer do colo do útero resultam de infecção persistente (transmitida por meio de exposição sexual) por tipos oncogênicos de papilomavírus humano (HPV; Capítulo 381). Os fatores de risco para o câncer incluem a idade precoce do primeiro ato sexual; o histórico de outras doenças sexualmente transmissíveis (Capítulo 293), como herpes simples, clamídia e o vírus da imunodeficiência humana (HIV); múltiplos parceiros sexuais e gestações; prolongada duração do uso de anticoncepcional oral; histórico de tabagismo e imunossupressão crônica (p. ex., transplante renal, HIV).

Estudos epidemiológicos demonstram que até 50% das mulheres podem ser expostas ao HPV dentro de quatro anos após seu encontro sexual inicial. Entretanto, a grande maioria dos indivíduos pode espontaneamente eliminar a infecção, com anormalidades citológicas cervicais subsequentes sendo observadas em apenas 5% a 10% das mulheres que apresentam infecção pelo HPV.

A associação mais potente com câncer do colo do útero envolve o HPV dos tipos 16 e 18, que juntos implicam aproximadamente 70% dos casos de câncer no mundo todo. Um adicional de 30 tipos de HPV foi documentado como oncogênicos e outros 70 foram descritos como de potencial não conhecido para levar ao câncer do colo do útero. Além dos tipos 16 e 18, outros tipos de HPV oncogênicos relativamente comuns que são responsáveis por várias porcentagens dos casos em diferentes regiões do mundo são 45,

31, 33, 52, 58, e 35.

Fisiopatologia

É importante observar que o nível de compreensão atual da patogênese do câncer do colo do útero, a partir do momento da infecção viral até o desenvolvimento da doença invasiva, é maior do que em qualquer outro câncer humano. Evidências sugerem que uma vez que um HPV oncogênico incorpora com sucesso no genoma do hospedeiro (tornando-se uma "infecção persistente"), proteínas virais (E6, E7) se ligam e inativam a proteína supressora tumoral essencial (RB1, TP53), levando a um efeito cascata que, por fim, resulta em tumor maligno.

Manifestações clínicas

A maioria dos tumores do colo do útero é de histologia de células escamosas, embora os adenocarcinomas atualmente sejam responsáveis por até um quarto de todos os casos dessa neoplasia. Outras histologias menos comuns incluem os tumores carcinoides neuroendócrinos, linfomas e sarcomas.

Os sintomas mais comuns de câncer cervical invasivo são sangramento vaginal anormal ou pós-coito e corrimento vaginal. Essas queixas são, certamente, não exclusivas para o câncer, mas, se elas persistirem ou outra causa óbvia não for evidente, o diagnóstico de câncer deve ser considerado. Um teste negativo não deve impedir um exame adicional do colo do útero como possível local de malignidade em situações clínicas apropriadas, já que a metade das mulheres com câncer do colo do útero invasivo documentado apresenta teste negativo.

Com a doença mais avançada, dor pélvica e dificuldade para defecar e urinar podem ser observadas. Finalmente, com câncer avançado ou disseminação metastática, a paciente pode se queixar de dor nas costas, edema da perna (de interferência direta com o fluxo sanguíneo para a região ou desenvolvimento de trombose venosa profunda) ou dor neuropática (de comprometimento nervoso).

Diagnóstico

Testes diagnósticos comuns para o câncer do colo do útero incluem o exame físico (podendo revelar massa friável ou tecido necrótico), testes laboratoriais (revelando possível disfunção renal pela obstrução uretral) e imagens radiográficas. Em geral, a ressonância magnética (IRM) é mais sensível do que a tomografia computadorizada para definir o tamanho do tumor e a extensão da doença. Dados recentes revelaram a superioridade da tomografia por emissão de pósitrons (PET) para determinar a presença ou ausência do envolvimento de linfonodos no câncer do colo do útero.

Rastreamento para Doença Pré-invasiva

Não seria exagero afirmar que o desenvolvimento e o subsequente uso de rotina de esfregaço de Papanicolaou constituíram-se em um dos mais importantes avanços da saúde pública dos últimos 50 anos (Fig. 205-1). Há muito tempo já se sabe que

anormalidades cervicais pré-invasivas precedem o desenvolvimento de câncer invasivo por muitos anos, permitindo intervenções locais altamente eficazes (essencialmente 100%, se aplicado corretamente) e relativamente não mórbidas.

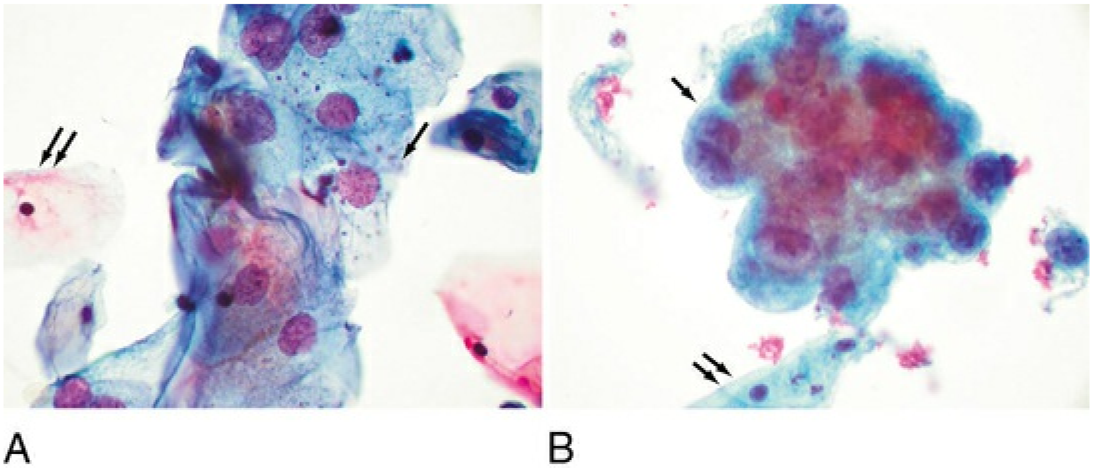

FIGURA 205-1 Anormalidades cervicais no esfregaço de Papanicolaou. **A**, Neoplasia intraepitelial escamosa de baixo grau. Observar grupo de células brandamente displásicas com relação núcleo-citoplasma aumentada (*seta*), contrastadas com célula epitelial escamosa normal (*seta dupla*). (Coloração de Papanicolaou, × 400). **B,** Adenocarcinoma cervical. Observar aglomerado tridimensional de células pleomórficas com relação núcleo-citoplasma acentuadamente aumentada, cromatina nuclear densa e macronucléolos (*seta*), contrastadas com célula epitelial escamosa normal (*seta dupla*). (Coloração de Papanicolaou, × 400).

Os procedimentos de teste citológicos em base líquida e o teste para HPV melhoraram a sensibilidade e a especificidade do rastreamento. No entanto, o princípio básico de rastreamento permanece o mesmo: descoberta precoce e remoção das lesões pré-invasivas, que, se não tratadas, teriam risco substancial de evolução para câncer invasivo. A magnitude desse risco é destacada por dados que revelam que até um terço das anormalidades do carcinoma *in situ* não tratado documentado pode progredir para câncer com invasão franca do colo do útero em um período de 10 anos.

Pacientes com resultado alterado do esfregaço de Papanicolaou devem ser encaminhadas para colposcopia e biópsia dirigida. O tratamento subsequente e o acompanhamento se baseiam nos achados dessa avaliação.

As diretrizes recentemente revisadas pelo American College of Obstetricians and Gynecologists para a triagem de rotina para o câncer do colo do útero são as seguintes:

- O rastreamento deve começar aos 21 anos de idade.
- O rastreamento é recomendado a cada dois anos para as mulheres entre 21 a 29 anos.
- A citologia convencional ou em base líquida é aceitável.
- Mulheres com 30 anos ou mais, com três resultados consecutivos negativos dos esfregaços para lesões intraepiteliais, podem mudar para um programa de rastreamento a cada três anos.
- Mulheres com qualquer um dos seguintes fatores de risco podem exigir testes mais frequentes: (1) infecção pelo HIV; (2) uso de medicamentos imunossupressores; (3) histórico de exposição a dietilestilbestrol no útero (veja a seção sobre câncer vaginal); (4) tratamento anterior para neoplasias intraepiteliais colouterinas (NIC) 2, NIC 3 ou

câncer.

- As mulheres com mais de 65 a 70 anos com três ou mais de resultados negativos de testes nos últimos 10 anos podem interromper o rastreamento de rotina.
- Mulheres submetidas à histerectomia total realizada em razão de condição de ausência de neoplasia podem interromper o rastreamento de rotina.

Tratamento

Doença Localizada

Após a avaliação para a extensão da doença, as pacientes com câncer localizado no colo do útero podem ser tratadas com uma variedade de abordagens, incluindo (1) histerectomia simples (se as características do pré-tratamento clínico sugerirem que o risco de envolvimento do linfonodo é muito baixo), (2) histerectomia radical (com remoção de linfonodos pélvicos ou para-aórticos), (3) a cirurgia mais radioterapia por feixe externo, ou (4) radioterapia com feixe externo mais quimioterapia concomitante (também chamada de quimiorradiação).

Doença Invasiva

Vários estudos randomizados revelaram um melhor resultado associando-se radioterapia e cisplatina, em comparação com a radioterapia isolada, no tratamento de doença localmente avançada do câncer cervical invasivo.[1] Em pacientes com câncer do colo do útero invasivo não metastático, a sobrevida livre de doença a longo prazo é fortemente influenciada por vários fatores (principalmente tumor em estágio inicial) e varia de 95% (doença em estágio inicial sem invasão angiolinfática) para menos de 20% para o estágio IV do câncer.

Na presença de câncer metastático no momento do diagnóstico, ou se o câncer recorreu após o tratamento inicial, as opções de tratamento atualmente disponíveis fornecem benefícios paliativos bastante modestos. A cisplatina é o único agente antineoplásico mais ativo no câncer do colo do útero (20% de taxa de resposta objetiva). As pacientes com bom desempenho de base, que permite uma abordagem mais intensiva, podem ser tratadas com esquema de combinação de quimioterapia baseado em cisplatina.[1] Respostas nesse ambiente estão geralmente limitadas em duração (três a quatro meses) e são mais prováveis de ocorrer em áreas não previamente irradiadas. Nesse difícil contexto clínico, o limitado potencial de benefício terapêutico deve ser pesado contra o risco de efeitos tóxicos que podem ter impacto negativo na qualidade de vida restante da paciente.

Prevenção

Duas vacinas recentemente licenciadas com base em tipos de HPV 16 e 18 são altamente eficazes na redução do risco de desenvolvimento de infecção persistente por HPV e displasia cervical tipo-específica se administradas antes de evidências de exposição sexual ao vírus.[2,3] Nos grandes estudos clínicos realizados para obter a aprovação

regulatória dessas preparações e em extensa vigilância pós-comercialização, poucos efeitos colaterais relacionados com a vacina (p. ex., reações de hipersensibilidade) foram documentados.

Não há nenhuma evidência convincente da utilidade da vacinação contra HPV em uma pessoa já infectada com HPV. Esses dados enfatizam a importância da vacinação antes de um primeiro contato sexual.

Perguntas não respondidas e questões não resolvidas sobre a vacinação contra HPV incluem as seguintes: (1) a duração da imunidade protetora após uma única série de vacinação (evidências atuais sugerem que as concentrações suficientes de anticorpos persistem por mais de cinco a seis anos em indivíduos que receberam o esquema de vacinação completa); (2) a utilidade de estratégias que consistem em menos de três doses individuais (vacinação inicial seguida por duas injeções de reforço) aplicadas em vários meses; (3) o benefício de abordagens desenvolvidas para aumentar a eficácia da vacinação pela adição de outros tipos oncogênicos (além de 16 e 18); (4) o impacto na prevenção do câncer do colo do útero associado à vacinação de homens; e (5) o custo, objeções religiosas e outras objeções sociais ao uso da vacina (p. ex., vacinação obrigatória *versus* voluntária).

Câncer de endométrio

O câncer de endométrio é a neoplasia mais comum da genitália feminina nos EUA. Aproximadamente 40 mil novos casos são diagnosticados a cada ano, resultando em quase 8 mil mortes. Em geral, o câncer de endométrio é responsável por quase 50% de todas as malignidades pélvicas e é o quarto tipo de tumor mais comum em mulheres. A alta incidência de câncer de endométrio é provavelmente relacionada com vários fatores, incluindo a expectativa de vida mais longa, o diagnóstico precoce e a redução da incidência de câncer do colo de útero. Em todo o mundo, o câncer de endométrio perde apenas para o câncer do colo do útero como a principal causa de doença maligna em mulheres.

Epidemiologia

O principal fator de risco reconhecido para o desenvolvimento do câncer de endométrio é a exposição ao estrógeno, endógeno ou exógeno. Um estudo de caso-controle, realizado há mais de 20 anos, demonstrou que mulheres expostas ao estrogênio a longo prazo têm risco de quatro a 15 vezes maior de desenvolver essa neoplasia. Em contraste com o impacto de estrógeno, o uso de anticoncepcionais orais contendo progestógeno (de alta ou baixa potência) tem demonstrado redução no risco de desenvolvimento de câncer endometrial.

Outros fatores de risco incluem obesidade (um aumento da massa de tecido adiposo é associada a maior aromatização de androstenediona para estrona), nuliparidade, manter uma dieta do “tipo ocidental” (i.e., dieta rica em gordura), a presença de hiperplasia endometrial documentada, história de câncer colorretal não polipoide hereditário e tratamento atual ou prévio com tamoxifeno (usado para tratar ou prevenir o câncer de

mama, levando a um risco de três a sete vezes maior para essa neoplasia pélvica). Há também um risco maior de câncer de endométrio em mulheres com diabetes (três vezes maior) e naquelas com hipertensão (risco 1,5 vez maior), provavelmente por causa da associação dessas condições com a obesidade. Essa é a explicação mais provável para a "tríade clássica" frequentemente utilizada para caracterizar a paciente com câncer de endométrio: com sobrepeso, diabética e hipertensa.

Para até 75% de todas as pacientes com câncer endometrial (tipo 1), é possível identificar um fator clínico sugestivo de excesso de exposição a estrógenos (p. ex., terapia de reposição, obesidade). As neoplasias nessas mulheres geralmente começam como hiperplasia endometrial, bem-diferenciada (grau 1) e de baixo estágio, e apresentam prognóstico muito favorável.

Por outro lado, 25% das pacientes com esse tipo de câncer (tipo 2) não têm evidências de excesso de exposição a estrógenos. Essas mulheres frequentemente têm atrofia do endométrio, as neoplasias e o estágio são de maior grau (grau 3 ou indiferenciado) e sua sobrevida global é pior.

Manifestações clínicas

O câncer de endométrio é visto predominantemente na população na pós-menopausa, embora em algumas séries até um quarto das pacientes fosse pré-menopáusico. Na pré-menopausa, é incomum que o câncer de endométrio seja diagnosticado em uma mulher com menos de 40 anos.

O sintoma de apresentação mais comum é o sangramento na pós- menopausa (80% a 90% dos casos), o que deve levar a uma avaliação ginecológica formal (com biópsia). Em casos mais avançados, a pressão pélvica ou dor podem ser observadas.

Aproximadamente 90% a 95% de todos os tumores de endométrio são adenocarcinomas. Felizmente, a maioria dos tumores é de baixo grau e de estágio I (80%) ao diagnóstico. No entanto, como previamente descrito, as pacientes com câncer de endométrio do tipo 2 são mais propensas a apresentar malignidade de estágio e grau maiores.

O sarcoma endometrial (p. ex., leiomiossarcomas uterinos) é muito menos comum do que os adenocarcinomas e apresenta histórico natural diferente. Mesmo no contexto do câncer de estágio I, quase metade dessas pacientes experimenta progressão subsequente da doença.

Carcinosarcomas uterinos (tumores müllerianos mistos) são outro subtipo incomum que frequentemente demonstra rápida progressão. Apesar do nome, esse tumor é atualmente considerado uma variante pouco diferenciada de neoplasias epiteliais em vez de um verdadeiro sarcoma.

Tratamento Rx

A ressecção cirúrgica é o tratamento inicial padrão para a grande maioria das mulheres com câncer de endométrio e geralmente é considerada suficiente para o tratamento da doença em pacientes com doença de baixo grau. O papel da terapia

adjuvante pós-operatória de rotina é controverso. Há evidências de que a radiação pélvica diminui o risco de recorrência local, mas o impacto na sobrevida global é incerto.

Em pacientes com doença documentados no abdome superior (estágio III), dados de ensaios de fase III revelaram a superioridade da combinação de quimioterapia em comparação com a radioterapia abdominal total.[4] Apesar de tais dados, muitos oncologistas defendem uma estratégia multidisciplinar no tratamento de pacientes com câncer endometrial de alto risco (p. ex., aquelas com doença completamente ressecada cirurgicamente no abdome superior ou câncer grau 3 localmente avançado), que pode incluir vários ciclos de quimioterapia sistêmica, seguida por radioterapia pélvica (para reduzir a chance de recaídas nessa região). Infelizmente, dados de ensaios de fase III não estão disponíveis para definitivamente mostrar os benefícios desse tratamento. A braquiterapia vaginal parece ser tão boa quanto a radioterapia com feixe externo.[5]

Uma série de agentes quimioterápicos tem demonstrado atividade biológica (taxas de resposta objetiva > 20%) em câncer de endométrio, incluindo doxorrubicina, cisplatina ou carboplatina e paclitaxel. Na doença metastática no contexto de câncer recorrente, tais agentes são frequentemente administrados como uma estratégia de combinação (p. ex., carboplatina mais paclitaxel, cisplatina mais paclitaxel e doxorrubicina mais paclitaxel), e as taxas de resposta acima de 50% têm sido relatadas. Um esquema de tratamento ideal nesse caso não foi definido.[6]

Sabe-se também que as pacientes com câncer de endométrio avançado de baixo grau podem apresentar respostas prolongadas clinicamente significativas a altas doses de agentes progestacionais (taxa de resposta antecipada de 15% a 30%). Não existem evidências de benefício adicional obtido pela combinação de quimioterapia com terapia hormonal em pacientes com câncer de endométrio, e os tumores de alto grau raramente (se alguma vez) respondem às drogas progestacionais.

A sobrevida de cinco anos completa em pacientes com câncer de endométrio varia com base no estágio do tumor. Esta varia de 80% para o estágio I do câncer a aproximadamente 25% para os indivíduos que apresentam doença metastática. Outros fatores que influenciam a sobrevida incluem idade da paciente, evidência de invasão vascular, *status* dos receptores hormonais (presença que sugere curso clínico mais lento), grau tumoral e subtipo histológico (papilar, claro, seroso e morfologia celular sendo associada a prognóstico mais pobre).

O tratamento do sarcoma endometrial e carcinossarcoma inclui estadiamento cirúrgico e frequentemente uma tentativa de citorredução cirúrgica máxima. Por causa do risco significativo de recidiva, a radioterapia adjuvante e/ou quimioterapia podem ser empregadas, mas a utilidade desses tratamentos é incerta. A quimioterapia da doença metastática pode prolongar a sobrevida e impactar favoravelmente os sintomas relacionados.

Câncer de ovário epitelial

O câncer de ovário epitelial é o sexto câncer mais comum em mulheres nos EUA, sendo responsável por aproximadamente um quarto de todas as malignidades pélvicas. No entanto, muito mais significativo que sua incidência é o perturbador fato de que a maioria das mulheres (> 70%) se apresenta inicialmente com câncer avançado e a sobrevida global é inferior à observada em outras malignidades pélvicas femininas.

Epidemiologia

Em notável contraste com os cânceres do endométrio e do colo do útero, não há uma hipótese única ou fator etiológico que defina a epidemiologia ou o risco de desenvolver essa neoplasia. Talvez a teoria mais amplamente aceita seja de que a carcinogênese é iniciada durante o processo normal de lesão e reparo associado a um ciclo ovulatório mensal da mulher. Essa hipótese é apoiada por dados populacionais revelando menor incidência de câncer de ovário nas mulheres com histórico de gestações múltiplas, lactação, uso prolongado de contraceptivos orais e menarca tardia ou início da menopausa. Cada uma dessas características está associada a menor número de ciclos ovulatórios durante toda a vida. Por outro lado, as mulheres com históricode infertilidade, menarca precoce ou menopausa tardia têm risco aumentado de experimentar estatisticamente essa neoplasia.

Em geral, uma mulher tem risco de 1 em 70 de desenvolver o câncer de ovário. O único fator de risco bem estabelecido para o câncer de ovário é um histórico familiar de início precoce de câncer de mama ou de ovário, que parece ser responsável por cerca de 5% a 15% de todos os casos de malignidade. Dados existentes revelam que a grande maioria das mulheres com histórico familiar ou tem mutações no *BRCA1* ou no *BRCA2*, o que resulta em risco de câncer de ovário em toda a vida de 40% a 50% ou 10% a 20%, respectivamente.

Manifestações clínicas

A grande maioria dos cânceres epiteliais de ovário são adenocarcinomas. Até recentemente, o subtipos histológicos específicos para o ovário foram considerados relevantes apenas para identificar o grau do tumor, mas é evidente que os tumores de células claras e mucinosas respondem mal à quimioterapia para o câncer de ovário padrão e apresentam prognóstico muito pior (quando encontrado em um estágio mais avançado) em comparação com os tipos endometrioides mais comuns, papilares ou serosos.

Infelizmente, os sintomas de câncer de ovário são muito inespecíficos (distensão abdominal, desconforto e dor, perda de apetite, saciedade precoce, fadiga), e na grande maioria dos casos são uma indicação de doença avançada. Muitas mulheres apresentam plenitude abdominal e saciedade precoce em razão de ascite e implantes tumorais. A ascite é comumente observada em pacientes com doença avançada. Não há nenhuma evidência de que qualquer sintoma ou conjunto de sintomas seja mais sugestivo de câncer de ovário, em contraste com outros distúrbios igualmente (ou mais) comuns que podem ser a causa das queixas.

Tratamento

O tratamento padrão para o câncer de ovário epitelial suspeito ou documentado inclui estadiamento cirúrgico e uma tentativa razoavelmente agressiva de ressecar toda doença macroscópica (incluindo doença presente na parte superior do abdome) antes da administração de quimioterapia citotóxica. Uma extensiva experiência publicada retrospectivamente sustenta a utilidade dessa abordagem básica, com resultados superiores ao esperado para mulheres que iniciam a quimioterapia com somente câncer microscópico ou macroscópico de pequeno volume.

Entretanto, essa experiência é relevante para observar a completa ausência de dados com base em evidências de estudos randomizados e controlados que documentam a superioridade da cirurgia seguida por quimioterapia, em comparação com uma abordagem de quimioterapia primária (após a confirmação histológica de doença maligna) no tratamento do estágio III ou IV do câncer de ovário epitelial. Um estudo internacional de fase III relatado recentemente demonstrou sobrevida equivalente e morbidade para indivíduos tratados com quimioterapia primária seguida por tentativa de ressecção cirúrgica em comparação com o "padrão" cirurgia citorredutora seguida por quimioterapia.[7] Este fornece um suporte importante para o conceito de que, em certas situações, pode ser mais apropriado para o tratamento inicial se concentrar em medicamentos citotóxicos.

O câncer de ovário é uma malignidade sensível à quimioterapia, com taxas de resposta à quimioterapia combinada de platina-taxano que excedem 70% a 80%.[8] A sobrevida livre de doença (> 5 anos) é uma possibilidade realista para uma minoria de mulheres que apresentam doença avançada (estágios III e IV). Em mulheres com doença residual de pequeno volume após citorredução cirúrgica, o uso de cisplatina intraperitoneal diretamente dentro da cavidade peritoneal tem mostrado melhorar a sobrevida em vários estudos randomizados.

Infelizmente, a maioria das pacientes responsivas, por fim, experimenta uma recaída da malignidade. Embora exista uma série de abordagens de tratamento de segunda linha para os sintomas, de impactos favoráveis à recorrência da doença e ao aumento da sobrevida global, não há nenhuma evidência de que qualquer uma dessas abordagens possa curar a malignidade.

Também pode haver um papel para a cirurgia citorredutora secundária no momento da recorrência documentada de câncer de ovário. Em geral, as pacientes que tiveram relativamente longo intervalo livre de doença (> 12 meses) após o término do tratamento primário são as melhores candidatas para a cirurgia, projetada para remover todos os tumores macroscopicamente visíveis antes do início da quimioterapia de segunda linha.

É importante observar cuidadosamente que os procedimentos cirúrgicos destinados a paliar os sintomas aflitivos relacionados com o câncer (p. ex., colostomia para a obstrução do intestino grosso) podem ser razoáveis opções terapêuticas, mesmo no contexto de câncer em progressão. A radiação externa também pode desempenhar papel importante no tratamento paliativo de massas dolorosas no contexto de doença

resistente à quimioterapia. Apesar de os primeiros resultados serem encorajadores, a administração da quimioterapia intraperitonial não foi incorporada ao tratamento convencional do câncer de ovário avançado.

Prevenção

Atualmente, não há indicação de que qualquer estratégia de detecção (p. ex., marcadores tumorais como o CA-125 ou imagens radiográficas) possa detectar o câncer de ovário recorrente ou[9] em estágio inicial, embora diversas abordagens tenham sido propostas. Embora possa ser interessante sugerir que as mulheres com risco elevado (anormalidades genéticas conhecidas) para o desenvolvimento de câncer de ovário possam se beneficiar de alguma forma de triagem de rotina (biomarcadores ou imagem), deve-se enfatizar que nenhum resultado de estudo sustenta a utilidade de tal abordagem.

Para as mulheres com forte histórico familiar de câncer de ovário, particularmente aqueles que apresentaram anormalidade genética no *BRCA1* ou *BRCA2*, os dados disponíveis corroboram a conclusão de que a ooforectomia bilateral pode reduzir o risco de desenvolver a malignidade em mais de 80%. No entanto, o grau atual da redução do valor absoluto no risco de incidência permanece incerto, porque a maioria das séries possui indivíduos acompanhados por menos de 10 anos após a cirurgia de prevenção de câncer. Para uma mulher com o histórico genético considerando apropriado para tal cirurgia, é importante considerar os aspectos negativos dessa abordagem, incluindo infertilidade, sintomas potencialmente angustiantes da menopausa adiantada e risco de perda óssea em ritmo acelerado.

Malignidades ovarianas não epiteliais

Tumores de Células Germinativas do Ovário

Os tumores de células germinativas do ovário são neoplasias incomuns, observadas em adolescentes e mulheres jovens. Como os tumores de células germinativas do sexo masculino (Capítulo 206), essas malignidades são extremamente quimiossensíveis e têm alta taxa de cura, mesmo se descobertas em um estágio mais avançado. Tanto o diagnóstico quanto o tratamento de tumores de células germinativas do ovário são facilitados pela presença de dois marcadores séricos da doença (gonadotrofina humana e α-fetoproteína).

O tratamento padrão dos tumores de células germinativas do ovário inclui o estadiamento cirúrgico e uma tentativa de remover todos os tumores macroscópicos (na presença da disseminação metastática). A maioria dos tumores de células germinativas do ovário é unilateral na apresentação, permitindo a realização de uma salpingo ooforectomia no lado envolvido e potencialmente preservando a fertilidade nessa população de pacientes jovens.

Os disgerminomas em estágio inicial podem ser tratados com observação seguida de estadiamento cirúrgico; menos de 25% dessas pacientes vão experimentar uma recaída. Para doença mais avançada, a quimioterapia é indicada. Entretanto, a grande maioria dos

tumores de células germinativas não disgerminomas precisa de quimioterapia em razão da alta taxa de recorrência (80% no estágio I da doença).

Tumores ovarianos estromais

Células da granulosa e tumores de Sertoli-Leydig são tumores ovarianos incomuns caracterizados pela localização geral na apresentação e com histórico natural longo, mesmo quando a disseminação metastática é documentada. Em contraste com o câncer de ovário epitelial e tumores de células germinativas, esse grupo de malignidades exibe modesta resposta à quimioterapia citotóxica, que é geralmente empregada apenas quando a progressão da doença foi documentada.

Câncer da vulva

Os tumores da vulva primários são responsáveis por menos de 5% dos cânceres que envolvem o trato reprodutivo feminino. Assim como no câncer cervical, o HPV foi fortemente implicado na patogênese dessa malignidade (DNA de HPV documentado em 70% a 80% dos casos).

A maioria das pacientes é sintomática na apresentação (dor, irritação local, prurido), e essas queixas comumente (> 80% dos casos) estão presentes por mais de seis meses antes do diagnóstico. A maioria dos tumores da vulva é de histologia de células escamosas (Fig. 205-2), mas o melanoma maligno é também observado nessa região.

FIGURA 205-2 Câncer da vulva.
Carcinoma invasivo de células escamosas da vulva.

O tratamento padrão é a excisão cirúrgica do tumor primário e a dissecção de linfonodos inguinais. O risco de recorrência do tumor é relacionado com o tamanho e a extensão do comprometimento tumoral, a habilidade do cirurgião para atingir as margens cirúrgicas adequadas e a presença documentada de câncer metastático em linfonodos inguinais. Com a doença avançada, a radioterapia concomitante local e a quimioterapia são geralmente empregadas. Há pouca evidência para a eficácia de drogas antineoplásicas citotóxicas no contexto de câncer da vulva metastático.

Câncer vaginal

Os tumores vaginais são malignidades incomuns associadas a infecção prévia persistente por HPV e são geralmente vistos em uma população de idosas (com mais de 60 anos). A grande maioria dos tumores primários nessa região é de histologia de células escamosas (80% a 90% dos casos). Melanomas e sarcomas também podem se originar no local.

Mulheres que receberam tratamento bem-sucedido para o câncer do colo do útero têm risco aumentado de desenvolvimento de câncer vaginal. Embora principalmente de interesse histórico, há uma associação bem reconhecida entre a exposição intrauterina ao dietilestilbestrol e o desenvolvimento muito raro de câncer de células claras da vagina.

O sintoma principal é o sangramento vaginal. Disúria e corrimento vaginal também são observados. Em pacientes com doença avançada, a dor pélvica é frequentemente descrita.

Dependendo das circunstâncias clínicas, o tratamento padrão dos tumores vaginais

pode se concentrar em radioterapia ou ressecção cirúrgica. A terapia combinada, como a quimiorradiação, pode ser empregada na doença avançada, mas a experiência com essa estratégia é limitada. Em uma paciente cujo desempenho é adequado, a quimioterapia sistêmica pode oferecer modesto benefício para a doença metastática ou recorrente.

Fibroides uterinos

Embora não seja uma neoplasia maligna, é apropriada para discutir o tratamento de fibroides uterinos neste capítulo, porque essa condição é a mais comum de tumor pélvico feminino (70% a 80% de incidência na população feminina por volta dos 50 anos de idade). Durante os anos reprodutivos, a incidência de miomas pode ser tão alta quanto 40%.

A maioria das pacientes é assintomática. Quando presentes, os sintomas podem variar de leve inconveniência a sangramentos intensos e pressão pélvica e dor.

No passado, o tratamento mais comum era a remoção cirúrgica do fibroide ou do útero em si. Esse procedimento pode ser realizado durante a laparotomia ou por meio de cirurgia laparoscópica, menos invasiva. Ao longo dos anos, uma variedade de estratégias invasivas foi introduzida na prática clínica de rotina para o tratamento sintomático dos fibroides uterinos, incluindo embolização da artéria uterina, oclusão da artéria uterina transvaginal temporária e ressonância magnética guiada por ultrassom concentrado.

Abordagens com bases hormonais não intervencionais (p. ex., antiprogestinas como mifepristona) foram examinadas no tratamento de fibroides uterinos. Embora sejam eficazes no alívio dos sintomas, essas estratégias são potencialmente limitadas por efeitos colaterais relacionados com o longo prazo. No entanto, esses agentes são clinicamente úteis para reduzir o tamanho dos fibroides, diminuindo o sangramento uterino disfuncional e a dor e melhorando a qualidade de vida.

Grau A

1. Monk, B. J., Sill, M. W., McMeekin, D. S., et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4649–4655.
2. Muñoz, N., Manalastas, R., Jr., Pitisuttithum, P., et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009; 373:1949–1957.
3. Paavonen, J., Naud, P., Salmeron, J., et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009; 374:301–314.
4. Randall, M. E., Filiaci, V. L., Muss, H., et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin*

Oncol. 2006; 24:36–44.

5. Nout, R. A., Smit, V. T., Putter, H., et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010; 375:816–823.
6. Humber, C. E., Tierney, J. F., Symonds, R. P., et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol*. 2007; 18:409–420.
7. Bookman, M. A., Brady, M. F., McGuire, W. P., et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1419–1425.
8. Vergote, I., Tropé, C. G., Amant, F., et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:943–953.
9. Rustin, G. J., van der Burg, M. E., Griffin, C. L., et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376:1155–1163.

Leituras sugeridas

Amant, F., Coosemans, A., Debiec-Rychter, M., et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol*. 2009; 10:1188–1198. *Uma análise abrangente da gestão de sarcomas uterinos.*

Cragun, J. M. Screening for ovarian cancer. *Cancer Control*. 2011; 18:16–21. *Análise concluindo que nem o CA-125 nem o ultrassom têm sensibilidade ou especificidade adequadas para os exames de rotina.*

Hennessy, B. T., Coleman, R. L., Markman, M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009; 374:1371–1382. *Uma análise abrangente da gestão do câncer ovariano.*

Ramirez, I., Chon, H. S., Apte, S. M. The role of surgery in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Control*. 2011; 18:22–30. *Análise enfatizando que a cirurgia citoredutiva causa impactos positivos na sobrevivência.*

Wiegand, K. C., Shah, S. P., Al-Agha, O. M., et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010; 363:1532–1543. *Mutações no BRCA1 podem predispor para a transformação da endometriose em câncer.*

Winter-Roach, B., Kitchener, H., Dickinson, H. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2009. [CD004706]. *A meta-análise que revela o impacto da quimioterapia no câncer de ovário de alto risco em estágio inicial.*

No Brasil

A incidência de câncer do colo do útero no Brasil é bastante maior do que a encontrada nos países europeus, na América do Norte e no Japão. Nesses países, os programas de prevenção secundária com detecção precoce de lesões pré-cancerosas tiveram importante êxito em diminuir significativamente a doença. Enquanto na Finlândia a incidência desse tumor é de cerca de 3,7 para cada 100 mil mulheres, o Instituto Nacional de Câncer (Inca) estimou para 2012, no Brasil, uma incidência de 17 casos para cada 100 mil mulheres, mantendo esse tumor como o segundo em incidência no sexo feminino (excetuando-se os tumores de pele não melanomas). Grande parte da população brasileira feminina (estima-se que cerca de 40%) nunca foi

submetida ao exame citopatológico de Papanicolaou. Nas últimas décadas, o controle do câncer do colo do útero passou a ser prioridade no Brasil, e em 2012 foi lançado pelo Inca o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero (leia mais em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_utero/>).

Câncer de testículo

Lawrence H. Einhorn

Epidemiologia

Os tumores de testículo são relativamente raros, correspondendo a apenas 1% de todas as malignidades do sexo masculino nos Estados Unidos. A maior incidência em todo o mundo ocorre nos países escandinavos, porém é raro nos afro-americanos e nos americanos de origem asiática. A faixa etária de incidência encontra-se entre 15 e 35 anos para os tumores não seminomatosos e uma década mais tarde para os seminomas.

Os pacientes com histórico de criptorquidia apresentam um risco de 10 a 40 vezes maior para o desenvolvimento de câncer testicular. Os testículos que desceram normalmente nestes homens também apresentam um maior risco, o que sugere uma anormalidade genética.

Fisiopatologia

Mais de 95% dos tumores de testículo derivam de células germinativas. Os tumores germinativos podem ser seminomas ou não seminomas. Os seminomas têm maior probabilidade de estar restritos aos testículos (estágio I) e são especialmente sensíveis à radioterapia. Os seminomas puros nunca apresentam níveis elevados de α-fetoproteína (AFP). Os tumores germinativos não seminomatosos consistem em carcinoma de células embrionárias, coriocarcinomas, tumores do saco vitelínico ou teratomas, isolados ou mistos com outros elementos. Os teratomas não secretam a gonadotrofina coriônica humana (HCG, do inglês, *human chorionic gonadotropin*) nem a AFP, e não metastatizam; crescem por extensão local e são completamente resistentes à radioterapia e à quimioterapia.

A maior parte dos tumores de células germinativas de testículo nos adultos está relacionada com a anormalidade citogenética i12p — um isocromossomo do braço curto do cromossomo 12 — o qual é um achado altamente específico nos tumores das células germinativas. Os tumores das células de Sertoli, os tumores das células de Leydig e os linfomas são os tumores não germinativos mais comuns. Em homens com mais de 60 anos, os tumores mais comuns são os linfomas não Hodgkin (Capítulo 191), com uma predileção pelo comprometimento bilateral.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes portadores de câncer de testículo procura auxílio médico devido à dor testicular ou a um aumento de um dos testículos. Outros pacientes são

assintomáticos e o câncer é detectado durante um exame físico de rotina. Com menor frequência, o diagnóstico é estabelecido em uma consulta para avaliação de infertilidade, em parte porque o câncer de testículo pode causar oligospermia.

A disseminação metastática é tanto linfática como hematogênica. As metástases linfáticas vão, em geral, para os linfonodos retroperitoneais ipsolaterais, onde podem causar dor lombar. As metástases linfáticas podem continuar em uma direção superior ao mediastino posterior e, eventualmente, para os linfonodos supraclaviculares à esquerda. Uma grande massa retroperitoneal, ou um linfonodo supraclavicular, pode ser palpável ao exame físico. A disseminação hematogênica ocorre em primeiro lugar para o parênquima pulmonar, bilateralmente. Os sintomas pulmonares como dor torácica, respiração curta, dispneia de esforço, tosse ou hemoptise são vistos apenas na presença de metástases pulmonares extensas. Outros locais de disseminação hematogênica incluem fígado, osso ou cérebro. Uma elevação significativa dos níveis de HCG sérica pode produzir ginecomastia.

Diagnóstico

Devemos suspeitar de um tumor de testículo nos pacientes com uma massa palpável nos testículos, especialmente se houver uma história de criptorquidia. Outras causas de anormalidades testiculares e escrotais podem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Um quadro com dor aguda no testículo é sugestivo de torção. Um aumento doloroso pode ser devido a uma hidrocele, que pode ser causada por uma neoplasia testicular primária subjacente. A presença de dor e sensibilidade na região adjacente ao testículo pode derivar de epididimite ou de varicocele. A sensibilidade testicular no exame físico pode refletir orquite. No entanto, a possibilidade da presença de uma neoplasia subjacente deve ser sempre levada em consideração.

Qualquer sintoma testicular, inclusive dor ou massa suspeita, deve ser avaliado. A ultrassonografia do testículo é o teste de eleição em todos os casos suspeitos. Deve-se presumir que a presença de uma massa hipoecogênica dentro dos testículos é um tumor testicular e há necessidade de encaminhar o paciente para um urologista (Fig. 206-1).

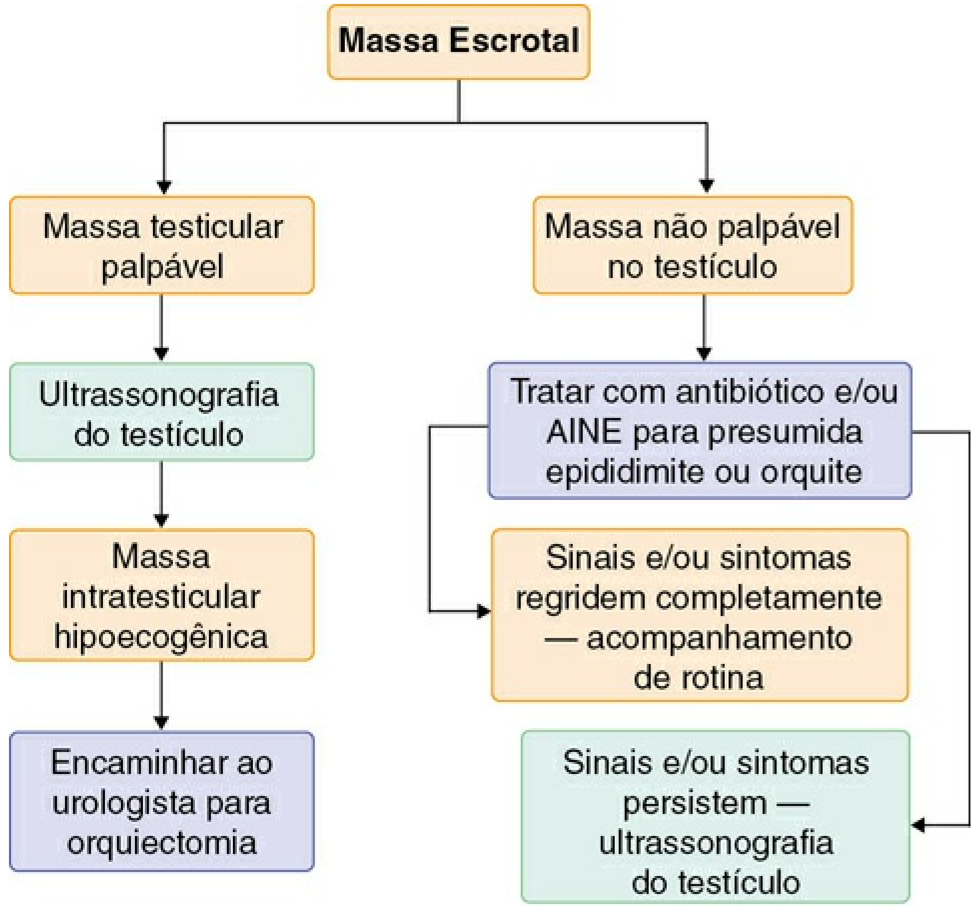

FIGURA 206-1 Tratamento da massa escrotal. AINE = anti-inflamatórios não esteroidais.

Quando uma orquiectomia revela o diagnóstico de câncer de testículo, uma avaliação para estadiamento determina a extensão da doença e o tratamento adequado. A doença no estágio clínico I está restrita ao testículo; no II, há disseminação para os linfonodos retroperitoneais; no III, é encontrada doença supradiafragmática com metástases para linfonodos, para o mediastino posterior ou para a região supraclavicular, ou, ainda, disseminação hematogênica, especialmente para os pulmões.

Além de uma história completa e do exame físico, devemos obter os níveis séricos de HCG e AFP. Como a meia-vida sérica é de 1 dia para o HCG e de 5 dias para a AFP, um nível sérico de AFP de 1.000 pode levar mais de 1 mês para normalizar depois da orquiectomia, mesmo se o tumor for completamente retirado. Os estudos de imagem para definir a extensão da doença incluem tomografia computadorizada (TC) abdominal e pélvica e radiografia de tórax. Se na radiografia de tórax não forem encontradas metástases pulmonares, deve ser realizada a TC de tórax. A cintilografia óssea e a TC de crânio devem ser reservadas aos pacientes com sintomas sugestivos de metástases ósseas e do sistema nervoso central, respectivamente.

Prevenção e tratamento Rx

Um exame testicular cuidadoso é uma parte obrigatória do exame físico em homens, especialmente homens jovens (Capítulo 14), e é o principal meio de detectar tumores em uma fase inicial. Com o paciente deitado ou em pé, o testículo é delicadamente palpado com o polegar e os dedos indicador e médio; devem ser examinadas as

superfícies inteiras anterior, posterior e lateral do testículo.

Doença Local e Regional

Seminomas

Cerca de 70% dos seminomas se apresentam com doença no estágio clínico I. Apesar da taxa de cura com a orquiectomia isolada ser de 85% a 95%, a maioria dos centros prefere acrescentar radioterapia na região paraórtica, na dose de 2.000 cGy [1] ou carboplatina adjuvante.[2]

Vinte por cento dos pacientes portadores de seminoma estão no estágio II da doença (TC abdominal positiva). Para esses pacientes, a radioterapia apresenta uma taxa de cura elevada (90%); nos pacientes que não são curados pela radioterapia, a quimioterapia subsequente com esquema BEP (cisplatina associada ao etoposídeo com ou sem bleomicina), em geral, é curativa. Se o diâmetro transversal do tumor for superior a 3 cm, se existirem diversos níveis anatômicos de metástases nodais ou na presença de doença no estágio III, o tratamento inicial de preferência é a quimioterapia combinada baseada em cisplatina, sem radioterapia, e a taxa de cura é cerca de 70% a 100%, dependendo da extensão da doença.

Tumores de Células Germinativas não Seminomatosos

O tratamento do estágio clínico 1 dos tumores de células germinativas inicia com uma orquiectomia, que apresenta uma taxa de cura de 70%, seguida tanto por uma dissecção dos linfonodos retroperitoneais como por um acompanhamento rigoroso, que pode detectar a presença precoce de metástases e orientar uma quimioterapia curativa. A maior parte das recidivas ocorre durante o primeiro ano de tratamento, quando deve haver acompanhamento rigoroso, história mensal, exame físico, marcadores séricos e raios X de tórax a cada 2 meses, com TC de abdome a cada 4 meses. Todos os estudos são realizados a cada 4 meses durante o segundo ano, e a cada 6 meses durante o terceiro ao quinto ano de acompanhamento, quando a revisão passa a ser anual. As TC são suspensas depois de 5 anos. O exame físico deve incluir a palpação do testículo restante, porque há um risco de 1% a 2% de desenvolver um tumor primário contralateral. A principal complicação da dissecção de linfonodos retroperitoneais é a secção acidental do plexo simpático com uma resultante ejaculação retrógrada ou incapacidade de ejacular. Uma dissecção retroperitoneal que poupe o plexo pode manter a ejaculação anterógrada em mais de 95% dos pacientes. Alguns centros aconselham a realização de quimioterapia primária por dois ciclos com associação de cisplatina para os pacientes portadores de tumores no estágio I, com alto risco (tumores predominantemente embrionários ou invasão vascular ou linfática).[3] No entanto, a vigilância ainda é uma opção nesta população de pacientes.

Na doença no estágio clínico II, com marcadores séricos persistentemente elevados ou com um diâmetro transversal superior a 3 cm, a quimioterapia é o tratamento de eleição. Outros pacientes portadores de doença no estágio II são tratados com dissecção retroperitoneal, frequentemente seguida por um acompanhamento rigoroso (como foi descrito anteriormente), mas sem realizar TC de abdome ou quimioterapia adjuvante. O câncer de testículo apresenta uma taxa de cura superior com a cirurgia

isolada, apesar da presença de metástases para linfonodos ser maior do que em qualquer outro câncer.

Quimioterapia para Doença Disseminada ou Persistente

A associação de bleomicina, etoposídeo e cisplatina, repetida a cada 3 semanas por três ou quatro ciclos, é capaz de curar 70% dos pacientes com doença metastática e é o tratamento padrão para o câncer de testículo disseminado. A doença com prognóstico ruim (Tabela 206-1), no entanto, apresenta uma taxa de cura entre 50% e 60% com o esquema padrão com três drogas; a doença de risco intermediário (HCG, 5.000 a 50.000 UI/mL UI/mL ou AFP, 1.000 a 10.000 ng/mL) tem uma taxa de cura de 70%; e todas as outras formas de doença metastática (bom risco) têm uma taxa de cura de 90% a 100%.

Tabela 206-1

Definição da doença de risco ruim (todos os pacientes com câncer testicular não seminomatoso)

Presença de qualquer um dos seguintes:
Lactato desidrogenase >10 vezes o limite superior do normal, gonadotropina coriônica humana >50.000 UI/mL ou α-fetoproteína >10.000 ng/mL
Qualquer tumor de células germinais não seminomatoso mediastinal
Metástases viscerais não pulmonares (p. ex., osso, fígado, cérebro)

Nos 30% dos tumores de células germinativas que não são curados com a quimioterapia inicial, o uso de um esquema para resgate com dose padrão (ifosfamida, cisplatina e tanto vimblastina como paclitaxel) ou terapia com alta dose de carboplatina e etoposídeo (seguida por transplante de células-tronco do sangue periférico) pode curar 25% a 70% dos casos refratários, dependendo das características do paciente.

Grau A

1. Jones, W. G., Fossa, S. D., Mead, G. M., et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1200–1208.
2. Oliver, R. T.D., Mason, M. D., Mead, G. M., et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 366:293–300.
3. Alberts, P., Siener, R., Krege, S., et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin in the adjuvant treatment of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2966–2972.

Leituras sugeridas

Fosså, S. D., Cvancarova, M., Chen, L., et al. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: a population-based study of 27,948 patients. *J Clin Oncol*. 2011; 29:963–970. *Idade superior a 40 (RR = 2), a histologia não seminomônica (RR = 2) e doença metastática (RR = 9) foram preditivos, mas a sobrevivência melhorou significativamente nos últimos 25 anos.*

Hotte, S. J., Mayhew, L. A., Jewett, M., et al. Management of stage I non-seminomatous testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22:17–26. *Análise.*

Ilic, D., Misso, M. L. Screening for testicular cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2011. [CD007853]. *Análise enfatizando a importância do histórico familiar, testículos diminuídos e atrofia testicular.*

Nakamura, T., Miki, T. Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *Int J Urol*. 2010; 17:148–157. *Panorama abrangente.*

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2011; 154:483–486. *Diretrizes contra o exame de rotina.*

Winter, C., Albers, P. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:43–53. *Análise.*

Câncer de próstata

Eric J. Small

Definição

O câncer da próstata é a malignidade não cutânea mais comum nos homens, com quase 200.000 novos casos por ano nos Estados Unidos, resultando em cerca de 32.000 óbitos a cada ano, o que torna este tumor a segunda principal causa de morte por câncer entre os homens. O câncer de próstata é a única doença histológica cuja acentuada heterogeneidade clínica varia desde uma doença indolente, clinicamente irrelevante, até um fenótipo agressivo, rapidamente fatal.

Epidemiologia

A incidência de câncer de próstata clinicamente diagnosticado reflete os efeitos do rastreamento usando a dosagem do teste do antígeno prostático específico (PSA, do inglês, *prostate-specific antigen*). Antes de o teste do PSA estar disponível, cerca de 19.000 novos casos de câncer de próstata eram descritos por ano nos Estados Unidos; este número atingiu 84.000 por volta de 1993, com pico em torno de 300.000 em 1996. Desde 1996, a incidência anual descrita de câncer de próstata nos Estados Unidos caiu para 200.000, um número que pode avaliar mais de perto a verdadeira incidência anual de doença clinicamente detectável. A taxa de morte por câncer de próstata caiu cerca de 1% ao ano desde 1990. A redução específica na mortalidade por faixa etária foi superior nos homens com menos de 75 anos de idade. Os homens com mais de 75 anos de idade ainda correspondem a dois terços de todas as mortes por câncer de próstata. Ainda não se sabe se esta redução foi causada pela detecção precoce ou pela melhora no tratamento.

Os fatores de risco para o câncer de próstata incluem aumento da idade, história familiar, etnia afro-americana e fatores nutricionais. Estudos epidemiológicos sugerem que fatores nutricionais como redução de ingestão de gordura e aumento da ingestão de proteína de soja podem apresentar um efeito protetor contra o desenvolvimento do câncer de próstata. A incidência de câncer de próstata entre afro-americanos é quase o dobro da observada entre americanos brancos. O câncer de próstata é diagnosticado nos afro-americanos em um estágio mais avançado e a sobrevida específica destes é inferior. As contribuições relativas biológicas, genéticas e as diferenças ambientais, assim como as diferenças no acesso a tratamento médico, não estão bem estabelecidas. A realização anterior de vasectomia ou caso de hipertrofia prostática (Capítulo 131) não aumenta o risco. A neoplasia prostática intraepitelial (PIN, do inglês, *prostatic intraepithelial neoplasia*), especialmente quando de alto grau, é identificada como uma lesão pré-

maligna, de modo que sua presença na biópsia aumenta a probabilidade de um processo maligno subsequente.

Fisiopatologia

O câncer de próstata parece ser comum entre familiares de homens com início precoce de câncer de próstata. No nível molecular, parece haver um *locus* de suscetibilidade no cromossomo 1, faixa q24, para o desenvolvimento de câncer de próstata em uma idade mais jovem, embora uma anormalidade neste *locus* ocorra em menos de 10% dos pacientes com câncer de próstata. Apesar de muitas anormalidades genéticas, tanto com perda quanto com ganho de função, terem sido identificadas, não foram detectados padrões constantes de alterações associadas à maior probabilidade de câncer de próstata. Aproximadamente a metade dos cânceres de próstata demonstra rearranjos genéticos, com a fusão de promotores ou estimuladores dos genes andrógeno-sensíveis, tais como *TMPRSS2* (protease transmembrana, serina 2) com fatores de transcrição oncogênico *EVS (E-vinte seis)* como *ERG (genes relacionados com o EVS)*. Essas fusões conduzem a superexpressão de fatores de transcrição oncogênicos e parecem definir um subgrupo de tumores com comportamento mais agressivo.

A testosterona é necessária para a manutenção de um epitélio prostático normal, sadio, mas é também um pré-requisito para o desenvolvimento de câncer de próstata. Os cânceres de próstata expressam níveis robustos de receptores androgênicos, e a sinalização através do receptor androgênico resulta em crescimento, progressão e invasão pelo câncer de próstata. A inibição da sinalização, tipicamente pela redução cirúrgica ou farmacológica das concentrações de testosterona, resulta em apoptose e involução do câncer de próstata. Em última análise, no entanto, a terapia de privação de androgênio perde a eficácia clínica. Os eventos biológicos que cercam o desenvolvimento clínico do câncer de próstata androgênio-resistente não estão bem descritos, mas a amplificação do receptor androgênico, que é um evento comum nesses pacientes, presumivelmente torna o câncer sensível a concentrações diminutas de androgênio ou outros ligantes do receptor androgênico. A identificação das variantes de encaixe de receptores de androgênio que são constitutivamente ativas e independentes de ligantes as mantém como um mecanismo potencial pela qual a verdadeira resistência ao hormônio se desenvolve.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com doença no estágio inicial, restrita ao órgão, é assintomática. O desenvolvimento de sintomas miccionais obstrutivos (hesitação, fluxo urinário intermitente, perda de força do fluxo) reflete geralmente a presença de doença localmente avançada com crescimento para a uretra ou colo vesical, embora estes sintomas sejam idênticos aos encontrados na hipertrofia prostática benigna (Capítulo 131). Os tumores localmente avançados também podem resultar em hematúria e hematospermia. O câncer de próstata com disseminação para os linfonodos pélvicos ocasionalmente causa edema dos membros inferiores ou desconforto nas áreas pélvicas e perineais. As metástases ocorrem na maioria das vezes para os ossos, onde são

frequentemente assintomáticas, mas também podem causar dor intensa e persistente. As metástases ósseas podem resultar em fraturas patológicas ou compressão de medula óssea. Embora as metástases viscerais sejam raras como características iniciais do câncer de próstata, os pacientes podem desenvolver metástases pulmonares, hepáticas, pleurais, peritoneais e do sistema nervoso central tardiamente na história natural da doença ou após o tratamento de privação androgênica fracassar.

Diagnóstico

Mais de 60% dos pacientes portadores de câncer de próstata são assintomáticos, e o diagnóstico só é estabelecido devido a um alto nível de PSA nos testes de rastreamento. A presença de um nódulo palpável no toque retal digital, que é a segunda causa clínica de suspeita diagnóstica, geralmente leva à biópsia. Mais raramente, o câncer de próstata é diagnosticado como doença avançada que causa sintomas obstrutivos da micção, desconforto pélvico ou perineal, edema de membro inferior ou lesões ósseas sintomáticas.

Embora o toque retal apresente baixas sensibilidade e especificidade para diagnosticar o câncer prostático, a biópsia de um nódulo ou de uma área de enduração revela um câncer em torno de 50% das vezes, sugerindo que a biópsia de próstata deve ser realizada em todos os homens com nódulos palpáveis. O nível do PSA apresenta uma sensibilidade bem melhor, mas uma baixa especificidade porque patologias benignas como hipertrofia prostática benigna e prostatite podem causar níveis falso-positivos do PSA sérico (Capítulo 131). Empregando-se um limiar de PSA de 4 ng/mL, 70% a 80% dos tumores são detectados. Uma precisão muito maior é alcançada com os limites do PSA específicos para a idade. Assim, para os homens com idades entre 40 e 49 anos, um PSA superior a 2,5 é considerado anormal; para homens de 50 a 59 anos, um PSA maior que 3,5 é anormal; para os homens de 60 a 69 aos com um PSA superior a 4,5 deve-se solicitar uma avaliação mais aprofundada, e para pacientes entre 70 e 79 anos, o PSA deve ser de 6,5 ou menos. O valor preditivo positivo para um único nível de PSA superior a 10 ng/mL é de 60% para câncer, mas o valor preditivo positivo para um nível de PSA entre 4 e 10 ng/mL é de apenas cerca de 30%. Os testes da fração do PSA livre circulante (porcentagem de PSA livre) podem ajudar a distinguir o câncer de próstata dos processos benignos: nos pacientes com um nível de PSA de 4 a 10 ng/mL, a porcentagem de PSA livre parece ser um agente preditivo independente de câncer de próstata, e um valor limite de PSA livre inferior a 25% pode detectar 95% dos tumores ao mesmo tempo que evita a realização de 20% de biópsias desnecessárias.

A ultrassonografia transretal com biópsia está indicada quando o nível do PSA está elevado, quando a porcentagem de PSA livre é inferior a 25% ou quando se observa uma anormalidade no toque retal. Espécimes de campo estendido (de preferência até seis biópsias em cada lado) são geralmente obtidos. São retiradas amostras das vesículas seminais de pacientes de alto risco. A cintilografia óssea só deve ser feita nos pacientes com níveis de PSA superiores a 10 ng/mL, e a tomografia computadorizada (TC) abdominal e pélvica ou a ressonância nuclear magnética geralmente não são bons métodos para pacientes com níveis de PSA inferiores a 20 ng/mL.

O prognóstico do câncer de próstata se correlaciona com grau histológico e extensão da doença (estágio). Mais de 95% dos tumores da próstata são adenocarcinomas, e é frequente haver lesões multifocais. O grau histológico (Gleason) varia de 1 a 5, embora atualmente, o escore de Gleason de 1 e 2 seja extremamente raro; o escore, que se refere à soma dos dois padrões histológicos mais comuns encontrados em cada espécime tecidual, varia de 4 (2 +2) a 10 (5 + 5). Em geral, os tumores se classificam como bem diferenciados (Gleason 2 a 6), de diferenciação intermediária (Gleason 7) e pouco diferenciados (Gleason 8 a 10).

O estágio clínico é definido pela extensão da doença com base no exame físico, estudos de imagens e patologia. Estágio T1 é o câncer de próstata não palpável detectado apenas em exame patológico, observado por acaso após a ressecção transuretral de hipertrofia benigna (T1a e T1b) ou em uma amostra de biópsia obtida graças a um nível elevado de PSA (T1c, a fase clínica mais comum no momento do diagnóstico). O estágio T2 é um tumor palpável que parece estar restrito à glândula prostática (T2a se envolver um único lobo, T2b se envolver dois lobos) e estágio T3 se o tumor apresentar extensão além da cápsula prostática (T3a se for focal, T3b se houver comprometimento das vesículas seminais). Os tumores T4 são aqueles com invasão das estruturas adjacentes, como o colo da bexiga, o esfíncter urinário externo, o reto, os músculos elevadores ou as paredes pélvicas laterais. Metástases nodais podem ser microscópicas e detectáveis apenas por biópsia ou linfadenectomia, ou podem ser visíveis em estudos de imagem. As metástases a distância ocorrem predominantemente para os ossos, mas, ocasionalmente, pode haver metástases viscerais.

Prevenção

O papel real da seleção permanece controverso. Atualmente, muitas organizações recomendam o rastreamento com PSA, mas o U.S. Preventive Services Task Force recomenda o rastreamento para homens com mais de 70 anos e não é nem a favor nem contra o rastreamento em homens mais jovens. De dois grandes estudos randomizados de rastreamento utilizando os níveis de PSA, um relatou uma redução na mortalidade específica por câncer de próstata, [1], mas não foi encontrada uma redução global da mortalidade.[1,2] Na melhor das hipóteses, cerca de 1.410 homens precisariam ser avaliados para evitar uma morte por câncer de próstata ao longo de um período de 10 anos. Testes indicaram que as vitaminas E e C e selênio não são eficazes na prevenção do câncer de próstata. O uso de inibidores da 5a-redutase (finasterida e dutasterida) reduz o risco de desenvolvimento de câncer de próstata.[3,4] No entanto, esta abordagem não tem sido amplamente adotada.

Tratamento

Câncer de Próstata Localizado

Princípios do Tratamento

As principais opções terapêuticas para homens com câncer de próstata incluem as

seguintes: acompanhamento rigoroso; ablação androgênica; prostatectomia retropúbica ou prostatectomia perineal radical com ou sem radioterapia pós-operatória nas margens prostáticas e na pelve; radioterapia com feixe externo; e braquiterapia (implante de sementes radioativas permanentes ou temporárias), com ou sem radioterapia por feixe externo nas margens da próstata e pelve.

As opções terapêuticas exigem individualização e consideração da comorbidade do paciente, expectativa de vida, probabilidade de cura e preferências pessoais com base na compreensão da morbidade potencial associada a cada tratamento. Uma abordagem multidisciplinar para integrar cirurgia, radioterapia e ablação androgênica está sendo cada vez mais indicada. Em pacientes de risco mais alto com maior probabilidade de micrometástases nodais, a ablação de androgênio é frequentemente combinada com radioterapia englobando a próstata e a pelve. No caso dos pacientes com maior risco de doença micrometastática ou com comorbidades, o tratamento sistêmico isolado sem terapia local concorrente pode ser adequado.

O rastreamento com PSA levou à detecção precoce de um grande número de tumores não palpáveis, para os quais os meios convencionais de estadiamento são inadequados. Assim, menor ênfase está sendo colocada no estágio clínico e mais ênfase no PSA e em outros preditores de evolução. É necessária uma avaliação cuidadosa do risco para identificar pacientes candidatos a tratamento local definitivo.

Diversos estudos confirmaram que nível do PSA sérico, estágio clínico e classificação de acordo com a graduação de Gleason podem ser usados para prever o estágio patológico final após prostatectomia; além disso, esses indicadores são preditivos independentes da sobrevida sem elevação do PSA depois da radioterapia ou da prostatectomia radical. Por exemplo, na radioterapia, o estágio clínico T3 ou superior, o nível de PSA acima de 10 ng/mL e biópsia com escore de Gleason de 7 ou superior foram fatores de risco para um prognóstico ruim (morte ou elevação de PSA); a sobrevida em 5 anos sem elevação de PSA foi de 85% para pacientes com nenhuma dessas características adversas (risco bom), de 65% para pacientes com uma característica desfavorável (risco intermediário) e de 35% para pacientes com duas ou três características adversas (risco ruim). São encontradas estatísticas semelhantes nas séries de prostatectomia radical. O percentual de espécimes de biópsia positivos de evolução e a taxa de aumento do valor de PSA são agentes preditivos após a prostatectomia radical e podem ser usados para aconselhar os pacientes sobre as opções terapêuticas. Um número de modelos prognósticos multivariáveis tem sido desenvolvido, validado e utilizado para desenvolver nomogramas simples ou calculadores de risco *online*.

Doença com Baixo Risco ou Risco Intermediário

Em um ensaio randomizado de pacientes com menos de 75 anos de idade com estágio clínico T1b, T1c ou T2 de câncer de próstata, a prostatectomia radical em comparação com nenhum tratamento reduziu o risco relativo de morte por câncer de próstata em 50% (uma redução do risco absoluto de 2%) e a mortalidade global pelos mesmos 2% absolutos, com acompanhamento de 8,6 anos.[5] As reduções na progressão de doença e metástases também foram significativas. Os efeitos adversos sobre a qualidade de vida

diferiram entre as duas estratégias — mais disfunção e perda de urina após a prostatectomia radical, e mais obstrução no caso do acompanhamento rigoroso —, mas foram da mesma magnitude.[6] A prostatectomia radical que poupa o feixe nervoso não foi realizada rotineiramente nesse estudo, e muitos pacientes já apresentavam doença palpável, de modo que as implicações para doença menos avançada com técnicas cirúrgicas mais recentes não são conhecidas. Dados não randomizados sugerem que a observação vigilante pode ser empregada cuidadosamente nos pacientes com baixo volume de doença, escore de Gleason de 6 ou inferior e tempos de duplicação da PSA lentos. A vigilância ativa provavelmente não é apropriada para homens jovens, saudáveis, com características de alto risco, como descrito anteriormente (PSA >10 ng/mL, escore de Gleason 7 ou superior, estágio clínico T3 ou superior). Ainda se questiona se a observação vigilante é adequada para os pacientes com risco intermediário. A privação de androgênio não foi cuidadosamente estudada como terapia primária para a doença localizada, mas está se tornando uma abordagem cada vez mais frequente nos homens que desejam ser tratados, mas não são elegíveis ou que recusam a prostatectomia ou a radioterapia.

Os homens com tumor de próstata T1 ou T2 que apresentam uma expectativa de vida acima de 10 anos e não apresentam comorbidades significativas são candidatos à terapia local definitiva com cirurgia ou radioterapia. A sobrevida em longo prazo é excelente. Os homens com tumores T1 ou T2 e Gleason de 7 ou menos, apresentam taxas de sobrevida em torno de 85% a 90% em 8 anos. Os homens com tumores T1 ou T2 e Gleason de 8 a 10, apresentam taxas de sobrevida em torno de 70% em 8 anos.

Os procedimentos que poupam o feixe nervoso e técnicas cuidadosas de dissecção reduziram o risco de incontinência urinária e de impotência no período pós-operatório. A incontinência urinária, segundo relatos, ocorre em menos de 10% dos casos. A impotência é dependente de uma diversidade de fatores que incluem a idade do paciente, a função erétil no pré-operatório, a extensão do câncer e a realização de um procedimento que poupe o nervo. Em geral, são mencionadas taxas de impotência entre 10% e 50%. A prostatectomia laparoscópica auxiliada roboticamente ganhou popularidade, mas ainda não causou melhores resultados. Após uma prostatectomia radical, o PSA deve se tornar indetectável; um PSA detectável implica a presença de células neoplásicas, seja localmente ou em sítio metastático. A radioterapia pós-operatória imediata (adjuvante) melhora a sobrevida livre de progressão bioquímica e o controle local em pacientes com um ou mais fatores de risco histopatológicos (acometimento da cápsula, margens cirúrgicas positivas ou invasão da vesícula seminal).[6]

A radioterapia de feixe externo convencional está sendo substituída pela conformacional em três dimensões (3D-CRT) ou de intensidade modulada, que permite administrar doses superiores ao tecido-alvo com menor toxicidade. Estudos randomizados são necessários para avaliar os benefícios clínicos. A braquiterapia, que é a colocação de implantes radioativos permanentes ou temporários diretamente na próstata, é apropriada para tratar a doença intracapsular ou com extensão extracapsular mínima; de outro modo, pode ser associada à radioterapia com feixe

externo.

Doença de Alto Risco

Os pacientes com fatores de risco adversos (Gleason 8 a 10, PSA >10, estágio T3) têm grande probabilidade de comprometimento nodal e de doença micrometastática e geralmente são tratados com terapia local agressiva, associada à ablação androgênica, que é sinérgica com a radioterapia.[7] Considerados em conjunto, estudos sugeriram que 4 meses de privação androgênica com radioterapia podem melhorar o controle local e prolongar o intervalo livre de doença nos pacientes com características de risco intermediário, enquanto a privação de androgênio a longo prazo (mais de 3 anos) prolonga o controle local, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global nos pacientes com características de alto risco em comparação com a radioterapia.[8,9] Os pacientes com estadiamento T3 com escore 7 de Gleason apresentam evoluções intermediárias, com taxas de sobrevida em 8 anos em torno de 70%, enquanto os pacientes T3 com Gleason de 8 a 10 apresentam uma sobrevida em 8 anos de cerca de 50% após radioterapia. Vários ensaios clínicos randomizados sugerem que pacientes com doença de alto risco que são tratados cirurgicamente e que têm penetração da cápsula, margens positivas ou comprometimento de vesícula seminal devem receber radioterapia adjuvante imediata.

Doença Recorrente

De 30% a 50% dos homens tratados com radioterapia ou prostatectomia desenvolvem evidências de recidiva, conforme definido pelo aumento do nível de PSA. O tempo de duplicação do PSA é preditor da sobrevida, e um tempo de duplicação curto do PSA (<3 a 6 meses) está associado a uma maior probabilidade de doença sistêmica. Em pacientes selecionados, com recidivas locais claras, baixos níveis de PSA e tempo de duplicação do PSA prolongado (geralmente), pode-se considerar uma terapia local de resgate (cirurgia para os pacientes previamente tratados com radioterapia,[10] e ablação androgênica). Apesar de o tratamento por ablação androgênica prontamente controlar os níveis de PSA, não se sabe se este prolonga a vida de pacientes com doença recorrente somente por PSA.

Doença Avançada

Nos pacientes cuja prostatectomia radical apresenta envolvimento microscópico de linfonodos, a ablação androgênica imediata prolonga a sobrevida em comparação com o adiamento desta técnica até a detecção de metástases ósseas. Do mesmo modo, pacientes em alto risco de invasão para linfonodos e submetidos à radioterapia de feixe externo se beneficiam da hormonoterapia concomitante por um curto período de tempo.[9]

Nos pacientes com câncer de próstata metastático recém-diagnosticado, a ablação de androgênio é a pedra fundamental do tratamento e resulta em melhora sintomática e regressão da doença em aproximadamente 80% a 90% dos pacientes. A privação de androgênio pode ser obtida por meio de orquiectomia ou pela castração clínica com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH, do inglês,

luteinizing hormone-releasing hormone) (acetato de leuprolida, acetato de goserelina).

Alguns agonistas do LHRH causam uma piora transitória dos sinais e sintomas durante a primeira semana de tratamento como resultado de uma onda no LH e na testosterona, com pico em 72 horas; um antiandrogênio (flutamida, bicalutamida ou nilutamina) deve ser administrado com a primeira injeção de LHRH para prevenir a hiperestimulação do tumor (*flare*). A castração clínica ocorre em 4 semanas. A duração da sensibilidade hormonal é de 5 a 10 anos para linfonodos positivos ou câncer de próstata localizado (ou recorrente) de alto risco, mas nos pacientes com doença metastática essa duração é de aproximadamente 18 a 24 meses. Os efeitos colaterais mais frequentes da ablação de androgênio são perda da libido, impotência, ondas de calor, ganho de peso, fadiga, anemia e osteoporose. Os bisfosfonatos reduzem a perda óssea mineral associada à privação de androgênio.

Câncer de Próstata Resistente à Castração

Tipicamente, a primeira manifestação de resistência à privação androgênica é um aumento do PSA em vigência de níveis de castração de testosterona. Em cerca de 15% dos pacientes, a descontinuação do tratamento antiandrogênio (flutamida, bicalutamida, nilutamida), ao mesmo tempo que se mantêm os agonistas LHRH, resulta em uma diminuição do PSA, que pode estar associada a melhora sintomática e que pode persistir por 4 meses ou mais. Se esta abstinência antiandrogênica não funcionar, o tratamento com manipulações hormonais secundárias como o cetoconazol ou estrogênios é adequado. Sipuleucel-T é um produto das células autólogas dendríticas que mostrou prolongar a sobrevida[11] e é apropriado para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, que não têm dor relacionada com o câncer, metástases viscerais, doença rapidamente progressiva ou a necessidade por esteroides sistêmicos. Consequentemente, o tratamento com esquemas quimioterápicos, como o docetaxel com corticosteroides, pode ser eficaz. Dois ensaios de fase III randomizados demonstraram uma vantagem de sobrevida de aproximadamente 25% em pacientes recebendo terapia baseada em docetaxel em comparação com mitoxantrona,[12,13] e considera-se agora o docetaxel-prednisona uma conduta terapêutica padrão em pacientes com câncer de próstata resistente à ablação androgênica. Após o tratamento com o docetaxel, pacientes que permanecem candidatos para a quimioterapia ainda podem ser tratados com cabazitaxel, um agente que pode prolongar a vida neste grupo. Em geral, os níveis séricos do PSA são a melhor (embora imperfeita) forma de acompanhamento dos pacientes, e um declínio de 30% a 50% está associado a uma maior sobrevida. O ácido zoledrônico ou o denosumabe são indicados para pacientes com câncer da próstata resistente à castração com metástases ósseas, reduzindo a incidência de eventos relacionados com os ossos.

Tratamento Paliativo

Diversos pacientes com câncer de próstata avançado apresentam dor óssea ou alterações funcionais que afetam adversamente a qualidade de vida, e a administração de tratamento paliativo adequado é um componente importante da condução do caso.

Além dos analgésicos usuais, os glicocorticoides servem como agentes anti-inflamatórios e podem aliviar dor óssea. Para pacientes com metástases ósseas disseminadas e dor não facilmente controlada com analgésicos e radioterapia local, o estrôncio-89 e o samário-153 podem ser administrados intravenosamente, pois se concentram seletivamente nas metástases ósseas e aliviam a dor em 70% ou mais dos pacientes tratados.

A abordagem do tratamento do câncer de próstata está detalhada na Tabela 207-1.

Tabela 207-1

Abordagem para o tratamento do câncer de próstata

EXTENSÃO DO CÂNCER	OPÇÕES TERAPÊUTICAS
Limitado ao órgão: baixo risco (geralmente T1 ou T2, EG <7, PSA <10 ng/mL)	Vigilância
	Prostatectomia radical
	Radioterapia com feixe externo na próstata
	Braquiterapia
Limitado ao órgão: risco intermediário (geralmente T2, EG = 7, PSA = 10-20 ng/mL)	Prostatectomia radical
	Radioterapia com feixe externo na próstata, possivelmente na pelve, com ou sem PA
	Braquiterapia
Limitado ao órgão: alto risco (geralmente T3, EG >7, PSA >20 ng/mL)	Prostatectomia radical (com radioterapia adjuvante, se necessário)
	Radioterapia com feixe externo na próstata e pelve (geralmente com PA)
	Braquiterapia mais radioterapia (geralmente com PA)
Níveis de PSA elevando-se após terapia local	PA: monoterapia antiandrogênica ou PA combinada
	Radioterapia de salvamento (para pacientes com prostatectomia prévia)
	Prostatectomia radical de salvamento (para pacientes com radioterapia prévia)
	Vigilância
	Terapia investigacional
Linfonodos positivos	Vigilância
	PA
	Radioterapia pélvica ou prostática + PA
	Terapia investigacional
Metastático: câncer de próstata hormonorrefratário não tratado	PA
	Hormônios de segunda linha
	Imunoterapia por Sipuleucel-T
	Quimioterapia
	Terapia investigacional

PA = privação de androgênio; EG = escore de Gleason; PSA = antígeno prostático específico.

Prognóstico

Em geral, a sobrevida em 10 anos livre da progressão por PSA é de 70% a 80% com os escores de Gleason de 2 a 6, se o tratamento é com terapia de radiação ou cirurgia; 50% a 70% para escore de Gleason de 7, e de 15% a 30% para escores de Gleason de 8 a 10. Para

pacientes com um nível elevado de PSA após a prostatectomia radical, o tempo para detectar o PSA, o escore de Gleason no momento da prostatectomia e o tempo de duplicação do PSA são importantes variáveis prognósticas. A probabilidade de metástases ósseas em 7 anos está na faixa de 20% para os pacientes com bom prognóstico e de 80% para os pacientes com mau prognóstico.

Para pacientes com doença nodal microscópica, a sobrevida em 10 anos parece se aproximar dos 80% em homens tratados com ablação androgênica. A sobrevida média nos homens tratados com ablação de androgênio para doença metastática estabelecida varia de 3 a 5 anos. Para homens com doença resistente à ablação androgênica, a sobrevida média varia de 20 meses, se forem minimamente sintomáticos, até 8 a 12 meses, se muito sintomáticos.

Perspectivas futuras

Os marcadores moleculares ajudam não somente a identificar os pacientes em risco de desenvolver doença progressiva, mas também os alvos terapêuticos. Além disso, a caracterização do genoma de subtipos de câncer da próstata irá conduzir a uma terapia adaptada ao risco. A maior compreensão da biologia do receptor de androgênio pode permitir o desenvolvimento de terapias hormonais específicas e orientar o uso mais racional dos agentes existentes.

Grau A

1. Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360:1320–1328.
2. Andriole, G. L., Grubb, R. L., 3rd., Buys, S. S., et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360:1310–1319.
3. Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:215–224.
4. Andriole, G. L., Bostwick, D. G., Brawley, O. W., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362:1192–1202.
5. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352:1977–1984.
6. Steineck, G., Helgesen, F., Adolfsson, J., et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002; 347:790–796.
7. D'Amico, A. V., Chen, M. H., Renshaw, A. A., et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 299:289–295.
8. Bolla, M., van Poppel, H., Collette, L., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005; 366:572–578.
9. Roach, M., 3rd., DeSilvio, M., Lawton, C., et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin*

Oncol. 2003; 21:1904–1911.

10. Stephenson, A. J., Shariat, S. F., Zelefsky, M. J., et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA*. 2004; 291:1325–1332.
11. Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:411–422.
12. Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:1502–1512.
13. de Bono, J. S., Oudard, S., Ozguroglu, M., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376:1147–1154.

Leituras sugeridas

Berger, M. F., Lawrence, M. S., Demichelis, F., et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature*. 2011; 470:214–220. *Análise de anormalidades genéticas múltiplas.*

Gaster, B., Edwards, K., Trinidad, S. B., et al. Patient-centered discussions about prostate cancer screening: a real-world approach. *Ann Intern Med*. 2010; 153:661–665. *Sugestões práticas para médicos.*

Hayes, J. H., Ollendorf, D. A., Pearson, S. D., et al. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. *JAMA*. 2010; 304:2373–2380. *A análise de decisão sugere que a vigilância ativa é tão eficaz quanto o tratamento inicial para homens com câncer de próstata de baixo risco.*

Heidenreich, A., Bellmunt, J., Bolla, M., et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol*. 2011; 59:61–71. *Diretrizes de consenso.*

Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2011; 59:572–583. *Diretrizes de consenso.*

Whitson, J. M., Porten, S. P., Carroll, P. R. Prostate cancer: reducing overtreatment: active surveillance in low-risk disease. *Nat Rev Urol*. 2011; 8:124–125. *Analisa o caso de "observação vigilante".*

Wu, Y., Rosenberg, J. E., Taplin, M. E. Novel agents and new therapeutics in castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23:290–296. *Análise incluindo denosumabe, abiraterona, cabazitaxel e provenge.*

208

Lesões malignas ósseas primárias e metastáticas

Adam Lerner and Karen H. Antman

Tumores ósseos primários

Definição

Tumores ósseos primários são tumores relativamente incomuns (0,2% de todas as neoplasias no banco de dados de Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER], 1,8 novo casos/100.000 habitantes/ano) que surgem a partir de células que são componentes normais dos tecidos ósseos e que têm o potencial de metastatizar. Os tumores malignos devem ser distinguidos de uma variedade de lesões ósseas benignas mais comuns, tais como encondromas e osteocondromas, que não possuem a capacidade de metastatizar.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes com tumores ósseos benignos e malignos primários apresentam-se com dor, edema e, ocasionalmente, fraturas patológicas do osso envolvido. Se estudos radiológicos sugerirem um tumor ósseo primário maligno (consulte características de cada subtipo descritas mais adiante), um oncologista ortopédico deve ser consultado antes de realizar uma biópsia por técnica imprópria que pode comprometer o tratamento cirúrgico subsequente, particularmente a cirurgia poupadora. O estadiamento dos pacientes com tumores ósseos geralmente exige tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdome e pelve para avaliar a doença metastática. A caracterização do tumor ósseo primário pode se beneficiar de imagem de ressonância magnética (RM) para avaliação da extensão para tecidos moles ou TC para a avaliação de envolvimento ósseo cortical, ou ambos.

Principais tumores ósseos malignos

O *mieloma*, a malignidade óssea primária mais comum, é abordado no Capítulo 193.

Osteossarcoma

O *osteossarcoma* é o sarcoma maligno ósseo mais comum, representando

aproximadamente 35% dos casos. Apresenta uma distribuição etária bimodal, com maior incidência em pacientes com menos de 20 anos de idade, provavelmente relacionado com o rápido crescimento ósseo normal que ocorre durante a adolescência. Nesse grupo etário, a maioria dos tumores se origina em áreas da metáfise dos ossos longos das extremidades, particularmente ao redor do joelho. Os homens são acometidos mais comumente do que as mulheres, em uma relação de 3:2. Um segundo pico de incidência ocorre em adultos acima de 60 anos. Os locais de origem nesses pacientes mais velhos são um pouco mais heterogêneos, com ossos pélvicos e craniofaciais responsáveis por 20% dos tumores. Radiologicamente, os osteossarcomas geralmente se apresentam como um misto de lesões osteoblásticas e osteolíticas, embora formas puras de aspecto possam ocorrer. Elevação periosteal (triângulo de Codman), destruição cortical e a extensão do tumor para tecidos moles são comuns nas radiografias simples ou na RM.

A incidência de osteossarcoma é aumentada em famílias que carregam uma linha germinativa de deleção do retinoblastoma (*Rb*), *p53* (Li-Fraumeni) ou genes *RecQ* DNA helicase (síndrome de Rothman-Thompson, Werner ou de Bloom). Consistentes com essas observações, embora a maioria dos pacientes mais jovens com osteossarcomas não apresente nenhum fator predisponente ou histórico familiar de tumores ósseos, alterações nos genes *p53* e *Rb* de tais tumores esporádicos ocorrem em 40% e 60%, respectivamente. Em pacientes mais velhos, uma variedade de condições pode predispor os pacientes ao osteossarcoma, principalmente a doença de Paget ou radioterapia prévia.

Tratamento

O osteossarcoma é uma neoplasia proliferativa que rapidamente sofre metástase. Como para a maioria dos sarcomas, o osteossarcoma se dissemina hematogenicamente, e o local mais comum de metástases é o pulmão. Apesar da ressecção cirúrgica agressiva do tumor ósseo primário, a incidência de recorrência com doença metastática é alta na ausência de tratamento sistêmico, compatível com o conceito de que a maioria dos pacientes apresenta uma doença micrometastática clinicamente inaparente. O desenvolvimento eficaz da quimioterapia sistêmica com doxorrubicina (adriamicina) e cisplatina, com ou sem o metotrexato, teve um profundo efeito positivo sobre o resultado do tratamento, com taxas de sobrevida de cinco anos livre de doença maior que 65% em pacientes com menos de 40 anos de idade com tumores não metastáticos nas extremidades.[1] A maioria dos pacientes são tratados com quimioterapia neoadjuvante inicial, atraso da ressecção do tumor primário e então quimioterapia pós- operatória. Níveis elevados de fosfatase alcalina sérica em pacientes com osteossarcoma podem ser utilizados para monitorar o estado da doença.

As técnicas cirúrgicas modernas permitiram a ressecção cirúrgica da maioria dos osteossarcomas das extremidades sem amputação. Embora a ressecção de metástases pulmonares possam ser curativas em cerca de 20% dos pacientes selecionados, a detecção de doença metastática radiologicamente aparente na apresentação significativamente agrava o prognóstico. Controle da doença em longo prazo em adultos mais velhos com osteossarcoma é bem menor do que em pacientes mais

jovens, com uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 22% em uma série de pacientes com mais de 65 anos, mais provavelmente por causa das diferenças fundamentais na fisiopatologia molecular subjacente de tumores em adultos mais velhos. Embora o osteossarcoma seja geralmente considerado relativamente resistente à radiação, esta pode desempenhar um papel paliativo em pacientes selecionados.

Condrossarcoma

O *condrossarcoma*, um tumor maligno caracterizado pela diferenciação da cartilagem hialina, é o segundo sarcoma mais comum do osso, representando 25% dos sarcomas ósseos. O pico de incidência é na quinta a sétima década de vida. Os locais primários mais comuns são na pelve, fêmur proximal e úmero proximal. Os pacientes se apresentam com queixas de longa duração de inchaço, dor ou ambos. Radiograficamente, o condrossarcoma é detectado como uma área de radiotransparência com mineralização puntiforme variável, com erosão ou espessamento osso cortical frequente, às vezes com extensão para tecidos moles adjacentes. A distinção de condrossarcomas de baixo grau de encondromas centrais benignos pode ser difícil: a localização no esqueleto axial e o tamanho maior que 5 cm favorecem a malignidade.

Até 15% dos condrossarcomas se desenvolvem a partir dos pré-existentes osteocondromas periféricos e, como suas patologias equivalentes benignas, sofrem mutações nos genes de exotosina *(EXT)*. Os 85% condrossarcomas restantes se desenvolvem em uma localização central, alguns em encondromas pré-existentes. Os condrossarcomas são divididos em três graus, com tumores de alto grau caracterizados por celularidades maiores e atipia celular. Em uma série, 61% dos pacientes tiveram tumores de grau 1; apenas 4% desses pacientes desenvolveram metástases. Em contraste, 36% dos pacientes tinham tumores do grau 2 e 3% do grau 3; na combinação desses dois grupos, 29% desenvolveram metástases.

Tratamento

Ao contrário do osteossarcoma e sarcoma de Ewing, os condrossarcomas geralmente crescem lentamente, metastatizam menos comumente e tem um excelente prognóstico após a ressecção cirúrgica adequada. Embora os condrossarcomas sejam relativamente resistentes, a radioterapia pode promover uma paliação considerável para pacientes com condrossarcomas centrais não ressecáveis grandes ou recorrentes.

Sarcoma de Ewing

O sarcoma de Ewing e o tumor neuroectodérmico primitivo (PNET, na sigla em inglês) são uma família de sarcomas de pequenas células redondas que representam 16% dos sarcomas ósseos primários. Como com o osteossarcoma, o pico de incidência ocorre durante a segunda década de vida, mas, diferentemente do osteossarcoma, a incidência de Ewing é unimodal, sendo distintamente incomum em adultos mais velhos e em não

caucasianos. O sarcoma de Ewing tende a surgir na região diafisária dos ossos longos, na pelve ou nas costelas. Os tumores de Ewing são caracterizados por uma aparência radiologicamente permeativa ou "comido por traça" do osso afetado, com uma reação periosteal tipo "casca de cebola". Os estudos de RNM frequentemente documentam uma massa de tecido mole significativa associada à lesão óssea. Ao contrário de outros sarcomas de tecido ósseo, o sarcoma de Ewing pode se apresentar com sintomas de uma doença sistêmica inflamatória, com febre intermitente, anemia, leucocitose e um aumento da velocidade de hemossedimentação.

Oitenta e cinco por cento dos pacientes com sarcomas de Ewing contêm uma translocação cromossômica t(11;22) (9q24;q12) que se acopla ao gene *EWS* no cromossomo 22 com *FLI1*, uma família ETS de fatores de transcrição. Outros 15% contêm uma variante em que *EWS* é justaposto ao *ERG*, outro membro da família ETS de banda cromossomal 21q22. Como o sarcoma de Ewing se assemelha a outros tumores de pequenas células redondas microscópicas, transcrição reversa, reação em cadeia da polimerase e estudos de hibridização fluorescente *in situ* documentam tais translocações que desempenham um papel crítico para confirmar o diagnóstico. O sarcoma de Ewing/células PNET caracteristicamente expressam CD99/MIC2.

Tratamento Rx

O desenvolvimento eficaz da quimioterapia sistêmica melhorou substancialmente o controle a longo prazo do sarcoma de Ewing. Após a realização de procedimentos de estadiamento, os pacientes são tratados com a quimioterapia neoadjuvante. Um regime altamente ativo alterna ciclos de vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida com ifosfamida e etoposídeo. Após 3 meses de quimioterapia, o tumor primário é ressecado, irradiado, ou ambos, dependendo da localização e extensão do tumor primário. A quimioterapia é, então, realizada por até 1 ano de tratamento. Utilizando esta abordagem, a taxa média de sobrevida livre de doença em cinco anos para pacientes que se apresentam com doença não metastática é de 69%.[2] Antagonistas do receptor de fator de crescimento semelhante à insulina 1 demonstraram atividade clínica em ensaio clínico recente para doença refratária à quimioterapia.

Tumores metastáticos nos ossos

Tumores ósseos metastáticos são causas importantes de morbidade relacionada com o câncer. A prevenção e tratamento eficazes de metástases relacionadas com os ossos são uma parte importante dos cuidados clínicos para muitos pacientes com câncer. Os tumores mais comuns de metastatizar para os ossos são mamas em mulheres e a próstata em homens, seguido por pulmão, rim, trato gastrointestinal e tireoide.

Metástases ósseas tipicamente se apresentam com dor localizada ou referida e menos comumente como uma fratura. As radiografias simples podem demonstrar lesões blásticas ou líticas. Embora o câncer de próstata seja geralmente blástico e o mieloma múltiplo geralmente lítico, a maioria dos outros tumores tem uma aparência mista. Em

pacientes com uma metástase óssea documentada ou em pacientes com doença metastática ampla e dor óssea, um exame radiológico pode identificar lesões ósseas que podem colocar o paciente em risco de fratura patológica. Cintilografia óssea com tecnécio difosfonato é útil para delinear a extensão das metástases ósseas e no acompanhamento da resposta à terapia. Entretanto, um estudo negativo deve ser interpretado com cautela para os tumores que são potencialmente puramente líticos porque estes podem ser indetectáveis pela cintilografia óssea. Em tais tumores (p. ex., mieloma múltiplo), uma pesquisa esquelética é preferível. A triagem de rotina de metástases ósseas não é indicada para pacientes com câncer assintomático ou sem sinais de envolvimento ósseo.

Tratamento Rx

Na ausência de fraturas ou de fraturas iminentes, metástases ósseas dolorosas são tratadas com radioterapia com feixe externo. Em pacientes com numerosas metástases ósseas, a quimioterapia sistêmica ou terapia endócrina pode ter um importante papel paliativo. Fraturas patológicas ou iminentes são tratadas, em geral, com fixação interna cirúrgica.

Prevenção

No câncer de mama, próstata e mieloma múltiplo, a terapia com bifosfonato aumenta o tempo para um primeiro evento esquelético. A terapia com bisfosfonatos também parece prolongar a sobrevida em pacientes com câncer de mama metastático. O esquema ideal e a duração da administração, para maximizar os potenciais benefícios dos bisfosfonatos e minimizar as complicações, continua a ser estabelecido.

Grau A

1. Grier, H. E., Krailo, M. D., Tarbell, N. J., et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing’s sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003; 348:694–701.
2. Meyers, P. A., Schwartz, C. L., Krailo, M. D., et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26:633–638.

Leituras sugeridas

Balamuth, N. J., Womer, R. B. Ewing’s sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010; 11:184–192. *Oportunidades para novas abordagens de tratamento de sarcoma em crianças e adolescentes, em que a sobrevivência melhorou de cerca de 10% a cerca de 75% com a quimioterapia para tumores localizados, mas os pacientes com metástases ainda não têm bons resultados.*

Geller, D. S., Gorlick, R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010; 8:705–718. *Análise incluindo a quimioterapia multiagente.*

Jamil, N., Howie, S., Salter, D. M. Therapeutic molecular targets in human chondrosarcoma. *Int J Exp Pathol*. 2010; 91:387–393. *Análise.*

O’Day, K., Gorlick, R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9:511–523. *Novas*

abordagens terapêuticas, incluindo agentes direcionados, inibidores de microambiente do tumor e agentes imunomoduladores.

Riedel, R. F., Larrier, N., Dodd, L., et al. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2009; 10:94–106. *Esta avaliação destaca a necessidade de uma abordagem multidisciplinar coordenada para o manejo desses pacientes.*

Sarcomas dos tecidos mole e ósseo e outras neoplasias

George D. Demetri

Definição

Os sarcomas são um grupo heterogêneo de neoplasias malignas do tecido conjuntivo, incluindo os tecidos ósseo e mole. Os sarcomas, assim como outras neoplasias ”não malignas“ que afetam os tecidos mole e ósseo, compartilham uma célula de origem mesenquimal com diferenciação aberrante e potencial de crescimento. As células mesenquimais (derivadas da mesoderme), bem como as células da crista neural (da ectoderme), são essenciais para a estrutura e função normais dos seres humanos, porque dão origem ao tecido conjuntivo que mantém o organismo junto e também fornecem funções críticas como suporte e nutrição do tecido neural. Quando o crescimento, diferenciação ou a sobrevida dessas células é aberrante, os tumores surgem, e essa é a família de neoplasias à qual os sarcomas pertencem. Os sarcomas incluem uma grande variedade de tipos tumorais relacionados com o músculo, com o tecido do estroma, com o tecido adiposo, com os vasos sanguíneos e linfáticos, com os nervos e com as bainhas nervosas, com a cartilagem, com o osso e com outros tecidos fibrosos.

Os sarcomas são tumores com anormalidades histopatológicas distintas; outras formas de neoplasias do tecido conjuntivo também podem causar doença significativa sem serem classificadas como sarcomas. Por exemplo, por causa da aparência histopatologicamente branda dos tumores desmoides, os patologistas não classificam essas neoplasias miofibroblásticas como sarcomas, embora elas possam causar morbidade significativa e até mesmo morte, se forem recorrentes e irressecáveis. Da mesma maneira, o tumor conhecido como sarcoma do estroma gastrointestinal (GIST, do inglês, *gastrointestinal stromal tumor*) não foi considerado um sarcoma verdadeiro antes do anos 2000, embora muitos GIST certamente apresentem todas as características de malignidade agressiva. Resumindo, os sarcomas representam um amplo grupo de doenças diferentes que podem afetar qualquer localização anatômica, e por essa razão, eles têm intrigado os médicos e os biólogos de desenvolvimento e pesquisadores fundamentais.

Epidemiologia

Os sarcomas verdadeiros representam um subgrupo bem incomum de malignidades humanas, sendo responsáveis por menos de 1% dos tumores nos adultos, mas há um

número desproporcionalmente grande de cânceres na população pediátrica (aproximadamente 15% dos casos de cânceres pediátricos). A incidência global de sarcomas de tecidos mole e ósseo é de aproximadamente um a cada 15 mil casos por ano nos Estados Unidos. Dado o fato de que não há códigos diagnósticos da doença específica do sarcoma, entretanto, tais números devem ser vistos como aproximações um pouco melhores. Todavia, está claro que sarcomas são incomuns em comparação com os carcinomas. A prevalência de sarcomas excede significativamente a incidência, uma vez que os sarcomas podem ser curados com cuidado multidisciplinar especializado. Isso torna fundamental que a avaliação e o tratamento inicial de pacientes com suspeita de sarcomas sejam realizados por uma equipe experiente com conhecimentos relevantes e capacidades interdisciplinares (incluindo as capacidades patológicas diagnósticas, a especialização cirúrgica e a experiência e critério radioterapêuticos, bem como o acesso aos agentes e dados das terapias sistêmicas mais recentes e sobre seu uso). Certos pacientes estão em alto risco de desenvolver sarcomas, mais notavelmente os indivíduos em famílias com a síndrome de Li-Fraumeni e aqueles com neurofibromatose (em risco para tumores malignos das bainhas de nervos periféricos e GIST) ou polipose familiar (em risco para tumores desmoides intra-abdominais). Outros fatores de risco incluem exposição à radiação (incluindo radioterapia para outros tipos de câncer, tais como os pacientes com câncer de mama irradiado anteriormente ou os sobreviventes de retinoblastoma). Os carcinógenos químicos também podem aumentar o risco de desenvolvimento de sarcoma, tais como o aumento do risco de sarcomas nos veteranos do Vietnã expostos ao Agente Laranja ou o risco muito maior de angiossarcomas hepáticos associados à exposição ocupacional ao cloreto de polivinila. Entretanto, a grande maioria dos sarcomas parece ser esporádica, sem nenhuma evidência dos fatores de risco incitantes.

Fisiopatologia

Os sarcomas de tecido conjuntivo e outras neoplasias são uma mistura complexa e heterogênea de doenças com uma ampla gama de comportamentos e resultados clínicos. Algumas neoplasias de tecidos moles, tais como os tumores de células gigantes tenossinoviais, podem ser curadas pela ressecção, enquanto os tumores desse tipo mais avançados (referidos como tenossinovite vilonodular pigmentada), em geral, levam a amputações debilitantes ou até mesmo a morte decorrente da doença metástica. A variedade desconcertante de nomes polissilábicos usados por patologistas causou confusão entre os clínicos e pesquisadores de ciência básica. Em resumo, os patologistas especializados se esforçam para desenvolver critérios concisos, sistemáticos e reproduzíveis para o diagnóstico dos subtipos de sarcomas específicos, mas a variabilidade interobservadora pode flagelar a aplicação de categorias elegantes de diagnóstico, como aquelas promulgadas pela Organização Mundial da Saúde. Aumentar o conhecimento das vias moleculares que impulsionam os sarcomas proporcionou instrumentos diagnósticos mais objetivos com novos padrões de coloração imuno-histoquímica e marcadores genéticos (p. ex., as translocações cromossômicas patognomônicas têm doenças definidas, como o sarcoma de Ewing ou o sarcoma sinovial,

de forma mais objetiva de qualquer aspecto histopatológico determinado pela microscopia óptica simples). Em geral, os sarcomas diferenciados podem exibir padrões consistentes com tecidos conjuntivos (p. ex., um lipossarcoma bem diferenciado, que pode aparecer como apenas células de gordura ligeiramente bizarras sob o microscópio), ou podem ser absolutamente não classificáveis. Na verdade, a terminologia usada por patologistas para sarcomas muito pouco diferenciados também evoluiu: a categoria diagnóstica atual é o "sarcoma pleomórfico não classificável", enquanto 20 anos atrás a maioria dos patologistas agrupou esses tumores pouco diferenciados sob o nome impróprio "histiocitoma fibroso maligno". Em qualquer caso, à medida que os instrumentos de diagnóstico evoluíram, tornou-se possível colocar esses tumores pouco diferenciados de uma maneira mais precisa em certas categorias histopatológicas com base na expressão de proteínas relacionadas com a linhagem (p. ex., a expressão da actina do músculo liso pode ajudar a classificar os tumores como os leiomiossarcomas) ou com base nos marcadores genômicos (p. ex., a superexpressão do material do cromossomo 12 ou *locus* do gene *mdm2* é mais consistente com um lipossarcoma diferenciado).

Pode ser necessário encaminhar o material do paciente para patologistas especializados de referência para definir com precisão o tipo de neoplasia do tecido conjuntivo, e esse encaminhamento pode fazer uma grande diferença no atendimento ao paciente (p. ex., diferenciar entre um processo benigno que pode se autorresolver e um sarcoma realmente maligno). A complexidade do diagnóstico do sarcoma e do tumor do tecido conjuntivo não pode ser exagerada, e essa é a razão principal pela qual todas as diretrizes de prática clínica internacionais enfatizam a importância de médicos experientes para fazer o diagnóstico e um baixo limiar para encaminhamento para revisão de patologia especializada para pacientes com tumores de tecido conjuntivo.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Dada à ampla variedade de sarcomas, é compreensível que o curso clínico possa variar de cânceres de evolução rápida e de ameaça à vida imediata (como a maioria dos sarcomas de Ewing) para lesões indolentes que podem levar décadas para evoluir (como os tumores lipomatosos atípicos, também conhecidos como lipossarcomas bem diferenciados). A maioria dos pacientes com sarcomas apresentam uma massa, frequentemente não sensível, com um histórico de crescimento anormal ao longo do tempo. Para tumores das extremidades dos tecidos moles, é importante observar que muitos tumores benignos (p. ex., lipomas) não podem ser facilmente distinguidos das neoplasias mais preocupantes ou mesmo de sarcomas francamente malignos. Portanto, é importante incluir o sarcoma no diagnóstico diferencial de qualquer massa.

A abordagem cirúrgica para uma biópsia inicial ou lesão sarcomatosa é frequentemente a mais importante, e uma biópsia mal orientada ou um procedimento cirúrgico não ideal pode fazer a diferença entre a cura com a função completa dos membros e a recorrência da doença com a necessidade de amputação ou ressecção cirúrgica mutilante. Esta informação foi aprendida primeiramente por especialistas ortopédicos com relação ao sarcoma ósseo (osteossarcoma), mas é verdadeira para os sarcomas de tecidos moles também. O National Comprehensive Cancer Network

(NCCN) desenvolveu diretrizes de consenso especializadas para a prática clínica que enfatizam a importância do tratamento por especialistas desde o momento em que a suspeita de um sarcoma se apresenta. O diagnóstico inicial inclui os estudos de imagem apropriados de áreas anatômicas, tais como radiografias simples, tomografia computadorizada ou imagem por ressonância magnética, para definir a região anatômica da massa e do tecido circundante, bem como, uma vez que os sarcomas podem disseminar-se em padrões bem definidos para os locais distantes como o pulmão ou fígado, para estadiamento sistêmico. A decisão de realizar a biópsia para diagnóstico, com orientação ideal, é importante, e para certas lesões, desistir da biópsia incisional e prosseguir diretamente para a excisão cirúrgica planejada de maneira especializada pode ser justificado. A consideração mais importante é o diagnóstico correto, e idealmente deve haver quantidades suficientes de tecidos apropriadamente preparados e eficazmente orientados para análise do diagnóstico. Em certos tumores, os marcadores moleculares patognômicos (como a translocação entre os cromossomos X e 18 que caracterizam o sarcoma sinovial, ou a translocação equilibrada entre os cromossomos 12 e 16 que definem o lipossarcoma mixoide e de célula redonda) e as análises moleculares como a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) podem ajudar a estabelecer o diagnóstico. Novos subtipos moleculares de sarcomas entram na literatura da patologia anualmente, e isto mantém a necessidade de revisão de patologia especializada dos tumores dos tecidos mole e ósseo. Essas novas categorias de diagnóstico podem levar a novas terapias molecularmente dirigidas. Em nenhum lugar isso é mais evidente do que na evolução rápida da terapia eficaz contra a principal causa biopatológica do GIST[1] (veja a seguir, sob Tratamento).

O diagnóstico de um tecido mole ou ósseo é feito pelo material de avaliação da biópsia no contexto clínico, que inclui a compreensão da localização anatômica do tumor e das características da imagem. Esses diagnósticos contextuais são essenciais para compreender se uma lesão pode representar um sarcoma primário ou se ela pode ser a primeira apresentação das metástases de um tumor primário oculto localizado em algum outro lugar. Dado o amplo espectro de sarcomas, as considerações para o diagnóstico estão muito distantes, especialmente porque muitas condições fisiopatológicas benignas podem imitar os sarcomas. Por exemplo, pode ser muito difícil para o patologista inexperiente distinguir entre a gordura normal, infiltrados inflamatórios e lipossarcoma. Do mesmo modo, certas neoplasias fibroblásticas podem simular a inflamação ou cicatrização. Portanto, um amplo diagnóstico diferencial é necessário quando se considera qualquer neoplasia do tecido mole ou ósseo.

Tratamento

O elemento mais importante do tratamento é o cuidado multidisciplinar especializado. A variedade de opções é muito ampla para simplesmente categorizar, e os detalhes específicos da anatomia de cada paciente, o estado funcional, a anatomia e as preferências pessoais devem ser levados em consideração ao definir as opções e os planos de tratamento. Portanto, o cuidado com praticamente todos os pacientes deve

ser realizado por uma equipe multidisciplinar especializada com experiência nas técnicas cirúrgicas avançadas e/ou de oncologia ortopédica, radioterapia, cirurgia reparadora, fisioterapia e medicina de reabilitação, terapias sistêmicas como a quimioterapia citotóxica convencional, terapia hormonal e a terapia de alvo molecular moderna com agentes, como os inibidores da tirosina quinase, bem como suporte psicossocial e cuidados de enfermagem especializados. Para os sarcomas, que representam uma família complexa de doenças, é sensato que os pacientes devam ser encaminhados para centros acadêmicos, bem como para o sistema de atendimento à saúde em geral. Portanto, o encaminhamento apropriado para obter a opinião de especialistas e para definir o diagnóstico e as opções de tratamento para pacientes com suspeita de sarcomas é extremamente importante.

Para a maioria das massas localizadas primárias cujo sarcoma é o diagnóstico diferencial, a primeira etapa é obter o diagnóstico correto de uma maneira que não comprometa o resultado ou a função do paciente. A necessidade de biópsia deve ser considerada, porque alguns pequenos sarcomas localizados são mais bem abordados por meio da excisão cirúrgica definitiva, seguida pelo estadiamento cuidadoso e revisão especializada dos estudos de imagem. Para suspeita de sarcomas em localizações mais profundas, como compartimentos musculares profundos, ou por grandes lesões viscerais, a biópsia pode ser necessária para verificar se o processo é de fato um sarcoma, bem como para caracterizar completamente o subtipo histológico. Isto pode fazer a diferença entre o tratamento inicial com quimioterapia, que pode ser apropriada para uma doença altamente quimiossensível como o sarcoma de Ewing, *versus* a cirurgia, que pode ser apropriada para uma doença menos quimiossensível, como o lipossarcoma indiferenciado. A opinião de especialistas varia com relação à utilidade e ao tempo de adjuvantes para a ressecção cirúrgica, como a radioterapia ou a quimioterapia citotóxica sistêmica. Essa variação pode ser mais bem apreciada observando-se a variedade de opções de tratamento para os sarcomas de extremidades nas diretrizes práticas de consenso do NCCN.

Em geral, a ressecção cirúrgica especializada é a terapia de primeira linha para os sarcomas localizados. A realização de quimioterapia sistêmica pré-operatória é padrão para as formas mais comuns de osteossarcoma, bem como para o sarcoma de Ewing e certos rabdomiossarcomas. Muitas equipes de especialistas favorecem a radioterapia pré-operatória para alguns sarcomas; a irradiação de um grande tumor primário pode administrar doses menores aos tecidos normais circundantes no modo pré-operatório em comparação com o modo pós-operatório, porém esta é uma questão de preferência. Um estudo aleatório de tamanho razoável de radioterapia pré-operatória *versus* pós-operatória para os sarcomas grandes de extremidade foi realizado no Canadá, e os resultados foram semelhantes, com diferenças sutis: os pacientes que receberam radiação pré-operatória tinham uma maior incidência de complicações de feridas pós-operatória, mas os resultados funcionais em longo prazo foram ligeiramente mais favoráveis.[2] Por conta dessas sutilezas nos resultados, o cuidado do sarcoma tem como base a opinião e experiência pessoal de especialistas, e uma grande variedade de diagnósticos de sarcoma e apresentações clínicas contribui para essa complexidade.

Muitos centros de sarcoma discordam sobre o valor relativo da quimioterapia citotóxica, embora não haja dúvida de que a quimioterapia tenha melhorado de maneira significativa as taxas de controle da doença e as taxas de cura de certos subtipos de sarcomas agressivos, como os osteossarcomas de grau intermediário e de alto grau, sarcomas de Ewing e rabdomiossarcomas. Para outras formas de sarcomas que se originam no osso (p. ex., condrossarcoma) ou no tecido mole (p. ex., leiomiossarcoma, sarcoma sinovial), não há fortes evidências de que a quimioterapia sistêmica aumente as taxas de cura ou os resultados clínicos em longo prazo, embora possa haver alguma melhora no controle local da doença e sobrevida livre de recorrência. Isto levou à opinião discordante de especialistas: muitos especialistas acreditam que os riscos e as toxicidades de quimioterapia agressiva justificam o benefício da sobrevida livre de doença mais longa, enquanto outros sentem que essas toxicidades não são razoáveis sem uma grande melhora na sobrevida geral. Uma série limitada de terapia adjuvante pós-operatória geralmente é contraditória devido a grupos de pacientes relativamente pequenos em estudo, bem como fatores divergentes de seleção de pacientes, como a inclusão daqueles com um risco menor de recorrência ou morte por doença metastática. A inclusão de uma considerável porcentagem de pacientes com sarcoma com doença de baixo risco sem dúvida dilui os resultados de uma terapia razoavelmente eficaz e corre o risco de obter o resultado negativo do estudo; esta possibilidade permaneceu um ponto irreconciliável de controvérsia entre centros de sarcoma através dos Estados Unidos e ao redor do mundo.

Também é crítico reconhecer que o tratamento pode diferir radicalmente dependendo do diagnóstico histológico. O melhor exemplo disso é o GIST, uma forma de sarcoma que, em mais de 95% dos casos, é impulsionado pela sinalização da tirosina quinase aberrante. A quimioterapia sistêmica de rotina é completamente ineficaz contra esta doença depois que tenha sofrido metástase ou tenha se tornado não ressecável devido à doença local extensa. Ao compreender a fisiopatologia da doença e os “curtos-circuitos” de sinalização da quinase intracelular, agora é possível usar os medicamentos inibidores de tirosina quinase direcionados (p. ex., imatinibe e sunitinibe) para bloquear a sinalização das células tumorais anormalmente ativadas, o que leva à regressão dramática do tumor e ao controle do tumor em mais de 85% dos pacientes. Portanto, é importante diagnosticar corretamente o GIST para escolher uma terapia adequada, e ela pode ter consequências de vida e morte para os pacientes. Felizmente, os patologistas estão cada vez mais capazes de reconhecer esse sarcoma definido de maneira histopatológica e molecular. A imuno-histoquímica para detectar os antígenos como CD117 (o c-kit, receptor de tirosina quinase), DOG1 (um antígeno da membrana, que é razoavelmente específico para GIST) e a genotipagem do tumor por meio de genética molecular têm aumentado significativamente a precisão dos diagnósticos de GIST na última década. A terapia inibidora de tirosina quinase com o imatinibe foi aprovada pelo Food and Drug Administration para diminuir o risco de recorrência da doença após a ressecção dos GIST com potencial significativo de recidiva. É importante observar que os pacientes com baixo risco de recidiva não apresentam benefícios substanciais do imatinibe adjuvante porque eles têm uma boa

chance de ser curados pela cirurgia especializada isoladamente.[3] GIST é, portanto, uma exemplo paradigmático de um sarcoma em que as decisões críticas da terapia devem ser feitas no contexto do diagnóstico apropriado e com acesso às mais novas informações médicas baseadas em evidências.

Para os sarcomas de tecido mole que não o GIST, a radioterapia pode desempenhar um papel significativo na prevenção da recorrência da doença, especialmente para as lesões que se originam nas extremidades. A radioterapia também pode proporcionar paliação significativa de doença irressecável, e pode ser surpreendentemente eficaz em alguns tumores, como o tumor desmoide. Entretanto, os sarcomas associados à radiação são cada vez mais comuns após a radioterapia terapêutica (p. ex., em pacientes curados de câncer de mama com uso da radioterapia), e uma incidência crescente de sarcomas pouco diferenciados ou sarcomas vasculares foi relatada em pacientes após a irradiação para outras doenças.

Como observado, a quimioterapia citotóxica tradicional é bastante eficaz para aumentar as taxas de cura e de controle da doença para determinados sarcomas (especialmente aqueles mais prevalentes em pacientes pediátricos, tais como o osteossarcoma, o sarcoma de Ewing e o rabdomiossarcoma). Parece ser algo um pouco menos eficaz para melhorar as taxas de cura em longo prazo para pacientes com a maioria das outras formas de sarcomas dos tecidos mole e ósseo, como lipossarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma sinovial e outros subtipos. No entanto, o uso adequado de quimioterapia pode levar a respostas objetivas em determinados pacientes e pode paliar a doença metastática com o controle da doença e o prolongamento da sobrevida livre de progressão. Especialistas frequentemente discordam sobre o valor relativo e a toxicidade da quimioterapia de combinação em oposição à quimioterapia com agente único sequencial. Em pacientes com sarcomas muito agressivos altamente sintomáticos, os médicos podem querer "minimizar o risco" e escolher um esquema de quimioterapia associada, mesmo se houver um maior risco de toxicidade, para assegurar alguma medida de controle rápido da doença ou mesmo uma chance maior de regressão da doença. Por outro lado, em pacientes com doença metastática assintomática (p. ex., um paciente com sarcoma com metástases pulmonares indolentes e sem sintomas), a melhor opção pode ser a quimioterapia com agente único a fim de evitar a toxicidade e maximizar a escolha dos agentes quimioterápicos subsequentes após o benefício do primeiro agente ser totalmente constatado. Não há uma única "melhor" escolha para todos os pacientes, e cada situação clínica exige individualização baseada em detalhes específicos do caso e preferências do paciente. Não existem dados definitivos de estudos aleatórios rigorosamente realizados e adequadamente conduzidos de que qualquer quimioterapia para sarcoma metastático de tecido mole (exceto GIST) melhore a sobrevida global, mas não há espaço para niilismo. Todos os especialistas concordam que devido à complexidade dos estudos, das doenças e da prática clínica, é preciso permitir variações nas interpretações para os pacientes individuais. Isso explica os padrões de prática muito discordantes observados no país com base no encaminhamento, experiência do prestador de atendimento e características e preferências do paciente.

Prognóstico

Como observado, não há sentido em discutir o prognóstico para os sarcomas de maneira geral porque eles representam uma variedade de doenças com história natural amplamente divergente. Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes com sarcomas localizados possam ser curados, e o risco de recorrência está relacionado com as variáveis como o grau do tumor (tumores de baixo grau apresentam um risco menor de recorrência ou metástase em comparação aos tumores de grau intermediário ou alto), tamanho do tumor e localização ou profundidade do tumor. Para pacientes com sarcoma metastático ou recorrente, o resultado depende de muitos fatores, incluindo o momento do diagnóstico inicial para o primeiro aparecimento da doença metastática: um intervalo mais longo livre de doença está associado a uma sobrevida mais longa, provavelmente indicando uma taxa mais baixa de proliferação do tumor. Outro fator que pode determinar o resultado é o número de lesões metastáticas: é possível que as metástases oligoclonais, com poucas lesões que possam ser ressecadas cirurgicamente, possam por si sós estar associadas a uma sobrevida melhor. Os avanços na quimioterapia e terapias direcionadas também podem afetar a sobrevida, assim como documentado pela melhora drástica na sobrevida e controle da doença para GIST e outros sarcomas impulsionados pela quinase, como dermatofibrossarcoma protuberante, assim como o mais recente alvo terapêutico molecular do tumor de células gigante do osso, célula-oma epitelioide perivascular (PEComa) e tumor de células gigante tenossinovial. O histórico natural dessas doenças irá quase certamente ser alterado por uma compreensão mais completa dos sinais promotores de neoplasia subjacente que causam a transformação e manutenção do sarcoma.

As complexidades das neoplasias e sarcomas do tecido mole e ósseos são rivalizadas apenas pelo espectro das vias moleculares e aberrações que ocorrem na raiz dessas doenças. Praticamente todos os mecanismos da doença podem ser associados a alguma forma de neoplasia de células mesenquimal. A melhor compreensão da biologia do sarcoma é traduzida nas melhoras dos resultados no tratamento, e isso está sendo extrapolado para melhorar a compreensão da fisiopatologia de outras doenças mediadas pelo estroma, como as condições patológicas da fibrose (p. ex., fibrose pulmonar intersticial e doenças fibrocísticas como linfangioleiomatose). O tratamento multidisciplinar especialista dos sarcomas é crucial para melhorar os resultados, e a pesquisa translacional contínua e terapêutica irá proporcionar dividendos muito além da incidência e prevalência relativamente baixas destes distúrbios neoplásicos das células mesenquimais.

Grau A

1. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1247–1253.
2. Davis, A. M., O'Sullivan, B., Turcotte, R., et al. Canadian Sarcoma Group; NCI

Canada Clinical Trial Group Randomized Trial. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol*. 2005; 75:48–53.

3. DeMatteo, R. P., Ballman, K. V., Antonescu, C. R., et al. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lancet*. 2009; 373:1097–1104.

Leituras sugeridas

Bannasch, H., Eisenhardt, S. U., Grosu, A. L., et al. The diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas of the limbs. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108:32–38. *Revisão clínica com um algoritmo útil.*

Casali, P. G., Blay, J. Y., ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of experts. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21:v198–203. *Diretrizes de consenso.*

Le Cesne, A., Ray-Coquard, I., Bui, B. N., et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:942–949. *A interrupção do uso levou ao alto risco de rápida progressão do tumor.*

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Soft Tissue Sarcoma and Gastrointestinal Stromal Tumor. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. *Diretrizes de prática clínica definitivas que cobrem as complexidades do tratamento do sarcoma e apresentam algoritmos variando de apresentação inicial por meio do diagnóstico, tratamento da doença primária, vigilância e cuidado da doença metastática ou recorrente.*

Sarcoma on Cancer. Net from the American Society of Clinical Oncology: http://www.cancer.net/patient/Cancer+Types/Sarcoma. *Informações centradas no paciente sobre os sarcomas da organização principal de profissionais oncologistas.*

Verweij, J., Baker, L. H. Future treatment of soft tissue sarcomas will be driven by histological subtype and molecular aberrations. *Eur J Cancer*. 2010; 46:863–868. *Revisão enfatizando a necessidade de uma mudança na abordagem para sarcomas de tecidos moles, um grupo heterogêneo de doenças que têm muitas vezes sido estudadas e tratadas como se fossem todas as mesmas.*

Tumores cutâneos melanomas e não melanomas

Lynn Schuchter

Melanoma

Epidemiologia

As estimativas atuais são de que um em cada 39 homens e uma em 58 mulheres serão diagnosticados com melanoma durante sua vida. A cada ano, nos Estados Unidos, existe uma estimativa de 62.000 novos casos de melanoma invasivo e 8.400 mortes causadas por este tumor. Acredita-se que o aumento da incidência está relacionado com a maior exposição ao sol, especialmente no início da vida. O melanoma é a principal causa de morte pelos tumores cutâneos e corresponde a 1% a 2% de todas as mortes por câncer nos Estados Unidos. O melanoma afeta todos os grupos de idade, sendo a idade mediana no diagnóstico de 50 anos, e é uma doença quase restrita à etnia branca, com uma incidência muito baixa nos afro-americanos, asiáticos e hispânicos.

Fisiopatologia

A exposição à luz do sol, especialmente aos raios ultravioleta (UV) (Capítulo 19), foi fortemente implicada como fator causador no desenvolvimento dos melanomas. Tais tumores têm origem nos melanócitos, que estão localizados predominantemente na camada de células basais da epiderme e utilizam a enzima tirosinase para sintetizar o pigmento melanina, cuja função é proteger contra a lesão UV (Capítulo 443). Em todo o mundo, a incidência do melanoma na raça branca, em geral, correlaciona-se de modo inverso com a latitude; ou seja, as taxas são geralmente superiores nas regiões mais próximas do Equador, e são progressivamente inferiores nas proximidades dos polos.

Fatores de Risco

Os fatores de risco para o melanoma incluem histórico familiar de melanoma, melanoma prévio ou câncer de pele não melanoma, predisposição genética herdada e exposição ao sol. As pessoas de pele clara, cabelos louros ou ruivos, olhos azuis e sardas têm tendência a se queimar em vez de se bronzear, quando expostas à luz solar, e apresentam maiores taxas de melanoma. O padrão de exposição também pode ser importante; a exposição intermitente intensa em comparação com a exposição crônica pode implicar um maior risco de melanoma.

As pessoas com um número aumentado de pintas benignas ou atípicas ou nevos displásicos (Figs. 210-1 e 210-2) também apresentam um maior risco de melanoma. As pintas atípicas ou nevos displásicos são importantes lesões precursoras do melanoma e também servem como marcadores de risco elevado. Por exemplo, indivíduos com nevos displásicos têm uma chance de 6% na vida de desenvolver melanoma, e este risco aumenta, chegando a 80% nas pessoas portadoras de nevos displásicos e com uma história familiar de melanoma.

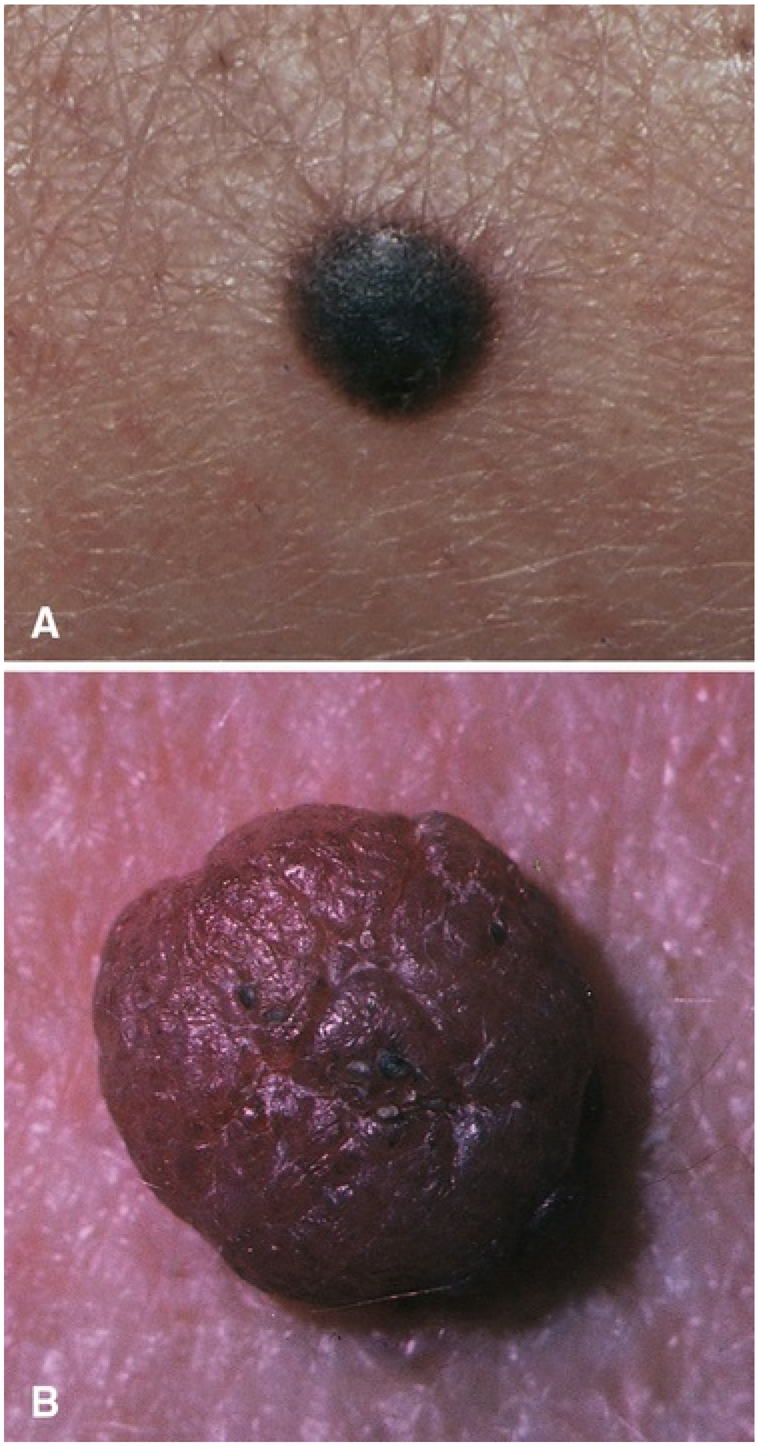

FIGURA 210-1 Nevo.
A, Nevo comum benigno. **B**, Nevo dérmico.

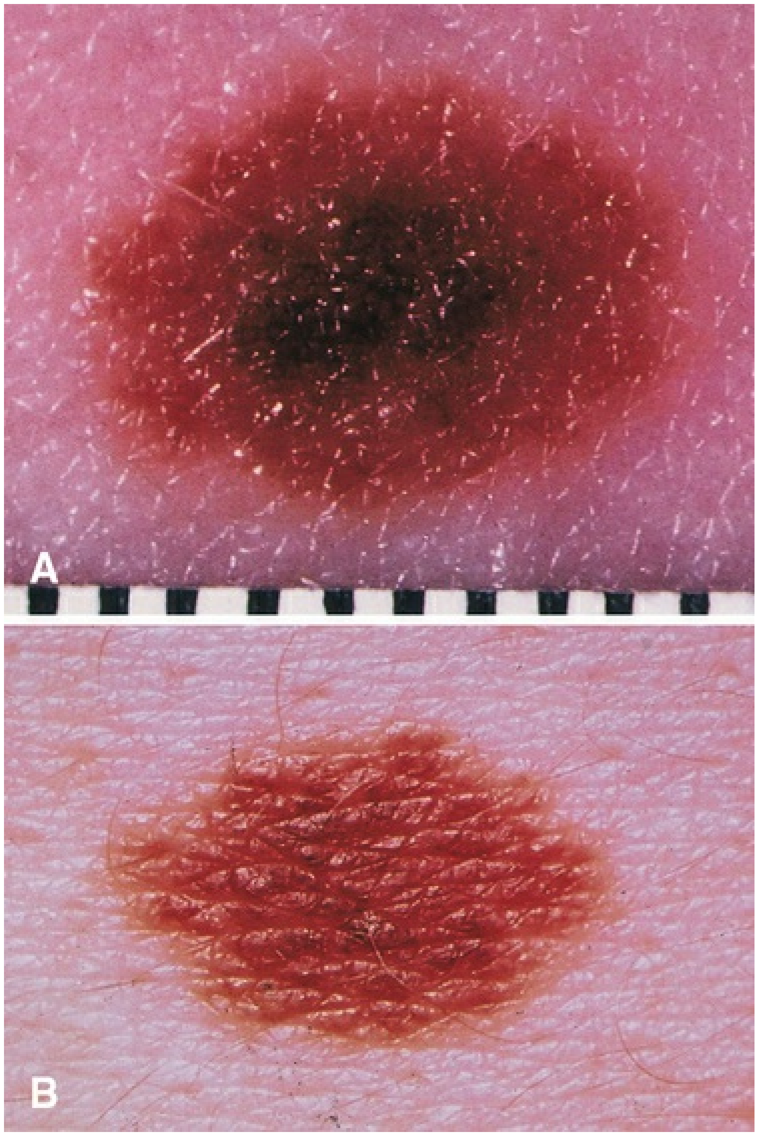

FIGURA 210-2 Nevos displásicos.
A e **B,** Exemplos de nevos displásicos.

Aspectos Genéticos

Aproximadamente 10% dos pacientes portadores de melanoma têm uma história familiar de melanoma. Diversos *locus* cromossômicos determinam a suscetibilidade ao melanoma, sendo que o mais importante é o *p16/CDKN2A,* um gene localizado no cromossomo 9p21. Este gene é membro de uma classe de moléculas que desempenha um papel importante na regulação do ciclo celular. Dos membros das famílias propensas ao melanoma, 25% a 40% têm mutações neste gene. O risco de desenvolver melanoma cutâneo em um indivíduo que é portador de CDKN2A é entre 30% e 90% aos 80 anos de idade e varia segundo a localização geográfica. O teste para mutações no *locus p16/CDKN2A* está disponível comercialmente, mas a sua utilidade clínica não está clara neste momento. A variabilidade genética no receptor melancortina-1 (MC1R) desempenha um papel fundamental na pigmentação da pele e do cabelo e recentemente tem sido implicada na predisposição ao melanoma.

Algumas mutações somáticas em melanoma primário e metastático envolvem primariamente a via das proteínas quinase ativadas por mitógenos. Mutações ativadoras em *B-RAF* podem ser encontradas em 30% a 60% dos melanomas, e 10% a 15% dos

melanomas estão associados a uma mutação em *N-RAS*. Estudos recentes descobriram que o melanoma nas membranas mucosas, pele acral (solas, palmas das mãos) e pele com dano solar crônico (*i.e.*, melanoma maligno) apresentam mutações frequentes em *c-kit*. É possível encontrar padrões distintos de alterações genéticas em melanomas primários baseando-se na localização anatômica e extensão da exposição solar. A descoberta de mutações somáticas no melanoma e associadas às vias de transdução de sinal aberrantes forneceu derivações para o desenvolvimento de terapia molecularmente direcionada para os pacientes com melanoma avançado.

Manifestações clínicas

A detecção precoce e a identificação do melanoma são a chave para melhorar a sobrevida. Os sinais do melanoma inicial se baseiam no aspecto clínico de uma lesão pigmentada e em uma modificação no formato, cor ou superfície de um nevo previamente existente. A maioria dos pacientes descreve um nevo preexistente no local onde incide o melanoma. A presença de prurido, ardência ou dor numa lesão pigmentada deve aumentar o grau de suspeita, apesar de os melanomas frequentemente não estarem associados a desconforto local. A presença de sangramento e ulceração é sinal de um melanoma mais avançado. A maioria dos melanomas apresenta diversas tonalidades de marrom, mas é possível encontrá-los nas cores preta, azul ou rosa. O ABCDE para identificação do melanoma é assimetria, bordas irregulares, variação de cor, diâmetro superior a 6 mm e evolução ou uma mudança na lesão cutânea.

O melanoma cutâneo foi dividido em quatro subtipos. O melanoma extensivo superficial, que corresponde a 70% de todos os melanomas, pode ser localizado em qualquer sítio anatômico (Fig. 210-3). Os melanomas lentigo maligno, que representam de 4% a 10% de todos os melanomas, tendem a ocorrer com maior frequência nos pacientes mais velhos com a pele exposta ao sol, frequentemente na cabeça e no pescoço (Fig. 210-4); clinicamente, têm aspecto de lesão macular (achatada) que surge num lentigo maligno. O melanoma nodular (Fig. 210-5) corresponde a 15% a 30% dos melanomas e se manifesta como uma lesão elevada ou polipoide de crescimento rápido, frequentemente na cor azul ou preta. A regra do ABCDE não se aplica aos melanomas nodulares. Os melanomas lentiginosos de extremidades se manifestam como lesões de pigmentação intensa, achatadas ou nodulares, localizadas nas palmas, nas plantas e abaixo das unhas; a luz solar não é considerada um agente causal nesta forma de melanoma. O subtipo histológico não se correlaciona diretamente com o comportamento clínico. No entanto, dados recentes sugerem que o subtipo histológico pode se correlacionar com anormalidades genéticas específicas.

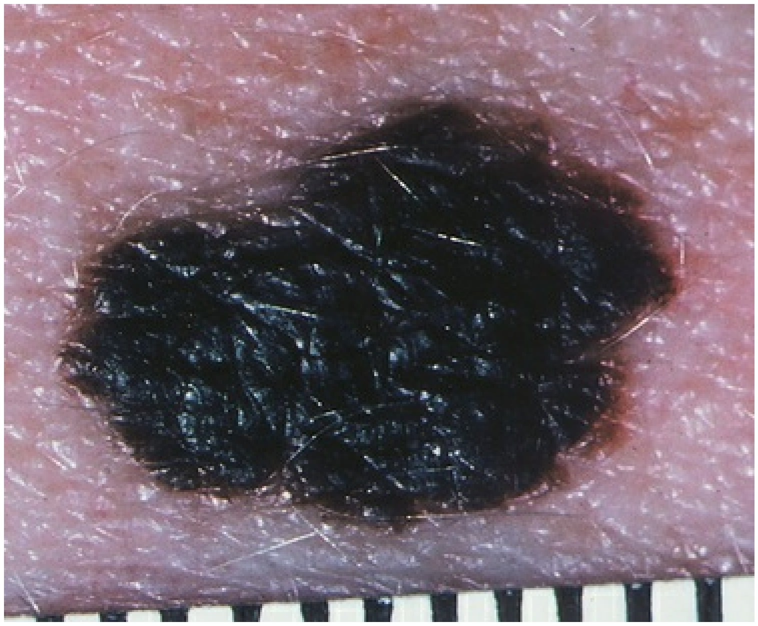

FIGURA 210-3 Melanoma extensivo superficial.

FIGURA 210-4 Melanoma lentigo maligno.

FIGURA 210-5 Melanoma nodular. (De Internal Medicine for Clerkship Students. American College of Physicians, 2006.)

Melanomas oculares surgem a partir da camada pigmentada do olho. O melanoma da úvea é o tumor maligno intraocular mais comum dos adultos. Os melanomas também podem surgir a partir de locais não cutâneos, incluindo o epitélio da mucosa do trato gastrointestinal, região anorretal, trato geniturinário, mucosa nasal e a nasofaringe. Melanomas da vulva e da vagina são relativamente raros. Em geral, os melanomas mucosos são diagnosticados em um estágio mais avançado da doença. O principal tratamento é cirúrgico.

Diagnóstico

Qualquer lesão cutânea suspeita de melanoma deve ser biopsiada com excisão completa, incluindo uma margem de pele normal de 1 a 2 mm e alguma gordura subcutânea. Pode ser necessário realizar uma biópsia incisional nas lesões grandes demais para uma excisão completa. Há contraindicação para a realização de eletrodissecação, *laser*, criocirurgia, curetagem e biópsias do tipo raspado superficial nas lesões suspeitas de melanoma. Outras lesões que podem ser confundidas com o melanoma incluem o nevo azul, o carcinoma basocelular pigmentado, a ceratose seborreica e hemangiomas (Tabela 210-1).

Tabela 210-1

Características clínicas de nevos comuns, nevos displásicos e melanomas

DOENÇA	CARACTERÍSTICAS
Nevos comuns adquiridos (pintas)	Tendem a ser pequenos, planos, circulares; as bordas são regulares, lisas e bem definidas; a cor é homogênea, geralmente não mais do que duas tonalidades de marrom; qualquer região pode ser afetada; as lesões são geralmente <6 mm.
Nevos displásicos (pintas atípicas)	Estes ocorrem predominantemente no tronco; tendem a ser grandes, geralmente >5 mm, com um componente plano; as bordas são caracteristicamente frisadas e pouco definidas. A forma pode ser arredondada, oval ou disforme. A cor é usualmente marrom, mas pode ser matizada com marrom-escuro, rosa e bronze. Alguns indivíduos possuem apenas uma a cinco manchas; outros, mais de 100
Melanoma	As bordas são mais irregulares; as lesões tendem a ser maiores, em geral >6 mm; nota-se uma substancial heterogeneidade da cor, variando entre marrom-bronze, marrom-escuro, preto, rosa, vermelho, cinza, azul ou branco

Fatores Prognósticos

Como a maioria das doenças malignas, o resultado do melanoma é dependente da fase e da extensão da doença no momento da apresentação. Para o melanoma localizado, o fator prognóstico mais importante é o envolvimento de linfonodos regionais. O fator isolado mais importante relatado no tumor primário é a profundidade da invasão (espessura de Breslow) do melanoma, que é medida em milímetros a partir da camada externa da epiderme para a derme subjacente. O aumento da espessura está associado a um maior risco de recidiva com comprometimento regional de linfonodos e morte por melanoma. Os pacientes cujos melanomas medem menos de 1 mm de espessura apresentam uma taxa de sobrevida em 10 anos por volta de 80% a 90%, enquanto aqueles pacientes portadores de melanoma com espessura superior a 4 mm só têm entre 40% a 50% de sobrevida em 10 anos. Outros fatores de mau prognóstico relacionados com o melanoma primário compreendem a presença de ulceração, maior nível de invasão (nível de Clark), um índice mitótico elevado e a presença de lesões satélites microscópicas. O envolvimento ganglionar regional (estágio III) tem um grande impacto sobre a sobrevida, com taxas de 5 anos de sobrevida que variam de 20% a 70%, dependendo do número de nódulos linfáticos envolvidos. Os melanomas que surgem na extremidade costumam apresentar um melhor prognóstico, e as mulheres tendem a evoluir melhor do que os homens.

Sistema de Estadiamento para Melanoma

O sistema de estadiamento e prognóstico para o melanoma se baseia no sistema TNM, no qual T se refere ao tumor, N aos linfonodos e M às metástases, que foi atualizado em 2009 (Web-Tabela 210-1). Os estágios I e II indicam melanoma primário clinicamente localizado, o melanoma no estágio III indica o envolvimento regional (linfonodos ou metástases em trânsito), e o estágio IV é a doença metastática além dos linfonodos regionais (*i.e.*, pulmão, fígado, cérebro).

Avaliação do Paciente

A avaliação inicial de um paciente portador de melanoma compreende uma história pessoal e familiar, exame cutâneo total e palpação dos linfonodos regionais (de drenagem). O objetivo é identificar os fatores de risco, sinais e sintomas de metástases, nevos displásicos e melanomas adicionais. Uma radiografia do tórax e exames de enzimas hepáticas podem ser realizados a critério do médico. A maioria dos pacientes que procuram consulta médica por melanoma não apresenta doença metastática quando do diagnóstico; consequentemente, avaliações extensivas com tomografias computadorizadas (TC) na pesquisa de metástases a distância quase não produzem resultados e não estão indicadas para os pacientes assintomáticos. Nos pacientes com doença de alto risco (melanoma primário >4 mm de espessura ou comprometimento de linfonodos), nos quais o risco de doença metastática a distância é superior, podemos considerar a realização de uma avaliação mais extensiva no estadiamento, com estudos pela tomografia computadorizada ou tomografia com emissão de pósitrons (PET).

Tratamento Rx

Tratamento do Melanoma Primário

Após o diagnóstico de melanoma, o tratamento padrão é a excisão cirúrgica. Vários estudos randomizados prospectivos têm sido conduzidos para definir a cirurgia ideal para melanoma primário.[1] A extensão da cirurgia depende da espessura do melanoma primário. Grandes excisões cirúrgicas não são mais necessárias, e as mais largas podem ser realizadas com o encerramento primário. Para o melanoma *in situ*, uma excisão com uma borda de 0,5 cm de pele clinicamente normal é suficiente. Para os melanomas com espessura inferior a 1 mm, aconselha-se a retirada de 1 cm de margem. Se a espessura se encontrar entre 1 e 4 mm, a indicação é retirar uma margem pelo menos de 2 cm. Para melanomas mais espessos do que 4 mm, pelo menos uma margem de 2 cm deve ser empregada. Nas áreas cosmeticamente sensíveis (face) ou anatomicamente difíceis (orelhas, mãos) pode ser difícil conseguir a margem desejada, mas deve-se retirar pelo menos 1 cm de margem sempre que possível.

Conduta em Relação aos Linfonodos Regionais

Linfonodos Regionais Clinicamente Normais

Em aproximadamente 10% a 20% dos pacientes que não apresentam comprometimento clinicamente aparente dos linfonodos, os mesmos podem ocultar micrometástases. O risco de haver um comprometimento oculto dos linfonodos aumenta na proporção direta com a espessura do tumor. Os resultados obtidos nos estudos clínicos randomizados não mostram um benefício na sobrevida com as dissecções de linfonodos eletivas ou profiláticas nos pacientes com linfonodos clinicamente negativos.

O mapeamento ou a biópsia do linfonodo sentinela (BLNS) é uma técnica que avalia com exatidão se células de melanoma envolvem linfonodos regionais. A técnica se

baseia no conceito de que regiões específicas da pele drenam para um linfonodo inicial dentro da cadeia de linfonodos regionais por meio de uma via organizada de canais linfáticos aferentes. Essa técnica é realizada por meio de uma injeção no local do melanoma primário com corante azul (azul isosulfan) e/ou coloide radiomarcado. Quando são utilizadas ambas as modalidades, um linfonodo sentinela pode ser identificado em 98% dos pacientes; a biópsia do linfonodo determina com exatidão se células de melanoma metastatizaram para a cadeia de linfonodos específica. A técnica do linfonodo sentinela também promove um exame histológico mais abrangente dos linfonodos porque quantidades limitadas de material patológico são encaminhadas para estudo.

A BLNS permite identificação precoce de metástases anteriormente à linfadenectomia.[2] A probabilidade de detecção de melanoma na BLNS aumenta com a espessura da lesão primária, fornecendo a justificativa para determinar quais os pacientes podem beneficiar do processo. A BLNS é recomendada para pacientes com melanoma com uma espessura de 1 mm ou mais. O uso dessa técnica nos pacientes portadores de melanomas de menor espessura, ou seja, naqueles com espessura inferior a 1 mm, é controverso. A BLNS é realizada geralmente ao mesmo tempo que a excisão ampla formal do tumor primário. Se a BLNS para melanoma for negativa, não há necessidade de realizar outros procedimentos cirúrgicos nos linfonodos. Se o melanoma é detectado pela BLNS, a dissecção linfonodal completa continua a ser o padrão de tratamento. A BLNS é uma ferramenta de teste útil; no entanto, seu impacto na sobrevida global dos pacientes é incerto.

Linfonodos Regionais Clinicamente Aparentes

Linfadenectomia (terapêutica) cirúrgica é o tratamento preferencial de citologia (aspiração por agulha fina) positiva ou envolvimento de linfonodos regionais com melanoma patologicamente comprovados. O objetivo é proporcionar, em longo prazo, a sobrevida livre de doença e reduzir a morbidade local de linfonodos aumentados.

Terapia Adjuvante

Uma terapia adjuvante pós-operatória pode ser considerada para pacientes em alto risco de recidiva (melanomas com ≥4 mm de espessura ou doença com linfonodos positivos). Estes pacientes têm pelo menos uma chance de 25% a 75% de morrer de melanoma. Opções de tratamento adjuvantes incluem interferon-α (IFN-α), a inscrição em um ensaio clínico, ou observação. Uma alta dose de IFN-α é a única terapia adjuvante aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) norte-americano para pacientes com melanoma. Os ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a terapia com IFN-α pode prolongar a sobrevida livre de doença, mas não melhorou a sobrevida geral.[3] O tratamento é administrado durante 1 ano e está associado a efeitos colaterais consideráveis que requerem monitoração cuidadosa. Doses intermediárias e baixas de IFN-α, bem como de IFN-α peguilado, foram também avaliadas em uma série de ensaios clínicos. Esses regimes não são considerados padrão nos Estados Unidos, mas são oferecidos na Europa. Diversos estudos de vacina estão sendo realizados, mas, no momento, devem ser considerados experimentais.

Tratamento e Evolução do Melanoma Avançado (Estágio IV)

O tratamento de um paciente portador de um melanoma metastático enfatiza os aspectos relativos à paliação. Não existem evidências de que o tratamento do melanoma metastático apresente qualquer impacto na sobrevida, que varia de 5 a 11 meses, com uma mediana de 8,5 meses. As opções de tratamento incluem a cirurgia para ressecção de metástases solitárias, quimioterapia com agente isolado como a dacarbazina, temozolomida (uma versão oral de dacarbazina), quimioterapia associada, imunoterapia (vacinas, interleucina-2, interferon) ou imunoterapia associada. O melanoma pode metastatizar virtualmente para qualquer órgão, especialmente pulmão, pele, fígado e cérebro.

A descoberta de mutações somáticas genéticas no melanoma forneceu derivações para o desenvolvimento de terapias de alvo molecular. A via da MAP quinase, que é ativada na maioria dos melanomas devido a mutações em *BRAF*, *NRAS* e *c-kit*, tem sido o foco da maioria das investigações clínicas dos inibidores de transdução de sinal (quinase). Resultados recentes de um estudo de fase I de PLX4032, um inibidor potente e específico de BRAF em pacientes com melanoma metastático cujos tumores possuem a mutação BRAF V600E, demonstraram uma taxa de resposta de quase 80% e uma sobrevida mediana livre de progressão estimada em pelo menos 7 meses. Resultados recentes e preliminares também mostram que o imatinibe pode induzir a regressão em pacientes cujos melanomas são causados por mutações em *KIT*.

Novas abordagens da imunoterapia estão sendo testadas em pacientes com melanoma avançado. Resultados encorajadores têm sido relatados com ipilimumabe, que bloqueia o antígeno-4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) em pacientes com melanoma metastático. [4]

Vigilância e Controle

Os pacientes devem ser informados sobre as características clínicas do melanoma, a importância de estratégias de proteção contra o sol e a realização mensal de autoexame da pele. Devem ser acompanhados regularmente à procura de evidências de recidiva local e regional, doença metastática e de um segundo melanoma primário. A intensidade do acompanhamento e a extensão da investigação são influenciadas pelo risco de recorrência, com visitas de acompanhamento mais frequentes em pacientes que têm tumores mais espessos ou comprometimento de linfonodos, pois estes pacientes apresentam maior risco de recorrência.

No caso do melanoma de baixo risco (≤1 mm), as consultas devem ser realizadas a cada 6 meses por 2 anos e, então, anualmente. As diretrizes de vigilância para pacientes com melanoma de alto risco incluem uma avaliação a cada 3 ou 4 meses durante 2 anos, depois, a cada 6 meses por 3 anos. Após 5 anos, os pacientes são acompanhados uma vez por ano. Os pacientes são geralmente acompanhados por 10 anos. No entanto, o exame dermatológico ao longo da vida é recomendado, particularmente para pacientes com nevos displásicos ou um histórico familiar de melanoma. Em geral, uma anamnese e um exame físico são realizados a cada visita. Radiografias de tórax periódicas, estudos de laboratório e outros exames de imagem

são realizados a critério do médico assistente. O exame físico deve incluir um exame cutâneo completo porque pelo menos 3% dos pacientes desenvolvem um melanoma cutâneo primário adicional dentro de 3 anos. Os linfonodos regionais devem ser cuidadosamente examinados, especialmente em pacientes sem cirurgia nodal prévia. Para o restante do exame, deve-se ter em mente a frequência de metástases para pulmão, fígado e cérebro. Os estudos de acompanhamento podem incluir hemograma completo, bioquímica e testes de função hepática. Um alto nível de desidrogenase láctica é sugestivo de melanoma metastático.

Prevenção

As medidas mais importantes na prevenção do melanoma são reduzir a exposição excessiva ao sol, especialmente ao do meio-dia, e evitar queimaduras solares. Os protetores solares com fator de proteção solar 15 ou superior são recomendados, e um ensaio clínico randomizado mostrou que o uso de filtro solar regularmente reduz o melanoma incidente em 50% e o invasivo em 75%.[5] Os protetores solares bloqueiam os raios UVB, que são considerados o principal agente causador de tumores cutâneos. Produtos mais novos para proteção contra o sol também bloqueiam os raios UVA, que são capazes de contribuir para o risco de melanoma.

No rastreamento de câncer de pele, a realização de autoexame da pele ou de exame efetuado por um profissional de saúde é controversa (Capítulo 14). Diversos especialistas em saúde pública não aconselham a realização de um rastreamento para adultos na população geral, mas algumas organizações acreditam no contrário. Os clínicos podem identificar os pacientes com alto risco de desenvolver melanoma e que podem se beneficiar dos programas de rastreamento segundo o tipo e número de nevos, história familiar de melanoma, melanoma prévio e história de queimaduras solares severas. Em diversos estudos de população, o rastreamento detectou a presença de melanomas em um estágio mais inicial, curável. Os médicos, além de outros profissionais da saúde, devem ser educados em relação aos sinais precoces de melanoma e quanto à necessidade de uma biópsia imediata de uma lesão pigmentada e suspeita.

Os pacientes com nevos clinicamente atípicos (Fig. 210-2), especialmente se existir uma história familiar de melanoma, precisam de um programa de acompanhamento regular. Os exames cutâneos regulares devem ser realizados entre cada 6 a 12 meses, de preferência assistidos com fotografias seriadas.

Resultados de estudos recentes sobre o impacto dos níveis de vitamina D no risco de melanoma têm sido conflitantes. Os benefícios potenciais da vitamina D para a saúde continuam a ser avaliados, tanto em termos de prevenção de melanoma quanto em termos de risco.

Câncer de pele basocelular e escamoso

O tumor de pele (carcinoma basocelular [CBC] e câncer de pele de células escamosas [CCE]) não melanoma é a malignidade mais frequente nos Estados Unidos. Embora as estatísticas nacionais não sejam exatas, calcula-se que de 900.000 a 1.200.000 casos de

tumor de pele não melanoma sejam diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. O CCE é responsável por 20%, e a maior parte do restante é CBC. O CCE está associado a uma maior taxa de mortalidade absoluta na maioria das 2.300 mortes por tumor de pele não melanoma nos Estados Unidos.

Epidemiologia

De modo global, as taxas de incidência do câncer de pele estão aumentando devido à maior exposição recreacional ao sol, ao aumento da expectativa de vida e à depleção da camada de ozônio. Mais de 99% dos casos de câncer de pele do tipo não melanoma ocorrem em pessoas brancas. Estes tumores de pele são vistos mais frequentemente nos idosos, especialmente naqueles com pele clara e exposição prolongada ao sol. Contudo, os tumores de pele não melanoma começam a ser cada vez mais encontrados em pessoas com 30 a 40 anos de idade. O risco de desenvolvimento do CBC é de 30%.

Fisiopatologia

O carcinoma basocelular se origina de uma célula-tronco pluripotente na pele. As mutações adquiridas no gene 1 "patched" *(PTCH1)*, um gene supressor de tumor na via de Hedgehog, foram identificadas em casos esporádicos de carcinoma basocelular. Os carcinomas basocelulares esporádicos estão também associados a mutações nos genes codificadores de p53 e RAS.

O CCE da pele é uma malignidade dos ceratinócitos epidérmicos. Muitos desses carcinomas derivam de ceratoses actínicas, uma lesão precursora que aparece como uma pápula grosseira, descamativa, frequentemente eritematosa, que é mais facilmente palpável do que vista. As estimativas da probabilidade da progressão das ceratoses actínicas em carcinomas epidermoides variam de 0,025% até 20%. Foram encontradas mutações no gene que codifica a proteína p53 e no oncogene *RAS* tanto nas ceratoses actínicas como nos carcinomas de células escamosas. Foram também descritas mutações em *p16* nos carcinomas de células escamosas.

Fatores de Risco

O fator de risco mais importante é a exposição à radiação ultravioleta do sol. A associação mais claramente estabelecida é entre a radiação UVB, mas existem cada vez mais evidências sugestivas de que a UVA seja também provavelmente carcinogênica (Capítulo 19). O horário e o padrão de exposição ao sol estão associados a diferentes tipos de câncer de pele. Em geral, os carcinomas de células escamosas estão associados à exposição cumulativa ao sol e ocorrem com maior frequência nas áreas com exposição máxima ao sol (p. ex., face, dorso das mãos e antebraços). A exposição intermitente e intensa ao sol, especialmente na infância, está associada a um risco aumentado de carcinomas basocelulares. Os indivíduos de pele clara, olhos claros, cabelos vermelhos, com uma tendência a se queimar, em vez de se bronzear, e com uma história de graves queimaduras solares estão sob maior risco de apresentar tumores de pele não melanoma. Outros fatores de risco, especialmente para os CCE, incluem exposição crônica ao

arsênico, tratamento pelas radiações ionizantes, condições cutâneas inflamatórias crônicas, tratamento para psoríase ou outras doenças com psoralen mais UVA (PUVA), e imunossupressão. A maioria dos casos nos pacientes afro-americanos está associada a cicatrização ou queimaduras em vez da exposição ultravioleta. A infecção pelo papilomavírus humano (Capítulo 381) também foi implicada em alguns CCE, especialmente no distúrbio autossômico dominante da epidermodisplasia verruciforme.

O CBC pode ser visto associado a diversas condições, inclusive à síndrome do nevo basocelular (também chamada de síndrome do carcinoma basocelular nevoide ou síndrome de Gorlin), albinismo e xeroderma pigmentoso. A síndrome do nevo basocelular é um raro distúrbio autossômico causado por mutações da linhagem germinativa no gene “patched” *(PTCH).*

Manifestações clínicas

Carcinoma Basocelular

Cerca de 90% dos CBC ocorrem nas áreas expostas ao sol, como face, pescoço, orelhas, couro cabeludo e braços. O nariz é o local mais comum. O CBC típico aparece sob a forma de pápulas de crescimento lento, brilhantes, da cor da pele ou até mesmo róseas, com telangectasias e bordas “peroladas” elevadas (Fig. 210-6). Com o crescimento do tumor, o centro pode ulcerar e sangrar, embora não exista dor ou sensibilidade associadas. O carcinoma basocelular raramente apresenta metástases e, em geral, é curável com diversos tratamentos. Apesar de a taxa de mortalidade ser baixa, estes tumores podem resultar numa morbidade significativa devido ao crescimento local invasivo com desfiguração em potencial e destruição de pele, osso e cartilagem. Os ensaios clínicos com inibidores da via Hedgehog para pacientes com CBC avançado estão em andamento, com uma demonstração de atividade clínica muito encorajadora.

FIGURA 210-6 Carcinoma basocelular.

Carcinoma de Células Escamosas

Este tipo de câncer de pele geralmente aparece nas áreas da pele com lesão grave provocada pela exposição ao sol. A maioria dos locais frequentes inclui cabeça e pescoço, antebraços e dorso da mão. Clinicamente, o CCE ocorre sob a forma de uma pápula discreta, eritematosa ou com uma base endurecida que pode se desenvolver em uma pele com aspecto normal ou em uma ceratose actínica (Fig. 210-7). A lesão pode crescer com o passar do tempo e vir a ulcerar, apresentar coceira, dor ou sangramento. O ceratoacantoma é uma variante que se caracteriza pelo crescimento rápido e um aspecto em cratera com uma casca grosseira. A doença de Bowen, ou um carcinoma epidermoide *in situ*, manifesta-se como uma placa eritematosa, descamativa, bem definida.

FIGURA 210-7 Carcinoma de células escamosas da pele.

O CCE não tratado pode causar uma significativa destruição local. No entanto, ao contrário do CBC, o CCE acarreta um risco de 0,5% a 5% para desenvolvimento de metástases. São lesões de alto risco as maiores do que 2 cm, moderadamente ou pouco diferenciadas, com comprometimento perineural, localizadas na orelha ou no lábio, com origem em cicatrizes ou nos pacientes imunossuprimidos. A maioria das metástases ocorre no pulmão, fígado, cérebro, na pele ou nos ossos. No caso dos pacientes com metástases para linfonodos, a sobrevida em 5 anos é inferior a 50%.

Diagnóstico

O diagnóstico do CBC e do CCE é frequentemente sugerido apenas na inspeção, mas a confirmação histológica geralmente está indicada. Como técnicas, são aceitáveis a realização de um raspado ou uma biópsia com *punch* (Capítulo 444). Deve-se tomar cuidado para incluir a base da lesão ao se realizar uma técnica de raspado.

Tratamento

Carcinoma Basocelular

Os CBC são classificados como de alto ou baixo risco, com base em suas características clínicas, localização e histologia. As opções de tratamento incluem crioterapia (azoto líquido), eletrocirurgia (*i.e.*, curetagem e eletrodissecção), tratamento tópico (*i.e.*, 5-fluorouracil, terapia fotodinâmica, ou imiquimod), excisão cirúrgica, cirurgia de Mohs ou terapia de radiação. A microcirurgia de Mohs deve ser considerada no tratamento dos casos de recidiva; nas formas microscopicamente agressivas, como o subtipo morfeaforme; nas lesões maiores de 2 cm no seu maior diâmetro; e tumores nas orelhas, pálpebras, nariz, pregas nasolabiais e lábios. As taxas de cura para o carcinoma basocelular variam de 90% a 99%.

Carcinoma de Células Escamosas

Como acontece com CBC, o CCE também pode ser curado por excisão cirúrgica tradicional ou cirurgia de Mohs, crioterapia, terapias tópicas e radioterapia. O 5-fluorouracil tópico, a terapia fotodinâmica ou o imiquimod podem desempenhar um papel no tratamento do carcinoma epidermoide *in situ*. A abordagem ideal para um determinado paciente requer a consideração do risco de lesões recorrentes ou metastáticas potenciais, fatores cosméticos e a experiência dos médicos.

Como ocorre no carcinoma basocelular, a cirurgia micrográfica de Mohs apresenta a menor taxa de recidiva, com curas superiores a 90%. A microcirurgia de Mohs é especialmente útil para os tumores recorrentes ou lesões que apresentam um maior risco de metástases.

Acompanhamento

Os pacientes portadores de CBC e CCE precisam permanecer em observação e acompanhamento para detectar recorrência local e identificar novos tumores cutâneos. A probabilidade de desenvolver um segundo carcinoma basocelular ou de células escamosas é em torno de 15% em 3 anos. Além disso, estes pacientes apresentam maior risco de desenvolver um melanoma cutâneo. A educação dos pacientes no que se refere à mudança dos fatores de risco (*i.e.*, exposição ao sol) é um importante componente de acompanhamento.

Prevenção

As estratégias de prevenção primária estão voltadas para a redução da exposição ao sol em longo prazo. A educação pública e dos pacientes deve estimular o uso regular de protetores solares com um FPS de 15 ou mais, especialmente na infância, e vestuário protetor contra o sol (p. ex., um chapéu de abas largas). Evitar o uso de bronzeadores solares e reduzir a exposição ao sol, especialmente no horário de meio-dia, é recomendado. A redução de espessura da camada de ozônio foi relacionada com o aumento da radiação ultravioleta e a aumentos na incidência de tumores de pele não

melanomas. Atualmente, não existem evidências de que um exame de pele total é eficaz na redução da mortalidade ou morbidade por tumor de pele do tipo não melanoma.

Grau A

1. Thomas, J. M., Newton-Bishop, J., A'Hern, R., et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004; 350:757–766.
2. Morton, D. L., Thompson, J. F., Cochran, A. J., et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355:1307–1317.
3. Eggermont, A. M., Suciu, S., Santinami, M., et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone is resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008; 372:117–126.
4. Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:711–723.
5. Green, A. C., Williams, G. M., Logan, V., et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011; 29:257–263.

Leituras sugeridas

Bower, M. R., Scoggins, C. R., Martin, R. C., 2nd., et al. Second primary melanomas: incidence and outcome. *Am Surg*. 2010; 76:675–681. *Cerca de 2% dos doentes desenvolveram um segundo melanoma primário durante um período de acompanhamento médio de 5,5 anos.*

Lin, J. S., Eder, M., Weinmann, S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services task force. *Ann Intern Med*. 2011; 154:190–201. *Diretrizes de consenso recomendando o aconselhamento para aumentar os comportamentos de proteção solar.*

Madan, V., Lear, J. T., Szeimies, R. M. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010; 375:673–685. *Análise concisa dos avanços recentes.*

Tumor primário de origem desconhecida

John D. Hainsworth and F. Anthony Greco

Definição

Os primeiros sinais ou sintomas do câncer são frequentemente causados por metástases para vísceras ou linfonodos. Em pacientes que descreveram esses sintomas, a avaliação clínica de rotina com uma história abrangente, exame físico, hemograma completo, bioquímica sérica de rastreamento e estudos radiológicos diretos com base em sintomas ou sinais específicos normalmente identificam o tumor primário. Os pacientes sem tumor primário localizado depois dessa avaliação clínica de rotina são considerados portadores de tumor de origem primária desconhecida. Só uma pequena minoria dos casos vai ser identificada com estudos mais abrangentes, e, em cerca de 80% dos casos, o tumor primário nunca vai ser identificado durante a subsequente evolução clínica.

Epidemiologia

Nos pacientes cujo local de tumor primário permanece desconhecido, presume-se que este tumor primário permaneceu pequeno ou, com menor probabilidade, tenha regredido espontaneamente. Séries de autópsias, antes do uso rotineiro da tomografia computadorizada (TC) ou da ressonância magnética (RM), identificaram pequenas áreas de tumor primário em 85% dos pacientes com tumores primários previamente não identificados, em geral em pâncreas, pulmão e vários outros sítios gastrointestinais; com o uso atual de tomografia computadorizada e ressonância magnética, no entanto, locais primários são identificados à autópsia em apenas 50% a 70% dos pacientes.

Cerca de 3% de todos os pacientes portadores de câncer apresentam doença metastática sem um tumor primário conhecido, o que corresponde a aproximadamente 50.000 a 60.000 casos por ano nos Estados Unidos. O câncer de tumor primário desconhecido ocorre com uma frequência aproximadamente igual em homens e mulheres, e aumenta em incidência com a idade.

Diagnóstico

A avaliação clínica e patológica inicial deve focar na identificação de um sítio primário quando possível e na identificação de pacientes para os quais seja indicado um tratamento específico. Na maioria dos pacientes com tumores de origem primária desconhecida, o diagnóstico de câncer avançado é fortemente suspeitado após a história inicial e exame físico. Uma breve avaliação adicional, incluindo hemograma completo, perfil de bioquímica sérica e tomografias computadorizadas de tórax e abdome, deve ser

realizada. Além disso, os sintomas ou sinais específicos devem ser avaliados com estudos radiológicos e endoscópicos apropriados.

Biópsia

O diagnóstico de câncer metastático deve ser confirmado por biópsia da lesão metastática mais acessível. Os aspirados por agulha fina podem ou não prover material suficiente para o exame histológico ótimo e procedimentos patológicos especiais. Caso o tecido seja inadequado, uma maior amostra por biópsia deve ser obtida de modo que todas as colorações e estudos especiais possam ser realizados.

A avaliação inicial sob microscopia óptica identifica adenocarcinoma em aproximadamente 60% dos pacientes com câncer de origem primária desconhecida. Outros diagnósticos obtidos pelo exame inicial sob a microscopia compreendem o carcinoma pouco diferenciado (25%), carcinoma epidermoide (10%), neoplasia indiferenciada (impossível distinguir entre carcinoma, linfoma, melanoma ou sarcoma; 5%).

Nos pacientes portadores de adenocarcinoma, raramente é possível para o patologista determinar um sítio primário por meio das características da microscopia óptica ou das técnicas patológicas adicionais. Exceções específicas são a coloração com imunoperoxidase para o antígeno prostático específico (PSA), que é relativamente específico para adenocarcinoma da próstata (Capítulo 207); os receptores de estrogênio/progesterona, que são sugestivos de câncer de mama (Capítulo 204); e o antígeno leucocitário comum, que pode identificar um linfoma não Hodgkin (Capítulo 191) como o tumor primário em até 50% dos pacientes com neoplasias indiferenciadas. Outros diagnósticos sugeridos pela coloração pela imunoperoxidase compreendem carcinomas neuroendócrinos, melanomas (Capítulo 210) e sarcomas (Capítulo 209). Devemos considerar a microscopia eletrônica quando a microscopia óptica e a coloração pela imunoperoxidase deixam de identificar o tumor, especialmente nos pacientes mais jovens com tumores anaplásicos, em que as características ultraestruturais específicas podem sugerir carcinoma neuroendócrino (grânulos neurossecretórios), melanoma (pré-melanossomas) e alguns sarcomas.

Ocasionalmente, a detecção de uma anormalidade cromossômica específica do tumor pode fornecer um diagnóstico definitivo. Entre os tumores com anormalidades cromossômicas específicas conhecidas, encontram-se os tumores das células germinativas (i12p; Capítulo 206), neuroepitelioma periférico e tumor de Ewing (t11;22; Capítulo 208) e os linfomas não Hodgkin (Capítulo 191). A análise cromossômica deve, portanto, ser considerada especialmente para os pacientes jovens do sexo masculino com tumores pouco diferenciados mediastinais ou retroperitoneais e naqueles em que outros estudos patológicos tiverem sido inconclusivos.

Recentemente, perfis de expressão genética específicos com base no tecido de origem foram identificados para muitos tipos de tumores. Vários ensaios multigênicos disponíveis atualmente têm 80% a 90% de precisão em determinar o tecido de origem quando realizados em um tecido metastático de pacientes com tumores de origem conhecida. A contribuição do perfil molecular para o diagnóstico e tratamento de

carcinoma do sítio primário desconhecido está ainda sendo definida; no entanto, é provável que tenha um papel importante no futuro, tanto no diagnóstico do local de origem tumoral quanto para permitir uma terapia mais específica do local.

Pesquisa do Sítio Primário

Depois do término da curta avaliação delineada anteriormente, devem-se limitar os estudos diagnósticos adicionais (Tabela 211-1). A tomografia por emissão de pósitrons (PET) identifica um sítio primário e orienta a terapia em cerca de um terço dos pacientes; portanto, deve ser obtida em todos os pacientes com um tumor de origem primária inicialmente desconhecido. Em comparação, outras avaliações radiológicas e endoscópicas de rotina de áreas assintomáticas não são úteis na identificação de um sítio primário e, sendo assim, não são recomendadas. Os níveis séricos de marcadores tumorais, inclusive dos antígenos carcinoembrionários CA-125, CA-19-9 e CA-15-3, estão frequentemente elevados nos pacientes portadores de carcinoma primário desconhecido; no entanto, essas elevações são inespecíficas e não devem ser empregadas para inferir um sítio primário, mesmo que possam ser úteis na monitoração da resposta ao tratamento.

Tabela 211-1

Avaliação recomendada após o diagnóstico por microscopia óptica

DIAGNÓSTICO	AVALIAÇÃO CLÍNICA*	ESTUDOS PATOLÓGICOS ESPECIAIS
Adenocarcinoma (ou adenocarcinoma pouco diferenciado)	PET Imagens por TC do tórax, abdome Homens: PSA sérico Mulheres: mamografia Estudos radiológicos/endoscópicos direcionados adicionais para avaliar sintomas, sinais e valores laboratoriais anormais	Homens: coloração para PSA Mulheres: marcações para receptores de estrógeno e progesterona (caso as características clínicas sugiram câncer de mama metastático)
Carcinoma pouco diferenciado	PET Imagens por TC do tórax, abdome hCG e AFP séricos Estudos radiológicos/endoscópicos direcionados adicionais para avaliar sintomas, sinais e valores laboratoriais anormais	Coloração por imunoperoxidase Microscopia eletrônica (se as colorações com imunoperoxidase forem indeterminadas)
Carcinoma de células escamosas em linfonodos cervicais	PET Laringoscopia direta com visualização; biópsia de nasofaringe, faringe, hipofaringe, laringe Broncoscopia com fibra óptica (caso a laringoscopia seja negativa)	—
Carcinoma de células escamosas em linfonodos inguinais	PET Exame completo da área perineal (incluindo exame pélvico) Anuscopia Cistoscopia	—

AFP = α-fetoproteína; TC = tomografia computadorizada; hCG = gonadotrofina coriônica humana; PET = tomografia por emissão de pósitrons; PSA = antígeno prostático específico.

*Associado a história, exame físico, hemograma completo, perfil bioquímico e radiografia de tórax.

Todos os homens com adenocarcinoma metastático devem dosar os níveis séricos do PSA. Deve-se considerar a realização de mamografias e da ressonância magnética das mamas nas mulheres portadoras de adenocarcinoma metastático, especialmente se as características clínicas forem consistentes com câncer de mama metastático (p. ex., comprometimento de linfonodos axilares, derrame pleural, metástases ósseas do tipo lítico ou blásticas). Nos pacientes com menos de 50 anos de idade com carcinoma pouco diferenciado, devem-se dosar os níveis de gonadotrofina coriônica humana e α-fetoproteína. Os pacientes com carcinoma epidermoide metastático que compromete linfonodos cervicais devem ser submetidos à avaliação endoscópica rigorosa de cabeça e pescoço, incluindo a visualização das estruturas da nasofaringe e da laringe e biópsia de qualquer área suspeita (Capítulo 196). A broncoscopia com fibra óptica deve também ser considerada nos pacientes portadores de adenopatia cervical baixa e que não apresentam um sítio primário na cabeça e pescoço na investigação endoscópica. Os pacientes portadores de carcinoma epidermoide metastático envolvendo os linfonodos inguinais devem realizar uma inspeção cuidadosa de todas as estruturas perineais, inclusive

anuscopia, avaliação urológica e exame pélvico nas mulheres.

Tratamento

Tratamento de Subgrupos Tratáveis Específicos

Como todos os pacientes com câncer de origem primária desconhecida têm doença avançada, foi comum encontrar uma postura niilista quanto às suas possibilidades terapêuticas. Por outro lado, diversos subgrupos de pacientes que se beneficiam de um tratamento específico podem ser identificados com base nas características clínicas e patológicas (Tabela 211-2). É importante que se identifique estes indivíduos para fornecer um tratamento apropriado, já que alguns em cada grupo apresentam potencial para uma sobrevida em longo prazo.

Tabela 211-2

Subgrupos específicos de pacientes e tratamento recomendado

Características Específicas Identificadoras dos Subgrupos		
HISTOLÓGICAS	**CLÍNICAS**	**RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO**
Adenocarcinoma	Mulheres, adenopatia axilar isolada	Tratar como câncer de mama estágio II
Adenocarcinoma	Mulheres, carcinomatose peritoneal (Ocasionalmente homens?)	Tratar como câncer de ovário estágio III
Adenocarcinoma	Homens, PSA elevado e/ou metástases ósseas blásticas	Tratar como câncer de próstata avançado
Adenocarcinoma, carcinoma pouco diferenciado	Lesão metastática única	Terapia local definitiva (ressecção e/ou radioterapia) com ou sem quimioterapia
Adenocarcinoma	Perfil do câncer de cólon	Tratar como câncer colorretal metastático
Escamoso	Adenopatia cervical	Tratar como câncer de cabeça ou pescoço localmente avançado
Escamoso	Adenopatia inguinal	Terapia local definitiva (ressecção nodal com ou sem radioterapia) com ou sem quimioterapia
Carcinoma pouco diferenciado	Homens jovens com tumor de linha média e/ou hCG, AFP elevadas	Tratar como tumor de células germinativas extragonadal
Carcinoma pouco diferenciado	Características clínicas diversas	Quimioterapia empírica com paclitaxel/platina/etoposídeo
Carcinoma neuroendócrino, pouco diferenciado	Características clínicas diversas	Tratar com platina/etoposídeo
Carcinoma neuroendócrino, bem diferenciado	Geralmente com metástases hepáticas	Tratar como tumor carcinoide metastático

AFP = α-fetoproteína; hCG = gonadotrofina coriônica humana; PSA = antígeno prostático específico.

Adenocarcinoma

Mulheres com Metástases para os Linfonodos Axilares

Deve-se suspeitar de um câncer de mama metastático nas mulheres que apresentam envolvimento de linfonodos axilares por adenocarcinoma, especialmente quando outros locais metastáticos não estão evidentes. Nessas pacientes, a avaliação patológica inicial da biópsia do linfonodo deve incluir a coloração para receptores de estrogênio e progesterona e para a expressão de HER-2; níveis elevados fornecem evidências fortes para estabelecer o diagnóstico de câncer de mama. Quando não são identificadas outras metástases, essas mulheres devem ser tratadas como se tivessem câncer de mama no estágio II, que é potencialmente curável com tratamento adequado (Capítulo 204). Uma mastectomia radical modificada vai identificar um tumor primário de mama entre 44% e 82% das vezes, mesmo quando o exame da mama e a mamografia apresentarem resultados normais. A dissecção axilar seguida por radioterapia empírica na mama parece atingir resultados semelhantes aos da mastectomia, apesar de essas duas opções não terem sido comparadas diretamente. O tratamento sistêmico adjuvante deve seguir as orientações padrão do tratamento para as mulheres portadoras de câncer de mama no estágio II.

Mulheres com Carcinomatose Peritoneal

O adenocarcinoma nas mulheres que envolve o peritônio em geral deriva do ovário (Capítulo 205), embora carcinomas que surgem no sistema digestório ou na mama também sejam capazes de eventualmente produzir esta síndrome. No entanto, uma carcinomatose peritoneal difusa ocorre ocasionalmente em mulheres com ovários histologicamente normais ou submetidas a uma ooforectomia bilateral anterior. O peritônio é frequentemente o único local de comprometimento tumoral, e os níveis séricos de CA-125 geralmente estão elevados. Quando as características histológicas são sugestivas de câncer de ovário, esta síndrome é chamada de *carcinoma seroso papilífero peritoneal* ou *carcinoma seroso extraovariano primário.*

Mesmo nos casos em que a histologia não é típica, as mulheres portadoras de adenocarcinoma de origem primária desconhecida envolvendo o peritônio frequentemente apresentam tumores com uma biologia similar à do câncer de ovário (Capítulo 205). O tratamento dessas pacientes deve seguir as orientações para o câncer de ovário no estágio III. Quando possível, deve-se realizar uma laparotomia completa com citorredução cirúrgica máxima, seguida por um esquema quimioterápico contendo um taxano/platina. A dosagem dos níveis séricos de CA-125 promove uma avaliação precisa da eficácia do tratamento. Uma minoria dessas pacientes pode apresentar respostas completas e uma sobrevida em longo prazo, especialmente quando a citorredução cirúrgica inicial deixar um mínimo de doença residual. Uma síndrome semelhante de carcinomatose peritoneal que responde à quimioterapia administrada para o câncer de ovário foi ocasionalmente descrita em homens.

Homens com Metástases Ósseas e/ou Níveis de PSA Sérico Elevados

Deve-se suspeitar de câncer de próstata metastático (Capítulo 207) nos homens portadores de adenocarcinoma envolvendo predominantemente ossos, e, em particular, se as lesões forem blásticas. Um nível elevado de PSA sérico ou marcação imuno-histoquímica de tumor para PSA confirma o diagnóstico de câncer de próstata.

Ocasionalmente, homens portadores de adenocarcinoma de origem primária desconhecida e padrões de metástases incomuns para o câncer de próstata (p. ex., metástases pulmonares, metástases para os linfonodos mediastinais) apresentam níveis elevados de PSA sérico. Esses pacientes devem ser tratados segundo as orientações preconizadas para o câncer de próstata avançado. A ablação androgênica produz respostas excelentes e uma paliação substancial na maioria dos pacientes.

Lesão Metastática Isolada

Ocasionalmente, identifica-se uma lesão metastática isolada contendo adenocarcinoma ou carcinoma pouco diferenciado, e uma avaliação completa não revela outras evidências de doença. Tais apresentações podem incluir um único linfonodo ou local subcutâneo, ou ainda lesões isoladas em diversos locais viscerais, incluindo osso, fígado, pulmão, cérebro e glândula adrenal. A possibilidade de um tumor primário incomum simular uma lesão metastática deve ser considerada (p. ex., um nódulo subcutâneo de um carcinoma primário apócrino ou sebáceo, em vez de uma metástase), mas essa possibilidade pode ser excluída com base nas características clínicas ou patológicas. A PET é útil na exclusão de outras lesões metastáticas. Para os pacientes portadores de uma lesão isolada, deve-se realizar um tratamento local definitivo, segundo o sítio comprometido. Tal terapia pode incluir a ressecção cirúrgica, radioterapia ou uma combinação dessas modalidades. Embora a maioria desses pacientes eventualmente desenvolva outros locais metastáticos, frequentemente haverá um intervalo livre de doença significativo, e o tratamento local fornece uma paliação substancial. O papel da quimioterapia sistêmica, além do tratamento local definitivo, não está bem definido; os pacientes mais jovens portadores de carcinoma pouco diferenciado ou de adenocarcinoma pouco diferenciado são frequentemente tratados com um esquema quimioterápico de curta duração contendo taxano/platina (consulte Quimioterapia Empírica).

Perfil do Câncer de Cólon

O reconhecimento exato de pacientes que possam responder aos regimes de câncer de cólon tem se tornado cada vez mais importante conforme o tratamento para esse tipo de câncer é aperfeiçoado. Um "perfil de câncer de cólon" foi definido e inclui (1) metástases predominantemente no fígado e/ou no peritônio, (2) adenocarcinoma com características histológicas típicas de origem gastrointestinal e (3) coloração imuno-histoquímica típica que é CK20-positiva, CK7-negativa e CDX-2-positiva. Os pacientes com esse perfil devem ser tratados de acordo com as diretrizes para o câncer colorretal metastático (Capítulo 199).

Carcinoma Epidermoide

Adenopatia Cervical

O carcinoma escamoso de local primário desconhecido é relativamente raro. A grande maioria dos pacientes portadores dessa síndrome apresenta envolvimento dos linfonodos cervicais, geralmente na região superior ou na porção mediocervical. Frequentemente, os pacientes com este quadro são de meia-idade ou idosos e apresentam um histórico de uso substancial de tabaco, álcool ou ambos. Deve-se

suspeitar de um sítio primário na região da cabeça e pescoço (Capítulo 196); contudo, a avaliação endoscópica completa deixa de identificar um sítio primário em aproximadamente 15% desses pacientes. Ainda que outros testes sejam negativos, a PET identifica um sítio primário na região de cabeça e pescoço em aproximadamente 25% desses pacientes e deve fazer parte da avaliação inicial.

Mesmo quando não é identificado nenhum sítio primário, o tratamento desses pacientes deve seguir as orientações padrão para o tratamento do carcinoma epidermoide localmente avançado de cabeça e pescoço. Diversos relatos documentaram taxas de sobrevida de 30% a 60% após um tratamento local definitivo, que deve ser feito com radioterapia ou com uma associação de radioterapia com dissecção dos linfonodos cervicais. A evolução do tratamento depende do tamanho e do número de linfonodos cervicais envolvidos. A radioterapia associada e a quimioterapia também são tratamentos padrão para os pacientes com adenopatia cervical e tumor de origem desconhecida, e elas devem ser consideradas nos pacientes com múltiplos linfonodos ou gânglios maiores do que 2 cm em diâmetro (Capítulo 196).

Adenopatia Inguinal

Ocasionalmente, o carcinoma epidermoide metastático é encontrado em linfonodos inguinais. Na maior parte desses pacientes, pode-se localizar um sítio primário na região perineal ou anorretal. Para o paciente ocasional em que não identificamos o local primário, a sobrevida em longo prazo pode resultar da terapia local com dissecção dos linfonodos inguinais com ou sem radioterapia. Recentemente, a modalidade terapêutica associada à quimioterapia concomitante e à radioterapia melhorou as taxas de cura de diversos tumores epidermoides que surgem nessa região (p. ex., cérvix, ânus, bexiga). Embora os dados estejam incompletos, uma abordagem razoável é o acréscimo da quimioterapia a um esquema com base em cisplatina e 5-fluorouracil, tal como descrito para o carcinoma localmente avançado do colo do útero.

Carcinoma Pouco Diferenciado

Síndrome do Câncer das Células Germinativas Extragonadais

Homens jovens com características clínicas de tumores de células germinativas extragonadais, incluindo tumores localizados no mediastino, no retroperitônio, ou tumores associados a níveis séricos elevados de gonadotrofina coriônica humana ou de α-fetoproteína, devem ser tratados segundo as orientações para os tumores de células germinativas extragonadais (Capítulo 206). Alguns desses pacientes confirmam a presença de tumores de células germinativas pela identificação de uma anomalia cromossômica i12p, mesmo quando o diagnóstico não é possível com outras técnicas patológicas padrão. Aproximadamente 30% a 40% desses pacientes podem alcançar remissão completa e sobrevida em longo prazo após quimioterapia com cisplatina, etoposídeo e bleomicina, como usado no caso dos tumores das células germinativas avançados.

Linfoma Anaplásico

Uma avaliação patológica inicial adequada deve identificar a maioria dos linfomas

histologicamente atípicos. Ocasionalmente, a coloração com imunoperoxidase para o antígeno leucocitário comum é negativa ou não pode ser adequadamente realizada nos pacientes portadores de linfoma anaplásico. Alguns desses pacientes podem ser identificados por meio de outras colorações com a imunoperoxidase (p. ex., Ki-1, CD-30) ou da análise de genética molecular (detecção de rearranjos dos genes de imunoglobulina). Todos os linfomas identificados por meio de estudos patológicos especiais devem ser tratados segundo as orientações-padrão para o linfoma não Hodgkin agressivo (Capítulo 191).

Carcinoma Neuroendócrino

Em aproximadamente 10% dos carcinomas pouco diferenciados, são identificadas características neuroendócrinas por meio da coloração pela imunoperoxidase ou pela microscopia eletrônica. O tratamento desses pacientes é discutido posteriormente (veja Carcinoma Neuroendócrino).

Outros Carcinomas Pouco Diferenciados

A maioria dos pacientes com carcinomas pouco diferenciados não apresenta características clínicas ou patológicas que possam ser atribuídas a nenhum desses três subgrupos. No entanto, esse grupo heterogêneo contém alguns pacientes cujos carcinomas são altamente sensíveis à quimioterapia com cisplatina. Os fatores clínicos preditivos da sensibilidade à quimioterapia incluem o local do comprometimento tumoral (linfonodos em comparação com metástases viscerais), menor número de locais de doença metastática e pacientes mais jovens. Nos pacientes portadores de uma ou mais dessas características clínicas favoráveis, o tratamento com um esquema quimioterápico com cisplatina pode produzir uma taxa de resposta superior a 60%, com cerca de 15% dos pacientes permanecendo livres de doença mais de 8 anos após o término do tratamento. Consequentemente, um ciclo de curta duração de quimioterapia empírica (veja a seguir) é aconselhado para todos os pacientes com carcinoma pouco diferenciado, a menos que se encontrem extremamente debilitados no momento do diagnóstico. Os pacientes com tumores altamente sensíveis podem ser identificados dentro das primeiras 4 a 6 semanas de tratamento, e pode-se suspender o tratamento ineficaz no restante dos pacientes.

Carcinoma Neuroendócrino

Carcinoma Neuroendócrino Pouco Diferenciado ou Carcinoma Anaplásico de Pequenas Células

Esses tumores neuroendócrinos de alto grau são agora identificados com segurança por meio do emprego de colorações amplamente disponíveis de imunoperoxidase. Apesar de a origem desses tumores continuar desconhecida, eles são muitas vezes altamente sensíveis à quimioterapia associada a platina/etoposídeo; a taxa global de resposta é de 75%, e 25% dos pacientes apresentam respostas completas. Nos pacientes com doença locorregional é razoável incluir a radioterapia após a quimioterapia.

Tumores Neuroendócrinos de Baixo Grau (Tipo Carcinoide)

Ocasionalmente, encontram-se tumores neuroendócrinos de baixo grau em um sítio

metastático. Em quase todos os casos, o fígado é o local de maior comprometimento, e a histologia é sugestiva de um carcinoide (Capítulo 240) ou tumor de células da ilhota de origem gastrointestinal (Capítulo 201). Diversas síndromes clínicas causadas pela secreção de peptídeos vasoativos (p. ex., serotonina, peptídeo intestinal vasoativo, gastrina) foram descritas. Como os outros tumores carcinoides, estes muitas vezes apresentam uma biologia indolente e os pacientes frequentemente podem sobreviver por diversos anos, apesar das diversas metástases hepáticas. Contrariamente aos tumores neuroendócrinos pouco diferenciados, esses tumores são relativamente resistentes à quimioterapia, e regimes de associação intensos devem ser, em geral, evitados. O tratamento de tais pacientes deve seguir as diretrizes destinadas aos tumores carcinoides metastáticos (Capítulo 240) e podem incluir o uso de análogos de somatostatina, procedimentos ablativos locais (p. ex., ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência, quimioembolização), agentes específicos (p. ex., sunitinibe, everolimo) ou regimes quimioterápicos com base no 5-fluorouracil.

Quimioterapia Empírica

Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes portadores de tumor de sítio primário desconhecido não se enquadram em qualquer desses subgrupos clínicos definidos. Nesses pacientes, os relatos iniciais sobre a quimioterapia empírica foram desestimulantes, com taxas globais de resposta de apenas 20% a 25% e baixas taxas de sobrevida mediana (5 a 7 meses). A combinação de paclitaxel (200 mg/m^2 por via intravenosa no primeiro dia) e carboplatina (área sob a curva de 6,0, via intravenosa no primeiro dia 1), com ou sem etoposídeo (50 mg alternados com 100 mg via oral dos dias 1 ao 10), todos repetidos a cada 21 dias por quatro ciclos, produz respostas objetivas em 30% a 45% dos pacientes, com sobrevida mediana variando de 9 a 12 meses. Além disso, uma minoria de pacientes se beneficia amplamente do tratamento; a taxa de sobrevida em 2 anos com esquemas quimioterápicos fundamentados no taxano é de 20% a 25%. Regimes contendo gencitabina e cisplatina produziram resultados semelhantes. O tratamento mais eficaz é desconhecido porque as comparações randomizadas são escassas nesta área.

No momento, os pacientes portadores de um carcinoma primário desconhecido com capacidade de desempenho razoável devem ser considerados para um estudo com quimioterapia empírica associada. Os pacientes com tumores responsivos podem ser identificados depois de 4 a 6 semanas de tratamento e devem continuar o tratamento por um período padrão de 4 a 5 meses. Pacientes que não responderam à combinação quimioterápica inicial dificilmente respondem a outros tratamentos; cuidados paliativos são apropriados para esses pacientes (Capítulo 3). Para os pacientes com baixa capacidade de desempenho no momento do diagnóstico, o tratamento paliativo isolado é uma abordagem adequada.

Leituras sugeridas

Cerezo, L., Raboso, E., Ballesteros, A. I. Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach.

Clin Trans Oncol. 2011; 13:88–97. *Análise.*

Greco, F. A., Spigel, D. R., Yardley, D. A., et al. Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist*. 2010; 15:500–506. *Perfil molecular identificou corretamente o sítio primário em 15 de 20 casos.*

Morris, G. J., Greco, F. A., Hainsworth, J. D., et al. Cancer of unknown primary site. *Semin Oncol*. 2010; 37:71–79. *Análise.*

Pavlidis, N., Briasoulis, E., Pentheroudakis, G. ESMO Guidelines Working Group, Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21:v228–v231. *Diretrizes de consenso.*

SEÇÃO XVI
Doenças metabólicas

OUTLINE

Capítulo 212: Abordagem dos erros inatos do metabolismo

Capítulo 213: Distúrbios do metabolismo lípidico

Capítulo 214: Doenças do depósito de glicogênio

Capítulo 215: Doenças de depósito lisossômico

Capítulo 216: Homocistinúria e hiper-homocisteinemia

Capítulo 217: As porfirias

Capítulo 218: Doença de Wilson

Capítulo 219: Sobrecarga de ferro (hemocromatose)

Abordagem dos erros inatos do metabolismo

Louis J. Elsas, II

Definição

O *metabolismo* é um termo coletivo para integração de processos bioquímicos que permitem a homeostase do organismo mantendo os fluxos anabólico e catabólico de substratos para produtos. Os erros inatos de metabolismo referem-se a distúrbios de um único gene produzindo a perda da função de uma única proteína que resulta em concentrações alteradas de metabólitos vinculados na sequência de reação.

Histórico clínico

No início do século XX, Garrod reconheceu bloqueios hereditários na via metabólica humana normal que eram compatíveis com os mecanismos mendelianos de herança. Ele primeiro inventou o termo de *erro inato do metabolismo*, descrevendo quatro doenças — alcaptonúria, albinismo, cistinúria e pentosúria. Garrod presumiu que o paciente que expressava a anormalidade total era homozigoto para alelos mutantes afetando um fluxo metabólico específico, enquanto os pais eram heterozigotos para esse mesmo bloqueio herdado, porém clinicamente normais. O defeito enzimático na alcaptonúria só foi descoberto 50 anos depois, quando se verificou que a enzima ácido homogentísico oxidase estava diminuída no fígado e nos rins dos pacientes com essa doença. Vinte anos atrás, o gene para homogentisato 1,2-dioxigenase foi clonado e as mutações causando função alterada foram definidas.

Ao longo das duas últimas décadas, os avanços na tecnologia, tais como rendimento rápido, sequenciamento de DNA genômico amplo, espectrometria de massa em tandem e bioinformática confirmaram o princípio de Garrod de individualidade química e resultou na descoberta de mais de 1.321 erros inatos de metabolismo, bem como a investigação vigorosa que explora a variação herdada normal e anormal no metabolismo humano para as condições comuns, tais como obesidade e câncer. A implementação do rastreamento em recém-nascidos com base na saúde pública utilizando essas tecnologias modernas definiu o poder clínico da genética na previsão pré-sintomática e prevenção de mais de 40 erros inatos.

Fisiopatologia

Diversidade de Proteína

As variações nas proteínas humanas geralmente não produzem doença. A diversidade hereditária de proteínas dentro das populações normais é necessária para a saúde ideal (p. ex., a capacidade do sistema imunitário para produzir γ-globulina em resposta a uma ampla variedade de epitopos antigênicos). As variações da sequências dos nucleotídeos nos genes podem produzir diferentes alterações dos aminoácidos na estrutura primária das proteínas sem produzir alteração funcional. Quando não ocorre troca funcional, a alteração é considerada um *polimorfismo.* O termo *polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP)* é agora usado para definir a diversidade indivídual após analisar integralmente o genoma humano. A pesquisa continuada está tentando vincular os SNPs genômicos ao RNA regulador, ao RNA mensageiro e proteínas e variações metabólicas. A separação cromatográfica dos fluidos fisiológicos seguidos por espectrometria de massa em tandem permite a identificação do efeito metabolômico de um SNP determinado sobre uma ampla variedade de moléculas, incluindo lipídios, aminoácidos, fosfolipídeos e glicoproteínas.

Existem muitos mecanismos moleculares produzindo diversificações da proteína normal. A variação da proteína normal pode ocorrer por meio de rearranjos gênicos, como, por exemplo, na formação de imunoglobulinas, que dão origem às variações específicas em resposta a antígenos estranhos. O *splicing* alternativo do RNA pós-transcricional é outro mecanismo para a variação de proteínas. Existem muitos exemplos de *splicings* alternativos que proprocionam especificidade ao órgão para isoformas de proteínas. A modificação pós-translacional de proteínas produz diversidade, sendo importante no direcionamento de proteínas para organelas subcelulares, para a superfície celular ou para secreção. A glicosilação das proteínas direcionadas aos receptores de membrana plasmática é um exemplo desse mecanismo pós-translacional. Como um exemplo da importância desses mecanismos, considere que os seres humanos possuem mais de 250.000 proteínas funcionais, mas menos de 35.000 genes preditores da sequência do genoma humano. A adição a essa diversidade de sequência de proteínas são as recentes observações biofísicas que as proteínas sofrem, como plasticidade conformacional, podendo alterar a sua função.

Mutações

A circunstância relativamente rara em que uma alteração em uma proteína prejudica a função é chamada de *mutação* e pode produzir um erro inato do metabolismo. As mutações que ocorrem naturalmente e produzem doenças também fornecem uma visão sobre o papel funcional de proteínas normais no metabolismo humano. Os erros inatos do metabolismo são classificados aqui de acordo com a localização da função da proteína normal nas células, subcélulas e órgãos, (Tabela 212-1) e com os mecanismos anormais que interferem no fluxo metabólico normal em consequência de proteínas deficientes (Tabela 212-2).

Tabela 212-1

Classificação da função proteica pela localização no organismo

Proteínas atuam do seguinte modo:

1. Catalisam as funções da membrana plasmática
   a. Transporte de substrato
   b. Sinalização celular (receptores)
2. Catalizam as vias metabólicas integradas no citosol, lisossomos, peroxissomos, mitocôndrias, núcleo e retículo endoplasmático
3. Circulam no sangue e fornecem e mantêm várias funções (coagulação; transporte de metais, lipídios, vitaminas; imunidade; transporte de oxigênio; regulação de proteases, hormônios e proteínas de adesão)
4. Mantêm a integridade estrutural de órgãos e organelas (colágeno, elastina, actina, distrofina e fibrilina)

Tabela 212-2

Mecanismos patológicos clássicos de erros inatos do metabolismo

1. Acúmulo de substratos para concentrações tóxicas em uma reação catabólica bloqueada. *Exemplos:* doença do xarope de bordo, galactosemia, má absorção de glicose-galactose, doença de Fabry, doença de Gaucher, defeitos do ciclo de ureia
2. Produção de subprodutos tóxicos através de uma via normalmente menor. *Exemplos:* tirosinemia tipo I, deficiência de adenosina desaminase
3. Deficiência de um produto final em uma via anabólica. *Exemplos:* albinismo, acidúria orótica, escorbuto, deficiência de plasminogênio
4. Perda de regulação resultando em excesso de produção de intermediários para níveis tóxicos. *Exemplos:* hiperplasia adrenal congênita, porfiria aguda intermitente, hipercolesterolemia familiar

O diagnóstico e terapia atual para erros inatos focam em mutações relativamente raras de genes únicos que têm efeitos importantes sobre a interrupção do fluxo metabólico. A pesquisa atual e futura irá fornecer ferramentas preditivas para a identificação de variações no genoma e metaboloma que produzem sensibilidade ao meio ambiente com o aparecimento de doenças comuns de adultos e uma oportunidade para intervi-los e preveni-los. Este conceito é chamado de *medicina personalizada*.

A correlação de genes que são transcritos e traduzidos é de apenas 20% do genoma em qualquer célula ou órgão. Os modelos de alteração da rede das vias metabólicas essenciais estão sendo definidos, particularmente no contexto de eventos adversos induzidos por fármacos, em que as variações hereditárias podem ser diagnosticadas por *microarrays* genômicos personalizados antes da administração de um fármaco e, portanto, prevenindo as reações adversas. Os *microarrays* para a variação genômica dos genes do citocromo P-450 estão, agora, comercialmente disponíveis e ajudarão na predição de algumas sensibilidades a fármacos. Do mesmo modo, estão em desenvolvimento *microarrays* genômicos que prevêem a variação genética que produz doenças de início precoce no coração, olhos, fígado, pulmão e sistema nervoso central, incluindo câncer.

Fisiopatologia

Um aspecto clínico importante na definição do componente genético de uma doença

metabólica é que se pode prever, intervir e prevenir uma doença irreversível por meio de uma série de estratégias antes da expressão da doença se tornar irreversível. Em geral, a gravidade de um erro inato do metabolismo depende do grau de comprometimento da proteína causado pela mutação genética e pelo trauma induzido pelo ambiente. Uma mutação *"leaky"* (expressa pouca função) pode não se expressar até a vida adulta, ao passo que um bloqueio completo na mesma via metabólica pode ser letal na infância. A idade de início e a gravidade da doença são resultados de interações complexas do ambiente genético ou de outros genes que modificam a suscetibilidade genética subjacente. Os mecanismos fisiopatológicos delineados na Tabela 212-2 podem ocorrer individualmente ou combinar-se, causando perda da homeostase e estado de doença. As manifestações clínicas são geralmente *pleiotrópicas*, o que significa que o bloqueio de uma reação enzimática produz múltiplas disfunções em nível orgânico. Um exemplo é a galactosemia, que provoca catarata, insuficiência ovariana, doença hepática e disfunção do sistema nervoso central. O fenótipo (evolução clínico) é afetado não somente pelo bloqueio genético específico, mas também pelas vias metabólicas alternativas capazes de remover precursores tóxicos ou suprir produtos deficientes de uma reação bloqueada. A evolução pode ser afetada de maneira adversa por uma via alternativa que produz um analito tóxico e o mecanismo fisiopatológico pode diferir entre os órgãos. Na galactosemia, o acúmulo de galactose pode produzir excesso de galactitol por uma via alternativa catalisada pela aldose redutase e, consequentemente, morte celular das fibras do cristalino ocular, decorrente do efeito osmótico do galactitol intracelular. O acúmulo de galactitol causa catarata, enquanto o acúmulo de galactose 1-fosfato produz a morte celular dos hepatócitos insuficiência ovariana e disfunção cerebelar.

Erros em proteínas que causam doenças

Mutações nas Proteínas Transportadoras da Membrana Plasmática

Defeitos dos Transportadores de Glicose

Muitos distúrbios são produzidos por proteínas mutantes que prejudicam o transporte de nutrientes para dentro e para fora das células (Tabela 212-3). A *síndrome de má absorção familial de glicose-galactose* é um exemplo de proteínas transportadoras defeituosas que resulta em acúmulo de glicose não transportadora no lúmen intestinal e diarreia refratária secundária a seus efeitos osmóticos. Evidência direta do controle genético do transporte intestinal da glicose em seres humanos foi obtida pelos estudos *in vitro* de material de biópsia jejunal de famílias em que os membros afetados expressavam diarreia refratária com a ingestão de D-galactose ou D-glicose, mas não de frutose. A análise da linhagem foi compatível com herança autossômica recessiva. Esses dados prediziam um gene que codificava uma proteína transportadora estereoespecífica, sódio e de energia dependente nos microvilos jejunais humanos (tubulares renais proximais). A clonagem de expressão do transporte ativo de glicose confirmou a presença de uma família de genes transportadores de glicose, sendo deduzidas suas sequências de

aminoácidos, e alterações específicas dos códons produzindo síndromes de má absorção de glicose-galactose familial e glicosúria renal. Existem muitos defeitos hereditários, envolvendo o transporte de glicose na membrana plasmática, causados por mutações no transporte ativo ou facilitador da glicose. Os transportadores de glicose pertencem a uma família de proteínas cujas definições de funções evoluíram após a clonagem e análise molecular genética (Tabela 212-4). Um transportador facilitador de glicose, responsivo à insulina (GLUT4) não Na^+ dependente, está expresso primariamente em tecidos responsivos à insulina (células adiposas, musculoesquelético). A maioria das células expressa mais de um transportador de glicose. A célula epitelial jejunal utiliza a proteína 1 cotransportadora sódio-glicose (SGLT1) para concentrar a glicose da sua superfície luminal ao citosol, em seguida, transporta para fora da célula a glicose através da GLUT2 pelas superfícies laterais basais. A GLUT2 também está envolvida na regulação da quantidade de glicose transportada para as células β do pâncreas, sendo este um processo que regula a estimulação da liberação de insulina pela glicose. Evidência indireta sugere que mutações no gene *GLUT2* são "genes da sensibilidade" envolvidos na regulação da secreção de insulina.

Tabela 212-3

Doenças causadas por mutações nas proteínas transportadoras da membrana plasmática

DOENÇAS	TECIDOS AFETADOS	SUBSTRATO	MODO DE HERANÇA	EXPRESSÃO CLÍNICA
Má absorção de B_{12}	Íleo	Vitamina B_{12}	Autossômica recessiva	Anemia perniciosa
Síndrome de tecido azul	Intestino	Triptofano	Autossômica recessiva	Hipercalcemia
Deficiência primária de carnitina	Rim + intestino	Carnitina	Autossômica recessiva	Hipoglicemia, hipotonia
Cloridorreia congênita	Intestino	Cloreto	Autossômica recessiva	Diarreia, alcalose
Fibrose cística	Epitélio apical	Cloreto	Autossômica recessiva	Obstrução intestinal, pulmonar
Cistinúria	Rim + intestino	Cistina + lisina, arginina, ornitina	Autossômica recessiva	Litíase renal (cistina)
Raquitismo hipofosfatêmico familial	Rim + intestino	Fosfato	Dominante ligado ao X	Raquitismo
Deficiência de folato	Eritrócitos, linfócitos	Metiltetra-hidrofolato	Autossômica recessiva	Anemia aplásica
Má absorção de glicose-galactose	Intestino + rim	Glicose e galactose	Autossômica recessiva	Diarreia refratária
Síndrome de Hartnup	Intestino + rim	Aminoácidos	Autossômica	Deficiência de ácido nicotínico

		neutros	recessiva (pelagra)	
Raquitismo hipofosfatêmico hereditário	Rim	Fosfato	Autossômica dominante	Restrição de crescimento, raquitismo, fosfatúria
Hipouricemia renal hereditária	Rim	Ácido úrico	Autossômica recessiva	Urolitíase (ácido úrico)
Esferocitose hereditária	Eritrócitos	Sódio	Dominante ou autossômica Recessiva	Anemia hemolítica
Aminoacidúria hiperdibásica (tipo I)	Rim	Lisina, arginina, ornitina	Autossômica dominante	Sintomas de restrição de crescimento?
Iminoglicinúria	Rim + intestino	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Autossômica recessiva	Benigna? Pancreatite
Lisinúria isolada	Rim + intestino	Lisina	Autossômica recessiva	Falha de crescimento, convulsões
Intolerância à proteína lisinúrica (tipo II)	Rim, fibroblastos, hepatócitos, intestino	Lisina	Autossômica recessiva	Restrição de crescimento, hiperamonemia, retardo mental
Má absorção de metionina	Intestino	Metionina	Autossômica recessiva?	Retardo mental, cabelos brancos, insuficiência de crescimento
Glicosúria renal	Rim	Glicose	Autossômica recessiva	Glicosúria benigna
Acidose tubular renal (tipo I)	Túbulo renal distal	Secreção de H^+, citrato, cálcio	Autossômica dominante	Hipocalemia, restrição de crescimento, nefrocalcinose
Acidose tubular renal (tipo II)	Túbulo proximal renal	Bicarbonato	“Familial”	Acidose metabólica hiperclorêmica

Tabela 212-4

Transprotadores de glicose em seres humanos

PROTEÍNA	kD (AA)	TAMANHO DO mRNA (kb)	LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA	EXPRESSÃO EM TECIDOS E CÉLULAS	FUNÇÃO	DOENÇA
TRANSPORTADORES FACILITADORES DE GLICOSE						
GLUT1	55 (492)	2,8	1p35→p31.3	Barreira hematoencefálica, eritrócitos, fibroblastos	Transporte basal da glicose na maioria das células, incluindo a barreira hematoencefálica	Convulsões com baixo fluido cerebrospinal e glicemia normal
GLUT2	58 (524)	2,8 3,4 5,4	3q26.1→q26.3	Fígado, rim, intestino, células β do pâncreas	Transporte da glicose de baixa afinidade	Secreção defeituoso de insulina no diabetes
GLUT3	54 (496)	2,7 4,1	12p13.3	Neurônios, fibroblastos, placenta, testículos	Transporte de glicose basal, alta afinidade	?
GLUT4	55 (509)	2,8 3,5	17p13	Gordura, musculoesquelético, coração	Transporte de glicose estimulado por insulina	Transporte defeituoso estimulado por insulina, DMNID?
TRANSPORTADORES DE GLICOSE PARA CONCENTRAÇÃO						
SLGT1	75 (664)	2,2 2,6 4,8	22q11→qter	Rins, intestinos (medula)	Absorção intestinal, reabsorção renal, alta afinidade (2 Na:1 glicose)	Má absorção de glicose-galactose
SLGT2	76 (672)	2,4 3,0 3,5 4,5	16p11.2	Rim (córtex)	Baixa afinidade, capacidade elevada (1 Na: 1 glicose)	Glicosúria renal

AA = aminoácidos; DMNID = diabetes melito não insulino dependente.

Muitos outros transportadores de glicose facilitadores em seres humanos foram identificados pela procura da homologia de marcadores de sequências expressas (EST) (GLUT 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Enquanto GLUT5 e GLUT7 possuem atribuições funcionais como transportador de frutose e exportador de glicose do retículo endoplasmático, respectivamente, as funções das outras isoformas de transportadores de glicose ainda não estão claramente definidas.

Disfunção Proteica do Receptor da Membrana Plasmática

Resistência ao Hormônio da Paratireoide

Muitas doenças caracterizadas por "resistência hormonal" são causadas por uma família de proteínas que funcionam como receptores na membrana plasmática e como

transmissores pós-receptores de sinais localizados no citosol e núcleo. O conceito de falha na resposta a estimulação hormonal originou-se no início da década de 1940 com a descrição de *pseudo-hipoparatireoidismo* (Capítulo 253). A hereditariedade da resistência ao paratormônio foi sugerida antes de ser conhecida a existência dos receptores do paratormônio, adenilato ciclases hormônio-sensitivos ou das proteínas ligantes do nucleotídeo guanina.

Na *osteodistrofia hereditária de Albright*, ou *pseudo-hipoparatireoidismo* (Capítulo 253), um grupo heterogênico de mutações afeta o gene do receptor de paratormônio ($G_{s\alpha}$) que é uma proteína ligante do nucleotídeo guanina, que liga o receptor ao adenilato ciclase e estimula o monofosfato adenosina cíclico quando o receptor está ocupado pelo paratormônio. O gene para $G_{s\alpha}$ localiza-se no cromossomo 20q13, e têm sido descritas deleções e mutações missenses que produzem a osteodistrofia hereditária de Albright. Mutações somáticas na arginina 201 do mesmo gene "ligam" constitutivamente a proteína $G_{s\alpha}$ produzindo outra doença, a síndrome de McCune-Albright-Sternberg. As células constituem mosaicos para a mutação e a síndrome engloba tumores ósseos não ossificantes e puberdade prematura.

Resistência ao Hormônio de Crescimento

Doenças causadas por ligação e sinalização transmembrana defeituosas incluem o *nanismo de Laron*, resultante de defeito no receptor do hormônio de crescimento (GHR) (Capítulo 231). As características fenotípicas são o *nanismo proporcionado*, hipoglicemia, dismorfismo craniofacial com rosto semelhante ao de boneca, bossa frontal, calvície, obesidade do tronco e pele enrugada. Nesse distúrbio, a concentração do hormônio de crescimento no sangue está elevada, as respostas teciduais periféricas estão diminuídas e as concentrações do fator de crescimento I *insulina-like* no sangue são baixas. A herança é autossômica recessiva. Restrição de crescimento simétrica poligênica ou dominante pode resultar de mutações nas transproteínas nucleares, proteínas tróficas pituitárias hipotalâmicas, hormônio de crescimento, GHR e sinalização pós-receptor. O gene *GHR* é encontrado no cromossomo 5p13-p12 e muitas mutações diferentes nesse gene são responsáveis por distúrbios da estatura.

Hipercolesterolemia Familiar

A *hipercolesterolemia familiar* define um fenótipo de hipercolesterolemia autossômica dominante e doença cardíaca de início precoce (Capítulo 213). Estima-se que esse distúrbio afete 1:500 indivíduos na população geral. A doença cardíaca do adulto de início precoce de herança autossômica dominante é causada por muitas mutações diferentes no tráfico e função dos receptores do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL). A disfunção dos receptores LDL resulta na perda da capacidade da célula de regular para baixo (*downregulate*) a síntese endógena de colesterol e incorporar o LDL às células. O acúmulo intravascular aumentado de LDL resulta em aterosclerose e doença cardíaca antes da sexta década de vida (Tabela 212-2).

Erros da Resistência à Insulina

Leprechaunismo

O *leprechaunismo* tornou-se um protótipo de erro inato de resistência à insulina grave e perda da transdução do sinal celular através do receptor de insulina. Os neonatos afetados apresentam baixo peso ao nascer, acantose nigricans, alterações císticas nos órgãos e perda da homeostase da glicose. Os pacientes afetados apresentam concentrações acentuadamente elevadas de insulina plasmática, acima de 500 mUI/mL. O comprometimento específico na ligação da insulina marcada com iodo 125 é evidente em culturas de células dos pacientes e um espectro de mutações produz uma variedade de síndromes graves insulino-resistentes (leprecaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall e diabetes tipo A com acantose nigricans). Os heterozigotos obrigatórios (os pais) de pacientes com leprecaunismo têm a ligação da insulina parcialmente comprometida e o teste de tolerância à glicose, sugerindo diabetes melito tipo 2. O receptor de insulina transduz seu sinal pela fosfotransferência à proteína 1 do receptor da insulina (IRS-1), ocorrendo uma cascata de fosforilações a jusante, levando à estimulação do transporte de glicose.

Enzimas Citosólicas Deficientes

Os erros inatos do metabolismo que afetam as proteínas do compartimento citosólico dentro de uma célula são os mais “tradicionais”. (Tabela 212-5). Há prejuízo das reações catalíticas de vias anabólicas ou catabólicas e, em geral, são classificados de acordo com a classe de substâncias bioquímicas envolvidas, tais como alterações do metabolismo de glicose, lipídios, ácidos graxos, aminoácidos, purina, ácidos orgânicos, vitaminas ou fármacos.

Tabela 212-5

Algumas doenças causadas por enzimas citosólicas comprometidas

DOENÇA	DEFEITO ENZIMÁTICO	FENÓTIPO	HEREDITARIEDADE
CARBOIDRATOS			
Fructosúria	Fructocinase	Benigna	Autossômica recessiva
Intolerância hereditária à frutose	Frutose-1-fosfato aldolase	Disfunção hepática, morte prematura	Autossômica recessiva
Galactosemia	Galactose 1-fosfato uridiltransferase	Disfunção hepática, catarata, sepse, retardo mental, morte	Autossômica recessiva
Deficiência hereditária de frutose-1, 6-*bis*fosfato	Frutose-1, 6-*bis*fosfato	Apneia, cetose, acidose láctica	Autossômica recessiva
AMINOÁCIDOS			
Fenilcetonúria	*p*-Hidroxifenilalanina hidroxilase	Retardo mental (teratogênico)	Autossômica recessiva
Tirosinemia			
Tipo II	Tirosina aminotransferase	Bolhas palmares, lesões da córnea	Autossômica recessiva
Tipo I	Fumarilacetoacetato hidrolase	Acúmulo de succinil acetona	Autossômica recessiva
Homocistinúria	Cistationina β-sintase	Hábito marfanoide, trombose arterial, deslocamento das lentes, retardo mental	Autossômica recessiva
Hiperornitinemia	Ornitina aminotransferase	Atrofia circinal da retina	Autossômica recessiva
Síndrome de Lesch-Nyhan	Hipoxantina fosforibosiltransferase	Disfunção neurológica com tendência autodestrutiva	Ligada ao X

Fenilcetonúria

A fenilalanina é essencial para o crescimento, e seus produtos anabólicos incluem a tirosina, o hormônio tireoidiano, os neurotransmissores adrenérgicos e a melanina. A *fenilcetonúria* (PKU) é causada pelas mutações no gene que codificam a fenilalanina hidroxilase, a primeira enzima nesse fluxo anabólico que catalisa a produção de tirosina. A PKU também pode ocorrer se coenzimas forem deficientes nessa reação, tais como diidropteridina redutase ou enzimas envolvidas na biossíntese de biopterina.

Albinismo

O *albinismo* é um exemplo de erro inato em uma via anabólica cujo mecanismo fisiopatológico relaciona-se diretamente com a falta de um produto final (Tabela 212-2). A tirosina é convertida pela ação de uma tirosinase citosólica, primeiramente em dopa e depois em dopamina. A dopamina pode ser convertida ou no pigmento feomelanina – vermelho-amarelado — ou no pigmento eumelanina — negro-amarronzado. Essas

reações ocorrem nos melanossomos produzidos nos melanócitos e exportados para os queratinócitos. A cor da pele é um fator hereditário que depende de muitos genes (poligênico) e é uma função da intensidade do pigmento na pele e não do número de melanócitos, que é constante em todos os seres humanos. Embora a cor da pele seja um traço poligênico, genes únicos podem ter um efeito profundo sobre essa cor, o que é evidenciado pelo fenótipo albino. Em seres humanos, o *albinismo oculocutâneo* (OCA) é herdado de modo autossômico recessivo e ligado ao X no *albinismo ocular*. Os indivíduos com OCA são classificados como tirosinase negativa ou positivos para a atividade de tirosina nos bulbos capilares. Indivíduos tirosinase-negativos não formam pigmentos. O gene para a tirosinase foi localizado no cromossomo 11q14 e muitas mutações foram identificadas. Um OCA tirosina-positivo tem sido associado a um gene recessivo autossômico localizado no cromossomo 15q11-13 (o gene P), e o albinismo ocular ligado ao X é causado por mutações do gene *OCA1*. Tem sido relatada uma ampla variação na expressão fenotípica de albinismo, variando de deficiência neurológica grave com câncer de pele sarcomatoso e ocular a problemas cosméticos leves. A terapia requer a proteção total da pele do corpo e evitar expor os olhos à luz ultravioleta.

Erros do Ciclo da Ureia (Interação Mitocondrial e de Citosol)

Os erros inatos do ciclo da ureia são representados por defeitos na integração das vias anabólicas e catabólicas e na distribuição de proteínas catalíticas entre a mitocôndria e o citosol. O papel do ciclo da ureia é converter amônia, um subproduto da degradação das proteínas, em ureia e sintetizar arginina e ornitina. As reações para completar esse ciclo anabólico requerem enzimas mitocondriais, enzimas citosólicas e proteínas transportadoras mitocondriais. Os distúrbios hereditários que afetam a função dessas proteínas são conhecidos. Os indivíduos com defeitos em qualquer uma dessas enzimas podem apresentar graus variados de hiperamonemia causada por ingestão de proteínas ou por um estado nutricional em que o músculo é catabolisado. Com exceção do gene para a ornitina transcarbamilase, encontrado no braço curto do cromossomo X, as outras proteínas são codificadas em autossomos, e os defeitos são herdados como traços autossômicos recessivos. Muitos princípios de diagnóstico e terapia para erros inatos do metabolismo são exemplificados por distúrbios do ciclo da ureia.

Erros nas Proteínas Mitocondriais

Um grupo de erros inatos de metabolismo é causado por mutações nos genes tanto mitocondriais quanto nucleares que codificam proteínas mitocondriais. Coletivamente, são considerados distúrbios do metabolismo de ácidos orgânicos (Tabela 212-6). A α-cetoácido de cadeia ramificada desidrogenase é um complexo multienzimático localizado na matriz da membrana interna mitocondrial em todos os tecidos. Quando qualquer uma dessas proteínas está comprometida, pode resultar em doença do *xarope de bordo* que é um distúrbio genético autossômico recessivo. Além dos genes codificados no núcleo, 13 proteínas do complexo mitocondrial envolvidos na fosforilação oxidativa são codificadas no genoma do DNA mitocondrial. Somente o complexo II é codificado inteiramente no

genoma nuclear. Uma ampla variedade de distúrbios que afetam os olhos, o cérebro e o músculo é causada por mutações no DNA mitocondrial que prejudicam a fosforilação oxidativa. O padrão de herança dos distúrbios codificados pelo genoma mitocondrial difere dos causados por mutações no DNA nuclear por ser o primeiro transmitido por uma mãe afetada a todos os seus filhos. O gênero masculino não transmite mutações mitocondriais a seus descendentes, por isso o termo *herança materna*. Por haver cerca de 10.000 genomas mitocondriais por célula, a variação na expressão da doença decorre das diferenças na proporção de genomas mitocondriais mutantes e normais *(heteroplasmia)* e o ambiente.

Tabela 212-6

Acidemias orgânicas: distúrbios do metabolismo pelas proteínas mitocondriais

DOENÇA	DEFEITO ENZIMÁTICO	HEREDITARIEDADE
Acidemia isovalérica	Isovaleril-CoA desidrogenase	Autossômica recessiva
Acidúria metilcrotônica	3-Metilcrotonil-CoA carboxilase	Autossômica recessiva
Acidúria glutacônica	3-Metilglutaconil-CoA hidratase	Autossômica recessiva
Acidúria glutárica (1)	3-Hidroxi-3- metilglutaril- CoA-liase	Autossômica recessiva
Acidúria mevalônica	Mevalonato cinase	Autossômica recessiva
Deficiência de tiolase	2-Metilacetoacetil-tiolase	Autossômica recessiva
Acidúria isobutírica	3-Hidroxiisobutiril-CoA desacilase	Autossômica recessiva
Acidúria propiônica	Propionil-CoA carboxilase	Autossômica recessiva
Acidúria metilmalônica	Metilmalonil-CoA mutase	Autossômica recessiva
Acidose láctica	Piruvato carboxilase Piruvato desidrogenase	Autossômica recessiva
Deficiência de Acil-CoA desidrogenase	Desidrogenase acil-CoA de ácidos graxos de cadeias curta, média e longa	Autossômica recessiva
α-Cetoacidemia de cadeia ramificada	Desidrogenase α-cetoácida de cadeia ramificada	Autossômica recessiva
Acidemia glutárica tipo II	Deficiência de fator de transferência de elétrons	Autossômica recessiva
Atrofia óptica de Leber	Complexos da fosforilação oxidativa mitocondrial	Materno
Epilepsia mioclônica e fibras vermelhas rotas	Complexos da fosforilação oxidativa mitocondrial	Materno
Doença de Leigh	Complexos da fosforilação oxidativa mitocondrial	Materno

Distúrbios Lisossomais

Outro grupo de erros inatos do metabolismo são coletivamente categorizados como *distúrbios lisossomais* (Capítulo 215) para indicar a localização subcelular de enzimas que funcionam em ambiente ácido. A maioria das enzimas está envolvida na degradação dos componentes da membrana endocitosados e, quando defeituosas, seus substratos não degradados se acumulam nos lisossomos e macrófagos de órgãos afetados. A terapia de reposição enzimática e a terapia de privação de substrato são intervenções disponíveis para alguns desses distúrbios.

Doença da Célula-I

A *doença da célula-I* é um erro inato do processamento pós-translacional de proteínas direcionadas ao lisossomo. O esclarecimento da fisiopatologia levou à compreensão dos mecanismos pelos quais as enzimas lisossomais são traficadas e polarizadas por meio da fosforilação para permanecer nos lisossomos ácidos. Os pacientes com doença da célula-I herdaram defeitos nos marcadores de reconhecimento necessários para direcionar as enzimas ao receptor endocítico da membrana plasmática e sua captura no meio ácido do lisossomo. Os pacientes não possuem todas as enzimas lisossomais. Os lisossomos vazios se assemelham aos corpúsculos de inclusão ("célula-I"). As enzimas lisossomais mal direcionadas são secretadas e presentes em excesso no plasma, mas ausentes nas células. Essas enzimas extracelulares não possuem resíduos de manose 6-fosfato e essa observação levou à compreensão dos mecanismos pós-translacionais pelos quais as enzimas são direcionadas para o lisossomo e recapturadas para dentro dos endossomos pela adição de manose fosforilada à estrutura proteica. Indivíduos com doença da célula-I não possuem atividade da fosfotransferase.

Distúrbios dos Mucopolissacarídeos e Gangliosídeos

Os erros inatos que afetam enzimas únicas na via de degradação de mucopolissacarídeos e gangliosídeos ajudaram a definir os passos necessários para a degradação dessas macromoléculas complexas. Os distúrbios do metabolismo dos mucopolissacarídios incluem a síndrome de Hurler; a síndrome de Scheie; a síndrome de Hunter; a síndrome de Sanfilippo tipos A, B, C e D; a síndrome de Morquio tipos A e B e a síndrome de Sly (Capítulo 268). Os distúrbios do metabolismo de gangliosídeos (Capítulo 215) incluem a doença de Fabry, a doença de Gaucher, a doença de Niemann-Pick, a doença de Tay-Sachs, a doença da célula-I, a fucosidose, a manosidose, a sialidose e a aspartilglicosaminúria.

Doenças Peroxissomais

Outro grupo de erros inatos do metabolismo definidos pela função alterada de organelas são as *doenças peroxissomais* (Tabela 212-7). Os peroxissomos são organelas radiodensas de 0,5 a 1 nm de diâmetro delimitadas por uma única membrana trilaminar. Ocorrem reações anabólicas e catabólicas nessa organela. As vias primárias sintetizam plasmalógenos (ácidos graxos únicos que contêm éteres vinílicos), colesterol e ácidos biliares. Outras reações biossintéticas incluem a gliconeogênese a partir de aminoácidos e a formação de ácido oxálico pela ação da alanina-glioxilato aminotransferase. As reações catabólicas incluem a degradação do peróxido de hidrogênio pela catalase peroxissomal, uma proteína tradicional do peroxissomo; oxidação poliamínica; degradação da purina; oxidação do etanol; hidroxilação de ácido fitânico e degradação do ácido pipecólico. A principal função do peroxissomo é a β-oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa (>24 carbonos). O diagnóstico desses distúrbios requer o achado de um excesso de ácidos graxos de cadeia muito longa, mas com plasmalógeno reduzido no sangue.

Tabela 212-7

Erros inatos de peroxissomos

NOME	DEFEITO GENÉTICO	ANALITOS ANORMAIS
DISTÚRBIOS DE BIOGÊNESE		
Espectro de Zellweger	*PEX* 1, 2, 3, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 16, 19, 26 *DLP1*	Aumento de ácidos graxos plasmáticos de cadeia muito longa; intermediários de ácidos biliares, ácidos fitânicos e pipecólicos Diminuição plasmalogênio eritrocitário
Condrodisplasia puntata rizomélica, tipo I	*PEX 7*	Aumento de ácido fitânico plasmático Diminuição de plasmalogênio eritrocitário
DISTÚRBIOS DE β-OXIDAÇÃO		
Adrenoleucodistrofia ligada ao X Deficiência de Acil CoA oxidase Deficiência de metilacil-CoA racemase	*ABCD1* *ACOX1* *AMACR*	Aumento de ácidos graxos plasmáticos de cadeia muito longa Aumento de ácidos graxos plasmáticos de cadeia muito longa Aumento de ácidos biliares intermediários e ácidos fitânicos e pristânicos
DISTÚRBIO DE BIOSSÍNTESE DE PLASMALOGÊNIO		
Deficiência de di-idroxiacetona fosfato aciltransferase	*GNPAT*	Diminuição de plasmalogênio eritrocitário
DISTÚRBIOS DE α-OXIDAÇÃO		
Doença de Refsum	*PHYH*	Aumento de ácido fitânico plasmático apenas
DISTÚRBIO DE METABOLISMO DO GLIOXALATO		
Hiperoxalúria tipo I (extravio de alanina glioxilato aminotransferase)	*AGXT*	Oxalúria

A compreensão da importância de muitas reações que ocorrem no peroxissomo decorreu da identificação de pacientes com defeitos em vias bioquímicas individuais ou com falta de peroxissomos. O sinal-alvo para as proteínas peroxissomais pode estar em sua extremidade carboxil-terminal e as mutações na aminotransferase alanina-glioxilato resultam em erro de alvo dessa enzima para as mitocôndrias, levando a *hiperoxalúria familiar*.

Defeitos nas Proteínas Nucleares

Vários erros inatos são causados por anormalidades em proteínas que funcionam no núcleo e estão envolvidos na expressão gênica e no reparo do DNA (Tabela 212-1). Os pacientes que expressam esses distúrbios têm alto risco de desenvolver câncer. Entre esses erros inatos de reparo do DNA, encontram-se distúrbios raros, como *xerodermia pigmentar, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia* e *anemia de Fanconi;* doenças associadas ao envelhecimento precoce, como *progeria, síndrome de Cockayne e síndrome* de Werner e o mais comum *câncer de cólon não poliposo de início adulto.* Coletivamente, os distúrbios mostram uma maior sensibilidade e reparo tardio do DNA danificado como resultado da luz ultravioleta, raios x ou mecanismos alquilantes de ligação cruzada. Os distúrbios de

expansão de nucleótidos de elementos repetidos, tais como -CGG- na região promotora da proteína X-frágil (FMR1), resultam em metilação de citosina que desliga a expressão da proteína FMR1 com desregulação consequente dos RNAs aos quais se liga a FMR1.

Defeitos nas Proteínas de Circulação Sanguínea

Muitos erros inatos envolvem proteínas que circulam no sangue (Tabela 212-1). As proteínas estáveis circulantes no sangue realizam uma variedade de funções, incluindo imunológicas, hemostáticas, regulatórias, hormonais e transporte interórgãos de metais, lipídios e outros nutrientes. Alguns distúrbios hereditários que afetam as proteínas circulantes são apresentados Tabela 212-8. As proteínas envolvidas no transporte de oxigênio, coagulação e imunidade estão detalhadas em outros capítulos, mas os mecanismos fisiopatológicos e abordagens genéticas de triagem, diagnóstico e intervenção para restaurar a homeostase e prevenir o aparecimento de uma doença esperada tornam apropriada sua consideração aqui como erros inatos do metabolismo.

Tabela 212-8

Alguns erros inatos de proteínas que circulam no sangue

CLASSE FUNCIONAL	PROTEÍNA	FENÓTIPO
Transporte	Ceruloplasmina	Doença de Wilson
	Albumina	Analbuminemia
	Hemoglobina	Hemoglobinopatias
	α-Lipoproteína	Analfalipoproteinemia
	β-Lipoproteína	Abetalipoproteinemia
	Transcobalamina II	Anemia megaloblástica
Hormônios	Hormônio do Crescimento	Nanismo hipofisário
	Insulina	Diabetes melito (insulino dependente)
	Somatomedina	Nanismo hipofisário
Coagulação	Fatores I-XIII	Coagulopatias
	Cininogênio	Deficiência de cininogênio
	Pré-calicreína	Deficiência de pré-calicreína
Sistema imunológico	Componentes complementos	Hipocomplementemias
	Imunoglobulinas	Hipogamaglobulinemias
Inibidores	α_1-Antitripsina	Enfisema pulmonar e/ou cirrose
	Inibidor de C1 esterase	Edema angioneurótico
Medicamentos	Pseudocolinesterase	Paralisia prolongada após a exposição succinilcolina (Anectine)

Proteínas Anormais da Matriz

As proteínas anormais da matriz produzem erros inatos, como síndrome de Marfan

(fibrilina), osteogênese imperfeita (colágeno tipo I) (Capítulo 268), displasia espondiloepifisial (colágeno tipo II) e doença de Sachs (colágeno tipo III). Esses distúrbios são exemplos de erros inatos do metabolismo de classe 4 (Tabela 212-1). As enzimas envolvidas no processamento pós-translacional dessas proteínas podem, também, causar essas síndromes. Um exemplo é a síndrome de Ehlers-Danlos (Capítulo 268) tipo VI, na qual a deficiência de procolágeno lisil hidroxilase produz resíduos hidroxilados de lisil no colágeno. Os erros inatos das proteínas da matriz são exemplificados por distúrbios do metabolismo do colágeno. Sabe-se, atualmente, que mais de 20 genes diferentes dispersos em nove cromossomos codificam mais de 13 tipos diferentes de colágeno. As proteínas anormais de matriz, tais como fibrilina 1 na aorta, podem causar a sinalização aberrante do fator- β transformador de crescimento, inflamação e necrose medial cística consequente com dissecção aórtica.

Tratamento

Devido às doenças metabólicas consideradas neste capítulo terem causalidade comum por genes de grande efeito que rompem a homeostase normal, podemos considerar uma abordagem geral ao seu tratamento, conforme descrito na Tabela 212-9. O nível em que a terapia é administrada depende do nível de compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que produzem a doença e dos métodos de intervenção disponíveis.

Tabela 212-9

Abordagens para tratar erros inatos do metabolismo

Aconselhamento genético: terapia prospectiva
Diagnóstico, avaliação de risco para recorrência, transferência de informação, apoio para alocação de recursos, identificação de uma intervenção para parentes "em risco"
Alternativas reprodutivas
Contracepção, abstinência, inseminação artificial, fertilização *in vitro*, risco com ou sem monitoramento pré-natal
Engenharia ambiental
Prevenção de agentes agressores
Terapia ocupacional e de fala suplementar, e fisioterapia
Tratamento metabólico
Promover anabolismo
Limitar precursor de substrato tóxico
Desintoxicar através das vias metabólicas alternativas
Fornecer inibidor de *feedback*
Fornecer quantidades suprafisiológicas de precursores de vitaminas
Tratamento molecular
Fornecer expressão gênica e produção proteica
Fornecer o códon de parada através da leitura
Fornecer chaperona para proteína deformada
Reposição proteica e enzimática
Infundir enzima
Fornecer os fatores de coagulação e hormônios peptídicos
Transplantes
Transplantes de órgãos
Transplante de medula óssea
Transplante de células-tronco (adulto, hematopoética, embriônica e transferência nuclear)
Engenharia genética
Terapia genética somática
Inserção aleatória
Recombinação homóloga (sítio específico)
Terapia de linhagem genética

Aconselhamento Genético

O *aconselhamento genético* é um aspecto único e fundamental do manejo de doenças metabólicas hereditárias, sendo utilizado para todas as doenças hereditárias, mesmo naquelas cujos mecanismos ainda não são conhecidos e para os quais não há outro tratamento disponível. Os pacientes, seus pais e familiares, em geral, fazem perguntas como as seguintes: Por que essa doença ocorre? Essa doença se manifestará em mim ou em meus filhos? Pode ser curada ou prevenida? O aconselhamento genético tenta responder essas questões através de processos que envolvem probabilidades derivadas da análise de ascendência. Não se deve superenfatizar a importância da história familiar cuidadosa, diagnóstico clínico e prognóstico. É necessário um discriminante genético para outros membros da família antes de um aconselhamento genético formal. O discriminante genético pode ser no nível clínico, histológico, bioquímico ou molecular e deve definir se um determinado membro da família herdou ou não alelos mutantes ou alelos. A transferência de informações sobre a carga de fenótipos, as

variações de resultados clínicos, incluindo associações genótipo-fenótipo e os riscos de recorrência são componentes importantes do aconselhamento genético.

Engenharia Ambiental

A *engenharia ambiental* é a abordagem mais comumente utilizada para prevenir enfermidades em pacientes afetados por doença metabólica hereditária. Os fatores ambientais (ingestão nutricional, exposição a toxinas, sol, estresse, variação climática e terapia com fármacos) podem produzir o estado de doença em indivíduos que herdaram genes únicos ou suscetibilidade poligênica a um estresse ambiental específico. A triagem neonatal para deficiência de galactose 1-fosfato uridiltransferase identifica os recém-nascidos suscetíveis a acúmulo de galactose 1-fosfato, quando recebem leite humano ou de vaca. A restrição e a substituição de lactose por sacarose salvam as vidas de neonatos com galactosemia. Distúrbios farmacogenéticos exemplificam o tratamento simples de *evitar* quando a suscetibilidade genética é identificada. A saúde pode ser vista como uma contínua adaptação entre os genes e o ambiente. A engenharia ambiental é uma forma de terapia genética em que é identificada a suscetibilidade genética individual e o ambiente é alterado para oferecer boa saúde para os indivíduos com constituição genética única. A frequência das doenças causadas por suscetibilidade genética ao ambiente varia de rara até 100%. O *escorbuto* aparece em todos os seres humanos, a não ser que o ascorbato seja oferecido na dieta, uma vez que somos incapazes de converter ácido glicurônico em glicuronolactona e ascorbato. Os seres humanos e primatas perderam essa via metabólica durante a evolução. Por outro lado, os seres humanos geralmente podem sintetizar tetraidrobiopterina, um cofator em muitas reações da hidroxilase, incluindo a fenilalanina hidroxilase. Em algumas doenças raras (cerca de 1:500.000) que cursa com aumento de fenilalanina no sangue e neurodegeneração grave, a biopterina não é sintetizada. A tetra-hidrobiopterina pode ser fornecida para melhorar a diminuição desse produto a partir do bloqueio metabólico.

Terapia Medicamentosa

O *tratamento nutricional e a quimioprevenção* envolvem a correção do desequilíbrio metabólico e o retorno do paciente à homeostase por meio de manipulação da dieta e terapia com fármacos. Muitas das doenças mencionadas neste capítulo são acessíveis para várias abordagens terapêuticas concomitantes listadas na Tabela 212-9.

Por exemplo, nos distúrbios do ciclo de ureia, a ingestão proteica é limitada e o anabolismo é encorajado a reduzir o acúmulo de amônia a partir da ingestão proteica ou do catabolismo da massa corporal magra. A arginina é suplementada uma vez que o aminoácido é deficiente em decorrência da reação bloqueada e vias alternativas são induzidas para a excreção de nitrogênio. Através de uma enzima, a *N*-glicina-acilase, que forma adutos com ácido benzoico e glicina para produzir ácido hipúrico, que é excretado, eliminando, assim, uma molécula de nitrogênio. A fenilacetilglutamina transferase também é utilizada para fornecer fenilacetato para produzir e excretar duas moléculas de nitrogênio como fenilacetilglutamato. A acidúria orótica é causada por

mutações na enzima bifuncional, orotato fosforibosiltransferase-orotidina- 5′-monofosfato decarboxilase. O processo de doença, que inclui anemia grave e imunodeficiência, é causado por um produto final deficiente, a uridina, e faz-se a reposição com uridina na dose de 100 a 200 mg/kg/dia até 1 g, 3 vezes ao dia (por via oral). A inibição por *feedback* da produção do hormônio adrenocorticotrópico pituitário é importante para tratar a hipertrofia adrenal congênita com reposição de hidrocortisona para prevenir a virilização decorrente do excesso de produção da testosterona.

Os distúrbios dependentes de vitamina requerem quantidades suprafisiológicas de uma vitamina específica como precursor de um cofator ativo necessário para a função holoenzimática. Muitos distúrbios metabólicos dependentes de vitamina são conhecidos e incluem homocistinúria dependente de piridoxina (vitamina B_6) (Capítulo 216) e síndrome de Ehlers-Danlos dependente de vitamina C tipo VI (Capítulo 268). Na homocistinúria dependente de vitamina B_6, a cistationina β-sintase mutante é estabilizada pela degradação biológica, quando saturada com fosfato de piridoxal. Outros incluem a acidúria metilmalônica dependente de vitamina B_{12} – doença do xarope de bordo dependente de tiamina, deficiência múltipla de carboxilase dependente de biotina e hiperfenilalaninemia dependente de biopterina. Algumas reações metabólicas bloqueadas podem ser aumentadas com a indução da transcrição de seu gene. O fenobarbital e vários outros fármacos induzem a expressão genética da uridina difosfato glicuronil transferase, reduzindo, na síndrome de Gilbert, o acúmulo de bilirrubina não conjugada (Capítulo 149). Na tirosinemia tipo I, o agente NTBC bloqueia a via catabólica pela qual a tirosina produz a succinilacetona quando o fumarilacetoacetato hidrolase está ausente ou diminuído, e previne com sucesso a disfunção hepática e a renal.

Se uma específica proteína ou enzima foi purificada e produzida para funcionar em seu órgão específico ou organela subcelular, ela pode ser utilizada para tratar uma doença metabólica hereditária. Um bom exemplo é a glicocerebrosidase, uma enzima que está diminuída na doença de Gaucher (Capítulo 215). Essa enzima foi purificada em grandes quantidades a partir da placenta e de células recombinantes de mamíferos. A enzima secretada foi projetada bioquimicamente para conter o sítio de reconhecimento da manose para captação celular pelos macrófagos dentro dos compartimentos lisossomais. A enzima de reposição tem sido utilizada com êxito na prevenção e reversão do hiperesplenismo, da pancitopenia e das manifestações ósseas na doença de Gaucher tipo I (Capítulo 215). Atualmente muitas proteínas são feitas através de técnicas recombinantes para tratar algumas doenças metabólicas. As enzimas atualmente incluem a glucocerebrosidase, o fator VIII para a hemofilia tipo A, hormônio de crescimento para a deficiência de hormônio do crescimento, α-galactosidase para doença de Fabry, iduronidase para a síndrome de Hurler-Scheie e maltase ácida para a doença de Pompe. Várias outras proteínas produzidas através de técnicas rcombinates incluem a 1-desamino-8-D-arginina vasopressina para diabetes insípido ligado ao X e α_1-antitripsina recombinante para inativação de metionina 385

para o tratamento da deficiência de α_1-antitripsina. Algumas enzimas, como a adenosina desaminase, foram modificadas com polietilenoglicol para reduzir a imunogenicidade e prolongar sua meia-vida biológica no sangue. É usada para tratar imunodeficiência combinada grave. A quimioprevenção está sendo desenvolvida para cânceres hereditários. Inibidores da ciclo-oxigenase-2 podem prevenir a progressão de pólipos no cólon para adenocarcinoma, e os inibidores dos receptores de estrógeno podem melhorar algumas formas de câncer de mama.

O tratamento com chaperonas e terapia de redução de substrato representam novas abordagens para distúrbios lisossômicos no qual o acúmulo de substrato no cérebro não pode ser reduzido pela terapia intravenosa de enzimas em grandes volumes, os quais não atravessam a barreira hematoencefálica. As pequenas moléculas, que inibem a ceramida glicosiltransferase, reduzem a taxa de acúmulo de glucosilceramida na doença de Gaucher tipos II e III, assim como glicoesfingolipídeos que se acumulam no cérebro de pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C (Capítulo 215). A rodamina B inibe o acúmulo de glucosaminaglicanos na mucopolissacaridose. As chaperonas são utilizadas para proteger as enzimas deformadas que, de outra forma, serão destruídas antes de atingir seu compartimento lisossomal. Os análogos estruturais de substratos para a α-galactosidase geneticamente deformada (doença de Fabry) (Capítulo 215) estão em estudos randomizados como chaperonas somente para mutações missense. Estudos avançados estão em andamento com o tratamento com "moléculas através da leitura" para as mutações que produzem códons de parada (*stop codon*). Por exemplo, a gentamicina irá "ler" os códons de parada nos genes de *CFTR* (fibrose cística) e distrofina (distrofia muscular de Duchenne).

Terapia Cirúrgica

A *intervenção cirúrgica* pode ser um adjuvante útil para o tratamento de distúrbios hereditários. A estabilização das vértebras cervicais hipoplásicas pode prevenir quadriparesia ou a morte em uma variedade de condrodisplasias e mucopolissacaridoses acompanhadas de hipoplasia do processo odontoide ou de instabilidade atlantoaxial. Na síndrome de Marfan (Capítulo 268), a cuidadosa monitoração do diâmetro da raiz aórtica com remoção cirúrgica da aorta e prótese pode prevenir a dissecção aórtica letal. A terapia com losartana pode impedir a resposta inflamatória a fibrilina mutante e mitigar a necessidade dessa cirurgia. A avaliação de pólipos e a colectomia precoce podem prevenir adenocarcinomas disseminados em famílias com formas autossômicas dominantes de polipose colônica familiar. O diagnóstico molecular de mutações do gene *APC* ajuda a identificar os membros familiares de risco e a tranquilizar os membros que não herdaram os alelos mutantes. A prevenção do câncer hereditário por meio de vigilância e excisão cirúrgica precoce é a terapêutica para o carcinoma medular da tireoide, tumor de Wilms e neurofibromas de von Recklinghausen. Outros exemplos do benefício da cirurgia preventiva para erros inatos incluem esplenectomia para anemias hemolíticas associadas a esferocitose, piloroplastia para estenose pilórica e mastectomia e ooforectomia para pacientes com mutações de *BRCA1* e *BRCA2*.

Transplante

O transplante de órgãos (Capítulo 48) é usado para distúrbios metabólicos letais e sem outra terapia disponível pode salvar vidas. O transplante de fígado é uma opção no tratamento a longo prazo para pacientes com defeitos do ciclo da ureia. As células-tronco do sangue do cordão umbilical (Capítulo 181) estão sendo usadas para tratar doenças neurodegenerativas na infância. Células embriônicas clonadas ou células-tronco que ainda não foram expostas aos antígenos adultos e medula óssea adulta são agentes terapêuticos promissores. As células-tronco adultas de órgãos diferenciados estão se mostrando úteis na melhoria da função miocárdica após insuficiência cardíaca por infarto.

Vários princípios são necessários para o sucesso do tratamento de uma doença metabólica por transplante de órgãos: (1) a enzima normal, a proteína ou a função deve ser fornecida pelo órgão transplantado ou celulas-tronco adultas; (2) a patogênese deve ser entendida para decidir se o órgão afetado deve ser removido; e (3) o hospedeiro deve ser imunologicamente tolerante ao produto genético a ser introduzido, além do órgão transplantado em si. Esses princípios são particularmente relevantes quando se utiliza o transplante de medula óssea. Neste último caso, as células-tronco normais do doador diferenciam-se e produzem suas enzimas para o sistema reticuloendotelial do receptor. As doenças associadas ao acúmulo de produtos no sistema nervoso central ainda não melhoraram com o transplante de medula óssea, embora haja redução do seu acúmulo nos ossos, fígado e baço. Em um grupo de doenças metabólicas, o transplante de células-tronco da medula óssea é realizado para prevenir leucemia causada por síndromes hereditárias associadas ao reparo defeituoso do DNA, como na anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia. Transplantes de fígado e de rim podem reverter retardos de crescimento e desenvolvimento na glicogenose tipo I, cistinose, porfiria intermitente aguda, tirosinemia tipo I, doença de Fabry, oxalose e doenças de depósito lisossomal sem comprometimento neurológico. O transplante de pulmão tem sido bem-sucedido na fibrose cística e deficiência de α_1-antitripsina, enquanto o transplante aórtico profilático tem prevenido a dissecção da aorta em pacientes com síndrome de Marfan.

Terapia Genética Somática

A terapia gênica des células somáticas (Capítulo 43) para tratar pacientes com doenças genéticas ainda está em estudos. Vários laboratórios em todo o mundo estão planejando ativamente estratégias para que o DNA exógeno seja incorporado ao DNA genômico de órgãos específicos a fim de produzir a função de um gene faltante e seu produto proteico. A terapia genética com célula somática para muitas doenças metabólicas hereditárias continua a ser um objetivo do futuro e aguarda um vetor não tóxico e estável para transferir os genes normalmente transcritos.

Leituras sugeridas

Blau, N., van Spronsen, F. J., Levy, H. L. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010; 376:1417–1427. *Revisão da dieta, terapia tetra-*

hidrobiopterina e possíveis tratamentos futuros.

GeneTests and GeneClinics. http://www.genetests.org/cgi-bin. Acessado em 30 de novembro de 2010. *Este website recém-criado oferece informações atualizadas para os médicos e pesquisadores sobre a disponibilidade de testes e análises de diagnóstico e intervenção para muitas doenças metabólicas hereditárias.*

National Center for Biotechnology. http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim. *O banco de dados pode ser pesquisado por nome de doença e contém informações atualizadas sobre a história, bioquímica e da biologia molecular de todas as doenças hereditárias causadas por mutações em genes individuais.*

Society for Inherited Metabolic Disorders. http://www.simd.org. Acessado em 30 de novembro de 2010. *Este site faz ligação para uma coleção internacional de sites que lidam com as diretrizes de diagnóstico e de tratamento de doenças metabólicas hereditárias. Inclui grupos de apoio aos doentes.*

213

Distúrbios do metabolismo lípidico

Clay F. Semenkovich

Apesar do considerável progresso, a morbidade e a mortalidade decorrentes de doenças vasculares são substanciais e provavelmente aumentarão, em razão de doenças epidêmicas associadas a lipídios, como a obesidade e o diabetes, assim como dos hábitos exportados do Ocidente para o mundo em desenvolvimento. Mediadores recém-descobertos do metabolismo dos lipídios continuam a oferecer uma nova percepção sobre os mecanismos causadores de níveis alterados de colesterol e triglicerídeos, que estão entre os problemas mais comuns encontrados pelos médicos em sua prática profissional.

Componentes do transporte de lipídios

Colesterol e triglicerídeos

O colesterol é um constituinte fundamental das membranas das células eucarióticas e o precursor da síntese de hormônios esteroides, como cortisol, vitamina D, progestinas, estradiol e testosterona. Os triglicerídeos transportam os ácidos graxos, nutrientes que são utilizados preferencialmente pelo tecido muscular e são especialmente importantes como fonte de energia no estado de jejum. O sistema de transporte de lipídios evoluiu para transportar as gorduras de um local para outro por meio de um ambiente aquoso, pois tanto o colesterol quanto os triglicerídeos são essencialmente insolúveis em água.

Lipoproteínas

O colesterol e os triglicerídeos são transportados em lipoproteínas (Tabela 213-1), partículas esféricas cujo tamanho e composição diferem dependendo de seu lugar de origem. Cada partícula é composta de um núcleo central que consiste em ésteres de colesterol (o produto de uma reação de esterificação entre a molécula de colesterol polar e um ácido graxo) e triglicerídeos, ambos compostos não polares. Colesterol livre, fosfolipídios e apolipoproteínas são encontrados na superfície da partícula.

Tabela 213-1

Características de lipoproteínas

LIPOPROTEÍNA	CONTEÚDO DE APOLIPOPROTEÍNA	LIPÍDIOS PRINCIPAIS	TAMANHO (NM DE DIÂMETRO)	DENSIDADE (g/mL)
Quilomícrons, resíduos de quilomícrons	Apo B48, apo E, apo AI, apo AII, apo AIV, apo CII, apo CIII	Triglicerídeos da dieta	80-500	<1,006
VLDL	Apo B100, apo E, apo CII, apo CIII	Triglicerídeos do fígado	30-80	<1,006
IDL	Apo B100, apo E	Ésteres de colesteril, triglicerídeos	25-35	1,006-1,019
LDL	Apo B100	Ésteres de colesteril	18-25	1,019-1,063
HDL	Apo AI, apo AII, apo AV	Ésteres de colesteril, fosfolipídios	5-12	1,063-1,210
Lp (a)	Apo B100, apo(a)	Ésteres de colesteril	~30	1,055-1,085

Apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidade; IDL = lipoproteína de densidade intermediária; LDL = lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = lipoproteína (a); VLDL = lipoproteínas de densidade muito baixa.

Os quilomícrons e seus resíduos são as maiores lipoproteínas. Produzidas pelo intestino, essas partículas contêm gorduras que são absorvidas da dieta. Seu tempo de permanência na circulação após uma refeição é curto, da ordem de minutos, em pessoas saudáveis. Os quilomícrons são grandes e leves, ou seja, sua densidade é baixa. Em razão das gorduras flutuarem em água, as partículas com alto conteúdo de gordura e baixo teor de proteína apresentam densidade mais baixa. A lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) é uma partícula rica em triglicerídeos produzida pelo fígado. A remoção de triglicerídeos da VLDL converte essa partícula em lipoproteína de densidade intermediária (IDL), que subsequentemente é metabolizada para produzir lipoproteína de baixa densidade (LDL, popularmente conhecida como “mau colesterol”). Uma modificação covalente da apolipoproteína (apo) da LDL, a apo B100, resulta na formação de lipoproteína (a). A lipoproteína de alta densidade (HDL, ou “bom colesterol”) forma-se no sangue como subproduto do metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e da aquisição de colesterol esterificado a partir de tecidos periféricos.

Apolipoproteínas

As apolipoproteínas são moléculas anfipáticas capazes de interagir com os lipídios do núcleo da lipoproteína e com o ambiente aquoso do plasma. Funcionam como chaves bioquímicas, permitindo o acesso de partículas de lipoproteína a locais específicos para distribuição, aceitação ou modificação de lipídios. As principais apolipoproteínas, sua localização no cromossomo com os números de acesso da sequência e funções são apresentados na Tabela 213-2. As medidas séricas das apolipoproteínas podem ter utilidade clínica. Por exemplo, níveis elevados de apo B e reduzidos de apo AI estão associados à doença vascular. A apo B48, específica para partículas intestinais, tem seu

nome derivado do fato de terem cerca de 48% do tamanho da apo B100. A apo B100 e a apo B48 são produtos do mesmo gene, sendo a B48 resultante da introdução pós-transcricional de um códon de interrupção prematura na apo B do RNA (ácido ribonucleico) mensageiro pela apobec1, uma citidina desaminase. As variantes genéticas nas apolipoproteínas podem ser associadas a síndromes clínicas bem definidas.

Tabela 213-2

Apolipoproteínas maiores

APOLIPOPROTEÍNA	LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA, IDENTIFICAÇÃO DE SEQUÊNCIA GENBANK	FUNÇÕES
Apo B100	2p24-p23, M14162	Componente estrutural de lipoproteínas aterogênicas (VLDL, IDL, LDL), secreção de VLDL, ligante para o receptor de LDL, níveis elevados associados à doença vascular
Apo B48	O mesmo que a apo B100	A secreção de quilomícron pelo intestino
Apo E	19q13.31, K00396	Ligante para a ligação de partículas ricas em triglicerídeos para o receptor de LDL e LRP, as funções potenciais na doença de Alzheimer e lesão neuronal
Apo AI	11q23-q24, X02162	Componente estrutural da HDL, ativa a LCAT, níveis elevados associados à proteção contra a doença vascular
Apo AII	1q21-Q23, NM_001643	Genética e bioquimicamente associada à hiperlipidemia familiar combinada
Apo AIV	11q23-qter, NM_000482	Função potencial na regulação da ingestão de alimentos
Apo AV	11q23, AF202889	Necessário para a lipólise normal de lipoproteínas ricas em triglicerídeos
Apo CII	19q13.2, X00568	Ativador de LPL
Apo CIII	11q23-qter, X01388	Inibidor da LPL
Apo (a)	6q26-q27, X06290	Ligação covalente com a apo B100 forma Lp (a) e processa partícula resistente à absorção pelo receptor de LDL

Apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidade; IDL = lipoproteína de densidade intermediária; LCAT = lecitina-colesterol aciltransferase; LDL = lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = lipoproteína (a); LPL = lipase lipoproteica; LRP = proteína relacionada com receptor LDL; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

Receptores e Proteínas

Vários receptores e proteínas necessários ao transporte lipídico normal estão listados na Tabela 213-3.

Tabela 213-3

Receptores importantes e proteínas no transporte lipídico

PROTEÍNA	LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA, IDENTIFICAÇÃO DE SEQUÊNCIA GENBANK	FUNÇÕES
Receptor de LDL	19p13.3, AY114155	Depuração da apo B100 e lipoproteínas que contêm Apo E, atividade aumentada pelas estatinas, a deficiência causa hipercolesterolemia familiar
Proteína relacionada ao receptor de LDL (LRP)	12q13-Q14, NM_000014	Depuração de lipoproteínas que contêm Apo E
Receptor scavenger B1 (SR-B1)	12q24.32, Z22555	Receptor de HDL
Lipase lipoproteica (LPL)	8p22, NM_000237	Limitação de taxa de metabolismo de triglicerídeos, a deficiência causa a síndrome de quilomicronemia
Lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT)	16q22.1, NM_000229	Esterifica o colesterol de HDL para aumentar os níveis de HDL colesterol, a deficiência diminui os níveis de HDL
Proteína de transferência de colesteril éster (CETP)	16q13, NM_000078	Troca colesteril éster no HDL por triglicerídeos em lipoproteínas que contêm apo B, a deficiência aumenta os níveis de HDL
ABCA1	9q31, AJ12376	Transfere o colesterol nos tecidos para as partículas nascentes de HDL, a deficiência causa doença de Tangier
PCSK9	1p32.3, NC_000001.10	Degrada o receptor de LDL, a deficiência diminui os níveis de LDL

ABCA1 = transportador de ligação de ATP A1; apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; PCSK9 = pró-proteína convertase subtilisina/Kexina tipo 9.

Receptor da Lipoproteína de Baixa Densidade

O receptor de LDL é mediador da remoção de LDL assim como de algumas partículas de VLDL e IDL pela ligação de apo B100 e apo E. O local mais importante de expressão dos receptores LDL é o fígado, no qual sua regulação é mediada por proteínas ligadoras de elementos reguladores do esterol (SREBP, *sterol regulatory element binding proteins*). As SREBP são encontradas em formas inativas no retículo endoplasmático (RE). Quando os níveis de colesterol celular se elevam após a liberação do colesterol pelo receptor de LDL, o conteúdo aumentado de esterol do RE produz a ligação do colesterol na Scap, uma proteína que promove a migração das SREBP do RE para o complexo de Golgi. No complexo de Golgi, as SREBP sofrem conversão proteolítica tornando-se formas ativas que se deslocam para o núcleo e estimulam a expressão dos genes envolvidos na síntese do colesterol. A ligação do colesterol à proteína Scap induz uma alteração na conformação, o que provoca sua ligação às Insigs, proteínas-âncora do RE. Entretanto, quando os níveis intracelulares do colesterol estão altos, o complexo Scap/SREBP não é processado, e a síntese do colesterol é interrompida. Quando os níveis de colesterol estão

baixos, Scap é liberada das Insigs, o complexo Scap/SREBP move-se para o complexo de Golgi, as SREBP convertem-se em formas ativas, e os genes importantes para a síntese e aquisição do colesterol (como o receptor LDL) são transcritos. As estatinas reduzem efetivamente o colesterol. Elas inibem a 3-hidróxi-3-metilgutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima que limita a velocidade da síntese do colesterol. Os níveis de colesterol caem, a proteína Scap fica livre para conduzir as SREBP à ativação, uma SREBP ativa estimula a transcrição do gene receptor de LDL, e níveis aumentados do receptor de LDL na superfície do hepatócito ligam-se e removem as partículas de LDL da circulação.

Proteína Relacionada com o Receptor da Lipoproteína de Baixa Densidade

A proteína relacionada com o receptor de LDL (LRP), também chamada de receptor dos resíduos de quilomícron, participa da remoção das lipoproteínas derivadas do intestino pela interação com a apo E. Os resíduos de quilomícron contêm apo B48, que está ausente no domínio ligador do receptor de LDL, mas essas partículas também são eliminadas pelo receptor de LDL por meio de ligação de apo E.

Receptor do “Varredor” B1

O receptor do “varredor” B1 (SR-B1) é uma proteína expressa no fígado que liga HDL. Ao contrário do receptor de LDL que faz a endocitose das partículas de LDL, o SR-B1 aparentemente não internaliza as partículas de HDL, mas, em vez disso, facilita a transferência de colesteril éster de HDL para o fígado. Sua manipulação genética em camundongos levantou questões clinicamente importantes relativas ao significado dos níveis elevados de HDL. A inativação de SR-B1 eleva os níveis de colesterol HDL, mas promove aterosclerose, presumivelmente em razão de interrupção do transporte de colesterol das células periféricas, nas quais pode causar doença, para o fígado, no qual é excretado. Esses resultados sugerem que não é o nível de HDL por si, mas o fluxo de colesterol através da HDL que confere proteção contra doença vascular.

Lipoproteína Lipase

A lipase lipoproteica (LPL) é um limitador de velocidade do metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, sendo exigidas para a geração das partículas de HDL, porque a HDL está ausente em camundongos deficientes em LDL. Portanto, a atividade deficiente de LPL oferece uma explicação fisiológica para a associação comum entre altos níveis de triglicerídeos e baixo HDL-colesterol.

Lecitina-Colesterol Aciltransferase

Outra proteína importante no metabolismo de HDL é a lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT). A LCAT está associada à HDL na circulação, na qual ela esterifica o colesterol livre para formar colesteril ésteres que são facilmente armazenados no núcleo apolar da lipoproteína. A deficiência de LCAT, um distúrbio raro, caracteriza-se por HDL baixa, assim como por anemia e insuficiência renal, características clínicas provavelmente

relacionadas com a interrupção da função da membrana normal pelo acúmulo de quantidades excessivas de colesterol não esterificado.

Proteína de Transferência de Colesteril Éster

A proteína de transferência de colesteril éster (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*) troca uma molécula de colesteril éster na HDL por uma molécula de triglicerídeo nas partículas que contêm apo B, como a VLDL. A partícula resultante de VLDL é um triglicerídeo enriquecido, que aumenta seu *clearance* (especialmente por meio de uma enzima relacionada com a LPL, lipase hepática) e diminui a HDL. A inibição da atividade de CETP aumenta os níveis de HDL.

Transportador de Ligação de ATP A1

O transportador de ligação de ATP A1 (ABCA1) é uma proteína de membrana celular que medeia a transferência de colesterol e fosfolipídeos das células até a apo AI pobre em lipídio, um processo que promove a formação de HDL. O ABCA1 no fígado contribui para a gênese de HDL, e a superexpressão de ABCA1 em macrófagos pode diminuir a aterosclerose. A deficiência de ABCA1 heterozigótica é responsável pelos baixos níveis de HDL-colesterol isolados que ocorrem em alguns membros de certas famílias (também conhecidas como hipoalfalipoproteinemia familiar baseada em um termo antigo para HDL). Homozigotos raros para mutações ABCA1 possuem a doença de Tangier, caracterizada por acúmulo de colesteril ésteres nos macrófagos, resultando em características distintivas que englobam tonsilas de cor alaranjado-amarelada, neuropatia e hepatoesplenomegalia. A HDL encontra-se muito baixa ou está ausente. A aterosclerose provavelmente está aumentada nesses pacientes, mas sua extensão pode ser moderada pelos níveis baixos concomitantes de LDL.

Pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9

A pró-proteína convertase subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9) é uma enzima secretada que promove a degradação do receptor de LDL. A sua superexpressão diminui o receptor de LDL, resultando em hiperlipidemia. A deficiência de PCSK9 em seres humanos está associada a níveis baixos de LDL e menos aterosclerose. Prevê-se que a inibição farmacológica de PCSK9 tenha efeitos semelhantes.

Metabolismo exógeno dos lipídios

Os produtos de origem animal que contêm colesterol e triglicerídeos são consumidos regularmente pela maioria das pessoas. As gorduras dietéticas são então degradadas no intestino para liberar colesterol e ácidos graxos, que são transportados através das membranas celulares para dentro do enterócito. Ali, eles são reesterificados em colesteril éster e triglicerídeos e, em seguida, acondicionados em apo B48. Estas partículas ganham acesso ao plasma através do ducto torácico e adquirem outras apolipoproteínas, em parte, pela transferência do HDL. Estes quilomícrons maduros circulam para os tecidos

periféricos. A LPL, ligada ao endotélio capilar em tecidos como tecido adiposo e muscular, é ativada pela apo CII nos quilomícrons, sendo liberados ácidos graxos hidrolisados a partir de triglicerídeos, pela LPL, os quais são transportados para dentro do tecido adiposo para armazenamento, ou do músculo para energia. Este processo também requer apo AV, uma apolipoproteína transportada de HDL que parece facilitar a interação entre LPL e lipoproteínas ricas em triglicerídeos, bem como a proteína de ligação à lipoproteína de alta densidade ancorada por glicosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1), uma proteína recentemente descoberta, que forma uma plataforma para o metabolismo de triglicerídeos no endotélio.

A hidrólise progressiva de triglicerídeos converte quilomícrons em resíduos de quilomícrons, que são relativamente ricos em colesteril ésteres. Os resíduos de quilomícrons são removidos no fígado pela espécie que liga apo E, LRP, o receptor de LDL e glicosaminoglicanos da superfície celular. Os quilomícrons são grandes, sendo improvável que contribuam para a aterosclerose. Os resíduos de quilomícrons são ricos em colesteril ésteres, o principal componente lipídico da lesão aterosclerótica, e pequenos o suficiente para entrar no espaço endotelial, no qual são captados pelos macrófagos. Os resíduos são aterogênicos, o que é compatível com a noção de que a progressão das lesões ateroscleróticas pode ocorrer em estado pós-prandial, uma contribuição potencial para a morbidade que não é avaliada pelas práticas atuais, que focam na mensuração das lipoproteínas em jejum.

Os quilomícrons não são solúveis. Sua presença causa a aparência de “sopa de tomate” ao sangue retirado após uma refeição gordurosa. Por serem principalmente triglicerídeos, flutuam no alto do soro que é refrigerado durante uma noite, deixando uma camada de “creme” no alto da amostra. A detecção de quilomícrons no soro de jejum possui relevância clínica, pois indica um risco para pancreatite e outros elementos da síndrome de quilomicronemia.

Metabolismo endógeno dos lipídios

As gorduras depositadas no fígado são também metabolizadas em espécies de componentes lipídicos, reesterificadas como colesteril éster e triglicerídeos, e armazenadas em hepatócitos ou exportadas como lipoproteínas (Fig. 213-1). O fígado produz a lipoproteína rica em triglicerídeo, lipoproteína VLDL. Sua taxa de produção parece depender da disponibilidade de triglicerídeos. A apo B100 é a principal apolipoproteína de VLDL, mas sob condições normais a regulação do gene da apo B aparentemente não tem papel apreciável no controle da síntese de VLDL. A produção da proteína apo B100 depende da sua estabilização cotranslacional. Quando a mensagem é traduzida em proteína, a presença de triglicerídeos estabiliza o peptídeo e permite a contínua adição de aminoácidos. Na ausência de triglicerídeos, a molécula apo B é degradada. A transferência de triglicerídeos para o peptídeo apo B em crescimento é mediada pela proteína de transferência microssomal (MTP, *microsomal transfer protein*). As mutações na MTP causam abetalipoproteinemia, uma doença rara, caracterizada pela ausência de apo B circulante. Na ausência de apo B, o metabolismo de vitaminas

lipossolúveis (normalmente carreadas nas lipoproteínas) sofre ruptura e os pacientes com abetalipoproteinemia passam a ter defeitos de múltiplos sistemas, entre os quais disfunção neurológica e retinopatia presumivelmente que são causadas por deficiência das vitaminas E e A. As drogas que interferem na função da MTP reduzem lipídios, mas não surpreende o fato de causarem acúmulo de triglicerídeos no fígado. O gene da apo B é normal nos pacientes com abetalipoproteinemia. As mutações no gene de apo B causam outra condição conhecida como hipobetalipoproteinemia, causada por formas curtas da proteína apo B. Os sujeitos com hipobetalipoproteinemia têm níveis muito baixos, porém presentes, de lipídios circulantes e parecem ser saudáveis.

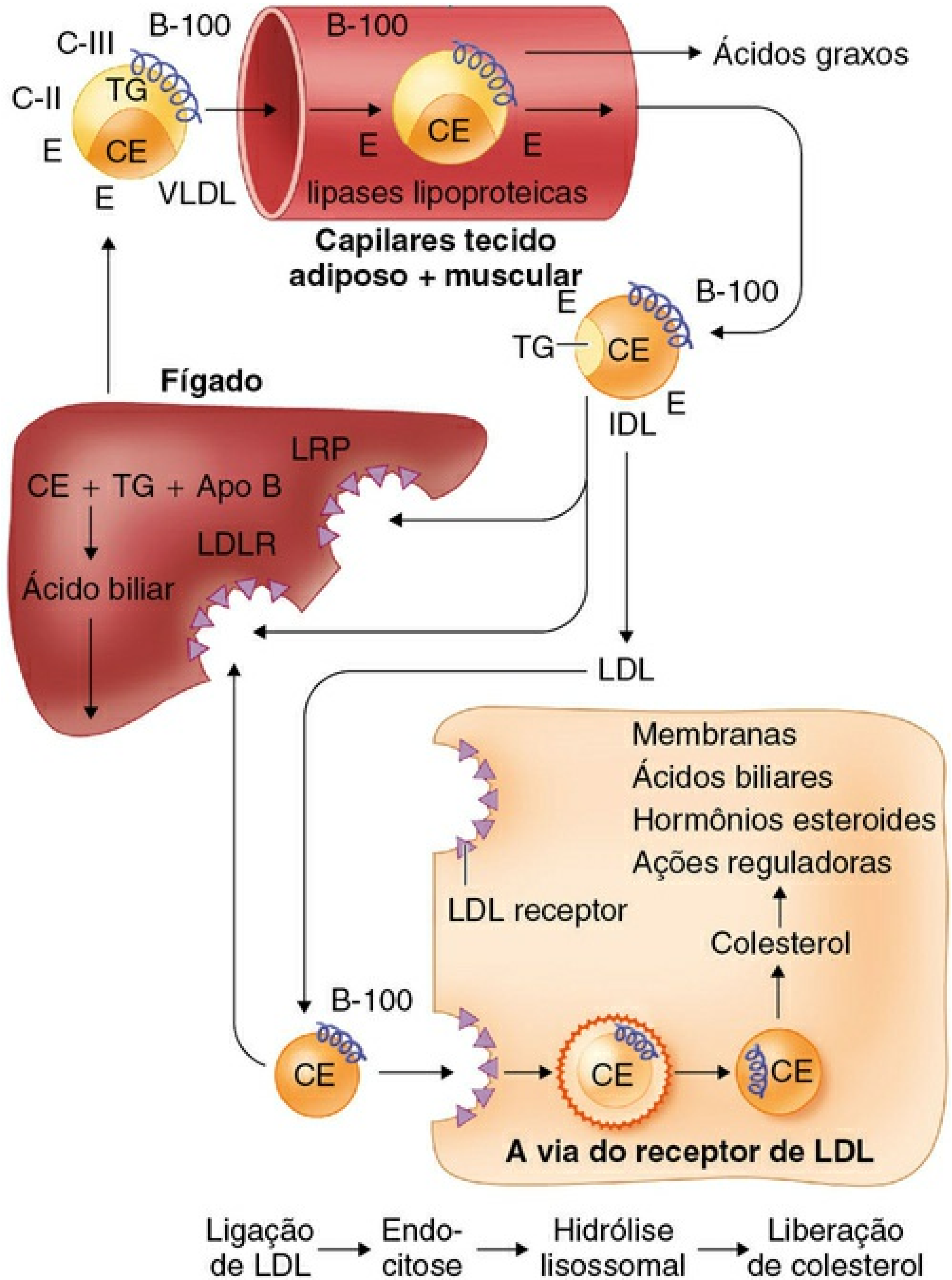

FIGURA 213-1 Metabolismo endógeno dos lipídios.
No fígado, os triglicerídeos (TG), ésteres de colesterol (EC) e apolipoproteína B100 são empacotados como partículas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). TGs são hidrolisados pela lipase lipoproteica para gerar lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), que é metabolizada para gerar lipoproteína de baixa densidade (LDL). Esta partícula pode ser removida pelo fígado ou por células periféricas. O LDL colesterol regula vários processos e pode ser usado para a síntese de ácidos biliares, hormônios esteroides e membranas celulares. LDLR = receptor de lipoproteína de baixa densidade.

O VLDL nascente que contém uma molécula apo B100 por partícula é secretado no plasma, no qual adquire apo E e apo CIII. Em um processo análogo ao ocorrido com os quilomícrons, a apo CII na VLDL ativa a LDL, e os ácidos graxos hidrolisados a partir de triglicerídeos pela LPL são liberados em leitos capilares e transportados aos tecidos. Com a contínua hidrólise e perda tanto de fosfolipídios como de apolipoproteínas para a HDL, a VLDL converte- se em IDL, uma partícula rica em colesteril éster com um complemento de apolipoproteína somente de apo B e apo E. Acredita-se que essas partículas, tal como os restos de quilomícrons, possuam um alto potencial aterogênico. Ao contrário dos

restos de quilomícrons, as IDL são incluídas nos esquemas atuais de tratamento, tendo em vista que os níveis relatados de colesterol LDL pela maioria dos laboratórios clínicos incluem IDL. A IDL pode ser captada tanto pelo receptor de LRP como de LDL no fígado. Na presença de uma molécula apo E normal, as IDLs são convertidas em LDL, com uma molécula de apo B100 por partícula e um colesteril éster essencialmente sem triglicerídeos. Cerca de 75% das LDLs são removidas do plasma pela via do receptor de LDL e este ocorre em sua maior parte no fígado. A captação de LDL resulta na migração das partículas de LDL para os lisossomos, nos quais o colesterol é liberado para (dependendo do tipo celular) uma localização na membrana plasmática, síntese de ácido biliar, síntese de hormônio esteroide e interação com Scap para o controle da ativação de SREBP. Uma parte mínima de LDL entra no espaço subendotelial da parede vascular, no qual sua modificação pela oxidação ou outros processos promove sua captação pelos macrófagos nas lesões ateroscleróticas.

Em sua maioria, as partículas de VLDL são grandes e não se acredita que provoquem doença vascular. Entretanto, algumas partículas pequenas de VLDL, assim como de IDL e LDL, são aterogênicas. Como a maior parte da VLDL constitui-se de triglicerídeos, os pacientes com níveis elevados de triglicerídeos em jejum apresentam, em sua maioria, números elevados de partículas de VLDL ou maior conteúdo de triglicerídeos em cada VLDL. O LDL tem uma meia-vida plasmática de dois a cinco dias. A detecção de níveis elevados de colesterol em jejum em geral reflete a presença de números maiores de partículas de LDL ou de colesteril éster em cada LDL. A LDL também existe em vários tamanhos. A LDL densa pequena tende a ocorrer no ambiente de hipertrigliceridemia concomitante. Acredita-se que esse tipo de lipoproteína tenha um potencial aterogênico maior que a espécie de LDL maior, talvez em razão de acesso fácil à parede vascular e maior suscetibilidade à modificação oxidativa. O tamanho e o número da partícula de lipoproteína podem ser quantificados pelas técnicas de ressonância magnética nuclear, mas não está claro se esses dados proporcionam vantagens diagnósticas, além da determinação do colesterol total, triglicerídeos, LDL-colesterol e HDL-colesterol.

Transporte reverso de colesterol e o metabolismo da lipoproteína de alta densidade

O metabolismo lipídico é dinâmico. Ao mesmo tempo em que as lipoproteínas vão sendo processadas para modificar seus lipídios apolares, as partículas estão interagindo entre si, trocando materiais de superfície, apolipoproteínas e lipídios apolares. A HDL é um importante reservatório para que os componentes sejam expulsos durante o metabolismo de outras lipoproteínas, assim como para o descarte de lipídios pelas células. A HDL embrionária é gerada pelo fígado e pelo intestino como um disco fosfolipídico que contém apo AI e apo AII. Ela aceita o colesterol não esterificado (livre) (CNE na Fig. 213-2), e os fosfolipídios saem das células. Esse colesterol não esterificado é convertido em colesteril éster pela ação de LCAT e armazenado no centro do disco, permitindo que se torne uma partícula esférica. A partícula é ainda modificada como uma consequência da ação da LPL em triglicerídeos nas lipoproteínas que contêm apo B. À medida que os

triglicerídeos centrais do VLDL são metabolizados, a partícula colapsa, deixando restos lipídicos de superfície (fosfolipídio na forma de lecitina e colesterol não esterificado) e apolipoproteínas em excesso, tais como apo CII, apo CIII e apo E, que são transferidos para a HDL. A LCAT mais uma vez esterifica o colesterol para aumentar o conteúdo do colesteril éster na HDL.

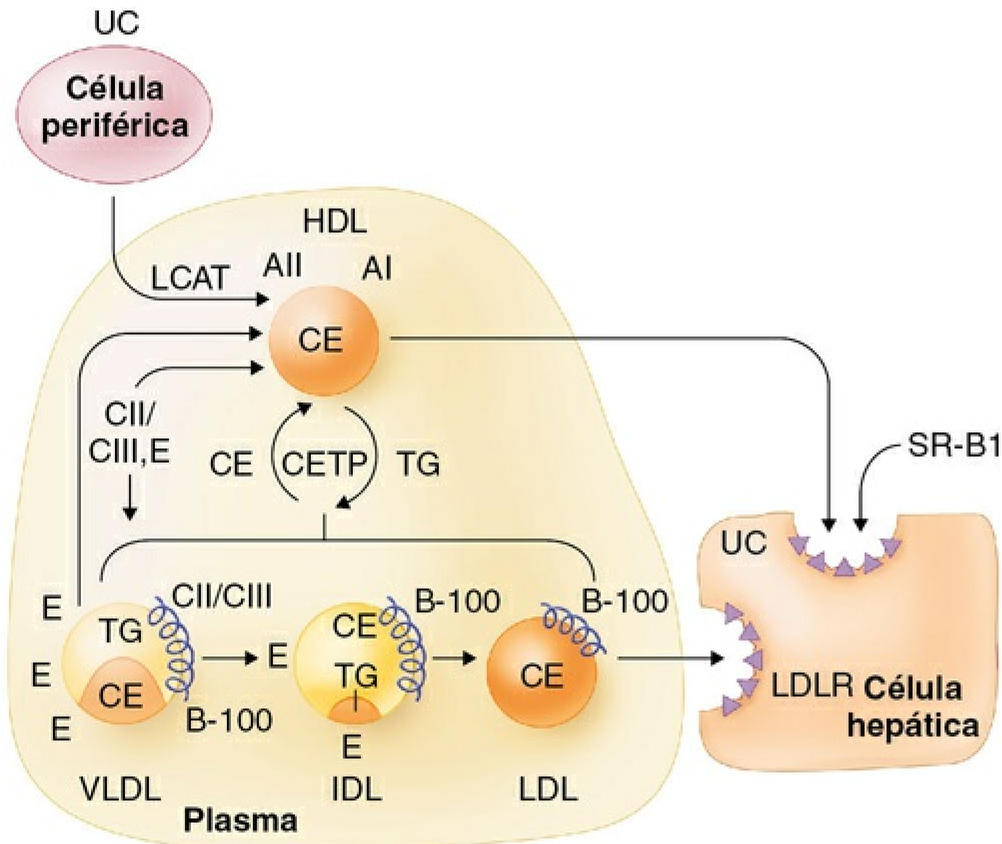

FIGURA 213-2 Transporte reverso de colesterol e o metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL).
O colesterol não esterificado (CNE) em células periféricas pode ser transferido para o HDL e esterificado pela lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT). Este éster de colesterol (EC) no HDL pode ser transferido para o fígado diretamente através do receptor *scavenger* (eliminador) B1 (SR-B1). Alternativamente, ele pode ser transferido para lipoproteínas que contêm a apolipoproteína B100 em troca de triglicerídeos (TG) através da ação da proteína de transferência de ésteres de colesteril (CETP). IDL = lipoproteína de densidade intermediária; LDL = lipoproteína de baixa densidade; LDLR =receptor de lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

O transporte reverso do colesterol é o processo benéfico pelo qual o colesterol presente nas células periféricas, como nas células espumosas em uma lesão aterosclérotica em evolução, é transportado de volta para o fígado para excreção. Existem pelo menos duas vias bem definidas mediadoras dessa transferência. Primeiro, depois de aceitar o colesterol das células periféricas, esterificando-o pela ação de LCAT, as HDL podem interagir diretamente com o fígado pela ligação com SR-B1, transferindo colesteril éster para o hepatócito. Segundo, a HDL pode transferir colesteril éster para as lipoproteínas que contêm apo B100, como a VLDL (parte inferior da Fig. 213-2) por meio da ação da CETP. Esse colesteril éster pode, por fim, ser transportado para o fígado depois de conversão da VLDL em IDL e em LDL e captação pelo receptor de LDL (LDLR na Fig. 213-

2). Essa via não é direta porque a transferência de colesteril éster nas lipoproteínas que contêm apo B resulta em partículas ricas em colesterol, que podem ser captadas pelas células espumosas em placas ateroscleróticas antes de serem eliminadas pelo fígado. Os seres humanos com defeitos genéticos em CETP têm níveis elevados de HDL e parecem ser saudáveis. Um inibidor de CETP, o torcetrapib, aumenta não só o colesterol HDL, mas também os eventos adversos, o que talvez, em parte, se relacione a seus efeitos adversos na pressão arterial. Os benefícios de elevar o HDL com medicamentos são incertos; uma metanálise de mais de 100 ensaios clínicos não mostrou redução nos eventos de cardiopatias coronarianas, aumentando simplesmente o HDL.[1]

Receptores nucleares ativados por lipídios e o metabolismo dos lipídios

Os receptores nucleares são fatores de transcrição ativados por ligantes que agem para aumentar a expressão das séries específicas de genes. Vários receptores nucleares são ativados pelos lipídios, tendo papel importante no metabolismo sistêmico dos lipídios e são alvos correntes, ou em potencial, das medicações para alterar os níveis de lipídios dos pacientes.

Acredita-se que os receptores ativadores pelo proliferador de peroxissomo (PPARs, assim chamados devido à sua ativação aumentar os peroxissomos em roedores) são ativados pelos ácidos graxos ou seus derivados, tais como os fosfolipídios. Existem pelo menos três tipos, PPARα, PPARγ e PPARδ. PPARα parece ser particularmente importante no fígado e no músculo. Ele estimula a expressão dos genes mediadores da oxidação dos ácidos graxos, assim como daqueles que promovem a formação de HDL. Os medicamentos à base de fibrato como gemfibrozil e fenofibrato funcionam ativando PPARα. Eles reduzem os triglicerídeos pela aceleração da oxidação dos ácidos graxos no fígado, de modo que menos lipídios fiquem disponíveis para estabilizar a apo B100 na secreção de VLDL e elas elevam a HDL, pelo aumento da expressão de apo AI, LPL e outros genes. PPARγ se expressa principalmente no tecido adiposo e nos macrófagos, mas também tem efeitos mensuráveis em outros tecidos, como o músculo. Ele aumenta a expressão dos genes que promovem o desenvolvimento do tecido adiposo e parece suprimir certos mediadores de inflamação crônica. As tiazolidenodionas, tais como a pioglitazona e a rosiglitazona agem na ativação de PPARγ. Elas reduzem a glicose sanguínea em indivíduos com diabetes por meio de diminuição da resistência à insulina, um processo complexo que também resulta em múltiplos efeitos lipídicos, incluindo a redução de triglicerídeos e elevação de HDL (que se espera ser benéfica), bem como a elevação de LDL (que se espera ser prejudicial). O seu uso é complicado pela expansão de volume e um aumento no risco de insuficiência cardíaca. As combinações de antagonistas de PPARα-PPARγ estão em desenvolvimento. PPARδ é expresso amplamente, tem múltiplos efeitos potenciais, incluindo o aumento da oxidação de ácidos graxos, e é objeto de investigação farmacológica intensa.

Outros dois receptores são ativados por lipídios e modulam a fisiologia lipídica. Os receptores X hepáticos (LXRα α e LXRβ) são ativados por derivados oxidados do

colesterol. No fígado, promovem a síntese de ácidos graxos e triglicerídeos, além de estimular tanto a conversão de colesterol em ácidos biliares como a excreção de ácidos biliares no intestino. No intestino, suprimem a absorção do colesterol. O receptor X, farnesoid (FXR) é ativado pelos ácidos biliares. O FXR estimula a secreção dos ácidos biliares em bile assim como a reabsorção dos ácidos biliares do intestino.

Em conjunto, esses receptores ajudam a orquestrar dois importantes ciclos inúteis no metabolismo dos lipídios. Em um deles, os ácidos graxos exportados do fígado (na forma de triglicerídeos dentro da VLDL) e do intestino (em quilomícrons cheios de triglicerídeos) são liberados para os tecidos periféricos pela ação de LPL. Alguns são retomados pelo músculo, onde a ativação da PPARα acelera a sua oxidação na mitocôndria, produzindo trifosfato de adenosina. Outros entram no tecido adiposo, no qual são reesterificados em triglicerídeos. A partir de lá, os ácidos graxos são liberados em um processo estimulado pelas catecolaminas e pelo glucagon. Esse processo é complicado, envolvendo lipase sensível a hormônio, uma enzima recém-descoberta, conhecida como lipase triglicerídeo-adiposa, e remodelagem das proteínas que cobrem as gotículas de lipídios para alterar sua acessibilidade às lipases. Depois da lipólise, os ácidos graxos se ligam à albumina retornando ao fígado, no qual podem ser os combustíveis para a produção de mais partículas de VLDL. O ácido nicotínico melhora os lipídios em parte pelo bloqueio de liberação de ácidos graxos a partir de tecido adiposo. Foi identificado um receptor acoplado à proteína G para ácido nicotínico.

Em outro ciclo inútil, os ácidos biliares (formados a partir de colesterol e que se constituem na principal via para a excreção do colesterol do corpo) são secretados no intestino por meio de eventos estimulados pelos LXR e FXR. Os ácidos biliares são reabsorvidos no íleo terminal. O tratamento com resinas sequestradoras de ácido biliar, como colesevelam, interrompe essa circulação êntero-hepática, e a maior excreção do colesterol (na forma de ácidos biliares) esgota o conteúdo de colesterol do fígado, levando à indução dos receptores de LDL e reduzindo os níveis circulantes dessa lipoproteína. Esse tratamento também tende a elevar os níveis de triglicerídeos, como resultado da repressão de vários processos mediados pelo FXR que diminuem ácidos graxos e triglicerídeos. Através dos efeitos que provavelmente envolvem tanto LXR quanto FXR, colesevelam diminui a glicemia em pessoas com diabetes tipo 2.

Distúrbios clínicos importantes do metabolismo lipídico

Hipercolesterolemia Familiar

Epidemiologia

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma forma autossômica dominante de hipercolesterolemia causada por defeitos na atividade do receptor de LDL. A grande maioria dos pacientes acometidos apresenta mutações no gene do receptor de LDL. Heterozigotos para as mutações do receptor de LDL ocorrem a uma frequência possível de 1 em 500 na população, mas são responsáveis por até 5% dos infartos do miocárdio prematuros (aqueles que ocorrem em homens com menos de 55 anos e mulheres com

menos de 65).

Fisiopatologia

Além dos defeitos no gene do receptor de LDL, ocorrem outras mutações que podem causar hipercolesterolemia autossômica dominante clinicamente indistinta da HF. Elas incluem o defeito familiar da apo B, causado por mutações que interferem na capacidade da LDL em se ligar ao receptor de LDL e variantes em PCSK9.

Manifestações clínicas

Os níveis de colesterol total geralmente estão acima de 300 mg/dL com níveis de colesterol LDL superiores a 200 mg/dL. Os triglicerídeos em geral são normais. As características clínicas incluem espessamento do tendão do calcâneo, assim como xantomas nos tendões extensores dos joelhos e das mãos, o que reflete infiltração de macrófagos com conteúdo lipídico nesses locais. Existe evidência de que xantomas de tendão clinicamente evidentes ocorrem em um mínimo de pacientes com HF. As artralgias são comuns, talvez em razão da presença de inflamação mediada por macrófago; estas tendem a melhorar com a redução do colesterol. Outras características englobam xantelasma e arco corneano, embora este último seja visto em idosos e determinadas populações étnicas independentemente dos níveis de colesterol. Homozigotos (cerca de 1 em 1 milhão) têm níveis de colesterol total na faixa de 800 a 1.000 mg/dL e geralmente não sobrevivem até a vida adulta sem transplante de fígado para produzir receptores de LDL. Crianças e adolescentes com essa doença podem desenvolver doença valvar aórtica em razão de infiltração de macrófagos na origem da aorta.

A penetrância de eventos cardiovasculares na HF em heterozigotos é variável e alguns pacientes sofrem morte súbita ou doença acelerada em seus 20 anos, enquanto outros (geralmente mulheres sem outros fatores de risco) sobrevivem além da menopausa sem doença clinicamente evidente.

Tratamento Rx

O tratamento deve abordar todos os fatores de risco associados à doença vascular, como tabagismo, hipertensão e diabetes. Os pacientes devem ser instruídos a manter uma dieta com baixo teor de gordura saturada e colesterol, e a maioria necessita de mais de uma medicação para reduzir o colesterol a fim de alcançar seus objetivos. O National Cholesterol Education Program oferece atualizações periódicas sobre a abordagem para triagem e tratamento de hiperlipidemia (Fig. 213-3). É comum para pacientes com HF serem tratados com uma estatina, um sequestrador de ácidos biliares, tais como colesevelam, e ácido nicotínico. Alguns com doença agressiva exigem aférese que envolve a perfusão do sangue por meio de uma coluna que extrai lipoproteínas que contêm apo B.

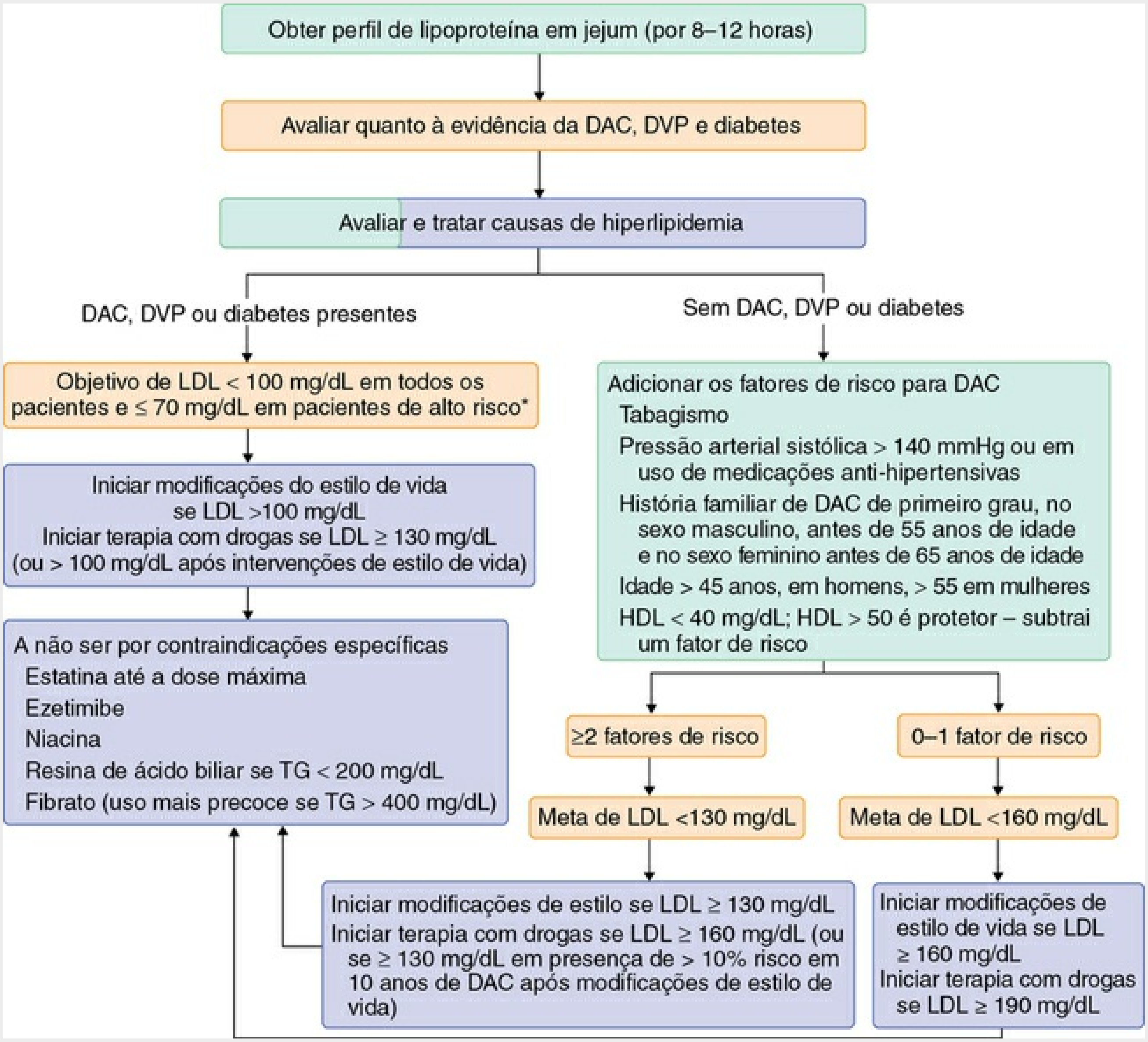

FIGURA 213-3 Abordagem ao rastreamento de lipídios e tratamento. PA = pressão arterial; DAC = doença arterial coronariana; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; DVP = doença vascular periférica; TG = triglicerídeos. * >20% de risco em 10 anos de eventos cardiovasculares. (Com base nas recomendações do Resumo executivo do terceiro relatório do painel de especialistas do National Cholesterol Education Program [NCEP] na detecção, avaliação e tratamento de níveis elevados de colesterol em adultos [Adult Treatment Panel III]. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.)

Hiperlipidemia Familiar Combinada

Epidemiologia

A hiperlipidemia familiar combinada é uma forma de hiperlipidemia autossômica dominante que está presente em até 2% da população geral. É responsável por até 20% dos casos de doença arterial coronariana aguda.

Fisiopatologia

O defeito molecular específico é incerto. A hiperlipidemia familiar combinada também parece estar associada à síndrome metabólica (Capítulo 237). O distúrbio caracteriza-se por superprodução primária de apo B. As VLDL secretadas pelo fígado são pequenas. Há

acúmulo de LDL pequenas e densas, consideradas particularmente aterogênicas. Para uma determinada concentração de colesterol LDL, os pacientes com hiperlipidemia familiar combinada têm um maior número de partículas de LDL e um aumento de concentração de apo B.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito em um quadro de histórico familiar de doença arterial coronariana com diferentes fenótipos lipídicos combinados na mesma família. Os membros da família afetados podem ter aumento de triglicerídeos, colesterol LDL elevado ou ambos, ou podem ter a hipertrigliceridemia com o colesterol HDL baixo. Os fenótipos lipídicos em geral alteram-se com o tempo.

Hipertrigliceridemia Familiar

A hipertrigliceridimia familiar também é um distúrbio autossômico dominante comum, que ocorre em 1 a 2% da população geral. Os indivíduos acometidos apresentam triglicerídeos elevados isolados. Um mecanismo molecular unificador está ausente. O fenótipo é estável, e os membros da família mostram de forma consistente hipertrigliceridimia isolada, em análises repetidas. O distúrbio caracteriza-se por superprodução primária de triglicerídeos. As partículas de lipoproteínas tendem a ser grandes, consistindo em quantidades elevadas de triglicerídeos em relação à apo B. Para um determinado nível de colesterol, esses pacientes têm números mais baixos de partículas de lipoproteínas e uma diminuição da concentração de apo B. A relação entre esta doença e o risco cardiovascular é indeterminado. Os parentes acometidos não parecem ter propensão para doença cardiovascular prematura, mas esses indivíduos estão em risco para a síndrome de quilomicronemia, quando está presente um estímulo adicional para hipertrigliceridemia, como no caso de presença de diabetes não controlado.

Síndrome de Quilomicronemia

Fisiopatologia

Essa síndrome ocorre quando os triglicerídeos estão extremamente elevados, em geral acima de 2.000 mg/dL. Os indivíduos com defeitos homozigóticos no gene da LPL podem apresentar a síndrome na infância, embora a penetrância das sequelas clínicas seja extremamente variável. Alguns indivíduos sofrem repetidos episódios da síndrome ao longo de suas vidas, enquanto outros com triglicerídeos constantemente acima de 2.000 mg/dL permanecem completamente assintomáticos. A base para o amplo espectro de sintomas, apesar dos graus semelhantes de hipertrigliceridemia grave, é desconhecida. Outros defeitos moleculares, responsáveis pela síndrome, englobam mutações em apo CII e apo AV.

Embora defeitos em LPL, apo CII e apo AV possam causar a síndrome, esse distúrbio

tem maior probabilidade de ocorrer quando pacientes com predisposição comum para hipertrigliceridemia (hiperlipidemia familiar combinada ou hipertrigliceridemia familiar) desenvolvem outro defeito associado a triglicerídeos elevados (como diabetes não controlado, obesidade e tratamento com glicocorticoides, estrógenos ou outras drogas).

Manifestações clínicas

As características clínicas englobam xantomas eruptivos nas costas, nádegas, joelhos e cotovelos; lipemia retiniana (aparência esbranquiçada dos vasos sanguíneos retinianos, geralmente observada no caso de triglicerídeos > 4.000 mg/dL); dor abdominal intensa e pancreatite (que pode ser potencialmente fatal); hepatosplenomegalia; dispneia; linfadenopatia; e disfunção neurológica, como perda da memória e neuropatia periférica.

Diagnóstico

A avaliação pode ser complicada pela presença de hipertrigliceridemia extrema, que interfere na determinação da amilase (a lipase pancreática deve ser medida quando há suspeita de pancreatite) e artificialmente diminui glicose, sódio e outros analisados séricos.

Tratamento

O tratamento consiste em hidratação intravenosa e outros cuidados de apoio para a pancreatite, na eliminação completa de gordura dietética (que geralmente causa diminuição fulminante de lipídios em 24 a 48 horas) e no controle apropriado de glicose sanguínea com insulina no quadro de diabetes.

Disbetalipoproteinemia

Esse distúrbio raro é causado pela mutação na apo E. Existem três variações comuns das proteínas apo E: E2, E3 (consideradas normais) e E4. Os indivíduos com um ou mais alelos E4 estão em risco de doença de Alzheimer. Indivíduos com dois alelos de E2 correm risco de disbetalipoproteinemia. A frequência desse genótipo é de cerca de 1% na população geral, mas a disbetalipoproteinemia é rara, exigindo um fator adicional mal definido. Sabe-se que o hipotireoidismo precipita o distúrbio. Os pacientes classicamente apresentam elevações equivalentes de triglicerídeos e colesterol na faixa de aproximadamente 300 a 600 mg/dL e xantomas, especialmente nas dobras palmares das mãos. Eles estão em risco significativo para doença arterial coronariana. Diferentemente dos pacientes com HF, os pacientes com disbetalipoproteinemia também estão em risco para a doença vascular periférica grave. A aterosclerose ocorre em parte devido à presença de elevadas concentrações de resíduos de quilomícrons, normalmente não removidos em razão da presença de apo E2 e partículas de IDL, que não são convertidas normalmente em LDL na presença de apo E2. Não se sabe por que os resíduos acumulados na disbetalipoproteinemia causam doença vascular periférica e doença

arterial coronariana, enquanto as partículas de LDL acumuladas na HF tendem a causar somente doença arterial coronariana.

Dislipidemia Diabética

Fisiopatologia

A insulina é um regulador crítico do metabolismo lipídico e os distúrbios lipídicos são comuns tanto no diabetes tipo 1 quanto no diabetes tipo 2, devendo-se à representação da sinalização da insulina pela diabetes (Caps. 236 e 237). A hipertrigliceridemia é a característica principal da dislipidemia diabética. Isso é promovido por dois mecanismos. Primeiro, a LPL é insulino-dependente. Na ausência de insulina ou na presença de resistência à insulina, a atividade da enzima LPL é deficiente e as lipoproteínas ricas em triglicerídeos não podem ser metabolizadas de maneira apropriada. Segundo, a insulina suprime a liberação de ácidos graxos livres dos estoques de tecido adiposo. A deficiência de insulina ou a resistência a ela resultam de liberação não reduzida de ácidos graxos, e esses retornam para o fígado, no qual estabilizam a síntese de apo B e aumentam a produção de VLDL.

Tratamento

A ausência de insulina em pacientes com diabetes tipo 1 causa a cetoacidose diabética, em que os triglicerídeos elevados podem ser graves e são corrigidos pela reinstituição de terapia insulínica (Capítulo 236). A terapia intensiva com insulina no diabetes tipo 1 diminui os triglicerídeos, LDL e geralmente a lipoproteína (a). Os pacientes ganham peso com tratamento intensivo com insulina, e o aumento da adiposidade tende a níveis menores de HDL, o que pode explicar o motivo pelo qual a HDL nem sempre aumenta em pacientes tipo 1 intensivamente tratados. Os pacientes com diabetes tipo 2 geralmente apresentam aumento dos triglicerídeos e diminuição do HDL. Essas alterações melhoram, mas raramente se normalizam com um controle glicêmico melhorado. Na maioria das vezes, a melhora ocorre com a terapia farmacológica de redução de glicose, independentemente do mecanismo de ação.

O diabetes é frequentemente classificado como causa secundária dos distúrbios lipídicos. Entretanto, as alterações lipídicas são intrínsecas ao diabetes, e indivíduos com diabetes sem evidência clínica de doença vascular têm o mesmo risco de eventos cardiovasculares que aqueles com doença arterial coronariana estabilizada. Portanto, todo paciente com diabetes deve ser avaliado quanto a distúrbios lipídicos e muitas vezes o controle adequado dos níveis de lipídios demanda tratamento com estatinas. Em pacientes com diabetes, a terapia redutora de colesterol reduz a mortalidade vascular.[2] Esta intervenção não deve ser adiada enquanto o controle glicêmico é otimizado.

Avaliação e terapia dos distúrbios lipídicos

Dignóstico

A avaliação inicial deve incluir histórico completo e exame físico com cuidadosa atenção às causas potenciais secundárias dos distúrbios lipídicos (Tabela 213-4). O diabetes, o hipotireoidismo e o consumo excessivo de álcool são, provavelmente, os contribuintes secundários mais comuns para as alterações do metabolismo dos lipídios.

Tabela 213-4

Causas secundárias dos distúrbios lipídicos

CONDIÇÃO/MEDICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Diabetes	Contribuinte comum para dislipidemia; lipídios alterados raramente são normalizados pelo controle glicêmico isolado
Hipotireoidismo	Hormônio da tireoide regula várias etapas do metabolismo lipídico, incluindo a expressão dos receptores de LDL e atividade da LPL
Álcool	Pode causar hipertrigliceridemia em pacientes suscetíveis, porém a absorção leve ligada à diminuição do risco de doença vascular
Doença Renal	LDL elevada na síndrome nefrótica, hipertrigliceridemia na doença renal em fase terminal
Doença hepática obstrutiva	Pode estar associada aos níveis muito elevados de colesterol; alguma evidência de que doenças tais como cirrose biliar primária não estão associadas ao aumento de eventos vasculares, apesar da dislipidemia
Diuréticos	Aumento do LDL com doses elevadas; a prática atual de usar doses baixas de tiazídicos reduz os eventos vasculares e tem efeito mínimo sobre os lipídios
Bloqueadores do receptor β-adrenérgico	Aumento dos triglicerídeos e diminuição do HDL, provavelmente por inibição de LPL
Esteroides Anabólicos	Pode resultar em HDL muito baixa (<10 mg/dL)
Estrógenos	Exacerbam a hipertrigliceridemia, quando administrados por via oral; este efeito não é visto com a terapia tópica com estrógenos
Inibidores das proteases	Aumento dos triglicerídeos e diminuição do HDL, especialmente na condição de lipodistrofia associada ao HIV
Excesso de glicocorticoides	Aumento dos triglicerídeos e diminuição do HDL, provavelmente relacionados com a exacerbação da resistência à insulina
Antipsicóticos	Aumento dos triglicerídeos e diminuição do HDL, provavelmente relacionados com o aumento da adiposidade e resistência à insulina
Retinoides	Aumento dos triglicerídeos
Lúpus eritematoso sistêmico	A inflamação crônica pode aumentar o risco de doença vascular independente dos efeitos sobre o metabolismo lipídico
Porfiria aguda intermitente	Muitos agentes usados para tratar distúrbios lipídicos relataram provocar episódios de dor abdominal

HDL = lipoproteína de alta densidade; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LDL = lipoproteína de baixa densidade; LPL = lipase lipoproteica.

Entre as medicações prescritas, os agentes bloqueadores β-adrenérgicos são frequentes contribuintes para os perfis lipídicos alterados. Esses agentes comprovaram ter efeitos benéficos após um infarto do miocárdio, mas também tendem a promover ganho de

peso, elevar os triglicerídeos e diminuir a HDL. Muitos clínicos estão utilizando doses menores desses agentes e confiando mais nas drogas neutras em relação aos lipídios (inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina) para o controle da pressão arterial.

Atualmente, é comum que médicos especializados em medicina interna se deparem com pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com hiperlipidemia. Algumas séries de estudos estimam que mais da metade dos pacientes com HIV tratados com inibidores da protease durante dois anos desenvolvem dislipidemia, frequentemente com uma redistribuição de gordura semelhante àquela da síndrome de lipodistrofia genética (Capítulo 396). Novos inibidores de protease parecem causar menos sequelas metabólicas do que os agentes mais antigos, tais como ritonavir. Além do tratamento apropriado de outros fatores de risco, a terapia de redução de lipídios deve ser adaptada aos esquemas de drogas para o HIV concomitante. A pravastatina menos provavelmente interagirá com inibidores da protease, mas sua eficácia é menor na redução do colesterol LDL. Agentes como a sinvastatina, que são substancialmente metabolizados pelo sistema do citocromo P-450 3A4, não devem ser utilizados em pacientes tratados com inibidores da protease, em razão do *clearance* (depuração) retardado da estatina. Os agonistas PPARα, como o fenofibrato, podem ser utilizados para reduzir os triglicerídeos, mas os efeitos são limitados porque o seu *clearance* é acelerado pelo tratamento com inibidor da protease.

Os antipsicóticos têm efeitos complexos sobre o metabolismo. Alguns agentes recentes utilizados para tratar esquizofrenia promovem hiperlipidemia, obesidade e resistência à insulina. Embora as decisões terapêuticas devam ser baseadas em respostas psiquiátricas, a substituição de agentes com proeminentes efeitos colaterais metabólicos, como a olanzapina, pode melhorar os perfis lipídicos.

Avaliação Laboratorial

Após oito a 12 horas de jejum (deve-se dizer aos pacientes que é aceitável beber água e outras bebidas livres de calorias durante esse período), mensurações de triglicerídeos totais, colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL devem ser realizadas. Na maioria dos laboratórios clínicos, o colesterol LDL ainda é calculado com o uso desta fórmula: LDL = colesterol total – colesterol HDL − (triglicerídeos/5). No entanto, essa fórmula não é válida quando os triglicerídeos estão acima de 400 mg/dL. Também é possível medir diretamente a LDL, o que algumas vezes é útil para monitorar os efeitos terapêuticos sobre a LDL somente, e essa determinação não exige o jejum dos pacientes. As determinações de lipídios em excesso podem não ser úteis. A variabilidade biológica e aleatória nos níveis de colesterol é considerável e, para pacientes com níveis que são 19 mg/dL ou mais abaixo de sua meta, o monitoramento seriado detecta mais falso-positivos do que verdadeiro-positivos, ao longo de um período de três anos.

Não se sabe o que se constitui em níveis “normais” de lipídios. No caso dos triglicerídeos, o Adult Treatment Panel III do National Cholesterol Education Program identificou como normal um nível de triglicerídeo menor que 150 mg/dL. Valores de 150 a

199 são limítrofes, de 200 a 499 são considerados elevados e acima de 500 muito elevados. Em pacientes com triglicerídeos em jejum maiores do que 500 mg/dL, os triglicerídeos são um alvo primário da terapia, com o objetivo de diminuir o risco de pancreatite e síndrome de quilomicronemia. Esses indivíduos são tratados com uma dieta com teor muito baixo de gordura (geralmente 15% das calorias de gordura), um programa de exercícios, regime de perda de peso no quadro de obesidade, controle glicêmico no quadro de diabetes e ácido nicotínico ou droga do fibrato, isoladamente ou em combinação com óleos de peixe.

Avaliação de Risco

O ATP III identificou os objetivos terapêuticos do nível de colesterol LDL com base em risco em 10 anos de doença arterial coronariana em 2001 e atualizou esses objetivos em 2004. O alto risco, com probabilidade maior que 20% de um evento vascular em 10 anos, inclui aqueles com doença arterial coronariana (infarto do miocárdio, angina de qualquer tipo, procedimento arterial coronariano anterior, isquemia miocárdica conhecida) ou doença arterial coronariana equivalente (diabetes, doença da artéria carótida, aneurisma aórtico abdominal, doença vascular periférica, múltiplos fatores de risco que indicam um risco em 10 anos >20%). Para esses pacientes com alto risco, o objetivo de LDL é inferior a 100 mg/dL; LDL inferior a 70 mg/dL é um objetivo opcional.

Os fatores de risco para doença arterial coronariana incluem tabagismo, hipertensão (ou tratamento para hipertensão), histórico familiar de doença arterial coronariana prematura (< 40 anos de idade) e idade (mais de 45 anos em homens e de 55 anos em mulheres). Para aqueles com dois ou mais fatores de risco e um risco de 10 anos calculado para a doença coronariana menor de 20%, a meta de LDL é inferior a 130 mg/dL. Para aqueles com um ou sem fatores de risco, a meta de LDL é inferior a 160 mg/dL.

Essas recomendações provavelmente serão modificadas à medida que novos dados se incorporem à prática. Atualizações mais recentes, assim como os calculadores do risco em 10 anos, que são úteis para personalizar as recomendações para cada paciente, estão disponíveis em http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.

Tratamento Rx

Medidas Gerais

Redução Intensiva de Lipoproteínas de Baixa Densidade

Ensaios clínicos randomizados dão suporte ao conceito de que a redução intensiva da LDL é apropriada para pacientes com doença arterial coronariana e seus equivalentes. No Heart Protection Study, aqueles que entraram no estudo com a LDL inferior a 100 mg/dL beneficiaram-se da redução adicional da LDL com sinvastatina.[3] No estudo Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, os pacientes com síndrome coronariana aguda obtiveram maior benefício com a LDL de 62 mg/dL

alcançada com atorvastatina do que com a LDL de 95 mg/dL alcançada com pravastatina.[4] No estudo Treating to New Targets, os pacientes com doença arterial coronariana estável tinham menos eventos clínicos com uma LDL de 77 mg/dL alcançada com 80 mg de atorvastatina do que com uma LDL de 101 mg/dL alcançada com 10 mg do mesmo medicamento.[5] Aqueles com síndrome metabólica também acumulam benefícios no estudo Treating to New Targets.[6] No estudo Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid-Lowering (Diminuição em Incrementos dos Pontos Finais pela Redução Agressão de Lipídios), houve menos eventos finais secundários entre pacientes com doença arterial coronariana com uma LDL de 81 mg/dL alcançada com 80 mg de atorvastatina em comparação à de 104 mg/dL alcançada com 20 mg de sinvastatina.[7] Em indivíduos saudáveis com LDL inferior a 130 mg/dL e proteína C reativa superior a 2 mg/dL, a rosuvastatina (20 mg/dia) reduziu eventos cardiovasculares maiores em 44% e a mortalidade por todas as causas em 20%.[8]

Modificações de Estilo de Vida

As modificações terapêuticas de estilo de vida devem ser recomendadas como parte do esquema de tratamento. Essas englobam cessação do tabagismo, redução de peso, exercício na maioria dos dias da semana, redução do consumo de colesterol dietético para menos de 200 mg/dia, redução de gordura saturada para menos de 7% das calorias totais, aumento de consumo de fibras solúveis (para, pelo menos, 10 g/dia) e consumo de estanóis de plantas ou esteróis (2 g/dia).

Terapia Medicamentosa

As medicações geralmente utilizadas para tratar distúrbios lipídicos estão relacionadas na Tabela 213-5.

Tabela 213-5

Medicamentos usados para tratar distúrbios lipídicos

CLASSE	EFEITOS COLATERAIS	EFEITOS LIPÍDICOS	AGENTES ESPECÍFICOS (DOSE)
Estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase)	Leve aumento das enzimas hepáticas, mialgias sem evidência de doença muscular, constipação, insônia, rabdomiólise (raro)	↓↓LDL, 18-55%↑HDL, 5-15%↓TG, 7-30%	Sinvastatina (20-80 mg/dia)Atorvastatina (10-80 mg/dia)Pravastatina (20-80 mg/dia)Fluvastatina (20-80 mg/dia)Lovastatina (20-80 mg/dia)Rosuvastatina (10-40 mg/dia)
Ácido nicotínico	Rubor, náusea, diarreia, hiperglicemia, hiperuricemia, toxicidade hepática (raro)	↑↑HDL, 15-35%↓↓TG, 20-50%↓LDL, 5-25%↓Lp(a), variável	Niacina de liberação prolongada ou cristalina (1-2 g/dia)
Fibratos	Leve aumento das enzimas hepáticas, dispepsia, cálculos biliares, hepatotoxicidade (raro), rabdomiólise (raro)	↓↓TG, 20-90%↑HDL, 10-20%	Gemfibrozil (1,2 g/dia)Fenofibrato (34-200 mg/dia)
Inibidor da absorção de colesterol	Hepatite, dor abdominal, dor nas costas, artralgias	↓LDL, 18%	Ezetimiba (10 mg/dia)
Sequestradores de ácidos biliares	Constipação, diminuição da absorção de alguns medicamentos	↓LDL, 15-30%	Colesevelam (2,5-3,75 g / dia); este agente também foi aprovado para reduzir a glicose no diabetes tipo 2
		↑TG, variável	Colestiramina (4-16 g/dia)
		↑HDL, 3-5%	Colestipol (2-16 g/dia)
Óleo de Peixe	Eructação, dispepsia	↓TG, variável	Ésteres etílicos do ácido ômega-3 (variável)
		↑ LDL, variável	

HDL = lipoproteína de alta densidade; HMG-CoA = coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril A; LDL = lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = lipoproteína (a); TG = triglicerídeo.

Estatinas

As estatinas são, de longe, as mais efetivas. Uma análise de resultados de 90.000 participantes de estudos com estatinas sugeriu que a incidência de eventos cardiovasculares em cinco anos diminuiu em cerca de 1% para cada diminuição de 2 mg/dL na LDL. O benefício parece ser independente dos valores basais de lipídios de um paciente. Pacientes em risco suficiente devem ser tratados para que a LDL seja reduzida em 30% a 40%, independentemente dos níveis iniciais.

As estatinas são bem toleradas. Até 5% dos pacientes apresentam moderada elevação de transaminases séricas com a terapia, o que, em geral, é assintomático e desaparece espontaneamente. A terapia deve ser descontinuada se a elevação exceder três vezes o limite superior do normal ou caso os pacientes apresentem sintomas de

disfunção hepática (especialmente fadiga e perda de peso). A rabdomiólise é rara e mais provável em quadro de tratamento concomitante com antifúngicos azólicos, eritromicina, ciclosporina e vários outros agentes. Os efeitos colaterais comuns englobam constipação, dor abdominal e dificuldade para dormir. Uma minoria substancial de pacientes tratados com estatinas desenvolve mialgias sem achados físicos ou evidência laboratorial de disfunção muscular. A causa desse efeito colateral é desconhecida. Os pacientes com essa queixa devem ser avaliados à procura de hipotireoidismo, deficiência de vitamina D, distúrbios reumatológicos e depressão. O problema pode ser resolvido mudando-se para uma estatina diferente ou interrompendo a medicação, permitindo que os sintomas se resolvam e reiniciando a uma dose muito menor, com aumentos graduais no decorrer das semanas.

Em vista do sucesso das estatinas, não surpreende que também sejam formuladas com outros agentes. A pravastatina com aspirina, atorvastatina com anlodipina, sinvastatina ou lovastatina com liberação prolongada de niacina e sinvastatina com ezetimibe estão disponíveis como pílulas simples. Os dados dos resultados para essas combinações não estão disponíveis. Se ambos os agentes forem indicados, essas combinações podem melhorar o cumprimento e diminuir os custos dos pacientes.

Ácido Nicotínico

O ácido nicotínico é uma vitamina do complexo B necessária para a prevenção da pelagra. Quando administrado em altas doses, possui efeitos potentes para redução de triglicerídeos e elevação de HDL e um efeito modesto para a diminuição de LDL. Uma forma de liberação prolongada, uma vez ao dia, parece ser segura e eficaz. O efeito colateral mais comum é o rubor, que geralmente diminui com o tempo. A intensidade do rubor pode ser diminuída com aspirina, tomando a medicação com um pequeno lanche, evitando as bebidas quentes nesse momento. O ácido nicotínico é utilizado com segurança com a sinvastatina em pacientes com doença vascular para induzir regressão aterosclerótica.

Fibratos

Os fibratos são efetivos para a diminuição de triglicerídeos quando estes níveis estão muito elevados nos pacientes com risco de pancreatite, especialmente aqueles incapazes de tolerar niacina. Essas drogas aumentam a HDL (ainda que não sejam tão efetivas quanto à niacina), mas tendem a aumentar a LDL em pacientes com triglicerídeos elevados. Os efeitos dos fibratos em estudos clínicos são mistos.[9] Muitos clínicos usam os fibratos com estatinas em pacientes de alto risco e com hiperlipidemia mista, o que deve ser feito cuidadosamente em vista do risco de rabdomiólise com essa combinação. A combinação de fenofibrato e sinvastatina não reduziu infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou eventos cardiovasculares fatais em comparação à sinvastatina isolada em pacientes com diabetes tipo 2.[10]

Outros Agentes

O ezetimibe reduz tanto a LDL como os triglicerídeos com mínimos efeitos sobre a HDL. É efetivo no alcance da redução adicional de LDL quando usado em combinação

com uma estatina. No entanto, atualmente, não existe qualquer evidência de que a redução de LDL com ezetimiba proporcione uma redução correspondente nos eventos clínicos. Naqueles indivíduos com doença coronariana ou um equivalente de risco coronariano, a combinação de niacina de liberação prolongada com a terapia com estatinas foi superior à combinação de ezetimiba com a terapia de estatina em termos de diminuição da espessura íntima média da carótida.[11] Houve menos eventos cardiovasculares no grupo de niacina-estatina.

Os sequestradores de ácido biliar mostraram reduzir a LDL e as taxas de eventos cardiovasculares. São especialmente efetivos quando combinados com estatinas. A aceitação dos pacientes é limitada em razão dos efeitos gastrointestinais. Esses agentes tendem a elevar os triglicerídeos e a diminuir a absorção de algumas drogas, um efeito que não representa um problema no caso do uso de colesevelam.

Os óleos de peixe podem ser utilizados como adjuvantes na terapia de pacientes com triglicerídeos muito elevados. Estes ácidos graxos ômega-3, que ocorrem naturalmente em peixes de água fria, podem funcionar ativando o PPARα. Tendem a elevar a LDL, mas também têm propriedades anti-inflamatórias benéficas.

Prevenção primária

Os resultados de estudos clínicos (consulte Tratamento, anteriormente) dão forte apoio à diminuição de lipídios para a prevenção secundária, ou seja, prevenção de eventos em pacientes com doença conhecida. Os dados são menos convincentes no caso de prevenção primária, ou seja, a prevenção de eventos em pacientes sem doença conhecida. Há evidências de que o uso de uma estatina para diminuir os lipídios é eficaz para a prevenção primária em, pelo menos, três grupos: os pacientes com múltiplos fatores de risco, os indivíduos com diabetes tipo 2 e as pessoas de meia-idade e idosos com níveis relativamente baixos de LDL na condição de proteína C reativa elevada. No estudo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm, os indivíduos com hipertensão e pelo menos três outros fatores de risco tiveram menos eventos com um LDL de 90 mg/dL alcançado com atorvastatina do que com uma LDL de cerca de 130 mg/dL em indivíduos de controle.[12] No estudo Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, as pessoas com diabetes tipo 2 tinham menos eventos com um LDL de cerca de 75 mg/dL alcançado com atorvastatina em comparação a indivíduos tratados com placebo com uma LDL de cerca de 119 mg/dL.[13] No estudo Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, os homens com mais de 50 anos de idade e mulheres com mais de 60 anos de idade tiveram menos eventos e eram menos suscetíveis a morrerem com um LDL de cerca de 55 mg/dL alcançado com rosuvastatina em comparação a indivíduos tratados com uma LDL de cerca de 108 mg/dL.[8]

Em síntese, não parece haver um efeito de limiar da LDL sobre a aterogênese. Em pessoas com doença arterial coronariana estabelecida e naqueles com diabetes, é desejável atingir níveis muito baixos de colesterol LDL. O valor absoluto em que há benefício máximo é desconhecido, e as doses altas de estatinas estão associadas a mais

efeitos colaterais (especialmente aumento de transaminases séricas), mas algumas análises assumem que uma LDL de 40 mg/dL não represente um risco de doenças cardiovasculares.

Grau A

1. Briel, M., Ferreira-Gonzalez, I., You, J. J., et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systemic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009; 338:b92.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) CollaboratorsKearney, P. M., Blackwell, L., et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371:117–125.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:7–22.
4. Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350:1495–1504.
5. LaRosa, J. C., Grundy, S. M., Waters, D. D., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1425–1435.
6. Deedwania, P., Barter, P., Carmena, R., et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*. 2006; 368:919–928.
7. Pedersen, T. R., Faergeman, O., Kastelein, J. J., et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294:2437–2445.
8. Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359:2195–2207.
9. Keech, A., Simes, R. J., Barter, P., et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1849–1861.
10. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1563–1574.
11. Taylor, A. J., Villines, T. C., Stanek, E. J., et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009; 361:2113–2122.
12. Sever, P. S., Dahlof, B., Poulter, N. R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:1149–1158.
13. Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N., et al. Primary prevention of

cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:685–696.

Leituras sugeridas

Joy, T. R., Hegele, R. A. Narrative review: Statin myopathy. *Ann Intern Med*. 2009; 150:858–868. *Uma revisão de como abordar um problema mal entendido, mas comum na prática clínica.*

Jun, M., Foote, C., Lv, J., et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375:1875–1884. *Os fibratos podem reduzir os principais eventos cardiovasculares em cerca de 10 a 13%.*

Kuklina, E. V., Yoon, P. W., Keenan, N. L. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999-2006. *JAMA*. 2009; 302:2104–2110. *A prevalência de níveis elevados de LDL-C nos EUA diminuiu de cerca de 32% para cerca de 21% entre 1999 e 2006.*

National Heart, Lung, and Blood Institute. National Cholesterol Education Program. www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/index.htm. Site e*ndereçado a profissionais da saúde e pacientes.*

Nichols, G. A., Arondekar, B., Carrison, L. P., Jr. Patient characteristics and medical care costs associated with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2011; 107:225–229. *Hipertrigliceridemia grave com níveis de ≥ 500 mg / dL foi independentemente associada ao aumento dos custos de cuidados médicos, mas os aumentos não foram menos graves.*

Stein, E. A. Other therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol: medications in development. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009; 38:99–119. *Avaliação de novas abordagens para reduzir lipoproteínas aterogênicas.*

No Brasil

Estudo brasileiro investigando a presença de dislipidemia em 22.542 indivíduos com mais de 20 anos de idade, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, demonstrou em adultos (até 60 anos) alterações nos níveis de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos em 44%, 38% e 37%, respectivamente, e em 55%, 48% e 41%, respectivamente, em idosos (acima de 60 anos). Os resultados desse estudo mostraram, ainda, que 35% dos adultos e 32% dos idosos apresentavam níveis reduzidos de HDL-C. A dislipidemia combinada (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) foi também muito prevalente. Em outro estudo nacional, com 81.262 indivíduos, demonstrou-se um valor médio de colesterol dentro dos limites recomendados pela NCEP. Entretanto, analisando indivíduos com um fator de risco para doença coronariana, demonstrou-se que 40% tinham níveis de colesterol acima de 200 mg/dL e 14% apresentavam colesterol maior que 240 mg/dL. Em indivíduos sem fatores de risco, essas porcentagens caíam para 30% e 8%, respectivamente. Em conjunto, esses dados indicam que a dislipidemia é um importante problema de saúde pública no Brasil. Estudos procurando caracterizar as mutações responsáveis pela hipercolesterolemia familiar no Brasil demonstram mutações conhecidas no receptor de LDL, mas novas mutações no gene desse receptor também foram descritas em pacientes brasileiros.

Bibliografia

Dalpino, F. B., Sodré, F. L., de Faria EC. The use of a hospital laboratory cohort to estimate the prevalence of dyslipidemia in an adult Brazilian population. *Clin Chim Acta*. 2006 May; 367(1-2):189–191.

Dos Santos, J. E., Zago, M. A. Familial hypercholesterolemia in Brazil. *Atheroscler Suppl*. 2003 Nov; 4(3):1–2.

Martinez, T. L., Santos, R. D., Armaganijan, D., Torres, K. P., Loures-Vale, A., Magalhães, M. E., Lima, J. C., Moriguchi, E., Amodeo, C., Ortiz, J. National alert campaign about increased cholesterol: determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. *Arq Bras Cardiol*. 2003 Jun; 80(6):635–638. [631-4].

Doenças do depósito de glicogênio

Joseph I. Wolfsdorf and David A. Weinstein

Definição

O glicogênio, um polímero de glicose altamente ramificado, é a forma de depósito de glicose em mamíferos. Os principais locais de deposição de glicogênio são musculoesquelético e o fígado. Vários outros tecidos e órgãos, incluindo os músculos cardíaco e liso, rim, cérebro e intestino, são locais de síntese de glicogênio, que podem estar afetados nas doenças de depósito de glicogênio (DDGs).

Epidemiologia

A frequência total dos DDGs é de aproximadamente 1 por 20.000 a 25.000 nascimentos. Quinze tipos distintos foram identificados e eles são referidos pela enzima deficiente ou um sistema de numeração que reflete a sequência histórica dos diferentes tipos. Todos são incomuns e alguns extremamente raros. Seis tipos representam aproximadamente 97% dos casos de DDGs: DDG I (25%), DDG II (15%), DDG III (24%), DDG IV (3%) e DDGs VI e IX (30%).

Fisiologia

O transportador de glicose do tipo 2 (GLUT2) predomina no fígado (e nas células β-pancreáticas) e tem K_m elevado (≈15 a 20 mmol/L); consequentemente, a concentração de glicose livre nos hepatócitos aumenta de forma diretamente proporcional ao aumento da concentração plasmática de glicose. Ela é rapidamente fosforilada pela glucocinase, formando glicose 6-fosfato, que é convertida em glicose-1-fosfato, sendo o ponto de partida para a síntese do glicogênio (Fig. 214-1). O glicogênio sintase hepático catalisa a formação de ligações α-1,4, que alongam as cadeias das moléculas de glicose. Uma enzima ramificadora leva à formação de ligações α-1,6 nos pontos de ramificação ao longo da cadeia. A concentração de GLUT4 na membrana plasmática do musculoesquelético aumenta acentuadamente após a exposição à insulina e em resposta ao exercício, resultando no aumento de transporte da glicose no musculoesquelético, onde é oxidado para fornecer energia na contração muscular ou para converter em glicogênio.

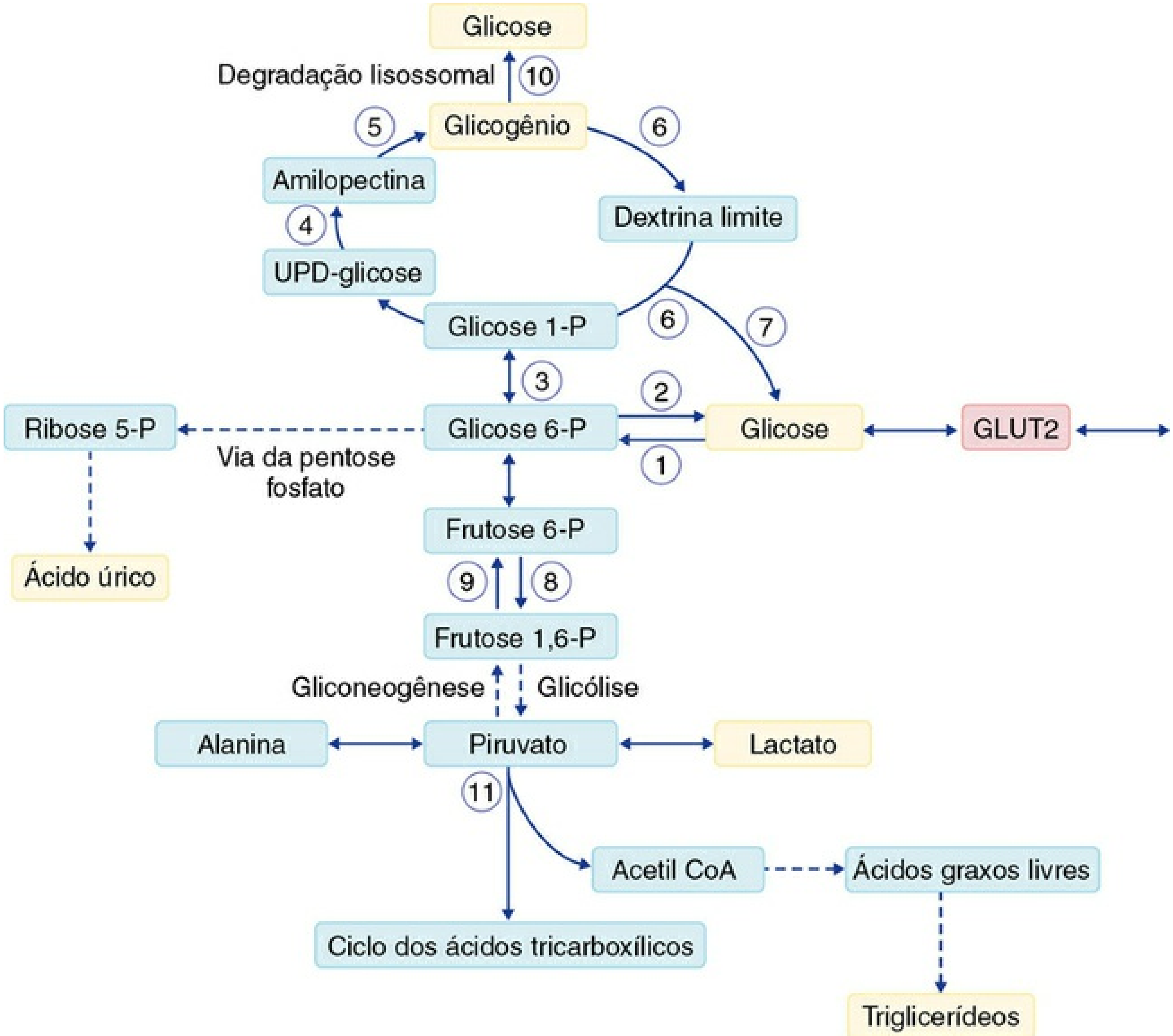

FIGURA 214-1 Esquema simplificado de síntese de glicogênio e degradação no fígado. Observe que, no musculoesquelético, GLUT4 transporta a glicose através da membrana celular, e a glucose-6-fosfatase está ausente. UDP-glicose = uridina-difosfoglicose. 1: hexoquinase/glucocinase; 2: glicose-6-fosfatase; 3: fosfoglucomutase, 4: glicogênio sintase; 5: enzima ramificadora; 6: glicogênio-fosforilase; 7: enzima derramificadora; 8: fosfofrutocinase; 9: frutose 1,6-bisfosfatase; 10: ácido maltase; 11: piruvato desidrogenase.

Nos intervalos entre as refeições e durante o jejum noturno, uma cascata de reações enzimáticas (incluindo adenililciclase, fosforilase cinase *b* e proteína cinase dependente de monofosfato de adenosina cíclico) ativa o glicogênio fosforilase hepática, que é a enzima taxa-limitante na glicogenólise, levando à formação de glicose-6-fosfato. A glicose- 6-fosfatase catalisa a reação terminal tanto da glicogenólise quanto da gliconeogênese, a hidrólise de glicose 6-fosfato, possibilitando, assim, que a glicose seja liberada pelo fígado para a circulação sistêmica. Esse processo é fundamental para a manutenção da homeostase da glicose. Pela falta de glicose-6-fosfatase nos músculos, não há liberação da glicose para utilização sistêmica. O glicogênio dos músculos é utilizado para satisfazer as necessidades calóricas dos músculos durante a contração muscular e é fonte de lactato, piruvato e alanina para a gliconeogênese precoce no jejum. A taxa de glicogenólise nos músculos é mais rápida durante os primeiros 5 a 10 minutos de exercício. Quando o exercício continua e o fluxo sanguíneo para os músculos aumenta,

substratos vindos do sangue (glicose e ácidos graxos livres) se tornam fontes importantes de energia.

Fisiopatologia

As doenças de depósito de glicogênio (DDGs) ou glicogenoses compreendem vários distúrbios hereditários da síntese de glicogênio ou degradação. Todas são autossômicas recessivas com exceção do subtipo DDG tipo IX que é ligado ao X. Eles são causados por mutações nos genes que codificam enzimas envolvidas na síntese ou na degradação de glicogênio e podem envolver o fígado, o musculoesquelético e os rins. Todas elas se caracterizam por uma concentração tecidual anormal ou uma estrutura (ou ambas) da molécula de glicogênio. O teste genético molecular realizado de DNA extraído do sangue ou da saliva é utilizado para diagnosticar todas as formas comuns de DDG.

Manifestações clínicas

Hepatomegalia e hipoglicemia são as manifestações clínicas principais das glicogenoses hepáticas, enquanto cãibras musculares, intolerância ao exercício, fatigabilidade fácil e fraqueza progressiva são as principais manifestações das glicogenoses musculares. As características mais comuns das DDGs são mostradas na Tabela 214-1.

Tabela 214-1

Principais características das doenças comuns de depósito de glicogênio

TIPO*	ENZIMA DEFEITUOSA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	POPULAÇÕES DE ALTO RISCO	TERAPIA
0	Glicogênio sintase hepático	Fígado de tamanho pequeno ou normal, hipoglicemia cetótica em jejum, hiperglicemia pós-prandial e hiperlactatemia	Franceses, canadenses, italianos	Amido cru, especialmente na hora de dormir, com dieta rica em proteínas
Ia (doença de Von Gierke)	Glicose-6-fosfatase	Hepatomegalia, falha de desenvolvimento, retardo de crescimento, hipoglicemia grave, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia	Judeus asqueenazi, mexicanos, chineses, japoneses	Amido cru durante o dia e à noite, alimentação contínua por via intragástrica
Ib	Transportador da glicose-6-fosfato	Igual ao tipo Ia, mas com neutropenia, infecções bacterianas recorrentes, doença inflamatória intestinal	Americanos nativos, judeus iranianos	Amido cru como na DDG tipo Ia; fator estimulante de granulócitos
II (doença de Pompe)[1]	Maltase ácida lisossomal (α-glicosidase)	Forma infantil: hipotonia generalizada grave, fraqueza muscular, miocardiopatia hipertrófica levando à insuficiência cardiorrespiratória geralmente com um ano de idade Formas juvenil e adulta: miopatia esquelética com fraqueza muscular lentamente progressiva; aumento muito significativo de creatina cinase sérica	Nenhuma	Reposição enzimática por via intravenosa com α-glicosidase recombinante humana

III (doença de Cori ou Forbes)	Enzima derramificadora	Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica moderada a grave, fraqueza e perda muscular, miocardiopatia hipertrófica (IIIa); aumento das transaminases sem envolvimento muscular (IIIb)	Ilhas Faroe CanadáHabitantes de subcontinente indiano	Dieta rica em proteínas com baixa dose de suplementação de amido cru
IV (doença de Andersen)	Enzima ramificadora de glicogênio	Clinicamente heterogênea; apresentação típica é doença hepática com início na infância e que progride para cirrose hepática, podendo ser fatal; apresentação neuromuscular é menos comum, e pode ser agrupado em 4 tipos de acordo com a idade de início da doença: congênita, perinatal, infância e adulta	Nenhuma	Não há tratamento específico; o transplante hepático leva à diminuição de armazenamento de glicogênio no coração e no musculoesquelético
V (doença de McArdle)	Fosforilase glicogênio muscular	Os sintomas geralmente começam na adolescência ou no início da idade adulta com intolerância ao exercício, fadiga, mialgia, cãibras musculares, edema muscular; mioglobinúria transitória devido à rabdomiólise após exercício físico; mioglobinúria grave pode levar à insuficiência renal aguda; na vida adulta, podem ocorrer fraqueza muscular persistente e progressiva e atrofia com substituição de ácidos graxos; aumento da creatina cinase sérica	Nenhuma	Dieta rica em proteínas (50% de carboidratos, 25% a 30% de proteínas); sacarose por via oral antes do exercício aeróbico pode ser benéfica[2]
VI (doença de Hers)	Fosforilase glicogênio hepática	Hepatomegalia, retardo de crescimento; hipoglicemia cetótica moderada; aumento sérico das transaminases, colesterol e triglicerídeos	**Ez2** Menonistas	**Ez2** UCS amido para evitar hipoglicemia e cetose
VII (doença de Tarui)	Fosfofrutocinase muscular	Na infância: fadiga, cãibras musculares, intolerância ao exercício; rabdomiólise e mioglobinúria com o esforço extenuante; creatina cinase sérica aumentada; anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia leve; hiperuricemia	Nenhuma	Não há tratamento específico; evitar exercícios extenuantes
IX	Fosforilase *b* cinase	Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica leve, retardo de crescimento, aumento das transaminases séricas, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pode ser ligada ao X ou autossômica recessiva	Maias	Amido cru para evitar hipoglicemia e cetose

UCS = amido cru.

*DDG tipos X-XIV são distúrbios muito raros e não são apresentados aqui devido aos casos limitados e falta de recomendações formais.

Tratamento

O objetivo do tratamento das formas hepáticas das DDGs é evitar a hipoglicemia e a contrarregulação de glicose. Os detalhes específicos de terapia dependem

principalmente se pode ocorrer gluconeogênese normal. Na DDG tipo I, a atividade anormal de glicose-6-fosfatase prejudica tanto a glicogenólise quanto a gliconeogênese. Por outro lado, a gluconeogênese está intacta nas outras formas hepáticas das DDGs, permitindo que a proteína seja usada como um substrato para a produção endógena de glicose.

O tratamento de DDG I consiste em fornecer uma fonte contínua na dieta de glicose para manter os níveis de glicemia em 75 a 90 mg/dL antes das refeições e durante a noite. As concentrações de glicose devem ser mantidas acima de 70 mg/dL para prevenir contrarregulação, ou seja, impedir o desvio de glucose-6-fosfato para vias alternativas, resultando em hiperlactacidemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. Na infância pode-se fornecer glicose de modo contínuo por meio de alimentações frequentes durante o dia, e, à noite, alimentação intragástrica contínua por sonda nasogástrica ou gastrostomia. A partir de 6 a 12 meses de idade deve-se iniciar o amido cru, que é lentamente digerido e absorvido na circulação como glicose, sendo um método alternativo de fornecimento de glicose. Inicialmente, o amido cru é administrado a cada 3 horas. À medida que as crianças crescem, e de acordo com os resultados dos níveis de glicemia e de lactato que devem ser monitorados, o intervalo entre as alimentações é eventualmente aumentado para a cada 4 a 6 horas. É necessário restringir galactose e frutose porque elas não podem ser convertidas em glicose, e quantidades grandes podem exacerbar os distúrbios bioquímicos. Pacientes que são bem cuidados geralmente melhoram das anormalidades bioquímicas; no entanto, pode não ocorrer redução dos níveis de ácido úrico e triglicerídeos séricos em valores aceitáveis, sendo indicado o tratamento com alopurinol e genfibrozil, respectivamente. A neutropenia (Capítulo 170) na DDG tipo Ib responde bem à terapia com baixas doses de fator estimulante de granulócitos; no entanto, os efeitos indesejáveis dessa terapia são comuns. Recomeda-se a dose inicial (2,5 μg/kg/dia) menor do que em outras condições e deve ser usada a menor dose possível para prevenir infecção. Enterocolite que se assemelha a doença de Crohn (Capítulo 143) ocorre quase que universalmente no DDG tipo Ib, e indica-se mesalazina (Pentasa) como terapia de primeira linha, pois a doença do intestino delgado predomina.

Os pacientes com outras formas de DDG usam uma dieta rica em proteína (2 a 3 g/kg) suplementada com carboidratos complexos e amido cru, que é tipicamente administrada a cada 6 a 8 horas para manter as concentrações de glicose acima de 75 mg/dL. Já que a β-oxidação de ácidos graxos pode ocorrer nessas formas de DDG, a cetose pode desenvolver-se rapidamente, e as doses de amido cru são ajustadas para manter as concentrações sanguíneas de cetona normais (<0,3 mmol/L). A restrição rigorosa de frutose e sacarose não é necessária; no entanto, não se recomenda doces concentrados para evitar o armazenamento excessivo de glicogênio. Isso é particularmente importante no DDG tipo III, pois o depósito excessivo de glicogênio pode associar-se a um agravamento da miocardiopatia hipertrófica.

O tratamento das glicogenoses musculares é mostrado na Tabela 214-1.

Tratamento das Complicações

Apesar das melhorias nos cuidados na dieta, complicações a longo prazo são comuns nas DDGs tipos I e III. Os adenomas hepáticos desenvolvem-se na maioria dos pacientes com DDG I durante a adolescência ou no início da idade adulta; os tumores podem aumentar gradualmente, ocorrer transformação maligna ou hemorragia na cavidade peritoneal. Nefrocalcinose e nefrolitíase, causadas por hipocitratúria, também são comuns e podem ser evitadas pelo uso de suplementação oral de citrato. A manutenção do controle metabólico ideal pode prevenir a disfunção tubular renal, glomeruloesclerose segmentar focal, gota e osteoporose.

No DDG tipo III, a miocardiopatia hipertrófica desenvolve-se na maioria dos pacientes durante a infância. Os adenomas desenvolvem-se em 25% dos pacientes; a cirrose e o carcinoma hepatocelular são raros. A maioria dos pacientes com DDG tipo III não tem sintomas miopáticos durante a infância ou no início da idade adulta. A miopatia progressiva desenvolve-se na maioria das pessoas na terceira ou quarta década da vida.

A baixa estatura e a osteoporose são as únicas complicações nas DDGs tipos 0, VI e IX, porém estas podem ser prevenidas pela manutenção de um ótimo controle metabólico.

Grau A

1. van der Ploeg, A. T., Clemens, P. R., Corzo, D., et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:1396–1406.
2. Quinlivan, R., Martinuzzi, A., Schoser, B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (glycogen storage disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*. 12, 2010. [CD003458].

Leituras sugeridas

Association for Glycogen Storage Disease website. http://www.aDDGus.org. *Fornece informações básicas sobre DDGs para as pessoas afetadas pelas doenças, suas famílias e demais interessados.*

Dagli, A. I., Weinstein, D. A. Glycogen Storage Disease Type VI. *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource*. 2009. *Banco de dados on-line patrocinado pelo National Institutes of Health.*

Kishnani, P. S., Austin, S. L., Am, P., et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010; 12:446–463. *Diretrizes consensuais.*

Quinlivan, R., Buckley, J., James, M., et al. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1181–1188. *Análise de 45 casos, a maioria dos quais tinha sintomas desde a infância, mas cujo diagnóstico muitas vezes foi adiado para depois de 30 anos de idade.*

215

Doenças de depósito lisossômico

Donna M. Krasnewich and Ellen Sidransky

As doenças de depósito lisossômico englobam um grupo de mais de 45 diferentes doenças hereditárias, todas compartilhando um defeito na função lisossômica. Os lisossomos são ácidos, organelas ligadas à membrana, presentes no citoplasma, que contêm enzimas que degradam as macromoléculas. Estes distúrbios resultam quando uma ou mais das enzimas hidrolíticas são deficientes ou quando os transportadores lisossômicos essenciais, receptores, cofatores ou proteínas de proteção são defeituosas ou estão ausentes. Geralmente, macromoléculas complexas, incluindo glicolipídeos, mucopolissacarídeos e glicoproteínas, são levadas aos lisossomos, onde são degradadas a partir de hidrolases. Uma deficiência enzimática torna-se clinicamente importante quando macromoléculas acumulam-se devido à degradação inadequada. Diferentes defeitos podem ser encontrados por disfunção lisossômica nos distúrbios de depósito lisossômico e os exemplos de cada tipo são listados na Tabela 215-1.

Tabela 215-1

Classificação de distúrbios de depósito lisossômico com base no tipo de defeito*

ESFINGOLIPIDOSES
Doença de Fabry (α-galactosidase)
Doença de Farber (ceramidase)
Gangliosidose GM_1/Doença de Landing (β-galactosidase)
Gangliosidose GM_2/Doença de Tay-Sachs (β-hexosaminidase A)
Doença de Sandhoff (α-hexosaminidases A e B) doença de Gaucher (glucocerebrosidase)
Doença de Niemann-Pick tipos A e B (esfingomielinase)
Leucodistrofia metacromática (arilsulfatase A)
Doença de Krabbe (β-galactocerebrosidase)
DISTÚRBIOS DE DEPÓSITOS LIPÍDICOS
Doença de Wolman (ácido lipase)
Lipofuscinose ceroide neuronal (adulto)/doença de Kufs/Doença de Parry (CLN4, heterogêneo)

MUCOPOLISSACARIDOSES
Tipo I/Doença de Hurler (α-L-iduronidase)
Tipo II/Doença de Hunter (iduronate-2-sulfatase)
Tipo III/Doença de Sanfilippo (quatro enzimas diferentes na degradação de sulfato de heparan que define os tipos A-D)
Tipo VI/Doença de Maroteaux-Lamy (*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatase)
Tipo VII/doença de Sly (α-glucuronidase)
OLIGOSSACARIDOSES
Aspartilglucosaminúria (aspartilglucosaminase)
Fucosidose (α-fucosidase)α-Manosidose (α-manosidase)
Doença de Schindler (α-*N*-acetilgalactosaminidase)
Sialidose I (sialidase)
Sialidose II/mucolipidose I (sialidase)
MUCOLIPIDOSES
Mucolipidose II/doença da célula I (*N*-acetilglicosamina fosfotransferase)
Mucolipidose III/pseudo-Hurler (*N*-acetilglicosamina fosfotransferase)
Mucolipidose IV(mutação *MCOLN1*)
DISTÚRBIOS DE DEPÓSITO LISOSSÔMICO DE GLICOGÊNIO
Glicogenose tipo II/Doença de Pompe (α-1,4-glucosidase)
DISTÚRBIOS DE TRANSPORTE LISOSSÔMICO
Doença do armazenamento de ácido siálico/Doença de Salla (sialina/SLC17A5)
Cistinose (transportador de cistina)
Doença de Niemann-Pick tipo C (transporte intracelular de colesterol)
MÚLTIPLAS DEFICIÊNCIAS ENZIMÁTICAS
Galactosialidose (β-galactosidase e sialidase)
Multipla deficiência de sulfatase/Doença de Austin (sulfatases)

*Capítulos completos que descrevem cada um destes distúrbios estão disponíveis em CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,* 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2001.

Apesar de a maioria dos distúrbios de depósito lisossomal ser bastante rara, estima-se 1 para 7.000 a 8.000 nascidos vivos. Esta prevalência é subestimada, pois formas mais leves ou atenuadas destes distúrbios não são muitas vezes identificadas. Todos os distúrbios têm um padrão de herança autossômica recessiva, com exceção da doença de Fabry e doença de Hunter [mucopolissacaridose (MPS) II], que são ligadas ao X. Como um todo, esses distúrbios são caracterizados por um amplo espectro de manifestações, muitas vezes levando-os a escapar do diagnóstico. Muitos foram tradicionalmente classificados em tipos infantil, juvenil e adulto, com base na idade no início das manifestações, porém apresentações atípicas complicam essas distinções. Entre os fatores que contribuem para essa diversidade fenotípica incluem-se a quantidade de

atividade enzimática residual, localização celular da enzima, genótipo e base genética do indivíduo afetado, assim como outras influências genéticas, ambientais ou epigenéticas.

Com o advento de novas terapias para alguns distúrbios de depósito lisossômico, o diagnóstico precoce é fundamental. Os achados clínicos sugestivos incluem características faciais grosseiras; organomegalia; perda progressiva da capacidade de desenvolvimento; achados oculares específicos, incluindo opacificação da córnea ou mancha vermelho-cereja (na mácula); e anormalidades esqueléticas, como disostose multiplex. Os distúrbios associados a cada um desses achados são listados na Tabela 215-2. Deve haver um maior índice de suspeita, quando algumas características fenotípicas ocorrem em conjunto, os achados são progressivos, ou o paciente parece muito diferente de outros membros da família.

Tabela 215-2

Manifestações de distúrbios de depósito lisossômico

ACHADO	DISTÚRBIOS
Hepatoesple-nomegalia	Gangliosidose GM_1, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher, doença de Wolman, fucosidose, doença de Pompe, manosidose, múltipla deficiência de sulfatase, sialidose, galactosialidose, várias mucopolissacaridoses, cistinose
Fácies grosseiras	Gangliosidose GM_1, fucosidose, doença de Pompe, manosidose, múltipla deficiência de sulfatase, doença da célula I, várias mucopolissacaridoses, mucolipidose II, doença de armazenamento de ácido siálico, aspartilglicosaminúria
Achados esqueléticos	Gangliosidose GM_1, doença de Gaucher, fucosidose, manosidose, sialidose, galactosialidose, várias mucopolissacaridoses, doença da célula I, mucolipidose III
Mancha vermelho-cereja	Formas infantis de gangliosidose GM_1, doença de Sandoff, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick, sialidose, galactosialidose, doença da célula I
Opacificação da córnea	Gangliosidose GM_1, várias mucopolissacaridoses, manosidose, doença da célula I, mucolipidose III e IV, múltipla deficiência de sulfatase, galactosialidose
Comprometimento cognitivo	Gangliosidose GM_1, doença de Sandoff, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher tipo 2, doença de Wolman, fucosidose, manosidose, múltipla deficiência de sulfatase, sialidose, galactosialidose, várias mucopolissacaridoses, doença de armazenamento de ácido siálico, aspartilglucosaminúria, doença da célula I, mucolipidose III e IV, doença de Krabbe, leucodistrofia metacromática, lipofuscinose ceroide neuronal
Hematológica:	
Células espumosas	Gangliosidose GM_1, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher, deficiência de ácido lipase, fucosidose
Leucócitos granulados/vacuolizados	Várias mucopolissacaridoses, sialidose, galactosialidose e lipofuscinose ceroide neuronal, doença de Niemann-Pick, doença de Wolman, fucosidose, manosidose, aspartilglucosaminúria, doença da célula I, mucolipidose III, múltipla deficiência de sulfatase
Manifestações psiquiátricas ou comportamentais	Várias mucopolissacaridoses (especialmente Sanfilippo), sialidose, galactosialidose, doença de Fabry, manosidose, lipofuscinose ceroide neuronal, leucodistrofia metacromática, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick tipo C
Apresentações em recém-nascidos	Doença de Gaucher tipo 2; gangliosidose GM_1; doença de Krabbe; doença de Niemann-Pick tipos A e C; mucopolissacaridose I, IVA e VII; doença de Pompe; sialidose tipos I e II; mucolipidose I e II; doença de Schindler; doença de Wolman; doença infantil de armazenamento de ácido siálico; sialúria; doença de Salla; galactosialidose; múltipla deficiência de sulfatase; deficiência de prosaposina

Para o diagnóstico devem-se incluir dados históricos cuidadosos, com análise da ascendência familiar e avaliação do desenvolvimento na infância e adolescência. Um histórico familiar de consanguinidade, outros irmãos afetados ou mortes precoces podem ajudar no diagnóstico. A etnia pode ser útil, pois alguns distúrbios lisossomais ocorrem com maior incidência em populações específicas, como em judeus asquenazes (doença de Gaucher tipo 1, doença de Tay-Sachs, mucolipidose tipo IV) e escandinavos (manosidose, aspartilglucosaminúria, doença de Salla, doença de Gaucher tipo 3). Ao exame físico, atenção especial deve ser dada a circunferência da cabeça, aparência facial, alargamento da língua, hepatoesplenomegalia, manifestações esqueléticas (incluindo cifose), ampliação dos ossos longos e rigidez das articulações. A avaliação da pele pode revelar angioqueratoma, especialmente ao redor do umbigo e em dobras da pele. A

avaliação do olho deve incluir um exame detalhado com fundo de olho e exame de lâmpada de fenda, bem como a verificação de movimentos oculares atípicos, que podem ser patognomônicos para determinados distúrbios, como na doença de Gaucher forma neuronopática e na doença de Niemann-Pick tipo C. Uma avaliação neurológica e cognitiva cuidadosa pode ser bastante útil, pois algumas doenças podem apresentar-se com manifestações de demência ou psiquiátricas. Além disso, a regressão de desenvolvimento pode fornecer uma pista precoce para o diagnóstico da doença. As avaliações preliminares para o diagnóstico incluem cromatografia em camada fina na urina, pesquisa para leucócitos vacuolados por esfregaço de sangue, raios X de ossos e um exame oftalmológico.

Na maioria dos casos, o diagnóstico de um distúrbio específico de depósito lisossômico é feito pela análise de atividade enzimática sérica ou através de fibroblastos. Um painel lisossômico, avaliando a atividade de várias enzimas lisossomais na mesma amostra, deve ser o teste inicial. Se um distúrbio de depósito lisossômico ainda é suspeito, indica-se uma biópsia de tecido, na maioria das vezes medula óssea ou fígado, embora isso raramente seja indicado. A maioria dos genes que codificam as enzimas lisossomais foi identificada, e a análise de mutações está disponível. No entanto, na maioria dos casos, há ampla heterogeneidade genotípica e o rastreamento de mutações apenas é útil quando uma mutação já foi identificada em uma família específica.

A melhora dos cuidados e as novas modalidades terapêuticas alteraram a história natural de algumas dessas doenças. Com o aumento da longevidade dos pacientes, doenças que uma vez foram diagnosticadas por pediatras agora fizeram o seu caminho para consultórios de internistas. Além disso, muitas das complicações clássicas agora são evitadas pelas intervenções terapêuticas precoces, tais como a terapia de reposição enzimática. No entanto, em alguns casos, a longevidade prolongada tem manifestações clínicas desmascaradas inesperadas. A maior conscientização dos médicos sobre as amplas manifestações e apresentações dos distúrbios lisossomais pode diminuir o diagnóstico tardio. Os distúrbios lisossômicos encontrados em pacientes adultos são discutidos aqui, com foco na doença de Gaucher e doença de Fabry. Inclui-se uma breve discussão sobre distúrbios específicos frequentemente diagnosticados na idade adulta, bem como os de início da infância que persistem até a idade adulta.

Doença de gaucher

A doença de Gaucher é um distúrbio principalmente do sistema reticuloendotelial com herança autossômica recessiva decorrente da deficiência da enzima lisossômica glucocerebrosidase. Os lisossomos no interior dos macrófagos se tornam ingurgitados com o substrato glucocerebrosídeo, dando origem às células características de Gaucher, com uma aparência enrugada de papel, resultante do depósito de substrato intracitoplasmático. O glicolipídeo acumulado, a glucosilceramida, deriva da degradação de leucócitos senescentes ou de membranas eritrocitárias. Clinicamente, a doença de Gaucher foi dividida em três tipos, com base na ausência ou presença e na taxa de progressão de envolvimento neurológico. O tipo 1, a forma não neuronopática, é o tipo

mais comum e pode manifestar-se em qualquer idade. O tipo 2, a forma aguda neuronopática, apresenta-se antes ou logo após o nascimento e tem uma evolução rápida e progressiva. O tipo 3 é a forma neuronopática subaguda. O espectro de manifestações encontradas nesse distúrbio varia de octogenários assintomáticos até lactentes que morrem no útero e alguns pacientes desafiam a classificação em um dos três tipos. É um distúrbio pan-étnico, embora a doença de Gaucher tipo 1 seja a mais frequente entre os judeus asquenazes, nos quais a frequência de portadores é de cerca de 1 em 16; em contraste, a frequência aproximada de portadores na população em geral é de 1 em 100.

O gene que codifica a glucocerebrosidase *(GBA)* está localizado no cromossomo 1q21, e foram encontradas mais de 300 diferentes mutações. Algumas mutações são encontrados com maior frequência na doença de Gaucher tipo 1; por exemplo, entre judeus asquenazes, a mutação N370S é o alelo mais comum. No entanto, as mutações identificadas não são adequadamente responsáveis pela variedade de manifestações encontradas.

Nos últimos anos, foi relatada uma associação entre a doença de Gaucher e o parkinsonismo (Capítulo 416). Os pacientes tanto com a doença de Gaucher quanto os portadores de mutações na *GBA* têm maior incidência da doença de Parkinson e distúrbios do corpúsculos de Lewy. Estudos em coortes de pacientes com doença de Parkinson em todo o mundo demonstram que eles têm mais cinco vezes maior frequência de mutações de *GBA*, tornando este o fator de risco genético mais comum de parkinsonismo identificado até o momento.

Manifestações clínicas

Os sintomas mais comuns encontrados em todos os tipos de doença de Gaucher incluem suscetibilidade a hematomas, hepatomegalia, esplenomegalia, fadiga crônica e dores ósseas ou fraturas patológicas. Os achados laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia e elevações da ferritina, fosfatase ácida, enzima conversora de angiotensina e, às vezes, enzimas hepáticas. A esplenomegalia indolor é a apresentação mais comum em pacientes com doença de Gaucher tipo 1, e o baço pode estar muito aumentado. Alguns pacientes têm envolvimento pulmonar ou hipertensão pulmonar. O envolvimento ósseo é uma causa significativa de morbidade e pode manifestar-se com intensa dor óssea ou fraturas patológicas. A maioria dos pacientes tem evidência radiológica de envolvimento esquelético, incluindo a deformidade clássica em frasco de Erlenmeyer da extremidade distal do fêmur e a osteopenia (Fig. 215-1A). Podem ocorrer fraturas patológicas, especialmente no quadril ou na coluna; lesões ósseas líticas e osteoporose. As crises ósseas dolorosas, episódios de infartos ósseos, podem durar semanas e podem requerer tratamento agressivo para a dor.

FIGURA 215-1 **A,** Imagem radiográfica mostrando a deformidade em frasco de Erlenmeyer observada na doença de Gaucher. Há afinamento cortical e ampliação da cavidade medular da metáfise e diáfise adjacente. **B,** Células de Gaucher reticuloendoteliais que armazenam quantidades anormais de lipídios. **C,** Angioqueratomas, a lesão cutânea pontilhada sem branqueamento observada na doença de Fabry.

A doença do tipo 2 é rara, caracteriza-se por um curso rápido neurodegenerativo com envolvimento visceral extenso; a morte geralmente ocorre nos primeiros 2 anos de vida. A doença é diagnosticada no pré- natal ou na infância e está associada a aumento do tônus, estrabismo e organomegalia. O comprometimento do crescimento e desenvolvimento e estridor por laringoespasmo são típicos. A degeneração psicomotora progressiva leva à morte, geralmente secundária à infecção respiratória intercorrente e ao comprometimento respiratório.

A doença do tipo 3 é clinicamente variável, sendo frequentemente observada na infância ou na adolescência. Além da organomegalia e do envolvimento ósseo, os pacientes têm movimentos oculares horizontais anormais e alguns desenvolvem epilepsia mioclônica ou manifestações neurodegenerativas. Um subgrupo de pacientes tem calcificações cardíacas, hidrocefalia e outras manifestações atípicas e todos são portadores da mutação D409H no gene *GBA*.

Diagnóstico

A doença de Gaucher deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes de todas a idades com organomegalia inexplicável, aparecimentos frequentes de hematomas ou dores ósseas. O diagnóstico pode ser feito pela demonstração da atividade diminuída de glucocerebrosidase em leucócitos ou células cultivadas. Em algumas populações,

particularmente nos judeus asquenazes, a análise de mutação pode ser diagnóstica e a mutação N370S é responsável por cerca de 70% dos alelos mutantes. No entanto, a presença de uma sequência de pseudogene altamente homólogo próxima pode complicar as análises moleculares. As biópsias de medula óssea e fígado mostram alterações patológicas (Fig. 215-1B), porém não são indicadas para o diagnóstico. A identificação de portadores é realizada por análise molecular de DNA quando o alelo mutante é conhecido. O diagnóstico pré-natal é possível pela determinação da atividade enzimática ou de mutações específicas no vilo coriônico ou em células amnióticas cultivadas.

Tratamento Rx

A reposição enzimática com glucocerebrosidase recombinante está disponível para o tratamento de pacientes com doença do tipo 1. Os estudos mostram que anemia, trombocitopenia e organomegalia são revertidos em 12 a 36 meses nas doses entre 30 e 120 UI/kg/mês. O tratamento é contínuo, administrado por via intravenosa e é extremamente caro. Atualmente, várias empresas estão produzindo enzima recombinante de diferentes formas. A enzima não atravessa a barreira hematoencefálica e não altera a progressão neurológica de pacientes com formas neuronopáticas, porém ainda pode ser útil no alívio das manifestações viscerais. Todos os esforços também estão em andamento para desenvolver terapias alternativas, incluindo a terapia de redução do substrato, chaperones químicos e terapia gênica. Uma forma oral da terapia de redução de substrato, um derivado iminoaçúcar, foi aprovada e é eficaz para algumas das manifestações sistêmicas da doença de Gaucher tipo 1. As terapias úteis de suporte incluem bisfosfonatos para osteoporose, cirurgia ortopédica para fraturas ósseas e terapia paliativa e hidratação para as crises ósseas. A esplenectomia total ou parcial agora é raramente indicada. O transplante de medula óssea (Capítulo 181) tem melhorado as manifestações sistêmicas, porém não neurológicas.

Doença de fabry

A doença de Fabry é uma doença genética hereditária ligada ao X decorrente da deficiência da enzima lisossômica α-galactosidase A, tem penetrância intermediária no sexo feminino e é considerada um distúrbio vascular sistêmico. Este defeito na clivagem hidrolítica da molécula terminal da galactose dos glicolipídeos causa o acúmulo lisossômico de globotriaosilceramida e galabiosilceramida em muitos tipos celulares. As inclusões lisossômicas ou depósitos lipídicos podem ser observados nas células vasculares, incluindo células endoteliais, e músculo liso; células cardíacas, incluindo células endocárdicas, cardiomiócitos e valvas cardíacas; células epiteliais renais, incluindo células tubulares e glomerulares e podócitos; e células nervosas, incluindo gânglios da raiz dorsal e alguns neurônios do sistema nervoso central. Clinicamente, angioqueratomas — sem branqueamento, pontilhados, lesões cutâneas de azul-preto — dor debilitante e opacidades corneanas podem ocorrer no início da infância e com esses

dados ao diagnóstico. Se o diagnóstico não for feito, a doença pode evoluir com deterioração renal e cardíaca progressiva. Os pacientes têm propensão para desenvolver acidente vascular encefálico isquêmico, às vezes, com 20 anos de idade, porém mais frequentemente nas quarta e quinta décadas de vida. Assim como muitos distúrbios metabólicos, há um espectro de apresentações que podem simular doenças mais comuns e muitos pacientes não são diagnosticados. A incidência da doença é aproximadamente 1 em 117.000 nascidos vivos do sexo masculino. A evidência sugere que 50% dos indivíduos do sexo feminino com doença de Fabry s ão assintomáticos ou não são identificados.

O gene que codifica a α-galactosidase, *GLA*, está localizado no cromossomo Xq22.1. Mais de 431 mutações foram descritas, incluindo mutações *missense*/*nonsense*, deleções pequenas, deleções grandes, defeitos de *splice* e rearranjos complexos. A maioria dos indivíduos afetados pode ter 2% a 25% de atividade residual, porém a forma mais grave da doença de Fabry tem sido correlacionada com a ausência completa de atividade de α-galactosidase A.

Manifestações clínicas

A doença de Fabry geralmente apresenta-se na infância com episódios de dor nas extremidades. Angioqueratomas desenvolvem-se na adolescência, seguido de deterioração renal e cardíaca progressiva. Os adultos podem apresentar acidentes vasculares encefálicos isquêmicos, que inicialmente ocorrem entre os 20 e os 50 anos. A croparestesia, ou "crise de Fabry", ocorre na maioria dos pacientes e se caracteriza por uma dor excruciante, ardente, que pode ser contínua ou episódica. A dor geralmente afeta inicialmente os pés, seguidas pelas mãos e pode ser desencadeada pelo exercício, estresse e extremos de temperaturas ambientais. Pode ocorrer dor abdominal ou no flanco, simulando cólica renal.

Angioqueratomas (Fig. 215-1C) são geralmente o primeiro sinal da doença de Fabry e são acompanhadas de hipohidrose. Essas lesões cutâneas clássicas aumentam em número e tamanho ao longo do tempo e são tipicamente mais densas entre o umbigo e os joelhos; no entanto, elas podem ocorrer em qualquer lugar, incluindo a mucosa bucal. Achados oftalmológicos incluem tortuosidade conjuntival e da retina e opacidades corneanas (córnea verticillata). Lesões lenticulares características são observadas durante o exame de lâmpada de fenda e estão presentes em homens afetados e em 70% de mulheres heterozigotas. A perda auditiva progressiva também é comum.

O envolvimento renal se manifesta com proteinúria progressiva com "cruzes de Malta" birrefringentes no sedimento urinário. O declínio das taxas de filtração glomerular leva à doença renal em fase terminal na segunda à quarta década de vida. A hiperfiltração precede o declínio da função renal. Os achados cardiovasculares podem incluir a capacidade diminuída ao exercício, hipertensão, cardiomiopatia hipertrófica progressiva, defeitos de condução e arritmias e doença valvar (insuficiência ou estenose). Os eletrocardiogramas e ecocardiografia anormais são comuns. Indivíduos afetados têm um risco estimado 20 vezes maior de acidente vascular encefálico isquêmico e ataque isquêmico transitório em comparação com a população em geral. Lesões assintomáticas do cérebro, geralmente na substância branca, são frequentemente observadas na

ressonância magnética.

A penetrância intermediária desse distúrbio ligado ao X reflete-se no fato de que 70% dos indivíduos do sexo feminino carregando a mutação apresentam sintomas. As mulheres afetadas ou portadoras têm sintomas mais variáveis e menos graves com um início mais tardio, porém elas podem desenvolver doença renal progressiva, sintomas cardíacos e acidente vascular encefálico.

Diagnóstico

A doença de Fabry deve ser considerada em indivíduos com angioqueratoma, acroparestesia e lesões corneanas, bem como em pacientes com acidentes vasculares encefálicos criptogênicos, miocardiopatia idiopática ou doença renal. No entanto, anormalidades idênticas da córnea podem ser resultados do uso de cloroquina ou amiodarona, e a exposição ao pó de silicone pode resultar em achados renais semelhantes. Angioqueratoma deve ser diferenciada da doença de Fordyce, que é angioqueratoma benigno da bolsa escrotal e o angioqueratoma circunscrito. Angioqueratomas também são observados na manosidose, fucosidose, sialidose e deficiência de β-galactosidase e β-hexosaminidase. Um diagnóstico presumido pode ser confirmado pela baixa atividade de *α*-galactosidase em leucócitos periféricos ou em fibroblastos cultivados a partir de pele. Níveis abaixo de 20% do normal devem ser considerados para o diagnóstico e abaixo de 35% do normal devem ser considerados suspeitos. A análise de mutação de *GLA* está disponível e é fundamental para a confirmação em mulheres heterozigotas, pois a inativação aleatória do cromossomo X pode levar apenas atividade enzimática ligeiramente reduzida ou normal.

Tratamento Rx

O tratamento sintomático das manifestações clínicas da doença de Fabry deve seguir tratamento médico-padrão. Os agentes antiplaquetários, tais como clopidogrel e aspirina ou dipiridamol de ação prolongada, devem ser usados para a prevenção de acidentes vasculares encefálicos em indivíduos com doença de Fabry. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina é adequado para o manuseio da hipertensão e preservar a função renal. O transplante renal é eficaz em indivíduos com doença renal terminal. A dor neuropática pode ser tratada com doses relativamente baixas de fármacos antiepilépticos, antidepressivos, anestésicos tópicos ou analgésicos.

A terapia de reposição enzimática está disponível desde 2001, e as evidências continuam a ser coletadas a respeito da sua eficácia, modificando a evolução natural da doença. A terapia de reposição enzimática parece retardar o declínio da função renal, porém não há nenhuma evidência até o momento de que possa alterar a progressão da doença cardíaca nem a redução do risco de acidente vascular encefálico. Os tratamentos direcionados para levar a enzima ao lisossomo com a finalidade de melhorar a degradação enzimática estão em desenvolvimento.

Outros distúrbios lisossômicos frequentemente encontrados em adultos

A leucodistrofia metacromática, a deficiência de arilsulfatase A, resulta no acúmulo de sulfátides nos sistemas nervosos central e periférico, causando a desmielinização dos axônios e nervos periféricos. Apresenta-se com um espectro de manifestações, divididas em variantes na infância e no adulto. Em ambos, são observados distúrbio da marcha e regressão cognitiva. A forma adulta está associada a distúrbios comportamentais e demência, muitas vezes diagnosticados erroneamente, como psicose. A leucodistrofia metacromática é uma causa subjacente reconhecida de doença psiquiátrica em adultos, e as características proeminentes incluem alucinações auditivas, delírios bizarros, alterações comportamentais, alterações de personalidade, desinibição e desorganização na vida diária e postura catatônica. O diagnóstico pode ser especialmente difícil nesses indivíduos. Outros sinais neurológicos, tais como disartria, espasticidade, apresentam-se posteriormente à medida que a doença progride. O diagnóstico é feito inicialmente pela baixa atividade de arilsulfatase A. No entanto, por não haver uma pseudodeficiência, deve ser confirmado através de estudo molecular ou demonstração de excreção de sulfatides na urina.

A doença de Tay-Sachs, causada pela deficiência de β-hexosaminidase A, caracteriza-se por acúmulo excessivo nos neurônios de gangliósido GM_2 derivado de ácido graxo. Existem três variantes clínicas, com base no início da idade de aparecimento dos sintomas: tipo 1— infantil, aguda —, tipo 2 — subaguda (2 a 18 anos) — e tipo 3 — início tardio. As principais características da doença são a deterioração neurológica e cognitiva, bem como cegueira, “mancha vermelho-cereja” na mácula e surdez. Em pacientes com gangliosidose GM_2 de início tardio, os sinais psiquiátricos podem manifestar-se anos antes do aparecimento de sinais motores. Os sinais psiquiátricos mais comuns incluem psicose aguda, mania e depressão sem psicose. Pode ocorrer psicose progressiva recorrente, consistente com esquizofrenia hebefrênica, ou depressão maior, seguida por características psicóticas. Disartria e perda progressiva da fala também são comuns. O diagnóstico é realizado medindo-se a atividade de β-hexosaminidase no soro ou nos leucócitos na presença da atividade normal ou elevada da isoenzima β-hexosaminidase B (B HEX). Em mulheres grávidas ou naquelas que tomam contraceptivos orais, o teste deve ser realizado apenas em leucócitos.

A doença de Niemann-Pick tipo C tem um espectro de características, que variam desde um curso rapidamente progressivo com fenótipo neonatal fatal a uma evolução neurodegenerativa crônica com início na idade adulta. Ataxia progressiva, oftalmoplegia supranuclear vertical, distonia e demência são achados variáveis. A hepatoesplenomegalia é frequentemente encontrada. O distúrbio resulta de um erro no tráfico celular de colesterol exógeno, causando o acúmulo lisossômico de colesterol não esterificado. O diagnóstico é feito através da demonstração do comprometimento da esterificação de colesterol prejudicada em cultura de fibroblastos ou por testes moleculares analizando as mutações. Glicoesfingolipídeos e o colesterol acumulam-se em diferentes tecidos, tais como fígado, baço, medula óssea e cérebro. Em adultos, são

observadas manifestações psiquiátricas consistentes com psicose aguda, delírios paranoicos ou esquizofrenia com delírios, alucinações, comportamentos desorganizados e agressividade.

Aspartilglicosaminúria, um distúrbio mais comum na Finlândia do que em outras partes do mundo, é um defeito autossômico recessivo na degradação de glicoproteína caracterizada por um retardo lento ou progressivo no desenvolvimento psicomotor. Defeitos de retardo motor e de fala são frequentemente acompanhados por repetidas infecções das vias respiratórias superiores. Os pacientes atingem o desenvolvimento intelectual de uma criança de 5 a 6 anos de idade em torno da puberdade; posteriormente, podem sofrer deterioração progressiva, resultando em comprometimento cognitivo grave observado na idade adulta. As características faciais são grosseiras, com calvária espessa e osteoporose, sendo resultantes da transformação do tecido conjuntivo leve. Cerca de 20% dos pacientes apresentam convulsões durante estágios tardios da doença, resultante primariamente de anormalidades na diferenciação entre as substâncias branca e cinzenta e mielinização retardada. O diagnóstico é feito por meio da detecção de oligossacarídeos elevados na urina e da atividade deficiente de aspartilglucosaminidase em leucócitos.

As lipofuscinoses ceroides neuronais são divididas em quatro grupos — infantil, infantil tardio clássico, juvenil e adulto —, refletindo a idade de início dos sintomas e o aparecimento de material de depósito na microscopia eletrônica. Embora geralmente herdada de forma autossômica recessiva, o tipo adulto pode ser herdado por um alelo dominante. Essas doenças se caracterizam clinicamente por deficiência visual levando à cegueira, anormalidades da marcha, convulsões, demência e morte precoce. Elas são um grupo geneticamente heterogêneo de doenças neurodegenerativas progressivas e hereditárias com um início variável. Até o momento, foram encontradas aproximadamente 160 mutações causando as lipofuscinoses ceroides neuronais em oito genes humanos, o que complica a análise genética. Os sintomas resultam das deficiências da proteína palmitoil tioesterase 1 e tripeptidil-peptidase 1. O diagnóstico baseia-se na atividade diminuída das enzimas e no teste genético molecular e, em alguns casos, em achados clínicos e na microscopia eletrônica de tecidos biopsiados. O acúmulo de lipopigmentos ceroides autofluorescentes é observado no cérebro e em outros tecidos. Pacientes adultos podem apresentar distúrbios de comportamentos e declínio cognitivo, e os sinais parkinsonianos podem ser proeminentes.

*A doença de Pompe é discutida nos Capítulos 214 e 429.

As mucopolissacaridoses são um grupo de distúrbios resultantes de degradação lisossômica defeituosa dos glicosaminoglicanos. Estes distúrbios crônicos e progressivos de armazenamento apresentam manifestações clínicas que variam quanto ao tipo. Achados incluem características faciais grosseiras, disostose múltipla, organomegalia e manifestações neurológicas com regressão. Todos os tipos são herdados com um padrão autossômico recessivo, com exceção para MPS II/Hunter, que é ligada ao X. Antigamente as mucopolissacaridoses eram consideradas doenças pediátricas, porém com o advento da terapia de reposição enzimática e o reconhecimento de formas mais leves, muitos pacientes estão atingindo a idade adulta. Classicamente, pacientes com MPS tipo

IS/Scheie, II/Hunter, III/Sanfilippo, IV/Morquio e VI/Maroteaux-Lamy podem ter expectativas de vida além da idade pediátrica. Pacientes com MPS IS podem apresentar baixa estatura, inteligência normal, doença articular degenerativa, opacidades corneanas e lesões nas valvas cardíacas. Os pacientes com MPS II /Hunter partilham sintomas semelhantes a MPS I/Hurler, exceto pelo envolvimento das vias respiratórias que pode ser mais significativo em indivíduos com síndrome de Hunter, e as córneas são claras. Os pacientes com MPS III/Sanfilippo têm primariamente manifestações do sistema nervoso central e envolvimento somático leve. Eles apresentam comprometimento progressivo da fala, com o desenvolvimento de graves distúrbios comportamentais e de sono. Posteriormente, eles apresentam perda incessante de habilidades e deterioração, levando a um estado vegetativo, com morte na terceira década. Os indivíduos com MPS IV têm displasia esquelética grave, com inteligência normal no Tipo A e uma evolução neurológica degenerativa no tipo B. Estudos que exploram a terapia de reposição enzimática estão andamento para MPS IS, MPS II e MPS IV. O tratamento médico é tipo específico. Geralmente, atenção deve ser focada sobre o envolvimento das vias respiratórias resultante do armazenamento progressivo nos tecidos moles e a necessidade de se otimizar a mobilidade das articulações com fisioterapia. Os pacientes com MPS I, II e VI devem ser monitorados para o desenvolvimento de mielopatia cervical devido ao espessamento dural, o que pode levar à perda de resistência antes da paralisia ascendente tornar-se aparente.

A cistinose é uma doença de depósito lisossômico com três fenótipos clínicos: a forma nefropática ou infantil mais comum, uma forma intermediária ou de início juvenil e uma forma benigna geralmente observada em adultos e que afeta principalmente os olhos. O acúmulo lisossômico de cistina resulta das mutações no gene *CTNS*, o qual codifica para cistinosina, uma proteína transportadora lisossômica. Os indivíduos com a forma nefropática têm acúmulo lisossômico de cistina, levando ao envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo doença renal progressiva, cristais nas córneas e efeitos sobre a tireoide, gônadas, pâncreas, músculos e sistema nervoso central. A forma adulta apresenta apenas cristais nas córneas. O tratamento é de suporte e deve incluir cisteamina, que é uma medicação oral que diminui a acúmulo de cistina.

Leituras sugeridas

Balwani, M., Fuerstman, L., Kornreich, R., et al. Type I Gaucher disease: significant disease manifestations in “asymptomatic” homozygotes. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1463–1469. *Quase todos os homozigotos assintomáticos tiveram as manifestações da doença e podem se tornar candidatos para tratamento médico adequado.*

Beck, M. Therapy for lysosomal storage disorders. *IUMBMBLife*. 2010; 62:33–40. *Descrição geral de terapias para doenças de armazenamento lisossômico.*

Deegan, P. B., Pavlova, E., Tindall, J., et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90:52–60. *Análise.*

Grabowski, G. A., Kacena, K., Cole, J. A., et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/alglucerase in patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med*. 2009; 11:92–100. *Demonstra melhora da dependência da dose.*

Mehta, A., Beck, M., Elliott, P., et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry’s disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009; 374:1986–1996. *Tratamento de agalsidase alfa tem benefício substancial e benefício comprovado para melhorar a qualidade de vida e sintomas clínicos em pacientes com doença de Fabry.*

Sidransky, E., Nalls, M. A., Aasly, J. O., et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:1651–1661. *Resultados de um estudo multicêntrico de mais de 5000 pacientes com doença de Parkinson demonstrando que a frequência de mutações de Gaucher é superior em cinco vezes do que em controles combinados.*

Staretz-Chacham, O., Choi, J., Wakabayashi, K., et al. Psychiatric and behavioral manifestations of lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010; 153B:1253–1265. *Descrição geral dos recursos psiquiátricos e comportamentais encontrados em pacientes com doenças de armazenamento lisossômico diferentes.*

Homocistinúria e hiper-homocisteinemia

Bruce A. Barshop

Definição

A homocisteína, um aminoácido não proteico, é um intermediário no metabolismo da metionina que surge quando a metionina (através da *S*-adenosilmetionina) atua como um doador nas reações de metilação (Fig. 216-1). O destino da homocisteína é a remetilação à metionina ou transulfuração (através da cistationina) da serina em cisteína. A homocistinúria resulta do acúmulo de homocisteína devido a um defeito na transulfuração ou na remetilação. O achado clássico de dissulfeto de homocisteína na urina é a origem da denominação comum dessa classe de doenças. A forma livre de sulfidrilo, a homocisteína, está presente em quantidades inferiores no sangue. A terminologia de *homocist(e)ína total* é utilizada para descrever a mistura de homocisteína e homocistina presente como sulfidrilo e dissulfureto, embora aqui a terminologia *homocisteína total* é considerada equivalente. O achado definitivo no sangue é a hiper-homocisteinemia, sendo em cerca de 10% como homocisteína livre e 90% como dissulfetos solúveis e ligados a proteínas (p. ex., homocistina ou cisteína-SS-homocisteína).

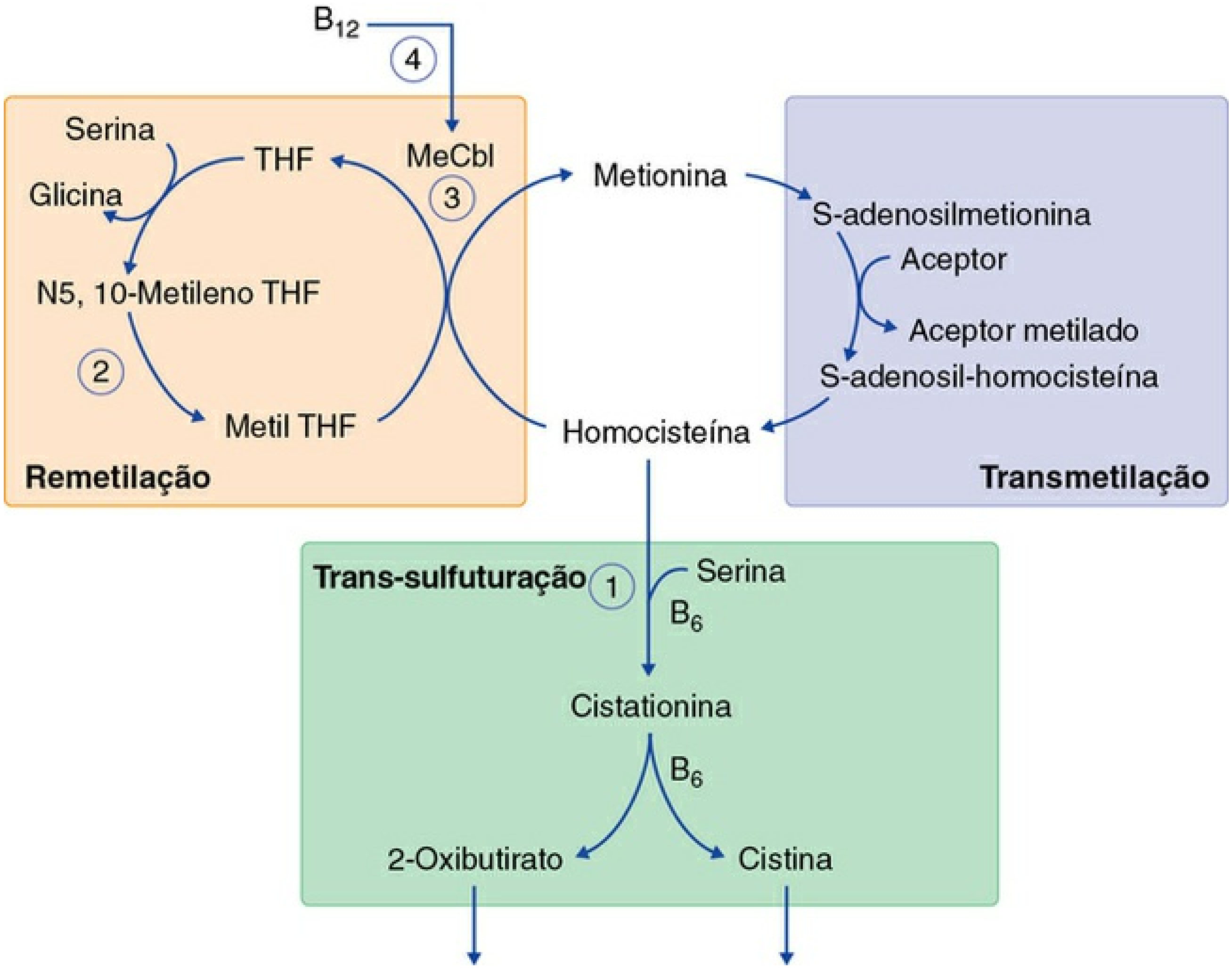

FIGURA 216-1 Vias do metabolismo de homocisteína.
Os sistemas de remetilação, transmetilação e transulfuração são acentuados. As etapas discutidas são enumeradas: (1) cistationina β-sintase; (2) metilenotetra-hidrofolato redutase; (3) metionina sintase e metiltransferase redutase; (4) sistemas de reabsorção, distribuição e redução de cobalamina. B_6 = piridoxina; B_{12} = cianocobalamina/hidroxocobalamina; MeCbl = metilcobalamina; THF = tetra-hidrofolato.

Epidemiologia

Incidência e Prevalência

A estimativa da incidência mínima da deficiência de cistationina β-sintase por programas de triagem de recém-nascidos varia entre os nascidos vivos na razão de 1: 60.000 a 1:300.000, de acordo com a população e o método de rastreamento empregado. As estimativas da incidência na Europa indicam na área de 1:40.000, que corresponde a uma frequência de portador (heterozigoto) de cerca de 1%, mas estudos que buscam mutações conhecidas sugerem que a prevalência possa ser duas vezes maior que esse índice. A incidência de defeitos graves da remetilação da homocisteína parece menor que 1 em 500.000. Por outro lado, as deficiências parciais da remetilação parecem ter uma incidência muito maior, podendo ser clinicamente relevantes na predisposição a distúrbios trombóticos; pois evidências dessa deficiência foram relatadas em 15% a 30% em alguns estudos de pacientes com doença vaso-oclusiva. O alelo polimórfico

metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) C677T é homozigoto (T/T) em aproximadamente 10% das populações ocidentais.

Fisiopatologia

A forma clássica da homocistinúria é a deficiência de cistationina β- sintase, a qual resulta na transulfuração diminuída e homocisteinemia hipermetioninêmica. A homocistinúria também pode resultar de remetilação defeituosa, como na deficiência da MTHFR, ou de um distúrbio da oferta, produção ou utilização de metilcobalamina, o cofator da metionina-sintase. Defeitos na remetilação propiciam o surgimento da hiper-homocisteinemia com nível normal ou baixo de metionina. Todas essas doenças têm herança autossômica recessiva (Tabela 216-1).

Tabela 216-1

Defeitos genéticos associados a homocistinúria

DEFEITO FUNCIONAL	NOME COMUM	DEFEITO ENZIMÁTICO	GENE	*LOCUS* DO CROMOSSOMO
Transulfuração	Homocistinúria "clássica"	Cistationina β-sintase	*CBS*	21q22.3
Remetilação	Homocistinúria dependente de folato	Metilenotetra-hidrofolato redutase	*MTHFR*	1p36.3
	Cbl E	Metiltransferase redutase	*MTRR*	5p15.2-p15.3
	Cbl G	Metionina sintase (metiltransferase)	*MTR*	1q43
Transporte de cobalamina	TC-II	Transcobalamina II	*TCN2*	22q11.2-qter
	Cbl F	Translocase lisossomal B_{12}	*LMBRD1*	6q13
Cobalamina processamento	Cbl C	Chaperone intracelular de cobalamina?	*MMACHC*	1p34.1
	Cbl D	Cobalamina redutase?	*MMADHC*	2q23.2

A homocisteína tem efeitos sobre o endotélio vascular, plaquetas e fatores de coagulação que predispõem à trombose. A disfunção endotelial pode ser atingida em indivíduos normais quando a hiper-homocisteinemia é induzida de forma transitória. Há evidências de ativação de mediadores inflamatórios em sistemas experimentais relacionadas com os efeitos pró-oxidantes de homocisteína, porém ainda há alguma controvérsia sobre a relevância desses fatores em seres humanos. A modificação das proteínas de tecido conjuntivo pode causar manifestações esqueléticas e oculares associadas à homocistinúria. Provavelmente, esses efeitos estão relacionados com fibrilina – que é um componente da matriz do periósteo e do pericôndrio, o principal componente das fibras zonulares do cristalino ocular – e uma proteína muito rica em cisteína. A estrutura com fibrilina é afetada pela ligação da homocisteína com a cisteína; como resultado algumas características da homocistinúria são também associadas a mutações da fibrilina (síndrome de Marfan; Capítulo 268). Os efeitos neurológicos da

homocisteína podem ser decorrentes predominantemente do agonismo do receptor de *N*-metil-D-aspartato pelo ácido homocisteico, embora efeitos vasculares cerebrais também possam contribuir.

Manifestações clínicas

A deficiência da cistationina β-sintase é pleiotrópica, com efeitos nos olhos, esqueleto, sistema nervoso central e sistema vascular (Tabela 216-2). As alterações oculares e no sistema esquelético lembram as da síndrome de Marfan. O deslocamento não traumático do cristalino pode ser o achado inicial. Alguma forma de anormalidade no sistema esquelético se desenvolve em quase todos os pacientes não tratados. Ocorre retardo mental leve a moderado, variando entre 33% a 75% dos pacientes não tratados, e a trombose vascular cerebral pode desempenhar um papel no quadro neurológico. Os pacientes afetados têm risco de fenômenos tromboembólicos durante toda a vida, sendo a principal causa de mortalidade em pacientes com a doença não tratada. A oclusão arterial e venosa, em grandes ou pequenos vasos, pode ocorrer em qualquer momento da vida, inclusive no lactente. O tratamento com piridoxina, o cofator da enzima, pode ser efetivo em quase metade desses pacientes, particularmente naqueles com atividade residual relativamente alta e quantidades preservadas de enzima imunologicamente detectável. As concentrações sanguíneas de homocisteína total podem estar elevadas nos heterozigotos, particularmente após uma carga de metionina, estando estes sujeitos a eventos vaso-oclusivos. Embora o risco aumentado de complicações vasculares não tenha sido formalmente demonstrado em estudos de seguimento de heterozigotos, um número considerável deles mostra uma fração desproporcionalmente alta de pacientes com várias complicações vaso-oclusivas, que apresentam concentrações sanguíneas de homocisteína total ou atividade da cistationina β-sintase dos fibroblastos dentro dos limites observados para heterozigotos.

Tabela 216-2
Características clínicas de homocistinúria

	Características Bioquímicas			*Características Clínicas*	
CLASSE	**HCYS**	**MET**	**MMA**	**SISTEMA**	**SINAIS**
Deficiência de cistationina β-sintase	↑	↑	−	Ocular	*Ectopia lentis*, miopia, glaucoma, atrofia óptica, descolamento da retina
				Esquelético	Ossos alongados e finos, aracnodactilia, geno valgo, malformação de *pectus*, escoliose
				Vascular	Eventos tromboembólicos (arterial ou venoso)
				Neurológico	Retardo mental em casos não tratados, tromboses cerebrovasculares, convulsões
					Distúrbios psiquiátricos, distúrbios de personalidade
Deficiência de metilenetetra-hidrofolato redutase	↑	↓	−	OcularVascularNeurológico	*Ectopia lentis*TrombosesVariável-psiquiátrico a neurológico grave
Deficiência de transcobalamina II	−/↑	−/↓	+/−	Hematológico	Pancitopenia, macrocitose
				Pansistêmico	MMA, cetoacidose, estomatite
Cbl F	−/↑	?	+/−	Pansistêmico	MMA, macrocitose, estomatite
Cbl C, D Cbl	−/↑	−/↓	+	Hematológico	Pancitopenia
				Neurológico	Retardo mental
Cbl E, Cbl G	↑	−/↓	−	Vascular	Fenômenos vaso-oclusivos
				Neurológico	Espasticidade, distonia

Cbl = cobalamina; Hcys = homocisteinemia/homocistinúria; Met = metionina plasmática; MMA = acidúria metilmalônica.

A deficiência da MTHFR é descrita em um número limitado de pacientes com espectro de manifestações que incluem sintomas neurológicos, tromboses e deslocamento do cristalino, mas sem alterações esqueléticas importantes. Na infância, as deficiências graves podem apresentar hipoplasia cerebral e grave retardo do desenvolvimento. Foram observadas deficiências parciais e variantes termolábeis (incluindo homozigotia para o polimorfismo 677T) em vários indivíduos normais que possuem distúrbios vaso-oclusivos precoces. Os riscos relativos não estão bem estabelecidos. A meta-análise dos estudos de incidência previu que a redução de homocisteína total em 3 μmol/L poderia reduzir o risco de doença cardíaca em 11% a 16% e acidente vascular encefálico em 19% a 24%, porém estudos recentes de intervenção secundária não confirmaram um benefício, talvez devido a uma poder estatístico insuficiente. Os polimorfismos em MTHFR também foram associados a defeitos de fechamento da coluna vertebral, uma classe de doenças conhecida por ser influenciada pelo folato. Os distúrbios metabólicos da cobalamina geralmente ocorrem na infância precoce e são caracterizados por sintomas neurológicos, anemia megaloblástica e, em alguns casos, acidemia metilmalônica.

Diagnóstico

A detecção qualitativa usando nitroprussiato de sódio levou à identificação precoce da homocistinúria na história da genética bioquímica, mas esse teste não é específico, nem sensível. A avaliação dos aminoácidos plasmáticos por métodos de rotina pode não revelar homocisteína devido ao alto grau de ligação às proteínas. Devido às baixas concentrações de proteínas, a análise de rotina dos aminoácidos na urina é bem-sucedida, daí o nome comum *homocistinúria*. O método diagnóstico preferencial é a homocisteína total, medida no plasma tratado com um agente redutor para liberar a homocisteína ligada antes da desproteinização. Os aminoácidos plasmáticos indicam um defeito na transulfuração ou remetilação, dependendo da presença ou ausência de hipermetioninemia (Tabela 216-2). O diagnóstico clínico dos defeitos de remetilação é facilitado pela detecção de metilmalonato na urina e de vitamina B_{12} e folato no sangue. O valor normal de homocisteína total no sangue estende-se até aproximadamente 15 μmol/L e pode ser 50% maior entre 2 a 4 horas após uma carga oral de metionina. Uma carga padronizada de metionina (100 mg/kg) pode identificar indivíduos com defeitos parciais que poderiam aumentar sua suscetibilidade à doença vascular.

Tratamento Rx

A deficiência da cistationina β-sintase é responsiva ao cofator piridoxina em cerca de 50% dos casos. Doses de 100 a 500 mg/dia são usadas com sucesso. Doses maiores de piridoxina devem ser usadas com cautela, devido ao risco de neuropatia periférica. A resposta é documentada pela eliminação de homocisteína livre no sangue e na urina quando a piridoxina é adicionada, mas a medida da homocisteína total demonstra que o efeito geralmente é muito abaixo do total. A betaína (*N,N,N*-trimetilglicina, Cystadane) é efetiva em reduzir a homocisteína através de uma etapa de remetilação alternativa. Este medicamento é particularmente importante em casos não responsivos à piridoxina, porém pode também ser usado como um adjuvante em pacientes responsivos. A betaína 6 g/dia em doses fracionadas é o regime típico, porém foram usadas doses consideravelmente mais elevadas. A dose utilizada em crianças é geralmente de 100 a 250 mg/kg. Houve dois relatos de edema cerebral associado à betaína, presumivelmente causados por altos níveis de metionina ou betaína. Na ausência de responsividade à piridoxina, dietas especiais são adotadas para restringir metionina e suplementar cisteína. O ácido fólico ou folínico pode ser efetivo nos defeitos de remetilação, também sendo usado como suplemento (10 a 20 mg/dia) em todas as formas de homocistinúria. Apresentações de vitamina B_{12} podem ser efetivas em distúrbios do metabolismo da cobalamina, embora sua eficácia nas formas mais comuns de defeitos da cobalamina C ou D geralmente esteja muito aquém do esperado. Geralmente, as doses iniciais são de 1.000 μg/dia, e a hidroxicobalamina pode ser mais eficaz que a cianocobalamina. É prudente adotar medidas para diminuir a trombose, não só com o uso de aspirina ou dipiridamol em baixas doses, mas também evitando o tabagismo e contraceptivos orais. O óxido nitroso também pode ser relativamente contraindicado, uma vez que ele pode inibir a metionina sintetase.

Cirurgias impõem graves riscos, mas podem ser realizadas com segurança quando se está atento à hidratação do paciente e ao estado de coagulação.

Prognóstico

Nos casos da deficiência de cistationina β-sintase, a resposta à piridoxina geralmente correlaciona-se com maior atividade enzimática residual, e o prognóstico é significativamente melhor do que nos casos não responsivos, com ou sem tratamento. Os riscos de alterações esqueléticas, oculares, vasculares e neurológicas são reduzidos com tratamento. Sem tratamento precoce, o QI médio, aferido em um grande estudo de seguimento, foi de 57 para pacientes não responsivos e 78 para pacientes responsivos. Com o tratamento precoce, os pacientes não responsivos à piridoxina têm um QI médio quase normal. Para pacientes que respondem bem ao tratamento, o prognóstico para o desenvolvimento intelectual é muito bom, porém as elevações significativas da homocisteína total geralmente persistem e provavelmente é mantido algum risco elevado para complicações vasculares.

Leituras sugeridas

Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S., et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1622–1631. *A redução dos níveis de homocisteína não reduz eventos cardiovasculares ou gerais, ou mortalidade do câncer.*

Joseph, J., Handy, D. E., Loscalzo, J. Quo vadis: whither homocysteine research. *Cardiovasc Toxicol*. 2009; 9:53–63. *Análise dos estudos de intervenção populacionais recentes que é particularmente interessante para a sua discussão de por que, apesar da clara evidência de que a homocisteína elevada está associada com doença cardiovascular, tem havido inúmeros estudos que visam à redução da homocisteína com resultados negativos e/ou inconclusivos.*

Urreizti, R., Moya-Garcia, A. A., Pino-Ángeles, A., et al. Molecular characterization of five patients with homocystinuria due to severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Clin Genet*. 2010; 78:441–448. *Mutações Missense podem causar um fenótipo menos grave do que as mutações que causam graves alterações da proteína MTHFR.*

Zacho, J., Yazdanyar, S., Bojesen, S. E., et al. Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and risk of cancer: cross-sectional and prospective studies and meta-analyses of 75,000 cases and 93,000 controls. *Int J Cancer*. 2011; 128:644–652. *Aumento dos níveis de homocisteína no plasma não estão associadas a um risco aumentado adaptado à idade de qualquer tipo de câncer.*

As porfirias

Karl E. Anderson

Definição

As porfirias são decorrentes de atividades enzimáticas específicas alteradas da via de biossíntese do heme e, quando clinicamente expressas, estão associadas a grandes acúmulos de intermediários desta via. A porfiria cutânea tarda (PCT), o mais comum desses distúrbios, é primariamente um distúrbio adquirido e relacionado com o ferro. Os outros ocorrem apenas com mutações de uma enzima da via biossintética do heme. As porfirias são mais prevalentes e mais frequentemente manifestadas em adultos que a maioria das doenças metabólicas e, provavelmente, são acompanhadas em muitas especialidades médicas. As três porfirias mais comuns diferem consideravelmente entre si e, em decorrência, são tratadas de forma muito distinta.

A Via de Biossíntese do Heme e as Porfirias

Os genes codificadores das oito enzimas da importante via de biossíntese do heme (Fig. 217-1) foram sequenciados, e suas localizações cromossômicas identificadas (Tabela 217-1). As mutações de perda de função para cada enzima foram associadas a tipos específicos de porfirias, com a exceção do ácido δ-aminolevulínico sintase (ALA). As mutações com perda de função da forma específica eritroide desta enzima (ALAS2), a primeira na via, são encontradas na anemia sideroblástica ligadas ao X. Curiosamente, no entanto, as mutações com ganho de função desta enzima foram recentemente identificadas em uma forma variante ligada ao X de protoporfiria eritropoiética (PPE) (as abreviaturas-padrões para estas doenças são mostradas na Tabela 217-1). Como todas as porfirias são heterogêneas no nível molecular, mutações diferentes são esperadas em famílias não relacionadas.

Tabela 217-1

Enzimas da via biossintética do heme e classificação e herança de doenças associadas A suas atividades alteradas*

				Classificações de Porfirias		
ENZIMA	**LOCALIZAÇÃO DO CROMOSSOMO**	**DOENÇA**	**HEREDITARIEDADE**	**Hepático**	**Eritropoiético**	**AGUDAS**
ALA sintase						
Eritroide	Xp11.21	Anemia sideroblástica	Recessivo ligado a X			
		Protoporfiria ligada ao X	Recessivo ligado a X		X	
“De manutenção”	3p21	Nenhum conhecido				
ALA desidratase	9q34	Porfiria deficiente em ALA desidratase (PDA)	Autossômica recessiva	X (?)		X
Porfobilinogênio deaminase†	11q24.1→ q24.2	Porfiria intermitente aguda (PIA)	Autossômica dominante	X		X
Uroporfirinogênio III cossintetase	10q25.2→q26.3	Porfiria eritropoiética congênita (PEC)	Autossômica recessiva		X	
Uroporfirinogênio descarboxilase	1p34	Porfiria cutânea tarda (PCT)‡	Autossômica dominante	X		
		Porfiria hepatoeritropoiética (PHE)	Autossômica recessiva	X	X	
Coproporfirinogênio oxidase	3q12	Coproporfiria hereditária (CPH)	Autossômica dominante	X		X
Protoporfirinogênio oxidase	1q23	Porfiria variegata (PV)	Autossômica dominante	X		X
Ferroquelatase	18q21.3	Protoporfiria eritropoiética (PPE)	Autossômica recessiva§		X	

ALA = ácido δ-aminolevulínico.

*A classificação mais precisa está de acordo com as deficiências de enzimas específicas. Outras classificações com base no local do tecido principal da superprodução de intermediários da via do heme (hepática *vs* eritropoiética) ou o tipo de sintomas principais (neurovisceral aguda *vs* cutâneo) são úteis, porém não precisas ou mutuamente exclusivas.

†Esta enzima também é conhecida como *hidroximetilbilano sintase* e anteriormente como *uroporfirinogênio I sintase*.

‡Deficiência hereditária de uroporfirinogênio descarboxilase é parcialmente responsável pela porfiria cutânea tarda familiar (tipo 2).

§PPE foi anteriormente classificada como autossômica dominante com penetrância variável, porém é agora reconhecida como recessiva no nível molecular, com mutações hereditárias que afetam ambos os alelos de *FECH*. A maioria dos pacientes têm uma mutação nula trans a uma mutação hipomórfica, IVS3-48T > C, que é comum na população, porém não causa doença por si só.

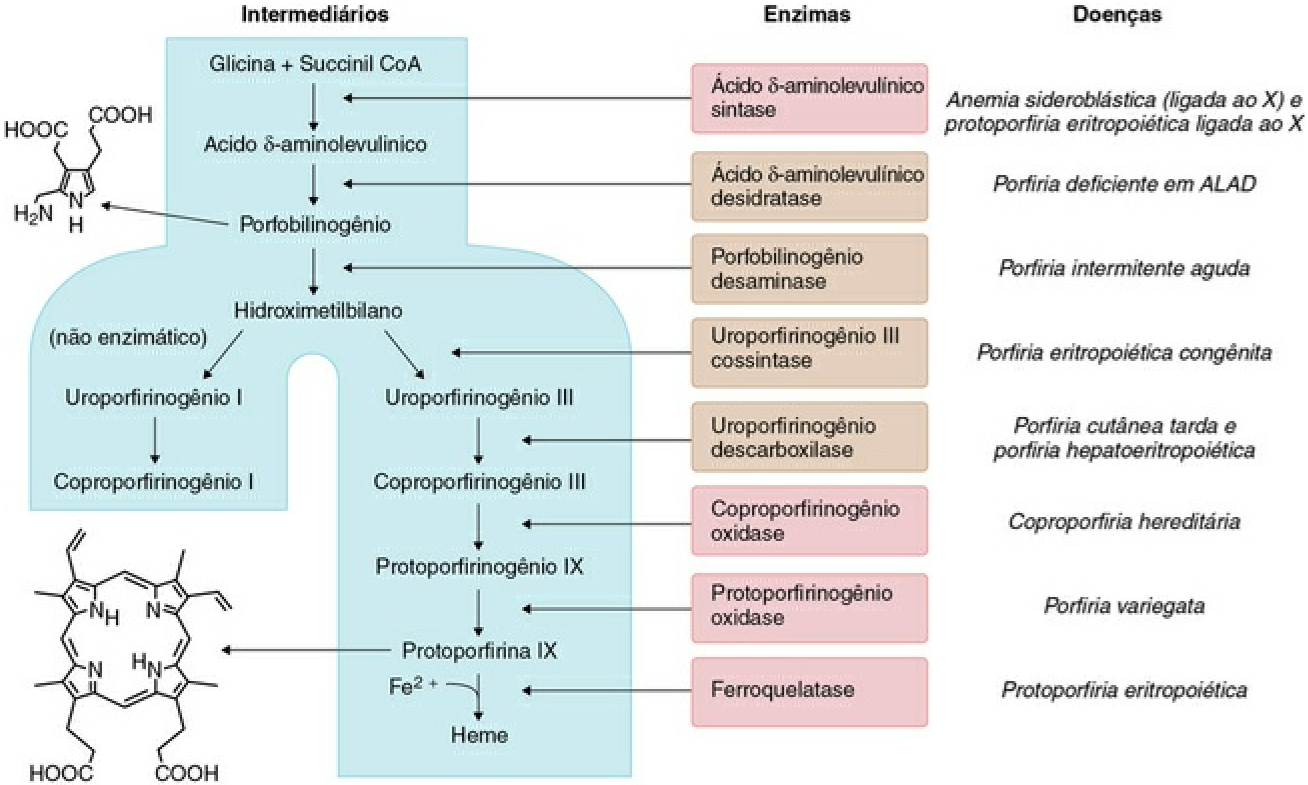

FIGURA 217-1 Intermediários e enzimas da via biossintética do heme e as principais doenças do metabolismo da porfirina foram associados à atividade alterada de enzimas específicas.
As primeiras e últimas três enzimas (em *rosa*) eram mitocondriais e as outras quatro (em *cor marrom*) são citosólicas. O heme é sintetizado a partir de glicina e coenzima succinil A (CoA). Os intermediários na via incluem δ-aminolevulínico ácido (um aminoácido utilizado exclusivamente para a síntese de heme), porfobilinogênio (um pirrole) e hidroximetibilano (um tetrapirrole linear). Uroporfirinogênio cossintetase III catalisa o encerramento de hidroximetilbilano, com inversão de um dos pirroles, para formar um macrociclo porfirina, uroporfirinogênio III (fechamento não enzimático ocorre sem inversão deste pirrole, formando uroporfirinogênio I, que não é metabolizado além coproporfirinogênio I). As duas enzimas seguintes resultam na descarboxilação de seis das oito cadeias laterais de uroporfirinogênio III, com formação sequencial de heptacarboxil porfirinogênio, hexacarboxil porfirinogênio, pentacarboxil porfirinogênio, tetracarboxil porfirinogênio (coproporfirinogênio III), tricarboxil porfirinogênio (harderoporfirinogênio) e dicarboxil porfirinogênio (protoporfirinogênio IX). As últimas duas enzimas catalisam a oxidação de protoporfirinogênio IX em protoporfirina IX e inserção de ferro-ferroso no macrociclo porfirina para formar heme (ferro protoporfirina IX). Com a exceção da protoporfirina IX, todos os intermediários de porfirina estão nas suas formas reduzidas (hexa-hidroporfirinas ou porfirinogênios). As estruturas químicas dos dois intermediários são mostradas. ALAD = ácido δ-aminolevulínico desidratase.

As maiores quantidades de heme são sintetizadas na medula óssea e no fígado, onde é usado principalmente para elaborar hemoglobina e enzimas do citocromo P-450, respectivamente. A biossíntese hepática do heme é primeiramente regulada pela forma ubíqua de ALA sintase (ALAS1), sendo esta uma enzima limitante da taxa de biossíntese, que está sob controle de *feedback* sensível por um *pool* regulador do heme celular. A ALAS1 hepática é induzida por muitos dos mesmos medicamentos e esteroides que induzem as enzimas do P-450. Enzimas de outras vias e a captação celular do ferro são importantes na regulação da síntese do heme nas células eritroides.

Os metabólitos intermediários nas vias (Fig. 217-1) normalmente são conservados durante a síntese do heme e excretados apenas em pequenas quantidades. Os precursores da porfirina: ALA e porfobilinogênio (PBG), normalmente são excretados em quantidades muito maiores que as porfirinas. Os porfirinogênios sofrem auto-oxidação

fora das células e são excretados principalmente como porfirinas. O ALA, o PBG e os porfirinogênios são incolores e não fluorescentes. As porfirinas são avermelhadas e exibem fluorescência quando expostas à radiação ultravioleta de comprimento longo. ALA, PBG, uroporfirina, heptacarboxilporfirina, hexacarboxilporfirina e pentacarboxilporfirina são excretadas principalmente na urina; a coproporfirina (uma tetracarboxilporfirina), na urina e na bile; e a harderoporfirina e a protoporfirina, na bile e nas fezes.

Classificação

As porfirias são divididas nos tipos eritropoiéticos e hepáticos, com base na superprodução dos intermediários da via do heme primariamente na medula óssea ou no fígado, além de suas manifestações clínicas características. As porfirias agudas são caracterizadas por efeitos neurológicos. Nas porfirias cutâneas, a fotossensibilidade resulta da ativação das porfirinas pela radiação ultravioleta de comprimento longo (UVA) com produção de radicais de oxigênio que causam dano à pele.

As porfirias mais comuns

Os três tipos mais comuns de porfirias diferem muito umas das outras no que diz respeito às principais manifestações clínicas, fatores exacerbantes, exames importantes para diagnóstico e terapias eficazes (Tabela 217-2). Devido à diversidade de suas características, uma determinada característica acerca de uma destas porfirias não se aplicará às outras. Por outro lado, a porfiria intermitente aguda (PIA) e PCT (Tabela 217-2) partilham algumas características importantes com outras porfirias menos comuns.

Tabela 217-2

As três porfirias mais comuns em seres humanos e as características principais desses distúrbios que são distintamente diferentes entre si

	APRESENTAÇÃO DE SINTOMAS; TRATAMENTO	FATORES EXACERBANTES	TESTES MAIS IMPORTANTES DE RASTREAMENTO
Porfiria intermitente aguda	Neurovisceral (aguda); heme, glicose	Medicamentos (principalmente indutores P-450), progesterona, restrição alimentar	Porfobilinogênio urinário
Porfiria cutânea tarda	Lesões cutâneas bolhosas (crônicas); flebotomia, hidroxicloroquina de baixa dose	Ferro, álcool, estrógenos, vírus da hepatite C, hidrocarbonetos halogenados	Porfirinas plasmáticas (ou urinárias)
Protoporfiria eritropoiética	Pele dolorosa e inchaço (principalmente aguda); β-caroteno		Protoporfirina eritrocitária total

Porfiria Intermitente Aguda

PIA, uma doença autossômica dominante, resulta de uma deficiência de aproximadamente 50% de PBG deaminase. A penetrância é baixa, isto é, a maioria dos indivíduos com deficiência de PBG deaminase permanece assintomática.

Epidemiologia

Casos de PIA ocorrem em todos os grupos raciais. A prevalência de PIA na maioria dos países não foi precisamente estimada, mas pode ser mais comum (talvez 5 por 100.000) nas populações do norte Europeu.

Fisiopatologia

Foram identificadas mais de 300 diferentes mutações do gene que codifica a PBG desaminase. A maioria das mutações diminui a atividade enzimática em todos os tecidos. Entretanto, existem duas isoenzimas da PBG-desaminase: uma forma eritroide-específica e uma forma ubíqua ou “de manutenção”, e ambas são transcritas por emenda alternativa do RNA mensageiro (RNAm) para o mesmo gene. A isoenzima eritroide-específica é codificada pelos éxons 2 a 15; o promotor do eritroide que funciona apenas nas células eritroides é encontrado imediatamente acima do éxon 2. A enzima ubíqua é codificada pelos éxons 1 e 3 até 15; o promotor ubíquo está imediatamente acima do éxon 1. Para algumas mutações – principalmente aquelas próximas ao éxon 1 ou 3 –, apenas a isoenzima ubíqua é deficiente. Por conseguinte, em indivíduos com esse tipo de mutação, a atividade enzimática é deficiente nos tecidos não eritroides, mas se apresenta normal nas hemácias.

O fato de a maior parte dos heterozigotos serem assintomáticos e apresentarem níveis normais de ALA e PBG indica que a deficiência parcial da PBG-desaminase, por si só, não prejudica significativamente a síntese hepática do heme ou induz a ALAS1. No entanto, quando certos medicamentos, hormônios ou fatores nutricionais induzem a ALAS1 hepática, podendo ocorrer diretamente ou através da indução das enzimas do citocromo P-450 e do aumento da demanda de síntese do heme, a enzima deficiente torna-se limitante para a síntese de heme. ALA e PBG acumulam-se no fígado e aumentam no plasma e na urina. As porfirinas em excesso originam-se não enzimaticamente do PBG ou talvez enzimaticamente do ALA transportado a outros tecidos além do fígado.

A maioria dos medicamentos que são prejudiciais na PIA induzem a ALAS1 hepática e as enzimas do citocromo P-450. Todavia, alguns medicamentos como os antibióticos sulfonamidas são prejudiciais por razões não compreendidas. A ingestão calórica e de carboidratos reduzida estimula a indução da ALAS1 em animais e em pacientes com PIA, podendo aumentar o ALA e o PBG e, ainda, precipitar os sintomas. O coativador 1α (PGC-1α) do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos-γ medeia a indução de ALAS1 em jejum e é uma importante ligação entre a condição nutricional e porfirias agudas.

As porfirias e os transtornos relacionados associados ao aumento da ALA têm manifestações neurológicas semelhantes, mas o mecanismo do dano neurológico na PIA não está estabelecido. Aparentemente, o ALA ou outro produto da via do heme é neurotóxico. O ALA é estruturalmente análogo ao ácido γ-aminobutírico (GABA) e pode

interagir com os receptores de GABA. Por outro lado, a deficiência do heme no tecido nervoso pode levar à disfunção neurológica.

Manifestações clínicas

Os sintomas ocorrem de forma intermitente em muitos heterozigotos como ataques agudos durando vários dias ou mais, geralmente seguidos de recuperação completa. Muitas vezes não há histórico familiar de porfiria. Raramente, ocorrem sintomas antes da puberdade. A dor abdominal, o sintoma mais comum, geralmente é constante e mal-localizada, porém pode manifestar-se como cólicas. Taquicardia, hipertensão, inquietação, tremores finos e sudorese excessiva podem ser devidos à hiperatividade simpática. Outras manifestações incluem náusea, vômitos, constipação, dor nos membros, cabeça, pescoço ou tórax, astenia muscular e perda sensorial. O íleo paralítico, com distensão e ruído hidroaéreo diminuído, é comum. Todavia, um aumento no ruído hidroaéreo e diarreia podem ser observados. Em função dos sintomas abdominais serem neurológicos e não inflamatórios, a hipersensibilidade dolorosa à palpação, febre e leucocitose geralmente estão ausentes ou são leves. A disúria e disfunção vesical podem ocorrer. Crises recorrentes tendem a ser semelhantes em determinados pacientes.

A neuropatia periférica em pacientes com PIA é principalmente motora e resulta da degeneração axonal. Esta não se desenvolve em todos os pacientes com episódios agudos, mesmo quando sintomas abdominais forem graves. Raramente, a neuropatia motora se desenvolve separadamente de sintomas abdominais. A astenia começa mais comumente nos músculos proximais (normalmente necessitando de exame cuidadoso para detectá-la) e, mais frequentemente, nos braços do que nas pernas. Ela pode ser assimétrica e focal. Os reflexos tendinosos podem estar pouco afetados ou hiperativos nos estágios iniciais, mas, em geral, diminuídos ou ausentes com a neuropatia avançada. Os nervos cranianos e sensitivos podem ser afetados. A progressão para paralisia respiratória e bulbar e morte raramente ocorre, a menos que a porfiria não seja prontamente reconhecida, o uso de medicamentos prejudiciais não seja descontinuado e o tratamento apropriado não instituído. A morte súbita, presumivelmente por arritmia cardíaca, também pode ocorrer.

O sistema nervoso central pode estar envolvido. Ansiedade, insônia, depressão, desorientação, alucinações e paranoia, que podem ser especialmente graves durante episódios agudos, podem sugerir um transtorno mental primário ou histeria. As convulsões podem ocorrer como uma manifestação neurológica aguda da PIA, como resultado da hiponatremia ou secundária a causas não relacionadas com a porfiria. A hiponatremia pode ser decorrente de envolvimento hipotalâmico e secreção inapropriada do hormônio antidiurético, vômitos, diarreia e baixa ingesta ou perda renal excessiva de sódio.

Uma crise pode remitir rapidamente após alguns dias. As crises durante a fase lútea do ciclo menstrual geralmente regridem no início da menstruação. Mesmo a neuropatia avançada em um episódio prolongado é potencialmente reversível. Às vezes, ocorrem ataques frequentes recorrentes e sintomas crônicos, incluindo dor e depressão.

Anormalidades hepáticas crônicas são comuns em pacientes com PIA. O risco de carcinoma hepatocelular (não associado à hepatite B ou C) também está aumentado. A

PIA pode predispor o paciente à hipertensão crônica e estar associada a comprometimento da função renal.

A PIA homozigota é extremamente rara. Manifesta-se ao início da infância basicamente por retardo do desenvolvimento e disfunção neurológica, porém não por crises agudas.

Fatores Precipitantes

Certos medicamentos, hormônios esteroides e alterações nutricionais são frequentemente implicados na cauda dos ataques. O início dos sintomas após a puberdade e expressão clínica mais frequente em mulheres sugere que a participação de hormônios endógenos é importante. As crises cíclicas recorrentes são problemáticas em algumas mulheres e ocorrem quando os níveis de progesterona estão mais altos. A progesterona e seus metabólitos são potentes indutores da ALAS1 hepática, ao contrário dos estrogênios. As exacerbações podem ser observadas após a administração de combinações de esteroides contendo progestina. Embora a gravidez seja geralmente bem-tolerada (apesar dos níveis elevados de progesterona), os ataques podem se tornar mais frequentes, e a hiperemese gravídica, a ingestão reduzida de calorias e o uso de medicamentos nocivos (p. ex., metoclopramida) podem contribuir para este evento.

Os medicamentos continuam sendo importantes como causas de episódios de PIA. Os barbitúricos e as sulfonamidas são os mais implicados. Os benzodiazepínicos, em grande parte substituídos pelos barbitúricos da prática médica, são menos prejudiciais. Os principais medicamentos prejudiciais ou seguros nas porfirias agudas estão relacionados na Tabela 217-3. Muitos medicamentos não são facilmente classificados. Pode-se procurar aconselhamento em um site interativo na Internet mantido pela European Porphyria Initiative (www.porphyria-europe.com) ou naquele da American Porphyria Foundation (www.porphyriafoundation.com). Alguns medicamentos e outros fatores que contribuem na porfiria cutânea tarda são raramente implicados nas porfirias agudas (veja adiante).

Tabela 217-3

Medicamentos selecionados considerados inseguros e seguros na porfiria intermitente aguda, coproporfiria hereditária e porfiria variegata

INSEGUROS	SEGUROS
Álcool	Acetaminofeno
Barbitúricos[*]	Acetazolamida
Bloqueadores do canal de cálcio	Alopurinol
Carbamazepina[*]	Amilorida
Carisoprodol[*]	Inibidores da enzima conversora da angiotensina[†]
Clonazepam	Antagonistas dos receptores da angiotensina[†]
Danazol[*]	Aspirina
O diclofenaco e, possivelmente, outros anti-inflamatórios não esteroides[*]	Atropina
Ergots	Antagonistas β-adrenérgico[†]
Etclorvinol[*]	Brometos
Glutetimida[*]	Cimetidina
Griseofulvin[*]	Eritropoietina[*,‡]
Mefenitoína	Estrógenos[*, §] (?)
Meprobamato[*] (também mebutamato,[*] tibutamato[*])	Gabapentina
Metiprilona	Gentamicina
Metoclopramida[*]	Glicocorticoides
Fenitoína[*]	Insulina
Primidona[*]	Analgésicos narcóticos
Progesterona e progestinas sintéticas[*]	Ofloxacina
Pirazinamida[*]	Penicilina e derivados
Pirazolonas (aminopirina, antipirina)	Fenotiazinas
Rifampina[*]	Ranitidina[*, ‡]
Succinimidas (etossuximida, metsuximida)	Estreptomicina
Antibióticos sulfonamidas[*]	Tetraciclina
Ácido valproico[*]	

[*]A porfiria está listada como uma contraindicação, advertência, precaução ou efeito adverso na rotulagem norte-americana desses medicamentos. Para os medicamentos listados aqui como inseguros, a ausência de tais declarações de advertência na rotulagem norte-americana não implica risco menor.

[†]Alguns medicamentos dessas classes podem ser mais seguro do que outros: visite os sites da American Porphyria Foundation (www.porphyriafoundation.com) e da European Porphyria Initiative (www.porphyria-europe.com).

[‡]Embora a porfiria esteja listada como uma precaução na rotulagem norte-americana, esses medicamentos são considerados seguros por outras fontes.

[§]Há poucas evidências de que os estrógenos isolados sejam prejudiciais nas porfirias agudas. Eles têm sido implicados como prejudiciais na sua maior parte com base na experiência com combinações de estrógeno-progestina e porque podem exacerbar a porfiria cutânea tardia.

Ataques também podem ser provocados por ingestão calórica reduzida (geralmente instituída em um esforço de perda de peso), infecções e cirurgias de grande porte. Os produtos químicos absorvidos no tabagismo podem induzir a síntese hepática do heme e predispor a crises. Os episódios são quase sempre decorrentes de dois ou mais fatores atuando de maneira aditiva. Provavelmente, por esta razão, (1) os medicamentos podem causar crises em adultos, mas raramente em crianças, (2) os anticonvulsivantes não produzem crises em todos os indivíduos com deficiência de PBG-desaminase, e (3) os anestésicos barbitúricos mais frequentemente exacerbam a porfiria se os sintomas estiverem presentes antes da exposição aos eles.

Diagnóstico

Um alto índice de suspeição é necessário para o diagnóstico da PIA e outras porfirias agudas, pois são incomuns, seus sintomas inespecíficos e seus achados físicos frequentemente mínimos. Em alguns países europeus, quase todas as famílias portadoras de porfirias agudas já foram identificadas e estudadas, mas, nos Estados Unidos, muitos casos ainda chegam sem uma história familiar conhecida. O diagnóstico de porfiria aguda é estabelecido inicialmente através da demonstração de um aumento acentuado na PBG urinário. Uma excreção urinária de PBG superior a aproximadamente 6 mg/dia é praticamente diagnóstica de PIA, porfiria variegata (PV) ou de coproporfiria hereditária (CPH). A excreção se situa habitualmente na faixa de 50 a 200 mg/dia para o PBG (faixa de referência, 0 a 4 mg/dia) e de 20 a 100 mg/dia para ALA (faixa de referência, 0 a 7 mg/dia) durante crises de PIA, mas os aumentos são menores na CPH e na PV e esses níveis geralmente diminuem com a melhora clínica. Os níveis de PBG se tornam normais após a terapia com hematina (em geral, transitoriamente) e, por vezes, após uma latência clínica prolongada. Os níveis urinários de ALA e PBG se reduzem em níveis normais mais prontamente na CPH e na PV que na PIA. As porfirinas fecais, em geral, estão normais ou minimamente aumentadas, o que distingue a PIA da CPH e da PV. Com frequência, os níveis urinários de uroporfirina e a coproporfirina estão consideravelmente aumentados, e a protoporfirina das hemácias pode estar ligeiramente aumentada em pacientes com PIA, apesar de esses achados não serem específicos.

Os níveis de PBG muitas vezes permanecem variavelmente elevados entre os ataques de PIA. O diagnóstico de um ataque recorrente é baseado nos achados clínicos, e não por um determinado nível elevado de PBG e a exclusão de outras causas potenciais dos sintomas apresentados.

Os testes laboratoriais para porfirias agudas tornam-se menos sensíveis com o tempo conforme os sintomas declinam. Entretanto, em muitos casos, estes distúrbios ainda podem ser identificados e diferenciados por testes mais amplos, incluindo ALA e PBG urinários, porfirinas na urina, plasma e fezes e PBG desaminase eritrocitária. A tentativa de induzir o aumento no ALA e no PBG com fins diagnósticos por carga de glicina ou administração de fenobarbital pode ser perigosa e não é definitiva.

A diminuição da PBG-desaminase (mais convenientemente dosado nas hemácias) ajuda a confirmar um diagnóstico de PIA. No entanto, a atividade eritrocitária de PBG desaminase é normal em alguns pacientes de PIA pois (1) algumas mutações de PBG

desaminase só reduzem a enzima não eritroide (conforme observado anteriormente), (2) eritrócitos PBG desaminase têm uma vasta faixa normal (até três vezes) que sobrepõe a faixa da PIA, e (3) a enzima eritrocitária é aumentada por inaparentes condições concomitantes que estimulam a eritropoiese. Além disso, esta medida não é útil em pacientes com doença aguda, pois não se faz distinção entre os estágios ativos e latentes da PIA e é normal em outras porfirias agudas. Esta medida laboratorial é útil para a análise de ascendência de pacientes com PIA se for estabelecido que um caso índice tem um valor baixo. No entanto, devido aos estudos de DNA serem mais seguros, recomenda-se agora que a mutação específica de PBG desaminase seja determinada e, em seguida, os parentes podem ser testados de forma confiável para PIA latente. O diagnóstico *in utero* é possível, mas raramente está indicado em vista do prognóstico favorável para a maioria dos indivíduos com deficiência de PBG-desaminase.

Tratamento

Em geral, os episódios agudos demandam hospitalização com vistas ao tratamento da dor grave, náuseas e vômitos e para administração intravenosa de glicose e hematina. Os pacientes devem ser observados para complicações neurológicas, insuficiência respiratória, distúrbios eletrolíticos e estado nutricional. Os fatores precipitantes, geralmente múltiplos, devem ser identificados e retirados assim que possível. A terapia sintomática inclui analgésicos narcóticos, geralmente necessários para dor grave, e doses pequenas a moderadas de fenotiazinas para náuseas, vômitos, ansiedade e agitação. Os benzodiazepínicos de curta ação em doses baixas podem ser seguros para insônia se um tranquilizante menor for necessário. A distensão vesical pode demandar cateterização. Após a recuperação, o tratamento continuado com fenotiazinas raramente está indicado.

A terapia com hematina e ingesta abundante de carboidratos são as duas terapias específicas, pois elas reprimem a ALAS1 hepática e superprodução de ALA e PBG. A terapia com hematina é mais efetiva e deve ser iniciada precocemente, mas só após o diagnóstico de uma crise porfírica confirmada por um aumento acentuado no PBG urinário (amostras de urina, plasma e fezes devem ser armazenadas para posterior diferenciação entre PIA, CPH e PV). O diagnóstico é mais difícil após iniciada a hematina, o que pelo menos reduz transitoriamente a ALA e a PBG, muitas vezes aos níveis normais. Os ataques recorrentes em pacientes com níveis persistentemente elevados de PBG são diagnosticados principalmente por motivos clínicos e uma amostra de urina pode ser obtida para a medição de PBG e o tratamento com hematina iniciado antes que o resultado esteja disponível.

O esquema-padrão para terapia com hematina é de 3 a 4 mg de hematina por quilograma de peso corporal, infundido por via intravenosa uma vez ao dia durante quatro dias. Um curso mais longo de tratamento raramente faz-se necessário quando a terapia tiver sido iniciada precocemente. A eficácia é reduzida e a recuperação menos rápida quando se posterga o tratamento e o dano neurológico for mais avançado. Este tratamento não é efetivo para os sintomas crônicos de PIA. Um preparado de hematina

liofilizada (hidroxi-heme) está disponível nos Estados Unidos. O produto é instável quando reconstituído com água destilada estéril e os produtos de degradação aderem-se às células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação, causando um efeito anticoagulante transitório e, frequentemente, flebite no sítio da infusão. A reconstituição com albumina humana estimula a estabilidade da hematina e previne esses efeitos colaterais. O arginato de heme, disponível na Europa e na África do Sul, é muito mais estável do que a hematina e não causa esses efeitos colaterais. A ingesta abundante de carboidratos pode ser suficiente para ataques leves (p. ex., dor que não necessita de narcóticos, e sem paresia, convulsões ou hiponatremia) e pode ser administrado por via oral como sacarose, polímeros de glicose ou alimentos ricos em carboidratos. Se a ingestão oral for maltolerada ou contraindicada por distensão e íleo paralítico, a administração intravenosa de glicose (pelo menos 300 g por dia) é indicada e mais efetiva em doses maiores. No entanto, esta pode implicar a administração de um grande volume de fluidos e aumentar o risco de hiponatremia. O cateter venoso central facilita um suporte nutricional parenteral mais completo e evita excesso de volume hídrico. O efeito da glicose é mediado em parte pela elevação da insulina, que reduz a expressão de PGC-1α no fígado.

O tratamento das convulsões é problemático, porque quase todos os medicamentos anticonvulsivos podem exacerbar a PIA. Pode-se administrar com segurança brometos, gabapentina e provavelmente vigabatrina. Os agentes bloqueadores de β-adrenérgicos podem controlar a taquicardia e hipertensão em ataques agudos de porfiria, porém podem ser perigosos em pacientes com hipovolemia, nos quais a secreção elevada de catecolamina pode ser um importante mecanismo compensatório. A cimetidina foi relatada como benéfica, porém a ausência de estudos controlados contraindica o seu uso no lugar da hematina. Inúmeras outras terapias foram tentadas para esta doença, porém não se mostraram consistentes e efetivas.

O transplante de fígado pode ser curativo para pacientes com ataques incapacitantes de repetição que são refratários à terapia com hematina e profilaxia, porém sem neuropatia motora avançada. Esta experiência, embora limitada até o momento, indica fortemente que o fígado é central para as manifestações neurológicas da doença.

Prevenção

Algumas medidas específicas são úteis na prevenção das manifestações clínicas da PIA. Os membros da família devem ser rastreados, de preferência com métodos de análise do DNA, para detectar casos latentes. Os medicamentos potencialmente prejudiciais devem ser evitados. “Dietas rigorosas” para redução de peso e mesmo breves períodos de jejum prolongado (p. ex., durante períodos pós-operatórios ou enfermidades intercorrentes) devem ser evitados. Dietas para obesidade devem oferecer uma perda gradual de peso durante os períodos de remissão clínica da porfiria. As crises podem ser prevenidas pela administração de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (para mulheres com crises cíclicas frequentes). A ooforectomia não é uma opção aceitável para prevenção das crises cíclicas. Infusões únicas de hematina, uma ou duas vezes por semana, geralmente

previnem recorrência de crises. Devido ao suicídio ser um risco em pacientes com PIA, uma conduta preventiva é apropriada, especialmente em pacientes com sintomas crônicos e depressão.

Prognóstico

Se os episódios agudos forem tratados apropriadamente, os fatores incitantes removidos e as precauções tomadas para prevenir outras crises, o prognóstico dos pacientes com PIA geralmente é muito bom. As crises recorrentes de porfiria acometem alguns pacientes e podem ser incapacitantes, mas elas não se apresentam durante toda a vida adulta. Dor crônica, depressão e outros sintomas podem aumentar o risco de suicídio, mas há atenuação a longo prazo.

A maioria dos parentes com deficiência de PBG deaminase nunca desenvolve sintomas, especialmente se apresentarem precursores normais de porfirina urinária. Embora estes indivíduos sejam menos sensíveis aos medicamentos indutores e a outros fatores indutores do que pacientes com sintomas porfíricos prévios, as mesmas precauções para os pacientes com PIA devem ser seguidas.

Porfiria Cutânea Tarda

Definição

A porfiria cutânea tarda (PCT), a forma mais comum e prontamente tratável de porfíria, é um distúrbio relacionado com o ferro, causado por inibição de descarboxilase uroporfirinogênio (UROD) no fígado. Manifesta-se inicialmente por lesões cutâneas vesiculares em áreas expostas ao sol.

Fisiopatologia

A PCT é principalmente um distúrbio adquirido em que a atividade de UROD hepática é reduzido para menos que cerca de 20% do normal. (A proteína de UROD hepática permanece no seu nível geneticamente determinado, conforme medido imunoquimicamente.) Um inibidor de UROD foi isolado como um uroporfometeno (derivado de uroporfirinogênio por oxidação de uma de suas quatro pontes de metano ou possivelmente de hidroximetilbilano); acredita-se que ferro, juntamente com uma ou mais enzimas do citocromo P-450, e os estresses oxidativos estejam envolvidos na sua formação. Uma quantidade normal ou aumentada de ferro hepático é necessária para a ocorrência da PCT, embora o ferro não iniba diretamente a UROD. Múltiplos fatores de suscetibilidade genéticos, virais e químicos são conhecidos e pelo menos alguns deles estão combinados em pacientes individuais.

A maioria dos pacientes com PCT manifesta (~80%) não têm mutações *UROD* e são classificados como esporádicas (tipo 1). Aqueles com mutações da *UROD* são considerados como portadores da doença familiar (tipo 2), porém geralmente apresentam-se esporadicamente (sem histórico familiar de PCT), pois a penetrância de PCT familiar é baixa. Os portadores heterozigotos de mutações *UROD* são mais

suscetíveis porque seus níveis geneticamente determinados de UROD estão na metade do normal desde o nascimento. Os casos tipo 2 podem ser distinguidos pelo achado de uma atividade de UROD à metade do normal em eritrócitos, porém estudos de DNA são mais confiáveis. A presença de indivíduos da mesma família apresentando características de PCT do tipo 1, incluindo ausência de mutações *UROD*, é designada como tipo 3, mas a base genética não foi estabelecida. Os tipos 1 a 3 são clinicamente semelhantes, mas a idade de início pode ser em média mais baixa no tipo 2.

Os hidrocarbonetos poliaromáticos halogenados são raramente associados a PCT em seres humanos. Mais notavelmente, um surto amplo de porfiria ocorreu no leste da Turquia em 1955 a 1958, após sementes de trigo contendo o fungicida hexaclorobenzeno terem sido consumidas durante um período de fome. O tetraclorodibenzo-*p*-dioxina 2, 3, 7, 8 (TCDD, dioxina) tem sido implicado em surtos menores. Um histórico de exposição a esses produtos químicos raramente é encontrado na PCT esporádica.

A maioria dos seguintes fatores de suscetibilidade são identificados clinicamente com rapidez em pacientes com PCT. Vários são encontrados em quase todos os pacientes, embora nenhum deles seja essencial.

- O abuso de **álcool** tem sido reconhecido como um importante colaborador e pode aumentar o ferro hepático por infrarregulação de hepcidina, induzir as enzimas citocromo P-450 e causar o estresse oxidativo em hepatócitos.
- O **tabagismo** (Capítulo 31) tem sido considerado um contribuinte potencial mais recentemente. Componentes da fumaça do cigarro podem induzir enzimas do citocromo P-450 hepático que podem estar envolvidas na geração de um inibidor da UROD (especialmente CYP1A2).
- O uso de **estrógenos** se associa fortemente à PCT em mulheres e também pode ocasionar a produção de espécies de oxigênio reativas nos hepatócitos.
- A **hepatite C**, que infrarregula a hepcidina e causa estresse oxidativo hepático e esteatose, é altamente prevalente em PCT na maioria das áreas geográficas (p. ex., 70% ou mais nos Estados Unidos e sul da Europa).
- A **infecção pelo vírus de imunodeficiência humana** se associa mais raramente, mas é provavelmente um fator de risco adicional de PCT.
- As **mutações no gene de hemocromatose *(HFE)*** (Capítulo 219) favorecem a absorção aumentada de ferro pela infrarregulação de hepcidina. Cerca de 10% dos pacientes PCT de origem europeia do norte são homozigotos para a mutação *C282Y* e um número correspondente é heterozigoto composto *C282Y/H63D*.
- As **mutações de UROD**, que identificam pacientes com doença tipo 2, são mais confiavelmente encontradas por estudos de DNA; muitos deles vão apresentar atividade eritrocitária UROD à metade da normal.

Outros fatores, sem dúvida, são importantes. Já foram relatados níveis reduzidos de antioxidantes, como vitamina C e carotenoides. O polimorfismo *CYP1A2* que favorece a indução desta enzima foi mais comum na PCT do que nos controles em vários relatos de caso. Os medicamentos são, às vezes, associados com PCT e podem desempenhar um papel aditivo. Aqueles indicados nas bulas norte-americanas são os diversos anti-inflamatórios não esteroidais, sulfonilureias e busulfan. Foram descritas associações com

lúpus eritematoso sistêmico, doenças da medula óssea e doença renal em fase terminal. Visto que as porfirinas são insuficientemente dialisadas, os níveis de porfirina são frequentemente muito mais elevados em pacientes com doença renal avançada e as lesões de pele são mais graves.

A PCT é uma doença crônica, e enormes quantidades de porfirinas se acumulam no fígado, provavelmente durante muitos meses, antes de as porfirinas em excesso aparecerem no plasma e na urina. A ALAS1 hepática pode estar um pouco aumentada, devido à quantidade de porfirinas em excesso produzidas na PCT ser modesta com relação à taxa de formação hepática do heme. Ao contrário, durante crises de porfirias agudas, quantidades muito maiores de intermediários são excretadas como precursores da porfirina, e a ALA-sintase é substancialmente induzida.

O padrão das porfirinas que se acumulam na PCT é complexo e característico. Descarboxilação da uroporfirinogênio ocorre em quatro etapas sequenciais. Por conseguinte, quando a UROD for acentuadamente deficiente, a uroporfirina e as porfirinas heptacarboxil, hexacarboxil e pentacarboxil (isômeros dos tipos I e III derivados dos porfirinogênios correspondentes) acumulam-se. Além disso, o porfirinogênio pentacarboxil pode ser metabolizado pelo coproporfirinogênio oxidase a uma série de porfirinogênios tetracarboxil denominada *isocoproporfirinogênios*. As isocoproporfirinas correspondentes são excretadas principalmente na bile e nas fezes, sendo diagnósticas da deficiência de uroporfirinogênio-descarboxilase.

Manifestações clínicas

A fotossensibilidade cutânea é a principal característica clínica. As vesículas e bolhas desenvolvem-se mais frequentemente no dorso das mãos, bem como na face, antebraços, pernas e pés. A pele fotoexposta torna-se friável e pequenos traumatismos podem preceder a formação de bolhas ou causar a desnudação da pele. Pequenas placas brancas (“milia”) podem preceder ou seguir à formação das vesículas. A pele envolvida tende a cicatrizar lentamente. Algumas vezes, ocorre hipertricose e hiperpigmentação, mesmo na ausência de vesículas. O espessamento, a cicatrização e a calcificação da pele afetada (“pseudoesclerodermia”) podem ser marcantes. Efeitos neurológicos não são observados.

Os resultados anormais de provas de função hepática (especialmente transaminases) são comuns na PCT e podem ocorrer na ausência de hepatite C. A histopatologia hepática não é específica, exceto o achado de fluorescência devido a porfirinas, que aparece como inclusões no tecido fixado. O nível hepático de ferro frequentemente está aumentado. O risco de cirrose e de carcinoma hepatocelular aumenta com o curso da doença. Raramente, tumores hepáticos por si só contêm e presumivelmente produzem porfirinas em excesso. Alguns desses casos lembraram a PCT.

Diagnóstico

As lesões cutâneas nos casos de PCT, PV e CPH são clínica e histologicamente indistinguíveis. É importante diferenciar essas condições pelos exames de laboratório antes de iniciar a terapia. A predominância de uroporfirina e heptacarboxilporfirina na urina, bem como níveis elevados de isocoproporfirina nas fezes são diagnósticos de PCT.

Na PCT, o ALA urinário pode estar ligeiramente aumentado, enquanto o PBG está normal. As porfirinas totais nas fezes estão menos elevadas na PCT do que na PV e na CPH. As porfirinas plasmáticas estão quase sempre aumentadas em pacientes com porfirias, causando lesões cutâneas bolhosas; o espectro de fluorescência do plasma pode distinguir a PV e a protoporfiria eritropoiética da PCT (ver adiante).

Tratamento

Todos os três tipos de PCT respondem ao tratamento; com a remissão, a atividade da UROD hepática retorna ao seu nível geneticamente determinado (que é de metade do normal para o tipo 2). Uma sequência de flebotomias é o tratamento de escolha. Os pacientes também são aconselhados a descontinuar a ingestão de bebidas alcoólicas, o uso de estrogênio, suplementos de ferro, entre outros fatores contribuintes. Devido às reservas de ferro na PCT raramente estarem aumentadas de modo acentuado, a remoção de apenas cinco a oito unidades de sangue em intervalos de duas semanas em geral é suficiente. Pacientes que também apresentam níveis altos de ferritina têm necessidade de um número maior de flebotomia. A ferritina plasmática (ou sérica) e os níveis de porfirina plasmática devem ser acompanhados (Fig. 217-2). A desferroxamina, um quelante de ferro, pode ser efetiva, mas bem menos eficiente.

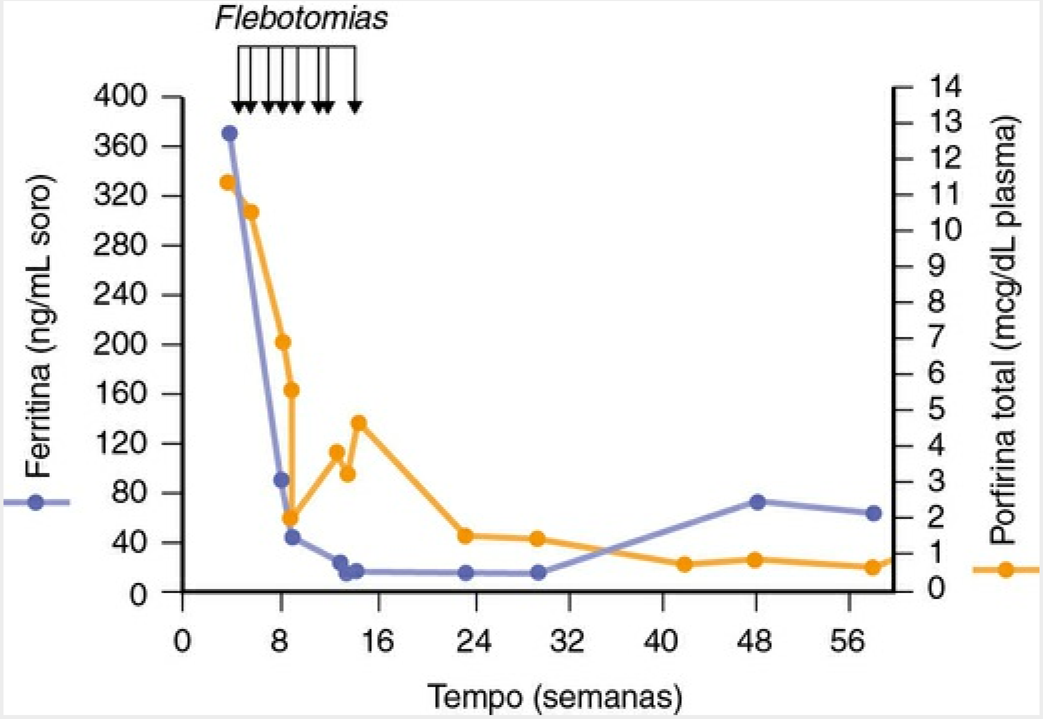

FIGURA 217-2 Tratamento da porfiria cutânea tarda por flebotomia repetida. O paciente era uma mulher de 37 anos de idade, com histórico de consumo excessivo de álcool e hepatite C. Cada *seta* indica remoção de 450 mL do sangue total. As flebotomias são interrompidas quando a ferritina está próxima do limite inferior da normalidade. Outra depleção de ferro é de nenhum benefício adicional e pode causar anemia e sintomas associados. As porfirinas plasmáticas se tornam normais, e o aparecimento de novas lesões na pele se encerra dentro de alguns meses. Após a remissão, a ferritina pode voltar ao normal, sem recorrência, na maioria dos casos. Em alguns casos, as recidivas ocorrem e respondem a uma outra evolução de flebotomias. (Modificado de Anderson KE. The porphyrias. Em Boyer T, Wright T, Manns M, eds. *Zakim and Boyer's Hepatology*. Philadelphia: WB Saunders; 2006:1391-1432.)

Um tratamento com baixas doses de hidroxicloroquina (100 mg) ou cloroquina (125 mg) duas vezes por semana durante vários meses é geralmente eficaz quando as flebotomias repetidas são contraindicadas. Não foi estabelecido o mecanismo dos seus efeitos na PCT, que envolve a liberação de porfirinas de hepatócitos. Se as doses habituais destes medicamentos são administradas aos pacientes com PCT, são observados os aumentos acentuados na fotossensibilidade e nos níveis de porfirina no plasma e na urina e podem ser acompanhados de náusea, mal-estar, febre e dano hepatocelular. Embora estes efeitos adversos geralmente sejam transitórios e acompanhados por remissão completa, é prudente evitá-los usando esquema de baixa dose. Este esquema pode não ser eficaz em pacientes com sobrecarga acentuada de ferro.

A terapia é mais difícil quando a PCT ocorre com doença renal avançada. No entanto, o tratamento com eritropoietina recombinante pode mobilizar o excesso de ferro, dar suporte à flebotomia e levar à remissão de PCT nestes pacientes.

Protoporfiria Eritropoiética

Definição

A PPE, que é a terceira porfiria mais comum em adultos e mais comum em crianças,

causa a fotossensibilidade de pele sem bolhas. A PPE é geralmente causada por uma deficiência de ferroquelatase, com níveis aumentados de protoporfirina nas hemácias, plasma, bile e fezes. As porfirinas na urina não estão aumentadas. Raramente, o fenótipo PPE resulta de ganho de mutações funcionais de ALAS2.

Fisiopatologia

Várias anormalidades moleculares subjacentes podem causar esta doença. Em mais de 90% das famílias afetadas, a PPE é devida em parte a uma mutação em cerca de 110 mutações graves relatadas do gene ferroquelatase (FECH). As atividades de FECH, no entanto, são tão baixas quanto 15 a 25% do normal em pacientes com PPE, que é responsável pela herança de uma mutação grave de FECH de um dos pais e uma mutação hipomórfica comum de FECH do outro. Este último é uma única alteração de nucleotídeos intrônicos, IVS3-48T > C, que resulta na expressão de um RNAm com *splicing* aberrante, que é degradado por um mecanismo que diminui o nível de estado de equilíbrio do RNAm de FECH. A mutação de IVS3-48T > C por si só não causa a doença, mesmo quando é homozigótica. Já que ambos os alelos de FECH são alterados em indivíduos afetados, a herança da doença é descrita como recessiva no nível molecular. Em algumas famílias, encontram-se duas mutações graves de FECH (e não a mutação de IVS3-48T > C), com pelo menos um alelo que produz alguma proteína enzimática. Os casos de início tardio de PPE podem estar associados a um distúrbio mieloproliferativo e expansão de um clone de células eritroides que transportam uma mutação somática ou hereditária de FECH.

O exame de linhagens de uma forma variante descrita recentemente de PPE, em que a atividade FECH é normal e não existem mutações de FECH, sugeriu herança ligada ao X. Devido ao gene *ALAS2*, que codifica a forma específica de eritroide de ALAS, ter sido localizado no cromossomo X, esta observação ocasiona a descoberta do ganho das deleções funcionais da porção C-terminal deste gene nestas famílias. A PPE ligada ao X também é denominada *protoporfiria ligada ao X*.

A protoporfirina eritrocitária está aumentada em muitos distúrbios eritrocitários, tais como deficiência de ferro, anemia de doenças crônicas e intoxicação por chumbo e é, na sua maior parte, complexada com zinco. A atividade de FECH é responsável pela formação de protoporfirina zinco, bem como do heme. Na PPE, as grandes quantidades de protoporfirina nos eritrócitos está livre, na maior parte, e apenas 0 a 15% é complexado com zinco. Na PPE ligada ao X, em que FECH é normal, a protoporfirina livre é aumentada, porém a protoporfirina zinco pode ser responsável por 15 a 50% do total. A protoporfirina livre se espalha mais rapidamente no plasma do que a protoporfirina zinco, especialmente após a exposição à luz.

A protoporfirina está acentuadamente aumentada na medula óssea, eritrócitos e bile, e menos aumentada no plasma e fezes em PPE. Os reticulócitos da medula óssea que estão sintetizando ativamente o heme e a hemoglobina são as fontes primárias da protoporfirina em excesso que entram no plasma na PPE. Os eritrócitos circulantes e, talvez, o fígado contribuam em menor escala. A protoporfirina está aumentada no plasma e submete-se à absorção hepática, à excreção biliar e, talvez, à circulação êntero-

hepática. Protoporfirina em grandes quantidades é colestática e pode causar doença do fígado que pode evoluir rapidamente.

Manifestações clínicas

Fotossensibilidade afeta substancialmente o estilo e a qualidade de vida; normalmente começa na infância e é distintamente diferente das outras porfirias cutâneas. Queimação, prurido, eritema e edema podem ocorrer dentro de minutos após a fotoexposição. O edema difuso de áreas expostas ao sol pode assemelhar-se ao angioedema (Capítulo 260). Outras alterações cutâneas características incluem a liquenificação, pseudovesículas coriáceas, sulcos labiais e alterações ungueais. A cicatrização raramente é grave ou deformante. Vesículas, alterações dos pigmentos, friabilidade e hirsutismo não são usuais. Não se nota a presença de fluorescência dos dentes (exceto na insuficiência hepática grave) e de manifestações neuropáticas. Os medicamentos que exacerbam as porfirias hepáticas não são conhecidos por agravarem a PPE, embora, geralmente, sejam evitados como precaução.

A anemia microcítica leve é comum, e a eritropoiese e absorção de ferro podem estar diminuídas. Estes efeitos podem ser mediados por protoporfirina em excesso, porém o mecanismo não está claro. A hemólise é incomum ou muito leve nos casos não complicados. Os cálculos biliares que contêm protoporfirina podem requerer colecistectomia, caso sejam sintomáticos.

Em geral, a função hepática é normal em pacientes com PPE. No entanto, menos de 5% dos pacientes com PPE desenvolvem *hepatopatia protoporfírica*, que resulta dos efeitos colestáticos da protoporfirina e pode progredir rapidamente até à morte por insuficiência hepática. Fatores intercorrentes – como hepatite viral, álcool, deficiência de ferro, jejum e contraceptivos orais esteroides – podem predispor ao acúmulo de protoporfirina no fígado. Como a hepatopatia protoporfírica compromete progressivamente a excreção hepatobiliar de protoporfirina, as porfirinas plasmáticas e eritrocitárias aumentam ainda mais, a fotossensibilidade piora, muitas vezes com formação de bolhas, e pode-se desenvolver até mesmo uma neuropatia motora grave.

Diagnóstico

O retardo no diagnóstico desta porfiria é maior em média do que em qualquer outra. Um aumento na protoporfirina eritrocitária que se encontra basicamente livre (não em complexo com zinco) é diagnóstico da PPE. Tanto a protoporfirina livre quanto a protoporfirina zinco estão aumentadas na forma ligada ao X da doença. Como os métodos laboratoriais e terminologia são inconsistentes, a medição da protoporfirina eritrocitária total é preferencial para o rastreio inicial, seguida, se elevada, por fracionamento de protoporfirina livre e zinco. As porfirinas plasmáticas são mais sensíveis à luz e muitas vezes menos elevadas do que em outras porfirias cutâneas, especialmente com a doença leve. As porfirinas urinárias e os precursores das porfirinas na urina estão normais. As complicações hepáticas da PPE são anunciadas pelos testes anormais da função hepática e níveis crescentes de protoporfirina eritrocitária e plasmática. Alguns pacientes com fotossensibilidade não diagnosticada desde a infância

são primeiro reconhecidos por terem PPE com início de hepatopatia na vida adulta.

Tratamento

O β-caroteno (Lumitene®) originalmente foi desenvolvido sobretudo para o tratamento de PPE e mostrou-se benéfico em vários estudos de pacientes. Seu mecanismo de ação pode envolver a neutralização de oxigênio molecular excitável ou radicais livres. A carotenemia com coloração leve da pele relacionada com a dose é esperada. Os suplementos de ferro são necessários em pacientes com níveis marginais de ferritina sérica. Recomenda-se vitamina D e cálcio, imunizações para hepatite A e B e prevenção de álcool e outras hepatotoxinas. A restrição calórica e medicamentos ou preparações hormonais que comprometem a função excretora hepática devem ser evitados.

A hepatopatia protoporfírica pode melhorar, pelo menos parcialmente, quando tratada com transfusões para corrigir a anemia, hemina, colestiramina, ácido ursodesoxicólico e vitamina E. O transplante de fígado é, às vezes, necessário. Os filtros para as luzes da sala de operação estão disponíveis para evitar queimaduras grave da pele e peritoneal. O transplante de células-tronco (Capítulo 181) corrige a superprodução de protoporfirina, sendo cada vez mais considerado para evitar danos ao fígado transplantado.

Porfirias menos comuns

Porfiria Deficiente de ALA Desidratase

Nesta doença autossômica recessiva muito rara, a ALA-desidratase está acentuadamente reduzida (geralmente 1% a 2% do normal). Foram documentados apenas seis casos (todos os homens) com um total de 11 alelos mutantes, porém é provável que os casos sejam geralmente não diagnosticados. Três casos foram em adolescentes, com sintomas semelhantes à PIA. Comprometimento neurológico grave que se inicia na infância foi observado em um caso. Um caso de início na idade adulta foi associado a uma doença mieloproliferativa. ALA urinária e coproporfirina III e protoporfirina zinco eritrocitária estão aumentadas. Neste e em outros distúrbios nos quais o ALA se acumula, a coproporfirina III pode originar-se do excesso de ALA pelo metabolismo em tecidos além de seu tecido de origem.

A intoxicação por chumbo (Capítulo 21) e a tirosinemia hereditária tipo 1 também estão associados à deficiência de ALA-desidratase e podem manifestar-se por sintomas extremamente similares aos das porfirias agudas (dor abdominal, íleo paralítico e neuropatia motora). O chumbo concentra-se em células eritroides e inibe reversivelmente a ALA desidratase eritrocitária, deslocando o zinco da enzima. Na intoxicação por chumbo, assim como na porfiria deficiente de ALA desidratase, a protoporfirina eritrocitária e a coproporfirina urinária são aumentadas. No caso da tirosinemia hereditária tipo 1, uma deficiência da fumarilacetoacetase leva ao acúmulo de

succinil-acetona (ácido 2,3-dioxo-heptanoico). Este análogo estrutural do ALA é um potente inibidor da ALA-desidratase. Outros metais pesados ou exposição a estireno também podem inibir a ALA-desidratase.

Porfiria Eritropoiética Congênita

Definição

A porfiria eritropoiética congênita (PEC) é uma condição autossômica recessiva causada por uma deficiência da uroporfirinogênio III cossintase (UROS, também conhecida como *uroporfirinogênio III sintase*). Menos de 250 casos foram relatados.

Fisiopatologia

Foram identificadas mutações muito diferentes da *UROS* na PEC. A maioria dos pacientes tem pais não relacionados e herdaram uma mutação diferente de cada pai. A gravidade da doença é variável e se relaciona com o grau de deficiência enzimática causada pelas mutações particulares. O hidroximetilbilano (o substrato da enzima deficiente) se acumula e é convertido não enzimaticamente em uroporfirinogênio I, que é metabolizado em coproporfírinogênio I. Estes porfirinogênios e as porfirinas correspondentes acumulam-se em células eritroides de medula óssea que estão ativamente sintetizando a hemoglobina e levam à hemólise intramedular e intravascular. Mesmo nos casos mais graves, alguma atividade residual da cossintase está presente e a produção do heme, na realidade, é aumentada em resposta à hemólise. A esplenomegalia pode contribuir para anemia e causar leucopenia e trombocitopenia. O fígado não é afetado, e as medicações e outros fatores que são prejudiciais nas porfirias hepáticas não afetam esta doença eritropoiética.

Manifestações clínicas

Na maioria dos casos, a urina avermelhada e uma fotossensibilidade cutânea grave são notadas no início da infância. Em alguns poucos casos graves, a PEC se manifestou com hidropisia não imunológica e transfusões intrauterinas foram administradas. Uma hiperbilirrubinemia neonatal pode estar presente ao nascimento, mas a fototerapia pode causar bolhas acentuadas e formação de cicatrizes e, portanto, deve ser evitada. Os casos de início tardio podem associar-se a transtornos mieloproliferativos e à expansão de um clone de células portadoras de uma mutação da *UROS*.

As lesões na pele fotoexposta lembram aquelas da porfiria cutânea tarda, mas geralmente são mais graves. Bolhas e vesículas são mais sujeitas à ruptura e à infecção, o que contribui para a perda de características digitais e faciais e a cicatrização córnea. Outras manifestações incluem áreas hipopigmentadas e hiperpigmentada, e hipertricose. As porfirinas são depositadas nos dentes (produzindo coloração vermelho-marrom denominada *eritrodontia*) e nos ossos. A desmineralização óssea pode ser substancial e em parte devido à hiperplasia da medula e, possivelmente, à deficiência de vitamina D. A hemólise e a esplenomegalia estão quase sempre presentes, mas não existem

manifestações neurológicas. A expectativa de vida com frequência é menor diante de quadros de infecções e complicações hematológicas.

Diagnóstico

Na PEC, a excreção de porfirina e níveis de porfirina geralmente estão muito maiores do que em outras formas de porfiria. As porfirinas são principalmente uroporfirina I e coproporfirina I na urina e, em maior parte, coproporfirina I nas fezes. ALA e PBG são normais. Na maioria dos casos, a uroporfirina I predomina nas hemácias. A predominância de protoporfirina nos eritrócitos tem sido descrita em alguns casos com doença mais leves. As características cutâneas da PEC são facilmente distinguíveis da protoporfiria eritropoiética, porém podem assemelhar-se à porfiria hepatoeritropoiética (ver adiante) e os casos de homozigotos de PV e CPH. Estas condições são distinguíveis pelos padrões de porfirinas e precursores de porfirina e devem ser confirmadas por estudos moleculares.

Tratamento

A proteção da pele da exposição solar e de pequenos traumatismos, assim como o rápido tratamento das infecções bacterianas secundárias, ajuda a prevenir a escarificação e mutilação. A melhora pode ocorrer após esplenectomia. O carvão ativado oral pode ser efetivo para aumentar a excreção fecal de porfirinas. Algumas vezes, as transfusões de sangue combinadas com hidroxiureia podem suprimir suficientemente a eritropoiese e, em decorrência, reduzir a superprodução de porfirina. Recomenda-se suplementação de vitamina D e cálcio. O transplante das células-tronco hematopoéticas (Capítulo 181) pode ser a terapia atual mais eficaz. A terapia genética pode eventualmente tornar-se possível.

Prevenção

Nas famílias afetadas, os heterozigotos podem ser detectados por estudos moleculares e a PEC pode ser diagnosticada no útero. Por conseguinte, as opções estão disponíveis para prevenir a transmissão genética.

Porfiria Hepatoeritropoiética

Esta doença autossômica recessiva rara é clinicamente semelhante à PEC, porém é a forma homozigótica da porfiria cutânea tarda (tipo 2) familiar, com padrões de porfirina na urina e fezes, que se assemelha a esta doença. Além disso, a atividade da UROD eritrocitária é diminuída acentuadamente, e a protoporfirina zinco eritrocitária é substancialmente aumentada. Ao menos umas das mutações da *UROD* em um paciente com porfiria hepatoeritropoiética (PHE) expressa alguma atividade da enzima porque duas mutações nulas seriam letais. A protoporfirina aumentada nas hemácias provavelmente reflete um acúmulo mais precoce de uroporfirinogênio III nos eritroblastos, que, após a complementação da síntese de hemoglobina, é metabolizado a

protoporfirina. Uma explicação similar pode ser responsável pela protoporfirina aumentada nas hemácias em outras formas homozigotas de porfiria.

Coproporfiria Hereditária e Porfiria Variegata

Epidemiologia

Na maioria dos países, as porfirias hepáticas agudas autossômicas dominantes são clinicamente similares à PIA, mas muito menos comuns. Ao contrário da PIA, estes distúrbios podem causar bolhas por fotossensibilidade cutânea. A porfiria variegata é prevalente na África do Sul, onde a maioria dos casos foi atribuída a um casal que emigrou da Holanda no final de 1600, um dos quais portavam uma mutação causadora da doença.

Fisiopatologia

A coproporfiria hereditária e a PV são causadas por deficiências de aproximadamente 50% da coproporfirinogênio-oxidase e da protoporfirinogênio-oxidase, respectivamente. Muitas mutações diferentes nos genes dessas enzimas foram descritas. Uma mutação específica no gene da protoporfirinogênio-oxidase (R59W) é comum na África do Sul. O ALA e o PBG estão aumentados durante as crises agudas, embora o grau e a duração das elevações, em geral, sejam menores do que na PIA. Aumentos no ALA e no PBG ocorrem quando a ALA sintase hepática (ALAS1) é induzida por fatores como esteroides endógenos, medicamentos e alterações nutricionais, e devido à atividade da PBG-desaminase ser quase tão baixa quanto a atividade da ALAS1, mesmo no fígado normal. O coproporfirinogênio III pode acumular-se em pacientes com PV, devido a uma associação funcional entre a coproporfirinogênio-oxidase e a protoporfirinogênio-oxidase deficiente na mitocôndria. Além disso, o coproporfirinogênio é mais prontamente perdido pelo fígado do que por outros porfirinogênios, e sua perda aumenta ainda mais quando a síntese de heme é estimulada. Em uma forma de CPH, denominada *harderoporfiria*, uma coproporfirinogênio-oxidase estruturalmente alterada com afinidade reduzida pelo substrato resulta em acúmulo de harderoporfirina (porfirinogênio tricarboxil), bem como de coproporfirinogênio. Os porfirinogênios em excesso são auto-oxidados às porfirinas correspondentes. Raros casos homozigotos de CPH e PV possuem fotossensibilidade grave e anormalidades do desenvolvimento, mas poucos ataques agudos.

Manifestações Clínicas

Medicamentos, esteroides e fatores nutricionais deletérios na PIA provocam exacerbações da CPH e da PV. Manifestações neurológicas são idênticas às da PIA. Lesões cutâneas bolhosas, que são mais comuns na PV que na CPH, são idênticas às da PCT, podendo ocorrer separadamente dos sintomas neuroviscerais. A excreção biliar prejudicada por doenças hepáticas ou medicamentos concorrentes, como esteroides

contraceptivos, pode causar retenção de porfirina e agravamento da fotossensibilidade.

Diagnóstico

O ALA e o PBG urinário estão comumente aumentados durante os episódios agudos. Com o desaparecimento dos sintomas, o ALA e o PBG normalizam-se mais prontamente do que na PIA. Aumentos nas porfirinas urinárias são mais persistentes. Um aumento isolado e acentuado na coproporfirina fecal (especialmente isômero III) é sugestivo para CPH. A coproporfirina e a protoporfirina fecais estão quase que igualmente aumentadas na PV. O espectro de fluorescência de porfirinas plasmáticas (a um pH neutro) é característico e útil para a rápida distinção entre PV e as outras porfirias e é o teste de porfirina mais sensível, em adultos, para a detecção de PV, incluindo os casos latentes. No entanto, recomenda-se a identificação de mutações específicas CPO e PPO, que facilita o rastreamento de parentes.

Tratamento

As crises agudas tanto da CPH quanto da PV são tratadas como na PIA. A redução significativa nas crises e mortes por PV na África do Sul foi atribuída à identificação dos casos latentes, restrição de medicamentos potencialmente prejudiciais e melhor tratamento durante os episódios agudos. A prevenção à exposição solar e o uso de material de vestuário destinado a proteger a pele dos raios solares são úteis para evitar fotossensibilidade. A flebotomia e a hidroxicloroquina não são eficazes.

Porfiria Dupla

A porfiria dupla refere-se a pacientes com porfiria e deficiências de mais de uma enzima na via de biossíntese do heme. Exemplos incluem deficiências tanto da porfobilinogênio-desaminase quanto da uroporfirinogênio-descarboxilase (com sintomas de PIA, TCP ou ambos) e deficiências não só da coproporfirinogênio-oxidase como também da uroporfirinogênio III cossintase. As deficiências enzimáticas duplas podem ser suspeitadas a partir dos padrões de precursores de porfirinas e porfirinas, porém o diagnóstico molecular é essencial.

Diagnóstico laboratorial das porfirias

A porfirias em pacientes com sintomas são facilmente detectadas e os erros diagnósticos evitados, baseando-se em alguns testes de primeira linha que são tanto específicos quanto sensíveis e em testes adicionais quando um resultado inicial é anormal. Isto evita o uso excessivo de testes que são caros e geralmente mal-interpretados. Os testes preferenciais para o rastreamento, conforme descritos na Tabela 217-4, são os seguintes:

Tabela 217-4

Testes laboratoriais de primeira linha para rastreamento de porfirias e testes de segunda linha para avaliação adicional quando o resultado do teste inicial for positivo*

Sintomas Sugestivos de Porfiria			
		FOTOSSENSIBILIDADE CUTÂNEA	
TESTES	**SINTOMAS NEUROVISCERAIS AGUDOS**	**Bolhas**	**Sem bolhas**
Primeira linha	ALA urinária, PBG e porfirinas totais (quantitativo; urina aleatória)‡	Porfirinas plasmáticas totais†	Protoporfirina eritrocitária total
Segunda linha	ALA urinária, PBG e porfirinas totais§ (quantitativo) Porfirinas fecais totais§	Porfirinas eritrocitárias ALA urinária, PBG e porfirinas totais§ (quantitativo)	Fracionada protoporfirina zinco e livre
	PBG deaminase eritrocitária	Porfirinas fecais totais§	
	Porfirinas plasmáticas totais†		

ALA = ácido δ-aminolevulínico; PBG = porfobilinogênio.

*Todos os testes são quantitativos, exceto por um método rápido para PBG urinário utilizando um kit. Estudos de DNA são indicados após o diagnóstico ter sido estabelecido bioquimicamente.

†O método preferencial é por espectrofotometria de fluorescência direta.

‡O teste semiquantitativo para PBG utilizando um kit é o preferido em pacientes com doença aguda (ver texto).

§Urina aleatória com creatinina medida ou uma coleção de 24 horas. O fracionamento de porfirinas urinárias e fecais é útil apenas se o total estiver aumentado.

1. Os precursores urinário de porfirina (ALA e PBG) e porfirinas totais para pacientes com sintomas neuroviscerais concomitantes ou recentes — para o diagnóstico inicial da PIA, CPH, PV e, muito raramente, a PDA. Espera-se que os aumentos sejam tão notáveis durante um ataque de porfiria aguda que a quantificação de uma amostra de urina seja altamente informativa. Um aumento substancial na PBG é altamente específico para PIA, CPH ou PV, e não é encontrado em outras condições médicas. Exames para PBG empregam o aldeído de Erhlich (*p*-dimetilaminobenzaldeído), que forma cromógenos vermelho-púrpura com o PBG, urobilinogênio e outras substâncias na urina. Métodos qualitativos (os testes de Watson- Schwartz e Hoesch) são obsoletos. Um kit que é confiável para o rastreamento de PBG elevado na urina inclui padrões de cores para ajudar na interpretação (Trace PBG kit, Thermo Fisher Scientific).
2. As porfirinas plasmáticas totais em pacientes com lesões cutâneas bolhosas — detectar PCT, CPH, PV, PEC e PHE. As porfirinas plasmáticas totais estão normalmente aumentadas em pacientes com lesões cutâneas vesiculares devido a essas condições. A medição das porfirinas urinárias é uma alternativa, porém elevações são menos específicas. O fracionamento de porfirinas urinárias ou plasmáticas durante o rastreamento não é útil, pois ligeiras elevações em porfirinas individuais não são diagnosticamente importante se o total for normal. A medida das porfirinas plasmáticas é mais bem-realizada por um método fluorométrico simples e direto. As

porfirinas plasmáticas na PV se encontram, em sua maior parte, ligadas de forma covalente a proteínas plasmáticas e podem não ser detectadas por outros métodos.

3. A protoporfirina eritrocitária total para pacientes com fotossensibilidade sem bolha — para detectar PPE.

Testes diagnósticos bioquímicos mais extensos são necessários se uma pesquisa inicial oferecer um resultado positivo e assumidos como ponto de partida se a porfiria subclínica for suspeitada. Isto deve incluir não só ALA urinária, PBG e porfirinas totais, porfirinas plasmáticas totais e protoporfirina eritrocitária, mas também o fracionamento de porfirinas urinárias e porfirinas fecais totais (e fracionamento, se elevado). Se as porfirinas plasmáticas totais estão elevadas, a digitalização fluorométrica (particularmente para diferenciar a PV) deve ser feita. A elevação em porfirinas urinárias (especialmente coproporfirina) na ausência de aumentos nas porfirinas plasmáticas, eritrócitos ou fecais não é específica, é comum nos distúrbios do fígado e da medula óssea e em outras condições médicas e é improvável indicar um tipo de porfiria. A protoporfirina eritrocitária está aumentada em muitos distúrbios eritrocitários, como deficiência de ferro e intoxicação por chumbo, mas, nessas condições, ela está em complexo com zinco e não livre, como na PPE. Determinações da porfirina fecal são semiquantitativas e sujeitas à interferência pela dieta e outros fatores. Uma vez que é estabelecido um diagnóstico bioquímico de um tipo específico de porfiria, os estudos moleculares são importantes para identificar a mutação herdada. Na maioria dos casos de PCT, não há nenhuma mutação subjacente da *UROD*, mas uma avaliação completa de todos os fatores principais de suscetibilidade é clinicamente importante.

Em geral, os testes laboratoriais de parentes assintomáticos não são apropriados até que os resultados dos exames tenham estabelecido firmemente o diagnóstico de porfiria no ancestral index. Os resultados do teste do ancestral index orientam a escolha dos exames para os parentes. A interconsulta com um médico e um laboratório com experiência em testes para porfirias é útil nessas situações. As enzimas citosólicas da via de biossíntese do heme (ALA-desidratase, porfobilinogênio-desaminase, uroporfirinogênio III cossintase e uroporfirinogênio-descarboxilase) podem ser determinadas nas hemácias. Não estão recomendados para pesquisa inicial os pacientes com sintomas sugestivos de porfiria. As outras enzimas da via do heme são mitocondriais e são medidas em células, tais como linfócitos; estes ensaios não estão amplamente disponíveis. A demonstração de uma mutação específica em uma família facilita muito a identificação de parentes portadores da mesma mutação.

Os dados laboratoriais que fundamentaram um diagnóstico original de porfiria devem permanecer disponíveis para referência futura. Os diagnósticos incorretos de porfiria não são incomuns quando, na verdade, os sintomas são devidos a outras doenças. Existem poucas evidências para sugerir que a porfiria seja comum em distúrbios como, por exemplo, a síndrome de sensibilidade química múltipla.

Leituras sugeridas

Anderson, K. E., Bloomer, J. R., Bonkovsky, H. L., et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute

porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005; 142:439–450. *Recomendações detalhadas sobre os métodos de diagnóstico e tratamentos para porfirias agudas.*

Frank, J., Poblete-Gutiérrez, P. Delayed diagnosis and diminished quality of life in erythropoietic protoporphyria: results of a cross-sectional study in Sweden. *J Intern Med*. 2011; 269:270–274. *Análise enfatizando os efeitos adversos potenciais do atraso.*

Jalil, S., Grady, J. J., Lee, C., et al. Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:297–302. *Grande série de casos de pacientes com porfiria cutânea tarda, com ênfase na multiplicidade de fatores de suscetibilidade e suas associações.*

Puy, H., Goulya, L., Deybach, J. C. Porphyrias. *Lancet*. 2010; 375:924–937. *Análise abrangente e abordagem diagnóstica das porfirias.*

Siegesmund, M., van Tuyll van Serooskerken, A. M., Poblete-Gutiérrez, P., et al. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24:593–605. *Análise de diagnóstico e tratamento.*

Whatley, S. D., Mason, N. G., Holme, S. A., et al. Molecular epidemiology of erythropoietic protoporphyria in the United Kingdom. *Br J Dermatol*. 2010; 162:642–646. *Prevalência de cada tipo de EPP no Reino Unido e a importância de estudos moleculares para aconselhamento genético.*

Doença de Wilson

Stephen G. Kaler

Definição

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo do cobre. Os indivíduos acometidos acumulam níveis anormais de cobre no fígado e (posteriormente) no cérebro como consequência de mutações em ambos os alelos do gene da doença de Wilson *(ATP7B)*. O gene foi identificado em 1993 e codifica uma ATPase transportadora de cobre expressa principalmente no fígado, no qual sua principal função é a excreção de cobre hepático para as vias biliares.

A condição clínica foi primeiramente descrita em 1912 por S.A.K. Wilson, um neurologista norte-americano que trabalhava na Inglaterra. Trinta e seis anos depois, o patologista J.N. Cummings propôs uma relação causal com o excesso de cobre. A terapia com quelação de cobre pela penicilamina foi introduzida em 1956 por J.M. Walshe, um médico britânico que trabalhava no Boston City Hospital em Massachusetts.

Epidemiologia

A incidência da doença de Wilson, definida como a ocorrência de novos casos, é de aproximadamente 1 em 30.000 a 40.000 nascimentos. Para populações especiais nas quais a consanguinidade é comum, o risco de traços autossômicos recessivos, como a doença de Wilson, é maior.

Na população geral, a prevalência dos heterozigotos portadores do gene (definida como a relação entre número de indivíduos com um alelo mutante para *ATP7B* e a população de risco para herdá-lo) é estimada em 1 em 90. Estes indivíduos podem representar um grupo suscetível à doença hepática relacionada com sobrecarga de cobre.

Fisiopatologia

Os indivíduos consomem 1 a 3 mg de cobre diariamente, dos quais aproximadamente 50% são absorvidos pelas vias gastrointestinais. A maioria das dietas contém quantidades adequadas de cobre, e certos alimentos (p. ex., mariscos, fígado, cogumelos, chocolate e nozes) contêm quantidades particularmente altas. Na homeostase normal, o cobre é absorvido pelo estômago e duodeno, onde a absorção é mediada por genes específicos de captação do cobre (p. ex., *hCTR1*). O gene da doença de Menkes *(ATP7A)*, que codifica uma ATPase transportadora de cobre com alta homologia ao *ATP7B*, transporta cobre das células epiteliais intestinais pela corrente sanguínea, onde é ligada pela albumina ou aminoácidos e transportada até o fígado e outros órgãos e tecidos.

Dentro do fígado, o cobre pode ser (1) incorporado em ceruloplasmina, uma enzima multifuncional α_2-glicoproteína de 132 kD contendo seis ou sete átomos de cobre por molécula, (2) usado na síntese de outras enzimas que necessitam de cobre, (3) ligado pela metalotioneína, uma proteína de baixo peso molecular e rica em cisteína que fornece um armazenamento e depósito de desintoxicação de cobre e outros elementos metálicos vestigiais; ou (4) excretada na bile.

Na doença de Wilson, a metalação de ceruloplasmina é geralmente prejudicada, refletindo o comprometimento do transporte de cobre para o compartimento trans-Golgi, onde ocorre o processamento de ceruloplasmina. Isto resulta em baixos níveis circulantes de holoenzima ceruloplasmina. A excreção de cobre na bile é invariavelmente comprometida, produzindo a sobrecarga hepática maciça de cobre, se a doença não for reconhecida. Estes achados indicam que a incorporação do cobre à ceruloplasmina e sua excreção biliar são ambas mediadas pelo produto do gene da doença de Wilson em condições normais.

Níveis circulantes de ceruloplasmina e cobre sérico total estão baixos em muitos pacientes com a doença de Wilson. Entretanto, essas anormalidades bioquímicas não estão necessariamente associadas à doença hepática, como demonstrado em desordens hereditárias como a aceruloplasminemia, doença de Menkes e síndrome do corno occipital. Uma característica que distingue a doença de Wilson destas condições é a quantidade de cobre sérico não ligado à ceruloplasmina, que é cerca de cinco vezes os valores normais nos pacientes com doença de Wilson.

Portanto, o principal componente fisiopatológico da doença de Wilson é a sobrecarga hepática de cobre, resultante da excreção biliar defeituosa do metal. Se o diagnóstico não for feito, a sobrecarga de cobre subsequentemente envolve outros tecidos, incluindo o cérebro, particularmente sensível a perturbações na homeostase de oligoelementos.

Manifestações clínicas

As características clínicas na apresentação da doença de Wilson incluem doença hepática inespecífica, anormalidades neurológicas, enfermidade psiquiátrica, anemia hemolítica, síndrome tubular renal de Fanconi e várias anormalidades esqueléticas.

A idade influencia a apresentação específica na doença de Wilson. Quase todos os indivíduos que apresentam doença hepática têm menos de 30 anos de idade, enquanto aqueles com sinais neurológicos ou psiquiátricos podem variar entre a primeira e a quinta década de vida. Isso reflete a sequência de eventos na patogênese dessa doença (ver anteriormente). Independentemente do quadro clínico inicial, porém, algum grau de doença hepática está invariavelmente presente. Em um estudo de 400 pacientes adultos com doença de Wilson, aproximadamente 50% apresentaram sintomas neurológicos e psiquiátricos; 20%, sintomas neurológicos e hepáticos; e 20%, sintomas puramente hepáticos.

Em pacientes com apresentações neurológicas, as anormalidades incluem a dificuldade da fala (disartria), distonia, rigidez, tremor ou movimentos coreiformes, marcha anormal, escrita descoordenada e (raramente) uma neuropatia motora e sensorial periférica combinada. A doença de Wilson pode ser classificada apropriadamente como uma

desordem do movimento. Os sinais e sintomas neurológicos refletem uma predileção pelo envolvimento dos núcleos da base (p. ex., caudado, putâmen) no cérebro destes indivíduos. A doença de Parkinson e outros distúrbios do movimento podem ser confundidos no diagnóstico.

Em apresentações psiquiátricas, as alterações na personalidade (irritabilidade, raiva, ausência de autocontrole), depressão e ansiedade são sintomas comuns. Tipicamente, os pacientes apresentam este comportamento no final da adolescência ou no início da terceira década de vida, um período durante o qual o abuso de substâncias químicas também é uma consideração diagnóstica. A doença de Wilson deve ser formalmente excluída em todos os adolescentes e adultos jovens com sinais psiquiátricos de início recente.

Nas apresentações hepáticas, os sinais e sintomas incluem icterícia, hepatomegalia, edema e ascite. Efeitos endócrinos secundários à doença hepática podem incluir puberdade tardia ou amenorreia. A hepatite viral e a cirrose frequentemente são considerações diagnósticas iniciais em indivíduos com doença de Wilson.

Além do cérebro e do fígado, o olho é um sítio primário do depósito de cobre na doença de Wilson, produzindo um sinal patognomônico — o anel de Kayser-Fleischer (K-F) (Fig. 218-1). O anel de K-F é um depósito anular dourado a marrom-esverdeado de cobre na periferia da córnea. Este sinal diagnóstico importante aparece primeiro como um crescente lunar superior, em seguida desenvolve-se inferiormente e acaba se tornando circunferencial. Exames com lâmpada de fenda são necessários para detectar o anel de K-F em seu estágio inicial de formação. O cobre também pode acumular-se no cristalino e produzir a catarata em “girassol”.

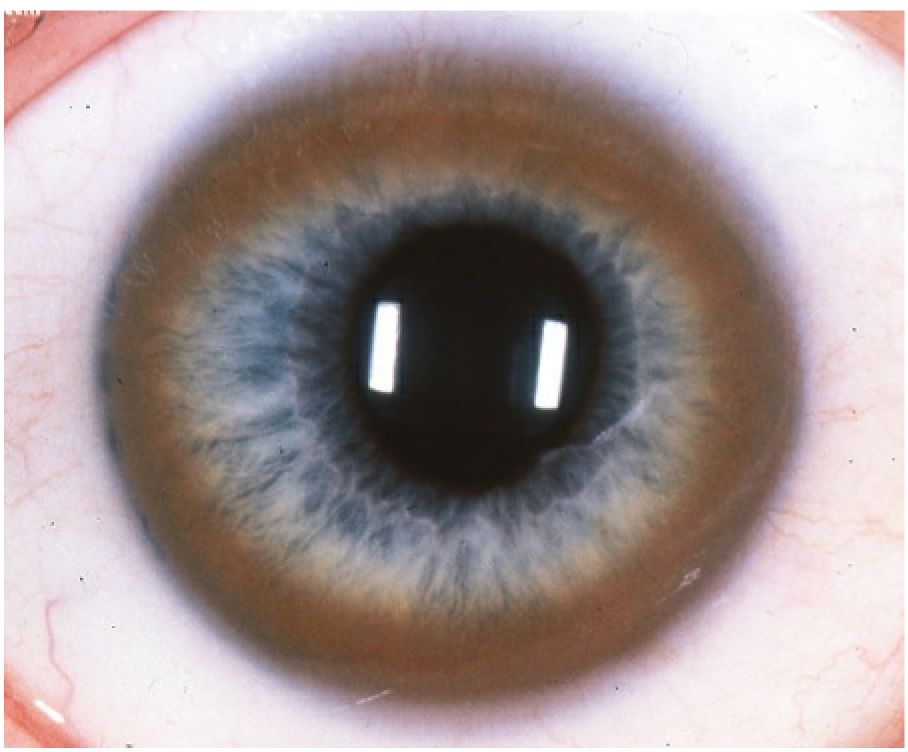

FIGURA 218-1 Anel de Kayser-Fleischer em um paciente recém-diagnosticado com doença de Wilson.

Cerca de 95% dos pacientes com sinais neurológicos apresentam o anel de K-F, enquanto este sinal aparece em aproximadamente 65% daqueles com manifestações hepáticas. A terapia com quelantes de cobre promove o clareamento e até mesmo o desaparecimento do cobre da córnea com o decorrer do tempo.

A anemia hemolítica que resulta de efeitos tóxicos diretos do cobre sobre a membrana das hemácias pode ocorrer na doença de Wilson. Em geral, está associada a uma liberação de quantidades maciças de cobre hepático na circulação, um fenômeno que pode ser súbito e catastrófico.

A disfunção renal da doença de Wilson é de natureza tubular e promove perdas anormais de aminoácidos, eletrólitos, cálcio, fósforo e glicose. Presumivelmente, este efeito está relacionado com a toxicidade do cobre. Altos níveis de cobre foram observados previamente nos rins de pacientes com esta condição. O tratamento com quelação de cobre frequentemente melhora os distúrbios renais.

Podem ser observadas alterações esqueléticas na doença de Wilson, inclusive osteoporose e raquitismo, que podem ser atribuídos a perdas renais de cálcio e fósforo. A osteoartrite, que acomete principalmente os joelhos e os punhos, também ocorre em pacientes com doença de Wilson e pode ser consequente a depósito excessivo de cobre nos ossos e cartilagens.

Diagnóstico

A presença das anormalidades clínicas descritas anteriormente é valiosa no diagnóstico clínico da doença de Wilson. Os achados laboratoriais que apoiam o diagnóstico incluem baixos níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina, níveis elevados de aminotransferases hepáticas, aminoacidúria e anemia hemolítica. A incorporação de ^{64}Cu radiomarcado na ceruloplasmina sérica, medida como o aparecimento de cobre no soro após uma carga oral, constitui um exame diagnóstico altamente específico; pacientes com a doença de Wilson incorporam uma quantidade muito pequena de ^{64}Cu na ceruloplasmina.

A excreção urinária elevada de cobre (>100 mg/24 horas) é mais um teste diagnóstico de fácil realização e importante para esta doença. Recipientes de coleta lavados com ácido (livres de cobre) devem ser usados. Uma variação envolvendo as dosagens seriadas de cobre urinário é o teste com penicilamina, no qual 500 mg de penicilamina são administrados por via oral após coleta basal de urina de 24 horas. A dose de penicilamina é repetida após 12 horas, o ponto médio da segunda coleta da urina de 24 horas. Um aumento de várias vezes na excreção de cobre na segunda coleta é altamente sugestivo do diagnóstico. Alguns pesquisadores acreditam que o desafio não acrescenta muito para a avaliação diagnóstica em comparação com a medição basal isolada.

Embora seja uma técnica invasiva, agulha percutânea de biópsia hepática para a determinação quantitativa de cobre hepático continua a ser o "padrão-ouro" para o diagnóstico. Valores de cobre hepático superiores a 200 mg/g de peso seco (normal, 20 a 50 mg/g de peso seco) são característicos da doença de Wilson. A espectrometria de absorção atômica é o método preferido; colorações histoquímicas para o cobre em espécime de biópsia hepática não são confiáveis.

Um banco de dados de mutações da doença de Wilson

(http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp) contém cerca de 300 mutações diferentes relatadas no *locus ATP7B*. Para famílias nas quais os alelos mutantes foram determinados, o diagnóstico molecular é altamente confiável.

Em resumo, na ausência de evidência molecular formal, o diagnóstico da doença de Wilson pode ser processado com segurança pela presença de pelo menos dois dos seguintes: um histórico familiar positivo, anéis de Kayser-Fleischer, anemia hemolítica negativa para Coombs, cobre sérico baixo e ceruloplasmina, cobre hepático elevado, cobre urinário de 24 horas e um resultado positivo para o desafio com penicilamina.

Tratamento

A penicilamina, um tiol livre, que se liga (quelatos) ao cobre, não corrige formalmente o defeito básico de excreção comprometida de cobre na bile; no entanto, aumenta muito a excreção urinária de cobre e, portanto, evita a sobrecarga de cobre e os seus efeitos. A adesão total ao tratamento com penicilamina oral tem possibilitado a recuperação da saúde de milhares de pacientes com a doença de Wilson no mundo todo ao longo dos últimos 50 anos. A piridoxina (vitamina B_6) deve ser prescrita concomitantemente para combater a deficiência de vitamina B_6, que tende a se desenvolver com a administração prolongada de penicilamina.

Alguns indivíduos são intolerantes à penicilamina. Os efeitos colaterais significativos incluem nefrotoxicidade; anormalidades hematológicas; e uma erupção cutânea característica, elastose perfurante serpiginosa, que muitas vezes envolve o pescoço e a axila. Além disso, em alguns pacientes com a doença de Wilson portadores de distúrbios neurológicos, o tratamento com penicilamina agrava paradoxalmente o fenótipo clínico.

Mesmo com o uso da penicilamina, considerado o tratamento com a maior experiência, outros fármacos já estão disponíveis ou em estudos clínicos, podendo suplantar este medicamento como o fármaco de primeira linha. Por exemplo, o trietileno tetramino di-hidrocloreto (trien) é um agente quelante alternativo adequado, com um perfil de efeitos colaterais um pouco menor.

O acetato de zinco por via oral também provou ser altamente eficaz na doença de Wilson. O mecanismo envolve a indução da síntese de metalotioneína em células epiteliais intestinais; a síntese elevada de metalotioneina resulta na maior ligação de cobre dietético e, portanto, na diminuição da absorção. A monoterapia com zinco tem valor particular em pacientes jovens, pré-sintomáticos; em pacientes grávidas, em função dos possíveis efeitos teratogênicos fetais de outros compostos; e como terapia de manutenção para o paciente após sua "decuprificação" ser alcançada. O acetato de zinco tem efeitos colaterais mínimos. A única desvantagem na sua utilização é o período de tempo relativamente longo (quatro a seis meses) necessário para restaurar o equilíbrio de cobre adequado, se o zinco for utilizado isoladamente nas fases iniciais do tratamento.

O tetratiomolibdato é uma molécula que forma complexos tripartites estáveis com a proteína e o cobre. Este medicamento diminui a absorção do cobre e reduz o cobre

livre circulante. Ele tem ação rápida e pode restaurar o equilíbrio normal do cobre em semanas, em comparação com os vários meses necessários para outros quelantes de cobre ou o zinco. O tetratiomolibdato é especialmente apropriado para o tratamento inicial de pacientes com apresentações neurológicas, com base em um estudo clínico concluído.[1]

Independente do regime específico escolhido, o tratamento da doença de Wilson é para toda a vida, pois a não aderência, eventualmente, leva à insuficiência hepática fulminante.

O transplante hepático é uma consideração rara nesta doença porque a condição é tipicamente responsiva à terapia clínica. Geralmente, este faz-se necessário apenas no caso de diagnóstico tardio ou caso a baixa adesão resulte em dano hepático irreversível.

Além do tratamento farmacológico, existem várias outras considerações importantes no tratamento da doença de Wilson. Estas incluem restrições alimentares de mariscos e fígado, ambos alimentos ricos em cobre. As principais fontes de água potável do paciente devem ser testadas para a concentração de cobre e evitadas se os níveis se aproximarem de 1,3 mg/L, que é o atual nível máximo contaminante (MCLG) estabelecido pela U. S. Environmental Protection Agency. O MCLG para o cobre na água potável é estabelecido em uma concentração na qual nenhum efeito adverso à saúde, conhecido ou esperado, ocorre e para o qual existe uma margem adequada de segurança.

Em pacientes recém-diagnosticados, há frequentemente uma necessidade de terapia da fala e fisioterapia ou terapia ocupacional, bem como aconselhamento psicológico e genético.

Heterozigotos para a Doença de Wilson

Existe algum debate sobre o risco de sobrecarga de cobre entre os indivíduos que são heterozigotos para a doença de Wilson. Embora a doença de Wilson seja do tipo autossômico recessivo clássico — isto é, exija dois alelos mutantes no *locus ATP7B* para a expressão da doença –, um relato recente da National Academy of Sciences sugeriu que os portadores heterozigotos para a doença de Wilson poderiam ser uma população relativamente sensível em termos de sobrecarga de cobre, particularmente quando a exposição ao cobre da alimentação ou da água potável estiver acima do usual. A excreção urinária de cobre anormalmente elevada foi documentada entre alguns irmãos de pacientes com doença de Wilson, embora a confirmação genética do estado de portador ou não portador para estes indivíduos não esteja disponível. Outros estudos de pacientes e famílias são necessários para elucidar estas questões.

Prognóstico

O prognóstico na doença de Wilson é geralmente favorável. As atuais abordagens terapêuticas podem prevenir ou reverter a maioria dos sinais e sintomas clínicos significativos, incluindo anéis de Kayser-Fleischer. No entanto, se o tratamento é interrompido, o dano hepático potencialmente fatal ocorre inevitavelmente.

Perspectivas futuras

A terapia genética para a doença de Wilson é uma possibilidade. Devido ao transportador de cobre da doença de Wilson ser expresso mais proeminentemente e mais criticamente nas funções do fígado, este órgão pode ser especificamente direcionado pelo uso de adenovirais ou vetores virais adenoassociados (p. ex., AAV8). A transferência de hepatócitos, uma alternativa à terapia gênica, também pode ser aplicável ao tratamento de distúrbios metabólicos específicos ao fígado através de repovoamento terapêutico do fígado.

Grau A

1. Brewer, G. J., Askari, F., Lorincz, M. T., et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV, comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006; 63:521–527.

Leituras sugeridas

Bruha, R., Marecek, Z., Pospisilova, L., et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int*. 2011; 31:83–91. *Abrangente follow-up de dados em 117 pacientes com doença de Wilson.*

Lorincz, M. T. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1184:173–187. *Análise.*

Lowette, K. F., Desmet, K., Witters, P., et al. Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22:564–571. *Todos, exceto um paciente, tiveram resultados positivos com o tratamento de muito longo prazo.*

Schilsky, M. L., Ala, A. Genetic testing for Wilson disease: availability and utility. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010; 12:57–61. *Análise útil de diagnóstico molecular.*

Weiss, K. H., Gotthardt, D. N., Klemm, D., et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Série de casos sugerindo que a terapia quelante é melhor do que a terapia de zinco.*

Wiggelinkhuizen, M., Tilanus, M. E., Bollen, C. W., et al. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29:947–958.

No Brasil

Em estudo de 119 pacientes brasileiros com manifestações neurológicas da doença Wilson, Machado et al. observaram que as alterações mais frequentes foram: disartria (91%), distúrbios da marcha (75%), *risus sardonicus* (72%), distonia (69%), rigidez (66%) e tremor (60%). Sinais piramidais e crises epiléticas estavam presentes em menos de 5% dos casos estudados. Deguti et al. estudaram o genótipo de 60 pacientes brasileiros com doença de Wilson e constataram que as mutações mais frequentemente encontradas no gene da ATP7B foram a c.3402delC, com frequência alélica de 30,8 %, e a c.2123T > C, com frequência alélica de 16,7%. A maioria das mutações encontradas (62,8 %) estava localizada nos éxons 8 e 15.

As alterações observadas nos gânglios da base e tronco cerebral nas imagens de

ressonância magnética, em pacientes com manifestações neurológicas da doença de Wilson, são peculiares desta moléstia e de grande valor para o diagnóstico. Essas alterações regridem, ainda que parcialmente, com o tratamento e são úteis para avaliação dos resultados da terapia, conforme demonstraram Costa et al. em estudo a longo prazo de pacientes tratados com penicilamina ou zinco.

Bibliografia

Deguti, M., Genschel, J., Cançado, E. R., Barbosa, E. R., Bochow, B., Mucenic, M., Porta, G., Lochs, H., Carrilho, F., Schmidt, H. H.J. Wilson disease: novel mutations in the ATP7B gene and clinical correlation in brazilian patients. *Hum Mut*. 2004; 23:398–406.

Machado, A., Chien, H. F., Mitiko, D., Cançado, E., Azevedo, R. S., Scaff, M., Barbosa, E. R. Neurological Manifestations in Wilson's Disease: report of 119 cases. *Mov Disord*. 2006; 21:2192–2196.

Costa, M. D.L., Spitz, M., Bacheschi, L. A., Leite, C. C., Lucato, L., Barbosa, E. R. Wilson's disease: two treatment modalities. Correlations to pre and post-treatment brain MRI. *Neuroradiology*. 2009; 51:627–633.

219

Sobrecarga de ferro (hemocromatose)

Bruce R. Bacon

Definição e epidemiologia

A hemocromatose hereditária (HH) é um distúrbio hereditário comum do metabolismo do ferro. A anomalia genética responsável na maioria dos pacientes com HH típica é encontrada na forma homozigótica em cerca de 1 em 250 pessoas descendentes de europeus do norte. Essa condição caracteriza-se pelo aumento na absorção de ferro pelas vias gastrointestinais altas, com subsequente depósito de ferro tecidual nas células parenquimatosas do fígado, coração, pâncreas, articulações e órgãos endócrinos. O padrão de herança autossômica recessiva de HH foi claramente demonstrado na década de 1970, e o gene responsável pela maioria dos casos de HH foi identificado em 1996 por investigadores que utilizavam uma técnica de clonagem posicional. O gene é chamado *HFE* e codifica um molécula semelhante ao novo complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe 1, que se liga ao receptor de transferrina (TfR) e afeta a homeostase de hepcidina (Fig. 219-1). Estudos populacionais prospectivos recentes demonstraram que apenas cerca de 50% dos pacientes homozigotos para a principal mutação encontrada em *HFE* (C282Y) apresentam evidências de expressão fenotípica de sobrecarga de ferro e somente uma pequena porcentagem (<10%) desenvolve danos teciduais a partir da deposição de ferro em excesso. Esses estudos mudaram o pensamento moderno sobre HH e devem ser considerados na avaliação em um consultório médico de pacientes para essa doença e no desenvolvimento da política nacional de saúde sobre a triagem desse distúrbio genético.

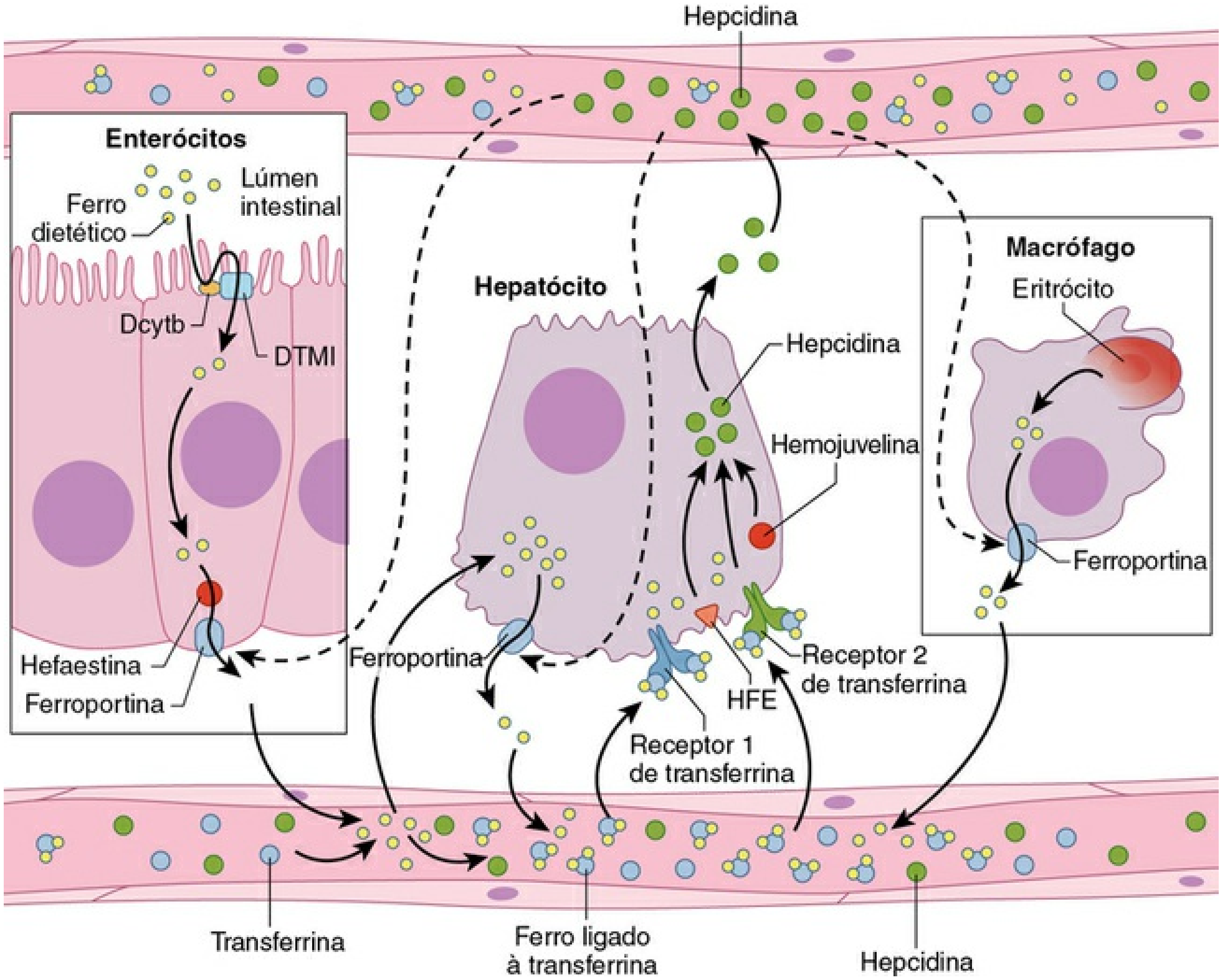

FIGURA 219-1 Orquestração da homeostase do ferro.
No enterócito duodenal, o ferro ingerido é reduzido ao estado ferroso pela redutase férrica duodenal (Dcytb), transportado para dentro da célula pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1) e libertado através da ferroportina para a circulação. A hefaestina facilita a liberação de ferro do enterócito. Os hepatócitos captam o ferro da circulação na forma de ferro livre ou como ferro ligado à transferrina (através de receptores de transferrina 1 e 2). O receptor de transferrina 2 pode servir como um sensor da circulação de ferro ligado à transferrina, para influenciar a expressão do hormônio regulador do ferro, a hepcidina. A resposta à hepcidina é também modulada por HFE e hemojuvelina. A hepcidina é secretada na circulação, onde diminui a expressão da liberação de ferro mediada pela ferroportina a partir de enterócitos, macrófagos e hepatócitos (linhas tracejadas). (De Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis *N Engl J Med*. 2005;352:1741-1744.)

A descoberta do *HFE* teve um grande impacto em várias áreas. A capacidade de diagnosticar com precisão o distúrbio da sobrecarga de ferro foi reforçada, o rastreamento familiar melhorado e a avaliação de pacientes com outras formas de doença hepática complicada por sobrecarga de ferro moderada a grave tornou-se possível. Além disso, a descoberta de *HFE* trouxe à tona novos conhecimentos sobre os mecanismos de absorção de ferro, tanto em indivíduos normais como na condição patológica observada quando as mutações de *HFE* estão presentes.

Fisiopatologia

Classificação das Síndromes de Sobrecarga de Ferro

O termo *hemocromatose hereditária* deve ser reservado para os distúrbios hereditários do metabolismo do ferro (Fig. 219-1, Tabela 219-1). A forma mais comum dessa condição, HH associada ao *HFE*, é decorrente da homozigosidade para a mutação C282Y no gene *HFE*. Outras formas hereditárias de sobrecarga de ferro são denominadas HH não associada ao *HFE* e incluem: (1) formas autossômicas recessivas caracterizadas pelo acúmulo rápido de ferro e causadas por mutações nos genes da hemojuvelina e hepcidina (também conhecida como hemocromatose juvenil), (2) forma autossômica dominante causada por mutações no gene da ferroportina, (3) forma autossômica recessiva resultante das mutações no gene da *TfR-2* e (4) formas raras resultantes das mutações no gene *DMT-1* ou na região reguladora do RNA mensageiro da ferritina. Alguns tipos de sobrecarga de ferro podem ter um componente familiar ou hereditário, mas os genes envolvidos ainda não foram identificados. Por exemplo, a sobrecarga de ferro africana é um distúrbio familiar prevalente na África subsaariana, exacerbado pela ingestão de cerveja de fermentação doméstica rica em ferro. Muitos desses pacientes apresentam mutações no gene da ferroportina. O grau de sobrecarga de ferro pode ser semelhante àquele observado na HH associada ao *HFE*, mas a distribuição celular e lobular do ferro é diferente. Além disso, uma condição rara denominada sobrecarga neonatal de ferro é caracterizada por um aumento modesto de ferro hepático, acompanhado por lesão hepática grave presente no momento do nascimento.

Tabela 219-1

Classificação das síndromes de sobrecarga de ferro

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA
Relacionada com a *HFE*
C282Y/C282Y
C282Y/H63D
C282Y/S65C
Outras mutações
Não Relacionada com a *HFE*
Hemojuvelina *(HJV)* mutações (autossômica recessiva)
Hepcidina *(HAMP)* mutações (autossômica recessiva)
Ferroportina *(SLC40A1)* mutações (autossômica dominante)
Receptor de transferrina 2 *(TfR-2)* mutações (autossômica recessiva)
Transportador de metal divalente 1 *(SLC11A2)* mutações (rara)
Mutações reguladoras de ferritina (rara)
Diversos
Sobrecarga de ferro africano
Sobrecarga de ferro neonatal (raro)
SOBRECARGA DE FERRO SECUNDÁRIA
Anemia Causada por Eritropoiese Ineficaz

Talassemia maior
Anemias sideroblásticas
Anemias diseritropoiéticas congênitas
Atransferrinemia congênita
Doença Hepática
Doença hepática alcoólica
Hepatites virais crônicas B e C
Porfiria cutânea tarda
Esteato-hepatite não alcoólica
Após derivação porto-cava
Diversos
Sobrecarga de ferro transfusional
Administração parenteral excessiva de ferro

Nos últimos anos, tem sido reconhecido que muitos indivíduos com hemocromatose associada ao *HFE* não apresentam nenhuma evidência de sobrecarga de ferro. Dessa forma, quatro estágios de HH foram descritos:
1. Predisposição genética sem expressão fenotípica.
2. Sobrecarga de ferro (aproximadamente de 2 a 5g de ferro total no corpo) assintomática.
3. Sobrecarga de ferro com sintomas leves ou iniciais.
4. Sobrecarga de ferro com lesão tecidual, como a cirrose.

A capacidade de estabelecer um diagnóstico genético levou a uma compreensão muito maior das correlações genótipo-fenótipo.

Genética e Fisiopatologia da Hemocromatose

Desde os estudos clássicos de Simon et al. em meados de 1970, sabe-se que o gene da hemocromatose está localizado na região do antígeno leucocitário humano (HLA) no cromossomo 6. Em 1996, uma equipe de especialistas em genética molecular identificou um gene candidato para HH, hoje denominado *HFE*. O *HFE* codifica uma molécula similar ao MHC classe 1, que, como as proteínas MHC, necessita da interação com β_2-microglobulina para apresentação normal na superfície celular. Três mutações *missense* foram identificadas no *HFE:* alteração de cisteína na posição 282 para tirosina (Cys282 → Tyr, C282Y); alteração da histidina na posição 63 para aspartato (His63 → Asp, H63D); alteração de serina na posição 65 para cisteína (Ser65 → Cys, S65C). Outras mutações foram identificadas em *HFE*, porém a sua frequência é baixa e o seu impacto clínico é limitado. No estudo de Feder et al., a homozigosidade para a mutação C282Y foi encontrada em 83% dos pacientes com HH típica. Vários outros estudos, realizados em populações predominantemente caucasianas, demonstraram que 85 a 90% dos pacientes com hemocromatose típica apresentavam homozigosidade para a mutação C282Y. Portanto, cerca de 10 a 15% dos pacientes com HH típica têm alguma outra causa para

sua sobrecarga de ferro.

A absorção do ferro na dieta ocorre quase totalmente no duodeno, onde é captado como ferro iônico ou heme. O ferro iônico requer a redução ao estado ferroso, realizada pelas redutases férricas (p. ex., redutase férrica duodenal), expressas na superfície luminal dos enterócitos duodenais (Fig. 219-1). Esse ferro ferroso atravessa a membrana apical por meio do transportador de metal divalente-1, e o ferro captado pelos enterócitos é armazenado como ferritina ou transferido pela membrana basolateral para o plasma. Este último processo ocorre por meio do transportador ferroportina e torna necessária a oxidação do ferro ao estado férrico pela ferroxidase hefaestina.

A hepcidina é um peptídio de 25 aminoácidos considerada atualmente o principal hormônio regulador do ferro (Fig. 219-1). A desregulação da expressão da hepcidina contribui para a patogênese da HH. Os pacientes com HH associada ao *HFE* possuem baixa expressão hepática de hepcidina, assim como os camundongos *knockout* com *HFE*, apesar do excesso de depósito de ferro hepático. Inversamente, a superexpressão de hepcidina em camundongos *knockout* com *HFE* impede o fenótipo de HH. Estudos revelaram que a regulação da expressão da hepcidina induzida pelo ferro envolve uma via de sinalização dependente da proteína morfogenética óssea (BMP). As BMPs ligam-se a receptores específicos nos hepatócitos, desencadeando a ativação dependente da proteína SMAD da expressão de hepcidina. A inibição seletiva de sinalização de BMP revoga a suprarregulação de hepcidina induzida pelo ferro. A hemojuvelina é um correceptor de BMP e facilita a ligação desta ao seu receptor; a supressão do gene da hemojuvelina diminui acentuadamente a sinalização de BMP e expressão de hepcidina, causando a sobrecarga de ferro. Uma hipótese proposta é que o *TfR-2* nos hepatócitos pode agir como sensor de ferro. As mutações em *TfR-2* causam uma forma rara de HH em seres humanos, e camundongos mutantes para *TfR-2* têm um fenótipo HH. Na HH, o ferro em excesso (tanto a transferrina ligada como a transferrina não ligada) é avidamente captado pelos hepatócitos e armazenado. As reservas de ferro aumentam a ponto de induzir dano oxidativo com consequente lesão e necrose celular com fagocitose pelas células de Kupffer. As células de Kupffer repletas de ferro tornam-se ativadas e produzem citocinas profibrogênicas (p. ex., fator de crescimento transformador-β, fator de crescimento derivado de plaquetas), que estimulam as células estreladas a sintetizar excesso de colágeno e outras proteínas da matriz. Consequentemente, ocorre fibrose hepática e, em seguida, a cirrose.

Manifestações clínicas

Os sintomas e sinais clínicos em pacientes com HH completamente estabelecida estão descritos resumidamente nas Tabelas 219-2 e 219-3. A Tabela 219-4 descreve os achados laboratoriais nos indivíduos sintomáticos e assintomáticos com HH. Os estudos recentes revelaram que muitos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y assintomáticos procuram auxílio médico após detecção por testes bioquímicos rotineiros em estudos de rastreamento familiar, análise populacional ou investigação de alteração no perfil de ferro. A identificação de indivíduos que apresentam alguma expressão fenotípica sem evidência de lesão de órgão seria a condição ideal. Vários estudos de rastreamento

populacional demonstraram evidências de expressão fenotípica com resultados alterados no perfil de ferro em cerca de 40 a 50% dos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y. Entretanto, manifestações clínicas de sobrecarga de ferro foram descritas em menos de 10% desses indivíduos.

Tabela 219-2

Sintomas em pacientes com hemocromatose hereditária

ASSINTOMÁTICO
Estudos anormais de ferro sérico no painel bioquímico de triagem de rotina
Testes hepáticos anormais
Identificado por rastreamento familiar
Identificado por rastreamento populacional
SINTOMAS SISTÊMICOS INESPECÍFICOS
Fraqueza
Fatiga
Letargia
Apatia
Perda de peso
SINTOMAS ESPECÍFICOS RELACIONADOS COM O ÓRGÃO
Perda de peso (hepatomegalia)
Artralgias (artrite)
Diabetes (pâncreas)
Amenorreia (cirrose)
Perda de libido, impotência (hipófise, cirrose)
Insuficiência cardíaca congestiva (coração)
Arritmias (coração)

Tabela 219-3

Achados físicos em pacientes com hemocromatose hereditária

ASSINTOMÁTICO
Nenhum achado físico
Hepatomegalia
SINTOMÁTICO
Fígado
Hepatomegalia
Estigmas cutâneos da doença hepática crônica

Esplenomegalia
Insuficiência hepática: ascite, encefalopatia
Articulações
Artrite
Inchaço das articulações
Coração
Cardiomiopatia dilatada
Insuficiência cardíaca congestiva
Pele
Aumento da pigmentação
Endócrina
Atrofia testicular
Hipogonadismo
Hipotireoidismo

Tabela 219-4

Achados laboratoriais em pacientes com hemocromatose hereditária

		Pacientes com Hemocromatose Hereditária	
MEDIDAS	**INDIVÍDUOS NORMAIS**	**ASSINTOMÁTICO**	**SINTOMÁTICO**
SANGUE (JEJUM)			
Nível sérico de ferro (μg/dL)	60-180	150-280	180-300
Nível sérico de transferrina (mg/dL)	220-410	200-280	200-300
Saturação de transferrina (%)	20-45	45-100	80-100
Nível sérico de ferritina (ng/mL)			
Homens	20-200	150-1.000	500-6.000
Mulheres	15-150	120-1.000	500-6.000
GENÉTICA (ANÁLISES MUTACIONAIS DE ***HFE***)			
C282Y/C282Y	t/wt[‡]	C282Y/C282Y	C282Y/C282Y
C282Y/H63D[*]	wt/wt	C282Y/H63D	C282Y/H63D
FÍGADO			
Concentração de ferro hepático			
μg/g de peso seco	300-1.500	2.000-10.000	8.000-30.000
μmol/g de peso seco	5-27	36-179	140-550
Índice de ferro hepático [†]	<1	1 a >1,9	>1,9
Histologia hepática			
Coloração azul prussiano de Perls	0, 1+	2+ a 4+	3 + , 4+

[*]Heterozigoto composto.

[†]Calculado dividindo a concentração de ferro hepático (em μmol/g de peso seco) pela idade do paciente (em anos). Com o aumento da utilização de testes genéticos em pacientes com a sobrecarga de ferro, a especificidade do índice de ferro hepático diminuiu.

[‡]wt/wt: tipo selvagem (normal).

Diagnóstico

A possibilidade de identificar o indivíduo portador das mutações genéticas para HH antes que haja evidência de expressão fenotípica alterou o método de diagnóstico dessa condição. A investigação diagnóstica de HH inclui a realização de exames como determinação da saturação de transferrina (ferro sérico ÷ transferrina ou capacidade de ligação de ferro total × 100%) e ferritina sérica. Um estudo recente (HEIRS) demonstrou que a amostra de sangue para determinar a saturação da transferrina não necessita ser coletada em jejum. Em pacientes sintomáticos (Tabela 219-2), ambos valores estão elevados; todavia, a saturação de transferrina é o marcador fenotípico mais precoce de HH e pode estar elevada em pacientes jovens homozigotos para a mutação C282Y com ferritina sérica normal. A elevação do nível de ferritina sérica pode ocorrer em outras

condições, tais como certos cânceres e em doenças inflamatórias crônicas, nas quais não existem evidências de sobrecarga de ferro. Além disso, pacientes com outras hepatopatias – como hepatite C crônica, esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e doença hepática alcoólica – podem apresentar nível elevado de ferritina sérica. Portanto, a alteração na ferritina sérica não é específica para a sobrecarga de ferro. O desenvolvimento e a disponibilização de um teste genético contribuíram para melhor caracterização dos pacientes com doença hepática subjacente e resultados anormais no perfil de ferro (saturação de transferrina, ferritina sérica).

No passado, ao ser detectada alteração na saturação de transferrina ou ferritina sérica elevada, uma biópsia hepática seria realizada para definir o diagnóstico utilizando coloração histoquímica para ferro e determinação da concentração hepática de ferro por meio do cálculo do índice de ferro hepático (IFH). O IFH é a concentração do ferro hepático (em μmol/g de peso seco) dividida pela idade do paciente em anos. O diagnóstico de HH era definido com IFH maior do que 1,9. Estudos recentes com o teste genético mostraram que >50% dos pacientes com HH podem apresentar IFH inferior a 1,9.

Atualmente, os testes genéticos para as principais mutações da HH são indicados na presença de alteração nos resultados do perfil de ferro. Entre os indivíduos homozigotos para a mutação C282Y ou heterozigotos compostos (C282Y/H63D), a biópsia hepática é reservada para pacientes com elevação nos níveis de enzimas hepáticas ou ferritina sérica superior a 1.000ng/mL (Fig. 219-2). Vários estudos demonstraram que a fibrose avançada ou cirrose não são encontradas em pacientes com HH quando o nível de ferritina sérica estiver abaixo de 1.000ng/mL ou se enzimas hepáticas estiverem normais. Consequentemente, à medida que os testes genéticos se tornaram amplamente disponíveis, a biópsia hepática torna-se menos necessária.

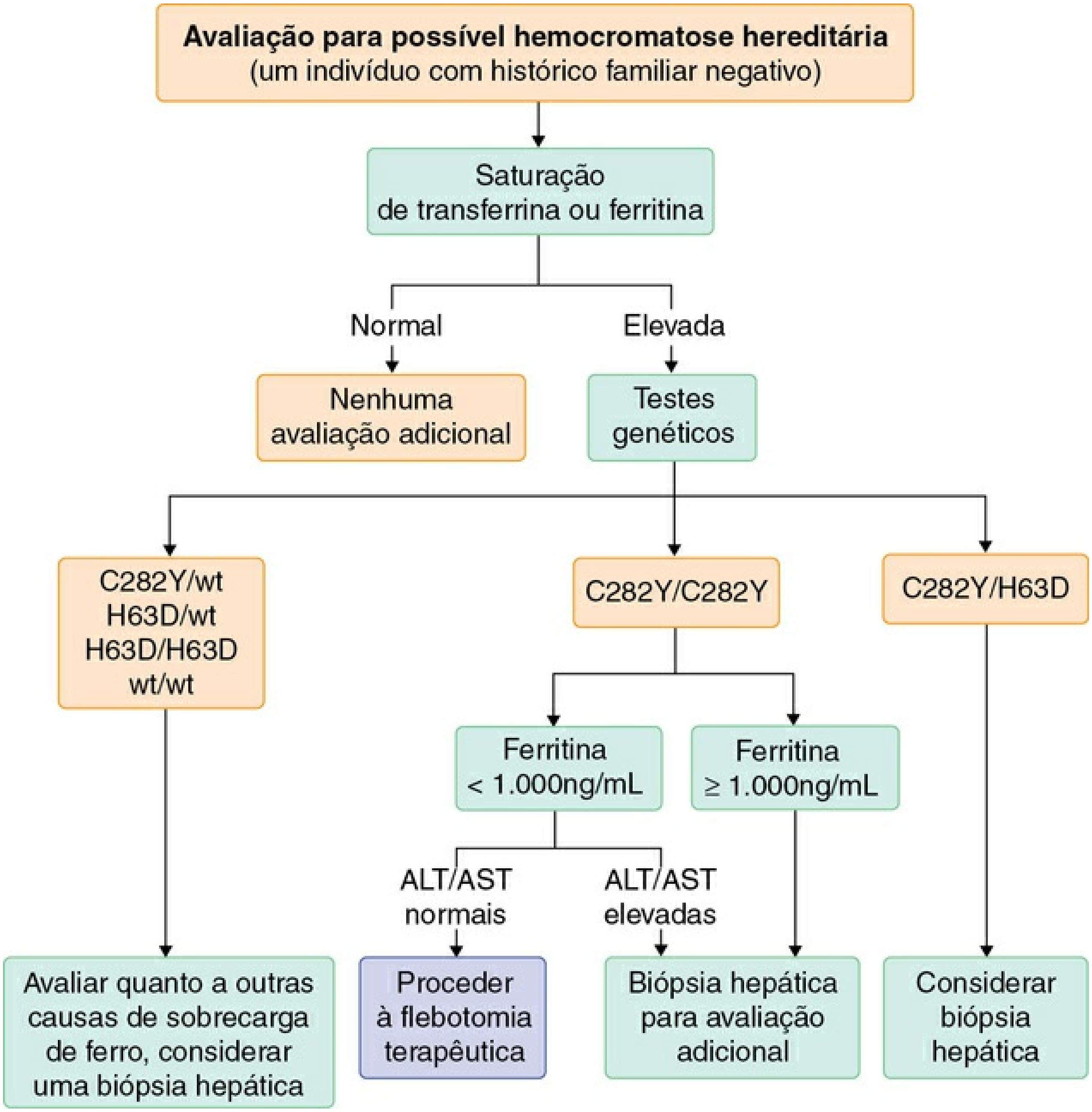

FIGURA 219-2 Algoritmo para avaliação de hemocromatose hereditária possível em uma pessoa com um histórico familiar negativo.
ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase.

A análise histológica demonstra que o depósito de ferro é encontrado preferencialmente na região periportal (zona acinar 1) do lóbulo hepático, com diminuição no gradiente nas zonas acinares 2 e 3. Com sobrecarga significativa, ocorre depósito de ferro nas células de revestimento sinusoidal (célula de Kupffer), nas células dos ductos biliares e no tecido fibroso nas vias portais ou septos. Na sobrecarga secundária, o depósito de ferro ocorre tipicamente nas células de Kupffer, bem como nos hepatócitos e com distribuição panlobular (ao contrário de periportal). A avaliação histológica dos padrões de coloração de ferro fornece informações complementares para as obtidas por testes bioquímicos tradicionais para a sobrecarga de ferro, junto com o teste genético.

Tratamento Rx

Apesar de todo o avanço no conhecimento molecular e da biologia celular da HH, o tratamento da HH permanece simples, de baixo custo e seguro. O paciente deve ser submetido à flebotomia terapêutica com retirada de cerca de 500mL de sangue total (aproximadamente 200 a 250 mg de ferro). A programação de flebotomia deve ser realizada de forma intensiva (semanal) até que se desenvolva uma eritropoiese ferro-limitada, identificada pela não recuperação do nível de hemoglobina. A saturação da transferrina e o nível sérico de ferritina devem ser monitorizados periodicamente (a cada 3 meses). A flebotomia terapêutica deve ser mantida até que a saturação de transferrina esteja abaixo de 50% e o nível sérico de ferritina esteja menor do que 50 ng/mL. Alguns pacientes podem necessitar de flebotomia semanal durante 1 ano ou mais. Uma vez atingido o alvo terapêutico, a maioria dos pacientes requer flebotomia de manutenção, com a retirada de cerca de 500 mL de sangue a cada 2 a 3 meses. Essa estratégia tende a manter a saturação da transferrina abaixo de 50% e um nível de ferritina abaixo de 50 ng/mL.

A resposta com a depleção de ferro inclui melhora da disposição geral, desaparecimento da dor abdominal, melhora da função hepática e maior controle do diabetes. Entretanto, a depleção de ferro não altera cirrose, acropatia e atrofia testicular.

A quelação de ferro pode ser necessária para pacientes com anemia e que não toleraram a flebotomia. A administração subcutânea contínua ou endovenosa de deferoxamina é uma das estratégias para quelação de ferro. Efeitos adversos desse medicamento incluem ototoxicidade e toxicidade ocular. Um quelante de ferro administrado por via oral, o deferasirox, é aprovado e disponível para o tratamento de sobrecarga secundária de ferro. O custo desse medicamento é elevado e essa terapia ainda não foi aprovada para HH.

Prevenção

Rastreamento Familiar

O estudo investigacional deve ser oferecido a todos os parentes de primeiro grau de um indivíduo portador de HH. A análise mutacional do *HFE* é recomendada junto com a determinação da saturação de transferrina e nível sérico de ferritina. A análise mutacional do *HFE* é recomendada no cônjuge do portador de HH para predizer o genótipo dos filhos. Se o cônjuge apresentar mutação para HH, o teste dos filhos é necessário, embora o valor e a disponibilidade do teste genético em crianças sejam debatidos. Se um parente adulto de um portador homozigoto para a mutação C282Y apresentar também homozigosidade para a mutação C282Y ou heterozigosidade composta com alteração no perfil de ferro, o diagnóstico presuntivo de HH pode ser feito e a flebotomia terapêutica iniciada.

Rastreamento Populacional

O fato de a HH ser um distúrbio comum com um tratamento bem descrito e ter um longo período assintomático, alguns autores sugeriram que o teste genético seria um candidato ideal para rastreamento populacional. No entanto, estudos recentes demonstraram uma expressão fenotípica menor do que a esperada e uma diminuição do número de indivíduos com manifestações clínicas da sobrecarga de ferro, levantando dúvidas sobre essa recomendação. Os resultados iniciais de um grande estudo de rastreamento feito pelo National Institute of Health na América do Norte demonstraram uma prevalência de homozigosidade para a mutação C282Y de 1 em 227 indivíduos. A maioria dos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y apresentava nível sérico de ferritina mais elevado do que a população geral. Entretanto, 25% apresentavam níveis normais de ferritina. Quando os resultados do perfil de ferro são anormais e os pacientes não apresentarem mutação no *HFE*, a biópsia hepática deve ser considerada para esclarecer a situação em relação às reservas de ferro.

Prognóstico

A expectativa de vida de um portador de HH é a mesma de um indivíduo saudável do mesmo sexo e idade desde que o diagnóstico e o tratamento sejam instituídos antes do desenvolvimento da cirrose. A instalação da cirrose aumenta o risco de morte prematura por complicações da doença hepática crônica ou carcinoma hepatocelular. Em virtude do risco de desenvolver hepatocarcinoma, o portador de HH com cirrose deve ser submetido à vigilância por imagem abdominal a cada 6 a 12 meses.

Análise Mutacional em Pacientes com Doença Hepática

Muitos pacientes com doença hepática têm anormalidades no perfil de ferro. Essas anormalidades são mais comumente encontradas naqueles com doenças hepatocelulares do que nas colestáticas. Vários estudos clínicos mostraram que aproximadamente 50% dos pacientes com doença hepática alcoólica, hepatite viral C crônica e NASH têm alteração no perfil de ferro. Em geral, a anormalidade é o aumento da ferritina sérica, com saturação de transferrina elevada observada em alguns casos. Quando a biópsia hepática é realizada, o depósito apresenta geralmente uma distribuição panlobular, com a presença de ferro tanto nos hepatócitos como nas células do revestimento sinusoidal (células de Kupffer). A concentração hepática de ferro pode estar discretamente aumentada ou normal. A incidência da mutação C282Y ou H63D (quer heterozigota ou homozigota) em pacientes com doença hepática alcoólica é a mesma quando comparada com populações-controle. Também não foi observado aumento das mutações de *HFE* em pacientes com doença hepática alcoólica com fibrose. Portanto, a alteração no perfil de ferro frequentemente encontrada em pacientes com doença hepática alcoólica mais provavelmente é decorrente de outros mecanismos que não a mutação no *HFE*.

Na hepatite C crônica, a associação entre alteração no perfil de ferro, concentração hepática elevada de ferro e a resposta à monoterapia com interferon é conhecida há muitos anos. Inúmeros estudos demonstraram que pacientes que não responderam à monoterapia com interferon tinham uma concentração hepática de ferro mais alta do que os responsivos. Uma estratégia para contornar essa situação envolve flebotomia

terapêutica para depletar o depósito de ferro, a fim de obter melhor resposta à terapia. Essa conduta reduz as evidências de alteração na função hepática e tem efeito benéfico marginal sobre a histologia hepática, mas não tem qualquer efeito sobre o vírus. A frequência das mutações C282Y e H63D em pacientes com hepatite C crônica foi equivalente à das populações-controle. A maioria dos estudos demonstrou que, quando as mutações no *HFE* estão presentes, há associação direta com aumento de ferro encontrado histologicamente. Alguns estudos demonstraram um efeito sinérgico com o desenvolvimento da fibrose. Atualmente, recomenda-se a análise mutacional do *HFE* quando há alteração no perfil de ferro em pacientes com hepatite C crônica. Além disso, recomenda-se que colorações para ferro sejam feitas em amostra de biópsia hepática, quando são realizadas para graduar e estagiar a hepatite C crônica. Diante da constatação de sobrecarga de ferro, flebotomia terapêutica antes de se iniciar a terapia antiviral é uma estratégia razoável

Em pacientes com NASH, os resultados são conflitantes. Alguns estudos demonstraram aumento da frequência das mutações do *HFE*, enquanto outros não observaram diferença em relação às populações-controle. No primeiro caso, houve uma boa associação entre alteração no perfil de ferro e a concentração hepática de ferro. Além disso, alguns estudos demonstraram aumento na fibrose em pacientes com NASH com mutações no *HFE*. Por fim, um estudo demonstrou uma redução das enzimas hepáticas e melhoria nos parâmetros de resistência à insulina em pacientes submetidos à flebotomia. Essas observações sugerem uma interação entre a expressão da doença do fígado gorduroso e metabolismo do ferro. Por fim, na porfiria cutânea tardia (PCT), a relação entre alterações no metabolismo do ferro e o papel da flebotomia terapêutica é conhecida há muitos anos. Além disso, recentemente foi demonstrado que até 70% dos pacientes com PCT estão infectados pelo vírus da hepatite C e muitos pacientes com PCT ingerem quantidades excessivas de bebidas alcoólicas. Uma prevalência aumentada na mutação do *HFE* em pacientes com PCT foi descrita tanto em estudos europeus como norte-americanos, e a flebotomia para depletar o excesso de ferro ainda é recomendada.

Portanto, a análise mutacional do *HFE* é de grande valia em pacientes com PCT e pode ser importante em pacientes com hepatite C crônica e NASH.

Leituras sugeridas

Brittenham, G. M. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*. 2011; 364:146–156. *Análise com base em caso.*

Carroll, G. J., Breidahl, W. H., Bulsara, M. K., et al. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:286–294. *Uma artropatia foi encontrada em 24% dos pacientes com hemocromatose hereditária.*

Gurrin, L. C., Bertalli, N. A., Dalton, G. W., et al. Estudo Investigadores HealthIron. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009; 50:94–101. *Estimativa da prevalência dos elevados índices de ferro e morbidade em heterozigotos compostos de HFE.*

Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010; 139:393–408. *Análise abrangente.*

Rochette, J., Le Gac, G., Lassoued, K., et al. Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis. *Hum Genet*. 2010; 128:233–249. *Análise.*

No Brasil

Os estudos de Agostinho et al. e Calado et al. descreveram prevalência da mutação C282Y de 4,4% na população saudável, percentual abaixo do descrito na população caucasiana da Europa. Uma hipótese para explicar essa diferença é o grau de miscigenação no país. Já a prevalência da mutação H63D foi de 27,5% em indivíduos saudáveis, similar ao descrito na Europa. Alguns serviços no Brasil utilizam a ressonância magnética T2* para avaliar a sobrecarga de ferro e auxiliar a conduta terapêutica.

SEÇÃO XVII

Doenças nutricionais

OUTLINE

Capítulo 220: Interface da nutrição com a saúde e a doença

Capítulo 221: Avaliação nutricional

Capítulo 222: Desnutrição proteico-calórica

Capítulo 223: Nutrição enteral

Capítulo 224: Nutrição parenteral

Capítulo 225: Vitaminas, elementos-traço, minerais e outros micronutrientes

Capítulo 226: Distúrbios alimentares

Capítulo 227: Obesidade

Interface da nutrição com a saúde e a doença

Douglas C. Heimburger

Antigos e novos paradigmas na ciência da nutrição

A ciência da nutrição foi caracterizada por duas fases principais no século XX. Na primeira fase, os cientistas da área de nutrição descobriram, caracterizaram e sintetizaram diversas vitaminas e descreveram com detalhes as síndromes associadas às suas deficiências. As necessidades dietéticas para esses nutrientes foram estimadas e periodicamente atualizadas como cotas dietéticas recomendadas (RDA, de *recommended dietary allowances*). A partir de 1997, as RDAs foram reformuladas em uma série de volumes contendo níveis de referência para ingestão dietética (DRI, de *dietary references intakes*), que, além da ingestão recomendada julgada como suficiente para atingir as necessidades nutricionais de quase todos os indivíduos saudáveis, incluem estimativas do nível máximo de ingestão tolerável que representa o nível de ingestão mais elevado que não se associa a nenhum risco adverso à saúde.

Mais fundamentalmente, o foco das DRIs foi o acúmulo de evidências relacionadas com as relações da dieta e do estado nutricional para as doenças que afligem as sociedades ocidentais, tais como doença coronariana, câncer, diabetes e outras causas importantes de morte. As DRIs recomendam níveis de consumo que não só previnem deficiências, mas também podem promover a saúde a longo prazo e a prevenção de doenças.

Influência da nutrição na mortalidade e morbidade

Evidência de uma Conexão entre Dieta e Doenças

Estima-se que entre 300.000 e 800.000 mortes por ano poderiam ser evitadas nos Estados Unidos se os americanos seguissem recomendações baseadas em evidências alimentares. Isso também levaria a benefícios substanciais adicionais de redução da morbidade e da melhora do estado funcional. É difícil estabelecer as relações de causa-efeito entre dieta e doenças crônicas, em função da complexa rede envolvendo outros fatores de risco, inclusive variáveis sociais e comportamentais. Dessa forma, o estabelecimento dessas relações deve basear-se em uma grande variedade de estudos.

Os estudos epidemiológicos não são capazes de inferir relações causais e são alvo de

fatores de confusão não avaliados. Outro problema de estudos epidemiológicos é a dificuldade de avaliar com precisão as dietas de indivíduos fora do ambiente controlado de pesquisa.

Estudos com animais e *in vitro* podem superar algumas dessas dificuldades, mas seus resultados podem ser influenciados pelas condições experimentais que diferem daquelas encontradas na vida diária. Diversas intervenções prospectivas e randomizadas foram realizadas em seres humanos para testar os efeitos de alterações dietéticas nos riscos de doença. No entanto, mesmo esses estudos não são sempre conclusivos por causa de limitações relacionadas com a seleção da população e de fatores dietéticos individuais isolados.

Apesar disso, os resultados de estudos epidemiológicos – em modelo animal, *in vitro* e intervencionistas em conjunto – demonstram que os hábitos dietéticos humanos contribuem de forma importante para a patogênese da maior parte das principais causas de morte em países desenvolvidos.

Doenças Influenciadas pela Nutrição

A Tabela 220-1 relaciona oito das 15 principais causas de morte nos Estados Unidos que são influenciadas pela nutrição. Cinco estão fortemente ligadas a hábitos dietéticos e três estão associadas ao abuso de álcool. A Tabela também apresenta contribuições dietéticas para obesidade, aterosclerose, osteoporose, doença diverticular e malformações do tubo neural. Uma metanálise indica que a suplementação de vitamina D reduz a mortalidade em adultos. [1] A Tabela 220-2 resume as Diretrizes Dietéticas para os Americanos de 2005 (Dietary Guidelines for Americans) e a Tabela 220-3 compara recomendações dietéticas promulgadas pelas sociedades profissionais para a redução do risco e/ou gestão das principais doenças crônicas. A grande concordância entre essas recomendações aumenta a sua credibilidade.

Tabela 220-1

Influências alimentares sobre as causas principais de morte e morbidade nos estados unidos

CAUSA DE MORTALIDADE OU MORBIDADE	FATORES ASSOCIADOS COM MENOR RISCO	FATORES ASSOCIADOS COM RISCO AUMENTADO
MORTE		
Doença cardiovascular	A ingestão de carboidratos complexos, determinados ácidos graxos (p.ex., monoinsaturados, poli-insaturados e ômega-3 (os ácidos graxos dos peixes), fibras solúveis, polifenois, proteínas de soja, (vitaminas E e C, β-caroteno, selênio) antioxidantes, ácido fólico, uso moderado de álcool	A ingestão de gordura saturada, colesterol, excesso de calorias, sódio, a distribuição abdominal de gordura corporal
Câncer	A ingestão de frutas e legumes (de β-caroteno, vitaminas A, C, D e E, ácido fólico, cálcio, selênio, fitoquímicos), fibra	A ingestão de calorias em excesso, álcool, gordura, carne vermelha, carnes salgadas e ricas em nitrito, carnes grelhadas possivelmente, distribuição abdominal de gordura corporal
Doença cerebrovascular	A ingestão de potássio, cálcio, ácidos graxos ômega-3	Ingestão de sódio, álcool (tal como na hipertensão)
Acidentes		Consumo excessivo de álcool
Diabetes melito	A ingestão de fibra	A ingestão de calorias em excesso, gordura, álcool, distribuição abdominal de gordura corporal
Suicídio		Consumo excessivo de álcool
Doença hepática crônica e cirrose		Consumo excessivo de álcool
Hipertensão e doença renal hipertensiva	A ingestão de frutas e verduras, potássio, cálcio, magnésio, os ácidos graxos ômega-3	A ingestão de sódio, álcool, excesso de calorias, gordura total e saturada; distribuição abdominal de gordura corporal
MORBIDADE		
Obesidade		A ingestão de calorias e gorduras em excesso
Osteoporose	A ingestão de cálcio, vitamina D, vitamina K	Ingestão excessiva de vitamina A, de sódio, proteína
Doença diverticular, constipação	A ingestão de fibra	
Defeitos do tubo neural	A ingestão de ácido fólico	

Tabela 220-2

Diretrizes alimentares para americanos: recomendações-chave para a população em geral

NUTRIENTES ADEQUADOS DENTRO DAS NECESSIDADES CALÓRICAS

Consumir uma grande variedade de alimentos ricos em nutrientes e bebidas dos grupos de alimentos básicos, escolhendo os alimentos que limitam a ingestão de gorduras saturadas e gorduras *trans*, colesterol, adicionadas de açúcar, sal e álcool.

Conhecer a ingestão recomendada para as necessidades de energia através da adoção de um padrão equilibrado de comer, como o Departamento de Agricultura dos EUA Food Guide (USDA) ou a dieta DASH.

GESTÃO DE PESO

Para manter o peso corporal em uma faixa saudável, equilibre as calorias consumidas de alimentos e bebidas com as calorias gastas.

Para evitar o ganho de peso gradual ao longo do tempo, diminua um pouco as calorias de alimentos e bebidas e aumente a atividade física.

ATIVIDADE FÍSICA

Envolver-se em atividade física regular e reduzir as atividades sedentárias para promover a saúde, bem-estar psicológico e um peso corporal saudável.

Para reduzir o risco para doenças crônicas na idade adulta, realizar pelo menos 30 minutos de atividade física de intensidade moderada, acima dos níveis habituais de atividade, no trabalho ou em casa na maioria dos dias da semana.

Para a maioria das pessoas, maiores benefícios de saúde podem ser obtidos por prática de atividade física de intensidade vigorosa ou com maior duração.

Para ajudar a controlar o peso corporal e prevenir o ganho de peso gradual e pouco saudável na idade adulta, realizar aproximadamente 60 minutos de atividade moderada a vigorosa, na maioria dos dias da semana, enquanto não excedem os requisitos da ingestão calórica.

Para sustentar a perda de peso na idade adulta, participar em pelo menos 60-90 minutos de atividade de intensidade moderada física diária enquanto não superior a necessidades de consumo calórico. Algumas pessoas podem precisar consultar um médico antes de iniciar esse nível de atividade.

Alcançar a aptidão física, incluindo o condicionamento cardiovascular, exercícios de alongamento para flexibilidade e exercícios de resistência ou calistênicos para força e resistência muscular.

GRUPOS DE ALIMENTOS PARA INCENTIVAR

Consumir uma quantidade suficiente de frutas e legumes, sem exceder as necessidades de energia: 2 xícaras de frutas e 2½ xícaras de legumes por dia são recomendados para uma referência a ingestão de 2.000 calorias, com quantidades maiores ou menores, dependendo do nível de calorias.

Escolher uma variedade de frutas e vegetais por dia. Em particular, selecionar todos os cinco subgrupos de legumes (verde escuro, laranja, vegetais amiláceos, legumes e outros) várias vezes por semana.

Consumir ≥ 0,09kg de produtos de grãos integrais por dia, com o restante dos grãos recomendados provenientes de cereais integrais ou enriquecidos. Em geral, pelo menos metade de grãos deve ser de grãos integrais.

Consumir 3 xícaras/dia de leite sem gordura ou com baixo teor de gordura ou produtos lácteos equivalentes.

GORDURAS

Consumir <10% de calorias de ácidos graxos saturados e <300mg/dia de colesterol, e manter o consumo de gorduras *trans* tão baixo quanto possível.

Manter a ingestão de gordura total entre 20 e 35% das calorias totais, com a maioria das gorduras provenientes de fontes de poli-insaturados e ácidos graxos monoinsaturados, como peixe, nozes e óleos vegetais.

Ao selecionar e preparar carnes, aves, feijão, leite e produtos lácteos, escolher aqueles que são magros com baixo teor, ou livres de gordura.

Limitar a ingestão de gorduras e óleos ricos em ácidos graxos saturados e/ou ácidos graxos *trans*, e escolha os produtos com baixo teor dessas gorduras e óleos.

CARBOIDRATOS

Escolher alimentos ricos em fibras, frutas, verduras e grãos integrais frequentemente. Escolher e preparar alimentos e bebidas com adição de açúcar ou adoçantes pouco calóricos, como quantidades sugeridas pelo Guia Alimentar do USDA e do plano alimentar DASH. Reduzir a incidência da cárie dentária, praticando boa higiene bucal e consumindo menos alimentos e bebidas ricos em açúcar e amido com menor frequência.

SÓDIO E POTÁSSIO

Consumir <2.300mg de sódio/dia (aproximadamente 1 colher de chá de sal). Escolher e preparar alimentos com pouco sal. Ao mesmo tempo, consumir alimentos ricos em potássio, tais como frutas e vegetais.

BEBIDAS ALCOÓLICAS

Aqueles que optarem por consumir bebidas alcoólicas devem fazê-lo de forma sensata e com moderação, definida como o consumo de até 1 dose/dia para mulheres e até 2 bebidas/dia para homens. As bebidas alcoólicas não devem ser consumidas por alguns indivíduos, incluindo aqueles que não podem restringir a ingestão de álcool, mulheres em idade fértil que podem engravidar, mulheres grávidas e lactentes, crianças e adolescentes, pessoas que tomam medicamentos que podem interagir com o álcool, e aqueles com condições médicas específicas. As bebidas alcoólicas devem ser evitadas por indivíduos engajados em atividades que exigem atenção, capacidades específicas ou coordenação, tais como dirigir ou operar máquinas.

SEGURANÇA ALIMENTAR

Para evitar infecções microbianas transmitidas por alimentos, fazer o

seguinte: limpar as mãos, as superfícies de contato com alimentos, frutas e legumes. Carnes e aves não devem ser lavados ou enxaguados.
Separar alimentos crus, cozidos e prontos para comer durante as compras, preparar ou armazenar alimentos. Cozinhar os alimentos a uma temperatura segura para matar os micro-organismos. Refrigerar alimentos perecíveis imediatamente, e descongelar os alimentos corretamente. Evitar leite cru (não pasteurizado) ou produtos feitos com leite não pasteurizado, ovos crus ou parcialmente cozidos ou alimentos que contenham ovos crus, carne vermelha ou de frango crua ou mal cozida, sucos não pasteurizados e vegetais crus.

Tabela 220-3

Diretrizes alimentares promulgadas por organizações nacionais*

	Empresa				
	DEPARTAMENTO DE AGRICULTURA E DEPARTAMENTO DE SAÚDE E SERVIÇOS GERAIS DOS EUA: DIRETRIZES ALIMENTARES PARA AMERICANOS 2005	**PROGRAMA NACIONAL DE EDUCAÇÃO SOBRE O COLESTEROL, TRATAMENTO ADULTO PAINEL III: MUDANÇA TERAPÊUTICA DO ESTILO DE VIDA E DIETA (2002)**	**PROGRAMA NACIONAL DE EDUCAÇÃO SOBRE PRESSÃO ALTA/COMITÊ DA JUNTA NACIONAL: 7 ABORDAGENS PARA IMPEDIR A HIPERTENSÃO (DIETA DASH, 2006)**	**ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES (2004)**	**SOCIEDADE AMERICANA DO CÂNCER (2006)**
Indicação ou objetivo	Promoção da saúde geral e prevenção de doenças	Níveis elevados de colesterol, prevenção de doenças do coração	Pré-hipertensão e hipertensão	Diabetes	Prevenção do câncer
NUTRIENTE/GRUPO ALIMENTAR					
Total de energia	Ingestão de energia suficiente para manter um peso saudável		Reduza o consumo de energia para perder peso e sobrepeso	Consumo de energia reduzido e modesta perda de peso podem melhorar a glicemia e a resistência à insulina	Ingestão de equilíbrio calórico com atividade física, escolha alimentos e bebidas que ajudam a alcançar e manter um peso saudável
Frutas/legumes	2 xícaras de frutas e 2,5 xícaras de		8-10 porções por dia		≥ 5 porções por dia

	vegetais/2.000 calorias/dia				
Carne			≤ 6 porções por dia		Limite o consumo de carnes processadas e vermelhas
Laticínios	2-3 porções por dia de baixo teor de gordura de leite		2-3 porções por dia de baixo teor de gordura de leite		
Grãos	≥ 0,09kg equivalentes de produtos de grãos integrais		6-8 porções de cereais integrais e grãos integrais		Escolha cereais integrais mais processados (refinados) grãos
Gordura	20-35% da ingestão energética diária	20-35% da ingestão energética diária	<27% da ingestão energética diária		
Gordura saturada	<10% da ingestão energética diária	<7% da ingestão energética diária	6% da ingestão energética diária	<10% da ingestão diária de energia, aqueles com colesterol LDL ≥ 100 podem beneficiar de redução de gordura saturada <7%	
As gorduras poli-insaturadas	Até 10% da ingestão diária de energia	Até 10% da ingestão diária de energia		Até 10% da ingestão diária de energia	
As gorduras monoinsaturadas	<10-20% da ingestão diária de energia	Até 20% da ingestão diária de energia		15-20% da ingestão energética diária; combinação de AGMI e carboidratos deve ser igual a 60-70% da ingestão total de energia	
Gorduras *trans*	<1% da ingestão energética diária	Ingestão deve ser mantida baixa		Ingestão deve ser minimizada	
Colesterol	<300mg/dia	<200mg/dia	150mg/dia	<300mg/dia; aqueles com o colesterol LDL≥100 podem se beneficiar de	

				redução ingestão de colesterol e 200mg/dia	
Carboidratos	45-65% da ingestão energética diária	50-60% da ingestão energética diária	55% da ingestão energética diária	A quantidade total de carboidratos é mais importante que a fonte ou tipo	
Açúcar	Limite açúcares adicionados			Alimentos de sacarose e contendo sacarose não precisam ser restringidos	
Proteína		Aproximadamente 15% da ingestão energética diária	18% da ingestão energética diária	10-20% da ingestão diária de energia se a função renal é normal	
Álcool	Até 2 drinques por dia para homens e até 1 dose de bebidas/dia para mulheres; pessoas em circunstâncias especiais (p.ex., gravidez, história de alcoolismo) devem abster-se		<2 drinques/dia para homens e <bebidas 1/dia para mulheres	Se os indivíduos optam por beber, limitar a 2 drinques por dia para homens e 1 bebida/dia para mulheres	Não mais do que uma bebida/dia para mulheres e 2 drinques/dia para homens
Sódio	Até 2.300mg/dia		<2.400mg/dia	<2.400mg/dia	
Potássio			4.700mg/dia		
Cálcio			1.250mg/dia	1.000-1.500mg/dia	
Magnésio			500mg/dia		

LDL = lipoproteína de baixa densidade; MUFA = ácido graxo monoinsaturado.

*Para mais informações, consulte os sites listados neste capítulo.

Adaptado de Heimburger DC, Ard JD, eds. *Manual de Nutrição Clínica*, 4 ª ed. Filadélfia: Elsevier; 2006.

Doença Arterial Coronariana

As influências nutricionais sobre a principal causa de morte nos Estados Unidos, a doença coronariana (DC), têm sido o foco de diversos estudos. A taxa de mortalidade total nos EUA por DC teve seu pico na década de 1960 e, em uma tendência que surpreendeu a comunidade médica, tem declinado continuamente desde então. Uma proporção substancial desse declínio deve-se a alterações no estilo de vida, incluindo a

dieta. A elevação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) é um importante fator de risco para aterosclerose periférica, e elas estão fortemente relacionadas com a ingestão dietética de gordura saturada e menos fortemente com a ingestão de colesterol. A ingestão de ambas as substâncias nos Estados Unidos é derivada em grande parte dos alimentos de origem animal, como carnes, laticínios e ovos. As tentativas de produzir substitutos menos aterogênicos para alguns desses alimentos nem sempre se mostraram benéficas. Por exemplo, a hidrogenação de óleos vegetais para criar a margarina e a gordura vegetal hidrogenada resulta na formação de ácidos graxos *trans,* que, por sua vez, afetam os níveis séricos de colesterol de maneira semelhante e, talvez, mais grave do que os ácidos graxos saturados encontrados na manteiga e na banha. Os níveis de LDL-C podem ser reduzidos discretamente com o aumento na ingestão de fibras solúveis encontradas em leguminosas, vegetais, frutas e semente de linhaça, assim como pelo consumo de proteínas e isoflavonas encontradas em alimentos à base de soja. O LDL-C precisa ser oxidado antes de induzir lesão à parede arterial. Embora níveis dietéticos adequados de antioxidantes, como as vitaminas C e E e o betacaroteno, inibam a oxidação do LDL, doses farmacológicas dessas vitaminas não reduziram eventos cardiovasculares quando testadas em ensaios clínicos. Na verdade, doses farmacológicas de vitamina E (> 400 IU/dia) e outros antioxidantes não têm nenhum benefício e podem aumentar a mortalidade. [2]

Evidências epidemiológicas sugerem que o consumo de peixe pode reduzir o risco de DC, talvez pela ação dos ácidos graxos ômega-3 ácidos. Evidências também indicam que o consumo moderado de álcool, especialmente o vinho, está associado com um risco diminuído para doença coronariana, possivelmente aumentando os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), impedindo a oxidação de LDL ou ambos. Os polifenois no vinho tinto também são aparentemente benéficos. Tradicionais padrões de estilo de vida mediterrâneo com dietas ricas em legumes, frutas, azeite, peixe, nozes, grãos e carboidratos complexos, e vinho tinto, junto com atividade física, estão associados com riscos reduzidos de doença cardiovascular. [3] Uma estimativa conservadora sugere que a modificação moderada da dieta pela população dos EUA – que consiste principalmente na substituição de gorduras saturadas por carboidratos complexos, fibras, gorduras monoinsaturadas e peixes – poderia facilmente levar a uma redução de 10% nos níveis séricos de colesterol e 20% ou mais na redução da CD. A redução de risco real pode ser ainda maior.

Câncer

Os nutrientes, os constituintes dietéticos não nutritivos e o estado nutricional podem influenciar o risco de câncer de diversas maneiras. A nutrição interage com cada etapa da carcinogênese (ativação carcinogênica e iniciação, promoção e progressão do tumor). Uma ingestão energética em excesso pode favorecer a geração de radicais livres e diminuir a capacidade do organismo de detoxificar carcinogênios. Por outro lado, os nutrientes antioxidantes neutralizam a ação dos radicais livres e outros (pré) carcinogênios podendo, assim, inibir a sua ativação ou sua capacidade de iniciar mutações, ou ambos. O ácido fólico pode aumentar a capacidade da célula de preservar,

reparar e metilar seu DNA, prevenindo ou revertendo a tendência à mutação. A suplementação com ácido fólico, porém, pode aumentar o risco de câncer em alguns indivíduos, de modo que não é aconselhável manter níveis acima do normal das multivitaminas. [4] A obesidade emergiu como um fator de risco importante para muitos cânceres, talvez através da indução de resistência à insulina e da elevação dos níveis séricos de insulina, fator de crescimento semelhante à insulina e hormônios relacionados. Uma ingestão excessiva de álcool promove o crescimento tumoral.

Câncer de Pulmão

As evidências indicam que o câncer que mais faz vítimas, o câncer de pulmão (Capítulo 197), é influenciado pela dieta. Embora o fator causal mais importante seja o tabagismo, o consumo de frutas e vegetais está inversamente associado ao risco de câncer de pulmão em tabagistas e não tabagistas. É provável que tanto os nutrientes como os fitoquímicos sem valor nutricional presentes em frutas e vegetais sejam os responsáveis pelos efeitos protetores. Entretanto, em função dos resultados desapontadores de ensaios clínicos randomizados sobre a suplementação de betacaroteno, que mostrou aumento da mortalidade por câncer de pulmão e outras causas, os suplementos antioxidantes não podem ser utilizados para reduzir o risco da doença.

Câncer de Mama

Causa número dois de mortes por câncer em mulheres, o câncer de mama (Capítulo 204) está positivamente associado com a obesidade, em especial, quando adiposidade excessiva está localizada predominantemente no abdome, e com o sedentarismo. A associação positiva entre a obesidade e o câncer da mama na pós-menopausa tem sido atribuída em parte à síntese de estrógeno (um fator de risco para câncer de mama) em tecido adiposo. Evidências epidemiológicas sugerem que a ingestão de álcool também possa ser um fator de risco para essa doença, em particular, em mulheres com baixa ingestão de ácido fólico.

Câncer Colorretal

O câncer colorretal (Capítulo 199) é a terceira maior causa de mortalidade por câncer em homens e mulheres. O risco para o câncer colorretal correlaciona-se positivamente com a ingestão de carne vermelha (em especial, quando ela é cozida), gordura dietética e obesidade, e o risco correlaciona-se inversamente com a ingestão de cálcio e ácido fólico. As evidências sobre o efeito da fibra na dieta são um pouco equivocadas, mas a preponderância da evidência aponta para um efeito protetor, e não há evidência de dano. Atividade física mais intensa associa-se a um risco 30 a 50% menor de câncer do cólon.

Resumo

Esses achados sugerem que a interação entre dieta e sedentarismo possa ser responsável por mais de 35% das mortes por câncer nos países ocidentais. Mesmo que as influências independentes de nutrientes potencialmente protetores – como carotenoides, vitaminas

C e E,[5,6] ácido fólico, selênio[7] e fibras – não sejam confirmadas, porque eles estão presentes em vegetais e frutas, a ingestão liberal de frutas e verduras é fortemente recomendada. Um ensaio clínico randomizado de grande porte indicou que a redução da ingestão de gordura não reduziu as taxas de câncer de mama,[8] ou câncer de cólon,[9] mas é muito provável que a manutenção de um peso corporal adequado e ser fisicamente ativo pode reduzir riscos de câncer.

Hipertensão

A hipertensão arterial (Capítulo 67) é um dos principais fatores de risco para acidente vascular encefálico (AVE), DC, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e doença renal. Ela está frequentemente associada à obesidade, em especial, obesidade abdominal. A redução do peso em obesos hipertensos geralmente promove melhora no quadro hipertensivo. A restrição de sódio também normalmente reduz os níveis de pressão arterial. A dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – rica em frutas, verduras, produtos lácteos com baixo teor de gordura e com redução na quantidade de gordura saturada e total – também pode diminuir os níveis de pressão arterial. A diminuição na ingestão dietética de sódio acarreta benefícios adicionais quando incluída como parte da dieta DASH.[10] Como a ingestão de álcool aumenta a pressão arterial, o seu consumo deve ser limitado em pacientes hipertensos.

Diabetes Melito

A diabetes melito tipo 2 (Capítulo 237) está fortemente associada com obesidade, especialmente a abdominal. O consumo de açúcar não leva ao diabetes, exceto se consumido em quantidades que possam levar a ganho de peso. As recomendações anteriores para restringir a ingestão de carboidratos totais em diabéticos foram abandonadas por falta de evidências. As recomendações atuais sugerem que de 55 a 60% da ingestão de energia por um diabético deve ser oriunda de carboidratos, de preferência, carboidratos não refinados, incluindo fibras. Como as dietas ricas em gorduras tendem a promover obesidade e DC, para as quais os diabéticos apresentam alto risco, a ingestão dietética de gordura deve ser mantida baixa. O álcool pode causar hipoglicemia, hiperglicemia e aumento dos níveis de triglicerídios nos diabéticos, e o seu consumo, portanto, deve ser limitado. Tanto em diabéticos como em não diabéticos, a ingestão de álcool em excesso é responsável por muitas mortes, em particular, por acidentes e doença hepática, além de ser um fator associado a alguns casos de suicídio.

Osteoporose

A osteoporose (Capítulo 251) é influenciada por vários fatores dietéticos. Uma ingestão inadequada de cálcio durante a adolescência pode resultar em um pico subótimo de massa óssea no início da idade adulta e, em idades mais avançadas, pode ocasionar uma perda acelerada de massa óssea, aumentando, portanto, o risco de osteoporose. O sódio e as proteínas, que são consumidas em grandes quantidades pelos norte-americanos, podem promover perda óssea em excesso. A suplementação excessiva com vitamina A

reduz a massa óssea e aumenta o risco de fraturas. Por outro lado, vitamina D, vitamina K e magnésio podem ajudar na manutenção de níveis ótimos de massa óssea.

Outras Condições

Obesidade

As causas e os efeitos da obesidade à saúde, o distúrbio nutricional mais prevalente nos Estados Unidos, são analisadas no Capítulo 227. São extremamente prevalentes nos Estados Unidos e importantes fatores de risco para DC, câncer, diabetes tipo 2 e hipertensão (Capítulo 67): a síndrome metabólica, uma constelação de fatores que inclui obesidade com circunferência da cintura aumentada; glicemia, triglicerídios e pressão arterial aumentados; e HDL colesterol reduzido.

Doença Diverticular Intestinal

A baixa ingestão dietética de fibras causa constipação e parece ser uma causa de doença diverticular intestinal.

Defeitos Congênitos do Tubo Neural

Foi definitivamente comprovado que a ingestão materna inadequada de ácido fólico se constitui em um importante fator de risco para defeitos congênitos do tubo neural, como espinha bífida e mielomeningocele. Por essa razão, desde 1998, os cereais e produtos contendo grãos são fortificados com ácido fólico nos Estados Unidos.

Transformando a evidência em modificações dietéticas

Como discutido, há fortes evidências de que os hábitos dietéticos possam influenciar a incidência e gravidade de várias doenças incapacitantes ou letais nos Estados Unidos. Não há justificativa para acreditar que modificações na dieta norte-americana “usual” sejam desnecessárias ou inúteis. As únicas questões são se as modificações são viáveis e o que é necessário fazer para realizá-las. Diversas agências de saúde e o governo dos EUA têm utilizado a educação pública, particularmente a publicação de metas dietéticas, como suas principais ferramentas (Tabela 220-3). O Departamento de Agricultura e o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA desenvolveram e, periodicamente, revisam as Diretrizes Dietéticas para os Americanos (Dietary Guidelines for Americans) (Tabela 220-2) e um sistema de orientação para escolha de alimentos, agora chamado de MyPiramid (Fig. 220-1). Embora se tenha comentado que o MyPiramid lançado em 2005 é complexo e muito ambicioso, tanto ele como as Diretrizes Dietéticas para os Americanos estão mais baseadas em evidências do que as versões anteriores. Além disso, a MyPiramid fornece recomendações detalhadas com base em características individuais que podem ser inseridas on-line pelo usuário.

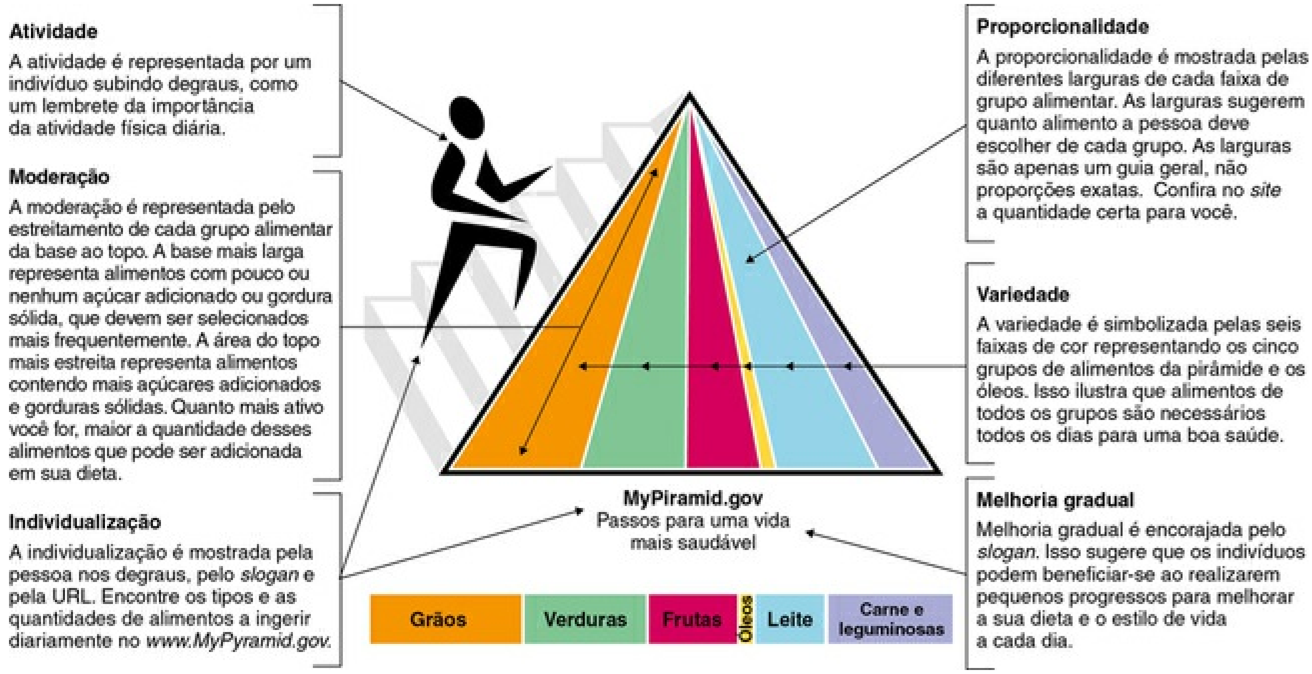

FIGURA 220-1 MyPyramid do Departamento de Agricultura do EUA. Nenhum esquema serve para todos. O MyPyramid novo simboliza uma abordagem personalizada para uma alimentação saudável e prática de atividade física. Ele foi desenvolvido para lembrar os consumidores a fazerem escolhas alimentares saudáveis e serem ativos todos os dias. Uma versão interativa do MyPyramid, com informação nutricional individualizada, está disponível em www.MyPyramid.gov.

Os médicos podem influenciar a saúde de seus pacientes ao encorajá- los a otimizar seus hábitos dietéticos e fornecer materiais educacionais, além de aconselhá-los a consultar nutricionistas para ajudá-los a realizar as alterações dietéticas necessárias. Uma barreira importante à prática das intervenções nutricionais poderia ser removida se os serviços de nutricionistas fossem reembolsados pelas companhias de seguro.

Grau A

1. Autier, P., Gandini, S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1730–1737.
2. Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 297:842–857.
3. Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., et al. Accruing evidence about benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92:1189–1196.
4. Ebbing, M., Bønaa, K. H., Nygård, O., et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*. 2009; 302:2119–2126.
5. Lin, J., Cook, N. R., Albert, C., et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101:14–23.
6. Gaziano, J. M., Glynn, R. J., Christen, W. G., et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301:52–62.

7. Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009; 301:39–51.
8. Prentice, R. L., Caan, B., Chlebowski, R. T., et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. *JAMA*. 2006; 295:629–642.
9. Beresford, S. A., Johnson, K. C., Ritenbaugh, C., et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2006; 295:643–654.
10. Champagne, C. M. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev*. 2006; 64:S53–S56.

Leituras sugeridas

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes*. http://www.nal.usda.gov/fnic/etext/000105.html. *Análise.*

Kaiser, M., Bandinelli, S., Lunenfeld, B. Frailty and the role of nutrition in older people: a review of the current literature. *Acta Biomed*. 2010; 81(Suppl 1):37–45. *Análise da contribuição da má nutrição na fragilidade.*

Martinez-Gonzalez, M. A., Bes-Rastrollo, M., Serra-Majem, L., et al. Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutr Rev*. 2009; 67(Suppl 1):S111–S116. *Análise.*

U.S. DHSS, USDA. Dietary Guidelines for Americans, 2005. Washington, DC: Government Printing Office; 2005. Disponível em US DHHS/USDA Center for Nutrition Policy and Promotion Publications, http://www.cnpp.usda.gov/Publications.htm. Uma ex*pansão detalhada dos hábitos alimentares recomendados abordados neste capítulo para promover a saúde e prevenir a doença*.

Sites sugeridos

American Cancer Society: www.cancer.org.

American Diabetes Association: www.diabetes.org.

American Heart Association: www.americanheart.org.

National Cholesterol Education Program: www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/index.htm.

National High Blood Pressure Education Program: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension.

Nutrition Data.com: www.nutritiondata.com.

USDA MyPyramid: www.MyPyramid.gov.

Avaliação nutricional

Bruce R. Bistrian

Objetivos e importância da avaliação nutricional

A avaliação nutricional tem três objetivos principais: identificar a presença do tipo de desnutrição, definir os limites da obesidade que põem em risco a saúde e planejar dietas apropriadas à profilaxia de doenças que podem surgir no decorrer da vida. O foco deste capítulo está no diagnóstico da desnutrição calórico-proteica dada a sua prevalência elevada e seu maior impacto como causadora de doenças. Outras doenças relacionadas com a deficiência nutricional têm muito menor relevância, já que a maioria delas ocorre junto com a desnutrição calórico-proteica ou com doenças carenciais específicas, como a deficiência de tiamina na doença hepática por alcoolismo ou a deficiência de vitaminas lipossolúveis nos estados de má absorção. As doenças clássicas associadas a deficiências, sejam primárias ou secundárias, são consideradas em outros capítulos deste livro. Nas últimas duas décadas, a ampla disponibilidade de medidas terapêuticas enterais e parenterais que podem garantir alimentação adequada em quase todas as condições nosológicas tornou essencial que os médicos, na prática clínica, detenham um conhecimento básico sobre a fisiopatologia e a avaliação da desnutrição calórico-proteica (Capítulo 220).

Avaliação clínica nutricional

A avaliação clínica do estado de nutrição proteica é baseada, principalmente, no histórico clínico, na antropometria simples e na medida das concentrações de diversas proteínas séricas.

Histórico Clínico

Embora a avaliação detalhada da dieta possa, às vezes, ajudar na maioria das circunstâncias, os clínicos podem limitar com segurança suas perguntas sobre a dieta habitual de seus pacientes às seguintes: se estão seguindo uma dieta prescrita, ingestão de álcool e se tomam ou não suplementos dietéticos habitualmente (incluindo vitaminas, minerais e ervas). Nos pacientes atendidos em ambulatórios, a manutenção do peso usual e adequado indica, em geral, que uma deficiência importante de micronutrientes provavelmente não é secundária à dieta inadequada. A deficiência vitamínica isolada, na ausência de perda de peso e de outros sintomas, é rara, exceto, talvez, para os folatos e a

vitamina B_{12} (Capítulo 167). Ainda que existam anemias nutricionais, o papel da deficiência dietética nas anemias relacionadas com as carências de ácido fólico e de vitamina B_{12} é mínimo na ausência de doença subjacente e de perda de peso. Apenas a deficiência de ferro é uma causa razoável de anemia relacionada com a dieta (Capítulo 162). Por outro lado, a avaliação completa do estado nutricional, complementada por prescrições dietéticas, pode melhorar condições como a má absorção acompanhada por perda de peso, câimbras ou diarreia. Tais avaliações são feitas de maneira mais eficaz por nutricionistas. Portanto, a avaliação nutricional detalhada da desnutrição calórico-proteica, com avaliação secundária das deficiências minerais e vitamínicas, somente é necessária se associada a um distúrbio específico que, sabidamente, interfere no metabolismo dos nutrientes (p.ex., doença celíaca, anemia perniciosa, interação entre fármacos e nutrientes). Mesmo assim, a avaliação deve enfatizar as possíveis deficiências. Na má absorção de gorduras (Capítulo 142), devem ser verificados os níveis das vitaminas A, D, E e K, bem como dos importantes cátions bivalentes e trivalentes (Ca^{2+}, Zn^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{3+}) e fósforo e fosfatase alcalina. Quando tiver ocorrido ressecção do íleo, as concentrações séricas de vitamina B_{12} devem ser medidas e deve-se considerar a falta dos sais biliares. A perda de peso resultante da síndrome do intestino curto indica a pronta avaliação dos níveis de vitaminas lipossolúveis, ácido fólico, vitamina B_{12}, cálcio, magnésio, fósforo, zinco e ferro. Ao menos inicialmente, os níveis das vitaminas hidrossolúveis que podem ter impacto clínico, como a tiamina e o ácido ascórbico, devem ser verificados, mas a provisão de uma complementação vitamínica abrangente deve ser rotineira no tratamento dessas condições. As avaliações sobre o estado de hidratação (peso, ureia, creatinina e sódio) e o equilíbrio ácido-básico (poder de combinação do CO_2 sérico, cloreto, potássio e pH urinário e arterial) devem ser obtidos se houver diarreia profusa (Capítulo 142).

Clinicamente, o marasmo e a desnutrição hipoalbuminêmica acometem 25 a 50% dos pacientes hospitalizados por necessidade aguda de cuidados. Muitos desses pacientes podem beneficiar-se do apoio dietético e necessitam de uma avaliação clínica nutricional detalhada, incluindo histórico dietético, exame físico e exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico clínico. O histórico dietético deve relacionar informações sobre a época e a quantidade da perda de peso, as doenças, os medicamentos, os sintomas gastrintestinais (dor abdominal, diarreia, disfagia), os hábitos alimentares (ingestão de menos de duas refeições ao dia, consumo de álcool, uso habitual de suplementos dietéticos, estado dentário), os hábitos sociais (alimenta-se sozinho, necessita de assistência e de cuidados), a situação econômica (se tem dinheiro suficiente para a compra de alimentos) e o estado mental, principalmente a presença de sintomas de depressão. Um foco especial deve ser reservado aos idosos, nos quais a desnutrição calórico-proteica secundária a estes últimos fatores é mais comum (Capítulo 23).

Suporte Nutricional

Quatro fatores determinam o momento, a necessidade e a adequação do suporte nutricional: (1) a presença e a gravidade da desnutrição calórico- proteica definida pela

perda de peso e pelos níveis da albumina sérica; (2) a presença e a gravidade da resposta inflamatória sistêmica, também definida pelas concentrações de albumina sérica e pela presença de febre, leucocitose e de aumento no número de bastonetes; (3) a duração real ou avaliada do consumo inadequado de nutrientes; e (4) o prognóstico da doença de base. Indivíduos bem nutridos apresentam reservas de energia e de proteínas para 7 a 10 dias, sendo capazes de suportar uma resposta inflamatória sistêmica sem consequências nutricionais adversas. Tais inflamações sistêmicas, quando de maior grau, ou a pré-existência de desnutrição calórico-proteica diminuem, de forma extraordinária, o período de tolerância da semi-inanição, aqui definida como o resultado do consumo de 50% das necessidades de energia e de proteínas.

Perda de Peso

Uma perda de peso não programada de 5kg ou de mais de 5% do peso usual deve ser investigada para diagnosticar o distúrbio subjacente ou a circunstância social em que essa perda ocorreu. A perda de peso isolada não distingue a composição da perda tecidual, que pode variar entre 25 e 30% de tecido magro na semi-inanição, em 50% desse tecido quando a semi-inanição for acompanhada por lesão e em até 75% de perda de peso nas formas mais graves de doença, na sepse grave, nas queimaduras extensas, nos traumatismos cranianos e nos traumas múltiplos. Portanto, a perda de peso não intencional de mais de 5kg indica a necessidade de uma avaliação nutricional cuidadosa. A perda de peso acima de 10% do peso normal deveria ser considerada como representativa da desnutrição calórico-proteica que prejudicará as funções fisiológicas, particularmente a força e a resistência musculares. A perda de peso superior a 20% deve ser considerada como desnutrição calórico-proteica grave que prejudicará substancialmente a maioria dos sistemas orgânicos. Se uma cirurgia eletiva de grande porte estiver planejada (Capítulo 439), tais indivíduos poderão beneficiar-se de uma alimentação pré-operatória adequada ou, pelo menos, de uma intervenção nutricional precoce no período pós-operatório. Se a radioterapia curativa ou paliativa ou a quimioterapia sistêmica forem indicadas, uma alimentação adequada durante o tratamento – com o uso de fórmulas suplementares, alimentação por sonda ou parenteral (nesta ordem) – está indicada. Contudo, se a perda de peso representar o estágio final de doenças sistêmicas, geralmente visto como uma síndrome de caquexia de perda de peso e da massa muscular, com sintomas de fraqueza (p. ex., câncer, estágio final de doenças hepáticas, renais, pulmonares ou de AIDS), para as quais nenhuma terapia primária tiver sido planejada ou for mesmo eficaz, o apoio nutricional invasivo raramente é indicado.

Exame Físico

Ainda que a aparência externa do paciente e o exame de pele, olhos, boca, cabelos e unhas quase sempre proporcionem indícios para a presença de anormalidades nutricionais (Tabela 221-1), os sinais físicos de síndromes de deficiência de vitaminas, de ácidos graxos essenciais e de metais (traços) são relativamente insensíveis e inespecíficos. Com respeito à desnutrição calórico-proteica, somente a forma marasmática da

desnutrição resultante da desnutrição isolada sem outra doença e as síndromes associadas à caquexia resultante de semi-inanição e de uma resposta inflamatória sistêmica branda são evidentes ao exame. A perda da gordura subcutânea e dos músculos esqueléticos manifesta-se por têmporas afundadas, extremidades finas, desaparecimento dos músculos da mão e, raramente, edema. Embora o kwashiorkor em crianças seja caracterizado por grave edema e uma barriga protuberante devido à hepatomegalia e ascite, esses sinais clínicos raramente são observados em pacientes com desnutrição e hipoalbuminemia resultantes da inflamação sistêmicas, nas sociedades industrializadas.

Tabela 221-1

Sinais clínicos e sintomas de inadequação nutricional em pacientes adultos

	SINAL OU SINTOMA	NUTRIENTES
Geral	Aparência consumida, emagrecida Perda de apetite	Caloria Proteíno-energética, zinco
Pele	Erupção psoriasiforme Descamação eczematosa Palidez Hiperceratoses foliculares proeminentes Petéquias perifoliculares Dermatite descamante Hematomas Alterações pigmentosas Dermatose escrotal Espessamento da pele e ressecamento	Vitamina A, zinco, ácidos graxos essenciais Folato, ferro, cobre, vitamina B_{12} Vitamina C, Vitamina A Vitamina C Niacina, proteico-energética, riboflavina, zinco Vitamina C, vitamina K Niacina, proteico-energética Riboflavina Ácido oleico
Cabeça	Desgaste muscular	Proteico-energético
Cabelo	Escasso e fino, hipocrômicos Fácil de arrancar Cabelos enrolados (espiral)	Proteína Proteína Vitamina C
Olhos	Histórico de cegueira noturna (também com recuperação visual na presença de luz) Fotofobia, borramento da imagem, inflamação conjuntival Vascularização da córnea Xerose, manchas de Bitot, ceratomalácia	Vitamina A, zinco Riboflavina, vitamina A Riboflavina Vitamina A
Boca	Glossite Sangramento gengival Queilose Estomatite angular Hipogeusia Fissuras na língua Atrofia da língua Seborreia nasolabial	Riboflavina, niacina, ácido fólico, piridoxina, vitamina B_{12} Vitamina C, riboflavina Deficiência de riboflavina, niacina, piridoxina Deficiência de riboflavina, niacina, piridoxina Zinco Niacina Riboflavina, niacina, ferro Piridoxina
Pescoço	Bócio Aumento da parótida	Iodo Proteína
Tórax	Rosário raquítico	Vitamina D

Abdome	Diarreia Distensão Hepatomegalia	Niacina, folato, vitamina B_{12} Proteico-energético Proteico-energético
Extremidades	Edema Amolecimento do osso Sensibilidade óssea Dor óssea, dor articular Fraqueza muscular Sensibilidade muscular, dor muscular	Proteína, tiamina Cálcio, fósforo e Vitamina D Vitamina D Vitamina C Proteínas, calorias, vitamina D, selênio, cloreto de sódio Tiamina
Unhas	Unha em colher Linhas transversais	Ferro Proteína
Neurológico	Tetania Parestesia Perda de reflexos, queda de pulso, pé caído Perda da sensibilidade de posição e vibratória Ataxia Desorientação	Cálcio, magnésio Tiamina, vitamina B_{12} Tiamina Vitamina B_{12} Vitamina B_{12} Niacina
Sangue	Anemia Hemólise	Vitamina B_{12}, folato, ferro, piridoxina Fósforo, vitamina E

Peso Corporal

O elemento mais útil fornecido pelo exame físico é o peso corporal, que é expresso como um valor relativo para a avaliação do paciente com relação à população em geral. Peso e altura são dados facilmente obtidos e os padrões para comparação já foram estabelecidos (Tabela 221-2). Embora novos padrões estejam disponíveis, eles refletem a crescente prevalência de obesidade na população dos Estados Unidos. O uso dos padrões estabelecidos em 1959 permite que as mesmas tabelas sejam usadas para o diagnóstico de desnutrição calórico-proteica significativa (menos de 85% do peso desejável, o que se aproxima do quinto percentil). A obesidade significativa é, então, definida como aquela que predispõe ao alto risco de mortalidade (maior que 130% do peso desejado ou IMC ≥ 30). Embora a desnutrição calórico-proteica grave, muitas vezes, se apresente com níveis de peso maiores do que 85% do peso desejável, por causa da maior probabilidade de obesidade pré-existente, essa condição é geralmente apontada pelo percentual de perda de peso detectado pela antropometria do braço. O comprimento pode ser medido com uma fita métrica em paciente deitado, e, em certas situações, pode-se confiar no histórico do paciente. A principal variável que pode trazer confusão e, assim, limitar o valor do peso e da altura, como índice de desnutrição calórico-proteica, é a tendência da doença para a retenção de água, caso em que o ganho de peso pode não refletir um aumento na massa corporal magra ou no conteúdo de proteínas. A retenção de líquidos torna-se um problema principalmente em pacientes com desnutrição hipoalbuminêmica, por causa dos efeitos da aldosterona, do hormônio antidiurético e do estímulo da secreção de insulina em resposta ao estresse, causando retenção de sódio e de líquido. A retenção de líquidos, contudo, não costuma ser constatada em pacientes vistos inicialmente em consultório ou em hospital, exceto naqueles com doenças como insuficiência cardíaca,

estágio final de doenças hepáticas e doença renal grave, nos quais os distúrbios hidroeletrolíticos são devidos à causa de base, e não uma resposta hormonal a uma inflamação sistêmica.

Tabela 221-2

Peso desejável em libras em relação à altura para mulheres de 25 anos ou mais*

Estrutura corporal média de homens			Estrutura corporal média de mulheres		
ESTATURA (m)	PESO (kg)		ESTATURA (m)	PESO (kg)	
	VARIAÇÃO	MÉDIA		VARIAÇÃO	MÉDIA
			1,42	42-47	44,7
			1,45	43-48	45,8
			1,47	44-50	47,2
			1,50	46-51	48,5
			1,52	47-53	49,9
1,54	51-56	53,7	1,54	48-54	51,2
1,57	53-58	55,0	1,57	50-56	52,8
1,60	54-59	56,6	1,60	51-58	54,4
1,62	55-61	58,0	1,62	53-60	56,5
1,65	57-63	59,6	1,65	54-62	58,3
1,67	58-64	61,5	1,67	57-64	60,1
1,70	60-67	63,5	1,70	58-65	61,9
1,72	62-68	65,3	1,72	60-67	63,7
1,75	64-70	67,1	1,75	62-69	65,5
1,77	66-72	69,4	1,77	64-71	67,3
1,80	68-75	71,2			
1,83	69-77	73,2			
1,85	71-79	75,3			
1,88	73-82	77,6			
1,90	76-84	79,8			

*Corrigida para ausência de roupa e altura assumindo-se 2,5 cm de salto para homens, 5 cm de salto para mulheres, e roupas pesando entre 2 e 1,5 kg para mulheres e homens, respectivamente.

Adaptado de NEM E da Metropolitan Life Insurance Company Statistical Bulletin 1959;4:1.

Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal (IMC), que corresponde ao peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura (em metros), recentemente ganhou a preferência como medida nutricional, por causa de dois atributos valiosos: a medida é relativamente independente

da altura e os mesmos padrões aplicam-se a homens e mulheres. A nutrição normal, IMC de 20 a menos de 25; desnutrição calórico-proteica significativa, abaixo de 18,5; sobrepeso, de 25 a menos de 30; obesidade, acima de 30; e obesidade mórbida, acima de 40. Evidências obtidas em países em desenvolvimento sugerem que o IMC está mais bem correlacionado com o desfecho do quadro nutricional do que o peso e a altura.

Antropometria do Braço

Cerca de 50% da gordura corporal são subcutâneas. O uso de adipômetros para medir a prega cutânea do tríceps (PCT) é a técnica mais prática para estimar a gordura corporal. Padrões para as medidas de pregas cutâneas estão disponíveis nas Pesquisas da Avaliação Nacional de Saúde e Nutrição I e II (National Health and Nutrition Examination Surveys I and II) e foram derivados de uma amostra de probabilística da população norte-americana. Em geral, um valor abaixo do quinto percentil é considerado como alterado (Tabela 221-3). O principal valor da medida da PCT consiste em determinar a circunferência muscular do braço (CBM) ou a área muscular do braço.

Tabela 221-3

Quintos, décimos e quinquagésimos percentis para, prega cutânea do tríceps e circunferência do músculo da parte média do braço (cmpmb) de homens e mulheres norte-americanos a partir da primeira pesquisa nacional de saúde e exame nutricional

FAIXA ETÁRIA	*Percentil CMPMB (cm)*			*Percentil PCT (mm)*		
	5°	**10°**	**50°**	**5°**	**10°**	**50°**
HOMENS						
18-74	23,8	24,8	27,9	4,5	6	11
18-24	23,5	24,4	27,2	4	5	9,5
25-34	24,2	25,3	28	4,5	5,5	12
35-44	25	25,6	28,7	5	6	12
45-54	24	24,9	28,1	5	6	11
55-64	22,8	24,4	27,9	5	6	11
65-74	22,5	23,7	26,9	4,5	5,5	11
MULHERES						
18-74	18,4	19	21,8	11	13	22
18-24	17,7	18,5	20,6	9,4	11	18
25-34	18,3	18,9	21,4	10,5	12	21
35-44	18,5	19,2	22	12	14	23
45-54	18,8	19,5	22,2	13	15	25
55-64	18,6	19,5	22,6	11	14	25
65-74	18,6	19,5	22,5	11,5	14	23

CMPMB = a circunferência muscular do braço, dobras cutâneas do tríceps; TSF = dobra cutânea do tríceps.

De Bishop CW, EP de Bowen, Ritchey SJ. Normas para a avaliação nutricional dos adultos americanos pela antropometria do braço. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2530-2539.

$$\text{CMB (cm)} = \text{circunfer ê ncia do bra ç o} - (\pi)(\text{PCT[mm]}) / 10$$

A CBM será uma medida específica da desnutrição calórico-proteica se o 5º ou o 10º percentil for o escolhido como ponto de corte, e é particularmente valiosa em pacientes com estado edematoso ou em amputados, nos quais os pesos são imprecisos. As medidas de PCT e CMB são importantes na definição inicial do tipo marasmático da desnutrição ou dos quadros mistos. Quase todos os nutricionistas são treinados para fazer a antropometria do braço (prega cutânea do tríceps).

Proteínas Séricas

A despeito de muitas preocupações, o nível sérico de albumina ainda é o exame tradicional e padrão para a avaliação nutricional, em virtude de sua longa história e de seu emprego contínuo para separar as duas formas principais de desnutrição calórico-proteica. A hipoalbuminemia é um forte preditor de risco para morbidade e mortalidade, tanto em pacientes hospitalizados como ambulatoriais. Na maioria dos casos, exceto, talvez, na forma hereditária da analbuminemia, perda excessiva secundária à nefrose (Capítulo 123) e ocasionalmente enteropatia espoliadora de proteínas, a hipoalbuminemia identifica a presença recente ou em evolução de uma resposta inflamatória sistêmica. Uma concentração de albumina sérica menor do que 3,5g/dL é considerada um indicador de resposta inflamatória sistêmica branda, enquanto valores menores do que 2,4g/dL representam respostas inflamatórias sistêmicas graves, refletindo a inflamação sistêmica que produz anorexia (a ingestão limitada de alimentos), aumenta o catabolismo proteico e, assim, acelera o desenvolvimento da desnutrição calórico-proteica. Dada a meia-vida da albumina de 18-20 dias e a taxa de reposição de cerca de 10% ao dia, o retorno da albumina sérica ao normal leva cerca de 2 semanas de alimentação adequada, depois que houver remissão da resposta orgânica ao estresse. A alimentação adequada na presença da inflamação sistêmica não aumenta a concentração de albumina sérica, embora benefícios nutricionais substanciais sejam observados com relação à cicatrização de feridas e função imunológica. Os níveis de outras proteínas – como a transferrina, a pré-albumina e a proteína ligante do retinol, com respectivas meias-vidas de 7 dias, 2 dias e meio dia – também caem de forma aguda com a ocorrência de ferimentos, e respondem mais prontamente após a remissão da inflamação sistêmica. Contudo, a concentração de transferrina sérica varia também de acordo com os níveis de ferro, e a de pré-albumina e de proteína ligadora de retinol variam conforme a quantidade de carboidratos na dieta e a função renal. Dessa forma, essas proteínas não identificam de maneira confiável a presença e a gravidade da inflamação sistêmica, mas refletem a resposta nutricional mais rapidamente quando o quadro inflamatório melhora.

Ferramentas Compostas para Rastreamento

Os pesquisadores fizeram várias tentativas de combinar os diversos componentes da avaliação nutricional, incluindo o histórico clínico, o exame físico, a antropometria e as proteínas séricas, em um único escore. Algumas das ferramentas mais amplamente utilizadas são: a Determinação Subjetiva Global (Subjective Global Assessment), que classifica os pacientes em A, B ou C por apresentarem estado nutricional normal ou desnutrição branda ou moderada; o Índice de Risco Nutricional (Nutritional Risk Index), que é baseado apenas na perda de peso e na concentração sérica de albumina; e avaliações mais extensas, como a Minideterminação Nutricional (Mini-Nutritional Assessment) e a Ferramenta de Pesquisa Universal de Desnutrição (Malnutrition Universal Screening Tool). Uma vantagem clara de uma técnica sobre a outra ainda não

foi demonstrada.

Terapia nutricional e sua avaliação

Os mesmos índices usados no momento inicial da avaliação nutricional podem, também, ser utilizados para avaliar a resposta à terapia, desde que determinados pontos sejam lembrados.

Determinação da Massa Magra Corpórea e da Água Corporal Total

Em um paciente estressado hospitalizado, recebendo suporte nutricional, mudanças diárias de peso geralmente refletem mudanças no equilíbrio de fluidos em vez de equilíbrio energético. No ambiente ambulatorial, os aumentos e os decréscimos de peso estarão, mais provavelmente, refletindo mudanças no estado nutricional proteico e na gordura corporal, porque a doença subjacente geralmente é menos grave. Contudo, mesmo os métodos mais sensíveis de pesquisa para avaliar as mudanças na massa corporal magra não oferecem fatos importantes para o diagnóstico de pacientes mais gravemente doentes. As técnicas que medem a água corporal total, como diluição de isótopos e peso sob a água, das quais o tecido magro é extrapolado, falham em decorrência de alterações na hidratação do tecido magro durante a doença. As medidas substitutas da proteína corporal total que permitem estimar os tecidos magros, como, por exemplo, a avaliação do conteúdo total de potássio e absortometria de raio X de dupla, não se ajustam na diferenciação das relações entre o potássio e o nitrogênio durante a doença. Um método mais atual, o da bioimpedância corporal de frequência única ou de multifrequência, promete, como método simples, acurado e não invasivo, fazer a distinção entre a água intracelular e a extracelular, com a primeira sendo usada para estimar o tecido magro. Entretanto, as dificuldades inerentes devidas à alteração da distribuição da água corporal total em pacientes gravemente doentes ainda não foram superadas com essa técnica. A ressonância magnética e a análise do nitrogênio corporal total são as ferramentas mais confiáveis para avaliar a quantidade de tecido magro, mas são especialmente úteis para fins de pesquisa.

Restauração do Tecido Magro

No paciente não estressado e com marasmo, o consumo apropriado de calorias e de proteínas deveria levar a um balanço nitrogenado positivo de 2 a 6g/dia (60 a 180g de tecido magro) e mostrar um lento aumento de peso, dependente de um balanço energético positivo. Por exemplo, um excesso de 300kcal de consumo sobre o gasto energético deveria proporcionar aproximadamente 120g de tecido magro (equivalente a 100kcal), mais 22g de gordura (equivalente a 200kcal) em um total em torno de 140g de peso por dia. O ganho de peso maior que os apresentados geralmente reflete retenção de água e de sódio proveniente do estímulo da secreção de insulina pelos carboidratos da

dieta. Em pacientes desnutridos e com hipoalbuminemia que já não estão mais estressados, um plano alimentar semelhante conduz a um ganho tecidual comparável, mas o ganho de peso, muitas vezes, pode ser menor conforme o edema se mobiliza, com normalização mais rápida da albumina sérica em 2 a 4 semanas, bem como da proteína ligadora de retinol, da pré-albumina e da transferrina. Contudo, estes objetivos são importantes para permitir terapias clínicas e cirúrgicas específicas e assim melhorar a recuperação clínica definitiva. Tanto a resposta sistêmica inflamatória como o nível limitado de atividade reduzem a eficiência da repleção musculoesquelética, que representa 30% do peso corporal e 75% do tecido magro e seu metabolismo ativo. Testes funcionais de força e resistência musculares, como a medida da força com um dinamômetro manual, podem ser úteis como meios para acessar essa resposta, mas não encontraram grande receptividade entre os clínicos. Do mesmo modo, qualquer redução em outra função fisiológica ou limitação da capacidade do paciente em executar as atividades da vida diária acentuará as consequências da desnutrição calórico-proteica. Síndromes de caquexia refletem a perda de tecido magro com inflamação persistente leve a moderada devido a uma doença crônica subjacente. Resposta à terapia nutricional é geralmente ruim, a menos que haja melhora ou a correção do processo patológico básico.

Mensuração do Gasto Energético e da Necessidade Calórica

Embora o gasto calórico possa, agora, ser facilmente medido com calorímetros indiretos portáteis, a estimativa desse gasto é suficiente na maioria dos casos clínicos de desnutrição. Os três componentes do gasto total de energia são: gasto energético basal (cerca de 55 a 65% do gasto energético total), efeitos térmicos da alimentação (cerca de 10% do total do gasto energético) e gasto energético com atividades gerais (de 25 a 33%). Um consumo energético de 30 a 35kcal/kg de peso corporal manterá a maioria dos pacientes sedentários atendidos em ambulatórios com um ajuste para cima ou para baixo de 200 a 300 calorias, confirmado por mudanças bissemanais de peso. Embora jovens gravemente queimados ou pacientes traumatizados possam necessitar de 35 a 40 kcal/kg na fase aguda para satisfazer o gasto total de energia, esse aumento, se feito à custa de carboidratos, quando excede 35kcal/kg poderá elevar substancialmente a taxa de glicemia. Evidências recentes implicam fortemente a hiperglicemia acima de 180mg/dL como um grande fator de risco para o desenvolvimento de infecções hospitalares pelo paciente, enfatizando, assim, a importância do melhor controle glicêmico pelo uso de insulina e/ou pela redução da ingestão calórica. A maioria dos pacientes no período pós-operatório que necessitam de apoio nutricional invasivo por complicações mecânicas ou infecciosas geralmente exige cerca de 25kcal/kg para atingir o aporte energético e não mais que 30kcal/kg em função de sua maior idade e redução dos níveis de atividade e gasto energético. A superalimentação deve ser evitada em tais pacientes, e modesta subalimentação durante as primeiras semanas de doença aguda pode, na realidade, melhorar o resultado em pacientes gravemente enfermos.

Leituras sugeridas

Dorner, B., Friedrich, E. K., Posthauer, M. E. Position of the American Dietetic Association: individualized nutrition approaches for older adults in health care communities. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110:1549–1553. *Recomendações de consenso.*

Formiga, F., Ferrer, A., Chivite, D., et al. Predictors of long-term survival in nonagenarians: the NonaSantfeliu study. *Age Ageing*. 2011; 40:111–116. *Enfatiza o alto risco de desnutrição e seus efeitos adversos em idosos.*

Jensen, G. L., Bistrian, B. R., Roubenoff, R., et al. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33:710–716. *Um comentário sobre os papéis propostos de inanição e da resposta inflamatória sistêmica na produção do continuum de desnutrição proteico-energética de marasmo através da caquexia para subnutrição proteico-energética.*

Jensen, G. L., Mirtallo, J., Compher, C., et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010; 43:156–159. *Uma atualização sobre os mecanismos propostos para o desenvolvimento de síndromes de desnutrição.*

Serón-Arbeloa C, Puzo-Foncillas J, Garcés-Gimenez T, et al. A retrospective study about the influence of early nutritional support on mortality and nosocomial infection in the critical care setting. *Clin Nutr*. 2011. [Epub ahead of print.] *Dados que sugerem que o suporte nutricional precoce reduz a mortalidade na UTI em pacientes criticamente enfermos.*

No Brasil

A maioria dos estudos que avaliaram o estado nutricional em amostras da população brasileira foi realizado em crianças. Poucos foram os estudos em adultos, sendo a maior parte realizada em amostras de idosos ou em portadores de doenças específicas. Nesses estudos, o estado nutricional foi avaliado por meio do índice de massa corporal e pela medida da circunferência da cintura. Poucos estudos utilizaram a medida das pregas cutâneas, principalmente pela dificuldade em sua realização e pela baixa reprodutibilidade dos resultados.

Em amostra de 197 idosos hospitalizados em Belo Horizonte, Minas Gerais, 29,7% dos idosos foram classificados como desnutridos e 43,8% como eutróficos. Nesse estudo, a medida da circunferência da panturrilha foi outra medida associada à desnutrição, sendo o ponto de corte < 31cm. Nesse mesmo estudo, o achado de colesterol plasmático acima de 4,14mmol/L (161,5mg/dL foi considerado um fator de proteção para desnutrição. Esse estudo apontou a medida da circunferência da panturrilha como uma medida não invasiva bastante útil na determinação do estado nutricional.

Outro estudo avaliou 60 (55% de homens) pacientes em unidades de terapia intensiva divididos em três grupos: 20 internações por trauma, 22 por cirurgia e 18 para tratamento clínico. Desses pacientes, 68,3% receberam nutrição enteral, 28,3% nutrição parenteral e 3,4% receberam os dois tipos. A nutrição enteral foi mais utilizada em pacientes vítimas de trauma e submetidos a tratamento clínico, enquanto a nutrição parenteral foi mais utilizada nos pacientes cirúrgicos. Obteve-se sucesso na terapêutica em 73,3% dos casos. Não houve nenhuma diferença significativa relacionada com idade, sexo, tipo de paciente, nível de albumina, tipo de suporte nutricional prescrito ou mortalidade. Entretanto, a melhora foi mais rápida nos pacientes ventilando espontaneamente com relação aos pacientes em ventilação mecânica.

Outro estudo avaliou 42 voluntários em amostra comunitária com mais de 60 anos

(55% de mulheres) utilizando medidas antropométricas e exames laboratoriais: 64% foram classificados como eutróficos, 28,6% foram considerados como obesos e 7,4% como desnutridos. Esse resultado foi bastante semelhante aos encontrados em amostras de outros países da Europa e Estados Unidos.

Entretanto, estudos mais recentes mostram o aumento da obesidade no idoso enquanto outros ainda mostram uma piora do perfil nutricional associado entre outros fatores à saúde bucal.

Bibliografia

Coelho, A. K., Rocha, F. L., Fausto, M. A. Prevalence of undernutrition in elderly patients hospitalized in a geriatric unit in Belo Horizonte, MG Brazil. *Nutrition*. 2006; 22:1005–1011.

Delacorte, R. R., Moriguti, J. C., Matos, F. D., Pfrimer, K., Marchinil, J. S., Ferrioli, E. Mini-nutritional assessment score and the risk for undernutrition in free-living older persons. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8:531–534.

Dock-Nascimento, D. B., Tavares, V. M., de Aguilar-Nascimento, J. E. *Nutr Hosp*. 2005; 20:343–347.

Rodrigues, H. L., Jr., Scelza, M. F., Boaventura, G. T., Custódio, S. M., Moreira, E. A., Oliveira Dde, L. Relation between oral health and nutritional condition in the elderly. *J Appl Oral Sci*. 2012 Feb; 20(1):38–44.

de Moraes SA, Humberto JS, de Freitas IC. [Nutritional and socioeconomic status in adults living in Ribeirão Preto, SP, 2006. OBEDIARP Project].

Rev Bras Epidemiol. 2011 Dec;144:662-76. Portuguese.

222

Desnutrição proteico-calórica

Samuel Klein

Definição

O estado nutricional normal representa uma relação sadia entre o consumo e as necessidades de nutrientes. Um desequilíbrio nessa relação, com o passar do tempo, pode levar à má nutrição ou à desnutrição, que se manifesta por alterações no metabolismo intermediário, na função orgânica e na composição corporal. O termo *desnutrição proteico-calórica* (DPC) tem sido usado para descrever síndromes por deficiência de macronutrientes e inclui o kwashiorkor, o marasmo e o nanismo nutricional, em crianças, e perda de massa corporal associada à doença e/ou a ferimentos, em crianças e adultos.

Fisiopatologia

A DPC primária é causada pela falta de acesso ao consumo adequado de nutrientes e costuma afetar crianças e idosos. As alterações funcionais e estruturais associadas à DPC primária são, muitas vezes, reversíveis pela terapia nutricional. Contudo, quando a DPC primária for muito prolongada, as alterações na função orgânica e no crescimento podem tornar-se irreversíveis.

A DPC secundária é causada por doenças que alteram o apetite, a digestão, a absorção ou o metabolismo dos nutrientes e pode ser dividida em três categorias gerais, muitas vezes sobrepostas: (1) doenças que afetam a função do trato gastrointestinal, (2) doenças debilitantes e (3) doenças críticas. A doença gastrointestinal pode causar DPC por alterações pré-mucosas (má digestão), mucosas (má absorção) ou pós-mucosas (obstrução linfática) (Tabela 222-1). O estado nutricional de pacientes com DPC causada por alterações gastrointestinais pode, muitas vezes, ser normalizado, se um suporte nutricional adequado puder ser fornecido por meio de manipulações dietéticas, alimentação enteral ou nutrição parenteral. Doenças debilitantes, como os cânceres, a síndrome da imunodeficiência adquirida e as doenças reumatológicas caracterizam-se pela perda involuntária do peso corporal e da massa muscular, em um quadro de cronicidade. Esses pacientes, muitas vezes, apresentam debilidade por causa de: (1) consumo inadequado de nutrientes relacionado à anorexia e possível alterações gastrointestinais e (2) alterações metabólicas causadas por mudanças nas citosinas e nos hormônios reguladores. As alterações no metabolismo são responsáveis pela maior perda de tecido muscular observada nesses pacientes, em comparação àqueles que passaram por desnutrição total ou parcialmente. A restauração da massa muscular é

improvável por meio de suporte nutricional, a menos que a doença inflamatória subjacente seja corrigida. O ganho de peso que ocorre depois que o suporte nutricional é iniciado é, geralmente, causado pelos aumentos na massa de gordura e na água corporal, sem aumento significativo da massa magra. Pacientes com doenças graves exibem alterações metabólicas acentuadas, manifestadas pelo aumento do gasto energético, pela produção endógena de glicose, pelas taxas de lise das gorduras e pelo desgaste das proteínas. Portanto, as necessidades de proteínas e de energia, nesses pacientes gravemente doentes, são aumentadas. Contudo, a administração de suporte nutricional pode melhorar, mas não evitar, as perdas de massa muscular, sem a correção da doença ou da lesão subjacente.

Tabela 222-1

Classificação dos distúrbios de má absorção e má digestão

ALTERAÇÃO PRIMÁRIA	FISIOPATOLOGIA	TIPOS DE ALTERAÇÃO
Alterações pré-mucosas	Insuficiência pancreática Supercrescimento bacteriano Rápido esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal	Pancreatite crônica Fibrose cística Obstrução do ducto pancreático Doenças da motilidade Síndrome da alça cega Divertículos do intestino delgado Síndrome pós-cirurgia gástrica
Alteração da mucosa	Síndrome do intestino alterado	Ressecção intestinal Enteropatia sensível ao glúten Doença imunoproliferativa do intestino delgado Enterite de radiação Isquemia intestinal Doença de Crohn Enteropatia da AIDS
Alteração da pós-mucosa	Obstrução linfática	Linfangiectasia intestinal congênita Doença de Milroy Linfangiectasia intestinal secundária Carcinoma retroperitoneal Linfoma Fibrose retroperitoneal Pancreatite crônica Tuberculose Sarcoidose Doença de Whipple Pericardite constritiva Insuficiência cardíaca congestiva

AIDS = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Resposta metabólica ao jejum

A resposta adaptativa ao jejum envolve alterações metabólicas específicas que aumentam

a chance de sobrevivência, elevando o uso da gordura corporal como combustível, poupando o uso da glicose, minimizando as perdas do nitrogênio corporal e diminuindo o gasto de energia. Uma mudança acentuada no uso da fonte de energia ocorre durante o primeiro dia de inanição. No fim de 24 horas de jejum, a utilização da glicose como fonte energética diminui; apenas 15% da reserva de glicogênio no fígado permanece e as taxas de produção de glicose hepática e de oxidação de glicose em todo o corpo diminuem. Inversamente, as reservas de gorduras tornam-se a principal fonte orgânica e as taxas de lipólise do tecido adiposo, a produção de cetonas pelo fígado e a oxidação da gordura aumentam. Depois de três dias de jejum, a taxa de produção de glicose reduz-se à metade e a taxa de lipólise é mais do que o dobro dos valores encontrados após as primeiras 12 horas do jejum. O aumento da concentração de ácidos graxos no fígado, associado ao aumento na relação concentração de glucagon plasmático/insulina, eleva a produção cetônica do fígado. Os corpos cetônicos fornecem uma fonte energética hidrossolúvel, derivada dos triglicerídeos não hidrossolúveis do tecido adiposo, que podem ser transportados seguramente através da circulação e que cruzam facilmente a barreira hematoencefálica. Após sete dias de jejum, as concentrações corporais de cetonas plasmáticas aumentam em 75 vezes e os corpos cetônicos fornecem 70% da energia necessária para o cérebro. Além disso, as necessidades de energia são substancialmente reduzidas após sete dias de jejum por causa da diminuição na atividade física induzida pela fadiga e 15% de redução na taxa metabólica de repouso.

O uso dos corpos cetônicos pelo cérebro diminui, acentuadamente, suas necessidades de glicose e, desse modo, reduz a necessidade de utilizar as proteínas musculares para prover o organismo dos precursores da glicose. Se as taxas de degradação proteica pós-absortivas fossem contínuas durante o jejum, uma quantidade potencialmente letal de proteínas musculares seria catabolizada em menos de três semanas. À medida que o jejum continua, os rins tornam-se um local importante para a produção de glicose. A glutamina liberada pelos músculos é convertida em glicose, no fígado, cobrindo quase a metade da produção total desse combustível.

A adaptação é máxima durante o jejum mais prolongado (mais de 14 dias de jejum). Nesse ponto, o tecido adiposo fornece mais de 90% das necessidades energéticas diárias. A produção total de glicose diminuirá aproximadamente 75 g/dia, proporcionando combustível para os tecidos glicolíticos (40 g/dia) e para o cérebro (35 g/dia). A degradação da proteína muscular decresce para menos de 30 g/dia, o que causa uma diminuição acentuada na produção e na excreção da ureia. A diminuição da carga de ureia sobre os rins faz decrescer o volume urinário a 200 mL/dia, minimizando, assim, as necessidades hídricas. Os gastos energéticos de repouso caem para, em média, 25%. Jejum prolongado causa uma diminuição acentuada na massa de gordura corporal, na proteína muscular e no tamanho da maioria dos órgãos, enquanto o peso e o conteúdo em proteínas do cérebro permanecem relativamente estáveis.

Alterações induzidas pela desnutrição nos tecidos e em suas funções

Composição corporal

Todos os tecidos corporais são afetados pela desnutrição, mas os tecidos adiposos e os musculares são os mais afetados. Portanto, a perda de peso que ocorre em pacientes desnutridos é principalmente o resultado da perda de massas musculares e de tecido adiposo. O tecido adiposo corporal pode ser quase totalmente consumido e cerca da metade da massa muscular pode ser consumida antes que ocorra a morte por inanição.

Água corporal

Muitos pacientes desnutridos apresentam diminuição do volume intravascular por causa do consumo inadequado de água e de sódio; contudo, o percentual do peso corporal dependente de água pode estar aumentado. A diminuição das concentrações de proteína plasmática, as lesões nas paredes de capilares e de células e o aumento do conteúdo intersticial de ferro podem causar diminuição do volume intravascular e expansão do espaço intersticial. Portanto, pacientes desnutridos podem ter volume intravascular diminuído, mesmo na presença de sobrecarga de fluido corporal.

Pele

Uma célula basal da derme alcança a camada cornificada e morre no período de 10 a 14 dias. Frequentemente, a desnutrição torna a pele seca, fina e enrugada, com atrofia das camadas basais da epiderme e hiperqueratose. A desnutrição grave pode causar considerável diminuição das proteínas e do colágeno da pele. Pacientes com kwashiorkor mostram alterações cutâneas sequenciais em diferentes locais. A hiperpigmentação ocorre em primeiro lugar, seguida por rachaduras e descamação das camadas superficiais que deixam, na parte posterior, uma epiderme hipopigmentada, fina, atrófica, friável e facilmente macerável.

Cabelos

Os cabelos tornam-se escassos, finos e fáceis de serem arrancados; em contraste, os cílios tornam-se longos e luxuriantes. Pode haver, ainda, excessiva lanugem nas crianças, as quais apresentam, também, cabelos com hipopigmentação e descoloração capilar avermelhada, acinzentada ou aloirada. Adultos costumam perder os pelos axilares e pubianos.

Trato gastrointestinal

A fome e a desnutrição causam deterioração estrutural e funcional das vias gastrointestinais, do pâncreas e do fígado. A massa total e o conteúdo de proteína da mucosa intestinal e do pâncreas tornam-se acentuadamente reduzidos. A taxa de proliferação das células epiteliais da mucosa decresce, e esta se torna atrófica, com achatamento das vilosidades. O transporte e a absorção dos aminoácidos livres são prejudicados, enquanto a hidrólise e a absorção de peptídeos são mantidas. As secreções gástricas e biliares estão diminuídas. O abdome pode tornar-se protuberante por causa da hipomotilidade e da distensão gasosa. A hepatomegalia é comum na desnutrição grave por causa do excessivo acúmulo de gorduras causado pelo decréscimo da síntese

das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e da liberação de triglicerídeos. Verifica-se decréscimo da síntese da maioria das proteínas hepáticas.

Coração

A desnutrição crônica afeta o tecido e a função do coração. A massa muscular cardíaca diminui, e isso se acompanha pelo decréscimo das miofibrilas. A bradicardia (a frequência cardíaca pode ficar a menos de 40/min.) e o decréscimo do volume por sístole podem causar uma acentuada diminuição no débito cardíaco e, assim, determinar queda da pressão arterial. Por exemplo, uma dieta hipocalórica, em voluntários normais, que cause 24% de decréscimo no peso corporal, associa-se a um decréscimo de 38% no débito cardíaco.

Pulmões

A função respiratória é alterada por causa da diminuição da massa muscular torácica e pelo desequilíbrio hidroeletrolítico, que causa uma diminuição da capacidade vital, do volume inspirado, da ventilação minuto e da resposta ventilatória à hipóxia.

Rins

O tecido e a função renais são relativamente bem preservados durante a desnutrição, desde que o consumo de água seja adequado para evitar grave decréscimo na perfusão renal e insuficiência renal aguda. Contudo, quando a desnutrição é grave, verifica-se uma diminuição no peso dos rins, na taxa de filtração glomerular, na capacidade de excretar ácidos e sódio e de concentrar a urina. Pode ocorrer ligeira proteinúria.

Medula óssea

A desnutrição grave suprime a produção medular de hemácias e de leucócitos, o que conduz à anemia, à leucopenia e à linfopenia.

Músculos

A função muscular é prejudicada pela desnutrição por causa da perda de massa muscular e do seu metabolismo alterado. O decréscimo da atividade da bomba de sódio causa um aumento intracelular na concentração de sódio e uma diminuição na de potássio, o que afeta o potencial elétrico dos miócitos, contribuindo para a fadiga.

Cérebro

O peso e o conteúdo em proteínas do cérebro permanecem relativamente estáveis, mesmo durante um longo período de privação de alimentos. Portanto, a integridade do cérebro é preservada à custa de outros órgãos e tecidos. Contudo, dados de um estudo indicaram que a atrofia cerebral estava associada à nutrição inadequada de proteína-energia pelas crianças, uma descoberta que sugere que o cérebro não é completamente protegido da desnutrição durante a infância.

Sistema imunológico

A desnutrição grave causa atrofia de todos os tecidos linfáticos, incluindo o timo, as tonsilas e os linfonodos. A imunidade mediada por células diminui mais do que a produção de anticorpos. A alteração da imunidade celular pode causar prejuízo na hipersensibilidade cutânea retardada e anergia. A resposta às infecções bacterianas é comprometida pela queda dos níveis de complemento e pela função prejudicada dos neutrófilos. A secreção da imunoglobulina A gastrointestinal está, também, diminuída. Os pacientes desnutridos apresentam risco maior de infecções oportunistas e devem ser considerados imunocomprometidos.

Sistema endócrino

Na desnutrição grave, as concentrações diminuídas de insulina plasmática e a intolerância à glicose são comuns. O hormônio do crescimento é, geralmente, muito mais elevado no tipo kwashiorkor do que no tipo marasmático da DPC. Os níveis de tiroxina são baixos e a conversão de tiroxina para triiodotironina é diminuída, com o aumento da conversão para a triiodotironina reversa. A concentração de cortisol plasmático costuma ser maior do que a normal. O decréscimo na concentração da leptina plasmática, que ocorre logo no início da restrição energética, pode ser um importante fator desencadeador da resposta neuroendócrina ao jejum.

Metabolismo energético

A fome e a desnutrição diminuem o metabolismo basal por causa da diminuição do tamanho dos órgãos e da sua função, por aumento da conversão da forma ativa do hormônio tireoidiano para a forma inativa, decréscimo da atividade da bomba de sódio, diminuição da degradação das proteínas, decréscimo da temperatura corporal, ausência dos tremores que acompanham a termogênese e pela supressão da atividade do sistema nervoso simpático. A energia também é conservada pelo estabelecimento da fadiga, que determina diminuição da atividade física.

Morte por jejum

Na fase terminal do jejum, a massa corporal adiposa, a massa musculoesquelética e o tamanho dos órgãos estão acentuadamente diminuídos. Durante essa fase, as reservas de gordura estão quase acabadas, a energia delas derivada diminui e o catabolismo das proteínas musculares torna-se acelerado. O mecanismo responsável pela morte por jejum não é bem compreendido em humanos, mas muitos pacientes ultimamente sucumbem à infecção. Sugeriu-se, em seres humanos, níveis letais de perda de peso corporal (40% de peso corporal), de diminuição de proteínas (30% a 50% das proteínas corporais), de perda de gorduras (70% a 95% das reservas) e do tamanho do corpo (índice de massa corporal de 13 kg/m^2 para homens e 11 kg/m^2 para mulheres). A duração da sobrevivência depende da quantidade de combustíveis endógenos disponíveis e da quantidade de tecido magro restante. Dados oriundos de uma greve de fome no Exército Republicano Irlandês mostraram que a morte ocorre, em homens magros, aproximadamente depois de dois meses de privação total de alimentos, quando mais de 35% (~25 kg) de peso

corporal é perdido. Pessoas obesas podem sobreviver por períodos de fome muito mais longos, devido às reservas maiores de gordura e à massa muscular. O período de jejum mais longo de que se tem notícia é o de um homem com obesidade mórbida (207 kg) que perdeu, de forma segura, 61% (126 kg) de seu peso inicial, depois de completar 382 dias de jejum, durante os quais ele ingeriu apenas líquidos sem calorias, vitaminas e minerais.

Manifestações clínicas

Desnutrição Proteico-Calórica em Crianças

A desnutrição em crianças difere da dos adultos porque afeta o crescimento e o desenvolvimento. Muita de nossa compreensão da desnutrição em crianças vem das observações e de estudos em nações em desenvolvimento, onde a pobreza, o suprimento alimentar inadequado e as condições sanitárias deficientes levam a uma alta prevalência de DPC. A classificação de Waterlow de desnutrição e sua subsequente modificação pela Organização Mundial da Saúde (OMS) são amplamente utilizadas a levar em conta que a desnutrição afeta seu crescimento na infância. Portanto, o estado nutricional pode ser avaliado comparando-se o peso da criança a sua altura (perda de massa corpórea) e a altura com sua idade (prejuízo do crescimento) com os padrões normais de desenvolvimento (Tabela 222-2). As características das três principais síndromes clínicas da DPC, em crianças, são descritas na Tabela 222-3. Embora essas três síndromes sejam classificadas separadamente, elas podem coexistir no mesmo paciente. O uso da medida da circunferência da porção média superior do braço foi proposto como uma ferramenta útil nas áreas menos providas de equipamentos, já que a altura pode ser difícil de ser medida de forma precisa em crianças doentes e a pesagem acurada depende de balanças que funcionem de maneira apropriada. A circunferência da porção média superior do braço de até 11,5 cm em crianças com idade entre um e cinco anos pode predizer a mortalidade hospitalar subsequente tão bem quanto à classificação de Waterlow e da OMS.

Tabela 222-2

Classificações de waterlow e da oms para desnutrição proteico-calórica em crianças

MEDIDA	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE
PESO PARA ALTURA (PERDA DE PESO)				
Porcentagem da mediana do padrão do NCHS padrão	90-110	80-89	70-79	<70
Desvio padrão a partir do NCHS média	+Z para −Z	− 1,1 a −2 Z	− 2,1 a −3 Z	≤ − 3 Z
ALTURA PARA IDADE (NANISMO)				
Porcentagem mediana do padrão NCHS	95-105	90-94	85-89	<85
Desvio padrão a partir do NCHS média	+Z para −Z	− 1,1 a −2 Z	− 2,1 a −3 Z	≤ − 3 Z

NCHS = National Center for Health Statistics; OMS = Organização Mundial de Saúde; Z = 1 desvio padrão.

Tabela 222-3

Clínica da desnutrição proteico-calórica em crianças

CARACTERÍSTICAS	KWASHIORKOR	MARASMO	NANISMO NUTRICIONAL
Peso para a idade (%)	60-80	<60	<60
Peso para a altura	Normal ou reduzida	Acentuadamente diminuída	Normal
Edema	Presente	Ausente	Ausente
Humor	Irritadas quando tocadas Apáticas quando sozinhas	Alerta	Alerta
Apetite	Pobre	Bom	Bom

Marasmo

A perda de peso e a acentuada diminuição da gordura subcutânea e da massa muscular são as principais características observadas nas crianças com marasmo. A perda de gordura e de massa muscular torna as costelas, as articulações e os ossos faciais proeminentes. A pele mostra-se fina, solta e pregueada. Essas crianças são tipicamente fracas e letárgicas.

Kwashiorkor

O termo kwashiorkor vem da língua Ga, do Oeste da África, e pode ser traduzido como "doença da criança desmamada", porque se instalava, comumente, depois do desmame. A presença de edema periférico distingue as crianças com kwashiorkor daquelas com marasmo e nanismo nutricional (Fig. 222-1). As crianças com kwashiorkor apresentam, também, alterações típicas da pele e dos cabelos (consulte as seções posteriores sobre tais alterações). O abdome torna-se protuberante devido à fraqueza dos músculos abdominais, ocorrendo distensão intestinal e hepatomegalia, mas a ascite não se faz presente – de fato, a presença de ascite deve levar à pesquisa de doenças hepáticas ou peritonite. Crianças com kwashiorkor ficam, tipicamente, letárgicas e apáticas quando deixadas sozinhas, mas tornam-se muito irritadas quando as pegam no colo ou as seguram. O kwashiorkor não é causado por uma deficiência relativa do consumo de proteínas, como se acreditava anteriormente; na verdade, o consumo de proteínas e de energia é similar ao das crianças com marasmo. A doença relaciona-se ao estresse fisiológico causado por uma infecção que induz uma cascata metabólica deletéria em uma criança previamente desnutrida. Isso explica por que se trata de uma doença aguda, se comparada à cronicidade da desnutrição isolada, e por que é uma sobreposição ao marasmo. Essa doença se caracteriza por membranas celulares fracas, com rupturas e extravasamentos, que permitem o movimento do potássio e de outros íons intracelulares para o espaço extracelular. O aumento da carga osmótica no interstício causa a movimentação da água e o edema.

FIGURA 222-1 O kwashiorkor e o marasmo em irmãos.
O irmão mais jovem, à esquerda, tem kwashiorkor com edema generalizado, alterações da pele, cabelo amarelo-avermelhado pálido e uma expressão triste. A criança mais velha, à direita, tem marasmo, com perda de peso generalizada, braços e pernas espigados, e uma expressão apática.
(De Peters W, Pasvol G, eds. *Espru Tropical Medicine* and Parasitology, 5ª ed. Londres: Mosby; 2002, Fig. 986.)

Nanismo nutricional

A criança que apresenta falha no desenvolvimento pode estar com o peso normal com relação à estatura, mas esta, por sua vez, estará abaixo do normal, assim como o desenvolvimento sexual também estará retardado. A alimentação apropriada pode estimular a retomada do crescimento e da maturação sexual.

Desnutrição Proteico-Calórica em Adultos

O diagnóstico da DPC em adultos é diferente do da criança porque os adultos não têm mais incremento em altura. Portanto, a desnutrição nos adultos causa perda de massa corpórea em vez de diminuição na altura e pode ser avaliada pela determinação do índice de massa corporal, definido como peso do paciente (em quilogramas) dividido pelo quadrado da altura (em metros) (Tabela 222-4). Além disso, embora o kwashiorkor e o marasmo possam ocorrer em adultos, a maioria dos estudos da DPC nesse grupo avaliou pacientes hospitalizados que apresentavam DPC secundária e concomitante a doenças e ferimentos. Nos métodos atuais utilizados na clínica médica para avaliar a DPC em adultos hospitalizados, a avaliação nutricional passa de instrumento diagnóstico à ferramenta prognóstica, na tentativa de identificar pacientes que possam beneficiar-se da terapia nutricional. Portanto, os parâmetros comuns da avaliação nutricional são afetados

por fatores não nutricionais, tornando difícil separar a influência da doença propriamente dita da contribuição do consumo inadequado de nutrientes. Até o presente momento, não contamos com um "padrão-ouro" para diagnosticar a DCP em pacientes doentes. Os métodos mais comumente utilizados incluem um histórico clínico e alimentar cuidadoso, exame físico e exames laboratoriais selecionados.

Tabela 222-4

Classificação da desnutrição proteico-calórica em adultos pelo índice de massa corporal

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (kg/m²)	ESTADO NUTRICIONAL
18,5-24,9	Normal
17,0-18,4	Levemente desnutrido
15,0-16,9	Moderadamente desnutrido
<15	Gravemente desnutrido

Tratamento

Avaliação Inicial

Uma avaliação clínica cuidadosa é necessária para identificar, durante a DPC, as complicações potencialmente fatais, que requerem tratamento imediato. Alterações hidroeletrolíticas na concentração plasmática de glicose e no equilíbrio ácidobásico devem ser pesquisadas. A identificação de infecção (p. ex., obtida por hemograma completo, análise e cultura da urina, culturas de sangue, radiografia do tórax) deve ser considerada mesmo na ausência de sinais físicos, porque muitos pacientes não são mais capazes de manter uma resposta inflamatória normal. A avaliação deve, também, incluir uma análise cuidadosa de uma possível via para suporte nutricional e a verificação da possibilidade de uso das vias intestinais ou a indicação de nutrição parenteral para realimentação.

Cuidados Iniciais de Suporte: Ressuscitar e Estabilizar

A ampla reposição de fluidos e eletrólitos pode ser necessária antes de se começar a realimentação, com frequentes avaliações para evitar a insuficiência cardíaca congestiva por excesso de líquidos. A suplementação vitamínica deve ser feita rotineiramente. Os pacientes gravemente desnutridos são poiquilotérmicos; assim, a temperatura ambiente mais elevada e os cobertores térmicos podem ser necessários para elevar, vagarosamente, a temperatura corporal. Contudo, se cobertores térmicos forem utilizados, devem ser frequentemente monitorizados para evitar hipertermia.

Monitoração da Reabilitação Nutricional

O objetivo de se realimentar os pacientes gravemente desnutridos pode ser dividido

em três fases: (1) prevenir a continuação da deterioração física e corrigir as anomalias potencialmente fatais; (2) restaurar as funções orgânicas normais e o metabolismo; e, finalmente, (3) restaurar as reservas deficientes de nutrientes. As realimentações oral e enteral são preferíveis à alimentação parenteral, por causarem menos complicações graves e acelerarem a recuperação das vias gastrointestinais. A realimentação deve ser feita com pequenas quantidades, para que sejam evitados transtornos à capacidade limitada do organismo para processar nutrientes, e a intervalos frequentes, para prevenir a hipoglicemia. Portanto, pequenas quantidades de alimentos, por via oral, devem ser dadas frequentemente (a cada 1-4 horas); a alimentação enteral deve ser administrada em gotejamento contínuo e a nutrição parenteral em infusão contínua. O consumo de sódio deve ser limitado durante o início da realimentação, mas quantidades adequadas de fósforo, potássio e magnésio devem ser administradas em pacientes com função renal conservada. Durante os primeiros dias da realimentação, é obrigatória a monitorização do peso, do consumo de líquidos, do volume urinário e dos valores da glicose e dos eletrólitos plasmáticos, para permitir um ajuste apropriado da terapia, quando necessário. O apetite, de maneira geral, melhora na segunda fase. O consumo energético e o de proteínas devem ser ligeiramente superiores aos requerimentos estimados para promover a manutenção e os reparos adequados. As proteínas e as calorias devem ser fornecidas, durante a terceira fase, para reposição das reservas e para a síntese de novos tecidos.

O uso de alimentos terapêuticos, ricos em nutrientes prontos para usar é uma abordagem para o tratamento de desnutrição fácil e efetiva em casa, particularmente nas nações em desenvolvimento, onde o acesso a alimentos apropriados é limitado. A fabricação e o processamento de alimentos terapêuticos prontos para usar tornam possível adicionar ingredientes funcionais, em uma tentativa de melhorar a evolução clínica. No entanto, a adição de probióticos e prebióticos à terapia nutricional padrão não tem efeitos terapêuticos adicionais.

Complicações da Realimentação

A realimentação pode ser prejudicial e, até mesmo, causar a morte, dadas as funções orgânicas alteradas e a depleção das reservas de nutrientes causada pelo jejum. As consequências adversas de uma realimentação inicial agressiva são reunidas sob o nome de síndrome da realimentação e geralmente ocorrem nos primeiros cinco dias. (síndrome de realimentação como uma complicação de nutrição parenteral é brevemente discutida no Capítulo 224). Tais complicações incluem sobrecarga de fluidos, desequilíbrio hidroeletrolítico, intolerância à glicose, arritmias cardíacas e diarreia.

Sobrecarga de Fluidos

Pacientes gravemente desnutridos apresentam maior risco de retenção hídrica e consequente insuficiência cardíaca congestiva após terapia nutricional, por causa do comprometimento das funções renal e cardíaca. Além disso, os carboidratos aumentam a concentração da insulina circulante, a qual estimula a reabsorção de sódio

e de água pelos túbulos renais. A presença de insuficiência cardíaca requer a descontinuação da realimentação até que a situação cardíaca se estabilize.

Depleção Mineral

Os carboidratos, na realimentação, estimulam a liberação de insulina e a retenção intracelular do fosfato que é usado para síntese de proteínas e metabolismo da glicose. Por isso, as concentrações plasmáticas de fosfatos podem, por vezes, cair precipitadamente para menos de 1 mg/dL, depois de se reiniciar a terapia nutricional, se não forem administradas quantidades adequadas deste eletrólito. A hipofosfatemia grave – associada a fraqueza muscular, parestesias, convulsões, coma, descompensação cardiopulmonar e morte – tem ocorrido em pacientes gravemente desnutridos depois de terem recebido terapia nutricional enteral ou parenteral.

A massa celular corporal diminuída e o decréscimo da atividade de Na + /K + -ATPase e/ou a fragilidade das membranas celulares que propiciam extravasamentos, no paciente desnutrido, conduzem à depleção dos principais cátions intracelulares, potássio e magnésio. Contudo, o potássio sérico e as concentrações de magnésio podem permanecer normais ou próximos do normal, durante o jejum, pela liberação das reservas dos tecidos e dos ossos. Durante a realimentação, o aumento na síntese de proteínas na massa corporal celular e nas reservas de glicogênio requer consumo generoso de potássio e de magnésio. Além disso, hiperinsulina durante a realimentação aumenta a absorção de potássio e pode causar um declínio rápido na concentração extracelular.

Intolerância à Glicose

Os pacientes desnutridos ficam predispostos à hipoglicemia por causa do decréscimo da produção de glicose pelo fígado. Contudo, o jejum e a desnutrição alteram a capacidade da insulina de suprimir a produção endógena da glicose e estimulam o consumo e a oxidação da mesma. Portanto, a administração enteral ou parenteral de carboidratos pode causar hiperglicemia, glicosúria, desidratação e coma hiperosmolar. Além disso, por causa da importância da tiamina no metabolismo da glicose, a realimentação com carboidratos em pacientes com deficiência de tiamina pode precipitar a encefalopatia de Wernicke (Capítulo 425).

Arritmias Cardíacas

A morte súbita ocasionada por arritmias pode ocorrer durante a primeira semana de realimentação em pacientes gravemente desnutridos e tem sido relatada em associação à hipofosfatemia grave. Um intervalo QT prolongado pode ser uma causa que contribui para tais alterações do ritmo cardíaco.

Disfunção Gastrointestinal

Alterações funcionais nas vias gastrointestinais limitam sua capacidade de digerir e de absorver alimentos. Diarreia ligeira, no início da alimentação oral ou enteral, geralmente regride e não é clinicamente importante se a homeostasia hidroeletrolítica puder ser mantida. Contudo, em alguns pacientes gravemente desnutridos, a

alimentação oral associa-se à diarreia grave e à morte. Portanto, a reposição agressiva de fluidos e de eletrólitos, além da pesquisa para patógenos entéricos, deveria ser considerada em pacientes com diarreia prolongada ou grave.

Leituras sugeridas

Johansson, L., Sidenvall, B., Malmberg, B., et al. Who will become malnourished? A prospective study of factors associated with malnutrition in older persons living at home. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13:855–861. *Esse estudo longitudinal identificou os fatores que aumentaram os riscos de desnutrição em adultos.*

Matilsky, D. K., Maleta, K., Castleman, T., et al. Supplementary feeding with fortified spreads results in higher recovery rates than with a corn/soy blend in moderately wasted children. *J Nutr*. 2009; 139:773–778. *Ensaio clínico aleatório, realizado em crianças do Malavi moderadamente desperdiçados, o que demonstra que os alimentos terapêuticos prontos são superiores do que o milho padrão fortificado e a farinha de soja batida no tratamento da desnutrição.*

Morley, J. E. Nutrition and the brain. *Clin Geriatr Med*. 2010; 26:89–98. *Análise.*

Oshikoya, K. A., Sammons, H. M., Choonara, I. A systematic review of pharmacokinetics studies in children with protein-energy malnutrition. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66:1025–1035. *Análise dos medicamentos comuns.*

Scrimshaw, N. S., Viteri, F. E. INCAP studies of kwashiorkor and marasmus. *Food Nutr Bull*. 2010; 31:34–41. *Análise.*

Panteli, J. V., Crook, M. A. Refeeding syndrome still needs to be recognized and managed appropriately. *Nutrition*. 2009; 25:130–131. *Analisa a fisiopatologia, manifestações clínicas e tratamento da syndrome da realimentação.*

No Brasil

Dados antropométricos de dois estudos transversais em amostra populacional de 94.699 adultos, em 1974, e 5.969, em 1989, permitiram a avaliação da prevalência de desnutrição em população adulta no Brasil. A prevalência de desnutrição caiu bastante nesse intervalo de tempo na população adulta de todos os estratos econômicos. Dados em crianças mostraram, também, uma queda da prevalência de desnutrição na faixa pediátrica, embora ela ainda permaneça mais relevante nas crianças oriundas de famílias de baixa renda.

Ao mesmo tempo, a prevalência de obesidade, tanto em homens quanto em mulheres, aumentou principalmente na população de baixa renda. É importante observar que há uma relação inversa entre renda e índice de massa corpórea no terço de mulheres mais ricas; a prevalência mais elevada de obesidade (15,4%) ocorreu nas mulheres de renda intermediária; já entre o terço de mulheres mais pobres, a prevalência foi de 9,7%.

Estudo mais recente que acompanhou adultos com mais de 20 anos avaliou a presença de índice de massa corpórea ≥ 30 kg/m^2 nas duas maiores regiões do país (Nordeste e Sudeste) em 1975 (N = 95.062), 1989 (N = 15.585) e 1997 (N = 10.680). Os resultados mostraram um aumento da prevalência de obesidade para a população como um todo, exceto para os homens que moravam na área rural, até 1989, como no estudo anterior. Entretanto, a partir de 1989, o aumento da prevalência de obesidade foi maior entre os homens do que entre as mulheres, nas áreas rurais mais do que nas urbanas, e nas famílias pobres com maior frequência do que nas famílias ricas. E, em franco contraste com o estudo anterior, os dados da década de 1990 mostraram uma

diminuição de 28% na prevalência de obesidade nas mulheres mais ricas que moravam na zona urbana. Esses dados mostram que, na década de 1980, os dados brasileiros estavam completamente de acordo ao descrito para outros países na mesma situação que o Brasil. Entretanto, a queda da prevalência de obesidade entre as mulheres de maior renda é um fenômeno novo somente descrito na população da Escandinávia, podendo refletir mudança de hábitos de vida em direção a um estilo de vida mais saudável.

Dados recentes confirmam a tendência de aumento de peso em idosos, adultos e crianças. Estudo que avaliou os fatores associados ao sobrepeso mostrou que idade e estado civil (ser casado) em ambos os gêneros, alta escolaridade no homem e baixa escolaridade nas mulheres se associavam ao sobrepeso. Fatores comportamentais apresentaram comportamento diferenciado de acordo com o gênero como inatividade física no lazer em homens e padrão dietético e de assistir televisão em mulheres, mostrando que a prevenção pode exigir estratégias diferenciadas por gênero.

Bibliografia

Mendes, M. A., Monteiro, C. A., Popkin, B. M. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *Am J Clin Nutr*. 2005 Mar; 81(3):714–721.

Mondini, L., Monteiro, C. A. The stage of nutrition transition in different Brazilian regions. *Arch Latinoam Nutr*. 1997 Jun; 47(2 Suppl 1):17–21.

Monteiro, C. A., D'.A.Benício, M. H., Conde, W. L., Popkin, B. M. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 2000 Apr; 54(4):342–346.

Monteiro, C.A., Mondini, L., de Souza, A.L., Popkin, B.M. *The nutrition transition in Brazil Eur J Clin Nutr*. 1995 Feb; 49(2):105–113.

Andrade, F. B., Caldas Junior Ade, F., Kitoko, P. M., Batista, J. E., Andrade, T. B. Prevalence of overweight and obesity in elderly people from Vitória-ES, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2012; 17(3):749–756.

Sá, N. N., Moura, E. C. Overweight: socio-demographic and behavioral determinants in Brazilian adults, 2008. *Cad Saude Publica*. 2011 Jul; 27(7):1380–1392.

Gabriel, C. G., Corso, A. C., Caldeira, G. V., Gimeno, S. G., Schmitz Bde, A., de Vasconcelos Fde, A. Overweight and obesity related factors in schoolchildren in Santa Catarina State Brazil. *Arch Latinoam Nutr*. 2010 Dec; 60(4):332–339.

Nutrição enteral

Stephen A. Mcclave

O fornecimento de nutrição enteral (EN) para pacientes gravemente enfermos em unidade de terapia intensiva (UTI) exerce um efeito fisiológico benéfico que reduz a inflamação e melhora a evolução do paciente. Como o intestino é o maior órgão imune do corpo, o momento, o volume e o conteúdo de nutrientes que são infundidos para dentro do lúmen do intestino têm um impacto importante sobre o nível de estresse oxidativo, o tônus das respostas imunes sistêmicas e a probabilidade de complicações. Existe uma janela de oportunidade logo após a internação na UTI, durante a qual a colocação do acesso enteral e o início da alimentação irão melhorar o desfecho do paciente, por reduzir as taxas de infecção, em geral, a insuficiência do órgão, o tempo de internação hospitalar e as complicações em alguns processos patológicos, até mesmo mortalidade. A falha ao utilizar o intestino em estado crítico resulta em uma resposta fisiológica diferente, na qual o intestino se torna um órgão pró-inflamatório e o resultado é agravado. Dependendo da população de pacientes, a janela de oportunidade para essa modulação pode ser muito estreita. As queimaduras são consideradas "emergências nutricionais", na qual a janela de oportunidade pode ser tão curta quanto três a seis horas antes de aumento da permeabilidade. Em outros processos patológicos, tais como pancreatite ou nas grandes cirurgias eletivas, a janela pode ser mais longa (48 a 72 horas). Em algum ponto, a capacidade de modular o sistema imune e manter a função da barreira intestinal, começa a diminuir. A prevenção do aumento na permeabilidade do intestino é mais fácil de alcançar do que a contenção do processo quando a função de barreira é comprometida. O principal objetivo da EN precoce na hospitalização dos pacientes criticamente doentes é, então, manter a integridade da mucosa intestinal e modular a imunidade sistêmica. Com o tempo, o fornecimento de nutrientes para prevenir a deterioração do estado nutricional e o desenvolvimento da desnutrição se torna cada vez mais importante. Portanto, a NE é indicada em qualquer paciente criticamente doente que é incapaz de comer, e deve ser iniciada tão logo o paciente recebe a reposição total do volume. Se o paciente não estiver criticamente doente, a NE é indicada se há previsão que o paciente esteja incapaz de comer por mais de sete dias. As únicas contraindicações verdadeiras à alimentação são a isquemia intestinal, a obstrução mecânica do intestino e a peritonite. É importante para o clínico lembrar que, embora o íleo, a pancreatite, náusea, vômito e outros fatores possam tornar difícil a implementação da alimentação enteral, nenhuma é uma contraindicação absoluta para a NE.

Processo fisiológico benéfico da alimentação enteral

A provisão de NE mantém a integridade estrutural e funcional do epitélio intestinal. A NE precoce estimula a contratilidade intestinal e causa a liberação de substâncias tróficas, como os sais biliares, gastrina, bombesina e motilina. A contratilidade garante o controle do número total de bactérias dentro do lúmen do intestino por movimentos peristálticos dos organismos corrente abaixo. A NE estimula a liberação de imunoglobulina A secretora (IgA), que cobre as bactérias luminal e previne sua adesão à parede epitelial (Tabela 223-1). A NE estimula o fluxo sanguíneo para o intestino e sustenta a massa de tecido linfoide associado ao intestino (GALT). A NE estimula a produção de linfócitos auxiliares CD4 anti-inflamatórios TH2, que entram na circulação sistêmica e apoiam a função imunológica. Os imunócitos produtores IgA formam o tecido linfoide associado à mucosa (MALT), o que leva a uma produção maior de IgA secretora. A NE promove o papel das bactérias comensais, que fornecem *proteção direta* pela degradação de toxinas bacterianas e *proteção indireta*, prevenindo a colonização de organismos patogênicos (tais como *Pseudomonas aeruginosa)*. Pela fermentação das fibras prebióticas para ácidos graxos de cadeia curta, bactérias comensais estimulam os receptores de butirato no cólon, o que diminui a posterior inflamação. A NE também simula o processo de tolerância oral, que ainda sustenta as funções anti-inflamatórias dos linfócitos T_H1 e T_H3 e a produção do agente anti-inflamatório transformando o fator de crescimento β (TGF-β). As citosinas T_H2 que são produzidas neste processo suprimem a molécula de adesão E-selectina, que funciona para reter neutrófilos dentro da vasculatura. As citosinas de T_H2 também estimulam a liberação pela mucosa da adressina molécula de adesão celular 1 (MAdCAM) que permite que as células GALT saiam da circulação esplâncnica e voltem à lâmina própria do intestino.

Tabela 223-1

Comparação dos efeitos fisiológicos da alimentação *versus* jejum

	ALIMENTAÇÃO ENTERAL	JEJUM
Contratilidade intestinal	Aumentada	Reduzida
Liberação de IgA de secreção do intestino	Aumentada	Reduzida
Liberação de agentes tróficos (sais biliares, gastrina)	Aumentada	Reduzida
Fluxo sanguíneo intestinal esplâncnico	Aumentado	Reduzido
Microbiota luminal Organismos Populações	Comensal Normal	Patogênico Supercrescimento
Junções de oclusão das células epiteliais e integridade da mucosa intestinal	Intactas	Permeáveis
Massa de GALT	Mantida	Diminuída
Apoio do MALT em locais distantes	Mantido	Diminuída
População de linfócitos auxiliares CD4 surgindo a partir do intestino para a circulação sistêmica	T_H2 (Anti-Inflam)	T_H1 (Pro-Inflam)
Expressão de moléculas de adesão de leucócito:	MadCAM	E-selectina
Linha celular afetada (passam para fora do espaço vascular)	CÉLULAS T	Neutrófilos

GALT = tecido linfoide associado ao intestino; IgA = Imunoglobulina A; MALT = tecido linfoide associado à mucosa; MAdCAM = molécula de adesão da adressina de mucosa.

A adição de certos farmaconutrientes para uma fórmula enteral exerce um efeito sinérgico ao benefício já induzido pela fórmula enteral padronizada isolada. O efeito dos farmaconutrientes adicionais é mais evidente nos pacientes com câncer que se submetem a cirurgias eletivas de grande porte e, em menor extensão, a pacientes que sofrem queimaduras, trauma, sepse ou insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica. A adição de arginina tem um efeito estimulador direto sobre a função imune e, portanto, dá suporte adicional à resposta T_H2, proliferação de linfócitos e imunócitos produtores de IgA secretora criada pelo fornecimento de alimentação enteral. A adição de antioxidantes, particularmente o selênio, serve para diminuir o estresse oxidativo. Fornecer gordura na forma de óleo de peixe, reduz a estimulação do ligador inflamatório da família *toll-Like* receptor-4 (TLR-4) nos macrófagos, neutrófilos e adipócitos, reduzindo a produção e a geração de NFκ-B e do fator de necrose tumoral -β. A provisão de óleo de peixe gera prostaglandinas alternativas (PGE3 PGE1), leucotrienos (LTB5) e tromboxano (TxA3), que diminuem a ação dos mediadores inflamatórios, em comparação aos produtos semelhantes produzidos a partir de ácidos graxos ômega-6 (PGE2, LTB4, TXA2). A glutamina adicionada a uma fórmula enteral serve como um antioxidante e ajuda a manter a integridade da mucosa intestinal. O zinco tem um efeito direto sobre a zona ocludente, com manutenção das junções apertadas (*tight junctions*) entre as células epiteliais do intestino.

Consequências de não fornecer alimentação enteral

Para o paciente criticamente doente, falha em fornecer a alimentação enteral gera uma resposta fisiológica diferente que é pró-inflamatória e está associada à piora na evolução. O aumento na permeabilidade intestinal permite a ativação de macrófagos e neutrófilos e a estimulação das respostas imunes inatas. A ligação das bactérias luminais por adesão ao epitélio intestinal, com perda da função de barreira afeta adversamente a resposta imune adquirida, com estimulação e proliferação de linfócitos T_H1. A contratilidade reduzida do intestino promove o crescimento bacteriano excessivo. Bactérias expressam genes virulentos, que lhes permitem a aderência ao epitélio. A ativação contato-dependente das células epiteliais resulta na liberação de citosinas para os canais linfáticos. Um eixo intestino-pulmão de inflamação é iniciado, no qual as citosinas passam através de canais linfáticos e do ducto torácico para a circulação sistêmica e o sistema capilar dos pulmões, com promoção da síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e pneumonia. A produção de outras citosinas de células T_H1 estimula a molécula de adesão E-selectina, que permite o extravasamento de neutrófilos ativados para fora do espaço vascular e para os alvéolos pulmonares. As mesmas citosinas suprimem a liberação de MAdCAM, que efetivamente prende as células GALT células no espaço vascular, impedindo seu retorno à lâmina própria intestinal. Com o aumento da permeabilidade intestinal e a regulação da resposta imune, o intestino se torna um órgão pró-inflamatório que também contribui para a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

Nutrição enteral

Na maioria dos casos, acesso enteral pode ser obtido rápida e facilmente pela colocação de uma sonda nasogástrica com início da NE imediatamente após a reposição de volume total e a estabilização hemodinâmica. Embora a nutrição gástrica oral possa reduzir a incidência de sinusite em comparação à nutrição por via nasogástrica, pode ser mais difícil de colocar uma sonda em posição adequada a partir da boca do paciente. Surpreendentemente, mais de 95% de pacientes criticamente doentes podem tolerar a nutrição gástrica, apesar do risco para íleo paralítico e aspiração. Em comparação à nutrição nasoenteral, a nutrição gástrica pode-se iniciar quase um dia antes. A nutrição nasoenteral rapidamente “alcança” a média total de calorias, e o tempo para alcançar o objetivo de provisão de calorias é o mesmo entre os dois níveis de nutrição. A nutrição nasoenteral reduz o risco de aspiração, mas não reduz significativamente a incidência de pneumonia. A nutrição nasoenteral é bem mais tolerada porque os volumes residuais são menores em comparação à nutrição gástrica. O acesso percutâneo é necessário apenas naqueles pacientes em que se prevê antecipadamente a necessidade de nutrição por sonda por mais de quatro semanas.

Com o início da nutrição, é importante avançar até a meta prevista o mais rapidamente possível (dentro de 24 a 36 horas). A determinação precisa das necessidades calóricas ajuda a evitar o perigo de superalimentação. O objetivo calórico pode ser determinado

pelo peso, como as equações de 25 kcal/kg/dia, ou pela determinação das necessidades com a calorimetria indireta. As necessidades de proteína são mais bem estimadas baseadas no peso, como as equações de 1,2 a 1,5 g/kg/dia, ou pelo cálculo do balanço nitrogenado com um requerimento de proteína = 1 g de urina de 24 horas (nitrogênio de ureia nitrogenada × 6,25 g de proteína/1 g N).

A seleção da fórmula de cálculo foi simplificada com o advento de fórmulas (produtos) com nutrientes farmacológicos. A decisão, em qualquer paciente criticamente doente, é se eles são candidatos a uma fórmula imunomoduladora. Os pacientes que devem se beneficiar de uma fórmula de nutrientes farmacológicos (em comparação a uma fórmula padrão) são aqueles que necessitam de grandes cirurgias gastrointestinais eletivas (esofagectomia, gastrectomia ou pancreatectomia), pacientes que tiveram um trauma importante (com um escore do índice de traumatismo abdominal >20, especialmente com lesão cranioencefálica), pacientes queimados (área total de superfície corporal >30%), pacientes com câncer de cabeça e pescoço, ou pacientes criticamente doentes sob ventilação mecânica. Se os pacientes não satisfazem a esses critérios, deve-se escolher um padrão de fórmula enteral que forneça de 1,0 a 1,5 kcal/mL. O outro único tipo de quadro clínico em que uma fórmula especializada é necessária é quando o paciente demonstra evidências de má assimilação da doença pancreática (má digestão ou má absorção com comprometimento da absorção do intestino delgado). Nesses pacientes, uma fórmula composta de peptídeos pequenos e triglicerídeos de cadeia média ou uma fórmula que contém fibras deve ser iniciada. Fórmulas especializadas projetadas para insuficiência de órgãos específicos estão raramente indicadas, devido a seu alto custo e ao fato de que seu uso não altera a evolução do paciente.

Uma vez que a nutrição seja iniciada, o médico deve avaliar a tolerância da NE (Tabela 223-2). Os pacientes devem ser avaliados para certificar que tenham completado a reposição adequada da volemia antes do início. Avaliação da motilidade intestinal é importante para a seleção da sonda adequada, o nível de alimentação dentro do trato gastrointestinal, e se há necessidade de descompressão gástrica simultânea enquanto se usa a alimentação nasoenteral. A contratilidade gástrica adequada é indicada por uma sonda nasogástrica com débito de menos de 1.200 mL/dia. A contratilidade do intestino delgado pode ser avaliada por distensão intestinal, sons intestinais no exame físico e presença de nível hidroaéreo em radiografia abdominal. A contratilidade do cólon é avaliada pela passagem de fezes e flatulência. Na ausência de risco para isquemia (como um paciente que esteja hipotenso em uso de agentes pressóricos), íleo não é uma contraindicação para a alimentação. De fato, a alimentação irá estimular agentes de pró-motilidade como bombesina e motilina. Os médicos devem ser encorajados a "alimentar o íleo adinâmico." O aumento rápido na taxa de alimentação é mais bem tolerado que o aumento lento, e os protocolos de alimentação enteral devem ser instalados para prevenir a suspensão inapropriada da alimentação. A cabeça da cama do paciente deve ser elevada de 35 a 45 graus, e a higiene oral com o bochecho com clorexidina duas vezes ao dia deve ser usada para diminuir a contagem bacteriana nas secreções da orofaringe. Os médicos devem ter um baixo limiar para iniciar agentes procinéticos, devem monitorar os testes laboratoriais para evitar o efeito adverso de alterações hidro-

eletrolíticas na motilidade e usar o antagonista dos narcóticos naloxona infundido através da sonda de alimentação para reverter os efeitos de qualquer opioide e promover a contratilidade intestinal.

Tabela 223-2

Protocolo de nutrição enteral por sonda nasoenteral

1. Elevar a cabeceira da cama 30-45 graus em todos os momentos.
2. Esquadrinhar e corrigir as alterações hidroeletrolíticas (especialmente. K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} e fósforo)
3. Iniciar inibidor da bomba de próton por via intravenosa a cada 8 h
4. Colocar restrição nasal; colocar sonda nasogástrica French número 12 no estômago; segurar a sonda com uma restrição; confirmar a posição por radiografia abdominal
5. Começar a nutrição enteral com fórmula que utilize peptídeo/triglicerídeos de cadeia média (TCM); iniciar nutrição enteral com força total em 25 mL/h; aumente para 25 mL/h conforme tolerado, a cada 12 horas para atingir objetivo; Meta de: _______________, infundidos a velocidade máxima de __________ mL/h
6. Bochecho com clorexidina com boa higiene oral como cuidados de enfermagem, duas vezes ao dia
7. Verificar Volume Residual Gástrico (VRG a cada 4 horas; retornar todo volume < 500 mL para o paciente
8. Se o VRG > 400 mL, iniciar as seguintes condutas: continuar a NE em a taxa atual; colocar o paciente em decúbito lateral direito se possível por 30 minutos; começar com a metoclopramida 10 mg IV a cada 6 h; começar a naloxona 8 mg em 10 mL de soro fisiológico a cada 6 horas por tubo se o paciente está recebendo narcóticos opioides; reavaliar VRG em 4 horas
9. Apenas se a segunda GRV 4 horas mais tarde, é >400 mL, segure EN Recheck GRV a cada 2 horas; e reiniciar a nutrição enteral quando o VRG é < 400 mL; na ausência de outros sinais de intolerância, reiniciar na mesma velocidade; na presença de outras evidências de intolerância, considerar a redução da taxa de 25 mL/h quando VRG < 400 mL (ou à linha de base de 25 mL/h)
10. Se tubo no intestino delgado e o VRG > 50 mL, verifique novamente a posição do tubo por radiografia abdominal. Considerar a troca para a aspiração/alimentação da sonda nasojejunal.

Volume residual gástrico (VRG) é um mau indicador de esvaziamento gástrico e risco de aspiração. Elevar o nível de corte do VRG para cessação de alimentos não leva ao aumento de aspiração, e a redução do número não protege o paciente de aspiração ou pneumonia. Os protocolos de nutrição enteral devem estabelecer o valor de corte para o VRG em algum lugar entre 400 e 500 mL, e a alimentação não deve ser suspensa durante os primeiros VRG acima deste ponto definido. Após a primeira elevação do VRG, a cabeceira do leito deve ser elevada, o paciente deve ser colocado se possível em decúbito lateral direito para promover o esvaziamento gástrico, agentes pró-motilidade devem ser considerados, e a nutrição enteral pode ser continuada. Na ausência de outros sinais de intolerância, a alimentação não deve ser suspensa para um único VRG acima deste ponto de corte. Apenas após um segundo VRG acima do nível de corte, quatro horas depois da alimentação, é que ela deve ser interrompida e o paciente avaliado para evidência de intolerância.

Complicações da alimentação enteral

A aspiração é a complicação mais temida que surge a partir de fornecimento de NE, mas a capacidade do médico para monitorar tais eventos é limitada. Estudos utilizando um marcador laboratorial muito sensível e específico para a aspiração traqueal (níveis de pepsina) mostraram que a maioria dos pacientes gravemente enfermos (>75%) mostra sinais de aspiração, ocorrendo a uma frequência de 22 a 36% das avaliações de cabeceira

feitas a cada quatro horas. Esses eventos de aspiração não testemunhada são imensuráveis por parâmetros clínicos, mas um aumento em sua frequência, correlaciona-se ao aumento do risco para pneumonia. Ironicamente, a aspiração de secreções orofaríngeas cheias de bactérias é causa mais provável de pneumonia que a aspiração de conteúdo gástrico completo. A probabilidade de desenvolver pneumonia pode ser reduzida em paciente de alto risco por elevação da cabeceira da cama, troca de infusão em *bolus* por infusão contínua, deslocando os níveis de alimentos no trato gastrointestinal inferior abaixo do ligamento de Treitz, adicionando um agente pró-cinético, iniciando a higiene oral duas vezes ao dia com o bochecho de clorexidina, e com a descompressão gástrica simultânea.

A oclusão da sonda ocorre quando o ácido do estômago entra em contato com a fórmula na sonda e forma um coágulo. O melhor agente de desentupimento é uma preparação de enzimas pancreáticas Viokase combinada com comprimidos de bicarbonato de sódio misturados em água morna. Essa combinação é duas vezes mais tão eficaz que como refrigerantes ou papaína ou o uso de amaciantes de carne. A falha no entupimento do tubo com esses agentes pode necessitar de desentupimento mecânico com algum tipo de citologia de escova, estilete, ou dispositivo comercial tipo saca-rolhas.

Embora a diarreia seja uma queixa frequente na UTI para pacientes com baixo volume de alimentação por sonda, a maioria dos casos representa a incontinência. Embora a diarreia na UTI represente um problema de enfermagem, a alimentação não precisa ser interrompida. A causa mais frequente de diarreia em UTI é a adição de sorbitol na mistura para drogas infundidas através de alimentação por sonda. Colite pseudomembranosa de *Clostridium difficile* (Capítulo 304) ocorre em menos de 20% dos pacientes. Raramente, a diarreia é relacionada à osmolalidade da fórmula. A troca para um pequeno peptídeo com óleo triglicerídeo de cadeia média ou a adição de fibras na fórmula geralmente corrige o problema.

Isquemia intestinal (Capítulo 145) é uma complicação rara e imprevisível da alimentação enteral. Esta complicação é mais frequentemente descrita em pacientes submetidos à colocação cirúrgica de uma sonda de alimentação nasoenteral, entretanto alguns casos ocorrem com sondas de alimentação nasoentérica. No paciente em NE que se torna hipotenso, a alimentação deve ser mantida se a terapia pressórica está sendo iniciada, a dose de vasopressores está aumentada, ou um segundo ou terceiro agente foi adicionado à primeira. A alimentação pode ser reiniciada no paciente hipotenso com agentes pressóricos se ele tem se mantido estável durante 24 a 36 horas ou as doses já tenham sido reduzidas, ou ambos. É importante confirmar a reposição adequada da volemia, fibra deve ser evitada em tais situações e pode ser mais segura a nutrição para o estômago do que no intestino delgado. A alimentação enteral no paciente em uso de agentes pressóricos deve ser mantida a menos que surjam sinais de intolerância, tais como aumentos no débito nasogástrico, súbita distensão abdominal, nova dor abdominal ou a cessação de gazes e fezes, porque esses podem ser os primeiros sinais de isquemia intestinal.

Outra complicação que é observada mesmo hoje em hospitais urbanos, modernos, universitários é a síndrome de realimentação, uma síndrome de morte súbita associada à

realimentação abrupta. Os candidatos potenciais à síndrome de realimentação são os pacientes que estão gravemente desnutridos, aqueles que necessitam de ventilação mecânica e são propensos à hipercapnia, e aqueles com insuficiência cardíaca congestiva. O mecanismo da síndrome de realimentação é relacionado à cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva, a desvios hidroeletrolíticos quando o paciente se torne anabólico, ou à sobrecarga de volume da alimentação por si só. A síndrome de realimentação pode ser prevenida pelo cuidadoso monitoramento do volume de líquido, eletrólitos e as necessidades calóricas, começando com uma baixa taxa de infusão com um substrato de fonte mista e avançando para o objetivo lentamente ao longo de três a quatro dias.

Conclusão

O fornecimento de alimentação enteral precoce é uma das mais importantes estratégias terapêuticas pró-ativas que pode alterar favoravelmente a evolução de pacientes criticamente doentes no seu curso de hospitalização. A janela de oportunidade é bastante estreita para iniciar a alimentação, de maneira a alcançar atenuação de estresse oxidativo e modular a resposta imune sistêmica. O momento, a dose e aspectos da distribuição de NE determinam se o paciente recebe o benefício completo. A resposta fisiológica vista de alimentação enteral não pode ser reproduzida com protocolos de nutrição parenteral ou jejum. A instituição dos protocolos de infusão, da educação clínica (íleo, VRG e sensação de tolerância), e ter as habilidades para colocação de sondas de alimentação jejunal profundas são todos os fatores que promovem a liberação de NE precoce no contexto da UTI.

Leituras sugeridas

Blackburn, G. L., Wollner, S., Bistrian, B. R. Nutrition support in the intensive care unit: an evolving science. *Arch Surg*. 2010; 145:533–538. *Análise.*

Cangelosi, M. J., Auerbach, H. R., Cohen, J. T. A clinical and economic evaluation of enteral nutrition. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27:413–422. *Análise demonstrando a potencial redução de custo na mudança da nutrição parenteral para a enteral em pacientes hospitalizados.*

Montejo, J. C., Minambres, E., Bordeje, L., et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients. The REGANE study. *Intens Care Med*. 2010; 36:1386–1393. *Este estudo multicêntrico espanhol mostra o efeito de elevar o valor do corte de GRV para a recepção da nutrição enteral.*

No Brasil

Poucos estudos avaliaram, no Brasil, o uso de nutrição enteral, sendo aproximadamente 50% deles realizados em crianças. Estudo transversal de 2001 avaliou em quatro mil pacientes maiores de 18 anos internados em hospitais públicos a presença de desnutrição, constatando em 48,1% deles a presença de algum grau de desnutrição e em 12,5%, a presença de desnutrição grave. A presença de desnutrição foi mais frequente em hospitais no Norte e no Nordeste. Essa situação era evidente em

pacientes com mais de 60 anos, na presença de câncer ou de infecção associada, além de longo tempo de internação hospitalar. Dentre os desnutridos, somente 6,1% receberam nutrição enteral. Esse estudo fez parte de um estudo maior, com 9.348 pacientes hospitalizados na América Latina, que revelou desnutrição em 50,2% dos casos, sendo 11,2% em estágio considerado grave, dados muito próximos aos obtidos no Brasil.

Pontes-Arruda *et al.* avaliaram o uso de nutrição enteral rica em ácido icosapentaenoico, ácido gama-linolênico e antioxidantes comparados à dieta isocalórica, com a mesma quantidade de proteínas, em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo com relação à mortalidade em 28 dias. Houve redução da mortalidade no grupo que recebeu a dieta enriquecida de 19,4% com relação ao grupo-controle. Eles também apresentaram um menor número de dias em ventilação mecânica e menor tempo de internação na unidade de terapia intensiva.

Entretanto, a nutrição enteral também apresenta riscos. Em 1999, foi descrito um surto infeccioso por *Salmonella enteriditis* em oito pacientes internados que recebiam nutrição enteral em um hospital em São Paulo, havendo três óbitos. O surto foi atribuído ao uso de produtos comerciais liofilizados, uma vez que outras possíveis fontes de infecção foram descartadas.

Bibliografia

Correia, M. I., Campos, A. C. ELAN Cooperative Study Prevalence of hospital malnutrition in Latins America: the multicenter ELAN Study. *Nutrition*. 2003; 19:823–825.

Matsuoka, D. M., Costa, S. F., Mangini, C., Almeida, G. M., Bento, C. N., Van Der Heijden, I. M., Soares, R. E., Gobara, S., Távora, L. G., Levin, A. S. A nosocomial outbreak of Salmonella enteriditis associated with lyophilized enteral nutrition. *J Hosp Infect*. 2004; 58:122–127.

Pontes-Arruda, A., Aragão, A. M., Albuquerque, J. D. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(2):325–332. [333].

Waitzberg, D. L., Caiaffa, W. T., Correia, M. I. Hospital malniutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001; 17:573–580.

Nutrição parenteral

Alexander Wilmer and Greet Van den Berghe

A desnutrição é um estado patológico que resulta de necessidades metabólicas que não são atingidas. Ela está associada à massa corporal reduzida, ao prejuízo no funcionamento de alguns órgãos, a alterações nos parâmetros bioquímicos sanguíneos e ao aumento na morbidade e na mortalidade. Na admissão ao hospital, entre 30 e 60% dos pacientes apresentam algum grau de desnutrição, que pode ser grave em 10-25%. Muitos pacientes, especialmente os idosos, aqueles com hospitalização prolongada e os portadores de doenças graves, estão sob um risco aumentado de desenvolver desnutrição no hospital. Causas frequentes de desnutrição incluem um catabolismo aumentado ou perdas e diminuição na ingestão calórica ou comprometimento do anabolismo.

Desde a década de 1960, o fornecimento parenteral de suporte nutricional tem sido amplamente aceito como forma de modular a resposta catabólica e para corrigir ou prevenir as deficiências nutricionais associadas à doença. Um estado de desnutrição induzido pelo jejum pode ser geralmente revertido pela nutrição parenteral. No entanto, em doenças associadas ao hipercatabolismo, como nos pacientes graves, o fornecimento de nutrientes de forma parenteral pode ser, no máximo, um suporte. O uso de nutrição parenteral apresenta alto custo e está associado a riscos. Ela tem crescido como um tratamento padrão apesar da falta de evidências objetivas de um efeito benéfico sobre os desfechos.

Indicações e rastreamento nutricional

Todos os pacientes desnutridos ou em risco de desnutrição devem receber cuidados nutricionais especializados, com base na premissa de melhorias nos desfechos clínicos. Um processo de rastreamento nutricional deve, sempre, preceder o fornecimento de nutrição artificial. Essa avaliação deve determinar se a nutrição parenteral é realmente necessária e se o tratamento nutricional influenciará os desfechos. Nas mais recentes diretrizes práticas de 2002, a American Society for Parenteral and Enteral Nutrition sugere que a avaliação nutricional deve incorporar dados como: estatura, peso corporal, alterações no peso, diagnóstico primário e comorbidades para todos os pacientes no ambulatório, internados no hospital, em casa ou em qualquer cenário alternativo. Se o paciente está em risco, uma avaliação mais formal deve ser realizada, incluindo uma combinação de parâmetros clínicos (história e exame físico) e bioquímicos. No entanto, não há um método único com sensibilidade e especificidade suficientes para avaliar o

risco nutricional ou avaliar a desnutrição, e nenhum dos sistemas de rastreamento existentes foi validado com respeito aos desfechos. O Nutricional Risk Screening 2002 é um sistema de pontuação desenvolvido para detectar a presença de desnutrição e o risco de desenvolver desnutrição no hospital (Tabelas 224-1 e 224-2). Esse sistema apresenta boa confiabilidade, alta aplicação prática e validade preditiva relativamente boa para identificar pacientes que se beneficiarão de suporte nutricional (razão de verossimilhança, 1,4 [1,9-1,0]).

Tabela 224-1

Triagem de risco nutricional (nrs 2002): triagem inicial

	SIM	NÃO
1. O IMC é <20,5?		
2. O paciente perdeu peso nos últimos três meses?		
3. O paciente apresentou uma redução na ingestão dietética na última semana?		
4. O paciente está gravemente enfermo (p. ex., na terapia intensiva)?		

Sim: se a resposta for sim para qualquer dúvida, a triagem na Tabela 224-2 é realizada.

Nenhuma: se a resposta é não para todas as perguntas, o paciente é reavaliado em intervalos semanais. Se o paciente for submetido a uma operação de grande porte, um plano de cuidado nutricional preventivo é elaborado para evitar o risco associado.

De Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutritional screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22:415-421.

Tabela 224-2

Triagem de risco nutricional (nrs 2002): triagem final

ESTADO NUTRICIONAL		GRAVIDADE DA DOENÇA (= AUMENTAR EM NECESSIDADES ENERGÉTICAS)	
Escore 0 ausente	Alterar o estado nutricional normal	**Escore 0** ausente	Requerimentos nutricionais
Escore 1 Leve	Perda de peso >5% em três meses ou	**Escore 1** Leve	Fratura do quadril*
	Ingestão Alimentar abaixo de 50 a 75% da necesidade normal na semana anterior		Pacientes crônicos, em particular com complicações agudas: cirrose,* DPOC*
			Hemodiálise crônica, diabetes, oncologia
Escore 2 Moderado	Perda de peso > 5% em 2 meses ou IMC 18,5-20,5 + comprometimento da condição geral *ou* Ingestão de alimentos 25-60% do normal necessário na semana anterior	**Escore 2** Moderado	Cirurgia abdominal principal* AVC * *Pneumonia grave, malignidade hematológica*
Escore 3 Grave	Perda de peso >5% em um mês (>15% em três meses) ou IMC <18,5 + comprometimento da condição geral Ingestão de alimentos 0-25% do normal necessário na semana anterior	**Escore** grave 3	Lesão na cabeça* Transplante de medula óssea* *Paciente com cuidados intensivos (APACHE >10)*
		Soma de ambos	**= Pontuação total**

		os escores	
Idade	Se≥70 anos: adicionar 1 à pontuação total anterior	**= idade ajustada pontuação total**	

Escore ≥ 3: o paciente está nutricionalmente em risco e um plano de cuidado nutricional é iniciado.

Escore < 3: realizar semanalmente o novo rastreamento do paciente. Se o paciente for submetido a uma operação de grande porte, um plano de cuidado nutricional preventivo é elaborado para evitar os riscos associados.

NRS 2002 é baseado na interpretação de ensaios clínicos randomizados disponíveis.

Risco nutricional é definido pela presença de **estado nutricional** e risco de comprometimento do estado presente devido ao **aumento dos requerimentos** causado por estresse do metabolismo relacionado à condição clínica do paciente.

Um **planejamento do cuidado nutricional** é indicado em todos os pacientes que são (1) gravemente desnutridos (escore = 3), ou (2) gravemente doentes (escore = 3), ou (3) moderadamente subnutridos + levemente enfermos (escore 2 + 1), ou (4) levemente subnutridos + moderadamente doente (escore 1 + 2).

Diagnósticos são mostrados nos *protótipos* com base nos seguintes:

Protótipos para a gravidade da doença

Escore = 1: paciente com doença crônica internado por causa de complicações. O paciente encontra-se fraco, mas anda fora da cama regularmente. O requerimento de proteína é aumentado, mas pode ser coberto por uma dieta oral ou suplemento na maioria dos casos.

Escore = 2: paciente confinado ao leito por causa da doença (p. ex., depois de grande cirurgia abdominal). O requerimento de proteína é substancialmente aumentado, mas pode ser coberto, embora a alimentação artificial é necessária em muitos casos.

Escore = 3: paciente em cuidado intensivo com ventilação assistida, por exemplo. O requerimento de proteína é aumentado e não pode ser coberto mesmo por alimentação artificial. A quebra de proteínas e a perda de nitrogênio podem ser significativamente atenuadas.

[*]Indica que um ensaio clínico dá suporte diretamente à categorização dos pacientes com este diagnóstico.

Modificado de Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutritional screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22:415-421.

Não há evidências de que pacientes previamente saudáveis sem fatores de risco de desnutrição irão beneficiar-se da alimentação parenteral ou enteral se a duração esperada do fornecimento insuficiente de nutrientes é menor que sete a 10 dias. Em pacientes nos quais a avaliação nutricional revelou necessidade de suporte nutricional especializado, a nutrição parenteral deve ser iniciada apenas na presença de contraindicações para o uso do trato gastrointestinal, tais como perfuração, fístulas de alto débito, necrose do intestino delgado proximal, diarreia grave ou vômitos, distensão abdominal importante, hemorragia gastrointestinal grave, obstrução intestinal completa ou instabilidade hemodinâmica grave. Uma indicação para o início da nutrição parenteral dentro de 24 a 48 horas é comumente aceita se uma ou mais dessas condições persistirem por mais de três a sete dias.

Entretanto, a nutrição enteral frequentemente resulta em alimentação hipocalórica. Embora as evidências a favor ou contra ela sejam controversas, parece sensato suplementar a nutrição enteral com a parenteral como um meio seguro e efetivo para atingir uma ingestão calórica adequada mais cedo quando a nutrição enteral não for suficiente para fornecer as calorias necessárias. Recomenda-se que, em pacientes criticamente doentes que recebem menos do que sua meta de calorias enterais, a nutrição parenteral suplementar deve ser iniciada depois de dois dias (uma diretriz) ou após sete

dias (outra diretriz).

Contraindicações frequentemente citadas de nutrição parenteral incluem risco importante para a sobrecarga de volume, distúrbios hidroeletrolíticos graves e principais riscos importantes para colocação do cateter.

Nutrição parenteral

Estimativa das Necessidades de Líquidos e Calorias

Antes de iniciar a nutrição parenteral, as necessidades de ingestão de líquidos dos pacientes devem ser avaliadas. Elas irão variar de acordo com a idade do paciente, a doença em si e o impacto da doença sobre o funcionamento de alguns órgãos. As necessidades de líquidos geralmente serão atendidas com 30-40 mL/kg por dia ou por 1-1,5 mL/kcal despendida. Uma fórmula mais precisa para pacientes com peso corporal superior a 20 kg é 1.500 mL + 20 mL/kg para cada kg acima de 20 kg.

A segunda etapa da nutrição parenteral é estimar as necessidades calóricas do paciente, o que ainda permanece como uma tarefa difícil. A ingestão calórica total deve ser determinada com relação ao gasto energético. Entre os fatores que modulam o gasto energético estão incluídos idade, sexo, tamanho corporal, nível de atividade física, febre e gravidade da doença. O gasto energético total é a quantidade de caloria despendida durante 24 horas e pode ser medida diretamente pela perda de calor (calorimetria direta) ou indiretamente pela relação entre consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono (calorimetria indireta). A calorimetria é considerada o "padrão ouro" para a medida do gasto energético. Infelizmente, limitações de tempo e financeiras não permitem a utilização desse método na prática clínica diária. Em pacientes hospitalizados, o gasto energético em repouso é o componente mais variável e é extremamente influenciado pela composição corporal e pelo grau de inflamação. A variabilidade para a mesma doença pode chegar a 100%, dependendo, em grande parte, da gravidade e evolução da doença. Este é um dos principais motivos pelos quais todas as equações frequentemente citadas para predizer o gasto energético não são precisas para pacientes com doença mais aguda e grave e podem estar associadas a um risco substancial de superestimar ou subestimar as necessidades energéticas do paciente.

A equação de Harris-Benedict é a mais popular dessas equações e foi desenvolvida em indivíduos normais para predizer o gasto energético de repouso:

$$\text{Mulheres}: 655 + (9,6 \times \text{peso em kg}) + (1,8 \times \text{altura em cm}) - (4,7 \times \text{idade em anos})$$

$$\text{Homens}: 66,5 + (13,8 \times \text{peso em kg}) + (5,0 \times \text{altura em cm}) - (6,8 \times \text{idade em anos})$$

Fatores de estresse e de atividade são adicionados a esse cálculo. O gasto predito geralmente cai entre 20 e 35 kcal/kg por dia. Um método mais prático, para pacientes não expostos a estresse, é calcular as necessidades calóricas com base no valor médio de 1 kcal/kg por hora para homens, e, para mulheres, subtrair de 5 a 10%. Outro método simples é explicado pelas seguintes fórmulas (calculadas para o peso corporal ideal):

$$\text{Mulher} > 60 \text{ anos} = 20 \text{ kcal / kg / dia}$$

$$\text{Mulher} < 60 \text{ anos} = 25 \text{ kcal / kg / dia}$$

$$\text{Homem} > 60 \text{ anos} = 25 \text{ kcal / kg / dia}$$

$$\text{Homem} < 60 \text{ anos} = 30 \text{ kcal / kg / dia}$$

De 40 a 50% dos norte-americanos estão obesos, e a obesidade torna a predição exata das necessidades calóricas ainda mais difícil. Com base em dados empíricos, uma estratégia é calcular o peso corporal ideal e adicionar um percentual (25-40%) do peso corporal em excesso ao peso ideal. Uma fórmula para calcular o peso ideal é:

$$\text{Mulher} = 45,5 + 0,91 \times (\text{comprimento em cm} - 152,4)$$

$$\text{Homem} = 50 + 0,91 \times (\text{comprimento em cm} - 152,4)$$

Formulações

Nutrição parenteral total é o termo utilizado para descrever uma forma de alimentação na qual a totalidade ou quase totalidade das necessidades calóricas estimadas é alcançada unicamente pela administração intravenosa de nutrientes. A nutrição parenteral suplementar se refere ao paciente que está recebendo parte de sua necessidade nutricional pelo trato gastrointestinal e o restante por infusão parenteral. A nutrição parenteral administrada por uma veia central é referida como nutrição parenteral central (muitas vezes denominada nutrição parenteral total); quando ela é administrada por uma veia periférica, é referida como nutrição parenteral periférica. A principal diferença é que as formulações para nutrição parenteral periférica devem ser isotônicas com o sangue para evitar flebite. As fórmulas parenterais hipertônicas são administradas por uma veia central, na qual o alto fluxo rapidamente dilui o seu conteúdo. A principal limitação da nutrição parenteral periférica é que são necessários grandes volumes para atingir as necessidades nutricionais do paciente.

Os produtos encontrados nas formulações de nutrição parenteral tipicamente incluem macronutrientes (proteínas, carboidratos, emulsões de gordura) e micronutrientes (vitaminas, minerais e elementos- traço) — Tabela 224-3.

Tabela 224-3

Macronutrientes na nutrição parenteral

MACRONUTRIENTE	NECESSIDADE MÍNIMA	MÁXIMO A NÃO SER EXCEDIDO	TOTAL DE CALORIAS
Carboidratos	100-150 g/dia	4-5 g/kg/dia	40-70%
Proteína	0,8 g/kg de peso corporal	2 g/kg/dia	15-20%
Lipídios	2-4% de calorias totais	2,5 g/kg/dia	15-40%

Carboidratos

Os carboidratos são a principal fonte de calorias em quase todas as formulações nutricionais parenterais. No organismo, a glicose é o principal combustível metabólico. Na indústria alimentar, a forma natural da glicose (D-glicose) é frequentemente referida como dextrose. O fornecimento parenteral de glicose tem um efeito poupador de proteínas, pois diminui a necessidade de degradação do músculo esquelético para fornecer aminoácidos precursores da gliconeogênese. A glicose também estimula a liberação de insulina, diminuindo a lipólise. A oxidação de 1 g de glicose libera 4 kcal. Para atender às necessidades nutricionais do cérebro, a quantidade mínima diária de glicose é estimada em 100 a 150 g. As formulações nutricionais parenterais classicamente

contêm concentrações de glicose que variam de 5 a 70%; a seleção depende das necessidades calóricas e do volume total estimado. Em pacientes estressados, a taxa máxima de oxidação de glicose é de 4 a 7 mg/kg/min (para um paciente de 70 kg, 400 a 700 g/dia). Para diminuir o risco de alterações metabólicas, a taxa máxima de infusão de glicose não deve exceder 5 mg/kg/min.

Proteína

Na nutrição parenteral, o nitrogênio é administrado como aminoácido, incluindo todos os aminoácidos essenciais e quase todos os não essenciais. Os aminoácidos são uma fonte de calorias e precursores para a biossíntese de proteínas envolvidas em quase todas as funções corporais. As proteínas podem ser oxidadas e liberam 4 kcal/g. Em condições estáveis, a oxidação das proteínas é igual à sua ingestão, e, sob tais condições, a proteína exógena serve como um fornecimento de energia. No entanto, na Europa, assume-se que, em pacientes criticamente doentes, a função estrutural ou biossintética dos aminoácidos tem uma importância maior que sua função como combustível metabólico. Logo, a proteína parenteral nesse continente não é normalmente incluída no cálculo das necessidades calóricas. A ingestão diária de referência para adultos saudáveis é de 0,8 g por quilograma de peso corporal por dia, indicando uma adequada ingestão calórica total. Em pacientes com doença mais grave, como pacientes criticamente enfermos, 1,2 a 1,5 g/kg pode parecer mais apropriado. Os pacientes queimados ou que apresentem importantes perdas gastrointestinais parecem responder melhor a regimes ricos em proteína (> 1,5 g/kg).

As formulações-padrão de aminoácidos incluem soluções que contêm somente aminoácidos ou combinações de aminoácidos com glicose e também estão disponíveis com ou sem eletrólitos. Soluções-padrão de aminoácidos, também estão disponíveis com ou sem eletrólitos. Entre as soluções de aminoácidos, diferentes formulações têm sido desenvolvidas para estados de doença específicos. Por exemplo, pacientes com encefalopatia hepática podem beneficiar-se de soluções com quantidades aumentadas de aminoácidos de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina) e reduzida quantidade de aminoácidos aromáticos. Os aminoácidos de cadeia ramificada são oxidados no tecido muscular, podendo, portanto, diminuir a carga metabólica no fígado. As soluções-padrão de aminoácidos não contêm glutamina porque a L-glutamina cristalina é pouco solúvel e degrada na estabilização pelo calor. No entanto, a glutamina participa intimamente em muitos processos metabólicos, incluindo a síntese de proteínas e o equilíbrio ácido-base. Sob condições normais, a glutamina não é um aminoácido essencial, mas em pacientes criticamente enfermos, os níveis plasmáticos caem porque a produção endógena não atende à demanda aumentada. Em pacientes criticamente doentes, a suplementação de glutamina na forma de dipeptídeo alanil-glutamina intravenosa melhora a morbidade e reduz a mortalidade. Entretanto, a interpretação das evidências disponíveis divergem, com uma orientação que recomenda o uso de rotina de suplementação de glutamina em todos os pacientes que recebem nutrição parenteral (independentemente do uso concomitante de nutrição enteral) e outra diretriz que recomenda o uso apenas para pacientes que são exclusivamente alimentados com nutrição parenteral.

Não há evidências suficientes sobre a composição ideal de aminoácidos para pacientes com insuficiência renal aguda, que podem necessitar de quantidades tão elevadas quanto 1,5 mg/kg/ dia de proteína quando submetidos a terapias dialíticas. Por outro lado, em pacientes estáveis e com insuficiência renal crônica, é recomendada uma restrição proteica moderada (0,7 a 1,0 g/kg/dia).

Lipídios

Os lipídios são emulsões de gordura utilizadas para fornecer, além de energia, ácidos linoleico e linolênico, que são ácidos graxos essenciais poli-insaturados. O ácido linoleico é a substância básica dos ácidos graxos de cadeia longa ω-6, e o ácido linolênico é o equivalente da família de ácidos graxos ω-3. As emulsões de lipídios são iso-osmolares e contêm um núcleo composto essencialmente de triglicerídeos estabilizado por uma camada de fosfolípídios. Os fosfolipídios servem como um agente emulsificante; o glicerol é utilizado para tornar a emulsão isotônica. As emulsões de gordura estão disponíveis nas concentrações de 10, 20 e 30%. As emulsões de lipídios convencionais utilizam o óleo de soja ou de açafrão ou uma mistura de ambos contendo apenas triglicerídeos de cadeia longa. Já as mais recentes contêm uma mistura de triglicerídeos de cadeias média e longa. Os triglicerídeos de cadeia média são derivados de óleo de coco e contêm principalmente ácidos graxos saturados. Eles apresentam uma série de vantagens, como uma depuração mais rápida da corrente sanguínea, oxidação mais rápida para produção de energia, não acumulam no tecido hepático nem são armazenados no tecido adiposo. No entanto, o metabolismo hepático resulta em cetogênese e pode levar à acidose. O óleo de oliva foi recentemente introduzido nas emulsões de gordura; ele é rico em ácido oleico monoinsaturado e, comparado aos óleos de soja e de açafrão, pode ter influências positivas sobre os mecanismos inflamatórios e imunológicos. Estudos sobre a importância dos ácidos graxos ω-6 e ω-3 na dieta ocidental padrão levaram ao desenvolvimento de emulsões lipídicas baseadas em óleo de peixe. O óleo de peixes de águas profundas é uma importante fonte dos ácidos graxos eicosapentaenoico e docosa-hexanoico, que são ácidos graxos poli-insaturados de cadeia muito longa. A maior incorporação dos ácidos graxos ω-3 derivados de óleo de peixe às membranas plasmáticas, comparada à dos ácidos graxos ω-6 derivados de óleos vegetais e gorduras animais, aumenta a liberação de ácido eicosapentaenoico em vez do ácido araquidônico. Os mediadores lipídicos derivados dessas substâncias diferem acentuadamente. Aqueles derivados do ácido eicosapentaenoico são essencialmente anti-inflamatórios, e aqueles derivados do ácido araquidônico, pró-inflamatórios. A proporção de ácidos graxos ω-3 para ω-6 em emulsões de óleo de soja e em misturas de triglicerídeos de cadeia longa e média é de 7: 1; em emulsões de azeite de oliva, é de 9: 1. Fora dos Estados Unidos, os fabricantes estão comercializando emulsões lipídicas com uma razão ω-6 para ω-3 de ácidos graxos de menos de 4: 1, com a esperança de melhorar a imunomodulação nutricional.

O uso dos lipídios como fonte de energia pode ter importantes benefícios. Isso permite menor prescrição de glicose parenteral, podendo, assim, reduzir o risco ou a gravidade de hiperglicemia, especialmente em pacientes estressados com resistência à insulina. Em

função de um quociente respiratório mais baixo, de 0,7, menos dióxido de carbono é produzido durante a oxidação de 1 g de lipídios comparado a 1 g de glicose, embora a oxidação de glicose provavelmente não seja reduzida. As necessidades de ácidos graxos essenciais são supridas com apenas 10% da nutrição parenteral como gordura. Entretanto, a maioria das formulações nutricionais parenterais agora contém de 15 a 40% como lipídios. Em pacientes com hipertrigliceridemia (superior a 4-5 mmol/L ou 350-400 mg/dL), as emulsões lipídicas não devem ser iniciadas ou devem ser interrompidas temporariamente.

Micronutrientes

As vitaminas constituem micronutrientes orgânicos essenciais que, em sua maioria, são utilizadas como precursoras necessárias de coenzimas. Treze vitaminas diferentes são necessárias na dieta de um ser humano; sendo nove hidrossolúveis e quatro lipossolúveis. Os elementos-traço essenciais incluem ferro, iodo, cobre, manganês, zinco, cobalto, molibdênio, selênio, vanádio e níquel. Esses elementos-traço são necessários como cofatores de enzima ou grupos prostéticos.

As vitaminas e os elementos-traço são, geralmente, admistrados como produtos que contêm uma combinação dos mesmos, embora alguns micronutrientes estejam comercialmente disponíveis, como injeção de um único item. A quantidade ideal de micronutrientes ainda não está claramente definida. É comumente recomendada e aceita que todos os pacientes devem receber suplementação diária de micronutrientes em doses-padrão com nutrição parenteral, rotineiramente. Em pacientes criticamente doentes, pode ser benéfico aumentar a dose das vitaminas C e E e de selênio, por causa de seu papel como neutralizadores de espécies reativas de oxigênio não enzimáticas. A não ser que haja forte sugestão clínica de deficiência, não é recomendada a monitoração rotineira dos níveis séricos de vitaminas e elementos-traço.

Vias de nutrição parenteral

A nutrição parenteral total pode ser administrada de diferentes maneiras: como soluções separadas de carboidratos, aminoácidos e lipídios; como uma solução de aminoácidos primários e glicose (dois em um) com o componente lipídico ligado a ela; ou como uma mistura três em um (infusão “todos em um”). Vários fabricantes agora fazem infusões três em um de volumes variados e quantidades variáveis, mas predefinidas, de lipídio, glicose e proteína. As infusões três em um têm sido amplamente utilizadas em diversas instituições, pois envolvem menores custos farmacêuticos e operacionais, e os potenciais riscos relacionados à esterilização são evitados. Entretanto, comparadas às prescrições individualizadas, as infusões três em um são menos precisas para atender às necessidades nutricionais individuais.

Como taxas de infusão mais rápidas estão associadas à maior incidência de efeitos adversos agudos, as emulsões de lipídios não devem ser administradas a uma velocidade superior a 0,1 g/kg/h com triglicerídeos de cadeia longa, e 1,5 g/kg/h com triglicerídeos de cadeias média e longa durante os primeiros dias.

Acesso Vascular

As soluções para nutrição parenteral periférica são hipertônicas com relação ao sangue, e sua osmolalidade não deve exceder 900 mOsm/L. Quando a osmolalidade da solução exceder 900 mOsm/L, a incidência de flebite, inflamação e dor aumenta claramente. Adição de cinco mil unidades de heparina à solução de nutrição parenteral periférica pode prolongar a duração da linha de acesso periférica.

Na maioria dos casos, a nutrição parenteral é administrada por um acesso venoso central. A seleção do local para inserção do cateter precisa ser individualizada, assim como o tipo de cateter. Se o objetivo da intervenção for fornecer acesso apenas para nutrição parenteral, é recomendável utilizar um cateter de único lúmen. Em geral, o melhor local para inserção é a veia subclávia. A introdução do cateter na veia jugular interna, em comparação à veia subclávia, parece estar associada a um risco ligeiramente maior de infecção e claramente maior de trombose. A introdução do cateter na veia subclávia está associada a um pequeno risco de pneumotórax e a um risco levemente maior de estenose. A veia femoral deve ser utilizada somente quando a introdução nas veias jugular ou subclávia for contraindicada ou não for possível. O acesso pela veia femoral está associado ao maior risco de infecção ou trombose. A maioria dos cateteres é introduzida por punção da pele; os cateteres a serem utilizados por longo prazo são introduzidos cirurgicamente. Os cateteres inseridos perifericamente são introduzidos através de uma veia periférica, geralmente a antecubital, e, então, avançados para uma veia central. Eles podem ser colocados se a duração pretendida da nutrição parenteral for superior a duas semanas e podem ser utilizados por até seis meses em pacientes estáveis. A principal vantagem do uso desses cateteres é evitar os riscos associados à punção de uma veia central, mas eles podem levar à maior ocorrência de flebite.

Antes da introdução de um acesso vascular, os pacientes devem estar bem hidratados e o estado de coagulação deve ser verificado. Técnicas asssépticas rigorosas são necessárias e o posicionamento do cateter deve ser controlado por uma radiografia de tórax antes de iniciar a nutrição parenteral central. O cuidado apropriado com o cateter inclui inspeção regular do local de inserção que deve ser protegido com gaze ou curativo transparente semipermeável.

As complicações infecciosas relacionadas ao acesso venoso central ocorrem em 4 a 20% dos pacientes hospitalizados, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou criticamente doentes. Em pacientes com nutrição parenteral central, a qualquer sinal de febre ou sepse deve-se pensar em septicemia relacionada ao cateter ou infecção do cateter. Com frequência, é detectada trombose avaliada por ultrassonografia, mas sua relevância clínica ainda é desconhecida.

Monitoração e complicações metabólicas da nutrição parenteral

As complicações metabólicas relacionadas à nutrição parenteral são numerosas. As complicações metabólicas agudas incluem deficiências de eletrólitos, particularmente

potássio, magnésio, fósforo e cálcio. Tais deficiências são comuns, porém, podem ser evitadas pela monitoração adequada de seus níveis plasmáticos. O mesmo vale para deficiências de elementos-traço e vitaminas, principalmente a tiamina.

A glicose infundida por nutrição parenteral pode agravar a *hiperglicemia* induzida pela enfermidade. A hiperglicemia é comum durante a doença crítica e está associada a desfechos adversos. Estudos observacionais com curvas J revelaram uma relação entre o nível de glicose no sangue e o risco de mortalidade, com o menor risco grosseiramente para os níveis de glicose “normais para a idade”. O primeiro estudo clínico controlado e randomizado de “terapia insulínica intensiva” (IIT) usando infusão agressiva de nutrição parenteral em cateter venoso central, e infusão contínua de insulina para manutenção de uma meta de níveis estritamente normais de glicemia de jejum, em comparação a tolerar a hiperglicemia como uma resposta adaptativa e, então, iniciar a insulina apenas quando os níveis de glicose sanguínea excederem o limiar renal (12 mmol/L ou 215 mg/dL). [1] Esse estudo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e não cardíacos de alto risco em uma unidade de cirurugia de alto risco (Surgical Intensive Care Unit) mostrou mortalidade reduzida com o uso de terapia intensiva com insulina (TII). Inúmeros outros estudos demonstraram ausência do efeito da TII sobre a mortalidade na UTI em diferentes ambientes e em outros pacientes hospitalizados; e uma metanálise de 21 ensaios não encontrou benefício associado à TII no hospital ou UTI em relação à mortalidade a curto prazo. [2] Em estudo multicêntrico relatado recentemente, o NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation — Survival Using Glucose Algorithm Regulation), mostrou-se um aumento real na mortalidade com a meta dos níveis de glicose de 80 a 108 mg/dL, em comparação a uma meta alvo de menos de 180 mg/dL. [3] Recentes diretrizes clínicas práticas do American College of Physicians (ACP) sobre o uso de terapia insulínica intensiva para tratamento de controle glicêmico em pacientes hospitalizados recomenda não utilizar a TII estritamente para o controle da glicemia tanto em pacientes na UTI (cirúrgica ou médica) quanto em pacientes fora da unidade de cuidados intensivos e com ou sem diabetes melito.

A *hipertrigliceridemia* é outra complicação da nutrição parenteral, que pode aumentar o risco de esteatose hepática. A infusão de lipídios por um período de quatro a oito horas pode resultar em hipertensão pulmonar (Capítulo 68). Os níveis séricos de triglicerídeos devem ser determinados antes do início da nutrição parenteral e uma vez por semana a partir de então. Quando a nutrição parenteral é introduzida, os pacientes com insuficiência renal são mais suscetíveis à uremia, e aqueles com depleção de volume, à acidose metabólica. A prevenção da hiperglicemia com insulina em pacientes de UTI tem demonstrado seu efeito para reduzir o risco e a gravidade de hipertrigliceridemia.

A *esteatose hepática* é geralmente causada por alimentação em excesso e pode levar a um aumento nos níveis de aminotransferases e a alterações do parênquima observadas por ultrassonografia. A *doença hepática colestática* pode ser grave e deve ser suspeitada em caso de γ-glutamiltransferase e fosfatase alcalina elevadas, frequentemente em combinação com hiperbilirrubinemia. A etiologia permanece incerta, e a reinstituição de alimentação enteral e a titulação da insulina para a prevenção da hiperglicemia mostraram reduzir sua ocorrência. Outras complicações do trato hepatobiliar associadas

à nutrição parenteral estão relacionadas à estase da vesícula biliar, que aumenta o risco de lama biliar, cálculos biliares e colecistite acalculosa.

Por fim, a *síndrome de realimentação* é uma complicação potencialmente fatal da nutrição parenteral. Essa síndrome compreende uma série de distúrbios metabólicos e fisiológicos resultantes da reintrodução da nutrição, possivelmente em função de um início muito rápido de suporte nutricional pleno. O maior risco de desenvolver essa síndrome é observado em pacientes que tenham perdido uma grande quantidade de peso ou que estejam cronicamente desnutridos. Normalmente, manifesta-se dentro das primeiras duas semanas após o início da nutrição parenteral, e os sintomas iniciais incluem mal-estar, edema, fraqueza e arritmias cardíacas. As complicações metabólicas clássicas compreendem hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia, deficiências de tiamina e hipervolemia. A síndrome de realimentação é discutida no Capítulo 222.

Grau A

1. Van Den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359–1367.
2. Kanasagara, D., Fu, R., Freeman, M., et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systemic review. *Am Intern Med*. 2011; 154:268–282.
3. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer, S., Chittock, D. R., Su, S. Y., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360:1283–1297.

Leituras sugeridas

Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Drover, J. W., for the Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee, et al, Canadian clinical practise guidelines for nutritional support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 2003; 27:355–373 (update January 2009, available at http://www.criticalcarenutrition.com) *Resume as mais recentes diretrizes canadenses sobre nutrição parenteral em pacientes internados em UTI.*

Kumar, P. R., Crotty, P., Raman, M. Hyperglycemia in hospitalized patients receiving parenteral nutrition is associated with increased morbidity and mortality: a review. *Gastroenterol Res Pract*. 2011. [2011.pii: 760720]. *Os dados mostram uma associação consistente entre hiperglicemia e mortalidade em pacientes que recebem nutrição parenteral*

Matheson, P. J. Parenteral nutrition: future directions. *Arch Surg*. 2010; 145:538–539. *Análise.*

McClave, S. A., Martindale, R. G., Vanek, V. W., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support in the critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN*. 2009; 33:277–316. *Resume as mais recentes diretrizes americanas na nutrição parenteral em pacientes na UTI.*

Mueller, C., Compher, C., Ellen, D. M., American Society for Parenteral Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition screening, assessment, and intervertion in adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35:16–24. *Diretrizes de consenso.*

Qaseem, A., Humphrey, L. L., Chou, R., et al. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011; 154:260–267. *As diretrizes dos ACP baseadas na evidência da ligação entre a terapia intensive de insulin e os resultados em pacientes hospitalizados.*

Singer, P., Berger, M. M., Van den Berghe, G., et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009; 28:387–400. *Resume as mais recentes diretrizes europeias na nutrição parenteral em pacientes na UTI.*

Smith, P. J., Marks, D. J., Forbes, A. Parenteral nutrition. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010; 71:185–189. *Análise.*

Thibault, R., Pichard, C. Parenteral nutrition in critical illness: can it safely improve outcomes? *Crit Care Clin*. 2010; 26:467–480. *Análise que sugere que a nutrição parenteral suplementar apenas quando a nutrição enteral é insuficiente para satisfazer as necessidades energéticas.*

No Brasil

Aproximadamente metade dos estudos sobre uso de nutrição parenteral no Brasil foi realizado em crianças. Entre os estudos realizados em adultos, um deles avaliou o estado nutricional de quatro mil pacientes hospitalizados no Brasil e constatou frequência de uso de nutrição parenteral em 1,2% dos pacientes. No ELAN Cooperative Study, que avaliou o estado nutricional de 9.348 pacientes hospitalizados (incluindo os do estudo anterior), encontraram- se 2,5% de uso de alimentação parenteral.

Um estudo avaliou, em hospitais da região metropolitana de São Paulo, o efeito da presença de uma equipe de suporte nutricional. Dos 119 hospitais avaliados, 52 apresentavam equipe de suporte nutricional (35 na cidade de São Paulo e 13 na região metropolitana). A maior parte das equipes estava concentrada em hospitais de médio a grande porte.

Um dos maiores problemas da alimentação parenteral é o risco aumentado de infecções, principalmente em prematuros, mas também em adultos e idosos hospitalizados, com relato de vários surtos com elevada mortalidade.

Bibliografia

Bottoni A, Bottoni A, Cassulino AP, Biet F, Sigulem DM, Oliveira GP, Marco D, Poliselli C, Rodrigues RC, Juzwiak CR, da Silva ML, de Castro I, Waitzberg DL: Impact of nutrition support teams in hospitals' nutritional support in the largest South American city and its metropolis.

Correia, M. I., Campos, A. C. ELAN Cooperative Study. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN Study. *Nutrition*. 2003; 19:823–825.

Waitzberg, D. L., Caiaffa, W. T., Correia, M. I. Hospital malniutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001; 17:573–580.

Vitaminas, elementos-traço, minerais e outros micronutrientes

Joel B. Mason

Micronutrientes na ciência da nutrição

Necessidades Dietéticas

Os micronutrientes constituem um conjunto diverso de componentes dietéticos necessários para a manutenção da saúde. A função fisiológica dos micronutrientes é tão variada quanto sua estrutura; alguns micronutrientes são utilizados em enzimas como coenzimas ou grupos prostéticos, outros como substratos bioquímicos ou hormônios, e, em algumas situações, suas funções não estão bem definidas. Sob circunstâncias normais, a ingestão dietética diária média para cada micronutriente necessária para manter as funções fisiológicas normais é medida em miligramas ou quantidades menores ainda. Dessa forma, os micronutrientes se distinguem dos macronutrientes, que compreendem carboidratos, gorduras e proteínas, assim como dos macrominerais cálcio, magnésio e fósforo.

Ingestão Ótima

Para manutenção da homeostase, a maioria dos nutrientes dietéticos deve ser ingerida em quantidades não muito pequenas nem muito grandes. Distúrbios podem surgir, portanto, quando a ingestão regular está fora desta janela fisiológica. O tamanho da janela fisiológica varia para cada micronutriente e deve ser sempre lembrada, particularmente nesta era quando a administração de grandes quantidades de certos micronutrientes tem sido cada vez mais explorada com possíveis implicações terapêuticas. As necessidades dietéticas de um dado micronutriente são determinadas por diversos fatores, apenas um dos quais é a quantidade necessária para sustentar as suas funções fisiológicas (Tabela 225-1). O U.S. Institute of Medicine Food and Nutrition Board regularmente atualiza as diretrizes dietéticas que definem a quantidade de cada micronutriente que é “adequada para atingir as necessidades conhecidas de nutrientes de praticamente todas as pessoas saudáveis”. Essas *necessidades dietéticas recomendadas* (RDAs) foram recentemente revisadas em 1998 e 2001, e os valores para os adultos apareceram nas Tabelas 225-2 e 225-3. Também, estabeleceu-se pela primeira vez para cada micronutirente os *limites superiores toleráveis* (LST), que são os “níveis diários

máximos de ingestão oral possível que não representem riscos à saúde (Tabelas 225-2, 237-3). A *ingestão adequada*, definida como a quantidade necessária para prevenir um estado de deficiência, não é necessariamente sinônimo de *ingestão ótima*.

Tabela 225-1

Fatores que determinam as necessidades dietéticas de um micronutriente

FATORES FISIOLÓGICOS

Biodisponibilidade: a proporção de um micronutriente que é ingerido e é capaz de ser assimilado e utilizado para fins fisiológicos

Quantidade necessária para cumprir as funções fisiológicas

Medida em que o corpo pode reutilizar o micronutriente

Distribuição de nutrientes no organismo: compartimentos de armazenamento

Sexo

Estágio do ciclo de vida: desenvolvimento intrauterino, infância, vida adulta, idade mais avançada, gravidez, lactação

FATORES FISIOPATOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

Erros congênitos do metabolismo: diversos afetam assimilação, utilização ou excreção de micronutrientes

Doenças adquiridas que alteram as quantidades necessárias para manter a homeostase (p. ex., má absorção, má digestão, situações em que há aumento do uso)

Hábitos de vida: fumo, consumo de álcool

Drogas: podem alterar a biodisponibilidade e/ou a utilização

Tabela 225-2

Vitaminas e suas funções

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA*]	TOXICIDADE [LST†]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
AS VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS				
Vitamina A	Uma família dos compostos retinoides, cada membro tendo atividade biológica qualitativamente similar ao retinol. Os carotenoides são estruturalmente relacionados aos retinoides. Alguns carotenoides, principalmente β-	Hiperqueratose folicular e cegueira noturna são indicadores precoces. Xerose conjuntival, degeneração da córnea (ceratomalácia), e a desdiferenciação do epitélio que prolifera rapidamente são indicadores tardios de	Em adultos, >150.000 μg pode causar toxicidade *aguda*: hipertensão intracraniana fatal, esfoliação da pele e necrose hepatocelular. A toxicidade *crônica* pode ocorrer com	A concentração de retinol no plasma e concentração de vitamina A no leite e lágrimas, são medidas razoavelmente precisas dos níveis adequados. Toxicidade é mais

	caroteno, são metabolizados em compostos com atividade de vitamina A e são, portanto, considerados como compostos pró-vitamina A. A vitamina A é um componente integrante da rodopsina e da iodopsina, proteínas sensíveis à luz nos cones e bastonetes da retina. *Funções adicionais:* indução e manutenção da diferenciação celular em certos tecidos; sinal para morfogênese apropriada no embrião em desenvolvimento; manutenção de imunidade mediada por células. Um micrograma de retinol = 3,33 UI de vitamina A.	deficiência. *Manchas de Bitot* (áreas focais da conjuntiva ou córnea com aparência espumosa) são uma indicação de xerose. Cegueira, devido à destruição da córnea e disfunção da retina, acontece se a deficiência não for corrigida. O aumento da suscetibilidade à infecção é também uma consequência. [M: 700 μg; H: 900 μg]	ingestão diária habitual de >10.000 μg: alopecia, ataxia, dores musculares e nos ossos, dermatite, queilite, conjuntivite, pseudotumor cerebral, necrose hepatocelular, hiperlipidemia e hiperostose são comuns. Grandes doses únicas de vitamina A (30.000 μg), ou ingestão habitual de >4.500 μg/ dia no início da gravidez pode ser teratogênico. A ingestão excessiva de carotenoides provoca uma condição benigna caracterizada por coloração amarelada da pele. Habitualmente doses grandes de cantaxantina, um carotenoide, têm a capacidade adicional de induzir uma retinopatia. [3.000 μg]	bem avaliada por níveis elevados de ésteres de retinil no plasma. Uma medida quantitativa de adaptação ao escuro para a visão noturna ou um eletrorretinograma são testes funcionais úteis.
Vitamina D	Um grupo de compostos do esterol cuja estrutura de origem é o colecalciferol (vitamina D_3). Colecalciferol é formado na pele a partir de 7-dehidrocolesterol (pró-vitamina D_3) por exposição à radiação UVB. Um esterol vegetal, ergocalciferol (pró-vitamina D_2) pode ser similarmente convertido em vitamina D_2 e tem atividade semelhante à vitamina D. A vitamina sofre hidroxilações sequenciais no fígado e no rim nas posições 25 e 1,	A deficiência resulta em modelação óssea desordenada chamada *raquitismo* na infância e *osteomalácia* em adultos. Expansão das placas de crescimento epifisárias e substituição de osso normal com matriz óssea não mineralizada são as principais características de raquitismo, sendo que a última característica também define a osteomalácia. Deformidade óssea e fraturas patológicas	As quantidades em excesso resultam em concentrações anormalmente altas de cálcio e fosfato no soro: calcificações metastáticas, dano renal e alteração da mentação. [50 μg]	A concentração sérica do principal metabolito circulante, 25-hidroxivitamina D, é um excelente indicador dos níveis sistêmicos, exceto em insuficiência renal crônica, em que a L-hidroxilação resulta em dissociação das concentrações de mono e diidroxivitamina. Medição da concentração sérica de 1,25-dihidroxivitamina

	respectivamente, produzindo a forma mais bioativa da vitamina, 1,25-dihidroxivitamina D. Ela mantém as concentrações intracelulares e extracelulares de cálcio e fosfato, aumentando a absorção intestinal dos dois íons e, em conjunto com o PTH, promove a sua mobilização a partir de do osso mineral. Retarda a proliferação e promove a diferenciação em epitélios determinados. Um micrograma é = 40 UI.	ocorrem. Diminuição das concentrações séricas de cálcio e fosfato pode ocorrer. [15 μg, idades 19-70 anos; 20 μg, idade >70 anos]		D é então necessária.
Vitamina E	Um grupo de pelo menos oito compostos que ocorrem naturalmente, alguns dos quais são os tocoferois e os tocotrienois. Atualmente, a única forma dietética que se pensa ser biologicamente ativa em seres humanos é α-tocoferol. Atua como um antioxidante e eliminador de radicais livres em ambientes lipofílicos, principalmente nas membranas celulares. Atua em conjunto com outros antioxidantes como selênio.	Deficiência devido à inadequação alimentar é rara. Normalmente vista em (1) prematuros, (2) indivíduos com má absorção de gordura e (3) indivíduos com abetalipoproteinemia. Fragilidade de células vermelhas do sangue ocorre e pode produzir uma anemia hemolítica. Degeneração neuronal produz neuropatias periféricas, oftalmoplegia e destruição dos feixes posteriores da medula espinal. Doença neurológica é frequentemente irreversível se a deficiência não for corrigida a tempo. Pode contribuir para anemia hemolítica e fibroplasia retrolenticular vistas em crianças prematuras. Há relatos de supressão da imunidade mediada por células. [15 mg]	Níveis reduzidos de fatores pró-coagulantes dependentes de vitamina K e potenciação dos anticoagulantes orais têm sido relatados, assim como uma disfunção dos leucócitos. Doses de 800 mg/dia têm sido relatados para aumentar ligeiramente a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico.[1.000 mg]	A concentração plasmática ou concentração sérica de α-tocoferol é mais comumente utilizada. Obtém-se precisão adicional expressando este valor por mg de lipídio total do plasma. O teste de hemólise das hemácias não é inteiramente específico, mas é uma medida funcional útil do potencial antioxidante de membranas celulares.
Vitamina K	Uma família de compostos de naftoquinona com atividade biológica	Síndrome da deficiência rara, exceto em (1) recém-nascidos	Infusão intravenosa rápida de vitamina	O tempo de protrombina é tipicamente usado

	semelhante. Filoquinona (vitamina K_1) é derivada a partir de plantas; uma variedade de menaquinonas (vitamina K_2) é derivada a partir de fontes bacterianas. Serve como um cofator essencial na γ-carboxilação pós-translacional dos resíduos de ácido glutâmico em muitas proteínas. Essas proteínas incluem vários pró-coagulantes e anticoagulantes circulantes, bem como proteínas em uma variedade de tecidos.	amamentados, em que pode causar "doença hemorrágica do recém-nascido", (2) adultos com má absorção de gordura ou que estão tomando medicamentos que interferem no metabolismo da vitamina K (p. ex., cumarina, fenitoína, antibióticos de amplo espectro), e (3) indivíduos que tomam grandes doses de vitamina E e drogas anticoagulantes. Hemorragia excessiva é a manifestação de costume. [M: 90 μg; H: 120 μg]	K_1 tem sido associada a dispneia, rubor e colapso cardiovascular, o que é provavelmente relacionado aos agentes de dispersão na solução. A suplementação pode interferir na anticoagulação à base de cumarina. Mulheres grávidas que tomam grandes quantidades de pró-vitamina menadiona podem dar à luz crianças com anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e kernicterus. [Sem LST estabelecido]	como uma medida do estado funcional de vitamina K, não é sensível nem específico para a deficiência de vitamina K. Determinação da protrombina não carboxilada no plasma é mais precisa, mas não está amplamente disponível.
AS VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS				
Tiamina (Vitamina B_1)	Um composto solúvel em água que contém anéis de pirimidina e de tiazol substituídos e uma cadeia lateral de hidroxietil. A forma de coenzima é tiamina pirofosfato (TPP). Serve como uma coenzima na descarboxilação de muitos α-cetoácidos e reações de transcetolação. Disponibilidade de tiamina inadequada leva a prejuízo dessas reações, resultando na síntese alterada de trifosfato de adenosina e alteração do metabolismo dos hidratos de carbono, respectivamente. Pode ter um papel adicional na condução neuronal independente das ações anteriormente mencionadas.	Síndrome da deficiência clássica ("beribéri") descrito em populações asiáticas que consomem dieta do arroz polido. Alcoolismo e diálise renal crônica também são precipitantes comuns. Ingestão elevada de carboidratos aumenta necessidade de B_1. *Deficiência moderada*: irritabilidade, fadiga e dores de cabeça. *Deficiência mais grave*: combinações de neuropatia periférica, disfunção cardiovascular, e disfunção cerebral. Envolvimento cardiovascular ("beribéri úmido"): insuficiência cardíaca congestiva com resistência vascular periférica baixa. Doença cerebral:	Ingestão excessiva é largamente excretada na urina, embora as doses parenterais de >400 mg/dia podem causar letargia, ataxia e tônus reduzido do trato gastrointestinal. [LST não estabelecido]	A medida mais eficaz dos níveis da vitamina B_1 é o coeficiente de atividade da transcetolase de eritrócitos, que mede a atividade enzimática antes e após a adição de TPP exógena: As concentrações de tiamina no sangue ou na urina são também utilizadas.

		nistagmo, oftalmoplegia e ataxia (encefalopatia de Wernicke); alucinações, memória de curto prazo prejudicada e confabulação ("psicose de Korsakoff"). Síndrome da deficiência responde dentro de 24 horas de tiamina parenteral, mas é parcialmente ou totalmente irreversível após certo estágio. [M: 1,1 mg; H: 1,2 mg]		
Riboflavina (vitamina B_2)	Consiste em um anel isoaloxazine substituído com uma cadeia lateral de ribitol. Serve como uma coenzima para uma gama de reações bioquímicas. As formas primárias coezimáticas são flavina mononucleotídeo (FMN) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Holoenzimas da riboflavina participam de reações de oxidação-redução em uma infinidade de vias metabólicas.	Deficiência é geralmente vista em conjunto com deficiências de outras vitaminas B. Deficiência isolada de riboflavina produz hiperemia e edema da mucosa nasofaríngea, queilite, estomatite angular, dermatite, glossite seborreica, e uma anemia normocrômica, normocítica. [M: 1,1; H: 1,3]	Toxicidade não relatada em seres humanos. [LST não estabelecida]	O método mais comum de avaliação é a determinação do coeficiente de atividade da glutationa redutase nas hemácias (o teste é inválido para indivíduos com deficiência de glicose-6 -fosfato desidrogenase [G6PD]). As concentrações de sangue e urina são métodos menos desejáveis.
Niacina (vitamina B_3)	Refere-se ao ácido nicotínico e à amida correspondente, nicotinamida. As formas ativas coezimáticas são compostos de nicotinamida-adenina-dinucleótido, formando NAD ou NADP. Mais de 200 apoenzimas usam esses compostos como aceitadores de elétrons ou doadores de hidrogênio, quer como uma coenzima ou como um cossubstrato. O triptofano aminoácido essencial é um precursor de niacina; 60 mg de triptofano dietético produz aproximadamente 1 mg de niacina. Necessidades dietéticas, portanto, dependem, em	*Pelagra* é a síndrome de deficiência clássica e é vista frequentemente em populações em que o milho é a principal fonte de energia. Ainda endêmica em partes da China, África e Índia. Demência, diarreia (ou os sintomas associados de ansiedade ou insônia), e uma dermatite pigmentada que se desenvolve em áreas expostas ao sol são características típicas. Glossite, estomatite, vertigem, vaginite, e disestesia ardentes são os primeiros sinais. Ocorre	Toxicidade para o homem conhecida em grande parte através de estudos examinando os efeitos hipolipemiantes. Inclui fenômeno vasomotor (rubor), hiperglicemia, dano do parênquima hepático e hiperuricemia. [35 mg]	A avaliação dos níveis é problemática: os níveis sanguíneos de vitamina não confiáveis. Medição da excreção urinária dos metabólitos de niacina, *N*-metilnicotinamida e 2-piridona, é o meio mais eficaz de avaliação no momento.

	parte, do consumo de triptofano. A necessidade é muitas vezes determinada na base da ingestão calórica (*i. e.*, equivalentes de niacina/1.000 kcal). Grandes doses de ácido nicotínico (1,5-3 g/dia) efetivamente diminuem o colesterol de lipoproteína de baixa densidade e elevam o colesterol de alta densidade (LDL).	ocasionalmente na síndrome carcinoide, pois o triptofano é desviado para outras vias de síntese. [M: 14 mg; H: 16 mg]		
Vitamina B_6	Refere-se a vários derivados de piridina, incluindo piridoxina (PN), piridoxal (PL), e piridoxamina (PM), que são convertidas no corpo entre si. As formas coezimáticas são piridoxal-5-fosfato (PLP) e piridoxamina-5-fosfato (PMP). Como uma coenzima, a B_6 está envolvida em muitas reações de transaminação (e, assim, na gluconeogênese), na síntese de niacina a partir de triptofano, na síntese de diversos neurotransmissores, e na síntese de ácido δ-aminolevulínico (e, portanto, na síntese do heme). Também possui funções não relacionadas à atividade coenzimática: PL e PLP se ligam à hemoglobina e alteram a afinidade ao O_2; PLP também se liga a receptores de esteroides, afinidade para o receptor inibindo o DNA e, assim, modulando a atividade esteroide.	Deficiência geralmente vista em conjunto com outras deficiências de vitamina solúvel em água. Queilose angular, estomatite, glossite, irritabilidade, depressão e confusão ocorrem no esgotamento moderado a severo; anemia normocrômica, normocítica foi relatada na deficiência grave. Electroencefalogramas alterados e, em recém-nascidos, convulsões também foram observados. Algumas anemias sideroblásticas respondem à administração de B_6. Isoniazida, cicloserina, penicilamina, etanol e teofilina podem inibir o metabolismo de B_6. [Idades 19-50 anos: 1,3 mg; >50 anos: 1,5 mg para mulheres, 1,7 mg para homens]	Uso a longo prazo com doses superiores a 200 mg/dia (em adultos) pode causar neuropatias periféricas e fotossensibilidade. [100 mg]	Muitos métodos laboratoriais úteis existem para avaliação dos níveis séricos. O plasma ou níveis de PLP eritrocitários são os mais comuns. Excreção urinária de ácido xanturênico após carga de triptofano oral ou a atividade de RBC alanina ou transaminases (ALT e AST, respectivamente) são todas as medidas funcionais de atividade da enzima B_6-dependente.
Folato	Um grupo de compostos relacionados à pterina. Mais de 35 formas da vitamina são encontradas naturalmente. A forma totalmente oxidada, ácido fólico, não é encontrada na natureza, mas é a forma	Mulheres em idade fértil são mais suscetíveis de apresentarem deficiência. *Síndrome de deficiência clássica:* anemia megaloblástica, diarreia. As células	Doses >1.000 μg/dia podem parcialmente corrigir a anemia de deficiência de B_{12} e pode, portanto, mascarar (e talvez exacerbar) a neuropatia	A dosagem do folato sérico dá uma medida imediata do balanço do ácido fólico, enquanto a contagem de hemácias é um reflexo melhor dos

	farmacológica da vitamina. Todas as funções de folato dizem respeito à sua capacidade de transferir um grupo carbono. É essencial na síntese de novo de nucleotídeos e no metabolismo de vários aminoácidos, e é um componente integral para a regeneração do doador de metil "universal", *S*-adenosilmetionina. A inibição do metabolismo bacteriano e do câncer é a base para os antibióticos do grupo das sulfonamidas e agentes quimioterapêuticos, tais como metotrexato e 5-fluorouracil, respectivamente.	hematopoéticas na medula óssea aumentam de tamanho e têm núcleos imaturos, refletindo a síntese ineficaz de DNA. O esfregaço de sangue periférico demonstra macro-ovalócitos e leucócitos polimorfonucleares com uma média de mais de 3,5 lobos nucleares. Alterações megaloblásticas também ocorrem em outros epitélios que proliferam rapidamente (p. ex., mucosa oral, trato gastrointestinal), produzindo glossite e diarreia, respectivamente. Sulfasalazina e difenitoína inibem a absorção e predispõem à deficiência. [400 μg dos equivalentes dietéticos de folato (DFE); 1 DFE = 1 μg folato alimentício = 0,6 μg ácido fólico]	associada. Grandes doses também relataram o limiar inferior de apreensão em indivíduos propensos a crises. A administração parenteral é raramente associada a fenômenos alérgicos, o que é provavelmente devido à exposição a agentes de dispersão. [1.000 μg]	níveis teciduais. Homocisteína sérica aumenta no início de deficiência, mas é inespecífica porque a deficiência de B_{12} ou B_6, insuficiência renal e idade avançada também podem causar elevações.
Vitamina C (ácido ascórbico e dehidroascórbico)	O ácido ascórbico prontamente se oxida em ácido dehidroascórbico em solução aquosa. O último pode ser reduzido *in vivo*, de modo que possui atividade de vitamina C. Total de vitamina C é, por conseguinte, a soma do teor de ácido ascórbico e dehidroascórbico. Serve principalmente como um antioxidante biológico em ambientes aquosos. Biossíntese de colágeno, carnitina, ácidos biliares, e norepinefrina, bem como no bom funcionamento do sistema misto da oxigenase no fígado dependem de suas propriedades. A vitamina	A deficiência ostensiva é incomum nos países desenvolvidos. A síndrome de deficiência clássica é o *escorbuto*: fadiga, depressão e alterações generalizadas nos tecidos conectivos, como gengivas inflamadas, petéquias, hemorragias perifoliculares, cicatrização prejudicada, cabelos enrolados, hiperqueratose, hemorragias em cavidades do corpo. Em crianças, podem ocorrer defeitos na ossificação e no crescimento ósseo. O	≥500 mg/dia (em adultos) pode causar náusea e diarreia; >1 g/dia aumenta modestamente o risco de pedras renais por oxalato. A suplementação pode interferir nos testes laboratoriais, com base no potencial redox (p. ex., o teste de sangue oculto nas fezes, colesterol e glicose). A retirada da vitamina C na ingestão crônica de altas doses de suplementos deve ser feita gradualmente, porque pode ocorrer,	A concentração plasmática de ácido ascórbico reflete ingestão recente, enquanto os níveis de leucócitos refletem mais tecidual tecidos. Níveis plasmáticos das mulheres são aproximadamente 20% superiores aos dos homens, para qualquer ingestão dietética.

	C nos gêneros alimentícios aumenta a absorção intestinal de ferro não heme.	tabagismo reduz os níveis de vitamina C no plasma e nos leucócitos. [M: 75 mg; H: 90 mg; aumenta exigência para os fumantes de cigarro por 35 mg/dia]	uma "acomodação" aumentando o risco de "escorbuto rebote" [2 g]	
Vitamina B_{12}	Um grupo de compostos de cobalamina estreitamente relacionados constituído por um anel corrina (com um átomo de cobalto no seu centro) ligado a um ribonucleotídeo através de uma ponte de aminopropanol. Os micro-organismos são a fonte última de toda a B_{12} que ocorre naturalmente. As duas formas ativas de coenzima são desoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina. Essas coenzimas são necessárias para a síntese de succinil coenzima A (CoA), que é essencial no metabolismo lipídico e de hidratos de carbono, e para a síntese de metionina. A última reação é essencial para o metabolismo de aminoácidos, para a síntese de purinas e pirimidinas, por muitas reações de metilação, e para a retenção intracelular de folatos.	Inadequação alimentar é uma causa rara de deficiência, exceto em vegetarianos estritos. A maioria das deficiências surge devido à perda de absorção intestinal, o que pode ocorrer com anemia perniciosa, insuficiência pancreática, gastrite atrófica, sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado, ou doença ileal. A anemia megaloblástica e alterações megaloblásticas em outros epitélios (ver "Folato") são o resultado de depleção sustentada. Desmielinização dos nervos periféricos, dos cornos posteriores e laterais da medula espinal e dos pares cranianos podem ocorrer. Quando os níveis estão alterados pode ocorrer depressão e psicoses. Complicações hematológicas e neurológicas podem ocorrer de forma independente. A suplementação de folato, em doses de 1.000 μg/dia, pode, em parte, corrigir a anemia, mascarando, portanto, (ou talvez exacerbando) a complicação neuropática.[2,4 μg]	As poucas reações alérgicas relatadas a preparações cristalinas de vitamina B_{12} são provavelmente devido a impurezas, e não à vitamina. [LST não estabelecido]	No soro ou plasma, as concentrações medidas são geralmente precisas. Deficiência súbita com complicações neurológicas, como descrito na coluna "Deficiência", podem ser mais bem diagnosticadas pela concorrente mensuração da concentração de B_{12} no plasma e ácido metilmalônico no soro porque o último é um indicador sensível da deficiência celular.

Biotina	Um composto bi-cíclico que consiste em um anel ureido fundido a um anel tetra-hidrotiofeno substituído. Síntese endógena pela flora intestinal pode contribuir significativamente para o estado nutricional da biotina. A biotina na dieta está ligada à lisina, em um composto chamado biotinil lisina, ou biocitina. A lisina deve ser hidrolisada por uma enzima intestinal chamada biotinidase antes de a absorção intestinal ocorrer. Atua principalmente como uma coenzima para carboxilases várias; cada holoenzima catalisa uma transferência de CO_2 dependente de ATP. Os carboxilases são enzimas críticas no metabolismo de carboidratos e lipídios.	Deficiência isolada é rara. Deficiência em humanos tem sido produzida por nutrição parenteral exclusiva prolongada sem reposição da vitamina e pela ingestão de grande quantidade de clara de ovo, que contém avidina, uma proteína que se liga à biotina com uma afinidade tão elevada que a torna bioindisponível. Alterações no estado mental, mialgias, hiperestesias e anorexia podem ocorrer. Mais tarde, podem-se desenvolver dermatite seborreica e alopecia. Deficiência é normalmente acompanhada por acidose láctica e acidúria orgânica. [30 μg]	Toxicidade não tem sido relatada em seres humanos com doses tão elevadas como 60 mg/dia em crianças. [LST não estabelecido]	As concentrações de biotina no plasma e na urina estão diminuídas na presença de deficiência. Concentrações urinárias elevadas de metil-citrato, 3-metilcrotonilglicina, e 3-hidroxiisovalerato são também observadas na deficiência.
Ácido pantotênico	Consiste em ácido pantoico ligado à β-alanina por meio de uma ligação amida. Um componente essencial da CoA e da fosfopanteteína, que são essenciais para a síntese e β-oxidação de ácidos graxos, bem como a síntese de colesterol, hormônios esteroides, vitaminas A e D, e outros derivados de isoprenoides. CoA também está envolvida na síntese de vários aminoácidos e ácido δ-aminolevulínico, um precursor para o anel corrina da vitamina B_{12}, o anel de porfirina de heme, e de citocromos. CoA é também necessária para a acetilação e acilação de ácidos graxos de uma variedade de proteínas.	Deficiência rara: apenas relatado como um resultado de dietas semissintéticas ou um antagonista para a vitamina. Deficiência experimental isolada em seres humanos produz fadiga, dor abdominal, vômitos, insônia e parestesias das extremidades. [5 mg]	Em doses de 10 g/ dia, pode ocorrer diarreia. [LST não estabelecido]	O sangue total e as concentrações de urina de pantotenato são indicadores do estoque; os níveis séricos não são utilizados por não serem precisos.

PTH = paratormônio; UVB = ultravioleta B.

[*]Dose diária recomendada (RDA) estabelecida para adultos do sexo feminino (F) e masculino (M) pela Food and Nutrition Board EUA, 1999-2001. Em alguns casos, não existem dados suficientes para estabelecer uma RDA, caso em que a ingestão adequada (IA) estabelecida pelo conselho está listada.

[†]lLimite Superior Tolerado (LST) estabelecido para adultos pelo U.S. Food and Nutrition Board, 1999-2001.

Tabela 225-3

Elementos-traço nutricionais e suas implicações clínicas

	BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA	DEFICIÊNCIA [RDA[*]]	TOXICIDADE [LST[†]]	AVALIAÇÃO DO ESTADO
Cromo	Cromo alimentar existe nas formas inorgânicas e orgânicas. A sua principal função em seres humanos é de potencializar a ação da insulina. Ele realiza essa função como um complexo circulante chamado *fator de tolerância à glicose*, afetando, assim, carboidratos, gorduras e metabolismo das proteínas.	Deficiência em humanos apenas descrita em período prolongado de nutrição parenteral total (NPT) em pacientes que receberam cromo insuficiente. A hiperglicemia ou tolerância diminuída à glicose ocorre. Níveis plasmáticos elevados de ácidos graxos livres podem causar também neuropatia, encefalopatia, e anormalidades no metabolismo do nitrogênio. Se a suplementação de cromo pode melhorar a tolerância à glicose em indivíduos intolerantes permanece controversa. [M: 25 μg; H: 35 μg]	Toxicidade após a ingestão oral é incomum e parece limitar-se à irritação gástrica. Exposição no ar pode causar dermatite de contato, eczema, úlceras de pele, e carcinoma broncogênico. [sem LST estabelecido]	A concentração plasmática ou sérica dos estoques de ele parece ser significativo quando o valor é marcadamente acima ou abaixo do intervalo normal.
Cobre	O cobre é absorvido por um mecanismo específico de transporte intestinal. É levado para o fígado onde ele é ligado à ceruloplasmina, que circula sistemicamente e proporciona cobre para tecidos-alvo no corpo. Excreção de cobre ocorre amplamente através da bile, e depois para as fezes. Processos de absorção e excretor variam de acordo com os níveis de cobre na dieta, proporcionando um meio de homeostase do cobre. Cobre serve como um componente de muitas enzimas, incluindo	Deficiência dietética é rara, tem sido observado em crianças prematuras e de baixo peso alimentados com uma dieta exclusivamente de leite de vaca e em indivíduos em períodos prolongados de NPT sem cobre. As manifestações clínicas incluem despigmentação da pele e do cabelo, distúrbios neurológicos, leucopenia, anemia microcítica hipocrômica, e anormalidades esqueléticas. Anemia surge da utilização deficiente de ferro e, portanto, uma forma	Toxicidade aguda de cobre tem sido descrita após a ingestão oral excessiva e com a absorção de sais de cobre aplicados à pele queimada. Manifestações mais leves incluem náuseas, vômitos, dor epigástrica e diarreia; necrose hepática e coma podem acontecer em casos graves. A toxicidade pode ser vista com doses tão baixas como 70 μg/kg/dia. Toxicidade crônica é também descrita. A doença de Wilson é uma doença hereditária rara	Métodos práticos para detectar deficiência marginal não estão disponíveis. A deficiência acentuada é confiável quando detectada pelos níveis de cobre sérico diminuídos e as concentrações de ceruloplasmina, bem como atividade diminuída do superóxido desmutase das hemácias.

	aminaoxidases, ferroxidases, citocromo c oxidase, dopamina β-hidroxilase, superóxido dismutase, e tirosinase.	condicionada de anemia ferropriva. A síndrome de deficiência, exceto pela anemia e leucopenia, também é observada na doença de Menkes, uma condição rara, hereditária, associada a um problema na utilização de cobre prejudicada. [900 μg]	associada a níveis anormalmente baixos de ceruloplasmina e acúmulo de cobre no fígado e no cérebro, finalmente levando a danos nestes dois órgãos. [10 mg]	
Flúor	Mais comumente conhecido por sua forma iônica, o flúor. É incorporado na estrutura cristalina do osso, alterando assim as suas características físicas.	A ingestão de <0,1 mg/dia em lactentes e <0,5 mg/dia em crianças está associada a um aumento da incidência de cáries dentárias. Ingestão ótima em adultos é de entre 1,5 e 4 mg/dia. [M: 3 mg; H: 4 mg]	Ingestão aguda >30 mg/kg é suscetível de causar a morte. Ingestão crônica excessiva (0,1 mg/kg/dia) leva ao mosqueamento de dentes (fluorose), calcificação dos tendões e ligamentos e exostoses, e pode aumentar a fragilidade dos ossos. [10 mg]	As estimativas do consumo ou avaliação clínica são utilizadas porque não existe nenhum teste de laboratório para isso.
Iodo	Prontamente absorvido da dieta, concentrado na tireoide, e integrado nos hormônios da tireoide, tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3). Esses hormônios circulam em grande parte ligados à tireoglobulina. Eles modulam o gasto de energia em repouso e, no desenvolvimento humano, o crescimento e o desenvolvimento.	Na ausência de suplementação, as populações que dependem principalmente de alimentos provenientes de solos com baixo teor de iodo têm deficiência endêmica de iodo. Deficiência de iodo materna leva a uma deficiência do feto, que produz abortos espontâneos, natimortos, hipotireoidismo, cretinismo e nanismo. Déficits cognitivos permanentes podem resultar de deficiência de iodo, durante os primeiros dois anos de vida. No adulto, hipertrofia compensatória do bócio ocorre juntamente com diferentes graus de hipotireoidismo. [150 μg]	Grandes doses (>2 mg/dia em adultos) podem induzir hipotireoidismo por bloqueio da síntese de hormônio da tireoide. A suplementação com >100 mg/dia para um indivíduo que anteriormente era deficiente, ocasionalmente, induz o hipertireoidismo. [1,1 mg]	O estoque de iodo de uma população pode ser estimado pela prevalência de bócio. A excreção urinária de iodo é um método de laboratório eficaz de avaliação. Nível sanguíneo do hormônio estimulante da tireoide (TSH) é uma medida indireta, e, portanto, não inteiramente específica.
Ferro	Tem capacidade para participar em reações redox para um número de metaloproteínas, tais como a hemoglobina, a mioglobina, enzimas do	A deficiência de micronutrientes mais comuns no mundo. Mulheres em idade fértil são o grupo de maior risco por causa das	Sobrecarga de ferro normalmente ocorre quando a ingestão dietética habitual é extremamente elevada, a absorção intestinal é	Equilíbrio de ferro negativo inicialmente leva à depleção dos depósitos de ferro na medula óssea: uma biópsia da medula

	citocromo, oxidases e muitas e oxigenases. Forma de armazenamento principal é ferritina e, em menor grau, hemossiderina. A absorção intestinal é de 15-20% para ferro "heme" e 1-8% para o ferro contido nos vegetais. A absorção da última forma é realçada pelo ácido ascórbico em gêneros alimentícios; por aves, peixe ou carne; e por uma deficiência de ferro. Fitatos e taninos diminuem os níveis de ferro.	perdas de sangue menstrual, gravidez e lactação. A síndrome de deficiência clássica é a anemia hipocrômica, microcítica. Glossite e coiloníquia (unhas em "colher") também são observados. Cansaço fácil, muitas vezes é um sintoma precoce, antes de a anemia aparecer. Em crianças, a deficiência leve de gravidade insuficiente para causar a anemia está associada a distúrbios de comportamento e desempenho escolar pobre. [M e H pós-menopausa 8 mg; M pré-menopausa 18 mg]	excessiva, ocorre administração parenteral frequente, ou uma combinação desses fatores. Os estoques de ferro em excesso normalmente se acumulam nos tecidos do sistema reticuloendotelial e causam pouco dano ("hemossiderose"). Se sobrecarga continua, o ferro, eventualmente, começa a acumular-se em tecidos tais como o parênquima hepático, pâncreas, coração e sinóvia, causando a hemocromatose (Capítulo. 219). Hemocromatose hereditária resulta de homozigose de um traço comum recessivo. Absorção intestinal excessiva de ferro é vista em homozigóticos. [45 mg]	óssea e a concentração da ferritina sérica são indicadores precisos de depleção inicial. À medida que a gravidade da deficiência avança, o ferro sérico (SI) diminui e a capacidade de ligação de ferro total (TIBC) aumenta: uma saturação férrica (SI/TIBC) <16% sugere deficiência de ferro. A seguir aparecem a microcitose, a hipocromia e a anemia. Os níveis elevados de ferritina sérica ou uma saturação de ferro >60% sugerem a sobrecarga de ferro, embora a inflamação sistêmica eleve a ferritina sérica, independentemente do estoque de ferro.
Manganês	Um componente de várias metaloenzimas. A maioria do manganês está na mitocôndria, onde é um componente do superóxido desmutase de manganês.	A deficiência de manganês no ser humano não foi demonstrada conclusivamente. Diz-se que poderia causar hipocolesterolemia, perda de peso, alterações no cabelo e nas unhas, dermatite, e síntese prejudicada de proteínas dependentes de vitamina K. [M: 1,8 mg; H: 2,3 mg]	Toxicidade por ingestão oral é desconhecida em seres humanos. Inalação tóxica provoca alucinações, alterações de mentação e distúrbios associados aos movimentos extrapiramidais. [11 mg]	Até que a síndrome de deficiência seja mais bem definida, uma medida adequada do estoque será de desenvolvimento complexo.
Molibdênio	Um cofator em várias enzimas, como a xantino oxidase e a sulfito oxidase.	Um caso provável de deficiência humana é descrito como sendo secundária à administração parenteral de sulfito resultando em hiperoxipurinemia, hipouricemia, e excreção de sulfato baixa. [45 μg]	Toxicidade não é bem descrita em seres humanos, embora possa interferir no metabolismo do cobre em doses altas. [2 mg]	Não há exames laboratoriais para avaliação do estoque enquanto a síndrome de deficiência não for mais bem descrita.
Selênio	O selênio na dieta fica na forma de um complexo de aminoácidos. Ocorre absorção quase completa de tais formas. Homeostase é realizada amplamente	A deficiência é rara na América do Norte, mas tem sido observada em indivíduos com NPT por longo prazo sem selênio. Esses indivíduos têm	Toxicidade está associada a náuseas, diarreia, alterações no estado mental, neuropatia periférica, perda de cabelo e unhas: tais	A mensuração da atividade da peroxidase da glutationa ou concentrações de selênio no plasma ou

	pelo rim, que regula a excreção urinária como uma função do estoque de selênio. O selênio é um componente de várias enzimas, destacando-se a glutationa peroxidase e a superóxido dismutase. Essas enzimas protegem contra o dano oxidativo e danos de radicais livres a diversas estruturas celulares. A proteção antioxidante transmitida pelo selênio aparentemente opera em conjunto com a vitamina E, porque a deficiência de selênio parece potencializar o dano induzido por uma deficiência da vitamina. O selênio também participa da conversão enzimática da tiroxina ao seu metabólito mais ativo, a triiodotironina.	mialgias e/ou cardiomiopatias. Populações em algumas regiões do mundo, mais notavelmente em algumas partes da China, têm ingestão marginal de selênio. A doença de *Keshan's* nessas regiões, condição caracterizada por cardiomiopatia, é endêmica; ela pode ser prevenida (mas não tratada) pela suplementação de selênio. [55 μg]	sintomas são observados em adultos que inadvertidamente consomem 27-2.400 mg. [400 μg]	sangue total são os métodos mais comumente usados de avaliação. Eles são indicadores moderadamente precisos de estoque.
Zinco	A absorção intestinal ocorre por um processo específico que é reforçado pela gravidez e corticosteroides e diminui com a coingestão de fitatos, fosfatos, ferro, cobre, chumbo ou cálcio. Ingestão diminuída de zinco conduz a um aumento da eficiência de absorção e diminuição da excreção fecal, proporcionando a homeostase de zinco. O zinco é um componente de mais de 100 enzimas, entre as quais estão DNA-polimerase, a RNA-polimerase e a RNA-sintetase de transferência.	A deficiência de zinco tem um efeito mais profundo sobre a rápida proliferação de tecidos. *Deficiência moderada:* retardo do crescimento em crianças. *Deficiência mais grave:* parada do crescimento, teratogenicidade, hipogonadismo e infertilidade, disgeusia, má cicatrização de feridas, diarreia, dermatite nas extremidades e em torno de orifícios, glossite, alopecia, opacificação da córnea, perda da visão de adaptação ao escuro e alterações comportamentais. Imunidade celular diminuída é observada. Perda excessiva de secreções gastrointestinais através de diarreia crônica e fístulas pode precipitar deficiência. *Acrodermatite enteropática* é uma doença	Toxicidade aguda de zinco pode geralmente ser induzida pela ingestão de >200 mg de zinco em um único dia (em adultos). Ela se manifesta por dor epigástrica, náuseas, vômitos e diarreia. Hiperpneia, sudorese e fraqueza podem acompanhar a inalação de fumos de zinco. O cobre e o zinco competem para a absorção intestinal: em longo prazo a ingestão de >25 mg/dia de zinco pode levar à deficiência de cobre. A longo prazo, há relatos de que a ingestão de >150 mg/dia causa erosões gástricas, diminui os níveis do HDL e diminuição da imunidade celular. [40 mg]	Não há indicadores precisos dos estoques de zinco para uso clínico de rotina. Concentrações de zinco no plasma, nas hemácias e no cabelo são muitas vezes enganosas. Doença aguda, em particular, é conhecida por diminuir os níveis plasmáticos de zinco, em parte através da indução de uma mudança de zinco para fora do compartimento do plasma e para o fígado. Os ensaios funcionais que determinam a adaptação ao escuro, a acuidade do paladar e da taxa de cicatrização da ferida são pouco específicos.

		rara e hereditária recessiva em que a absorção intestinal de zinco é prejudicada. [M: 8 mg; H: 11 mg]		

*Ingestão dietética recomendada (RDA) estabelecida para mulheres (M) e homens (H) adultos pelo U.S. Food and Nutrition Board, 1999-2001. Em alguns casos, não existem dados suficientes para estabelecer uma RDA, caso em que a ingestão adequada (IAI) estabelecida pelo conselho está listada.

†Limite superior tolerado (LST) estabelecido para adultos pelo U.S. Food and Nutrition Board, 1999-2001.

Tipos e funções dos micronutrientes

Vitaminas

As vitaminas são categorizadas como solúveis em gordura (A, D, E, K) ou solúveis em água (todas as outras), como mostrado na Tabela 225-2. Essa categorização permanece fisiologicamente significativa. Nenhuma das vitaminas lipossolúveis parece servir como coenzima. A absorção das vitaminas lipossolúveis acontece primariamente por uma via micelar, e doenças relacionadas à má absorção das gorduras frequentemente estão associadas a deficiências seletivas de vitaminas lipossolúveis. A maioria das funções das vitaminas solúveis em água é como coenzimas, e elas não são absorvidas através da fase lipofílica no intestino.

Elementos-traço

Quinze elementos-traço foram identificados como essenciais à saúde: ferro, zinco, cobre, cromo, selênio, iodo, flúor, manganês, molibdênio, cobalto, níquel, estanho, silício, vanádio e arsênio (Tabela 225-3), mas somente para os 10 primeiros existem evidências convincentes indicando que são nutrientes essenciais em seres humanos. O cobalto parece ser essencial apenas como componente da vitamina B_{12}, mas um estado de deficiência isolado nunca foi descrito. Até recentemente, as síndromes de deficiência para muitos dos outros elementos-traço essenciais não tinham sido reconhecidas em função de suas necessidades extremamente pequenas e por estarem presentes em uma ampla variedade de alimentos. Apenas sob circunstâncias excepcionais, como nutrição parenteral total prolongada com deficiência desses nutrientes, algumas das síndromes de deficiência foram observadas.

As funções bioquímicas de elementos-traço parecem ser como componentes de grupos prostéticos ou como cofatores para as enzimas. A determinação do estado de um elemento-traço essencial é complicada, exceto a do ferro. A dificuldade em estabelecer um método laboratorial preciso e conveniente para a medida da maioria dos elementos-traço se deve a diversos fatores, incluindo as concentrações extremamente baixas desses elementos nos fluidos corporais e tecidos, porque geralmente os níveis sanguíneos não apresentam boa correlação com os níveis nos órgãos-alvo, e o fato de que testes funcionais não podem ser desenvolvidos até que suas funções bioquímicas sejam

compreendidas de forma melhor.

Outros Compostos com Relevância Nutricional

As evidências indicam que os humanos também apresentam uma necessidade absoluta do componente dietético colina, que é um precursor da acetilcolina e fosfolipídios e necessário para manter níveis normais de metilação biológica. Até o momento, o principal efeito adverso decorrente de uma ingestão inadequada a ser relatado foi inflamação hepática. A deficiência é extremamente rara, embora pareça haver um aumento na necessidade de colina durante a gestação e particularmente na lactação. Os indivíduos submetidos à nutrição parenteral total prolongada parecem ser suscetíveis à deficiência de colina. Recentemente, foram estabelecidos valores de RDA (425 mg, para mulheres; 550 mg, para homens) e LST (3,5 mg).

A L-carnitina é um componente dietético que participa do metabolismo dos ácidos graxos na mitocôndria. Embora não haja evidência de uma exigência dietética em crianças ou adultos, bebês prematuros têm estoques muito baixos de carnitina no músculo esquelético. Portanto, recém-nascidos prematuros que recebem nutrição parenteral sem suplementos de carnitina parecem ser o grupo de alto risco para a deficiência. Suplementação parenteral de carnitina nestes lactentes pode aumentar a concentração de carnitina no soro e melhorar a tolerância de lipídios, ganho de peso e retenção de nitrogênio.

Condições que aumentam a necessidade de ingestão dietética

Muitos fatores fisiológicos, fisiopatológicos e farmacológicos aumentam as necessidades dietéticas de micronutrientes (Tabela 225-1), elevando, portanto, o risco de desenvolver um estado de deficiência.

Fatores Fisiológicos

Alguns estágios do ciclo da vida apresentam um impacto significativo nas necessidades de nutrientes. Fases de rápido crescimento e desenvolvimento, como o desenvolvimento uterino, a infância, a adolescência e a gestação, estão associadas a aumentos marcantes na utilização de determinados micronutrientes por quilograma.

Gestação

As necessidades da maior parte dos micronutrientes estão aumentadas durante a gestação, especialmente de ferro e folato. Proporcionalmente aos demais micronutrientes, o aumento da necessidade de ambos é grande e está relacionado à rápida proliferação dos tecidos placental e fetal. O período de lactação está similarmente associado a um aumento acentuado das necessidades; uma mulher lactante apresenta aumentos desproporcionalmente grandes das necessidades de zinco e vitaminas A, E e C

para atender às demandas metabólicas impostas pela produção de leite em adição às necessidades anteriormente citadas observadas durante a gestação.

Além do seu papel geral no apoio à rápida proliferação de tecidos placentários e fetal, o folato desempenha um papel específico na prevenção de defeitos congênitos particulares. Uma redução de 20 para 85% em partos complicados por defeitos do tubo neural (DTN, ou seja, espinha bífida e anencefalia) foi alcançada pela prescrição às mulheres de um suplemento diário de ácido fólico na forma de suplementos ou alimentos fortificados. A dose ótima não está bem definida, mas 200-400 μg/dia claramente proporciona um grau substancial de proteção. As populações com uma taxa de alta de nascimentos de crianças com DTN apresentam as maiores reduções no número de crianças com DTNs com o folato suplementar. No entanto, como o tubo neural nascente fecha 20 dias após a concepção, o folato adicional deve ser fornecido antes deste momento, a fim de ser eficaz.

Primeira Infância

As crianças são particularmente vulneráveis à inadequação dietética de alguns micronutrientes específicos. Nos EUA, os bebês saudáveis são geralmente suplementados com vitamina K ao nascimento e com ferro e vitamina D ao longo do primeiro ano em função de sua suscetibilidade a deficiências desses nutrientes.

Mulher em Idade Fértil

Perdas adicionais de ferro provocadas pela menstruação, gestação e lactação podem comprometer a capacidade de manter um *status* adequado de ferro a partir da menarca até a menopausa. Logo, não é surpreendente que a taxa mais elevada de deficiência de ferro seja observada quase sempre nesse subgrupo da população.

Indivíduos Idosos

Foram formalmente incorporadas recomendações dietéticas específicas para pessoas idosas porque o envelhecimento tem um impacto sobre a necessidade de determinados micronutrientes. Os estoques de vitamina B_{12} declinam significativamente com o envelhecimento, em grande parte por causa da alta prevalência de gastrite atrófica e o comprometimento associado da absorção de vitamina B_{12}. As estimativas sugerem que 10 a 20% da população idosa está em risco clinicamente significativo de deficiência de vitamina B_{12}. Consequentemente, indivíduos idosos devem consumir parte de sua necessidade de vitamina B_{12} sob a forma cristalina em vez de consumir a vitamina unicamente a partir de formas naturais, ligadas à proteína, encontradas nos alimentos, pois a absorção da primeira não é prejudicada pela gastrite atrófica. Os idosos também necessitam de quantidades maiores de vitaminas B_6 e D para manter a saúde com relação aos adultos jovens, como refletido nas novas RDAs (Tabela 225-3). Por exemplo, a RDA de vitamina D em pessoas com mais de 70 anos de idade é agora fixada em 20 μg/ dia (800 unidades internacionais), em oposição a adultos com 70 anos ou mais jovens, cuja RDA é

de 15 µg/ dia. Este aumento parece resultar de síntese cutânea diminuída de vitamina D por pele senil e de exposição ao sol diminuída, o que é particularmente importante em pacientes idosos institucionalizados. A necessidade de vitamina B_{12} cristalina e de uma quantidade de vitamina D que é difícil de conseguir sem recorrer a um suplemento sugere que o uso universal de uma pílula de suplemento diário que contém esses nutrientes beneficiaria pessoas idosas. O uso generalizado entre os anciãos de um multivitamínico que contenha um amplo espectro de micronutrientes é mais controverso, em parte devido a preocupações sobre a toxicidade sutil. Por exemplo, os idosos com insuficiência renal crônica parecem ter uma vulnerabilidade à toxicidade da vitamina A, sugerindo que o uso de suplementos de vitamina A esteja contraindicado.

Fatores fisiopatológicos e farmacológicos

Doenças do Trato Gastrointestinal

Alterações da digestão e má absorção intestinal predispõem a deficiências de diversos micronutrientes. Tanto os micronutrientes lipossolúveis quanto os hidrossolúveis (exceto a vitamina B_{12}) são absorvidos predominantemente no intestino delgado proximal. Logo, doenças difusas na mucosa que afetem a porção proximal do trato gastrointestinal provavelmente resultarão em deficiências. Entretanto, mesmo na ausência de doença da mucosa na porção proximal do intestino delgado, a doença ileal, o crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado e a colestase crônica podem interferir na manutenção de concentrações intraluminais adequadas de ácidos biliares conjugados, podendo, assim, prejudicar a absorção de vitaminas lipossolúveis. A má digestão é geralmente resultante de pancreatite crônica. Se não tratada, ela frequentemente causa má absorção e deficiência de vitaminas lipossolúveis. A má absorção de vitamina B_{12} pode ser muitas vezes observada nesta situação como resultado da digestão inadequada da proteína-R, mas a deficiência clínica de vitamina B_{12} é raramente relatada.

Erros Inatos de Metabolismo

Diversos erros inatos raros de metabolismo foram descritos para vitaminas e minerais, prejudicando a capacidade de um indivíduo em assimilar, utilizar ou reter um micronutriente em particular (Capítulo 212). Tais defeitos são geralmente parciais e geralmente podem ser revertidos, até uma determinada extensão, pela administração de doses do nutriente em quantidades muito superiores às geralmente requeridas. Deve-se suspeitar de tais doenças se (1) existir a doença na família, (2) uma síndrome de deficiência surgir no nascimento ou durante a infância ou (3) a síndrome da deficiência estiver presente apesar da ingestão dietética adequada e da ausência de qualquer doença que possa prejudicar a capacidade de absorver o nutriente.

Medicamentos

A administração prolongada de muitas drogas pode afetar adversamente o estoque de micronutrientes. A maneira com que as interações medicamento-nutriente ocorrem varia: alguns dos mecanismos mais comuns são destacados na Tabela 225-4. Alguns medicamentos exercem seus efeitos terapêuticos ao inibir especificamente as ações de um micronutriente. Exemplos incluem a cumarina, que inibe reações de carboxilaçãoγmediadas pela vitamina K, e o metotrexato, que se liga fortemente à diidrofolato-redutase, inibindo o metabolismo de folato.

Tabela 225-4

Efeitos mediados pelo medicamento no estoque do micronutriente: exemplos

MEDICAMENTO	NUTRIENTES	MECANISMO DE INTERAÇÃO
Dextroanfetamina, fenfluramina, levodopa,	Potencialmente todos os micronutrientes	Induz anorexia
Colestiramina	Vitamina D, ácido fólico	Adsorção de nutrientes, diminui a absorção
Omeprazol	Vitamina B_{12}	Supercrescimento bacteriano modesto, diminui o ácido gástrico, prejudica a absorção
Sulfasalazina	Folato	Prejudica a absorção e inibe as enzimas folato dependentes
Isoniazida	Piridoxina	Prejudica a utilização de B_6
Anti-inflamatórios não esteroidais	Ferro	Perda de sangue gastrointestinal
Penicilamina	Zinco	Aumenta a excreção renal

Toxinas

O tabagismo altera o metabolismo de diversas vitaminas, incluindo folato e vitaminas C e E. Em grandes estudos, foram observados níveis plasmáticos reduzidos de folato e ácido ascórbico em tabagistas crônicos. O tabagismo também está associado a níveis diminuídos de folato em células da mucosa oral, de ácido ascórbico em leucócitos e de vitamina E no fluido alveolar. Esses resultados indicam que vários tecidos podem ser afetados pelo tabagismo e que o efeito não representa simplesmente um desvio desses micronutrientes para fora do compartimento plasmático.

Avanços na ciência nutricional

Novas Fronteiras em Estados de Deficiência Marginal de Micronutrientes

A Ingestão Ideal de Micronutrientes Otimiza a Saúde?

Atualizar a definição de uma deficiência de micronutrientes e estabelecer as doses diárias recomendadas que são consistentes com a evidência mais recente tem sido difícil

por várias razões. Em alguns casos, um novo papel bioquímico ou fisiológico para um nutriente foi identificado, mas uma questão adequada que se coloca é se a otimização de tais funções se traduz em otimização da saúde. Por exemplo, fornecer suplementação de vitamina E para idosos que não têm deficiência de vitamina E aumenta responsividade de linfócitos T; no entanto, não está claro se isso se traduz em taxas de infecção diminuídas. Outra dificuldade está relacionada ao uso de micronutrientes em quantidades suprafisiológicas, isto é, a ingestão que excede em muito todos os conceitos convencionais do que seja necessário para a saúde. Alguns micronutrientes, quando ingeridos em quantidades excessivas, têm efeitos sobre as funções fisiológicas que acarretam em benefícios aparentes à saúde. A ingestão de quantidades em gramas de niacina para reduzir o nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL)-colesterol é um exemplo. Este efeito fisiológico não é observado em níveis de ingestão mais convencionais, sendo, portanto, geralmente considerado um efeito farmacológico do nutriente. Logo, a determinação da ingestão ótima de um nutriente é extremamente dependente do efeito fisiológico desejado. Além disso, se apenas um segmento da população for se beneficiar de quantidades suprafisiológicas de um nutriente, as diretrizes dietéticas para o resto da população devem ser estabelecidas de acordo com este efeito?

A determinação de um nível de ingestão adequado implica a existência de uma forma para medir o estoque de um nutriente. Na busca por uma medida apropriada do estoque de um nutriente, a diversidade de funções torna difícil decidir qual é a mais indicada. O fumo de tabaco, por exemplo, diminui os níveis de vitamina E no fluido alveolar, mas não no soro. Logo, o conceito de deficiências nutricionais localizadas e necessidades específicas para cada tecido tornam ainda mais complexas as determinações do estoque de um nutriente.

Redefinição dos Requerimentos Nutricionais

Folato

Um exemplo das complexidades que surgiram na redefinição dos critérios para deficiências de vitaminas e as exigências de vitamina é a vitamina solúvel em água, ácido fólico. No passado, orientações sobre o consumo necessário eram simples porque se baseavam unicamente na prevenção da anemia megaloblástica. Medição de concentrações de folato eram os meios mais comuns de avaliação do estoque, e manter estes níveis dentro de uma variação aceitável dava a segurança que os estoques de folato eram suficientes para prevenir a anemia. Entretanto, graus de deficiência que eram insuficientes para causar anemia podem causar distúrbios à homeostase bioquímica e fisiológica normal e, em alguns casos, causar doença clínica. Os ensaios clínicos têm demonstrado que mulheres que tomam suplementos de ácido fólico na época da concepção têm uma chance significativamente menor de ter um bebê com um DTN em comparação a mulheres que não estão sendo suplementadas com folato, mas cujo estoque de folato cai dentro de uma faixa convencionalmente aceita. Essa observação forçou o governo dos EUA a recomendar a fortificação de farinha com folato, processo

iniciado em 1998. As recomendações atuais são que as mulheres em idade fértil devem consumir 400 μg/dia de ácido fólico na forma de suplementos ou alimentos fortificados, embora a curva dose-resposta desse efeito precise ser definida de modo melhor.

Uma ingestão de folato abaixo das recomendações também é evidenciada por um aumento nos níveis séricos de homocisteína, um aminoácido que é normalmente metabolizado por uma via dependente de folato. Antes da recomendação federal de fortificação da farinha, a mediana de ingestão de folato entre os adultos era metade da RDA do momento, e uma minoria substancial dos norte-americanos apresentava níveis séricos de homocisteína significativamente elevados. Homocisteína tem sido associada ao desenvolvimento de doenças vasculares oclusivas e declínio cognitivo acelerado. No entanto, em ensaios clínicos randomizados, a suplementação dietética de folato e vitaminas B_{12} e B_6 não se mostrou benéfica contra doença cardiovascular, apesar da sua capacidade em reduzir os níveis de homocisteína. [1] Essa mesma suplementação também não apresentou benefícios sobre a função cognitiva, exceto em pacientes com níveis iniciais baixos de folato. [2]

Um corpo convincente de observações em seres humanos e animais mostrou que o consumo habitualmente baixo de folato também está associado a um aumento substancial no risco de câncer colorretal, e talvez cânceres de outros órgãos, tais como os da mama e do pâncreas. Essa relação inversa é observada mesmo quando o estoque de folato (ou ingestão dietética) encontra-se dentro da faixa de valores normativos convencionalmente aceitos. Esta relação é ainda mais complicada na determinação do que se constitui em uma ótima ingestão de ácido fólico. A questão é ainda mais confusa com observações mais recentes que sugerem que a ingestão excepcionalmente elevada de folato entre aqueles que, sem saber abrigam lesões pré-cancerosas ou cancerosas podem, paradoxalmente, aumentar a progressão dessas neoplasias, evidenciando o potencial de danos provocados por ingerir um nutrientes fora de sua janela fisiológica.

A atualização mais recente da RDA dos EUA para o folato, que ocorreu em 1998, elevou o valor para 200-400 μg/ dia, citando a prevenção da anemia e otimização de homocisteína sérica como critério, e recomendou que as mulheres capazes de engravidar consumam um adicional de 400 μg/dia na forma de suplementos ou alimentos fortificados. As questões que envolvem a prevenção de doença cardiovascular, câncer e declínio cognitivo não foram incorporadas à determinação de 1998, porque os dados existentes na época eram considerados inconclusivos. No entanto, pode revelar-se adequado integrar alguns dos conhecimentos em torno destas questões em futuras revisões das RDAs. O potencial de toxicidade, o critério para o qual foi primeiramente ligado à sua capacidade para mascarar a deficiência de vitamina B_{12}, foi tratado com definição do LST, de 1.000 μg/ dia de ácido fólico obtido a partir de suplementos e alimentos enriquecidos em adição ao obtido a partir de fontes naturais de alimentos (Tabela 225-2).

A versão eletrônica deste capítulo descreve dois outros casos que exemplificam como a nossa compreensão mais ampla dos efeitos biológicos de micronutrientes tem complicado o processo de determinar diretrizes para o consumo ideal. [3-5]

A Tabela 225-5 lista diversos exemplos de funções bioquímicas das vitaminas que foram identificadas recentemente. Como a significância clínica de cada uma dessas novas

funções está estabelecida e as quantidades de cada vitamina necessária para otimizar tais funções estão definidas, provavelmente deverão ocorrer redefinições dos valores adequados do *status* de algumas vitaminas. Esforços futuros para refinar as metas dietéticas para micronutrientes irão, contudo, precisar levar em consideração um tema que foi subestimado na discussão anterior: o nível de consumo de um determinado micronutriente que transmite os benefícios de saúde para um segmento da população não é necessariamente benéfico ou até mesmo apropriado para todos os segmentos da sociedade.

Tabela 225-5

Papeis recém-identificados para as vitaminas

VITAMINA OU PRÓ-VITAMINA	PAPEL CLÁSSICO	NOVA FUNÇÃO
β-Caroteno	Pró-vitamina A	Antioxidante, radicais livres
Niacina	coenzima NAD/NADP	Redução de LDL, elevação de HDL e do colesterol
Folato	Fator hematopoético	Diminui homocisteinemia
Vitamina A	Transdução de *input* visual na retina	Indução e manutenção da diferenciação epitelial, sinal na embriogênese
Vitamina D	Regulador de cálcio	Retarda a proliferação epitelial; promove a diferenciação
Vitamina B_6	Coenzima para transaminação	Modulação da atividade esteroide

HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADP = fosfato dinucleotídeo nicotinamida adenina.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Grau A

1. SEARCH Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B_{12} vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 303:2486–2494.
2. Balk, E. M., Raman, G., Tatsioni, A., et al. Vitamin B_6, B_{12}, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167:21–30.
3. Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 297:842–857.
4. Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., for the NASH CRN, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1675–1685.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E,

beta carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 [erratum in *Arch Ophthalmol*. 2008; 126:1251]. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1417-1436.

Leituras sugeridas

Larsson, S. C., Orsini, N., Wolk, A. Vitamin B_6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 2010; 303:1077–1083. *Análise sistemática com metanálise, concluindo que a ingestão de vitamina B6 e níveis sanguíneos da forma ativa da vitamina B6 são inversamente associados com o risco de câncer colorretal.*

Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:53–58. *Análise concluindo que a prevalência da inedequação de vitamin D na América do Norte tem sido superestimada.*

Swanson, A. M., Hughey, L. C. Acute inpatient presentation of scurvy. *Cutis*. 2010; 86:205–207. *Relato de um caso incomum.*

Distúrbios alimentares

Marsha D. Marcus and Jennifer E. Wildes

Definição

Os transtornos alimentares são síndromes psiquiátricas caracterizadas por comportamento alimentar anormal e atitudes ou crenças distorcidas sobre alimentação, forma ou peso corporal. A 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV-TR) da American Psychiatric Association inclui dois transtornos alimentares: a anorexia nervosa (NA) e a bulimia nervosa (BN). Um terceiro distúrbio alimentar, o transtorno da compulsão alimentar periódica (*binge eating*) (TCAP), também foi incluída como o diagnóstico, mas ainda requer estudos adicionais. Todas as outras formas de problemas alimentares clinicamente significativos são representados pelo diagnóstico residual, transtorno alimentar não específico (TANE).

Anorexia nervosa

A principal característica da anorexia nervosa é uma incapacidade ou falta de desejo em manter um peso corporal minimamente adequado, que é definido pelo DSM-IV-TR como um peso inferior a 85% do esperado, em conjunto com um medo intenso de ganhar peso. Não existe clara definição de corte de 85% do peso na AN. Nos Estados Unidos, esse critério geralmente é aplicado com relação às tabelas de seguros de vida (da Metropolitan Life Insurance), enquanto as diretrizes especificadas pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) sugerem um índice de massa corporal (IMC) menor ou igual a 17,5 como um limiar para o diagnóstico de AN. A anorexia nervosa apresenta dois subtipos: restritivo e compulsivo/purgativo. Os critérios do DSM-IV-TR para AN são apresentados na Tabela 226-1.

Tabela 226-1

Critérios de diagnóstico do dsm-IV-TR* para anorexia nervosa

A. Recusa em manter o peso corporal normal ou ligeiramente acima do normal de acordo com idade e altura (ou seja, a perda de peso que leva à manutenção do peso corporal em 85% do esperado ou falha em ganhar o peso

esperado durante o período de crescimento, fazendo com que o peso corporal seja inferior a 85% do esperado).
B. Medo intenso de ganhar peso ou engordar, mesmo quando se está abaixo do peso.
C. Perturbações na forma com que o peso corporal é percebido pela própria pessoa, influência indevida do peso ou forma do corpo na autoavaliação ou negação da seriedade do baixo peso corporal atual.
D. Em mulheres pós-menarca, amenorreia, que é, ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos (uma mulher é considerada como tendo amenorreia se seus períodos ocorrem apenas após hormônio, p. ex., estrogênio, administração).
Especificar tipo:
Tipo Restritivo: *durante o episódio atual de anorexia nervosa, a pessoa não apresenta compulsão por alimentos ou comportamento de purgação regularmente (i. e., vômito autoinduzido ou uso impróprio de laxativos, diuréticos ou enemas)*
Tipo compulsão alimentar/tipo purgativo: durante o episódio atual de anorexia nervosa, a pessoa apresenta compulsão por alimentos ou comportamento de purgação regularmente (*i. e.*, vômito autoinduzido ou uso impróprio de laxativos, diuréticos ou enemas).
*Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, Quarta edição, revisão de texto (DSM-TR-IV).

Bulimia nervosa

A bulimia nervosa é caracterizada por períodos persistentes e recorrentes de compulsão alimentar (definida como a ingestão de quantidades excessivamente grandes de alimento em um determinado contexto combinada a uma perda de controle sobre o ato de comer) que é seguida por comportamentos compensatórios (p. ex., autoindução de vômito, jejum) com a intenção de reverter os efeitos dos episódios compulsivos. A BN também apresenta dois subtipos, purgativo e não purgativo. Os critérios diagnósticos estão detalhados na Tabela 226-2.

Tabela 226-2

Critérios de diagnóstico do dsm-IV-TR* para bulimia nervosa

A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Esses episódios são caracterizados por dois dos seguintes itens:
1. Comer, em um período pequeno (como um período de duas horas), uma quantidade de comida que certamente é maior do que a maioria das pessoas comeria durante o mesmo período de tempo e sob as mesmas circunstâncias.

2. Sensação de falta de controle sobre a alimentação durante a crise (ou seja, sensação de que não se pode parar de comer ou controlar o que e quanto está sendo ingerido).
B. Comportamento compensatório recorrente inadequado para impedir o ganho de peso, como no vômito autoinduzido; mal uso de laxantes, diuréticos, enemas e outros medicamentos; jejum ou exercícios intensos.
C. Ocorrência tanto de alimentação compulsiva quanto de comportamentos compensatórios, em média, pelo menos duas vezes por semana durante três meses.
D. Autoavaliação indevidamente influenciada pela forma do corpo e peso.
E. O distúrbio não ocorre exclusivamente durante os episódios de anorexia nervosa.
Tipos específicos:
Tipo purgativo: durante o episódio atual de BN, apresenta vômito autoinduzido ou mal uso de laxantes, diuréticos e enemas regularmente.
Tipo não purgativo: durante o episódio atual de BN, faz uso de outros comportamentos compensatórios inadequados, como jejum ou exercícios intensos, mas não apresenta autoindução do vômito ou mal uso de laxantes, diuréticos e enemas regularmente.
*Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, Quarta edição, revisão de texto (DSM-TR-IV).

Transtorno da compulsão alimentar periódica

É caracterizado por episódios recorrentes de compulsão alimentar na ausência do uso regular de comportamentos compensatórios inadequados de BN. Apesar de ser classificado no DSM-IV-TR como um exemplo de TANE, o TCAP deve provavelmente ser incluído como um adendo diagnóstico na próxima versão do DSM, pois há, no momento, evidências substanciais da validade conceitual e da utilidade clínica do diagnóstico.

Transtorno alimentar não específico

Uma discussão completa da categoria residual de distúrbios alimentares, TANE, está além do escopo deste capítulo. Entretanto, é importante observar que a TANE é o diagnóstico mais comum em muitos programas de distúrbios alimentares, refletindo a fluidez considerável na apresentação de transtornos alimentares com o passar do tempo e as limitações dos critérios diagnósticos atuais. Por exemplo, há pouca evidência para sustentar a frequência de compulsão alimentar ou purgação nos critérios para o diagnóstico de BN ou o critério de amenorreia para diagnóstico de AN. Consequentemente, a maior parte dos casos de transtornos alimentares não específicos é, provavelmente, uma variação do quadro da anorexia nervosa ou da bulimia nervosa, embora também haja outros padrões de transtornos alimentares. Recentemente, foi

descrito o transtorno purgativo, ou comportamento purgativo recorrente na ausência de compulsão alimentar.

Epidemiologia

Dados epidemiológicos sobre a incidência e prevalência de transtornos alimentares são escassos. Evidências disponíveis indicam que a AN é relativamente incomum, com estimativas de prevalência variando de 0,3 a 2,2% em mulheres. Estimativa de prevalência ao longo da vida para BN varia de 1 para 4,6%, enquanto as estimativas para TCAP em amostras comunitárias variam de 0,6 a 3,5% e são maiores entre os indivíduos com sobrepeso, especialmente aqueles em busca de tratamento para perda de peso.

AN e BN são mais comuns entre mulheres do que em homens, em uma razão de aproximadamente 10: 1. Em contraste, as diferenças entre os sexos nas taxas de TCAP são menos acentuadas, com uma proporção entre os sexos feminino e masculino estimada em 3:1. As evidências disponíveis sugerem que a prevalência de anorexia nervosa e bulimia nervosa são igualmente comuns em mulheres brancas, hispânicas e nativas da América, e menos comuns em mulheres afro-americanas e asiáticas. No entanto, o transtorno de compulsão alimentar periódica parece ocorrer com igual frequência em mulheres brancas, afro-americanas e hispânicas.

Fisiopatologia

A etiologia dos transtornos alimentares é desconhecida, apesar de haver um consenso de que a sua causalidade é complexa e pode envolver fatores genéticos, constitucionais, psicológicos, familiares e socioculturais. Histórico familiar e estudos de gêmeos fornecem evidências importantes para sustentar o papel da genética na patogênese dos transtornos alimentares. Os resultados são particularmente convincentes no caso restrito da AN. As evidências também sugerem que haja transmissão familiar da bulimia nervosa e da compulsão alimentar e que muito da variância observada nos casos seja explicada por fatores genéticos. Estudos de associação e de ligação genética sugerem diversos *locus* de suscetibilidade para AN e BN. A pesquisa também sugere uma relação entre as complicações neonatais e subsequente início da AN que pode ser mediada por variações genéticas.

Vários traços psicológicos, incluindo neurose e perfeccionismo, foram identificados como possíveis fatores de risco para transtornos alimentares. Alguns fatores familiares, como uma tendência a apresentar sobrepeso e preocupações paternas e maternas sobre alimentação, forma e peso corporal também podem contribuir substancialmente para a vulnerabilidade aos transtornos alimentares. Finalmente, nos Estados Unidos e em outros países industrializados, a ênfase sociocultural sobre a forma e o peso corporal e a preferência acentuada pelo tipo corporal magro podem estar envolvidos na complexa patogênese dos transtornos alimentares. Logo, um único caso de transtorno alimentar provavelmente reflete alguma combinação de fatores de risco ou vulnerabilidade cuja expressão possa ser estimulada por um ambiente cultural no qual a magreza é supervalorizada.

Manifestações clínicas

Sintomas e Sinais

Os sintomas psiquiátricos, como irritação, obsessão e preocupação com o alimento, podem ser secundários ao jejum e podem ser revertidos a partir da reintrodução da alimentação. Os sintomas físicos do jejum ou desnutrição afetam virtualmente todos os sistemas e podem envolver osteopenia ou osteoporose, desidratação, hipotermia, sintomas cardiovasculares ou renais, distúrbios gastrointestinais e endócrinos e alterações na função neuropsicológica. Os resultados de testes laboratoriais podem estar normais, especialmente na anorexia nervosa restritiva, mas os pacientes podem estar sob risco de eventos cardíacos em decorrência da desnutrição.

Os sinais e sintomas da bulimia nervosa estão, geralmente, associados ao comportamento purgativo e incluem erosão do esmalte dentário em consequência dos vômitos, sintomas gastrointestinais, hipertrofia da glândula salivar e distúrbios hidroeletrolíticos. O uso inadequado de laxativos pode causar hipomagnesemia ou hipofosfatemia e até prejudicar o funcionamento normal do intestino. A compulsão alimentar está associada à distensão gástrica e, em casos raros, à ruptura gástrica.

Histórico Natural

O início da anorexia nervosa tipicamente acontece durante a adolescência, embora possa ser observada ainda no período pré-puberal. Não é comum a primeira ocorrência de anorexia nervosa em mulheres adultas, mas há registros de início da anorexia nervosa após os 40 anos de idade. Esses casos parecem ser desencadeados por crises de vida. O início da BN tipicamente é durante o final da adolescência ou no início da idade adulta, enquanto o início do TCAP pode ocorrer até na idade adulta.

Informações sobre o curso natural dos transtornos alimentares são limitadas. Poucos estudos que examinaram o curso da AN em amostras comunitárias têm documentado as taxas de recuperação de cerca de 50 a 60% ao longo de cinco a 10 anos de acompanhamento, embora a morbidade psiquiátrica significativa ainda estava presente em cerca de metade dos indivíduos. Com relação à BN, as taxas de recuperação espontânea em amostras comunitárias variam de 49 a 91%, mas a maioria das pacientes continuará a apresentar sintomas, e cerca de 40% apresentam uma recaída. Finalmente, dados sobre o curso natural do TCAP e TANE são mistos, com alguns estudos relatando altas taxas de recuperação espontânea e sustentada e outros sugerindo que os indivíduos com TCAP e TANE exibem um curso similar ao da AN e da BN.

Diagnóstico

Os diagnósticos são estabelecidos após revisão cuidadosa da histórico do paciente, sintomas e comportamento durante o curso da entrevista colaborativa. É imprescindível a avaliação de problemas psiquiátricos associados, particularmente humor, ansiedade e uso de substâncias ilícitas. É recomendada também a avaliação da presença de ideias ou

comportamentos suicidas. O envolvimento da família é crucial para todas as crianças e adolescentes que estejam sob avaliação para transtornos alimentares. É recomendado um exame físico completo para todos os pacientes, com atenção especial ao índice de massa corporal (peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros), sinais vitais, função cardiovascular, avaliação hematológica e bioquímica do sangue.

Os pacientes com transtornos alimentares frequentemente são examinados por problemas gastrointestinais ou amenorreia; no entanto, esses sintomas geralmente são revertidos com o tratamento do transtorno alimentar. A perda de peso acentuada em mulheres jovens na ausência de dependência química, depressão grave ou outra doença documentada sugere a necessidade de avaliação para transtorno alimentar.

Tratamento Rx

Anorexia Nervosa

As evidências científicas para direcionar o tratamento da anorexia nervosa são escassas. Para pacientes com baixo peso, o ponto-chave do tratamento é o monitoramento médico e a reabilitação nutricional supervisionada para reestabelecer o peso corporal e para normalizar o comportamento alimentar. Os indivíduos com peso corporal extremamente baixo podem necessitar de internação para atingir o reestabelecimento do peso corporal, o que é normalmente obtido com refeições supervisionadas fornecidas em um ambiente apoiador e encorajador. A alimentação por via nasogástrica pode ser utilizada em caso de recusa do paciente em se alimentar. A "síndrome de realimentação", que é caracterizada por alterações no metabolismo de líquidos e eletrólitos, mais notavelmente hipofosfatemia, bem como complicações cardíacas, neurológicas e hematológicas, são raras, mas se caracterizam como um sério efeito adverso associado ao controle comportamental da AN (consulte o Capítulo 224 para informações adicionais sobre a síndrome de realimentação). Para prevenir a síndrome de realimentação em pacientes com AN, a reabilitação nutricional deve ser iniciada gradualmente, e inclui o monitoramento clínico rigoroso.

Com relação à psicoterapia, que é a linha mestra do tratamento com AN quando a nutrição adequada é restaurada, vários pequenos ensaios clínicos têm documentado o benefício da terapia de família no tratamento de adolescentes com AN de curta duração. O modelo de Maudsley, no qual as famílias são auxiliadas para desempenhar um papel central no tratamento da AN, têm-se mostrado promissor, mas a replicação de resultados positivos em amostras maiores é necessária. A base da evidência para intervenções psicoterapêuticas em adultos com AN é escassa. Os relatos preliminares sugeriram a utilidade da terapia cognitiva comportamental (TCC), mas não há evidências definitivas sobre a eficácia de nenhuma forma de psicoterapia para adultos com AN.

De forma similar, também não há fortes evidências positivas sustentando o uso de nenhum medicamento em particular no tratamento da anorexia nervosa. Embora alguns estudos tenham sugerido o uso de inibidores seletivos de recaptação de

serotonina na prevenção da reincidência, um ensaio clínico controlado falhou em mostrar qualquer benefício de fluoxetina para restauração do peso em indivíduos com AN. [1] Vários relatos sugeriram que agentes antipsicóticos de segunda geração, particularmente a olanzapina, podem ser útil no tratamento da AN, mas pesquisas adicionais são necessárias. O tratamento com hormônios e suplementos vitamínicos não são considerados úteis, embora seja frequentemente recomendado o uso de cálcio e de vitamina D suplementar.

Bulimia Nervosa

As bases científicas para o tratamento da bulimia nervosa são mais consolidadas que para a anorexia nervosa, mas a qualidade dos estudos é bastante variável. Várias formas de psicoterapia têm sido estudadas; evidências disponíveis fornecem o melhor suporte para a terapia cognitiva comportamental (TCC), realizada individualmente ou em um formato de grupo, como um meio de melhorar a alimentação aberrante e reduzir os sintomas psicológicos na BN. No entanto, há uma taxa significativa, de até um terço, de pacientes não responsivos. [2] Quase todos os agentes antidepressivos estudados têm um moderado impacto sobre os sintomas da BN, mas como no caso da psicoterapia, há uma taxa significativa de não resposta. O agente mais estudado é a fluoxetina a uma dose de 60 mg/dia e há aprovação do Food and Drug Administration para o seu uso no tratamento da bulimia nervosa. Na prática clínica, a medicação antidepressiva é quase sempre fornecida em adição a alguma forma de psicoterapia, mas não existem evidências suficientes para sustentar os benefícios do tratamento combinado.

TCAP e TANE

Diversos estudos investigaram o uso de TCC, terapia interpessoal, controle do peso comportamental e medicamentos no tratamento do TCAP. Evidências disponíveis indicam que a maior parte dos pacientes com sobrepeso pode beneficiar-se de um programa comportamental para controle do peso ou de um tratamento dos transtornos alimentares, embora os resultados de um ensaio clínico randomizado controlado recentemente publicado sugerem que a psicoterapia é superior à terapia comportamental na melhora sustentada do controle do peso na compulsão alimentar. [3] A farmacoterapia pode, também, reduzir a compulsão alimentar, mas geralmente não leva benefícios adicionais à efetividade do tratamento psicossocial. Casos de transtornos alimentares não específicos que sejam subsíndromes da anorexia nervosa e da bulimia nervosa são geralmente tratados com métodos apropriados para o tratamento de ambas.

Prevenção

Os programas de prevenção para distúrbios alimentares tipicamente se concentram na redução de fatores de risco para transtornos alimentares e na prevenção do início da patologia alimentar amplamente definida. Metanálises identificaram diversas características de programas de prevenção de distúrbio alimentar eficazes, incluindo o

foco em indivíduos em risco, com o uso de um programa de formato interativo (*versus* uma sessão didática), e o conteúdo de programas que se concentra na redução de fatores de risco para os transtornos alimentares em oposição ao fornecimento de informações sobre o desenvolvimento de problemas alimentares. Vários estudos documentaram que uma intervenção dissonante em que mulheres jovens criticam o ideal de magreza da cultura ocidental é superior a várias medidas de controle na redução dos fatores de risco para transtornos alimentares e o início dos sintomas. Entretanto, pouco se sabe sobre a utilidade de programas de prevenção para reduzir a incidência de distúrbios alimentares limítrofes.

Prognóstico

Anorexia Nervosa

Inúmeros estudos descreveram o resultado da AN em coortes de pacientes tratados, mas as intervenções têm variado, e muitos desses estudos apresentam importantes limitações metodológicas. Uma metanálise da literatura documentou que cerca de metade dos indivíduos não atingiam os critérios de AN no acompanhamento, mas a maioria ainda possuía sintomas de transtornos alimentares, e cerca de 20% apresentaram uma evolução crônica da doença. Até 50% dos pacientes com anorexia nervosa desenvolvem sintomas bulímicos ao longo do tempo, embora as informações acerca do início temporal da compulsão alimentar ou da purgação sejam limitadas. Os estudos são consistentes em demonstrar resultados mais positivos para pacientes adolescentes, ainda que o tempo para recuperação possa ser prolongado (cinco a seis anos). As taxas de mortalidade para AN são tão altas quanto aquelas para qualquer transtorno psiquiátrico; as principais causas de morte são suicídio e complicações relacionadas ao jejum crônico.

Bulimia Nervosa

Os desfechos da bulimia nervosa parecem ser melhores que os da anorexia nervosa, mas, em média, o comportamento alimentar inadequado ainda persiste por vários anos nos pacientes tratados. Vários estudos seguiram coortes de pacientes tratados ao longo do tempo documentando que a maioria dos indivíduos com BN atinge a plena recuperação em algum ponto, mas as taxas de recaída são altas (35%), e aproximadamente um terço dos pacientes continua a apresentar alguns sintomas. Não há nenhum preditor de desfechos na BN, embora a depressão tenha sido associada a uma pior resposta ao tratamento em vários estudos. Ao contrário dos pacientes com AN, os pacientes com BN não parecem estar associados a um risco aumentado de morte prematura.

TCAP e TANE

Alguns estudos têm documentado resultados em longo prazo em pacientes com TCAP. Um relato observou que 36% dos indivíduos que foram internados para tratamento da TCAP continuaram a ter um distúrbio alimentar em 12 anos de acompanhamento, que

foi comparável à proporção de indivíduos com BN exibindo uma evolução crônica da doença (28%). Sabe-se praticamente nada a respeito do prognóstico dos indivíduos com TANE.

Grau A

1. Walsh, B. T., Kaplan, A. S., Attia, E., et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295:2605–2612.
2. Agras, W. S., Walsh, B. T., Fairburn, C. G., et al. A multicenter comparison of cognitive behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57:459–466.
3. Wilson, G. T., Wilfley, D. E., Agras, W. S., et al. Psychological treatments of binge eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67:94–101.

Leituras sugeridas

Attia, E., Walsh, B. T. Behavioral management for anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 2009; 360:500–506. *Fornece orientação sobre a avaliação e tratamento de indivíduos com anorexia nervosa.*

Huas, C., Caille, A., Godart, N., et al. Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 123:62–70. *A taxa de mortalidade de dez anos de 11% foi associada à idade, duração mais longa, histórico de tentativa de suicídio, uso de diuréticos, intensidade dos sintomas e índice de massa corporal desejada.*

Konstantakopoulos, G., Tchanturia, K., Surguladze, S. A., et al. Insight in eating disorders: clinical and cognitive correlates. *Psychol Med*. 2011; 7:1–11. *Visão substancialmente prejudicada é uma característica significativa de cerca de 25% dos pacientes.*

Treasure, J., Claudino, A. M., Zucker, N. Eating disorders. *Lancet*. 2010; 375:583–593. *Fornece uma visão abrangente da fenomenologia, curso e tratamento com ênfase em mecanismos biológicos e intervenções de distúrbios alimentares.*

No Brasil

Os transtornos alimentares costumam atingir adolescentes e adultos jovens no mundo, e o Brasil não foge à regra. Estudo realizado em 2003, em amostra populacional de mulheres jovens de Porto Alegre (12-19 anos), avaliada por questionários para diagnóstico de bulimia *(Bulimic Investigatory Test - BITE)* e transtornos alimentares *(Eating Attitudes Test – EAT-26)*, mostrou que 16,5% apresentavam transtornos alimentares e 2,9%, bulimia. Os transtornos eram mais prevalentes na faixa dos 16-19 anos, em mulheres com sobrepeso ou obesidade. Os comportamentos mais frequentes foram: uso de laxativos, vômitos autoinduzidos e uso de remédios para emagrecer. Com relação aos dois primeiros, os números são semelhantes aos de outros países, mas, com relação ao uso de remédios para emagrecer, os números foram muito mais elevados do que os encontrados em outros países, provavelmente por haver menor controle sobre isso no Brasil.

Estudo de 2008, realizado em amostra probabilística de adolescentes de 12-19 anos, de escolas públicas, na área metropolitana do Rio de Janeiro, mostrou prevalência de sobrepeso/obesidade de 16,2% e de magreza, 2,5%. Dos adolescentes estudados, 37,3%

apresentavam sintomas de transtorno do comer compulsivo e 24,7% faziam restrição alimentar pelo menos uma vez por semana, comportamentos sempre mais frequentes em mulheres. O transtorno do comer compulsivo foi mais frequente entre os adolescentes mais velhos, enquanto a restrição alimentar foi mais comum entre os mais novos. A restrição alimentar foi mais frequente entre os adolescentes com sobrepeso, independentemente do sexo ou da idade. Os resultados mostraram uma frequência elevada de transtornos alimentares em adolescentes de baixa renda, atingindo mais mulheres do que homens. Outro estudo de 2008 avaliou 21 obesos com transtorno do comer compulsivo submetidos à terapia cognitivo-comportamental, mostrando queda significativa (redução de 76,1%) do comportamento no período pós-tratamento com relação ao pré-tratamento. Houve, também, melhora da avaliação dos participantes com relação ao seu próprio corpo e dos sintomas depressivos.

Os dados mostram que os adolescentes são, no Brasil, como nos outros países do mundo: o principal grupo de risco para presença de transtornos alimentares. Deve-se focar no diagnóstico precoce e no tratamento desses pacientes.

Bibliografia

Duschene, M., Appolinario, J. C., Rangé, B. P., Fandiño, J., Moya, T., Freitas, S. R. The use of a manual-driven group cognitive behavior therapy in a Brazilian sample of obese individuals with binge-eating disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29(1):23–25.

Ferreira, J. E., Veiga, G. V. Eating disorder risk behavior in Brazilian adolescents from low socio-economic level. *Appetite*. 2008 Feb 23. [[Epub ahead of print].].

Nunes, M. A., Barros, F. C., Anselmo Olinto, M. T., Camey, S., Mari, J. D. Prevalence of abnormal eating behaviours and inappropriate methods of weight control in young women from Brazil: a population-based study. *Eat Weight Disord*. 2003; 8(2):100–106.

Obesidade

Michael D. Jensen

A obesidade é a mais comum das alterações nutricionais nos Estados Unidos e, direta ou indiretamente, responsável por uma parte significativa de despesas relacionadas à saúde. As abordagens mais eficazes e seguras (modificação do estilo de vida e do comportamento) não são as mais comumente empregadas pelos médicos. Recentemente, tem-se alcançado progresso na compreensão da fisiopatologia e do tratamento da obesidade.

Definição

O relatório "Padrões Clínicos para Identificação, Avaliação e Tratamento do Excesso de Peso e da Obesidade", elaborado pelo National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH/NHLBI; disponível em http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/\sectd\ltrsect\linex0\sectdefaultcl\sftnbj), fornece definições claras e com base científica acerca do excesso de peso e da obesidade. O índice de massa corporal (IMC) é, atualmente, o meio recomendado para categorizar o peso com relação à altura em adultos. O IMC de adultos é calculado como o peso (em quilogramas) dividido pela altura ao quadrado (em metros). Para calcular o IMC empregando libras e polegadas, a fórmula se modifica: o peso (em libras) é divido pela altura (em polegadas) elevada ao quadrado, e o resultado é multiplicado por 703. A classificação dos pesos, de acordo com o IMC, está resumida na Tabela 227-1. Indivíduos que apresentam excesso de peso (IMC de 25,0 a 29,9) podem ou não estar obesos. Alguns homens podem estar com sobrepeso devido ao aumento da massa muscular, sendo este julgamento puramente clínico. Embora, de modo geral, o risco de desenvolver problemas de saúde aumente com o IMC superior a 25, as orientações indicam que a intervenção ou a discussão sobre os possíveis resultados do sobrepeso na saúde pode não ser necessária para pacientes que estejam completamente saudáveis ou não forem obesos. Por outro lado, alguns indivíduos com um IMC de 27 e 29,9 podem desenvolver graves complicações metabólicas que melhoram com a perda de peso e são candidatos a tratamentos mais agressivos, incluindo, se necessária, a farmacoterapia. Algumas populações desenvolvem as complicações metabólicas da obesidade a IMC e circunferência da cintura menores. As diretrizes para IMC de risco em populações asiáticas é 23-24, muito menor do que para os brancos, hispânicos, negros e polinésios.

Tabela 227-1

Classificação de sobrepeso e obesidade pelo índice de massa corpórea

	OBESIDADE CLASSE	IMC kg/m²
Abaixo do peso		< 18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso.		25,0-29,9
Obesidade	I	30,0-34,9
Obesidade	II	35,0-39,9
Obesidade extrema	III	≥40

Dados de Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute Publication 1998:98-4083.

A prevalência de comorbidades aumenta consideravelmente quando o IMC é maior que 30, a definição da obesidade. A obesidade é dividida em três classes também de acordo com o IMC. A abordagem terapêutica pode diferir entre os pacientes que apresentam sobrepeso e aqueles com diferentes classes de obesidade. Por exemplo, os padrões do Food and Drug Administration (FDA) norte-americano indicam que a farmacoterapia pode ser usada como tratamento adjunto em quaisquer classes de obesidade, mesmo na ausência de complicações clínicas. É importante a familiaridade com as orientações. Agências e supervisão de saúde usam esses padrões para determinar quem é elegível para benefícios do tratamento. A obesidade extrema (IMC superior a 40 kg/m^2) é uma das principais características que leva à indicação de cirurgia bariátrica quando os tratamentos clínicos falharem. Pacientes com obesidade de classe II (IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m^2) podem ser considerados para cirurgia bariátrica caso apresentem complicações clínicas graves e os tratamentos médicos tiverem falhado.

Além do IMC, as orientações do National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) recomendam considerar a circunferência da cintura como outra ferramenta de avaliação que pode ajudar a decidir o tratamento a ser instituído. A circunferência de cintura maior que 102 cm ou 40 polegadas em homens e que 88 cm ou 35 polegadas em mulheres é considerada uma indicação adicional de risco para o sobrepeso ou obesidade. Essa medida, contudo, é importante principalmente para a determinação do risco de doença em indivíduos com sobrepeso ou obesidade classe I. Nos indivíduos com sobrepeso, a medida aumentada da circunferência da cintura muda o risco relativo de aumentado para muito alto (em comparação a um indivíduo com IMC normal). O aumento da circunferência da cintura não afeta o risco de doença nas pessoas com obesidades de classe II ou III. Essas definições de sobrepeso e obesidade e circunferência de cintura de alto risco são, de modo geral, aplicáveis aos indivíduos de ascendência europeia ou africana, mas valores menores são recomendados para os de ascendência asiática. Os riscos de alterações metabólicas ocorrem a IMC mais baixos e circunferência da cintura menor nessas populações.

Epidemiologia

Prevalência da Obesidade

O número de adultos com sobrepeso e obesidade, nos Estados Unidos, tem aumentado dramaticamente no decorrer dos últimos 20 anos. Cerca 60% dos homens e 51% das mulheres nos Estados Unidos têm sobrepeso ou já estão obesos; observa-se, contudo, que há mais mulheres que homens com obesidade, ao passo que mais homens que mulheres com sobrepeso. Existem diferenças substanciais na prevalência da obesidade relacionadas a idade, raça e condição socioeconômica. A prevalência da obesidade em adultos eleva-se muito entre as idades de 20 a 60 anos de idade, diminuindo nos últimos anos. Estima-se que quase 75% dos homens entre os 60 e os 69 anos de idade, nos Estados Unidos, apresentem IMC maior que 25. O aumento do IMC com a idade não é parte tão grande de uma ameaça à saúde da população como um aumento semelhante do IMC nas populações mais jovens. As menores taxas de mortalidade para adultos jovens se encontram na faixa dos que apresentam um IMC na parte inferior da faixa do normal (18,5 a 24,9 kg/m^2), enquanto o IMC associado à menor taxa de mortalidade está um pouco acima de 25 kg/m^2 para as pessoas entre os grupos etários em torno de 60 e 70 anos. Os médicos que cuidam de pacientes querem basear suas recomendações em relação ao peso no fato de as consequências adversas à saúde associadas à obesidade estarem ou não presentes.

Nos Estados Unidos, a diferença no sobrepeso e na obesidade não é sutil entre os afro-americanos, os americanos de origem mexicana e os de origem europeia. As mulheres afro-americanas e os americanos de origem mexicana de ambos os sexos apresentam as mais altas taxas de sobrepeso e obesidade dos Estados Unidos. Ao interpretar esses dados, entretanto, é importante lembrar que há uma relação inversa entre a condição socioeconômica e a obesidade, principalmente entre as mulheres. As mulheres das classes socioeconômicas inferiores apresentam mais probabilidades de se tornarem obesas que as de patamar social mais elevado. Essa associação reduz, mas não elimina, as diferenças raciais na prevalência da obesidade. Ainda não foi esclarecido se as diferenças remanescentes, quanto a essa prevalência, são devidas a fatores genéticos, constitucionais ou sociais não relacionados ao fator econômico.

Fisiopatologia

Etiologia

Há aspectos significativos da obesidade, como a suscetibilidade genética e constitucional, que são fortemente influenciados pelos fatores ambientais. Evidências de estudos com crianças adotadas e com gêmeos apoiam fortemente o conceito de que, dentro de um dado ambiente, uma porção significativa da variação de peso é genética. Esse fato constatado, no entanto, não explica o tremendo aumento na prevalência da obesidade,

nos Estados Unidos, no decorrer das últimas décadas, o qual dificilmente pode ser imputado a uma grande mudança no DNA humano.

Aspectos Genéticos da Obesidade Humana

Há fortes evidências acerca de uma tendência hereditária para a regulação do peso corporal. Defeitos genéticos isolados que causam obesidade incluem um número de síndromes genéticas clássicas, como as de Prader-Willi e de Laurence-Moon-Biedl. Mais recentemente, foram descritas formas extremamente raras de obesidade humana monogênica, devida a alterações nos genes que codificam a leptina e seu receptor. O resultado é uma deficiência de leptina real ou funcional muito semelhante àquela vista em camundongos *ob/ob* ou *db/db*, os modelos animais que estimularam a descoberta da leptina. Há, também, relatos a respeito de formas hereditárias de obesidade humana devidas a mutações nos genes que regulam a síntese de neuropeptídeos ligados ao apetite. Estudos de associação ampla de genoma relataram um número de genes associados a maior IMC. Aqueles que parecem predizer a maior quantidade de variação do IMC incluem o gene *FTO* (massa gordurosa e associada à obesidade) e o receptor à melanocortina-4 *(MC4R)*. Outros genes que foram confiavelmente associados à obesidade incluem *TMEM18, KCTD15, GNPDA2, SH2B1, MTCH2,* e *NEGR1.* Juntos, no entanto, os efeitos combinados de todas as contribuições genéticas identificadas são responsáveis por menos de 1% de variação do IMC. Isto enfatiza os grandes efeitos ambientais e a natureza poligênica de suscetibilidade à obesidade.

Influências Constitucionais na Obesidade

Várias influências ambientais podem produzir efeitos em longo prazo, semelhantes aos genéticos, sobre a regulação do peso corporal e a tendência à suscetibilidade para problemas de saúde relacionados à obesidade. Essas modificações da expressão gênica sem modificação de DNA subjacente são denominadas *efeitos epigenéticos* e são atribuídas a processos como a metilação do DNA e remodelação da cromatina. O efeito do ambiente intrauterino e do período perinatal no peso e na saúde desenvolvidos subsequentemente está mais bem estudado. A desnutrição no último trimestre da gravidez e no período pós-natal inicial resulta na diminuição do risco de obesidade adulta; entretanto, o baixo peso ao nascer associado à desnutrição (ou tabagismo) no final da gravidez, aumenta, também, o risco de hipertensão, de tolerância alterada à glicose e de doenças cardiovasculares na fase adulta. Em contraste, a desnutrição materna limitada aos dois primeiros trimestres de gravidez está associada a um aumento da probabilidade de obesidade no adulto. Outros efeitos “ambientais” precoces são a constatação de que crianças de mães diabéticas tendem a ser mais obesas que as crianças das mães não diabéticas, e crianças de mães diabéticas possuem a maior prevalência de obesidade no período dos cinco aos 19 anos, independentemente do *status* da obesidade materna. Finalmente, a exposição intrauterina ao ambiente diabético aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes melito e de obesidade pela criança. Portanto, o resultado da interação entre os genes e o ambiente, no que diz respeito à obesidade e às suas

complicações metabólicas, é marcado já nos intervalos intrauterino e perinatal. Um dos mais espantosos e preocupantes aspectos desses efeitos metabólicos não é apenas seu efeito prolongado sobre a regulação do peso e da saúde do indivíduo, mas a possibilidade de que tais traços possam ser passados para as futuras gerações.

Contribuintes Ambientais para a Obesidade Humana

Poucos discutiriam que aconteceram mudanças dramáticas no ambiente durante os últimos 50 anos. Além disso, as modificações no suprimento alimentar aumentaram ou não diminuíram da maneira esperada a ingestão da energia que seria necessária para compensar a redução do gasto energético.

Alimento

Vários fatores ambientais podem influenciar o consumo de alimentos (Tabela 227-2). A ingestão de alimentos densamente energéticos resulta em maior recebimento de energia, já que muitos adultos só respondem ao volume de alimentos ingeridos e não ao seu conteúdo energético. Esse fator provavelmente é responsável pela associação entre as dietas com alto teor de gorduras e o excesso de peso corpóreo; muitos alimentos gordurosos são também densamente energéticos. Quando humanos consomem dietas com alto teor de gorduras, mas com baixa densidade energética, a ingestão calórica não é maior que a esperada com base na densidade energética dos alimentos. Foi demonstrado que o maior tamanho das porções também aumenta o consumo alimentar. Dada a tendência, nos Estados Unidos, de servir porções maiores de alimentos e de bebidas, esse hábito pode ser uma variável que contribui para o desenvolvimento geral da obesidade. Variedade alimentar também pode afetar a ingestão de energia. Um aumento da variedade de petiscos, doces, lanches e carboidratos na dieta está associado a um aumento da gordura corporal. Em contraste, o aumento na variedade de verduras e legumes disponíveis não aumentou seu consumo e não está associado ao aumento da gordura corporal. Outro fator que pode exercer efeitos amplos na população, nos Estados Unidos, é a redução dos custos dos alimentos e sua relação com o aumento de sua disponibilidade e palatabilidade. Por fim, há evidências de que o consumo de bebidas, como refrigerantes e sucos de frutas, não é acompanhado por uma redução na ingestão de alimentos de forma a compensar o maior aporte energético. Isso significa que essas bebidas aumentarão a ingestão calórica durante o dia, promovendo aumento de peso. Sugere-se, ainda, que os produtos lácteos não compartilhem tal propriedade e, assim, o consumo de laticínios com baixo teor de gordura, no contexto de um programa de perda de peso, pode ser, em algumas circunstâncias, benéfico.

Tabela 227-2

Fatores ambientais que promovem a obesidade

ALIMENTARES	ATIVIDADE
↑ Densidade de energia alimentos	↑ Comportamento sedentário
↑ Tamanho das porções	↓Atividades da vida diária
↑ Variedade*	↓ Atividade física
↑ Palatabilidade	
↑Disponibilidade	
↓ Custo	
↑ Bebidas calóricas (refrigerantes, sucos)	

*Variedade de doces, petiscos e aperitivos.

Vários fatores individuais podem, também, influenciar o modo como as propriedades dos alimentos afetam a ingestão calórica. Os indivíduos variam com respeito às suas limitações dietéticas (a tendência a, conscientemente, restringir a ingestão de alimentos para controlar o peso), suas sensações de fome ou sua desinibição (a tendência a comer demais de forma oportunista). Foi proposto que as diferenças entre indivíduos, no que diz respeito a esses fatores, podem modificar a variedade dos alimentos, o tamanho das porções e assim por diante, até mesmo afetar o perfil alimentar individual. Além das influências ambientais no consumo alimentar, há, também, os efeitos do contexto social sob o qual o alimento é consumido e o estado emocional do indivíduo.

Atividade Física

A atividade física pode ser dividida em três categorias: (1) o exercício (*fitness* e atividades relacionadas aos esportes); (2) a atividade física relacionada ao trabalho; e (3) a atividade não relacionada aos esportes nem ao trabalho (espontânea). Tabelas, amplamente disponíveis, permitem calcular o gasto de energia com base no peso da pessoa, bem como na duração e no tipo de exercício no qual ela está engajada. Apenas uma fração dos norte-americanos realiza exercícios na frequência, duração e intensidade recomendadas para alcançar efeito protetor contra o desenvolvimento da obesidade e de outros problemas de saúde. Esse percentual não parece estar se modificando; dessa forma, é improvável que as alterações nos hábitos relacionados à atividade física, nas últimas décadas, estejam aumentando a prevalência da obesidade. Dados recentes sugerem que a quantidade de tempo gasto em atividades sedentárias (p. ex., assistir à televisão, usar o computador) é um preditor independente de alterações metabólicas associadas à obesidade melhor e mais importante que os efeitos do exercício por si só. Assim é com a extensão em que a redução da atividade física contribui para a epidemia de obesidade é mais provável que tenha a diminuição se concentre na atividade física relacionada ao trabalho e na espontânea.

É difícil medir a energia despendida nas atividades não relacionadas ao exercício. Embora pareça óbvio que a prática da atividade física decresceu com o advento da

automação dos sistemas, no local do trabalho, há poucos dados a esse respeito. Uma estimativa sugere que, entre os anos de 1982 e 1992, o dispêndio de energia no trabalho diminuiu aproximadamente 50 kcal/dia. Desde então, as mudanças adicionais no local do trabalho, por sua vez, reduziram ainda mais o emprego da atividade física.

O outro componente da atividade física não relacionada ao o exercício, as atividades cotidianas, é igualmente difícil de ser medido. As várias conveniências que diminuem o trabalho físico (lanchonetes e caixas eletrônicos, *drive-throughs*, escadas rolantes, elevadores, controles remotos, compras *on-line*) foram introduzidas no ambiente moderno. Cada uma dessas facilidades reduz ainda mais a energia que os humanos despendem no decorrer do dia. Novamente, há poucos dados precisos para mensurar, de forma quantitativa, a mudança que realmente ocorreu, embora a redução nas caminhadas diárias e o aumento do uso dos automóveis para a locomoção diária tenham sido documentados.

Talvez, por serem mais fáceis de acessar, informações sobre como o aumento das atividades sedentárias (assistir à TV, jogar videogames, usar o computador) está relacionado à obesidade são mais prontamente obtidas. Há uma evidência forçosa de que o maior tempo gasto em atividades sedentárias está associado a um aumento do risco de sobrepeso e de obesidade. O aspecto surpreendente desses estudos é que o efeito adverso da atividade sedentária é independente da participação em práticas de atividade física tradicionais.

A compreensão das contribuições do decréscimo da atividade física relacionada ao trabalho, da diminuição das atividades da vida diária e do aumento do comportamento sedentário possibilita ajudar o médico a interagir com o paciente para descobrir padrões que podem estar relacionados ao aumento de peso. Os médicos atentos a esses fatores ambientais podem ajudar, de forma mais eficiente, seus pacientes obesos a identificar quais desses fatores ambientais estão contribuindo mais para o problema e a desenvolver programas para intervenção.

Regulação do Peso Corporal e Balanço Energético

A regulação do peso corporal do adulto deve ser um processo muito bem equilibrado. O típico adulto norte-americano, por exemplo, consome e gasta aproximadamente 2.000 a 3.000 kcal/dia; se houver um erro consistente que eleve o consumo de alimentos em até mesmo 1%, isto resultaria em ganho de peso de aproximadamente 25 a 30 libras de gordura (1.134 a 1.361 g) a cada 10 anos se não houve nenhuma mudança no gasto energético. A maioria dos adultos regula o balanço energético médio com muito mais precisão do que 1%. Parece que a regulação de ambos, ingestão calórica e consumo energético são feitos por processos conscientes e inconscientes.

O excesso de energia consumida pelos adultos é, geralmente, armazenado na forma de triglicerídeos no interior dos adipócitos. Humanos continuamente recrutam novos adipócitos do grande *pool* de pré-adipócitos para substituir os adipócitos que estão morrendo. Embora o primeiro meio pelo qual o tecido adiposo se expande é pelo aumento tamanho da célula de gordura (hipertrofia dos adipócitos), esse processo pode armazenar apenas uma quantidade limitada de gordura. Se gordura suficiente for

depositada, haverá no final um aumento no número dos adipócitos uma vez que os novos adipócitos criados ultrapassam o número de adipócitos que morreram. Alguns adultos recrutam novos adipócitos mais rapidamente do que outros e, assim, ganham peso mais pela hiperplasia dos adipócitos do que por sua hipertrofia. Os indivíduos que armazenam gordura em adipócitos maiores, especialmente se associado a uma resposta inflamatória do tecido adiposo (maior número de macrófagos e outras células imunes), são mais propensos a ser resistentes à insulina e apresentam sinais de inflamação sistêmica de baixo grau (aumento da proteína C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral α), levemente elevados.

A descoberta da leptina, uma proteína da família das citocinas secretada pelo tecido adiposo que apresenta potentes efeitos sobre o sistema nervoso central relacionado à ingestão de alimentos e que também é responsável por diversas ações fisiológicas periféricas, trouxe a esperança de que o problema da regulação do peso corporal pudesse ser resolvido. A leptina também tem outras funções hipotalâmico-hipofisárias e é responsável por diversas ações fisiológicas periféricas. No modelo animal de obesidade, os camundongos *ob/ob* são gravemente obesos, hiperfágicos, hipermetabólicos, sexualmente imaturos e apresentam níveis baixos de atividade espontânea. Todos esses defeitos, porém, são corrigidos pela administração de leptina nesses animais. Em algumas crianças, foi encontrada a deficiência de leptina decorrente de mutações em seu gene codificador. Esses pacientes apresentavam baixas concentrações de leptina no plasma e eram hiperfágicas e gravemente obesas. Ao receberem leptina exógena, tais indivíduos apresentaram uma dramática perda de peso, redução da ingestão de alimento e maturação acelerada do eixo pituitário-gonadal. Á exceção dessas raras mutações, porém, os humanos obesos não apresentam deficiência de leptina. De fato, uma vez que as concentrações plasmáticas de leptina aumentam, de forma logarítmica com a porcentagem de gordura corporal, os humanos obesos apresentam tipicamente concentrações plasmáticas muito elevadas de leptina. Da mesma forma, uma vez que as mulheres normalmente apresentam mais gordura corporal que os homens, elas também apresentam maiores concentrações plasmáticas de leptina. A partir do que se sabe até o momento, a pesquisa da deficiência de leptina não se justifica, a não ser quando a obesidade grave e hiperfágica se inicia ainda na primeira infância e é acompanhada por imaturidade sexual (em adolescentes ou indivíduos de faixas etárias maiores) e na ausência de outras causas conhecidas (como a síndrome de Prader-Willi).

Alguns animais modelos de obesidade genética (os camundongos *db/db* e os ratos *fa/fa*) apresentam receptores de leptina defeituosos, o que os torna incapazes de responder aos estímulos da leptina. Embora tenham sido relatados casos raros de humanos obesos com gene receptor de leptina defeituoso, parece que a resistência a essa proteína, devida a defeitos em seus receptores (ou alterações genéticas pós-sinalização), é extremamente rara. A pesquisa clínica de mutações, no receptor de leptina, não é justificada, já que não há tratamento para essa condição.

A secreção da leptina pode ser aumentada em 30 a 40% nos rápidos períodos de hiperalimentação (antes que se verifiquem alterações na composição corporal), e é reduzida em 50% em resposta a períodos de restrição alimentar que não resultem em

alterações significativas na composição corpórea. Estudos clínicos indicam que os níveis baixos ou nulos de leptina levam à fome extrema. As tentativas para tratar pacientes com sobrepeso com a leptina recombinante não foram bem-sucedidas. Os estudos clínicos sugerem que a queda da leptina desempenha um papel na modulação da resposta hipotalâmica-pituitária à desnutrição, servindo, assim, a adaptação endócrina à inanição (níveis reduzidos de hormônio estimulante da tireoide e das gonadotrofinas). Em resumo, a descoberta da leptina foi um avanço importante para o entendimento da biologia da obesidade. Defeitos na secreção de leptina ou defeitos congênitos que alterem a sua ação são muito raros.

Consumo de Energia

Muito foi aprendido sobre a regulação biológica do consumo alimentar, e grande parte desse aprendizado é derivado do estudo de modelos animais. Estes sinais podem afetar diferentes aspectos de comportamento alimentar. Eles podem afetar a fome — a necessidade ou desejo de alimentos; o estar saciado — a sensação de estar satisfeito e incapaz de consumir mais; ou saciedade — a sensação de não sentir mais fome, um complexo arranjo de eventos pós-prandiais que afetam o intervalo até a próxima refeição ou a quantidade consumida na próxima refeição. Alguns desses sinais que alteram o comportamento alimentar afetam um aspecto, e outros afetam múltiplos aspectos. Por exemplo, a grelina, um peptídeo produzido pelo estômago, aumenta a sensação de fome, mas não parece afetar a sensação de estar saciado ou a saciedade. A colecistocinina causa a sensação de estar saciado, mas não tem efeito sobre a saciedade. A leptina parece agir em múltiplas vias – a deficiência de leptina é associada ao aumento da fome e à diminuição da sensação de estar saciado e da saciedade.

Há uma série de sinais periféricos de "saciedade" que atuam para inibir a ingestão de alimentos em algum momento durante a ingestão de uma refeição (Figura 227-1). Alguns desses sinais alcançam o cérebro por meio do nervo vago e outros através da circulação sistêmica. Exemplos dos fatores humorais propostos como moduladores do apetite são listados na Tabela 227-3. Muitos desses compostos são hormônios derivados do intestino (grelina, colecistocinina, peptídeo glucagon-símile 1 [GLP-1]), do pâncreas (insulina) e, talvez, outros peptídeos (apoliproteína A-IV, secretada pelos quilomícrons). Os sinais provavelmente são provocados tanto por estímulos mecânicos (p. ex., enchimento do estômago) como pela presença de nutrientes no jejuno e no íleo.

Tabela 227-3

Moduladores biológicos sugeridos de ingestão alimentar

SINAL PERIFÉRICO	EFEITO PROPOSTO NA INGESTÃO ALIMENTAR
Vagal	−
Colecistocinina (CCK)	−
Apolipoproteínas	−
Insulina	−
$PYY_{3\text{-}36}$	−
Peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)	−
Outros peptídeos relacionados ao glucagon	−
Leptina	+ quando a leptina ↓↓
Grelina	+
Fator de necrose tumoral	−
Estatina	−

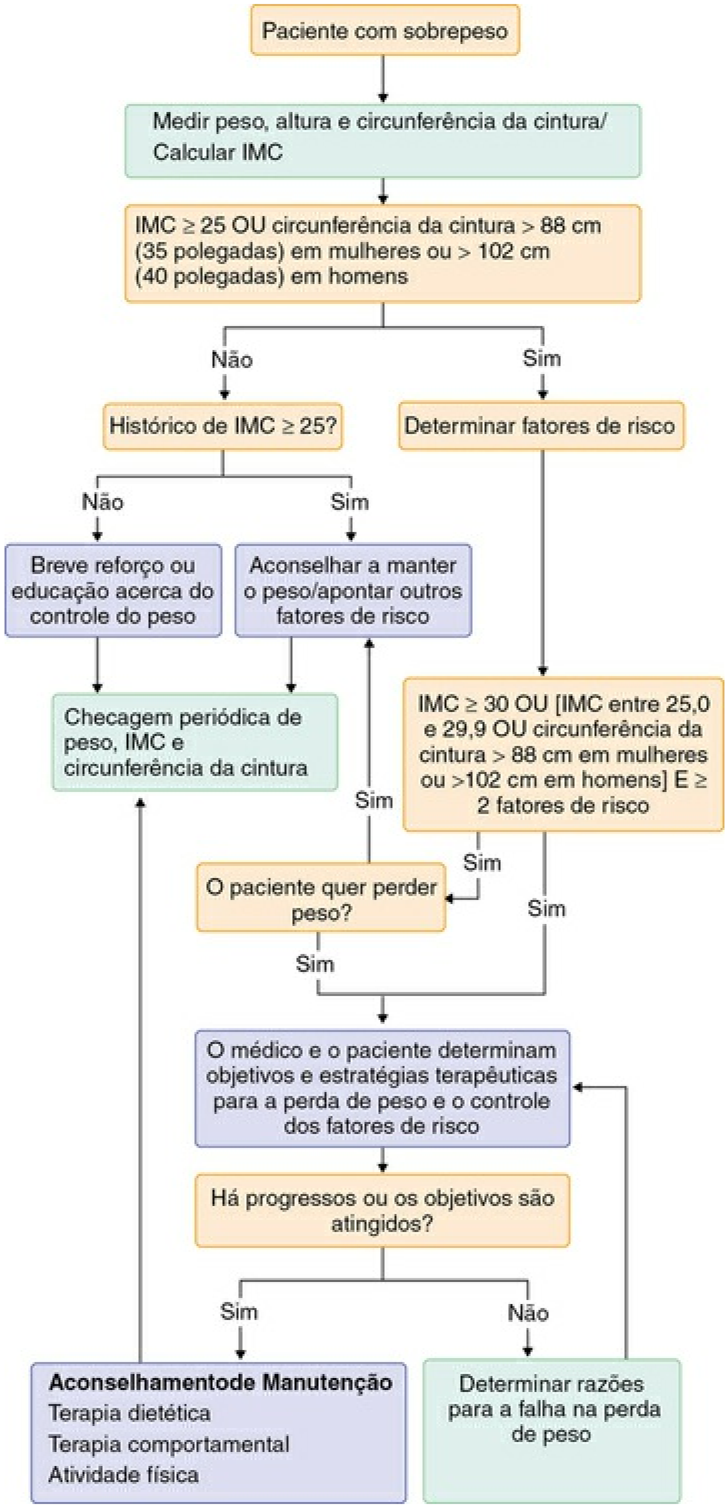

FIGURA 227-1 Diagrama de fluxo para a avaliação e o tratamento do sobrepeso e obesidade. IMC=Índice de Massa Corporal. (Adaptado de NIH/NHLBI. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of obesity in adults: evidence report. *Obes Res.* 1998;6:51S-209S.)

A regulação da ingestão alimentar pelo sistema nervoso central também está mais compreensível. Um número de neuropeptídeos, derivados de lípides e monoaminas, que apresentam propriedades anabólicas (aumento da ingestão alimentar com ou sem decréscimo do gasto energético) ou catabólicas (decréscimo do consumo alimentar com ou sem aumento do gasto energético), foi identificado. Uma lista dessas moléculas é fornecida na Tabela 227-4. Muitas dessas substâncias apresentam mais do que uma função, como a regulação da secreção de hormônios (hormônio liberador de tireotropina e hormônio liberador de corticotropina), da vigília (norepinefrina) ou dos sistemas de reforço comportamental (endocanabinoides).

Tabela 227-4

Moduladores do sistema nervoso central do balanço energético

ESTEROIDES CENTRAIS (↑ DA INGESTÃO)	CATABÓLICOS CENTRAIS (↓ DA INGESTÃO)
NPY Neuropeptídeo Y	hormônio estimulante α-melanócito
Proteína relacionada ao agouti	Fator de liberação da corticotropina
Hormônio de concentração de melanina	Hormônio de liberação da tireotrofina
Hipocretinas e orexinas	Neuropeptídeo Regulador da cocaína e anfetamina (CART)
Galanina	Interleucina-1
Norepinefrina	Urocortina
Endógenos (endocanabinoides anandamida e 2-araquidonilglicerol)	Oxitocina
	Neurotensina
	Serotonina

Gasto Energético

O gasto ou dispêndio energético diário de adultos varia amplamente, desde menos de 1.400 kcal/dia a mais de 5.000 kcal/dia; indivíduos fisicamente mais ativos têm maiores necessidades energéticas. De modo geral, o gasto energético diário é dividido em repouso (ou basal), gasto metabólico com o efeito térmico dos alimentos e gasto energético com atividade física.

Taxa Metabólica Basal

A taxa metabólica basal (TMB) corresponde ao gasto de energia do indivíduo em repouso, deitado, acordado, no estado pós-absortivo noturno. A taxa metabólica de repouso (TMR) é também definida, mas não necessariamente mensurada, antes de levantar-se da cama. Para a maioria dos norte-americanos adultos e sedentários, a taxa metabólica de repouso (TMR) representa a maior porção de energia despendida durante o dia e pode variar de menos de 1.200 a mais de 3.000 kcal/dia. A maior parte da TMB (aproximadamente 80%) pode ser explicada pela quantidade de tecido magro que o indivíduo apresenta.

Nem todos os componentes do tecido magro consomem oxigênio nas mesmas proporções relativas. Os tecidos que formam o leito visceral ou esplâncnico consomem, aproximadamente, 25% da taxa metabólica de repouso, mas uma proporção muito menor do peso corporal. O cérebro, que representa uma pequena porcentagem do peso corporal, responde por quase 15% da taxa metabólica de repouso (TMR). Do mesmo modo, o coração (aproximadamente 7%) e os rins (aproximadamente 5 a 10%) consomem maiores proporções da energia de repouso do que sua relativa contribuição para o total da massa corporal. Em contraste, a musculatura em repouso perfaz 40 a 50% da massa de tecido magro, mas responde por apenas 25% da TMR. Contudo, esse gasto de energia muda, dramaticamente, com o exercício, podendo chegar a 80 a 90%, especialmente durante exercício de alta intensidade. O tecido adiposo é um participante menor do gasto de

energia diário, consumindo, aproximadamente, 3 kcal/dia. Gordura marrom é o tecido adiposo que expressa grandes quantidades de proteína de desacoplamento, uma proteína que permite o vazamento de prótons da membrana mitocondrial, resultando na liberação de calor em oposição ao trabalho químico do trifosfato de adenosina — o desacoplamento da oxidação do substrato com o trabalho químico ou mecânico. Considerou-se que este tecido termogênico estava presente apenas em bebês, mas recentemente demonstrou-se que existe em adultos, embora em quantidade insuficiente para ter propriedades termogênicas mensuráveis.

Ainda que a maior parte da TMR possa ser atribuída à quantidade de tecido magro que o indivíduo apresenta, existem, também, outras influências mais sutis sobre a TMR. Idade, sexo (mulheres apresentam TMB levemente mais baixas, mesmo depois de corrigidas com relação à massa de gordura livre) e a massa de gordura afetam a TMR. Pequenas mudanças na TMB ocorrem durante o ciclo menstrual (fase lútea > fase folicular). Há, também, evidências de que fatores hereditários ou familiares realmente influenciam a TMB, respondendo por até 10% das diferenças entre os indivíduos.

Existem componentes facultativos e obrigatórios da TMR. Com uma dieta restrita em calorias, ocorrem reduções significativas na TMB relativas à quantidade da massa de gordura livre. Acredita-se que as reduções verificadas na produção de triiodotironina a partir da tiroxina contribuam para esse fenômeno. Do mesmo modo, durante períodos breves de superalimentação, verificou-se que a TMR aumenta mais do que seria esperado para a quantidade de tecido magro presente.

Foi proposto que indivíduos com TMB inferiores ao predito sejam considerados como mais suscetíveis a um futuro ganho de peso. Dados publicados sugerem que o risco é pequeno e os esforços clínicos para identificar tais pacientes não valem a pena. A medida da TMB é, por vezes, útil para a avaliação de indivíduos que insistem que não são capazes de perder peso seguindo uma dieta de menos de 1.000 kcal/dia. Quase sem falhar, sua TMB é, substancialmente, maior que seu referido consumo alimentar. Isso reafirma o fato de a maioria dos adultos estar notoriamente fora da realidade ao avaliar seu próprio consumo alimentar.

Efeito Térmico dos Alimentos

Aproximadamente 10% do conteúdo energético alimentar é gasto no processo da digestão, absorção e metabolismo dos nutrientes. Verifica-se significativa variação nesse valor entre indivíduos, indo de um nível baixo de 5% até um nível alto de aproximadamente 15% das calorias de uma refeição, "gastos" no intervalo pós-prandial. Esse efeito térmico alimentar está relacionado ao conteúdo de carboidratos e de proteínas da refeição (o conteúdo em gorduras tem pequeno efeito estimulador). Ambos, componentes obrigatórios ou facultativos do efeito térmico alimentar, foram identificados. O componente obrigatório reflete os custos energéticos da digestão, da absorção e do armazenamento dos nutrientes. Acredita-se que os dois fatores que desempenham um papel no componente facultativo do efeito térmico alimentar são a resposta da insulina pós-prandial e a ativação do sistema nervoso simpático. O efeito térmico dos alimentos é algo menor nos humanos obesos que apresentam resistência à

insulina, mas esta não tem sido associada à obesidade futura.

Gasto Energético da Atividade Física

O gasto energético da atividade física é um produto da quantidade de trabalho executado com a eficiência do indivíduo em executá-lo. Embora calcular a quantidade total de atividade física que os indivíduos realizam durante todo o dia não seja fácil, quando é possível fazê-lo, também é possível calcular a energia gasta porque os valores publicados para estimar os custos energéticos desse trabalho são bastante precisos. Unidades de trabalho são expressas como equivalentes metabólicos (METs), que são um múltiplo da taxa metabólica de repouso (TMR). Se a taxa metabólica de repouso de um indivíduo for 1 kcal/min (1.440 kcal/dia), uma sobrecarga de 5 METs seria de 5 kcal/min. Atletas bem treinados podem trabalhar com METs extremamente altos (> 16) por extensos períodos, mas a maior parte dos indivíduos sedentários pode trabalhar, por período de tempo limitado, com sobrecargas muito inferiores. Isto ocorre porque os atletas têm um pico maior da capacidade de trabalho (ou quantidade máxima de oxigênio que pode ser consumida) e um de lactato mais elevado. O limiar do lactato pode ser pensado como o nível no qual o exercício começa a tornar-se tão desconfortável que não poderá ser mantido por tempo muito prolongado. A definição bioquímica de limiar do lactato descreve o progressivo aumento das concentrações observadas de lactato no sangue durante o exercício de alta intensidade. O limiar do lactato pode variar entre 50 a 90% de da capacidade de trabalho máxima de um indivíduo. O treinamento aumenta o limiar do lactato para perto da carga máxima de trabalho e, assim, permite ao indivíduo trabalhar em níveis mais altos, por períodos de tempo mais longos. Assim, indivíduos com grande aptidão podem gastar quantidades muito maiores de energia por minuto do exercício com menos sensação de desconforto do que indivíduos sedentários, obesos, com baixa capacidade aeróbica e baixo limiar do lactato (por vezes, da ordem de 4 a 5 METs). O limiar do lactato pode ser ainda mais baixo em pacientes obesos com diabetes tipo 2, de tal modo que uma mera caminhada de três quilômetros por hora pode exceder o limiar do lactato. Estimar a limitações físicas dos pacientes, que geralmente podem ser superadas com um programa de treinamento cuidadosamente concebido, é necessário para fornecer recomendações realistas à prática de atividade física.

O exercício (preparo físico e atividades relacionadas aos esportes) é comumente considerado o principal componente da termogênese resultante da atividade física. Pelo fato de a maioria dos adultos não se exercitar em altos níveis ou por tempo suficiente para gastar uma grande quantidade de energia, focalizar só o “exercício” como o principal componente da atividade física irá desconsiderar oportunidades significativas para melhorar o equilíbrio energético. Os benefícios e custos energéticos das atividades não consideradas como exercício podem ser muito maiores do que a quantidade habitual de exercício no qual a maioria dos pacientes pode se envolver.

A termogênese da atividade não relacionada aos exercícios (ANRE) corresponde ao gasto calórico despendido na realização de todas as atividades que não o exercício. A variabilidade da atividade não relacionada aos exercícios, observada em condições controladas (em câmaras metabólicas), foi de menos de 100 a até cerca de 800 kcal/dia. A

energia gasta por um trabalho com grande demanda física ou exercício voluntário pode ou não ser sobrepujada por reduções na atividade espontânea (não relacionado ao trabalho). Por exemplo, quando homens e mulheres adultos jovens fazem exercício extra por mais de 1 ano, eles respondem de maneira diferente: homens perdem peso, mas as mulheres não, apesar da ausência de alteração detectável na ingestão alimentar. Isso sugere que a mulher reduz a atividade espontânea em resposta ao exercício e homens não, ou que aumentos sutis na ingestão de alimentos ocorrem em mulheres, mas não em homens. Também foi demonstrado que aumentos inconscientes na ANRE podem servir para compensar a tendência ao ganho de peso em resposta à ingestão em excesso. Baixos níveis de ANRE foram relatados como preditores de futuro ganho de peso em algumas populações, e podem existir diferenças entre pessoas magras e obesas na quantidade diária de ANRE, que podem estar relacionadas a tendências diversas na regulação do peso.

Causas Secundárias de Obesidade

Medicamentos

Um número crescente de medicamentos causa ganho de peso em alguns ou na maioria dos pacientes para os quais eles são prescritos. Conhecimento sobre os medicamentos que têm esse potencial pode facilitar o emagrecimento de alguns pacientes. A Tabela 227-5 lista vários medicamentos associados ao ganho de peso, bem como as abordagens terapêuticas alternativas, se houver, para a causa de base.

Tabela 227-5

Influências farmacológicas no ganho de peso e terapias alternativas

MEDICAMENTOS QUE PODEM PROMOVER GANHO DE PESO	TRATAMENTOS ALTERNATIVOS — PERDA INDEFINIDA OU PERDA DE PESO
MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS E NEUROLÓGICOS Antipsicóticos: olanzapina, clozapina, quetiapina, aripiprazol Antidepressivos Tricíclicos: respiridona, imipramina, amitriptilina Triazolopiridinas: trazodona Inibidores de recaptação de serotonina: fluoxetina, paroxetina, citalopram Tetracíclicos: mirtazapina Monamina oxidase Medicamentos antiepilépticos: gabapentina (doses mais elevadas), ácido valproico, carbamazepina, divalproex Estabilizadores de humor: lítio, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina (doses muito altas)	**MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS PSIQUIÁTRICOS E NEUROLÓGICOS** Ziprasidona Nortriptilina, bupropiona, nefazodona, fluvoxamina, sertralina, duloxetina Topiramato, zonisamida (perda de peso), lamotrigina (menos ganho de peso)
HORMÔNIOS ESTEROIDES Esteroides progestagênicos Corticosteroides Contraceptivos hormonais	**ALTERNATIVAS PARA HORMÔNIOS ESTEROIDES** Métodos de Barreira, DIU Medicamentos anti-inflamatórios
AGENTES ANTIDIABETES Insulina (a maioria das formas) Sulfonilureias Tiazolidinedionas	**AGENTES ANTIDIABETES ALTERNATIVOS** Metformina Acarbose, miglitol Exenatida Inibidores de DPP-4
ANTI-HISTAMÍNICOS Comumente relatados com os agentes mais antigos; também oxatomida, loratadina e azelastina	**DESCONGESTIONANTES, ESTABILIZADORES DE MASTÓCITOS, ANTAGONISTAS DE MEDIADORES ENDÓGENOS DA INFLAMAÇÃO**
AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS α-adrenérgicos e bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos Bloqueadores dos canais de cálcio: nisoldipina	**AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS ALTERNATIVOS** Inibidores da enzima conversora de angiotensina Bloqueadores dos canais de cálcio — a maioria dos outros agentes Bloqueadores do receptor de Angiotensina Diuréticos
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ATIVA	

Doenças

Menos de 1% dos pacientes obesos apresentam uma doença subjacente que pode explicar sua obesidade. As endocrinopatias são as causas secundárias mais comuns de obesidade. Elas incluem a síndrome de Cushing (Capítulo 234), a lesão hipotalâmica da qual resulta o excesso de ingestão alimentar (mais comum após cirurgia pituitária), o insulinoma (Capítulo 238) e o hipotireoidismo (Capítulo 233). Uma distribuição da gordura semelhante à que acontece na síndrome de Cushing é comum; portanto, outros aspectos apresentados pelo paciente se constituem em pistas melhores para solicitar exames que

ajudem a diagnosticar essa condição. Esses incluem as clássicas estrias purpúreas, o adelgaçamento da pele, a facilidade de escoriações e fraqueza muscular proximal. O insulinoma é um tumor raro e apenas um pequeno número de pacientes com esse tipo de tumor apresenta obesidade; alguns poucos pacientes evitam fórmulas mágicas e passam a comer com mais frequência, tornando-se obesos. O ganho de peso associado ao hipotireoidismo é sempre, praticamente, devido à retenção de fluidos e resolve-se, de forma dramática, com a reposição do hormônio tireoideano. Infelizmente, não existe tratamento eficaz disponível para a hiperfagia devida a danos hipotalâmicos. Ocasionalmente, os pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento, mais comumente após hipofisectomia, perdem o excesso de peso com a terapia de reposição desse hormônio.

Aspectos Psicossociais da Obesidade

O abuso sexual, físico e emocional, especialmente em mulheres, pode produzir consequências adversas em longo prazo, dentre as quais a obesidade. Os efeitos do abuso tendem a ser mais profundos se a agressão tiver ocorrido na infância ou na adolescência. Essas mulheres podem ser gravemente obesas, sofrer de depressão crônica e experimentar numerosos sintomas psicossomáticos, principalmente alterações gastrointestinais crônicas. A identificação desses fatos, antes de iniciar os programas de perda de peso, é importante porque o sucesso do tratamento pode, na realidade, agravar os distúrbios experimentados por essas mulheres. Além disso, o encaminhamento para suporte psiquiátrico pode ser necessário, antes de o tratamento da obesidade ser iniciado.

Fisiopatologia

Complicações Metabólicas da Obesidade

Uma observação-chave foi a de que uma distribuição de gordura central ou na parte superior do corpo é mais preditora de complicações metabólicas da obesidade do que a massa de gordura total. Tecido adiposo liberado de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol para a circulação através da lipólise fornece 50 a 100% das necessidades energéticas diárias. Tal lipólise é regulada, primariamente, pela insulina (inibição) e catecolaminas (estímulo), ainda que o hormônio do crescimento e o cortisol também estimulem a lipólise em menor extensão. A obesidade da parte superior do corpo está associada a várias alterações da lipólise do tecido adiposo, mais notadamente com concentrações mais altas de AGL, devidas ao excesso de sua liberação nos períodos pós-absortivos e pós-prandiais. As concentrações de AGL anormalmente altas podem contribuir ou serem responsáveis por numerosas complicações metabólicas da obesidade.

Resistência à Insulina

O termo resistência à insulina é usado, tipicamente, em referência à capacidade da

insulina em promover o aproveitamento, a oxidação e o armazenamento da glicose, bem como a inibição da sua liberação na circulação. O primeiro local em que se verifica o aproveitamento, a oxidação e o armazenamento da glicose pela insulina é a musculatura esquelética. O principal local de produção da glicose é o fígado. A resistência à insulina conduz, inicialmente, à hiperinsulinemia e pode, eventualmente, levar ao desenvolvimento de diabetes melito do tipo 2 (Capítulo 237).

A capacidade da insulina para estimular o aproveitamento, a oxidação e o armazenamento de glicose nos músculos e suprimir as concentrações de AGL é reduzida nos casos de obesidade da parte superior do corpo. Concentrações altas de AGL no plasma induzem um estado de resistência à insulina tanto nos músculos (aproveitamento da glicose) quanto no fígado (liberação da glicose), independentes da obesidade. Assim, a regulação alterada da liberação de AGL no tecido adiposo é um componente importante do desenvolvimento de resistência à insulina.

Pode ser possível que a produção desregulada de uma série de hormônios derivados do tecido adiposo, também chamados adipocinas, contribua para a resistência à insulina e às complicações metabólicas da obesidade. Por exemplo, a redução da secreção de adiponectina, um hormônio derivado dos adipócitos que melhora a ação da insulina, é vista na obesidade e no diabetes. A maior produção de resistina, interleucina 6, fator de necrose tumoral-α, e de proteína-4 ligadora de retinol pelo tecido adiposo foi associado à resistência à insulina em alguns modelos animais. A visfatina, outro hormônio secretado por adipócitos, em especial aqueles presentes no omento e no mesentério, parece aumentar a ação da insulina, embora por um mecanismo diferente do usado pela adiponectina. Até o momento, não há evidências experimentais suficientes de estudos em humanos para saber quais papéis essas assim chamadas adipocinas desempenham nas complicações metabólicas da obesidade.

Falência das Células das Ilhotas e Diabetes Melito Tipo 2

O desenvolvimento do diabetes tipo 2 é, geralmente, o resultado de defeitos na secreção ou na ação da insulina. Muitos indivíduos obesos são insulino-resistentes, mas somente um subgrupo deles desenvolve diabetes melito. Segue-se que, aqueles que desenvolvem diabetes tipo 2, desenvolvem descompensação de células pancreáticas, com subsequente hiperglicemia. Estudos em animais (roedores) sugeriram que o processo denominado lipotoxicidade está envolvido na falência da célula β pancreática. Nesse modelo, os AGL aumentados, contribuem para as alterações secretórias da insulina encontradas na obesidade e, por fim, levam à falha das células β. Um pequeno número de estudos tem sugerido que os AGL podem ter efeitos adversos sobre a função da células β das ilhotas em seres humanos. Outra explicação para o desenvolvimento da falência das células β na obesidade seria a superprodução de polipeptídeos amiloides. Essa proteína é secretada em conjunto com a insulina e, por causa de sua estrutura terciária, pode formar depósitos de amiloide tóxico nas células β. Tais depósitos foram encontrados nas ilhotas do pâncreas obtidas em necropsias de pacientes com diabetes melito tipo 2.

Hipertensão

Volume circulatório aumentado, vasoconstrição anormal, relaxamento valvular diminuído e aumento do débito cardíaco, todos esses fatores contribuem para a hipertensão na obesidade. O efeito da hiperinsulinemia no aumento da absorção renal de sódio tem sido proposto como fator contribuinte para a hipertensão, via aumento do volume do sangue circulante. Alterações da resistência vascular podem, também, contribuir para a fisiopatologia da hipertensão relacionada à obesidade. Sob determinadas condições experimentais, os níveis elevados de AGL foram apontados como causadores do aumento da vasoconstrição e redução do relaxamento vascular mediado por NO, mecanismo semelhante ao que acontece na síndrome metabólica. Alguns adultos obesos apresentam atividade do sistema nervoso simpático aumentadas, o que poderia contribuir para a hipertensão associada à obesidade. Finalmente, o angiotensinogênio (também produzido pelos adipócitos) é um precursor da angiotensina II, e sua secreção pode contribuir para a pressão sanguínea elevada.

Dislipidemia

A obesidade da parte central e o diabetes melito tipo 2 estão associados ao aumento de triglicerídeos, com o decréscimo de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e com alta proporção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (Capítulo 213). Essa dislipidemia contribui para o aumento do risco cardiovascular observado na síndrome metabólica. A hipertrigliceridemia de jejum é causada pelo aumento da secreção hepática de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) que pode ser desencadeada pelo aumento da oferta de ácidos graxos livres ao fígado provenientes da gordura visceral e do tecido subscutâneo da região central do corpo ofertados pelo tecido adiposo ao fígado. A redução das concentrações de HDL colesterol e o aumento das partículas pequenas e densas de LDL associada à obesidade central são provavelmente uma consequência indireta da elevação das VLDL, ricas em triglicerídeos. O aumento da atividade da proteína que transfere o éster do colesterol e da atividade da lipase hepática podem teoricamente ser responsáveis pelo desvio aterogênico dos triglicerídeos e do colesterol entre as lipoproteínas. Influências genéticas desempenham um papel significativo na expressão dessas alterações lipídicas. Polimorfismos dos genes da apolipoproteína E, lipoproteína lipase, apolipoproteína B-100 e apolipoproteína A-II estão correlacionados ao aumento dos triglicerídeos e ao decréscimo do HDL.

Manifestações Endócrinas da Obesidade

A obesidade pode induzir algumas alterações no sistema endócrino. Uma das alterações mais comuns é a síndrome de ovários policísticos (SOPC). Essa síndrome se caracteriza por leve hirsutismo, irregularidade menstrual ou amenorreia com ciclos anovulatórios. Ela é mais comumente associada à obesidade e, muitas vezes, melhora com a perda de peso e outros tratamentos dirigidos ao combate da resistência à insulina. Assim, pensa-se que a resistência à insulina associada à obesidade possa deflagrar o desenvolvimento da síndrome de ovários policísticos em mulheres suscetíveis. A superprodução de androgênios de leve a moderada é uma característica da obesidade centrípeta em mulheres; contudo, nos homens, a obesidade pode estar associada ao hipogonadismo

hipotalâmico. Essa deficiência de andrógeno melhora com a perda de peso e não parece beneficiar-se, substancialmente, da reposição de testosterona. Existe certa preocupação de que a terapia com testosterona em homens obesos pode aumentar o risco de apneia obstrutiva do sono. Ainda que os estrogênios não estejam elevados em mulheres obesas antes da menopausa, eles permanecem um pouco acima dos níveis pós-menopáusicos nas obesas pós-menopausa. As concentrações séricas de hormônio de crescimento são, em geral, baixas nos adultos obesos, mas as de fator de crescimento semelhante à insulina 1 costumam ser normais, e as do hormônio do crescimento aumentam com a perda de peso. Foi relatado que o tratamento desses pacientes com o hormônio de crescimento piora a resistência à insulina e a intolerância à glicose e, até o momento, seu uso não se justifica considerando-se os custos e a má relação custo-benefício.

Complicações Mecânicas da Obesidade

Admite-se que o excesso de peso corporal que se associa à obesidade seja responsável pelo aumento da prevalência de doenças articulares degenerativas das extremidades inferiores nos pacientes obesos. A obesidade extrema pode resultar em doença degenerativa articular prematura, e pode ser especialmente difícil de ser tratada cirurgicamente, dado o grande estresse sobre as próteses articulares. Os indivíduos gravemente obesos podem apresentar também graves problemas de estase venosa, que, por vezes, se agravam com a insuficiência cardíaca direita (mais adiante).

Apneia Obstrutiva do Sono

A apneia do sono (Capítulo 100) é comum em pacientes gravemente obesos, tendendo a ser mais prevalente em homens e nas mulheres com obesidade centrípeta. É mais provavelmente, explicável pelo aumento de volume dos tecidos moles das vias aéreas superiores, resultando em seu colapso, na inspiração, durante o sono. A obstrução leva à apneia, com hipoxemia, hipercapnia e uma resposta ao estresse (altos níveis de catecolaminas e de endotelinas). O acordar frequente para restabelecer a respiração leva ao sono interrompido e de má qualidade. A apneia do sono se associa ao aumento de risco de hipertensão e, se a apneia for grave, à insuficiência cardíaca direita e à morte súbita. Um histórico de sonolência diurna, ronco alto, sono inquieto e dores de cabeça matinais é sugestivo de apneia obstrutiva do sono. O tratamento da apneia do sono é importante para diminuir o risco cardiovascular, e a falha no reconhecimento e no tratamento terapêutico dessa complicação pode tornar as estratégias de intervenção para a perda de peso muito menos eficazes.

Câncer

O risco de câncer de mama e de endométrio é aumentado nas mulheres obesas (Capítulo 183). Acredita-se que isso possa ser devido ao aumento nos níveis de estrogênio associados à obesidade nas mulheres na pós-menopausa. Homens obesos também apresentam uma taxa de mortalidade mais alta por câncer da próstata e do cólon. As causas dessa associação não são conhecidas.

Distúrbios Gastrointestinais

A doença do refluxo gastroesofágico e os cálculos biliares são mais prevalentes nos pacientes obesos. Da mesma forma, acontece para a degeneração gordurosa do fígado e a esteato-hepatite não alcoólica. Essa última pode, eventualmente, progredir para cirrose e ser fatal. A perda de peso e as intervenções que beneficiam a sensibilidade à insulina parecem melhorar o fígado gorduroso e a esteato-hepatite não alcoólica.

Diagnóstico

Avaliação da Obesidade

Na prática clínica, a obtenção precisa do peso e da altura permite o cálculo do índice de massa corporal (IMC), e, sob algumas circunstâncias, a medida da cintura do paciente pode ser útil para avaliar riscos (anteriormente). Medidas precisas da pressão arterial, que podem exigir um manguito de tamanho apropriado, são importantes. A ausência ou presença de dislipidemia (HDL colesterol de < 45 mg/dL para mulheres e < 35 mg/dL para homens, ou triglicerídeos > 150 mg/dL), hipertensão, intolerância à glicose/diabetes e hiperuricemia deveria ser documentada. Uma história sugestiva de apneia de sono deveria induzir o médico a encaminhar o paciente para oximetria noturna ou para completa avaliação do distúrbio do sono.

Depois de determinar o nível de risco para a saúde do paciente obeso, uma revisão do seu estilo de vida, incluindo uma avaliação do nível de atividade física e de seus hábitos alimentares, pode ajudar a obter informações sobre por que o paciente é obeso. Um histórico familiar de obesidade ou de obesidade de longa duração fornece evidências de que não existe uma causa secundária para a alteração. Um cuidadoso levantamento da história dos medicamentos usados e a história social podem ajudar o clínico a identificar os fatores precipitantes, que podem ser modificados para aumentar o sucesso do tratamento.

Antes de o paciente entrar em um programa de controle de peso, é importante assegurar se o paciente está interessado e pronto para fazer mudanças no estilo de vida e se tem objetivos e expectativas realistas. Muitas vezes, o paciente espera perder grandes quantidades de peso em períodos curtos de tempo. Programas médicos de tratamento, mesmo os que incluem farmacoterapia, nem sempre conseguem perda de peso maior que 10%. Essa perda de peso de 10% é suficiente para reduzir, marcadamente, as complicações médicas da obesidade; entretanto, o paciente, desapontado com “somente” 10% de perda de peso, pode abandonar um programa médico bem-sucedido. Ajudar o paciente a perceber e a aceitar os 10% de perda de peso como um resultado razoável pode ser um dos aspectos mais desafiadores para um médico.

Por vezes, torna-se necessário adiar a entrada no programa de tratamento propriamente dito se o paciente ainda não estiver pronto para fazer mudanças no estilo de vida. Neste caso, uma estratégia razoável consiste em lembrá-lo, periodicamente, dos potenciais benefícios à saúde da prática de atividade física diária e de seus hábitos alimentares. Quando a vontade real de fazer essas mudanças for aparente, o tratamento

terá maior possibilidade de ser bem-sucedido.

Tratamento

A obesidade representa uma resposta do indivíduo ao ambiente baseada na genética e no comportamento aprendido no decorrer da vida. Portanto, o tratamento deve ser considerado como um trabalho em longo prazo, muito semelhante ao tratamento do diabetes, da hipertensão ou de uma dislipidemia. A perda substancial de peso pode ser induzida por uma severa restrição calórica, mas sem uma firme abordagem que assegure mudanças de comportamento, a gordura corporal, invariavelmente, é recuperada. Mudanças permanentes no estilo de vida (comportamento alimentar e exercícios) podem resultar em perda de peso definitiva. As abordagens de modificação comportamental, frequentemente, procuram ajudar os pacientes a reconhecer e a evitar as disposições mentais e ambientais para o sedentarismo e para a superalimentação, de forma a implementar essas mudanças no estilo de vida.

A redução do consumo calórico é o mais eficiente e efetivo meio de perder peso. Criando-se, por exemplo, um déficit de 500 kcal/dia por redução de consumo alimentar, pode-se conseguir uma perda de gordura em torno de 1 libra (cerca de 454 g) por semana. Ainda que possível, é muito mais difícil aumentar o gasto de energia igual a 500 kcal/dia por meio de exercício. Níveis mais altos de exercício podem prevenir o ganho de peso (depois do emagrecimento). Alguns pacientes são capazes de mudar seus hábitos alimentares e de atividades por si mesmos depois de receberem as informações apropriadas, enquanto outros precisam de intervenções formais ou informais que os ajudem a conseguir modificações de comportamento. Um diagrama de fluxo de como avaliar e tratar pacientes com sobrepeso e obesos está presente na Figura 227-1.

Dieta

Alterações nos hábitos alimentares devem ser permanentes para a perda de peso ser mantida. Uma nutricionista experiente e habilitada pode ajudar na avaliação dos hábitos alimentares do paciente e proceder à necessária reeducação. O histórico alimentar pode revelar alguns poucos hábitos alimentares que estão resultando em excessiva entrada de energia. Além de focalizar tais comportamentos alimentares adversos, há alguns princípios gerais que dizem respeito à dieta que devem ser esclarecidos. A redução da densidade energética de um alimento (mais facilmente conseguido com a redução de gorduras) pode permitir aos pacientes sentirem-se saciados mesmo consumindo menos calorias. Um erro comum, contudo, é para pacientes que consomem grandes quantidades de alimentos fáceis de comer “não gordurosos” e, assim, reduzindo os benefícios esperados com a dieta. Além de reduzir o consumo de alimentos ricos em gorduras, os pacientes deveriam compreender que o aumento do consumo de alimentos ricos em água e em fibras (frutas, vegetais, legumes e sopas) pode prover a saciedade sem excesso de calorias. É importante também evitar o excesso de bebidas que contêm substâncias calóricas com pouca ou

nenhuma capacidade de saciedade. Finalmente, um padrão regular de alimentação deve ser encorajado.

Novidades, dietas da moda passageiras estão, continuamente, sendo estimuladas com a promessa de fácil perda de peso. Uma característica comum dessas dietas é a afirmação de que propriedades especiais de determinados alimentos ajudam as pessoas a perderem peso ou que podem ser a causa da obesidade. A reduzida ingestão pode ser relacionada à monotonia da dieta, e não há dietas que façam a pessoa perder peso que não estejam de acordo com princípios fisiológicos e leis da física. Não existem dados que embasem o uso de dietas da moda no tratamento da obesidade em longo prazo. Estudos recentes mostraram que muitos tipos de dietas são capazes de ajudar os pacientes a atingir em longo prazo, perda de peso clinicamente significativa. [1] Assim, é menos importante o tipo de dieta (dieta DASH, mediterrânea ou com baixo teor de gordura, dieta com alto teor de carboidratos/dieta pobre em carboidratos) a ser recomendada do que para o paciente encontrar um tipo de dieta que seja de fácil adesão.

Dietas muito restritas em calorias (menos de 800 calorias/dia) foram usadas, durante muitos anos, para conseguir acelerada perda de peso. A razão para tal abordagem é agora questionada, já que os resultados em longo prazo dessas dietas não são melhores, sendo, algumas vezes, piores que os resultados conseguidos com as dietas-padrão de baixas calorias combinadas com a mudança comportamental. A dispendiosa monitorização laboratorial, requerida com o uso de dietas muito restritas em calorias, sem melhora dos resultados em longo prazo, levanta, também, questões relacionadas a seu custo-benefício.

Atividade Física

Para prevenir a retomada do peso, após o emagrecimento desejado, um aumento, em longo prazo, na prática de atividade física é necessário. Infelizmente, muitos pacientes com sobrepeso e obesos são inadequadamente preparados, sendo mesmo incapazes de andar, de forma contínua, por apenas um quilômetro. Por exemplo, apenas 100 calorias são queimadas por um adulto de 70 kg andando cerca de 1,5 km. Perder peso apenas por meio do aumento da atividade física é impraticável para a maioria dos pacientes. Portanto, aumentar as atividades físicas, como meio de manter a perda de peso, é um objetivo inatingível para a maioria dos pacientes.

O sucesso na manutenção da perda de peso requer que o gasto diário de energia seja, em média, de 80 a 90% acima da TMR (taxa de metabolismo em repouso). Trata-se de um aumento considerável para a maioria dos pacientes. Por exemplo, alguém com a TMR de 1.500 kcal/dia teria que gastar, aproximadamente, 1.000 kcal/dia em atividades físicas para alcançar essa meta. Atividades diferentes de “exercícios” são importantes meios para alcançar esse objetivo. Há benefícios importantes para a saúde garantidos pela atividade física regular, além dos seus efeitos no peso.

Há benefícios à saúde importantes resultantes da prática de atividade física regularmente, além dos efeitos obre o peso. Eles incluem taxas de mortalidade cardiovascular e por outras causas, mais baixas, independentes do peso. As opções

para aumentar a atividade física incluem exercícios (esportes ou preparação física) ou o uso de abordagens no estilo de vida. Ambos os métodos podem melhorar o preparo físico e permitir a estabilidade do peso, embora convencer o paciente obeso a tornar-se mais ativo não seja nada fácil. Os médicos podem começar perguntando aos pacientes sobre sua atividade atual e anterior, bem como sobre as dificuldades que eles apresentam para o aumento da atividade física. Esta cumpre o objetivo de estimular os pacientes a pensar sobre a questão em uma maneira mais delicada. Pode ser útil perguntar ao paciente que benefícios pessoais ele visualiza como resultado do aumento do seu nível de atividade física. Se o paciente concordar em começar um programa de atividade física e exercícios, a monitorização de suas atividades e a determinação de objetivos realísticos sobre meta de exercício que ele vai conseguir cumprir serão necessárias. A atual disponibilidade de pedômetros e acelerômetros oferece meios práticos para que os pacientes possam rastrear sua atividade física ao longo do dia e determinar os efeitos das mudanças do estilo de vida em seus níveis de atividade. Há uma variedade de pedômetros e acelerômetros disponível, e a precisão de muitos é questionável. Antes de aconselhar um tipo específico, é importante avaliar a literatura ou a procura de dados com relação à precisão. O automonitoramento de quantos passos são dados a cada dia, por uma ou duas semanas, pode dar uma boa ideia dos níveis de atividade. Muitos norte-americanos dão menos de 4.000 a 5.000 passos por dia, enquanto são necessários ao menos 15.000 a 17.000 passos ao dia para auxiliar os indivíduos que perderam grandes quantidades de peso a se manterem magros. Acredita-se que o aumento gradual e regular do número de passos dados durante o dia, através de uma série de mudanças de hábitos (como estacionar o carro mais longe e andar durante os intervalos do trabalho), é mais eficaz para a maioria das pessoas que reservar duas ou mais horas para caminhadas contínuas.

Modificação do Comportamento

Pacientes que são incapazes de fazer mudanças em seus hábitos alimentares, por si próprios ou após receber aconselhamento informal no consultório, podem beneficiar-se quando encaminhados a um terapeuta comportamental. Os objetivos das alterações de comportamento consistem em ajudar o paciente a modificar suas atividades alimentares, bem como repensar os hábitos que o predispõem à obesidade. Tais caminhos podem incluir a identificação e a remoção das barreiras que impedem o desenvolvimento de hábitos alimentares e atividades saudáveis. Mudanças graduais, pequenas e consistentes no comportamento são mais encorajadores do que grandes e inconsistentes mudanças. A automonitorização da alimentação e das atividades é considerada como uma característica-chave para o sucesso, porque a maioria dos pacientes obesos subestima o consumo alimentar e superestima o exercício na ausência de medidas objetivas. A reestruturação cognitiva foi introduzida como um meio de ajuda nos processos de pensamento, que podem levar ao fracasso do controle do programa de emagrecimento. Ensina-se aos pacientes a identificar, desafiar e corrigir os pensamentos de autofracasso.

Farmacoterapia

Existe um número limitado de drogas disponíveis para ajudar os pacientes na perda de peso. As quantidades limitadas de perda de peso que a maioria dos pacientes experimenta claramente arrefeceram o entusiasmo de muitos médicos em prescrever drogas destinadas a auxiliar na perda de peso, mesmo em circunstâncias que justificam seu uso. Além disso, nem todos os pacientes obesos ou com sobrepeso são candidatos ao tratamento farmacológico da obesidade. A Tabela 227-6 expõe os critérios de seleção de pacientes obesos para o tratamento farmacológico. Pelo fato de o tratamento farmacológico da obesidade expor os pacientes a riscos e despesas, é razoável avaliar um benefício objetivo. Um argumento racional pode ser feito sobre a prioridade a ser dada àqueles pacientes que apresentam uma ou mais complicações médicas ou condições que, provavelmente, melhorarão com a perda de peso. Os medicamentos não devem ser usados isoladamente, mas apenas como parte de um programa abrangente que inclua dieta, exercícios e modificação do comportamento. [3] Quando se prescrevem medicamentos destinados a promover a perda de peso, é importante estabelecer objetivos claros no que diz respeito tanto à perda de peso quanto aos benefícios para a saúde.

Tabela 227-6

Indicações para tratamento farmacológico de obesidade

Indicações
Índice de massa corporal > 27 kg/m²
Uma ou mais complicações ou condições que, provavelmente, melhorarão com a perda de peso Falha de tratamento conservador com dieta e exercício
Concordar em participar de 2 a 4 semanas de alterações iniciais na dieta e exercício antes de iniciar a farmacoterapia
Concordar com a continuidade do tratamento com dieta, exercício e modificação comportamental, enquanto estiver em tratamento farmacológico
Concordar com o acompanhamento periódico mulheres pré-menopáusicas (em risco de gravidez) devem usar alguma forma de contracepção
Permitir teste de gravidez tratamento se houver possibilidade de gravidez antes de iniciar o tratamento
Não apresentar contraindicações ao fármaco usado para o tratamento farmacológico

Medicamentos Disponíveis Atualmente

Os medicamentos atualmente disponíveis para uso em longo prazo atuam reduzindo o

apetite (sibutramina) ou inibindo a lipase intestinal (orlistat) promovendo má absorção de gorduras. A fentermina, um supressor do apetite, é aprovada, correntemente, para uso em curto prazo (três meses). Pelo fato de o peso que é perdido com farmacoterapia (especialmente quando seu uso não é acompanhado por um programa abrangente) ser rapidamente recuperado assim que o medicamento é descontinuado, agentes aprovados para uso em longo prazo (sibutramina e orlistat) são escolhas terapêuticas mais tradicionais.

Na dose típica de 120 mg, três vezes ao dia, com as refeições, cerca de 30% da gordura dietética são mal-absorvidas. Como esperado, ocorrem efeitos gastrointestinais adversos: dor abdominal, excreção de pequenas quantidades de óleo, excesso de flatulência e urgência fecal, junto com fezes gordurosas ou oleosas. Esses efeitos colaterais tendem a diminuir com o uso contínuo. Há evidências de que seu uso concomitante com laxativos formadores de *bolus* fecal (psyllium ou metilcelulose) pode reduzir os efeitos colaterais. Um multivitamínico diário é recomendado para aqueles com terapia em longo prazo com o orlistat. Não há necessidade de usar orlistat se uma refeição não gordurosa estiver sendo consumida.

Orlistat é agora disponível como medicamentos isento de prescrição. O orlistat melhora os resultados dos programas médicos de tratamento da obesidade que incluem dieta, exercício e modificação comportamental, resultando em quase o dobro de pacientes bem-sucedidos na perda de peso (10% do peso corporal).

Sucesso da Terapia Médica

Estimou-se que mais de 95% de pacientes, embarcando em dietas autoplanejadas ou da moda, falham em manter perda de peso significativa por um período de tempo que teria significado benéfico para a saúde. Os resultados publicados por programas comerciais não são impressionantemente melhores, pois a maioria das falhas deve-se às altas taxas de abandono. Em contraste, com base científica e organizados, os programas de controle de peso que empregam a modificação do comportamento em adição à orientação dietética, atividade física, e medicamentos (quando indicado) podem atingir resultados impressionantes. Embora esses programas tendam a ser mais seletivos (aceitar apenas pacientes motivados), as taxas de abandono podem ser aceitáveis (<30%), e nos que permanecem no programa, a perda de mais de 10% do peso pode ser obtida e mantida por mais de um a dois anos em 40 a 60% dos pacientes. Esses resultados são mais impressionantes do que os proclamados por programas menos abrangentes, nos quais a maioria dos pacientes recupera todo o peso perdido em menos de seis meses.

Cirurgia Bariátrica

O tratamento cirúrgico é indicado para pacientes excessivamente obesos, com graves complicações médicas, que poderiam melhorar com uma perda de peso mais rápida e eficaz. Pacientes com IMC de 35 a 40 kg/m^2, com complicações ameaçadoras à vida, podem ser considerados para a cirurgia bariátrica (cirurgia que promove grande e persistente redução de peso), porém pacientes com IMC maior que 40 kg/m^2 e várias complicações são candidatos típicos para a cirurgia, assumindo-se que todas as

tentativas médicas de emagrecimento anteriores tenham falhado. Pelo fato de os riscos e o custo do tratamento cirúrgico serem maiores que os do tratamento clínico, é razoável a prática de selecionar pacientes que tenham possibilidades de obter maior benefício em potencial da cirurgia. Contraindicações para a cirurgia incluem abuso constante de substâncias, falta de comprometimento definido com tratamento anterior e certos transtornos psiquiátricos (esquizofrenia, transtorno de personalidade, depressão incontrolável).

Para o sucesso desse tratamento cirúrgico, faz-se necessária uma equipe multidisciplinar que inclua um clínico, um nutricionista, um psicólogo ou psiquiatra com prática nessa área e um cirurgião com prática em procedimentos bariátricos. A definição de expectativas realistas é uma parte importante da avaliação do processo. Pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica, provavelmente, não conseguiram chegar a seu peso ideal. Perda bem-sucedida de peso é tipicamente definida pela possibilidade de perder uma média de 50 a 60% do excesso de peso corporal. Por exemplo, se um indivíduo está com 100 kg *de sobrepeso,* uma definição razoável de sucesso é a perda de 50 kg. O acompanhamento para auxiliar as mudanças necessárias no comportamento em longo prazo é recomendado para otimizar os resultados da perda de peso.

Uma variedade de procedimentos cirúrgicos bariátricos tem sido usada. A derivação jejuno-ileal foi abandonada por causa de graves complicações retardadas, incluindo insuficiência hepática, renal e artropatia. Vários procedimentos gástricos (gastroplastia, grampeamento vertical do estômago, gastroplastia vertical com bandagem, banda gástrica ajustável) são comumente usados, mas são menos eficazes que a derivação gástrica em Y de Roux em termos de perda de peso em longo prazo e falha cirúrgica completa. A derivação pancreático-biliar parcial, *bypass* gástrico em Y de Roux com alça longa e os procedimentos de desvio duodenal tornaram-se populares porque eles criam um grau de má absorção que resulta na perda de peso maior que a derivação gástrica em Y de Roux padrão. Infelizmente, a incidência de doença grave, mesmo deficiências fatais de vitaminas e minerais, é muito mais alta com esses procedimentos. A abordagem laparoscópica tem reduzido o tempo de hospitalização consideravelmente e com taxas menores de hérnias incisionais em comparação aos procedimentos abertos.

Após a cirurgia, quase toda a perda de peso ocorrerá durante os dois primeiros anos. As taxas de sucesso em longo prazo (mais de cinco anos) são enormes nos bons programas. Praticamente, todos os pacientes com perda de peso eficaz apresentarão uma dramática melhora nas complicações médicas da obesidade. Por essas razões, a cirurgia bariátrica se transformou em uma importante ferramenta no tratamento da obesidade grave e acompanhada por complicações médicas.

Os resultados da derivação em Y de Roux, para o tratamento da obesidade mórbida, têm sido favoráveis. Aproximadamente 70% dos pacientes atingem os objetivos anteriormente definidos com esse procedimento. A mortalidade e a morbidade (ou seja, infecção, drenagem anastomótica, deiscência de lesão) com essa técnica é baixa nos centros de excelência, apesar da população de alto risco. Reparo laparoscópico está

se tornando mais popular. Após qualquer um dos procedimentos que levem à má absorção, os pacientes devem ter acompanhamento permanente especificamente para as consequências nutricionais adversas.

O acompanhamento de longo prazo dos pacientes que foram submetidos à cirurgia de *bypass* gástrico é necessário para garantir o aporte proteico, calórico, vitamínico e mineral adequados. Após os procedimentos de derivação gástrica, a suplementação com vitamina B_{12}, ferro e cálcio é rotineiramente associada aos multivitamínicos-padrão. As consequências nutricionais mais comuns dos procedimentos que levam à má absorção são as alterações no metabolismo do cálcio e da vitamina D. Um aumento na fosfatase alcalina óssea pode indicar a deficiência de vitamina D ou de cálcio. Baixas concentrações plasmáticas de vitamina D e baixa excreção de cálcio na urina deve levar à imediata instituição de uma agressiva terapia de reposição. Deficiência de ferro, outras deficiências de vitaminas lipossolúveis, e casos de deficiência de cobre mais de cinco a 10 anos após a cirurgia têm sido descritos. Foram, também, relatados casos de hipoglicemia pancreatogênica desenvolvida após os procedimentos cirúrgicos bariátricos. Os sintomas são principalmente pós-prandiais e podem ser graves o suficiente para a indicação de pancreatectomia parcial. Os achados durante a cirurgia nesses casos foram de hiperplasia e hipertrofia das ilhotas até insulinomas múltiplos e pequenos. Assim, é importante não desconsiderar sintomas de disfunções cognitivas pós-prandiais em pacientes que passaram por cirurgias de derivação gástrica.

Prevenção

O dramático aumento na prevalência da obesidade, nas últimas décadas, sugere, fortemente, que estratégias preventivas irão tornar-se mais importantes com o passar do tempo. A abordagem da saúde pública que enfatiza a educação tem sido quase uniformemente ineficaz na prevenção do ganho de peso ou na produção de perda de peso. As estratégias da saúde pública que praticamente impõem mudanças de comportamento, nesse ponto de vista, são mais bem-sucedidas. A menos que esforços amplos sejam feitos visando à resolução do problema da obesidade, é provável que sua prevalência e complicação tornem-se um crescente fardo para a saúde pública nos Estados Unidos.

Grau A

1. Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009; 360:859–873.
2. Shaw, K., Gennat, H., O’Rourke, P., et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2:CD003817.
3. Wadden, T. A., Berkowitz, R. I., Womble, L. G., et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 2005; 353:2111–2120.

Leituras sugeridas

Bessonova, L., Marshall, S. F., Ziogas, A., et al. The association of body mass index with mortality in the California Teachers Study. *Int J Cancer*. Jan 4, 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Todas as causas de mortalidade foram aumentadas para um IMC <18,5 e IMC ≥ 30 em relação a um IMC de 18,5 a 24,9.*

Birkmeyer, N. J., Dimick, J. B., Share, D., et al. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *JAMA*. 2010; 304:435–442. *Complicações graves ocorreram em 0,9% dos procedimentos de banda gástrica e foram inversamente associados com o volume de procedimento.*

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., for the Diabetes Prevention Program Research Group, et al. Ten-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374:1677–1686. *Benefícios contínuos para a saúde na intervenção no estilo de vida 10 anos após o início do DPP.*

No Brasil

O aumento da prevalência de obesidade no Brasil, nos últimos 40 anos, é bastante claro graças a três grandes estudos de base populacional, realizados na década de 1970, 1980 e 1990, que acompanharam a evolução do índice de massa corpórea acima de 30 kg/m^2 nas duas maiores regiões brasileiras: Nordeste e Sudeste. Foram avaliados 95.062 indivíduos em 1975; 15.585 em 1989; e 10.960 em 1997. No intervalo de 1975-1989, houve um aumento da prevalência de obesidade em todos os grupos, exceto homens da área rural. Entre 1989-1997, esse quadro mudou com o aumento da prevalência de obesidade em homens comparados às mulheres, mais nos habitantes das áreas rurais com relação às urbanas e mais nos pobres em comparação aos mais ricos. A exceção foram as mulheres nas classes de alta renda em que houve uma queda do índice de massa corpórea de 28%, fato somente comparável a dados de países escandinavos.

Analisando-se esse aumento da prevalência de obesidade de acordo com o nível de escolaridade da população, observou-se que no período de 1975-1989 houve um aumento da obesidade em todas as faixas de escolaridade, mas principalmente nos homens e mulheres com mais estudo. No intervalo de 1989-1997, o aumento da obesidade foi maior nos indivíduos de baixa escolaridade, e houve uma estabilização ou até uma queda da prevalência de obesidade nas mulheres com maior nível de escolaridade. A relação positiva entre obesidade e escolaridade em homens caiu, enquanto para as mulheres houve o estabelecimento de uma relação inversa.

Estudo transversal avaliou o efeito independente da renda e do nível de escolaridade no risco de obesidade em 1.971 homens e 2.588 mulheres na região Nordeste e 2.289 homens e 2.549 mulheres na região Sudeste, todos com mais de 20 anos em 1996/1997. O risco de obesidade em homens, após ajuste de idade, raça, região de moradia (urbana ou rural) e escolaridade, foi muito influenciado pela renda entre eles. O nível de escolaridade não influenciou o risco de obesidade em homens nas regiões menos desenvolvidas, mas, nas regiões mais desenvolvidas, os homens de maior escolaridade tinham um risco discretamente menor de serem obesos. Nas áreas menos desenvolvidas, o risco de obesidade em mulheres era diretamente associado à renda e inversamente associado à escolaridade. Nas regiões mais desenvolvidas, somente o nível de escolaridade influenciava de maneira inversa o risco de obesidade, mantendo-

se tão forte quanto nas regiões menos desenvolvidas. Esses resultados mostram que, para o Brasil, a renda funciona como um fator de risco associado à obesidade, enquanto a escolaridade funciona como um fator de proteção, existindo, também, uma diferença no seu efeito de acordo com o sexo.

Os dados resultantes da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) de 2008/2009 mostram que o excesso de peso atingiu aproximadamente metade dos homens e das mulheres. A frequência aumenta até a faixa de 45 a 54 anos, no caso dos homens, e de 55 a 64 anos entre as mulheres, e a partir dessas faixas etárias ocorre uma queda. O excesso de peso e a obesidade atingiram duas a três vezes mais os homens de maior renda, as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste e os domicílios urbanos. Nas mulheres, a obesidade aumentou mais na região Sul do país e nas classes intermediárias de renda. A POF também observou um aumento contínuo de excesso de peso e obesidade na população de 20 anos a partir de 1974. O excesso de peso quase triplicou entre homens, de 18,5% em 1974-75 para 50,1% em 2008-09. Nas mulheres, o aumento foi de 28,7% para 48%. Já a obesidade cresceu mais de quatro vezes entre os homens, de 2,8% para 12,4% e mais de duas vezes entre as mulheres, de 8% para 16,9%.

Bibliografia

Monteiro, C. A., Conde, W. L., de Castro, I. R. The changing relationship between education and risk of obesity in Brazil (1975-1997). *Cad Saude Publica*. 2003; 19(Suppl 1):S67–75.

Monteiro, C. A., Conde, W. L., Popkin, B. M. Independent effects of income and education on the risk of obesity in the Brazilian adult population. *J Nutr*. 2001; 131(3):881S–886S.

Monteiro, C. A., D'A Benício, M. H., Conde, W. L., Popkin, B. M. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54(4):342–346.

www.ibge.gov.br

SEÇÃO XVIII
Doenças endócrinas

OUTLINE

Capítulo 228: Abordagem ao paciente com doença endócrina

Capítulo 229: Princípios de endocrinologia

Capítulo 230: Neuroendocrinologia e sistema neuroendócrino

Capítulo 231: Hipófise anterior

Capítulo 232: Hipófise posterior

Capítulo 233: Tireoide

Capítulo 234: Córtex suprarrenal

Capítulo 235: Medula adrenal, catecolaminas e feocromocitoma

Capítulo 236: Diabetes melito tipo 1

Capítulo 237: Diabetes melito tipo 2

Capítulo 238: Hipoglicemia e distúrbios das células das ilhotas pancreáticas

Capítulo 239: Distúrbios poliglandulares

Capítulo 240: Síndrome carcinoide

Capítulo 241: Distúrbios do desenvolvimento sexual

Capítulo 242: Testículos e função sexual masculina

Capítulo 243: Ovários e desenvolvimento

Capítulo 244: Endocrinologia reprodutiva e infertilidade

Abordagem ao paciente com doença endócrina

David R. Clemmons

A maioria dos distúrbios endócrinos acontece em razão do excesso ou da deficiência de um hormônio transportado na circulação sistêmica, resultando assim em manifestações múltiplas de órgãos. É incomum pacientes apresentarem um conjunto simples isolado de sintomas atribuídos somente para um sistema de órgãos. Além disso, sintomas não específicos generalizados como fraqueza, dificuldade de concentração, falta de energia e alteração no apetite são comuns em pacientes com distúrbios endócrinos. Frequentemente, um conjunto de sintomas é exigido para apontar a direção dos diagnósticos corretos ao médico, e os sintomas simples avaliados isoladamente são raramente úteis mesmo quando se considera um diagnóstico diferenciado exaustivo (Tabela 228-1). Outra característica importante na avaliação de pacientes com a doença endócrina é obtida com uma boa história longitudinal. A duração da exposição ao excesso ou deficiência hormonal frequentemente ditam a gravidade dos sintomas. A caracterização das mudanças sintomáticas que ocorrem com o tempo pode ser muito útil tanto na seleção de testes para confirmar o diagnóstico quanto no reforço da necessidade de tratamento ou ainda na seleção do modo correto de tratamento. Os exames físicos são úteis para confirmação da probabilidade de diagnóstico. Por exemplo: a presença da glândula tireoide simetricamente grande indica que a doença de Graves é a causa principal do hipertireoidismo. No entanto, em razão da precisão dos testes endocrinológicos modernos, às vezes os distúrbios endócrinos são diagnosticados na ausência de sinais ou sintomas declarados da doença (p. ex., hiperparatireoidismo). Em tais exemplos, uma história meticulosa e exames físicos são ainda importantes, porque estabelecem que o paciente está realmente na fase assintomática da doença e isso é frequentemente útil para determinar se a terapia ou a observação é exigida. Uma história temporal cuidadosa da mudança sintomática também pode ser útil nos diagnósticos diferenciados, como averiguar se provavelmente a massa da tireoide acontece em razão do cisto hemorrágico (ou seja, ocorre repentinamente) ou é um adenoma da tireoide que pode ter evoluído por um período estendido. Uma história geral meticulosa e exame físico podem ajudar a estabelecer o diagnóstico da doença associada às anormalidades endocrinológicas, como cânceres que ectopicamente secretam hormônios ou pode ajudar na exclusão de probabilidade de uma etiologia endocrinológica de uma manifestação específica da doença.

Tabela 228-1

Constelações de sintomas que sugerem distúrbios endócrinos específicos

CONSTELAÇÃO DE SINTOMAS	DIAGNÓSTICO
Fraqueza, fadiga, anorexia, perda de apetite, mudança postural da pressão sanguínea	Insuficiência da suprarrenal
Intolerância ao frio, pele seca, constipação, ganho de peso	Hipotireoidismo
Fadiga, fácil contusão, estrias, fraqueza muscular proximal, obesidade central, hipertensão, acne	Síndrome de Cushing
Perda de peso, apetite aumentado, palpitações, tremores, labilidade emocional, queda difusa de cabelo	Hipertireoidismo
Galactorreia, amenorreia, cefaleia	Tumor pituitário de produção de prolactina
Perda de peso, anorexia, perda de pelos púbicos e axilar	Hipopituitarismo
Palpitações episódicas, tremores, ansiedade, cefaleias, suor e perda de peso	Feocromocitoma
Rubor episódico, palpitações, cãibra abdominal e diarreia	Síndrome carcinoide

O teste genético preciso está tornando-se prevalente para estabelecer a etiologia das síndromes endocrinológicas; portanto, uma história familiar precisa pode ser útil na determinação da doença para o teste genético e classificação familiar. Uma avaliação meticulosa de uso de medicação também é obrigatória. Alguns medicamentos podem mascarar claramente os sintomas da doença endócrina declarada, como β-bloqueadores em hipertireoidismo, e outros podem exacerbar as descobertas, como o uso de hidroclorotiazida no hiperparatireoidismo. Frequentemente, as medicações específicas confundirão a avaliação laboratorial, como a parte diurética em pacientes com hiperaldosteronismo ou anti-hipersensibilidade aos fármacos em pacientes sendo classificados por feocromocitoma. A interrupção apropriada do medicamento pode ser exigida para estabelecer um diagnóstico firme. Os medicamentos podem também alterar diretamente um teste laboratorial, como o uso de contraceptivos orais na tentativa de diagnosticar o hipertireoidismo ou hipotireoidismo. Finalmente, um histórico preciso da queixa específica pode ser desafiador. Por exemplo, na avaliação da disfunção sexual masculina, um histórico corroborativo de parceiros/as de pacientes é frequentemente necessária para a verificação.

Sintomas comuns da doença endocrinológica

Os sintomas generalizados como fraqueza e fadiga são características proeminentes de insuficiência suprarrenal, hipertireoidismo e hipotireoidismo, hipopituitarismo e controle fraco de diabetes melito. A dor é uma queixa incomum em distúrbio endocrinológico e geralmente só é vista em emergências endocrinológicas agudas, como cetoacidose diabética ou insuficiência suprarrenal aguda (dor abdominal). Dor crônica no peito em hiperparatireoidismo primário ou secundário em razão da reabsorção do osso e em osteomalacia (Capítulo 252) pode ocorrer nos eixos dos ossos compridos. Os sintomas de disfunções menstruais são comuns em mulheres com insuficiência suprarrenal,

hipopituitarismo, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hipertireoidismo ou hipotireoidismo e doença ovariana policística e insuficiência ovariana primária. Fraqueza e fácil fadiga podem ser secundárias à anemia, que é comum na insuficiência suprarrenal, deficiência de andrógeno, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e pan-hipopituitarismo.

O sintoma mais comum relacionado com o sistema endócrino de disfunção intestinal é a constipação. Isso ocorre frequentemente em pacientes com neuropatia autonômica diabética e em hipercalcemia, hipotireoidismo ou feocromocitoma. A diarreia pode ser um sintoma precoce e proeminente no hipertireoidismo e tumores carcinoides metastáticos. Febre, como dor abdominal, ocorre normalmente em emergências endócrinas, geralmente em insuficiência suprarrenal grave e hipertireoidismo muito grave. Perda generalizada de cabelo não relacionada com o excesso de andrógenos ocorre em hipotireoidismo, hipopituitarismo e tireotoxicose. A calvície típica masculina pode ser uma característica de hirsutismo em mulheres assim como na síndrome de Cushing e acromegalia. Cefaleias recorrentes e persistentes são uma característica da expansão dos tumores pituitários, enquanto as cefaleias ocorrem frequentemente em pacientes com feocromocitoma e hipoglicemia. As mudanças na libido são comumente presentes em pacientes com hipertireoidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, síndrome de Cushing e diabetes melito fracamente controlado. A poliúria e a noctúria são características tanto do diabetes insípido quanto do diabetes melito e pode acontecer com hipercalcemia grave.

O ganho de peso é um sintoma precoce da síndrome de Cushing e de hipotireoidismo. A perda de peso acompanhada de anorexia é comum na insuficiência suprarrenal em tumores metastáticos de produção hormonal, como a síndrome do hormônio adrenocorticotrófico ectópico (ACTH), diabetes melito tipo 1 e pan-hipopituitarismo. A perda de peso com nenhuma mudança ou um aumento no apetite é comum no hipertireoidismo (Tabela 228-1). Uma questão de diagnóstico diferencial importante em paciente com perda de peso é a depressão. A depressão pode ocorrer concomitantemente em pacientes com insuficiência suprarrenal, síndrome de Cushing, hipercalcemia e hipotireoidismo.

Um sintoma neuropsiquiátrico importante é o aumento das mudanças de humor, ou seja, um exagero nas mudanças ciclotímicas normais. Isso acontece em hipertireoidismo e na síndrome de Cushing. Uma história de mudanças de pele ocorre em diversos distúrbios endócrinos. Acantose nigricante ocorre com obesidade grave, doença ovariana policística, síndromes de resistência à insulina, síndrome de Cushing e acromegalia. A acne é um sintoma de excesso de andrógeno e ocorre em tumores de produção de andrógenos, doença ovariana policística e síndrome de Cushing. A hiperpigmentação generalizada ocorre na doença de Addison e na síndrome de Nelson. A pele seca também está presente em quase todos os pacientes com hipotireoidismo. Também ocorre em pan-hipopituitarismo. Na síndrome de Cushing, as mudanças de pele como estrias, pletora e fácil formação de hematomas são comuns. O vitiligo ocorre em associação com diversas doenças autoimunes endócrinas, mas proeminentemente com doença de tireoide autoimune e doença de Addison.

É improvável que a avaliação de qualquer um desses sintomas isolados leve um clínico ao diagnóstico correto. No entanto, a avaliação de combinações desses sintomas (p. ex., a combinação de ganho de peso, constipação, intolerância ao frio e pele seca em hipotireoidismo) provavelmente conduzirá ao conjunto correto de decisões de diagnóstico.

Exame físico

O exame físico de um paciente com distúrbio endócrino suspeito é extremamente útil em termos de confirmação de significado de descobertas verificadas pela história médica cuidadosa (Tabela 228-2). O exame de pele é importante, porque a endocrinologia administra as mudanças de pele que progridem com o passar do tempo. Frequentemente isso acontece precocemente no curso da doença e pode ser a ajuda principal para realizar os diagnósticos corretos. A falha suprarrenal primária é geralmente acompanhada pela pigmentação aumentada da pele, particularmente sobre as dobras das palmas e superfícies extensoras. A mucosa oral é frequentemente hiperpigmentada, o que pode ser útil em afro-americanos. Pacientes com síndrome de Cushing presente na pletora facial persistente, acne e estrias características, que são geralmente maiores que 1 cm e têm um tom vermelho-escuro a arroxeado. São muito comuns sobre o abdome. A presença de púrpura auxiliar é também sugere síndrome de Cushing e os resultados do aumento da fragilidade capilar. Pacientes com acromegalia frequentemente presente com excessos de marcas de pele que aumentam em números com o tempo e de diferentes tipos de tumores benignos de pele como dermatofibrose e lipoma. A pele é também muito mais espessa sobre o dorso da mão, e a quantidade de tecido subcutâneo nas palmas é proeminente. Os pacientes com síndrome de Cushing têm desbaste da pele sobre a testa e ao redor dos olhos. Os pacientes com hipotireoidismo frequentemente apresentam a evidência de hiperceratose, particularmente sobre as superfícies extensoras. A doença longa e grave de tireoide é também acompanhada pelo mixedema das extremidades, uma descoberta específica da espessura da pele, tanto da derme quanto da epiderme, em razão do acúmulo mucopolissacarídeo. Em contraste, os pacientes com a doença de Graves apresentam desbaste de pele, mas com maior proeminência em pele úmida e aquecida. Tanto a insuficiência suprarrenal quanto o hipertireoidismo e hipotireoidismo podem ser associados ao vitiligo. As unhas no hipertireoidismo revelam a onicólise em casos com duração maior. As mudanças nos cabelos ocorrem comumente com diversas endocrinopatias. No hipotireoidismo, o cabelo fica áspero, enquanto no hipertireoidismo ocorre a diminuição difusa. O hipotireoidismo de longa duração pode ser acompanhado pela perda do terço lateral do pelo da sobrancelha. Hirsutismo com crescimento de pelo sobre a aréola e junto com a linha alba, é apresentado em pacientes com disfunção gonadal ou com hiperandrogenismo em razão da doença ovariana policística ou tumores com produção de andrógeno. Em contraste, pacientes com hipopituitarismo ou hipogonadismo frequentemente apresentam perda de pelos púbicos e auxiliares.

Tabela 228-2

Sinais físicos que sugerem distúrbios endócrinos específicos

1. Hiperpigmentação das palmas, superfícies extensoras e mucosa bucal	Insuficiência da suprarrenal
2. Pletora facial, face de lua, estrias, púrpura	Síndrome de Cushing
3. Marcas de pele, alargamento acral, prognatismo, ortodontia	Acromegalia
4. Proptose, abaixamento pálpebra, alargamento simétrico difuso da tireoide, hiper-reflexia	Doença de Graves
5. Microaneurismas retinais, edema macular	Retinopatia diabética
6. Baixa estatura, pescoço alado, perda de lágrimas	Síndrome de Turner
7. Peito como proteção, quarta vértebra curta	Insuficiência ovariana primária

O exame ocular pode ser útil em determinar o diagnóstico de hipertireoidismo. A oftalmopatia de Graves ocorre em 40% de pacientes e apresenta a exoftalmia que pode ser unilateral. A avaliação de movimento extraocular é importante em pacientes com tumores pituitários porque a expansão local desses tumores pode levar a terceira, quarta ou sexta paralisia do nervo, em que a compressão dos tratos ópticos pode causar o defeito de campo visual distinto de hemianopsia bitemporal. No exame cervical, averiguar se um bócio é suave, simétrico e multinodular ou um nódulo simples pode ser útil em guiar o trabalho adicional na avaliação de hipertireoidismo.

A avaliação cardiovascular é útil na avaliação da gravidade e duração da doença endócrina. Os pacientes com hipertireoidismo têm evidências de aumento de atividade simpaticomimética, incluindo taquicardia, pressão ampliada de pulso e atividade precordial proeminente. Os sopros de fluxo podem ser um resultado da saída cardíaca aumentada e ocasionalmente um ruído é facilmente escutado em ausculta da tireoide. Em pacientes com hipotireoidismo e doença de Addison, essas descobertas são inversas. As anormalidades específicas cardíacas, como coarctação da aorta, podem ser apresentadas em pacientes com insuficiência ovariana primária em razão da síndrome de Turner. Os pacientes com feocromocitoma frequentemente apresentam uma mudança da pressão sanguínea postural maior que 20 mmHg. Cardiomiopatia pode ser uma característica de acromegalia. A hipertensão é comum em muitos distúrbios endócrinos, incluindo hipercalcemia, hiperparatireoidismo, acromegalia, diabetes melito, obesidade, síndrome de Cushing, aldosteronismo primário e feocromocitoma.

Quase todos os pacientes com acromegalia demonstram evidências de alargamento de mão e pé, uma ocorrência muito incomum em maturidade. Isso frequentemente mostra como um histórico da mudança de tamanho renal ou tamanho de sapato é facilmente demonstrável em exames físicos. Os pacientes com hipertireoidismo frequentemente têm um tremor significante das mãos e evidências de bócios periféricos em ausculta. A avaliação das extremidades também é útil no diagnóstico diferencial da doença metabólica óssea. O arqueamento presente nas pernas pode ser encontrado ou na dietética ou no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. A presença de edema é geralmente um sinal precoce de distúrbio de tumor de produção hormonal que resulta em retenção de sal, incluindo a síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo. A medição

das proporções e de períodos de segmento superior para inferior é útil para estabelecer o tempo e o início de puberdade em distúrbios gonadais primários.

O exame pélvico é a principal ajuda para o diagnóstico diferencial de distúrbios ovarianos. A presença de ovários policísticos pode, às vezes, ser determinada pela palpitação assim como ausência do tecido ovariano. A ausência de útero é importante no diagnóstico diferencial de pseudo- hermafroditismo, e a avaliação da parte externa dos órgãos genitais pode ser importante para estabelecer a presença de hiperplasia congênita da suprarrenal. A secura vaginal é um sinal de deficiência grave de estrógenos, como atrofia da mama. A hiperprolactinemia frequentemente se manifesta como a presença de galactorreia exprimível.

As mudanças neurológicas podem ocorrer em diversas doenças. A avaliação da habilidade de detectar a sensação de monofilamento ou vibratória é uma ferramenta importante para a avaliação da presença de neuropatia diabética. A presença de deficiência neuromotora periférica no diabetes é também um importante sinal de detecção, assim como a presença de paralisia do terceiro nervo. O exame oftalmoscópico pode revelar microaneurismas, até mesmo em pacientes com diabetes tipo 2 não identificado, e isso pode ser útil para estimar a duração antecedente da doença. A hiper-reflexia com fase de relaxamento atrasado é uma das mudanças físicas precoces em hipotireoidismo e é proeminente na maioria dos pacientes com doença clinicamente significante. A hiper- reflexia ocorre em hipertireoidismo. Pacientes com a síndrome de Cushing frequentemente têm fraqueza muscular proximal extrema e isso ocorre em longos períodos de hipertireoidismos grave. Carcinoide de intestino médio é frequentemente presente com rubor e diarreia intensos. A pele apresenta característica de uma coloração arroxeada incomum e esta mudança geralmente tem a duração do episódio, cerca de 20 a 30 minutos. As mudanças de *status* mental ocorrem frequentemente em pacientes com a síndrome de Cushing, hipertireoidismo e hipercalcemia extrema.

Avaliação laboratorial

Os pacientes com doenças endocrinológicas são frequentemente diagnosticados com um estado assintomático como resultado de avaliação radiológica anormal ou anormalidades de testes hormonais.

O enigma radiológico mais comum ocorre em pacientes em que se nota, incidentalmente, massas pituitárias, de tireoide ou suprarrenal pequenas. Apesar de a maioria desses pacientes não ter uma síndrome de disfunção hormonal, a avaliação apropriada para excluir a presença de um tumor funcionalmente ativo geralmente torna-se necessária. Para tumores pituitários, a avaliação mínima incluiria as medições de uma linha de base de nível prolactina sérica e, em casos com sintomas sugestivos, de uma urina livre de cortisol e hormônio de crescimento por 24 horas após supressão de glucose. Em pacientes com massas suprarrenais incidentalmente encontradas, (“incidentalomas”), as descobertas importantes são uma massa maior de tumor (ou seja, >4 cm), a hipertensão ou hipocalemia e sinais e sintomas da síndrome de Cushing. Se

qualquer um desses sinais estiver presente, uma avaliação apropriada para excluir o hiperaldosteronismo, a síndrome de Cushing e a feocromocitoma devem ser empreendidas.

A sensibilidade e a especificação de teste hormonal alcançou níveis que foram modificados de forma significativa pela avaliação inicial de paciente para distúrbios endócrinos. Por exemplo, a classificação de pacientes assintomáticos para a doença de tireoide, distúrbios de metabolismo de lipoproteína e distúrbios de disfunção gonadal são comuns e difundidos.

Os hormônios são frequentemente medidos utilizando os métodos de detecção imunológica. A maioria das medições utiliza amostras de sangue e de urina para detectar o hormônio ativo. Ocasionalmente, a medição de uma metabólito de hormônio ativo, como 25-hidroxicolecalciferol (um metabólito de vitamina D) é mais confiável do que o hormônio parental. Alguns hormônios (p. ex., tiroxina) têm meia-vida muito longa em plasmas, portanto, a medição em qualquer hora do dia reflete a habilidade da glândula em produzir aquele hormônio. No entanto, outros hormônios (p. ex., hormônio de crescimento) são secretados episodicamente e, portanto, uma medição estática pode ou não ser indicativo de excesso ou deficiência hormonal. Nesses casos, o teste de supressão ou estímulo é utilizado para confirmar o diagnóstico. Geralmente, uma substância exógena (p. ex., ACTH) é administrada por via oral ou intravenosa e a produção hormonal (p. ex., cortisol) pela glândula é estimulada ou suprimida.

Muitos hormônios são apresentados na circulação ligada às proteínas de ligação. Com excesso dos hormônios peptídeos que circulam livremente, este pode causar problemas na interpretação: medicamentos ou doenças concomitantes podem resultar em mudança significativa na concentração de proteína de ligação, que, por sua vez, altera a concentração total de hormônios. Este problema pode ser prevenido pela medição da proteína de ligação ou pela medição direta do hormônio livre, como medição da tiroxina livre. No entanto, as medições livres de hormônio podem ser menos confiáveis do que as medições totais de hormônio; portanto, uma decisão, às vezes, precisa ser medida em que a confiança da análise é comparada à qualidade das informações que serão fornecidas.

Frequentemente as medições hormonais estáticas são utilizadas para classificação, por exemplo, cortisol matinal na avaliação para a presença de hipoadrenalismo. Subsequentemente, o teste de supressão ou estímulo é utilizado para confirmar o diagnóstico. Em alguns casos, as medidas de plasma são muito menos confiáveis do que o teste de urina (p. ex., incluir ou excluir a presença de feocromocitoma). Nesses casos, a medição urinária hormonal de 24 horas é frequentemente exigida para documentar a superprodução ou deficiência. Os testes de urina têm a vantagem de fornecer uma avaliação integrativa além de 24 horas e, então, são menos prováveis de serem suscetíveis a erros em razão da secreção hormonal episódica com o tempo. Ocasionalmente as medições de outras substâncias, como eletrólitos ou metabólitos, são também informativas para confirmação de diagnóstico. Por exemplo, uma medição de cálcio urinário de 24 horas pode ser importante no diagnóstico diferencial de hipercalcemia. Os metabólitos na urina podem ser extremamente importantes na avaliação do distúrbio

suprarrenal e na documentação de feocromocitoma e síndrome carcinoide. As medições simultâneas de duas substâncias são extremamente úteis no diagnóstico de alguns distúrbios. A medição do hormônio de cálcio sérico e paratireoide simultâneos (PTH) é importante para a confirmação da presença de hiperparatireoidismo. Igualmente, a medição simultânea de glucose sanguínea e insulina pode ser importante na classificação para a presença de um tumor de produção de insulina. A medição indireta do *status* hormonal também pode ser importante; por exemplo, a medição de crescimento semelhante à insulina fator I, que é induzível pela hormona de crescimento (GH), fornece uma medição interativa da secreção GH. De forma semelhante, a medição da hemoglobina A_{1c} fornece uma medição integrativa do longo controle de açúcar no sangue no diabetes.

Os estudos das imagens são comumente utilizados no diagnóstico endócrino. As imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada são úteis na avaliação das massas pituitárias e suprarrenal. A avaliação da glândula tireoide utilizando iodo radioativo é útil para avaliação do *status* funcional dos nódulos de tireoide e a atividade funcional da glândula tireoide como um todo. O teste de densidade mineral óssea é, agora, comum nas avaliações de pacientes com osteoporose e na avaliação de pacientes com síndromes estabelecidas de fraturas. A imagem também pode ser combinada com medições hormonais. Especificamente, a canulação das veias suprarrenais pode ser útil na confirmação da presença do funcionamento de tumores suprarrenais como aldosteronomas e feocromocitomas. Igualmente ao determinar os tumores ectopicamente localizados como aqueles que produzem ACTH podem frequentemente ser confirmados pelos procedimentos de amostra venosa. De forma similar, as medições intraoperativas de hormônios que podem se modificar rapidamente, como PTH intraoperativa, podem ajudar a determinar se a remoção cirúrgica do tumor com secreção hormonal é adequada. O uso primário da biópsia no diagnóstico endocrinológico é a aspiração por agulha fina da glândula tireoide. Este procedimento pode ser feito seguramente no ambiente ambulatorial, na maioria dos casos assistido pela diretriz de ultrassom. É um método altamente preciso para determinar se a avaliação de diagnóstico ou intervenção terapêutica adicional é necessária.

Avaliação genética

A utilização de teste genético em diagnósticos endocrinológicos se tornou mais comum. A amplificação da reação em cadeia da polimerase de DNA obtido das células sanguíneas periféricas é frequentemente utilizada para determinar a presença de um distúrbio específico. Isso pode ser extremamente útil nos diagnósticos diferenciais, para determinar o prognóstico e para decidir se a avaliação familiar é exigida (p. ex., na presença de neoplasia endócrina múltipla). O pedido dos testes genéticos é ditado, na maioria dos casos, pelo fato de a informação ser necessária para resolver um problema de diagnóstico diferencial (p. ex., distúrbios metabólicos de vitamina D) ou decidir se mais cirurgias extensivas devem ser necessárias (p. ex., em feocromocitoma) ou se a avaliação familiar é necessária (p. ex., na síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2).

Avaliação da resposta de uma doença endócrina para tratamento

A maioria das síndromes de excesso hormonal é tratada cirurgicamente pela remoção de glândula endócrina que está excretando excesso de hormônio. No entanto, o acompanhamento desses pacientes determina que (1) seja estabelecido que a doença foi totalmente curada pela ressecção glandular ou (2) se a doença residual estiver presente e (3) determinar se a repetição da operação será provável em benefício do paciente ou se devem ser realizados alguns outros meios de tratar o paciente. Tais decisões geralmente precisam ser feitas em consulta com cirurgiões e radioterapeutas. Se uma deficiência endócrina estiver presente, a terapia de substituição hormonal é utilizada para corrigir o distúrbio. Em alguns casos, a eficácia da terapia de substituição pode ser medida diretamente pelo teste laboratorial, como a medição do hormônio de estímulo à tireoide durante o tratamento de tiroxina. Em outros casos (p. ex., a medição da supressão de ACTH durante a terapia de substituição para insuficiência suprarrenal), o teste poderia conduzir à informação enganosa e sobretratamento de pacientes; portanto, uma combinação de retorno dos sinais e sintomas para testes normais, laboratoriais e indiretos (p. ex., potássio, nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina em casos de insuficiência suprarrenal) é exigida para determinar a adequabilidade da terapia de substituição. A compreensão da farmacologia do hormônio sintético particular utilizado é importante para a terapia de substituição apropriada. Por exemplo, o glucocorticoide sintético pode variar muito na meia-vida, portanto, a dosagem e o tempo de administração são importantes para pacientes que recebem esses hormônios. Alguns pacientes, aqueles com hipopituitarismo, exigem a substituição com vários hormônios e frequentemente precisam ser coordenados (p. ex., dosagem de glucocorticoide em um paciente com pan-hipopituitarismo depende da dosagem administrada do hormônio tireoide). Em razão do monitoramento do hormônio de estimulação de tireoide não ser útil em alguns pacientes, a substituição empírica com ambos os hormônios é exigida para estabelecer se o regime terapêutico resulta em retorno da atividade funcional para normal. Às vezes, os excessos de hormônios precisam ser tratados com medicamentos auxiliares; por exemplo, o β-bloqueio pode ser útil em pacientes com hipertireoidismo e ambos os bloqueadores α e β são frequentemente necessários em pacientes com feocromocitoma. A etiologia da osteoporose é frequentemente desconhecida. Na maioria dos casos, essa doença é geralmente tratada pela administração de agentes que inibem a reabsorção óssea por uma variante de mecanismos, incluindo o bisfosfonato, terapia de substituição de estrogênio e calcitonina.

Os hormônios são utilizados também pela medicina para tratamento de outros distúrbios. Às vezes esses tratamentos resultam na síndrome de excesso hormonal. O exemplo mais comum é a administração da terapia de alta dosagem de glucocorticoide para supressão imune, resultando na síndrome de Cushing. De modo semelhante, a hormona de crescimento pode ser administrada para crianças com baixa estatura que não tenham a deficiência GH. O PTH é o único agente disponível para estímulo do efeito anabólico em osso; portanto, é administrado em pacientes com osteoporose, mesmo que

não tenham hipoparatireoidismo. O acetado de octreotida, um derivativo de somatostatina de longa atividade, pode ser útil para controle dos sintomas gastrointestinais em pacientes com tumores neuroendócrinos. As dosagens suprafisiológicas de progesterona são comumente utilizadas como contraceptivos. Os hormônios antagônicos são utilizados também para distúrbios endócrinos e não endócrinos. Os antagonistas de receptor de estrogênio são comumente utilizados na terapia contra o câncer de mama, como os antagonistas de receptores de andrógenos são na terapia de câncer de próstata. De forma similar, descobriu-se que o hormônio de liberação de gonadotroina poderia ser útil em pacientes com câncer de próstata que é metastático para o osso. Os antagonistas de prostaglandinas são comumente utilizados em distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, e os antagonistas do receptor de angiotensina, assim como os antagonistas de renina, são utilizados no tratamento de hipertensão, seja em razão da etiologia endócrina ou não endócrina. Um amplo conhecimento de ações desses hormônios pode inteligentemente guiar o uso apropriado desses agentes no tratamento de distúrbios não endócrinos.

Leituras sugeridas

Nieman, L. K. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4106–4113. *Artigo enfatizando o pré-contraste da unidade Hounsfield e eliminação de contraste em tomografia computadorizada.*

Petersenn, S., Quabbe, J. H., Schöfl, C., et al. The rational use of pituitary stimulation tests. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107:437–443. *Uma abordagem algorítmica para a avaliação de diagnóstico de possível insuficiência pituitária.*

Shivaraj, G., Prakash, B. D., Sonal, V., et al. Thyroid function tests: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009; 13:341–349. *Uma abordagem prática para pedir e interpretar a variedade de testes disponíveis.*

Vazquez, B. J., Richards, M. L. Imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am*. 2011; 91:15–32. *Artigo incluindo ultrassonografia, cintilografia nuclear, tomografia computadorizada e imagem de ressonância magnética.*

Princípios de endocrinologia

David R. Clemmons

Regulação do sistema endócrino

Seguindo a síntese e secreção, os hormônios ou agem localmente nas células próximas (designada *ações parácrinas*) ou, após secreção na circulação geral, são transportados para um local e função distantes para estimular os tecidos direcionais. Também agem na célula de origem (designada *ação autócrina*). O sistema endócrino está sob controle bem regulado, muito importante para o processo de regulação de *feedback* negativo, que funciona para manter a homeóstase. A regulação do *feedback* negativo ocorre quando o hormônio ou o nível metabólico no sangue atinge uma concentração para o qual o sistema é enviado para responder em termos de alteração da biossíntese ou secreção hormonal. Por exemplo, a glândula pituitária, que secreta o hormônio de estímulo da tireoide (TSH) para estimular a glândula tireoide a produzir a tri- -iodotironina (T_3) e a tiroxina (T_4), é altamente sensível à regulação do *feedback* (Fig. 229-1). O T_3 e T_4 da circulação são transportados para a pituitária, onde são conectados ao receptor hormonal tireoide. Quando T_3 ou T_4 alcança a concentração limiar, o receptor transmite um sinal para parar a síntese de TSH. Em alguns casos, como o *feedback* do hormônio paratireoide, a regulação acontece pela concentração de metabólito primária (p. ex., cálcio), que realimenta diretamente o receptor sensível ao cálcio nas glândulas paratireoides. Este receptor transmite um sinal para o núcleo para interromper a síntese de hormônio de paratireoide (PTH). Dessa maneira, cada alça de *feedback* hormonal se mantém homeostático. Às vezes, isso pode acontecer pelo estímulo físico em vez da ação bioquímica. No caso de regulação de pressão sanguínea, quando as concentrações de renina e aldosterona alcançam um certo nível, as mudanças na pressão arterial e no fluxo sanguíneo renal realimentam o dispositivo justaglomerular no rim para suprir a produção de renina. Isso resulta em menos conversão de angiotensinógeno para angiotensina I e manutenção da pressão sanguínea regular. O resultado das síndromes de excesso de hormônio é a interrupção desse equilíbrio, levando a um excesso irrestrito de hormônio, que interrompe o *feedback* negativo regular. Embora essas condições de *feedback* negativo regular ainda possam existir, o ponto de ajuste é modificado ou o tumor produz o hormônio de tal forma episódica que o *feedback* negativo regular se torna irrelevante. O último exemplo se aplicaria à síndrome de Cushing causada pela adenoma suprarrenal, enquanto o problema primário é um tumor pituitário de produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o ponto de ajuste do tumor é alterado,

resultando na produção de ACTH que está sujeito à regulação do *feedback* alterada. Sob certas circunstâncias, a perda de regulação de *feedback* negativo resulta em anormalidades hormonais significantes, mas não em mudanças patofisiológicas. Por exemplo, em pacientes com tumores pituitários de produção do hormônio adrenocorticotrófico, após a remoção das glândulas suprarrenais, existe um excesso de secreção de ACTH, mas não resultará em nenhum efeito a não ser a hiperpigmentação.

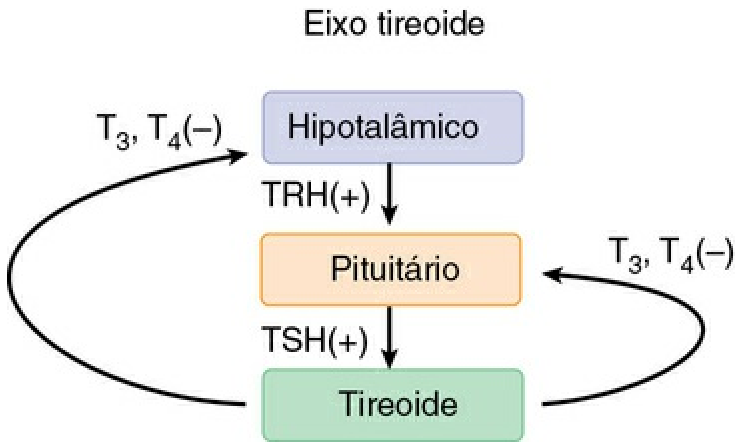

FIGURA 229-1 Eixo tireoide pituitário hipotalâmico ilustrando o *feedback* negativo regular. Após a secreção do hormônio de estimulação de tireoide (TSH) pela pituitária, a glândula tireoide secreta o T_3 e T_4, que realimenta o hipotálamo e a pituitária para suprimir os aumentos adicionais no hormônio de liberação de tirotropina (TRH) e secreção TSH.

Um hormônio pode ser produzido por uma glândula endócrina (p. ex., cortisol pela glândula suprarrenal) ou pode ser produzido por diversos tipos de células espalhadas pelo corpo (p. ex., prostaglandinas). Um hormônio pode ser produzido por um tipo de célula simples que ocorre em vários locais, como a produção de adiponectina pelo tecido adiposo. As estruturas químicas de muitos hormônios são similares. Os hormônios esteroides são derivados do colesterol, como vitamina D. Os retinoides são derivados de carotenoides na dieta e eicosanoides de ácidos graxos. Alguns hormônios peptídeos exigem não somente a síntese e a secreção pela glândula de origem, mas também o processo proteolítico seguindo a liberação para a circulação. Por exemplo, a angiotensinógeno é secretada pelo fígado como um pró-hormônio inativo que é proteoliticamente dividido duas vezes. A primeira divisão ocorre no rim pela renina e resulta em angiotensina I, que ainda está inativa, e a segunda está no pulmão pela enzima convertida para formar a angiotensina II, um vasoconstritor potente. O hormônio tireoide contém um aminoácido tirosina, que é modificado pela halogenação. Assim, a ingestão de iodo ambiente e fatores que controlam a ingestão de iodo pela glândula tireoide são determinantes importantes da produção da tireoide. Os neurotransmissores também têm função hormonal. As catecolaminas são secretadas não somente pelos nervos mas também pela medula suprarrenal na circulação geral e são necessárias para manutenção da pressão sanguínea e função cardíaca normais.

Diversos processos estão envolvidos na síntese de hormônios. A síntese do hormônio peptídeo é iniciada com a transcrição do gene codificado sob a regulação direta dos fatores de transcrição. O RNA nascente é processado e traduzido pelo hormônio

peptídeo. O hormônio peptídeo é modificado pelo glicosilação ou divisão proteolítica e armazenado em grânulo até que seja liberado. Alguns hormônios são armazenados por longos períodos e liberados abruptamente em resposta ao estímulo. Por exemplo, a insulina é armazenada em grânulos nas células isoladas do pâncreas e liberada em resposta à flutuação da glicose sanguínea. Isso permite uma regulação rápida minuto a minuto da concentração de glicose plasmática com base em entrada de carboidratos ou demandas pelos tecidos. A exposição crônica para o estímulo apropriado pode também conduzir ao número aumentado de células dentro da glândula endócrina direcional. Assim, a exposição crônica para hiperglicemia aumentará o tamanho e o número da célula isolada, levando a uma secreção aumentada de insulina. A exposição a longo prazo à hipocalcemia resultará na mesma mudança dentro das glândulas paratireoides. O excesso de TSH ou ACTH resultará em hipertrofia e hiperplasia de tireoide ou tecido cortical suprarrenal, respectivamente.

Os hormônios esteroides são derivados do colesterol pelas ações de diversas enzimas da classe P-450 citocromo de oxidases. A primeira etapa na síntese do hormônio esteroide é o limite da taxa e envolve a divisão dos resíduos de cadeia lateral de colesterol para pregnenolona. Os hormônios trópicos como ATCH estimulam a transcrição de uma enzima designada *reguladora aguda esteroidogênica*, ou *STAR*, que age dentro da mitocôndria para ativar o transporte do colesterol e sua divisão para pregnenolona. Então a síntese esteroide é regulada pelas enzimas específicas que são induzidas pelo hormônio trófico específico. Por exemplo, se a produção de glucocorticoide é exigida, as 17- e 21-hidroxilases são ativados, enquanto se a síntese de mineralocorticoide é necessária, a 18-hidroxilase, uma enzima distinta, é ativada.

Transporte hormonal na circulação geral

Em razão de muitos hormônios importantes serem transportados pela circulação aos locais distais de ação para atingir os efeitos da célula-alvo, a capacidade de conectar e transportar os hormônios pode ser um fator determinante importante não somente pela concentração de plasma ambiente, mas também pela quantidade que é biodisponível para células e tecidos. Os hormônios esteroides e a tiroxina são transportados quase isoladamente na forma de ligação à proteína. As globulinas que ligam esses hormônios são sintetizadas no fígado, e outras sínteses são influenciadas por uma variedade de fatores, incluindo estrogênio e andrógenos, falhas genéticas e uma variedade de medicamentos. Essas globulinas de conexão podem ser diretamente medidas e às vezes isso é necessário para determinar se uma deficiência suspeita ou excesso é de fato em razão da principal mudança da proteína de ligação. Ocasionalmente, os peptídeos como vasopressina ou IGF-1 também usam as proteínas de ligação, portanto, as proteínas de ligação podem ser determinantes nas concentrações de plasma. Às vezes, a dosagem de hormônio livre é exigida para averiguar se o excesso ou deficiência de hormônio é por conta da gravidade da anormalidade da proteína de ligação (Capítulo 228).

Ação Hormonal

Os hormônios peptídeos e esteroides ligam-se especificamente aos receptores, que são complexos, com as proteínas multifuncionais localizadas na superfície das células (receptores de hormônio peptídeo) ou no citoplasma (receptores de hormônio esteroides). Os receptores do hormônio peptídeo têm um domínio de reconhecimento ligante, um domínio que perpassa a membrana plasmática e um domínio citoplasmático. O domínio extracelular contém a sequência de reconhecimento hormonal e o domínio citoplasmático contém o dispositivo de transdução de sinais.

Com base na estrutura geral, os receptores de hormônio peptídeo são classificados em quatro tipos (Fig. 229-2). A forma mais comum é o receptor de domínio 7-transmembrana. Esses receptores contêm o domínio amino terminal, que contém a unidade de ligação hormonal, sete regiões que cruzam a membrana plasmática e um domínio citoplásmico que é ligado às proteínas de ligação nucleótido guanilato ou proteínas G. A ligação do ligante ao receptor ativa a proteína G pela série de mudanças conformacionais resultando na modificação no formato de domínio citoplasmático que permite a interação direta com a proteína G. As proteínas G então funcionam pelo mecanismo de sinalização de subunidade, resultando em ativação coordenada das enzimas como adenilato ciclase ou fosfolipase C. Essas enzimas iniciam uma série de eventos de sinalização intracelular que provoca as reações enzimáticas específicas ou eventos de sinalização descendentes que medeiam as ações hormonais. Os exemplos incluem a mobilização de cálcio nas células pelo PTH, biossíntese de tiroxina em resposta ao TSH ou esteroidogênese em resposta ao ACTH ou hormônio luteinizante (LH).

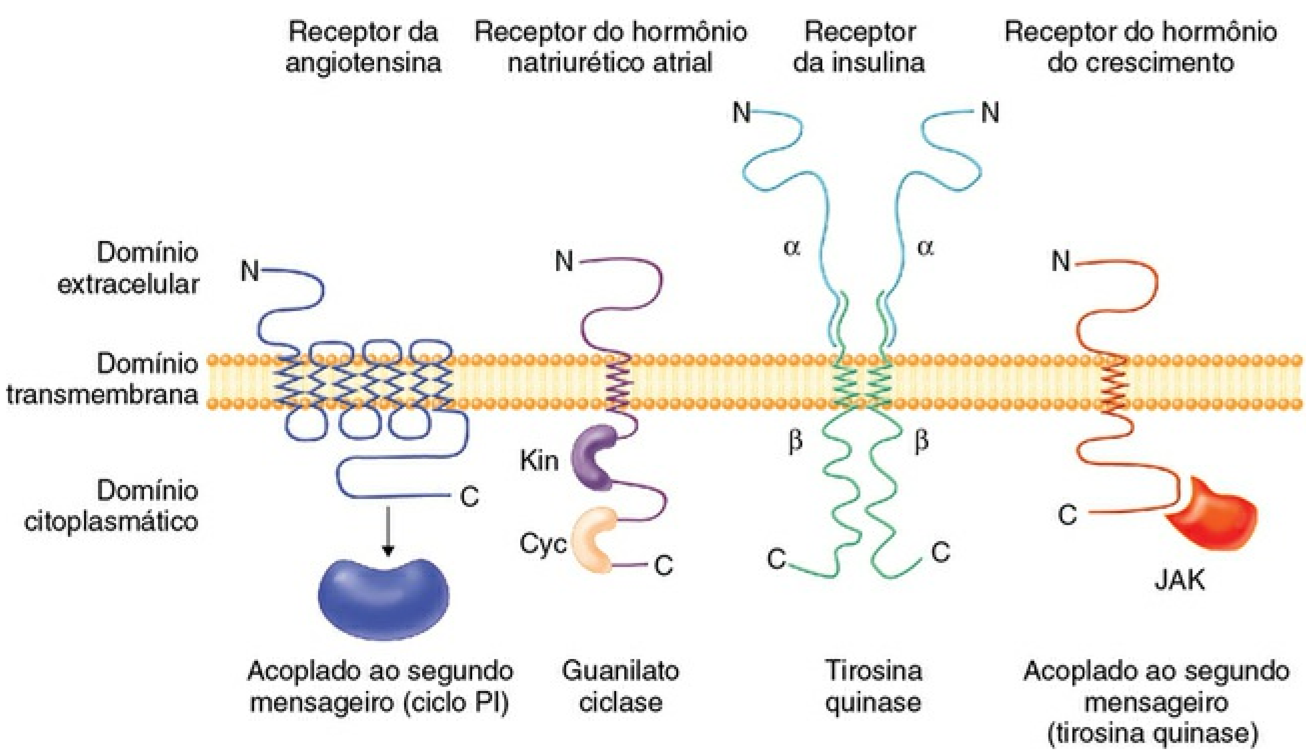

FIGURA 229-2 Estruturas de diferentes tipos de receptores de hormônio peptídeo.

Um segundo grupo de receptores, os receptores tirosina quinase, também contém um domínio extracelular que é envolvido em reconhecimento do ligante. Os locais de fixação do ligante dentro deste grupo são altamente específicos e isso é um determinante

principal de ativação desta classe de receptores. Após a ligação hormonal, esses receptores submetem-se a mudanças conformacionais que causam ativação autocatalítica de atividades enzimática intrínsecas contidas dentro da sequência de domínio citoplasmático (Fig. 229-2). O protótipo deste grupo é o receptor de insulina, em que o domínio citoplasmático contém uma enzima com atividade enzimática de proteína quinase. Uma vez que a enzima é autocataliticamente ativada, ela autofosforila as tirosinas localizadas intrinsecamente, que formam os locais reduzidos para as proteínas de transdução de sinal que contêm sequências específicas que podem ligar para tirosina fosforilada chamados domínios SH2 ou PTB. Essas sequências reconhecem uma sequência de aminoácido particular que fica ao redor da fosfotirosina, que fornece outro nível de especificação de ativação. A ativação do receptor de insulina provoca a ligação de uma proteína transdutora, designada *substrato do receptor de insulina-1* (IRS-1), que liga a esses domínios SH2 ou PTB. O IRS-1 submete-se à fosforilação em tirosina adicional pela atividade quinase intrínseca do receptor de insulina. A fosfotirosina age como local de atração para outras enzimas catalíticas importantes. O mais importante para o transporte da glucose é a enzima PI-3 quinase. Essa enzima liga-se às tirosinas fosforiladas específicas que ficam ao redor de aminoácidos flancos específicos dentro da sequência IRS-1. Esta ligação resulta na ativação da PI-3 quinase, que ativa adicionalmente uma série de eventos de transdução de sinal descendente, levando ao estímulo do transporte de glicose. Os receptores tirosina quinase podem também ativar uma série de eventos de sinalização que conduzem a um aumento na transcrição de genes específicos. Por exemplo, a ativação do receptor IGF-I conduz ao estímulo de uma enzima chamada quinase MAP. A ativação conduz à translocação ao núcleo em que ativa especificamente a transcrição de gene. Assim, a tirosina quinase representa uma classe extremamente diversa e funcionalmente significante de enzimas que são habilitadas para regular os eventos pleiotrópicos múltiplos dentro de células e com grande influência na ação hormonal.

Uma terceira classe é a dos receptores citocina. Os hormônios peptídeos, o hormônio do crescimento e a leptina, ativam os receptores citocina para iniciar a sinalização (Fig. 229-2). Ao contrário de receptores com atividade tirosina quinase intrínseca, uma vez que esses receptores submetem-se a uma mudança conformacional, eles recrutam a tirosina quinase para o domínio citoplásmico. Essas quinases fosforilatam o receptor diretamente. As tirosinas fosforilatadas no receptor medeiam a ligação de classes específicas de fatores de transcrição designados *transdutores de sinais ativadores de transcrição* (STATS). Os STATS são fosforilados adicionalmente pela mesma tirosina quinase que fosforila o receptor, resultando na ativação e no transporte ao núcleo em que inicia a transcrição de gene. Uma quarta classe de proteínas de membrana que interagem com hormônios é designada *transportadores regulados por ligantes*. Esses ligam-se a diversos conjuntos de ligantes como lipoproteína de baixa intensidade, transferrina e peptídeo natriurético atrial. O domínio citoplasmático não é envolvido pela sinalização; em vez disso, após o transporte da substância ativa como o cruzamento da lipoproteína de baixa intensidade à membrana celular, a substância é endocitosada e depois processada. Esse é também o modelo para os receptores para o hormônio natriurético

atrial e transferrina, com o último sendo internalizado junto com esta molécula de ferro de ligação.

Receptores Nucleares

Os receptores nucleares, presentes no citoplasma das células-alvo, são importantes para mediar as ações dos hormônios esteroides, tireoide, retinoide, vitamina D, ácido graxo e prostaglandina (Fig. 229-3). Após a ligação, o complexo hormonal receptor é translocado para o núcleo. Cada receptor contém um domínio de ligação DNS que contém dedos de zinco ou regiões de uma proteína que são ligadas ao átomo de zinco que permite ao receptor assumir a conformação que se ajusta em um sulco no DNA. As ligações complexas para regiões específicas do DNA (designados promotores) que controlam a transcrição de gene. No geral, esses receptores dimerizam antes da ligação. Às vezes, formam-se heterodímeros em vez de homodímeros. Um exemplo disso é o receptor hormonal esteroide que liga com o receptor X retinoide para formar um heterodímero. Os domínios de sequência de DNA específico que são arranjados em sequências repetitivas formam um lugar de ligação de receptor nuclear. Pequenas variações nessas sequências fornecem especificidade. Embora a especificidade para a ligação para essa sequência seja relativamente alta, existe alguma sobreposição. Por exemplo, as altas concentrações de receptor de progesterona ativado por ligação podem ligar aos genes regulados pelo receptor glucocorticoide. Em alguns casos, o receptor hormonal ativado, como o receptor de hormônio tireoide, interage com uma proteína específica no núcleo, neste caso a proteína de ligação CREB, para ativar a transcrição. Essas proteínas de ligação são capazes de interagir com mais de um fator de transcrição. Em muitos casos, o hormônio de ligação complexo interage com o DNA em *cis* e aprimora a transcrição dos genes-alvo. Receptores ativados por hormônios também podem reprimir a transcrição. Muitos das principais alças de *feedback* negativo operam por este processo. Por exemplo, o receptor de cortisol ativado suprimirá a secreção de ACTH, e os receptores de hormônio tireoideano ativado suprimirão a transcrição de subunidades TSH α e β. Outros módulos de sinalização citoplasmática podem modificar essas respostas pelas proteínas de ligação DNA. Um exemplo é a ligação de monofosfato adenosina cíclica, que regula a ativação CREB. O CREB liga-se ao DNA para controlar a transcrição de gene pelos hormônios peptídeos.

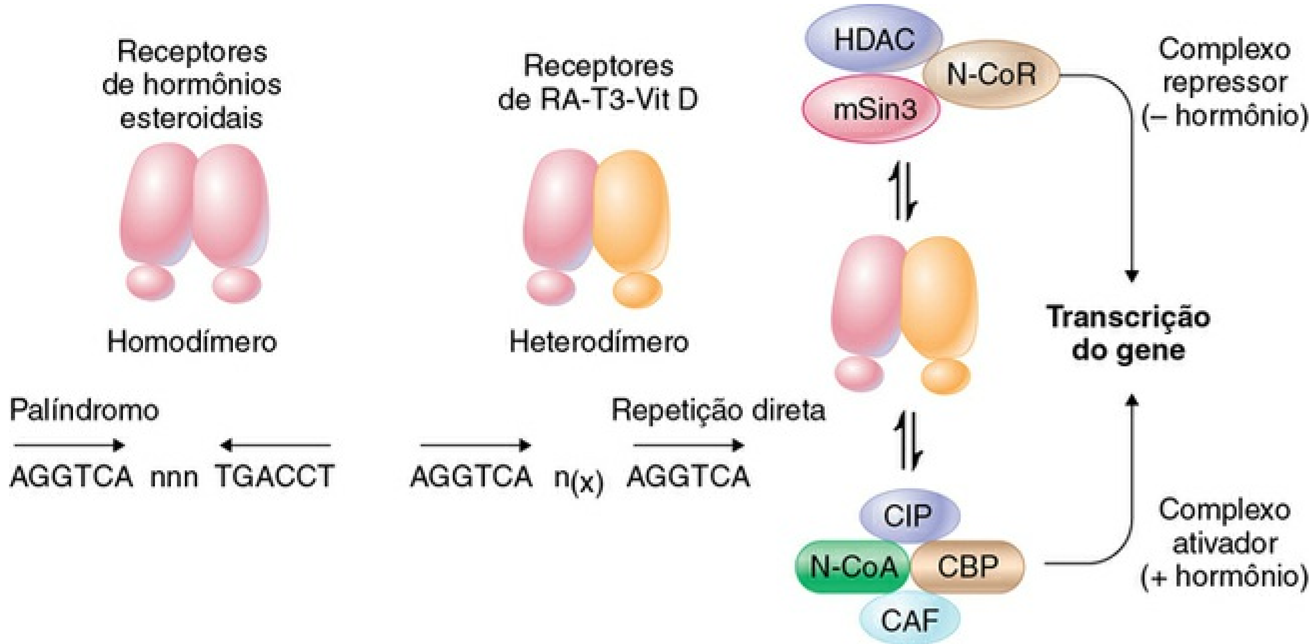

FIGURA 229-3 Como os receptores de hormônio tireoideano funcionam. *À esquerda*, Membros da família de receptores de glucocorticoide ligam como homodímeros para os locais de DNA palíndromos. Os membros da família do receptor do hormônio tireoideano ligam-se primariamente como heterodímeros com receptor X retinoide para direcionar os locais DNA repetidos separadamente pelos números de variação dos pares de base. *À direita*, Como resultado da ligação hormonal, os complexos repressores se dissociam e os complexos ativadores ligam-se aos receptores nucleares. Os complexos repressores contêm histona diacetilase (HDAC) e os complexos ativadores contêm histona acetilase (CAF).

Leituras sugeridas

Migliarini, B., Piccinetti, C. C., Martella, A., et al. Perspectives on endocrine disruptor effects on metabolic sensors. *Gen Comp Endocrinol*. 2011; 170:416–423. *Artigo de como os produtos químicos de interrupção endócrina aceleram ou bloqueiam o metabolismo de peptídeo e hormônios esteroides pela ativação ou antagonização de receptores nucleares.*

Visser, W. E., Friesema, E. C., Visser, T. J., Minireview:. thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol*. 2011; 25:1–14. *Análise de proteínas de transportador TH e de como facilitam o movimento pela membrana plasmática para regular os efeitos intracelulares.*

Wang, C., Tian, L., Popov, V. M., et al. Acetylation and nuclear receptor action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011; 123:91–100. *Artigo que enfatiza como a acetilação dos fatores de transcrição pode regular o crescimento celular.*

230

Neuroendocrinologia e sistema neuroendócrino

Mark E. Molitch

Regulação neuroendócrina

A *neuroendocrinologia* refere-se ao campo da endocrinologia que trata da interação do sistema nervoso com o sistema endócrino à atividade neural com a homeostática metabólica e hormonal. Os neurônios *neuro-hipofisários* originam-se dos núcleos paraventriculares e supraópticos, atravessam o pedículo hipotalâmico-hipofisário e liberam vasopressina e ocitocina a partir das terminações nervosas na hipófise posterior. Os neurônios *hipofisiotrópicos* que se localizam em núcleos hipotalâmicos específicos, projetam seus neurônios para a eminência mediana, secretando hormônios de liberação e de inibição peptídicos e bioamínicos na extremidade proximal dos vasos porta hipotalâmico-hipofisários (Fig. 230-1). A eminência mediana recebe o seu suprimento sanguíneo a partir da artéria hipofisária superior, que se ramifica, formando um rico leito capilar. As alças capilares estendem-se na eminência mediana e coalescem, formando as longas veias porta que atravessam o pedículo hipofisário e terminam na hipófise. O sistema neuroendócrino atua através de uma série de alças de retroalimentação, que regulam os níveis dos hormônios da hipófise e dos órgãos-alvo. Os hormônios de órgãos direcionais podem realimentar os níveis hipotalâmico e pituitário para finalizar a alça. As alças de retroalimentação podem ser afetadas, resultando em alterações dos pontos de ajuste por determinados fatores, como duração do dia (periodicidade circadiana), estresse, estado nutricional e doença sistêmica.

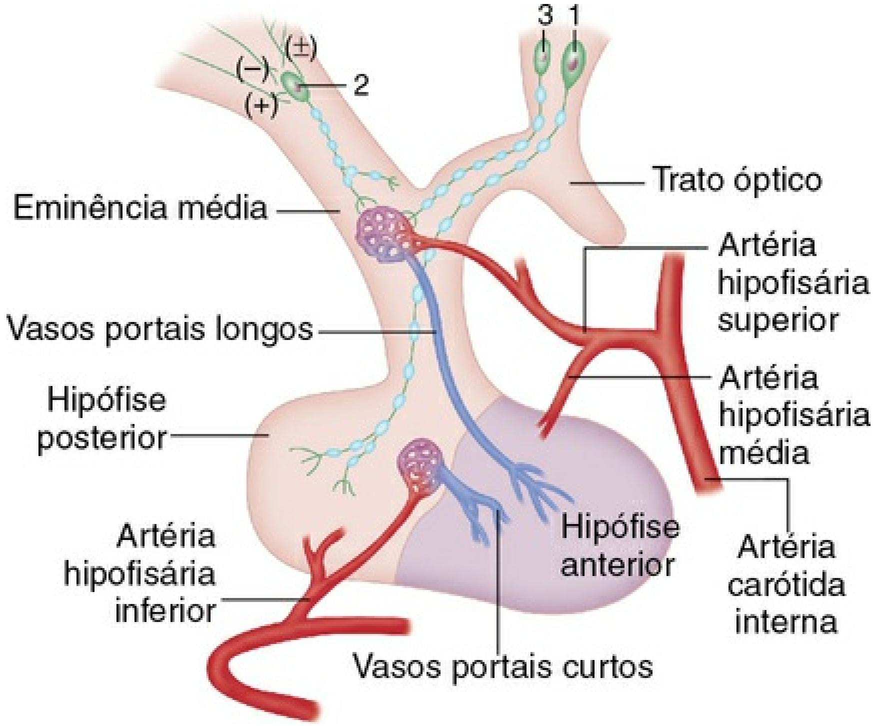

FIGURA 230-1 Organização neuroendócrina do hipotálamo e da glândula pituitária. A pituitária posterior é alimentada pela artéria hipofisária inferior e o hipotálamo pela artéria hipofisária superior, ambos são divisões da artéria carótida interna. A maior parte do fornecimento de sangue para a pituitária anterior é venosa pelos vasos portais compridos, que conectam aos portais capilares na eminência mediana para o sinusoide venoso na pituitária anterior. O neurônio hipofisiotrópico 3 na divisão parvocelular do núcleo paraventricular e o neurônio 2 no núcleo arqueado são indicados para finalizar a eminência mediana no portal capilar. Esses neurônios do sistema tuberoinfundibular secretam o hipotalâmico e inibem os hormônios nas veias portais para condução da glândula pituitária anterior. O neurônio 2 é inervado pelos neurônios monoaminérgicos. Note que as ingestões múltiplas de tais neurônios, utilizando o neurônio 2 como exemplo, pode ser estimulador, inibidor ou neuromodulatório, no qual outro neurônio pode afetar a liberação neurotransmissora. O neurônio 1 representa um neurônio peptidérgico da divisão magnocelular do núcleo paraventricular ou núcleo supraóptico, projetando diretamente na pituitária posterior pelo trato neuro-hipófise hipotalâmico. (De Gay VL. O hipotálamo: uso psicológico e uso de fatores de liberação. *Fertil Steril.* 1972;23:50-63, with permission of the American Society for Reproductive Medicine.)

Hormônios Hipofisiotrópicos

A regulação dos hormônios hipofisários pelos hormônios hipofisiotrópicos é muito complexa, em parte devido à multiplicidade de substâncias presentes no hipotálamo, passíveis de afetar a secreção dos hormônios hipofisários e, em parte, devido à redundância e superposição das alças de retroalimentação anteriormente citadas. Além disso, alguns hormônios hipofisiotrópicos exercem efeitos sobre mais de um hormônio hipofisário.

Hormônio de Liberação da Tireotrofina

As principais funções neuroendócrinas do hormônio de liberação de tireotropina (TRH) consistem em estimular a síntese e a liberação do hormônio tireoestimulante (TSH) e da prolactina. Em casos de hipotireoidismo, a síntese aumentada de TRH e a ligação à hipófise resultam em elevação dos níveis de TSH e de prolactina. A correção do hipotireoidismo com hormônios tireóideos diminui os níveis elevados de TSH e de

prolactina. Contrariamente, em caso de hipertireoidismo, os níveis de TSH são marcadamente contidos. Embora o TRH constitua o principal regulador da síntese e da secreção de TSH, o seu papel como fator de liberação da prolactina (PRF, *prolactin-releasing factor*), em condições fisiológicas, é indefinido.

Hormônio de Liberação das Gonadotrofinas

O hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH) é um aminoácido peptídeo 10; os neurônios são originados do epitélio da parte mediana da placa olfatória. A origem dos neurônios produtores do GnRH a partir do epitélio olfativo é de interesse clínico em relação à entidade conhecida como síndrome de Kallmann, em que a deficiência de GnRH está associada à agenesia dos bulbos olfativos. Uma forma da síndrome de Kallmann é causada por perda de função de uma proteína (anosmia) que facilita a migração embriológica desses neurônios produtores de GnRH. A principal função do GnRH consiste em estimular a secreção do hormônio luteinizante (LH) e estimulação hormonal de folículo (FSH). Foi identificado somente um GnRH, sendo a secreção diferencial de LH e FSH decorrente de variações na sensibilidade dos efeitos de retroalimentação dos hormônios esteroides e peptídicos, bem como de variações na sensibilidade ao GnRH. A secreção diretamente pulsátil de GnRH aumenta o próprio número de receptores, enquanto a administração contínua de GnRH é associada à diminuição. Em mulheres, o regulamento de *feedback* hormonal esteroide positivo e negativo do eixo gonadal pituitário hipotalâmico ocorre nos níveis pituitários e hipotalâmicos, sendo os efeitos hipotalâmicos as alterações de amplitude de pulso GnRH e frequência e os efeitos pituitários a modulação da resposta gonadotrófica ao GnRH. Nos homens, a testosterona diminui a secreção pulsátil de GnRH, com consequente redução na amplitude e frequência dos pulsos das gonadotrofinas, bem como em redução da resposta das gonadotrofinas ao GnRH exógeno.

Os efeitos de retroalimentação negativa da inibina, um peptídeo produzido pelas células de Sertoli dos testículos e pelas células da granulosa dos ovários, são observados predominantemente sobre o FSH na hipófise, em que inibe a causa de diminuição de sensibilidade de gonadotrófico para GnRH. A proteína ovariana relacionada, a ativina, estimula a síntese e a liberação de FSH pela hipófise tanto em condições basais quanto após estimulação do GnRH; todavia, sua ação primária consiste em facilitar a resposta das células granulosas do ovário ao FSH. Outro peptídio gonadal, a folistatina, também inibe seletivamente a elevação do FSH induzida por oforectomia e pelo GnRH, primariamente através de sua ligação à ativina. Esses peptídeos ovarianos também são encontrados na hipófise e, portanto, podem exercer efeitos locais adicionais sobre a secreção das gonadotrofinas.

O próprio GnRH tem sido administrado com muito sucesso de modo pulsátil a indivíduos com hipogonadismo hipogonadotrófico secundário a deficiência de GnRH com restauração da função sexual normal e da fertilidade. Foram utilizados agonistas do GnRH de ação prolongada para a infrarregulação dos receptores de GnRH e da secreção de gonadotrofinas em uma variedade de condições, incluindo puberdade precoce, câncer de próstata, câncer de mama, fibroides uterinos e endometriose. Os antagonistas diretos

do GnRH, que competem pelo receptor de GnRH, são utilizados para o tratamento de condições semelhantes.

Somatostatina

A somatostatina (também conhecida como *fator inibidor da liberação de somatotrofina*) inibe a secreção GH. A interação da somatostatina e do hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) sobre a secreção de GH é complexa. Os episódios secretores de GH estão associados a um aumento na secreção de GHRH, frequentemente acompanhado de baixos níveis de somatostatina. Os níveis basais ou mínimos de GH estão associados a baixos níveis de GHRH e a níveis mais elevados de somatostatina. A somatostatina também inibe a secreção basal e estimulada de TSH. Entretanto o GH é cerca de 10 vezes mais sensível do que o TSH à inibição pela somatostatina, sugerindo, assim, que o papel fisiológico da somatostatina na inibição da secreção do TSH é limitado.

A somatostatina também é encontrada nas células D das ilhotas pancreáticas e na mucosa intestinal e no plexo neural mioentérico. Através de ações parácrinas e endócrinas, ela suprime a secreção de insulina, glucagon, colecistocinina, gastrina, secretina, polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e outros hormônios gastrointestinais, bem como determinadas funções, como secreção de ácido gástrico, esvaziamento gástrico, contração da vesícula biliar e fluxo sanguíneo esplâncnico. Análogos da somatostatina foram desenvolvidos para o tratamento da acromegalia, de tumores carcinoides, tumores secretores de VIP, tumores hipofisários secretores de TSH e tumores de células das ilhotas.

Hormônio de Liberação da Corticotropina

O hormônio de liberação da corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a β-endorfina, β-lipotropina, o hormônio melanócito estimulante (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*) e outros peptídeos produzidos a partir da pró-opiomelanocorticotropina (POMC) em quantidades equimolares. O CRH media 75% das respostas ACTH ao estresse. Os 25% restantes são em razão da vasopressina. O CRH e a vasopressina exercem efeitos sinérgicos sobre a liberação de ACTH. Entretanto, o CRH e a vasopressina nem sempre são liberados de modo coordenado, e foi constatado que o estresse ativa o subgrupo de neurônios de CRH que contêm vasopressina. O cortisol exerce um efeito de retroalimentação, diminuindo a secreção de ACTH tanto em nível hipotalâmico quanto hipofisário. O ACTH e a β-endorfina também exercem retroalimentação negativa, diminuindo a liberação de CRH pelo hipotálamo. As bioaminas, os opioides e os peptídeos centrais também influenciam a secreção de CRH. As monocinas liberadas pelo tecido inflamatório, como a interleucina-1, a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral-α, estimulam a síntese e a liberação de CRH e de vasopressina pelo hipotálamo. A consequente elevação do cortisol reduz, então, a intensidade da resposta inflamatória e a liberação dessas monocinas, completando, assim, a alça de retroalimentação. O hormônio de liberação da

corticotropina e os receptores de CRH encontram-se amplamente distribuídos pelo cérebro, e os aumentos do CRH estão associados à ativação do sistema nervoso simpático e supressão do sistema nervoso parassimpático, estimulação da reatividade e aumento no desempenho do aprendizado. O CRH também pode estar envolvido na regulação do peso corporal; com a ingestão excessiva de alimento, o aumento da leptina estimula o CRH, que provoca uma redução na ingestão de alimento e aumento no consumo de energia.

O CRH humano biossintético tornou-se disponível para uso clínico. Sua principal utilidade é observada no diagnóstico diferencial da doença de Cushing *versus* síndrome do ACTH ectópico, com a descoberta de que os pacientes com doença de Cushing respondem com um aumento de mais de 35%, enquanto os que apresentam secreção ectópica de ACTH exibem uma resposta de menor magnitude. Se os resultados forem equivocados, o teste com CRH durante o cateterismo bilateral do seio petroso inferior para ACTH frequentemente fornece informações adicionais para definir a distinção.

Hormônio de Liberação do Hormônio do Crescimento

A dosagem GHRH dependente estimula a secreção GH. Com administração repetida, o GHRH pode induzir a liberação de GH em quantidades suficientes em crianças com deficiência de GHRH para resultar em aumento dos níveis de IGF-I e aceleração do crescimento. Tanto o IGF-I quanto o GH realimentam negativamente a secreção GH+. Esse *feedback* negativo resulta na diminuição do GHRH e no aumento da somatostatina. Esse efeito de retroalimentação do IGF-I é clinicamente importante, conforme documentado pelos níveis circulantes elevados de GH observados nos estados de deficiência de IGF-I, como a insuficiência renal e a cirrose. Em crianças com mutações do receptor de GH, que resultam em ausência de responsividade ao GH (síndrome de insensibilidade ao GH, também conhecida como nanismo tipo Laron), os níveis de IGF-I estão muito baixos, e os níveis de GH, correspondentemente elevados. Um sistema distinto e recentemente descrito de estimulação da secreção de GH envolve um receptor diferente, denominado receptor secretagogo do *GH* (GHS) que interage com um peptídeo de 28 aminoácidos, denominado grelina, que foi inicialmente isolada a partir do estômago. Tanto o receptor de GHS quanto a mensagem RNA da grelina estão presentes na hipófise e no hipotálamo dos seres humanos. A interação fisiológica da grelina com o GHRH e a somatostatina é complexa, mas parece ser de menor importância. No entanto, a grelina pode desempenhar papel mais importante na regulação do apetite e da ingestão alimentar.

Fator de Inibição da Prolactina

O componente inibitório da regulação hipotalâmica da secreção de prolactina predomina em relação ao componente estimulador. A dopamina constitui o fator inibitório fisiológico predominante da prolactina. É provável que, na maioria das circunstâncias fisiológicas que causam elevação da prolactina, como a lactação, ocorra queda simultânea da dopamina, juntamente com elevação de um PRF, como o VIP. O bloqueio dos

receptores de dopamina endógena por uma variedade de fármacos, como os neurolépticos, provoca elevação da prolactina. As lesões que interrompem as vias neuronais hipotalâmicas basais que transportam a dopamina para a eminência mediana ou que interrompem a porta do fluxo sanguíneo, como os craniofaringiomas ou outras grandes lesões com efeito de massa, resultam na diminuição da quantidade de dopamina alcançar a hipófise, com consequente hiperprolactinemia.

Fator de Liberação da Prolactina

Foi também constatado que uma quantidade de peptídeos hipotalâmicos diferentes do TRH exibem atividade de PRF. O VIP estimula a síntese e a liberação de prolactina em concentrações encontradas no sangue porta hipotalâmico-hipofisário. No precursor do VIP existe outro peptídeo de tamanho semelhante, conhecido como peptídeo histidina-metionina, que também possui atividade de PRF. As funções precisas do VIP *versus* peptídeo histidina-metionina não foram esclarecidas. Parece de uma importância fisiológica insignificante em seres humanos.

Peptídeos Opioides Endógenos

A maioria dos dados atuais sugere um papel modesto para os peptídeos opioides endógenos na regulação neuroendócrina. Os peptídeos opioides endógenos apresentam uma sequência comum de cinco aminoácidos em sua extremidade amino terminal, (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met [ou Leu]), que é importante para sua ligação aos receptores de opioides endógenos, bem como para a sua bioatividade. Os três principais receptores peptídeos opioides e os três maiores grupos de peptídeos opioides são reconhecidos. O μ-receptor medeia a maioria dos efeitos endócrinos e analgesia. O ligante peptídeo primário para o μ-receptor é β-endorfina, que é derivada de POMC. O receptor δ-medeia os efeitos comportamentais e analgésicos, bem como alguns efeitos endócrinos, e seus ligantes peptídicos primários consistem em metencefalinas e leuencefalinas, que derivam da pró-encefalina A. I O receptor não é tão bem bloqueado quanto o receptor μ pela naloxona. O receptor κ medeia a sedação e a ataxia e liga-se primariamente à dinorfina às neoendorfinas. Foi descrito recentemente um quarto receptor que exibe considerável homologia de sequência com o receptor δ e que se liga a um peptídeo endógeno de 17 aminoácidos, denominado nociceptina (também conhecido como orfanina FQ).

O POMC é um peptídeo precursor 31-kD que abriga dentro dele o ACTH, β-lipotropina e β-endorfina. O POMC submete-se ao processamento pós-translacional específico do tecido. Na pituitária anterior, os principais produtos de divisão são β-lipotropina e ACTH, com uma proporção significante de β-lipotropina sendo processada adicionalmente para a β-endorfina. No lobo intermediário pituitário, os principais produtos são α-MSH, peptídeo intermediário semelhante à corticotropina, β-endorfina e γ-lipotropina. Entretanto, no cérebro, a POMC é processada primariamente em β-endorfina, γ-lipotropina e ACTH, sendo a maior parte deste último processada em peptídeo intermediário semelhante à corticotropina e em α-MSH. As encefalinas pentapetides são derivadas do precursor pró-encefalina 28-kD A. A pericaria neuronal

contendo as encefalinas são amplamente distribuídas pelo cérebro. A dinorfina é um peptídeo de 17 aminoácidos derivado de um precursor de 28-kD, denominado pró-encefalina B ou pró-dinorfina. Foram também isolados peptídeos mais curtos, chamados α e β-neoendorfina, que possuem 10 e 9 aminoácidos, respectivamente. Esses peptídeos reagem quase exclusivamente com o receptor κ. A nociceptina é um peptídeo de 17 aminoácidos, derivado de um precursor κ denominado pró-nociceptina. Verifica-se a presença de altas concentrações de nociceptina e seu receptor no hipotálamo, bem como em outras regiões do cérebro, que atuam como fontes de neurotransmissores monoamínicos. Em geral, a nociceptina parece exercer efeito antiopioide ou antinociceptivo. O hipotálamo contém receptores opioides abundantes. Os efeitos dos receptores opioides na secreção hormonal pituitária anterior são produzidos pela modulação de bioamidos hipotalâmicos e fatores hipofisiotróficos.

As funções específicas dos vários peptídeos opioides e seus receptores ainda não foram totalmente elucidadas, embora as evidências estabeleçam uma associação com uma quantidade de funções orgânicas, como estresse, doença mental, tolerância e dependência de narcóticos, ingestão de alimentos e líquidos, função gastrointestinal, aprendizagem, memória, recompensa, respostas cardiovasculares, respiração, termorregulação, convulsões, atividade elétrica do cérebro, atividade locomotora, gravidez e atividade neuroimune. Os opioides endógenos exercem uma influência inibitória sobre a secreção das gonadotrofinas através de sua ação sobre a secreção de GnRH. Os análogos exógenos da β-endorfina e da encefalina aumentam os níveis séricos de GH e de prolactina, porém o bloqueio das vias dos opioides endógenos com naloxona não altera os níveis de GH e de prolactina basais ou estimulados. Os opioides exercem uma retroalimentação negativa sobre a secreção de ACTH e de β-endorfina, e a naloxona pode aumentar os níveis de ACTH em condições basais e estimuladas. De modo global, os efeitos dos opioides endógenos sobre a regulação fisiológica normal dos vários hormônios hipofisários em seres humanos é mínimo.

Ritmos do Sistema Nervoso Central e Função Neuroendócrina

Os hormônios hipofisários são secretados de modo pulsátil, com superposição de diversos ritmos. A amplitude dos pulsos de determinado hormônio hipofisário reflete a quantidade de hormônio de liberação e os fatores passíveis de alterar a sensibilidade a este hormônio de liberação. Por conseguinte, a amplitude pode ser alterada pela presença de fatores inibitórios (p. ex., GHRH *versus* somatostatina), fatores nutricionais, efeitos de retroalimentação dos hormônios dos órgãos-alvo e estimulação anterior, provocando depleção de um reservatório liberável de hormônio. A frequência de pulso é administrada pela frequência de liberação do fator hipofisiotrópico, que é regulado pelo sistema gerador de pulso hipotalâmicos.

Com frequência a hipófise possui um ritmo intrínseco de pequena amplitude, a cada 2 a 10 minutos. A este ritmo intrínseco superpõe-se um ritmo produzido pela liberação pulsátil dos fatores de liberação hipofisiotróficos, com ou sem suspensão de um fator

inibitório correspondente. Os ritmos com duração inferior a um dia são conhecidos como ritmos *ultradianos*. A fase seguinte de ritmicidade é o ritmo *circadiano*, isto é, ritmos com periodicidade de aproximadamente 24 horas. Esses ritmos são sincronizados com o período de 24 horas por um sinal ambiental periódico, como o ciclo de escuridão-luz. O núcleo supraquiasmático funciona como marca-passo circadiano e recebe impulsos elétricos induzidos pela luz a partir da retina, transmitindo esses impulsos à glândula pineal, onde são convertidos em sinais hormonais. Os sinais para um ritmo com periodicidade superior a 24 horas, isto é, um ritmo *infradiano*, consistem na influência gravitacional da lua, que dá origem ao ciclo menstrual.

Diversos fatores podem influenciar os ritmos circadianos e infradianos. Um dos mais importantes é o ciclo de sono-vigília. As secreções de GH, TSH, prolactina e ACTH, bem como a secreção puberal de LH, são mais influenciadas pelo ciclo de sono-vigília do que pelo ciclo de escuridão-luz. Cada um desses hormônios sofre elevação de seus níveis e apresenta um nível máximo após o início do sono. A profunda variação diurna do cortisol e do ACTH é utilizada como índice de "normalidade" do sistema. Ocorre perda desse ritmo diurno em caso de transtorno da regulação do CRH, que pode ser decorrente de depressão endógena ou de consumo excessivo de álcool ou de secreção autônoma de ACTH na doença de Cushing. A perda do ritmo diurno do cortisol tem sido utilizada como teste diagnóstico para a síndrome de Cushing.

São observadas alterações interessantes na secreção das gonadotrofinas à medida que a criança passa da puberdade para a idade adulta. No início da puberdade, a amplitude dos pulsos aumenta durante o sono noturno, particularmente para o LH; todavia, no adulto, essa elevação noturna deixa de ocorrer. Em pacientes com anorexia nervosa, o padrão de secreção das gonadotrofinas retorna a esse padrão puberal. Esse fenômeno sugere que a composição corporal pode afetar, de algum modo, a regulação da secreção pulsátil das gonadotrofinas. A porcentagem corporal foi proposta como fator importante na determinação do início da puberdade. Estudos importantes implicaram a leptina como sinal indicador dessa alteração na composição corporal.

Doença neuroendócrina

Doenças do Hipotálamo

Doenças que afetam o hipotálamo pela localização discreta no próprio hipotálamo, fazendo parte da doença do sistema nervoso central generalizado (SNC), como a neurossarcoidose, ou indiretamente por um processo, como hidrocefalia (Tabela 230-1). Além disso, podem ocorrer alterações hormonais mediadas por transtornos funcionais da regulação hipotalâmica em doenças sistêmicas.

Tabela 230-1

Etiologia da doença hipotalâMICA

RECÉM-NASCIDOS
Distúrbios embriopáticos congênitos: agenesia de corpo caloso, fenda palatina (*HESX1*) Distúrbios congênitos: hormônio isolado e mutações de receptores, deficiência hormonal pituitário combinado (*PIT1*, *PROP1*), síndromes Laurence-Moon- Bardet-Biedl, Prader-Labhart-Willi Tumores: glioma, hemangioma Trauma Hidrocefalia, hidroanencefalia, kernicterus
1 MÊS A 2 ANOS
Tumores: glioma, especialmente o glioma óptico, hemangioma Doença infiltrativas: histiocitose das células de Langerhans, meningite Hidrocefalia
2 A 10 ANOS
Tumores: craniofaringioma, glioma, disgerminoma, hamartoma, leucemia, ganglioneuroma, ependimoma, meduloblastoma Doença infiltrativa: histiocitose das células de Langerhans, meningite, tuberculose, encefalite Irradiação: para tumores nasofaríngeos, tumores intracranianos, leucemia Funcional: deprivação psicossocial
10 A 25 ANOS
Distúrbios congênitos: síndrome de Kallmann, defeitos do receptor hormonal de liberação de gonadotrofina Tumores: craniofaringioma, tumores pituitários, glioma, hamartoma, disgerminoma, dermoide, lipoma, neuroblastoma Trauma: hemorragia subaracnoide, aneurisma vascular, malformação arteriovenosa Doenças infiltrativas: histiocitose das células de Langerhans, sarcoidose, tuberculose, meningite, encefalite, leucemia Hidrocefalia crônica ou aumento da pressão intracranial Funcional: hipogonadismo hipogonadotrófico associado à perda de peso, exercício
25 A 50 ANOS
Tumores: tumores pituitários, meningioma, craniofaringioma, cisto de bolsa de Rathke, linfoma, angioma, cistos coloides, ependimoma Doenças infiltrativas: sarcoidose, histiocitose de célula de Langerhans, tuberculose, encefalite viral Hemorragia subaracnoide, aneurisma vascular, malformação arteriovenosa Irradiação: para adenoma pituitária, tumores nasofaringeais, tumores intracranial Nutricional: doença de Wernicke Funcional: hipogonadismo hipogonadotrófico associado à perda de peso, exercício
50 ANOS OU MAIS
Tumores: tumores pituitários, meningioma, craniofaringioma, sarcoma, glioblastoma, linfoma, cisto coloide, ependimoma: Vascular: infarto, hemorragia subaracnoide, apoplexia pituitária, aneurisma Irradiação: para adenoma pituitário, tumores nasofaringeais, tumores intracranianos Doenças infiltrativas: encefalite, sarcoidose, meningite Nutricional: doença de Wernicke

Modificado de Plum F, Van Uitert R. Non-endocrine diseases of the hypothalamus. Em: Reichlin S, Baldessarini RJ, Martin JB, eds. *The Hypothalamus*. New York: Raven Press; 1978:415.

Os axônios que se projetam para a eminência mediana e que contêm os vários fatores hipofisiotróficos concentram-se na porção basal do hipotálamo. Por conseguinte, deve-se esperar que as lesões localizadas nessa via comum final provoquem reduções significativas na secreção de alguns ou de todos os hormônios hipofisários, à exceção da prolactina, que pode aumentar devido à eliminação da inibição tônica pela dopamina.

Pode ocorrer diabetes insípido (Capítulo 232). Os sintomas decorrentes de disfunção hipotalâmica estão relacionados com o tamanho da lesão e, portanto, da área afetada do hipotálamo, bem como da rapidez do aumento da lesão. As lesões de crescimento lento tendem a causar mais problemas de desregulação hormonal do que sintomas significativos. As grandes lesões de crescimento lento podem causar problemas mais agudos, como quando um ligeiro aumento do crescimento elimina os vestígios de secreção de vasopressina ou de ACTH. O melhor método para detectar lesões que afetam o hipotálamo é através de imagem por ressonância magnética (RM) com realce com gadolínio, embora a tomografia computadorizada com contraste intravenoso também seja eficaz. O teste formal dos campos visuais pode detectar compressão dos nervos ópticos e do quiasma por lesões hipotalâmicas. A avaliação detalhada da função hipotalâmico-hipofisária pode revelar sinais de ruptura hipotalâmica funcional com muita sensibilidade.

Distúrbios embriopáticos congênitos

Os distúrbios embriopáticos mais comuns que afetam o hipotálamo consistem nas síndromes da linha mediana, que causam graus variáveis de defeitos das estruturas na linha mediana, particularmente os tratos óptico e olfativo, o septo pelúcido, o corpo caloso, a comissura anterior, o hipotálamo e a hipófise. As manifestações clínicas em pacientes com defeitos da linha mediana variam na sua gravidade desde ciclopia até lábio leporino e desde defeitos isolados dos hormônios hipotalâmicos até desenvolvimento de pan-hipopituitarismo. A ausência do septo pelúcido associada à hipoplasia do nervo óptico é conhecida como displasia septo-óptica e está associada a anormalidades das estruturas hipotalâmicas e de outras estruturas diencefálicas. Alguns pacientes com displasia septo-óptica e hipopituitarismo hipotalâmico apresentam precocidade sexual, presumivelmente devido à ausência de influências inibitórias provenientes de outras partes do hipotálamo e estruturas intactas produtoras de GnRH. As crianças com defeitos muito leves da linha mediana, como lábio leporino, fenda palatina ou ambos, correm risco maior de GH e de outros hormônios hipofisários. Estudos de pacientes com deficiência “idiopática” de GH utilizando a RM revelaram ausência do infundíbulo em quase 50% dos casos.

As mutações responsáveis por esses defeitos de desenvolvimento são o objeto de ativa investigação. As mutações em genes humanos *HESX1* causam agenesia de corpo caloso e pan-hipopituitarismo. Relatos de casos de mutações em outros fatores de transcrição, como o *Pitx2* (síndrome de Rieger) e *GLI2,* descrevem pacientes com anomalias do desenvolvimento do cérebro e do crânio juntamente com graus variáveis de hipopituitarismo. A síndrome de Kallmann é uma condição caracterizada por anosmia ou hiposmia, bem como por hipogonadismo hipogonadotrófico. O diagnóstico é estabelecido pelo achado de anosmia e baixos níveis de gonadotrofinas, com ausência ou hipoplasia dos bulbos olfativos na RM. A forma da síndrome de Kallmann ligada ao cromossomo X, corresponde a 85% dos casos, é causada por um defeito gênico (*KAL1*), resultando em perda da função de uma proteína que facilita a migração embriológica dos neurônios produtores de GnRH do placódio olfativo para o hipotálamo e dos nervos

olfativos para os bulbos olfativos. Em geral, a hipófise é preservada nessa condição, e o tratamento com pulsos de GnRH ou gonadotrofinas resulta em espermatogênese e normalidade da função gonadal. Em alguns pacientes, podem-se observar outras anormalidades neurológicas, como ataxia cerebelar, surdez nervosa, cegueira para cor, lábio leporino e fenda palatina, retardo mental e distúrbio da sede.

Tumores

Os tumores mais comuns que afetam o hipotálamo são *adenomas hipofisários* com extensão suprasselar significativa. Esses tumores podem causar graus variáveis de hipopituitarismo e hiperprolactinemia ao exercer compressão da hipófise normal ou, com mais frequência, ao afetar o pedículo hipofisário e o hipotálamo médio basal. Surpreendentemente, o diabetes insípido (Capítulo 232) é raramente encontrado em pacientes com adenomas pituitários. Em pacientes com níveis normais ou elevados de prolactina, a função hipofisária frequentemente se normaliza após a terapia.

Os *craniofaringiomas* são, depois dos adenomas hipofisários, os tumores mais comuns que afetam o hipotálamo. Microscopicamente, os craniofaringiomas consistem em cistos que alternam com epitélio escamoso estratificado. Geralmente, o líquido cístico é espesso e escuro, sendo o material frequentemente calcificado. Eles originam-se de remanescentes da bolsa de Rathke. Uma lesão estreitamente relacionada é o cisto da fenda de *Rathke*, que surge a partir do espaço existente entre os lobos anterior e intermediário rudimentar. Os cistos da fenda de Rathke são revestidos de epitélio cuboide em contraste com o epitélio escamoso, e o líquido cístico consiste habitualmente em líquido mucoide branco. Pode ser difícil remover os craniofaringiomas por completo, e a irradiação pós-operatória diminui as recidivas. Os cistos da fenda de Rathke sofrem recidiva com menos frequência. Os craniofaringiomas surgem comumente na infância, embora também possam ocorrer em adultos e até mesmo em indivíduos idosos. Esses tumores chamam a atenção devido aos efeitos expansivos, incluindo cefaleia, vômitos, distúrbios visuais, convulsões, hipopituitarismo e poliúria. Alguns pacientes apresentam galactorreia, amenorreia e hiperprolactinemia, sugerindo um prolactinoma. A avaliação endócrina cuidadosa revela graus variáveis de hipopituitarismo em 50% a 75% dos casos e hiperprolactinemia moderada em 25% a 50% e frequente diabetes insípido. A remoção cirúrgica dos craniofaringiomas geralmente provoca agravamento da função hipofisária, resultando, muitas vezes, em pan-hipopituitarismo completo e diabetes insípido, devido à secção do pedículo; além disso, pode causar lesão dos centros hipotalâmicos que regulam a sede, a temperatura corporal e a ingestão de alimento. A irradiação pode também ser útil, particularmente em crianças.

Os *disgerminomas suprasselares* originam-se de células germinativas primitivas que migraram para o SNC durante a vida fetal e, estruturalmente são idênticos aos tumores de células germinativas das gônadas. Com mais frequência, são observados em crianças, nas quais provocam diminuição do crescimento devido ao hipopituitarismo, bem como diabetes insípido e problemas visuais. Ocorre hiperprolactinemia em mais de 50% das crianças afetadas, e 10% apresentam puberdade precoce, devido à produção de gonadotrofina coriônica humana pelo tumor. O achado de níveis elevados de

gonadotrofina coriônica humana no líquido cefalorraquidiano pode ser diagnóstico. Ao contrário dos craniofaringiomas, esses tumores são muito radiossensíveis, de modo que a radioterapia combinada com a quimioterapia é o tratamento preferido.

O hamartoma *hipotalâmico* é um nódulo de crescimento de neurônios hipotalâmicos ligado ao hipotálamo por um pedículo, entre o tuber cinéreo e os corpos mamilares, estendendo-se na cisterna basal. Podem ser detectados hamartomas assintomáticos em até 20% das necrópsias randômicas; raramente essas lesões aumentam e comprometem a função hipotalâmica, devido à compressão do tecido adjacente. O coristoma ou gangliocitoma é uma variante do hamartoma, que consiste em tecido semelhante ao da hipófise anterior, porém sem fixação neural ao hipotálamo. Esses tumores neuronais são de interesse endócrino particular, visto que podem produzir hormônios hipofisiotróficos. Foram relatados casos associados à puberdade precoce, em que os hamartomas produziram GnRH. Também foram relatados casos de tratamento bem-sucedido com cirurgia e com a administração de um análogo do GnRH de ação prolongada, que suprime a secreção de gonadotrofinas, mas que não afeta o tumor em si. Se o hamartoma não produzir outros problemas devido a seu efeito expansivo, a terapia clínica com análogo do GnRH pode constituir a melhor opção, visto que a cirurgia pode não ser curativa ou ser até mesmo fatal. Foi relatada a ocorrência de alguns gangliocitomas que produzem GHRH e acromegalia ou CRH e síndrome de Cushing.

Outros tumores e lesões invasivas que ocorrem na área suprasselar incluem cistos aracnoides, meningiomas, gliomas, astrocitomas, cordomas, infundibulomas, colesteatomas, neurofibromas, lipomas e câncer metastático (particularmente da mama e do pulmão). Qualquer uma dessas lesões pode manifestar-se através de graus variáveis de hipopituitarismo, diabetes insípido e hiperprolactinemia. Com frequência, o tratamento cirúrgico agrava o déficit hormonal e pode causar outra lesão hipotalâmica.

Distúrbios inflamatórios e infiltrativos

Ocorre comprometimento do SNC *sarcoidose* ocorre (Capítulo 95) em 1% a 5% dos pacientes, com base em dados clínicos, e em até 16% dos casos na necrópsia. A sarcoidose isolada do SNC é muito rara. Quando a sarcoidose afeta o SNC, verifica-se o comprometimento do hipotálamo em 10% a 20% dos casos. Os granulomas sarcoides podem acometer o hipotálamo, o pedículo ou a hipófise, podendo ser infiltrativos ou ocorrer como lesão expansiva. Os achados endócrinos mais comuns são em graus variáveis de hipopituitarismo, diabetes insípido e hiperprolactinemia. Foi relatada a ocorrência de obesidade secundária ao comprometimento do hipotálamo pela sarcoidose. Em pacientes com sarcoidose isolada do SNC, pode ser extremamente difícil estabelecer o diagnóstico. Em geral, o exame do líquido cefalorraquidiano revela níveis elevados de proteína, baixos níveis de glicose, pleocitose e elevações variáveis da enzima conversora de angiotensina. Entretanto, é frequentemente necessário recorrer à biópsia. Embora se tenha relatado que a terapia com corticosteroides reverte, pelo menos em parte, os distúrbios da sede, os déficits dos hormônios da hipófise anterior geralmente não respondem.

A infiltração *histiocitose de células de Langerhans* do hipotálamo podem causar diabetes

insípido, graus variáveis de hipopituitarismo e hiperprolactinemia. Trata-se da causa mais comum de diabetes insípido em crianças. Em geral, essa infiltração aparece na forma de espessamento do pedículo hipofisário, mas também pode surgir como lesão expansiva do hipotálamo ou da hipófise. Pode-se verificar a presença de lesões osteolíticas na mandíbula ou mastoide, de modo que as radiografias da mandíbula constituem uma importante parte da avaliação diagnóstica de massa suprasselar desconhecida ou de diabetes insípido. O tratamento consiste em cirurgia local, irradiação focal ou quimioterapia com agentes alquilantes e corticosteroides em altas doses.

Doença vascular

Um aneurisma que aumenta de tamanho pode manifestar-se como lesão expansiva da área hipotalâmico-hipofisária, podendo causar hipopituitarismo e defeitos do campo visual. Obviamente, é preciso diferenciar ambos os processos antes da cirurgia. Pode haver coexistência de tumores e aneurismas, de modo que é necessário proceder a uma cuidadosa avaliação radiológica com RM para detectar essa associação. A doença hipotalâmica causada por infarto vascular é extremamente rara. Nos últimos anos, foi descoberto que a hemorragia subaracnoide pode ser associada à variação de graus de hipopituitarismo em quase metade dos casos. Por outro lado, a diabete insípido é incomum.

Trauma

A lesão do traumatismo cranioencefálico (TBI, na sigla em inglês) pode causar defeitos que variam desde uma deficiência isolada de ACTH até o desenvolvimento de pan-hipopituitarismo com diabetes insípido. Nas primeiras 72 horas após o traumatismo, podem ocorrer elevações dos níveis sanguíneos de GH, LH, ACTH, TSH e prolactina, talvez devido à sua liberação aguda. Subsequentemente, esses níveis declinam, e os pacientes apresentam normalização ou desenvolvimento de hipopituitarismo. Geralmente, a frequência de hipopituitarismo em TBI é menor do que na hemorragia subaracnoide, ocorrendo em aproximadamente 1/4 dos pacientes sobreviventes. Em pacientes que morrem por lesão cranioencefálica, constata-se a ocorrência de infarto da adeno-hipófise em 16% dos casos, hemorragia da neuro-hipófise em 34% e hemorragia ou infarto do hipotálamo em 42%. Os núcleos paraventriculares e supraópticos, bem como a eminência mediana, são particularmente afetados com micro-hemorragias, resultando na alta frequência de pan-hipopituitarismo com diabetes insípido. No caso de lesões frontais, o cérebro é empurrado para trás, porém a hipófise não pode se mover; consequentemente, ocorre avulsão do pedículo hipofisário, com interrupção dos vasos porta. A maioria dos pacientes com lesão cranioencefálica apresenta hiperprolactinemia, que clinicamente confirma que o hipotálamo e/ou o pedículo constituem os locais primários de lesão. Antes, a função pituitária em pacientes com TBI e hemorragia subaracnoide não foi avaliada, e o papel da hipófise não tratada na deficiência de tais pacientes é desconhecido.

Irradiação

A irradiação de todo o cérebro para neoplasias intracranianas quase sempre resulta em disfunção hipotalâmica, que se manifesta na forma de anormalidades endócrinas e alterações do comportamento. A anormalidade endócrina mais comum é a hiperprolactinemia, embora também possa ocorrer hipopituitarismo. Quando a radioterapia é dirigida para a área hipotalâmica, o hipopituitarismo ocorre com frequência ainda maior. A frequência de perda da função hipofisária é tão alta que todos os pacientes submetidos a irradiação da hipófise e da área hipotalâmica devem ser cuidadosamente monitorados para a detecção dessas deficiências. Todavia, o desenvolvimento dessas deficiências pode levar anos, de modo que os exames anuais estão justificados por até 20 anos. Parece que a irradiação estereotáxica empregando o instrumento de faca gama ou um acelerador linear para tumores hipofisários e outros tumores parasselares torna o risco de hipopituitarismo semelhante àquele da irradiação convencional.

Efeitos da Doença Hipotalâmica sobre a Função Hipofisária

A doença hipotalâmica pode causar hiperfunção e hipofunção da hipófise, com graus variáveis de gravidade. Embora a doença grave possa causar deficiências absolutas dos vários hormônios, a doença mais leve pode causar alterações sutis nas alças de retroalimentação e na periodicidade, a ponto de provocar, por exemplo, a perda da integração dos sinais necessários para o ciclo menstrual, com amenorreia "hipotalâmica" subsequente. Além disso, os defeitos hipotalâmicos podem estar inter-relacionados. O achado bastante comum de hiperprolactinemia, em associação com disfunção hipotalâmica, provoca hipogonadismo hipogonadotrófico, que é reversível quando os níveis elevados de prolactina são normalizados. Em muitos casos, a RM não detecta nenhuma lesão estrutural, e suspeita-se de um defeito funcional causado pela alteração na regulação dos neurotransmissores.

Hormônio do Crescimento

A perda da secreção normal de GH constitui o defeito hormonal mais comum observado na doença hipotalâmica estrutural. Cerca de três quartos dos casos com deficiência GH congênita idiopática têm uma resposta normal do GH ao GHRH exógeno, implicando que o defeito reside, provavelmente, na regulação hipotalâmica. Não foram encontrados defeitos no gene do GHRH, porém foi constatado que uma forma rara de deficiência de GH é causada por uma mutação no receptor de GHRH. A síndrome de privação emocional ou nanismo psicossocial é uma forma reversível de deficiência idiopática de GH causada pela falta de cuidados e afeição dos pais. A restauração de um ambiente social apropriado à criança resulta na normalização imediata da secreção de GH e consequente crescimento. Foi aventada a hipótese de que o distúrbio na regulação do GH deve-se a uma alteração psicogênica do equilíbrio dos neurotransmissores, necessários para a secreção normal de GHRH e de somatostatina. Outras doenças sistêmicas, como doença intestinal inflamatória, que frequentemente são ocultas, podem causar

diminuição na secreção de GH e no crescimento; o tratamento da doença sistêmica corrigirá a anormalidade do crescimento. O tratamento das crianças e dos adultos com deficiência de GH é discutido no Capítulo 231.

Gonadotrofinas

Hipogonadismo Hipotalâmico

Nesse grupo de distúrbios, acredita-se que o defeito primário envolva a secreção de GnRH, com consequente comprometimento da secreção hipofisária de gonadotrofinas e da função gonadal. Os distúrbios que causam essas condições podem ser primários, isto é, podem consistir em defeitos congênitos ou adquiridos. Dependendo da época de seu início, manifestam-se na forma de puberdade tardia, interrupção da progressão puberal ou perda da função gonadal no adulto. As lesões que causam esses distúrbios podem provocar perda de outros hormônios ou limitar-se ao GnRH. A perda da secreção das gonadotrofinas em decorrência de lesão estrutural do hipotálamo constitui o segundo defeito mais comum após a deficiência de GH. Todavia, uma parte substancial desses defeitos deve-se à hiperprolactinemia, sendo o processo reversível com a correção da hiperprolactinemia. Em alguns casos, o defeito é idiopático. Os defeitos no gene para o GnRH não foram encontrados, mas as mutações no receptor GnRH realmente ocorrem.

Em crianças, quando o distúrbio se limita ao GnRH e às gonadotrofinas, crescimento e desenvolvimento anteriores são normais; todavia, não ocorre o estirão de crescimento observado na puberdade. Ocorre criptorquidia em 50% dos pacientes com deficiência de GnRH, provavelmente devido à ausência de gonadotrofinas durante o desenvolvimento fetal. A lesão congênita mais comum que provoca deficiência pré-puberal de GnRH é a síndrome de Kallmann, que afeta 50% dos indivíduos do sexo masculino e 37% dos indivíduos do sexo feminino com deficiência isolada de gonadotrofinas (ver anteriormente). Em pacientes com deficiência GnRH, a substituição de GnRH pela administração subcutânea a cada 2 horas com uma bomba portátil causa um aumento rápido em LH e FSH, um aumento na testosterona para normal, e o desenvolvimento de espermatogênese normal. Abordagens semelhantes em mulheres resultam em ciclos ovulatórios em 80% dos casos. O sucesso dessa terapia confirma a hipótese original de um defeito primário na secreção de GnRH. Nos homens, obtêm-se resultados comparáveis com gonadotrofinas exógenas, administradas 3 vezes por semana e é muito mais prático. A terapia com GnRH não é bem-sucedida naqueles que sofreram mutações dos receptores de GnRH. A reposição com testosterona isoladamente provoca androgenização adequada, porém não resulta no aumento do tamanho dos testículos nem na espermatogênese.

A perda da secreção previamente normal de GnRH em adultos pode ser decorrente de lesões hipotalâmicas estruturais, como tumor, alteração funcional não associada à lesão detectável ou hiperprolactinemia. Nesses pacientes, é preciso excluir a possibilidade de doença estrutural através de tomografia computadorizada ou RM. A maioria dos casos de

hipogonadismo hipogonadotrófico funcional ocorre em mulheres, sendo mais comum a perda de peso corporal, o exercício excessivo, o estresse psicogênico ou a ocorrência de doença sistêmica, sendo que a idiopatia também ocorre. Em alguns pacientes, o exercício resulta em perda da gordura corporal, não detectada por medidas do peso corporal total, e não se sabe ao certo se o hipogonadismo é causado diretamente pela perda da gordura corporal ou pelo exercício físico em si. Nesses pacientes, os estudos da secreção pulsátil das gonadotrofinas revelam ausência de pulsos. Em geral, a resposta das gonadotrofinas à injeção de GnRH apresenta-se normal. O aumento do peso corporal e a interrupção do exercício levam à normalização da função gonadal. Além disso, a administração de leptina para estas mulheres resulta em ovulação, um achado que confirma o papel-chave da leptina na mediação da influência dos depósitos corporais de energia sobre a função reprodutiva. A hiperprolactinemia que ocorre após a puberdade também pode diminuir o GnRH e a secreção pulsátil de LH e de FSH, resultando em anovulação com oligomenorreia e amenorreia em mulheres, bem como em impotência e infertilidade nos homens.

Na amenorreia hipogonadotrófica funcional idiopática, o tratamento deve ter dois objetivos: 1) restaurar o estado estrogênico normal para promover o bem-estar e evitar o desenvolvimento de osteoporose e 2) facilitar a ovulação para a fertilidade. Pode-se atingir o primeiro objetivo pelo uso de estrogênio e progesterona ciclicamente, enquanto o segundo pode exigir terapia com clomifeno ou GnRH ou gonadotrofinas. Nos homens, podem-se atingir objetivos semelhantes com testosterona ou GnRH ou gonadotrofinas.

Hipergonadismo Hipotalâmico (Puberdade Precoce)

A puberdade precoce é definida como o início da puberdade antes dos 8 anos no sexo feminino, ou antes dos 9 anos no sexo masculino. A expressão puberdade “pseudoprecoce” refere-se à puberdade precoce decorrente de causas periféricas (gonadal ou suprarrenal). A puberdade precoce central, “verdadeira” ou GnRH-dependente caracteriza-se por alterações hormonais semelhantes às observadas na época da puberdade normal, isto é, aumento na liberação pulsátil de LH e na resposta das gonadotrofinas ao GnRH, bem como secreção aumentada de esteroides gonadais. Por conseguinte, a puberdade precoce GnRH-dependente constitui uma ativação prematura desse gerador de pulsos de GnRH em decorrência de uma variedade de lesões, podendo ser também idiopática. Menos de 25% dos casos de puberdade precoce central ocorrem em meninos; todavia, esses pacientes tendem a apresentar doença subjacente mais grave. Em meninos com puberdade precoce central GnRH-dependente, os hamartomas hipotalâmicos são responsáveis por 38% dos casos, enquanto outras lesões do SNC respondem por 31%, a presença de doença familiar, por 23%, e a doença idiopática, por menos de 8%. No entanto, a figura é bastante diferente em meninas: os hamartomas hipotalâmicos são responsáveis por apenas 15% dos casos, outras lesões do SNC respondem por 14%, a síndrome de McCune-Albright (displasia fibrose poliostótica), por 6%, enquanto 65% dos casos são idiopáticos. Os disgerminomas na região suprasselar ou pineal podem produzir gonadotrofina coriônica, que atua como o LH ao estimular a

função gonadal. Geralmente esses tumores provocam aumento na síntese dos esteroides sexuais, mas não conseguem induzir a ovulação.

A terapia para a puberdade precoce central GnRH-dependente consiste na remoção cirúrgica do tumor ou em terapia farmacológica com um análogo do GnRH de ação prolongada. Este último pode suprimir os níveis de gonadotrofinas e de hormônios esteroides sexuais, produzir estabilização ou até mesmo regressão dos caracteres sexuais secundários e reduzir a velocidade de crescimento e maturação óssea na maioria dos casos. Quando se interrompe a terapia na época normal da puberdade, os níveis de esteroides sexuais aumentam, aparecem novamente as características sexuais secundárias, o crescimento acelera-se, e os ciclos menstruais regulares se desenvolvem espontaneamente.

Prolactina

Hiperprolactinemia Hipotalâmica

As lesões estruturais ou infiltrativas do hipotálamo, como as descritas anteriormente, podem diminuir a quantidade de dopamina que chega aos lactotrofos, com consequente desenvolvimento de hiperprolactinemia prolongada (geralmente <100 ng/mL). Como a terapia é muito diferente, é de suma importância diferenciar os adenomas hipofisários não secretores com acentuada extensão suprasselar, que produzem elevações da prolactina nessa faixa, dos adenomas secretores de prolactina que produzem habitualmente elevações 5 a 50 vezes maiores nos níveis de prolactina. Uma peculiaridade dos imunoensaios de dois locais conhecida como efeito de gancho, pode, algumas vezes, fazer com que um nível muito elevado de prolactina dê uma leitura falsamente normal, apenas, levemente elevada; uma diluição de 1:100 da amostra de soro com solução fisiológica exibirá o nível verdadeiro quando o espécime é reavaliado. Se houver quaisquer dúvidas sobre uma questão sendo suscetível para o efeito gancho em pacientes com tumores muito grandes, a prolactina deve ser dosada sem diluição e em uma diluição de 1:100 a fim de evitar este importante achado artificial. Uma quantidade de fármacos, em particular os agentes antipsicóticos, podem produzir hiperprolactinemia, primariamente ao interferir nas catecolaminas centrais (Tabela 230-2).

Tabela 230-2

Etiologias de hiperprolactinemia

DOENÇA HIPOFISÁRIA
Prolactinomas
Acromegalia
Síndrome da sela vazia
Hipofisite linfocítica
Doença de Cushing
Seção talo pituitário
DOENÇA HIPOTALÂMICA
Craniofaringioma
Meningioma
Disgerminomas
Adenoma pituitária sem secreção
Outros tumores
Sarcoidose
Histiocitose de células de Langerhans
Irradiação *neuraxis*
Vascular
NEUROGÊNICA
Lesões na parede do tórax
Lesões na medula espinal
Estimulação de peito
OUTROS
Gravidez
Hipotireoidismo
Falha renal crônica
Cirrose
Pseudociese
Insuficiência suprarrenal
Idiopática
MEDICAMENTOS
Antipsicóticos
Antipsicóticos atípicos
Inibidores da monoaminoxidase
Antidepressivo tricíclico
Reserpina
Metildopa
Metoclopramida
Domperidona
Cocaína
Verapamil
Inibidores de recaptação de serotonina

Modificado de Molitch ME. Hiperprolactinemia induzida por medicação. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1050-1057.

A terapia é geralmente direcionada na causa oculta. A hiperprolactinemia em si pode comprometer a função gonadal, devendo-se tomar medidas para reduzir os níveis de prolactina com agonistas da dopamina. Em geral, os níveis de prolactina declinam

rapidamente nesses pacientes. Entretanto, a restauração da função gonadal não é automática, visto que a lesão hipotalâmica primária pode também afetar diretamente a liberação de GnRH. Nessa circunstância, pode ser necessária a administração de agonistas da dopamina, bem como reposição dos esteroides sexuais. Quando não é possível interromper a administração dos medicamentos psicotrópicos que provocam hiperprolactinemia, podem-se utilizar agonistas da dopamina, mas foram relatados casos muito raros que podem exacerbar a psicose. Nessas situações e em outros nos quais a fertilidade não constitui um problema, pode-se instituir com segurança a reposição cíclica de estrogênio/progesterona.

Hiperprolactinemia Idiopática

A hiperprolactinemia idiopática é um diagnóstico de exclusão. Nessa afecção, os níveis de prolactina são habitualmente inferiores a 100 ng/mL. Nesses casos, é possível a existência de pequenos tumores hipofisários ou hipotalâmicos abaixo do poder de resolução das técnicas atuais de imagem; entretanto, quando esses pacientes são monitorados durante muitos anos, não é incomum que os tumores sejam posteriormente visualizados. A hiperprolactinemia idiopática pode causar amenorreia, galactorreia, impotência, infertilidade e perda da libido, conforme observado na hiperprolactinemia de outras etiologias. Por conseguinte, pode ser necessário tratar a hiperprolactinemia idiopática. Além disso, pode ocorrer osteoporose prematura relacionada com a deficiência de estrogênio. O único tratamento possível consiste em agonistas da dopamina, e esses agentes são bem-sucedidos em mais de 90% dos casos. Alternativamente, pode-se efetuar uma reposição cíclica de estrogênio/progesterona, porém a fertilidade não é restaurada.

Hormônio Tireoestimulante

O *hipotireoidismo hipotalâmico* é causado por uma lesão central que afeta a secreção de TRH, geralmente em associação à perda de outros hormônios. É consideravelmente menos comum do que a deficiência hipotalâmica de GH e de gonadotrofinas. Não foram detectados defeitos no gene do TRH, porém foi relatado um caso de mutação do receptor de TRH, responsável pelo desenvolvimento de hipotireoidismo. Os níveis de TSH nesta síndrome são geralmente normais e até um pouco elevado. Nesses pacientes, o TSH é biologicamente menos ativo do que o normal e não se liga tão bem ao receptor de TSH, devido à glicosilação alterada em consequência da deficiência de TRH. O tratamento consiste em L-tiroxina e a terapia é monitorada somente com a dosagem dos níveis de tiroxina livre de T_4 e não dos níveis TSH.

Hormônio Adrenocorticotrófico

A *deficiência de ACTH* causada por lesões hipotalâmicas é incomum. Pode ocorrer com a perda de outros hormônios, mas também surgir como deficiência isolada. Na ausência de lesões do SNC ou de história de traumatismo, os casos de deficiência isolada de ACTH parecem ser decorrentes, em sua maioria, de um distúrbio autoimune da hipófise.

Todavia, em pacientes com doença hipotalâmica como causa, os níveis basais de ACTH estão baixos, e a resposta do ACTH à injeção de CRH pode ser exagerada e prolongada, semelhante à resposta do TSH ao TRH. Pode ocorrer com a perda de outros hormônios, mas também surgir como deficiência isolada.

Vasopressina

Pode-se verificar o desenvolvimento de diabetes insídido em consequência de lesões destrutivas nos núcleos supraóptico e paraventricular ou no hipotálamo médio basal, no trajeto das fibras neurais contendo vasopressina (Capítulo 232), que passam para a hipófise posterior. As lesões irritativas podem desencadear a liberação de vasopressina de modo desregulado, resultando no desenvolvimento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (vasopressina).

Efeitos da Doença Hipotalâmica sobre Outras Funções Neurometabólicas

Além das funções adeno-hipofisária e neuro-hipofisária, uma quantidade de funções que afetam o ambiente interno são reguladas, pelo menos em parte, pelo hipotálamo, incluindo controle da temperatura, comportamento, consciência, memória, sono, ingestão de alimentos e metabolismo dos carboidratos.

Alterações na Ingestão de Alimento

Obesidade Hipotalâmica

A destruição do hipotálamo médio basal inibe, algumas vezes, a saciedade, podendo resultar em hiperfagia e obesidade hipotalâmica. A hiperfagia decorre da destruição de fibras noradrenérgicas que se originam no núcleo paraventricular e passam através do hipotálamo médio basal. Em virtude de sua localização, essas lesões geralmente produzem hipopituitarismo e diabetes insípido. Em uma quantidade de síndromes raras (Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl-Bardet) com a obesidade como uma característica principal, as causas hipotalâmicas são requeridas, mas não fornecidas. A síndrome de Prader-Willi é a mais comum entre essas síndromes e ocorre em 1 em cada 25.000 nascimentos. Caracteriza-se por hipotonia, obesidade, estatura baixa, deficiência mental, hipogonadismo e mãos e pés pequenos. Cerca de 70% dos pacientes com síndrome de Prader-Willi apresentam deleção do cromossomo 15 (15q11-q13) no cromossomo de origem paterna. Nos poucos casos estudados na necrópsia, não foi detectada nenhuma lesão hipotalâmica discernível.

Anorexia Hipotalâmica

As lesões do hipotálamo lateral, que causam destruição das fibras dopaminérgicas nigroestriatais que passam através dessa área, provocam hipofagia, juntamente com

aumento da renovação da norepinefrina periférica e do metabolismo. Essa síndrome é muito rara, provavelmente devido à necessidade de lesões bilaterais para sua ocorrência. As alterações hormonais observadas na anorexia nervosa parecem ser todas secundárias à perda de peso, não havendo evidências de distúrbio hipotalâmico primário nessa síndrome.

Hiperglicemia

A ativação hipotalâmica, como parte da resposta generalizada ao estresse, pode causar liberação de GH, prolactina e ACTH, que atuam como hormônios contrarreguladores em relação à insulina. Esses hormônios promovem a lipólise, a gliconeogênese e a resistência à insulina, com consequente elevação da glicose. O mais importante na resposta aguda ao estresse é a resposta hipotalâmica que resulta em ativação simpática, com liberação de catecolaminas que inibem a secreção de insulina e que estimulam a glicogenólise.

Regulação da Temperatura

O hipotálamo anterior e a área pré-óptica contêm neurônios sensíveis à temperatura, que respondem a mudanças internas de temperatura ao desencadear certas respostas termorreguladoras necessárias para restabelecer a temperatura constante. Medições que dissipam o calor incluindo a vasodilatação cutânea, o suor e a respiração ofegante, e as medições que aumentam o calor corporal incluindo o aumento da produção de calor metabólico, tremedeira e vasoconstrição cutânea.

Alguns pacientes relatam lesões hipotalâmicas anteriores que causam hipotermia ou hipertermia paroxismal ou constante da falha de algumas dessas atividades termorregulatórias. Alguns pacientes com hipotermia paroxística e de hipertermia respondem a anticonvulsivantes, sugerindo que a descarga neuronal que provoca as alterações térmicas é semelhante à convulsão.

A poiquilotermia resulta da incapacidade de dissipar ou produzir calor para manter a temperatura corporal constante, quando a temperatura ambiental varia. Essa condição resulta de lesões bilaterais do hipotálamo posterior e do mesencéfalo rostral, as áreas responsáveis pela integração final dos eferentes neurais termorreguladores. Os pacientes com essa condição não sentem desconforto com mudanças da temperatura e não têm consciência do problema. Dependendo da temperatura ambiental, podem apresentar hipotermia ou hipertermia potencialmente fatais.

Leituras sugeridas

Caronia, L. M., Martin, C., Welt, C. K., et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2011; 364:215–225. *Artigo de genes associados ao hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático.*

Chung, S., Parks, G. S., Lee, C., et al. Recent updates on the melanin-concentrating hormone (MCH) and its receptor system: lessons from MCH1R antagonists. *J Mol Neurosci*. 2011; 43:115–121. *Artigo do sistema endógeno e seu regulamento de ingestão de alimento, ansiedade, depressão, recompensa e sono.*

Donato, J., Jr., Cravo, R. M., Frazão, R., et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology*. 2011; 93:9–18. *Artigo incluindo como a leptina age indiretamente em hormônio de liberação de gonadotrofina – células de secreção.*

Morrison, S. F., Nakamura, K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci*. 2011; 16:74–104. *Artigo de*

mecanismos homeostáticos que mantêm a temperatura do corpo durante os desafios ambientais.

Pandit, R., de Jong, J. W., Vanderschuren, L. J., et al. Neurobiology of overeating and obesity: the role of melanocortins and beyond. *Eur J Pharmacol*. 2011; 660:28–42. *Artigo do hipotálamo e suas interações neurais.*

Papadimitriou, A., Priftis, K. N. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation*. 2009; 16:265–271. *Artigo de eixo e os fatores que regulam a sua função.*

Hipófise anterior

Mark E. Molitch

Anatomia e embriologia

A hipófise se divide nos lobos anterior (adeno-hipófise) e posterior (neuro-hipófise). O quiasma óptico, formado pela decussação dos nervos ópticos, situa-se diretamente acima da hipófise. Estruturas vasculares especializadas se localizam na eminência mediana do hipotálamo, e consistem em arteríolas terminais curtas que drenam nas veias portas que seguem seu trajeto pelo pedículo hipofisário até se unir aos capilares sinusoidais do lobo anterior. Os hormônios hipotalâmicos penetram pelos capilares e fluem para a hipófise anterior. A drenagem venosa do lobo anterior penetra nos seios cavernosos, que drenam no seio petroso. Os seis tipos celulares principais encontrados na hipófise são os seguintes: somatotrofos (produtores do hormônio do crescimento [GH]), lactotrofos (produtores de prolactina [PRL]), corticotrofos (que produzem ACTH), tireotrofos (produtores do hormônio tireoestimulante [TSH]), gonadotrofos (que produzem o hormônio folículo-estimulante [FSH]) e o hormônio luteinizante [LH]).

A hipófise é formada a partir da fusão da bolsa de Rathke (que dá origem à adeno-hipófise) e de uma porção do diencéfalo ventral (que dá origem à neuro-hipófise). Vários fatores de transcrição são importantes no desenvolvimento dos vários tipos de células hipofisárias. Lhx3 é encontrado em somatotrofos, lactotrofos e tireotrofos, e a ocorrência de mutações desse gene resulta em déficits completos de GH, PRL, TSH e das gonadotrofinas. Mutações no *HESX1* geralmente são associadas à displasia do septo pelúcido e tratos ópticos, além de múltiplos déficits de hormônios hipofisários. O fator de transcrição Pit-1 é produzido nos somatotrofos, lactotrofos e tireotrofos. A ocorrência de mutações em *PIT1* impede o desenvolvimento dessas células e provoca deficiências de GH, PRL e TSH. Esta relação de linhagem explica por que os tumores produtores de GH também secretam o PRL, e alguns tumores produtores de TSH cossecretam GH. O Prop-1 é outro fator de transcrição crítico no desenvolvimento dos somatotrofos, lactotrofos e tireotrofos. A ocorrência de mutações em genes *PROP1* provoca deficiência de GH, PRL e TSH, ocorrendo puberdade tardia em alguns indivíduos afetados. A deficiência combinada de hormônios hipofisários (GH, PRL, TSH) apresenta uma incidência de cerca de um em cada 8.000 nascimentos, e cerca de 10% têm um parente afetado. Parece que mais da metade desses casos se devem a deficiências de *PIT1* ou *PROP1*. O Pitx1 e Pitx2 ativam a expressão de codificação de gene para o desenvolvimento de cinco tipos de células hipofisárias; as deficiências do gene *PITX2* foram encontradas provocando

deficiências GH-TSH e GH-ACTH combinadas. O Tpit é específico para células corticotróficas, e as deficiências do gene *TPIT* causam a deficiência ACTH isolada.

Os somatotrofos constituem de 40 a 50% das células da hipófise anterior; lactotrofos de 15 a 25%; corticotrofos de 10 a 20%, e gonadotrofos 10%. Apenas 5% das células hipofisárias consistem em tireotrofos.

Radiologia da hipófise

As imagens de ressonância magnética (MRI) fornecem excelente resolução da hipófise e do líquido cefalorraquidiano circundante (CSF) e de estruturas tanto vasculares quanto do sistema nervoso central. Há menos exposição à radiação com o MRI do que com a tomografia computadorizada (CT), permitindo a repetição de imagens. No entanto, as estruturas ósseas não são tão definidas pelo MRI comparado ao CT. Em MRI, a adeno-hipófise normal aparece isointensa com a substância branca do cérebro, enquanto a neuro-hipófise exibe alta intensidade de sinais ("mancha brilhante"). O quiasma óptico é facilmente identificado, porque é circundado por estruturas hipodensas. Tipicamente, os adenomas hipofisários se mostram hipointensos em imagens ponderadas T1 e exibem menor realce com gadolíni0o do que o tecido normal circundante. As áreas hipodensas focais também são vistas em aproximadamente 1/4 das pessoas normais, o que pode corresponder a cistos e adenomas não funcionantes pequenos, enfatizando a importância da avaliação endócrina.

Regulação do eixo hipofisário

A hipófise integra as influências de uma série de sinais positivos e negativos para modular a secreção hormonal. O PRL é o único hormônio hipofisário principal que não está sujeito à inibição de *feedback* pelos hormônios produzidos em tecidos-alvo. É controlado por estímulos positivos e negativos provenientes do hipotálamo, sendo o último dominante.

Os princípios de regulação por retroalimentação são ilustrados pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O hormônio hipotalâmico estimulador de tireotrofina (TRH) estimula a secreção de TSH pela hipófise. O TSH aumenta a secreção dos hormônios tireoidianos que, por sua vez, suprimem o TRH hipotalâmico, bem como o TSH da hipófise. Por conseguinte, uma alça típica de regulação é composta de elementos tanto positivos (TRH, TSH) quanto negativos (tiroxina [T_4], tri-iodotironina [T_3]), proporcionando um alto grau de controle dos níveis hormonais. Neste caso, a hipófise integra sinais positivos do TRH e efeitos negativos do hormônio tireoidiano. O conceito de regulação por retroalimentação é importante não apenas para compreender a fisiologia da hipófise, mas também pelo fato de fornecer a base necessária para avaliar a função da hipófise através do uso de testes de estimulação e de supressão.

Os sistemas de regulação por retroalimentação anteriormente descritos superpõem-se a ritmos hormonais destinados à adaptação do organismo ao meio ambiente. As mudanças sazonais, a ocorrência diária dos ciclos de luz-escuridão e o estresse têm os

maiores impactos na secreção dos hormônios hipofisários (Capítulo 230). Como muitos hormônios são liberados de modo pulsátil e rítmico, devem ser consideradas essas características de secreção quando se procura relacionar as determinações dos níveis séricos com os valores normais. Embora seja possível caracterizar os padrões pulsáteis de secreção hormonal por meio da obtenção de amostras de sangue (a cada 10 minutos), esse procedimento não é prático dentro de um contexto clínico. As abordagens alternativas incluem testes de estimulação e de supressão ou uso de determinações "integradas" de produção de hormônio, como o cortisol livre na urina de 24 horas utilizado como índice de secreção de ACTH ou o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) como marcador biológico da ação do GH.

Hipopituitarismo

As deficiências de hormônios hipofisários podem ser causadas pela perda da estimulação do hipotálamo ou pela perda direta da função hipofisária. Quando o hipopituitarismo é acompanhado de diabetes insípido ou de hiperprolactinemia, devem-se considerar as etiologias hipotalâmicas.

Fisiopatologia

Foram descritas diversas causas congênitas e adquiridas de hipopituitarismo (Tabela 231-1). As deficiências congênitas de vários hormônios hipofisários frequentemente são causadas por mutações nos genes dos fatores de transcrição mencionados anteriormente (*HESX1, LHX3, PIT1, PROP1*). As mutações genéticas foram descobertas em diversas etapas, levando à redução da secreção hormonal hipofisária, incluindo aqueles para os fatores de liberação hipofisiotróficos para o hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH), o hormônio de liberação de hormônio de crescimento (GHRH) e TRH; estruturais dos hormônios hipofisários para o GH, o ACTH e as subunidades β do FSH, TSH e LH; receptores do GH, ACTH, TSH e LH nos órgãos-alvo. Demonstrou-se que as mutações do gene GH são heterogêneas. Algumas são supressões herdadas de maneira autossômica recessiva e envolvem a recombinação genética entre as sequências de DNA relacionadas ao grupo do gene GH duplicado. Mutações de ponto também foram descritas, e algumas dessas podem ser herdadas de maneira autossômica dominante. As mutações desses outros tipos descritos anteriormente causam geralmente as formas autossômicas recessivas de deficiências hormonais seletivas. Os distúrbios embriológicos congênitos que provocam hipopituitarismo são discutidos no Capítulo 230.

Tabela 231-1

Causas de hipopituitarismo

DEFEITOS GENÉTICOS
Defeitos genéticos dos hormônios hipofisiotróficos
Defeitos genéticos do receptor dos hormônios hipofisiotróficos

- Defeito do receptor GHRH
- Defeito do receptor GnRH
- Defeito do receptor TRH

Defeitos genéticos do hormônio hipofisário

- Gonadotrofinas: defeitos genéticos das subunidades LH β- e FSH β
- Hormônio de crescimento: defeitos no gene GH
- Tireotrofina: defeitos no gene da subunidade de TSH β
- Defeitos dos hormônios múltiplos (GH, PRL, TSH): em razão da mutação nos genes *PIT1* e *PROP1*

Defeitos genéticos do receptor hormonal hipofisário

- Defeitos do receptor do hormônio de crescimento (nanismo tipo Laron)
- Defeitos do receptor ACTH: insensibilidade congenita para os defeitos dos receptores ACTH
- LH Defeitos do receptor
- FSH Defeitos do receptor
- TSH Defeitos do receptor

DEFEITOS EMBRIOLÓGICOS CONGÊNITOS

- Anencefalia
- Defeitos de fissura de linha mediana: displasia septo-óptica, encefalocele basal, fissura labial e palatina
- Aplasia hipofisária
- Síndrome de Kallmann (defeito de GnRH com anosmia)

DEFEITOS ADQUIRIDOS

- Tumores: adenoma hipofisários, craniofaringioma, disgerminoma, meningioma, glioma, tumores metastáticos, hamartomas, cistos de bolsa de Rathke
- Irradiação
- Trauma: cirurgia, trauma rígido externo
- Síndrome de sela vazia
- Vascular
  - Apoplexia hipofisária
  - Síndrome de Sheehan
  - Aneurisma carótida interna
  - Vasculite
  - Hemorragia subaracnoide
- Inflamação e doenças infiltrativas
  - Sarcoidose
  - Histiocitose das células de Langerhans (histiocitose X, granuloma eosinofílico)
  - Tuberculose, sífilis
  - Meningite
  - Hipofisite linfocítica, hipofisária infundíbulo
- Metabólico
  - Hemocromatose
  - Amiloidose
  - Doença crítica
  - Má nutrição
  - Anorexia nervosa
  - Privação psicossocial
- Idiopático

ACTH = hormônio adrenocorticotrópico; FSH = hormônio folículo-estimulante; GH = hormônio de crescimento; GHRH = hormônio de liberação do hormônio de crescimento; GnRH = hormônio de liberação de gonadotrofina; LH = hormônio luteinizante; PRL = prolactina; TRH = hormônio de liberação de tireotrofina; TSH = hormônio tireoestimulante

As lesões neoplásicas, sobretudo os adenomas hipofisários, constituem a causa mais

comum de hipopituitarismo adquirido. Os adenomas hipofisários causam hipopituitarismo de várias e diferentes maneiras. Em alguns casos, ocorre destruição direta ou compressão da hipófise normal. A compressão do pedículo hipofisário pode comprometer o suprimento sanguíneo da hipófise, bem como reduzir o estímulo dos hormônios hipotalâmicos. A ocorrência de hemorragia dentro de tumores pode resultar em infarto da hipófise. A presença de hiperprolactinemia de grau leve (geralmente <200 ng/mL) é característica de distúrbios que provocam compressão do pedículo, e a hiperprolactinemia compromete ainda mais a secreção de gonadotrofinas. O hipopituitarismo também pode ser causado por uma variedade de outras neoplasias que ocorrem próximo à sela túrcica, como os craniofaringiomas (Tabela 231-1).

A radiação provoca hipopituitarismo, devido primariamente a seus efeitos sobre a função hipotalâmica, embora a radiação em altas doses (p. ex., feixe de prótons) também possa causar lesão hipofisária direta. A região da sela é submetida à irradiação no tratamento de adenomas hipofisários, craniofaringiomas, gliomas ópticos, meningiomas, disgerminomas e neoplasias da orofaringe. Os efeitos da radiação podem demorar até vários anos, de modo que os pacientes de alto risco devem ser avaliados a intervalos de aproximadamente um ano. Embora as deficiências de GH e de gonadotrofinas sejam as primeiras a surgir na maioria dos pacientes, as deficiências de ACTH ou de TSH ocorrem, em certas ocasiões, em primeiro lugar, enfatizando a necessidade de avaliar cada um dos principais eixos.

A *síndrome da sela vazia* pode ocorrer como condição primária ou adquirida. É provocada por defeitos no diafragma da sela, que propiciam a herniação da membrana aracnoide dentro da fossa hipofisária. Nos casos de longa duração ocorre aumento da sela túrcica, provavelmente devido à transmissão persistente da pressão intracraniana. Os estudos de imagem revelam a hipófise na forma de uma banda achatada de tecido ao longo do assoalho da sela. A síndrome da sela vazia primária é observada mais comumente em mulheres e pode estar associada a manifestações de hipertensão intracraniana benigna. A função da hipófise é geralmente normal, mas 10% apresentam hiperprolactinemia leve, provavelmente por conta do alongamento do talo hipofisário. Podem ocorrer formas adquiridas em consequência de cirurgia, radiação ou infarto da hipófise (geralmente de adenoma).

A *apoplexia hipofisária* é uma síndrome causada por uma hemorragia no tumor com infarto associado e vazamento de sangue no espaço aracnoide, com febre resultante e rigidez de nuca. Quando a hemorragia é intensa, pode existir um efeito em massa com cefaleia e compressão do nervo craniano dentro do seio cavernoso. Os infartos assintomáticos são encontrados em aproximadamente 10 a 15% dos adenomas hipofisários. Na ausência de tumor, os fatores que predispõem à apoplexia incluem traumatismo, gravidez, anticoagulação, anemia falciforme e diabetes melito. O infarto da hipófise no período periparto (*síndrome de Sheehan*) geralmente está associado à hemorragia obstétrica significativa e hipovolemia. Embora a síndrome de Sheehan possa manifestar-se de forma aguda com colapso vascular, é mais comumente de natureza subaguda, consistindo na incapacidade de lactação após o parto, ocorrência de amenorreia e aparecimento de sintomas de insuficiência suprarrenal.

As doenças infiltrativas, como sarcoidose, histiocitose e tuberculose, provocam o hipopituitarismo ao infiltrarem o hipotálamo e o pedículo mais do que a hipófise. Na hipofisite linfocítica existe uma infiltração maciça da hipófise por linfócitos e plasmócitos, com destruição do parênquima; acredita-se que o processo tenha uma base autoimune. A lesão é habitualmente grande, e os pacientes apresentam sinais ou sintomas de hipopituitarismo ou lesão expansiva (*i. e.*, defeitos dos campos visuais e cefaleias). Alguns pacientes podem exibir hiperprolactinemia discreta e diabetes insípido. A maioria dos casos foi relatada em mulheres, sendo mais presente durante ou após a gravidez. Em razão da apresentação de uma lesão em massa durante a gravidez, tais lesões podem ser confundidas com prolactinoma. A elevação do PRL leve aponta para uma lesão não secretora, em vez da prolactinoma. A RM não é capaz de diferenciar com segurança o adenoma hipofisário da hipofisite, embora a hipofisite se manifeste habitualmente na forma de aumento difuso da hipófise que se intensifica, mais do que como lesão focal. Em geral, o diagnóstico é estabelecido por biopsia; todavia, pode-se suspeitar clinicamente da lesão quando ela surge durante ou logo após a gravidez. É imperativo proceder a uma cuidadosa avaliação da função hipofisária, visto que pacientes subdiagnosticadas acabaram morrendo de insuficiência adrenocortical. Embora o prognóstico não esteja bem definido, diversos casos já regrediram de modo espontâneo. Uma entidade com achados histológicos semelhantes, envolvendo o pedículo e a neuro-hipófise, conhecida como *infundíbulo-neuro-hipofisite*, pode causar diabetes insípido. Uma terceira variante, *pan-hipofisite*, envolve ambos os lobos da hipófise. Essas duas últimas formas ocorrem em ambos os sexos e geralmente não são associadas à gravidez. As causas e inter-relações entre essas entidades permanecem desconhecidas.

A hipófise pode sofrer lesão em decorrência da deposição de ferro em pacientes com hemocromatose (Capítulo 219) e em consequência da formação de fibrilas amiloides em pacientes com amiloidose sistêmica (Capítulo 194). Ocorre hipopituitarismo reversível e funcional de grau variável em pacientes com doença sistêmica grave, intensa privação psicossocial e emocional e acentuada perda de peso, particularmente em pacientes com anorexia nervosa.

Diagnóstico e tratamento Rx

O diagnóstico de hipopituitarismo se baseia em testes de estimulação que estão resumidos na Tabela 231-2. A terapia depende da natureza e da gravidade das deficiências hormonais, bem como dos objetivos clínicos finais almejados. Os objetivos são repor os hormônios de modo fisiológico, procurando evitar as consequências da reposição excessiva. Os exemplos de padrões de substituição hormonal são fornecidos na Tabela 231-3. O ajuste das doses hormonais é feito primariamente com base nos achados clínicos, e o nível do TSH não é útil para ajustar as doses de tiroxina em pacientes com hipotireoidismo central. Mesmo quando se efetua apropriadamente uma reposição hormonal convencional (suprarrenal, tireoidiana, gonadal), existe um risco aproximado duas vezes maior de morte. Embora se tenha sugerido a deficiência de GH não tratada como causa desse risco excessivo,

essa hipótese não foi corroborada. Os benefícios da terapia com GH são menos elucidados do que para outros hormônios hipofisários, e incluem melhoras na composição corporal, óssea, de lipídios e na qualidade de vida; embora haja poucos efeitos adversos, o tratamento envolve injeções diárias.

Tabela 231-2

Teste de insuficiência hipofisária

HORMÔNIO	TESTE	INTERPRETAÇÃO
Hormônio do crescimento (GH)	*Teste de tolerância de insulina:* Insulina regular (0,05-0,15 U/kg) é administrada IV e o sangue é coletado em −30, 0, 30, 45, 60 e 90 min para medição de glicose e GH	Se a hipoglicemia ocorrer (glicose < 40 mg/dL), o GH deve aumentar para >5 μg/L.*
	Teste de arginina GHRH: GHRH 1 μg/kg IV *bolus* alimentar por 30 min infusão de L-arginina (30 g)	A resposta normal é GH > 4,1 μg/L.
	Teste de glucagon: 1 mg IM com medições GH a 0, 60, 90,120, 150 e 180 min	A resposta normal é GH >3 μg/L.
Hormônio adrenocortico-trófico (ACTH)	*Teste de tolerância de insulina:* Insulina regular (0,05-0,15 U/kg) é administrada IV e o sangue é coletado em −30, 0, 30, 45, 60 e 90 min para medição de glucose e cortisol	Se a hipoglicemia ocorrer (glicose < 40 mg/dL), o cortisol deve aumentar para >7 μg/dL ou para >20 μg/dL.
	Teste CRH: 1 μg/kg ovino CRH IV a 8 AM com amostras de sangue coletadas em 0, 15, 30, 60, 90, 120 min para medição de ACTH e cortisol	Na maioria das pessoas normais, o ACTH basal aumenta de duas a quatro vezes e atinge o pico de (20-100 pg/mL). As respostas de ACTH podem ser atrasadas em casos de disfunção hipotalâmica. Os níveis de cortisol geralmente alcançam 20-25 μg/dL.
	Teste da metirapona: Metirapona (30 mg/kg para máximo de 2 g) à meia-noite com medições de plasma 11-desoxicortisol e cortisol a 8 AM. O ACTH também pode ser medido. Um teste de 3 dias também está disponível. O cortisol basal deve ser >5-6 μg/dL antes do teste	A resposta normal de 11-desoxicortisol > 7,5 μg/dL ou ACTH > 75 pg/mL. O cortisol plasmático deve apresentar uma queda abaixo de 4 μg/dL para garantir uma resposta adequada.
	Teste de estímulo ACTH: ACTH 1-24 (Cosintropina), 0,25 mg IM ou IV. O cortisol é medido a 0, 30 e 60 min	Uma resposta normal é o cortisol >18 μg/dL. Na suspeita de deficiência hipotálamo-hipofisária, um teste de baixa dosagem (1-μg) pode ser mais sensível.
Hormônio tireoestimulante (TSH)	*Testes de função de tireoide basal:* T_4 livre, T_3 livre, TSH	Os níveis baixos de hormônios tireoidianos livres em associação com níveis de TSH não apropriadamente aumentados (normais ou diminuidos).
Hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH)	*Níveis basais de LH, FSH, testosterona, estrogênio*	O LH e o FSH basal devem ser aumentados em mulheres pós- menopausa. Os níveis baixos de testosterona em conjunto com LH e FSH normal-baixo são consistentes com a deficiência de gonadotrofina.
	Teste de GnRH: GnRH (100 μg) IV com medições de LH e FSH sérico a 0, 30 e 60 min	Na maioria das pessoas normais, o LH deve aumentar por 10 IU/L e FSH por 2 IU/L. As respostas normais são variáveis e pode ser necessária a estimulação repetida.

	Teste de clomifeno: o citrato de clomifeno (100 mg) é dado oralmente por 5 dias. O LH e FSH séricos são medidos nos dias 0, 5, 7, 10 e 13	Um aumento de 50% ocorre em LH e FSH, geralmente no dia 5.
Hormônios múltiplos	*Teste combinado da hipófise anterior:* GHRH (1 μg/kg), CRH (1 μg/kg), GnRH (100 μg) são dados sequencialmente IV As amostras de sangue são designadas a −30, 15, 30, 60, 90 e 120 min para medições de GH, ACTH, LH e FSH	Os hormônios combinados ou de liberação individual devem ser avaliados no contexto de valores hormonais basais e após estímulo (consulte o texto).

CRH = hormônio de liberação de corticotrofina; GHRH = hormônio de liberação do hormônio de crescimento; GnRH = hormônio de liberação de gonadotrofina IM = intramuscularmente; IV = intravenosamente; T_3 = triodotironina; T_4 = tiroxina; TRH = hormônio de liberação de tirotropina.

*Os valores são com ensaios policlonais.

Tabela 231-3

Terapia de reposição hormonal em hipopituitarismo*

EIXO HIPOFISÁRIO	REPOSIÇÃO HORMONAL
Hormônio do crescimento (GH)	Em crianças, GH (0,25 mg/kg) SC diariamente. Em adultos, GH (0,3-1,2 mg) SC diariamente. Titular a dosagem para atingir os níveis IGF-1 médios ou na faixa superior do normal. Mulher recebendo estrogênio oral necessita de doses mais altas.
Prolactina	Nenhum
Hormônio adrenocorti-cotrópico-cortisol	Hidrocortisona (10-15 mg PO q am; 5-10 mg PO q pm) ou prednisona (2,5 mg PO q AM; 2.5 mg PO q pm). Dosagem ajustada em bases clínicas Dosagem de estresse: 50-75 mg hidrocortisona IV q8h
Hormônio tireoestimulante	l-Tiroxina (0,075-0,15 mg) PO 1 vez ao diad
Gônadas gonadotrofinas	O FSH e LH (ou hCG) pode ser utilizado para induzir a ovulação em mulheres. O hCG sozinho ou com FSH pode ser utilizado para induzir a espermatogênese em homens. O GnRH pulsátil (por bomba) é menos comumente utilizado para pacientes com deficiência em GnRH.
	Em homens, a testosterona enantato (100-300 mg) IM q1-3 semanas ou testosterona ciclopentilpropionato (100-300 mg) IM q1-3 semanas. A testosterona transdérmica também pode ser utilizada (5 mg 1 vez ao dia). Gel de testosterona (1%) 1-2 pacotes (5-10 g) diariamente
	Em mulheres, os estrogênios (0,625-1,25 mg) ou mestranol conjugados (35 mg) em dose única nos dias 1 a 25 de cada mês, associados ao acetato de medoxiprogesterona (5-10 mg) em dose única nos dias 15 a 25 de cada mês. As pílulas contraceptivas de baixa dosagem também podem ser utilizadas.
	Estrógenos transdérmicos também estão disponíveis.
Hipófise posterior	Desmopressina, 0,05-0,2 mL (5-20 μg) via nasal uma ou duas vezes ao dia ou comprimidos (0,1-0,4 mg q8-12h) ou 0,5 mL (2 μg) SC.

FSH = hormônio folículo-estimulante; GnRH = hormônio de liberação de gonadotrofina; hCG = gonadotrofina coriônica humana; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; IM= intramuscularmente; LH = hormônio luteinizante; PO, oralmente; SC = subcutaneamente.

*A terapia de reposição é ditada pelos tipos de deficiências hormonais e pelas circunstâncias clínicas. Em cada caso, as preparações e as dosagens recomendadas são representativas, mas precisam ser ajustadas para pacientes individualmente. Outras preparações hormonais também estão disponíveis.

Tumores hipofisários

Fisiopatologia

Os tumores hipofisários são classificados de acordo com os hormônios produzidos e seus tamanhos: microadenomas, menos de 10 mm de diâmetro; macroadenomas, mais de 10 mm de diâmetro, e macroadenomas com extensão extrasselar. Em geral, os níveis dos hormônios produzidos pelos tumores são proporcionais ao tamanho do tumor, embora haja exceções. A prevalência aproximada dos diferentes tipos de adenomas hipofisários,

com base em dados cirúrgicos, encontra-se resumida na Tabela 231-4. Os estudos imuno-histoquímicos, utilizando anticorpos específicos para cada hormônio hipofisário principal, foram utilizados para definir o fenótipo do tumor. Os adenomas hipofisários muito raramente são malignos, mas podem ser localmente invasivos.

Tabela 231-4

Prevalência dos diferentes tipos de adenomas da hipófise

TIPO DE ADENOMA DA HIPÓFISE	DOENÇA	HORMÔNIO PRODUZIDO	PREVALÊNCIA (%)*
Somatrofo	Acromegalia e gigantismo	Hormônio do crescimento	10-15
Lactotrofo (prolactinoma)	Hipogonadismo, galactorreia	Prolactina	25-40
Corticotrofo	Doença de Cushing	Hormônio adrenocorticotrófico	10-15
Gonadotrofo	Efeito expansivo, hipopituitarismo	Hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante	15-20
Tireotrofo	Hipertireoidismo	Hormônio tireoestimulante	<3
Não funcionante/célula nula	Efeito expansivo, hipopituitarismo	Nenhum	10-25

*As taxas de prevalência representam as taxas descritas nas diversas, amplas e diferentes séries cirúrgicas. Tumores mistos (p. ex., hormônio de crescimento e prolactina) e adenomas pluri-hormonais não são indicados. As taxas variam, dependendo do método utilizado para estabelecer o diagnóstico. Os prolactinomas são subestimados na maioria das séries patológicas recentes porque são médica e amplamente administrados. A maioria dos tumores pituitários produtores de glicoproteína era classificada como adenomas não funcionantes até a aplicação dos estudos imuno-histoquímicos.

A maioria dos tumores hipofisários é de natureza monoclonal. Esse achado não exclui o papel da estimulação hormonal como fator predisponente para mutações somáticas, e o ambiente hormonal também pode afetar a taxa de crescimento do tumor (p. ex., síndrome de Nelson). Sustentando o conceito de que as mutações somáticas resultam em tumorigênese hipofisária, um subgrupo (35 a 40%) de adenomas de somatotrofos apresenta mutações em dois aminoácidos diferentes (Arg201 e Glu227), que resultam em inativação da subunidade Gsα. Uma das mutações da subunidade Gsα estimula a adenilato ciclase constitutivamente. O monofosfato de adenosina cíclico intracelular elevado conduz ao crescimento do aumento das células, assim como a produção de GH. As mutações em outros oncogenes, como *ras*, *Rb*, e *p53*, são incomuns nos tumores hipofisários. Assim, a natureza dos defeitos somáticos na maioria dos tumores hipofisários permanece desconhecida.

São reconhecidas três formas de predisposições hereditárias a tumores hipofisários. Os pacientes com síndrome de McCune-Albright (Capítulo 239) desenvolvem, em certas ocasiões, adenomas hipofisários, bem como anormalidades características em outros tecidos, particularmente no ovário, no osso e na tireoide. Curiosamente, a síndrome de McCune-Albright também é causada por mutações na subunidade Gsα. Entretanto, as mutações somáticas observadas na síndrome de McCune-Albright ocorrem precocemente durante o desenvolvimento, acometendo múltiplos tecidos. Na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN 1) (Capítulo 239), a predisposição a tumores hipofisários

é herdada como caráter autossômico dominante e ocorre em associação com tumores das glândulas paratireoides e do pâncreas. A síndrome de adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA) é autossômica dominante e tem penetrância baixa ou variável. As mutações germinativas foram descobertas no gene para a proteína de interação do receptor de hidrocarbonetos de arila (*AIP*), que funciona como um supressor de tumor. Tais mutações foram descobertas em aproximadamente 1/3 das famílias FIPA, mais comumente naquelas com tumores produtores de GH e PRL.

Manifestações clínicas

Efeitos em Massa dos Adenomas Hipofisários

Muitas das manifestações clínicas de adenomas hipofisários são relacionados à hipersecreção de hormônios. No entanto, os efeitos expansivos do tumor em crescimento também podem produzir sinais e sintomas específicos (Capítulo 195). No caso dos tumores não funcionantes ou daqueles que produzem gonadotrofinas, em particular, as manifestações clínicas primárias estão relacionadas com os efeitos do tumor sobre as estruturas circundantes.

A cefaleia é comum em pacientes com macroadenomas, e parece ser causada pela expansão do diafragma da sela ou por invasão do osso. O súbito início de cefaleia intensa associada a náusea, vômitos e alteração da consciência também pode ser causado por infarto hemorrágico, com súbito aumento de um adenoma hipofisário. Muitos casos graves exigem o tratamento com glicocorticoides e possível descompressão cirúrgica.

Os tumores hipofisários que se estendem superiormente podem afetar os campos visuais. A expansão na região suprasselar exerce pressão sobre o quiasma óptico, geralmente na região central, onde se cruzam os nervos que surgem da parte inferior e medial da retina (campos visuais superior e temporal), levando à hemianopsia bitemporal. Entretanto, a perda do campo visual é variável e influenciada pela localização e flexibilidade do quiasma, bem como pela direção e extensão do crescimento do tumor. Os tumores grandes podem invadir o seio cavernoso ou circundar um nervo óptico, resultando em outros padrões de alterações do campo visual ou em perda da acuidade visual. A RM com gadolínio constitui o melhor método de avaliação do tamanho, da direção e do grau de extensão extrasselar do tumor. Se o tumor estiver em contato com o quiasma óptico na RM é necessária a realização de um teste formal dos campos visuais. Até mesmo uma perda visual há muito existente pode ser revertida.

A hipófise normal é frequentemente comprimida por grandes adenomas, assumindo a forma de uma fina faixa de tecido. O hipopituitarismo resulta provavelmente mais da compressão do hipotálamo e do pedículo hipofisário do que da substituição direta ou da compressão da hipófise normal. A deficiência de GH e o hipogonadismo hipogonadotrófico são particularmente comuns. São observados níveis ligeiramente elevados de PRL (geralmente <200 ng/mL) nos casos de compressão do pedículo, devido à menor inibição pela dopamina. É importante não confundir esses tumores com prolactinomas, visto que eles não diminuem de tamanho em resposta à terapia

farmacológica com agonistas da dopamina. Uma peculiaridade dos imunoensaios de dois sítios, conhecida como efeito de gancho, pode, algumas vezes, fazer com que um nível muito elevado de prolactina dê uma leitura falsamente normal, apenas levemente elevada; uma diluição de 1:100 da amostra de soro com solução fisiológica exibirá o nível verdadeiro de prolactina. O hipopituitarismo pré-operatório provocado por uma grande massa hipofisária é reversível em até metade dos pacientes após descompressão cirúrgica. O diabetes insípido (deficiência de vasopressina) é raramente provocado por tumores hipofisários, e sua presença deve levantar a suspeita de craniofaringioma ou de outros distúrbios hipotalâmicos.

Tratamento

Cirurgia

À exceção dos prolactinomas, a cirurgia constitui a principal modalidade de terapia para os tumores hipofisários que exigem intervenção. As indicações para cirurgia incluem redução dos níveis hormonais e descompressão para aliviar os efeitos expansivos ou impedir a maior expansão do tumor. Atualmente, a rota transfenoidal, geralmente com um endoscópio, abordagem endonasal, é utilizada quase com exclusividade para descompressão ou extirpação de tumores hipofisários. Devido à sua morbidade significativamente maior, a craniotomia subfrontal é reservada para pacientes com tumores que exigem exploração extensa da região suprasselar e das estruturas circundantes, incluindo invasão do terceiro ventrículo. Em mãos experientes, a cirurgia transesfenoidal é eficaz e as complicações são raras (taxa de complicação <5%), porém incluem fístula liquórica, hemorragia, lesão do nervo óptico, hipopituitarismo e sinusite. Ocorre diabetes insípido transitório em aproximadamente 5% dos pacientes após a cirurgia; todavia, o distúrbio raramente persiste por muito tempo. As taxas de mortalidade são inferiores a 1%. A taxa de complicações aumenta a partir do aumento de tamanho do tumor e nos casos em que se efetua uma craniotomia.

As taxas de cura cirúrgica são em grande parte função do tamanho e da localização da massa hipofisária. Quando se utilizam critérios hormonais estritos para avaliar a taxa de sucesso da cirurgia, menos de 30% dos macroadenomas são curados por cirurgia transesfenoidal, embora se possa obter uma considerável melhora dos níveis hormonais ou dos seus efeitos expansivos. Por outro lado, a hipersecreção hormonal do microadenoma pode ser totalmente corrigida entre 80 e 90% dos pacientes, embora a taxa de cura varie consideravelmente em diferentes usos. Mesmo com cura cirúrgica aparente, de 10% a 20% dos tumores recorrem no decorrer dos anos, resultando no ressurgimento da síndrome de hipersecreção hormonal.

Radioterapia

A irradiação vem sendo utilizada como tratamento primário, como terapia adjuvante após cirurgia ou em combinação com terapia farmacológica. Tipicamente, a

radioterapia é administrada durante cinco semanas, numa dose de 45 Gy, utilizando cobalto-60 ou um acelerador linear. A terapia com feixes de prótons também tem sido utilizada e emite doses muito altas de radiação dentro de uma região localizada. Todavia, limita-se a lesões intrasselares e não é amplamente disponível. Mais recentemente tem sido utilizada uma técnica de radioterapia, conhecida como radioterapia estereotáxica, em muitos pacientes com tumores hipofisários. Nessa técnica administra-se aproximadamente a mesma dosagem de radiação numa dose única através de múltiplas portas, utilizando uma correspondência de irradiação computadorizada para geometria tumoral. As taxas de resposta são lentas (muitos anos, mas de certa forma são mais rápidas com terapia estereotáxica). A taxa de remissão completa é raramente obtida com qualquer um desses tipos de irradiação. A radioterapia estereotáxica parece ser particularmente útil para tumores residuais no seio cavernoso, visto que as estruturas normais que passam pela área (artéria carótida, nervos cranianos III, IV, V_1, V_2, VI) são relativamente radiorresistentes. Como a recidiva na maioria dos macroadenomas não funcionantes ocorre dentro de 5- 10 anos e nem todos sofrem recidiva, é frequentemente razoável proceder ao acompanhamento dos pacientes com técnicas de imagem, reservando a irradiação para aqueles que apresentam sinais de tumor residual ou recorrência, se nenhum tumor for visível no pós-operatório.

As complicações da irradiação estão relacionadas à dose, mas também podem ser idiossincrásicas. Ocorre hipopituitarismo parcial ou completo em 50 a 70% dos pacientes, devido, primariamente, à lesão do hipotálamo. A irradiação convencional é associada a um risco aumentado para derrame. Verifica-se o desenvolvimento de segundos tumores no campo de radiação em aproximadamente 2% dos pacientes no decorrer de um período de 20 anos. As complicações menos comuns consistem em lesão do nervo óptico, necrose cerebral, lesão vascular e disfunção cognitiva. Ainda não se sabe se a radioterapia estereotáxica apresentará taxas semelhantes de complicações. Estudos preliminares mostram que o hipopituitarismo está se desenvolvendo a uma taxa similar àquela observada na terapia convencional.

Terapia Médica

O desenvolvimento de terapias farmacológicas para os tumores hipofisários modificou notoriamente o tratamento dos pacientes. As agonistas da dopamina, bromocriptina e cabergolina, têm um papel primário no manejo de prolactinomas. Elas induzem a uma rápida queda nos níveis de PRL e, o que é importante, diminuem o tamanho do tumor. Os agonistas da dopamina também são utilizados no tratamento da acromegalia, embora a resposta do GH e os efeitos sobre o tamanho do tumor sejam bem menos pronunciados do que nos prolactinomas. Os análogos da somatostatina, como octreotida e lanreotida, atuam suprimindo a secreção de diversos hormônios, incluindo GH e TSH, e têm sido utilizados no tratamento da acromegalia e dos tumores produtores de TSH. A terapia farmacológica para a doença de Cushing é primariamente orientada para a inibição da biossíntese dos esteroides. Os fármacos empregados incluem o cetoconazol, a metirapona, o etomidato e o mitotano. Devido

aos efeitos colaterais significativos e à tendência dos portadores da doença de Cushing de escapar dos efeitos supressores do cortisol apresentados por esses fármacos, a terapia médica é utilizada primariamente como um tratamento adjuvante ou para reduzir os níveis de cortisol no pré-operatório. Outra nova categoria de medicamentos para tratar os tumores hipofisários inclui os bloqueadores de receptores. O pegvisomanto é um análogo GH com ligação alterada para o receptor GH que inibe competitivamente a ligação GH ao seu receptor e é utilizado no tratamento de acromegalia. A mifepristona pode bloquear a ação do cortisol ao seu receptor e ser empregada para o tratamento da síndrome de Cushing.

Hormônio do crescimento

Os reguladores mais importantes de GH são os hormônios hipotalâmicos: GHRH, que é estimulatório, e a somatostatina, que é inibitória. O GH aumenta a produção de IGF-I (antigamente conhecido como somatomedina C). A subunidade Gsα, que está acoplada ao receptor de GHRH, constitui um dos alvos de mutações ativadoras, que levam ao desenvolvimento de adenomas somatotróficos.

O IGF-1 inibe a secreção de GH e atua em níveis tanto hipofisário quanto hipotalâmico. Além de refletir a ação do GH (primariamente no fígado), os níveis séricos de IGF-1 também são sensíveis a alterações nutricionais e metabólicas. Em casos de inanição, de anorexia nervosa e diabetes melito precariamente controlado os níveis de IGF-1 se apresentam baixos, resultando em elevação dos níveis de GH. No caso de obesidade, os níveis de GH são baixos e as respostas ao GHRH são bruscas, mas os níveis IGF-I são geralmente normais e, na realidade, aumentam com o aumento do índice de massa corpórea. O estresse, o exercício físico e uma variedade de estímulos neurogênicos também aumentam a secreção de GH. O estrogênio estimula a secreção de GH, mas seus efeitos são menos consideráveis do que na PRL e inibem o efeito estimulatório de GH na produção de IGF-I.

Tipicamente, são observados grandes picos de secreção de GH à noite, em associação ao sono de ondas lentas. Os níveis de GH aumentam durante a puberdade e declinam gradualmente na idade adulta. A amplitude dos pulsos de GH é maior nas mulheres do que nos homens, refletindo os efeitos dos estrogênios. Os pulsos GH espontâneos podem alcançar 50 ng/mL; consequentemente, os níveis de GH aleatórios podem ser bastante variáveis. As respostas de GH ao GHRH também são variáveis até mesmo de paciente em paciente em razão das mudanças no tônus da somatostatina endógena.

O hormônio do crescimento atua por meio de um único receptor transmembrana estruturalmente relacionado com os receptores de PRL e de citocinas. A molécula de GH possui dois domínios de ligação de receptor identificáveis que permitem seu contato com duas moléculas separadas de receptores, induzindo a dimerização dos receptores. A ocorrência de mutações no receptor de GH provoca resistência ao hormônio e grave retardo do crescimento, uma condição conhecida como síndrome de insensibilidade ao GH (nanismo do tipo Laron). Os níveis de GH se encontram elevados enquanto os de IGF-1 estão baixos, refletindo a incapacidade do receptor mutante de transduzir o sinal

do GH. As mutações também foram descobertas nas sinalizações intermediárias (como os transdutores de sinais dos ativadores do gene de transcrição *STAT5b*) que medeia as ações do GH.

Muitos dos efeitos metabólicos e sobre o crescimento do GH são transmitidos indiretamente pelas ações de IGF-I. O GH estimula a produção de IGF-I na maioria dos tecidos, onde exerce os efeitos autócrinos ou parácrinos. O IGF-1 circulante deriva predominantemente do fígado e constitui um marcador útil da ação do GH, visto que apresenta meia-vida mais prolongada e integra os efeitos dos pulsos de GH. Embora os níveis de IGF-1 sejam utilizados no diagnóstico da acromegalia e na avaliação da integridade do eixo do GH, outros fatores além do GH (p. ex., desnutrição) podem alterar os níveis de IGF-1. O IGF-1 atua por meio de receptores amplamente distribuídos, que estão estruturalmente relacionados aos receptores de insulina. Além de seus efeitos anabólicos sobre a promoção do crescimento, o IGF-1 também estimula a mitogênese em muitos tecidos. A bioatividade do IGF-1 é modulada por seis proteínas de ligação do IGF (IGFBP, IGF). Essas IGFBP podem inibir ou potencializar as ações do IGF. A IGFBP-3 é a principal IGFBP no plasma; é regulada pelo GH, e seus níveis geralmente acompanham os do próprio IGF-1.

O hormônio do crescimento exerce seus principais efeitos sobre o crescimento linear, mas também influencia uma variedade de vias metabólicas. Alguns desses efeitos são mediados pelo GH diretamente, e outros são exercidos pelo IGF-I. Apesar de os papéis relativos de GH e IGF-I serem debatidos, suas ações são cooperativas em muitos casos. Os efeitos do GH sobre o crescimento linear parecem ser mediados, em grande parte, pelo IGF-1, que tem sido utilizado para estimular o crescimento de pacientes com síndrome de insensibilidade ao GH. O crescimento linear no feto e no recém-nascido não depende do GH, conforme ilustrado pelo comprimento normal de recém-nascidos com deficiência de GH, embora tanto o IGF-1 quanto o IGF-2 intrauterinos possam ser importantes para o crescimento fetal independente do GH. Por outro lado, o crescimento linear pós-natal normal exige a presença de GH, conforme ilustrado pelas manifestações clínicas da deficiência de GH. O GH e o IGF-1 atuam em conjunto, acelerando acentuadamente o crescimento linear, sobretudo na época da puberdade, quando os esteroides sexuais aumentam os níveis de GH e de IGF-1.

O hormônio de crescimento também induz lipólise e estimula a atividade anabólica, incluindo a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas. Em consequência, reduz a gordura corporal, aumenta a massa corporal magra e resulta em balanço nitrogenado positivo. Essas propriedades do GH são mais notáveis em crianças com deficiência de GH submetidas à reposição. O GH opõe-se a muitas das ações da insulina e pode ser considerado diabetogênico. Em pacientes diabéticos, a secreção noturna de GH é responsável, em grande parte, pelo fenômeno da madrugada, caracterizado por uma redução da utilização da glicose, com tendência à hiperglicemia.

Deficiência do hormônio do crescimento

As causas de deficiência de GH incluem distúrbios hipotalâmicos/hipofisários, mutações

do receptor de GHRH e do gene de GH, deficiências combinadas de hormônios hipofisários, mutações do receptor de GH e do receptor de IGF-1, irradiação e privação psicossocial (Capítulo 230). As manifestações clínicas da deficiência de GH dependem da época de início e da gravidade da deficiência hormonal. As crianças com deficiência completa de GH apresentam uma taxa lenta de crescimento linear (cerca de 3 cm/ano) e situam-se rapidamente abaixo do normal das tabelas padronizadas de crescimento. As crianças com deficiência de GH apresentam proporções esqueléticas normais, e muitas exibem um aspecto jovem e rechonchudo, devido à diminuição da lipólise. Na presença de deficiência de cortisol, em particular, ocorre predisposição à hipoglicemia.

Os níveis basais de GH não proporcionam uma medida confiável da reserva do hormônio, enquanto o baixo nível de IGF-1 é compatível com a deficiência de GH. No entanto, nem todos os pacientes documentados como portadores de deficiência no GH por teste de estimulação possuem níveis de IGF-1 que sejam menores que a média normal. A deficiência de GH é avaliada por meio de hipoglicemia induzida por insulina, que ativa as vias do sistema nervoso central, resultando em estimulação da secreção de GH e ACTH (Tabela 231-2). O teste de tolerância à insulina exige cuidadosa monitorização à procura de sintomas de hipoglicemia grave, como confusão mental ou depressão do nível de consciência. Deve-se evitar a realização desse teste em pacientes com distúrbios convulsivos ou coronariopatia. Pode ser necessário diminuir as doses de insulina (0,1 a 0,15 U/kg) se houver suspeita de deficiência de glicocorticoides, ou aumentá-las em condições de resistência à insulina (p. ex., obesidade). As alternativas para o teste de tolerância de insulina para avaliação de GH são uma combinação de arginina e GHRH administrados intravenosamente ou glucagon intramuscularmente.

Tratamento Rx

Em crianças com deficiência bem documentada de GH, a reposição hormonal mostra-se eficaz e é essencial para atingir a altura final do adulto. Em um esquema típico, administra-se GH recombinante (0,025 mg/kg) diariamente, em injeções subcutâneas. A eficácia do tratamento com GH depende do momento em que é iniciado, bem como da reposição de outras deficiências hormonais, quando presentes. Na presença de múltiplas deficiências hormonais, a reposição de hormônio tireoidiano e de cortisol é necessária para a ação eficaz do GH. Por outro lado, os esteroides sexuais provocam fechamento epifisário, limitando o crescimento linear. Por conseguinte, o GH é mais eficaz antes da puberdade; se forem administrados esteroides sexuais exógenos devem-se utilizar baixas doses. Além disso, foi constatado que o GH aumenta a altura final de meninas com síndrome de Turner (estado cromossômico XO) e crianças com doença renal terminal.

Em apenas cerca de um terço das crianças com deficiência idiopática isolada de GH se verifica a deficiência do hormônio quando reavaliadas na idade adulta. Por conseguinte, todos esses pacientes devem ser reavaliados antes de a terapia com GH ser continuada ou reinstituída, a menos que seja comprovado que os defeitos moleculares são a causa de sua deficiência de GH. Estudos em curto prazo mostraram

que o tratamento com GH pode aumentar a massa corporal magra, diminuir a massa de gordura e melhorar a sensação de bem-estar em adultos com deficiência documentada de GH. Dados recuperados de administração em longo prazo de GH mostram efeitos adversos insignificantes. Resta ver se o tratamento de adultos com GH irá afetar a taxa de mortalidade aumentada associada ao hipopituitarismo. Ocorrem efeitos adversos com doses menores em adultos, em comparação a crianças, e foi recomendada uma dose inicial de 0,2 a 0,3 mg/dia, com uma titulação gradual acompanhada por benefícios clínicos, efeitos colaterais e níveis de IGF-1.

Excesso do hormônio de crescimento: acromegalia e gigantismo

Fisiopatologia

Os tumores hipofisários produtores de GH representam de 10 a 15% dos tumores da hipófise (Tabela 231-4). Os tumores produtores de GH são frequentemente tumores mistos que secretam mais de um hormônio. Ocorre produção de PRL em cerca de 40% dos adenomas somatotróficos, e alguns pacientes podem procurar assistência médica devido a sintomas causados pela hiperprolactinemia (*i. e.*, amenorreia e/ou galactorreia). A produção ectópica de GHRH (em geral, tumor carcinoide ou tumor de células das ilhotas pancreáticas) constitui uma causa bem documentada, porém rara (<1%), de acromegalia, que pode resultar em hiperplasia dos somatotropos. Ocorrem mutações da subunidade Gsα em 35 a 40% dos adenomas somatotróficos. Ainda não foram identificados defeitos moleculares nos 60 a 65% restantes dos adenomas somatotróficos.

Manifestações clínicas

Os tumores secretores de GH provocam acromegalia em adultos e gigantismo nas crianças, nas quais ocorre excesso de GH antes do fechamento das epífises. A acromegalia afeta ambos os sexos com igual frequência, e é mais comumente reconhecida quando os pacientes estão na terceira ou quarta década de vida, em geral depois de 10 anos de excesso de GH. As características mais notáveis da acromegalia geralmente envolvem a face, as mãos e os pés. Com frequência suspeita-se do diagnóstico devido a alterações no aspecto facial, que consistem em aumento da mandíbula (prognatismo), do nariz e dos lábios, bem como dos seios frontais (causando bossa frontal) (Fig. 231-1). Ocorrem alterações da cavidade oral, incluindo má oclusão, aumento do espaço entre os dentes e macroglossia. A voz surda e ressonante é causada por alterações das cordas vocais e dos tecidos moles da hipofaringe. Pode ocorrer apneia do sono em pacientes com obstrução do tecido mole da faringe, embora esta também possa ser observada devido a um distúrbio central. Além do alargamento ósseo, existe um aumento marcado nas partes moles das mãos e dos pés, levando a aumento progressivo nos tamanhos do anel, da luva e do sapato. O aperto de mão úmido, vigoroso e envolvente é típico da acromegalia. A artrite (de mãos, pés, quadris e joelhos) é comum (75%), sendo causada pelo crescimento excessivo da cartilagem e de sinoviais. Observa-se algum grau de

síndrome do túnel do carpo em cerca da metade dos pacientes. As alterações cutâneas consistem em aumento das pregas cutâneas, particularmente nas sobrancelhas e na testa. Em geral a pele é oleosa, devido à atividade sebácea aumentada e à sudorese. É comum a ocorrência de verrugas cutâneas pediculadas, e sua presença se correlaciona com pólipos colônicos. As mulheres podem apresentar galactorreia, e ocorre disfunção reprodutiva em ambos os sexos quando os níveis de PRL estão elevados. A cefaleia, os defeitos dos campos visuais e outros sintomas neurológicos dependem da localização e da extensão do crescimento tumoral.

FIGURA 231-1 Características clínicas da acromegalia.
Fotografias em série de uma mulher de 64 anos com acromegalia. Durante mais de 11 anos houve um engrossamento progressivo das características faciais, incluindo o aumento do nariz e dos lábios e o desenvolvimento de prognatismo. Ela também vivenciou a hipertensão, a artropatia e o aumento das mãos (não mostrados). (De Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21:597-614.)

A acromegalia provoca um aumento de até duas a três vezes na taxa de mortalidade. A maior parte do aumento na mortalidade pode ser atribuída a doenças cardiovasculares e vasculares cerebrais e pode estar relacionada, em parte, à prevalência aumentada de hipertensão (25 a 35%) e diabetes melito (10% a 25%) em pacientes com acromegalia. Há evidências de hipertrofia cardíaca na maioria dos pacientes acromegálicos, e ocorre cardiopatia sintomática em 15 a 20% dos casos, consistindo em isquemia coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva, ou ambas. A apneia do sono pode predispor o paciente a arritmias cardíacas. Algumas análises verificaram um aumento no risco de pólipos pré-malignos e câncer de cólon, e recomenda-se, em geral, uma triagem com colonoscopia. As deformidades, as complicações metabólicas e a taxa de mortalidade aumentada associadas à acromegalia reforçam a importância do estabelecimento precoce do diagnóstico e da implementação de uma terapia apropriada para reduzir os níveis de GH até sua faixa normal.

Diagnóstico

Devido à secreção pulsátil do GH, e como a amplitude dos pulsos normais do hormônio pode ser grande (>50 ng/mL), as determinações aleatórias dos níveis do GH não têm muita utilidade para estabelecer o diagnóstico de acromegalia. Os níveis de IGF-1 fornecem um índice integrado da produção de GH e constituem uma prova de triagem mais apropriada para a acromegalia. Os níveis de IGF-1 diminuem com a idade, de modo que é preciso ajustar as faixas normais de acordo com a idade. Os níveis de IGF-1 se correlacionam bem com a taxa de produção de GH em 24 horas e com a atividade da doença. O teste mais padronizado para o diagnóstico de acromegalia é o teste de tolerância à glicose (Tabela 231-5). Na acromegalia, os níveis elevados de glicose são incapazes de suprimir os níveis de GH para menos de 1 ng/mL, nos imunoensaios com anticorpos policlonais, e para valores abaixo de 0,4 ng/mL utilizando ensaios mais recentes, de dois sítios com anticorpos monoclonais. Deve-se avaliar a secreção concomitante de PRL. Uma vez estabelecido o diagnóstico de acromegalia devem ser realizados estudos radiológicos, de preferência com RM, para avaliar a extensão do crescimento tumoral. Ao contrário da doença de Cushing e dos prolactinomas, a maioria dos pacientes com acromegalia apresenta macroadenomas.

Tabela 231-5

Testes selecionados de função hipofisária excessiva

HORMÔNIO	TESTE	INTERPRETAÇÃO
Hormônio do crescimento (GH)	*IGF-1 basal*	Os níveis de IGF-1 elevados são consistentes com a acromegalia quando interpretados no contexto de idade e *status* nutricional.
	Teste oral de supressão de glicose: após sobrecarga de 75 g de glicose, o GH é medido a −30, 0, 30, 60, 90, 120 min	O GH deve ser suprimido para <1 μg/L em pessoas normais com radioimunoensaios policlonais; <0,4 μg/L com ensaios monoclonais de dois sítios. O GH pode aumentar paradoxalmente na acromegalia.

Prolactina	*Níveis de prolactina basal*	A prolactina elevada (>200 μg/L) é consistente com o prolactinoma. Quando os níveis de prolactina estão entre 20 e 200 μg/L, outras causas de hiperprolactinemia devem ser consideradas.
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	*Medição do cortisol livre urinário de 24 horas* *Cortisol salivar à meia-noite:* tubos especiais com bandagem de algodão disponível para coletar a saliva das 23 h à meia-noite	O nível elevado é sugestivo da síndrome de Cushing, podendo ser causado por outras alterações. Em pessoas normais, o cortisol salivar à meia-noite é muito baixo em razão da variação diurna normal. Em pacientes com a síndrome de Cushing, o cortisol salivar é elevado.
	Teste de supressão com dexametasona à meia-noite: dexametasona (1 mg) PO à meia-noite seguida pela dosagem do cortisol plasmático às 8 h.	Em pessoas normais, o cortisol matinal deve ser suprimido para <5 μg/dL. O teste normal exclui a síndrome de Cushing. Outras alterações podem causar falhas na supressão normal.
	Teste de supressão com dexametasona de baixa dose: dexametasona (0,5 mg) 6/6 h por 8 doses com as medições basal e ao final incluindo coletas de urina por 24 horas para cortisol livre ou 17-hidroxiesteroides; e cortisol e ACTH plasmáticos diurnos.	O cortisol livre urinário deve ser <20 μg/24 h; o cortisol sérico deve ser suprimido para <6 μg/dL. A falha ao suprimir a produção de cortisol é consistente com o diagnóstico da síndrome de Cushing.
	Teste de supressão com dexametasona de alta dose: dexametasona (2 mg) de 6/6 h por 8 doses com medidas basais e ao final incluindo coletas de urina de 24 horas para cortisol livre ou 17-hidroxiesteroides; e cortisol e ACTH plasmáticos diurnos.	O teste de alta dose é sugerido para distinguir a doença de Cushing (adenoma hipofisário) da produção ectópica do ACTH e do adenoma suprarrenal. A supressão de 90% do cortisol livre urinário é sugestiva da doença de Cushing. Supressão menor que 50% sugere um ACTH ectópico ou adenoma suprarrenal. Os níveis baixos de ACTH são consistentes com o adenoma suprarrenal.
	Teste CRH: ovino CRH (1 μg/kg) é administrado IV, e ACTH e cortisol são dosados em −15, 0, 15, 30, 60, 90 e 120 min	Na doença de Cushing, geralmente existe um aumento de 50% do ACTH e um aumento de 20% do cortisol. O adenoma suprarrenal é associado ao ACTH suprimido. O ACTH ectópico é associado ao ACTH basal alto e os níveis de cortisol não são afetados por CRH.
	Amostragem de ACTH de seio petroso: os seios petrosos inferiores são cateterizados bilateralmente, e o ACTH plasmático periférico é comparado às amostras obtidas nos seios petrosos simultaneamente. A amostragem pode ser feita após estímulo com CRH.	Na doença de Cushing, a relação do ACTH nos seios petrosos para o periférico é de pelo menos 2 basalmente e de pelo menos 3 após estímulo com CRH. No ACTH ectópico, a relação do ACTH de seios petrosos para nível periférico é <1,5.
Hormônio tireoestimulante (TSH)	*Testes de função de tireoide basal*	Um TSH inapropriado normal ou elevado associado a níveis de tiroxina livre aumentados é consistente com o tumor produtor de TSH ou outras causas de secreção inapropriada de TSH.
	Nível de subunidade α livre	Os níveis elevados associados ao TSH elevado inapropriadamente são sugestivos do tumor produtor de TSH.
Hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH)	*FSH basal, LH basal, testosterona*	Os níveis de LH e testosterona elevados em homens são consistentes com os tumores secretores de LH. O FSH elevado e a testosterona baixa-normal são sugestivos de um tumor secretor de FSH caso a insuficiência gonadal primária não esteja presente. Em mulheres, é difícil a avaliação de secreção

		de excesso de hormônio por conta das mudanças durante o ciclo menstrual e na menopausa.
	Teste TRH: TRH (200 μg) é injetado IV com medições de FSH, LH, FSH β séricos e subunidades de LH β em 0, 20, 60 min.	O estímulo de LH, FSH ou subunidades livres β é sugestivo do adenoma secretor de gonadotrofina. O TRH não está disponível nos Estados Unidos.

CRH = hormônio de liberação de corticotropina; IGF = fator de crescimento semelhante à insulina; TRH = hormônio de liberação de tirotropina.

Tratamento

A terapia tem por objetivo reverter ou impedir os efeitos expansivos do tumor e reduzir as taxas de morbidade e mortalidade a longo prazo, que resultam da produção excessiva de GH. A correção do distúrbio impede a ocorrência de maior desfiguração física e pode resultar em resolução significativa das alterações dos tecidos moles e melhora dos distúrbios metabólicos. Embora redução dos níveis de GH esteja associada a uma melhora dos sintomas, o objetivo final é normalizar os níveis de GH e de IGF-1, além de evitar a recidiva do tumor, sem provocar hipopituitarismo.

A cirurgia transfenoidal resulta em níveis de GH abaixo de 2,5 ng/mL em 80% dos pacientes, quando realizada por neurocirurgiões experientes. Esse nível, junto com a supressão do GH para menos de 1 ng/mL durante um teste oral de tolerância glicose, e um nível de IGF-1 normal têm sido associados à normalização da mortalidade elevada da acromegalia. Os pacientes com macroadenomas são curados menos frequentemente por meio de cirurgia (<30%); todavia, em geral apresentam uma redução dos níveis de GH.

A terapia farmacológica para a acromegalia inclui agonistas da dopamina, como cabergolina, bem como análogos da somatostatina, como octreotida e lanreotida, e um antagonista do receptor do GH, pegvisomanto. Embora a cabergolina possa reduzir os níveis de GH e de IGF-1 em muitos pacientes, são obtidos níveis normais em apenas aproximadamente 10-20% dos casos. Preparações de atuação prolongada de octreotida e lanreotide que podem ser administradas por injeção intramuscular a cada 2-4 semanas reduzem os níveis de GH e IGF-1 em quase todos os pacientes, com os níveis normais de IGF-1 sendo atingidos em aproximadamente 60% dos casos. Observa-se uma redução moderada do tamanho do tumor em cerca da metade dos casos. Desses que atingem os níveis normais de GH e IGF-I, aproximadamente 10 a 20% podem eventualmente deixar com êxito o tratamento após diversos anos. Os análogos de somatostatina são úteis como terapia adjuntiva em pacientes que não são curados por cirurgia ou radiação. Em alguns casos são utilizados primariamente quando a cura por cirurgia não é possível, como naqueles pacientes com invasão do seio cavernoso. Os efeitos colaterais dos análogos da somatostatina consistem em diarreia e risco aumentado de colelitíase, embora a colecistite e a necessidade de colecistectomia sejam eventos raros. Alguns pacientes obtêm efeitos benéficos aditivos ao combinar as duas classes de fármacos, mantendo a dose de cada um baixa o suficiente para evitar a

ocorrência de efeitos adversos. O pegvisomanto é um análogo biossintético do GH que impede a ligação do hormônio ao seu receptor. É capaz de normalizar os níveis de IGF-1 em mais de 90% dos pacientes, com benefícios clínicos correspondentes, mas não possui efeito direto no tumor. O pegvisomanto é administrado diariamente por uma injeção subcutânea; apesar de ser geralmente indicado para pacientes que não respondem eficazmente a outras modalidades de tratamento, existe um aumento no uso, atualmente, como terapia médica inicial quando os tumores são pequenos em razão da alta eficácia biomecânica e clínica.

Não se recomenda radiação como tratamento primário da acromegalia devido ao tempo necessário (cinco a 10 anos) para obter uma redução dos níveis de GH e devido à elevada incidência de hipopituitarismo e outras complicações discutidas anteriormente. A radioterapia adjuvante pode ser necessária em casos de pacientes com macroadenomas, quando os níveis de GH e os efeitos expansivos persistem após cirurgia transfenoidal e terapia farmacológica. Dados recentes sugerem que a radioterapia estereotática pode se constituir em forma mais eficaz de radioterapia para a acromegalia.

Prolactina

A prolactina e o GH parecem se originar de um gene ancestral comum, explicando as semelhanças observadas nas suas estruturas, bem como a existência de certo grau de superposição nas suas propriedades funcionais. Formas de PRL de grande peso molecular de PRL decorrentes de ligação à imunoglobulina (IgG), denominadas *macroprolactina*, reagem no radioimunoensaio, porém apresentam potência biológica diminuída. O estrogênio estimula a proliferação de lactotropo, e o número de lactotropos é consequentemente maior em mulheres do que em homens e durante a gestação (~70% das células da hipófise).

A secreção de PRL é controlada pela inibição tônica da dopamina, que atua através dos receptores de tipo D2 nos lactotrogos. A biossíntese e a secreção de PRL são estimuladas pelos peptídios hipotalâmicos TRH e pelo peptídio intestinal vasoativo (VIP). O hipotireoidismo provoca aumento da produção de TRH e maior sensibilidade dos lactotropos ao TRH, podendo resultar em hiperprolactinemia. A inibição pela dopamina constitui a influência dominante sobre a secreção de PRL; portanto, a PRL é o único hormônio hipofisário que aumenta após a secção do pedículo hipofisário. A secreção de PRL é pulsátil e aumenta com o sono, o estresse, a estimulação da parede torácica e a gravidez. Em geral, os níveis de PRL são inferiores a 15-20 ng/mL nas mulheres e a 10-15 ng/ mL nos homens. A principal função da PRL consiste em induzir e manter a lactação. Durante a gravidez os níveis de PRL aumentam, e, juntamente com outros hormônios (estrogênio, progesterona, hormônio tireoidiano, cortisol e insulina), o epitélio mamário é estimulado, com consequente proliferação e síntese de leite. A lactação durante a gravidez é inibida pela presença de níveis elevados de estrogênio e progesterona, mas o declínio do pós-parto permite que a lactação ocorra. As vias neurais que levam à secreção de oxitocina proporcionam o reflexo de “ejeção”, que induz a

lactação em resposta à sucção. No início do período pós-parto a secreção de PRL é estimulada pela sucção; todavia, essa resposta diminui com o decorrer do tempo, à medida que a frequência dos episódios de amamentação diminua. A PRL também suprime as gonadotrofinas, provavelmente por meio de uma ação direta sobre os neurônios secretores de GnRH. Como resultado, o aleitamento pode suprimir a ovulação.

Deficiência de prolactina

A deficiência de prolactina é rara e ocorre principalmente no contexto de deficiências hormonais combinadas. A única consequência reconhecida da deficiência de PRL é a ausência de lactação pós-parto: este cenário pode ser descoberto no infarto da hipófise decorrente da hemorragia obstétrica (síndrome de Sheehan). Não foi descrito nenhum efeito sobre o desenvolvimento das mamas ou outros tecidos na deficiência de PRL.

Hiperprolactinemia

Fisiopatologia

Pode ocorrer hiperprolactinemia em consequência de alterações farmacológicas nas vias que controlam a secreção de PRL, ou em consequência de efeitos fisiológicos e metabólicos sobre a produção e a depuração da PRL, ou ainda devido à presença da condição neoplásica. Prolactinomas são crescimentos neoplásicos das células lactotróficas, e são o tipo mais comum de adenoma de hipófise (25 a 40%). O estrogênio representa um potente estímulo para a proliferação dos lactotropos; todavia, não existe nenhuma associação definida entre os estrogênios (p. ex., uso de anticoncepcionais orais) e a incidência de prolactinomas. No entanto, os níveis muito elevados de estrogênio observados durante a gravidez podem provocar crescimento tumoral em aproximadamente 30% dos macroprolactinomas. A redução do tônus da dopamina, como pode ocorrer com o tratamento prolongado com agentes antipsicóticos, resulta em aumento dos níveis de PRL; entretanto, não foi constatada nenhuma atuação dessas drogas no desenvolvimento dos prolactinomas.

Os microprolactinomas constituem a grande maioria dos tumores em mulheres pré-menopáusicas. Por outro lado, os macroadenomas são mais comumente observados em homens e em mulheres após a menopausa. O predomínio dos tumores menores em mulheres antes da menopausa pode ser explicado por um viés de avaliação, visto que os níveis elevados de PRL nesse grupo resultam em manifestações clínicas (amenorreia, galactorreia ou infertilidade). É provável que ocorram prolactinomas subclínicos em homens e em muitas mulheres de idade mais avançada, visto que aproximadamente 10% dos indivíduos normais apresentam microadenomas PRL positivos em séries de necropsia.

Manifestações clínicas

A hiperprolactinemia provoca galactorreia e oligo/amenorreia nas mulheres pré-

menopáusicas. O estrogênio facilita o desenvolvimento de galactorreia induzida pela PRL, explicando por que a ocorrência é menos comum em mulheres pós-menopáusicas e naquelas com hipogonadismo prolongado. A amenorreia representa primariamente uma consequência da supressão do GnRH pela PRL, embora esta última também possa exercer efeitos inibitórios no nível da hipófise e das gônadas. A amenorreia está associada à infertilidade, e os níveis de PRL devem constituir parte rotineira da avaliação hormonal da infertilidade. A deficiência de estrogênio pode causar diminuição da libido, ressecamento da vagina e dispareunia. A deficiência prolongada de estrogênio também pode resultar em osteopenia em algumas mulheres. Os anticoncepcionais orais podem mascarar a oligo/amenorreia induzida pela PRL, que se manifesta na descontinuação. Nas mulheres pós-menopáusicas, identifica-se com frequência a presença de prolactinomas devido a seus efeitos expansivos, mais do que hormonais.

Nos homens, a hiperprolactinemia provoca hipogonadismo com supressão dos níveis de LH e FSH e baixos níveis de testosterona. O hipogonadismo provoca redução da libido, impotência, infertilidade e, raramente, ginecomastia ou galactorreia. A diminuição da libido também pode refletir a supressão do GnRH, visto que a reposição de testosterona não é tão eficaz quanto a supressão da hiperprolactinemia. A hiperprolactinemia é detectada em 1 a 2% dos homens avaliados para disfunção sexual.

Diagnóstico

Existem quatro categorias principais de causas de hiperprolactinemia que devem ser diagnosticadas para que a terapia correta seja instituída: (1) hiperprolactinemia psicológica ou metabólica; (2) hiperprolactinemia farmacológica; (3) compressão de pedículo hipotalâmico ou hipofisário e (4) prolactinoma (Tabela 231-4). Com a exceção da gravidez e da insuficiência renal, as causas fisiológicas de aumento da PRL resultam em elevações menores do hormônio (geralmente inferiores a 50 ng/mL. Deve-se excluir a possibilidade de hipotireoidismo primário como causa de hiperprolactinemia leve. Deve-se obter um cuidadoso histórico farmacológico em todos os pacientes com hiperprolactinemia, devido ao grande número de agentes capazes de estimular a secreção de PRL. Os medicamentos psicotrópicos, em particular, podem aumentar os níveis de PRL ao reduzir a produção de dopamina ou bloquear a sua ação. Na maioria dos casos, o grau de hiperprolactinemia produzido por fármacos é inferior a 150 ng/mL. Diversas lesões expansivas supra e parasselares provocam hiperprolactinemia leve (em geral, entre 20 e 100 ng/mL) devido à compressão do hipotálamo ou do pedículo hipofisário. A não ser que haja evidências bem definidas de hiperprolactinemia fisiológica ou induzida por fármacos, até mesmo os pacientes com hiperprolactinemia leve devem ser avaliados com TC ou RM para distinguir entre hiperprolactinemia idiopática, microprolactinomas e outras grandes lesões expansivas que provocam compressão do pedículo hipofisário, resultando na diminuição de dopamina que chega aos lactotropos. Entretanto, é preciso ter cautela particular quando se utilizam alguns ensaios de dois sítios, visto que os pacientes com níveis muito elevados de PRL podem apresentar níveis de PRL aparentemente normais ou apenas moderadamente elevados, devido ao “efeito gancho”, no qual os níveis muito altos de PRL saturam os anticorpos no

exame. Para evitar esse problema é preciso sempre realizar novas determinações dos níveis de PRL em uma diluição de 1:100 em pacientes com macroadenomas e níveis normais a moderadamente elevados de PRL, uma vez que os níveis da PRL nas amostras com o "efeito gancho" irão aumentar acentuadamente com essa diluição. Quando os exames radiológicos não revelam nenhuma lesão hipofisária e não é possível identificar qualquer causa fisiológica e farmacológica de hiperprolactinemia, deve-se estabelecer o diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática. A hiperprolactinemia idiopática pode representar microadenomas demasiado pequenos para serem detectados de modo acurado pelas imagens ou alterações na regulação hipotalâmica da secreção de PRL. A necessidade de tratamento desses pacientes depende dos efeitos clínicos da hiperprolactinemia. Quando acompanhados durante vários anos, poucos desses pacientes desenvolvem grandes tumores, apenas 10 a 15% exibem evidências de microadenomas na RM e a hiperprolactinemia regride em um terço dos casos.

Tratamento

A história natural dos prolactinomas foi investigada em diversas séries. Apesar de os grandes prolactinomas evoluírem a partir de lesões menores, é raro (~7%) haver progressão de microprolactinomas para macroadenomas. Em virtude da lenta taxa de crescimento, é conveniente monitorar os pacientes com microprolactinomas sem tratamento, a não ser que a hiperprolactinemia esteja causando sintomas que justifiquem o uso de terapia.

Quando a hiperprolactinemia provoca hipogonadismo, osteopenia ou infertilidade, a terapia de escolha consiste em agonistas da dopamina, como bromocriptina ou cabergolina. Os agonistas da dopamina normalizam os níveis de PRL e corrigem a amenorreia/galactorreia em 80 a 90% dos casos. A cabergolina é mais eficiente, possui menos efeitos colaterais que a bromocriptina e tem a vantagem de ser administrada apenas uma ou duas vezes por semana. A bromocriptina deve ser iniciada em baixas doses, com aumento gradual, para evitar os efeitos colaterais (náusea, tontura, sonolência e obstrução nasal).

A cabergolina pode causar uma redução considerável no tamanho do tumor em pacientes com macroprolactinomas, com aproximadamente 80 a 90% deles apresentando redução maior que 50% no tamanho do tumor, mas essa redução é vista apenas em cerca de 2/3 dos pacientes tratados com bromocriptina. Os defeitos dos campos visuais constituem um índice muito sensível do tamanho do tumor, e pode-se observar uma melhora em cerca de 90% dos pacientes com esses defeitos. Por conseguinte, é razoável utilizar a cabergolina como terapia de primeira linha, mesmo em pacientes com defeitos dos campos visuais, contanto que a acuidade visual não seja ameaçada pela rápida evolução ou pela ocorrência recente de hemorragia do tumor. Muitos pacientes tratados com cabergolina, cujos tumores encolhem ao ponto de não serem visualizados na RM e têm níveis de PRL normais, podem manter estes níveis normais e não experimentar a reexpansão do tumor após a suspensão da terapia. Em alguns casos, os prolactinomas parecem ser resistentes aos agonistas da dopamina,

porém é importante assegurar a aderência do paciente ao tratamento e certificar-se de que a lesão subjacente é um prolactinoma, e não alguma outra causa de hiperprolactinemia. Nesses casos, a troca de bromocriptina por cabergolina pode ter êxito. As dosagens-padrão maiores (>2 mg/semana) de cabergolina podem ser eficazes na normalização dos níveis de PRL. As dosagens muito altas de cabergolina utilizadas em pacientes com a doença de Parkinson foram associadas a anormalidades cardiovasculares; tais anormalidades não foram vistas com dosagens convencionais de cabergolina utilizada em pacientes com prolactinomas, mas o monitoramento com ecocardiografia pode ser prudente em pacientes que utilizam doses terapêuticas maiores. Alternativamente, pode-se recorrer à cirurgia transesfenoidal. Embora as taxas de remissão inicial (80 a 90%) com a cirurgia transesfenoidal dos microprolactinomas sejam satisfatórias, ocorre recidiva a longo prazo em aproximadamente 20% dos casos. Para os macroprolactinomas, as taxas de remissão inicial se aproximam mais de 30%, com taxa semelhante de recidiva. A radioterapia, geralmente estereotáxica, é reservada para pacientes com macroadenomas que não respondem ao tratamento farmacológico nem à cirurgia.

A terapia com agentes dopaminérgicos para os casos de infertilidade, ou se houver possibilidade de gravidez, merece consideração especial. Os medicamentos podem induzir a ovulação em 80 a 90% das pacientes com hiperprolactinemia. Embora nem a bromocriptina nem a cabergolina sejam associadas às malformações congênitas, a maioria dos médicos e pacientes prefere evitar o uso uma vez que a gravidez foi identificada. Em geral, recomenda-se uma forma de contracepção por métodos de barreira até que tenham decorrido dois a três ciclos menstruais regulares. Posteriormente, a gravidez pode ser confirmada se houver omissão de um período menstrual, permitindo a suspensão de medicamento, com exposição do feto ao fármaco durante apenas três a cinco semanas. No momento atual, os dados de segurança relativos à cabergolina durante a gravidez são muito mais limitados; por conseguinte, a bromocriptina constitui o fármaco preferido quando se deseja a fertilidade. Menos de 2% das pacientes com microadenomas e 31% de pacientes com macroadenomas desenvolvem sintomas de aumento do tumor (cefaleias, defeitos dos campos visuais) durante a gravidez. Quando surgem sintomas, deve-se proceder à RM e a um exame formal dos campos visuais. Se houver evidências de comprometimento dos campos visuais ou de crescimento do tumor, deve-se iniciar novamente a terapia com agonista da dopamina para reduzir o tamanho do tumor. Os níveis de PRL não são muito úteis, visto que estão normalmente elevados durante a gravidez, e o aumento de tamanho do tumor pode não causar elevação significativa na produção de PRL. Como os problemas associados ao crescimento do tumor ocorrem mais frequentemente em pacientes com macroadenomas, deve-se considerar a opção de descompressão transesfenoidal em mulheres com tumores grandes, contanto que a fertilidade possa ser preservada. Se a paciente estiver com a gravidez muito avançada no momento em que o crescimento do tumor ocorre, a antecipação do parto deve ser considerada.

Hormônio adrenocorticotrópico

O hormônio adrenocorticotrófico é um peptídio de 39 aminoácidos que deriva de um polipetídeo precursor, a pró-opiomelanocortina (POMC; 241 aminoácidos), que codifica vários peptídios, incluindo um peptídio amino terminal, um peptídio de ligação, o ACTH e β-lipotrofina (Capítulo 230). A porção biologicamente ativa do ACTH reside nos primeiros 18 de seus 39 aminoácidos. Entretanto, como um peptídio sintético (cosintropina), que inclui os primeiros 24 aminoácidos, apresenta meia-vida mais prolongada, é utilizado clinicamente para avaliar a função adrenocortical. Nos casos de produção ectópica de ACTH por neoplasia os níveis dos peptídios precursores ou seus produtos processados podem estar elevados.

O efeito primário do ACTH consiste em estimular a produção de cortisol pelas glândulas suprarrenais. Ele também estimula a secreção dos androgênios e dos mineralocorticoides suprarrenais, embora a produção dos mineralocorticoides seja controlada primariamente pelo mecanismo não dependente de ACTH (ou seja, sistema renina-angiotensina) (Capítulo 234). Por conseguinte, a função mineralocorticoide é preservada na deficiência de ACTH, em contraste com a insuficiência suprarrenal primária, que se caracteriza pela perda da função glicocorticoide e mineralocorticoide. A estimulação em longo prazo pelo ACTH provoca hiperplasia e aumento das suprarrenais. Por outro lado, a deficiência de ACTH leva à atropia suprarrenal.

O CRH hipotalâmico constitui o estímulo mais importante da secreção de ACTH. A estimulação crônica do CRH também provoca hiperplasia dos corticotrofos, que pode ser observada em casos de produção ectópica de CRH. O cortisol inibe a secreção de ACTH, atenua a resposta deste último ao CRH e inibe a produção de CRH. Após supressão prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pelos glicocorticoides, a quantidade de secreção endógena de CRH parece limitar a velocidade do processo, e pode exigir vários meses para se recuperar.

O ACTH plasmático é secretado em pulsos discretos (10 a 80 pg/mL), portanto as medições aleatórias são de pouco valor. Os testes clínicos se baseiam, em sua maioria, nos níveis de cortisol ou seus metabólicos, que tendem a integrar os efeitos do ACTH. A secreção de ACTH e de cortisol exibe um acentuado ritmo diurno, sendo maior à noite, várias horas após o início do sono. Os níveis de cortisol são maiores pela manhã e atingem seu valor mínimo no final da tarde e à noite. Os pacientes com a doença de Cushing perdem ou exibem um ritmo diurno alterado de secreção de ACTH e de cortisol. A secreção de ACTH pode ser estimulada por várias diferentes formas de estresse, incluindo estímulo psicológico, como susto, antecipação de competição atlética ou cirurgia. A depressão está associada à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e compromete a supressão pela dexametasona. A hipoglicemia induz a secreção de ACTH através de um mecanismo central. O consequente aumento na secreção de cortisol constitui um dos vários mecanismos contrarreguladores que aumentam a produção de glicose. A hipoglicemia induzida por insulina proporciona um mecanismo utilizado para avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (Tabela 231-2). O traumatismo grave e a infecção ativam uma série de citocinas que estimulam a secreção

de CRH e de ACTH. Como os níveis de cortisol frequentemente exibem um aumento de até 10 vezes nessas circunstâncias, podem ser necessários ajustes semelhantes nas doses de reposição de cortisol em pacientes gravemente doentes com insuficiência suprarrenal.

Deficiência do hormônio adrenocorticotrófico: hipocortisolismo secundário

O hipocortisolismo secundário provoca sintomas de deficiência de glicocorticoides, incluindo náusea, vômitos, fraquezas, fadiga, febre e hipotensão. Além dos níveis reduzidos de cortisol, os exames laboratoriais anormais podem revelar hiponatremia, hipoglicemia e eosinofilia. Dependendo de sua causa, a gravidade da deficiência de cortisol na insuficiência suprarrenal secundária frequentemente não é tão pronunciada quanto na insuficiência suprarrenal primária (Capítulo 234). Além disso, a função mineralocorticoide é preservada na deficiência suprarrenal secundária. Por conseguinte, as manifestações clínicas de depleção de volume são menos pronunciadas, e a hipercalemia não constitui uma característica da deficiência de ACTH. Como os níveis de ACTH se apresentam baixos, não ocorre hiperpigmentação, como a observada na insuficiência suprarrenal primária. Nas mulheres, a redução dos androgênios suprarrenais pode diminuir a libido e causar queda dos pelos axilares e púbicos.

A causa mais comum de deficiência de ACTH decorre do tratamento com glicocorticoides exógenos, que causam a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. A súbita suspensão dos glicocorticoides ou a ocorrência de aumento de suas necessidades, devido à superposição de alguma doença grave, pode produzir sintomas de deficiência de glicocorticoides. As formas congênitas de deficiência de ACTH são raras. Quando se apresentam, a deficiência de ACTH geralmente ocorre em combinação com a perda de hormônios pituitários, apesar de a deficiência de ACTH adquirida e isolada ocorrer, particularmente em mulheres com hifofisite linfocítica.

A reserva de ACTH é mais frequentemente avaliada pelo teste de tolerância à insulina. É preciso ter cautela antes de induzir hipoglicemia em pacientes com suspeita de insuficiência suprarrenal. A hipoglicemia induzida por insulina estimula as respostas centrais à neuroglicopenia e imita alguns estresses que ativam a secreção de ACTH. O teste da metirapona fornece uma alternativa para o teste de tolerância à insulina. Ao bloquear a etapa da 11-hidroxilação, a metirapona inibe a produção de cortisol, resultando em estimulação da secreção de ACTH e aumento nos esteroides suprarrenais precursores (p. ex., 11-desoxicortisol). Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente à procura de sinais de insuficiência suprarrenal, e a metirapona só deve ser utilizada em pacientes com pelo menos alguma evidência de função adrenocortical. Os testes de estimulação com ACTH, que utilizam o $ACTH_{1-24}$ (cosintropina), podem avaliar de modo acurado a presença de insuficiência adrenocortical primária, porém fornecem uma avaliação menos precisa da insuficiência suprarrenal secundária. Foi constatada a utilidade de uma variação do teste de estimulação com ACTH, que utiliza uma baixa dose de 1 μg para estabelecer o diagnóstico de insuficiência suprarrenal secundária em alguns estudos.

A deficiência de ACTH é tratada mediante reposição com glicocorticoides. As doses precisam ser individualizadas e se baseiam, em grande parte, em critérios clínicos, nos quais os sintomas de deficiência de glicocorticoides são avaliados em relação às manifestações de excesso de glicocorticoide. As quantidades habituais de hidrocortisona estão na faixa de 15 a 20 mg/dia em dosagens divididas. Tais dosagens devem ser duplicadas na presença de doenças sistêmicas leves a moderadas. Os pacientes devem utilizar um cartão MedicAlert e precisam ser instruídos com relação aos sinais de alerta de deficiência de cortisol, incluindo náusea, vômito, dor abdominal, febre baixa, fadiga e tontura postural. Os estojos de injeção de emergência de hidrocortisona para uso doméstico devem ser utilizados quando ocorrerem vômitos ao ingerir esteroides orais ou para situações de estresse severo e repentino (p. ex., uma fratura). Devem-se utilizar doses de esteroides para estresse na presença de doenças sistêmicas. As recomendações atuais são dosagens na faixa de 50 a 75 mg a cada 8 horas para estresse severo. Não há necessidade de reposição mineralocorticoide em pacientes com deficiência de ACTH.

Doença de cushing

Fisiopatologia

A *doença de Cushing* resulta de adenoma hipofisário, que provoca produção excessiva de ACTH. A doença de Cushing deve ser diferenciada de uma variedade de outras causas de *síndrome de Cushing* (excesso de glicocorticoides), incluindo causas suprarrenais de excesso de cortisol, produção ectópica de ACTH e CRH e estados fisiológicos que resultam na produção excessiva de cortisol. A doença de Cushing é responsável por 60 a 70% dos casos de síndrome de Cushing. Ocorre hipersecreção de ACTH em 10 a 15% dos tumores hipofisários. A doença de Cushing é aproximadamente oito vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens.

A maioria das neolasias hipofisárias produtoras de ACTH, como outros tumores hipofisários, é monoclonal, implicando um defeito primário nas células corticotróficas. Além disso, são observados casos raros de hiperplasia corticotrófica, que provocam síndrome de Cushing e que são secundários à produção de CRH por gangliocitomas intrasselares produtores de CRH ou cânceres produtores de CRH ectópico. A maioria (80 a 90%) dos tumores secretores de ACTH é de microadenomas no momento do diagnóstico. As manifestações clínicas do excesso de cortisol podem permitir a detecção de adenomas corticotróficos antes de atingirem um tamanho maior. Os elevados níveis de cortisol também podem restringir o crescimento do tumor. Os macroadenomas secretores de ACTH podem ser localmente invasivos.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença de Cushing são causadas pelos efeitos do excesso de glicocorticoides, bem como pela hipersecreção de ACTH e de outros produtos peptídicos da POMC. A gravidade das manifestações da doença de Cushing varia acentuadamente e parece refletir não apenas o nível de cortisol livre, como também a duração da doença e,

talvez, a sensibilidade à ação dos glicocorticoides. Nos casos floridos da doença de Cushing (Fig. 231-2), a constelação de sintomas e os aspectos físicos são facilmente reconhecidos. Entretanto, no início da doença ou nos casos leves pode ser desafiador diferenciar as manifestações clínicas da doença de Cushing de características semelhantes observadas na população geral. A suspeita clínica é de extrema importância Por outro lado, é necessário ser discriminativo e não avaliar formalmente todos os indivíduos que apresentam obesidade, hipertensão e intolerância à glicose. Dentre as diversas manifestações clínicas relacionadas na Tabela 231-6, algumas são relativamente específicas da doença de Cushing. Assim, por exemplo, a distribuição centrípeta da gordura, com a característica "giba de búfalo", a "face de lua cheia" e a deposição na área supraclavicular, com pouca gordura nas extremidades, é muito mais específica do que a obesidade generalizada. As estrias que são largas (>1 cm) e violáceas refletem o adelgaçamento da derme induzido pelos esteroides, e podem ser diferenciadas das "estrias" mais comuns. Além disso, surgem numerosas equimoses espontâneas, devido ao adelgaçamento da pele e à fragilidade capilar. A fraqueza muscular proximal constitui outra manifestação do excesso de glicocorticoides. A osteopenia e a hipocalemia, quando presentes, fornecem evidências objetivas que estão de acordo com a presença de excesso de ACTH. A hipocalemia resulta dos efeitos do ACTH sobre a produção de mineralocorticoides, mas também da capacidade dos elevados níveis de cortisol de saturar a 11β-desidrogenase, uma enzima encontrada no rim, que inativa o cortisol. Em consequência, o cortisol pode "transbordar" e atuar sobre os receptores de mineralocorticoides no túbulo distal. A hiperpigmentação associada à doença de Cushing não é notável como a encontrada na doença de Addison ou na síndrome do ACTH ectópico; mas, em associação com outras evidências, deve levantar a suspeita da doença de Cushing e ajudar a distinguir as causas suprarrenais de hipercortisolemia. O hirsutismo e a acne são provocados pela produção aumentada de androgênios suprarrenais e são mais proeminentes em pacientes com doença de Cushing do que naqueles que apresentam adenomas suprarrenais, em que os glicocorticoides tendem a constituir o produto predominante. A oligoamenorreia e a amenorreia provavelmente têm várias etiologias, incluindo efeitos dos androgênios sobre o eixo reprodutivo e inibição do GnRH pelos glicocorticoides, o que também pode explicar a diminuição da libido. A hipertensão e a intolerância à glicose são causadas pelo excesso de glicocorticoides. A imunossupressão, as infecções oportunistas e a deficiência na cicatrização de feridas podem resultar em considerável morbidade. Os sintomas neuropsiquiátricos, incluindo depressão, podem constituir efeitos proeminentes da doença de Cushing. Ocorre suicídio com frequência aumentada nos pacientes que não recebem tratamento para a doença.

Tabela 231-6

Características clínicas da doença de cushing

GERAL
Obesidade (distribuição centrípeta)"Fácies de lua cheia" e proptose leve Gordura supraclavicular aumentada e giba cervical Hipertensão
PELE
Hiperpigmentação Pletora facialHirsutismo Estrias violáceas e pele fina Fragilidade capilar e hematomas espontâneos (ou em contusões leves) Acne Edema
MUSCULOESQUELÉTICA
Fraqueza muscular (proximal) Osteoporose e dor nas costas
REPRODUTIVA
Libido diminuída Oligomenorreia e amenorreia
NEUROPSIQUIÁTRICO
Depressão Irritabilidade e labilidade emocional Psicose
METABÓLICA
Hipocalemia e alcalose Hipercalciúria e pedras renais Intolerância à glicose ou diabetes melito Cicatrização prejudicada Resistência baixa à infecção Granulocitose e linfopenia
EFEITOS EXPANSIVOS DE TUMORES
Cefaleia Perda de campo visual Hipopituitarismo

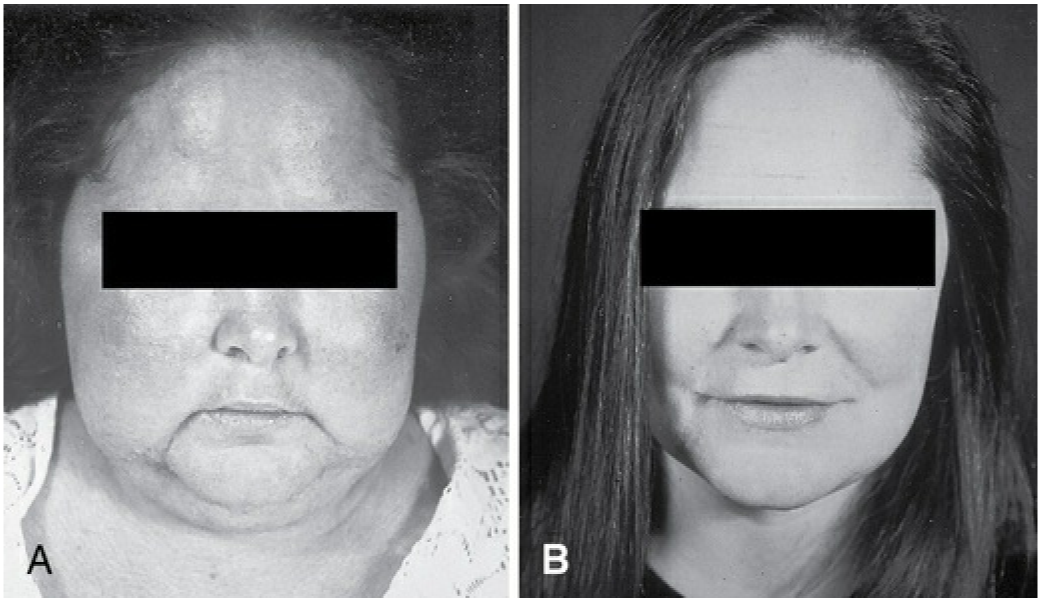

FIGURA 231-2 Características clínicas da doença de Cushing. Uma mulher de 25 anos apresentou a doença de Cushing em estado grave. **A**, As características faciais da síndrome de Cushing, incluindo a pletora, as fazes da lua e o hirsutismo são evidentes. **B**, A resolução drástica das manifestações do excesso de cortisol após o sucesso da cirurgia transfenoidal. (As fotografias são cortesia do Dr. Beverly M. K. Biller.)

Diagnóstico

As provas de triagem e o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing representam um dos maiores desafios diagnósticos em endocrinologia (Capítulo 234). A primeira etapa consiste em determinar se o paciente apresenta realmente um excesso de cortisol. Após confirmação da síndrome de Cushing, é preciso distinguir entre: 1) as causas suprarrenais de excesso de cortisol; 2) as causas hipofisárias de excesso de ACTH (doença de Cushing); 3) as fontes ectópicas de ACTH e 4) o CRH ectópico (Tabela 231-7).

Tabela 231-7

Testes utilizados no diagnóstico diferencial da síndrome de cushing*

ETIOLOGIA	TESTE DE SUPRESSÃO COM DEXAMETASONA À MEIA-NOITE	ACTH PLASMA	DEXAMETASONA DE BAIXA DOSE	DEXAMETASONA DE ALTA DOSE	ESTÍMULO DO ACTH COM CRH	GRADIENTE ACTH SEIOS PETROSOS PARA PERIFERIA
Normal	Supressão	Normal	Supressão		Normal	
Hipófise	Nenhuma supressão	Normal ou alto	Nenhuma supressão	Supressão	Normal ou aumentado	>2
Ectópico	Nenhuma supressão	Alta ou normal	Nenhuma supressão	Nenhuma supressão	Nenhuma resposta	<1,5
Suprarrenal	Nenhuma supressão	Baixo	Nenhuma supressão	Nenhuma supressão	Nenhuma resposta	

*As respostas clássicas são indicadas. Alguns casos de hormônio adrenocorticotrófico ectópico (ACTH) são suprimidos com altas doses de dexametasona ou são estimulados pelo hormônio de liberação de corticotrofina. Nesses casos, a amostra de seios petrosos é o método mais confiável para distinção as fontes hipofisárias e ectópicas de ACTH.

Na triagem do hipercortisolismo, os níveis de cortisol determinados de forma aleatória não são úteis, devido à variação diurna do hormônio. O teste de supressão noturno com dexametasona se constitui no teste de triagem mais amplamente utilizado (Tabela 231-5). A obtenção de um resultado normal no teste da dexametasona exclui praticamente a síndrome de Cushing. Entretanto, convém notar que em até 30% dos pacientes hospitalizados e em muitos pacientes com depressão, ou durante a abstinência de álcool, pode-se verificar uma supressão anormal com dexametasona à noite. A elevação do cortisol livre na urina de 24 horas fornece uma prova de triagem alternativa ou adicional para o hipercortisolismo. Com frequência, são obtidas duas amostras sequenciais, devido a variações diárias na produção do hormônio. A sensibilidade e a especificidade da determinação do cortisol livre na urina são maiores do que as do teste de supressão com dexametasona à noite, particularmente em pacientes hospitalizados. Um terceiro teste recorre à observação de uma perda da variação diurna dos níveis de cortisol em todas as formas de síndrome de Cushing. O teste consiste na detecção de uma elevação dos níveis de cortisol à meia-noite no soro ou na saliva. Estão disponíveis kits para a obtenção de amostra de saliva à meia-noite para determinação do cortisol.

Uma vez demonstrado o excesso de cortisol, a etapa seguinte consiste em estabelecer a fonte do excesso de ACTH ou de cortisol. A abordagem clássica consiste em efetuar um teste de supressão com dexametasona em baixa dose, seguido de um teste com dose alta (Tabelas 231-5 e 231-7). O teste da dexametasona em baixa dose exclui ou confirma a presença da síndrome de Cushing. No segundo dia de teste, as pessoas normais suprimem o cortisol do plasma para menos que 5 μg/dL e reduzem a quantidade de cortisol livre urinário para menos que 20 μg nas 24 horas. Nenhuma das formas da síndrome de Cushing preenche esses critérios.

O teste de dexametasona com altas doses se constitui numa das várias maneiras de

distinguir as causas da síndrome de Cushing ACTH-independentes das ACTH-dependentes, bem como de discriminar entre causas hipofisárias e ectópicas da síndrome de Cushing ACTH-dependente (Tabela 231-7). Como as fontes suprarrenais do excesso de cortisol são autônomas e ACTH-independentes, os níveis plasmáticos e urinários de cortisol não são afetados pela supressão com dexametasona, mesmo em altas doses. Além disso, os níveis plasmáticos de ACTH se apresentam baixos nas causas suprarrenais de síndrome de Cushing, devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise. As causas hipofisárias e ectópicas da doença de Cushing são ACTH-dependentes, porém respondem diferentemente à dexametasona em alta dose. Os adenomas hipofisários apresentam um ponto de ajuste alterado para a inibição glicocorticoides, porém retêm uma capacidade parcial de responder a altas doses de dexametasona. Os critérios exatos para a supressão pela dexametasona no teste com altas doses são controvertidos. Na maioria dos casos de adenomas hipofisários secretores de ACTH, o cortisol livre urinário é suprimido abaixo de 90% quando comparado com os valores basais durante o teste com alta dose de dexametasona.

A síndrome do ACTH ectópico (Capítulo 186) deve ser suspeitada em pacientes com malignidades conhecidas, particularmente carcinomas de pequenas células de pulmão; carcinoide brônquico, de timo ou gastrintestinal; tumores de célula isolada e carcinoma medular da tireoide, entre outros. Os níveis plasmáticos de ACTH frequentemente são muito altos (>200 pg/mL) e podem ser associados à hiperpigmentação. As características clínicas da síndrome de Cushing podem ser alteradas pelo início rápido da hipercortisolemia extrema coincidente com elementos de caquexia. São frequentemente vistas fraqueza, retenção de líquido, intolerância à glicose, hipocalemia e fraca integridade da pele. A síndrome ectópica ACTH é prontamente reconhecida na sua forma clássica. No entanto, um subconjunto de tumores, particularmente carcinoides (Capítulo 240), exibe a supressão de dexametasona que é semelhante à vista em adenomas hipofisários. Quando suspeitados, os carcinoides podem às vezes ser detectados pelo CT ou MRI, mas muitos deles são muito pequenos para serem vistos, mesmo com essas técnicas. Em razão dessas exceções às altas dosagens de teste de dexametasona, uma variedade de produtos foi planejada na tentativa de distinguir adicionalmente as fontes dependentes ectópicas e hipofisárias de ACTH. O teste de CRH também pode provar sua utilidade com tumores hipofisários exibindo um aumento de ACTH e tumores que fazem ACTH ectopicamente apresentando pouca ou nenhuma resposta.

Nos últimos anos, o cateterismo do seio petroso inferior vem sendo utilizado para diferenciar as fontes hipofisárias e ectópicas de ACTH, quando a origem do ACTH não é óbvia com base nas circunstâncias clínicas, na avaliação bioquímica e nos estudos de imagem. O teste exige um radiologista experiente para fazer um cateterismo seguro e efetivo do seio petroso. São obtidas amostras de sangue simultaneamente dos seios petrosos esquerdo e direito, bem como da periferia antes e após a estimulação de CRH. No caso de adenomas hipofisários produtores de ACTH verifica-se um gradiente nos níveis de ACTH entre as amostras de sangue central e periférico. Quando os estudos clínicos e bioquímicos sugerem a presença de adenoma hipofisário devem-se obter

imagens da hipófise com TC ou RM. Os adenomas hipofisários secretores de ACTH são, em sua maioria, pequenos, e as cintilografias são normais em mais da metade dos pacientes.

Tratamento

A eficácia da cirurgia transesfenoidal na doença de Cushing resulta, em grande parte, do estabelecimento do diagnóstico correto no pré- -operatório. Em mãos experientes são obtidas curas cirúrgicas dos microadenomas produtores de ACTH em 75 a 90% dos pacientes submetidos à primeira operação. A exemplo de outros tumores hipofisários, as remissões completas nos macroadenomas são muito menos comuns. Em caso de remissão ou cura cirúrgica, pode-se esperar o desenvolvimento de hipocortisolismo pós-operatório, devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise. Após cobertura para suspensão dos esteroides no período pós-operatório, a reposição de cortisol deve ser gradualmente diminuída para permitir a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise suprarrenal; a recuperação pode levar até um ano.

Se a cirurgia transesfenoidal não for bem-sucedida, pode-se indicar uma nova operação, que pode produzir remissão em até 50% dos pacientes; nesta circunstância, deve-se considerar a realização de uma hipofisectomia em uma nova operação. Quando a cirurgia transesfenoidal não pode ser efetuada ou fracassa, deve-se recorrer a formas alternativas de terapia para evitar as consequências em longo prazo do hipercortisolismo. Em geral, a irradiação da hipófise constitui a segunda linha de tratamento para a doença de Cushing. É mais eficaz em crianças e em pacientes mais jovens; todavia, até mesmo em adultos de mais idade podem-se obter remissões em 50 a 60% dos casos dentro de dois anos. Contudo, para evitar os danos contínuos do hipercortisolismo durante esse período institui-se habitualmente uma terapia clínica concomitante. A suprarrenalectomia bilateral constitui outra alternativa para pacientes com hipercortisolismo grave após cirurgia transesfenoidal. O procedimento reduz rapidamente e com eficiência os níveis de cortisol, porém está associado a taxas relativamente altas de morbidade e de mortalidade (de até 5%), devido às alterações metabólicas e imunes associadas provocadas pelo hipercortisolismo. Nestes últimos anos a morbidade tem sido reduzida devido à introdução da abordagem laparoscópica. Após suprarrenalectomia, os pacientes devem ser mantidos com glicocorticoides e mineralocorticoides, e correm risco de desenvolver síndrome de Nelson (ver adiante).

A terapia farmacológica para a doença de Cushing é primariamente utilizada no preparo para cirurgia e controle do hipercortisolismo, durante o intervalo em que a radioterapia produz seus efeitos. Como os adenomas hipofisários respondem, em sua maioria, a alterações dos níveis de cortisol, tendem a “escapar” do bloqueio suprarrenal provocado por alguns fármacos ao produzir níveis mais elevados de ACTH. O agente antifúngico cetoconazol mostra-se altamente eficaz para diminuir a biossíntese de glicocorticoides; além disso, inibe a secreção de ACTH, razão pela qual se tornou o fármaco de escolha. Outros medicamentos incluem a metirapona, a mifepristona, o

etomidato e o mitotano.

Síndrome de nelson

A princípio, a síndrome de Nelson foi descrita como o aparecimento de adenoma hipofisário após suprarrenalectomia bilateral. Além da massa expansiva hipofisária, a síndrome se caracteriza por níveis muito elevados de ACTH e hiperpigmentação. É causada por um tumor preexistente produtor de ACTH, que cresce na ausência de inibição por retroalimentação dos níveis elevados de glicocorticoides. A incidência da síndrome de Nelson clinicamente significativa, após suprarrenalectomia para doença de Cushing, varia de 10 a 50% em diferentes séries. Os pacientes com doença de Cushing submetidos à suprarrenalectomia devem ser acompanhados com estudos de imagem e determinação dos níveis plasmáticos de ACTH, visto que os tumores que provocam síndrome de Nelson podem ser muito agressivos. Quando há evidências de efeitos expansivos ou de rápido crescimento, deve-se efetuar a cirurgia transesfenoidal. A irradiação pós-operatória pode produzir benefício adicional, embora pareça ser menos eficaz do que nos outros adenomas produtores de ACTH.

Gonadotrofinas (hormônio folÍculo-estimulante e hormônio luteinizante)

Os hormônios glicoproteicos da hipófise são o FSH, o LH e o TSH. A gonadotrofina crônica, que é estruturalmente muito semelhante ao LH, é feita na placenta. Cada um dos hormônios glicoproteicos possui uma subunidade β específica, que forma um dímero não covalente com a subunidade α comum. As subunidades α e β sofrem glicosilação, que é importante para o dobramento correto do hormônio, o seu transporte intracelular e a secreção. A glicosilação também é necessária para a atividade biológica, presumivelmente devido aos efeitos sobre a estrutura terciária dos hormônios. As gonadotrofinas estão envolvidas na diferenciação sexual, na produção de esteroides sexuais e na gametogênese. A regulação e as funções fisiológicas das gonadotrofinas são muito diferentes em ambos os sexos.

Em homens, os receptores para FSH são localizados nas células de Sertoli e nos túbulos seminíferos, enquanto os receptores LH estão localizados nas células de Leydig, nos testículos. O LH estimula a produção de andrógenos pelas células de Leydig. O FSH é envolvido primariamente na maturação do esperma nos túbulos seminíferos. Por conseguinte, o FSH e o LH atuam em conjunto para induzir a espermatogênese (Capítulo 242).

No sexo feminino, os receptores de FSH se localizam nas células da granulosa, onde induzem as enzimas envolvidas na biossíntese de estrogênios. Os receptores de LH se localizam predominantemente nas células tecais do ovário e estimulam a síntese dos androgênios e precursores esteroides ovarianos, que são transportados até as células da granulosa para aromatização a estrogênios O padrão de secreção do FSH e do LH durante o ciclo menstrual resulta em recrutamento e maturação folicular (mediados, em grande

parte, pelo FSH), seguidos de ovulação (mediada, em grande parte, pelo LH), bem como na produção de esteroides pelo corpo lúteo (Capítulo 243).

A secreção das gonadotrofinas é regulada primariamente pelo decapeptídio hipotalâmico, o GnRH. As células gonadotróficas são notavelmente sensíveis ao padrão de estimulação do GnRH. A exposição contínua, mais do que pulsátil, ao GnRH resulta em dessensibilização dos gonadotrofos e supressão do LH e do FSH. A sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH é modulada pelos esteroides sexuais e, provavelmente, por outros peptídios hipotalâmicos, como o neuropeptídio Y. O aumento da secreção de GnRH, em associação com uma maior densidade de receptores do hormônio e concentrações crescentes de estradiol, é responsável, em parte, pela notável liberação das gonadotrofinas que induz a ovulação.

No sexo feminino, o padrão de frequência dos pulsos de GnRH varia durante o ciclo menstrual (Capítulo 243). A combinação da estimulação do GnRH, em conjunto com a regulação ovariana por retroalimentação, resulta em uma complexa coordenação de sinais hormonais positivos e negativos que convergem para o gonadotrofo, a fim de regular a secreção de LH e de FSH. O ciclo menstrual típico de 28 dias é dividido nas fases folicular e lútea, separadas pela ocorrência da ovulação no dia 14. Ao contrário da exposição crônica a baixas concentrações de estrógenos, que exercem uma regulação por retroalimentação negativa e inibem o GnRH, a concentração crescente de estrogênio antes do surto do LH exerce uma regulação por retroalimentação positiva, com consequente aumento na frequência dos pulsos de GnRH. O aumento do GnRH, associado a uma sensibilidade aumentada dos gonadotrofos ao hormônio, resulta no surto de LH-FSH. Durante a fase lútea, verifica-se uma redução na frequência dos pulsos das gonadotrofinas. Além da regulação dos esteroides por retroalimentação, certos peptídios ovarianos, como a inibina, também desempenham algum papel no controle do eixo reprodutivo. A inibina provoca supressão seletiva do FSH, sem afetar a secreção de LH. A ativina, um homodímero de subunidades β da *inibina*, exerce ações antagônicas e estimula seletivamente o FSH; todavia, sua ação fisiológica predominante consiste em aumentar a responsividade das células da granulosa ovariana ao FSH. A inibina circulante fornece um dos processos de retroalimentação negativa que leva à supressão do FSH à medida que ocorre desenvolvimento do folículo. A perimenopausa se caracteriza por uma cessação gradual da função ovariana. Depois de vários anos de ciclos menstruais, que algumas vezes são anovulatórios ou irregulares, a menstruação cessa, definindo, assim, a menopausa (Capítulo 248). Na menopausa, o declínio crônico dos estrogênios e da progesterona resulta em perda da inibição por retroalimentação e acentuada elevação dos níveis de LH e de FSH.

No sexo masculino, a regulação do eixo gonadal hipotálamo-hipófise-gônada é relativamente constante. A testosterona inibe o eixo hipotalâmico-hipofisário, apesar de as ações serem mediadas, em partes, pela aromatização dos estrógenos. A maioria das inibições dos esteroides gonadais ocorre no nível hipotalâmico. Em contraste com a menopausa nas mulheres, não ocorre nenhuma alteração abrupta análoga nos níveis hormonais nos homens. Entretanto, observa-se um declínio gradual dos níveis de testosterona associado a uma elevação do LH e do FSH com o envelhecimento.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Nas mulheres, as manifestações clínicas do hipogonadismo hipogonadotrófico são primariamente em razão da deficiência de estrogênio e consistem em atrofia das mamas, ressecamento da vagina e diminuição da libido. As ondas de calor são raras, em contraste com a situação observada na deficiência de estrogênios pós-menopáusica. Em mulheres pré-menopáusicas, os ciclos menstruais normais fornecem uma prova da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Os níveis de LH e de FSH devem estar elevados nas mulheres pós-menopáusicas, e níveis normais podem indicar deficiência. Nos homens, o hipogonadismo provoca redução da libido e da função sexual. Os baixos níveis de testosterona nos homens, sem qualquer elevação dos níveis de LH e de FSH, são compatíveis com comprometimento da reserva hipotalâmico-hipofisária. A estimulação com GnRH pode diferenciar a deficiência hipotalâmica da hipofisária; todavia, podem ser necessárias múltiplas injeções para preparar a hipófise.

Tratamento Rx

Nas mulheres pré-menopáusicas devem-se utilizar preparações de estrogênios e de progestágenos para reposição hormonal, bem como para permitir o crescimento cíclico do endométrio. O GnRH pulsátil (para pacientes com deficiência em GnRH) foi empregado para induzir a ovulação e a fertilidade, mas hoje em dia não é comumente utilizado. As injeções de gonadotrofinas são atualmente utilizadas com este objetivo. Nos homens, a reposição de testosterona pode ser efetuada com injeções intramusculares a intervalos de duas a quatro semanas. As doses e os intervalos entre as injeções devem ser ajustados individualmente, utilizando como diretrizes a libido e os níveis de testosterona. Deve-se evitar a administração de preparações orais de androgênios, devido à hepatotoxicidade. São também discos transdérmicos e preparações de gel, que fornecem níveis de testosterona mais constantes, mas que são de maior custo. A indução da espermatogênese exige o uso de GnRH na forma pulsátil (para indivíduos com deficiência de GnRH) ou, mais comumente, injeções de gonadotrofinas.

Uma forma congênita de hipogonadismo hipogonadotrófico é causada pela deficiência de GnRH, que, por sua vez, provoca deficiência de LH e de FSH. Quando associada à anosmia (ausência do olfato), a condição é denominada síndrome de Kallmann (Capítulo 230). A administração de GnRH na forma pulsátil tem sido utilizada para induzir puberdade e fertilidade em pacientes de ambos os sexos com síndrome de Kallmann e outras formas de deficiência de GnRH, mas, em geral, as injeções de gonadotrofina são utilizadas.

O hipogonadismo hipogonadotrófico secundário é relativamente comum. Na maioria dos casos é reversível e provocado por perda de peso, anorexia nervosa, estresse, exercício intenso ou doença grave. As formas reversíveis de hipogonadismo hipogonadotrófico secundário são causadas por deficiência de GnRH, sendo mais

comuns no sexo feminino do que no masculino. A condição é tratada idealmente com a correção da causa subjacente. Muitas mulheres apresentam um limiar distinto para o peso ou nível de exercício que resulta em perda dos ciclos menstruais. Quando não é possível corrigir a anormalidade subjacente, pode-se recorrer à reposição hormonal em mulheres para proteção contra a osteopenia e para manter o ciclo do endométrio. O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático permanente pode também ocorrer em ambos os sexos e exigirá a reposição hormonal.

Uma variedade de condições patológicas pode provocar hipogonadismo hipogonadotrófico secundário, frequentemente em associação com deficiências de outros hormônios hipofisários (Tabela 231-1). Essas condições incluem lesões hipotalâmicas ou irradiação do sistema nervoso central. Os tumores hipofisários podem suprimir as gonadotrofinas, devido à compressão do pedículo e à interrupção do estímulo pulsátil do GnRH, bem como à destruição direta do tecido hipofisário normal. A hiperprolactinemia pode suprimir o GnRH e resultar em diminuição dos níveis de gonadotrofinas.

Em contraste com as causas já mencionadas de hipogonadismo hipogonadotrófico, que resultam da deficiência de GnRH, as deficiências primárias de LH e de FSH são incomuns. Existe uma forma adquirida de deficiência isolada de gonadotrofina, que é raramente observada e que pode ter uma base autoimune. As mutações nos genes *LH*β ou *FSH*β foram descritas em relatos de casos e causam perda seletiva de gonadotrofinas individuais. Foram também relatadas mutações de inativação no receptor de GnRH e nos receptores de LH e de FSH, causando hipogonadismo hipogonadotrófico.

Tumores produtores de hormônio folÍculo-estimulante e de hormônio luteinizante

Fisiopatologia

Há de se constatar que a maioria (70% a 80%) dos tumores hipofisários anteriormente classificados como adenomas não funcionantes produz baixos níveis de hormônios glicoproteicos intactos ou suas subunidades α- ou β- não combinadas. Os defeitos de biossíntese nas células tumorais são responsáveis pela secreção de hormônio relativamente ineficiente, bem como pela tendência a produzir subunidades não combinadas. O FSH é produzido mais comumente do que o LH. Os níveis elevados de subunidades α livres são observados mais frequentemente do que os níveis aumentados de subunidades β livres.

Manifestações clínicas

Os tumores produtores de gonadotrofinas são um pouco mais comuns no sexo masculino do que no feminino, havendo aumento de sua prevalência com a idade. Em geral, os tumores produtores de FSH e de LH não provocam uma síndrome característica de excesso hormonal. Tipicamente, os tumores consistem em grandes macroadenomas, que se apresentam como tumores clinicamente não funcionantes, com sinais e sintomas relacionados a efeitos expansivos locais. A perda de campo visual é encontrada em mais

de 70% dos pacientes. Muitos desses tumores são detectados incidentalmente pela TC e RM efetuadas para outras indicações. É também comum o aparecimento de hipogonadismo com perda da libido. Os homens com tumores que secretam predominantemente FSH podem apresentar aumento dos testículos em decorrência da hipertrofia dos túbulos seminíferos, mas também podem ser hipogonadais em razão dos baixos níveis de testosterona. É preciso distinguir esses pacientes daqueles que apresentam hipogonadismo primário em razão da disfunção testicular. Os tumores que secretam primariamente LH são raros, mas podem causar aumento dos níveis de testosterona. As mulheres pré-menopáusicas com tumores produtores de gonadotrofinas podem exibir irregularidade menstrual ou hipogonadismo secundário. Com frequência, as mulheres pós-menopáusicas apresentam níveis reduzidos de gonadotrofinas devido aos efeitos expansivos dos tumores produtores de gonadotrofinas, que provocam compressão do pedículo, comprometendo a estimulação das gonadotrofinas pelo GnRH das células hipofisárias normais.

Diagnóstico

Em razão da ausência da síndrome clínica na maioria dos pacientes, quase todos os tumores hipofisários produtores de gonadotrofina são diagnosticados pela imuno-histoquímica pós-operatória porque se apresentaram clinicamente pelos seus efeitos de massa. Não existe nenhum benefício clínico particular em distinguir se o adenoma não funcionante é verdadeiramente um adenoma gonadotrófico. Alguns pacientes podem apresentar uma elevação moderada dos níveis de prolactina, causada pelos efeitos expansivos do tumor. É importante distinguir esse grupo de pacientes daqueles que apresentam prolactinomas verdadeiros. Conforme notado anteriormente, as mulheres, incluindo as do grupo pós-menopáusico, apresentam níveis paradoxalmente baixos de gonadotrofinas. Por conseguinte, a ausência de elevação das gonadotrofinas não exclui o diagnóstico de tumor produtor de gonadotrofinas.

Tratamento

Como os principais sintomas dos tumores produtores de gonadotrofinas são devidos à extensão extrasselar e aos efeitos expansivos locais, o principal objetivo do tratamento consiste em reduzir o tamanho do tumor. A reversão parcial ou completa dos defeitos dos campos visuais e do hipopituitarismo pode ser obtida cirurgicamente, a não ser que essas condições sejam de longa duração. No entanto, a cirurgia transfenoidal é raramente curativa. Os pacientes com tumor residual significativo podem-se beneficiar com a radioterapia. Como os tumores têm, em sua maioria, um crescimento lento, uma abordagem consiste em monitorar a recidiva do tumor através dos campos visuais e da TC ou RM quando não há tumor visível na RM pós-operatória. Quando se dispõe de marcadores tumorais, como os níveis de subunidades α- ou β livres, podem ser utilizados isoladamente ou em associação com o teste do TRH para monitorar a função tumoral. Quando os estudos de acompanhamento revelam um novo crescimento do tumor, indica-se a repetição da cirurgia ou a radioterapia, ou

ambas. A terapia médica com agonistas de dopamina e análogos de somatostatina foi feita com êxito somente em uma pequena quantidade de pacientes.

Hormônio tireoestimulante

A exemplo dos outros hormônios glicoproteicos, o TSH é um heterodímero composto pela subunidade α- comum e subunidade β exclusiva do TSH. Os níveis normais de TSH variam de 0,4 a 4,0 μU/mL. O limite de detecção dos ensaios atuais do TSH é de menos de 0,01 μU/mL, permitindo a determinação de níveis suprimidos do hormônio em pacientes com hipertireoidismo. O hormônio tireoestimulante controla a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos (T_4 e T_3) pela glândula tireoide. O TRH do hipotálamo estimula a síntese e a secreção do TSH. A somatostatina e a dopamina são capazes de inibir a secreção de TSH, porém o seu papel na fisiologia normal ainda não está claramente elucidado. Os hormônios tireoidianos exercem um efeito inibitório sobre a produção de TRH e TSH e formam uma poderosa alça de retroalimentação negativa nos níveis hipotalâmico e hipofisário. A secreção de TSH é pulsátil, porém a amplitude desses pulsos é relativamente pequena e não cria as dificuldades encontradas na determinação dos outros hormônios hipofisários. Devido à natureza integrada do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, as provas de função tireoidiana são mais bem interpretadas quando se conhecem as concentrações de TSH e os níveis de T_4 e T_3 livres. À exceção das condições de hipotireoidismo secundário ou de tumores hipofisários secretores de TSH (ver adiante), os níveis de TSH fornecem uma excelente prova de triagem para a disfunção da tireoide.

Hipotireoidismo central

As formas centrais de hipotireoidismo decorrem da perda do TSH ou do TRH. Três tipos diferentes de deficiência congênita de TSH são causados por mutações genéticas. Um tipo envolve as mutações no gene *TSH*β. O segundo envolve mutações em *PIT1*, provocando deficiências combinadas de GH, PRL e TSH (ver anteriormente). O terceiro tipo envolve uma mutação no gene do TRH. As formas centrais adquiridas de hipotireoidismo estão frequentemente associadas a deficiências de outros hormônios hipofisários e, em geral, não ocorre bócio devido aos baixos níveis de TSH.

Os testes para deficiência de TSH são mais bem realizados pela análise dos níveis de T_4 livre em associação com TSH. A obtenção de baixos níveis de T_4 livre, sem elevação do TSH, é compatível com hipotireoidismo central. Em alguns pacientes com doença hipotalâmica, os níveis de TSH estão parcialmente elevados na presença de baixos níveis de T_4 livre; todavia, a bioatividade do TSH se encontra reduzida. As formas centrais de hipotireoidismo devem ser diferenciadas da condição do eutireóideo enfermo (Capítulo 233). Os exames laboratoriais em pacientes com a síndrome do eutireóideo enfermo passam por várias fases, mas podem incluir períodos prolongados, quando tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoidiano livre se encontram baixos.

Nesses pacientes pode ser muito difícil excluir de maneira inequívoca o hipotireoidismo central. Além do contexto clínico em que as provas de função tireoideana são efetuadas, a obtenção de resultados normais nas provas de função tireoidiana antes da doença e a ausência de qualquer doença hipotalâmica ou hipofisária conhecida tornam pouco provável a presença de hipotireoidismo central verdadeiro. O aumento nos níveis de T_3 reverso sugere eutireoidismo enfermo, enquanto os níveis de T_4 e T_3 livres podem situar-se dentro da faixa normal ou normal baixa em pacientes eutireóideos enfermos. Uma vez documentada a deficiência de TSH, procede-se à reposição do hormônio tireoidiano através da administração de doses diárias de L-tiroxina (0,05 a 0,15 mg/dia). Como o TSH não pode ser utilizado como parâmetro de avaliação final, é preciso monitorar os níveis séricos de T_4 e T_3 livres.

Tumores secretores de hormônio tireoestimulante

Os tumores secretores de hormônio tireoestimulante são raros, e respondem entre 1 e 3% dos tumores hipofisários. Cerca de 30% dos tumores produtores de TSH podem ser pluri-hormonais. Com frequência, ocorre cossecreção de GH e PRL, refletindo, talvez, uma linhagem celular comum para os tireotrofos, somatotrofos e lactotrofos. O hipotireoidismo grave de longa duração pode causar hiperplasia dos tireotrofos e aumento de tamanho da hipófise. No entanto, essas massas hiperplásicas regridem mediante a terapia de reposição com hormônio tireoidiano. Os tumores produtores de TSH são, em sua maioria, relativamente autônomos e respondem fracamente ou não respondem à estimulação do TRH ou à supressão com hormônio tireoidiano.

Em geral, os tumores secretores de hormônio tireoestimulante consistem em macroadenomas por ocasião do estabelecimento do diagnóstico. Por conseguinte, muitos pacientes exibem efeitos expansivos do tumor, bem como hipertireoidismo. As manifestações clínicas dos tumores secretores de TSH se assemelham às da doença de Graves, exceto pela ausência das características de autoimunidade, como oftalmopatia. Os níveis circulantes de T_4 e T_3 variam amplamente, mas podem estar elevados em até duas a três vezes. Verifica-se a presença de bócio difuso na maioria dos pacientes com tumores produtores de TSH, e a captação de iodo radioativo de 24 horas se encontra elevada.

Devido ao comprometimento da inibição do TSH por retroalimentação nos tumores produtores de TSH, os níveis deste hormônio estão inadequadamente elevados na presença de concentrações elevadas de T_4 e de T_3. Os níveis de TSH produzidos por tumores variam desde a faixa normal baixa até 500 μU/mL; entretanto, na maioria dos casos observa-se uma elevação mínima dos níveis. A maior parte dos tumores produtores de TSH (>80%) secreta o excesso de unidade α livre, e sua avaliação pode ser útil na conformidade com o diagnóstico. Por conseguinte, o diagnóstico geralmente pode ser estabelecido pela demonstração de níveis séricos detectáveis de TSH em um paciente hipertireóideo, em associação à secreção excessiva da subunidade α livre. O achado de lesão expansiva na TC ou na RM confirma o diagnóstico. Devem-se considerar várias

outras causas de secreção inapropriada de TSH, incluindo resistência ao hormônio tireoidiano e hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, bem como outros distúrbios que alteram as proteínas séricas de ligação dos hormônios tireóideos.

Tratamento Rx

A terapia tem por objetivo tratar o tumor secretor de TSH subjacente e corrigir o hipertireoidismo. A cirurgia transesfenoidal como única abordagem raramente é curativa, devido ao grande tamanho da maioria dos tumores; todavia, pode aliviar os efeitos expansivos e reduzir os níveis de TSH. A exemplo de outros tumores hipofisários grandes, pode ser necessário recorrer à irradiação adjuvante para controlar o crescimento do tumor. Foram utilizados análogos da somatostatina como terapia farmacológica adjuvante; esses fármacos diminuem os níveis de TSH e da subunidade α em aproximadamente 80% dos pacientes com tumores secretores de TSH, mas não foi demonstrado qualquer efeito consistente sobre o crescimento do tumor. O hipertireoidismo produzido por tumores secretores de TSH também pode ser tratado com agentes antitireoidianos ou com iodo radiativo.

Tumores hipofisários clinicamente não funcionantes

A maioria dos adenomas clinicamente não funcionantes produz baixos níveis da subunidade α livre, das subunidades β livres do FSH e LH e de FSH e LH intactos quando se utiliza a análise por imunocitoquímica ou quando se avalia a expressão do RNA-mensageiro. Numa fração menor de casos pode-se verificar a produção de baixos níveis de outros hormônios hipofisários, particularmente ACTH ou GH, que escapou da detecção com base no teste endócrino de rotina. Até mesmo com uma análise detalhada da produção hormonal um subgrupo (10% a 20%) de adenomas não funcionantes não parece produzir qualquer um dos principais hormônios hipofisários.

As manifestações clínicas e o tratamento dos tumores não funcionantes se assemelham aos dos tumores produtores de gonadotrofinas. Os principais sinais e sintomas resultam dos efeitos expansivos do tumor, que provocam defeitos dos campos visuais, cefaleia e outros sintomas neurológicos, bem como hipopituitarismo. A cirurgia transesfenoidal constitui a principal modalidade de tratamento, e tem por objetivo remover o tumor para aliviar os efeitos expansivos. Como não existe nenhum marcador tumoral sérico, os pacientes devem ser acompanhados com TC ou RM, juntamente com testes dos campos visuais.

Alguns tumores hipofisários são descobertos incidentalmente em exames de CT ou MRI que foram feitos para outras indicações. Tais tumores devem ser classificados para secreção em excesso de hormônio com medição de PRL, IGF-1 e cortisol salivar de meia-noite ou com um teste de supressão com dexametasona de meia-noite, mas a maioria será mostrará ser não funcionante. Se o tumor estiver em contato com o quiasma óptico na RM é necessária a realização de um teste formal dos campos visuais. Com o passar dos anos, aproximadamente 10% dos microadenomas incidentais e 20% dos macroadenomas

aumentarão. As indicações para cirurgia incluem a compressão do quiasma óptico com ou sem defeitos de campo visual e o aumento significativo do tumor. O hipopituitarismo é também uma indicação relevante para cirurgia.

Leituras sugeridas

Buyukbayrak, E. E., Karageyim Karsidag, A. Y., Kars, B., et al. Effectiveness of short-term maintenance treatment with cabergoline in nicroadenoma-related and idiopathic hyperprolactinemia. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282:561–566. *Cabergolina em dosagens menores que 0,125 mg orais duas vezes por semana pode manter a remissão.*

Clemmons, D. R. Clinical laboratory indices in the treatment of acromegaly. *Clin Chim Acta*. 2011; 412:403–409. *Artigo sobre o valor do hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1. in the t1.*

Clemmons, D. R. The diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17:377–383. *Diretrizes práticas para selecionar candidatos à terapia de reposição de longo prazo e aqueles em que essa terapia deve ser reavaliada.*

Klibanski, A. Clinical practice: prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010; 362:1219–1226. *Artigo baseado em caso.*

Lleva, R. R., Inzucchi, S. E. Diagnosis and management of pituitary adenomas. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23:53–60. *Revisão, incluindo administração médica e cirúrgica.*

Mann, W. A. Treatment for prolactionomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41:334–342. *Análise sugerindo que um tratamento vital é usualmente pedido.*

Tritos, N. A., Biller, B. M., Swearingen, B. Medscape. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:279–289. *Revisão relatando a remissão em 70-90% dos casos após a primeira cirurgia transfenoidal e uma taxa de 50-70% após a segunda cirurgia.*

Hipófise posterior

Joseph G. Verbalis

Anatomia e síntese hormonal

Os hormônios da hipófise posterior, vasopressina e ocitocina, são sintetizados em neurônios especializados no hipotálamo, os neurônios neuro-hipofisários. Esses neurônios, notáveis pelo seu tamanho, são designados *neurônios termomagnocelulares*. No hipotálamo, os neurônios magnocelulares estão agrupados nos núcleos pareados paraventricular e supraóptico (Fig. 232-1). A vasopressina e a ocitocina são também sintetizadas nos neurônios parvicelulares (ou seja, pequenas células) dos núcleos paraventriculares, e a vasopressina (mas não a ocitocina) também é sintetizada no núcleo supraquiasmático.

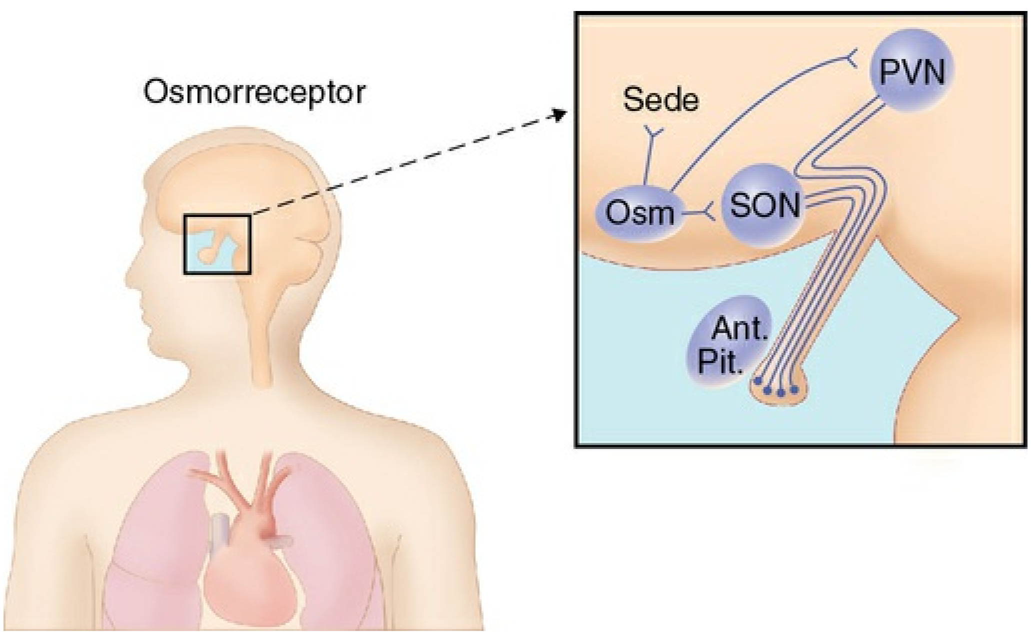

FIGURA 232-1 Visualização sagital da demonstração principal da posição da neuro-hipófise. Os neurônicos magnocelulares são agrupados em dois núcleos paraventriculares (PVN) e dois núcleos supraópticos (SON). Somente um núcleo de cada par é ilustrado. Os núcleos supraópticos são laterais para a extremidade do quiasma óptico, enquanto os núcleos paraventriculares são centrais junto com a parede do terceiro ventrículo. Os axônios dos quatro núcleos formam um trato supraóptico hipofisial à medida que passam pelo pedículo hipofisário para os terminais de armazenamento na hipófise posterior. O osmostato (Osm) é um hipotálamo anterior ao terceiro ventrículo; o centro de sede (Sede) é distribuído pelas diferentes áreas cerebrais. Ant. Pit. = hipófise anterior. (De Buonocore CM, Robinson AG. Diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22: 411-423.)

A transcrição da mensagem RNA da vasopressina e da ocitocina e a translação dos pró-hormônios da vasopressina e da ocitocina ocorrem inteiramente nos corpos celulares dos neurônios da neuro-hipófise. Os pro- hormônios provasopressina e pró-oxitocina são embalados juntamente com o processo de enzimas nos grânulos neurossecretórios que são transportados para fora do pericárion dos neurônios neuro-hipofisários pelos microtúbulos ao longo dos longos axônios que formam o trato supraóptico até as terminações axonais na hipófise posterior. Durante o transporte, as enzimas processadoras clivam a pró-vasopressina em vasopressina (nove aminoácidos), vasopressina-neurofisina (95 aminoácidos) e glicopeptídeo de vasopressina ou copeptina (39 aminoácidos). A pró-ocitocina é semelhantemente clivada em ocitocina (que só difere da vasopressina em dois dos nove aminoácidos) e ocitocina-neurofisina. As neurofisinas formam complexos neurofisina-hormônio que estabilizam estes últimos. Os hormônios dentro dos grânulos são sempre ligados. Os terminais neurotransmissores estimulatórios (p. ex., glutamatérgicos, colinérgicos e angiotensínicos) e inibitórios (p. ex., γ-ácido γ-aminobutírico e noradrenérgicos) controlam a liberação de vasopressina através da atividade de contatos sinápticos nos corpos celulares. A liberação fisiológica de vasopressina ou de ocitocina na circulação geral ocorre no nível da hipófise posterior, onde, em resposta ao potencial de ação, o cálcio intracelular aumenta e faz com que os grânulos neurossecretórios se fundam com a membrana axonal, liberando, assim, cada hormônio livremente na circulação geral. A vasopressino e a ocitocina maduras são os únicos componentes biologicamente ativados dos pró-hormônios. Os fatores que simulam a liberação de hormônios neuro-hipósifos também estimulam a síntese. Uma vez que a síntese é retardada, a manutenção de grandes depósitos do hormônio na hipófise posterior é essencial para a liberação instantânea e maciça de cada hormônio, que é necessária na hemorragia aguda (vasopressina) ou durante o parto (ocitocina). Na maioria das espécies, a vasopressina suficiente é armazenada na hipófise posterior para sustentar uma antidiurese máxima por vários dias e para manter níveis basais de antidiurese por semanas.

Vasopressina

A Vasopressina e a Regulação da Osmolalidade

A ação fisiológica primária da vasopressina é a sua função como um hormônio retentor de água. O sistema central de sensoriamento (osmostato) para o controle da liberação de vasopressina é anatomicamente discreto, localizando-se em uma pequena área do hipotálamo imediatamente anterior ao terceiro ventrículo (Fig. 232-1). O osmostato controla a liberação de vasopressina a fim de provocar a retenção hídrica e também para estimular a sede, levando à repleção de água.

O regulamento osmótico da liberação de vasopressina e regulamento osmótico de sede são geralmente acoplados, mas podem ser dissociados sob condições patológicas. O osmólito extracelular primário ao qual o osmorreceptor responde é o sódio. Sob condições fisiológicas normais, a glicose e a ureia cruzam prontamente as membranas celulares neuronais e não estimulam a liberação de vasopressina. Embora a osmolalidade

basal em indivíduos normais se situe entre 280 e 295 mOsm/kg H_2O, a osmolalidade do líquido extracelular de cada indivíduo é mantida dentro de limites estreitos. As elevações da osmolalidade plasmática da ordem de 1% a 2% estimulam a liberação de vasopressina. Os níveis plasmáticos basais normalmente são de 0,5 a 2 pg/mL, o que é suficiente para manter a osmolalidade urinária acima da osmolalidade plasmática e o volume urinário na faixa de 2 a 3 L/dia. Quando os níveis de vasopressina são suprimidos para menos 0,5 pg/mL, osmolalidade urinária máxima se reduz para menos de 100 mOsm/kg H_2O, sobrevindo uma diurese de água livre em níveis que se aproximam dos 800 a 1.000 mL/horas (18 a 24 L/dia). Elevações da osmolalidade provocam um aumento linear da vasopressina plasmática e um aumento linearmente correspondente da osmolalidade urinária. Com uma osmolalidade plasmática de, aproximadamente 295 mOsm/kg H_2O, a osmolalidade urinária é maximamente concentrada em 1.000 a 1.200 mOsm/kg H_2O. Portanto, toda a variação fisiológica da osmolalidade urinária é obtida através de alterações relativamente pequenas da vasopressina plasmática, de 0 a 5 pg/mL (Fig. 232-2).

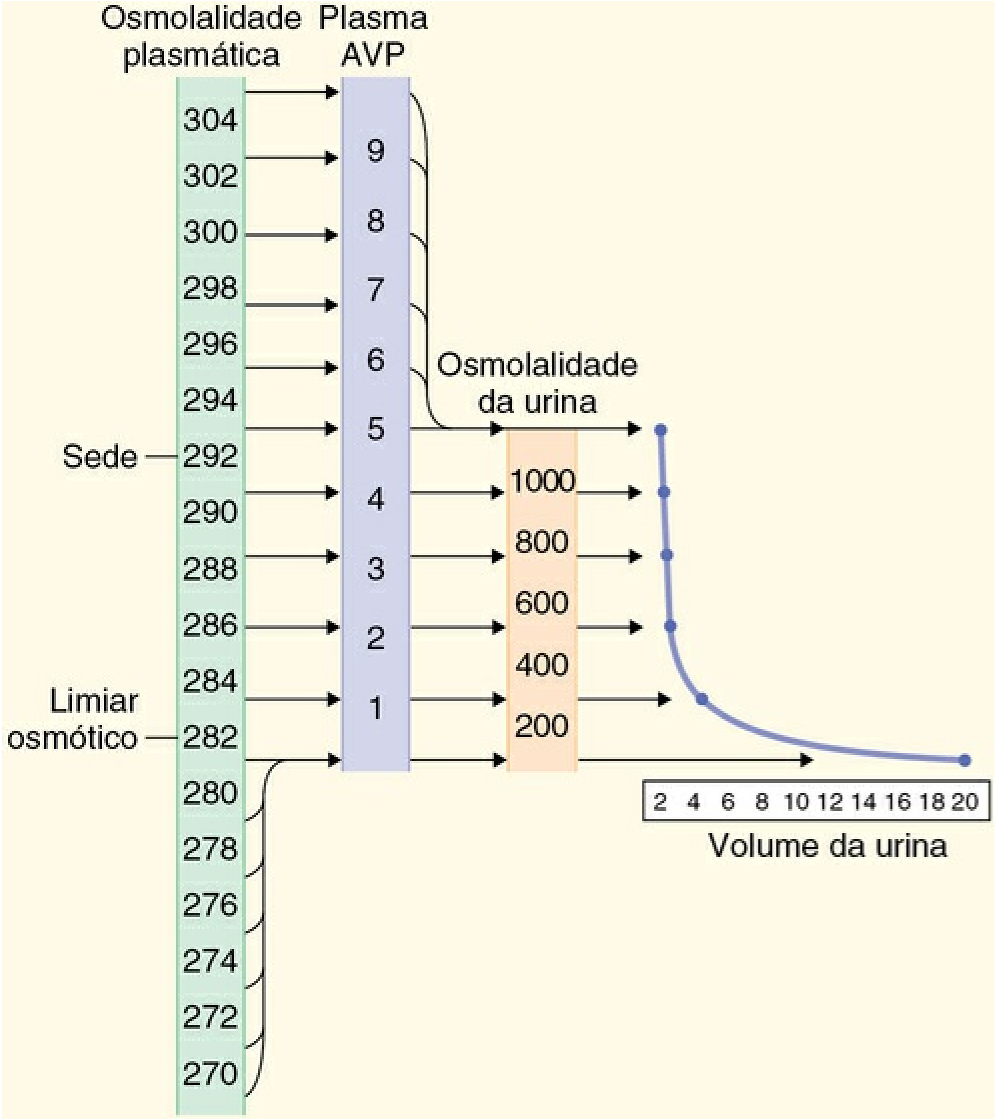

FIGURA 232-2 A esquemática idealizada das relações fisiológicas entre a osmolalidade plasmática, vasopressina plasmática (AVP), osmolalidade da urina e volume de urina. A faixa fisiológica completa da osmolalidade de urina ocorre com níveis de vasopressina plasmática de 0 a 5 pg/ml. Os aumentos na osmolalidade plasmática entre 290 a 295 mOsm/kg H_2O resultam no aumento em vasopressina plasmática mas em nenhuma concentração adicional de urina, que é limitado à osmolalidade máxima na medula interna. A relação de volume (calculada com base na carga osmolar constante) é inversamente exponencial a outros parâmetros. Em razão deste relacionamento, o volume de urina não modifica substancialmente até que haja quase uma ausência da secreção de vasopressina após o volume da urina diminuir drasticamente. (Calculado das fórmulas apresentadas em Robertson GL, Shelton RL, Athar S. Aosmorregulamentação de vasopressina. *Kidney Int*. 1976;10:25-37. Figura desenhada por J. G. Verbalis, Georgetown University, Washington, DC.)

Para que o equilíbrio fluídico seja mantido, a água não deve ser apenas conservada, mas também consumida a fim de repor as perdas hídricas insensíveis e forçar o débito urinário. A sede não é estimulada até que uma osmolalidade plasmática algo mais alta (5 a 10 mOsm/kg H_2O) do que o limiar para a liberação de vasopressina seja alcançada. A maior parte dos seres humanos obtém água suficiente a partir da ingesta hídrica habitual e do catabolismo dos alimentos a fim de manter a osmolalidade plasmática abaixo do limiar para ativar a sede. Portanto, em condições fisiológicas normais, o equilíbrio hídrico (e, consequentemente, a osmolalidade plasmática) é mais regulado pela secreção de vasopressina do que pela sede. Contudo, em graus graves de desidratação a sede é essencial para que sejam restaurados os déficits hídricos corporais.

A vasopressina age sobre os receptores antidiuréticos V_2 nas células dos ductos coletores do rim provocando retenção hídrica, ou antidiurese. Os receptores V_2 da vasopressina são receptores acoplados à proteína G que ativam a adenilato ciclase com subsequente aumento dos níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) sob a ativação do receptor. O aumento do cAMP inicia o movimento dos canais de água aquaporina-2 para a membrana apical (luminal) das células dos ductos coletores. Esses canais permitem o transporte rápido facilitado da água do lúmen do ducto coletor para a célula juntamente com os gradientes osmóticos. A água, então, deixa a célula através da membrana basolateral, dentro da circulação medular renal através dos canais de água aquaporina-3 e aquaporina-4. Este processo completo é denominado *antidiurese*. Na ausência da vasopressina, os canais aquaporina-2 são reinternalizados a partir da membrana apical para o interior das vesículas subapicais. Isso impede a reabsorção ativa de água a partir do lúmen do ducto coletor, resultando em diurese. Além dessa rápida "transferência" dos canais aquaporina-2 para regular a reabsorção de água minuto a minuto, a vasopressina também age através dos receptores V_2 regulando os depósitos a longo prazo de aquaporina-2; isto é, uma vasopressina aumentada estimula a síntese de aquaporina-2 e a ausência de vasopressina resulta em uma síntese diminuída de aquaporina-2. O interstício medular hipertônico determina uma concentração urinária máxima, que é isotônica com a medula interna do rim em condições de antidiurese máxima (Capítulo 117).

A Vasopressina e a Regulação da Pressão e do Volume

Barorreceptores de alta pressão estão localizados na aorta e no seio carotídeo, e barorreceptores de baixa pressão se localizam nos átrios direito e esquerdo. Reduções da pressão sanguínea ou do volume intravascular estimulam a liberação de vasopressina, enquanto situações que aumentem o volume sanguíneo ou a pressão atrial esquerda (p. ex., respiração de pressão negativa) reduzem a secreção de vasopressina. A liberação de vasopressina em resposta a alterações volumétricas ou pressóricas é menos sensível do que a liberação em resposta aos osmorreceptores e, geralmente, uma redução de 10% a 15% do volume ou pressão sanguínea é necessária para estimular a liberação de vasopressina. No entanto, uma vez que a pressão atrial caia abaixo desse limiar, a resposta estimulada é exponencial e os níveis plasmáticos de vasopressina são acentuadamente maiores do que daqueles por estimulação osmótica.

Os efeitos pressóricos da vapopressina são mediados pelos subtipos de receptores separados, os receptores V_{1a}, localizados na musculatura lisa vascular. A regulação relativamente insensível da secreção de vasopressina através de alterações da pressão e do volume, assim como o papel modesto da vasopressina na regulação da pressão sanguínea, são compatíveis com a noção de que a regulação da homeostase do sódio pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona é mais importante para o controle dos volumes extracelular e sanguíneo do que a regulação da homeostase da água. Todavia, os efeitos pressor da ação da vasopressina no aumento da pressão sanguínea pode tornar-se importante quando outros sistemas regulatórios forem deficientes (p. ex., neuropatia

autonômica ou bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona), ou em estados de vasodilatação patológica (p. ex., cirrose hepática, choque séptico).

Vasopressina e Hormônio Adrenocorticotrópico

A vasopressina estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico através dos receptores V_{1b} localizados nos corticotrofos da hipófise anterior. Apesar de o regulamento principal da secreção ACTH ser o hormônio de liberação de corticotropina (Capítulo 231), a vasopressina ativa um sistema de transdução de sinal diferente nos corticotróficos, então esses hormônios têm efeitos sinérgicos na liberação de ACTH.

Interação Entre a Regulação Osmótica e a Volumétrica

O sistema vasopressina foi adaptado para otimizar o comportamento de ingestão hídrica dos mamíferos. A água é consumida conforme disponível na ausência de sede estimulada, e a vasopressina regula a excreção de água para manter a osmolalidade plasmática. A sede serve como um recurso de segurança caso a desidratação se torne excessiva semelhantemente, uma vez que a regulação pressão-volume da vasopressina é menos sensível, alterações modestas da pressão ou do volume, que são exacerbadas pela posição ereta, não interferem com a regulação da osmolalidade. No entanto, o efeito pressórico da vasopressina elevada serve como um recurso de segurança caso a depleção volumétrica ou a hipotensão se tornem excessivas. Geralmente, a regulação fisiológica da osmolalidade e da pressão-volume são sinérgicas. A desidratação provoca um aumento da osmolalidade e uma redução do volume, ambos estimulam a liberação de vasopressina. A administração excessiva de líquidos provoca tanto uma redução na osmolalidade quanto uma expansão volumétrica, ambos inibindo a secreção de vasopressina.

Além disso, outros fatores podem modular a liberação osmótica e a ação da vasopressina. Com a expansão volumétrica, fatores natriuréticos, como o peptídeo atrial natriurético e o peptídeo cerebral natriurético são liberados pelos miócitos atriais, agindo sobre o rim e induzindo a natriurese. O peptídeo atrial natriurético também é sintetizado pelo hipotálamo, onde pode atuar reduzindo a secreção de vasopressina. Durante a gestação há uma redução da osmolalidade plasmática de, aproximadamente, 10 mOsm/kg H_2O como resultado de um reajuste do osmostato e o osmostato da sede é reajustado em paralelo. Este efeito pode ser medido pelo hormônio placentário relaxina.

As anomalias no equilíbrio hidroeletrolítico são comuns entre as pessoas mais velhas. Isso se deve, em parte, às alterações relacionadas com a idade no volume corporal (uma redução de até 50% da água corporal total acima de 75 anos) e da função renal. As pessoas mais velhas também têm uma apreciação diminuída de sede. Embora a capacidade de secretar vasopressina se encontre normal, ou mesmo aumentada, ocorrem diminuições com a idade, tanto da capacidade para obter uma concentração urinária máxima ou uma retenção hídrica quanto lograr uma diluição urinária máxima para excretar água. Consequentemente, os idosos são particularmente propensos à hipernatremia ou à hiponatremia causadas tanto pelas doenças que afetam o equilíbrio

hídrico, como pelos fármacos utilizados para realizar diversos tratamentos.

Ocitocina

A prolactina é o principal hormônio necessário para a produção de leite, mas a ocitocina é essencial para a sua secreção. A amamentação estimula os receptores táteis, produzindo um sinal aferente para o hipotálamo que provoca a liberação de ocitocina a partir da hipófise posterior. A ocitocina se liga aos receptores ocitocínicos na mama e induz a contração das células mioepiteliais ao redor dos alvéolos e dúctulos para a ejeção do leite. Além disso, a suprarregulação dos receptores uterinos para a ocitocina aumenta drasticamente a resposta à ocitocina no final da gravidez. A maior liberação de ocitocina ocorre juntamente com o parto do lactente, sendo provavelmente secundária ao estiramento da parede vaginal. A liberação de ocitocina pode ser mais importante na indução da contração uterina, a fim de inibir a perda sanguínea após o parto do que para iniciar esse processo. Nenhuma síndrome patológica de aumento ou redução da secreção de ocitocina já definida. Devido à semelhança estrutural entre a vasopressina e a ocitocina, em níveis plasmáticos elevados, a ocitocina pode ativar os receptores vasopressínicos e a vasopressina pode ativar os receptores ocitocínicos.

Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético

O excesso de secreção de vasopressina pode ser provocado pela secreção anormal a partir da hipófise posterior ou pela síntese e secreção ectópica de vasopressina por um tumor. A secreção inapropriada de vasopressina provoca retenção renal de água e expansão volumétrica dos líquidos corporais, com natriurese secundária e consequente hiponatremia. Este distúrbio é denominado *síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético* e é discutido no Capítulo 118.

Diabetes insípido

Definição

O diabetes insípido é a excreção de um grande volume de urina hipotônica insípida (sem gosto), geralmente manifestado por poliúria (aumento da diurese) e polidipsia (aumento da sede). O grande volume, em excesso de 50 a 60 mL/kg/dia, deve ser diferente da frequência aumentada dos pequenos e dos grandes volumes de urina isotônica ou hipertônica, ambos possuindo outros significados clínicos.

Fisiopatologia

Quatro mecanismos fisiopatológicos devem ser considerados no diagnóstico diferencial do diabetes insípido.

1. O diabetes insípido central é provocado pela incapacidade de secretar (e, geralmente,

sintetizar) vasopressina em resposta ao aumento da osmolalidade. Nenhuma concentração do filtrado glomerular diluído ocorre no ducto coletor renal e, consequentemente, um grande volume de hipotônica (ou seja, diluído) de urina é excretado. Isso produz um aumento da osmolalidade sérica com sede e polidipsia secundária. Os níveis de vasopressina no plasma não são mensuráveis ou são inadequadamente baixos para a osmolalidade plasmática.

2. O diabetes insípido nefrogênico é provocado pela incapacidade de um rim, de resto normal, de responder à vasopressina. Assim como no diabetes insípido hipotalâmico, o filtrado glomerular diluído que passa pelo ducto coletor é excretado como um grande volume de urina hipotônica. O aumento da osmolalidade plasmática estimula a sede e produz polidipsia. Ao contrário do diabetes insípido central, as dosagens dos níveis plasmáticos de vasopressina encontram-se elevadas ou adequadas para a osmolalidade plasmática.
3. O diabetes insípido gestacional é uma condição rara produzida por um aumento da atividade da cistina aminopeptidase placentária (ocitocinase ou vasopressinase) durante a gravidez. A rápida destruição da vasopressina produz diabetes insípido com poliúria e estímulo secundário da sede, com polidipsia. Devido à vasopressinase circulante, os níveis plasmáticos de vasopressina geralmente não podem ser mensurados.
4. A polidipsia primária é um distúrbio do excesso de ingestão de fluido e não da secreção ou da atividade da vasopressina. O excesso de água ingerida produz uma leve redução da osmolalidade que bloqueia a secreção de vasopressina. Na ausência da ação da vasopressina sobre o rim, a urina não se concentra e um grande volume hipotônico é excretado. A quantidade de vasopressina no plasma não é mensurável, ou é baixa, mas é adequada à baixa osmolalidade plasmática.

Embora os mecanismos fisiopatológicos de cada um desses quatro distúrbios sejam distintos, os pacientes em cada categoria geralmente manifestam poliúria e polidipsia. O nível sérico de sódio encontra-se normal, uma vez que o mecanismo normal da sede é suficientemente sensível para conservar a homeostase da água nos três primeiros distúrbios, e o rim normal possui capacidade suficiente de excretar o excesso de sobrecarga hídrica no quarto.

Manifestações clínicas

Diabetes Insípido Central

O surgimento abrupto de uma poliúria hipotônica após cirurgia transcraniana na área do hipotálamo, ou após trauma cranial com fratura da base do crânio e lesão hipotalâmica, sugere o diagnóstico de diabetes insípido central. Nessas situações, se o paciente estiver inconsciente ou incapaz de identificar a sede, a hipernatremia será um acompanhamento comum. Contudo, mesmo em pacientes com diabetes insípido idiopático central, o início da poliúria é relativamente abrupto, ocorrendo em vários dias ou semanas. Os problemas

iniciais são o volume urinário e a polidipsia e não a redução da osmolalidade urinária. A maioria dos pacientes não relata poliúria até que o volume urinário exceda 4 L/dia, e conforme ilustrado na Figura 232-2, o volume urinário não excede 4 L/dia até que a capacidade de concentrar urina esteja gravemente limitada, e a vasopressina plasmática se encontre quase ausente. Um pequeno número de neurônios vasopressinérgicos no hipotálamo, da ordem de 10% do normal, pode manter um volume urinário assintomático, mas a perda posterior desses poucos neurônios produz uma rápida elevação do volume urinário e poliúria sintomática. O volume urinário raramente excede a quantidade de líquido diluído liberado no ducto coletor (cerca de 18 a 24 L em seres humanos) e, em muitos casos, o volume urinário é menor porque os pacientes restringem voluntariamente a ingesta hídrica, o que provoca uma contração volumétrica discreta e um aumento na reabsorção tubular proximal de líquido. Os pacientes muitas vezes expressam preferência por líquidos frios, mais eficazes no alívio da sede. Tanto a sede quanto o débito urinário aumentado persistem ao longo da noite. Os pacientes com diabetes insípido central parcial apresentam alguma capacidade de secretar vasopressina, mas esta secreção se encontra intensamente atenuada em níveis normais de osmolalidade plasmática. Portanto, esses pacientes apresentam sintomas e volume urinário semelhantes aos daquelas com diabetes insípido central. Como a maioria dos pacientes com diabetes insípido central tem sede suficiente para beber líquidos de modo a igualar o débito urinário, poucas anomalias laboratoriais estão presentes no momento da avaliação inicial. O nível sérico de sódio pode se encontrar no limite superior da normalidade enquanto o nível de ureia sanguínea pode estar baixo, secundariamente ao grande volume urinário. O ácido úrico encontra-se relativamente elevado devido à discreta contração volumétrica e à ausência de ação da vasopressina sobre os receptores V_{1a} do rim, que estimulam o *clearance* de ácido úrico. Níveis de ácido úrico maiores que 5 mg/dL podem diferenciar o diabetes insípido da polidipsia primária.

Uma variante do diabetes insípido central é a síndrome da disfunção do osmorreceptor. Esta síndrome foi denominada *hipernatremia essencial* e *hipernatremia adípsica* uma vez que estes pacientes apresentam uma concentração sérica de sódio cronicamente aumentada e ausência de sede. Manobras fisiológicas demonstram que quando os pacientes são euvolêmicos, um aumento na osmolalidade plasmática não produz nem a secreção de vasopressina, nem uma sensação de sede. No entanto, a vasopressina ainda é sintetizada pelo hipotálamo e armazenada na hipófise posterior, porque o estímulo dos barorreceptores pela hipovolemia ou pela hipotensão resulta na imediata secreção de vasopressina; o rim responde porque a liberação de vasopressina pelo estímulo do receptor volumétrico provoca concentração urinária. Como os pacientes não carecem de sede, encontram-se cronicamente desidratados, com aumento dos níveis séricos de sódio. Contudo, é a depleção volumétrica induzida pela desidratação, não o aumento da osmolalidade, que, eventualmente, estimula a secreção de vasopressina. O volume de débito urinário depende do grau de secreção de vasopressina induzida pela desidratação. Se for oferecida uma suficiente reposição volumétrica, devolvendo o líquido extracelular ao normal, esses pacientes serão incapazes de regular a vasopressina pela osmolalidade e, então, se tornarão poliúricos, manifestando o seu diabetes insípido

subjacente.

O diabetes insípido central pode ser herdado como uma doença autossômica dominante que se caracteriza, tipicamente, por um primeiro ano de vida assintomático, com início posterior na infância. A maior parte dos defeitos genéticos se localiza no peptídeo sinal do pré-hormônio ou na porção neurofisínica do pró-hormônio. São poucas as mutações envolvendo a sequência da própria vasopressina. Acredita-se que a maioria dos casos resulte da interrupção da clivagem a partir do peptídeo sinal ou de um enovelamento anormal da neurofisina, que torna mais lento o tráfico do pró-hormônio mutante através do retículo endoplasmático, levando, a uma disfunção da célula neuronal e à morte. Como este é um processo cumulativo, isso justifica o início tardio do diabetes insípido central nesses tipos de mutações.

O mixedema e a insuficiência suprarrenal comprometem a capacidade de excretar água livre por mecanismos renais. A ocorrência simultânea de uma dessas doenças com o diabetes insípido central (como pode ocorrer com um tumor do hipotálamo ou da hipófise) pode reduzir um débito urinário que normalmente seria grande, mascarando os sintomas do diabetes insípido. O tratamento de substituição da deficiência hipofisária anterior, especialmente com glicocorticoides, pode provocar uma excreção súbita e maciça de urina diluída. Tanto o início do hipotireoidismo quanto da insuficiência suprarrenal durante o curso do diabetes insípido pode reduzir a necessidade de substituição de vasopressina, podendo ainda, em alguns casos, provocar hiponatremia. O diabetes insípido central é extremamente comum em pacientes com isquemia cerebral grave, geralmente constituindo um indicativo de morte cerebral. O tratamento do diabetes insípido juntamente com quaisquer deficiências hormonais coexistentes da hipófise anterior foi defendido para a preservação dos doadores de órgãos em tais casos.

Diabetes Insípido Nefrogênico

O diabetes insípido nefrogênico é provocado por mutações no receptor V_2, a vasopressina, ou do canal de água induzido pela vasopressina, aquaporina-2, ou por comprometimentos no sistema de transdução de sinal que vincula o receptor V_2 e a aquaporina-2. O diabetes insípido nefrogênico familiar é uma doença rara, sendo na maioria dos casos (>90%) em razão das mutações do receptor V_2. Mais de 100 diferentes mutações do receptor V_2 foram descritas, cada uma das quais podendo ser classificada em diversas categorias gerais diferentes, com base nas diferenças no transporte do receptor mutante para a superfície celular e na ligação da vasopressina, ou na estimulação da adenilato ciclase. Em razão de o gene para o receptor V_2 ser localizado no receptor do cromossomo X, este é uma doença recessiva ligada ao X. Os sintomas são notados somente em homens, que apresentam vômitos, constipação, falha de desenvolvimento, febre e poliúria durante a primeira semana de vida. A hipernatremia é encontrada com urina hipotônica. O fenótipo é semelhante em menos de 10% dos pacientes com mutações do canal de água aquaporina-2, mas, como o gene da aquaporina-2 está localizado no cromossomo 12, as mutações provocam uma doença

autossômica recessiva; a consanguinidade e uma história familiar da doença em homens e mulheres é comum e este distúrbio deveria ser suspeitado quando o paciente for uma mulher.

O diabetes insípido nefrogênico pode ser adquirido durante o tratamento com certos fármacos, como a demeclociclina (usada para tratar secreção inadequada de vasopressina), carbonato de lítio (usado no tratamento dos distúrbios bipolares) e o fluoreto (anteriormente usado nos anestésicos fluorocarbonados) e causado por anomalias eletrolíticas, tais como a hipocalemia e a hipercalcemia. Todas as causas de diabetes insípido nefrogênico apresentam em comum uma redução da síntese e da função da aquaporina-2 devido ao comprometimento da sinalização da vasopressina a partir da ligação e da ativação do receptor V_2. Outras doenças renais produzem poliúria e incapacidade de concentrar a urina secundariamente à alteração do fluxo sanguíneo medular ou a outros distúrbios que inibem a manutenção de um gradiente hiperosmolar de concentração na medula interna. As manifestações renais de tais distúrbios (p. ex., anemia falciforme), sarcoidose, pielonefrite, mieloma múltiplo, nefropatia por analgésicos são discutidas no Capítulo 123.

Diabetes Insípido Gestacional

Na gestação ocorre um aumento do metabolismo da vasopressina provocado pela cistina aminopeptidase (ocitocinase e vasopressinase), uma enzima que normalmente degrada a ocitocina circulante e previne as contrações uterinas prematuras. Normalmente, isso é compensado pelo aumento da síntese de vasopressina. Mulheres com uma regulação normal da vasopressina desenvolvem diabetes insípido devido aos níveis acentuadamente elevados de vasopressinase. Observou-se que algumas dessas pacientes tiveram pré-eclâmpsia concomitante, esteatose hepática aguda e coagulopatias, mas as relações causais entre o diabetes insípido e essas anomalias não foram identificadas. Em geral, o diabetes insípido não é encontrado depois do final da gestação ou em gestações normais subsequentes.

A poliúria também pode tornar-se manifesta em pacientes que possuem reserva limitada de vasopressina (diabetes insípido central parcial), ou de responder fracamente à ação desse hormônio (diabetes insípido nefrogênico compensado). O tratamento só será necessário durante a gestação e a paciente frequentemente retorna à função basal prévia, sem necessidade de tratamento, quando a gravidez termina. Menos comumente, o diabetes insípido central por outra causa se torna primeiramente sintomático durante a gravidez persistindo com o seu curso usual.

Polidipsia Primária

A ingesta hídrica excessiva também provoca poliúria hipotônica e, por definição, polidipsia. Este distúrbio deve ser diferenciado das diversas causas de diabetes insípido. Apesar de a função normal da hipófise ou do rim, os pacientes com este distúrbio compartilham muitas das características tanto do diabetes insípido central (ou seja, a

secreção de vasopressina encontra-se suprimida como resultado da osmolalidade plasmática diminuída) quanto do diabetes insípido nefrogênico (a expressão da aquaporina-2 renal encontra-se reduzida como resultado dos níveis plasmáticos suprimidos de vasopressina). Muitos nomes diferentes foram utilizados para essa entrada de fluido excessivo, mas a polidipsia primária é o melhor descritor.

A polidipsia primária às vezes é decorrente de uma doença mental grave, como esquizofrenia, mania, ou um distúrbio obsessivo-compulsivo, situação na qual é chamada *polidipsia psicogênica*. Esses pacientes geralmente negam uma verdadeira sede e atribuem a sua polidipsia motivos bizarros, como necessidade de limpar o corpo de venenos. A incidência em hospitais psiquiátricos pode ser tão alta quanto 42%, e não existe explicação óbvia para a polidipsia. A polidipsia primária também pode ser provocada por uma anomalia do controle osmorregulatório da sede, caso em que foi denominada *diabetes insípido dipsogênico*. Esses pacientes não apresentam uma doença psiquiátrica evidente e, invariavelmente, atribuem a sua polidipsia a uma sede quase constante. O diabetes insípido dipsogênico geralmente é idiopático, mas também pode ser secundário a lesões estruturais orgânicas no hipotálamo, idênticas aos que causam o diabetes insípido central, como neurossarcoidose do hipotálamo, meningite tuberculosa, esclerose múltipla, ou trauma. Consequentemente, todos os pacientes polidípsicos deveriam ser avaliados com uma visualização através da ressonância magnética (RM) cerebral antes que se conclua que o excesso de ingesta hídrica se deve a uma causa idiopática ou psiquiátrica. A polidipsia primária também pode ser produzida por medicamentos que produzam secura da boca ou por qualquer distúrbio periférico que provoque elevações acentuadas da renina ou da angiotensina.

Finalmente, a polidipsia primária é, às vezes, provocada por médicos, enfermeiras, práticos leigos, ou por escritores de saúde que recomendam uma elevada ingesta hídrica por motivos de saúde válidos (p. ex., nefrolitíase recorrente), ou infundados. Esses pacientes carecem de sinais evidentes de doença mental, mas também negam sede e geralmente atribuem a sua polidipsia a hábitos adquiridos por anos de adesão ao regime de ingesta hídrica. Os estudos laboratoriais nesses pacientes geralmente se mostram normais, embora a concentração sérica de sódio possa, às vezes, se encontrar no limite inferior da normalidade e o nível de ácido úrico ser mais baixo do que nos pacientes com outras formas de diabetes insípido.

Diagnóstico

Diagnóstico Fisiológico

O diabetes insípido deveria ser considerado em todos os pacientes que apresentam poliúria significante (ou seja, débito urinário de mais de >50 mL/kg/dia). Embora a diurese osmótica secundária à hiperglicemia, aos agentes de contraste intravenoso, ou à lesão renal constitua uma causa clínica mais comum de poliúria, a história clínica, uma osmolalidade urinária isotônica e os exames clínicos laboratoriais de rotina geralmente

diferenciam esses distúrbios do diabetes insípido. Um diagnóstico de diabetes insípido pode ser feito quando a osmolalidade urinária encontra-se inadequadamente baixa na presença de uma osmolalidade plasmática elevada, como resultado de um aumento da concentração sérica de sódio. Esses critérios às vezes são encontrados no exame inicial, especialmente em casos de diabetes insípido agudo que ocorre após trauma ou depois de uma cirurgia com reposição fluídica inadequada. Em tais pacientes com hipernatremia e osmolalidade urinária hipotônica com função renal normal, só é preciso administrar um agonista da vasopressina para diferenciar o diabetes insípido central, no qual uma resposta renal com redução do volume urinário e aumento da osmolalidade urinária ocorre, do diabetes insípido nefrogênico, no qual é observada uma resposta renal subnormal. Algumas vezes no estado pós-operatório, uma diurese aquosa ocorre como resultado da retenção hídrica durante o procedimento cirúrgico. A vasopressina normalmente é secretada em resposta ao estresse cirúrgico, fazendo com que o líquido administrado intravenosamente durante o procedimento seja retido. Durante a recuperação, os níveis de vasopressina caem e uma diurese do líquido retido ocorre. Nesse caso, porém, o nível sérico de sódio quase sempre é normal; no entanto, se forem administrados líquidos adicionais para igualar o débito urinário, uma poliúria persistente pode ser confundida com diabetes insípido. Nessa situação, o médico deveria reduzir a taxa de administração de fluidos e acompanhar o débito urinário e o nível sérico de sódio. Se o débito urinário diminuir e o nível sérico de sódio permanecer normal, nenhum tratamento será necessário; se o sódio sérico subir acima do limite da normalidade e a urina permanecer hipotônica, o diabetes insípido será provável e a resposta ao agonista da vasopressina poderá determinar o tipo.

A maioria dos pacientes com diabetes insípido não se mostrará hipernatrêmica uma vez que a polidipsia produzida por uma resposta normal à sede geralmente é suficiente para manter a homeostase da água. Ao contrário, eles se apresentarão com poliúria, polidipsia e um nível normal de sódio. Nesses pacientes, é necessário realizar testes adicionais que aumentem a osmolalidade sérica e, então, dosar o nível plasmático de vasopressina ou a resposta urinária à administração de um agonista da vasopressina. O melhor teste descrito é o teste de privação de água (Fig. 232-3), que deve ser realizado sob a observação controlada no hospital ou em uma área ambulatorial adequadamente equipada. O momento do teste depende dos sintomas do paciente. Se o paciente apresentar uma poliúria acentuada durante a noite é melhor iniciar o teste durante o dia, porque o paciente pode ficar desidratado durante a noite. Todavia, se o paciente só apresentar dois ou três episódios de nictúria a cada noite, é melhor iniciar o teste à noite de modo que a maior parte da desidratação ocorra quando o paciente estiver adormecido. Em cada caso, o paciente é pesado no início do teste e todos os líquidos subsequentes são retirados. O volume e a osmolalidade de toda a urina excretada são dosados, e o paciente é novamente pesado após cada litro de debito urinário. Quando três amostras consecutivas de urina apresentarem uma osmolalidade que difere em não mais do que 10% e o paciente perdeu pelo menos 2% do peso corporal, uma amostra de sangue é obtida para a dosagem da osmolalidade sérica, sódio e vasopressina plasmática. Ao paciente são dados 2 μg de desmopressina por via intramuscular, sendo observado por

mais duas horas.

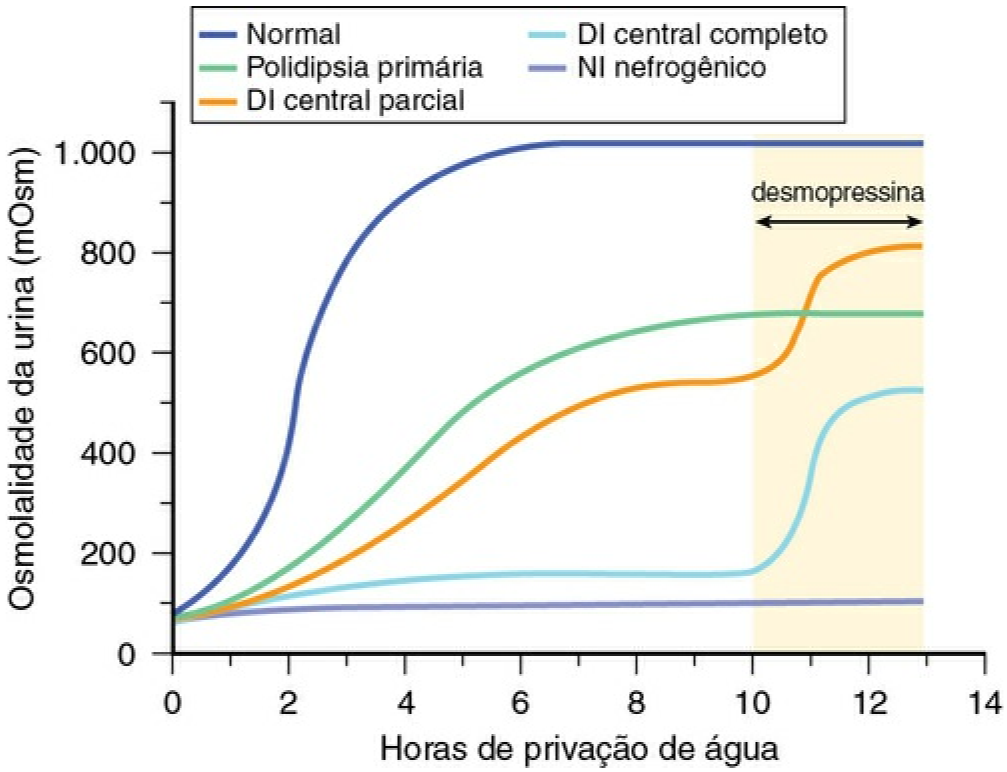

FIGURA 232-3 Respostas ao teste de privação de água para diferenciar os diversos tipos de diabetes insípido (DI) e polidipsia primária
(conforme descrito por Miller M, Dalakos T, Moses AM, et al. Reconhecimento de partes com defeitos na secreção hormonal antidiurética. *Ann Intern Med*. 1970;73:721-729). A resposta à desidratação atinge um patamar e uma mudança subsequente na osmolaridade da urina em resposta à desmopressina administrada é ilustrada. Consulte a discussão no texto.

Os adultos com secreção normal de vasopressina são capazes de concentrar a urina para acima de 800 mOsm/kg H_2O e terão menos de 10% de aumento da osmolalidade urinária em resposta à administração de desmopressina. Os pacientes com diabetes insípido central completo têm uma concentração mínima de urina com desidratação, e um aumento marcado em osmolalidade urinária (geralmente >50%) em resposta a desmopressina administrada. Os pacientes com diabetes insípido central completo geralmente não exibem aumento na concentração da urina em resposta à administração de desmopressina, embora, em alguns casos de diabetes insípido nefrogênico adquirido, possa ocorrer algum aumento da concentração urinária (geralmente <10%). O diabetes insípido nefrogênico é melhor diferenciado do diabetes insípido central através da dosagem da vasopressina plasmática; os níveis de vasopressina estão normalmente elevados nos casos de diabetes insípido nefrogênico, especialmente após a desidratação.

Em pacientes com diabetes insípido central e aqueles com polidipsia primária, a urina é frequentemente concentrada em resposta à desidratação, mas não a quantidade máxima de uma pessoa normal. O nível cronicamente reduzido de vasopressina regula em nível baixo a síntese de canais de água aquaporina-2, e a quantidade maior de urina, independente da causa, lava o gradiente osmótico medular que determina a concentração máxima de urina. Quando a desmopressina é administrada, os pacientes com diabetes

insípido central parcial apresentam um novo aumento (geralmente >10% mas <50%) da osmolalidade urinária, enquanto a maioria com polidipsia primária não apresenta aumento adicional (ou seja, <10%). Todavia, a confiabilidade da diferenciação desses dois distúrbios pelo teste de restrição hídrica é subótima. Alguns pacientes com polidipsia primária podem não se tornar suficientemente desidratados para que venham a secretar vasopressina máxima e, portanto, apresentar um aumento na osmolalidade urinária em resposta à desmopressina administrada. Alternativamente, alguns pacientes com diabetes insípido central parcial podem tornar-se tão suficientemente desidratados que a sua concentração urinária máxima é alcançada durante o teste e nenhuma concentração adicional é observada com a desmopressina administrada. Os níveis plasmáticos de vasopressina ao final da desidratação são melhores na discriminação entre esses dois distúrbios, mas somente em concentrações elevadas de sódio sérico (>145 mmol/L). Consequentemente, alguns investigadores recomendam infusão limitada de uma solução hipertônica de cloreto de sódio (3%) para que esses níveis sejam atingidos, caso não sejam alcançados com o próprio teste de restrição hídrica. É importante manter um acompanhamento adequado dos pacientes com suspeita de diabetes insípido central parcial para se assegurar que, durante o tratamento com vasopressina, boa resposta terapêutica seja obtida. Em alguns casos difíceis, a resposta ao tratamento com o agonista da vasopressina pode constituir-se em um auxiliar do diagnóstico. Se ocorrer redução da poliúria e da sede, com a manutenção de uma concentração normal do sódio sérico, será confirmado o diagnóstico de diabetes insípido central parcial; no entanto, se a polidipsia persistir e a hiponatremia se desenvolver, um diagnóstico de polidipsia primária será confirmado.

Diagnóstico Etiológico

Se o teste de restrição hídrica confirmar que a secreção ou a função inadequada da vasopressina é responsável pela poliúria, deve ser determinada a causa subjacente. A RM da área hipotalâmico-hipofisária é a ferramenta diagnóstica mais importante nesses casos. As três áreas de interesse são: a região suprasselar do hipotálamo, o pedículo hipofisário e a hipófise anterior no interior da sela túrcica (consulte a discussão anterior de anatomia). A maioria dos tumores de crescimento lento está confinada à sela e não provoca diabetes insípido. Para causar diabetes insípido central, os tumores da área hipotalâmica imediatamente superiores à sela ou devem ser suficientemente grandes para destruir 80% a 90% das células vasopressínicas, ou estarem localizados onde as vias dos quatro grupos nucleares convergem, na origem do pedículo hipofisário, imediatamente acima do diafragma selar. Os tumores primários, especialmente o craniofaringioma, o germinoma suprusselar, os tumores metastáticos e as doenças infiltrativas também podem provocar diabetes insípido através da infiltração do pedículo hipofisário que, então, se encontra espessada em RM. Além disso, nas RMs pesadas em T1, a vasopressina e a ocitocina armazenadas em grânulos neurossecretórios na hipófise posterior são visualizados como uma “mancha brilhante” na sela túrcica. A maioria dos indivíduos, mas não todos, apresenta esta mancha branca e na maioria, mas não em

todos, os pacientes com diabetes insípido central a mancha brilhante é perdida. O espessamento do pedículo e a ausência da mancha branca são, portanto, especialmente sugestivos de um processo patológico hipotalâmico.

Os tumores que provocam diabete insípido central são, frequentemente, tumores intracranianos primários, como o craniofaringioma, ependimoma (germinoma suprasselar) e pinealoma, que se originam do terceiro ventrículo. Os tumores primários da hipófise anterior (Capítulo 231) provocam diabetes insípido quando uma substancial extensão suprasselar está presente. Todavia, lesões intrasselares de crescimento rápido, como metástases de carcinomas do pulmão, mama e melanoma, ou a hemorragia no interior de adenomas hipofisários podem provocar diabetes insípido em razão do tempo insuficiente para permitir que os axônios vasopressínicos se adaptem. As metástases para o hipotálamo podem também destruir o trato supraóptico-hipofisial e produz diabetes insípido. As doenças granulomatosas, como a histiocitose das células de Langerhans, a sarcoidose e a tuberculose, como os infiltrados leucêmicos e linfomas do hipotálamo podem provocar diabetes insípido através da destruição das células vasopressínicas. Em tais pacientes com doenças que apresentam manifestações periféricas, o diagnóstico é suspeitado com base nas respectivas doenças. A infundíbulo-neuro-hipofisite linfocítica é uma doença autoimune semelhante à hipofisite linfocítica da hipófise anterior (Capítulo 231) na qual os linfócitos infiltram a neuro-hipófise, produzindo diabetes insípido. As características desse processo são um pedículo hipofisário espessada e uma ausência da mancha brilhante hipofisária em um paciente com poliúria e polidipsia de início agudo, particularmente em uma mulher no pós-parto. O diagnóstico foi originalmente demonstrado através de biópsia hipofisária, mas, atualmente, é feito por meio da regressão do espessamento do pedículo hipofisário com o acompanhamento continuado. Quando nenhuma causa é encontrada, o diagnóstico de exclusão é diabetes insípido idiopático, mas a maioria desses casos provavelmente também é causada por uma doença autoimune, e outras doenças autoimunes são frequentemente identificadas nos pacientes afetados. Quando a doença do sistema nervoso central for suspeitada, mas não diagnosticada pela RM ou pelo exame físico geral, o líquido cefalorraquidiano obtido através de punção lombar pode ser útil na identificação de células tumorais, marcadores de tumores, ou processos inflamatórios (p. ex., níveis elevados da enzima conversora da angiotensina na sarcoidose).

Tratamento Rx

A excessiva diurese de água constitui a manifestação primária do diabetes insípido, a reposição hídrica em quantidades adequadas evita as complicações metabólicas da doença. Todavia, a administração oral ou intravenosa do volume de fluidos necessário para repor as perdas urinárias no diabetes insípido é difícil e inconveniente. O objetivo do tratamento é a redução do volume da poliúria e da polidipsia em nível tolerável enquanto se evita o tratamento excessivo, que pode produzir retenção hídrica e hiponatremia. O melhor agente terapêutico para o tratamento do diabetes insípido é a desmopressina, um agonista da vasopressina. A desmopressina é diferente da

vasopressina porque o grupo amina do resíduo cistínico N-terminal foi removido a fim de prolongar a duração da ação e a D-arginina foi substituída para L-arginina na posição oito para reduzir os efeitos vasopressores. Em doses terapêuticas, esses agentes agem sobre os receptores V_2 ou antidiuréticos, com atividade mínima sobre V_{1a} ou receptores pressóricos. A desmopressina se encontra disponível em comprimidos de 0,1 mg ou 0,2 mg para administração oral como em um frasco de *spray* que libera uma dose fixa de 10 μg em 100 μL ou em um frasco com um cateter nasal que pode liberar 50 a 200 μL (5 a 20 μg) para administração intranasal. Quando o tratamento é iniciado, geralmente é melhor começar com uma baixa dosagem (p. ex., metade de um comprimido de 0,1 mg, 5 μg o tubo nasal, ou um único *spray* de 100 μL com 10 μg) ao dormir a fim de permitir que o paciente durma por toda a noite e, então, determinar a duração da ação através da quantificação da poliúria no dia seguinte. A duração da ação de uma única dose varia de 6 a 24 horas; mas na maioria deles, uma dosagem que forneça uma boa resposta terapêutica pode ser alcançada com uma posologia de 12 em 12 horas para o *spray* nasal e em uma de 8 a 12 horas para os comprimidos. A desmopressina também está disponível para uso parenteral em frascos de 1 mL de 4 μg/mL. A administração parenteral é especialmente útil no pós-operatório ou quando o paciente é incapaz de utilizar a preparação nasal. Em pacientes hospitalizados, alguns médicos adicionam vasopressina diretamente em uma solução cristaloide para infundir doses que variam de 0,25 a 2,7 mIU/kg/h a fim de provocar uma concentração urinária discreta, porém persistente, como tratamento do diabetes insípido. Com qualquer administração parenteral, os níveis séricos de sódio devem ser monitorados frequentemente a fim de prevenir o desenvolvimento de hiponatremia.

Alguns agentes farmacológicos administrados por via oral também são úteis no tratamento do diabetes insípido. A clorpropamida em doses de 100 a 500 mg/dia aumenta o efeito da vasopressina no túbulo renal, sendo especialmente útil nos pacientes com diabetes insípido central parcial. Um efeito antidiurético é observado em 1 a 2 dias, mas a antidiurese máxima pode não ser obtida antes de alguns dias de administração. Os diuréticos tiazídicos provocam a depleção de sódio e a contração volumétrica, reduzindo o volume urinário através do aumento da reabsorção tubular proximal de filtrado glomerular. Os inibidores da prostaglandina sintase (p. ex., indometacina) bloqueiam a ação da prostaglandina E, inibindo a ação da vasopressina sobre o rim Clorotiazida, amilorida e os inibidores da prostaglandina sintase são úteis para reduzir a poliúria no diabetes insípido nefrogênico. Contudo, nenhum desses agentes foi aprovado pela *Food and Drug Administration* para o tratamento do diabetes insípido; portanto, o médico que prescreve deve estar ciente das potenciais toxicidades e efeitos colaterais. Em casos de diabetes insípido nefrogênico induzido por fármacos, o tratamento mais direto é a descontinuação do agente ofensivo, se possível. O diabetes insípido nefrogênico sintomático geralmente é tratado com um diurético tiazídico, potencializado pela coadministração da amilorida, um diurético poupador de potássio. A amilorida pode ser especialmente benéfica em casos de diabetes insípido nefrogênico induzido pelo lítio, uma vez que o medicamento reduz a entrada do lítio nas células do túbulo distal. Quando os diuréticos são usados para tratar o diabetes

insípido nefrogênico, atenção especial deve ser dada à possibilidade de que a desidratação induzida possa aumentar a concentração de outros fármacos.

Algumas situações exigem atenção especial durante o tratamento. Raramente, se os pacientes com diabetes insípido forem incapazes de beber, ou a eles for dada uma solução hipertônica, uma grave hipernatremia poderá se desenvolver agudamente. O equilíbrio osmótico com a água intracelular dos neurônios e da glia produz o encolhimento do cérebro. O cérebro encontra-se em um compartimento fechado (p. ex., o crânio) e quando o cérebro murcha, a tração sobre a vasculatura do sistema nervoso central pode provocar a ruptura dos vasos sanguíneos e hemorragias subaracnoides ou intracerebrais. Se a hipernatremia persistir por um período mais longo, os neurônios se acomodarão pela produção de osmólitos orgânicos (anteriormente denominados *osmoles idiopáticos*) que limitam o grau de encolhimento do cérebro. Uma vez ocorrida essa adaptação uma baixa muito rápida da osmolalidade do líquido extracelular produzirá um desvio de água para o cérebro e causará edema cerebral. Nessa situação, a desmopressina pode ser administrada a fim de produzir uma antidiurese constante e a quantidade de água ofertada pode ser regulada para reduzir a osmolalidade em não mais do que, aproximadamente, 1 mEq a cada duas horas. No pós-operatório ou após o trauma craniano, o diabetes insípido pode ser transitório (consulte Prognóstico) e a necessidade de tratamento a longo prazo não pode ser imediatamente estabelecida. Durante a gravidez, a vasopressinase aumenta o metabolismo da vasopressina, mas não da desmopressina, de modo que a desmopressina constitui o fármaco de escolha. A atividade da vasopressinase declina após umas poucas semanas depois do parto e as pacientes do diabetes insípido parcial de início durante a gravidez podem tornar-se assintomáticas após o parto. A vantagem adicional da desmopressina é de que ela possui pouca ação sobre os receptores ocitocínicos do útero. Durante a gravidez, a osmolalidade plasmática normal se reduz em, aproximadamente, 10 mOsm/kg H_2O em razão das alterações do sódio sérico, de modo que as pacientes gestantes com diabetes insípido exigem desmopressina suficiente apenas para manter o seu sódio sérico no seu nível mais baixo.

Prognóstico

O prognóstico do diabetes insípido adequadamente tratado é excelente. Se o diabetes insípido nefrogênico for diagnosticado e tratado precocemente, a calcificação intracraniana e o retardo mental não ocorrem. Quando o diabetes insípido é secundário a um processo patológico identificado, será essa doença a determinadora do prognóstico final. Em algumas situações clínicas específicas, o curso é diferente e característico. O desenvolvimento do diabetes insípido após a lesão cirúrgica ou traumática da neuro-hipófise pode seguir qualquer dos diversos padrões bem definidos (Fig. 232-4). Em alguns pacientes a poliúria se desenvolve em 1 a 4 dias após a lesão e se resolve espontaneamente. Com menos frequência o diabetes insípido é permanente, continuando indefinidamente. Pode-se observar uma resposta “trifásica” que foi bem descrita após a transecção do pedículo hipofisário. A primeira fase do diabetes insípido

se deve ao choque axonal e à ausência de função dos neurônios lesionados. Esta fase persiste por várias horas a vários dias, sendo, então, seguida por uma segunda fase, a antidiurética, que se deve à liberação descontrolada de vasopressina a partir da hipófise posterior desconectada e em degeneração, ou dos neurônios seccionados remanescentes. A administração excessiva e agressiva de líquidos durante essa segunda fase não suprime a liberação descontrolada de vasopressina pela neuro-hipófise lesionada, podendo produzir hiponatremia. A antidiurese pode durar de 2 a 14 dias, logo após o diabetes insípido recidivará depois da depleção da vasopressina da glândula hipófise posterior degenerada (terceira fase). Uma hiponatremia transitória sem diabetes insípido precedente ou subsequente foi descrita após cirurgia transesfenoidal para microadenomas hipofisários.

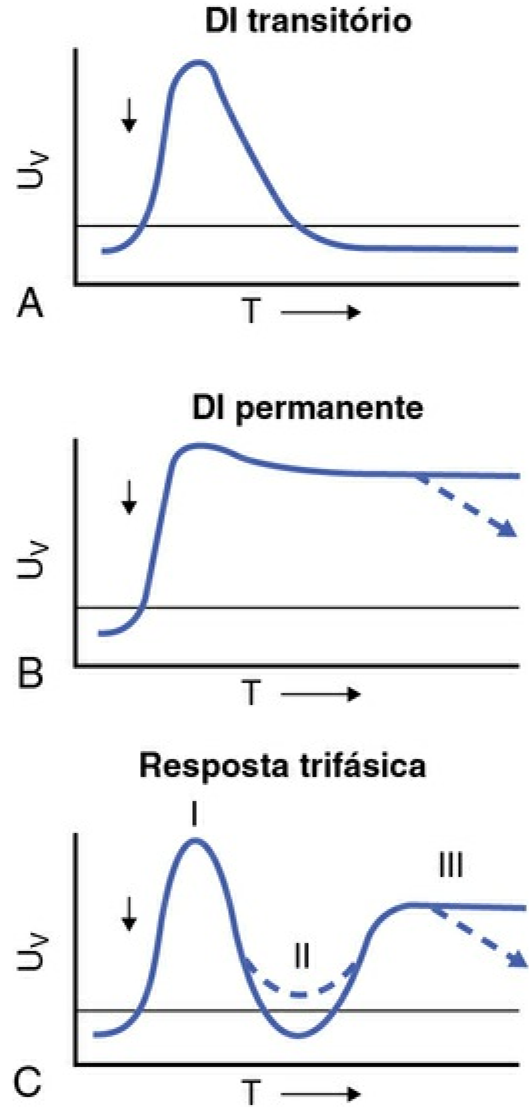

FIGURA 232-4 A a C, Resumo diagramático dos principais padrões de diabetes insípido (DI) pós-operatório e pós-traumático.
A abscissa representa o tempo (T) após a lesão inicial *(seta)*; o ordenado representa o volume urinário (U_V) relativo à saída de urina ”normal“ hipotética de 2 a 3 l/24 horas *(linha sólida)*. Consulte a discussão no texto. Durante a resposta trifásica (**C**), a liberação descontrolada de vasopressina das glândulas hipofisárias posteriores desconectadas ou danificadas provoca a antidiurese que pode levar à retenção de água e à hiponatremia dilucional. O diabetes insípido retorna como na terceira fase após o hormônio armazenado na hipofisária posterior ter reduzido. (De Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Diabetes insípido pós-operatório e pós-traumático. Em: Czernichow AP, Robinson A, eds. *Diabetes insípido em Homens: Fronteiras de Pesquisa Hormonal*. Basel: S Karger; 1985:247.)

Depois que a deficiência da secreção de vasopressina tenha estado presente por mais uns poucos dias ou semanas, ela raramente melhorará mesmo se a causa subjacente da destruição neuro-hipofisária for eliminada. A principal exceção ocorre com diabetes insípido pós-operatório, nos quais a resolução espontânea é a regra. Embora a recuperação do diabetes insípido que persiste além de algumas semanas de pós-operatório seja menos comum e, nitidamente, rara após um ano de diabetes insípido continuado, casos bem documentados de recuperação a longo prazo foram descritos em períodos de até 10 anos após o evento inicial. O potencial retorno da função é outro motivo para a ocasional suspensão do tratamento durante a terapia de longo prazo. O diabetes insípido não deveria ser considerado idiopático até, pelo menos, quatro anos de acompanhamento. Durante esse intervalo, a tomografia computadorizada anual ou RMs estão indicados para buscar um tumor ou processo infiltrativo que possa não ter sido

detectado no exame inicial.

Leituras sugeridas

Ananthakrishnan, S. Diabetes insipidus in pregnancy: etiology, evaluation, and management. *Endocr Pract*. 2009; 15:377–382. *Revisão do diabetes insípido na gravidez, enfatizando a necessidade de consciência aumentada da síndrome para permitir diagnóstico precoce e tratamento apropriado para reduzir a morbidez maternal e fetal.*

Los, E. L., Deen, P. M., Robben, J. H. Potential of nonpeptide (ant)agonists to rescue vasopressin V2 receptor mutants for the treatment of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Neuroendocrinol*. 2010; 22:393–399. *Os agonistas de célula permeável específica de AV2R são terapias promissoras.*

Noda, Y., Sohara, E., Ohta, E., et al. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:168–178. *Avanços recentes na compreensão da fisiopatologia dos múltiplos canais de água aquaporina renal, incluindo o papel no diabetes insípido nefrogênica.*

Ross, H. E., Young, L. J. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2009; 30:534–547. *A oxitocina cerebral é um modulador importante de comportamentos sociais.*

Viero, C., Shibuya, I., Kitamura, N., et al. Oxytocin: crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy. *CNS Neurosci Ther*. 2010; 16:e138–e156. *Revisão dos efeitos diversos de oxitocina na função reprodutiva de homens e mulheres e comportamento social.*

Tireoide

Matthew Kim and Paul Ladenson

A glândula tireoide adulta contém dois lobos que envolvem anteriormente os aspectos anterolaterais direito e esquerdo da linha média da traqueia entre a cartilagem tireoide e a fenda supraesternal. Cada lobo é demarcado em polos superior, médio e inferior. Os polos direito e esquerdo estão conectados através de um istmo no aspecto anterior da traqueia, imediatamente abaixo da cartilagem cricoide. O término normal do ducto tireoglosso pode persistir como lobo piramidal. O lobo piramidal frequentemente está aumentado, sendo palpável nos distúrbios tireoidianos difusos, como a tireoidite autoimune e a doença de Graves. A glândula tireoide adulta pesa de 15 a 20 g.

Após o aumento da tireoide, a fixação ao músculo esterno-tireoide na traqueia limita a expansão cranial do aspecto superior de cada lobo. O crescimento lateral e posterior pode fazer com que a expansão inferior se estenda para o mediastino superior, comprimindo a traqueia e as veias na abertura torácica. As glândulas paratireoides geralmente se encontram sob os aspectos posteriores de cada lobo tireoidiano. Os nervos laríngeos recorrentes cursam no sentido ascendente ao longo da incisura tráqueoesofágica, cujos ramos passam por trás do lobo tireoidiano para inervarem a laringe.

O tecido tireoidiano é composto de folículos esféricos agrupados, cada um contendo uma única camada de células foliculares epiteliais conhecidas como *tireócito* que envolvem um lúmen contendo coloide. O principal componente do coloide é a tireoglobulina, uma proteína específica do tireócito. As células C parafoliculares, derivadas do tecido da crista neural e que produzem calcitonina, estão amplamente dispersas entre os folículos.

Fisiologia

Síntese e Secreção dos Hormônios Tireoidianos

O iodo dietético sob a forma de iodeto (I^-) ou iodato (IO_3^-) é absorvido a partir do trato gastrointestinal e distribuído pelo líquido extracelular. A ingestão diária média de iodo nos Estados Unidos se iguala à ingesta diária recomendada de 150 μg devido ao uso disseminado de sal iodado. O iodo circulante é ativamente transportado para o interior do tireócito pelo simportador sódio-iodo. No interior do tireócito, o iodo é rapidamente oxidado pela H_2O_2 em uma reação catalisada pela tireoide peroxidase. O reativo intermediário formado está ligado covalentemente aos resíduos tirosil presentes na

tireoglobulina para gerar resíduos de monoiodotirosina e di-iodotirosina por um processo conhecido como *organificação*. O perioxidase da tireoide também cataliza os resíduos monoiodotirosina e di-iodotirosina para gerar tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3). O T_4 e T_3 são secretados após a proteólise da tireoglobulina. Esse processo hidrolítico pode ser inibido pela exposição a quantidades excessivas de iodo ou de lítio. Em condições normais, aproximadamente 100 μg de T_4 e 5 μg de T_3 são liberados diretamente na circulação de cada dia.

Transporte e Metabolismo do Hormônio Tireoidiano

Os hormônios tireoidianos circulantes estão, em mais de 99%, ligados às três classes de proteínas plasmáticas. A globulina de ligação da tiroxina (TBG) atua como a principal proteína de transporte. A ligação da tiroxina à pré-albumina e à albumina contribuem menos ao transporte de T_4 e T_3 no sangue. A gravidez e a exposição a doses farmacológicas de estrogênios podem aumentar os níveis de TBG, assim como a hepatite, excesso familiar de TBG e alguns medicamentos, incluindo 5-fluorouracil, tamoxifeno e metadona. Ao contrário níveis reduzidos de TBG podem ocorrer na doença sistêmica, doença hepática grave, síndrome nefrótica e no tratamento com androgênios, glicocorticoides e ácido nicotínico de liberação lenta. Enquanto os níveis totais de T_4 e T_3 aumentam e diminuem com as alterações no nível de TBG, os níveis livres de T_4 e T_3 permanecem constantes. A hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar é um distúrbio autossômico dominante caracterizado pela produção de uma albumina que se liga ao T_4 com elevada afinidade. Os indivíduos afetados podem apresentar-se com níveis totais de T_4 e níveis livres de T_4. A ligação ao receptor e a atividade biológica do T_3 são oito vezes maiores do que as do T_4. Mais de 80% do T_3 presente nos tecidos direcionais são derivados de T_4 pela ação das enzimas deiodinase que convertem T_4 para dois os T_3, que contribui para o conjunto de T_3 na circulação e no oposto biologicamente inativo T_3. A atividade da desiodinase pode ser inibida pela doença sistêmica, compostos contendo iodo, incluindo amiodarona e agentes de contraste radiológico, terapia com glicocorticoides e deficiência de selênio. A desiodinase do tipo 2 está presente na glândula hipófise e no cérebro. A desiodinase do tipo 3 está presente nas células gliais do sistema nervoso central. Ela desativa o hormônio tireoidiano pela monodesiodinação do anel interno, um processo que converte o T_4 em oposto inativo T_3 (rT_3) e T_3 para di-iodotironina (T_2) inativa. O tipo 3 deiodinase é também expresso em placenta, contabilidade para a exigência de dose tiroxina aumentada em gestantes.

Controle da Função Tireoidiana

O crescimento do tecido tireoidiano e a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos são controlados pelo hipotálamo e pela glândula hipófise. O hormônio com liberação de tirotropina (TRH) é sintetizado pelo hipotálamo e transportado para a glândula hipofisária, onde liga com os receptores para as células tireotróficas, estimulando a

síntese e a secreção do hormônio tireoestimulante (TSH). O TSH é uma glicoproteína heterodimérica composta por uma única subunidade β-acoplada a uma subunidade α-idêntica àquela presente no hormônio folículo-estimulante, no hormônio luteinizante e na gonadotrofina coriônica humana. Ele é transportado na circulação para a glândula tireoide, onde se liga ao receptor do TSH nos tireócitos. A ligação do TSH com o receptor do TSH estimula o transporte e a organificação do iodeto, a hidrólise da tireoglobulina e a secreção de hormônio tireoidiano. O T_4 e T_3 circulantes exercem *feedback* negativo tanto no nível do hipotálamo quanto da glândula hipófise, inibindo a síntese e a secreção do TRH e do TSH, respectivamente

Ação do Hormônio Tireoidiano

O hormônio tireoidiano se liga a receptores que são membros da superfamília dos receptores nucleares, regulando a expressão dos genes responsivos ao hormônio tireoidiano. As isoformas dos receptores do hormônio tireoidiano (α_1, β_1, e β_2) se ligam a uma sequência específica de oligonucleotídeos hexaméricos na região reguladora da transcrição dos genes responsivos ao hormônio tireoidiano. Por exemplo, o T_3 aumenta a expressão do receptor de liproproteína de baixa densidade (LDL), resultando em degradação acelerada do LDL colesterol. No miocárdio, o T_3 aumenta a contratilidade e o relaxamento dos miócitos através da alteração da cadeia pesada da miosina e da adenosina trifosfatase (ATPase) do retículo endoplasmático, respectivamente. No sistema cardíaco de condução, o T_3 aumenta a frequência cardíaca por meio da alteração da despolarização e repolarização do nó sinoatrial. Outros efeitos fisiológicos do hormônio tireoidiano incluem agilidade mental, impulso ventilatório, motilidade gastrointestinal e renovação óssea. Durante o desenvolvimento fetal, o hormônio tireoidiano desempenha papel fundamental no desenvolvimento cerebral e na maturação esquelética.

Diagnóstico

Exame Físico

O exame físico da tireoide começa com a inspeção da porção anteroinferior do pescoço para verificar o aumento glandular difuso ou assimétrico, desvio traqueal, linfadenopatia e distensão venosa jugular. A palpação pode ser realizada por uma abordagem anterior ou posterior. A palpação anterior pode ser realizada com o uso do polegar para localizar o istmo da glândula sob a cartilagem cricoide. O lobo direito da glândula tireoide pode ser palpado colocando-se o polegar esquerdo ao longo do lado esquerdo da traqueia para fixar o lobo contralateral, utilizando as pontas dos dedos da mão direita para retrair lateralmente o músculo esternocleidomastóideo no nível do istmo e empregando os coxins dos dedos da mão direita para explorar e definir o tecido que compõe o lobo. A massa de tecido que se move sob as pontas dos dedos quando o paciente deglute representa o lobo. Esta manobra pode ser invertida para examinar o lobo esquerdo.

Achados Laboratoriais

Níveis de TSH e de Hormônio Tireoidiano

TSH é um indicador sensível de disfunção da glândula tireoide primária. Os imunoensaios atuais para TSH permitem a detecção precisa de todas as causas comuns de deficiência e excesso hormonal tireoidiano. De fato, os níveis de TSH se tornam anormais quando os níveis de hormônio tireoidiano do paciente permanecem nos amplos limites de referência, condições denominadas *hipotireoidismo subclínico* e *tireotoxicose subclínica*. Na maioria dos pacientes com disfunção primária da glândula tireoide, a dosagem de um único nível de TSH permite a classificação da condição tireoidiana. As limitações dos testes para TSH ocorrem quando existe uma disfunção tireoidiana secundária mediada pelo TSH, atividade biológica reduzida do T_3 ou do próprio TSH, desequilíbrio temporário do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, ou afetando o imunoensaio para o TSH.

As dosagens dos níveis de T_4 e T_3 confirmam o significado de um TSH anormal, definem a gravidade da disfunção tireoidiana e fornecem uma pista da causa subjacente. Apesar dos ensaios para dosar os níveis totais de T_4 e T_3 serem precisos, os seus resultados não distinguem as grandes frações plasmáticas, ligadas à proteína e livre, de cada hormônio. Consequentemente, desarranjos congênitos e adquiridos da TBG (e, menos comumente, da transtiretina e da albumina) podem alterar os níveis totais, mas não os níveis livres de T_4 e T_3. Essas condições podem ser erroneamente diagnosticadas como função tireoidiana anormal a menos que uma discordância no TSH seja observada, ou que uma dessas condições subjacentes seja suspeitada (Tabelas 233-1 e 233-2). Existem vários métodos para avaliar os níveis não vinculados de T_4 e T_3. Os imunoensaios para T_4 e T_3 livres são amplamente empregados com este propósito e produzem resultados confiáveis em condições comuns que alteram os níveis das proteínas plasmáticas, como o excesso induzido por estrogênios da TBG. A dosagem do T_4 livre, após uma diálise de equilíbrio do soro, constitui a abordagem mais precisa, mas é tecnicamente complexa e não está prontamente disponível na maioria das situações.

Tabela 233-1

Causas da hipertireoxinemia eutireÓidea (total T_4 aumentado, tsh normal, T_4 livre normal)

Síntese aumentada da globulina ligadora com a tiroxina

- Gravidez
- Hepatite
- Porfiria intermitente aguda
- Fármacos

Estrogênio
Tamoxifeno
Raloxifeno
Metadona
5-Fluorouracil
Ligação aumentada do hormônio tireoide para albumina

- Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar

Ligação aumentada do hormônio tireoide para transtiretina

- Variantes hereditárias
- Tumor neuroendócrino pancreático

Tabela 233-2

Causas da hipotireoxinemia eutireoide (total T_4 diminuído, tsh normal, T_4normal livre)

Metabolismo aumentado do hormônio tireoide
Fármacos
Fenitoína
Fenobarbital
Carbamazepina
Rifampicina
Síntese diminuída da globulina ligadora de tiroxina
Doença hepática grave
Desnutrição
Fármacos
Andrógenos
Danazol
l-Asparaginase
Liberação aumentada da globulina ligadora de tiroxina
Síndrome nefrótica
Enteropatia de perda de proteína
Ligação diminuída do hormônio tireoide para a globulina ligadora de tiroxina
Fármacos
Ácido salicílico (alta dosagem)
Fenitoína (alta dosagem)
Furosemida (intravenoso)

Outros Testes Laboratoriais

A dosagem dos títulos de autoanticorpos tireoidianos pode ser útil na avaliação da disfunção tireoidiana. A peroxidase antitireoidiana e os títulos de anticorpos antitireoglobulina confirmam um diagnóstico de tireoidite autoimune. Os níveis de atividade da imunoglobulina tireoestimulante podem ser dosados para avaliar a doença de Graves. A velocidade de hemossedimentação dos eritrócitos pode ser útil no diagnóstico da tireoidite subaguda. Os níveis séricos de tireoglobulina e de calcitonina são usados como marcadores tumorais no acompanhamento de pacientes que foram tratados de câncer tireoidiano diferenciado e medular, respectivamente.

Exames por Imagem

Imagens Anatômicas

A ultrassonografia fornece imagens detalhadas que auxiliam a medir o tamanho da glândula tireoide, caracterizar sua textura e identificar anomalias estruturais, incluindo

nódulos sólidos e nódulos simples ou parcialmente císticos. A heterogeneidade difusa pode sugerir tireoidite autoimune. Certas características dos nódulos — incluindo o aspecto da cápsula, vascularidade e padrões de calcificação — podem alterar a probabilidade de malignidade, mas não confirmar ou excluir o câncer de tireoide com certeza. As imagens das estruturas circundantes podem identificar uma linfadenopatia cervical não detectável ao exame físico.

O valor da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) é a sua capacidade de delinear o desvio e o estreitamento traqueal, assim como a extensão subesternal da tireoide para o mediastino. A TC cervical pode também ajudar a definir e localizar a linfadenopatia regional. A tomografia por emissão de pósitrons desempenha papel importante na localização do câncer tireoidiano residual.

Imagens Funcionais

O mapeamento com radionuclídeos tira vantagem do fato de que os traçadores que emitem radiação gama, transportados para o interior dos tireócitos pelo simportador de sódio-iodo, podem gerar imagens que refletem a atividade regional do tecido tireoidiano. O tecnécio -99m (^{99m}Tc) e iodo-123 (^{123}I) são comumente utilizados. O ^{99m}Tc-pertecnetato é rapidamente pregado pelos tireócito, e os *scans* Tc ^{99m} poderiam ser adquiridos de 20 a 30 minutos após a injeção. Os *scans* de tireoide ^{123}I e ^{131}I geram imagens que fornecem uma representação mais precisa da função do tecido tireoidiano regional que pode indicar se um nódulo é hipofuncionante (frio), hiperfuncionante (quente), ou equivalente em função ao tecido extranodular (mornos). As imagens com radionuclídeos não desempenham mais um papel central no diagnóstico diferencial da maioria dos nódulos tireoidianos. Quando é necessário, o ^{123}I é o traçador preferido para o uso devido à sua dose mais baixa de radiação tireoidiana e corporal total.

Captação Tireoidiana

A fração de uma dose administrada de iodo radioativo ou de tecnécio captada e retida pela glândula tireoide durante um período definido representa um índice da atividade da glândula. Tipicamente, a absorção de pertecnetato de tecnécio varia de 0,5% a 3%; já a absorção geralmente varia de 8% a 28%. Essas captações tireoidianas fracionárias podem ser úteis no diagnóstico diferencial da tireotoxicose. Os valores da captação de radioiodo são usados para calcular as doses efetivas de ^{131}I para o tratamento do hipertireoidismo e do câncer de tireoide.

Hipotireoidismo

Definição

O hipotireoidismo primário (denominado *mixedema* quando é grave) se refere à deficiência hormonal provocada pela disfunção intrínseca da glândula tireoide que interrompe a síntese e a secreção de T_4 e T_3 (Tabela 233-3). O hipotireoidismo manifesto se caracteriza por um nível elevado de TSH, geralmente maior do que 10 mIU/L, em

conjunto com um nível de T_4 livre abaixo do limite inferior da faixa de referência. No hipotireoidismo subclínico, o nível de TSH se encontra, apenas, modestamente elevado; o T_4 livre permanece no nível normal baixo dos limites da normalidade.

Tabela 233-3

Etiologias de hipotireoidismo

HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO
Funcionamento insuficiente do tecido da tireoide
Ausência congênita do tecido da tireoide
Destruição autoimune do tecido da tireoide
Tireoidite autoimune (tireoidite de Hashimoto)
Remoção cirúrgica do tecido da tireoide
Ablação por radiofrequência do tecido de tireoide pela radiação de iodo radioativo e feixe externo
Destruição infiltrativa do tecido da tireoide
Hemocromatose
Esclerodermia
Amiloidose
Síntese do hormônio da tireoide debilitado
Deficiência de iodo
Defeitos enzimático congênitos que interrompem a síntese hormonal da tireoide
Inibição mediada por fármaco da produção e liberação da tireoide
Tionamidas
Amiodarona
Lítio
Aminoglutetimida
HIPOTIREOIDISMO SECUNDÁRIO
Secreção insuficiente de TRH ou TSH
Doença hipotalâmica
Tumor (linfoma, germinoma, glioma)
Irradiação
Inflamação (sarcoidose, vasculite)
Hipotuitarismo
Lesões em massa
Cirurgia da hipófise
Radiação da hipófise
Apoplexia hemorrágica (síndrome de Sheehan)
Infiltração (hemocromatose, tuberculose, infecção por fungos)
Hipofisite linfocítica
Síndrome da resistência aos hormônios tireoidianos

Hipotireoidismo secundário ou central se refere à função deficiente da glândula tireoide resultante do estímulo inadequado pelo TSH. Este se deve, por sua vez, à produção insuficiente ou ineficaz de TSH provocada por uma série de distúrbios

hipofisários ou hipotalâmicos, congênitos ou adquiridos (Capítulo 231).

Epidemiologia

O hipotireoidismo primário é comum – presente em 5% das pessoas. O hipotireoidismo moderado está presente em 15% dos adultos mais velhos. O hipotireoidismo é mais comumente diagnosticado em mulheres. É mais prevalente entre brancos e latinos. O hipotireoidismo secundário é raro, representando menos de 1% dos casos.

Fisiopatologia

A deficiência dietética de iodo é uma causa importante de hipotireoidismo primário em crianças em alguns países subdesenvolvidos do mundo. A causa mais comum de hipotireoidismo primário nos países desenvolvidos é a tireoidite autoimune (ou de Hashimoto), uma condição na qual a alteração da imunidade mediada pelas células T provoca a destruição do tecido tireoidiano e o comprometimento da função glandular. A condição se caracteriza pelo infiltrado linfocítico e pela fibrose. Os anticorpos antitireoidianos circulantes dirigidos contra a peroxidase e a tireoglobulina tireoidianas constituem marcadores da doença, mas a inflamação glandular é, principalmente, o resultado da alteração da função mediada pelas células T. Existe predisposição genérica para a condição. Estudos associados sugerem uma base poligênica. Pacientes com tireoidite autoimune podem apresentar outros distúrbios autoimunes endócrinos e não endócrinos. Pode ser um componente de síndrome poliglandular autoimune do tipo 2 associado à insuficiência suprarrenal autoimune e diabetes melito tipo 1. É menos comum um componente de síndrome do tipo 1, que inclui insuficiência suprarrenal, hipoparatieroidismo, e candidíase mucocutânea crônica (Capítulo 239) associadas à tireoidite autoimune incluem gastrite atrófica, anemia perniciosa, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doença celíaca e vitiligo. Indivíduos tratados com α-interferon podem desenvolver tireoidite autoimune com hipotireoidismo transitório ou permanente.

A ressecção cirúrgica do tecido tireoidiano conduz ao hipotireoidismo. A terapia com iodo radioativo para o tratamento do hipotireoidismo comumente destrói tecido tireoidiano para provocar um hipotireoidismo pós-ablativo. O tratamento com feixes externos de radiação para o câncer de cabeça e pescoço provoca insuficiência glandular tireoidiana. A exposição a certos agentes farmacológicos e de contraste radioativo que contêm grandes quantidades de iodo, como amiodarona, corantes de contraste radioativo e alguns expectorantes e desinfetantes tópicos, pode interromper a produção hormonal tireoidiana. O lítio inibe a secreção de T_4 e T_3, levando ao hipotireoidismo em 10% dos pacientes tratados. Outros agentes farmacológicos descritos como causadores de hipotireoidismo incluem estavudina, talidomida, sunitinibe e aminoglutetimida.

Existem várias outras causas raras de hipotireoidismo primário (Tabela 233-3). O hipotireoidismo congênito pode acontecer em razão da agenesia ou disgenesia da glândula de tireoide ou mutações em genes que codificam a síntese que catalizam a síntese hormonal da tireoide. Os distúrbios infiltrativos podem interromper a função tireoidiana, incluindo hemocromatose, amiloidose, esclerose sistêmica e tireoidite

fibrosa invasiva (também conhecida como *tireoidite de Riedel*). A inflamação da glândula tireoide que ocorre na tireoidite subaguda e na tireoidite indolor (pós-parto) provoca um hipotireoidismo transitório, do qual a maioria dos pacientes se recupera.

O hipotireoidismo secundário ou central pode ser provocado por uma série de distúrbios que comprometem o controle hipotalâmico ou hipofisário normal da glândula tireoide (Capítulo 231). Os distúrbios infiltrativos que afetam o hipotálamo e que podem interferir na secreção de TRH incluem a sarcoidose, a hemocromatose e a histiocitose. Massas que invadem a haste hipofisária podem impedir a liberação do TRH através do sistema porta hipofisário. A compressão das células tireotróficas pelos adenomas hipofisários e por outras massas na sela túrcica pode inibir a síntese e a secreção de TSH. A cirurgia e a radioterapia para o tratamento dos adenomas hipofisários podem destruir as células tireotróficas, levando ao hipotireoidismo secundário que se desenvolve como um componente do pan-hipopituitarismo. Outros distúrbios que podem estar associados ao hipotireoidismo secundário incluem a hipofisite linfocítica; metástases hipofisárias de neoplasias malignas primárias; apoplexia; nas mulheres, o infarto provocado pela hemorragia no momento do parto (também conhecido como *síndrome de Sheehan*) e o trauma craniano.

Manifestações clínicas

Sinais e Sintomas

Os sintomas de hipotireoidismo incluem fadiga, letargia, ganho de peso a despeito do baixo apetite, intolerância ao frio, rouquidão, constipação, fraqueza, mialgias, artralgias, parestesias, pele seca e perda de cabelos. As mulheres podem desenvolver puberdade precoce, menorragia, amenorreia e galactorreia. Os indivíduos afetados podem experimentar uma depressão do humor com limitação da iniciativa e da sociabilidade. Os déficits cognitivos podem variar de lapsos discretos de memória ao delírio, demência, convulsões e coma. Comparados a outras causas, a natureza inespecífica da maior parte desses sintomas torna difícil determinar quais dos pacientes acometidos são portadores de hipotireoidismo. Na maioria dos casos, o hipotireoidismo é insidioso no seu início, tornando a sua identificação difícil. Os sintomas que são novos, progressivos, ou que estão presentes em associação mais provavelmente serão decorrentes do hipotireoidismo.

Os achados físicos ligados ao hipotireoidismo variam de acordo com a idade do início e com a gravidade da doença. As crianças podem-se apresentar com retardo do crescimento linear a despeito do ganho ponderal, puberdade precoce ou retardada e pseudo-hipertrofia muscular. Os adultos podem se apresentar com bradicardia, hipertensão diastólica e hipotermia moderada. A pele pode se encontrar áspera, seca, amarelada e fria ao toque, como resultado da vasoconstrição periférica. Pode ocorrer o adelgaçamento difuso do cabelo do couro cabeludo acompanhado pela diminuição lateral das sobrancelhas. As unhas podem ficar quebradiças. O exame do pulmão pode revelar sons distantes de coração. As extremidades podem revelar edema não depressível

difuso causado por depósito de glicosaminoglicano. Os exames neurológicos podem revelar lenta difusão e desaceleração disártrica do tendão flexor profundo com um atraso marcado na fase de relaxamento terminal.

O exame do pescoço pode revelar uma variedade de achados. Cicatrizes incisionais cervicais indicam uma história de ressecção cirúrgica do tecido tireoidiano. A glândula tireoide pode ser de tamanho normal, encontrar-se difusamente aumentada, ou atrófica a tal ponto que se torna difícil palpá-la com qualquer grau de certeza. Pode ser maleável e lisa com uma textura lobular, ou rígida e irregular com uma textura nodular variada.

Outras Anomalias nos Exames de Rotina

Os exames de sangue podem revelar anemia, hiponatremia, hipoglicemia e elevação da creatinina fosfocinase, prolactina, homocisteína, triglicérides, assim como dos níveis de colesterol total e LDL do colesterol. A eletrocardiografia pode exibir bradicardia sinusal com baixa voltagem nas derivações dos membros. A radiografia torácica pode mostrar uma silhueta cardíaca ampliada e a endocardiografia pode confirmar uma efusão pericardial.

Diagnóstico

A suspeita de hipotireoidismo é confirmada por um nível elevado de TSH (Fig. 233-1). Os limites de referência estabelecidos para os níveis de TSH se estendem, tipicamente, de 0,5 a 4,5 mIU/L. Todavia, a distribuição dos valores dentro dessa faixa é desviada no sentido da metade inferior, de modo que o nível médio de TSH é estimado em 1,5 mIU/L. A dosagem do nível de T_4 livre confirma o diagnóstico de hipotireoidismo primário e caracteriza a sua gravidade. Um nível baixo de T_4 livre associado a um nível persistentemente elevado de TSH estabelece o diagnóstico de hipotireoidismo primário manifesto, enquanto um nível de T_4 livre normal baixo com um nível elevado de TSH é denominado *hipotireoidismo primário moderado*. Outras causas comuns de elevação isolada do TSH deveriam ser consideradas nos contextos apropriados, incluindo a recuperação de uma doença sistêmica grave, insuficiência renal e insuficiência suprarrenal.

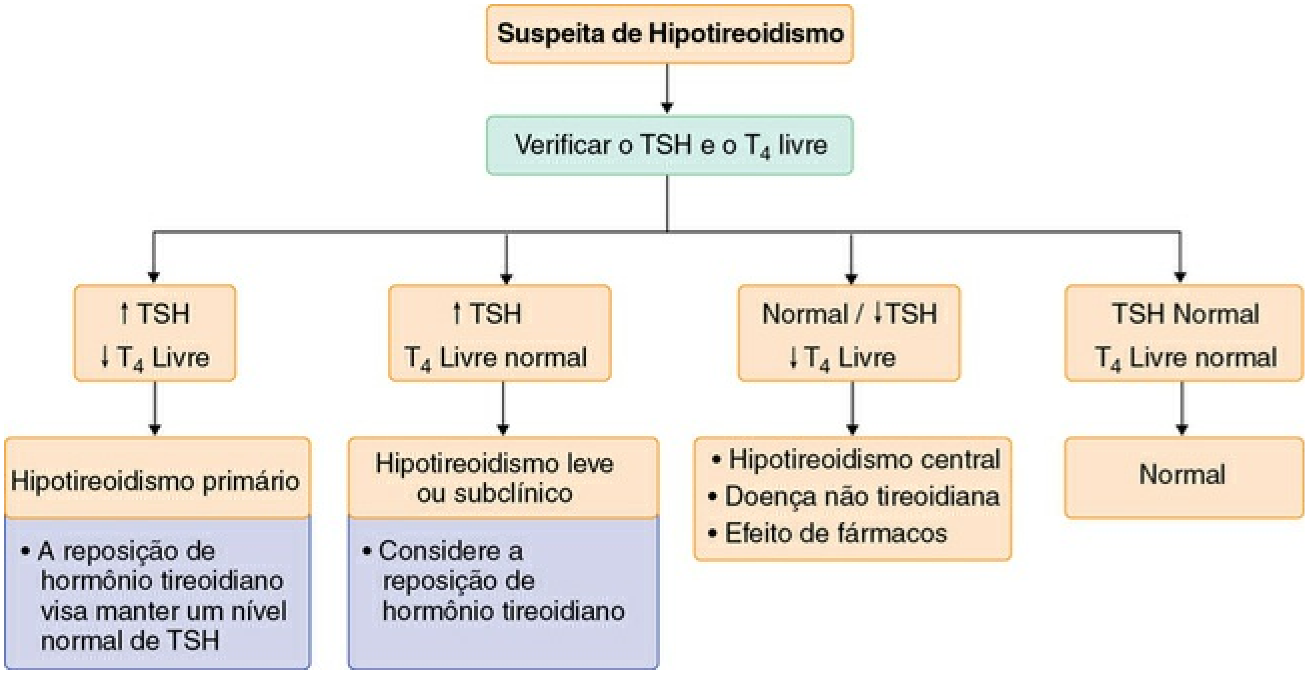

FIGURA 233-1 Avaliação laboratorial de hipotireoidismo suspeito.

Os exames para determinação da causa subjacente do hipotireoidismo primário geralmente são desnecessários. Quando a confirmação for necessária, (p. ex., para convencer um paciente de que a condição é permanente) os anticorpos antitireoidianos séricos devem ser avaliados. A dosagem do anticorpo antiperoxidase tireoidiana constitui um teste mais sensível do que o anticorpo antitireoglobulina para este propósito. No entanto, 10% dos pacientes com tireoidite autoimune historicamente documentada não apresentarão quaisquer anticorpos antitireoidianos circulantes.

Quando os achados clínicos, como presença de massa selar, cirurgia ou irradiação hipofisária anterior ou outra deficiência hormonal de eixo hipofisário, sugerem a possibilidade de hipotireoidismo secundário, o nível de TSH não será confiável para fornecer um índice preciso da função tireoidiana. Nesses pacientes, o nível de T_4 sérico livre deve ser avaliado e um nível baixo, ou mesmo normal baixo, de T_4 livre pode confirmar o diagnóstico. O nível de TSH em pacientes com hipotireoidismo secundário pode se encontrar baixo, normal, ou mesmo modestamente elevado.

Tratamento

As metas da terapia de substituição hormonal de tireoide são: repor a produção hormonal tireoidiana, evitar a tireotoxicose iatrogênica e, raramente, tratar as complicações sistêmicas do hipotireoidismo grave. A levotiroxina sódica (daqui em diante, tiroxina) é a preparação normal de escolha. A tiroxina possui uma série de características farmacocinéticas favoráveis. Ela é bem absorvida e a sua ligação às proteínas plasmáticas lhe concede uma meia-vida de sete dias, permitindo a posologia diária. A tiroxina é fisiologicamente desiodinada paraT_3, mais biologicamente ativo nos tecidos periféricos. No entanto, a tiroxina é um fármaco de estreito índice terapêutico e diferenças de dosagens da ordem de 12% podem ter consequências clínicas. As tabelas com as resistências de dosagens múltiplas de 25 a 300 μg estão disponíveis. Os padrões

regulatórios asseguram uma equivalência farmacêutica em termos de massa de tiroxina, a biodisponibilidade pode diferir em até 12% entre as diferentes preparações. Consequentemente é aconselhável a adesão a uma única formulação de tiroxina.

A dosagem ideal de tiroxina para terapia de substituição é relacionada com o peso corporal magro, com a maioria dos adultos exigindo uma dosagem diária de 1,8 μg/kg. A exigência da dosagem para adultos mais velhos é geralmente mais baixa (p. ex., 1,0 μg/kg/dia) em razão da redução do metabolismo. Pacientes com hipotireoidismo pós-cirúrgico ou pós-ablativo geralmente exigem uma dose diária mais alta do que os pacientes com tireoidite autoimune, que podem apresentar alguma função glandular residual. Os pacientes com distúrbios disabsortivos coexistentes podem exigir doses mais altas e variáveis. Certos medicamentos, suplementos minerais e alimentos podem interferir com a absorção da tiroxina, incluindo o sulfato ferroso, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, sucralfato, colestiramina e alimentos contendo soja (Tabela 233-4). As doses de tiroxina devem ser ingeridas com um intervalo de quatro ou mais horas dessas substâncias.

Tabela 233-4

Interferência com a terapia de substituição de tiroxina

FATORES QUE CONTRIBUEM PARA SUBSUBSTITUIÇÃO
Dosagem prescrita inadequada
Conformidade limitada
Absorção diminuída em razão da ingestão de agentes que ligam a tiroxina
Sulfato ferroso
Carbonato de cálcio
Hidróxido de alumínio
Sucralfato
Colestiramina
Proteína de soja
Metabolismos diminuídos da tiroxina
Gravidez
Fármacos
Fenitoína
Fenobarbital
Carbamazepina
Rifampicina
Diminuição da função de tireoide residual
Modificação de fórmulas
FATORES QUE CONTRIBUEM PARA A SOBREPOSIÇÃO
Dosagem prescrita em excesso
Ingestão factícia de dosagens adicionais
Metabolismo diminuído de tiroxina em razão da idade
Aumento da função residual da tireoide
Modificação de fórmulas

A dosagem necessária de tiroxina pode aumentar, em diversas circunstâncias, como

resultado de uma depuração metabólica acelerada. Pacientes com síndrome nefrótica e outras doenças sistêmicas que levam a uma rápida depuração do hormônio tireoidiano exigem doses diárias mais elevadas. A dosagem necessária aumenta em uma média de 75% na maioria das mulheres grávidas, provavelmente como resultado do metabolismo placentário da tiroxina. O tratamento simultâneo com fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ou rifampicina tipicamente também acelerará o metabolismo da tiroxina. Um terço das mulheres na pós-menopausa que estão iniciando a terapia de reposição com estrogênios tem necessidade de aumento da dosagem.

A maioria dos adultos sem doença arterial coronariana conhecida ou suspeitada pode começar o tratamento com uma dose plena de reposição de tiroxina. A dose inicial pode ser calculada com base no peso e na idade do paciente, arredondando para baixo até a potência de dosagem disponível mais próxima. Em pacientes com hipotireoidismo primário, a adequação da terapia com tiroxina pode ser avaliada através da dosagem do TSH em 4 a 6 semanas depois do início da terapia. A meta para o nível de TSH para a maioria dos indivíduos deveria estar na metade inferior da faixa de referência (p. ex., 1,0 a 2,0 mIU/L). Depois que uma dose adequada tenha sido estabelecida, o nível do TSH deve ser verificado anualmente. Nos pacientes com hipotireoidismo secundário, o T_4 sérico livre deve ser monitorado a cada 2 a 4 semanas depois que a dose de tiroxina tiver sido iniciada ou ajustada, objetivando um nível de T_4 livre na metade superior da faixa de referência.

Tratamento das Complicações

As complicações da terapia com tiroxina estão limitadas à tireotoxicose iatrogênica, raramente, aos efeitos colaterais da restauração do eutireoidismo. Os sinais e os sintomas típicos de tireotoxicose acompanham o tratamento excessivo. Mesmo uma dose moderadamente excessiva de tiroxina pode induzir a perda mineral óssea, especialmente nas mulheres na pós-menopausa, podendo aumentar o risco de fibrilação atrial nos indivíduos mais velhos. Nos pacientes com doença coronariana subjacente, os efeitos positivos cronotrópicos e inotrópicos da tiroxina podem exacerbar a isquemia miocárdica. Adultos com doença cardíaca isquêmica, conhecida ou suspeitada, devem iniciar seu tratamento com uma baixa dose que seja progressivamente elevada com pequenos aumentos, desde que a tolerância esteja assegurada (p. ex., começando com 25 μg por dia, aumentando então a dose em 12,5 a 25 μg a cada 4 a 6 semanas). Em alguns casos, a terapia com β-bloqueadores poderá ter de ser intensificada para contrapor a indução de isquemia miocárdica. Deve-se evitar dosagem subótima deliberada de tiroxina. Se necessária, a revascularização coronariana pode ser exigida antes que o eutireoidismo possa ser completamente restabelecido. A insuficiência suprarrenal coexistente, associada ao hipopituitarismo ou à síndrome autoimune poliglandular do tipo 2, pode ser desmascarada quando a depuração for acelerada com o retorno a um estado eutireoidiano. Outros efeitos colaterais que raramente ocorrem com o tratamento com tiroxina incluem perda de cabelos transitória, sintomas simpaticomiméticos agudos que se solucionam com a

redução da dosagem e o seu aumento gradual, e o pseudotumor cerebral em crianças.

Uma minoria dos pacientes com hipotireoidismo tratado com tiroxina continua relatando sintomas desagradáveis a despeito da evidência bioquímica de uma adequada reposição hormonal tireoidiana. Alguns pacientes melhoram com uma dose mais alta de tiroxina que devolva o nível de T_4 livre ao nível superior da normalidade. Agora, oito ensaios mostraram que as terapias T_3 e T_4 combinadas — conforme os hormônios sintéticos de tireoide dessecado ou combinado — não são superiores ao T_4 sozinho.

Hipotireoidismo Subclínico e Moderado

É controverso se os indivíduos diagnosticados com hipotireoidismo subclínico (p. ex., um nível elevado ou normal alto de TSH com um nível de T_4 livre dentro dos limites de referência) se beneficiariam com a terapia com tiroxina. Na prática, muitos profissionais optam por um teste terapêutico em pacientes levemente hipotireoidianos que estejam assintomáticos, apresentem hipercolesterolemia subjacente, ou demonstrem elevada propensão de progressão para o hipotireoidismo manifesto. Os indicadores de falência tireoidiana progressiva incluem idade maior do que 65 anos, nível de TSH maior do que 10 mIU/L e a presença de anticorpos antitireoidianos indicando a tireoidite autoimune subjacente.

Coma Mixedematoso

O hipotireoidismo grave pode culminar em coma mixedematoso, condição potencialmente fatal caracterizada por hipotermia, bradicardia, hipotensão, estado mental alterado e falência de múltiplos órgãos e sistemas. Os fatores de risco incluem a idade avançada, acesso deficiente aos cuidados de saúde e outras doenças subjacentes de sistemas orgânicos importantes. A maior parte dos pacientes apresenta uma deficiência hormonal tireoidiana de longa duração. O tratamento deve incluir tiroxina (1,8 μg/kg/dia com ou sem uma dose de ataque de 500-μg). Alguns especialistas defendem a administração concomitante de tri-iodotironina em doses fracionadas para compensar o comprometimento da conversão de T_4 para T_3. Não foram feitos estudos controlados para avaliar os benefícios e riscos relativos dessas diferentes abordagens. Os glicocorticoides deveriam ser administrados em doses de estresse depois que um teste de estímulo com a cosintropina tenha sido realizado para verificar qualquer evidência de insuficiência suprarrenal concomitante (Capítulo 234). Precauções devem ser tomadas para que se evite a exposição a agentes sedativos ou analgésicos potentes que possam exacerbar o estado mental alterado. A hipotermia deve ser tratada com aquecimento externo a fim de reduzir o risco de colapso circulatório.

Doença não Tireoidiana

Em pacientes com doença não tireoidiana grave, ocorre uma constelação característica de alterações nos testes de função tireoidiana que parecem frequentemente compatíveis com hipotireoidismo (Fig. 233-1). O nível T_3 geralmente declina como

resultado da diminuição da conversão extratireoidiana de T_4 para T_3. Com o aumento da gravidade da doença, os níveis totais de T_4 e de T_4 livre também declinam. Os níveis de TSH geralmente se encontram baixos ou normais-baixos. Durante o curso do restabelecimento, o nível de TSH pode se elevar acima do limite superior da faixa da normalidade, produzindo um perfil que pode ser confundido com o hipotireoidismo primário. A correlação clínica é essencial para avaliar a função tireoidiana em pacientes gravemente enfermos (p. ex., uma história de doença tireoidiana ou hipofisária preexistente, a presença de um bócio, ou características que sugiram outros elementos do hipopituitarismo). Como não foram observados benefícios no tratamento desses pacientes com hormônio tireoidiano, a observação, com novos exames em 6 a 8 semanas após a recuperação, constitui a abordagem preferida.

Tireotoxicose

Definição e epidemiologia

A tireotoxicose é definida como a síndrome sistêmica provocada pela exposição a quantidades excessivas de hormônio tireoidiano (Tabela 233-5). Ela prevalece em um em cada 2.000 adultos, afetando 1% de todos os indivíduos durante o curso de uma vida.

Tabela 233-5

Etiologia de tireotoxicose

HIPERTIREOIDISMO
Estímulo mediado por anticorpos do tecido da tireoide
Doença de Graves
Funcionamento do tecido da tireoide autonomamente
Bócio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Exposição ao iodo
Funcionamento do tecido da tireoide autonomamente heterotópico
Struma ovarii
Metástase diferenciada do câncer de tireoide
Secreção em excesso da TSH
Adenoma hipofisário secretor de TSH
TIREOTOXICOSE NÃO HIPERTIREOIDE
Ingestão elevada de tireoide
Farmacológico
Levotiroxina
Liotironina
Preparações de combinação
Não farmacológico
Suplemento alimentar
Produtos com carne processada inapropriadamente
Inflamação que causa liberação de tireoide endógeno
Tireoidite subaguda
Tireoidite autoimune

Fisiopatologia

O hipertireoidismo se desenvolve quando existem síntese e secreção excessivas de hormônio tireoidiano provocadas pelo estímulo tireotrópico ou pela função autônoma do tecido tireoidiano. A rigor, *hipertireoidismo* se refere àquelas formas de *tireotoxicose* provocadas pela produção excessiva de hormônio tireoidiano pela glândula tireoide (Tabela 233-5). Os dois termos frequentemente são empregados de modo intercambiável. Na doença de Graves, a causa mais comum de hipertireoidismo, a glândula tireoide é estimulada por autoanticorpos que se ligam ao receptor do TSH, ativando-o. A secreção excessiva de TSH causa hipertireoidismo em pacientes com adenomas hipofisários secretores de TSH raros (Capítulo 231). O HCG, uma glicoproteína com alta homologia TSH, pode provar um hipertireoidismo gestacional transitório durante a gravidez quando um coriocarcinoma ou tumores de células germinativas produz formas variantes de HCG

que são mais ativas, ou quando receptores mutantes de TSH se ligam mais avidamente à HCG, conforme ocorre na tireotoxicose gestacional familiar.

A produção autônoma de hormônio tireoidiano ocorre quando os tireócitos funcionam independentemente da ativação do receptor do TSH. Isso pode ocorrer como resultado do crescimento de um adenoma funcionante tireoidiano benigno, como pode ocorrer o crescimento de múltiplos nódulos autonomamente funcionantes formando um bócio tóxico multinodular, ou em casos raros, quando pacientes com câncer tireoidiano bem diferenciado se apresentam com metástases funcionantes. Em alguns adenomas tóxicos, as mutações somáticas do gene receptor do TSH levam à ativação constitutiva. Nos pacientes cujas glândulas tireoides apresentam o potencial para a função autônoma, a exposição a quantidades excessivas de iodo sob a forma de amiodarona ou de agentes de contraste iodado pode provocar hipertireoidismo.

A tireotoxicose transitória também pode ser provocada por condições inflamatórias que liberam uma quantidade excessiva de hormônio tireoidiano armazenado na glândula (consulte a seção em tireoidite). Estas incluem a tireoidite subaguda, que se acredita seja causada por uma infecção viral, tireoidite aguda ou supurativa provocada por infecção bacteriana, tireoidite induzida por radiação e tireoidite farmacológica, precipitada pela exposição à amiodarona. A autoimunidade também pode provocar uma tireoidite inflamatória que leva a uma tireotoxicose transitória. Esta comumente ocorre no contexto de uma tireoidite linfocítica (também conhecida como *tireoidite silenciosa*, indolor ou *pós-parto*). Ela raramente ocorre no cenário de uma tireoidite autoimune (também conhecida como *tireoidite de Hashimoto*).

Raramente o excesso de hormônio tireoidiano é secretado por tecido tireoidiano ectópico localizado em qualquer lugar desde a base da língua até o mediastino, ou por tecido tireoidiano heterotópico que se desenvolve como parte de um teratoma ovariano (uma condição conhecida como *estruma ovariano*).

A tireotoxicose também pode desenvolver-se pela ingestão de quantidades de hormônio tireoidiano. Isso frequentemente resulta da prescrição de doses excessivas de preparados farmacológicos de hormônio tireoidiano, raramente pode dever-se à ingestão sub-reptícia ou acidental.

Manifestações clínicas

Sinais e Sintomas

Quando os sintomas clássicos de tireotoxicose incluem perda de peso, a despeito do apetite vigoroso, intolerância ao calor, palpitações, tremor e defecação excessiva (frequência aumentada de produção dos movimentos intestinais). A tireotoxicose pode escapar da detecção precoce devido a uma apresentação com sintomas inespecíficos comuns, como fadiga, insônia, ansiedade, irritabilidade, fraqueza, dor torácica atípica, ou dispneia de esforço. O retardo na identificação também pode ocorrer quando sintomas atípicos, como cefaleia perda de peso, paralisia periódica, náusesa e vômitos, dominam o quadro clínico. Os pacientes idosos podem apresentar-se com tireotoxicose apática

tipificada pela perda ponderal e pela ausência de sinais e sintomas simpaticomiméticos.

Os sinais de tireotoxicose incluem taquicardia de repouso, hipertensão sistólica com uma ampliação da pressão periférica, pele quente e úmida com textura aveludada, onicólise e por um olhar fixo com retardo palpebral (*lid lag*) (observa-se que está presente quando uma margem da esclera é visível entre a pálpebra superior e a borda superior da íris no momento em que o paciente olha fixamente para baixo). O exame cardíaco pode revelar um impulso apical proeminente e um sopro de fluxo sistólico. Os achados neurológicos podem incluir um comportamento impaciente em repouso, fala oprimida, fraqueza muscular proximal, tremor distal das mãos e ativação dos reflexos tendinosos profundos.

Os achados clínicos frequentemente fornecem forte indicação da causa subjacente. Na doença de Graves, a glândula encontra-se difusamente aumentada com um contorno liso ou levemente lobulado, podendo manifestar um ruído audível. A oftalmopatia e a dermatopatia também são características da doença de Graves. Nos pacientes com bócio nodular tóxico, podem ser apreciados um ou mais nódulos discretos. Na tireoidite subaguda, a glândula encontra-se discretamente aumentada, extremamente sensível e firme. Uma história de gravidez recente sugere uma possível tireoidite indolor. A exposição recente à amiodarona, outros compostos contendo iodo, α-interferon ou preparados farmacológicos de hormônio tireoidiano podem sugerir as formas características de tireotoxicose associadas a esses agentes.

Doença de Graves

Definição

A doença de Graves é um distúrbio autoimune caracterizado por uma combinação variável de hipertireoidismo, oftalmopatia (também conhecida como *doença oftalmológica tireoidiana*) e dermatopatia.

Epidemiologia

A doença de Graves é mais comum entre as mulheres, mas também afeta homens. Ela pode desenvolver-se durante a vida, mas o início frequentemente ocorre entre os 30 e os 60 anos de idade.

Fisiopatologia

A causa imediata do hipertireoidismo na doença de Graves é a produção de imunoglobulinas estimuladoras (autoanticorpos) da tireoide que se ligam e ativam o receptor do TSH, promovendo a secreção de hormônio tireoidiano e o crescimento da glândula tireoide. Os anticorpos do receptor tiropropina (TSH) da variedade de estímulo são o selo do hipertireoidismo da doença de Graves. Outros autoanticorpos comumente identificados no cenário da doença de Graves incluem os anticorpos antiperoxidase tireoidiana, os anticorpos antitireoglobulina e os antirreceptores de anti-TSH que bloqueiam a ligação do TSH. A patogênese fundamental da doença de Graves permanece

desconhecida. Uma predisposição genética está implicada por uma maior incidência em gêmeos monozigóticos e em parentes de primeiro grau dos indivíduos afetados. Os fatores ambientais implicados no desencadeamento do início da doença de Graves incluem exposição ao fumo de cigarros, elevada ingesta dietética de iodo, eventos de vida estressantes e certas infecções antecedentes.

Manifestações clínicas

Os indivíduos afetados geralmente se apresentam com tireotoxicose e com uma glândula tireoide que se encontra difusamente aumentada, com uma consistência semelhante à borracha, contorno liso, lobo piramidal definível e um ruído audível, ou um frêmito palpável devido ao aumento do fluxo sanguíneo. Quando é clinicamente evidente, a doença oftalmológica tireoidiana se apresenta em uns poucos meses após do início. Em raros casos, ela pode desenvolver-se muito antes, muito depois, ou sem qualquer confirmação bioquímica de hipertireoidismo.

Prognóstico

O hipertireoidismo associado a esta condição frequentemente segue um curso persistente e progressivo, mas um quarto dos pacientes com doença de Graves demonstra remissão espontânea da doença.

Oftalmopatia

Definição

A doença oftalmológica tireoidiana constitui um distúrbio distinto, caracterizado pela inflamação e edemaciação da musculatura extraocular e da gordura orbital, retração palpebral, edema periorbital, injeção vascular epiescleral, edema conjuntival (quemose) e proptose (também denominada *exoftalmia*). A edemaciação das partes moles dentro dos limites da órbita, precipitada pelo crescimento dos fibroblastos e pelo infiltrado celular inflamatório, pode provocar proptose, encarceramento dos músculos extraoculares e compressão do nervo óptico.

Manifestações clínicas

Os indivíduos afetados tipicamente se queixam de uma alteração no aspecto dos olhos, irritação ocular, sensação de corpo estranho, secura e, ironicamente, lacrimejamento excessivo. O envolvimento mais grave pode provocar ceratite de exposição com ulceração corneal, diplopia e visão borrada. Ao exame, os pacientes podem apresentar um olhar fixo; uma borda de esclera visível entre a pálpebra superior e a margem superior da íris quando olham fixamente para baixo (retardo palpebral – *lid lag*); sinais de inflamação conjuntival; edema periorbital e anomalias do olhar conjugado, da visão das cores e acuidade visual (Fig. 233-2). O grau preciso de proptose deve ser medido com um exoftalmômetro. As imagens das órbitas obtidas com *scans* de TC ou ultrassonografia podem confirmar o diagnóstico, que deve, ocasionalmente, ser diferenciado de outras causas de proptose bilateral e unilateral.

FIGURA 233-2 Oftalmopatia de Graves.
A, Uma mulher de 59 anos com excesso de proptose, edema moderado na pálpebra e eritema com retração de pálpebra moderada afetando todas as pálpebras. Quemose conjuntival (edema) e eritema com edema bilateral de carúnculas, com prolapso das carúnculas à direita, são evidentes. **B,** Uma mulher de 40 anos com excesso de proptose, injeção bilateral mínima e quemose com leve eritema da pálpebra. Ela também tem evidências, no exame de lâmpada de fenda, de ceratoconjuntivite límbica superior moderada. (De Bahn RS. Oftalmopatia de Graves *N Engl J Med*. 2010;362:726-738. Direitos autorais 2010, Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

Tratamento Rx

O tratamento da doença oftalmológica moderada associada à tireoide se concentra na proteção das córneas à exposição e à dessecação com gotas e pomadas umectantes, óculos e, eventualmente, prendendo as pálpebras com fita adesiva na hora de dormir. Altas doses de terapia sistêmica com glicocorticoides podem atenuar a inflamação orbital. A irradiação orbital pode ser útil no controle dos sintomas inflamatórios em alguns pacientes. Exposição corneal persistente, diplopia, alteração visual devido à compressão do nervo óptico e questões cosméticas podem exigir cirurgia para descompressão das órbitas e reajuste dos músculos extraoculares. Agentes imunossupressores e plasmaférese serão usados em pacientes gravemente afetados com sucesso eventual.

Dermopatia

A dermopatia infiltrativa, complicação menos comum observada da doença de Graves, é precipitada pela deposição de glicosaminoglicanos na derme da pele. Os indivíduos

afetados geralmente se apresentam com um espessamento levemente pruriginoso da pele, com aspecto de casca de laranja, ao longo dos aspectos anteriores das tíbias, comumente conhecido como *mixedema pré-tibial*. Os aspectos dorsais dos pés e dos dedos, a superfície extensora dos cotovelos e a face raramente são afetados.

O diagnóstico pode ser confirmado pela biópsia da pele. O tratamento da dermopatia infiltrativa precoce com glicocorticoides tópicos sob uma cobertura oclusiva pode limitar a sua progressão. Tratamentos envolvendo o uso de glicocorticoides intradérmicos ou sistêmicos, análogos da somatostatina de ação prolongada e mesmo a ressecção cirúrgica das partes moles demonstraram sucesso limitado.

Adenoma Tóxico

Um adenoma tóxico é uma neoplasia tireoidiana solitária e autonomamente funcionante que sintetiza e secreta quantidades excessivas de hormônio tireoidiano independentemente do estímulo do TSH. Geralmente esses neoplasmas são benignos. A maioria cresce o suficiente para ser palpada no momento em que se apresenta com tireotoxicose. Mutações dos genes somáticos provocando ativação constitutiva do receptor do TSH e da subunidade estimulatória do nucleotídeo guanina ($G_s\alpha$) foram identificadas em um subgrupo de adenomas tóxicos. O hipertireoidismo provocado por um adenoma tóxico não entra em remissão espontaneamente, exceto nos raros casos complicados por infartos hemorrágicos da neoplasia.

Bócio Multinodular Tóxico

Um bócio multinodular tóxico é composto por múltiplos nódulos tireoidianos autonomamente funcionantes que sintetizam e secretam quantidades excessivas de hormônio tireoidiano. Em alguns pacientes com bócios multinodulares atóxicos, o hipertireoidismo pode ser precipitado pela exposição a quantidades excessivas de iodo. A maioria dos indivíduos afetados apresenta um bócio com múltiplos nódulos tireoidianos palpáveis. O aumento progressivo pode não ser detectado quando ocorre a extensão subesternal do tecido nodular. Os bócios multinodulares tóxicos são mais comuns entre os indivíduos mais idosos.

Adenomas Hipofisários Secretores de TSH

Os adenomas hipofisários secretores de TSH representam menos de 1% de todos os tumores hipofisários funcionantes (Capítulo 231). Os pacientes podem apresentar-se com manifestações clínicas típicas de tireotoxicose, um bócio difuso, sinais e sintomas precipitados por uma massa selar expansiva, síndromes associadas à cossecreção de outros hormônios hipofisários anteriores (hormônio do crescimento, prolactina, ou hormônio adrenocorticotrófico), ou sinais e sintomas de hipopituitarismo. A chave para a suspeita da condição é, geralmente, a identificação de um nível inapropriadamente não suprimido de TSH em um paciente com tireotoxicose. Na maioria dos casos, o

diagnóstico é confirmado quando os exames laboratoriais revelam um nível circulante elevado da subunidade α da glicoproteína hipofisária em conjunção com uma massa selar radiograficamente definível.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

As anomalias detectadas nos exames laboratoriais rotineiramente solicitados são os primeiros indícios que sugerem a presença de tireotoxicose. Os pacientes tireotóxicos podem apresentar hipercalcemia ou hipercalciúria, aumento dos níveis de fosfatase alcalina, níveis de transaminases modestamente elevados e níveis baixos ou declinantes de colesterol total e de LDL colesterol. Quando são dosados, os níveis de ferritina e da enzima conversora da angiotensina se encontram elevados. A eletrocardiografia tipicamente revela taquicardia sinusal de repouso ou outras taquiarritmias atriais, particularmente a fibrilação atrial com uma resposta ventricular rápida. Nos casos graves, a radiografia de tórax pode revelar cardiomegalia.

Na maioria dos pacientes com suspeita de tireotoxicose o diagnóstico será determinado pela dosagem do TSH (Fig. 233-3). Imunoensaios sensíveis de TSH com um limite de detecção menor do que 0,02 mIU/L podem diferenciar com precisão entre níveis claramente suprimidos de TSH característicos de todas as formas comuns de tireotoxicose e níveis discretamente suprimidos que caem logo abaixo da faixa de referência, como pode ocorrer em indivíduos com outras enfermidades e idosos eutireoidianos. Somente raras condições associadas ao hipertireoidismo mediado pelo TSH (tumores hipofisários secretores de TSH e resistência hipofisária isolada ao hormônio tireoidiano) produz resultados falso-negativos para o TSH na triagem para tireotoxicose. Nessas condições, os níveis séricos livres de T_4 e T_3 não estarão elevados nos exames subsequentes.

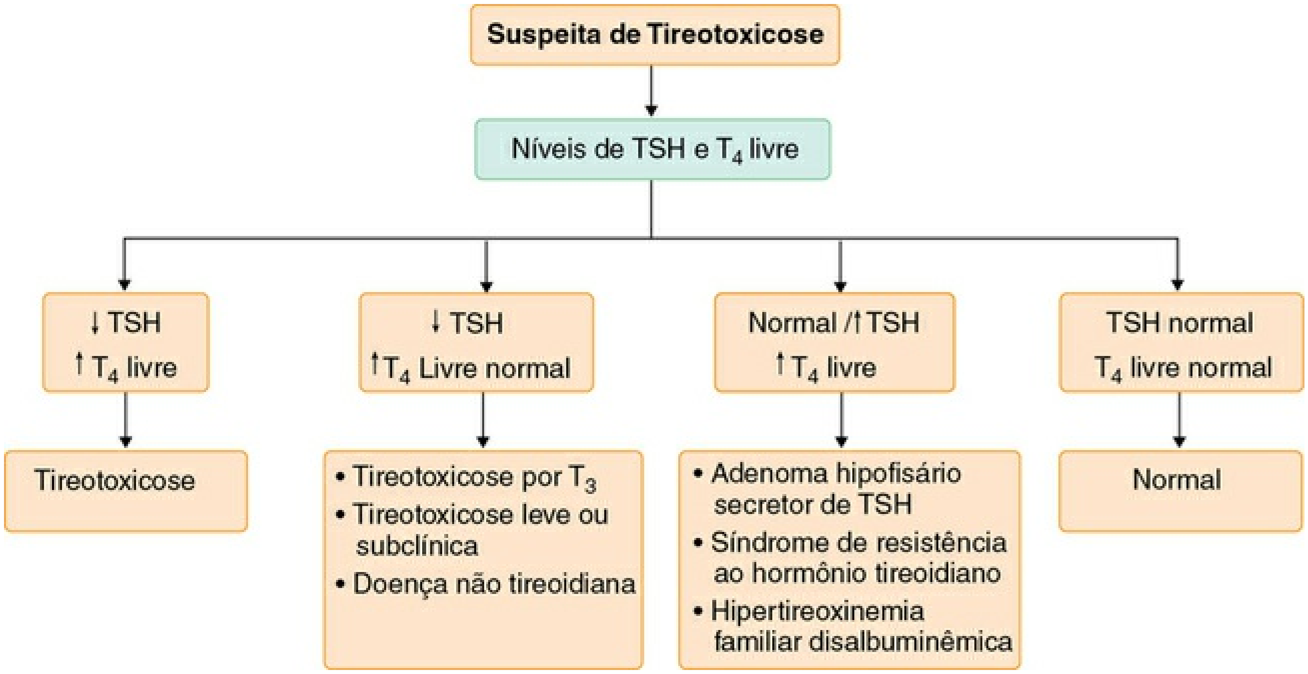

FIGURA 233-3 Avaliação laboratorial de hipertireoidismo suspeito.

A medição dos níveis séricos de T_4 libre e total ou de T_3 libre confirma o diagnóstico de tireotoxicose, define a sua gravidade e ocasionalmente fornece um indício da sua etiologia subjacente. A tireotoxicose manifesta se caracteriza por níveis livres de T_4 ou T_3 acima do limite superior da faixa de referência, enquanto uma tireotoxicose moderada ou subclínica se caracteriza por um nível suprimido de TSH com níveis livres de T_4 e T_3 dentro da faixa normal de referência. Os termos toxicose por T_4 ou T_3 só são aplicáveis quando as concentrações livres de T_4 e T_3 se encontram respectivamente elevadas.

Diagnóstico Diferencial

Sendo a tireotoxicose confirmada, torna-se importante definir sua causa subjacente a fim de determinar o tratamento mais adequado. Os graus relativos de elevação de T_4 e T_3 podem, algumas vezes, ser úteis. A toxicose predominantemente por T_3 é típica da doença de Graves, podendo também ocorrer no bócio nodular tóxico. Ao contrário, a toxicose com predominância de T_4 é mais típica da tireoidite subaguda ou indolor. A toxicose T_4 também é mais comum em pacientes com hipertireoidismo induzido por iodo.

Outros exames laboratoriais às vezes podem ser úteis no diagnóstico diferencial. Os anticorpos receptores de antitirotropina são patognômicos da doença de Graves. Os níveis de anticorpos receptores de antitirotropina são especialmente altos em dermopatia tireóidea e se correlacionam positivamente com as características clínicas e prognóstico da oftalmopatia de Graves. Uma taxa de sedimentação eritrocitária elevada é tipicamente observada na tireoidite subaguda.

Estudos de imagens podem ajudar no diagnóstico diferencial. A captação tireoidiana fracionada de radiotraçador no interior da glândula tireoide nas varreduras cintigráficas frequentemente ajuda a estabelecer um diagnóstico definitivo (Tabela 233-6). A

ultrassonografia tireoidiana pode confirmar a presença de nódulos solitários ou múltiplos. A radiografia de tórax e a varredura por TC ajudam a delinear um bócio subesternal.

Tabela 233-6

Avaliação radiográfica da tirotoxicose suspeita

ETIOLOGIA	INGESTÃO RADIOIODO FRACIONADO DURANTE 24 HORAS (%)	APARÊNCIA DE *SCAN* TIREOIDE
Doença de Graves	35-95	Ingestão homogênea difusa aumentada; lobo piramidal visível que se estende do istmo
Adenoma tóxico	20-60	Foco isolado da ingestão intensa; supressão de ingestão em resto de tireoide
Bócio multinodular tóxico	20-60	Foco heterogêneo variável de absorção aumentada interposto com regiões de absorção diminuída
Tireoidite subaguda	0-2	Absorção mínima para ausente
Tireoide autoimune	0-2	Absorção mínima para ausente; absorção heterogênea variável durante a recuperação
Hipertireoidismo induzido por iodo	0-2	Absorção mínima para ausente
Intoxicação hormonal por tireoide exógena	0-2	Absorção mínima para ausente
Câncer de tireoide diferencial metastático	0-5	Absorção focal em metástase
Adenomas hipofisários secretores de TSH	30-80	Absorção homogênea aumentada difusa

Tratamento Rx

A seleção do tratamento mais eficaz para uma condição específica causadora de tireotoxicose exige a compreensão do processo fisiopatológico subjacente e da história natural. Por exemplo, um bócio multinodular tóxico não entra em remissão e exigirá o tratamento com radioiodo ou a cirurgia; a tireoidite subaguda reduz espontaneamente e só exigirá um tratamento sintomático paliativo.

β-Bloqueadores

Os β-bloqueadores ajudam a aliviar as manifestações simpaticomiméticas da tireotoxicose, a despeito da causa subjacente. Palpitações, tremor e ansiedade frequentemente podem ser prontamente controlados. Contudo, outras características clínicas da tireotoxicose, incluindo perda ponderal, intolerância ao calor e fadiga não melhoram com esses agentes. Nos pacientes tireotóxicos com taquicardia sinusal acentuada, ou fibrilação atrial com uma rápida taxa de resposta ventricular, os β- -

bloqueadores serão usados como agentes controladores da frequência cardíaca. O propranolol também inibe parcialmente a conversão extratireoidiana de T_4 para T_3, o que ira se constituir em benefício adicional nos pacientes com tireotoxicose grave.

O propranolol será iniciado em uma dose de 20 a 40 mg a cada 8 horas e aumentado progressivamente até uma dose máxima diária de 240 mg com base no controle dos sintomas. O propranolol de liberação continuada ou os β-bloqueadores de ação prolongada, como o metoprolol e o atenolol, também podem ser usados. O esmolol pode ser utilizado quando um agente parenteral de ação curta é exigido. Os β-bloqueadores devem ser empregados com cautela nos pacientes tireotóxicos com uma história de insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva, ou fenômeno de Raynaud.

Nos pacientes com formas transitórias de tireotoxicose (tireoidite subaguda, tireoidite autoimune, ou intoxicação exógena pelo hormônio tireoidiano), um β-bloqueador pode ser o único tratamento necessário. Nos pacientes com condições mais persistentes, como a doença de Graves ou o bócio nodular tóxico, os β-bloqueadores oferecem alívio inicial imediato dos sintomas enquanto o tratamento definitivo com os medicamentos antitireoidianos, radioiodo, ou cirurgia é implementado.

Drogas Antitireoidianas

As tionamidas inibem a biossíntese do hormônio tireoidiano por meio da inibição competitiva da organificação do iodo e do acoplamento da iodotirosina. Estes agentes são usados no tratamento da tireotoxicose provocada pela superprodução glandular de hormônios tireoidianos. Uma vez que as tionamidas só bloqueiam a síntese de hormônio tireoidiano novo, os depósitos glandulares de hormônio tireoidiano preexistentes devem ser exauridos antes que elas sejam plenamente eficazes. Isso pode exigir de 3 a 8 semanas em pacientes com a doença de Graves ou bócio multinodular tóxico. Embora os medicamentos antitireoidianos ofereçam o controle de longo prazo do hipertireoidismo, são mais apropriadamente usados quando existe a possibilidade de que a condição subjacente entre em remissão, como na doença de Graves, ou quando a tireotoxicose deva ser atenuada antes do tratamento com radioiodo ou cirurgia.

Dois agentes tionamídicos estão disponíveis: o metimazol e o propiltiouracil. O metimazol pode ser tomado em uma única dose diária devido a sua meia-vida mais longa e maior concentração efetiva intratireoidiana. Isso pode aumentar a adesão dos pacientes e a eficácia do medicamento. O propiltiouracil age inibindo a conversão extratireoidiana de T_4 para T_3, um efeito que pode ser benéfico em pacientes com tireotoxicose gravemente complicada. O propiltiouracil é preferido para mulheres grávidas, já que ele cruza a barreira placentária menos prontamente do que o metimazol. Contudo, a meia vida mais curta do propiltiouracil exige a administração de 3 ou 4 doses diárias. As preocupações sobre o risco potencial de hepatotoxicidade grave associada ao uso de propiltiouracil levaram a recomendação de que não é utilizado como agente de primeira linha para tratar hipertireoidismo em crianças ou adultos. No entanto ainda é recomendado para o tratamento de tireotoxicose, que

desenvolve durante o primeiro trimestre de gestação.

Nos pacientes com hipertireoidismo moderado, o metimazol é indicado na dose de 10 a 30 mg 1 vez por dia e aumentada para até 90 mg/dia. Nos pacientes com hipertireoidismo mais grave, tireotoxicose complicada por doença cardíaca, ou gravidez concomitante, o propiltiouracil pode ser iniciado em doses de 50 a 200 mg a cada 6 a 8 horas. O metimazol pode ser administrado por via retal, se necessário. A duração prevista do tratamento depende da causa subjacente. Nos pacientes com bócios multinodulares tóxicos, os medicamentos antitireoidianos em geral só são usados para restaurar o eutireoidismo, na expectativa de um tratamento definitivo. Uma dose eficaz pode ser continuada por 6 a 24 meses em um paciente com doença de Graves antes que seja reduzida para que se determine se houve remissão da doença tireoidiana autoimune do paciente. Os pacientes que provavelmente responderão são aqueles que apresentam hipertireoidismo clínico e bioquímico moderado, uma glândula tireoide pequena e sem oftalmopatia ativa.

Pacientes tratados com medicamentos antitireoidianos devem ter seus testes de função tireoidiana verificados a cada 3 a 12 semanas durante o ajuste da dose a fim de monitorar o surgimento de um hipotireoidismo iatrogênico. Efeitos colaterais comuns incluem erupção cutânea, prurido, febre e artralgias, que afetam 5% dos pacientes tratados com tionamidas. Agranulocitose e hepatite são raras, mas reações adversas potencialmente fatais aos medicamentos tionamídicos. Suas apresentações em seu início são relativamente súbitas e imprevisíveis. O monitoramento da contagem leucocitária e os testes de função hepática não são úteis como medidas preventivas. Os pacientes que recebem a prescrição de medicamentos antitireoidianos devem ser advertidos acerca das manifestações dessas reações adversas e devem ser instruídos a descontinuar o tratamento e procurar atenção médica caso desenvolvam febre alta, faringite, icterícia, ou dor abdominal.

Iodo Radioativo

A captação seletiva e a concentração do iodeto nos tireócitos permitem o uso de iodo radioativo para tratar o hipertireoidismo. Estando concentrado na glândula, o ^{131} I provoca a destruição localizada do tecido tireoidiano, controlando, de modo eficaz, o hipertireoidismo. A dose de ^{131}I será calculada com base na captação fracionada de radioiodo, mas o resultado da dosimetria não demonstrou ser superior ao atingido com a administração de 10 mCi. Os pacientes podem ser tratados ambulatorialmente com precauções para prevenir a exposição de terceiros. Aproximadamente três quartos dos pacientes serão curados com uma única dose de radioiodo.

O principal efeito colateral do tratamento com iodo radioativo é o hipotireoidismo pós-ablativo, que se desenvolve na maioria dos indivíduos que recebem tratamento para doença de Graves e em menor proporção de pacientes tratados para bócio nodular tóxico. O monitoramento vitalício da função tireoidiana é exigido porque pacientes desenvolvem hipotireoidismo pós-ablativo em uma taxa de 3% ao ano. Outra complicação menos comum é a exacerbação transitória da tireotoxicose que ocorre em um quarto dos pacientes durante o primeiro mês após o tratamento como resultado da

tireoidite de radiação. Estudos de acompanhamento de longo prazo demonstraram que os pacientes com doença de Graves tratados com radioiodo não apresentam maior risco de câncer de tireoide ou de outras neoplasias malignas. Contudo, as crianças e os adolescentes hipertireoidianos tratados com iodo radioativo têm maior probabilidade de desenvolver nódulos benignos. Entre as mulheres hipertireoidianas tratadas com radioiodo as incidências de infertilidade, abortos espontâneos e crianças com defeitos de nascença não estão aumentadas. O iodo radioativo diagnóstico ou terapêutico está contraindicado nas mulheres durante a gravidez e as mulheres tratadas deveriam evitar engravidar até que o eutireoidismo tenha sido confirmado entre 3 a 6 meses após a administração de uma dose.

Outros Medicamentos

Uma solução saturada de iodeto de potássio (SSKI), ou solução de Lugol, inibe transitoriamente a síntese e a liberação de hormônio tireoidiano pela glândula. Ela pode ser usada para acelerar a recuperação após o tratamento com iodo radioativo, para preparar os pacientes para a tireoidectomia, e potencializar outros tratamentos utilizados para controlar a tireotoxicose grave (ver mais adiante). Os agentes iodados de contraste radiológico inibem a liberação do hormônio tireoidiano enquanto bloqueiam a conversão periférica de T_4 para T_3. O carbonato de lítio também inibe a liberação do hormônio tireoidiano. Raramente, esses agentes são empregados em combinação com as tionamidas para tratar pacientes com tireotoxicose grave. Também podem ajudar a fornecer controle temporário do hipertireoidismo quando alergias graves obstam o uso contínuo das tionamidas. A colestiramina pode ser usada para reter o hormônio tireoidiano no intestino, interrompendo a circulação êntero-hepática nos casos de suspeita de intoxicação exógena pelo hormônio tireoidiano.

Cirurgia

A cirurgia tem papel limitado devido ao seu potencial para lesionar os nervos laríngeos recorrentes adjacentes e as glândulas paratireoides. A ressecção de um adenoma tóxico através da lobectomia é curativa e frequentemente preserva tecido tireoidiano normal suficiente para que o eutireoidismo seja conservado. Consequentemente, ele é muitas vezes recomendado em jovens. Os bócios multinodulares tóxicos que provocam sintomas compressivos ou desfiguração cosmética podem ser adequadamente tratados com a ressecção cirúrgica. Enquanto a cirurgia é raramente recomendada para o tratamento da doença de Graves, ela pode ser apropriada quando outras modalidades estão contraindicadas, ou se o hiperparatireoidismo exige também uma intervenção cirúrgica.

Situações Específicas de Tratamento

Gestação

As gestantes com hipertireoidismo apresentam desafios especiais. O diagnóstico exige avaliação cuidadosa dos sintomas, especialmente intolerância ao calor, palpitação e vômitos, que também ocorrem durante a gravidez normal. O nível sérico total de T_4

encontra-se elevado devido ao aumento da TBG e o nível de TSH pode se encontrar suprimido no primeiro trimestre como resultado do estímulo tireoidiano mediado pela HCG. Estudos diagnósticos com radioiodo estão contraindicados. Após a confirmação diagnóstica, o hipertireoidismo deve ser tratado devido à sua associação com um risco aumentado de aborto espontâneo, parto prematuro, baixo peso ao nascer e toxemia. Os β-bloqueadores devem ser utilizados somente de modo transitório para tratar sintomas graves. O propiltiouracil é a tionamida preferida para o tratamento da doença de Graves durante o primeiro trimestre de gestão porque atravessa a placenta menos prontamente do que metimazol e porque o mesmo raramente tem conexão com malformação congênita (ou seja, atresia de coanal e aplasia cutis). No entanto, em razão do risco, apesar de muito raro, de hepatite por propiltiouracil potencialmente fatal, o metimazol é preferido após o primeiro trimestre. Uma vez que a doença de Graves entra frequentemente em remissão no final da gravidez, a dosagem necessária dos fármacos antitireoidianos declina frequentemente na medida em que a gestação progride. A dosagem dos níveis de imunoglobulina tireoestimulante materna pode ajudar a prognosticar o risco do lactente desenvolver doença de Graves neonatal.

Hipotireoidismo Subclínico e Moderado

Os pacientes com hipertireoidismo moderado (ou seja, TSH sérico suprimido com níveis de T_4 e T_3 normais livres) podem ter sintomas que justificam o tratamento. Em pacientes com nível TSH sérico suprimido menor que 0,1 mIU/L, a perda de mineral ósseo pode levar a osteoporose, particularmente em mulheres na pós-menopausa. A fibrilação atrial ocorre comumente em pacientes levemente hipertireoidianos com supressão TSH abaixo do normal. Está menos claro, porém, se pacientes mais jovens assintomáticos com níveis modestamente suprimidos de TSH (p. ex., 0,1 a 0,5 mIU/L) necessitam de monitoramento periódico.

Crise Tireotóxica

A crise tireotóxica, conhecida como *thyroid storm (tempestade tireoidiana)*, é uma síndrome potencialmente letal que geralmente é o resultado final de uma tireotoxicose grave e sustentada. Ela pode afetar pacientes com outras condições clínicas que os tornam vulneráveis aos efeitos cardiovasculares, neuropsiquiátricos e gastrointestinais da exposição às quantidades excessivas de hormônio tireoidiano. A crise tireotóxica tipicamente se desenvolve no cenário de uma doença de Graves inadequadamente tratada, podendo ser precipitada por doenças intercorrentes, cirurgia, ou pelo tratamento com iodo radioativo. Os indivíduos afetados apresentam febre, taquiarritmias atriais, insuficiência cardíaca congestiva, náuseas, vômitos, diarreia e convulsões. As alterações do estado mental podem incluir agitação, delírio, psicose e coma. A identificação e o tratamento imediatos em um local monitorado são cruciais. Um regime de tratamento multifacetado deve incorporar antipiréticos, β-bloqueadores, tionamidas, agentes de contraste iodado e glicocorticoides, assim como a avaliação e tratamento agressivo dos problemas clínicos subjacentes.

Tireoidite

Tireoidite Subaguda (de Quervain)

Fisiopatologia

A tireotoxicose transitória resulta da liberação descontrolada de hormônio tireoidiano a partir da glândula inflamada. Após 2 a 8 semanas, quando o suprimento de hormônio armazenado é exaurido, a tireotoxicose se resolve espontaneamente. O hipotireoidismo sobrevém porque as capacidades biossintéticas da glândula permanecem comprometidas. Este também é transitório, durando, aproximadamente, um mês, com a subsequente restauração da função tireoidiana normal na maioria dos pacientes.

Manifestações clínicas

A tireoidite subaguda se caracteriza pelo aumento doloroso da tireoide, sintomas inflamatórios sistêmicos e tireotoxicose transitória que muitas vezes é seguida por um hipotireoidismo passageiro. O padrão histológico exibe infiltrados celulares inflamatórios que se acredita serem o resultado de uma infecção viral. Muitos pacientes com tireoidite subaguda relatam infecções respiratórias superiores prévias.

Os pacientes geralmente se apresentam com dor localizada na tireoide, ou com irradiação para a garganta, ouvidos, ou mandíbula. Os sintomas constitucionais, incluindo febre, calafrios, sudorese e mal-estar, geralmente estão presentes. Eventualmente, essas características podem dominar o quadro. O exame da tireoide revela, tipicamente, uma glândula extremamente sensível, modestamente aumentada e dura como madeira.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da dor tireoidiana deve ser considerado na avaliação dos pacientes que se apresentam com dor e sensibilidade localizadas na porção inferior do pescoço anterior. Além da tireoidite subaguda, as potenciais causas de dor tireoidiana incluem a tireoidite aguda (supurativa); hemorragia em um nódulo tireoidiano preexistente e o rápido crescimento de um câncer anaplásico de tireoide, um câncer difusamente infiltrante de tireoide, ou um linfoma tireoidiano.

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais dos pacientes com tireoidite subaguda revelam um perfil de tireotoxicose manifesta. Os níveis elevados de T_4 estão proporcionalmente mais elevados do que os níveis de T_3. Os pacientes apresentam, tipicamente, um aumento da taxa de sedimentação eritrocitária durante a fase aguda. A captação fracionada de radioiodo tipicamente é menor do que 2% em 24 horas (Tabela 233-6).

Tratamento

As altas doses de aspirina ou de naproxeno sódico podem ser usadas para tratar a dor tireoidiana e os sintomas inflamatórios sistêmicos. Pacientes que não respondem podem requerer tratamento com glicocorticoides, mas deve ser reduzido ao longo de várias semanas para prevenir uma recaída, prolongando o curso total das suas doenças. Os sintomas atribuídos à tireotoxicose transitória poderão responder ao tratamento com β-bloqueadores administrados por um período limitado de 1 a 3 semanas. Os pacientes que progridem para o hipotireoidismo sintomático podem necessitar de terapia de reposição com tiroxina de curta duração, mas a maioria não exigirá reposição com hormônio tireoidiano a longo prazo.

Tireoidite Linfocítica (Pós-parto, Indolor, Silenciosa)

Epidemiologia

A tireoidite linfocítica ocorre comumente nas mulheres no puerpério, afetando até 6% em um período de 2 a 12 meses após o parto ou o término da gravidez. Esta condição ocorre raramente em mulheres que não estão no puerpério ou em homens. Os fatores predisponentes incluem uma história de episódios prévios de tireoidite pós-parto, diabetes melito do tipo 1 e autoanticorpos antitireoidianos circulantes.

Fisiopatologia

A inflamação indolor da glândula tireoide pode provocar tireotoxicose transitória seguida por um hipotireoidismo transitório ou persistente. Cada uma dessas fases de disfunção tireoidiana dura, tipicamente, 2 a 8 semanas. Acredita-se que esta condição reflita uma autoimunidade transitória.

Diagnóstico

O diagnóstico de tireoidite linfocítica é muitas vezes negligenciado quando sintomas inespecíficos de tireotoxicose (p. ex., perda ponderal, insônia e ansiedade), ou de hipotireoidismo (p. ex., fadiga e depressão) são erroneamente interpretados como queixas comuns do pós-parto. A glândula tireoide não se encontra sensível e apresenta um tamanho normal, ou está moderadamente aumentada. Uma vez que seja considerado, o diagnóstico de tireoidite linfocítica pode ser prontamente confirmado ou excluído através dos exames laboratoriais, que revela um nível suprimido de TSH durante as fases de tireotoxicose e um nível elevado, durante as de hipotireoidismo. Esta condição deve ser diferenciada da doença de Graves, que também pode apresentar um mesmo intervalo de tempo após o parto. Graus relativos de elevação do T_4 e T_3 podem, por vezes, fornecer um indício de qual condição está presente: a tireoidite linfocítica é tipicamente caracterizada pela predominância da elevação dos níveis de T_4. A captação fracionada de radioiodo se encontra ausente ou extremamente baixa no cenário de uma tireoidite linfocítica, mas está aumentada na doença de Graves, constituindo-se, portanto, em um

teste diagnóstico útil (Tabela 233-6).

Tratamento

A tireoidite linfocítica frequentemente pode ser tratada simplesmente tranquilizando e observando o paciente. A tireotoxicose sintomática pode ser tratada com um ciclo limitado de tratamento com β-bloqueadores. O hipotireoidismo manifesto pode exigir a reposição transitória de tiroxina.

Prognóstico

Enquanto a maioria dos pacientes afetados eventualmente retorna ao estado eutireoidiano, 25% desenvolvem um hipotireoidismo persistente devido a uma tireoidite autoimune clássica.

Tireoidite Aguda (Supurativa)

A infecção da glândula tireoide é uma condição rara que se apresenta tipicamente com uma grave dor tireoidiana, febre e outras manifestações sistêmicas de infecção. A infecção bacteriana do tecido tireoidiano pode ser o resultado da disseminação direta de patógenos Gram-positivos ou Gram-negativos através de fístulas que se comunicam com o seio piriforme ou com a pele. A disseminação hematogênica de bactérias, micobactérias, fungos, ou organismos parasitas, especialmente o *Pneumocystis carinii*, pode ocorrer em indivíduos imunocomprometidos. Ao exame, os pacientes afetados tipicamente encontram-se febris com intumescimento assimétrico da tireoide, que está sensível, quente e com uma consistência de flutuante a firme, sob uma pele eritematosa. A ultrassonografia pode revelar um abscesso que pode ser aspirado para identificação do patógeno. Os pacientes com tireoidite supurativa exigem tratamento imediato com os antibióticos apropriados. A drenagem cirúrgica do abscesso pode ser necessária.

Outras Formas de Tireoidite

Certos medicamentos podem provocar inflamação da glândula tireoide. A amiodarona pode produzir uma tireoidite indolor associada à tireotoxicose. Sempre que possível, deve ser diferenciada da forma de tireotoxicose induzida pelo iodo, que também pode estar associada ao tratamento com a amiodarona. A primeira é otimamente tratada com glicocorticoides, enquanto a segunda é tratada com fármacos antitireoidianos. O α-interferon pode provocar uma tireoidite indolor associada à tireotoxicose transitória. Deve ser diferenciada da doença de Graves induzida pelo interferon α porque o formador é administrado com β-bloqueadores e a segunda com fármacos antitireoidianos.

A tireoidite ou estruma de Riedel se caracteriza pela substituição fibrótica da tireoide, com aderência e infiltração das estruturas adjacentes que provocam sintomas compressivos locais. Nessa condição idiopática, a tireoide encontra-se substancialmente aumentada, endurecida e fixada. Os pacientes afetados desenvolvem fibrose do

mediastino e retroperitônio, colangite esclerosante, ou pseudotumor de órbita. O diagnóstico exige biópsia aberta. A excisão cirúrgica é difícil ou impossível. As terapias com glicocorticoides e com tamoxifeno foram eventualmente descritas como eficazes.

Bócios

Definição

Os bócios podem ser classificados em difusos ou nodulares, atóxicos ou tóxicos (*i. e.*, associados à superprodução de hormônio tireoidiano) e benignos ou malignos. O aumento da tireoide pode resultar da proliferação dos tireócitos estimulada por fatores circulantes (p. ex., TSH e autoanticorpos estimuladoras da tireoide), infiltração da glândula por células inflamatórias ou malignas, ou alterações neoplásicas benignas ou malignas dentro da própria glândula. Em pacientes com bócios, três questões clínicas devem ser consideradas: problemas compressivos locais ou cosméticos, hiperfunção ou hipofunção glandular e a potencial malignidade.

Epidemiologia

Em todo o mundo a deficiência dietética de iodo representa a causa mais comum de bócio. Ela só é encontrada nos Estados Unidos entre os imigrantes de regiões carentes em iodo. Os pacientes mais jovens se apresentam com bócios difusos ou simples que diminuem em resposta à suplementação adequada de iodo. Nos indivíduos mais velhos, os bócios por deficiência de iodo se tornam multinodulares e não diminuem de tamanho com a repleção de iodo. O excesso de exposição ao iodo pode provocar tireotoxicose nesses pacientes.

Fisiopatologia

O bócio multinodular benigno e adenoma podem ser o resultado de defeitos genéticos que levam a uma disormoniogênese que inclui mutações na tireoglobulina, na peroxidase tireoidiana, oxidase dupla e nos genes da pendrina. Semelhantemente, a exposição a substâncias bociogênicas em gêneros alimentícios, água, ou medicamentos (p. ex., carbonato de lítio) que inibem as etapas normais da síntese hormonal tireoidiana podem levar ao bócio. Na maioria dos pacientes, a causa subjacente é desconhecida.

A tireoidite autoimune produz, tipicamente, um bócio discreto como resultado da infiltração glandular com linfócitos, alterações inflamatórias nos tireócitos e fibrose. O estado hipotireoidiano provocado pela tireoidite autoimune resulta em um TSH aumentado que estimula ainda mais o aumento da tireoide. A doença de Graves se caracteriza por um aumento difuso da tireoide devido à ação de imunoglobulinas estimuladoras. Outras formas de tireoidite podem apresentar-se com aumento em forma de bócio da glândula tireoide, incluindo as tireoidites subaguda, linfocítica e aguda (consulte as seções anteriores).

As neoplasias malignas que envolvem difusamente a glândula, incluindo o linfoma de tireoide e os cânceres tireoidianos papilar infiltrativo, medular e anaplásico, apresentam-

se como bócios de crescimento rápido (consulte as seções posteriores). Os pacientes afetados muitas vezes experimentam dor local e sintomas relacionados com a expansão.

Diagnóstico

Exame Clínico

O primeiro passo na avaliação de um bócio é confirmar se o crescimento representa aumento da tireoide. O excesso de pele e de gordura subcutânea no pescoço anterior confunde-se com uma tireoide aumentada. Estes achados podem ser distinguidos do verdadeiro aumento da tireoide através da palpação de uma tireoide normal sob o enganoso tecido macio e pela observação de que aquela massa não sobe e desce com a deglutição. A ultrassonografia ajuda a resolver a incerteza.

O histórico do paciente pode fornecer importantes indícios da causa subjacente. Uma história da infância pode confirmar uma deficiência prévia de iodo. Os sintomas de hipotireoidismo sugerem uma tireoidite autoimune, enquanto a evidência clínica de tireotoxicose pode sugerir doença de Graves ou um bócio multinodular. Os achados clínicos podem levar à identificação de uma das diversas formas de tireoidite (p. ex., dor na tireoidite subaguda ou puerpério na tireoidite linfocítica). Sintomas sugerindo a invasão de estruturas adjacentes podem levantar preocupações relativas a doenças malignas ou à tireoidite de Riedel.

O exame meticuloso da tireoide é informativo. O aumento difuso favorece uma das formas de tireoidite, doença de Graves, ou uma neoplasia difusamente infiltrativa. O aumento nodular provavelmente reflete um bócio multinodular benigno ou uma neoplasia maligna. O tamanho preciso da glândula deve ser documentado. Disfonia, desvio traqueal, linfadenopatia cervical e ingurgitamento venoso no pescoço devem ser observados. A obstrução subtotal da abertura torácica pode ser revelada fazendo com que o paciente eleve as mãos juntas acima da cabeça (manobra de Pemberton) enquanto são verificados os sinais de pletora facial e distensão venosa cervical.

Achados Laboratoriais

Um nível de TSH determina se existe hipotireoidismo primário ou tireotoxicose. Títulos elevados de anticorpos antiperoxidase tireoidiana confirmam uma suspeita de tireoidite autoimune. Em pacientes assintomáticos com um bócio difuso discreto, nenhuma avaliação adicional estará indicada. Outros exames de sangue (p. ex., taxa de sedimentação eritrocitária para a tireoidite subaguda ou calcitonina para o câncer medular de tireoide) podem ser úteis quando os indícios clínicos sugerem diagnósticos específicos.

Exames por Imagem

A ultrassonografia cervical geralmente é a melhor técnica de imagens para definir a característica e a extensão de um bócio limitado ao pescoço. Ela pode ajudar a determinar

se um bócio é difuso ou nodular, se a tireoide está comprimindo outras estruturas cervicais e se a linfadenopatia está presente. Quando um bócio se estende posteriormente ou sob a incisura esternal para o interior do tórax, a TC ou as RMs podem ser necessárias. A administração de contraste radiológico iodado deve ser evitada na avaliação dos pacientes com bócios uma vez que a carga de iodeto estável pode interferir com a subsequente geração de imagens ou terapia. Estudos de captação tireoidiana ajudam a definir se a captação quantitativa do traçador é subnormal ou supranormal. A varredura com radioiodo pode ajudar a determinar se uma massa de mediastino superior é tecido tireoidiano. As radiografias com deglutição de bário com marcadores de diâmetro fixo e testes de função pulmonar com alças de fluxo-volume podem ajudar a determinar se os sintomas estão diretamente relacionados com a compressão do esôfago ou com a traqueia, respectivamente. A laringoscopia é útil na avaliação da função das cordas vocais em pacientes com potencial envolvimento dos nervos laríngeos recorrentes.

Tratamento Rx

Desde que a disfunção tireoidiana e doença maligna tenham sido excluídas, os pacientes assintomáticos com bócio serão observados com avaliação clínica periódica. A ultrassonografia é confiável como uma técnica reproduzível para o monitoramento do tamanho de uma glândula tireoide aumentada. A terapia com tiroxina para suprimir os níveis de TSH só é eficaz na diminuição de bócios em uma minoria dos pacientes. Além disso, o tratamento crônico com hormônio tireoidiano carrega os riscos de tireotoxicose sintomática, fibrilação atrial e perda mineral óssea.

Pacientes com bócios multinodulares benignos que provocam sintomas compressivos locais ou preocupações cosméticas podem ser tratados com cirurgia ou com iodo radioativo. A cirurgia muitas vezes é preferível quando um paciente apresenta um substancial aumento glandular que provoca complicações compressivas, especialmente se houver extensão subesternal do bócio ou sintomas obstrutivos agudos. Quando a cirurgia ser contraindicada pela condição de saúde do paciente, a terapia com iodo radioativo mostrou reduzir o tamanho do bócio em uma média de 50% ao longo de 12 a 24 meses.

Nódulos tireoidianos

Epidemiologia

Os nódulos tireoidianos são comuns, e são detectados pela palpação em 6% das mulheres e em 2% dos homens. A moderna ultrassonografia de alta resolução identifica nódulos tireoidianos em até 50% de todos os adultos. Embora a maioria destes represente pequenos nódulos adenomatosos benignos ou cistos, 5% a 10% dos nódulos tireoidianos são malignos. É menos comum os nódulos tireoidianos constituírem problemas clínicos em virtude de serem hiperfuncionantes, por provocarem sintomas compressivos locais, ou insatisfação cosmética.

Diagnóstico

Os nódulos tireoidianos são observados pelo paciente ou pelo médico na ausência de outras queixas. É comum que os nódulos tireoidianos sejam acidentalmente detectados em procedimentos de imagem, como a ultrassonografia carotídea e os TC e RM da coluna cervical. Os sintomas de compressão e da invasão de tecidos adjacentes sugerem que um nódulo possa ser maligno. Estes incluem dor na porção inferior do pescoço anterior, tosse ou dispneia decorrente da compressão traqueal, hemoptise devido à invasão da traqueia, disfonia provocada pelo encarceramento do nervo laríngeo recorrente e disfagia, ou odinofagia, decorrente da compressão esofagiana. Alguns outros sinais e sintomas levam à consideração de condições subjacentes específicas. Dever-se-ia suspeitar de um adenoma tóxico em um paciente com um nódulo tireoidiano que apresente as clássicas manifestações clínicas de tireotoxicose. Dos sinais e sintomas de hipotireoidismo sugerem uma tireoidite autoimune com aumento assimétrico da tireoide. A hipercalcitonemia associada à disseminação metastática do câncer medular de tireoide pode provocar prurido, rubores e diarreia. A avaliação clínica deveria buscar sinais e sintomas relacionados com os locais comuns de metástase do câncer de tireoide, como dor torácica, dispneia, dor óssea e achados neurológicos. Os nódulos tireoidianos raramente são decorrentes de metástases de outras neoplasias malignas primárias, incluindo os cânceres de rim, cólon e mama.

História Clínica

Uma predisposição especial para o câncer de tireoide é sugerida por uma história pessoal de irradiação terapêutica do pescoço na infância. A história familiar pode ser informativa se os genitores apresentaram cânceres medulares ou papilares de tireoide, que são familiais em 50% e 10% dos casos, respectivamente. A possibilidade de câncer medular de tireoide também deve ser considerada quando houver uma história pessoal ou familiar de problemas clínicos associados à síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM 2), que inclui hiperparatireoidismo e feocromocitoma (Capítulo 239).

Exame Físico

O exame físico do nódulo tireoidiano deve buscar definir o seu tamanho, consistência, textura da superfície, mobilidade e sensibilidade. A presença de doença maligna é sugerida pela fixação e pela adenopatia regional ipsilateral, ou paresia das cordas vocais. A multinodularidade da glândula pode indicar bócio nodular benigno, mas não é suficientemente tranquilizadora para dispensar os exames diagnósticos adicionais. Isso é verdade para o denominado nódulo dominante, que é maior, cresce mais rapidamente, ou é mais sintomático, do que os outros presentes na tireoide.

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais de rotina incluem uma dosagem dos níveis de TSH para identificar pacientes com hipertireoidismo ou hipotireoidismo. Quando o nível de TSH é baixo ou indetectável, há a possibilidade de um adenoma tóxico autonomamente

funcionante ser seguido através de um rastreamento tireoidiano com radionuclídeos (Tabela 233-6). Se um nível elevado de TSH indicar hipotireoidismo primário, os títulos de anticorpos antiperoxidase tireoidiana podem ser dosados para confirmar se o paciente apresenta tireoidite autoimune. A ultrassonografia pode muitas vezes distinguir aumento assimétrico provocado pela tireoidite autoimune de um nódulo discreto. Os níveis de calcitonina devem ser dosados nos pacientes com história familiar conhecida ou suspeita de NEM 2, ou com um câncer medular de tireoide. A dosagem da tireoglobulina sérica não é útil na diferenciação entre anomalias benignas e malignas da tireoide.

Exames por Imagem

A ultrassonografia cervical não é necessária antes da biópsia, mas ajudar a confirmar se a massa está no interior da tireoide, definir precisamente o seu tamanho, classificá-la em cística ou sólida e determinar se nódulos adicionais estão presentes. A ultrassonografia ocasionalmente revela outros achados suspeitos, como calcificações finas, irregularidade das margens nodulares e adenopatia cervical.

A varredura com radionuclídeos, empregando radioiodo ou pertecnetato só é útil em casos selecionados. Pacientes com um nódulo tireoidiano e um nível suprimido de TSH, a varredura pode confirmar que o nódulo é hiperfuncionante, ou "quente", situação na qual a biópsia geralmente não é necessária.

Avaliação Invasiva

Biópsia por Aspiração com Agulha Fina

A aspiração por agulha fina constitui o exame mais preciso para excluir ou confirmar a doença maligna em pacientes que apresentam um nódulo e um nível normal de TSH (Fig. 233-4). A maior parte dos nódulos sólidos e cistos complexos maiores que 1,0 a 1,5 cm de diâmetro deveria ter uma amostra coletada. Conquanto a aspiração possa ser dirigida somente pela palpação quando um nódulo é imediatamente definível, a ultrassonografia fornece uma orientação mais segura para a coleta de amostras das lesões mal localizadas, frequentemente revelando nódulos adicionais que devem ser avaliados.

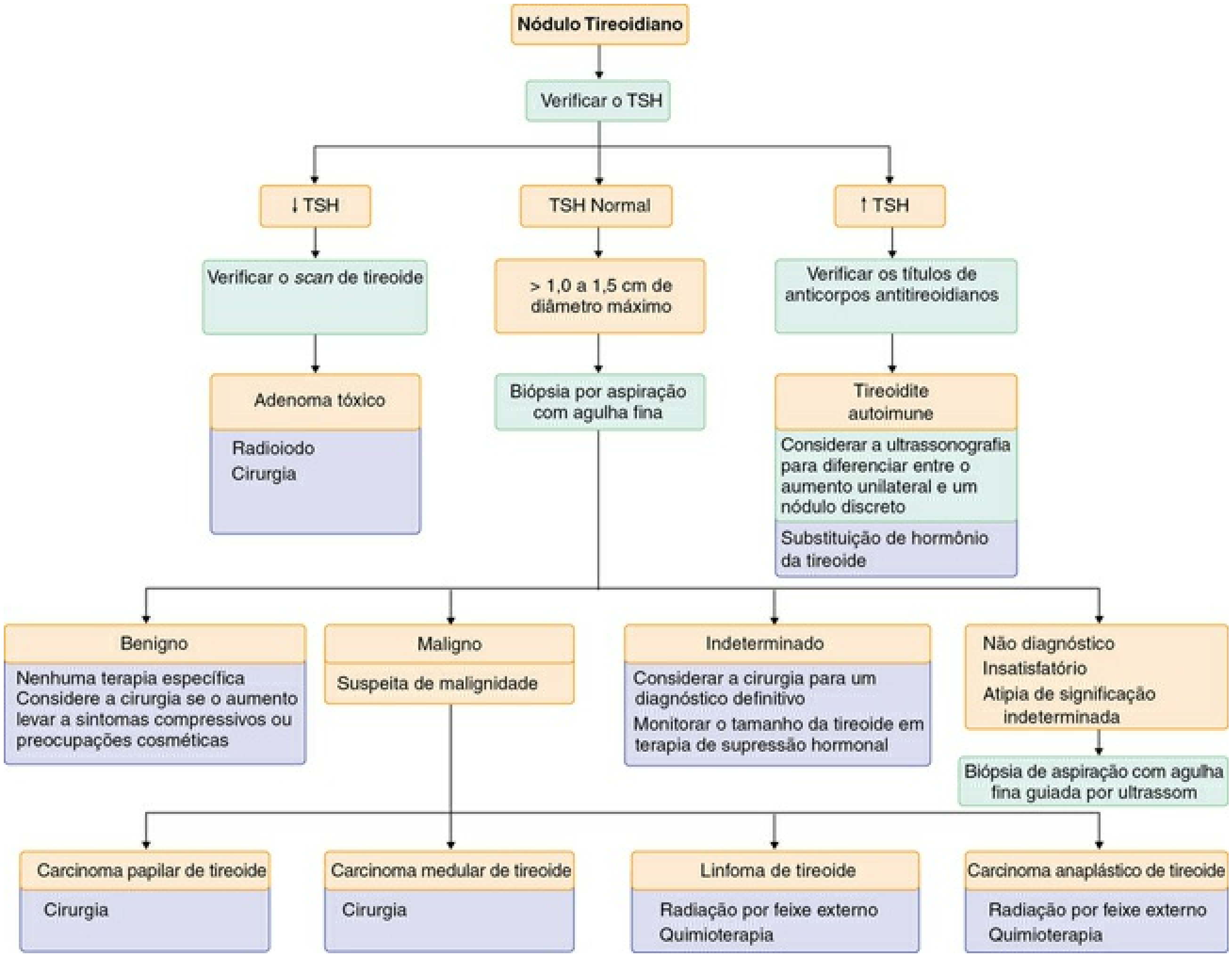

FIGURA 233-4 Avaliação do nódulo da tireoide.

A avaliação citológica do material aspirado deve, primeiramente, confirmar que há material adequado para a avaliação (p. ex., seis aglomerados de 10 células em duas lâminas). As biópsias com espécimes inadequados, que são mais comuns nas lesões císticas, devem ser repetidas. A orientação ultrassonográfica e a avaliação citológica preliminar *in loco* podem melhorar o rendimento da biópsia. De acordo com o Sistema Bethesda desenvolvido recentemente para Relatórios de Citopatologia Tireoide, um nódulo de amostra pode ser categorizado como benigno, maligno ou indeterminado (suspeito).

Os nódulos benignos produzem, tipicamente, amostras contendo grupamentos de células epiteliais foliculares de aspecto normal com coloide. Cistos coloides puros podem apresentar um epitélio escasso. Esta classificação é altamente precisa, com taxa de falso-negativo menor que 1% em espécies de biópsia sonograficamente direcionada e a ressecção cirúrgica não é necessária. Na maioria dos casos, a observação conservadora baseada na reavaliação clínica ou ultrassonográfica anual pode ser recomendada. Um aumento adicional durante a observação deve levar a uma imediata repetição da biópsia. A ressecção cirúrgica deve ser considerada se um nódulo citologicamente benigno continuar a crescer, provocando sintomas compressivos ou desfiguração cosmética.

O material citológico classificado como maligno contém, tipicamente, abundantes células epiteliais com características nucleares atípicas e coloide escasso ou ausente. Este é, também, um achado altamente confiável, descobrindo-se, em biópsias posteriores que

97% a 99% das lesões são cânceres de tireoide. Consequentemente, a tireoidectomia bilateral está indicada nos pacientes sem contraindicação à cirurgia. As amostras que contêm quantidades escassas de células epiteliais com características nucleares atípicas semelhantes podem ser classificadas como suspeita para malignidade. Mais de 60% a 75% dos nódulos que caem nesta categoria representam os cânceres na tireoide.

Uma em cada cinco biópsias produz material citológico adequado, mas diagnosticamente indeterminado. Descobertas específicas que classificam um nódulo indeterminado como suspeito de um neoplasma folicular incluem abundantes células foliculares ou de Hurthle em microfolículos com pouco ou nenhum coloide e graus menores de atipias nucleares, potencialmente indicativas de câncer papilar. Embora a maioria desses nódulos indeterminados seja adenomas foliculares benignos, de 15% a 30% deles são carcinomas de tireoide. Consequentemente, a cirurgia é aconselhada na maior parte dos pacientes de outro modo saudáveis, com nódulos que entram nessa categoria diagnóstica. A lobectomia tireoidiana unilateral possui a vantagem de uma menor incidência de complicações cirúrgicas e de hipotireoidismo pós-operatório quando a lesão é benigna, mas necessita de uma subsequente conclusão da tireoidectomia para a maioria dos pacientes que comprovam ter câncer. A observação atenta com ultrassonografias seriadas constitui uma alternativa para os pacientes sem características clínicas de malignidade, particularmente as mulheres na meia-idade ou mais velhas, com glândulas multinodulares nas quais essa prevalência é de 5% ou menos.

As amostras de biópsia que revelam características nucleares ou arquiteturais são consideradas anormais, mas não suspeitamente claras para malignidade, ou um neoplasma folicular são classificados como atipia de significado indeterminado. Os nódulos que inicialmente caem para esta categoria foram estimados para malignidade abrigada em taxas de 5% a 15%. A amostra repetida pode ser fornecida para uma diagnóstico mais preciso para guiar na administração em 75% a 85% dos casos.

Câncer de tireoide

Os cânceres de tireoide apresentam um espectro de comportamento que varia desde os microcarcinomas incidentalmente detectados e clinicamente inconsequentes até as neoplasias malignas anaplásicas virtualmente intratáveis. Quando é precocemente diagnosticado, o tratamento da maioria dos tipos de câncer tireoidiano é eficaz. A maioria dos cânceres de tireoide se apresenta como nódulos tireoidianos que são assintomáticos ou que estão associados a sintomas cervicais locais ou à adenopatia. É menos frequente, os cânceres de tireoide primeiramente se apresentarem com manifestações de doença metastática, como uma massa pulmonar ou dor óssea.

Carcinomas Papilar e Folicular (Epiteliais) Tireoidianos

Os cânceres papilar e folicular de tireoide derivam do epitélio folicular e conservam a responsividade ao TSH, produzem tireoglobulina e concentram iodo. Se distinguem pelo seu aspecto histopatológico e padrões característicos de progressão. O carcinoma das

células de Hurthle da tireoide é composto por tireócitos com citoplasma abundante e se comporta como um câncer folicular de tireoide, embora tipicamente não conserve a capacidade de concentrar iodo.

Epidemiologia

Aproximadamente 34.000 novos casos são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. O câncer de tireoide é três vezes mais comum em mulheres, nas quais o incidente está atualmente em ascensão mais rápida do que qualquer outra malignidade. Existe uma estimativa de 350.000 sobreviventes do câncer de tireoide que exigem acompanhamento vitalício para as recidivas. O carcinoma papilar é a forma mais comum de câncer de tireoide, representando 90% dos casos. A idade média no momento do diagnóstico é de 45 anos, o carcinoma papilar de tireoide não ocorre em crianças e têm sua incidência aumentada com a idade.

Fisiopatologia

A irradiação da glândula tireoide na infância é um fator de risco, conforme evidenciado pelas epidemias de câncer de tireoide que se seguiram tanto a radioterapia por feixe externo para condições benignas da infância quanto a exposição ao iodo radioativo após incidentes nucleares. Um conjunto substancial de evidências atualmente implica em mutações dos genes *RET/PTC* e *B-Raf quinase* que ativam a via sinalizadora de MAP cinase na patogênese do câncer papilar de tireoide. A maioria dos carcinomas papilares de tireoide é de crescimento lento, permanece confinada à glândula ou metastatizando para linfonodos cervicais. Os microadenomas papilares são um achado patológico comum em 5% das glândulas tireoides excisadas por outros motivos. Alguns carcinomas papilares de tireoide são mais agressivos, com extensão para tecidos adjacentes, envolvimento nodal extensivo e disseminação metastática a distância, mais comumente para os pulmões. Esta é mais comum em pacientes mais idosos.

Os carcinomas foliculares e de células de Hurthle são responsáveis por 10% de todos os cânceres de tireoide. Quando esses tumores exibem evidências histológicas de invasão limitada à cápsula tumoral são denominados *minimamente invasivos* e geralmente se comportam como carcinomas papilares tireoidianos. Todavia, os carcinomas foliculares e de células de Hurthle com invasão vascular estão, provavelmente, associados à doença metastática a distância, que, mais comumente, envolve os pulmões e o esqueleto.

Tratamento Rx

O tratamento do câncer epitelial de tireoide exige cirurgia, seguida, muitas vezes, pela ablação com radioiodo do tecido tireoidiano remanescente. A tireoidectomia total ou quase total com ressecção seletiva dos linfonodos do compartimento central geralmente é o procedimento cirúrgico inicial apropriado. A cirurgia de tireoide pode ser complicada pelo hipoparatireoidismo ou pela lesão do nervo laríngeo recorrente, que provoca rouquidão, se unilateral, e obstrução das vias respiratórias, se bilateral. A justificativa para cirurgia bilateral é a presença de doença bilateral no câncer papilar de

tireoide e um risco mais baixo de recidiva. Existe uma maior precisão na detecção de doença residual após a erradicação de todo o tecido tireoidiano normal remanescente.

Acompanhamento

A administração pós-operatória de ^{131}I pode remover pequena quantidade de tecido tireoidiano normal que geralmente ainda permanece. Este tecido, se não for destruído, deixa os pacientes com tecido tireoglobulino circulatório e com concentração de iodo, diminuindo, assim, a utilidade de medições TBG para detectar a recorrência. Em experimentos não randomizados o radioiodo foi associado a uma taxa mais baixa de recidiva tumoral em pacientes com doença avançada no momento da apresentação (ver mais adiante), mas sem benefícios claros para os pacientes com estágios mais baixos da doença. A estimulação com TSH do tecido tireoidiano residual é essencial para uma terapia eficaz com radioiodo. Pode ser realizada através da administração de tireotropina recombinante como pela retirada temporária do tratamento com hormônio tireoidiano a fim de promover a produção endógena de TSH.

A terapia com tiroxina é adequada para todos os pacientes tratados com câncer tireoidiano, a despeito da extensão da cirurgia e se receberam terapia ablativa com radioiodo. O tratamento com hormônio tireoidiano tem a intenção de suprimir o nível circulante de TSH do paciente a fim de reduzir a probabilidade de recidiva do tumor tireoidiano. Na determinação do grau de supressão do nível de TSH, o risco de recidiva do câncer do paciente deve ser ponderado contra as potenciais complicações, como a perda mineral óssea nas mulheres na pós-menopausa e a fibrilação atrial nos pacientes mais idosos.

O longo monitoramento dos pacientes exige avaliação clínica periódica, dosagem dos níveis de tireoglobulina, imagens com radioiodo na fase pós-operatória inicial e o eventual uso da ultrassonografia. Clinicamente, os pacientes devem ser avaliados em busca de sintomas locais no pescoço ou de massas cervicais recorrentes, como para a otimização da terapia com hormônio tireoidiano. Para os pacientes com cânceres epiteliais tireoidianos tratados, a tireoglobulina constitui um marcador tumoral que é mais específico se todo o tecido tireoidiano normal tiver sido removido. Nos pacientes com níveis indetectáveis de tireoglobulina em uso de terapia de supressão com hormônio tireoidiano, a dosagem da tireoglobulina após a estimulação com TSH recombinante pode, ocasionalmente, revelar doença residual. A varredura com radioiodo após o estímulo com TSH será útil para os pacientes que foram previamente submetidos à ablação pelo radioiodo, mas, sendo as imagens com iodo normais, oferecerão pouca ou nenhuma vantagem sobre a dosagem dos níveis estimulados de tireoglobulina. Isso é particularmente verdadeiro nos cânceres papilares tireoidianos recidivantes que perdem a capacidade de concentrar iodo. Infelizmente, a dosagem da tireoglobulina é impossível em 20% dos pacientes que apresentam autoanticorpos antitireoglobulina circulantes que interferem com o imunoensaio para a tireoglobulina. Estando a maioria das recidivas de cânceres epiteliais tireoidianos nos nódulos cervicais ou partes moles, a ultrassonografia é útil no monitoramento pós-operatório, particularmente nos pacientes que apresentavam doença cervical extensa

ou que apresentam uma tireoglobulina sérica persistentemente detectável. A varredura torácica por TC deve ser empregada para detectar a doença intratorácica nos pacientes em cujos achados sugiram a recidiva fora do pescoço. Nos pacientes com níveis substancialmente detectáveis de tireoglobulina (>10 ng/dL) e achados normais nos estudos comuns de imagens, a varredura com PET pode identificar os locais de doença residual em mais de 50% dos pacientes.

A localização da doença cervical recorrente constitui uma indicação para a dissecção compartimental abrangente do pescoço lateral. Metástases distantes e não ressecáveis ávidas por iodo, que ocorre comumente com os pacientes com câncer folicular tireoidiano invasivo, podem ser tratadas com doses repetidas de ^{131}I. Metástases sintomáticas para nódulos hilares e ósseas podem ser tratadas paliativamente com radioterapia por feixe externo. A cirurgia será empregada em pontos isolados de doença metastática. A quimioterapia convencional possui eficácia limitada no tratamento do câncer diferenciado de tireoide, mas novos agentes biológicos que objetivam a patogênese molecular desses tumores são promissores. Por exemplo, um estudo em fase II em pacientes com doença progressiva, o tratamento com motesanibe inibidor multiquinase deixou a doença estável em 67% dos pacientes, e a estabilidade foi mantida por no mínimo 24 semanas em 35% dos casos.

Prognóstico

O sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase) é comumente usado para o estadiamento dos cânceres epiteliais tireoidianos. Além do tamanho tumoral, da extensão do envolvimento nodular e da presença de doença metastática a distância, a idade do paciente no momento da apresentação é um importante elemento prognóstico do resultado. Pacientes com menos de 45 anos apresentam um melhor prognóstico do que os indivíduos mais velhos. As taxas globais de sobrevida aos 10 anos, ajustadas para a idade, para os pacientes com câncer papilar e folicular de tireoide são de 98% e 92%, respectivamente. Todavia, a recidiva da doença é relativamente comum (p. ex., um terço dos pacientes com câncer papilar de tireoide). Consequentemente, os pacientes com câncer tireoidiano tratado devem ser monitorados para a recidiva da doença.

Carcinoma Medular de Tireoide

Os pacientes com câncer medular de tireoide (Capítulo 254) tipicamente se apresentam com um nódulo tireoidiano, adenopatia cervical, doença a distância, ou manifestações clínicas de níveis acentuadamente elevados de calcitonina circulante, que podem incluir rubores, diarreia e prurido. Características de outros elementos da NEM 2a (p. ex., hipertensão) ou da NEM 2b (p. ex., hábito marfanoide, neuromas submucosos) devem ser pesquisados.

Carcinoma Anaplásico de Tireoide

O carcinoma anaplásico de tireoide é uma neoplasia maligna, histologicamente rara,

indiferenciada e clinicamente agressiva que surge tipicamente em mais velhos, um quarto dos quais apresenta evidências de um câncer tireoidiano de tipo diferenciado precedente. Os pacientes afetados apresentam uma massa de crescimento rápido no pescoço anterior ou lateral associada à dor, sensibilidade e sintomas compressivos, incluindo disfagia, disfonia e dispneia estridorosa. Uma biópsia de aspiração com agulha fina da massa geralmente obtém grandes células pleomórficas indiferenciadas, mas a biópsia cirúrgica aberta algumas vezes é exigida para confirmação do diagnóstico.

A maioria dos casos é irressecável no momento da apresentação devido à invasão das estruturas cervicais. A cirurgia não é curativa e deve objetivar a garantia das vias respiratórias. Um tubo de gastrostomia percutânea muitas vezes é instalado a fim de assegurar uma nutrição adequada diante da invasão esofagiana. A terapia convencional, consistente na combinação entre radioterapia por feixe externo e quimioterapia com doxirrubicina, com ou sem cisplatina, produz uma resposta inicial em 25% dos pacientes. Aqueles com doença limitada ao pescoço apresentam uma sobrevida estendida, mas quase todos os pacientes recidivam em uns poucos meses e sucumbem à sua doença, com taxas médias de sobrevida variando de 3 a 7 meses. As pesquisas atuais se concentram no uso de agentes antiangiogênicos que objetivam tratar a doença não responsiva.

Linfoma de Tireoide

O linfoma raramente surge na glândula tireoide, tipicamente se apresentando nas pessoas mais velhas como um bócio difuso e doloroso de crescimento rápido. Os pacientes muitas vezes têm um histórico precedente de tireoidite autoimune. Suspeita-se ainda mais desse diagnóstico quando a aspiração por agulha fina rende abundantes linfócitos sem outras características celulares de tireoidite autoimune. A coloração imuno-histoquímica e a citometria do material coletado podem caracterizar uma população linfocítica monoclonal. A biópsia cirúrgica às vezes é necessária para estabelecer o diagnóstico. Em 50% dos casos, o linfoma é primário à glândula tireoide, geralmente um linfoma de grau intermediário de tipo não Hodgkin (Capítulo 191).

A ressecção cirúrgica da tireoide não está indicada, mas a traqueostomia eletiva deve ser considerada como uma medida profilática quando a compressão traqueal é iminente. A maioria dos pacientes responde ao tratamento com uma combinação de radioterapia por feixe externo e quimioterapia. Taxas de sobrevida livre da doença variam com o estágio no momento do diagnóstico e com a resposta inicial à terapia combinada.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Leituras sugeridas

Bahn, R. S. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362:726–738. *Artigo de Graves oftalmopatia, hipertireoidismo e dermopatia de tireoide.*

Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19:1167–1214. *Diretrizes para administração dos nódulos de tireoide e câncer de tireoide.*

Gerdes, A. M., Iervasi, G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010; 122:385–393. *Análise.*

Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33:51–56. *Diretrizes de consenso.*

Parle, J., Roberts, L., Wilson, S., et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:3623–3632. *Nenhuma evidência de função cognitiva aprimorada no tratamento de pacientes mais velhos com SCH com terapia de substituição T4.*

Ross, D. S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2011; 364:542–550. *Análise.*

No Brasil

Estudo brasileiro recente, avaliando mulheres acima de 35 anos no Rio de Janeiro, mostrou prevalência de hipotireoidismo de 12,3%, sendo esta prevalência maior em caucasoides que em negroides. No Brasil, como em outros países, a principal causa de hipotireoidismo é a tiroidite de Hashimoto. Para o tratamento do hipotireoidismo as apresentações de L-T4 disponíveis no Brasil são de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175 e 200 mcg. No Brasil, o tratamento medicamentoso é o mais utilizado como terapêutica inicial do hipertireoidismo, especialmente em pacientes jovens, sem outras intercorrências clínicas, e naqueles com bócio pequeno, porque nestes casos a possibilidade de remissão da doença autoimune é maior. Em relação ao câncer de tiroide, a taxa de incidência no Brasil é variável, dependendo da região analisada. Em homens, varia de 0,7 a 3/100.000 e em mulheres de 0,8 a 10,9/100.000 habitantes. É importante destacar que nos últimos 20 anos houve uma redução da mortalidade decorrente do câncer de tiroide provavelmente por melhora do diagnóstico e tratamento.

Bibliografia

Coeli, C. M., Brito, A. S., Barbosa, F. S., Ribeiro, M. G., Sieiro, A. P., Vaisman, M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Aug; 49(4):503–509.

Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB: Endocrinologia – Atheneu – primeira edição 2007. capítulo 19 365-376, RP Furlanetto.

Sichieri, R., Baima, J., Marante, T., de Vasconcellos, M. T., Moura, A. S., Vaisman, M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population- based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jun; 66(6):803–807.

Córtex suprarrenal

Lynnette K. Nieman

As glândulas suprarrenais pesam de 6 a 8 g em adultos (Fig. 234-1). Cada uma contém um córtex que produz hormônios esteroides, e uma medula, que produz catecolaminas. As doenças da medula suprarrenal são discutidas no Capítulo 235. No córtex suprarrenal, a produção dessas três classes principais de esteroides ocorre em zonas específicas: a camada mais externa, a glomerulosa, produz mineralocorticoides, primariamente aldosterona; a camada intermediária, a fasciculata, produz glicorticoides, primariamente cortisol; a camada mais interna, a reticular, produz "andrógenos" suprarrenais, primariamente desidroepiandrosterona (DHEA) e seu conjugado sulfatado (DHEA-S) (Fig. 234-2). Este zoneamento reflete o fato de que certas enzimas críticas são restritas a determinadas zonas, resultando na capacidade ou na incapacidade em sintetizar os produtos finais específicos.

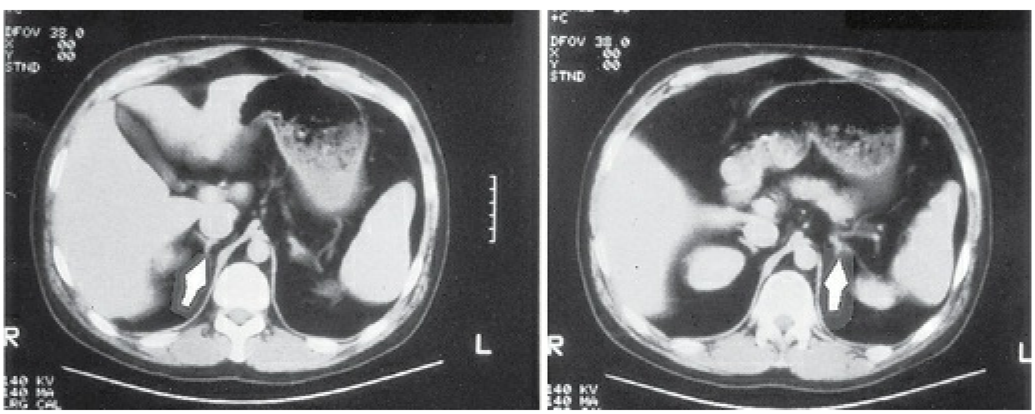

FIGURA 234-1 Imagens de ressonância magnética do abdome, mostrando a posição e o tamanho relativo das glândulas suprarrenais normais.

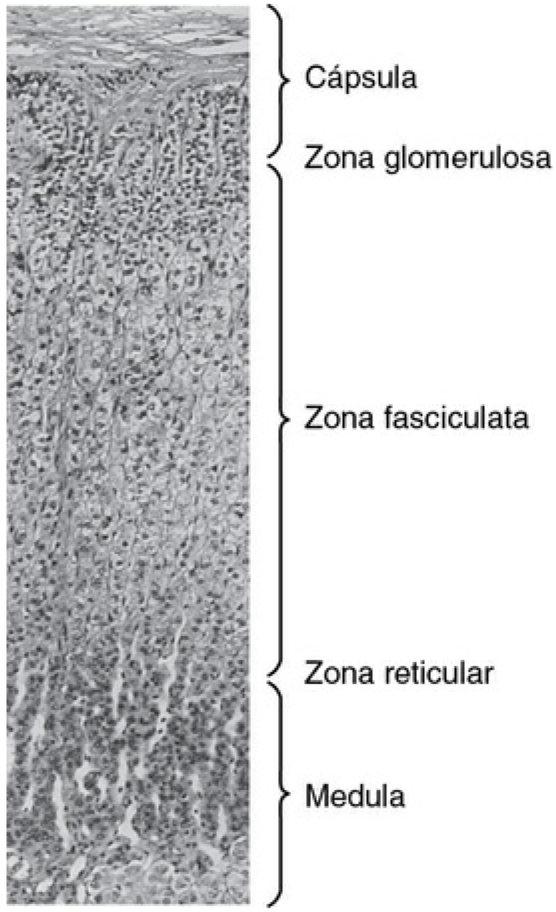

FIGURA 234-2 Seção histológica pela glândula suprarrenal normal adulta mostrando a progressão (de fora para dentro) da zona glomerulosa, zona fasciculata, zona reticular e medula.

Função

As ações e a regulação destas classes esteroides são diferentes. O ato mineralocorticoide atua pelo receptor mineralocorticoide renal para promover a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. A secreção aldosterona é estimulada primariamente por hipercalemia e pela angiotensina II (que por sua vez é estimulada por hipovolemia e excesso de renina). Estes agentes aumentam a produção da aldosterona sintase para restaurar a homeostase por esta alça de retroalimentação. A produção de aldosterona é estimulada a um grau muito menor pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH).

O cortisol e outros glicocorticoides atuam através do receptor de glicocorticoide tipo 2 e suas isoformas. As ações dessa classe de esteroides são muito amplas, incluindo efeitos na manipulação de carboidratos, metabolismo de lipídio e cálcio, e nos sistemas imune e nervoso. A produção de cortisol é regulada primariamente pelo ACTH, que é secretado em um ritmo circadiano em resposta ao hormônio de liberação de corticotropina (CRH); dessa forma os níveis de cortisol são elevados pela manhã e caem para o limite mais baixo por volta da meia-noite. O cortisol coordena a produção de ACTH pela retroalimentação negativa na hipófise (ACTH) e hipotálamo (CRH). A secreção de vasopressina também desempenha um papel na estimulação da liberação do ACTH.

DHEA e DHEA-S são os produtos mais abundantes da glândula suprarrenal. Parecem manifestar seus efeitos estrogênicos e androgênicos como pró-hormônios, sendo convertidas em estrogênios e testosterona nos tecidos periféricos e ativando os

receptores de androgênios e estrogênios. Não existe nenhum regulador conhecido da síntese de DHEA, mas sua produção diminui com a idade.

Distúrbios da função suprarrenal

A maioria dos distúrbios do córtex suprarrenal reflete superprodução ou subprodução dos produtos de uma única zona sintética – cortisol, aldosterona, ou testosterona ou estrogênio (Fig. 234-3). As hiperplasias suprarrenais congênitas são uma exceção e apresentam tanto superprodução quanto subprodução. A secreção anormal é sugerida pelas características clínicas de cada distúrbio e se reflete nos níveis plasmáticos ou da urina de hormônios relevantes, ou pelo consequente aumento ou diminuição nos sistemas de retroalimentação, que formam a base dos testes bioquímicos diagnósticos.

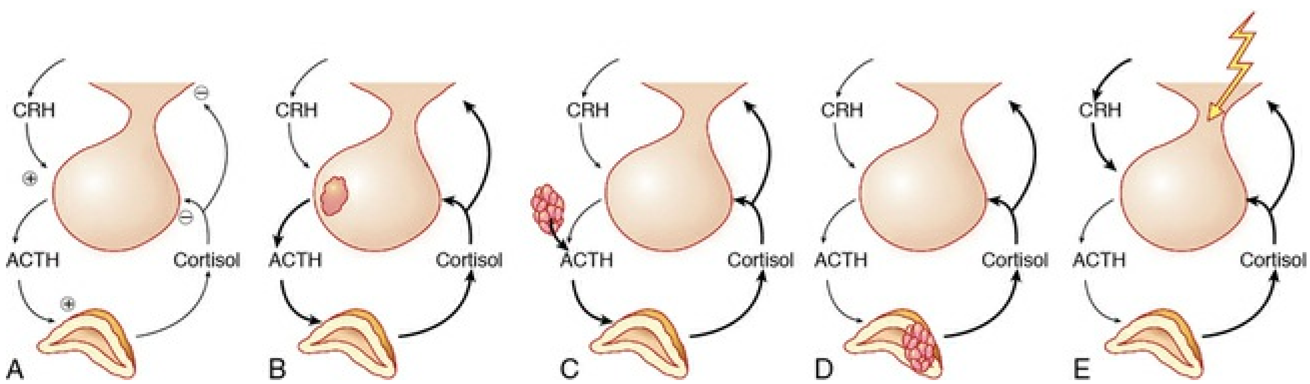

FIGURA 234-3 Fisiologia do eixo suprarrenal em saúde, síndrome de Cushing e estado de pseudoCushing.
A, Em pessoas saudáveis, a produção de cortisol é estimulada pelo liberação aumentada de hipotalâmica do hormônio de liberação de corticotropina (CRH), que vai até o talo da pituitária para estimular a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e é libeado pelo corticotrópicos. O ACTH circulante estimula a produção de glândula suprarrenal e a secreção de cortisol. Então o cortisol funciona no mecanismo de *feedback* negativo para inibir tanto o CRH quanto ACTH. **B,** Na doença de Cushing, o tumor da pituitária libera a quantidade em excesso de ACTH, que resulta em secreção aumentada de cortisol pelas glândulas suprarrenais. **C,** Na secreção ACTH ectópica, o tumor de secreção de ACTH não pituitária libera uma quantidade aumentada de ACTH, que resulta em secreção aumentada de cortisol pelas glândulas suprarrenais. **D,** Na forma suprarrenal de ACTH independente da síndrome de Cushing, o tumor suprarrenal libera autonomamente a quantidade em excesso de cortisol. Em todas as formas da síndrome de Cushing, os efeitos negativos do *feedback* do excesso de cortisol inibem a secreção CRH e ACTH endógenos para que os níveis de circulação de ACTH reflitam o tumor oculto (os níveis são normais ou aumentado) ou a produção independente de cortisol (os níveis são suprimidos). **E,** Em estados de pseudoCushing, o estímulo central aumenta a secreção CRH, que por sua vez aumenta o ACTH e, portanto, a produção de cortisol. Nesse ajuste, os efeitos negativos do *feedback* do excesso de cortisol inibem a seção de CRH e ACTH endógenos, para que os níveis de cortisol sejam limitados somente no nível aumentado.

Excesso de Glucocorticoide: Síndrome de Cushing

Manifestações clínicas

A síndrome de Cushing é um complexo de sintomas que refletem a exposição excessiva

de tecidos ao cortisol. As características clínicas da síndrome de Cushing incluem ganho de peso, pletora, hipertensão e estrias (Tabela 234-1). Nem todos os pacientes apresentam todas as características; o número e a gravidade das características se correlacionam de forma próxima com a duração e gravidade do hipercortisolismo. Pelo fato de muitos sinais e sintomas serem inespecíficos, o diagnóstico pode ser confundido com distúrbios psiquiátricos, síndrome do ovário policístico, síndrome metabólica, obesidade simples, fibromialgia, ou doença aguda. Entretanto, pelo fato do hipercortisolismo poder levar a hipertensão, intolerância à glicose, infecções, distúrbios psiquiátricos, cognição prejudicada e hipercoagulabilidade, é importante identificar este distúrbio tratável para prevenir sua morbidade e mortalidade associadas.

Tabela 234-1

Frequência dos sinais clínicos e sintomas da síndrome de cushing

SINAIS OU SINTOMAS	PORCENTAGEM
Libido diminuída em homens e mulheres	100
Obesidade ou ganho de peso	97
Pletora	94
Rosto redondo	88
Mudanças no ciclo menstrual	84
Hirsutismo	81
Hipertensão	74
Equimoses	62
Letargia, depressão	62
Estrias	56
Fraqueza	56
Mudas eletrocardiográficas ou aterosclerose	55
Almofada de gordura dorsal	54
Edema	50
Tolerância anormal à glucose	50
Osteopenia ou fratura	50
Dor de cabeça	47
Dores nas costas	43
Infecções em pacientes	25
Dor abdominal	21
Acne	21
Calvície feminina	13

Mudanças de humor e cognição são marcadores úteis de hipercortisolismo. Estas incluem irritabilidade, choro e inquietação, depressão, diminuição da libido, insônia,

ansiedade e concentração reduzida e memória prejudicada.

Diagnóstico

Exame Clínico

O exame para síndrome de Cushing é mais provável de ser positivo na presença de sinais que são típicos de excesso de glicocorticoide, como distribuição anormal de gordura nas fossas supraclavicular e temporal, debilidade no músculo proximal, estria roxa larga (>1 cm) e nova irritabilidade, diminuição de cognição e memória de curto prazo reduzida. Os testes são indicados quando as características clínicas progredirem com o passar do tempo. Por exemplo, oligomenorreia é mais sugestiva de síndrome de Cushing se uma mulher tiver apresentado menstruação regular prévia. Uma série de sete subtrações e recordar três cidades (ou três objetos) são estratégias de abordagem médica para identificar as deficiências em cognição e memória.

Achados Laboratoriais

A administração exógena de glucocorticoide deve ser excluída antes de classificar a síndrome de Cushing endógena. Dois testes de classificações diferentes devem ser anormais para estabelecer o diagnóstico.

Medições de Urina, Saliva e Cortisol Sérico

A excreção de cortisol livre (UFC) na urina durante 24 horas é um bom método de exame. Técnicas específicas de ensaios baseadas em estrutura como cromatografia líquida de alta performance e espectrometria de massa simultânea são o padrão-ouro. Seu limite superior normal desses testes é muito menor e mais específico do que os ensaios baseados em anticorpos, nos quais esteroides podem ter reação cruzada.

A excreção de UFC também pode ser elevada nos estados denominados pseudoCushing, incluindo distúrbios psiquiátricos (depressão, distúrbio de ansiedade, distúrbio obsessivo-compulsivo), dor crônica, exercício intenso, alcoolismo, diabetes não controlado, e obesidade mórbida. Aqui, a hipótese é atinjam este limiar. A inibição da retroalimentação negativa de cortisol em CRH e a liberação de ACTH de hipófise restringem o resultado de hipercortisoluria para menos de quatro vezes do que o normal. Portanto, a síndrome de Cushing não pode ser diagnosticada com certeza a menos que os valores alcancem este limiar. Inversamente, pacientes com a síndrome de Cushing podem ter excreção de UFC normal por causa de hipercortisolismo intermitente ou metabolismo renal de cortisol alterado. Se o UFC for apenas levemente elevado e as características clínicas foram mínimas, é melhor tratar qualquer estado pseudoCushing e mensurar novamente a excreção de UFC com a expectativa de que irá se normalizar. Alternativamente, se a excreção UFC for normal, mas a suspeita clínica for elevada, a mensuração repetida pode revelar um hipercortisolismo intermitente.

Mensuração do cortisol plasmático à meia-noite distingue os estados de

pseudoCushing da síndrome de Cushing, com 95% de acurácia no diagnóstico; um nível maior que 7,5 μg/dL é exigido para o diagnóstico da síndrome de Cushing. A mensuração do cortisol salivar no momento de dormir ou à meia-noite funciona tão bem quanto e é mais conveniente. Entretanto, o critério para a interpretação difere: assim cada ensaio deve ser validado antes de ser utilizado com este propósito.

Testes de Supressão de Dexametasona

O teste de supressão de dexametasona com 1 mg é um exame simples que se aproveita do efeito de retroalimentação negativa dos glicocorticoides em reduzir o ACTH (e assim o cortisol sérico). A dexametasona 1 mg é administrada oralmente entre 11:00 h e meia-noite, e o cortisol de plasma é medido entre 8h e 9h da manhã seguinte. O teste possui uma taxa de 8% de falso-negativo em pacientes com a doença de Cushing e uma taxa de 30% de falso-positivo em doença crônica, obesidade, distúrbios psiquiátricos em indivíduos normais. Como resultado, a síndrome de Cushing não pode ser diagnosticada por este teste isoladamente a menos que o resultado seja extremamente anormal.

O teste de supressão de dexametasona com 2 mg por dois dias distingue pacientes com um estado pseudoCushing se um parâmetro de menos de 1,4 ou 2,2 μg/dL de cortisol plasmático for utilizado. A dexametasona 500 μg é administrada oralmente a cada 6 horas por 8 dosagens, e o controle de plasma é medido 2 horas depois da última dosagem. O teste possui excelente sensibilidade (90% a 100%) e especificidade (97% a 100%) para distinguir a síndrome de Cushing, mas custa mais e exige uma aderência excelente do paciente. A administração subsequente imediata de (1 μg/kg de peso corporal por via intravenosa) e mensuração do cortisol 15 minutos depois aumentaram a sensibilidade e a especificidade para 100% em um pequeno estudo com 58 pacientes, com a utilização de valores acima de 1,4 μg/dL indicando a síndrome de Cushing. Apesar desse teste combinado de dexametasona e CRH possuir uma maior acurácia diagnóstica, ele apresenta as mesmas desvantagens do teste de supressão de dexametasona por dois dias e do custo adicional do teste de CRH. Em razão dessas desvantagens, esses testes são geralmente reservados para pacientes com resultados ambíguos ou confusos em outros testes de classificação. O CRH está disponível comercialmente (Acthrel) com a etiqueta de aprovação da *Food and Drug Administraton* (FDA) para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. Sua utilização no teste dexametasona-CRH não é um uso reconhecido.

Qualquer teste de dexametasona pode apresentar resultados falsos em pacientes com depuração metabólica anormal do fármaco. Agentes que induzem enzimas citocromo P-450 CYP3A4 (álcool, rifampina, fenitoína e fenobarbital) aumentam a depuração de dexametasona, enquanto a insuficiência renal ou hepática diminui. A mensuração do nível de dexametasona pode determinar se a depuração foi alterada.

Diagnóstico Diferencial

As causas da síndrome de Cushing endógena podem ser divididas de maneira geral em formas ACTH-dependente (80%) e ACTH- independente (20%) (Tabela 234-2). O hipercortisolismo do funcionamento autônomo de tumores suprarrenais suprime o

ACTH, enquanto em distúrbios de excesso primário de ACTH, as glândulas suprarrenais respondem ao ACTH. A mensuração da concentração plasmática de ACTH distingue-se entre estas causas. Geralmente o ACTH é menor que 10 pg/mL em distúrbios suprarrenais primários, mas também é suprimido por esteroides exógenos, se estes forem prescritos intencionalmente (síndrome de Cushing iatrogênica) ou tomados artificialmente. Os pacientes deste último grupo frequentemente passaram por múltiplos procedimentos cirúrgicos e revelaram que se automedicavam com esteroides. Como resultado, os pacientes devem ser questionados cuidadosamente sobre a administração de esteroides exógenos, reconhecendo que os esteroides parenterais, inalados e tópicos podem causar excesso de glicocorticoides. Pacientes com síndrome de Cushing endógena e baixas concentrações de ACTH são submetidos a exames de geração de imagens da suprarrenal para identificar o local da anormalidade suprarrenal. O tecido suprarrenal não autônomo atrofia quando o suporte de ACTH é subnormal. Por isso, as formas comuns da síndrome de Cushing independente de ACTH, adenoma e carcinoma suprarrenais, se apresentam como uma massa suprarrenal unilateral, com atrofia do tecido adjacente e contralateral nos exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada.

Tabela 234-2

Etiologia da síndrome de cushing

EXÓGENO	ENDÓGENO
Causa mais comum da síndrome de Cushing	ACTH independente – ativação suprarrenal autônoma (20% de todos os casos)
Glicocorticoide ou ACTH conduzido	Adenoma suprarrenal (40-50%)
Pode ser artificial ou iatrogênica	Carcinoma suprarrenal (40-50%)
	Doença suprarrenal nodular pigmentada primária
	Síndrome de McCune-Albright
	Doença suprarrenal macronodular massiva
	Polipeptídeo inibitório gástrico ou alimento induzido
	ACTH dependente – ativação suprarrenal pelo ACTH em excesso (80% de todos os casos)
	Adenoma corticotrópico (80%)
	Secreção ACTH ectópica (20%)
	Secreção CRH ectópica (rara)

ACTH = hormônio adrenocorticotrópico; CRH = hormônio de liberação de corticotropina.

Formas bilaterais de doença suprarrenal primária são raras e podem estar presentes com nódulos suprarrenais pequenos ou grandes. Doença suprarrenal nodular pigmentada primária ocorre originalmente em crianças e adultos jovens e é caracterizada por glândulas suprarrenais de tamanho pequeno a normal contendo nódulos corticais de coloração preto-marrom pequenos (<5 mm). Cerca de metade desses pacientes apresenta

características adicionais, denominadas complexo de Carney, que são geralmente herdadas de uma forma autossomal dominante. As características clínicas do complexo de Carney incluem mixoma localizado na pele, mama e coração; pigmentação irregular, como lentigines e azul-marinho; e outras atividades endócrinas excessivas, como acromegalia e tumores testiculares. Alguns desses pacientes possuem mutações que produzem uma forma menor da subunidade 1α da proteína cinase A regulatória. A elevação resultante na ativação da proteína cinase A pela monofosfato de adenosina cíclica provavelmente permite a formação do tumor. Hiperplasia nodular bilateral com síndrome de Cushing pode ocorrer no quadro da síndrome de McCune-Albright, na maioria das vezes em bebês. A doença macronodular suprarrenal massiva geralmente ocorre após os 40 anos com enormes glândulas suprarrenais apresentando expressão aberrante de receptores "ilícitos" para vários ligantes (polipeptídeo inibidor gástrico, β-adrenérgico, vasopressina), que presumivelmente medeiam a produção autônoma de cortisol.

Um nível normal ou elevado de ACTH plasmático (>15 pg/mL, 3,3 pmol/L) é consistente com um tumor produtor de ACTH. Concentrações intermediárias de ACTH entre 5 e 15 pg/mL (1,1 a 3,3 pmol/L) não são diagnósticas. Nesses pacientes, respostas de cortisol subótimas a estimulação com CRH pode identificar a minoria dos casos de síndrome de Cushing independente de ACTH com o valor basal de ACTH no limite. Além disso, um valor plasmático suprimido de DHEA-S apoia o diagnóstico de um distúrbio independente de ACTH.

A doença de Cushing, um adenoma hipofisário secretor de ACTH, é a causa mais comum de síndrome de Cushing. Ela é mais comum em mulheres do que em homens (proporção de 6:1), com uma idade média de início por volta da quarta década. O ACTH também pode ser secretado ectopicamente por uma variedade de tumores neuroendócrinos como demonstrado na Tabela 234-3 (Capítulo 186).

Tabela 234-3

Incidente e tipos de tumores que causam a síndrome ectópica e a secreção acth ectópica

TIPO DE TUMOR	PORCENTAGEM
Carcinoma de pulmão (célula pequena ou célula de aveia)	19-50
Carcinoide de de brônquio	2-37
Carcinoide de timo	8-12
Tumores pancreáticos, células de carcinoide e isoladas	4-12
Feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioma, paraganglioma	5-12
Carcinoma medular de tireoide	0-5
Diversos*	<1

ACTH = hormônio adrenocorticotrópico.

*Diversos tumores relatados ao secretar ACTH em 1 a cada 10 casos, incluindo o carcinoma de ovário, de próstata, de peito, de tireoide, renal, das glândulas salivares, testes, vesícula biliar, do esôfago e da apêndice; carcinoide gástrico e carcinoide renal; leucemia mieloblástica aguda; melanoma e carcinoma cloacogênico do canal anal.

Imagens da hipófise geradas por ressonância magnética mostram um tumor em apenas 40% a 50% dos pacientes com doença de Cushing, mas estas são obtidas rotineiramente em pacientes com doença dependente de ACTH para excluir macroadenoma ou anatomia anormal antes da amostragem do sino petroso ou cirurgia. Os testes bioquímicos devem ser utilizados para distinguir entre as causas de síndrome de Cushing dependentes de ACTH e devem ser realizados após um período de 4 a 6 semanas de hipercortisolismo sustentado o suficiente para suprimir a função corticotropo normal.

A amostragem do sino petroso inferior é o melhor teste para distinguir entre uma fonte hipofisária e uma ectópica de excesso de ACTH; mundialmente, a sensibilidade e a especificidade geral estão em cerca de 94%. O teste envolve cateterização de uma veia periférica e a dos sinos petrosos drenando a glândula hipófise, mensuração simultânea dos níveis de ACTH em cada local antes e depois da administração do CRH, e o cálculo da proporção de ACTH central ao periférico em cada momento. As proporções de mais de 2 antes ou mais de 3 depois da administração de CRH são consistentes com a doença de Cushing.

Embora seja preciso em mãos experientes, a amostragem do sino petroso inferior possui um pequeno risco de derrame, é caro e não está amplamente disponível. Outros testes, como o do CRH e o de supressão de dexametasona com 8 mg, podem ser úteis se ambas as respostas indicarem doença de Cushing. Nessa situação, a probabilidade da secreção ectópica de ACTH é baixa. Entretanto, o diagnóstico não é claro se as respostas forem mistas ou ambas negativas.

Se testes endócrinos sugerirem secreção ectópica de ACTH, uma imagem é obtida para localizar o tumor (Capítulo 186). Os exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética de tórax são os melhores exames iniciais pelo fato de estes

tumores frequentemente estarem na cavidade torácica. A cintilografia com octreotida é um teste adjunto útil. A mensuração da calcitonina e da gastrina séricas e da catecolamina plasmática ou da urina podem identificar um carcinoma medular da tireoide, gastrinoma e feocromocitoma. O processo deve ser repetido a cada 6 a 12 meses; tumores que produzem ACTH ectopicamente possuem uma variedade de potenciais malignos, e uma avaliação anual deve continuar a ser feita, independente do tratamento para hipercortisolismo.

Tratamento

Tratamento Cirúrgico

O melhor tratamento para a síndrome de Cushing é uma ressecção cirúrgica da lesão produtora do ACTH ou cortisol excessivo. Na síndrome de Cushing dependente de ACTH, se esta for malsucedida ou não puder ser realizada, a adrenalectomia bilateral é uma opção. A terapia médica também pode ser utilizada para pacientes com tumores secretores de ACTH ectópicos ocultos e em combinação com radiação para tratar a doença de Cushing.

A ressecção transfenoidal de um microadenoma é a terapia indicada para o paciente com doença de Cushing, com chance de até 90% de cura nas mãos de um neurocirurgião experiente. Um resultado bem-sucedido é menos provável se a cirurgia inicial não for curativa, em recorrência e em macroadenomas. Existem controvérsias sobre os critérios de remissão; embora um baixo nível de cortisol pós-operatório seja encorajador, isso não previne uma recorrência posterior. Se a recorrência se desenvolver, uma ressecção adicional e uma terapia alternativa devem ser consideradas.

Radioterapia

A radioterapia na glândula hipófise com terapia médica adjunta para normalizar os níveis de cortisol é uma boa opção para pacientes com síndrome de Cushing que não podem ser submetidos à cirurgia, para aqueles cujo risco da síndrome de Nelson seja considerado grande e para doença recorrente. Esta geralmente é aplicada em 200-rad diários crescente até uma dose total de 4.500 cGy. A desvantagem da radioterapia é o período de tempo necessário para uma resposta completa — de até 10 anos — e a possibilidade de hipopituitarismo. Existe uma experiência menor com radiocirurgia de alta energia, como a faca gamma, que tem a vantagem de exigir somente um ou dois tratamentos. A adrenalectomia é preferível se uma normalização rápida do hipercortisolismo for necessária e esta opção pode ser escolhida por pacientes que possuem preocupações sobre o hipopituitarismo induzido por radiação e perda de função reprodutiva.

Terapia Médica

Terapia Cirúrgica e Médica Combinadas

A terapia médica isolada raramente é apropriada para a doença de Cushing porque requer um monitoramento próximo e ajuste da dose, e possui uma eficiência baixa em longo período.

Pacientes com secreção ectópica de ACTH podem ser curados se o tumor puder ser removido e não estiver metastático. Se isso ocorrer, adrenalectomia ou terapia médica é escolhida. A adrenalectomia é apropriada quando o paciente não puder tolerar os custos, toxicidade clínica, ou efeitos fisiológicos colaterais da terapia médica a longo prazo e monitoramento ou se o paciente necessitar de uma rápida correção do hipercorticolismo ou se a dosagem diária máxima de cetoconazol (1.600 mg) e metirapona (2 g) administrada em combinação não representar a cortisolemia do paciente.

Causas suprarrenais primárias não malignas da síndrome de Cushing são curadas por ressecção do tecido abdominal. A laparoscopia é a abordagem preferida. A cirurgia é o ponto principal no tratamento de câncer adrenal; múltiplas operações podem ser necessárias para retirar as lesões primárias, recorrências locais e metástases hepáticas, torácica e intracranial. Uma terapia adrenolítica adjuvante com mitotane pode fornecer um benefício quimioterapêutico.

Excesso de Mineralocorticoides

Diagnóstico

Pacientes com excesso de mineralocorticoides frequentemente apresentam poucos sintomas clínicos com exceção de fadiga ou debilidade muscular, ou câibras relacionadas com hipocalemia. Frequentemente a condição é suspeita por causa de hipertensão, especialmente se ocorrer em jovens em associação com hipocalemia espontânea ou for difícil de controlar. O excesso de mineralocorticoides pode resultar de doença suprarrenal primária, na qual a aldosterona (ou outro mineralocorticoide) é produzida de forma autônoma (e os níveis de renina são baixos), ou pode ocorrer devido a causas não adrenais como resultado de valores de renina elevados, os quais estimulam a secreção de aldosterona. As últimas situações incluem estados de volume arterial contraído como insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com ascite, fluxo sanguíneo arterial reduzido e produção tumoral de renina (Tabela 234-4).

Tabela 234-4

Causas do excesso de mineralocorticoide

HIPERALDOSTERONIMO PRIMÁRIO: ALTA ALDOSTERONA, BAIXA RENINA
Adenoma de produção de aldosterona (30-50%) Hiperplasia bilateral da zona glomerulosa Hiperaldosteronismo familiar Tipo 1: hiperaldosteronismo remediável com glucocorticoide – isso resulta da formação de gene quimérico contendo a porção reguladora de 11β-hidroxilase (geralmente regulada pela ACTH) e a região sintética da síntese aldosterona; como resultado, o ACTH estimula a síntese aldosterona e, portanto, a produção de aldosterona Tipo 2: adenoma suprarrenal ou hiperplasia expressa em um padrão familiar Carcinoma adrenal com produção de aldosterona Secreção aldosterona ectópica (rara): rim, ovário
HIPERALDOSTERONIMO SECUNDÁRIO: ALTA ALDOSTERONA, BAIXA RENINA
Hipertensão renovascular e estenose aórtica uso de diurético Tumores com secreção renina Insuficiência cardíaca grave
EXCESSO DE MINERALOCORTICOIDE APARENTE: BAIXA ALDOSTERONA, BAIXA RENINA
Ingestão de alcaçuz: alcaçuz (bala ou cigarro com sabor) contendo ácido glicirretínico (ou componentes semelhantes como carbenoxolona) inibe o renal 11β-hidroxisteroide desidrogenase tipo 2, reduzindo a conversão de cortisol para cortisona e habilitando o cortisol para agir como mineralocorticoide endógeno Hipercortisolismo: semelhante no mecanismo para ingestão de alcaçuz; níveis de cortisol muito altos são pensados para oprimir a habilidade de 11β-hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 para converter o cortisol para cortisona no rim; o cortisol age como um mineralocorticoide potencial Síndrome de Liddle: mutação das subunidades β ou γ da coleta do canal de sódio túbulo conduz a um aumento construtivo na reabsorção de sódio e exceção de potássio Forma de deficiência 11β-Hidroxilase da hiperplasia suprarrenal congênita: 11-desoxicortisol acumula em razão da inabilidade de converter para cortisol Deficiência de 17-hidroxilase da hiperplasia suprarrenal congênita: desoxicorticosterona e corticosterona são aumentadas

Excesso de mineralocorticoide independente de renina

Diagnóstico

Embora a maioria destas condições resulte de uma produção excessiva de aldosterona por uma glândula suprarrenal (ou ambas), a produção excessiva de outros mineralocorticoides ou ativação constitutiva do canal de sódio renal devem ser excluídas. Nestas últimas condições, tanto os valores de aldosterona quanto de renina são baixos, resultando na então denominada síndrome do excesso de mineralocorticoides aparente. Nesta situação, a informação diagnóstica é obtida por anamnese (ingestão de licorice) ou mensuração de outros mineralocorticoides (Tabela 234-4).

O diagnóstico de hiperaldosteronismo primário se baseia na demonstração de um valor de aldosterona plasmática elevado para mais de 15 pg/mL com um aumento na relação aldosterona/atividade plasmática de renina (>20). A carga de sal, por um dos testes possíveis, pode ser utilizada para confirmar o hiperaldosteronismo primário pela demonstração da ausência de supressão de aldosterona. A concentração de aldosterona

plasmática deve diminuir para menos de 5 ng/dL em pessoas normais.

Diagnóstico Diferencial

Após o diagnóstico de excesso de mineralocorticoide dependente de aldosterona, deve-se diferenciar entre as duas causas suprarrenais mais comuns, hiperplasia e adenoma, depois da exclusão de causas raras de hiperaldosteronismo. O hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoides é uma causa rara de excesso de aldosterona causado pela troca genética do promotor para *CYP11B1* (11β-hidroxilase) pelo *CYP11B2* (aldosterona sintase), formando um gene quimérico no qual o ACTH estimula a aldosterona sintase. O hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoides deve ser suspeitado no quadro de hiperaldosteronismo familiar, particularmente se houver histórico de acidentes cardiovasculares em uma idade precoce. As concentrações séricas de 18-hidroxicortisol e 18-oxocortisol são elevadas no hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoides, e o teste genético confirma o diagnóstico (consulte http://www.brighamandwomens.org/gra).

Para as condições mais comuns, exames de tomografia computadorizada da suprarrenal podem demonstrar nódulos não funcionais e sugerir falsamente um adenoma. As respostas para manobras como postura de pé e carga de sal com sódio oral ou intravenoso tendem a ser preservadas em pacientes com hiperplasia, mas existe uma sobreposição significativa entre grupos de pacientes. O melhor teste diagnóstico envolve a mensuração de cortisol e aldosterona em efluente bilateral venoso suprarrenal e em veia periférica antes e durante a infusão de ACTH. O cortisol é utilizado para avaliar o posicionamento de um cateter nas veias suprarrenais quando os níveis dos dois lados devem ser similares. Quando um adenoma está presente, a proporção aldosterona-cortisol em um lado geralmente é pelo menos cinco vezes maior que no outro, que pode ser similar ao periférico, indicando supressão. A hiperplasia bilateral tende a produzir valores similares em cada lado.

Tratamento Rx

O tratamento de hiperaldosteronismo inclui ressecção laparoscópica para adenomas. Em seguida, a hipocalemia geralmente regride, mas a hipertensão persiste em até 65% dos pacientes. O antagonista de mineralocorticoide espironolactona ou amilorida é usado para tratar pacientes incapazes de serem submetidos à cirurgia ou para aqueles com hiperplasia. Os agentes anti-hipertensivos são contínuos. A eplerenona é um antagonista de mineralocorticoide novo e mais seletivo (com menos efeitos colaterais de disfunção sexual e ginecomastia comparado com espironolactona). Atualmente é aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.

Excesso de Andrôgenio

Definição

Mulheres com excesso de androgênios circulantes ou sensibilidade a androgênios aumentada apresentam queixas de hirsutismo, acne e anovulação ou infertilidade. Quando testosterona é secretada em excesso, as mulheres podem virilizar e apresentar voz grave, clitorimegalia, hábitos corporais masculinizados e alopecia.

Diagnóstico

As causas suprarrenais de hiperandrogenismo – hiperplasia suprarrenal congênita, doença de Cushing, câncer adrenal e adenoma suprarrenal produtor de androgênio – são incomuns. A maioria das mulheres não possui causa clara (hirsutismo idiopático) ou tem síndrome de ovário policístico. Raramente, tumores ovarianos secretores de androgênios, hiperprolactinemia, resistência a glicocorticoide, ou medicamentos exógenos causam hiperandrogenismo. Pacientes com uma fonte suprarrenal de hiperandrogenismo geralmente apresentam níveis séricos de DHEA-S ou androstenediona elevados, em contraste com o excesso de testosterona que é mais típico de uma fonte ovariana. O DHEA e o DHEA-S são androgênios fracos que podem ser convertidos localmente em testosterona nos folículos pilosos. Em razão dos níveis de DHEA e DHEA-S diminuírem durante a vida adulta, estes valores devem ser interpretados dentro de escalas de normalidade específicas para cada idade. Embora um tumor seja mais provável se DHEA-S for maior que 500 μg/dL ou testosterona maior que 200 ng/mL, ele não é excluído em valores mais baixos.

A geração de imagens identifica aproximadamente todos os tumores, mas pode perder um intraovariano pequeno. O UFC pode ser elevado em pacientes com carcinoma suprarrenal virilizante ou doença de Cushing (veja anteriormente) e naqueles com resistência a glicocorticoides Em contraste, adenomas suprarrenais secretores de androgênios não apresentam excesso de glicocorticoides. Mulheres com suspeita de possuir as formas clássicas de hiperplasia suprarrenal congênita devem ser submetidas à mensuração de hormônios precursores e produtos antes e depois do ACTH para confirmar o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento das causas suprarrenais de hiperandrogenismo varia de acordo com o distúrbio. Os tumores são retirados. Um início tardio da hiperplasia suprarrenal congênita é tratado com glicocorticoides para normalizar o ACTH e dessa forma os níveis de androgênios (tipicamente dexametasona, 0,125 a 0,375 mg ao dormir).

Deficiência Mista de Mineralocorticoide e Glucocorticoide: Insuficiência Suprarrenal

Fisiopatologia

Insuficiência Suprarrenal Primária

Destruição Imunológica

A destruição imunológica é a causa mais comum de insuficiência suprarrenal primária em países industrializados e pode ocorrer isoladamente ou, raramente, em associação com síndromes poliglandulares imunológicas. Estas síndromes tendem a se apresentar na infância (tipo 1), em associação com hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea, ou na idade adulta (tipo 2), associada ao diabetes melito dependente de insulina, doença tireoide imunológica, alopecia areata e vitiligo. As glândulas estão pequenas na imagem.

Adrenoleucodistrofia

A adrenoleucodistrofia, uma condição rara (1/25.000) ligada ao X, é caracterizada por deficiência da proteína de membrana peroxisomal, que transporta derivados de acil coenzima A ativada para os peroxisomos, onde eles são reduzidos por β-oxidação. Esta deficiência resulta em acúmulo de ácido graxo de cadeia muito longa no sistema nervoso central e em outros tecidos e ácidos graxos $C_{26:0}$ plasmáticos aumentados. A penetrância incompleta do defeito genético e o acúmulo variável de ácidos graxos de cadeia muito longa na glândula suprarrenal, cérebro, testículos e fígado respondem pelos fenótipos clínicos, que diferem em idade e apresentação.

Infecção

As infecções causam aproximadamente 15% da insuficiência suprarrenal primária. As infecções típicas incluem tuberculose e doenças fúngicas sistêmicas (histoplasmoses, coccidioidomicoses, blastomicoses), nas quais o tecido suprarrenal é substituído por granulomas caseosos. Infecções oportunísticas associadas à AIDS em estágio final, como citomegalovírus ou *Mycobacterium avium-intracellulare,* podem reduzir a função suprarrenal. O tecido suprarrenal pode ser substituído por metástases bilaterais (mais comumente carcinoma primário do pulmão, mama, intestino, ou linfoma primário), embora a insuficiência suprarrenal seja incomum. Hemorragia intra-adrenal também pode levar a esteroidogênese insuficiente. A hemorragia geralmente ocorre em um paciente hospitalizado estressado recebendo anticoagulação profilática por longo período e frequentemente é acompanhada por dor nas costas. As glândulas suprarrenais tendem a ser maiores nas imagens.

Hiperplasia Suprarrenal Congênita

As hiperplasias suprarrenais congênitas são um grupo distinto de doenças causadas por deficiência genética de uma das enzimas necessárias para a esteroidogênese suprarrenal. Pacientes com deficiência quase completa de uma enzima necessária para a síntese de cortisol apresentam na infância insuficiência suprarrenal e crise de perda de sal. Isso é mais problemático em pacientes com mutação no gene 21-hidroxilase (*CYP21*) ou 11β-hidroxilase (*CYP11B1*). O aumento nos níveis de ACTH causado por deficiência de cortisol direciona as trajetórias esteroidogênicas intactas de forma que ocorra produção excessiva dos esteroides nas proximidades do bloqueio enzimático, 17-

hidroxiprogesterona e 11-desoxicortisol, respectivamente, em deficiência de 21-hidroxilase e 11β-hidroxilase. Os níveis aumentados de esteroides precursores habilitam a síntese de andrógeno suprarrenal aumentado para que as garotas gravemente afetadas possam ser virilizadas no útero. Garotas e mulheres com hiperplasia suprarrenal congênita não clássica apresentam mais tarde. Elas têm maiores atividades enzimáticas para que a produção de cortisol seja adequada, mas os níveis de ACTH aumentado causam hiperandrogenismo.

Causas Raras

Outras causas raras de insuficiência suprarrenal primária incluem resistência a ACTH, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Smith-Lemli-Opitz e amiloidose. Pacientes com insuficiência suprarrenal primária devem ser submetidos a avaliações adicionais para determinar sua causa (Tabela 234-5). A detecção de anticorpos para 21-hidroxilase identifica aproximadamente todos os pacientes com doença idiopática. Em homens com resultado negativo, a mensuração de ácidos graxos de cadeia muito longa irá detectar a adrenoleucodistrofia. Juntas, esta estratégia identifica a causa em aproximadamente todos os pacientes adultos com insuficiência suprarrenal idiopática. Pacientes com doença imunológica devem ser testados para outras deficiências endócrinas, e aqueles com adrenoleucodistrofia necessitam de avaliação neurológica.

Tabela 234-5

Causas da insuficiência suprarrenal e testes auxiliares

CAUSAS ESPECÍFICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS	TESTES AUXILIARES ÚTEIS
Insuficiência suprarrenal primária	Hiperpigmentação, hipotensão ortostática	Hipercalemia, ACTH elevado
Destruição idiopática autoimune	Causa mais comum (80%) em países desenvolvidos; com ou sem outras endocrinopatias, conforme abaixo	Anticorpos para 21-hidroxilase estão presentes, em imagem, glândulas suprarrenais são pequenas
Insuficiência poliglandular tipo 1	Hipoparatireoidismo, candidíase mucocutânea, vitiligo; idade <20 anos	
Insuficiência poliglandular tipo 2	Diabetes dependente de insulina, doença de tireoide autoimume, alopecia areata, vitiligo; idade >40 anos	Na imagem, as glândulas suprarrenais são pequenas
Infecções: tuberculose, doença fúngica sistêmica, infecções oportunistas associadas à AIDS (p. ex., citomegalovírus)	15% dos pacientes em séries americanas	Glândulas suprarrenais tendem a ser maiores em CT e podem ser calcificadas
Lesões suprarrenais que ocupam espaço	A metástase do carcinoma de pulmão, peito, rim, intestino; linfoma ou hemorragia (uso de heparina)	Forma anormal das glândulas suprarrenais em CT; evidência de hemorragia
Adrenalectomia bilateral ou tratamento com inibidores esteroidogênese		Cetoconazol, mitotano, aminoglutetimida, trilostano e metirapona reduzem os níveis de cortisol
Adrenoleucodistrofia	Homens ligados ao X; na infância, distúrbio cognitivo ou de marcha; em adultos, paraparesia espástica	Deficiência de acilcoenzima-A-sintetase de cadeia muito longa perixisomal conduz a níveis de ácido graxo $C_{26:0}$ plasmático elevados
Insuficiência suprarrenal secundária		
Supressão de eixo suprarrenal por glucocorticoide exógeno e endógeno	Histórico da medicação; histórico da síndrome de Cushing	As glândulas suprarrenais são pequenas nas imagens
Lesões estruturais do hipotálamo e da glândula pituitária (tumores, destruição pela infiltração de distúrbios, irradiação x e hipófise linfocítica)	Outras deficiências pituitárias	As glândulas suprarrenais são normais ou pequenas na imagem; RM ou TC podem mostrar uma lesão na pituitária ou hipotalâmica
Deficiência ACTH isolada		
Trauma craniano		

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética

Insuficiência Suprarrenal Secundária

Supressão do Eixo Hipofisário

A supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário suprarrenal por glicocorticoides exógenos ou endógenos é a causa mais comum de insuficiência suprarrenal secundária. Este fenômeno depende da dose, duração e programação da administração do glicocorticoide. Assim, a supressão suprarrenal é incomum com doses de "reposição" de glicocorticoides que são aproximadamente equivalentes à produção diária (p. ex., doses diárias totais de 20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisona ou 0,3 a 0,5 mg de dexametasona). Em doses maiores, a supressão suprarrenal geralmente não é observada até antes de 3 semanas de administração, e uma única dose administrada pela manhã é menos supressiva do que doses divididas administradas durante o dia. Quando doses potencialmente supressivas de glicocorticoides são suspensas, os sintomas de insuficiência suprarrenal podem ocorrer em 48 horas, e todo o eixo pode não se recuperar por um período de até 18 meses. Durante este tempo, o paciente deve receber tratamento de reposição de glicocorticoides e/ou esteroides suplementares em momentos de estresse fisiológico, dependendo do grau de prejuízo (ver adiante).

Lesões no Hipotálamo ou na Hipófise

A insuficiência suprarrenal secundária também pode resultar de lesões estruturais do hipotálamo ou da glândula hipófise que interferem na produção ou transporte de CRH ou na função corticotrópica. Estas causas incluem tumores, traumas, destruição causada por distúrbios infiltrativos, radiação X e hipofisite linfocítica. Em geral, não existem condições reversíveis. Pacientes com insuficiência suprarrenal secundária sem indicação para uso de glicocorticoides devem ser submetidos à geração de imagens da hipófise e do hipotálamo para excluir uma lesão estrutural ou infiltrativa assim como testes de outras funções hipofisárias para excluir deficiências adicionais.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da insuficiência suprarrenal reflete a causa e a duração desta condição incomum. A insuficiência suprarrenal primária eventualmente destrói o córtex suprarrenal inteiro, com perda tanto da atividade glicocorticoide quanto mineralocorticoide. Em contraste, a insuficiência suprarrenal secundária reflete uma incapacidade da unidade hipotalâmica-hipofisária em liberar CRH ou ACTH, dessa forma reduzindo o suporte trófico para as outras glândulas normais. Como resultado, apenas a produção de cortisol diminui quando a produção de mineralocorticoides não é muito dependente de ACTH.

A apresentação clínica característica da insuficiência suprarrenal primária aguda inclui hipotensão ortostática, agitação, confusão, colapso circulatório, dor abdominal e febre. Estas características são mais prováveis de serem causadas por hemorragia, metástase, ou infecção aguda e podem levar à morte se não forem tratadas. Em contraste, a história e os achados clínicos típicos de insuficiência suprarrenal primária crônica incluem uma história longa de mal-estar, fadiga, anorexia, perda de peso, dor nas articulações e nas costas e escurecimento da pele (especialmente nas rugas das mãos, superfícies extensoras, cicatrizes recentes, mucosa bucal ou vaginal e mamilos). Pacientes podem

desejar ingerir sal e desenvolver preferências alimentares incomuns, como beber o líquido da conserva de picles. Características bioquímicas associadas para ambas apresentações incluem hiponatremia, hipoglicemia, hipercalemia, eosinofilia sem explicação e azotemia pré-renal leve.

Insuficiência suprarrenal secundária crônica se apresenta de maneira similar sem anormalidades de hiperpigmentação ou mineralocorticoide.

Diagnóstico

Testes bioquímicos confirmam o diagnóstico de insuficiência suprarrenal. Uma mensuração do cortisol sérico pela manhã é um teste para exame barato, mas relativamente insensível para insuficiência suprarrenal em pacientes que não estão agudamente doentes. A insuficiência suprarrenal é virtualmente excluída por valores maiores que 19 μg/dL (524 nmol/L) e é considerada se o valor for menor que 3 μg/dL (83 nmol/L). Entretanto, por causa da natureza pulsátil da secreção de cortisol, tanto indivíduos saudáveis quanto pacientes com insuficiência suprarrenal podem apresentar resultados intermediários que variam de 3 a 19 μg/dL, necessitando de uma avaliação adicional.

Pacientes com insuficiência suprarrenal aguda devem ser avaliados para sepse, hemorragia, ou metástases nas glândulas suprarrenais. A geração de imagens das glândulas e outros testes podem revelar uma causa infecciosa. Indivíduos que aparentam ter hiperplasia suprarrenal congênita devem ser submetidos à mensuração adicional de precursor estimulado por ACTH e produtos hormonais para delinear o local da deficiência enzimática. Em insuficiência suprarrenal aguda, um valor de cortisol sérico geralmente é inapropriadamente normal ou subnormal no quadro de hipotensão (no qual os valores do cortisol usualmente estão bem acima de 18 μg/dL). Existem controvérsias sobre o melhor teste para diagnosticar a insuficiência suprarrenal crônica. A resposta do cortisol ao ACTH exógeno é muito utilizada como teste de padrão-ouro para a capacidade esteroidogênica da suprarrenal. No teste clássico, 250 μg de ACTH (1-24, cosintropina) são administrados por via intravenosa ou intramuscular, em qualquer momento do dia. Esta dose suprafisiológica de ACTH é um estímulo máximo para a glândula suprarrenal, de modo que o pico do nível de cortisol sérico mensurado de 30 a 60 minutos depois é maior que 18 μg/dL. Valores menores indicam insuficiência suprarrenal. Hipoglicemia induzida por insulina, estímulo pela metirapona e doses menores no teste de estimulação pelo ACTH têm sido propostos como testes melhores para pacientes com insuficiência suprarrenal secundária leve ou recente que podem responder a doses farmacológicas de ACTH. Nenhum desses é um teste ideal. Além disso, por não haver formulação comercial de ACTH para testes de baixa dosagem, o produto deve ser diluído e entregue no local, levando a preocupações sobre a acurácia da dose administrada e a validade dos resultados. A metirapona tem disponibilidade limitada nos Estados Unidos.

Adrenoleucodistrofia cerebral, presente na infância, é caracterizada por distúrbios cognitivos e de marcha; a forma adulta, adrenomieloneuropatia, é caracterizada pela desmielinização da medula espinal e do nervo periférico. Em ambas as formas, o

acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa no córtex suprarrenal altera a função da membrana e inibe a transdução de sinais pelo ACTH. Pelo fato de uma minoria substancial de pacientes em ambos os grupos se apresentar primeiro com insuficiência suprarrenal, adolescentes e homens jovens com esta insuficiência devem ser avaliados para adrenoleucodistrofia.

Diagnóstico Diferencial

Insuficiência suprarrenal primária e a secundária podem ser distinguidas pela mensuração do ACTH plasmático. Na insuficiência suprarrenal primária, os níveis de ACTH geralmente estão acima da variação normal e podem superar a variação normal antes que a resposta do cortisol à estimulação pelo ACTH exógeno seja subnormal. Além disso, hipercalemia e valores elevados de renina são característicos de insuficiência suprarrenal primária, mas não da secundária.

Tratamento Rx

Insuficiência Suprarrenal Aguda

Em suspeita de insuficiência suprarrenal aguda, a hidrocortisona é o tratamento de eleição, porque possui atividade tanto glicocorticoide quanto mineralocorticoide. O tratamento com solução salina intravenosa para expansão do volume, glicose para hipoglicemia e hidrocortisona intravenosa (100 mg) é iniciado imediatamente após a instalação de um acesso venoso e retirada de sangue para documentação do valor de cortisol.

Insuficiência Suprarrenal Crônica

A terapia para insuficiência suprarrenal crônica objetiva fornecer a reposição fisiológica de esteroides. A reposição de glicocorticoides é obtida pela administração de 10 a 12 mg/m^2 de hidrocortisona diariamente em uma ou duas doses orais que tem a pretensão de mimetizar a variação fisiológica diurna das concentrações de cortisol. A hidrocortisona oferece a vantagem de comprimidos de múltiplas doses, que permitem um ajuste fino e a divisão da dose diária. De forma ideal, a dose da manhã é administrada imediatamente após acordar; para indivíduos que se sentem extremamente fatigados pela manhã antes que o agente seja absorvido, uma estratégia de tomar a medicação 30 minutos antes de levantar pode ser útil. Embora muitos pacientes respondam bem a uma única dose, outros se queixam de fadiga acentuada durante a tarde e a noite. Para estes, um programa de doses divididas, no qual cerca de um terço da dose diária é administrado por volta das 4:00 da tarde, pode ser útil.

Outros glicocorticoides podem ser utilizados na terapia para reposição diária. A prednisona, 5 a 7,5 mg diárias, possui a vantagem de uma meia-vida longa e pode ser particularmente útil em pacientes com fadiga no período da tarde ou da noite. A dexametasona pode ser utilizada, mas em razão da desvantagem de um metabolismo interindividual variável de forma, fica difícil ajustar uma dose de reposição específica;

além disso, poucas opções para doses fixas estão disponíveis, tornando difícil ajustar a dose.

Pacientes com insuficiência suprarrenal primária devem ser encorajados a salgar seu alimento e a não limitar a ingestão de sal. Aproximadamente todos os pacientes exigem um mineralocorticoide, como fludrocortisona de 50 a 300 μg/dia. A dose é ajustada até que a atividade plasmática de renina seja normal. Se o mineralocorticoide não for administrado, as doses de hidrocortisona ou outro esteroide com atividade mineralocorticoide frequentemente são erroneamente aumentadas para reduzir a hipercalemia ou o desejo de sal. O problema com essa abordagem é que a quantidade de glicocorticoides aumenta além da reposição fisiológica, e o paciente se torna cushingoide.

Os pacientes com insuficiência suprarrenal primária possuem níveis de DHEA sérico reduzidos. Existe controvérsia com relação à substituição. Uma meta-análise recente concluiu que existe uma evidência insuficiente para suportar o uso rotineiro nesses pacientes.

Assegurando a Dosagem Correta

Educação do Paciente

Todos os pacientes recebendo terapia de reposição de glicocorticoides crônica devem ser instruídos que precisam ingerir os glicocorticoides como prescrito e que a falha ao ingerir ou na absorção da medicação irá levar a uma crise renal e possivelmente à morte. Devem utilizar pulseiras ou colares com informações médicas que identifiquem essa exigência. É importante educar os pacientes e suas famílias sobre o ajuste do glicocorticoide durante condições de estresse fisiológico, incluindo a administração urgente de glicocorticoide intramuscular por um *kit* contendo seringas pré-carregadas com esteroide injetável.

Dosagem para Estresse

A dose oral diária de glicocorticoide geralmente é dobrada para condições fisiológicas de estresse "completo" como febre, náuseas e diarreia, embora existam poucos dados para apoiar essa estratégia. Essa prática pode levar a um excesso de medicação pelo paciente por causa da livre interpretação do que constitui um estresse físico. Assim, a educação com relação de quando e como modificar a dose do esteroide deve ser reforçada periodicamente, preferencialmente com material escrito, e os perigos do uso de esteroides em excesso devem ser enfatizados. Se o paciente estiver vomitando, apresentar diarreia grave, ou tiver desmaiado, glicocorticoides intramusculares devem ser aplicados antes do transporte para instalações médicas.

A dose de glicocorticoide é aumentada mais em proporção à quantidade de estresse. Assim, durante situações de estresse máximo (p. ex., crise suprarrenal, cirurgia maior, ou trabalho de parto e parto), a dose diária de hidrocortisona será de 100 a 300 mg (poucos dados apoiam a necessidade dessa dose farmacológica em vez da reposição fisiológica, mas a segurança em não seguir esta prática não está estabelecida). A dose geralmente é reduzida em 50% por dia enquanto o paciente estiver clinicamente estável. Para estresses mais moderados, como para colecistectomia, a dose é reduzida

para 75 a 100 mg de hidrocortisona no dia da cirurgia, e a dose é reduzida mais rapidamente. Pacientes submetidos a estresse mínimo, como extração de dente ou procedimentos operatórios ortopédicos pequenos, podem não precisar de nenhuma suplementação adicional.

Avaliação Clínica para Assegurar uma Dosagem Apropriada

A avaliação clínica é a melhor forma para julgar se a dose de glicocorticoide está correta. Os sintomas de insuficiência suprarrenal melhoram com a terapia adequada. O desenvolvimento de características cushingoides ou osteopenia sugerem reposição excessiva franca ou sutil, respectivamente, e a presença de sintomas de insuficiência suprarrenal (fadiga, anorexia, perda de peso) sugerem reposição insuficiente. Em mulheres, a reposição de DHEA aumenta os níveis de testosterona, de modo que o hirsutismo, acne, ou outros sinais de excesso de androgênios podem sugerir reposição em excesso. Na insuficiência suprarrenal primária, com reposição hormonal adequada, os níveis plasmáticos de ACTH diminuem, mas permanecem elevados na variação entre 100 a 200 pg/mL. Os valores de renina, entretanto, se normalizam completamente e podem ser utilizados para julgar a adequação da reposição de mineralocorticoides. Embora a hidrocortisona seja metabolizada em cortisol, os valores plasmáticos de cortisol não devem ser utilizados para monitorar a terapia por que a depuração dos níveis sanguíneos é rápida e os valores circulantes são baixos para a maior parte do dia. O UFC não reflete a reposição adequada; o aumento nos níveis plasmáticos de cortisol após uma única dose diária pode exceder a capacidade da globulina ligadora de corticosteroide, resultando em níveis excessivos na urina e superestimação dos níveis de cortisol integrado.

Deficiência de Mineralocorticoides

Definição

O hipoaldosteronismo pode ser classificado como um estado de normal baixa ou renina alta com base na atividade da renina plasmática após 4 horas de postura vertical. A deficiência de renina é a causa mais comum de hipoaldosteronismo, ocorrendo com frequência em pacientes mais velhos com doença renal não oligúrica leve, que frequentemente apresentam diabetes dependente de insulina e potencialmente nefropatia diabética. A indometacina e outros inibidores da síntese de prostaglandinas assim como uma disfunção autônoma associada a repouso prolongado também pode resultar em hipoaldosteronismo hiporreninêmico.

Manifestações clínicas

Existem poucas características clínicas associadas a deficiência de mineralocorticoides; como resultado, ela geralmente é suspeitada quando resultados laboratoriais revelam hipocalemia, hiponatremia e uma alcalose metabólica leve. Se a deficiência de glicocorticoides for excluída, o hipoaldosteronismo é estabelecido se o nível de aldosterona circulante for inapropriadamente baixo.

Estados de renina alta no hipoaldosteronismo incluem hiperplasias suprarrenais congênitas com deficiência de mineralocorticoides e insuficiência suprarrenal primária, quando for tratada com reposição de glicocorticoides puros.

O tratamento dessas condições envolve a reposição de sódio com pelo menos 10 mEq/kg/dia, equivalente a cerca de 4 g de cloreto de sódio encontrado em uma dieta típica nos Estados Unidos. Para indivíduos que não mantêm tal dieta, frequentemente idosos ou os jovens, a fludrocortisona pode ser administrada nas mesmas doses utilizadas para insuficiência suprarrenal primária.

Leituras sugeridas

Alkatib, A. A., Cosma, M., Elamin, M. B., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebocontrolled trials of DHEA treatment eff ects on quality of life in women with adrenal insuffi ciency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3676–3681. *Meta-análise abrangente da substituição DHEA.*

Bornstein, S. R. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360:2328–2339. *Análise.*

Fassnacht, M., Allolio, B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23:273–289. *Visão geral dos tratamentos médicos e cirúrgicos para estes tumores.*

Guignat, L., Bertherat, J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163:9–13. *Uma atualização das diretrizes da Sociedade Endocrinológica 2008.*

Husebye, E. S., Perheentupa, J., Rautemaa, R., et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*. 2009; 265:514–529. *Excelente artigo clínico, incluindo características notáveis das condições raras.*

Kempers, M. J., Lenders, J. W., van Outheusden, L., et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009; 15:329–337. *CT/MRI diagnosticará incorretamente a causa de aldoteronismo primário em aproximadamente 40% dos casos: então a amostra venal suprarrenal é necessária para um diagnóstico preciso.*

Loriaux, D. L., Fleseriu, M. Relative adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009; 16:392–400. *Artigo atualizado da literatura com relação ao uso do corticosteroide em doenças críticas.*

Reisch, N., Arlt, W. Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009; 38:407–418. *Artigo abrangente do tratamento de insuficiência suprarrenal.*

Song, J. H., Mayo-Smith, W. W. Incidentally discovered adrenal mass. *Radiol Clin North Am*. 2011; 49:361–368. *Artigo de imagem e avaliação.*

Speiser, P. W., Azziz, R., Baskin, L. S., et al. Cogenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guidelin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4133–4160. *Diretrizes de consenso para diagnóstico e tratamento.*

Terzolo, M., Bovio, S., Pia, A., et al. Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23:233–243. *Artigo abrangente do trabalho de massa suprarrenal.*

Tritos, N. A., Biller, B. M., Swearingen, B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:279–289. *Artigo abrangente de tratamentos cirúrgicos, radiação e médicos.*

Westerdahl, C., Bergenfelz, A., Isaksson, A., et al. Primary aldosteronism among newly diagnosed and untreated hypertensive patients in a Swedish primary care area. *Scand J Prim Health Care*. 2011; 29:57–62. *Onze (5,5%) dos 200 pacientes têm adenoma suprarrenal (três pacientes) ou hiperplasia suprarrenal bilateral (8 pacientes).*

No Brasil

Estudo brasileiro recente, apresentando casuística de insuficiência adrenal primária, realizado nos Serviços de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo

(UNIFESP) e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP), mostrou que a etiologia autoimune foi a mais comum (39%), seguida de paracoccidioidomicose (28%) e tuberculose (11%). Entretanto, há diferença nas prevalências quanto à etiologia nos dois centros. Na UNIFESP, predomina a etiologia autoimune, e na FMRP a paracoccidioidomicose foi mais prevalente.

Outro estudo realizado em Ribeirão Preto demonstrou a ocorrência de insuficiência suprarrenal primária em 10,6% dos pacientes com paracoccidioidomicose, caracterizada pela elevação de ACTH e baixas concentrações de cortisol após estímulo com ACTH [1- 24]tab., 1993.

A tuberculose é uma infecção comum em nosso meio, e na forma disseminada também pode comprometer as adrenais, embora com menor frequência que a paracoccidioidomicose. Na tuberculose ativa, as adrenais estão aumentadas (bem como nas micoses sistêmicas) e apresentam massa caseosa. Posteriormente as glândulas atrofiam, podendo apresentar calcificações.

Bibliografia

Moreira, A. C., Martinez, R., Castro, M., Elias, L. L. Adrenocortical dysfunction in paracoccidioidomycosis: comparison between plasma betalipotrophin/adrenocorticotrophin levels and adrenocortical tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Jun; 36(6):545–551.

Silva, R. C., Castro, M., Kater, C. E., Cunha, A. A., Moraes, A. M., Alvarenga, D. B., Moreira, A. C., Elias, L. L. Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004 Oct; 48(5):724–738.

235

Medula adrenal, catecolaminas e feocromocitoma

William F. Young, Jr

Medula adrenal e catecolaminas

A medula adrenal ocupa a porção central da glândula adrenal. As células adrenomedulares são denominadas células cromafins (elas se coram de marrom com os sais de cromo). As células cromafins se diferenciam no centro da glândula adrenal em resposta ao cortisol; algumas células cromafins migram para formar os paragânglios. O maior aglomerado de células cromafins fora da medula adrenal encontra-se próximo ao nível da artéria mesentérica inferior, sendo conhecido como órgão de Zuckerkandl.

O termo *catecolamina* se refere às substâncias que contêm catecol (*o*-di-hidroxibenzeno) e uma cadeia lateral com um grupo amino — o núcleo catecol (Fig. 235-1). A epinefrina é sintetizada e armazenada na medula adrenal, sendo liberada na circulação sistêmica. A norepinefrina é sintetizada e armazenada não apenas na medula adrenal, mas também nos nervos simpáticos periféricos. A dopamina, precursora da norepinefrina, é encontrada na medula adrenal e nos nervos simpáticos periféricos.

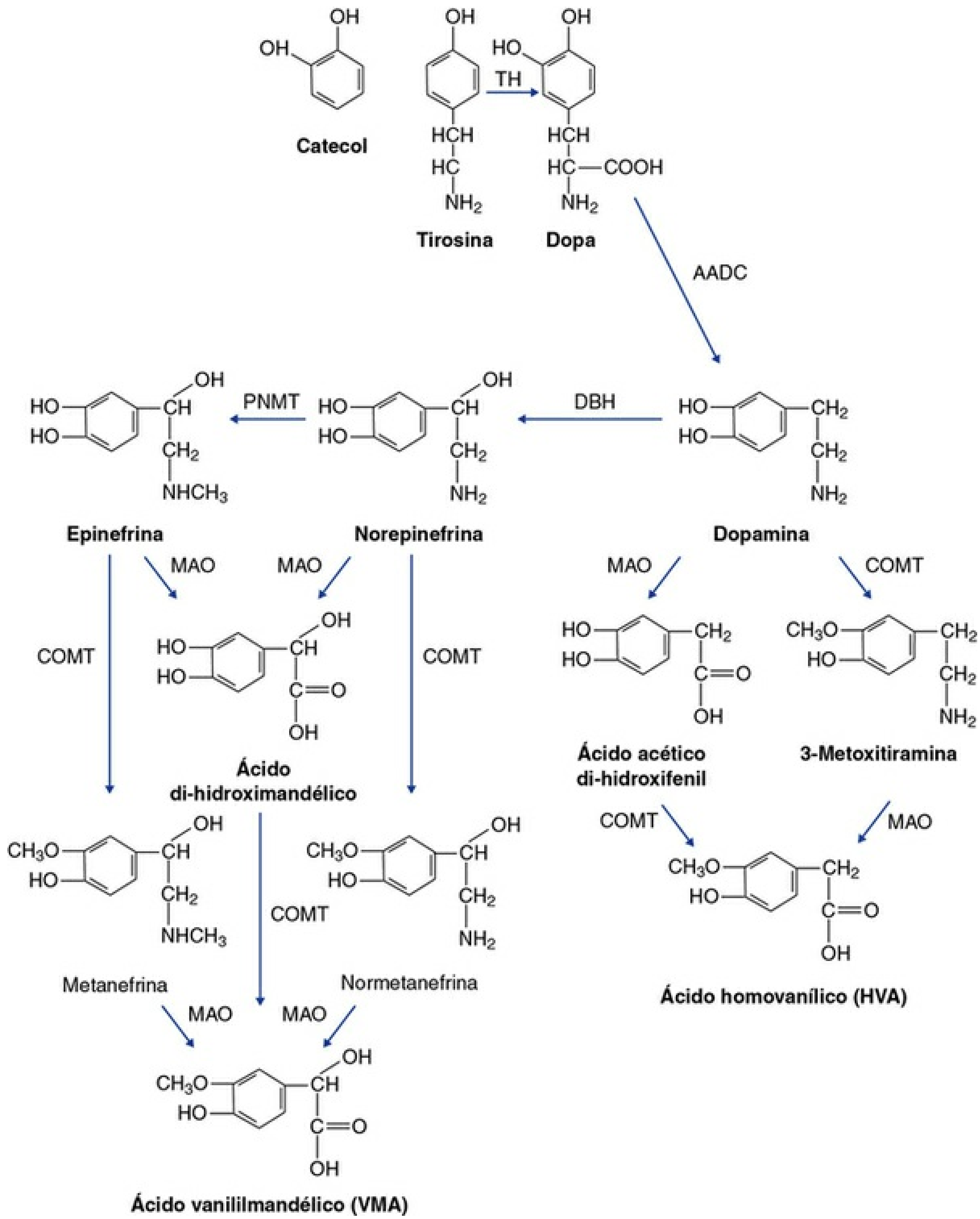

FIGURA 235-1 Vias biossintética e metabólica para catecolaminas.
O termo *catecolamina* vem da estrutura do catecol (*o*-di-hidroxibenzeno) e uma cadeia lateral com um grupo amina — o núcleo do catecol *(acima à esquerda)*. A tirosina é convertida a 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa) pela tirosina-hidroxilase (TH). A descarboxilase dos L-aminoácidos (AADC) converte dopa em dopamina. A dopamina é hidroxilada em norepinefrina pela dopamina β-hidroxilase (DBH). A norepinefrina é convertida em epinefrina pela feniletanolamina *N*-metiltransferase (PNMT); o cortisol serve de cofator para a feniletanolamina *N*-metiltransferase e essa é a razão pela qual os feocromocitomas secretores de epinefrina estão quase exclusivamente localizados na medula adrenal. O metabolismo das catecolaminas ocorre através de duas vias enzimáticas. A catecol-*O*-metilltransferase (COMT) converte epinefrina em metanefrina e norepinefrina em normetanefrina por meta-*O*-metilação. A metanefrina e a normetanefrina são oxidadas pela monoaminoxidase (MAO) a ácido vanililmandélico por desaminação oxidativa. A monoaminoxidase também pode oxidar a epinefrina e a norepinefrina para ácido di-hidroximandélico, que é, então, convertido pela catecol-*O*-metiltransferase em ácido vanililmandélico. A dopamina também é metabolizada pela monoaminoxidase e catecol-*O*-metiltransferase com o ácido homovanílico metabólito final.

As catecolaminas afetam muitos processos cardiovasculares e metabólicos, incluindo o aumento da frequência cardíaca, da pressão sanguínea, da contratilidade miocárdica e da velocidade da condução cardíaca. Receptores específicos medeiam as ações biológicas. Os três tipos de receptores adrenérgicos são α, β e DA; seus subtipos de receptores são α_1, α_2, β_1, β_2, β_3, DA_1 e DA_2. O subtipo α_1 é um receptor pós-sináptico que medeia a contração vascular e da musculatura lisa; sua estimulação provoca vasoconstrição e aumento da pressão sanguínea. Os receptores α_2 se localizam nas terminações nervosas pré-sinápticas e, quando ativados, inibem a liberação da norepinefrina; a sua estimulação provoca a supressão do fluxo simpático central e a diminuição da pressão sanguínea. O estímulo dos receptores β_1 provoca efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos no coração, aumento da secreção de renina pelo rim e lipólise nos adipócitos, assim como broncodilatação, vasodilatação no músculo esquelético, gliconeogênese e aumento da liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas. O receptor β_3 regula o gasto energético e a lipólise. Os receptores DA_1 se localizam nas vasculaturas cerebral, renal, mesentérica e coronariana; a estimulação causa vasodilatação nesses leitos vasculares. Os receptores DA_2 são pré-sinápticos e se localizam nas terminações nervosas simpáticas, nos gânglios simpáticos e no cérebro; o seu estímulo inibe a liberação de norepinefrina, a transmissão gangliônica e a liberação de prolactina, respectivamente.

As catecolaminas são sintetizadas a partir da tirosina através de um processo de hidroxilação e descarboxilação (Fig. 235-1). A tirosina deriva do alimento ingerido ou é sintetizada no fígado a partir da fenilalanina, entrando nos neurônios e nas células cromafins por transporte ativo. A tirosina é convertida a 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa) pela tirosina-hidroxilase, a etapa limitadora da taxa de síntese de catecolaminas. A α-metil-*p*-tirosina (metirosina) é um inibidor da tirosina-hidroxilase que pode ser usado terapeuticamente em pacientes com tumores secretores de catecolaminas. A descarboxilase ácida dos L-aminoácidos aromáticos catalisa a descarboxilação da dopa à dopamina. A dopamina é ativamente transportada para as vesículas granuladas para ser hidroxilada à norepinefrina através da dopamina β-hidroxilase. Essas reações ocorrem nas vesículas sinápticas dos neurônios adrenérgicos e nas células cromafins da medula adrenal. Na medula adrenal, a norepinefrina é liberada a partir dos grânulos no citoplasma, onde a feniletanolamina *N*-metiltransferase a converte em epinefrina. A expressão da feniletanolamina *N*-metiltransferase é regulada pela presença de glicocorticoides. Portanto, os tumores secretores de catecolaminas que secretam primariamente epinefrina se localizam na medula adrenal. No tecido medular adrenal normal, aproximadamente 80% da catecolamina liberada é epinefrina.

A meia-vida biológica inicial das catecolaminas circulantes está entre 10 e 100 segundos. Portanto, as concentrações plasmáticas das catecolaminas são amplamente flutuantes. As catecolaminas são removidas da circulação através da recaptação pelos terminais nervosos simpáticos, ou então pelo metabolismo por meio de duas vias enzimáticas (Fig. 235-1), seguido pela conjugação com sulfatos e excreção renal. Quase 90% das catecolaminas liberadas nas sinapses simpáticas são absorvidas localmente pelas terminações nervosas (captação 1). A captação um pode ser bloqueada pela cocaína,

antidepressivos tricíclicos e fenotiazida. Os tecidos extraneuronais também absorvem catecolaminas (captação 2). A maior parte dessas catecolaminas é metabolizada pela catecol-*O*-metiltransferase. A metanefrina e a normetanefrina são oxidadas pela monoaminoxidase a ácido vanililmandélico por desaminação oxidativa. A monoaminoxidase também pode oxidar a epinefrina e a norepinefrina para ácido 3,4-di-hidroximandélico, que é, então, convertido pela catecol-*O*-metiltransferase para ácido vanililmandélico. Na vesícula de armazenamento, a norepinefrina é protegida do metabolismo pela monoaminoxidase. A monoaminoxidase e a catecol-*O*-metiltransferase metabolizam a dopamina a ácido homovanílico (Fig. 235-1).

Feocromocitoma e paraganglioma

Definição

Os tumores secretores de catecolaminas que derivam das células cromafins da medula adrenal e dos gânglios simpáticos são denominados feocromocitomas e paragangliomas extra-adrenais secretores de catecolaminas, respectivamente. Esses tumores tendo apresentações clínicas semelhantes e tratados com abordagens similares, muitos clínicos empregam o termo *feocromocitoma* para se referirem a ambos. No entanto, a distinção entre feocromocitoma e paraganglioma é importante, pois há diferenças no risco de neoplasias associadas, risco de transformação maligna e tipo de exames genéticos que devem ser considerados.

Epidemiologia

Os tumores secretores de catecolaminas são raros; a incidência anual é de 2 a 8 casos por milhão de pessoas. Apesar disso, é importante suspeitar, confirmar, localizar e ressecar esses tumores. A hipertensão associada é curável com a remoção cirúrgica do tumor; existe risco de paroxismo letal e pelo menos 10% dos tumores são malignos. Um percentual de 15% a 20% são familiares e a detecção desse tumor no probando pode resultar em um diagnóstico precoce em outros membros da família.

Fisiopatologia

Genética

Aproximadamente 15% a 20% dos pacientes com tumores secretores de catecolaminas possuem mutações da linha germinativa (mutações herdadas presentes em todas as células do corpo) em genes associados à doença genética. Os tumores secretores de catecolamina normalmente apresentam-se em pessoas mais jovens do que fazem as neuplasias esporádicas. O feocromocitoma esporádico é tipicamente diagnosticado com base nos sintomas ou por uma descoberta incidental nas imagens computadorizadas, enquanto o feocromocitoma sindrômico frequentemente é diagnosticado mais precocemente no curso da doença devido a uma vigilância bioquímica ou a um exame

genético.

Neoplasia Endócrina Múltipla

Neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2a é um distúrbio autossômico dominante (Caps. 239 e 254). O fenótipo inclui feocromocitoma adrenal em 50% (geralmente bilateral e pode ser assíncrono), carcinoma medular da tireoide em 100%, hiperparatireoidismo em 20% a 30% e amiloidose líquen-cutânea. O carcinoma medular da tireoide normalmente é detectado antes do fecromocitoma. Inúmeras mutações ativadoras do *RET* proto-oncogene foram documentadas em pessoas com NEM do tipo 2a (essas são descritas em detalhes no Capítulo 254).

A NEM tipo 2b é também um distúrbio autossômico dominante e representa aproximadamente 5% de todos os casos de NEM do tipo 2. O fenótipo inclui feocromocitoma em 50% (geralmente bilateral), carcinoma medular da tireoide em 100%, neuromas da mucosa (normalmente envolvendo a língua, os lábios e as pálpebras) na maioria dos pacientes, nervos corneanos espessados, ganglioneuromatose intestinal e hábito corporal marfanoide. Tumores associados a NEM 2b são causados por mutações no domínio intracelular da proteína RET (Capítulo 254).

Doença de Von Hippel-Lindau

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por feocromocitoma (frequentemente bilateral), paraganglioma (mediastinal, abdominal, pélvico), hemangioblastoma (envolvendo o cerebelo, a medula espinal e o tronco cerebral), angiomas retinais, carcinoma de células renais, tumor neuroendócrino pancreático, tumor do saco endolinfático do ouvido médio, cistoadenoma seroso do pâncreas e cistoadenoma papilar do epidídimo e ligamento largo. O feocromocitoma é descrito ocorrendo em cerca de 10% a 20% dos pacientes com doença de VHL. Aproximadamente 100% dos pacientes apresentam uma mutação genética identificável (o gene supressor de tumor da VHL). Certas mutações parecem estar associadas a uma apresentação "somente feocromocitoma" da VHL.

Neurofibromatose

A neurofibromatose do tipo um (NF1) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por neurofibromas, manchas café com leite, sardas axilares e inguinais e hamartomas da íris (nódulos de Lish), anormalidades ósseas, gliomas do sistema nervoso central, feocromocitoma e paraganglioma, macrocefalia e déficit cognitivo. A expressão dessas características é variável. Aproximadamente 2% dos pacientes com NF1 desenvolvem tumores secretores de catecolaminas; geralmente, nesses pacientes, o tumor é normalmente um feocromocitoma adrenal benigno solitário, ocasionalmente, um feocromocitoma adrenal bilateral e, raramente, um paraganglioma abdominal. Mutações inativadoras *NF1* provocam o distúrbio (gene supressor de tumor NF1).

Paraganglioma Familiar

O paraganglioma familiar é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por

paragangliomas que estão localizados na cabeça e no pescoço, tórax, abdome e pelve. A maioria dos casos de paraganglioma familiar é causada por mutações nos genes das subunidades (*SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, SDHA*) da succinato desidrogenase (SDH), que compõem porções do complexo mitocondrial II. As mutações inativadoras da linha germinativa em *SDHD* foram identificadas em famílias multigeracionais com paragangliomas parassimpáticos de cabeça e pescoço que geralmente não são funcionais e, ocasionalmente, com feocromocitoma adrenal. Em pacientes com mutações *SDHD* a penetrância depende do genitor que deu origem à mutação. Consequentemente, a doença não se manifesta quando a mutação é herdada da mãe, mas é altamente penetrante quando herdada do pai. O fenômeno é conhecido como impressão materna. As mutações no *SDHC*, localizado no cromossomo 1q21, foram descritas em famílias com paragangliomas parassimpáticos de cabeça e pescoço que geralmente não são funcionais. Múltiplos cofatores são necessários para a atividade normal do complexo SDH, incluindo flavina-adenina dinucleotídeo (FAD) na subunidade SDH1. O FAD é covalentemente ligado à Sdh1 e a deleção de *SDHAF2* causa uma perda completa de ligação do cofator FAD (flavinação) de Sdh1. Mutações de perda de função da linha germinativa no gene *SDHAF2*, localizado no cromossomo 11q13.1, foram associadas a doença em uma família com paraganglioma hereditário. Como famílias com mutações no *SDHD*, aqueles com mutações no *SDHAF2* também exibem impressão materna e paragangliomas parassimpáticos que normalmente ocorrem na cabeça e no pescoço. Mutações inativadoras no gene supressor de tumores *SDHB* localizado no cromossomo 1p35-36, estão associadas a paragangliomas no abdome, pelve e mediastino. Os feocromocitomas adrenais podem ser encontrados em pacientes com mutações no *SDHB*. Pacientes com mutações no *SDHB* apresentam risco aumentado de paraganglioma maligno.

Exames Genéticos

Os exames genéticos devem ser considerados se um paciente apresentar um ou mais dos seguintes achados: paraganglioma, feocromocitomas adrenais bilaterais, feocromocitoma adrenal unilateral e uma história familiar de feocromocitoma ou paraganglioma, feocromocitoma adrenal unilateral com início em uma idade precoce (< 30 anos) ou outros achados clínicos sugestivos de um dos distúrbios sindrômicos previamente discutidos. O exame genético pode ser complexo; a prova em um membro da família apresenta implicações para os parentes. O aconselhamento genético está recomendado para ajudar as famílias a compreender as implicações dos resultados do exame genético; para coordenar a avaliação dos indivíduos em risco e para auxiliar as famílias a superar as questões psicossociais que podem surgir antes, durante, ou após o exame. Uma lista de laboratórios de diagnóstico genético clinicamente aprovados está disponível em www.genetests.org.

Manifestações clínicas

Os tumores secretores de catecolaminas ocorrem com igual frequência em homens e mulheres, primariamente nas terceira, quarta e quinta décadas de vida. Esses tumores são raros em crianças; quando descobertos, podem ser multifocais e estar associados a

uma síndrome hereditária. Quando os sintomas estão presentes, eles são devidos aos efeitos farmacológicos das concentrações excessivas de catecolaminas circulantes (Tabela 235-1). A hipertensão resultante pode ser constante (em aproximadamente a metade dos pacientes), ou paroxística (em aproximadamente um terço dos pacientes). Os pacientes remanescentes apresentam pressão sanguínea normal. Sintomas episódicos podem ocorrer em crises, ou paroxismos, que podem ser extremamente variáveis na sua apresentação, mas incluem, tipicamente, batimentos cardíacos vigorosos, palidez, tremores, cefaleia e diaforese. A crise pode começar com uma sensação de uma "aceleração" no tórax e uma sensação de respiração curta, seguidos por batimentos cardíacos "em pancadas" no tórax que, tipicamente, progridem para uma cefaleia latejante. A vasoconstrição periférica com uma crise resulta em sensação de frio ou em mãos e pés frios, com palidez facial. O aumento da sensação de calor corporal e a sudorese são sintomas comuns que ocorrem próximos ao final da crise. As crises tanto podem ser espontâneas quanto precipitadas por alteração postural, ansiedade, medicamentos (p. ex., metoclopramida, agentes anestésicos), exercício, ou manobras que aumentem a pressão intra-abdominal (p. ex., mudanças de posição, erguer-se, defecação, exercícios, colonoscopia, gravidez, trauma). Embora os tipos de crises experimentadas pelos pacientes sejam altamente variáveis, as crises tendem a ser estereotipadas para cada paciente. As crises podem ocorrer múltiplas vezes diariamente, ou tão raramente quanto uma vez ao mês. A duração típica da crise do feocromocitoma é de 15 a 20 minutos, mas pode ser muito mais curta ou durar várias horas. O clínico deve reconhecer que a maioria dos pacientes com essas crises não apresenta um feocromocitoma.

Tabela 235-1

Sinais e sintomas associados a tumores secretores de catecolamina

RELACIONADOS COM A CRISE
Ansiedade e medo de morte iminente
Diaforese
Dispneia
Dor epigástrica e torácica
Dor de cabeça
Hipertensão
Náuseas e vômitos
Palidez
Palpitação (batimentos cardíacos vigorosos)
Tremor
CRÔNICOS
Ansiedade e medo de morte iminente
Mãos e pés frios
Insuficiência cardíaca congestiva—miocardiopatia dilatada ou hipertrófica
Constipação
Diaforese
Dispneia
Sintomas dependentes da secreção de hormônios ectópica (p. ex., CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP, VIP)
Dor epigástrica e torácica
Fadiga
Febre
Aumento geral do suor
Retinopatia grau II a IV
Dor de cabeça
Hiperglicemia
Hipertensão
Náuseas e vômitos
Hipotensão ortostática
Hematúria indolor (associada à paraganglioma da bexiga urinária)
Palidez
Palpitação (batimentos cardíacos vigorosos)
Tremor
Perda de peso
NÃO TÍPICO DE FEOCROMOCITOMA
Rubor

ACTH = hormônio adrenocroticotrófico; CRH = hormônio de liberação da corticotropina; GHRH = hormônio de liberação do hormônio do crescimento; PTH-RP = peptídeo relacionado com o hormônio da paratireoide; VIP = polipeptídeo vasoativo intestinal.

Modificada de Young WF Jr. Pheocromocitoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;4:122-127.

Os sinais clínicos adicionais dos tumores secretores de catecolaminas incluem retinopatia hipertensiva, hipotensão ortostática, angina, náuseas, constipação (o megacólon pode ser o sintoma de apresentação), hiperglicemia, diabetes melito, hipercalcemia, fenômeno de Raynaud, livedo reticular, eritrocitose e efeitos de massa provocados pelo tumor. A hiperglicemia de jejum e o diabetes melito são provocados, em parte, pela inibição α-adrenérgica da liberação de insulina. Hematúria indolor e crises

paroxísticas induzidas pela micção e pela defecação estão associadas a paragangliomas da bexiga urinária. Alguns dos hormônios cossecretados que podem dominar a apresentação clínica incluem corticotropina (síndrome de Cushing), o peptídeo relacionado com o hormônio paratireoidiano (hipercalcemia), vasopressina (síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético), peptídeo intestinal vasoativo (diarreia aquosa) e o hormônio de liberação do hormônio do crescimento (acromegalia) (Tabela 235-1). Miocardiopatia e insuficiência cardíaca congestiva são as apresentações sintomáticas de feocromocitoma que, talvez, mais frequentemente não sejam identificadas pelos clínicos. A miocardiopatia, seja dilatada ou hipertrófica, pode ser totalmente reversível com a ressecção tumoral. Alguns pacientes com feocromocitoma podem estar assintomáticos a despeito dos altos níveis circulantes de catecolaminas, refletindo, provavelmente, a dessensibilização do receptor adrenérgico relacionada com a estimulação crônica.

Os feocromocitomas estão localizados nas glândulas adrenais, com um diâmetro médio de 4,5 cm (Fig. 235-2). Os paragangliomas são encontrados onde há tecido cromafim: ao longo da cadeia simpática para-aórtica, no interior dos órgãos de Zuckerkandl (na origem da artéria mesentérica inferior), na parede da bexiga urinária e ao longo da cadeia simpática no pescoço ou no mediastino. Os paragangliomas da região da cabeça e do pescoço (p. ex., tumores do corpo carotídeo, tumores do glomo, quimiodectomas) geralmente se originam do tecido simpático cromafim e normalmente hipersecretam catecolaminas e metanefrinas.

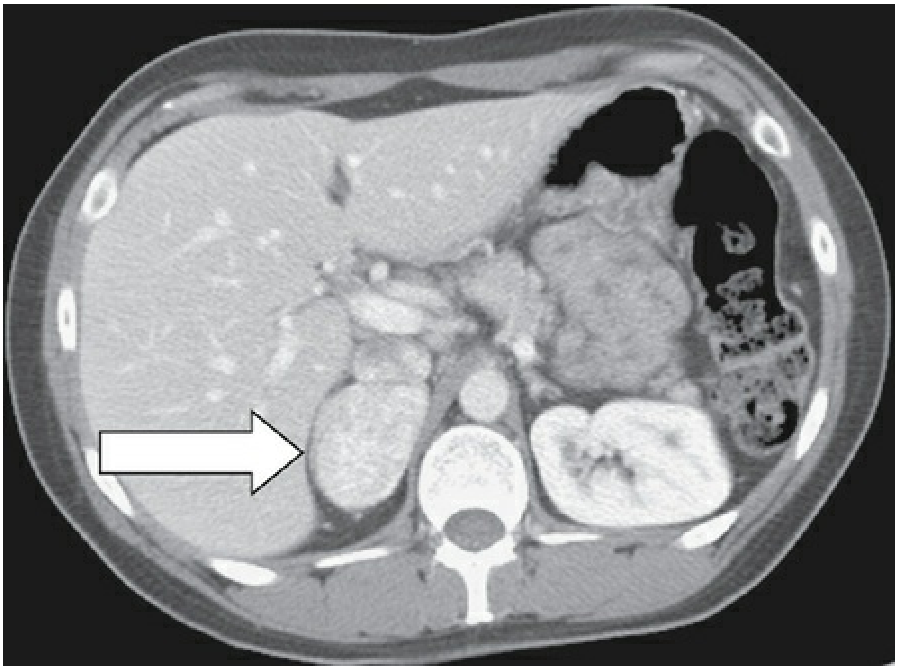

FIGURA 235-2 Tomografia computadorizada com contraste do abdome de um estudante de 32 anos do segundo ano de medicina com descoberta de feocromocitoma.
As metanefrinas plasmáticas fracionadas estavam anormais: metanefrina, 0,19 nmol/L (normal, <0,5 nmol/L); normetanefrina, 28,6 nmol/L (normal, <0,9 nmol/L). Os exames de urina de 24 horas estavam anormais: norepinefrina, 781 μg (normal, <170 μg); epinefrina, 2,4 μg (normal, <35 μg); dopamina, 197 μg (normal, <700 μg); metanefrina, 117 μg (normal, <400 μg); normetanefrina, 8.760 μg (normal, <900 μg). A imagem axial mostra uma massa adrenal direita heterogeneamente acentuada típica de 5 cm *(seta)*. Após bloqueios α e β-adrenérgico, um feocromocitoma de 5,3 × 5,0 × 2,0 cm, 40 g, foi removido laparoscopicamente.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Inúmeros distúrbios podem provocar sinais e sintomas que podem levar o clínico a pesquisar um feocromocitoma. Esses distúrbios abarcam grande parte da clínica e incluem perturbações endócrinas (p. ex., hipogonadismo primário), cardiovasculares (p. ex., hipotensão ortostática primária), psiquiátricas (p. ex., transtorno do pânico), causas farmacológicas (p. ex., retirada de um inibidor adrenérgico), distúrbios neurológicos (p. ex., síndrome da taquicardia ortostática postural) e perturbações diversas (p. ex., doença dos mastócitos). De fato, a maioria dos pacientes testados para feocromocitoma não o tem. Além disso, as catecolaminas fracionadas e metanefrinas podem estar elevadas em várias situações clínicas: retirada de medicamentos e drogas (p. ex., clonidina, álcool), qualquer doença aguda (p. ex., hemorragia subaracnoide, cefaleia enxaquecosa, pré-eclâmpsia) e administração de várias drogas e medicamentos (antidepressivos tricíclicos, cocaína, fenciclidina, dietilamida do ácido lisérgico, anfetaminas, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, isoproterenol) (Tabela 235-2).

Tabela 235-2

Medicações que podem aumentar os níveis medidos de catecolaminas e metanefrinas

Antidepressivos tricíclicos (incluindo ciclobenzaprina)
Levodopa
Fármacos contendo antagonistas dos receptores adrenérgicos (p. ex., descongestionantes)
Anfetaminas
Buspirona e agentes antipsicóticos
Proclorperazina
Reserpina
Retirada de clonidina e outros fármacos
Etanol
Acetaminofeno (pode aumentar os níveis medidos de metanefrinas plasmáticas fracionadas em alguns ensaios)

O feocromocitoma deve ser suspeitado em pacientes que apresentam um ou mais dos seguintes achados: crises hiperadrenérgicas (p. ex., episódios autolimitados de palpitações não decorrentes de exercícios, diaforese, cefaleia, tremor, ou palidez); hipertensão resistente; uma síndrome familiar que predisponha a tumores secretores de catecolaminas (p. ex., NEM tipo 2, NF1, doença de VHL); uma história familiar de feocromocitoma ou de um feocromocitoma previamente ressecado e uma história atual de hipertensão recorrente ou de crises; uma massa adrenal acidentalmente descoberta; hipertensão e diabetes; resposta pressórica durante a anestesia, cirurgia, ou angiografia; início da hipertensão em idade precoce (p. ex., antes dos 20 anos) e uma miocardiopatia dilatada idiopática.

Achados Laboratoriais

O diagnóstico deve ser confirmado bioquimicamente por meio de um aumento das concentrações das catecolaminas fracionadas e das metanefrinas fracionadas na urina ou no plasma (Fig. 235-3). A maioria dos laboratórios atualmente dosa as catecolaminas fracionadas (dopamina, norepinefrina e epinefrina) e as metanefrinas (metanefrina e normetanefrina) através de cromatografia líquida de alto desempenho com detecção eletroquímica ou espectroscopia de massa em série. Essas técnicas superaram os problemas da análise fluorimétrica (p. ex., resultados falso-positivos provocados por α-metildopa, labetalol, sotalol e agentes contrastados de imagens). Um dos métodos mais confiáveis de identificação de tumores secretores de catecolaminas é a dosagem das metanefrinas e das catecolaminas na coleta de urina de 24 horas (sensibilidade, 98%; especificidade, 98%). Se a suspeita clínica é elevada, as metanefrinas plasmáticas fracionadas também devem ser dosadas. Alguns grupos defenderam a dosagem das

metanefrinas plasmáticas fracionadas como exame de primeira linha para o feocromocitoma; o valor prognóstico de um resultado negativo para o teste é extremamente alto e o achado de níveis normais de metanefrinas plasmáticas fracionadas exclui o feocromocitoma exceto nos pacientes com doença pré-clínica inicial e naqueles com neoplasias estritamente secretoras de dopamina. Um exame plasmático também é atraente devido à sua simplicidade. Embora a dosagem das metanefrinas plasmáticas fracionadas possua uma sensibilidade de 96% a 100%, a especificidade é pequena, apenas de 85% a 89%; a especificidade cai para 77% em pacientes com mais de 60 anos. Estima-se que 97% dos pacientes com hipertensão, observados em uma clínica de cuidados terciários, que apresentavam dosagem anormal de metanefrina plasmática fracionada não possuam feocromocitoma. Esta elevada taxa de exames falso-positivos resultará em gastos excessivos com os cuidados de saúde devido à subsequente pesquisa por imagens e às cirurgias potencialmente inadequadas. Desse modo, as metanefrinas plasmáticas carecem da especificidade necessária para serem recomendadas como exames de primeira linha; esta dosagem está reservada para casos nos quais o índice de suspeita é alto. Além disso, a dosagem das metanefrinas plasmáticas constitui um bom exame de primeira linha para as crianças uma vez que é difícil obter uma coleta completa de urina de 24 horas.

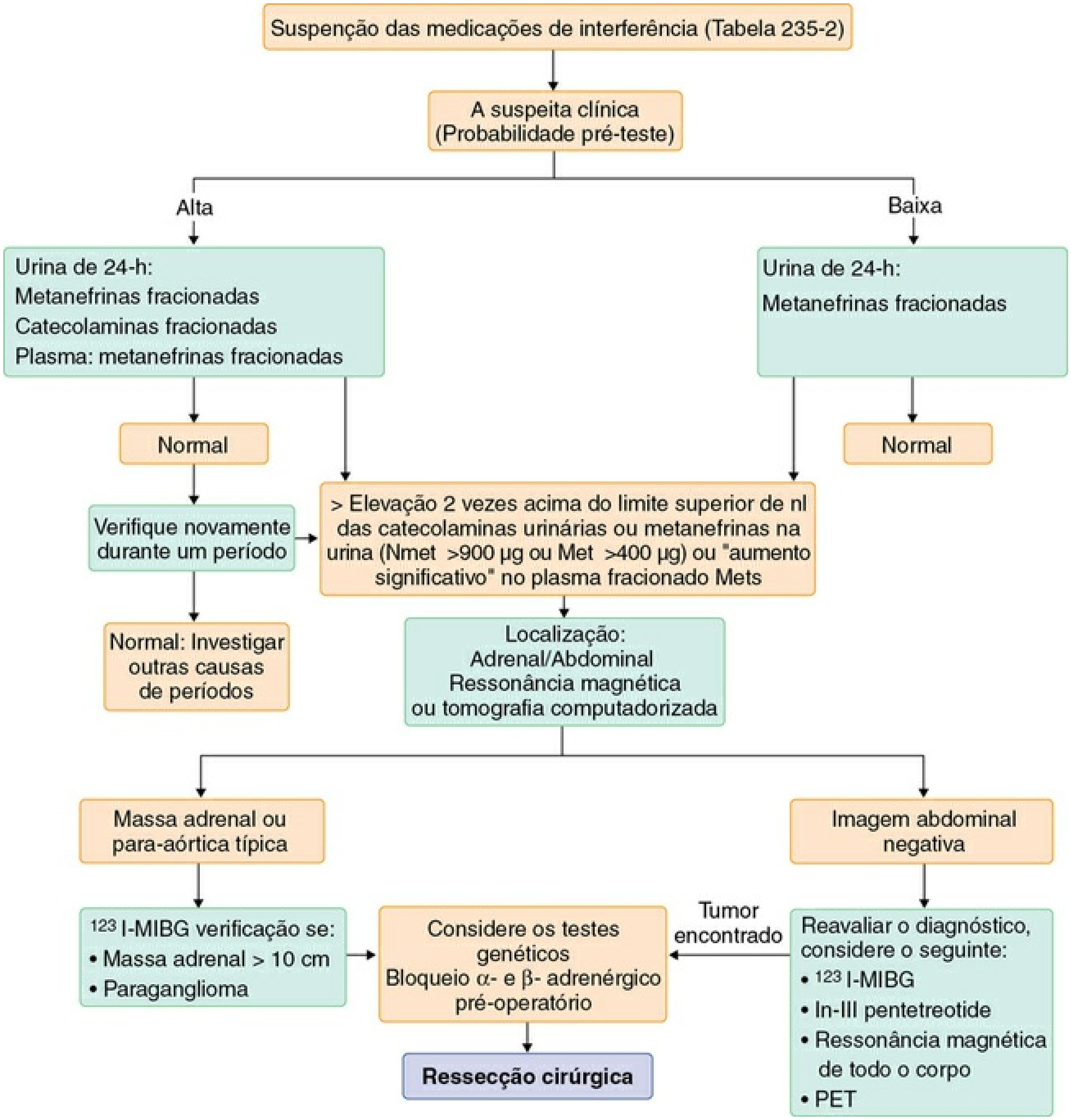

FIGURA 235-3 Avaliação e tratamento de tumores secretores de catecolamina. A suspeita clínica é desencadeada pelo seguinte: sintomas paroxismais (especialmente hipertensão); hipertensão que é intermitente, incomumente lábil, ou resistente a tratamento; história familiar de feocromocitoma ou condições associadas; ou massa adrenal incidentalmente descoberta. Os detalhes são discutidos no texto. CT = tomografia computadorizada; ^{123}I-MIBG = ^{123}I-metaiodobenzilguanidina; Met = metanefrina; RM = ressonância magnética; nl = normal; Nmet = normetanefrina; PET = tomografia por emissão de pósitrons. (Modificada de Young WF Jr. Feocromocitoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab*. 1993;4:122.)

O índice de suspeita para o feocromocitoma deveria ser elevado (Fig. 235-3) nos pacientes com as situações clínicas descritas anteriormente e naqueles pacientes com uma massa adrenal incidentalmente descoberta que possua as características de imagem compatíveis com feocromocitoma. Estas incluem um aumento acentuado com o meio de contraste intravenoso à tomografia computadorizada (TC), alta intensidade de sinal nas ressonância magnética (RM) ponderadas em T2, alterações císticas e hemorrágicas, bilateralidade e um tamanho maior (>4 cm) (veja posteriormente).

Conquanto seja preferível que os pacientes não recebam qualquer medicação durante a avaliação diagnóstica, o tratamento com a maioria das medicações pode ser continuado. Os antidepressivos tricíclicos frequentemente interferem na interpretação das catecolaminas e metanefrinas urinárias de 24 horas. Para a detecção eficaz dos tumores secretores de catecolaminas, o tratamento com os antidepressivos tricíclicos e com os outros agentes psicoativos relacionados na Tabela 235-2 deve ser reduzido gradualmente pelo menos duas semanas antes de qualquer avaliação hormonal. Além disso, a secreção de catecolaminas pode estar corretamente aumentada nas situações de estresse físico ou de doença (p. ex., acidente isquêmico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, apneia obstrutiva do sono). Portanto, as circunstâncias clínicas sob as quais as catecolaminas e as metanefrinas são dosadas devem ser avaliadas caso a caso.

Imagem

Os estudos de localização não deveriam iniciar até que os estudos bioquímicos tenham confirmado o diagnóstico de um tumor secretor de catecolaminas (Fig. 235-3). A geração de imagens das glândulas adrenais e do abdome auxiliadas por computador com RM ou TC deve constituir o primeiro exame de localização (sensibilidade, >95%; especificidade, >65%). Aproximadamente 85% desses tumores são encontrados nas glândulas adrenais e 95% encontrados no abdome. Se os resultados das imagens abdominais forem normais, a localização cintilográfica com metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}I (^{123}I-MIBG) está indicada (Fig. 235-3). Este agente radiofarmacêutico se acumula preferencialmente nos tumores produtores de catecolaminas (sensibilidade, 88%; especificidade, 84%). Se um feocromocitoma adrenal unilateral típico (<10 cm) for encontrado na TC ou na RM, a cintilografia com ^{123}I-MIBG é supérflua, e os resultados podem até confundir o clínico. Se o feocromocitoma adrenal for maior do que 10 cm de diâmetro ou se um paraganglioma for identificado na TC ou RM, a cintilografia com ^{123}I-MIBG está indicada uma vez que o paciente apresenta um risco aumentado de doença maligna e de paragangliomas adicionais.

Outros procedimentos de localização que podem ser usados, mas que raramente são necessários, incluem imagem auxiliada por computador do tórax, pescoço e cabeça; imagem dos receptores somatostatínicos com [^{111}In] pentetreotídeo; e a varredura com tomografia por emissão de pósitrons com [^{18}F] fluorodesoxiglicose, [^{11}C] hidroxiefedrina, ou 6-[^{18}F] fluorodopamina (Fig. 235-3). Por causa dos gradientes marcados entre as glândulas adrenais em pacientes com não feocromocitoma, o cateterismo venoso das adrenais para catecolaminas não é útil na investigação de feocromocitoma adrenal.

Tratamento Rx

Tratamento Clínico

Alguma forma de preparo farmacológico pré-operatório está indicada para todos os pacientes com neoplasias secretoras de catecolaminas. Contudo, nenhum experimento randomizado e controlado comparou as diferentes abordagens. Os bloqueios α e β-

adrenérgicos combinados constituem uma abordagem para o controle da pressão sanguínea e para evitar crises hipertensivas intraoperatórias. O bloqueio α-adrenérgico deve ser iniciado 7 a 10 dias de pré-operatório para normalizar a pressão sanguínea e expandir o volume sanguíneo contraído. A duração mais prolongada do bloqueio α-adrenérgico está indicada em pacientes com infarto do miocárdio recente, miocardiopatia por catecolaminas e vasculite induzida por catecolaminas. A pressão sanguínea deve ser monitorada com o paciente nas posições sentada e de pé duas vezes ao dia. A pressão sanguínea deve ser menor do que 120/80 mmHg (sentado), com a pressão sanguínea sistólica maior do que 90 mmHg (de pé); ambos objetivos devem ser modificados com base na idade do paciente e nas comorbidades. No segundo ou terceiro dia de bloqueio α-adrenérgico os pacientes são estimulados a iniciar uma dieta com elevado conteúdo de sódio (≥5.000 mg/dia) devido à contração volumétrica induzida pelas catecolaminas e à ortostase associada ao bloqueio α-adrenérgico. Este grau de expansão volumétrica pode estar contraindicado nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência renal. Depois que um bloqueio α-adrenérgico adequado tenha sido obtido, o bloqueio β- adrenérgico é iniciado, o que, tipicamente, ocorre 2 a 3 dias antes da cirurgia.

A fenoxibenzamina é o fármaco preferido para a preparação pré- operatória visando ao controle da pressão sanguínea e de arritmia. Ela é um agente bloqueador α-adrenérgico inespecífico irreversível e de ação prolongada. A dose inicial é de 10 mg 1 ou 2 vezes ao dia e a dose é aumentada em 10 a 20 mg, em doses fracionadas, a cada 2 a 3 dias conforme necessário para o controle da pressão sanguínea e das crises. A dosagem final de fenoxibenzamina tipicamente se encontra entre 20 e 100 mg por dia.

O antagonista β-adrenérgico somente deve ser administrado quando o bloqueio α-adrenérgico for efetivo; com o bloqueio β-adrenérgico, isoladamente, a hipertensão pode ser mais grave devido à ausência de oposição ao estímulo α-adrenérgico. O bloqueio β-adrenérgico pré-operatório está indicado para o controle da taquicardia associada tanto às elevadas concentrações de catecolaminas circulantes quanto ao bloqueio α-adrenérgico. O clínico deve ser cauteloso se o paciente for asmático ou se apresentar insuficiência cardíaca congestiva. O excesso crônico de catecolaminas pode produzir uma miocardiopatia que pode se tornar evidente com o início do bloqueio β-adrenérgico, resultando em edema pulmonar agudo. Portanto, o bloqueador β-adrenérgico deve ser administrado cuidadosamente e em uma baixa dosagem. Outros agentes que podem ser empregados no preparo do paciente com feocromocitoma para a cirurgia incluem a α-metil-*p*-tirosina (metirosina) e os bloqueadores dos canais de cálcio. As crises hipertensivas agudas podem ocorrer antes ou durante a cirurgia e devem ser tratadas com nitroprussiato de sódio intravenoso, fentolamina, ou nicardipina.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento de escolha para o feocromocitoma é a ressecção cirúrgica completa. As taxas de sobrevivência cirúrgica são de 98% a 100% e são altamente dependentes da habilidade da equipe endocrinologista-cirurgião-anestesista. Um preparo

farmacológico pré-operatório é crucial para um tratamento bem-sucedido. A maioria dos tumores secretores de catecolaminas é benigna, podendo ser completamente excisada. A excisão tumoral normalmente cura a hipertensão.

No passado, um acesso cirúrgico por meio da linha média abdominal era geralmente empregado para ressecar o feocromocitoma adrenal. Todavia, o acesso laparoscópico da glândula adrenal constitui, atualmente, o procedimento de escolha para feocromocitoma solitário intra-adrenal com menos de 8 cm de diâmetro. A adrenalectomia laparoscópica para o feocromocitoma deve ser convertida em adrenalectomia aberta nos casos de dissecção difícil, invasão, aderências, ou inexperiência do cirurgião. Acesso cirúrgico abdominal pela linha média anterior está indicado nos paragangliomas abdominais. A linha média abdominal deve ser cuidadosamente inspecionada. Os paragangliomas do pescoço, tórax e bexiga urinária exigem acessos especializados.

Tratamento das Complicações

A hipotensão pode ocorrer durante e após a ressecção cirúrgica do feocromocitoma e deve ser tratada com líquidos e coloides e, então, com um agente pressórico intravenoso, se necessário. A hipotensão pós-operatória é menos frequente nos pacientes que receberam um bloqueio α-adrenérgico e expansão de volume adequados no pré-operatório. Se ambas as glândulas adrenais foram manipuladas durante a cirurgia, a insuficiência adrenocortical deveria ser considerada como uma potencial causa de hipotensão pós-operatória. Sabe-se que a hipoglicemia pode ocorrer no período pós-operatório imediato, os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados e os fluidos administrados intravenosamente devem conter dextrose a 5%.

Aproximadamente 1 a 2 semanas após a cirurgia, as catecolaminas e as metanefrinas fracionadas devem ser dosadas através da coleta de uma amostra de urina de 24 horas. Se os níveis forem normais, a ressecção do feocromocitoma deve ser considerada completa. Níveis aumentados de catecolaminas e metanefrinas fracionadas detectados no pós-operatório são compatíveis com tumor residual devido a uma segunda lesão primária ou a metástases ocultas. Os locais comuns de metástases incluem linfonodos, fígado e ossos.

Acompanhamento

A excreção urinária de 24 horas de catecolaminas e metanefrinas fracionadas ou as metanefrinas plasmáticas fracionadas devem ser verificadas anualmente por toda a vida. Os exames bioquímicos anuais avaliam a presença de doença metastática, recidiva tumoral no leito adrenal, ou o surgimento tardio de tumores primários múltiplos. A TC ou o RM de acompanhamento não são necessárias a menos que os níveis de metanefrinas ou de catecolaminas fiquem elevados ou se o tumor original estivesse associado em níveis mínimos ou a nenhum excesso de catecolaminas ou de metanefrinas.

Feocromocitoma e paraganglioma malignos

A distinção entre os tumores secretores de catecolaminas malignos e benignos é difícil com base nas características clínicas, bioquímicas, ou histopatológicas. A doença maligna é rara em pacientes com síndrome adrenal familiar, mas comum naqueles com um paraganglioma familiar provocado por mutações *SDHB*. Embora a taxa de sobrevida aos cinco anos para os pacientes com feocromocitoma maligno seja menor que 50%, o prognóstico é variável; aproximadamente 50% dos pacientes apresentam uma forma indolente da doença, com uma expectativa de vida de mais de 20 anos e outros 50% exibem uma doença rapidamente progressiva, com o óbito ocorrendo em 1 a 5 anos após o diagnóstico. O clínico deve avaliar o ritmo da doença maligna e basear o nível do tratamento à agressividade do comportamento tumoral. Uma abordagem individualizada multidisciplinar e de múltiplas modalidades está indicada para o controle dos sintomas dependentes das catecolaminas, efeitos de massa locais e carga tumoral total.

Feocromocitoma na gravidez

O feocromocitoma na gravidez pode provocar a morte tanto do feto quanto da mãe. A abordagem para o diagnóstico bioquímico é a mesma das pacientes não gestantes. A RM sem o realce de gadolíneo é a modalidade de obtenção de imagens preferida e a cintilografia com ^{123}I-MIBG está contraindicada. O tratamento da crise hipertensiva é o mesmo das pacientes não gestantes, exceto quanto ao uso do nitroprussiato, que deve ser evitado. Embora se discuta qual a conduta mais adequada, os feocromocitomas deveriam ser imediatamente removidos após os bloqueios α e β-adrenérgicos se o diagnóstico for feito durante os primeiros dois trimestres de gravidez. O preparo pré-operatório é o mesmo usado para a paciente não gestante. Se a gravidez estiver no terceiro trimestre, uma cirurgia estará recomendada para um parto cesariano e para a remoção do feocromocitoma adrenal, ao mesmo tempo. O trabalho de parto e o nascimento espontâneo devem ser evitados. O tratamento dos paragangliomas secretores de catecolaminas na gravidez pode exigir a modificação dessas diretrizes, dependendo da localização tumoral.

Leituras sugeridas

Ayala-Ramirez, M., Feng, L., Johnson, M. M., et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:717–725. *Tamanho e localização (área mediastinal ou para-aórtica infradiafragmática) foram fatores de risco significativos e reduziram a sobrevida.*

Chen, H., Sippel, R. S., O'Dorisio, M. S., et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010; 39:775–783. *Diretrizes de consenso.*

Opocher, G., Schiavi, F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24:943–956. *Análise da genética e dos exames genéticos e familiares.*

Wiseman, G. A., Pacak, K., O'Dorisio, M. S., et al. Usefulness of 123I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial. *J Nucl Med*. 2009; 50:1448–1454. *Um grande estudo prospectivo encontrou 88% de sensibilidade e 84% de especificidade para imagem 123I-MIBG usada na avaliação diagnóstica de feocromocitoma ou paraganglioma primário ou metástico.*

No Brasil

Estudo brasileiro recente, apresentando casuística de insuficiência adrenal primária, realizado nos Serviços de Endocrinologia da Universidade

Federal de São Paulo (UNIFESP) e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP), mostrou que a etiologia autoimune foi a mais comum (39%), seguida de paracoccidioidomicose (28%) e tuberculose (11%). Entretanto, há diferença nas prevalências quanto à etiologia nos dois centros. Na UNIFESP, predomina a etiologia autoimune, e na FMRP a paracoccidioidomicose foi mais prevalente.

Outro estudo realizado em Ribeirão Preto demonstrou a ocorrência de insuficiência adrenal primária em 10,6% dos pacientes com paracoccidioidomicose, caracterizada pela elevação de ACTH e baixas concentrações de cortisol após estímulo com ACTH[1-24].

A tuberculose é uma infecção comum em nosso meio, e na forma disseminada também pode comprometer as adrenais, embora com menor frequência que a paracoccidioidomicose. Na tuberculose ativa, as adrenais estão aumentadas (bem como nas micoses sistêmicas) e apresentam massa caseosa. Posteriormente as glândulas atrofiam, podendo apresentar calcificações.

Bibliografia

Moreira, A. C., Martinez, R., Castro, M., Elias, L. L. Adrenocortical dysfunction in paracoccidioidomycosis: comparison between plasma betalipotrophin/adrenocorticotrophin levels and adrenocortical tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Jun; 36(6):545–551.

Silva, R. C., Castro, M., Kater, C. E., Cunha, A. A., Moraes, A. M., Alvarenga, D. B., Moreira, A. C., Elias, L. L. Primary adrenal insuffi ciency in adults: 150 years after Addison. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004 Oct; 48(5):724–738.

Diabetes melito tipo 1

Silvio E. Inzucchi and Robert S. Sherwin

Diabetes melito tipo 1

Definição

O diabetes melito é um distúrbio crônico caracterizado por hiperglicemia e desenvolvimento tardio de complicações vasculares e neuropáticas. A despeito da sua causa, a doença está associada a um defeito hormonal comum, ou seja, a deficiência insulínica, que pode ser absoluta ou relativa, no contexto de uma resistência insulínica coexistente. A deficiência de insulina desempenha um papel primário nos desarranjos metabólicos ligados ao diabetes; a hiperglicemia, por sua vez, desempenha um importante papel nas complicações relacionadas à doença.

Classificação

O esquema de classificação para diabetes melito da American Diabetes Association é resumido na Tabela 236-1. O diabetes clínico é dividido em quatro subclasses gerais: o tipo 1, causado principalmente pela destruição autoimune das células β pancreáticas e caracterizado pela deficiência absoluta de insulina; o tipo 2, caracterizado pela resistência insulínica e pela deficiência relativa de insulina; outros tipos específicos de diabetes (associados a síndromes ou condições clínicas identificáveis); o diabetes melito gestacional. Além dessas categorias clínicas, o comprometimento da tolerância à glicose, e um nível alto de glico-hemoglobina (hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] 5,7% a 6,4%), às vezes chamada de *pré-diabetes*, descreve os estados metabólicos entre a homeostase normal da glicose e o diabetes manifesto. Tanto o comprometimento da tolerância à glicose quanto o da glicose de jejum aumentam significantemente o risco de desenvolvimento do diabetes melito e, em muitos casos, constituem parte da história natural da doença. Os pacientes com qualquer forma de diabetes podem necessitar de terapia insulínica; por este motivo, os termos previamente empregados *diabetes insulinodependente* (para o diabetes do tipo 1) e *diabetes não insulinodependente* (para o tipo 2) foram eliminados.

Tabela 236-1

Classificação do diabetes melito

DIABETES MELITO ESTABELECIDO
Diabetes do tipo 1, anteriormente conhecida como diabetes melito insulinodependente ou diabetes de início juvenil (principalmente decorrente de destruição das células β, geralmente levando a deficiência absoluta de insulina)
Imunomediado
Idiopático
Diabetes do tipo 2, anteriormente conhecida com diabetes não insulinodependente ou diabetes de início na vida adulta (pode variar de resistência à insulina predominantemente com deficiência relativa de insulina a defeito secretório predominantemente com resistência à insulina)
Outros tipos específicos (“diabetes secundário”)
Defeitos genéticos de função das células β (p. ex., diabetes de início na maturidade do jovem, tipos 1 a 9; mutações de ponto no DNA mitocondrial)
Defeitos genéticos de ação da insulina (p. ex., resistência à insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipotrófico)
Doença do pâncreas exócrino (p. ex., pancreatite, trauma, pancreatectomia, neoplasia, fibrose cística, hemocromatose, pancreatopatia fibrocalculosa)
Endocrinopatias (p. ex., acromegalia, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, feocromocitoma, glucagonoma, somatostatinoma, aldosteronoma)
Induzido por droga ou químico (p. ex., vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glicocorticoides, hormônio tireoidiano, diazóxido, antagonistas β-adrenérgicos, tiazidas, fenitoína, interferon-α)
Infecções (p. ex., rubéola congênita, citomegalovírus)
Formas incomuns de diabetes imunomediado (p. ex., síndrome do “homem rígido”, anticorpos para o receptor anti-insulínico)
Outras síndromes genéticas (p. ex., síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, doença de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotônica, porfíria, síndrome de Prader-Willi)
Diabetes melito gestacional
CATEGORIAS DE RISCO PARA DIABETES MELITO
Intolerância à glicose de jejum
Intolerância à glicose
Glico-hemoglobina aumentada

Epidemiologia

Em 2008 os Centers for Disease Control and Prevention (centros de controle e prevenção de doenças) estimaram que, aproximadamente, 24 milhões de americanos (ou quase 8% da população dos EUA) satisfaziam os critérios diagnósticos para diabetes melito. A maioria (90% a 95%) tem diabetes do tipo 2 e aproximadamente um em cada quatro desses indivíduos não teve a doença diagnosticada (Capítulo 237). Naqueles com mais de 60 anos, a prevalência é atualmente estimada em cerca de 25%. Outros 57 milhões de norte-americanos apresentam pré-diabetes. Desde 1980, a prevalência de diabetes nos Estados Unidos mais do que quadruplicou. O número de pacientes afetados continua a subir, com as estimativas atuais ultrapassando 1,6 milhão de casos novos por ano na população com mais de 20 anos. A estimativa mais recente do diabetes nos jovens revela que aproximadamente 15.000 são diagnosticados com diabetes do tipo 1 e quase 4.000 com diabetes do tipo 2 por ano. Estima-se que um em cada três americanos nascidos na última década desenvolverá diabetes ao longo da vida. O diabetes é o quarto motivo mais

comum para o contato com um médico, sendo responsável por, aproximadamente, 14% dos dólares gastos com cuidados de saúde nos EUA e por custos anuais que ultrapassam 174 bilhões de dólares em 2007 — 116 bilhões de dólares em custos médicos diretos e outros 58 bilhões em custos indiretos devidos à perda da produtividade. Em todo o mundo, o diabetes afeta mais de 220 milhões de pessoas; estima-se que esse número dobrará em 2030. A taxa de aumento do diabetes é maior nas nações em desenvolvimento em decorrência da urbanização e ocidentalização dos hábitos de estilo de vida onde ainda existem barreiras ao diagnóstico e tratamento adequados.

O diabetes é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade precoce; nos Estados Unidos, é a principal causa de cegueira entre os adultos em idade laboral, de doença renal terminal e de amputações não traumáticas dos membros. O diabetes aumenta em duas a sete vezes o risco de doença cardíaca, cerebral e vascular periférica, constituindo-se em um importante contribuinte para a morbidade e a mortalidade neonatais. Um crescente conjunto de evidências sugere, porém, que a maioria, se não todas, as complicações debilitantes do diabetes podem ser prevenidas ou retardadas através do tratamento prospectivo da hiperglicemia e dos outros fatores de risco cardiovasculares. No tratamento do diabetes, o momento da terapia é crucial: os resultados clínicos dependem da identificação e do tratamento precoce da doença.

Incidência e Prevalência

As taxas de prevalência para o diabetes do tipo 1 são relativamente precisas porque estes pacientes invariavelmente se tornam sintomáticos. Nos Estados Unidos, isto é aproximadamente 0,3%, com uma incidência anual em jovens de aproximadamente 19 em 100.000. O diabetes do tipo 1 é mais prevalente na Finlândia, Escandinávia e Reino Unido; menos prevalente na maior parte do sul da Europa e Oriente Médio; raro nas nações asiáticas. A incidência anual parece ter se elevado nos últimos 50 anos, o que poderia indicar a introdução de fatores ambientais não identificados. As taxas de prevalência são acentuadamente diferentes entre os grupos étnicos que vivem na mesma região geográfica, provavelmente devido a diferenças genéticas na suscetibilidade à doença.

O reconhecimento de que o diabetes do tipo 1 apresenta uma fase pré-clínica protraída esclareceu algumas características epidemiológicas da doença. O diabetes do tipo 1 apresenta incidência aumentada nos meses de inverno, podendo estar associado a epidemias virais específicas. Essas observações podem, em parte, ser explicadas pela sobreposição da resistência insulínica provocada pela doença nos pacientes com função mínima das células β. De maneira semelhante, o aparecimento comum do diabetes do tipo 1 durante a puberdade pode ser atribuído à resistência insulínica; mesmo sob circunstâncias normais, a puberdade é acompanhada por um comprometimento do metabolismo da glicose estimulado pela insulina. Novos métodos de rastreamento de autoimunidade dirigida às ilhotas levaram a uma reavaliação da idade na qual o diabetes do tipo 1 surge primeiramente. Embora a incidência idade-específica cresça progressivamente do primeiro ano de vida à puberdade e, então, decline, as taxas de incidência persistem em níveis baixos por muitas décadas; de fato, quase 30% dos

pacientes são diagnosticados após os 20 anos de idade. Nos pacientes com início tardio, a síndrome clínica tende a evoluir mais lentamente; além disso, os títulos de anticorpos direcionados às ilhotas podem ser mais baixos e os tipos antígeno leucocitário humano (HLA) podem ser diferentes daqueles dos pacientes mais jovens. Consequentemente, o diabetes do tipo 1 é inicialmente diagnosticado erroneamente como tipo 2 em muitos desses pacientes.

Fisiopatologia

Discussão detalhada da fisiologia normal da secreção e da ação da insulina, dos papéis de outros secretagogos e incretinas e da patobiologia dos defeitos metabólicos no diabetes é oferecida na versão para Web deste capítulo. A Figura 236-1 resume os efeitos da deficiência insulínica no metabolismo energético.

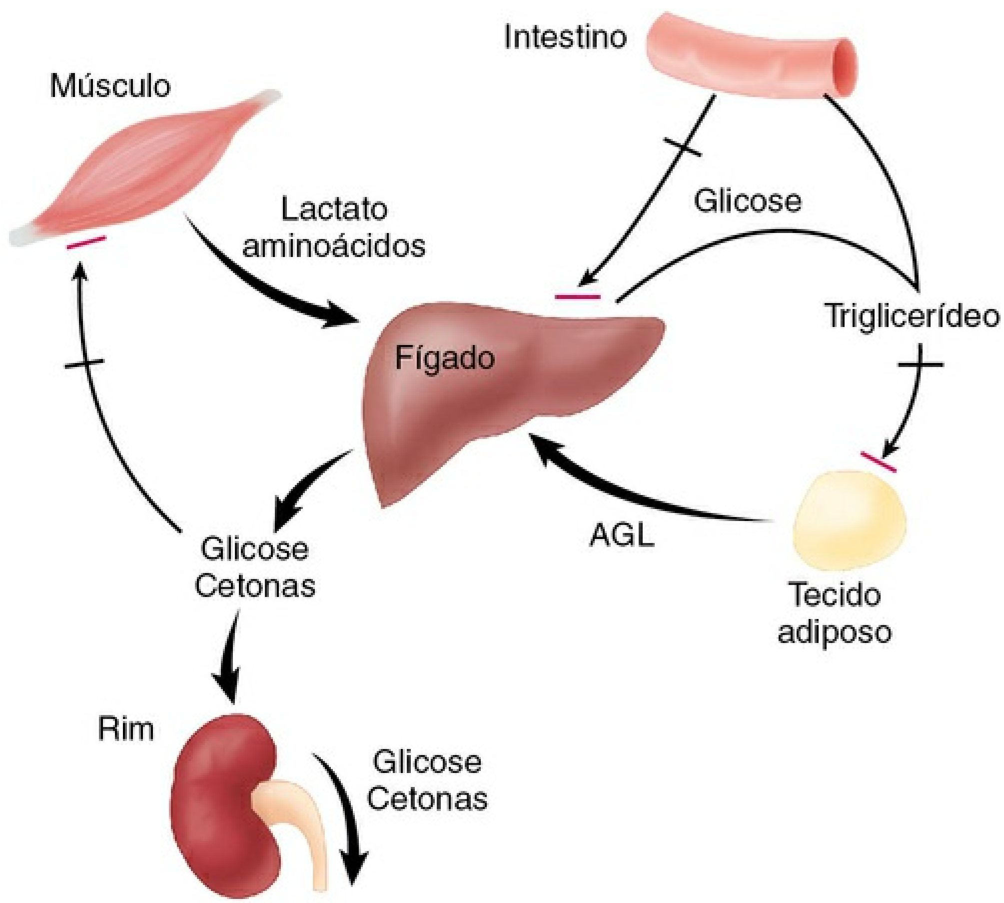

FIGURA 236-1 Efeitos da deficiência de insulina no metabolismo energético. A falta de insulina leva à mobilização de substratos, para gliconeogênese e cetogênese, do músculo e tecido adiposo, produção acelerada de glicose e cetonas pelo fígado e remoção prejudicada de combustíveis endógenos e exógenos pelos tecidos responsivos à insulina. Os resultados são hiperglicemia grave e hipercetonemia que sobrepujam mecanismos de remoção renal. FFA = ácidos graxos livres.

Patogênese

O diabetes do tipo 1 produz uma insuficiência profunda das células β com resistência insulínica secundária e o diabetes do tipo 2 está associado a uma deficiência insulínica

menos grave, mas a um maior comprometimento da ação insulínica. Dadas as suas semelhanças gerais, não é surpresa que as duas principais formas de diabetes compartilhem diversas características fisiológicas. Contudo, apesar da aparente semelhança fenotípica, os mecanismos patogenéticos que levam aos diabetes dos tipos 1 e 2 são acentuadamente diferentes (veja o Capítulo 237 para a patogênese do diabetes do tipo 2). O diabetes do tipo 1 resulta, mais provavelmente, de uma interação entre fatores genéticos, ambientais e autoimunes que, seletivamente, destroem as células β produtoras de insulina (Fig. 236-2).

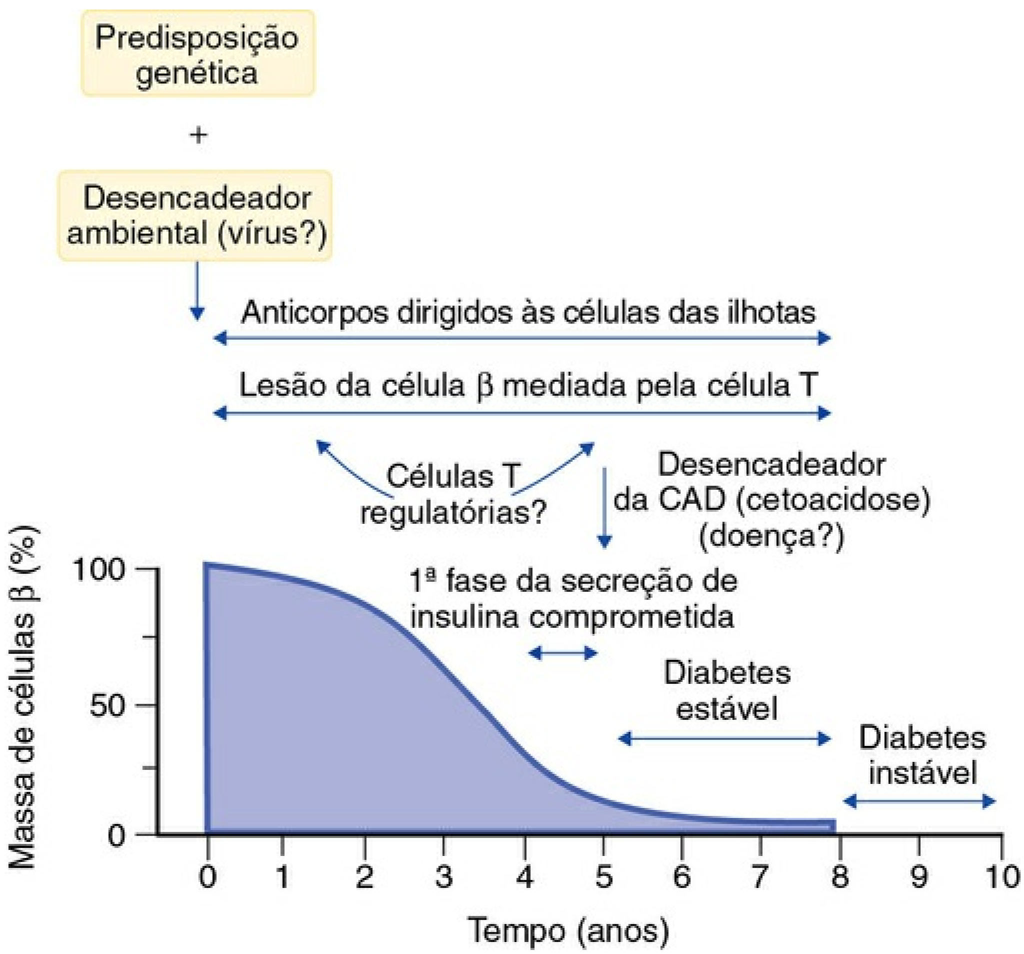

FIGURA 236-2 Resumo da sequência de eventos que levam à perda das células β pancreáticas do diabetes tipo 1.
DKA = cetoacidose diabética.

Fatores Genéticos

O papel dos fatores genéticos no diabetes do tipo 1 é enfatizado pelos dados em gêmeos idênticos que exibem uma taxa de concordância de 30% a 40%. Supôs-se que, não sendo as taxas de concordância de 100%, fatores ambientais devam ser importantes para a expressão da doença. Embora a presença de um fator desencadeante ambiental seja bastante provável, mesmo os gêmeos idênticos não expressam de modo idêntico os receptores de células T e os genes de imunoglobulinas; consequentemente, a concordância total poderia não ser esperada.

Embora muitos dos genes vinculados ao diabetes do tipo 1 não tenham sido

identificados, alguns são conhecidos. Os genes HLA, localizados no braço curto do cromossomo 6, claramente desempenham papel dominante; em irmãos não afetados, o risco do desenvolvimento de diabetes será de 15% a 20% se eles forem HLA idênticos, de aproximadamente 5% se compartilharem um gene HLA e de menos de 1% se nenhum dos genes HLA for compartilhado. Haplótipos HLA específicos foram vinculados ao diabetes do tipo 1; 90% a 95% dos pacientes do tipo 1 expressam moléculas HLA classe II DR3 ou DR4 (comparados com 50% a 60% da população em geral), enquanto 60% expressam ambos os alelos, uma taxa mais de 10 vezes superior à da população geral. Um outro alelo da classe II, o DQB1*0602, possui uma associação negativa com a doença. Haplotipos específicos da classe II DQ (p. ex., DQ8 e DQ2) se correlacionam ainda mais fortemente com a suscetibilidade à doença em indivíduos brancos; esta suscetibilidade está associada a polimorfismos do alelo codificador da cadeia β da molécula HLA classe II DQ. A presença do ácido aspártico na posição 57 protege contra a doença, enquanto a substituição de um aminoácido neutro nessa posição está associada a uma frequência mais alta da doença. Outros polimorfismos, como a substituição da arginina na posição 52 da cadeia α DQ, podem conferir um risco adicional. No todo, parece claro que existe uma significativa heterogeneidade genética e que nenhum gene HLA classe II isoladamente seja responsável pela suscetibilidade à doença associada ao HLA. A associação da doença com classes específicas de genes HLA II indica o envolvimento de células T $CD4^+$ no processo autoimune, já que essas moléculas tanto são críticas para a apresentação dos peptídeos antigênicos às células T $CD4^+$ quanto para a seleção do repertório de células T $CD4^+$ no timo.

Outros genes provavelmente contribuem para a suscetibilidade genética aos diabetes do tipo 1. O *IDDM2* (cromossomo 11p), uma região promotora não codificadora do gene da insulina, pode influenciar a expressão gênica no timo, podendo, portanto, afetar a seleção tímica das células T reativas à insulina. O *CTLA4* (cromossomo 2q) desempenha um papel na ação e na regulação das células T. A proteína tirosina fosfatase N22 *(PTPN22)*, no cromossomo 1, também é reguladora da ativação das células T. Muitos outros genes foram implicados, ressaltando a natureza poligênica dessa doença.

Fatores Ambientais

Embora fatores ambientais como dieta e toxinas tenham sido propostos como desencadeadores do diabetes, a maior parte da atenção científica se concentrou nos vírus suspeitos. Epidemias de caxumba, rubéola congênita e infecção pelo vírus coxsackie foram associadas a um aumento da frequência de diabetes do tipo 1. Além disso, exemplos específicos e convincentes de diabetes induzido por vírus foram relatados. Todavia, é provável que infecções virais líticas agudas sejam responsáveis por casos esporádicos de diabetes. Ao contrário, se os vírus estiverem envolvidos, é muito mais provável que eles desencadeiem uma resposta autoimune. Se um vírus contiver um epítopo semelhante à proteína da célula β, a infecção viral poderia, teoricamente, anular a autotolerância e desencadear a autoimunidade. Sugeriu-se recentemente, com base em modelos de diabetes do tipo 1 de roedores, que a expressão da doença também pode ser influenciada por micro-organismos presentes no trato gastrointestinal, a maior área de

superfície para interação com o ambiente.

Fatores Autoimunes

Cerca de 80% dos pacientes com diabetes do tipo 1 recente apresentam anticorpos para as células das ilhotas. Anticorpos para uma diversidade de constituintes das células β foram identificados, incluindo insulina, isoformas da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65 e GAD 67) e antígeno da proteína dos grânulos secretórios das células da ilhota (ICA) 512 ou IA-2, que contém um domínio semelhante à tirosina fosfatase. O conceito de que o diabetes do tipo 1 é uma doença autoimune crônica com manifestações clínicas agudas é sustentada pelo fato de que os anticorpos dirigidos aos antígenos podem estar presentes em parentes assintomáticos de primeiro grau dos pacientes. Esses indivíduos com anticorpos positivos estão em risco de desenvolver diabetes do tipo 1, embora o início clínico possa ser adiado por muitos anos. A probabilidade de desenvolver diabetes do tipo 1 será maior do que 50% se autoanticorpos para mais de um antígeno da célula β estiverem presentes (*i. e.*, insulina, GAD 65, ICA 512); o diabetes raramente se desenvolve nos parentes anticorpo-negativos. Se os anticorpos aparecerem em uma idade precoce, o risco de diabetes clínico será particularmente alto.

Os anticorpos relacionados parecem ser mais marcadores do que causa da lesão das células β. A destruição das células β (por mecanismos apoptóticos e citotóxicos) é mediada por uma variedade de citoquinas ou pela atividade direta de linfócitos T. Sustentando essa noção, o diabetes do tipo 1 foi transferido através de células da medula óssea de um paciente diabético para um receptor não diabético. Além disso, autópsias realizadas em pacientes que faleceram logo após o início da doença mostraram infiltrados celulares monocíticos restritos às ilhotas (denominados *insulite*) que são compostos por células T $CD8^+$ e $CD4^+$, macrófagos e células B. Normalmente, na medida em que a doença progride, as ilhotas se tornam completamente destituídas de células β e de infiltrados inflamatórios; células α, δ e de polipeptídios pancreáticos são deixadas intactas, ilustrando a requintada especificidade do ataque autoimune. No momento do diagnóstico clínico, cerca de 10% a 20% da massa original de células β tipicamente permanecem (Fig. 236-2). Na maioria dos pacientes, há uma perda gradual dessas células β remanescentes; alguns pacientes continuam a exibir uma produção residual de insulina por muitos anos. Nesses pacientes geralmente é mais fácil o controle da doença com insulina e eles apresentam menos complicações.

Papel fundamental para as células T é sustentado por estudos que envolvem o transplante pancreático em gêmeos idênticos. Os gêmeos monozigóticos com diabetes que receberam transplantes de rim e pâncreas do seu irmão não diabético, geneticamente idêntico, necessitaram de pouca ou nenhuma imunossupressão para a aceitação do enxerto. Contudo, as ilhotas logo foram seletivamente invadidas por células mononucleares, predominantemente células T $CD8^+$, com a subsequente recidiva do diabetes. Portanto, décadas após o início original da doença, o sistema imunológico conservava a capacidade de destruir seletivamente as células β. Evidências implicando as células T também derivam de experiências clínicas utilizando drogas imunossupressoras. Drogas como a ciclosporina ou anticorpos direcionados contra um componente do

receptor de célula T (anti-CD3) ou que alteram a apresentação de antígeno por células B tornam mais lenta ou impedem a progressão do diabetes recém-iniciado, mas este efeito não é mantido se a imunossupressão é retirada. Dados adicionais que corroboram um papel primário para as células T derivam dos camundongos NOD, nos quais a insulinite e os autoanticorpos para a ilhota se desenvolvem com cerca de quatro semanas de idade e o diabetes finalmente se desenvolve após 12 a 24 semanas; nesses camundongos, uma variedade de tratamentos concebidos para depletar as células T podem prevenir o diabetes. Mais importante, a transferência adotiva de células T isoladas de camundongos diabéticos doadores para camundongos NOD imunoincompetentes produz rapidamente o diabetes. Tanto as células T $CD4^+$ quanto as $CD8^+$ geralmente são necessárias para a transferência da doença, o que sugere que ambas sejam necessárias para a expressão patológica. Essas células T diabetogênicas visam antígenos específicos nas células β, incluindo insulina e GAD. O papel provável para a descarboxilase do ácido glutâmico ou para a insulina também é sugerido pelos dados que demonstram que se os camundongos NOD tornam-se tolerantes à GAD ou à insulina (ou aos peptídeos derivados dessas moléculas) no início de suas vidas, a insulinite e o diabetes não conseguem se desenvolver. Em consonância com o conceito de imunomodulação, a administração de uma vacina com base na GAD desacelerou a perda de função das células β em pacientes com diabetes de início recente. Finalmente, a natureza crônica, latente, do diabetes do tipo 1 sugere a presença de influências regulatórias ou protetoras. Em conformidade com essa observação, as células T que liberam citoquinas imunorreguladoras e, por sua vez, protegem a ilhota do ataque imune, foram isoladas das ilhotas dos camundongos NOD. Tais achados sugerem que a taxa de surgimento da expressão clínica da doença possa ser modulada pelo equilíbrio entre populações diabetogênicas e protetoras de células T. "Virar o jogo" a favor das células T protetoras é o objetivo da imunização preventiva.

Manifestações clínicas

Pacientes com diabetes melito do tipo 1 apresentam pouca ou nenhuma capacidade secretória de insulina e dependem da insulina exógena para prevenir a descompensação metabólica e o óbito. Classicamente, os sintomas surgem um tanto abruptamente (*i. e.*, em dias ou semanas) em crianças ou adultos jovens previamente saudáveis, não obesos, que podem ter parentes próximos com a doença, mas que, mais comumente, não os têm. Os pacientes mais velhos muitas vezes a apresentam mais gradualmente. No momento da avaliação inicial, a maior parte dos pacientes diabéticos do tipo 1 está enferma e sintomática, mais comumente apresentando poliúria, polidipsia, polifagia visão embaçada, fadiga e perda de peso; estes pacientes também podem se apresentar com cetoacidose. Acredita-se que o diabetes do tipo 1 possua uma prolongada fase assintomática pré-clínica (muitas vezes durando anos), durante a qual as células β pancreáticas são gradualmente destruídas por um ataque autoimune influenciado pelo HLA ou por outros fatores genéticos, assim como pelo ambiente (Fig. 236-2). Em alguns pacientes, uma enfermidade aguda e o desenvolvimento de resistência insulínica secundária podem acelerar a transição da fase pré-clínica para a doença clínica.

Inicialmente, a maior parte dos pacientes do tipo 1 necessita de um tratamento com

altas doses de insulina a fim de restaurar um metabolismo desordenado. Todavia, um período conhecido como lua de mel pode se seguir (durando semanas a meses), durante o qual doses menores de insulina são necessárias devido à parcial recuperação da função das células β e da reversão da resistência insulínica provocada pela doença aguda. Daí em diante, a capacidade secretória de insulina é gradualmente perdida; em alguns pacientes, particularmente em indivíduos mais velhos, este processo comumente leva vários anos e às vezes é chamado de *diabetes autoimune latente da idade adulta*. A taxa de declínio é reduzida através de uma terapia insulínica intensiva que objetive uma quase normoglicemia.

Diagnóstico

Como o diagnóstico e a triagem são mais pertinentes à avaliação de pacientes com diabetes do tipo 2 ou com outras formas de diabetes, este tópico será analisado no Capítulo 237.

Tratamento Rx

No diabetes do tipo 1, o foco primário de tratamento é a reposição da secreção de insulina que foi perdida. Um estilo de vida saudável também é exigido para facilitar a terapia insulínica e otimizar a saúde. Em curto prazo, os objetivos do tratamento do diabetes são a otimização do controle metabólico e a melhora do sentimento de bem-estar clínico do paciente e evitar as complicações de longo prazo.

Tratamento das Complicações

Relação entre o Controle do Diabetes e as suas Complicações

Se as complicações vasculares e neuropáticas do diabetes melito podem ser prevenidas ou retardadas pelo aperfeiçoamento do controle glicêmico foi uma questão debatida por mais de meio século. A resposta definitiva foi fornecida pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), um estudo multicentro de nove anos envolvendo 1.441 pacientes com diabetes do tipo 1 com idade de 13 a 39 anos que foram aleatoriamente designados ou para insulinoterapia intensiva ou tratamento convencional.1 O grupo de terapia intensiva usou múltiplas injeções de insulina ou uma bomba de insulina para manter níveis glicêmicos pré--prandiais de 70 a 120 mg/dL, níveis pós-prandiais de menos de 180 mg/dL e os valores de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) o mais próximo possível do normal. No grupo de cuidados convencionais, o objetivo primário era simplesmente manter o bem-estar clínico, normalmente com duas injeções por dia. O DCCT obteve uma clara separação dos níveis glicêmicos entre os dois grupos durante todo o período do estudo. HbA_{1c} e os níveis médios de glicose no grupo de terapia intensiva eram 1,5% a 2,0% e 60 a 80 mg/dL mais baixos, respectivamente, do que naqueles que receberam os cuidados convencionais. A terapia intensiva reduziu o desenvolvimento da retinopatia em 76% no grupo de prevenção primária e a progressão da retinopatia em 54% no grupo de intervenção secundária (Fig. 236-3); este último efeito se tornou aparente depois de apenas quatro anos. Além disso, a terapia

intensiva reduziu o risco de microalbuminúria em 39%, de proteinúria evidente em 54% e de neuropatia clínica em 60%. A incidência de eventos cardiovasculares importantes também tendeu a ser menor, mas o número de eventos foi insuficiente para uma prova estatística; no mínimo, a terapia intensiva não apresenta risco para complicações macrovasculares. Uma relação exponencial ao longo do tempo entre o nível glicêmico médio (conforme refletido pela HbA_{1c}) e a progressão da retinopatia no grupo de cuidados intensivos sugere que possa não haver nível limiar no qual as complicações ocorram. Esses achados indicam que qualquer grau de melhora no controle glicêmico possui benefícios e que a normalização dos níveis de glicose não é necessária para reduzir a progressão das complicações diabéticas.

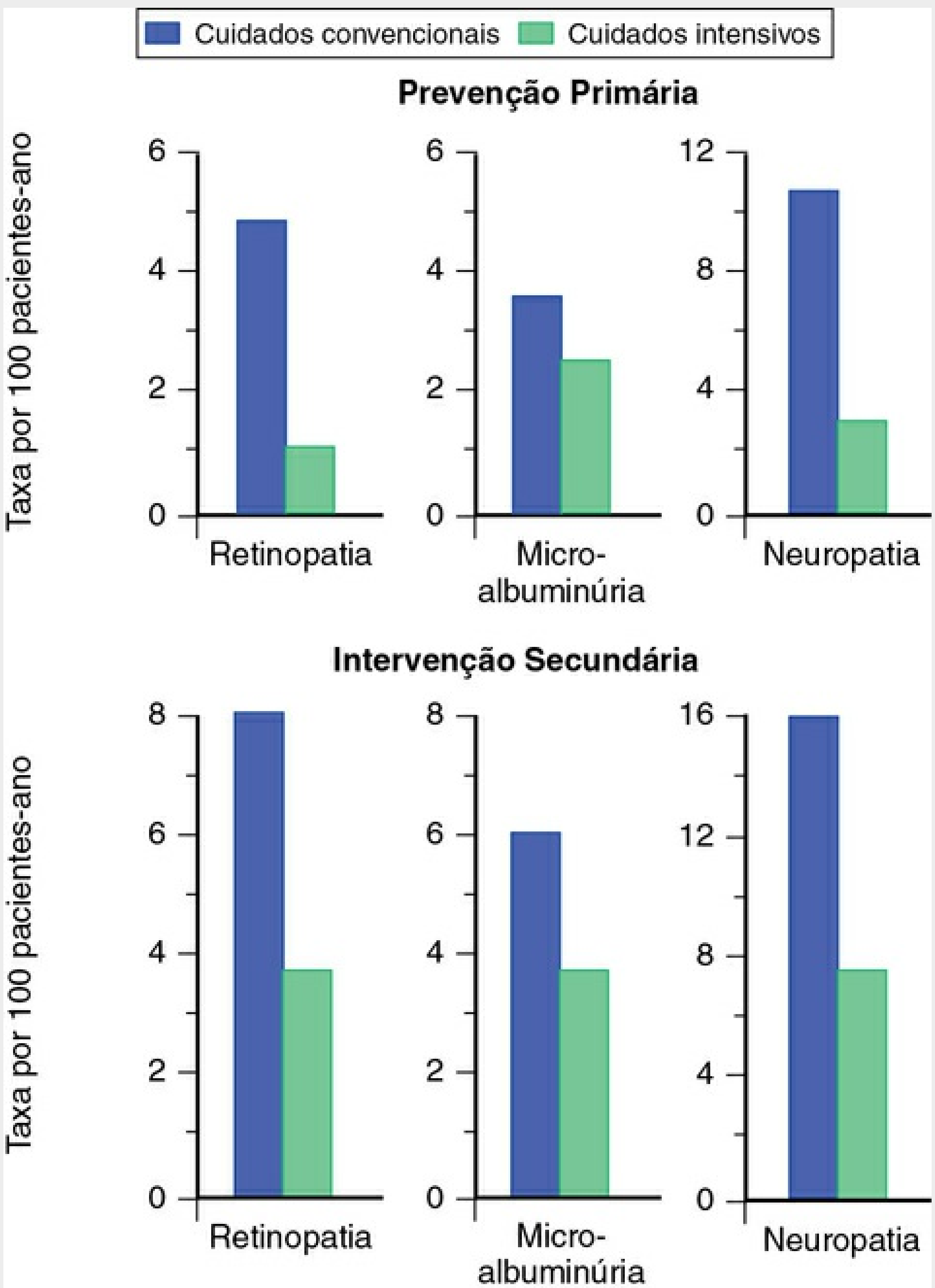

FIGURA 236-3 Resumo dos resultados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Porém, os benefícios obtidos pelo controle intensivo no DCCT não foram sem riscos. O ganho ponderal foi comum no grupo de cuidados intensivos. Mais importante, a

frequência de hipoglicemia grave (incluindo múltiplos episódios em alguns pacientes) foi três vezes maior no grupo de terapia intensiva. É razoável concluir que em alguns pacientes os riscos da terapia intensiva podem sobrepujar os benefícios; possivelmente estão incluídos os pacientes com hipoglicemia recorrente grave e com uma percepção reduzida da hipoglicemia, pacientes com complicações avançadas que têm menos probabilidade de se beneficiar da redução da glicose, crianças pequenas e pacientes que sejam incapazes ou relutantes de participar no seu controle (p. ex., automonitoramento do nível de glicose sanguínea). Estes indivíduos provavelmente se beneficiarão de um tratamento menos agressivo, concebido para reduzir os níveis de glicose moderadamente sem o risco de hipoglicemia. A despeito da taxa mais alta de hipoglicemia, a terapia intensiva no DCCT não apresentou nenhum efeito de longo prazo detectável sobre a função cognitiva.

A tradução desses resultados para a prática clínica permanece um desafio já que os pacientes necessitam de motivação significativa para satisfazer os regimes exigidos de monitoramento intensivo e de administração de insulina. Uma significante perícia também é necessária da parte dos profissionais de saúde para controlar esses indivíduos adequadamente em uma base contínua. Uma importante lição desses estudos é que o tratamento bem-sucedido do diabetes é em grande medida realizado por meio dos esforços dos próprios pacientes assim como das enfermeiras educadoras, dietistas e orientadores para o diabetes.

Em uma atualização envolvendo a coorte original do DCCT, o estudo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), o efeito benéfico do controle glicêmico intensivo sobre as complicações microvasculares persistia. Ainda mais importante, o grupo que foi tratado intensivamente apresentou benefícios cardiovasculares de longa duração. Dentre os 1.375 voluntários que concordaram em participar nessa extensão de observação do DCCT, os pacientes tratados intensivamente apresentavam menos da metade dos eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, revascularização coronariana e acidentes vasculares cerebrais) em comparação aos previamente designados para o grupo de tratamento convencional (46 contra 98 eventos) durante um total de 17 anos de acompanhamento. Esses resultados foram os mais impressionantes uma vez que a HbA_{1c} média do grupo de tratamento intensivo realmente aumentou de 7% para cerca de 8% durante o estudo EDIC, enquanto o grupo de tratamento convencional melhorou a sua HbA_{1c} média de cerca de 9% para cerca de 8%. Portanto, apesar de um controle glicêmico quase igual durante a maior parte do estudo EDIC, um benefício persistente em termos de pontos finais macrovasculares foi observado após o tratamento intensivo. Alguns denominaram esse processo *memória metabólica* ou o *efeito de legado* do controle glicêmico rigoroso.

Terapia Medicamentosa

Preparados Insulínicos e Farmacocinética

Uma variedade de preparados insulínicos altamente purificados está comercialmente disponível (Tabela 236-2). Os preparados insulínicos pré-misturados também estão disponíveis e oferecerem uma conveniência adicional para alguns pacientes com

secreção de insulina endógena residual. Quase todos os preparados insulínicos contêm 100 U/mL (U-100), embora uma preparação mais concentrada de insulina regular de 500 U/mL (U-500) possa ser obtida para pacientes gravemente resistentes.

Tabela 236-2

Preparações de insulina: início de efeito, efeito de pico e duração de ação após administração subcutânea

CLASSE	PREPARAÇÃO	INÍCIO DE EFEITO	EFEITO DE PICO (h)	DURAÇÃO DE AÇÃO (h)
Ação rápida	Lispro, aspart, glulisina	10-15 min	1-2	3-4
Ação curta	Regular (R)	30 min	2-4	5-8
Ação intermediária	NPH (N)	2-4 h	6-12	16-24
Ação longa	Glargina	2-4 h	Sem pico	>24
	Detemir	1 h	Sem pico	Até 24

Preparados Insulínicos de Ação Curta e Rápida

Após a injeção subcutânea, a insulina regular (R) começa a agir cerca de 30 minutos e, portanto, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes de uma refeição. Por agir relativamente rápido e possuir duração de ação relativamente curta (cinco a oito horas), ela é eficaz no abrandamento das elevações rápidas de glicose e para facilitar ajustes rápidos da dose baseados nos níveis dos valores glicêmicos. As propriedades da insulina regular são especialmente úteis no controle das elevações de glicose que ocorrem durante a doença ou após o consumo de grandes refeições. Administrada por infusão intravenosa, a insulina regular também é eficaz no período peroperatório e no controle de pacientes gravemente enfermos hospitalizados e nas complicações hiperglicêmicas agudas.

Nos preparados de insulina regular, as moléculas de insulina existem, predominantemente, na forma hexamérica. Antes de serem absorvidos, os hexâmeros de insulina devem ser primeiramente diluídos no líquido intersticial subcutâneo e, então, dissociados em moléculas isoladas; esta propriedade é responsável pela absorção levemente retardada da insulina regular dos pontos de injeção subcutânea. Os avanços na tecnologia de DNA recombinante levaram ao desenvolvimento de vários análogos da insulina que objetivam limitar essa propriedade, permitindo uma absorção mais rápida em um esforço para simular mais intimamente esse aumento rápido da insulina endogenamente secretada em resposta às refeições. A insulina lispro foi o primeiro análogo aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), com aminoácidos revertidos nas posições B28 (lisina) e B29 (prolina). A lispro apresenta uma capacidade reduzida para a autoassociação hexamérica, sendo mais rapidamente absorvida. Seus efeitos iniciam entre 10 e 15 minutos após a administração e, em geral, declinam em três a quatro horas. Na insulina aspart, um resíduo neutro de prolina na posição B28 é substituído pelo ácido aspártico negativamente carregado, resultando em uma capacidade reduzida de autoassociação e

absorção mais rápida. Essas propriedades farmacocinéticas da insulina aspart são semelhantes àquelas da insulina lispro; a insulina aspart pode apresentar duração de efeito ligeiramente mais prolongada. Em uma terceira insulina de ação rápida, a insulina glulisina, lisina na posição B29 é substituída pelo ácido glutâmico e a asparginina na posição B3 é substituída pela lisina, com mudanças na polaridade semelhantes às vistas com lispro e aspart. Devido ao seu rápido início de ação, esses análogos podem ser administrados pouco antes da alimentação (<30 minutos antes), o que simplifica grandemente o planejamento e o consumo das refeições; do mesmo modo, uma vez que os efeitos diminuem mais rapidamente, há um risco reduzido de uma hipoglicemia "tardia" se a próxima refeição for atrasada. Com o seu uso, as reduções da glicose pós-prandial e da HbA_{1c} são iguais ou melhores do que as obtidas com a insulina regular, havendo uma incidência reduzida de hipoglicemia retardada. Por esses motivos e devido à maior conveniência e flexibilidade, os análogos de ação rápida se tornaram um padrão nos regimes de tratamento intensivo. Entretanto, essas diferenças de resposta são relativamente modestas e essas formulações são significativamente mais caras do que as insulinas mais antigas.

Preparados Insulínicos de Ação Intermediária a Prolongada

Os preparados insulínicos de ação prolongada foram modificados para retardar sua absorção dos locais de injeção, resultando em duração mais prolongada da atividade insulínica. A adição da protamina e do zinco produziu a insulina NPH (protamina neutra Hagedorn). Idealmente, a NPH é administrada duas vezes por dia, oferecendo um meio-termo entre algum grau de cobertura das refeições (coincidindo com o pico de atividade) e a provisão de níveis insulínicos basais. Este é provavelmente o produto de insulina com melhor relação custo-benefício.

A insulina glargina, o primeiro análogo insulínico basal de ação prolongada, difere da insulina humana tanto na posição A21, onde a asparagina é substituída pela glicina, e na terminação carboxil da cadeia B, onde dois resíduos de arginina foram adicionados. A insulina glargina é solúvel em pH ácido e menos solúvel em condições fisiológicas; injetada em um pH de 4, é neutralizada no tecido subcutâneo, formando microprecipitados, retardando a sua absorção e prolongando a duração da sua atividade. As vantagens primárias da insulina glargina são uma atividade de mais de 24 horas (permitindo uma dosagem única diária) e a quase ausência de picos de concentração; ambas as características são desejáveis para o fornecimento de níveis insulínicos basais estáveis. As desvantagens incluem um custo mais elevado, uma maior incidência de desconforto moderado no local de injeção (se comparada à NPH, 6,0% contra 0,3%) e a impossibilidade de misturar a insulina glargina com outras insulinas. A insulina detemir é outro análogo insulínico basal. Ela foi projetada com uma singular cadeia lateral de ácido graxo que facilita a autoassociação no local de injeção e, uma vez absorvida, a ligação à albumina sérica circulante. Essas duas características permitem um perfil basal estável quando a insulina determir é administrada uma a duas vezes ao dia. Embora tenha uma duração de ação mais curta em comparação à glargina, parece ter menos variação intraindividual em atividade.

Regimes Insulínicos

Embora seja um conceito simples, o uso clínico da insulina para tratar o diabetes melito, especialmente no diabetes tipo 1, absolutamente deficiente de insulina, pode ser extraordinariamente complexo. Existem muitas variáveis importantes entre os pacientes (e em um mesmo paciente), de modo que um algoritmo previsível não pode ser uniformemente aplicado para todos os pacientes ou para um único paciente em todos os momentos. Em geral, os regimes insulínicos subcutâneos para o diabetes do tipo 1 podem ser classificados como conservadores ou intensivos. A infusão subcutânea contínua com bombas de insulina está se tornando cada vez mais popular, principalmente nos pacientes com diabetes do tipo 1 e este modo de tratamento oferece o regime mais flexível e refinado de substituição de insulina até o momento.

Terapia Insulínica Conservadora

Nos estágios iniciais do diabetes do tipo 1, algum grau de função da célula β geralmente é preservado, permitindo que muitos pacientes obtenham o controle glicêmico quase normal com um esforço menos intenso. Uma vez que as insulinas de ação intermediária geralmente não se sustentam durante um período de 24 horas e uma vez que as necessidades de insulina tendem a aumentar no início da manhã, muitos desses pacientes podem começar com duas injeções diárias, constituídas de uma mistura de insulinas humanas de ação intermediária e ação rápida ou curta administradas antes do desjejum e antes do jantar. A despeito do método de iniciação empregado, o ajuste da dose de insulina inevitavelmente é necessário. Inicialmente, as doses de insulina de ação intermediária devem ser ajustadas a fim de otimizar os níveis de glicose pré-jantar e de jejum (manhã). Quando estes objetivos forem alcançados, as doses de insulina de ação rápida ou curta deverão ser ajustadas a fim de otimizar os valores pós-prandiais, pré-almoço e da hora de dormir. Alguns pacientes podem experimentar um breve período de “lua de mel”, durante o qual as células β se recuperam parcialmente e as necessidades insulínicas são temporariamente reduzidas.

Combinações pré-misturadas de insulinas intermediárias e insulinas de ação curta ou rápida também estão disponíveis (NPH/regular 70/30, lispro protamina neutra/lispro 75/25 e aspart protamina neutra/aspart 70/30). As proporções fixas nesses produtos de insulina tornam sua titulação mais desafiadora.

Terapia Intensiva: Múltiplas Injeções Subcutâneas

Em alguns anos após o início do diabetes do tipo 1, a secreção residual de insulina normalmente cessa. Quando isso ocorre, as injeções de insulina duas vezes ao dia não são mais aceitáveis, ainda que continuem a controlar com sucesso a hiperglicemia acentuada e os sintomas diabéticos. Para um controle glicêmico ótimo, a liberação de insulina deve simular o padrão de secreção de insulina “normal” o mais próximo possível; níveis contínuos ou “basais” de insulina são necessários ao longo do dia, enquanto aumentos breves dos níveis de insulina (“*bolus*”) devem coincidir com a ingestão das refeições. O controle bem-sucedido do diabetes começa com o controle da glicose de jejum. O fracasso no controle do nível da glicose matinal frequentemente resulta na persistente perpetuação da hiperglicemia durante todo o dia. Os fatores-

chave responsáveis pela hiperglicemia de jejum são a liberação noturna inadequada de insulina e a liberação associada ao sono do hormônio do crescimento. O "fenômeno da aurora" é mais acentuado nos pacientes com diabetes do tipo 1 devido à sua incapacidade de se compensarem com a elevação da secreção endógena de insulina. A magnitude do fenômeno da aurora pode ser atenuada através do planejamento de regimes insulínicos que assegurem que os efeitos da insulina exógena não tenham o seu pico no meio da noite, dissipando-se pela manhã. Várias abordagens da insulinoterapia podem reduzir este problema; alguns dos regimes mais comuns são mostrados na Figura 236-4. Para pacientes buscando o controle mais rigoroso, regimes insulínicos de múltiplas doses ganharam em popularidade. Esses incorporam injeções de análogo de insulina de ação rápida antes de cada refeição com uma ou duas doses diárias de insulina basal de ação longa. Idealmente, a dose de insulina rápida é calculada com base na ingestão de carboidratos, normalmente usando uma proporção fixa, como 1 U para cada 15 g consumidas. Muitos programas intensivos também ajustam esta dose calculada com base na medida glicêmica pré-prandial e/ou qualquer exercício antecipado após a refeição. Tais regimes requerem um paciente motivado e educação e monitoramento intensivos. Injetores de insulina semelhantes a canetas também estão disponíveis; eles podem ajudar nos regimes de múltiplas doses, pois são mais convenientes para os pacientes.

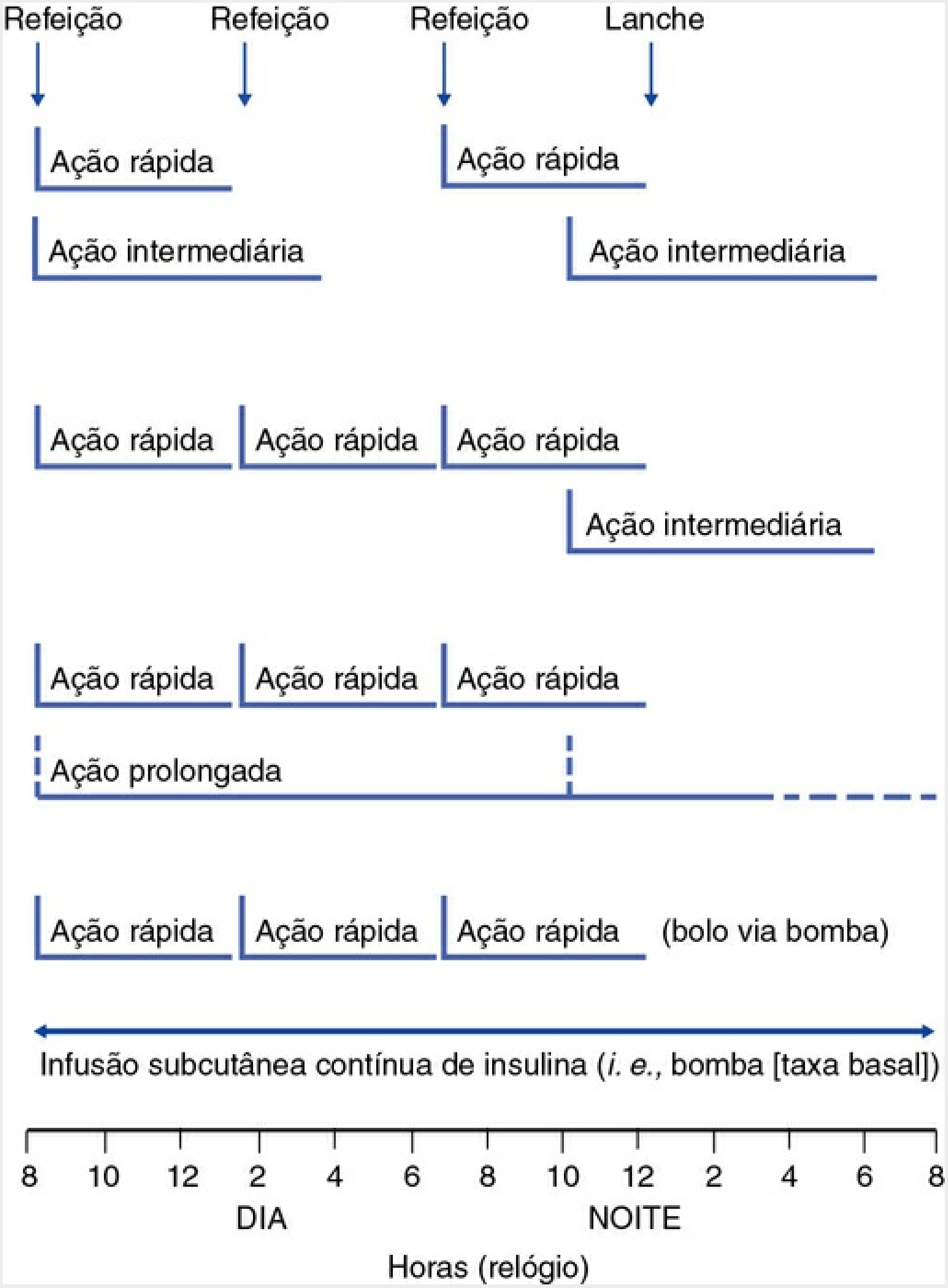

FIGURA 236-4 Vários regimes insulínicos intensivos comumente utilizados no tratamento do diabetes do tipo 1.
Cada um é projetado para fornecer suprimento contínuo de insulina por 24 horas e disponibilizar insulina extra no momento das refeições, simulando, assim, padrão de secreção de insulina mais próximo do normal. As tracejadas para insulina de ação longa indicam que pode ser administrada ou de manhã ou ao deitar.

Pramlintida

A amilina é um peptídeo natural que é secretado normalmente pela célula β pancreática juntamente com a insulina em resposta às refeições. Ela possui diversos efeitos benéficos sobre a homeostasia da glicose, incluindo a supressão da secreção de glucagon, o retardo do esvaziamento gástrico e a promoção da saciedade. A pramlintida, um análogo sintético da amilina, atualmente está aprovada para uso pelos pacientes com diabete do tipo 1 (assim como para os diabéticos do tipo 2 que necessitam de insulina) que estão inadequadamente controlados com seus regimes

correntes. Ela é dada antes das refeições, geralmente associada à insulina prandial, mas em uma injeção subcutânea separada. Seu principal papel está na redução das variações da glicose pós-prandial, estabilizando o controle glicêmico. Em estudos clínicos, a redução absoluta da HbA_{1c} foi modesta (–0,3 a 0,5%), embora esteja associada a uma leve perda ponderal, o que a distingue da insulinoterapia. Os efeitos colaterais incluem náusea e vômitos, especialmente em altas doses. Atualmente, o seu nicho parece se encontrar no diabetes (tipos 1 e 2) mal controlado, para os pacientes que já estão em regimes insulínicos intensivos, mas cujo perfil glicêmico exibe hiperglicemia pós-prandial não adequadamente coberta pelo aumento da dose da insulina de ação rápida pré-refeição.

Infusão Subcutânea Contínua de Insulina

Em infusão de insulina subcutânea contínua, a insulina de ação rápida é administrada durante 24 horas por uma bomba de infusão controlada por computador, externa, alimentada por bateria (Fig. 236-4). 3 A bomba libera uma taxa basal contínua e pode ser programada para variar a taxa de fluxo automaticamente para períodos definidos, como reduzir a taxa depois da hora de dormir e elevar o fluxo para compensar o aumento das necessidades de insulina nas horas que antecedem a aurora. Administrações em bolo, determinadas pelo automonitoramento da concentração glicêmica e ingestão esperada de carboidratos na hora das refeições são administradas através da ativação manual ou remota da bomba eletrônica. A maioria das bombas de insulina contém um reservatório de insulina (normalmente contendo até 300 U) preso a um cateter subcutâneo (o cateter é inserido por via subcutânea através de uma agulha introdutora, que é, então, removida). Os cateteres geralmente são mais bem posicionados no abdome a fim de padronizar a sua absorção e maximizar sua visibilidade. Em geral, o método de infusão subcutânea contínua de insulina oferece aos pacientes diabéticos os maiores graus de flexibilidade em seus estilos de vida e de controle glicêmico. Certas unidades agora se comunicam por frequência de rádio com dosímetros monitoradores da glicose capilar sanguínea separados, oferecendo sugestões suplementares de doses de insulina. Sensores intersticiais subcutâneos que fornecem monitoramento contínuo da glicose são também ligados eletronicamente a bombas modernas. No momento, os dados de glicose são exibidos pela bomba, mas não há controle de automático de realimentação da liberação de insulina. Há um programa de pesquisa ativo com o objetivo de desenvolver um “pâncreas artificial” através do qual a bomba de infusão será amplamente regulada pelos dados do sensor de glicose. Várias barreiras óbvias em termos de precisão, exatidão e segurança, interfaces seguras terão de ser ultrapassadas antes que estes dispositivos de alça fechada estejam prontos para uso comercial.

A abordagem da infusão subcutânea contínua de insulina possui várias limitações. Uma óbvia desvantagem da terapia com a bomba é a necessidade de usar a própria bomba; o dispositivo pode ser removido apenas por breves períodos durante atividades como exercício intenso, esportes de contato, submersão na água, ou intimidade pessoal. Além disso, uma vez que a infusão subcutânea contínua de insulina emprega apenas insulina de ação rápida, qualquer interrupção do fluxo (mais

comumente devido a oclusões dentro ou na terminação do cateter) pode acarretar uma rápida deterioração do controle metabólico. Ocasionalmente ocorrem infecções no local do cateter que exigem uma mudança da sua localização a cada dois a três dias.

Os regimes de tratamento intensivo descritos não são para todos. Nos pacientes adequados, porém o tratamento insulínico intensivo deveria ser fortemente estimulado a fim de reduzir as complicações tardias do diabetes. A gravidez constitui indicação absoluta para a terapia intensiva e a redução do excesso de morbidade e de mortalidade neonatal associado às gestações diabéticas exige um rígido controle glicêmico. Idealmente, a terapia insulínica intensiva deveria ser instituída nas pacientes do tipo 1 antes da concepção a fim de minimizar o risco de anomalias fetais. Após a concepção, as metas da glicose sanguínea são mais rigorosamente aplicadas do que em outras ocasiões, com o objetivo específico de manter os níveis de glicose na faixa da normalidade.

Medidas Gerais

Alterações no Estilo de Vida

Dieta e exercícios contribuem muito com o tratamento de pacientes com diabetes do tipo 1. Os pacientes deveriam ser instruídos sobre o equilíbrio da ingesta calórica (dieta) com o gasto energético (exercícios) e deveriam compreender os conceitos básicos da insulinoterapia e da sua correlação com o estresse e com a atividade física. Se forem adequadamente controlados e suficientemente motivados, os pacientes diabéticos devem ser capazes de consumir os alimentos que apreciem e participar plenamente dos exercícios e dos esportes.

Dieta

A introdução dos regimes insulínicos intensivos aumentou a flexibilidade alimentar ao permitir uma maior liberdade na variação do tamanho, conteúdo e momento das refeições. Novas abordagens oferecem a oportunidade para um estilo de vida normal, reduzindo os problemas de adesão e otimizando a aceitação e a satisfação dos pacientes. As refeições devem ser nutricionalmente saudáveis, com controle de carboidratos, concebidas para reduzir o risco cardiovascular e fornecer calorias suficientes para satisfazer as necessidades energéticas da criança em crescimento, de adultos jovens ativos e de mulheres gestantes; a dieta de 1.800 kcal classicamente prescrita para os pacientes diabéticos do tipo 2 com sobrepeso é totalmente insuficiente nesses e em outros indivíduos. Além disso, as dietas diabéticas deveriam visar, especificamente, à minimização do risco cardiovascular de longo prazo através da diminuição da ingestão de sódio, colesterol e gorduras saturadas (Tabela 236-3).

Tabela 236-3

Modificações de estilo de vida para pacientes com diabetes

PRESCRIÇÃO DE DIETA
Perda de peso para atingir ou manter o peso ideal
Restrição de gordura saturada a <10% das calorias totais, a ser substituída na dieta por carboidratos e gorduras monoinsaturadas; se também for desejada redução da lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-C), as gorduras saturadas devem ser ainda mais restringidas a <7% da ingestão calórica diária
Ingestão de colesterol reduzida a <300 mg/dia; se a redução de LDL-C também for desejada, a ingestão de colesterol deve ser ainda mais restringida a <200 mg/dia
Restrição de sódio (< 2,4 g/dia) em pacientes com hipertensão; com nefropatia manifesta, a ingestão de sódio deve ser ainda mais restringida a <2,0 g/dia
Restrição de proteína <20% das calorias totais; com nefropatia, a ingestão de proteína deve ser ainda mais restringida a <0,8 mg/kg/dia ou a cerca de 10% da ingestão diária de calorias
PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIOS*
Uma combinação de exercícios aeróbicos e treinamento de resistência é preferível; evitar levantamento de peso extremo, esgotamento e manobras de Valsalva, que podem aumentar a pressão arterial e agravar a retinopatia diabética proliferativa
Intensidade: aumentar a frequência cardíaca "moderadamente" a pelo menos 55% da frequência cardíaca "máxima" (220 menos a idade em anos), com ajustes baseados na capacidade cardiovascular do paciente; pacientes com capacidade cardiovascular aumentada podem proceder a atividades "mais duras" atingindo frequências cardíacas >70% da máxima
Duração: 30 min, precedida e seguida por exercícios de alongamento e flexibilidade por um mínimo de 5-10 min
Frequência: pelo menos 3 dias/semana; os resultados são melhores se os exercícios ocorrerem praticamente todos dias e, para ter um efeito consistente na glicose sanguínea, no mesmo horário todo dia
Evitar exercícios vigorosos se os níveis glicêmicos de jejum estiverem ≥250 mg/dL; evitar qualquer exercício se os níveis glicêmicos estiverem ≥300 mg/dL ou cetose estiver presente
Monitorar o nível glicêmico antes, durante e depois do exercício para aprender as respostas a diferentes condições de exercício e identificar quando mudanças na insulina ou na ingestão de alimentos podem ser necessárias
Consumir alimentos adicionais conforme a necessidade para evitar hipoglicemia; uma fonte de carboidratos rapidamente absorvida deve estar prontamente disponível durante o exercício e por até 8 h após o término

*As limitações podem ser impostas pela doença coronariana ou vascular periférica preexistente, retinopatia proliferativa, neuropatia periférica ou autonômica e precário controle glicêmico.

Uma vez que os pacientes do tipo 1 dependem da insulina exógena, o controle adequado é facilitado por um planejamento dietético concebido para se compatibilizar com o curso temporal do regime insulínico selecionado. Os pacientes devem aprender a compensar os desvios do planejamento alimentar através do ajuste das suas doses de insulina e, nos períodos de alteração da atividade, pelo ajuste do seu consumo alimentar. Mesmo nos pacientes com regimes de insulina basal ou que recebem infusão insulínica subcutânea contínua, deve-se atentar para que sejam evitados longos atrasos entre as refeições e pequenos lanches podem ser úteis nos momentos de pico na ação insulínica para evitar a hipoglicemia. O potencial para o ganho ponderal induzido pela insulina exige especial ênfase no controle das porções; para controlar a hipoglicemia os pacientes devem dominar a determinação da ingesta adequada de carboidratos e evitar a supercompensação.

Exercício

Os exercícios regulares são importantes na promoção da saúde global e na redução das complicações cardiovasculares. Por meio de uma absorção acelerada de insulina (por causa de um aumento do fluxo sanguíneo no local da aplicação) e por um aumento do

consumo de glicose pelo músculo, o exercício pode reduzir rapidamente os níveis de glicose sanguínea, particularmente quando coincide com o pico da ação da injeção de insulina. Nos indivíduos não diabéticos, os níveis de glicose sanguínea permanecem estáveis durante o exercício, já que a redução da secreção endógena de insulina promove um aumento da produção hepática de glicose para fazer frente à maior taxa de consumo de glicose. Nos pacientes diabéticos que estão recebendo insulina exógena, contudo, esse mecanismo homeostático extremamente afinado está desordenado. A presença continuada da insulina exógena durante o exercício acelera ainda mais a captação de glicose e, mais importante, bloqueia o aumento compensatório na produção de glicose. Como resultado, os níveis circulantes de glicose podem cair precipitadamente durante o exercício. Uma vez que a magnitude dessa queda não é facilmente titulada, a hipoglicemia pode ocorrer se o paciente for incapaz de ajustar a dieta e a insulina adequadamente antes, durante e após a atividade física. Algumas diretrizes, úteis na regulação da resposta glicêmica ao exercício, estão resumidas na Tabela 236-3.

Monitoramento

Automonitoramento da Concentração da Glicose Sanguínea

O automonitoramento da concentração da glicose sanguínea revolucionou o controle do diabetes. Ele envolve ativamente os pacientes no processo de tratamento, permite ajustes terapêuticos mais rápidos e reforça as alterações dietéticas. O automonitoramento fornece ao paciente as ferramentas necessárias para auxiliar no controle da doença; é especialmente útil durante períodos de estresse e para os pacientes que são suscetíveis à hipoglicemia. As dosagens da glicose urinária só oferecem uma ideia grosseira aproximada da condição glicêmica recente e só deveriam ser usadas nos pacientes que não possam ou que se recusem a testar o seu sangue.

Os novos glicosímetros são pequenos, portáteis e confiáveis; eles fornecem uma leitura digital e possuem uma memória computadorizada que facilita a manutenção dos registros. A coleta de sangue é facilitada (tornando-a menos dolorosa) pelo uso de dispositivos de lancetas automatizados, operados por mola e a opção de fazer o teste em outros lugares que não nos dedos (p. ex., no braço), que são menos dolorosos. Automonitoramento da concentração sanguínea de glicose será de inestimável valor se o paciente realizar os testes regularmente, puder medir com precisão os níveis glicêmicos e fizer uso dos resultados. Os pacientes devem se tornar familiarizados com o que é um valor normal da glicose, quais as metas glicêmicas e o quanto os níveis podem variar com as alterações da dieta, ou atividade e da absorção da insulina. No mínimo, os pacientes devem ser capazes de ajustar os padrões repetitivos de hipoglicemia ou de hiperglicemia, assim como aos períodos de estresse e de doença ("dias doentes").

Monitoramento Contínuo da Glicose

O automonitoramento tradicional da concentração da glicose sanguínea muitas vezes é inadequado para otimizar o controle metabólico. O monitoramento contínuo da glicose do líquido intersticial revelou que o controle glicêmico rígido está sendo obtido

às custas de taxas inaceitavelmente altas de hipoglicemia noturna e que as variações da glicose pós-prandial muitas vezes são maiores do que o esperado. A fim de minimizar esses altos e baixos, a despeito de algumas limitações na precisão, os sistemas de monitoramento contínuo da glicose foram aprovados para uso clínico. Dados da primeira geração de sensores de glicose em “tempo real” foram avaliados posteriormente, de modo semelhante ao monitor cardíaco tipo Holter, para alertar os clínicos sobre hipoglicemias noturnas e elevações pós-prandiais da glicose previamente não detectadas. Os modelos atuais são sensores de glicose percutâneos como agulhas inseridos sob a pele pelo paciente; os sensores usam uma enzima (glicose oxidase) acoplada a detectores eletroquímicos para medir os níveis de glicose por vários dias a uma semana antes de terem que ser substituídos. Sensores de glicose mecânicos contínuos dão aos pacientes (e pais de crianças pequenas) a capacidade de visualizar em tempo real os níveis de glicose (a cada cinco minutos), analisar tendências e flutuações nos níveis glicêmicos recentes e receber alertas quando os níveis estiverem muito altos ou muito baixos. Ensaios clínicos recentes sugerem que o monitoramento contínuo de glicose, se utilizado diariamente, ajuda o paciente a melhorar o controle glicêmico sem aumentar o risco de curto prazo de hipoglicemia.[4]

Glico-Hemoglobina

Os ensaios para glico-hemoglobina (hemoglobina glicada) surgiram como o “padrão-ouro” para o controle glicêmico de longo prazo. O exame não se baseia na capacidade do paciente automonitorar os níveis de glicose sanguínea e não é influenciado por alterações glicêmicas agudas ou por refeições recentes. A glico-hemoglobina é formada quando a glicose reage não enzimaticamente com a molécula de hemoglobina A; ela é composta por diversas frações sendo a maior a HbA_{1c}. A HbA_{1c} (expressada como porcentagem de hemoglobina total) varia na proporção da média do nível glicêmico ao longo da vida da hemácia, fornecendo um índice do controle glicêmico durante as oito a 12 semanas precedentes. Vários métodos de ensaio foram desenvolvidos, mas todos são agora padronizados ao ensaio DCCT conforme aprovado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program.

Embora os níveis do ambiente glicêmico constituam a influência dominante sobre os níveis de glico-hemoglobina, outros fatores podem confundir a interpretação do resultado do teste. Por exemplo, qualquer condição que aumente a taxa de renovação das hemácias (p. ex., gravidez, anemia hemolítica) reduzirá artificialmente os níveis de glico-hemoglobina, a despeito do ensaio utilizado. Alguns ensaios produzem valores artificialmente baixos em pacientes com hemoglobinopatias (p. ex., anemia falciforme ou traço falcêmico, hemoglobina C ou D), ou valores elevados tanto quando a hemoglobina F está aumentada (p. ex., talassemia, distúrbios mieloproliferativos) como quando grandes doses de aspirina são consumidas. A HbA_{1c} também pode ser afetada em uremia e anemia ferropriva. Além disso, fatores genéticos ainda não bem compreendidos afetam os resultados deste teste, enquanto as variações de glicose médias estimadas tenham sido propostas para cada porcentagem de HbA_{1c}, ainda permanece um grau razoável de variabilidade de um paciente para outro (a chamada

diferença de glicação).

Planejamento do Tratamento

Um plano de tratamento deve levar em consideração os padrões de vida, idade, trabalho e horários escolares, necessidades psicológicas, nível de instrução e motivação de cada paciente em particular. O plano deve incluir alterações no estilo de vida, um planejamento de refeições, medicamentos, instruções de monitoramento (incluindo o controle nos "dias doentes") e educação acerca da prevenção e tratamento da hipoglicemia. É importante que todos os componentes do plano devem ser igualmente compreendidos e aceitos pelo paciente. A participação ativa do paciente na solução do problema, assim como o suporte continuado dado por uma equipe de saúde são críticos no controle bem-sucedido do diabetes.

A cada consulta, o plano de tratamento deve ser revisado e o progresso do paciente na obtenção das metas glicêmicas deve ser avaliado. Se os objetivos não estiverem satisfatórios as causas devem ser identificadas e o plano ser adequadamente modificado. A avaliação clínica regular deve se concentrar nos sinais e sintomas precoces de complicações retinianas, cardiovasculares, neurológicas e podiátricas e no reforço da prescrição dietética e de exercícios. Um exame oftalmológico completo, a avaliação dos fatores de risco cardiovasculares e a dosagem da excreção urinária de albumina (através de uma coleta cronometrada ou da razão albumina-creatinina em uma única amostra urinária) devem ser anualmente realizadas. Cuidados podiátricos especializados estão recomendados para todos os pacientes com evidências de neuropatia periférica, deformidades nos pés, histórico de ulcerações, ou evidências de doença vascular periférica. A Tabela 236-4 apresenta diretrizes para as metas glicêmicas para os pacientes diabéticos não gestantes, assim como metas para outros fatores clínicos (p. ex., pressão sanguínea, lipídios) que estão correlacionados ao desenvolvimento das complicações diabéticas.

Tabela 236-4

Metas terapêuticas para pacientes diabéticos não gestantes

PARÂMETRO	NORMAL	META*
Glicose plasmática pré-prandial (mg/dL)	<100	90-130
Glicose 2 h pós-prandial (mg/dL)	<140	<160-180
Glicose plasmática ao se deitar (mg/dL)	<120	110-150
Hemoglobina A_{1c} (%)†	<6	<7
LDL colesterol (mg/dL)	<130	<100‡
HDL colesterol (mg/dL)	>40 (m), >50 (w)	>45 (m), >55 (w)
Triglicérides de jejum (mg/dL)	<150	<150
Pressão arterial (mm Hg)	<140/90	<130/80§

HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; h = homem; m = mulher.

*Os objetivos clínicos variam para pacientes individuais, dependendo de uma avaliação da saúde geral e da relação risco-benefício.

†Enquanto a meta da hemoglobina A_{1c} em geral é <7%, uma meta o mais próximo possível do normal (<6%) sem hipoglicemia significativa é aconselhável. Além disso, metas menos rigorosas podem ser apropriadas para alguns pacientes (os com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada ou comorbidades significativas e crianças muito pequenas ou idosos).

‡<70 mg/dL é uma meta opcional em pacientes de risco muito alto, como os com doença cardiovascular manifesta.

§<125/75 é a meta em pacientes com nefropatia ou proteinúria.

Terapia Cirúrgica

Transplante de Pâncreas ou de Ilhotas

A terapia insulínica intensiva raramente restaura a homeostasia da glicose nos níveis obtidos pelos indivíduos não diabéticos. Como resultado, um método mais eficaz de tratamento permanece constituindo o objetivo de longo prazo crucial da pesquisa diabética. O transplante de pâncreas é conceitualmente promissor a esse respeito; houve uma crescente experiência nos últimos anos com melhoras substancais nos resultados da cirurgia de transplante de pâncreas. Infelizmente, devido à necessidade de imunossupressão de longo prazo, o transplante de pâncreas atualmente só constitui uma opção para um grupo seleto de pacientes, principalmente diabéticos do tipo 1 que já necessitarão de imunossupressão para um aloenxerto renal. Nesses indivíduos, um transplante de pâncreas bem-sucedido também pode ser eficaz na prevenção da nefropatia no rim transplantado. Na ausência de indicações para o transplante renal, o transplante isolado de pâncreas em geral só deve ser considerado naqueles raros pacientes diabéticos com uma história de complicações metabólicas frequentes e graves (p. ex., hipoglicemia potencialmente letal com ou sem cetoacidose recorrente) nos quais a insulinoterapia sistematicamente falha na obtenção do controle metabólico.

O transplante de células pancreáticas tem muitas vantagens potenciais sobre o

transplante de toda a glândula porque é mais simples de se realizar e menos custoso. Inicialmente, esse procedimento ainda amplamente experimental envolve a injeção intraportal de ilhotas isoladas de fontes cadavéricas. Embora relatórios iniciais parecessem encorajadores, o acompanhamento subsequente de pacientes por mais de um a dois anos revela que a maioria deve retomar a insulinoterapia e muitos têm pouca ou nenhuma função das células β. A questão crítica de uma fonte adequada de ilhotas permanece um desafio importante e extensos esforços de pesquisa estão sendo direcionados para a bioengenharia de ilhotas de fontes não cadavéricas ("cultura de ilhotas").

Complicações metabólicas agudas

Estados Hiperglicêmicos

A descompensação metabólica no diabetes geralmente é classificada em uma de duas síndromes clínicas amplas, a cetoacidose diabética (CAD) ou síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH). Embora a CAD seja geralmente observada nos pacientes do tipo 1 e a SHH afete pacientes com diabetes do tipo 2 (Capítulo 237), essas linhas de classificação comumente são pouco nítidas. Por exemplo, a SHH pode se apresentar com graus variáveis de cetose e acidose, e a CAD tem sido observada com frequência crescente nos pacientes obesos do tipo 2. Os critérios para ambas as condições podem se reunir em alguns pacientes que experimentam uma síndrome superposta. A despeito do tratamento agressivo, as taxas de mortalidade permanecem altas para ambas as condições, se aproximando de 5% para a CAD e 15% para a SHH. A mortalidade está associada à idade avançada e à comorbidade, sendo geralmente decorrente de uma enfermidade catastrófica associada (p. ex., infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, sepse) ou a complicações agudas, incluindo aspiração, arritmias cardíacas e edema cerebral. O tratamento dos estados hiperglicêmicos envolve, consequentemente, muito mais do que a administração de insulina para reverter a hiperglicemia; ele também depende da atenção imediata aos distúrbios hidroeletrolíticos que acompanham o quadro, assim como a detecção e o tratamento de qualquer doença precipitante.

Cetoacidose Diabética

Fisiopatologia

A CAD pode comunicar o início de um diabetes do tipo um, e mais frequentemente, ocorre em pacientes com diabetes estabelecido como o resultado de uma doença intercorrente (p. ex., infecção), redução inadequada da dosagem de insulina, ou injeções de insulina esquecidas (especialmente em adolescentes). Um cenário comum é um paciente que não consegue ajustar a terapia insulínica ou conservar uma condição volumétrica adequada durante uma doença, tipicamente uma gastroenterite viral ou uma síndrome tipo influenza. Uma lista de precipitantes comuns aparece na Tabela 236-5.

Tabela 236-5

Precipitantes de cetoacidose diabética e síndrome hiperglicêmica hiperosmolar

PRECIPITANTES MAIS COMUNS
Infecções (30%-50%): pneumonia, infecções do trato urinário, sepse, gastroenterite
Tratamento insulínico inadequado (20%-40%): inclui não conformidade, defeito da bomba de insulina
Isquemia ou infarto do miocárdio (3%-6%): com frequência clinicamente “silenciosa” nos pacientes diabéticos
OUTROS PRECIPITANTES
Acidente vascular cerebral
Hemorragia intracraniana (p. ex., hematoma subdural)
Embolia pulmonar aguda
Trombose intestinal ou mesentérica
Obstrução intestinal
Pancreatite aguda
Intoxicação ou abuso de álcool
Queimaduras graves; hipertermia ou hipotermia
Distúrbios endócrinos: síndrome de Cushing, tireotoxicose, acromegalia
Nutrição parenteral total
Drogas: corticosteroides, pentamidina, simpatomiméticos, tiazidas

As três características bioquímicas fundamentais da CAD — hiperglicemia, cetose e acidose — resultam dos efeitos combinados de atividade insulínica circulante deficiente e secreção excessiva de hormônios contrarregulatórios. Esses desequilíbrios hormonais mobilizam a liberação de substratos do músculo (aminoácidos, lactato, piruvato) e de tecido adiposo (ácidos graxos livres, glicerol) para o fígado, onde são ativamente convertidos a glicose ou corpos cetônicos (β-hidroxibutirato, acetoacetato, acetona). Em última análise, ambos são liberados na circulação em taxas que excedem grandemente a capacidade de utilização pelos tecidos. Os resultados finais são hiperglicemia (> 250 mg/dL), cetoacidose (pH < 7,30) e uma diurese osmótica que promove a desidratação e a perda eletrolítica.

Manifestações clínicas

O histórico clínico da CAD envolve, tipicamente, a deterioração durante vários dias, com progressão da poliúria, polidipsia e outros sintomas de hiperglicemia progressiva. Outras características clínicas comuns são fraqueza, letargia, náusea e anorexia. A dor abdominal no contexto de uma CAD classicamente é periumbilical, podendo simular um abdome agudo. A mobilidade reduzida do trato gastrointestinal ou, em casos graves, o íleo paralítico podem contribuir ainda mais para a confusão diagnóstica. Náuseas e vômitos constituem sintomas nefastos, porque impossibilitam a reposição oral das perdas fluídicas; uma depleção volumétrica grave pode se seguir rapidamente. Os achados físicos na CAD são principalmente secundários à desidratação e à acidose; estes incluem pele e membranas mucosas secas, pressão venosa jugular reduzida, taquicardia, hipotensão ortostática, função mental deprimida e respirações de Kussmaul (profundas e rápidas). A cetose pode ser identificada através de um cheiro adocicado e enjoativo no hálito do paciente.

Diagnóstico

O diagnóstico da CAD geralmente é óbvio e precisa ser feito imediatamente. O quadro clínico e a presença de hiperglicemia devem alertar o clínico a pesquisar as cetonas, avaliar a condição ácidobase e dosar o pH arterial. Os exames laboratoriais iniciais a serem realizados incluem a química sérica de rotina (incluindo os cátions divalentes), um hemograma completo com análise diferencial e análise urinária. As enzimas cardíacas e os testes de função pancreática e hepática também devem ser verificados. Um eletrocardiograma e um raio X são rotineiramente obtidos e amostras para cultura de sangue, urina e de outras potenciais fontes devem ser colhidas conforme a indicação clínica. Na CAD, os níveis glicêmicos podem variar de 250 a mais de 1.000 mg/dL, a concentração de bicarbonato sérico cai abaixo dos 18 mEq/L e existe excesso de ânion gap que geralmente é proporcional à redução do bicarbonato sérico. A hipercloremia poderá estar superposta se o paciente mantiver uma adequada taxa de filtração glomerular e for capaz de trocar ânions de cetoácidos por cloro no rim. O grau de depressão do pH arterial depende, em grande parte, da compensação respiratória. Nos casos leves, o pH pode variar de 7,20 a 7,30; nos casos graves, pode cair abaixo de 7,00. Em geral, a gravidade clínica da CAD depende mais da magnitude da acidose do que da hiperglicemia; como resultado, o pH arterial é amplamente usado como um indicador de referência da gravidade da CAD (Tabela 236-6). Eventualmente, um grau de alcalose metabólica sobreposta (p. ex., provocada por vômitos ou uso de diuréticos) pode obscurecer a verdadeira gravidade da cetoacidose. Um ânion gap fora de proporção com a queda do bicarbonato deve sugerir esta possibilidade. Outras anomalias laboratoriais comumente observadas na CAD incluem uma dosagem reduzida da concentração sérica de sódio (decorrente da hiperosmolaridade e ao resultante desvio osmótico da água intracelular para o espaço intravascular), azotemia pré-renal e hiperamilasemia. Esta última normalmente não é de origem pancreática e pode levar a um errôneo diagnóstico de pancreatite. Concentrações normais, elevadas ou reduzidas de potássio, fosfato e magnésio podem existir quando a CAD é diagnosticada; contudo, grandes déficits desses eletrólitos acompanham, invariavelmente, a diurese osmótica e se tornam imediatamente aparentes durante o curso do tratamento. A concentração sérica de triglicerídeos se encontra elevada, um reflexo do desarranjo do metabolismo lipídico no contexto da deficiência insulínica. A contagem de leucócitos é normalmente elevada; a hemoglobina e o hematócrito podem estar elevados, refletindo a contração volumétrica.

Tabela 236-6

Critérios de diagnósticos para cetoacidose e síndrome hiperglicêmica hiperosmolar

CRITÉRIO	CAD LEVE	CAD MODERADA	CAD GRAVE	SHH
Glicose plasmática (mg/dL)	>250	>250	>250	>600
Osmolalidade sérica efetiva (mOsm/kg)[*]	Variável	Variável	Variável	>320
Cetonas urinárias ou séricas (reação NP)	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo a pequeno
pH arterial	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00	>7,30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-15	<10	>15
Ânion gap (mEq/L)	>10	>12	>12	Variável, geralmente <12
Estado mental típico	Alerta	Sonolento	Estupor ou coma	Estupor ou coma

CAD = cetoacidose diabética; SHH = síndrome hiperglicêmica hiperosmolar; NP = nitroprussiato.

[*]Osmalidade sérica efetiva (mOsm/kg) = 2 [sódio sérico medido (mEq/L)] + [glicose sérica (mg/dL)/18]. Faixa normal = 285 ± 5 mOsm/kg. A ureia nitrogenada é um "osmol ineficaz" (*i. e.*, ela difunde livremente através de compartimentos) e é, portanto, propositalmente excluída desta equação.

Modificada de Kitabchi AE, Umpierrez G, Miles JM, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1335-1343.

Cuidados especiais devem ser tomados na interpretação dos resultados das cetonas séricas ou urinárias. Uma vez que as dosagens quantitativas de β-hidroxibutirato e de acetoacetato não estão prontamente disponíveis, o diagnóstico geralmente exige a avaliação qualitativa das cetonas séricas através do uso de diluições do soro e de fitas reagentes (Ketostix) ou pastilhas (Acetest), que dependem de uma reação do nitroprussiato com o acetoacetato. Todavia, a acetona reage fracamente com nitroprussiato e o β-hidroxibutirato não reage de modo algum; dessa forma, os resultados dos testes qualitativos para as cetonas podem ser ilusoriamente baixos. Além do mais, devido à presença de acidose intracelular, os níveis de β-hidroxibutirato são muito mais altos do que os níveis de acetoacetato, o que pode ocultar ainda mais o verdadeiro grau de cetoacidose. Inversamente, após o início da terapia insulínica, a reação com o nitroprussiato pode dar a impressão "falsa" de uma cetoacidose sustentada por horas ou mesmo dias. Isso resulta no fato de que a acetona não ácida é lentamente eliminada da circulação e também porque, ocorrendo a melhora da acidose, o β-hidroxibutirato é convertido a acetoacetato, dando a ilusão de uma piora da cetonemia.

A HHS é discutida no Capítulo 237.

Tratamento Rx

Os objetivos do tratamento para ambos os estados hiperglicêmicos são a reposição dos déficits hidroeletrolíticos e a correção lenta da hiperglicemia. A menos que grave, a cetoacidose geralmente é corrigida com estas medidas e não exigirá uma terapia específica. As diretrizes atuais da American Diabetes Association para o tratamento são apresentadas na Figura 236-5 e resumidas aqui. No tratamento dos estados

hiperglicêmicos, especial atenção deve ser dada tanto ao tratamento da enfermidade precipitante quanto às potenciais complicações que poderão surgir durante o tratamento clínico (ou como seu resultado).

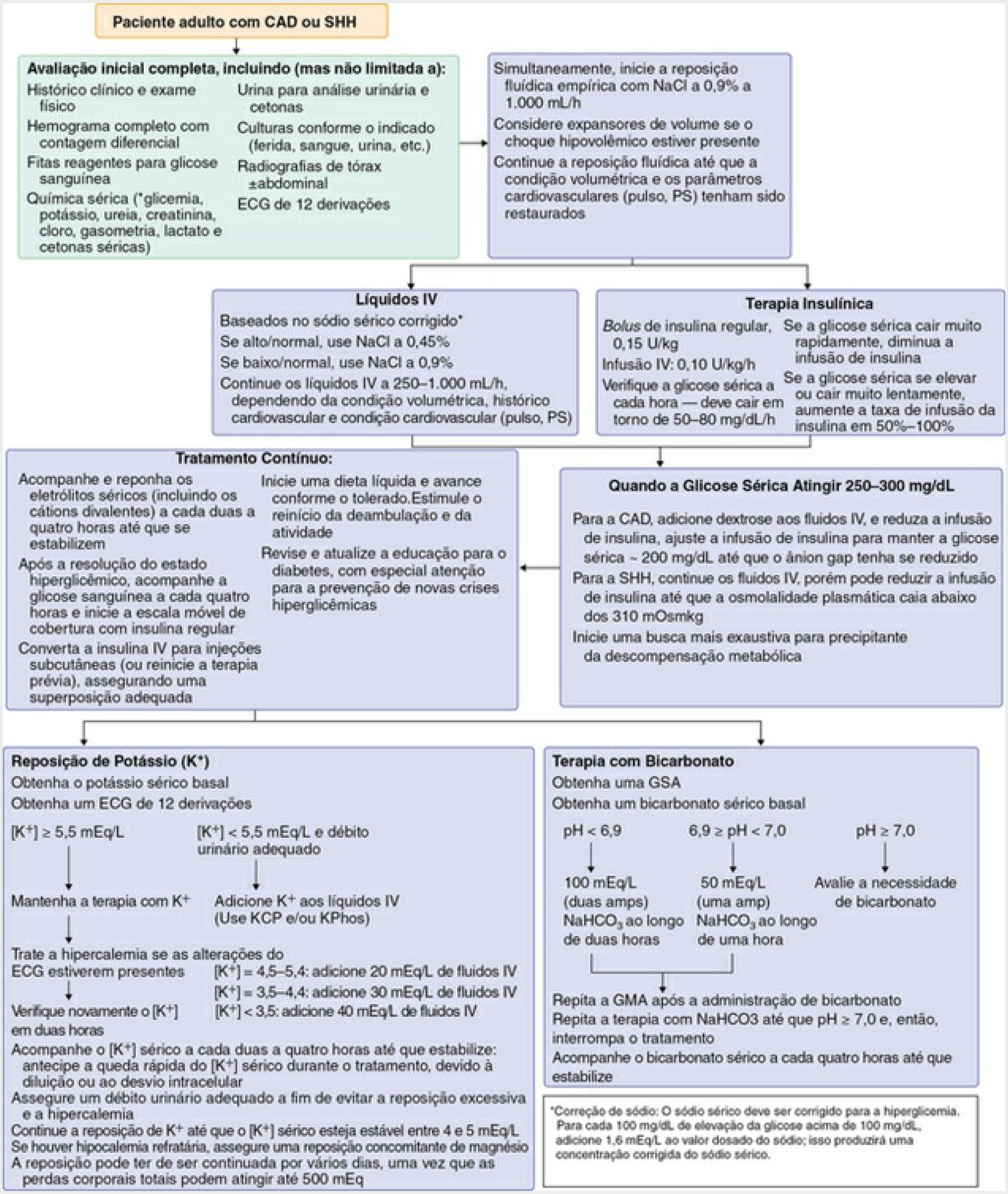

FIGURA 236-5 Tratamento da cetoacidose diabética (CAD) e síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (SHH).
ABG = gases sanguíneos arteriais; BP = pressão arterial; ECG = electrocardiograma; IV = intravenoso.

Terapia Médica Convencional

Nas primeiras horas do tratamento, as considerações primárias são a recomposição do

volume intravascular a fim de corrigir a hipoperfusão tecidual, e a restauração da sensibilidade à insulina. Com CAD, os grandes déficits de água corporal total (5 a 10 L), sódio (5 a 10 mEq/kg) e outros eletrólitos (ver adiante) podem existir (essas perdas são ainda mais profundas em SHH, que normalmente se desenvolve por um período mais longo). Embora a perda hídrica geralmente exceda à perda de sódio, quase sempre é preferível começar a reposição hídrica com um soro fisiológico normal (solução de NaCl a 0,9%) para uma restauração eficiente do volume intravascular. Os regimes de reposição hídrica variam, mas é comum administrar 1 L de soro fisiológico normal dentro da primeira hora, seguido pela infusão contínua de NaCl a 0,45% ou a 0,9%, dependendo da concentração corrigida de sódio, da condição hemodinâmica do paciente e da avaliação clínica da perfusão tecidual. Do mesmo modo, a taxa de infusão (comumente 250 a 500 mL/h) deve ser ajustada de acordo com as respostas bioquímicas, com a idade e com a condição clínica do paciente (p. ex., oligúria ou doença cardiovascular subjacente). Nos pacientes pediátricos com CAD, as soluções isotônicas geralmente são preferidas, porque são menos propensas do que as hipotônicas a deslocamentos hídricos acelerados para o espaço intracelular e na contribuição para o edema cerebral. Durante o tratamento, uma vez que a concentração de glicose caia abaixo dos 250 mg/dL, dextrose deveria ser adicionada aos líquidos intravenosos a fim de evitar uma eventual hipoglicemia, já que a liberação continuada de insulina ainda será necessária para corrigir a persistente acidose.

Embora a resistência insulínica esteja presente tanto na CAD quanto no SHH, as doses suprafisiológicas de insulina são desnecessárias e mais propensas a provocar hipocalemia, hipofosfatemia e hipoglicemia retardada. Um típico regime de substituição insulínica utiliza um bolo intravenoso de 0,15 U/kg de insulina de ação rápida (*i. e.,* regular), seguida por 0,1 U/kg/h, posteriormente. A administração intravenosa constitui o modo mais previsível de liberação de insulina para os tecidos-alvo, particularmente nos pacientes gravemente hipovolêmicos com fluxo sanguíneo periférico reduzido. Se a administração intravenosa não for possível, as vias intramuscular ou subcutânea de administração podem ser usadas. Ela é ideal se os níveis de glicose sanguínea caírem em uma taxa constante e previsível (50 a 75 mg/dL/h), de modo que é importante monitorar os níveis glicêmicos a cada hora durante a terapia insulínica a fim de assegurar uma taxa de queda apropriada. Os níveis glicêmicos não devem cair muito rapidamente, especialmente em crianças pequenas, nas quais a correção acelerada das concentrações plasmáticas de glicose tem sido associada a edema cerebral.

Depois que um nível estável de glicose, inferior a 250 mg/dL, tenha sido alcançado, com a resolução do ânion gap da acidose, a administração subcutânea de insulina pode ser iniciada e a infusão intravenosa de insulina pode ser interropida. Na CAD, é importante sobrepor as vias intravenosa e subcutânea por uma a duas horas a fim de evitar o retorno da cetoacidose. Depois do retorno da normoglicemia, o tratamento clínico de longo prazo deve ser iniciado (ou retomado), tanto com insulinas de ação prolongada como de ação curta para que se aproximem do regime de descarga. Uma “escala móvel de insulina regular” temporária não é mais aconselhável uma vez que

esta terapia provavelmente permitirá que os níveis glicêmicos se elevem à faixa hiperglicêmica antes que a insulina seja administrada. Regimes de reposição insulínica mais proativos são preferíveis. As eventuais dosagem e frequência da insulina dependem de múltiplos fatores, incluindo a constituição corporal, comorbidade, sensibilidade insulínica e eficácia de regimes terapêuticos anteriores.

A reposição de potássio na CAD (e na SHH) é de vital importância. A hipocalemia pode resultar em fraqueza muscular, cãibra e náuseas; tanto a hipercalemia quanto a hipocalemia estão associadas a arritmias cardíacas. No momento da avaliação inicial, os pacientes apresentam um grave déficit corporal de potássio (cerca de 3 a 7 mEq/kg), porém os níveis séricos de potássio podem estar normais ou elevados, especialmente se a acidose ou a insuficiência renal estiverem presentes. Logo tenham os líquidos intravenosos e a insulina sido iniciados, os níveis de potássio sérico caem rapidamente devido a um desvio mediado pela insulina do potássio para dentro do espaço intracelular. Além disso, a reposição hídrica provoca a diluição do potássio extracelular levando a uma melhora da perfusão renal e a uma excreção de urinária de potássio. Este rápido declínio pode ser contraposto pela reposição de potássio baseada nos níveis séricos dosados. Um nível baixo de potássio (< 3,5 mEq/kg) exige tratamento imediato com até 40 mEq/h, enquanto níveis séricos "normais" (3,5 a 5,0 mEq/kg) exigem uma reposição menos agressiva (10 a 30 mEq/h), admitindo-se um débito urinário adequado. Nos pacientes que tenham perdido potássio por outros motivos, como o uso de diuréticos ou perdas gastrointestinais, deveria ser antecipada a necessidade de uma maior suplementação de potássio.

Na maioria dos pacientes com CAD leve a moderada, os cetoácidos são espontaneamente eliminados com as medidas terapêuticas padrão e a correção artificial com álcalis (bicarbonato) é desnecessária. A supressão da lipólise pela insulina reduz o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, bloqueando a cetogênese. Os cetoácidos remanescentes são, então, eliminados ou oxidados, com a subsequente regeneração do bicarbonato e restauração do pH arterial. Em casos de acidose grave (pH <6,9 a 7,0), porém a administração de bicarbonato pode ser indicada; o impulso respiratório da acidose grave é desconfortável e ela também compromete a função cardíaca e a vasodilatação periférica. Entretanto, a terapia com bicarbonato deve ser usada com cautela e apenas nas doses mínimas necessárias para estabilizar o paciente, pois pode provocar hipocalemia. Além disso, ao provocar um desvio súbito para a esquerda da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, o bicarbonato pode comprometer a liberação de oxigênio para os tecidos. Portanto, se a terapia alcalina é utilizada, pequenas quantidades devem ser administradas lentamente: 50 mEq (uma ampola) de $NaHCO_3$ durante uma hora para pH arterial de 6,9 a 7,0 e 100 mEq (duas ampolas) durante duas horas para pH abaixo de 6,9. Após a administração de bicarbonato, o pH arterial (e os níveis séricos de potássio) devem ser novamente verificados a cada duas horas e a terapia alcalina deve ser descontinuada quando o pH subir acima de 7,0.

No contexto da CAD, as perdas de fosfato variam em média de 3 a 7 mmol/kg; as perdas de magnésio atingem 1 a 2 mEq/kg. (As magnitudes de depleção para ambos os

íons podem ser maiores na SHH devido a uma diurese osmótica mais prolongada.) O fosfato é desviado para o meio extracelular durante os estados hiperosmolares, de modo que os níveis séricos iniciais podem se encontrar falsamente elevados, podendo cair rapidamente durante o tratamento. As complicações da hipofosfatemia geralmente ocorrem em níveis séricos abaixo de 1,0 mg/dL e incluem fraqueza respiratória e esquelética, comprometimento do desempenho sistólico cardíaco e anemia hemolítica. A repleção de fosfato deve ser usada em pacientes com níveis séricos de fosfato abaixo de 1,0 mg/dL e para os pacientes com evidências de comprometimento cardíaco ou respiratório, hipóxia, ou anemia hemolítica. Um meio eficaz de reposição de fosfato é repor um terço das perdas desse elemento (discutido anteriormente) sob a forma de fosfato de potássio. Na hipofosfatemia grave, a administração IV cuidadosa de pequenas quantidades adicionais de fosfato de potássio pode ser necessária. Devido à ligação com o cálcio, a tetania hipocalcêmica pode complicar a terapia com fosfato a menos que suplementos de magnésio também forem fornecidos; por este motivo, os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio devem ser periodicamente monitorados durante qualquer infusão de fosfato.

Tratamento das Complicações

As complicações mais comuns do tratamento dos estados hiperglicêmicos são a hipoglicemia, a hipocalemia, a hipofosfatemia e a sobrecarga hídrica; os cuidados para evitar essas complicações foram descritos anteriormente. O edema cerebral, que ocorre primariamente nos pacientes pediátricos, está associado a uma correção excessivamente agressiva da hiperglicemia, feita com a reposição de líquidos hipotônicos. Ele é, provavelmente, o resultado do movimento osmoticamente dirigido da água para o sistema nervoso central quando a osmolaridade plasmática declina muito rapidamente. Clinicamente, o edema cerebral se caracteriza por letargia e cefaleia, com um declínio progressivo da condição mental e deterioração neurológica. A síndrome da angústia respiratória aguda também é atribuída a reduções rápidas da pressão coloidosmótica, provocando aumento do conteúdo pulmonar de água, redução da complacência pulmonar e edema pulmonar não cardiogênico.

Prevenção

A prevenção da CAD exige uma educação abrangente sobre o uso da insulina nos "dias doentes" e sobre o controle dos líquidos, assim como uma avaliação doméstica das cetonas urinárias sempre que a hiperglicemia ou a enfermidade física for observada.

Hipoglicemia

Definição

A hipoglicemia é a complicação mais frequente da insulinoterapia para o diabetes do tipo 1. Quase todos os pacientes são sintomaticamente afetados pelo menos uma vez ao ano e uma porcentagem significativa apresenta hipoglicemia grave que exige assistência

médica. Estudos empregando o monitoramento contínuo da glicose para o diabetes do tipo 1 exibiram taxas alarmantemente altas de hipoglicemia, especialmente à noite, quando os pacientes adormecidos não têm consciência da sua existência.

Fisiopatologia

Os sintomas de uma concentração baixa de glicose resultam de alterações da atividade autonômica e da função cerebral. Os sintomas autonômicos, que incluem sudorese, tremor e palpitações, muitas vezes constituem os sinais subjetivos de alerta mais precoces da hipoglicemia. Os sinais e sintomas de deficiência de glicose no sistema nervoso central, denominados *neuroglicopenia*, podem ser inespecíficos (p. ex., fadiga, fraqueza) ou mais claramente neurológicos (p. ex., visão dupla, parestesias orais, gaguejar da fala, apraxia, alterações de personalidade, distúrbios comportamentais). A hipoglicemia também afeta os pacientes do tipo 2; a maior parte dos casos ocorre durante o tratamento com insulina ou com os seus secretagogos, especialmente as sulfonilureias de ação mais prolongada. Devido à natureza de ação prolongada de alguns secretagogos de insulina orais, a baixa concentração de glicose pode se repetir até 24 a 48 horas após a retirada da droga e um curso de tratamento mais estendido frequentemente é necessário.

É sabido que uma hipoglicemia prolongada e grave pode provocar uma lesão cerebral irreversível. O que é menos claro, porém, é se um dano neurológico significativo resulta de episódios mais curtos e mais leves de baixa concentração sanguínea de glicose ao longo do tempo. Não obstante, a hipoglicemia pode provocar convulsões, lesões acidentais e uma resposta catecolaminérgica que pode induzir isquemia ou arritmias cardíacas em pacientes com doença cardíaca subjacente. No total, acredita-se que a hipoglicemia seja responsável por 3% a 4% dos óbitos em pacientes diabéticos tratados com insulina. A hipoglicemia também possui implicações sociais de longo alcance. Em nível pessoal, ela pode induzir grande medo, impossibilitando um engajamento confortável nas rotinas sociais (p. ex., dirigir), levando tanto o clínico quanto o paciente a visarem deliberadamente um controle glicêmico menos ótimo.

Nas pessoas não diabéticas, a hipoglicemia provoca uma resposta metabólica rápida, em múltiplos níveis, visando à restauração dos níveis normais de glicose sanguínea. O cérebro não pode armazenar mais do que uns poucos minutos de suprimento de energia; em síntese, a sua função é exclusivamente dependente de um suprimento constante de glicose como combustível. Para preservar a função do sistema nervoso central, a recuperação espontânea da hipoglicemia envolve tanto a ativação da produção endógena de glicose como a redução da sua utilização periférica. Três mecanismos fundamentais são responsáveis por este processo: a dissipação de insulina endógena; a atividade dos hormônios contrarregulatórios e a consciência subjetiva da hipoglicemia, resultando em fome e na subsequente ingestão de carboidratos. As alterações hormonais precoces são desencadeadas quando a concentração plasmática de glicose se aproxima da faixa hipoglicêmica (65 a 70 mg/dL). Um aumento na produção de glicose, principalmente atribuível ao estímulo à gliconeogênese hepática, é iniciado pela liberação de glucagon das células α pancreáticas em conjunto com a queda dos níveis da insulina endógena. As catecolaminas também são liberadas, o que produz os sintomas de “alarme” da

hipoglicemia (p. ex., fome, tremor, palpitações), promovendo a síntese adicional de glicose através do estímulo da gliconeogênese hepática, da mobilização de substratos para a gliconeogênese e pela supressão da produção ulterior de insulina. Quando a hipoglicemia é sustentada, hormônios contrarregulatórios adicionais, tais como o hormônio do crescimento e os corticosteroides são liberados; através de uma variedade de mecanismos complementares, esses hormônios também ajudam a promover a disponibilidade continuada de glicose. Para uma discussão mais aprofundada das respostas metabólicas à hipoglicemia consulte o Capítulo 238.

Os pacientes com diabetes do tipo 1 são mais propensos à hipoglicemia por vários motivos. Em primeiro lugar, a insulina injetada entra na circulação de uma fonte não fisiológica (p. ex., um depósito subcutâneo) e, por conseguinte, não pode ser limitada por resposta contrarregulatória à queda dos níveis de glicose, como pode ocorrer nos pacientes do tipo 2 com secreção endógena de insulina. Além disso, pacientes com diabetes do tipo 1, como regra, são sensíveis a insulina, ao contrário de seus semelhantes do tipo 2. Os pacientes do tipo 1 também perdem a resposta do glucagon à hipoglicemia; este parece ser um fenômeno estímulo-específico uma vez que a sua resposta de glucagon a outros estímulos pode não estar afetada. As respostas imperfeitas do glucagon se desenvolvem na maioria dos pacientes com diabetes do tipo 1 em dois a cinco anos após o diagnóstico, mais ou menos na mesma época em que eles se tornam completamente deficientes de insulina, implicando que a perda da regulação da insulina endógena é um fator contribuinte. Uma vez que isso ocorre, a contrarregulação da glicose deve contar predominantemente com a liberação de epinefrina. Infelizmente, metade dos pacientes com diabetes do tipo 1 de longa duração também apresenta resposta da epinefrina à hipoglicemia diminuída, predispondo-os mais a episódios graves. Além disso, os pacientes podem perder a capacidade de reconhecer a hipoglicemia e tomar a ação corretiva. Em alguns casos, a irritabilidade e a confusão que ocorrem durante a hipoglicemia podem impedir que o paciente tome consciência da sua causa. Em outros casos, os pacientes podem identificar (ou mesmo falhar em identificar) a condição somente quando ocorre o comprometimento da função neurológica somática. A assim denominada síndrome da inconsciência hipoglicêmica foi associada a uma série de fatores, incluindo a duração do diabetes e a neuropatia autonômica.

A inconsciência da hipoglicemia pode ocorrer quando os pacientes são transferidos para regimes insulínicos intensivos. A introdução de regimes de tratamento intensificado pode reduzir o nível glicêmico que desencadeia a liberação de epinefrina e os sintomas adrenérgicos, o que explica, ao menos em parte, a frequência aumentada de hipoglicemia grave descrita no DCCT. Isso leva à incidência aumentada de hipoglicemia iatrogênica durante a terapia insulínica intensificada. Foi demonstrado que mesmo breves períodos de hipoglicemia antecedente podem suprimir as respostas contrarregulatórias durante os episódios hipoglicêmicos subsequentes.

Complicações crônicas do diabetes

A patogênese das complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes é complexa e

malcompreendida. No entanto, essas complicações são indubitavelmente mediadas, em grande parte, por desajustes metabólicos associados ao diabetes, especialmente a hiperglicemia. Foi sugerido que a lesão celular induzida pela glicose seja particularmente pronunciada naqueles tipos celulares que são incapazes de regular a sua concentração intracelular de glicose (p. ex., células endoteliais e neurônios), e que isso acarreta uma produção aumentada de espécies reativas do oxigênio (superóxidos) assim como dos produtos finais de glicação avançada (advanced glycation end products – AGEs), vias poliol e hexosamina aceleradas com consequente ativação da proteína quinase C.

Estudos sugerem que a superprodução intracelular de espécies reativas de oxigênio, mediada pela hiperglicemia, possa ser o mecanismo comum que desencadeie uma diversidade de vias que, acredita-se, contribuam para a lesão celular no diabetes. Além disso, uma variedade de proteínas são, não enzimaticamente, glicosiladas *in vivo* (incluindo hemoglobina, colágeno, laminina, partículas de lipoproteínas de baixa densidade e proteínas dos nervos periféricos) em proporção direta com os níveis predominantes de glicose. A capacidade de ligação cruzada dos AGEs lhes concede uma natural resistência à degradação. Os consequentes AGEs se acumulam em uma diversidade de tecidos (incluindo os rins e os vasos sanguíneos), onde se ligam a um receptor para AGE (RAGE). Particularmente interessante é a ligação das AGEs ao RAGE que, acredita-se, contribua para a lesão celular através de uma variedade de mecanismos, incluindo a estimulação das reações oxidativas assim como das citoquinas inflamatórias, complemento e fatores de crescimento. Na via dos polióis, a atividade aumentada da aldose redutase intracelular acarreta acúmulo de sorbitol e de frutose, resultando em uma redução da atividade antioxidante da glutationa (através de uma diminuição do NAD^+) e a um aumento da formação de diacilglicerol. A formação de diacilglicerol pode, por sua vez, ativar isoformas específicas da proteína quinase C, que estimulam a liberação do TGF β (fator de crescimento transformante β) e que desempenham um importante papel na proliferação celular e na permeabilidade vascular. Em animais com diabetes experimental, a prevenção do acúmulo de superóxidos, a inibição da formação de AGE e inibidores específicos da proteína quinase C reduzem as complicações do diabetes.

As alterações hemodinâmicas na microcirculação podem contribuir para a microangiopatia. No rim diabético, a taxa de filtração glomerular está desproporcionalmente aumentada em relação ao fluxo plasmático renal devido a uma elevação no gradiente de pressão transglomerular. Presume-se que as pressões glomerulares elevadas promovam a passagem de proteínas e AGEs; com o tempo, o seu acúmulo no mesângio provavelmente desencadeie a proliferação das células mesangiais e a produção de matriz, acarretando, finalmente, a glomeruloesclerose. A hiperfiltração compensatória e uma redução do número de glomérulos funcionais poderiam exacerbar as coisas, aumentando a pressão intraglomerular e resultando na progressão ulterior do dano glomerular.

Embora as complicações microvasculares do diabetes possam afetar os pacientes com diabetes dos tipos 1 e 2, elas serão discutidas neste capítulo. As complicações macrovasculares, que são particularmente comuns no diabetes do tipo 2, serão discutidas

no Capítulo 237.

Retinopatia Diabética

Definição

A retinopatia diabética se refere às alterações patológicas progressivas da microvasculatura retiniana, produzindo áreas de não perfusão retiniana, aumento da permeabilidade vascular e à proliferação patológica dos vasos da retina.

Manifestações clínicas

Retinopatia Diabética não Proliferativa

A E-Tabela 236-1 detalha a classificação internacional revisada (escalas de gravidade da doença) para esta complicação. As alterações patológicas mais precoces associadas à retinopatia são denominadas *retinopatia não proliferativa diabética leve*. Nos pacientes do tipo 1, essas alterações geralmente não se iniciam antes de cinco anos após o diagnóstico. Os primeiros sinais de retinopatia diabética não proliferativa leve são os microaneurismas, que surgem com mais frequência em áreas de oclusão capilar. Subsequentemente, o aumento da permeabilidade vascular produz manchas hemorrágicas retinianas (arredondadas, de bordos maldefinidos) e exudatos "duros" (claramente definidos e amarelados). Os infartos da fibra nervosa, conhecidos como *exudatos moles* ou *manchas algodonosas*, surgem como *edemaciações arredondadas*, esbranquiçadas ou acinzentadas. Nesse estágio precoce de retinopatia, a acuidade visual geralmente não está afetada e o risco de progressão para uma retinopatia diabética proliferativa de alto risco (ver adiante) é de cerca de 15% aos cinco anos.

A retinopatia diabética não proliferativa moderada se caracteriza por anomalias microvasculares intrarretinianas, que incluem alterações do calibre venoso, imagens em "contas de rosário" e aumento da dilatação e da permeabilidade capilar. Alterações tardias, denominadas retinopatia diabética não proliferativa grave ou muito grave, incluem a perda e a isquemia progressiva dos capilares retinianos, com o posterior desenvolvimento de hemorragias extensas, exsudatos e microaneurismas. Após cinco anos, as retinopatias diabéticas moderada e grave estão associadas a um risco de 30% e 60%, respectivamente, de progressão para uma retinopatia diabética proliferativa de alto risco.

Retinopatia Diabética Proliferativa

A retinopatia diabética proliferativa envolve a neovascularização, o crescimento de finos tufos de novos vasos sanguíneos e de tecido fibroso da superfície retiniana interior do disco óptico. As alterações proliferativas precoces estão confinadas à retina, mas uma invasão posterior do corpo vítreo constitui a retinopatia diabética proliferativa de alto risco; durante este estágio terminal, a fibrose e a contratura da neovasculatura resultam

em deslocamento retiniano e hemorragia, os determinantes mais importantes da cegueira. Eventualmente, novos vasos podem invadir a íris e a câmara anterior, produzindo um glaucoma de ângulo fechado ameaçador da visão.

Edema Macular Clinicamente Significante

O edema macular clinicamente significante resulta do extravasamento vascular na mácula, podendo ocorrer igualmente com ou sem os estágios de retinopatia descritos anteriormente. O edema macular clinicamente significante é sugerido por exudatos maculares duros ao exame fundoscópico, sendo confirmados pela biomicroscopia de lâmpada de fenda. Em geral, a maculopatia é mais comum nos pacientes do tipo 2, nos quais constitui um importante contribuinte para a perda da acuidade visual. Como será discutido mais adiante, o tratamento do edema macular clinicamente significante corre em paralelo com o tratamento das outras formas de retinopatia diabética.

Tratamento

Tratamento Clínico

Atualmente o tratamento clínico da retinopatia diabética visa ao controle dos fatores de risco para a sua progressão. O valor do controle glicêmico rígido foi provado pelo DCCT, [1] cujo braço da prevenção primária demonstrou uma impressionante redução de risco de 76% para o início da retinopatia com a terapia intensiva. No braço da prevenção secundária, os pacientes com retinopatia diabética não proliferativa precoce submetidos a tratamento intensivo demonstraram uma redução de 47% do risco do desenvolvimento de uma retinopatia diabética não proliferativa ou de uma retinopatia diabética proliferativa, uma redução de 51% do risco da necessidade de tratamento com *laser* e uma redução de 26% do risco de desenvolvimento de edema macular clinicamente significante. Outros alvos para o tratamento clínico, todos associados à lesão retiniana acelerada, incluem controle da hipertensão e hiperlipidemia, tratamento da nefropatia e um acompanhamento cuidadoso durante a gravidez, quando a doença retiniana acelerada foi associada ao diabetes preexistente (mas não ao diabetes gestacional). O fenofibrato pode reduzir a progressão da retinopatia e a necessidade de tratamento com laser em um terço, com o benefício não claramente relacionado com uma redução dos níveis de lipídios. [5] No Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) envolvendo 3.326 adultos com diabetes do tipo 1, o bloqueador do receptor da angiotensina II reduziu modestamente a incidência de retinopatia diabética, um achado de significância limítrofe, mas ele poderia não evitar a progressão naqueles com a doença estabelecida. [6]

Terapia Cirúrgica

O tratamento cirúrgico da retinopatia visa à redução da velocidade de progressão da doença, uma vez que a acuidade visual basal dificilmente será recuperada. Nos anos 1980, experimentos clínicos prospectivos de larga escala, como o Diabetic Retinopathy

Study e o Early Treatment Diabetic Retinopathy Study estabeleceram a fotocoagulação como o tratamento de escolha quando a retinopatia ameaça a visão. A maioria dos pacientes com retinopatia proliferativa diabética e pacientes selecionados com retinopatia diabética não proliferativa grave atualmente são primariamente tratados com fotocoagulação difusa (panretinal); a crioterapia ou a vitrectomia podem ser necessárias se o tratamento com *laser* for inexequível por razões técnicas ou devido a uma doença extensa. O edema macular clinicamente significativo é tratado com a fotocoagulação, com a possível exceção de pacientes que exibam nenhuma ou uma forma mínima de retinopatia diabética não proliferativa. Nesses pacientes, um acompanhamento atento em um intervalo de dois a quatro meses é uma opção aceitável. A decisão de tratar depende não apenas do estágio da retinopatia e da extensão do edema macular clinicamente significante, mas, igualmente, do tipo de diabetes, da condição clínica geral, da adesão ao acompanhamento e do estado do olho contralateral.

Essas considerações tornam imperativa para os médicos a identificação prospectiva dos pacientes diabéticos em risco para retinopatia e perda visual. Não especialistas podem ter dificuldade de diagnosticar os estágios de retinopatia. Consequentemente, os pacientes devem ser encaminhados para um oftalmologista experiente para um exame completo que inclua uma avaliação fundoscópica estendida, tonometria e uma biomicroscopia de lâmpada de fenda. As diretrizes mais recentes da American Diabetes Association recomendam um exame ocular inicial em três a cinco anos após o diagnóstico do diabetes do tipo 1 e no momento do diagnóstico para os pacientes do tipo 2.

Acompanhamento

O acompanhamento de todos os pacientes deve ocorrer pelo menos anualmente, com a possível exceção daqueles pacientes com diabetes do tipo 2 livres de retinopatia. Mesmo nesses últimos casos, a American Diabetes Association recomenda exames anuais a fim de evitar a perda do acompanhamento e para identificar pacientes com uma doença ocular mais agressiva. Observe que a retinopatia raramente se desenvolve em crianças antes da puberdade e pacientes com diabetes do tipo 1 de início precoce geralmente não exigem rastreamento antes dos 10 anos de idade. Além disso, a aceleração da retinopatia durante a gravidez exige que todas as pacientes com diabetes preexistente sejam examinadas durante o primeiro trimestre. Recentemente, disponibilizou-se fotografia de alta qualidade da retina com interpretação remota por especialistas. Ela é agora considerada um substituto razoável quando uma avaliação pessoal não é possível (p. ex., em áreas remotas).

Nefropatia Diabética

Fatores de risco

Há vários fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de nefropatia diabética:

duração da doença; níveis elevados de glico-hemoglobina e hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo concomitante. Sabe-se que a raça também desempenha um importante papel, conforme demonstrado por uma prevalência mais alta de nefropatia entre os pacientes afro-americanos, hispânicos e nativos americanos. Existe também uma elevada taxa de concordância nas famílias; estudos nas famílias de diabéticos dos tipos 1 e 2 revelaram aumento de três a quatro vezes na prevalência de nefropatia em irmãos afetados. Fortes associações também foram observadas com diversos fatores, incluindo o polimorfismo por deleção do gene (ACE) o contratransporte aumentado de sódio e lítio e o grau de resistência insulínica.

Manifestações clínicas

História Natural

Os detalhes são menos claros no diabetes do tipo 2, mas a história natural da nefropatia diabética no diabetes do tipo 1 é bem descrita (Fig. 236-6). O período imediatamente posterior ao diagnóstico é mais bem caracterizado pela hiperfiltração glomerular. Neste período, existe hipertrofia renal, aumento do fluxo sanguíneo renal, aumento do volume glomerular e aumento do gradiente de pressão transglomerular, todos contribuindo para uma elevação da taxa de filtração glomerular. Deve-se ressaltar que essas alterações dependem, ao menos em parte, da hiperglicemia; já que elas são diminuídas pelo tratamento intensivo do diabetes. Entre três a cinco anos após o diagnóstico, aparecem as lesões glomerulares iniciais, caracterizadas pelo espessamento das membranas basais glomerulares, expansão da matriz mesangial e arterioloesclerose. A excreção de albumina permanece baixa durante as alterações glomerulares iniciais; todavia, à medida que as alterações patológicas aumentam, os glomérulos perdem sua integridade funcional, resultando em defeitos da filtração glomerular e em aumento da permeabilidade glomerular. Conquanto os resultados dos exames de rotina para a função renal (concentração de creatinina e análise de urina) permaneçam normais, a microalbuminúria (30 a 300 mg/dia) surge. A hipertensão sistêmica também está presente nesse momento em mais de 50% dos casos.

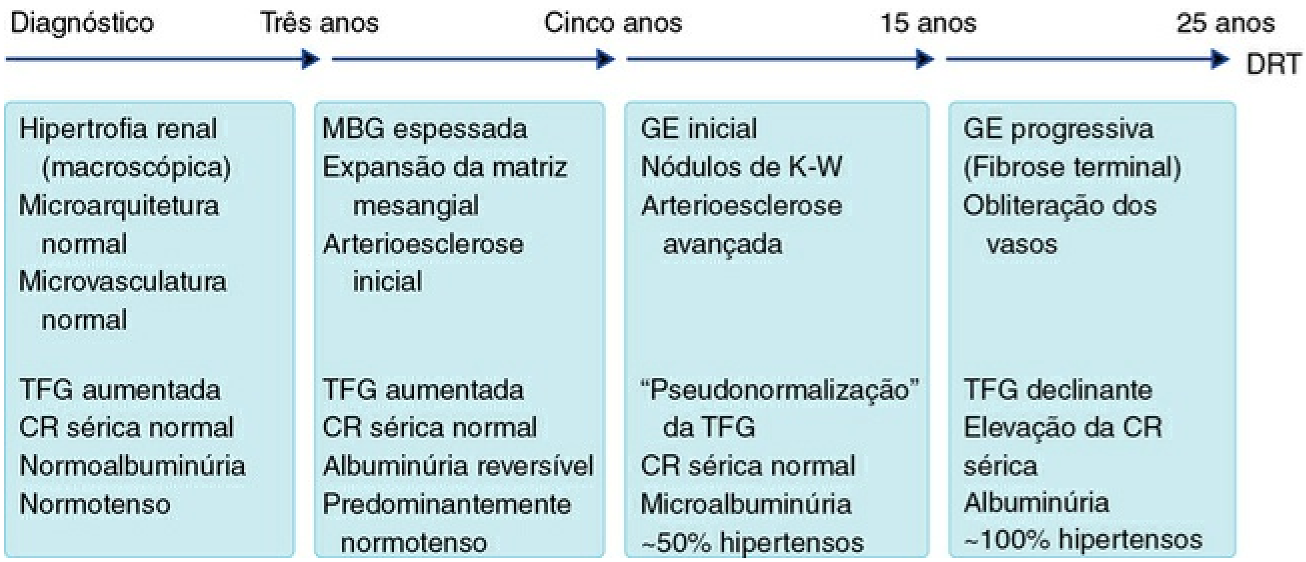

FIGURA 236-6 Patogênese da nefropatia diabética.
CR = creatinina; DRT = doença renal em estágio terminal; GBM = membrana basal glomerular; GFR = taxa de filtração glomerular; GS = glomerulosclerose; K-W = Kimmelstiel-Wilson.

Sem intervenção, aproximadamente 80% dos pacientes com diabetes do tipo 1 que desenvolvem microalbuminúria permanente experimentam um aumento da albuminúria da ordem de 10% a 20% por ano, com nefropatia manifesta (≥300 mg/24 horas) aparecendo ao longo de 10 a 15 anos. Uma vez que a nefropatia manifesta ocorre, a taxa de filtração glomerular começa um inexorável declínio (10 mL/min por ano, ou mais), o que, finalmente, se reflete em aumento da concentração sérica de creatinina. O surgimento de proteinúria maciça e da síndrome nefrótica é comum nesse contexto e, muitas vezes, anuncia a progressão para a doença renal em estágio terminal (DRT). Após o aumento da concentração sérica de creatinina (refletindo um declínio de, aproximadamente, 50% da taxa de filtração glomerular), a DRT se desenvolve na maioria dos pacientes dentro de 10 anos. Este curso é altamente variável, particularmente nos diabéticos do tipo 2, que podem exibir uma proteinúria moderada por muitos anos sem uma substancial deterioração da função renal. Um método simples, porém útil, de monitoramento da progressão da insuficiência renal é a criação de um gráfico mostrando a reciprocidade da concentração de creatinina sérica em função do tempo. Esta técnica permite uma melhor avaliação das intervenções terapêuticas e do tempo em que o tratamento de substituição renal se tornará necessário. Notoriamente, em pacientes com diabetes que não têm microalbuminúria permanente após 20 anos de doença, o desenvolvimento de nefropatia é raro.

A maioria dos pacientes diabéticos com nefropatia exibe glomeruloesclerose difusa; apenas uma minoria apresenta lesões nodulares patognomônicas de Kimmelstiel-Wilson. Embora as alterações patológicas continuem a aumentar ao longo do curso da doença, uma glomeruloesclerose extensa o suficiente para provocar DRT se desenvolve em uma minoria de pacientes.

Tratamento Rx

Tratamento em Estágio Inicial

O tratamento da nefropatia se tornou um importante foco das pesquisas recentes e depende decisivamente do estágio da doença. Inicialmente no curso do diabetes (antes da microalbuminúria) um rígido controle glicêmico é de extrema importância. O DCCT demonstrou que o tratamento intensivo reduziu a microalbuminúria em 39% e a albuminúria manifesta em 54% nos diabéticos do tipo 1, em um acompanhamento de 6,5 anos. Resultado similar foi demonstrado no United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) de pacientes com diabetes do tipo 2 (Capítulo 237), nos quais uma melhora menos drástica do controle glicêmico reduziu a microalbuminúria e a albuminúria manifesta em 24% e 33%, respectivamente, com um período médio de acompanhamento de nove anos. Nos pacientes normotensos, normoalbuminúricos com diabetes do tipo 2, o tratamento com os inibidores da ECA retardou a produção de microalbumina, mas estudos obtendo resultados semelhantes com β-bloqueadores e com bloqueadores dos canais de cálcio sugerem que a redução da pressão sanguínea possa ser responsável por estes efeitos. Estudos empregando os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II demonstraram sistematicamente que ambas as classes de drogas podem retardar tanto a progressão da proteinúria quanto o declínio da taxa de filtração glomerular.7 Essas drogas são, portanto, amplamente propícias para os pacientes diabéticos, nos quais a pressão arterial deve ser mantida em 130/80 mm Hg ou menos se possível. Metas inferiores (<125/75) são aprovadas para aqueles com nefropatia manifesta.

Tratamento do Estágio Tardio

Uma vez que a nefropatia se torne evidente, esforços agressivos para um rígido controle glicêmico possuem um valor secundário na redução da velocidade da progressão da nefropatia. Conforme anteriormente descrito, esforços objetivando a redução da hipertensão e da pressão glomerular torna-se o sustentáculo do tratamento. Uma restrição das proteínas dietéticas (*i. e.,* 0,8 g/kg de peso corporal) pode adicionar benefícios limitados e a adesão é difícil. Um controle agressivo dos lipídios é útil na prevenção tanto das complicações vasculares renais quanto das extrarrenais. À medida que a DRT se aproxima, deve-se proceder a um planejamento de tratamento de longo prazo de modo semelhante àquele dos pacientes urêmicos não diabéticos, mas o tratamento normalmente deve ser iniciado mais cedo. É bem sabido que pacientes diabéticos têm menos tolerância para uremia do que os não diabéticos. A perda proteica é acelerada, a hipertensão se torna mais difícil de controlar e ocorre uma aceleração da aterosclerose generalizada com extensa morbidade cardiovascular. As atuais opções para os pacientes com DRT incluem hemodiálise, diálise peritoneal, transplante renal e um transplante combinado de rim e pâncreas (Capítulo 133). As decisões entre essas opções são complexas e devem ser feitas individualmente. Deve-se dar a devida atenção e tratar a anemia coexistente (devido à deficiência de eritropoietina; Capítulo 161) e otimização da homeostase de cálcio–vitamina D são também importantes em qualquer paciente como doença renal avançando, mas especialmente naquelas com diabetes. Finalmente, a mortalidade associada tanto à diálise quanto ao transplante de órgão é mais elevada nos diabéticos do que nos

paciente não diabéticos, normalmente devido à comorbidade cardiovascular e ao desenvolvimento mais rápido de complicações como a insuficiência vascular.

Tratamento das Complicações

A nefropatia glomerular não é a única entidade que afeta comumente o sistema geniturinário dos pacientes diabéticos. Uma bacteriúria assintomática e a pielonefrite são duas vezes mais comuns nas mulheres diabéticas devido a diversos fatores, incluindo disfunção autonômica da bexiga, comprometimento da perfusão dos órgãos e glicosúria. A necrose papilar também está associada ao diabetes, e a estenose da artéria renal também é mais comum. A hipercalemia, outra complicação frequente do diabetes, se deve a uma variedade de fatores, incluindo deficiência insulínica, acidose metabólica, redução da taxa de filtração glomerular, uso de moduladores farmacológicos do eixo renina-angiotensina e a síndrome de hipoaldosteronismo hiporeninêmico, observada em pacientes idosos com comprometimento da função renal. Finalmente, os pacientes diabéticos apresentam um notável risco de complicações azotêmicas após a injeção de contrastes para estudos radiológicos. Por esse motivo, uma hidratação agressiva com líquidos intravenosos, especialmente os que contêm bicarbonato de sódio, antes e depois do estudo ou o uso profilático de *N*-acetilcisteína é crítico nesses casos.

Neuropatia Diabética

Fisiopatologia

O termo *neuropatia diabética* descreve uma ampla variedade de síndromes clínicas que representam uma complexa interação de fatores patogênicos. Neuropatias crônicas e mais insidiosas podem ser mediadas por fatores metabólicos, enquanto as neuropatias mais agudas e autolimitadas provavelmente terão uma causa vascular. Igualmente, o fator de crescimento nervoso encontra-se diminuído nos neurônios dos pacientes com neuropatia, possivelmente limitando sua capacidade regenerativa. Mecanismos autoimunes também podem estar envolvidos; nos diabéticos do tipo 1 afetados, os feixes nervosos autonômicos podem exibir infiltração monocítica e o soro pode conter anticorpos fixadores do complemento para os gânglios simpáticos. Devido à natureza multifacetada da neuropatia diabética, os esquemas de classificação atual são amplamente baseados na apresentação clínica. A taxonomia corrente inclui neuropatias focais, difusas e autonômicas. Nossa compreensão subótima das causas subjacentes da neuropatia diabética tem prejudicado o desenvolvimento dos tratamentos clínicos.

Manifestações clínicas

Neuropatias Diabéticas Focais

As neuropatias diabéticas focais (mononeuropatias) se apresentam tipicamente com dor,

mas as perdas motoras e os reflexos tendinosos profundos anormais podem estar presentes. Elas normalmente iniciam subitamente, sugerindo uma causa vascular. Embora qualquer nervo craniano ou periférico possa estar envolvido, os locais mais comuns incluem os nervos oculomotor, mediano, radial e poplíteo lateral. A radiculopatia dolorosa também pode ocorrer na distribuição de uma ou mais raízes espinhais, podendo ser facilmente confundida com doença de órgãos internos ou neuralgia pós-herpética. Devido à natureza autolimitada da neuropatia focal, o tratamento geralmente visa o controle da dor, com fisioterapia conforme o necessário para manter a função dos grupos musculares afetados. As neuropatias focais geralmente são autolimitadas, com duração média de seis a oito semanas; a cronicidade pode ocorrer, mas é menos comum.

Polineuropatia Simétrica Distal

A polineuropatia simétrica distal (sensoriomotora) (Capítulo 428) constitui a síndrome neurológica mais comumente observada no diabetes. Este processo envolve todos os nervos somáticos, mas possui uma forte predileção pelos nervos sensoriomotores distais dos pés e das mãos. As fibras sensórias geralmente são preferencialmente afetadas; a doença afeta tanto as pequenas fibras C desmielinizadas (que transmitem dor e temperatura) quanto as fibras Aδ/Aβ, maiores e mielinizadas, que conduzem o toque, a vibração e a propriocepção. Inicialmente, os pacientes com neuropatia distal encontram-se assintomáticos, com anomalias sutis ao exame, incluindo a perda do sentido vibratório, do toque leve e da discriminação de dois pontos, assim como da sensibilidade térmica. Uma vez que se tornam sintomáticos, os pacientes descrevem dormências e formigamentos nas extremidades distais, muitas vezes na clássica distribuição em “luvas e botas”. A dor também é comum, evolvendo tanto as fibras C (queimação, disestesia e alodinia) ou as fibras maiores, sendo normalmente descrita como torturante ou como uma dor de dente. Dores lancinantes graves, espontâneas, de curta duração também podem ocorrer. Deixados sem verificação, todos os tipos de dor podem gradualmente ganhar intensidade, com uma tendência para a piora noturna, podendo igualmente haver uma perda progressiva da função sensoriomotora. Os estágios finais da doença podem envolver as mãos e os pés, ataxia sensória e artropatia neuropática (articulações de Charcot).

Neuropatia Motora Proximal

A neuropatia motora proximal (amiotrofia diabética), embora classificada como uma polineuropatia, é uma condição singular que merece menção especial. Esta síndrome afeta primariamente os pacientes idosos do tipo 2, sendo mais comum em homens. Ela classicamente se inicia com dor bilateral nas coxas, quadris e nádegas, seguida por fraqueza e atrofia dos grupos musculares pélvicos proximais. Os músculos iliopsoas, obturador e adutores da pelve são preferencialmente afetados, com a preservação relativa dos flexores da coxa e dos músculos glúteos. A perda ponderal também pode ocorrer.

Neuropatia Autonômica

A neuropatia diabética autonômica simpática (Capítulo 427) tem um prognóstico ruim e felizmente agora é menos comum do que já foi. A neuropatia autonômica acompanha tipicamente outras complicações crônicas do diabetes, podendo desempenhar um papel patogênico através do distúrbio da regulação do fluxo sanguíneo local.

Cardiológico

As anomalias cardiovasculares comuns observadas na neuropatia autonômica incluem taquicardia de repouso (por causa da disfunção preferencial das fibras parassimpáticas), diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, QTc prolongado e isquemia miocárdica silenciosa. Os pacientes diabéticos muitas vezes apresentam respostas imperfeitas da frequência cardíaca e da pressão sanguínea ao exercício, e a sua carência de regulação autonômica os coloca em risco de infarto miocárdico, insuficiência cardíaca congestiva e morte cardíaca súbita.

Vascular

A hipotensão postural provavelmente é provocada por um comprometimento da resposta vasoconstritora simpática e pelo comprometimento dos reflexos cardíacos. As causas não neurogênicas de ortostase, como a depleção volumétrica, comprometimento da função cardíaca e causas infecciosas, deveriam ser descartadas antes que o diagnóstico seja feito. O teste da mesa inclinada pode ser útil à confirmação do diagnóstico (Capítulo 62). Medidas não farmacológicas, como a elevação da posição da cabeça à noite, a redução das alterações posicionais rápidas e meias elásticas de suporte podem ser úteis nos casos leves. Uma doença incapacitante pode exigir intervenção farmacológica; agentes de primeira linha incluem mineralocorticoides (9-α-fluoro-hidrocortisona) e α-antagonistas (midodrina).

Gastrointestinal

A alteração da função gastrointestinal nos diabéticos é comumente observada. A constipação é a síndrome clínica mais comum. A diarreia é uma outra queixa frequente, podendo ser causada por uma diversidade de condições, incluindo hipermotilidade (comprometimento da inibição simpática), hipomotilidade com crescimento bacteriano excessivo, insuficiência pancreática e irritação por sais biliares. O tratamento visa a condição subjacente, podendo incluir antidiarreicos, uso intermitente de antibióticos de amplo espectro, enzimas pancreáticas e sequestradores dos sais biliares (colestiramina).

A gastroparesia é uma condição particularmente incapacitante, muitas vezes se apresentando com distensão abdominal, saciedade precoce, náuseas e vômito. O controle glicêmico lábil pode resultar do retardo da liberação dos nutrientes do intestino delgado. O tratamento da gastroparesia começa com refeições pequenas e frequentes e com o uso de metoclopramida, um agonista dopaminérgico central com atividade colinérgica gástrica. O tratamento inicial é útil, mas o efeito da droga pode diminuir ao longo do tempo. Em casos selecionados, a eritromicina, que age sobre o receptor da motilina promovendo a motilidade gástrica, também pode ser considerada. Recentemente, marca-passos gástricos foram usados como terapia experimental em casos selecionados.

Geniturinário

O comprometimento da inervação parassimpática produz hipotonia vesical, esvaziamento vesical incompleto e incontinência por excesso de fluxo. O betanecol, um agente parassimpaticomimético, pode ser útil na reversão desses sintomas, mas seu uso frequentemente está limitado pelos efeitos colaterais, incluindo salivação, lacrimejamento, diarreia e broncoaspiração. Os α-bloqueadores são úteis por relaxarem o esfíncter urinário, mas esses agentes potencializam a hipotensão postural, já prevalente nos pacientes diabéticos. Casos avançados de disfunção vesical muitas vezes exigem uma cateterização intermitente com cateter reto, ou, se absolutamente necessário, a colocação de um cateter permanente. Colonização bacteriana crônica e infecções reais podem ser resultantes, entretanto.

A disfunção erétil é comumente observada nos pacientes diabéticos do sexo masculino. Inibidores orais seletivos da fosfodiesterase do tipo cinco (sildenafil, tadalafil, vardenafil) inibem a degradação local do monofosfato cíclico de guanosina, que, em presença de oxido nítrico, leva a um ingurgitamento do corpo caloso. Deve-se ter cautela nos pacientes com suspeita de doença coronariana e estas drogas são contraindicadas em combinação com o tratamento com nitratos. Em homens que não respondem a essas drogas, as injeções intrapenianas de agentes vasomotores de ação local, como o alprostadil e a papaverina, têm sido usadas com sucesso moderado, mas apresentam o risco de priapismo, infecção e fibrose local com o uso repetido. Nos casos refratários, o encaminhamento a um urologista para um implante de prótese peniana deve ser considerado.

Tratamento Rx

O tratamento inicial da neuropatia sensorial diabética deve incluir um rígido controle glicêmico. No DCCT, o tratamento intensivo reduziu a velocidade de início da neuropatia em cerca de 70% e a progressão da neuropatia inicial em cerca de 57%; no UKPDS, o controle glicêmico na diabetes do tipo 2 foi associado a uma melhora da sensação vibratória.

O emprego de diversas terapias para a dor neuropática (Capítulos 29 e 428) foi sustentado por experimentos randomizados controlados. Os antidepressivos tricíclicos, incluindo amitriptilina, desipramina e nortriptilina, são moderadamente eficazes e bem tolerados em baixas doses, mas a elevação progressiva da dose pode resultar em sonolência, efeitos anticolinérgicos, potencialização das arritmias cardíacas e agravamento do glaucoma. Os anticonvulsivantes, como a carbamazepina e a gabapentina, também são eficazes, mas a carbamazepina pode provocar anomalias hematológicas e os pacientes em uso de gabapentina podem relatar vertigens, fadiga, cefaleias, ou diarreia. Duas drogas foram especificamente aprovadas pelo FDA para uso na neuropatia diabética. A primeira, duloxetina, é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da norepinefrina (correlacionado à venlafaxina) que também está aprovada como um antidepressivo. O segundo, a pregabalina, um análogo do ácido γ-aminobutírico (GABA; relacionado à gabapentina), modula os

canais de cálcio e a neurotransmissão gabaérgica. Ambos são modestamente eficazes na diminuição da dor neuropática. Terapias tópicas, como o creme de capsaicina (que depleta os depósitos da substância axonal P) e os géis de lidocaína, podem ser moderadamente eficazes.

O Pé Diabético

Definição

O pé diabético se caracteriza por úlceras plantares de cicatrização lenta que resultam de um trauma aparentemente insignificante. Deixadas sem tratamento, as úlceras superficiais podem penetrar nos tecidos subjacentes, produzindo complicações que incluem celulite, formação de abscessos, sepse articular e osteomielite. Pode ocorrer gangrena e amputação pode ser necessária.

Manifestações clínicas

Em graus variáveis, o pé diabético se caracteriza pela combinação de neuropatia sensoriomotora crônica, doença vascular, neuropatia autonômica e comprometimento da função imune. A neuropatia sensorial impede a detecção de eventos traumáticos menores, de modo que sapatos malajustados (ou objetos afiados no sapato) podem corroer a superfície cutânea sem a sinalização da dor. A neuropatia podálica também produz anomalias na propriocepção e na função motora muscular, alterando patologicamente a distribuição de peso sobre as extremidades dos metatarsos e a uma deformação em garra das articulações metatarsofalangianas. Nos casos avançados, a carga anormal de peso sobre os pés pode resultar em fraturas indolores repetidas e no deslocamento das superfícies articulares normais, produzindo os chamados pés ou juntas de Charcot. A doença aórtica e a doença vascular periférica frequentemente coexistem. A redução do débito cardíaco ou distúrbios dos mecanismos autorregulatórios da microcirculação podem contribuir adicionalmente para o comprometimento do fluxo sanguíneo e para o retardo da cicatrização da úlcera. Finalmente, uma função imune anormal (secundária à hiperglicemia) pode predispor a uma inflamação prolongada e à infecção, reduzindo ainda mais a velocidade de fechamento da ferida e aumentando a probabilidade de complicações da úlcera.

Prevenção

A prevenção do pé diabético é paralela aos cuidados gerais do diabetes, com ênfase na nutrição adequada, controle glicêmico rigoroso e com a modificação de fatores de risco clínico, incluindo a cessação do tabagismo. A prescrição geral de cuidados com os pés (Tabela 236-7) é valiosa e as visitas ao consultório devem incluir rotineiramente um cuidadoso exame dos pés. Nos pacientes afetados é recomendado o exame por um especialista pelo menos uma vez por ano. Em casos de pés deformados, o alívio da pressão (descarregamento) é essencial, podendo incluir o uso de material ortótico, sapatos especiais, dispositivos auxiliares, ou de um molde de contato total para dirigir a

pressão para fora da área de risco.

Tabela 236-7

Prescrição de cuidados com os pés para pacientes diabéticos com neuropatia sensorial dos membros inferiores

Evitar andar descalço
Não aplicar água muito quente nem toalhas quentes nos pés
Inspecionar os pés diariamente usando um espelho para as superfícies plantares
Lavar os pés diariamente e secar minuciosamente entre os dedos
Lubrificar a pele seca para evitar rachaduras
Usar meias de algodão limpas e macias
Usar sapatos de tamanho adequado, com bom amortecimento (palmilhas)
Calçar sapatos novos devagar
Considerar um segundo par de sapatos para as tardes (tamanho maior para o caso de edema dependente)
Cortar as unhas retas
Agendar visitas regulares a um especialista em cuidados do pé diabético, especialmente se houver sinais ou sintomas de neuropatia, doença vascular ou deformidade óssea

Tratamento

No momento em que uma úlcera tenha se formado, ela deve ser tratada agressivamente com antibióticos, cuidados apropriados no local da ferida e debridamento do tecido necrótico. Em alguns casos, a aplicação local de fator de crescimento humano recombinante derivado das plaquetas pode acelerar moderadamente a cicatrização da ferida. As terapias com tecidos submetidos à bioengenharia, contendo componentes da derme e da epiderme humana, também são eficazes nos casos refratários. Esses produtos agem como curativos biológicos e contêm fibroblastos humanos vivos que liberam fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular diretamente para a pele lesionada. Nos casos extensos de gangrena ou de infecções teciduais profundas, a amputação pode ser necessária. Uma circulação periférica comprometida torna um resultado como este mais provável. Se uma circulação deficiente for a característica clínica dominante, um cirurgião vascular deve ser consultado para considerações sobre a revascularização.

Os elementos-chave de um plano de tratamento abrangente para os pacientes diabéticos estão resumidos na Tabela 236-8.

Tabela 236-8

Elementos fundamentais de um plano de tratamento abrangente para pacientes com diabetes melito

ALTERAÇÕES DO ESTILO DE VIDA
Dieta saudável Exercício aeróbico Controle de peso Parar de fumar Redução do estresse
CONTROLE DE FATORES METABÓLICOS MODIFICÁVEIS
Glicose Lipídios Pressão arterial Profilaxia com aspirina em pacientes de risco maior
CUIDADO PREVENTIVO
Exames médicos regulares Triagem regular para albuminúria Exames oftalmológicos regulares Exames podiátricos regulares (e autoexames) Check-ups dentários regulares Vacinas anuais contra gripe *Vacina* pneumocócica

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Grau A

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:927.
2. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353:2643–2653.
3. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD005103.
4. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane, W. V., Beck, R. W., et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1464–1476.
5. Keech, A. C., Mitchell, P., Summanen, P. A., et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:1687–1697.

6. Chatuervedi, N., Porta, M., Klein, R., et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008; 372:1394–1401.
7. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD006257.

Leituras sugeridas

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011; 34:S11–S61. *Um resumo atualizado da classificação atual da diabetes e as recomendações da prática clínica para o tratamento de pacientes diabéticos, incluindo metas de tratamento.*

Camilleri, M., Bharucha, A. E., Farrugia, G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:5–12. *Análise incluindo nutrição, metoclopramida, gastrotomia ou jejunostomia para esvaziamento e estimulação elétrica gástrica.*

Cheung, N., Mitchell, P., Wong, T. Y. Retinopatia diabética. *Lancet*. 2010; 376:124–136. *Revisão.*

Kanji, J. N., Anglin, R. E., Hunt, D. L., et al. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010; 303:1526–1532. *Estudo baseado em caso enfatizando o valor de vibração alterada e sensação de pressão no exame físico.*

Kavanagh, B. P., McCowen, K. C. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med*. 2010; 363:2540–2546. *Revisão baseada em caso recomendando um nível de glicose alvo de 140 a 180 mg/dL.*

Melendez-Ramirez, L. Y., Richards, R. J., Cefalu, W. T. Complications for type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39:625–640. *Revisão.*

Powlson, A. S., Coll, A. P. The treatment of diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65:iii3–iii9. *Estudo enfatizando seu crescimento polimicrobiana e resistência comum a múltiplas drogas.*

Tesfaye, S., Boulton, A. J., Dyck, P. J., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33:2285–2293. *Análise em consenso das neuropatias periféricas e neuropatia autonômica.*

Tridgell, D. M., Tridgell, A. H., Hirsch, I. B. Inpatient management of adults and children with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39:595–608. *Análise da cetoacidose, da hiperglicemia descontrolada e da hipoglicemia incluindo tratamento com insulina pré-operatório.*

Vardanyan, M., Parkin, E., Gruessner, C., et al. Pancreas vs. islet transplantation: a call on the future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:124–130. *Revisão dos prós e contras dessas duas alternativas.*

No Brasil

A incidência de DM1 em populações com menos de 15 anos varia de 0,1/100.000 habitantes por ano (muito baixa) em países não desenvolvidos, até 40/100.000 habitantes por ano (muito alta) na Finlândia. No Brasil, a incidência, avaliada em cidades do interior de São Paulo, mostrou-se intermediária, de 7,4/100.000 indivíduos por ano, com tendência crescente.

A suscetibilidade para o DM1 associada a genes do sistema HLA, avaliada em populações do Nordeste e Sudeste brasileiros, mostrou uma frequência maior de antígenos DRB*03 e DRB1*04 nos diabéticos em comparação aos controles. Nessas populações brasileiras, um dos genes relacionados à proteção foi o DRB1*11.

O processo autoimune que leva ao DM1 acompanha-se de produção de autoanticorpos. Estudo brasileiro avaliando a prevalência desses autoanticorpos em pacientes com DM1, na época do diagnóstico, demonstrou presença de autoanticorpos

anti-ilhota (ICA), anti-insulina (IAA), antiGAD65 e anti-IA2/ICA512 em taxas que variavam de 50% a 80%, sendo o anti-GAD65, isoladamente, o mais prevalente. A presença de dois ou mais anticorpos no mesmo paciente foi encontrada em mais de 80% dos casos. A avaliação desses autoanticorpos em parentes em primeiro grau de pacientes com DM1 demonstrou prevalência de anti-IAA e anti-GAD65 de 18,7% e 10,4%, respectivamente.

Em relação ao tratamento do DM1, o SUS fornece insulina NPH e regular aos pacientes, e em casos especiais autoriza e libera o uso de análogos de insulina ou até de bombas de infusão. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) apresenta em seu site (www.diabetes.org.br) as Diretrizes 2012-2013, que abordam diagnóstico e tratamento do DM1 e suas complicações.

Bibliografia

Cesarini, P. R., Mendonça, E., Fernandes, V., Silva Rdo, C., Morimitsu, L. K., Garcia, F. E., Vechiatti, S., Miranda, W. L., Dib, S. A. Prevalence of immunologic markers (Anti-GAD and Anti-IA2) in first-degree relatives of patients with type I diabetes in the greater area of São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 2003 Oct-Dec; 49(4):395–400.

Ferreira, S. R., Franco, L. J., Vivolo, M. A., Negrato, C. A., Simoes, A. C., Ventureli, C. R. Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. *Diabetes Care*. 1993 May; 16(5):701–704.

Volpini, W. M., Testa, G. V., Marques, S. B., Alves, L. I., Silva, M. E., Dib, S. A., Guerra, G., Jr., Paulino, M. F., Marini, S. H., Persoli, L. B., Caillat-Zucman, S. Family-based association of HLA class II alleles and haplotypes with type I diabetes in Brazilians reveals some characteristics of a highly diversified population. *Hum Immunol*. 2001 Nov; 62(11):1226–1233.

Diabetes melito tipo 2

Silvio E. Inzucchi and Robert S. Sherwin

Definição

Neste capítulo, discutiremos a patogênese e o tratamento do diabetes melito tipo 2 e outras formas da doença. Veja no Capítulo 236 uma visão geral do metabolismo normal de carboidratos e a fisiologia complexa de secreção e ação da insulina. Embora o diabetes tipo 2 tenha muitas semelhanças com o diabetes melito tipo 1, existem muitas diferenças importantes dos pontos de vista da biologia e terapêutica.

O diabetes tipo 2 é responsável pela maioria do diabetes encontrado na prática clínica. Os pacientes mantêm certa capacidade de secreção de insulina; contudo, seus níveis insulínicos são baixos em relação a suas concentrações de glicose ambientais e magnitude da resistência à insulina. Os pacientes do tipo 2 não são dependentes de insulina para a sobrevivência imediata e raramente desenvolvem cetose, a não ser sob condições de grande estresse físico. Apesar disso, muitos desses pacientes necessitarão de terapia insulínica para o controle glicêmico ideal ao longo do tempo. Embora se tenha verificado recentemente que o diabetes tipo 2 é encontrado com frequência cada vez maior em crianças, adolescentes e adultos jovens, em geral, está associado ao avanço da idade; a maioria dos casos é diagnosticada após os 45 anos. O diabetes tipo 2 apresenta alto índice de penetrância genética não relacionada aos genes HLA (antígeno leucocitário humano) e está associado à obesidade e falta de atividade física. As características clínicas do diabetes tipo 2 podem ser insidiosas; os sintomas clássicos podem ser leves. Fadiga, fraqueza, tontura, visão embaçada e outras queixas inespecíficas frequentemente dominam o quadro clínico, mas podem ser tolerados por muitos anos antes da busca de atenção médica. Além disso, se o grau de hiperglicemia for insuficiente para produzir quaisquer sintomas, o diagnóstico só pode ser feito após o desenvolvimento de complicações vasculares ou neuropáticas.

O esquema de classificação geral para o diabetes melito está resumido na Tabela 237-1.

Tabela 237-1

Categorias de diagnóstico*: diabetes melito e estados de risco

	2 Horas (75 g) Resultado OGTT		
NÍVEL DE GLICOSE PLASMÁTICA DE JEJUM	**<140 mg/dL**	**140-199 mg/dL**	**≥200 mg/dL**
<100 mg/dL	Normal	IG†	DM
100-125 mg/dL	IGJ†	IG† *e* IGJ†	DM
≥126 mg/dL	DM	DM	DM
NÍVEL HbA_{1c}	**<5,7%**	**5,7-6,4%**	**≥6,5%**
	Normal	Alto risco†	DM

DM = diabetes melito; IFG = glicose de jejum comprometida; IGT = intolerância à glicose de jejum.

*Essas categorias de diagnóstico são baseadas no nível de glicose plasmática de jejum ou no resultado do teste de tolerância a glicose oral (OGTT), 75 g, 2 horas. Note que um nível de glicose plasmática aleatório confirmado de 200 mg/dL ou mais, no ambiente clínico apropriado, é diagnóstico de diabetes e exclui a necessidade de outros testes.

†Pode ser chamada de pré-diabetes.

Outros Tipos Específicos de Diabetes

Essa categoria engloba uma ampla variedade de síndromes diabéticas atribuídas a uma doença, droga ou condição específica. As categorias incluem defeitos genéticos da função da célula β ou da ação da insulina, do pâncreas exócrino (p. ex., pancreatite crônica), outras endocrinopatias (p. ex., síndrome de Cushing, acromegalia), diabetes induzido por droga ou substância química (p. ex., devido a glicocorticoides), infecções e outras síndromes imunomediadas e genéticas associadas ao diabetes melito.

O diabetes de início na maturidade no jovem (MODY, maturity onset diabetes of the young), anteriormente classificado como um subtipo do diabetes tipo 2, foi descrito agora com mais precisão em consequência de pesquisa genética. Clinicamente, pacientes com MODY geralmente apresentam-se na adolescência ou fase adulta jovem e, ao contrário dos pacientes com o diabetes tipo 2, geralmente não são obesos, são normotensos e normolipidêmicos no momento do diagnóstico. O MODY é um distúrbio heterogêneo que engloba vários defeitos monogênicos da função da célula β; tem uma herança autossômica dominante e a penetrância ultrapassa 80%. Foram identificadas pelo menos nove mutações em vários *locus* genéticos. A forma mais comum, o MODY tipo 3, está associada a uma mutação do *HNF1α* (fator nuclear de hepatócitos 1α), um fator de transcrição gênica codificado no cromossomo 12. Um subgrupo dos pacientes com MODY tipo 2 tem uma mutação no gene que codifica a glicoquinase, a enzima-chave responsável pela fosforilação da glicose na célula β e no fígado. Várias mutações da glicoquinase, cada qual capaz de interferir na transdução do sinal da glicose na célula β, foram identificadas em diferentes famílias. Essas formas de diabetes podem responder a secretagogos de insulina, como sulfonilureias ou, se necessário, a injeções de insulina.

A doença grave (p. ex., queimaduras, trauma, sepse) pode provocar hiperglicemia de estresse como resultado de hipersecreção de hormônios antagonistas da insulina (p. ex.,

catecolaminas, cortisol). Ainda que isso possa representar a revelação do diabetes de base, o distúrbio metabólico pode ser autolimitado e, portanto, não deve ser formalmente classificado como diabetes antes da resolução da doença que o precipitou (a menos que haja evidência de hiperglicemia mais crônica, como refletido pela hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] de 6,5% ou mais). Embora a maioria dos pacientes possa ser imediatamente classificada com base clínica, é difícil classificar um pequeno subgrupo de pacientes por mostrarem características comuns do diabetes tipos 1 e 2. Tais pacientes são classicamente não obesos, com reduzida capacidade de secreção de insulina, mas pouca tendência à cetose. Muitos desses pacientes inicialmente respondem aos agentes orais; entretanto, quase todos finalmente necessitarão de terapia insulínica. Vários pacientes parecem ter a forma de evolução lenta do diabetes tipo 1, com títulos mensuráveis de marcadores autoimunes, chamado de *diabetes autoimune latente do adulto* (LADA).

Diabetes Melito Gestacional

O termo *diabetes melito gestacional* (Capítulo 236) descreve mulheres com tolerância à glicose anormal nas quais o diabetes aparece ou foi detectado durante a gravidez. As mulheres com diabetes conhecido antes da concepção não são classificadas como portadoras de diabetes gestacional. O diabetes melito gestacional geralmente aparece no segundo ou terceiro trimestre, quando fatores antagonistas da insulina, associados à gravidez (muitos dos quais derivados placentários), atingem seu pico. Após o parto, a tolerância à glicose geralmente (mas nem sempre) reverte-se ao normal. Entretanto, em 10 anos, o diabetes do tipo 2 se desenvolve na maioria das mulheres com diabetes gestacional prévia; a propósito, a gestação pode precipitar também o diabetes do tipo 1. Como um todo, o diabetes gestacional ocorre em aproximadamente 7% das gestações nos EUA, somando 200.000 casos por ano; as taxas de prevalência locais podem subir até 14% nas populações de alto risco. Ainda que as pacientes com diabetes gestacional apresentem hiperglicemia discreta, assintomática, é indicado o tratamento rigoroso para protegê-las contra a morbidade fetal associada à hiperglicemia. A maioria responde à dieta, mas farmacoterapia é frequentemente necessária, com a insulina permanecendo a abordagem de tratamento padrão nesses indivíduos.

Epidemiologia

A triagem sistemática do diabetes melito tipo 2 assintomático é geralmente limitada às populações de alto risco, tornando imprecisas as estimativas de uma prevalência mais ampla. A prevalência total nos Estados Unidos atualmente é estimada em 8%, mas provavelmente excede 25% em pessoas com mais de 65 anos. O diabetes tipo 2 é mais comum em nativos americanos, hispano-americanos e afro-americanos, nos quais a prevalência ultrapassa 12% a 13%, do que em brancos; os pacientes também se apresentam tipicamente em idade precoce. As taxas de prevalência variam em todo o mundo; há propensão ao diabetes tipo 2 em indianos asiáticos, polinésios-micronésios e latino-americanos. É interessante que negros africanos, aborígenes australianos, asiáticos

e ilhéus do Pacífico estejam todos em risco de diabetes após emigração para os Estados Unidos; isso pode ser atribuído a uma incapacidade geneticamente determinada para a adaptação metabólica aos padrões comportamentais "ocidentais" (*i. e.*, atividade física reduzida e dieta com altos teores de gordura e calorias).

Embora o conhecimento sobre as anormalidades genéticas específicas associadas ao diabetes tipo 2 seja relativamente pequeno, os fatores pessoais que promovem a expressão da doença são bem estabelecidos. Idade mais avançada, atividade física reduzida e obesidade são fatores de risco para a doença, especialmente em pessoas com suscetibilidade genética. A gravidade e a duração da obesidade contribuem para o risco significativo para o diabetes; os pacientes com grandes relações cintura/quadril (*i. e.*, obesidade central ou superior do corpo) também estão mais propensos à doença. A história familiar também é importante, porque o diabetes tipo 2 ocorre com maior frequência em pessoas com pais ou irmãos diabéticos. As taxas de concordância entre gêmeos idênticos estão perto de 100%; nesses casos, os gêmeos afetados frequentemente desenvolverão diabetes em idades semelhantes.

Intolerância à Glicose em Jejum e Intolerância à Glicose

Em 2008, o Centers for Disease Control and Prevention estimou que 57 milhões de adultos tinham pré-diabetes nos Estados Unidos. Há apenas sobreposição parcial entre grupos com intolerância à glicose de jejum (IGJ) e intolerância à glicose (IG), demonstrada pelo fato de que aproximadamente 37% dos pacientes com IGJ também tinham IG, enquanto cerca de 24% dos pacientes com IG também tinham IGJ. Em vista da natureza insidiosa de ambas as condições, é difícil estabelecer taxas precisas de progressão para o diabetes manifesto; estimativas atuais aproximam-se de 5% a 10% ao ano para cada condição, com taxas até maiores, caso ambas as condições estejam presentes. Em geral, a IG parece ter uma sensibilidade maior para prever o desenvolvimento futuro do diabetes; é também um fator de risco para complicações cardiovasculares. Recentemente, níveis altos de HbA_{1c} (5,7% a 6,4%) foram adicionados aos critérios laboratoriais que definem pré-diabetes. Como com IFG e IG, há concordância imperfeita entre indivíduos com níveis HbA_{1c} nessa faixa e aqueles com anomalias baseadas na glicose que definem pré-diabetes. Entretanto, cada um identifica um grupo de pacientes com risco aumentado para desenvolvimento de diabetes e para o qual estratégias preventivas devem ser consideradas.

Fisiopatologia

Enquanto a patogênese da hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 1 é razoavelmente clara (falta de insulina devido à destruição da célula β), as bases para o diabetes tipo 2 são comparativamente mais variadas e em grande grau obscuras, envolvendo defeitos tanto na ação como na secreção da insulina. A hiperglicemia no diabetes tipo 2 provavelmente resulta de interações genéticas complexas, cuja expressão é modificada por fatores ambientais, como peso corporal e exercício. No caso do diabetes tipo 2, as taxas de concordância entre gêmeos idênticos aproximam-se de 100%, embora o

início e o curso da doença possam ser bastante variáveis e baseados em fatores ambientais. Sabidamente, a própria hiperglicemia prejudica a secreção e ação insulínicas; níveis elevados de ácidos graxos livres também têm importante papel patogênico. No momento da detecção da hiperglicemia, quase todos os pacientes de tipo 2 mostram tanto secreção defeituosa como sensibilidade à insulina; isso torna um desafio à determinação de qual desses dois fatores é primariamente responsável pelo círculo vicioso que leva à doença (Fig. 237-1). No entanto, é difícil desenvolver diabetes se a função das células β permanecer adequada para a demanda periférica por ação da insulina.

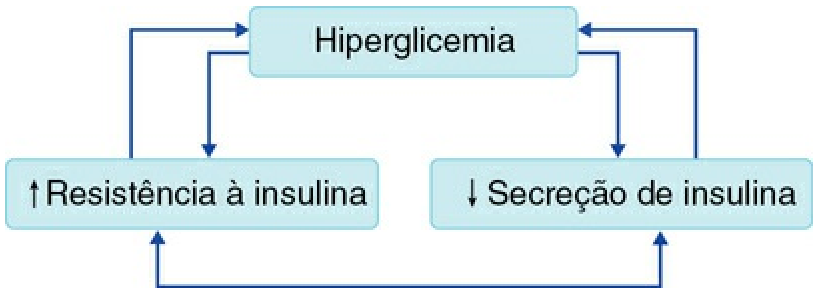

FIGURA 237-1 Elevações da glicose circulante iniciam um círculo vicioso no qual a hiperglicemia desencadeia hiperglicemia mais grave.

Fatores Genéticos

Apesar de identificados os fatores monogênicos do diabetes (p. ex., tipos de MODY), em sua maioria é provável que os casos sejam de natureza poligênica. O diabetes tipo 2 mostra clara agregação familiar, mas não na forma mendeliana clássica; isso sugere que a doença resulte ou da combinação de defeitos genéticos ou da presença simultânea de genes de suscetibilidade múltipla e de fatores ambientais predisponentes. As mutações genéticas candidatas para as formas poligênicas do diabetes tipo 2 incluem as mutações do fator de transcrição 7 com 2 *(TCF7L2)*, a região de codificação do gene de insulina, receptor ativado por proliferadores de peroxissomas-γ (PPAR-γ), canal de potássio sensível à adenosina trifosfato da célula β, proteína ligante 2 a ácido graxo intestinal, calpaína 10 e receptor β_3-adrenérgico. Essas e outras mutações foram associadas a grupos isolados de pacientes com diabetes tipo 2. O *TCF7L2* recebeu atenção substancial recentemente, porque polimorfismos de nucleotídeo único nesse gene foram fortemente associados ao risco do diabetes tipo 2 diabetes e secreção prejudicada de insulina.

Patogênese

Secreção de Insulina

Atualmente é aparente que a força impulsionadora na progressão da tolerância à glicose normal para a IG, manifestando-se em diabetes tipo 2, é a perda progressiva da capacidade secretória de insulina. Depois que o diabetes tipo 2 se manifesta, os níveis de insulina em jejum geralmente parecem normais ou elevados, mesmo sendo *relativamente*

baixos em razão do grau de hiperglicemia coexistente. À medida que a doença progride e a hiperglicemia se torna mais grave, com o tempo, os níveis basais de insulina não conseguem se manter, podendo até diminuir. De fato, estudos em autópsias demonstram que a massa de células β se reduz em cerca de 50% nesses pacientes. O defeito de secreção da insulina geralmente está correlacionado com a gravidade da hiperglicemia em jejum sendo mais evidente após a ingestão de carboidratos. Em sua forma mais leve, o defeito de células β é sutil, envolvendo a perda da resposta insulínica de "primeira fase" e um padrão normal oscilatório de secreção de insulina. Ainda que a resposta geral da insulina pareça estar quase intacta, essa resposta "normal" na realidade é totalmente inadequada para manter a tolerância à glicose, quando vista no contexto de resistência à insulina concomitante. Nesse estágio inicial, o defeito de células β geralmente é específico para a glicose; outros secretagogos (p. ex., aminoácidos) mantêm sua potência e a deficiência de insulina é, portanto, menos pronunciada durante a ingestão de refeições mistas. Pacientes com hiperglicemia em jejum mais grave perdem essa capacidade de responder a outros secretagogos insulínicos; desse modo, seu defeito secretório piora, conforme a doença progride. A causa de base do defeito secretório permanece incerta, sendo provavelmente multifatorial, envolvendo tanto os defeitos funcionais como os anatômicos, e em grande parte geneticamente determinado.

Estudos com roedores sugerem que a perda de secreção de insulina estimulada por glicose esteja associada à diminuição da expressão de GLUT 2, a proteína primária de transporte de glicose da célula β pancreática. Estudos patológicos das ilhotas pancreáticas de pacientes com diabetes tipo 2 de longa data demonstraram depósitos do tipo amiloide compostos de polipeptídeo amiloide da ilhota, ou amilina, um peptídeo sintetizado na célula β cossecretado com insulina. Hipersecreção crônica de amilina pode levar a precipitação intrailhota do peptídeo, que ao longo do tempo pode também contribuir com função prejudicada das células β. Experimentos com camundongos knockout sugerem um papel potencial de alteração na sinalização do receptor insulínico no desenvolvimento da função prejudicada da célula β. Sugere-se também um elo entre a resistência à insulina e a secreção pelo acúmulo de gordura dentro da célula β, que parece interferir na secreção normal de insulina. Finalmente, estudos de pacientes com diabetes tipo 2 mostram reduzidas concentrações do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) na circulação, particularmente em resposta às refeições. Se este fenômeno é um fator causativo ou secundário em pacientes com hiperglicemia preexistente é incerto.

Resistência à Insulina

Com poucas exceções (p. ex., um subgrupo de pacientes afro-americanos), o diabetes tipo 2 caracteriza-se por comprometimento da ação da insulina. A curva de dose-resposta da insulina para aumentar a captação de glicose nos tecidos periféricos desvia-se para a direita, representando diminuição da sensibilidade à insulina, enquanto a resposta máxima está reduzida, particularmente no quadro de hiperglicemia grave. Outros processos dependentes de insulina, como a inibição da produção de glicose hepática e da lipólise, também mostram redução da sensibilidade à insulina. O mecanismo responsável pela resistência permanece pouco conhecido. Estudos sugerem que um

importante fator contribuinte seja a função mitocondrial prejudicada e o resultante acúmulo de ácidos graxos livres e seus metabólitos nos tecidos responsivos à insulina ("teoria de gordura ectópica").

Estudos iniciais de resistência à insulina focalizaram-se em defeitos do receptor insulínico. A mutação do gene do receptor insulínico pode produzir leprechaunismo (Capítulo 212), caracterizado por grave retardo de crescimento, extrema resistência à insulina e morte precoce na fase de lactação. Outras síndromes relacionadas a receptores insulínicos que sofreram mutação englobam síndrome de Rabson-Mendenhal, também associada a anormalidades dentais, ungueais e hiperplasia da glândula pineal, bem como "resistência à insulina tipo A" que, com mais frequência, afeta mulheres jovens com acantose nigricans, ovários policísticos e hirsutismo. Outro exemplo de extrema resistência à insulina envolve a presença de anticorpos para o receptor anti-insulínico; ela está clinicamente associada à acantose nigricans e vários fenômenos autoimunes. Esses distúrbios não estão envolvidos na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 ou com risco para a doença.

Embora os receptores insulínicos possam ser anormais em alguns pacientes do tipo 2, os defeitos em vias "pós-receptor" mais distais desempenham importante papel na resistência à insulina. Um aspecto importante da resistência à insulina é a reduzida capacidade de translocação de GLUT 4 para a superfície das células musculares. Também é provável que esteja presente um defeito distinto na síntese de glicogênio. É incerto se os defeitos identificados são primários ou secundários ao distúrbio no metabolismo da glicose, mas a maior parte dos dados experimentais sugeriria que a resistência à insulina é um defeito primário nessa doença. Potencialmente, uma variedade de anormalidades genéticas na transdução celular do sinal de insulina pode individualmente ou em concerto produzir um fenótipo clínico idêntico. É incerto se os mecanismos de resistência à insulina em pacientes não obesos são idênticos aos de seus equivalentes obesos; entretanto, a coexistência de obesidade acentua claramente a gravidade do estado de resistência. Em especial, a obesidade da porção superior do corpo ou abdominal (em comparação à porção inferior ou periférica) está associada à resistência à insulina e ao diabetes. Os depósitos intra-abdominais de gordura visceral, detectados por tomografia computadorizada ou imagem por ressonância magnética, têm índice lipolítico maior que a gordura periférica e são mais resistentes à insulina. O resultante aumento no nível de ácidos graxos livres circulantes promove depósitos de gordura dentro do fígado e do músculo, piorando a resistência à insulina. Os metabólitos de ácido graxo livre intracelular parecem promover a resistência à insulina por meio de mecanismos complexos que envolvem a fosforilação em serina (e não da tirosina) das moléculas sinalizadoras de insulina. A secreção desordenada de cortisol ou a geração local aumentada de cortisona relativamente inativa no adipócito ou fatores hereditários podem também influenciar a distribuição de gordura corporal, esta última contribuindo como uma influência genética adicional para a expressão da doença.

Citocinas e Hormônios Derivados de Adipócitos

Sabe-se agora que os adipócitos, que já foram considerados como células armazenadoras

de gordura inerte, produzem vários hormônios ativos no metabolismo capazes de afetar a sensibilidade à insulina (Capítulo 227). A leptina, por exemplo, age no hipotálamo para promover a saciedade e gasto energético, podendo acelerar o metabolismo da glicose. A adiponectina, outro hormônio derivado da gordura, circula em níveis que se correlacionam inversamente com a adiposidade e o grau de resistência à insulina. A administração de adiponectina a camundongos obesos causa diminuição transitória, dose-dependente e insulinoindependente nos níveis de glicose circulante; a adiponectina também melhora a sensibilidade à insulina mediante diminuição de triglicérides no fígado e no músculo, provavelmente aumentando a expressão de moléculas (p. ex. adenosina monofosfato quinase) envolvidas na combustão de ácido graxo e dissipação de energia. A perda de peso, paradoxalmente, aumenta a adiponectina, da mesma forma que a terapia farmacológica que melhora a sensibilidade à insulina. É interessante que a adiponectina tenha alguns efeitos benéficos sobre a aterosclerose, o que pode explicar pelo menos até certo ponto a maior prevalência da doença cardiovascular na obesidade e no diabetes tipo 2. Finalmente, o tecido adiposo é uma fonte abundante da citocina fator de necrose tumoral α, que sabidamente inibe o metabolismo de glicose muscular pela indução da fosforilação de serina das moléculas sinalizadoras de insulina. O impacto preciso que esses e outros fatores derivados de adipócitos (resistina, angiotensinogênio, interleucina-6, fator de transformação de crescimento β e inibidor do ativador de plasminogênio 1) exercem sobre a resistência à insulina e sobre o diabetes bem como suas complicações vasculares representa uma área ativa de pesquisa científica, mas que ainda precisa ser firmemente estabelecida.

Glicotoxicidade e Lipotoxicidade

A hiperglicemia por si só prejudica a resposta das células β à glicose e promove resistência à insulina. A reversão da glicotoxicidade pode romper o círculo vicioso que perpetua a hiperglicemia (Fig. 237-1). De maneira similar, lipídios circulantes também afetam de maneira adversa o metabolismo; níveis elevados de ácidos graxos livres aceleram a gliconeogênese hepática, inibem o metabolismo da glicose muscular e prejudicam a função das células β pancreáticas. Como no caso da glicotoxicidade, a reversão da lipotoxicidade pode melhorar rapidamente o controle metabólico facilitando os resultados terapêuticos favoráveis.

Qual Defeito É Primário?

Permanece incerto se a resistência à insulina ou à secreção defeituosa de insulina é o defeito primário no diabetes tipo 2 (Fig. 237-2). Esta é uma questão difícil de solucionar depois de desenvolvido o diabetes; portanto, a atenção da pesquisa focou-se principalmente nos pacientes não diabéticos de alto risco. Estudos em populações de alto risco (índios Pima, mexicanos americanos) sugeriram que a resistência à insulina é o defeito inicial; achados semelhantes foram relatados em parentes em primeiro grau de pacientes diabéticos tipo 2 e em filhos pré- -diabéticos saudáveis de dois genitores diabéticos. É interessante notar que a hiperinsulinemia foi detectada em indivíduos pré-diabéticos em uma ou duas décadas que antecedem o início clínico, sugerindo que o

desenvolvimento do diabetes pode ser extremamente lento. Embora esses estudos apoiem a visão de que a resistência à insulina geralmente anteceda a sua deficiência, a presença isolada de resistência à insulina é geralmente insuficiente para gerar a hiperglicemia; isso sugere que para ocorrer diabetes, é necessária a secreção prejudicada de insulina (Fig. 237-2). É possível que o aparecimento de um defeito secretório seja um fenômeno secundário resultante da "exaustão da célula β", liberação excessiva de ácido graxo ou acúmulo de amilina ou fatores associados ao crescimento da célula β. Provavelmente, a secreção diminuída de insulina resulte de um defeito independente que só se torna evidente à estimulação crônica da célula β, como um sutil defeito genético na sinalização da insulina ou na replicação das células β.

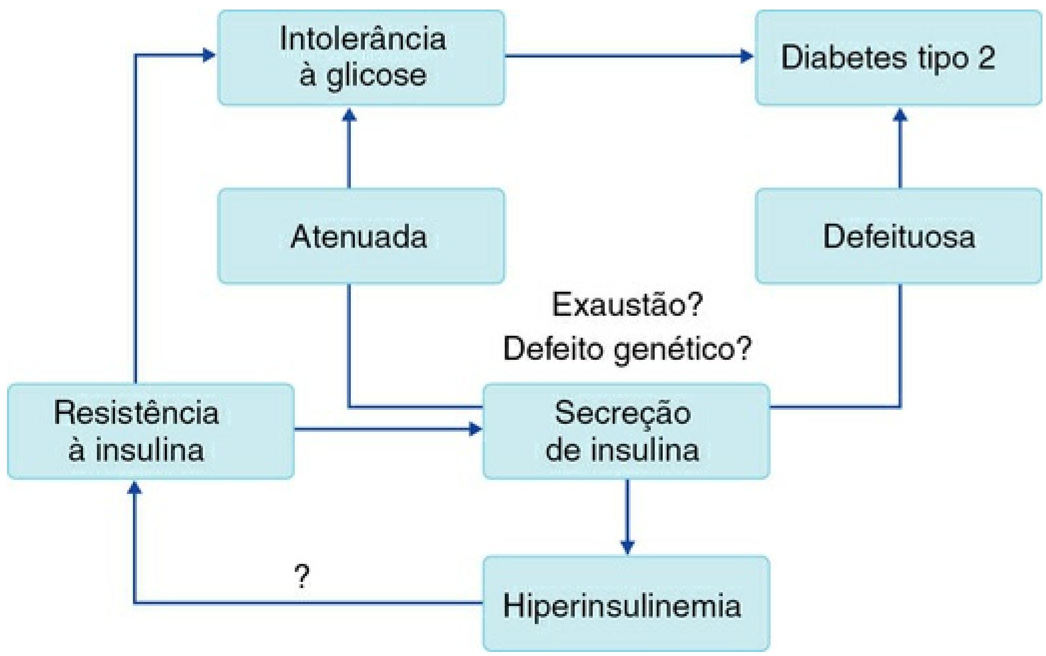

FIGURA 237-2 Uma sequência proposta de eventos que levam ao desenvolvimento do diabetes do tipo 2.
A resistência à insulina resultante de influências genéticas, obesidade central ou uma combinação desses fatores levam, ao longo do tempo, a uma perda progressiva da capacidade das células β de compensar este defeito.

A sequência de eventos descrita – resistência à insulina de base seguida por um defeito secretório – é comum, mas evidentemente não descreve todos os pacientes diabéticos do tipo 2. Por exemplo, um subgrupo de afro-americanos mostra pouca ou nenhuma resistência à insulina. (A deficiência de insulina – fenótipo predominante que não raramente também é encontrado na prática clínica em outros grupos raciais, mesmo admitindo-se que muitos desses indivíduos possam potencialmente ter uma forma lentamente progressiva de diabetes tipo 1.) Além disso, secreção de insulina, estimulada pela glicose, diminuída é vista em mulheres com diabetes gestacional em que se desenvolve depois o diabetes do tipo 2. Finalmente, a demonstração de mutações gênicas associadas à célula β em pacientes com MODY indica que os defeitos primários da célula β são capazes de produzir um fenótipo semelhante. Em conjunto, essas linhas de evidência sugerem fortemente que o diabetes tipo 2 não pode ser explicado apenas pela resistência à insulina ou certamente por qualquer mecanismo patogênico simples.

Diagnóstico

O diagnóstico de diabetes melito é evidente quando estão presentes sintomas clássicos de poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada. Nesses casos, uma medida aleatória (ou "casual") de glicose plasmática de 200 mg/dL ou mais é suficiente para confirmar o diagnóstico. Ainda que a glicosúria seja fortemente sugestiva de diabetes, os resultados de testes urinários nunca devem ser utilizados exclusivamente para diagnosticar diabetes, porque um limiar renal alterado para excreção da glicose pode produzir achados semelhantes. Se a suspeita de diabetes não for confirmada por meio de determinação aleatória de glicose, testes diagnósticos adicionais devem ser realizados.

Uma medida de glicose plasmática em jejum de oito horas (na noite anterior) é mais conveniente; o diabetes está estabelecido se os níveis de glicose em jejum forem de 126 mg/dL ou acima em duas ocasiões diferentes. Alternativamente, um teste de tolerância à glicose oral de 75 g pode ser empregado. O teste de tolerância à glicose oral deve ser realizado após uma noite em jejum, com uso de carga de glicose contendo 75 g de glicose anidra dissolvida em água; os níveis de glicose pós-carga em duas horas, de 200 mg/dL ou acima, confirmam a presença de diabetes. Uma nota importante sobre o teste de tolerância à glicose oral é que mesmo que possa detectar o diabetes em seu estágio mais inicial, ele deve ser realizado sob condições controladas para assegurar sua acurácia. Fatores comuns que podem interferir inespecificamente no resultado do teste de tolerância à glicose incluem restrição antecedente de carboidrato dietético, repouso no leito ou grave inatividade, estresse médico ou cirúrgico, medicamentos (p. ex., tiazídicos, β-bloqueadores, glicocorticoides, fenitoína), fumo e ansiedade decorrente de repetidas flebotomias. Em consequência, o teste de tolerância à glicose oral não deve ser realizado em pacientes gravemente enfermos, e o ideal é que pacientes que serão submetidos ao teste de tolerância à glicose oral parem de fumar e consumam uma dieta liberal com carboidratos durante pelo menos três dias antes de sua realização. Mais recentemente, com a padronização global dos ensaios de HbA_{1c}, este teste é agora amplamente aprovado como um exame aceitável e mais conveniente para diabetes com o ponto de corte para diagnóstico definido em 6,5%. Esse limiar foi escolhido, porque correlaciona com a presença de retinopatia, semelhante aos limiares de diagnóstico para glicose plasmática de jejum e de duas horas.

Os critérios atuais (2010) da American Diabetes Association (Tabela 237-1) para o diagnóstico de diabetes melito são como segue. Na ausência de hiperglicemia inequívoca com aguda descompensação metabólica, cada critério deve ser confirmado por testes repetidos em ocasiões diferentes:

1. Sintomas clássicos de diabetes (poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada) *mais* concentração de glicose plasmática aleatória e ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L); *ou*
2. Concentração de glicose plasmática em jejum (≥ 8 horas) ≥ 126 mg/dL (≥ 7,0 mmol/L); *ou*
3. Concentração de glicose plasmática pós-carga em 2 horas ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L) durante um teste de tolerância à glicose oral de 75 g; *ou*
4. Um HbA_{1c} ≥6,5% (não em jejum).

Em certos casos, os clínicos podem ter disponível os resultados de testes obtidos

facilmente, ou seja, glicose plasmática de jejum e HbA_{1c}. Não incomumente, os resultados desses testes podem ser discordantes, ou seja, um paciente pode ter uma HbA_{1c} de 6,5% ou mais, mas uma glicose plasmática de jejum "subdiabética", ou vice-versa. Nesta circunstância, é recomendado que o diagnóstico baseie-se no teste mais anormal, pois ambas as medidas correlacionam-se com risco de retinopatia.

As duas categorias de risco tradicionais para diabetes, IGJ e IG, estão associadas a risco aumentado de desenvolvimento de diabetes e dos eventos cardiovasculares subsequentes, com IG sendo um preditor mais forte para ambas as sequelas. Conforme detalhado, o diabetes melito está estabelecido, quando os níveis de glicose em jejum forem de 126 mg/dL ou acima; contudo, uma concentração de glicose em jejum de 99 mg/dL, e não de 125 mg/dL, é atualmente designado como o limite superior do normal. Os pacientes com níveis de glicose em jejum entre 100 e 125 mg/dL são classificados como tendo IGJ (Tabela 237-1). Como os indivíduos com IGJ podem mostrar hiperglicemia pós-prandial significativa, o teste de tolerância à glicose oral de 75 g pode ser considerado a fim de descartar o diabetes, embora a necessidade para isso será menor, agora que HbA_{1c}, que captura tanto a hiperglicemia de jejum como a pós-prandial, é recomendada como um teste de diagnóstico. Durante o teste de tolerância à glicose oral de 75 g, concentrações de glicose pós-carga em duas horas de 200 mg/dL ou superiores são diagnósticas de diabetes; os pacientes com níveis entre 140 e 199 mg/dL são definidos como tendo IG. Pacientes que mostram IGJ e IG concomitantes têm maior risco para o desenvolvimento de diabetes. Deve ser notado que os limiares que definem esses "estados" são um tanto arbitrários porque o risco de diabetes realmente funciona em um contínuo. De fato, a Organização Mundial da Saúde, que está de acordo com os outros limiares de diagnóstico, tem mantido o limite inferior da faixa de IGJ em 110 mg/dL, porque os indivíduos com níveis acima dessa faixa parecem estar em risco cardiovascular aumentado, semelhante àqueles com IG. Como notado previamente, a ADA recentemente tem também aprovado o uso da HbA_{1c} para o teste de diabetes, com base nas recomendações do International Expert Committee, com um limiar de diagnóstico de 6,5% ou mais. Ao fazer isso, considerou níveis elevados mas não francamente diabéticos para representar alto risco, definindo esta faixa como 5,7% a 6,4%. A Tabela 237-1 resume o diagnóstico de IGJ, IG e diabetes melito manifesto. Pacientes com IGJ ou IG ou hemoglobina glicada aumentada, cada um dos quais pode ser nomeado como *pré-diabetes*, devem ser aconselhados sobre mudanças para um estilo de vida saudável, incluindo dieta e exercícios, e deve ser examinado anualmente para verificação da progressão do diabetes. Para indivíduos com risco muito elevado, como aqueles com IGJ e IG, uma declaração em consenso da ADA e a European Association for the Study of Diabetes (EASD) propôs que, além da mudança de estilo de vida, a metformina seja considerada como terapia adjuvante (veja Prevenção).

A utilidade clínica e o custo-benefício da triagem do diabetes melito nunca foram diretamente demonstrados. Entretanto, como os pacientes com diabetes podem abrigar a doença por muitos anos antes da identificação dos sintomas, a American Diabetes Association aprovou a triagem em intervalos de três anos, iniciando aos 45 anos de idade

(Tabela 237-2). A triagem mais frequente é recomendável para indivíduos de alto risco, como é o caso de indivíduos com história pessoal de IGJ, IG, diabetes melito gestacional, obesidade, hipertensão ou dislipidemia ou pertencentes a grupos étnicos de alto risco bem como os pacientes que têm parentes em primeiro grau com diabetes. Na maioria dos casos, o nível de glicose plasmática em jejum é o teste de triagem de escolha; entretanto, o teste oral de tolerância à glicose tem a vantagem de detectar pacientes com IG e diabetes inicial. O teste mais conveniente de HbA_{1c} será provavelmente usado com mais frequência agora que é aprovado como teste de triagem pela ADA, mas há menos informações sobre seu valor preditivo em vários grupos de pacientes.

Tabela 237-2

Critérios para triagem de diabetes em indivíduos assintomáticos

1. Testes devem ser considerados em todos os adultos com sobrepeso (IMC>> 25 kg/m^{2}[*]) e apresentem fatores de risco adicionais:
   - Inatividade física
   - Um parente de primeiro grau com diabetes
   - População étnica de alto risco (p. ex., afro-americanos, hispano- -americanos, nativos americanos, americanos de origem asiática e das ilhas do Pacífico)
   - Parto de um bebê pesando mais de 4 kg ou diagnosticada com diabetes melito gestacional
   - Hipertensão sistêmica (pressão arterial> 140/90 mm Hg ou em terapia anti-hipertensiva)
   - Alta densidade de lipoproteína no colesterol< 35 mg/dL ou nível de triglicérides > 250 mg/dL
   - Síndrome dos ovários policísticos
   - Hemoglobina A_{1c} ≥ 5,7%, intolerância à glicose ou intolerância à glicose de jejum em teste anterior
   - Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (p. ex., obesidade grave, acantose nigricans)
   - História de doença cardiovascular
2. Se nenhum dos critérios acima estiver presente, testes de diabetes devem começar a partir dos 45 anos
3. Se os resultados forem normais, testes devem ser repetidos pelo menos a cada três anos. Dependendo dos resultados iniciais e do estado de risco, testes mais frequentes podem precisar ser considerados.

[*]Em alguns grupos étnicos, tais como asiáticos, o índice de massa corporal em risco (IMC) pode ser menor.

Modificada de American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl. 1):S14.

Diabetes Melito Gestacional

Como até as elevações discretas de glicose podem ter efeitos adversos sérios em um feto em desenvolvimento, uma abordagem agressiva de triagem é recomendada durante a gravidez (Capítulo 247). Mulheres com alto risco clínico de diabetes gestacional (história pessoal de diabetes) devem submeter-se à triagem logo que possível após a concepção; nessas pacientes, a triagem *antes* da gravidez é preferida, se possível. Em 24 a 28 semanas de gestação, a triagem é recomendada para *todas* as mulheres grávidas, com exceção daquelas na categoria mais baixa de risco e que se enquadram em *todas* as características clínicas a seguir:

- Menos de 25 anos
- Peso normal antes da gravidez
- Membro de um grupo étnico com baixo risco de diabetes gestacional (p. ex., brancos)

- Sem diabetes conhecido em parentes em primeiro grau
- Sem história de tolerância à glicose anormal
- Sem história de mau resultado obstétrico

Em mulheres grávidas, um nível casual de glicose plasmática de 200 mg/dL ou superior, ou um nível confirmado de glicose plasmática de 126 mg/dL ou superior estabelece o diagnóstico de diabetes melito gestacional e evita a necessidade de um teste com glicose. Na ausência de hiperglicemia manifesta, um teste de sobrecarga com 50 g de glicose em uma hora, para triagem, deve ser realizado entre 24 e 28 semanas de gestação. Se o nível de glicose em jejum for de 105 mg/dL ou acima, ou o valor de pós-carga em uma hora for de 140 mg/dL ou acima, é indicado um teste de tolerância à glicose oral, com 100 g, em três horas, para diagnóstico. O diabetes gestacional é então diagnosticado se dois ou mais valores forem iguais ou excederem os limites superiores do normal: de jejum, 95 mg/dL; uma hora, 180 mg/dL; duas horas, 155 mg/dL; e três horas, 140 mg/dL. Para poupar tempo e esforço, uma alternativa aceitável é proceder diretamente ao teste de tolerância à glicose oral com 100 g para diagnóstico, particularmente em pacientes considerados em alto risco. O estudo Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) incluiu mais de 25.000 gestações, examinando resultados clínicos adversos associados a elevações leves da glicose plasmática durante o teste de tolerância à glicose oral. Os pesquisadores constataram que aumentos da glicose plasmática acima de 75 mg/dL em jejum, 105 mg/dL em uma hora e 90 mg/dL em duas horas foram associados a um risco mais elevado para vários resultados fetais e maternos adversos (p. ex., peso de nascimento aumentado, parto cesariana primário e hipoglicemia neonatal). Importante, nenhum limiar de glicose específico poderia ser identificado, sugerindo que resultados adversos ocorrem durante um contínuo de elevações glicêmicos durante a gravidez. Esses dados provavelmente levarão à reavaliação das diretrizes atuais de triagem e categorias de diagnóstico para diabetes gestacional.

Tratamento

Complicações

Como discutido no Capítulo 236, o Diabetes Control and Complications (DCCT), envolvendo apenas pacientes com diabetes tipo 1, determinou de forma conclusiva que o controle da glicose reduz o risco de complicações microvasculares. Assumiu-se, mas não é inteiramente conhecido, que a mesma relação se aplicaria a pacientes com diabetes tipo 2. A evidência final para tal benefício foi proveniente do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). [1] O UKPDS inicialmente recrutou 5.102 pacientes com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado; após três meses de dietoterapia, 3.867 pacientes com níveis de glicose em jejum entre 6,1 e 15 mmol/L (110 e 270 mg/dL) foram randomizados para um regime mais intensivo, que consistia em sulfonilureia ou insulina, ou mantidos em regime de tratamento convencional focado primariamente na redução de sintomas. Os indivíduos foram monitorados em média por 10 anos. Embora o controle glicêmico deteriorasse gradualmente em ambos os grupos, o grupo

de tratamento intensivo apresentou níveis médios menores de HbA_{1c} que o seus equivalentes sob tratamento convencional (7% contra 7,9%). Esta melhora modesta foi associada a reduções de 25% e 12% em todas as complicações microvasculares ($P <$ 0,001) e qualquer evento relacionado ao diabetes (P = 0,03), respectivamente. O grupo de tratamento intensivo também apresentou uma redução de 16% em um critério de avaliação combinado — infarto do miocárdio fatal ou não fatal ou morte súbita — que não atingiu totalmente significância estatística (P = 0,052). Epidemiologicamente, uma relação contínua foi novamente notada entre o controle glicêmico e as complicações diabéticas. Também similar ao DCCT, não foi observado um limiar glicêmico para complicações microvasculares. Em um subestudo dentro do UKPDS, 753 pacientes com sobrepeso foram aleatorizados com metformina contra dieta. Os sujeitos tratados com metformina tiveram reduções de risco relativas de 32% para qualquer critério de avaliação relativo ao diabetes (P =0,002), 39% para infarto do miocárdio (P =0,01), 42% para morte relacionada ao diabetes (P =0,02) e 36% para mortalidade de toda causa (P = 0,01). Além disso, entre os pacientes designados para controle intensivo, a metformina teve um efeito maior do que as sulfonilureias ou insulina sobre qualquer critério de avaliação relativo ao diabetes, AVC e mortalidade geral. Esses dados sugeriram um benefício cardiovascular da metformina em pacientes diabéticos com sobrepeso em comparação às sulfonilureias ou insulina.

No estudo mais recente de 10 anos de acompanhamento de 3.277 pacientes da coorte original do UKPDS, os resultados clínicos foram avaliados usando a designação de tratamento original.[2] Diferenças na HbA_{1c} foram perdidas entre grupos após o primeiro ano de acompanhamento, como ocorreu no estudo de longo prazo do DCCT. Apesar disso, entretanto, reduções de risco relativas para qualquer critério de avaliação relativo ao diabetes (9%, P =0,04) e eventos de doença microvascular (24%, P = 0,001) persistiram na coorte sulfonilureia-insulina. Além disso, à medida que mais eventos ocorrerem ao longo do tempo, as reduções de risco relativas de infarto do miocárdio (15%, P = 0,001) e mortalidade de toda causa (13%, P =0,007) surgiu. Para os sujeitos designados para metformina, reduções de risco de 21% (P =0,01) foram mantidas durante todo o período de acompanhamento para qualquer evento relacionado ao diabetes; 33% (P =0,005) para o infarto do miocárdio e 27% (P = −0,002) para mortalidade de toda causa. Por comparação, o tratamento mais agressivo para reduzir a HbA_{1c} abaixo de 6,0% no estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) aumentou a mortalidade no quinto ano apesar da redução do risco de infarto do miocárdio não fatal.[3]

Que conclusões podem ser tiradas desses vários estudos? A mensagem principal é que a “glicose importa” — especialmente quando tratada no início do curso da doença e sobretudo para complicações microvasculares. Tanto em pacientes diabéticos de tipo 1 como de tipo 2 que desejavam e estavam aptos a participar ativamente de seu tratamento, o objetivo devia ser o de alcançar o melhor nível possível de controle glicêmico, o mais rápido possível e sem riscos indevidos. Esses estudos também demonstram que a maioria dos pacientes se beneficia de níveis mais baixos de glicose mesmo se a normalização não for atingida. Para a maioria dos pacientes diabéticos do

tipo 2, reduções efetivas da glicose podem ser conseguidas com dieta, agentes orais, ou regimes insulínicos menos complicados do que os necessários para os do tipo 1. Embora um benefício estatisticamente significativo nos resultados macrovasculares não pudesse ser identificado no ramo do UKPDS com controle rigoroso de sulfonilureia-insulina, esse pode ter sido limitado pela convergência da HbA_{1c} durante estudo de acompanhamento dos grupos inicialmente randomizados. A metformina teve um efeito benéfico mais convincente nesse aspecto. Também é válido ressaltar que os dados epidemiológicos mostraram uma relação linear entre glicemia e eventos cardiovasculares — mesmo na faixa "normal" para glicose. Correspondentemente, foi teorizado por alguns que para atingir redução de risco cardiovascular substancial pelo controle glicêmico, a euglicemia precisava ser atingida. Essa foi a hipótese testada por um importante trio de ensaios cardiovasculares clínicos recentemente relatados em pacientes com diabetes tipo 2 (veja mais adiante). Finalmente, a conclusão central do UKPDS foi de que a função da célula β continua a declinar depois de efetuado o diagnóstico de diabetes, demandando regimes de tratamento mais agressivos.

Controle Glicêmico e Resultados de Doença Cardiovascular

Embora haja uma forte e irrefutável associação epidemiológica entre controle glicêmico e eventos cardiovasculares e mortalidade, dados de estudo clínico para sustentar um efeito do controle de glicose para reduzir eventos macrovasculares têm sido geralmente indefinidos. Alguns propuseram que este fenômeno poderia refletir uma falha dos ensaios anteriores em normalizar a glicemia, a qual pode realmente ser necessária para influenciar o processo aterosclerótico iniciado. Consequentemente, vários grandes ensaios clínicos aleatórios (ACCORD,[4] Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation [ADVANCE] [5] e o Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT] [6]) foram iniciados na tentativa de responder a essa questão. Cada ensaio examinou o benefício cardiovascular potencial de um controle intensivo da glicose (HbA_{1c} alvo, 6% a 6,5%) em comparação com a terapia padrão durante um período de três a cinco anos em pacientes com diabetes do tipo 2 prolongada, a maioria dos quais teve evidência de doença cardiovascular (DCV) (Tabela 237-3). Em cada circunstância, o estudo falhou em reduzir os resultados de DCV. No ADVANCE, o critério de avaliação primário, um composto de ambos os eventos, microvascular e macrovascular, foi modestamente reduzido no ramo de controle intensivo, mas isso foi acarretado apenas por uma redução nos resultados renais. Por outro lado, no ACCORD, a mortalidade de toda causa foi realmente *aumentada* em 22% na coorte de controle intensivo, acarretada principalmente pela mortalidade de origem cardiovascular aumentada.[3] A explicação para esse achado permanece controversa, entretanto. A hipoglicemia foi definitivamente mais comum em pacientes que morreram em ambos os grupos controle intensivo e padrão, mas análise subsequente não foi capaz de demonstrar uma relação causa-efeito precisa. Se os resultados podem ter refletido ganho de peso significativo ou o uso de regimes polifarmacêuticos complexos (a maioria dos participantes no ramo intensivo do ACCORD estava recebendo pelo menos três agentes orais simultaneamente com ou

sem estratégias agressivas de insulina) também não se sabe.

Tabela 237-3

Ensaios clínicos importantes para testar a associação entre controle glicêmico e doença cardiovascular

PARÂMETRO DE ESTUDO	ACCORD	ADVANCE	VADT
No. de sujeitos	10.251	11.140	1.791
Idade média (a)	62	66	60
Índice de massa de corporal (kg/m^2)	32	28	31
Acompanhamento médio (a)	3,5	5	5,6
Metas de hemoglobina A_{1c}	<6,0% *vs.* 7,0-7,9%	≤6,5% *vs.* padrão	<6% *vs.* 8%-9%
Referência média A_{1c}	8,3%	7,5%	9,4%
Critério de avaliação médio A_{1c}	INT: 6,4% *vs.* STD: 7,5%	INT: 6,3% *vs.* STD: 7,0%	INT: 6,9% *vs.* STD: 8,4%
Evento macro ou microvascular importante	—	0,9 (0,82-0,98), *P* =0,01	0,88 (0,74-1,05), *P* =0,14
Infarto do miocárdio/derrame não fatal, morte cardiovascular	HR 0,9 (0,78-1,04), *P* =0,16	0,94 (0,84-1,06), *P* = 0,32	—
Mortalidade de toda causa	HR 1,22 (1,01-1,46), *P* =0,04	HR 0,93 (0,83-1,06), *P* = 0,28	1,07 (0,81-1,42), *P* =0,62
Infarto do miocárdio não fatal	HR 0,76 (0,62-0,92), *P* =0,004	0,98 (0,77-1,22), *P* = NS	0,82 (0,59-1,14), *P* =0,24
Eventos hipoglicêmicos	INT: 10,5% *vs.* STD: 3,5%, *P* <0,001	INT: 2,7% *vs.* STD: 1,5%, *P* <0,001	INT: 8,5% *vs.* STD: 3,1%, *P* =0,000
Mudança de peso	> +10 kg, INT: 27,8% *vs.* STD: 14,1%, *P* <0,001	INT: −0,1 kg *vs.* STD: −1,0 kg, *P* = NS	INT: +8,1% *vs.* STD: 4,1%, *P* =0,01

HR = razão de risco; INT = grupo de controle intensivo; NS = não significativo; STD = grupo de controle padrão.

Dados do grupo de estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559; The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type. 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572; e Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.

Importante, os resultados do ACCORD, ADVANCE e VADT não invalidam os achados anteriores do DCCT e UKPDS. Esses estudos foram bem diferentes na medida em que inscreveram diversos tipos de pacientes — aqueles com diabetes de tipo 1 no DCCT e pacientes com tipo 2 recém-diagnosticado sem DCV subjacente no UKPDS. Adicionalmente, os pacientes no UKPDS foram aleatorizados para estratégias de “controle intensivo” que não foram quase tão rigorosas quanto as seguidas nos ensaios mais recentes e no DCCT, o comparador grupo “controle convencional” essencialmente teve diabetes do tipo 1 malcontrolado. Portanto, uma síntese racional dos dados pareceria ser que a meta de baixar HbA_{1c} para aproximadamente 7% resultará em reduções importantes no risco de doença microvascular e, ao longo do tempo, um benefício modesto nos critérios de avaliação cardiovasculares em pacientes nos estágios iniciais sem complicações cardiovasculares preexistentes. Entretanto,

controle mais intensivo na tentativa de normalizar os níveis de glicose, especialmente se aplicado a pacientes mais velhos com risco significativo para doença cardiovascular ou já com a doença, leva a nenhum outro benefício e a aparentes efeitos adversos [3,4] durante um período de tratamento de três a cinco anos. Dado que esses ensaios examinaram pacientes em estágio mais tardio do diabetes, eles não podem responder a pergunta sobre se a quase normalização do controle da glicose sanguínea pode ter um benefício cardiovascular quando iniciado no momento do diagnóstico e mantido para uma duração mais longa antes que as complicações vasculares possam se tornar estabelecidas.

Medidas Gerais

Como no caso dos indivíduos com diabetes tipo 1, os objetivos primários a longo prazo dos pacientes de tipo 2 são: minimizar as complicações e preservar o senso de bem-estar clínico do paciente. O controle da glicose não deve ser abordado sem uma base. O foco primário dos cuidados do paciente deve ser as modificações no estilo de vida. Além disso, a redução agressiva de lipídios e da pressão sanguínea deve ser incorporada como rotina ao programa de tratamento.

Em muitos pacientes diabéticos de tipo 2, dieta [7] e exercícios [8] são as únicas intervenções terapêuticas necessárias para restaurar o controle metabólico. Consequentemente, farmacoterapia não é necessária em todos os pacientes e pode ser evitada em indivíduos motivados que abraçam os conceitos importantes de um estilo de vida saudável e podem atingir suas metas glicêmicas sem medicamentos. Entretanto, deve-se perceber que o diabetes tende a ser progressivo e o uso precoce de medicamentos anti-hiperglicêmicos é geralmente uma medida prudente. De fato, uma declaração de consenso, apoiada pela ADA e EASD no tratamento de hiperglicemia no diabetes do tipo 2, aconselhou a utilização da metformina (salvo quaisquer contraindicações) junto com a mudança no estilo de vida com base no diagnóstico.

Dieta

Independentemente do peso inicial, a modesta redução ponderal (da ordem de 5 kg) em pacientes diabéticos obesos leva à melhora do controle glicêmico. O drástico impacto da perda de peso é medido por alterações nos tecidos responsivos à insulina assim como pelo aumento da atividade da célula β; a resistência à insulina e a produção de glicose diminuem, enquanto a redução dos níveis de glicose melhora a secreção de insulina estimulada por glicose. Os efeitos benéficos da perda de peso não se restringem à glicose, também a dietoterapia produz melhora dos perfis lipoproteicos e da pressão sanguínea sistêmica. Pouco importa como a perda de peso é alcançada, contanto que a boa saúde seja preservada e mantida a nutrição adequada. A perda de peso bem- -sucedida (Capítulo 227) é mais bem alcançada com a combinação de um ambiente favorável com ênfase na conquista gradual dos objetivos, nos exercícios regulares para aumentar o gasto energético e na modificação comportamental a longo prazo. Veja a Tabela 236-3 no Capítulo 236 para mudanças no estilo de vida aconselhadas para pacientes com diabetes.

Uma alternativa popular para a dieta é a cirurgia bariátrica; tanto o procedimento de

bypass gástrico em Y como o de banda gástrica estão sendo realizados com mais frequência em pacientes obesos com ou sem diabetes. Sem dúvida, essas técnicas resultam em mais perda de peso do que geralmente se consegue com dieta ou medicações. Tanto considerações de segurança de curto prazo e de longo prazo persistem embora vários estudos longitudinais tenham sugerido um benefício geral da saúde. É importante ressaltar que, nos pacientes com diabetes do tipo 2, com muita frequência, os níveis glicêmicos normalizam após a cirurgia e a terapia anti-hiperglicêmica pode ser cessada ou pelo menos acentuadamente reduzida. A rapidez da melhora dos níveis glicêmicos, que aconteceu antes de ocorrer perda de peso substancial, sugere um benefício metabólico direto, talvez devido ao início rápido da privação severa de calorias ou ao trânsito alterado de nutrientes no intestino, ou a ambos, que pode estar promovendo as ações das incretinas no metabolismo da glicose.

Exercício

O exercício regular é um adjuvante poderoso (e frequentemente esquecido) no tratamento do diabetes do tipo 2. Estudos a longo prazo demonstram os efeitos benéficos consistentes do exercício regular sobre o metabolismo de carboidratos e sensibilidade à insulina que podem ser mantidos por vários anos. O exercício também facilita a perda de peso e sua manutenção melhorando também o controle glicêmico além de ter efeitos benéficos sobre o risco cardiovascular e o bem-estar geral. O exercício regular reduz os níveis de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) rica em triglicérides, eleva os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e melhora a atividade fibrinolítica. Em geral, níveis "moderados" de exercício devem ser prescritos para a maioria dos dias da semana (Tabela 236-3, no Capítulo 236). As limitações podem ser impostas pela doença coronariana ou vascular periférica preexistente, retinopatia proliferativa, neuropatia periférica ou autonômica e precário controle glicêmico.

Terapia Medicamentosa

Agentes Redutores de Glicose Orais

As sulfonilureias foram os únicos agentes orais disponíveis nos Estados Unidos por mais de quatro décadas. Durante uma década e meia desde a aprovação em 1995 da metformina pela Food and Drug Administration (FDA) várias novas classes de agentes orais para o tratamento do diabetes tipo 2 foram disponibilizadas (Tabela 237-4 e Fig. 237-3). De fato, no momento há tantas classes de medicamentos para tratar a hiperglicemia em pacientes com diabetes do tipo 2 quanto categorias de medicamentos anti-hipertensivos. As classes de não insulínicos incluem as sulfonilureias, secretagogos de insulina não sulfonilureia (glinidas), biguanidas, tiazolidinedionas, inibidores da α-glucosidase, antagonistas de peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)-1, miméticos da amilina, inibidores da dipeptidil peptidase (DPP)-4, inibidores sequestradores de ácidos biliares e antagonistas da dopamina-2. Os agentes orais são indicados em pacientes nos quais a dieta e o exercício não conseguem atingir os objetivos do tratamento, podendo ser mais vantajosos que a insulina em pacientes idosos com graus relativamente leves de hiperglicemia. Os pacientes com

hiperglicemia mais grave podem necessitar de insulina durante as fases iniciais de tratamento: depois de estabilizados os níveis de glicose e minimizados os efeitos “tóxicos” da hiperglicemia grave sobre a ação e a função das células β, muitos desses pacientes podem então passar aos agentes orais. Desses agentes, a rosiglitazona deve ser usada com cautela por aumentar o risco de insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio em comparação com outros agentes. [9,10] Por comparação, a pioglitazona parece ser protetora. [11]

Tabela 237-4

Agentes orais disponíveis para tratamento de diabetes melito

AGENTE	EXEMPLOS	MECANISMO	AÇÃO	↓ NA HEMOGLOBINA A_{1C} (%)	VANTAGENS	DESVANTAGENS	CUSTO
Sulfonilureias	*Primeira geração:* Clorpropamida Tolazamida Tolbutamida *Segunda geração:* Gliburida Glipizida Glimepirida	Fecha canais K_{ATP}	↑ Secreção de insulina pancreática	1%-2%	↓ Risco microvascular Conveniência	Hipoglicemia Ganho de peso Pode atenuar o precondicionamento isquêmico miocárdico ? “Exaustão” célula β	$
Glinidas	Repaglinida Nateglinid	Fecha canais K_{ATP}	↑ Secreção de insulina pancreática	1%-1,5%	Mais fisiológica ↓ Glicose pós- -prandial	Hipoglicemia, ganho de peso, Pode atenuar o pré- -condicionamento isquêmico miocárdico ? “Exaustão” célula β	$$$

	a					Frequência de dosagem	
Biguanidas	Metformina	Ativa AMPK	↓ Produção de glicose hepática	1%-2%	Perda de peso/neutralidade de peso No hipoglicemia ↓ DCV	Diarreia, cólica abdominal Risco de acidose láctica (raro) Deficiência de vitamina B_{12} Múltiplas contraindicações a considerar (p. ex., DRC)	$
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona Pioglitazona	Ativa PPAR-γ	↑ Sensibilidade à insulina periférica	0,5%-1,5%	Sem hipoglicemia Preservação de célula β ↑ HDL-C ↓ Triglicérides ? ↓CVD (pioglitazona)	Ganho de peso Edema/insuficiência cardíaca ↑ Fraturas ósseas (mulheres) ↑ LDL-C ? ↑DCV (rosiglitazona)	$$$
Inibidores de-glicosidase	Acarbose Miglitol	Bloqueia SB α-glicosidase	↓ Absorção de carboidrato intestinal	0,5%-1%	? ↓ DCV Medicação não sistêmica ↓ Glicose pós-prandial	Gases, distensão abdominal Frequência de dosagem	$$
Agonistas do receptor GLP-1	Exenatida Liraglutida	Ativa os receptores GLP-1	↑ Secreção de insulina ↓ Secreção de glucagon Reduz a velocidade de esvaziamento gástrico ↑ Saciedade	1%	Perda de peso ? Preservação de células β ? Benefícios cardiovasculares	Náusea/vômitos ? Pancreatite ? Hiperplasia de células C/tumores Injetável	$$$
Miméticos da amilina	Pramlintida	Ativa os receptores da amilina	↓ Secreção de glucagon Reduz a velocidade de esvaziamento gástrico ↑ Saciedade	0,5%	Perda de peso ↓ Glicose pós-prandial	Náusea/vômito Frequência de dosagem Injetável	$$$
Inibidores de DPP-4	Sitagliptina Saxagliptina	Inibe DPP-4, ↑ incretinas endógenas	↑ Secreção de insulina ↓ Secreção de glucagon	0,5%-0,8%	Sem hipoglicemia	? Urticária/angioedema ? Pancreatite	$$$
Sequestradores de ácidos biliares	Colesevelam	Liga ácido biliar colesterol	Desconhecido	0,5%	Sem hipoglicemia ↓LDL-C	Constipação ↑ Triglicérides	$$$

Antagonistas D2	Bromocriptina	Ativa receptores dopaminérgicos	Altera a regulação hipotalâmica do metabolismo ↑Sensibilidade à insulina	0,5%	Sem hipoglicemia	Tontura/síncope Náusea Fadiga Rinite	?

AMPK = adenosina monofosfato–proteína quinase ativada; ATP = adenosina trifosfato; DRC = doença renal crônica; DCV = doença cardiovascular; GLP = peptídeo semelhante a glucagon; D2 = dopamina-2; DPP = dipeptidil peptidase; HDL-C = lipoproteína de alta densidade colesterol; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade colesterol; PPAR = proliferadores de peroxissoma–receptor ativado; SB = intestino delgado.

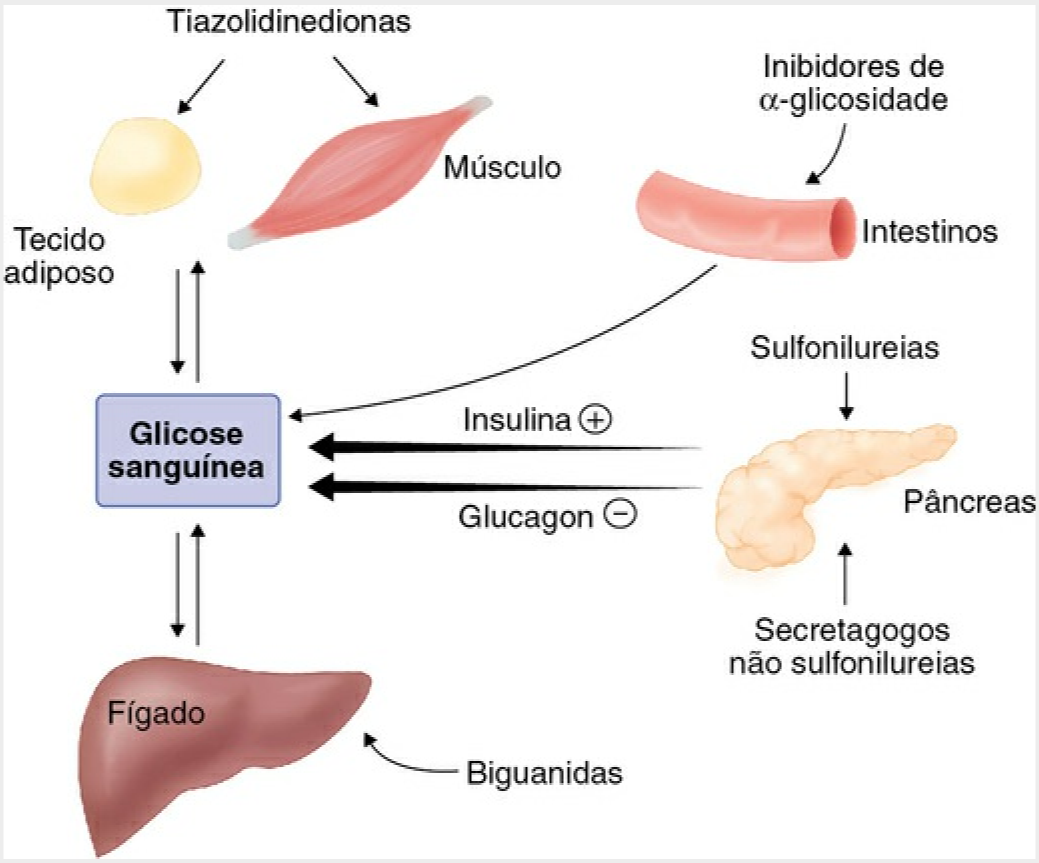

FIGURA 237-3 Locais de ação dos agentes anti-hiperglicêmicos orais mais amplamente utilizados.

Para um exame detalhado dos agentes anti-hiperglicêmicos orais, consulte a versão online deste capítulo. A Tabela 237-4 resume os aspectos essenciais de cada classe de drogas.

Insulinoterapia em Diabéticos do Tipo 2

Os princípios da insulinoterapia e os detalhas das preparações de insulina, regimes e monitoramento são discutidos no capítulo anterior sobre o diabetes do tipo 1 (Capítulo 236). A insulina é comumente utilizada como terapia de primeira linha para pacientes diabéticos tipo 2, jovens, não obesos, ou gravemente hiperglicêmicos e, muitas vezes, é necessária temporariamente em momentos de estresse (p. ex., lesão, infecção, cirurgia) ou durante a gravidez. A insulina não deve ser utilizada como terapia de primeira linha para pacientes cuja adesão ao tratamento é precária, que não desejam monitorar os níveis de glicose ou naqueles de alto risco para hipoglicemia (p. ex., pacientes muito idosos). Em pacientes obesos, a profunda resistência à insulina

muitas vezes requer o uso de grandes doses de insulina, que podem interferir nos esforços para restringir a ingestão calórica e a perda de peso. Em pacientes mais magros e naqueles com hiperglicemia em jejum relativamente leve (que continuam a manter a capacidade secretória de insulina endógena), doses relativamente pequenas de insulina basal (p. ex., 0,3 a 0,4 U por quilograma de peso corporal por dia), administradas uma ou duas vezes ao dia, podem ser suficientes para atingir os alvos glicêmicos. Muitos desses pacientes mantêm algum grau de secreção de insulina endógena estimulada pela refeição podendo, portanto, precisar de menos insulina de ação rápida ou até de nenhuma.

Embora seja comum a prática de administrar uma única dose de insulina NPH de manhã, o efeito redutor de glicose desse regime geralmente não se estende por um período completo de 24 horas. Tendo em vista que o elemento-chave de um tratamento insulínico bem-sucedido é reagir contra as taxas aceleradas da produção de glicose endógena matinal, geralmente é mais efetivo dividir a dose, administrando-se quantidades suficientes de insulina de ação intermediária à noite (de preferência na hora de dormir) para otimizar o controle. Aternativamente, insulinas pré-misturadas contendo 70% a 75% NPH e 25% a 30% de uma insulina de ação rápida e curta (p. ex., insulina humana regular, lispro, ou aspart) podem ser administradas duas vezes por dia. Embora um tanto inflexíveis devido aos conteúdos combinados em proporções fixas, essas insulinas proporcionam um nível de conveniência para alguns pacientes que não são capazes ou não querem misturar insulinas ou usar estratégias envolvendo três ou quatro injeções por dia. Com a disponibilização de insulinas basais, de ação prolongada, como glargina e detemir, durante a última década, uma injeção por dia é uma abordagem cada vez mais favorecida em muitos pacientes. Essa abordagem pode ser combinada com agentes redutores de glicose orais para facilitar a liberação e a ação da insulina endógena. Normalmente esses agentes são oferecidos à noite ao deitar, mas, na verdade, podem ser administrados em qualquer momento do dia. Em pacientes que tomam altas doses ou nos quais se suspeita que o efeito hipoglicêmico está diminuindo antes de 24 horas (como mais comumente acontece com o detemir), pode-se utilizar doses duas vezes por dia.

Com relação ao inicio de um regime de reposição de insulina mais avançado, que é necessário em determinados pacientes de tipo 2 deficientes de insulina (e é similar aos regimes ideais nos pacientes do tipo 1), existem várias abordagens aceitáveis. A estratégia insulínica ideal no diabetes do tipo 2 não está clara. Em geral, quanto mais injeções de insulina, mais rigoroso o controle, mas esse deve ser equilibrado com conveniência e compromisso da parte do paciente às injeções e à necessidade de monitoramento. A dose diária total de insulina deve ser primeiro estimada com base no peso corporal; as necessidades totais de insulina variam de 0,5 a 1,0 U/kg/dia, normalmente mais elevadas do que as usados no diabetes do tipo 1. Um método clássico para iniciar a insulina é dividir a dose diária total de maneira não uniforme, sendo dois terços administrados antes do café da manhã e o terço restante antes do jantar. Cada uma das duas doses é então subdividida; no café da manhã, dois terços são administrados como insulina de ação intermediária e o outro como preparação de

ação curta ou rápida; no jantar, a dose é dividida em duas partes iguais. Por exemplo, para um homem de 90 kg, com necessidades estimadas de 0,67 U/kg/dia de insulina, 60 U podem ser necessárias. Com o uso desse método, os pacientes podem receber 27 unidades de NPH com 13 unidades de insulina regular ou um análogo de insulina de ação rápida (p. ex., lispro, aspart ou glulisine) antes do café da manhã, em seguida, 10 unidades de NPH com 10 unidades do análogo antes do jantar. Regimes "basal-*b*" mais refinados que utilizam insulinas mais modernas oferecem reposição de insulina mais fisiológica. O regime em pacientes mais motivados e capazes é idealmente ajustado à base de ingestão antecipada de carboidratos ("contagem de carboidratos") assim como do nível de glicose sanguínea pré-refeição. Esses regimes são mais complexos e requerem ajustes frequentes de dosagem e monitoramento de glicose mais intensivo. Na ausência de complicações hiperglicêmicas, os clínicos devem começar com doses mais conservadoras de insulina para minimizar a hipoglicemia e suavizar a transição do paciente para a terapia insulínica subcutânea com múltiplas doses. Em síntese, a complexidade do regime deve ser personalizada de acordo com o contexto clínico, habilidades e capacidades do paciente para realizar os cuidados pessoais, e mais importante, com o nível de educação e motivação do paciente.

O ensaio *Treating-To-Target* no diabetes tipo 2 (4-T) [tratamento para meta] comparou os resultados glicêmicos de vários regimes insulínicos em mais de 700 pacientes cujo diabetes foi inadequadamente controlado apesar do tratamento com metformina e sulfonilureia.12 Os pacientes foram randomizados para (1) injeções de análogo de insulina pré-misturado duas vezes por dia (aspart 70/30 antes do café da manhã e do jantar), (2) análogo de insulina de ação rápida prandial (insulina aspart) três vezes por dia ou (3) um análogo de insulina basal (insulina detemir) uma (duas) vez(es) por dia, com o objetivo de atingir um nível de HbA_{1c} de 6,5% ou menos. Após um ano, se a HbA_{1c} não estava na meta, a sulfonilureia era descontinuada e um segundo tipo de insulina iniciado. Para aqueles no regime pré-misturado, foi adicionado aspart uma vez por dia antes do almoço; para aqueles na estratégia apenas prandial, foi adicionado um análogo basal uma vez por dia; para os que usavam apenas insulina basal, o regime foi avançado para incorporar insulina rápida prandial três vezes por dia. Em três anos, a HbA_{1c} mediana entre os grupos foi 6,9% (pré-misturado, 7,1%; prandial, 6,8%; basal, 6,9%); entretanto, quase três em quatro pacientes necessitaram de dois tipos de insulina em combinação. Mais pacientes que tinham iniciado terapia com uma insulina basal apenas (43,2%) ou somente uma insulina prandial (44,8%) atingiram a meta do que aqueles inicialmente aleatorizados para a pré-mistura (31,9%). A quantidade de ganho de peso foi de 3,6 kg, 5,7 kg e 6,4 kg nos grupos, basal, pré-misturado e prandial, respectivamente. Ocorreu menos hipoglicemia entre aqueles aleatorizados para a abordagem com insulina basal (1,7 por paciente ano) do que nos regimes insulínicos pré-misturado (3,0 por paciente ano) ou prandial (5,7 por paciente ano). Esses achados fornecem suporte para o tratamento começar com insulina basal uma vez por dia e depois adicionar insulina prandial se as metas glicêmicas não forem atingidas. Entretanto, em alguns pacientes incapazes de lidar com regimes mais complexos, insulina pré-misturada duas vezes por dia também é uma opção razoável.

A experiência com o uso de tratamento insulínico intensificado, englobando as bombas de infusão de insulina subcutâneas, está crescendo em pacientes com diabetes tipo 2. Resultados preliminares sugerem que o tratamento intensificado pode ser aplicado com êxito em determinados pacientes.

Em muitos casos, a combinação de terapia insulínica intensiva com agentes hipoglicêmicos orais (p. ex., TZD ou metformina) pode reduzir as necessidades de dose de insulina e melhorar o controle glicêmico. Ainda que haja crescente aceitação, resta ainda ser estabelecido o benefício potencial de reduzir o nível de insulina circulante (pela combinação de terapia) no desenvolvimento de aterogênese. Como nos pacientes com diabetes tipo 1, o ganho de peso e a hipoglicemia são os efeitos colaterais potenciais da terapia insulínica. É notável, contudo, que a incidência de grave hipoglicemia seja acentuadamente menor (< 5%) em comparação com o observado em pacientes com diabetes tipo 1.

Estratégias de Tratamento para o Diabetes Tipo 2

Em contraste com o diabetes do tipo 1, no qual a insulinoterapia é necessária, existem muitas opções farmacológicas para o tratamento do diabetes do tipo 2. Os prós e os contras dos vários agentes hipoglicêmicos orais foram discutidos; frequentemente, é difícil justificar o uso de um agente oral em vez do outro embora o consenso geral dos endocrinologistas seja recomendar a metformina como terapia de primeira linha na ausência de contraindicações, dada a sua eficácia, a ausência de hipoglicemia associada a seu uso como monoterapia, seu baixo custo e neutralidade de peso. Atualmente acredita-se que na maioria dos casos o tratamento com metformina deve ser iniciado cedo, concomitantemente com intervenção no estilo de vida, e aumentado gradualmente à dose eficaz máxima em um a dois meses. Caso essas intervenções não sejam suficientes para atingir a meta definida para o paciente em três meses, outra droga deve ser adicionada ao regime (Fig. 237-4). Qual deve ser o próximo passo é muito mais controverso e permanece incerto. A maioria dos estudos comparando os medicamentos orais concentrara-se nos critérios glicêmicos e a maioria mostrou diferenças modestas, com poucas exceções. Poucos estudos, entretanto, compararam drogas para resultados clínicos mais pertinentes, como, mortalidade ou complicações micro e macrovasculares. Até agora, o maior estudo a tratar de tais resultados no diabetes do tipo 2 foi o UKPDS. [1] No UKPDS, o acompanhamento de longo prazo dos pacientes do estudo designados para tratamento mais intensificado demonstrou resultados melhores para complicações microvasculares e infarto do miocárdio e mortalidade reduzida para os pacientes que receberam insulina e sulfonilureias (bem como metformina). A capacidade do estudo para detectar as diferenças entre os diversos tratamentos foi limitada em razão de cruzamentos das drogas e a frequente necessidade de combinações entre elas, à medida que o estudo progredia. Por outro lado, os benefícios de longo prazo dos agentes antidiabéticos mais novos ainda não foram estabelecidos.

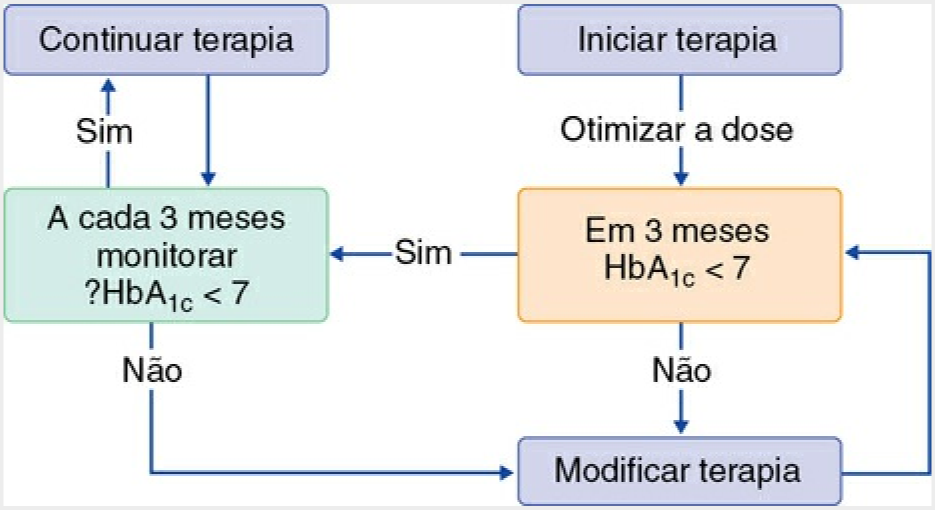

FIGURA 237-4 Estratégia geral para o tratamento do diabetes do tipo 2.

A escolha de terapia farmacológica de segunda linha para o diabetes tipo 2 deve ser influenciada em parte pela gravidade da hiperglicemia em jejum, presença e magnitude dos sintomas hiperglicêmicos e pelo grau de obesidade. Outros fatores como idade, condições comórbidas, propensão a certos efeitos colaterais, custo da droga e conveniência também devem ser considerados. Estudos clínicos publicados comparando as combinações de drogas com monoterapia em geral mostraram reduções suplementares em HbA_{1c} e, com poucas exceções, a magnitude da redução de HbA_{1c} aproximou-se da alcançada quando o agente adicionado foi utilizado como monoterapia. Como no caso da monoterapia, não existe evidência convincente favorecendo um ou outro regime de combinação e a maioria das combinações foram aprovadas pela FDA. A terapia tripla ou a combinação de três agentes para atingir os alvos glicêmicos também é utilizada na prática clínica (embora sem a aprovação formal da FDA) e parece ser eficaz. Por fim, se não for possível atender esses alvos glicêmicos com a combinação de agentes orais, a insulina continuará a ser uma opção eficaz de tratamento.

Dois algoritmos publicados incluem um do grupo de consenso representando a ADA e a EASD (veja Nathan em Leituras Sugeridas) e um da American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (Rodbardem em Leituras Sugeridas).

Monitoramento

Veja Capítulo 236 para detalhes. Os pacientes com diabetes tipo 2 geralmente necessitam de automonitoramento menos frequente da concentração de glicose sanguínea, particularmente aqueles tratados com agentes orais ou regimes insulínicos menos intensivos. As metas de glicose e HbA_{1c} devem ser as mesmas que no diabetes do tipo 1 (Tabela 237-4), com as ressalvas recentemente apreciadas de que pacientes mais idosos (>65 a 70 anos) podem não se beneficiar de metas mais rigorosas, especialmente no caso de duração longa da doença (>12 anos) ou risco subjacente significativo para doença cardiovascular ou doença manifesta. É importante ressaltar que, o controle glicêmico do paciente deve ser uma decisão individual entre médico e paciente. Os elementos dessa decisão devem ser: considerar a motivação e a

capacidade do paciente, a propensão para hipoglicemia e sua inconsciência, presença ou ausência de complicações e, é claro, outras comorbidades estabelecidas.

Tratamento do Diabetes no Paciente Internado

Muita atenção voltou-se recentemente para o tratamento da hiperglicemia em paciente internado, tanto para aqueles com diagnóstico estabelecido como naqueles cujas elevações da glicose são uma resposta à doença. Estudos observacionais correlacionaram anteriormente o grau de hipoglicemia com os resultados em vários quadros, incluindo pós-cirurgia cardíaca, o paciente gravemente enfermo e aqueles com infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Na forma aguda, a hiperglicemia tem notável efeito prejudicial sobre o sistema imune, cicatrização de feridas, função endotelial e metabolismo cardíaco. Quando há graves elevações de glicose, podem ocorrer perigosas alterações de fluidos e fluxos de eletrólitos. Entretanto, múltiplos estudos falharam em confirmar um benefício do controle agressivo dos níveis de glicose de pacientes internados e estudos na verdade aumentaram a probabilidade de um risco de mortalidade com o controle agressivo dos níveis de glicose ambulatoriais com insulinoterapia intravenosa intensiva objetivando um nível glicêmico menor do que 108 mg/dL. [13] Se há algum benefício de curto prazo do controle rigoroso de glicose em pacientes hospitalizados não em estado crítico não se sabe, pois ensaios clínicos adequados não foram realizados nesta situação.

Abordagens sensatas desses dois grupos de pacientes foram propostas pela ADA, a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e pelo American College of Physicians, [14] com metas atuais definidas em 140 a 180 mg/dL usando insulina intravenosa no ambiente de terapia intensiva e manutenção dos níveis de glicose pré-prandiais menores do que 140 mg/dL em outros pacientes. Como no ambiente de paciente ambulatorial, a individualização é importante; pacientes com comorbidades graves ou curta expectativa de vida podem ser sensatamente mantidos em uma faixa mais conservadora. Equipes multidisciplinares de tratamento de diabetes em paciente internado se mostraram úteis no auxílio a hospitais no sentido de melhorar a qualidade de seus cuidados do diabetes e reduzir a permanência hospitalar dos pacientes diabéticos.

Prevenção

Com o crescente conhecimento da patogênese do diabetes tipo 2 e nossa avaliação do período muitas vezes prolongado entre o metabolismo alterado de glicose e o diabetes manifesto, tem se dado grande atenção à possibilidade de prevenir essa doença em indivíduos em risco.

No Diabetes Prevention Program (programa de prevenção do diabetes), mais de 3.000 indivíduos com sobrepeso e IG foram divididos em quatro grupos de tratamento: (1) modificações intensivas do estilo de vida com vistas à redução do peso corporal em 7% por meio de uma dieta com baixo teor de gordura e 150 minutos de exercícios semanais; (2) tratamento com metformina, 850 mg, duas vezes ao dia; (3) tratamento com pílulas de placebo, duas vezes ao dia; (4) tratamento com troglitazona 40mg/dia (esse grupo foi

rapidamente interrompido pelo risco de toxicidade hepática).[15] Os três últimos grupos também receberam informações padrão sobre dieta e exercícios. O estudo foi interrompido um ano antes devido aos resultados definitivos. No grupo de placebo, 29% dos pacientes desenvolveram diabetes durante o período médio de acompanhamento de três anos, comparados com 22% de pacientes que recebiam metformina e somente 14% dos pacientes submetidos a dieta e exercícios intensivos. A redução do risco relativo para pacientes que recebiam metformina foi de 31% *versus* cuidados padrão, enquanto os pacientes submetidos a intervenções intensivas de estilo de vida reduziram seu risco à taxa impressionante de 58%. Essa redução de risco foi idêntica à medida por pesquisadores filandeses no Diabetes Prevention Study, envolvendo um projeto de estudo similar, mas enfocando na mudança de estilo de vida isoladamente. Isso sugere que os pacientes com IG podem diminuir drasticamente seu risco imediato de diabetes com modificações intensivas do estilo de vida (ou, em alguns casos, com metformina).

Se a triagem, a identificação e depois o tratamento de pacientes com IG na prática clínica de rotina tem boa relação custo/benefício ou mesmo factível permanece um tanto controverso. Certamente, se as recomendações referentes a modificações saudáveis do estilo de vida forem seguidas pelos pacientes em alto risco, a incidência de diabetes do tipo 2 reduziria. Se tal terapia for duradoura, isso necessariamente se traduziria em menos complicações microvasculares com o passar do tempo. Se tais intervenções atenuarão o risco de doença microvascular é um ponto menos claro, ainda que os participantes do Diabetes Prevention Program em dieta e exercícios experimentassem alguma melhora nos fatores de risco cardiovasculares.

Como se encaixa nessa equação a terapia com fármacos é um ponto igualmente controverso. Notoriamente, depois de interrompida a terapia com metformina dos participantes do Diabetes Prevention Program por 2 semanas, 25% daqueles em que aparentemente o diabetes foi prevenido, desenvolveram a doença. Da mesma forma, no estudo de prevenção do diabetes STOP-NIDDM envolvendo o inibidor de α-glicosidase, acarbose, demonstrou-se uma diminuição de 25% no aparecimento do diabetes tipo 2, durante um período de três anos. Em dois estudos envolvendo TZDs, reduções de risco maiores foram observadas. No DREAM, a terapia com rosiglitazona reduziu a progressão do diabetes em pacientes de alto risco em 62%, e no estudo ACT NOW, a pioglitazona foi associada a uma redução de risco de 81%. Além disso, a pioglitazona foi recentemente considerada como tendo diminuído o espessamento intimal da carótida em 38% em pacientes com IG em um estudo clínico multicentro. Importante, nenhuma droga é atualmente aprovada pelo FDA para a prevenção de diabetes embora a metformina seja utilizada não incomumente em tais esforços.

Um consenso da ADA e da EASD apoiou a mudança de estilo de vida em qualquer pessoa identificada com estado pré-diabético. É também aconselhável a consideração da terapia com metformina especialmente para aqueles com alto risco, tais como indivíduos com IGJ e IG, combinada com outras características de risco como história familiar e características que preveem uma resposta eficaz à metformina com base na DPP. O último inclui idade menor que 60 anos, índice de massa corporal maior do que 35 kg/m^2, e níveis de glicose plasmática de jejum de 110 mg/dL ou superior. Uma abordagem que

enfatiza mudanças no estilo de vida saudável provavelmente tem melhor relação custo/benefício e acompanhada por outros benefícios de saúde do que o enfocado na farmacoterapia. Com os atuais 50 milhões de indivíduos nos Estados Unidos considerados em alto risco para desenvolvimento do diabetes, as implicações econômicas de quaisquer recomendações amplas necessitarão de consideração cuidadosa.

Complicações metabólicas agudas

Cetoacidose Diabética

Veja no Capítulo 236 uma discussão sobre a cetoacidose diabética.

Síndrome Hiperglicêmica Hiperosmolar

Manifestações clínicas

O estado metabólico anteriormente conhecido como estado não cetótico hiperosmolar hiperglicêmico, ou coma, recebeu nova denominação de *síndrome hiperglicêmica hiperosmolar* (SHH) para ressaltar dois pontos importantes: (1) a cetose (e acidose) pode estar presente em graus variáveis na SHH e (2) as alterações sensoriais ocorrem com mais frequência na ausência de coma. De fato, apenas 10% dos pacientes com SHH apresentam coma manifesto, e igual porcentagem não mostra sinais de qualquer alteração do estado mental.

Como mostrado na Tabela 236-6 no Capítulo 236, as características da SHH são hiperosmolaridade (>320 mOsm/L) e hiperglicemia (>600 mg/dL). A hiperglicemia grave ocorre porque os pacientes não podem consumir líquido suficiente para acompanhar uma diurese osmótica vigorosa. O resultante comprometimento da função renal, levando a acentuadas elevações da glicose sanguínea, algumas vezes excedem 1.000 mg/dL. Em contraste com a cetoacidose diabética, ainda que as concentrações de glicose em geral sejam mais altas, acidose e cetose graves estão ausentes na SHH. Isso é provavelmente explicado pela capacidade secretória de insulina residual mantida pelos pacientes com até várias décadas de diabetes do tipo 2, ou seja, seus níveis insulínicos permanecem suficientes para suprimir a lipólise e evitar a produção de cetoácido significativa. Entretanto, alguns pacientes do tipo 2 com secreção reduzida de insulina endógena podem ser incapazes de suprimir totalmente a produção de cetona em face dos hormônios contrarreguladores elevados produzidos por doença física. Como os pacientes da SHH têm concentrações de insulina mais elevadas na veia porta do que os pacientes com cetoacidose diabética, a produção de cetoácido pelo fígado é relativamente leve, causando somente uma leve acidose. Na SHH, na ausência de distúrbios acidobásicos concomitantes, o pH raramente se reduz a menos de 7,30 e os níveis séricos de bicarbonato normalmente não caem abaixo de 18 mEq/L.

No estado hiperglicêmico hiperosmolar, a gravidade clínica e os níveis de consciência geralmente se correlacionam com a gravidade e duração da hiperosmolaridade. Os sinais clínicos indicam profunda desidratação; sintomas gastrointestinais são vistos com menos

frequência que na cetoacidose diabética. Várias anormalidades neurológicas, geralmente reversíveis, podem existir, incluindo convulsões focais ou tonicoclonicas (grande mal), reflexos do extensor plantar, afasia, hemissensorial ou déficits motores e piora da síndrome mental orgânica preexistente. O quadro laboratorial é dominado pelos efeitos do diabetes não controlado e desidratação; a função renal está comprometida, a hemoglobina elevada e os resultados do teste de função hepática podem ser anormais em razão de esteatose hepática basal. Ainda que a expectativa seja de que a hiperglicemia grave reduza a concentração sérica de sódio sérico, não é incomum observar-se níveis normais ou até elevados de sódio devido à gravidade da desidratação. A própria osmolaridade sérica pode ser medida diretamente ou estimada pela fórmula que exclui a ureia por ser de livre difusão por todo o corpo e portanto exerce pouca influência sobre o gradiente de pressão osmótica:

$$\text{Osmolaridade efetiva (mOsm / L)} = 2[\text{Na}^+ \text{s é rico medido(mEq / L)}] + [\text{glicose(mg / dL) / 18}]$$

Tratamento Rx

Os pacientes com SHH devem ser tratados de forma tão agressiva quanto aqueles com cetoacidose diabética, embora aqueles com a anterior tenham tendência a apresentar contração de volume mais drástica (Capítulo 236). Por definição a acidose não está presente ou é de grau mínimo. Correspondentemente, os pacientes podem não necessitar de coadministração de dextrose junto com insulina como recomendado em pacientes com cetoacidose diabética para permitir a eliminação das cetonas e a resolução da acidose. Além disso, é importante ressuscitar adequadamente o paciente com volume antes de ser administrada insulina temendo-se que alterações de fluido intracelular, que ocorrem quando os níveis de glicose estão reduzidos, agravem a perfusão tecidual. Como, por definição, não há acidose significativa a depurar na SHH, os pacientes podem passar diretamente de infusão insulínica para injeções subcutâneas, sem necessidade de qualquer coadministração de dextrose que, no caso de cetoacidose diabética, é necessária para permitir *clearance* adicional dos corpos cetônicos. Alguns pacientes com SHH podem posteriormente ser tratados apenas com agentes orais. Entretanto, o desenvolvimento de SHH indica um significativo grau de deficiência insulínica. Consequentemente, é sempre melhor prescrever injeções de insulina antes da alta do paciente e reservar o julgamento sobre a adequação de agentes orais até que o progresso do paciente possa ser monitorado e reavaliado em ambiente ambulatorial.

Hipoglicemia

Veja no Capítulo 236 uma discussão completa dessa complicação da terapia do diabetes.

Como mencionado anteriormente, a hipoglicemia é encontrada com pouca frequência em pacientes individuais com diabetes tipo 2 por razões biológicas e práticas. Os pacientes típicos do tipo 2 mantêm alguma secreção de insulina endógena residual, assim o desenvolvimento de discreta hipoglicemia conduzirá à sua abrupta redução. Consequentemente, os pacientes diabéticos tipo 2 podem-se autorregular a um grau que não é possível ao tipo 1 com deficiência absoluta de insulina. Além disso, os pacientes com diabetes tipo 2, quase por definição, são resistentes à insulina e portanto com menos probabilidade de desenvolver níveis baixos anormais de glicose sanguínea, mesmo quando tomam injeções de insulina. O mais importante talvez é ser comum que pacientes de tipo 2 sejam tratados com agentes orais do que com insulina. Muitas dessas drogas reduzem os níveis de glicose por meio de mecanismos não pancreáticos e, portanto, não predispõem à hipoglicemia quando utilizadas como monoterapia ou em combinação entre si. Por outro lado, a hipoglicemia grave pode ser menos tolerada pelo cérebro envelhecido, e, portanto, precisa ser evitada com todo o cuidado, especialmente em idosos e principalmente devido à recente evidência de estudo clínico de uma associação entre glicemia e mortalidade cardiovascular aumentada naqueles com alto risco cardiovascular.

Complicações crônicas do diabetes

A patogênese das complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes é discutido no Capítulo 236. Pacientes com ambas as formas de diabetes estão em risco de retinopatia, nefropatia e disfunção nervosa.

Aterosclerose

A aterosclerose (Capítulo 70) envolvendo as artérias coronárias, cerebral e periféricas (extremidade inferior) é a causa predominante de mortalidade relacionada ao diabetes, sendo responsável por até 70% de todos os óbitos de pacientes com essa doença. O processo aterosclerótico no diabetes é essencialmente indistinguível daquele da população não diabética, mas começa antes e com frequência é mais extenso e mais grave. Observa-se maior predileção para doença cardiovascular em todo o espectro do diabetes, dos pacientes insulinodependentes malcontrolados até aqueles com hiperglicemia leve, controlada pela dieta. Por razões pouco claras, a disparidade entre os indivíduos diabéticos e não diabéticos é mais pronunciada em mulheres. Quando acompanhado por outros fatores de risco cardiovasculares importantes, como hipertensão, dislipidemia e fumo, o diabetes aumenta acentuadamente a incidência de complicações macrovasculares. Por exemplo, o risco observado duas a três vezes maior de infarto do miocárdio com o diabetes eleva-se para oito vezes na presença de hipertensão e para quase 20 vezes se hipertensão e dislipidemia estiverem presentes; o fumo aumenta mais esses riscos. Em consequência, o diagnóstico de diabetes melito deve levar a um exame cuidadosa de fatores de risco cardiovascular coexistentes e compostos e o início de medidas preventivas agressivas.

O diabetes é um fator de risco *independente* para aterosclerose acelerada. Sua associação com doença vascular não é apenas atribuível a aumento da prevalência de outros fatores de risco vasculares identificados, como hipertensão e dislipidemia. Muitas anormalidades induzidas pelo estado diabético podem contribuir para a aterosclerose, incluindo anormalidades lipídicas (p. ex., VLDL e LDL totais elevadas, aumento de partículas pequenas e densas de LDL [aterogênica], diminuição de HDL, aumento da oxidação de lipoproteína e da glicosilação da lipoproteína, diminuição da atividade da lipase lipoproteica), acentuada agregação e adesão plaquetária, disfunção celular endotelial e estado pró-coagulante induzido (p. ex., aumento de fatores de coagulação e fibrinogênio; diminuição dos níveis de antitrombina III, proteína C e proteína S bem como de atividade fibrinolítica). Sugeriu-se que a hiperinsulinemia por si só possa contribuir para a doença macrovascular; os mecanismos patogênicos propostos incluem estimulação induzida por insulina das células das musculaturas lisa e endotelial vascular, aumento da expressão do IGF-1 (fator I de crescimento semelhante à insulina) e da síntese de fatores aterogênicos, como os inibidores de endotelina e do ativador de plasminogênio. Além disso, a resistência à insulina parece ser um fator de risco independente para eventos vasculares, podendo exercer seu efeito por meio de muitos desses intermediários da doença.

A prevenção da doença cardiovascular no diabetes tipo 2 requer uma abordagem abrangente e multifatorial. Essa abordagem demonstrou reduzir os eventos cardiovasculares em quase 50% (estudo Steno-2 [16]). Duas áreas cardinais para prevenção preocupam-se com o tratamento da hipertensão e dislipidemia. A Figura 237-5 mostra um esquema teórico que relaciona a resistência à insulina e a síndrome metabólica a doença cardiovascular. O leitor é encaminhado à versão online deste capítulo e aos Capítulos 67 e 213 neste texto para uma discussão mais detalhada desses tópicos.

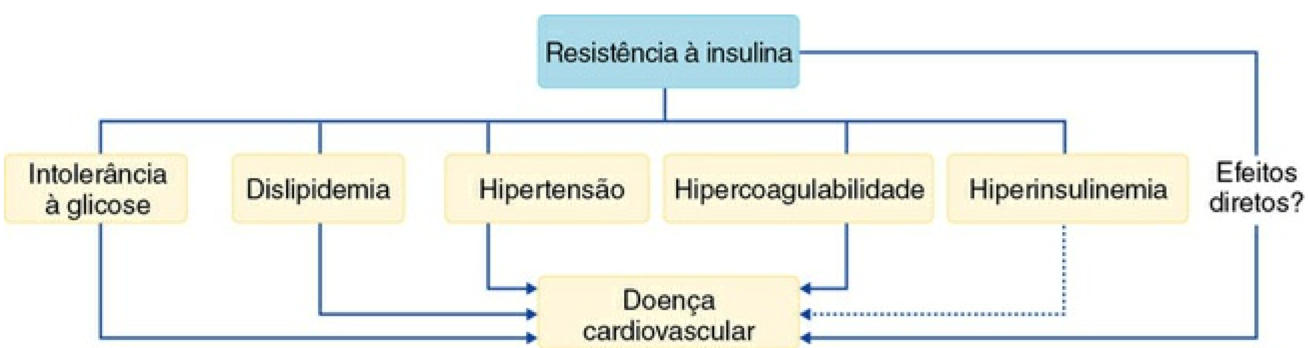

FIGURA 237-5 Construção teórica da relação entre resistência à insulina (como ocorre nos pacientes com síndrome metabólica) e doença cardiovascular.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Grau A

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional

treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837–853.

2. Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, A., et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577–1589.
3. ACCORD Study Group, Gerstein, H. C., Miller, M. E., et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011; 364:818–828.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545–2559.
5. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560–2572.
6. Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T., for the VADT Investigators, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:129–139.
7. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler, W. C., Fowler, S. E., et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374:1677–1686.
8. Church, T. S., Blair, S. N., Cocreham, S., et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A_{1c} levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:2253–2262.
9. Nissen, S., Wolski, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356:2457–2471.
10. Home, P. D., Pocock, S. J., Beck-Nielsen, H., et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373:2125–2135.
11. Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J., for the PROactive investigators., et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1279.
12. Holman, R. R., Farmer, A. J., Davies, M. J., et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1736–1747.
13. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360:1283–1297.
14. Kansagara, D., Fu, R., Freeman, M., et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011; 154:268–282.
15. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., for the Diabetes Prevention Program Research Group, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346:393–403.
16. Gaede, P., Lund-Andersen, H., Parving, H.-H., et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:580–591.

Leituras sugeridas

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 1):S11–S61. *Diretrizes atualizadas da principal organização profissional de diabetes.*

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 33(Suppl 1):S62–S69. *Inclui novas diretrizes para uso da HbA1c para diagnosticar diabetes.*

Blonde, L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2010; 123:s12–s18. *Análise.*

Bonora, E., Kiechl, S., Mayr, A., et al. High-normal HbA1c is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population. *Diabetes Care*. 2011; 34:1038–1040. *Riscos de diabetes tipo 2 diabetes foram aumentados em 3,8 vezes para um nível HbA1c de 5,50-5,99% e em 12 vezes para o nível de 6 a 6,49%.*

Brown, A., Reynolds, L. R., Bruemmer, D. Intensive glycemic control and cardiovascular disease: an update. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7:369–375. *Este artigo discute os efeitos do controle glicêmico intensivo na doença cardiovascular e examina as diferenças fundamentais em vários ensaios principais que podem ter contribuído a seus achados diversos.*

Lebovitz, H. E. Type 2 diabetes mellitus—current therapies and the emergence of surgical options. *Nat Rev Endocrinol*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Artigo incluindo controle de glicose, pressão arterial e lipídios bem como o possível papel da cirurgia de bypass gástrico em indivíduos com obesidade mórbida.*

Zoungas, S., Patel, A., Chalmers, J., et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010; 363:1410–1418. *Pacientes com diabetes do tipo 2 que têm episódios de hipoglicemia grave tem quase três vezes mais risco aumentado de eventos vasculares e morte em comparação com outros diabéticos do tipo 2, mas a razão para essa associação não está clara.*

No Brasil

A avaliação recente do Ministério da Saúde, conduzida pelo Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) mostra que a prevalência de diabetes no Brasil é 5,6%, indicando que temos aproximadamente 12 milhões de pacientes diabéticos.

O estudo multicêntrico sobre prevalência de diabetes no Brasil, realizado em nove capitais brasileiras, na década de 1980, na população de 30 a 69 anos, mostrou uma prevalência de 7,6%. Pela população estudada, pode-se deduzir que os casos eram predominantemente de diabetes tipo 2. As taxas mais elevadas foram encontradas nas cidades das regiões Sul e Sudeste, mas mesmo nas capitais de estados do Norte e Nordeste a prevalência é similar à de países desenvolvidos. Um estudo mais recente, realizado em Ribeirão Preto, em população com faixa etária similar, mostrou prevalência de diabetes de 12,1%.

Dados do Sistema Único de Saúde mostram que o diabetes é a sexta causa primária de internações no Brasil, e contribui em até 50% para outros fatores causais de internação, como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial. O diabetes no Brasil ainda é a principal causa de amputações de membros inferiores, de cegueira adquirida e de insuficiência renal dialítica. A taxa de mortalidade por diabetes no Brasil, avaliada por faixa etária, se eleva de 0,45/100.000 entre 0 e 29 anos, para 188/100.000 em indivíduos com mais de 60 anos. Estes dados, associados ao envelhecimento da população brasileira, indicam que o diabetes passará a ter uma importante contribuição para a mortalidade da população.

Em relação ao tratamento do DM2, todos os hipoglicemiantes orais apresentados na

Tabela 237-4, incluindo as associações de medicamentos, estão também disponíveis e aprovados para uso no Brasil. O SUS oferece, na quase totalidade das Unidades Básicas de Saúde, glibenclamida, glicozida e metformina, além de insulina NPH e regular. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que se inicie o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 com metformina, e se não houver controle adequado, acrescentam-se outras drogas orais, mas a insulina já pode ser adicionada nesta fase, associada apenas à metformina. Na ausência de bom controle metabólico, no paciente que está usando associação de drogas, certamente o indicado é adicionar insulina. Em alguns casos já ao diagnóstico, perda de peso importante e níveis glicêmicos de jejum muito elevados são indicações para se iniciar insulina. A SBD apresenta em seu site (www.diabetes.org.br) as Diretrizes 2012-2013, que abordam o diagnóstico e tratamento da DM2 e suas complicações. Diversos anti-hipertensivos importantes para o controle da pressão arterial nos pacientes diabéticos também estão disponíveis nas UBS.

Hipoglicemia e distúrbios das células das ilhotas pancreáticas

Adrian Vella, Robert A. Rizza and F. John Service

Hipoglicemia

Definição

A hipoglicemia é uma síndrome clínica de várias etiologias, em que os baixos níveis plasmáticos de glicose acabam resultando em neuroglicopenia.

Fisiopatologia

Regulação do Metabolismo dos Carboidratos

Interações entre a Insulina e os Hormônios Contrarreguladores

Em circunstâncias normais, a concentração plasmática de glicose é, em média, de 70 a 100 mg/dL antes das refeições e raramente ultrapassa 140 a 150 mg/dL após as refeições. O cérebro depende quase totalmente da glicose para o suprimento de energia, embora, no longo prazo, possa adaptar-se a outros substratos além da glicose (p. ex., corpos cetônicos). Como a hipoglicemia grave pode comprometer a função mental e, quando prolongada, causar lesão cerebral permanente, uma série de processos homeostáticos bem desenvolvidos e, algumas vezes, redundantes defende o organismo contra a hipoglicemia. A insulina suprime a produção de glicose ao inibir tanto a glicogenólise quanto a gliconeogênese. A insulina também estimula a captação de glicose no músculo, no fígado e na gordura. O glucagon, a epinefrina, o cortisol e o hormônio do crescimento, coletivamente descritos como hormônios contrarreguladores ou contrainsulínicos, antagonizam os efeitos da insulina.

Em indivíduos sadios não diabéticos, a concentração de insulina aumenta com a elevação dos níveis de glicose e diminui quando esta concentração cai. Em contraste, as concentrações dos hormônios contrarreguladores seguem (em geral) a direção oposta da insulina, declinando quando o nível de glicose aumenta e aumentando quando o nível cai. Assim, a insulina e os hormônios contrarreguladores atuam em conjunto para assegurar um rigoroso equilíbrio entre a quantidade de glicose que entra na corrente sanguínea e a que deixa tanto no estado prandial quanto em jejum. Esse equilíbrio pode

ser rompido por quantidades excessivas de insulina ou de material semelhante (p. ex., fator de crescimento semelhante à insulina [IGF]-I ou IGF-II), por secreção inadequada dos hormônios contrarreguladores, por quantidades insuficientes de substratos ou por defeitos nas vias da gliconeogênese ou glicogenólise, isoladamente ou em combinação, causando hipoglicemia.

Regulação da Concentração de Glicose no Estado Prandial

Depois de uma noite de jejum (p. ex., oito a 10 horas), as taxas de produção e utilização da glicose são, em média, cerca de 2 mg/kg/min. Nesse momento, a maior parte da glicose é liberada pelo fígado, enquanto uma pequena quantidade é produzida pelos rins. A ingestão de carboidratos aumenta a concentração de glicose, o que estimula a secreção de insulina pelas células β do pâncreas e suprime a secreção de glucagon das células α do pâncreas. A consequente elevação na relação entre insulina e glucagon aumenta a síntese hepática de glicogênio e inibe tanto a glicogenólise quanto a gliconeogênese, resultando em aumento do conteúdo hepático de glicogênio. As concentrações de glicose continuam aumentando, até que a taxa de captação de glicose pelos tecidos periféricos ultrapasse a quantidade efetiva de glicose (proveniente das refeições e de sua produção endógena) liberada do leito esplâncnico. A seguir, a concentração de glicose começa a declinar para níveis pré-prandiais. Essa diminuição resulta em queda progressiva dos níveis de insulina e elevação gradual das concentrações de glucagon, o que permite, por sua vez, uma elevação gradual na produção endógena de glicose e redução gradativa de sua utilização para níveis basais. Dependendo da quantidade e do tipo de alimento ingerido, tanto a concentração quanto a renovação da glicose geralmente retornam a seus níveis basais dentro de aproximadamente quatro a seis horas após o início de uma refeição.

Por conseguinte, a taxa de absorção de carboidratos, o momento e a quantidade secretada de insulina e de glucagon, a capacidade do fígado de armazenar e, subsequentemente, liberar a glicose, e a resposta do fígado, do músculo e da gordura à insulina e aos hormônios contrarreguladores interagem para minimizar a elevação das concentrações de glicose após uma refeição, bem como para assegurar o retorno uniforme das concentrações de glicose para níveis pré-prandiais durante a transição do estado prandial para o estado pós-absortivo.

Regulação das Concentrações de Glicose em Jejum

A contribuição da gliconeogênese torna-se progressivamente mais importante com a maior duração do jejum e a depleção das reservas hepáticas de glicogênio. A taxa de depleção do glicogênio depende de uma variedade de fatores, incluindo dieta e exercícios físicos anteriores; todavia, é quase completa depois de 24 a 48 horas de jejum. Qualquer situação capaz de diminuir as demandas de glicose reduz a necessidade de degradação das reservas de proteínas. Esse processo é efetuado ao substituir um metabolismo baseado primariamente em carboidratos no estado prandial por um metabolismo primariamente baseado em gordura em jejum.

À medida que o glicogênio é depletado, as concentrações de glicose caem e a insulina diminui. As concentrações de glucagon, hormônio do crescimento e cortisol aumentam.

Essa alteração do ambiente hormonal estimula a lipólise e a cetogênese, resultando em aumento das concentrações plasmáticas de glicerol, ácidos graxos livres e corpos cetônicos. O glicerol atua como substrato gliconeogênico, preservando, assim, os aminoácidos. Os ácidos graxos livres são metabolizados pelo fígado, músculo e outros tecidos em lugar da glicose. Os ácidos graxos livres também são convertidos, através da cetogênese, em acetoacetato e β-hidroxibutirato, que podem substituir a glicose como fonte de energia para o cérebro. Normalmente, essas adaptações metabólicas permitem uma redução gradual da glicose para 40 a 50 mg/dL durante o jejum, sem provocar sintomas de hipoglicemia. As reservas ou a degradação inadequadas do glicogênio, a gliconeogênese insuficiente devido a defeitos na atividade enzimática, a falta de substrato disponível ou as elevações persistentes da insulina ou da atividade semelhante à insulina, isoladamente ou em combinação, podem causar hipoglicemia ou exacerbá-la.

Recuperação da Hipoglicemia

Se a contrarregulação estiver intacta, a hipoglicemia (independentemente de sua etiologia) resulta em diminuição da secreção de insulina e aumento na secreção de glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento. O glucagon fornece o principal mecanismo de defesa contra a hipoglicemia aguda. A epinefrina parece tornar-se progressivamente mais importante quando a hipoglicemia é prolongada ou grave. São necessárias quantidades permissivas de cortisol e de hormônio do crescimento para que ocorra uma resposta hepática normal ao glucagon e à epinefrina. As drogas ou as doenças que inibem a secreção ou a ação dos hormônios contrarreguladores predispõem à hipoglicemia.

Manifestações clínicas

Os sintomas da hipoglicemia foram classificados em dois grupos principais: os que surgem em decorrência da ativação do sistema nervoso autônomo (autonômicos) e aqueles relacionados a um suprimento insuficiente de glicose para o cérebro (neuroglicopênicos). Durante a hipoglicemia aguda induzida por insulina em indivíduos sadios, observam-se sintomas autonômicos em um limiar de cerca de 60 mg/dL (3 mM) e ocorre comprometimento da função cerebral, que se manifesta por sintomas neuroglicopênicos, num limiar de aproximadamente 50 mg/dL (2,8 mM) no sangue venoso arterializado (Fig. 238-1). Os níveis venosos comparáveis são de cerca de 3 mg/dL (0,16 mM) a menos. A taxa de declínio dos níveis de glicose exerce pouca ou nenhuma influência sobre o aparecimento de sinais e sintomas de hipoglicemia em indivíduos não diabéticos.

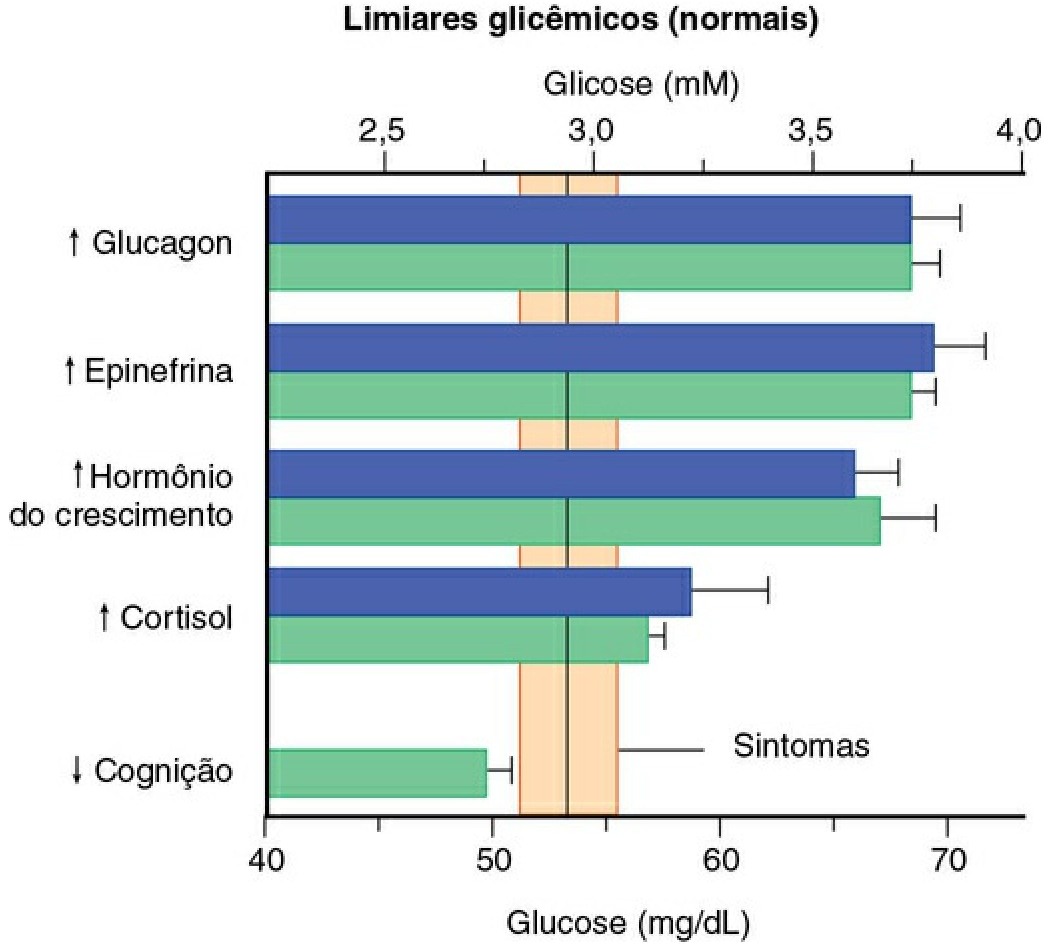

FIGURA 238-1 Limiares glicêmicos arterializados (*azul*) e venosos (*verde*) (média ± erro-padrão) para incrementos plasmáticos de glucagon, epinefrina, hormônio do crescimento e cortisol para sintomas de hipoglicemia e para comprometimento da função cognitiva durante decréscimos da glicose sérica em humanos normais a partir de dois estudos independentes. (De Cryer PE. Glucose counterregulation: the physiological mechanisms that prevent or correct hypoglycemia. In: Frier B, Fisher BM, eds. *Hypoglycaemia and Diabetes: Clinical and Physiological Aspects*. London: Edward Arnold; 1993:34-55.)

As variações entre os relatos que classificam os sintomas em tipos autonômicos e neuroglicopênicos podem ser atribuídas aos tipos de pacientes examinados. Estes incluem pacientes diabéticos *versus* não diabéticos, pacientes com diabetes tipo 1 *versus* tipo 2, condições clínicas *versus* experimentais e, mais importante, diferenças entre indivíduos quanto à sua percepção dos sintomas. Durante a hipoglicemia induzida experimentalmente em 20 indivíduos com diabetes e em 25 indivíduos não diabéticos, uma análise dos componentes principais incluiu sudorese, tremor, calor, ansiedade e náusea no grupo autonômico, enquanto tontura, confusão, cansaço, dificuldade em falar, cefaleia e incapacidade de concentração foram incluídos no grupo neuroglicopênico. Fome, visão embaçada, sonolência e fraqueza não puderam ser atribuídas a qualquer um dos grupos de modo confiável. Em outro estudo de 10 indivíduos não diabéticos, a classificação dos sintomas durante a hipoglicemia induzida por insulina incluiu tremores, palpitações, nervosismo e ansiedade, sudorese, fome e formigamento no grupo dos sintomas autonômicos, ao passo que calor, fraqueza, dificuldade em pensar, confusão, cansaço e sonolência foram incluídos no grupo dos sintomas neuroglicopênicos.

Em uma análise retrospectiva de 60 pacientes com insulinoma, 85% apresentaram várias combinações de diplopia, visão embaçada, sudorese, palpitações e fraqueza; 80%

apresentaram confusão ou comportamento anormal; 50% não se lembraram do episódio ou estavam em estado de coma; e 12% sofreram convulsões generalizadas. Nenhum dos sintomas mencionados, independentemente do tipo, é específico da hipoglicemia. É altamente improvável que os sintomas autonômicos, isoladamente, na ausência de pelo menos um evento de neuroglicopenia, possam indicar um distúrbio hipoglicêmico.

Diagnóstico

Classificação

Uma abordagem útil para o médico consiste numa classificação baseada nas características clínicas (Tabela 238-1). Os indivíduos de aspecto sadio tendem a apresentar distúrbios hipoglicêmicos diferentes daqueles observados em indivíduos doentes. Os pacientes hospitalizados correm um risco adicional de desenvolver hipoglicemia, frequentemente devido a fatores iatrogênicos.

Tabela 238-1

Classificação clínica dos distúrbios hipoglicêmicos

I. O PACIENTE PARECE SAUDÁVEL*
A Sem doença coexistente 1. Drogas a. Etanol b. Salicilatos c. Quinino d. Haloperidol 2. Insulinoma 3. Hipertrofia das ilhotas/nesidioblastose 4. Síndrome da hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma 5. Hipoglicemia após *bypass* gástrico 6. Hipoglicemia artificial por uso de insulina ou sulfonilureia 7. Exercício 8. Síndrome da insulina autoimune B Doença coexistente compensada 1. Drogas a. Erro de dispensa
II. O PACIENTE PARECE DOENTE
A Drogas 1. Pentamidina e *Pneumonia* pneumocística 2. Sulfametoxazol-trimetoprim e insuficiência renal 3. Propoxifeno e insuficiência renal 4. Quinino e malária cerebral 5. Quinino e malária

6. Salicilatos tópicos e insuficiência renal
7. Fruta akee verde e desnutrição

B Doença predisponente

1. Feto pequeno para a idade gestacional
2. Síndrome de Beckwith-Wiedemann
3. Eritroblastose fetal
4. Bebê de mãe diabética
5. Doença de armazenamento de glicogênio
6. Defeitos no metabolismo de aminoácidos e ácidos graxos
7. Síndrome de Reye
8. Doença cardíaca congênita cianótica
9. Hipopituitarismo
10. Deficiência de hormônio do crescimento isolada
11. Deficiência de hormônio adrenocorticotrófico isolada
12. Doença de Addison
13. Intolerância à frutose hereditária
14. Deficiência de carnitina
15. Transportador de glicose tipo 1 no cérebro defeituoso
16. Doença hepática grave adquirida
17. Hipoglicemia por tumor de células não da ilhota
18. Sepse
19. Insuficiência renal
20. Insuficiência cardíaca congestiva
21. Acidose láctica
22. Inanição
23. Anorexia nervosa
24. Remoção de feocromocitoma pós-cirúrgica
25. Hipoglicemia por anticorpos do receptor da insulina
26. Atrofia musculoespinhal

C Paciente hospitalizado

1. Doenças que predispõem à hipoglicemia
2. Nutrição parenteral total e terapia insulínica
3. Interferência do Questran na absorção de glicocorticoide
4. Choque

*Mutações no gene do receptor das sulfonilureias das células β, no gene da glutamato desidrogenase e no gene da glicoquinase são causas raras de hipoglicemia hiperinsulinêmica geralmente manifestada na primeira ou na segunda infância.

Avaliação

A orientação e a extensão da avaliação dependem das manifestações clínicas. O paciente de aspecto sadio sem nenhuma doença coexistente, que apresenta um histórico de sintomas episódicos sugestivos de hipoglicemia, necessita de uma abordagem muito diferente daquela do paciente hospitalizado com hipoglicemia aguda.

Paciente de Aspecto Sadio

Glicose Plasmática

Como os sintomas de hipoglicemia são inespecíficos, é fundamental documentar a presença de baixas concentrações plasmáticas de glicose no momento do aparecimento

dos sintomas espontâneos e alívio desses sintomas através da correção dessas baixas concentrações plasmáticas de glicose antes de concluir que o paciente apresenta algum distúrbio hipoglicêmico. Além disso, o diagnóstico de distúrbio hipoglicêmico, baseando-se apenas nos baixos níveis de glicemia, não considera a possibilidade de erros laboratoriais, hipoglicemia artificial e, além disso, que o indivíduo normal pode apresentar níveis plasmáticos de glicose bem abaixo de 50 mg/dL (2,8 mM) durante um jejum prolongado. É importante frisar que a obtenção de uma concentração plasmática normal de glicose (quando determinada de modo confiável), durante a ocorrência de sintomas espontâneos, elimina completamente a possibilidade de distúrbio hipoglicêmico, não havendo necessidade de avaliação adicional. Embora os distúrbios hipoglicêmicos sejam incomuns, os sintomas sugestivos de hipoglicemia são muito frequentes.

Diretrizes baseadas em evidências recentemente publicadas recomendam avaliação e tratamento de hipoglicemia apenas em pacientes nos quais a tríade de Whipple está documentada. Muitas vezes, entretanto, não é possível proceder à determinação dos níveis plasmáticos de glicose na presença de sintomas espontâneos, durante as atividades cotidianas habituais. Nessas circunstâncias, a decisão quanto à necessidade de prosseguir na avaliação irá depender de uma anamnese detalhada. A obtenção de um histórico de sintomas neuroglicopênicos ou as evidências de baixos níveis plasmáticos de glicose exigem avaliação adicional. Se uma amostra de punção venosa não puder ser obtida durante a ocorrência espontânea de hipoglicemia suspeita, as circunstâncias observadas para provocar hipoglicemia devem ser reproduzidas: jejum de 72 horas para pessoas com hipoglicemia no estado privado de alimento e um teste de refeição mista para pessoas com hipoglicemia pós-prandial.

Jejum de 72 Horas

O jejum supervisionado prolongado (72 horas) constitui o teste diagnóstico clássico. Deve ser efetuado de modo padronizado. Um protocolo sugerido é mostrado na Tabela 238-2. Para pacientes que apresentam sinais ou sintomas de hipoglicemia e exibem níveis plasmáticos de glicose simultaneamente determinados dentro da faixa hipoglicêmica, o jejum deve ser interrompido nesse momento. O teste em pacientes que não apresentam esse quadro não deve se estender por mais de 72 horas, nem deve ser interrompido antes deste período.

Tabela 238-2

Protocolo para jejum de 72 horas

1. Date o início do jejum a partir da última ingestão de calorias; descontinue todas as medicações não essenciais.
2. O paciente pode beber bebidas sem calorias e sem cafeína.
3. O paciente deve se manter ativo durante as horas em que estiver acordado.
4. Medir os níveis plasmáticos de glicose, insulina, peptídio C, β-hidroxibutirato (na mesma amostra de punção venosa) a cada seis horas até que a glicose plasmática atinja ≤60 mg/dL (3,3 mM), quando a frequência deverá ser a cada uma a duas horas.
5. Termine o jejum quando a glicose plasmática for ≤45 mg/dL (2,5 mM) e o paciente tiver sintomas ou sinais de hipoglicemia, ou a glicose plasmática for ≤55 mg/dL em caso de tríade de Whipple* demonstrada previamente.
6. No final do jejum, meça os níveis plasmáticos de glicose, insulina, peptídio C, β-hidroxibutirato e sulfonilureia (na mesma amostra de punção venosa); em seguida, injete 1 mg de glucagon IV e meça a glicose plasmática a cada 10 minutos três vezes. Feito isso, alimente o paciente.

*A tríade de Whipple: (a) sintomas ou sinais coerentes com hipoglicemia, (b) baixa concentração de glicose plasmática e (c) resolução desses sintomas ou sinais depois que a glicose plasmática é elevada.

A decisão quanto à interrupção do jejum pode não ser fácil. Alguns pacientes apresentam níveis de glicemia ligeiramente deprimidos, sem sinais ou sintomas de hipoglicemia. Outros pacientes podem, durante o jejum, apresentar os sintomas que já tiveram, mas também exibir níveis plasmáticos de glicose acima da faixa hipoglicêmica. As mulheres sadias, jovens e magras, bem como, em menor grau, os homens, podem apresentar níveis plasmáticos de glicose dentro da faixa de 40mg/dL durante o jejum prolongado. Deve-se efetuar, repetidamente, um exame cuidadoso, com avaliação dos sinais ou sintomas sutis de neuroglicopenia, quando o nível plasmático de glicose do paciente encontra-se próximo da faixa hipoglicêmica ou dentro da faixa. O jejum de 72 horas pode ser terminado quando a concentração de glicose sérica for 55 mg/dL ou menos se a tríade de Whipple (Tabela 238-2) tiver sido anteriormente demonstrada. Polipeptídios das células β são suprimidos em pessoas saudáveis quando a glicose sérica for de 55 mg/dL ou menos. Embora os pacientes com insulinoma desenvolvam, em sua maioria, hipoglicemia antes de 72 horas (33% em 12 horas, 65% em 24 horas, 84% em 36 horas, 93% em 48 horas e 99% em 72 horas em um grupo de 170 pacientes com insulinoma), é necessário prosseguir o jejum até o período estabelecido de 72 horas para excluir a possibilidade de hipoglicemia orgânica. Apesar de o jejum de 72 horas ter sido habitualmente considerado um procedimento conduzido estando o paciente hospitalizado, já iniciamos o jejum em um centro de avaliação endócrina depois de um jejum noturno. Foram obtidos resultados positivos em 40% dos pacientes em situação ambulatorial. Os pacientes cujos resultados não são positivos no término do jejum são internados para se submeter ao jejum completo de 72 horas.

A interpretação das concentrações dos polipeptídeos das células β (insulina, peptídio C e pró-insulina) durante o jejum prolongado supervisionado baseia-se nas concentrações plasmáticas concomitantes de glicose. As faixas normais durante uma noite de jejum para esses peptídios não se aplicam quando o nível plasmático de glicose for menor que 55 mg/dL.

Os distúrbios hipoglicêmicos mediados pela insulina caracterizam-se por concentrações plasmáticas de insulina superiores ou iguais a 3 μU/mL (ensaio

imunoquiomioluminométrico) (Fig. 238-2). Os indivíduos com insulinomas apresentam concentrações de insulina que raramente ultrapassam 100 μU/mL. Os valores de 1.000 μU/mL ou mais sugerem a administração recente de insulina ou a presença de anticorpos anti-insulina. As relações entre glicose e insulina e vice-versa, incluindo a “relação corrigida”, têm sido utilizadas visando à identificação de hiperinsulinemia relativa, quando a concentração de insulina encontra-se dentro da faixa normal depois de uma noite de jejum. Infelizmente, essas relações têm pouquíssima utilidade diagnóstica (Fig. 238-2).

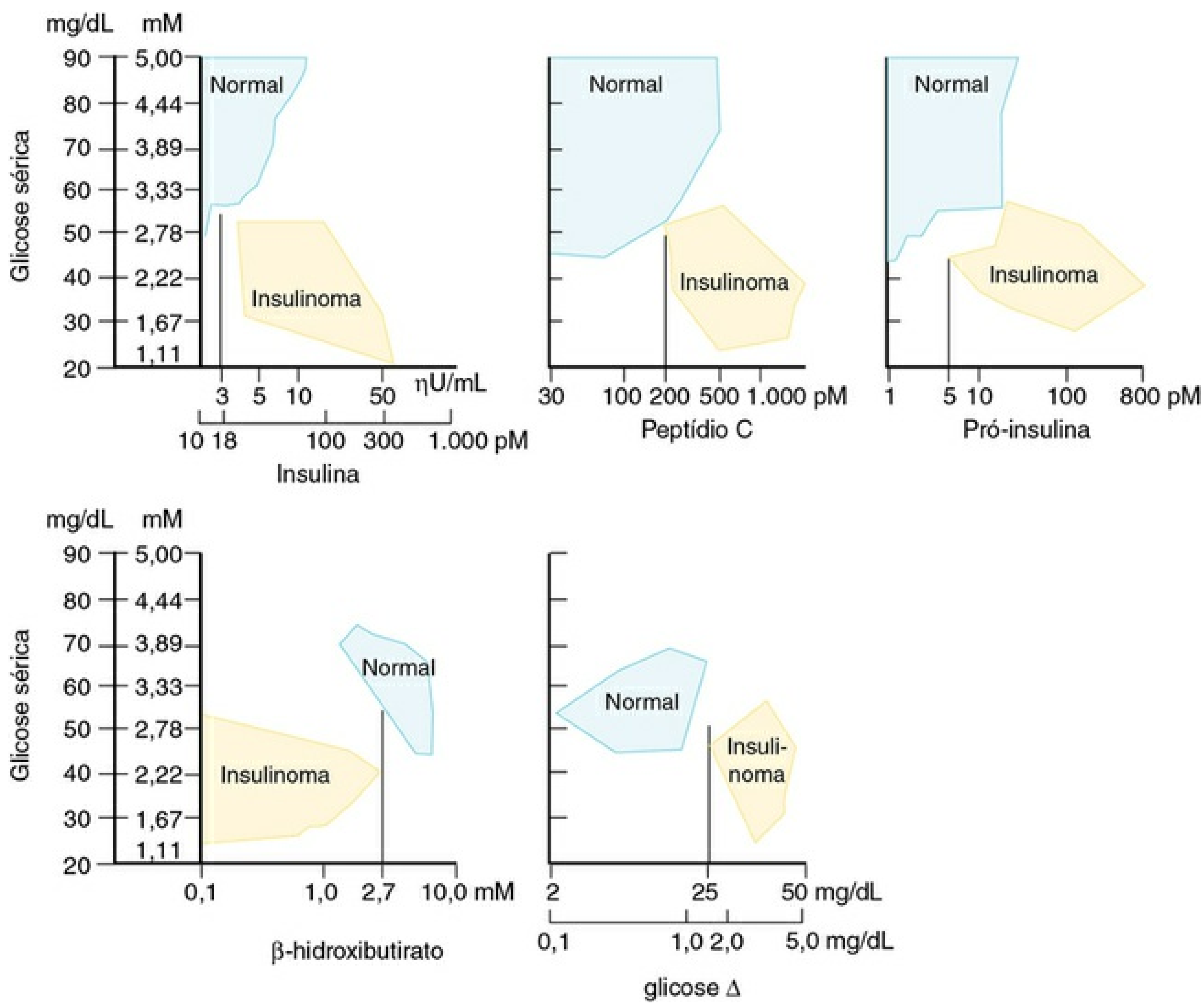

FIGURA 238-2 Distribuições no plasma de insulina, peptídio C, pró-insulina, β-hidroxibutirato e resposta da glicose sérica (glicose Δ) a glucagon intravenoso em comparação à glicose sérica no final do jejum prolongado (72 em pessoas normais [*n* = 25] ou na tríade de Whipple para pacientes com insulinoma histologicamente confirmado [*n* = 40]).
A *área sombreada* representa o nível de glicose sérica menor ou igual a 50 mg/dL (2,8 mM). A *linha vertical* representa o nível de diagnóstico para insulinoma. Os critérios para insulinoma são nível de insulina maior ou igual a 3 μU/mL (18 pM), nível de peptídio C maior ou igual a 200 pM, nível de proinsulina maior ou igual a 5 pM, nível de β-hidroxibutirato menor ou igual a 2,7 mM e nível de glicose Δ maior ou igual a 25 mg/dL (1,4 mM).

Os critérios para a hiperinsulinemia, quando se utilizam o peptídio C e a pró-insulina (determinados por ensaios imunoquimioluminométricos), são de 200 pmol/L ou mais e de 5 pmol/L ou mais, respectivamente (Fig. 238-2). A relação molar entre a insulina e o

peptídio C é a mesma para pacientes com insulinomas e indivíduos sadios (*i. e.*, ~0,2). Embora a relação molar entre pró-insulina e insulina esteja aumentada em pacientes com insulinoma, esta observação não tem nenhuma utilidade para o diagnóstico.

Devido ao efeito anticetogênico da insulina, a determinação dos níveis plasmáticos de β-hidroxibutirato no final do jejum (72 horas nos indivíduos normais e quando a tríade de Whipple é satisfeita em pacientes durante jejum para diagnóstico) é útil. Este parâmetro é considerado um substituto da insulina. Os pacientes com hipoglicemia mediada por insulina apresentam concentrações inferiores a 2,7 mmol/L, enquanto outros (indivíduos saudáveis ou aqueles com hipoglicemia não mediada por insulina) exibem níveis mais elevados (Fig. 238-2). A elevação progressiva da concentração de β-hidroxibutirato no início do jejum de 72 horas em pessoas destinadas a apresentar um teste negativo, em contraposição ao nível suprimido contínuo em pacientes com insulinoma (Fig. 238-3), oferece a oportunidade de terminar o jejum antes do horário determinado de 72 horas pela obtenção de um nível de 2,7 mmol/L ou acima, ou por meio de duas medições sucessivas das concentrações, em intervalos de seis horas, excedendo a concentração em um horário determinado de 18 horas. Outro substituto da insulina é a resposta da glicose plasmática a 1mg de glucagon injetado por via intravenosa, no final do jejum. A base racional desse procedimento consiste no fato de a insulina ser glicogênica e antiglicogenolítica. Pacientes com hipoglicemia mediada por insulina apresentam elevação máxima de pelo menos 25 mg/dL acima da glicose plasmática terminal em jejum, enquanto outros (incluindo indivíduos normais e aqueles com hipoglicemia não mediada por insulina) exibem incrementos menores (Fig. 238-2). Quando a concentração plasmática de glicose ultrapassa 60 mg/dL ao término do jejum, não há necessidade de determinar os polipeptídios das células β e os substitutos da insulina, visto que não fornecem nenhuma informação útil.

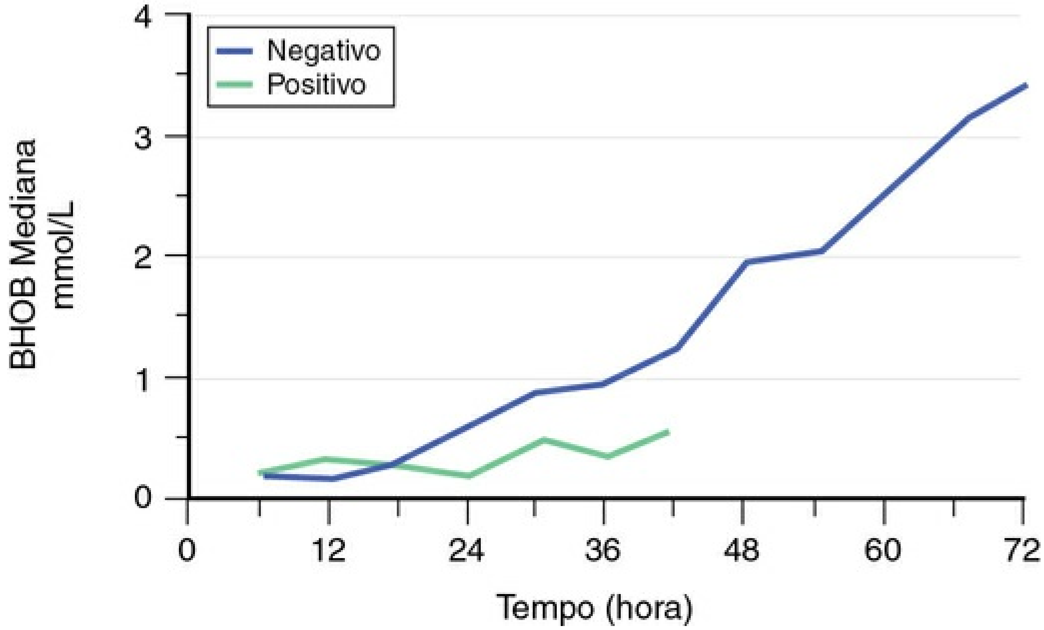

FIGURA 238-3 Concentrações medianas de β-hidroxibutirato (BHOB) durante jejuns de 72 horas são mostradas para pacientes com insulinoma, todos os quais tiveram jejuns positivos, e para pessoas com jejuns negativos. (De Service F. Increasing serum B-hydroxybutyrate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4555-4558. Copyright 2005, The Endocrine Society.)

A determinação das sulfonilureias no plasma quando um paciente desenvolve hipoglicemia constitui um componente essencial do jejum prolongado supervisionado. O padrão da glicose plasmática e dos polipeptídios das células β na hipoglicemia induzida por sulfonilureias é idêntico ao observado em indivíduos com insulinoma. Um método de espectrografia de massa de cromatografia líquida fornece uma medida sensível das sulfonilureias de primeira e segunda geração e meglitinidas (a Tabela 238-3 fornece interpretação diagnóstica).

Tabela 238-3

Interpretação diagnóstica dos resultados de um jejum de 72 horas

	SINAIS E SINTOMAS	GLICOSE[†] (mg/dL)	INSULINA[‡‡] (μU/mL)	PEPTÍDIO C[‡§] (PMOL/L)	PRÓ- - INSULINA[‡||] (PMOL/L)	β-HIDROXIBUTIRATE (MMOL/L)	GLICOSE[¶] (mg/dL)	SU
Normal	Não	≥40	<3	<200	<5	>2,7	<25	Nã
Insulinoma	Sim	≤45	≥3[!]	≥200	≥5	≤2,7	≤25	Nã
Hipoglicemia artificial por insulina	Sim	≤45	≥3[**]	<200	<5	≤2,7	≥25	Nã
Hipoglicemia induzida por sulfonilureia	Sim	≤45	≥3	≥200	≥5	≤2,7	≥25	Sin
Hipoglicemia mediada pelo fator de crescimento semelhante à insulina	Sim	≤45	≤3	<200	<5	≤2,7	≥25	Nã

Hipoglicemia mediada por não insulina	Sim	≤45	<3	<200	<5	>2,7	<25	Nã
Alimentação inadvertida durante o jejum	Não	≤45	<3	<200	<5	≤2,7	≥25	Nã
Distúrbio não hipoglicêmio	Sim	≥40	<3	<200	<5	>2,7	<25	Nã

[*]As medidas são feitas no ponto que é tomada a decisão de terminar o jejum.

[†]As medidas de glicose plasmática sequencial na faixa hipoglicêmica flutuam. Níveis plasmáticos de glicose ≤45 mg/dL no momento que é tomada a decisão de terminar o jejum podem subir até 56 mg/dL quando o jejum é realmente encerrado aproximadamente uma hora depois. Os níveis de glicose plasmática podem estar tão baixos quanto 40 mg/dL durante jejum prolongado em mulheres normais.

[‡]Nos indivíduos normais, os níveis de insulina plasmática, peptídio C e pró-insulina podem estar mais elevados se o nível de glicose plasmática for >60 mg/dL.

[§]Medido pela técnica de imunoquiomioluminométrica (limite inferior de detecção, 33 pmol/L).

[||]Medido pela técnica de imunoquiomioluminométrica (limite inferior de detecção, 0,2 pmol/L).

[¶]Em resposta a glucagon IV (valor de pico menos valor no final do jejum).

[!]As proporções de insulina por glicose não têm valor diagnóstico em pacientes com insulinomas.

[**]Os níveis de insulina plasmática estão muito altos (>100 μU/mL ou até = 1.000 μU/mL) na hipoglicemia artificial produzida por insulina.

[††]Diferentemente da primeira geração de drogas sulfonilureia, que eram facilmente medidas, as drogas de segunda geração são difíceis de medir.

[‡‡]Medido por ensaio imunoquiomioluminométrico, limite inferior de detecção é 0,1 μU/mL.

Teste de Refeição Mista

Para os indivíduos com histórico de sintomas neuroglicopênicos dentro de cinco horas após a ingestão de alimento, pode-se efetuar um teste de refeição mista. O paciente deve ingerir uma refeição semelhante à que leva aos sintomas durante as atividades da vida comum. O resultado do teste é positivo quando o paciente sente sintomas neuroglicopênicos e um nível de glicose sérica baixo concomitante (p. ex., ≤50 mg/dL). Não existem padrões para a interpretação de níveis de polipeptídios das células β medidos durante o teste. Entretanto, pode-se esperar que os níveis de insulina sejam suprimidos durante a hipoglicemia pós-prandial desde que cinco meias-vidas (por volta de 30 minutos) tenham se passado do pico de insulinemia. Um teste de refeição mista positivo por si só não fornece um diagnóstico, apenas confirmação bioquímica do histórico. Uma porcentagem surpreendentemente alta de pacientes (aproximadamente 10%) com insulinoma relatou sintomas neuroglicopênicos após as refeições e em alguns casos apenas após as refeições. Pacientes com um teste de refeição mista positivo podem precisar de um jejum de 72 horas para documentar tanto a hipoglicemia de jejum como pós- -prandial. Para os pacientes com resultado positivo do teste de refeição mista e jejum de 72 horas negativo, devem-se determinar os níveis de glucagon durante o teste

de refeição mista a fim de assegurar uma resposta contrarregulatória à concentração de glicose sérica. Podem-se efetuar estudos de esvaziamento gástrico à procura de trânsito acelerado como causa da hipoglicemia pós-prandial. Se este for o caso, pode-se indicar a determinação dos hormônios gastrointestinais pró-cinéticos. A combinação de um teste de refeição mista positivo com jejum de 72 horas negativo pode ocorrer em um paciente com insulinoma ou com a síndrome de hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma. O teste de tolerância à glicose oral de cinco horas nunca deve ser utilizado como teste diagnóstico para a hipoglicemia, visto que uma porcentagem significativa de indivíduos sadios pode apresentar um nível plasmático mínimo de glicose inferior ou igual a 50 mg/dL. Similarmente, em pacientes que apresentam sintomas semelhantes à hipoglicemia após *bypass* gástrico em Y de Roux, é importante assegurar que se evite na refeição de teste carboidratos simples e calorias líquidas, pois podem provocar sintomas na maioria dos pacientes que passaram por essa cirurgia.

Teste de Supressão do Peptídio C

O teste de supressão do peptídio C baseia-se na observação de supressão da secreção das células β (determinada pelos níveis de peptídio C) durante a hipoglicemia, cujo grau é menor em pacientes com insulinomas do que nos indivíduos normais. É raramente utilizado porque a interpretação exige dados normativos ajustados ao índice de massa corporal e à idade do paciente.

Anticorpos Anti-insulina

Antigamente, a detecção de anticorpos anti-insulina era considerada uma prova firme de hipoglicemia artificial em consequência da autoadministração inapropriada de insulina, particularmente em uma época em que a insulina derivada de animais era a única forma comercialmente disponível. Com o uso da insulina humana, que é menos antigênica do que a derivada de animais, esses pacientes geralmente não apresentam anticorpos anti-insulina detectáveis. Foi relatada a ocorrência de hipoglicemia passível de ser diretamente atribuída à produção espontânea de anticorpos contra a insulina nativa primariamente em asiáticos e, raramente, em indivíduos brancos. Em pacientes com a síndrome autoimune de anticorpo anti-insulina, os anticorpos podem ser monoclonais – isto é, apenas dirigidos contra a insulina humana – ou policlonais – isto é, à insulina humana e de origem animal –, ocorrendo em títulos muito elevados, em contraste com o diabetes tratado com insulina. É importante investigar a presença de anticorpos anti-insulina, visto que, até mesmo em baixos títulos – que podem não ter nenhum significado diagnóstico –, podem causar resultados espúrios no ensaio da insulina. A hipoglicemia em tais exemplos pode ter uma associação variável com jejum ou ingestão de refeição.

Hemoglobina Glicada

Embora as concentrações de hemoglobina glicada sejam, do ponto de vista estatístico, significativamente mais baixas em pacientes com insulinomas do que nos indivíduos controle, existe muita superposição para que sejam utilizadas como critério diagnóstico.

Resposta da Insulina à Injeção Seletiva de Cálcio Arterial

O diagnóstico de distúrbio hipoglicêmico baseia-se totalmente em evidências químicas. Uma vez que os dados documentam hipoglicemia hiperinsulinêmica, procedimentos de localização são realizados. Até hoje, os exames radiológicos padrão têm sido efetuados mais com o objetivo de localizar uma lesão do que para fins diagnósticos. Com a disponibilidade do teste de estimulação seletiva de cálcio arterial, que se baseia em células β hiper-responsivas para o resultado positivo, os objetivos de regionalização e diagnóstico de hiperfunção das células β são alcançados. Esse teste requer o acesso a vários vasos intra-abdominais, incluindo a veia hepática direita, artéria esplênica, artéria gastroduodenal e artéria mesentérica superior. O aumento de duas a três vezes na concentração de insulina na veia hepática direita em resposta à injeção de cálcio em uma ou mais das artérias sugere que a região do pâncreas suprida por essa artéria abriga células β funcionantes, indicando insulinoma ou hipertrofia das ilhotas ou nesidioblastose.

Paciente de Aspecto Doente

A hipoglicemia em indivíduos com doença coexistente ocorre algumas vezes como episódio distinto, que pode ser assintomático se houver comprometimento preexistente da consciência. O reconhecimento da doença subjacente e sua tendência à hipoglicemia pode ser suficiente, devendo-se tomar medidas para minimizar a ocorrência de recidiva. A confirmação do mecanismo suspeito para a hipoglicemia pode ser obtida. Os mecanismos podem incluir baixos níveis de insulina e de peptídio C nos casos de hipoglicemia não mediada por insulina (p. ex., a hipoglicemia induzida por etanol); IGF-II elevado nos casos de hipoglicemia por tumores de células não β; baixos níveis de cortisol em casos de insuficiência adrenal; e resposta atenuada da glicose sérica à administração intravenosa de glucagon nos casos de hipoglicemia em virtude de função hepática anormal, doença de armazenamento do glicogênio, sepse ou insuficiência cardíaca congestiva.

Pacientes que estão em hospitais hoje geralmente estão gravemente doentes e apresentam problemas em múltiplos sistemas. Correm risco de hipoglicemia iatrogênica, além do risco potencial decorrente da doença subjacente. Num centro médico terciário, 1,2% de todos os pacientes admitidos dentro de um período de seis meses apresentaram hipoglicemia (nível plasmático de glicose (≤49 mg/dL). As causas primárias entre indivíduos não diabéticos foram insuficiência renal, desnutrição, hepatopatia, infecção e choque. Vários pacientes apresentaram mais de um fator de risco. Não raramente, os pacientes não diabéticos tornam-se hiperglicêmicos, devido ao tratamento com nutrição enteral ou parenteral ou com glicocorticoides. O uso de insulina para controlar a hiperglicemia faz com que os pacientes corram risco de desenvolver hipoglicemia, particularmente se a ingestão de alimentos for interrompida, se a dose de glicocorticoides for abruptamente reduzida ou interrompida, ou se a sua disponibilidade for diminuída devido à administração simultânea de um quelante de ácidos biliares. Ao investigar a etiologia da hipoglicemia no paciente hospitalizado em estado grave, convém

efetuar um exame cuidadoso do prontuário.

Tratamento

O tratamento dos distúrbios hipoglicêmicos abrange dois componentes distintos: 1) alívio dos sintomas neuroglicopênicos ao restaurar os baixos níveis plasmáticos de glicose para a sua faixa normal e 2) a correção da causa subjacente da hipoglicemia. Ao contrário do diabetes, em que o restabelecimento da euglicemia ou a hipoglicemia constituem o objetivo ideal, o tratamento excessivo da hipoglicemia no indivíduo não diabético não provoca nenhuma sequela. Para o paciente que ainda não foi diagnosticado, deve-se obter uma amostra de sangue por punção venosa para determinação da glicose, dos polipeptídios das células β e do β-hidroxibutirato antes de iniciar o tratamento. Tanto o diagnóstico quanto o tratamento podem ser efetuados através da injeção intravenosa de glucagon, com monitoramento da resposta da glicose plasmática. Dependendo da resposta obtida, o paciente pode exigir a administração intravenosa de glicose a 50% ou uma infusão contínua de 5 ou 10%, ou pode recuperar-se o suficiente para receber nutrição oral.

O tratamento da causa subjacente da hipoglicemia depende da etiologia específica. Uma vez estabelecido o diagnóstico bioquímico de insulinoma, deve-se proceder à sua localização pré-operatória. Devido à raridade do insulinoma, apenas alguns centros de referência adquiriram experiência suficiente para avaliar a eficácia de vários procedimentos de localização, como tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia endoscópica e transabdominal, cintilografia com octreotida, angiografia do tronco celíaco, e estimulação seletiva do cálcio arterial e cateterismo venoso portal trans-hepático. Os especialistas diferem nas suas abordagens preferidas, devido a diferenças na experiência e nível de habilidade. A ultrassonografia tem a vantagem de fornecer uma localização precisa, particularmente em relação ao ducto pancreático. A ressonância nuclear magnética e a cintilografia com octreotida não são úteis. O cateterismo venoso portal trans-hepático foi abandonado nos centros que antigamente empregavam essa técnica. Existe um consenso geral de que a ultrassonografia intraoperatória, combinada com cuidadosa palpação do pâncreas por um cirurgião experiente proporciona o maior índice de sucesso na localização do insulinoma.

Causas Específicas

Insulinoma

O insulinoma é um tumor raro, cuja incidência é estimada em quatro casos por milhão de indivíduos por ano, ou seja, uma incidência semelhante à do feocromocitoma. O insulinoma, que ocorre em qualquer idade, é ligeiramente mais comum nas mulheres (59%) e está associado a baixas taxas de malignidade (6%), multiplicidade (9%), síndrome de neoplasia endócrina múltipla (Capítulo 239) (8%) e recidiva (8%). Após a remoção

bem-sucedida do insulinoma, o paciente pode ter uma expectativa de vida normal. A terapia clínica para o paciente cujo insulinoma não é detectado na exploração do pâncreas, para o paciente não candidato à cirurgia ou para aquele com insulinoma metastático pode consistir em diazóxido, verapamil, fenitoína, propranolol ou octreotida. Em certas ocasiões, suspeita-se da presença de insulinoma em pacientes com diabetes lábil, particularmente quando a insulinoterapia foi aparentemente suspensa. Existe um caso de insulinoma documentado em um indivíduo com diabetes tipo 1, bem como alguns casos em pacientes com diabetes tipo 2. O tratamento ideal consiste na ressecção cirúrgica.

Hipoglicemia Pancreatogênica não Insulinoma

Adultos com episódios de hipoglicemia hiperinsulinêmica, resultando em neuroglicopenia, não apresentam insulinoma, mas hipertrofia das ilhotas/nesidioblastose (síndrome SHPNI). As características clínicas são singularmente diferentes daquelas do insulinoma: predomínio do sexo masculino, neuroglicopenia pós-prandial, resultado negativo no jejum de 72 horas, estudos radiológicos de localização negativos, teste de estimulação seletiva do cálcio arterial positivo e alívio dos sintomas com pancreatectomia parcial orientada por gradiente. Foi identificado um subgrupo desses pacientes com uma característica única de histórico de cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux.

Hipoglicemia Artificial Induzida por Insulina

Em geral, a hipoglicemia artificial induzida por insulina manifesta-se por sintomas neuroglicopênicos, que ocorrem de modo errático. O distúrbio é observado frequentemente em mulheres, geralmente nas que exercem uma profissão relacionada à saúde. Uma vez confrontados com o diagnóstico, cerca de 50% dos pacientes admitem uma autoadministração, e a maioria abandona essa atividade. Pode ser muito difícil diferenciar a hipoglicemia autoimune por insulina da hipoglicemia artificial induzida pela administração de insulina, devido às manifestações bioquímicas semelhantes. Entretanto, alguns pacientes com a primeira exibem evidências de outra doença autoimune, e os títulos de anticorpos anti-insulina estão muito elevados.

Outras Causas

Foi relatada a ocorrência de mutações no gene do receptor das sulfonilureias das células β, no gene da glutamato desidrogenase e no gene da glicoquinase, produzindo hipoglicemia hiperinsulinêmica (*i. e.,* concentrações inapropriadamente elevadas de insulina e peptídio C). Os pacientes geralmente apresentam em uma idade precoce e seguindo, com frequência, um padrão familiar. Foi também descrita a ocorrência de hipoglicemia induzida por exercício físico em algumas famílias. Um material semelhante à insulina pode ser secretado por alguns tumores malignos (p. ex., hemangiopericitomas, fibromas, fibrossarcomas, hepatomas). Nessas circunstâncias, as concentrações plasmáticas de insulina e peptídio C estão baixas no momento da hipoglicemia, enquanto

as concentrações de pró-IGF-II estão elevadas.

Tumores de células das ilhotas

Definição

Os tumores endócrinos do pâncreas são, em geral, malignos. Os tumores produtores de insulina constituem uma exceção, visto que são habitualmente benignos. Geralmente os tumores de células das ilhotas são descritos como funcionantes ou não funcionantes. Os tumores funcionantes liberam um ou mais hormônios em quantidades suficientes para elevar as concentrações plasmáticas. Os tumores não funcionantes podem conter um ou mais hormônios que, por definição, não liberam quantidades significativas desses hormônios na circulação sistêmica.

Em geral, os tumores funcionantes manifestam-se através de sintomas relacionados aos hormônios secretados, enquanto os tumores não funcionantes manifestam-se habitualmente na forma de massa pancreática ou metástase. Os tumores não funcionantes tendem a ser maiores e encontram-se em um estágio mais avançado por ocasião do diagnóstico, visto que a sua presença não é anunciada por sintomas produzidos por excesso hormonal.

Fisiopatologia

Os tumores funcionantes de células das ilhotas estão associados a cinco síndromes amplamente reconhecidas (Tabela 238-4). Acredita-se que o insulinoma, a síndrome de Zollinger-Ellison, o glucagonoma, o VIPoma e o somatostatinoma resultem de (pelo menos em parte) secreção excessiva de insulina, gastrina, glucagon, polipeptídio intestinal vasoativo (VIP) e somatostatina, respectivamente. Todavia, vários outros sintomas também podem ocorrer, visto que esses tumores frequentemente secretam mais de um hormônio (p. ex., polipeptídio pancreático, adrenocorticotropina, calcitonina, neurotensina, gonadotrofina coriônica humana, fator de liberação do hormônio do crescimento, prostaglandinas e hormônio paratireóideo), e tanto a quantidade quanto o tipo de hormônio secretado podem modificar-se com o decorrer do tempo. Os tumores de células das ilhotas são esporádicos ou podem ocorrer em associação com outras síndromes genéticas conhecidas, como a neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Os tumores esporádicos ocorrem em qualquer idade, porém são mais comumente detectados entre 40 e 60 anos de idade. O diagnóstico pode ser confirmado pela obtenção de uma amostra de tecido durante a ressecção cirúrgica ou por biópsia com agulha.

Tabela 238-4

Características de funcionamento dos carcinomas das células das ilhotas

SÍNDROME	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO	TAXA DE MALIGNIDADE (%)	METÁSTASES NO DIAGNÓSTICO (%)	LOCALIZAÇÃO (RADIOGRÁFICA)
Insulinoma	Neuroglicopenia Resposta adrenérgica	Glicose sanguínea ≤45 mg/dL Insulina >3 μU/mL Ausência de anticorpos anti-insulina Peptídio C elevado	<10	<10	Ultrassonografia TC espiral Teste de estimulação do cálcio seletivo
Síndrome de Zollinger-Ellison	Dispepsia/úlcera Diarreia	Gastrina basal elevada Resultado de ácido basal elevado Teste de secretina positivo	50-60	50-80	Ultrassonografia, TC, angiografia, PVS
WDHA (VIPoma)	Diarreia secretória difusa Hipocalemia Hipocloridria/acloridria Hipercalcemia Hiperglicemia	VIP elevado	50	50	TC, PVS, angiografia
Glucagonoma	Dermatite Diabetes Perda de peso Anemia	Glucagon elevado	75	60-70	TC
Somatostatinoma	Diabetes Colelitiase Diarreia Esteatorreia	Somatostatina elevada	90-100	50-75	TC

CT = Tomografia computadorizada; PVS = amostra venosa portal; VIP = peptídio intestinal vasoativo; WDHA = diarreia aquosa, hipocalemia, acloridria.

Adaptada de Grant CS. Tratamento cirúrgico de tumores malignos das células das ilhotas. *World J Surg.* 1993;17:498-503.

Tratamento

Talvez com a exceção dos insulinomas, o tratamento ideal para os tumores de células das ilhotas continua sendo desconhecido, visto que a sua raridade torna extremamente difícil a realização de estudos clínicos terapêuticos randomizados. Além disso, na ausência de metástases, não há critérios histológicos confiáveis capazes de distinguir entre lesões benignas e malignas. Os tumores de células das ilhotas metastatizam

comumente para o fígado e os linfonodos adjacentes. Além disso, podem ocorrer metástases para pulmões, ossos, glândulas suprarrenais, rins e ovários. Felizmente, a taxa de crescimento dos tumores malignos de células das ilhotas é geralmente lenta. Por conseguinte, muitos médicos recomendam a cirurgia se o tumor pancreático for passível de ressecção, e se a extensão da doença metastática (quando presente) for limitada. A "extirpação" das metástases, seja por cirurgia ou por embolização hepática, pode melhorar os sintomas ao reduzir as concentrações circulantes dos hormônios. O tratamento com agentes quimioterápicos, como estreptozotocina (isoladamente ou em combinação com 5-fluorouracil), doxorrubicina, dacarbazina ou interferon-β, também pode melhorar os sintomas e, em alguns casos, talvez melhorar a sobrevida. A somatostatina é um potente inibidor da secreção hormonal. O tratamento com análogos da somatostatina de ação prolongada pode resultar em notável diminuição, ainda que algumas vezes temporária, dos sintomas, particularmente daqueles associados aos glucagonomas e VIPomas.

Leituras sugeridas

Cryer, P. E., Axelrod, L., Grossman, A. B., et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:709–728. *Diretrizes de consenso para diagnóstico e tratamento.*

Druce, M. R., Muthuppalaniappan, V. M., O'Leary, B., et al. Diagnosis and localization of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterization. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162:971–978. *De 36 pacientes, 16 foram localizados por TC e 21 por IRM.*

Ekeblad, S. Islet cell tumours. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 654:771–789. *Visão geral dos tumores endócrinos pancreáticos que podem causar sintomas hormonais por hipersecreção.*

Placzkowski, K. A., Vella, A., Thompson, G. B., et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1069–1073. *Análise das mudanças na apresentação, no diagnóstico e na avaliação radiológica de pacientes com insulinoma cirurgicamente confirmado na Mayo Clinic durante duas décadas.*

Watts, A. G., Donovan, C. M. Sweet talk in the brain: glucosensing, neural networks, and hypoglycemic counterregulation. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31:32–43. *Análise da organização dos sistemas neurais que são envolvidos pelos mecanismos glicossensores quando as concentrações de glicose no sangue caem a níveis que constituem uma ameaça fisiológica.*

Distúrbios poliglandulares

Henry M. Kronenberg

Os internistas precisam reconhecer as doenças que envolvem anormalidades independentes de mais de uma glândula endócrina por vários motivos. Em primeiro lugar, os padrões conhecidos de doença poliglandular podem alertar o médico quanto à necessidade de procurar um segundo distúrbio, uma vez estabelecido o diagnóstico de determinado distúrbio. Em segundo, o tratamento de muitas das doenças individuais que ocorrem nos distúrbios poliglandulares pode diferir daquele que é apropriado para as mesmas doenças, quando estas se manifestam isoladamente. Em terceiro, como muitas dessas doenças aparecem em padrões familiares característicos, o reconhecimento das síndromes pode permitir uma triagem familiar útil. Por fim, a compreensão da patogenia desses distúrbios incomuns pode esclarecer também a dos glandulares isolados mais comuns. Este capítulo descreve os distúrbios poliglandulares mais bem caracterizados, dando ênfase a essas quatro considerações. Outros capítulos devem ser consultados para uma descrição mais detalhada das doenças de cada glândula.

Síndromes neoplásicas

Três síndromes neoplásicas distintas quanto ao mecanismo envolvido afetam mais de uma glândula endócrina. Embora tenham recebido diversos nomes no passado, hoje em dia são mais frequentemente denominadas neoplasia endócrina múltipla do tipo 1, neoplasia endócrina múltipla dos tipos 2a e 2b e síndrome de McCune-Albright.

Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 1

Definição

A neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM 1) é um distúrbio autossômico dominante, que, caracteristicamente, afeta as glândulas paratireoides, as ilhotas pancreáticas e a hipófise anterior. Menos comumente, a neoplasia adrenal cortical e os carcinoides do intestino anterior (primariamente do timo e pulmão) ocorrem. As manifestações não endócrinas incluem lipomas, angiofibromas faciais e colagenomas.

Patogênese

O gene da NEM 1 localiza-se no cromossomo 11, na banda 11q13, e codifica uma proteína de 610 aminoácidos, denominada menin. A menin é um fator de transcrição nuclear

expresso na maioria dos tecidos. A menin aumenta a transcrição gênica por mecanismos não bem compreendidos. Embora as funções fisiológicas normais da menin não são bem compreendidas, anormalidades em NEM 1 sugerem que se trata de um gene supressor tumoral. As mutações herdadas no gene da menin, que variam amplamente e são encontradas em todo o gene, produzem, com frequência, peptídios de menin truncados e provavelmente não funcionais. Além dessa anormalidade genética, herdada por todas as células do corpo, os tumores da NEM 1 geralmente exigem deleções do alelo normal dos genes da menin. Presumivelmente, a perda de ambas as cópias do gene supressor tumoral – uma por mutação herdada e outra por mutação de determinada célula – confere uma vantagem seletiva à célula, que passa a proliferar, transformando-se em tumor clonal. Essas deleções clonais foram encontradas em 100% dos tumores paratireóideos removidos na cirurgia em pacientes com NEM 1. Outras anormalidades genéticas adquiridas acumulam-se nesses tumores; por conseguinte, os tumores na NEM 1 seguem o padrão da tumorigênese em múltiplas etapas observados nos tumores malignos. O modelo de supressão de duplo impacto dos tumores foi confirmado pela geração de camundongos que não possuem uma ou as duas cópias do gene menin em células-alvo específicas.

O modelo supressor tumoral de “dois impactos” pode explicar muitas das características da NEM 1. A manifestação clínica de um distúrbio herdado na idade adulta pode ser explicada pela exigência de uma segunda mutação antes da expansão clonal. A natureza assimétrica, porém inexorável, da doença paratireóidea pode ser explicada por mutações somáticas assincrônicas, porém inevitáveis em cada uma das glândulas paratireoides. Os tumores múltiplos das ilhotas pancreáticas podem resultar do mesmo processo. O que permanece completamente sem explicação é a vulnerabilidade da paratireoide, da ilhota pancreática e das células da hipófise, devido à expressão disseminada do gene menin.

O gene da menin sofre mutação em cerca de 20% dos adenomas paratireóideos esporádicos, em uma fração dos tumores endócrinos malignos esporádicos do pâncreas e em alguns tumores carcinoides esporádicos dos pulmões. Essas mutações somente ocorrem no tumor e não afetam as células normais do paciente; não ocorre agregação familiar nesses tumores esporádicos.

Diagnóstico

Triagem

A triagem genética para mutações no gene menin está agora disponível em laboratórios de referência. Como mutações inativadoras podem ocorrer em qualquer lugar no gene, pesquisas padrão das bordas de éxons e íntrons detectam apenas 70% das anormalidades genéticas em famílias afetadas por MEN 1. Famílias ocasionais herdam mutações no gene que codifica o inibidor de quinase dependente de ciclina p27, mas os genes anormais em uma pequena fração dos pacientes MEN 1 permanecem desconhecidos. Portanto, a mutação específica na menin em um caso índice deve ser levantada antes que os

membros da família sejam testados. Como não se dispõe de nenhuma terapia segura e eficaz para os tumores assintomáticos da NEM 1, o papel exato da triagem genética ainda não foi estabelecido.

Para detectar a doença ativa, o teste de maior utilidade para complementar um histórico clínico cuidadoso e exame físico consiste na determinação da concentração sanguínea de cálcio, particularmente do cálcio ionizado, a intervalos, depois dos 15 anos de idade. As determinações da prolactina, gastrina e glicemia em jejum também podem ser úteis.

Doença paratireóidea

O hiperparatireoidismo (Capítulo 253), que constitui a anormalidade mais comum na NEM 1, é observado em mais de 90% dos pacientes. Em geral, a elevação dos níveis sanguíneos de cálcio surge pela primeira vez entre 20 e 40 anos de idade, consideravelmente mais cedo do que no hiperparatireoidismo primário esporádico. Todavia, habitualmente a doença não se apresenta durante a infância. A princípio, a doença é assintomática; porém, com o decorrer do tempo, pode resultar em todas as consequências esperadas do hiperparatireoidismo primário. Ao contrário do hiperparatireoidismo esporádico, a doença é inexoravelmente progressiva e, com acompanhamento prolongado, sempre acomete as quatro glândulas paratireoides. Tipicamente, o comprometimento é assimétrico e assincrônico. Esse padrão pode resultar em cirurgia inapropriadamente limitada das paratireoides. Se forem removidas menos de três glândulas paratireoides, ocorre sempre recidiva da hipercalcemia, embora não seja necessariamente imediata. Em geral, os resultados cirúrgicos na NEM 1 são menos satisfatórios do que na doença esporádica, que acomete as quatro glândulas paratireoides. Em alguns centros, são removidas todas as quatro glândulas, e parte de uma delas é reimplantada no antebraço, por ser o mais fácil acesso, com a finalidade de evitar os riscos de uma cirurgia muito extensa ou insuficiente. A dificuldade em obter uma normocalcemia no longo prazo levou muitos médicos a adiar a cirurgia quando a doença é assintomática. Essa estratégia pode ser modificada se o paciente desenvolver síndrome de Zollinger-Ellison (ver adiante), visto que a hipercalcemia pode aumentar notoriamente os níveis de gastrina nesses pacientes.

Doença das ilhotas pancreáticas

Até 80% dos pacientes apresentam anormalidades pancreáticas na necropsia. Por conseguinte, numerosos pacientes exibem níveis sanguíneos elevados de gastrina, insulina, polipeptídio pancreático, somatostatina, polipeptídio intestinal vasoativo ou glucagon durante os testes de estimulação ou de supressão. Com frequência, o pâncreas apresenta comprometimento difuso por microadenomas e macroadenomas, e por lesões aparentemente hiperplásicas. Ultrassom endoscópico agora pode detectar tumores muito pequenos da cabeça ou do corpo do pâncreas; a função precisa de tal detecção é uma área de grande interesse para pesquisa. Normalmente, mais de um hormônio das ilhotas é secretado de múltiplos tumores frequentemente presentes em MEN 1. A despeito desse padrão subjacente de comprometimento celular múltiplo, os pacientes

caracteristicamente apresentam sintomas de apenas um distúrbio hormonal. A doença mais comum é a síndrome de Zollinger-Ellison (Capítulo 201), uma úlcera péptica associada a tumores produtores de gastrina. A identificação dos tumores que provocam doença tem sido difícil. Os gastrinomas na NEM 1 geralmente são múltiplos, muito pequenos, sendo encontrados na parede duodenal consideravelmente com mais frequência do que no pâncreas. Os macroadenomas observados no pâncreas por tomografia computadorizada (TC) ou ultrassonografia intraoperatória podem sintetizar outros hormônios além da gastrina.

Embora alguns centros continuem a adotar uma abordagem agressiva na tentativa de cura cirúrgica, a elevada taxa de recidiva após a cirurgia limita o seu papel nessa doença. Em geral, a terapia clínica com antagonistas dos receptores da histamina (H_2) e inibidores de hidrogênio-potássio-adenosina trifosfatase (H++, K+-ATPase) pode controlar adequadamente a secreção de ácido gástrico. Os tumores são de crescimento lento; todavia, com frequência, metastatizam localmente, bem como para o fígado. A quimioterapia é apenas parcialmente eficaz e nunca leva à cura da doença.

Os insulinomas constituem o segundo tumor mais comum e clinicamente importante das ilhotas na NEM 1. Com frequência, esses tumores são pequenos, múltiplos, e, em geral, menos malignos do que os gastrinomas. A despeito da natureza habitualmente difusa da doença, os tumores dominantes produtores de insulina muitas vezes podem ser identificados por cateterismo porta venoso seletivo. A remoção do tecido dominante ou, quando necessário, a pancreatectomia subtotal (80%) constitui a estratégia terapêutica primária.

Doença hipofisária

Como ocorre na doença esporádica, a doença hipofisária (Capítulo 231) pode manifestar-se como síndrome de hipersecreção ou com sintomas produzidos pela presença de massa selar ou de hipopituitarismo. Ocorrem tumores hipofisários em metade dos pacientes com NEM 1. Os prolactinomas são os tumores mais comuns. A hiperfunção adrenocortical pode resultar de adenoma hipofisário, da produção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ou do hormônio de liberação da corticotropina por um carcinoide do intestino anterior. Embora as neoplasias suprarrenais não funcionantes sejam comuns na NEM 1, as neoplasias suprarrenais primárias que provocam excesso de glicocorticoides são raras. Pode ocorrer acromegalia em consequência de neoplasia hipofisária ou da produção do hormônio de liberação do hormônio do crescimento por tumores das ilhotas pancreáticas. Uma vez considerada a produção ectópica de hormônio ou do hormônio de liberação por tumores não hipofisários, a evolução e o tratamento da doença hipofisária na NEM 1 assemelham-se aos da doença hipofisária esporádica.

Prognóstico

As principais doenças que limitam a vida em NEM 1 são os tumores malignos das ilhotas pancreáticas. Enquanto os gastrinomas esporádicos causadores da síndrome de Zollinger-Ellison podem algumas vezes ser curados por via cirúrgica, os gastrinomas em NEM 1 não foram curados até agora por qualquer abordagem cirúrgica referida. Embora

um vigoroso controle de ácido seja possível e tenha drasticamente aumentado a expectativa de vida, esses tumores metastatizam para o fígado e são pouco responsivos à quimioterapia. Outros tumores funcionantes e não funcionantes das ilhotas pancreáticas também podem metastatizar e causar morte. Assim, tomografias computadorizadas (TC) e/ou imagem de ressonância magnética (IRM) periódicas do abdome, para detectar, monitorizar e remover tumores das ilhotas em crescimento, são práticas comuns. Os tumores paratireóideos são quase sempre benignos, mas recorrem com lentidão – porém, mais rapidamente do que a doença paratireóidea esporádica de múltiplas glândulas. Desse modo, mesmo após a ressecção de três glândulas e meia, a recidiva do hiperparatireoidismo é comum. O curso dos tumores hipofisários, em contrapartida, assemelha-se ao dos tumores hipofisários de tipo hormonal análogo.

Neoplasia Endócrina Múltipla dos Tipos 2a e 2b

Definição

A neoplasia endócrina múltipla do tipo 2a (NEM 2a) é uma doença autossômica dominante, que se manifesta com o carcinoma medular da tireoide (CMT; Capítulo 254), feocromocitoma (Capítulo 235) e, com menos frequência, hiperparatireoidismo (Capítulo 253). A NEM 2b está estreitamente relacionada à NEM 2a, visto que também apresenta CMT e feocromocitoma, sendo ambas as doenças associadas a mutações no proto-oncogene *RET* (ver adiante). Entretanto, os pacientes com NEM 2b apresentam certas anormalidades não encontradas nos pacientes com NEM 2a. Estas incluem neuromas na mucosa da língua, lábios, pálpebras e trato gastrointestinal e um hábito marfanoide. Raramente ocorre hiperparatireoidismo na NEM 2b. A NEM 2b é menos comum do que a NEM 2a.

Patogênese

Tanto na NEM 2a quanto na NEM 2b, o CMT e os feocromocitomas são frequentemente bilaterais. Análise prospectiva cuidadosa de famílias com NEM 2a demonstrou que hiperplasia das células C difusa precede uma aparência clinicamente óbvia de CMT. A hiperplasia das células C pode ser detectada durante a primeira década de vida dosando-se a calcitonina após a administração de gastrina embora esse teste tenha sido suplantado clinicamente por triagem genética (ver adiante). Praticamente todos os pacientes com NEM 2a finalmente desenvolvem a doença das células C. A tireoidectomia total em pacientes com hiperplasia das células C reduziu notavelmente a incidência CMT, que é a principal causa de morte na NEM 2a.

Quase todos os pacientes com NEM 2a apresentam mutações puntiformes no proto-oncogene *RET*, encontrado na região pericentromérica do cromossomo 10. *RET* codifica uma parte da proteína tirosina quinase de receptores de superfície celular. O gene é expresso na medula espinal, em certas linhagens de células sanguíneas em cultura e em todas as linhagens celulares testadas de câncer medular da tireoide e feocromocitoma (ambos de pacientes com NEM 2 e de tumores esporádicos). O *RET* interage com outros

receptores transmembrana, que, por sua vez, interagem com ligantes da família do fator neurotrófico derivado de células gliais (FNCG). Esse sistema complicado de ligantes e receptores controla a migração, a proliferação e a sobrevida das células da crista neural encontradas na glândula tireoide, nas glândulas suprarrenais e no sistema nervoso intrínseco do intestino. Foram encontradas mutações do *RET* em cinco cisteínas diferentes, localizadas na porção do receptor que forma o domínio extracelular de fixação do ligante. O gene *RET* mutante sinaliza de maneira independente do ligante, atuando, dessa maneira, como oncogene. Os genes *RET* mutantes podem transformar células em cultura e provocar câncer medular da tireoide em camundongos transgênicos.

A transição da hiperplasia difusa de célula C tireoidiana ou células da medula suprarrenal para neoplasias clonais da tireoide ou das glândulas suprarrenais provavelmente exige mutações somáticas subsequentes. Essas mutações incluem a perda de marcadores genéticos nos cromossomos 1p, 2p, 3q e 22q, que muitas vezes ocorrem nesses tumores.

Os pacientes com NEM 2b exibem mutações puntiformes no sítio de ligação de substrato da *RET* quinase, que mais comumente consistem em substituição da metionina 918 por treonina. Essas mutações ativam a quinase e modificam a sua especificidade de substrato.

O câncer medular familiar da tireoide, na ausência de tumores das suprarrenais ou das paratireoides também é causado por mutações do gene *RET*. Essas mutações incluem as mesmas mutações que provocam NEM 2a, bem como mutações peculiares no domínio de quinase do gene *RET*. A análise sistemática do gene *RET* demonstrou a ocorrência de anormalidades hereditárias deste gene em pacientes com câncer medular da tireoide aparentemente esporádico. Entretanto, não são observadas anormalidades hereditárias do gene *RET* em pacientes com feocromocitomas ou adenomas paratireóideos isolados. É notável observar que alguns pacientes com a doença de Hirschsprung familiar (Capítulo 138) associada à ausência de neurônios no sistema nervoso simpático entérico apresentam genes *RET*.

Diagnóstico

Triagem

Na atualidade, o teste genético direto substituiu o teste da calcitonina como instrumento de triagem em famílias com NEM 2. Esses estudos genéticos mostraram que o teste da calcitonina e até mesmo a análise histológica do tecido tireóideo podem levar a resultados falso-positivos e falso-negativos relativos à doença nas famílias. O número limitado de locais no gene *RET* que causam doença hereditária viabilizam os testes genéticos de rotina.

Em metade dos pacientes com NEM 2a, verifica-se o desenvolvimento de feocromocitomas. A triagem das famílias permite a detecção de feocromocitoma antes do desenvolvimento da hipertensão. Os níveis plasmáticos de metanefrina estão consistentemente elevados em pacientes com feocromocitomas portadores de NEM 2a,

da mesma forma que em pacientes com feocromocitomas esporádicos. Em geral, os tumores são detectados nas glândulas suprarrenais e podem ser documentados no pré-operatório por tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia com iodo 131-metaiodobenzilguanidina.

Tratamento

A cirurgia para prevenir CMT é atualmente realizada antes de cinco anos de idade em pacientes com NEM 2a, na qual algumas variações dependem da mutação específica do *RET*, e antes de seis meses de idade em pacientes com a doença NEM 2b mais grave.

Prognóstico

Em razão de detecção precoce e cirurgia curativa, a CMT pode ser prevenida ou curada praticamente em todas as crianças com NEM 2a após testes genéticos em idades bem precoces. Quando os tumores são observados clinicamente, contudo, por não terem sido realizados os testes ou porque o paciente representa um caso índice na família, então o prognóstico assemelha-se ao daqueles tumores esporádicos, com exceção da alta frequência de tumores primários múltiplos. Da mesma forma, os feocromocitomas e os tumores paratireóideos são múltiplos, mas sob outros aspectos têm prognósticos semelhantes aos de seus equivalentes esporádicos.

Síndrome de McCune-Albright

Definição

A síndrome de McCune-Albright é um distúrbio não hereditário, caracterizado pela tríade de displasia fibrosa poliostótica, lesões cutâneas com pigmentação castanha clara (manchas de café com leite) e endocrinopatia, habitualmente puberdade precoce. Podem ocorrer múltiplas anormalidades endócrinas.

Patogênese

A puberdade precoce, que é observada mais frequentemente no sexo feminino do que no masculino, não depende das gonadotrofinas. O hipertireoidismo é causado por nódulos autônomos da tireoide. A acromegalia é provocada por adenomas hipofisários que produzem hormônio do crescimento e, em geral, prolactina. A hiperfunção adrenocortical é causada por adenomas suprarrenais ACTH-independentes. O raquitismo hipofosfatêmico, com calcemia normal, perdedor de fosfato com níveis baixos ou inapropriadamente normais de 1,25(OH)2D3, resulta da liberação do fator 23 de crescimento de fibroblastos do tecido fibroso displásico.

Esse conjunto um tanto desconcertante de anormalidades endócrinas tem sido explicado pela observação de que as células nos tecidos acometidos exibem mutações na subunidade α da proteína G_S. A proteína G_S liga-se a receptores de superfície celular, com

ativação da adenilato ciclase. As mutações na síndrome de McCune-Albright consistem em mutações puntiformes na arginina 201 na subunidade G_S; essas mutações resultam em atividade prolongada da G_S e ativação inapropriada da adenilato ciclase. Os níveis aumentados de monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico) resultam em proliferação celular e secreção hormonal. Os pacientes com síndrome de McCune-Albright são mosaicos genéticos. Provavelmente, em um estágio inicial do desenvolvimento embrionário, ocorre mutação puntiforme no gene G_s de uma célula que, em seguida, prolifera, diferencia-se e desenvolve-se variavelmente nos ossos, na pele e nos tecidos endócrinos normais. Nos tipos celulares em que as elevações do monofosfato de adenosina cíclico resultam em proliferação, as células anormais tornam-se predominantes e resultam em doença. Como a doença nunca é herdada, a mutação é provavelmente letal quando presente em todas as células do embrião. Em contraste, as mesmas mutações na arginina 201 têm sido observadas em casos de acromegalia isolada e nódulos autônomos da tireoide. Por conseguinte, pode-se especular que a síndrome de McCune-Albright constitui o exemplo mais notável de um espectro de distúrbios, cuja gravidade e manifestações variam, dependendo do estágio de desenvolvimento da célula mutante original.

Tratamento

O tratamento de cada distúrbio hormonal é idêntico ao do tumor esporádico correspondente. As lesões ósseas policísticas requerem correção ortopédica quando ocorre incapacidade funcional, e a terapia com bifosfonatos pode retardar seu crescimento.

Prognóstico

O prognóstico de cada componente hormonal da síndrome é semelhante ao do distúrbio correspondente de ocorrência esporádica.

Síndromes autoimunes

A doença autoimune que acomete órgãos específicos, caracterizada por infiltração linfocítica e autoanticorpos órgão-específicos, resulta comumente em hipofunção ou hiperfunção endócrina. Em geral, as manifestações clínicas da doença limitam-se a uma glândula. Entretanto, não é raro o aparecimento de distúrbios de mais de uma glândula endócrina em famílias ou em pacientes individuais. Os padrões característicos de manifestação da doença e de herança genética permitem a definição de duas síndromes com manifestações superpostas (Tabela 239-1).

Tabela 239-1

Características clínicas das síndromes poliglandulares autoimunes

CARACTERÍSTICA	TIPO 1	TIPO 2
Candidíase mucocutânea	Muito comum	Não vista
Hipoparatireoidismo	Comum	Raro
Doença de Addison	Comum	Comum
Hipogonadismo primário	Comum	Ocorre
Doença tireóidea autoimune	Rara	Comum
Diabetes autoimune	Ocorre	Comum
Hipofisite	Ocorre	Ocorre
Hepatite autoimune	Ocorre	Não vista
Anemia perniciosa	Ocorre	Ocorre
Vitiligo	Ocorre	Ocorre
Síndrome de má absorção	Ocorre	Ocorre na doença celíaca
Alopecia	Comum	Ocorre
Miastenia grave	Não vista	Ocorre
Ceratopatia	Comum	Não vista
Calcificação da membrana timpânica	Comum	Não vista
Hereditariedade	Autossômica recessiva	Associação HLA
Idade no início	Geralmente na infância	Geralmente na vida adulta

HLA = antígeno leucocitário humano.

Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 1

Definição

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 é uma doença rara, também conhecida como poliendocrinopatia autoimune, candidíase e síndrome de distrofia ectodérmica. Tipicamente, manifesta-se no início da infância.

Patogênese

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 é um distúrbio autossômico recessivo, causado por uma variedade de mutações inativadoras no gene que codifica um fator de transcrição, o regulador autoimune 1 (AIRE-1, autoimune regulator-1); uma proteína nuclear que influencia a transcrição genética, talvez agindo como uma enzima; uma ubiquitina E3 ligase, que liga a proteína a ubiquitina a outras proteínas nucleares. O AIRE-1 é expresso em células epiteliais do timo, as células que normalmente expressam uma ampla variedade de genes em geral expressos apenas em tecidos periféricos. A síntese dessas proteínas “periféricas” pelas células epiteliais do timo pode ser

importante para a ablação normal dos linfócitos reativos a essas "autoproteínas". Em um modelo animal de ablação do gene AIRE-1, as células epiteliais do timo não conseguem expressar muitas dessas proteínas "periféricas", talvez levando à persistência dos linfócitos responsáveis pelo ataque autoimune. O surgimento de anticorpos específicos de órgãos precede a manifestação da doença e prediz o desenvolvimento de dano a órgão terminal específico. Entretanto, o papel desses anticorpos é desconhecido.

Manifestações clínicas

A candidíase mucocutânea (Capítulo 346), que ocorre em praticamente todos os pacientes, constitui, em geral, a primeira manifestação da doença. O hipoparatireoidismo e a doença de Addison constituem as manifestações endócrinas mais comuns, e cada uma dessas doenças ocorre em 70-80% dos pacientes. O hipoparatireoidismo habitualmente precede a doença de Addison e ambas as doenças manifestam-se, tipicamente, antes dos 15 anos de idade. Em geral, a insuficiência ovariana prematura (observada em 60% das mulheres afetadas) manifesta-se na forma de amenorreia secundária. A insuficiência testicular é observada com menos frequência. Ocorre diabetes melito insulinodependente em 12% dos pacientes, habitualmente na idade adulta. É raro haver desenvolvimento de hipotireoidismo.

Além da candidíase mucocutânea, os componentes não endócrinos dessa síndrome consistem em alopecia; vitiligo; opacidades da córnea; hepatite autoimune; hipoplasia do esmalte dos dentes; calcificação da membrana timpânica; distrofia das unhas, que só se correlaciona fracamente com a candidíase óbvia; atrofia das células parietais; má absorção de vitamina B_{12}; e má absorção intestinal mais generalizada com esteatorreia. Em vários pacientes, foi constatada a ocorrência de asplenia, com corpúsculos de Howell-Jolly no esfregaço de sangue periférico (Capítulo 160). Cada um dos componentes da doença deve ser procurado quando qualquer paciente apresentar hipoparatireoidismo, insuficiência adrenal primária ou candidíase mucocutânea.

Tratamento

O hipoparatireoidismo é tratado como a doença esporádica com cálcio oral e 1,25-di-hidroxivitamina D, embora uma variável má absorção intestinal possa apresentar-se com desafio terapêutico. A candidíase pode ser controlada satisfatoriamente com cetoconazol.

Prognóstico

O prognóstico de distúrbios hormonais com expressões variáveis é semelhante ao dos equivalentes esporádicos. Quando feito o diagnóstico de síndrome poliglandular autoimune tipo 1, pesquisas de outros componentes da síndrome podem permitir um tratamento mais precoce do que de outra forma poderia ocorrer.

Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 2

Patogênese

A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 é geralmente herdada em famílias com variáveis características (normais) dos genes que regulam a apresentação de antígenos às células T e função subsequente das células T. O lócus genético mais comum associado a essa síndrome é o lócus do antígeno leucocitário humano (HLA). As associações HLA não indicam, absolutamente, a existência de doença, mesmo em gêmeos idênticos, de modo que certos fatores ambientais devem contribuir para a manifestação da doença. A expressão anormal do gene codificador do antígeno-4 linfócito T citotóxico (CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) também pode predispor à síndrome poliglandular autoimune tipo 2. O gene tipo 22 não receptor da proteína tirosina fosfatase opõe sinalização do receptor ativado das células T. Uma variante deste gene é enriquecido em famílias com diabetes melito tipo 1 e doença tireoidiana autoimune. Estudos de associação ampla do genoma identificaram um grande número de genes associados ao diabetes do tipo 1. Embora essa abordagem ainda não fosse usada para síndrome poliglandular autoimune do tipo 2, é provável que muitos dos genes identificados nesses estudos provarão ser pertinentes porque uma grande fração deles parece influenciar a resposta imunológica.

Manifestações clínicas

A síndrome poliglandular autoimune tipo 2, que é consideravelmente mais comum do que a síndrome tipo 1, manifesta-se tipicamente na vida adulta. As manifestações mais frequentes consistem em diabetes melito insulinodependente e disfunção da tireoide – hipotireoidismo autoimune ou doença de Graves. A doença de Addison (Capítulo 234) é o terceiro componente endócrino principal desse distúrbio. Embora a maioria dos pacientes que apresentam diabetes autoimune ou doença da tireoide exiba comprometimento clínico de apenas uma glândula, uma grande porcentagem de pacientes com doença de Addison autoimune desenvolve doença clinicamente evidente em outras glândulas endócrinas. Os componentes menos comuns da síndrome poliglandular tipo 2 incluem hipogonadismo primário e hipofisite. Esta síndrome também está associada a anemia perniciosa, vitiligo, doença celíaca, alopecia e miastenia grave.

Os anticorpos específicos de órgãos aparecem antes da doença clínica e predizem a doença subsequente. O papel desses anticorpos na hipofunção do órgão, entretanto, não foi estabelecido.

Tratamento Rx

O tratamento de cada componente dessa síndrome é idêntico ao de cada distúrbio isoladamente, embora seja preciso ter em mente o possível agrupamento das doenças durante a avaliação e o acompanhamento de todos os pacientes com cada componente do distúrbio. Por exemplo, a terapia com hormônio tireóideo pode precipitar sintomas de insuficiência suprarrenal em pacientes com ambos os distúrbios. Por conseguinte, a avaliação de todo paciente portador de hipotireoidismo autoimune deve incluir uma

cuidadosa anamnese, com histórico familiar, exame físico e um baixo limiar para exames laboratoriais específicos para insuficiência suprarrenal. Além disso, as combinações de hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal e hipogonadismo podem imitar o hipopituitarismo, embora os testes hormonais específicos possam distinguir facilmente esses distúrbios. Como os múltiplos componentes da síndrome podem surgir de modo assincrônico, indica-se uma avaliação periódica do paciente para detectar o aparecimento de outros componentes da doença.

Prognóstico

O prognóstico de cada componente da síndrome poliglandular autoimune tipo 2 é o mesmo das versões esporádicas de cada componente.

Leituras sugeridas

Husebye, E. S., Perheentupa, J., Rautemaa, R., et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*. 2009; 265:514–529. *Análise focada na apresentação clínica e na terapia.*

Thakker, R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24:355–370. *Análise da regulação e da proliferação e como elas perturbam as interações da menin com outras proteínas e alteram a regulação do ciclo e a proliferação celular.*

Wiebolt, J., Koeleman, B. P., van Haeften, T. W. Endocrine autoimmune disease: genetics become complex. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40:1144–1155. *Análise.*

Síndrome carcinoide

Kenneth R. Hande

O termo *síndrome carcinoide* refere-se aos sinais e sintomas sistêmicos resultantes da liberação de mediadores neuroendócrinos por alguns tumores carcinoides. As manifestações mais comuns da síndrome carcinoide são rubor cutâneo, diarreia e lesões valvulares cardíacas.

Neoplasias

Os carcinoides são tumores neuroendócrinos que surgem de células enterocromafins. Essas células estão localizadas em todo o corpo; contudo, os tumores carcinoides ocorrem na maioria das vezes no pulmão (15% de todos os tumores carcinoides), estômago (5%), intestino delgado (25%), apêndice (25%) e reto (15%). Os tumores carcinoides demonstram um padrão histológico de ninhos densos de células de tamanho uniforme e aparência nuclear, que contêm grânulos secretores. Os grânulos neurossecretores podem conter várias aminas, tais como a 5-hidroxitriptamina (serotonina), peptídeos, taquicininas e prostaglandinas. Apenas de 8% a 10% de todos os tumores carcinoides estão associados à síndrome carcinoide, normalmente carcinoides ileais com metástases hepáticas. Os tumores carcinoides originários de órgãos do intestino anterior embrionário (p. ex., brônquios, estômago, pâncreas, tireoide) são raramente associados à síndrome carcinoide; carcinoides do intestino grosso distal podem entrar em metástase, mas não apresentam efeitos endócrinos. A incidência de tumores carcinoides (de 2 a 5 em uma população de 100.000 habitantes) tem aumentado ao longo dos últimos 20 anos. Por serem de crescimento relativamente lento, a predominância dos tumores carcinoides é realmente maior do que a do câncer no esôfago, gástrico ou pancreático.

Fisiopatologia

Função Endócrina dos Tumores Carcinoides

Serotonina

A maioria dos tumores carcinoides contém a enzima triptofano hidroxilase, que catalisa a formação do 5-hidroxitriptofano (5-HTP) a partir do triptofano (Fig. 240-1). O tumor

carcinoide ileal típico também contém a descarboxilase L-aminoácido aromático, que catalisa a conversão do 5-HTP em 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina). Os carcinoides gástricos frequentemente apresentam deficiência dessa descarboxilase e liberam 5-HTP. Acompanhando a sua liberação dos tumores carcinoides, a serotonina é oxidada para o 5-hidroxiindolacetaldeído, que é rapidamente convertido em ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) pela aldeído desidrogenase (Fig. 240-1). Esse ácido é excretado na urina e quase toda serotonina circulante pode aparecer na forma de 5-HIAA urinário.

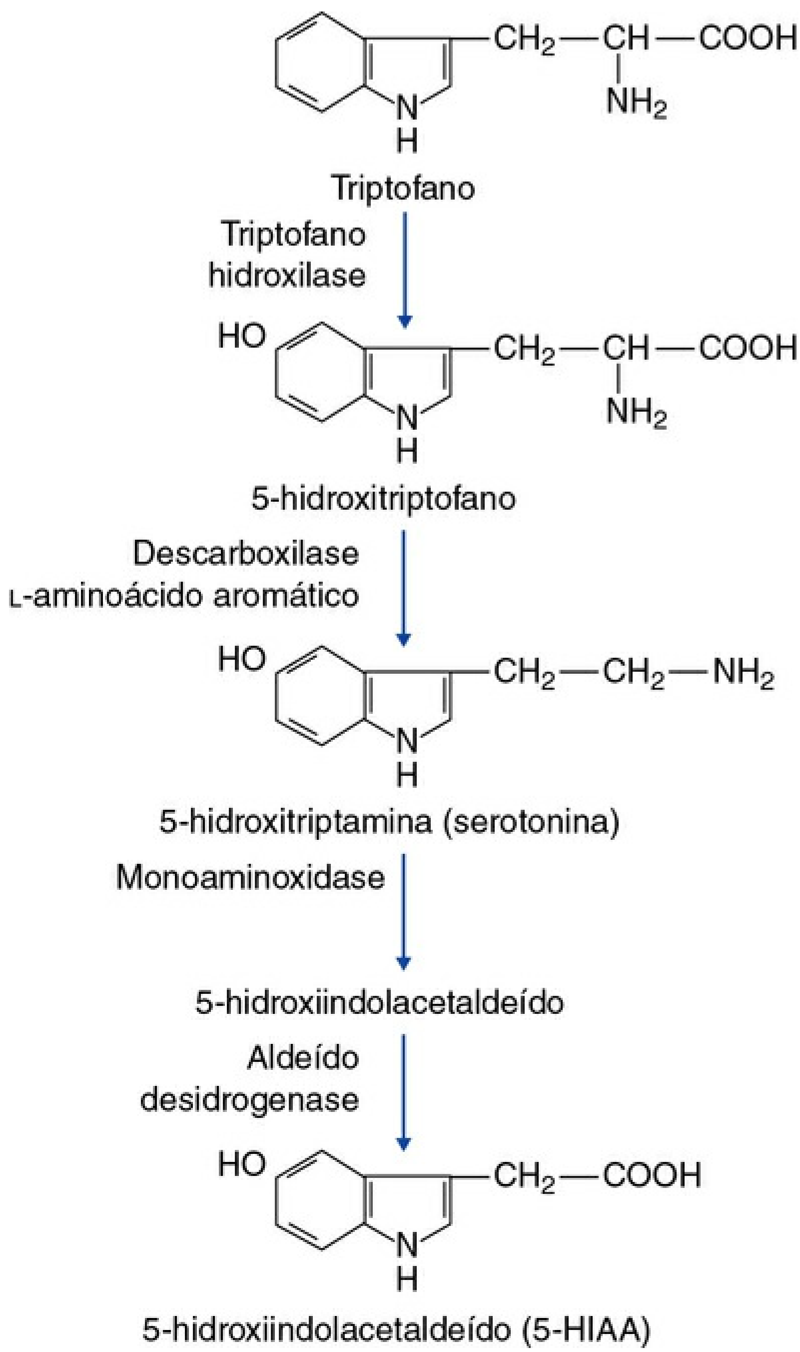

FIGURA 240-1 Síntese e degradação de serotonina.

Taquicininas

Os peptídeos da família das taquicininas são armazenados nos tumores carcinoides e

liberados durante o episódio de ruborização. Várias taquicininas derivam de um precursor comum, a β-pré-pró-taquicinin. Entre as taquicininas, o neuropeptídio K, a neurocinina A e a substância P foram identificados em tumores e no sangue de pacientes com síndrome carcinoide.

Outras substâncias biologicamente ativas

Alguns tumores carcinoides, particularmente os de origem gástrica, liberam quantidades excessivas de histamina. Este excesso pode ser detectado pela excreção urinária aumentada de histamina ou de seu metabólito, *N*- metil-histamina. Os tumores carcinoides têm sido associados a inúmeras síndromes endócrinas ectópicas, incluindo o hiperadrenocorticismo, que resulta da produção ectópica de hormônio adrenocorticotrópico e a acromegalia, decorrente da secreção do hormônio de liberação do hormônio do crescimento pelo tumor. Tem sido também demonstrada a secreção de uma variedade de prostaglandinas por carcinoides.

Fisiopatologia da superprodução de serotonina

A serotonina contribui para a hipermotilidade intestinal e a diarreia associada à síndrome carcinoide. Um efeito secundário da superprodução de serotonina ocorre quando grande parte do triptofano dietético é desviada para a via de hidroxilação, deixando, desse modo, menos triptofano disponível para a formação de ácido nicotínico e proteína. Quando a excreção urinária de 5-HIAA ultrapassa 100 mg por dia, são observados baixos níveis plasmáticos de triptofano e sinais de deficiência de ácido nicotínico (pelagra) podem observados. A interação da serotonina com plaquetas e endotélio cardíaco é considerada a causa da doença cardíaca carcinoide. Essa hipótese é amparada pelo achado de doença cardíaca valvar em pacientes que recebem supressores do apetite, como fenfluramina, que liberam serotonina. O risco de doença cardíaca valvar em pacientes com síndrome carcinoide está correlacionado à quantidade de 5-HIAA excretada na urina.

Mecanismo do rubor

A maior parte das evidências indica que as taquicininas são mediadoras do rubor carcinoide. As taquicininas, em particular o neuropeptídeo K, podem ser identificadas no plasma durante o episódio de ruborização. Os níveis de taquicininas mostraram-se elevados durante o rubor induzido pela pentagastrina. Quando o rubor induzido pela pentagastrina é inibido pela somatostatina, a elevação dos níveis de taquicininas é também bloqueada. As taquicininas são vasodilatadores conhecidos. A serotonina não parece ser o mediador da ruborização. As crises de rubor podem ser atribuídas à histamina em alguns carcinoides gástricos.

A ruborização pode ser desencadeada pelas catecolaminas, o que provavelmente explica a sua associação a exercício físico e estímulos emocionais. A injeção de isoproterenol ou pentagastrina também pode desencadear rubor, uma ação que pode explicar a ocorrência de rubor após a ingestão de alimentos em alguns pacientes. Como as alterações hemodinâmicas associadas a essas crises farmacologicamente induzidas

podem ser graves, a epinefrina e outras aminas β-adrenérgicas, bem como a pentagastrina, devem ser administradas com muita cautela. Os episódios de rubor podem ser bloqueados pela somatostatina.

Manifestações clínicas

Geralmente, os tumores carcinoides exibem uma taxa de crescimento lenta, e muitos pacientes com a síndrome carcinoide sobrevivem por uma década até o reconhecimento da doença. A síndrome carcinoide ocorre quando mediadores produzidos pelo tumor, e normalmente metabolizados pelo fígado, escapam para a circulação sistêmica. Dessa maneira, a maioria dos pacientes com a síndrome carcinoide tem metástase do fígado. Na maior parte da duração da doença, a morbidade decorre amplamente das funções endócrinas do tumor. Normalmente, a morte é causada por insuficiência cardíaca ou hepática, bem como por complicações associadas ao crescimento do tumor.

Paroxismos vasodilatadores

O rubor cutâneo, que ocorre em 80% dos pacientes com síndrome carcinoide, é a característica clínica mais comum. O rubor típico é vermelho-escuro a violáceo e envolve a cabeça, o pescoço e a porção superior do tronco (área de rubor). Geralmente o rubor dura de 30 segundos a 3 minutos. Os tumores carcinoides do intestino anterior produzem um rubor ligeiramente diferente, caracteristicamente variando de rosa-salmão brilhante a vermelho. As crises prolongadas de rubor podem estar associadas à lacrimação e edema periorbitário. O rubor pode ser acompanhado de taquicardia. A pressão sanguínea em geral cai ou, então, não se altera. A elevação da pressão sanguínea durante a ruborização é rara e a síndrome carcinoide não é uma causa de hipertensão sustentada. O rubor pode ser provocado por excitação, esforço, consumo de alimentos e ingestão de etanol. Em pacientes com a variante carcinoide bronquial, o rubor pode durar horas.

Telangiectasia

Além dos paroxismos de vasodilatação cutânea, alguns pacientes desenvolvem telangiectasia, principalmente no rosto e no pescoço, que é mais acentuada na região malar. Esses pacientes podem ter as manifestações características da rosácea.

Pelagra

O triptofano é normalmente utilizado para formar o ácido nicotínico. Nos pacientes com a síndrome carcinoide, até 60% de triptofano da dieta pode ser usado para formar o 5-HTP e 5-HT. Os níveis de ácido nicotínico são ocasionalmente esgotados, o que resulta em sintomas de pelagra (dermatite, diarreia e demência) (Capítulo 225).

Sintomas gastrointestinais

A hipermotilidade intestinal com borborigmos e espasmos ocorre em 50% a 70% dos pacientes com síndrome carcinoide. A diarreia secretória explosiva pode ocorrer, embora a diarreia crônica com um componente secretório seja mais comum (Capítulo 142).

Quando a diarreia é intensa, pode ocorrer má absorção. O tempo do trânsito gastrointestinal através dos intestinos delgado e grosso é de 2 a 6 vezes mais rápido que em pacientes fisiologicamente normais.

Manifestações cardíacas

A doença cardíaca valvar está presente em 15% a 20% dos pacientes com a síndrome carcinoide. Até 50% dos pacientes têm evidências ecocardiográficas de doença cardíaca (Capítulo 60). O espessamento semelhante a placas do endocárdio das cúspides valvares e câmaras cardíacas ocorre principalmente no lado direito do coração, mas pode raramente envolver o lado esquerdo (<10%). O espessamento endocárdico é composto de células da musculatura lisa incrustadas em um estroma rico em mucopolissacarídeos. O espessamento e a deformação das cúspides valvares, cordas tendíneas e músculos papilares interferem na função valvar, podendo levar a regurgitação, estenose ou lesões funcionais combinadas. As lesões da valva tricúspide (geralmente a regurgitação) estão presentes em 65% dos pacientes com doença cardíaca carcinoide, e a doença valvar pulmonar (novamente, em geral a regurgitação) é observada em 20% daqueles com doença cardíaca. A função cardíaca pode ser ainda mais comprometida pela redução da complacência atrial e ventricular, bem como pela ocorrência ocasional de débito cardíaco elevado, que provavelmente resulta da liberação contínua de vasodilatador.

Sintomas pulmonares

A broncoconstrição, que habitualmente é mais pronunciada durante os episódios de rubor, constitui uma manifestação menos comum da síndrome, embora possa ser grave.

Características gerais

Pode ocorrer obstrução intestinal como resultado do tumor primário ou da reação desmoplástica no mesentério circundante. Acredita-se que a reação desmoplásica se desenvolva como resposta à secreção de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas, o fator de crescimento semelhante à insulina, fator de crescimento epidérmico e o fator de crescimento transformador β ou por células intersticiais em resposta a 5-HT. Raramente, os tumores primários causam sangramento gastrointestinal. A necrose da massa tumoral hepática pode produzir uma síndrome aguda de dor abdominal, hipersensibilidade, febre e leucocitose. A hepatomegalia da doença metastática está muitas vezes presente. A fadiga generalizada e a debilitação são características pouco apreciadas da síndrome carcinoide. Podem ocorrer episódios de ruborização intensa e sustentada, com comprometimento hemodinâmico e broncoconstrição potencialmente fatais, um evento conhecido como *crise carcinoide.* Os fatores precipitantes incluem anestesia, cirurgia, necrose tumoral e infusão de catecolaminas.

Diagnóstico

Na presença de todas as suas manifestações clínicas, a síndrome carcinoide é facilmente reconhecida. O diagnóstico também deve ser considerado na presença de qualquer uma

de suas manifestações clínicas.

A característica diagnóstica essencial consiste na superprodução de 5-hidroxindois, acompanhada de aumento da excreção urinária de 5-HIAA em um paciente com um tumor carcinoide comprovado por biópsia. Normalmente, a excreção de 5-HIAA não ultrapassa 9 mg/dia. A ingestão de alimentos que contêm serotonina pode complicar o diagnóstico bioquímico da síndrome carcinoide. A banana, as nozes e certos outros alimentos contêm serotonina em quantidade suficiente para produzir elevações anormais na excreção urinária de 5-HIAA após a sua ingestão. Fármacos selecionados (p. ex., guaifenesina, acetaminofeno) também elevam, de forma falsa, as mensurações urinárias de 5-HIAA. Instruir o paciente para evitar o consumo desses alimentos e medicamentos durante a coleta de urina para análise de 5-HIAA pode também evitar níveis falsamente elevados. Uma vez excluídos os 5-hidroxindois dietéticos, a excreção urinária de 25 mg/dia de 5-HIAA é diagnóstica da síndrome carcinoide. Podem-se observar elevações na faixa de 9 a 25 mg/dia na síndrome carcinoide, no espru não tropical, nos vômitos ou na obstrução intestinal aguda. A determinação da serotonina no sangue ou nas plaquetas é interessante, porém tem menos valor diagnóstico do que o ensaio do principal metabólito da serotonina na urina.

As concentrações de cromogranina A no plasma são frequentemente elevadas em pacientes carcinoides, incluindo aqueles que não têm a síndrome carcinoide, e podem servir como um marcador de massa do tumor. No entanto, os valores diagnósticos da cromogranina A plasmática são relativamente baixos, porque essa substância pode ser elevada em uma variedade de tumores neuroendócrinos e aumentada em pacientes com insuficiência renal, aqueles com gastrite atrófica, e pacientes que tomam inibidores da bomba de prótons. A avaliação da extensão e localização do tumor tanto primário quanto metastático é auxiliada pela tomografia computadorizada do abdome e tórax, bem como por imagens com ligantes do receptor de somatostatina marcados com radionuclídios.

Diagnóstico Diferencial

A ocorrência de episódios de rubor em pacientes com excreção urinária normal de 5-HIAA sugere outras possibilidades diagnósticas. Os distúrbios sistêmicos de ativação dos mastócitos, incluindo mastocitose sistêmica e anafilaxia idiopática, provocam rubor e diarreia, devendo ser considerados quando não houver elevação da excreção de 5-HIAA. O rubor também pode ocorrer em indivíduos geneticamente predispostos após a ingestão de etanol, no período pós-menopáusico e em associação a outros tumores neuroendócrinos, como VIPomas [tumores que produzem peptídeo intestinal vasoativo (VIP)] e carcinomas medulares da tireoide.

Variantes da Síndrome Carcinoide

A origem do tumor influencia as substâncias biologicamente ativas produzidas, bem como seu armazenamento e liberação. Em geral, a síndrome carcinoide típica resulta de tumores que se originam no intestino médio, os quais quase sempre secretam serotonina. Em contrapartida, os tumores que se originam do intestino anterior embrionário

apresentam um teor mais baixo de serotonina e podem secretar 5-HTP. Os pacientes com carcinoides gástricos podem exibir rubor peculiar, que começa na forma de eritema focal brilhante, com bordas sinuosas bem delineadas; esses focos tendem a coalescer, à medida que aumenta o rubor. A ingestão de alimentos tende particularmente a produzir rubor. A produção ectópica de hormônio (p. ex., síndrome de Cushing e acromegalia) e os múltiplos adenomas endócrinos são mais propensos a estar associados a tumores do intestino anterior embrionário. Cerca de 10% dos pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (HOMENS 1) desenvolvem um tumor carcinoide. Quando os tumores carcinoides surgem dos brônquios, os episódios de rubor tendem a ser prolongados e graves e podem estar associados a edema periorbitário, lacrimejamento e salivação excessivos, hipotensão, taquicardia e taquiarritmias, ansiedade e tremor. Náuseas, vômitos, diarreia explosiva e broncoconstrição podem evoluir, tornando-se graves. Esse grupo é terapeuticamente peculiar, visto que o rubor intenso pode muitas vezes ser evitado com a administração de corticosteroides.

Tratamento Rx

O tratamento da síndrome carcinoide é orientado para terapia farmacológica dos sintomas mediados humoralmente e para redução da massa tumoral.

Análogos de Somatostatina

Mais de 80% dos tumores carcinoides têm receptores de somatostatina na superfície celular. A somatostatina pode se ligar a esses receptores e prevenir o rubor e outros sintomas endócrinos da síndrome carcinoide. Contudo, a meia vida da somatostatina é curta. O desenvolvimento de análogos de somatostatina com meias-vidas biológicas mais longas que o hormônio natural, tem tornado a administração subcutânea factível e tem sido um maior avanço no tratamento desses pacientes.

Octreotida

Um dos análogos da somatostatina, a octreotida, melhora o rubor e outras manifestações endócrinas na maioria dos pacientes portadores de síndrome carcinoide. Essa terapia, com frequência, está associada à redução da excreção urinária de 5-HIAA e aos níveis de taquicininas no sangue. Com a melhora desses sintomas endócrinos, incluindo a fadiga, uma considerável melhora na qualidade de vida é atingida. Foram desenvolvidos análogos de somatostatina de longa ação (octreotida LAR e lanreotida), o que permite a administração 1 vez por mês. Podem ser necessárias 2 a 4 semanas para alcançar níveis estacionários de octreotida após a administração de octreotida LAR, um período durante o qual pode ser necessária a suplementação com octreotida subcutânea. Um efeito adverso incomum grave, mas raro, é a hipoglicemia, provavelmente resultante da inibição de glucagon e secreção do hormônio do crescimento. A supressão da função exócrina pancreática pela octreotida pode causar esteatorreia e a inibição da liberação de colecistocinina pode causar colelitíase. A octreotida deve ser usada para prevenir ou tratar as crises carcinoides que

acompanham a liberação maciça de mediadores que podem ocorrer durante procedimentos operacionais e necrose tumoral. Em pacientes com carcinoides gástricos que secretam histaminas, o bloqueio dos receptores H_1 e H_2 melhora acentuadamente o rubor. Em pacientes que receberam octreotida, cerca de 5% obtêm regressão da massa tumoral. Demonstrou-se recentemente que a octreotida diminui a taxa de crescimento de tumores carcinoides. [1]

Cirurgia

O diagnóstico precoce da síndrome carcinoide conduziu à completa cura cirúrgica em alguns pacientes com tumores surgidos de teratomas ovarianos ou testiculares ou no brônquio. Pela liberação de seus mediadores humorais diretamente na circulação sistêmica, esses tumores podem produzir a síndrome antes de ocorrer a doença metastática. Em contraposição, tumores que liberam substâncias humorais na circulação portal, para serem em grande parte metabolizados pelo fígado, em geral produzem a síndrome só depois de ocorrer metástases para o fígado. Tendo em vista a lenta evolução dessa neoplasia, a efetiva redução da massa tumoral pode melhorar a morbidade e também a qualidade de vida, mesmo depois de ocorrer metástase. Em pacientes selecionados, esse objetivo pode ser alcançado pela redução cirúrgica do tumor, incluindo hepatectomia parcial para metástases unilobares, excisão de grandes metástases hepáticas superficiais e remoção do tumor primário juntamente com linfonodos regionais contendo metástases. Colecistectomia eletiva durante a intervenção cirúrgica previne a colelitíase, que pode resultar do tratamento com octreotida. Como o suprimento sanguíneo das metástases hepáticas é em grande parte arterial, a embolização percutânea do suprimento arterial hepático para o lobo hepático mais envolvido pode, algumas vezes, reduzir metástases hepáticas não operáveis; o procedimento acarreta um risco de complicações graves.

Quimioterapia

A quimioterapia com agentes citotóxicos, isolados ou em combinação, feita a curto prazo tem produzido poucos benefícios. Para pacientes que apresentam evolução do tumor ou cuja síndrome clínica não conseguiu melhorar a citorredução e a octreotida subsequentes, os agentes antiangiogênicos e α-interferon (bevacizumabe e sunitinibe) foram considerados terapia paliativa.

Prognóstico

Uma estratégia combinada, que consiste na remoção do tumor primário, redução da massa tumoral e administração de octreotida, pode resultar em considerável melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução da liberação das substâncias humorais que provocam as lesões cardíacas e prolongamento da sobrevida do paciente. A sobrevida média de pacientes com tumor carcinoide metástico e síndrome carcinoide ultrapassa agora os 5 anos em pacientes cuidadosamente acompanhados.

Grau A

1. Rinke, A., Muller, H. H., Schade-Brittinger, G., et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4656–4663.

Leituras sugeridas

Dumoulein, M., Verslype, C., van Cutsem, E., et al. Carcinoid heart disease: case and literature review. *Acta Cardiol*. 2010; 65:261–264. *Análise incluindo substituição cirúrgica da válvula.*

Klibanski, A., Melmed, S., Clemmons, D. R., et al. The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome. *Pituitary*. 2010; 13:266–286. *Diretrizes de consenso.*

Landerholm, K., Falkmer, S., Järhult, J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World J Surg*. 2010; 34:1500–1505. *A incidência anual ajustadas por idade foi de 1, 12 por 100 mil pessoas com idade média de diagnóstico de 69 anos, 50% dos pacientes apresentaram dor abdominal.*

Pasieka, J. L. Carcinoid tumors. *Surg Clin North Am*. 2009; 89:1123–1137. *Análise, com foco em abordagens cirúrgicas.*

Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3063–3072. *Análise da incidência e prevalência de tumores carcinoides.*

Distúrbios do desenvolvimento sexual

Perrin C. White

Definição

Este capítulo revê os conceitos subjacentes à avaliação inicial e ao tratamento de pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS). Por definição, tal indivíduo apresenta ausência de concordância de vários aspectos do sexo. Eles incluem os cromossomos sexuais (46,XX, 46,XY ou outro), as gônadas ou glândulas reprodutivas (ovários, tubas uterinas e útero *versus* testículos, vesículas seminais, próstata e ductos ejaculatórios), a genitália (vagina e clitóris *versus* escroto e pênis), bem como o comportamento específico do gênero. Dependendo do sexo cromossômico, a maioria dos pacientes pode ser classificada como: homens incompletamente masculinizados 46,XY; mulheres virilizadas 46,XX; pacientes com anormalidades nos cromossomos sexuais, como a disgenesia gonadal mista. (Outrora, pacientes com DDS 46,XY e 46,XX eram conhecidos como pseudo-hermafrodita masculino e feminino, respectivamente, mas esses termos já não são preferidos.) Muitas condições podem causar DDS (Tabela 241-1).

Tabela 241-1

Distúrbios do desenvolvimento sexual*

VIRILIZAÇÃO OU INVERSÃO SEXUAL EM INDIVÍDUOS DO SEXO FEMININO XX
Formas de virilização hiperplasia congênita da suprarrenal
Deficiência de 21-Hidroxilase (1 : 15.000 nascimentos) [*CYP21*]: perda de sal ou formas simples de virilização
Deficiência de 11β-Hidroxilase [*CYP11B1*]
Deficiência de 3β-Hidroxiesteroide desidrogenase [*HSD3B2*]
Deficiência de Citocromo P-450 óxido-redutase (tem também efeito na mãe) [*POR*]
Andrógenos maternos ou exógenos
Fármacos (danazol, progestinas)
Luteoma
Deficiência de aromatase [*CYP19*]
Mutações do fator de transcrição
Mutações nos genes que afetam a diferenciação das gônadas
SRY (translocação para X)
SOX9 (duplicação)
WT1 (síndrome de Denys-Drash)
Estrutural/idiopática

SUBVIRILIZAÇÃO OU INVERSÃO SEXUAL EM INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO XY
Defeitos biossintéticos
Hiperplasia lipoide da suprarrenal [*STAR*]
17α-Hidroxilase/17,20 liase [*CYP17*]
3β-Hidroxiesteroide desidrogenase [*HSD3B2*]
17-Cetosteroide redutase [*HSD17B3*]
5α-Redutase [*SRD5A2*]
Deficiência do citocromo P-450 óxido-redutase [*POR*]
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (1 : 20.000) [*DHCR7*]
Insensibilidade androgênica (1 : 20.000) [*AR*]: completa ou parcial
Insensibilidade ao hormônio luteinizante [*LHR*]
Mutações nos genes que afetam a diferenciação das gônadas
SRY
SOX9 (displasia camptomélica)
SF1 (às vezes associada à hipoplasia suprarrenal)
WT1 (síndromes de WAGR e Denys-Drash)
Duplicações de DAX1 ou WNT4
DHH (associada à neuropatia periférica)
ATRX (retardo mental e α-talassemia ligados ao X)
Exposição aos inibidores da 5α-redutase, outros desreguladores endócrinos
MICROPÊNIS
Pan-hipopituitarismo [incluindo mutações de *PROP1*]
Displasia septo-óptica [incluindo mutações de *HESX*]
Hipogonadismo hipogonadotrófico
Síndrome de Kallmann [*KAL1*]
Síndrome de Prader-Willi [eliminação do cromossomo paterno 15q11]
Hipoplasia congênita da suprarrenal [*DAX1*]
Testículos desaparecidos (pode também causar genitália ambígua)
OUTRAS SÍNDROMES QUE AFETAM O SISTEMA REPRODUTOR
Aneuploidia cromossômica
Síndrome de Turner (1 : 2500): mosaicos 45,X; 45,X/46,XX; 46,XXr; 46,XXq–
Síndrome de Klinefelter (1 : 1000): 47,XXY
Disgenesia gonadal mista: 45,X/46,XY; 45,X/47,XXY
Outras: trissomia 13, trissomia 18, triploidia, 4p–, 13q–
Síndrome persistente do ducto de Müller no sexo masculino
Tipo 1 [*AMH*]
Tipo 2 [*AMHR2*]
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (atresia vaginal) [*WNT4*]

WAGR = tumor de Wilms, aniridia, anomalias geniturinárias ou gonadoblastoma e retardo mental.

[*]As frequências de doenças relativamente comuns (no mínimo 1:20.000) estão indicadas entre parênteses. Quando os causadores de mutações genéticas forem identificados, o local afetado será observado entre colchetes.

Diferenciação Sexual Normal

Diferenciação Gonadal

Entre a quinta e a sexta semanas de gestação, o primórdio gonadal (crista gonadal) se

desenvolve a partir do epitélio celômico acima da superfície média do mesonefro (rim primitivo; Fig. 241-1). Essas gônadas primitivas são idênticas em ambos os sexos. As células germinativas se formam na terceira a quarta semana de gestação e migram através do mesentério intestinal até as gônadas neste estágio bipotencial inicial. Se as células germinativas são direcionadas para a gametogênese masculina ou feminina depende mais do ambiente gerado pelas somáticas circundantes do que de fatores intrínsecos às células germinativas.

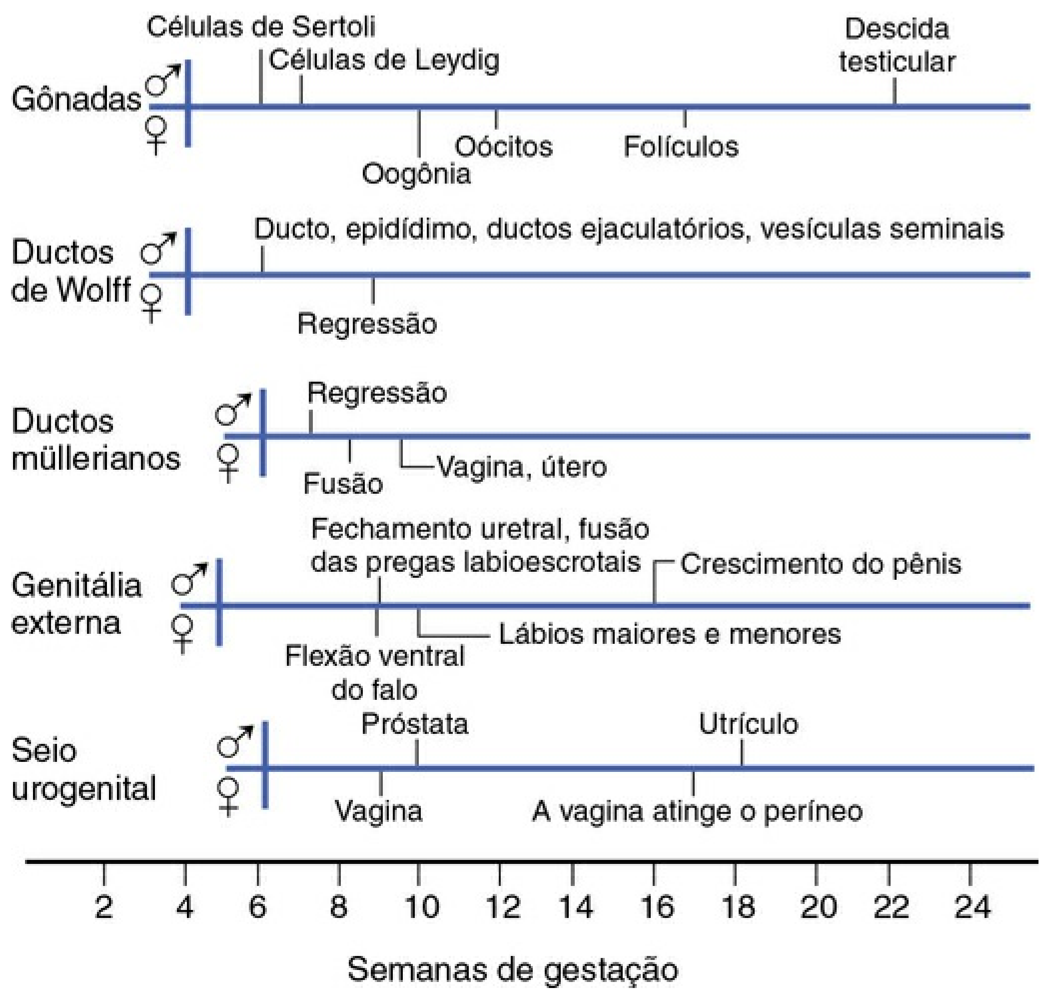

FIGURA 241-1 Evolução temporal da diferenciação sexual pré-natal em fetos masculinos e femininos. (Adaptado de Barthold JS, Gonzalez R. Intersex states. In: Gonzales ET, Bauer SB, eds. *Pediatric Urology Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.)

Durante a sétima semana, as gônadas masculinas XY começam a se diferenciar sob influência de genes de determinação testicular. O primeiro a ser expresso é o *SRY*, o principal gene do cromossomo Y, que controla a diferenciação masculina que, por sua vez, dá início ao desenvolvimento de células de Sertoli. As células de Sertoli cercam as células germinativas para formar os cordões testiculares, que alimentam as células germinativas primordiais e as direcionam na via para a gametogênese masculina. O recrutamento de células endoteliais adicionais leva ao desenvolvimento de uma vascularização específica dos testículos, necessária para a organização normal dos testículos.

As células esteroidogênicas se desenvolvem a partir do mesonefro e migram para os

testículos e o córtex suprarrenal em desenvolvimento na 8ª semana de gestação. Nos testículos, elas se toram células de Leydig, que secretam a testosterona necessária para o desenvolvimento reprodutivo masculino subsequente. No primeiro trimestre, a secreção de testosterona está, principalmente, sob o controle da gonadotrofina coriônica humana (HCG) que, subsequentemente, requer hormônio luteinizante (LH) secretado pela hipófise anterior do feto.

Os ovários são reconhecíveis com cerca de 10 semanas. A molécula sinalizadora WNT4 desempenha um papel ativo no desenvolvimento ovariano, reprimindo a expressão de genes específicos dos testículos e desenvolvimento vascular. As células germinativas no ovário continuam na primeira prófase meiótica, iniciando-se na décima segunda semana de gestação e continuando até o sétimo mês de gestação.

Desenvolvimento dos Tratos Reprodutivos Masculino e Feminino

Os tratos reprodutivos são derivados da mesoderme intermediária. O trato reprodutivo masculino se desenvolve a partir dos ductos mesonéfricos (wolffianos), enquanto o trato reprodutivo feminino a partir dos ductos paramesonéfricos (müllerianos) (Fig. 241-2). Os dois tipos de ductos estão presentes em embriões normais.

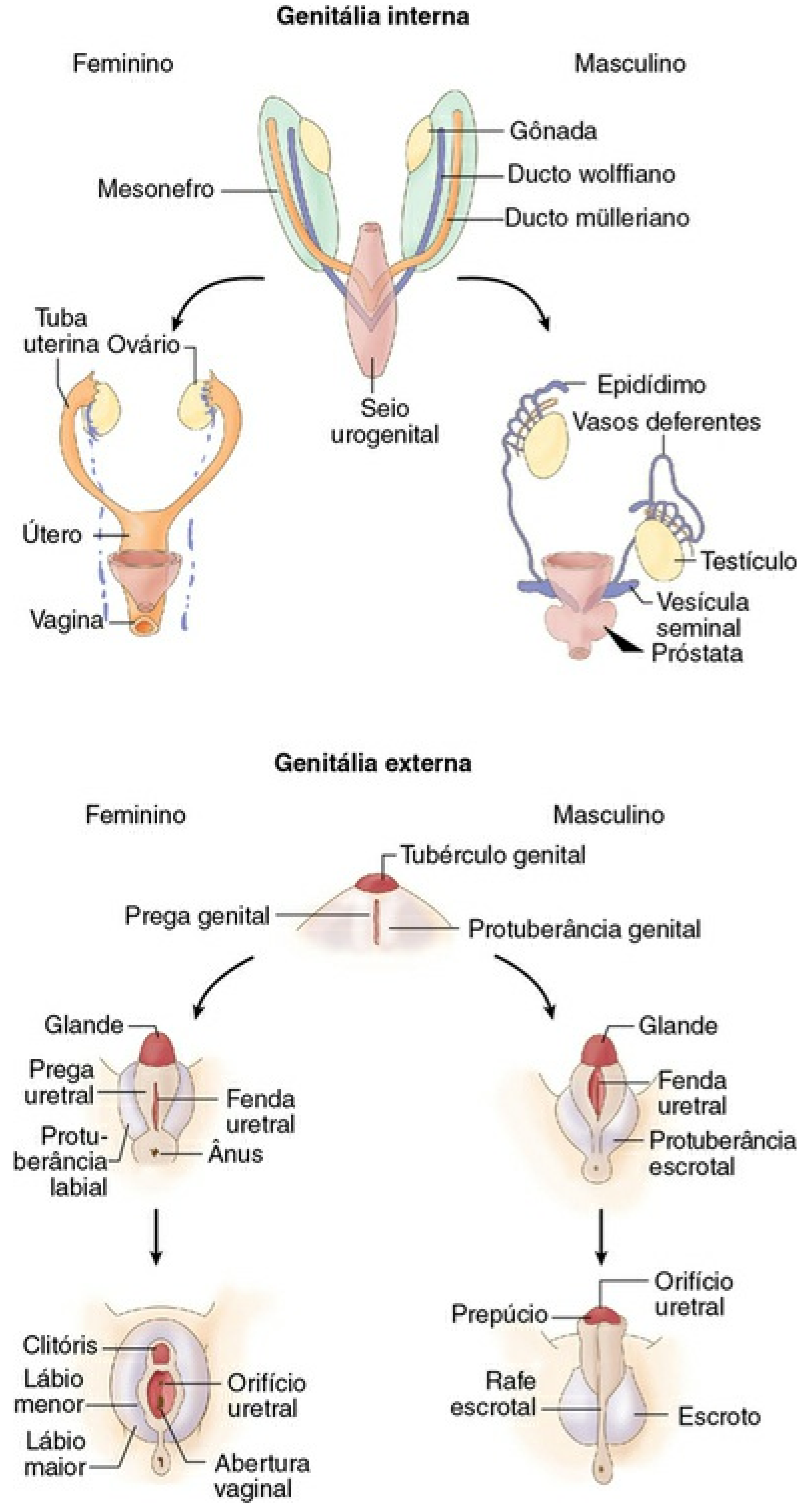

FIGURA 241-2 Diferenciação dos órgãos genitais internos e externos do feto humano. (Adaptado de Griffen JE, Ojeda SR, eds. *Textbook of Endocrine Physiology*. New York: Oxford University Press; 1996.)

O desenvolvimento das estruturas wolffianas ou müllerianas depende da presença ou ausência de testículos com funcionalidade normal. As células de Sertoli secretam hormônio antimülleriano (AMH, também denominado substância inibidora mülleriana) iniciando quando os testículos se diferenciam. A expressão do AMH é controlada por vários fatores de transcrição: SF1 e WT1 (*locus* do tumor de Wilms) atuam em sinergia para promover a transcrição, enquanto o DAX1 antagoniza esse efeito. O efeito geral do AMH é a indução da regressão das estruturas müllerianas entre a 8ª e 12ª semanas de gestação. Na sua ausência, o desenvolvimento dos ductos müllerianos procede e as estruturas femininas internas (tubas uterinas útero, cérvix e vagina superior) são

formadas.

O desenvolvimento das estruturas derivadas dos ductos wolffianos, incluindo o epidídimo, os ductos deferentes, os ductos ejaculatórios e os túbulos seminíferos, necessitam de altas concentrações locais de testosterona secretada pelas células de Leydig dos testículos com início na 7ª de gestação. Na ausência de testosterona, os ductos wolffianos regridem. Os níveis de testosterona na circulação são insuficientes para desenvolver as estruturas wolffianas. Assim, em condições nas quais as gônadas se desenvolvem assimetricamente (p. ex., hermafroditismo verdadeiro ou disgenesia gonadal mista, ver adiante), as estruturas wolffianas também se desenvolvem assimetricamente. O desenvolvimento das estruturas wolffianas necessita de um receptor de androgênio intacto.

Desenvolvimento da Genitália Externa

As estruturas da genitália externa também são bipotenciais no inicio da gestação, e consistem em tubérculo genital, pregas genitais (posteriormente, pregas uretrais-labiais) e protuberância genital (posteriormente, as pregas labioescrotais) (Fig. 241-2). A diferenciação para a genitália masculina ocorre aproximadamente de 8 a 14 semanas de gestação, sob a influência de di-hidrotestosterona, que deve interagir com um receptor de andrógeno intacto. O tubérculo genital se torna a glande do pênis; as pregas genitais se fusionam para formar a haste do pênis e a uretra penial, e as pregas labioescrotais (derivadas da protuberância genital) se fundem para formar o escroto. Sem androgênios, estas estruturas se tornam o clitóris, lábios menores e lábios maiores, respectivamente.

Esteroidogênese Gonadal e Adrenal Normal

Muitas formas de ambiguidade genital resultam de defeitos na biossíntese de esteroides nos testículos (ou no córtex suprarrenal) ou do metabolismo defeituoso de esteroides na placenta ou em tecidos-alvo (Fig. 241-3 e E-Fig. 241-1).

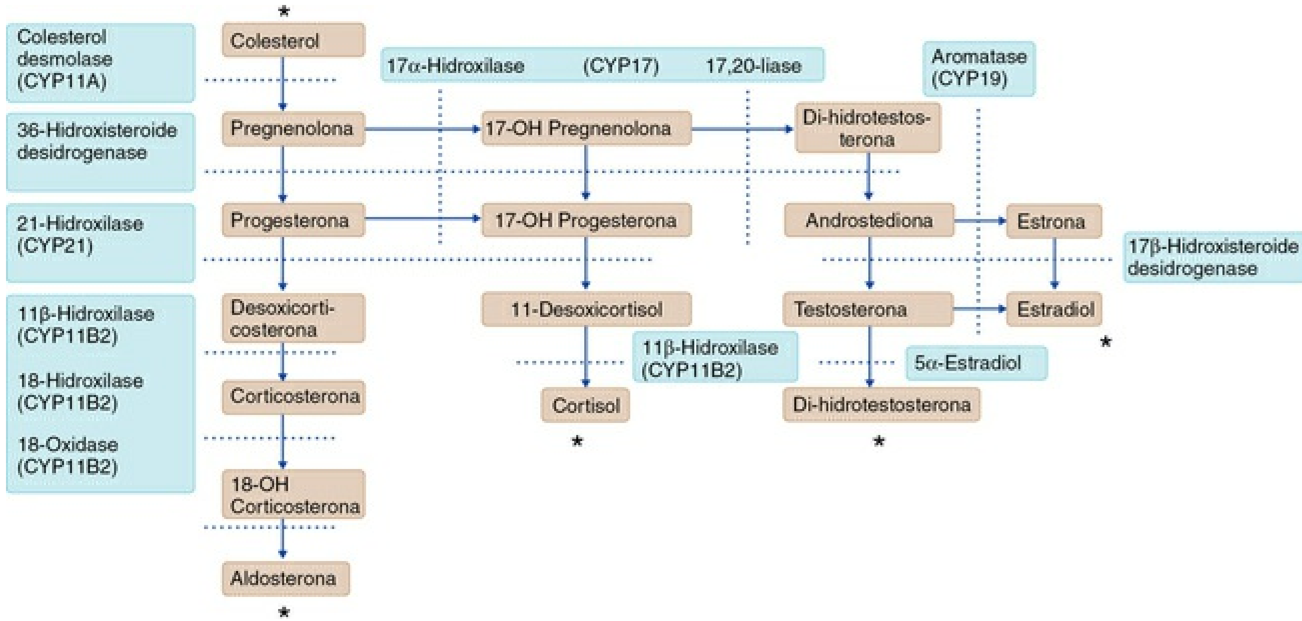

FIGURA 241-3 Esteroidogênese.
As vias para a síntese de progesterona e mineralocorticoides (aldosterona), glicocorticoides (cortisol), andrógenos (testosterona e di-hidrotestosterona) e estrógenos (estradiol) estão dispostas da esquerda para a direita. As atividades enzimáticas que catalisam cada bioconversão estão escritas nas caixas. Para essas atividades mediadas por subconjuntos específicos de citocromos P-450, o nome sistemático da enzima (CYP seguido de um número) está listado entre parênteses. CYP11B2 e CYP17 têm atividades múltiplas. *Para uma versão ampliada da imagem, incluindo estruturas planares para o colesterol e os produtos finais de cada via, ver E-Figura 241-1.

A biossíntese de esteroides nos testículos e nas suprarrenais começa com a importação de colesterol na mitocôndria, um processo altamente regulado controlado em grande parte pela proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR); os níveis da StAR são controlados dentro da suprarrenal pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), dentro dos testículos pela HCG, durante o primeiro trimestre, e pelo LH, mais tarde na gestação.

Dentro da mitocôndria, a cadeia lateral de colesterol é clivada entre os carbonos 20 e 22 pela enzima de clivagem da cadeia lateral de colesterol (colesterol desmolase, CYP11A), uma enzima do citocromo P-450. O produto é a pregnenolona, a qual é transportada para o retículo endoplasmático. Alguma pregnenolona é convertida pela 17α-hidroxilase (CYP17) em 17-hidroxipregnenolona. Tanto a 17-hidroxipregnenolona quanto a pregnenolona restantes são convertidas pela 3β-hidroxisteroide desidrogenase (HSD3B2) em 17-hidroxiprogesterona e progesterona, respectivamente. As cadeias laterais da 17-hidroxipregnenolona são clivadas pela atividade 17,20-liase da CYP17 em desidroepiandrosterona (DHEA). A DHEA também pode ser convertida em androstenediona pela HSD3B2.

Todos os passos precedentes podem ocorrer no córtex suprarrenal, nas células de Leydig dos testículos e, após a puberdade, nas células da teca dos folículos ovarianos. Os passos biossintéticos subsequentes são específicos para diferentes glândulas. No córtex suprarrenal, a 17-hidroxiprogesterona é convertida pela 21-hidroxilase (CYP21, uma P-450 microssomal) em 11-desoxicortisol, que é então convertida na mitocôndria em cortisol pela 11β-hidroxilase (CYP11B1). Além disso, a progesterona é convertida em desoxicorticosterona pela CYP21 que, em seguida, é convertida em aldosterona pela aldosterona sintase (CYP11B2).

Nas células de Leydig dos testículos, a androstenediona é convertida em testosterona pela 17-cetoesteroide redutase [17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 (HSD17B3)]; a mesma reação ocorre nas células da teca do ovário, catalisada pela 17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (HSD17B1). Nas células da granulosa do ovário (após a puberdade), a androstenediona e a testosterona são convertidas pela aromatase (CYP19) em estrona e estradiol, respectivamente. Na pele da genitália externa masculina em desenvolvimento, a esteroide 5α-redutase (SRD5A2) converte testosterona em um andrógeno mais potente, a di-hidrotestosterona.

A placenta também é um tecido sintetizador e metabolizador de esteroides; ela tem uma alta atividade esteroide sulfatase que converte o sulfato de DHEA da glândula suprarrenal do feto de volta à DHEA. Isso é então sucessivamente convertido pela 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (HSD3B1) e aromatase (CYP19) em androstenediona e estrona, respectivamente, que então são convertidas em estradiol pela HSD17B1.

Defeitos de diferenciação sexual

Defeitos de Esteroidogênese

Fisiopatologia

A ambiguidade genital em indivíduos geneticamente femininos geralmente é o resultado de exposição a níveis excessivos de androgênios. A hiperplasia suprarrenal congênita (CAH) virilizante, a causa mais comum de ambiguidade genital em bebês do sexo feminino, ocorre em 1 de 15.000 nascimentos.

Inversamente, uma grave deficiência androgênica, se presente desde o início da gestação, pode causar genitália ambígua ou com aparência externa feminina em bebês do sexo masculino. Geralmente, as estruturas müllerianas como o útero, cérvix e vagina superior não estão presentes, porque os testículos são capazes de secretar a substância inibidora mülleriana. Assim, indivíduos com essas condições apresentam uma pequena porção final da vagina em uma bolsa cega.

Hiperplasia suprarrenal congênita

O defeito fundamental entre os pacientes com qualquer forma de CAH é a síntese inadequada de cortisol (Fig. 241-3 e E-Fig. 241-1). A síntese ineficiente de cortisol sinaliza ao hipotálamo e à hipófise para elevar o hormônio liberador de corticotropina e ACTH, respectivamente (Capítulo 230). Consequentemente, as glândulas suprarrenais tornam-se hiperplásicas e precursores esteroides se acumulam próximos ao bloqueio da biossíntese. Em algumas condições, esses precursores podem ser convertidos em andrógenos.

Hiperplasia lipoide

A hiperplasia lipoide resulta de mutações no gene *STAR*. O colesterol não é importado de forma eficiente para a mitocôndria e assim se acumula na célula. A biossíntese de

esteroides, que é drasticamente reduzida por causa da ausência de substratos e o acúmulo de lipídios, rapidamente mata as células sintetizadoras de esteroides tanto nas suprarrenais quanto nos testículos. Assim, pacientes masculinos afetados nascem fenotipicamente como femininos por não conseguirem sintetizar testosterona. Pacientes femininas afetadas podem experimentar uma puberdade espontânea transitória, porque as células da granulosa do ovário humano não sintetizam hormônios esteroides (e, assim, não acumulam colesterol) até a puberdade. Ambos os sexos apresentam insuficiência suprarrenal e são incapazes de sintetizar cortisol ou aldosterona.

Deficiência de 17α-hidroxilase/17,20 liase

Graves mutações no gene *CYP17* evitam a síntese de qualquer hormônio sexual. Pacientes masculinos afetados possuem genitália com aparência externa feminina, mas não apresentam estruturas müllerianas, porque os testículos sintetizam AMH. Pacientes femininas afetadas permanecem sexualmente infantis sem a reposição de hormônios. Mutações leves resultam em genitália ambígua em pacientes masculinos. Embora a síntese de cortisol também seja abolida, mesmo indivíduos gravemente afetados são capazes de sintetizar corticosterona, um glicocorticoide ativo, assim como aldosterona. Dessa forma, eles não desenvolvem insuficiência suprarrenal. Ao contrário, eles secretam níveis excessivos de desoxicorticosterona, que possui atividade mineralocorticoide, e, portanto, são propensos a desenvolver hipertensão.

Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase

Mutações graves no gene *HSD3B2* evitam a síntese de aldosterona, cortisol, testosterona e estrogênios. Como o DHEA, um andrógeno fraco, é sintetizado e secretado em altos níveis, algum grau de crescimento fálico pode estar presente. Dessa forma, pacientes do sexo masculino afetados apresentam genitália gravemente ambígua; pacientes do sexo feminino afetadas podem apresentar clitorimegalia (hipertrofia do clitóris ou clitoridiana). Ambos os sexos desenvolvem insuficiência suprarrenal se não forem tratados.

Porque muitas crianças com adrenarca prematura (desenvolvimento precoce de pelos axilares e púbicos), assim como muitas mulheres com síndrome do ovário policístico, apresentam níveis elevados de DHEA, pensou-se que tais indivíduos poderiam apresentar uma forma leve de deficiência no HSD3B2. Entretanto, mutações no *HSD3B2* são raramente encontradas (se alguma vez o forem) nesses indivíduos que, em vez disso, parecem ter um desequilíbrio nos níveis relativos de atividade de HSD3B2 e CYP17 dentro do córtex suprarrenal.

Deficiência de 21-hidroxilase

Mais de 90% dos casos de CAH são causados por deficiência de 21-hidroxilase resultante de mutações no gene *CYP21* (ou *CYP21A2)*. A incidência relativamente alta dessa condição é uma consequência da proximidade de um pseudogene altamente homólogo, o *CYP21P* (ou *CYP21A1P)*, que contém aproximadamente dez mutações que são deletérias para a expressão, o processamento de RNA mensageiro ou a atividade enzimática. O

CYP21 e o *CYP21P* são localizados dentro do principal complexo de histocompatibilidade no cromossomo 6p21.3, uma região genômica muito importante para uma alta taxa de recombinação. Mais de 90% de todas as mutações são resultantes de recombinação entre o gene *CYP21* e o*CYP21P*. A maioria é transferida de mutações deletérias do *CYP21P* para o *CYP21*, enquanto 20% são deleções em rede de *CYP21* resultantes de uma permutação (*crossing over*) meiótica desigual.

Em pacientes com deficiência de 21-hidroxilase, as suprarrenais produzem excesso de 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona e progesterona, que são então metabolizadas em DHEA e androstenediona. Uma vez secretadas, essas substâncias são então metabolizadas em andrógenos ativos (testosterona e di-hidrotestosterona) e, em menor extensão, em estrógenos (estrona e estradiol).

A secreção suprarrenal de precursores de andrógenos não afeta significantemente a diferenciação sexual masculina. Em pacientes do sexo feminino afetadas, o seio urogenital está em processo de septação quando a suprarrenal do feto começa a produzir andrógenos em excesso, que funcionam para evitar a formação dos canais vaginal e uretral separados. Outros andrógenos derivados da suprarrenal interagem com os receptores de andrógenos na epiderme genital e induzem o aumento clitoridiano, promovem a fusão das pregas labiais e causam a migração rostral do orifício uretral/genital perineal. Entretanto, as estruturas wolffianas internas como próstata e ductos espermáticos geralmente não são virilizados, provavelmente porque o desenvolvimento dos ductos wolffianos necessita de concentrações locais marcadamente mais elevadas de testosterona do que a genitália externa. No entanto, pacientes do sexo feminino gravemente afetadas podem ocasionalmente apresentar algum desenvolvimento de estruturas genitais internas tipicamente masculinas.

Desse modo, o resultado típico em meninas gravemente afetadas é a genitália externa ambígua ou com aparência masculina com hipospádias perineais e corda fibrosa, mas sem testículos palpáveis (com testículos não descidos) (Fig. 241-4). A gravidade da virilização é frequentemente quantificada utilizando-se uma escala de cinco pontos desenvolvida por Prader (Fig. 241-5). Nem todas as pacientes do sexo feminino com CAH clássica desenvolvem o mesmo grau de ambiguidade genital. Pode-se especular que os sinais físicos do excesso de andrógenos dependem não apenas da secreção suprarrenal direta dos precursores de andrógenos, mas também da eficiência com a qual os hormônios são convertidos em produtos mais potentes, como a di-hidrotestosterona, por enzimas periféricas como a 5α-redutase. Além disso, a concentração e a atividade transcricional dos receptores de andrógenos podem desempenhar um papel na determinação do fenótipo genital.

FIGURA 241-4 Genitália externa virilizada em um bebê do sexo feminino com hiperplasia congênita da suprarrenal causada por deficiência da 21-hidroxilase.
Não há presença de gônadas na bolsa escrotal.

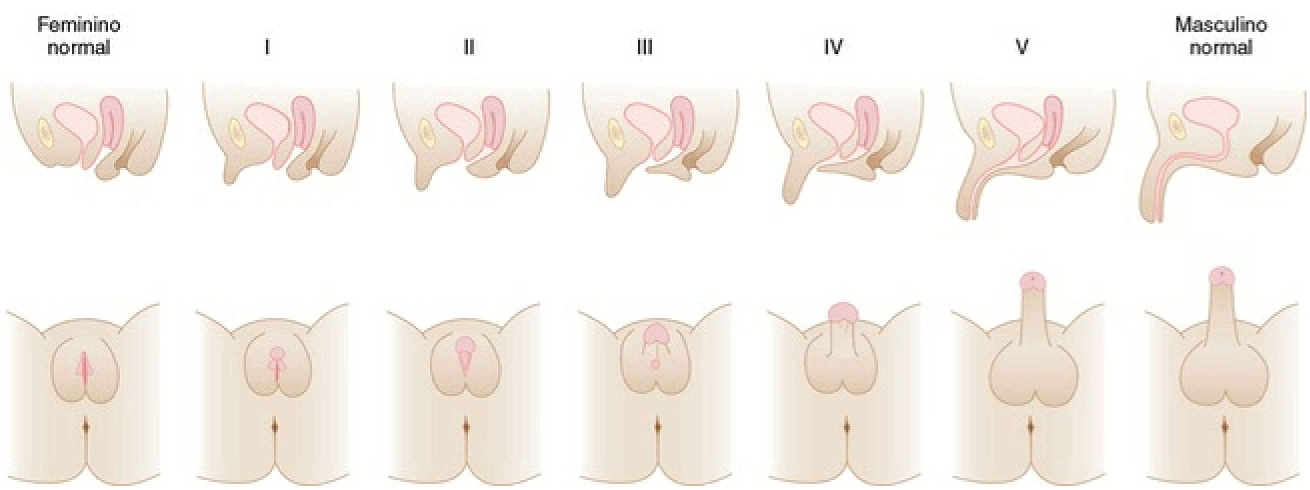

FIGURA 241-5 Diferenciação anormal do seio urogenital e dos genitais externos.
As representações esquemáticas da anatomia normal do sexo feminino e do masculino apoiam uma série de esquemas que ilustram diferentes graus de virilização do sexo feminino, classificados de acordo com a escala desenvolvida por Prader. O útero (sombreado) persiste em fêmeas virilizadas mesmo quando a aparência da genitália externa é totalmente masculina. (Prader grau V).
(Adaptado de Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paediatr Acta*. 1954;9:231-248.)

A maior parte dos pacientes (75%) não consegue sintetizar aldosterona suficiente para manter o equilíbrio de sódio e são chamados de *perdedores de sal*. Esses pacientes estão predispostos à desidratação hiponatrêmica episódica e potencialmente com risco para a

vida. Pacientes com produção suficiente de aldosterona para evitar a perda de sal e que apresentam sinais de virilização pré-natal e/ou produção marcadamente elevada de substratos hormonais de 21-hidroxilase (p. ex., 17-hidroxiprogesterona) são denominados *virilizantes simples.*

Deficiência de 11β-hidroxilase

Pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase apresentam mutações no gene *CYP11B1*. Eles possuem níveis elevados de desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol, assim como dos precursores iniciais de cortisol, como a 17-hidroxiprogesterona. Esses pacientes secretam andrógenos suprarrenais em excesso, com consequências similares àquelas observadas na deficiência de 21-hidroxilase. Entretanto, pacientes com deficiência de 11β-hidroxilase sintetizam aldosterona normalmente e não apresentam problemas relativos à perda de sal. Em vez disso, eles tendem a se tornar hipertensos como resultado de níveis elevados de desoxicortisona e seus metabólitos.

Defeitos na biossíntese de andrógenos

A hiperplasia lipoide, deficiência de 17-hidroxilase/17,20 liase e deficiência de HSD3B2 afetam a biossíntese tanto de corticosteroides quanto de hormônios sexuais. Em contraste, dois defeitos enzimáticos afetam apenas a biossíntese de andrógenos. Eles apresentam fenótipos similares. Os pacientes do sexo masculino nascem com genitália ambígua, mas virilizam na puberdade e frequentemente se redefinem como do sexo masculino quando nascem como sendo do sexo feminino. Neles, as estruturas müllerianas são ausentes, o que é resultado de secreção de AMH pelos testículos.

Deficiência de 17-cetoesteroide redutase (17- hidroxiesteroide desidrogenase 3)

Esse distúrbio é causado por mutações no gene *HSD17B3*. Embora a testosterona não seja bem sintetizada, a androstenediona, um andrógeno ativo, é sintetizada. Pelo fato de diversas outras isozimas possuírem atividade 17-cetoesteroide redutase em outros tecidos, alguma testosterona é invariavelmente sintetizada, especialmente na puberdade, quando os níveis circulantes de androstenediona aumentam.

Deficiência de 5α-redutase

Pacientes com deficiência de 5α-redutase resultante de mutações no gene *SRD5A2* sintetizam quantidades completamente normais de testosterona, mas não conseguem sintetizar quantidades adequadas de di-hidrotestosterona, que é o andrógeno naturalmente mais potente. Essa enzima não é expressa em altos níveis nos testículos (os níveis circulantes de di-hidrotestosterona são relativamente baixos); em vez disso, é expressa na epiderme genital. Estruturas wolffianas internas não necessitam dessa enzima e são intactas; níveis elevados de testosterona na puberdade induzem um crescimento fálico significativo sem a atividade da 5α-redutase.

Outros defeitos de esteroidogênese

Deficiência de aromatase

Mutações no *CYP19* causam deficiência de aromatase tanto no feto quanto na placenta. A placenta pode converter normalmente o sulfato de DHEA em androstenediona e testosterona, mas não consegue converter esses andrógenos em estrona e estradiol. Esses andrógenos se acumulam tanto na circulação fetal quanto na materna e virilizam a mãe e o feto acometido, se este for do sexo feminino. Bebês do sexo masculino afetados são fenotipicamente normais. Pacientes do sexo feminino virilizam também na puberdade se não forem tratadas. A ausência de atividade da aromatase nos ossos leva a uma estatura elevada em ambos os sexos (porque os estrógenos são necessários para fechar as placas de crescimento) e, posteriormente, à osteoporose.

Deficiência de citocromo p-450 oxidorredutase

Essa deficiência é uma das formas da síndrome Antley-Bixler, que se caracteriza por anomalias esqueléticas e craniossinostoses; a maioria dos pacientes também apresenta genitália ambígua associada a mutações no gene *POR*. A síndrome de Antley-Bixler sem anormalidades genitais é causada por mutações no gene receptor de FGF (*FGFR2*).

Como esse distúrbio afeta a atividade de todos os subconjuntos do citocromo P450 microssomal, a deficiência completa de citocromo P450 oxidorredutase (POR) é letal e mutações identificadas em seres humanos produzem POR com atividade parcial. As mutações de *POR* podem causar anomalias esqueléticas ao interferir na síntese do colesterol. A ambiguidade genital é causada por vários mecanismos. A atividade reduzida de 17α-hidroxilase/17,20 liase (CYP17) afeta a síntese do andrógeno e leva à subvirilização no sexo masculino. Por outro lado, a atividade reduzida da 21-hidroxilase (CYP21) pode virilizar mulheres afetadas. Essas duas deficiências também podem causar insuficiência suprarrenal. Finalmente, a atividade reduzida da aromatase placentária (CYP19) viriliza tanto a mãe quanto o feto atingido (se do sexo feminino).

Síndrome de smith-lemli-opitz

Essa alteração relativamente frequente (1 em 20.000 europeus do norte) do estágio final da biossíntese do colesterol (conversão de 7-desidrocolesterol) é causada por mutações no gene *DHCR7* que codifica a 7-desidrocolesterol redutase. A síndrome é caracterizada por múltiplas anomalias congênitas, incluindo estatura baixa, microcefalia, retardo mental, comportamento agressivo, convulsões, hipotonia, polidactilia, fenda palatina, defeitos cardíacos, hipoplasia pulmonar e anomalias renais. Os pacientes do sexo masculino apresentam genitália ambígua. A variação da gravidade clínica é ampla e depende da natureza das mutações. Os mecanismos patogênicos para a genitália ambígua podem incluir fornecimento insuficiente de colesterol para a biossíntese de hormônios esteroides ou efeitos tóxicos do precursor, 7-desidrocolesterol, nas células esteroidogênicas.

Condições maternas que atingem o feto

Luteoma da Gravidez

Os luteomas são as causas mais comuns de virilização materna durante a gravidez. Frequentemente ocorrem bilateralmente. Embora muitos luteomas sejam descobertos acidentalmente durante o parto cesáreo ou laqueaduras tubárias no pós-parto, um quarto das mães viriliza durante a segunda metade da gestação e metade dos bebês do sexo feminino nascidos dessas mães também exibe sinais de virilização, mais geralmente clitorimegalia e fusão labial. A regressão espontânea do luteoma geralmente começa alguns dias depois do parto.

Exposição a Fármacos

Dependendo do agente, a exposição materna a fármacos pode afetar tanto fetos do sexo masculino quanto do feminino. As mulheres podem ser virilizadas por andrógenos como 19-nor-testosterona ou progestinas administradas para evitar um aborto espontâneo. Bebês do sexo masculino não virilizados podem nascer de mulheres expostas a inibidores de 5α-redutase, como a finasterida. O agente antifúngico fluconazol pode inibir muitas enzimas do citocromo P-450 e levar a uma condição bem parecida com a síndrome de Antley-Bixler.

O estrógeno sintético dietilestilbestrol foi utilizado há várias décadas na tentativa de evitar o aborto espontâneo (na verdade, ele foi ineficaz para esse fim). Fetos do sexo masculino expostos a esse agente no útero nasceram com hipoplasia testicular, criptorquia, hipospadias e/ou microfalo. Os do sexo feminino apresentaram anormalidades uterinas, cervicais e vaginais, além de aumento do risco para adenocarcinoma de células claras da vagina. Considerando que muitos casos de ambiguidade genital são idiopáticos, é provável que desreguladores endócrinos adicionais no ambiente ainda não tenham sido identificados.

Síndromes de insensibilidade a hormônios e outras deficiências hormonais

Insensibilidade a Andrógenos

Os homens normalmente carregam uma única cópia do gene receptor de andrógeno ligado ao X. Dessa forma, uma única mutação pode inativar completamente o receptor em indivíduos do sexo masculino e levar a uma completa insensibilidade a andrógenos (antes denominada *síndrome da feminização testicular*). Essa é uma das formas mais frequentes de DSD 46,XY, que ocorre em, aproximadamente, 1 em 20.000 nascimentos de bebês do sexo masculino.

Pacientes com a forma de insensibilidade completa a andrógenos apresentam uma genitália externa feminina normal. A menos que uma suspeita seja levantada por um conhecimento prévio do cariótipo do bebê, a condição raramente é descoberta antes da puberdade, a não ser que os testículos sejam palpáveis, na virilha ou lábios, nos exames de rotina. Pelo fato de esses testículos secretarem AMH, as estruturas müllerianas estão

ausentes, incluindo útero, tubas uterinas e cérvix. Dessa forma, a vagina geralmente é superficial e de fundo cego. As estruturas wolffianas também estão ausentes. Os testículos podem estar localizados no abdome ou no lábio maior e não apresentam espermatogênese. Os níveis de AMH são elevados durante o primeiro ano e, se os testículos não forem removidos, após a puberdade. Os níveis de testosterona e LH na infância e na puberdade são elevados como resultado de uma regulação por retroalimentação causada pela resistência a androgênios ao nível do hipotálamo.

Na puberdade, os pelos púbicos e axilares são escassos ou ausentes. A testosterona pode ser aromatizada em estradiol pela CYP19 na gordura mamária e os receptores de estrogênios não são afetados nessa condição. Assim, o desenvolvimento mamário é o mesmo de um indivíduo do sexo feminino normal.

A insensibilidade parcial a andrógenos (síndrome de Reifenstein) é caracterizada por uma graduação variável de ambiguidade genital e tanto a virilização quanto o desenvolvimento das mamas ocorrem na puberdade. A insensibilidade leve a andrógenos também pode ocorrer em um fenótipo masculino, com a ginecomastia e infertilidade como únicas manifestações. Mutações no receptor de andrógenos não são detectadas em muitos desses casos, o que pode ser resultado de defeitos em outros fatores que afetam as ações do receptor.

Agenesia de Células de Leydig

A hipoplasia ou agenesia de células de Leydig é uma síndrome autossômica recessiva rara causada por mutações no gene *LHGCR*, que codifica o receptor de LH. Sem a estimulação do LH (ou do HCG no início da gestação), as células de Leydig não se diferenciam normalmente nem secretam testosterona. Desse modo, bebês do sexo masculino afetados nascem com aparência feminina ou com genitália externa ambígua. As estruturas müllerianas estão ausentes por causa da secreção não afetada de AMH pelas células de Sertoli. Os níveis de LH são elevados na infância e na puberdade e respondem normalmente ao hormônio liberador de gonadotrofina, enquanto os níveis de testosterona são baixos e não respondem à estimulação por HCG. Mulheres afetadas são fenotipicamente normais, mas podem apresentar oligomenorreia resultante de disfunção ovariana primária.

Síndrome da Persistência do Ducto Mülleriano

A síndrome da persistência do ducto mülleriano (PMDS) é uma condição autossômica recessiva rara que resulta de mutações nos genes, seja para AMH (PMDS tipo I), seja para o receptor de AMH (gene (*AMHR2* gene, PMDS tipo II). As duas se distinguem clinicamente pelos níveis baixos ou ausentes de AMH em pacientes com mutações nesse hormônio e pelos níveis normais em pacientes com mutações no receptor de AMH.

Pacientes do sexo masculino afetados apresentam secreção normal de testosterona e, por conseguinte, possuem genitália externa e estruturas wolffianas normais. No entanto, a falta de ação do AMH impede a regressão de estruturas müllerianas; assim, esses

pacientes também retêm o útero e as tubas uterinas. Essas estruturas são, com frequência, muito próximas do canal deferente. As estruturas müllerianas são geralmente arrastadas para dentro do canal inguinal pelos testículos descendentes. Entretanto, essas estruturas geralmente impedem a descida dos testículos para o escroto, causando, assim, hérnias inguinais bilaterais (com o útero de um lado) e criptorquidia bilateral ou, ocasionalmente, unilateral. Essa condição geralmente é descoberta apenas na cirurgia. A fertilidade em pacientes afetados pode ser normal ou prejudicada, com um risco elevado de doença maligna em testículo não descendente à esquerda no abdome.

Hipogonadismo Hipogonadotrófico

Deficiências aparentemente tardias (depois de 13 a 14 semanas) ou mais leves na biossíntese de andrógenos podem possibilitar a fusão completa das pregas labioescrotais e o posicionamento normal do meato uretral, mas o subsequente crescimento do falo é subótimo. Tais indivíduos apresentam micropênis. A causa mais comum é a ausência da secreção de gonadotrofina (especificamente, LH); mesmo quando o LH está ausente, o desenvolvimento masculino inicial é normal, porque a secreção de testosterona é controlada principalmente pelo HCG durante o primeiro trimestre.

Pode ocorrer secreção defeituosa do LH e do hormônio folículo-estimulante (FSH) quando os neurônios, que normalmente secretam o hormônio liberador de gonadotrofina, falharem ao migrar para o hipotálamo. Essa condição, a síndrome de Kallmann, está mais frequentemente ligada ao X, sendo resultado de mutações no gene *KAL1*. Muitas vezes está associada à anosmia. Outras condições que afetam o desenvolvimento hipotalâmico e causam hipogonadismo hipogonadotrófico incluem a síndrome de Prader-Willi, que é resultado de deleções paternas, defeitos de metilação e dissomia uniparental materna dos *locus* impressos no cromossomo 15q12. Crianças com essa síndrome têm uma aparência característica com diâmetro bitemporal estreito, olhos amendoados com uma inclinação antimongoloide e mãos e pés pequenos. Elas geralmente apresentam uma hipotonia marcante enquanto bebês, com subsequente atraso moderado no desenvolvimento e crescimento somático lento. A obesidade hipotalâmica se desenvolve na infância. Pacientes com hipoplasia congênita da suprarrenal resultante de mutações no fator de transcrição DAX1 apresentam desenvolvimento defeituoso do hipotálamo ventromedial e consequente hipogonadismo hipogonadotrófico, associado à insuficiência na suprarrenal que, em geral, se apresenta com deficiência de aldosterona e perda de sal.

O hipogonadismo hipogonadotrófico frequentemente resulta de insuficiência de toda a glândula hipofisária anterior, ou de populações celulares particulares dela, para se desenvolver. As anormalidades da glândula pituitária (ou hipófise) podem ser associadas a outros defeitos medianos, incluindo a hipoplasia dos nervos ópticos e do septo pelúcido, uma condição denominada *displasia septo-óptica*. Deficiências de hormônios hipofisários (ou pituitários) associadas podem incluir o hormônio do crescimento, ACTH, e o hormônio tireoestimulante (TSH). Essas deficiências podem apresentar-se no período neonatal como hipoglicemia ou hipotireoidismo (detectado por programas de

rastreamento em recém-nascidos). A disfunção no nervo óptico é difícil de ser detectada por exames de rotina no período neonatal, mas ela causa nistagmo após alguns meses de idade.

Embora o pan-hipopituitarismo seja, mais frequentemente, esporádico, têm sido documentadas mutações nos fatores de transcrição que controlam o desenvolvimento hipofisário (Capítulo 231), particularmente o PROP1. E a displasia septo-óptica tem sido associada a mutações no gene *HESX*. Raramente, mutações no gene que codifica a subunidade β de LH podem gerar um fenótipo similar ao hipogonadismo hipogonadotrófico.

Outras condições genéticas

Aneuploidia dos Cromossomos Sexuais

Síndrome de turner

Pacientes com a síndrome de Turner apresentam genitália feminina externa normal e útero e trompas normais, mas possuem ovários disgênicos em fita. A maior parte dos fetos com a síndrome de Turner sofre aborto espontâneo, mas a incidência em nascidos vivos é, aproximadamente, de 1 em 2.500. Classicamente, o cariótipo é 45,X, mas muitos pacientes mantêm um segundo cromossomo X anormal ou mesmo um fragmento de um cromossomo Y sem *SRY*. Outros pacientes são mosaicos para células 46,XX e 45,X e podem apresentar fenótipos relativamente leves.

Pacientes não tratados são baixos. Muitos apresentam características dismórficas típicas, incluindo linfedema do pescoço ao nascer, pescoço alado, baixa linha posterior de implantação dos cabelos, ângulo de transporte do braço aumentado, tórax protegido com mamilos amplamente espaçados, implantação baixa das orelhas e micrognatia. As pacientes geralmente apresentam amenorreia primária e são estéreis, mas ocasionalmente podem apresentar menarca seguida de insuficiência ovariana prematura.

Síndrome de klinefelter

Nessa condição, os pacientes do sexo masculino apresentam um desenvolvimento normal do pênis e do escroto, mas os testículos são pequenos e firmes. Os pacientes tendem a ser altos. Na adolescência, a ginecomastia é frequente. Os sinais de deficiência de testosterona ocorrem nos adultos mais afetados e a maioria apresenta azoospermia. O cariótipo usual é 47,XXY. Os resultados hormonais incluem níveis elevados de gonadotrofina e concentração de testosterona sérica reduzida. A síndrome de Klinefelter é uma doença comum que ocorre em um a cada 500-1.000 homens.

Disgenesia Gonadal Mista

A disgenesia gonadal mista, uma causa frequente de ambiguidade gonadal, ocorre em aproximadamente um em cada 20.000 nascimentos. O cariótipo geralmente é um mosaico 45,X/46,XY. As características patológicas gonadais podem variar de fitas fibrosas

indistinguíveis daquelas da síndrome de Turner até testículos normalmente desenvolvidos e um fenótipo masculino normal. Geralmente, os pacientes apresentam um testículo de um dos lados e uma fita fibrosa do outro. Alguns pacientes podem apresentar um fenótipo tipo Turner. Uma tuba uterina geralmente está presente ao lado da gônada em fita. A função das células de Leydig, avaliada pela resposta de testosterona ao HCG, e a função das células de Sertoli, avaliada pelos níveis séricos de AMH, variam de precária a normal.

Síndrome do XX Masculino

Homens com um cariótipo 46,XX apresentam uma genitália masculina externa e interna normais; entretanto, eles se parecem com pacientes com síndrome de Klinefelter por terem testículos pequenos, azoospermia e infertilidade. A translocação do gene *SRY* para o cromossomo X é detectada em 75% a 90% dos casos esporádicos, o que pode ocorrer porque o gene está localizado muito perto da região pseudoautossômica, onde os braços curtos dos cromossomos X e Y são homólogos e a recombinação meiótica é possível. A duplicação do fator de transcrição SOX9 pode ser responsável por alguns casos familiares de reversão sexual com XX.

Síndrome do XY Feminino

Pacientes com disgenesia gonadal XY pura (síndrome de Swyer) apresentam um fenótipo feminino normal, incluindo útero e tuba uterina, porém com gônadas em fita. Essas pacientes estão livres das malformações tipo Turner e alcançam uma estatura normal. Mutações no gene *SRY* foram identificadas em 15% dos casos. Ao contrário de pacientes 45,X com síndrome de Turner, essas pacientes possuem um risco aumentado de gonadoblastoma.

Fenótipos similares resultam da duplicação da região do cromossomo X que contém o gene *DAX1*, da duplicação do gene *WNT4* ou de haploinsuficiência do fator de transcrição SF1 (associado, em alguns casos, à hipoplasia suprarrenal). A reversão sexual em XY também pode resultar de mutações no fator de transcrição SOX9, que estão associadas à displasia camptomélica, uma forma de nanismo. Mutações no *DHH* causam disgenesia gonadal de XY, associada à neuropatia periférica.

Outras pacientes 46,XY com ausência de gônadas apresentam vários graus de ambiguidade sexual e sem derivados müllerianos. A implicação de que algum tecido testicular é funcional por até 10 semanas de gestação e que posteriormente, regride leva à chamada *síndrome da regressão testicular fetal*. A regressão testicular pode ocorrer tardiamente na gestação ou até mesmo no período pós-natal; esses pacientes masculinos totalmente virilizados possuem anorquia isolada.

Atresia Vaginal

A mutação no gene *WNT4* afeta o desenvolvimento das estruturas müllerianas, mas

permite um desenvolvimento normal dos ovários, causando, assim, atresia vaginal e anormalidades uterinas. Esse distúrbio é denominado *síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.*

Hermafroditismo Verdadeiro

O hermafroditismo verdadeiro, um distúrbio raro e geralmente esporádico, é definido como a coexistência de túbulos seminíferos e folículos ovarianos no mesmo indivíduo. A maioria dos pacientes possui um ovotéstis com ovário ou com testículo no lado oposto; a gônada no escroto geralmente é um testículo, mas pode ser um ovotéstis.

As genitálias geralmente são ambíguas, mas podem parecer completamente masculinas ou femininas. A anatomia do trato reprodutivo interno depende da natureza das gônadas, particularmente se elas secretam AMH. Um útero ou um corno uterino está presente em 90% dos casos. A resposta de testosterona ao HCG é variável e os níveis de AMH geralmente são baixos. A maioria dos pacientes experimenta o desenvolvimento de mamas, ovulação e até mesmo menstruação na puberdade; gestação e um nascimento bem-sucedido são possíveis se a remoção seletiva do tecido testicular for viável. A menos que o sexo de criação da criança já tenha sido escolhido, a atribuição de sexo masculino deve ser restrita a pacientes sem útero e com tecido testicular descendente, porque este último é geralmente disgenésico e propenso à degeneração maligna. A maioria dos hermafroditas verdadeiros possui cariótipo 46,XX. Apesar da presença do tecido testicular, os hermafroditas verdadeiros geralmente não têm o *SRY;* isso sugere que a condição é o resultado da ativação constitutiva de um gene normalmente ativado pelo *SRY*.

Tratamento de indivíduos com distúrbios de desenvolvimento sexual: identidade e papel sexual (de gênero)

A influência da exposição pré-natal a esteroides sexuais na personalidade é controversa. Considerando-se essa questão, é importante distinguir o papel do gênero, a orientação sexual e a identidade sexual (de gênero).

Papel do Sexo

O papel do gênero ou sexual diz respeito aos comportamentos estereotipados de gênero, como a escolha de brinquedos pelas crianças pequenas. Por exemplo, os pais de meninas pequenas com CAH muitas vezes contam que suas filhas preferem brincar com caminhões a brincar com bonecas e tendem a ser masculinizadas tardiamente na infância. A perda de interesse no comportamento materno, começando com brincadeiras de bonecas pouco frequentes no início da infância e se estendendo para a falta de interesse na educação dos filhos nas mulheres e garotas mais velhas, ocorre com frequência.

Orientação Sexual

A orientação sexual se refere a preferências homossexuais *versus* heterossexuais. Em muitos estudos, uma minoria significativa de mulheres com CAH é ativamente homossexual ou bissexual ou tem uma maior tendência para fantasias homoeróticas. Essas características ocorrem mais frequentemente em mulheres com a forma de perda de sal da deficiência de 21-hidroxilase.

Identificação do Sexo

A identidade sexual se refere à autoidentificação como homem ou mulher. A autorredesignação do gênero de volta para o sexo masculino tem sido relatada em casos de pacientes do sexo masculino com trauma peniano ou extrofia da bexiga, que foram criados como meninas. Isso também pode ocorrer em pacientes 46,XY DSD criados como meninas, especialmente nos casos de deficiência da 5α-redutase ou 17-cetoesteroide redutase, nos quais o cérebro pode ser exposto a níveis elevados de andrógenos circulantes. Inversamente, transexuais feminino-para-masculino podem ter níveis relativamente altos de andrógenos e uma alta incidência de síndrome do ovário policístico. A autorredesignação para o sexo masculino é incomum em mulheres com CAH. Quando ocorre, pode ser relacionada com a demora na definição do sexo ou na cirurgia genital ou à supressão inadequada de andrógenos suprarrenais com terapia com glicocorticoides. Meninas seriamente virilizadas são mais provavelmente criadas como garotos em culturas que valorizam mais os meninos ou em países em desenvolvimento devido a um atraso no diagnóstico. Poucos estudos compararam diretamente o funcionamento psicossexual em pacientes geneticamente do sexo feminino severamente virilizadas com CAH, que foram criadas como meninas em oposição a meninos; porém, aquelas criadas como garotos não são psicologicamente mais ajustadas do que as criadas como garotas. O papel da anatomia da genitália externa, antes e depois da cirurgia genital, em causar problemas relacionados com a identidade sexual, não é claro se comparado aos papéis da exposição pré-natal a hormônios, com a criação pela família e a atitudes da comunidade.

Diagnóstico

O tratamento de uma criança nascida com genitália ambígua representa um difícil desafio para a equipe médica. É importante evitar a designação do sexo até que a informação diagnóstica possa ser recolhida. Geralmente, os resultados dos testes podem ser obtidos em 24 a 48 horas e os pais podem ser aconselhados a respeito do sexo cromossômico e gonadal, além da anatomia interna das estruturas sexuais.

Além disso, o médico deve ter em mente que a DSD pode estar associada a anormalidades bioquímicas e anatômicas que colocam a vida em risco. Em especial, a causa mais comum de genitália externa gravemente masculinizada no sexo feminino, a forma de CAH com perda de sal resultante da deficiência do esteroide 21-hidroxilase, pode causar hiponatremia, hipercalemia, hipovolemia e choque. Em contraste, pacientes

do sexo masculino com genitália ambígua podem apresentar hiperplasia suprarrenal lipoide ou uma forma de perda de sal da deficiência de HSD3B2. Indivíduos do sexo masculino com micropênis podem ter pan-hipopituitarismo – nesse caso, estão em risco para uma hipoglicemia significativa, resultante de baixos níveis de cortisol (por causa do baixo ACTH) e de hormônio do crescimento – ou podem apresentar hipoplasia suprarrenal congênita que, nesse caso, pode gerar insuficiência suprarrenal. Finalmente, pacientes com genitália ambígua têm risco aumentado para anormalidades renais ou podem ter síndromes cromossômicas com outras anomalias associadas.

História Clínica

A história gestacional deve concentrar-se na potencial exposição a agentes que podem interferir na diferenciação sexual normal. Para um bebê do sexo feminino com genitália virilizada, estes incluem os agentes progestacionais, enquanto a mãe de um menino com genitália incompletamente masculinizada pode ter sido exposta a um inibidor da 5α-redutase por intermédio de seu marido, quando do uso de tal agente para a calvície de padrão masculino ou aumento da próstata. Deve ser determinado se a amniocentese e o cariótipo foram realizados. Uma anamnese familiar deve elicitar casos similares de ambiguidade genital ou casos de morte repentina, que podem levantar a suspeita de CAH com perda de sal não diagnosticada.

Exame Físico

O exame físico deve documentar o tamanho do falo (clitóris ou pênis), o grau de corda fibrosa (inclinação ventral do falo) e a extensão da fusão das pregas labioescrotais. O meato uretral deve ser identificado e, então, palpado cuidadosamente para a identificação das gônadas nos canais inguinais e no lábio ou escroto. A criptorquidia bilateral, mesmo se for um resultado isolado em um paciente fenotipicamente do sexo masculino, deve sempre ser submetida à avaliação para uma possível DSD.

Avaliação Bioquímica da Mulher Virilizada

Os testes diagnósticos mínimos devem incluir a mensuração da 17-hidroxiprogesterona, androstenediona e testosterona séricas basais. Preferencialmente, um perfil completo dos hormônios adrenocorticais é obtido antes e 1 hora depois da estimulação do córtex suprarrenal, com 125 a 250 μg de cosintropina ($ACTH_{1-24,}$). Esses ensaios devem ser adiados até as primeiras 24 horas de vida. Eles irão identificar potenciais defeitos na esteroidogênese suprarrenal (ou seja, CAH); a deficiência de 21-hidroxilase é identificada por elevações na 17-hidroxiprogesterona, enquanto a 11-desoxicortisol e a 11-desoxicorticosterona são elevadas na deficiência de 11β-hidroxilase.

Avaliação Bioquímica do Homem não Virilizado

Em pacientes 46,XY DSD, é necessário testar a função suprarrenal e a gonadal, assim como o metabolismo androgênico extragonadal. Em relação aos defeitos suprarrenais, a 11-desoxicorticosterona e a proporção de pregnenolona para 17-hidroxipregnenolona são

altas na deficiência de 17α-hidroxilase; a 17-hidroxipregnenolona e a DHEA são altas na deficiência de HSD3B2 e todos os esteroides são baixos na hiperplasia lipoide.

Defeitos na esteroidogênese gonadal são mais bem avaliados após estimulação com HCG (1.500 IU intramuscular nos dias 1, 3 e 5, com amostragem de sangue no dia 6). Entretanto, as deficiências de 17-hidroxilase e HSD3B2 afetam tanto as gônadas quanto o córtex suprarrenal, e, dessa forma, são frequentemente diagnosticadas pelo teste de estimulação com cosintropina. Baixos níveis de todos os precursores androgênicos sugerem hiperplasia lipoide, deficiência de 17α-hidroxilase/17,20 liase ou um defeito generalizado na função testicular, como a síndrome do testículo desaparecido ou insensibilidade à gonadotrofina. Uma alta proporção de androstenediona e testosterona é indicativa de deficiência de 17-cetoesteroide redutase (HSD17B3) e uma razão elevada de testosterona para di-hidrotestosterona é diagnóstico de deficiência de 5α- redutase. O diagnóstico de síndrome de insensibilidade a androgênios é suspeitado quando um paciente 46,XY apresentar genitália ambígua ou com aparência externa feminina apesar dos níveis circulantes normais ou altos de testosterona e di-hidrotestosterona.

Biópsias Gonadais

Pacientes com disgenesia gonadal mista, hermafroditismo verdadeiro ou diagnóstico indefinido devem ser submetidos a biópsias gonadais bilaterais (as duas gônadas frequentemente não são idênticas em sua histologia). As gônadas disgenésicas possuem um alto potencial para transformação maligna e geralmente precisam ser removidas na infância.

Tratamento

Controle Médico Inicial

Pacientes com CAH resultante de deficiências na 21-hidroxilase ou HSD3B2, ou aqueles com hiperplasia lipoide necessitam de substituição tanto de glicocorticoides quanto de mineralocorticoides, geralmente por hidrocortisona (de 15 a 20 mg/m^2/dia em doses divididas) e fludrocortisona (geralmente 0,1 mg/dia, mas até 0,4 mg/dia em neonatos com crises de perda de sal), respectivamente. Neonatos com perda grave de sal podem necessitar de suplementação com cloreto de sódio (≤8 mEq/kg/dia). Pacientes com deficiências de 11ß-hidroxilase ou 17α-hidroxilase apresentam biossíntese normal de aldosterona e normalmente necessitam apenas de glicocorticoides. Pacientes com pan-hipopituitarismo geralmente necessitam de tratamento com hidrocortisona, tiroxina e hormônio de crescimento.

Todos os bebês do sexo masculino com genitália ambígua ou micropênis, que são criados como meninos, devem passar por um teste terapêutico de três meses, à base de injeções mensais de testosterona (25 mg) para tentarem aumentar o tamanho do falo durante a infância. Esse tratamento pode melhorar a aceitabilidade social da genitália mais tarde na infância e na adolescência e pode ser realizada uma cirurgia reconstrutiva sem dificuldades. Nos casos de suspeita de insensibilidade androgênica

parcial, esse tratamento também documenta o grau em que o paciente é andrógeno-responsivo e, portanto, pode fornecer informações úteis sobre se a criação como um menino é viável. Doses mais altas de testosterona (75 mg a cada 4 semanas) podem ser utilizadas sob essas circunstâncias.

Considerações Relacionadas com a Determinação do Sexo

Em grandes centros médicos, uma equipe formada por um neonatologista, um endocrinologista pediátrico, um urologista e, preferencialmente, um assistente social experiente e/ou um psiquiatra infantil deve prontamente rever os dados do diagnóstico inicial e fazer uma recomendação à família quanto ao sexo de criação e quaisquer tratamentos médicos ou cirúrgicos. Essas recomendações devem ser baseadas tanto no conhecimento atual do desenvolvimento psicossexual em indivíduos com DSD quanto na viabilidade de uma correção cirúrgica (ver adiante).

Em geral, a designação de sexo recomendada deve ser a do sexo genético/gonadal, se por nenhuma outra razão retiver a possibilidade de função reprodutiva. Isso é especialmente verdade para bebês do sexo feminino com CAH que possuem estruturas genitais internas normais e potencial para gravidez. Uma exceção pode ser considerada em um bebê geneticamente do sexo feminino com uma genitália com aparência completamente masculina, especialmente se a criança tiver sido criada como sendo do sexo masculino por mais de alguns meses. Essa criança não pode ser castrada na puberdade para evitar a feminilização.

Por outro lado, bebês geneticamente masculinos com genitália externa com aparência completamente feminina (geralmente resultante de síndrome de insensibilidade completa a andrógenos, mas também observada com defeitos graves de biossíntese de testosterona) devem ser criados como sendo do sexo feminino pelo fato do potencial de reconstrução da genitália masculina ser precário. Estes também necessitam ser castrados no início da idade adulta para evitar a transformação maligna dos testículos. Entretanto, bebês do sexo masculino com deficiência de 17-cetoesteroide redutase ou 5α-redutase geralmente devem ser criados como sendo do sexo masculino porque apresentam níveis normais de androstenediona ou testosterona, respectivamente, e com frequência virilizam significantemente na puberdade. Na verdade, muitos desses pacientes se redefinem para o sexo masculino quando tomam ciência de seu diagnóstico. As mesmas considerações podem ser aplicadas a pacientes do sexo masculino com biossíntese de testosterona normal que apresentam trauma peniano ou anormalidades anatômicas como extrofia da bexiga.

As recomendações para a designação do sexo são, até certo ponto, específicas da cultura. Em culturas que valorizam os meninos em detrimento das meninas, é possível que os pais resistam fortemente em criar um bebê do sexo feminino com genitália ambígua como uma menina; por isso, muitas garotas com genitália externa gravemente virilizada serão criadas como meninos.

Cirurgia Corretiva

Cirurgia para Genitália Ambígua

Como, quando e se se deve intervir cirurgicamente visando à correção de anomalias genitais são temas de debates contínuos. Alguns pacientes adultos com DSD ficam insatisfeitos com sua designação de gênero ou resultado cirúrgico. Alguns médicos defendem o adiamento da cirurgia genital até que o indivíduo afetado seja capaz de dar um consentimento livre e esclarecido, mantendo, dessa forma, todas as opções em aberto, se o paciente adulto desejar manter a função sexual com a genitália anormal, cuja sensação, contudo, não tenha diminuído com a cirurgia, ou se escolher redefinir seu sexo. Recusar ou adiar a cirurgia não deve ser confundido com criar a criança com um sexo indeterminado, um conceito atualmente bem fora do convencional. A opção de adiar a cirurgia deve sempre ser apresentada como parte do processo do consentimento informado. No entanto, a maioria dos pais quer que seu filho pareça o mais "normal" possível e eles muitas vezes resistem a sugestões de adiamento da cirurgia corretiva.

Ao abordar essa questão, é melhor considerar os vários tipos gerais de cirurgia genital separadamente. A maior mudança na medicina durante as últimas décadas provavelmente relaciona-se com bebês do sexo masculino com genitália externa ambígua (mas não completamente feminina). Os médicos são muito menos propensos a recomendar que esses pacientes sejam criados como sendo do sexo feminino, porque atualmente se reconhece que muitos deles se redesignarão como do sexo masculino na puberdade. Dessa maneira, a genitália ambígua nesses pacientes deve raramente ser "corrigida" para o sexo feminino. Ao contrário, as técnicas cirúrgicas para reparo de hipospadias têm avançado significativamente, e a reconstrução da genitália masculina é tentada com mais frequência, particularmente se o bebê responder a um curso de testosterona com um crescimento fálico significativo.

A cirurgia para bebês do sexo feminino com genitália ambígua pode precisar ser direcionada para aumento de clitóris, ausência de introito vaginal e presença de um seio urogenital. O clitóris normalmente é proeminente em muitas crianças do sexo feminino. Mesmo quando aumentado em uma garota com CAH virilizante, o clitóris pode ter o aumento de seu crescimento evitado com a supressão adequada de androgênios suprarrenais por glicocorticoides e se tornará menos proeminente à medida que a paciente cresce. Dessa forma, a clitorimegalia leve ou moderada frequentemente é mais bem controlada sem cirurgia. Quando se tentar a clitoroplastia, deve-se ter em mente o papel importante da sensibilidade clitoriana na resposta sexual feminina. Essa cirurgia deve ser realizada apenas por profissionais experientes com uma rigorosa atenção na preservação da inervação do clitóris.

Ainda falta um consenso sobre a melhor idade para a vaginoplastia. Embora muitos cirurgiões evitem um primeiro procedimento na infância, é difícil conservar uma abertura funcionalmente adequada na ausência de exposição a estrogênio e dilatação mecânica (com dilatadores ou por meio de ato sexual), e muitos pacientes necessitam de uma nova operação quando se tornam adultos jovens.

Existe uma escassez de estudos longitudinais maiores comparando os resultados em pacientes que foram submetidos a uma cirurgia genital precoce contra aqueles que não foram submetidos à cirurgia ou foram operados na adolescência. De acordo com um

levantamento de autoavaliação entre mulheres com CAH sexualmente ativas que foram submetidas à cirurgia genital, a maioria se disse capaz de ter um ato sexual satisfatório. Como os esquemas de cirurgia e tratamento têm melhorado nos últimos anos, mais mulheres com CAH têm concebido espontaneamente, completado as gestações e dado à luz com sucesso. Mais frequentemente, o parto ocorre por meio de cesária por causa de uma abertura inadequada, mas o parto vaginal é possível em alguns casos.

O reparo de hispopadias geralmente é iniciado no primeiro ano de vida, após um tratamento com testosterona (se for necessário aumentar o tamanho fálico). Dependendo do grau das hispopadias, mais de um procedimento cirúrgico pode ser necessário.

A Remoção de Testículos Intra-abdominais em Pacientes 46,XY DSD

Testículos intra-abdominais têm um risco maior de transformação maligna com o passar do tempo. Em um menino com criptorquidia que tenha sido criado como sendo do sexo masculino, a orquiopexia deve ser realizada o mais rápido possível; isso também maximiza a possibilidade de fertilidade quando a condição subjacente não a impedir. Gônadas disgenésicas que não podem ser trazidas para o escroto devem ser removidas logo após o diagnóstico porque o risco de transformação maligna durante a infância é relativamente alto.

Existe falta de consenso com respeito a testículos não disgenésicos em bebês geneticamente do sexo masculino gravemente não virilizados, os quais se planeja criar como menina. Em pacientes com insensibilidade androgênica completa ou defeitos completos na biossíntese de testosterona, não existe a possibilidade de fertilidade e, dessa forma, parece não haver razão para manter os testículos. Ao contrário, o risco de transformação maligna em tais gônadas é baixo antes da puberdade, e pacientes com insensibilidade completa a androgênios podem iniciar espontaneamente o desenvolvimento das mamas na puberdade. A essa altura, os próprios pacientes podem concordar ou consentir para a gonadectomia, que normalmente pode ser realizada por laparoscopia. Isso é de particular importância em pacientes geneticamente masculinos com insensibilidade parcial a androgênios ou defeitos incompletos na biossíntese de testosterona, porque tais pacientes podem eventualmente desejar ter um papel sexual masculino.

Pacientes com síndrome do ducto mülleriano persistente têm um potencial reduzido, porém, ainda apreciável para a fertilidade, e a virilização não é afetada. Dessa forma, os testículos devem ser removidos apenas se não puderem ser trazidos para o escroto. Como as estruturas müllerianas e wolffianas são muito próximas nesses pacientes, a excisão cirúrgica do útero e da tuba uterina pode resultar em dano isquêmico e/ou traumático dos canais deferentes e dos testículos; assim, a salpingectomia e a histerectomia são indicadas apenas em pacientes cujas estruturas müllerianas limitam o posicionamento intraescrotal dos testículos.

Diagnóstico Pré-natal e Tratamento

Muitas condições que causam genitália ambígua podem ser detectadas por

cariotipagem das amostras de vilosidade coriônica (para anormalidades cromossômicas) ou diretamente por testes de genética molecular. Na maioria dos casos, esta informação é útil apenas para propósitos de aconselhamento. No caso das formas virilizantes de CAH (particularmente na deficiência de 21-hidroxilase), a mãe do feto feminino afetado pode ingerir dexametasona (20 μg/kg/dia), que pode atravessar a placenta e suprimir a glândula suprarrenal fetal, reduzindo, assim, a secreção de andrógenos e melhorando a virilização da genitália externa. Para ser mais eficiente, esse tratamento deve ser iniciado por volta da sexta semana de gestação, antes que o sexo ou o genótipo do feto seja conhecido. Desse modo, sete fetos não afetados ou do sexo masculino devem ser tratados com dexametasona para evitar ambiguidade genital em uma menina afetada, até que possa ser feita a biópsia do vilo corial (ou vilosidades coriônicas) possa ser realizada. Embora seja ineficaz na redução da virilização pré-natal, essa dose de dexametasona pode causar síndrome de Cushing na mãe e a sequela a longo prazo desse tratamento para o feto é desconhecida. Entretanto, muitos endocrinologistas acreditam que este tratamento deve ser utilizado apenas segundo protocolos de pesquisa aprovados que permitam registros de caso e acompanhamento por um longo período.

Apoio Psicossocial

Famílias de pacientes com DSD devem ser avaliadas para a saúde emocional, inicialmente pelo pediatra e/ou endocrinologista pediátrico. Aos pais deve ser oferecido aconselhamento psicológico logo após a realização do diagnóstico. Uma avaliação intermitente do funcionamento familiar pode ser uma ferramenta útil na predição de problemas futuros. À medida que as crianças amadurecem, elas devem ser repetidamente informadas sobre a sua condição pelos pais e médicos de uma forma sensível e apropriada para a idade. Quando a psicoterapia é realizada, os acompanhantes médicos e psiquiátricos devem manter a comunicação entre si para que ambos estejam cientes da posição do paciente e da família. Infelizmente, muitos locais não possuem profissionais de saúde mental com experiência no aconselhamento de pacientes com DSD e sua família.

Embora o desenvolvimento psicossexual dos indivíduos com DSD não possa ser previsto com confiança, as famílias dos pacientes devem receber aconselhamento antecipado. Por exemplo, o aconselhamento dos pais de meninas afetadas com CAH deve abordar a alta probabilidade de essas meninas exibirem um comportamento masculinizado, preferências por brincadeiras masculinas e, talvez, quando mais velha, a preferência por uma carreira além das atividades domésticas. Atualmente, nos Estados Unidos, essas preferências geralmente têm alto grau de aceitação social. Os pais também devem ser avisados que a maioria das garotas (mas não todas) com CAH agem heterossexualmente, embora elas possam necessitar de procedimentos cirúrgicos genitais repetidos para ter um ato sexual satisfatório. O profissional endocrinologista e/ou de saúde mental (dependendo da inclinação e da experiência) que cuida da adolescente com CAH deve abordar a orientação sexual, de forma fantasiosa e atual. Os profissionais de assistência médica devem admitir que algumas

mulheres com CAH podem ficar mais confortáveis como homossexuais e que tais indivíduos devem ser auxiliados para chegar a termos com a sua situação. Pacientes adultos também devem ser informados sobre grupos relevantes de defesa para pacientes.

Leituras sugeridas

Auchus, R. J. Congenital adrenal hyperplasia in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17:210–216. *Análise de abordagens de infertilidade, neoplasia e as consequências da terapia da glucocorticoide crônica.*

Caronia, L. M., Martin, C., Welt, C. K., et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2011; 364:215–225. *Variantes genéticas associadas a delírio idiopático hipogonadismo hipogonadotrófico são encontrados em mulheres com amenorreia hipotalâmica.*

Dauber, A., Kellogg, M., Majzoub, J. A. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem*. 2010; 56:1245–1251. *Análise prática.*

Davenport, M. L. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:1487–1495. *Análise de falha de crescimento, doença cardiovascular, insuficiência gonadal, e dificuldades de aprendizagem, com ênfase na importância do hormônio de crescimento, a terapia com estrogênio e rastreamento de anomalias cardiovasculares.*

Lambert, S. M., Vilain, E. J., Kolon, T. F. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am*. 2010; 37:195–205. *Recomendações sobre o uso do cariótipo e teste de hormônio sexual.*

Radicioni, A. F., Ferlin, A., Balercia, G., et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33:839–850. *Enfatiza os benefícios de fazer o diagnostic e iniciar a terapia em homens entre os homens que tipicamente têm hipogonadismo e/ou infertilidade.*

Speiser, P. W., Azziz, R., Baskin, L. S., et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4133–4160. *Diretrizes de consenso.*

Testículos e função sexual masculina

Ronald S. Swerdloff and Christina Wang

Fisiologia

O testículo é um órgão que exerce duas funções, atuando como local de síntese de esteroides sexuais (*i. e.*, síntese da testosterona) e produção de espermatozoides. Os andrógenos e seus metabólitos (incluindo os estrógenos) também agem em órgãos não reprodutores e exercem papel essencial nos músculos, tecidos adiposos, ossos, metabolismo e funções cerebrais.

O eixo reprodutor masculino é composto de seis principais elementos: (1) o sistema nervoso central extra-hipotalâmico; (2) o hipotálamo; (3) a hipófise; (4) os testículos; (5) os órgãos-alvo sensíveis aos esteroides sexuais; (6) os locais de transporte e metabolismo dos andrógenos (Fig. 242-1). Os componentes desse sistema funcionam de modo integrado para controlar as concentrações de esteroides gonadais circulantes necessárias ao desenvolvimento e às funções sexuais normais do homem e aos efeitos metabólicos mediados pelos andrógenos e estrógenos em órgãos-alvo fundamentais. O eixo reprodutor também é responsável pelo desenvolvimento e maturação das células germinativas e pela função de transporte dos espermatozoides, necessária para assegurar a fertilidade masculina.

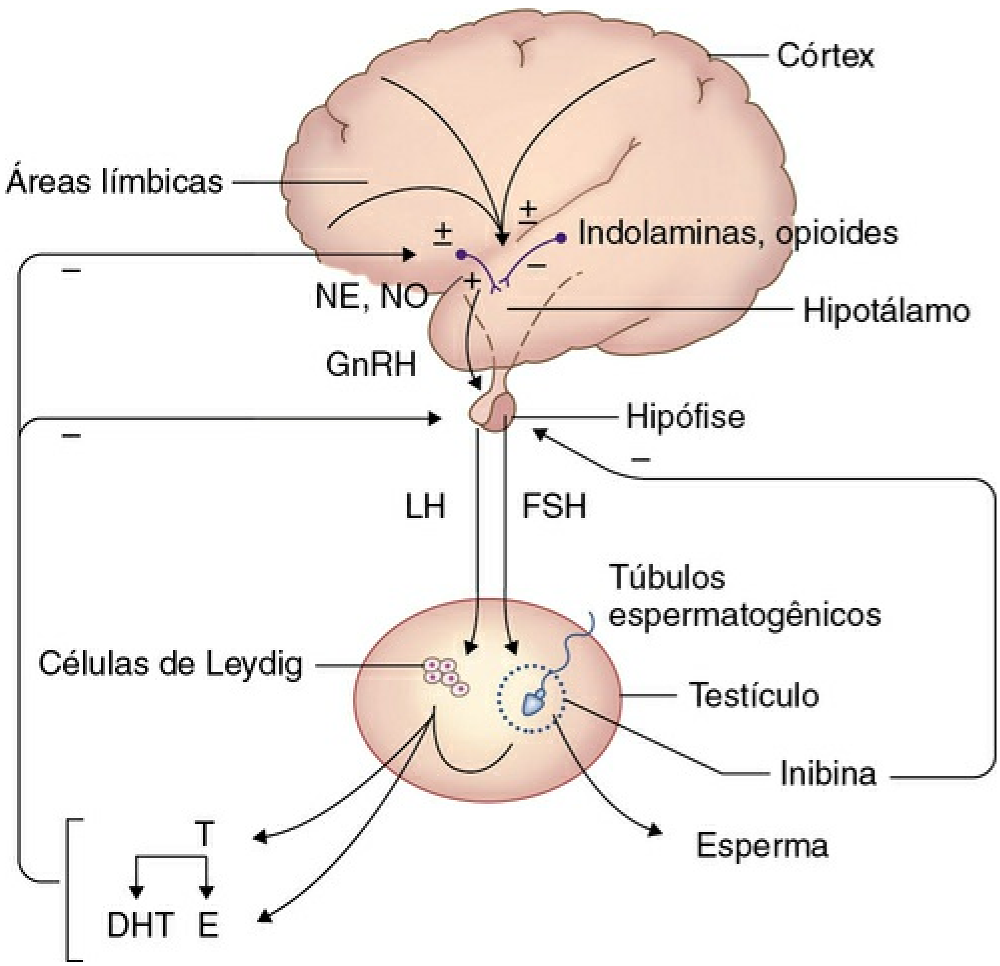

FIGURA 242-1 O eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal no sexo masculino. DHT = di-hidrotestosterona; E = estrógeno; FSH = hormônio folículo-estimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; LH = hormônio luteinizante; NE = norepinefrina; NO = óxido nítrico; T = testosterona.

Função Hipotalâmico-hipofisária

O hipotálamo é responsável pela secreção pulsátil normal do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (Capítulo 231). A liberação pulsátil do GnRH fornece os sinais para o momento apropriado da liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) que ocorre a cada 60 a 90 minutos nos homens. A secreção do GnRH é regulada por impulsos neuronais provenientes dos centros cognitivos e sensoriais superiores e pelos níveis circulantes de esteroides sexuais e hormônios peptídicos, como a prolactina e a leptina (Capítulo 230). A testosterona ou seus produtos metabólicos (*i. e.*, estradiol e di-hidrotestosterona) inibe a secreção e a liberação de GnRH, LH e FSH. A prolactina é também um potente inibidor da secreção de GnRH.

Tanto o LH quanto o FSH consistem em duas subunidades (α e β). As duas subunidades são necessárias para a atividade biológica; elas podem ser detectadas no soro e aumentadas na presença de determinadas condições patológicas (p. ex., elevação da subunidade alfa nos adenomas hipofisários secretores de gonadotrofinas). O LH tem meia vida mais curta que o FSH. Ocorre também regulação da secreção de LH e de FSH por retroalimentação na hipófise, em que a síntese ou a liberação de ambas as gonadotrofinas é inibida pela testosterona, di-hidrotestosterona (DHT) e estrogênios. A

inibina peptídica testicular circulante, produzida pelas células de Sertoli, também inibe, de forma seletiva, o FSH. O LH e o FSH atuam, predominantemente, através de receptores específicos de superfície celular nas células de Leydig e de Sertoli dos testículos, respectivamente.

Testosterona

O testículo é um órgão complexo, que consiste em: 1) túbulos seminíferos que contêm células de Sertoli e células germinativas; 2) interstício, que contém as células secretoras de esteroides (células de Leydig). As células de Leydig sintetizam hormônios esteroides sob a regulação do LH. Os receptores de LH na superfície celular das células de Leydig induzem a ativação, mediada pela proteína G, pela adenil ciclase e pela adenosina monofosfato cíclica, da biossíntese de esteroides.

A testosterona é o principal hormônio masculino secretado pelos testículos; cerca de 5 a 10 mg/dia em homens adultos. A síntese de testosterona ocorre nos testículos humanos através da via Δ^4 ou da via predominante Δ^5. As etapas enzimáticas que limitam as taxas do processo são a proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR) induzível pelo LH e a conversão de colesterol em pregnenolona pela enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol P450SCC (Fig. 242-2).

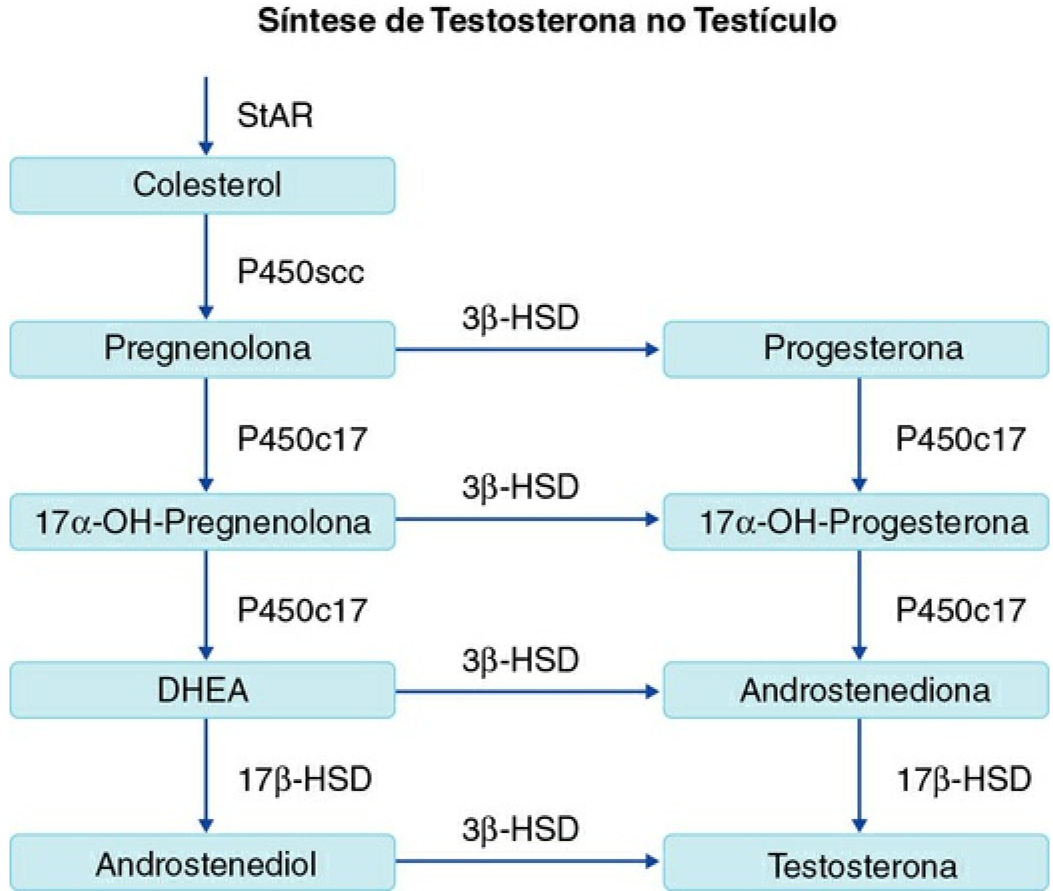

FIGURA 242-2 A proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR) mobiliza o colesterol das reservas celulares à mitocôndria.
Vias esteroidogênicas intratesticulares para a síntese de testosterona. Embora tanto a via Δ^5 (esquerda) quanto a via Δ^4 (direita) existam, a via Δ^5 é a que predomina nos testículos. DHEA = dehidroepiandrosterona; HSD = hidroxiesteroide-desidrogenase.

A testosterona circula ligada principalmente a duas proteínas plasmáticas: a globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) e a albumina. Em jovens adultos do sexo masculino, cerca de 54% da testosterona está ligada à albumina e 44% à SHBG e de 2% a 3% encontram-se na forma não ligada. A testosterona biodisponível refere-se à soma de testosterona ligada à albumina mais a sua forma livre, e ela é medida pela separação da testosterona ligada à SHBG da testosterona total. Os níveis séricos da SHBG estão aumentados nos estados hiperestrogenêmicos, hipertireoidismo, envelhecimento, tratamento com fenitoína, anorexia nervosa e estresse prolongado. Os níveis de SHBG são reduzidos em consequência de tratamento com androgênios, obesidade, acromegalia e hipotireoidismo. Na maioria dos casos, a medição da testosterona total no soro fornece suporte bioquímico para o diagnóstico de deficiência de androgênio. Em condições com níveis de SHBG anormais, no entanto, a dosagem de testosterona total pode ser enganosa e a medição direta da testosterona livre, a determinação da testosterona biodisponível e o cálculo da testosterona livre por uma fórmula que requer concentrações de testosterona sérica e SHBG podem ser necessários para diferenciar uma deficiência verdadeira de testosterona de problemas com proteínas transportadoras.

A testosterona exerce seus efeitos ou por meio da ação direta, ou após a conversão em DHT por duas isoenzimas separadas de 5α-redutase (1 e 2) ou em estradiol pela enzima aromatase (Fig. 242-3). Desse modo, a testosterona pode agir diretamente no receptor de

andrógenos ou como precursor da DHT que também se liga ao receptor de androgênios. Diferentes tecidos também podem apresentar coativadores ou coinibidores, que modificam a ação do complexo andrógeno-receptor, proporcionando seletividade e amplificação tecidual. A testosterona também pode agir como precursor do estradiol em alguns tecidos e, após conversão, o estrogênio se liga aos receptores de estrógeno (α ou β) para induzir seus efeitos. Vários órgãos-alvo diferem em suas concentrações da izoenzima 5α-redutase e na atividade da aromatase. Os defeitos congênitos e adquiridos nessas duas enzimas, bem como nos receptores de estrógenos e de andrógenos, resultam em síndromes distintas com fenótipos característicos (Capítulo 241).

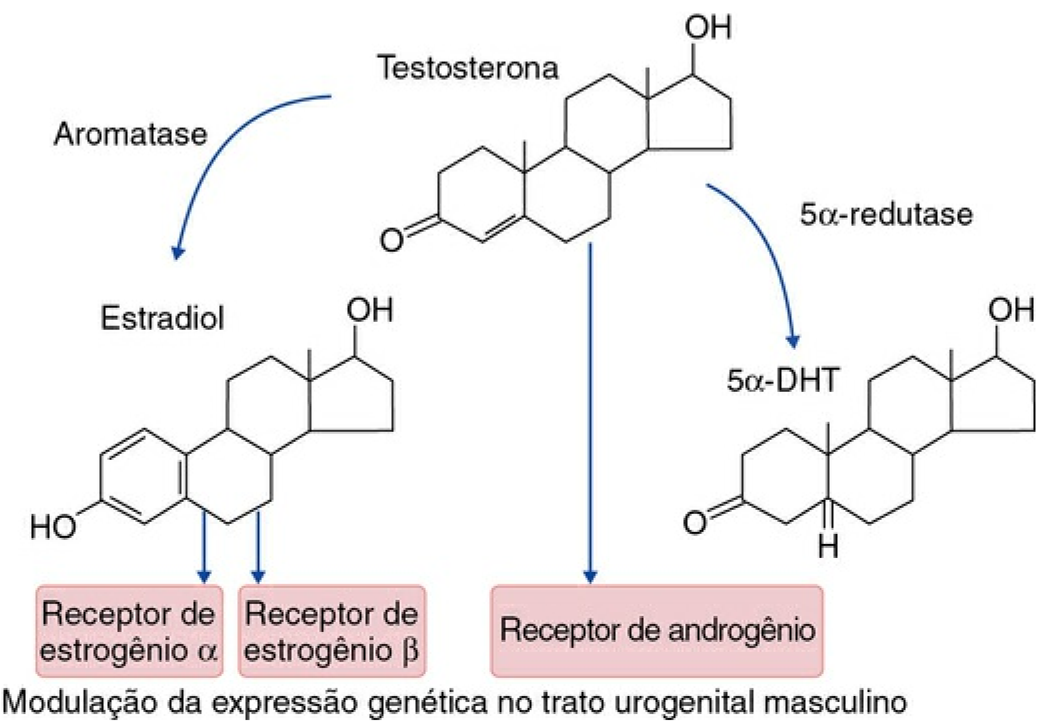

FIGURA 242-3 A ação da testosterona é diretamente mediada (receptor de andrógenos), após a conversão em estradiol (receptor de estrógenos α ou β) ou após a conversão em di-hidrotestosterona (DHT; receptor de andrógenos). (De Kuiper GCJM, Carlquist M, Gustafsson JA. Estrogen is a male and female hormone. *Sci Med*. 1998;5:36-45.)

Espermatogênese

O compartimento espermatogênico do testículo é formado por células de Sertoli e células germinativas, que interagem intimamente com o compartimento intersticial. As células de Sertoli estabelecem uma ponte entre a membrana basal e o lúmen dos túbulos. Elas constituem o alvo da estimulação da espermatogênese pelos androgênios e pelo FSH e também representam a fonte de numerosos reguladores parácrinos da espermatogênese (p. ex., inibina, ativina, fatores de crescimento, citocinas).

O desenvolvimento e a maturação das células germinativas dependem de meio hormonal (FSH) e parácrino (testosterona) apropriado. Nem todas as células germinativas atingem a maturidade. Dados consideráveis indicam que um efeito importante, tanto da testosterona quanto do FSH, consiste em limitar a incidência de

morte das células germinativas (apoptose).

Uma vez completada a espermatogênese, os espermatozoides maduros são liberados no sistema excretor e viajam através de rede testicular e do epidídimo, onde se tornam funcionalmente maduros e adquirem capacidade de fertilização antes de passar para o canal deferente. O fluido seminal adquire constituintes das vesículas seminais, da próstata e das glândulas bulbouretrais antes da ejaculação.

Função Sexual Normal e Fisiologia da Ereção

A função sexual normal no homem exige o desejo sexual normal (libido) e a capacidade de ereção, ejaculação e orgasmo. O processo é complexo, envolvendo ações integradas cognitivas, sensoriais, hormonais, neuronais autônomas e vasculares penianas para a sua função normal. Podem ocorrer defeitos em múltiplos níveis.

O cérebro é o centro integrador do sistema de resposta sexual. Ele processa informações sensoriais e sinais hormonais para criar a mensagem neuronal hipotalâmica que atravessa a medula espinal até as vias de saída parassimpáticas sacrais e simpáticas de T9-12. Os nervos do plexo autônomo não colinérgico, não adrenérgico iniciam a vasodilatação das artérias cavernosas e sinusoides dos corpos cavernosos do pênis através da liberação de vasodilatadores locais, como o óxido nítrico e o peptídeo intestinal vasoativo do endotélio vascular e das células musculares lisas dos sinusoides (Fig. 242-4). O óxido nítrico produz dilatação do músculo liso por meio da geração de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) e da modificação do fluxo de cálcio. Os mecanismos neurogênicos responsáveis pela vasodilatação das arteríolas e sinusoides cavernosos resultam em rápido aumento do fluxo sanguíneo no pênis e expansão dos canais vasculares; isso, por sua vez, inibe o retorno venoso através da compressão dos canais venosos contra a túnica albugínea e limita a drenagem das veias.

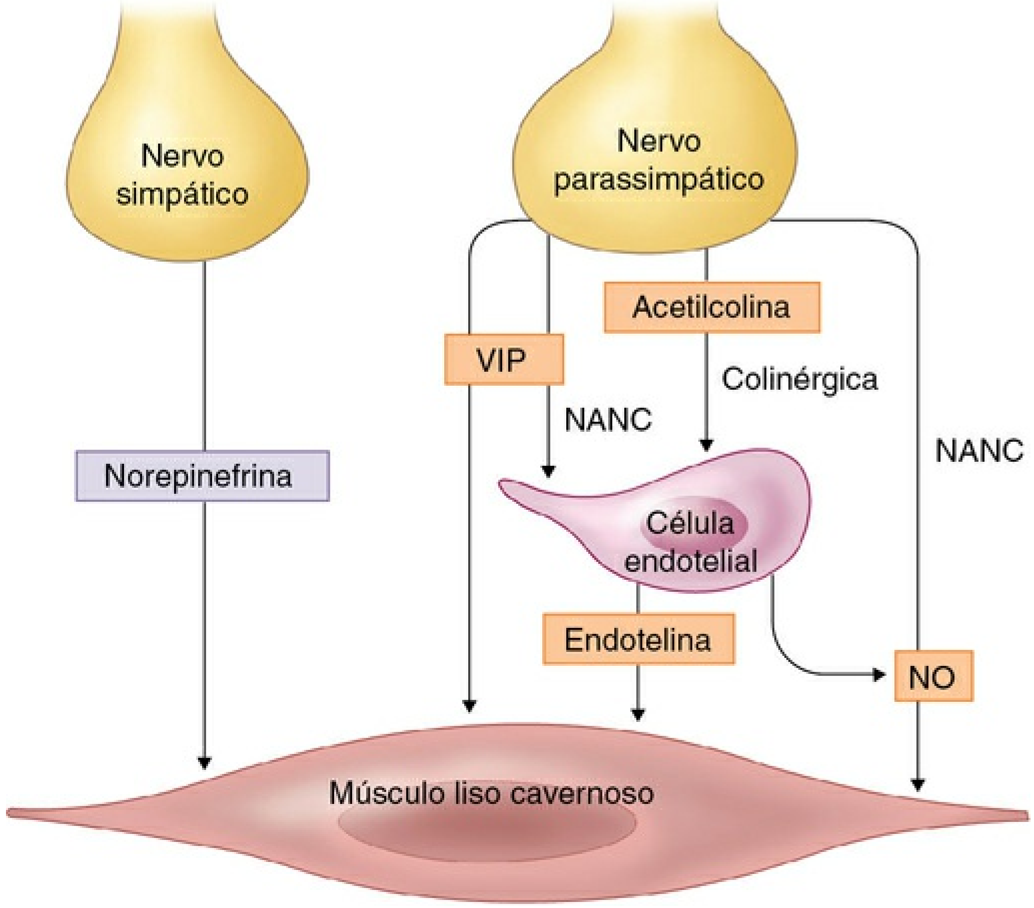

FIGURA 242-4 A interação entre as vias neuronais colinérgicas, adrenérgicas e as não adrenérgicas não colinérgicas (NANC) e sua contribuição para a contração e dilatação do músculo liso do pênis (setas).
NO = óxido nítrico; VIP = polipeptídeo intestinal vasoativo. (De Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh P, Retick A, Vaughn E, Wein A, eds. *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1164.)

O efeito principal da testosterona na função erétil é intensificar a libido, com efeitos secundários sobre a atividade da óxido nítrico sintase. O desejo e a fantasia sexuais são altamente sensíveis à testosterona, o que explica a preservação da capacidade erétil em muitos homens com deficiência parcial de andrógeno. A disfunção erétil (ver adiante) é comum em homens mais velhos, a despeito dos níveis séricos normais de testosterona; esse efeito parece resultar do comprometimento da capacidade vasodilatadora do pênis, devido, provavelmente, à aterosclerose. Os homens que apresentam disfunção erétil também podem ter risco aumentado para a síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. A disfunção erétil pode ser tratada pela administração oral de inibidores da fosfodiesterase-5 peniana seletiva (sildenafil, vardenafil e tadalafil) ou através da administração local (intracavernosa ou transuretral) de vasodilatadores potentes (prostaglandinas, papaverina e fentolamina). A deficiência combinada de androgênio com diminuição da libido e da responsividade peniana, devido ao comprometimento da atividade da óxido nítrico sintase, pode ser comum em homens idosos. Com a disponibilidade de medicamentos vasodilatadores penianos eficazes para assegurar a capacidade erétil, as queixas de diminuição da libido podem ser efetivamente tratadas mediante suplementação de andrógenos.

Fisiologia no Desenvolvimento e no Envelhecimento

Desenvolvimento do Eixo Reprodutor na Infância e na Puberdade

Adrenarca e Puberdade

A adrenarca ocorre aproximadamente aos sete ou oito anos de idade, quando a zona reticular da glândula suprarrenal sofre maturação, o que leva ao aumento da secreção de androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA (DHEA-S). O processo está sob controle se for o hormônio adrenocorticotrópico, não LH ou FSH. Androstenediona e DHEA são, tecnicamente, ferormônios e o surto de crescimento pré-puberdade, bem como o desenvolvimento precoce de pelos pubianos e axilares são mediados pela conversão desses precursores em testosterona e DHT em tecidos periféricos.

O início da puberdade é determinado por um aumento no padrão pulsátil da secreção hipotalâmica do GnRH. Esse padrão caracteriza-se por surtos noturnos de secreção de LH. Conforme a puberdade avança, diminui a sensibilidade de retroalimentação do hipotálamo e da hipófise a esteroides circulantes, aumentando, assim, a secreção de gonadotrofinas. As concentrações crescentes de testosterona intratesticular e de FSH circulante estimulam as células de Sertoli a produzir fatores que levam à maturação da espermatogênese. Os eventos extratesticulares nos órgãos-alvo durante a puberdade são, em sua maioria, secundários à elevação dos níveis de testosterona e seus produtos metabólicos (DHT e estradiol) (Tabela 242-1). O pênis e o escroto crescem, tornando-se pigmentados. À medida que a espermatogênese progride, os testículos aumentam de tamanho, de 1 a 2 mL no início da puberdade para 15 a 35 mL no adulto. Há um aumento progressivo dos pelos faciais, axilares, torácicos, abdominais, púbicos e das coxas; os cabelos na parte frontal do couro cabeludo regridem e a voz engrossa (Fig. 242-5). O desenvolvimento dos pelos genitais e sexuais e a regressão dos cabelos temporais no couro cabeludo precisam de DHT. O aumento dos níveis de esteroides sexuais resulta em fechamento da epífise e alcance da estatura adulta.

Tabela 242-1
Fases púberes nos meninos

ESTÁGIO	PELOS PÚBICOS	GENITAL
1	Ausência de pelos pubianos	Escroto, testículos e pênis como de criança (testículos 2 mL)
2	Pelos esparsos, levemente pigmentados, principalmente na base do pênis	Escroto ampliado com pregas precoces e pigmentação; os testículos começam a aumentar (3-5 mL)
3	Os pelos ficam mais ásperos, mais escuros, mais enrolados e mais compridos	O pênis cresceu em comprimento e diâmetro; os testículos medem agora 8-10 mL; escroto mais enrrugado
4	Os pelos são de adultos quanto ao tipo, mas a distribuição não inclui o aspecto medial das coxas	Pênis mais alargado com desenvolvimento da glande; escroto e testículos (10-13 mL) (10-13 {SP} mL) mais alargados
5	Os pelos são de adulto e se estendem até as coxas	Pênis e escroto completamente adultos; testículos maiores que 15 mL

Modificado de Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.

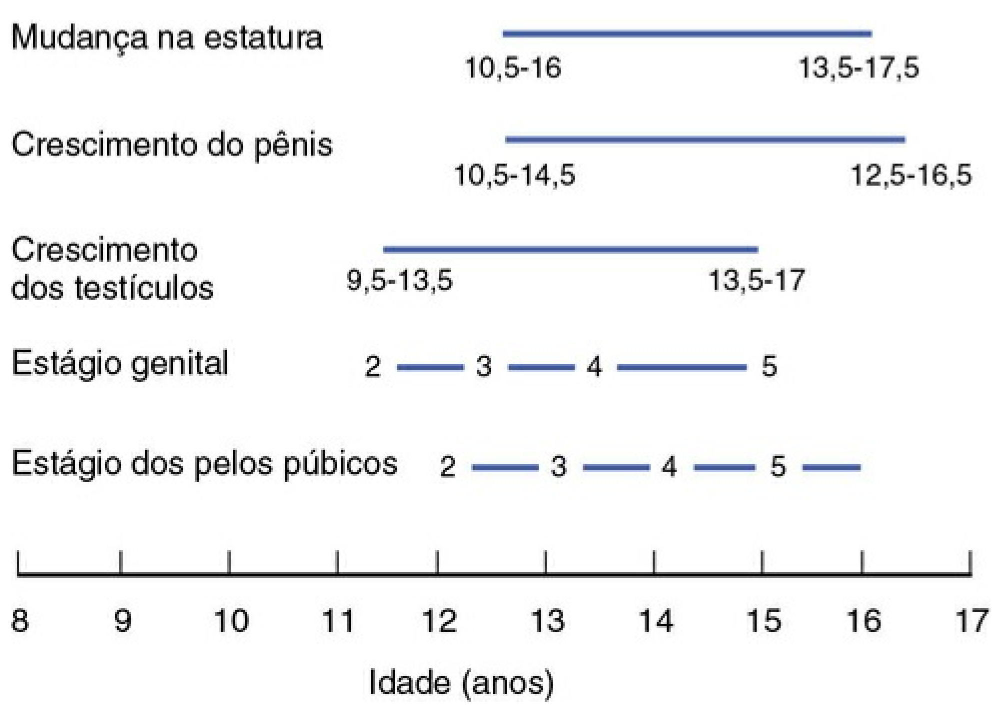

FIGURA 242-5 Diagrama de sincronismo dos vários componentes da puberdade. A faixa de idade em que cada parâmetro começa e é concluído é mostrada em cada barra. Esses dados foram obtidos a partir de crianças europeias há 40 anos. Desde então, pode haver uma ligeira tendência para um início mais precoce da puberdade. (De Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.)

Aberrações de Início da Puberdade

A puberdade tardia, mais comum nos meninos do que nas meninas, é habitualmente definida como uma forma temporária de hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalâmico, em que não há início de desenvolvimento sexual até mais ou menos os 13 anos e meio de idade. A idade em relação à estatura (a idade representativa de 50% das crianças normais na altura do paciente) está atrasada no que diz respeito à sua idade

cronológica, mas é concordante com a idade óssea. Uma vez iniciada, a puberdade é concluída dentro de quatro anos e meio. A maioria dos meninos com atraso de desenvolvimento, eventualmente, atinge a maioridade sexual plena. Com frequência, obtém-se um histórico familiar de um dos pais ou de um irmão com desenvolvimento tardio. O gene *GPR54* codifica um receptor acoplado à proteína G sensível à kisspeptina, cuja ausência resulta em hipogonadismo hipogonadotrófico devido ao comprometimento da secreção de GnRH. Uma documentação cuidadosa das alterações físicas e a determinação dos níveis séricos de LH, FSH e testosterona podem fornecer indícios valiosos sobre o início da puberdade. Um aumento do tamanho testicular superior a 3 mL normalmente anuncia outros sinais do início da puberdade. A investigação e a realização de teste para hiposmia ou anosmia e outros defeitos da linha mediana podem indicar uma variante comum de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (síndrome de Kallmann). A decisão de dar início ao tratamento depende do grau de percepção do estresse psicológico associado ao atraso maturacional. A principal preocupação diz respeito à fusão precoce das epífises induzida por tratamento com testosterona, o que compromete a altura ideal; no entanto, com a dosagem e o monitoramento adequados da idade óssea, isso é incomum. Nos meninos adolescentes com puberdade tardia e baixos níveis de gonadotrofinas, efetua-se uma interrupção periódica do tratamento para determinar a ocorrência de puberdade espontânea. Muitos homens adultos diagnosticados com (e tratados para) hipogonadismo hipogonadotrófico alcançam a função reprodutora normal ao interromper a terapia.

A puberdade precoce em meninos é definida pelo início do desenvolvimento puberal (genital e sexual secundário) antes dos nove anos de idade. A precocidade sexual pode ser ainda classificada em subcategorias, como: puberdade precoce isossexual verdadeira (completa e incompleta) e puberdade pseudoprecoce. A distinção é que a puberdade precoce verdadeira está associada a aumentos na secreção de LH e FSH estimulada pelo GnRH (origem hipotalâmico-hipofisária), ao passo que a puberdade pseudoprecoce não depende da estimulação da secreção de LH e de FSH pelo GnRH. A puberdade precoce verdadeira nos meninos está muitas vezes associada à doença do SNC (dois terços deles), incluindo tumores no hipotálamo, cistos, condições inflamatórias e distúrbios convulsivos. Os resultados diagnósticos de sexualidade precoce incluem níveis séricos inapropriadamente elevados de LH e elevação associada dos níveis de testosterona. O exame de ressonância magnética (RM ou IRM) pode localizar a maioria das lesões. Outra causa da puberdade precoce central são os germinomas secretores de gonadotrofina coriônica humana (tumores testiculares, hepáticos, hipotalâmicos ou da glândula pineal). A puberdade pseudoprecoce caracteriza-se pelo aumento de testosterona, com supressão de LH. As causas de puberdade pseudoprecoce incluem hiperplasia suprarrenal congênita virilizante, neoplasias testiculares secretoras de testosterona e mutações constitutivamente ativadoras do receptor de LH, resultando em secreção descontrolada de testosterona (testotoxicose). O tratamento da puberdade precoce verdadeira é a remoção ou correção (com cirurgia ou radioterapia) da lesão do SNC, se possível, e o tratamento com análogos de GnRH para suprimir completamente LH e FSH. O tratamento da puberdade pseudoprecoce depende da causa, mas inclui glicocorticoides

para a hiperplasia suprarrenal congênita virilizante e cetoconazol (para suprimir a esteroidogênese), com ou sem antiandrógenos (p. ex., espironolactona, flutamida).

Senescência Masculina: Diminuição de Testosterona e Outros Hormônios Anabólicos

Deficiência de Testosterona em Idosos

As concentrações sanguíneas de testosterona, outros hormônios anabólicos (p. ex., hormônio do crescimento) e pré-hormônios (p. ex., DHEA, DHEA-S) são significativamente mais baixas em homens mais velhos do que em homens adultos jovens. Existe um declínio gradual nas concentrações séricas de testosterona no começo da vida adulta. Os níveis séricos de testosterona total e disponível, ou livre, diminuem com a idade (Fig. 242-6). O declínio percentual da testosterona sérica foi estimado entre 0,8 e 1,6% por ano. Muitos homens com baixos níveis de testosterona sérica não apresentam os sintomas típicos de hipogonadismo observados em homens mais novos deficientes em andrógenos. Os níveis séricos de SHBG (globulina de ligação dos hormônios sexuais) também aumentam com a idade nos homens, resultando em maior porcentagem de testosterona circulante, firmemente ligada e menos biodisponível. Entre 40% e 80% dos homens com mais de 70 anos apresentam níveis sanguíneos de testosterona biodisponível ou livre abaixo da faixa normal para jovens adultos (Fig. 242-7). Muitos homens mais velhos com testosterona sérica abaixo da faixa de referência para jovens adultos não se queixam dos sintomas atribuíveis às baixas concentrações de testosterona.

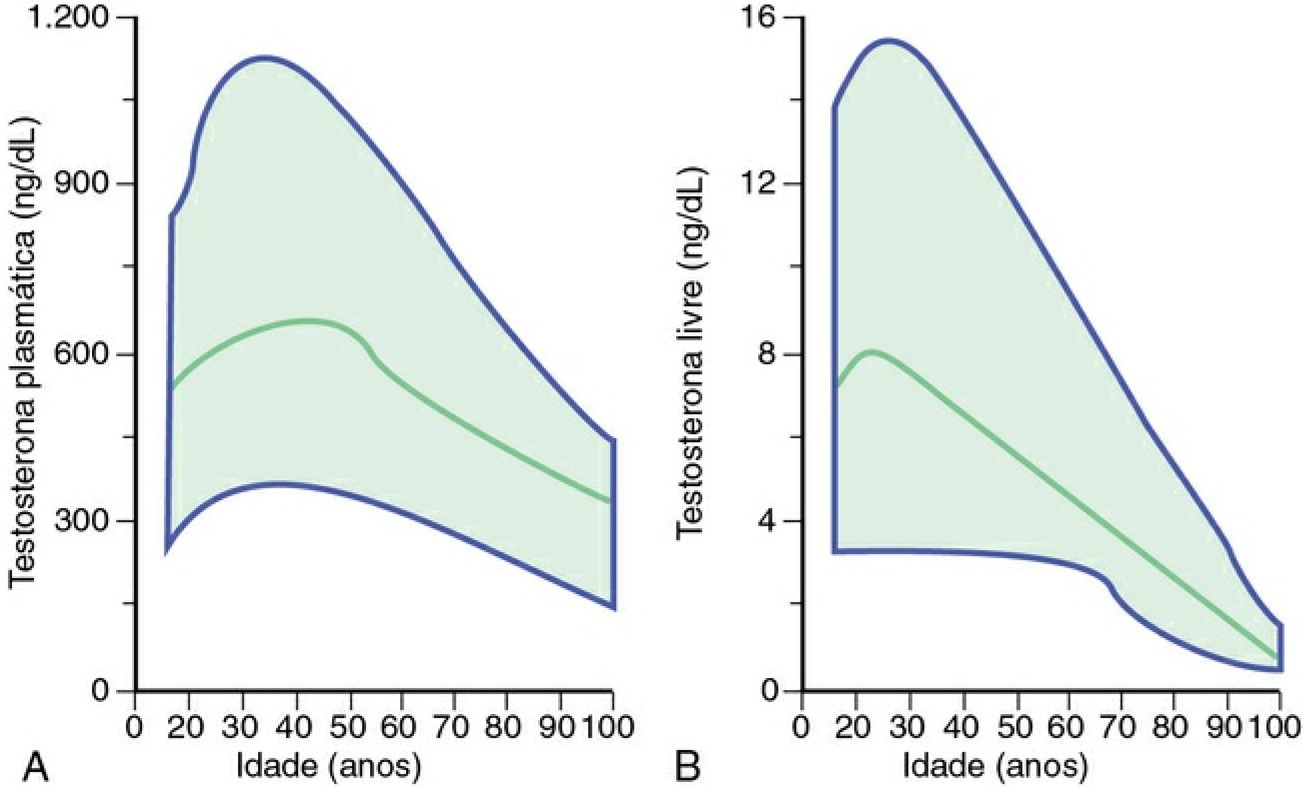

FIGURA 242-6 Relação entre os níveis de testosterona plasmática (**A**) e de testosterona livre (**B**) e a idade em homens normais. (De Baker HWG, Berger HG, DeKretser DM, et al. Changes in the pituitary-testicular system with age. *Clin Endocrinol*. 1996; 5:349-372.)

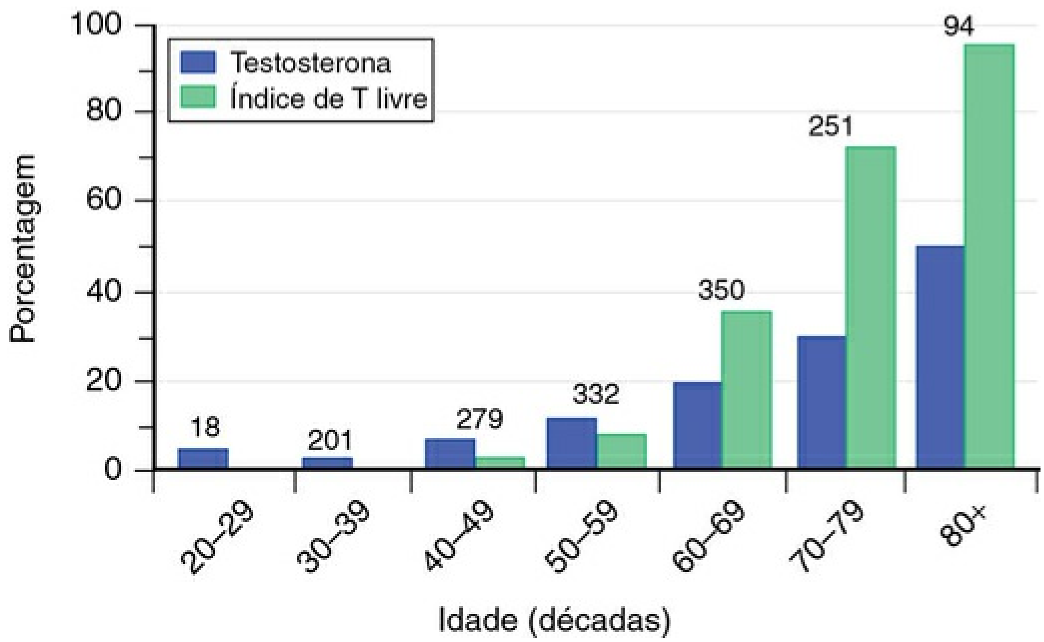

FIGURA 242-7 Hipogonadismo em homens idosos.
A altura da barra indica a porcentagem de homens em cada intervalo de 10 anos, da terceira à nona década, com pelo menos um valor de testosterona no intervalo hipogonadal. Os critérios usados para essas determinações são testosterona total menos de 11,3 nmol/L (325 ng/dL) e globulina de ligação do hormônio sexual à testosterona menos de 0,153 nmol/nmol. Os números acima de cada par de barras correspondem ao número de homens estudados na década correspondente. A fração de homens que apresentam hipogonadismo aumenta progressivamente depois dos 50 anos por um critério ou outro. Mais homens sofrem de hipogonadismo pelo índice de T livre do que pela testosterona total após 50 anos e parece ser uma diferença progressivamente maior, com o aumento da idade, entre os dois critérios.

Os efeitos dos baixos níveis de testosterona nos homens idosos assemelham-se aos observados em homens mais jovens que sofrem de hipogonadismo. Esses efeitos incluem diminuição da massa e da força muscular, da massa óssea, da libido e da função erétil, bem como comprometimento do humor e da sensação de bem-estar. Os homens idosos apresentam aumento da gordura corporal, particularmente da gordura visceral. Os benefícios do tratamento com testosterona para homens mais velhos sintomáticos com baixos níveis de testosterona no soro permanecem controversos, porque ainda não foram realizados ensaios clínicos internacionais controlados, randomizados em larga escala. Os efeitos benéficos da reposição de testosterona têm sido demonstrados em homens idosos com níveis séricos relativamente baixos do hormônio. A terapia de reposição de testosterona (até três anos) diminui a massa gorda, aumenta a massa magra corporal, melhora a força e aumenta também a densidade mineral nos ossos.[1-4] Em estudos mais amplos e recentes sobre homens idosos com níveis séricos baixos limítrofes de testosterona, o tratamento com testosterona não alterou o *status* funcional em indivíduos sintomáticos em um estudo,[3] mas melhorou a força muscular e a função física em outro estudo realizado em homens idosos frágeis. [4] Uma vez que a disfunção erétil em homens mais velhos é multifatorial (ver adiante), com o comprometimento da função vasodilatadora no pênis predominando em muitos casos, a terapia de reposição de testosterona em homens mais velhos pode intensificar a libido, mas, muitas vezes não melhora a disfunção erétil. No momento, o tratamento com testosterona não é recomendado para homens que apresentam ou são suspeitos de apresentar câncer de próstata, apneia do sono grave e não corrigida e alta massa de células sanguíneas vermelhas.

Deve-se efetuar um exame retal, determinar o nível do antígeno prostático-específico e avaliar sintomas de obstrução grave do trato urinário para assegurar a ausência de sinais sugestivos de hipertrofia prostática benigna grave ou câncer de próstata (nódulos, irregularidades).

Deficiência Androgênica da Suprarrenal em Homens Idosos

Nos últimos anos, foi constatado um acentuado declínio dos níveis circulantes dos andrógenos suprarrenais, particularmente DHEA e seu sulfato, DHEA-S, em homens e mulheres de idade mais avançada (Capítulo 242). Os níveis séricos de DHEA e DHEA-S atingem valores máximos aproximadamente na terceira década de vida e, a seguir, declinam em cerca de 2% por ano, resultando em níveis de 10 a 20% dos valores basais aos 80 anos de idade. A DHEA é um precursor para andrógenos como a testosterona e a DHT. Estudos têm demonstrado que a administração oral de 50 mg de DHEA em homens mais velhos eleva as concentrações séricas de DHEA e DHEA-S aos níveis encontrados em homens jovens sem alteração dos níveis séricos de testosterona, sem efeitos benéficos sobre a qualidade de vida, a função sexual, o humor, a composição corporal ou a capacidade de se exercitar.[5,6] Nos Estados Unidos, a DHEA está disponível sem prescrição médica como um suplemento à saúde e é amplamente utilizada, o que torna os ensaios de grande escala, multicêntricos, prospectivos, controlados com placebo difíceis de executar.

Hipogonadismo masculino

Definição

O hipogonadismo refere-se à presença de baixos níveis circulantes de testosterona. Os homens com deficiência de androgênios são, em sua maioria, inférteis. O hipogonadismo primário indica que a anormalidade tem a sua origem nos testículos, ao passo que o hipogonadismo secundário revela um defeito no hipotálamo ou na hipófise, resultando em diminuição das gonadotrofinas (LH, FSH ou ambos). O hipogonadismo primário e o secundário combinados ocorrem no envelhecimento, bem como na presença de diversas doenças sistêmicas, como alcoolismo, hepatopatia, diabetes melito, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hemocromatose e anemia falciforme. A obesidade leva a níveis baixos de testosterona total e livre. As reduções maiores são observadas nos níveis de testosterona total, uma vez que a obesidade não somente diminui a secreção de testosterona, como também diminui os níveis de SHBG. Pode ocorrer diminuição da ação androgênica, com níveis de testosterona normais ou elevados, simulando uma deficiência de andrógenos, em pacientes com defeitos dos receptores de androgênios (resistência aos andrógenos), anormalidades na sinalização pós-receptor e incapacidade de converter a testosterona em seu metabólito ativo DHT (5α-redutase).

Muitas das causas do hipogonadismo primário e secundário estão relacionadas nas Tabelas 242-2 e 242-3 (ver também o Capítulo 241).

Tabela 242-2

Causas de falência testicular primária e resistência do órgão-alvo

Doenças congênitas

- Distúrbios cromossômicos
- Klinefelter e síndromes correlatas (p. ex., homens/meninos XXY, XXY/XY, XYY, XX)
- Defeitos enzimáticos biossintéticos da testosterona
- Distrofia miotônica

Distúrbios do desenvolvimento

- Síndrome dietilestilbestrol pré-natal
- Criptorquidia

Defeitos adquiridos

- Orquite
- Caxumba e outras viroses
- Doença granulomatosa (p. ex., tuberculose, hanseníase)
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
- Doença infiltrativa (p. ex., hemocromatose, amiloidose)
- Lesões traumáticas, cirúrgicas, torção do testículo
- Irradiação

Toxinas (p. ex., álcool, fungicidas, inseticidas, metais pesados, óleo de algodão, DDT, outros “disruptores endócrinos” ambientais)

Drogas

- Agentes citotóxicos
- Inibidores da síntese de testosterona e antiandrógenos (p. ex., cetoconazol, cimetidina, flutamida, ciproterona, espironolactona)
- Etanol, opioides, outras drogas recreativas

Falência testicular autoimune

- Isolada
- Distúrbios associados a outros órgãos específicos (p. ex., doença de Addison, tiroidite de Hashimoto, diabetes insulinodependente)

Doenças sistêmicas (p. ex., cirrose, insuficiência renal crônica, doença falciforme, síndrome da imunodeficiência adquirida, amiloidose)

Envelhecimento*

Síndrome de resistência a andrógenos

Deficiência da 5α-redutase

*O envelhecimento produz um padrão misto de disfunção testicular e hipotalâmico-hipofisária.

Tabela 242-3

Causas do hipogonadismo hipogonadotróFico

IDIOPÁTICA OU CONGÊNITA
Deficiência isolada do hormônio liberador de gonadotrofina
Com anosmia (síndrome de Kallmann)
Com outras anomalias (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, encefalocele basal)
Deficiência parcial do hormônio liberador de gonadotrofina (síndrome do eunuco fértil)
Deficiência múltipla de hormônios hipotalâmicos e hipofisários
Hipoplasia ou aplasia hipofisária
ADQUIRIDA
Trauma, pós-cirurgia, pós-irradiação
Neoplasia
Adenoma hipofisário (prolactinoma, outros tumores funcionais ou não funcionais)
Craniofaringioma, germinoma, glioma, leucemia, linfoma
Infarto hipofisário, aneurisma da carótida
Doenças infiltrativas e infecciosas do hipotálamo e da hipófise (sarcoidose, tuberculose, coccidioidomicose, histoplasmose, sífilis, abscessos, histiocitose X, hemocromatose)
Hipofisite autoimune
Envelhecimento*
Obesidade
Desnutrição e doença sistêmica
Anorexia nervosa, fome/inanição, insuficiência renal, insuficiência hepática
Drogas e hormônios exógenos
Antiandrógenos, estrógenos e antiestrógenos, progestágenos, glicocorticoides, cimetidina, espironolactona, digoxina, hiperprolactinemia induzida por drogas (metoclopramida, tranquilizantes, anti-hipertensivos)

*O envelhecimento produz um padrão misto de disfunção testicular e central.

Manifestações clínicas

Histórico Clínico

O histórico clínico deve concentrar-se nos seguintes aspectos: descenso testicular, desenvolvimento puberal, frequência do barbear, alterações dos pelos corporais e doenças sistêmicas atuais e anteriores. Um histórico sexual completo deve incluir alterações da libido, da função erétil e da função ejaculatória, frequência de masturbação, relações sexuais e fertilidade (inclusive as de parceiros atuais e anteriores). Informações sobre a ocorrência de orquite anterior, queixas sinopulmonares, doenças sexualmente transmissíveis, vírus da imunodeficiência humana, infecções geniturinárias e procedimentos cirúrgicos anteriores, passíveis de afetar o trato reprodutor (p. ex., vasectomia, reparo de hérnia, prostatectomia, ligadura de varicocele), devem ser obtidas. O histórico social inclui tabagismo e consumo de álcool. O histórico do uso de medicamentos e drogas inclui drogas recreativas, opiáceos, esteroides anabólicos, terapias com medicamentos psiquiátricos, anti-hipertensivos, antiandrogênicos, citotóxicos e da medicina alternativa, toxinas ambientais, além de exposição ao calor

(incluindo saunas e banheiras de hidromassagem) e irradiação.

Exame Físico

O exame físico geral é complementado pelas medidas de altura e envergadura; avaliação da massa muscular e adiposidade; caracterização da distribuição dos pelos faciais, púbicos e corporais; presença de acne e rugas faciais; exame das mamas à procura de ginecomastia; medida do comprimento do pênis e integridade da uretra; exame da próstata por via retal; avaliação do campo visual. O exame do escroto deve incluir avaliação da fusão na linha mediana (p. ex., escroto bífido, hipospadias); consistência e tamanho dos testículos; presença de massas intratesticulares; anormalidades do epidídimo; presença bilateral do canal deferente e presença de varicocele, hidrocele ou hérnias. O tamanho testicular normal varia de 3,6 a 5,5 cm de comprimento, 2,1 a 3,2 cm de largura e 15 a 35 mL de volume nos homens brancos e negros. Os homens asiáticos apresentam um tamanho testicular médio ligeiramente menor. Em geral, uma redução do volume testicular indica diminuição no número de células espermatogênicas, visto que os túbulos seminíferos ocupam mais de 80% do volume testicular.

Testes Laboratoriais

Devido à existência de um acentuado ritmo diurno da secreção de testosterona em homens jovens (mais elevados pela manhã), a testosterona, o LH e o FSH são rotineiramente determinados a partir de amostras de sangue colhidas pela manhã. Existe uma ampla gama de valores de referência devidos, em parte, à variabilidade de medição. A maioria dos laboratórios utilizou métodos de imunoensaios para medir a testosterona no soro, os quais podem carecer de precisão em baixos níveis séricos de testosterona. Estudos recentes sugerem que os métodos que utilizam cromatografia de líquido ou gás e espectrometria de massa podem dar resultados mais precisos, mesmo em níveis baixos de testosterona no soro. Os níveis elevados de LH e de FSH distinguem o hipogonadismo primário do secundário (ambos apresentam baixos níveis séricos de testosterona), mas muitos homens idosos com baixos níveis séricos de testosterona têm concentrações normais de LH. Os níveis séricos de prolactina devem ser medidos em todos os casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, lesões hipofisárias expansivas e galactorreia. A DHT é determinada nos casos de diferenciação anormal da genitália e quando há suspeita de deficiência de DHT. Deve-se determinar o nível sérico de estradiol em casos de ginecomastia. Pode ser necessária a avaliação de outros precursores e produtos da testosterona em circunstâncias especiais, incluindo suspeita de defeitos enzimáticos congênitos. A análise do sêmen é a “pedra angular” do exame laboratorial para infertilidade masculina.

Hipogonadismo e Resistência aos Andrógenos

Hipogonadismo testicular primário

O hipogonadismo primário refere-se a uma condição de deficiência de androgênios,

com ou sem infertilidade, na qual o processo patológico reside no testículo. Uma lista das causas comuns é fornecida na Tabela 242-2. Os defeitos congênitos estão descritos no Capítulo 241.

Fisiopatologia

Defeitos Adquiridos

Caxumba, Orquite, Hanseníase, Infecção por HIV e Hemocromatose

Após a puberdade, a caxumba (Capítulo 377) está associada à orquite clínica em 25% dos casos, sendo que 60% dos pacientes afetados tornam-se estéreis. Durante a orquite aguda, os testículos apresentam-se inflamados, dolorosos e tumefeitos. Isso é acompanhado de uma diminuição gradual do tamanho. Os testículos podem readquirir o tamanho e a função normais ou podem atrofiar. Os defeitos da espermatogênese ocorrem com mais frequência e de forma mais precoce do que a disfunção das células de Leydig. Por conseguinte, os pacientes com infertilidade pós-orquítica podem apresentar níveis normais de testosterona e de LH, com níveis séricos elevados de FSH. Ao longo do tempo, podem aparecer elevações nos níveis séricos de LH e redução nos níveis de testosterona no soro. A hanseníase (Capítulo 334) também pode causar orquite e insuficiência gonadal. A infecção por HIV (o vírus da imunodeficiência humana) está frequentemente associada ao hipogonadismo, que pode ser hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico. A hemocromatose (Capítulo 219) pode afetar o eixo hipotálamo-pituitário (hipofisário), bem como agir diretamente no testículo.

Trauma

A posição exposta dos testículos no escroto faz com que sejam particularmente suscetíveis à lesão. A lesão cirúrgica durante a cirurgia no escroto para hérnia, varicocele e vasectomia pode resultar em lesão testicular permanente.

Irradiação

A exposição acidental dos testículos à irradiação para o tratamento de uma doença maligna associada produz dano testicular.

Medicamentos e Toxinas

A quimioterapia, em particular com agentes alquilantes, como o bussulfano, muitas vezes provoca dano irreversível das células germinativas. Os metais pesados (chumbo, cádmio) e o óleo de algodão (gossipol) causam danos às células germinativas. As células de Leydig são relativamente menos suscetíveis à maioria dos agentes quimioterápicos do que as células de Sertoli e as células germinativas. Alguns medicamentos podem interferir na biossíntese da testosterona (p. ex., cetoconazol, espironolactona) ou na sua ação (p. ex., ciproterona, flutamida). O etanol, independentemente de seu papel como

causador de hepatopatia, inibe a biossíntese de testosterona. A maconha, a heroína, a metadona, o acetato de medroxiprogesterona, outras progestinas e os estrógenos reduzem os níveis de testosterona, principalmente ao diminuir o LH. O tratamento médico com andrógenos, como a testosterona, a DHT e esteroides anabólicos sintéticos ou seu uso ilícito (p. ex., por atletas e halterofilistas) reduz os níveis séricos de LH e FSH e a contagem de espermatozoides. Os níveis séricos de testosterona ficam baixos após o uso de DHT e de agentes anabólicos sintéticos. As toxinas ambientais, como os fungicidas (p. ex., DBCP, metabólitos de DDT, vinclozolina) e subprodutos da indústria de plásticos (p. ex., ftalatos, bisfenol A), são chamadas de "disruptores endócrinos", porque essas substâncias podem ter efeitos estrogênicos ou antiandrogênicos fracos e foram destacadas por causar disgenesia testicular em filhotes machos, quando administrados em grandes doses em roedores fêmeas grávidas.

Insuficiência Testicular Autoimune

Podem ocorrer anticorpos contra a fração microssomal das células de Leydig como um distúrbio isolado ou como parte de um distúrbio multiglandular (Capítulo 239) que afeta, em graus variáveis, a tireoide, a hipófise (glândula pituitária), as glândulas suprarrenais, o pâncreas e outros órgãos.

Hipogonadismo Associado a Doenças Sistêmicas

São observadas anormalidades do eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular em diversas doenças sistêmicas, incluindo insuficiência hepática, insuficiência renal, desnutrição grave, anemia falciforme, neoplasias malignas avançadas, obesidade grave, diabetes, fibrose cística e amiloidose, como também nos que estão em regime de hemodiálise crônica. Os efeitos da cirrose hepática sobre a função testicular são complexos e podem ser tanto associados aos efeitos tóxicos diretos do consumo contínuo de álcool, quanto independentes deles. A ginecomastia, a atrofia testicular e a impotência constituem sinais concomitantes de cirrose. Em 50% dos casos, ocorre diminuição da espermatogênese com fibrose peritubular. Os níveis de estradiol são geralmente elevados. Isso resulta em um aumento da proporção de estradiol para testosterona no soro, muitas vezes associado à ginecomastia. A maturação sexual pode ser afetada em meninos com anemia falciforme e os homens são frequentemente inférteis. O diabetes e a obesidade são dois fatores de grande importância no hipogonadismo. Dados recentes mostram que o diabetes tipo 2 está associado aos baixos níveis de testosterona no sangue, o que se deve, principalmente, à disfunção hipotalâmico-hipofisária; a diminuição da testosterona sérica está correlacionada ao grau de hiperglicemia.

Insuficiência gonadal secundária (hipogonadismo hipogonadotróFico)

O hipogonadismo hipogonadotrófico constitui uma deficiência na secreção de gonadotrofinas (LH e FSH), devido a alguma anormalidade intrínseca ou funcional do hipotálamo ou da hipófise (anteriormente e no Capítulo 241). Esses distúrbios resultam em disfunção secundária das células de Leydig (Tabela 242-3). As manifestações clínicas

dependem da idade do paciente por ocasião da instalação do distúrbio.

Distúrbios Hipogonadotróficos Adquiridos e Distúrbios Funcionais

Anorexia Nervosa e Perda de Peso

Anorexia nervosa (Capítulo 226) e perda de peso são exemplos de defeitos funcionais que resultam em baixos níveis séricos de testosterona. Homens e mulheres com anorexia nervosa apresentam manifestações de hipogonadismo hipogonadotrófico. A fome ou inanição também pode reduzir a secreção gonadotrófica. Exercícios extenuantes têm efeitos mínimos sobre a função testicular nos homens.

Estresse e Doenças

O estresse intenso (p. ex., decorrente de cirurgia ou trauma) e doenças sistêmicas também reduzem os níveis de gonadotrofinas e de testosterona. Os distúrbios hipotalâmico-hipofisários orgânicos incluem lesões neoplásicas, granulomatosas, infiltrativas e pós-traumáticas na região do hipotálamo e da hipófise.

Tumores Hipofisários

Os prolactinomas manifestam-se de modo diferente em homens e mulheres (Capítulo 231). Nos homens esses tumores normalmente são grandes (>1 cm de diâmetro; macroadenomas) na época em que são detectados. Os homens com macroadenomas secretores de prolactina geralmente apresentam hipogonadismo, disfunção erétil e manifestações visuais em consequência da extensão suprasselar do tumor. Em tumores pequenos, o hipogonadismo hipogonadotrófico pode ser resultado de efeitos supressores na GnRH anteriormente descrita, mas em tumores grandes, também pode ser decorrência de um efeito maciço que danifica os gonadotrofos não neoplásicos.

Grandes tumores hipofisários não secretores de prolactina (hormônio do crescimento, hormônio adrenocorticotrópico, glicopeptídio e célula nula) também podem produzir insuficiência de gonadotrofinas, devido à lesão da hipófise normal adjacente (Capítulo 231), com consequente redução dos níveis séricos de LH e de testosterona.

Resistência aos andrógenos (deficiência do órgão-alvo sensível aos andrógenos)

Certas condições apresentam fenótipos clínicos que simulam a deficiência de testosterona na ausência de níveis reduzidos do hormônio. Essas condições são induzidas por drogas (antiandrógenos) ou consistem em defeitos congênitos no receptor

de androgênio, defeitos pós-receptores ou deficiência de 5α-redutase (Capítulo 241).

Diagnóstico

O diagnóstico se baseia em sinais e sintomas clínicos e em níveis séricos de testosterona reduzidos. A faixa normal para uma população de homens adultos jovens varia para diferentes laboratórios, mas de maneira geral deve se situar entre 300 e 1.000 ng/dL (de 10 a 38 nmol/L). Medições precisas de testosterona em faixas condizentes com hipogonadismo grave são mais bem realizadas por cromatografia líquida ou a gás, seguida de utilização simultânea de espectrometria de massa. A determinação da testosterona total pode ser um indicador enganoso da função das células de Leydig em condições nas quais os níveis de SHBG estão anormais (consulte a seção anterior). Nessas circunstâncias, a medição da testosterona livre (pelo método de diálise de equilíbrio), da testosterona biodisponível (que consiste em livre mais ligada à albumina) ou o cálculo da testosterona livre (ao medir testosterona total e SHBG) podem ser úteis.

As regras a seguir se aplicam à maioria dos homens jovens e de meia-idade suspeitos de apresentarem hipogonadismo. Se o nível sérico de testosterona total obtido pela manhã é repetidamente abaixo de 250 ng/dL (8,5 nmol/L), o paciente é provavelmente hipogonadal, e é indicada a reposição de testosterona. Se o nível sérico de testosterona está entre 250 e 300 ng/dL, com níveis séricos normais de LH, o paciente pode não ser hipogonadal, e a reposição de androgênios pode não melhorar os sintomas (p. ex., disfunção sexual). Dessa forma, quando a testosterona sérica total está no limiar da normalidade e não houve aumento de LH, é indicada uma das medições de testoterona bioativa. As orientações para homens com mais de 60 anos são menos precisas. Como houve aumento dos níveis de SHBG, as concentrações de testosterona total podem superestimar as formas biologicamente ativas. Um nível de testosterona total acima de 400 ng/dL é um forte indicador contra o hipogonadismo; um nível sérico abaixo de 250 ng/dL é quase sempre significativo do ponto de vista clínico; e concentrações de testosterona total entre 250 e 400 ng/dL necessitam de exames adicionais utilizando testes de testosterona bioativa.

Tratamento

A principal indicação médica para a terapia de reposição com andrógenos é o hipogonadismo masculino (Tabela 242-4). Em cerca de 10% dos homens com hipogonadismo idiopático revertido pela terapia com testosterona, a reversão é mantida depois que a terapia foi interrompida. Isso sugere que alguns pacientes com baixo nível de testosterona no soro podem apresentar uma causa transitória do defeito. A administração de testosterona em homens idosos com concentrações de testosterona de baixas a normais aumenta a massa magra corporal e diminui a massa gorda, mas não pode melhorar o estado funcional ou a capacidade de cognição.[1-4] Estudos cuidadosamente concebidos sobre a eficácia do tratamento com testosterona em homens mais velhos estão em andamento.

Tabela 242-4

Indicações para terapia com andrógenos

Deficiência de andrógenos (hipogonadismo)
Microfalo (neonatal)
Atraso da puberdade em meninos
Homens idosos com baixos níveis de testosterona total, livre ou biodisponível
Edema angioneurótico
Outros usos possíveis ou sob investigação
Contracepção hormonal masculina
Doença degenerativa associada ao câncer, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, infecção crônica
Mulheres pós-menopáusicas

As contraindicações absolutas para terapia de reposição com androgênio incluem carcinoma da próstata e da mama masculina. Os andrógenos devem ser utilizados com cautela em idosos com próstatas aumentadas e sintomas urinários, hematócritos elevados e distúrbios respiratórios relacionados ao sono.

Os ésteres de testosterona, como as injeções de enantato (ou cipionato) de testosterona, são amplamente utilizados nos Estados Unidos e no mundo inteiro (Tabela 242-5). A dose recomendada é de 150 a 200 mg por via intramuscular, uma vez a cada duas a três semanas. As injeções de undecenoato de testosterona administradas a cada 10 a 12 semanas estão disponíveis em muitas partes do mundo, mas não ainda nos Estados Unidos.

Tabela 242-5
Preparações de andrógenos

ROTA	PREPARAÇÃO	DOSE E FREQUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO
Oral*	Undecenoato de testosterona (não disponível nos Estados Unidos; disponível no Canadá, México, Europa, Ásia)	40-80 mg por via oral, duas ou três vezes ao dia
Bucal	Testosterona transbucal, comprimidos mucoadesivos (Striant)	30 mg duas vezes ao dia
Injeção	Enantato e cipionato de testosterona	100 mg/semana por via intramuscular ou 150-200 mg por via intramuscular a cada 2-3 semanas
	Undecenoato de testosterona (não disponível nos Estados Unidos)	750-1.000 mg por via intramuscular por 10-12 semanas
Implante	Implantes de testosterona	75 mg peletes (nos Estados Unidos), 6-10 inseridos uma vez a cada 4-6 meses
Transdérmica	Adesivo escrotal	Um adesivo liberando 4 ou 6 mg de testosterona por dia
	Adesivos não escrotais, Androderm	Dois adesivos, cada um liberando 2,5 mg de testosterona por dia; ou um adesivo liberando 5 mg de testosterona por dia
	Testoderm TTS	Um adesivo liberando 5 mg de testosterona por dia
Gel hidroalcoólico transdérmico	AndroGel ou Testogel; Testim	5-10 g contendo 50-100 mg de testosterona aplicada uma vez ao dia

*Andrógenos orais modificados 17α-alquilados, como metiltestosterona, fluoximesterona, oximetolona, estanozolol e oxandrolona, não são recomendados para o tratamento de condições de deficiência androgênica por causa do potencial hepatotóxico e dos efeitos adversos sobre os lipídios séricos.

Os andrógenos 17*α* -alquilados modificados (metiltestosterona e vários esteroides anabólicos), que estão disponíveis em preparações orais não são recomendados para reposição androgênica. Esses agentes podem provocar anormalidades na função hepática, bem como acentuada redução do colesterol HDL e aumentos dos níveis de colesterol total em comparação aos ésteres de testosterona. A liberação transbucal de testosterona por meio de tabletes mucoadesivos (30 mg aplicados duas vezes ao dia) resulta em níveis de testosterona semelhantes ao fisiológico, através da absorção direta para a circulação sistêmica, evitando, assim, os efeitos da passagem pelo fígado.

Os implantes consistem em pastilhas (*pellets*) de testosterona cristalina. Os níveis séricos de testosterona são mantidos dentro da faixa fisiológica por quatro a seis meses. Os implantes não são muito populares nos Estados Unidos, porém, são amplamente utilizados na Austrália e no Reino Unido.

Adesivos cutâneos e géis hidroalcoólicos para liberação transdérmica de testosterona estão disponíveis. Os adesivos não escrotais liberam 5 mg/dia de testosterona, valor que representa a taxa de produção fisiológica. Esses adesivos proporcionam níveis de testosterona dentro da faixa normal, porém apresentam uma

elevada incidência de irritabilidade cutânea (vermelhidão, inchaço ou intumescência e formação de vesículas). Foram desenvolvidos géis de testosterona hidroalcoólicos para aplicação transdérmica, que se tornaram a formulação de testosterona mais utilizada nos Estados Unidos. A dosagem usual é de 5 a 10 g de gel de testosterona a 1% aplicado diariamente. Isso resulta em concentrações séricas razoavelmente constantes e causa pouca irritação cutânea. É possível passar de um usuário a outro durante uso de rotina, o que pode ser uma preocupação, se houver estreito contato com a pele de mulheres e crianças. Roupas de proteção ou um banho são necessários para evitar a transferência de testosterona por meio do contato pele a pele.

A Tabela 242-6 mostra os benefícios e os efeitos colaterais potenciais do tratamento com andrógenos. Nos homens com hipogonadismo, a reposição de androgênio leva ao desenvolvimento e à manutenção dos caracteres sexuais secundários. A testosterona tem efeitos anabólicos consideráveis nos músculos e nos ossos, aumenta a libido e melhora a disfunção sexual. Seu efeito é menor na disfunção erétil. Ela não exerce efeitos maiores de curto prazo no tecido da próstata [7], mas parece aumentar o risco de eventos cardiovasculares, ao menos em homens idosos. [8]

Tabela 242-6

Terapia androgênica: riscos *versus* benefícios

BENEFÍCIOS	RISCOS
Desenvolvimento ou manutenção de características sexuais secundárias	Retenção de líquidos Ginecomastia
Aumento da libido e da função sexual	Acne, pele oleosa
Aumento da força e da massa muscular	Aumento de hematócritos
Aumento da densidade mineral óssea Redução da gordura corporal e visceral Melhora do humor	Redução do colesterol HDL (lipoproteína de densidade elevada) (agentes orais de 17α-alquilados produzem o maior efeito)
Efeito na capacidade cognitiva (?)	Apneia do sono
Efeito sobre a vitalidade e a qualidade de vida (?)	Comportamento agressivo (?)
	Doença da próstata
	Hiperplasia benigna da próstata (?)
	Carcinoma da próstata (agravamento do câncer existente)

Infertilidade masculina

Definição

A infertilidade é definida como o fracasso de um casal na tentativa de engravidar após, no mínimo, um ano de relações sexuais frequentes sem proteção. Se não tiver ocorrido gravidez depois de três anos, é mais provável que a infertilidade persista sem tratamento

médico.

Epidemiologia

Estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa mostraram uma prevalência de infertilidade de um ano em 15% dos casais. A prevalência nos países em desenvolvimento tende a ser maior, devido à maior prevalência de infecção do trato genital. De 30% a 35% dos casos de subfertilidade podem ser atribuídos a fatores predominantemente femininos; de 25% a 30% a fatores masculinos; e de 25% a 30% a problemas em ambos os parceiros.

Fisiopatologia

Os distúrbios hipotalâmico-hipofisários constituem causas incomuns de infertilidade masculina e são discutidos na seção sobre hipogonadismo e deficiência de androgênios. Os distúrbios testiculares são a causa identificável mais frequente de infertilidade (Tabela 242-2). As microdeleções do cromossomo Y são cada vez mais reconhecidas como causas genéticas de azoospermia e oligozoospermia grave. Até 20% dos homens estéreis apresentam microdeleções no braço longo do cromossomo Y, muitos dos quais mapeiam a região Yq11 do cromossomo, que é chamado de fator de azoospermia (AZF).

Diagnóstico

A abordagem para o diagnóstico de um casal com infertilidade inclui o tratamento tanto do homem quanto da mulher (Figs. 242-8 e 242-9).

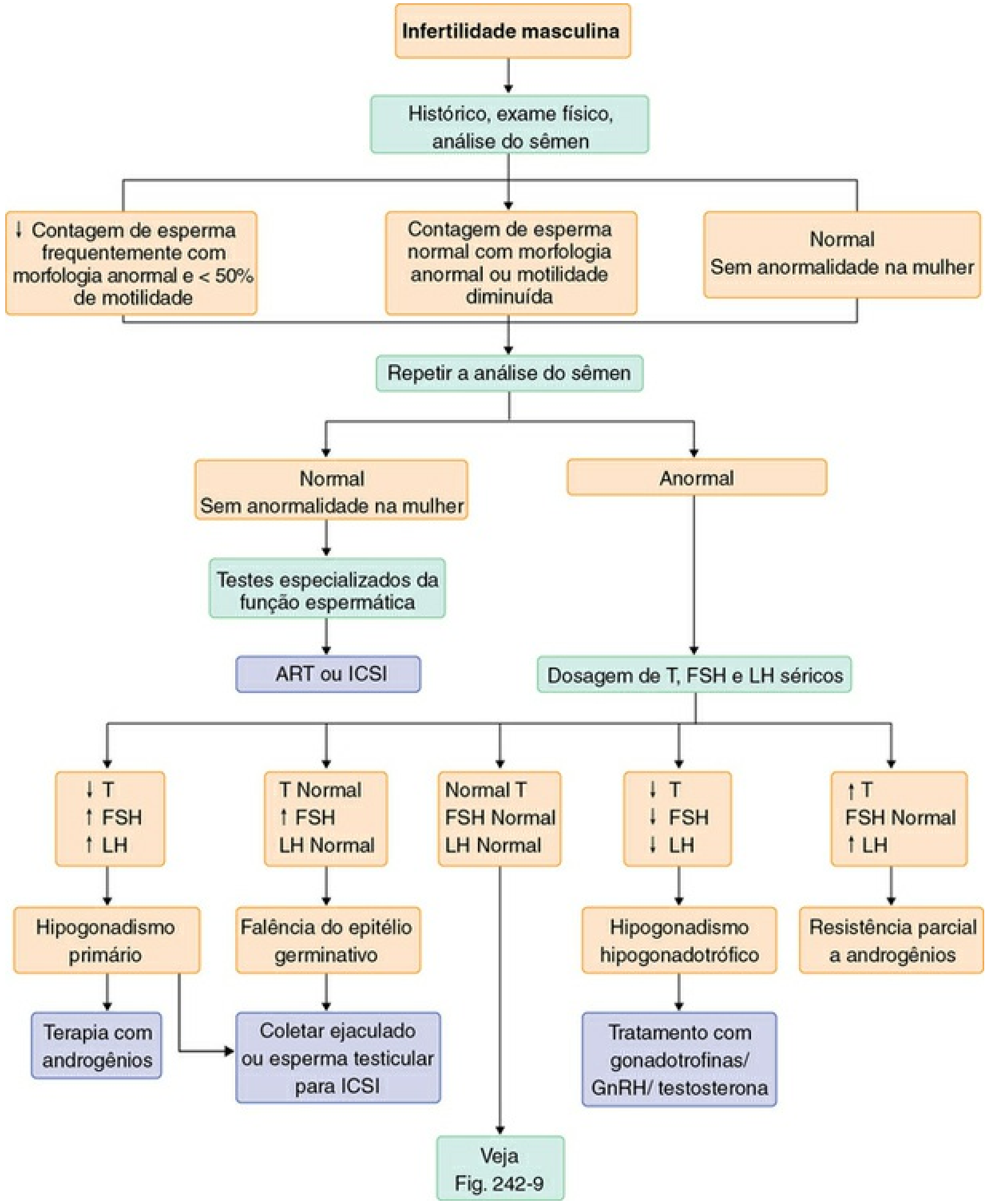

FIGURA 242-8 Abordagem algorítmica para diagnóstico e tratamento da infertilidade masculina. ART = tecnologia de reprodução assistida; FSH = hormônio folículo-estimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides; LH = hormônio luteinizante sérico; T = testosterona sérica.

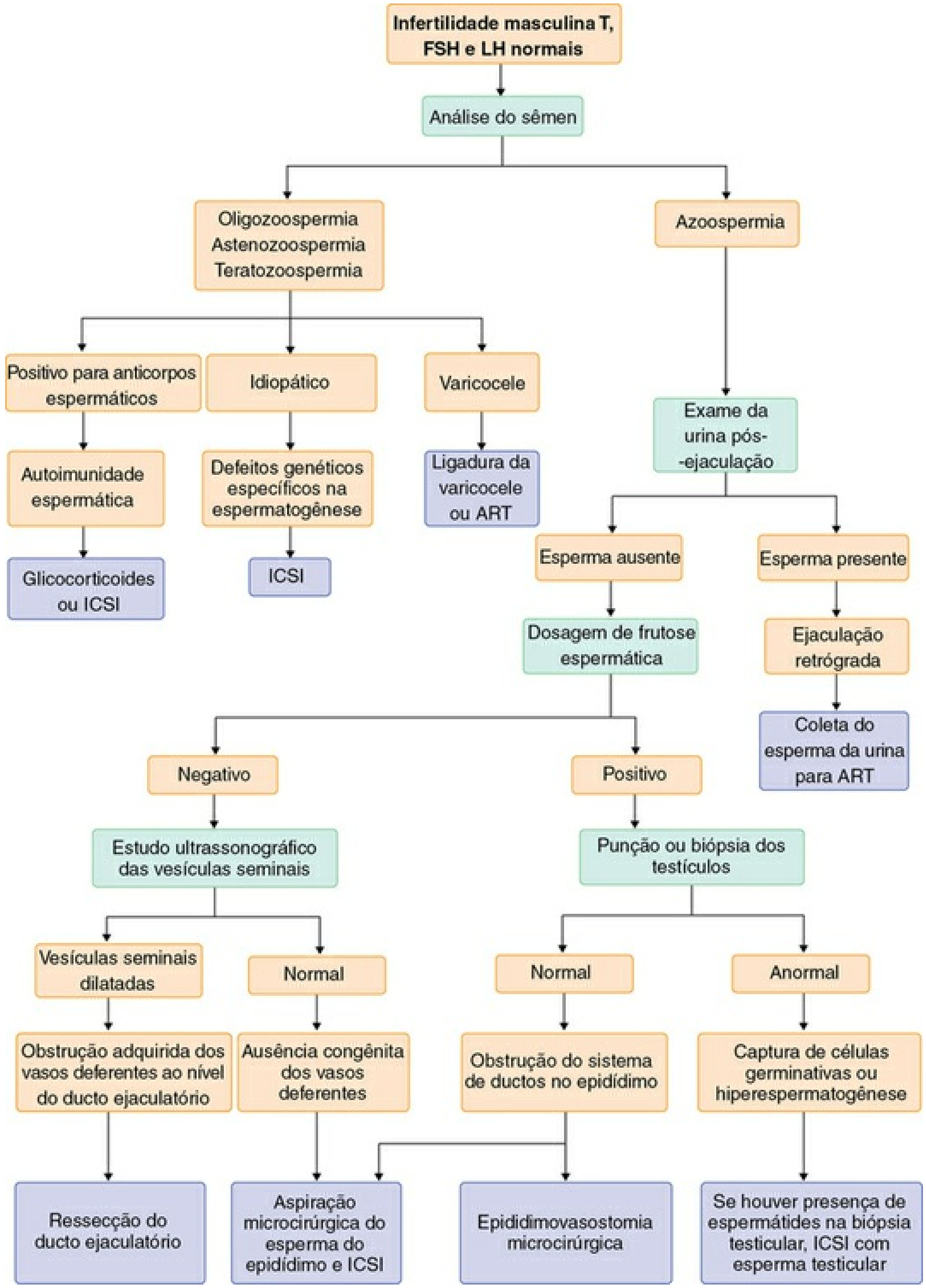

FIGURA 242-9 Abordagem algorítmica para o diagnóstico e tratamento da infertilidade masculina em pacientes com concentrações hormonais séricas normais.
ART = tecnologia de reprodução assistida; FSH = hormônio folículo-estimulante; ICSI = injeção intracitoplasmática de espermatozoides; LH = hormônio luteinizante sérico; T = testosterona sérica

O exame do ejaculado constitui a base para a investigação do homem infértil (Tabela 242-7). As amostras de sêmen são colhidas, quando possível, no consultório do médico ou em casa, de preferência depois de dois a sete dias de abstinência sexual. Os valores de referência geralmente aceitos para a análise do sêmen são apresentados na Tabela 242-8. Uma concentração normal de espermatozoides é maior do que 15 milhões/mL, com um número total de espermatozoides maior do que 39 milhões por ejaculado; no entanto, homens com contagem baixa de espermatozoides podem ser férteis. Mais de 40% dos espermatozoides devem ser móveis e mais de 32% devem exibir

um padrão de motilidade progressivo. De acordo com um critério mais rigoroso para avaliar a morfologia espermática, a porcentagem de formas morfologicamente normais deve estar acima de 4%. Existe sobreposição considerável na qualidade do sêmen de homens férteis e subférteis. Não há limite definido abaixo do qual um homem é infértil, exceto quando azoospermia está presente.

Tabela 242-7

Infertilidade: testes laboratoriais básicos

ANÁLISES SEMINAIS	ANÁLISES HORMONAIS (EM PACIENTES COM ANÁLISES DE SÊMEN ANORMAIS)
Volume, pH	Hormônio luteinizante sérico e hormônio folículo-estimulante
Microscopia: aglutinação, detritos	Testosterona sérica
Espermatozoides: concentração, motilidade, morfologia, vitalidade	Se os níveis de hormônio luteinizante e de testosterona estiverem baixos, prolactina sérica
Leucócitos	
Células germinativas	
Autoanticorpos (espermatozoides e bioquímica do sêmen, testes de função de espermatozoides)	

Tabela 242-8

Análise seminal: faixa de referência a partir de homens férteis*

PARÂMETRO	FAIXA DE REFERÊNCIA
Volume do sêmen	>1,5 mL
Espermatozoides	
Concentração	>15 milhões/mL
Contagem total	>39 milhões/ejaculação
Motilidade	>40% móveis
	>32% progressivamente móveis
Morfologia	>4% normais†
Vitalidade (vivos)	>58%
Leucócitos	<1 milhão/mL

*Homens cujas parceiras tiveram um tempo para engravidar ≤12 meses foram escolhidos para fornecer distribuições de referência a parâmetros seminais.

†Esse valor é baseado em critérios rigorosos para avaliar a morfologia espermática em estudos que utilizam a fertilização *in vitro* como um ponto final. Esse valor provavelmente será ajustado a um nível inferior, com base em estudos recentes em homens férteis.

Em pacientes com resultados anormais para exame de sêmen, indica-se a medição dos níveis séricos de FSH, de LH e de testosterona (Fig. 242-7). Em geral, os níveis elevados de

FSH indicam dano severo do epitélio germinativo. A diminuição dos níveis séricos de inibina β também reflete uma disfunção das células de Sertoli e pode indicar uma disfunção espermatogênica. A elevação dos níveis séricos de LH e de FSH, juntamente com baixos níveis séricos de testosterona, indica insuficiência pantesticular. As baixas concentrações séricas de FSH, LH e testosterona sugerem disfunção hipotalâmico-hipofisária. Deve-se calcular o nível sérico de prolactina, podendo ser necessária a realização de investigações adicionais. Baixas concentrações de espermatozoides e níveis suprimidos de LH, com níveis séricos elevados, normais ou baixos de testosterona (na ausência de manifestações clínicas de deficiência de andrógenos), podem sugerir terapia com andrógenos exógenos. O padrão hormonal na insensibilidade aos androgênios (uma causa incomum de infertilidade masculina) consiste em níveis elevados de LH, níveis normais de FSH e níveis séricos normais altos a elevados de testosterona. Parâmetros hormonais normais em homens com azoospermia (ausência de esperma no ejaculado) e testículos de tamanho normal podem sugerir obstrução congênita ou adquirida no epidídimo ou nos ductos deferentes.

Tratamento Rx

Uma abordagem algorítmica do tratamento da esterilidade masculina está ilustrada nas Figuras 242-8 e 242-9. Os princípios do tratamento da infertilidade masculina podem ser resumidos da seguinte maneira: (1) Homens com oligozoospermia de leve a moderada, com ou sem diminuição da motilidade dos espermatozoides e com algum comprometimento da motilidade, são subférteis e não inférteis. Gestações espontâneas podem ocorrer nesse grupo. (2) O tratamento médico de confiança é limitado a 1 a 2% dos homens inférteis com insuficiência de gonadotrofina. (3) Tecnologias de reprodução assistida, incluindo fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoides, aumentaram drasticamente as taxas de gravidez. (4) Pode ocorrer azoospermia (ausência de espermatozoides no ejaculado) em homens com obstrução do sistema ejaculatório. Nesses pacientes, a fertilização *in vitro* e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides, após extração percutânea de espermatozoides do epidídimo ou extração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo, são altamente bem-sucedidas. (5) A azoospermia resultante do comprometimento da espermatogênese pode não ser uma condição estéril, porque o esperma pode estar presente dentro dos testículos. Esse esperma pode ser extraído e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides pode ser realizada com bons resultados, mesmo em pacientes com síndrome de Klinefelter.

Disfunção sexual

A disfunção sexual pode ser dividida em quatros principais categorias: (1) perda de desejo (libido); (2) disfunção erétil; (3) insuficiência ejaculatória; (4) estados anorgásmicos.

Diminuição da Libido

A perda da libido está relacionada à diminuição do interesse, da iniciativa e da frequência sexual e da intensidade das respostas a estímulos eróticos internos e externos. Os fatores causais incluem fatores psicogênicos, doença do SNC, deficiência de androgênios e resistência a esses hormônios, bem como efeitos colaterais de medicações (p. ex., anti-hipertensivos, psicotrópicos, álcool, narcóticos, bloqueadores da dopamina, antiandrogênios). O tratamento é orientado para o mecanismo causal.

Insuficiência Ejaculatória e Comprometimento do Orgasmo

A insuficiência ejaculatória refere-se à ausência ou redução de emissão seminal ou comprometimento da contração ejaculadora. Em geral, está associada a condições neurológicas e à terapia farmacológica. Um estado anorgásmico é uma condição desagradável, mas relativamente incomum em homens nos quais o processo normal de ereção e ejaculação ocorre na ausência da sensação subjetiva de prazer iniciada no momento da emissão e ejaculação. A ejaculação prematura constitui a forma mais comum de disfunção sexual masculina. As estimativas de sua predominância variam, mas uma estimativa razoável parece ser de 25% a 30%. A quarta edição em inglês de *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (publicado no Brasil pela Artmed/Artes Médicas, Porto Alegre) define os critérios diagnósticos para ejaculação precoce como segue: ejaculação persistente ou recorrente com estimulação sexual mínima que: (1) ocorre antes, no decorrer ou pouco depois da penetração e antes da pessoa querê-la; (2) está associada à angústia acentuada ou à dificuldade interpessoal; (3) não constitui um efeito direto de abuso de substâncias, como suspensão de opiáceos.

Disfunção Erétil

A disfunção erétil pode ser definida como a incapacidade que um homem tem de obter uma rigidez suficiente para permitir o coito com duração suficiente para satisfazer a si próprio e à parceira.

As estimativas atuais sugerem que 10-15% de todos os homens norte-americanos sofrem de disfunção erétil, com aumento progressivo da incidência à medida que o homem envelhece. Os dados do Massachusetts Aging Study mostram que 52% dos homens de 40 a 70 anos de idade apresentam algum grau de disfunção erétil.

As causas da disfunção erétil são muitas, mas elas podem, geralmente, ser classificadas em categorias, como segue: psicológicas, endócrinas, (doenças) sistêmicas, neurológicas, iatrogênicas, relacionadas às drogas e envelhecimento.

Tratamento

Terapia Médica

Medicamentos Orais

Inibidores orais e seletivos da cGMP fosfodiesterase-5 (a principal fosfodiesterase no tecido cavernoso peniano) são eficazes em pelo menos 50% dos homens. A inibição da fosfodiesterase-5 causa a persistência da cGMP estimulada normalmente (sexualmente) nos corpos cavernosos, resultando em tumescência e rigidez prolongadas. Os pacientes com diabetes melito, lesões da medula espinal, cirurgia de próstata e irradiação pélvica também são beneficiados, com taxas de resposta ligeiramente mais baixas. A dose inicial habitual de sildenafil é de 50 mg, com incrementos de 25 mg até 100 mg. O efeito colateral mais grave consiste em colapso cardiovascular, particularmente em pacientes que fazem uso de preparações de nitrato ou de nitroglicerina de ação prolongada. Devido a seu mecanismo de ação, o sildenafil é utilizado quando necessário, sendo administrado de 20 a 60 minutos antes de uma relação sexual. Dois outros inibidores da fosfodiesterase-5 (vardenafil e tadalafil) são amplamente utilizados para o tratamento da disfunção erétil e parecem ser igualmente eficazes. O vardenafil apresenta duração da ação relativamente mais longa (quatro a seis horas), ao passo que o tempo de duração da ação do tadalafil é muito maior (17,5 horas). Homens com hipogonadismo com disfunção erétil e pouca libido podem se beneficiar do tratamento combinado com testosterona e inibidores da fosfodiesterase-5.

A apomorfina é um agonista do receptor de dopamina seletiva que estimula o SNC, gerando uma resposta de excitação, que inclui uma ereção peniana. A apomorfina não foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA e parece ser inferior em inibidores da fosfodiesterase-5. A ioimbina é um alcaloide indolalquinolônico com ação central, incluindo o bloqueio do agente α_2-adrenérgico e da estimulação colinérgica e dopaminérgica. A despeito de seu amplo uso, estudos controlados com placebo demonstraram graus variáveis de sucesso, e a ioimbina parece ter mais utilidade em condições nas quais está envolvido um mecanismo de doença orgânica. A trazodona, um antidepressivo, possui propriedades antagonistas serotoninérgicas e α_2-adrenérgicas. Parece ser moderadamente eficaz em 1/3 dos pacientes, sendo a sedação o principal efeito colateral.

Injeção Intracavernosa

Acredita-se que o supositório intrauretral de prostaglandina E_1 alprostadil atua localmente sobre os corpos cavernosos como agente vasodilatador. O uso do supositório é aparentemente bem-sucedido, visto que melhora a função erétil em 1/3 a 2/3 dos casos. Até a recente disponibilidade dos inibidores da fosfodiesterase-5 de uso oral, a injeção intracavernosa de prostaglandina E_1 e outros vasodilatadores (papaverina, fentolamina) constituíam a base da terapia farmacológica para a disfunção erétil. As medicações são injetadas com agulha de calibre 27 a 30 e podem ser úteis em homens refratários a medicamentos orais.

Grau A

1. Page, S. T., Amory, J. K., Bowman, F. D., et al. Exogenous testosterone (T) alone or

with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1502–1510.
2. Amory, J. K., Watts, N. B., Easley, K. A., et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:503–510.
3. Emmelot-Vonk, M. H., Verhaar, H. J., Nakhai Pour, H. R., et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:39–52.
4. Srinivas-Shankar, U., Roberts, S. A., Connolly, M. J., et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:639–650.
5. Baulieu, E. E., Thomas, G., Legrain, S., et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:4279–4284.
6. Nair, K. S., Rizza, R. A., O'Brien, P., et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med*. 2006; 355:1647–1659.
7. Marks, L. S., Mazer, N. A., Mostaghel, E., et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296:2351–2361.
8. Basaria, S., Coviello, A. D., Travison, T. G., et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010; 363:109–122.

Leituras sugeridas

Bhasin, S., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:1995–2010. *Abordagens recomendadas para diagnosticar e tratar a deficiência androgênica.*

Cooper, T. G., Noonan, E., Von, E. S., et al, World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2009; http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/content/full/dmp048v2. *Define os valores de referência dos parâmetros do esperma nos homens.*

Hatzimouratidis, K., Amar, E., Eardley, I., et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010; 57:804–814. *Diretrizes consensuais.*

Ovários e desenvolvimento

Robert W. Rebar and Gregory F. Erickson

Definição

Os ovários ou gônadas femininas liberam, de forma episódica, gametas femininos (oócitos ou óvulos) e secretam hormônios esteroides sexuais, principalmente androstenediona, estradiol e progesterona. Os ovócitos ou oócitos são liberados apenas durante a fase adulta reprodutiva, quando a secreção de esteroides sexuais é também maior, mas os ovários são fisiologicamente ativos ao longo da vida.

Os esteroides sexuais afetam o crescimento, a diferenciação e a função de uma variedade de tecidos e órgãos de todo o corpo; portanto, anormalidades dos ovários e da secreção de esteroides sexuais devem ser reconhecidas por todos os médicos. Uma abordagem racional para diagnóstico e tratamento de distúrbios reprodutivos em mulheres requer uma compreensão das funções dos ovários e da sua unidade mais importante, o folículo, durante toda a vida.

Fisiologia

Embriologia

Embriogênese e Diferenciação

A organogênese dos ovários ocorre durante a vida fetal. As células ovarianas são derivadas de duas diferentes fontes: (1) células germinativas primordiais (PGCs) originadas em um local fora das gônadas em perspectiva; (2) células somáticas diferenciadas do epitélio celômico e mesênquima gonadal. Nas mulheres, as PGCs tornam-se oócitos, ao passo que as células somáticas se diferenciam em uma diversidade de tipos de células, incluindo granulosa, teca e células vasculares.

As PGCs no embrião humano podem se distinguir na fase de gástrula (Fig. 243-1). Pouco tempo depois da formação, as PGCs migram através do mesentério dorsal para as cristas genitais. A quimiotaxia desempenha um papel na condução das PGCs para as gônadas. Durante a migração, as PGCs proliferam em resposta a fatores de crescimento, principalmente ligante Kit. A importância de Kit é demonstrada pela descoberta de que as mudanças na perda da função resultam em uma escassez de PGCs, que, por sua vez, resultam em falência prematura do ovário.

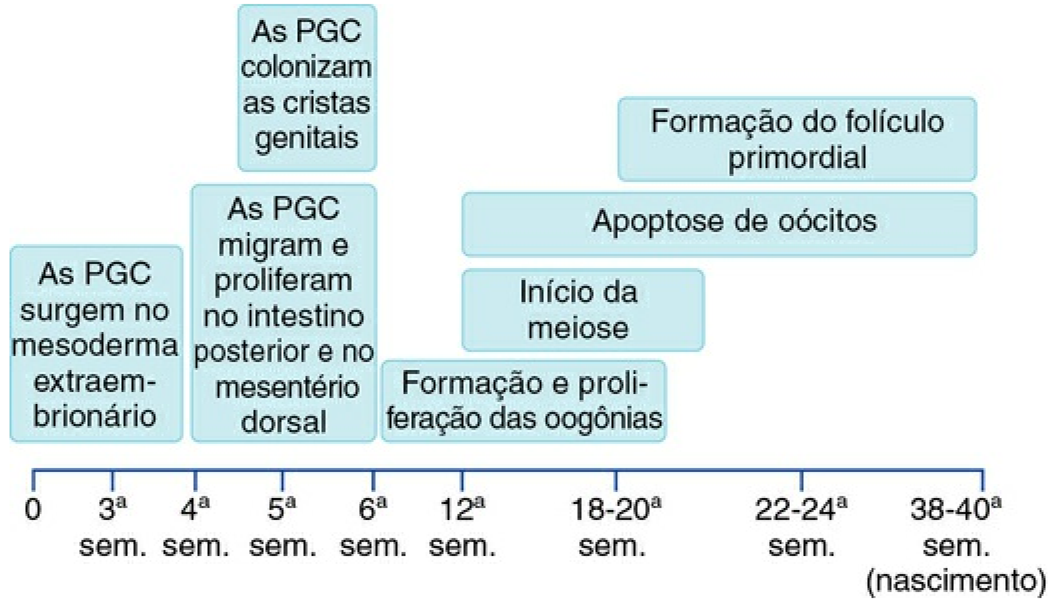

FIGURA 243-1 Diagrama que ilustra o cronograma de desenvolvimento dos principais eventos que levam à formação dos folículos primordiais durante o processo de organogênese ovariana em humanos.
PGC = célula germinativa primordial.

As cristas genitais caracterizam-se por um espessamento do epitélio celômico e mesênquima primário subjacente. Inicialmente, as gônadas são sexualmente indiferentes. A diferenciação gonadal masculina é desencadeada por SRY, fator de determinação testicular do cromossomo Y codificado. A expressão de SRY resulta na diferenciação das células de Sertoli e na secreção da substância inibidora mülleriana, que induz a regressão dos canais de Müller. As células intersticiais testiculares diferenciam-se em células de Leydig, que secretam testosterona que, por sua vez, estimula o desenvolvimento do canal de Wolff. Na mulher, a ausência de substância inibidora mülleriana e a testosterona conduzem à degeneração dos canais de Wolff e ao desenvolvimento dos canais de Müller. Desse modo, o desenvolvimento dos ovários e do sistema reprodutor feminino é considerado uma via “padrão”.

Quando as PGCs inserem as cristas genitais, elas começam a gametogênese (Fig. 243-1). No sexo feminino, esse processo é chamado de *oogênese* ou *ovogênese* e envolve a diferenciação de PGCs em oogônias (oogônio, ovogônias ou ovogônio) e ovócitos. Uma vez iniciada a diferenciação sexual dos ovários, o cromossomo X inativo nas PGCs torna-se ativo. Isso denota a formação de ovogônias mitoticamente ativas. A importância dos dois cromossomos X funcionais durante a oogênese (ovogênese ou ovulogênese) é enfatizada pelo fato de que fêmeas 45,X carecem de oócitos e passam por menopausa prematura.

Após mitoses repetidas, as ovogônias iniciam a meiose e tornam-se ovócitos (Fig. 243-1). Quase ao mesmo tempo, as células da granulosa se diferenciam dentro do mesênquima gonadal e estabelecem associações íntimas com ovócitos. Os ovócitos que ficam rodeados pelas células da granulosa interrompem a meiose após diplóteno e então os bivalentes entram em um estado de interfase conhecido como dictióteno. Se um ovócito não estiver rodeado de células da granulosa, a meiose continua até a diacinese e o ovócito morre por apoptose. As células da granulosa, portanto, são críticas para a

sobrevida do oócito. A maior parte dos ovócitos morre durante o desenvolvimento fetal do ovário (Fig. 243-2), aparentemente de uma falta de contato com as células da granulosa.

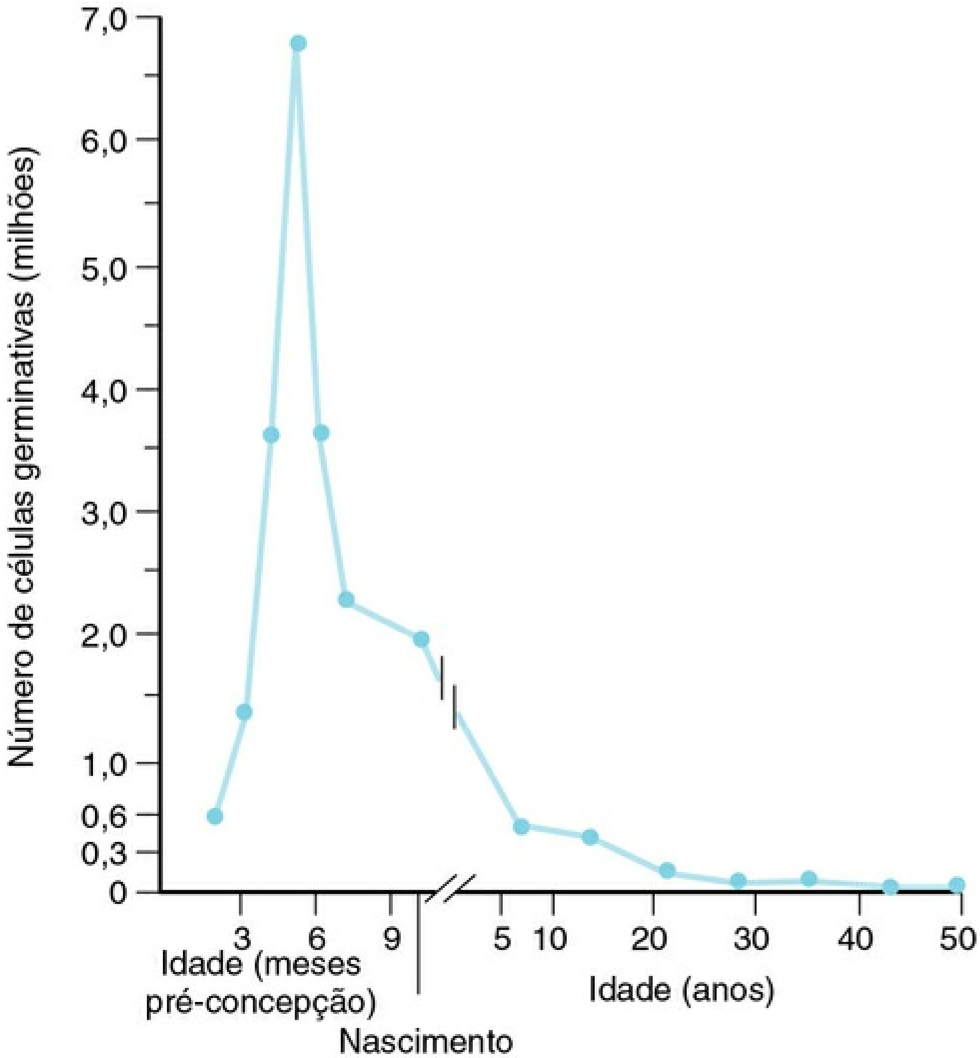

FIGURA 243-2 Alterações do número total de células germinativas nos ovários humanos durante o envelhecimento.
Do início para o meio da gestação, o número de células germinativas aumenta para cerca de sete milhões; pouco tempo depois, o número diminui rapidamente para cerca de dois milhões no nascimento. O número continua a declinar até que nenhum ovócito seja detectado aos 50 anos de idade. p.c.= pós-concepção. (De Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;110:746-761.)

Com um maior desenvolvimento, o complexo celular do oócito da granulosa torna-se um folículo primordial. Isso ocorre entre o sexto e nono mês de gravidez (Fig. 243-3). Um folículo primordial é composto por uma única camada de células escamosas da granulosa, um oócito pequeno (cerca de 15 μm de diâmetro) em dictióteno e uma lâmina fina basal (Fig. 243-3). Na fêmea humana, todos os possíveis óvulos futuros entraram em diplóteno de meiose no momento do nascimento, não restando nenhuma reserva de ovogônias.

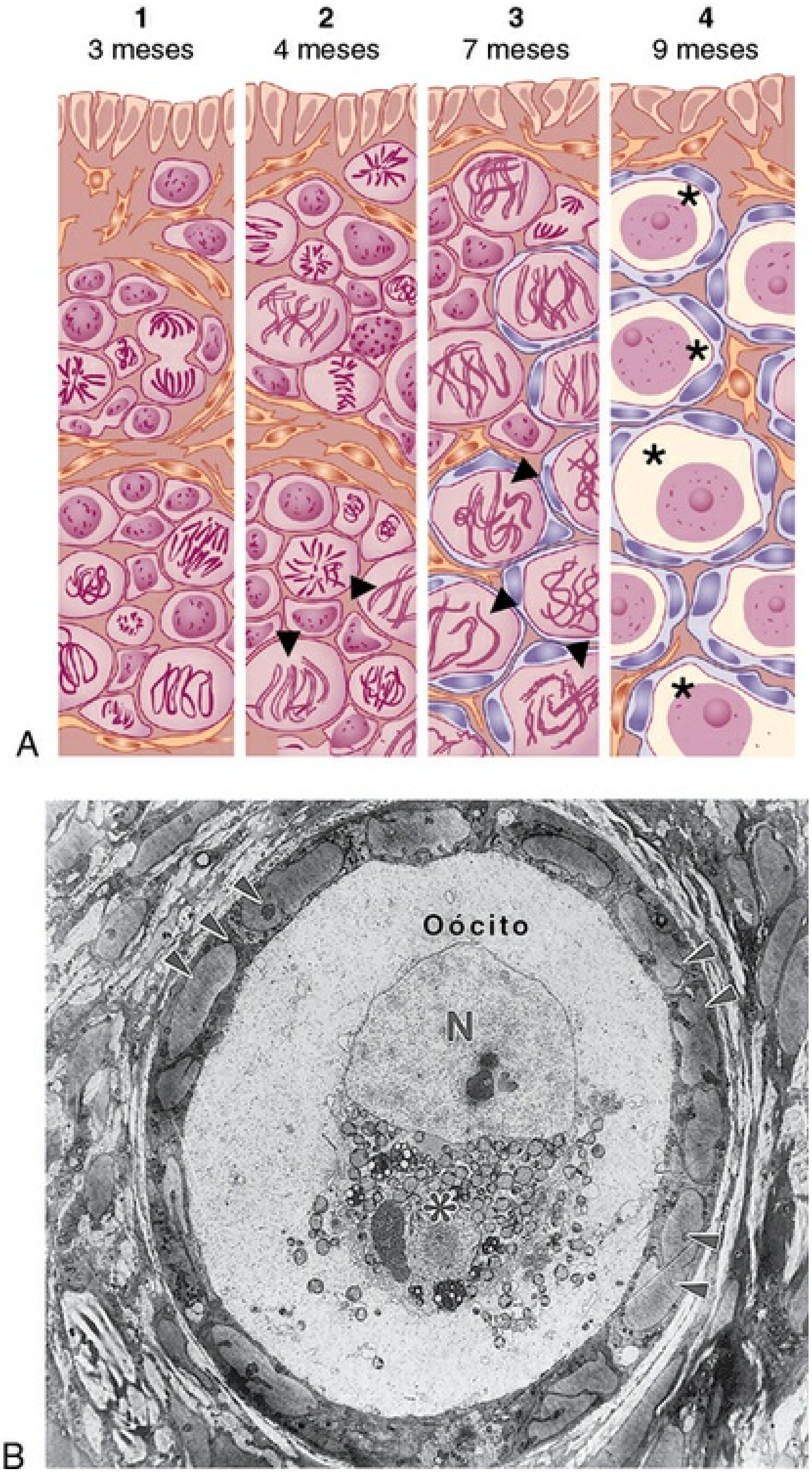

FIGURA 243-3 **A,** Desenho mostrando gametogênese no ovário humano fetal levando à formação de folículos primordiais. Aos três meses (1), as oogônias (ou ovogônias) se dividem por mitose. Aos quatro meses (2), algumas ovogônias no fundo dos cordões corticais dão início à meiose (setas). Aos sete meses (3), as cordas não são mais distintas e todas as células germinativas estão em prófase meiótica I. Aos nove meses (4), alguns ovócitos estão associados às células da granulosa e aparecem como folículos primordiais (asteriscos). **B,** Micrografia eletrônica do folículo primordial humano. São mostrados as células da granulosa (setas), o núcleo do ovócito (N) e o corpo de Balbiani (asterisco). (De Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, et al, eds. *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1995.)

Anatomia

O Ovário Adulto

Os ovários, que normalmente medem de 2,5 a 5,0 cm de comprimento, de 1,5 a 3,0 cm de largura e de 0,6 a 1,5 cm de espessura em mulheres adultas, são organizados em duas porções principais. Uma região central, a medula, é cercada por uma região periférica proeminente, o córtex (Fig. 243-4). Os folículos de crescimento estão presentes no córtex, em diferentes estágios de desenvolvimento. Geralmente, um folículo por ciclo atinge a maturidade e ovula seu óvulo. Após a ovulação, o folículo se transforma em corpo lúteo. O corpo lúteo do ciclo dura cerca de 14 dias, após o que morre, tornando-se um nódulo de tecido conjuntivo denso, o *albicans corpus* (Fig. 243-4).

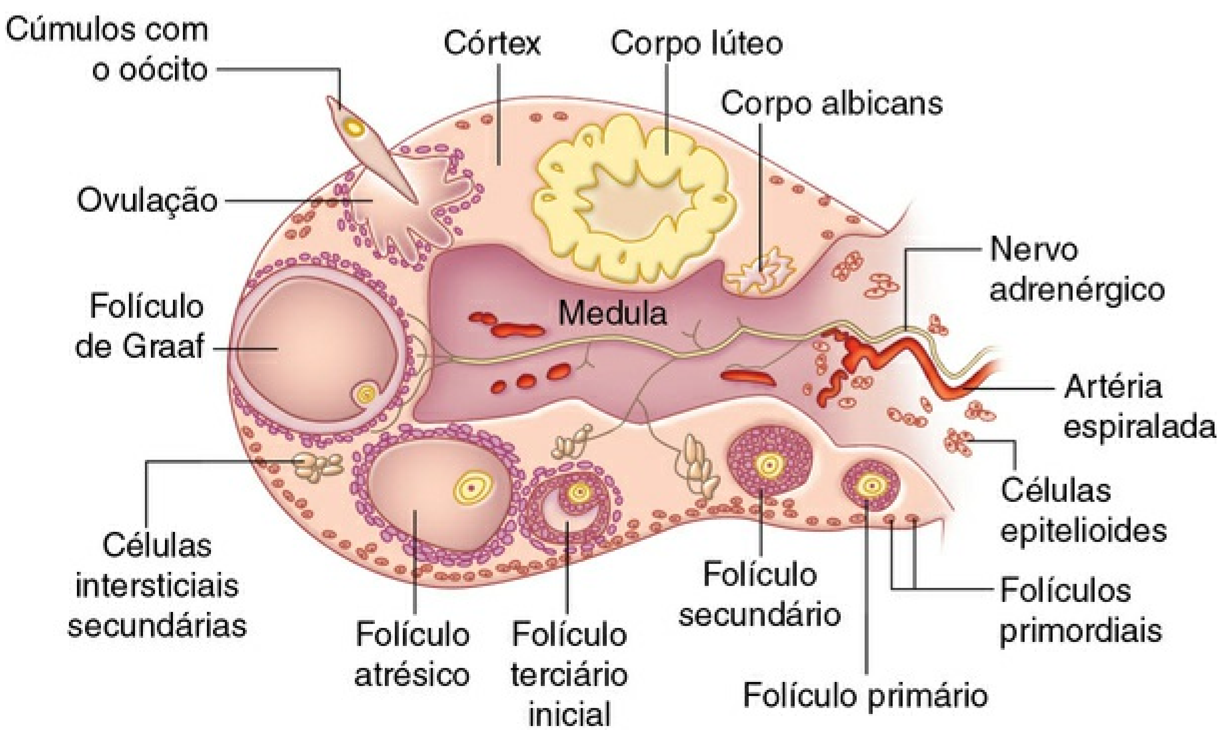

FIGURA 243-4 Diagrama mostrando a anatomia do ovário humano durante os anos reprodutivos. Os folículos em desenvolvimento e o corpo lúteo estão localizados no córtex; as células do hilo, os nervos autônomos e as artérias espiraladas estão presentes na medula. (De Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, et al, eds. *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1995.)

A medula é composta de tecido conjuntivo frouxo com inúmeros vasos sanguíneos e nervos associados. O suprimento arterial do ovário origina-se de duas fontes principais: a artéria ovariana e a artéria uterina. Esses dois vasos, que entram na medula vindos de direções opostas, formam um ramo anastomótico e tornam-se um vaso comum chamado de artéria ovárica em ramos (ou artéria em ramos ováricos). Essa artéria dá origem a vários ramos primários (artérias espiraladas) que entram no hilo. No hilo, numerosos ramos secundários e terciários são liberados para abastecer a medula e os folículos, bem como o tecido luteal no córtex (Fig. 243-4). O hilo também contém as células hilares (Fig. 243-4) que, assim como as células de Leydig testiculares, contêm cristais de Reinke e secretam testosterona. O papel fisiológico das células hilares ainda é desconhecido.

Função dos Ovários na Infância e na Puberdade

Mudanças Físicas na Puberdade

A puberdade se estende desde os primeiros sinais de maturação sexual até a obtenção da maturidade física, mental e emocional. As mudanças da puberdade nas meninas resultam, direta ou indiretamente, da maturação da unidade hipotálamo-hipófise-ovariana. A puberdade humana caracteriza- se, em termos hormonais, por um reajuste do ciclo de retroalimentação negativa dos esteroides gonadais, pelo estabelecimento de novos ritmos circadianos e ultradianos (frequentes) nas gonadotrofinas e pela aquisição, na mulher, de um ciclo de retroalimentação positiva de estrogênio que controla o ciclo menstrual como expressões interdependentes das gonadotrofinas e dos esteroides ovarianos. Nas meninas, o desenvolvimento puberal ocorre geralmente entre sete e 14 anos de idade. A idade de surgimento e a taxa de evolução durante a puberdade são variáveis e dependem de fatores genéticos, fatores socioeconômicos, nutricionais, físicos e psicológicos. Parece que existem diferenças raciais no início do desenvolvimento puberal. Nos Estados Unidos, o desenvolvimento começa mais cedo em meninas afro-americanas (negras) do que em meninas caucasianas (brancas).

As mudanças físicas ocorrem em uma sequência ordenada durante um período de tempo definido na puberdade (Fig. 243-5). O desenvolvimento das mamas nas meninas é normalmente a primeira mudança da puberdade, logo seguida pelo aparecimento de pelos pubianos, com a menarca ocorrendo no final do desenvolvimento puberal. O período desde o aparecimento das mamas (idade média de 10,0 anos em garotas brancas e 8,9 anos em afro-americanas) até a menarca é de dois anos. O desenvolvimento das mamas resulta do aumento da produção ovariana de estrogênio e os pelos pubianos e axilares resultam do aumento da produção de androgênios ovarianos. Mas os estrógenos também são necessários para o crescimento dos pelos púbicos.

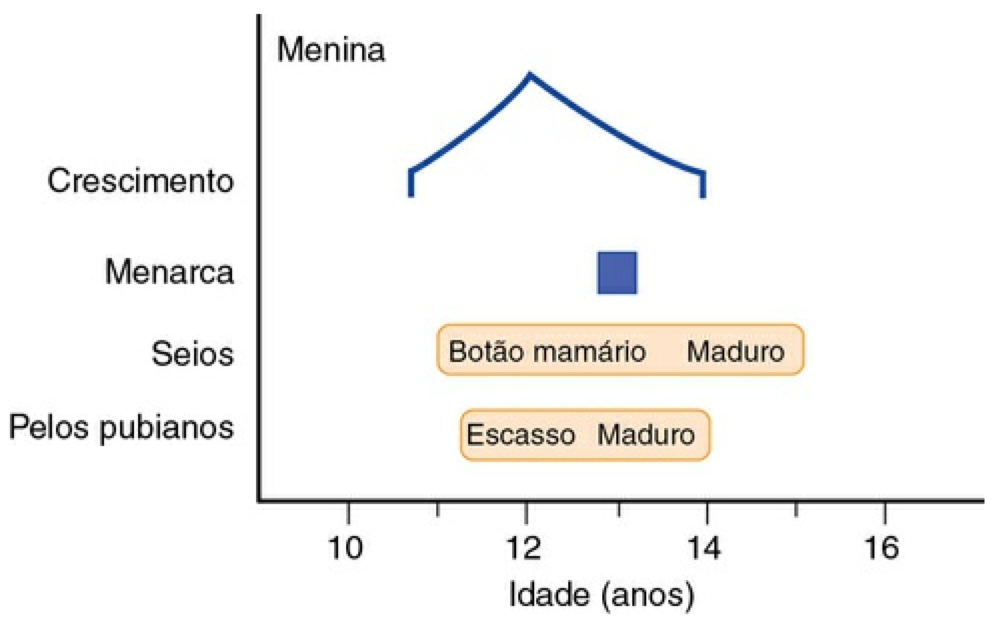

FIGURA 243-5 Sequência temporal de eventos para a menina “média, padrão” durante a puberdade. (De Rebar RW. Practical evaluation of hormonal status. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999:710.)

Os esteroides sexuais ovarianos se juntam ao hormônio do crescimento e aos androgênios suprarrenais para produzir o estirão do crescimento na adolescência. O

ápice da velocidade de crescimento é alcançado relativamente cedo, sendo observado pouco crescimento após a menarca. Calcula-se que mais de 50 genes desempenham algum papel na determinação da altura final do adulto. Agora está claro que o estrógeno (e não a testosterona) é o principal hormônio mediador do crescimento ósseo da puberdade em ambos os sexos. A massa magra, a massa óssea e a gordura corporal são iguais em meninos e meninas pré-púberes, mas à medida que chega à maturidade, a mulher tem duas vezes mais gordura corporal que os homens e menos massa magra e óssea, o que é resultado de diferenças na secreção de esteroides sexuais. Os estrógenos são necessários para a formação normal, a mineralização e a maturação dos ossos. Padrões bem estabelecidos existem para determinar se a idade óssea é apropriada para a idade cronológica, geralmente através da análise de radiografias dos ossos do punho. As deficiências de estrogênio retardam e o excesso avança a idade óssea em relação à idade cronológica.

Alterações Hormonais

Mesmo na infância os ovários funcionam. Os níveis de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo-estimulante (FSH) são normalmente baixos, mas esses níveis aumentam se os ovários forem removidos antes da puberdade, como fazem mais tarde na vida, o que indica a sensibilidade excelente da unidade hipotálamo-hipófise aos níveis extremamente baixos de esteroides sexuais circulantes. À medida que se aproxima a puberdade, há uma redução progressiva da sensibilidade da unidade hipotálamo-hipófise a esteroides sexuais, o que leva ao aumento da secreção de gonadotrofinas hipofisárias, à estimulação da produção de esteroides sexuais e ao desenvolvimento das características sexuais secundárias. O aumento da secreção de LH e de FSH ocorre inicialmente à noite, durante o sono, e está associado ao aumento da secreção de estradiol na manhã seguinte (Fig. 243-6). Da mesma forma que é verdade para a maioria dos hormônios, o LH e o FSH são secretados de uma forma episódica ou pulsátil e não de modo contínuo. No final da puberdade, há aumento de secreção de LH e de FSH ao longo de um período de 24 horas, exceto na fase folicular precoce, quando ainda ocorrem elevações noturnas. Os níveis basais de estradiol, o principal estrógeno secretado pelos ovários, aumenta ao longo da puberdade. Uma “massa corporal crítica” pode ser necessária para a retroalimentação positiva de estrógenos e para a ovulação. Nos dois primeiros anos após a menarca, até 90% dos ciclos menstruais podem ser anovulatórios devido a um atraso na sincronização do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.

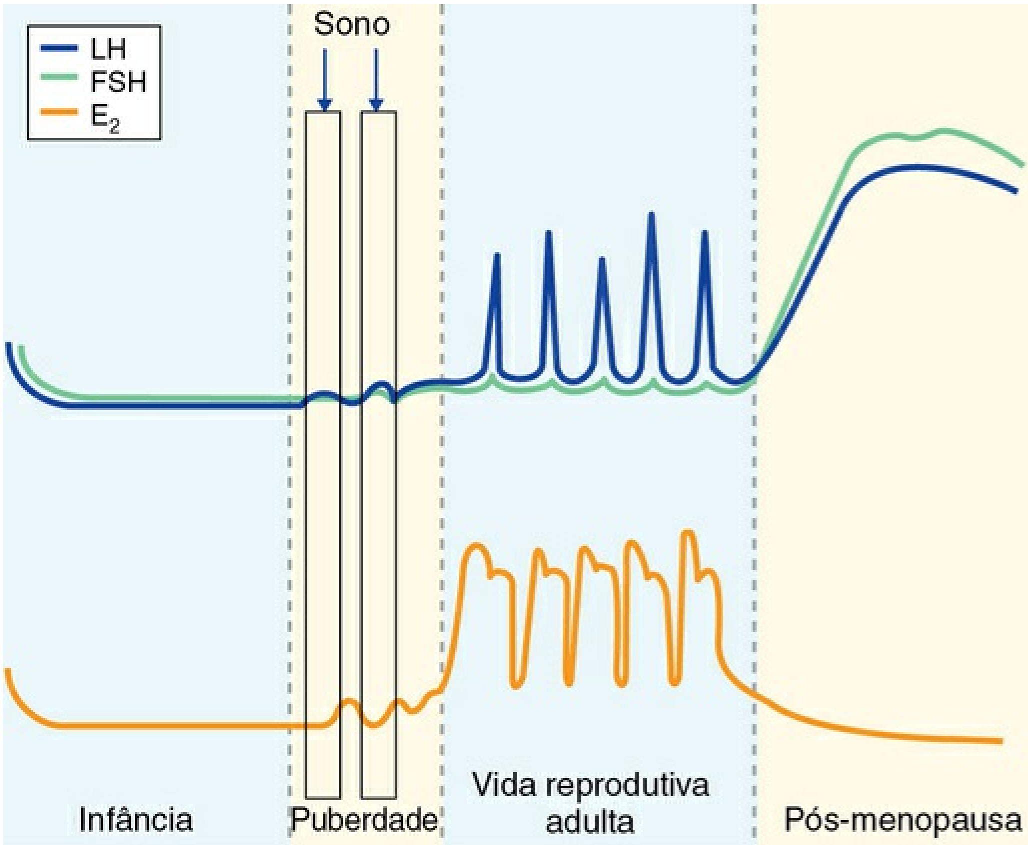

FIGURA 243-6 Os padrões de mudança das concentrações de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e estradiol (E_2) no sangue periférico ao longo da vida de uma mulher.
O que não é mostrado é o fato de que tanto o LH quanto o FSH são secretados de maneira pulsátil. O período puberal foi expandido para ilustrar os aumentos associados ao sono no LH e no FSH seguido por aumentos matinais de E_2 que são observados durante a puberdade. (Reproduzido com permissão de: Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry Inc.)

Anormalidades no desenvolvimento puberal

As anormalidades do desenvolvimento puberal podem ser divididas em quatro categorias principais (Tabela 243-1):

Tabela 243-1

Anormalidades no desenvolvimento puberal

DESENVOLVIMENTO PRECOCE
Precocidade isossexual
Precocidade sexual incompleta
Telarca prematura
Pubarca prematura
Adrenarca prematura
Puberdade precoce verdadeira (central)
Idiopático (constitucional)

Devido a lesões do sistema nervoso central
Hipotireoidismo primário
Síndrome de Silver-Russell
Pseudopuberdade precoce (de origem periférica)

Neoplasias ovarianas
Neoplasias suprarrenais
Iatrogênico (preparações contendo estrógenos)
Neoplasias crônicas secretoras de gonadotrofinas distintas do sistema nervoso central e de tumores ovarianos
Síndrome de McCune-Albright
Precocidade heterossexual

Neoplasias ovarianas
Neoplasias suprarrenal
Hiperplasia suprarrenal congênita
Outros distúrbios raros de diferenciação sexual

DESENVOLVIMENTO PUBERAL TARDIO*

Anormalidades anatômicas

Agenesia ou disgenesia mülleriana (síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser)
Obstrução do trato genital distal

Septo vaginal transverso
Hímen imperfurado
Agenesia vaginal
Hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH >30-40 mIU/mL)

Disgenesia Gonadal

Com estigmas da síndrome de Turner
Puro (46,XX ou 46,XY)
Misto
Insuficiência ovariana com desenvolvimento ovariano normal

Distúrbios genéticos
Doenças autoimunes
Defeitos no receptor ou pós-receptor de gonadotrofinas (ovário resistente ou síndrome de Savage?)
Defeitos enzimáticos (deficiência de 17 α-hidroxilase, galactosemia)
Causas físicas

Irradiação
Agentes quimioterápicos
Agentes virais
Idiopático

Hipogonadismo hipogonadotrófico ou normogonadotrófico (LH e FSH<10 mIU/mL, ou LH e FSH 6-25 mIU/mL, com pelo menos um sendo >10 mIU/mL)

Deficiência isolada de gonadotrofinas

Em associação com defeitos de linha média (síndrome de Kallmann)
Independente de distúrbios associados
Neoplasias do eixo hipotalâmico-hipofisário

Craniofaringiomas
Tumores da hipófise
Outros

Processos infiltrativos (histiocitose de células de Langerhans) Hipopituitarismo idiopático Formas de amenorreia "hipotalâmicas" Psicogênico Exercício associado Associado à desnutrição Anorexia nervosa Distúrbios variados Síndrome de Prader-Labhart-Willi Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl Hipotireoidismo primário Puberdade tardia constitucional
DESENVOLVIMENTO PUBERAL ASSÍNCRONO
Formas incompletas de insensibilidade androgênica Formas completas de insensibilidade androgênica
DESENVOLVIMENTO PUBERAL HETEROSSEXUAL
Síndrome do ovário policístico Hiperplasia suprarrenal congênita (pseudo-hermafroditismo feminino) Deficiência de 21-hidroxilase Deficiência de 11β-hidroxilase Deficiência de 3β-ol-hidroxiesteroide desidrogenase Pseudo-hermafroditismo masculino devido à deficiência de 5α-redutase Pseudo-hermafroditismo masculino devido à insensibilidade parcial a andrógenos Disgenesia gonadal mista Neoplasias produtoras de andrógenos Ovariano Suprarrenal Síndrome de Cushing

FSH =hormônio folículo-estimulante; LH = hormônio luteinizante.

[*]Sem desenvolvimento aos 13 anos de idade, ausência de menarca aos 15 ou passagem de no mínimo cinco anos desde o desenvolvimento das mamas sem menarca.

1. *Puberdade precoce* representa qualquer alteração antes dos nove anos de idade em garotas caucasianas e antes dos oito anos em meninas afro-americanas. Mas isso ainda permanece controverso. Alguns médicos acreditam que a avaliação só se justifica se o desenvolvimento puberal começar antes dos sete anos em meninas brancas e dos seis anos em afro-americanas. Um consenso pode envolver seleção cuidadosa por meio do histórico e do exame físico de meninas com puberdade precoce, em busca de sintomas no sistema nervoso central (SNC), inquietações comportamentais e quaisquer outros sinais anormais que possam justificar uma avaliação mais aprofundada. O desenvolvimento puberal mais próximo tem início com a idade média de surgimento da puberdade; o menos provável é que deve ter uma base patológica. O desenvolvimento precoce é *isossexual* quando é comum para o sexo fenotípico do indivíduo e *heterossexual* quando o desenvolvimento é característico do sexo oposto. A *puberdade precoce verdadeira* ou *central* se deve à maturação prematura do eixo hipotálamo-hipófise. Na ausência de aumento da atividade hipotálamo-hipófise,

ocorre *pseudopuberdade precoce*.

2. A *puberdade tardia* (ou *interrompida*) é definida como a ausência de características sexuais secundárias até mais ou menos os 13 anos de idade, a ausência da menarca com a idade de 16 anos ou a passagem de cinco anos ou mais do desenvolvimento das mamas para a menarca.
3. O *desenvolvimento puberal assíncrono* ocorre quando há desvio do padrão normal de desenvolvimento puberal.
4. O *desenvolvimento puberal heterossexual* ocorre no momento adequado, mas tem alguns traços característicos do sexo oposto.

Puberdade Precoce

Diagnóstico

A incidência global de puberdade precoce tem sido estimada em uma a cada 5.000 a 10.000 crianças. Cerca de 10 vezes mais meninas que meninos são afetadas.

Diagnóstico Diferencial

O mais importante é a sequência temporal em que aparecem os sinais e sintomas do excesso de hormônio esteroide sexual. *A puberdade precoce isossexual incompleta* indica desenvolvimento prematuro de apenas uma única característica puberal. Se o desenvolvimento das mamas ocorrer antes dos oito anos de idade, sem qualquer outro tipo de desenvolvimento, o diagnóstico pode ser *telarca prematura*. Acredita-se que a telarca prematura acontece como resultado de aumentos transitórios na secreção de andrógenos ou aumento da sensibilidade das mamas a quantidades pequenas de estrógenos circulantes presentes antes da puberdade. Podem estar presentes cistos ovarianos simples em algumas meninas com esse transtorno, o que pode ser decorrência, em alguns casos, da mesma anormalidade genética encontrada em garotas com síndrome de McCune-Albright (Caps. 239 e 256). Se os pelos púbicos e axilares se desenvolverem sozinhos e persistirem, devem ser consideradas *pubarca* e *adrenarca* prematuras. Essas anormalidades estão associadas a ligeiro aumento de secreção suprarrenal de androgênios, mas não a clitorimegalia ou outros sinais de virilização. Essas síndromes não requerem tratamento, e meninas afetadas geralmente entram na puberdade verdadeira na idade habitual. É necessário um acompanhamento cuidadoso para distinguir esses distúrbios da puberdade precoce verdadeira.

Quando o desenvolvimento precoce for isossexual, o objetivo da avaliação é determinar se a causa é central (puberdade precoce verdadeira) ou periférica, caso em que é considerada puberdade precoce ou pseudopuberdade precoce independente do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Um interrogatório atento da paciente e de seus pais pode indicar a absorção ou ingestão inadvertida de esteroides sexuais (iatrogênico ou artificial). O equivalente a 20% dos indivíduos com puberdade precoce verdadeira desenvolve uma das várias doenças cerebrais orgânicas, incluindo quaisquer das diversas neoplasias, esclerose tuberosa, neurofibromatose, encefalite, meningite,

malformações vasculares e hidrocefalia. Devido à gravidade das lesões intracranianas, as meninas com puberdade precoce devem ter avaliação radiográfica do SNC, mais efetivamente por ressonância magnética (RM). Em pelo menos 75% das meninas com puberdade precoce verdadeira, contudo, nenhuma causa é identificada (idiopática ou constitucional).

O exame físico também pode fornecer informações cruciais acerca da causa do desenvolvimento precoce. Manchas café com leite na pele, assimetria facial, displasia fibrosa poliostótica e outras anormalidades esqueléticas, déficits de nervos cranianos e cistos foliculares ovarianos múltiplos sugerem síndrome de McCune-Albright (Caps. 239 e 256) em uma menina com o desenvolvimento precoce. Sabe-se agora que vários clones de células nas glândulas endócrinas de meninas com esse distúrbio funcionam autonomamente com respeito à produção de monofosfato de adenosina cíclica como consequência de uma mutação no éxon 8 da proteína G α–subunidade. Essa mesma mutação provavelmente explica as lesões ósseas e as manchas de hiperpigmentação (café com leite). Outras células endócrinas podem ser afetadas de modo semelhante e conduzir a adenomas de hipófise (geralmente secretores de hormônio do crescimento), hipertireoidismo e, raramente, hiperplasia suprarrenal.

O desenvolvimento precoce associado à baixa estatura, assimetria corporal congênita, fácies triangulares e clinodactilia sugerem síndrome de Silver-Russel. Sinais e sintomas característicos podem sugerir a coexistência de hipotireoidismo primário e puberdade precoce, especialmente se também estiver presente galactorreia. Nesses pacientes, a terapia de reposição de hormônios tireoidianos interrompe a progressão do desenvolvimento puberal até a idade esperada da puberdade (enigmaticamente, o hipertireoidismo primário pode também levar ao desenvolvimento puberal tardio).

O exame do abdome e o do reto podem revelar uma massa, o que sugere um tumor suprarrenal ou ovariano. Uma vez que raramente podem se desenvolver cistos ovarianos palpáveis antes da ovulação, na puberdade precoce verdadeira, a presença de uma massa não confirma o diagnóstico de pseudopuberdade precoce.

Quando o sangramento vaginal é o único sinal de desenvolvimento, deve-se suspeitar de diagnóstico de precocidade sexual. Causas comuns de sangramento nessa faixa etária incluem irritação devido a uma infecção vaginal ou a um corpo estranho, agressão sexual, prolapso do meato uretral e ingestão de medicamentos que contêm estrógeno (mais comumente, preparações contraceptivas orais). Uma neoplasia vaginal ou cervical é também uma rara possibilidade. Dessa maneira, o sangramento vaginal requer um exame da vagina, que, muitas vezes, é mais bem realizado com o paciente sob anestesia, antes de ser realizada uma avaliação mais aprofundada.

A precocidade heterossexual em uma menina aparentemente pré-púbere quase sempre se deve a uma hiperplasia suprarrenal congênita ou a uma neoplasia ovariana ou suprarrenal secretora de andrógenos. Apenas raramente deve ser considerada outro distúrbio de diferenciação sexual (Capítulo 241). É importante examinar a genitália externa cuidadosamente, porque a hiperplasia suprarrenal congênita está normalmente associada a algum grau de ambiguidade sexual.

Andrógenos em excesso produzidos de forma endógena pelas glândulas suprarrenais

anormais do feto, no útero ou por difusão, através da placenta para o feto a partir da mãe, podem virilizar a genitália externa e resultar em pseudo-hermafroditismo feminino. A extensão da virilização varia de apenas um clitóris aumentado a ambiguidade sexual suficiente para tornar difícil a identificação do gênero.

Uma excessiva secreção materna de andrógenos, geralmente originária de uma neoplasia ovariana ou suprarrenal, pode resultar na virilização de um feto do sexo feminino. Isso ocorre muito raramente devido à grande capacidade que a placenta tem de aromatizar naturalmente, ocorrendo de andrógenos a estrógenos. A virilização de um feto do sexo feminino tem muito mais propensão de ocorrer se uma mulher grávida tiver ingerido uma preparação de esteroides sintéticos com propriedades androgênicas, uma vez que os componentes sintéticos geralmente não podem ser aromatizados.

A secreção excessiva de andrógenos que começa no útero está geralmente associada à síntese alterada do cortisol. Consequentemente, a secreção da corticotropina hipofisária aumenta, o que resulta em hiperplasia suprarrenal congênita e secreção excessiva de andrógenos. Os três diferentes defeitos enzimáticos na via esteroidogênica que podem levar à virilização do feto feminino são descritos no Capítulo 241. A forma mais comum de hiperplasia suprarrenal congênita é a deficiência de 21-hidroxilase, sendo responsável pelo distúrbio em mais de 90% dos indivíduos afetados. O defeito pode variar de uma deficiência parcial a uma deficiência completa da enzima.

Exames Diagnósticos

Dosagem de Peptídios e Hormônios Esteroides

O aumento dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (HCG) imunorreativa pode sugerir neoplasia secretora de HCG, mais comumente um teratoma ovariano ou disgerminoma. Em tais casos, a HCG, que é antigênica e biologicamente semelhante ao LH, estimula a secreção de esteroides ovarianos e o desenvolvimento de pseudopuberdade. Como mesmo imunoensaios específicos do LH mostram alguma reatividade cruzada com HCG, os valores de LH no soro podem ser elevados em indivíduos com tumores secretores de HCG. A HCG imunorreativa é sempre elevada na presença desses tumores. Os níveis e as proporções de FSH e LH típicos da puberdade, ao contrário do que ocorre em meninas pré-púberes, ajudam no diagnóstico de puberdade precoce verdadeira. Em vez de amostras de sangue, podem ser usadas coletas temporizadas de urina para medir a secreção de gonadotrofinas, se necessário. O uso de GnRH exógeno para estimular a secreção de FSH e LH endógenos pode ajudar a diferenciar a puberdade precoce dependente de gonadotrofinas daquela independente de gonadotrofinas e é considerado o "padrão-ouro" do diagnóstico de puberdade precoce central. Se o GnRH não estiver disponível, um análogo do GnRH poderá substituí-lo. Níveis circulantes excessivamente elevados de estrogênios (estradiol acima de 100 pg) sugerem uma neoplasia produtora de estrogênios ou um cisto ovariano funcional. Níveis elevados de testosterona sérica sugerem uma fonte ovariana de androgênios em excesso em meninas com desenvolvimento heterossexual, ao passo que um aumento dos níveis de dehidroepiandrosterona ou seu sulfato (os principais precursores de 17-

cetoesteroides) sugerem uma fonte suprarrenal. Altos níveis de l7-hidroxiprogesterona no soro implicam hiperplasia suprarrenal congênita secundária até deficiência de 21-hidroxilase, ao passo que altos níveis de 11-deoxicortisol no soro implicam uma deficiência de 11β-hidroxilase (Capítulo 241). Na hiperplasia suprarrenal congênita, esses níveis hormonais devem diminuir prontamente após a administração oral de doses supressivas de dexametasona. A supressão como resposta aos corticoides exógenos ocorre muito menos consistentemente em indivíduos com adenomas suprarrenais corticais e carcinomas (Capítulo 234) e raramente em pessoas com neoplasias secretoras de androgênios ovarianos.

Estudos Adicionais

Imagiologia do SNC é o teste mais importante se a puberdade precoce verdadeira estiver presente ou se existirem déficits neurológicos. Uma ultrassonografia das glândulas suprarrenais e dos ovários ou tomografia computadorizada (TC) das suprarrenais pode ser indicada para confirmar suspeitas clínicas. Nas meninas com neoplasias ovarianas ou suprarrenais, o tumor pode quase sempre ser localizado radiograficamente. A cateterização das veias ovarianas e suprarrenais e as medições dos esteroides efluentes de cada glândula devem ser consideradas somente quando a TC, a ultrassonografia ou a RM não conseguirem identificar uma neoplasia suspeita. É também indicada uma estimativa da idade óssea radiográfica, que serve como uma ferramenta útil para acompanhar os resultados do tratamento.

Tratamento

O tratamento da puberdade precoce deve ser iniciado imediatamente para que a altura final do paciente não seja comprometida, como resultado do fechamento prematuro da epífise induzido por esteroides sexuais, e para prevenir ou atenuar distúrbios emocionais no paciente e seus pais.

Os análogos de GnRH são atualmente a terapia preferida para supressão da secreção de gonadotrofinas e também podem evitar a maturação óssea precoce. Não foram conduzidos estudos aleatórios, mas é universalmente reconhecido que análogos do GnRH aumentam a altura adulta final em meninas que a apresentam antes dos seis anos de idade. Duas questões não resolvidas sãose deve iniciar-se o tratamento com análogos de GnRH em meninas entre seis e oito anos de idade e em que idade parar o tratamento. Os análogos não são eficazes em crianças com síndrome de McCune-Albright e o cetoconazol e a testolactona têm sido apenas ligeiramente bem-sucedidos. Uma solução aquosa de acetato de medroxiprogesterona de depósito (100 a 200 mg por via intramuscular a cada duas a quatro semanas) também pode ser utilizada para suprimir a secreção de gonadotrofinas; no entanto, o medicamento nem sempre evita o fechamento prematuro da epífise e a estatura baixa resultante.

Indivíduos com neoplasias no SNC ou secretoras de esteroides devem ser submetidos a tratamento adequado para a lesão específica. Meninas com hiperplasia suprarrenal congênita são adequadamente tratadas com glicocorticoides (mais

mineralocorticoides quando indicado), conforme descrito no Capítulo 241.

Puberdade Tardia

As meninas que não têm nenhuma evidência de telarca aos 13 anos de idade ou que não têm a menarca aos 15 anos têm puberdade tardia (ou retardada) e devem ser avaliadas. A insuficiência ovariana, a ausência congênita de útero e vagina e o retardo constitucional compreendem cerca de dois terços dos casos em grandes séries de meninas. Por causa da ansiedade gerada pela puberdade atrasada, algum tipo de avaliação é sempre indicado independentemente da idade do paciente.

Quando o desenvolvimento puberal evolui normalmente, mas a menstruação não começa, deve ser considerada uma anormalidade no trato genital. Malformações congênitas dos canais de Müller são incomuns, ocorrendo em 0,02% de todas as mulheres. A maioria não causa amenorreia e muitas não prejudicam a reprodução. As anomalias associadas à amenorreia variam em gravidade, desde um hímen imperfurado até completa aplasia de todos os derivados müllerianos com atresia vaginal. Embora a aplasia geralmente envolva todos os derivados müllerianos, os defeitos podem envolver apenas uma única parte do trato genital distal. Podem ocorrer agregados familiares dos distúrbios mais comuns de diferenciação de Müller no sexo feminino — aplasia mülleriana e fusão mülleriana incompleta — e são mais bem explicados pela herança poligênica ou multifatorial. É claro que os genes *HOX*, uma família de genes reguladores que codificam fatores de transcrição, são essenciais para o desenvolvimento adequado do trato de Müller.

Uma anomalia do canal de Müller é sugerida por: (1) níveis normais de gonadotrofinas e esteroides séricos; (2) uma via de saída anormal; (3) um histórico de dor abdominal cíclica, com ou sem massa palpável; (4) desenvolvimento normal de características sexuais secundárias. A função ovariana normal ainda induz o crescimento do endométrio e efusão após a menarca, se o útero for normal. Na ausência de uma via de saída normal, entretanto, o efluente menstrual é retido e pode ou não ser capaz de escapar para dentro da cavidade abdominal. Livre na cavidade abdominal, o efluente pode causar a endometriose. Restrito à cavidade uterina, o efluente causa hematômetra e uma grande massa abdominal. Na ausência de massa ou dor cíclica, é indicada cariotipagem em meninas com evidência de trato genital anormal para excluir distúrbios de diferenciação sexual (Capítulo 241). Tais transtornos, no entanto, quase nunca ocorrem juntos com o desenvolvimento puberal completamente normal. Nas meninas com um cariótipo normal e anomalia do trato genital, devem ser realizados exame com anestesia e laparoscopia diagnóstica a fim de delinear a extensão do defeito. Quando a anormalidade consistir em um hímen imperfurado ou septo vaginal transversal único, poderá ser feita uma restauração cirúrgica de forma relativamente simples. Não devem ser realizadas tentativas para proporcionar uma via de saída para o útero, se não houver colo uterino, por causa do alto risco de infecção pélvica recorrente. Mesmo com um cérvix (colo uterino) funcional, é improvável a construção de uma via de saída, que permita uma gravidez bem-sucedida. Uma vagina funcional pode ser construída cirurgicamente ou

pelo uso diário de dilatadores cada vez maiores. Para evitar retração e cicatrizes, a cirurgia deve ser adiada até que a paciente esteja disposta a usar dilatadores diariamente ou esteja prestes a se tornar sexualmente ativa.

Outras causas de puberdade tardia e amenorreia primária são as mesmas que as que causam amenorreia em mulheres mais velhas (Capítulo 244). Quando nenhuma causa aparente de atraso no desenvolvimento for encontrada, a puberdade tardia constitucional deve ser vista como um diagnóstico de exclusão. Um forte histórico familiar de maturação tardia dá suporte a essa dedução. Pequenas doses de estrógeno podem ser administradas para induzir algum desenvolvimento da puberdade, mas isso pode obscurecer uma causa patológica do atraso e pode comprometer o crescimento linear e a altura final.

Desenvolvimento Puberal Assíncrono

O desenvolvimento puberal assíncrono é característico de pseudo-hermafroditismo masculino por insensibilidade ao andrógeno, especialmente, feminização testicular completa. Essa síndrome de insensibilidade androgênica é herdada como um traço recessivo ligado ao X ou um traço autossômico dominante limitado ao sexo. Apesar da presença de testículos intra-abdominais ou inguinais, há falência completa de virilização. Indivíduos afetados desenvolvem mamas (mas só para o estágio 3 de Tanner) e um hábito (*habitus*) feminino típico com genitália feminina externa ambígua, mas sem estruturas internas do sexo feminino e, geralmente, apenas uma vagina encurtada, com extremidade cega. Pouco ou nenhum pelo pubiano e axilar se desenvolve. Nesses indivíduos, o cariótipo é 46,XY. Os níveis circulantes de testosterona são equivalentes ou superiores aos encontrados em homens normais, os níveis de LH são elevados e os níveis de FSH são normais em comparação aos de mulheres menstruadas. Para uma descrição mais detalhada, consulte o Capítulo 241.

Desenvolvimento Puberal Heterossexual

Síndrome do ovário policístico

A síndrome do ovário policístico (SOP - em inglês, PCOS), de longe é a causa mais comum de desenvolvimento puberal heterossexual, está associada ao desenvolvimento de algumas características sexuais secundárias, típicas de indivíduos do sexo masculino na idade normal da puberdade. A feminização ocorre em meninas afetadas, que desenvolvem mamas normais e um hábito (*habitus*) feminino típico, mas também ocorre masculinização (em contrapartida, meninas com hiperplasia suprarrenal congênita geralmente apresentam pouco ou nenhum desenvolvimento feminino na puberdade). Uma síndrome heterogênea, a SOP geralmente começa na ou perto da puberdade, com hirsutismo e menstruação irregular a partir do momento em que ocorre a menarca. Muitas garotas que desenvolvem a síndrome do ovário policístico têm excesso de peso na infância e obesidade é claramente um fator de risco. Agora parece que muitas meninas que desenvolvem a SOP tiveram crescimento restrito no útero. A menarca pode ser

retardada em alguns casos; assim, mulheres jovens podem apresentar amenorreia primária. Os níveis basais de LH tendem a ser um pouco elevados em, talvez, dois terços dos casos, e os níveis circulantes de todos os andrógenos são moderadamente elevados. Algum grau de resistência à insulina está, igualmente, quase sempre presente. Além disso, a ocorrência de hipercolesterolemia pode predispor à doença cardiovascular mais tarde na vida. Isso é discutido mais completamente no Capítulo 244.

Hiperplasia suprarrenal congênita

A hiperplasia suprarrenal congênita é geralmente diagnosticada antes da puberdade, e a pseudopuberdade precoce heterossexual é típica. No entanto, se o defeito for leve e as alterações nos genitais externos forem mínimas, pode ocorrer masculinização com a idade esperada da puberdade. Essa forma atenuada ou não clássica de 21-hidroxilase parece ocorrer em famílias com um forte histórico de hirsutismo. Meninas afetadas geralmente têm alguma desfeminização, com achatamento das mamas, hirsutismo grave, estatura relativamente baixa e obesidade. Para uma descrição mais detalhada, consulte o Capítulo 241.

Disgenesia gonadal mista

A disgenesia gonadal mista designa desenvolvimento gonadal assimétrico, com um tumor de células germinativas ou um testículo, de um lado, e, do outro, traço indiferenciado, gônadas rudimentares ou nenhum desenvolvimento das gônadas. O grau de virilização genital antes da puberdade é variável nesse distúrbio raro. A maioria dos indivíduos é educada como meninas, mas neles ocorre virilização na puberdade; porém, alguns podem observar também o desenvolvimento das mamas. Os indivíduos afetados têm geralmente um cariótipo mosaico, sendo mais comum 45,X/46,XY. Baixa estatura e outros estigmas associados a um cariótipo 45,X na síndrome de Turner são menos comuns em pacientes com tumores do que em pacientes com testículos. A gonadectomia é indicada em todos os indivíduos com um cromossomo Y, para eliminar o aumento do potencial neoplásico dessas gônadas disgenéticas e em todos os pacientes nos quais ocorre virilização na puberdade, para remover a fonte de andrógeno. Após a gonadectomia, é justificada uma terapia de reposição hormonal. Outras causas de pseudo-hermafroditismo masculino associado ao desenvolvimento puberal heterossexual estão descritas no Capítulo 241.

Outras causas

Uma neoplasia suprarrenal produtora de andrógenos ou síndrome de Cushing pode ocorrer raramente durante os anos de puberdade e resultar em desenvolvimento heterossexual (Capítulo 234).

Leituras sugeridas

Bhangoo, A., Jacobson-Dickman, E. The genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: unraveling the biology of human sexual development. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009; 6:395–404. *Análise do que se sabe sobre a genética do hipogonadismo*

hipogonadotrófico isolado.

Carel, J. C., Eugster, E. A., Rogol, A., et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123:e752–e762. *Diretrizes para o uso de análogos GnRH para o tratamento da puberdade precoce.*

Caronia, L. M., Martin, C., Welt, C. K., et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2011; 364:215–225. *Variantes dos genes do hipogonadismo hipogonadotrófico podem aumentar o risco de amenorreia hipotalâmica.*

Mogensen, S. S., Aksglaede, L., Mouritsen, A., et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1393–1401. *Análise de 449 casos consecutivos, incluindo 88 com puberdade precoce central, 68 com telarca prematura, 49 com adrenarca e 129 com variante precoce normal.*

Richards, J. S., Pangas, S. A. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest*. 2010; 120:963–972. *Análise.*

Endocrinologia reprodutiva e infertilidade

Robert W. Rebar and Gregory F. Erickson

O ciclo menstrual normal

Entre a menarca e a menopausa, os órgãos reprodutivos das mulheres normais sofrem uma série de mudanças de estreita coordenação com intervalos mensais que constituem o ciclo menstrual normal. O ciclo menstrual é a expressão das interações coordenadas do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, com alterações associadas nos tecidos alvo (endométrio, colo do útero, vagina) do trato reprodutivo.

Um ciclo menstrual começa com o primeiro dia de hemorragia genital (dia 1; menstruação) e termina pouco antes do próximo período menstrual. A duração do ciclo menstrual médio é de 28 dias, mas varia de 21 a 35 dias. Os ciclos menstruais variam mais nos anos imediatamente após a menarca e anteriores à menopausa, em parte devido a um aumento de ciclos anovulatórios. Irregularidades na duração do ciclo menstrual podem ser causadas por mudanças na dieta, exercício, distúrbios emocionais, parto ou aborto. O ciclo menstrual tem três fases distintas: folicular, ovulatória e lútea.

Fase Folicular (Pré-ovulatória)

A fase folicular começa com o primeiro dia de hemorragia e estende-se ao dia anterior ao pico hormonal luteinizante pré-ovulatório (LH). Um aumento no hormônio folículo-estimulante do soro (FSH) começa na fase lútea tardia do ciclo menstrual anterior, e continua na fase folicular que se inicia. Isso inicia o desenvolvimento de um grupo de folículos (Fig. 244-1). O folículo pré-ovulatório destinado à ovulação é selecionado a partir desta coorte. Após a fase folicular inicial, os níveis de FSH caem, e os níveis de LH sobem lentamente. Cerca de sete dias antes do pico de LH pré-ovulatório, o estradiol e a estrona aumentam até o dia anterior ao pico de LH. A divergência de LH e FSH pode estar relacionada à secreção de inibina B, que inibe a liberação de FSH. Vários dias antes do pico de LH, andrógenos de plasma e algumas progestinas começam a aumentar. Eles atingem o auge no dia do pico do LH. A progesterona não aumenta até um pouco antes do início do pico de LH.

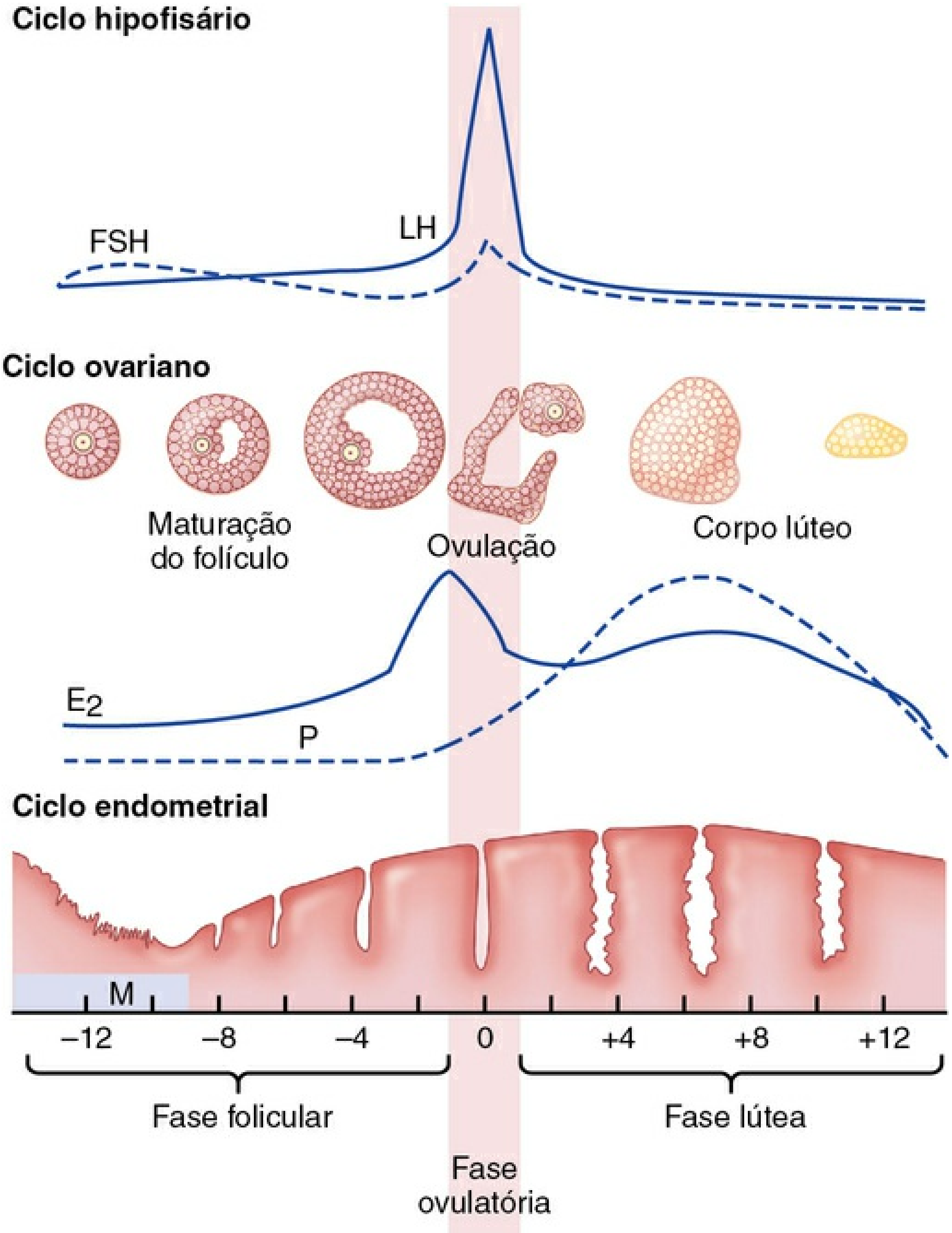

FIGURA 244-1 As alterações cíclicas idealizadas observadas em gonadotrofinas, estradiol (E_2), progesterona (P) e endométrio uterino durante o ciclo menstrual normal. Os dados estão centrados no dia de pico (dia 0) do hormônio luteinizante (LH). Dias de sangramento menstrual são indicados por M. FSH = hormônio folículo- -estimulante; LH = hormônio luteinizante. (De Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

Fase Ovulatória

Durante esta fase, o óvulo é liberado do folículo de Graaf maduro cerca de 32 a 34 horas após o pico do LH pré-ovulatório. A fase ovulatória estende-se desde um dia antes do pico de LH a um dia após o pico de LH (Fig. 244-1). Algumas mulheres experimentam dor pélvica unilateral perto do momento da ovulação, denominado *mittelschmerz,* que ocorre antes ou após a ovulação. Durante a fase ovulatória, um rápido aumento no LH do plasma em resposta ao *feedback* positivo de estrogênio leva à ovulação. À medida que os

níveis de pico de LH são atingidos, os níveis de estradiol caem, mas aumentam os níveis de progesterona.

Fase Luteal (Pós-ovulatória)

A fase lútea tem uma duração de cerca de 14 dias e termina com o início da menstruação (Fig. 244-1). Esta fase inclui o tempo de vida funcional do corpo lúteo, que suporta o óvulo liberado pela secreção de progesterona. A secreção de progesterona aumenta até oito dias após o pico de LH. Ocorrem aumentos menores na hidroxiprogesterona 17α-, estradiol e estrona. Progesterona diminui antes da menstruação, a menos que o óvulo seja fertilizado e aconteça a gravidez. Um nível de progesterona sérica superior a 10 ng/mL uma semana antes da menstruação é provavelmente diagnóstico de ovulação normal.

Alterações cíclicas em órgãos-alvo

Endométrio

O endométrio sofre alterações histológicas e citológicas, que culminam com sangramento menstrual, quando o corpo lúteo deixa de secretar progesterona (Fig. 244-1). A camada basal do endométrio, em seguida, regenera a camada superficial de células epiteliais compactas que revestem a cavidade uterina e uma camada intermediária esponjosa. Ambas as camadas são eliminadas durante a menstruação. Glândulas do endométrio proliferam sob a influência de estrogênio, e a mucosa engrossa. Na fase lútea, as glândulas tornam-se espiraladas e secretoras, com aumento da vascularização e edema do estroma. Com o declínio de estradiol e progesterona, o estroma torna-se edemaciado, e ocorre necrose dos vasos sanguíneos e endométrio; após ocorre sangramento. A liberação local de prostaglandinas pode iniciar vasospasmo com necrose isquêmica e contrações uterinas que acompanham o fluxo menstrual. Inibidores da síntese de prostaglandinas podem aliviar cólicas menstruais. As alterações histológicas são características e, portanto, biópsias endométricas podem ser usadas para caracterizar o estágio do ciclo e para avaliar a resposta do tecido aos esteroides gonadais.

Colo do Útero e Muco Cervical

Durante a fase folicular, aumentam a vascularização cervical, a congestão e o edema como resultado do estrogênio O muco cervical aumenta na quantidade (10 a 30 vezes) e na elasticidade. A assim chamada cristalização torna-se proeminente. A progesterona estimula o espessamento do muco cervical e perda de elasticidade e capacidade de cristalização. Estas características são úteis na avaliação da fase do ciclo e da quantidade de estrogênio presente.

Vagina

Baixo estrogênio está associado a epitélio vaginal pálido e fino. Com o aumento do estrogênio, aumenta o número de células epiteliais cornificadas. Subsequentemente, a progesterona diminui a porcentagem de células cornificadas e aumenta o número de células pré-cornificadas intermediárias. Há também um aumento de restos celulares e aglomeração de células descamadas liberadas. As alterações histológicas no epitélio vaginal são indicadores sensíveis de estrogênio.

Ovário

Os ovários produzem um único folículo de Graaf dominante que cresce e se desenvolve no estágio pré-ovulatório durante a fase folicular. Este processo é provocado pela ação combinada de FSH e LH na parede do folículo para aumentar a biossíntese de estradiol. O pico de LH age sobre o folículo pré-ovulatório para causar a secreção do oócito fertilizável maduro. Após a ovulação, a parede do folículo transforma-se no corpo lúteo, que produz a progesterona e estradiol. Se a implantação não ocorre, o corpo lúteo sofre luteólise e para a produção hormonal. Na fase lútea tardia, outro folículo dominante se desenvolve, e um novo ciclo menstrual se inicia.

Cronologia da Foliculogênese

O folículo pré-ovulatório começa seu desenvolvimento quando um folículo primordial é recrutado para o grupo de folículos em crescimento. Há duas grandes fases da foliculogênese: os períodos pré-antral (gonadotrofina-independente) e antral (gonadotrofina-dependente). A primeira fase é caracterizada pelo crescimento do oócito e proliferação da granulosa. A foliculogênese pré-antral prossegue lentamente, necessitando de pelo menos 300 dias. Durante a segunda fase, a granulosa e as células da teca proliferam e o antro aumenta. O folículo de Graaf aumenta relativamente rápido enquanto se desenvolve. O folículo de Graaf maduro que vai ovular requer 40 a 50 dias para concluir a fase antral.

Seleção

O folículo dominante é selecionado a partir de um grupo no final da fase lútea do ciclo anterior. O folículo selecionado necessita de 20 dias para se desenvolver para a fase ovulatória.

Pouco depois da fase lútea média do ciclo, as células da granulosa mostram um aumento acentuado na taxa de mitose. A primeira indicação de seleção é a de que as células da granulosa continuam se dividindo a uma taxa elevada. Como consequência da taxa de mitose altamente sustentada e do acúmulo progressivo de fluido folicular, o folículo dominante cresce significativamente. O aumento nos níveis de FSH plasmático, que começa no fim da fase lútea e continua através da fase folicular inicial, suscita a seleção do folículo. A concentração de FSH no fluido folicular do folículo (dominante) saudável aumenta, mas não aumenta nos folículos atrésicos não dominantes. A maneira pela qual este aumento seletivo no FSH é controlado é desconhecido. Mais do que 99,9%

de todos os folículos não são selecionados e sofrem atresia.

Mecanismo de Ação do Hormônio Folículo-estimulante

FSH exerce sua influência sobre o crescimento do folículo e o desenvolvimento por estimulação da mitose de células da granulosa e citodiferenciação. FSH ativa receptores de alta afinidade em células da granulosa. O evento de ligação é transduzido em um sinal intracelular através da proteína quinase A dependente do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP)- via transdução de sinal (E-Fig. 244-1). Isso leva a um aumento no número de células e citodiferenciação.

As células da granulosa no folículo escolhido continuam a se dividir a uma taxa relativamente rápida ao longo da fase folicular do ciclo, aumentando de 1×10^6 células para 50×10^6 células na ovulação. O FSH induz a citodiferenciação da granulosa no folículo dominante. A expressão de citocromo P-450 aromatase (P450arom) é induzida pelo FSH (E-Fig. 244-1). O padrão temporal da expressão de P450arom determina quando e quanto estradiol é produzido. O FSH também induz a expressão de receptores de LH. Isso é adiado até que o folículo dominante seja totalmente diferenciado no dia 12. O grande número de receptores de LH nas células da granulosa é essencial para o pico de LH induzir a ovulação. A diferenciação terminal das células da granulosa é caracterizada pela acumulação de outros produtos de genes regulados por FSH, incluindo inibina B, activina e folistatina.

Mecanismo de Ação do Hormônio Luteinizante

A função primária de LH no desenvolvimento folicular é estimular a produção de androgênio pelas células da teca intersticiais (E-Fig. 244-1). O LH se liga aos receptores de gonadotrofina coriônica humana LH (hCG), localizadas nas células da teca que interagem com as proteínas G e ativam a adenilciclase, levando à síntese da cAMP que estimula a expressão genética por meio da proteína quinase A. Isso leva a um aumento na conversão de colesterol em androstenediona. Células da teca expressam receptores de insulina e a insulina estimula produção de andrógenos da teca. A interferência entre a insulina e sinalização do receptor de LH é clinicamente relevante devido à relação entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo em mulheres.

Uma das mais importantes consequências da ação do FSH e LH sobre o folículo dominante é a produção de estradiol. Este processo fisiologicamente importante é chamado de *duas-gonadotrofinas, conceito de duas-células* de produção de estrogênio folicular (E-Fig. 244-1).

Ovulação

No ponto médio do ciclo menstrual, os picos pré-ovulatórios de LH e FSH agem sobre o folículo pré-ovulatório para iniciar os eventos que levam à ovulação (E-Fig. 244-2). O pico de LH induz a maturação meiótica, um processo que converte o oócito em um ovo fertilizável preso na segunda metáfase meiótica. Durante a maturação meiótica, as células da granulosa próximas ao oócito são estimuladas pelo FSH para submeter-se à

expansão do cúmulus. Este é um pré-requisito para a coleta do óvulo e transporte pelo oviduto. O pico de LH também estimula a produção de enzimas proteolíticas nas proximidades do estigma presumido. Este processo requer a estimulação da progesterona, LH e prostaglandinas, que são obrigatórios para a formação de estigma. Após 36 horas, o ovo fertilizável e células do cúmulus envolventes são secretados através do estigma (E-Fig. 244-2).

Luteogênese

A ovulação leva a alterações nas células da granulosa e teca do folículo ovulado que resultam no aumento da produção de progesterona e estradiol durante a primeira semana da fase lútea. Esse evento denominado *luteinização*, é importante para a formação e o desenvolvimento de um endométrio secretor. Três principais mecanismos fisiológicos são responsáveis pela luteinização: remoção de inibidores de luteinização; secreção de LH pela hipófise; e liberação de níveis elevados de colesterol. A indução de StAR, P450c22 e hidroxiesteroide desidrogenase 3β-nas células luteínas da granulosa leva à produção de progesterona pelo corpo lúteo. O mecanismo de duas-células, duas-gonadotrofinas é responsável pela produção de estradiol. Se o implante não ocorre, o corpo lúteo inicia a luteólise, levando a uma diminuição de progesterona, estradiol e apoptose. Quando ocorre a luteólise, outro folículo dominante é selecionado, e um novo ciclo menstrual se inicia.

Regulação Neuroendócrina dos Ovários

Neurônios que contêm vários hormônios peptídicos que podem liberar ou inibir a secreção das gonadotrofinas são encontrados no hipotálamo (Capítulo 230). As células que contêm hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) ocorrem no núcleo arqueado, na eminência mediana e na área pré-óptica. Os axônios desses neurônios fluem no trato tuberoinfundibular e terminam em capilares na eminência mediana, permitindo a liberação de seus produtos para a glândula hipófisária anterior. Neurotransmissores, incluindo norepinefrina, dopamina e serotonina, bem como neuromoduladores, tais como os opiáceos endógenos e prostaglandinas, influenciam a secreção do GnRH. Estrogênios e andrógenos se ligam a células no hipotálamo e na hipófise anterior, e progestinas se ligam a células no hipotálamo, para influenciar a regulação hipotálamo-hipófise da função ovariana.

GnRH é secretado em um forma pulsátil e é responsável pela liberação pulsátil de gonadotrofinas. A liberação de gonadotrofinas pulsáteis influencia a secreção pulsátil de esteroides sexuais a partir dos ovários. O *feedback* de esteroides sexuais ovarianos na unidade hipotálamo-hipófise para modular a frequência e a amplitude do pulso de gonadotrofina(Fig. 244-2). Pulsos de gonadotrofinas variam ao longo do ciclo menstrual. Os pulsos ocorrem em intervalos de aproximadamente 60 a 90 minutos na fase folicular e em intervalos de 180 minutos na fase lútea.

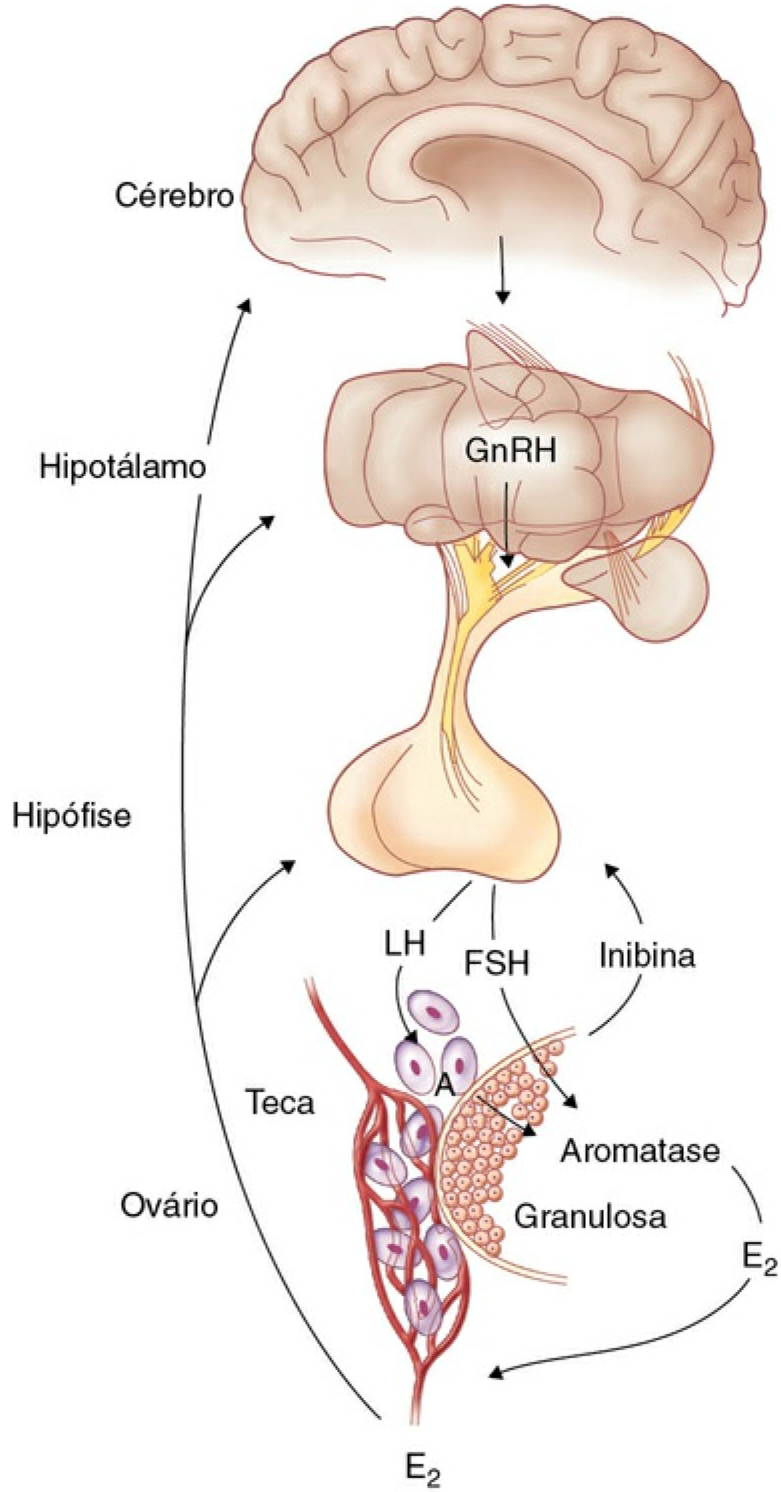

FIGURA 244-2 O eixo hipotálamo-hipófise-ovariano na regulação da maturação folicular e esteroidogênese.
A = androgênios; E_2 = estradiol; FSH = hormônio folículo-estimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; LH= hormônio luteinizante. (Modificado de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

Os esteroides gonadais podem exercer efeitos de *feedback* positivo e negativo sobre a secreção de gonadotrofina. O estradiol 17β- é o inibidor mais potente da secreção de gonadotrofina. Para as mulheres que ovulam, o estradiol também deve provocar um efeito de *feedback* positivo sobre a liberação de gonadotrofina. Os efeitos de *feedback* são dependentes do tempo e da dose. No ciclo menstrual normal, a ação do *feedback* positivo do estradiol levando ao pico de LH é precedido por um período quando os níveis mais baixos de estradiol estão presentes.

Afigura-se que o ovário é o “relógio” para o momento da ovulação, com o hipotálamo estimulando a liberação pulsátil das gonadotrofinas. O complexo do folículo e o corpo lúteo desenvolvem-se em resposta à estimulação de gonadotrofina. Para a regulação ovariana apropriada da função reprodutiva nas mulheres, três características biológicas são necessárias: um equilíbrio adequado e sequência de ações de *feedback* negativo e positivo; efeitos diferenciais de *feedback* sobre a liberação de LH e FSH; e os controles intraovarianos locais sobre o crescimento e a maturação folicular.

Anormalidades dos anos reprodutivos

Dismenorreia e Endometriose

Definição

Dismenorreia, definida como menstruação dolorosa, afeta aproximadamente 50% das mulheres pós-púberes e pode ser classificada como primária ou secundária. *Endometriose,* que pode resultar em dismenorreia, infertilidade e dispareunia (*i. e.,* a relação sexual dolorosa), é a ocorrência ectópica de tecido endometrial, mais comumente dentro da cavidade abdominal, mas por vezes em cicatrizes cirúrgicas, na vulva, no umbigo e em outros locais.

Fisiopatologia

A dismenorreia primária ocorre apenas em ciclos ovulatórios. Prostaglandinas produzem dismenorreia, iniciando contrações uterinas dolorosas, exageradas e isquemia miometrial. Sintomas sistêmicos associados incluem náusea, diarreia, dor de cabeça e mudanças emocionais. Na dismenorreia secundária, há uma causa patológica, com endometriose sendo a mais comum. Outras causas incluem a doença inflamatória pélvica; anomalias congênitas, como atresia de uma porção do trato genital distal e duplicação cística dos ductos paramesonéfricos; e estenose cervical. Estudos recentes sugerem a possibilidade de que a dor da endometriose é causada pela presença de fibras nervosas dentro do endométrio ectópico.

Tratamento

Inibidores da sintetase da prostaglandina (Capítulo 36), como naproxeno, ibuprofeno, ácido mefenâmico e indometacina, são utilizados para tratar a dismenorreia primária. Se a dismenorreia persistir, a adição de um contraceptivo oral para inibir a ovulação e limitar a liberação de prostaglandina é geralmente eficaz. Nos casos em que a dor pélvica permanece intratável, avaliação adicional é necessária. Se a avaliação completa do trato gastrointestinal e urinário não revela uma causa definitiva, o exame sob anestesia e laparoscopia diagnóstica pode ser indicado.

Se a endometriose é diagnosticada na laparoscopia, o tratamento varia de acordo com a gravidade da doença e os objetivos da paciente com relação à fertilidade. Pode ser possível fulgurar implantes ou lizar aderências. A ablação de suporte de dados

disponíveis no momento do diagnóstico inicial é a abordagem preferida para controlar os sintomas. Desse ponto em diante, os esforços devem ser direcionados para o tratamento médico da endometriose, com cirurgia adicional adiada até que a infertilidade (se houver) se manifeste. A terapia médica pode consistir em supressão contínua com contraceptivos orais, progestinas (oral, injetável ou implantáveis), ou análogos de GnRH ou danazol durante três a seis meses

Os análogos do GnRH são atualmente a forma mais utilizada de terapia supressiva médica Depois de um curso de tratamento, o uso de agentes contraceptivos orais provavelmente deve ser continuado até que a fertilidade seja desejada. A ressecção cirúrgica conservadora do tecido endometrial quase sempre deve ser adiada até que seja estabelecida como a causa da infertilidade. A cirurgia pode ser necessária, no entanto, para a dor grave contínua, endometriose grave, ou cistos ovarianos grandes que contenham endometriose (endometriomas). Se os sintomas persistirem apesar do tratamento adequado ou se houver suspeita de sobreposição psicológica, avaliação psiquiátrica pode ser indicada. As causas médicas de dismenorreia, entretanto, devem ser primeiramente eliminadas.

Síndrome Pré-menstrual

Definição

A *síndrome pré-menstrual* (SPM), também conhecida como *tensão pré- -menstrual*, é um complexo de sintomas físicos e emocionais que ocorrem repetidamente de forma cíclica antes da menstruação e que diminuem ou desaparecem com a menstruação.

Diagnóstico

Tipicamente, esses sintomas cíclicos são suficientemente graves para interferir em alguns aspectos da vida. Mais de 150 sintomas diferentes são agora vistos como interferências do ciclo menstrual (Tabela 244-1). As estimativas da prevalência da SPM variam entre 25 a 100%. O *Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais* classifica a SPM grave como distúrbio disfórico pré-menstrual (DDPM). Para a maioria das mulheres, a SPM é apenas desagradável; SPM grave (ou DDPM) causa sérias dificuldades para 3 a 5% das mulheres em idade reprodutiva. O diagnóstico de ambas SPM e DDPM é mais bem estabelecido exigindo que os pacientes potenciais mantenham registros diários de sintomas durante um período de dois a três meses. O exame desses registros revela que menos de 50% das pacientes com queixas de TPM são portadoras da síndrome.

Tabela 244-1

Sintomas comuns da síndrome pré-mentrual cíclica

SINTOMAS SOMÁTICOS	
Inchaço abdominal	Constipação ou diarreia
Espinha	Dor de cabeça
Intolerância alcóolica	Edema periférico
Sensibilidade e inchaço mamário	Ganho de peso
Falta de jeito	
SINTOMAS MENTAIS E EMOCIONAIS	
Ansiedade	Insônia
Mudança na libido	Irritabilidade
Depressão	Letargia
Fadiga	Mudanças de humor
Desejos alimentares (especialmente sal e açúcar)	Ataques de pânico
Hostilidade	Paranoia
Inabilidade de se concentrar	Violência contra outros e contra si mesmo
Aumento do apetite	Distanciamento das pessoas

A maioria das mulheres busca ajuda para a TPM por volta dos 30 anos, após 10 anos ou mais com os sintomas. Muitas relatam que os sintomas começaram na menarca; cerca de metade afirma que os sintomas seguiram o parto. A gravidade e a duração dos sintomas são muitas vezes relatadas a aumentar após cada gravidez sucessiva e se tornar mais grave com o avanço da idade. As mulheres com SPM grave de longa data quase sempre descrevem reações psicológicas associadas, incluindo dificuldades sociais, tais como discórdia conjugal, dificuldade relativa aos seus filhos, dificuldade em manter amizades e abandono das atividades sociais.

Tratamento Rx

Medidas Gerais

A causa da SPM é desconhecida, e as pacientes devem ser informadas de que nenhuma terapia tem sido eficaz em todas as mulheres. Mulheres com leves sintomas pré-menstruais geralmente se beneficiam de mudanças simples no estilo de vida, incluindo exercícios aeróbicos leves diariamente; redução na ingestão de bebidas que contêm xantinas, sal e açúcar refinado, particularmente na fase lútea; redução do estresse; e descanso adequado.

Terapia Medicamentosa

Mulheres com SPM mais graves podem se beneficiar de um tratamento sintomático. Bromocriptina (geralmente 2,5 mg duas vezes ao dia) ou danazol (100 a 400 mg/dia

dividido em duas doses) pode ser administrado continuamente para o alívio da mastalgia (dor na mama), embora esse uso não esteja listado nas diretivas do fabricante ou aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA (FDA). Inibidores da síntese de prostaglandinas podem ajudar a reduzir a dismenorreia e pode aliviar dores de cabeça. Sedativos leves e tranquilizantes podem ajudar a reduzir a insônia e a ansiedade. Baixas doses de fluoxetina (20 mg) e outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina, administrados diariamente ou nas últimas duas semanas de cada ciclo menstrual, são altamente eficazes na redução dos sintomas emocionais associados à SPM. Diuréticos suaves (especialmente espironolactona em doses até 100 mg a cada manhã) podem aliviar o edema cíclico.

A progesterona natural, dada na forma de supositórios vaginais, tem sido utilizada, mas os resultados de ensaios controlados com placebo de dupla ocultação não mostram eficácia. Da mesma forma, o valor de grandes quantidades de vitaminas múltiplas ou de óleo de prímula, contendo o ácido graxo essencial ácido linolênico-γ, um precursor de prostaglandinas, não está fundamentado.

Terapia Cirúrgica

Como a SPM requer a ocorrência da ovulação cíclica, a ooforectomia é ocasionalmente considerada para pacientes com sintomas particularmente intratáveis. No entanto, a ooforectomia pode criar novos problemas relacionados à deficiência de estrogênio para mulheres com SPM tratada desta forma permanente. Vários estudos que empregam um agonista de GnRH em conjunto com esteroides exógenos têm sido descritos como redutores da SPM. Se tal terapia pode ser usada no longo prazo ainda não foi determinado.

Sangramento Uterino Anormal

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Uma vez que há uma considerável confusão sobre a terminologia de sangramento uterino anormal, é importante determinar exatamente o que está sendo incluído em qualquer outro termo usado do que *sangramento uterino anormal*. O sangramento pós-menarca em adolescentes secundários à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (resultando em anovulação) responde por cerca de 20% dos casos, e o sangramento da perimenopausa consequente à falência ovariana incipiente constitui mais de metade.

As causas de sangramento uterino anormal nos anos reprodutivos incluem complicações do uso de contraceptivos orais; complicações da gravidez, especialmente ameaçadas, abortos incompletos ou não atendidos e gravidez ectópica; distúrbios de coagulação, mais comumente púrpura trombocitopênica idiopática e doença de von Willebrand; e doença pélvica, como pólipos intrauterinos, leiomiomas e tumores da

vagina e do colo uterino. Adenocarcinoma de células claras da vagina ou do colo do útero pode ocorrer em mulheres expostas ao dietilestilbestrol durante a vida fetal. As mulheres afetadas podem também ter anormalidades congênitas da parte superior da vagina, colo do útero e útero. Mulheres com história de exposição ao dietilestilbestrol devem ser tranquilizadas de que a incidência de transformação maligna é extremamente baixa. Trauma (coital ou não), corpos estranhos, doenças sistêmicas, incluindo endocrinopatias diversas (como diabetes melito, hipotireoidismo e hipertireoidismo, síndrome de Cushing e doença de Addison), leucemia e doenças renais também podem estar associados a sangramento anormal quando a manifestação se apresenta.

Sangramento uterino anormal sem causa genital ou extragenital orgânica demonstrável (75% dos casos) é mais frequentemente associado à anovulação e é apropriadamente denominado sangramento *anovulatório* (algumas vezes denominado de *disfuncional)*. A maioria do sangramento anovulatório se deve à perda de estrogênio ou hemorragia de estrogênio. Em mulheres anovulatórias, o estrogênio estimula o endométrio sem oposição pela progesterona. O endométrio prolifera, torna-se mais espesso e pode verter de forma irregular. O sangramento anovulatório tende a ocorrer em intervalos menos frequentes, e lesões orgânicas tendem a causar sangramento com maior frequência do que a menstruação cíclica.

Avaliação clínica

Todos os casos de sangramento anormal devem ser avaliados, começando com um histórico completo que enfatiza a quantidade e a duração da perda de sangue. Mapeamento prospectivo dos dias em que ocorre o sangramento pode ser necessário para avaliar o padrão de sangramento. Complicações da gravidez ou diátese hemorrágica devem sempre ser descartadas.

Os achados do exame físico (incluindo exame de Papanicolaou) são normais no sangramento anovulatório, exceto sinais de anemia nos casos mais graves. Os exames laboratoriais devem incluir um hemograma completo, contagem de plaquetas, coagulograma, testes de função da tireoide e a concentração de glicose no sangue em jejum. Sangramento anovulatório deve ser um diagnóstico de exclusão, com o tratamento, dependendo da idade do paciente e da extensão da hemorragia. Uma amostra do endométrio deve ser obtida por biópsia ou por dilatação e curetagem de todas as mulheres maiores de 35 anos e daquelas em maior risco de carcinoma endometrial por sangramento anovulatório prolongado.

Tratamento Rx

Mesmo o sangramento abundante em mulheres anovulatórias quase sempre pode ser tratado com sucesso pela administração de uma combinação de anticoncepcional oral a cada seis horas durante cinco a sete dias, embora esse uso não seja listado nas diretivas do fabricante ou aprovado pelo FDA. O sangramento deve cessar no prazo de 24 horas, mas os doentes devem ser avisados para esperar sangramento pesado dois a quatro dias após a terapia ser interrompida. Se a anemia é grave, transfusão de sangue

pode ser necessária. Se o sangramento continua apesar da terapia, curetagem pode ser realizada. A recorrência pode ser prevenida dando ao paciente uma combinação de agentes contraceptivos orais ciclicamente. Se a menstruação cíclica espontânea não retomar e a gravidez não é desejada, o paciente pode ser tratado com progestina cíclica (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg por 10 a 14 dias de cada mês) ou agentes contraceptivos orais. Se a gravidez é desejada, a ovulação pode ser induzida.

Episódios agudos de sangramento anovulatório também podem ser tratados com estrogênios conjugados administrados por via intravenosa (25 mg a cada quatro horas por até três doses) até que o sangramento cesse, embora esta utilização não esteja listada nas diretivas do fabricante ou aprovada pelo FDA. Terapia de progestina (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg por via oral durante 10 dias) deve ser iniciada simultaneamente. Sangramento por privação ocorre após a cessação da terapia, e a paciente pode então ser tratada com agentes contraceptivos orais durante pelo menos três ciclos.

Para indivíduos com sangramento anovulatório sem um episódio de sangramento abundante, o tratamento com agentes contraceptivos cíclicos orais ou progestina pode ser fornecido a menos que a gravidez seja desejada, caso em que a ovulação deve ser induzida.

A ablação do endométrio por qualquer de vários métodos é cada vez mais utilizada para tratar o sangramento persistente. No entanto, a ablação não é 100% eficiente, e o tratamento médico continua a ser a terapia de primeira linha para a maioria das mulheres. Histerectomia pode ser uma escolha apropriada para um pequeno número de mulheres.

Amenorreia

Definição

Amenorreia é a ausência de menstruação por três meses ou mais em mulheres com menstruação anterior (amenorreia secundária) ou a ausência da menarca até a idade de 15 anos independentemente da presença ou ausência de características sexuais secundárias (amenorreia primária).

Fisiopatologia

Se uma via de saída genital intacta existe e não há nenhuma doença primária do útero, amenorreia é um sinal de falha do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano para produzir ciclicamente os hormônios necessários para a menstruação. Amenorreia é fisiológico na menina pré-púbere, durante a gravidez e no início de lactação e após a menopausa. Em qualquer outro momento, é patológico e exige avaliação. O uso do termo *amenorreia pós- -pílula* para se referir ao não retorno da menstruação dentro de três meses de descontinuação de contraceptivos orais é inadequado. As mulheres assim afetadas devem ser avaliadas da mesma maneira como qualquer mulher com amenorreia. Da mesma forma, mulheres com a menstruação que ocorre em intervalos frequentes de mais

de 40 dias ou com menos de nove menstruações por ano, denominado *oligomenorreia*, devem ser avaliadas de forma idêntica a mulheres com amenorreia.

Diagnóstico

Avaliação Clínica

Em pacientes com amenorreia, alterações hormonais, ainda que sutis, podem levar a sinais e sintomas. O desenvolvimento dos seios indica a exposição a estrogênios, e a presença de pelos pubianos e axilares indica estimulação androgênica.

Os pacientes devem ser questionados, especialmente de perto, para a evidência de distúrbios psicológicos; hábitos alimentares e exercício físico; estilo de vida; estresses ambientais; histórico familiar de anomalias genéticas; crescimento anormal e desenvolvimento; sinais de hiperandrogenismo, como hirsutismo, calvície temporal, engrossamento da voz, aumento da massa muscular, hipertrofia clitoriana; aumento da libido; e sinais de desfeminização, incluindo a diminuição do tamanho dos seios e atrofia vaginal. Qualquer histórico de galactorreia deve ser determinado. Um histórico de sintomas relacionados à disfunção da tireoide e adrenal também deve ser buscado (Caps. 231, 233 e 234).

O exame físico deve se concentrar na avaliação das dimensões do corpo e *habitus*, distribuição de pelos no corpo, desenvolvimento das mamas e secreções, e genitália. Em mulheres adultas normais, a extensão de braço é semelhante à altura; em mulheres hipogonadais, a extensão é geralmente mais do que 5 cm maior do que a altura. A distribuição e a quantidade de pelos corporais deverão ser consideradas com base no histórico familiar. A extensão de qualquer hirsutismo deve ser registrada, de preferência por fotografias. Outros sinais de virilização devem ser procurados com cuidado. O desenvolvimento da mama deve ser classificado de acordo com o método de Tanner (Tabela 244-2). Secreção da mama deve ser buscada através da aplicação de pressão nos seios, enquanto o paciente está sentado. Qualquer secreção deve ser examinada microscopicamente para a presença de glóbulos de gordura perfeitamente redondos de tamanho variável, que indicam galactorreia. Finalmente, a genitália feminina deve ser examinada com cuidado, porque é indicadora muito sensível do meio hormonal. A fase de Tanner de desenvolvimento de pelo púbico deve ser observada (Tabela 244-2).

Tabela 244-2

Critérios para distinguir estágios de Tanner de 1 a 5 durante maturação puberal

ESTÁGIOS DE TANNER	MAMA	PELOS PUBIANOS
1 (Pré-puberal)	Ausência de tecido glandular palpável ou de pigmentação de aréola; somente elevação da aréola	Ausência de pelos; somente pelos de velo finos e curtos
2	Tecido glandular palpável com elevação da mama e da aréola em conjunto, como um pequeno montículo; aumento do diâmetro areolar	Pelos terminais esparsos, longos e pigmentados, especialmente ao longo dos grandes lábios
3	Aumento adicional sem separação de mama e aréola; embora com pigmentação mais escura a aréola se mostra pálida e imatura; mamilos geralmente no ou acima do plano médio do tecido mamário quando a paciente está sentada ereta	Pelos escuros, grosseiros e crespos que se estendem esparsamente sobre o monte
4	Elevação secundária da aréola e da papila acima da mama	Pelos do tipo adulto, abundantes mas limitados ao monte e aos lábios
5 (Adulto)	Recessão da aréola para contornar a mama; desenvolvimento das glândulas areolares (glândulas de Montgomery) e ductos na aréola; aumento da pigmentação areolar; mamilos geralmente abaixo do plano médio do tecido mamário quando a paciente está sentada ereta; maturação independente do tamanho da mama	Pelos do tipo adulto em quantidade e distribuição; disseminação para os aspectos internos das coxas na maioria dos grupos raciais

Uma vez que a sensibilidade da genitália aos androgênios diminui progressivamente desde cedo no desenvolvimento do feto, é importante que se determine a extensão de qualquer processo de virilização. A fusão dos lábios e o aumento do clitóris, com ou sem formação de uma uretra peniana, são observados em mulheres expostas aos andrógenos durante os primeiros três meses de desenvolvimento fetal (Capítulo 241). Significativa clitorimegalia na ausência de outros sinais de ambiguidade sexual e a presença de outros sinais de virilização requer marcada estimulação androgênica e implica fortemente uma neoplasia secretora de andrógenos. O desenvolvimento dos pequenos lábios em mulheres pós-puberdade indica a influência de estrogênios. Anomalias evidentes do trato genital distal e qualquer evidência de obstrução à fuga do sangue menstrual devem ser procuradas. Sob a influência do estrogênio, a mucosa vaginal durante a maturação sexual muda de um tecido com aparência vermelho brilhante com esparsas secreções finas para uma superfície rugosa massiva, cinza-rosa com copiosas secreções espessas.

O histórico e o exame físico rapidamente diferenciam entre as várias causas de amenorreia (Tabela 244-3). Os vários distúrbios de diferenciação sexual e as outras causas anatômicas são muitas vezes aparentes na inspeção. A obstrução do trato genital distal deve ser identificada no momento do exame pélvico, mesmo que a anomalia específica não seja óbvia. O estigma físico da síndrome de Turner, discutidos em seguida, geralmente tornam o diagnóstico simples. Qualquer ambiguidade sexual indica a necessidade de análise cromossômica e a medição de hidroxiprogesterona-α 17 para excluir hiperplasia adrenal congênita. Gravidez e doença trofoblástica gestacional podem ser confirmadas através da medição do hCG. A possibilidade de sinéquias intrauterinas

ou aderências (síndrome de Asherman) devem ser consideradas em mulheres nas quais a amenorreia se desenvolve após curetagem ou endometrite. Endometrite tuberculosa, especialmente em mulheres mais jovens, também pode levar a esse transtorno. Sem medidas hormonais, pode ser impossível distinguir entre mulheres com anovulação crônica, nas quais a função hipotálamo-hipófise-ovariana é insuficientemente coordenada para produzir ovulação cíclica, e aquelas com falência ovariana. No entanto, é geralmente possível formar uma impressão clínica sobre a causa da amenorreia. Pode ser observado se o paciente tem ausência de desenvolvimento incompleto, ou completo, de características sexuais secundárias. A presença de excesso de pelos no corpo ou galactorreia pode fornecer evidência clínica da patogênese da amenorreia. Sinais e sintomas de disfunção adrenal ou da tireoide também podem ser importantes. A administração de uma progestina (tipicamente acetato de medroxiprogesterona, de 5 a 10 mg administrada oralmente, durante cinco a 10 dias, ou de progesterona em óleo, 100 mg administrada por via intramuscular) foi preconizada para avaliar o nível de estrogênio endógeno. Esse teste tem, entretanto, um valor limitado, pois quase metade das mulheres jovens com falência ovariana precoce sofre de sangramento por retirada hormonal em resposta à progestina.

Tabela 244-3

Causas da amenorreia

CAUSAS ANATÔMICAS
Gravidez
Várias disfunções de diferenciação sexual
Obstrução do trato genital distal(agenesia ou disgenesia mülleriana)
Disgenesia gonadal*
Ambiguidade da genitália externa(pseudo-hermafroditismo masculino e feminino)
Adesões intrauterinas (Síndrome de Asherman)
Doença trofoblástica gestacional
ANOVULAÇÃO CRÔNICA
Devido à disfunção SNC-hipotálamo-hipófise
Com *feedback* esteroide inapropriado (p. ex., síndrome do ovário policístico)
Devido a disfunções da tireoide ou adrenal
“FALHA” OVARIANA
Menopausa
Anormalidades genéticas
Causas físicas e ambientais (p. ex., agentes quimioterapêuticos, irradiação)
Desordens autoimunes
Idiopática

*Disgenesia gonadal pode ser vista como um distúrbio de diferenciação sexual e uma forma de falênciadal.

Para verificar se a via de saída está intacta, é administrado um estrogênio ativo por via oral, como 2,5 mg de estrogênios conjugados diariamente durante 21 dias, com 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por via oral para os últimos cinco a 10 dias. A

hemorragia de privação deve ocorrer se o endométrio é normal. Ainda assim, histerossalpingografia e histeroscopia podem ser necessárias para o diagnóstico da síndrome de Asherman, porque alguns pacientes continuam a ter alguma hemorragia de privação.

Achados Laboratoriais

Níveis basais de FSH, prolactina e hormônio tireoestimulante (TSH) devem ser medidos em todas as mulheres amenorreicas e oligomenorreicas para confirmar a impressão clínica (Fig. 244-3).

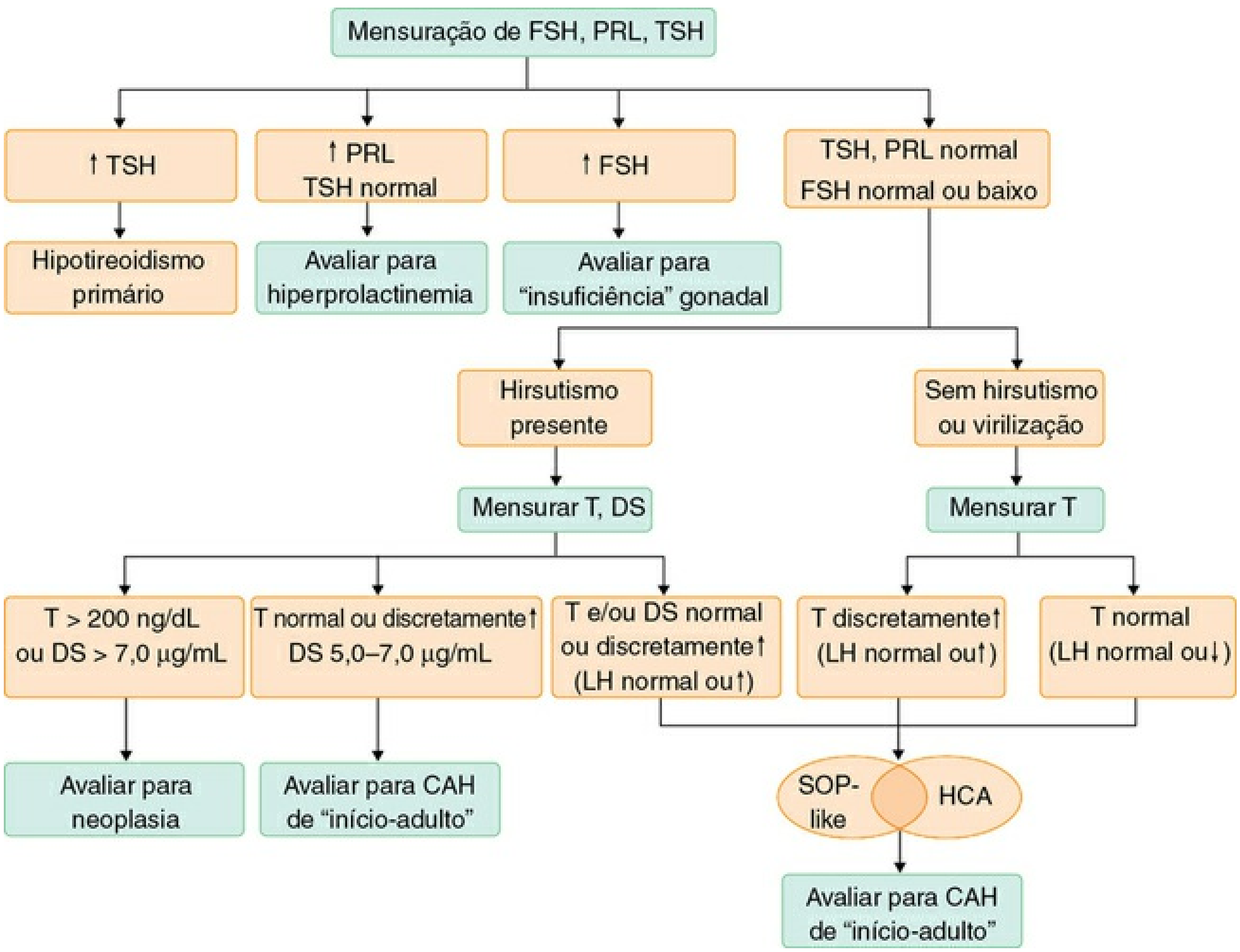

FIGURA 244-3 Avaliação bioquímica da amenorreia.
Este esquema deve ser considerado em conjunto com a avaliação clínica do paciente. Veja o texto para detalhes. HAC= hiperplasia adrenal congênita; SD = sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH = hormônio folículo-estimulante; ACH = anovulação crônica hipotalâmica; LH =hormônio luteinizante; Como a SOP = como a síndrome do ovário policístico; PRL = prolactina; T = testosterona; TSH = hormônio tireoestimulante.

Aumento dos níveis de TSH, com ou sem aumento dos níveis de prolactina implica hipotireoidismo primário, e é indicada uma avaliação posterior para esta doença (Capítulo 233). Embora o hipotireoidismo comumente resulta em anovulação, a amenorreia ocorre em apenas algumas mulheres com hipotireoidismo. Menorragia e oligomenorreia também podem ocorrer. Os imunoensaios sensíveis para TSH permitem

a identificação de mulheres com hipertireoidismo, mas também porque os níveis de TSH são suprimidos em indivíduos.

Se a concentração de prolactina é minimamente aumentada e o nível de TSH é normal, a determinação da concentração de prolactina deverá ser repetida antes que uma avaliação mais completa seja realizada, porque os níveis de prolactina são aumentados por estímulos estressantes inespecíficos, sono e ingestão de alimentos. Os níveis de prolactina podem ser elevados em até um terço das mulheres com amenorreia.

O aumento dos níveis de FSH (geralmente acima de 30 mIU/mL) implicam falência ovariana e exigem uma avaliação mais aprofundada. A falência ovariana incipiente deve ser considerada em qualquer mulher com níveis de FSH basais de 15 mIU/mL ou superior, exceto durante o pico de LH na metade do ciclo. Muitos médicos acreditam que a avaliação cromossômica é indicada em todos os indivíduos com níveis elevados de FSH antes de 40 anos de idade, e é certamente indicado se amenorreia hipergonadotrófica começa antes dos 30 anos.

Se os níveis de FSH são baixos ou normais, a medição dos níveis de testosterona total pode ser útil havendo ou não qualquer evidência de hirsutismo ou virilização. Mulheres com hiperandrogenismo não precisam ser hirsutas, porque algumas têm relativa insensibilidade dos folículos pilosos para andrógenos. Níveis ligeiramente elevados de testosterona (e, talvez, sulfato de dehidroepiandrosterona também) sugerem síndrome dos ovários policísticos (SOP). No entanto, os níveis totais de andrógenos circulantes não necessitam ser elevados por causa das alterações na taxa de depuração metabólica e na globulina de ligação ao hormônio que estão presentes na SOP. Consequentemente, alguns médicos preferem medir os níveis circulantes de testosterona livre.

Os níveis circulantes de LH e FSH podem auxiliar na diferenciação de SOP da disfunção hipotálamo-hipófise. Os níveis de LH são frequentemente elevados em SOP de forma que a proporção de LH para FSH é aumentada; no entanto, os níveis de LH podem ser idênticos às observadas em mulheres normais na fase folicular. Em contraste, os níveis de LH e FSH são normais ou ligeiramente reduzidos na disfunção hipotálamo-hipófise. Há alguma sobreposição entre as mulheres com transtornos como do ”ovário policístico“ e aquelas com disfunção hipotálamo-hipófise. A avaliação radiográfica da sela túrcica está indicada em todas as mulheres amenorreicas nas quais LH e FSH são consistentemente baixos (ambos abaixo de 10 mIU/mL) para excluir uma neoplasia hipófisária ou parahipófisária (Capítulo 231). Outras funções hipófisárias devem ser avaliadas em qualquer indivíduo com níveis significativamente alterados de LH e FSH. Tanto os níveis de testosterona total como os de sulfato de dehidroepiandrosterona devem ser medidos em mulheres hirsutas ou virilizadas. Os níveis de testosterona superiores a 200 ng/dL devem conduzir à investigação para uma neoplasia produtora de andrógeno, provavelmente de origem ovariana. Níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona superiores a 7,0 μg/mL devem levar à avaliação para uma neoplasia adrenal, e os níveis entre 5,0 e 7,0 μg/mL devem levar à avaliação para hiperplasia adrenal congênita de adultos (Capítulo 241).

Amenorreia hipergonadotrófica (falência ovariana presuntiva,

hipogonadismo primário, insuficiência ovariana primária)

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

A insuficiência gonadal pode começar a qualquer momento durante o desenvolvimento embrionário ou pós-natal e pode resultar de muitas causas. Normalmente, os ovários enfraquecem na menopausa, quando praticamente nenhum folículo que funcione permanece. No entanto, pode ocorrer a perda prematura de oócitos antes dos 40 anos de idade e levar à falência ovariana prematura. A maioria das causas de falência ovariana prematura envolve a secreção ou ação do FSH. Níveis circulantes de gonadotrofinas aumentam sempre que ocorre falha ovárica devido à diminuição do *feedback* de estrogênio negativo para a unidade de hipotálamo-hipófise.

Fisiopatologia

Existem várias causas para a falha prematura ovariana, incluindo causas genéticas (uma lista crescente que inclui anormalidades cariotípicas, mutações de um único gene e de herança poligênica multifatorial complexa), causas físicas e ambientais e distúrbios autoimunes. Além disso, pode haver famílias em que a menopausa começa mais cedo do que a idade esperada, sem qualquer outra causa patológica.

Anormalidades Genéticas

Várias condições patológicas com gônadas disgenéticas envolvem níveis elevados de gonadotrofinas e amenorreia, bem como anomalias do cromossomo X. O termo *disgenesia gonadal* refere-se a indivíduos com gônadas em fita indiferenciadas, sem qualquer associação com qualquer estigma extragonadal ou aberrações sexuais. Porque os indivíduos com disgenesia gonadal têm o complemento normal de oócitos em 20 semanas de idade fetal, mas praticamente nenhum no nascimento, este distúrbio é uma forma de falência ovariana prematura.

Síndrome de Turner

A Síndrome de Turner (consulte também o Capítulo 241) descreve pacientes com gônadas em fita, composto por estroma fibroso e quatro características fundamentais: um fenótipo feminino; infantilismo sexual; baixa estatura; e várias anormalidades físicas, às vezes incluindo pescoço alado, implantação baixa de orelhas, nevos pigmentados múltiplos, pestanas duplas, micrognatia, epicanto, peito como escudo com microtelia, quartos metacarpos curtos, aumento do ângulo de carregamento dos braços e certos defeitos renais e cardiovasculares (mais comumente coarctação da aorta e estenose aórtica). O diagnóstico pode, às vezes, ser feito no momento do nascimento por causa do inexplicável linfedema das mãos e dos pés. A síndrome está associada a uma anormalidade de número do cromossomo sexual, morfologia, ou ambos. Mais

comumente, o segundo cromossomo sexual está ausente (45,X). Este é o único distúrbio mais comum de cromossomo nos seres humanos, mas mais do que 95% dos fetos são abortados e a incidência em recém-nascidos é de aproximadamente 1 em 3.000 a 5.000. Quebras cromossômicas e mosaicismo também ocorrem. Em indivíduos com mosaicismo com uma linhagem de células normais 46,XX, folículos suficientes podem persistir após o parto para iniciar as mudanças da puberdade e para a ovulação ocorrer de forma que a gravidez seja possível. Deleções do gene *SHOX* ligadas ao cromossomo X explicam muitas das características dismórficas esqueléticas que estão presentes, incluindo a baixa estatura. Acredita-se que o número de resultados fenotípicos pode estar relacionado à porcentagem de células que são 45,X. Pode haver um efeito de impressão com a variação no fenótipo parcialmente explicada pela origem parental de um cromossomo X restante.

Disgenesia Gonadal Pura

Disgenesia gonadal pura é o termo dado aos indivíduos fenotipicamente do sexo feminino com gônadas em fita, que são de estatura normal e não têm nenhum dos estigmas físicos associados à síndrome de Turner. Tais indivíduos têm um cariótipo de 46,XX ou 46,XY. O defeito de 46,XX pode ser herdado como um traço autossômico recessivo, e 10% dos indivíduos têm surdez nervosa associada. O defeito do 46,XY pode ser herdado como um recessivo ligado ao X, com clitorimegalia ocorrendo em 10 a 15% e desenvolvimento de tumores gonadais em 25% se as gônadas não são removidas.

Mutações no Cromossomo X Associadas à Insuficiência Prematura do Ovário

Várias regiões do cromossomo X são agora reconhecidas como contendo mutações em genes que podem resultar em falência ovariana prematura. De particular interesse é o gene do retardo mental, X frágil *(FMR1)*. Mais de 5% das mulheres com falha ovárica espontânea prematura do 46,XX têm mutações do gene *FMR1*. Este risco aumenta se existe histórico familiar de falência ovariana prematura. Um histórico familiar de síndrome do X frágil, retardo mental inexplicável, demência, atraso no desenvolvimento de uma criança ou síndrome da ataxia-tremor é razão para aconselhamento genético. Mutações no gene *FMR1* são conhecidas por estarem associadas a uma doença neurodegenerativa. As mulheres com mutações no gene *FMR1* que correm o risco de ter uma criança com retardo mental, devem ser uma das 6% a 8% de mulheres com falência ovariana prematura que concebem espontaneamente. Para *FMR1*, ocorre uma sequência de repetição de CGG, com até 60 repetições normais. Expansão para mais de 200 repetições leva à síndrome de X frágil, com o elevado nível de repetições causando hipermetilação do promotor do gene e silenciamento do gene. Portadoras da permutação têm um número intermediário instável de repetições (ou seja, 60 a 199) e a predisposição para falência ovariana prematura.

Trissomia X

A trissomia X (cariótipo 46,XXX) também está associada à menopausa precoce, embora muitos desses indivíduos normais tenham vida reprodutiva. A menopausa prematura também pode ocorrer em indivíduos com mosaicismo com linhagens de células com

cromossomos X em excesso. Quando anomalias gonadais ocorrem em mulheres com excesso de cromossomos X, elas parecem ocorrer após a diferenciação ovariana, de forma que alguma função ovariana seja possível. Só mais tarde na vida essas mulheres desenvolvem amenorreia secundária e falência ovariana prematura.

Conhecidas Alterações Genéticas de Genes Específicos

Em meninas com a rara síndrome de deficiência de 17 α-hidroxilase envolvendo o *p450c17* que sobrevivem até a idade esperada da puberdade, infantilismo sexual e amenorreia primária ocorrem em conjunto com níveis elevados de gonadotrofinas (consulte também o Capítulo 241). Defeitos nas enzimas 20,22-liase *(p450scc)* ou aromatose *(p450arom)* também podem levar à falência ovariana. As mulheres com galactosemia também enfrentam a falha ovariana precoce na vida, mesmo quando uma dieta restrita de galactose é introduzida precocemente na infância.

As mutações de vários genes autossômicos resultam na falência ovariana prematura. Incluídas neste lista crescente estão as mutações que envolvem *FSHR* (o gene receptor de FSH), *FOXL2* (um fator de transcrição cabeça em garfo associado à síndrome da blefarofimose ptose epicanto inverso), *INHA* (o gene inibina-α), *E1F2B* (uma família de genes associados à leucodistrofia do sistema nervoso central e falência ovariana), *PMM2* (o gene para a fosfomanomutase), *GALT* (o gene para a galactose-1-fosfato-uridiltransferase) e *AIRE* (levando à síndrome da distrofia poliendocrinopatia-candidíase-ectodérmica autoimune). A distrofia miotônica (Capítulo 429) é causada por uma mutação de repetição autossômica tripla, como a síndrome de X frágil, que é igualmente associada à perda prematura de células germinais do ovário.

Mutações Envolvendo Hormônios Reprodutivos, Seus Receptores e Ação

A síndrome do ovário resistente (de Savage) ocorre em mulheres jovens com amenorreia que têm concentrações elevadas de gonadotrofina periférica, folículos normais (embora imaturos) presentes na biópsia de ovário, cariótipo 46,XX sem evidências de mosaicismo, características sexuais secundárias totalmente desenvolvidas e resistência ovariana na estimulação com gonadotrofinas da menopausa humana ou hipófisária.

Pelo menos uma forma de falência ovariana prematura é causada por mutações no receptor de FSH. As pacientes afetadas se apresentam com amenorreia primária ou secundária e níveis elevados de FSH e, ainda, podem ter folículos ovarianos detectáveis na ultrassonografia transvaginal.

Outras Causas

Físicas e Ambientais

Agentes de irradiação e quimioterapêuticos utilizados para tratar várias doenças malignas podem também causar falência ovariana prematura. Menstruação cíclica e ovulação retornam em alguns desses pacientes, mesmo após intervalos prolongados de amenorreia hipergonadotrófica associada a sinais e sintomas de hipoestrogenismo profundo. Raramente, a caxumba afeta os ovários e provoca falência ovariana.

Doenças Autoimunes

A falência ovariana precoce pode ocorrer em conjunto com várias doenças autoimunes. A síndrome mais conhecida (síndrome autoimune poliglandular tipo 1) envolve hipoadrenalismo, hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea juntamente com falência ovariana (Capítulo 239). Teste para detecção de anticorpos adrenais por imunofluorescência indireta irão identificar os 4% das mulheres com falência ovariana prematura espontânea que têm autoimunidade celular esteroidogênica e correm o risco de insuficiência adrenal. Tireoidite é a anormalidade mais comumente associada. Os anticorpos do receptor de FSH foram identificados em alguns casos. Estas associações tornam obrigatório descartar outras endocrinopatias potencialmente fatais em mulheres jovens com amenorreia hipergonadotrófica.

Tratamento Rx

Mulheres com amenorreia hipergonadotrófica e falência ovariana devem ser tratadas de forma idêntica, tenham elas ou não sinais de hipoestrogenismo ou gravidez desejada. Aconselhamento e apoio psicológico são indicados para mulheres nas quais é feito diagnóstico de insuficiência prematura do ovário. A biópsia de ovário não é indicada para documentar a existência de folículos, porque somente uma pequena parte de cada ovário pode ser amostrada e porque a gravidez resultou em pacientes que tiveram amostras de biópsia desprovidas de folículos. A reposição de estrogênio é justificada para evitar a perda óssea acelerada que se sabe ocorrer nas mulheres afetadas (Capítulo 251). O estrogênio deverá ser administrado sequencialmente com uma progestina para evitar a hiperplasia do endométrio. Mulheres jovens com falência ovariana podem exigir duas vezes mais estrogênio, como as mulheres na pós-menopausa, para alívio dos sinais e sintomas de hipoestrogenismo. Inexplicavelmente, as mulheres com falência ovariana prematura podem conceber, enquanto estiverem tomando estrogênio exógeno, mesmo sob a forma de agentes contraceptivos orais, à mesma taxa daquelas que não tomam estrogênio, de modo que a contracepção de barreira deve ser discutida se a gravidez não é desejada.

Mulheres com amenorreia hipergonadotrófica raramente são capazes de engravidar. Não está claro por que a gravidez pode ocorrer raramente em tais mulheres, mas a taxa de gravidez espontânea é de 6 a 8%. O tratamento da infertilidade das mulheres jovens com amenorreia hipergonadotrófica envolve reposição hormonal para imitar o ciclo menstrual normal e transferência de embriões através da utilização de oócitos doados. As taxas de gravidez são maiores do que em outras mulheres submetidas à fertilização *in vitro* e superior a 30% por ciclo. Se as mulheres com disgenesia gonadal devem engravidar pelo uso de ovócitos de doadores é atualmente objeto de debate, porque uma incidência significativamente maior de ruptura da aorta durante a gravidez secundária à necrose medial tem sido documentada. Mulheres com síndrome de Turner que pensam em engravidar devem ser aconselhadas sobre os riscos.

Anovulação crônica

Anovulação crônica, a forma mais frequente de amenorreia encontrada em mulheres em idade reprodutiva, implica que os folículos ovarianos funcionais permanecem e que a ovulação cíclica pode ser induzida com a terapêutica adequada (Tabela 244-4). A causa da anovulação deve ser determinada. As bases fisiopatológicas para várias formas de anovulação são desconhecidas, mas a anovulação pode ser interrompida transitoriamente por indução não específica da ovulação na maioria das mulheres afetadas. É importante reconhecer que esse distúrbio pode resultar em amenorreia ou em menstruação irregular (geralmente menos frequente).

Tabela 244-4

Causas da anovulação crônica

Anovulação crônica de origem hipotalâmica-hipofisal

Anovulação crônica hipotalâmica

Psicogênico
Associada ao exercício
Associada a dieta, perda de peso, má nutrição
Anorexia nervosa e bulimia
Pseudociese
Formas de hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (idiopática) (incluindo síndrome de Kallmann)
Devido a danos do eixo hipotálamo-hipófise

Tumores pituitário e parapituitário
Síndrome da sela vazia
Após a cirurgia
Após a irradiação
Após trauma
Após infecção
Após enfarte
Hipopituitarismo idiopático
Disfunção hipotálamo-hipófise ou falência com hiperprolactinemia (causas múltiplas)
Devido a doenças sistêmicas
Anovulação crônica devido ao *feedback* inapropriado (*i.e.*, síndrome do ovário policístico)

Produção de estrogênio extraglandular excessivo (*i.e.*, obesidade)
Bufering anormal envolvendo pobulina de ligação de hormôno sexual (incluindo doença hepática)
Excesso de andrógeno funcional(adrenal ou ovariano)
Neoplasias produtoras de androgênios e estrogênios
Neoplasias produtoras de gonadotrofina coriônica
Anovulação crônica devido a outras disfunções endócrinas e metabólicas

hiperfunção Adrenal

Síndrome de Cushing
Hiperplasia adrenal congênita (pseudo-hermafroditismo feminino)
Disfunção da tireoide

Hipertireoidismos
Hipotireoidismo
Prolactina ou excesso de hormônio do crescimento

Disfunção hipotalâmica
Disfunção hipófise(microadenomas e macroadenomas)
Droga-induzido
Má nutrição

Anovulação Crônica Hipotalâmica

Definição

A anovulação crônica hipotalâmica (ACH) representa um grupo heterogêneo de doenças com manifestações semelhantes. Estresse emocional e físico, exercício excessivo, deficiências nutricionais, perda de peso, redução da gordura corporal e outros fatores não reconhecidos podem contribuir em proporções variáveis para a anovulação. Mulheres com ACH têm achados neuroanatômicos normais.

Anorexia Nervosa

Os indivíduos com amenorreia e perda de peso significativa devem ser examinados sobre a possibilidade de anorexia nervosa (Capítulo 226).

Hipogonadismo Hipogonadotrófico Isolado

Os indivíduos afetados têm ausência de desenvolvimento puberal espontâneo. A maioria tem deficiência de GnRH funcional, mas alguns têm anormalidades da deficiência de gonadotrofinas localizadas na glândula hipófise.

A síndrome de Kallmann é uma doença familiar composta por deficiência de gonadotrofina, anosmia ou hiposmia e daltonismo em homens ou, mais raramente, em mulheres (Capítulo 230). Agenesia parcial ou completa do bulbo olfativo está presente na autópsia, sendo responsável pelo uso do termo *displasia olfato-genital*. É também possível a ocorrência de insuficiência isolada de gonadotrofina na ausência de anosmia. Infantilismo sexual com um *habitus* eunucoide é a marca clínica da doença, mas pode ocorrer o desenvolvimento moderado da mama. Os níveis de LH e FSH circulantes são baixos, mas quase sempre detectáveis. A indução da ovulação requer o uso de gonadotrofinas exógenas e hCG ou GnRH pulsátil. Terapia de reposição estrogênica é indicada nestas mulheres até que a gravidez seja desejada. Pode não ser possível fazer a distinção entre deficiência parcial isolada de gonadotrofina e HCA funcional em todos os casos.

Hipopituitarismo

O hipopituitarismo pode ser óbvio na inspeção superficial ou suficientemente sutil para exigir testes endócrinos (Capítulo 231). A apresentação clínica depende da idade de início, da causa e do estado nutricional do indivíduo. A falha no desenvolvimento das características sexuais secundárias sempre deve levantar a questão do hipopituitarismo A ovulação pode ser induzida com sucesso com gonadotrofinas exógenas, quando é desejada a gravidez e após o hipopituitarismo ser tratado apropriadamente. A terapia de reposição com estrógeno é indicada.

Hiperprolactinemia

Galactorreia associada à hiperprolactinemia, seja qual for a causa, quase sempre ocorre em conjunto com amenorreia causada pela disfunção ou falha do eixo hipotálamo-hipófise. Muitas condições podem causar o excesso de secreção de prolactina (Capítulo 231). Um prolactinoma deve ser excluído. Hirsutismo pode ser observado ocasionalmente em associação com amenorreia-galactorreia e hiperprolactinemia. Níveis

elevados de androgênios, dehidroepiandrosterona adrenal e sulfato de dehidroepiandrosterona podem ser observados e podem ser responsáveis por ovários do tipo policístico presentes em algumas mulheres com hiperprolactinemia.

Falha da Unidade Hipotálamo-hipófise

A unidade de hipotálamo-hipófise também pode não funcionar normalmente num certo número de doenças sistêmicas debilitantes, estressantes que interferem no crescimento somático e desenvolvimento. Insuficiência renal crônica, doença hepática e diabetes melito são os exemplos mais proeminentes.

Diagnóstico

Interrupção abrupta do fluxo menstrual em mulheres com menos de 30 anos que não têm anormalidades anatômicas do eixo hipotálamo- -hipófise-ovário e sem outros distúrbios endócrinos sugere o diagnóstico de ACH. Os indivíduos afetados tendem a ser brilhantes, educados e envolvidos em ocupações intelectuais e podem muito bem dar um histórico de problemas psicossexuais e trauma socioambiental. A ACH caracteriza-se por níveis baixos a normais de gonadotrofinas e hipoestrogenismo relativo. Entretanto, as mulheres afetadas raramente apresentam sinais e sintomas de deficiência de estrogênio. É importante excluir uma lesão central como a causa do hipogonadismo hipogonadotrófico em mulheres que parecem ter ACH.

Tratamento Rx

Aconselhamento psicológico ou uma mudança no estilo de vida, especialmente para as mulheres envolvidas em programas de exercícios extenuantes, podem ser eficazes na indução de ovulação cíclica e menstruação em mulheres com ACH funcional. A terapia do comportamento cognitivo é eficaz em uma porcentagem de mulheres com ACH funcional. Para as mulheres que querem engravidar, a ovulação também pode ser induzida por citrato de clomifeno (50 a 100 mg/dia por cinco dias, começando no terceiro ao quinto dia da hemorragia de privação). O tratamento com gonadotrofinas exógenas para induzir a maturação folicular seguido por hCG para induzir a ruptura folicular pode ser eficaz em mulheres que não ovulam em resposta ao clomifeno. Porque as mulheres com ACH têm baixos níveis circulantes de leptina, os investigadores têm dado leptina recombinante e documentado que a ovulação pode retomar em algumas mulheres afetadas. Dada a natureza heterogênea da doença, não é de estranhar que a leptina exógena não tem efeito em todas as mulheres.

A maioria dos médicos defende o uso de esteroides sexuais exógenos para prevenir a osteoporose. Um regime pode consistir em estrogênios conjugados ou esterificados orais diários (0,625 a 1,25 mg), etinil estradiol (20 μg) ou estradiol micronizado-17β (1 a 2 mg) ou estradiol transdérmico-17β (0,05 a 0,10 mg) diariamente, com acetato de medroxiprogesterona por via oral (5 a 10 mg) acrescentado nos primeiros 12 a 14 dias de cada mês. Agentes contraceptivos orais podem ser administrados como uma alternativa para mulheres sexualmente ativas. Se a terapia esteroide é administrada, as

pacientes devem ser informadas de que a amenorreia provavelmente estará presente quando a terapia for interrompida. Outros médicos acreditam que somente a observação periódica é indicada, com métodos anticoncepcionais de barreira recomendados para controle da fertilidade. Ingestão adequada de cálcio deve ser assegurada, independentemente da terapia. A contracepção é necessária para as mulheres sexualmente ativas com ACH, pois o defeito funcional é leve nestes distúrbios e pode resolver-se espontaneamente a qualquer momento, com a ovulação ocorrendo antes de qualquer episódio de menstruação.

Anovulação Crônica Relacionada ao *Feedback* Inapropriado

Definição

SOP (Síndrome do Ovário Policístico) é uma doença heterogênea em que existe uma variabilidade clínica e bioquímica considerável entre os indivíduos afetados. Considera-se que atualmente o SOP existe em mulheres com qualquer dois dos seguintes: (1) oligo-ovulação ou anovulação, (2) hiperandrogenismo ou (3) ovário policístico em ultrassom, e nos quais outras etiologias foram eliminadas.

Fisiopatologia

Evidências recentes sugerem que a unidade hipotálamo-hipófise é intacta e que um desarranjo funcional, talvez envolvendo fatores de crescimento como de insulina, como IGF-I dentro do ovário, resulta na secreção de gonadotrofina anormal. A SOP é caracterizada pela resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória A resistência à insulina tem sido encontrada em mulheres afetadas de muitos grupos étnicos e raciais, sugerindo que é uma característica universal e que um defeito comum pode estar presente. Há evidências crescentes de anormalidades genéticas específicas em algumas mulheres com SOP.

Manifestações clínicas

Embora as pacientes geralmente apresentem amenorreia, hirsutismo e obesidade, as mulheres afetadas podem, em vez disso, queixar-se de sangramento uterino abundante e irregular, podem não ter hirsutismo e podem ter peso normal. Excesso de andrógenos a partir de qualquer fonte ou aumento da conversão extraglandular de andrógenos para estrógenos podem levar a achados típicos da SOP. Incluem-se distúrbios tão diversos como a síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita leve, tumores virilizantes de origem adrenal ou ovariana, hipertireoidismo e hipotireoidismo, obesidade e síndrome do ovário policístico primária com nenhuma outra causa reconhecível.

Na síndrome primária, menstruações irregulares, obesidade leve e hirsutismo começam durante a puberdade e, normalmente, tornam-se mais grave com o tempo. A obesidade por si só pode levar a uma síndrome de ovário policístico, com o grau de

obesidade necessário para causar anovulação variando amplamente. O aumento na prevalência da obesidade está levando a um aumento da prevalência da síndrome do ovário policístico. Todas essas pacientes são bem estrogenizadas independentemente do fato de elas apresentam amenorreia primária ou secundária ou sangramento disfuncional. As concentrações de LH tendem a ser elevadas, com níveis relativamente baixos e constantes de FSH, mas ambos podem estar na faixa normal para a fase folicular do ciclo menstrual. Os níveis da maioria dos andrógenos circulantes, especialmente a testosterona, tendem a ser ligeiramente elevados.

Diagnóstico

Uma conferência de consenso em Roterdam, em 2003, concluiu que após a exclusão de outras etiologias, dois dos seguintes três fatores são necessários para o diagnóstico de SOP: (1) hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico), (2) oligo-ovulação ou anovulação (3); ovários policísticos para o exame de ultrassom ou no momento da cirurgia.

Esta definição é confusa para os médicos, porque implica que as mulheres hirsutas com ovários policísticos na ultrassonografia que ovulam regularmente devem ser consideradas como tendo SOP. Além disso, é claro que ovários policísticos podem ser identificados no exame ultrassom em mulheres normais. Em qualquer caso, o objetivo da avaliação diagnóstica é de excluir quaisquer causas (como neoplasias) que requerem terapia definitiva. O hirsutismo deve ser avaliado, conforme descrito no Capítulo 444.

Um subconjunto particular gravemente afetado das mulheres apresenta obesidade acentuada, anovulação, intolerância à glicose leve com altos níveis de insulina circulante, acantose nigricans, hiperuricemia, hirsutismo grave e níveis de andrógenos circulantes elevados. Essas mulheres têm hipertecose dos ovários, em que as células produtoras de androgênio nas regiões do estroma, hilar e tecal aumentam muito em número. A hipertecose provavelmente deve ser vista como uma parte do espectro de desordens que constituem a SOP.

Tratamento Rx

As pacientes geralmente requerem terapia para hirsutismo, para a indução da ovulação se a gravidez é desejada e para a prevenção de hiperplasia endometrial induzida por estrogênio e câncer. Nenhuma terapia ideal existe, a abordagem terapêutica deve ser individualizada. Os riscos para a síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e diabetes melito são maiores em mulheres com SOP, presumivelmente, pelo menos em parte por causa o aumento dos andrógenos e resistência à insulina. Além disso, muitas mulheres têm níveis elevados de colesterol.

Terapia Medicamentosa

Na mulher anovulatória que não deseja gravidez e não é hirsuta, a terapia com a administração de progestina intermitente (como acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg por via oral, durante 10 a 14 dias de cada mês) ou contraceptivos orais podem ser proporcionados para reduzir o aumento do risco de carcinoma do endométrio que

está presente em uma mulher com estrogênio sem oposição. Todas as mulheres que usam a administração de progestina intermitente devem ser advertidas sobre a necessidade de uma contracepção eficaz se elas são sexualmente ativas, porque esses agentes não inibem a ovulação quando são administrados de forma intermitente.

Melhorias na sensibilidade à insulina em mulheres com ovários policísticos, através de mudanças de estilo de vida (ou seja, exercício e dieta) ou através de intervenção farmacológica, consistentemente resultam em melhorias nas anomalias reprodutivas e metabólicas. O restabelecimento da ovulação pode ocorrer em até 60 a 70% das mulheres afetadas.

As experiências maiores e mais longas publicadas com qualquer agente que melhora a sensibilidade à insulina na SOP é com metformina, uma biguanida que funciona principalmente pela supressão da gliconeogênese hepática e também melhora a sensibilidade à insulina. Seu uso na SOP leva a reduções nos níveis de insulina e de andrógenos e ao restabelecimento da menstruação em algumas mulheres. Doses divididas de 1.500 a 2.000 mg/dia provaram ser eficazes.

Alguns clínicos defendem administrar metformina para todas as mulheres com ovários policísticos, enquanto outros a administram como um agente apenas para aquelas com comprovada resistência à insulina. Alguns médicos também defendem administrar metformina primeiro a mulheres que desejam gravidez e, em seguida, a adição de um agente para induzir a ovulação se a metformina demonstrar ineficácia. Esses agentes não são aprovados para uso em mulheres grávidas ou para a indução da ovulação.

Tratamento Considerando Gravidez

Agentes contraceptivos orais são a primeira linha de tratamento para a mulher anovulatória hirsuta que não deseja gravidez e oferecem proteção para hiperplasia endometrial. Em mulheres com SOP desejando gravidez, citrato de clomifeno pode ser usado para induzir a ovulação. Cerca de 75 a 80% concebem com tal terapia. Além dos agentes sensibilizadores de insulina, outros métodos possíveis de indução da ovulação incluem o uso de gonadotrofinas exógenas e hCG e cirurgia de ovário laparoscópica com punções múltiplas do ovário por diatermia ou *laser*. Um grande ensaio clínico comprovou que o citrato de clomifeno é mais eficaz que a metformina na indução da ovulação e que resulta em gravidez; não houve melhora adicional quando os dois agentes foram utilizados concomitantemente. [1]

Tratamento Cirúrgico

Cirurgia laparoscópica do ovário pode obter a ovulação unifolicular ou torná-la mais fácil para a indução da ovulação médica, mas aumenta o risco para o desenvolvimento de aderências do ovário (que levam à infertilidade). Seu uso deve ser restrito a mulheres que desejam a fertilidade e que não têm fundos para a indução da ovulação ou que são incapazes de se submeter a uma monitoramento extensiva necessária para a ovulação médica.

Anovulação Crônica Relacionada a Outros Distúrbios Endócrinos e Metabólicos

A hiperfunção adrenal parece causar anovulação crônica por induzir a síndrome do ovário policístico, como a síndrome secundária a um aumento da secreção andrógena adrenal. O hipertireoidismo e o hipotireoidismo estão associados a uma variedade de distúrbios menstruais, incluindo hemorragia uterina disfuncional e amenorreia como resultado de alterações no metabolismo dos androgênios e estrogênios. Essas alterações metabólicas, por sua vez, resultam em *feedback* esteroide inapropriado e em anovulação crônica.

Síndrome do folículo não rompido luteinizado

A síndrome do folículo não rompido luteinizado se refere ao desenvolvimento de um folículo dominante sem seu subsequente rompimento e liberação do óvulo. A anomalia pode ser diagnosticada por ultrassonografia ou pela ausência de evidência de ovulação, quando o ovário é visto em laparoscopia. O distúrbio ocorre com pouca frequência e não é uma causa importante de infertilidade. Os ciclos menstruais no qual nenhum óvulo é liberado são caracterizados por evidência presuntiva da ovulação, incluindo temperaturas corporais basais bifásicas, endométrio secretor, pico de LH normal e produção de progesterona normal na fase lútea

Disfunção da fase lútea

Fisiopatologia

A secreção de progesterona na fase lútea pode ser reduzida na duração (denominada *insuficiência da fase lútea*) ou na quantidade (denominada *inadequação da fase lútea*). Mais raramente, o endométrio pode ser incapaz de responder à progesterona secretada por causa da ausência de receptores de progesterona. Esses distúrbios representam causas de infertilidade (devido à incapacidade de ovos fertilizados para implantar) em menos de 5% dos casais inférteis. Anormalidades da fase folicular, especialmente na frequência de pulsos da gonadotrofina, podem ser responsáveis pela maioria dos defeitos da fase lútea. Defeitos da fase lútea também podem ocorrer esporadicamente em mulheres que ovulam normalmente.

Diagnóstico

A disfunção da fase lútea pode ser associada a diversas entidades clínicas, incluindo hiperprolactinemia leve ou intermitente, exercícios físicos extenuantes, deficiência da 21 hidroxilase inadequadamente tratada e aborto habitual. A disfunção lútea ocorre mais comumente nos extremos da vida reprodutiva e nos primeiros ciclos menstruais após o parto a termo, aborto ou interrupção dos contraceptivos orais. Ela também pode ocorrer durante ciclos ovulatórios induzidos com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas exógenas e hCG.

Tratamento

O tratamento da disfunção lútea é controverso. Qualquer defeito subjacente deve ser tratado. Se a função lútea subsequente depende do desenvolvimento folicular anterior, a modificação do desenvolvimento folicular com citrato de clomifeno (25 a 100 mg diariamente por via oral por cinco dias iniciando no dia 3 a 5 do ciclo) ou FSH (75 a 300 IU intramuscular três a cinco dias iniciando nos dias 3 a 5 do ciclo) pode ser usado; hCG (2.500 a 5.000 IU intramuscular em intervalos de dois a três dias começando com a mudança na temperatura basal do corpo), ou progesterona (12,5 mg por via intramuscular em óleo diariamente ou 25 mg duas vezes por dia, como supositórios retais ou vaginais) também podem ser usados. Bromocriptina pode corrigir a anormalidade em indivíduos com hiperprolactinemia. Agentes progestacionais sintéticos não devem ser utilizados no tratamento de defeitos da fase lútea devido à sua possível associação com anomalias congênitas. Além disso, as progestinas sintéticas produzem um endométrio anormal. Nenhum desses agentes demonstrou aumentar o índice de gravidez.

Infertilidade

Definição

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu *infertilidade* como "uma doença do sistema reprodutivo definido pela incapacidade de conseguir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas". *Esterilidade* é a incapacidade total de reprodução. Mais de 10% dos casais nos Estados Unidos procuram assistência médica para a infertilidade.

Os requisitos para que a gravidez ocorra são vários:

- O homem deve produzir um número adequado de espermatozoides, móveis.
- O homem deve ser capaz de ejacular o esperma através de um sistema ductal patente.
- O esperma deve ser capaz de atravessar um aparelho reprodutor feminino desobstruído.
- A mulher deve ovular e liberar um óvulo.
- O esperma deve ser capaz de fertilizar o óvulo.
- O óvulo fertilizado deve ser capaz de se desenvolver e implantar-se no endométrio adequadamente preparado.

Em aproximadamente 40% dos casos, a infertilidade é causada pelo homem (Tabela 244-5). Em um terço dos casais, mais do que uma causa contribui para a infertilidade.

Tabela 244-5

Causas de infertilidade e sua incidência aproximada

Fatores masculinos (40%)

Diminuição da produção de espermatozoides

Varicocele
Falha testicular
Disfunções endócrinas
Criptorquidismo
Estresse, fumo, cafeína, nicotina, drogas ilícitas

Obstrução ductal

Epididimal (após infecção)
Ausência congênita dos vasos deferentes
Duto ejaculatório(após infecção)
Após vasectomia

Incapacidade de deixar o esperma dentro da vagina

Problemas ejaculatórios
Hipospadias
Problemas sexuais (*i.e.*, impotência), médicos ou psicológicos

Sêmen anormal

Infecção
Volume anormal
Viscosidade anormal

Fatores imunológicos

Anticorpos imobilizadores dos espermatozoides
Anticorpos aglutinadores dos espermatozoides
Fatores femininos

Doença do tubo de falópio (20-30%)

Doença inflamatória pélvica ou infecção puerperal
Anomalias congênitas
Endometriose
Secundária à peritonite anterior de origem não genital

Amenorreia e anovulação (15%)

Distúrbios ovulatórios menores (<5%?)

Fatores cervicais e uterinos (10%)

Leiomiomas e pólipos
Anomalias uterinas
Sinéquias intrauterinas (Síndrome de Asherman)
Glândulas endocervicais destruídas (após cirurgia ou após infecção)

Fatores vaginais(<5%)

Ausência de vagina congênita
Hímen imperfurado
Vaginismo
Vaginite

Fatores imunológicos (<5%)

Anticorpos imobilizadores de espermatozoides
Anticorpos aglutinadores de espermatozoides

Fatores nutricionais e metabólicos (5%)

Distúrbios da tireoide
Diabetes melito

Distúrbios nutricionais graves
Idiopático ou inexplicado(<10%)

A idade de pico para a fertilidade na mulher é 25 anos. Para as mulheres nulíparas desta idade, o tempo médio durante o qual ocorre relação sexual desprotegida, até a concepção, é de 5,3 meses. Para as mulheres que já deram à luz, a duração média de relações sexuais até a concepção é de 2,7 meses. O desempenho reprodutivo dos casais é influenciado pela idade dos parceiros do sexo feminino e masculino, a frequência de relações sexuais, bem como a duração de tempo que o casal vem tentando conceber. Há um declínio no desempenho reprodutivo feminino e masculino após a idade de 25 anos.

Diagnóstico

Os casais que se queixam de infertilidade merecem avaliação, independentemente da duração da infertilidade. A avaliação é obrigatória em todas as mulheres após 12 meses e em mulheres de 35 anos de idade ou mais após seis meses de relações sexuais regulares desprotegidas.

A avaliação começa com um histórico detalhado obtido a partir de ambos os parceiros e exames físicos de ambos os indivíduos. Se possível, o casal deve ser avaliado junto. Cada casal deve ser interrogado em conjunto e separadamente porque entrevistas separadas podem revelar informações que não seriam conferidas na presença do parceiro.

A avaliação inicial da infertilidade inclui a avaliação de sêmen; comprovação de ovulação pela temperatura corporal basal, determinação de progesterona sérica de seis a oito dias antes da menstruação, hormônio da tireoide do soro, ou (raramente) uma biópsia do endométrio menos de três dias antes do início da menstruação; e avaliação do trato genital feminino por meio da histerossalpingografia ou histerossonografia. Laparoscopia de diagnóstico com a instilação de corante tubário pode ser realizado se os resultados de todos os testes anteriores são normais porque se descobre que 30 a 50% das mulheres têm endometriose ou doença tubária na avaliação cirúrgica; alternativamente, os pacientes com resultados iniciais normais podem ser meramente tratados como tendo infertilidade idiopática.

Tratamento Rx

O tratamento deve ser elaborado com base nas conclusões da avaliação da infertilidade. As anormalidades de espermatozoides são doenças difíceis de tratar. Baixa contagem de espermatozoides ou mobilidade deficiente são mais bem tratadas, quer por inseminação artificial ou fertilização *in vitro* com injeção intracitoplasmática de um único espermatozoide viável para cada ovócito. A obstrução da tuba uterina pode ser amenizada por intervenção cirúrgica, mas as taxas de sucesso são frequentemente maiores com fertilização *in vitro*. A endometriose que causa infertilidade pode ser tratada por cirurgia ou várias drogas supressivas, como indicado; no entanto, também aqui, a fertilização *in vitro* pode ser indicada.

A indução da ovulação é uma das terapias mais bem-sucedidas quando utilizadas em

Indução de Ovulação em Mulheres Anovulatórias e “Hiperestimulação Ovariana Controlada” na Infertilidade Inexplicada

A indução da ovulação nunca deve ser tentada até que graves distúrbios que impedem a gravidez sejam descartados ou tratados. Além disso, a indução da ovulação não deve ser utilizada em mulheres com falha ovárica, porque eles não respondem a qualquer forma de indução da ovulação.

O citrato de clomifeno é o agente que induz a ovulação geralmente mais facilmente. O clomifeno deve ser utilizado em indivíduos sem hiperprolactinemia que têm a capacidade de liberação de LH e FSH. Um curso típico da terapia de clomifeno é iniciado no terceiro ao quinto dia após o sangramento uterino espontâneo ou induzido. A dose inicial é de 50 mg diariamente, por cinco dias. O clomifeno parece agir como um antiestrogênio e estimula a secreção de gonadotrofina pela hipófise para iniciar o desenvolvimento folicular. Se a ovulação não for atingida no primeiro ciclo de tratamento, a dosagem diária é aumentada para 100 mg. Se a ovulação ainda não é alcançada, a dosagem é aumentada de uma forma faseada em incrementos de 50 mg até um máximo de 200 a 250 mg diariamente por cinco dias. A dose mais elevada deverá ser continuada durante três a seis meses antes de o paciente ser considerado como irresponsivo ao clomifeno. A quantidade de droga e o período de tempo que ele pode ser usado, como sugerido aqui, são maiores do que as recomendadas pelos fabricantes e FDA, mas estão em conformidade com séries publicadas.

O pico ovulatório de LH pode ocorrer de cinco a 12 dias (média, sete dias) após a conclusão do último dia de tratamento de clomifeno. Os casais são aconselhados a ter relações sexuais em dias alternados durante este intervalo. A ovulação pode ser documentada por monitoramento das alterações na temperatura basal do corpo ou, de preferência, através da medição de progesterona no soro 14 dias após a última dose de clomifeno. Menstruação deve ocorrer depois de três semanas. A hemorragia de privação com progestina pode ser induzida, se a paciente deixa de sangrar dentro de quatro semanas de tratamento e se o nível sérico de hCG indica que a paciente não está grávida. Teste de urina para um pico de LH pode também ser útil na temporização de ovulação.

Alguns médicos administram 5.000 a 10,000 IU de hCG intramuscular sete dias após o último dia da terapia de clomifeno para induzir a ovulação, mas esta abordagem não estabeleceu aumento da eficácia. A administração de hCG, no entanto, não serve para a ovulação de temporização e pode ser útil em casais selecionados. Espera-se que a ovulação ocorra aproximadamente 36 horas após a administração de hCG.

Das pacientes selecionadas, aproximadamente 75 a 80% ovulam, e pode-se esperar que 40 a 50% fiquem grávidas. O índice de gravidez em cada ciclo ovulatório é de cerca de 15%. A taxa de gravidez múltipla é cerca de 8%, com quase todas sendo de gêmeos. Não aumenta a incidência de anomalias congênitas.

Os efeitos colaterais do clomifeno são incomuns e raramente graves. Os mais graves incluem rubor vasomotor (10%), desconforto abdominal (5%), sensibilidade da mama

(2%), náusea e vômito (2%), sintomas visuais (1,5%) e dor de cabeça (1%). Aumento do ovário pode ocorrer, mas é raro (5%). Preocupação foi levantada sobre o potencial do clomifeno poder aumentar o risco de câncer epitelial de ovário. A maioria das evidências agora indica que o clomifeno não aumenta esse risco.

A adição de dexametasona, 0,5 mg oralmente ao deitar, que neutraliza a secreção noturna da hormona adrenocorticotrópica pode ser útil em mulheres com hiperandrogenismo que não ovulam em resposta ao clomifeno. Outras pacientes que não respondem a essa droga exigem comumente a administração de gonadotrofinas exógenas e hCG, ou talvez GnRH pulsátil para induzir a ovulação.

Tanto a bromocriptina como a cabergolina são eficazes na indução de ovulação em mulheres com hiperprolactinemia. A droga deve ser interrompida quando a gravidez é confirmada. Menstruações ovulatórias e gravidez são alcançadas em cerca de 80% das pacientes com galactorreia e hiperprolactinemia. A maioria das mulheres com tumores hipofisários secretores de prolactina permanecem assintomáticas durante a gravidez. É raro que pacientes com microadenoma ou macroadenoma desenvolvam um problema relacionado ao tumor que afeta a mãe ou o feto durante a gravidez. Acompanhamento durante a gravidez deve consistir apenas em questionamento da paciente sobre o desenvolvimento de sintomas visuais e dores de cabeça. A avaliação formal dos campos visuais e ressonância magnética ou tomografia computadorizada devem ser realizados em qualquer paciente com sintomas sugestivos. Os sintomas geralmente desaparecem com a instituição do tratamento com um agonista da dopamina. Nenhum efeito adverso dos agonistas da dopamina em fetos ou gravidezes tem sido relatado. Preocupações têm sido levantadas que agonistas da dopamina derivados do ergot, nas grandes doses utilizadas no tratamento da doença de Parkinson, podem aumentar o risco de regurgitação da válvula cardíaca. Embora não haja nenhuma evidência de risco em mulheres tratadas com doses muito mais baixas para hiperprolactinemia, elas devem ser orientadas sobre este efeito colateral potencial.

Diversos preparados de gonadotrofinas sintéticas, purificadas e bioquimicamente modificadas para uso na indução da ovulação já existem. Preparações sintéticas consistem inteiramente em FSH, ao passo que a maioria das preparações purificadas também contém algum LH. Cada frasco tipicamente contém 75 IU de gonadotrofina. Os indivíduos com deficiência de gonadotrofina requerem uma preparação que contenha algum LH. Gonadotrofinas exógenas são tipicamente administradas em doses de dois a quatro frascos (por via intramuscular ou subcutânea, dependendo da preparação) durante cinco a 12 dias para alcançar o desenvolvimento folicular como monitorizado por ultrassonografia e concentrações de estradiol de soro ou urina; hCG, 5000 a 10,000 IU, é administrada em uma única dose intramuscular quando a maturação folicular é aparente. O hCG deve ser suspenso se houver mais de três folículos maduros juntos. Análogos de GnRH agora são usados para suprimir a atividade folicular endógena antes do início da terapia com gonadotrofinas exógenas e continuam até o hCG ser adminsitrado em mulheres mais velhas e naquelas com fraca resposta às gonadotrofinas exógenas. O uso dos análogos requer a administração de doses maiores de gonadotrofinas exógenas. As taxas de sucesso, no entanto, parecem

ser um pouco melhoradas com esta terapia combinada. Devido ao custo e à taxa de complicações, uma avaliação completa deve ser realizada para excluir outras causas de infertilidade antes que gonadotrofinas exógenas e hCG sejam utilizados. A ovulação poderá ser induzida em quase 100% das pacientes, mas a gravidez ocorre em apenas 50 a 70%. Não há aumento do risco de anomalias congênitas com gonadotrofinas exógenas e hCG. A taxa de gravidez múltipla com gonadotrofinas exógenas e hCG pode aproximar-se de 30%, com 5% sendo tripletos ou mais.

A hiperestimulação ovariana (*síndrome da hiperestimulação ovariana*, ou SHO) é o principal efeito colateral e pode ser fatal. Os ovários aumentam notoriamente, e cistos foliculares múltiplos, edema estromal e vários corpos lúteos estão presentes. Há um desvio de fluido do espaço intravascular para dentro da cavidade abdominal com hipovolemia e hemoconcentração resultantes. A causa da ascite é desconhecida. As complicações mais graves de SHO podem incluir tromboembolismo, insuficiência renal, síndrome da dificuldade respiratória do adulto e hemorragia a partir de ruptura do ovário. O tratamento é conservador, com acompanhamento de fluido e eletrólitos. Exames pélvicos não devem ser realizados por receio de ruptura dos ovários. A hiperestimulação geralmente se resolve vagarosamente dentro de uma semana, mas dura mais tempo se o ciclo resultar em gestação.

O uso de citrato de clomifeno ou gonadotrofinas exógenas, juntamente com a inseminação intrauterina de espermatozoides, está aumentando em mulheres com infertilidade inexplicada como a chamada hiperestimulação ovariana controlada (HOC). A intenção é estimular vários óvulos para serem ovulados, mas a gestação múltipla (às vezes de alta ordem) é um risco significativo. Em um ensaio randomizado foi observado que o risco para a gestação múltipla e os custos são reduzidos se HOC com gonadotrofinas não é usada e os pacientes são dirigidos imediatamente para o tratamento de fertilização *in vitro*. [2]

Tecnologias de Reprodução Assistidas

As tecnologias de reprodução assistida, em que, por definição, os óvulos e espermatozoides são ambos tratados fora do corpo, são atualmente utilizadas com maior frequência para tratar casais inférteis com doença tubária, endometriose, oligospermia e azoospermia, anticorpos do esperma e infertilidade inexplicada. O procedimento consiste em fertilização *in vitro* e diversas variantes. A fertilização *in vitro* envolve hiperestimulação ovariana, recuperação de oócitos, fertilização, cultura de embriões e transferência de embriões. A hiperestimulação ovariana com citrato de clomifeno e gonadotrofinas exógenas, apenas gonadotrofinas, ou um agonista de GnRH ou antagonista mais gonadotrofinas tipicamente resulta em um a 20 oócitos maduros, dependendo da idade da paciente e da “reserva ovariana”. Após o crescimento folicular ser considerado suficiente pela ultrassonografia, o hCG é dado para induzir a maturação folicular final. Cerca de 34 horas após a administração de hCG, os oócitos são recuperados por punção direta de cada folículo, normalmente por via transvaginal com a orientação do ultrassom. Os oócitos são então inseminados *in vitro* com esperma lavado, ou um único espermatozoide é injetado diretamente em um

único ovo (a chamada injeção intracitoplasmática de espermatozoide). Os embriões são cultivados durante cerca de 40 a 120 horas, após o que um ou mais embriões são transferidos para a cavidade uterina. Os embriões podem ser cultivados para o estágio de blastocisto (a 120 horas) antes da transferência. Embriões adicionais podem ser congelados em nitrogênio líquido para transferência em um ciclo natural subsequente. A taxa de sucesso é mais dependente da idade da mulher. Nos Estados Unidos, a porcentagem de ciclos, resultando em nascimentos varia de 40% em mulheres com menos de 35 anos para 11,5% em mulheres com idades entre 41 a 42 anos. Aproximadamente 30% são gêmeos e 3% são trigêmeos ou múltiplos de ordem superior. Assim, o maior problema atual com a fertilização *in vitro* envolve o número de múltiplos resultantes de alta ordem (três ou mais).

Atualmente, é possível testar o embrião para anormalidades genéticas por remoção de qualquer uma única célula (*i. e.*, blastômero) ou um corpo polar do embrião *in vitro* e testá-lo com sondas por hibridização *in situ* fluorescente, com o auxílio da reação em cadeia de polimerase, ou mais recentemente por hibridização genômica comparativa. A identificação de embriões normais e anormais permite que apenas os embriões normais sejam transferidos em famílias com reconhecidas e testáveis anormalidades genéticas.

Função e disfunção sexual

Função Sexual

Definição

Respostas sexuais historicamente foram divididas em quatro fases: excitação, platô, orgasmo e resolução. Com o estímulo e a excitação sexual, a vasocongestão e tensão muscular aumentam progressivamente, principalmente na região genital, que se manifesta pela lubrificação vaginal na mulher. A lubrificação é devido à formação de um transudato na vagina. A excitação sexual é iniciada por qualquer um de uma variedade de estímulos sexuais psicogênicos ou somatogênicos e devem ser reforçados para resultar em orgasmo. Com a estimulação contínua, a fase de excitação aumenta de intensidade para uma fase de platô durante o qual um elevado estado de interesse sexual é mantido. A fase de platô pode ser curta ou longa, e é a partir desta fase que um indivíduo pode passar ao orgasmo. A fase orgásmica tende a ser breve e é caracterizada por uma rápida liberação da vasocongestão e tensão muscular desenvolvidas. A liberação orgásmica também é conhecida como o ponto culminante por causa da intensidade psíquica e física de pico alcançada e há uma sensação de satisfação. Secreção abundante e transudato podem fluir durante o orgasmo nas mulheres. Durante essas fases ocorrem respostas genitais e extragenitais características. Estrógenos ampliam as respostas sexuais, mas as respostas podem ocorrer em mulheres deficientes de estrógenos. Para as mulheres, essas alterações ocorrem nos seios e na região pudenda e são variáveis de um ciclo de resposta para o outro. Para algumas mulheres, a excitação passa rapidamente através do platô ao

orgasmo, e o orgasmo é explosivo e acompanhado de vocalização e contrações involuntárias dos músculos pélvicos esqueléticos. Para outras mulheres, as respostas são lentas na construção, controladas em amplitude e de longa duração. Para poucas mulheres, o orgasmo nunca ocorre; para muitas, é intermitentemente ausente.

O foco sensorial somático que permite a liberação orgásmica é variável e pode incluir estimulação dos seios, vagina ou clitóris. O aspecto psicológico do coito pode envolver concentração no parceiro atual ou ato ou fantasias sobre outros tempos e pessoas. Embora os orgasmos possam variar em intensidade fisiológica, o que é importante é a satisfação psicológica. Satisfação para homens e mulheres pode ser obtida sem orgasmo.

Muitos médicos têm observado diversas limitações deste ciclo de resposta sexual humana tradicional. Cada vez mais médicos e pesquisadores veem o ciclo como circular, com estímulos de diferentes tipos que levam à excitação. Os médicos neste campo agora estenderam esta teoria para incluir o desejo e a excitação. Mulheres procuram experiências sexuais de intimidade, bem como para a gratificação sexual. As mulheres podem ser receptivas ou buscar estímulos sexuais para aumentar a intimidade. Fatores biológicos e psicológicos contribuem para o processamento desses estímulos e podem melhorar a excitação e o desejo ao mesmo tempo.

Disfunção Sexual

As mulheres podem procurar consulta por causa de perturbações na excitação sexual normal ou o orgasmo. Essa disfunção sexual pode ser decorrente de perturbações tanto orgânicas como funcionais.

Uma variedade de doenças que afetam a função neurológica, incluindo diabetes melito e esclerose múltipla, pode impedir a excitação sexual. Assim, desordens pélvicas locais, como endometriose e vaginite, que causam dispareunia, também podem levar à prevenção sexual. A deficiência de estrogênio que causa atrofia vaginal e dispareunia é uma causa relativamente comum de disfunção sexual. Doenças sistêmicas debilitantes como doença maligna também podem afetar indiretamente a função sexual.

Na maioria dos casos, a causa da disfunção sexual é psicológica. Por exemplo, o vaginismo envolve contrações involuntárias dos músculos que circundam o introito e leva à dispareunia. É uma resposta condicionada gerada por uma experiência sexual anterior traumática imaginária ou real. Sentimentos de culpa (causados por incesto ou estupro, por exemplo), de inadequação (causados por histerectomia ou mastectomia) ou de depressão ou ansiedade podem despertar a incapacidade. A incapacidade de atingir o orgasmo pode ser vista como uma disfunção, se a mulher está frustrada ou insatisfeita.

Tratamento

Tratamento da disfunção sexual deve eliminar as causas funcionais e proporcionar ao paciente, muitas vezes juntamente com seu parceiro, aconselhamento psicológico adequado. A modificação comportamental é eficaz no tratamento de muitas mulheres com disfunção sexual psicológica. Em um ensaio randomizado, a satisfação sexual

autorrelatada aumentou em mulheres tratadas com testosterona. No entanto, as orientações posológicas não são claras, e a terapia não pode ser considerada o tratamento padrão com base em evidências atuais.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Grau A

1. Legro, R. S., Barnhart, H. X., Schlaff, W. D., et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007; 356:551–566.
2. Reindollar, R. H., Regan, M. M., Neumann, P. J., et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standardized (FASSTT) trial. *Fertil Steril*. 2009; 94:888–899.

Leituras sugeridas

Aboulghar, M. A., Mansour, R. T., Serour, G. I., et al. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 267:177–188. *Um panorama prático.*

Brown J, O'Brien PM, Marjoribanks J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD001396. *Análise sistemática para documentar a eficácia de inibidores seletivos para a recaptação da serotonina na tensão pré-menstrual.*

Bulun, S. E. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:268–279. *Análise da endometriose com foco em mecanismos relacionados a esteroide.*

Dawood, M. Y., Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006; 108:428–441 *Uma análise prática para fisiopatologia, diagnóstico e tratamento para esta disfunção comum*

De Vos, M., Devroey, P., Fauser, B. C. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010; 376:911–921. *Análise.*

Dey, S. K. How we are born. *J Clin Invest*. 2010; 120:952–955. *Introdução a uma série de artigos de revisão na mesma edição, fornecendo atualizações sobre o atual entendimento de vários processos reprodutivos.*

Ehrmann, D. A. Medical progress: polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352:1223–1236. *Aborda o conhecimento atual em relação ao diagnóstico, causa e tratamento da síndrome do ovário policístico.*

Gordon, C. M. Clinical practice: functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010; 363:365–371. *Revisão clínica.*

Rebar, R. W. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:1355–1363. *Revisão clínica.*

Richards, J. S., Pangas, S. A. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest*. 2010; 120:965–972. *Análise.*

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81:19–25. *Análise das justificativas para os critérios de diagnósticos atualmente utilizados para a SOP.*

Zapantis, G., Santoro, N. The menopausal transition: characteristics and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003; 17:33–52. *Um resumo das características e distúrbios hemorrágicos que ocorrem durante os anos reprodutivos tardios, pouco antes da menopausa.*

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009; 92:1520–1524. *Um glossário de termos aprovado atualmente pela OMS relacionado à infertilidade e tecnologia de reprodução assistida.*

SEÇÃO XIX
Saúde da mulher

OUTLINE

Capítulo 245: Abordagem à saúde da mulher

Capítulo 246: Contracepção

Capítulo 247: Problemas clínicos comuns na gravidez

Capítulo 248: Menopausa

Capítulo 249: Violência por parceiro íntimo

Abordagem à saúde da mulher

Karen Freund

Uma abordagem para o tratamento de mulheres deve ir além de uma compreensão das diferenças na incidência da doença entre homens e mulheres. Os provedores precisam considerar o impacto das diferenças sexuais (aqueles com base nas diferenças genéticas e hormonais) e de gênero (as atribuídas aos papéis de homens e mulheres na sociedade). As decisões terapêuticas devem levar em consideração as diferenças ambientais e genéticas na apresentação da doença, a eficácia das opções terapêuticas, a fase de vida reprodutiva do paciente, das comorbidades e dos contextos de assistência social e cultural. Evidências empíricas sobre cuidados para mulheres aumentaram desde 1994, quando o *National Institutes of Health* entendeu como necessária a inclusão das mulheres como indivíduos de pesquisa. O aumento do número de mulheres participantes na pesquisa clínica, em conjunto com iniciativas do Escritório de Investigação e Saúde da Mulher, levou a uma ampla expansão do conhecimento e um maior reconhecimento da necessidade de dados específicos por sexo para avaliação do impacto de qualquer intervenção terapêutica.

Grupos etários

Muitas questões importantes de saúde feminina estão associadas aos contextos sociais, psicológicos e biológicos em determinadas idades e estágios da vida. Quando se consideram tanto os cuidados preventivos quanto as causas comuns de mortalidade e morbidade, esses estágios fornecem um contexto para a organização do cuidado (Tabela 245-1).

Tabela 245-1

Importantes problemas de saúde da mulher mediante o tempo de vida

CAUSA	*Idades*		
	15-44 ANOS	**45-65 ANOS**	**65+ ANOS**
Problemas comportamentais	Comportamentos de risco Comportamento sexual Tabagismo Álcool e uso de drogas Exercício Dieta	Comportamentos de risco Tabagismo Álcool e uso de drogas Exercício Dieta	Comportamentos de risco Tabagismo Exercício
Papéis sociais	Entrar na força de trabalho Transições de relacionamentos Relações com os pais	Cuidados para várias gerações Transições em ambientes de trabalho e familiar	Perdas e isolamento social
Questões de reprodução	Problemas de saúde reprodutiva	Climatério	
Lesão	Violência interpessoal não intencional e intencional Acidentes de veículo		Quedas
Causas comuns de mortalidade e morbidade	Depressão AnsiedadeHIV/AIDS	Depressão Ansiedade Câncer Obesidade Diabetes	Doença cardiovascular Câncer Declínio cognitivo Incontinência Osteoartrite Osteoporose Depressão Ansiedade

Para a maioria das mulheres, a idade adulta (15 a 44 anos) é marcada por transições sociais na estrutura familiar, como a formação de sua própria família e sua entrada na força de trabalho. As taxas de mortalidade são baixas, e as consultas de saúde podem se concentrar em decisões comportamentais que irão influenciar o risco para doença no futuro, tais como aquelas pertinentes a comportamento sexual, tabagismo, uso de álcool e drogas, dieta e exercício. As principais fontes de morbidade se devem às lesões acidentais, assim como às intencionais, incluindo a violência interpessoal (Capítulo 249) e acidentes de carro. O HIV é a principal causa de morbidade e mortalidade nessa faixa etária. Depressão e ansiedade são comuns neste e em todos os estágios da vida. Problemas reprodutivos são considerados na maioria das decisões terapêuticas.

A meia-idade (45 a 65 anos) continua a ser influenciada por decisões comportamentais, especialmente dieta, exercício, álcool e uso de drogas. O contexto social inclui alterações à medida que os filhos atingem a idade adulta e incluem as responsabilidades pelas crianças e e possivelmente netos, bem como o envelhecimento dos próprios pais. O climatério pode ser acompanhado por novos sintomas. Causas comuns de morbidade, incluindo diabetes e obesidade, agora refletem decisões comportamentais anteriores. O câncer é a principal causa de mortalidade.

Problemas de saúde em mulheres mais velhas (65+ anos) podem ocorrer no contexto de perda de função e da independência, e porque elas comumente sobrevivem a seus

parceiros masculinos, são mais propensas, nessa fase da vida, para serem solitárias e mais isoladas. A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade, seguida por câncer, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica e pneumonia. Perda da independência é relacionada com declínio cognitivo, osteoartrite, fraturas osteoporóticas e incontinência.

Disparidades da saúde entre mulheres

É importante considerar as diferenças raciais e étnicas nos resultados para causas mais comuns de mortalidade e morbidade quando se avalia o estado de saúde das mulheres. Mulheres americanas com uma filiação étnica ou racial não predominante, incluindo aquelas de ascendência africana (sejam nascidas nos Estados Unidos ou no exterior), as de muitos países asiáticos e do Pacífico, índios americanos e mulheres latinas, compartilham um pior prognóstico para uma ampla variedade de condições. Este largo achado de resultados piores em muitos grupos étnicos e raciais indica também diversos pontos de diferenças genéticas específicas nestas populações e concorre para fatores sociais e determinantes da saúde. Descendências étnicas e raciais minoritárias estão correlacionadas com baixas aquisições educacionais, renda inferior, residência em bairros com maior criminalidade, mais riscos à saúde ambiental e menor acesso a seguro de saúde abrangente. As recomendações habituais para a promoção da saúde, nas quais se inclui uma dieta pobre em gorduras e açúcares processados e rica em grãos integrais, frutas e vegetais, juntamente com exercício regular, como andar, podem ser difíceis de seguir na vizinhança de alta criminalidade ou na impossibilidade de se oferecer uma variedade de alimentos nutritivos. As barreiras ao acesso à assistência à saúde e a falta de adesão à terapia clínica são mais comuns em mulheres de baixa renda. Por exemplo, elas podem ter dificuldade para marcar consultas que não interfiram em seus horários de trabalho ou no seu tempo livre. A necessidade de cuidar de crianças dependentes ou idosos pode interferir na capacidade de lidar com suas próprias necessidades de cuidados em termos de saúde. Falta de educação em saúde e as barreiras culturais podem criar as dificuldades adicionais (Capítulo 5).

Causas comuns de mortalidade em mulheres

Doença Cardiovascular

Doença cardiovascular (DCV; Capítulo 51) é a principal causa de morte em mulheres. Entretanto, como a morte relacionada com DCV ocorre mais frequentemente em mulheres acima de 65 anos de idade, seu impacto não é reconhecido ou subestimado com frequência. Etnias raciais desempenham um grande papel no risco para DCV; as mulheres afro-americanas têm taxas muito mais altas de DCV e morte por essa causa do que qualquer outro grupo étnico ou racial.

A taxa de incidência de DCV em mulheres fica 10 anos atrás da dos homens de 40 a 70 anos; isto é, uma mulher de 65 corre o mesmo risco que um homem de 55 anos. Não há aumento abrupto no risco de DCV nas mulheres após a menopausa, sugerindo que nessa

fase as alterações no estado de estrogênio ou progesterona não são responsáveis pela diferença entre os sexos. Além disso, estudos clínicos aleatórios têm confirmado que a terapia hormonal em mulheres não previne DCV e, portanto, não é indicada para este fim.[1] Reanálises do estudo *Women's Health Initiative* confirmou o aumento do risco de DCV *com* terapia hormonal, mesmo quando o tratamento é iniciado 10 anos depois da menopausa.[2] Outros fatores de risco para DCV em mulheres são os mesmos em homens: níveis elevados de lipídios, falta de atividade física, obesidade, tabagismo, hipertensão e diabetes. Mulheres com diabetes têm o mesmo risco de DCV que os homens da mesma idade com diabetes. Porque as taxas atuais de tabagismo em coortes de mulheres jovens são iguais ou excedem aquelas de homens da mesma idade, este hábito está se tornando um dos mais importantes fatores comportamentais de risco da DCV em mulheres. A incidência de muitos fatores de risco conhecidos, incluindo obesidade, hipertensão e hipercolesterolemia, é maior em mulheres afro-americanas que em brancas.

A apresentação da doença coronariana em mulheres difere da mesma em homens. Embora a dor torácica seja a apresentação mais comum em mulheres, a dor atípica e a não cardíaca são formas mais comuns de apresentação em mulheres do que em homens, e menos mulheres têm típica sensação de aperto no peito ou pressão como queixa inicial. Por essas e outras razões, as mulheres se apresentam para cuidados de emergência em um momento mais tardio do que os homens, o que pode limitar algumas opções terapêuticas e aumentar a gravidade da doença e suas complicações, incluindo insuficiência cardíaca congestiva.

Diretrizes para o tratamento de distúrbios lipídicos na prevenção da DCV são as mesmas para homens e mulheres (Capítulo 213). A decisão de começar a farmacoterapia é baseada no nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e fatores de risco para eventos de DCV. Os níveis elevados de lipoproteína de alta densidade (HDL) conferem proteção e são, portanto, considerados para reduzir o risco de um indivíduo. Esse fator requer atenção particular antes de se iniciar a terapia em muitas mulheres. Conduta agressiva para reduzir os níveis de LDL a menos de 100 mg/dL (alguns sugerem <80 mg/dL) é recomendada para mulheres com diabetes ou doença vascular conhecida, incluindo doença cerebrovascular.

O tratamento clínico é semelhante para homens e mulheres com síndromes coronarianas agudas, incluindo angina instável e infarto agudo do miocárdio (Capítulo 72). O uso de aspirina, β-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), heparina, terapia trombolítica e as recomendações para testagem não invasiva são iguais para mulheres e homens. Estudo clínico controlado e aleatório mostra que as mulheres em baixo risco, com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST não se beneficiam com a revascularização precoce e que o tratamento médico é indicado.[3]

Diabetes Tipo 2

As taxas de diabetes tipo 2 (Capítulo 237) continuam a subir, com um risco maior em mulheres com sobrepeso ou obesas e fisicamente inativas. As taxas são mais altas em

muitos grupos étnicos e raciais do que entre as mulheres brancas, inclusive afro-americanas, asiáticas, americanas nativas e latinas. Embora a maioria das diretrizes não recomende a triagem universal, dada a altas taxas de diabetes não diagnosticado, o rastreamento das mulheres para fatores de risco conhecidos (p. ex., obesidade, histórico familiar) parece razoável. Para mulheres que desenvolvem diabetes gestacional (Capítulo 247), o risco de ter diabetes tipo 2 em fases mais tardias da vida aumenta cinco vezes; portanto a triagem com teste de glicose em jejum pelo menos a cada dois anos é indicada.

A incidência de diabetes está aumentando em mulheres em idades mais jovens, com significativas implicações perinatais. Discussão contínua sobre controle de fertilidade e planejamento familiar é crítica em mulheres diabéticas com potencial reprodutivo. O controle glicêmico rígido antes da concepção e durante o primeiro trimestre é fundamental para diminuir o risco de nascimento com anomalias e importante para diminuir o risco de eventos adversos mais tarde na gestação, incluindo macrossomia fetal (grande para a idade gestacional) e parto prematuro (Capítulo 247). Em condições ideais, mulheres que planejam uma gravidez devem mudar dos agentes orais para a insulina, com monitoração da glicose domiciliar para um controle rígido (Tabela 245-2).

Tabela 245-2

Medicamentos preferenciais para mulheres com potencial reprodutivo

CONDIÇÕES COMUNS EM MULHERES COM POTENCIAL REPRODUTIVO	QUESTÕES A SABER	MEDICAMENTOS PREFERENCIAIS OU GRUPOS DE MEDICAÇÕES
Depressão	Devem-se considerar os efeitos da depressão não tratada na mãe e no lactente Paroxetina pode causar defeitos cardíacos congênitos	Evitar medicamentos novos quando fármacos mais antigos, com mais informações, estão disponíveis ISRSs são geralmente considerados seguros; fluoxetina é preferida, com dados mais seguros
Ansiedade	Comumente associada a depressão nas mulheres	Os benzodiazepínicos não são associados a fenda labial e não têm efeito colateral; escolher aqueles com meia-vida mais curta
GERD	Não há dados sobre os efeitos nocivos de bloqueadores-H_2 ou IBPs Misoprostol é contraindicado, pois pode causar aborto espontâneo, morte fetal, anomalias congênitas	Antiácidos contendo cálcio são a terapia preferida Bloqueadores-H_2 são preferidos aos IBPs
Acne	Isotretinoína oral e tazaroteno tópico são contraindicados devido a defeitos congênitos	A maioria dos outros agentes tópicos é considerada classes B e C
Asma	Dados extensos sobre a segurança de categorias comuns de medicamentos: benefício excede em muito o risco no tratamento de mulheres	Inaladores de cortisona Lúpus, prednisona para exacerbações

		Broncodilatadores de ações curta e prolongada
Distúrbios convulsivos	Difícil separar os efeitos da medicação sobre o desenvolvimento fetal dos efeitos da crise Todos os agentes associados a algum risco aumentado de anormalidade fetal (4% a 8% em comparação com 1% a 2% na população geral)	Monoterapia com menores doses recomendadas Evitar alterações de medicação no primeiro trimestre Suplementação de folato no período de pré-concepção
Hipertensão (não pré-eclâmpsia)	Os inibidores da ECA e BRA são contraindicados na gravidez; possivelmente associados a anomalias cardiovasculares e neurológicas no primeiro trimestre; podem causar anormalidades na hemodinâmica renal no terceiro trimestre Maioria dos dados sugere que diuréticos tiazídicos são seguros se o uso for estável antes da gravidez	β-bloqueadores, especialmente o labetalol, e metildopa são escolhas principais Bloqueadores dos canais de cálcio também são considerados seguros
Distúrbios	Os níveis de lipídios circulantes estão elevados com a gravidez e a amamentação	Nenhum medicamento durante a gestação; o ideal seria parar estatinas antes da concepção
Analgésicos para febre e tratamento da dor	Há controvérsias sobre se os AINEs ligeiramente aumentam o risco de aborto no primeiro trimestre	O acetaminofeno é preferível; a aspirina também é considerada segura
Dor de cabeça	Há controvérsias sobre se os AINEs ligeiramente aumentam o risco de aborto no primeiro trimestre	O acetaminofeno é preferível; a aspirina também é considerada segura
Diabetes	Sulfonilureias de primeira geração; contraindicadas na gravidez, podem causar hiperinsulinemia fetal e defeitos de nascimento	Conversão para insulina durante período planejado de pré-concepção Insulina, metformina e gliburida são preferidas para mulheres com potencial reprodutivo
Doenças autoimunes	Devem ter benefícios do uso de imunossupressores contra os potenciais riscos tanto para a mãe quanto para o lactente Metotrexato é contraindicado na gravidez, pois induz aborto Sem dados sobre a segurança ou risco de inibidores de TNF e IL-1	Prednisona geralmente é considerada segura na gravidez, Sulfassalazina, ciclosporina, azatioprina e hidroxicloroquina são geralmente preferidas, se necessário
Controle do tabagismo	Tabagismo mostrou efeitos nocivos ao feto Em um pequeno estudo clínico controlado, a reposição de nicotina foi associada a níveis reduzidos de nicotina e melhora no nascimento Bupropiona está associada a relatos de anomalias fetais	Tente as abordagens não farmacológicas para cessação primeiro Reposição de nicotina provavelmente melhor para o feto do que tabagismo
Doença ovariana policística	A metformina pode restaurar os ciclos ovulatórios; usar a contracepção	
Infecções bacterianas	Tetraciclinas se acumulam nos ossos e dentes fetais Fármacos à base de sulfa podem aumentar o risco de defeitos do tubo neural com o uso no primeiro trimestre e kernicterus com o uso em terceiro trimestre Trimetoprima interfere no metabolismo do ácido fólico, associada a surdez bilateral e canamicina Estreptomicina e canamicina associada a surdez bilateral	Penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, azitromicina

ECA = enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; DRGE = doença do refluxo

gastroesofágico; IL = interleucina; AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais; IBP = inibidor da bomba de prótons; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; TNF = fator de necrose tumoral.

Câncer

O câncer é a principal causa de morte em mulheres de 40 a 65 anos de idade. O câncer de mama (Capítulo 204) é o tipo mais comum e a segunda principal causa de morte por câncer em mulheres, embora a maioria daquelas que o desenvolvem sobreviva. Estudos indicam que muitas mulheres superestimam significativamente seu risco pessoal de doença. A falta de compreensão da causa da maioria dos cânceres de mama e as limitações e incertezas das modalidades de imagem usadas como testes de triagem têm limitado os esforços para o controle do câncer de mama. Após décadas de um aumento da incidência de câncer de mama nos Estados Unidos, as taxas de incidência caíram nos últimos 3 a 5 anos. A causa dessa queda não é compreendida, mas redução do uso de terapia hormonal pós-menopausa e recentes declínios nas taxas de triagem têm sido implicados.

O câncer de pulmão (Capítulo 197) é a principal causa de morte por câncer em mulheres, e as taxas continuam a aumentar, em comparação com o número de mulheres que começaram a fumar entre 1940 e 1950 e com menores taxas de abandono de tabagismo por mulheres comparadas com homens. A maioria dos tumores de pulmão é relacionada com tabagismo, embora as mulheres sejam mais propensas que os homens a apresentar tumores de pulmão não relacionados a tabaco. Não há modalidade de triagem eficaz para câncer de pulmão.

O câncer colorretal (Capítulo 199) tem uma incidência similar em mulheres e homens. O teste de sangue oculto nas fezes, a sigmoidoscopia e a colonoscopia são eficazes na detecção de lesões pré-cancerosas, reduzindo, assim, as taxas de novos tumores e a doença em estágio avançado.

O câncer de ovário (Capítulo 205) é relativamente raro, com 21.500 casos nos Estados Unidos anualmente, mas a mortalidade é alta, devido à sua apresentação em estágios tardios na maioria dos casos. Dor pélvica ou abdominal baixa, sintomas urinários e mudanças nos hábitos intestinais são inespecíficos e comuns em muitas mulheres, o que limita a capacidade para detectar o câncer em estágio inicial. Não há teste de triagem eficaz para as mulheres com risco médio. O CA-125 possui baixas sensibilidade e especificidade, com níveis normais em doença em estágio inicial e elevações com patologia ovariana não maligna. Estudos recentes sugerem que níveis de CA-125 seriado em mulheres na pós-menopausa podem ter maior valor preditivo.

O maior avanço recente na prevenção do câncer é o desenvolvimento de vacinas contra os mais carcinogênicos subtipos do papilomavírus humano (HPV) associados ao cânceres cervical (Caps. 205 e 381) e anal. A vacina tem o potencial de reduzir a morbidade significativa causada por tratamento de lesões pré-malignas, incluindo o risco de incompetência cervical e parto prematuro. Novas diretrizes recomendam adiar a triagem com teste de Papanicolaou em mulheres até a idade de 21 anos e aumentando o intervalo de triagem para a cada 2 anos em mulheres de 20 a 29 anos e a cada 3 anos em mulheres

de 30 anos e mais velhas, caso se tenha demonstrado na primeira triagem que não há riscos para os subtipos de HPV.

Osteoporose

Fratura de quadril devido à osteoporose (Capítulo 251) é uma das principais causas de incapacidade, perda de independência e elevação da taxa de mortalidade em mulheres mais velhas. A prevenção da osteoporose pela ingestão de cálcio e vitamina D e exercícios de levantamento começam na puberdade e se estendem por toda a vida adulta. As mulheres precisam de uma ingestão de cálcio de 1.000 mg/dia, aumentando para 1.300 mg na puberdade e amamentação e 1.200 mg após a menopausa, a fim de manter a força estrutural do osso. A vitamina D é um elemento necessário para a absorção de cálcio e está disponível mediante exposição direta ao sol ou suplementação de vitamina D do leite (não de outros laticínios) e alguns sucos. Dados epidemiológicos sugerem deficiência de vitamina D em mulheres nos Estados Unidos. Isso é atribuído a baixos níveis de reposição dietética, diminuição da exposição ao sol com o uso de protetores solares e falta de produção de vitamina D na pele (mesmo com a exposição ao sol), em climas frios, durante os meses de inverno. A triagem para uma única linha de base de nível sérico de 25-hidroxivitamina D pode fornecer informações úteis sobre a adequação de mulheres a suas dietas, com níveis acima de 30 ng/mL sendo considerados suficientes ou ideais. O tratamento com altas doses de curto prazo, consistindo em 50.000 UI/semana durante 12 semanas, é recomendado a pacientes com níveis séricos de 25-hidroxivitamina D menores que 20 ng/mL, seguidos por reposição diária com 600 a 800 UI. Reposição diária de 600 UI de vitamina D é recomendada para mulheres, com 800 UI recomendada após 70 anos de idade.

Embora não exista prognóstico a longo prazo sobre os benefícios da absortometria radiológica de dupla energia (DEXA) (DXA triagem densitometria óssea), muitos defendem uma única triagem em 2 anos da menopausa e um acompanhamento de 2 a 5 anos mais tarde para determinar a densidade óssea e a taxa de perda. Um algoritmo para avaliar o risco de fratura óssea de acordo com a DXA e fatores de risco individuais está disponível através da Organização Mundial da Saúde e pode guiar a tomada de decisão sobre tratamento preventivo. Terapia com estrogênio a longo prazo não é recomendada para a prevenção da osteoporose. Entusiasmo inicial com a terapia com bifosfonato tem sido modelado por relatos raros, mas debilitantes para a osteonecrose da mandíbula (Capítulo 256). Essa complicação foi observada em mulheres com e sem fatores de risco, como doença dental. O raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, tem os benefícios da prevenção de osteoporose, reduzindo o risco de câncer de mama, sem aumentar o risco de DCV; ele tem sido subutilizado como um agente de prevenção.

Causas comuns de morbidade em mulheres

Obesidade

As taxas de obesidade continuam a subir, e a sua prevalência é maior em mulheres do

que em homens, especialmente entre as de baixa renda e grupos minoritários (Capítulo 227). A redução dietética em calorias e o consumo calórico aumentado com exercício aeróbico são estratégias para tratamento de curto e longo prazos. Estudos sugerem que nenhuma dieta simples é superior às outras, e algumas dietas comuns podem reduzir o peso corporal. O aumento da atividade durante o curso da rotina diária é tão eficaz quanto a intervalos mais curtos de mais atividade vigorosa. Os programas mais eficazes incluem uma combinação de terapia comportamental, quer individualmente ou em grupos, para lidar com padrões comportamentais na ingestão alimentar, juntamente com a dieta e o exercício. Perda de peso de meio a 1 kg por semana e uma perda total de até 5% a 10% do peso corporal são objetivos realistas. Mesmo pequenas alterações no peso e aumentos modestos na atividade física reduzem a morbidade e a mortalidade em uma base populacional.

Exercício e mudanças na dieta são difíceis para muitas pessoas, por uma ampla variedade de razões. O ambiente físico pode não ser favorável à atividade física devido à natureza sedentária da maioria dos locais de trabalho, à falta de áreas seguras para exercícios e a projetos da arquitetura característicos, tais como a falta de acesso fácil a escadas em vez de elevadores. O uso de alimentos preparados e o consumo de *fast-food*, ricos em gordura e calorias e de baixo conteúdo nutricional, aumenta o risco da obesidade.

Atualmente não existem intervenções baseadas em evidências para apoiar a redução de peso no contexto de uma breve visita ao consultório. A maioria das diretrizes foca na avaliação do índice de massa corporal (IMC) em todas as mulheres e na recomendação de restrição de dieta para redução de peso e exercício, incluindo a terapia comportamental para apoiar tais alterações comportamentais. Para mulheres obesas com IMC maior que 40, ou aquelas com um IMC maior que 35 e comorbidades importantes, tais como diabetes, apneia do sono ou osteoartrite, a cirurgia bariátrica (Capítulo 227) é indicada, uma vez que a perda de peso por outros métodos falharam. A cirurgia bariátrica leva a benefícios de curto e longo prazos em múltiplas comorbidades e redução da mortalidade devido a melhora nas comorbidades. Essencial para o sucesso dessa intervenção é uma abordagem de equipe, com avaliação psicológica, dieta e programas de exercícios, começando antes e se mantendo após a cirurgia.

Depressão

Depressão maior e outros distúrbios relacionados, incluindo a distimia, predominam em mulheres (Capítulo 404). Várias pequenas ferramentas de triagem têm sido desenvolvidas para identificar a depressão. Mulheres com depressão têm alta probabilidade de chamar a atenção do sistema de atendimento à saúde por duas razões. Primeira: condições médicas crônicas estão associadas a taxas mais altas de depressão e são tratadas tanto pelos generalistas quanto pelos especialistas. Depressão é uma comorbidade significativa em muitas condições médicas crônicas que afetam tanto as mulheres mais jovens quanto as mais velhas. A triagem para depressão deve ser considerada para mulheres com condições médicas crônicas, e o tratamento é necessário

para prevenir resultados adversos dessas condições. Segunda: queixas somáticas são apresentação comum de distúrbios depressivos e mais comuns em mulheres do que em homens. Todas as especialidades são prováveis de ver os pacientes com sintomas inexplicados, como dor torácica, dor de cabeça, dor abdominal e outras queixas. A depressão deve ser considerada um diagnóstico primário ou secundário para ser tratada como parte do plano terapêutico geral.

Transtornos de Ansiedade

Transtornos de ansiedade também predominam em mulheres e comumente coexistem com os distúrbios depressivos. Distúrbios de ansiedade, incluindo o transtorno de estresse pós-traumático, podem ser uma consequência de violência contra as mulheres, que frequentemente permanece não identificada (Capítulo 249). Os benzodiazepínicos têm demonstrado ser seguros e eficazes no uso a curto prazo. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e terapias comportamentais são eficazes para o tratamento a longo prazo dos transtornos de ansiedade.

Osteoartrite

Osteoartrite (Capítulo 270) é uma das causas mais comuns de morbidade e limitação de *status* funcional, especialmente no envelhecimento de mulheres. A avaliação da dor e o estado funcional são básicos no tratamento. A fisioterapia e a terapia ocupacional, para restaurar o estado funcional, são componentes críticos do tratamento. Substituição articular (Capítulo 285) deve ser considerada e recomendada quando o estado funcional interfere nas atividades da vida diária e os cuidados de suporte e outras estratégias de controle dos sintomas se mostram ineficazes.

Tabagismo

O uso de tabaco, mais comumente do cigarro, continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade preveníveis em mulheres (Capítulo 31). Embora tenha havido muito progresso nos esforços para a interrupção do tabagismo, mulheres jovens continuam a iniciar o tabagismo, sendo altas as taxas de falha na cessação deste hábito. Em 1990 mais meninas adolescentes do que meninos começaram a fumar, e mais de 25% se tornaram fumantes devido à elevada propaganda para esse grupo em geral, especificamente para as meninas. Com base em esforços da comunidade e das escolas para promover esse controle e no aumento do custo de cigarros, as taxas de tabagismo entre meninas e meninos são agora as mesmas, abrangendo cerca de 18% dos adolescentes. Esforços de saúde pública e recursos para promover cessação do tabagismo são altamente eficazes. A atuação dos prestadores de cuidados de saúde pode determinar taxas de abandono ao tabagismo de 1% a 2% por meio de afirmações simples incentivando os fumantes a pararem. Ganhos adicionais na parada de fumar são possíveis com o aconselhamento do paciente, que envolve a avaliação da fase de

prontidão para mudanças e o fornecimento de aconselhamento específico para cada estágio.

A reposição de nicotina é igualmente eficaz para mulheres e homens. Fumantes com dependência de nicotina (aquelas que fumam mais de um maço ao dia ou fumam 20 minutos após despertarem) se beneficiarão mais da reposição de nicotina. Muitas mulheres relatam ganho de peso e isso é uma grande barreira ao abandono do tabagismo. O Capítulo 31 descreve o tabagismo e as abordagens para o tratamento.

Incontinência

A incontinência urinária (Capítulo 25) é uma causa frequentemente negligenciada das principais limitações do estado funcional em mulheres de meia-idade e idosas. Até metade das mulheres afetadas sub-relata este problema para seus médicos e altera seus estilos de vida para se adaptar, incluindo a redução da ingesta de líquidos, evitando atividades que exacerbam o problema, ou restringindo viagens em que o acesso a instalações sanitárias é incerta. Existem duas categorias de incontinência — incontinência de esforço e incontinência de urgência, embora as mulheres comumente tenham aspectos de ambos os tipos. A incontinência de esforço é definida como perda urinária decorrente do aumento da pressão intra-abdominal, tal como ocorre com espirros ou tosse, bem como ao correr ou andar. As razões mais comuns são relaxamento do assoalho pélvico, geralmente decorrente de parto. Exercícios de Kegel são frequentemente recomendados, mas são de valor limitado. Um número de procedimentos cirúrgicos está disponível para lidar com essa condição. Os procedimentos menos invasivos podem ser testados inicialmente e incluem o pessário vaginal, ou injeções periuretrais com material biodegradável como o colágeno ou com materiais não biodegradáveis. Incontinência de urgência, descrita como instabilidade do músculo detrusor, resulta em necessidade de micção com baixos volumes. Medicamentos anticolinérgicos e treinamento esfincteriano são eficazes. A avaliação urodinâmica deve ser considerada se a história não identificar claramente uma causa.

HIV

Os fatores de risco para doença pelo HIV em mulheres são os contatos heterossexuais em 80% dos casos novos e o uso de drogas injetáveis em 20%. O HIV continua a afetar mulheres dos grupos minoritários desproporcionalmente, com 61% dos casos incidentes afetando mulheres afro-americanas. As taxas de incidência continuam menores em mulheres do que em homens, com apenas os 27% dos casos; em grande parte, isso é devido ao fato de que o contato sexual entre homens continua a ser responsável por 72% dos novos casos entre o sexo masculino. Entretanto, o número absoluto de novas infecções por contato heterossexual é duas vezes mais alto nas mulheres do que em homens. Mulheres com HIV/AIDS continuam a ter sobrevida pior do que os homens, apesar da disponibilidade da terapia antirretroviral. Alguns dados sugerem que é menos provável que as mulheres adiram a um esquema de terapia antirretroviral do que os

homens. A diferença de gênero na adesão à terapia, segundo um estudo, foi associada ao fato de que, ao cuidarem de crianças dependentes, descuidam-se de seu próprio tratamento. Displasia e cânceres cervical e anal são mais comuns entre mulheres com HIV do que naquelas sem. Portanto, os exames anuais de Papanicolau são recomendados para todas as mulheres com infecção pelo HIV, mesmo na ausência de um resultado positivo de teste para HPV. Não há evidências suficientes para apoiar o rastreamento para displasia anal, mas os prestadores de cuidados devem estar cientes do risco aumentado e realizar um exame externo em busca de evidências de lesões.

Saúde reprodutiva

Todos os profissionais que cuidam de mulheres com potencial reprodutivo devem considerar as implicações da prevenção e das decisões terapêuticas. Com a metade de todas as gestações nos Estados Unidos não planejada, os médicos devem habitualmente perguntar sobre práticas contraceptivas e considerá-las em seus planos de cuidados.

Todos os prestadores de atendimento primário devem ficar à vontade para procederem ao aconselhamento de pacientes sobre as opções contraceptivas e a prescrição de contraceptivos orais. As contraindicações absolutas para contraceptivos orais são histórico pessoal de DCV, doença tromboembólica ou câncer ginecológico ou de mama. Uma histórico familiar de câncer não é considerado uma contraindicação; de fato, os dados sugerem que o uso de contraceptivos orais diminui o risco de câncer de endométrio e ovário. As fumantes enquanto usam contraceptivos orais apresentam aumento do risco de eventos tromboembólicos, mais especialmente aquelas com mais de 30 anos. O uso de anticoncepcional oral é considerado seguro para mulheres não fumantes até a menopausa. Embora o fator V de Leiden tenha sido associado a um risco aumentado de trombose venosa profunda em pacientes que tomam contraceptivos orais, o risco absoluto para qualquer mulher ainda é muito baixo, portanto a triagem para esta e outras trombofilias genética não é indicada. A hipertensão preexistente é uma contraindicação relativa para o uso de anticoncepcional oral. Algumas mulheres desenvolvem pressão arterial elevada com contraceptivos orais, portanto a pressão arterial deve ser monitorada em 3 meses após o início do tratamento com o medicamento e, então, anualmente.

Os profissionais da saúde devem considerar as implicações reprodutivas de todos os medicamentos crônicos em mulheres com potencial reprodutivo (Capítulo 247), já que os efeitos teratogênicos das medicações podem ocorrer durante o primeiro trimestre, e antes de uma avaliação obstétrica inicial. Por princípio, quando se escolhe um medicamento para doenças crônicas para mulheres durante seus anos reprodutivos, deve-se selecionar aqueles com maior perfil de segurança durante o primeiro trimestre de gravidez. A Tabela 245-2 descreve categorias comuns de fármacos e recomendação para uso na gestação.

Medicações antidepressivas merecem atenção particular em virtude de os dados serem conflitantes com relação ao seu uso na gestação. Alguns relatórios iniciais sugeriram que os antidepressivos, especialmente a paroxetina, fossem associados aos defeitos

congênitos, no entanto outros estudos sugerem que outros medicamentos são seguros, como a fluoxetina. Para mulheres que não desejam usar medicação durante a gravidez, a recomendação é proceder à redução gradual da dosagem durante o curso de várias semanas, e não parar abruptamente, mantendo a medicação. O risco de depressão não tratada durante a gravidez e de depressão pós-parto para a mulher e seu bebê é substancial. Portanto, os objetivos do tratamento devem ser fornecer a ingestão adequada de dosagem para prevenir o agravamento da depressão durante este período.

Grau A

1. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J AMA*. 2002; 288:321–333.
2. Toh, S., Hernández-Díaz, S., Logan, R., et al. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152:211–217.
3. Lagerqvist, B., Safstrom, K., Stahle, E., et al. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:41–48.

Leituras sugeridas

FRAX WHO Risk Assessment Tool. http://www.shef.ac.uk/FRAX/. *Algoritmo para avaliar o risco de fratura osteoporótica em mulheres com o teopenia e para orientar a terapia preventiva*

Gupta, K., Hooton, T. M., Naber, K. G., et al. Executive summary: international clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:561–564. *Diretrizes consensuais, incluindo a resistência antimicrobiana.*

Mosca, L., Benjamin, E. J., Berra, K., et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:1243–1262. *Diretrizes consensuais.*

Partridge, E. E., Abu-Rustum, N. R., Campos, S. M., et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8:1358–1386. *Panorama das técnicas de avaliação incluindo testes de HPV.*

Santen, R. J., Allred, D. C., Ardoin, S. P., et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:s1–s66. *Diretrizes consensuais.*

Schwarz, E. B., McNamara, M., Miller, R. G., et al. Update in women's health for the general internist. *J Gen Intern Med*. 2011; 26:207–213. *Análise.*

No Brasil

A mudança do perfil epidemiológico desde o início do século XX, com a diminuição do número de mortes por doenças infecciosas e, no caso específico da mulher, a queda

da mortalidade materna, trouxe como principal causa de morte das mulheres as doenças cardiovasculares, seguidas pelo câncer.

Um fator de risco importante para o aumento das doenças cardiovasculares foi o aumento do IMC nas últimas décadas. Nas mulheres, esse aumento começou a partir de 1975 e foi independente do nível de escolaridade; entretanto, a partir de 1989, passou a se concentrar nas mulheres de escolaridade mais baixa, enquanto nas de nível intermediário ou alto a tendência passou a ser de estabilização ou até de queda. A acentuação do aumento do IMC na pós-menopausa tem se mostrado evidente, ultrapassando as taxas do sexo masculino.

No Brasil, a doença cerebrovascular nas mulheres apresenta valores muito elevados, embora ainda mais baixos do que entre os homens. Estudo da década de 1980, que avaliou a mortalidade por doença cardiovascular nas grandes capitais do Brasil, comparando com as taxas de mortalidade em outros países do mundo, colocou a cidade do Rio de Janeiro com a maior taxa de mortalidade por acidente vascular encefálico (AVE) em mulheres dos 45 aos 64 anos de idade, seguida por Recife, São Paulo, Porto Alegre, Hungria, Finlândia, Inglaterra e Estados Unidos. Ou seja, nossos índices superavam os de países do Leste Europeu, que apresentavam as piores estatísticas em relação ao AVE no mundo. Além disso, para o AVE em mulheres no Brasil há um gradiente importante de acordo com a raça, com números mais elevados nas mulheres negras e mais baixos entre as mulheres brancas. Em relação aos tipos de AVE, pode-se observar que a morte súbita em decorrência de AVE hemorrágico é mais elevada entre as mulheres, sendo a causa mais frequente a hemorragia subaracnóidea.

A segunda causa de morte entre as mulheres no Brasil é representada pelas neoplasias. Dados de 2002 a 2004 mostram que o responsável pelo maior número de mortes entre as mulheres foi o câncer de mama (10,44 mortes/100.000 mulheres), seguido pelo cânceres de traqueia, brônquios e pulmão, de cólon, ânus e reto, de colo de útero, de estômago e câncer de corpo de útero. Embora o tabagismo seja mais frequente entre os homens, o número de mulheres fumantes tem aumentado no Brasil, e a experimentação do cigarro acontece em uma idade cada vez mais jovem, o que leva ao aumento de casos de câncer de pulmão, que já atinge a segunda posição, atrás somente do câncer de mama. Outro ponto importante é que o câncer de colo de útero ainda ocupa a quarta posição, o que implica constante investimento na sua prevenção.

Alguns estudos mostram que a violência contra a mulher pelo parceiro é bastante frequente, sendo com maior frequência a psicológica, seguida pela física e, por último, a sexual. A violência contra a mulher também está presente nos serviços de saúde e deve ser motivo de cuidado e prevenção.

Estudo de 2002 avaliou as complicações associadas e o número de mortes maternas no Brasil. Partindo-se do número de 634.577 internações relacionadas com a gravidez, chegou-se ao número de 32.379 mulheres que apresentaram algum tipo de complicação relacionada com o assunto que necessitou de internação e ao número final de 154 mortes. A conclusão é que o número de complicações ainda permanece elevado, devendo-se manter a vigilância da mortalidade materna no país.

Bibliografia

Aikawa, V. N., Bambirra, A. P., Seoane, L. A., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. An autopsy-based study in São Paulo, Brazil. *Neuroepidemiology*. 2005; 24:209–213. [Boing AF, Vargas SAL].

Boing AC: A carga de neoplasias no Brasil: mortalidade e morbidade hospitalar entre 2002-2004. Ver Assoc Méd Bras; 53: 317-322.

Brasil. Instituto Nacional do Câncer. *Por um mundo sem tabaco: mobilização da sociedade civil*. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

d'Oliveira, A. F., Diniz, S. G., Schraiber, L. B. Violence against women in health-care institutions: an emerging problem. *Lancet*. 2002; 359(9318):1681–1685.

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003) – A description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:1008–1011.

Ludermir, A. B., Schraiber, L. B., D'Oliveira, A. F., França-Junior, I., Jansen, H. A. Violence against women by their intimate partner and common mental disorders. *Soc Sci Med*. 2008; 66:1008–1018.

Monteiro, C. A., Conde, W. R., de Castro, I. R. The changing relationship between education and risk of obesity in Brazil (1975-1997). *Cad Saude Publica*. 2003; 19(Suppl 1):S67–75.

Sousa, M. H., Cecatti, J. G., Hardy, E. E., Serruya, S. J. Severe maternal morbidity (near miss) as a sentinel event of maternal death. An attempt to use routine data for surveillance. *Reprod Health*. 2008; 5:6.

Contracepção

Daniel R. Mishell, Jr.

Uso e eficácia de contraceptivos

Uso de Contraceptivos

A contracepção reversível, ou prevenção temporária da fertilidade, inclui todos os métodos contraceptivos, exceto a esterilização, que deverá ser considerada permanente, apesar da possibilidade de reversão cirúrgica. Cada método contraceptivo possui vantagens e desvantagens. Durante o aconselhamento sobre contracepção, essas vantagens e desvantagens deverão ser completamente esclarecidas, de modo que as usuárias possam escolher o método mais aceitável e não o suspendam prematuramente, provocando uma gravidez não desejada.

Nos Estados Unidos, em 2002 (o último ano no qual se encontram dados disponíveis), existiam cerca de 61,5 milhões de mulheres em idade reprodutiva (15 a 44 anos), sendo que 38 milhões (62%) estavam utilizando um método contraceptivo. Entre as mulheres restantes, cerca de 3% eram estéreis (histerectomia prévia), 9% estavam gestantes ou tentando conceber, e 18% não eram sexualmente ativas ou não haviam tido atividade sexual recentemente. Cerca de 7,4% das mulheres sexualmente ativas não estavam utilizando um método contraceptivo, havendo um aumento na incidência em comparação com os 5,2% encontrados em 1995.

Ainda em 2002, os métodos mais comuns de prevenção da fertilidade nos Estados Unidos eram os contraceptivos orais (COs) e a esterilização feminina, utilizados por 18,9% e 16,7% das mulheres, respectivamente, entre idades de 15 a 44 anos. Em seguida a estes dois métodos, em relação à frequência de uso, se encontram o preservativo masculino e a esterilização masculina (Tabela 257-1). O progestagênio injetável foi utilizado por cerca de 2 milhões de mulheres, mas o dispositivo intrauterino (DIU), o método de contracepção reversível mais eficiente, foi utilizado por apenas 800 mil mulheres. Entre 1982 e 2002, houve uma notável redução no uso de diafragma e DIU e um aumento no uso de preservativos. Entre 1995 e 2002, o uso do diafragma virtualmente desapareceu, o do DIU dobrou e o de preservativos se estabilizou. Cerca de 80% das mulheres em idade reprodutiva que já tiveram relação sexual utilizaram COs em algum momento.

Eficácia de Contraceptivos

Apesar do aumento no uso de métodos contraceptivos pelas mulheres americanas desde 1982, mais da metade das concepções ocorridas é indesejada. Dos 6,4 milhões de gestações ocorridas nos Estados Unidos em 2002 (o dado mais recente disponível), cerca de metade era não desejada e 42% destas gestações foram interrompidas por abortamento eletivo. Das mulheres com gestação não desejada, 50% declararam ter usado um método contraceptivo no mês em que conceberam.

Uso Típico *versus* Uso Perfeito

Os termos *eficácia do método* e *eficácia do uso* ou *falha do método* e *falha do paciente* eram usados anteriormente para descrever a frequência de concepções ocorridas durante o uso correto ou incorreto do método. Essa terminologia foi substituída pelos termos *uso típico* e *uso perfeito*. Os métodos usados no momento do coito apresentam taxas de falha mais elevadas no primeiro ano de uso do que os contraceptivos orais, os implantes, as injeções, o DIU e a esterilização. As taxas acumuladas de falha para o uso de métodos de ação prolongada são baixas. A taxa de gravidez é de 0,5% em 5 anos de uso do DIU liberador de levonorgestrel e de 1,7% em 10 anos de uso do DIU T380 de cobre. A taxa acumulada de falha de todos os tipos de esterilização tubária é de 1,31% durante os cinco primeiros anos após o procedimento e de 1,85% após 10 anos, sendo mais elevada para a fulguração tubária (eletrocoagulação) e mais baixa para a ressecção do segmento. Quando as mulheres concebem enquanto estão usando esses métodos de ação prolongada, as taxas de gravidez ectópica são altas: cerca de 30% com falha na esterilização tubária e 5% com a falha do DIU de cobre.

Tipos de contraceptivos

Espermicidas e Métodos de Barreira

Todas as substâncias espermicidas contêm um surfactante, em geral o nonoxinol 9, que imobiliza ou mata os espermatozoides por contato. Elas também fornecem uma barreira mecânica e precisam ser introduzidas na vagina antes de cada relação sexual. Não existe aumento do risco de defeitos de nascimento na prole de mulheres que engravidam usando espermicidas.

Diafragma

O diafragma deve ser cuidadosamente dimensionado pelo médico, optando-se pelo dispositivo com maior tamanho e que não provoque desconforto ou pressão na vagina. Esse dispositivo não deverá permanecer no corpo por mais de 24 horas, pois poderá provocar ulceração do epitélio vaginal. As usuárias de diafragma apresentam risco aumentado de infecção do trato urinário.

Preservativo Masculino

O uso de preservativos masculinos de látex por indivíduos com múltiplos parceiros

sexuais deve ser encorajado, pois este é o método mais eficaz para prevenir doenças sexualmente transmissíveis. Os preservativos de membranas naturais não previnem contra doenças sexualmente transmissíveis, entretanto os de poliuretano são eficazes nesta proteção.

Preservativo Feminino

O preservativo feminino consiste em uma bainha flexível, solta e pré-lubrificada contendo dois anéis flexíveis de poliuretano. O dispositivo pode ser inserido na vagina antes da relação sexual e permanecer no local por mais tempo após a ejaculação, se comparado ao preservativo masculino. Uma vez que essa bainha cobre também a genitália externa, ela pode prevenir a transmissão do herpes genital. Além disso, o poliuretano é mais forte que o látex usado na maioria dos preservativos masculinos, portanto o dispositivo feminino tem menor probabilidade de ruptura. Mais ainda, tanto o poliuretano quanto o látex não permitem a transmissão viral e devem reduzir o risco de contrair a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Contraceptivos Hormonais Orais

Existem três tipos principais de formulações para CO: combinação de dose fixa, combinação fásica e progestagênio diário. As formulações combinadas são as mais usadas e mais eficazes e consistem em comprimidos contendo estrogênio e progestagênio, administrados continuamente durante três semanas. Nos sete dias seguintes não há ingestão de esteroides (exceto para formulações nas quais somente o estrogênio é administrado por mais cinco dias), após o que a combinação ativa é administrada por mais três semanas. Três formulações recentemente introduzidas proporcionam comprimidos ativos por 24 dias com 4 dias de comprimidos inativos. Outras formulações proporcionam ciclos com menstruação a cada três meses, com uso de comprimidos ativos por 84 dias, seguido de 7 dias sem comprimidos ativos, ou com baixa dose de estrogênio para permitir o sangramento menstrual. Normalmente, o endométrio começa a se desprender em 1 a 3 dias após a suspensão dos esteroides, provocando o sangramento de privação, que persiste por 3 a 4 dias. A perda de sangue uterino com o uso de contraceptivos orais é de aproximadamente 25 mL por ciclo, menos que a média de 35 mL para os ciclos ovulatórios.

Constituintes e Ação

Todas as formulações utilizam esteroides sintéticos. Existem dois tipos principais de progestinas sintéticas: os derivados da 19-nortestosterona (usados em contraceptivos orais) e os derivados da 17α-acetoxiprogesterona (pregnanos). Estes últimos estão estruturalmente relacionados com a progesterona e são usados em contraceptivos injetáveis, mas não nos contraceptivos orais.

Os progestagênios da 19-nortestosterona usados em COs representam dois tipos principais: os estranos e os gonanos, ambos com atividade androgênica. Os estranos

atualmente usados em vários contraceptivos desse tipo são: a noretindrona e seus acetatos, o acetato de noretindrona e o diacetato de etinodiol. Os gonanos possuem maior atividade progestacional por unidade de peso que os estranos, por isso esses progestagênios são usados em menor quantidade nas formulações de contraceptivos orais. Outro tipo de progestagênio estruturalmente relacionado com a espirolactona foi formulado em um contraceptivo oral e recebeu o nome de drospirenona. Ela possui atividade antimineralocorticoide e antiandrogênica, assim como atividade progestacional sem atividade androgênica.

Exceto as formulações diárias contendo somente progestagênio, esses são combinados com doses variáveis de três estrogênios, o etinilestradiol e seu 3-metil éter, mestranol, assim como um agente de valerato de estradiol. A combinação estrogênio-progestagênio é o tipo mais eficaz de formulação de contraceptivos orais, pois essas preparações inibem continuamente o pico das gonadotrofinas no meio do ciclo, evitando assim a ovulação. As formulações contendo somente progestagênio possuem dose mais baixa desse hormônio que as substâncias combinadas e não inibem a ovulação de maneira sistemática, mesmo se ingeridas diariamente. Ambos os tipos de formulação também atuam sobre o muco cervical e a motilidade tubária, interferindo assim no transporte dos espermatozoides. Os progestagênios também alteram o endométrio para interferir na implantação, caso ocorra fertilização. Para manter a eficácia contraceptiva com as formulações de combinação, é muito importante que o intervalo livre de pílulas fique limitado a no máximo sete dias, o que pode ser conseguido com a ingestão de placebo ou de um comprimido de ferro diariamente durante o período sem esteroides.

Efeitos Metabólicos

Nas formulações de contraceptivos orais, os esteroides sintéticos exercem vários efeitos metabólicos além de sua ação contraceptiva. Esses efeitos podem causar reações adversas mais comuns e menos graves, bem como complicações raras e graves, e sua magnitude está diretamente relacionada com a dosagem e potência dos esteroides contidos nas formulações.

Sintomas Derivados do Estrogênio e Progestagênio

Os sintomas mais frequentes produzidos pelo componente de estrogênio incluem náuseas, sensibilidade nas mamas e retenção de líquidos (inchaço). Os progestagênios podem produzir certos efeitos androgênicos, como ganho de peso, acne e nervosismo. Uma vez que os estrogênios reduzem a produção de sebo, as mulheres portadoras de acne devem receber uma formulação com proporção mais baixa de progestagênio-estrogênio. O sangramento não programado (*spotting*) é, em geral, produzido por insuficiência de estrogênio, progestagênio em excesso ou uma combinação de ambos. Esse problema é mais comum com formulações contendo 20 µg de estrogênio do que com aquelas contendo 30 a 35 µg, agravando-se nas fumantes. A redução do intervalo sem pílula para 3 a 4 dias deve prevenir o desenvolvimento folicular ovariano e pode reduzir a incidência de sangramento não programado em formulações com níveis baixos de estrogênio.

Os estrogênios sintéticos usados em contraceptivos orais provocam aumento na produção hepática de várias proteínas. Os progestagênios não afetam a síntese proteica, exceto para reduzir os níveis de globulina ligante de hormônios sexuais. Algumas das proteínas aumentadas pelo etinilestradiol, como os fatores V, VIII e X e o fibrinogênio, têm potencial para acentuar a trombose, enquanto um aumento nos níveis de angiotensinogênio pode elevar a pressão arterial em algumas usuárias. Todas as usuárias de contraceptivos orais devem ter sua pressão arterial monitorada, com a suspensão da substância na presença de elevação clinicamente significativa. A incidência de trombose tanto venosa quanto arterial em usuárias desse tipo de contraceptivo é maior nas formulações com 50 μg de estrogênio do que naquelas com 20 a 35 μg de estrogênio.

Glicose e Metabolismo lipídico

O efeito dos contraceptivos orais no metabolismo da glicose está diretamente relacionado com a dose, a potência e o tipo de progestagênio. Embora formulações com dosagem elevada desse hormônio tenham provocado resistência periférica à insulina, aquelas com baixo teor de progestagênio atualmente usadas não alteram significativamente os níveis de glicose, de insulina ou de glucagon após sobrecarga com glicose. As formulações com dosagem elevada de progestagênios provocam reações adversas no perfil de lipídios; devido ao efeito benéfico direto dos estrogênios sobre a parede das artérias, as usuárias dessas substâncias não têm o risco aumentado de doença cardiovascular. As formulações de combinação mais recentes contendo menor teor de progestagênios androgênicos exercem efeito mais favorável sobre esse perfil de lipídios.

Complicações e Fatores de Risco

Trombose

A causa da maior incidência de doença cardiovascular tanto venosa quanto arterial em usuárias de contraceptivos orais é a trombose, e não a aterosclerose. Dados históricos mostram que o índice de embolia e trombose venosa em mulheres em idade reprodutiva é de aproximadamente 0,8 por 10.000 mulheres nesse período. Entre as usuárias de contraceptivos orais contendo 30 μg ou 35 μg de etinilestradiol, esse índice é de 3 para cada 10.000 mulheres, cerca de quatro vezes o índice histórico, porém metade da taxa de 6 por 10.000 mulheres que ocorre associada à gestação. O risco de embolia e de trombose venosa é maior entre as mulheres que usam contraceptivos orais com 50 μg de etinilestradiol do que aqueles com 30 a 35 μg. Na presença de um distúrbio de coagulação hereditário (Capítulo 179), o risco de trombose venosa aumenta várias vezes. Não se recomenda a triagem quanto a deficiências de coagulação antes que as mulheres iniciem o uso desses contraceptivos, a menos haja um histórico pessoal ou familiar de eventos trombóticos. Mulheres com condições trombofílicas conhecidas herdadas ou adquiridas não devem utilizar contraceptivos hormonais contendo estrogênio em pílulas, anéis ou adesivos, pois cada um desses agentes apresenta efeitos trombofílicos. Alguns estudos epidemiológicos concluíram que o risco para tromboembolismo venoso é maior em indivíduos que usam novos contraceptivos orais com menor teor de progestagênios

androgênicos do que aqueles contendo levonorgestrel com a mesma quantidade de estrogênio. No entanto, outros estudos têm relatado que o risco é semelhante com formulações contendo esses dois tipos de progestinas. Todos esses estudos são observacionais e, assim, sujeitos a vieses.

Infarto do Miocárdio

O uso de contraceptivos orais com dosagem elevada de estrogênios por fumantes aumenta significativamente o risco de infarto do miocárdio. Assim, os contraceptivos orais de combinação não devem ser prescritos para mulheres após os 35 anos de idade e que sejam fumantes ou façam uso de formas alternativas de nicotina. Estudos epidemiológicos recentes indicam que o uso de COs com baixa dose por mulheres não fumantes e sem hipertensão não está associado a um aumento significativo na incidência de infarto do miocárdio ou de acidente vascular encefálico hemorrágico ou trombótico.

Declínio de Fertilidade

Por cerca de dois anos após a suspensão do uso de contraceptivos, a taxa de retomada da fertilidade é ligeiramente mais baixa para usuárias de contraceptivos orais que para aquelas que usam métodos de barreira. Os contraceptivos orais não causam infertilidade permanente nem afetam de modo adverso as gestações futuras após sua interrupção. Esses contraceptivos não são teratogênicos caso sejam ingeridos acidentalmente durante a gravidez.

Câncer de Mama

Uma análise de dados epidemiológicos mundiais em 1988 demonstrou que o risco do diagnóstico de câncer de mama estava aumentado em aproximadamente 25% nas jovens usuárias de COs; esse risco aumentado não estava presente depois de decorridos 10 ou mais anos da interrupção do uso de COs. Vários estudos têm relatado que o uso de COs por mulheres com histórico familiar de câncer de mama não aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de mama (Capítulo 204). Um grande estudo conduzido com mulheres na faixa etária entre 35 e 64 anos nos Estados Unidos mostrou ausência de risco significativamente maior de ocorrência de câncer de mama entre usuárias atuais e antigas de COs, quando em comparação com mulheres que não os usaram. Um grande estudo na Grã-Bretanha com usuárias de COs e não usuárias pareado por idade foi iniciado em 1968. Dados acumulados até 2004 mostraram uma incidência similar à do câncer de mama em ambos os grupos.

Câncer de Colo

São conflitantes os dados epidemiológicos que relacionam o risco de câncer de colo invasivo e de neoplasia intraepitelial cervical ao uso de COs. Apesar disso, a maioria dos estudos bem controlados indica não haver alteração no risco de neoplasia cervical intraepitelial associado ao uso de COs. Entretanto, é possível a existência de uma relação causal entre o uso dessa substância e o aumento detectado do risco de adenocarcinoma de colo. As usuárias de COs precisam ser submetidas anualmente a uma triagem

citológica do colo uterino (Capítulo 209).

Câncer do Endométrio

Vários estudos já demonstraram que o uso de COs exerce efeito protetor contra o câncer do endométrio e esse risco menor perdura por muitos anos após a cessação do uso. Mulheres que usam COs por pelo menos um ano têm 50% menos probabilidade de desenvolvimento desse tipo de câncer entre os 40 e os 65 anos de idade em comparação com as não usuárias. Esse efeito protetor está relacionado com o tempo de uso, aumentando de 20% com um ano de uso para 60% com quatro anos.

Câncer Ovariano Epitelial

Além disso, os COs reduzem o risco de desenvolvimento do câncer ovariano epitelial, assim como dos tumores com baixo potencial de malignidade. A magnitude da redução desse risco está diretamente relacionada com a duração do uso dos COs, aumentando de cerca de 40% com quatro anos de uso para 60% de redução com 12 anos de uso. O efeito protetor continua por pelo menos 20 anos após a cessação do contraceptivo. Como ocorre com o câncer do endométrio, essa proteção só envolve mulheres com poucos filhos (menos de quatro), que estão em risco maior para esse tipo de câncer. Estudos recentes demonstraram que os COs reduzem substancialmente o risco de desenvolvimento de câncer colorretal em cerca de 20%.

Adenoma Hepatocelular Benigno

O desenvolvimento de adenoma hepatocelular benigno foi uma ocorrência rara em usuárias de longa data de COs com dosagem elevada contendo mestranol, mas não ocorreu com o uso de contraceptivos contendo etinilestradiol. Não há aumento do risco de câncer do fígado associado ao uso de contraceptivos orais.

Contraindicações

Os COs podem ser prescritos para a maioria das mulheres em idade reprodutiva. As contraindicações absolutas incluem histórico de doença vascular, abrangendo as doenças sistêmicas que afetam o sistema vascular, como lúpus eritematoso ou diabetes com retinopatia ou nefropatia. O tabagismo em usuárias de COs com mais de 35 anos e a hipertensão não controlada também representam contraindicações, assim como antecedente pessoal de câncer de mama ou do endométrio e icterícia colestática da gravidez. A gestação e quaisquer causas não diagnosticadas de sangramento uterino também são contraindicações. As portadoras de doenças cardíacas funcionais não devem usar esses contraceptivos, pois a retenção de líquidos pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva. Não existe, porém, evidência de que pessoas com prolapso assintomático da valva mitral não possam usar COs. Mulheres com doença hepática ativa não deverão usar esses contraceptivos. Entretanto, aquelas que se recuperaram desse tipo de doença, como a hepatite viral, e aquelas cujo teste de função hepática apresente resultados normais poderão fazer uso de COs com segurança. A presença de enxaqueca

sem aura não é uma contraindicação para o uso de COs, mas, se houver auras, os COs de combinação não devem ser prescritos, pois aumentam o risco de acidente vascular encefálico. Contraindicações relativas para o uso de COs incluem causas não diagnosticadas de amenorreia e depressão. O uso de COs não aumenta o risco de desenvolvimento de melanoma maligno ou de adenomas hipofisários produtores de prolactina. Em 2004, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu critérios de elegibilidade para mulheres com vários problemas médicos para uso de todos os tipos de contraceptivos, exceto a esterilização em ambos os sexos. Elegibilidade médica para cada contraceptivo foi classificada em quatro categorias: (1) não há restrição para uso desse método, (2) as vantagens superam os riscos, (3) os riscos ultrapassam os benefícios, (4) o método representa um risco inaceitável à saúde. Esses critérios foram atualizados em 2008 e estão disponíveis na Internet (ver Leituras Sugeridas). Em 2010, o *United States Centers for Disease Control and Prevention* criou os Critérios Médicos de Elegibilidade para Uso de Anticoncepcionais, uma adaptação dos critérios da OMS. Estes critérios também estão disponíveis na Internet.

Início da Terapia e Vigilância

Se uma mulher saudável não apresentar contraindicação ao uso de COs, não será necessária a execução de testes de laboratório, incluindo a citologia cervical, antes do início do tratamento, a menos que esses testes sejam necessários à manutenção de rotina da saúde. O uso rotineiro de testes de laboratório também não é recomendado, a menos que a mulher tenha histórico familiar de diabetes ou de doença vascular arterial em idade jovem, quando então testes de glicemia de jejum e perfil lipídico devem ser solicitados. Após os primeiros três ciclos do uso de COs, deve-se obter uma história não direcionada e medir a pressão arterial. Após a consulta, a mulher deve ser examinada anualmente e a cada nova consulta deve ter seu histórico reavaliado, além da medição da pressão arterial, do peso corporal e de um exame físico (incluindo mamas, abdome e pelve) e citologia cervical. A suspensão intermitente é desnecessária e pode resultar em gravidez não desejada.

Embora os esteroides sexuais sintéticos possam retardar a biotransformação de certos fármacos (como a fenazona e a meperidina) como resultado da competição entre substratos, essa interferência normalmente não é importante em termos clínicos. Entretanto, alguns fármacos podem interferir clinicamente na ação dos COs por induzirem enzimas hepáticas conversoras dos esteroides em metabólitos mais polares e menos ativos biologicamente. Entre esses fármacos incluem-se barbitúricos, sulfonamidas, ciclofosfamida, griseofulvina e rifampicina. A incidência de falha do contraceptivo oral é alta entre pacientes que ingerem rifampicina, e essas duas substâncias, assim como a griseofulvina sistêmica, não devem ser administradas em conjunto. Produtos contendo erva-de-são-joão reduzem a eficácia contraceptiva e provocam *spotting*. As mulheres em tratamento para epilepsia devem ser tratadas com formulações contendo 50 μg de estrogênio, pois muitos medicamentos para tratamento desse distúrbio reduzem os níveis de etinilestradiol e provocam *spotting*, o que pode requerer a suspensão prematura do contraceptivo. Por causa de seus vários benefícios

para a saúde, incluindo a redução no risco de câncer endometrial e ovariano e a indução de sangramento uterino cíclico regular, o uso continuado de COs até a menopausa deve ser incentivado para mulheres sem contraindicações.

Contraceptivos Hormonais Transdérmicos e Intravaginais

Adesivo Transdérmico

Nos Estados Unidos, dois novos métodos de ação prolongada para administrar contraceptivos hormonais por via que não a oral receberam aprovação oficial para comercialização. Um deles é o adesivo transdérmico com área de 20 cm^2, que fornece 150 μg do progestagênio chamado norelgestromina, o metabólito ativo do norgestimato, e 20 μg de etinilestradiol diariamente para a circulação sistêmica durante sete dias. Após esse período, o adesivo é removido e outro é colocado em outra área da pele. Os esteroides são absorvidos na circulação a uma taxa constante, resultando em níveis circulatórios razoavelmente lineares de cada esteroide enquanto o adesivo estiver na pele. Esse processo difere dos picos e quedas dos níveis de esteroides observados após a ingestão oral de um contraceptivo. Após a aplicação de três adesivos, a quarta semana fica livre para permitir o sangramento por privação. A eficácia contraceptiva, os padrões de sangramento e as reações adversas são semelhantes àquelas associadas aos COs, mas um estudo comparativo demonstrou que a aderência ao método foi mais satisfatória com o adesivo do que com o contraceptivo oral.

Anel Intravaginal

Um outro método de administração de esteroides contraceptivos a uma taxa constante é o uso do anel vaginal flexível, com 58 mm de diâmetro externo e 4 mm de espessura. O anel é composto de etinil vinil acetato e contém o progestagênio etonogestrel e etinilestradiol. Todos os anéis têm o mesmo tamanho e não precisam ser ajustados. O anel é inserido e removido pela própria usuária, devendo permanecer no corpo durante três semanas, após o que será removido por uma semana para permitir o sangramento de privação. Diariamente, o anel libera 120 μg de etonogestrel e 15 μg de etinilestradiol, sendo raro o sangramento durante o uso do dispositivo. A eficácia contraceptiva e as reações adversas são semelhantes àquelas provocadas pelos COs.

Contraceptivos Hormonais Injetáveis

Constituição e Uso

Em todo o mundo, há várias formulações de esteroides injetáveis usadas para prevenir a concepção. Nos Estados Unidos, a formulação mais usada é o acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA). A formulação inicial desse contraceptivo foi administrada como injeção intramuscular de 1 mL de uma suspensão aquosa contendo 150 mg de acetato de medroxiprogesterona cristalina, uma vez a cada três meses. Uma formulação desenvolvida recentemente administrada de forma subcutânea (DMPA-SC)

contém 105 mg de DMPA em 0,15 mL de solução. Esta formulação de baixa dose tem um pico menor de concentração de acetato de medroxiprogesterona do que o DMPA e uma ação de mais longa duração, que suprime a ovulação por pelo menos 13 semanas e não é afetada pela massa corporal. Os outros contraceptivos injetáveis incluem o enantato de noretindrona, administrado na dose de 200 mg a cada dois meses, e várias injeções mensais de combinações de diferentes progestagênios e estrogênios. O DMPA apresenta um índice baixo de falha, 0,1% no primeiro ano e 0,4% aos dois anos. A ação contraceptiva principal de ambas as formulações consiste na inibição da ovulação e também impede o transporte do esperma. Com o uso de DMPA e DMPA-SC, os níveis séricos de medroxiprogesterona aumentam rapidamente para níveis sanguíneos eficazes em termos de contracepção (acima de 0,5 ng/mL) 24 horas após a injeção. Esses níveis se mantêm em um platô por cerca de três meses com a utilização de DMPA, após o que ocorre um declínio gradual até que esses níveis se tornem indetectáveis, entre 7 e 9 meses após a injeção. Já com a utilização de DMPA-SC, os níveis de medroxiprogesterona gradualmente declinam após o pico inicial e alcançam 0,2 ng/mL 3 a 4 meses após a injeção.

Efeitos Colaterais

Com ambas as formulações, os níveis de estradiol endógeno permanecem acima da faixa pós-menopáusica (40 a 60 pg/mL), sem ocorrência dos sintomas da deficiência de estrogênio. Não é necessária a mensuração da densidade mineral óssea ou administrar agentes antirreabsortivos ósseos a usuárias de DMPA, pois a perda óssea é temporária e reversível após a suspensão do uso.

Em virtude do tempo necessário para eliminar o DMPA da circulação, a retomada da ovulação é atrasada por períodos variáveis após a última injeção, podendo demorar até um ano para a retomada dos ciclos ovulatórios. Após esse atraso inicial, a fecundidade volta aos padrões semelhantes àqueles encontrados após a suspensão de um contraceptivo de barreira.

Suspensão do Ciclo Menstrual

A principal reação adversa do DMPA é a suspensão completa do ciclo menstrual. Uma vez que essa formulação contém apenas um progestagênio, sem qualquer estrogênio, a integridade do endométrio fica comprometida e o sangramento uterino ocorre a intervalos irregulares e não previsíveis, apresentando-se geralmente menos volumoso. À medida que aumenta o período de uso do contraceptivo, a incidência de sangramentos frequentes diminui regularmente, aumentando a incidência de amenorreia, de modo que ao final de dois anos cerca de 70% das usuárias se apresentam com esse distúrbio. As mulheres que usam esse método de contracepção devem ser alertadas sobre esse efeito. A maioria das usuárias de DPMA ganha entre 1,5 a 4 kg de peso no primeiro ano, continuando a engordar daí em diante, devendo diminuir a ingestão calórica. Uma vez que o DMPA não contém estrogênio, o uso desse contraceptivo não provoca hipertensão ou tromboembolismo.

Em mulheres com ciclos, a injeção inicial deverá ser administrada até o quinto dia do ciclo, para assegurar a inibição da ovulação no ciclo inicial de tratamento. Essa primeira injeção deve ser administrada 5 dias após o parto em mulheres não lactantes, mas somente após seis semanas nas lactantes. Uma vez que a razão principal para a suspensão de todos os contraceptivos injetáveis à base de progestagênio é a irregularidade menstrual, foram desenvolvidas várias soluções injetáveis contendo progestagênios e estrogênios que são ministradas uma vez por mês para produzir sangramento regular de privação.

Implantes Subcutâneos

Constituição e Uso

Vários tipos de implantes subcutâneos contendo somente progestagênios são métodos de contracepção eficazes de longa duração. A primeira formulação comercializada consistia em seis cápsulas de polidimetilsiloxano (Silastic) de 3,4 cm, cada uma contendo 36 mg de levonorgestrel, com eficácia comprovada.

Uma formulação contendo levonorgestrel em dois bastonetes Silastic de 4 cm possui padrão farmacológico semelhante ao das seis cápsulas, com eficácia e reações adversas semelhantes. Os dois bastonetes são mais fáceis de serem inseridos e removidos que as seis cápsulas e são eficazes para 5 anos. Um único bastonete de 4 cm por 2 mm à base de etileno vinil acetato e contendo 68 μg de etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel, fornece contracepção efetiva durante três anos. Ele é embalado em um trocarte de metal descartável e não exige incisão da pele para a inserção, apenas para a remoção. A ovulação é inibida pelos níveis circulantes de etonogestrel, não tendo sido informada a ocorrência de gravidez em três grandes ensaios clínicos. Como ocorre com os outros implantes à base somente de progestagênio, a queixa clínica mais comum é o sangramento irregular. Recentemente, este implante foi disponibilizado para venda nos Estados Unidos e é o único implante comercializado nesse país.

Contracepção de Emergência

Para uma mulher que não usa método contraceptivo algum, se a contracepção de emergência for administrada 72 horas após uma única relação sexual, cerca de 75% a 85% das gestações serão evitadas. Se mais de um episódio de relação sexual tiver ocorrido, ou se o tratamento for iniciado após 72 horas do coito, o método é menos eficaz. Até recentemente, o regime mais usado era a ingestão de quatro comprimidos do contraceptivo oral contendo 50 μg de etinilestradiol e 0,5 mg de DL norgestrel, em doses de dois comprimidos em intervalo de 12 horas. Com esse regime, a taxa de gravidez é de aproximadamente 2%, cerca de um quarto da taxa esperada de 8%. Uma outra formulação consistindo em um único comprimido de 750 μg de levonorgestrel administrado uma vez a cada 12 horas se mostra ligeiramente mais eficaz que os dois comprimidos da formulação esteroide de combinação e não acarreta as reações adversas do estrogênio. Esta formulação evita cerca de 85% das gestações esperadas para uma taxa de gestação de

1% a 3%. Uma única dose de 1.500 μg de levonorgestrel é tão eficaz quanto duas doses de 750 μg e ambas as formulações são agora comercializadas. Outra formulação eficaz recentemente aprovada para contracepção de emergência é o agente modulador seletivo do receptor de progesterona ulipristal acetato administrada como uma única dose de 30 mg. Esse agente é tão efetivo quanto o levonorgestrel e é eficaz para 5 dias após uma relação sexual.

Dispositivos Intrauterinos

Constituição e Uso

Os principais benefícios dos DIU são o alto grau de eficácia, a ausência de reações metabólicas sistêmicas para os dispositivos de cobre e a necessidade de um único ato de motivação para o uso prolongado. Apesar dessas vantagens, menos de 3% das mulheres casadas e em idade reprodutiva utilizam o DIU para contracepção nos Estados Unidos, em comparação com 15% a 30% das pacientes na maioria dos países da Europa e no Canadá. O modelo T380A está aprovado para uso nos Estados Unidos há 10 anos e mantém altos níveis de eficácia durante pelo menos 12 anos. Existe também disponível um DIU liberador de levonorgestrel comercializado nos Estados Unidos e em outros países. Uma dose de 20 μg de levonorgestrel se difunde para a cavidade endometrial a cada dia. Por causa do efeito progestacional sobre o endométrio, o volume de sangramento uterino fica acentuadamente reduzido com o uso desse dispositivo, que também tem sido usado para tratamento da menorragia. Este DIU apresenta alto nível de eficácia durante cinco anos, que é o período aprovado para uso.

O principal mecanismo de ação contraceptiva dos DIU contendo cobre é seu efeito espermicida. Esse efeito é provocado por uma resposta leucocitária local estéril produzida pelo cobre, assim como pelo próprio DIU de plástico. O DIU liberador de levonorgestrel atua principalmente evitando o transporte dos espermatozoides através do muco cervical, prevenindo por isso a fertilização do óvulo. Após a remoção de cada tipo de dispositivo, a reação inflamatória desaparece rapidamente e a retomada da fertilidade é imediata.

Taxa de Gravidez

No primeiro ano de uso, o DIU representa menos de 1% de risco de gestação, 10% de taxa de expulsão e 15% de taxa de remoção por questões de ordem médica, principalmente por sangramento e dor. A incidência de cada um desses episódios, especialmente a expulsão, diminui regularmente nos anos subsequentes. A ingestão de 500 mg de ácido mefenâmico 3 vezes ao dia durante os dias da menstruação demonstrou reduzir significativamente o volume de sangramento uterino em usuárias de DIU.

Efeitos Colaterais

O desenvolvimento de salpingite aguda mais de um mês após a inserção do DIU tem como causa a infecção por um patógeno sexualmente transmitido e não se relaciona com

a presença do dispositivo. Todas as infecções do trato genital superior relacionadas com o DIU ocorrem somente durante o processo de inserção. Se houver suspeita clínica de cervicite, deve-se fazer cultura da endocérvice, postergando-se a inserção até que os resultados do exame revelem ausência de organismos patogênicos. Não existe relação custo-eficácia para administrar rotineiramente antibióticos na inserção do DIU.

O DIU não está associado a maior incidência de carcinoma endometrial ou cervical. O DIU é um método de contracepção particularmente útil para as mulheres que completaram a família, e sua eficácia é semelhante à da esterilização tubária. Em relação ao custo, calcula-se que após cinco anos de uso o DIU seja o mais eficaz de todos os métodos contraceptivos, incluindo a esterilização.

Leituras sugeridas

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 112: emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 210;115:1100-1109. *Diretrizes práticas.*

Centers for Disease Control Prevention (CDC). U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59:1–86. *Diretrizes consensuais inclusive para as mulheres com uma variedade de condições médicas.*

Espey, E., Ogburn, T. Long-acting reversible contraceptives: intrauterine devices and the contraceptive implant. *Obstet Gynecol*. 2011; 117:705–719. *Descrição geral com evidências sugerindo benefícios potenciais da mudança de métodos de ação curta para métodos reversíveis de longa ação para reduzir as taxas de gravidez indesejada.*

Problemas clínicos comuns na gravidez

Karen Rosene-Montella

Introdução

Existem 62 milhões de mulheres em idade reprodutiva nos Estados Unidos, mais de 85% das quais darão à luz por volta dos 44 anos. A maioria dessas mulheres não terá atenção em serviços de saúde preventivos e mais de metade das gestações será não planejada ou não intencional. Pelo menos 25% entrarão na gravidez com uma enfermidade clínica crônica e mais da metade será portadora de sobrepeso ou obesidade, tornando o papel do médico fundamental na saúde materna. Mais recentemente, em uma pesquisa confidencial sobre a mortalidade materna no Reino Unido, mais da metade de todas as mulheres que morreram por causas diretas ou indiretas apresentava sobrepeso ou obesidade e mais de 15% de todas as mortes foram de mulheres com obesidade mórbida. Cerca de 16% das mulheres grávidas têm depressão no período perinatal e as taxas de depressão são ainda maiores naquelas com doenças crônicas como diabetes ou asma.

No momento em que as pacientes grávidas são vistas por seus obstetras, a maioria das principais anormalidades teratogênicas já ocorreu (Fig. 247-1), e a janela de oportunidade para a preveção, optando-se por um perfil o mais seguro possível no uso de medicações para as diversas doenças preexistentes, pode ter sido perdida. Por essa razão, clínicos gerais que cuidam de mulheres em idade fértil têm a única oportunidade e responsabilidade de fornecer assistência pré-concepcional em um momento oportuno, quando as intervenções terão o máximo benefício tanto para o feto quanto para a mãe. A Tabela 247-1 descreve as intervenções pré-concepção para as mulheres com doenças crônicas.

Tabela 247-1

Intervenções preconceptivas para mulheres com doenças

DIABETES TIPO 1 E TIPO 2
Discutir a importância da hemoglobina A1C normal antes da concepção e a importância de contracepção até que seja alcançada
Avaliar para complicações microvasculares e obter remissão para retinopatia proliferativa
Enfatizar a necessidade de descontinuar o inibidor da ECA após a primeira

falta de menstruação
Descontinuar tiazolidinedionas e estatinas
Considerar mudança para a terapia com insulina para as pacientes diabéticas tipo 2 em uso de agentes orais, a menos que a indicação da utilização da metformina seja para a indução da ovulação na SOP
Discutir provável necessidade para reduzir a dose de insulina no primeiro trimestre
DOENÇA DA TIREOIDE
Triagem para hipotireoidismo em mulheres em risco
Normalização do TSH e T4 livre antes da gravidez
Aconselhar as mulheres que tomam levotiroxina acerca da provável necessidade de aumentar a dose logo após a concepção
Diagnosticar a causa de hipertireoidismo e considerar a terapia ablativa para mulheres com doença de Graves que necessitem de altas doses de PTU
HIPERTENSÃO CRÔNICA/DOENÇA RENAL
Excluir as causas secundárias de hipertensão, se indicado
Avaliar extensão da doença em órgãos-alvo
Quantificar a TFG e a proteinúria
Discutir fármacos de escolha para tratamento da hipertensão e substituir o inibidor da ECA
Discutir o risco de pré-eclâmpsia superposta e o uso de baixas doses de aspirina para mulheres em risco significativo de pré-eclâmpsia
DOENÇA TROMBOEMBÓLICA
Considerar a avaliação para trombofilias adquiridas ou congênitas em mulheres com TEV prévia, mau resultado obstétrico prévio ou histórico familiar
Discutir os riscos da varfarina na gravidez, a necessidade de interromper a varfarina por 4 a 6 semanas de gestação e a substituição por heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular
Discutir as opções de contraceptivos orais combinados
EPILEPSIA
Determinar se a paciente é uma candidata para a abstinência de fármacos antiepilépticos
Considerar a monoterapia com agente mais eficaz com menor dose possível, prescrever folato 1 a 4 mg/dia
Discutir possíveis ineficiências de baixa dose de fenobarbital, fenitoína, valproato e carbamazepina
Considerar a descontinuação de contraceptivos
DOENÇA CARDÍACA
Obter valores de referência e ecocardiografia se doença congênita, lesão estenótica ou hipertensão pulmonar suspeita
Avaliação para doença arterial coronariana em mulheres com múltiplos fatores de risco

ASMA

Verificar o plano de ação para a asma da paciente e o uso de medidor de fluxo de pico

Discutir segurança relativa de todos os medicamentos para asma, exceto os modificadores de leucotrienos

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Avaliar a presença de anticorpos anti-Ro, anti-La, antifosfolipídeo renal e doença cardiopulmonar

Evitar a gravidez se a doença estiver ativa

Discutir segurança relativa da maioria dos imunossupressores

ECA = enzima conversora da angiotensina; TFG = taxa de filtração glomerular; SOP = síndrome dos ovários policísticos PTU = propiltiouracil; T4 = tiroxina; TSH = hormônio estimulante da tireoide; TEV = tromboembolismo venoso.

De Rosene-Montella K, et al. Chapter 2 of *Medical Care of the Pregnant Patient*, 2nd ed. Tabela 2-3. Copyright 2008 by American College of Physicians, com permissão.

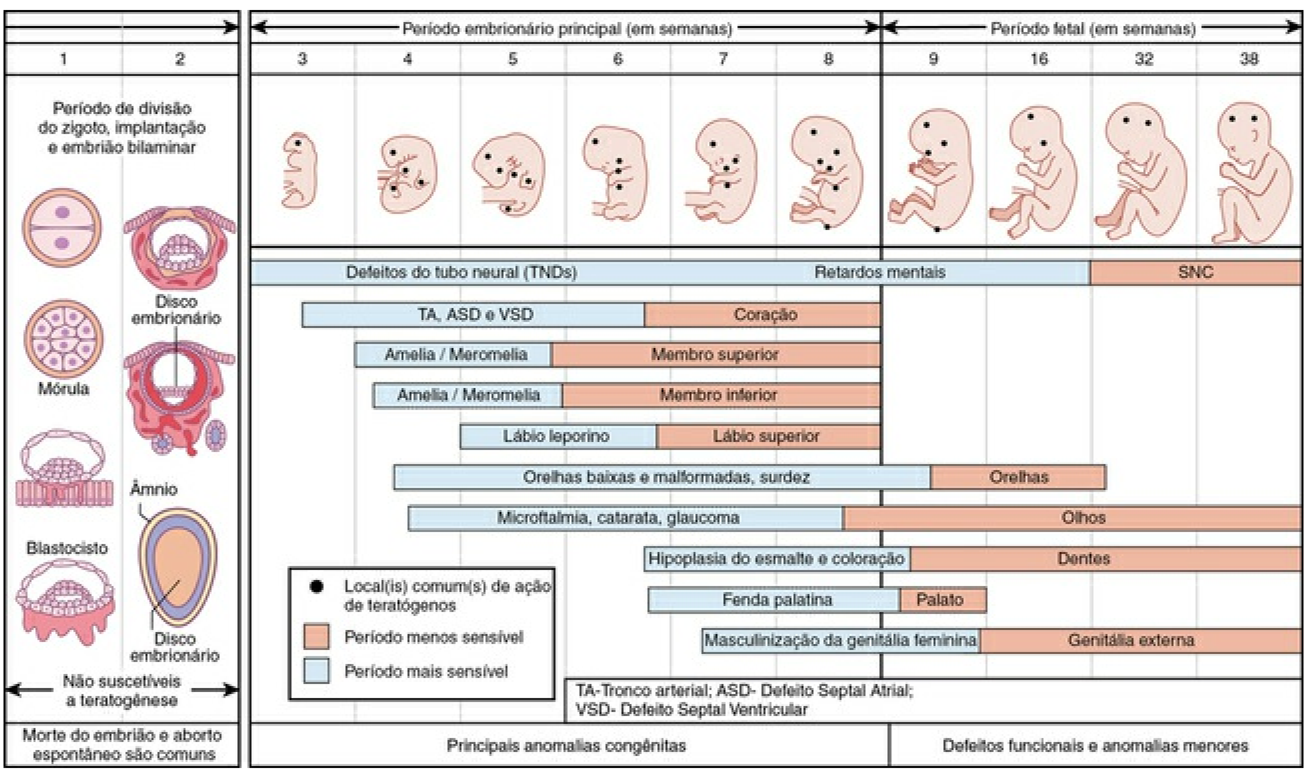

FIGURA 247-1 Feto em desenvolvimento SNC= sistema nervoso central. (De Moore K. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: WB Saunders; 1982; with permission from Annals of Internal Medicine; Rosene-Montella K, et al. *Medical Care of the Pregnant Patient*, 2nd ed. Copyright 2008 by American College of Physicians, com permissão.)

Os princípios básicos envolvidos no cuidado de pacientes grávidas com distúrbios clínicos são revistos aqui, seguidos por uma discussão mais detalhada de certas condições médicas devido a sua contribuição para a mortalidade materna ou em função da frequência com que eles ocorrem.

Princípios básicos

A gravidez está associada a importantes alterações fisiológicas significativas, mas que têm impacto no diagnóstico, no tratamento de certas doenças e na farmacocinética da maioria dos fármacos eventualmente indicados (Tabela 247-2). As alterações fisiológicas necessárias durante a gravidez podem estressar a mulher sem capacidade de se adaptar, particularmente na presença de uma doença subjacente. A gestação muitas vezes desmascara doenças incipentes ou não detectadas, além de poder predizer riscos futuros frente às respostas obervadas no período gestacional, de modo que essa é uma oportunidade para identificar as mulheres em risco para outras doenças não relacionadas com gravidez. Por exemplo, o diabetes gestacional é preditivo de um aumento do risco de diabetes tipo 2 no futuro; a pré-eclâmpsia é preditiva de risco aumentado para doença cardíaca isquêmica e acidente vascular encefálico (AVE); e a trombose, perda fetal tardia ou pré-eclâmpsia podem desmascarar uma trombofilia subjacente.

Tabela 247-2

Alterações fisiológicas normais na gravidez

Alterações fisiológicas normais na gravidez
CARDÍACA
Débito cardíaco aumentado de 40%
Volume sanguíneo aumentado em 30% a 50%
Frequência cardíaca elevada para 10-20 batidas/min
Pressão arterial diminuída para 10 a 15 mm Hg
Alterações no ECG relacionadas com tórax alargado, rotação do coração para a direita e elevação do diafragma
PULMONAR
Hiperemia das vias respiratórias superiores e hiperatividade glandular levando a aumento do edema e friabilidade
Congestão nasal, rinite gestacional, o ronco
Difícil cuidado das vias respiratórias e falha na entubação
Ventilação por minuto aumentada (devido a um aumento do volume corrente, mas não na taxa respiratória, que permanece inalterada), o que leva a alcalose respiratória relativa (pH 7,4 a 7,45)
PaO_2 normal 100 a 105 mmHg
$PaCO_2$ normal 28 e 32 mmHg
RENAL
TGF aumentada de 150 a 180 mL/min/1,73 m^2
Creatinina sérica normal <0,8 mg/dL
Aumento da excreção renal de bicarbonato, limitação da capacidade de tamponamento em pacientes que se tornam acidóticos
Pressão oncótica diminuída

FARMACOCINÉTICA
Aumento da depuração renal e hepática de drogas
Alteração da absorçãoAlteração da proteína de ligaçãoAumento do volume de distribuição
ECG = eletrocardiograma; TFG = taxa de filtração glomerular.

A vitalidade fetal depende do bem-estar materno. Embora muitas vezes pareça haver uma dicotomia entre as necessidades maternas e as fetais, elas geralmente se associam. O feto é dependente da perfusão materna, da sua oxigenação e da sua nutrição, portanto mais dano pode ser determinado pelo fato de a mulher não disponibilizar as condições necessárias para tal, além da não investigação em mulheres grávidas e da não identificação dessas situações. Sintomas não investigados podem levar à progressão da doença materna não tratada e comprometer a segurança, o crescimento fetal e o seu desenvolvimento. A principal causa de exacerbações de asma e convulsões durante a gravidez é a interrupção abrupta de medicamentos, expondo o feto a hipoxemia e acidose, em um esforço para salvar o feto a partir da exposição do medicamento. Em pesquisa confidencial no Reino Unido, mais de metade dos casos de morte materna por embolia pulmonar se deveu a ineficiência para fazer o diagnóstico devido ao medo infundado de que testes diagnósticos poderiam ser prejudiciais ao feto. Mais diagnósticos por imagem podem ser usados com segurança durante a gravidez. Os efeitos da radiação no útero dependem tanto da idade gestacional quanto do nível de exposição. As recomendações da *National Commission on Radiação Protection* (NCRP) sobre a exposição fetal estão resumidas na Tabela 247-3. A exposição à radiação de testes diagnósticos específicos é mostrada na Tabela 247-4.

Tabela 247-3

Recomendações da comissão nacional de proteção contra radiações (CNPCR) para exposições durante a gravidez

EXPOSIÇÃO TOTAL DURANTE A GRAVIDEZ (RADS)	RECOMENDAÇÕES DA CNPCR
≤5	Aceitável; baixa probabilidade de problemas
5-10	Baixo risco de problemas
10-15 (em ≤8 semanas de gestação)	Alto risco; consideração de interrupção
>15	Interrupção da gravidez recomendada

De Rosene-Montella K, et al. Chapter 8 of *Medical Care of the Pregnant Patient*, 2nd ed. Tabela 8-3. Copyright 2008 by American College of Physicians, com permissão.

Tabela 247-4

Exposição à radiação

ESTUDO	EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO (RADS)
Raios X de tórax	<0,001
Cintilografia pulmonar	Ventilação 0,01-0,02 Perfusão 0,01-0,03
Angiografia pulmonar	<0,050 pela via braquial
	0,2-0,3 por via femoral
Angiografia por TC	0,2-0,3
Ultrassom	Nenhuma
RM/ARM/RMV	Nenhuma
Série do trato GI superior	0,1
Série da coluna lombar	0,9
Enema de bário	1
PIV completa	0,5
TC da cabeça	<0,01
TC do abdome	2,0-3,0

TC = tomografia computadorizada; GI = gastrointestinal; PIV = pielografia intravenosa; ARM = angiografia por ressonância magnética; RM = ressonância magnética; VRM = venografia por ressonância magnética.

O efeito dos agentes de contraste é relacionado com a biodisponibilidade de iodo e há preocupação quanto ao impacto sobre a tireoide fetal. A disponibilidade de iodo é extremamente baixa e é improvável que exposições, mesmo se forem altas, em dose única, sejam prejudiciais. Portanto, os agentes de contraste podem ser utilizados quando necessário. Existem dados limitados sobre o gadolínio, de modo que a recomendação atual é evitar essa exposição, se possível.

O uso de medicamentos para tratar grávidas exige uma análise racional do risco-benefício e uma boa compreensão das indicações maternas. Essa avaliação é útil para visualizar o tratamento como justificável ou não justificável, em vez de seguro ou não seguro. É importante considerar (1) se a condição é autolimitada ou inócua, (2) quais serão as consequências maternas e fetais da descontinuação da medicação e (3) os dados de segurança para o medicamento. As categorias da *Food and Drug Administration* podem ser enganadoras e frequentemente não incluem dados adequados para a análise do risco-benefício. Recursos como a *Teratology Information Service* (TERIS), encontrada em http://departments.washington.edu/-terisweb/teris, oferecem informações mais completas.

A lista de teratógenos humanos conhecidos é pequena e inclui varfarina, ciclofosfamida, dietilestilbestrol, lítio, talidomida, penicilamina, isotretinoína, metotrexato, acetazolamida e fármacos antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e ácido valproico. Desses, o valproato tem dados mais significativos e é o

único fármaco antiepiléptico cuja descontinuação durante a gravidez é recomendada, se houver uma alternativa efetiva. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) devem ser adicionados a esta lista, com base em novos dados que confirmam que no primeiro trimestre essa exposição é associada a agenesia renal fetal e insuficiência renal. As tetraciclinas devem ser evitadas devido aos efeitos tardios nos dentes e ossos. Recursos para prescrever fármacos durante a gravidez são apresentados nas Leituras Sugeridas.

Distúrbios hipertensivos da gravidez

Definição

É considerada hipertensão na gravidez uma pressão arterial (PA) de 140/90 mmHg ou mais, sendo definida como hipertensão crônica quando antecede a gravidez ou é diagnosticada antes das 20 semanas de gestação ou persiste após o parto. A hipertensão gestacional transitória ou tardia ocorre em direção ao termo e se resolve após o parto, na ausência de quaisquer outros sinais ou sintomas de pré-eclâmpsia.

Epidemiologia

Hipertensão crônica é a condição clínica mais comum encontrada em mulheres em idade reprodutiva. A incidência está aumentando em paralelo com o aumento da obesidade, resistência à insulina e gestações em mulheres com mais de 30 anos de idade. A hipertensão complica 5% a 8% das gestações e é associada a uma taxa de 20% de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

Fisiopatologia

A PA sistêmica diminui 10 a 15 mmHg durante a gravidez normal, com uma queda na pressão sistólica maior que na diastólica, provavelmente devido à diminuição da sensibilidade à angiotensina II, que tem sido demonstrada em mulheres grávidas. A PA começa a cair no primeiro trimestre, atingindo um nadir até o final do segundo e retornando em direção à linha de base no termo. Essa diminuição pode ser exagerada em mulheres com hipertensão crônica, tornando o diagnóstico muito difícil durante a gravidez, o que afeta não só a sua concretização, mas também a implantação de uma terapêutica adequada.

Diagnóstico

O diagnóstico de hipertensão é baseado apenas na medição da PA na posição sentada, no nível do coração, 140/90 mmHg ou acima, em duas ocasiões com 6 horas de intervalo. Posteriormente na gravidez, a veia cava inferior, por compressão do útero grávido, pode reduzir a PA substancialmente na posição supina, de modo que é fundamental que se faça a medida da PA materna na posição sentada. A avaliação inicial também deve documentar os danos no órgão-alvo, como hipertrofia ventricular esquerda, doença renal (creatinina, exame de urina e potássio) e retinopatia, de modo que uma linha de base é

estabelecida. A consideração de causas secundárias é necessária nesta população jovem (Capítulo 67), mas esses diagnósticos são dificultados pelas alterações relacionadas com a própria gravidez normal. O diagnóstico de síndrome de Cushing é dificultado pelos níveis elevados de cortisol, do hormônio de liberação da corticotropina de produção placentária, dos hormônios adrenocorticotrófico e liberador de corticotropina; assim, o melhor teste é o cortisol livre na urina de 24 horas, utilizando valores específicos da gestação. O hiperaldosteronismo primário (Capítulo 234) também pode ser difícil de se diagnosticar em face de na gravidez normal ocorrerem elevações na atividade de renina plasmática e aldosterona, devido ao fato de a progesterona melhorar tanto a hipertensão quanto os efeitos caliuréticos da aldosterona. O hiperaldosteronismo primário deve ser fortemente considerado em qualquer paciente com hipertensão crônica na qual há um aumento acentuado na PA em direção ao termo ou no pós-parto. O feocromocitoma (Capítulo 235) está associado a alta taxa de mortalidade materna e fetal, em grande parte devido a um atraso no diagnóstico. Tanto a ressonância magnética quanto a angiografia por ressonância magnética (que não necessitam de gadolínio) podem ser utilizadas de maneira segura na gestação para avaliar as glândulas adrenais e artérias.

Tratamento Rx

As pacientes sob terapia medicamentosa muitas vezes podem interromper a administração de agentes anti-hipertensivos e reiniciá-los quando a pressão começar a subir. É muito difícil determinar se a elevação da PA representa um retorno fisiológico normal para níveis anteriores ou se está ocorrendo o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Os testes laboratoriais de pré-eclâmpsia (ver adiante) devem ser acompanhados de perto pelo obstetra e pela gestante. Pacientes com bom controle da PA podem preferir continuar seguras com suas medicações a modificarem para outro regime. Os medicamentos para os quais há evidências de eficácia e segurança grau A são metildopa e labetalol (Tabela 67-5). Nifedipina, hidralazina e outros β-bloqueadores, especialmente aqueles com atividade simpaticomimética intrínseca, também têm sido estudados e são aceitáveis agentes de segunda e terceira escolhas.

A dosagem deve levar em consideração o aumento da depuração renal e hepática e do volume de distribuição, que pode exigir diminuição nos intervalos de doses durante a gravidez. Os inibidores da ECA e os BRAs devem ser descontinuados quando for diagnosticada gravidez por causa de sua teratogenicidade fetal e neonatal e sua associação com agenesia renal e insuficiência renal quando usados mais tarde na gestação.

O objetivo da terapia anti-hipertensiva na gravidez não está claro. A maioria das recomendações de consenso aborda preocupações fetais e materna apenas quanto à segurança a curto prazo, recomendando manter a PA abaixo de 160/100. Dados a longo prazo, na maioria dos centros, preferem manter a PA materna, particularmente em pacientes com diabetes ou doença renal, abaixo de 140/90 mmHg. As recomendações de consenso concordam que é necessário manter a PA acima de 120/80 para preservar a perfusão placentária. Não há evidências de que a restrição de sal ou alterações

dietéticas melhorem o controle da PA na gravidez e a perda de peso não é recomendada. Da mesma forma, não há evidências de que o controle da PA diminui o risco de pré-eclâmpsia. É importante fazer os exames laboratoriais para detecção da pré-eclâmpsia (hemograma completo, contagem de plaquetas, creatinina, ácido úrico, aspartato transaminase, urinálise) em todos as pacientes com hipertensão em função do risco de 20% para pré-eclâmpsia, e uma dose baixa de aspirina e a suplementação de cálcio devem ser consideradas para preveni-la (ver adiante). Monitoração fetal com ultrassonografia em série para avaliação do crescimento e volume de líquido amniótico, cardiotocografia (aceleração da frequência cardíaca fetal em resposta ao movimento) uma ou duas vezes por semana após a 32ª semana e velocimetria com Doppler de fluxo são recomendadas.

A maioria dos agentes anti-hipertensivos é segura durante o aleitamento materno, que deve ser encorajado. Hidroclorotiazidas, α-metildopa, nifedipina, acebutolol e metoprolol são aprovados pela Academia Americana de Pais. Não há evidência de que as hidroclorotiazidas afetem o volume de leite, mas há de que o propranolol ou atenolol são concentrados no leite materno, de modo que devem ser evitados. Enalapril e inibidores da ECA, como captopril, são preferidos em mulheres que amamentam, mas pode ser prudente adiar os inibidores da ECA para as primeiras semanas de vida do bebê e para as mães de bebês prematuros, devido aos efeitos colaterais na gravidez.

Prognóstico

A hipertensão pode aumentar o risco de descolamento da placenta, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e bebês com baixo peso ao nascer. Os principais riscos, contudo, é a sua contribuição para o risco de pré-eclâmpsia e o aumento associado da morbidade e mortalidade perinatais. Mulheres que desenvolvem hipertensão durante a gravidez apresentam maior risco de desenvolver hipertensão crônica, mesmo que a PA se normalize no pós-parto.

Pré-eclâmpsia

Definição

Pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistêmico definido como PA de 140/90 mmHg ou mais, acompanhado de proteinúria maior que 300 mg/24 horas após a 20° semana de gestação em uma paciente previamente normotensa. Quando diagnosticada em uma paciente com hipertensão crônica preexistente, é referida como hipertensão crônica com a pré-eclâmpsia superajuntada.

Uma relação proteinúria/creatininúria de pelo menos 0,3 pode tornar-se um critério para proteinúria, mas o *American College of Obstetricians and Gynecologists* ainda não referendou esta definição. Edema e hiper-reflexia não são mais considerados critérios de diagnóstico, e a elevação de 30 mmHg na pressão sistólica e/ou 15 mmHg na pressão diastólica foi eliminada como critério para a hipertensão. A pré-eclâmpsia grave é definida como a presença de um dos seguintes sinais ou sintomas: (1) pressão arterial

sistólica de 160 mmHg ou mais, ou PA diastólica de 110 mmHg ou mais, em duas ocasiões diferentes, por no mínimo 6 horas; (2) proteinúria maior que 5 g em um período de 24 horas; (3) edema pulmonar; (4) oligúria (<400 mL em 24 horas); (5) dores de cabeça persistentes; (6) dor epigástrica e/ou função hepática prejudicada; (7) trombocitopenia; e (8) RCIU.

Epidemiologia

Pré-eclâmpsia complica 6% a 8% das gestações em todo o mundo. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia é uma das principais causas de mortalidade materna no mundo em desenvolvimento e continua a contribuir para a mortalidade materna nos Estados Unidos, apesar da disponibilidade de agentes anti-hipertensivos e medicamentos anticonvulsivantes. Nos Estados Unidos, a pré-eclâmpsia é considerada responsável por 15% dos partos prematuros e 17,6% das mortes maternas. Em todo o mundo estima-se que a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia são responsáveis por, aproximadamente, 14% das mortes maternas por ano (50.000 e 75.000).

Primigestas e multíparas com novos parceiros estão sob risco aumentado, sugerindo um papel para os antígenos paternos. Outros fatores de risco incluem raça negra, histórico pregresso de pré-eclâmpsia ou de resistência à insulina, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença renal, hipertensão, trombofilia, obesidade, gravidez molar, gestação múltipla e extremos de idade (menos de 20 ou mais de 40).

Fisiopatologia

Pré-eclâmpsia é um distúrbio de placentação anormal que começa na fase inicial da gestação e, bem antes de suas manifestações, é clinicamente aparente na gravidez normal. Na gestação normal as artérias espiraladas uterinas sofrem remodelação quando são invadidas por células citotrofoblásticas fetais, resultando em uma troca de receptores de adesão das células com características de células epiteliais em células com o fenótipo de células endoteliais. Isso leva à transformação nos vasos do útero materno, que são previamente estreitos, com alta resistência, e se tornam dilatados, de alta capacidade. Partes proximais das artérias em espiral são mais dilatadas por efeitos hormonais de estrogênio e progesterona, resultando em um aumento global do fluxo sanguíneo uterino de 45 mL/minuto durante a menstruação a 750 mL/minuto na gestação a termo. Na pré-eclâmpsia, isso não ocorre, e a mudança de células fetais de apenas invasão superficial na vasculatura maternos resulta em perfusão placentária limitada. À medida que a gravidez progride, a placentação anormal produz hipóxia e isquemia. Como este comprometimento relativo do fluxo sanguíneo uterino não pode acompanhar a demanda crescente do feto e da placenta, o resultado é disfunção endotelial difusa que se manifesta como a síndrome clínica de pré-eclâmpsia (Fig. 247-2).

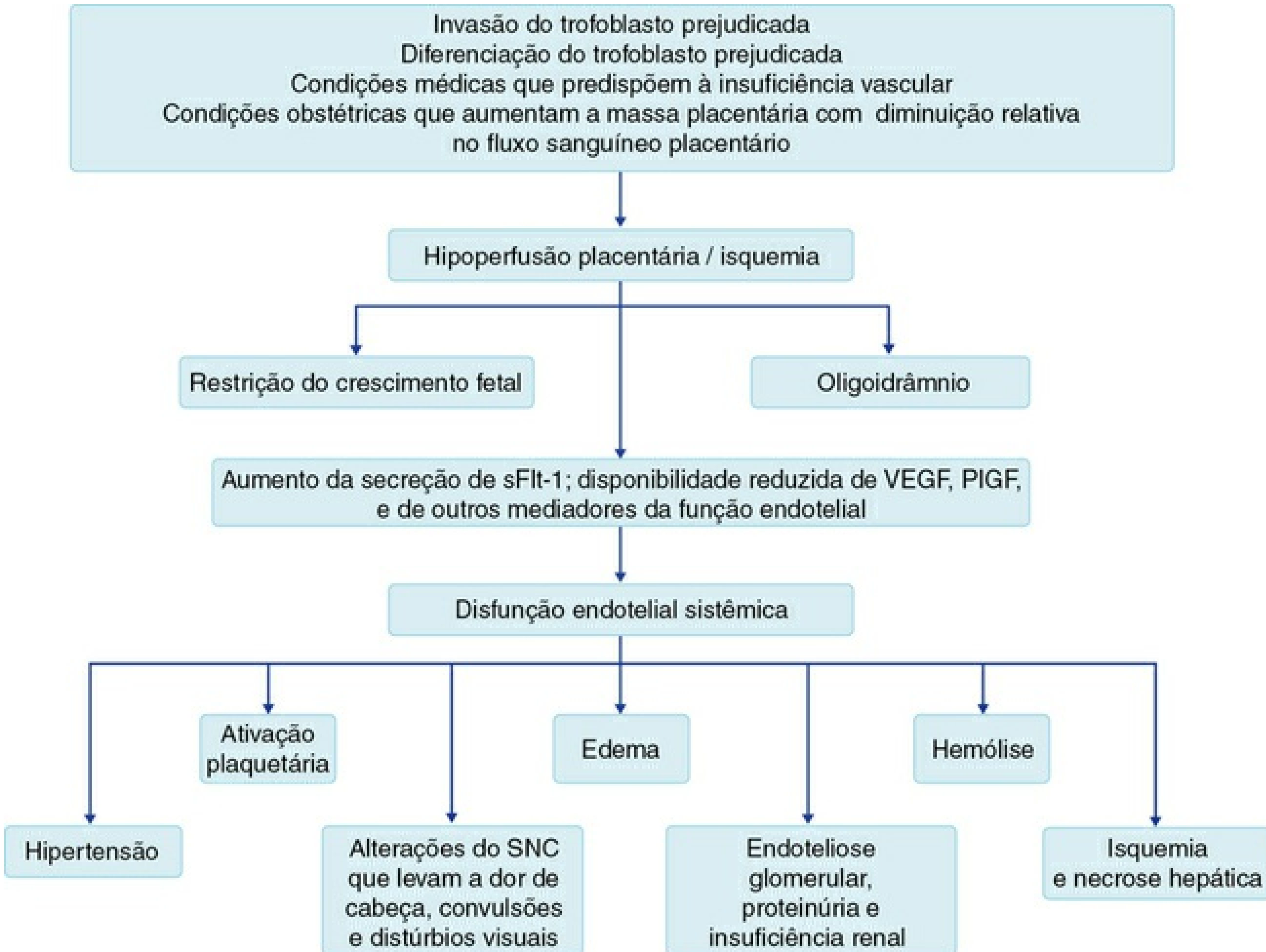

FIGURA 247-2 Modelo para a patogênese da pré--eclâmpsia.
SNC = sistema nervoso central; PIGF= fator de crescimento placentário; sFlt-1 = película solúvel como tirosina cinase; VEGF= fator de crescimento vascular endotelial. (De Rosene- Montella K, et al. Medical Care of the Pregnant Patient, 2nd ed. Copyright 2008 by American College of Physicians, com permissão.)

Trabalhos recentes sobre o mecanismo potencial da disfunção endotelial que explica essa doença têm focado no desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e antiangiogênicos decorrentes dos estudos mostrando concentrações elevadas de tirosina cinase 1 placentária no plasma de mulheres com pré-eclâmpsia. Esta proteína impede a interação dos fatores de crescimento placentário e de crescimento endotelial vascular com receptores endoteliais, induzindo a disfunção endotelial. Um correceptor derivado da placenta, fator de crescimento transformador-β, a endoglina solúvel, é elevado no soro de pacientes com pré-eclampsia,induzindo permeabilidade vascular e hipertensão; o grau de elevação correlaciona-se com a gravidade da doença, e os níveis diminuem após o parto. Estudos atuais para lidar com a causa e o mecanismo que ligam a pré-eclâmpsia e o risco de doença cardiovascular estão em andamento e focam na disfunção endotelial.

Diagnóstico

O diagnóstico de pré-eclâmpsia depende de uma PA de 140/90 mmHg ou mais e proteinúria maior que 300 mg/24 horas depois de 20 semanas de gestação. A eclâmpsia é diagnosticada quando uma paciente com pré-eclâmpsia tem uma convulsão. Anormalidades adicionais que contribuem para o diagnóstico incluem hiperuricemia, hemoconcentração, creatinina ou testes de função hepática elevados e trombocitopenia. A síndrome HELLP (hemólise, testes de função hepática elevados e plaquetas baixas) é,

provavelmente, a forma mais grave de pré-eclâmpsia. O diagnóstico de pré-eclâmpsia grave depende de critérios previamente listados.

A avaliação diagnóstica deve incluir uma história cuidadosa, com investigação de cefaleia, queixas visuais, dor epigástrica, ganho de peso e edema e revisão da presença de fatores de risco. O exame físico deve incluir um exame neurológico cuidadoso, procurando por alterações fundoscópicas (da retina, vasoespasmo, edema ou hemorragia) ou hiper-reflexia, além de quaisquer achados focais sugestivos de efeito de massa, sensibilidade dolorosa hepática e edema. Os testes laboratoriais para pré-eclâmpsia incluem hemograma completo, contagem de plaquetas, relação proteína/creatinina em urina de 24 horas, testes de função hepática, creatinina e ácido úrico. Avaliação adicional inclui testes fetais e maternos para o monitoramento das possíveis consequências que ameaçam a vida, como hipertensão grave, convulsões, edema pulmonar, hemorragia cerebral, infarto hepático ou ruptura, coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal.

Atualmente, o diagnóstico depende de desenvolvimento da síndrome clínica, mas o diagnóstico precoce pode ser possível com base nos biomarcadores. É provável que um modelo combinado que avalie a endoglina solúvel, tirosina cinase 1 solúvel e as concentrações de fator de crescimento placentário seja um instrumento melhor de predição antes de 20 semanas de gestação que qualquer marcador isolado.

O diagnóstico diferencial de cada manifestação isolada da pré-eclâmpsia é amplo, de modo que o diagnóstico baseia-se na a constelação de sinais e sintomas que sugerem a doença. As condições clínicas que podem simular pré-eclâmpsia incluem LES com nefrite, púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. A diferenciação entre a pré-eclâmpsia de um surto de LES com nefrite (Capítulo 274) é muito difícil porque ambas podem causar hipertensão, proteinúria, trombocitopenia e elevações nos níveis séricos de creatinina. Os aspectos que favorecem o diagnóstico diferencial do LES incluem queda nos níveis séricos de complemento, aumentando os anticorpos anti-DNA, e manifestações extrarrenais de LES, como erupções cutâneas e artralgias. Proteinúria e hipertensão na pré-eclâmpsia são mais propensas a serem súbitas.

Tratamento Rx

Quando a pré-eclâmpsia ocorre, o único tratamento conhecido é o parto assim que possível.[1] No entanto é importante observar que a pré-eclâmpsia pode se apresentar após o parto, e tanto a pré-eclâmpsia quanto a eclâmpsia foram relatadas até 21 dias após o parto. A terapêutica da pré-eclâmpsia inclui tratamento da hipertensão, profilaxia de convulsão e limitação de líquidos, devido ao risco de edema pulmonar. O tratamento de hipertensão grave em pré-eclâmpsia é revisto na Tabela 247-5. Sulfato de magnésio (MgSO4) é recomendado como tratamento de primeira linha para a eclâmpsia, bem como profilaxia contra a eclâmpsia em mulheres com pré-eclâmpsia grave e mesmo não grave.[2] Fenitoína e benzodiazepínicos não devem ser usados para a profilaxia da eclâmpsia ou para seu tratamento, a menos que haja contraindicação para

MgSO4 ou que ele tenha sido ineficaz. Há evidências, a partir de dois estudos aleatórios e controlados, que o magnésio é superior à fenitoína para a prevenção de crises primária e convulsões recorrentes em eclâmpsia.

Tabela 247-5

Tratamento de hipertensão grave em pacientes com pré-eclâmpsia

MEDICAMENTO	INÍCIO E DURAÇÃO DA AÇÃO	DOSAGEM PARA HIPERTENSÃO AGUDA GRAVE	DOSE DE MANUTENÇÃO
Labetalol	Começa a trabalhar em 5-10 min Dura 3-6 horas	Administrada em *bolus* até que a PA atinja o nível desejável: 10 mg IV então em 10 min, 20 mg IV então em 10 min, 40 mg IV então em 10 min, 80 mg IV então em 10 min, 80 mg IV até uma dose total de não mais que 300 mg, VO, Seguir com labetalol ou labetalol por gotejamento	100-200 mg VO 2 a 3 vezes/dia (100-600 mg 2 vezes/dia máximo de 2.400 mg/dia) Infusão IV 0,5- 2 mg/min (labetalol em frascos de 100 mg/20 mL Coloque 5 frascos (100 mL) de labetalol em 150 mL de fluido IV (SG a 5%, RL, ou SF) para obter uma solução de 2 mg/mL Comece com 15 mL/h (0,5 mg/min)Dose tão elevada quanto 60 mL/h (2 mg/min)
Nifedipina	Começar com <30 min Com duração de 4-5 h	10-20 mg VO a cada 30 min até um máximo de 50 mg	10-20 mg VO 3 vezes/dia de nifedipina de curta ação, ou 30-120 mg 1 vez/dia da formulação de longa duração
Hidralazina	Começa a trabalhar em 10-20 minutos Dura 3-6 horas	2,5-10 mg IV a cada 30 min	Começar com 10 mg, VO, 4 vezes/dia; pode ser aumentado gradualmente para 50 mg, VO, 4 vezes/dia

PA = pressão arterial; SG 5% = 5% de dextrose em água; RVP = solução de Ringer lactato; NS = solução salina normal (solução).

De Rosene-Montella K, et al. Chapter 16 of *Medical Care of the Pregnant Patient*, 2nd ed. Tabela 16-7. Copyright 2008 by American College of Physicians, com permissão.

O tratamento de crises convulsivas em eclâmpsia inclui proteção das vias respiratórias, monitoramento fetal, magnésio e o controle da PA. O tratamento de hipertensão grave está descrito na Tabela 247-5.

Manifestações maternas graves de pré-eclâmpsia que podem demandar parto antecipado incluem convulsões, insuficiência renal, hipertensão grave, trombocitopenia ou hemólise acentuada ou elevação da TGO e TGP maior que duas a três vezes o normal, edema pulmonar, hemorragia da retina ou outros sintomas sugestivos de dano aos órgãos-alvo (cefaleia, distúrbios visuais, dor epigástrica ou no quadrante superior direito). As indicações fetais para o parto incluem crescimento fetal restrito, oligoidrâmnio e testes fetais não tranquilizadores. Mulheres com pré-eclâmpsia antes de 34 semanas de gestação devem receber corticosteroides que

atravessem a placenta, como a dexametasona e a betametasona, para a aceleração da maturidade pulmonar fetal.

Prevenção

Múltiplos ensaios com anti-hipertensivos, suplementação de antioxidantes com as vitaminas C e E[3], magnésio, proteína ou restrição de sal, óleo de peixe e outras alterações dietéticas falharam em prevenir a pré-eclâmpsia. Baixa dose de aspirina em populações de alto risco é a única intervenção com dados para sustentar um efeito positivo. Estudos iniciais mostraram efeitos limitados, mas uma metanálise subsequente encontrou que aspirina em baixa dose (<100 mg/dia) diminui o risco de pré-eclâmpsia e mortes fetais e neonatais.[4] Recomendam-se 81 mg/dia de aspirina a todas as pacientes com fatores de risco para pré-eclâmpsia. Estudos de suplementação de cálcio têm mostrado resultados conflitantes, mas dados mostram relação inversa entre a ingestão dietética de cálcio e a PA na população geral, portanto suplementação de, pelo menos, 1 g/dia é recomendada para mulheres com baixa ingestão dietética de cálcio (<600 mg/dia). Uma alternativa para a suplementação pode ser aumentar a ingestão dietética de cálcio para três a quatro porções por dia de produtos lácteos (presumindo 250 a 300 mg de cálcio por porção).

Prognóstico

As mulheres que tiveram pré-eclampsia têm risco aumentado de doença cardíaca, acidente vascular encefálico e morte cardiovascular. Pré-eclâmpsia é também um marcador para risco aumentado de doença renal em fase terminal. Um ano após o parto, pacientes com pré-eclâmpsia tinham evidências de aumento da resistência à insulina, hipertensão, elevação do colesterol e triglicerídeos, que podem ser a primeira manifestação da síndrome metabólica. Não está claro se há uma patogênese comum, se é uma revelação da doença já estabelecida, ou se é uma contribuição para o desenvolvimento da doença. É possível que uma função endotelial anormal preexistente predisponha a doença vascular mais tarde na vida, e é, na verdade, a mesma anormalidade que perturba a implantação, resultando em pré-eclâmpsia e perda fetal. Também é possível que a pré-eclâmpsia por si só contribua para o desenvolvimento posterior da doença.

Cuidados continuados além de 6 semanas pós-parto são fortemente recomendados. Mulheres com histórico de pré-eclâmpsia grave devem ser avaliadas para hipertensão preexistente, doença renal subjacente, trombofilia e, possivelmente, causas secundárias de hipertensão. Elas também devem ser informadas sobre o risco de pré-eclâmpsia em gestações subsequentes, particularmente se o intervalo de nascimento for inferior a 2 anos ou superior 10 anos. Mulheres com excesso de peso devem ser aconselhadas a normalizar seus índices de massa corporal antes da gravidez para reduzir o risco a longo prazo. Mulheres com hipertensão preexistente e aquelas cuja PA normaliza-se são passíveis de se beneficiarem de uma avaliação global de risco cardiovascular que inclui perfil lipídico, cessação do tabagismo e intervenções precoces para reduzir o risco.

Trombose, embolia pulmonar e trombofilia (Caps. 81, 98 e 179)

Embolia pulmonar (EP) é a principal causa clínica de mortalidade materna no mundo desenvolvido. Ela foi responsável por 30% das mortes maternas diretas na mais recente investigação confidencial no Reino Unido. Apesar dos grandes esforços, as taxas de mortalidade de EP na gravidez não mudaram em mais de duas décadas, e a sua incidência nos Estados Unidos está aumentando, provavelmente devido ao aumento da obesidade e de partos por cesariana. As estratégias para reduzir o risco de EP devem abordar o uso disseminado de profilaxia apropriada, a detecção precoce de tromboembolismo venoso (TEV) e uma pronta, segura e eficaz terapia.

Epidemiologia

Mais da metade dos eventos de TEV em mulheres com menos de 40 anos ocorre associada à gravidez. O TEV é 10 vezes mais comum em mulheres gestantes que em não gestantes na mesma idade. Ocorre em 5 a 12 de 10.000 gestantes antes do parto e em 3 a 7 de 10.000 no pós-parto. O risco de TEV na gravidez é aumentado pela presença de fatores de risco adicionais, incluindo repouso prolongado no leito, parto cesáreo, pré-eclâmpsia, três ou mais filhos, tabagismo, obesidade, tromboflebite superficial anterior, TEV prévio, histórico familiar de TEV e trombofilia.

Fisiopatologia

A gravidez é um estado de hipercoagulabilidade (Capítulo 179) caracterizado por estase venosa, aumento de fatores de coagulação, diminuição da fibrinólise e rompimento endotelial. Estase venosa ocorre como resultado da venodilatação induzida pela progesterona no início da gestação e mais tarde é aumentada pela compressão do útero gravídico. A compressão da veia ilíaca esquerda pela artéria ilíaca direita aumenta ainda mais a estase venosa à esquerda, o que pode explicar o achado de que mais de 90% dos casos de trombose venosa profunda (TVP) na gravidez ocorrem na perna esquerda. O dano endotelial que ocorre com a pré-eclâmpsia, tanto com parto vaginal quanto no cirúrgico, contribui ainda mais para o risco de TEV.

Trombofilias Genéticas e Adquiridas

Uma história familiar positiva para TEV (possivelmente um marcador para trombofilia) ou uma trombofilia conhecida aumenta significativamente o risco de TEV na gravidez. As trombofilias genéticas mais bem descritas incluem deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina III, todas parecendo ter uma herança autossômica dominante com penetrância variável e a presença de mutações de um único gene, fator V de Leiden ou protrombina G202010. Homozigotos com deficiência de antitrombina ou heterozigotos compostos têm maior risco de TEV na gravidez. As trombofilias também têm sido associadas a complicações obstétricas, incluindo RCIU, descolamento prematuro da placenta, perdas gestacionais tanto precoces quanto tardias e formas graves e precoces ou recorrentes de pré-eclâmpsia. A síndrome do anticorpo antifosfolípide é a principal

trombofilia adquirida para as quais existem dados convincentes que sustentam uma ligação com o risco de trombose e complicações obstétricas, bem como o uso de tromboprofilaxia para prevenir o mau resultado obstétrico. Um grande estudo clínico multicêntrico internacional — *o Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study* (TIPPS) — está atualmente em andamento, randomizando pacientes com trombofilias e resultados adversos da gravidez com a vigilância *versus* tromboprofilaxia.

Diagnóstico

O diagnóstico de TEV durante a gestação é complicado por alterações fisiológicas relacionadas com a gravidez normal e a relutância em se usarem imagens diagnósticas na gravidez. Os sinais clínicos não são confiáveis e o edema da perna e as queixas de dispneia são comuns durante a gravidez, fazendo que seja muito difícil decidir quando investigar TEV. O achado de que 90% das TVPs ocorrem na perna esquerda levou à observação de que a combinação de sintomas nesta perna, diferença na circunferência da panturrilha de 2 cm ou mais em relação ao apresentado no primeiro trimestre (quando o edema da perna é menos provável), é altamente preditivo de TVP. Mais TVPs ocorrem na gravidez antes do parto e são uniformemente distribuídos por toda a gestação. A maior parte dos óbitos por EPs na maioria dos estudos ocorreu no período pós- -parto, de modo que é necessária vigilância por tempo prolongado após o parto. O diagnóstico de TVP requer a ultrassonografia de compressão, que inclui as veias ilíacas e cava inferior no nível do fígado e também exige a repetição do exame se o primeiro for negativo na presença de alta probabilidade e sintomas da patologia. Em pacientes com suspeita de trombose venosa ilíaca ou pélvica e estudos ultrassonográficos negativos, a ressonância magnética ou a venografia por ressonância magnética é recomendada.

O diagnóstico de EP é ainda mais problemático devido à frequência de dispneia, à probabilidade de oxigenação normal em pacientes jovens sem doença cardiopulmonar subjacente e à maior natureza invasiva dos testes de diagnóstico. Os gases no sangue arterial não são úteis; o gradiente A-a era normal em 60% das pacientes gestantes com EP documentada em uma revisão retrospectiva feita em dois centros.

A exposição à radiação a partir de imagens necessárias para o diagnóstico de EP é bem abaixo do permitido pela CNPCR (Tabela 247-3), de modo que testes não devem ser excluídos em virtude da preocupação com a exposição fetal. Cintilografia da ventilação-perfusão (V/Q) ultrarrápida ainda é o teste diagnóstico de escolha na maioria dos centros fora dos Estados Unidos. Ela é mais bem validada na gravidez, não envolve a administração de contraste e apresenta bom valor preditivo negativo em imagens normais e em cintilografias quando pareada com estudos da perna. Se V/Q for usada, deve ser compreendido que ainda há um risco significativo de EP em pacientes com resultados "intermediários" e "indeterminados", de modo que testes adicionais são necessários nesses casos. A angiografia por tomografia computadorizada (TC) substituiu a cintilografia V/Q na maioria dos centros nos EUA, com base em seu uso na população não gestantes. A técnica é dependente do débito cardíaco e do volume plasmático, ambos os quais estão aumentados durante a gravidez. Isso pode levar à diminuição da opacificação dos vasos, causando artefatos que podem ser interpretados como defeitos de

enchimento ou a falha para visualizar coágulos, de modo que a técnica deve ser ajustada para a gravidez. É um teste sensível, com melhor relação custo-benefício e que oferece um diagnóstico alternativo em 25% a 40% dos casos, sendo preferível se houver uma radiografia de tórax anormal. Ele é bem tolerado e tem uma perda de fôlego por mais curto tempo de V/Q, de modo que também é o preferido em pacientes instáveis, especialmente se houver suspeita de um diagnóstico alternativo. É importante observar que a angiografia por TC expõe a mulher a 2 a 3,5 rads, e a exposição do seio para 1 rad aumenta o risco de câncer de mama em 13%. O uso de protetores diminui essa exposição em cerca de 50% sem comprometer a integridade do teste, de modo que as proteções de mama são fortemente recomendadas.

O papel do teste de dímero D na gravidez ainda não foi elucidado, pois ele se encontra elevado durante a gravidez normal. Pode ter algum uso pelo seu valor preditivo negativo, mas os estudos não são adequados para a recomendação de seu uso ainda.

Tratamento Rx

A segurança de heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Capítulo 37) para o feto está bem estabelecida, de modo que são os fármacos de escolha para o tratamento e prevenção de TEV. A varfarina é um teratógeno que atravessa a placenta e tem sido associado a sangramento fetal e anormalidades do sistema nervoso central tardiamente na gestação, por isso não sendo utilizado para essa indicação na gravidez. O tratamento inicial é seguido por HNF intravenosa ou HBPM ou HNF subcutânea, ou uma dose de HBPM inicialmente ajustada que é, então, mantida; ambos são aceitáveis.

A HBPM causa menos trombocitopenia e osteoporose, de modo que, dada a exposição prolongada durante a gravidez, é o agente preferido. A HBPM tem biodisponibilidade aumentada, mas a facilidade de administração na gravidez é mitigada pela necessidade de duas aplicações ao dia e monitoramento frequente. A dosagem necessária aumenta com o progredir da gestação, sendo necessário acompanhar os níveis anti-Xa. Como a HBPM tem limitada reversibilidade com protamina, e por ela ter sido associada aos hematomas epidurais em não gestantes e em pacientes que receberam anestesia espinal ou peridural, a maioria dos centros recomenda uma mudança para HNF entre a 34ª e 36ª semanas. Isso permite que as pacientes tenham a opção de anestesia epidural para o parto, e, em caso de um parto de emergência antes de assegurar a anticoagulação, HNF pode ser revertida com protamina. Recomendações de tratamentos específicos são descritas na Tabela 247-6.

Tabela 247-6

Tratamento de tromboembolismo venoso na gravidez: anticoagulação anteparto

MEDICAMENTO	*Profilaxia*		*Profilaxia Agressiva*		TRATAMENTO COMPLETO
	PRIMEIRAS 20 SEMANAS	20-37 SEMANAS	PRIMEIRAS 20 SEMANAS	20 SEMANAS ATÉ O TÉRMINO	
Dalteparina	5.000 U/dia	5.000 U a cada 12 horas	100 U/kg/dia	100 U/kg/dia	100 U/kg a cada 12 horas com monitoramento anti-Xa
Enoxaparina	30 mg/dia	30 mg a cada 12 horas	1 mg/kg/dia	1 mg/kg/dia	1 mg/kg a cada 12 horas com monitoramento anti-Xa
Tinzaparina	4.500 U/dia	4.500 U a cada 12 horas	88 U/kg/dia	88 U/kg/dia	88 U/kg a cada 12 horas com monitoramento anti-Xa
Heparina	Alternativa se HBPM inacessível: 750 U 2 vezes/dia nas primeiras 20 semanas; 10.000 U nas semanas 20-37		Alternativa se HBPM inacessível: 10.000 U 2 vezes/dia para atingir níveis anti-Xa de 0,1-0,3 U/mL		Ajustada para intervalo médio anti-Xa de 0,35-0,67 com injeções SC a cada 12 horas

HBPM = Heparina de baixo peso molecular.

Adaptado de Bourjeily G, Rosene-Montella K, eds. Venous thromboembolism in pregnancy In: *Pulmonary Problems in Pregnancy, Respiratory Medicine*. New York: Humana Press; 2009: tabela 18.3.

Prevenção

O risco de recorrência de TEV durante a gravidez varia de 5% a 20%, dependendo, em parte, dos índices de coagulação. Pacientes com TEV idiopático anterior à gestação ou secundário, quando o TEV ocorreu durante uma gravidez anterior ou com uso de contraceptivos orais ou em pacientes com um histórico familiar positiva ou se identificada trombofilia, estão em maior risco. As trombofilias com maior risco de recorrência são a síndrome do anticorpo antifosfolipídeo, a homozigosidade ou a heterozigosidade composta por mais de uma mutação e deficiência de antitrombina. A tromboprofilaxia é necessária em todos esses grupos, e sua intensidade está relacionada com a gravidade do risco (Tabela 247-6). O menor risco de recorrência, com base em dados retrospectivos, parece se relacionar com pacientes sem uma histórico familiar ou trombofilia nos quais o TEV prévio ocorreu em associação a um fator de risco transitório, como em outra gravidez ou no uso de contraceptivos orais. O consenso das diretrizes do *American College of Chest Physicians* permite a vigilância neste grupo, mas a maioria dos centros nos Estados Unidos também oferece tromboprofilaxia durante a gestação. A profilaxia deve ser continuada por no mínimo 6 a 8 semanas após o parto, quando as modificações da hemostasia retornam aos valores anteriores à gestação. Grupos adicionais que devem ser considerados para a tromboprofilaxia são das pacientes que

passaram por cesariana, particularmente se possuem um fator de risco adicional para TEV, assim como as que passaram por repouso prolongado. As pacientes em tratamento profilático ou com doses contínuas no pós-parto têm a opção de mudar para a varfarina, que é segura em mulheres que amamentam.

Prognóstico

TEV durante a gravidez pode ser a primeira manifestação de um estado de hipercoagulabilidade, pois a gravidez atua como um teste de sobrecarga para trombofilia. Cerca de 50% dos episódios iniciais de TEV em mulheres com menos de 40 anos de idade se associam à gravidez. Uma avaliação de trombofilia é indicada a todos as pacientes que apresentam TEV durante a gravidez ou histórico familiar para avaliar os riscos a longo prazo e orientar a profilaxia. Pacientes com trombofilia identificada e um resultado adverso da gravidez estão em risco de resultado semelhante em gestações posteriores e devem ser aconselhadas sobre isso e consideradas para a tromboprofilaxia.

As pacientes que tiveram TVP durante a gravidez apresentam risco muito alto de síndrome pós-flebítica e insuficiência venosa. Dois ensaios randomizados controlados demonstraram uma redução de 50% no risco de sintomas de síndrome pós-trombótica com o uso de meias de compressão em 1 mês do diagnóstico e continuado por no mínimo de 1 ano depois.

Asma (Capítulo 87)

Manter o controle adequado da asma durante a gravidez é importante para as consequências maternas e fetais. A asma pode ser associada a aumento da mortalidade perinatal, parto prematuro, RCIU e pré-eclâmpsia. Asma bem controlada reduz a probabilidade de ocorrerem estes eventos adversos, voltando os riscos ao valor basal, de modo que é mais seguro tratar a mãe e o feto do que permitir que ocorra exacerbação da doença.

Epidemiologia

A asma é a doença respiratória mais comum na gravidez e afeta 3,7% a 8,4% das gestações nos Estados Unidos e 12% a 13% na Austrália e no Reino Unido.

Efeito da Gravidez na Asma

O curso da asma na gravidez é imprevisível, e a maioria dos estudos descobriu que um terço dos pacientes melhora, um terço piora e outro terço permanece o mesmo. O preditor mais provável em qualquer paciente individualmente é sua evolução durante uma gravidez prévia. Em grande parte dos estudos, a maioria das exacerbações ocorreu entre 17 e 32 semanas, com alguma melhora relatada com 36 semanas de gestação. Pacientes com asma leve se saem bem durante o trabalho de parto e o parto, mas quase 50% daquelas com asma grave pioram durante os dois períodos. Os fatores de risco incluem asma grave, falta de adesão ao tratamento com corticosteroides inalatórios, obesidade, infecções virais, rinite e pré-natal deficiente. Morbidade e mortalidade mais

altas são relatadas em pacientes afro-americanas.

Efeito da Asma na Gravidez

A gravidez e os efeitos perinatais ficam inalterados quando a asma está bem controlada. A asma mal compensada aumenta o risco de abortamento espontâneo, baixo peso ao nascer, RCIU e parto cesáreo. Parto prematuro e pré-eclâmpsia também têm sido associados a asma mal controlada, mas não está claro o quanto os esteroides sistêmicos contribuem para essas complicações. Esteroides sistêmicos têm sido associados a risco aumentado de pré-eclâmpsia, rotura prematura de membranas, prematuridade, baixo peso ao nascimento e diabetes gestacional.

Fisiopatologia

Alterações fisiológicas normais da gestação podem contribuir para as variações na gravidade da asma. Os fatores que contribuem para a piora da asma incluem doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e rinite ou sinusite — que são comuns durante a gravidez e podem desencadear a doença. A DRGE pode apresentar-se inicialmente durante a gravidez ou piorar em pacientes com refluxo devido a efeitos hormonais e mecânicos. A progesterona atua como um dilatador da musculatura lisa que reduz a pressão do esfíncter esofágico inferior e contribui para o esvaziamento gástrico retardado. Mais tarde na gestação, o crescimento uterino também contribui para o deslocamento gástrico e o aumento do refluxo. Rinite e sinusite claramente contribuem para exacerbações da asma em pacientes não grávidas. Rinite gestacional relacionada com efeitos hormonais está presente na maioria das mulheres grávidas, e seu comportamento se iguala ao da asma. Sinusite bacteriana é 5 a 6 vezes mais comum na gravidez e deve ser tratada agressivamente.

Efeitos hormonais nas vias respiratórias também podem contribuir para a asma. Há um aumento progressivo de cortisol e estradiol plasmáticos, que têm impacto na qualidade de produção de muco e progesterona, o que diminui a contratilidade do músculo liso e, portanto, causa dilatação das vias respiratórias e melhora a ventilação-minuto. Fatores imunológicos também podem contribuir para o curso da asma durante a gravidez normal. Há uma supressão da imunidade mediada por células, com um ambiente predominante de TH2 e elevação da interleucina-5 e do RNA mensageiro do fator de necrose tumoral. Em mulheres grávidas com asma (que não receberam terapia de corticosteroides inalatórios) a relação TH1/TH2 é ainda mais alta, possivelmente contribuindo para a exacerbação.

O mecanismo pelo qual a exacerbação da asma afeta a evolução perinatal está provavelmente relacionado com a hipóxia materna crônica, com consequentes disfunção placentária e diminuição do fluxo uteroplacentário, o que contribui para a redução do crescimento fetal. A asma mal controlada aumenta 2,5 vezes o baixo peso ao nascer. É provável que a isquemia placentária relativa na asma, particularmente na doença que foi mal controlada antes da concepção, apresente um risco aumentado de pré-eclâmpsia. A placenta de mulheres com asma revela uma mudança na resposta aos vasodilatadores e constritores *in vitro*, semelhante ao que é observado na pré-eclâmpsia.

Diagnóstico

O diagnóstico de asma durante a gravidez é o mesmo que no estado não gravídico: volume expiratório forçado normal em 1 segundo (VEF1)/capacidade vital forçada com base na fisiologia com os testes de função pulmonar obstrutiva, durante exacerbações, que é reversível seja espontaneamente ou com medicamentos. Hiper-responsividade das vias respiratórias, como demonstrado pela broncoprovocação com metacolina, causando uma queda de 20% no VEF1 a partir da condição basal, também é útil para o diagnóstico na gravidez. A classificação da gravidade da asma na gravidez é a mesma que em pacientes não grávidas e se utiliza a nova classificação da gravidade da asma, que inclui o uso de β-agonistas de curta duração. A nova classificação inclui tanto nível de prejuízo (frequências noturna e diurna, qualidade de vida, interferência em atividades normais e função pulmonar) e adiciona o risco de exacerbações com base na frequência e na gravidade das exacerbações prévias.

Diagnóstico Diferencial

Dispneia da gravidez é uma condição benigna que geralmente ocorre mais tarde na gestação e é caracterizada por um aumento da conscientização sobre o trabalho da respiração, que é perturbador para muitos pacientes. Ela provavelmente não é aguda, ocorre menos com repouso e não deve interferir nas atividades diárias normais. A dispneia da gravidez não deve ser acompanhada por aumento na frequência respiratória, sibilos ou hipóxia. É importante considerar o edema pulmonar em qualquer paciente grávida com queixa de falta de ar. As causas de edema pulmonar e síndrome da angústia respiratória aguda na gestação incluem uso de tocolíticos (fármacos que inibem as contrações), pré-eclâmpsia, aspiração gástrica, embolia de líquido amniótico, sepse (relacionada com pielonefrite, corioamnionite, endometrite e aborto séptico), descolamento prematuro da placenta e hemorragias obstétricas. Causas cardíacas devem ser suspeitadas quando o edema pulmonar se apresenta no pico de volume de sangue (28 e 32 semanas), quando a doença valvar oculta é mais provável de ser descoberta. Fatores cardíacos adicionais são determinados por miocardiopatia periparto, pré-eclâmpsia e doença cardíaca isquêmica, que na gravidez também pode ser causada por dissecção coronariana.

Tratamento Rx

O tratamento da asma durante a gravidez não difere consideravelmente daquele da paciente não gestante. Entretanto, a pressão arterial de dióxido de carbono normal ($PaCO_2$) na gravidez é de 28 e 32 mmHg, de modo que grávidas com taquipneia com $PaCO_2$ acima dessa faixa podem estar em insuficiência respiratória iminente. A ventilação por minuto na gravidez aumenta em decorrência da elevação no volume corrente, mas a frequência respiratória está inalterada durante a gravidez, de modo que a taquipneia é sempre um achado anormal.

O objetivo da terapia para asma durante a gravidez é manter o controle adequado a

fim de garantir a saúde da mãe e do feto. É mais seguro que seja tratada com medicamentos para asma do que apresentar sintomas e exacerbações da doença. O monitoramento cuidadoso durante todas as consultas do pré-natal, de preferência com espirometria, e a terapia intensificada são necessários para o controle da asma materna e para assegurar oxigenação adequada do feto. A saturação materna de oxigênio arterial deve ser mantida em 95% ou mais, ou a pressão arterial de oxigênio (PaO_2) deve permanecer em 80 mmHg ou mais, para manter a oxigenação do feto. A Figura 247-1 descreve a classificação da asma e os cuidados para pacientes grávidas com asma. As recomendações para controle domiciliar das exacerbações e mais detalhes para hospitalização e cuidados de emergência para gestantes podem ser encontrados no *National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report for Managing Asthma during Pregnancy.*

O albuterol é o beta-agonista de curta duração preferido porque tem um perfil de segurança excelente durante a gestação humana. O corticosteroide inalatório é a medicação preferida para o controle a longo prazo. A budesonida é o fármaco preferido entre os corticosteroides inalatórios unicamente por causa da quantidade de dados tranquilizadores sobre seu uso em pacientes grávidas, não havendo, no entanto, dado adverso sobre os outros corticosteroides inalatórios. Os dados sobre a eficácia e a segurança de inalação de β-agonistas de ação prolongada durante a gravidez são limitados, embora seja razoável presumir que eles têm um perfil de segurança semelhante ao do salbutamol. O salmeterol é o agente preferido, com base apenas na sua maior disponibilidade, e não há relatos de eventos adversos em gestações expostas. O cromoglicato tem um perfil de segurança excelente, mas eficácia limitada em comparação com corticosteroides inalatórios.

Poucos relatos publicados estão disponíveis sobre o uso de antagonistas de receptor de leucotrieno durante a gestação; entretanto, os dados de segurança em animais são seguros. As diretrizes atuais não recomendam antagonistas dos receptores de leucotrienos devido à escassez de dados, a menos que a asma de uma paciente tenha sido bem controlada com esse tipo de medicamento antes da gravidez.

Os corticosteroides intranasais são recomendados para o tratamento de rinite alérgica, dado o efeito sistêmico ser limitado. Os anti-histamínicos não sedativos atuais de escolha são loratadina e cetirizina.

As pacientes em risco para asma fatal são aquelas com grande variação circadiana na função pulmonar, com excessiva resposta broncodilatadora, dependência excessiva de broncodilatadores de ação curta, história de hospitalização ou intubação e uso de corticosteroides sistêmicos. Há considerações específicas para pacientes grávidas que necessitam de intubação da via respiratória, com base na fisiologia da gestação. As pacientes grávidas têm baixa as capacidade residual funcional e reserva de oxigênio, uma resposta mais profunda para sedativos, edema das vias respiratórias e vias aéreas maiores. As falhas na intubação são muito maiores em mulheres grávidas, de modo que a intubação deve ser realizada pelo profissional mais experiente.

O aleitamento materno deve ser encorajado em todas as pacientes com asma, visto que há algumas evidências de que diminui a atopia na prole. Os dados são conflitantes

quanto ao desenvolvimento de asma na prole.

Diabetes (Caps. 236 e 237)

O diabetes afeta 1,85 milhão de mulheres em idade reprodutiva, e estima-se que o controle pré-concepção pode reduzir o risco de 113.000 nascimentos por ano. Todas as mulheres em idade fértil com diabetes devem ser aconselhadas sobre a relação entre o controle glicêmico pré- -gestacional e anomalias congênitas. A hiperglicemia é um teratógeno e a incidência de anomalias congênitas está diretamente relacionada com o nível de hemoglobina A1C na concepção (Fig. 247-3). A taxa de anomalia foi de 11% em mulheres sem cuidados na pré-concepção, incluindo anomalias cardíacas, defeitos do tubo neural e agenesia sacral. A única e mais importante contribuição que um médico clínico pode fazer para a prevenção de anomalias congênitas é trabalhar com o risco de gravidez em todas as mulheres em idade fértil que apresentem diabetes. A responsabilidade para normalizar a hemoglobina A1C antes da concepção recai sobre o médico assistente, pois o obstetra somente receberá a mulher diabética com a gestação já em andamento, quando os efeitos teratogênicos da glicose já ocorreram.

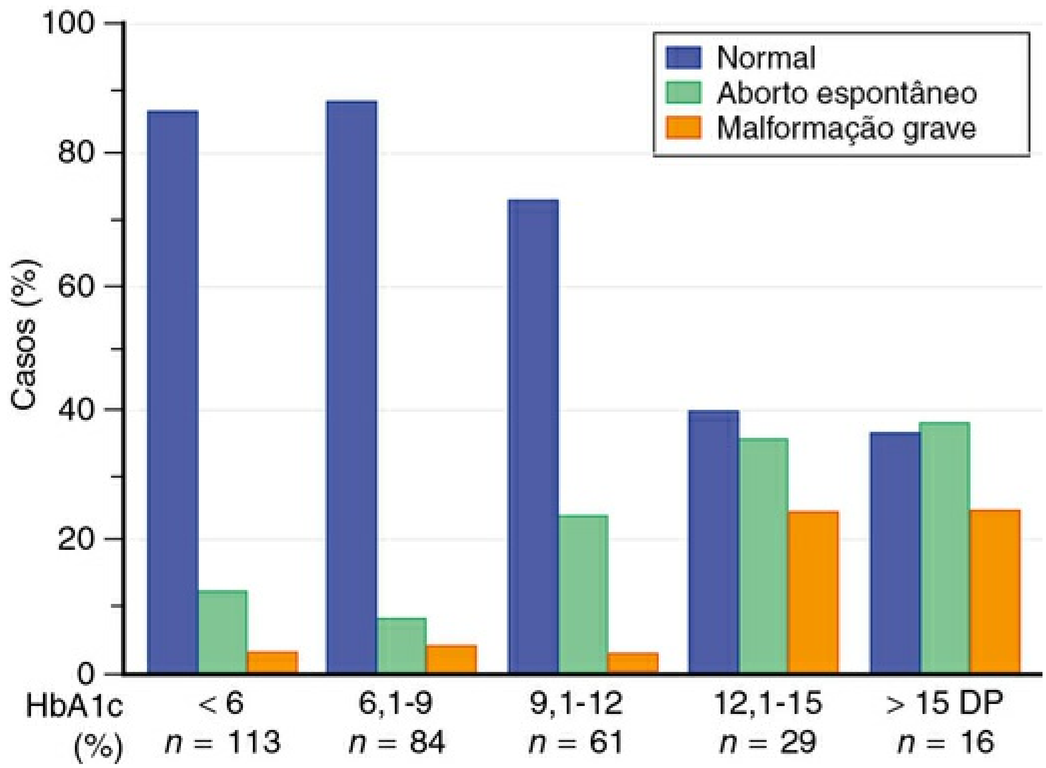

FIGURA 247-3 Relação de hemoglobina A1c (HbA1c), anomalias congênitas e aborto espontâneo.

Definição

Diabetes melito gestacional (DMG) é definido como intolerância à glicose que ocorre pela primeira vez ou é identificado pela primeira vez durante a gravidez. Diabetes tipo 1 ou tipo 2 em uma paciente grávida é referido como pré-gestational ou preexistente.

Epidemiologia

A frequência de DMG está aumentando nos Estados Unidos, atualmente ocorrendo em 4% a 14% de todas as gestações, dependendo das características da paciente. A epidemia de diabetes tipo 2 tem resultado em uma maior prevalência em idades mais jovens; nos Estados Unidos, houve 70% de aumento na prevalência de diabetes na faixa etária entre 30 e 39 anos em comparação com 33% no geral. A proporção de mulheres com diabetes tipo 2 *versus* tipo 1 pré-gestacional também aumentou de 26%, em 1980, até 65% em 2000, e ainda está aumentando. A morbidade e a mortalidade perinatais associadas a diabetes tipo 2 são pelo menos tão grandes quanto aquele associado ao tipo 1 durante a gravidez.

Fisiopatologia

O diabetes tipo 1 é causado pela destruição autoimune das células ß- -pancreáticas, resultando em uma deficiência absoluta de insulina. Cerca de 90% dos casos são diagnosticados antes da idade de 25 anos e são frequentemente associados a outras doenças autoimunes ou histórico familiar de doença autoimune, incluindo distúrbios da tireoide, doença de Addison e doença celíaca. Diabetes tipo 2 é parte da síndrome metabólica, que inclui resistência à insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia, circunferência abdominal e hipertensão com aterosclerose prematura e provavelmente tem um componente genético. O DMG também pode ser uma manifestação da síndrome metabólica, revelado pelo estado insulino-resistente da gravidez. Pacientes com DMG têm 50% de chance de desenvolver diabetes tipo 2 nos próximos 5 a 10 anos e um risco a longo prazo de aproximadamente 70%.

A gravidez é um estado de inanição acelerada e acentuada resistência à insulina. Baixos níveis de glicose em jejum são vistos no início do primeiro trimestre e a hipoglicemia noturna é comum. A consciência hipoglicêmica é atenuada devido à diminuição da epinefrina e liberação de noradrenalina, com quedas de açúcar no sangue e aumento da cetogênese, resultando em aumento do risco de cetoacidose diabética. A necessidade de insulina pode diminuir 20% em 7 a 12 semanas, mas, em seguida, gradualmente aumenta na gestação, de tal forma que as doses de insulina devem ser aumentadas a partir de 16 semanas de gestação. Acentuada resistência à insulina está relacionada com a presença de níveis elevados de cortisol, prolactina, lactogênio placentário humano e hormônio de crescimento placentário humano. A sensibilidade à insulina é reduzida para cerca de 50% no terceiro trimestre, resultando em aumento da insulina sérica e dos níveis pós-prandiais de glicose, o que pode explicar a cronologia do início de DMG.

Diagnóstico

O diagnóstico de diabetes é pré-gestational com base no achado de um nível de açúcar no sangue em jejum maior que 125 mg/dL ou glicemia aleatória ou de 2 horas de 200 mg/dL ou mais. A *American Diabetes Association* recentemente acrescentou um nível de hemoglobina A1C de 6,5% ou mais como uma alternativa aceitável para critério diagnóstico. O DMG é baseado nos resultados de um teste de rastreamento com 50 g de glicose (≥140 mg/dL) seguido por um teste de tolerância à glicose oral com 100 g em 3 horas para confirmação. Os resultados são positivos quando dois valores são iguais ou

maiores que: em jejum, 95; 1 hora, 180; 2 horas, 155; e 3 horas, 140 mg/dL, podendo ser difícil de distinguir entre DMG e diabetes tipo 2 que não foi diagnosticada antes da gravidez. Níveis elevados de glicose em jejum antes de 24 semanas de gestação e hemoglobina A1C alta são sugestivos de diabetes tipo 2. Qualquer diabetes diagnosticado durante a gravidez é referido como DMG; se persiste após o parto, ela é classificada como tipo 2.

Tratamento

As recomendações dietéticas são para 30 kcal/kg, com 40% a 50% de carboidratos, divididas em três refeições e três lanches. Exercícios aeróbicos podem diminuir a resistência à insulina e os níveis de glicose maternos e ser adjuvantes efetivos para a dieta em pacientes com DMG. Ajuste de medicamentos deve incluir a suspensão do uso de inibidores da ECA, os BRAs e estatinas e a instituição pré-natal de folato e vitaminas. Uma avaliação basal do estado de doença em todos os pacientes com diabetes deve incluir hemoglobina A1C, exame oftalmológico, eletrocardiograma, avaliação da excreção urinária de proteína, creatinina sérica e o hormônio estimulante da tireoide. Exames básicos para pré-eclâmpsia também são recomendados.

A avaliação inclui ultrassonografia obstétrica para confirmar o dateamento da gestação e a viabilidade fetal pedida pelo obstetra, e também um teste quádruplo, procurando marcadores séricos que sugerem defeitos do tubo neural ou síndrome de Down, além de uma ultrassonografia nível 2 para avaliar a presença de anomalias congênitas e um ecocardiograma fetal.

Controle da Glicose Sanguínea

O objetivo do tratamento para o diabetes pré-gestational é o melhor nível de hemoglobina A1C possível, sem excesso de hipoglicemia.[5] Isso é alcançado por ajustes frequentes da insulina e automonitoramento da glicemia pelo menos 4 vezes ao dia. As metas específicas para DMG e diabetes pré-gestational são glicose de jejum de 65 a 95 mg/dL, glicose pós-prandial de 1 hora inferior a 140 ou inferior a 120 após 2 horas. Isso é mais facilmente alcançado por doses múltiplas de insulina, incluindo basal, intermediária ou de ação prolongada, com insulina de ação rápida em *bolus* pré-prandial para cobrir a carga antecipada de carboidratos. Esse regime necessita de automonitoramento da glicemia 6 ou 7 vezes ao dia, de modo que pode ser difícil cumpri-lo. Além disso, o risco de hipoglicemia grave pode limitar esses alvos glicêmicos, particularmente em mulheres com diabetes tipo 1. Extrema vigilância é necessária para evitar hipoglicemia grave, particularmente em 7 a 12 semanas, quando as necessidades de insulina são mais baixas. Em pacientes com diminuição da consciência glicêmica durante a gravidez, o risco de hipoglicemia noturna é significativo, e os parceiros das pacientes devem ser aconselhados sobre esse risco.

Análogos da insulina estão sendo utilizados com maior frequência. Quanto aos análogos de ação rápida, não há dados que confirmem que lispro ou asparte não atravessem a placenta. Embora a insulina de ação prolongada glargina esteja sendo

utilizada na gravidez, sua transferência placentária é desconhecida, e existem preocupações teóricas sobre sua ligação com o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina e seu potencial mitogênico.

Dos agentes orais que possuem relatos, a gliburida é segura e eficaz em mulheres com DMG. Um estudo recente comparando-a com a metformina concluiu que a taxa de fracasso foi duas vezes maior no grupo metformina.[6] Agentes orais são menos úteis, com significativa resistência à insulina e diabetes tipo 2, de modo que a insulina continua a ser o "padrão ouro" para esse grupo. A metformina não parece aumentar o risco de anomalias congênitas ou aborto espontâneo, mas não atravessa a placenta. É importante reconhecer que as mulheres com síndrome do ovário policístico tratadas com metformina podem recuperar sua fertilidade e devem ser aconselhadas a usar a anticoncepção. Estudos recentes apoiam a segurança da metformina no segundo e terceiro trimestres. Nos Estados Unidos, a metformina ainda não é recomendada para o tratamento do diabetes tipo 2 na gravidez ou para DMG. Não há dados suficientes sobre meglitinidas e glitazonas na gravidez.

Monitoramento Fetal e Materno

Durante a gravidez, são necessários avaliação contínua e aumento da vigilância sobre desenvolvimento de complicações, incluindo hipertensão, pré-eclâmpsia, piora da nefropatia e retinopatia. A incidência de retinopatia em mulheres grávidas com diabetes tipos 1 e 2 é de 34% a 50% e 3% a 5%, respectivamente. A nefropatia é encontrada em 4% das gestações de mães diabéticas e está associada ao aumento da morbidade materna e perinatal. A maioria dos estudos concorda que a gravidez pode acelerar a progressão da nefropatia, mas a reversibilidade dessa complicação ainda não está clara. A maioria dos estudos mostra uma piora da retinopatia em pacientes grávidas, similar àquela que ocorre no mesmo período em pacientes não grávidas. O nível de gravidade da retinopatia antes da gravidez é fator preditivo de piora durante a mesma e o tratamento é recomendado antes da concepção.

Trabalho de Parto e Parto

Durante o trabalho de parto e o parto, o firme controle da glicose é necessário para evitar a hipoglicemia neonatal devido à hiperinsulinemia ao nascimento. O objetivo é manter os níveis séricos de glicose de 72 até 144 mg/dL. É recomendado o uso de um gotejamento de insulina com infusão de dextrose na fase ativa do parto. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem, retornando aos níveis pré-gestação. As necessidades de insulina devem representar 50% a 66% dos requisitos pré-gestacionais, com uma posterior diminuição da necessidade encontrada em lactantes.

Considerações Pós-parto

Cerca de 15% a 25% dos diabéticos tipo 1 desenvolvem tireoidite pós-parto, de modo que todas as pacientes necessitam de avaliações do TSH no pós-parto e de acompanhamento por 6 meses. Outras recomendações pós-parto são reiniciar

inibidores da ECA e monitorar de perto as infecções. É importante discutir a prevenção do diabetes na prole e se deve abordar a contracepção. É importante recomendar um eficiente método contraceptivo que seja aceitável para a paciente. Os estrogênios orais podem aumentar os triglicerídeos, e tanto o contraceptivo oral quanto o injetável com somente progesterona podem aumentar a resistência à insulina. Os contraceptivos combinados com baixas doses e o dispositivo intrauterino de liberação de progesterona parecem ter pouco efeito sobre a glicemia.

A insulina é aceitável em mulheres no período de amamentação e dados limitados sugerem que a metformina e a gliburida são seguras. Um pequeno estudo descobriu que a gliburida não é excretada no leite materno e que a metformina o excretada em pequena quantidade, provavelmente clinicamente não significativa.

Prognóstico e complicações

As complicações maternas do diabetes podem ser impactadas pela gestação e afetar o seu curso. Pacientes com proteinúria e nefropatia experimentam um aumento no risco de progressão da doença renal, especialmente se a creatinina sérica for maior que 1,4 mg/dL. Há um risco aumentado de hipertensão, que é vista em 30% durante o primeiro trimestre e 75% no terceiro trimestre. A neuropatia autonômica pode piorar, manifestada pelo aumento de gastroparesia, hipotensão ortostática e redução da percepção de hipoglicemia. As pacientes com diabetes de longa duração podem precisar ser avaliadas para doença cardíaca isquêmica, que pode prejudicar a habilidade do coração para satisfazer as demandas cardiovasculares da gravidez. As pacientes grávidas também estão em risco para hiperlipidemia e pré-eclâmpsia. O diabetes aumenta o risco de parto operatório e infecções, das quais as mais comuns são lesão, trato urinário e respiratória.

Cetoacidose diabética pode ser precipitada por uso de esteroides para a maturidade pulmonar do feto, hiperêmese, infecção e falta de adesão ao regime de insulina. A acidose pode ocorrer mais rapidamente e em baixos níveis de glicemia em uma gestante do que em pacientes não grávidas. Há uma alta mortalidade fetal associada a cetoacidose diabética (9% a 10%), e as pacientes devem ser monitoradas em um contexto de terapia intensiva.

Efeitos Fetais e Neonatais (Fig. 247-4)

Há risco aumentado de aborto espontâneo, parto prematuro, perda fetal, anomalias congênitas e pré-eclâmpsia em pacientes com diabetes. Mau controle glicêmico durante a gravidez, especialmente no diabetes tipo 2 e DMG, também está associado à macrossomia (bebê pesando >4.000 g) e hipertrofia do septo intraventricular fetal. Mau controle também está associado aos efeitos da doença vascular materna e renal e cetoacidose, que incluem perda fetal, pré-eclâmpsia e baixo peso ao nascer.

Complicações neonatais incluem síndrome da angústia respiratória, hipoglicemia, hipocalcemia, hipertrofia cardíaca, hiperbilirrubinemia e policitemia. O risco de hipoglicemia pode ser melhorado pelo controle cuidadoso dos níveis de glicose materna durante o trabalho de parto e o parto. A normalização da glicose materna impede a

hiperinsulinemia no feto e diminui o risco de hipoglicemia neonatal.

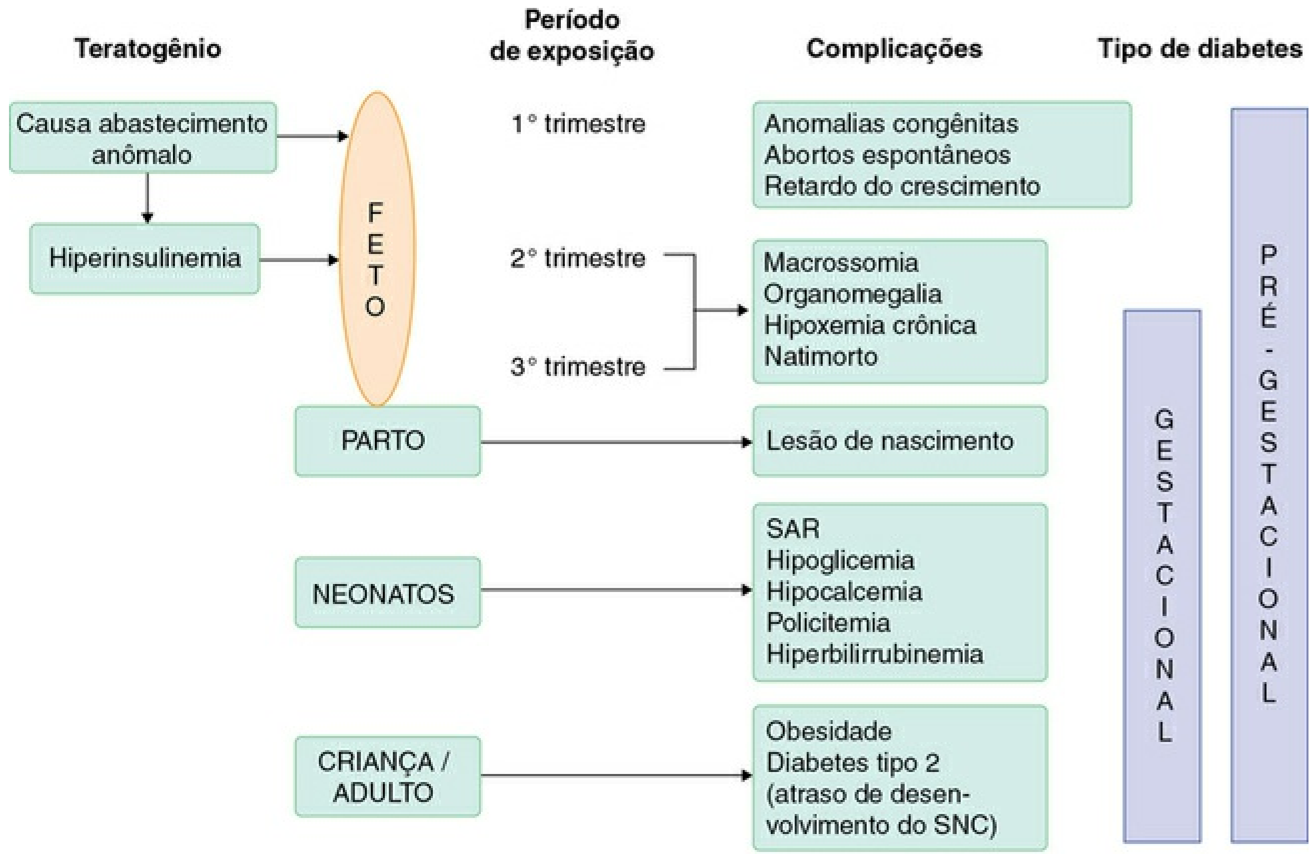

FIGURA 247-4 Efeitos da exposição à hiperglicemia fetal, neonatal e na infância. SNC = sistema nervoso central; SAR = síndrome da angústia respiratória.

Efeitos Maternos

O DMG é um marcador para diabetes tipo 2: 50% das pacientes irão desenvolver diabetes tipo 2 em 7 a 10 anos e, de maneira geral, 70% desenvolverão a doença. As pacientes que tiveram DMG devem ser orientadas a realizar teste na consulta de 6 semanas pós-parto, fazer uma triagem anual e seguir as recomendações para a modificação do estilo de vida e redução do risco cardiovascular. A prole das pacientes com DMG e diabetes tipo 2 tem maior risco de obesidade e intolerância à glicose.

Resumo

As mulheres em idade fértil com condições médicas crônicas se beneficiaram muito de aconselhamento e intervenções que abordem o controle da doença e a segurança de seus medicamentos. Pacientes grávidas com doenças médicas crônicas ou agudas exigem uma equipe multidisciplinar que compreenda os riscos maternos e fetais relacionados com a doença subjacente e a doença não tratada. A gravidez é uma janela de oportunidade para lidar com a saúde materna, e a resposta materna à gravidez pode ser preditiva de risco futuro. A consulta 6 semanas pós-parto, em vez de ser o final do cuidado da gravidez, deve representar o início de cuidados de saúde a longo prazo da mulher.

Grau A

1. Koopmans, C. M., Bijlenga, D., Groen, H., et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:979–988.
2. Belfort, M. A., Anthony, J., Saade, G. R., et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*. 2003; 348:304–341.
3. Roberts, J. M., Myatt, L., Spong, C. Y., et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancyassociated hypertension. *N Engl J Med*. 2010; 362:1282–1291.
4. Duley, L., Henderson-Smart, D. J., Knight, M., et al. Meta-analysis for ASA for prevention of preeclampsia. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004; 1:CD004659.
5. Landon, M. B., Spong, C. Y., Thom, E., et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1339–1348.
6. Moore, L. E., Clokey, D., Rappaport, V. J., et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010; 115:55–59.

Leituras sugeridas

Berg, C. J., MacKay, A., Cheng, Q., et al. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993-1997 and 2001-2005. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:5. *Análise de dados dos EUA, confirmando que houve um aumento na taxa de gestações complicadas por condições médicas.*

Bourjeily, G., Paidas, M., Khalil, H., et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375:500–512. *Well-referenced, comprehensive review of available data on the diagnosis of pulmonary embolism in pregnancy.*

Joshi, D., James, A., Quaglia, A., et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375:594–605. *Análise.*

Landon, M. B., Mele, L., Spong, C. Y., et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2011; 117:218–224. *AA relação monotônica existente entre o aumento da glicemia materna e morbidade perinatal.*

Mathiesen, E. R., Ringholm, L., Damm, P. Therapeutic management of type 1 diabetes before and during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12:779–786. *Análise destacando o controle glicêmico rígido com análogos de insulina de ação rápida para reduzir o risco de hipoglicemia.*

Murphy, V. E., Gibson, P. G. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011; 32:93–110. *Análise da administração.*

Niebyl, J. R. Clinical practice: nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010; 363:1544–1550. *Análise clínica.*

Smith, G., Walker, M., Liu, A., et al. A history of preeclampsia identifies women who have underlying cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200:58.e1–58.e8. *As mulheres com pré-eclâmpsia tem de 2 a 3 vezes maior risco cardiovascular 1 ano após o parto.*

Steegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376:631–644. *Análise abrangente.*

TERIS. http://depts.washington.edu/terisweb/teris. *Online subscription and diskette containing more than 1000 agents and including Shepard's Catalogue of Teratogenic Agents. Análise de todos os dados humanos e de animais com medicamentos individuais por um grupo de especialistas.*

Menopausa

Deborah Grady and Elizabeth Barrett-Connor

Definição

Todas as mulheres saudáveis passam pela transição de um período reprodutivo ou de pré-menopausa, caracterizado por ovulação regular e sangramento menstrual cíclico, para um período de pós-menopausa, caracterizado por infertilidade e amenorreia (Fig. 248-1). O início dessa transição é geralmente marcado por alterações sutis da duração dos ciclos menstruais e da duração ou quantidade do fluxo menstrual. À medida que a transição menopausal progride, os ciclos menstruais começam a falhar até que a amenorreia completa se instale. No entanto, o padrão de falha dos ciclos não é previsível. A amenorreia por alguns meses não é um bom indicador de menopausa, pois cerca de metade a três quartos das mulheres de meia-idade que ficam amenorreicas por 6 meses voltam a apresentar ciclos menstruais. Assim, a menopausa é tipicamente definida retrospectivamente após 12 meses de amenorreia.

Fim do período menstrual

	Reprodutivo		Transição da Menopausa		Pós-menopausa	
Período reprodutivo	Inicial, Pico	Tardio	Inicial	Tardio	Inicial	Tardio
			Perimenopausa			
Ciclo menstrual	Variável ou regular	Regular	Duração do ciclo variável, falha de 1 ou 2 ciclos por ano	Falha de 3 ou mais ciclos por ano	Nenhum	
Idade (duração)	Puberdade até meados dos 40 anos		Meados dos 40 anos até meados dos 50 anos (4 anos)		Média de 51 anos até a morte	
Hormônios esteroides	Estradiol 50 a 200 pg/mL Testosterona 400 pg/mL		O mesmo ou levemente maior O mesmo		40 pg/mL O mesmo	0–15 pg/mL O mesmo
Hormônios hipofisários	FSH 10 mUI/mL dias 2-4 LH 10 mUI/mL dias 2-4		O mesmo ou maior O mesmo ou maior		> 100 mUI/mL > 100 mUI/mL	

FIGURA 248-1 Estágios da transição da menopausa.
FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante.

Epidemiologia

A transição menopausal geralmente se inicia da metade ao final da quarta década de vida e dura aproximadamente 4 anos, com a menopausa ocorrendo na idade média de 51 anos e variando, em idade, desde aproximadamente os 45 até os 57 anos. A idade na

menopausa não mudou significativamente durante o último século. Entretanto, no século passado, a maioria das mulheres nos Estados Unidos não vivia além da menopausa. Atualmente, observamos um aumento gradual na expectativa de vida, que hoje se encontra próxima dos 80 anos. Isso significa que, em média, as mulheres permanecem mais de um terço das suas vidas na pós-menopausa. A idade da menopausa não varia significativamente em função da raça ou da etnia, mas, em média, as mulheres tabagistas apresentam menopausa aproximadamente dois anos antes das não tabagistas.

Biologia

Durante a fase precoce da transição menopausal, os níveis de estrogênio geralmente estão normais (50 a 200 pg/mL, dependendo do estágio do ciclo menstrual) ou até mesmo levemente elevados, enquanto os níveis do hormônio foliculoestimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) começam a aumentar (Fig. 248-1). À medida que a transição progride, os níveis de estrogênio caem acentuadamente e o FSH continua a se elevar. Após a menopausa, as mulheres não ovulam e seus ovários não produzem estradiol nem progesterona. Entretanto, uma pequena quantidade de estrogênio pode ser produzida pela metabolização dos esteroides adrenais em estradiol no tecido adiposo periférico. No início do período de pós-menopausa, os níveis de estradiol são, em média, de aproximadamente 40 pg/mL e caem para menos de 15 pg/mL no período tardio da pós-menopausa. Dependendo do método de mensuração, aproximadamente 15% a 30% das mulheres em fases mais tardias da pós-menopausa apresentam níveis imensuráveis de estradiol. Os níveis de testosterona após a menopausa são semelhantes aos da pré-menopausa.

Não está claro o que causa a menopausa, mas duas teorias principais têm sido propostas. A depleção dos folículos ovarianos relacionada à idade pode levar a uma produção diminuída de estrogênio e inibina e assim alterar o *feedback* hipotalâmico-hipofisário que resulta na menopausa. Por outro lado, as alterações na produção hipotalâmica de hormônio liberador de gonadotrofinas relacionadas à idade e os seus efeitos subsequentes sobre o FSH e o LH podem ser responsáveis pelo aumento da taxa de perda dos folículos ovarianos, com consequente diminuição da função ovariana e menopausa.

Sintomas da menopausa

A menopausa é um acontecimento positivo na vida de muitas mulheres, marcando o fim do sangramento cíclico e da necessidade de contracepção. Ocorre na idade em que os filhos geralmente já se tornaram adultos independentes, reduzindo assim as responsabilidades de cuidado da criança e da família. Ao mesmo tempo, a menopausa é um sinal notável do envelhecimento em uma cultura que valoriza a juventude. Além disso, com frequência ocorre paralelamente a outras dificuldades, como a necessidade de cuidar de parentes idosos ou doentes. As mulheres na transição menopausal comumente relatam uma grande variedade de sintomas, incluindo fogachos, sudorese noturna, secura vaginal, distúrbios do sono, disfunção sexual, depressão, ansiedade, labilidade

emocional, perda de memória, fadiga, cefaleia, artralgia, ganho de peso e incontinência urinária.

Apenas os sintomas vasomotores, a secura vaginal e os distúrbios do sono estão consistentemente associados ao climatério. Outros sintomas relatados podem resultar do envelhecimento ou do estresse associado à menopausa. Sintomas como depressão, ansiedade, perda de memória e fadiga podem ser consequência dos fogachos ou do sono sem qualidade.

Sintomas Vasomotores

Definição

Os sintomas vasomotores incluem fogachos, calafrios e sudorese. Um fogacho é uma sensação súbita de calor, geralmente mais intensa na face, no pescoço e no tórax. Sua duração é variável, mas gira em torno de 4 minutos. É frequentemente acompanhado por sudorese, que pode ser profusa e seguida de um calafrio.

Epidemiologia

A prevalência dos fogachos é máxima na fase tardia da transição menopausal, ocorrendo em aproximadamente 50% das mulheres (Fig. 248-2). Entretanto, essa prevalência varia acentuadamente, dependendo da definição do fogacho (qualquer fogacho, fogacho diário, fogacho incômodo) e da população estudada. A prevalência mais baixa é a relatada entre as mulheres da China, do Japão e de outros países asiáticos. A razão para essa variação não está clara, mas pesquisadores sugerem que tal observação pode resultar de diferenças biológicas, de influências culturais na vivência e no relato dos fogachos, ou da dieta e do estilo de vida. Aproximadamente 15% das mulheres com sintomas de menopausa consultam um médico.

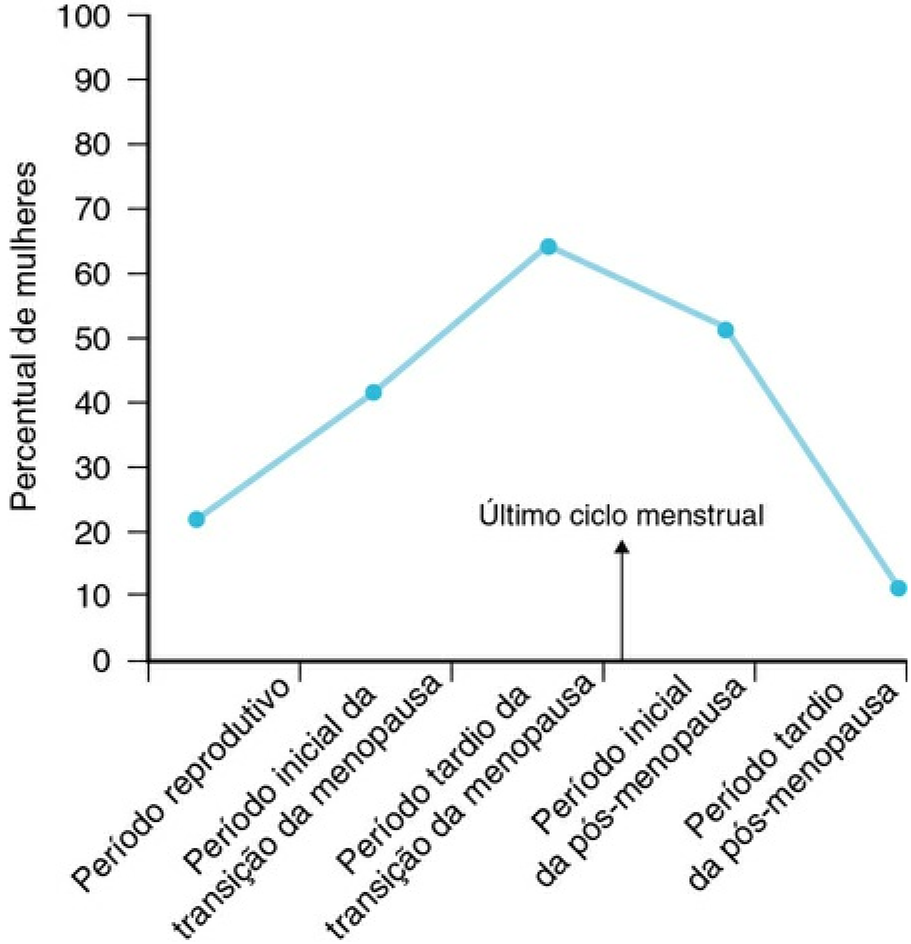

FIGURA 248-2 Prevalência dos fogachos durante a transição da menopausa (MP).

O tabagismo aumenta a probabilidade dos fogachos, mas outros fatores de risco potenciais, inclusive menopausa cirúrgica, atividade física, índice de massa corporal, consumo de álcool e *status* socioeconômico têm sido associados aos fogachos de maneira inconsistente. Atualmente, não há uma forma para prever se uma mulher apresentará fogachos.

Histórico natural

Na maioria das mulheres, os fogachos são transitórios. Aproximadamente 50% relatam a resolução dos sintomas dentro de poucos anos. Em cerca de 90% dos casos os sintomas se resolvem em 8 anos. Entretanto, algumas mulheres continuam a apresentar fogachos frequentes e intensos muitos anos após a menopausa. Aproximadamente 10% das mulheres na metade para o final da sexta década de vida relatam fogachos significativos. Não está claro por que os fogachos persistem por muitos anos em algumas mulheres e resolvem-se em outras.

Fisiopatologia

Nos seres humanos, a temperatura corporal é regulada por indução de vasodilatação e sudorese para liberar calor, e vasoconstrição e tremores, para conservar calor. A regulação térmica é complexa e depende de estímulo central do hipotálamo anterior e de alterações locais na vasoconstrição ou vasodilatação cutânea (Caps. 230 e 427). Um fogacho é muito semelhante a uma resposta de dissipação de calor, porque ambos resultam em

vasodilatação, sudorese e redução na temperatura corporal central. A temperatura corporal central na qual as mulheres na pós-menopausa com fogachos apresentam vasodilatação e sudorese é menor do que nas mulheres na pré-menopausa ou naquelas na pós-menopausa sem fogachos. A variabilidade na temperatura corporal central não parece ser maior nas mulheres na pós-menopausa com fogachos do que naquelas na pré-menopausa ou nas mulheres na pós-menopausa sem fogachos. No entanto, pequenas flutuações normais na temperatura corporal central podem exceder o limiar diminuído para vasodilatação e resultar em fogachos.

A causa da regulação térmica alterada nas mulheres na pós-menopausa com fogachos não está clara. Uma teoria sugere que as alterações dos níveis de estrogênio associadas à menopausa modificam a neurotransmissão adrenérgica do sistema nervoso central. Essa teoria é apoiada por estudos que mostram um aumento nos metabólitos da noradrenalina durante os fogachos espontâneos ou induzidos experimentalmente e que a administração sistêmica de ioimbina, um antagonista α_2-adrenérgico que aumenta a liberação de noradrenalina, provoca fogachos, enquanto a administração de clonidina, um agonista α_2-adrenérgico que diminui a liberação de noradrenalina, reduz a sua frequência. Por outro lado, algumas evidências indicam que os níveis decrescentes de estrogênio durante o climatério resultam em alterações na transmissão serotoninérgica que poderiam causar fogachos. Níveis mais baixos de estrogênio estão associados a níveis mais baixos de serotonina (5-hidroxitriptamina) no sangue, resultando em um aumento da sensibilidade dos receptores 5-hidroxitriptamina-2A no hipotálamo. O estímulo desses receptores pode alterar o ponto de definição do centro de regulação térmica em animais. Fatores estressores leves, como calor ou ansiedade, causam uma rápida liberação de 5-hidroxitriptamina que pode estimular os receptores centrais 5-hidroxitriptamina-2A, diminuir o ponto de definição do centro de regulação térmica e causar fogacho. Essa hipótese é apoiada pelo achado de que várias drogas que aumentam os níveis centrais de serotonina podem ser eficazes no tratamento dos fogachos.

O tratamento com estrogênio alivia efetivamente os fogachos, mas o papel exato do estrogênio nos fogachos não está claro. Flutuações nos níveis de estrogênios em uma mulher não se correlacionam com a instalação dos fogachos. Meninas pré-púberes com níveis muito baixos de estrogênio endógeno, mulheres na pré-menopausa com flutuações acentuadas do estrogênio durante o ciclo menstrual e a maioria das mulheres na pós-menopausa com níveis de estradiol constantemente baixos não apresentam fogachos. Entretanto, mulheres portadoras de disgenesia gonadal (Capítulo 241) tratadas com estrogênio por vários meses apresentam fogachos quando descontinuam o tratamento. Assim, a retirada do estrogênio, e não o nível absoluto de estrogênio, parece ter um papel importante na etiologia dos fogachos.

No *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), um grande estudo de coorte nos Estados Unidos, níveis de estradiol mais baixos foram associados a fogachos em mulheres de meia-idade em modelos univariados. Entretanto, FSH mais elevado foi a única medida independentemente associada a fogachos após correção para outros níveis hormonais. Fogachos correlacionam-se a elevações pulsáteis de LH, mas a supressão do LH com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas não elimina os fogachos. Os

androgênios também podem ter um papel, já que homens tratados com terapia de privação de androgênios para câncer de próstata frequentemente relatam fogachos graves.

Diagnóstico

Os sintomas vasomotores são manifestações clássicas da transição menopausal e o diagnóstico geralmente é óbvio a partir da idade da mulher e da descrição dos sintomas. Não há achados anormais de exame físico associados aos fogachos. Os níveis de estradiol, FSH e LH podem estar dentro dos valores normais da pré-menopausa durante a transição menopausal (Fig. 248-1). Uma mulher na metade da quarta para a quinta década de vida com queixas de fogachos clássicos não necessita de avaliação física ou laboratorial específica, a não ser que haja uma razão relevante para suspeitar de outra causa para o fogacho (Tabela 248-1). Entretanto, uma determinação dos valores de FSH pode ser útil na avaliação do risco de gravidez. Uma mulher entre sua quarta e quinta décadas de vida, com um nível de FSH obtido no terceiro dia após a menstruação maior do que 20 UI/L, não apresenta risco de engravidar.

Tabela 248-1

Diagnóstico diferencial dos fogachos

Consumo de álcool
Síndrome carcinoide
Síndrome de *dumping*
Hipertireoidismo
Abstinência de narcóticos
Feocromocitoma
Medicações
Inibidores da aromatase
Agonistas ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas
Ácido nicotínico
Nitratos
Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (tamoxifeno e raloxifeno)

Tratamento Rx

Uma vez que a frequência e a intensidade autorreferidas dos fogachos melhoram acentuadamente com o placebo, a evidência conclusiva da eficácia dos tratamentos requer ensaios cegos aleatorizados. Ensaios clínicos existentes para o tratamento de fogachos são pequenos e de curta duração, com informações limitadas sobre possíveis efeitos adversos.

Medidas Gerais

Terapias Comportamentais e Terapias Alternativas

Muitas mulheres apresentam fogachos leves e obtêm alívio adequado com medidas

simples como a redução da temperatura ambiente e o uso de roupas mais leves. A prática moderada de exercícios não melhora os fogachos.

Não há evidência convincente de que acupuntura, ervas chinesas, *dong quai*, óleo de prímula-da-noite, ginseng, kava ou extrato de trevo- dos-prados melhorem os fogachos.[1,2] Evidência com relação à erva-de- -são-cristóvão é mista, mas principalmente negativa.[1,2] Múltiplos ensaios foram realizados com a utilização de preparações diferentes de fitoestrogênios. Apesar de alguns desses estudos terem relatado benefício, o peso da evidência, especialmente dos ensaios cínicos de boa qualidade com comparações cegas, sugere pouco benefício.[1-3] Um ensaio de suplementação de vitamina E mostrou melhora dos fogachos, mas a queda foi de apenas um episódio de fogacho por dia.[1-3] Muitas mulheres preferem medicações alternativas porque acreditam que esses tratamentos são inócuos, mas os fitoestrogênios e, possivelmente, a erva-de-são-cristóvão ligam-se aos receptores de estrogênio e teoricamente poderiam causar efeitos adversos semelhantes àqueles observados com estrogênio. Nenhum estudo dessas preparações apresentou tamanho ou duração adequada para documentar segurança.

Terapia Medicamentosa

Estrogênio

Múltiplos ensaios clínicos aleatórios demonstraram que o estrogênio melhora acentuadamente a frequência e a intensidade dos fogachos.[4] Todos os tipos, preparações e vias de administração de estrogênio são eficazes. O estrogênio reduz a frequência dos fogachos em 60% a 95%, dependendo da dose. Doses maiores de estrogênio podem controlar os sintomas mais rapidamente, mas também estão associadas a taxas mais altas de efeitos colaterais, incluindo sangramento uterino, mastalgia e cefaleia.

Em doses biologicamente ativas e semelhantes, as vias de administração oral e transdérmica de estrogênio têm eficácia semelhante para o tratamento dos sintomas vasomotores. Os estrogênios orais sofrem o metabolismo da "primeira passagem" no fígado, que resulta em alterações nas proteínas e enzimas hepáticas. Os efeitos hepáticos são responsáveis pelos efeitos benéficos do estrogênio sobre as lipoproteínas (redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e aumento do colesterol da lipoproteína de alta densidade), mas também são responsáveis por possíveis efeitos adversos, como aumento dos fatores de coagulação. A via transdérmica pode ser mais segura porque minimiza essas alterações.

Muitas preparações de estrogênio estão aprovadas para o tratamento dos sintomas vasomotores (Tabela 248-2). Para individualizar o tratamento, os médicos devem familiarizar-se com várias dessas preparações.

Tabela 248-2

Preparações de estrogênio e progesterona para o tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa

HORMÔNIOS	NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	DOSE (mg/dia)
ESTROGÊNIOS*			
Oral	Estrogênios conjugados	Premarin	0,3; 0,45; **0,625**; 0,9; 1,25
	17ß-Estradiol	Estrace/genéricos	0,5; **1,0**; 2,0
Transdérmica	17ß-Estradiol	Alora adesivo†	0,025; 0,05; 0,075; 0,1
		Climara adesivo‡	0,025; 0,0375; **0,05**; 0,075; 0,1
		Menostar adesivo‡	0,014
		Evamist spray	1,53/spray
		Elestrin gel	0,025/bomba
vaginal	Acetato de estradiol	Femring anel vaginal§	**0,05**; 0,1
PROGESTÓGENOS			
Oral	Acetato de medroxiprogesterona	Provera/genéricos	2,5; 5,0; 10,0
	Progesterona micronizada	Prometrium	100; 200 (em óleo de amendoim)
Vaginal	Progesterona	Prochieve 4%	45 em dias alternados
PREPARAÇÕES COMBINADAS			
Sequencial oral$^{\pi}$	Estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona	Premphase	0,625 + 5,0
Oral contínua¶	Estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona	Prempro	0,625 + 5,0; 0,45 + 2,5 ou 1,5; 0,3 + 1,5
	17β-estradiol e acetato de noretindrona	Activella	1,0 + 0,5
Transdérmica contínua¶	17β-estradiol e levonorgestrel	Climara Pro‡	0,045 + 0,015
	17β-estradiol e acetato de noretindrona	CombiPatch†	0,05 + 0,14 ou 0,25

*Doses aproximadamente equivalentes de estrógenos estão **em negrito**.

†Adesivo aplicado 2 vezes por semana.

‡Adesivo aplicado 1 vez por semana.

§Anel vaginal inserido a cada 90 dias: observe que Femring, em oposição às preparações vaginais listadas na Tabela 248-3, fornece níveis sistêmicos de estrogênio e deve ser contraposto por uma progesterona em mulheres com útero.

$^{\pi}$Cada pílula contém estrogênio nos dias 1 a 14 e estrogênio com progesterona nos dias 15 a 28.

¶Cada pílula ou adesivo contém estrógeno e progesterona.

O tratamento apenas com estrogênio aumenta o risco de hiperplasia uterina e câncer endometrial. O risco de anormalidades endometriais parece não ser aumentado com o uso de estrogênios vaginais que liberam doses sistêmicas baixas, especialmente se forem utilizados apenas poucas vezes durante a semana, como geralmente é sugerido

(Tabela 248-3).

Tabela 248-3

Preparações vaginais de estrogênio para tratamento da secura vaginal*

PREPARAÇÃO	NOME GENÉRICO	MARCA COMERCIAL (EUA)	DOSE
Creme vaginal	Estrogênios conjugados	Premarin	0,625 mg/2 g de creme: 2 g/dia por 2 semanas, 1-2 g em 2 a 3 vezes/semana após
	17ß-estradiol	Estrace	0,1 mg/2 g de creme: 2 g/dia por 2 semanas, 1-2 g em 2 a 3 vezes/semana após
Comprimido vaginal	Estradiol hemi-hidrato	Vagifem	Comprimido de 0,025 mg: 1 comprimido/dia por 2 semanas, 1 comprimido 2 vezes por semana após
Anel vaginal	17ß-estradiol	Estring†	0,0075 mg/dia

*A maioria dos produtos orais, transdérmicos e vaginais listados na Tabela 248-2 para o tratamento dos sintomas vasomotores também é aprovada para o tratamento da secura vaginal.

†O anel vaginal é inserido a cada 90 dias.

A adição de uma progesterona à terapia com estrogênio previne o risco aumentado de câncer uterino. Por essa razão, uma mulher não histerectomizada que usa estrogênio também deve utilizar progesterona. Não há razão para se acrescentar progesterona à terapia hormonal de mulheres que já foram submetidas à histerectomia. Várias progesteronas foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos para esse propósito e estão disponíveis, ou para se adicionar ao estrogênio, ou em preparações combinadas com estrogênio (Tabela 248-2). Em geral, duas abordagens de prescrição da progesterona para proteção endometrial podem ser utilizadas. A terapia sequencial (estrogênio oral diariamente com adição da progesterona nos últimos 14 dias de um ciclo de 28 dias) resulta em descamação endometrial e sangramento cíclico semelhante ao período menstrual em aproximadamente 80% das mulheres. Além disso, a progesterona pode ser adicionada ao estrogênio todos os dias. Esse regime contínuo resulta em atrofia endometrial e sangramento uterino ou escape de forma imprevisível, que pode ser difícil para a mulher antecipar e manejar. O sangramento ocorre em 80% das mulheres nos primeiros 6 meses de tratamento contínuo. A amenorreia se torna mais comum com o uso prolongado, mas algumas mulheres continuam a sangrar ou a apresentar sangramento de escape por muitos anos.

As progesteronas mais comumente utilizadas nos regimes sequenciais em mulheres que utilizam doses padrões de estrogênios (0,625 mg de estrogênios conjugados orais, 1 mg de estradiol oral ou 0,05 mg de estradiol transdérmico) são o acetato de medroxiprogesterona, 5 mg, e a progesterona micronizada, 200 mg, por 10 a 14 dias por mês. Os regimes contínuos geralmente contêm metade dessas doses de progesterona, administradas diariamente. Em algumas situações, pode ser um pouco menos dispendioso prescrever estrogênio e progesterona separadamente, mas a conveniência

de se utilizar uma única pílula e a segurança de que o estrogênio está sendo adequadamente contraposto pela progesterona indicam que as preparações combinadas são preferidas.

O uso de “hormônios bioidênticos” é baseado no conceito de que os estrogênios (estradiol, estrona e estriol) e progestógenos (progesterona) produzidos a partir de produtos de plantas são idênticos aos hormônios endógenos das mulheres e, por isso, seriam mais naturais, mais seguros e mais eficazes do que as preparações hormonais aprovadas pela FDA. A terapia com hormônios bioidênticos frequentemente utiliza doses e combinações de hormônios esteroides guiadas pelos sintomas da paciente ou por níveis hormonais, e as prescrições geralmente são preparadas por farmácias de manipulação existentes na Internet. Há pouca lógica científica para as misturas e proporções de hormônios empregadas, e não há dados provenientes de estudos clínicos adequados para apoiar a segurança ou eficácia desses regimes de tratamento, alguns dos quais incluem doses muito altas de estradiol. Os hormônios bioidênticos não estão aprovados pela FDA para o tratamento dos sintomas da menopausa.

Efeitos Colaterais e Riscos da Terapia Hormonal na Pós-menopausa

O estrogênio é geralmente bem tolerado, mas pode causar cefaleia (especialmente em mulheres com histórico de enxaqueca) e mastalgia. A adição de progesterona tende a tornar estes efeitos colaterais mais intensos e também causa sangramento uterino.

Os efeitos da terapia hormonal sobre os desfechos clínicos foram avaliados entre mulheres na pós-menopausa nos ensaios clínicos randomizados do *Women’s Health Initiative* (WHI)[5-8] (Tabela 248-4). Tanto a monoterapia com estrogênio como a terapia combinada de estrogênio com progesterona reduziram o risco de fratura de quadril em 35% a 40%. Nem a monoterapia com estrogênio nem a terapia combinada de estrogênio com progesterona reduziram o risco para eventos coronarianos, e ambas aumentaram o risco de acidentes vasculares cerebrais em aproximadamente 40%.

Tabela 248-4

Resultados dos ensaios clínicos randomizados do women's health initiative sobre os efeitos da terapia hormonal em desfechos clínicos em mulheres na pós-menopausa

	Risco Relativo e Intervalo de Confiança de 95%	
DESFECHOS CLÍNICOS	**ESTROGÊNIO E PROGESTAGÊNIO**[*5,6]	**ESTROGÊNIO**[†7,8]
Eventos coronarianos	1,29 (1,02-1,63)	0,91 (0,75-1,12)
Acidente vascular encefálico	1,41 (1,07-1,85)	1,39 (1,10-1,77)
Embolia pulmonar	2,13 (1,39-3,25)	1,34 (0,87-2,06)
Câncer de mama	1,26 (1,00-1,59)	0,77 (0,59-1,01)
Câncer de cólon	0,63 (0,43-0,92)	1,08 (0,75-1,55)
Fratura de quadril	0,66 (0,45-0,98)	0,61 (0,41-0,91)
Demência	2,05 (1,21-3,48)	1,49 (0,83-2,66)
Morte	0,98 (0,82-1,18)	1,04 (0,88-1,22)

[*] Resultados do ensaio randomizado com estrogênio e progesterona do *Women's Health Initiative* (WHI): 16.608 mulheres na pós-menopausa não submetidas a histerectomia randomizadas em dois grupos, um utilizando 0,625 mg de estrogênios conjugados mais 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona por dia e o outro utilizando placebo, da mesma forma, seguidos por 5,2 anos.

[†] Resultados do ensaio randomizado apenas com estrogênio do WHI: 10.739 mulheres na pós-menopausa previamente submetidas à histerectomia randomizadas em dois grupos, um utilizando 0,625 mg de estrogênios conjugados por dia e o outro utilizando placebo, da mesma forma, seguidos por 6,8 anos.

Em comparação com a monoterapia com estrogênio, a terapia combinada com progesterona parece aumentar o risco de eventos coronarianos, embolia pulmonar, câncer de mama e demência (Tabela 248-4). Esse achado sugere que a adição de progesterona deveria ser evitada, mas o tratamento sem a contraposição ao estrogênio em mulheres com útero aumenta acentuadamente o risco de hiperplasia endometrial e câncer, assim como a taxa de procedimentos ginecológicos e de histerectomia.

O risco excessivo de qualquer um dos eventos adversos listados na Tabela 248-4 nos ensaios clínicos do WHI foi de 2 por 1.000 mulheres tratadas por um ano com a terapia combinada de estrogênio com progesterona (4,3 por 1.000 por ano em mulheres com mais de 65 anos caso a demência seja incluída) e de 0,6 acidente vascular cerebral por 1.000 mulheres tratadas com estrogênio sem contraposição com progesterona. Esses riscos são relativamente pequenos, mas se acumulam de tal forma que o tratamento por 5 anos está associado a um risco excessivo de um evento por 100 mulheres tratadas com a terapia combinada de estrogênio com progesterona e três acidentes vasculares cerebrais por 1.000 mulheres tratadas com a monoterapia com estrogênio. Com base nos achados dos estudos do WHI e na disponibilidade de outras drogas efetivas e seguras para a prevenção de fraturas osteoporóticas, a terapia hormonal na pós-menopausa apresenta, atualmente, um papel muito limitado na prevenção dessa doença. Alguns investigadores têm proposto que o tratamento com estrogênio, se

iniciado logo após a menopausa, poderia reduzir o risco de eventos de doença coronariana. Entretanto, análises meticulosas de um subgrupo de dados dos ensaios randomizados do WHI não dão suporte a essa hipótese.[9]

A idade média das mulheres incluídas nos ensaios do WHI foi de 63 anos, enquanto mulheres que tratam sintomas vasomotores são aproximadamente uma década mais jovens. Uma vez que o risco para a maioria das doenças praticamente dobra a cada década de vida, o risco absoluto para os desfechos listados na Tabela 248-4 é menor para as mulheres mais jovens do que para as mais idosas, e o aumento do risco absoluto é proporcionalmente menor. Entretanto, a terapia hormonal é relativamente contraindicada a mulheres com histórico de acidente vascular cerebral, câncer de mama e eventos tromboembólicos venosos, devendo ser evitada naquelas com alto risco para essas doenças.

Suspensão da Terapia Hormonal

Devido aos possíveis efeitos adversos da terapia hormonal, as diretrizes atuais recomendam que as mulheres utilizem a dose efetiva mais baixa pelo menor tempo necessário. Os sintomas vasomotores melhoram ou se resolvem espontaneamente dentro de poucos meses a poucos anos desde a sua instalação na maioria das mulheres, um achado sugestivo de que a maioria das mulheres dever ser capaz de descontinuar a terapia hormonal dentro de alguns anos após o início do tratamento. Aquelas que utilizam a terapia hormonal para tratamento dos sintomas deveriam parar o tratamento a cada 6 a 12 meses para determinar se os sintomas já melhoraram a ponto de o tratamento não ser mais necessário. Uma pequena porcentagem das mulheres é incapaz de parar a terapia hormonal devido à persistência dos sintomas vasomotores.

As mulheres que apresentam sintomas intoleráveis após a interrupção da terapia hormonal podem ser orientadas a retornar ao tratamento ou iniciar uma retirada gradual ou, ainda, esperar 6 meses antes de tentar parar novamente. A retirada lenta pode ser conseguida através da diminuição da dose da terapia hormonal, mas talvez seja mais fácil reduzir lentamente o número de dias do uso da terapia em uma semana. A retirada gradual da dose envolve a diminuição progressiva da dose da terapia hormonal, por exemplo, reduzindo a dose dos estrógenos conjugados de 0,625 mg/dia para 0,45 a 0,3 mg/dia e, depois, a suspensão da terapia. Caso a diminuição da dose esteja associada à recorrência dos sintomas, a próxima redução não deve ocorrer até que os sintomas melhorem e se tornem facilmente toleráveis, o que pode requerer de 3 a 6 meses em algumas mulheres. A redução gradual diária envolve a diminuição do número de dias por semana do uso da terapia hormonal, diminuindo efetivamente a dose semanal. Por exemplo, a terapia com a mesma dose pode ser continuada, mas apenas de segunda a sexta-feira. Caso esta dose semanal reduzida seja tolerada, a terapia pode ser descontinuada às quintas-feiras, e assim por diante. Se os sintomas aparecerem com a redução gradual da dose semanal, a dose deverá ser mantida até a sua melhora. Ambas as abordagens para redução gradual podem requerer muitos meses ou mesmo anos até que a terapia hormonal possa ser descontinuada. A redução gradual diária possui as vantagens de permitir pequenas reduções na dose semanal,

assegurando que a dose de estrogênio seja apropriadamente contraposta por uma progesterona em mulheres em uso da terapia combinada contínua, e não requer múltiplas prescrições novas para diferentes doses de terapia hormonal. Para mulheres que não toleram nem mesmo uma redução lenta, o valor do alívio dos sintomas provavelmente sobrepuja os riscos da terapia hormonal.

Outras Prescrições Medicamentosas

Uma droga que parece ser tão eficiente quanto os estrogênios para o tratamento dos fogachos é a tibolona, um hormônio esteroide que não é comercializado nos Estados Unidos, mas está disponível amplamente em outros locais (Tabela 248-5). A tibolona preserva a densidade óssea, reduz os riscos de fratura e câncer de mama, mas aumenta o risco de câncer uterino e AVC.[10] As progesteronas megestrol e acetato de medroxiprogesterona são eficazes para o tratamento dos fogachos, mas apresentam efeitos colaterais frequentes. O uso de progesterona também foi associado ao risco aumentado dos efeitos adversos nos estudos do WHI. Vários inibidores seletivos de recaptação da serotonina e da serotonina-norepinefrina e a gabapentina vêm sendo estudados.[11] Paroxetina e gabapentina parecem apresentar eficácia modesta no alívio dos fogachos (Tabela 248-5). Recentemente, o inibidor seletivo da recaptação da serotonina escitalopram (10 a 20 mg por dia) mostrou reduzir o número e a intensidade dos fogachos da menopausa.[12] Porém, os ensaios clínicos já realizados ainda não apresentaram tempo de acompanhamento ou número de mulheres adequado para detectar eventos adversos incomuns.

Tabela 248-5

Evidência de ensaios clínicos randomizados controlados sobre a eficácia de drogas NÃO ESTROGÊNICAS para o tratamento dos fogachos da menopausa

TRATAMENTO	EVIDÊNCIA DO BENEFÍCIO	COMENTÁRIOS	REFERÊNCIAS	EFEITOS COLATERAIS*
ANTIDEPRESSIVOS				
Citalopram	Não	Nenhum benefício de 30 mg de citalopram em comparação com o placebo	Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. *Menopause.* 2005;12:18-26.	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina): náusea, vômito, diarreia, insônia ou sonolência, ansiedade, diminuição da libido, boca seca, agravamento da depressão, mania, tendências suicidas, síndrome da serotonina, síndrome de abstinência e possível redução da eficácia do

				tamoxifeno.
Escitalopram	Sim	Entre mulheres saudáveis, redução da frequência dos fogachos em 47% com escitalopram 10 a 20 mg/dia em comparação com 33% com placebo.	Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. *JAMA.* 2011;305:267-274.	
Fluoxetina	Mista	Entre sobreviventes de câncer de mama, a frequência dos fogachos reduziu em 50% com fluoxetina 20 mg/dia em comparação com redução de 36% com placebo. Nenhum benefício entre as mulheres com câncer de mama tratadas com 30 mg de fluoxetina em comparação com placebo.	Loprinzi CL, Sloan JA, Perez AE, et al. *J Clin Oncol.* 2002:20:1578-1583. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. *Menopause.* 2005;12:18-26.	
Paroxetina	Sim	Entre mulheres saudáveis, a frequência dos fogachos reduziu em 62% com 12,5 mg e em 65% com 25 mg de paroxetina CR em comparação com redução de 38% com placebo. Em um ensaio clínico cruzado no qual 81% das participantes tinham histórico de câncer de mama, paroxetina 10 mg reduziu a frequência de fogacho em 41% em comparação com redução de 14% com placebo; paroxetina 20 mg reduziu a frequência de fogacho em 52% em comparação com redução de 27% com placebo.	Steans V, Beebe KL, Lyengar M, et al. *JAMA.* 2003;289:2827-2834. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:6919-6930.	
Sertralina	Não	Entre mulheres com um histórico de câncer de mama, nenhum benefício do tratamento com 50 mg de sertralina em comparação com placebo. Entre mulheres saudáveis, nenhum benefício de 100 mg de sertralina em comparação com o placebo.	Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, et al. *Breast J.* 2006;12:114-122. Grady D, Cohen B, Tice J, et al. *Obstet Gynecol.* 2007;109:823-830.	
Venlafaxina	Mista	Entre sobreviventes de câncer de mama, redução da frequência dos fogachos em 61% com 75 ou 150 mg de venlafaxina em comparação com redução de 27% com placebo. Entre as mulheres sem câncer de mama, nenhum efeito sobre a frequência dos fogachos com 75 mg de venlafaxina, mas	Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. *Lancet.* 2003:356:2059-2063. Evans ML, Pritts E,	Além dos efeitos colaterais já listados, os inibidores seletivos de recaptação de serotononina-norepinefrina venlafaxina e desvenlafaxina também podem causar hipertensão.

		as mulheres tratadas com venlafaxina foram mais propensas a relatar melhora dos fogachos em comparação com mulheres em uso de placebo.	Vittinghoff E, et al. *Obstet Gynecol.* 2005;105:161-166.	
Desvenlafaxina	Sim	A frequência dos fogachos reduziu em 60% com 100 mg de desvenlafaxina por dia e 66% com 150 mg de desvenlafaxina por dia em comparação com redução de 47% com uso do placebo.	Archer DF, Seidman L, Constatine GD, et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:238.	
ANTI-HIPERTENSIVOS				
Clonidina	Mista	Pequenos ensaios sugerem pouco ou nenhum benefício.	Nelson DH, Haney E, Humphrey L, et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. *J Clin Oncol.* 1994;12:155-158. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. *Ann Intern Med.* 2000;132:78-93.	Antagonistas α-adrenérgicos (clonidina e metildopa): boca seca, sonolência, tontura, hipotensão, hipertensão de rebote.
Metildopa	Não		Nelson DH, Haney E, Humphrey L, et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.	
HORMÔNIOS				
Acetato de med	Sim	A frequência dos fogachos foi reduzida em 74% com 20 mg de acetato de medroxiprogesterona em comparação com redução de 26% com placebo.	Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, et al. *JAMA.* 1980;244:1443-1445.	Progestógenos medroxiprogesterona e megestrol: náusea, vômito, constipação, sonolência, depressão, mastalgia, sangramento uterino; possível aumento de risco para tromboembolismo venoso, eventos cardiovasculares e câncer de mama.

roxiprogesterona				
Megestrol	Sim	Entre sobreviventes de câncer de mama, a frequência dos fogachos foi reduzida em 74% com 20 mg de megestrol 2 vezes ao dia em comparação com redução de 27% com placebo.	Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. *N Engl J Med.* 1994;331:347-352.	
Tibolona[†]	Sim	Vários ensaios clínicos relataram melhora dos fogachos em comparação com o placebo e eficácia equivalente a doses padrões de estrogênios com 1,25-5 mg de tibolona.	Modelska K, Cummings S. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:16-23. Nelson DH, Haney E, Humphrey L, et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.	Hormônio esteroide: cefaleia, ganho de peso, sangramento uterino; efeitos sobre tromboembolismo venoso, doença cardiovascular, câncer de mama e útero.
OUTRAS DROGAS				
Gabapentina	Sim	Entre mulheres saudáveis, a frequência dos fogachos foi reduzida em 45% com 300 mg de gabapentina 3 vezes/dia em comparação com redução de 29% com placebo. A frequência dos fogachos foi reduzida em 31% em comparação com placebo entre sobreviventes de câncer de mama.	Guttuso TJ, Kurlan R, McDermott MP, et al. *Obstet Gynecol.* 2003;101:337-345. Pandya JK, Morrow GR, Rosco JA, et al. *Lancet.* 2005;366:818-824.	Náuseas, vômitos, sonolência, tontura, erupção cutânea, ataxia, fadiga, leucopenia.

[*]Os efeitos colaterais foram relatados em ensaios clínicos ou na referência de medicamentos Epocrates RX (disponível em www.epocrates.com).

[†]Essa droga não havia sido aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) até o momento desta publicação.

Resumo da Abordagem para o Tratamento dos Sintomas Vasomotores

As mulheres com sintomas vasomotores leves podem conseguir alívio adequado usando roupas leves e mantendo a temperatura da casa e do quarto de dormir mais fresca. As mulheres com sintomas moderados podem optar por uma terapia com baixa dose de estrogênio ou por uma terapia não estrogênica. A paroxetina é modestamente eficaz e provavelmente apresenta o melhor perfil de efeitos colaterais das drogas não hormonais. Para as mulheres com sintomas graves, a terapia hormonal é o tratamento mais eficiente.

Secura Vaginal

Epidemiologia

A prevalência de ressecamento vaginal, desconforto, prurido e dispareunia aumenta à medida que as mulheres fazem a transição para a menopausa. Até 30% das mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa precoce e uma grande proporção das mais idosas na menopausa fazem essas queixas. Os sintomas urológicos, incluindo urgência, frequência, disúria e incontinência não estão claramente correlacionados à transição menopausal.

Fisiopatologia

Os sintomas vaginais geralmente correlacionam-se com os achados (frequentemente chamados de atrofia vaginal) de palidez, secura, friabilidade e rugosidade diminuída da mucosa vaginal. A secreção vaginal da mulher na pré-menopausa é ácida, com pH variando aproximadamente entre 4,5 e 5,5, com uma leve alcalinização próxima de 6 antes da ovulação. A acidez é produzida pela excreção de prótons das células epiteliais vaginais e pelo metabolismo do glicogênio estocado nas células epiteliais vaginais pelos *Lactobacillus* sp., a flora vaginal normal. O ambiente ácido inibe o crescimento de *Escherichia coli* e outras bactérias entéricas Gram-negativas que são uma possível causa de infecções do trato urinário. O pH vaginal pode ser facilmente medido através da análise da secreção da parede vaginal lateral.

Nas mulheres na pós-menopausa, o pH vaginal é geralmente neutro e a flora predominante é frequentemente *E. coli* e outras bactérias Gram-negativas. Isso parece ocorrer porque a deficiência de estrogênio associada à menopausa causa disfunção das células epiteliais vaginais, incluindo diminuição do estoque de glicogênio, menor habilidade para acidificar a secreção vaginal e menor produção de lubrificação vaginal. As células epiteliais vaginais, que são principalmente superficiais e intermediárias nas mulheres na pré-menopausa, alteram-se para células predominantemente parabasais imaturas nas mulheres na pós- menopausa. O tratamento com estrogênio melhora ou alivia a secura vaginal, diminui o pH vaginal e aumenta a proporção de células superficiais no epitélio vaginal.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se principalmente nas queixas típicas de secura vaginal, desconforto, prurido ou dispareunia em mulheres na transição menopausal ou em

mulheres mais idosas na pós-menopausa. O exame físico ginecológico deve excluir outras causas de desconforto, inclusive infecções, lesões e trauma. Os achados físicos de ressecamento vaginal, palidez e friabilidade da mucosa e pH vaginal maior do que 5,5 favorecem o diagnóstico. O exame citológico da proporção de células superficiais, intermediárias e parabasais, realizado a partir de um esfregaço da parede vaginal lateral (índice de maturação vaginal), mostrando primariamente células parabasais, também pode favorecer o diagnóstico. Na prática clínica, a medida no pH e do índice de maturação vaginal não é necessária para o diagnóstico.

Tratamento

Muitas mulheres com sintomas vaginais obtêm alívio adequado com o uso de lubrificantes vaginais sem necessidade de prescrição médica, como o Replens. A terapia com estrogênio é altamente eficaz. A terapia tópica é eficiente e preferível porque geralmente resulta em aumentos menores dos níveis sistêmicos de estrogênio do que a terapia oral e a transdérmica.[13] Os cremes, comprimidos e anéis de estrogênio aprovados para o tratamento da secura vaginal estão listados na Tabela 248-3.

A maioria dos médicos não adiciona progesterona para proteger o útero das mulheres em tratamento com estrogênio vaginal, mas a evidência sobre a segurança uterina com o uso do estrogênio vaginal é limitada a estudos de duração muito curta. O tratamento intermitente com dose baixa de estrogênios (p. ex., 1 a 2 g de estrogênios conjugados em creme ou 0,025 mg de estradiol em comprimido duas vezes por semana) resulta em elevações muito pequenas nos níveis sistêmicos de estrogênio que parecem não causar estímulo endometrial. Entretanto, o tratamento diário com dose plena mostrou aumento nos níveis de estradiol para até 50 pg/mL ou mais em aproximadamente metade das mulheres tratadas e foi associado a sangramento uterino e hiperplasia.

Distúrbios do Sono

A prevalência de distúrbios do sono autorreferidos aumenta de aproximadamente 40% nas mulheres na pré-menopausa para algo em torno de 60% nas em pós-menopausa. Os distúrbios do sono, incluindo dificuldade de iniciar o sono e despertar precoce, são relatados por mulheres na menopausa, mas o despertar durante a noite parece ser o distúrbio mais incômodo.

A etiologia dos distúrbios do sono associada à menopausa não está clara. As mulheres na pós-menopausa com fogachos relatam distúrbios do sono com mais frequência do que aquelas sem fogachos, e as mulheres comumente queixam-se de ser acordadas pelos fogachos. Entretanto, estudos com o uso da polissonografia relatam que os fogachos noturnos não ocorrem sistematicamente ao mesmo tempo que os distúrbios do sono. Assim, os distúrbios do sono parecem fazer parte de uma síndrome da menopausa, mas podem não ser causados pelos fogachos.

Os distúrbios do sono causados pela menopausa podem ser tratados com o uso de

abordagens padronizadas para higiene do sono e de prescrição de medicações. Tanto as preparações orais quanto as transdérmicas de estrogênio melhoram o sono de mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa com fogachos.

Grau A

1. Nelson, H. D., Haney, E., Humphrey, L., et al. *Management of Menopause-Related Symptoms*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. [AHRQ Publication No. 05-E016-2].
2. Kronenberg, F., Fugh-Berman, A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002; 137:805–813.
3. Krebs, E. E., Ensrud, K. E., MacDonald, R., et al. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:824–836.
4. MacLennan, A., Lester, S., Moore, V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric*. 2001; 4:58–74.
5. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321–333.
6. Shumaker, S. A., Legault, C., Thal, L., et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289:2651–2662.
7. Shumaker, S. A., Legault, C., Kuller, L., et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA*. 2004; 291:2947–2958.
8. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004; 291:1701–1712.
9. Prentice, R. L., Manson, J. E., Langer, R. D., et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol*. 2009; 170:12–23.
10. Cummings, S. R., Ettinger, B., Delmas, P. D., et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359:697–708.
11. Nelson, H. D., Vesco, K. K., Haney, E., et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006; 295:2057–2071.
12. Freeman, E. W., Guthrie, K. A., Caan, B., et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305:267–274.
13. Suckling, J., Lethaby, A., Kennedy, R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 4:CD001500.

Leituras sugeridas

Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Gass, M., et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010; 304:1684–1692. *Estrogen plus progestin is associated with greater breast cancer incidence, and the cancers are more commonly node positive. Estrogênio mais progestina estão associadas a uma maior incidência de câncer de mama, e os cânceres são mais comumente com nódulo positivo.*

Mac Bride, M. B., Rhodes, D. J., Shuster, L. T. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:87–94. *Approach to diagnosis and treatment, including the controversies surrounding local estrogen treatment. Abordagem do diagnóstico e tratamento, incluindo as controvérsias que cercam o tratamento com estrogênio local.*

Pollycove, R., Naftolin, F., Simin, J. A. The evolutionary origin and significance of menopause. *Menopause*. 2011; 18:336–342. *Análise enfatizando as oportunidades de prevenção de doenças e redução da morbidade em mulheres pós-menopáusicas.*

Santen, R. J., Allred, D. C., Ardoin, S. P., et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:s1–s66. *Diretrizes consenduais baseaados em testes randômicos.*

Taylor, H. S., Manson, J. E. Update in hormone therapy use in menopause. *J Endcrinol Metab*. 2011; 96:255–264. *Análise dos efeitos adversos do estrogênio e do potencial para possíveis tratamentos hormonais com taxas de benefícios mais favoráveis.*

No Brasil

Algumas diferenças na comercialização das preparações hormonais para o tratamento dos sintomas da menopausa são encontradas entre os países. No Brasil, não estão disponíveis preparações de 17ß-estradiol na dose de 0,5 mg/dia, considerada ideal para o tratamento inicial dos sintomas da menopausa nas principais diretrizes americanas e europeias. No entanto, a tibolona, que ainda não foi aprovada pela FDA nos EUA, tem aprovação da ANVISA para comercialização no Brasil. As principais preparações disponíveis no Brasil estão demonstradas nas Tabelas 248-6 e 248-7.

Tabela 248-6

Principais preparações de estrogênio e progesterona disponíveis no brasil para o tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa e transição menopausal

Tabela 248-6

HORMÔNIOS	NOME GENÉRICO	DOSE (mg/dia)
ESTROGÊNIOS		
Oral	Estrogênios conjugados	0,3; **0,625**
	17ß-estradiol	**1,0**; 2,0
Transdérmica	17ß-estradiol (adesivo)	0,025; **0,05**; 0,1
	17ß-estradiol (gel)	0,5/bomba
Anel vaginal	Indisponível no Brasil	-
PROGESTAGÊNIOS		
Oral	Acetato de medroxiprogesterona	2,5; 5,0; 10,0
	Progesterona micronizada	100; 200
	Acetato de nomegestrol	5,0
Creme vaginal	Indisponível para tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa no Brasil	-
PREPARAÇÕES COMBINADAS		
Sequencial oral	Estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona	0,625 + 5,0
	Valerato de estradiol e acetato de medroxiprogesterona	2,0 + 10,0
	Valerato de estradiol e acetato de ciproterona	2,0 + 1,0
	Valerato de estradiol e gestodeno	1,0 + 0,025
	Valerato de estradiol e levonorgestrel	2,0 + 0,25
	Estradiol e trimegestona	1,0 + 0,25
Oral contínua	Estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona	0,625 + 2,5; 0,45 + 1,5
	17β-estradiol e acetato de noretisterona	1,0 + 0,5; 2,0 + 1,0
	Estradiol hemi-hidratado + drospirenona	1,0 + 2,0
	Estradiol e trimegestona	1,0 + 0,25
Transdérmica contínua	17β-estradiol e levonorgestrel	0,045 + 0,015
	17β-estradiol e acetato de noretindrona	0,05 + 0,14 ou 0,25

Tabela 248-7

Preparações vaginais de estrogênio para tratamento da secura vaginal disponíveis no brasil

PREPARAÇÃO	NOME GENÉRICO	DOSE
Creme vaginal	Estrogênios conjugados	0,625 mg/g de creme: 1 a 2 gramas de creme, 1 a 2 vezes por semana
	Estriol	1 mg/g de creme: 2 g de creme, 1 a 2 vezes por semana
	Promestriene	10 mg/g de creme: 2 g de creme, 1 a 2 vezes por semana
Comprimidos vaginais	Indisponíveis para tratamento de secura vaginal no Brasil	--
Anel vaginal	Indisponível para tratamento de secura vaginal no Brasil	--

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

The North American Menopause Society. Position Statement: The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19(3):257–271.

Formoso, G., Perrone, E., Maltoni, S., et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2012. [CD008536. Feb 15]. *Os resultados desta revisão sistemática sugerem que a tibolona, na dose de 2,5 mg/dia, é menos eficaz para o alívio dos sintomas da menopausa do que a terapia com estrogênio e progesterona, mas reduz a incidência de sangramento vaginal.*

Violência por parceiro íntimo

Gene Feder and Harriet Macmillan

Definição

A violência por parceiro íntimo (VPI) é definida como qualquer comportamento dentro de um relacionamento ou ex-relacionamento íntimo que causa danos físicos, psicológicos ou sexuais. Isso inclui agressão física, como golpes, chutes e espancamento; violência psicológica, como intimidação e humilhação constante; vários comportamentos de controle, como o isolamento da família e dos amigos, monitoramento dos deslocamentos, controle financeiro e restrição do acesso aos serviços; e violência sexual, incluindo sexo forçado e outros tipos de coerção sexual. A prevalência ao longo da vida de atos violentos isolados nos relacionamentos é semelhante entre homens e mulheres, mas a violência coercitiva, sexual ou física grave repetida é cometida principalmente por homens contra mulheres. Embora a VPI também ocorra em relações do mesmo sexo, as evidências científicas sobre as consequências de saúde da VPI e sobre o cuidado dos sobreviventes são, em grande parte, restritas a mulheres em relações heterossexuais.

Historicamente, há o estereótipo do agressor do sexo masculino como aquele que usa de violência grave, repetida e unilateral contra uma vítima não violenta do sexo feminino. No entanto, atualmente reconhece-se que a *violência bilateral* é uma forma comum de VPI, mesmo que a sobrecarga de morbidade e mortalidade relacionada à VPI seja vivenciada por mulheres. A violência bilateral, algumas vezes referida como *violência comum ao casal*, é considerada menos grave do que o padrão de abuso conhecido como *espancamento ou terrorismo íntimo* — uma forma grave e crescente de VPI caracterizada por ameaças, terrorismo, várias formas de abuso e comportamentos de controle por parte do agressor. Pesquisas atuais sugerem que as mulheres raramente sujeitam os homens a situações de espancamento.

A VPI é um fator de risco para uma ampla variedade de condições médicas e psiquiátricas e, portanto, pode ser entendida como uma exposição epidemiológica. A violência cometida por um parceiro ou ex-parceiro íntimo é também essencialmente uma violação de direitos humanos e uma questão psicossocial evitável que precisa ser abordada por meio de políticas sociais e educacionais.

Epidemiologia

A prevalência da VPI contra mulheres varia internacionalmente, mas é universalmente alta, comparável a doenças crônicas como diabetes e asma. O estudo comparativo mais consistente (24.097 mulheres de 15 locais em 10 países), conduzido pela Organização

Mundial da Saúde (OMS), encontrou uma prevalência de violência sexual ou física, ou ambas, variando de 15% a 71% ao longo da vida. A prevalência de violência sexual ou física durante o último ano variou de 15% a 54%. Em todos os locais desse estudo, exceto em um, as mulheres estavam em maior risco de violência por parceiro ou ex-parceiro do que de violência por outras pessoas.

Um estudo canadense destaca uma prevalência comparável de violência física contra homens por suas parceiras (prevalência de 6% em 5 anos). Essa prevalência é replicada na maioria das pesquisas na comunidade, mas os homens sofrem violência substancialmente menos grave (espancamento, estrangulamento, ameaça com arma ou uso de armas), com menor frequência de violência sexual ou medo da parceira.

Causas

Várias teorias sobre as causas da VPI foram propostas nos últimos anos. A teoria da aprendizagem social sugere que a VPI é um comportamento aprendido. O fato de que os agressores do sexo masculino e as vítimas do sexo feminino são mais propensos a relatar histórico de exposição à violência na infância apoia essa teoria. Entretanto, a maioria dos indivíduos expostos à violência na infância não a comete quando adultos, e nem todos os que abusam tiveram uma infância violenta. Além disso, a ligação entre maus pais (geralmente pais com atitudes negligentes) e VPI subsequente na idade adulta sugere que o efeito não é simplesmente decorrente de um modelo de comportamento abusivo. A exposição a pais com comportamentos de negligência ou rejeição está associada a efeitos adversos no desenvolvimento intra e interpessoal (p. ex., baixa autoestima) que estão associados à VPI.

Uma perspectiva feminista enxerga a VPI contra as mulheres como uma forma de controle social que resulta da estrutura patriarcal da sociedade, levando à desigualdade nas relações de poder entre homens e mulheres. A observação de que a VPI parece ser menos comum nas sociedades mais democráticas e economicamente menos polarizadas dá suporte a essa perspectiva feminista. Embora a VPI ocorra mais frequentemente em contextos nos quais há apoio para a autoridade masculina na família e em que as mulheres têm menos acesso à segurança econômica, não está claro por que alguns indivíduos são mais propensos a ser violentos em tais condições do que outros.

Em relação à teoria psicológica, há opiniões contraditórias sobre a associação entre a VPI e a psicopatologia. Alguns pesquisadores argumentam que homens agressores apresentam déficits em um ou mais mecanismos de enfrentamento, no controle da raiva e nas habilidades de comunicação, enquanto outros sugerem que a VPI resulta de padrões disfuncionais de interação entre parceiros. Uma vez que os tipos de VPI não são os mesmos para todos os casais, provavelmente existem múltiplas causas para sua ocorrência. A maioria dos estudos tem focado nos fatores associados ao risco aumentado de homens agredirem mulheres (Tabela 249-1). Entretanto, não se sabe se esses fatores têm relação “causal”.

Tabela 249-1

Fatores associados AO risco de um homem abusar de sua parceira

INDIVIDUAL	RELACIONAMENTO	COMUNIDADE	SOCIAIS
Idade jovem Abuso de bebida Depressão Transtornos de personalidade Baixo desempenho acadêmico Baixa renda Exposição à violência na infância	Mau funcionamento da família Instabilidade conjugal Conflito conjugal Dominância masculina Estresse econômico	Fracas sanções comunitárias contra a violência por parceiro íntimo Pobreza Desigualdade econômica Baixo capital social	Normas de gênero tradicionais Normas sociais de apoio à violência

Adaptado da OMS. *World Report on Violence and Health:* Genebra: WHO; 2002.

Manifestações Clínicas

As informações nesta seção referem-se a pacientes do sexo feminino, já que a maioria dos estudos sobre as manifestações clínicas associadas à exposição à VPI tem se concentrado nas mulheres. No entanto, estudos recentes sugerem que vítimas do sexo masculino também apresentam risco aumentado para problemas de saúde, bem como problemas crônicos de saúde física e emocional.

As pacientes raramente apresentam-se com uma queixa principal de VPI. As lesões são a manifestação mais óbvia; o médico deve suspeitar de VPI quando houver lesões múltiplas, o histórico inicial de lesões não for compatível com o exame físico e quando houver um atraso em buscar assistência médica pelas lesões. Pacientes expostas à violência física podem apresentar lesões que variam de escoriações mínimas a um trauma grave. Embora possa haver sobreposição entre as lesões resultantes de VPI e lesões por outras causas, as primeiras tipicamente envolvem trauma em cabeça, face e pescoço, enquanto nas últimas as lesões são mais tipicamente nas extremidades. Múltiplas lesões faciais são mais sugestivas de VPI do que de outras causas e aquelas mais específicas para VPI incluem fraturas complexas do zigomático, fraturas de explosão orbital e perfuração da membrana timpânica. Embora as lesões faciais sejam as mais comumente associadas à VPI, elas apresentam baixa especificidade. As musculoesqueléticas são consideradas o segundo tipo mais comum de lesões, incluindo entorses, fraturas e luxações. Traumas contusos nos antebraços devem levantar a suspeita de VPI porque podem ocorrer na tentativa de bloqueio da agressão.

As vítimas de VPI frequentemente apresentam múltiplos mecanismos de lesão; ser atingida por mão é a mais comum, seguida pela lesão direta pelo uso de objetos domésticos. As lesões por armas como facas e armas de fogo são muito menos comuns (< 1%), mas estão associadas a maior risco de mortalidade. O estrangulamento também ocorre frequentemente, mas pouco se sabe sobre os tipos de manifestações clínicas que

resultam dessa forma de VPI. Outras lesões que levantam suspeita de VPI incluem fraturas da coluna ou tronco, mordidas, arrancamento de cabelo e feridas abertas. Mulheres expostas ao abuso sexual podem apresentar sinais de trauma na área genital, mas o estupro está associado a sinais de lesão em menos de um terço dos casos.

A maioria das vítimas de VPI que se submetem a cuidados de saúde não apresenta sinais de trauma óbvios, mas, em vez disso, uma constelação de problemas de saúde física e mental que se sobrepõem. Uma paciente que se apresenta com sinais e sintomas vagos ou queixas somáticas crônicas, incluindo dor, sugere a possibilidade de VPI. Outros comportamentos que sugerem a VPI incluem demora na busca do atendimento médico ou múltiplos cancelamentos de consultas médicas.

Não existem revisões sistemáticas de estudos sobre as consequências da VPI para a saúde física geral. No entanto, uma recente revisão de estudos relatou maiores taxas de doenças físicas crônicas, particularmente ginecológicas, gastrointestinais e distúrbios do sistema nervoso central, bem como aumento do risco cardiovascular, embora a maioria dos estudos fosse pequena e mal-ajustada para outros fatores de risco. A revisão também demonstrou que as mulheres com histórico de abuso, particularmente violência física e sexual, eram mais propensas a vivenciar dor crônica e sintomas inespecíficos, embora uma associação entre abuso e número de sintomas físicos também seja encontrada em mulheres que sofrem abuso emocional, sem qualquer abuso físico. O estudo da OMS relatou associações significativas entre as experiências de violência de parceiro durante a vida da mulher e o autorrelato de problemas de saúde nas 4 semanas anteriores, tal como dificuldade de marcha, dificuldade com atividades diárias, dor, perda de memória, tonturas e corrimento vaginal. Outras condições físicas que devem levantar a suspeita de VPI incluem sintomas ginecológicos ou gastrointestinais crônicos, como a síndrome do intestino irritável ou dor pélvica crônica. Não deve ser considerado, contudo, que há uma maior associação entre os distúrbios funcionais, como a síndrome do intestino irritável ou fibromialgia, do que entre o relato de síndromes físicas. A exposição à VPI está associada a risco aumentado para infecções sexualmente transmissíveis, incluindo o papilomavírus humano.

A exposição a qualquer tipo de VPI pode estar associada a uma ampla variedade de sintomas emocionais e comportamentais; depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) são as duas condições emocionais mais comumente associadas, mas outros transtornos de ansiedade e o abuso de substâncias também são associados à VPI. No estudo da OMS, mulheres que relataram exposição à VPI pelo menos uma vez durante a vida apresentaram de 3 a 4 vezes mais estresse emocional, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio do que aquelas que não sofreram abuso. Existem evidências fortes de maior risco de depressão, ansiedade, abuso de substâncias e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Estudos longitudinais relatam aumento da morbidade após a violência. O desenho transversal da maioria dos estudos que examinaram a disfunção associada à VPI não permite chegar a conclusões sobre o papel causal da VPI nessas condições, mas os poucos estudos longitudinais publicados mostram o início ou agravamento da depressão, do TEPT e do abuso de substâncias psicoativas *após* a exposição à VPI.

Mulheres grávidas merecem menção especial, já que a VPI pode ameaçar a saúde da mãe e do feto. As lesões durante a gravidez são mais propensas a ser centrais, incluindo trauma contuso em cabeça, tórax, abdome, mamas e genitália. A agressão direcionada para o abdome pode levar a desfechos desfavoráveis da gravidez e morte perinatal. Embora a evidência de uma associação direta entre a VPI na gravidez e o baixo peso ao nascer tenha sido conflitante, o aumento do risco de parto prematuro e outros fatores, como o estresse psicossocial, podem desempenhar um papel sobre os resultados adversos para lactentes, mas mais estudos ainda são necessários.

Embora extrapole o escopo deste capítulo, há um reconhecimento crescente de que a exposição de crianças à VPI mostra uma associação significativa com problemas de internalização e externalização, incluindo sintomas de trauma, atraso no desenvolvimento, problemas educacionais e condições crônicas de saúde mental.

Identificação

O rastreamento da VPI pode ser realizado por entrevista ou com a assistência de computador, [1] mas não há evidências suficientes para uma política de rastreamento universal da VPI em mulheres que se apresentam aos serviços de saúde. Um estudo clínico aleatório multicêntrico que avaliou a efetividade do rastreamento e da comunicação de um resultado positivo para os médicos em serviços de saúde concluiu que os benefícios foram pequenos demais para justificar o rastreamento. [2] No entanto, é importante estar alerta aos sinais e sintomas associados com a VPI, inclusive aqueles associados com ampla variedade de condições de saúde física e mental referidas previamente. Os indicadores de risco que apontam para uma alta probabilidade de VPI incluem sintomas de depressão, somatização e TEPT na paciente do sexo feminino, e histórico de abuso de álcool ou drogas e desemprego no parceiro masculino (ou ex-parceiro). É importante perguntar sobre a exposição à VPI de maneira privativa, sem outra pessoa presente, incluindo crianças (além da primeira infância) ou parceiro, pois, se a investigação ou resposta for ouvida, o fato pode colocar a paciente em risco de VPI posterior. Uma recente metanálise de estudos qualitativos sobre as expectativas e experiências das mulheres quando o tema da VPI é levantado revelou que as pacientes desejam um questionamento sem pré-julgamentos, compassivo e carinhoso. Mulheres desejam ser questionadas sobre a VPI com confidencialidade assegurada, mas não querem ser pressionadas a revelações. Em algumas jurisdições, no entanto, a revelação de VPI quando uma paciente tem crianças em casa pode levar à notificação obrigatória dos serviços de proteção à criança. É importante que as pacientes sejam aconselhadas sobre os limites da confidencialidade antes de serem questionadas sobre a exposição à VPI.

Eis algumas possíveis perguntas a se fazer caso haja suspeita de VPI: (1) Algumas vezes, parceiros ou ex-parceiros usam força física. Isso já aconteceu com você? (2) Você já se sentiu humilhada ou emocionalmente prejudicada por seu parceiro ou ex-parceiro? (3) Você está ou já esteve com medo de seu parceiro ou ex-parceiro? (4) Você alguma vez já foi ameaçada ou fisicamente atingida por seu parceiro ou ex-parceiro? (5) Você já foi forçada por seu parceiro ou ex-parceiro a ter qualquer tipo de atividade sexual? (6) O seu

parceiro ou ex-parceiro já tentou controlar o seu comportamento (p. ex., controlar aonde você vai ou quem você vê)?

A resposta clínica inicial quando a VPI é identificada deve incluir a validação da experiência (p. ex., todos merecem sentir-se seguros em casa), afirmação de que a violência é inaceitável e a expressão de apoio. O médico deve reconhecer a complexidade da VPI e respeitar preocupações e decisões individuais da paciente. A avaliação deve incluir a segurança; a paciente deve ser questionada se é seguro para ela (ou para ele, ou para as crianças) voltar para casa. A seguir, alguns exemplos de considerações de segurança: (1) A frequência ou gravidade da agressão aumentou? (2) O parceiro ou ex-parceiro é obcecado pela paciente? (3) Quão segura(o), ela(ele) se sente? (4) O parceiro ou ex-parceiro tem uma arma ou acesso a uma? (5) Ela(ele) tem sido ameaçada(o) com uma arma? Embora uma discussão de violência por arma esteja além do objetivo desta seção, ter armas de fogo em casa tem relação com risco aumentado de homicídio associado à VPI. Outro preditor de homicídio doméstico é a ameaça de violência fatal.

Tratamento Rx

A resposta inicial dos médicos à revelação da VPI por pacientes do sexo feminino (seja a revelação espontânea ou o resultado de investigação clínica, de rotina ou de rastreamento) é crucial para ganhar confiança e é a base do manejo posterior. A VPI é uma condição altamente estigmatizada, relacionada à infecção sexualmente transmissível ou abuso de substâncias, que conta ainda com o risco adicional de futuras lesões decorrentes da violação da confidencialidade. Uma metanálise de 25 estudos qualitativos a respeito de expectativas e experiências das mulheres (847 informantes) descreveu maneiras de comunicação consistentes sobre como os médicos podem responder adequadamente à revelação da VPI. *Antes da revelação ou do questionamento*, os médicos devem: entender o problema, inclusive conhecer os serviços comunitários disponíveis e os sistemas de encaminhamento apropriados; assegurar que o ambiente clínico é de suporte, acolhedor e não ameaçador; disponibilizar panfletos e pôsteres no serviço de saúde; tentar garantir a continuidade do cuidado; assegurar a privacidade, a confidencialidade e a segurança das mulheres abusadas; estar alerta aos sinais de abuso e levantar a questão quando for indicado; usar habilidades de comunicação verbal e não verbal para desenvolver confiança; e ter compaixão, apoiar e respeitar as mulheres abusadas. *Quando o tema da VPI é levantado*, os médicos devem: ser imparciais, compassivos e cuidadosos durante o questionamento sobre o abuso; ser confidentes e estar confortáveis para questionar sobre violência doméstica; não pressionar mulheres para revelar abuso simplesmente porque levantar o tópico pode ser útil para elas; perguntar sobre abuso ao longo do curso de várias entrevistas porque a mulher pode revelar abuso apenas em uma data futura; assegurar que o ambiente é privado e confidencial; e proporcionar tempo. *A resposta imediata à revelação* deve ser imparcial, com compaixão, suporte e convicção de experiências. Por isso, os médicos devem: reconhecer a complexidade do problema e respeitar as preocupações e decisões únicas da mulher; colocar as necessidades

identificadas pela mulher em primeiro lugar e garantir que as necessidades sociais e psicológicas serão alcançadas; ter tempo para ouvir, fornecer informações e encaminhamento para um especialista; validar as experiências da mulher, desafiar suposições e fornecer encorajamento; e responder a quaisquer preocupações acerca de segurança. *A resposta em interações posteriores* deve ser paciente e de suporte, permitindo que a mulher progrida em seu próprio ritmo terapêutico; os médicos devem: compreender a cronicidade do problema e fornecer acompanhamento e suporte contínuo; respeitar os desejos da mulher e não pressioná-la para tomar quaisquer decisões; ser imparcial se a mulher não der seguimento às orientações imediatamente; e oferecer à mulher abusada a oportunidade para revelar o abuso em uma data posterior.

Além da resposta inicial e do manejo das sequelas clínicas do abuso, a maioria dos clínicos não tem a experiência nem a capacidade para atender a necessidades específicas das mulheres que vivenciam a VPI, que incluem necessidades legais, financeiras, de moradia e de segurança. Um passo fundamental, particularmente no contexto de violência atual ou recente, é oferecer encaminhamento para algum tipo de apoio especializado. Dois tipos principais de serviços têm sido avaliados: programas de defensoria e intervenções psicológicas (individuais ou em grupo). Geralmente, a defensoria compromete-se com as mulheres que sofreram abuso de maneira individual, objetivando seu fortalecimento e sua vinculação a serviços da comunidade. Atividades centrais dos programas de defensoria incluem o fornecimento de aconselhamento legal, financeiro e de moradia, facilitando o acesso ou a utilização de recursos da comunidade, como casas de refúgio (abrigos, casas seguras) e a provisão de moradia de emergência e de aconselhamento para planejamento de segurança. A defensoria também pode fornecer aconselhamento informal e suporte contínuo. Uma revisão da Cochrane de 10 ensaios randomizados controlados (1.527 participantes) sobre programas de defensoria na violência doméstica concluiu que houve evidência equivocada de que a defensoria para mulheres recrutadas em abrigos para vítimas de violência doméstica (refúgios) tivesse um efeito benéfico sobre o bem-estar físico e psicossocial dessas mulheres. Os estudos foram incapazes de extrair quaisquer conclusões para mulheres que receberam assistência da defensoria nos serviços de saúde ou que foram recrutadas nos serviços de saúde.[3] Uma revisão mais ampla, que incluiu todos os estudos controlados sobre programas de defensoria na violência doméstica, concluiu que a maioria dos estudos demonstrou redução do abuso, aumento do suporte social e melhora da qualidade de vida, bem como aumento do uso de comportamentos de segurança e do acesso aos recursos da comunidade. Apenas dois dos estudos tiveram participantes recrutadas dos serviços de saúde. Os médicos devem ser capazes de encaminhar as pacientes aos defensores especialistas em VPI e ser mais propensos a perguntar sobre abuso caso tenham o apoio desses serviços. Se tais serviços não estão imediatamente disponíveis, abrigos e refúgios muitas vezes fornecem esses tipos de serviços para mulheres tanto nas residências como em outros lugares.

Uma revisão sistemática de estudos controlados sobre intervenções psicológicas

para sobreviventes de VPI identificou 17 estudos – 7 sobre intervenções individuais e 10 sobre intervenções de grupo. Houve uma ampla variedade de intervenções psicológicas que demonstraram melhora nos desfechos psicológicos, incluindo depressão, TEPT e problemas de autoestima. Dois ensaios clínicos bem executados[4,5] sobre intervenções baseadas em terapia cognitiva para mulheres com TEPT que já não estavam vivenciando violência forneceram evidências razoáveis para essa intervenção, mas isso não pode ser extrapolado para mulheres que ainda se encontram em um relacionamento abusivo. Todos os estudos sobre intervenções psicológicas de grupo demonstraram melhora em um ou mais desfechos psicológicos ou de saúde mental. Porém, com exceção de 1 estudo, os ensaios foram executados de forma inadequada. Consequentemente, a eficácia desse tipo de intervenção permanece incerta, particularmente para as mulheres que ainda estão vivenciando a VPI.

Embora a avaliação e o tratamento do agressor devam ser realizados por profissionais de saúde mental com experiência na área, pode ser útil aos médicos generalistas ter alguma percepção sobre os efeitos do tratamento. A evidência para o tratamento do agressor é mista, com os estudos de melhor desenho geralmente indicando pouco ou nenhum benefício[6] ou dano potencial (*i. e.*, aumento de recidiva). A evidência para a terapia de casais é mista, com provas em nível de ensaio clínico indicando nenhum benefício em uma amostra de militares. A maioria dos autores adverte que esses programas de terapia de casais não são seguros para muitas mulheres abusadas, particularmente aquelas que sofrem "terrorismo íntimo". Além disso, quando os agressores estão cadastrados em programas de tratamento, é importante que sejam fornecidos aconselhamento e suporte concomitantemente para as mulheres. Há alguma evidência para sugerir que ordens de proteção civil permanentes, mas não as temporárias, podem ser eficazes na redução de violência futura.

Prevenção

De uma perspectiva de saúde pública, a prevenção primária de VPI é desejável, embora a maioria das pesquisas disponíveis se concentre na resposta aos cuidados de saúde para sobreviventes de VPI, tanto enquanto uma mulher ainda está exposta ao abuso (prevenção secundária) quanto quando ela estiver vivenciando os problemas de saúde a longo prazo associados com a VPI (prevenção terciária).

Os esforços voltados para a prevenção primária de VPI por meio de programas educacionais têm focado em mudanças de atitude e conhecimento, em vez de na redução real da VPI. Em um estudo sobre violência no namoro de adolescentes considerado precursor para VPI na idade adulta, um programa interativo para estudantes da nona série, que incluiu informações sobre a violência no namoro e relacionamentos saudáveis, foi associado a uma redução significativa na violência física autorrelatada, mas as diferenças foram pequenas (9,8% no grupo controle *versus* 7,4% no grupo experimental).[7]

Não há evidências de estudos clínicos para a eficácia de intervenções fornecidas em serviços de medicina geral com o objetivo de prevenção secundária. No entanto, um

programa de defensoria e fortalecimento em clínicas pré-natais reduziu as violências psicológica e física de menor gravidade.[8]. Um programa para gestantes afro-americanas baseado em sessões individuais de aconselhamento reduziu a violência e melhorou os desfechos da gravidez.[9] Fora dos ambientes dos serviços de saúde, a defensoria intensiva (12 horas ou mais de duração) pode diminuir o abuso físico entre mulheres que deixam os abrigos ou refúgios após 12 a 24 meses de acompanhamento, mas não para períodos de acompanhamento menores ou maiores.[10]

Prognóstico

O prognóstico da VPI com e sem intervenção é incerto. Ensaios de intervenções têm amostras pequenas e curto período de acompanhamento, e a maioria apresenta perdas substanciais de participantes. Considerando-se o "histórico natural" da condição, estudos de coorte são raros e estudos de corte transversal são potencialmente ilusórios. Em um acompanhamento de 3 anos de participantes que receberam uma intervenção de defensoria depois de sair do abrigo, 36% tinham sido vítimas de seu parceiro original ou de um novo parceiro 6 meses antes da entrevista. As diferenças na revitimização em 2 anos entre os braços de intervenção e de controle do estudo não persistiram, mas ainda houve uma diferença significativa na qualidade de vida e no apoio social entre as mulheres que receberam a intervenção da defensoria. Em um estudo de coorte nos Estados Unidos, 44% das participantes ainda estavam sendo abusadas após três anos e meio.

Grau A

1. Ahmad, F., Hogg-Johnson, S., Stewart, D. E., et al. Computer-assisted screening for intimate partner violence and control: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 151:93–102.
2. MacMillan, H. L., Wathen, C. N., Jamieson, E., et al. Screening for intimate partner violence in health care settings: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302:493–501.
3. Ramsay, J., Carter, Y., Davidson, et al. Advocacy interventions to reduce or eliminate violence and promote the physical and psychosocial well-being of women who experience intimate partner abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2009. [CD005043].
4. Kubany, E. S., Hill, E. E., Owens, J. A. Cognitive trauma therapy for battered women with PTSD: preliminary findings. *J Trauma Stress*. 2003; 16:81–91.
5. Kubany, E. S., Hill, E. E., Owens, J. A., et al. Cognitive trauma therapy for battered women with PTSD (CTT-W). *J Consult Clin Psychol*. 2004; 72:3–18.
6. Babcock, J. C., Green, C. E., Robie, C. Does batterers' treatment work? A meta-analytic review of domestic violence treatment. *Clin Psychol Rev*. 2004; 23:1023–1053.
7. Wolfe, D. A., Crooks, C., Jaffe, P., et al. A school-based program to prevent adolescent dating violence: a cluster randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*.

2009; 163:692–699.

8. Tiwari, A., Leung, W. C., Leung, T. W., et al. A randomised controlled trial of empowerment training for Chinese abused pregnant women in Hong Kong. *Br J Obstet Gynaecol*. 2005; 112:1249–1256.
9. Kiely, M., El-Mohandes, A. A., El-Khorazaty, M. N., et al. An integrated intervention to reduce intimate partner violence in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(2 pt 1):273–283.
10. Bybee, D., Sullivan, C. M. Predicting re-victimization of battered women 3 years after exiting a shelter program. *Am J Community Psychol*. 2005; 36:85–96.

Leituras sugeridas

Bhandari, M., Sprague, S., Dosanjh, S., et al. The prevalence of intimate partner violence across orthopaedic fracture clinics in Ontario. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93:132–141. *A prevalência de violência pelo parceiro íntimo no ano passado foi de 32%, incluindo a 3% cujas fratura foram diretamente relacionadas ao abuso físico.*

Feder, G., Ramsay, J., Dunne, D., et al, How far does screening women for domestic (partner) violence in different health-care settings meet criteria for a screening programme? Systematic reviews of nine UK National Screening Committee criteria. *Health Technol Assess*, 2009;13(iii-iv):1–113 xi-xiii, 137-347, *Análise*

Hewitt, L. N., Bhavsar, P., Phelan, H. A. The secrets women keep: intimate partner violence screening in the female trauma patient. *J Trauma*. 2011; 70:320–323. *Cerca de 11% das pacientes do sexo feminino com trauma relatam VPI.*

Roberts, A. L., McLaughlin, K. A., Conron, K. J., et al. Adulthood stressors, history of childhood adversity, and risk of perpetration of intimate partner violence. *Am J Prev Med*. 2011; 40:128–138. *Indivíduos com estressores recentes e histórias de adversidade na infância estão em maior risco.*

Vives-Cases, C., Ruiz-Cantero, M. T., Escribà-Agüir, V., et al. The effect of intimate partner violence and other forms of violence against women on health. *J Public Health (Oxf)*. 2011; 33:15–21. *Vítimas de abuso tiveram maiores taxas de dores pescoço e nas costas, problemas de saúde mental e doença coronária.*

Wu, V., Huff, H., Bhandari, M. Pattern of physical injury associated with intimate partner violence in women presenting to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Trauma Violence Abuse*. 2010; 11:71–82. *Cabeça pescoço e lesões faciais sem testemunhas sugerem IPV ao passo que as lesões de extremidades são menos propensas a ser a consequência do IPV.*

No Brasil

Aproximadamente 10% das mulheres brasileiras relatam alguma forma de violência sexual por parceiro íntimo ao menos uma vez na vida. Os números chegam a aproximadamente 30% e 40% para formas de violência física e psicológica, respectivamente, com taxas ainda maiores entre mulheres da zona rural. Esses dados são provenientes do estudo multipaíses proposto pela OMS, do qual o Brasil foi integrante.

Entre os 10 países estudados nesse estudo multicêntrico, o Brasil encontra-se em posição intermediária na variação das prevalências de VPI: as frequências de violência física variaram de 13% (Japão) a 61% (Peru), e de violência sexual entre 6% (Japão e Sérvia e Montenegro) a 59% (Etiópia).

Mesmo sem apresentar as maiores taxas em comparações internacionais, os dados brasileiros confirmam que a VPI é altamente prevalente e apresenta uma complexa rede de associação: baixa escolaridade, presença de violência conjugal entre os pais da

mulher e histórico de abuso sexual na infância são fatores de risco para a VPI entre as mulheres brasileiras.

As questões de gênero parecem ter papel importante nesses fatores. Por isso, políticas de caráter preventivo no Brasil devem buscar medidas de equidade tanto social quanto de gênero. Para o atendimento das mulheres brasileiras em situação de violência, o Ministério da Saúde preconiza a organização de redes integradas, constituídas por diversos serviços e instituições, incluindo os serviços de saúde, de segurança pública e assistência social. O conhecimento da rede de instituições e serviços por parte dos profissionais da saúde é fundamental para garantir a atenção integral a essas mulheres.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher*. 1ª ed., 2ª reimpr. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2011.

Schraiber, L. B., D'Oliveira, A. F.P. L., França-Júnior, I., et al. Prevalência da violência contra a mulher por parceiro íntimo em regiões do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2007; 41(5):797–807.

Schraiber, L. B., D'Oliveira, A. F.P. L., França-Júnior, I., et al. Violência sexual por parceiro íntimo entre homens e mulheres no Brasil urbano, 2005. *Rev Saúde Pública*. 2008; 42(Supl 1):127–137.

D'Oliveira, A. F.P. L., Schraiber, L. B., França-Júnior, I., et al. Fatores associados à violência por parceiro íntimo em mulheres brasileiras. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43(2):299–310.

Garcia-Moreno, C., Jansen, H. A., Ellsberg, M., et al. WHO Multi-country Study on Women's Health and Domestic Violence against Women Study Team. Prevalence of intimate partner violence: findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. *Lancet*. 2006; 368(9543):1260–1269.

SEÇÃO XX
Doenças do metabolismo ósseo e mineral

OUTLINE

Capítulo 250: Homeostase óssea e mineral

Capítulo 251: Osteoporose

Capítulo 252: Osteomalacia e raquitismo

Capítulo 253: As glândulas paratireoides, hipercalcemia e hipocalcemia

Capítulo 254: Carcinoma medular da tireoide e calcitonina

Capítulo 255: Doença óssea de Paget

Capítulo 256: Osteonecrose, osteoesclerose/ hiperostose e outros distúrbios ósseos

Homeostase óssea e mineral

Murray J. Favus

Sistemas homeostáticos de cálcio, magnésio e fosfato

As doenças ósseas metabólicas e os distúrbios minerais podem surgir de excessos ou deficiências dos hormônios calciotrópicos, vitamina D e seus metabólitos e hormônio paratireoide (PTH), ou dos hormônios esteroides ou peptídeos que têm ações diretas sobre o osso (estrógenos, andrógenos, glicocorticoides, hormônio da tireoide, fator de crescimento da insulina-I [IGF-I]) e excesso ou deficiência da ingestão dos minerais principais que formam a fase mineral do osso (cálcio, magnésio e fósforo). Os defeitos genéticos ou adquiridos na função dos osteoblastos ou dos osteoclastos, síntese da matriz óssea, mineralização, remodelação (*turnover*), ou reparação também podem causar doenças metabólicas ósseas. Sob condições fisiológicas, a manutenção da homeostase de Ca, Mg, e P (porque a maioria das formas biológicas do P está sob a forma de fosfato inorgânico, P é expresso como PO_4) é obtida através de um tráfego coordenado de íons através do intestino e do rim para garantir a liberação de uma quantidade suficiente para alimentar a mineralização da matriz óssea. Os distúrbios que prejudicam o intestino, rim, paratireoide ou osso podem perturbar a homeostase e podem causar perda óssea e fraturas. Mensurações dos níveis sanguíneos do PTH, dos metabólitos da vitamina D, 25-hidroxivitamina D [25(OH)-D], e de 1,25-di-hidroxivitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$], de outros hormônios esteroides e peptídeos essenciais, de biomarcadores de remodelação óssea e os níveis séricos e urinários de Ca, Mg, e PO_4 são críticos para um diagnóstico preciso. Os níveis séricos e urinários dos minerais permitem inferências sobre o equilíbrio mineral, a absorção intestinal, manipulação renal, e mineralização e reabsorção óssea. Este capítulo analisa os sistemas homeostáticos para Ca, Mg e PO_4. As funções celulares ósseas, a remodelação e a composição da matriz são discutidas no capítulo sobre a osteoporose, Cap. 251. Os detalhes da função da glândula paratireoide e da regulação da secreção de PTH são discutidos no Cap. 253.

Total de Elementos do Corpo Divalente

Cálcio

Em um homem saudável de 70 kg, o conteúdo total do corpo Ca é de 25 mmol (mg/40 = mmol), dos quais 99% existem na fase mineral do osso como a hidroxiapatita

$[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ cristal. A razão molar de Ca para P em $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ é de aproximadamente 2:1, assim como o osso é reabsorvido, os íons Ca e P são libertados para o fluido extracelular (ECF) em uma proporção de 2:1. A concentração sérica de Ca total é de 10^{-3} mol/L. O Ca está presente no estado ionizado livremente (48%) ou proteína ligada (46%) em grande parte à albumina. Os laboratórios clínicos medem o Ca sérico total. No sangue a fracção de Ca ionizado é a medida mais informativa porque o Ca ionizado é prontamente permutável com o Ca no osso, sangue e locais intracelulares. Erros no processamento de amostras de sangue podem comprometer a precisão do Ca ionizado; portanto, as medições automatizadas de Ca total são mais confiáveis se o nível de albumina não for reduzido e o pH do sangue for normal.

Magnésio

O corpo adulto médio contém 1,0 mol de Mg, dos quais 54% estão localizados no esqueleto e 45% são intracelulares nos tecidos moles. O Mg não está consistentemente incorporado no $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ estrutura de cristal do osso. O Mg é o cátion divalente intracelular mais abundante (concentração citosólica 5×10^{-4} M). O Mg iônico é a fração que mais intimamente se correlaciona com as ações biológicas Mg dependentes. Os níveis de Mg sérico total e iônico não são estimativas precisas de concentração de Mg no intracelular, no tecido mole ou nos espaços corporais totais.

Fosfato

O P existe nos tecidos e no sangue principalmente como PO_4. No osso o PO_4 é o principal constituinte da estrutura de cristais de $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ e representa cerca de 85% do PO_4 total do corpo. O tecido mole contém 15% do corpo total PO_4. Os níveis séricos de PO_4 flutuam dependendo da idade, sexo, dieta e taxa de crescimento. Os níveis séricos de PTH, $1,25(OH)_2D_3$, hormônio de crescimento, IGF-I, e fosfotoninas, que incluem o fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23), controlam os níveis de PO_4 sérico primariamente através da regulação da eficiência da reabsorção do túbulo proximal renal de PO_4 filtrado, o $1,25(OH)_2D_3$ aumenta o PO_4 sérico através da estimulação da absorção intestinal de PO_4, e PTH e $1,25(OH)_2D_3$ liberam o PO_4 ósseo através da estimulação da reabsorção óssea.

O PO_4 sérico normal contribui para a manutenção do produto iônico Ca × PO_4, o qual, através de forças físico-químicas, impulsiona a mineralização óssea. O PO_4 sérico baixo reduz o produto iônico Ca × PO_4 e pode, assim, prejudicar a mineralização. O PO_4 sérico e o produto ECF Ca × PO_4 elevados podem resultar na calcificação de tecidos moles.

Manutenção dos Níveis Sanguíneos

Cálcio

A homeostase Ca tem duas metas: (1) entrega suficiente de Ca para apoiar a

mineralização óssea e (2) manutenção do Ca (Ca^{2+}) ionizado sanguíneo dentro de um intervalo normal, bastante estreito. Um declínio do Ca^{2+} sanguíneo é compensado pelas ações de PTH (Capítulo 253). A $1,25(OH)_2D_3$ aumenta os níveis de PO_4 sérico pela estimulação tanto da absorção intestinal de PO_4 quanto da reabsorção óssea com a dissolução mineral que libera Ca e PO_4 ósseos. Uma grande carga de PO_4 poderia aumentar o PO_4 sanguíneo e reduzir o Ca^{2+}, mas PTH diminui a reabsorção de PO_4 do túbulo proximal renal e diminui a carga de PO_4 pela excreção urinária aumentada.

Magnésio

Os níveis sanguíneos de Mg são influenciados pelo influxo e efluxo de Mg através do intestino, osso e rim com a maior influência sendo a regulação da reabsorção de Mg tubular proximal renal. Como o Ca^{2+}, o Mg pode regular negativamente a secreção de PTH, mas é menos potente do que o Ca^{2+}. Os níveis séricos de Mg são regulados principalmente pela reabsorção dos túbulos proximais renais.

Fosfato

Os níveis séricos de PO_4 diminuem rapidamente durante os períodos de baixa ingestão dietética de PO_4, mas a reabsorção pelos túbulos proximais se torna mais eficiente diminuindo a perda de PO_4 pela urina de 1 a 2% da carga filtrada dentro de 2 a 4 dias de uma dieta pobre em PO_4.

Ingestão Mineral e Absorção Intestinal

Cálcio

O Ca dietético é incompletamente absorvido com uma eficiência de absorção entre 25 e 60%. A variação reflete a influência da idade, a ingestão habitual de Ca, as exigências esqueléticas, o estado da vitamina D, o estado do sistema homeostático e a biodisponibilidade de Ca contido nos alimentos. A fração de Ca absorvida é positivamente correlacionada com os níveis circulantes de $1,25(OH)_2D_3$. Em condições em que o organismo necessita de maiores concentrações de Ca, como durante o crescimento, a gravidez, a lactação, ou quando a ingestão dietética de Ca na dieta é baixa, ocorre um estímulo da absorção intestinal de cálcio por meio da produção renal elevada de $1,25(OH)_2D_3$. A adaptação intestinal é perdida com o envelhecimento, e a prática de aumentar o Ca dietético ou o uso de suplementos de Ca em mulheres na pós-menopausa e em homens mais velhos é uma tentativa de compensar este declínio relacionado à idade. O balanço negativo de Ca (Ca na urina + Ca nas fezes > absorção líquida intestinal de Ca) se desenvolve se a absorção líquida de Ca cai para menos de 5,0 mmol/dia. O Ca fecal é a soma de Ca não absorvido da dieta, de Ca secretado nos sucos pancreático e biliar e secreções mucosas. As perdas fecais de Ca são entre 2,5 e 5,0 mmol/dia e não são reguladas pelo Ca^{2+}, PTH, ou $1,25(OH)_2D_3$.

Locais e Mecanismos de Absorção

As grandes áreas de superfície do duodeno e jejuno são responsáveis por 90% de Ca absorvido. A adaptação fisiológica para a ingestão de Ca baixo aumenta a absorção de Ca fracionado de 25 a 45% para 55 a 70%. Os aumentos são grandes no duodeno e no íleo.

Há dois mecanismos de absorção: (1) mediado por célula, ativa o transporte que domina a absorção em concentrações luminais baixas de Ca; e (2) uma absorção passiva, difusional, impulsionada por gradientes eletroquímicos transepiteliais que dominam em concentrações luminais de Ca normais e altas (>1,0 mmol/l) quando os níveis séricos de $1{,}25(OH)_2D_3$ estão baixos. O transporte transcelular epitelial intestinal de Ca é estimulado por ambiente elevado dos níveis de $1{,}25(OH)_2D_3$ e por suprarregulação de receptores de vitamina D, o que, por sua vez, medeia a expressão dos genes dependentes de vitamina D codificados para proteínas necessárias para o transporte ativo de Ca (p. ex., a borda em escova da proteína TRPV6 de transporte de Ca). Uma vez no interior da célula, o Ca está ligado com alta afinidade da proteína de ligação de Ca, calbindina.

Fosfato

A absorção de PO_4 aumenta de maneira linear com a ingestão dietética de PO_4. Na ingestão de normal a alta, a absorção ocorre por difusão passiva e é impulsionada pela concentração luminal de PO_4. Durante a ingestão baixa de PO_4, a absorção de PO_4 ocorre através de um processo ativo de transporte mediado por células que é estimulada por $1{,}25(OH)_2D_3$. Durante a ingestão adequada (25 a 60 mmol/dia), a absorção de PO_4 é altamente eficiente, com 60 a 80% de PO_4 dietético absorvido. O transporte transcelular de PO_4 começa com influxo através das bordas em escova pela superação dos gradientes eletroquímicos quer através de um processo de transporte dependente de energia ou de um processo de transporte ativo secundário acoplado ao influxo de um cátion como o Na. O $1{,}25(OH)_2D_3$ estimula a absorção de PO_4 ao aumentar a borda em escova saturável da ingestão de PO_4. O mecanismo de transporte saturável ativo está presente principalmente no duodeno e jejuno proximais.

Magnésio

O Mg é abundante em alimentos altamente celulares. Durante a ingestão habitual de Mg de 7 a 30 mmol (mg/24 = mmol)/dia, as médias de absorção de Mg fracionário de 35 a 40%, e aumento da absorção de Mg intestinal líquido em relação ao Mg dietético. O $1{,}25(OH)_2D_3$ não estimula a absorção de Mg, e o $1{,}25(OH)_2D_3$ sérico e absorção de Mg líquido não covariam. O PO_4 dietético e outros constituintes aniônicos podem formar complexos não absorvíveis com Mg luminal e reduzir a absorção de Mg.

A Manipulação Renal e a Excreção Urinária

Os ajustes finos do equilíbrio de Ca, Mg e PO_4 ocorrem no nível do rim, onde as cargas filtradas e as reabsorções tubulares são altamente reguladas pelas alterações da

necessidade mineral corpórea e as amplas variações na ingestão e nas absorções líquidas.

Cálcio

Aproximadamente 98% de Ca no ultrafiltrado glomerular sofre reabsorção tubular que permite a regulação precisa de Ca^{2+} sérico. O Ca ultrafiltrável contém frações de Ca complexado sérico e ionizado e submete-se a filtração completa quando a concentração de Ca é de 1,5 mmol/l. A quantidade de Ca filtrado por dia, mais que 270 mmol, é muito superior do teor de Ca contido no ECF e excede a absorção de Ca intestinal líquido. Por isso, 98% do Ca filtrado deve ser reabsorvido para manter o equilíbrio de Ca neutro. Setenta por cento do Ca filtrado é reabsorvido no túbulo proximal. Outros 20% são reabsorvidos no ramo ascendente espesso da alça de Henle (TALH). O tubo coletor é o local final da reabsorção de Ca (5%). A urina contém apenas 2% da carga de Ca filtrado.

O aumento da expansão de volume e a contração de volume diminuem o Ca urinário e a excreção de Na, respectivamente. A hipercalcemia diminui a taxa de filtração glomerular (TFG) e a reabsorção de Ca do túbulo proximal, TALH e do túbulo contornado distal, resultando em uma excreção urinária maior de Ca do que de Na. Na TALH a ativação do CaR pela hipercalcemia diminui a reabsorção; o Ca pode também alterar a paracelina-1 que regula a permeabilidade do Ca e do Mg, diminuindo a reabsorção de ambos os íons. O PTH também é o principal regulador da reabsorção de Ca através da redução da TFG (taxa de filtração glomerular) estimulando a reabsorção pelos túbulos. A acidose metabólica crônica e aguda aumenta a excreção de Ca urinário e a alcalose diminui a excreção deste íon.

Os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona), indapamida e amilorida aumentam a excreção de Na na urina e diminuem o Ca urinário através do aumento na reabsorção de Ca pelos túbulos renais distais. Os diuréticos de alça aumentam o Ca urinário e a excreção de Na ao inibir o transportador Na-K-2Cl no TALH. A hipercalciúria continua enquanto a perda urinária de Na é reposta.

Magnésio

O Mg urinário chega a 24 mg mmol/dia, indicando que aproximadamente 95% de Mg filtrado no glomérulo é reabsorvido. Os túbulos proximais reabsorvem apenas aproximadamente 15% do Mg ultrafiltrado. Setenta por cento de Mg é reabsorvido no TALH cortical, e 10% de Mg filtrado é reabsorvido no túbulo contornado distal. O Mg sérico elevado pode diminuir a reabsorção de Mg.

A reabsorção de Mg urinário é altamente regulada pela expansão do volume de ECF e pelo Mg sérico elevado, o que aumenta a excreção de Mg urinário. A hipomagnesemia aumenta a reabsorção de Mg no TALH. A hipercalcemia diminui a reabsorção de Mg no túbulo proximal e no TALH. Os diuréticos de alça aumentam acentuadamente a excreção de Mg urinário.

Fosfato

O PO_4 ultrafiltrável representa 85% do total de PO_4 sérico, e 12,5% do filtrado aparece na

urina final. Oitenta e cinco por cento da reabsorção de PO_4 ocorre nos túbulos proximais através de um cotransportador Na-PO_4, que reabsorve o PO_4 contra os gradientes eletroquímicos de PO_4 da borda em escova. Três genes codificam os genes relacionados com os transportadores de PO_4 dependente do gradiente de Na *(Npt1- Npt3)*, e o *Npt2* da membrana apical da borda em escova é responsável por cerca de 85% da reabsorção de PO_4 nos túbulos proximais. O gene *Npt2* é regulado pelo FGF-23.

Equilíbrio Mineral e Adaptação às Mudanças das Necessidades

O equilíbrio mineral (retenção ou perda) é mantido pelos hormônios calciotrópicos PTH e $1{,}25(OH)_2D_3$. O fornecimento mineral dietético insuficiente estimula uma adaptação dos sistemas homeostáticos por mudanças hormonais para manter o equilíbrio externo (equilíbrio = absorção líquida − [excreção fecal + excreção urinária]). O balanço mineral se torna positivo (a ingestão e a retenção excedem as perdas urinária e intestinal) durante o rápido crescimento ósseo na infância e na adolescência, bem como durante a gestação e amamentação. O balanço negativo (as perdas gastrointestinais e/ou urinárias excedem a ingestão e a retenção) pode ocorrer durante taxas elevadas de remodelação óssea, como pode ser visto durante a deficiência de estrogênio, com o envelhecimento, e acompanhando doenças como o hipertireoidismo e o hiperparatireoidismo primário. O PTH e 1,25 (OH) aumentam o Ca intestinal e absorção de PO_4 e regulam o Ca do túbulo renal, PO_4 e a reabsorção de Mg. O sistema de Ca homeostático mantém o Ca ionizado no sangue dentro da normalidade apesar das grandes variações na ingestão de Ca na dieta e as taxas de mudança de mineralização óssea.

Leituras sugeridas

Confavreux, C. B. Bone: from a reservoir of minerals to a regulator of energy metabolism. *Kidney Int*. 2011; 121:S14–S19. *Análise de como o metabolismo de energia afeta osteoblastos através da central de controle de massa óssea envolvendo leptina, neurônios serotoninérgicos, o hipotálamo e o sistema nervoso simpático.*

Ferron, M., Wei, J., Yoshizawa, T., et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010; 142:296–308. *Sinais de insulina em osteoblastos ativam um hormônio, a osteocalcina, que promove o metabolismo da glicose.*

Karsenty, G., Oury, F. The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4795–4801. *Análise de descobertas recentes sobre a ligação do metabolismo ósseo com o metabolismo energético.*

O’Toole, J. F. Disorders of calcium metabolism. *Nephron Physiol*. 2011; 118:22–27. *Análise das moléculas que regulam a homeostase do cálcio através do intestino, rim e osso.*

251

Osteoporose

Clifford Rosen

Definição

A *osteoporose* é uma doença caracterizada pela fragilidade acentuada do esqueleto como resultado da redução da quantidade e da qualidade ósseas. Os sintomas clínicos da doença podem incluir dor nas costas, diminuição de altura e/ou histórico de fraturas. A densidade mineral óssea (DMO), que pode ser determinada por várias técnicas, é muitas vezes acentuadamente reduzida em pacientes com osteoporose e fraturas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define osteoporose como uma condição na qual a DMO é inferior a -2,5 desvios-padrão (DP) abaixo do pico da massa óssea (ou seja, um T – escore medido como as unidades de DP abaixo da média normal de mulheres com 35 anos de idade). No entanto, vários estudos têm mostrado que fraturas osteoporóticas podem ocorrer em um amplo espectro de DMO. Estes eventos são provavelmente relacionados com a qualidade óssea alterada, resultante de mudanças na microarquitetura dos ossos trabecular e cortical. Determinantes qualitativos de fraturas osteoporóticas incluem perfurações trabeculares, microfissuras, defeitos de mineralização, mudanças no tamanho do osso e *turnover* ósseo rápido (Fig. 251-1). Infelizmente, mudanças qualitativas no esqueleto não podem ser captadas por mensurações clínicas, ainda que estas influenciem fortemente o risco global de fratura. Recentemente, a introdução da tomografia computadorizada (TC) de extrema alta resolução e medições quantitativas de TC mais refinadas permitiram investigadores medir o tamanho, número e forma da trabecular com precisão, embora até a presente data, a previsão de fratura não foi melhorada com essas novas ferramentas. Consequentemente, embora a baixa DMO defina osteoporose, este diagnóstico não deve ser excluído em indivíduos suscetíveis, particularmente aqueles com um histórico de uma fratura de baixo impacto. Por último, embora a OMS defina *osteopenia* como uma condição com um T-escore entre -1,0 e -2,5 e, desta forma, coloca determinado indivíduo com maior risco de fratura, o significado clínico deste termo é nebuloso. A introdução da ferramenta de Internet FRAX, que pesa os fatores de risco clínicos com a DMO do quadril, pode proporcionar um maior conhecimento sobre o risco de fratura em longo prazo em indivíduos com baixa massa óssea. Em síntese, uma DMO diminuída é um forte fator de risco para fraturas subsequentes, mas não existe um limiar de DMO acima ou abaixo do qual as fraturas ocorram. Outros fatores de risco como um histórico anterior de fratura, idade superior a 65 anos, um forte histórico familiar, e perda de peso recente significativa devem ser consideradas.

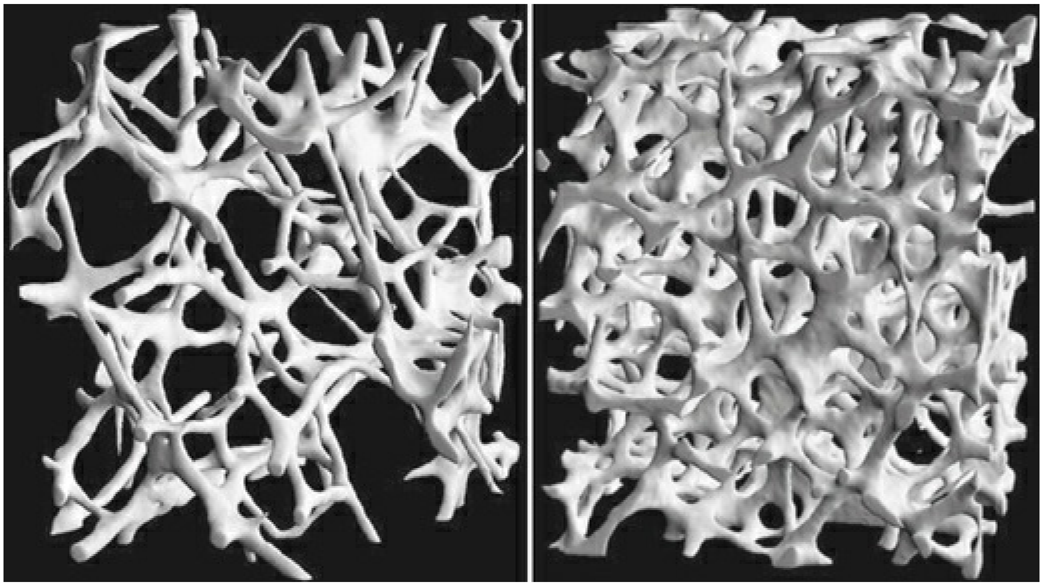

FIGURA 251-1 Imagens de tomografia microcomputadorizada do osso trabecular das vértebras de um indivíduo com osteoporose (*esquerda*) e de uma mulher saudável e normal com mesma idade (*direita*).

Epidemiologia

Em torno dos 50 anos de idade o risco durante o resto da vida de ocorrência de uma fratura resultante de osteoporose em uma mulher branca é de quase 40%, semelhante àquele por doença cardíaca; nos homens, o valor correspondente é de 13%. Nos Estados Unidos, cerca de 350.000 fraturas de quadril, perto de 1 milhão de fraturas vertebrais, e 200.000 fraturas de punho ocorrem todos os anos. Além disso, outras fraturas relacionadas com a fragilidade, especialmente as da pelve e úmero, são uma importante causa de morbidade em pessoas idosas. A incidência de fraturas osteoporóticas aumenta acentuadamente com a idade. Nas mulheres, esse aumento é visto após os 45 anos de idade e é principalmente resultante de fraturas do antebraço. Após os 65 anos, a incidência das fraturas de quadril aumenta exponencialmente. Nos homens, a incidência de fraturas relacionadas com a fragilidade aumenta após os 75 anos, e em ambos os sexos a fratura de quadril é mais comum após os 85 anos. A incidência de fraturas vertebrais em homens e mulheres não é tão bem documentada, porque muitos desses pacientes são assintomáticos. As fraturas vertebrais clínicas aumentam dramaticamente com a idade nos homens, enquanto um aumento linear mais relacionado com a idade é observado em mulheres. Este aumento relacionado com a idade da prevalência fratura é independente da alteração na DMO e quase certamente refere-se às alterações qualitativas no osso trabecular e cortical. Assim, a idade por si só é um fator de risco independente para a fratura.

São relatadas variações geográficas marcantes na incidência das fraturas osteoporóticas. Esta característica pode ser parcialmente explicada pelas diferenças raciais no tamanho do esqueleto; a osteoporose é mais comum em populações asiáticas e brancas e é menos frequente no africano e em negros americanos. Em várias partes do mundo, evidências indicam que as fraturas osteoporóticas têm aumentado consideravelmente, mesmo levando em conta o envelhecimento da população. No entanto, um relatório recente em indivíduos canadenses demonstrou que nos últimos 10

anos, tem havido um declínio de fraturas de quadril. Não obstante, a maior expectativa de vida isoladamente é esperada para aumentar o número de fraturas de quadril ao longo dos próximos 50 anos.

Diferenças étnicas e de gênero têm um papel principal na epidemiologia das fraturas. Os homens têm maior densidade óssea do que as mulheres, e os afro-americanos têm DMO significativamente maior durante a vida adulta do que brancos, em ambos os compartimentos cortical e trabecular. Estas diferenças estão relacionadas, em parte aos efeitos da composição corporal, incluindo força muscular, distribuição de gordura corporal, e tamanho de osso. Assim, um número significativamente menor de fraturas ocorre em afro-americanos do que em brancos ou asiáticos, particularmente nos brancos descendentes de europeus. No entanto, o papel da massa adiposa em relação à DMO foi recentemente sujeito a reexame. Claramente, o índice de massa corporal baixo (<20) está associado a baixa densidade mineral óssea e um maior risco de fratura. Isto, em parte, é devido à menor conversão periférica da testosterona em estrógeno e menos isolamento durante o impacto. Por outro lado, a relação de massa óssea para o aumento da massa de gordura corporal (IMC > 30) é menos clara. O aumento da gordura subcutânea afeta positivamente a área de osso cortical, mas vários relatórios recentes sugerem que a gordura visceral pode ter um impacto negativo sobre a massa óssea, podendo estar associada a um risco maior de fratura. Embora muitas vezes considerada protetora, agora está estabelecido que a obesidade não impede fraturas e, em algumas circunstâncias, pode aumentar o risco.

Biologia

Remodelação Óssea

Embora o trauma seja a principal causa de fratura, fatores que alteram a qualidade ou a quantidade de osso predispõem um indivíduo a fraturas osteoporóticas. Assim, a compreensão da remodelação óssea é essencial para determinar de que forma a massa óssea pode ser alterada por influências hereditárias e ambientais. Resumidamente, a remodelação do esqueleto preserva o cálcio sérico e a resistência óssea em adultos através de *remodelação* ou *unidades básicas multicelulares.* A remodelação óssea começa a dissolução ou reabsorção óssea e termina com nova formação óssea. Na idade adulta, cada unidade de remodelação é equilibrada – reabsorção igual à formação óssea – e dura entre 90 e 130 dias. A remodelação preserva a massa óssea, assegura uma fonte pronta de cálcio para a função do corpo e mantém a força do osso através de alterações na arquitetura. No entanto, as unidades de remodelação podem se tornar desequilibradas, e, após vários ciclos, esta situação pode resultar em perda óssea significativa. Estes desequilíbrios são resultado de reabsorção óssea maior em relação à formação óssea que pode ser atribuída a alterações nos hormônios sistêmicos, fatores ambientais, e carregamento mecânico.

Pico de Massa Óssea

A aquisição do pico de massa óssea ocorre entre 12 e 15 anos de idade, mas é altamente dependente do gênero (*i. e.*, as garotas atingem o pico mais cedo do que rapazes) e do tipo de osso (*i. e.*, trabecular *versus* cortical). Durante este tempo, existe um aumento rápido da massa óssea, como resultado do crescimento e da modelação do esqueleto, o que favorece a formação sobre a reabsorção. Os picos puberais de esteroides sexuais e do hormônio do crescimento são fundamentais para impulsionar o aumento da massa óssea com a adolescência. Estudos longitudinais sugerem que vários fatores regulam o pico da densidade óssea, incluindo a ingestão de nutrientes específicos através da dieta, atividade física e, sobretudo, os determinantes genéticos (Tabela 251-1). Este ponto de vista foi estabelecido de várias maneiras, em modelos humanos e animais. Filhas de mães com osteoporose grave têm DMO baixa. Gêmeos monozigóticos têm muito mais concordância em termos de massa óssea que gêmeos dizigóticos, e linhagens puras de camundongos diferem significativamente no pico DMO. No entanto, apesar dos intensos esforços desenvolvidos ao longo da última década para identificar os determinantes hereditários da massa óssea, poucos progressos foram alcançados. As diferenças polimórficas nos genes candidatos mais promissores, incluindo a vitamina D e receptores de estrógeno, o fator de crescimento como insulina I (IGF-I), hormônio da paratireoide (PTH), colágeno A1A, LRP5 e outros estão associados à massa óssea. Mas esses determinantes genéticos contribuem individualmente apenas com 1 a 3% da variância da DMO. É provável, embora ainda não provado, que os polimorfismos de nucleotídeos em genes múltiplos contribuam mais para a massa óssea do que as mudanças em genes individuais.

Tabela 251-1

Fatores que podem afetar o pico da massa óssea

Fatores
Gênero
Raça
Fatores genéticos
Esteroides gonadais
Hormônio de crescimento
Tempo de puberdade
Ingestão de cálcio
Exercícios

Formação Óssea

Investigadores descobriram duas novas vias no osteoblasto que são geneticamente reguladas e afetam a taxa de formação óssea: (1) o sistema de sinalização de Wnt/Lrp5/β-catenina e (2) as vias de lipoxigenase. No primeiro, as mutações ativadas do receptor para proteína 5 (LRP5) causam aumento da massa óssea, enquanto mutações inativadas levam à síndrome de osteoporose pseudoganglioma, uma condição relacionada à baixa massa óssea em crianças. A via de sinalização canônica da LRP5 é estimulada por ligantes Wnt e leva diretamente a uma maior proliferação e diferenciação dos osteoblastos. No último sistema, duas enzimas críticas determinam quando e como as células do estroma entram

na linhagem adiposa ou óssea: o *12,15-lipoxigenase* (*12 LO* ou *Alox 12,15*) produz prostaglandinas e de outros ligando endógenos que se ligam ao receptor nuclear proliferador de peroxissoma ativador do receptor-γ (PPARG) e estimulam a diferenciação de adipócitos; o *5'LO*, ou *Alox 5,* gera leucotrienos que podem também ativar PPARG através da geração da prostaglandina J2. Os polimorfismos nesses dois genes em camundongos e humanos foram associados com diferenças no pico da massa óssea. Estudos com gêmeos mostram que a regulação genética do pico de massa óssea pode ser modificada pelos fatores hormonais e ambientais. Em particular, a secreção adequada e oportuna dos esteroides sexuais, a ingestão equilibrada de nutrientes e a atividade física podem otimizar o pico de DMO mesmo em pessoas com predisposição genética à baixa massa óssea. É provável que as perturbações no pico de aquisição óssea contribuam para a osteoporose em idade mais avançada. Por exemplo, homens com puberdade constitucionalmente atrasada têm menor DMO entre 30 e 40 anos do que os homens que passaram pela puberdade na idade apropriada. Mulheres com anorexia nervosa durante a adolescência têm DMO significativamente mais baixa no momento da menopausa do que adolescentes saudáveis que não desenvolveram amenorreia. Mulheres com menarca retardada também têm menor DMO na fase adulta do que aquelas com um tempo normal de aparecimento da menstruação. Uma área controversa diz respeito à questão se fraturas na infância são um sinal de osteoporose posterior. Pelo menos dois estudos demonstraram que fraturas radiais na adolescência estão associadas a uma área com menor densidade óssea e redução do tamanho do osso cortical em comparação aos resultados obtidos em crianças que não tiveram fraturas. Estes determinantes poderiam predispor as crianças a fraturas por impacto relativamente baixo e podem fornecer alguma indicação de risco futuro, embora mais estudos sejam necessários. Curiosamente, a obesidade em crianças é um fator de risco para fraturas radiais no futuro.

Fisiopatologia

A DMO no adulto é simultaneamente determinada pela aquisição do pico de massa óssea durante a adolescência e pelo grau de perda óssea subsequente ao longo da vida (Fig. 251-2). Estes dois processos são regulados no nível da unidade de remodelação óssea, que é composta por osteoblastos formadores de osso, osteoclastos que absorvem o osso e osteócitos profundamente depositados e capazes de sentir as forças gravitacionais. A sequência de remodelação é bem orquestrada em vários níveis pela interação de fatores genéticos, ambientais e hormonais (Capítulo 250). Até mesmo as pequenas mudanças na formação ou na reabsorção óssea podem resultar na perda óssea ou comprometimento da capacidade para a aquisição de pico da massa óssea durante a adolescência. Embora uma fratura decorrente da osteoporose inevitavelmente ocorra como resultado de trauma – maior ou menor – a um osso com quantidade e/ou qualidade reduzida, existe uma forte relação inversa entre DMO e fraturas. Daí, as alterações de remodelação que conduzem a uma redução da massa óssea ser um fator importante na determinação do risco de osteoporose.

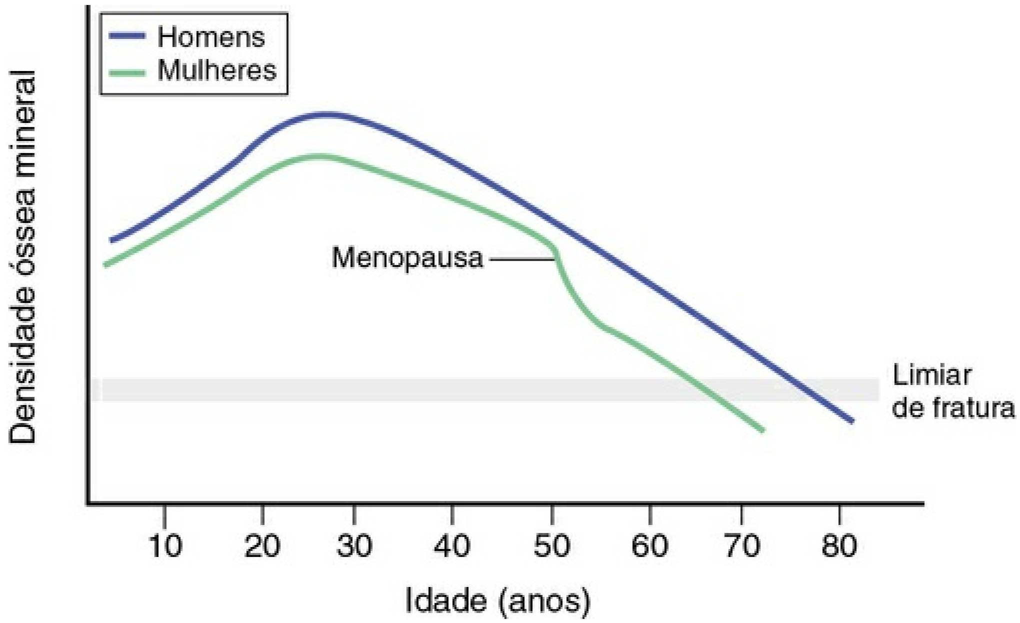

FIGURA 251-2 Densidade mineral óssea cortical *versus* idade em homens e mulheres. As mulheres têm menor pico de densidade óssea cortical do que os homens e experimentam um período de rápida perda óssea na menopausa, assim, atingem o limiar de fratura (o nível de densidade óssea em que o risco de desenvolver fraturas osteoporóticas começa a aumentar) mais cedo do que os homens.

A perda óssea ocorre quando a unidade de remodelação óssea é desacoplada de tal forma que a reabsorção ultrapassa esta formação. O momento da perda óssea é um determinante crítico de risco de fratura no futuro. Por exemplo, a rápida perda óssea em idosos raramente é recuperada e deixa esses indivíduos com risco muito elevado de fratura independente da DMO. Por outro lado, a remodelação óssea acelerada durante um curto período (como as relacionadas com excesso de glicocorticoides transitório na infância ou adolescência) pode ser reversível. Assim que o evento incitante (*i. e.*, tumor de hipófise) for removido ou os tratamentos forem interrompidos, o risco de fratura volta para a linha de base e a DMO pode ser restaurada. No entanto, a perda óssea pode ser incessante, particularmente em mulheres após a menopausa, nas quais a privação de estrógeno resulta em atividade osteoclástica marcadamente acentuada e remodelação de alto *turnover*. Apesar da unidade multicelular básica ser firmemente acoplada, a rápida reabsorção óssea por um período prolongado resulta em desequilíbrio, porque a formação não pode ser mantida no mesmo ritmo acelerado da reabsorção. Durante os primeiros anos da menopausa (e, possivelmente, durante as últimas fases de pré-menopausa), como um declínio dos níveis de estrógeno, a perda de osso trabecular ocorre primeiro. Esta é seguida por um adelgaçamento da cortical. Estas condições são resultado de um desencontro entre a reabsorção e a formação. Surpreendentemente, durante a perda de osso adulto, a expansão periosteal ocorre numa tentativa de preservar a força óssea.

Durante a menopausa, a perda óssea média é de cerca de 1% ao ano, mas em algumas mulheres, a perda da DMO da coluna vertebral pode ser tão grande quanto 5% ao ano. Atualmente, é impossível identificar essas mulheres prospectivamente. Além disso, menopausa prematura, disfunção ovariana induzida por medicamentos, e/ou amenorreia relacionada a exercício intenso resulta até mesmo em maiores taxas de reabsorção óssea

que não podem ser compensadas pela formação óssea. No entanto, existe uma enorme heterogeneidade na resposta à privação de estrógeno entre mulheres após a menopausa. Algumas mulheres durante os primeiros anos de menopausa podem perder osso a uma taxa de 2% a 4% por ano. Mesmo entre as que perdem mais rápido este declínio se reduz com o tempo. A reposição de estrógeno previne a perda óssea após a menopausa de forma uniforme entre as mulheres que iniciam seu uso precocemente, apesar da popularidade desse tipo de prevenção tenha declinado nos anos que se seguiram à publicação do estudo Women's Health Initiative (WHI).

Perda Óssea em Pessoas Idosas

Em fases avançadas da vida, especialmente na oitava e nona décadas, a perda óssea pode-se acelerar drasticamente. Vários mecanismos potenciais são responsáveis por esta mudança. Em primeiro lugar e acima de tudo, pessoas idosas geralmente têm ingestão reduzida de cálcio e vitamina D, bem como uma menor exposição solar. Esta constatação, combinada a uma reduzida capacidade de gerar pré-vitamina D na pele, resulta em hiperparatireoidismo secundário e reabsorção óssea aumentada. Surpreendentemente, mais de 50% das mulheres que têm mais de 70 anos e vivem em latitudes elevadas têm níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D (ou seja, níveis séricos de 25-hidroxivitamina D < 20 ng/mL). Outros fatores têm também um papel na remodelação óssea acelerada da velhice. Os níveis elevados de homocisteína podem aumentar a reabsorção óssea e alterar a natureza das espécies reativas de oxigênio dentro do ambiente esquelético. As citocinas inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), também aumentam com a idade e podem estimular o *turnover* ósseo.

O desacoplamento da unidade de remodelação óssea em uma pessoa idosa pode ser associado a um defeito na formação óssea, porque tanto o número quanto a função dos osteoblastos diminuem com a idade. Essas alterações podem estar relacionadas com baixos níveis circulantes e/ou ósseos de IGF-I ou a outros fatores tróficos que atuam aumentando a sobrevida dos osteoblastos ou estimulando o recrutamento das células do estroma. As alterações na alocação da linhagem entre as células do estroma podem levar a uma elevada adipogênese medular à custa da diferenciação dos osteoblastos. O processo de infiltração de gordura na medula óssea, particularmente nas vértebras de indivíduos mais velhos, ocorre, em parte, por causa de um aumento relacionado com a idade na ativação do PPARG, um receptor nuclear e fator de transcrição essencial para a diferenciação de adipócitos. Os medicamentos também podem aumentar a ativação PPARG, e estes incluem as tiazolidinedionas (p. ex., rosiglitazona e pioglitazona) e glicocorticoides. Curiosamente, a ativação PPARG também pode estimular o desenvolvimento dos osteoclastos novos, resultando em um desacoplamento acentuado entre a reabsorção e formação. Como resultado da diminuição da função do osteoblasto, o déficit de remodelamento torna-se mais pronunciado particularmente no cenário de uma maior reabsorção óssea. Independentemente da causa de perda óssea com idade, estrógeno e outras terapias antirreabsortivas são eficazes na inibição da reabsorção óssea e na reconfiguração das unidades de remodelação óssea, de modo que os dois processos

agora são acoplados.

Classificação da Osteoporose

Estudos iniciais propuseram dois tipos de osteoporose com base na idade de início: osteoporose tipo I, ou osteoporose na pós-menopausa, causada pela privação de estrógeno em torno do tempo da menopausa, e osteoporose tipo II, relacionada com alto *turnover* de cálcio e insuficiência de vitamina D. No entanto, é evidente que este tipo de classificação é ultrapassada e tem pouco interesse clínico. Muitas mulheres jovens pós- -menopausadas podem ter deficiência de vitamina D, e indivíduos idosos podem sofrer perda óssea justamente como resultado de insuficiência progressiva de estrógeno, como ocorre nas mulheres mais jovens. De forma semelhante, apesar das fraturas de punho serem mais comuns do que as fraturas vertebrais, nas mulheres mais jovens pós-menopáusicas saudáveis, essas fraturas são muito características de qualquer tipo de osteoporose, e elas representam falência esquelética relacionada com a quantidade e/ou qualidade óssea prejudicada, independentemente da idade.

Mecanismos Moleculares e Celulares da Remodelação Normal

Para compreender os mecanismos fisiopatológicos da perda óssea, é necessário definir os principais eventos-chave moleculares e celulares que ocorrem durante o remodelamento normal no indivíduo adulto. As células mesenquimais do estroma ou células precursoras dos osteoblastos sofrem uma série de estágios de diferenciação que culminam em um osteoblasto maduro capaz de depositar matriz e secretar fatores de crescimento. Estas células, como notado anteriormente, são multipotentes, e sob a influência de vários fatores, podem tornar-se adipócitos, células musculares, condrócitos ou osteoblastos. O destino final das células estromais é um determinante crítico da remodelação óssea normal. Nestes estágios de diferenciação, as células do estroma liberam uma série de citocinas cujo alvo são as células progenitoras dos osteoclastos, resultando na diferenciação de células multinucleadas a partir da linhagem do macrófago. Uma vez que estas células se tornam osteoclastos, elas têm a capacidade de realizar a reabsorção óssea secretando prótons e enzimas que dissolvem a matriz óssea. Dentro da matriz estão vários fatores tróficos essenciais, são ativados pela dissolução do osso; à medida que eles penetram no ambiente ósseo, células da linhagem dos osteoblastos são dirigidas para a diferenciação. Desta forma, reabsorção óssea é acoplada à formação óssea.

Diversas citocinas, incluindo IL-1, IL-6, TNF, ligante do ativador do receptor do fator nuclear-κB (RANKL), e osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel competitivo para RANKL, são secretadas por preosteoblastos durante a sua diferenciação. O RANKL é expresso na superfície dos precursores dos osteoblastos, e seu receptor RANK está na superfície do osteoclasto, uma ligação perfeita que permite a interação célula-célula (Fig. 251-3). A ligação do RANKL ao RANK na presença de níveis permissíveis de outra citocina, o fator estimulador de colônias de macrófagos, que incrementa a diferenciação dos osteoclastos em células maduras que reabsorvem o osso. Em contrapartida, a OPG, uma proteína circulante também produzida pelas células do estroma, pode ligar-se ao

RANKL e impedir a sua ocupação pelo RANK, reduzindo assim a osteoclastogênese.

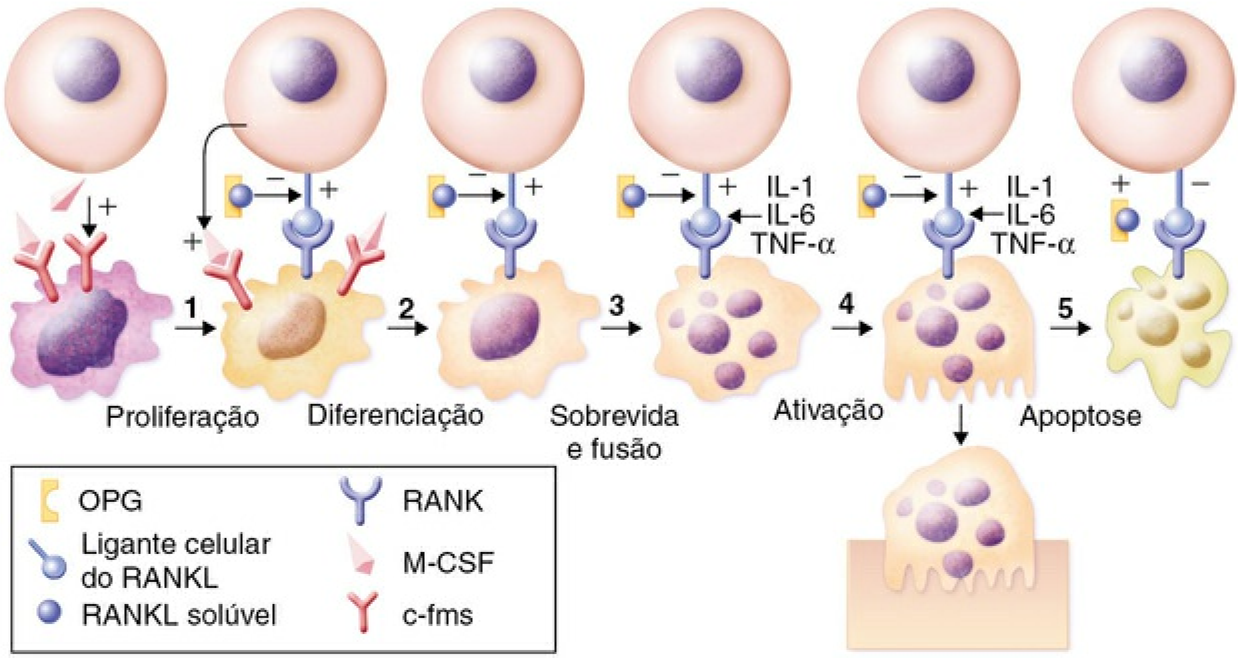

FIGURA 251-3 Regulação do desenvolvimento dos osteoclastos pelo ativador do ligante do receptor do fator nuclear-κB (RANKL), ativador do receptor do fator nuclear-κB (RANK) e osteoprotegerina (OPG).
c-fms = receptor para M-CSF; IL = interleucina; M-CSF = fator estimulador de colônia de macrófagos; TNF-α = fator da necrose tumoral-α. (De Hofbaurer LC, Heufelder AE. The role of receptor ativator of nuclear fator-κ ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2355-2363.)

Patogênese

Mecanismos Celulares e Moleculares de Perda Óssea

A osteoporose resulta de um desequilíbrio na remodelação óssea. As alterações na remodelação óssea podem ocorrer devido a um certo número de fatores que têm como alvo os osteoblastos e os osteoclastos e resultam em maior reabsorção do que a formação. Por exemplo, o declínio dos níveis de estrógeno durante a menopausa ou após ooforectomia resulta em um aumento na regulação de todas as citocinas do estroma, particularmente o RANKL. Inversamente, a secreção de OPG é suprimida. Esta situação resulta em maior osteoclastogênese e reabsorção óssea acelerada. Como a formação óssea é acoplada à reabsorção, a unidade de remodelação inteira é ativada. A reabsorção óssea é um processo rápido, levando cerca de duas semanas para os osteoclastos aderirem e reabsorverem a matriz. A formação é muito mais lenta, o que significa que, com a liberação de citocinas solúveis, um desequilíbrio na remodelação ocorre imediatamente, favorecendo a reabsorção óssea. Eventualmente, este desequilíbrio leva a uma maior degradação do colágeno e da matriz e uma incapacidade para igualar a perda ao aumento da formação. A administração de estrógeno pode prevenir a perda óssea através do aumento na produção de OPG, bem como através da supressão da expressão

do RANKL. Outros fatores sistêmicos e locais podem causar remodelação desequilibrada. Altos níveis de PTH por longos períodos podem estimular a expressão RANKL e causar perda óssea. O excesso de glicocorticoides a partir de esteroides exógenos ou doença de Cushing também estimula a produção de RANKL, mas, além disso, desloca a diferenciação das células do estroma para longe da linhagem de osteoblastos, direcionando para a adipogênese. A imobilização suprime a formação de osso e aumenta a reabsorção óssea. O envelhecimento, em geral, conduz a uma redução em vários fatores tróficos osteoblásticos como IGF-I e o aumento de ativação PPARG, e estas alterações podem prejudicar a taxa de formação de osso novo.

Causas Secundárias de Perda Óssea no Adulto

Embora a maioria dos casos de osteoporose possa ser rotulada como “idiopáticos” e resulte dos processos celular e molecular que estão relacionados à deficiência de estrógeno e/ou do envelhecimento, é importante excluir as causas secundárias, principalmente porque estes distúrbios são, por vezes, reversíveis com a resolução da doença subjacente (Tabela 251-2). Hipogonadismo de qualquer causa, tanto em homens como em mulheres, é provavelmente a mais frequente causa secundária de osteoporose, particularmente nos pacientes mais jovens. A anorexia nervosa, a amenorreia hipotalâmica, a hiperprolactinemia, e amenorreia induzida por exercício levam à perda óssea precoce e rápida que pode resultar em fraturas osteoporóticas subsequentes se estas condições se mantiverem por um período prolongado. Em pacientes do sexo masculino, o hipogonadismo primário ou secundário resulta em baixo pico de massa óssea e pode causar perda óssea significativa durante a meia-idade. Distúrbios hormonais que interferem com o eixo normal hipotálamo-gonadal, como a hipercortisolemia, também levam à redução da massa óssea. A síndrome de Cushing, que resulta em excesso de cortisol, que suprime a sinalização do hormônio liberador de gonadotrofina, diminuindo assim os níveis de estrógenos ou andrógenos e aumentando a reabsorção óssea; estas mudanças são acompanhadas por alterações no recrutamento e na função dos osteoblastos, aumento da adiposidade da medula, sinalização reduzida de IGF-I, e absorção de cálcio prejudicada. Como a unidade de remodelação é desacoplada, a perda óssea ocorre rapidamente, e as fraturas são um componente frequente desta síndrome. Outras doenças endócrinas estão associadas a baixa massa óssea ou remodelação óssea elevada (Tabela 251-2). Estas incluem o hipertireoidismo grave, o hiperparatireoidismo primário e a deficiência do hormônio do crescimento. No hiperparatireoidismo primário, a perda óssea é principalmente confinada aos locais de osso cortical e é reversível com a remoção cirúrgica do tumor.

Tabela 251-2

Causas secundárias de osteoporose

DOENÇAS ENDÓCRINAS
Hipogonadismo feminino

Hiperprolactinemia Amenorreia hipotalâmica Anorexia nervosa Falência ovariana prematura e primária Hipogonadismo masculino Insuficiência gonadal primária (p. ex., síndrome de Klinefelter) Insuficiência gonadal secundária (p. ex., hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático) Puberdade atrasada Hipertireoidismo Hiperparatireoidismo Hipercortisolismo Deficiência de hormônio de crescimento Deficiência de vitamina D Hipercalciúria idiopática Diabetes melito
DOENÇAS GASTROINTESTINAIS
Gastrectomia subtotal Síndromes de má absorção Icterícia obstrutiva crônica Cirrose biliar primária e outras cirroses Alactasia
DISTÚRBIOS DA MEDULA ÓSSEA
Mieloma múltiplo Linfoma Leucemia Anemias hemolíticas Mastocitose sistêmica Carcinoma disseminado
DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO
Osteogênese imperfeita Síndrome de Ehlers-Danlos Síndrome de Marfan Homocistinúria
MEDICAMENTOS
Álcool Heparina Glicocorticoides Tiroxina Anticonvulsivantes Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina Ciclosporina Tacrolimo Quimioterapia Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (?) Tiazolidinedionas Inibidores da bomba de próton
CAUSAS DIVERSAS
Imobilização Artrite reumatoide Acidose tubular renal

Outras doenças sistêmicas podem causar osteoporose (Tabela 251-2). Os pacientes com perturbações hepatobiliares têm, frequentemente, osteoporose ou osteomalácia, ou ambos, resultantes da absorção deficiente em vitamina D e hiperparatireoidismo secundário. A enteropatia por glúten é uma das doenças hereditárias mais comuns, e os pacientes frequentemente apresentam-se na vida adulta com baixa massa óssea (Capítulo 252). Esses pacientes geralmente apresentam baixos níveis de 25-hidroxivitamina D e concentrações de PTH acentuadamente aumentadas com elevações modestas da fosfatase alcalina total. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia do intestino delgado, embora os níveis de transglutaminase tecidual possam ser bastante úteis ao triar indivíduos com baixa massa óssea. Os pacientes com distúrbios sistêmicos como lúpus eritematoso (Capítulo 274), esclerodermia (Capítulo 275), artrite reumatoide (Capítulo 272) e doença mista do tecido conjuntivo também podem apresentar baixa massa óssea independente do tratamento com glicocorticoides ou não. Esta condição resulta provavelmente da combinação da imobilidade e da liberação de citocinas inflamatórias local e sistemicamente, bem como do uso de outros medicamentos que podem ser prejudiciais para o esqueleto, como a heparina, o etanol, a ciclosporina, o tacrolimo e os agentes anticonvulsivantes. A ingestão crônica de álcool (Capítulo 32) pode ser particularmente prejudicial para o esqueleto porque pode suprimir a função dos osteoblastos, aumentar a diferenciação das células do estroma em adipócitos e aumentar a reabsorção óssea. Muitos pacientes que sofrem de alcoolismo crônico apresentam hipogonadismo (primário ou secundário) e, frequentemente, têm baixos níveis de vitamina D. Os pacientes do sexo masculino com hipercalciúria ou cálculos renais também estão em risco para baixa massa óssea e fraturas osteoporóticas. A patogênese desta relação não é totalmente clara, mas o hiperparatireoidismo secundário em pacientes com hipercalciúria leva ao aumento da reabsorção óssea e perda óssea progressiva. Finalmente, a perda óssea induzida por medicamentos é uma das principais causas de osteoporose secundária. Além de glicocorticoides, a terapia com heparina crônica, alguns anticonvulsivantes, as tiazolidinedionas, e alguns antipsicóticos de segunda geração podem causar a osteoporose. Recentemente, o uso da segunda geração de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) e inibidores da bomba de prótons têm sido ligados à perda óssea e fraturas por osteoporose em mulheres e homens mais velhos. Se confirmados em estudos prospectivos, estes agentes podem se tornar a causa mais comum de osteoporose secundária.

Malignidade

Neoplasias com metástases para o esqueleto podem algumas vezes se manifestar como uma fratura osteoporótica ou como uma lesão lítica de significado incerto. Geralmente, essas lesões são de localização atípica (p. ex., no eixo central dos ossos longos, ou pelve), e a doença subjacente é frequentemente óbvia. Menos confundida com a osteoporose são as lesões osteoblásticas das vértebras ou dos ossos longos. No entanto, as desordens hematopoéticas e linfoproliferativas primárias são muitas vezes insidiosas e podem estar associadas a massa óssea baixa e fraturas. O mieloma múltiplo (Capítulo 193) é doença hematológica maligna mais comum relacionada com a osteoporose, porque

pacientes com esta doença muitas vezes têm osteopenia difusa, ocasionalmente com as fraturas osteoporóticas clássicas da coluna vertebral ou dos ossos longos. Ao contrário de outros processos de metástase óssea, o mieloma múltiplo está associado a taxas muito altas de reabsorção óssea, mas sem qualquer alteração ou supressão na formação óssea. Esta situação pode levar a uma rápida perda óssea. Os plasmócitos liberam citocinas, particularmente TNF-α, IL-1, e IL-6, que estimulam a osteoclastogênese. Simultaneamente, estas células produzem Dickopf I e III, fatores solúveis que bloqueiam a via canônica Wnt/LRP5/β-catenina. Desta forma, pacientes têm desacoplamento dramático da remodelação óssea, rápida perda óssea e fraturas. O debate está em curso sobre a relação da osteoporose com gamopatias monoclonais de significado indeterminado (MGUS), embora a osteopenia seja frequentemente relatada nestes pacientes. Outras causas secundárias da osteoporose estão indicadas na Tabela 251-2.

Manifestações Clínicas

Embora a osteoporose seja frequentemente considerada uma doença silenciosa, sua apresentação mudou drasticamente nas últimas duas décadas. Anteriormente, fraturas das vértebras, com ou sem perda da altura, eram as queixas mais frequentes apresentadas. Até recentemente, as fraturas de quadril em pacientes idosos, que podem ser uma manifestação tardia da osteoporose, frequentemente foram consideradas traumáticas, mas não metabólicas. Do mesmo modo, as fraturas do punho em mulheres no início da pós-menopausa são uma indicação sentinela da osteoporose subjacente. Elas foram tratadas no passado pelos cirurgiões ortopédicos sem consideração por quaisquer processos patológicos subjacentes do esqueleto. No entanto, esses padrões começaram a mudar no início do século XXI, especialmente com a disponibilidade da absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA), o método de escolha para medir a DMO. Agora, a queixa mais frequente apresentada ao médico com relação à osteoporose é uma baixa medição de DMO, feita por rotina ou para rastreamento. Como a massa óssea é apenas um dos vários fatores de risco para a osteoporose, outras manifestações clínicas da doença devem ser consideradas. Perda de mais de 5 cm de altura, é um indício razoável de fraturas vertebrais prévias. Um histórico clínico de fraturas de punho ou de tornozelo é outra indicação de osteoporose subjacente e pode ser a primeira manifestação da doença em mulheres mais jovens pós-menopáusicas. Fraturas por compressão da coluna vertebral com o mínimo estresse é outra queixa apresentada de osteoporose. Estas fraturas causam dor nas vértebras lombares médias e torácicas inferiores que podem irradiar para os flancos ou anteriormente. A dor nas costas aguda e lancinante após uma lesão aguda é incapacitante, frequentemente requer medicamentos e, muitas vezes, desaparece durante um período de semanas a meses, a menos que haja aparecimento de uma nova fratura. Os pacientes têm uma probabilidade cerca de 20% de uma nova fratura vertebral, no primeiro ano após uma fratura na coluna vertebral. Além disso, alguns pacientes têm dor crônica nas costas, como resultado de uma ou mais fraturas vertebrais. A baixa massa óssea por si só não resulta em dor nas costas, e outros diagnósticos devem ser considerados nessa situação. Lordose cervical e cifose dorsal são as manifestações clássicas da "corcunda de viúva", mas são menos frequentemente vistas em mulheres

jovens. Fraturas de quadril resultando em lesão no colo do fêmur, trocanter ou região cervical do fêmur geralmente ocorrem após uma queda. A direção e a altura da queda são elementos essenciais para a determinação do tipo de fratura do quadril, a cirurgia consecutiva e evolução para incapacitação. As fraturas de quadril podem ser extremamente catabólicas, tanto por causa do trauma quanto devido à grande cirurgia resultante. Esses fatores, combinados com a doença subjacente, aumentam a mortalidade das fraturas de quadril em indivíduos idosos, para cerca de 20% só no primeiro ano.

A osteoporose também pode ser diagnosticada por um radiologista ou um provedor de atendimento primário de radiografias simples, como mostrado na Figura 251-4. Mais frequentemente, os pacientes têm uma perda de massa óssea óbvia, o que resulta no termo radiográfico *osteopenia,* embora no estágio da DMO por DXA geralmente esteja bem abaixo de −2,5 SD. As radiografias da coluna vertebral podem demonstrar cifose, osteopenia e fraturas por compressão nas vértebras torácicas ou lombares. Para a região lombar superior ou torácica inferior, áreas que são as mais vulneráveis a traumas, fraturas por compressão podem ser visualizadas com frequência. Colapso, tanto dos elementos anterior como posterior é frequentemente visível nas radiografias laterais da coluna; o esmagamento anterior também chamado de deformidade de "bacalhau" resulta do enfraquecimento das placas subcondrais e expansão dos discos intervertebrais (Fig. 251-4). A tomografia computadorizada (TC) da coluna, por outras razões, às vezes, é capaz de detectar fraturas, e pode ser usada clinicamente para medir a densidade. A ressonância magnética (RM) é agora mais utilizada como um instrumento diagnóstico, que pode demonstrar uma fratura por compressão com ou sem edema medular, resultando em um sinal luminoso com imagens ponderadas em T1. As imagens do mapeamento ósseo com tecnécio-99m são muito sensíveis à fratura e podem ser usadas para detectar fraturas por estresse na pelve, fêmur ou tíbia. No entanto, devido à sua alta sensibilidade, este teste não é um instrumento útil para o diagnóstico de osteoporose. Na verdade, é raro que uma imagem cintilográfica do osso seja a pista inicial da osteoporose e, na determinação de uma cintilografia óssea positiva, diagnósticos alternativos, incluindo o de doenças malignas, devem ser considerados.

FIGURA 251-4 Radiografia mostrando radioluscência, fraturas por compressão e cifose na coluna vertebral de um paciente com osteoporose.

Diagnóstico

Uma fratura recente relacionada à fragilidade na coluna, quadril, punho, tornozelo, ombro ou outro local apendicular em mulheres pós- -menopáusicas ou em homens pode levar a um diagnóstico de osteoporose. No entanto, causas secundárias desta condição (como discutido anteriormente e listadas na Tabela 251-2) devem ser excluídas antes de se iniciar a terapêutica. Do mesmo modo, pelo fato da OMS ter estabelecido que uma DMO, em qualquer local do esqueleto, inferior a −2,5 DP da média dos valores normais de jovens corresponde à definição de osteoporose, o diagnóstico pode ser feito a partir de um relatório ou medição da densitometria. No entanto, este achado deve ser interpretado com relação à idade do paciente, etnia, histórico de fratura, antecedentes familiares, medicação anterior, momento da menopausa e outras desordens concomitantes. Atualmente, com base nos critérios da OMS, a maior parte dos profissionais faz o diagnóstico da osteoporose através da medição da densidade óssea, com ou sem marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo. Recentemente, a introdução da ferramenta de Internet FRAX pela OMS fez predição de risco de fratura a longo prazo de uma ferramenta importante e de fácil utilização para o paciente e cuidador.

Densitometria Óssea

Diversas técnicas estão disponíveis para a medição de área de DMO (*i. e.*, medições bidimensionais expressas em g/cm^2) no esqueleto axial e apendicular. Vários estudos

prospectivos têm demonstrado convincentemente que uma baixa DMO em praticamente qualquer local (ou seja, quadril, coluna vertebral, rádio, corporal total, calcâneo) prediz fraturas osteoporóticas subsequentes sejam estas na mesma área ou em outro lugar. Em geral, independente da tecnologia, para cada um SD 1 abaixo do valor normal (*i. e.*, T-score) de um jovem (*i. e.*, 35 anos de idade), o risco para fraturas osteoporóticas no futuro aumenta em cerca de 50%. No entanto, as medições específicas de regiões, por exemplo, DMO da coluna vertebral, normalmente prediz fraturas vertebrais melhor do que uma DMO do quadril. Por causa da relação inversa entre risco de fratura e DMO, existe uma razão muito forte para a medição da massa óssea pelo menos uma vez durante o período de vida de cada mulher pós-menopausa.

Medições da Densidade Mineral Óssea por Absorciometria por Emissão Dupla de Raios X (DXA)

As técnicas para medir a massa óssea incluem: DXA da coluna, quadril, rádio ou corpo total; TC da coluna vertebral; ultrassonografia do calcâneo ou punho; DXA do dedo; TC periférica quantitativa do punho ou da tíbia. Outras técnicas experimentais que estão sendo testadas para avaliar o osso trabecular e a qualidade óssea incluem RM do calcâneo e rádio, RM virtual utilizando reconstrução computadorizada do osso trabecular, e "TC extrema" com imagens de alta resolução do rádio. A ferramenta mais popular, menos dispendiosa e mais precisa é a DXA. Os resultados das medidas DXA são tradicionalmente expressos como T-score ou Z-score. O T-score é o número de SDs abaixo ou acima do qual a DMO do paciente difere do pico de densidade óssea de um indivíduo do mesmo sexo e etnia. O Z-score é o número de DPs em que a densidade óssea do paciente difere da de um indivíduo de idade, gênero e etnia correspondentes. Não é surpreendente que possa haver disparidade na DMO absoluta em regiões do esqueleto de um mesmo indivíduo. Esta disparidade pode ser atribuída à proporção relativa de osso trabecular e cortical em um determinado local. Assim, por exemplo, a vértebra é composta de 85% de osso trabecular, enquanto o colo femoral é formado principalmente de osso cortical. Vários estudos mostram que quase um em cada três indivíduos tem T-escores diferentes para o quadril e a coluna. Esta constatação pode ser atribuída às diferenças de composição esquelética; em outras palavras, a cortical ou revestimento externo do osso é mais denso e remodelado com menos frequência, enquanto o osso trabecular, que é o interior esponjoso banhado pelos elementos da medula óssea, é muito ativo metabolicamente. A DXA integra ambos os compartimentos do esqueleto como uma medição de área. No entanto, como muitas vezes os locais ósseos diferem em composição e função, esta disparidade é frequentemente notada. Além disso, as alterações relacionadas com a idade nos dois compartimentos ósseos diferem, e os seus determinantes genéticos podem ser completamente distintos. Em geral, recomenda-se que a menor medição de DMO em qualquer local seja utilizada para fins de avaliação dos riscos de fratura.

Os dois locais mais comuns do esqueleto recomendados para medir a DMO por DXA são a coluna vertebral e o quadril. Para a coluna vertebral, podem ser obtidas DXAs tanto

anteroposterior como lateral da coluna vertebral, embora a maioria dos profissionais utilize a DXA anteroposterior da coluna vertebral, que é simultaneamente um indicador sensível de perda óssea precoce e uma medida exata. No entanto, a DXA anteroposterior coluna vertebral pode muitas vezes mostrar massa óssea elevada resultante da presença de artrite degenerativa, colapso de disco, fraturas vertebrais e/ou calcificação da aorta. Portanto, nos pacientes que têm mais de 65 anos, são preferíveis as medições de DMO do colo do fêmur e fêmur total. Ambas as regiões têm boa precisão e acurácia e não são complicadas por estas alterações Qualquer um dos dois sítios tem um forte valor preditivo para fraturas subsequentes.

Outros Métodos para a Medição da Massa Óssea

Outros instrumentos de medição DMO estão disponíveis e cada um oferece T-score equivalente, embora estes não possam ser facilmente interpretados através das diferentes tecnologias. A TC quantitativa das vértebras proporciona uma medição volumétrica verdadeira de massa óssea (mg/cm^3), pode detectar precocemente a perda óssea, é exata e está disponível em muitos centros. No entanto, a sua reprodutibilidade não é tão boa como a da DXA e os T-escores podem ser bastante díspares das medições da DXA. Além disso, com a TC ocorre exposição às radiações significativamente maior do que ocorre com a DXA, e também a TC exige mais tempo para sua execução. A avaliação por ultrassom de regiões periféricas tem as vantagens da portabilidade e facilidade de operação, além da técnica permitir que o clínico prediga as fraturas; no entanto, os parâmetros utilizados para medir a transmissão do som não mudam muito com a idade, ou com o tratamento, tornando assim difícil seu uso para acompanhar exames posteriores. A TC periférica quantitativa é cara, mas precisa; tem maior a exposição às radiações, mas fornece informações sobre os elementos cortical e trabecular. Menos dados sobre risco de fratura estão disponíveis com esta técnica, que é essencialmente uma ferramenta de pesquisa.

Em resumo, a DXA fornece a mais rigorosa e precisa ferramenta para avaliar o risco de fratura. A medição da DXA, combinada com a idade, histórico prévio de fratura e histórico familiar, dá ao médico a avaliação mais precisa de risco para osteoporose. Para o acompanhamento, as medições de DMO por DXA são preferíveis a outras tecnologias, devido a uma baixa precisão de erro e uma maior reprodutibilidade.

Avaliação de Risco Usando FRAX

Desde a introdução de medições da densidade óssea generalizada, tornou-se claro que a DMO por si só não é suficiente para definir risco de fratura geral e que a consideração dos fatores de risco clínicos é essencial. Muitas vezes isso é feito no ponto de cuidado com a idade (>65 anos), fratura anterior e histórico familiar. No entanto, esta combinação faz uma estimativa de risco de dez anos, que os médicos costumam usar para avaliar outras doenças como infarto do miocárdio. Assim, a OMS, em colaboração com as fundações internacionais de osteoporose, desenvolveu uma ferramenta virtual, FRAX, que pode ser utilizada juntamente com o paciente para determinar seu risco de fratura

em dez anos. Em qualquer computador, a DMO pela DXA do quadril é inserida em uma caixa junto com idade, altura, sexo, país e respostas a perguntas sobre histórico familiar, uso de glicocorticoides ou álcool, fratura anterior e perda de peso. Um risco de fratura de dez anos em porcentagem é calculado para uma fratura osteoporótica principal (ou seja, coluna, quadril, punho e úmero), bem como fratura de quadril isolada. A orientação atual sugere que indivíduos de alto risco são aqueles com 10 anos de mais de 3% para fratura de quadril e 20% para fratura osteoporótica principal.

A ferramenta FRAX tem sido muito elogiada e seu uso cresceu significativamente desde sua introdução em 2007. Seus pontos fortes encontram-se na natureza do ponto de cuidado de realizar avaliação de risco, a avaliação específica do país (p. ex., Estados Unidos *versus* Inglaterra *versus* França), as revisões recentes que incorporam novos conjuntos de dados que oferecem incidências de fraturas mais atualizadas para os Estados Unidos, e sua facilidade de uso. Preocupações ainda persistem sobre várias limitações, incluindo que a DMO apenas do quadril pode ser inserida para o risco de fraturas; o FRAX não deve ser usado em pacientes que já recebem tratamento, e, em algumas populações, o risco é superestimado, particularmente em mulheres mais novas na pós- -menopausa. Não obstante, a avaliação do risco de fratura fornece uma estimativa confiável tanto para o paciente quanto para o cuidador e é preferível a uma única medida da DMO para estabelecer risco.

Biomarcadores: Marcadores Bioquímicos do *Turnover* Ósseo

Novos métodos para medir a degradação dos ossos e produtos de síntese têm sido desenvolvidos desde meados dos anos 1980. Anteriormente, o cálcio urinário e a hidroxiprolina foram os dois marcadores urinários utilizados para avaliar a reabsorção óssea; ambos não eram específicos e sua precisão era ruim. Posteriormente, os marcadores bioquímicos séricos e urinários foram aperfeiçoados e testados em grandes estudos clínicos e agora estão disponíveis para uso clínico. Os marcadores da reabsorção óssea mediados pelos osteoclastos incluem a piridinolina e deoxipiridinolina urinárias, bem como as ligações cruzadas dos peptídeos C- e N-terminal do colágeno tipo I (CTX e NTX) na urina. Este último pode ser medido tanto na urina como no soro. Os marcadores de osteoblastos que medem a formação óssea incluem a fosfatase alcalina específica do osso, osteocalcina, propeptídeo amino-terminal do pró- colágeno tipo I, e propeptídeo carboxi-terminal do pró-colágeno tipo I. Aumento nos marcadores de formação ou reabsorção, ou ambos, implica em remodelação acelerada. Por exemplo, imediatamente após a produção de estrógeno cessar, os marcadores de formação e reabsorção ósseas aumentam significativamente. Do mesmo modo, mais tarde na vida, e durante estados de hiperparatireoidismo secundário, estes marcadores podem estar extremamente elevados. Além disso, drogas antirreabsortivas, tais como o estrógeno ou os bifosfonatos diminuem significantemente a concentração circulante e urinária desses marcadores. Estudos longitudinais e transversais têm demonstrado que marcadores de *turnover* aumentado predizem fratura em mulheres idosas. Estes marcadores são independentes da DMO e implicam que a remodelação óssea acelerada em si é um risco de fratura. Tais índices de *turnover* ósseo fornecem uma estimativa atual do estado do esqueleto,

enquanto as medidas da densidade óssea são estáticas e refletem todos os acontecimentos que levaram à medição.

Além do seu potencial para a definição de risco de fratura, vários grupos têm demonstrado que a supressão nos marcadores do *turnover* ósseo com bifosfonatos ou estrógenos podem prever a redução do risco de fraturas em mulheres idosas na pós-menopausa. No entanto, o uso desses marcadores na prática clínica tem sido decepcionante por diversas razões. Em primeiro lugar, as variações nas medições individuais, em particular para as análises urinárias, é bastante elevada. Assim, mesmo uma única medida tem importantes erros de medição; o acompanhamento para avaliar o valor basal é muitas vezes ainda mais confuso por causa da variabilidade do resultado. Em segundo lugar, a maioria das mulheres apresenta valores dos marcadores de *turnover* dentro da normalidade, tornando assim a interpretação muito difícil. Em terceiro lugar, o número de mulheres idosas com alto *turnover* ósseo, provavelmente tem sido superestimado, especialmente no início do período pós-menopausa. Estas questões têm limitado o entusiasmo por um único teste de sangue ou urina para ajudar a determinar o risco e ajudar no controle, uma vez tendo sido iniciada a terapêutica. Ocasionalmente, esses testes podem ser úteis: na mulher jovem que sofre menopausa precoce resultante de quimioterapia, por exemplo, o conhecimento não só da DMO, mas também da taxa de *turnover* ósseo, poderia ajudar no controle da sua condição, quer com terapia agressiva antirreabsortiva ou uma abordagem mais limitada utilizando cálcio e vitamina D. Não é recomendável que estes marcadores sejam usados rotineiramente para avaliar a aderência às terapias antirreabsortivas.

Avaliação Diagnóstica

O diagnóstico da osteoporose é geralmente feito por medições de massa óssea e/ou um histórico prévio de fraturas osteoporóticas. As causas secundárias da osteoporose devem ser excluídas, e o acompanhamento é necessário para garantir que a doença não progrida rapidamente. Perfis da função renal e tireoidiana são indicados rotineiramente. Uma medição de 25-hidroxivitamina D sérica em um indivíduo mais velho, particularmente em latitudes do norte, é recomendável, pois as deficiências podem ser corrigidas com a suplementação de vitamina D. Atualmente, o DXA, combinado com a avaliação dos riscos de fratura, como realizado no modelo FRAX, representa a melhor ferramenta para avaliar risco de fratura total e determinar o curso da terapia. Os marcadores bioquímicos podem ser úteis em casos raros.

Tratamento

Plano de Tratamento

Um plano abrangente de controle da osteoporose inclui diagnosticar os que se encontram em maior risco, excluir as causas secundárias de baixa DMO e selecionar o tratamento apropriado. A tomada de decisões também deve levar em conta várias advertências. Em primeiro lugar, a terapêutica da osteoporose pode reduzir o risco de

fratura em até 50%, mas algumas mulheres continuarão a ter fraturas apesar do tratamento. Identificar essas mulheres com maior risco de progressão da doença é obrigatório. Em segundo lugar, o estilo de vida e as intervenções farmacológicas são compromissos vitalícios de tal modo que o custo, a aderência e a segurança devem ser levados em conta para as decisões terapêuticas. Estudos sugerem que, mesmo com a terapêutica semanal de bifosfonato, mais de 40% dos indivíduos tratados não continuarão a terapêutica além de um ano. Em terceiro lugar, não é incomum que mulheres com T-escores maiores do que -2,5 tenham fraturas. Na verdade, na Avaliação Nacional para Risco de Osteoporose em um conjunto de mais de 140.000 mulheres pós-menopausa nos Estados Unidos, quase um terço daquelas que tiveram fraturas tiveram também pontuação de DMO na faixa "osteopênica". Assim, as decisões terapêuticas não devem ser baseadas apenas na DMO.

A terapêutica para a osteoporose pós-menopáusica está enquadrada em termos de *prevenção primária* quando é prescrita para pessoas em situação de risco que não têm baixa massa óssea (T-score < −2,5) ou fraturas e, em termos de *tratamento*, para aquelas com doença estabelecida, incluindo fraturas osteoporóticas prévias e/ou DMO acentuadamente reduzida. Desta forma, a seleção de um regime de tratamento apropriado depende se a terapia é indicada principalmente para evitar a perda óssea ou para reduzir a probabilidade de uma nova fratura na coluna ou outra fratura não vertebral em indivíduos de alto risco.

Medidas Gerais

Dieta

Cálcio

A suplementação de cálcio deve ser um complemento para os tratamentos medicamentosos para mulheres com osteoporose estabelecida e deve ser parte de qualquer estratégia de prevenção para melhorar a perda óssea independente das opções de tratamento. O aumento da ingestão de cálcio reduz o hiperparatireoidismo secundário muitas vezes visto com idade avançada podendo aumentar a mineralização do osso recém-formado. As evidências de que o cálcio e a vitamina D juntos ou separadamente reduzem o risco de fraturas em indivíduos com osteoporose permanecem controversas. No entanto, uma meta-análise recente de cálcio e ensaios de intervenção de vitamina D demonstraram um aumento consistente, embora pequeno, na DMO e uma redução nas fraturas não vertebrais, quando pelo menos 1.200 de cálcio são combinados com mais de 400 unidades de vitamina D. A suplementação de cálcio isolado não demonstrou reduzir a incidência de fraturas não vertebrais em mulheres de alto risco. Um grande estudo de intervenção com cálcio a partir do WHI não demonstrou uma redução de fratura de quadril com 1.000 mg de suplementos de cálcio diariamente e 400 UI de vitamina D para todas as mulheres na pós-menopausa. No entanto, para aqueles com mais de 60 anos, a redução do risco foi estatisticamente significativa.[1] Curiosamente, a suplementação de cálcio nesta coorte foi associada a um risco 17% maior de cálculo renais. Isto pode ter ocorrido devido à descoberta de que a ingestão basal de cálcio nestas mulheres era em média 1.100 mg

por dia. As diretrizes do New Institute of Medicine (IOM) recomendam 1.200 mg por dia de cálcio em mulheres com idade acima de 70 e 800 UI de vitamina D por dia, no mesmo grupo etário. Certamente, com doses superiores a 2.000 mg por dia, o risco de nefrocalcinose aumenta.

Vitamina D

A vitamina D é essencial para a manutenção do esqueleto e para melhorar a absorção de cálcio. A insuficiência desta vitamina é um problema crescente, até dois terços de todos os pacientes que têm fraturas de quadril são classificados como deficientes de vitamina D (Capítulo 252). No entanto, os resultados de ensaios clínicos aleatórios são conflitantes. Os idosos em situações de vida de cuidado crônico são particularmente vulneráveis à deficiência de vitamina D e podem beneficiar-se com a suplementação. Um grande ensaio clínico aleatório e controlado por placebo demonstrou uma redução 33% nas fraturas de quadril em residentes em instituições que receberam cálcio e vitamina D comparados com aqueles que receberam placebo.[2] Em outro ensaio clínico, doses elevadas e intermitentes de vitamina D reduziram as fraturas não vertebrais em cerca de um terço entre pessoas idosas em acompanhamento ambulatorial.[3] Em homens e mulheres idosos da Nova Inglaterra, a combinação de citrato de cálcio e 700 de vitamina D demonstrou diminuir o risco de fraturas não vertebrais.[4] Entretanto, um grande estudo populacional recente à suplementação de cálcio e vitamina D não teve qualquer efeito sobre fraturas não vertebrais[5], embora a aderência e a avaliação dos níveis de vitamina D não tenham sido suficientemente bem documentadas para excluir conclusivamente um efeito. Diversas meta-análises recentes sugerem que 800 UI por dia de vitamina D são necessários para a eficácia da fratura. Ao lado dos efeitos positivos potenciais da suplementação de vitamina D sobre o esqueleto, particularmente em mulheres idosas, a vitamina D também pode aumentar a força muscular e tem sido demonstrado seu efeito para reduzir o risco de queda. Para a maioria dos indivíduos com osteoporose, 800 UI/dia de vitamina D é suficiente para manter níveis adequados de 25-hidroxivitamina D. No entanto, nos pacientes com baixa massa óssea e níveis insuficientes ou deficientes de 25-hidroxivitamina D (ou seja, <20 ng/mL), a administração de 50.000 UI de ergocalciferol (vitamina D_2) ou colecalciferol (vitamina D_3) dada uma vez por semana é uma maneira segura e eficaz para restaurar os níveis de vitamina D para o nível normal. Os limites superiores da suplementação de vitamina D estão sendo revisados para determinar se existe toxicidade com doses mais elevadas.

Os análogos da vitamina D têm sido utilizados no tratamento da osteoporose desde o início de 1980. No entanto, esta continua a ser uma área controversa. As doses elevadas de 1,25-di-hidroxivitamina D aumentam a massa óssea, mas muitos pacientes desenvolvem hipercalciúria ou hipercalcemia, ou ambos. Em doses de 0,5 μg/dia, o calcitriol reduziu a taxa de fraturas vertebrais e não vertebrais, e aumentou a densidade óssea em um ensaio muito pequeno. Outros estudos têm encontrado pouco benefício com uma janela terapêutica estreita, particularmente em relação à função renal e hipercalcemia. Atualmente, os análogos da vitamina D não são recomendados

para o tratamento de rotina da osteoporose. Um subgrupo de pacientes com insuficiência renal (doença renal crônica > 3) e altos níveis de PTH podem beneficiar-se da suplementação com calcitriol.

Atividade Física

Repouso no leito ou imobilidade, particularmente nas pessoas idosas, pode resultar em uma rápida perda óssea. Além disso, o número de quedas aumenta com a idade, assim como o número de quedas que resultam em fraturas. Uma meta-análise feita pelo Grupo Cochrane Review demonstrou que o fortalecimento muscular, o treino de equilíbrio, a avaliação dos riscos domésticos, a retirada de medicações psicotrópicas e a utilização de um programa multidisciplinar de avaliação de risco são benéficos na proteção contra as quedas. Uma abordagem alternativa é reduzir a carga aplicada ao quadril durante uma queda com protetores estofados. Protetores de quadril têm demonstrado reduzir o risco de fraturas de quadril em, pelo menos, uma população, embora a aceitação seja geralmente pequena. Um estudo recente não conseguiu demonstrar a eficácia desses equipamentos em mulheres idosas que vivem em uma residência para idosos. A atividade física regular, incluindo a aeróbica, exercício com sustentação do próprio peso e exercícios resistivos, são eficazes no aumento da DMO da coluna vertebral e no fortalecimento da massa muscular em mulheres pós-menopáusicas, mas nenhum estudo em larga escala comprovou se estas intervenções reduzem os riscos de fratura.

Estilo de Vida

Outras intervenções, incluindo a interrupção do tabagismo e a redução da ingestão alcoólica, devem ser consideradas no quadro de uma estratégia individual de cuidados preventivos. No entanto, os estudos até hoje não foram conclusivos em relação à compreensão do modo como estas mudanças no estilo de vida afetam o risco global de fratura.

Terapia Medicamentosa

Uma farta evidência indica que um programa de intervenção agressiva pode ser bem-sucedido na redução do risco de fratura e melhora na qualidade de vida de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose preexistente. Várias opções farmacológicas estão disponíveis, e estas podem ser classificadas de acordo com seu mecanismo de ação. As duas principais classes de drogas para a osteoporose são (1) *antirreabsortivos* (ou seja, agentes que bloqueiam a reabsorção óssea, através da inibição dos osteoclastos) e (2) *anabólicos* (ou seja, as drogas que estimulam a formação óssea agindo primariamente nos osteoblastos).

Agentes Antirreabsortivos

Os antirreabsortivos inibem a reabsorção óssea suprimindo a atividade osteoclástica. Retardando o ciclo de remodelação óssea permitem que a formação óssea acompanhe a reabsorção, aumentando, assim, a mineralização da matriz e estabilizando a microarquitetura trabecular. Os antirreabsortivos aumentam a DMO e reduzem o risco de fratura, mas sua eficácia varia.

Estrógeno

A terapia de reposição de estrógeno foi, durante muito tempo, considerada a pedra fundamental da terapêutica para mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Ela funciona diminuindo a reabsorção óssea por inibição da sinalização de citocinas dos osteoblastos para os osteoclastos, aumentando assim a DMO. A reposição de estrógeno inibe as perdas ósseas cortical e trabecular, e a DMO geralmente aumenta de 3% a 5% após três anos.[6] Parece não haver um efeito adicional da progesterona na massa óssea de mulheres que também recebem estrógeno. Ao contrário, a progesterona é uma parte necessária da terapia de reposição hormonal em mulheres com útero, uma vez que impede o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e carcinoma. No estudo WHI, o estrógeno e a progesterona diminuíram o risco de fratura do quadril em um terço.[7] Doses baixas de estrógenos conjugados (0,3 ou 0,45 mg/dia) e doses muito baixas de estradiol aumentam a DMO e têm sido aprovadas para a prevenção da perda óssea, mas a eficácia destes preparados contra as fraturas não foi estabelecida. A interrupção do estrógeno resulta na perda óssea mensurável (3 a 5% no primeiro ano), embora não esteja claro se esta perda traduz um risco maior de fratura ou não.

Tem-se expressado uma preocupação significativa acerca dos riscos não esqueléticos associados ao uso prolongado do estrógeno e do estrógeno combinado com a progesterona (Capítulo 248). Particularmente a problemática é o aumento do risco de câncer de mama com o uso prolongado de estrógeno e progesterona. No WHI, houve um aumento de 26% no risco de câncer de mama invasivo em um período de 5,2 anos de acompanhamento.[7] Sendo assim, a reposição de estrógeno é contraindicada em qualquer mulher com um histórico de câncer de mama; mamografias anuais são indicadas para todas as mulheres que recebem a terapêutica de reposição hormonal. Um estudo de caso-controle prévio e estudos retroativos sugeriram que o estrógeno pode reduzir o risco de doença arterial coronariana; no entanto, no WHI, o risco de infarto do miocárdio ou morte por doença arterial coronária foi 29% superior em mulheres que receberam terapêutica combinada.[7] A doença tromboembólica também aumentou mais de três vezes nas terapias de reposição hormonal.[7] Assim, o uso de estrógenos e/ou de estrógeno em combinação com a progesterona para a prevenção e/ou tratamento da osteoporose caiu drasticamente. Além disso, a disponibilidade de drogas antirreabsortivas mais novas e eficazes para o tratamento da osteoporose tem diminuído o entusiasmo para a terapêutica hormonal primária em mulheres osteoporóticas.

Moduladores Seletivos do Receptor de Estrógeno

Moduladores seletivos do receptor de estrógeno como tamoxifeno e raloxifeno também inibem a reabsorção óssea bloqueando a liberação de citocinas pelo osteoblasto. Ambos têm demonstrado reduzir a perda óssea em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama, mas apenas o raloxifeno é aprovado pelo centro que autoriza a administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (FDA – U.S. Food and Drug Administration) para a prevenção e o tratamento da osteoporose.

Os agentes bloqueiam as ações do estrógeno sobre a mama, mas agem como um

agonista do estrógeno no osso; o tamoxifeno, e não o raloxifeno, tem propriedades agonistas do estrógeno sobre o útero e está associado a um risco maior de carcinoma endometrial com uso por longo prazo. Ambos têm sido associados a uma redução de novos casos de câncer de mama quando são administrados como profilaxia em pacientes de alto risco.[8] Os níveis de colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram reduzidos em pacientes que receberam esses moduladores seletivos do receptor de estrogênio. O raloxifeno aumenta ligeiramente o DMO da coluna vertebral (como o tamoxifeno) e diminui o risco de fraturas vertebrais em 40%, embora não tenha qualquer efeito sobre o risco de fraturas não vertebrais.[9] Ondas de calor, cãibras nas pernas, e um maior risco de trombose venosa profunda pode ocorrer com a terapia com raloxifeno. A dose recomendada de raloxifeno é de 60 mg uma vez por dia.

A investigação da seletividade tecidual desse e de outros moduladores seletivos do receptor de estrógeno é um assunto de grande interesse científico. Tanto o raloxifeno quanto o estrógeno se ligam a uma mesma região do receptor do estrógeno, mas induzem mudanças de conformações diferentes neste receptor. Proteínas de coativação e de correpressão são recrutadas para o complexo ligante-receptor, e acredita-se que estes fatores de transcrição, em última análise, determinam a atividade do complexo nuclear. Como o recrutamento também depende do local, é altamente provável que exista uma seletividade tecidual significativa para estes pares. Novos agentes têm sido produzidos para facilitar a formação de complexos particulares e rearranjos no interior do núcleo; estes estão sendo estudados nos níveis pré-clínico e clínico.

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são os antirreabsortivos mais amplamente prescritos e são muitas vezes considerados a primeira linha terapêutica para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica grave. Estas drogas são análogos do pirofosfato onde um átomo de oxigênio é substituído por um átomo de carbono que se liga firmemente aos cristais de hidroxiapatita. Acredita-se que estes agentes suprimem diretamente a reabsorção através da inibição da deposição do osteoclasto aumentando a morte programada destas células. A primeira geração de bisfosfonatos inclui o etidronato e o clodronato. Nenhum dos dois está aprovado para o tratamento da osteoporose, embora o etidronato seja amplamente utilizado "sem rótulo" na Europa. A dose do etidronato é de 400 mg/dia durante duas semanas a cada três meses. A droga tem poucos efeitos colaterais gastrointestinais e reduz significativamente o risco de fratura vertebral. O alendronato e o risedronato, dois bisfosfonatos de segunda geração contendo nitrogênio, são eficazes na supressão da reabsorção óssea e no aumento da DMO. Em um ensaio clínico aleatório e controlado por placebo feito com mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida, o alendronato e o risedronato reduziram as fraturas vertebrais de quadril e fraturas não vertebrais perto de 50%, principalmente durante o primeiro ano de tratamento.[10,11] Como outras drogas antirreabsortivas, o aumento da DMO com alendronato ou risedronato representa uma pequena fração da sua eficácia contra fraturas. Pois as medições de acompanhamento com a DXA podem subestimar significativamente a redução do risco de fratura. Estudos clínicos recentes demonstram que estas drogas podem ser administradas com segurança durante pelo

menos sete anos sem afetar negativamente a resistência óssea. Além disso, a interrupção do alendronato após cinco anos de uso resulta em perda óssea mínima pelos cinco anos seguintes. Estas drogas têm excelente perfil de segurança, apesar da esofagite erosiva ser uma complicação grave de todos os bisfosfonatos que contêm nitrogênio. A administração de alendronato uma vez por semana demonstrou reduzir a prevalência de esofagite induzida pela droga, e, atualmente, ambos os bisfosfonatos são comercializados também para uso uma vez por semana. Recentemente, o FDA aprovou a utilização de risedronato uma vez por mês (150 mg) para o tratamento da osteoporose.

Dois bisfosfonatos novos foram aprovados pelo FDA e chegaram ao mercado nos últimos cinco anos: ibandronato e zoledronato. Ibandronato é dado em uma dose única mensal de 150 mg ou por via intravenosa (3 mg) a cada três meses. Ele suprime a reabsorção óssea e reduz a taxa de fraturas da coluna vertebral, mas a sua eficácia em fraturas não vertebrais é um pouco menor que a do alendronato ou residronato.[12,13] A conformidade com o regime de uma vez ao mês é maior que a dosagem semanal, embora os dados a longo prazo não sejam encorajadores. Zoledronato também está aprovado para a prevenção e tratamento da osteoporose.[14] É administrado como uma única infusão intravenosa durante 15 minutos (5 mg uma vez por ano). Grandes estudos aleatórios controlados de forma inequívoca estabeleceram sua eficácia antifratura para quadril, coluna e outras fraturas não vertebrais. Recentemente, o FDA aprovou a utilização de zoledronato para a prevenção de osteoporose, por administração do fármaco uma vez cada dois anos. Ambos os novos bifosfonatos podem causar efeitos colaterais na primeira dose, incluindo dor nas articulações, rigidez e febres baixas. Estes não persistem com a administração recorrente. No entanto, o FDA advertiu que o ácido zoledrônico deve ser administrado em uma hora, em vez de 15 minutos, para diminuir qualquer risco, embora pequeno, de lesão renal. O ácido zoledrônico intravenoso também está aprovado para o tratamento da hipercalcemia de malignidade (Capítulo 186) e do mieloma múltiplo, e como tratamento paliativo para a doença metastática.

Outros bisfosfonatos estão disponíveis para uso em outras finalidades ou sendo estudados para o tratamento da osteoporose. O pamidronato intravenoso está disponível desde meados de 1990 para o tratamento da doença de Paget (Capítulo 255) e hipercalcemia maligna (Capítulo 186). Atualmente, é também usado para tratar a osteoporose em mulheres que não toleram bisfosfonatos orais, embora não tenha sido formalmente aprovado pela FDA e sua eficácia antifratura não tenha sido estabelecida. A dose varia de 30 a 90 mg dada a cada três a nove meses. Reações de hipersensibilidade aguda e tardia podem ocorrer com esta droga, e seu uso é contraindicado em pacientes com deficiência de vitamina D, porque ela pode reduzir bruscamente os níveis séricos de cálcio.

Em relação aos bisfosfonatos, dois efeitos colaterais raros têm sido relatados. A osteonecrose da mandíbula é uma condição devastadora associada à destruição da mandíbula após a intervenção dentária (Capítulo 256). Observou-se em pacientes que tomam bisfosfonatos, particularmente aqueles recebendo terapia intravenosa que

também têm condições associadas, como mieloma múltiplo ou câncer de mama metastático. Sua prevalência real é desconhecida, mas é provável que cerca de 1 em 250.000 casos, e é raro em homens e mulheres tratados para osteoporose que são saudáveis. No entanto, o cuidado deve ser exercido em recomendar a cirurgia dentária para pacientes que tomam um bifosfonato. A fratura subtrocantérica é a outra condição que pode ser associada ao uso prolongado bisfosfonato. Estas fraturas da região média da diáfise geralmente ocorrem em mulheres de meia-idade que tomam um bifosfonato oral durante vários anos, frequentemente acompanhado de tratamento com glicocorticoides ou a utilização de um agente adicional de reabsorção óssea. O paciente normalmente se queixa de dor na perna antes da fratura, e o espessamento cortical é observado na região subtrocantérica na radiografia antes da fratura. A verdadeira prevalência é desconhecida, mas é provavelmente incomum, e sua etiologia parece estar relacionada a supressão intensa de remodelação óssea. O tratamento não difere de qualquer tratamento cirúrgico, embora a descontinuação do bisfosfonato seja recomendada.

Calcitonina

A calcitonina é um peptídeo composto por 32 aminoácidos normalmente produzidos pelas células C da tireoide. Os osteoclastos têm receptores para a calcitonina, e ela pode inibir rapidamente a reabsorção óssea. A calcitonina de salmão é mais potente do que a humana e é o tratamento de escolha. Tanto a calcitonina nasal quanto a subcutânea são aprovadas para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica. No entanto, não existem evidências favorecendo um forte efeito deste hormônio na perda óssea ou eficácia na consolidação da fratura. Em um ensaio clínico aleatório controlado por placebo feito em mulheres com osteoporose pós-menopáusica, 200 UI/dia de calcitonina nasal reduziu em um terço a incidência de fraturas vertebrais.[15] No entanto, falhas metodológicas neste ensaio clínico têm limitado o entusiasmo por este agente como um tratamento primário para a osteoporose. Em pelo menos um estudo controlado por placebo, a calcitonina nasal reduziu a dor associada a novas fraturas vertebrais. A dose recomendada de calcitonina nasal é de 200 UI/dia, e a da calcitonina subcutânea é de 100 UI/dia. Os efeitos colaterais com calcitonina intranasal são incomuns e incluem rubor e entupimento nasal. Com a administração subcutânea as náuseas são bastante comuns.

Ranelato de Estrôncio

O ranelato de estrôncio é administrado por via oral e estimula a captação de cálcio pelo osso ao mesmo tempo que inibe a reabsorção óssea. Acredita-se que ele tenha alguma atividade anabólica, embora não se conheça seu mecanismo exato de ação onde ele se incorpora no osso. Em um ensaio clínico aleatório controlado por placebo feito em mulheres pós-menopáusicas com doença estabelecida, a administração diária de estrôncio reduziu o risco de fraturas vertebrais em 40%.[16] No entanto, um efeito estatisticamente significativo sobre fraturas não vertebrais foi limitado a um pequeno subgrupo de mulheres em uma análise *post hoc*. Este medicamento é aprovado pelas agências reguladoras europeias, mas não pela FDA.

Agentes Anabólicos

Uma nova classe de medicamentos antiosteoporose foi introduzida em 2002. Estas são chamadas anabólicas, agentes que estimulam a formação óssea mais que a reabsorção óssea. Como esses agentes aumentam a remodelação óssea, contrastam claramente com os antirreabsortivos, que diminuem o *turnover* ósseo. O PTH $_{1\text{-}34}$ (teriparatida) foi o primeiro desta classe de drogas a ser aprovado pela FDA.

O protótipo da droga anabólica foi o fluoreto de sódio, que teve sua utilização generalizada nas décadas de 1970 e 1980 devido à sua capacidade de estimular a formação de osso novo. No entanto, um ensaio clínico aleatório controlado por placebo, em 1990, estabeleceu que, embora houvesse grandes aumentos na DMO, o risco de fratura não vertebral também aumentou. Ao contrário de fluoreto de sódio, o PTH sintético ($PTH_{1\text{-}34}$) foi aprovado pela FDA para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica, uma vez que não só aumenta a massa óssea, mas também reduz as fraturas. No maior ensaio clínico aleatório controlado por placebo usando a teriparatida em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave, 20 μg/dia de PTH, por administração subcutânea, reduziu as fraturas vertebrais e não vertebrais em mais de 50% das mulheres ao mesmo tempo que aumentou substancialmente a DMO lombar (ou seja, 8%/ano).[17] Resultados similares foram observados em homens com osteoporose que foram tratados durante 11 meses. Infelizmente, o ensaio de PTH nas mulheres na pós-menopausa foi interrompido após 20 meses em função das preocupações relacionadas ao desenvolvimento de osteossarcoma em ratos tratados com altas doses de $PTH_{1\text{-}34}$. No entanto, os estudos retrospectivos não encontraram nenhuma associação entre o osteossarcoma e o hiperparatireoidismo primário e secundário e apenas dois casos de osteossarcoma em pacientes tratados com PTH forma relatados. Recentemente, o PTH recombinante humano ($PTH_{1\text{-}84}$) demonstrou benefícios semelhantes.[18] Atualmente, recomenda-se que a terapia com o PTH deva ser limitada àqueles indivíduos com osteoporose moderada a grave, e somente por dois anos.

Apesar do apelo para se usar um anabólico com um antirreabsortivo, não há evidências de indicam que combinações de classes de drogas são aditivas ou sinérgicas. Ao contrário dos bisfosfonatos, a interrupção do PTH pode resultar em perda óssea de 3 a 4% no primeiro ano após a interrupção do mesmo. Este efeito pós-tratamento é impedido pela adição de uma droga antirreabsortiva após a interrupção do PTH. Em geral, o PTH é bem tolerado, apesar de poder ocorrer náusea, rubor, hipotensão, e hipercalcemia leve, porém assintomática (ou seja, níveis séricos de cálcio $< 11{,}0$ mg/dL). O custo e a aderência têm sido os principais fatores limitantes.

Vertebroplastia/Cifoplastia

A vertebroplastia (injeção percutânea de cimento em uma vértebra colapsada para estabilizá-la) e cifoplastias (utilização de um balão para inflar o corpo vertebral antes da injeção do cimento, em uma tentativa de restaurar a altura e o ângulo do corpo vertebral) são amplamente utilizados para tratar a dor de fratura de compressão

vertebral. Apesar dos resultados promissores para o alívio da dor em comparação aos tratamento-padrão, os benefícios não foram observados, quando comparados com um procedimento simulado.[19]

Osteoporose induzida por glicocorticoide

A causa secundária mais comum da osteoporose é a induzida por glicocorticoides. Isso frequentemente é resultado de doses farmacológicas de esteroides usados para tratar desordens inflamatórias ou autoimunes. Em geral, considera-se que os glicocorticoides (Capítulo 34) têm efeito dose-dependente sobre o esqueleto, de forma que a longa duração e doses mais elevadas de esteroides são mais prováveis de causar perda óssea e fraturas. No entanto, existem claramente subconjuntos de indivíduos que são mais ou menos sensíveis aos efeitos ósseos de altas doses de glicocorticoides. Como regra clínica geral, os indivíduos com uma aparência cushingoide e redistribuição da gordura quase sempre têm baixa massa óssea e/ou fraturas.

Os efeitos dos glicocorticoides sobre o esqueleto são multifacetados e são especialmente devastadores, porque estes agentes provocam desacoplamento da unidade de remodelação. Ao lado dos efeitos supressores indiretos dos glicocorticoides sobre o eixo hipotálamo-gonadal e a inibição da absorção de cálcio no intestino, altas doses de esteroides podem estimular a osteoclastogênese, aumentar a produção RANKL e diminuir a OPG. Esta situação resulta em altas taxas de reabsorção óssea. Adicionalmente, os glicocorticoides também têm um forte efeito negativo sobre a formação óssea através da supressão da expressão de IGF-I em células ósseas e pelo desvio das células do estroma da medula para células da linhagem do tecido adiposo, mais do que reduzir a via de diferenciação dos osteoblastos. Presume-se que, assim como a redistribuição de gordura nas regiões supraclavicular e mediastino é uma marca clínica da síndrome de Cushing, a adiposidade aumentada na medula óssea seja, quase certamente, um traço característico em função do aumento da diferenciação das células do estroma em adipócitos. A resistência óssea é marcadamente comprometida pelo desacoplamento da remodelação, e a perda óssea pode ser rápida durante um curto período de tempo, particularmente com doses elevadas de glicocorticoides. Embora não haja um verdadeiro efeito dose-dependente na reabsorção óssea, acredita-se que baixas doses de prednisona como 5 mg/dia possam aumentar o risco de fratura. Com efeito, nesta síndrome, a DMO basal não é preditiva de fraturas e pode muitas vezes ser normal, mesmo na presença de reabsorção e fraturas recorrentes. Principalmente o osso trabecular é atingido nesta síndrome, e a DXA da coluna vertebral é o indicador mais sensível de perda óssea. Marcadores de remodelação óssea não são úteis no acompanhamento destes pacientes.

A terapêutica para a perda óssea induzida por esteroides visa tratar a doença subjacente e/ou reduzir a dose de glicocorticoides para o regime mais baixo possível. Ressalvando que várias intervenções têm demonstrado retardar a perda óssea e prevenir fraturas. A ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é essencial para todos os pacientes que recebem glicocorticoides. Entretanto, estas medidas isoladamente não são

suficientes. Três bisfosfonatos têm mostrado eficácia na osteoporose induzida por glicocorticoides: etidronato, alendronato[20], risedronato; agora eles são considerados o padrão de tratamento desta doença. Estes medicamentos são administrados semanalmente ou ciclicamente para prevenir a perda óssea e reduzir o risco de fraturas. Alguns dados anedóticos apoiam o uso de esteroides gonadais nesta condição, mas os bifosfonatos são claramente superiores. Em um estudo aleatório, o PTH sintético (teriparatida, 20 ug ao dia por via subcutânea durante 18 meses) aumentou significativamente a densidade da massa óssea do quadril e da coluna vertebral e reduziu novas fraturas vertebrais (de 7,2 para 3,4%), mas não outras fraturas, em comparação ao alendronato.[21] Mais estudos são necessários para estabelecer a sua eficácia a longo prazo nesta doença, especialmente porque hiperparatireoidismo secundário é um acompanhamento frequente de osteoporose induzida por esteroides.

Perspectivas Futuras

O denosumabe, um anticorpo sintético RANKL que funciona como OPG, previne a perda óssea em mulheres com doença grave e, em grandes ensaios aleatórios controlados por placebo, quadril reduzido, coluna e fraturas não vertebrais, quando administrado como uma injeção subcutânea única (60 mg) uma vez a cada seis meses. Este medicamento não está associado a osteonecrose da mandíbula, mas a celulite de membros inferiores ocorreu com uma frequência três vezes maior com essa terapia do que com placebo, no estudo inicial. O denosumabe foi também aprovado pelo FDA para o tratamento da osteoporose.

A proteína relacionada ao PTH (PTHrp), um peptídeo que é estruturalmente semelhante ao PTH, liga-se ao mesmo receptor, é responsável por alguns casos de hipercalcemia de malignidade, e tem importantes propriedades anabólicas quando administrada de forma intermitente. Não está aprovada ainda pelo FDA para o tratamento da osteoporose.

Osteoporose em homens

Epidemiologia

A osteoporose em homens é agora mais reconhecida. Isto pode derivar de uma maior consciência no que diz respeito à apresentação clínica, o papel do exame da densidade óssea e de uma melhor compreensão da patogênese da osteoporose, em especial nos homens mais velhos. Trinta por cento de todas as fraturas vertebrais e do quadril ocorrem em homens, e um em cada seis homens irão sofrer uma fratura de quadril mais tarde na vida.

Manifestações Clínicas

A apresentação clínica é muitas vezes diferente daquelas nas mulheres, sobretudo em relação ao momento do diagnóstico após o início dos sintomas. Dor nas costas por compressão vertebral é a queixa mais comum apresentada. As medidas de densidade

óssea são obtidas nos homens com menos frequência, mas são realizadas após a ocorrência de sintomas, uma situação muito diferente daquela das mulheres pós- -menopáusicas.

Fisiopatologia

As causas secundárias de osteoporose dominam no homem. O hipogonadismo e a hipercortisolemia são os principais fatores etiológicos da osteoporose masculina e devem ser considerados independentemente da apresentação fenotípica. No entanto, algumas outras condições, incluindo enteropatia causada pelo glúten, ressecção ou derivação gástrica e abuso de etanol, são mais comuns em homens do que em mulheres com osteoporose. A hipercalciúria (com ou sem cálculos nos rins) que está associada ao hiperparatireoidismo secundário quase sempre ocorre nos homens e é uma causa frequente de baixa massa óssea em homens jovens. Em contrapartida, a anorexia em pacientes do sexo masculino é extremamente rara e a tríade do atleta tão característica das mulheres corredoras (*i. e.*, exercício, hipogonadismo e baixa massa óssea) é rara, embora não inédita em homens.

A falta de andrógenos resulta em um déficit esquelético. O pico da massa óssea é claramente reduzido em pacientes jovens do sexo masculino com insuficiência de androgênio quer a condição resulte de um hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, síndrome de Klinefelter, ou atraso constitucional na puberdade. A utilização de análogos de longa duração do hormônio liberador da gonadotrofina que bloqueiam a produção de andrógeno e são administrados no tratamento do câncer de próstata é também associada a perda óssea significativa em idade mais avançada. Os homens com insuficiência gonadal primária, hemocromatose, hipogonadismo hipogonadotrófico e outros distúrbios do hipotálamo ou da hipófise frequentemente têm massa óssea muito baixa. Os andrógenos atuam estimulando diretamente a formação óssea, porque osteoblastos têm receptores para andrógenos. Os andrógenos agem ao estimular diretamente a formação óssea, porque os osteoblastos têm receptores de andrógenos. No entanto, a testosterona, provavelmente também bloqueia a reabsorção óssea e pode diminuir a liberação de TNF, IL-6 e IL-1. Não surpreende que o estrógeno também desempenhe um papel importante no esqueleto do sexo masculino. A inibição da aromatização da testosterona (ou seja, aromatase P-450) para estrógeno, causada por uma mutação genética, ou drogas, leva a perda óssea significativa. Pesquisadores têm demonstrado que homens com baixos níveis de estradiol têm maior risco para a osteoporose. Assim, parece que tanto os estrógenos como os andrógenos são necessários para o desenvolvimento e a manutenção do esqueleto do sexo masculino.

Tratamento

Terapias para osteoporose em pacientes do sexo masculino focam em identificar qualquer causa secundária e, em seguida, tratar com medicamentos que também são usados em mulheres. O hipogonadismo pode ser eficazmente tratado com reposição do andrógeno, apesar de necessitar de cautela no uso em homens idosos devido ao

risco de câncer de próstata. A hipercalciúria pode ser reduzida pela utilização de hidroclorotiazida, que também pode aumentar a densidade óssea em homens. O alendronato demonstrou prevenir a perda óssea e reduzir fraturas em homens com osteoporose idiopática ou osteoporose resultante de estados de deficiência androgênica.[22] O PTH_{1-34} também foi aprovado para o tratamento da osteoporose masculina, porque pode melhorar a densidade óssea e reduzir a perda óssea. Em um grande estudo aleatório de homens com câncer de próstata limitados a tomar agonistas liberadores de gonadotrofina, o denosumabe reduziu as fraturas e impediu a perda óssea. Este agente, pode ser a terapia mais adequada para um grupo crescente de homens que recebem terapia antineoplásica agressiva. Moduladores seletivos do receptor androgênico ainda estão em desenvolvimento e podem oferecer uma nova abordagem para a osteoporose masculina.

Grau A

1. Jackson, R. D., LaCroix, A. Z., Gass, M., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fratures. *N Engl J Med*. 2006; 354:669–683.
2. Chapuy, M. C., Arlot, M. E., Duboeuf, F., et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fratures in the elderly woman. *N Engl J Med*. 1992; 327:1637–1642.
3. Trivedi, D. P., Doll, R., Khaw, K. T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fratures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003; 326:469.
4. Dawson-Hughes, B., Harris, S. S., Krall, E. A., et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997; 337:670–676.
5. Grant, A. M., Avenell, A., Campbell, M. K., et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fratures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. for the RECORD Trial Group. *Lancet*. 2005; 365:1621–1628.
6. Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1996; 276:1389–1396.
7. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321–333.
8. Cummings, S., Eckert, S., Krueger, K., et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA*. 1999; 281:2189–2197.
9. Ettinger, B., Black, D., Mitlak, B., et al. Reduction of vertebral frature risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA*. 1999; 282:637–645.

10. McClung, M. R., Geusens, P., Miller, P. D., et al. Effect of risedronate on the risk of hip frature in elderly women: Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344:333–340.
11. Black, D., Cummings, S., Karpf, D., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of frature in women with existing vertebral fratures: frature Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996; 348:1535–1541.
12. Chesnut, I. C., Skag, A., Christiansen, C., et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on frature risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19:1241–1249.
13. Felsenberg, D., Miller, P., Armbrecht, G., et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fratures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2005; 37:651–654.
14. Eastell, R., Black, D. M., Boonen, S., et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on frature risk and change in femoral neck bone mineral density. for the HORIZON Pivotal frature Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3215–3225.
15. Chesnut, C. H., 3rd., Silverman, S., Andriano, K., et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fratures study. PROOF Study Group. *Am J Med*. 2000; 109:267–276.
16. Meunier, P. J., Roux, C., Seeman, E., et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral frature in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004; 350:459–468.
17. Neer, R. M., Arnaud, C. D., Zanchetta, J. R., et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fratures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344:1434–1441.
18. Greenspan, S. L., Bone, H. G., Ettinger, M. P., et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral frature and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146:326–339.
19. Kallmes, D. F., Comstock, B. A., Heagerty, P. J., et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fratures. *N Engl J Med*. 2009; 361:569–579.
20. de Nijs, R. N.J., Jacobs, J. W.G., Lems, W. F., et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid- induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006; 355:675–684.
21. Saag, K. G., Shane, E., Boonen, S., et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 357:2028–2039.
22. Orwoll, E. S., Ettinger, M., Weiss, S., et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000; 343:604–610.

Leituras sugeridas

Cummings, S. R., Ensrud, K., Delmas, P. D., et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:686–696. *Em um estudo aleatório de mulheres na pós- -menopausa com osteoporose, lasofoxifeno (0,5 mg por dia) reduziu o risco de fraturas, câncer de mama, derrames e doenças coronárias, mas aumentou o risco de eventos tromboembólicos venosos.*

Donaldson, M. G., Cawthon, P. M., Lui, L. Y., et al. Estimates of the proportion of older white men who would be

recommended for the pharmacologic treatment by the new U.S. National Osteoporosis Foundation guidelines. *J Bone Miner Res*. 2010; 25:1506–1511. *Estima que cerca de 35% dos homens norte-americanos brancos com 65 anos ou mais e 50% daqueles com 75 anos ou mais seriam recomendados para o tratamento de drogas.*

Favus, M. J. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010; 363:2027–2035. *Análise.*

Grossman, J. M., Gordon, R., Ranganath, V. K., et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62:1515–1526. *Diretrizes de consenso.*

Papaioannou, A., Morin, S., Cheung, A. M., et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010; 182:1864–1873. *Diretrizes de consenso.*

Rachner, T. D., Khosla, S., Hofbauer, L. C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011; 377:1276–1287. *Análise.*

Sanders, K. M., Stuart, A. L., Williamson, E. J., et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fratures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303:1815–1822. *Em um ensaio clínico aleatório, altas doses de vitamina D surpreendentemente aumentaram o risco de quedas e fraturas.*

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2011; 154:356–364. *Diretrizes clínicas recomendam a triagem em mulheres, mas não claramente em homens.*

Watts, N. B., Bilezikian, J. P., Camacho, P. M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2010; 16:1–37. *Diretrizes de consenso.*

No Brasil

Existem vários estudos sobre prevalência de osteopenia e osteoporose no Brasil, mostrando uma ampla variabilidade devido às diferenças no tamanho da população estudada, nos critérios de inclusão e na metodologia utilizada. Em mulheres pós-menopausa a frequência de osteopenia variou de 30% a 56,6% e de osteoporose de 14,7% a 33,8% nos diversos estudos[1-4]. Em mulheres pré-menopausa, Martini et al. encontraram uma frequência de osteopenia de 22% e de osteoporose de 6%[1]. Por outro lado, nos homens a prevalência de osteopenia variou de 33,3% a 57,4% e de osteoporose de 6,4 a 16,1%[5]. Estudo epidemiológico nacional (BRAZOS- Brazilian Osteoporosis Study), de uma amostra representativa de homens e mulheres brasileiros com idade igual ou superior a 40 anos, mostrou que 6% da população adulta sabia ter o diagnóstico de osteoporose, no entanto neste estudo não foi realizada a densitometria óssea, explicando a baixa prevalência desta síndrome[6].

Fraturas Vertebrais

A prevalência de fraturas vertebrais na população brasileira foi avaliada em trabalho realizado em São Paulo analisando 943 indivíduos da comunidade maiores que 65 anos de idade (São Paulo Ageing & Health Study)[7]. Neste estudo encontrou-se uma prevalência de fraturas vertebrais, avaliadas por radiografia de coluna torácica e lombar (análise semiquantitativa de Genant) de 29,4% (IC95%: 26,5-32,3). A frequência destas fraturas, em mulheres, foi de 27,5% (IC95%: 23,8-31,3) e de 31,8% nos homens (IC95%: 27,1-36,5) (p = 0,116)[7]. Interessantemente, observou-se que a densidade mineral óssea do quadril foi um fator de risco independente para a presença de fraturas vertebrais em ambos os sexos[7].

No LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) encontrou-se uma

prevalência de fraturas vertebrais morfométricas de 11,18% (IC95% 9,23-13,4%) e especificamente na amostra brasileira estudada (população de Vila Velha, Espírito Santos) esta frequência foi de 14,8%.[4]

Fraturas de Baixo Impacto não Vertebrais

Na coorte brasileira (SPAH – São Paulo Ageing & Health Study) foi encontrada uma prevalência de fraturas por fragilidade de 13,2%, sendo que os sítios mais acometidos foram: antebraço (6,0%), úmero (2,3%) e costelas (1,1%). Neste estudo houve uma maior prevalência nas mulheres (17,5%; IC 95% 14,6-20,6%) quando comparado aos homens (6,9%; IC 95% 4,4-9,3, $p < 0,001$). A análise de regressão logística demonstrou que o sexo feminino, tabagismo atual e a densidade mineral óssea do fêmur permaneceram como fatores de risco independentes para fraturas osteoporóticas[8]

No BRAZOS a prevalência de fraturas de baixo impacto variou de 10,5% a 17% em mulheres e de 10,6% a 21,8% nos homens, sendo que foram detectados como os principais fatores de risco: idade avançada, sedentarismo, histórico familiar de fratura de quadril, tabagismo atual, quedas recorrentes, diabetes melito e má qualidade de vida[6]. Neste estudo foi observada uma frequência significativa de fraturas em mulheres vivendo em áreas urbanas em oposição às zonas rurais, e uma frequência elevada de fraturas em homens residentes no Nordeste do Brasil[9].

Fraturas de Quadril

Atualmente, estima-se que ocorram no Brasil 121.000 fraturas de quadril/ano, com proporções de aumento desta taxa para 140.000 e 160.000 nos anos de 2020 e 2050, respectivamente[10]. Estudos publicados em 1999 e 2004 demonstraram taxas de incidência de fraturas de quadril de 153-343 para cada 100.000 pessoas com 50 anos de idade ou mais[10-11]. Estima-se que 97% das fraturas de quadril se tratam cirurgicamente, sendo que o custo do tratamento de um paciente com esta fratura é ao redor de USD 3.987 por pessoa (USD 12.000 de custos diretos em hospitais privados)[3]. A média de hospitalização por paciente com fratura de quadril é de 11 dias. Satomi et al. observaram que a média de tempo de espera para uma cirurgia de quadril era de 6-7 dias em 2009, e que dos 123 pacientes admitidos por fratura de quadril, somente 43% sabiam ter o diagnóstico de osteoporose antes da fratura e estavam tomando medicação para está doença[12].

Bibliografia

1. Martini, L. A., Moura, E. C., Santos, L. C., Malta, D. C., Pinheiro, M. M. Prevalência de diagnóstico autorreferido de osteoporose, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43(supl 2):107–116.
2. Lanzillotti, H. S., Lanzillotti, R. S., Trotte, A. P.R., Dias, A. S., Bornand, B., Costa, E. A. Osteoporosis in postmenopausal women, dietary calcium and other risk factors. *Rev Nutr*. 2003; 16(2):181–193.
3. Camargo, M. B., Cendoroglo, M. S., Ramos, L. R., de Oliveira Latorre M do, R.,

Saraiva, G. L., Lage, A., Carvalhaes Neto, N., Araújo, L. M., Vieira, J. G., Lazaretti-Castro, M. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly caucasian elderly population in the city of São Paulo. *Brazil. Osteoporos Int*. 2005; 16:1451–1460.

4. Clark, P., Cons-Molina, F., Deleze, M., Ragi, S., Haddock, L., Zanchetta, J. R., Jaller, J. J., Palermo, L., Talavera, J. O., Messina, D. O., Morales-Torres, J., Salmeron, J., Navarrete, A., Suarez, E., Pérez, C. M., Cummings, S. R. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20(2):275–282.
5. Tanaka, T., Latorre, M. R., Jaime, P. C., Florindo, A. A., Pippa, M. G., Zerbini, C. A. Risk factors for proximal femur osteoporosis in men aged 50 years or older. *Osteoporos Int*. 2001; 12(11):942–949.
6. Pinheiro, M. M., Ciconelli, R. M., Martini, L. A., Ferraz, M. B. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20(3):399–408.
7. Lopes, J. B., Danilevicius, C. F., Takayama, L., Caparbo, V. F., Menezes, P. R., Scazufca, M., Kuroishi, M. E., Pereira, R. M. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian community-dwelling elderly. *Osteoporos Int*. 2011; 22(2):711–719.
8. Lopes, J. B., Figueiredo, C. P., Caparbo, V. F., Takayama, L., Menezes, P. R., Scazufca, M., Pereira, R. M. Osteoporotic fractures in the Brazilian community-dwelling elderly: prevalence and risk factors. *J Clin Densitom*. 2011; 14(3):359–366.
9. Pinheiro, M. M., Ciconelli, R. M., Jacques, N., de, O., Genaro, P. S., Martini, L. A., Ferraz, M. B. The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women-the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol*. 2010; 50(2):113–127.
10. Komatsu, R. S., Ramos, L. R., Szejnfeld, V. L. Incidence of proximal femur fractures in Marilia, Brasil. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8(5):362–367.
11. Schwartz, A. V., Kelsey, J. L., Maggie, S., Tuttleman, M., et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporosis Int*. 1999; 9:242–253.
12. Satomi, E., Sitta, M. C., Machado, A. N., Garcez-Leme, L. E. Identification and treatment of osteoporosis among elderly patients with hip fractures. *Clinics*. 2009; 64:1201–1204.

252

Osteomalacia e raquitismo

Robert S. Weinstein

Definição

Raquitismo refere-se à mineralização deficiente da placa de crescimento cartilaginosa e formação óssea anormal endocondral e, portanto, não ocorre em adultos após o fechamento epifisário. *Osteomalacia* significa literalmente amolecimento do osso e refere-se à mineralização defeituosa ou retardada da matriz orgânica do osso, ou osteoide, na interface entre o osso calcificado e o osteoide, e pode ocorrer em qualquer idade. Tanto o raquitismo quanto a osteomalacia podem estar presentes em uma criança em crescimento, mas a mineralização defeituosa pode causar osteomalacia apenas em adultos e, portanto, o presente capítulo concentra- se na osteomalacia. Apesar dos avanços em nossa compreensão do metabolismo da vitamina D e do aumento da sensibilidade das medições dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, a osteomalacia permanece uma doença comum, mas frequentemente negligenciada no mundo ocidental. A terapia ideal requer a identificação precisa da etiologia da mineralização anormal, o que pode representar um problema já que há numerosas causas (Tabela 252-1). No entanto, uma vez que um diagnóstico correto é feito, o tratamento geralmente é gratificante e muitas vezes espetacular. O reconhecimento precoce da osteomalacia depende da familiaridade com as manifestações clínicas e cenários típicos. É útil saber que a doença óssea quase sempre se manifesta da mesma maneira, independentemente da causa da osteomalacia.

Tabela 252-1

Causas da osteomalAcia

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D
Privação alimentar e falta de exposição à luz solar
MÁ ABSORÇÃO DE VITAMINA D
Pós-gastrectomia
Bypass gástrico para obesidade
Enteropatia por glúten
Doença do intestino delgado ou ressecção
Insuficiência pancreática

Colestiramina terapia para a doença hepática colestática
Abuso de laxantes
1-HIDROXILAÇÃO DA 25-HIDROXIVITAMINA D COMPROMETIDA
Raquitismo dependente da vitamina D tipo I
Hipofosfatemia ligada ao X
Osteomalacia oncogênica
RESPOSTA PREJUDICADA DE ÓRGÃO-ALVO A 1,25-DI-HIDROXIVITAMINA D
Raquitismo dependente de vitamina D tipo II
HIPOFOSFATEMIA
Hipofosfatemia ligada ao X
Hipofosfatemia esporádica
Osteomalacia oncogênica
Osteomalacia induzida por antiácidos
Acidose metabólica crônica
Paraproteinemia
Sacarato de hidróxido de ferro
Tenofovir
Cádmio
INIBIDORES DE MINERALIZAÇÃO
Etidronato
Fluoreto
Alumínio
Ferro
DIVERSOS
Hipofosfatasia
Osteomalacia axial
Fibrogenesis imperfecta ossium

Epidemiologia

Cerca de 20% das mulheres norte-americanas que recebem tratamento para a osteoporose têm níveis de 25-hidroxivitamina D abaixo de 20 ng/mL (os valores adequados são maiores do que 30 ng/mL), e 8% têm níveis abaixo de 15 ng/mL, indicando que a mineralização óssea deficiente pode ser um fator de confusão no tratamento da osteoporose e que, na pior das hipóteses, a osteomalacia pode ser o diagnóstico correto (um defeito na mineralização) em vez de osteoporose (diminuição da quantidade de osso normalmente mineralizado). A deficiência de vitamina D é mais comum em pessoas idosas, especialmente em idosos durante o inverno e em latitudes mais altas. A deficiência de vitamina D também é comumente encontrada em pacientes internados e em mulheres na pós-menopausa com fratura aguda de quadril.

A prevalência de osteomalacia por deficiência de vitamina D varia com a fonte de referência. O distúrbio é mais frequente quando os pacientes são encaminhados por médicos geriatras, gastroenterologistas (a osteomalacia pode ser encontrada em até 30% dos pacientes com cirurgia gástrica ou com *bypass* para obesidade), asilos, ou ortopedistas preocupados com fraturas simétricas ou não cura. A osteomalacia hipofosfatêmica mais comum é a doença hereditária da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, mas os adultos afetados raramente procuram o generalista, somente quando acometidos por dor óssea grave ou não consolidação das fraturas.

Fisiopatologia

Uma revisão de remodelação óssea normal e da mineralização do osteoide (matriz óssea) serve como pano de fundo para a compreensão da mineralização anormal característica de osteomalacia. A remodelação óssea, ou *turnover*, é realizada por equipes de osteoclastos e osteoblastos justapostos, compreendendo estruturas anatômicas temporárias conhecidas como unidades multicelulares básicas (UMBs). No osso cortical, as UMBs perfuram túneis ou "cones de corte" através do tecido compacto, enquanto no osso de estrutura esponjosa, cinzelam superfície trabecular, formando valas serpiginosas. A remodelação óssea começa por conversão de uma superfície esquelética quiescente a um local de remodelação, um processo referido como a ativação. A ativação envolve a proliferação de novos vasos sanguíneos necessários para trazer progenitores de osteoclastos recrutados para o local de remodelação e a retração das células de revestimento que recobrem as superfícies quiescentes para expor a superfície do osso mineralizado. As células recrutadas tornam-se osteoclastos multinucleados, que se ligam à superfície do osso recentemente exposto com um anel de proteínas contráteis selando um compartimento de reabsorção subosteoclástica. As enzimas lisossomais, os íons de hidrogênio e a colagenase são secretados através das microvilosidades da borda inferior em escova dos osteoclastos, e estes produtos químicos criam uma cavidade de reabsorção. Os osteoclastos removem tanto mineral quanto a matriz óssea. É um equívoco atribuir a essas células ou à acidose metabólica a capacidade de remover apenas o mineral deixando para trás o osteoide desmineralizado; osso desmineralizado *in vivo* é um termo impróprio. O osso desmineralizado ou descalcificado só ocorre quando os ossos são colocados em ácido (1 N HCl) ou soluções de quelação (etilenodiaminotetracetato, ou EDTA). Os osteoclastos são células móveis, capazes de reabsorver mais do que apenas a cavidade na qual eles são identificados. Depois que um osteoclasto escava uma cavidade, ele pode soltar do osso e passar para um novo local de reabsorção ou morrer por apoptose e ser rapidamente removido por fagócitos. Quando os osteoclastos se mudam, os osteoblastos se reúnem para reconstituir a cavidade previamente reabsorvida com o osso novo. Em qualquer UMB estabelecida, ambos os eventos estão acontecendo ao mesmo tempo; a formação óssea começa a ocorrer enquanto a reabsorção óssea avança.

Entre o final da reabsorção óssea e o início da formação do osso está a fase de reversão, quando os fagócitos mononucleares suavizam as baias de erosão serrilhadas. Durante esta fase, o osso velho é revestido por uma fina camada de substância de cimentação,

uma matriz deficiente em colágeno e em mineral, rica em glicosaminoglicanos, glicoproteínas e fosfatase ácida, na qual os osteoblastos novos são anexados. Nos adultos, os osteoblastos novos reúnem-se apenas em locais onde os osteoclastos recentemente erodiram o osso, um fenômeno designado por acoplamento. A chegada dos osteoblastos no lugar certo, na hora certa e em número suficiente para reconstituir a cavidade é conhecida como equilíbrio de remodelação e ocorre provavelmente devido a produção proporcional de osteoblastos e osteoclastos na medula óssea, a liberação de substâncias de recrutamento de osteoblastos da superfície óssea reabsorvida e quimiotaxia pelas substâncias de cimentação. Conforme os osteoblastos completam a sua síntese da matriz óssea e se afastam da linha de cimento, eles gradualmente se achatam. Alguns osteoblastos tornam-se células de revestimento ósseo, e alguns se tornam osteócitos, mas até 65% dos osteoblastos que originalmente se reúnem no local de remodelação morrem por apoptose. É o equilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose que determina a quantidade de trabalho realizado por estas células.

Normalmente, até 70% da mineralização do osteoide depositado pelos osteoblastos começa dentro de quatro a 12 dias e prossegue a cerca de 1 μm por dia, mas, na osteomalacia, a deposição mineral no osteoide retarda ou para completamente, enquanto os osteoblastos continuam a fazer o osteoide, que então se acumula em quantidades excessivas. Portanto, a largura normal do osteoide é cerca de 4 a 12 μm, mas na osteomalacia, a largura do osteoide pode tornar-se drasticamente aumentada. Dependendo da extensão do atraso na mineralização, a osteomalacia franca pode levar muitos anos para se desenvolver. Em indivíduos normais, a mineralização futura prossegue lentamente ao longo de meses ou anos e ao custo de deslocamento da água nos cristais de hidroxiapatita, resultando em fragilidade aumentada e na eventual necessidade de um outro ciclo de remodelação. Mesmo que um milhão de UMBs estejam se remodelando todos os dias, a massa óssea, em um adulto saudável, é preservada, devido a um equilíbrio finamente regulado entre a quantidade de osso reabsorvido e formado durante cada ciclo de remodelação. Assim, o esqueleto adulto é quase completamente regenerado a cada dez anos.

A mineralização requer a disponibilidade de cálcio e fósforo suficiente no local da remodelação, a presença de uma matriz colágena óssea normal, a ausência de inibidores de mineralização, e uma quantidade adequada de atividade de fosfatase alcalina esquelética. Defeitos nestes requisitos são a causa da maior parte das formas de osteomalacia. A deficiência de vitamina D por si só tem sido tradicionalmente incriminada como a causa da osteomalacia, mas, hoje, considerável evidência indica que a mineralização anormal associada a deficiência de vitamina D depende mais da deficiência de cálcio e fósforo do que da ausência de um efeito direto da vitamina D nas células ósseas. A função primária da vitamina D é proporcionar níveis adequados de cálcio e fósforo, aumentando a sua absorção intestinal. A acidose metabólica crônica também tem sido identificada como uma causa de osteomalacia, mas as evidências sugerem que a doença óssea associada a acidose metabólica crônica é primariamente devido à hipofosfatemia associada.

Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da osteomalacia depende de três manifestações que se sobrepõem. Aquelas devido ao distúrbio subjacente, como a doença gastrointestinal ou cirurgia (especialmente a ressecção, grampeamento, ou desvio gástrico para tratamento da obesidade, e má absorção intestinal); aquelas devido à hipocalcemia ou hipofosfatemia e aquelas decorrente diretamente da doença óssea. Os sintomas e sinais mais comuns são dor óssea, fraqueza muscular e sensibilidade óssea. A dor óssea geralmente é inespecífica e mal localizada. Devido à escassez de achados, as dores são frequentemente atribuídas a reumatismo ou neurose. Podem ser pior à noite e após movimentos bruscos como virar na cama ou a mudança da posição sentada para a posição em pé. Na maioria das vezes, a dor é na região lombar, pélvis e pernas e é pior ao carregar peso, resultando em uma marcha característica, sem gingado e com pés chatos, agravada pela fraqueza muscular proximal. A marcha tem sido referida como “caminhada da mãe-pinguim.” Os pacientes podem queixar-se que só podem subir escadas segurando no corrimão ou levantar-se de uma cadeira ou ir ao banheiro usando as mãos para dar impulso. A diminuição da força é geralmente muito maior do que o grau de perda de massa muscular. As fasciculações estão ausentes e ambos os reflexos e as sensações permanecem normais. Os músculos bulbares, faciais e oculares são sempre poupados. No entanto, a fraqueza muscular é ausente quando a osteomalacia ocorre devido à hipofosfatemia ligada ao X. Muitas vezes, a sensibilidade óssea pode ser provocada pela compressão torácica ou pressão na tíbia, punhos, ramo púbico ou cristas ilíacas. A hipocalcemia é geralmente de leve a moderada, mas raramente pode ser grave o suficiente para apresentar-se com parestesias, câibras musculares, um sinal de Chvostek positivo ou convulsões. Se a osteomalacia for confundida com osteoporose e o tratamento for iniciado com um bisfosfonato, o paciente pode referir parestesias, câibras musculares e palpitações de início recente. Este cenário não é incomum, porque o tratamento antirreabsortivo interfere com o hiperparatireoidismo secundário compensatório e agrava a hipocalcemia.

Diagnóstico

As alterações bioquímicas dependem da fase da doença e da sua etiologia. Na deficiência de vitamina D, a hipofosfatemia precede e é mais grave do que a hipocalcemia por causa do hiperparatireoidismo secundário (Capítulo 253) que invariavelmente já acompanha o transtorno quando a osteomalacia se instala. Na má absorção, a hipomagnesemia pode contribuir para a hipocalcemia, e a hipoalbuminemia pode levar a um falso diagnóstico de hipocalcemia. O aumento da atividade da fosfatase alcalina sérica é classicamente associado a osteomalacia por deficiência de vitamina D, mas não é uma pista precoce ou confiável, pois alguns pacientes podem ter níveis normais ou limítrofes. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D são frequentemente menores que 10 a 15 ng/mL. Em contraste, os níveis séricos de 1,25-di-hidroxivitamina D são geralmente elevados devido ao hiperparatireoidismo concomitante e não contribuem para o diagnóstico de osteomalacia, exceto nas raras anomalias de resistência à vitamina D (quando os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D podem ser extraordinariamente altos) ou quando há defeito

na 1-hidroxilação (e os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D sérica são baixos). Um padrão bem diferente ocorre na hipofosfatasia hereditária: a 25-hidroxivitamina D sérica e o cálcio são normais, o fósforo é elevado ou no limite superior da normalidade, e a atividade da fosfatase alcalina está abaixo do intervalo normal. Os achados radiográficos podem estar ausentes na osteomalacia precoce, e apenas as margens desfocadas do osso esponjoso com córtices finos podem ser notados. A presença de bandas radiolúcidas bilaterais, finas (2 a 3 mm), conhecidas como pseudofraturas (Fig. 252-1), localizadas perpendicularmente à superfície do periósteo nas costelas, ramo púbico e isquiático, no colo do fêmur, metatarsos, e abaixo da cavidade glenoide na escápula, e é geralmente considerada patognomônica da osteomalacia, mas este sinal radiográfico clássico é pouco frequente hoje. Raramente, pode ser visto em distúrbios que não têm tecido osteoide excessivo. Estas pseudofraturas (às vezes chamadas de zonas de Looser ou fraturas de Milkman) mostram aumento da captação na cintilografia óssea (Fig. 252-2) e podem induzir a uma busca inadequada por um tumor maligno primário. Os T-escore da densidade mineral óssea são frequentemente −3 ou −4, com a densidade radial diafisária menor do que a da coluna lombar ou fêmur proximal total.

FIGURA 252-1 Evidência radiográfica de uma pseudofratura do colo do fêmur leva a suspeita de osteomalacia (*seta*).

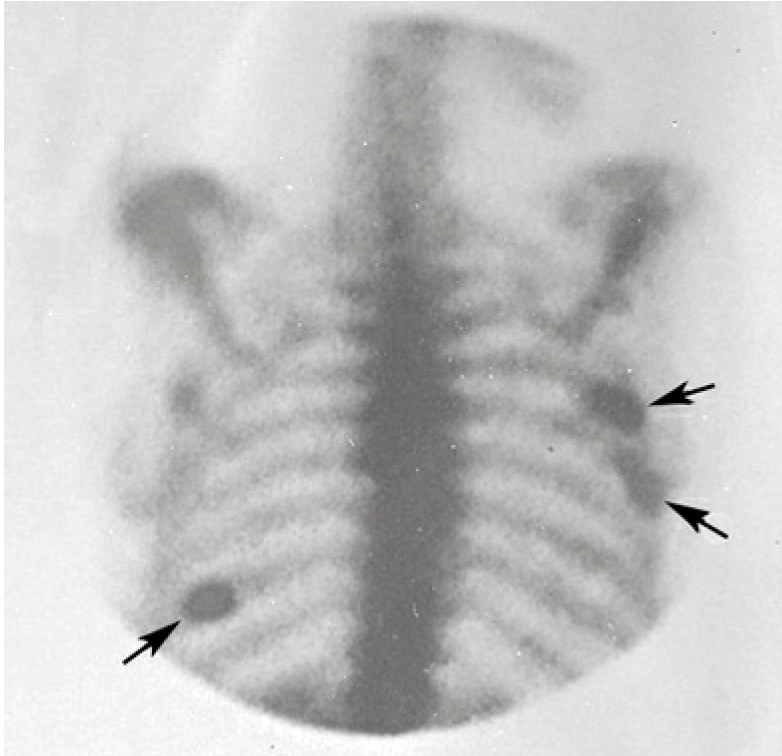

FIGURA 252-2 Na osteomalacia, o aumento da captação focal do radionuclídeo na cintilografia óssea pode erroneamente sugerir doença metastática (*setas*).

Apesar de os achados clínicos, radiológicos e bioquímicos poderem sugerir osteomalacia, a ausência destes achados não pode excluir o diagnóstico. O exame histológico quantitativo do osso descalcificado, portanto, é necessário para estabelecer a presença inequívoca de osteomalacia (Fig. 252-3). Os critérios dinâmicos rigorosos para o reconhecimento histológico de osteomalacia são necessários para preservar as conotações tradicionais clínicas, bioquímicas e terapêuticas do termo. Portanto, uma revisão dos achados histológicos ósseos quantitativos ou histomorfometria na osteomalacia é útil. O diagnóstico histomorfométrico da osteomalacia exige a presença simultânea de três achados: excesso de osteoide (área osteoide maior do que 10%; normal é inferior a 4%), o aumento da largura osteoide (mais de 15 μm; normal é 4-12 μm) e prolongamento do tempo de mineralização (maior do que 100 dias; normal é de nove a 20 dias), que é determinado pela largura osteoide dividida pela distância entre extensão linear da dupla marcação de tetraciclina observada no osso após o paciente receber dois cursos de tetraciclina oral separados por um intervalo. A tetraciclina é depositada no início da formação de cristais de hidroxiapatita e gera faixas brilhantes na interface entre osso mineralizado e osteoide, sob microscopia de fluorescência. Se os dois cursos de tetraciclina (1 g/dia durante 3 dias) forem separados por um intervalo de 14 dias, a taxa de mineralização (μm/dia) pode ser calculada medindo a distância média entre a dupla marcação dividida pelo número de dias entre os dois cursos. Quando a dupla marcação é numerosa e largamente espaçada, a mineralização está intacta, e o excesso de osteoide deve ser devido ao aumento do metabolismo ósseo. A escassez de rótulos de tetraciclina que são estreitamente espaçados indica que há excesso de osteoide presente, e ele deve ser devido à mineralização atrasada ou interrompida pela osteomalacia.

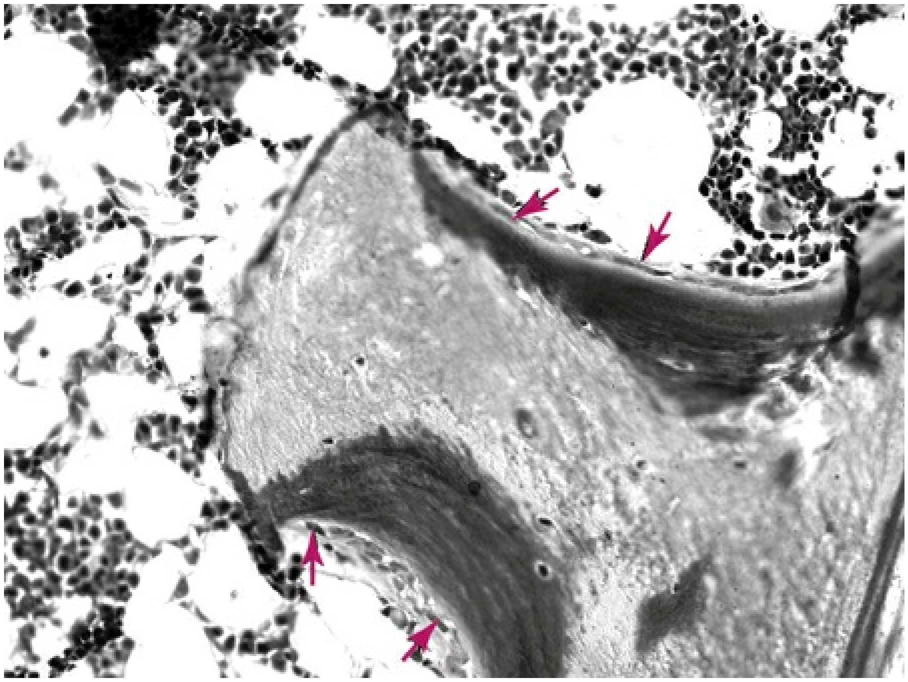

FIGURA 252-3 Uma biópsia óssea não descalcificada mostra o osteoide abundante e os osteoblastos achatados (setas) característicos da osteomalacia. (Normalmente, o osso aparece cinza, e a osteoide é preta.)

Portanto, o excesso de osteoide pode decorrer de dois mecanismos distintos. A osteomalacia é a consequência do defeito de mineralização, enquanto a produção osteoide continua. No entanto, também acontecerá acúmulo de osteoide se a formação de osso estiver acelerada e a taxa de deposição de osteoide exceder a taxa de mineralização como ocorre nos estados de aumento do metabolismo ósseo, como hiperparatireoidismo (Capítulo 253), doença de Paget, ou tirotoxicose. Apesar dos osteoblastos na osteomalacia serem geralmente escassos e achatados, enquanto eles são numerosos, grandes e cuboides com a remodelação óssea elevada, estes dois grupos de doenças só podem ser distinguidos apropriadamente pela marcação com tetraciclina. O tratamento do aumento do metabolismo ósseo e da mineralização defeituosa é completamente diferente e é por isso que os três critérios histomorfométricos são necessários. Além disso, a avaliação de cada um dos critérios isoladamente tem limitações. Em relação ao primeiro requisito, um pequeno aumento na área osteoide em relação a área óssea total pode ocorrer na osteoporose com uma diminuição na quantidade de osso mineralizado. No segundo requisito, as amplas bainhas de osteoide podem ser vistas em algumas amostras obtidas em pacientes com hiperparatireoidismo secundário grave, como aqueles em tratamento de hemodiálise de manutenção. No terceiro requisito, redução da taxa de aposição mineral e aumento do intervalo de mineralização são indícios inespecíficos de defeito na síntese de matriz pelos osteoblastos, como é frequentemente encontrado em pacientes com osteoporose involucional. Somente quando todos os três requisitos são cumpridos é que o diagnóstico de osteomalacia é conclusivo

Diversas causas presumidas de osteomalacia (anticonvulsivantes, acidose metabólica sem hipofosfatemia, pseudo-hipoparatireoidismo e insuficiência renal crônica) não têm cumprido todos os requisitos e representam principalmente hiperparatireoidismo secundário. Os pacientes com a síndrome nefrótica perdem albumina e os metabólitos de

vitamina D na urina, mas as evidências indicam que o cálcio ionizado sérico e os níveis de hormônio da paratireoide são normais e que a doença óssea metabólica em adultos com a síndrome nefrótica é ausente. A fraqueza muscular e dor óssea são significativamente mais comuns em pacientes nos quais o diagnóstico histológico rigoroso de osteomalacia foi provado. No entanto, a biópsia óssea nem sempre é necessária para ter razoável certeza do diagnóstico. Quando a biópsia é necessária, o patologista local deve estar familiarizado com o processamento de espécimes ósseas não descalcificadas e incorporação em plástico, caso contrário, a melhor solução é encaminhar o paciente para um centro de histomorfometria óssea para biópsia. Isto assegura uma comunicação satisfatória entre clínico, operador e patologista e é a melhor garantia contra as amostras incompletas de ossos quebrados, fragmentados ou acidentalmente descalcificados. Essa referência pode ser indispensável na avaliação de um paciente com doença excepcionalmente dolorosa ou perda progressiva da densidade mineral óssea, particularmente quando os resultados do exame físico, radiografias e os resultados bioquímicos são ambíguos. A biópsia também pode ser indicada em pacientes com hipofosfatemia crônica inexplicável.

A melhor abordagem é evitar negligenciar o diagnóstico da osteomalacia, mantendo um alto grau de suspeita nos quadros clínicos típicos. Isto é especialmente importante porque osteomalacia pode geralmente ser tratada com sucesso. Uma investigação para osteomalacia é indicada em pacientes idosos com dor nos ossos e fraqueza muscular, em pacientes com cirurgia gástrica e baixa densidade mineral óssea ou dor óssea e em pacientes com hipofosfatemia persistentes. Os aumentos inexplicáveis da atividade da fosfatase alcalina sérica ocorrem geralmente devido a drogas (p. ex., anticonvulsivantes, esteroides anabolizantes, fenotiazinas, ou antibióticos) ou doença de Paget do osso (Capítulo 255), mas podem ser a única pista bioquímica para osteomalacia em um paciente com desconforto esquelético variável. As fraturas bilaterais ou de consolidação lenta também devem incluir uma investigação para a osteomalacia.

Tratamento Rx

No sentido de facilitar a compreensão do tratamento da osteomalacia, pode-se classificar a doença em quatro subgrupos. O primeiro subgrupo é a osteomalacia devido aos distúrbios de absorção de vitamina D ou metabólitos, o segundo é a osteomalacia devido à hipofosfatemia crônica. A maioria dos pacientes com osteomalacia estará nestes primeiros dois subgrupos. O terceiro subgrupo inclui a osteomalacia causada pelos inibidores de mineralização, como o etidronato (o primeiro bisfosfonato oral, agora raramente utilizado na América do Norte e no Brasil); altas doses de fluoreto e acúmulo esquelético de alumínio a partir de água utilizada para a diálise ou como um contaminante em soluções utilizadas para a nutrição parenteral (agora raramente visto), sobrecarga de ferro na talassemia e cádmio ou tenfovir, que induzem a lesão tubular proximal da síndrome de Fanconi, e causam osteomalacia devido à hipofosfatemia resultante. O quarto subgrupo inclui diversas causas de osteomalacia que não possuem tratamento específico, mas

felizmente são muito raras. Este último subgrupo inclui as formas variáveis da hipofosfatasia hereditária, causada por uma deficiência da fosfatase alcalina não tecido-específica (osso, fígado, rim); osteomalácia axial, um distúrbio osteoesclerótico esporádico que afeta principalmente os homens de meia-idade e apresenta-se com dor branda a moderada da coluna vertebral e pélvis (mas sem fraturas), aparentemente a partir da produção de matriz óssea anormal e pouco mineralizada pelos osteoblastos, e *fibrogenesis imperfecta ossium*, outro transtorno esporádico apresentando dor óssea intratável e fraturas principalmente em homens e mulheres de meia-idade, aparentemente também devido à produção de uma matriz óssea anormal pelos osteoblastos. Na osteomalacia axial e *fibrogenesis imperfecta ossium*, os níveis séricos de cálcio, fósforo e de vitamina D são normais, mas a atividade da fosfatase alcalina sérica pode ser aumentada. As medidas gerais para este último subgrupo incluem aconselhamento nutricional de rotina e prevenção de perda óssea devido à osteoporose pós-menopausa ou involucional. A terapia com alta doses de vitamina D nestes distúrbios pode causar nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal, e deve ser evitada.

Osteomalácia devido a Distúrbios da Vitamina D

Anemia ferropriva, hipocalcemia, perda de peso, glossite ou erupção cutânea e desconforto ósseo em um paciente com baixa densidade mineral óssea sugerem o diagnóstico de doença celíaca (Capítulo 142), mesmo sem sintomas gastrointestinais. Esses sinais indicam a necessidade de pesquisar anticorpos IgA antiendomísio e antitransglutaminase.

A terapia com colestiramina para doença hepática pode aumentar a má absorção de vitamina D por se ligar a sais biliares. O abuso de laxantes pode causar osteomalacia e resistência grave à suplementação de vitamina D, incluindo o tratamento com calcitriol. Os conselhos sobre nutrição e exposição solar, a descontinuação de medicamentos associados a osteomalacia, a adesão a uma dieta livre de glúten e reposição de enzimas pancreáticas pode curar o defeito de mineralização em casos leves, sem a necessidade de tratamento adicional.

Os pacientes com doença grave geralmente precisam de vitamina D e suplementação de cálcio. As doses de substituição dependem do nível sérico de 25-hidroxivitamina D, como mostrado na Tabela 252-2. Dado que as doses farmacológicas de qualquer preparação de vitamina D têm o risco de causar intoxicação por vitamina D, o aumento na dose deve ser feito cuidadosamente. O intervalo entre incrementos da dose deverá ser de pelo menos o tempo necessário para atingir os efeitos máximos e adicionalmente cerca de 50%. Contudo, a experiência com as doses indicadas na Tabela 252-2 indica que os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D raramente atingem 80 a 100 ng/mL. A intoxicação por vitamina D é improvável mesmo com níveis de 100 a 110 ng/mL. O objetivo é aumentar o nível de 25-hidroxivitamina D sérica para mais de 30 ng/mL e restaurar a concentração elevada de hormônio paratireoide ao normal sem hipercalcemia ou hipercalciúria. A excreção de cálcio urinário deve ser monitorada quando o tratamento tiver normalizado o nível de cálcio no soro. A proporção de cálcio

para a creatinina urinária (mg / mg) deve ser mantida abaixo de 0,22. Cerca de 1 a 1,5 g por dia de cálcio oral elementar é uma dose inicial razoável. Pequenas doses frequentes (três vezes ao dia) são mais eficazes e toleráveis do que as maiores, e a absorção de suplementos de cálcio é reforçada com as refeições. A maioria dos pacientes se dá bem com os preparos de cálcio utilizados para a osteoporose, como carbonato de cálcio (40% de cálcio como no Ss-Cal® ou equivalente) ou citrato de cálcio (21% de cálcio como no Caltrate® ou equivalente). Em alguns pacientes que não toleram o carbonato de cálcio, o citrato de cálcio pode ser utilizado, ocasionando menos sintomas gastrointestinais com a utilização das formulações de chocolate ou café com sabor conhecidos como Viativ® (500 mg de cálcio por comprimido). O teor de vitamina D destes suplementos de cálcio é trivial no tratamento de osteomalácia.

Tabela 252-2

Preparos de vitamina d para o tratamento da osteomalAcia

	VITAMINA D_2 (ERGOCALCIFEROL)	CALCITRIOL [$1,25(OH)_2D_3$]
Nome comercial (nome genérico)	Drisdol (ergocalciferol)*	Rocaltrol (calcitriol)
Forma de dosagem	Cápsulas: 50.000 U = 1,25 mg	Cápsulas: 0,25 e 0,50 μg
Posologia:		0,50-2,0 μg/dia
Se 25(OH)D = 20 a 30 ng/mL	50.000 uma vez por semana × 10 semanas† e, em seguida, uma vez ao mês	
Se 25(OH)D = 10 a 20 ng/mL	50.000 duas vezes por semana × 10 semanas† e, em seguida, duas vezes ao mês	
Se 25(OH)D = menos que 10 ng/mL	50.000 três vezes por semana × 10 semanas† e, em seguida, três vezes ao mês	
Posologia em casos resistentes	Até 50.000 unidades por dia	5-20 μg/dia
Tempo para atingir os efeitos máximos	4-10 semanas	3-7 dias
Persistência dos efeitos após a cessação	6-30 semanas	3-7 dias
Custo	$150/100 cápsulas de 50.000 unidades	$130/100 cápsulas de 0,25 μg
		$150/100 cápsulas de 0,5 μg

25(OH)D = 25-hidroxivitamina D.

*As fórmulas das cápsulas moles, em gel, são melhores, porque os preparos dos comprimidos duros, revestidos, não são confiáveis.

†Se não >30 ng/mL após 10 semanas, excluir a má absorção, enteropatia por glúten e a não aderência. Os tratamentos semanais de bronzeamento artificial em leito podem ser usados se a terapia por via oral de vitamina falhar, ou o uso de calcitriol, mais dispendioso pode ser necessário.

Em pacientes com má absorção, os requisitos de vitamina D podem aumentar durante os períodos de diarreia aumentada, e o calcitriol pode ser mais facilmente

absorvido nestes pacientes. O seu rápido início de ação e clareamento após a cessação propiciam segurança ao tratamento, embora a um custo muito maior. Cálcio, fósforo, potássio, magnésio, multivitaminas e esteroides gonadais também podem ser benéficos em pacientes com má absorção. Alguns pacientes não toleram qualquer forma oral de vitamina D, e as preparações de ergocalciferol parenteral disponíveis na América do Norte são ineficazes. Estes pacientes podem melhorar, embora não voltem ao normal, através da utilização de sessões semanais de bronzeamento artificial em áreas do corpo normalmente não expostas ao sol, com intuito de minimizar o risco de câncer de pele induzido por energia solar.

O calcitriol é a droga de escolha em pacientes com raquitismo autossômico recessivo do dependente de vitamina D tipo I, em que a enzima 1 α-hidoxilase necessária para converter a 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D é deficiente. No raquitismo dependente de vitamina D tipo II, outra doença autossômica recessiva rara apresentando-se com alopecia e insensibilidade periférica a 1,25-di-hidroxivitamina D podem ser necessárias doses extremamente elevadas de calcitriol. Se o tratamento oral falhar, as infusões noturnas de cálcio e fósforo têm sido bem-sucedidas, proporcionando evidência adicional de que a osteomalacia decorre de cálcio e fósforo inadequados em vez do defeito no metabolismo da vitamina D.

Um aumento na atividade de fosfatase alcalina sérica (o "pico" da cura) e um pequeno aumento nos níveis de cálcio no soro e na urina são os primeiros sinais de tratamento eficaz. Depois disso, o nível de atividade sérica de fosfatase alcalina cai progressivamente à medida que a cura ocorre. No início da terapia, os níveis séricos de cálcio devem ser medidos em intervalos semanais. Se a hipoalbuminemia está presente, as determinações de cálcio ionizado sérico são mais úteis. Quando a terapia parece estabilizada, os intervalos quinzenais ou mensais são suficientes para os primeiros três ou quatro meses, mas mesmo com terapia a longo prazo, as medidas devem ser de pelo menos três vezes por ano. Em alguns pacientes com osteomalacia grave, dores ósseas e parestesias podem aumentar, e os níveis séricos de cálcio podem diminuir durante as primeiras semanas de terapia. Isto ocorre devido ao aumento da avidez esquelética pelo mineral durante a cura e indica a necessidade de suplementos de cálcio adicionais.

Osteomalácia devido a Hipofosfatemia

A terapia de hipofosfatemia crônica visa à manutenção das concentrações normais de fósforo no soro, sem indução de hiperparatireoidismo secundário ou nefrocalcinose. Esta tarefa consideravelmente difícil requer doses divididas de suplementos de fósforo (1 a 3 g/ dia) e calcitriol (1 a 4 μg/ dia) para aumentar a absorção de fósforo e de cálcio, e assim, evitar o aumento do hormônio paratireoide. Se o hiperparatireoidismo secundário induzido por fósforo se desenvolve, os suplementos de fósforo são rapidamente excretados e a terapia não só é inútil, mas também pode provocar a doença óssea adicional do hiperparatireoidismo (Capítulo 253). Exame inicial e seguimento anual com ultrassom renal são necessários para reconhecer a nefrocalcinose precoce ou a nefrolitíase.

Uma forma rara de adquirir osteomalácia hipofosfatêmica é a osteomalácia oncogênica. Esta doença está associada a uma variedade de pequenos tumores mesenquimais, difíceis de encontrar, que secretam proteínas fosfatúricas. O fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) é a proteína mais frequentemente documentada, mas outras também são incriminadas. A dor muscular, fraqueza, fraturas e osteomalacia características desta síndrome ocorrem devido à hipofosfatemia agravada pelos níveis inadequadamente baixos de 1,25-di-hidroxivitamina D. A osteomalacia oncogênica também é tratada com suplementação de fósforo e calcitriol até que o tumor indutor de hipofosfatemia seja localizado e ressecado. A correção cirúrgica de deformidades deve ser adiada até que o tratamento clínico atinja níveis persistentemente normais de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Uma exceção a esta regra é uma fratura aguda do colo femoral. A reparação cirúrgica imediata pode ser essencial para evitar a osteonecrose. Além da forma ligada ao X de hipofosfatemia, a hipofosfatemia adulta também pode ocorrer esporadicamente, mas a busca de um tumor indutor de hipofosfatemia é ainda indicada. Hipofosfatemia induzida por antiácidos devido à ingestão de grandes quantidades de antiácidos que se ligam ao fosfato se tornou rara, devido ao maior uso de inibidores da bomba de prótons, mas ainda ocorre ocasionalmente.

Prevenção

Aconselhamento sobre a suplementação de vitamina D deveria ajudar a prevenir a osteomalacia causada pela deficiência de vitamina D, mas isto se provou difícil porque os suplementos de rotina podem ser inadequados e a aderência a suplementos nutricionais é ruim. A dose ideal de suplementação de vitamina D não é clara, mas a maioria dos problemas ósseos e minerais são evitados por 50.000 unidades de ergocalciferol dadas uma vez por mês. As exceções notáveis ocorrem em pacientes com doença celíaca, cirurgia gástrica ou *bypass* para obesidade, que muitas vezes exigem quantidades muito maiores (Tabela 252-2). Em pacientes com osteomalacia, devido à hipofosfatemia, a necessidade de suplementação de fósforo pode ser permanente (Tabela 252-3). As exceções ocorrem na osteomalacia oncogênica quando se consegue a remoção cirúrgica do tumor.

Tabela 252-3

Preparos de fosfato para o tratamento da osteomalAcia

PREPARO	CONTEÚDO DE SÓDIO (mEq)	CONTEÚDO DE POTÁSSIO (mEq)	QUANTIDADE QUE CONTÉM 1 GRAMA DE FÓSFORO ELEMENTAR
Neutra-Phos	28,5	28,5	4 unidades de cápsulas*
Neutra-Phos-K	—	57,0	4 unidades de cápsulas*
K-Phos Neutral	50,4	4,6	4 comprimidos
K-Phos Original	—	33,0	9 comprimidos

*Cada cápsula de dose unitária é reconstituída com 75 ml de água, suco de frutas ou refrigerante. A cápsula de dose unitária contém o concentrado em pó e não é para ser engolida sem diluição.

Prognóstico

A resposta ao tratamento apropriado na maioria das formas de osteomalacia é geralmente excelente. A melhora da dor óssea e fraqueza muscular geralmente ocorre dentro de dois ou três meses e a cura de lesões ósseas no prazo de seis a 18 meses. Dependendo da quantidade do excesso de osteoide, a repetição das determinações da densidade mineral óssea pode mostrar até 20% de ganho na coluna lombar e fêmur proximal total. No entanto, a densidade óssea na diáfise radial pode não melhorar, devido à perda irreversível de osso cortical resultante de hiperparatireoidismo secundário prolongado. Além disso, se o houve diminuição do volume ósseo, além do tecido osteoide em excesso, a recuperação do esqueleto pode ser incompleta, e o risco de fraturas permanecer aumentado.

Leituras sugeridas

Bhan, A., Rao, A. D., Rao, D. S. osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39:321–331. *Analisa o aumento em causas nutricionais e a necessidade da reposição agresssiva de vitamina D.*

Binkley, N., Ramamurthy, R., Krueger, D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39:287–301. *Análise.*

Fseta, E. G., White, K. E. Tumor-induced osteomalácia. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2009; 4:435–442. *Enfatiza o papel do desperdício de fosfato renal, tipicamente devido a fosfatoninas produzidas por tumores mesenquimais.*

Gifre, L., Peris, P., Monegal, A., et al. osteomalácia revisited: a report on 28 cases. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:639–645. *Dos 28 pacientes, 13 tinham deficiência de vitamina D e 15 tinham hipofosfatemia; o principal sintoma foi poliartralgias (89%), e 75% dos pacientes tiveram fraturas.*

Quarles, L. D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008; 118:3820–3828. *Uma análise de novas vias de sinalização para a excreção de fosfato e o metabolismo da vitamina D.*

Rosen, C. J. Clinical pratice: vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011; 364:248–254. *Análise prática.*

Russell, L. A. Osteoporosis and osteomalácia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36:665–680. *Análise abrangente.*

No Brasil

Não existem estudos sobre prevalência e incidência da osteoporose no Brasil como um todo, existem apenas alguns estudos regionais. Em São Paulo, foram estudados idosos com mais de 70 anos de idade, e a prevalência de osteopenia e osteoporose variou em uma faixa de 33,3%-57,4% e 6,4%-16,1%, respectivamente, em homens e em uma faixa de 36,6%-56,5% e 22,2%-33,2%, em mulheres. A maioria dos estudos epidemiológicos sobre osteoporose no Brasil foca principalmente a prevalência das fraturas, seus fatores de risco e suas consequências. O Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS) é o primeiro estudo epidemiológico de uma amostra representativa de homens e mulheres brasileiros com idade igual ou superior a 40 anos que teve como objetivo identificar a prevalência e os principais fatores de risco clínicos para a fratura osteoporótica. Foram detectados como os principais fatores de risco: idade avançada, sedentarismo, histórico familiar de fratura de quadril, tabagismo atual, quedas recorrentes, diabetes melito e má qualidade de vida.

Bibliografia

Camargo, M. B., Cendoroglo, M. S., Ramos, L. R., de Oliveira Latorre, M., do, R., Saraiva, G. L., Lage, A., Carvalhaes Neto, N., Araújo, L. M., Vieira, J. G., Lazaretti-Castro, M. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly caucasian elderly population in the city of São Paulo Brazil. *Osteoporos Int*. 2005; 16(11):1451–1460. [Nov].

Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB: Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Osteoporos Int. 2008 Jul 3. (Epub ahead of print).

As glândulas paratireoides, hipercalcemia e hipocalcemia

John J. Wysolmerski and Karl L. Insogna

Cálcio e metabolismo do cálcio

O cálcio exerce duas funções fisiológicas principais. Primeiro, os sais insolúveis de cálcio (principalmente hidroxiapatita) fornecem características estruturais que permitem que os ossos protejam os órgãos internos, suportem o peso e funcionem como alavancas nas quais os músculos agem durante a locomoção. Segundo, íons solúveis de cálcio no fluido extracelular (FEC) e citosol são críticos para inúmeras reações bioquímicas, cascatas de sinalização e excitabilidade celular que são necessárias para a vida. Um humano adulto contém cerca de 1.000 g de cálcio, cuja maioria (≈99%) é encontrada nos ossos. Apenas 1% do cálcio total do corpo está contido no FEC e nos tecidos moles. Portanto, o esqueleto é conhecido como uma fonte de cálcio quando a concentração no FEC diminui e como um depósito para o excesso de cálcio. Do cálcio total em circulação, a fração ionizada é de 50%, o restante está ligado as proteínas séricas, principalmente à albumina, e, em menor grau, complexado com ânions como citrato ou sulfato. Apenas uma fração ionizada é fisiologicamente importante, e este componente é regulado minuto a minuto. Embora seja possível medir o cálcio ionizado, a amostra geralmente deverá ser obtida anaerobicamente e analisada prontamente. O cálcio sérico total é frequentemente utilizado como uma avaliação indireta da fração de cálcio ionizado.

Um sistema homeostático complexo, envolvendo múltiplos órgãos e diversos hormônios, regula tanto a concentração de cálcio do FEC quanto o conteúdo do cálcio do esqueleto. Os órgãos envolvidos na regulação do metabolismo de cálcio são as glândulas paratireoides, os rins, o esqueleto e o intestino. Os hormônios incluem o hormônio da paratireoide (PTH), a vitamina D e a proteína relacionada ao PTH (PTHrP). Anormalidades nestes órgãos, nos hormônios ou em seus receptores podem causar distúrbios no metabolismo de cálcio e podem levar à hipercalcemia ou hipocalcemia. Neste capítulo, revisamos a homeostase do cálcio em humanos, e discutimos as causas mais comuns de hipercalcemia ou hipocalcemia.

Homeostase do Cálcio

Glândulas Paratireoides e Hormônio Paratireoidiano

As quatro glândulas paratireoides estão localizadas no pescoço. O par de glândulas localizado nos polos superiores da tireoide é derivado da quarta bolsa, enquanto aquele localizado nos polos inferiores migra para baixo a partir da terceira bolsa, junto com a glândula do timo. Paratireoides extras ou glândulas paratireoides em localizações ectópicas não são incomuns, especialmente ao longo do caminho de migração embriológica.

As glândulas paratireoides produzem o PTH, uma proteína com 84 aminoácidos. O PTH é inicialmente sintetizado como um peptídeo pré- pró-paratireóideo de cadeia simples. A pré-sequência de 25 resíduos é clivada duas vezes para gerar uma proteína madura, de 84 aminoácidos, de comprimento total (PTH 1-84). A proteína PTH completa é a forma biologicamente ativa do hormônio. Esta tem uma meia-vida muito curta (minutos) na circulação e é degradada pelo fígado e pelo rim. O processo degradativo libera fragmentos carboxiterminais (C-terminal) de PTH na circulação. Além disso, em resposta à hipercalcemia, as proteases encontradas dentro dos grânulos secretores de paratireoides digerem a porção amino terminal do PTH, e estes fragmentos inativos C-terminais são secretados. Portanto, a concentração circulante de espécies C-terminais inativas é um produto da secreção celular da paratireoide e do metabolismo periférico da proteína PTH completa. Estes fragmentos acumulam-se na circulação na insuficiência renal.

A secreção de PTH é regulada pela concentração de cálcio ionizado extracelular. Existe uma relação sigmoidal inversa, com declive acentuado, entre a secreção de PTH e a concentração de cálcio que pode ser definida por quatro parâmetros (Fig. 253-1). O declive desta curva abrange os níveis fisiológicos de cálcio extracelular, acima dos quais pequenas alterações na concentração de cálcio ionizado geram grandes mudanças na taxa de secreção de PTH.

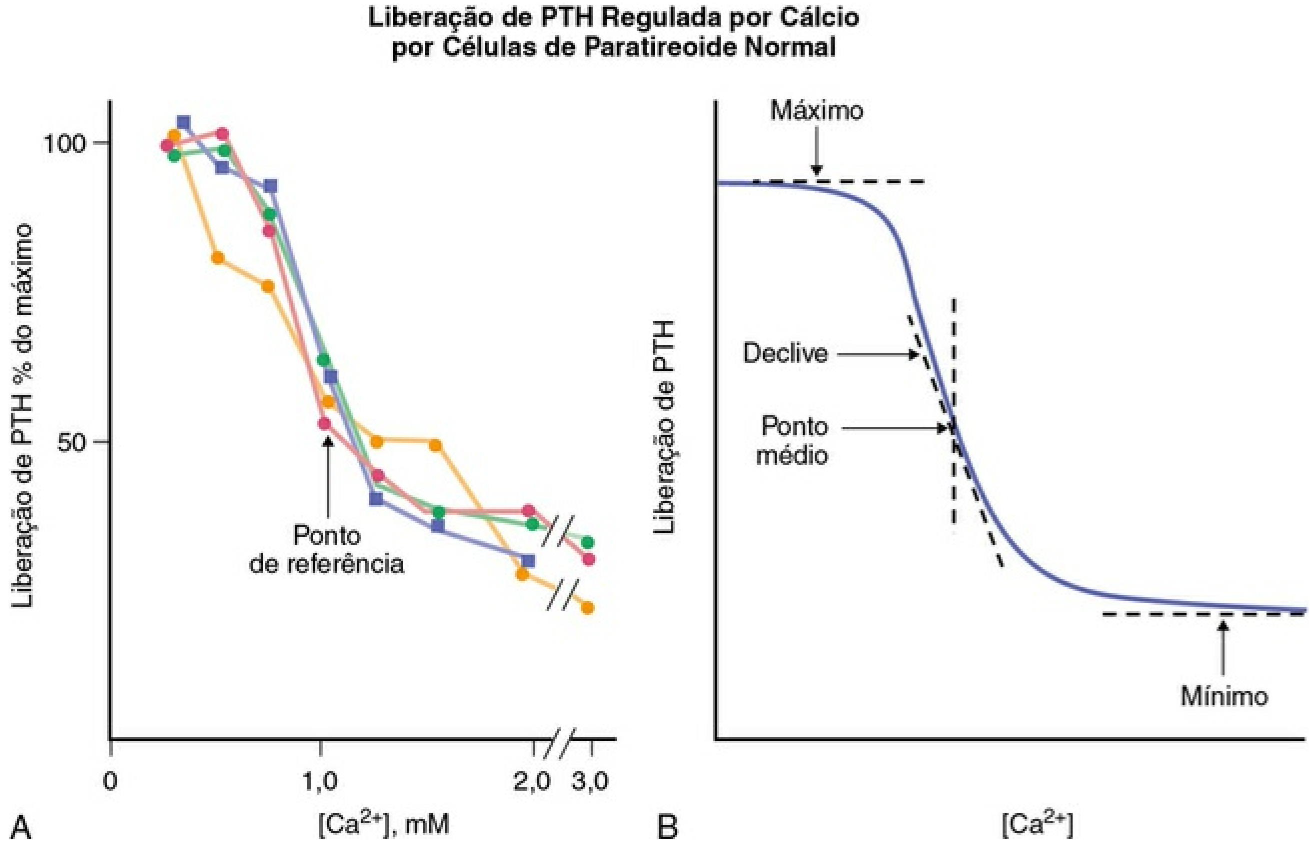

FIGURA 253-1 Regulação da secreção do hormônio paratireoide (PTH) em resposta a alterações de cálcio extracelular. A,
Secreção do PTH por células da paratireoide humana normal dispersa na cultura na resposta para variar as concentrações de cálcio extracelular. **B**,
Modelo de quatro parâmetros que descreve a relação sigmoidal inversa entre a secreção de cálcio extracelular e a secreção de PTH. O parâmetro 1 é a taxa de secreção máxima, o parâmetro 2 é o declive da curva no ponto médio, o parâmetro 3 é o ponto de ajuste, e 4 parâmetro é a taxa de secreção mínima. (De Brenner BM, Stein H. Divalent ion homeostasis. *Contemp Issues Nephrol.* 1997;2:479-499.)

Para as células da paratireoide regularem a secreção de PTH, elas devem perceber as mudanças na concentração de cálcio extracelular. Isto se dá através de um receptor acoplado à proteína-G (GPCR) conhecido como o receptor sensor de cálcio (CaR). A ligação de cálcio ao CaR ativa as vias de sinalização intracelular (principalmente a indução de fosfolipases e o aumento do cálcio intracelular). Este processo, por sua vez, suprime a secreção de PTH. Se a elevação nos níveis de cálcio for persistente, a ativação desse receptor também reduz os níveis de mRNA do PTH e inibe a proliferação de células da paratireoide. Além de células da paratireoide, a expressão do CaR também é proeminente nos rins, onde ele regula a manipulação do cálcio pelos túbulos renais. A hipercalcemia ativa o CaR, suprimindo a reabsorção de cálcio renal. Deste modo, a hipercalcemia promove diretamente a excreção de cálcio na urina e a hipocalcemia acentua diretamente sua reabsorção.

As ações do PTH são mediadas pelo receptor PTH/PTHrP tipo 1 (PTH1R). Os efeitos destes receptores no controle do cálcio parecem resultar principalmente da ativação da adenilato ciclase. Durante as condições usuais, este receptor é ativado igualmente bem pelas porções amino terminal da PTH e PTHrp (ver adiante). O PTH1R é mais abundante nos ossos e rins, onde medeia as funções sistêmicas do PTH. No entanto, o PTH1R também é expresso em níveis baixos em muitas outras células do corpo, onde atua como

um receptor PTHrP. Nesta aptidão, o PTH1R tem importantes funções durante o desenvolvimento mamário e ósseo e medeia muitos efeitos importantes da PTHrP na proliferação celular, na apoptose e na diferenciação celular (ver adiante).

O PTH exerce efeitos diretos nas células dos rins e ossos, e efeitos indiretos nos enterócitos. A ação integrada de PTH nestes órgãos resulta em um aumento do cálcio ionizado. Nos rins, o PTH apresenta três efeitos principais. Primeiro, ele atua nas células tubulares proximais para inibir a reabsorção de fosfato. O transporte de fosfato depende da ação de cotransportadores de sódio-fosfato 2a e 2c (NPT2a, NPT2c), localizados nas membranas luminais das células tubulares proximais. O PTH atua para inibir a reabsorção de fosfato, fazendo com que NPT2a e NPT2c sejam removidos a partir da membrana luminal e degradada. Em segundo lugar, o PTH estimula a atividade da 1α-hidroxilase renal em células tubulares proximais. Esta é uma enzima microssômica do citocromo P450 que leva à formação da 1,25(OH)$_2$ vitamina D biologicamente ativa a partir de sua 25(OH) vitamina D precursora circulante. O PTH também inibe a 24-hidroxilase, evitando a formação do metabólito inativo 24,25(OH)$_2$-vitamina D. Ambas as ações aumentam a concentração da 1,25(OH)$_2$ vitamina D circulante, aumento este que, por sua vez, estimula a absorção intestinal de cálcio. Por fim, o PTH atua aumentando a reabsorção de cálcio pelos rins. A maioria do cálcio é recuperada a partir do filtrado glomerular no túbulo proximal através de um processo paracelular independente de PTH ligado à reabsorção de sódio. O PTH ajuda a promover uma pequena reabsorção de cálcio na porção cortical espessa ascendente da alça de Henle pelo aumento da carga positiva líquida no lado luminal do túbulo, o que acentua a reabsorção paracelular de cálcio e magnésio. No entanto, o túbulo distal é o alvo primário da ação do PTH para promover o transporte de cálcio. Nestas células, o PTH leva à inserção de canais de cálcio na membrana apical da célula e estimula a atividade de transportadores de sódio/cálcio basolaterais. O resultado líquido é estimular o transporte direcional e transcelular de cálcio do lúmen do túbulo, através da célula e para dentro do FEC.

No esqueleto, o PTH ativa o *turnover* do osso e libera o cálcio armazenado. A ação imediata do PTH é estimular o transporte de cálcio através dos osteoblastos de superfície a partir de um *pool* de cálcio facilmente mobilizável, na superfície do osso. Uma ação posterior do PTH é aumentar o número e a atividade dos osteoblastos, células formadoras de osso, e dos osteoclastos, células que reabsorvem o osso. O PTH age diretamente nas células da linhagem dos osteoblastos. No total, *in vivo*, o PTH aumenta o tamanho do *pool* de precursores de osteoblastos e aumenta a atividade formadora de osso de osteoblastos maduros. O PTH atua indiretamente nos osteoclastos. O hormônio estimula os osteoblastos a liberar citocinas, como o fator 1 estimulador de colônia e o ligante do receptor ativador do fator nuclear-κB (NF-κB) (RANKL), os quais estimulam a formação de novos osteoclastos e ativam osteoclastos maduros. O PTH inibe também a produção de osteoprotegerina pelos osteoblastos, sendo esta proteína um receptor solúvel que atrai o RANKL que inibe o desenvolvimento de osteoclastos. Através de mecanismos que ainda não são completamente entendidos, elevações persistentes de PTH aumentam a atividade dos osteoclastos mais do que a atividade dos osteoblastos, enquanto elevações intermitentes de PTH fazem o oposto e estimulam os osteoblastos

mais do que os osteoclastos. Como resultado, a exposição contínua ao PTH causa a reabsorção da massa óssea e a exposição intermitente ao PTH causa formação da massa óssea.

Vitamina D

Em resposta à luz ultravioleta, os queratinócitos na epiderme convertem 7-de-hidrocolesterol, o precursor imediato do colesterol, em vitamina D_3. A produção cutânea de vitamina D_3 é afetada por uma variedade de fatores, como latitude, estação do ano, uso de protetor solar, concentração de melanina e tipo de roupa, condições estas que alteram a quantidade de luz UV que penetra na pele. O envelhecimento também reduz a habilidade da pele em sintetizar vitamina D. A maioria dos alimentos contém pouca vitamina D, embora uma pequena quantidade seja encontrada em peixes gordurosos e em óleo de fígado de peixe. Nos Estados Unidos, a vitamina D é também encontrada em alimentos fortificados, incluindo certos cereais, leite e pão. Devido às restrições na sua produção e sua disponibilidade, a deficiência de vitamina D é muito comum nos meses de inverno em populações de idosos que vivem em altas latitudes.

A vitamina D_3 produzida na pele é biologicamente inerte e deve ser hidroxilada em dois passos sucessivos para se tornar ativa. A primeira hidroxilação é realizada no fígado por vitamina D 25-hidroxilase e gera 25-hidroxivitamina D_3. Esta apresenta pouca atividade biológica, mas é metabolizada pelas células no túbulo proximal renal para formar o hormônio ativo, 1,25$(OH)_2$ vitamina D_3. A enzima 25 (OH) D-1α-hidroxilase (1α-hidroxilase) catalisa esta etapa da hidroxilação final. O PTH estimula a atividade da 1α-hidroxilase renal. Esta enzima é também estimulada pelo fosfato e inibida pela hipercalcemia. Embora a conversão renal de 25 (OH) D para 1,25 $(OH)_2$ vitamina D seja a reação mais relevante para a homeostase do cálcio, é importante notar que esta reação ocorre em outros tecidos e células no corpo, como macrófagos, onde a 1,25 $(OH)_2$ vitamina D pode servir funções diferentes.

A vitamina D é um hormônio esteroide e interage com receptores nucleares específicos para regular a expressão gênica. O receptor de vitamina D é um membro da família de receptores de hormônios esteroides (ligantes obrigatórios de fatores de transcrição). Este forma um heterodímero com o receptor X do ácido retinoico e na presença de 1,25$(OH)_2$ vitamina D, o complexo receptor de vitamina D receptor X de ácido retinoico se liga a sequências específicas de reconhecimento de DNA em genes alvos. A principal função da 1,25$(OH)_2$ vitamina D é manter a concentração de cálcio circulante através de duas ações. A primeira é estimular a absorção de cálcio pelos enterócitos no lúmen intestinal. O metabólito ativo da vitamina D estimula a expressão de canais de cálcio nas células intestinais que permitem a entrada de cálcio pela superfície apical da célula. Este também aumenta a produção de proteínas que transportam cálcio através do citoplasma e estimula a atividade de bombas de cálcio que expelem cálcio através da membrana basolateral das células. Estas funções melhoram o transporte transcelular de cálcio através de enterócitos. A vitamina D também melhora a absorção paracelular de cálcio

pelo intestino Além do cálcio, a vitamina D estimula a absorção de fósforo a partir da dieta. A segunda ação importante da 1,25$(OH)_2$ vitamina D é aumentar a reabsorção óssea por estimular a produção osteoblástica de RANKL. Este último efeito é clinicamente importante somente quando a produção de 1,25$(OH)_2$ vitamina D está elevada aos níveis patológicos.

Proteína Relacionada ao Hormônio da Paratireoide

A PTHrP foi descoberta no decorrer de estudos que exploravam a patogênese da hipercalcemia humoral das doenças malignas (HHM) (veja a seguir). Em humanos, o gene está localizado no cromossomo 12. Os genes do PTH e da PTHrP compartilham características estruturais que sugerem que eles se originam a partir de um ancestral comum. Particularmente, dos 13 primeiros aminoácidos amino terminais de cada proteína, oito são idênticos; na parte restante, as sequências das duas proteínas são completamente diferentes. A homologia amino terminal permite que tanto o PTH quanto a PTHrP se liguem ao PTH1R com afinidades iguais e ativem as mesmas vias de sinalização. Como discutido anteriormente, o PTH é produzido somente nas glândulas paratireoides, é secretado na circulação sistêmica e ativa o PTH1R nos ossos e rins para regular o metabolismo de cálcio. Em contraste, a PTHrP é produzida em vários tipos celulares diferentes, é secretada localmente e atua de modo parácrino e autócrino para ativar o PTH1R nas células vizinhas. Sítios de ação importantes incluem cartilagens em desenvolvimento, ossos, tecidos mamários e vários tipos de músculo liso. Durante a lactação, a PTHrP é secretada pelas mamas na circulação e age como o PTH para regular o metabolismo de cálcio sistêmico.

Regulação Integrada do Metabolismo de Cálcio

Os hormônios e os sistemas de órgãos regulam coordenadamente a concentração de cálcio ionizado no FEC de modo que esta seja mantida em um limite fisiológico muito estreito. Como ilustrado na Figura 253-2, se o nível de cálcio diminui abaixo do fisiológico, o PTH é rapidamente secretado pelas glândulas paratireoides e ativa a liberação de cálcio e fosfato do esqueleto. Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção de cálcio da urina enquanto inibe simultaneamente a reabsorção de fosfato para dispor do fosfato liberado a partir do esqueleto. Este processo evita o aumento do fosfato sérico, ação esta que, de outra maneira, inibiria uma elevação do cálcio no soro pela indução da precipitação de sais de fosfato de cálcio nos tecidos moles. Além disso, alterações na sinalização de CaR nos rins ativam a reabsorção de cálcio independente de mudanças no PTH. Em conjunto, estas ações normalizam os níveis de cálcio e assim inibem liberações subsequentes de PTH. Quando a hipocalcemia persiste, o PTH também estimula a produção renal de 1,25$(OH)_2$ vitamina D, o que aumenta a absorção intestinal de cálcio. Na presença da hipercalcemia, a secreção de PTH é suprimida e vários órgãos invertem sua manipulação do cálcio de modo que os níveis circulantes de cálcio diminuam. Os dados em animais sugerem que CaR medeia a excreção de cálcio pelos túbulos renais e

isto pode ser uma defesa particularmente importante contra hipercalcemia.

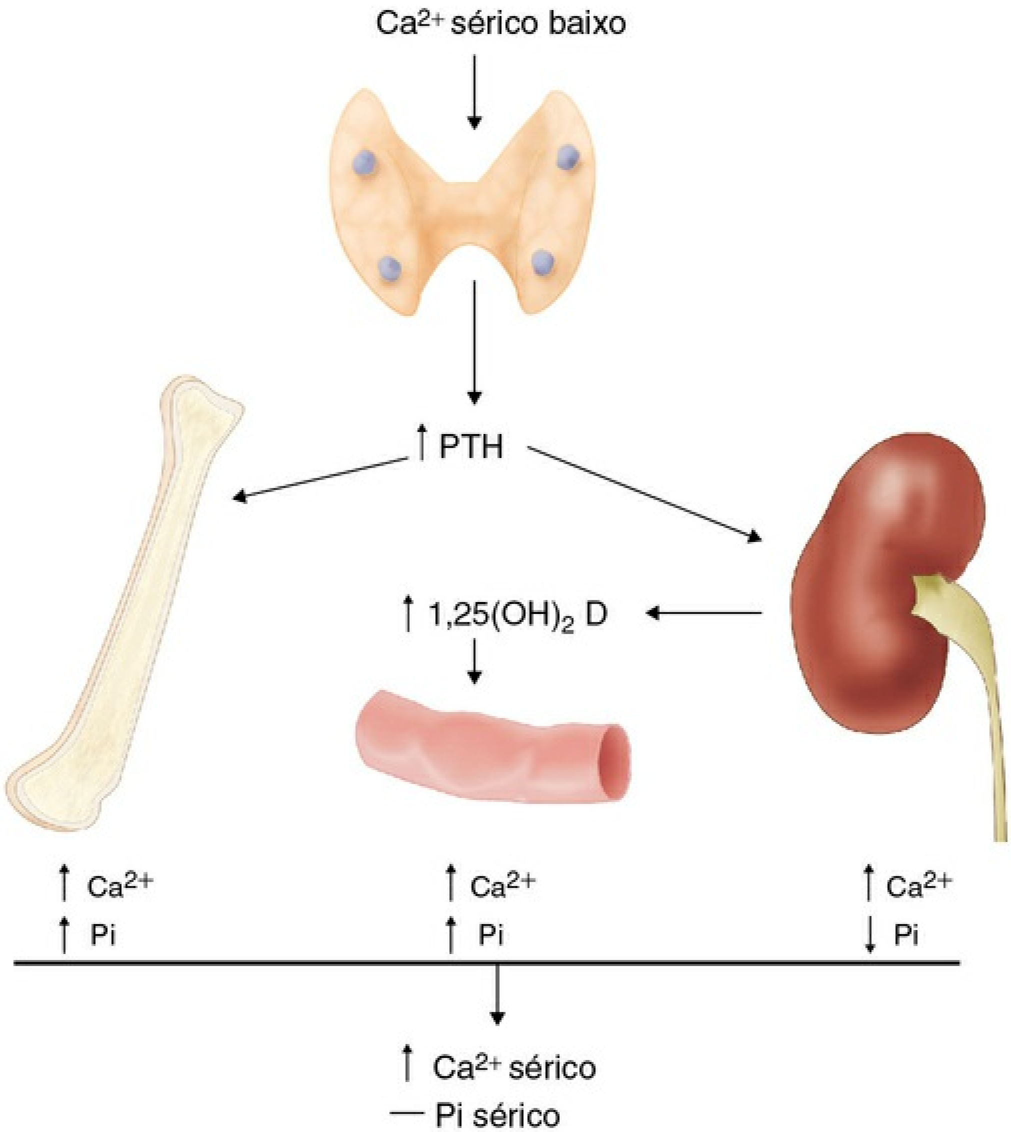

FIGURA 253-2 Resposta homeostática a uma queda no cálcio sérico (Ca^{2+}). Pi = fosfato inorgânico; PTH = hormônio paratireoide

Hipercalcemia

Fisiopatologia

A longa lista de causas potenciais para a hipercalcemia é apresentada na Tabela 253-1. No entanto, a maioria dos casos de hipercalcemia (> 90%) é causada por hiperparatireoidismo primário ou por hipercalcemia associada à malignidade (HCAM). Estas duas doenças, juntamente com algumas outras, são discutidas em detalhe. Outras causas menos comuns de hipercalcemia merecem ser descritas. Em primeiro lugar, anormalidades nas proteínas do soro e trombocitose grave (contagem de plaquetas > 700.000) podem causar pseudo-hipercalcemia, definida como elevações nos níveis de cálcio sem elevação do cálcio ionizado. Vários distúrbios endócrinos graves incluindo tirotoxicose, feocromocitoma, insuficiência adrenal e tumores de células das ilhotas do

pâncreas podem se manifestar com hipercalcemia leve a moderada. Uma causa da hipercalcemia cada vez mais comum é a síndrome do leite-alcalino. Pacientes com este distúrbio apresentam uma tríade de hipercalcemia, alcalose sistêmica e insuficiência renal associada à ingestão de grandes quantidades de cálcio e alcalinos absorvíveis. Este distúrbio foi originalmente descrito nos anos 1930 como uma complicação do tratamento de úlcera péptica, mas, em sua forma moderna, é associada à ingestão de carbonato de cálcio para o tratamento ou prevenção da osteoporose. Em alguns pacientes, esta síndrome pode ser precipitada pela ingestão diária de apenas 2 g de cálcio. A imobilização impede o *turnover* ósseo através da inibição da formação de osso. Deste modo, em pacientes com níveis elevados de reabsorção óssea, a imobilização pode piorar ou desencadear a hipercalcemia. Os pacientes de maior risco incluem adolescentes com elevações fisiológicas da remodelação óssea e pacientes com doença de Paget preexistente (Capítulo 255) ou hiperparatireoidismo primário sutil. Finalmente, diversos medicamentos, além do carbonato de cálcio, podem causar hipercalcemia. Os medicamentos mais comumente implicados são os diuréticos tiazídicos, carbonato de lítio e preparações de vitamina D. Vários episódios bem documentados de intoxicação por vitamina D foram causados por erros na fortificação de produtos lácteos ou na preparação de suplementos dietéticos.

Tabela 253-1

Causas de hipercalcemia em adultos

HIPERPARATIREOIDISMO
Adenoma
Hiperplasia
Carcinoma
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Hiperparatireoidismo terciário de insuficiência renal
HIPERCALCEMIA ASSOCIADA À MALIGNIDADE
Hipercalcemia humoral maligna
Hipercalcemia osteolítica local
DISTÚRBIOS GRANULOMATOSOS
Tuberculose
Lepra
Criptococose
Histoplasmose
Infecção por citomegalovírus
Sarcoidose
Granulomatose de Wegener
DOENÇAS ENDÓCRINAS
Hipertireoidismo

Insuficiência adrenal
Feocromocitoma
Tumor intestinal vasoativo polipeptídeo (vipoma)
MEDICAMENTOS
Preparações de vitamina D
Diuréticos tiazídicos
Lítio
Aminofilina
Vitamina A
Tamoxifeno
Nutrição parenteral total
CAUSAS DIVERSAS
Síndrome de leite alcalino
Imobilização
Toxicidade de alumínio
Insuficiência renal aguda
Rabdomiólise (fase de recuperação)
Lúpus eritematoso sistêmico
Hiperplasia da mama

Manifestações Clínicas

Pacientes com hipercalcemia leve (<1 mg/dL acima do normal) são geralmente assintomáticos a menos que tenham disfunção cerebral concomitante. A probabilidade de desenvolver sintomas de hipercalcemia está relacionada com o grau de elevação do cálcio sérico e a rapidez com que este nível aumenta. Quando presentes, os sintomas são causados por desidratação em consequência da perda de cálcio, água e outros eletrólitos na urina e por um aumento no potencial de membrana causada pela elevação da concentração de cálcio ionizado no FEC. A desidratação se desenvolve porque um aumento na carga de cálcio filtrado leva a vários graus de hipercalciúria. A perda de cálcio na urina obrigatoriamente leva à perda de ânions e água. Além disso, a hipercalcemia causa diabetes insípido nefrogênico, porque a estimulação do CaR nos ductos coletores do rim interfere com o tráfego dos canais de água (aquaporina) em resposta à vasopressina. Consequentemente, pacientes com hipercalcemia frequentemente relatam sintomas de poliúria e polidipsia. Se for seguida por uma desidratação significativa, a hipercalcemia pode piorar rapidamente, porque qualquer piora na filtração glomerular reduz a capacidade dos rins de excretar o excesso de cálcio. Pacientes com hipercalcemia de moderada a grave reclamam de náusea e vômitos, sintomas provavelmente relacionados à desidratação assim como aos efeitos da hipercalcemia na função do sistema nervoso central. Como a hipercalcemia tende a hiperpolarizar as membranas, uma série de sintomas e sinais neurológicos e

neuromusculares pode acontecer. Pacientes com hipercalcemia leve se queixam de fadiga, depressão e astenia. Com elevações subsequentes no cálcio sérico, estas reclamações evoluem para falta de concentração e memória, dificuldade com a função cognitiva, letargia e coma. Fraqueza muscular pode ser observada, que pode ocasionalmente progredir para paralisia flácida se a hipercalcemia se tornar grave. A motilidade gastrointestinal é prejudicada e geralmente resulta em constipação, provavelmente contribuindo para náusea e o vômito. Ocasionalmente, a pancreatite pode ser a causa da dor abdominal em pacientes com hipercalcemia. Por fim, a função cardiovascular pode ser prejudicada, como manifestado pela bradicardia e sensibilidade aos efeitos dos digitálicos. Alterações eletrocardiográficas incluem encurtamento do intervalo QT, graus variados de bloqueio atrioventricular, bradiarritmias e taquiarritmias.

Diagnóstico

Como observado anteriormente, a maioria dos pacientes com hipercalcemia tem hiperparatireoidismo ou HCAM (Fig. 253-3). Se os pacientes apresentarem hiperproteinemia ou hipoproteinemia, ou se a contagem de plaquetas estiver significativamente elevada, a hipercalcemia deve ser confirmada pela medição da concentração sérica de cálcio ionizado. Caso contrário, o primeiro teste deve ser a dosagem sérica do PTH intacto. Um PTH elevado na presença de hipercalcemia estabelece um diagnóstico de hiperparatireoidismo. Se os níveis de PTH estão suprimidos, e o paciente tem doença maligna conhecida, então o diagnóstico de HCAM é indicado. Se o paciente tiver os níveis de PTH suprimidos na ausência de uma doença maligna conhecida, então o nível de PTHrP deve ser mensurado e uma busca detalhada por doenças malignas ocultas deve ser realizada. Se o nível de PTHrP estiver normal nesta avaliação, se fará um histórico detalhado dos medicamentos prescritos e utilizados por conta própria e testes de laboratórios deverão ser realizados para investigar outras causas da hipercalcemia.

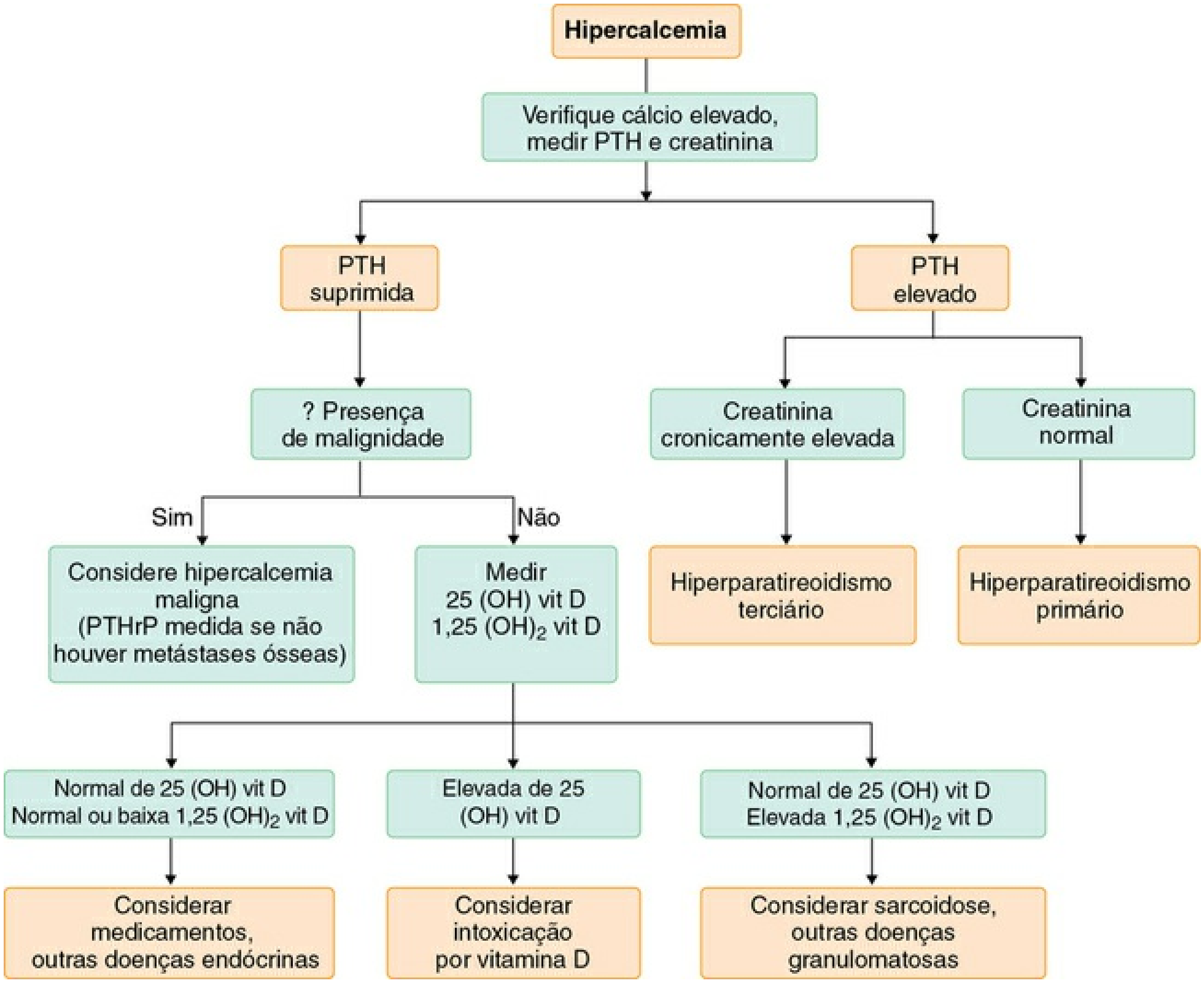

FIGURA 253-3 Abordagem algorítmica para o diagnóstico de hipercalcemia. PTH = hormônio paratireoide; PTHrP = proteína relacionada ao PTH; vit = vitamina.

Hiperparatireoidismo Primário

Definição

O hiperparatireoidismo primário é um distúrbio do metabolismo do cálcio causado pela produção aumentada de PTH pelas glândulas paratireoides. É, portanto, caracterizado por elevações simultâneas em ambos PTH circulante e níveis de cálcio.

Epidemiologia

Historicamente, o hiperparatireoidismo é tido como um distúrbio raro associado a complicações graves. No entanto, com a introdução de rotina medições de cálcio no soro na década de 1970, foi reconhecido que muitos pacientes tinham formas mais moderadas da doença. A incidência de hiperparatireoidismo é atualmente estimada entre 1 em 500 e 1 em 1.000 pessoas. Após os 50 anos de idade, as mulheres são mais afetadas do que os homens; a razão mulheres: homens nesta faixa etária é de 3:1. Embora o hiperparatireoidismo possa se manifestar em qualquer idade é mais comum em indivíduos mais idosos e o pico de incidência é na sexta década. Tipicamente, o hiperparatireoidismo ocorre esporadicamente, mas em alguns pacientes é parte de uma

síndrome familiar. Além dos distúrbios genéticos, o outro único fator de risco conhecido é a exposição externa do pescoço à irradiação durante a infância.

Fisiopatologia

Em 80% a 85% dos casos, o hiperparatireoidismo é causado por um adenoma solitário atingindo uma das quatro glândulas paratireoides. Estes adenomas são neoplasmas clonais benignos de células secretoras das paratireoides que tendem a permanecer notoriamente estáveis em tamanho uma vez que elas se tornam clinicamente aparentes. Embora as origens moleculares dos adenomas da paratireoide sejam apenas parcialmente entendidas, presume-se que os tumores surjam de mutações somáticas em uma única célula. Em aproximadamente 20% a 40% dos adenomas foi relatado o aumento na expressão de ciclina D1, uma proteína regulatória do ciclo celular que pode agir como um oncogene dominante. Um adicional 25 a 30% de adenomas esporádicos possuem mutações somáticas na neoplasia endócrina múltipla 1 (*NEM1*; menina) gene supressor de tumor no cromossomo 11 (Capítulo 239). Aproximadamente 15% dos pacientes com hiperparatireoidismo têm aumento difuso de todas as quatro glândulas paratireoides causadas por hiperplasia das células principais. A causa mais comum da hiperplasia das quatro glândulas é a falência renal prolongada, o que leva a hipocalcemia crônica, hiperfosfatemia e níveis baixos de 1,25(OH)$_2$ vitamina D, fatores que estimulam o crescimento das células da paratireoide. Esta hiperplasia pode eventualmente levar à hipercalcemia, o então chamado hiperparatireoidismo terciário. A maioria dos casos de hiperplasia paratireoidiana hereditária resulta de uma das duas síndromes de NEM (Capítulo 239). O hiperparatireoidismo é uma característica proeminente da síndrome de NEM 1 (Capítulo 239), que é causada por mutações no gene MENIN, um supressor tumoral. Em contraste, o hiperparatireoidismo associado à síndrome de NEM 2 (Caps. 239 e 254) é geralmente leve e ocorre em poucos indivíduos afetados. MEN 2 é causado por mutações no proto-oncogene *RET*. Ambas as síndromes possuem um modo de herança autossômico dominante. A hiperplasia nestas síndromes pode ser assíncrona, com alargamento desigual das glândulas individuais ao longo do tempo, o que dá a impressão errada de que a doença afeta uma única glândula. Aproximadamente 0,5% de todos os pacientes com hiperparatireoidismo têm carcinoma da paratireoide. Tipicamente, estes pacientes possuem hipercalcemia grave e hiperparatireoidismo que recorre em seguida à terapia inicial. Pode ser muito difícil distinguir um carcinoma de paratireoide de um adenoma apenas pela avaliação patológica, mas invasão tecidual local, envolvimento do nódulo linfático local e a presença de figuras mitóticas são pistas para o diagnóstico. Carcinomas da paratireoide ocorrem com alta frequência em uma síndrome genética rara conhecida como *síndrome do hiperparatireoidismo/tumor de mandíbula*, que é caracterizada por hiperparatireoidismo primário associado a tumores mesenquimais de mandíbula. Esta síndrome é causada por mutações no gene que codifica a parafibromina supressora de tumor; as mutações neste gene também podem causar uma proporção significativa de casos esporádicos de carcinoma da paratireoide.

Manifestações Clínicas

A apresentação do hiperparatireoidismo inclui os sintomas característicos de hipercalcemia combinados com a ocorrência variável de complicações ósseas e renais. A hipercalcemia é causada pelo aumento na produção de PTH por células anormais da paratireoide. Um componente importante desta secreção anormal é o deslocamento do *set point* e um declínio da curva de resposta cálcio-PTH; isto é, células de adenoma se tornam menos sensíveis à capacidade do cálcio de suprimir a produção de PTH. Adenomas da paratireoide ainda respondem ao cálcio, mas somente em níveis elevados do íon, resultando, assim, no estabelecimento de um novo equilíbrio em níveis anormalmente altos de cálcio e PTH.

A complicação mais comum do hiperparatireoidismo, além da hipercalcemia, é a nefrolitíase. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam calculose renal. A nefrocalcinose, que é a deposição difusa de complexos de fosfato de cálcio no parênquima renal, é menos frequentemente observada. O tipo mais comum é o cálculo de oxalato de cálcio. No entanto, cálculos de composição química mista (oxalato de cálcio e fosfato de cálcio) são quase sempre observados. Os fatores de risco para a litíase renal em pacientes com hiperparatireoidismo são a hipercalciúria (>4 mg/kg de excreção de cálcio durante 24 horas) e a tendência de perder bicarbonato, que leva a uma urina relativamente alcalina. A precipitação de fosfatos de cálcio é favorecida por uma urina alcalina. Não está claro se o hiperparatireoidismo leve prejudica diretamente a função renal. Na maioria dos pacientes com esta doença, que foram acompanhados de forma conservadora, a função renal permaneceu estável.

A apresentação esquelética clássica do hiperparatireoidismo é a osteíte fibrosa cística, que é definida como uma combinação de reabsorção óssea subperiosteal, especialmente nas falanges distais e no crânio, cistos ósseos, tumores marrons nos ossos longos, osteoporose e fraturas. Esta forma de doença óssea é incomum atualmente, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes. No entanto, mais de 50% dos pacientes assintomáticos com outra forma de hiperparatireoidismo eventualmente desenvolvem perda de massa óssea e estão em risco para a osteoporose. Desse modo, a densidade mineral óssea deve ser medida em todos os pacientes com hiperparatireoidismo. O osso cortical é mais sensível aos efeitos do hiperparatireoidismo, assim a densidade mineral óssea na região do antebraço distal e quadril está mais frequentemente afetada que a densidade mineral óssea da coluna. Pacientes com hiperparatireoidismo grave podem desenvolver fraqueza muscular e miopatia. Os pacientes com doença leve frequentemente se queixam de fadiga, fraqueza, apatia e dificuldade de concentração. No entanto, a especificidade e a origem desses sintomas são questionadas. Ocasionalmente, pacientes com hiperparatireoidismo desenvolvem artrite inflamatória monoarticular aguda ou subaguda como resultado da artropatia por deposição de cristais de di-hidrato de pirofosfato de cálcio. Por fim, alguns relatos sugeriram que pacientes com hiperparatireoidismo apresentam excesso de gordura corporal, são resistentes à insulina e sofrem com alta incidência de eventos cardiovasculares. Os níveis séricos da citocina inflamatória: interleucina-6 (IL-6), que tem sido associada à resistência à insulina e aos eventos adversos cardíacos, estão elevados em pacientes com hiperparatireoidismo. Assim, é possível que a IL-6 forneça uma ligação patogênica entre o hiperparatireoidismo

e estas complicações.

Diagnóstico

O diagnóstico do hiperparatireoidismo é feito pela documentação das elevações simultâneas dos níveis de cálcio circulante e de PTH em um paciente com função renal normal. Se forem notadas anormalidades nas proteínas séricas, então pode ser necessário medir o cálcio ionizado para ter certeza de que a hipercalcemia está presente. Novamente, fragmentos C-terminais de PTH são excretados pelos rins e podem se acumular na insuficiência renal. Historicamente, isto foi um problema em ensaios que usavam antissoros direcionados para a região média ou para a porção C-terminal do PTH e, por isso, podiam dar resultados falsamente elevados em pacientes com insuficiência renal. Mais recentes, os ensaios de PTH "biointactos" evitam este problema e devem ser usados para medir a PTH em qualquer doente com função renal anormal. Pacientes com hiperparatireoidismo também podem apresentar concentração sérica de fósforo baixa a normal ou levemente baixa e acidose metabólica hiperclorêmica leve. Os níveis de fosfatase alcalina podem estar elevados em pacientes com doença óssea evidente.

Feito o diagnóstico do hiperparatireoidismo, os pacientes devem ser analisados quanto a complicações em órgãos-alvo. Exames de ultrassonografia renal ou de tomografia computadorizada helicoidal (TC) podem ser usados para determinar se o paciente tem cálculo renal. Medidas de densidade mineral óssea devem ser realizadas para se detectar doenças esqueléticas, de preferência usando absorciometria por emissão dupla de raios x na coluna, no quadril e no antebraço. A coleta de urina deve ser realizada durante 24 horas para determinar se a hipercalciúria está presente. A miopatia do hiperparatireoidismo pode ser diagnosticada por eletromiografia.

Tratamento

A cirurgia é o único tratamento curativo para hiperparatireoidismo. Tradicionalmente, esta é a exploração no pescoço bilateral envolvido, durante a qual o cirurgião identifica todas as quatro glândulas paratireoides antes da ressecção da glândula anormal. No entanto, a paratireoidectomia minimamente invasiva supera a exploração tradicional no pescoço em centros de referência. Esta requer a localização pré-operatória da glândula com adenoma. Os exames de tecnécio-99m-sestamibi, ultrassonografia, TC de quatro dimensões e ressonância magnética podem ser utilizados como estudos de localização pré-operatórios; com preferência para os dois primeiros. Se houver suspeita de hiperplasia da paratireoide, um acesso minimamente invasivo não é apropriado porque o cirurgião deve remover três glândulas e meia paratireoides ou as quatro glândulas com autotransplante de um pouco de tecido paratireóideo no antebraço. Complicações da cirurgia de paratireoide incluem danos ao nervo laríngeo recorrente e hipoparatireoidismo permanente. A atividade das glândulas paratireoides não afetadas é suprimida pela hipercalcemia associada ao hiperparatireoidismo e as glândulas restantes levam diversos dias para recuperar a atividade secretória normal após a remoção do adenoma. Isto pode resultar em

hipocalcemia pós-operatória nas primeiras 24 a 48 horas. Se houver presença de doença óssea significativa, ocorrerá um grande influxo de cálcio no esqueleto, enquanto este se cura da adenomectomia da paratireoide, podendo prolongar a duração e aumentar a gravidade da hipocalcemia. Este fenômeno é conhecido como *síndrome da fome óssea*. Complicações operatórias e pós-operatórias são bem menos frequentes quando uma paratireoidectomia é realizada por um cirurgião experiente. Portanto, os pacientes devem ser encaminhados a centros que realizem essa operação com frequência.

Muitos pacientes com hiperparatireoidismo são assintomáticos e não apresentam evidências de danos aos órgãos-alvo. Além disso, muitos pacientes com formas leves da doença não desenvolvem doença mais grave com o tempo. Portanto, nem todos os pacientes necessariamente beneficiam-se com a cirurgia. No entanto, há uma preocupação sobre a possibilidade de maior risco para doença vascular nestes pacientes assim como comprometimento neurocognitivo insidioso atribuído ao hiperparatireoidismo em alguns estudos. Além disso, estudos mais recentes descobriram que até 59% de pacientes inicialmente assintomáticos desenvolveram um declínio maior que 10% da densidade mineral óssea em um ou mais locais ao longo de um período de 15 anos de observação. Dada a incerteza contínua a respeito deste tópico, um grupo de especialistas internacionais encontrou-se pela terceira vez em 2008 para revisar a atualizar as diretrizes para a paratireoidectomia, primeiro formuladas pela conferência do consenso do National Institutes of Health em 1990. A Tabela 253-2 lista os critérios para cirurgia em pacientes outrora assintomáticos e a Tabela 253-3 oferece as diretrizes para os pacientes em tratamento não cirúrgico como sugerido pelo *workshop* internacional de 2008. Essas diretrizes não são rígidas, e cada paciente deve ser abordado com suas circunstâncias únicas em mente. Estudos têm demonstrado que a maioria dos pacientes que não satisfazem os critérios para a cirurgia, permanecem estáveis do ponto de vista de parâmetros bioquímicos, embora muitos pacientes desenvolvem perda óssea cortical progressiva após 10 a 15 anos de acompanhamento. Até 37% de pacientes assintomáticos, eventualmente, desenvolvem sinais de doença progressiva. Portanto, os pacientes que não recebem tratamento cirúrgico devem ter medições anuais de cálcio sérico e creatinina sérica e medições de densidade óssea a cada um ou dois anos. Se os pacientes demonstrarem piora da hipercalcemia, deterioração da função renal ou perda óssea progressiva, devem ser encaminhados à cirurgia.

Tabela 253-2

Diretrizes para cirurgia de paratireoide no hiperparatireoidismo primário assintomático: terceiro workshop internacional, 2008

Cálcio sérico >1,0 mg/dL acima do limite superior da normalidade

Redução da depuração da creatinina e <60 mL/min.

Densidade mineral óssea escore T < − 2,5, em qualquer sítio e/ou prévia fratura
Idade <50 anos

Tabela 253-3

Diretrizes para monitorar os pacientes com hiperparatireoidismo assintomático que não atendem aos critérios para cirurgia: terceiro workshop internacional, 2008

Medição do cálcio sérico anualmente
Medição da creatinina sérica anualmente
Medição da densidade óssea na coluna, quadril e antebraço a cada 1-2 anos

O tratamento médico da hipercalcemia é discutido mais adiante na seção Tratamento para Hipercalcemia Maligna. Existem diversas terapias médicas coadjuvantes para pacientes que atingem os critérios para a cirurgia, mas recusam a paratireoidectomia ou são maus candidatos à operação. A manutenção da hidratação e a atividade física são importantes para todos os pacientes. Os bisfosfonatos e a terapia com estrógeno têm mostrado prevenir e mesmo inverter a baixa massa óssea em pacientes com hiperparatireoidismo. Finalmente, o cinacalcet pode diminuir os níveis séricos de cálcio em pacientes com hiperparatireoidismo primário. Esta droga é um ativador alostérico do CaR e inibe diretamente a liberação de PTH pelos adenomas paratireóideos. O cinacalcet mostrou boa eficácia no controle de níveis séricos de cálcio em um ano de ensaio clínico aleatório em pacientes com esta doença. A normalização do cálcio sérico continuou por até cinco anos de terapia em uma extensão de rótulo aberto deste ensaio. No entanto, o cinacalcet não normalizou os níveis de PTH nem preveniu a perda óssea, de modo que o seu papel no tratamento em longo prazo do hiperparatireoidismo primário é incerto.

Hipercalcemia da Malignidade

Definição

A causa mais comum da elevação dos níveis de cálcio em pacientes hospitalizados é a hipercalcemia da malignidade (HCAM). A HCAM possui dois subgrupos patológicos: a hipercalcemia humoral da malignidade (HHM), que é causada pela secreção de um fator que reabsorve osso (geralmente PTHrP) pela célula tumoral na circulação sistêmica; e a hipercalcemia osteolítica local (HOL), que é causada pela reabsorção óssea localizada ao

redor das células tumorais no esqueleto. HHM é também abordado no Capítulo 186.

Epidemiologia

A hipercalcemia, uma complicação frequente do câncer, ocorre em até 20 a 30% dos pacientes em algum momento durante o curso de sua doença maligna. A HCAM é geralmente uma manifestação da doença avançada e os investigadores estimaram que os pacientes com HCAM apresentem 50% de mortalidade em 30 dias. A HHM é classicamente associada a células escamosas tumorais de pulmão, cabeça e pescoço, esôfago e cérvice, doenças malignas uroteliais (tanto células renais quanto transicionais) e cânceres mamários. No entanto, foi relatado que quase todos os tipos de tumores secretam PTHrP e causam HHM. A HOL é mais frequentemente diagnosticada em pacientes com mieloma múltiplo ou câncer de mama.

Fisiopatologia

A causa principal da hipercalcemia na HCAM é a reabsorção óssea aumentada. Na HHM, os pacientes têm aumento generalizado no número e na atividade dos osteoclastos, enquanto na HOL, o número e a atividade dos osteoclastos estão aumentados somente na vizinhança das metástases esqueléticas. Em ambos os casos, a hipercalcemia se desenvolve quando o efluxo de cálcio do esqueleto excede a capacidade dos rins de excretar o excesso de cálcio que entra no FEC. Pacientes com HCAM, continuamente sofrem de náuseas e anorexia e apresentam poliúria induzida pela hipercalcemia. Portanto, a desidratação é um componente importante da apresentação de todos os pacientes com HCAM.

Em muitos casos, a HHM é causada pela secreção de PTHrP na circulação sistêmica pelas células tumorais. Como observado anteriormente, PTH e PTHrP ligam e ativam o PTH1R com a mesma afinidade. Logo, quando a PTHrP acessa a circulação sistêmica, ativa os receptores PTH/PTHrP nos ossos e estimula a reabsorção óssea no esqueleto, como ocorre no hiperparatireoidismo. No entanto, contrariamente aos pacientes com hiperparatireoidismo, os pacientes com HHM têm a formação óssea suprimida. Como não ocorre um aumento compensatório na formação óssea, os pacientes com HHM tendem a ser mais gravemente hipercalcêmicos do que os pacientes com hiperparatireoidismo. Outra diferença bioquímica importante entre essas duas doenças é que, na HHM, os níveis de $1,25(OH)_2$ vitamina D estão de normais a baixos ou baixos, logo a absorção intestinal de cálcio não está aumentada. Portanto, os ossos são a principal, e geralmente a única, fonte do excesso de cálcio nesta doença.

Na HOL, as células tumorais do esqueleto secretam várias citocinas no microambiente local que recruta novos osteoclastos para a área que circunda as células tumorais. Este processo leva à osteólise, que libera fatores de crescimento da matriz óssea que estimula o crescimento das células tumorais adjacentes. Este circuito pernicioso de retroalimentação positiva sustenta a reabsorção óssea patológica, leva à expansão da metástase óssea e pode resultar, em última instância, em dor local e fratura patológica. Quando o tamanho e número de metástases atingem um ponto em que a quantidade de cálcio liberada a partir do esqueleto excede a capacidade dos rins de excretá-la, a

hipercalcemia sistêmica aparece. Muitas pesquisas foram direcionadas para elucidar a natureza dos fatores ativadores de osteoclastos, secretados pelas metástases ósseas. No caso do mieloma múltiplo, várias citocinas, incluindo MIP-1α, fator de crescimento transformador-α, IL-1, IL-3, IL-6 e CD47, têm sido implicados. Trabalhos mais recentes têm sugerido que células de mieloma também secretam Dickkopf 1 (DKK-1), um inibidor da via de sinalização Wnt que suprime a atividade osteoblástica e a formação óssea. No caso de câncer de mama, a produção local de PTHrP, IL-8 e IL-11 parece ter importância na mediação de osteólise.

Diagnóstico

Pacientes com HHM se apresentam tipicamente com elevações moderadas a graves dos níveis séricos de cálcio, níveis séricos baixos ou baixos a normais de fósforo, níveis baixos de 1,25$(OH)_2$ vitamina D, níveis suprimidos de PTH e níveis circulantes elevados de PTHrP. Estes pacientes, por definição, apresentam nenhuma (ou muito pouca) metástase esquelética. Em contraste, os pacientes com HOL apresentam muitas metástases ósseas. Também apresentam hipercalcemia de moderada a grave, mas não possuem elevação na PTHrP e também apresentam concentrações séricas normais de fósforo. Pelo fato da HCAM ser uma manifestação tardia de doença maligna o tumor agressor é geralmente óbvio clinicamente e investigações laboratoriais detalhadas não são necessárias. No entanto, como o hiperparatireoidismo é comum na população em geral, este deveria ser excluído pela medição dos níveis de PTH em todos os pacientes hipercalcêmicos, mesmo naqueles com câncer. Em pacientes com suspeita de HHM, a documentação dos níveis elevados de PTHrP confirma o diagnóstico. Esta análise não é necessária em todos os casos, mas pode ser útil em pacientes com tipos incomuns de tumores e em ocorrências raras de HHM em associação com tumores benignos.

Tratamento

A reidratação é o primeiro passo no tratamento agudo da HCAM. Isto geralmente requer a infusão de solução salina isotônica na velocidade de 200 a 300 ml/hora e deve ser acompanhada de monitoramento rigoroso dos eletrólitos e da condição cardiovascular. Desde que a depleção de volume seja corrigida, o tratamento com diuréticos de alça pode ser iniciado para induzir a natriurese, o que aumenta a excreção renal de cálcio. A reidratação e a diurese forçada podem resultar em uma diminuição do cálcio sérico na ordem de 1 a 1,5 mg/dL. A única cura para a HCAM é o tratamento bem-sucedido da doença maligna associada; a hipercalcemia será resolvida com uma cirurgia bem-sucedida ou quimioterapia. Se o tumor não puder ser tratado com sucesso, terapias farmacológicas podem ser usadas para diminuir os níveis de cálcio transitoriamente. Pelo fato de a reabsorção óssea aumentada ser a principal causa da HCAM, drogas antirreabsortivas têm mostrado a maior eficácia para esta condição. A calcitonina é o agente antirreabsortivo que age mais rapidamente. Esta pode ser dada em doses de 4 a 8 UI/kg por via subcutânea ou intramuscular a cada seis a 12 horas. Este tratamento pode diminuir o cálcio sérico de 1 a 2 mg/dL durante várias

horas, mas a taquifilaxia à calcitonina ocorre dentro de 24 a 48 horas. Os bisfosfonatos são atualmente o tratamento-padrão para HCAM. O pamidronato já foi o medicamento mais utilizado para esta finalidade. A infusão intravenosa de 60 a 90 mg de pamidronato começa a diminuir o cálcio sérico após 24 a 72 horas e o nadir de cálcio sérico é alcançado dentro de cinco a seis dias. Até 70% dos pacientes experimentam a normalização dos níveis de cálcio que pode durar até 18 dias. Recentemente, o zoledronato se tornou o tratamento de escolha. Infusões intravenosas de 4 a 8 mg de zoledronato resultam na normalização do cálcio dentro de três a cinco dias em aproximadamente 90% dos pacientes, com duração da resposta de até 32 dias. Em um estudo comparativo, o zoledronato resultou em uma atenuação mais rápida e mais durável da hipercalcemia em pacientes com HCAM do que o pamidronato. A utilização de um anticorpo monoclonal humanizado neutralizante para o RANKL (denosumabe) para o tratamento de HCAM está atualmente sob investigação. A diálise com um banho isento de cálcio pode ser útil em pacientes com HCAM e insuficiência renal ou em pacientes que não toleram os bisfosfonatos.

Hipocalcemia

Definição

A hipocalcemia é definida como uma concentração anormalmente baixa de cálcio ionizado.

Fisiopatologia

A hipocalcemia pode ser causada por anormalidades da disponibilidade de PTH, resultar de resistência ao PTH devido a defeitos no receptor ou no pós-receptor de PTH ou ocorrer na condição de atividade normal ou elevada de PTH e função normal do receptor do PTH. Uma lista completa das causas de hipocalcemia é dada na Tabela 253-4. Os distúrbios selecionados são discutidos nas subseções seguintes.

Tabela 253-4

Causas de hipocalcemia

HIPOCALCEMIA RESULTANTE DA SECREÇÃO REDUZIDA OU AUSENTE DE PTH
Dano ou destruição cirúrgica das glândulas paratireoides
Doenças infiltrativas e deposição de metais pesados
Radiação de alta dose
Falha da organogênese: sequência de DiGeorge
Hipoparatireoidismo idiopático
Anormalidades moleculares no gene de PTH (perda de função-mutações)

Anormalidades moleculares no gene receptor e sensor do cálcio (ganho de função de mutações)
Síndrome poliglandular autoimune tipo 1
Defeitos funcionais na secreção de PTH
HIPOCALCEMIA RESULTANTE DA RESISTÊNCIA ÀS AÇÕES DO PTH
Hipomagnesemia
Pseudo-hipoparatireoidismo
HIPOCALCEMIA NA CONFIGURAÇÃO DOS NÍVEIS NORMAIS OU ELEVADOS DE PTH SÉRICO E FUNÇÃO RECEPTORA NORMAL DE PTH
Hipocalcemia induzida por hiperfosfatemia
Nutricional de vitamina D
Má absorção de vitamina D
Perda de função-mutações em um enzima 1α-hidroxilase
Resistência hereditária à vitamina D 1,25 $(OH)_2$
Hipocalcemia resultante da mineralização óssea acelerada (síndrome de ossos com fome)
Doença médica (sepse)
Medicamentos
PTH = hormônio paratireoide

Hipocalcemia Resultante de Anormalidades na Disponibilidade do Hormônio da Paratireoide

Vários distúrbios congênitos ou adquiridos podem levar ao desenvolvimento deficiente das glândulas paratireoides, falha na produção do hormônio ativo ou destruição das glândulas. Todos estes distúrbios se manifestam com hipocalcemia, geralmente com hiperfosfatemia associada, e níveis de PTH circulante indetectáveis ou inapropriadamente baixos.

Destruição das Glândulas Paratireoides

A destruição cirúrgica das glândulas paratireoides é a causa mais comum do hipoparatireoidismo. Devido à relação anatômica íntima das glândulas paratireoides com a tireoide, a retirada completa ou quase completa da glândula tireoide (Capítulo 233), como parte do tratamento da doença de Graves ou do câncer de tireoide, pode ser complicada pela destruição ou comprometimento vascular do tecido paratireóideo e graus variados de hipoparatireoidismo. O tratamento cirúrgico agressivo do câncer de cabeça e pescoço também pode causar danos à paratireoide. A destruição permanente da glândula paratireoide deve ser uma complicação rara da cirurgia de pescoço e com cirurgiões experientes isto ocorre em uma frequência de menos de 10%. É mais comum a disfunção temporária da paratireoide, chamada de paratireoide “atordoada”, que pode causar um declínio de aproximadamente 1 mg/dL no cálcio sérico total nas primeiras 24 a

48 horas após a operação. A causa presumida é o comprometimento vascular temporário ou danos mecânicos nas glândulas.

Doenças infiltrativas, doenças granulomatosas, metástases para as paratireoides e deposição de metais pesados são causas incomuns, mas reconhecidas, da destruição das paratireoides e do hipoparatireoidismo. Embora as glândulas paratireoides sejam bastante resistentes à radiação, foi descrita a ocorrência de hipoparatireoidismo em consequência do tratamento com iodo radioativo para o hipertireoidismo.

Hipomagnesemia

O magnésio é um cofator importante para a secreção de PTH, que é aparentemente necessária para a libertação do hormônio armazenado a partir de grânulos secretores. Em casos graves de hipomagnesemia (*i. e.*, níveis séricos <1 mg/dL), pode ocorrer supressão da secreção da paratireoide. É detectado com mais frequência em doenças gastrointestinais crônicas, deficiência nutricional, especialmente alcoolismo, ou na terapia com *cis*-platina. A resistência à ação do PTH no nível dos ossos e dos rins pode contribuir também para a hipocalcemia vista com deficiência de magnésio. O reabastecimento do estoques de magnésio restaura prontamente a função normal da paratireoide.

Hipoparatireoidismo Idiopático

O desenvolvimento deficiente isolado da glândula paratireoide é uma causa genética rara do hipoparatireoidismo. Anormalidades moleculares na biossíntese do PTH podem causar ausência genética do hormônio na presença aparentemente normal das glândulas da paratireoide. Além disso, mutações ativadoras no CaR podem levar à supressão inapropriada da secreção de PTH, uma condição referida como *hipocalcemia familiar autossômica dominante*. Nos indivíduos afetados, o receptor mutante sinaliza constante e leva à supressão contínua da secreção de PTH a despeito da hipocalcemia.

Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 1

Este distúrbio autoimune é caracterizado pelo desenvolvimento precoce do hipoparatireoidismo em associação com a doença de Addison e candidíase mucocutânea. Indivíduos mais afetados manifestam hipocalcemia ao redor dos 10 anos de idade. Além da doença de Addison, um terço destes pacientes desenvolve outros distúrbios endócrinos, como diabetes melito, anemia perniciosa ou falência ovariana prematura. Sabe-se atualmente que este distúrbio é causado por mutações no gene que codifica uma proteína regulatória autoimune (AIRE)

Hipoparatireoidismo Autoimune Causado por Anticorpos para o Receptor Sensor de Cálcio

Após a clonagem do CaR, alguns poucos casos têm sido relatados em que a presença de anticorpos para o CaR sugeriu causar hipoparatireoidismo. Nesta situação, o anticorpo parece ativar diretamente o CaR, suprimindo assim a secreção da paratireoide. Esses casos são raros. Embora os anticorpos para o CaR também tenham sido relatados com

frequência variável, geralmente baixa na síndrome autoimune poliglandular tipo 1, ainda não está claro qual o papel destes anticorpos. Eles parecem desempenhar um papel na patogênese do hipoparatireoidismo visto nesta síndrome.

Hipocalcemia Resultante da Resistência às Ações do Hormônio da Paratireoide

Pseudo-hipoparatireoidismo

A resistência do tecido periférico ao PTH foi classicamente denominada *pseudo-hipoparatireoidismo* (PHP). As manifestações bioquímicas características do PHP são hipocalcemia e hiperfosfatemia, assim como no hipoparatireoidismo paratiroprivo; no entanto, os níveis circulantes de PTH estão elevados, ao invés de baixos ou indetectáveis. O túbulo renal é o local primário da resistência ao PTH, embora graus variáveis de resistência esquelética também tenham sido relatados. Quando o esqueleto mantém sua sensibilidade ao PTH, lesões características de hiperparatireoidismo, incluindo osteíte fibrosa cística, podem-se desenvolver. O PTH estimula a produção renal da adenosina monofosfato cíclica (AMPc) renal e os níveis de AMPc aumentam na urina após a administração do hormônio. Foi revelada uma correlação direta entre o grau de resistência ao PTH (como demonstrado pela magnitude na alteração da excreção de AMPc ou pelo limiar de fosfato renal) e o nível de PTH no ambiente de circulação.

A resposta do AMPc renal é a base do teste de diagnóstico que permite a classificação parcial deste grupo heterogêneo de distúrbios. Indivíduos com PHP que demonstram uma resposta menos intensa do AMPc urinário apresentam o tipo I de PHP. Aqueles que geram uma resposta normal de AMPc têm o tipo II de PHP.

O tipo I de PHP foi adicionalmente caracterizado em tipos Ia, Ib e Ic. O tipo Ia descreve aqueles indivíduos com o fenótipo da osteodistrofia hereditária de Albright, definido pela estatura baixa e ossatura grande, fácies arredondada e o quarto metacarpo encurtado (Fig. 253-4). Calcificações de partes moles e múltiplas anormalidades endócrinas estão frequentemente presentes. Esses indivíduos geralmente têm uma mutação na α-subunidade do nucleotídeo de guanina que estimula a ligação da proteína reguladora G_s. Essa proteína acopla-se com os receptores da membrana para a adenil ciclase regulando, assim, a produção do AMPc dependente do receptor. A presença da G_s em vários tipos de células é responsável pela resistência generalizada ao hormônio que pode ocorrer. Por exemplo, os pacientes afetados possuem níveis elevados de tireotrofina com um estado eutireoidiano compensado. Diversos graus de resistência à gonadotrofina, ao hormônio antidiurético, ao hormônio adrenocorticotrófico e ao glucagon foram descritos. Pacientes com o tipo Ib de PHP só têm resistência ao PTH, sem o fenótipo da osteodistrofia hereditária de Albright. Foi sugerido que este fenótipo pode resultar de anormalidades no *imprinting* tecido-específico do gene G_s α, de modo que a função do $G_{s\alpha}$ é perdida especificamente nos rins, mas se mantém em outros tecidos. Pacientes sem a mutação no $G_{s\alpha}$, mas com anormalidades hormonais associadas e/ou osteodistrofia hereditária de Albright foram classificados como tendo o tipo Ic de PHP. A

subunidade catalítica da adenilato ciclase é um possível local para o defeito nesta última condição.

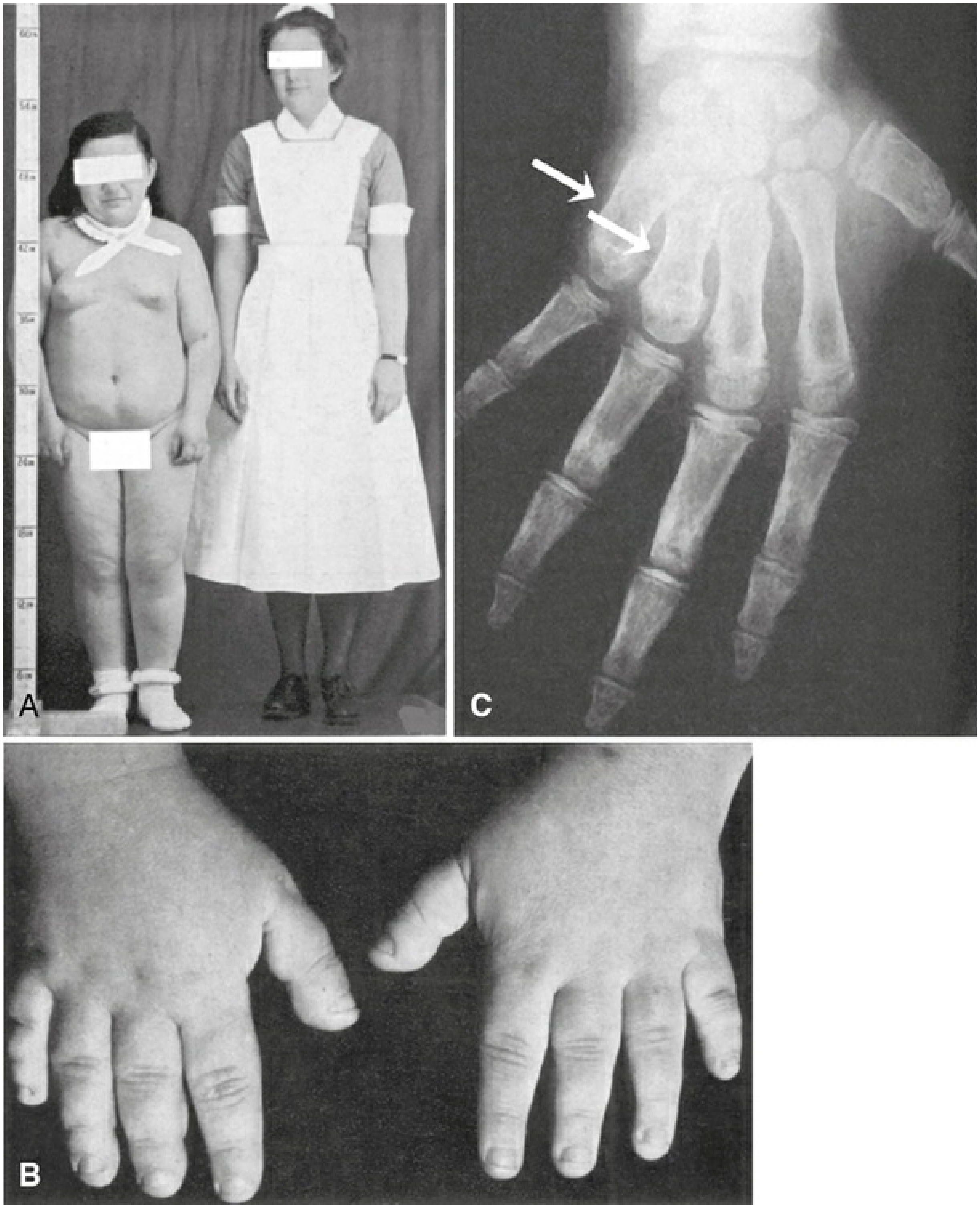

FIGURA 253-4 Pacientes com osteodistrofia hereditária de Albright. A, Observe a estatura baixa e as fácies redondas deste paciente. **B,** Mãos do paciente mostradas em **A**. Observe que o terceiro e quarto dedos são mais curtos do que o segundo. Isto ocorre devido a metacarpos curtos. **C,** Radiografia da mão de outro paciente; observe os quarto e quinto metacarpos curtos *(setas)*. (**A** e **B,** De Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudoparathyroidism—an example of Seabright-Bantam syndrome. *Endocrinology.* 1942;30:922; **C,** De Kolb FO, Steinbach HL. Pseudohypoparathyroidism with secondary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1962;22:59-70.)

O tipo II de PHP parece resultar de uma variedade de defeitos distais à geração do

AMPc na cascata de sinalização intracelular do PTH. Não existe um fenótipo distinto, embora tenham sido descritos vários achados autoimunes em alguns pacientes. Por fim, diversos investigadores sugeriram que um inibidor circulante de PTH pode desempenhar um papel na patogênese do PHP e indicaram que este inibidor pode ser gerado pelo próprio tecido da paratireoide. A resistência ao PTH também foi descrita na hipomagnesemia, como observado anteriormente.

Hipocalcemia nas Condições de Atividade Normal ou Aumentada do Hormônio da Paratireoide e da Função Normal do Receptor

A despeito da função normal do PTH e da sinalização intracelular do seu receptor, a hipocalcemia ainda pode resultar de distúrbios na homeostase do esqueleto, no metabolismo de vitamina D e em uma variedade de enfermidades clínicas.

Hipoproteinemia

A causa mais comum de um baixo nível sérico de cálcio em pacientes hospitalizados é uma redução na concentração de proteínas séricas (particularmente a albumina). Nestes pacientes, o cálcio ionizado não é afetado, sinais e sintomas de hipocalcemia estão ausentes. Concentrações baixas de albumina sérica são frequentemente observadas em pacientes com síndrome nefrótica, doenças crônicas, desnutrição, cirrose e expansão de volume. Uma norma comumente citada, que é usada para corrigir os efeitos da diminuição da albumina sérica na concentração total de cálcio sérico, é adicionar 0,8 mg/dL ao cálcio sérico total para cada 1 g/dL de declínio na albumina sérica abaixo de 4,0 g/dL. No entanto, esta estimativa é um tanto imprecisa, e é preferível para determinar a concentração de cálcio ionizado diretamente nesta definição.

Deficiência de Vitamina D

A síntese de vitamina D na pele requer uma exposição adequada à luz ultravioleta. Assim, a deficiência de vitamina D é menos comum, onde a exposição solar é abundante. Em latitudes extremas (p. ex., climas do norte da América do Norte) e onde a poluição industrial pode interferir com a transmissão da luz ultravioleta, o estado normal da vitamina D depende da ingestão adequada desta vitamina na alimentação. A suplementação de derivados do leite com vitamina D tem reduzido significativamente a incidência da deficiência de vitamina D na América do Norte. Os idosos, em particular, estão em risco para esta complicação por causa de seu comprometimento nutricional geral e exposição à luz solar limitada.

A hipocalcemia ocasional é vista apenas na deficiência grave de vitamina D. Os níveis séricos de PTH estão altos nesta condição. Os níveis séricos de fosfatase alcalina (de origem óssea) podem estar elevados como resultado da osteomalacia associada, que se manifesta por pseudofraturas dolorosas, principalmente em ossos longos que sustentam o peso. A melhor maneira de avaliar o estado da vitamina D é medir os níveis circulantes da 25 (OH) vitamina D. Os níveis deste metabólito são baixos na deficiência de vitamina D. Níveis mais baixos que 20 ng/mL indicam franca deficiência de vitamina D; níveis

abaixo de 30 ng/mL são considerados insuficientes. No entanto, a hipocalcemia geralmente não é vista até que os níveis séricos estejam muito baixos, frequentemente menos de 10 ng/mL. Os níveis circulantes de 1,25 $(OH)_2$ vitamina D podem ser baixos, normais ou elevados na definição de deficiência de vitamina D. Este achado pode parecer paradoxal, mas a 1,25 $(OH)_2$ vitamina D circula em concentrações 1.000 vezes inferiores do que a 25 (OH) vitamina D.

Como a vitamina D é uma vitamina solúvel em gordura, a má absorção generalizada de gordura pode também levar à deficiência de vitamina D. As doenças gastrointestinais como doença de Crohn, doença celíaca e insuficiência pancreática podem ser acompanhadas por hipocalcemia resultante da má absorção de vitamina D. A interrupção da circulação êntero-hepática da 25 (OH) vitamina D e da 1,25 $(OH)_2$ vitamina D pode diminuir reservas corporais de vitamina D nestas doenças. Hipocalcemia leve e o hiperparatireoidismo secundário também são observados em doenças hepáticas colestáticas como a cirrose biliar primária. Os níveis circulantes de 25 (OH) vitamina D são reduzidos nesta condição devido a hidroxilação prejudicada da vitamina D no fígado e da má absorção intestinal desta vitamina.

Hiperfosfatemia

Fosfato oral ou parentérico pode induzir um declínio das concentrações de cálcio no soro, e a hiperfosfatemia pode levar a franca hipocalcemia. As situações clínicas em que isto pode ocorrer incluem administração entérica ou parental excessiva de fosfato, síndrome da lise tumoral e insuficiência renal aguda induzida por rabdomiólise. A hipocalcemia induzida tanto pela administração de fosfato por via oral quanto parental é frequentemente associada à calcificação de partes moles. Tal calcificação ectópica foi observada durante o tratamento de hipofosfatemia resultante tanto de cetoacidose diabética ou de alcoolismo agudo. Adultos que recebem enemas contendo fosfato também podem se tornar hipocalcêmicos. Na maioria das circunstâncias, com a interrupção da ingestão de fosfato exógeno, o nível de cálcio sérico retorna prontamente ao normal. A hipocalcemia na condição de lise tumoral maciça resulta da liberação de fosfato intracelular como consequência da morte celular induzida por quimioterapia, geralmente durante o tratamento de neoplasias de rápida proliferação. A hipocalcemia pode continuar além do período da hiperfosfatemia e parece ser agravada pela supressão dos níveis de 1,25 $(OH)_2$ vitamina D. A rabdomiólise induzida por insuficiência renal aguda ocorre com trauma e abuso de drogas ou álcool. A hipocalcemia evidente pode ocorrer na fase oligúrica precoce e a hipercalcemia moderada a grave é observada na fase poliúrica subsequente. O aparecimento da hipercalcemia e dos níveis séricos altos de 1,25$(OH)_2$ vitamina D durante a fase diurética pode resultar no rápido desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário durante o período hipocalcêmico inicial.

Pancreatite

A hipocalcemia e a tetania foram reportadas em pacientes com pancreatite (Capítulo 146) no início dos anos 1940. Acredita-se que a lipase pancreática libertada a partir da

glândula danificada libere os ácidos graxos livres que quelam o cálcio, removendo-o assim da FEC. Hipomagnesemia resultante da baixa ingestão oral, do uso de álcool e de vômitos pode contribuir para a hipocalcemia. A hipocalcemia nesta condição de pancreatite frequentemente sugere uma evolução clínica ruim. O tratamento consiste na administração parental de cálcio e magnésio quando necessário.

Doença Renal Crônica

Doença renal progressiva (Capítulo 132) é associada a um declínio do cálcio sérico resultante de diversos fatores, entre estes: aumento sérico de fosfato devido ao declínio na capacidade dos rins para excretar o fosfato absorvido e uma diminuição dos níveis séricos da 1,25$(OH)_2$, vitamina D decorrente da diminuição da produção renal deste metabólito e do aumento nos níveis circulantes do fator de crescimento de fibroblastos 23, que suprime diretamente uma atividade 1α-hidroxilase. A hipocalcemia leva à estimulação crônica da paratireoide, que pode levar ao hiperparatireoidismo secundário grave e, até mesmo, ao terciário. A intervenção precoce com queletantes de fosfato e análogos de calcitriol ou calcitriol devem ser prescrita em pacientes com função renal significativamente prejudicada. Os desafios da controle da hipocalcemia em um paciente tratado com diálise estão fora do escopo deste capítulo (Capítulo 133).

Sepse

Ao redor de 20% dos pacientes sépticos (Capítulo 108) têm reduções do cálcio sérico ionizado. A hipocalcemia está associada a um pior prognóstico. Este fenômeno é mais descrito na sepse por Gram-negativo, mas tem ocorrido na síndrome do choque tóxico causada por infecção estafilocócica. A fisiopatologia da hipocalcemia nesta condição é desconhecida.

Manifestações Clínicas

As manifestações da hipocalcemia estão relacionadas principalmente ao aumento da irritabilidade neuromuscular. A tetania é o sinal clássico de hipocalcemia, mas nem sempre está presente. As parestesias são mais comuns e frequentemente ocorrem primeiro ao redor da boca e nas pontas dos dedos. Estas podem progredir para espasmos musculares evidentes na face e nas extremidades, sendo esta última caracterizada por espasmos carpopedais. O termo *tetania latente* se refere a sinais desencadeados por estímulos provocativos como isquemia ou percussão. O teste de Trousseau positivo é a indução de espasmo do carpo dentro de três minutos de insuflação de um esfigmomanômetro acima da pressão arterial sistólica. O sinal de Chvostek positivo é a percussão do nervo facial para induzir a contração involuntária dos músculos faciais, incluindo canto da boca, olhos e nariz. Nem o grau de hipocalcemia nem a rapidez com a qual esta se desenvolve estão necessariamente correlacionados com as manifestações clínicas, embora a frequência destes sinais evidentes aumente quando a concentração sérica de cálcio diminui para menos de 7,5 mg/dL.

Pacientes com hipomagnesemia ou hipercalemia podem apresentar sinais similares, que podem ser exacerbados pela hipocalcemia. Em contraste, hipermagnesemia ou

hipocalemia podem mascarar sintomas em um indivíduo hipocalcêmico. Anormalidades na repolarização cardíaca são observadas em indivíduos hipocalcêmicos, refletidas por um intervalo QT prolongado no eletrocardiograma.

Calcificações nos gânglios da base são achados típicos em hipoparatireoidismo de longa data. Osteoporose e anormalidades dentárias também foram descritas em hipoparatireoidismo crônico não tratado. Pele seca, cabelo áspero e uma forma de psoríase, que respondem à correção da hipocalcemia, foram descritas nesta condição clínica.

Diagnóstico

O passo inicial na avaliação da hipocalcemia é confirmar que o nível de cálcio ionizado é baixo (Fig. 253-5). Se a concentração de albumina sérica estiver em nível normal, o cálcio sérico total poderá refletir adequadamente a fração ionizada. Do contrário, o cálcio ionizado sérico deverá ser medido. Uma vez estabelecido que o paciente seja hipocalcêmico, o nível de PTH sérico deve ser medido. Um nível baixo ou indetectável de PTH na presença de hipocalcemia confirma o diagnóstico de hipoparatireoidismo. O foco do diagnóstico nesta condição deve ser nas doenças autoimunes, destrutivas e infiltrativas das glândulas paratireoides, assim como distúrbios genéticos que levam à ausência das glândulas paratireoides ou (como no caso de mutações ativadoras de CaR) sua ausência funcional. Se o nível sérico de PTH estiver elevado, logo o diagnóstico diferencial deveria focar os fatores que induzam resistência às ações do PTH. A presença de hiperfosfatemia sugere insuficiência renal e ingestão ou administração excessiva de sais de fosfato, concomitante. Um nível sérico baixo de fósforo em um cenário de hipocalcemia e PTH elevado sugere a possibilidade de deficiência de vitamina D e o nível sérico de 25(OH) vitamina D deve ser checado no início da avaliação. A presença de deficiência de vitamina D indica deficiência nutricional ou má absorção intestinal. O diagnóstico de hipomagnesemia deve ser excluído. Na ausência de qualquer uma dessas alterações, anormalidades fenotípicas, tais como aquelas vistas na osteodistrofia hereditária de Albright, devem ser procuradas, porque o PHP é uma possibilidade diagnóstica provável.

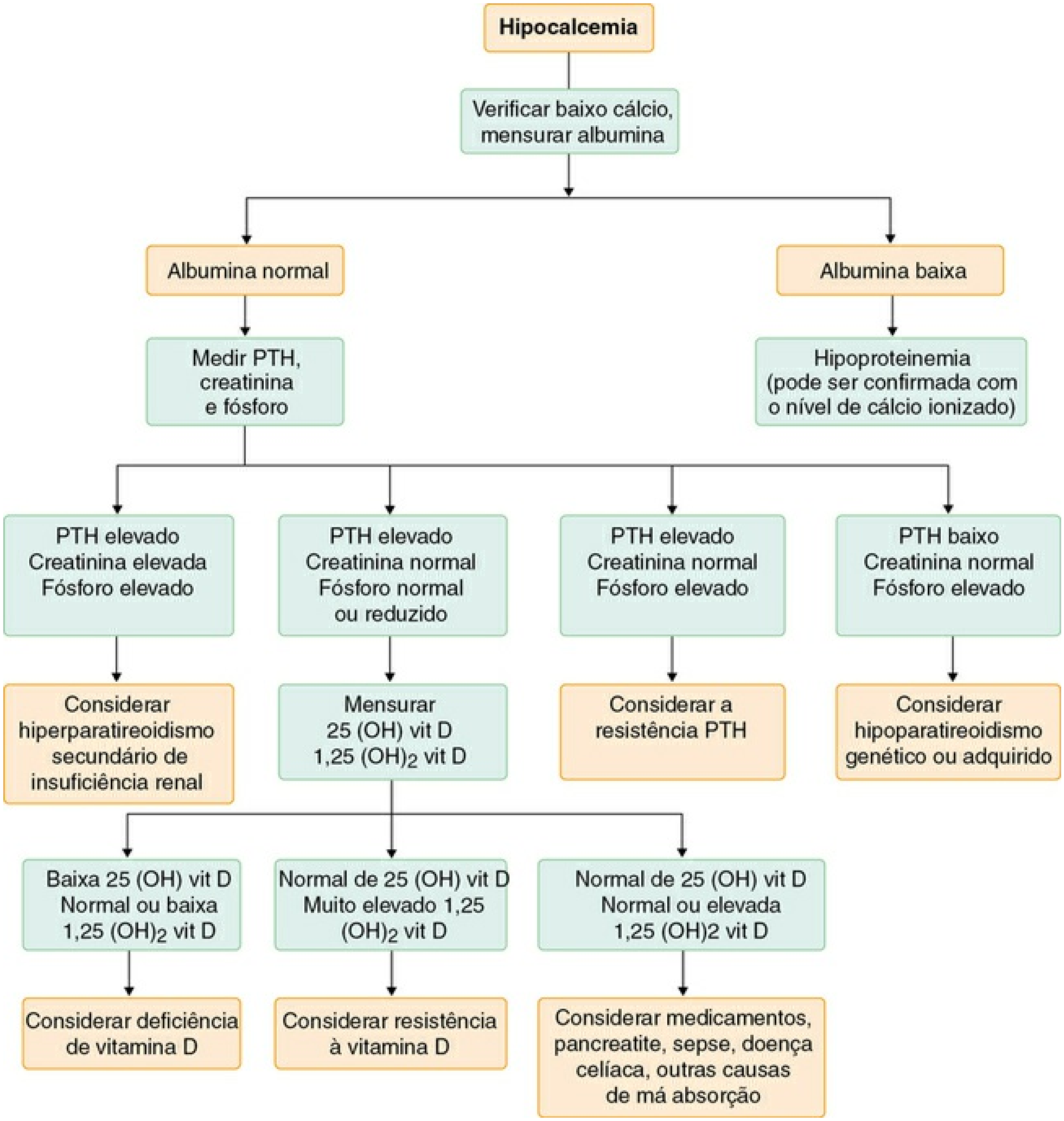

FIGURA 253-5 Abordagem algorítmica para o diagnóstico de hipercalcemia. PTH = hormônio paratireoide; vit = vitamina.

Tratamento

Controle Agudo

Convulsões induzidas pela hipocalcemia, laringospasmos e tetania são exemplos de condições clínicas nas quais a correção imediata da hipocalcemia é necessária. Nestas emergências, 10 a 20 mL de gluconato de cálcio a 10% devem ser infundidos por um período de 10 a 15 minutos. Este tratamento pode ser seguido, se necessário, de uma infusão de cálcio. Para este propósito, dez ampolas de gluconato de cálcio podem ser diluídas em 1 l de dextrose a 5% e, iniciando-se a uma velocidade de 50 mL/hora, esta velocidade de infusão pode ser titulada para manter o cálcio sérico na faixa do limite

inferior da normalidade.

Em pacientes com hipomagnesemia, a terapia com magnésio pode ser necessária para restaurar a secreção de PTH e a sua atividade periférica. Antes da administração dos sais de magnésio, devem ser asseguradas uma função renal e uma excreção urinária adequadas. No quadro agudo, o magnésio elementar pode ser infundido lentamente, com o peso corporal até 2,4 mg/ kg administrado durante um período de 20 minutos (até um máximo de 180 mg). A duração da terapia parental deve ser individualizada e a manutenção com sais de magnésio orais deve ser introduzida quando se pode prever a evolução da hipomagnesemia.

A administração de cálcio ou magnésio intravenoso deve ser monitorada cuidadosamente. O estado cardíaco do paciente deve ser acompanhado, e as infusões interrompidas se ocorrerem alterações eletrocardiográficas. Reflexos tendíneos profundos podem ser utilizados para monitorar a toxicidade do magnésio e a terapia deve ser interrompida se os reflexos diminuírem. O gluconato de cálcio intravenoso é um antídoto vantajoso para a intoxicação por magnésio e deve ser avaliado à beira do leito do paciente.

Tratamento a Longo Prazo

Muitos dos casos de hipocalcemia discutidos anteriormente são corrigidos tratando-se o distúrbio subjacente (p. ex., deficiência de vitamina D, síndrome de lise tumoral). No entanto, alguns pacientes requerem terapia de manutenção para hipocalcemia, incluindo hipoparatireoidismo, PHP e estados de resistência à vitamina D.

O hipoparatireoidismo, seja primário ou secundário ao trauma ou cirurgia, é a condição mais frequentemente encontrada que necessita de uma terapia de longo prazo para a manutenção das concentrações de cálcio circulantes. Nestes indivíduos, o objetivo é manter o cálcio sérico na faixa do limite inferior da normalidade (8,5 a 9,2 mg/dL). Esta abordagem reduzirá a probabilidade de sintomas como formigamento perioral, sinais como espasmos carpopedais e complicações mais duradouras como catarata. O aumento do nível de cálcio sérico dentro da faixa média ao limite superior da normalidade pode resultar em hipercalciúria, nefrocalcinose e nefrolitíase.

Não existe uma única melhor forma para se alcançar os níveis-alvo de cálcio, embora a combinação de um metabólito da vitamina D com suplementos de cálcio seja geralmente a preferida. Muitas preparações diferentes de ambos estão disponíveis. Por causa da toxicidade prolongada que ocorre com a ingestão excessiva de ergocalciferol ou 25(OH) vitamina D, o uso de preparações de vitamina D de ação rápida é geralmente preferido para o tratamento do hipoparatireoidismo. O calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$] e o di-hidrotaquisterol são duas preparações apropriadas para este propósito. Ambas são totalmente ativas *in vivo*. Em geral, o melhor é estabelecer uma dose estável de um desses agentes e refinar o nível de cálcio sérico, ajustando a ingestão de cálcio suplementar, em vez de fazer alterações repetidas na terapia com metabólito de vitamina D. O calcitriol pode ser utilizado na maioria dos pacientes. A dose de calcitriol pode variar com apenas 0,25 até 2,0 μg/dia. A meia-vida biológica da droga é de 12 a 14 horas. Quando a hipercalcemia se desenvolve durante a terapia com

calcitriol, esta geralmente resolve em três a quatro dias após a descontinuação da droga, embora possa persistir por mais de uma semana. Além de uma dieta rica em cálcio, os suplementos de cálcio são importantes para o tratamento de hipoparatireoidismo, e as doses de 1.000 a 2.000 mg / dia podem ser necessárias. Preparações que incluem sais de carbonato, citrato, lactato, gluconato e glucobionato são apropriadas para este propósito. Em alguns pacientes com hipoparatireoidismo, um diurético tiazídico pode ser útil para aumentar os níveis séricos de cálcio e reduzir a hipercalciúria que pode ocorrer com a instituição do tratamento. O tratamento a longo prazo de hipoparatireoidismo com PTH humano sintético ainda não é prático, embora a terapia por até três anos tenha sido bem tolerada em um estudo clínico. Estresses como traumas, infecções e gravidez podem aumentar as necessidades das doses terapêuticas de pacientes com hipocalcemia crônica e o clínico deve estar atento para essa possibilidade.

Grau A

1. Peacock, M., Bolognese, M. A., Borofsky, M., et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:4860–4867.

Leituras sugeridas

Augustine, M. M., Bravo, P. E., Zeiger, M. A. Treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011; 17:75–82. *Análise incluindo imagens para a localização pré-operatória e o uso de endoscópico, vídeo e paratireoidectomia robô-assistida minimamente invasivos.*

Bilezikian, J. P., Khan, A. A., Potts, J. T., Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism; summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:335–339. *Análise das últimas recomendações de especialistas para o tratamento de hiperparatireoidismo.*

Felger, E. A., Kandil, E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43:417–432. *Análise enfatizando o papel da cirurgia, incluindo a localização pré-operatória e medição hormonal intraoperatória da paratireoide.*

Sankaran, S., Gamble, G., Bolland, M. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:1653–1662. *Os tratamentos cirúrgicos e antirreabsortivos aumentam a densidade mineral óssea no hiperparatiroidismo primário leve a um grau semelhante.*

Sharretts, J. M., Kebebew, E., Simonds, W. F. Parathyroid cancer. *Semin Oncol*. 2010; 37:580–590. *Este tumor maligno incomum é uma causa rara e grave de hiperparatireoidismo primário.*

254

Carcinoma medular da tireoide e calcitonina

Samuel A. Wells, Jr.

Carcinoma medular da tireoide

Definição

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é uma forma relativamente rara de câncer de tireoide que ocorre tanto esporadicamente ou como parte de neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo 2.

Epidemiologia

O CMT representa 5 a 10% das neoplasias de tireoide, e há 1.500 a 3.000 casos novos nos Estados Unidos a cada ano. Em 25% dos casos, o CMT ocorre como componente de MEN 2 ou de síndromes relacionadas: MEN 2A, (80%), MEN 2B (5%) e CMT familial (15%) (Tabela 254-1). A incidência das formas hereditárias de CMT é de 1 em 30.000 pessoas.

Tabela 254-1

Neoplasia endócrina múltipla (men) tipo 2 e síndromes relacionadas

NEM 2A
Carcinoma medular da tireoide (≈100%)
Feocromocitoma (50%)
Hiperparatireoidismo (20–30%)
VARIANTES DE NEM 2A
MEN 2A com líquen cutâneo amiloidótico
MEN 2A com doença de Hirschsprung
CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE FAMILIAR
MEN 2B
Carcinoma medular da tireoide (≈100%)
Feocromocitoma (50%)
Neuroma mucosal, ganglioneuromatose, hábito marfanoide, anormalidades do cólon, fenótipo característico (100%)

Fisiopatologia

O CMT origina-se a partir de células C derivadas das cristas neurais, que se localizam nos polos superiores do lobo tireoidiano durante a embriogênese à medida que o complexo da tireoide lateral se fecha. Apesar do CMT se originar no parênquima tireoidiano, ele é na verdade um tumor neuroendócrino, uma vez que não surge a partir das células foliculares da tireoide. O CMT esporádico ocorre como um tumor solitário, enquanto nas formas hereditárias de CMT, o tumor envolve ambos os lobos da tireoide e é multifocal. Em pacientes com CMT hereditário, a primeira manifestação desse distúrbio da célula C é a hiperplasia da célula C, que progride ao longo do tempo para CMT microinvasivo e, em seguida, CMT invasivo.

As células C têm atividade biossintética diversa e secretam calcitonina, antígeno carcinoembrionário (CEA), cromogranina-A, histaminase, somatostatina, peptídeo liberador de gastrina e e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Desses marcadores, a calcitonina e o CEA são os mais úteis clinicamente, e ambos são excelentes marcadores séricos de CMT. O hormônio calcitonina já foi considerado importante na homeostase do cálcio, no entanto, a sua importância fisiológica foi recentemente questionada. Histologicamente, as células do CMT são fusiformes, e a coloração especial demonstra calcitonina e CEA. Com a idade, a porção central do tumor se calcifica, o que pode ser visto em estudos de imagem radiográfica.

Mutações dominante-negativas, ativadoras, germinativas, *missense* ou de ponto do proto-oncogene *RET* estão presentes em praticamente todos os casos de CMT hereditário. As mutações somáticas do gene *RET* são demonstradas em pelo menos metade dos CMTs esporádicos. O *RET* está localizado na região do cromossomo 10q11.2 pericentromérica e das sequências de 21 éxons, incluindo mais que 60 kb de DNA genômico. O *RET* é altamente conservado. sendo homólogo em vertebrados inferiores e na mosca da fruta. O *RET* desempenha um papel central em várias cascatas de sinalização intracelulares que regulam a diferenciação celular, proliferação, migração e sobrevivência. A proteína RET é expressa no desenvolvimento de células neuroendócrinas (incluindo células C tireoide; células suprarrenais; células paratireoide; células neurais; incluindo as células ganglionares parassimpáticas e simpáticas; e células dos testículos e no trato urogenital).

MEN 2A, MEN 2B, e CMT familial (CMTF) são herdados de forma autossômica dominante com penetrância quase completa e, no caso de MEN 2A e MEN 2B, expressividade variável. Aproximadamente 75 mutações *RET* foram reportadas em associação com MEN 2A, MEN 2B, e CMTF, e 95% das famílias com uma das formas de CMT hereditário demonstraram mutações *RET*. As mutações para MEN 2A estão localizadas principalmente na região extracelular rica em cisteína do éxon 10 (incluindo os códons 609, 611, 618 e 620) e do éxon 11 (incluindo os códons 630 e 634). Aproximadamente 85% das mutações associadas a MEN 2A envolvem o códon 634 do *RET*, aproximadamente metade dos quais são mutações *C634R RET*. As mutações características de CMTF também ocorrem nos éxons 10 e 11, no entanto, as mutações de ponto não cisteína também foram encontradas no éxon 8 (códons 532 e 533), no éxon 13 (códons 768, 790 e 791), no éxon 14 (códons 804 e 844), no éxon 15 (códon 891) e no éxon 16 (códon 912).

Ao contrário do mecanismo em MEN 2A e CMTF, as mutações MEN 2B ocorrem no domínio da quinase e causam a ativação constitutiva do RET na forma monomérica de RET alterando, assim, a especificidade do substrato, presumivelmente devido a uma alteração conformacional na bolsa de ligação da quinase. Aproximadamente 95% das mutações causadoras de MEN 2B estão no códon 918 (éxon 16), e 5% estão localizados no códon 883 (éxon 15).

Estima-se que a doença surge de novo em 50% dos pacientes com MEN 2B e em 10% dos pacientes com MEN 2A e CMTF. Em todos os casos fundadores estudados até o momento, a mutação surgiu de novo a partir do alelo paterno.

Manifestações Clínicas

O pico de incidência de CMT esporádico é na quinta década de vida, e a maioria dos pacientes apresentam um nódulo tireoidiano solitário e metástases linfonodais, embora estes últimos não possam ser evidentes no exame físico. Clinicamente, os tumores são mais agressivos que o carcinoma papilífero e carcinoma folicular de tireoide e, em geral, a taxa de sobrevida de 10 anos é de 75%.

O CMT ocorre em praticamente todos os pacientes com MEN 2A, MEN 2B, e CMTF e é a causa mais comum de morte em pacientes afetados. Aproximadamente 50% dos pacientes com MEN 2A e MEN 2B desenvolvem feocromocitomas (Caps. 235 e 239). Um feocromocitoma não diagnosticado, que se torna conhecido durante a indução da anestesia para o parto ou a tireoidectomia, pode ser catastrófico e, muitas vezes, letal. Assim, o feocromocitoma deve ser excluído em todos os pacientes com diagnóstico confirmado ou presumido de CMT hereditário (Capítulo 235).

A hiperplasia da paratireoide ocorre em 30% dos pacientes com MEN 2A e geralmente envolve todas as quatro glândulas. A doença é frequentemente assintomática, com a única anormalidade sendo uma elevada concentração de cálcio no soro.

Há uma forte relação entre genótipo e fenótipo em pacientes com MEN 2A. Por exemplo, os feocromocitomas são mais comuns em doentes com mutações no éxon 11 (particularmente o códon 634). Além disso, a presença de hiperparatireoidismo está associada a mutações códon 634, sobretudo a mutação *C634R*. A agressividade clínica de CMT (idade de início, tamanho do tumor, frequência de metástases regionais e distantes) está relacionada com a forma de CMT hereditário. Por exemplo, o CMT associado ao MEN 2B é muito mais agressivo do que o que ocorre com MEN 2A ou CMTF. A base principal para a diferença é que as mutações MEN 2B estão associadas a maior atividade de quinase basal e, portanto, são mais altamente ativadoras em comparação às mutações que ocorrem no MEN 2A e CMTF.

Os pacientes com MEN 2A também podem desenvolver um dos distúrbios associados: líquen cutâneo amiloidótico ou doença de Hirschsprung. O líquen cutâneo amiloidótico ocorre em cerca de 25% dos pacientes com MEN 2A e envolve a região interescapular das costas, o que corresponde a dermátomos T2 a T6. Prurido, o sintoma dominante, leva a arranhões repetitivos e alterações cutâneas secundárias caracterizadas pela deposição de amiloide. A lesão pode ser evidente na infância, servindo assim como um marcador precursor de MEN 2A. O líquen cutâneo amiloidótico está associado a uma mutação do

códon 634 do *RET*.

A doença de Hirschsprung, que se manifesta pela ausência de células ganglionares intrínsecas no trato distal gastrointestinal, foi relatada em 30 ou mais famílias com MEN 2A ou CMTF e está associada a mutações no éxon 10 do *RET* envolvendo os códons 609 (15%), 611 (4%), 618 (30 a 35%) e 620 (50%). Em estudos funcionais, a expressão do receptor RET na superfície celular é menor do que a encontrada com a mutação do códon 634, sugerindo um novo mecanismo através do qual essas mutações possuam um efeito duplo: a transformação das células C levando ao CMT, e a inibição do transporte da proteína para a membrana plasmática, resultando na ausência das células ganglionares e no desenvolvimento da doença de Hirschsprung.

Os pacientes com MEN 2B desenvolvem neuromas da mucosa, ganglioneuromatose por todo o trato aerodigestivo, hipotonia e hipertrofia dos nervos da córnea. Eles também desenvolvem disfunção do cólon que se manifesta por dor abdominal e obstrução intestinal por vezes necessitando de cirurgia. Os pacientes têm uma aparência física característica, que pode não ser evidente no início da vida. A falha no diagnóstico de MEN 2B em uma idade jovem pode ser catastrófica, porque o CMT se desenvolve cedo; muitas vezes é evidente logo após o nascimento, e metástases regionais ou distantes ocorrem logo depois.

Os pacientes com CMTF desenvolvem apenas CMT, que, em relação aos tumores em pacientes com MEN 2A e MEN 2B, tem um crescimento lento. Tem havido questionamentos para saber se o CMTF é uma doença distinta ou uma forma de MEN 2A.

Diagnóstico

Uma vez descoberto que as células C secretam calcitonina, a dosagem dos níveis séricos deste hormônio, quer no seu estado basal ou após a administração intravenosa de cálcio ou pentagastrina, tornou-se o principal método diagnóstico de um distúrbio da célula C. Com a descoberta de que MEN 2A, MEN 2B e CMTF são causados por mutações no proto-oncogene *RET*, a análise direta de DNA para detectar um alelo mutado do gene *RET* substituiu a dosagem de calcitonina sérica como método de escolha para a identificação de membros afetados da família. Atualmente, a dosagem da calcitonina sérica é utilizada para avaliar a progressão da doença, seja após tireoidectomia para CMT ou durante o curso do tratamento médico para a doença avançada. Nos países europeus, é uma prática comum dosar a calcitonina sérica basal em pacientes com doença nodular; esta técnica tem se mostrado mais eficaz do que a citologia de aspiração por agulha fina na detecção de pacientes com CMT.

O site do *GENETESTS* lista atualmente 38 laboratórios que realizam a análise genética do gene *RET* em MEN 2A, MEN 2B, CMTF e CMT esporádico (http://www.genetests.org). Quase todos os laboratórios utilizam análise de sequenciamento direto para avaliar mutações nos éxons 10, 11, 13, 14, 15 e 16, e alguns laboratórios incluem o éxon 8. Se nenhuma mutação é encontrada nestes éxons, toda a região codificadora de *RET* pode ser sequenciada. As mutações *RET* nos éxons 10 ou 11 são identificadas em mais de 95% das famílias com MEN 2A ou CMTF.

Aproximadamente 7% dos pacientes com CMT aparentemente esporádico têm MEN 2A ou CMTF, portanto, é importante realizar a análise genética em todos os pacientes com doença "esporádica". O diagnóstico de CMT hereditário amplia o espectro da doença a ser considerada pelo médico responsável, e também cria a obrigação de triar os membros da família, alguns dos quais terão CMT em estágio inicial.

Tratamento Rx

O principal tratamento para pacientes com CMT é a tireoidectomia total e ressecção dos linfonodos do compartimento central do pescoço, uma área delimitada pelo osso hioide superiormente, a entrada torácica inferiormente e as bainhas carotídeas lateralmente (níveis I a VI). A tireoidectomia total é indicada devido à incidência da propagação linfática intratireoide ser de 10 a 20%, e, ainda que a doença pareça ser esporádica, o estado hereditário do paciente normalmente é desconhecido no momento da tireoidectomia. Se os linfonodos são palpáveis no pescoço ipsilateral ou contralateral ou são evidentes no exame de ultrassom pré-operatório, os compartimentos laterais (níveis II a V) devem ser esvaziados. Durante o procedimento, muito cuidado deve ser tomado para preservar as glândulas paratireoides, o nervo laríngeo recorrente e o ramo externo do nervo laríngeo superior.

Os níveis pré-operatórios séricos de calcitonina e CEA são importantes preditores de metástases linfonodais. Metade dos pacientes com níveis de calcitonina sérica superior a 3.000 pg/mL e 30% dos pacientes com níveis de CEA superiores a 10 ng/nl têm metástases linfonodais. A presença de metástases linfonodais regionais está associada à persistência de doença após o tratamento cirúrgico, indicado pela normalização da calcitonina sérica em apenas 10% dos pacientes com doença linfonodo-positiva, em comparação a 60% dos pacientes com doença linfonodo-negativa. Mesmo que a ressecção cirúrgica raramente cure pacientes com metástases em linfonodos regionais, muitos têm um bom prognóstico, com taxas de sobrevida de cinco a 10 anos de 80 e 70%, respectivamente.

Uma nova abordagem cirúrgica após a tireoidectomia inicial é indicada em pacientes com complicações graves decorrentes da recidiva tumoral com compressão ou invasão de estruturas vitais, como a medula espinal, vias aéreas ou esôfago. O alívio muitas vezes segue a excisão do tumor ou citorredução (*debulking*). Além disso, os pacientes que estiverem com diarreia intratável devido à secreção tumoral de hormônios, presumivelmente calcitonina, podem obter alívio dos sintomas através da ablação do tumor. Raramente, os pacientes com CMT desenvolvem a síndrome de Cushing devido à secreção inapropriada de ACTH ou hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Esses pacientes geralmente apresentam doença avançada, e a adrenalectomia bilateral pode ser necessária se os inibidores da esteroidogênese forem ineficazes. Este é um sinal de mau prognóstico e está associado a uma sobrevida média de dois anos.

Os pacientes que desenvolvem CMT persistente ou recorrente seguindo tireoidectomia, como indicado pelos níveis séricos elevados de calcitonina ou CEA, também são candidatos para reoperação, no entanto, o benefício de tais procedimentos

cirúrgicos é questionável pela falta de dados a longo prazo sobre a qualidade de vida e de sobrevida.

O tratamento do feocromocitoma é adrenalectomia, como descrita no Capítulo 235. O hiperparatireoidismo é tratado com a ressecção de três paratireoides e meia ou pela paratireoidectomia total com autotransplante heterotópico.

Para pacientes com CMT localmente avançado ou metastático, os regimes quimioterápicos de agente único ou agentes combinados têm sido minimamente eficazes, e a quimioterapia não desempenha um papel importante em pacientes com doença avançada. Do mesmo modo, a radioterapia externa tem pouco efeito sobre os tumores primários ou metástases de tecidos moles e é indicada apenas para o tratamento do sistema nervoso central ou das metástases ósseas.

Com a demonstração de que o imatinib inibidor da tirosina quinase induziu remissão em pacientes com leucemia mieloide crônica e tumores estromais gastrointestinais, havia esperança de que terapêuticas semelhantes de pequenas moléculas seriam desenvolvidos para pacientes com CMT. O inibidor da tirosina quinase, vandetanibe, inibe a sinalização do fator de crescimento endotelial vascular, a angiogênese, o crescimento do tumor, a atividade tirosina quinase KDR e as quinases RET oncogênicas. O estudo de fase II do vandetanibe em CMT localmente avançado ou metastático hereditário resultou em resposta parcial em 20% dos pacientes e uma taxa de controle da doença de 80%. Resultados semelhantes foram observados com outros inibidores tirosina quinase. Assim, há esperança de que terapias sistêmicas mais eficazes estarão disponíveis para os pacientes com doença avançada e, talvez, para pacientes com doença mínima após a tireoidectomia primária para o CMT.

Prevenção

Existem várias síndromes de câncer hereditário em que a causa foi identificada. Em muitas destas síndromes, a remoção do órgão com risco de malignidade é considerada uma estratégia preventiva. Os pacientes com MEN 2A, MEN 2B e CMTF são candidatos ideais para a tireoidectomia profilática, porque o modo de herança genética é caracterizado pela penetrância quase completa, e a análise genética identifica os portadores de um alelo *RET* mutado que estão destinados a desenvolver MTC. Além disso, a tireoide é facilmente removida, com mínima morbidade e virtualmente nenhuma mortalidade; existe um substituto adequado para a função do órgão, e há um teste laboratorial confiável para determinar se o paciente ficou livre de doença.

Membros de famílias com CMT hereditário jovens e aparentemente normais que possuam um alelo *RET* mutado na triagem genética têm grandes chances de serem curados por tireoidectomia profilática. Cirurgiões em vários países têm relatado sucesso com este procedimento cirúrgico, e a questão não é mais se deve ser feito, mas sim em qual idade.

O Consensus Committee do 7° Workshop Internacional sobre MEN, o grupo EUROMEN e o International Guideline Committee of the American Thyroid Association propuseram diretrizes para o momento da tireoidectomia profilática em pacientes com

MEN 2A, MEN 2B e CMTF. As recomendações dos três grupos são semelhantes, em que as crianças com MEN 2B (ou com mutações nos códons 918 ou 882) devem ser submetidas a tireoidectomia no momento do diagnóstico, mesmo durante os primeiros meses de vida. As crianças com mutações nos códons 611, 618, 620 ou 634 devem ter a tireoide removida com cinco anos de idade ou antes. Em crianças com mutações em outros códons *RET*, o momento recomendado para a tireoidectomia é menos claro, mas é geralmente entre cinco e 10 anos de idade. Alguns médicos se baseiam nos níveis de calcitonina basal ou estimulada para determinar o momento mais adequado para a tireoidectomia.

Prognóstico

O prognóstico ruim está associado aos seguintes achados: tumor primário de grande tamanho, metástases para os linfonodos regionais, níveis séricos de calcitonina e CEA no pré-operatório marcadamente elevados, invasão extratireoidiana da traqueia ou tecidos moles no intraoperatório, níveis séricos de calcitonina e CEA no pós-operatório elevados ou em elevação, e evidência radiográfica de metástases a distância. Geralmente, o CMT é mais agressivo em pacientes com doença esporádica do que naqueles com doença hereditária. Da mesma forma, os pacientes com MEN 2B e com MEN 2A que têm mutações *RET* no códon 634 têm um diagnóstico pior do que aqueles com mutações *RET* nos outros códons. Os pacientes aparentemente curados por tireoidectomia são acompanhados em intervalos de seis meses, através da dosagem dos níveis séricos de calcitonina. O tempo de duplicação de calcitonina sérica é muito útil para prever o curso da doença; tempos de duplicação de calcitonina menores que seis meses (*versus* aqueles com > 24 meses) são associados a um mau prognóstico.

No Brasil

No Brasil, o CMT ainda é pouco estudado. Entretanto, há o interesse de algumas instituições acadêmicas de investigar a prevalência e o perfil clínico do CMT esporádico e hereditário no Brasil. Desta maneira, a investigação genética tem sido realizada em um grande número de pacientes e apesar de poucos dados já publicados, está claro que a prevalência do CMT hereditário e esporádico é semelhante aos dados já existentes de outros países como os Estados Unidos e da Europa.

Além do avanço no diagnóstico genético no Brasil, disponível não só em instituições acadêmicas, mas em vários laboratórios privados, é importante notar que o Brasil, através de instituições acadêmicas, também tem participado de estudos clínicos multicêntricos internacionais que avaliam a eficácia de terapias de alvo molecular em pacientes com CMT metastático avançado incluindo o vandetanibe e o cabozantinibe. Estes dois inibidores de tirosina quinase foram recentemente aprovados para o tratamento do CMT metastático pelo *Federal Drug Administration* (FDA) americano. O vandetanibe, o primeiro medicamento aprovado nos Estados Unidos e na Europa, foi

aprovado no Brasil pela ANVISA no final de 2012 e em breve estará disponível no Brasil. A experiência adquirida nestes estudos indica que estes medicamentos devem ser utilizados no tratamento do CMT metastático irressecável e em progressão e/ou em pacientes com sintomas decorrentes da doença metastática. Muita cautela deve se ter com o uso destes medicamentos já que eles não são livres de efeitos colaterais.

Bibliografia

Da Silva, A. M., Maciel, R. M., Da Silva, M. R. A novel-germline point mutation in RET exon 8 (Gly533Cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11):5838–5843.

Toledo, R. A., Sekiya, T., Longuini, V. C., et al. Narrowing the gap of personalized medicine in emerging countries: the case of multiple endocrine neoplasias in Brazil. *Clinics*. 2012; 67(Suppl 1):3–6.

Almeida, M. Q., Hoff, A. O. Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2012; 24(3):229–234.

Leituras sugeridas

Ahmed, S. R., Ball, D. W. Incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1237–1245. *Pacientes com níveis séricos de calcitonina elevados persistentes, teste de RET positivo, ou doença nodal são bons candidatos para tireoidectomia, enquanto os pacientes com calcitonina undetecTabela, testes de RET negativo e sem alterações ultrassonográficas muitas vezes podem ser observados de forma conservadora.*

Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19:565–612. *Recomendações para o tratamento de pacientes com MEN 2 e síndromes relacionadas.*

Romei, C., Cosci, B., Renzini, G., et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (CMT) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial CMT (FCMT). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74:241–247. *Triagem genética RET em casos aparentemente esporádicos é uma ferramenta importante para o diagnóstico pré-clínico e tratamento precoce de familiares afetados sem suspeitas.*

Doença óssea de Paget

G. David Roodman

Definição

A doença de Paget é um transtorno focal do esqueleto, e é a segunda doença óssea mais comum, superada unicamente pela osteoporose. Ela afeta cerca de 1% a 2% dos adultos com idade acima de 55 anos nos Estados Unidos e até 4% a 6% dos adultos com idade igual ou superior a 55 anos em algumas regiões do Reino Unido. A doença de Paget é a forma mais exagerada de remodelação óssea, com aumentos de todas as fases deste processo. A fase inicial se caracteriza por uma reabsorção óssea muito aumentada, seguida por uma abundante formação de osso novo. O novo osso é um tecido anormal com colágeno desorganizado. Este aumento da formação óssea acarreta aumento e deformidade do osso, devido à sua má qualidade.

Epidemiologia e Etiologia

A causa da doença de Paget não é conhecida. Todavia, a predisposição genética tem sido claramente estabelecida. Aproximadamente 40% dos pacientes portadores da doença de Paget têm um familiar em primeiro grau afetado, e já foi descrito um grande número de famílias apresentando transmissão vertical da doença de Paget e um padrão de herança autossômico dominante. Pelo menos seis *locus* genéticos foram associados à doença de Paget e as mutações mais frequentes são aquelas no gene do sequestossomo 1 *(SQSTM1)*, também designado como p62. Mutações de *SQSTM1* foram detectadas em 30% dos pacientes apresentando doença de Paget familiar e em 10% dos pacientes apresentando doença de Paget esporádica. Embora a penetrância do gene para doença de Paget seja alta, ela pode variar em famílias com predisposição genética. Pacientes idosos com mutações de *SQSTM1* podem não ter nenhuma evidência de doença de Paget ainda que sejam homozigotos para esta mutação.

A anormalidade celular principal da doença de Paget se localiza no osteoclasto. Essas células contêm inclusões nucleares que se assemelham a nucleocapsídeos de paramixovírus. Tanto proteínas como transcritos de nucleocapsídeos do vírus do sarampo e do vírus respiratório sincicial foram detectados em osteoclastos de pacientes portadores da doença de Paget, mas alguns estudos não detectaram transcritos ou proteínas paramixovirais em osteoclastos pagéticos. Além disso, não foi estabelecida claramente uma relação de causa e efeito entre a doença de Paget e a infecção por paramixovírus. Ainda assim, estudos *in vitro* em que precursores de osteoclastos normais foram transfectados com transcritos do vírus do sarampo ou infectados por esses vírus

demonstraram que precursores de osteoclastos contendo o gene de nucleocapsídeo do vírus do sarampo podem formar osteoclastos semelhantes aos da doença de Paget. Além disso, em camundongos transgênicos em que a expressão genética do vírus do sarampo nucleocapsídeo foi alvo das células da linhagem dos osteoclastos, estes animais desenvolveram lesões ósseas e osteoclastos característicos da doença de Paget.

Embora a doença de Paget seja a segunda doença óssea mais comum, a sua prevalência varia entre diferentes populações. No Reino Unido, por exemplo, a doença de Paget afeta até 6% da população com mais de 55 anos. Além disso, a frequência da doença de Paget sintomática aumenta com a idade. A doença de Paget ocorre com prevalência semelhante na Europa Ocidental e nas populações brancas da Nova Zelândia e Austrália. Entretanto, a doença de Paget é extremamente rara na Escandinávia e no Extremo Oriente e não afeta as populações indígenas da Austrália e da Nova Zelândia. A prevalência da doença de Paget parece ter diminuído desde o início dos anos 1980. A sua prevalência declaradamente diminuiu em cerca de 8 a 4% na Inglaterra e em 5 a 3% na Nova Zelândia. Além disso, a gravidade da doença de Paget nestas populações diminuiu. A base para essas mudanças é desconhecida.

Fisiopatologia

A remodelação óssea é aumentada de cinco a dez vezes em pacientes com doença de Paget. A doença de Paget é muito localizada, com áreas focais de envolvimento. Nas lesões pagéticas o número de osteoclastos está aumentado e os osteoclastos são hipermultinucleados, com até 100 núcleos por célula. Em contraste, os osteoclastos normais contêm de três a 20 núcleos por célula. A capacidade de reabsorção óssea dos osteoclastos pagéticos em uma base por núcleo é diminuída em comparação aos osteoclastos normais. Entretanto, devido ao grande número de osteoclastos nas lesões pagéticas, a reabsorção óssea está acentuadamente aumentada (Fig. 255-1). A fase de reabsorção óssea aumentada é seguida pela formação de osso novo. Com a evolução da doença a formação de osso começa a predominar e os ossos se tornam aumentados (Fig. 255-2). Os osteoblastos são encontrados frequentemente em grande número próximos a áreas de osso reabsorvido e podem ser proeminentes até mesmo em uma lesão de aparência puramente osteolítica às radiografias. Os osteoblastos contêm abundância de retículo endoplasmático rugoso, mitocôndrias e um complexo de Golgi bem desenvolvido. Essas características da atividade celular aumentada são consistentes com a formação óssea intensificada nas lesões ativas. Além do número aumentado de osteoclastos e osteoblastos, a medula óssea nas lesões pagéticas se mostra, com frequência, grosseiramente anormal. Os elementos hematopoéticos normais estão geralmente ausentes e são substituídos por células mononucleares de origem indeterminada entremeadas a um tecido conjuntivo muito vascularizado. A estrutura da matriz óssea na doença de Paget é extremamente anormal e decorre de reabsorção e formação ósseas desordenadas. A matriz consiste em um "mosaico" de fragmentos de osso lamelar de formato irregular, com um padrão errático de linhas cementantes. A matriz é entremeada de numerosos focos de osso irregular que, em adultos, é encontrado comumente associado à consolidação de fraturas. Depois de um longo período as lesões

se tornam escleróticas. Esta deposição rápida e anormal de osso resulta nas típicas linhas cementantes irregulares, que dão origem à aparência de mosaico às radiografias e aos cortes histológicos. A vascularização da medula óssea se encontra acentuadamente aumentada nas lesões pagéticas, de tal modo que os ossos envolvidos se apresentam frequentemente quentes ao serem tocados. Estudos dos osteoclastos pagéticos à microscopia eletrônica mostram inclusões nucleares que se assemelham a nucleocapsídeos de paramixovírus. No entanto, essas inclusões nucleares não ocorrem unicamente na doença de Paget e já foram relatadas em raros casos de osteopetrose e em outras doenças ósseas, como tumores de células gigantes dos ossos.

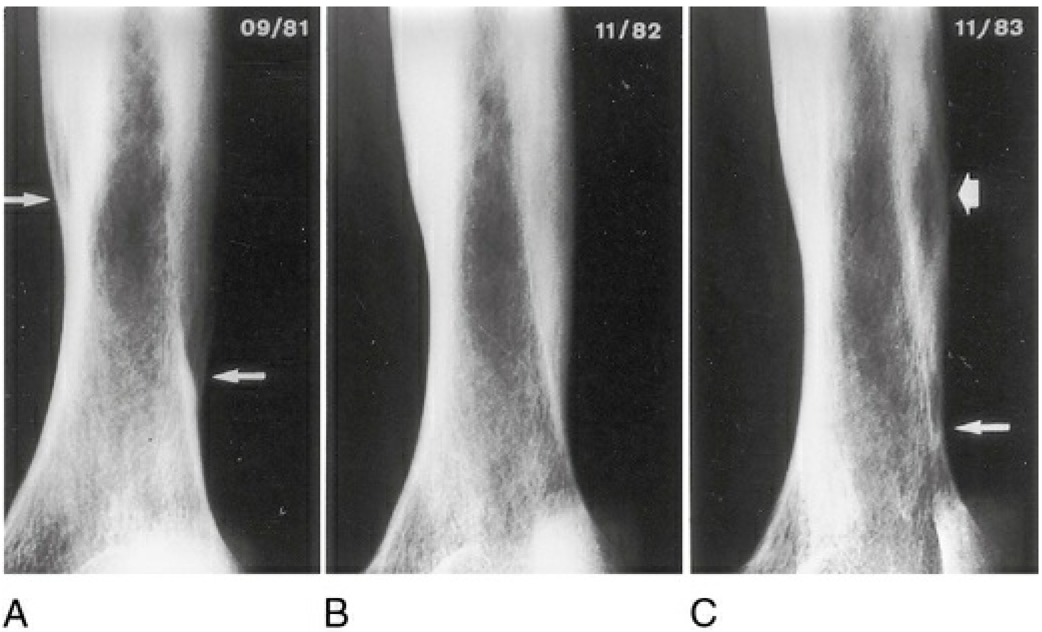

FIGURA 255-1 Radiografias sequenciais da extremidade distal do fêmur nas datas mostradas. A, Distinção, entre o osso pagético e normal *(setas)*, a frente osteolítica e a expansão do diâmetro do osso no local afetado. **B,** Tratamento com um bisfosfonato preenchendo a frente de reabsorção. **C,** A recidiva após o tratamento foi associada a uma nova área de osteólise *(seta de espessura)* e a progressão da frente de reabsorção. (De Kanis JA. *Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone*, 2ª edição, Londres: Martin Dunitz; 1998.)

FIGURA 255-2 Envolvimento avançado do crânio com doença de Paget. Note-se o acentuado espessamento da abóbada craniana, áreas de osteólise e formação de osso novo irregular, resultando em aparência. algodonosa

Manifestações Clínicas

Muitos pacientes com doença de Paget são idosos, e a idade no momento do diagnóstico geralmente está acima de 50 anos. A doença de Paget afeta tanto homens quanto mulheres, com uma ligeira predominância masculina. Embora a doença de Paget seja frequentemente assintomática, 10% a 30% dos pacientes apresentam dor, deformidades ósseas, sintomas neurológicos, fraturas patológicas ou surdez. Os pacientes podem ter apenas um osso afetado ou lesões pagéticas em múltiplos ossos. Os pacientes portadores da doença de Paget familiar tendem a ter mais ossos afetados e mais deformidade do que aqueles que apresentam a forma esporádica da doença. A doença de Paget permanece extremamente localizada, e os pacientes raramente apresentam lesões novas em ossos não afetados após a realização do diagnóstico. A Tabela 255-1 especifica as características clínicas comuns e as complicações da doença de Paget.

Tabela 255-1

Características e complicações clínicas da doença de paget

COMUNS
Dor pagética ou óssea articular
Fratura de ossos longos e corpos vertebrais
Surdez neurológica

Deformidade e alargamento dos ossos
INCOMUNS
Síndromes neurológicas espinhais
Hipercalciúria de imobilização ou fratura
Sangramento vascular durante a cirurgia óssea
Calcificação extraesquelética (aórtica)
Osteossarcoma e outros tumores ósseos
RARAS
Doença cardiovascular
Lesões de nervos cranianos (exceto VIII)
Tronco encefálico e lesões cerebelares
Hipercalcemia de imobilização
Hematopoese extramedular
Hematoma epidural
INCERTEZA SIGNIFICATIVA
Gota
Pseudogota
Linhas angioides
Hiperparatireoidismo
Urolitíase

Diagnóstico

Os achados bioquímicos na doença de Paget refletem os eventos celulares que ocorrem em toda a extensão do esqueleto dos pacientes afetados. A medida dos produtos interligadores de degradação do colágeno na urina constitui uma medida específica da degradação da matriz óssea. Os níveis urinários do *N*-telopeptídeo, da piridinolina e da desoxipiridinolina têm sido todos usados como medidas da reabsorção da matriz óssea. A determinação sérica da fosfatase ácida tartarato-sensível, liberada pelos osteoclastos, é outro indicador da reabsorção óssea da doença de Paget.

A atividade dos osteoblastos pode ser avaliada pela medida da atividade sérica da fosfatase alcalina total, da concentração sérica na fração óssea da fosfatase alcalina, da concentração da osteocalcina sérica e da concentração do propeptídeo carboxiterminal do procolágeno tipo 1 sérico. As mais úteis são as determinações de fosfatase alcalina total no soro e da fosfatase alcalina específica dos ossos. As medidas da fosfatase alcalina total sérica são usadas rotineiramente para se monitorar a atividade da doença na prática clínica.

Tratamento Rx

Terapia Medicamentosa

Os pacientes sintomáticos com doença de Paget necessitam de tratamento. Nenhum dado apoia o tratamento de pacientes assintomáticos, exceto na presença de lesões osteolíticas avançando rapidamente nos ossos longos que suportam peso, onde o risco de fraturas patológicas está aumentado. Como o osteoclasto é a célula primária envolvida na doença de Paget, o tratamento médico que inibe a atividade do osteoclasto – em particular, a utilização de bisfosfonatos, calcitonina e mitomicina – tem sido bem-sucedido. A calcitonina de salmão por injeção, que tem sido utilizada desde o início de 1980, é um tratamento eficaz para a doença de Paget, suprimindo os parâmetros bioquímicos da doença em 50%. Os bisfosfonatos podem inibir a formação de osteoclastos, mas predominantemente induzem a apoptose dos osteoclastos; e esta medicação é a mais frequentemente utilizada para o tratamento da doença de Paget. Os bisfosfonatos, que contêm nitrogênio apresentam uma elevada afinidade para o osso. Eles são incorporados nos locais de reabsorção óssea, liberados durante o processo de reabsorção e são capturados pelos osteoclastos. Esse processo acarreta a morte dos osteoclastos. Os osteoclastos recentemente foram relatados como angiogênicos, e os bisfosfonatos afetam a angiogênese, bem como a produção de citocinas por osteoclastos. Como os marcadores bioquímicos se correlacionam intensamente com a atividade da doença, o acompanhamento da atividade da fosfatase alcalina sérica é um método simples para se monitorar a atividade da doença. Alguns tratamentos podem resultar em normalização das alterações bioquímicas do esqueleto. Com a disponibilidade de mais bisfosfonatos potentes, o prognóstico tem melhorado muito (Tabela 255-2). Uma dose intravenosa única de 5 mg de ácido zoledrônico pode proporcionar uma resposta de 96% nos seis meses subsequentes, e é mais eficaz que o uso de risedronato oral por dois meses.[1]

Tabela 255-2

Bisfosfonatos utilizados nos tratamentos da doença de paget

AGENTE	ROTA	DOSE (mg/dia)	DURAÇÃO DO EFEITO
Alendronato	Oral	40	6 meses
Clodronato[*]	Oral	1.600	3-6 meses
	Intravenosa	300	5 dias
Etidronato	Oral	400	6 meses
Pamidronato	Intravenosa	30-60[†]	3 dias
Risedronato	Oral	30	2 meses
Tiludronato	Oral	400	3 meses
Zoledronato	Intravenosa	5 mg como uma única injeção	>2 anos

[*] Ainda não havia sido aprovado pelo Food and Drug Administration no momento da publicação.

[†] A dose mais baixa foi aprovada; a dose mais alta é usada por investigadores.

Os pacientes tratados com bisfosfonatos geralmente atingem a remissão. O uso dos bisfosfonatos como sintomáticos para tratamento da dor óssea pagética que responde

a analgésicos ou anti-inflamatórios é tão bom como os cursos de repetição de bisfosfonatos, independentemente dos sintomas, ao reduzir e manter a fosfatase alcalina em valores dentro da normalidade. No entanto, depois de algum tempo, os pacientes podem ter recaída e necessitarem de tratamento adicional. Os bisfosfonatos por si só não parecem "curar" a doença de Paget. No entanto, o tratamento com ácido zoledrônico pode resultar em remissões muito longas.

Terapia Cirúrgica

A cirurgia é usada para tratar fraturas, corrigir a deformidade dos ossos curvos e tratar a doença óssea no quadril. Além disso, o tratamento cirúrgico pode aliviar as complicações neurológicas do crescimento excessivo do osso pagético com consequente compressão de raízes nervosas. Antes de uma cirurgia eletiva, os pacientes portadores da doença de Paget são comumente tratados com bisfosfonatos para diminuir a vascularização e a atividade do osso e para impedir sangramentos aumentados.

Prognóstico

As dores ósseas na doença de Paget respondem ao tratamento clínico. Grande parte das dores ósseas associadas à doença de Paget decorrem da artrite ou de dores articulares originárias da deformidade óssea e não da dor do osso pagético propriamente dito. Se não forem tratadas, as lesões pagéticas continuam a aumentar em tamanho, mas os pacientes raramente desenvolvem novas lesões em ossos não afetados anteriormente. A substituição articular pode ser realizada em pacientes nos quais os tratamentos analgésicos ou outros tratamentos específicos não sejam bem-sucedidos. A complicação mais temida da doença de Paget é o desenvolvimento de um osteossarcoma na lesão pagética. Embora o osteossarcoma seja uma complicação extremamente rara, afetando menos de 1% dos pacientes, essa doença é a causa mais comum de osteossarcoma em adultos. Uma vez que os pacientes venham a desenvolver um osteossarcoma, o prognóstico é extremamente desfavorável e a evolução final é geralmente fatal. O tratamento ativo da doença de Paget diminui as anormalidades bioquímicas, com a normalização praticamente completa da atividade da fosfatase alcalina, e melhora as síndromes neurológicas associadas a essa doença.

Grau A

1. Reid, I. R., Miller, P., Lyles, K., et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005; 353:898–908.
2. Langston, A. L., Campbell, M. K., Fraser, W. D., et al. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010; 25:20–31.

Leituras sugeridas

Goode, A., Layfield, R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol*. 2010; 63:199–203. *As mutações genéticas de SQSTM1 nesta proteína podem afetar o desenvolvimento do fenótipo pageico.*

Seton, M., Moses, A. M., Bode, R. K., et al. Paget's disease of bone: the skeletal distribution, complications and quality of life as perceived by patients. *Bone*. 2011; 48:281–285. *Pacientes relatam níveis substancialmente mais baixos de saúde física, e não há uma correlação razoável de complicações com alterações radiológicas, exceto para dor de cabeça ou perda de audição.*

No Brasil

No Brasil existem poucos estudos clínicos sobre a prevalência da Doença de Paget[1,2,3]. A maioria dos casos relatados da Doença de Paget é proveniente da cidade de Recife, Pernambuco, e acredita-se que a prevalência elevada nesta cidade seja devido aos ancestrais holandeses desta população[1,2]. Em 2006, Griz *et al*.[1] relataram 103 casos de Doença de Paget em Recife cuja população é de 1.561.659 habitantes, e no ano de 2010 estes autores descreveram 108 casos da Doença de Paget diagnosticados em duas diferentes instituições desta cidade[2]. Recentemente Castro *et al*., 2012 reportaram 134 pacientes com diagnóstico de Paget na ilha de Florianópolis, Santa Catarina que possui uma população de aproximadamente 400.000 habitantes[3]. Interessantemente esta ilha foi colonizada principalmente por portugueses do arquipélago de Açores, onde a prevalência de Doença de Paget é baixa, assim acredita-se que o grande número de indivíduos afetados pela doença de Paget em Florianópolis pode ser atribuído a outros grupos europeus que também contribuíram para a colonização local, como alemães, italianos e indivíduos do sul de Portugal[3].

Bibliografia

1. Griz, L., Caldas, G., Bandeira, C., Assunção, V., Bandeira, F. Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50(4):814–822. [Review].
2. Bandeira, F., Assunção, V., Diniz, E. T., Lucena, C. S., Griz, L. Characteristics of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. *Rheumatol Int*. 2010; 30(8):1055–1061.
3. Werner de Castro, G. R., Heiden, G. I., Zimmermann, A. F., Morato, E. F., Neves, F. S., Toscano, M. A., de Magalhães Souza Fialho, S. C., Pereira, I. A. Paget's disease of bone: analysis of 134 cases from an island in Southern Brazil: another cluster of Paget's disease of bone in South America. *Rheumatol Int*. 2012; 32(3):627–631.

256

Osteonecrose, osteoesclerose/ hiperostose e outros distúrbios ósseos

Michael P. Whyte

Osteonecrose

Definição

A *osteonecrose* (necrose asséptica, avascular ou isquêmica do osso) diz respeito ao infarto esquelético. Os infartos ósseos podem ser assintomáticos, causar desconforto autolimitado ou desencadear um colapso doloroso do osso subcondral que leva à destruição articular.

Fisiopatologia e Patogênese

Muitas condições estão associadas à osteonecrose (Tabela 256-1). Em adultos, as causas mais comuns são o abuso de etanol e a terapia prolongada com glicocorticoides, ambas demonstrando efeitos dose-dependentes.

Tabela 256-1

Causas de necrose isquêmica da cartilagem e do osso

Endócrino / metabólico
Abuso de etanol
Corticoterapia
Doença de Cushing
Diabetes melito
Hiperuricemia
Osteomalacia
Hiperlipidemia
Terapia com bisfosfonato (osteonecrose da mandíbula)
Doenças de depósito (p. ex., doença de Gaucher)
Hemoglobinopatias (p. ex., anemia falciforme)
Trauma (p. ex., deslocamento, fratura)
Infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Condições disbáricas (p. ex., doença dos mergulhadores)
Doença do colágeno
Irradiação
Pancreatite
Transplantes de órgãos
Hemodiálise
Queimaduras
Coagulação intravascular
Idiopática, familiar
Gestação

O infarto esquelético pode resultar da destruição dos vasos sanguíneos (p. ex., luxação articular, fratura), obstrução (p. ex., tromboembolismo, anemia falciforme, embolia gordurosa, doença da descompressão dos mergulhadores), ou, hipoteticamente, por compressão pela expansão local do tecido adiposo (p. ex., abuso de etanol, tratamento com glicocorticoides, diabetes melito). Entretanto, os sintomas podem não ocorrer a menos que, semanas mais tarde, a reabsorção do osso morto durante o processo de reparação do tecido esquelético leve a uma fratura patológica. Certos locais do esqueleto (geralmente regiões subcondrais) estão predispostos a osteonecrose, mas diferem em relação a processos traumáticos e não traumáticos e entre crianças e adultos. A *osteocondrose* é a necrose dos centros de ossificação; mais de 50 tipos eponímicos são registrados. A suscetibilidade das crianças à osteonecrose e sua patogênese ainda são malcompreendidas. Entretanto, em todas as idades a cabeça femoral é especialmente propensa ao infarto. A osteonecrose não traumática também afeta comumente os côndilos femorais, a extremidade distal da tíbia, a cabeça do úmero e o tálus.

Manifestações Clínicas

A dor ocorre agudamente com o colapso esquelético. A artralgia crônica resulta da descamação do tecido necrótico e da destruição articular. Embora a patogênese seja incerta, a administração intravenosa de amino-bisfosfonatos, especialmente para pacientes com doença maligna, tem sido associada a osteonecrose da mandíbula (Fig. 256-1).

FIGURA 256-1 O osso morto exposto caracteriza a osteonecrose da mandíbula.

Diagnóstico

A ressonância magnética (RM) que demonstra edema da medula óssea é especialmente sensível para a detecção precoce da osteonecrose. A cintilografia óssea demonstra a reconstituição óssea com ou sem fratura. Em uma fase relativamente tardia do processo patológico, as radiografias inicialmente demonstram áreas irregulares de osteopenia e osteoesclerose que refletem a reparação óssea. Uma radiolucência subcondral linear (sinal do crescente) indica o colapso do osso.

Tratamento Rx

A restrição total de carga é aconselhável para o membro afetado. Descompressão com inserção de uma trefina é utilizada para alguns locais. A artrotomia para a remoção de resíduos, osteotomia transposicional, artroplastia ou substituição articular podem ser necessárias.

Osteosclerose/hiperostose

Muitas condições estão associadas a evidências radiológicas de um aumento da densidade óssea. Displasias ósseas, desordens metabólicas e uma variedade de outros distúrbios podem causar aumento generalizado ou focal da massa óssea (Tabela 256-2). Anormalidades no crescimento do esqueleto, modelamento e/ou remodelamento podem estar ocorrendo. A *osteoesclerose* é o espessamento do osso trabecular (esponjoso). A *hiperostose* é uma condição na qual se observa um alargamento do osso cortical

(compacto). Os aumentos no osso trabecular, cortical ou em ambos podem elevar a densidade do esqueleto.

Tabela 256-2

Distúrbios que causam ossos densos

DISPLASIAS
Osteosclerose central com displasia ectodérmica
Displasia craniodiafisária
Displasia craniometafisária
Disosteosclerose
Hiperostose endóstea
Doença de van Buchem
Esclerosteose
Tipo Worth (LRP5 ativação)
Displasia frontometafisária
Hiperostose cortical infantil (doença de Caffey)
Doença de Paget juvenil
Síndrome de Lenz-Majewski
Melorreostose
Displasia metafisária (doença de Pyle)
Distrofia óssea mista esclerosante
Displasia óssea-oculodente
Osteodistrofias de Melnick e Agulhas
Osteopatia estriada
Osteopetrose (vários tipos)
Osteopoiquilose
Displasia diafisária progressiva (doença de Engelmann)
Picnodisostose
CONDIÇÕES METABÓLICAS
Deficiência de anidrase carbônica II
Fluorose
Intoxicação por metais pesados
Osteoesclerose associada à hepatite C
Hiperparatireoidismo, hipoparatireoidismo, pseudo-hipoparatireoidismo
Hipervitaminose A, D
Raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalacia
Síndrome de leite em álcali
Osteodistrofia renal
OUTROS DISTÚRBIOS
Osteomalacia axial

Fibrogenesis imperfecta ossium
Massa óssea alta (com ou sem *torus palatinus*): LRP5 ativação
Radiação ionizante
Linfoma
Mastocitose
Mieloma múltiplo
Mielofibrose
Osteomielite
Osteonecrose
Doença óssea de Paget
Sarcoidose
Metástases esqueléticas
Esclerose tuberosa

De Whyte MP. Skeletal disorders characterized by osteosclerosis or hyperostosis. Em: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease*, 3ª edição, San Diego: Academic Press; 1998.

Osteosclerose

Distúrbios neoplásicos, hematológicos e metabólicos podem causar preferencialmente a esclerose no osso trabecular, pois ele abriga a medula óssea e sofre remodelação mais rapidamente do que o osso cortical.

Fibrogenesis Imperfecta Ossium

Definição

Esta condição rara e esporádica é caracterizada por osteopenia generalizada, mas o espessamento das trabéculas remanescentes coloca este distúrbio entre os de aumento da massa óssea.

Fisiopatologia

A causa é desconhecida. A formação de osso subperiostal e a síntese de colágeno em tecidos não ósseos parecem ser normais.

Manifestações Clínicas

Tipicamente, uma dor esquelética intratável começa gradualmente em indivíduos de meia-idade ou mais velhos e depois aumenta rapidamente com um curso debilitante e imobilidade. As fraturas espontâneas são uma complicação proeminente. O exame físico revela acentuada sensibilidade óssea.

Diagnóstico

Na radiografia, apenas o crânio é poupado. Inicialmente, a osteopenia e uma aparência levemente anormal do osso trabecular são observadas. Subsequentemente, as alterações sugerem osteomalacia. As junções corticomedulares se tornam indistintas conforme o osso compacto é substituído por um padrão esponjoso anormal. A osteopenia generalizada faz com que o osso esponjoso remanescente pareça irregular e denso em um padrão de rede de pesca, com áreas líticas entremeadas com áreas escleróticas. A atividade da fosfatase alcalina no soro está elevada.

A lesão esquelética é uma forma localizada de osteomalacia que varia consideravelmente em gravidade de área para área.

Hiperostose

Displasia Diafisária Progressiva (Doença de Camurati-Engelmann)

Fisiopatologia

A displasia diafisária progressiva (doença de Camurati-Engelmann) afeta todas as raças, sendo um processo hereditário de caráter autossômico dominante com penetrância variável. A formação de osso novo gradualmente envolve as superfícies periostal e endostal das diáfises dos ossos longos. Nos casos graves da doença, também se observa osteoesclerose no esqueleto axial.

As mutações alteram o gene que codifica o fator de crescimento transformador β-1. A diferenciação dos osteoblastos também pode sofrer alteração.

Manifestações Clínicas

Durante a infância, a claudicação ou uma marcha de base larga e anserina são observadas. Pode haver um diagnóstico equivocado de distrofia muscular. Indivíduos gravemente afetados possuem um biótipo corporal característico, apresentando cabeça grande e fronte proeminente, proptose e membros finos com pouca gordura subcutânea ou massa muscular e ossos sensíveis e espessados. Podem ocorrer paralisias dos nervos cranianos e aumento da pressão intracraniana. Alguns pacientes têm hepatoesplenomegalia e fenômeno de Raynaud. Os sintomas podem entrar em remissão após a puberdade.

Diagnóstico

Hiperostose irregular das diáfises dos principais ossos longos se desenvolve lentamente como o resultado da formação de osso novo periostal e endostal. O fêmur e a tíbia são mais comumente afetados. As metáfises podem ser envolvidas. A idade de início, a velocidade de progressão e a gravidade do processo são variáveis. Os achados clínicos, radiográficos e da cintilografia óssea geralmente são concordantes. A atividade da fosfatase alcalina sérica, os níveis urinários de hidroxiprolina e a taxa de sedimentação de eritrócitos podem ser elevados. O estudo histopatológico revela a formação de osso novo não lamelar (*woven bone*) que amadurece e fica incorporado ao osso cortical. A microscopia eletrônica do músculo pode demonstrar alterações miopáticas e

anormalidades vasculares.

Tratamento

A terapia com glicocorticoides (tipicamente baixas doses de prednisona em dias alternados) pode aliviar a dor óssea e normalizar a histologia óssea. Os bisfosfonatos são, por vezes, úteis.

Hiperostose Endóstea

Fisiopatologia

Esclerosteose e doença de van Buchem, distúrbios autossômicos recessivos, são os principais tipos de hiperostose endosteal. A esclerosteose e a doença de van Buchem são mapeadas no cromossomo 17q12-q21. A esclerosteose é causada por mutações em um gene chamado *SOST.* A doença de van Buchem envolve uma deleção *downstream*. O aumento da atividade dos osteoblastos com falha dos osteoclastos em compensar o aumento da formação óssea parece explicar as alterações esqueléticas.

Manifestações Clínicas

A esclerosteose (hiperostose cortical com sindactilia) ocorre principalmente em pacientes de ascendência holandesa. A distribuição de gênero parece ser igual. Os pacientes são altos e pesados, com o distúrbio começando ainda na infância, apresentam proeminência da mandíbula com configuração quadrada, surdez e paralisia do nervo facial por aprisionamento dos nervos cranianos. O aumento da pressão intracraniana e cefaleia podem refletir uma cavidade craniana pequena que pode diminuir a expectativa de vida. A doença de van Buchem provoca alargamento assimétrico progressivo da mandíbula durante a puberdade. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar desde a infância paralisia do nervo facial, surdez e atrofia ótica devido ao estreitamento dos forames cranianos. Os ossos longos podem doer à compressão, mas não são frágeis.

Diagnóstico

Na esclerosteose, o esqueleto é radiograficamente normal na primeira infância exceto para sindactilia, que é comum e costuma envolver o indicador e o terceiro dedo. O espessamento ósseo progressivo alarga o crânio e causa prognatismo. Os ossos longos apresentam corticais espessadas. Pelve, pedículos vertebrais, costelas e outros ossos tubulares podem se tornar densos. A tomografia computadorizada demonstra a fusão dos ossículos e estreitamento dos canais auditivos internos e dos aquedutos cocleares. O espessamento endósteo amplia homogeneamente o córtex da diáfise e estreita os canais medulares. A osteoesclerose envolve a base do crânio, ossos da face, vértebras, pelve e costelas. A atividade da fosfatase alcalina sérica pode estar elevada devido a um aumento da formação óssea.

Tratamento

A descompressão cirúrgica dos forames estreitados pode aliviar as paralisias dos nervos cranianos.

Paquidermoperiostose

Fisiopatologia

A paquidermoperiostose (osteoartropatia hipertrófica, primária ou idiopática) é um distúrbio autossômico dominante que apresenta baqueteamento digital, hiper-hidrose com espessamento da pele (especialmente a da face) e formação de osso novo periostal proeminentemente nas extremidades distais dos membros. Também parece ocorrer um padrão hereditário autossômico recessivo. Nem todos os pacientes apresentam todas as três características principais. Uma mutação de perda de função é encontrada no gene que codifica a 15 hidroxiprostaglandina-desidrogenase.

Manifestações Clínicas

Os homens parecem ser afetados mais gravemente do que as mulheres e os negros mais comumente do que os brancos. Os sintomas tipicamente começam durante a adolescência, se intensificam durante a década seguinte, mas depois se tornam quiescentes. A artralgia e a fadiga são sinais comuns. Rigidez e limitação da mobilidade ocorrem no esqueleto apendicular e axial. O baqueteamento com uma dilatação lentamente progressiva das mãos e pés resulta em uma aparência similar a uma pata. As alterações cutâneas incluem espessamento, aparecimento de rugas, depressões e oleosidade, especialmente no couro cabeludo e na face.

Diagnóstico

Periostite promove o espessamento das porções distais da tíbia, fíbula, rádio e ulna. O baqueteamento é óbvio, e uma acro-osteólise pode ocorrer. A proliferação periostal é exuberante, com textura irregular, e geralmente envolve as epífises, enquanto a osteoartropatia hipertrófica secundária (pulmonar ou de outros locais) causa tipicamente uma reação periostal suave e ondulada. A anquilose das articulações, especialmente das mãos e pés, pode perturbar pacientes mais velhos. A cintilografia óssea nestas condições revela uma captação regular, simétrica e difusa ao longo das margens corticais dos ossos longos, especialmente nas pernas, chamada de sinal da "faixa dupla".

Tratamento

Derrames sinoviais dolorosos podem responder aos anti-inflamatórios não esteroidais. As contraturas ou as compressões neurovasculares por lesões osteoescleróticas podem necessitar de intervenção cirúrgica.

Osteosclerose com hiperostose

Osteopetrose

Definição

A osteopetrose (doença óssea mármore) é um grupo de distúrbios raros caracterizados por um aumento da massa óssea devido a uma disfunção ou falta de osteoclastos. Há duas formas clínicas principais: a autossômica recessiva ou tipo "maligno", que resulta em morte durante a infância se não tratada, e a autossômica dominante ou tipo "benigno", que causa menos problemas. Outros tipos autossômicos recessivos demonstram uma gravidade intermediária, doença de depósito neuronal, natimortos, ou acidose tubular renal com calcificação cerebral secundária à deficiência de isoenzima II da anidrase carbônica. Recentemente, também foi registrada uma osteopetrose induzida por bisfosfonatos.

Patogênese

O gene defeituoso que causa a osteopetrose autossômica dominante codifica um canal de cloro importante para a atividade dos osteoclastos. As anormalidades neste gene ou no que codifica uma subunidade da bomba vacuolar de prótons também podem resultar em doença maligna. A deficiência da anidrase carbônica II é causada por mutações desativantes no gene que codifica esta isoenzima. Raros casos autossômicos recessivos envolvem a perda de função de mutações nos genes que codificam o ativador do receptor do fator nuclear kappa-B (RANK) ou seu ligante (RANKL).

Os estudos histopatológicos demonstram que todas as formas verdadeiras de osteopetrose apresentam uma profunda deficiência da ação dos osteoclastos. A esponjosa primária (cartilagem calcificada depositada durante a formação de osso endocondral) persiste fora das placas de crescimento e constitui o achado patognomônico. Defeito na reabsorção de osso endostal prejudica a formação do espaço medular. O remodelamento esquelético quiescente leva a uma fragilidade óssea causada pela diminuição da interconexão entre os ósteons e por um retardo de conversão de osso imaturo (não lamelar em maduro [compacto]). A doença do depósito neuronal (lipofuscina ceroide) pode refletir um defeito lisossomal. A produção deficiente de superóxidos (necessários para a reabsorção óssea) também pode ser um fator patogenético.

Manifestações Clínicas

A osteopetrose maligna pode se manifestar inicialmente durante a infância como uma "obstrução" nasal devido a um subdesenvolvimento do mastoide e dos seios paranasais. Forames cranianos pequenos podem causar paralisia ótica, oculomotora ou paralisia do nervo facial. A falha de desenvolvimento, retardo da dentição e fraturas são comuns. Hiperesplenismo e infecções recorrentes, hematomas e sangramentos refletem inflitração da medula. Baixa estatura, cabeça grande, aparecimento de bossa frontal, nistagmo, hepatoesplenomegalia e geno valgo são as características físicas marcantes. As

crianças não tratadas geralmente morrem durante a primeira década de vida devido a hemorragia, pneumonia, anemia grave ou sepse. A osteopetrose benigna ocasionalmente causa fraturas, paralisia facial, surdez, osteomielite mandibular, insuficiência da medula óssea, déficit visual, retardo psicomotor, síndrome do túnel do carpo ou osteoartrite. A deficiência da anidrase carbônica II pode resultar em falha de desenvolvimento, fraturas, retardo do desenvolvimento, deficiência mental e baixa estatura. As calcificações cerebrais se desenvolvem durante a infância, mas o modelamento esquelético defeituoso e a osteoesclerose podem apresentar uma correção espontânea. Tanto a acidose tubular renal proximal quanto a distal têm sido descritas.

Diagnóstico

Um aumento generalizado na densidade óssea é a marca radiológica. Na doença grave, os defeitos do modelamento nos ossos longos produzem uma deformidade em “frasco de Erlenmeyer” (Fig. 256-2). Bandas densas e lucentes alternadas comumente ocorrem nas metáfises e na pelve. O crânio geralmente está espessado e denso, especialmente na base, e os seios paranasais e o mastoide estão subpneumatizados. As vértebras podem demonstrar, na incidência lateral, uma configuração “osso-no-osso” (endo-ósseo) ou esclerose da placa terminal causando uma aparência de “malha amassada”. A cintilografia esquelética pode demonstrar fraturas e osteomielite. A RM ajuda a monitorar a resposta para o transplante de medula óssea.

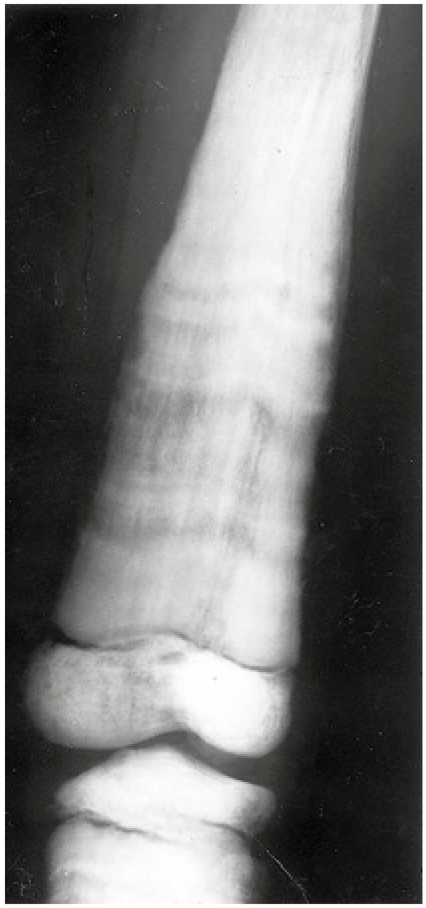

FIGURA 256-2 Osteopetrose, a radiografia anteroposterior da extremidade distal do fêmur mostra uma região alargada metadiafisária, com característica de bandas alternadas densas e lucentes. (De Whyte MP, Murphy WA. Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders. Em: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease*, 2ª edição, Filadélfia: WB Saunders; 1990.)

Os níveis séricos de fosfatase ácida e creatina quinase (isoenzima cerebral) são muitas vezes aumentados. Na osteopetrose maligna, hipocalcemia com hiperparatireoidismo secundário e concentrações séricas elevadas de calcitriol podem acompanhar as alterações radiológicas que se assemelham ao raquitismo. Na osteopetrose benigna, os índices bioquímicos da homeostasia mineral tipicamente não são notáveis, apesar de os níveis de paratormônio poderem estar elevados.

Tratamento Rx

Como a etiologia, a patogênese e o prognóstico da osteopetrose diferem, a classificação correta é crucial. É necessário avaliar a progressão da doença e estudar a família. Para a forma maligna, o transplante de medula óssea com HLA idêntico para suprir osteoclastos funcionais beneficiou de forma notável algumas crianças. As dietas deficientes em cálcio têm sido tentadas, mas seu uso pode ser limitado por hipocalcemia e raquitismo. Doses orais maciças de calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D_3), juntamente com a restrição dietética do cálcio (para impedir a ocorrência de hipercalciúria/ hipercalcemia) ou γ-interferon humano, o qual aumenta a produção de superóxidos, podem estimular de modo bem-sucedido a atividade dos osteoclastos. A prednisona, administrada isoladamente ou com uma dieta com baixos teores de cálcio e altos níveis de fosfato, também pode ser eficiente. A terapia com glicocorticoides

estabiliza a pancitopenia e a hepatoesplenomegalia. A oxigenoterapia hiperbárica ajuda no tratamento da osteomielite. A descompressão cirúrgica dos nervos ótico e facial pode ser benéfica. A análise da mutação é recomendada para quase todos os pacientes.

Picnodisostose

Epidemiologia

Acredita-se que a picnodisostose tenha afetado o pintor impressionista francês Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901). A maioria das descrições desta doença vem da Europa e dos Estados Unidos, mas o distúrbio parece ser especialmente comum no Japão.

Fisiopatologia

Esta condição autossômica recessiva é causada por defeitos no gene *CTSK* que codifica a catepsina K. Velocidades diminuídas da degradação do colágeno e do *turnover* esquelético foram registradas. Foram descritas inclusões anormais nos condrócitos e osteoblastos.

Manifestações Clínicas

Os achados característicos observados durante os primeiros anos de vida ou durante a infância são uma estatura desproporcionalmente baixa, crânio relativamente grande, proeminência fronto-occipital, proptose, escleras azuis, nariz adunco e em formato de bico de ave, face e queixo pequenos, ângulo mandibular obtuso, palato de arco alto e má oclusão dentária com retenção dos dentes primários. As suturas do crânio permanecem abertas. Os dedos são curtos e baqueteados devido à acro-osteólise ou aplasia das falanges terminais, e as mãos são pequenas e quadradas. Repetidas fraturas causam uma deformidade em geno valgo. O retardo mental é observado em aproximadamente 10% dos pacientes. A altura do adulto varia de 1.2192 metro e 0,0762 metro a 1.2192 pés e 0,2794 metro. A expectativa de vida pode ser encurtada por infecções respiratórias recorrentes e insuficiência cardíaca do lado direito a partir da obstrução crônica das vias aéreas superiores secundárias à micrognatia.

Diagnóstico

A osteoesclerose é uniforme, tornando-se aparente durante a infância e aumentando com o passar dos anos. Não ocorrem defeitos de modelamento esquelético, apesar de os ossos longos parecerem apresentar córtices espessadas devido aos estreitos canais medulares. As clavículas são frágeis e hipoplásicas em seus segmentos laterais. O calvário e a base do crânio são escleróticos, as bordas orbitais são densas, e os ossos suturais estão presentes.

Tratamento

Nenhuma terapia clínica eficaz tem sido documentada. As fraturas dos ossos longos

geralmente consolidam satisfatoriamente. A fixação interna dos ossos longos é notável por causa de sua rigidez. A extração dos dentes é difícil. A osteomielite da mandíbula pode necessitar de terapia antibiótica, cirúrgica e/ou hiperbárica.

Osteosclerose Associada à Hepatite C

Raramente, os membros doloridos e sensíveis desenvolvem-se em indivíduos que estão infectados com o vírus da hepatite C. Os estudos radiográficos revelam um acentuado aumento generalizado da massa óssea a partir de osteosclerose e hiperostose. Distúrbios no sistema do fator de crescimento similar à insulina podem explicar o aumento da formação óssea. A terapia com calcitonina ou bisfosfonatos beneficiaram alguns pacientes.

Osteosclerose focal/hiperostose

Osteopoiquilose

A osteopoiquilose ("ossos manchados") é uma curiosidade radiológica de origem hereditária na forma de um traço autossômico dominante de alta penetrância decorrente de uma mutação com desativação do gene *LEMD3*. As lesões ósseas são assintomáticas. Entretanto, o diagnóstico incorreto pode levar a confusões com condições graves, incluindo doença metastática. Alguns pacientes apresentam nevos de tecidos conjuntivo denominados *dermatofibrose lenticular disseminada* (*i. e.*, síndrome de Buschke-Ollendorff). Radiologicamente, inúmeros pequenos focos arredondados ou ovais de esclerose óssea aparecem no osso esponjoso das regiões tarsal, carpal, pélvica e metaepifisária dos ossos tubulares.

Osteopatia Estriada

Esta curiosidade autossômica dominante apresenta estrias lineares nas regiões metafisárias dos ossos longos e no ilíaco. Síndromes clinicamente importantes incluem a osteopatia estriada com esclerose craniana ou com hipoplasia focal da derme (síndrome de Goltz). A síndrome de Goltzs é um distúrbio dominante ligado ao X que caracteriza as áreas lineares generalizadas de hipoplasia dérmica e vários defeitos ósseos nos membros de pacientes do sexo feminino, devido a uma mutação no gene *PORCN*.

Melorreostose

Definição

A melorreostose causa alterações ósseas semelhantes à parafina derretida gotejando de uma vela. Não foi estabelecida nenhuma base mendeliana para este distúrbio. A distribuição anatômica sugere um defeito embriogênico segmentar.

Manifestações Clínicas

Geralmente, observa-se um envolvimento monomélico; a doença bilateral normalmente é assimétrica. As alterações cutâneas sobre os ossos afetados são comuns (p. ex., áreas lineares semelhantes à esclerodermia e hipertricose). As anormalidades dos tecidos moles geralmente aparecem antes da hiperostose. Os sintomas tipicamente se iniciam antes da infância, sendo a dor e a rigidez as principais queixas. As articulações se tornam contraídas e deformadas. A desigualdade no comprimento dos membros inferiores resulta das contraturas dos tecidos moles e da fusão prematura das epífises. As alterações esqueléticas parecem progredir mais rapidamente durante a infância. Durante a vida adulta, a melorreostose pode ou não se disseminar gradualmente, apesar de a dor ser especialmente comum.

Diagnóstico

Sob a visão radiológica, a hiperostose endostal e periostal irregular muito densa e excêntrica afeta um único osso ou vários ossos adjacentes. Os membros inferiores são os mais afetados. O espessamento endosteal predomina durante a infância e a formação de osso periosteal novo durante a vida adulta. Pode ocorrer a formação de osso ectópico, particularmente próximo às articulações.

Tratamento Rx

A correção cirúrgica das contraturas é difícil. A deformidade recorrente é comum.

Distrofia Óssea Mista Esclerosante

Este distúrbio tipicamente esporádico apresenta combinações de osteopoiquilose, osteopatia estriada, melorreostose, esclerose craniana ou outros defeitos esqueléticos em um indivíduo. Os problemas estão associados aos padrões individuais de osteosclerose ou hiperostose, como paralisia do nervo com esclerose craniana e dor óssea com melorreostose.

Outros distúrbios do osso

Displasia Fibrosa

Este distúrbio esporádico do desenvolvimento apresenta lesão fibrosa expansível dentro do osso. A doença poliostótica (com lesões ósseas múltiplas) é normalmente vista antes da idade de 10 anos, doença monostótica (com lesões ósseas solitárias) começa na adolescência ou início da idade adulta. A *síndrome de McCune-Albright* diz respeito a uma displasia fibrosa poliostótica, manchas café com leite (Fig. 256-3) e hiperfunção endócrina.

FIGURA 256-3 Síndrome de McCune-Albright.
Extremidades ásperas típicas ("costa do Maine"), máculas pigmentadas café com leite.* (De Whyte MP. Metabolic and dysplastic disorders. Em: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Nova York: Raven Press; 1992.)

Fisiopatologia

O mosaicismo somático para uma mutação ativadora do gene que codifica a subunidade α da proteína G de acoplamento do receptor/adenil ciclase, *GNAS*, causa a displasia fibrosa e a síndrome de McCune- Albright. O osso imperfeito se forma, porque as células mesenquimais não se diferenciam completamente em osteoblastos.

Manifestações Clínicas

A displasia fibrosa monostótica é mais comum do que a doença poliostótica. O crânio e os ossos longos são afetados com maior frequência. As lesões esqueléticas podem deformar o osso, causar fraturas e ocasionalmente aprisionar os nervos. A degeneração sarcomatosa é rara (<1%), mas normalmente ocorre dentro dos ossos faciais ou do fêmur e é mais frequente com a doença poliostótica. A gestação pode reativar lesões previamente quiescentes. A síndrome de McCune-Albright geralmente provoca pseudopuberdade precoce em garotas. Menos comumente observa-se puberdade pseudoprecoce em meninos ou tireotoxicose, doença de Cushing, acromegalia, hiperprolactinemia ou hiperparatireoidismo. Em alguns pacientes, a perda renal adquirida de fosfato causa raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalacia.

Diagnóstico

Como visto radiograficamente, as lesões são encontradas em qualquer metáfise ou diáfise dos ossos longos. Elas tipicamente são bem definidas, com corticais finas e uma aparência de vidro fosco (Fig. 256-4). Ocasionalmente, os defeitos são lobulados com áreas trabeculadas de radiolucência.

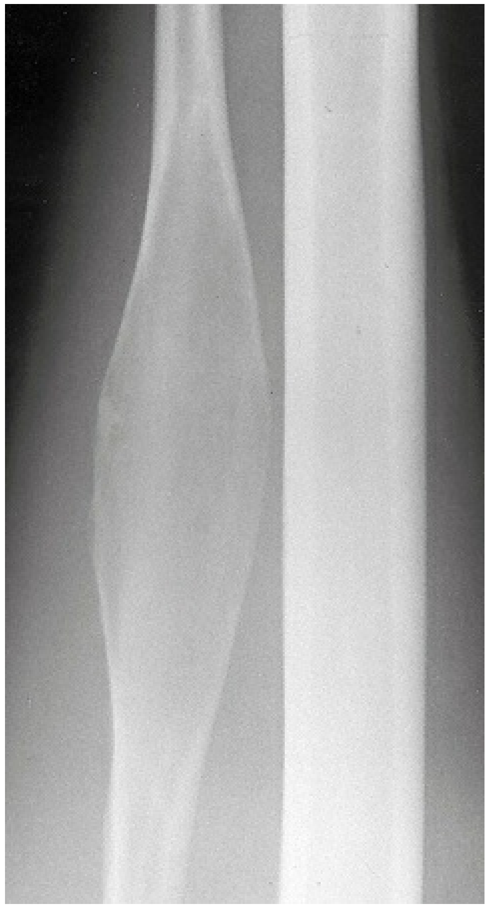

FIGURA 256-4 Displasia fibrosa.
Uma lesão expansiva característica com uma aparência de vidro fosco causou afinamento do córtex na meia diáfise da fíbula. (De Whyte MP. Fibrous dysplasia. Em: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 3ª edição, Filadélfia: Lippincott-Raven; 1996.)

Tratamento Rx

Em pacientes com doença leve, as lesões ósseas podem não se expandir. Nos casos graves, os defeitos individuais podem progredir e outros novos aparecerem. Não ocorre cicatrização espontânea, mas as fraturas patológicas geralmente se consolidam bem. Entretanto, as fraturas por estresse podem ser de difícil detecção e tratamento. Quando o crânio é envolvido, a compressão de nervos pode necessitar de intervenção cirúrgica. Na síndrome de McCune-Albright, o controle farmacológico da pseudopuberdade precoce pode ser benéfico para as garotas. As infusões endovenosas do bisfosfonato pamidronato ajudaram alguns pacientes.

Exostoses Múltiplas Hereditárias

Este distúrbio autossômico dominante de alta penetrância e relativamente comum, apresenta excrescências ósseas irregulares que fazem protrusão a partir das metáfises expandidas. As exostoses osteocartilaginosas surgem das placas de crescimento e aumentam de tamanho até que o crescimento linear termine. As lesões podem se separar ou não do osso fonte. A sua estrutura é relativamente normal, com um córtex externo e uma esponjosa interna. A incapacidade resulta primariamente das discrepâncias dos comprimentos dos membros quando o crescimento linear do osso sofre à custa da expansão transversal. A compressão dos nervos, da medula espinal ou do sistema vascular ocorre ocasionalmente. A degeneração sarcomatosa (0,5% a 2% dos pacientes) deve ser suspeitada quando uma exostose se expande rapidamente, especialmente durante a vida adulta.

Encondromatose (Discondroplasia, Doença de Ollier)

Este distúrbio esporádico apresenta massas cartilaginosas dentro do osso trabecular que surgem a partir das placas de crescimento. A condição começa na infância com uma tumefação localizada e interfere com o crescimento linear do osso. Na puberdade, a expansão das massas de cartilagem é interrompida, e elas podem ser substituídas por osso maduro. Os encondromas aparecem nas radiografias como defeitos lucentes nos ossos chatos ou nas metáfises dos ossos tubulares, geralmente com um pontilhado central de material calcificado. Quando a encondromatose ocorre com múltiplos hemangiomas (síndrome de Maffucci), os encondromas ou hemangiomas sofrem transformação maligna em cerca de 15% dos casos.

Acondroplasia

As condrodistrofias são distúrbios do crescimento cartilaginoso que resultam em uma estatura desproporcionalmente baixa, e a acondroplasia é a mais comum. Um defeito ocorre no gene que codifica o receptor do fator tipo 3 de crescimento de fibroblastos; 80% dos casos são o resultado de novas mutações autossômicas dominantes, que aumentam de frequência com o aumento da idade paterna. Ossos tubulares curtos se formam por causa de uma ossificação endocondral anormal nos membros. No condrocrânio, a ossificação membranosa não sofre distúrbios, portanto, a abóbada craniana é normal. Entretanto, a base do crânio e o forame magno são pequenos. A lordose lombar apresenta uma grande acentuação, e o canal espinhal se estreita dos segmentos superiores para os inferiores da coluna vertebral. Este distúrbio é revelado radiograficamente pela diminuição da distância interpedicular. A cabeça é grande, com formação de bossa frontal e hipoplasia da região média da face. O tronco apresenta tamanho relativamente normal, mas os membros demonstram um encurtamento rizomélico e as mãos apresentam configuração em tridente. Os ossos longos aparecem maciços devido a sua largura desproporcionalmente anormal. As placas de crescimento não são amplamente desorganizadas, e os condrócitos aparecem normais. As complicações podem incluir hidrocefalia ou compressão do tronco cefálico, medula

espinal ou raízes nervosas. Uma mínima compressão por um disco ou osteófito sobre o canal vertebral pode causar distúrbios neurológicos. Apesar desses problemas, a acondroplasia é compatível com boa saúde e uma vida normal.

Leituras sugeridas

de Vernejoul, M. C., Kornak, U. HeriTabela sclerosing bone disorders: presentation and new molecular mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1192:269–277. *Analisa incluindo osteopetrose, osteosclerose, osteopoiquilose e nas raras autossômicas recessivas e dominantes desordens esclerosantes.*

Fukushima, W., Fujioka, M., Kubo, T., et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468:2715–2724. *A idade de pico é aos 40 anos, com corticosteroides sistêmicos (50%), o uso habitual de álcool (30%) e lúpus eritematoso sistêmico (30%) como os fatores associados mais comuns.*

Hoff, A. O., Toth, B., Hu, M., et al. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1218:47–54. *A frequência varia de 0,6 a 6,2% em câncer de mama e de 1,7-15% em mieloma múltiplo, mas é também relatada no câncer da próstata e doença benigna do osso, especialmente em relação a extrações dentárias.*

Ruggiero, S. L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1218:38–46. *Analisa incluindo estratégias e diretrizes de gestão específicas do estágio.*

Scaramuzzo, L., Messuti, L., Mancione, P. F., et al. Clinical and histological modifications in osteopetrotic bone: a review. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2009; 23:59–63. *Análise de causa, patogênese e mecanismos de remodelação óssea anormal em osteopetrose, uma das causas do osteosclerose difusa e fragilidade óssea.*

SEÇÃO XXI
Doenças alérgicas e imunologia clínica

OUTLINE

Capítulo 257: Abordagem ao paciente com doenças alérgicas ou imunológicas

Capítulo 258: Imunodeficiências primárias

Capítulo 259: Rinite alérgica e sinusite

Capítulo 260: Urticária e angioedema

Capítulo 261: Anafilaxia sistêmica, alergia alimentar e alergia a ferroadas de insetos

Capítulo 262: Alergia a drogas

Capítulo 263: Mastocitose

Abordagem ao paciente com doenças alérgicas ou imunológicas

Stephen I. Wasserman

As doenças alérgicas e os distúrbios do sistema imunológico afetam vários sistemas do organismo e podem surgir de várias maneiras. O leitor deve consultar a Seção VII para uma discussão detalhada do sistema imunológico e das doenças autoimunes e imunológicas específicas adquiridas. Este capítulo irá enfocar as doenças alérgicas que são as manifestações mais comuns de disfunção do sistema imunológico e as imunodeficiências primárias, que são distúrbios menos frequentes. A título de clareza, esses dois assuntos são tratados separadamente.

Doença alérgica

Definição

As doenças alérgicas são muito comuns e sua prevalência está aumentando, principalmente nos centros urbanos das sociedades ocidentais. Já foi dito que as doenças alérgicas são os distúrbios mais comuns vistos pelo clínico geral. Além disso, mesmo nos pacientes não alérgicos, a alergia deveria, frequentemente, ser considerada no diagnóstico diferencial do problema em questão. Desta forma, o conhecimento de como realizar o diagnóstico e o tratamento dos processos alérgicos é de grande importância para a prática da medicina interna. As doenças alérgicas são desencadeadas pela interação entre um hospedeiro previamente sensibilizado (que produz anticorpos de imunoglobulina E [IgE] que reconhecem um antígeno específico) e um alérgeno específico. Nem todos os pacientes que possuem anticorpos IgE específicos reagem adversamente quando entram em contato com o alérgeno, e tais indivíduos são denominados *sensibilizados*, mas não *alérgicos*. Os distúrbios alérgicos primários incluem a rinoconjuntivite e sinusite alérgica sazonal (febre do feno), a rinite alérgica perene, a asma, a anafilaxia (especialmente secundária a alimentos, látex, medicamentos e ferroadas de insetos da classe himenóptera), a urticária ou o angioedema, a dermatite atópica (eczema) e a alergia a alimentos.

Epidemiologia

Estima-se que mais de 50% da população seja atópica (*i.e.*, capaz de induzir uma resposta imune com a produção de anticorpos da classe IgE e reagir aos testes cutâneos para os

aeroalérgenos comuns com uma reação de hipersensibilidade imediata). Na população geral, 10 a 20% apresentam, clinicamente, rinoconjuntivite alérgica, de 5 a 7%, asma, e 20% já tiveram um episódio de urticária durante suas vidas.

O aumento na incidência das doenças alérgicas observado nas últimas duas décadas tem sido relacionado à melhoria das condições de higiene, com a redução das infecções nos bebês e nas crianças e a uma vida cada vez mais sedentária e em ambientes fechados. Essas mudanças parecem inibir a ativação da resposta imune inata, alterando, assim, o amadurecimento eficaz do sistema imunológico adaptativo. No ambiente uterino e nas crianças, prevalece o padrão de resposta imune mediada por linfócitos T auxiliares (*helper*) do tipo 2 (T_H2), que é a via imunológica necessária à expressão das doenças alérgicas. A geração inapropriada de linfócitos T reguladores está associada ao desencadeamento e à persistência destes distúrbios. Foi então postulado que, sem um número suficiente de infecções na infância para induzir à mudança para o padrão de resposta imune eficaz e protetora, mediada por linfócitos T auxiliares do tipo 1 (T_H1), há maior probabilidade de surgimento de doenças alérgicas nesta fase da vida. Muitas evidências epidemiológicas apoiam este conceito, agora denominado *hipótese da higiene.* Assim, a alergia é mais prevalente em indivíduos provenientes de um extrato socioeconômico mais alto, naqueles que vivem em áreas urbanas, em comunidades menos poluídas (p. ex., a Alemanha Ocidental), nos primogênitos, quando comparados aos outros irmãos, nos que receberam várias vacinas e naqueles que não foram expostos a doenças por micobactérias. Por outro lado, os indivíduos que vivem em fazendas, comunidades rurais, áreas altamente poluídas (p. ex., a Alemanha Oriental), assim como crianças acometidas por doenças causadas por micobactérias e as que tiveram várias infecções na primeira infância estão menos predispostos a desenvolver doenças alérgicas. Parece haver uma relação concentração *versus* efeito entre a exposição a endotoxinas (como um marcador da higiene) e a incidência de sensibilidade alérgica. Níveis baixos e muito altos de exposição a endotoxinas estão associados à maturação imunológica anormal e à expressão alérgica, enquanto níveis moderados de exposição predispõem ao fenótipo não alérgico.

Fisiopatologia

A persistência da ativação aberrante dos linfócitos T_H2 leva à geração de citocinas (p. ex., interleucinas-4, -5 e -13) que estimulam a síntese de IgE pelos linfócitos B e a produção de leucócitos polimorfonucleares eosinofílicos. As manifestações das doenças alérgicas ocorrem devido à interação do alérgeno específico com a IgE específica ligada a receptores de alta afinidade presentes nos mastócitos e basófilos. Esta interação leva à ativação destas células-alvo e sua liberação de mediadores associados a grânulo, pré-formados (exemplificados por histamina), à síntese de mediadores lipídicos de membrana (leucotrienos sulfidopeptídeos) e à transcrição e secreção de citocinas, incluindo fator de necrose tumoral-α e interleucinas-4, -5 e -13. Esses mediadores diretamente induzem leves contrações musculares, dilatação vascular e vazão endotelial; também causam expressão da molécula de adesão vascular e atraem e ativam os

leucócitos inflamatórios, especialmente os linfócitos T $CD4^+$, basófilos e eosinófilos. Acredita-se que esses e outros mediadores dependentes de IgE são os responsáveis por estimular a proliferação dos músculos lisos e o remodelamento tecidual.

Diagnóstico

A alergia é um distúrbio imunológico sistêmico e sua expressão pode manifestar-se em vários locais. É essencial ter em mente este fato ao examinar um paciente suspeito de ter problemas alérgicos, pois direcionar a atenção somente no sintoma principal pode não ser suficiente para identificar todos os problemas médicos pertinentes apresentados por um determinado indivíduo.

Histórico Clínico

As doenças alérgicas são, em grande parte, determinadas por herança genética, havendo um alto grau de concordância da doença em gêmeos idênticos. O risco de desenvolver doenças alérgicas é maior se ambos os pais forem atópicos. Nas manifestações alérgicas específicas a um determinado alérgeno ao qual o paciente está sensibilizado, a herança é mais complexa. Frequentemente, o diagnóstico de doença alérgica pode ser feito por meio de perguntas a respeito do tipo de queixas do paciente, quando e onde as reações ocorrem, e a qual exposição o paciente acredita ser relevante para a indução dos sintomas ou a sua exacerbação (Tabela 257-1).

Tabela 257-1

Sintomas, sinais e tratamento de doenças alérgicas

SINTOMAS E SINAIS	ABORDAGEM AO TRATAMENTO
SINTOMAS	
Cutâneo: prurido, eritema	H_1-anti-histamina
Ocular: sensação de atrito, prurido	H_1-anti-histamina tópica ou agente de estabilização de mastócitos
Respiratório superior: prurido palatal, rinorreia clara, espirros, obstrução nasal	Corticosteroide oral H_1-anti-histamina tópica, antagonista de receptor de leucotrieno, H_1-anti-histamina tópica nasal
Respiratório inferior: sibilância, tosse, dispneia	β_2-agonista, corticosteroide inalado, β_2-agonista inalado, antagonista de receptor de leucotrieno, metilxantina oral, corticosteroide parenteral, anti-IgE parenteral
Gastrointestinal: náuseas, vômito, cólicas	Epinefrina (se causada por anafilaxia), corticosteroide oral, cromolina oral
SINAIS	
Cutâneo: rubor, urticária, angioedema, eczema	
Ocular: eritema conjuntivo, quemose	
Respiratório superior: palidez, edema, rinorreia clara, pólipos	
Respiratório inferior: sibilância	

Rinite Sazonal e Perene

Os pacientes com rinite sazonal ou perene (Capítulo 259) geralmente se queixam de prurido no nariz e no palato, espirros, rinorreia aquosa, coceira, lacrimejamento e ardência nos olhos, e obstrução nasal que, quando grave, pode causar anosmia. Na avaliação de possíveis causas de rinoconjuntivite ou sinusite sazonal, o período do ano em que os sintomas ocorrem é pertinente. Os sintomas podem estar associados à polinização das árvores (início da primavera), a gramas (final da primavera e verão) ou a ervas daninhas (outono). A superposição de várias épocas de polinização é a responsável pela presença de sintomas perenes em alguns pacientes. Deve-se avaliar a exposição a animais que possuem pelos, a ácaros ou a insetos presentes na poeira doméstica, e ao mofo, especialmente em ambientes fechados como em casa, na escola, no trabalho ou em locais de recreação, à procura de causas adicionais de sintomas perenes. O mofo e os ácaros são encontrados em ambientes úmidos, sendo os últimos encontrados praticamente em todas as camas e nas casas com animais de estimação, tapetes e móveis estofados. As exposições ocupacionais ou recreativas adicionais podem ser pertinentes em alguns casos (*i.e.*, padeiros, criadores de cavalos, pessoas que trabalham na área de saúde, as que lidam com alimentos, manipulam animais de laboratório), nos quais alérgenos específicos podem ser identificados. Como muitos pacientes que apresentam rinite também têm asma, é importante durante a anamnese obter informações sobre a presença desta doença nos pacientes acometidos pela rinite.

Asma

Pacientes com asma (Capítulo 87) podem apresentar tosse ou sibilos com dispneia, que são reversíveis espontaneamente ou com o tratamento. Além das associações à rinite verificada durante a anamnese, deve-se indagar a respeito da influência de exercícios, da exposição à fumaça de cigarro, do efeito de infecções respiratórias (principalmente virais), das exposições ocupacionais (p. ex., aproximadamente ≤30% dos tratadores de animais que são atópicos desenvolvem asma) e do uso de medicamentos (p. ex., bloqueadores β-adrenérgicos). Como a maioria dos pacientes com asma apresenta, também, rinite, é essencial que o médico avalie esta possibilidade em todos os pacientes asmáticos. Os sibilos podem acompanhar outras doenças, como o edema pulmonar na insuficiência cardíaca congestiva.

Urticária e Angioedema

Os pacientes com urticária (Capítulo 260) descrevem o aparecimento lesões cutâneas pruriginosas, eritematosas, com bordas regulares ou irregulares, podendo ocorrer em qualquer lugar do corpo e ter dimensões muito pequenas (1 × 1 mm) ou extremamente grandes. Geralmente, as lesões são precedidas por intenso prurido intertriginoso. Elas normalmente persistem por algumas horas e, raramente, por mais de 24 horas. No entanto, muitos distúrbios podem causar uma sensação de coceira; doenças cutâneas e sistêmicas associadas ao prurido são listadas na Tabela 443-1 no Capítulo 443. O angioedema (Capítulo 260) ocorre mais frequentemente no rosto, nas mãos e em outros tecidos moles, e é, em geral, acompanhado pela sensação de estiramento, formigamento e tensão da pele, em vez de prurido. As lesões, especialmente no rosto, costumam durar

entre 24 e 36 horas. Apesar de a maioria dos casos de urticária e angioedema não serem mediados pela IgE, é importante identificar os alimentos e os medicamentos usados pelos pacientes com urticária e angioedema agudos, especialmente os que foram ingeridos entre duas e quatro horas antes do aparecimento das lesões, e, também, indagar sobre a ocorrência de ferroadas de insetos. A participação da IgE é menos frequente na urticária crônica; desta forma, deve-se averiguar o uso de medicamentos, especialmente anti-inflamatórios não esteroidais, a ocorrência recente de infecções (especialmente pelo vírus Epstein-Barr), assim como a presença de autoanticorpos contra o receptor de IgE. Aproximadamente entre metade e dois terços dos pacientes que possuem tais anticorpos também apresentam anticorpos dirigidos aos antígenos tireoidianos. Nos casos de angioedema, deve-se investigar o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina. A dermatite atópica é outra doença alérgica cutânea em que os pacientes se queixam de prurido intenso, especialmente nas regiões de dobra. Nos adultos, os eventos precipitantes mais comuns são os alimentos (reação mediada pela IgE) e as infecções cutâneas causadas pelo *Staphylococcus aureus* (reação mediada por um superantígeno).

Anafilaxia

A anafilaxia (Capítulo 261) é a emergência alérgica mais importante, já que pode causar a morte. Consiste em uma resposta alérgica aguda associada a sintomas cutâneos (urticária, angioedema, eritema), respiratórios (edema laríngeo, asma), cardiovasculares (arritmia, hipotensão, perda de fluido extravascular), gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia) e sintomas inespecíficos (gosto metálico, sensação de morte iminente) que podem ocorrer isoladamente ou em conjunto. Informações importantes, obtidas por meio da anamnese, incluem todos os medicamentos, alimentos e outros contatos nas duas horas que precederam a reação. Informações epidemiológicas sugerem que os alimentos (especialmente amendoim, castanhas, frutos do mar, leite e ovos), as ferroadas de insetos himenópteros e os medicamentos (antibióticos, relaxantes musculares, contrastes radiológicos) são as causas de anafilaxia mais frequentemente identificadas.

Alergia a Alimentos

Os pacientes que apresentam alergia a alimentos geralmente se queixam de prurido oral, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Como foi dito anteriormente, o eczema, a urticária e a anafilaxia podem ser uma consequência da alergia a alimentos. Em geral, os sintomas alérgicos decorrentes da ingestão de alimentos ocorrem poucos minutos ou até duas horas após o consumo do agente causador; os sintomas que surgem após esse período provavelmente não são causados pela interação da IgE com o alérgeno. Outros sintomas atribuídos aos alimentos são mais difíceis de serem explicados pelos mecanismos alérgicos e são denominados *intolerância alimentar*.

Exame Físico

O exame físico do paciente com suspeita de ter uma doença alérgica deve enfatizar os órgãos relacionados às queixas do paciente. Deve-se examinar a pele à procura de lesões urticariformes ou de angioedema, e de sinais de dermatite atópica, incluindo pápulas, escoriações e liquenificação nas regiões de dobra. A ceratose pilar, principalmente na face externa da parte superior do braço, está comumente associada à dermatite atópica. A urticária consiste tipicamente em lesões pequenas, rosadas, irregulares, que ficam esbranquiçadas quando submetidas à pressão e então desaparecem sem deixar cicatrizes. Em um paciente com urticária, deve-se avaliar a presença de dermatografismo. As lesões angioedematosas são maiores e mais difusas, pálidas e, na maioria das vezes, afetam o rosto e as extremidades.

Os olhos, os ouvidos, o nariz e a garganta devem ser examinados em todos os pacientes com suspeita de doença alérgica, especialmente naqueles cujos sintomas sugerem rinoconjuntivite-sinusite alérgica perene ou sazonal ou asma. Nas doenças alérgicas, as conjuntivas encontram-se geralmente injetadas e podem estar edemaciadas. Alterações epiteliais em forma de "pedras de calçamento" ("*cobblestoning*") também podem estar presentes. Os tecidos periorbitais podem estar edemaciados e escurecidos. O exame das narinas pode revelar uma mucosa nasal pálida e edematosa, com cornetos edemaciados e, por vezes, pode-se observar a presença de pólipos. É possível, também, visualizar a presença de secreções, geralmente claras, nas passagens nasais ou na parte posterior da faringe. Tais secreções geralmente contêm um grande número de eosinófilos (mais adiante) e a sua ausência é um bom indício para se afastar uma causa alérgica. O aparecimento de febre e secreções espessas, especialmente as de coloração amarelada ou esverdeada, na presença de leucócitos polimorfonucleares neutrofílicos, sugere um processo infeccioso. A percussão dos seios frontal ou maxilar pode causar dor na sinusite aguda e, neste caso, a transiluminação dos seios da face, apesar de ser um teste de baixa sensibilidade, pode estar alterada. Na sinusite crônica, o exame físico pode não mostrar nenhuma alteração. Na otite média, pode haver eritema, e a membrana timpânica pode estar protuberante ou perfurada, com a presença de fluido no canal auditivo, e, nos casos crônicos, pode haver cicatrização e retração da mesma. A alteração na condução através do ar também pode ser notada.

Os pacientes com asma aguda podem apresentar taquipneia, sibilos audíveis e incapacidade de completar as frases devido à falta de ar. Deve-se examinar o paciente observando-se o uso dos músculos acessórios da respiração e a presença de cianose. A inspeção do tórax também inclui a pesquisa de evidências de hiperinsuflação e a ausculta pulmonar à procura de sibilos (que, se forem unilaterais, podem sugerir a presença de um corpo estranho ou de um tumor). Na asma leve, o exame físico pode ser normal; às vezes, os únicos achados são os sibilos à expiração forçada e um discreto prolongamento da fase expiratória.

Os pacientes com anafilaxia aguda geralmente apresentam rubor, além de urticária e angioedema concomitantes. A avaliação dos sinais vitais pode revelar hipotensão e taquicardia. Em algumas situações, há rouquidão ou estridor relacionados ao edema da laringe ou sibilos secundários à asma. O peristaltismo pode ser observado. Podem ocorrer hipóxia e cianose progressivas. Nos casos de anafilaxia grave, ocorrência de

colapso cardiovascular secundário à hipóxia e à hipotensão pode resultar em morte.

Avaliação Laboratorial

Na avaliação dos pacientes com distúrbios alérgicos, o laboratório pode auxiliar tanto na identificação quanto na quantificação de disfunção do órgão afetado, assim como na avaliação da presença e especificidade de anticorpos IgE.

Avaliação da Imunoglobulina Total e Específica para um Alérgeno

Essencialmente todas (>95%) as moléculas de IgE estão ligadas a receptores específicos de alta afinidade nos mastócitos teciduais e nos basófilos do sangue periférico. A pequena quantidade de IgE sérica circulante pode ser medida em nanogramas e só pode ser identificada usando-se técnicas suficientemente sensíveis. Uma grande proporção da IgE presente em um indivíduo pode ser direcionada a um único antígeno, então os níveis totais de IgE podem ser normais na presença de doença alérgica. Portanto, a determinação do nível de IgE no soro raramente ajuda no estabelecimento do diagnóstico. Em algumas situações, como na dermatite atópica do adulto ou na aspergilose broncopulmonar alérgica, a determinação dos níveis séricos totais da IgE pode ajudar a avaliar a gravidade da doença ao determinar o risco de uma exacerbação.

No paciente com suspeita de doença alérgica, é mais importante a determinação da IgE específica para um alérgeno (Tabela 257-2). Ela pode ser identificada *in vitro* ou *in vivo*. Sua pesquisa é particularmente útil na avaliação de pacientes com suspeita de rinite alérgica, asma, eczema, alergia alimentar e anafilaxia. A avaliação *in vitro* é muito semelhante ao teste realizado para a quantificação da IgE total, a não ser pelo fato de que o reagente inicial de captura ligado à fase sólida é um derivado específico de pólen, mofo, ácaro ou o componente de um veneno, de um alimento ou de outro alérgeno. O desenvolvimento do ensaio é idêntico ao usado para quantificar a IgE total, e os resultados são, geralmente, relatados de maneira semiquantitativa. A magnitude da reação está levemente correlacionada com o grau de sensibilização e de expressão da alergia, apesar de existirem informações mais precisas para certos alimentos sobre a correlação entre o risco de desenvolver alergia e a quantidade de IgE específica detectada. Para avaliar a IgE específica *in vivo*, uma diminuta quantidade do alérgeno em questão é introduzida na pele, através da técnica de puntura (*prick*), e a resposta é avaliada 15 a 30 minutos depois. A resposta é considerada positiva quando houver no local da puntura uma pápula e um eritema pelo menos 2 mm maior do que os produzidos pela salina (controle negativo). Os testes *in vivo* são rápidos e baratos; para sua realização, o paciente não deve apresentar dermatografismo, não estar utilizando nenhum anti-histamínico e apresentar resposta positiva à histamina (controle positivo). Em algumas situações (p. ex., na alergia à penicilina ou à ferroada de um inseto himenóptero), um alérgeno mais diluído é injetado na pele e a resposta de pápula e eritema é avaliada da mesma maneira. A presença de anticorpo IgE-específico e uma clara correlação temporal entre a exposição ao alérgeno e o início dos sintomas são necessárias para concluir que o paciente é alérgico a um antígeno específico. Na ausência de sintomas, o paciente com IgE específica é denominado *sensibilizado*, mas não é

alérgico.

Tabela 257-2

Vantagens e desvantagens de diferentes métodos de testes alérgicos

MÉTODO	SELEÇÃO DE PACIENTE	VANTAGENS CLÍNICAS	DESVANTAGENS CLÍNICAS
Teste cutâneo	Indicação clínica sugerindo doença alérgica	Retorno rápido (15-30 min) Sensível e específico; punção para aeroalérgenos, punção seguido de testes intradérmicos para drogas, soro e venenos	Pacientes não devem tomar agentes H_1-anti-histamina por 5-7 dias Não interpretável na presença de dermatografismo Requer suficiente quantidade de pele normal para o teste
Teste *in vitro*	Indicação clínica sugerindo doença alérgica	Terapia com anti-histamina não é contraindicada Dermatografismo não é um problema Sensível e específico; igual ao teste cutâneo de punção	Requer retirada de sangue Demorado (7-14 dias)

Testes de provocação específicos *in vivo* também podem ser usados para identificar a resposta a alérgenos. Tais testes, na presença de IgE específica, podem ser úteis para a pesquisa ou podem ser usados clinicamente para esclarecer a relação exata entre a exposição e o aparecimento dos sintomas. No entanto, esses testes podem ser perigosos, pois introduzem o alérgeno ao qual o paciente é supostamente alérgico. No caso de alergia a alimentos, tais testes são mais bem realizados em um teste duplo-cego controlado com placebo, e podem ser úteis para diferenciar a alergia da sensibilização ou para descartar um alimento suspeito. Entretanto, os testes com alimentos são desnecessários no caso de anafilaxia e de um teste positivo para IgE para o provável alérgeno. Como muitos pacientes têm a noção errada de que determinados alimentos são responsáveis por seus sintomas, os testes duplo-cegos podem ser úteis para afastar estas preocupações direcionando sua atenção para outros fatores. Os testes de inalação, usando alérgenos específicos ou substâncias químicas, são úteis na elucidação de determinados casos de alergia ou asma ocupacional.

Outros Exames Laboratoriais na Doença Alérgica

Nos pacientes com asma aguda, a radiografia de tórax geralmente mostra a hiperinsuflação. Em alguns casos, pode haver evidência de bronquiectasias, um achado que levanta a suspeita de aspergilose broncopulmonar. A presença de um tumor ou de um corpo estranho radiopaco deve ser pesquisada por meio de radiografia torácica nos pacientes que apresentam sibilos unilaterais localizados. No exame do paciente com asma de início recente, a avaliação tanto do fluxo quanto do volume de ar pode dar uma ideia mais clara da gravidade da asma e de sua resposta ao tratamento. As curvas de fluxo e volume também podem identificar a presença de disfunção das cordas vocais. Quando é feita a avaliação dos pacientes com obstrução das vias aéreas, a resposta à inalação de agonistas β_2-adrenérgicos pode ajudar a elucidar a natureza reversível de sua alteração. Essencialmente todos os asmáticos com broncoconstrição apresentam uma

resposta broncodilatadora após a inalação de tais agentes. Nos casos em que há suspeita de asma, quando a função pulmonar está normal, pode-se realizar um teste de provocação com histamina ou metacolina. Esses agentes revelam a presença de hiper-reatividade brônquica inespecífica, característica dos pacientes asmáticos. A ausência de broncoconstrição após a inalação de uma dessas substâncias é uma forte evidência contra o diagnóstico de asma.

Outras ferramentas laboratoriais podem ser clinicamente benéficas na identificação e classificação das doenças alérgicas. A audiometria pode esclarecer o grau de perda da audição causada pela otite média em pacientes com rinite alérgica. Quando houver suspeita de sinusite, a tomografia computadorizada dos seios da face fornece a imagem mais completa e apresenta o maior grau de sensibilidade na identificação do espessamento da mucosa, da opacificação dos espaços aéreos e da presença de pólipos e de erosão óssea. Ela é particularmente útil para examinar os seios etmoide e esfenoide, que geralmente estão afetados na doença alérgica crônica e são difíceis de serem avaliados no exame físico ou em radiografias simples.

A quantificação de eosinófilos no sangue, no escarro, no muco nasal ou nos tecidos e a resposta ao tratamento com corticosteroides são correlações úteis na identificação e no tratamento das doenças alérgicas. A quantificação da triptase, uma protease específica dos mastócitos que apresenta uma meia-vida plasmática de duas horas, se realizada no sangue ou no plasma obtido poucas horas após uma resposta sistêmica associada à hipotensão, pode ajudar no diagnóstico quando há suspeita de anafilaxia.

Doença imunológica

Epidemiologia

As imunodeficiências são doenças relacionadas ao desarranjo do sistema imunológico e são menos comuns do que as doenças alérgicas. A mais frequente é a deficiência de IgA, que ocorre em aproximadamente um de cada 1.000 indivíduos e é, geralmente assintomática. A seguir, vêm as doenças dos linfócitos B e T, como a hipogamaglobulinemia comum variável, e outras enfermidades, incluindo a síndrome de DiGeorge e a imunodeficiência grave combinada (Capítulo 258). Os defeitos na função dos neutrófilos ou do sistema complemento são muito menos frequentes.

Diagnóstico

A expressão das imunodeficiências se dá por meio de infecções relacionadas às alterações nas defesas do hospedeiro. Assim, na suspeita de uma imunodeficiência, avalia-se a presença de infecções recorrentes, persistentes, graves e inexplicáveis. Muitas, mas nem todas, das disfunções imunológicas se manifestam na infância, e com a melhora do tratamento, muitos pacientes sobrevivem até a idade adulta. É importante que o clínico geral e o especialista saibam como essas doenças se apresentam.

Histórico Clínico

As informações mais importantes obtidas por meio da anamnese são referentes à idade em que o problema em questão teve início; o histórico familiar de infecções frequentes ou da existência de familiares que morreram muito novos devido a uma infecção; o número, os locais e o tipo das infecções; e a presença de outras anormalidades físicas (Tabela 257-3). Quanto mais cedo as infecções se iniciarem, provavelmente mais grave deve ser a imunodeficiência. Os defeitos dos linfócitos T, aliados ou não a deficiências das células B, geralmente aparecem nos primeiros três a cinco meses de vida, enquanto a função dos linfócitos B é suprida pelos anticorpos maternos até, pelo menos, o sexto mês de vida. Várias disfunções imunológicas são ligadas ao cromossomo X e, em tais situações, o conhecimento do histórico familiar é essencial. A morte relacionada à infecção de um parente do sexo masculino de um paciente ou da mãe do paciente deve levar à busca de uma doença ligada ao cromossomo X.

Tabela 257-3

Pontos principais com relação a distúrbios imunológicos

DISTÚRBIOS DE DEFICIÊNCIA DE ANTICORPOS
Início após seis meses de idade
Infecção respiratória recorrente
Infecção com bactérias, especialmente organismos encapsulados
Ausência de isoemaglutininas
Avaliação da função de células B, não quantidade
DEFEITOS IMUNES CELULARES
Início antes dos seis meses de idade
Infecção recorrente viral, fúngica ou parasítica (oportunista)
Respostas cutâneas de hipersensibilidade tardia defeituosas
Má absorção ou diarreia
DEFICIÊNCIAS DE COMPLEMENTO
Infecção bacteriana recorrente
Infecção neisseriana recorrente (deficiência de componentes tardios)
Distúrbio reumático associado (especialmente lúpus eritematoso sistêmico)
FATORES SUGERINDO DISFUNÇÃO NEUTRÓFILA
Separação tardia do cordão umbilical
Leucocitose neutrofílica persistente
Gengivite ou periodontite recorrente ou persistente
Infecção bacteriana recorrente com formação de granuloma

Nos pacientes com disfunções dos linfócitos T, as infecções causadas por bactérias, vírus, fungos, micobactérias ou outras infecções oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*) são observadas com mais frequência, e a vacinação com vírus vivo pode estar associada à doença viral disseminada e progressiva. Estomatite por monilíase, diarreia, má absorção persistentes e a falha de desenvolvimento na primeira infância podem sugerir a presença de anormalidades nas células T.

Na deficiência de linfócitos B ou de anticorpos, as infecções por bactérias piogênicas predominam, sendo causadas, principalmente, por micro-organismos encapsulados.

Geralmente, tais infecções afetam tanto as vias aéreas superiores e inferiores quanto a pele, sendo graves e persistentes. As infecções por micro-organismos incomuns, com complicações inesperadas ou envolvendo vários locais (pulmões, seios da face, articulações, ossos, meninges, formação de abscessos ou sepse) devem aumentar o índice de suspeita. Nos adultos, a condição mais comum nesta classe é a chamada *imunodeficiência comum variável*.

Como em qualquer outro paciente acometido por uma infecção, devem-se obter informações sobre a exposição a indivíduos doentes ou a fatores irritantes, como a fumaça de cigarro, o grau de higiene do ambiente ao qual o paciente está exposto e a presença de anormalidades anatômicas ou de alergias que podem predispor a infecções.

Exame Físico

O exame físico, além de avaliar a extensão e a gravidade de uma infecção, deve, também, ser direcionado para os órgãos imunológicos. Faz-se necessário avaliar o tecido tonsilar, assim como a presença e o tamanho dos linfonodos, do baço e do fígado. Os pacientes com imunodeficiência comum variável geralmente apresentam hepatoesplenomegalia e hiperplasia de linfonodos, enquanto na hipogamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, o tecido linfoide está ausente. A telangiectasia (ataxia-telangiectasia), os defeitos cardíacos (síndrome de DiGeorge), o eczema crônico (síndrome de Wiskott-Aldrich) e a periodontite crônica (neutrófilos defeituosos) sugerem a presença de uma síndrome de imunodeficiência.

Avaliação Laboratorial

O uso apropriado de exames laboratoriais é essencial para elucidar a suspeita de uma imunodeficiência. Os exames de triagem apropriados ao clínico geral para a avaliação inicial devem incluir um hemograma completo com determinação do número de neutrófilos e linfócitos, os níveis quantitativos de imunoglobulinas e a avaliação das isoemaglutininas (especialmente quando se suspeita de imunodeficiência comum variável). Em algumas situações, a quantificação das subclasses da IgG pode ser necessária para a identificação de sua deficiência específica. Com relação aos defeitos dos linfócitos T, é importante determinar o número total dessas células e de seus subtipos. Os testes cutâneos de hipersensibilidade do tipo tardio, que avaliam a memória para antígenos, são úteis para a avaliação da imunidade celular. Quando há suspeita de defeitos neutrofílicos, pode-se fazer o teste do NBT (*nitroblue tetrazolium*) ou a mensuração do potencial fagocitário dessas células. Os defeitos de complemento são melhores endereçados pela obtenção do nível de CH_{50}. O CH_{50} é a quantidade de soro do paciente necessária para causar a lise de 50% dos eritrócitos testados. É comparado à quantidade de soro normal coletado necessário para causar o mesmo grau de lise. Em circunstâncias especiais, podem-se solicitar exames dos componentes individuais específicos do sistema complemento ou de suas proteínas reguladoras.

Exames adicionais sobre a produção de anticorpos em resposta a um estímulo definido, incluindo as vacinações, podem ser úteis quando se suspeita de deficiência

seletiva de anticorpos ou quando os níveis de imunoglobulinas estão no limiar de normalidade em face de infecções frequentes. Em algumas situações, a avaliação da proliferação dos linfócitos T em resposta a mitógenos ou antígenos pode ser útil. Outros testes podem incluir a avaliação da função das células *natural killer* e a produção de citocinas pelos linfócitos ativados. Em geral, tais exames laboratoriais adicionais devem ser realizados com a consulta a um especialista em doenças imunológicas.

Leituras sugeridas

Alqudah, M., Graham, S. M., Ballas, Z. K. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010; 24:409–412. *Entre pacientes com três episódios em 1 ano, quase 25% tiveram baixos níveis de uma ou mais imunoglobulinas, e um dos 67 pacientes foi diagnosticado com imunodeficiência comum variável.*

Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary and the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011; 31:61–75. *Diretrizes de consenso.*

Nelson, K. S., Lewis, D. B. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23:359–364. *Revisão incluindo agamaglobulinemia ligada a X com início na fase adulta e outras condições que geralmente se manifestam na infância, mas podem se apresentar em adultos.*

Samson, M., Audia, S., Lakomy, D., et al. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2011; 78:241–245. *Drogas, a síndrome nefrítica e a enteropatia de perda de proteína são as causas principais, mas a imunodeficiência comum variável é a imunodeficiência primária mais comum.*

Sastre, J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:1442–1460. *Novas abordagens de diagnóstico.*

No Brasil

No Brasil, consideram-se positivos os testes cutâneos de leitura imediata que apresentam pápulas iguais ou maiores de 3 mm, se não houver reação do controle negativo.

Bibliografia

Dreborg S., ed. Skin Tests Used in Type I Allergy Testing. *Position Paper. Allergy*. 1989; 44:1–59.

Imunodeficiências primárias

Mark Ballow

Definição

Embora doenças de imunodeficiência sejam relativamente incomuns, mais de 165 doenças imunodeficientes primárias foram descritas. As imunodeficiências são geralmente divididas em várias categorias: imunodeficiências de anticorpos ou células B (55% de todas as deficiências imunes), imunodeficiências celulares ou de célula T (20%), imunodeficiências associadas ao sistema fagocítico (20%), defeitos imunes do sistema imune nato e anomalias imunes associadas ao sistema de complemento (5%). Embora muitas das imunodeficiências primárias já sejam observadas em lactentes e crianças pré-escolares, as imunodeficiências humorais (células B) mais comuns tornam-se evidentes em fases mais tardias da vida, acometendo principalmente os adultos jovens; as manifestações clínicas dessas doenças devem ser reconhecidas pelo médico para que o diagnóstico seja feito e o tratamento possa ser iniciado. O propósito deste capítulo não é o de apresentar uma lista enciclopédica de todas as imunodeficiências conhecidas, mas sim descrever as características clínicas mais comuns, definir a avaliação laboratorial inicial e discutir brevemente as abordagens terapêuticas.

Fisiopatologia

Genética

Muitos destes distúrbios são causados por mutações nos genes necessários ao desenvolvimento dos linfócitos T ou B ou de precursores de linhagens celulares que se diferenciam em vários tipos de células imunes. Outras disfunções genéticas são amplamente expressas em vários tecidos, resultando em doenças complexas multissistêmicas concomitantes à imunodeficiência. Algumas mutações genéticas que ocorrem no mesmo caminho imunológico (p. ex., caminho de sinalização e receptor de citocina) resultam em fenótipos clínicos e resultados laboratoriais semelhantes. Por outro lado, dependendo da natureza e localização da mutação, os defeitos em outros genes podem resultar em defeitos imunes associados a mutações heterozigóticas compostas com fenótipos clínicos variáveis complexos (hipomórficos).

Manifestações clínicas

Este capítulo apresenta os importantes detalhes do histórico e do exame físico e os sinais clínicos comuns ao avaliar um paciente com infecções de repetição. A associação de determinados locais de infecção e patógenos específicos com certas imunodeficiências também é útil no direcionamento do médico para um diagnóstico diferencial e na escolha apropriada de exames laboratoriais.

Pistas a partir do Patógeno Infectante e do Sistema Orgânico Envolvido

A localização da infecção e a identidade dos patógenos isolados fornecem pistas a respeito da possível natureza do defeito. Um paciente que apresenta linfadenite ou abscessos recorrentes causados por organismos Gram-negativos de baixa virulência como *Escherichia coli, Serratia* ou *Klebsiella* pode apresentar anormalidades na função de fagócitos (Capítulo 172). Infecções por patógenos pouco comuns, como *Staphylococcus epidermidis* ou *Pseudomonas*, e, principalmente, por *Burkholderia cepacia,* também podem sugerir uma doença de fagócitos. Outra apresentação característica de pacientes com um defeito de fagócito é o histórico de recorrentes infecções cutâneas com *Staphylococcus aureus* positivo para catálase, um achado que ressalta a importância de fagocitose eficiente e morte intracelular mediada por superóxidos no controle dessas infecções. Um histórico de queda tardia do coto umbilical (mais de seis a oito semanas de vida) ou má cicatrização de feridas sugere o diagnóstico de defeitos de adesão leucocitária. A adenite supurativa é comum em pacientes com doença granulomatosa crônica, podendo ser uma pista importante para o diagnóstico a presença de bactérias Gram-negativas no tecido. A gengivoestomatite e as erosões dentárias são características de pacientes com defeitos de fagócitos, como a deficiência de adesão leucocitária (Capítulo 172). Úlceras orais recorrentes são comuns em pacientes com neutropenia cíclica (Capítulo 170). Defeitos nos componentes finais da cascata do sistema complemento de C5 a C9 (Capítulo 49) estão associados a infecções por *Neisseria*, como a meningite causada por *Neisseria meningitidis* ou a artrite séptica causada por *Neisseria gonorrhoeae.* Pacientes com deficiência de C3 podem apresentar septicemia devastadora, especialmente por micro-organismos Gram-negativos; este é um achado consistente com o importante papel do complemento, particularmente de C3b, na opsonização e na facilitação da fagocitose.

As deficiências de linfócitos B costumam causar infecções sinopulmonares de repetição, frequentemente causadas por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*. O exame da faringe e das cavidades nasais, à procura de sinais de sinusite, incluindo *cobblestoning* na porção posterior da faringe, descarga pós-nasal ou rinorreia purulenta, é importante. As membranas timpânicas podem apresentar-se deformadas e cicatriciais, em decorrência de infecções crônicas e recorrentes da orelha média. À ausculta do tórax, estertores podem sugerir bronquiectasias como uma complicação de infecções pulmonares recorrentes. O baqueteamento digital indica doença pulmonar importante. Uma manifestação característica em pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) é a suscetibilidade incomum à meningoencefalite viral causada por enterovírus (p. ex., coxsackievírus e ecovírus). Sintomas gastrointestinais crônicos causados por *Giardia lamblia* são provavelmente relacionados à imunidade mucosa prejudicada e à falta de

imunoglobulina de secreção (Ig) A. Crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado e infecções por *Yersinia* e *Campylobacter* podem levar a sintomas gastrointestinais crônicos; a diarreia e ocasionalmente a má absorção podem apresentar sintomas em pacientes com imunodeficiência variável comum (CVID).

As células T são essenciais não só para controlar infecções virais, fúngicas, micobacterianas e protozoárias, mas também em fornecer sinais cruciais para ajudar as células B a produzirem imunoglobulinas. Uma extensa candidíase na membrana mucosa sugere defeito nas células T. Os pacientes com defeitos imunes celulares muitas vezes se apresentam com infecções oportunistas como *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Pneumocystis jirovecii*.

Sistema Linfático em Pacientes com Imunodeficiência

A avaliação do sistema linfático à procura de hepatoesplenomegalia e da presença ou ausência de tecido linfoide constitui um aspecto importante do exame físico de um paciente com suspeita de imunodeficiência grave (Capítulo 171). Pacientes com imunodeficiência combinada (SCID) ou ALX infantil não apresentam tecidos linfoides palpáveis ou tonsilas visíveis. No entanto, a presença de tecido linfoide pode ser controversa: pacientes adultos com CVID ou deficiência de IgA podem na verdade ter tecido linfoide aumentado e até mesmo hepatoesplenomegalia. Isto ocorre porque o sistema reticuloendotelial torna-se hiperplásico na ausência de anticorpos opsonizantes.

Imunodeficiência e Autoimunidade

Deficiências de componentes do início da cascata do sistema complemento, como C4 e C2, muitas vezes presentes em adultos como uma doença autoimune associada, manifestada primeiramente com artrite, frequentemente associada à vasculite cutânea. Uma erupção semelhante à observada no lúpus acompanhada de títulos negativos ou muito baixos de anticorpos antinucleares pode ocorrer nas deficiências dos componentes iniciais da via clássica da cascata do sistema complemento. Pacientes com algumas imunodeficiências primárias apresentam características de autoimunidade que envolvem o sistema hematopoético ou outros sistemas orgânicos. O diagnóstico da CVID, por exemplo, pode ser precedido por anemia hemolítica autoimune (Capítulo 163).

Imunodeficiência e Doença Gastrointestinal

Muitos dos pacientes com imunodeficiências primárias apresentam sintomas e achados clínicos referentes ao trato gastrointestinal. Em uma pesquisa com 248 pacientes com CVID, 21% apresentaram doença gastrointestinal significativa. Doença hepática ocorreu em outros 12%. O crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado, incluindo infecções por *Yersinia* e *Campylobacter*, infestações parasitárias por organismos como a *G. lamblia* e enterites virais crônicas causadas por enterovírus e citomegalovírus, são relativamente comuns em pacientes com defeitos nas imunidades mediadas por linfócitos T ou B. A incidência de intolerância à lactose é alta em pacientes com imunodeficiências. Da mesma maneira, pacientes com deficiência de IgA muitas vezes se

apresentam com manifestações gastrointestinais.

Imunodeficiência e Histórico Familiar

Um histórico familiar detalhado de um paciente com suspeita de imunodeficiência pode trazer informações valiosas. Várias imunodeficiências são ligadas ao X; portanto, um histórico familiar de homens na família materna afetados por infecções anormalmente frequentes ou que morreram nos primeiros anos da infância devem sugerir a possibilidade de uma forma de imunodeficiência ligada a esse cromossomo. Nestes casos, deve-se esperar que a mãe seja portadora, embora a taxa de novas mutações nas doenças ligadas ao X seja significativa; portanto, um histórico familiar negativo pode não excluir um padrão herdado. A CVID e a deficiência de IgA são distúrbios familiares e muitas vezes ocorrem em um local de outros membros de família com distúrbios autoimunes.

Defeitos no sistema imune inato: deficiências de fagócitos e complementos

Deficiências de Proteínas do Sistema Complemento

Definição

O sistema complemento (C) é importante na defesa do hospedeiro e é composto por um complexo sistema de proteínas plasmáticas e receptores de superfície celular (Capítulo 49). Funções importantes do sistema complemento incluem a opsonização para aumentar a fagocitose, a remoção de imunocomplexos, a indução da resposta humoral e o *clearance* de células apoptóticas.

Epidemiologia

Cerca de 5% dos pacientes com imunodeficiências primárias apresentam deficiências de complemento. Embora rara, a deficiência de C2 é a mais comum das doenças dos produtos iniciais da via do complemento; ocorre em um em cada 10.000 indivíduos brancos. Já a deficiência de C6 é a mais comum das deficiências dos componentes tardios do complemento. A frequência da deficiência de complemento em casos esporádicos de infecção meningocócica sistêmica é estimada em 15%. Em pacientes com doenças meningocócicas recorrentes, a prevalência pode ser de até 40%.

Manifestações clínicas

Estas doenças costumam ser herdadas de forma autossômica codominante: os pais do paciente apresentam metade dos níveis normais dos componentes do sistema complemento envolvidos e o paciente apresenta ausência do componente em questão. As deficiências de complemento podem ser divididas em: deficiência das proteínas iniciais da via clássica (C1, C2 e C4), dos componentes da via alternativa (fatores B, D e P), das proteínas ligadoras de manose e suas proteases associadas (MASP-1 e MASP- 2),

deficiências dos componentes finais da cascata (C5, C6, C7, C8 e C9). Pessoas deficientes em C3 apresentam características tanto de deficiências da porção inicial quanto da final da cascata. Os pacientes que possuem deficiências de um dos componentes da porção inicial da cascata costumam apresentar doença reumatológica. Esses pacientes podem apresentar características típicas do lúpus eritematoso sistêmico, mas geralmente são soronegativos, isto é, os anticorpos anti-DNA estão ausentes e os antinucleares existem somente em títulos baixos. Indivíduos com deficiências de C2 podem apresentar lúpus eritematoso sistêmico ou discoide. Outras doenças reumatológicas associadas às deficiências dos componentes iniciais do complemento incluem a dermatomiosite, o escleroderma, a vasculite e a glomerulonefrite membranoproliferativa. A deficiência homozigótica de fator H, uma proteína reguladora do complemento, pode manifestar-se como uma síndrome hemolítica-urêmica (Capítulo 175). Da mesma forma, deficiências em componentes terminais da cascata do complemento são ocasionalmente relacionadas à vasculite ou a outras doenças semelhantes ao lúpus. Menos frequentemente, pacientes com tais deficiências desenvolvem síndrome de Raynaud, esclerodermia ou dermatomiosite.

Pacientes com deficiências dos componentes da porção terminal da cascata do complemento costumam apresentar infecções recorrentes causadas por bactérias do gênero *Neisseria* com infecções meningocócicas ou gonocócicas (como a meningite meningocócica e a artrite ou a septicemia gonocócica). Porém, pacientes com deficiências em componentes da porção inicial ou da via alternativa da cascata do complemento, como nas deficiências de properdina, podem também apresentar infecções recorrentes ou invasivas por *Neisseria*.

Diagnóstico

Indivíduos com infecções de transmissão sanguínea recorrentes por bactérias encapsuladas (p. ex., *S. pneumoniae, H. influenzae* ou doenças meningocócicas ou gonocóccicas invasivas) ou que apresentam a doença por imunocomplexos devem ser testados para as deficiências do complemento, de forma a determinar a atividade hemolítica total do complemento (CH_{50}) no soro, um exame que mensura a atividade da via clássica. O CH_{50} deve ser indetectável. Se o CH_{50} estiver normal, a função da via alternativa deve ser testada pela AH_{50}. A atividade hemolítica é muito sensível à degradação pelo calor; assim, as amostras de sangue devem ser manuseadas apropriadamente e o soro deve ser separado e congelado a -70 °C o mais rápido possível. Alterações de CH_{50} ou de AH_{50} podem ser seguidas por uma determinação de concentrações específicas dos componentes do sistema complemento no soro.

Tratamento Rx

Os pacientes com defeitos de complemento tardio devem ser imunizados com a vacina meningocócica conjugada. Há controvérsia sobre o uso de antibióticos profiláticos, pois pode levar à emergência de cepas resistentes de *Neisseria*.

Células Fagocíticas e outros Defeitos Imunes Inatos

Pacientes com defeitos na função fagocítica (Capítulo 172) têm infecções repetidas onde a superfície corpórea interage com o ambiente. Devido a essas funções defeituosas, as manifestações infecciosas não são evidentes; eritema, edema e formação de pus podem estar limitados ou ausentes. Os defeitos fagocitários frequentemente se manifestam como infecções causadas por bactérias de relativa baixa virulência, como *S. aureus*, fungos e bactérias Gram-negativas entéricas, incluindo *Klebsiella*, *E. coli*, *B. cepacia* e espécies de *Serratia*. Essas infecções não costumam ser muito responsivas aos esquemas terapêuticos antibióticos usuais. Muitos pacientes apresentam um histórico de má cicatrização, um achado que reflete o papel crítico dos fagócitos na reparação tecidual. As características clínicas de defeitos das células fagocíticas são apresentadas na Tabela 258-1.

Tabela 258-1

Características clínicas de doenças de disfunção de células fagocíticas

Podem variar de leves infecções cutâneas a graves infecções sistêmicas
Infecções cutâneas, furunculose, abscesso visceral ou perirretal com formação de granuloma, linfadenite, gengivite
Má cicatrização de ferimentos, falta de pus
Principalmente suscetível a infecções bacterianas virulentas de baixo grau
Estafilococo spp
Organismos Gram-negativos

O funcionamento normal do compartimento fagocítico necessita de números adequados de neutrófilos e monócitos, assim como do desempenho total de várias funções integradas que resultam na morte efetiva de um patógeno por um leucócito. Defeitos no número de neutrófilos (neutropenia congênita grave, neutropenia cíclica, síndrome de Kostmann, síndrome de Shwachman-Diamond; Capítulo 170), na aderência, na deformidade, na locomoção, na quimiotaxia, no reconhecimento de partículas estranhas e englobamento, na fagocitose, no metabolismo respiratório oxidativo e na morte intracelular de patógenos (Capítulo 172) foram reportados. Dados obtidos no histórico e no exame físico ajudam o médico a perceber qual das funções fagocitárias é a mais provável de ser defeituosa.

Um aspecto crítico da defesa do hospedeiro é o acúmulo de neutrófilos no local infectado. A ausência de pus em locais de infecção, por exemplo, sugere que o paciente apresenta um número diminuído de granulócitos ou que estas células não conseguem se concentrar no sítio de invasão bacteriana, ou seja, que há defeitos na quimiotaxia ou na adesão. Por outro lado, um histórico de abscessos persistentes com exsudatos sugere que os fagócitos podem migrar para os locais apropriados, mas apresentam defeitos quanto a sua habilidade de destruir patógenos intracelularmente. Um histórico de gengivite recorrente, infecções de pele com furunculose, abscessos em tecidos viscerais ou perirretais e linfadenite deve levar ao exame das funções de fagócitos do sistema imune do hospedeiro.

Deficiências da via de interferon-γ/interleucina-12

Estes pacientes apresentam suscetibilidade aumentada a infecções por micobactérias não tuberculosas, *Salmonella* e alguns vírus, bem como a infecções disseminadas após a vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin. Vários defeitos genéticos da via que compreende os monócitos/macrófagos e o braço T_H1 da resposta de linfócitos T foram identificados. Pacientes com defeitos de receptor de interferon-γ apresentam grave disfunção na sinalização mediada por interferon-γ e não formam granulomas tuberculoides. Pacientes com defeitos parciais apresentam melhor prognóstico. Outros pacientes com fenótipo clínico similar apresentam deficiência de interleucina IL-12p40 ou uma mutação no receptor da IL-12.

Há uma redundância significante no sistema imune inato, tal que mutações em genes que são importantes na defesa do hospedeiro, tais como os defeitos na via do interferon/IL-12, levam a um aumento de suscetibilidade a uma variedade de patógenos. Por outro lado, as mutações no UNC-93B e TLR3 levam a uma predisposição específica de patógenos à encefalite viral por herpes simples. Não há dúvidas de que haverá mais descobertas de deficiências imunes primárias associadas a mutações genéticas que levam a doenças específicas associadas a patógenos simples.

Deficiências de imunidade de células T

Definição

Defeitos graves na função de linfócitos T ou defeitos que impedem o desenvolvimento dos linfócitos T em uma fase precoce da ontogenia não apenas afetam a imunidade mediada por células como também o funcionamento dos linfócitos B (imunidade humoral), devido à ausência do auxílio fornecido pelas células T ou das citocinas por elas produzidas. As síndromes clínicas resultantes desses defeitos imunológicos mais profundos são chamadas de SCID. Ocorrem infecções recorrentes por organismos de baixa virulência em um hospedeiro imunologicamente normal (p. ex., as chamadas infecções oportunistas). Pacientes com deficiências de linfócitos T podem desenvolver infecções por *Candida albicans* que acometem as membranas mucosas e a pele, mas estas não são invasivas. Outras infecções fúngicas, doenças virais graves e infecções com patógenos oportunísticos tais como *P. jirovecii* ou *M. avium-intracellulare* exigem uma avaliação imediata para distúrbios na função de linfócitos T. Doenças do enxerto *versus* hospedeiro podem ser um problema significativo em pacientes com imunodeficiência grave de linfócitos T, após a transfusão de produtos sanguíneos que contêm linfócitos ou como resultado de transfusão intraparto ou maternal-fetal pré-natal. As características clínicas dos pacientes com deficiências de células T são mostradas na Tabela 258-2.

Tabela 258-2

Características clínicas de deficiências de células T

O início dos sintomas é no início da infância (4-5 meses)
Infecções recorrentes com fungos (*Candida*), vírus e patógenos micobacterianos
Infecções com organismos oportunísticos: *Pneumocystis jirovecii*
Falha de desenvolvimento, muitas vezes fatal na infância
Infecções fatais de vacinas de vírus vivos ou vacinação com o bacilo Calmette-Guérin
Doença de enxerto-*versus*-hospedeiro de transfusão de produtos sanguíneos que contêm linfócitos T viáveis

Diagnóstico

A avaliação dos pacientes com deficiências de linfócitos T é feita por meio de contagens das subpopulações de células T e de células natural killer (NK) no sangue periférico por citometria de fluxo; além disso, as respostas proliferativas de linfócitos a mitógenos e antígenos específicos podem ser avaliadas *in vitro*. Os testes cutâneos de hipersensibilidade tardia podem ser os testes de triagem inicial para a imunidade das células T, usando a injeção intracutânea de 0,1 mL de antígenos de *recall* (p. ex., *Candida*) em uma diluição de 1:100 peso/volume, toxoide tetânica em uma diluição de 1:100 peso/volume, ou *Trichophyton* em uma diluição de 1:30. Resultados negativos são observados em pacientes com respostas mediadas por células T defeituosas, mas também podem ocorrer na ausência de exposição prévia aos antígenos. Doenças graves ou o uso de drogas imunossupressoras ou corticosteroides sistêmicos também podem diminuir as reações de hipersensibilidade tardia (um processo denominado anergia).

Tratamento Rx

O diagnóstico de imunodeficiência de células T precisa ser estabelecido rapidamente, antes que infecções graves e complicações que ameacem a vida ocorram; pacientes devem ser encarregados a centros especializados em transplante de medula óssea. A profilaxia contra *P. jirovecii* é recomendada para pacientes com imunodeficiência de células T significativa. Vacinas vivas, como a pólio oral, a sarampo-caxumba-rubéola, a varicela e o bacilo de Calmette-Guérin não devem ser administradas a pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de deficiências de linfócitos T devido ao risco de infecção induzida pela vacina. Os familiares do paciente devem receber a vacina inativada da pólio (em vez da forma oral), para prevenir a transmissão do vírus atenuado por eliminação nas fezes. Se um paciente com deficiência de linfócitos T precisar de transfusão sanguínea, apenas produtos irradiados, pobres em leucócitos e livres de citomegalovírus devem ser utilizados, para evitar a ocorrência da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro e a infecção por citomegalovírus.

Imunodeficiências de linfócitos B

Diferentemente dos pacientes com SCID, que primeiro apresentam sintomas entre quatro e cinco meses de idade, os pacientes com deficiências graves de linfócitos B não costumam apresentar infecções importantes até os sete a nove meses de vida. O aparecimento de infecção é mais tardio neste grupo de pacientes pelo fato de eles serem inicialmente protegidos pelos anticorpos maternos, que atravessaram a placenta durante o terceiro trimestre de gestação. Pacientes com imunodeficiências de células B geralmente desenvolvem infecções com organismos bacterianos encapsulados, tais como pneumococos e *H. influenzae*. Os tipos de infecção, como discutidos anteriormente, incluem otite média, meningite, septicemia, sinusite, pneumonia, abscesso e osteomielite. Ocasionalmente, esses pacientes apresentam infecções causadas por fungos ou vírus. Pacientes do sexo masculino com ALX infantil apresentam uma suscetibilidade incomum aos enterovírus e podem desenvolver encefalomielite crônica por enterovírus. Normalmente, não são vistas falhas graves de crescimento nos pacientes com imunodeficiências de linfócitos B, ao contrário do que é observado nos indivíduos com deficiências de linfócitos T. Os pacientes com deficiências de anticorpo podem sobreviver normalmente até a idade adulta e levar uma vida normal com a terapia de reposição com imunoglobulina intravenosa (IgIV).

Os pacientes com imunodeficiências graves de linfócitos B, como os acometidos pela ALX infantil, tipicamente apresentam redução dos tecidos linfoides (tonsilas, adenoides e linfonodos periféricos). Por outro lado, os pacientes com IDCV costumam apresentar hipertrofia linfoide ou hepatoesplenomegalia. A incidência de alergias e doenças autoimunes é aumentada, principalmente em pacientes com deficiência de IgA e IDCV. As características clínicas dos pacientes com deficiências de células B são mostradas na Tabela 258-3.

Tabela 258-3

Características clínicas de deficiências de células B

- Infecções recorrentes com organismos encapsulados
- Infecções sinopulmonares, otite média, meningite, sepse, abscesso, osteomielite, celulite
- Nenhum problema com infecções fúngicas ou virais (exceto infecção enteroviral em ALX)
- Tecidos linfoides: ausentes em pacientes com ALX, hipertrofiados em pacientes com CVID
- Aumento da incidência de atrofia e doença autoimune
- Doença de pulmão granulomatoso em CVID
- Doença gastrointestinal
  - Doença celíaca
  - Intolerância à lactose
  - Supercrescimento bacteriano do intestino delgado
  - Hiperplasia linfoide nodular em CVID
- Maior incidência de doenças malignas em CVID

CVID = imunodeficiência variável comum; ALX = agamaglobulinemia ligada a X.

Agamaglobulinemia Ligada ao X

Definição

A ALX é uma imunodeficiência de linfócitos B recessiva ligada ao X com agamaglobulinemia e ausência de células B circulantes.

Epidemiologia

Em todo o mundo, a incidência desta doença parece ser de aproximadamente um em 100.000 a 200.000 ou cinco a 10 casos por milhão de pessoas.

Fisiopatologia

O gene responsável pela ALX está localizado no cromossomo X e codifica para a tirosina quinase citoplasmática (*i.e.*, a tirosina quinase de Bruton [Btk]), que é expressa principalmente em linfócitos da linhagem de células B. A Btk é essencial para as vias de transdução de sinal do linfócito B e a diferenciação desta célula. Várias mutações no gene *BTK* foram descritas em pacientes com ALX, a maioria envolvendo o domínio quinase. Mutações no gene *BTK* levam ao bloqueio da maturação dos linfócitos B, de células pró-B para pré-B.

Alguns pacientes com mutações na *BTK* podem não demonstrá-las até fases mais tardias da vida. Esta variação pode refletir os diferentes tipos de mutação na *BTK*. De fato, o bloqueio da diferenciação de linfócitos B pode ser "falho", levando a um menor nível de síntese de imunoglobulinas. Estudos realizados em uma família com XLA mostraram grande variação fenotípica entre os membros do sexo masculino que apresentavam a mesma mutação genética; os níveis de imunoglobulinas séricas também estavam presentes em títulos variáveis. Os pesquisadores estimam que cerca de 10% dos pacientes adultos com diagnóstico de CVID tenham recebido um diagnóstico incorreto e apresentem ALX com deficiência de Btk.

Manifestações clínicas

As infecções em pacientes com XLA são predominantemente sinopulmonares (em 60% dos pacientes) e incluem otite média, sinusite crônica e pneumonia. Outros tipos de infecção incluem piodermite (25%), conjuntivite crônica (8%), gastroenterite (35%), artrite (20%), meningite ou encefalite (16%) e, de forma menos comum, osteomielite (3%) e septicemia (10%). Os patógenos mais comuns são *H. influenzae* e *S. pneumoniae.* Pacientes que não são tratados têm infecções do trato pulmonar recorrentes, levando à bronquiectasia (Capítulo 90). As infecções também podem ocorrer com *G. lamblia*. Uma vez que a imunidade celular permanece intacta, a maioria das infecções virais e fúngicas, assim como a tuberculose, não é importante nos pacientes com ALX. Exceções a esta regra são a hepatite viral, a pólio disseminada e a encefalite crônica por enterovírus.

Os achados físicos estão relacionados a infecções bacterianas repetidas em órgãos-alvo suscetíveis, como o ouvido médio, os seios da face e os pulmões. Os pacientes apresentam pouco tecido linfoide (p. ex., adenoides, linfonodos e baço), diferentemente do observado naqueles acometidos por CVID, que frequentemente têm hiperplasia linfoide. Complicações incomuns do ALX incluem a síndrome semelhante à dermatomiosite e meningoencefalite enterorrenal.

A artrite ocorre em menos da metade dos pacientes com ALX. Em alguns pacientes, a inflamação articular resulta de infecções por enterovírus ou *Ureaplasma urealyticum*.Os sintomas articulares costumam melhorar ou desaparecer após a administração da terapia com IgIV. Os pacientes com ALX são muito suscetíveis às polioviroses, e a poliomielite associada à vacina foi observada nesta imunodeficiência.

Diferentemente do observado em pacientes com CVID, as doenças autoimunes não são frequentes em indivíduos acometidos pela ALX. Embora uma predisposição ao câncer seja comum em muitos tipos de imunodeficiências, não está claro se os pacientes com ALX apresentam esta mesma tendência. Nos registros de imunodeficiências primárias, foi relatado que apenas 4,2% dos pacientes com tumores malignos tinham ALX; os tumores linforreticulares e gastrointestinais foram os mais comuns.

Os pacientes com ALX apresentam ausência total ou grande diminuição nos títulos de imunoglobulinas séricas e não fazem anticorpos nem mesmo contra potentes antígenos proteicos. Os linfócitos B circulantes ou que possuem imunoglobulinas de superfície são encontrados em frequências muito baixas (≤2%) ou estão ausentes. Os linfócitos T, outras subpopulações linfocitárias e a reação de hipersensibilidade tardia a antígenos com os quais o indivíduo já foi sensibilizado são normais. A resposta de linfócitos do sangue periférico a mitógenos e células alogênicas é normal. Nos tecidos linfoides, nota-se ausência de plasmócitos, folículos linfoides e centros germinativos.

Diagnóstico

Os níveis de imunoglobulinas séricas devem ser mensurados; como observado, os pacientes com ALX costumam apresentar hipogamaglobulinemia grave ou agamaglobulinemia e deixam de produzir anticorpos mesmo com antígenos de proteína potentes. Para a citometria de fluxo, os linfócitos B $CD19^+$ estão ausentes ou em número muito reduzido (p. ex., <2%). A análise molecular para as mutações de gene *BTK* podem ser muito úteis nas avaliações de diagnóstico. O número e a função de células T-cell estão normais.

Tratamento

O diagnóstico precoce, os antibióticos de amplo espectro e a terapia de reposição com IgIV mudaram o curso desta doença. As infecções, principalmente as enteroviroses e as doenças pulmonares crônicas, ainda são as duas maiores complicações da ALX. A instituição precoce da terapia de reposição com IgIV, para manter os títulos de IgG acima de 500 mg/dL, é importante para a prevenção das infecções bacterianas agudas graves. Títulos de IgG séricos maiores que 800 mg/dL podem ser necessários para prevenir de forma adequada as sinusites crônicas, broncoecstasias e as enteroviroses.

Imunodeficiência com Hiperimunoglobulina M (Defeitos na Troca de Classe de Imunoglobulinas)

Definição

A imunodeficiência com hiper-IgM é caracterizada por infecções bacterianas graves recorrentes associadas a títulos diminuídos de IgG, IgA e IgE, mas com níveis normais ou aumentados de IgM sérico. A forma ligada ao cromossomo X (tipo 1) é a mais comum, mas um fenótipo similar com herança autossômica recessiva é observado em pacientes do sexo feminino (tipo 3).

Fisiopatologia

A imunodeficiência com hiper-IgM é primariamente um distúrbio da troca de isotipos de célula B. Mutações no ligante de CD40 (CD40L ou CD154) em células T são responsáveis pela forma da hiper-IgM ligada ao cromossomo X (tipo 1), enquanto mutações no gene do receptor do ligante de CD40 (CD40L) em células B (p. ex., CD40) são responsáveis pela hiper-IgM tipo 3.

Manifestações clínicas

As infecções bacterianas sinopulmonares recorrentes costumam aparecer no primeiro ou segundo ano de vida. Estomatite e úlceras bucais podem ocorrer associadas à neutropenia. O *P. jirovecii* foi relatado em pacientes com hiper-IgM ligados a X. Outros patógenos oportunistas incluem citomegalovírus, *Cryptococcus* e micobactérias. Os pacientes são suscetíveis a patógenos oportunistas e apresentam alta incidência de doenças autoimunes, como trombocitopenia, anemia hemolítica, neutropenia, nefrite e artrite. A diarreia é um achado frequente, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes, e, em geral, é resultante de criptosporidiose. As infecções virais por hepatites B e C levam a hepatites crônicas nestes indivíduos. Diferentemente dos pacientes com ALX, esses pacientes apresentam grande hipertrofia de tecidos linfoides, incluindo tonsilas, linfonodos e baço. Porém, os linfonodos são mal organizados e não apresentam centros germinativos. A proliferação de plasmócitos produtores de IgM com extensiva invasão do trato gastrointestinal e do fígado pode ocorrer na segunda década de vida. Os pacientes também apresentam maior risco de tumores malignos, principalmente linfomas. Maior incidência de tumores hepáticos e biliares é uma característica única da hiper-IgM ligada ao X.

Diagnóstico

Os níveis séricos de IgM estão frequentemente muito aumentados e podem exceder 1.000 mg/dL; porém, na infância, esses níveis podem ser normais. Os pacientes podem produzir IgM, mas a resposta secundária de IgG é muito diminuída ou mesmo ausente. Os linfócitos com imunoglobulina de superfície presentes no sangue periférico são primariamente positivos para IgM; já os linfócitos que expressam IgA ou IgG estão ausentes ou em número reduzido. O número de linfócitos T e as respostas aos mitógenos são normais. Os pacientes com hiper-IgM ligada ao X de tipo 1 não possuem o CD40L nas células T ativadas, como resultado de mutações no gene que codifica esta proteína. Os pacientes com hiper-IgM tipo 3 não possuem o receptor do CD40L (CD40) nas células B e células apresentadoras de antígeno.

Tratamento

São importantes a terapia de suporte, o uso de antibióticos profiláticos contra o *P. carinii* e o reconhecimento e tratamento de outras infecções oportunistas. A nutrição parenteral pode ser necessária em pacientes com graves doenças gastrointestinais. O tratamento consiste na reposição de IgIV. A neutropenia autoimune geralmente associada responde bem à terapia com IgIV e fator estimulador de colônias de granulócitos. O transplante de medula tem sido usado para tratar pacientes com esta doença.

Outras formas de fenótipos de hiperimunoglobulina M

Outros pacientes com fenótipo de hiper-IgM foram descritos como apresentando expressão de CD40L e CD40 normal; esses pacientes podem possuir mutações no gene deaminase citidina induzida por ativação (tipo 2) *(AICDA)* ou o gene uracil DNA glicosilase (tipo 5) *(UNG)*. Esses pacientes diferem daqueles com a forma ligada a X ao exibir hiperplasia de linfonodos acentuada, centros germinais alargados com células B altamente proliferantes e ausência de defeitos de célula T ou infecções oportunistas.

Outra rara forma de síndrome da hiper-IgM ligada ao X (às vezes chamada de síndrome NEMO) está associada à displasia ectodérmica, caracterizada por ausência ou hipoplasia de cabelos, dentes e glândulas sudoríparas e a presença de imunodeficiência. Esses pacientes apresentam maior suscetibilidade a infecções bacterianas, incluindo micobacterioses atípicas, bactérias encapsuladas e infecções pelo herpesvírus. A maioria dos pacientes apresenta baixos títulos de IgG, níveis variáveis de IgM e IgA e baixa produção de anticorpos; também há defeito na função das células NK. Este distúrbio está relacionado às mutações no gene que codifica o modulador essencial do fator nuclear κB (NF-κB) (NEMO ou IKKγ), que é necessário para a ativação do fator de transcrição NF--κB. O tratamento consiste em IgIV e profilaxia para micobacterioses.

Doenças de desregulação imune e imunodeficiência

Definição

A maioria das doenças autoimunes tem uma causa poligênica, multifatorial complexa na qual os desencadeadores ambientais têm papel importante na patogênese. Um grupo separado de distúrbios imunes afeta pacientes com defeitos monogênicos que têm impacto nos processos de tolerância imune. Essas deficiências imunes incluem a poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica (APECED); imunodesregulação com poliendocrinopatia, enteropatia e síndrome de herança ligado ao X (IPEX); e síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS).

Fisiopatologia

O APECED é um distúrbio autossômico recessivo com uma maior frequência em indivíduos de origem finlandesa, ou da Sardenha e judeus iranianos. Esse distúrbio é

causado por mutações no gene que codifica a proteína reguladora autoimune (AIRE), um fator de transcrição que é importante no controle da expressão ectópica de autoantígenos no timo. As mutações no gene *AIRE* levam a uma quebra na tolerância central e desenvolvimento de doenças autoimunes de múltiplos órgãos. O IPEX é um distúrbio ligado a X que envolve mutações no gene *FOXP3*, que é importante na tolerância periférica e na função das células reguladoras T. O ALPS é um distúrbio da morte celular programada, com várias mutações genéticas diferentes que levam a uma apoptose linfoide mediada por Fas defeituosa (Tabela 258-4).

Tabela 258-4

Distúrbios imunes com anomalias na regulação imune

Poliendocrinopatia autoimune, candidiase, distrofia ectodérmica (APECED): mutações no gene regulador autoimune (*AIRE*)
Desregulamentação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, distúrbio ligado a X (IPEX): mutações no gene *FOXP3*
Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)
ALPS tipo Ia: mutações no Fas (*TNFRSF6*)
ALPS tipo Im: mutação somática no gene codificando Fas
ALPS tipo Ib: mutações no ligante Fas (*TNGSF6*)
ALPS tipo II: mutação na caspase 10 (*CASP10*)
ALPS tipo III: mutação desconhecida
ALPS tipo IV: mutação em *NRAS*

Manifestações clínicas

A candidíase mucocutânea crônica, o hipoparatiroidismo e a falência adrenocórtica são os achados clássicos de APECED, necessitando de somente dois dos três para o diagnóstico. Distúrbios autoimunes associados incluem diabetes melito dependente de insulina, tiroidite, falência ovariana prematura, hepatite e hipogonadismo hipergonadotrófico. Pacientes com IPEX geralmente se apresentam durante os primeiros meses de vida, mais comumente com diabetes melito, diarreia intratável e falha de desenvolvimento. Eczema, anemia hemolítica, tiroidite e infecções sérias também são características clássicas da síndrome. Pacientes com ALPS podem apresentar esplenomegalia e linfadenopatia (Capítulo 171), além de várias manifestações autoimunes, incluindo anemia hemolítica, trombocitopenia e neutropenia.

Diagnóstico

Não há testes diagnósticos específicos para APECED; se houver suspeita da doença com base na apresentação clínica, o estabelecimento do diagnóstico depende do sequenciamento do gene *AIRE*. Para IPEX, a avaliação das células T para a expressão de *FOXP3* também é útil. Na ALPS, citometria de fluxo para a presença de células T duplo negativas (CD4 e CD8 negativas), juntamente com a apresentação clínica, é útil para determinar a doença.

Tratamento

A terapia para APECED é direcionada aos processos autoimunes e a candidíase. No IPEX, a imunossupressão com inibidores de calcineurina é a abordagem mais frequente. O transplante de medula óssea no início da doença pode impedir o progresso do diabetes. Na ALPS, trombocitopenia secundária a hiperesplenismo pode responder à esplenectomia, embora as citopenias autoimunes possam necessitar de terapias imunossupressoras. Infecções pneumocócicas são frequentes, e antibióticos profiláticos podem ser úteis. O risco aumentado de linfoma em pacientes com ALPS e membros de sua família requer vigilância cuidadosa.

Imunodeficiência comum variável

Definição

A CVID compreende um grupo heterogêneo de doenças que envolvem as disfunções imunes de células T e B, cuja principal manifestação é a hipogamaglobulinemia. A CVID é caracterizada por infecções bacterianas de repetição, diminuição nos níveis de imunoglobulinas séricas (de pelo menos dois isotipos menores do que dois desvios padrões abaixo do normal para a idade) e respostas anormais de anticorpos específicas. Os pacientes podem se apresentar ao médico na primeira infância, na adolescência ou no início da vida adulta. Na maioria dos casos, os sintomas começam a aparecer na segunda ou terceira década de vida. Em um estudo de grande porte, a idade média do aparecimento dos sintomas foi de 25 anos, e a idade média no diagnóstico, de 28 anos.

Epidemiologia

A incidência estimada de CVID varia de um em 10.000 a um em 50.000. Esses números podem subestimar os números reais de pacientes de CVID devido ao início tardio dos sintomas e ao subdiagnóstico deste distúrbio de imunodeficiência.

Fisiopatologia

O número de alterações imunológicas descritas em indivíduos com CVID ressalta a natureza heterogênea do defeito do sistema imune nesta síndrome. Uma deleção homozigótica no gene que codifica a ICOS, uma molécula coestimuladora da família do CD28 que aumenta a ativação dos linfócitos T e é importante nas interações entre células T e B, foi encontrada em duas famílias alemãs de pacientes com CVID. O fenótipo clínico da deficiência de ICOS é similar ao observado em outros pacientes com a síndrome. Outras mutações genéticas associadas a CVID incluem o receptor CD19 TACI (*TNFRSF13B*, um receptor para as citocinas BAFF e APRIL do fator de crescimento de células B), o receptor BAFF (*TNFRSF13C*) e *MSH5*.

Familiares de pacientes com CVID apresentam alta incidência de deficiência de IgA, doenças autoimunes, autoanticorpos e tumores malignos. Um padrão de herança autossômica dominante com penetrância variável foi sugerido.

Manifestações clínicas

As infecções mais frequentes em adultos com CVID acometem o trato respiratório, incluindo otite média de repetição, sinusite crônica e pneumonia de repetição, que, muitas vezes, resultam em bronquiectasias. Os patógenos bacterianos são similares ao descritos na ALX. O trato gastrointestinal é afetado em cerca da metade dos pacientes com CVID, que muitas vezes apresentam síndrome de má absorção e diarreia crônica. Estes sintomas podem ser relacionados a diversas anormalidades de base, incluindo a intolerância à lactose, a enteropatia perdedora de proteína e a sobreposição de infecção no intestino delgado por bactérias como *Campylobacter* ou *Yersinia*, parasitas como a *G. lamblia*, ou infecção da flora do intestino grosso (síndrome do crescimento bacteriano excessivo do intestino delgado). A gastrite atrófica com acloridria pode levar à anemia perniciosa.

Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes com IDCV apresentam lesões granulomatosas não caseosas que se infiltram no fígado, nos linfonodos, na pele, e mais comumente, nos pulmões. Essas lesões costumam ser confundidas com sarcoidose (Capítulo 95). A doença gastrointestinal crônica costuma estar associada à hiperplasia nodular linfoide, caracterizada por hiperplasia das placas de Peyer no intestino delgado e infiltração linfocitária difusa. A hipertrofia de outros tecidos linfoides, incluindo os linfonodos periféricos, o baço e, às vezes, o fígado, também é observada. Raramente, a hepatoesplenomegalia pode ser grave o suficiente para resultar em neutropenia ou trombocitopenia secundárias. A patogênese deste processo é desconhecida, mas pode estar relacionada à maior produção de fator de necrose de tumor α. Pacientes com doença pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica apresentam prognóstico pior, muitas vezes desenvolvendo um padrão pulmonar restritivo com menor capacidade de difusão do monóxido de carbono e diminuição da função de linfócitos T. A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax é útil para o diagnóstico desses pacientes, que necessitam de altas doses de reposição de IgIV e, algumas vezes, de tratamento com corticosteroides.

As doenças autoimunes ocorrem com frequência na CVID (em 20 a 25% dos pacientes) e incluem as doenças reumáticas, as hematológicas, as neurológicas, as hepatites ativas crônicas e as endocrinopatias. A incidência de tumores malignos é aumentada (11 a 13%) em pacientes acometidos pela CVID com idade entre 50 e 60 anos. Muitos desses tumores envolvem o trato gastrointestinal e os tecidos linfoides (p. ex., os linfomas não Hodgkin).

Diagnóstico

Os níveis de imunoglobulina sérica são marcadamente diminuídos em pacientes com CVID; no entanto, uma grande variabilidade é vista nos níveis de hipogamaglobulinemia. Anticorpos específicos costumam estar ausentes e os títulos de isoemaglutininas estão diminuídos. A proporção de linfócitos B circulantes no sangue periférico costuma ser normal, mas alguns pacientes podem não apresentar linfócitos B circulantes. A função da célula T pode ser muito variável, e na metade dos pacientes, ela é normal. A outra metade dos pacientes com CVID pode apresentar função de células T diminuída, com ausência

de reatividade cutânea de hipersensibilidade tardia a antígenos de recall, baixo número de células T $CD4^+$ circulantes, em geral uma diminuição na relação CD4/CD8, e resposta deprimida *in vitro* aos mitógenos e antígenos específicos. Outros achados laboratoriais recentes associados a CVID incluem a falta de células B de memória trocadas por isotipos (p. ex., células B $CD27^+$, IgM^-, IgD^-).

Tratamento

Os pacientes com CVID são tratados com doses que variam de 400 a 600 mg/kg de IgIV a cada quatro semanas. Com este esquema, deve-se conseguir concentrações séricas totais de IgG maiores que 500 mg/dL. Pacientes que continuam a apresentar infecções recorrentes ou que tenham desenvolvido bronquiectasias devem receber doses maiores de IgIV para obter maiores níveis de título (p. ex., >750 mg/dL).

Prognóstico

O prognóstico costuma ser muito bom em pacientes com CVID nos quais a doença foi diagnosticada precocemente e que recebem a terapia com IgIV. A taxa de mortalidade em um período de 25 anos foi de 24%, sendo os óbitos devidos principalmente a linfomas (18%) e doença pulmonar crônica (11%). A idade média quando do óbito foi de 45,5 anos nas mulheres e 40 anos nos homens. Os pacientes que faleceram tenderam a apresentar menores níveis de IgG à época do diagnóstico e piores respostas de linfócitos T à fitoemaglutinina. A sobrevida após 20 anos do diagnóstico foi de 64% nos homens e de 67% nas mulheres, comparadas a 92 a 94% na população geral. Com o diagnóstico precoce e a terapia de reposição de IgIV, a sobrevida é muito melhorada.

Imunodeficiência com Timoma

Imunodeficiência com timoma (síndrome de Good) é um distúrbio de adultos. Apresenta-se geralmente entre os 40 e 70 anos, com recorrentes infecções sinopulmonares. Os indivíduos afetados apresentam hipogamaglobulinemia com início na idade adulta, que pode afetar todos os isotipos de imunoglobulinas. Um timoma pode ser descoberto durante a investigação inicial da hipogamaglobulinemia (Capítulo 99), pela detecção de uma massa mediastinal em radiografias de tórax de rotina. Raramente, o timoma precede a hipogamaglobulinemia. Os tumores tímicos são predominantemente originados de células fusiformes e costumam ser benignos. Os sintomas clínicos são similares aos observados na CVID. Em contraste com esta doença, porém, as enfermidades frequentemente associadas à imunodeficiência com timoma incluem anemia não regenerativa (aplasia eritrocitária pura), agranulocitose e miastenia grave. Essas condições podem melhorar após a timectomia, mas a imunodeficiência pode persistir; a linfopenia de células T $CD4^+$ e uma diminuição na relação $CD4^+/CD8^+$ são geralmente vistos. As infecções comumente associadas às disfunções de linfócitos T podem ser observadas nestes pacientes, incluindo candidíase mucocutânea, infecção pelo citomegalovírus, herpes zóster e pneumonia por *P. jirovecii*.

Deficiência de imunoglobulina A

Definição

A deficiência de IgA é definida pela concentração sérica de IgA menor que 7 mg/dL, com títulos normais de IgM e IgG. É uma das imunodeficiências de anticorpos mais comuns, com incidência aproximada de um em 400 a 2.000 indivíduos na população em geral.

Fisiopatologia

O defeito genético responsável pela deficiência de IgA é desconhecido. A deficiência de IgA compartilha com a CVID a herança de um complexo haplótipo de maior histocompatibilidade restrito e ampliado. Embora a patogênese da deficiência de IgA ainda não tenha sido elucidada, pode haver uma origem comum com a CVID, uma vez que as duas doenças compartilham muitos aspectos imunológicos. Na verdade, alguns pacientes com a deficiência de IgA têm mutações no *TACI*, semelhantes aos defeitos descritos para pacientes com CVID. A deficiência de IgA pode ocorrer em decorrência da administração de drogas como a fenitoína, a sulfasalazina, a hidroxicloroquina e a D-penicilamina. A deficiência de IgA também foi descrita em associação à deleção do braço longo do cromossomo 18 (síndrome 18q) ou ao cromossomo 18 circular.

Manifestações clínicas

Muitos indivíduos com deficiência seletiva de IgA são assintomáticos. A variabilidade da expressão clínica pode ser explicada por dois fatores. Primeiro, os pacientes deficientes em IgA que são relativamente assintomáticos parecem apresentar um aumento compensatório na secreção da IgM monomérica na saliva, nas secreções do trato respiratório superior e nos fluidos do trato gastrointestinal. Segundo, a associação das deficiências na síntese de anticorpos das subclasses IgG2 e/ou IgG4 à deficiência de IgA pode predispor a infecções sinopulmonares mais graves e de maior recorrência.

Os sintomas da deficiência de IgA incluem infecções sinopulmonares e o envolvimento do trato gastrointestinal com giardíase, hiperplasia nodular linfoide, colite ulcerativa, doença de Crohn ou ainda uma doença semelhante ao espru. Maior frequência de doenças autoimunes também foi associada à deficiência de IgA, incluindo artrite, síndrome semelhante ao lúpus, endocrinopatias autoimunes, hepatite crônica ativa e doenças autoimunes hematológicas. Os pacientes com deficiência de IgA correm o risco de desenvolver anticorpos anti-IgA ao receberem produtos sanguíneos. Deve-se ter cautela ao administrar a IgIV nas deficiências de subclasses de IgG associada à deficiência de IgA, já que vários destes produtos podem conter traços de IgA. Porém, este risco não é importante em pacientes com deficiências parciais de IgA.

Diagnóstico

Apesar de apresentarem níveis muito baixos de IgA, os linfócitos B do sangue periférico de pacientes portadores desta deficiência coexpressam IgA, IgM e IgD, mostrando um fenótipo imaturo. Porém, os tecidos linfoides são deficientes em plasmócitos produtores

de IgA. Os estudos da função de linfócitos T são normais na maioria dos pacientes com deficiência seletiva de IgA.

Tratamento

Não há tratamento específico para a deficiência de IgA. A administração profilática de antibióticos pode ser útil em pacientes com infecções sinopulmonares de repetição. Os indivíduos com doença pulmonar crônica devem receber a terapia convencional, para prevenir o desenvolvimento de bronquiectasias (Capítulo 90). A IgIV não é indicada nos pacientes com deficiência isolada de IgA. Outras terapias de suporte são focadas nas doenças associadas. Os pacientes devem receber transfusões apenas com hemácias lavadas, para evitar a sensibilização com a IgA presente nos produtos sanguíneos.

Prognóstico

O prognóstico é bom na maioria dos casos. As infecções respiratórias e as doenças autoimunes são mais comuns nos pacientes com deficiência de IgA. Uns poucos pacientes que apresentam esta deficiência na infância podem se recuperar espontaneamente; outros pacientes podem desenvolver CVID.

Deficiências de subclasses de imunoglobulina G e deficiência seletiva de anticorpos

Definição

Há considerável controvérsia acerca do significado biológico das subclasses de IgG e do significado clínico de um nível da subclasse isolada de IgG fora dos parâmetros normais. Uma vez que indivíduos saudáveis, que não apresentam infecções recorrentes, podem apresentar concentrações séricas anormalmente baixas de subclasses de IgG, os imunologistas se perguntam se uma deficiência nestes isotipos representa ou não uma imunodeficiência. A deficiência de uma subclasse de IgG é definida pela concentração sérica do isotipo menor do que dois desvios padrões abaixo da média normal para a idade. A idade em que cada subclasse de IgG atinge sua concentração do adulto varia. Em adultos, a deficiência da subclasse IgG3 é a mais comum, enquanto em crianças, a deficiência mais prevalente é a de IgG2. A deficiência de subclasses de IgG pode ser vista concomitantemente com outras imunodeficiências primárias, como a ataxia-telangiectasia e a deficiência de IgA. A deficiência de subclasse de IgG ocorre em cerca de 18% dos pacientes com deficiências de IgA. Uma deficiência de subclasses de IgG pode ocorrer como um defeito imunológico isolado ou, ainda, duas ou mais subclasses podem estar deficientes (p. ex., deficiências de IgG2 e IgG4).

Pacientes com *deficiências seletivas de anticorpos* apresentam baixas respostas à imunização com polissacarídeos, como os antígenos capsulares do *H. influenzae* tipo b (Hib) ou os antígenos pneumocócicos, mas possuem isotipos séricos normais de

imunoglobulinas e subclasses de IgG. Porém, esses pacientes respondem normalmente à imunização com a vacina Hib conjugada, pois a resposta do anticorpo à vacina conjugada estimula a produção de anticorpos da subclasse IgG1, em vez de IgG2.

Manifestações clínicas

Os problemas clínicos mais frequentes associados à deficiência de subclasses de IgG e deficiência de anticorpos seletivos são as infecções recorrentes do trato respiratório superior e inferior. Os patógenos geralmente estão limitados a bactérias encapsuladas e vírus respiratórios. Como o IgG2 é importante na resposta a antígenos polissacarídeos, os pacientes com deficiência de IgG2 podem ter um aumento de infecções com *H. influenzae* ou *S. pneumoniae.* Pacientes podem ser incapazes de produzir anticorpos específicos após a imunização com antígenos polissacarídeos purificados (p. ex., Pneumovax®). Alguns pacientes com deficiência de IgG2 podem ser assintomáticos. Em parte, isto resulta da mudança de direção da resposta de anticorpo para outra subclasse de IgG ou outro isotipo de imunoglobulina, compensando a deficiência de IgG2. A deficiência de IgG3, mais comum em adultos, foi associada a infecções recorrentes do trato respiratório superior e inferior e pode ocorrer combinada à deficiência de IgG1. Muitos estudos sugerem que a IgG3 é especialmente importante na resposta primária a vírus respiratórios. A IgG3 também é a subclasse de anticorpo predominante na resposta a *Moraxella catarrhalis*, um micro-organismo muitas vezes isolado de pacientes com sinusite crônica. A deficiência de IgG4 ocorre em taxas de 10 a 15% na população em geral. Seu significado clínico é desconhecido.

Diagnóstico

As concentrações de imunoglobulinas séricas devem ser mensuradas por métodos quantitativos (nefelometria). Os níveis em crianças devem ser comparados às referências normais para a idade. A imunoeletroforese é semiquantitativa e não deve ser utilizada na avaliação de um paciente com suspeita de deficiência de anticorpos. A imunoeletroforese deve apenas ser utilizada na procura de paraproteínas séricas, como as encontradas na macroglobulinemia de Waldenström ou no mieloma múltiplo. A quantificação de subclasses de IgG pode ser útil, embora ainda exista controvérsia sobre a aplicação destas dosagens. Um histórico cuidadoso e exame físico, além da dosagem de anticorpos específicos e avaliações funcionais, são importantes na determinação da relevância clínica de uma deficiência de subclasse de IgG.

Os pacientes que apresentam níveis normais de imunoglobulinas séricas totais e de subclasses de IgG ainda podem falhar em produzir anticorpos específicos contra bactérias ou patógenos virais comuns. Assim, a verificação da formação específica de anticorpos após a administração de vacina é uma parte importante da avaliação laboratorial de pacientes com suspeita de deficiências de linfócitos B. De modo geral, é preciso repetir as dosagens 4 semanas após a imunização, para determinar a resposta de anticorpo específico. As isoemaglutininas são anticorpos naturais de isótipo IgM direcionados aos antígenos do grupo sanguíneo ABO. Respostas a antígenos proteicos costumam recair na subclasse IgG1, enquanto as direcionadas a antígenos

polissacarídeos são compostas por IgG2. As respostas de anticorpos às vacinas conjugadas contra Hib e polissacarídeos pneumocócicos são compostas principalmente pela subclasse IgG1, em vez de IgG2. Portanto, essas vacinas conjugadas podem não ser úteis na avaliação funcional da deficiência de IgG2 ou da deficiência seletiva de anticorpos contra polissacarídeos. Uma vez que a recorrência de infecções no trato respiratório superior é comum entre esses pacientes, pode-se proceder à pesquisa de anticorpos séricos contra patógenos respiratórios comuns, como influenza A e B, vírus sincicial respiratório, adenovírus e vírus da parainfluenza, além dos micoplasmas.

Tratamento Rx

A terapia de reposição com IgIV deve ser considerada *apenas* se os pacientes apresentarem má resposta de anticorpo à imunização com vacinas como a Pneumovax®. De modo geral, a administração profilática de antibióticos é benéfica neste grupo de pacientes, pelo menos durante os meses de inverno.

Leituras sugeridas

CEREDIH. The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol*. 2010; 135:264–272. *A prevalência é de 4,4 casos por 100.000 habitantes, com as imunodeficiências de células B responsáveis por 43% dos casos.*

Fried, A. J., Bonilla, F. A. Pathogenesis, diagnosis and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:396–414. *Artigo enfatiza a predisposição a infecções sinopulmonares.*

Kobrynski, L. J. Primary immunodeficiencies presenting in adolescence. *Adolesc Med*. 2009; 20:121–148. *Artigo.*

Lucas, M., Lee, M., Lortan, J., et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:1354–1360. *Série de casos que mostram os níveis de IgG necessários para evitar sérias manifestações clínicas.*

Netea, M. G., van der Meer, J. W. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med*. 2011; 364:50–70. *Mutações de genes associados a deficiências no sistema imune inato.*

Notarangelo, L. D. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:S182–S194. *Revisão de diagnóstico e tratamento.*

Shapiro, R. S. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency; implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol*. 2011; 86:48–55. *Como pacientes com distúrbios de imunodeficiência primária estão vivendo mais como resultado dos avanços no reconhecimento e tratamento, a vigilância de câncer é importante.*

259

Rinite alérgica e sinusite

Larry Borish

Definição

A *rinite alérgica* (RA) é uma doença caracterizada por sintomas nasais e oculares decorrentes de reações inflamatórias de hipersensibilidade a aeroalérgenos depositados na mucosa nasal e na conjuntiva.

Epidemiologia

A rinite alérgica, a doença crônica mais comum nos Estados Unidos, afeta entre 10 e 30% dos adultos e mais de 40% das crianças. A cada ano, cerca de 80 milhões de americanos apresentam sintomas oculares ou nasais da doença por um período de, pelo menos, 7 dias. Embora não seja uma enfermidade grave, o custo socioeconômico da RA é substancial. Esta é uma das principais razões de consultas a médicos generalistas; além disso, prejudica a produtividade no trabalho e na escola e limita a socialização. Seu impacto também se reflete na associação da RA em várias comorbidades, incluindo a asma (Capítulo 87), a sinusite crônica, a polipose nasal, a otite média secretora e os distúrbios do sono. O cuidado adequado da RA requer um profundo entendimento de sua fisiopatologia, sua relação com essas comorbidades e os efeitos das várias opções terapêuticas nestes processos.

Fisiopatologia

Aeroalérgenos

As doenças alérgicas respiratórias decorrem de reações imunológicas de hipersensibilidade a alérgenos presentes no ar. Esses alérgenos incluem os polens e os fungos, responsáveis pela RA sazonal (RAS), e os alérgenos intradomiciliares, como os ácaros presentes na poeira doméstica e as proteínas animais, responsáveis pela RA perene (RAP) (Tabela 259-1).

Tabela 259-1

Alérgenos que causam rinite alérgica

NOME COMUM	SAZONAL

ALÉRGENOS SAZONAIS	
Árvores	
Bétula	Março-Maio
Salgueiro	Abril-Maio
Olmo	Fevereiro-Maio
Cedro	Março-Maio
Carvalho	Maio-Junho
Ácer	Março-Maio
Gramíneas	
Kentucky blue	Meados de Maio-Junho
Timothy	Meados de Maio-Junho
Pomar	Meados de Maio-Junho
Sweet vernal	Meados de Maio-Junho
Fescue	Meados de Maio-Junho
Bermuda	Meados de Maio-Junho
Ervas daninhas	
Tasneira	Agosto-Setembro
Kochia	Julho-Setembro
Salsola	Julho-Setembro
Sálvia	Julho-Setembro
Marsh elder	Julho-Setembro
Língua de ovelha	Julho-Setembro
Bolor Externo	
Alternaria	Primavera-outono
Cladosporium	Primavera-outono
ALÉRGENOS PERENES	
Alérgenos Domésticos	
Baratas (alemãs e americanas) Ácaros: *Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, Blomia tropicalis* Outros insetos (aranhas, joaninhas)	
Animais	
Gatos Cães Outros animais de estimação (porquinho da Índia, furão, hamster, cavalo) Roedores ? Penas de galinha	
Bolor interno	
Aspergillus *Cladosporium* *Penicillium*	

Em qualquer localidade, os polens específicos capazes de causar sintomas podem ser

preditos pelo número de dias em que um deles fica no ar por longos períodos. Todos os polens se utilizam de mecanismos baseados no vento para a fertilização. Polens que são disseminados por insetos, principalmente os produzidos por flores, não costumam permanecer no ar e, portanto, não são inalados em concentrações suficientes para gerar respostas imunológicas. Nos Estados Unidos, os polens de gramíneas (entre maio e junho) e de ambrósia americana (de meados de agosto a outubro) são as causas mais importantes de RAS. Os polens de árvores variam conforme as localidades, mas tipicamente começam a aparecer no final de fevereiro e continuam até abril. As principais árvores implicadas na alergia nos Estados Unidos são a bétula, ao Norte; o carvalho, na região do Meio-leste; as diferentes espécies de carvalho, ao Sul; e o cedro da montanha, a sudoeste. Além dos polens, fungos do ambiente extradomiciliar, principalmente os dos gêneros *Alternaria* e *Cladosporium*, podem causar sintomas. Esses fungos esporulam em diferentes épocas do ano, dependendo do clima, e atingem altas concentrações aéreas, especialmente entre os meses de março e outubro. Nos últimos anos, a mudança climática influenciou tanto a duração quanto a região de concentração de pólen.

A RAP pode ocorrer durante todo o ano, mas esta denominação é aplicada a qualquer rinite que não possui uma associação sazonal específica. As causas mais comuns incluem (1) fungos intradomiciliares, relacionados a períodos de grande umidade; (2) descamações da pele de animais, principalmente de gatos, embora as de roedores (camundongos, ratos, cobaias, furões e hamsters), assim como as de coelhos, cães e pássaros também possam ser importantes; (3) ácaros de poeira pertencentes ao gênero *Dermatophagoides*, que crescem em carpetes, camas, travesseiros, sofás e artigos do gênero e que são semissazonais, atingindo concentrações máximas entre agosto e dezembro; e (4) outros insetos (os mais estudados são as baratas, mas as mariposas, os grilos, as joaninhas, as aranhas e os besouros também podem ser localmente importantes). Os ácaros de poeira e os gatos produzem os mais importantes alérgenos intradomiciliares. Esses ácaros crescem bem apenas se a umidade relativa for maior que 50%. A alergia a ácaros é provavelmente relevante em localidades onde há mais de seis meses úmidos durante o ano.

Ativação de Mastócitos e Basófilos e Síntese de Imunoglobulina E

Tradicionalmente, considera-se que a RA é fruto da desgranulação mastocitária causada por ligações cruzadas entre as imunoglobulinas E (IgE) presentes nas superfícies celulares e os aeroalérgenos. Da mesma forma que em respostas imunes mediadas por anticorpos, a exposição inicial ao antígeno resulta na secreção de B-linfócitos de anticorpos IgM de baixa afinidade. Exposição subsequente ao alérgeno em indivíduos geneticamente predispostos leva a uma resposta imune secundária caracterizada pela mudança de isotipo para IgE. A liberação resultante de anticorpos IgE na circulação não causa sintomas alérgicos; somente após esses anticorpos IgE se ligarem a receptores de alta afinidade em basófilos e mastócitos é que os sintomas se desenvolvem com a subsequente exposição ao alérgeno. É necessária a ligação cruzada de aproximadamente 300 receptores IgE e células para estimular a desgranulação. Desta forma, várias estações

alérgicas são necessárias para que exista número suficiente de IgE alérgeno-específica na superfície do mastócito para que esta célula desgranule. Isso significa que o desenvolvimento de RA sintomática é, portanto, um processo prolongado, que costuma requerer pelo menos três ou quatro exposições. Assim, a doença não costuma ser vista em crianças com menos de 4 anos de idade. Da mesma forma, em adultos, as respostas sintomáticas a alérgenos locais podem não se manifestar por até aproximadamente quatro anos da mudança para outra área. A RAP, porém, pode se desenvolver muito mais rapidamente.

Minutos após a exposição aos alérgenos, os mastócitos sensibilizados pela IgE desgranulam e liberam mediadores pré-formados ou recém-sintetizados, incluindo histamina, proteases (triptase e quimase), cisteinil-leucotrienos, prostaglandinas e citocinas. Alguns desses mediadores produzem sintomas característicos da fase inicial de RA — espirro, prurido, rinorreia e também congestão. Outros mediadores estimulam a infiltração da mucosa nasal com células inflamatórias, incluindo basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos adicionais e células mononucleares. Essa infiltração de células inflamatórias e a consequente liberação de uma segunda onda de mediadores sustentam a reação inflamatória e produzem os sintomas da fase tardia da RA. Esta resposta inflamatória de desenvolvimento lenta é caracterizada, principalmente, pela congestão nasal. A inflamação desenvolvida durante uma estação alérgica está associada a um aumento de cerca de 10 vezes nos números de mastócitos presentes no epitélio nasal e no tecido submucoso. Isto reflete a migração de mastócitos preexistentes para o epitélio e a diferenciação e o influxo de novos mastócitos recém-formados devido à influência de fatores de crescimento. Durante a estimulação da alergia crônica, os mastócitos também demonstram maior potencial para *ativação*, já que apresentam aumento no número de receptores para IgE e destas próprias imunoglobulinas ancoradas às superfícies celulares, assim como das vias de transdução de sinal. Como resultado, com a progressão da estação alérgica, cada vez menos antígeno é necessário para desencadear a desgranulação mastocitária.

Células Apresentadoras de Antígenos/Ativação de Linfócitos T Auxiliares

Além de seus mecanismos de interação com os mastócitos, os alérgenos também se comportam como qualquer outro antígeno estranho, sendo processados e apresentados por células apresentadoras de antígenos a linfócitos T auxiliares (T_H). A ativação dessas células apresentadoras de antígenos, que incluem as células fagocíticas mononucleares, os linfócitos B e, principalmente, as células dendríticas, é uma fonte importante de citocinas, em especial aquelas associadas à imunidade inata, como a interleucina (IL)-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α). Com o desenvolvimento da inflamação alérgica, há uma maior presença de linfócitos B, que expressam imunoglobulinas de superfície antígeno-específicas, e de células dendríticas recobertas por IgE. Os anticorpos de isotipo IgE podem funcionar como receptores de alérgenos, “capturando-os” e aumentando a eficiência do processamento antigênico por essas células. Os linfócitos T recém-ativados tendem a apresentar perfis TH_2, caracterizados por síntese de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Estas

citocinas são os principais componentes da resposta inflamatória na RA e contribuem para o aumento na produção, no recrutamento e na ativação de eosinófilos, mastócitos e basófilos. Um microambiente rico em IL-4 e IL-13 direciona a troca de classe para IgE e contribui para a futura produção de anticorpos alérgeno-específicos deste isotipo e para a síntese de IgE.

Como resultado deste processo inflamatório, durante a exposição ao alérgeno, a rinite evolui e se torna mais dependente de mediadores associados à infiltração de eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células mononucleares e linfócitos T_H, bem como por mastócitos ainda mais propensos à ativação. Os sintomas da rinite aguda, como espirros, coceira e rinorreia são, em grande parte, reflexo da liberação de mediadores vasoativos, principalmente de histamina. Conforme a RAS ou a RAP persiste, porém, essas células infiltradas continuam a produzir citocinas e outros mediadores inflamatórios, levando à hipersecreção mucosa, edema tecidual, hiperplasia de células caliciformes e dano tecidual, que se tornam as fontes primárias dos sintomas nos pacientes com alergias. Uma vez que o papel da histamina diminui conforme a RA progride, como será discutido posteriormente, os anti-histamínicos passam a ser menos eficazes.

Os eosinófilos são componentes importantes da inflamação desenvolvida na RA. Estas células liberam vários mediadores pró-inflamatórios, incluindo os cisteinil-leucotrienos (leucotrienos C4, D4 e E4), a proteína catiônica eosinofílica, a peroxidase eosinofílica e a proteína básica principal, além de IL-3, IL-5, GM-CSF e fator ativador de plaquetas. Os mediadores eosinofílicos são os principais componentes da resposta alérgica crônica e produzem a maioria dos sintomas da RA, principalmente a congestão nasal. Na RA, os sintomas pioram de forma inexorável por muitas semanas enquanto há exposição contínua ao alérgeno. Os sintomas não costumam atingir um pico máximo até muito tempo depois do pico das contagens de pólen, mas persistem mesmo após a diminuição nestes números. Estas observações refletem a janela temporal entre o início da inflamação nasal e o dano tecidual. O influxo de eosinófilos para a mucosa nasal correlaciona-se com o desenvolvimento e com a progressão dos sintomas. Em resumo, o histórico natural da RA representa a evolução de um processo agudo, primariamente mediado por mastócitos e responsivo a anti-histamínicos, para um processo inflamatório crônico, que é mediado principalmente por eosinófilos e é bem menos responsivo aos anti-histamínicos.

Manifestações clínicas

O diagnóstico da RA é baseado em um histórico de espirros, geralmente paroxísmicos, rinorreia com secreções aquosas e claras, congestão nasal e prurido nas narinas e no palato. Esses sintomas costumam estar associados à conjuntivite alérgica, caracterizada por prurido ocular, lacrimejamento e vermelhidão da conjuntiva. A conjuntivite grave é mais comum na RAS do que na RAP. A melhor explicação para esta diferença é que os grãos de pólen afetam os olhos quando neles são assoprados. É menos provável que os alérgenos intradomiciliares sejam aspergidos nos olhos, já que o ar é relativamente parado dentro das casas. Os aerolérgenos intradomiciliares adentram o nariz durante a respiração.

O papel da RA como doença sistêmica associada à circulação de linfócitos T ativados e células mononucleares fagocíticas tem sido menos estudado. A ativação dessas células é demonstrada pela produção de citocinas associadas à imunidade inata, tais como IL-1, TNF-α e IL-6. Essas citocinas são responsáveis por letargia, fadiga, artralgias, mialgias e problemas cognitivos que frequentemente acompanham a RA. Estes sintomas sistêmicos, que costumam ser as principais queixas dos alérgicos, contribuem para a diminuição da qualidade de vida e podem ser suficientemente graves para limitar as atividades normais, incluindo o trabalho e o estudo. Embora a febre não seja considerada uma característica da RA, uma denominação leiga desta doença é *febre do feno*, o que reflete sua semelhança à gripe.

Diagnóstico

O diagnóstico da RA é primariamente clínico e baseia-se na sintomatologia e no histórico de exposição apresentadas pelos pacientes. Esta é uma disfunção genética complexa e os alérgicos costumam fornecer um histórico familiar positivo. Mediadores vasoativos induzem secreções glandulares e extravasamento vascular, juntamente com o ingurgitamento da capacitância nasal de sinusoides venosas. Ao exame físico, a mucosa nasal encontra-se cianótica, intumescida e com secreções claras. Os esfregaços nasais, corados pela técnica de Hansel, são raramente pedidos, mas, quando realizados, costumam evidenciar eosinófilos.

O diagnóstico da RA é confirmado pela demonstração de anticorpos IgE específicos, reativos aos alérgenos relevantes, por métodos imunológicos ou testes cutâneos positivos. A identificação de alérgeno desencadeante específico é essencial para a instituição de controles ambientais adequados. Os testes cutâneos de puntura (*prick tests*) são seguros, específicos e rápidos e são o exame de escolha para a identificação dos alérgenos relevantes. Um resultado positivo no teste intradérmico associado a um negativo no teste de puntura costuma ser um falso-positivo. Os testes intradérmicos raramente são indicados e são associados a reações sistêmicas graves. Se o teste de puntura não estiver disponível ou não puder ser realizado (p. ex., em crianças pequenas ou em pacientes com eczemas ou dermatografismos ou ainda submetidos à terapia com anti-histamínicos ou antipsicóticos), os imunoensaios para detecção de IgE são uma alternativa adequada. Como os testes cutâneos, os imunoensaios de IgE se correlacionam com os sintomas causados pela exposição natural, definem o diagnóstico da RA e podem formar a base para a terapia ambiental. Esses ensaios devem, portanto, ser extensivamente utilizados por clínicos gerais que cuidam de pacientes com RA. Por outro lado, um imunoensaio negativo associado à forte suspeita clínica sugere a necessidade de encaminhamento ao especialista.

Diagnóstico Diferencial

Outras causas de rinite são apresentadas na Tabela 259-2, e a abordagem a pacientes com espirros e rinorreia é ilustrada na Figura 259-1.

Tabela 259-2

Diagnóstico diferencial de rinite

ALÉRGICA
Rinite alérgica sazonal (RAS) Rinite alérgica perene (RAP)
INFLAMATÓRIA
Rinite infecciosa (viral) Rinite não alérgica com síndrome eosinófila (RENA) Sinusite crônica com ou sem polipose nasal
HORMONAL
Gravidez, contraceptivos orais, perimenopausa Hipotireoidismo Hipertireoidismo
RINITE MEDICAMENTOSA
Descongestionantes tópicos Anti-hipertensivos Antidepressivos Cocaína
VASOMOTORA
Induzida por irritantes (poluição, fumaça de cigarro) Induzida por ar frio Gustatória (induzida por alimentos)
ANATÔMICA
Desvio de septo Tumor, neoplasma Corpo estranho Vazamento de líquido cefalorraquidiano Atrófico (pós-cirúrgico ou trauma)

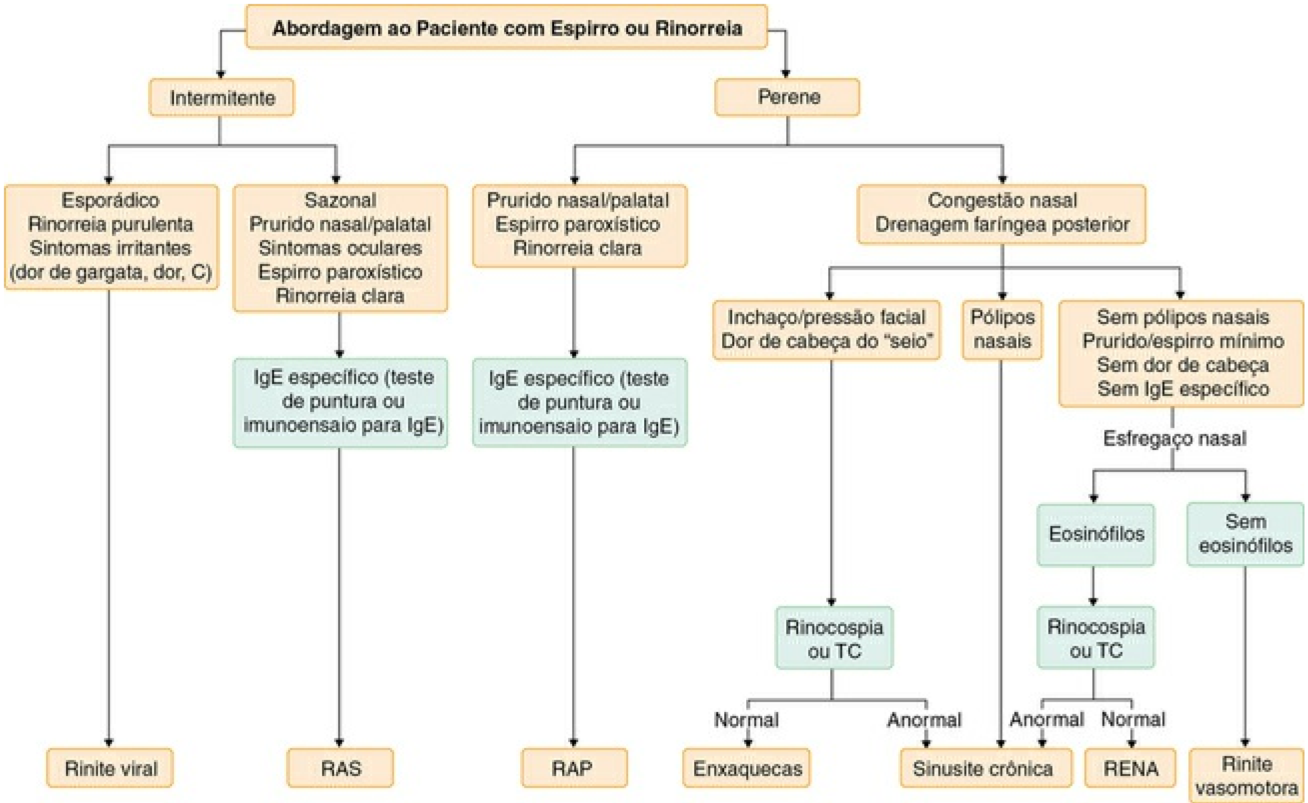

FIGURA 259-1 Abordagem ao paciente com sintomas de rinite.
TC = tomografia computadorizada; HA = dor de cabeça; IgE = imunoglobulina E; RENA = rinite não alérgica com síndrome de eosinofilia; RAP = rinite alérgica perene; RAS = rinite alérgica sazonal.

A rinite viral pode ser difícil de ser diferenciada da RAS. Esta doença não está associada à liberação de mediadores mastocitários. Os principais mediadores presentes nas secreções nasais de pacientes com resfriados comuns são as cininas; os leucotrienos, a histamina e as prostaglandinas costumam ser menos prevalentes. A presença desses diferentes mediadores está de acordo com a observação de que prurido, espirros paroxísmicos e secreções claras ajudam a diferenciar a RAS da rinite viral, além da recorrência sazonal típica da alergia. Na rinite viral, observam-se secreções purulentas, mais espessas, e, nos esfregaços nasais, são vistos neutrófilos. Os sintomas conjuntivais são menos pronunciados e, ao exame físico, a mucosa nasal encontra-se eritematosa e edemaciada.

As influências hormonais que podem produzir congestão nasal crônica e rinorreia incluem hipotireoidismo, uso de pílula anticoncepcional, gravidez e menopausa. O uso abusivo de descongestionantes nasais tópicos (p. ex., a oximetazolina) leva à vasodilatação reflexa crônica e foi, durante muitos anos, a causa mais comum de rinite medicamentosa; porém, o uso de cocaína é outra causa comum desta afecção. A obstrução nasal unilateral crônica sugere um defeito anatômico, tipicamente decorrente de fratura ou desvio de septo, mas também pode ser decorrente de pólipos, tumores e corpos estranhos. Em um paciente com este histórico, é necessária a avaliação com tomografia computadorizada (TC) do nariz e dos seios da face e uma rinoscopia. O desvio de septo nasal raramente provoca congestão nasal bilateral e, nesta situação, o tratamento cirúrgico é pouco eficaz.

Uma resposta neurogênica anormal a irritantes (p. ex., ar frio, poluentes, fumaça de cigarro, odores fortes, álcool ou alimentos) é a principal característica da rinite

vasomotora. Esta enfermidade é caracterizada pela disfunção da inervação autônoma do nariz. Pacientes com rinite vasomotora costumam apresentar congestão nasal crônica e drenagem de secreções para a região posterior da faringe, mas não apresentam espirros paroxismais, rinorreia, conjuntivite ou sintomas sistêmicos que tipicamente acometem os indivíduos com RA. Além disso, os eosinófilos estão ausentes no muco nasal. Os anti-histamínicos tópicos (p. ex., azelastina nasal, olopatadina) costumam ser eficazes nesta afecção. Os pacientes afetados também respondem à terapia com corticosteroides tópicos ou atropina (brometo de ipratróprio nasal).

Sinusite crônica com ou sem polipose nasal pode produzir uma variedade de sintomas, incluindo rinorreia, dreno faringeano posterior mucopurulento e congestão nasal, que podem ser confundidos com RAP. No entanto, a sinusite crônica, especialmente quando eosinófila (discutida mais adiante), é muitas vezes assintomática, e um olfato reduzido ou ausente pode ser a única reclamação. Diferentemente de sinusite aguda, as dores de cabeça são uma manifestação incomum de rinite perene (alérgica ou não alérgica) ou sinusite crônica, e virtualmente todos os pacientes que reclamam de "dores de cabeça de sinusite" sofrem de enxaquecas incomuns ou outras síndromes de dores de cabeça. Enxaquecas incomuns geralmente produzem dores de cabeça que ocorrem em uma distribuição bilateral que envolve os ramos maxilares ou oftálmicos do nervo trigeminal; esta distribuição, especialmente quando combinada com sintomas vasomotores como congestão nasal, rinorreia e injeção conjuntiva, muitas vezes leva ao diagnóstico errôneo de sinusite crônica ou rinite. Devido a esta sobreposição de sintomas entre sinusite crônica, rinite perene e enxaquecas atípicas, uma avaliação objetiva com TC ou rinoscopia é geralmente necessária para estabelecer o diagnóstico de sinusite crônica.

A rinite atrófica é caracterizada pela atrofia do epitélio nasal e é associada a queixas de congestão nasal e à percepção de um odor fétido. É observada em pacientes idosos, mas sua causa mais comum é a desvascularização secundária a cirurgias ou traumatismos nasais.

Por fim, uma doença nasal não alérgica caracterizada por grande infiltração linfocitária foi descrita e denominada *rinite eosinofílica não alérgica* (ou RENA). Depois de maior análise, muitos dos pacientes provam ter sinusite crônica e pólipos nasais. Pacientes com RENA apresentam sintomas semelhantes àqueles de rinite vasomotora. RENA é diagnosticada por esfregaço nasal (coloração de Hansel) para eosinófilos; no entanto, TC ou rinoscopia são necessários para descartar sinusite crônica ou polipose nasal, pois essas condições podem ser minimamente sintomáticas. Ao contrário da rinite vasomotora, a RENA responde melhor à terapia intranasal com corticosteroides intranasais.

Manifestações sistêmicas

A inflamação alérgica associada à RA pode levar à obstrução do ósteo do seio nasal e é uma causa importante de sinusite aguda (bacteriana). Ainda mais importante é a associação entre a RA e a sinusite crônica. A sinusite crônica inclui muitos processos patológicos, como os causados por infecções bacterianas crônicas, fibrose cística, síndrome dos cílios imóveis, imunodeficiências, inflamações inespecíficas (Fig. 259-2A),

hipersensibilidade a fungos e uma doença chamada *sinusite hiperplásica eosinofílica crônica* (CHES) (Tabela 259-3). Na ausência de imunodeficiência ou fibrose cística, a infecção é uma causa muito incomum de sinusite crônica. Cerca de metade de todos os pacientes com sinusite crônica tem CHES e esta discussão é focada em seus mecanismos alérgicos.

Tabela 259-3

Heterogeneidade da sinusite crônica

FENÓTIPO	CARACTERÍSTICA
Infecciosa	Muito incomum como causa de sinusite crônica Ocorre em associação com fibrose cística, deficiência imune
Inflamatória	Reflete a remodelagem secundária à sinusite aguda recorrente e frequente Desenvolve após a obstrução anatômica do ósteo do seio nasal; frequentemente responde à correção cirúrgica A patologia demonstra densas fibrilas de colágeno e hipertrofia glandular e um infiltrado mononuclear crônico, com ou sem neutrófilos Biofilmes bacterianos contribuem para a presença e gravidade Geralmente associada a pólipos nasais
Hiperplástica eosinofílica	Infiltrado eosinofílico proeminente com eosinofilia sistêmica A patologia demonstra edema, espessamento sub-basal Associação frequente com alergias e asma Geralmente associada a pólipos nasais
Alérgica fúngica	Muitas vezes unilateral; se apresenta como infiltrado expansivo em imagens TC Associada a IgE total elevado e IgE específico para o fungo colonizador
Doença respiratória exacerbada por aspirina (tríade de Samter)	Infiltrado eosinofílico intenso Geralmente associado a pólipos nasais e asma Exacerbações de doença respiratória superior e inferior (asma) após a ingestão de aspirina e inibidores COX1 não seletivos

COX1 = ciclo-oxigenase 1; TC = tomografia computadorizada; IgE = imunoglobulina E.

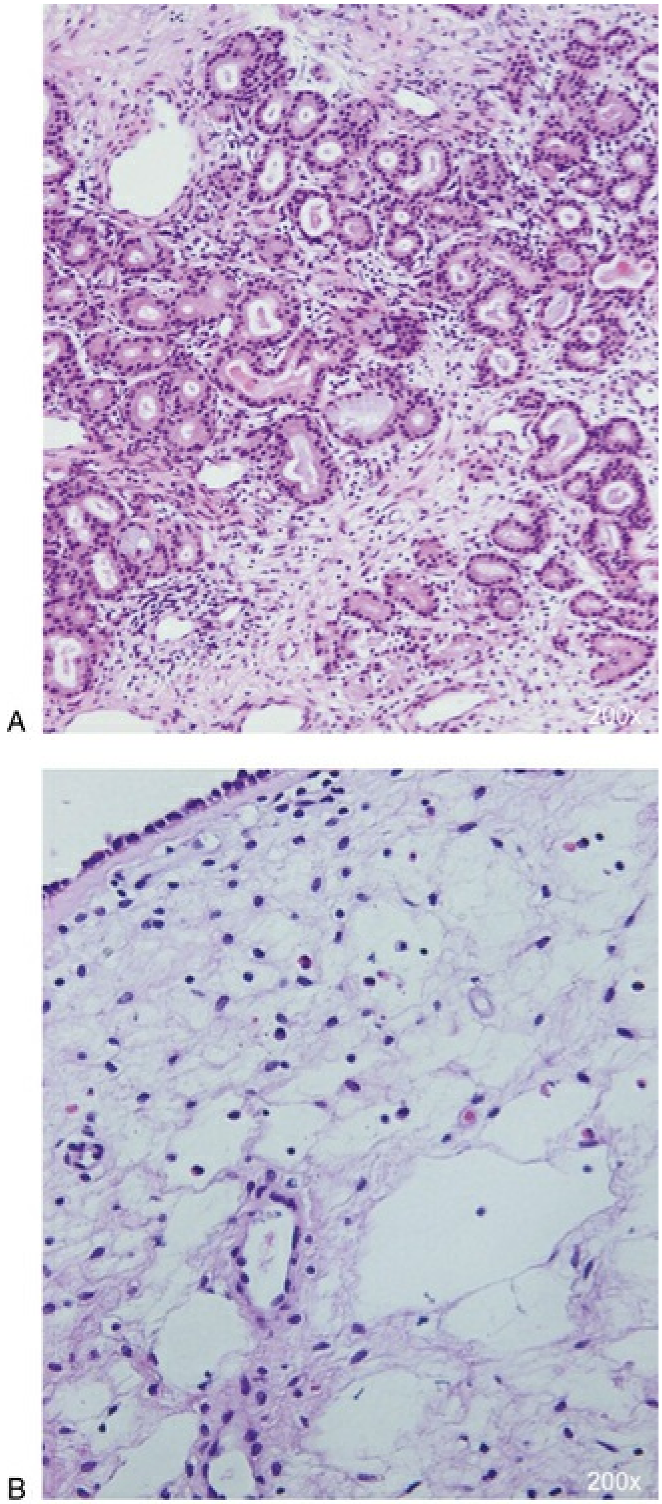

FIGURA 259-2 Análise imuno-histoquímica de biópsias de pólipos nasais.
A, A sinusite inflamatória crônica apresenta hipertrofia glandular proeminente, feixes de colágeno e infiltrados mononucleares espalhados. **B,** Sinusite eosinofílica hiperplástica crônica demonstra tecido edematoso, espessamento da membrana de base e eosinofilia proeminente (magnificação original × 200). (De Payne S, Early SB, Huyett P, et al. Histology and cytochemical profile of nasal polyposic evidence for distinct eosinophilic and non-eosinophilic diseases distinguished by edema, collagen content, and growth factor expression.)

A CHES, que geralmente ocorre associada à polipose nasal, é uma doença inflamatória caracterizada pelo acúmulo de eosinófilos, fibroblastos, células caliciformes e linfócitos TH_2. O grande acúmulo de eosinófilos, porém, é a principal característica desta doença (Fig. 259-2B). O tecido inflamado expressa citocinas responsáveis por eosinofilopoiese (IL-5), sobrevivência (IL-3, IL-5, e GM-CSF), recrutamento (CCL11 [eotaxina]) e ativação (CCL11, CCL5 [RANTES], IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, e TNF-α). A sensibilidade a alérgenos

aumenta o risco de desenvolver CHES, e mais de 50% dos indivíduos com RA têm radiografias anormais. Em indivíduos saudáveis, os alérgenos não são capazes de chegar aos seios nasais (por não serem inalados na respiração para dentro destas cavidades nem se difundirem de forma eficiente); quando há oclusão nas aberturas dos seios, tem-se característica de sinusite. No entanto, os desafios de alérgenos nasais em indivíduos sensíveis produzem mudanças radiográficas e infiltração eosinofílica dentro dos seios nasais, e a piora do CHES pode ser demonstrada durante exacerbações sazonais de RA.

Acredita-se que a ligação entre a RA e a sinusite envolva um processo inflamatório sistêmico (Fig. 259-3). A rinite alérgica não é somente uma doença inflamatória localizada da mucosa nasal; está associada à inflamação sistêmica. Consequentemente, muitas vezes é vista em outras condições inflamatórias como asma (Cap 87), meios de otite secretária e CHES. Em pacientes com RAS que também apresentam asma, por exemplo, a provocação nasal com o alérgeno, realizada de forma que este não atinja o pulmão, leva ao aumento da expressão de moléculas de adesão, à hiper-reatividade brônquica e à infiltração eosinofílica. Como ilustrado na Figura 259-3, em indivíduos sensibilizados, a exposição aos alérgenos ativa células imunes, como linfócitos T_H, células dendríticas, células mononucleares, mastócitos e outras, tanto nas narinas quanto nos tecidos linfoides a elas associadas. A essas células, também se somam precursores eosinofílicos localmente produzidos. Alguns dos linfócitos T_H migram até a medula, onde estimulam a síntese de precursores de basófilos, eosinófilos e mastócitos. Assim, as provocações com alérgenos aumentam tanto as concentrações de citocinas quanto as de precursores de basófilos e eosinófilos na medula óssea. Por fim, estas células inflamatórias recém-geradas vão para a circulação, e são seletivamente recrutadas para os seios nasais na CHES (e para os pulmões na asma). Este recrutamento seletivo de células inflamatórias para os seios apenas se dá em indivíduos com CHES preexistente que possuem moléculas de adesão específicas, como a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), e quimiotáticos, como o CCL11 (eotaxina). Pessoas não acometidas pela CHES não apresentam estas adressinas nos seios da face e, portanto, não possuem os mecanismos para o recrutamento das células inflamatórias em resposta à RA. Este modelo explica a ausência de CHES em cerca de metade dos acometidos pela RA, mas não os mecanismos que iniciam a CHES. Mecanismos sistêmicos semelhantes podem produzir as interações entre a RA e a otite média secretora ou a asma. Não se sabe se o tratamento da RA pode diminuir a gravidade da CHES, mas a observação de que terapias direcionadas ao nariz podem atenuar a inflamação brônquica e os sintomas da asma sugerem que possa haver uma ligação entre estas duas afecções.

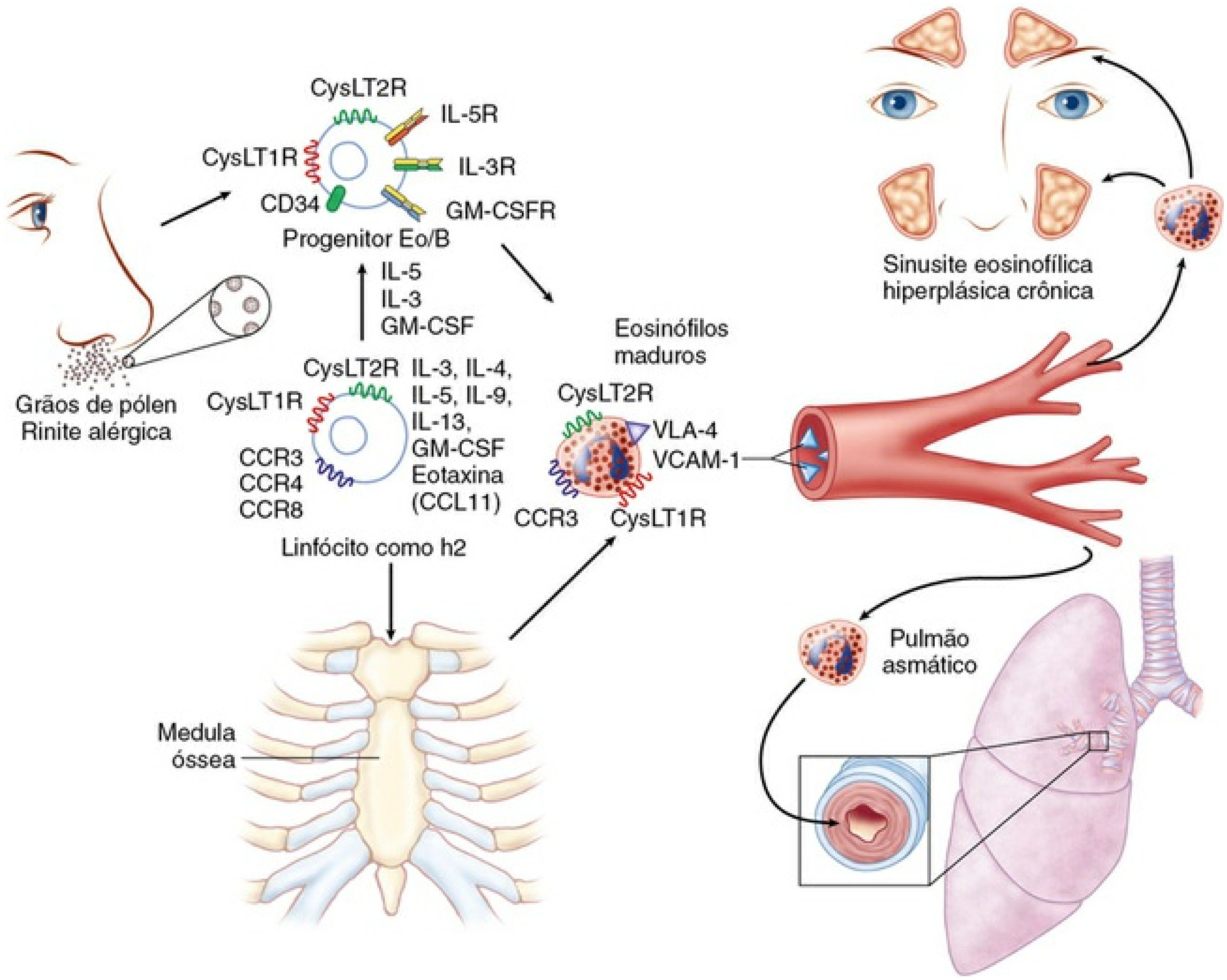

FIGURA 259-3 Em indivíduos sensibilizados, a exposição a alérgenos ativa células imunes, como linfócitos TH (Th), células dendríticas, células mononucleares fagocíticas, mastócitos e outras, tanto nas narinas quanto nos tecidos linfoides a elas associadas.
Essas células também podem incluir progenitores eosinófilo/basófilo (Eo/B) positivos para receptor de interleucina 5 (IL-5R$^+$) CD34$^+$. Esses linfócitos Th recém-ativados têm o fenótipo de células semelhantes a Th2, caracterizada pela sua produção de IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, CCL11 (eotaxina) e fator de estímulo de colônia de monócito granulócito (GM-CSF). Algumas dessas células T_H migram até a medula óssea, onde estimulam a medula a produzir células inflamatórias, incluindo basófilos, mastócitos e — o mais importante — eosinófilos. Por fim, essas células inflamatórias recém-geradas entram no sistema circulatório e são seletivamente recrutadas de volta ao nariz e aos seios nasais (e pulmões), aumentando a inflamação. Este recrutamento seletivo de células inflamatórias para os seios e pulmões apenas se dá em indivíduos com sinusite eosinofílica hiperplástica crônica e asma, que possuem moléculas de adesão específicas, como a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e quimiotáticos, como o CCL11 (eotaxina). VLA-4 = α4B1 integrina; antígeno-4 muito tardio. (De Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1021-1032.)

Prevenção

Como Evitar o Alérgeno e Realizar o Controle Ambiental

Quando possível, evitar ou eliminar a fonte do alérgeno é o melhor tratamento para os pacientes com RA. São poucos os estudos sobre o impacto do controle da exposição aos alérgenos na RA e a quantidade de redução de alérgeno necessária para aliviar os

sintomas de forma eficiente é desconhecida. Esses mesmos estudos, realizados em asmáticos (Capítulo 87), demonstram claramente os efeitos benéficos na hiper-reatividade brônquica, na gravidade dos sintomas e na necessidade de terapia de resgate com β-agonistas.

Evitar exposição a ácaros envolve quatro princípios: (1) remova reservatórios para crescimento de ácaros (p. ex., use colchões e fronhas impermeáveis a alérgenos e remova os carpetes), (2) mantenha a umidade relativa abaixo de 50%, (3) lave a roupa de cama em água quente (55° C) para matar os ácaros, e (4) use uma máscara simples quando o pó estiver sendo agitado. Muitas das medidas de controle sugeridas para os ácaros também funcionam com os fungos, principalmente a desumidificação. Janelas, cortinas de boxes e plantas são locais importantes para o crescimento fúngico e podem ser tratadas com desinfetantes suaves (como o hipoclorito de uso doméstico diluído).

Em alguns tipos de habitação, principalmente cortiços, há muitas baratas, e a sensibilidade mediada por IgE é muito comum. Embora possa ser difícil de matar as baratas que infestam um apartamento, é possível livrar-se delas utilizando inseticidas em *spray* e armadilhas. Deve-se ter cautela na utilização dos *sprays*, pois podem ser irritantes para os pacientes asmáticos.

Manter as janelas fechadas e utilizar o ar-condicionado reduz os alérgenos sazonais; além disso, a desumidificação provocada por esses aparelhos reduz as cargas de ácaros e fungos.

Animais de estimação, especialmente gatos, são as fontes mais previsíveis de doenças alérgicas. As descamações dérmicas animais acumulam-se nas residências por longos períodos, sendo necessários meses para eliminá-las após a retirada do animal de estimação. Embora seja difícil persuadir o paciente a se livrar de seus animais, é possível mantê-los fora na garagem ou restringir seu acesso a certas partes da casa. Cães que são mantidos em áreas externas e têm acesso à casa apenas ocasionalmente não parecem ser causas importantes de sintomatologia. A alergia a gatos constitui um problema muito mais sério, pois um único animal é capaz de depositar uma altíssima quantidade de alérgenos. Os próprios donos de gatos podem transportar esses alérgenos para salas de aula e outros ambientes em concentrações suficientes para induzir sintomas em seus colegas. O principal alérgeno de roedores é uma proteína presente na urina, e, assim como os gatos, esses animais podem depositar grandes quantidades de alérgenos em uma casa.

Tratamentos baseados em evidências

Embora as medidas para controlar a exposição possam significativamente reduzir as concentrações de alérgenos, não costumam promover melhoras clínicas acentuadas.[1,2] Como resultado, a farmacoterapia muitas vezes é necessária.

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são as drogas mais antigas usadas no tratamento da RA e são consideradas terapias de primeira linha. Os anti-histamínicos competem com a

histamina pelos receptores H_1, que contribuem para os espirros, a coceira, a rinorreia e a conjuntivite. Os anti-histamínicos orais melhoram estes sintomas da RA, mas, em geral, não agem na congestão nasal. Eles também reduzem a ativação de mastócitos, o que diminui a secreção de histamina, cisteinil-leucotrienos e triptase por essas células. Os anti-histamínicos de primeira geração atravessam a barreira hematoencefálica, causando sedação e efeitos anticolinérgicos significativos. Além de causarem sonolência, essas drogas interferem na escola, no trabalho, na direção de veículos e no uso de maquinaria. Apenas entre 10 e 15% dos pacientes queixam-se da sedação, mas praticamente todos demonstram diminuição da capacidade motora, da habilidade de dirigir e cognição reduzida quando recebem anti-histamínicos de primeira geração (p ex., clorfeniramina, difenidramina e clemastina). Portanto, a administração dessas drogas não é mais recomendada. Os anti-histamínicos de segunda geração apresentam maior tempo de ação, não atravessam a barreira hematoencefálica e não produzem sedação. Esses agentes incluem a fexofenadina, a descarboxiloratadina e a loratadina. Embora menos sedativo que o composto semelhante hidroxizina, a cetirizina e a levo-cetirizina podem ocasionalmente produzir sedação. Os anti-histamínicos intranasais azelastina e olopatadina podem não produzir um efeito tão rápido quanto as drogas orais atualmente disponíveis, mas possuem efeito descongestionante e costumam ser usados nas formas não alérgicas da rinite. Nenhum estudo demonstrou de forma convincente a superioridade de um anti-histamínico oral sobre outro.

Como discutido anteriormente, o papel da histamina diminui com a progressão da estação alérgica ou da RAP, fazendo os anti-histamínicos tornarem-se menos eficazes. Os anti-histamínicos são bastante eficazes nas reações alérgicas agudas, que são mediadas principalmente pela histamina derivada de mastócitos e, de tal forma, são mais benéficos em pacientes que se expõem de forma intermitente aos alérgenos, como naqueles ocasionalmente expostos durante as polinizações. Entretanto, em pacientes que se expõem continuamente a alérgenos, como os acometidos por RAP desencadeada por alérgenos intradomiciliares ou naqueles que se expuseram por vários dias aos alérgenos sazonais, essas drogas costumam ser apenas ligeiramente mais benéficas que os placebos.[3,4]

Descongestionantes

Os descongestionantes, como a pseudoefedrina, tratam o edema nasal, mas são estimulantes brandos. Essas drogas costumam ser combinadas a anti-histamínicos para controlar todo o espectro de sintomas da RA. Os anti-histamínicos e os descongestionantes, isolados, não costumam aliviar satisfatoriamente os sintomas de pacientes com RA moderada ou grave.

Modificadores de Leucotrienos

Os modificadores de leucotrienos (zileuton, zafirlucaste, montelucaste) são comprovadamente eficazes na RA quando comparados aos anti-histamínicos.[3,4] Esta eficácia reflete a presença e a importância destes mediadores vasoativos pró-inflamatórios na RA. O zafirlucaste reduz significativamente os espirros, a rinorreia e

— ao contrário dos anti-histamínicos — a congestão nasal em pacientes com RAS. Da mesma forma, o montelucaste melhorou significativamente os sintomas nasais e oculares de pacientes com RAS e RAP, assim como a qualidade de vida desses pacientes.[3] Ainda não foram realizados estudos para determinar se, diferentemente dos anti-histamínicos, os modificadores de leucotrienos exercem efeitos aditivos quando combinados com corticosteroides intranasais em pacientes com RA refratária.

Cromoglicato Nasal

O cromoglicato nasal estabiliza os mastócitos e possuia efeitos anti-inflamatórios adicionais nos macrófagos e linfócitos T. Embora não seja tão eficaz quanto os corticosteroides intranasais, o cromoglicato alivia os sintomas brandos ou moderados apresentados por pacientes com RA,[4] e pode ser eficaz quando associado a eles no tratamento das doenças refratárias. Seu valor é diminuído pela necessidade de aplicações frequentes (quatro vezes ao dia), pela ausência de resposta apresentada por 30 a 40% dos indivíduos e pela eficácia superior dos corticosteroides intranasais verificada em estudos controlados. O cromoglicato, que deve ser administrado em um ou dois jatos a cada três a quatro horas, pode ser útil principalmente na prevenção dos sintomas (p. ex., imediatamente antes da exposição a gatos ou antes do início da estação alérgica). Diferentemente dos anti-histamínicos, o cromoglicato controla a congestão nasal. O cromoglicato para uso oftálmico tem sido útil no controle da conjuntivite alérgica. Efeitos colaterais significativos não foram associados à sua utilização.

Corticosteroides Intranasais

Corticosteroides intranasais (fluticasona [Flonase, Veramist], triamcinolona [Nasacort], flunisolida [Nasarel], budesonida [Rhinocort], mometasona [Nasonex] e ciclesonida [Omnaris]) são os tratamentos mais eficientes para RA e são considerados os tratamentos de eleição para pacientes com RAS ou RAP moderados a graves.[4,5] Estudos comparativos de anti-histamínicos e corticosteroides intranasais consistentemente favorecem os corticosteroides e mostram efeitos aditivos insignificantes quando os anti-histamínicos são combinados com corticosteroides tópicos ótimos.[4,6] Em estudos controlados por placebo bem realizados, os corticosteroides intranasais fornecem uma redução de 50 a 90% nos sintomas (comparados a 20 a 30% para anti-histamínicos). Diferentemente dos anti-histamínicos, os corticosteroides tópicos reduzem a congestão nasal, além de aliviarem a coceira, a rinorreia, os espirros e a conjuntivite alérgica. Alguns estudos diretamente focam a influência de corticosteroides nos efeitos sistêmicos de RA — incluindo faltas ao trabalho e escola, baixa produtividade, redução de cognição e fadiga — que são frequentemente as principais reclamações de pacientes com RA; no entanto, corticosteroides intranasais significativamente melhoram a qualidade de vida, refletindo o alívio dessas reclamações. A terapia com corticosteroides deve ser administrada por até uma semana para que seja completamente eficaz, e, de modo ideal, deve ser iniciada antes da exposição ou do início da estação alérgica. Porém, os corticosteroides intranasais provocam uma

melhora clínica em menos de 24 horas, até mesmo em seis a oito horas. Embora sua eficácia seja maior com a administração contínua, a aplicação conforme a necessidade provou ser eficaz.

A terapia com corticosteroides tópicos não inibe a síntese de IgE ou a desgranulação de mastócitos, considerados os dois principais determinantes do desenvolvimento da RA. Porém, os corticosteroides realmente inibem a proliferação de linfócitos T, a produção de citocinas e quimiocinas, o recrutamento de eosinófilos e basófilos, a secreção de muco, a permeabilidade vascular e a proliferação de mastócitos. O uso de corticosteroides intranasais está, portanto, associado à diminuição da eosinofilia nasal, dos números de mastócitos e da expressão de citocinas. Sua eficácia enfatiza a importância dos mecanismos não histamínicos na fisiopatologia da RA.

Várias preparações corticosteroides intranasais estão disponíveis nos dias de hoje e diferem quanto à dose, à idade mínima aprovada para administração e aos propelentes (Tabela 259-4). Nenhum estudo demonstrou a eficácia superior de qualquer uma destas medicações. A experiência clínica com a asma (Capítulo 87) sugere que pacientes refratários a um corticosteroide intranasal podem trocá-lo por outro corticosteroide mais potente; porém, sabe-se que todos esses agentes têm o mesmo valor quando os pacientes de fato aderem ao tratamento. As escolhas devem ser baseadas principalmente na preferência do paciente alérgico.

Tabela 259-4

Corticosteroides intranasais*

NOME GENÉRICO	DOSE (POR ATUAÇÃO)	IDADE MÍNIMA APROVADA	DOSAGEM COMUM
Flunisolida	25 μg	6 anos	Duas vezes ao dia
Triancinolona	55 μg	6 anos	Uma vez por dia
Budesonida	32 μg	6 anos	Duas vezes ao dia
Fluticasona	50 μg	4 anos	Uma vez por dia
Mometasona	50 μg	12 anos	Uma vez por dia
Ciclesonida	50 μg	6 anos	Uma vez por dia

*Corticosteroides internasais são geralmente administrados em dois *sprays* por narina.

Não há nenhuma evidência convincente sobre a absorção ou a produção de reações adversas sistêmicas clinicamente significativas dos corticosteroides intranasais. Com a hidrofobicidade destes medicamentos, metabolismo local e falta de absorção de tecido pulmonar, a absorção sistêmica das passagens nasais é improvável. Os corticosteroides intranasais, mesmo em doses maiores do que as recomendadas, não suprimem de forma significativa os níveis séricos ou urinários de cortisol, nem os resultados de exames de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico. Estudos relatam um efeito pequeno, mas estatisticamente significativo na velocidade de crescimento no curto prazo em crianças com RAP mas sem impacto na altura final do adulto. Os corticosteroides intranasais causam efeitos colaterais tópicos mínimos, como irritação

local, secura e epistaxe. Esses efeitos variam conforme a formulação do medicamento; as formulações aquosas produzem menos reações adversas do que as em aerossóis. Nos estudos com biópsias nasais, não se observa atrofia nasal. As perfurações nasais foram documentadas, mas principalmente quando havia desvascularização prévia (por traumas, cirurgias ou uso de cocaína).

Imunoterapia

A eficácia clínica da imunoterapia para a RA causada por polens de gramíneas, bétulas e outras plantas, assim como por descamações de gatos e cães, e ácaros de poeira, foi estabelecida categoricamente em vários excelentes estudos controlados. A imunoterapia diminui a gravidade da RA, reduz a necessidade de farmacoterapia e melhora de forma significativa a qualidade de vida. Em pacientes com RA severa e conjuntivite mal controlada por anti-histamínicos e corticosteroides intranasais, a imunoterapia pode reduzir a sensibilidade ao alérgeno em mais de 10 vezes, além de significantemente diminuir os sintomas totais e reduzir o uso total de medicamentos antialérgicos.[7,8] A eficácia da imunoterapia também foi estabelecida de maneira convincente para asmas (extrínsecas) exacerbadas por alérgenos (Capítulo 87), com estudos mostrando sintomas diminuídos e menor necessidade de terapia de ésteres por β-agonistas. A eficácia depende do uso do antígeno correto na dosagem adequada, de injeções regulares por 3 a 5 anos (entre 10 e 15 μg) e da administração de uma dose adequada do alérgeno significativamente maior do que a habitual.

A imunoterapia é indicada principalmente para pacientes com rinite refratária ou que apresentam efeitos colaterais muito sérios quando recebem as terapias convencionais. Uma vez que os corticosteroides intranasais não são universalmente eficazes nem aliviam completamente os sintomas em todos os pacientes, é preciso considerar a imunoterapia como opção. Além disso, apesar do excelente perfil de segurança dos corticosteroides intranasais, muitos pacientes relutam em usá-los. Os pacientes costumam passar por pelo menos uma estação de polinização antes de considerar a imunoterapia. A imunoterapia é o único tratamento que produz modulação imune no longo prazo. Tanto o controle da exposição alergênica quanto a farmacoterapia são eficazes apenas enquanto são mantidos. Os efeitos da imunoterapia, por outro lado, persistem por muitos anos após três a cinco anos de terapia e podem, até mesmo, perdurar por toda a vida.[9] Um período de cinco anos de imunoterapia é muito mais vantajoso do que a farmacoterapia prolongada. Muitos pacientes sentem-se atraídos pela imunoterapia devido ao seu potencial imunomodulador prolongado, à remissão da sintomatologia e ao fim da farmacoterapia diária.

A imunoterapia está associada a um pequeno risco de anafilaxia fatal (aproximadamente três fatalidades ao ano nos Estados Unidos em cerca de dois milhões de pessoas que recebem esta modalidade de tratamento). Devido ao risco de anafilaxia, a imunoterapia deve ser administrada em um local que disponha de equipamentos para reanimação e pessoal treinado. Os pacientes asmáticos apresentam um risco maior de desenvolver anafilaxia fatal e, portanto, este tratamento deve ser

recomendado com cautela a estes indivíduos.

Resumo

Muitos pacientes apresentam sensibilidade a vários alérgenos, e a imunoterapia em doses efetivas pode não ser praticável. Além disso, a imunoterapia é pouco eficaz para muitos antígenos, como os fungos. Estas questões levaram à busca de novas terapias baseadas em mecanismos imunológicos que sejam capazes de atenuar a inflamação alérgica. Muitas abordagens experimentais desenvolvidas para asma, incluindo várias terapias de anticitosinas, podem ter eficácia para RA.

Em geral, no entanto, as terapias disponíveis atualmente fornecem alívio adequado para quase todos os pacientes de RA. A persistência dos sintomas nasais com farmacoterapias direcionadas à RA deve sugerir o diagnóstico de uma forma alternativa de rinite (Fig. 259-1) ou a presença de sinusite ou enxaqueca atípica. Devido à alta frequência de RA na população (e maior prevalência de sensibilização alérgica), o tratamento se torna especificamente desafiador quando um paciente se apresenta com sintomas nasais não alérgicos e RA concomitante ou evidência de sensibilidade alérgica (IgE) na ausência de RA.

Grau A

1. Woodcock, A., Forster, L., Matthews, E., et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med*. 2003; 349:225–236.
2. Terreehorst, I., Hak, E., Oosting, A. J., et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2003; 349:237–246.
3. Meltzer, E. O., Malmstrom, K., Lu, S., et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105:917–922.
4. Wallace, D. V., Dykewicz, M. S., Bernstein, D. I., et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122:S1–S84.
5. Vaidyanathan, S., Barnes, M., Williamson, P., et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 154:293–302.
6. Weiner, J. M., Abramson, M. J., Puy, R. M. Intranasal corticosteroids versus oral H_1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 1998; 317:1624–1629.
7. Nanda, A., O'Connor, M., Anand, M., et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:1339–1344.
8. Cox, L., Li, J. T., Nelson, H., et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:S25–S85.
9. Durham, S. R., Walker, S. M., Varga, E. M., et al. Long-term clinical efficacy of

grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999; 341:468–475.

Leituras sugeridas

Brozek, J. L., Bousquet, J., Baena-Cagnani, C. E., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:466–476. *Atualização focada na prevenção de doenças alérgicas e o uso de medicamentos orais e tópicos.*

No Brasil

Na população brasileira, dados de um estudo internacional sobre asma, rinite e eczema, em escolares com idades de seis a sete anos e 13 a 14 anos, conhecido como ISAAC (Internacional Study of Asthma and Allergies in Chilhood), mostram que, na faixa etária de seis a sete anos, a prevalência média de diagnóstico médico de rinite foi de 19,9%, enquanto entre os adolescentes variou entre 7,9 e 31,7%. A primeira fase deste estudo no Brasil (Fase I) foi concluída em 1996, com a participação de centros em Recife, Salvador, Uberlândia, Itabira, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre, mostrando as maiores prevalências de rinites nos grandes centros urbanos. Nas cidades do Sul e Sudeste, observou-se aumento de prevalência nos meses mais frios do ano, enquanto no Nordeste não houve variação sazonal na prevalência dos sintomas nasais. Sete anos depois, foi realizado um novo levantamento epidemiológico (Fase III), com aumento do número de centros participantes abrangendo todas as regiões do país. A análise dos dados obtidos não observou o que vem sendo apontado pela literatura internacional sobre o aumento da prevalência da rinite.

A rinite alérgica no Brasil é classificada em intermitente e persistente leve moderada ou grave, conforme a frequência ou intensidade dos sintomas.

No Brasil, a maioria dos casos é provocada por ácaros da poeira domiciliar, como *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, os principais alérgenos responsáveis pela sensibilização em nosso meio. O padrão dos sintomas é perene, uma vez que a exposição a esses alérgenos se dá de maneira contínua, ao longo do ano todo. Os alérgenos sazonais, como os polens, apresentam maior importância clínica na região Sul do país.

Em relação ao tratamento, foi introduzido recentemente no Brasil o anti-histamínico de segunda geração, Bilastina (Alektos®), utilizado na rinite alérgica na dose de 20mg uma vez ao dia. O brometo de ipratrópio não se encontra disponível por via nasal.

Bibliografia

Sole D, Mello Jr JF, Weckx LM, Rosário Filho NA (coordenadores). II Consenso Brasileiro sobre Rinites. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2006; 29(1): separata.

Sole, D., Nunes, I. C.C., Rosário, N. A., Freitas, L. S., Brito, M., Melo, K., et al. Prevalence of asthma, rhino-conjunctivitis, and atopic eczema among Brazilian adolescents Comparison between ISAAC phase I and III. *J Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84:397–402.

Urticária e angioedema

Stephen C. Dreskin

Urticária

A urticária manifesta-se clinicamente como pápulas pruriginosas, edemaciadas, eritematosas e descoradas, com áreas centrais empalidecidas; o formato destas lesões varia entre o arredondado e o ovalado e seu tamanho vai de vários milímetros a alguns centímetros. Tais pápulas são transitórias, com duração de minutos a dias (Fig. 260-1). O angioedema se manifesta como um edema sem pápulas, tipicamente sem margens definidas ou eritema. Pode ser acompanhado por sensações de queimação e pressão ou dor, mas sem prurido, e distingue-se dos outros estados edematosos por frequentemente acometer os lábios, a língua, as pálpebras, as mãos, os pés ou a genitália, e apenas em raras ocasiões é visto em outras áreas do corpo. Episódios (diários, ou ao menos sintomas diários) de urticária e/ou angioedema recorrente por períodos inferiores a seis semanas são considerados agudos; os de maior duração são crônicos. Pacientes se apresentam tipicamente somente com urticária ou urticária com angioedema. Raramente, os pacientes se apresentam somente com angioedema. Os termos *urticária* e *urticária/angioedema* são aqui usados como sinônimos e referem-se a doenças caracterizadas por urticária e/ou angioedema nas quais os mastócitos estão ativados.

FIGURA 260-1 Urticária extensa.
Muitas apresentações são ainda mais sutis. (De Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*, 6th ed. London: Mosby; 2001: figura 21-2.)

Epidemiologia

A ocorrência de urticária/angioedema em alguma fase da vida se dá em 15 a 25% dos indivíduos; esta enfermidade não apresenta predileção por sexo ou raça. A urticária aguda é mais comum em adultos jovens e crianças. Já a urticária crônica é mais comum em adultos e afeta mais mulheres (75% dos casos) do que homens.

Fisiopatologia

Os mastócitos, as principais células efetoras em urticária/angioedema, são encontrados em grande número por todo o corpo, em especial no tecido conjuntivo. Após serem ativados, os mastócitos liberam rapidamente (em menos de 10 minutos) histamina, leucotrieno C_4 (LTC_4) e prostaglandina D_2 (PGD_2), o que causa vasodilatação, extravasamento de plasma a partir das vênulas pós-capilares para os tecidos subcutâneos e intradérmicos e prurido. Algum tempo depois (quatro a oito horas), os mastócitos passam a secretar citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucinas (IL-4) e IL-5, que provocam inflamação e lesões cutâneas. O angioedema se forma por meio de um extravasamento fluido similar, não superficialmente na pele, mas

em regiões dérmicas e subdérmicas mais profundas.

As lesões da urticária aguda costumam ser marcadas por edema subcutâneo, com espessamento das papilas dérmicas e das fibras de colágeno e a presença de poucas células inflamatórias. A maioria dos episódios de urticária/angioedema agudo é causada por reações de hipersensibilidade imediata a drogas ou alimentos ou resulta de processos inflamatórios iniciados por doenças virais. As drogas que mais causam urticária/angioedema são as penicilinas, as sulfonamidas, os relaxantes musculares, os diuréticos e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), embora qualquer fármaco que possa atuar como um hapteno seja capaz de desencadear uma resposta alérgica. Para as crianças, os principais alimentos alergênicos são leite, ovos e amendoins; já para os adultos, as alergias são principalmente desencadeadas por amendoins, nozes, peixes e mariscos, embora outros alimentos também possam causar sensibilização. Estes alérgenos se ligam às imunoglobulinas E (Ig) ancoradas a seus receptores de alta afinidade (FcεRI), levando à ativação dos mastócitos. Algumas drogas (p. ex., os opioides, a vancomicina e os AINES), assim como os contrastes radiológicos, podem ativar os mastócitos por um mecanismo independente de IgE (pseudoalergia). A ingestão de peixe contaminado por bactérias produtoras de histamina causa um tipo de intoxicação alimentar, por reações tóxicas a este mediador.

As lesões da urticária crônica são caracterizadas por achados edematosos similares, associados à densa infiltração inflamatória perivascular constituída por linfócitos T $CD4^-$ e $CD8^+$, eosinófilos, basófilos e neutrófilos. Alguns poucos pacientes apresentam vasculite por urticária, caracterizada por dano vascular e leucocitoclasia.

O maior subgrupo de urticária/angioedema crônico é a urticária idiopática, responsável por cerca de 80% dos casos. Esses pacientes apresentam sintomas na ausência de um desencadeador físico específico, exposição ao alérgeno ou doença coexistente. Metade dos pacientes com urticária idiopática tem evidência de autoimunidade baseada na presença de anticorpos IgG que podem fazer ligação cruzada de anticorpos FcεRI e/ou antitireoide. Alguns especialistas consideram esses pacientes como tendo uma entidade separada chamada de *urticária autoimune*, enquanto outros consideram esses pacientes como tendo urticária idiopática com evidência de autoimunidade.

O estímulo físico ativa os mastócitos por mecanismos desconhecidos e é responsável por cerca de 20% dos casos de urticária crônica. A urticária física mais comum é o dermografismo (também chamado de urticária dermográfica ou urticária factícia), no qual as pápulas podem ser "escritas na pele" pelos simples atos de arranhar ou coçar. A urticária colinérgica costuma ser incluída no subgrupo das urticárias físicas, embora o desencadeante da desgranulação mastocitária esteja relacionado ao estímulo colinérgico que se dá depois da exposição ao calor ou após exercício. Outros estímulos físicos podem causar urticária, incluindo frio, radiação solar, pressão, vibração e água. A urticária induzida pelo frio é, em raras ocasiões, causada por crioglobulinas.

Em aproximadamente 5% dos pacientes com urticária/angioedema crônico, os sintomas parecem ser causados pela ingestão de substâncias (p. ex., alimentos, medicações, suplementos alimentares) ou por contactantes (p. ex., sabões, detergentes, cosméticos, produtos para cabelos ou unhas, látex), infecções concomitantes, mudanças

hormonais ou doenças sistêmicas. Um alimento deve ser consumido com regularidade para causar urticária crônica. O trigo, em raras ocasiões, pode ser um desencadeante. Parasitas multicelulares (p. ex., aquelas causando estrongiloidíase ou filariose) levam a fortes respostas mediadas por IgE e são causas importantes de urticária nas regiões onde são endêmicos. Algumas poucas pacientes relatam que a urticária somente ocorre durante a menstruação ou suas manifestações pioram neste período. Dentre essas pacientes, algumas apresentam hipersensibilidade imediata à progesterona (demonstrada por testes cutâneos positivos); outras podem apresentar reações aos AINES tomados para aliviar as cólicas uterinas. As apresentações crônicas de urticária/angioedema podem estar associadas a episódios de doenças reumáticas, outras doenças autoimunes (incluindo a tireoidite de Hashimoto) ou neoplasias. Neoplasias ocultas, porém, são causas pouco prováveis de urticária crônica.

Manifestações clínicas

Os pacientes costumam relatar que a primeira sensação da urticária é um prurido de localização incerta que rapidamente progride para as lesões típicas da doença. A intensidade do prurido varia de um desconforto mínimo a uma sensação insuportável, que pode levar à escoriação da pele. Grupos de lesões podem surgir juntos, por um curto período de tempo, e episódios de lesões podem surgir em ondas, várias vezes ao dia. Os pacientes com urticária colinérgica costumam ter apresentações clínicas distintas, caracterizadas por lesões urticárias difusas de poucos milímetros de diâmetro suficientes para causar sudorese. O prurido é particularmente intenso e todos os sintomas costumam se limitar à pele. Uma pesquisa, na qual os pacientes com urticária crônica autoavaliaram sua qualidade de vida, revelou dramáticas deficiências de sono, além de fadiga e desconforto emocional. O angioedema pode originar-se próximo a uma pápula ou aparecer de forma independente em outras partes do corpo. Os sintomas variam de um desconforto menor a uma intensa sensação de pressão e podem levar a outros quadros, como grave falta de ar se houver comprometimento das vias aéreas.

Diagnóstico

O primeiro episódio de urticária/angioedema agudo pode ocorrer na ausência de um estímulo identificável. Se as pápulas aparecerem de 5 e 30 minutos após a ingestão de drogas ou alimentos, o paciente pode identificar a associação. À consulta médica, o melhor a se fazer é obter um histórico clínico detalhado, com atenção às substâncias ingeridas e às doenças concomitantes. A ingestão de medicações desnecessárias e suplementos alimentares deve ser interrompida e qualquer droga recém-adicionada deve ser trocada por um agente de estrutura química diferente. Na maioria das vezes, nenhum agente causativo é identificado e as pápulas podem ser tratadas sintomaticamente (ver adiante) por dias ou semanas, até a remissão espontânea do quadro.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de urticária/angioedema crônicos inclui os subgrupos de

urticária discutidos anteriormente: idiopática, autoimune, física, mediada por ingestão e associada a uma variedade de doenças sistêmicas. Outras enfermidades que podem ser confundidas com as apresentações crônicas de urticária/angioedema incluem prurido difuso complicado por dermografismo, rubores, vasculite por urticária, urticária pigmentosa (mastocitose cutânea), mastocitose sistêmica, anafilaxia induzida por exercício e/ou por alimentos, anafilaxia idiopática, angioedema hereditário, angioedema adquirido e angioedema associado aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (Tabela 260-1).

Tabela 260-1

Classificação de urticária e angioedema

I Urticária/angioedema aguda

A Reações de hipersensibilidade

1. Alergia a drogas
2. Alergia alimentar
3. Alergia a insetos

B Idiopática

C Reações pseudoalérgicas

1. Drogas
2. Corante de contraste radiológico

D Reações tóxicas

E Complexo imune

1. Doença sérica
2. Relacionados à transfusão
3. Pós-viral

II Urticária/angioedema crônica

A Idiopática

1. Associada a autoanticorpos

a. Receptor anti-IgE (FcεRI)
b. Anti-IgE
c. Antitireoide
d. Outros

2. Não associados a autoanticorpos

B Físico

1. Dermografismo
2. Colinérgico
3. Pressão atrasada
4. Solar
5. Frio
6. Vibratória
7. Aquagênica

C Complexo imune

1. Vasculite urticária
2. Doença vascular do colágeno associada

III Urticária pigmentosa e mastocitose sistêmica

IV Angioedema mediado por quinina e relacionado a complemento

A Angioedema hereditário

B Angioedema adquirido

C Angioedema induzido por inibidor de enzima convertendo angiotensina

D Angioedema induzido por inibidor de renina

V Urticária pigmentosa e mastocitose sistêmica

Aproximadamente 95% dos pacientes com urticária/angioedema não apresentam

histórico de ingestão de uma substância ou alguma doença de base que possa causar as pápulas. Porém, às vezes, é difícil para os pacientes (e também para alguns médicos) aceitar este fato, o que acaba por levar a investigações extensas, invasivas, caras e desnecessárias. O melhor "teste" para diagnosticar pacientes sem causa de base específica (*i.e.*, desencadeante físico, doenças autoimunes, alérgenos ou doenças sistêmicas) é a realização de um histórico clínico cuidadoso e detalhado e de exame físico completo.

Excluir possíveis desencadeantes físicos é um bom começo. Exames específicos estão disponíveis para o estabelecimento do diagnóstico da maioria das urticárias físicas, incluindo o teste do dermografismo na pele e a exposição a calor, gelo, pressão, radiação ultravioleta ou água. A urticária adquirida ao frio deve ser diferenciada da síndrome familiar autoinflamatória ao frio, caracterizada por erupções papulares induzidas pelo frio e que agora é classificada como uma das síndromes febris periódicas hereditárias. A urticária solar deve ser diferenciada de outros tipos de fotossensibilidade, incluindo anomalias metabólicas (p. ex., porfiria eritrogênica) e fotossensibilidade causada por drogas.

Muito embora os alimentos e as drogas sejam causas infrequentes de urticária crônica, muitos pacientes não se tranquilizam até excluí-los como possíveis agentes etiológicos. Assim como na avaliação da urticária aguda, o paciente deve descontinuar o uso de todos os suplementos alimentares e medicamentos que não sejam extremamente necessários e, se possível, trocar as medicações essenciais por compostos estruturalmente não relacionados. O paciente deve então manter um diário alimentar para identificar os alimentos suspeitos, para que possam ser eliminados. Alguns alergistas usam testes cutâneos com alimentos para identificar "suspeitos". Em pacientes altamente motivados, duas semanas de uma dieta bastante restrita, geralmente à base de cordeiro e arroz, são recomendadas. Anti-histamínicos e outros medicamentos utilizados para tratar a urticária devem ser descontinuados. Se a urticária se resolver, a reintrodução de alimentos deve ser de forma controlada, para identificar o que causa o quadro clínico e reinstalar uma dieta saudável.

Infecções crônicas, incluindo sinusite, abscessos dentários, infecção gástrica por *Helicobacter pylori*, colecistite, onicomicose e tinea pedis, foram associadas à urticária. Relatos de casos anedóticos (isolados) indicam a resolução da urticária após o tratamento dessas infecções, mas ainda não há provas resolutas deste fenômeno. O histórico natural da urticária crônica provavelmente é responsável pela melhora espontânea coincidente após o tratamento destas doenças, ao menos em alguns casos.

A avaliação laboratorial de um paciente com urticária típica deve, sempre, incluir hemograma completo com contagem diferencial, painel metabólico básico, enzimas hepáticas e urinálise. Os especialistas não concordam se há necessidade de maior pesquisa laboratorial. Os níveis de hormônio estimulador da tireoide e de anticorpos antitireoidianos podem ser mensurados em pacientes sem suspeita de alterações na tireoide à procura de hipotireoidismo subclínico e de autoanticorpos antitireoidianos. Os testes cutâneos para hipersensibilidade imediata a alimentos podem ser pedidos em pacientes com histórico sugestivo. Alguns especialistas não pedem nenhum desses

exames. Com a maior disponibilidade de exames *in vitro* para a pesquisa de autoanticorpos anti-FcεRI, é provável que mais especialistas realizem esses exames. Um teste positivo para autoanticorpos anti-FcεRI é útil, pois reafirma ao paciente o fato de a urticária ser devida a um processo autoimune, e não pela ingestão de substâncias ou por uma doença oculta. Além disso, este achado também ajuda a direcionar o médico às terapias imunomoduladoras. Os demais exames devem ser pedidos apenas em decorrência de achados positivos no histórico clínico e no exame físico.

Embora não seja rotineiramente indicada em todos os casos de urticária crônica, a biópsia de pele pode fornecer informações relevantes. A indicação mais comum deste procedimento é para a exclusão da vasculite por urticária, quando as pápulas são mais dolorosas do que pruriginosas, duram mais de 24 horas ou deixam sequelas. A presença de lesão vascular, necrose fibrinoide e deposição de imunocomplexos ao exame microscópico (incluindo imunofluorescência) devem levar à consideração de causas específicas de vasculite por urticária (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico), para que um tratamento mais agressivo possa ser rapidamente instituído.

As alterações mastocitárias primárias raramente se manifestam como urticária crônica (Capítulo 263). A mastocitose sistêmica é uma doença muito rara que resulta em números maiores de mastócitos atípicos na medula óssea, pele e outros órgãos. Os níveis séricos de triptase (uma enzima específica dos mastócitos) costumam estar elevados. Esta enfermidade costuma ser acompanhada por ruborização, urticária pigmentosa, sintomas gastrointestinais importantes, sintomas neuropsiquiátricos e/ou anafilaxia recorrente. A urticária pigmentosa é caracterizada por lesões cutâneas pigmentadas distintas, contendo ninhos de mastócitos, e dificilmente é confundida com urticária/angioedema.

Os angioedemas hereditários, adquiridos, ou associados aos inibidores da ECA serão discutidos mais adiante. Estas síndromes são caracterizadas por inchaços sem urticária e são mais bem identificadas por meio de histórico clínico detalhado, exame físico e avaliação laboratorial direcionada.

Tratamento Rx

A urticária aguda costuma ser autolimitante e responde bem a anti-histamínicos tipo 1 (anti-H_1). Os anti-histamínicos funcionam melhor quando são tomados profilaticamente do que após a liberação da histamina e a ligação a seu receptor. Os pacientes costumam automedicar-se ou receber prescrições de difenidramina (25 a 50 mg a cada seis horas) e hidroxizina (25 a 50 mg a cada seis horas), mas podem apresentar sedação significativa. Os anti-histamínicos de segunda geração, como a cetirizina (10 mg antes de dormir), fexofenadina (180 mg ao dia) e loratadina (10 mg ao dia) são muito mais bem tolerados e podem ser eficazes, embora doses duas a três vezes maiores do que as padronizadas possam ser algumas vezes necessárias. Ocasionalmente, é necessária a administração de corticosteroides por um breve período para controlar os sintomas graves. A epinefrina (0,3 mL a 1 : 1.000, intramuscularmente) reverte os sinais e sintomas da urticária e do angioedema de forma rápida (mas transitória). Pacientes que apresentam angioedema potencialmente

fatal ou anafilaxia devem sempre ter acesso à epinefrina e conhecer sua indicação, a administração e o período de duração da ação. β-bloqueadores podem não só agravar a urticária, mas também interferir na ação da epinefrina. Os AINES e a codeína também podem levar à ativação mastocitária independente de IgE. Essas medicações devem ser descontinuadas, desde que isso seja clinicamente seguro.

Os anti-histamínicos anti-H_1 são a pedra fundamental da terapia para urticária/angioedema, mas, com frequência, controlam os sintomas de forma inadequada. Alguns anti-H_1 foram propostos como "preferenciais" no tratamento de subtipos particulares de urticária crônica, como a hidroxizina (25 a 50 mg três a quatro vezes ao dia) para a urticária colinérgica ou a ciproeptadina (2 a 4 mg a cada seis horas) para a urticária induzida pelo frio. Alguns especialistas defendem o uso de múltiplos anti-histamínicos anti-H_1, a troca ou a "rotação" de agentes, ou ainda o uso em doses bem maiores do que as aprovadas pelo *U. S. Food and Drug Administration* (FDA).

Aproximadamente 15% dos receptores de histamina na pele são do subtipo H_2 e, portanto, a adição de anti-histamínicos H_2, tais como a ranitidina (150 mg duas vezes ao dia) ou a famotidina (20 mg duas vezes ao dia), aos regimes terapêuticos anti-H_1 é lógica e provê maiores benefícios clínicos. O antidepressivo tricíclico doxepina (10 a 100 mg ao deitar) possui alta atividade anti-histamínica H_1 e H_2, e apresenta afinidade pelo receptor H_1 quase 800 vezes maior do que a difenidramina, e pelo H_2, seis vezes maior do que a cimetidina, mas seu uso pode ser limitado pela sedação que provoca.

Os sintomas costumam persistir apesar do uso de doses máximas ou supramáximas de anti-histamínicos. Isto não surpreende, considerando o grande número de mediadores vasoativos e pruriginosos liberados pelos mastócitos, do qual a histamina faz parte. Medicamentos antileucotrienos, como o montelucaste (10 mg ao dia) ou o zafirlucaste (20 mg duas vezes ao dia), podem ser adicionados aos anti-histamínicos com algum sucesso. Sintomas muito graves podem requerer corticosteroides sistêmicos (prednisona, 10 a 60 mg ao dia) para seu controle, mas preocupações acerca dos efeitos colaterais limitam seu uso.

Sintomas refratários foram tratados com vários outros medicamentos. Acredita-se que alguns deles (agentes adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio) diminuam a liberação de mediadores pelos mastócitos. Outras drogas são anti-inflamatórias (hidroxicloroquina, sulfasalazina, dapsona, colchicina), imunomoduladoras (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato) ou antimetabólicas (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato). Outros tratamentos para a urticária crônica autoimune incluem as imunoglobulinas intravenosas, plasmaférese e omalizumabe (anti-IgE).

Tratamentos Baseados em Evidências

Em vários estudos randomizados e controlados com placebos, demonstrou-se a eficácia de anti-histamínicos, sedativos ou não, no tratamento de urticária/angioedema crônico. Se os anti-histamínicos sedativos tiverem que ser usados, a doxepina é mais eficaz do que a difenidramina, mas deve ser indicada cuidadosamente para evitar a sedação. A prednisona pode ser usada em casos difíceis, mas não foi formalmente

estudada. A ciclosporina (4 mg/kg/dia) mostrou ser eficiente em um estudo paralelo, randomizado, controlado por placebo, de 30 pacientes com urticária autoimune.[1] Antagonistas de receptores LTC_4 (montelucaste, zafirlucaste) não fornecem nenhum aumento de benefício quando adicionado aos anti-histamínicos. Embora bem descritos em estudos de caso e usados por peritos, sulfassalazina, hidroxicloroquina, dapsona, colchicina, metotrexato, azatioprina, globulina gama intravenosa e omalizumabe não foram formalmente estudados.

Prevenção

É essencial encorajar pacientes com urticária crônica a aceitarem a cronicidade de sua doença e focarem em atingir controle sintomático razoável com tratamentos eficientes que causem os menores efeitos colaterais. Muitos pacientes com urticárias físicas podem aprender a evitar ou minimizar o contato com os desencadeantes. Os poucos pacientes cujas doenças crônicas sejam uma característica de doença sistêmica podem encontrar alívio se a enfermidade de base for adequadamente tratada. Um excelente exemplo é a urticária crônica em pacientes com doença tireoidiana clinicamente evidente, que se resolve quando a tireoide é tratada. Para muitos pacientes, outros fatores que aumentam seus sintomas específicos podem ser identificados, incluindo estresse e ansiedade, flutuações hormonais, uso de aspirina e outros AINEs e agentes que causam vasodilatação cutânea (p. ex., álcool, banhos quentes, exercícios, camas d'água aquecidas). O estresse psicossocial é comumente referido como agravante dos sintomas. Um mecanismo bioquímico plausível para este fenômeno inclui a maior liberação de neuropeptídios cutâneos conhecidos por reduzir o limiar de desgranulação dos mastócitos.

Prognóstico

O prognóstico para a maioria dos pacientes com urticária/angioedema crônico é bom. A resolução espontânea ocorre em 12 meses em 50% dos pacientes e em 5 anos em mais 20% deles. Porém, entre 10 e 20% dos pacientes, principalmente aqueles com urticárias físicas ou autoimunes, continuam a apresentar sintomas por até 20 anos. Pacientes que apresentaram um episódio de urticária crônica que perdurou por meses ou anos podem ter uma ou mais recorrências da doença em fases mais tardias da vida.

PerSpectivas futuras

No tratamento de urticária/angioedema, a tendência atual é usar vários anti-histamínicos e outros agentes bloqueadores das ações dos mediadores produzidos pelos mastócitos. Em um futuro próximo, é provável que os pacientes sejam tratados precocemente com drogas anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Alguns agentes em desenvolvimento para o tratamento de asma e rinite podem ser úteis no controle de urticária/angioedema, incluindo inibidores da 5-lipoxigenase, antagonistas dos receptores de PGD e anti-histamínicos não sedativos mais potentes. Drogas que diminuem a sensibilidade dos mastócitos à desgranulação, como os inibidores de fosfodiesterase 4 e de cinase, poderão,

também, ser usadas no tratamento desta doença. Apesar do fato de a urticária/angioedema crônica não ser considerada uma doença mediada por IgE, a omalizumabe, um anticorpo humanizado para IgE, parece ter alguma atividade terapêutica. Isso pode ser devido a efeitos inesperados de IgE na ativação dos mastócitos. Este achado pode ter um impacto significativo em terapias futuras.

Angioedema hereditário e doenças relacionadas

Definição

O angioedema hereditário (AEH) e as doenças a ele relacionadas são caracterizados por ataques recorrentes de angioedema mediados por peptídios vasoativos como a bradicinina.

Epidemiologia

O AEH afeta aproximadamente uma em 50.000 pessoas. É uma doença autossômica dominante e, assim, afeta 50% da descendência de ambos os sexos. Frequentemente, os pacientes acabam por relatar várias gerações da família acometidas pelo AEH, mas novas mutações ocorrem e, de tal forma, um histórico familiar negativo não é incomum. O angioedema adquirido (AEA) é mais raro; afeta pessoas mais velhas que costumam apresentar paraproteinemias e neoplasias, como linfomas. O angioedema associado aos inibidores da ECA ocorre entre 0,1 e 0,2% dos pacientes tratados.

Fisiopatologia

O AEH e o AEA são causados pela diminuição dos níveis ou pelo funcionamento anormal de uma proteína reguladora plasmática, o inibidor de C1 (deficiência de C1 INH), que controla o sistema complemento e as vias fibrinolíticas e geradoras de cininas. Uma vez que há um gene normal, o C1 INH pode ser detectado, mas não existe em níveis suficientes para controlar a geração de cininas. A enzima C1 esterase, quando ativada, cliva dois produtos do complemento, C4 e C2; sem a inibição apropriada, os títulos destes componentes diminuem na circulação. O C1 INH é, também, um modulador importante da via da bradicinina, e a diminuição de sua função aumenta as taxas deste mediador. A maior síntese de bradicinina, não a presença de mediadores provenientes dos mastócitos ou a ativação do sistema complemento, leva ao extravasamento capilar e, consequentemente, ao angioedema.

No AEH tipo I (que acomete 85% dos pacientes), o gene anormal não produz C1 INH. No AEH tipo II (presente em 15% dos pacientes), o C1 INH é produzido e a proteína é antigenicamente detectável, mas não é funcional. Já no AEH tipo III (muito raro), o C1 INH está presente e é funcional, mas há uma anormalidade ainda não definida na geração dos compostos vasoativos. No AEA, fatores desconhecidos ativam o C1 e diminuem a atividade de C1 INH no plasma, ou há autoanticorpos anti-C1 INH que interferem na função da proteína. Angioedema associado a inibidores ECA é devido à inibição não intencional da enzima que desativa a bradicinina; a rota complementar não é

afetada.

Manifestações clínicas

Crianças com AEH podem apresentar episódios da doença logo após o nascimento, que tendem a ser brandos. Na maioria dos pacientes, a gravidade dos ataques piora na puberdade, com episódios de inchaço (edema) que podem afetar qualquer parte da superfície externa do corpo, inclusive a genitália. As superfícies mucosas também são afetadas e pode ocorrer edema potencialmente fatal na úvula e na faringe posterior, podendo levar à asfixia. O inchaço da submucosa do trato gastrointestinal pode causar sintomas de “abdome agudo”, levando a laparotomias exploratórias desnecessárias (laparotomia branca). Cerca de metade dos pacientes relata que os traumatismos, especialmente traumas relacionados à pressão local, precipitam os ataques; a mesma proporção de indivíduos nota maior frequência de ataques em períodos de estresse emocional. Os ataques em pacientes com AEA são clinicamente similares aos apresentados pelos acometidos por AEH. Em pacientes que tomam inibidores de ECA, angioma pode se manifestar como um grave inchaço ou simplesmente uma tosse crônica que se inicia dias ou meses após a instituição da terapia.

Diagnóstico

Os melhores exames para confirmar o diagnóstico de AEH ou AEA são as dosagens dos níveis de C1 INH e de C4, principalmente durante um ataque. As características distintivas do AEA incluem o aparecimento mais tardio e a presença de neoplasias ou paraproteinemia. Porém, os pacientes com AEA, além de apresentarem baixos níveis de C4 e C2, podem, também, ter concentrações muito diminuídas de C1, uma proteína que costuma estar inalterada no AEH. O angioedema associado aos inibidores da ECA pode começar a se manifestar em poucas horas ou muitos meses após o início da terapia. O angioedema observado na urticária/angioedema é distinguível por estar associado à urticária, ser pruriginoso e responder ao tratamento com anti-histamínicos, corticosteroides e epinefrina.

Tratamento

Ataques Agudos de AEH

O C1 INH concentrado (20 unidades/kg intravenoso) é o tratamento de eleição para ataques agudos.[2] Outro novo agente, ecalantida, um inibidor do receptor de bradicinina B_2, também é aprovado para o tratamento de ataques agudos (30 mg SC).[3] Se C1 INH concentrado ou ecalantida não estiverem disponíveis, o tratamento de angioedema das vias respiratórias deve incluir epinefrina racêmica (1 : 1000) aplicada nas vias respiratórias por nebulização e por injeções intramusculares (0,2 a 0,3 mL de 1:1.000 em intervalos de 20 a 30 minutos). A adição de anti-histamínicos para sedação pode auxiliar. Os médicos devem estar preparados para realizar intubações nasotraqueais, preferencialmente em centro cirúrgico em condições de fazer

traqueostomia, se for necessário. Os ataques agudos podem ser abrandados pela administração de duas unidades de plasma fresco congelado (PFC) para compensar a falta de C1 INH, mas, em raras ocasiões, este procedimento aumenta o edema, o que talvez reflita a maior disponibilidade de substratos para a geração de cininas. Portanto, o PFC pode ser útil no tratamento de ataques agudos que não acarretam risco de morte, mas não é recomendado para edema laríngeo que ameace a vida. Neste momento, C1 INH concentrado e ecalantida são os tratamentos recomendados para ataques faciais ou abdominais agudos.

Tratamento no Longo Prazo de AEH

Os andrógenos atenuados, como o danazol (100 a 200 mg até duas vezes ao dia), aumentam a síntese de C1 INH, causando uma acentuada melhora da sintomatologia em pacientes com AEH. Os efeitos colaterais masculinizantes costumam ser brandos, mas podem ser problemáticos. O C1 INH concentrado (1.000 unidades IV a cada três ou quatro dias) é aprovado como tratamento no longo prazo, mas é muito caro.

Profilaxia

Os pacientes devem ser tratados profilaticamente antes de procedimentos dentários ou outros que envolvam trauma ao tecido. Aqueles tratados com andrógenos atenuados, agentes antifibrinolíticos, FFP (duas unidades intravenosamente) ou C1 INH concentrado (500 unidades subcutaneamente) têm menos ataques.

Angioedema Adquirido

O tratamento do AEA é similar ao do AEH, mas a terapia definitiva requer a cura da doença de base. O tratamento do angioedema associado ao uso de inibidores da ECA inclui anti-histamínicos e epinefrina ou ambos, conforme necessário, e a descontinuação do uso destes inibidores. O inibidor de renina direto aliscireno é também associado a um risco significativo de angioedema. Raros indivíduos desenvolvem angioedema quando tomam bloqueadores do receptor de angiotensina. A abordagem para avaliação e tratamento dos pacientes com urticária e angioedema encontra-se resumida na Figura 260-2.

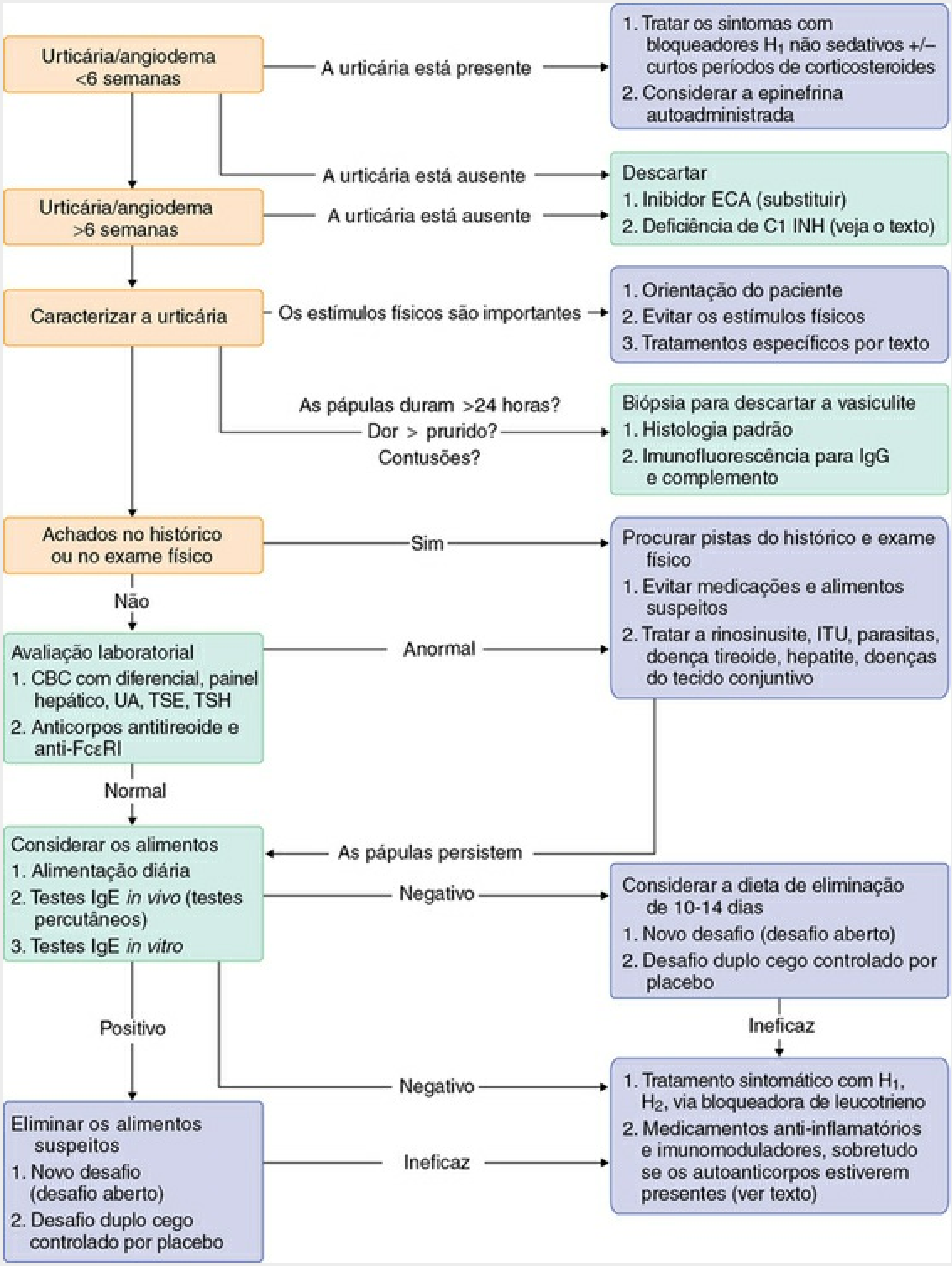

FIGURA 260-2 Avaliação e tratamento de urticária/angioedema.
O tratamento de urticária com ou sem angioedema (AE) é semelhante. O tratamento de AE sem urticária depende da causa. Se a AE é causada por um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ECA), a interrupção da medicação é necessária. O tratamento de AE causado por uma deficiência ou disfunção do inibidor C1 (C1 INH) é discutido neste texto. O AE idiopático muitas vezes responde a tratamentos descritos para urticária/angioedema. CBC = hemograma completo; ESR = taxa de sedimentação de eritrócito; FcεRI = receptor de alta afinidade para IgE; H & P = histórico e exame físico; H_1 = histamina 1; H_2 = histamina 2; IgE = imunoglobulina E; IgG = imunoglobulina G; TSH = hormônio estimulante da tireoide; UA = urinálise; UTI = infecção do trato urinário.

Tratamentos Baseados em Evidências

A terapia atual para o AEH nos Estados Unidos é dirigida às medidas profiláticas,

incluindo andrógenos atenuados, antifibrinolíticos e PFC. C1 INH concentrado e danazol foram apresentados em um teste duplo cego, controlado por placebo, como significantemente reduzindo o número de ataques agudos; também foram usados para profilaxia. Em um estudo de 193 episódios de edema laríngeo tratados com o concentrado de C1 INH, 192 responderam em 60 minutos e, no caso restante, a melhora ocorreu em 4 horas.

Prognóstico

No longo prazo, o prognóstico dos pacientes com AEH depende, em grande parte, do fenótipo da doença (frequência de ataques laríngeos), da acesso do paciente ao C1 INH concentrado, e quão bem estes medicamentos são tolerados. Para a maioria dos pacientes, a expectativa de vida é normal. O AEA costuma se resolver com o tratamento da doença de base, mas o prognóstico definitivo depende da natureza de cada enfermidade. O angioedema associado ao uso de inibidores de ECA se resolve quando a medicação é removida.

PerSpectivas futuras

Para o tratamento do AEH e das doenças a ele associadas, há um grande esforço em aprovar o concentrado de C1 INH nos Estados Unidos. Novas terapias também estão sendo desenvolvidas, incluindo os inibidores de calicreína, os antagonistas dos receptores de bradicininas e o C1 INH recombinante.

Grau A

1. Grattan, C. E., O'Donnell, B. F., Francis, D. M., et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol*. 2000; 143:365–372.
2. Zuraw, B. L., Busse, P. J., White, M., et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010; 363:513–522.
3. Cicardi, M., Levy, R. J., McNeil, D. L., et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010; 363:523–531.

Leituras sugeridas

Morgan, M., Khan, D. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100:403–412. *Contém referências a muitos estudos anteriores duplamente cegos, controlados por placebo de anti-histaminas como tratamento para urticária.*

Morgan, M., Khan, D. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 2. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100:517–526. *Contém referências a tratamentos imunomodulatórios para urticária.*

Riedl, M. A. Update on the acute treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32:11–16. *Revisão de tratamentos agudos recentemente aprovados e outros atualmente sendo avaliados.*

Tai, S., Mascaro, M., Goldstein, N. A. Angioedema: a review of 367 episodes presenting to three tertiary care hospitals. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010; 119:836–841. *A idade média foi de 52 anos, e cerca de 50% dos pacientes estavam tomando um inibidor ECA ou bloqueador de receptor de angiotensina.*

No Brasil

No Brasil, para o tratamento das crises de angioedema hereditário, encontra-se disponível o medicamento Acetato de Icatibanto (Firazyr® 10mg/mL, seringa preenchida, solução injetável, 3 mL), antagonista do receptor de bradicinina. O medicamento deve ser utilizado na dose de 30 mg. Não se encontram disponíveis o inibidor de calicreína (Ecalantide), o concentrado de C1-INH e o C1-INH recombinante.

Bibliografia

Pedro Giavina-Bianchi, Alfeu T. França, Anete S. Grumach, Abílio A. Motta, Fátima R. Fernandes, Regis A. Campos, Solange O. Valle, Nelson A. Rosário, Dirceu Solé. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 33. N° 6, 2010.

Anafilaxia sistêmica, alergia alimentar e alergia a ferroadas de insetos

Lawrence B. Schwartz

Definição

A reação anafilática sistêmica, uma forma de hipersensibilidade imediata, ocorre quando os mastócitos, e, possivelmente, os basófilos, são estimulados a secretar mediadores com potentes ações vasoativas e de contração da musculatura lisa que provocam uma resposta sistêmica. Embora os mastócitos de vários órgãos possam estar envolvidos, dependendo da distribuição do estímulo provocador, os principais alvos incluem os sistemas cardiovascular, cutâneo, respiratório e gastrointestinal, locais em que estas células são abundantes. A anafilaxia sistêmica pode ocorrer quando estas células são ativadas por um alérgeno que liga a imunoglobulina (Ig) E, resultando em uma hipersensibilidade imediata clássica, ou quando são ativados por rotas alternativas.

Epidemiologia

As avaliações da incidência anual de anafilaxia sistêmica e da prevalência de pessoas que apresentam o risco de desenvolver uma reação anafilática estão comprometidas pela imprecisão das medidas diagnósticas. Dados analisados retrospectivamente em Rochester, Minnesota, EUA, indicam que a incidência de anafilaxia sistêmica aumentou de 48 por 100.000 pessoas por ano em 1990 para cerca de 60 em 2000. Ocorrem, por ano, aproximadamente entre 1.500 e 2.000 mortes por choque anafilático nos Estados Unidos. Os casos não fatais são muito mais comuns e estima-se que ocorram entre 10 e 100 casos por 100.000 pessoas anualmente. Outras análises sugerem que entre 3 milhões e 43 milhões de indivíduos (de 1 a 15% da população dos Estados Unidos) possam apresentar o risco de desenvolver tais reações. As reações a drogas (Capítulo 262) são responsáveis por muitos destes casos. Os antibióticos β-lactâmicos e os meios de contraste radiológico podem provocar tais eventos, mas a lista dos agentes responsáveis é longa e aumenta continuamente. Durante a anestesia geral, ocorrem reações anafiláticas sistêmicas com uma frequência de um em 3.500, e os relaxantes musculares, o látex e as drogas indutoras representam as três classes de agentes mais frequentemente implicadas.

A anafilaxia a alimentos e a ferroadas de insetos são responsáveis, cada uma, por cerca de 100 mortes ao ano. A maioria das reações anafiláticas fatais à inoculação de venenos se inicia até 30 minutos após a ferroada. As reações alimentares e de inseto mais fatais e muitas reações a drogas são precedidas por uma reação de hipersensibilidade leve

imediata ao mesmo alérgeno. O reconhecimento que esses eventos anteriores são fatores de risco importantes para anafilaxias fatais futuras deve levar à implantação de um plano de ação para prevenir e lidar com tais reações.

A alergia alimentar é encontrada em cerca de 6% das crianças menores de 3 anos de idade e em 3% dos adultos; esses indivíduos estão sob risco de anafilaxia induzida pelos alimentos. A maioria dessas crianças perde sua sensibilidade alérgica ao leite de vaca, ao ovo, ao trigo ou à soja em torno de 5 anos de idade; por outro lado, a sensibilidade a amendoins, nozes e frutos do mar é mais duradoura. Cerca de 20% das crianças perdem a sensibilidade ao amendoim ao atingir a idade escolar, mas uma pequena porção desses indivíduos volta a ser alérgica a este alimento em fases mais tardias da vida, principalmente se continuarem a evitar seu consumo.

O látex provoca reações anafiláticas em um pequeno mas significativo grupo de indivíduos, principalmente nos pacientes que foram submetidos a vários procedimentos cirúrgicos nos primeiros anos de vida, como os portadores de espinha bífida ou de alterações congênitas do trato urinário, e nas pessoas frequentemente expostas a este material, como os profissionais médicos. Estima-se que a prevalência da hipersensibilidade ao látex varie de 1 a 6% na população geral e seja próxima aos 10% entre os profissionais da área de saúde regularmente expostos a ele. Durante um período de cinco anos, o *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos reuniu aproximadamente 1.100 relatos de anafilaxia induzida pelo látex, incluindo 15 mortes. A eliminação de luvas de látex em pó e o uso de luvas que não sejam de látex diminuíram a prevalência deste problema. A hipersensibilidade de contato é diagnosticada pelo teste de contato, e a hipersensibilidade imediata é diagnosticada pelo exame da IgE específica contra o látex realizado *in vitro*. Reagentes para testes cutâneos de alergia ao látex ainda não foram aprovados pelo FDA.

Fisiopatologia

Etiologia

Os mediadores produzidos pela ativação de mastócitos e basófilos iniciam muitos dos sinais e sintomas de anafilaxia. Estas células constitutivamente expressam o receptor de alta afinidade para IgE, FcεRI, nas superfícies destas células. Consequentemente, as células estão sempre armadas pelo IgE específico de antígeno, sendo produzido por indivíduos sensíveis e respondem a antígenos que agregam complexos IgE-FcεRI em suas superfícies. Intervenções terapêuticas buscam prevenir a ativação dessas células e bloquear a produção ou ação de seus mediadores. Sem dúvida, outras células além dos mastócitos e basófilos também participam da reação anafilática sistêmica, principalmente as que expressam FcεRI. Os eosinófilos, os monócitos, as células apresentadoras de antígenos e as células epiteliais podem ser induzidos a expressar esse receptor, afetando, assim, a intensidade, a duração ou o caráter das reações anafiláticas.

A maior parte da ativação dos mastócitos dependente de IgE ocorre em sítios locais e causa uma doença local. A conjuntivite alérgica, a rinite alérgica ou a asma alérgica, por

exemplo, tipicamente ocorrem quando um alérgeno entra em contato com a superfície mucosa correspondente de um indivíduo sensibilizado e se difunde em tecidos onde os mastócitos residem. Acredita-se que, na anafilaxia sistêmica, o alérgeno (ou um agonista não alérgico) se distribua sistemicamente, ativando os mastócitos em locais distantes. Isso ocorre mais facilmente com a administração parenteral do alérgeno e é mais improvável que aconteça com a administração oral, pela inalação ou pelo contato cutâneo ou ocular direto. A ativação dos mastócitos em locais perivasculares deve ter maior efeito nas respostas vasculares sistêmicas. Embora mediadores liberados em um local tecidual devem, em tese, entrar na circulação e afetar locais remotos, a maioria dos mediadores vasoativos é rapidamente metabolizada. Consequentemente, é mais provável que a administração intravenosa de penicilina provoque uma reação anafilática grave do que a administração oral da droga. Entretanto, a distribuição exata dos mastócitos ativados durante as reações anafiláticas é desconhecida.

Alérgenos

Os alérgenos que mais comumente causam reações anafiláticas incluem os medicamentos, o veneno de insetos, os alimentos, os contrastes radiológicos, as injeções de imunoterapia e o látex (Tabela 261-1). A maioria dos alérgenos são proteínas ou glicoproteínas que funcionam como antígenos completos, capazes de gerar reações de hipersensibilidade imediata em um indivíduo sensibilizado sem processamento adicional. A atividade de protease que alguns alérgenos possuem pode facilitar sua penetração nas mucosas. Outras têm domínios de ligação lipídicas que podem aumentar sua potência antigênica. Reações anafiláticas a anticorpos monoclonais humanizados, o cetuximabe, ocorreram devido ao IgE reconhecer uma mobilidade de carboidrato não humana feita de células animais que expressam o anticorpo. Ao contrário dos antígenos completos, porém, a maior parte das drogas age como haptenos. Elas se ligam de forma covalente a proteínas endógenas na circulação, nos tecidos ou nas células; estes complexos agem como alérgenos multivalentes. A multivalência é importante para a hipersensibilidade imediata, pois a ligação cruzada de duas moléculas de IgE na superfície das células agrega moléculas de FcεRI, que então transmitem um sinal de ativação para a célula. Os antígenos monovalentes não são capazes de induzir a liberação de mediadores, já que se unem a moléculas de IgE sem causar sua ligação cruzada.

Tabela 261-1

Causas de anafilaxia sistêmica

MEDIADA POR IgE (ANAFILAXIA)	NÃO MEDIADA POR IgE (ANAFILACTOIDE)
Picadas de inseto	Aspirina
Alimentos	Contraste radiológico
Drogas	Exercício
Latéx	Narcóticos/vancomicina
Extratos de alérgenos	Autoimune
	Idiopática

A exposição ao alérgeno deve levar à sensibilização antes que uma reação de hipersensibilidade imediata possa ocorrer. Este processo, que leva de uma a 2 semanas, envolve o processamento do antígeno por células apresentadoras de antígenos, que então apresentam os peptídeos antigênicos a linfócitos T auxiliares (*helper*) 2 (T_H2). Estas células selecionam, estimulam e instruem os linfócitos B alérgeno-específicos a mudar a classe de imunoglobulinas que produzem, de IgM ou IgG para IgE. Isso envolve a produção de interleucina (IL)-4 ou IL-13 por células T_H2 e a ligação de ligante T_H2 CD40 à célula B CD40. Consequentemente, não há anafilaxia na primeira exposição a um alérgeno (fase de sensibilização), mas ela pode ocorrer após exposições subsequentes.

Os alimentos que com maior frequência causam reações anafiláticas em crianças são o ovo, o amendoim, o leite de vaca, o trigo e a soja; nos adultos, essas reações são principalmente causadas por amendoim, nozes e frutos do mar. As reações às sementes, como às de gergelim, parecem estar se tornando mais importantes; além disso, vários outros alimentos mostraram ser alérgenos relevantes em certos indivíduos. Algumas pessoas apresentam a síndrome da alergia oral, na qual as reações alérgicas, desencadeadas pelo contato com alimentos, mas raramente se tornam sistêmicas. Muitas dessas reações estão associadas à reatividade cruzada entre alérgenos derivados de alimentos e de pólens, como entre o melão e a erva de santiago e entre a maçã ou o pêssego e a bétula. Além disso, os epítopos alimentares associados a esta síndrome costumam ser conformacionais (e não lineares) e, portanto, são mais facilmente destruídos pelo calor (cozimento e pela degradação por proteases e pela desnaturação ácida no estômago e intestinos).

A anafilaxia dependente de exercício, associada à alergia alimentar, ocorre quando um indivíduo sensível se exercita algumas horas após ingerir o alimento para o qual ele é sensível, mas não quando o alimento é ingerido sem exercícios. Camarão e trigo são frequentemente implicados. O exercício parece aumentar a permeabilidade intestinal aos antígenos alimentares, que entram na circulação sistêmica. Aspirina e drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) podem agir de maneira semelhante ao exercício. Recomenda-se evitar os alimentos implicados no mínimo entre 4 a 6 horas antes de se exercitar.

As famílias de *Hymenoptera* mais responsáveis pelas reações alérgicas são a *Apidae*

(abelhas melíferas e mamangabas), a *Vespidae* (vespão, *yellow jackets* e *paper wasps*) e a *Formicidae* (formigas lava-pés). Os principais alérgenos das abelhas são a fosfolipase A_2 (Api m 1), a hialuronidase (Api m 2) e a melitina (Api m 4). As proteínas do veneno da mamangaba exibem reatividade imunológica cruzada com as das abelhas, apesar da ausência da melitina. Os venenos vespídeos apresentam reatividade cruzada entre eles e incluem uma proteína denominada antígeno 5, fosfolipase e hialuronidase; a hialuronidase das vespas reage cruzadamente com a das abelhas. A toxicidade do veneno da formiga lava-pés é causada principalmente por vários alcaloides, que não são alergênicos. As reações de hipersensibilidade imediata ao veneno da formiga lava-pés são dirigidas a uma fosfolipase que reage de forma cruzada com a enzima similar das vespas e a várias outras proteínas que são antígenos únicos. Os alérgenos presentes no veneno da formiga lava-pés reagem de maneira cruzada com os encontrados no veneno do escorpião. Um indivíduo pode exibir uma reação anafilática na primeira exposição a uma ferroada de inseto se tiver sido previamente sensibilizado com um veneno de outro inseto que reaja de forma cruzada. Ao contrário dos insetos que ferroam, os alérgenos dos insetos que picam, como os da ordem *Diptera* (pernilongos, mosquitos, mosquitos-pólvora, moscas), têm origem salivar e não reagem cruzadamente com os alérgenos dos venenos dos himenópteros. A anafilaxia a estas proteínas salivares parece ser incomum, mas a obtenção precisa de dados epidemiológicos é prejudicada porque, com frequência, as pessoas não percebem que foram ferroadas e pela falta de reagentes diagnósticos comerciais de boa qualidade.

Os alérgenos do látex são derivados da seringueira, *Hevea brasiliensis.* A dermatite irritativa é a mais frequente reação de contato e não está relacionada à imunidade adaptativa. A hipersensibilidade de contato, resultante da imunidade mediada por células direcionada contra substâncias químicas haptênicas adicionadas ao látex durante seu processamento, produz uma reação local similar à causada pela hera venenosa que pode aparecer no dia depois que o indivíduo sensível for exposto. Por outro lado, a hipersensibilidade imediata ocorre quando a IgE é produzida contra proteínas naturalmente encontradas neste produto de origem botânica. As vias de exposição cutânea (materiais elásticos), mucosa ou intravascular (cateteres), oral (balões) ou respiratória (luvas de látex com talco) foram bem documentadas e geralmente apresentam sinais e sintomas elícitos dentro de minutos após a exposição. As reações cruzadas mediadas por IgE entre as proteínas do látex e os alérgenos encontrados em alguns alimentos frescos, como banana, castanha, abacate, kiwi, pêssego, pimentão e tomate, foram relatadas e podem exigir sua eliminação da dieta.

Agonistas Independentes de IgE

A maioria dos antígenos independentes de IgE não precisa ser processada e pode ativar os mastócitos já na primeira exposição. Entre eles, encontram-se os contrastes radiológicos, os opioides, como a codeína e a morfina, e a vancomicina (Tabela 261-1). A dose, a velocidade da administração e as variações individuais de sensibilidade determinam a gravidade da reação. Quanto aos contrastes radiológicos, há maior

probabilidade de os meios de alta carga iônica causar uma reação sistêmica do que os meios de baixa carga iônica. A vancomicina ativa os mastócitos causando a "síndrome do homem vermelho", normalmente envolvendo a produção de urticária sem comprometimento cardiovascular; essa síndrome geralmente pode ser evitada reduzindo-se a velocidade de administração do antibiótico.

Os ativadores endógenos dos mastócitos incluem os neuropeptídeos, como a substância P, a neurocinina A, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e as anafilatoxinas do sistema complemento, C3a e C5a. Ainda não foi demonstrado se a secreção ou a geração endógena desses peptídeos pode causar uma ativação dos mastócitos intensa o suficiente para causar uma anafilaxia sistêmica.

A hipersensibilidade à aspirina normalmente se manifesta por meio de uma reação respiratória ou cardiovascular, embora algumas vezes ocorra uma superposição de sintomas. As reações respiratórias incluem broncoespasmo, congestão nasal e rinorreia, podendo estender-se além do trato respiratório e causar cólica abdominal, diarreia aquosa e urticária. Reações cardiovasculares clinicamente idênticas à reação anafilática sistêmica induzida por alérgenos e o choque também podem ocorrer. Na maioria dos casos, tais reações parecem ser mediadas farmacologicamente (não pela IgE) e, nos pacientes sensibilizados, podem ocorrer com o uso de qualquer um dos inibidores da ciclo-oxigenase 1 (COX1) (Capítulo 36). Apesar de os inibidores da COX poderem desviar o metabolismo do ácido araquidônico para a via da lipoxigenase, ainda não foi descoberto um mecanismo que explique a ativação dos mastócitos. Os inibidores seletivos de COX2 parecem ser relativamente seguros em asmáticos com intolerância a aspirina, mas podem ainda causar reações cardiovasculares naqueles apresentando esta manifestação. De forma menos comum, a sensibilidade se dá com somente um medicamento dessa classe, sendo causada por moléculas de IgE dirigidas contra uma porção única da droga.

Estímulos físicos podem precipitar anafilaxia sistêmica em certos indivíduos. Episódios podem ocorrer em resposta a exercícios, calor, radiação solar, vibração, pressão ou frio. A anafilaxia dependente do exercício está algumas vezes associada à ingestão de qualquer alimento, independentemente da sensibilidade ter sido documentada ou não, ocorre dentro de algumas horas após a alimentação, e pode ser evitada retardando-se a realização do exercício até várias horas após a refeição.

Autoimunidade e Mutações Ativando o KIT

Alguns pacientes apresentam surtos espontâneos de anafilaxia sem um estímulo óbvio. Aqueles com mastocitose sistêmica estão particularmente propensos à anafilaxia sistêmica, talvez por terem mastócitos em demasia e por estes mastócitos manterem uma mutação de ativação da quinase tirosina KIT que ativa seu estado de ativação. Um distúrbio relacionado, a síndrome de ativação do mastócito, ocorre em pacientes com uma doença de mastócito clonal, refletida por essas mesmas mutações Kit, que têm surtos recorrentes de anafilaxia, mas não atendem aos critérios de diagnóstico para mastocitose sistêmica.

Sabe-se que alguns casos de urticária crônica estão associados a anticorpos IgG e IgM

dirigidos contra o FcεRI ou a IgE. Nesses casos, postulou-se que a ativação do sistema complemento e a geração de anafilatoxinas na superfície dos mastócitos agem em sinergia com a ativação mediada pelo FcεRI. Essas reações podem ocorrer, preferencialmente, na pele porque os receptores de anaflotoxina são expressos no tipo de mastócito predominante na pele, mas não no tipo predominante no pulmão. É possível que um processo autoimune análogo, embora especulativo, seja capaz de ativar os mastócitos localizados na parede dos vasos sanguíneos, causando uma reação anafilática.

A anafilaxia mediada por progesterona autoimune, que tende a ocorrer logo antes da menstruação, é incomum, mas bem documentada e pode responder a estrogênios conjugados orais.

Fisiopatologia

Os mastócitos participam tanto da imunidade inata quanto da adaptativa. Estas células se desenvolvem nos tecidos periféricos a partir de progenitores na medula óssea (Capítulo 159), primariamente sob a influência do fator de células-tronco, o ligante para o receptor de tirosina quinase chamado *Kit*. Possuindo moléculas de IgE específicas para o alérgeno, os mastócitos são ativados por alérgenos multivalentes, que causam uma reação cruzada entre as moléculas de IgE e as moléculas do FcεRI associadas presentes em sua superfície. Isto pode ser importante na defesa contra certos parasitas que desencadeiam uma resposta de IgE intensa. Experimentos realizados em roedores sugerem que os mastócitos também podem ser ativados diretamente por certos produtos bacterianos, levando à secreção de mediadores que recrutam neutrófilos. Essa resposta inata pode limitar a disseminação bacteriana até que uma resposta imunológica adaptativa mais potente se desenvolva. A ativação dos mastócitos por peptídios endógenos, como a substância P ou o peptídio relacionado ao gene da calcitonina, pode influenciar processos biológicos básicos, como a cicatrização de feridas e a angiogênese. Ainda é controverso se o papel desempenhado pelos mastócitos humanos nesses processos biológicos e imunológicos é essencial e não redundante. Entretanto, o seu papel central na hipersensibilidade imediata é claro.

Os mediadores liberados pelos mastócitos incluem mediadores pré-formados armazenados em grânulos secretores, produtos recém-formados do ácido araquidônico e uma variedade de citocinas e quimiocinas. A histamina, produzida a partir da histidina pela ação da histidina descarboxilase, é a única amina biogênica armazenada em todos os grânulos dos mastócitos e dos basófilos humanos. Após ser liberada pelos mastócitos ou basófilos, a histamina se dissemina livremente e interage com os receptores H_1, H_2, H_3 e H_4. Os receptores H_1 são encontrados nas células endoteliais, nas células musculares lisas e nos nervos sensoriais; quando estimulados, eles causam contração da musculatura lisa dos brônquios e do trato gastrointestinal, relaxamento da musculatura vascular lisa, aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares, vasoconstrição da artéria coronária e prurido — sinais e sintomas geralmente associados à reação anafilática sistêmica. O bloqueio dos receptores H_1 no sistema nervoso central (SNC) parece causar sonolência. Os receptores H_2 são encontrados nas células parietais do estômago e, em

menor concentração, nas células inflamatórias, no epitélio brônquico, no endotélio e no SNC. Pode ocorrer um aumento transitório da produção ácida no estômago com participação do receptor H_2 durante a reação anafilática sistêmica, mas é mais provável que esse efeito seja clinicamente significativo quando os níveis de histamina estão cronicamente elevados, como ocorre nos pacientes com mastocitose sistêmica. Os receptores H_3 são primariamente encontrados nas células do SNC. Os receptores H_4 são expressos por células hematopoéticas, como os mastócitos, os basófilos, os eosinófilos e os linfócitos e podem modular alguns aspectos da inflamação, como o recrutamento eosinofílico além de prurido. Após sua secreção pelos mastócitos e basófilos, a histamina é rapidamente metabolizada em metil-histamina inativa e ácido indolacético.

A prostaglandina D_2 (PGD_2) é o principal produto do ácido araquidônico catalisado pela COX e secretado pelos mastócitos ativados, mas não é produzido pelos basófilos. A PGD2 se liga aos receptores acoplados à proteína G, CRTH2 e DP. Tanto a COX1 quanto a COX2 estão envolvidas na produção de PGD_2 pelos mastócitos. Consequentemente, um inibidor da COX que atue nas duas enzimas pode ser melhor do que aquele que bloqueia seletivamente as respostas mediadas pela PGD_2 durante a anafilaxia, que podem incluir hipotensão, broncoespasmo e inibição da agregação plaquetária.

O leucotrieno C_4 (LTC4) é liberado tanto pelos mastócitos quanto pelos basófilos após sua formação a partir do ácido araquidônico e da glutationa, e é catalisado em sequência, primeiro pela 5-lipoxigenase e pela proteína ativadora da 5-lipoxigenase e depois pela LTC sintase. A conversão em LTD_4 e LTE_4, que também têm atividade biológica, ocorre no espaço extracelular. Estes leucotrienos peptídicos se ligam aos receptores de cisteinil leucotrieno 1 ($CysLT_1$) acoplados à proteína G, nas células musculares brônquicas, epiteliais e endoteliais, e nos leucócitos, e ao $CysLT_2$, na musculatura lisa vascular, nas células endoteliais e epiteliais, nos leucócitos e no músculo cardíaco. Os leucotrienos peptídicos causam broncoconstrição, secreção de muco, recrutamento de eosinófilos, aumento da permeabilidade vascular, diminuição da contratilidade cardíaca, vasoconstrição das artérias coronárias e das artérias periféricas e vasodilatação das vênulas. Antagonistas de $CysLT_1$ (montelucaste, zafirlucaste), mas não de $CysLT_2$, assim como um inibidor da 5-lipoxigenase (zileuton), estão atualmente disponíveis aos pacientes.

O fator de ativação de plaquetas (PAF) é gerado a partir de 2-liso-glicero-3-fosforilcolina quando um grupo acetil é colocado no sn-2 carbono do glicerol por acetiltransferase. O PAF ativa as plaquetas, mas também é um potente mediador vasoativo que aumenta a vasodilatação e vasopermeabilidade e um leve constritor muscular que é capaz de induzir broncoespasmo. O PAF é gerado tanto por mastócitos quanto por basófilos, além de outros tipos de células. Níveis elevados de PAF e níveis baixos de acetil-hidrolase PAF circulante, que convertem PAF de volta a PAF-liso inativo ao remover a metade de sn-2 acetil, foram associados à anafilaxia sistêmica induzida por alimentos mais grave.

Esfingosina-1-fosfato (S1P) é gerada a partir da esfingosina por quinase esfingosina em mastócitos ativados e outros tipos de células, e pode afetar a resposta vascular durante a

anafilaxia sistêmica.

Os mastócitos são a principal fonte do proteoglicano heparina e de certas proteases. Todos os mastócitos expressam β-triptase e uma subpopulação dessas células também expressa quimase, carboxipeptidase mastocitária e catepsina G (assim como os neutrófilos e monócitos). Os mastócitos que expressam apenas triptase são chamados de células MC_T; aqueles que também expressam outras proteases são designados células MC_{TC}. A triptase madura é armazenada nos grânulos secretores de todos os mastócitos e é liberada durante a desgranulação das células ativadas; as concentrações séricas de triptase madura servem como marcadores clínicos para a ativação de mastócitos. Por outro lado, as formas precursoras da triptase (pró-triptase) são secretadas espontaneamente pelos mastócitos em repouso; suas concentrações séricas são marcadores clínicos da carga corpórea total de mastócitos e do risco anafilático em indivíduos sensíveis a alérgenos. As células MC_{TC} expressam CD88 e, portanto, são ativadas pelo C5a gerado durante a ativação do sistema complemento. Os basófilos são relativamente deficientes nestas proteases, mas também expressam o CD88.

As citocinas (fator de necrose tumoral-α [TNF-α]; interleucinas [IL]-4, 5, 6, 8, 13 e 16; fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos [GM-CSF]; fator básico de crescimento de fibroblastos [bFGF]; fator de crescimento do endotélio vascular [VEGF]) e as quimiocinas (IL-8, proteína quimiotática de monócito-1 e a proteína inflamatória de monócito-1α) representam outra dimensão de mediadores liberados pelos mastócitos e basófilos. Apesar de não serem produzidos unicamente por mastócitos e basófilos, o potencial vasoativo e inflamatório de tais mediadores pode afetar a gravidade e a duração da anafilaxia. Com o desenvolvimento e os testes clínicos de antagonistas seletivos das citocinas e quimiocinas mais importantes, os papéis desses mediadores na patogenia da anafilaxia serão mais bem compreendidos.

Diagnóstico

A anafilaxia sistêmica pode ser diagnosticada clinicamente por critérios de consenso descritos na Figura 261-1. O início agudo de sinais cutâneos de hipersensibilidade imediata, juntamente com hipotensão ou comprometimento respiratório na aparente ausência de exposição alérgica, o rápido início de sinais de hipersensibilidade envolvendo ao menos dois órgãos entre os sistemas cutâneos, gastrointestinais, respiratório e cardiovascular após a exposição a um provável alérgeno, ou o início rápido de hipotensão após a exposição a um sabido alérgeno podem ser usados para diagnosticar anafilaxia sistêmica. Às vezes, isso pode ser confirmado com precisão no laboratório ao demonstrar o IgE específico de antígeno (sensibilização) e um nível de soro agudo de triptase (ativação de mastócito) total (maduro e pró-) maior que o nível basal obtido em no mínimo duas horas após todos os sinais e sintomas terem rescindido. Deve-se esperar pelo menos duas semanas após o evento precipitante para a realização de testes cutâneos ou a determinação *in vitro* da presença de IgE antígeno-específica para prevenir resultados falso-negativos. Alergias a veneno de inseto também foram avaliadas por desafios de picadas experimentas, mas não são recomendados para avaliação de

rotina. Nas alergias alimentares, maior resposta de trigo e exacerbação a testes cutâneos de puntura e maiores títulos de IgE a alérgenos específicos estão associados a reações mais graves. Provocações orais com alimentos são realizadas em determinadas circunstâncias, tomando-se o cuidado de minimizar o risco de anafilaxia sistêmica. Essas reações alérgicas a alimentos envolvem sensibilização por IgE e mecanismos dependentes de IgE, devendo ser diferenciadas de uma variedade de outros tipos de reações adversas alimentares, incluindo intolerância à lactose devido à deficiência de lactase, enterocolite induzida por alimentos em crianças (em reação a leite de vaca, soja ou grãos) e doença celíaca associada à ingestão de glúten presente no trigo e em outros grãos.

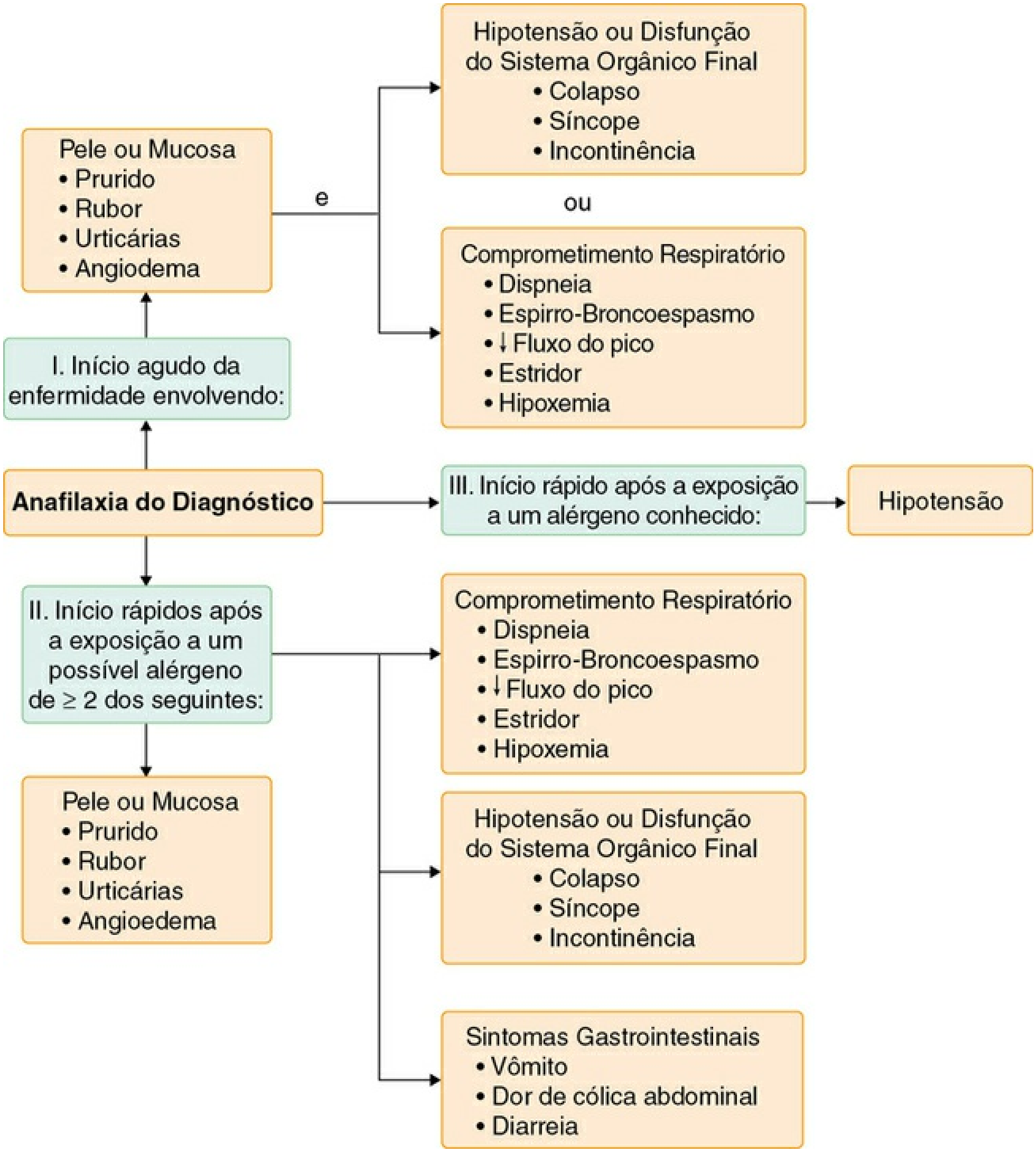

FIGURA 261-1 Diagnóstico clínico de anafilaxia sistêmica.
Início agudo de anafilaxia sistêmica na aparente ausência de exposição de alérgeno significa que os sinais e sintomas se desenvolvem em minutos a várias horas, enquanto o início rápido após a exposição a um alérgeno provável ou conhecido significa que os sinais e sintomas começam a ocorrer dentro de minutos a várias horas após essa exposição. (Baseado em Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391-397.)

Um nível elevado de triptase total no plasma, que atinge o valor máximo de 15 a 60 minutos após o início da anafilaxia e tende a cair, dada a meia-vida de aproximadamente duas horas (sendo as concentrações normais indetectáveis), é uma indicação de que houve ativação de mastócitos. A magnitude de ativação dos mastócitos é um determinante primário da gravidade clínica. Embora o nível sérico elevado de triptase total durante a anafilaxia sistêmica putativa possa ser útil para distinguir a anafilaxia de

outras condições no diagnóstico diferencial, o aumento não é observado em alguns casos de anafilaxia, especialmente após a ingestão de algum alimento. Essa observação levanta a questão de se não existiriam vias de anafilaxia que não envolveriam os mastócitos, talvez envolvendo a ativação do basófilo. A histamina do plasma, porque é rapidamente metabolizada, não é tão prática quanto o sérum ou triptase madura no plasma para detectar anafilaxia.* Os níveis urinários de histamina ou metil-histamina também podem refletir as concentrações totais de histamina liberada, mas são afetados pela ingestão de alimentos que contêm histamina, pela presença, na mucosa, de bactérias produtoras de histamina; e pela variabilidade de seu metabolismo. O PGD_2 também é rapidamente metabolizado e é feito por vários tipos de células, incluindo mastócitos, e metabólitos urinários destes mediadores são elevados durante a anafilaxia.

Níveis basais elevados de triptase sérica total também parecem ser um fator de risco para aumentar a gravidade de anafilaxia sistêmica mediada por veneno de inseto. Maiores estudos irão determinar se os níveis séricos de triptase basal devem orientar a terapia para indivíduos sensíveis a veneno assim como aqueles com outras sensibilidades alérgicas. Outros fatores de risco para anafilaxia sistêmica grave incluem um evento alérgico anterior àquele alérgeno e pressão arterial alta, especialmente se este último for tratado com β-bloqueadores não específicos ou inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA).

Baixos níveis séricos de PAF acetil-hidrolase, que metaboliza PAF, e de ECA, que metaboliza bradiquinina, foram associados à anafilaxia sistêmica grave induzida por alimentos. Ainda não há definição se o metabolismo lento de PAF e a bradiquinina podem permitir que esses mediadores tenham uma função em tais reações, e se terapias com mediadores específicos seriam clinicamente úteis em tais reações.

Diagnóstico Diferencial

A anafilaxia deve ser distinguida de uma variedade de distúrbios com apresentações semelhantes. A síncope vasovagal (Capítulo 62) causa diaforese, náusea, hipotensão e bradicardia, mas sem urticária. Doenças que se apresentam com rubor podem ser benignas e não apresentar nenhuma relação com a anafilaxia, ou podem ser uma manifestação de condições patológicas, como a síndrome carcinoide (Capítulo 240), que não está tipicamente associada à urticária e à hipotensão grave, ou o feocromocitoma (Capítulo 235), que causa episódios de hipertensão. A detecção precisa destas últimas enfermidades depende da determinação dos níveis séricos de serotonina e níveis urinários do ácido 5-hidroxindolacético, catecolaminas e do ácido vanililmandélico. Ataques de pânico e disfunção das cordas vocais podem ser difíceis de diferenciar da reação anafilática, especialmente baseando-se somente no histórico clínico; todavia, devem ser considerados diagnósticos diferenciais. Episódios agudos de angioedema hereditário e adquirido devido à deficiência do inibidor da C1 esterase (Capítulo 260) não estão associados à urticária pruriginosa e duram mais do que os episódios de anafilaxia. Choque devido à ativação complementar por tubos de hemodiálise contaminados ou ativação do sistema de contato por um contaminante de sulfato condroitina

supersulfatado em preparações de heparina, presumivelmente levando à produção de bradiquinina, ocorreram sem envolvimento da ativação de mastócitos. A intoxicação pela toxina escombroide ocorre entre 5 a 90 minutos após a ingestão de histamina presente em peixes que não foram armazenados corretamente e se apresenta com rubor, palpitação, cefaleia e sintomas gastrointestinais. Ela dura várias horas e tanto sua duração quanto sua gravidade dependem da quantidade de histamina que foi ingerida. Esta intoxicação geralmente responde aos bloqueadores dos receptores H_1 e H_2, mas há casos em que são necessárias a administração de epinefrina e hidratação intravenosa. A doença do soro aguda, as várias síndromes de ativação celular, o choque séptico mediado por endotoxina e a síndrome do choque tóxico mediado por superantígenos se apresentam com febre, o que não é uma característica da reação anafilática. A hipoglicemia, as convulsões e os eventos pulmonares ou cardíacos primários também devem ser diferenciados da anafilaxia.

A síndrome do derrame capilar é uma condição rara que pode se apresentar com choque e anafilaxia mímica ou sepse (Capítulo 108). Pacientes podem relatar fadiga, fraqueza e mialgias antes de se apresentarem com choque e edema, acompanhado por hemoconcentração e hipoalbuminemia devido a extravasamento de plasma reversível. Cerca de 80% dos pacientes têm uma gamapatia monoclonal subjacente de significância indeterminada (Capítulo 193), mas a função das paraproteínas na precipitação da síndrome é desconhecida. A síndrome é distinguida da anafilaxia pela presença de hipoalbuminemia e ausência de sinais ou sintomas alérgicos; é distinguida do angioedema hereditário pela presença de hipotensão grave. A síndrome tipicamente responde a vasopressores intravenosos e reposição de fluido, mas, diferentemente da anafilaxia, pode ser resistente até mesmo a altas doses de vasopressores. Quando a síndrome se resolve, geralmente rapidamente, a reentrada do plasma na circulação sistêmica pode causar edema pulmonar. Outras complicações agudas incluem síndromes compartimentais, necrose tubular aguda, rabdomiólise e trombose venosa e arterial. A maioria dos pacientes sobrevive ao ataque agudo, mas as recorrências são comuns e podem ser prevenidas ou reduzidas pela administração de terbutalina (20 a 25 mg/dia em doses divididas, conforme tolerado) e teofilina (400 a 1.600 mg/dia para atingir uma concentração sérica de pico entre 55,5 e 111 μmol/L).

Em alguns casos, a reação anafilática pode ocorrer associada a outro distúrbio. Por exemplo, hipotensão grave ou seu tratamento com epinefrina podem precipitar um infarto agudo do miocárdio.

É importante incluir a mastocitose sistêmica no diagnóstico diferencial da anafilaxia. Em adultos, uma mutação somática de ativação do gene do *Kit* nos progenitores dos mastócitos resulta na hiper-reatividade de mastócitos e um excesso de mastócitos no organismo. A doença pode regredir espontaneamente em crianças, mas a regressão é incomum em adultos. Pacientes com um nível basal elevado de triptase, um dos critérios de diagnóstico para mastocitose sistêmica, estão em um risco aumentado de anafilaxia, e a anafilaxia pode ser uma manifestação presente de um distúrbio mastocitário clonal subjacente tal como a síndrome de ativação de mastócito ou mastocitose sistêmica. Por exemplo, uma reação anafilática a uma ferroada de inseto, especialmente na ausência de

IgE específica contra o seu veneno (devido a agonistas diretos mastocitários), sugere a possibilidade de tais distúrbios. Critérios de diagnóstico para mastocitose sistêmica e a síndrome de ativação mastocítica são discutidas em detalhe no Capítulo 263.

Tratamento Rx

As mortes na anafilaxia são decorrentes principalmente da constrição das vias aéreas ou da hipotensão. Assim, o tratamento agudo da reação anafilática sistêmica requer a avaliação da patência das vias aéreas, da pressão sanguínea e das condições cardíacas do paciente (Fig. 261-2). A intubação, a traqueostomia e o uso de extensores de volume ou de vasopressores podem ser necessários. Os pacientes que exibem quaisquer sinais e sintomas de hipotensão devem ser imediatamente colocados na posição de Trendelenburg, o que pode prevenir a progressão para o choque anafilático ou para o que foi chamado de "síndrome do ventrículo vazio", uma vez que quase todas as mortes por hipotensão anafilática são precedidas por síncope que ocorre na posição sentada ou em pé. A administração intramuscular de epinefrina (0,2 a 0,5 mg nos adultos e 0,01 mg/kg [até o máximo de 0,3 mg] em crianças, repetido a cada 5 a 30 minutos, conforme necessário) é a medida mais importante a ser tomada, e quanto mais precoce for aplicada durante o curso de uma reação anafilática, melhor será o resultado. Alternativamente, a administração intravenosa de uma solução de epinefrina (1 mg/100 mL de solução, começando a 30 a 100 mL/hora), titulada à menor taxa eficaz de infusão, pode ser realizada. A epinefrina relaxa a musculatura lisa dos brônquios e melhora o tônus vasomotor e a permeabilidade vascular, contrabalançando, assim, o broncoespasmo, a hipotensão e o edema tecidual. Entretanto, os benefícios da epinefrina devem ser avaliados com relação às suas desvantagens nos pacientes mais velhos e naqueles acometidos por doença vascular cerebral ou coronariana, hipertensão, diabetes, hipertireoidismo, miocardiopatia ou glaucoma de ângulo fechado, nos quais eventos adversos, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou edema pulmonar, podem ser precipitados. Os pacientes que fazem uso de β-bloqueadores podem ser resistentes à epinefrina; nestes casos, o glucagon (1 mg IV ou 1 a 5 mg/hora IV) ou a vasopressina (5 a 40 UI IV) podem ser utilizados. O oxigênio deve ser administrado por cânula nasal. A inalação de broncodilatadores pode aliviar o broncoespasmo. A administração parenteral de anti-histamínicos H_1 (difenidramina, 1 a 2 mg/kg, dose máxima de 50 mg) e H_2 (ranitidina, 300 mg IV administrados em cinco minutos) pode prevenir a progressão de alguns dos sinais e sintomas, principalmente da urticária e do prurido, mas é pouco provável que reverta a hipotensão ou o edema tecidual. A prednisona (40 mg VO) ou o Solu-Medrol® (40 mg IV) podem reduzir o risco de uma reação prolongada ou a fase tardia da anafilaxia bifásica, mas provavelmente não oferecem benefício na fase aguda.

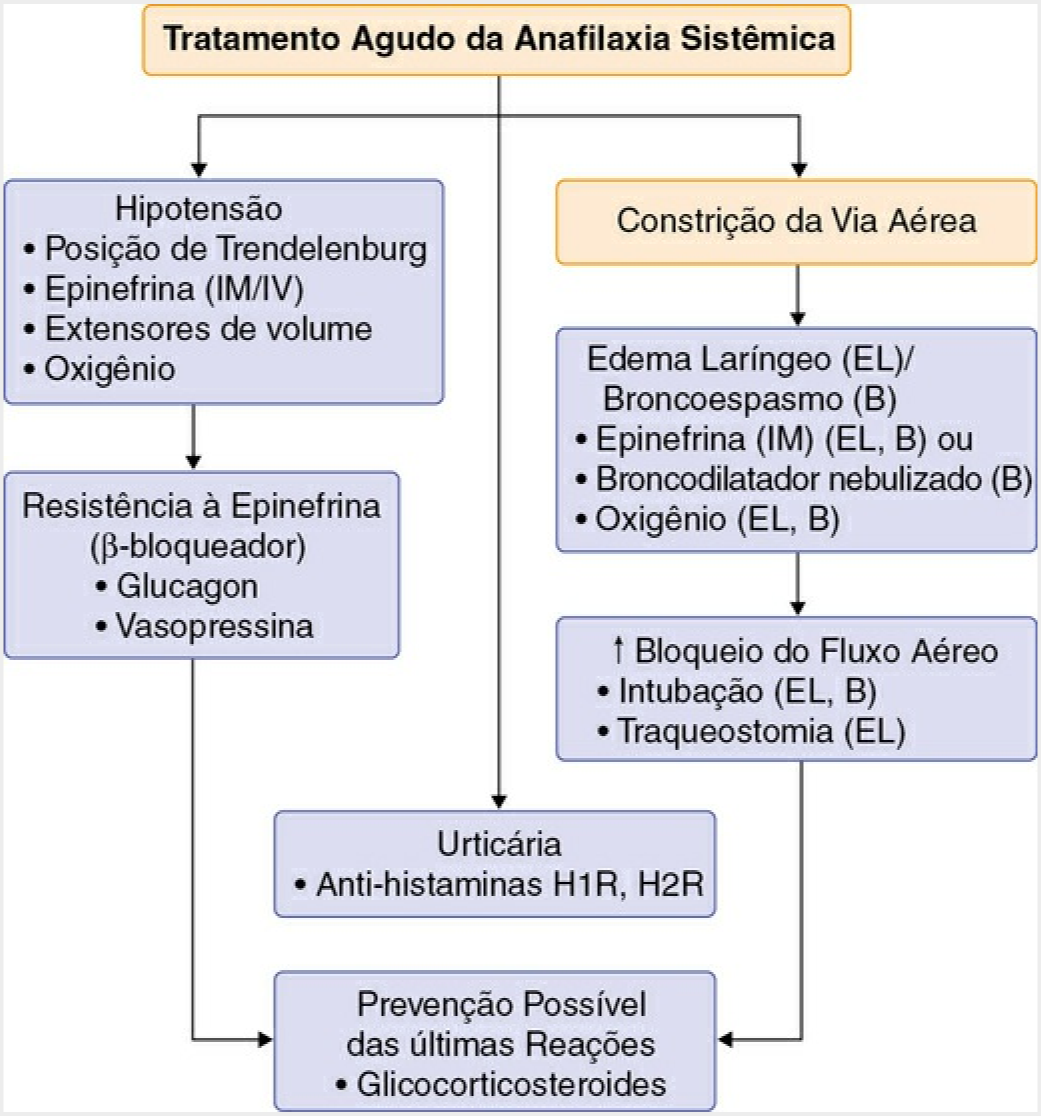

FIGURA 261-2 Tratamento agudo de anafilaxia sistêmica. H1R = receptor de histamina-1; H2R = receptor de histamina-2.

Prevenção

Os pacientes que tiveram uma reação anafilática apresentam risco maior de sofrerem outro episódio. Esses indivíduos devem usar uma pulseira de alerta e serem instruídos a usar a epinefrina (p. ex., EpiPen®), que devem levar consigo. Recomenda-se que evitem o uso de β-bloqueadores não específicos e de inibidores da ECA, pois eles podem piorar a gravidade de um episódio de anafilaxia, e os β-bloqueadores interferem claramente no tratamento β-agonista. Em pacientes com episódios recorrentes de anafilaxia, o uso profilático de bloqueadores dos receptores H_1 e H_2 é útil. Em tese, um antagonista dos leucotrienos e um inibidor da COX ofereceriam benefício adicional, mas isto ainda não foi bem estudado. Finalmente, deve-se considerar o uso da ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) nos casos difíceis de anafilaxia recorrente devido à sua habilidade em inibir a ativação dos mastócitos *in vitro* e *in vivo* na urticária crônica. Glicocorticoides não inibem a ativação dos mastócitos *in vitro* ou as respostas imediatas a alérgenos em testes cutâneos *in vivo*, mas podem ser benéficos em alguns pacientes que apresentam anafilaxia recorrente.

As síndromes anafiláticas específicas apresentam considerações terapêuticas únicas. A

terapia anti-IgE em indivíduos alérgicos a amendoim pode aumentar o limiar de sensibilidade de meio amendoim a quase nove amendoins. A sensibilidade a veneno de inseto pode ser seletivamente tratada com imunoterapia a veneno, que aumenta dramaticamente o risco de anafilaxia em resposta a ferroadas futuras. As reações aos contrastes radiológicos podem ser prevenidas ou atenuadas pela administração prévia de prednisona e bloqueadores de receptores H_1 e H_2. Os pacientes alérgicos à penicilina em geral devem evitar os antibióticos β-lactâmicos, mas podem ser dessensibilizados quando há uma necessidade premente de um antibiótico desta classe (p. ex., penicilina para o tratamento de neurossífilis). No entanto, a dessensibilização é temporária; quando o medicamento for eliminado do corpo, a alergia provavelmente voltará. A anafilaxia induzida pela progesterona pode responder ao acetato leuprolide análogo do hormônio liberador da gonadotrofina (Lupron®), à ooforectomia ou aos estrogênios conjugados. Os pacientes com mastocitose sistêmica, além de instituir medidas farmacológicas profiláticas, devem evitar o uso de agonistas diretos dos mastócitos, como codeína, morfina e vancomicina. Os pacientes com intolerância à aspirina podem ser dessensibilizados, mas então devem continuar a ingerir uma dose diária de aspirina para manter o estado de dessensibilização. Os pacientes com alergia alimentar ou a látex devem evitar o agente causador, embora resultados preliminares da terapia de neutralização com anti-IgE e imunoterapia oral indiquem que essas medidas podem fornecer alguma proteção nos indivíduos sensíveis ao amendoim expostos inadvertidamente a pequenas porções deste alimento. Maiores estudos devem gerar terapias mais eficientes e tolerância clínica de longa duração.

Perspectivas futuras

As pesquisas em andamento fornecerão ferramentas diagnósticas mais precisas que também delinearão diferentes mecanismos da anafilaxia, indicando quais populações celulares e vias bioquímicas estão envolvidas e, portanto, ditando terapias adequadas. Os preditores de risco anafilático serão mais bem compreendidos. Consequentemente, serão desenvolvidas intervenções que reduzam o risco de anafilaxia (incluindo melhores esquemas de dessensibilização) e revertam de maneira mais efetiva os sinais e sintomas desta doença potencialmente fatal.

Leituras sugeridas

Bonadonna, P., Perbellini, O., Passalacqua, G., et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:680–686. *A maioria dos pacientes que experimentam uma reação alérgica sistêmica a uma picada de inseto e também têm um nível de triptase sérica de base de no mínimo 11,5 ng/mL tem um distúrbio mastócito clonal subjacente.*

Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011; 31:61–75. *Diretrizes de consenso.*

Druey, K. M., Greipp, P. R. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med*. 2010; 153:90–98. *Revisão de menos de 150 casos relatados desta síndrome.*

Lieberman, P., Nicklas, R. A., Oppenheimer, A., et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:477–480. *Diretrizes de consenso.*

Pansare, M., Kamat, D. Peanut allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22:642–646. *Revisão clínica.*

Robson-Ansley, P., Toit, G. D. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10:312–317. *Artigo.*

Wang, J., Sampson, H. A. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011; 121:827–835. *Artigo.*

Waserman, S., Chad, Z., Francoeur, M. J., et al. Management of anaphylaxis in primary care: Canadian expert consensus recommendations. *Allergy*. 2010; 65:1082–1092. *Diretrizes de consenso.*

No Brasil

Com relação à alergia a venenos de insetos no Brasil, existem algumas particularidades. Ao contrário do Hemisfério Norte, em que os gêneros de vespas mais frequentes são *Dolichovespula*, *Vespula* e *Vespa*, no Brasil as espécies mais encontradas são dos gêneros *Polistes* (*Polistes versicolor*), *Polybia* (*Polybia ignobilis* e *Polybia paulista*), *Agelaia* (*Agelaia pallipes*), *Apoica* (*Apoica pallida*) e *Brachygastra* (*Brachygastra* sp.). Em estudos realizados no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, encontrou-se maior frequência de urticária em pacientes alérgicos à formiga, de síncope em alérgicos à abelha, e tontura em alérgicos à vespa. Além disso, em testes cutâneos para investigação de alergia a ferroadas de vespas, o uso de extratos importados teve positividade de apenas 53,1% nos casos de alergia, enquanto o uso de extratos com o veneno específico da vespa brasileira responsável pelo acidente teve positividade de 83,7%. Isto ressalta a importância de uso de extratos produzidos a partir das espécies de vespas presentes em cada região tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento da alergia a ferroada de vespas. Outros trabalhos deste mesmo grupo permitiram a identificação de alguns componentes de venenos de vespas brasileiras, como a fosfolipase A1 da *Polibia paulista* e o antígeno 5 e serino-proteases da *Agelaia pallipes*, o que pode ter utilidade futura para diagnóstico de alergia aos venenos destes insetos.

Em relação às alergias alimentares, o amendoim não é um alérgeno importante como algumas frutas como o kiwi, manga, pêssego, melão, mamão e outras, todas com potencial reatividade ao látex da borracha. Recentemente, pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo identificaram um novo alérgeno da mandioca (Man e 1), alimento comum no Brasil. Reações anafiláticas importantes foram observadas com esse alimento, inclusive com reatividade cruzada com o látex.

No Brasil não temos disponível, para situações de emergência, a epinefrina autoinjetável.

Bibliografia

Esher SHG: Características clínicas das reações por venenos de *Hymenoptera* e valor diagnóstico da determinação de IgE sérica específica nas alergias provocadas por esses insetos. São Paulo, 2004. 95p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Galvão, C. E.S., Iwai, L. K., Santos, L. D., et al. Análise proteômica das principais proteínas antigênicas do veneno de vespa *Agelaia pallipes*. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2005; 28:20–25.

Manzoli-Palma, M. F., Palma, M. S. Aspectos entomológicos das alergias provocadas por ferroadas de *Hymenoptera*

sociais. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 1992; 15:123–125.

Santos, L. D., Santos, K. S., de Souza, B. M., et al. Purification, sequencing and structural characterization of the phospholipase A1 from the venom of the social wasp *Polybia paulista* (Hymenoptera Vespidae). *Toxicon*. 2007; 50:923–937.

Morato Castro FF & Palma MS. Alergia a venenos de insetos. 1 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2008, v.01.

Morato Castro, F. F., Moschione, A. P.B. *Alergia Alimentar*. São Paulo – SP: Editora Manole Ltda; 2009. [v. 01].

SANTOS KS, GALVÃO CE, GADERMAIER G, RESENDE VMF, MARTINS CO, MISUMI DS, YANG AC, FERREIRA F, PALMA MS, **CASTRO FFM**. Allergic reactions to manioc (*Manihot esculenta* Crantz): Identification of novel allergens with potential involvement in latex-fruit syndrome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 18, p. 1-3, 2011.(9,273 A1).

---

[*]**Nota da Revisão Científica**: O zileuton não está disponível no mercado brasileiro.

Alergia a drogas

Leslie C. Grammer

Definição

As reações adversas a drogas (RADs) são reconhecidas como importantes problemas de saúde pública, uma vez que podem ser fatais. Uma RAD é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma resposta nociva e indesejada a uma droga administrada na dose geralmente prescrita em pacientes humanos. A definição farmacológica clássica de RADs por Rawlins e Thompson as separam em dois tipos principais: reações do tipo A, que são previsíveis e dependentes da dose; e reações do tipo B, que são imprevisíveis e não dependentes de dose. As reações do tipo B são responsáveis por 10 a 25% de todas as RADs e incluem alergia a drogas. O Comitê Revisor de Nomenclatura da OMS define *alergia a drogas* como uma reação de hipersensibilidade para qual um mecanismo imunológico definido, seja processo mediado por célula T ou célula B (anticorpos), é documentado. A maioria dos estudos epidemiológicos publicados refere-se às RADs em geral, e não à alergia a drogas de forma específica, já que a demonstração dos mecanismos mediados por células T ou B é bastante difícil e o agente culpado pelas reações imunes pode ser apenas um metabólito da droga.

Epidemiologia

A alergia a drogas é responsável por morbidade, mortalidade e custos socioeconômicos que, embora significativos, costumam ser subestimados. Os dados atuais devem ser avaliados com cuidado, uma vez que envolvem diferentes populações, definições de RADs e alergia a drogas diversas e metodologias distintas, especialmente no que diz respeito à análise dos resultados obtidos. O *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* coletou informações de todas as RADs observadas em 4.031 pacientes hospitalizados durante um período de seis meses. Foi reportada uma incidência de 6,1%, dos quais 42% foram casos graves e 1% causou a morte do paciente. Usando um sistema de detecção automática em um hospital da cidade de Salt Lake, Claussen et al. identificaram 731 RADs entre 36.653 pacientes internados. Um fato surpreendente desta pesquisa foi a constatação de que apenas 12,3% desses casos foram relatados pelos médicos do hospital. Lazarou, ao realizar uma meta-análise de 33 estudos prospectivos realizados nos Estados Unidos, relatou que 15% dos pacientes internados apresentaram RAD e que a frequência de internação motivada por drogas variou entre 3 e 6%. A maioria dos outros estudos que se seguiram apresentou resultados similares. As informações

epidemiológicas acerca das alergias a drogas em indivíduos não hospitalizados e na população em geral são ainda mais limitadas e costumam estar concentradas em estudos com antibióticos.

Fatores de Risco

Alguns fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento de alergias a drogas. Algumas drogas causam alergia de forma mais comum e outras são responsáveis por reações mais graves (Tabela 262-1). A dosagem e a via de administração de uma droga também podem ser fatores de risco; as administrações intermitentes e repetidas de uma droga podem ser mais sensibilizantes do que a terapia ininterrupta. A alergia a drogas é mais comum em mulheres, idosos e pacientes com AIDS. Alguns grupos étnicos parecem ser mais suscetíveis a certas RADs. Os americanos brancos são mais suscetíveis a reações de hipersensibilidade ao abacavir do que outros grupos étnicos. Em um estudo acerca das RADs desencadeadas por inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), a população mais vulnerável foi a afro-americana.

Tabela 262-1

Drogas frequentemente envolvidas em reações alérgicas

Alopurinol
Amiodarona
Agentes anestésicos (relaxantes musculares, tiopental)
Drogas antiarrítmicas (procainamida, quinidina)
Antibióticos (β-lactamos, sulfas, nitrofurano)
Anticonvulsivos (hidantoína, fenobarbital, carbamazepina)
Agentes anti-hipertensivos (inibidores de enzima de conversão de angiotensina)
Tranquilizantes antipsicóticos
Antissoros (antitoxinas, anticorpos monoclonais)
Drogas antituberculose (isoniazida, rifampicina)
Aspirina e drogas anti-inflamatórias não esteroidais
Agentes de quimioterapia (cisplatina, doxorrubicina, taxanos)
Enzimas (L-asparaginase, estreptocinase, quimopapaína)
Metais pesados (sais de ouro)
Anticorpos monoclonais (fator de necrose antitumor, anti-CD20, inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico)
Meios de contraste radiológico
Proteínas recombinantes (insulina, outros hormônios)
Vacinas (com base em ovos, gelatina)

Nos Estados Unidos, cerca de 10% dos indivíduos que procuram assistência médica possuem um histórico de alergia à penicilina. Porém, se testados com um painel apropriado de testes cutâneos, menos de 10% deles seriam realmente alérgicos a este antibiótico. Indivíduos com histórico positivo e testes cutâneos negativos toleram a penicilina tão bem quanto a população geral com histórico negativo; além disso, a taxa de sensibilização é muito baixa.

Fisiopatologia

As reações de hipersensibilidade a drogas podem ser classificadas de acordo com o tipo

de reação imunológica. Uma resposta imunológica a um dado antígeno pode ser diversa, gerando reações complexas: as drogas não são exceção. Drogas que são mais frequentemente causadores de alergias significativas estão listadas na Tabela 262-1.

A maioria dos agentes farmacológicos são estruturas simples com pesos moleculares menores que 1.000 D. Sozinhos, são incapazes de induzir respostas imunológicas de hipersensibilidade. Porém, a maioria desses agentes apresenta a habilidade de se ligar covalentemente a proteínas e formam complexos hapteno-carreadores, nos quais o agente de baixo peso molecular atua como hapteno, e a proteína, como carreadora. Os complexos hapteno-carreadores podem induzir respostas imunológicas, a maioria dirigida contra o hapteno.

Um exemplo bastante conhecido deste fenômeno é a penicilina. A benzilpenicilina tem peso molecular aproximado de 300 D e é metabolizada em um hapteno peniciloil. Esse hapteno, que constitui cerca de 95% de todos os metabólitos da penicilina, é considerado o principal responsável pelas alergias, por ser o principal metabólito em termos de quantidade. Ele foi conjugado a poli-D-lisina para formar a peniciloil-polilisina, agora comercializada como Pre-Pen® (Alk-Abello, Round Rock, TX, EUA) para testes cutâneos. Os outros 5% dos metabólitos de penicilina são denominados determinantes secundários. Embora estejam presentes em menores concentrações, esses determinantes na verdade causam as principais reações anafiláticas de tipo imediato, enquanto o determinante principal está associado a reações menos graves e mais tardias. Reagentes para testar os determinantes menores nunca foram comercializados nos Estados Unidos. Os testes cutâneos para penicilina não são muito utilizados por médicos americanos; anualmente, apenas 40.000 doses de determinantes principais são vendidas. O potencial de mercado de um conjunto completo de reagentes para testes cutâneos de penicilina é estimado em cerca de 30 milhões de *kits* apenas nos Estados Unidos.

Diferentemente das drogas de baixo peso molecular, os agentes terapêuticos constituídos por proteínas com peso molecular maior que 5.000 D podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico humano, o que pode gerar sensibilização e, em uma exposição subsequente, reações de hipersensibilidade. Uma vez que essas proteínas são antígenos completos, podem ser usadas como reagentes em testes cutâneos ou como antígenos ou alérgenos em ensaios *in vitro*. Dentre as proteínas terapêuticas capazes de causar hipersensibilidade estão a globulina antitimócito (produzida em coelhos ou cavalos), a quimiopapaína, a estreptocinase, o látex e algumas vacinas, como as de toxoide tetânico, influenza, febre amarela, coqueluche, rubéola e a MMR (contra sarampo, caxumba e rubéola). Inesperadamente, documentou-se que várias proteínas recombinantes humanas, incluindo a insulina e os anticorpos monoclonais totalmente humanizados, podem causar reações de hipersensibilidade. Além de reações de hipersensibilidade, biológicos como anticorpos monoclonais podem causar outras reações imunológicas (Capítulo 35). Um exemplo de tal reação é a síndrome de liberação de citocina, na qual altos níveis de citocina resultam em sintomas sistêmicos, incluindo febre, artralgia e extravasamento capilar; a interleucina-2 é o agente biológico original no qual isso foi descrito. O desequilíbrio imunológico é outra reação imunológica, exemplificada pela terapia de fator necrótico antitumor que resulta na

desregulamentação imune consistindo em um aumento na suscetibilidade à infecções ou autoimunidade.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das alergias a drogas costumam incluir um componente dermatológico (Capítulo 448). Estima-se que 80 a 90% das alergias a drogas resultem em uma ou mais das seguintes manifestações cutâneas: erupções exantemáticas ou morbiliformes; urticária, angioedema ou ambos; dermatite de contato; erupção medicamentosa fixa; erupções semelhantes às do eritema multiforme; ou fotossensibilidade. Há, porém, reações de hipersensibilidade a drogas que são órgão-específicas e não desencadeiam manifestações cutâneas (Tabela 262-2).

Tabela 262-2
Reações orgânicas específicas e drogas envolvidas

REAÇÃO	DROGA ENVOLVIDA
MANIFESTAÇÕES PULMONARES	
Infiltrados pulmonares com eosinofilia	Nitrofurantoína
Pneumonite e fibrose	Bleomicina, amiodarona
Edema pulmonar não carcinogênico	Hidroclorotiazida, cocaína, heroína, metadona
MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES	
Lúpus induzido por drogas	Hidralazina, procainamida
CITOPENIAS IMUNES INDUZIDAS POR DROGAS	
Trombocitopenia	Quinidina, sais de ouro, sulfonamidas, heparina
Anemia hemolítica	Penicilina, metildopa
Agranulocitose	Sulfonamidas, propiltiouracil, quinidina, procainamida, fenitoína
MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS	Ácido aminossalicílico, dapsona
Colestase	Fenotiazinas, eritromicina
Danos hepatocelulares	Halotano, isoniazida, fenitoína
Padrão misto	Fenitoína, sulfonamidas
MANIFESTAÇÕES RENAIS	
Síndrome nefrótica	Sais de ouro, captopril, AINEs, penicilamina
Nefrite intersticial aguda	Antibióticos β-Lactam, AINEs, sulfonamidas
MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA LINFOIDE	
Pseudolinfoma	Fenitoína
Síndrome semelhante à mononucleose infecciosa	Ácido aminossalicílico, dapsona
MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS	Sulfonamidas, antibióticos β-lactam
MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	
Neurite periférica	Colchicina, nitrofurantoína, sulfonamidas

AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais.

Diagnóstico

O diagnóstico de alergia a drogas pode ser bem simples se um paciente recentemente iniciou terapia com um único agente sabidamente causador de hipersensibilidade, tal como o antibiótico β-lactam. Por outro lado, em um paciente hospitalizado em quem múltiplas drogas foram iniciadas e interrompidas, identificar a droga causadora pode ser difícil, necessitando de um histórico completo e detalhado, juntamente com um exame físico. Manifestações clínicas compatíveis e relacionamentos temporais são também necessários. Exames *in vitro* raramente são clinicamente úteis. Os exames *in vivo*, como os testes cutâneos e de provocação, podem ser indicados em algumas situações.

Diagnóstico Diferencial

Para distinguir as alergias a drogas de outras RADs, vários critérios são úteis. As reações alérgicas ocorrem em uma pequeníssima fração de indivíduos que recebem as drogas e não podem ser preditas. Os efeitos clínicos observados nas alergias não são similares às ações farmacológicas conhecidas da droga. Na ausência de uma exposição prévia ao agente, os sintomas alérgicos ou de hipersensibilidade raramente aparecem antes de uma semana de terapia contínua. Em geral, drogas utilizadas sem o aparecimento de reações por muitos meses ou períodos ainda maiores raramente são as responsáveis pelo quadro clínico.

As reações a drogas costumam ser similares às observadas em quadros de alergia ou hipersensibilidade, tais como anafilaxia, urticária e doença do soro. Embora muitas das reações a drogas incluam manifestações cutâneas, algumas envolvem apenas outros sistemas orgânicos e causam, por exemplo, infiltrados eosinofílicos pulmonares, hepatite e nefrite intersticial aguda. Uma lista de drogas que causam reações orgânicas específicas é fornecida na Tabela 262-2. Foram identificados anticorpos droga-específicos, receptores de linfócitos T e os próprios linfócitos T nas reações desencadeadas por drogas suspeitadas ou seus metabólitos relevantes. Assim como nas RADs em geral, a reação costuma desaparecer após a administração do fármaco ser descontinuada. Porém, uma reação de hipersensibilidade pode persistir, dada a formação de metabólitos da droga, que atuam como haptenos e se ligam às proteínas carreadoras, como a albumina sérica humana.

Tratamento Rx

Tratamentos Baseados em Evidências

Há poucas informações baseadas em evidências a respeito da alergia a drogas. Em um ensaio clínico, a administração rotineira profilática de adrenalina antes da inoculação de toxinas antiveneno de cobra, conhecidas por desencadearem altas taxas de reações adversas, parece diminuir a ocorrência de tais efeitos.[1] Os anti-histamínicos parecem não ser úteis na prevenção das reações a antivenenos. Um segundo estudo, ao avaliar os tratamentos para a necrólise epidérmica tóxica, concluiu que não há ensaios randomizados controlados para as terapias mais utilizadas (*i.e.*, corticosteroides sistêmicos, ciclosporina A e imunoglobulina intravenosa) nas RADs.

Há diretrizes clínicas publicadas para o cuidado das reações de hipersensibilidade relacionadas às infusões de quimioterápicos ou de terapias biológicas. Essas diretrizes foram desenvolvidas como parte de uma iniciativa de melhorar o desempenho terapêutico e levou a uma abordagem padronizada para o manejo e o relato das RADs.

Prevenção

Embora o desfecho das reações alérgicas a drogas seja, em geral, favorável, a prevenção é o único objetivo óbvio. O médico deve prescrever medicações apenas se clinicamente

apropriadas e, além disso, deve, se possível, evitar as drogas conhecidas por desencadearem reações alérgicas significativas (Tabela 262-1). Antes de iniciar o tratamento com um medicamento, os pacientes devem ser indagados a respeito de RADs prévias à droga ou a outros compostos farmacologicamente relacionados. Se apropriado, a administração oral é preferida à parenteral, pois, deste modo, a anafilaxia, assim como a sensibilização, é menos provável. Os protocolos dos testes cutâneos a antissoros estranhos e os de tratamento das reações de hipersensibilidade (p. ex., a pré-medicação, os testes de provocação e a dessensibilização) estão disponíveis nas Leituras Sugeridas. Diretrizes terapêuticas acerca dos tratamentos das mais importantes e comuns reações alérgicas a drogas são também mencionadas nestas referências. Um algoritmo geral é fornecido na Figura 262-1.

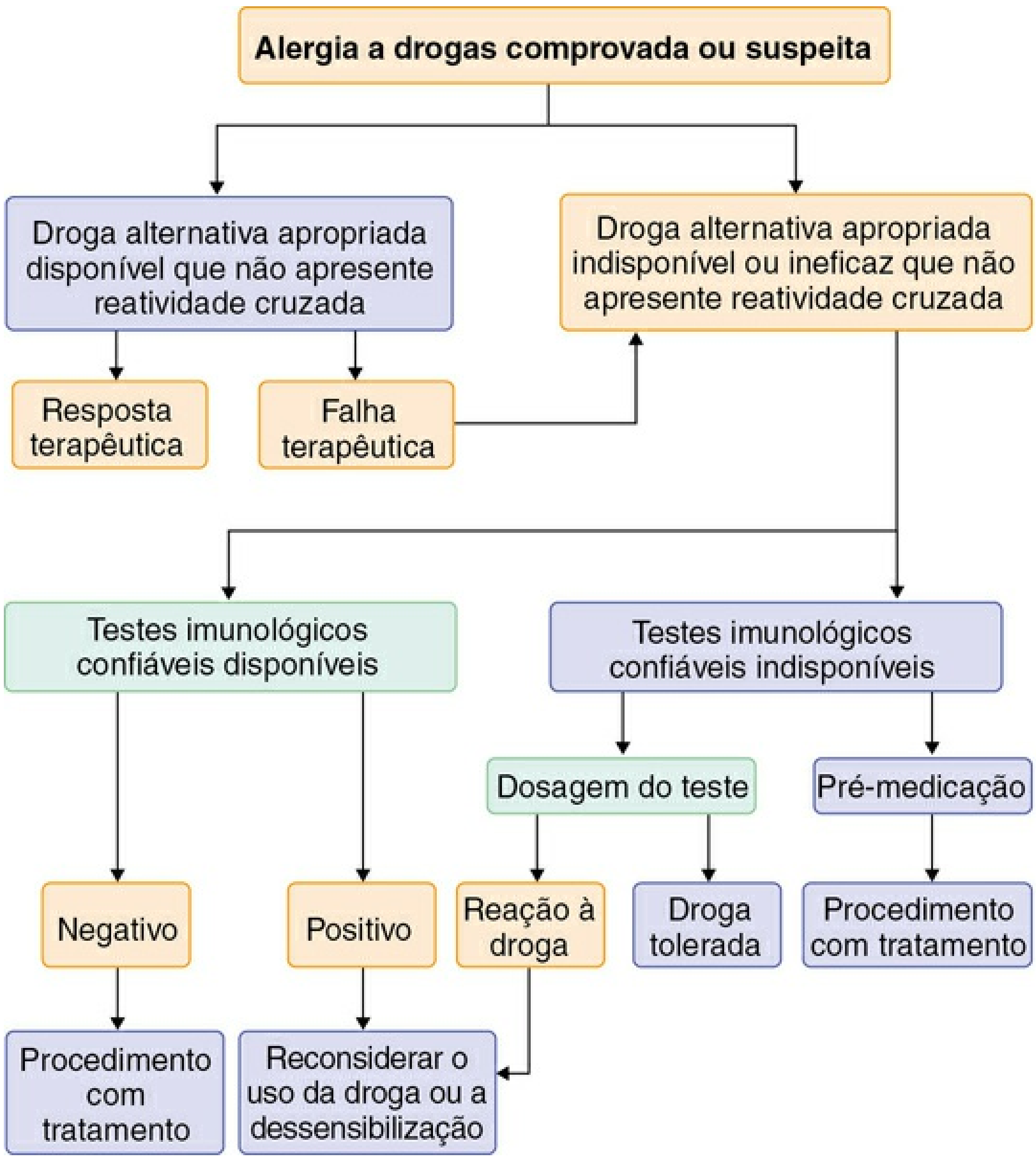

FIGURA 262-1 Diretrizes para o tratamento de pacientes com histórico de alergia a drogas. Em pacientes com suspeita ou sabidamente alérgicos a drogas, a primeira opção é usar uma droga sem reação cruzada adequada. Se tal droga não estiver disponível, ou se o paciente não responder a ela, avaliações mais profundas devem ser feitas com base em um teste imunológico confiável para detectar a hipersensibilidade à droga.

O risco de uma reação anafilática a uma droga como a penicilina depende do histórico do aparecimento, da gravidade e da proximidade temporal do quadro (Tabela 262-3). Se um indivíduo apresentar uma reação do tipo imediata, de rápido aparecimento, com sinais e sintomas potencialmente fatais e ocorridos recentemente, ele terá risco maior de anafilaxia grave em uma exposição subsequente.

Tabela 262-3

Risco de reação anafilática à penicilina ou outro agente farmacoterapêutico

FATOR	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Início da reação anterior	>24 horas	<30 min
Sinais e sintomas da reação anterior	Erupção morbiliforme Somente urticária	Sintomas de ameaça à vida: hipotensão, angioedema nas vias respiratórias superiores, broncoespasmo
Tempo transcorrido desde a reação anterior	>20 anos	<1 ano

Mesmo com um teste cutâneo Pre-Pen® negativo, um paciente pode ter reação contra determinantes menores e, portanto, a abordagem ao paciente que necessita de um antibiótico β-lactam depende do risco conforme listado na Tabela 262-3. Os riscos e benefícios devem ser bastante discutidos e documentados. Em um indivíduo que apresenta alto risco de desenvolvimento de reações alérgicas, o teste cauteloso de provocação pode ser realizado. Se ocorrer reação, a dessensibilização deve ser considerada se os riscos clínicos e os benefícios da terapia forem compensadores. No caso de pacientes HIV/AIDS com histórico prévio de leve hipersensibilidade ao cotrimoxazol, protocolos de reintrodução com base em evidência estão disponíveis.[2]

Prognóstico

Muitas alergias a drogas envolvem erupções cutâneas, que são autolimitantes e resolvem-se espontaneamente após a descontinuação do uso do agente desencadeador. Porém, reações graves e potencialmente fatais ocorrem em cerca de um em cada 1.000 pacientes internados. Em 1998, a taxa de mortalidade para pacientes *Medicare* hospitalizados foi 20% maior naqueles que tiveram uma RAD. A proporção de RADs que eram reações alérgicas não foi determinada neste estudo, mas pode ser estimada em cerca de um quarto. A incidência das reações cutâneas adversas é maior em mulheres do que em homens. Há também maior incidência de RADs em idosos.

Uma das mais graves reações associadas às reações alérgicas a drogas é o choque anafilático. Esta reação costuma ser mediada pela imunoglobulina E (IgE), mas pode ocorrer de forma independente, como nas reações a anti-inflamatórios não esteroidais e contrastes radiológicos. Estima-se que 1.500 pessoas morrem anualmente nos Estados Unidos em decorrência de anafilaxias desencadeadas por medicamentos. No Reino Unido, as drogas são as maiores causas de anafilaxias fatais (88 de 202 fatalidades no ano

de 2001).

No entanto, a anafilaxia não é a maior causa de morte por reações alérgicas a drogas. O eritema multiforme principal, também conhecido como síndrome de Stevens-Johnson, apresenta taxa de mortalidade de cerca de 5%, enquanto a da necrólise epidérmica tóxica é de aproximadamente 30% e geralmente é devida à sepse. A incidência estimada da síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica é de aproximadamente cinco casos por milhão.

Perspectivas futuras

A farmacogenômica será um método importante na identificação de indivíduos em maior risco de desenvolver uma reação alérgica significativa a uma dada droga. A genotipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) pode identificar os pacientes que apresentam maior risco de hipersensibilidade a drogas. Por exemplo, indivíduos com HLA-B*5701 têm maior risco de reação de hipersensibilidade ao abacavir, um inibidor de transcriptase do HIV. Reações cutâneas adversas graves ao alopurinol são muito associadas ao marcador genético HLA-B*5801. Em pacientes de descendência asiática, o HLA-B*1508 é associado ao desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson se carbamazepina for receitada. Ainda não sabemos o motivo de esta variante genética não ser um fator de risco em pacientes com descendência africana ou europeia. Outras maneiras pelas quais indivíduos suscetíveis podem ser identificados incluem polimorfismos em genes para moléculas de reconhecimento imunes, enzimas de metabolização de drogas e sistemas de reparo de adução macromolecular.

Grau A

1. Nuchpraryoon, I., Garner, P. Interventions for preventing reactions to snake antivenom. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2000. [CD002153].
2. Lin, D., Li, W. K., Rieder, M. J. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2007. [CD005646].

Leituras sugeridas

Classen, D. C., Jaser, L., Budnitz, D. S. Adverse drug events among hospitalized Medicare patients: epidemiology and national estimates from a new approach to surveillance. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2010; 36:12–21. *Documenta a taxa persistentemente alta em hospitais nos EUA.*

Fox, S., Park, M. A. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 106:1–7. *Teste cutâneo é seguro, e um teste negativo prevê uma probabilidade de 97-99% de ser capaz de usar a penicilina de maneira segura.*

Gangemi, S., Guameri, C., Romeo, P., et al. Safety and reliability of the drug tolerance test: our experience in 739 patients. *Pharmacology*. 2011; 87:90–95. *Testes de tolerância à droga são geralmente seguros e preditivos, mas os médicos muitas vezes não confiam em seus resultados.*

Reisfeld, S., Goldberg, A., Confino-Cohen, R. Management of patients with known drug hypersensitivity in an emergency department in lsrael. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 155:361–366. *Cerca de 10% das hipersensibilidades relatadas pelo paciente foram ignoradas, especialmente aquelas relacionadas a AINEs.*

Um, S. J., Lee, S. K., Kim, Y. H., et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20:556–562. *As drogas causais mais comuns foram anticonvulsionantes (47%), antibióticos (18%) e AINEs (13%).*

Walsh, S. A., Creamer, D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36:6–11. *Revisão de reação adversa grave induzida por medicamento.*

263

Mastocitose

Cem Akin

Definição

A mastocitose compreende um grupo heterogêneo de alterações caracterizadas pelo acúmulo patológico de mastócitos em tecidos como a pele e a medula óssea. De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), com base nas apresentações clínicas e nos achados patológicos, há sete formas distintas de mastocitose (Tabela 263-1). O termo *mastocitose cutânea* refere-se à doença de pele isolada, sem evidência de envolvimento de órgãos internos, enquanto o termo *mastocitose sistêmica* descreve a enfermidade que também envolve órgãos internos, associada ou não à doença cutânea.

Tabela 263-1

Classificação de mastocitose da organização mundial de saúde

Mastocitose cutânea
Mastocitose sistêmica indolente
Mastocitose sistêmica com doença de linhagem não mastocitária clonal associada
Mastocitose sistêmica agressiva
Leucemia de mastócitos
Sarcoma de mastócitos
Mastocitoma extracutâneo

Extraído de Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, et al. Mastocitose. Em: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietics and Lymphoids Tissues.* Lyon, França: IARC Press; 2008:54-63.

Epidemiologia

A mastocitose pode ser diagnosticada em qualquer idade. Suas formas de aparecimento, pediátrico ou adulto, são distinguidas com base na idade em que o paciente foi diagnosticado pela primeira vez. Tais formas diferem em sua evolução clínica, patologia molecular e prognóstico. O cenário clínico mais comum que leva ao diagnóstico da doença na população pediátrica é a apresentação de lesões na pele devidas à mastocitose cutânea durante o primeiro ano de vida. Em pacientes nos quais as lesões cutâneas surgem tardiamente, o diagnóstico mais provável é o de mastocitose sistêmica, o principal subtipo de doença observado em indivíduos que começam a apresentar sintomas na vida adulta. A doença já foi diagnosticada em todos os grupos étnicos. A

mastocitose de aparecimento pediátrico parece ser mais comum em indivíduos do sexo masculino (cerca de 60% dos casos). Estimativas acerca da prevalência de pacientes com mastocitose cutânea nas clínicas dermatológicas variam de um em 500 a um em 8.000. Já a prevalência da mastocitose sistêmica é mais difícil de estimar, pois o diagnóstico requer biópsia de tecido acometido e um alto grau de suspeita clínica. É provável que a mastocitose sistêmica seja subdiagnosticada, uma vez que não há achados específicos da doença no exame físico, na rotina hematológica ou na bioquímica sérica. Consequentemente, não é incomum que muitos anos se passem entre o início da sintomatologia e o fechamento do diagnóstico. A doença é esporádica, embora raros casos de ocorrência familiar tenham sido relatados.

Fisiopatologia

Patogênese

A patogênese da mastocitose envolve o acúmulo de mastócitos nos tecidos e a liberação de mediadores por estas células ativadas. A razão primária para o aumento no número de mastócitos nos tecidos parece ser a apoptose defeituosa, e não a proliferação descontrolada. Não é comum ver um aumento da atividade mitótica em amostras de biópsias obtidas de pacientes com mastocitose e, na maioria dos pacientes, a doença segue um curso indolente. O microambiente tecidual e a quimiotaxia alterada também podem contribuir para a carga mastocitária tecidual final.

Genética

Os mastócitos são derivados de progenitores hematopoéticos. A mastocitose sistêmica está associada ao ganho de função somática de mutações pontuais no gene *KIT* (antigamente chamado de *c-kit*) presente na célula progenitora mastocitária, o que leva à expansão clonal neoplásica dos mastócitos. O *KIT* codifica um receptor transmembrânico (Kit), cuja porção intracelular funciona como uma tirosina quinase. A porção extracelular do Kit se liga à citocina fator de célula-tronco (SCF ou ligante de Kit). A interação entre SCF e Kit fornece um único, e mais importante, estímulo para o crescimento e a diferenciação de células progenitoras a mastócitos. Em condições fisiológicas, o SCF homodimérico se liga de forma cruzada a duas moléculas do receptor Kit, o que leva à autofosforilação dos aminoácidos de tirosina da porção intracelular de Kit. Resíduos de tirosina fosforilada por sua vez agem como locais de acoplagem para adaptadores a montante e moléculas de transdução de sinais que regulam a diferenciação, proliferação, quimiotaxia e ativação funcional dos mastócitos.

A maioria das mutações relatadas na mastocitose sistêmica envolve o códon 816 de *KIT*, o que resulta na substituição de um ácido aspártico por um resíduo de valina (D816V) na proteína Kit. O resíduo D816 é crítico e está envolvido na atividade quiinase da Kit. A substituição do resíduo de ácido aspártico de tipo selvagem nessa localização por outro aminoácido leva à ativação constitutiva e à autofosforilação do receptor molecular sem a

necessidade de ligação cruzada com SCF. A mutação D816V foi observada em mastócitos obtidos de lesões de pele e tecido medular de pacientes com mastocitose e também em outras linhagens hematopoéticas nos indivíduos acometidos pela doença sistêmica. Este aspecto da biopatologia da mastocitose sistêmica é similar ao envolvimento de múltiplas linhagens celulares observado nas doenças mieloproliferativas (Capítulo 169). A sensibilidade de detecção da mutação é muito maior quando o tecido da lesão tal como a medula óssea ou a pele é analisado comparado a sangue periférico. Outros fatores patogenéticos, alguns ainda não esclarecidos, parecem ser responsáveis pelo fenótipo final da doença, já que a presença da mutação D816V *KIT* não explica a marcante heterogeneidade dos quadros clínicos e prognósticos.

Sintomatologia

A sintomatologia da mastocitose é decorrente, principalmente, da liberação de mediadores de mastócitos e apenas em raras ocasiões se deve à infiltração destrutiva destas células nos tecidos. A ativação dos mastócitos resulta na liberação de vários mediadores pré-formados armazenados nos grânulos dessas células, na síntese *de novo* de leucotrienos sulfidopeptídeos como o LTC_4 e de prostaglandinas (em especial a PGD_2) das membranas lipídicas e na produção de citocinas. Os mediadores pré-formados armazenados nos grânulos dos mastócitos incluem histamina, proteases, como triptase, quimase e carboxipeptidase A e proteoglicanos, como a heparina e o sulfato de condroitina. Os mediadores vasoativos, como a histamina, o LTC_4 e a PGD_2, tanto nos locais de liberação como em tecidos distantes, causam vasodilatação, que pode levar ao aparecimento de rubor, taquicardia, hipotensão, pré-síncope e síncope. A histamina também causa prurido e estimula a hipersecreção ácida estomacal, por sua ação nas células parietais do estômago. Os mastócitos são ricas fontes de citocinas. Níveis séricos elevados de fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e IL-6 foram encontrados em pacientes com mastocitose e podem contribuir para a fisiopatologia da fadiga e da acelerada osteoporose observadas em alguns pacientes. Formas raras e agressivas de mastocitose podem estar associadas a uma infiltração mastocitária extensa e destrutiva em tecidos como os do trato gastrointestinal, o que pode acarretar má absorção, e os do fígado, que pode levar à fibrose associada à hipertensão porta.

A ativação dos mastócitos e a consequente liberação de mediadores podem ser desencadeadas por mudanças de temperatura (p. ex., banhos quentes), exercício, ingestão de álcool ou comidas apimentadas, estresse emocional, ferroadas de inseto e drogas, como analgésicos opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) ou relaxantes musculares. Estes fenômenos também podem acontecer espontaneamente, sem um desencadeante específico. A prevalência de doença atópica em pacientes com mastocitose é similar à observada na população em geral e os títulos séricos de imunoglobulina E (IgE) são, com frequência, baixos. No entanto, pacientes com sensibilidade anafilática a venenos de himenópteros parecem ter uma incidência desproporcionalmente alta de mastocitose.

Manifestações Clínicas

A mastocitose é uma doença com manifestações clínicas extremamente variáveis. Embora em alguns pacientes a única queixa seja a aparência cosmética das lesões da urticária pigmentosa, outros sofrem de episódios frequentes de instabilidade vascular ou apresentam doenças hematológicas que podem ser fatais. Em geral, pacientes com mastocitose se enquadram em uma ou duas categorias amplas, de acordo com o local do envolvimento do tecido: aqueles somente com doenças cutâneas, ou aqueles com doenças sistêmicas com ou sem envolvimento cutâneo. A mastocitose cutânea (*i.e.*, a doença limitada à pele sem envolvimento de órgãos internos) é comumente diagnosticada em crianças no primeiro ano de vida, enquanto a mastocitose sistêmica é mais diagnosticada em adultos, por meio de biópsia e aspirado de medula óssea.

Manifestações Cutâneas

As lesões de pele da urticária pigmentosa são as apresentações mais comuns da mastocitose cutânea (Fig. 263-1). Elas também estão presentes em 50 a 90% dos pacientes com mastocitose sistêmica, dependendo da forma da doença. As lesões vistas na urticária pigmentosa são bastante diferentes das vistas na urticária; são maculopapulares, fixas, de coloração entre o castanho e o róseo e de tamanho variável, de poucos milímetros a alguns centímetros. Essas lesões são mais observadas no tronco e nas extremidades e tendem a poupar o rosto e as áreas expostas ao sol, embora o acometimento facial possa ser visto em crianças. Em crianças de até 3 anos de idade, as lesões podem formar bolhas. Elas não costumam ser pruriginosas em repouso, mas pode haver urticária após a exposição aos desencadeantes (seção Fisiopatologia). Muitos pacientes notam que as lesões cutâneas ficam mais proeminentes após a exposição ao calor ou após irritação física, como a provocada pela fricção. As lesões podem ser encontradas em áreas propensas à irritação, como as axilas e a virilha.

FIGURA 263-1 Urticária pigmentosa.

Apresentações incomuns das mastocitoses cutâneas incluem os mastocitomas, a mastocitose cutânea difusa e a telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP). Os mastocitomas são benignos e, de forma geral, apresentam-se como massas tumorais

isoladas, embora se saiba que possam preceder a urticária pigmentosa em alguns casos. Sua ocorrência é quase exclusiva em crianças e a irritação física da lesão pode resultar em rubor generalizado e outros sintomas derivados da liberação de mediadores mastocitários. A mastocitose cutânea difusa (MCD) é outra forma de acometimento cutâneo vista apenas em crianças. É caracterizada pelo espessamento difuso da pele e de seus anexos, que ficam com aparência de casca de laranja, sem a existência de lesões individuais de urticária pigmentosa. A TMEP é uma forma rara de mastocitose cutânea caracterizada pela presença de máculas telangiectásicas difusas. Uma vez que as lesões da TMEP costumam ser vistas associadas às da urticária pigmentosa, discute-se se a TMEP representa ou não uma forma distinta de mastocitose cutânea.

Os pacientes com mastocitose cutânea podem apresentar sintomas sistêmicos, como dor abdominal, diarreia e rubor.

Manifestações Sistêmicas

Os sintomas causados pela desgranulação mastocitária podem tomar a forma de episódios breves, recorrentes e autolimitantes de manifestações em múltiplos órgãos ou de queixas crônicas, que se estendem por longos períodos de tempo. Em um episódio típico de desgranulação mastocitária, podem ocorrer rubor, hiperemia conjuntival, náusea, vômito, cólicas abdominais, diarreia, taquicardia e confusão mental. Pode haver hipotensão e o episódio pode, em alguns pacientes, progredir até a perda total de consciência. Portanto, a mastocitose deve ser excluída em todos os pacientes com anafilaxia recorrente antes que um diagnóstico de anafilaxia idiopática seja feito. A triptase, uma protease armazenada nos grânulos dos mastócitos, pode ser encontrada em níveis acima dos basais no soro ou no plasma, se mensurada em até três horas após o início do episódio em pacientes com suspeita de desgranulação mastocitária ou anafilaxia, independentemente da causa. Angioedema, pápulas e respiração ruidosa são incomuns na mastocitose, mas não nas anafilaxias idiopáticas. O rubor costuma atingir a face e a área torácica superior. Fatores desencadeantes consistentes podem ser identificados em apenas um pequeno número de pacientes (seção Fisiopatologia). Os episódios costumam durar de 30 minutos a algumas horas. Episódios hipotensivos podem ser fatais, principalmente na presença de comorbidades como doenças cardíacas ou pulmonares.

Sintomas Gastrointestinais

Sintomas gastrointestinais são observados em mais de 50% dos pacientes com mastocitose. Dor epigástrica, cólicas no abdome inferior, náusea, vômito e diarreia podem ocorrer em episódios agudos de desgranulação mastocitária ou de forma crônica. A hipersecreção ácida no estômago, induzida pela histamina sintetizada pelos mastócitos, pode levar a esofagite, gastrite e úlcera péptica, embora as medidas da secreção ácida basal possam variar muito entre os diferentes estudos, de hipersecreção ácida na síndrome de Zollinger-Ellison a acloridria. Edema mucoso, aumento de espessura das dobras das mucosas gástricas e duodenais ou lesões nodulares podem ser vistos em radiografias ou endoscopias. Pode surgir diarreia alternada com constipação. A

diarreia grave e persistente pode ser complicada por má absorção clinicamente significativa em pacientes com mastocitose sistêmica grave. Hematoquezia, hematêmese e melena são sintomas incomuns e devem ser avaliados endoscopicamente para descartar outras comorbidades. Os mastócitos são constituintes normais da lâmina própria da mucosa gastrointestinal e podem ser encontrados em maiores números quando há inflamação no trato gastrointestinal. Porém, a quantificação de mastócitos em amostras de biópsias gastrointestinais não costuma ser esclarecedora e o diagnóstico de doença mastocitária por este método, baseado unicamente no aumento de mastócitos sem evidência de outros critérios da OMS, deve ser evitado. A hepatomegalia branda a moderada, acompanhada ou não por alterações nos níveis de transaminases séricas, pode ser observada, embora hipertensão porta e ascite sejam raras e indiquem a presença de formas mais avançadas de mastocitose. A icterícia e os achados à colangiografia, similares aos encontrados na colangite esclerótica primária, foram relatados em alguns pacientes.

Sintomas Musculoesqueléticos

A dor musculoesquelética é comum em pacientes com mastocitose e é causada principalmente por dor em tecidos moles, similar à da fibromialgia. A osteoporose acelerada pode ser vista em um subgrupo de pacientes, formado principalmente por indivíduos que também apresentam outros fatores de risco, como mulheres na fase de pós-menopausa ou nos tratados com glicocorticoides. Fraturas compressivas patológicas podem ser o achado inicial em alguns pacientes. A medida da densitometria óssea deve ser recomendada como parte da avaliação padrão de mulheres com mastocitose ou de qualquer paciente com histórico de fraturas patológicas. As anormalidades radiológicas foram reportadas em mais de 75% dos pacientes acometidos pela mastocitose. Além da osteoporose generalizada, pode-se encontrar, nos ossos, uma mistura de lesões escleróticas ou líticas, e a cintilografia esquelética pode revelar a captação focal ou difusa do radiomarcador.

Manifestações Hematológicas

Anomalias no sangue periférico foram observadas em mais de 50% dos pacientes com mastocitose sistêmica. Anemia normocítica normocrômica leve é a alteração mais comum, seguida por trombocitopenia, eosinofilia, monocitose e leucopenia. A eosinofilia na mastocitose raramente causa dano orgânico, diferentemente da leucemia eosinofílica crônica ou da síndrome hipereosinofílica idiopática (Capítulo 173). É importante diferenciar a doença eosinofílica primária da mastocitose com eosinofilia. Alguns casos de leucemia eosinofílica crônica foram associados ao gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA* e respondem ao tratamento com imatinib, enquanto a mastocitose sistêmica está associada a mutações pontuais no códon 816 do gene *KIT*, que confere resistência a essa droga.

Em aproximadamente 20% dos pacientes com mastocitose sistêmica há evidência de outras doenças hematológicas clonais não mastocitárias. As neoplasias hematológicas clonais não mastocitárias associadas à mastocitose costumam ser de natureza mieloide (doenças mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas ou leucemias mieloides), mas

também podem envolver doenças linfoproliferativas como os linfomas, os mielomas e as leucemias linfocíticas.

Diagnóstico

O diagnóstico e a classificação das mastocitoses são realizados de acordo com as normas publicadas pela OMS. Um algoritmo sugerido para o diagnóstico da mastocitose é apresentado na Figura 263-2.

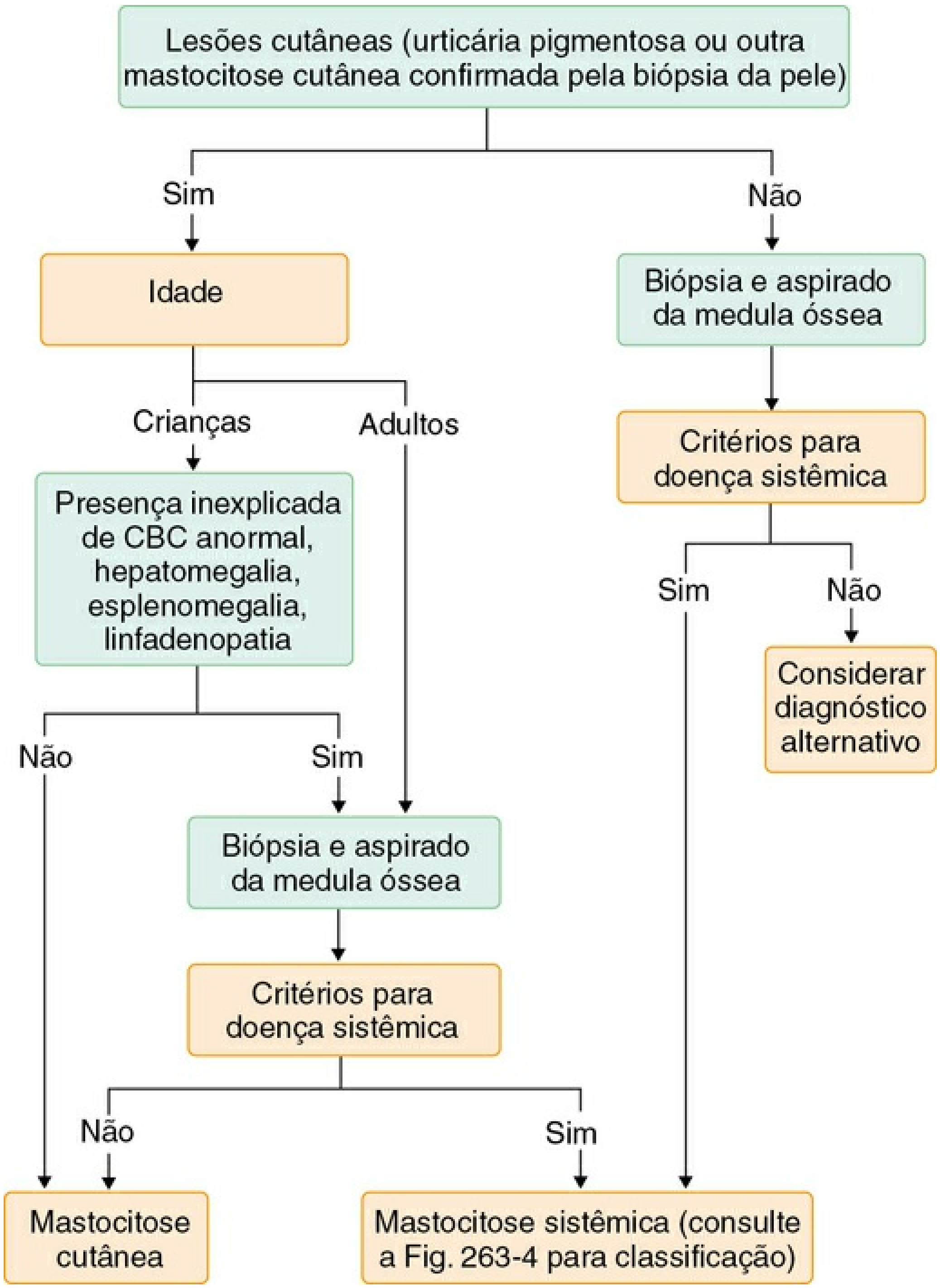

FIGURA 263-2 Algoritmo de diagnóstico sugerido para mastocitose. CBC = hemograma completo.

Mastocitose Cutânea

O diagnóstico da mastocitose cutânea é feito pela observação de lesões maculopapulares típicas de urticária pigmentosa e é confirmado pela biópsia de pele, que mostra infiltrados de mastócitos nas camadas superiores da derme, principalmente nas zonas perivasculares. Deve-se notar que pequenos aumentos nos números de mastócitos podem ser observados em doenças inflamatórias e neoplásicas da pele; portanto, o diagnóstico de mastocitose por biópsias cegas de pele ou de lesões que não apresentam as características típicas da urticária pigmentosa deve ser evitado. Uma reação localizada com pápulas e vermelhidão, limitada à área lesionada, que surge alguns minutos após a escarificação da pele, é conhecida como sinal de Darier. O diagnóstico de urticária pigmentosa em adultos deve sempre levar à investigação de uma possível mastocitose sistêmica.

Mastocitose Sistêmica

Biópsia

A aspiração e a biópsia de medula óssea são os procedimentos diagnósticos recomendados para avaliar a presença dos critérios diagnósticos da OMS para a doença sistêmica (ver adiante). Este procedimento é recomendado em todos os pacientes com urticária pigmentosa de aparecimento adulto, assim como naqueles com sintomas recorrentes sugestivos de desgranulação mastocitária (como vermelhidão e hipotensão acompanhadas por queixas abdominais), com osteoporose não explicada ou com suspeita de doença hematológica (seção Manifestações Clínicas). Em crianças que começaram a apresentar lesões no primeiro ano de vida, as biópsias medulares geralmente não são necessárias, a não ser que esses pacientes apresentem hemogramas anormais, linfadenopatia, hepatomegalia ou esplenomegalia. Em indivíduos nos quais as lesões apareceram mais tardiamente na infância e naqueles em quem a urticária pigmentosa persiste na vida adulta, deve-se suspeitar do diagnóstico de doença sistêmica.

Critérios Diagnósticos da Organização Mundial da Saúde

As orientações da OMS para o diagnóstico da mastocitose sistêmica são compostas por um critério maior e quatro critérios menores (Tabela 263-2). A presença do critério maior e de pelo menos um critério menor, ou a demonstração de três critérios menores na ausência de um maior, é necessária para o estabelecimento do diagnóstico de mastocitose sistêmica e a sua diferenciação de uma hiperplasia mastocitária reacional. O critério diagnóstico maior é a presença de agregados densos, multifocais, de 15 ou mais mastócitos, em amostras obtidas por meio de biópsias de medula óssea ou outros tecidos extracutâneos (Fig. 263-3A). Esses agrupamentos costumam ser visualizados ao redor dos vasos sanguíneos ou próximos às trabéculas ósseas nas biópsias medulares. O método recomendado para a evidenciação dos mastócitos é a coloração imuno-histoquímica para a pesquisa de triptase. A hematoxilinaeosina de rotina ou colorações metacromáticas, como o azul de toluidina, não são recomendadas por não serem suficientemente sensíveis para demonstrar infiltrados mastocitários sutis ou anomalias morfológicas de mastócitos dentro dos infiltrados em cortes descalcificados de biópsias de medula óssea.

Tabela 263-2

Critérios de diagnóstico da organização mundial de saúde para mastocitose sistêmica

PRINCIPAL
Infiltrados densos e multifocais de mastócitos que consistem em 15 ou mais mastócitos em agregados detectados em seções de medula óssea e/ou outros órgãos extracutâneos, confirmados por imuno-histoquímica de triptase ou outras colorações especiais
MENOR
Mais de 25% dos mastócitos em seções de biópsia ou esfregaços de aspirado de medula óssea mostrando formas fusiformes ou morfologia atípica Detecção de um códon de ponto de mutação 816 *KIT* em medula óssea, sangue ou outros órgãos extracutâneos Expressão de CD2 e/ou CD25 por mastócitos em medula óssea, sangue ou órgãos extracutâneos Elevação persistente da triptase total sérica >20 ng/mL*

*Critério não válido se houver distúrbio mieloide clonal associado.

De Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, et al. Mastocitose. Em: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietics and Lymphoids Tissues.* Lyon, França: IARC Press; 2008:54-63.

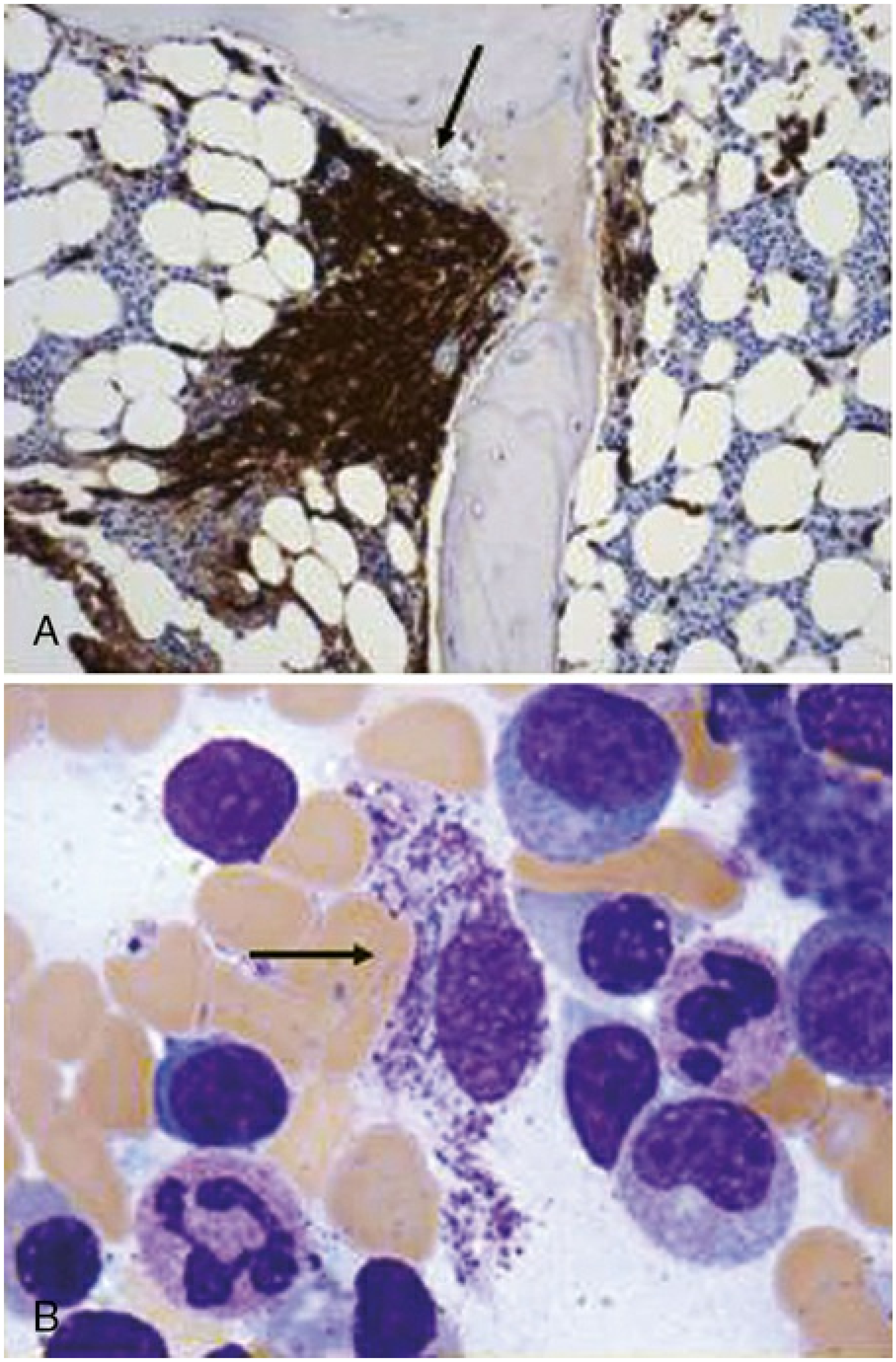

FIGURA 263-3 Achados diagnósticos na biópsia e aspirado de medula óssea. **A,** Mastócitos característicos que agregam mancha de triptase (critério principal) na seção de biópsia (*seta*). **B,** Mastócitos com formas fusiformes em esfregaço de aspirado (*seta*).

A morfologia dos mastócitos na medula óssea fornece pistas importantes para o diagnóstico da mastocitose sistêmica. Os mastócitos medulares na mastocitose sistêmica costumam apresentar morfologia atípica, como formato alongado (fusiforme), hipogranularidade e núcleo excêntrico ou lobulado (Fig. 263-3B). Esses mastócitos atípicos costumam ser observados em íntima associação com as espículas medulares nos esfregaços de aspirados. Já os mastócitos na leucemia mastocitária (LM) apresentam granulação bastante esparsa.

A análise por citometria de fluxo dos mastócitos obtidos por meio da aspiração da medula óssea, quando realizada de modo apropriado, constitui uma técnica diagnóstica bastante sensível. A porcentagem média de mastócitos em um aspirado de medula óssea saudável é cerca de 0,02% e não passa de 1% nos pacientes com mastocitose. Portanto,

para visualizar corretamente a população mastocitária, o número total de células analisadas na citometria de fluxo deve ser significativamente mais alto do que os empregados em outras avaliações mais rotineiras (p. ex., a fenotipagem leucêmica). À citometria de fluxo, o achado mais característico de mastocitose sistêmica é a expressão aberrante de CD25 e/ou CD2 nos mastócitos $CD117^+$. Os níveis de triptase sérica podem estar elevados em pacientes com mastocitose. Imunoensaios para detecção desta enzima são comercializados e medem suas concentrações totais, além das de triptase madura e de seus precursores. A triptase madura é uma serina protease armazenada nos grânulos dos mastócitos que se eleva de forma transitória no soro ou no plasma após episódios de desgranulação mastocitária, como as anafilaxias. Por outro lado, as proenzimas precursoras da triptase (as pró-triptases α e β) são constitutivamente secretadas para fora das células e seus níveis séricos de base correlacionam-se com as cargas mastocitárias. O valor de referência para a triptase sérica é de cerca de 5 ng/mL. Níveis maiores que 20 ng/mL levantam a suspeita de mastocitose sistêmica, desde que outros parâmetros clínicos sejam compatíveis. Deve-se notar que concentrações normais de triptase não excluem o diagnóstico de mastocitose e que títulos mais elevados podem ser vistos em outras doenças, como síndromes mielodisplásicas, leucemias mieloides agudas, leucemias eosinofílicas crônicas e insuficiência renal. Metabólitos da histamina, como a *N*-metil-histamina, encontram-se elevados nas amostras de urina de 24 horas, mas não são mais específicos nem mais sensíveis do que as mensurações basais de triptase sérica na mastocitose.

A demonstração da mutação no códon 816 do *KIT* (D816V) pode ser necessária para o fechamento do diagnóstico em pacientes que não apresentam os critérios maiores descritos pela OMS (seção Fisiopatologia). O exame dos tecidos lesionais tais como pele e medula óssea garantem a maior sensibilidade. As mutações no códon 816 de *KIT* foram detectadas em diversas doenças neoplásicas, como nas leucemias mieloides agudas ligadas a fator nuclear, nos linfomas dos seios paranasais e nos seminomas, além da mastocitose.

Categorias da Doença segundo a Organização Mundial da Saúde

Cada diagnóstico de mastocitose deve ser incluído em uma categoria da doença, de acordo com a classificação da OMS (Tabela 263-1). *Mastocitose cutânea*, na ausência de envolvimento da medula óssea ou de órgãos internos, é a forma mais comum em pacientes com mastocitose de aparecimento infantil.

A mastocitose sistêmica pode ser classificada como indolente, associada à doença hematológica clonal de linhagem não mastocitária (MS-DHCLNM), mastocitose sistêmica agressiva e LM. Um algoritmo para a classificação de mastocitose sistêmica é apresentado na Figura 263-4. *Mastocitose sistêmica indolente* é a categoria mais comum em adultos. Os pacientes com essa forma de mastocitose geralmente não possuem menor expectativa de vida devido à doença, embora apresentem sintomas relacionados à liberação de mediadores mastocitários. A mastocitose sistêmica indolente tem evolução persistente, mas sua progressão a uma categoria mais avançada é incomum. A *MS-DHCLNM* é a segunda categoria de mastocitose mais comum nos adultos, e é frequente

que uma doença hematológica não mastocitária seja diagnosticada antes que a mastocitose em si seja constatada. Portanto, as amostras de medula óssea, obtidas por biópsias ou aspiração, devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à presença de outras doenças hematológicas, toda vez que um diagnóstico de mastocitose sistêmica é feito. A *mastocitose sistêmica agressiva* é uma categoria rara, caracterizada pela presença de disfunção orgânica decorrente da infiltração mastocitária destrutiva. A mastocitose sistêmica agressiva pode envolver os sistemas hematopoético, gastrointestinal e esquelético na forma de citopenias, hiperesplenismo, má absorção com perda de peso, hepatomegalia com hipertensão porta e ascite, além de grandes lesões osteolíticas com fraturas patológicas. A LM é caracterizada pelo achado de 10% ou mais de mastócitos na circulação periférica e/ou 20% ou mais de mastócitos nos esfregaços realizados com aspirados de medula óssea. Para diagnosticar a LM, a porcentagem de mastócitos nos esfregaços de aspirados de medula deve ser obtida em uma área da lâmina suficientemente distante das espículas. Os *sarcomas mastocitários* e os *mastocitomas extracutâneos* são diagnósticos raros, caracterizados por coleções sólidas de mastócitos, respectivamente malignas e benignas.

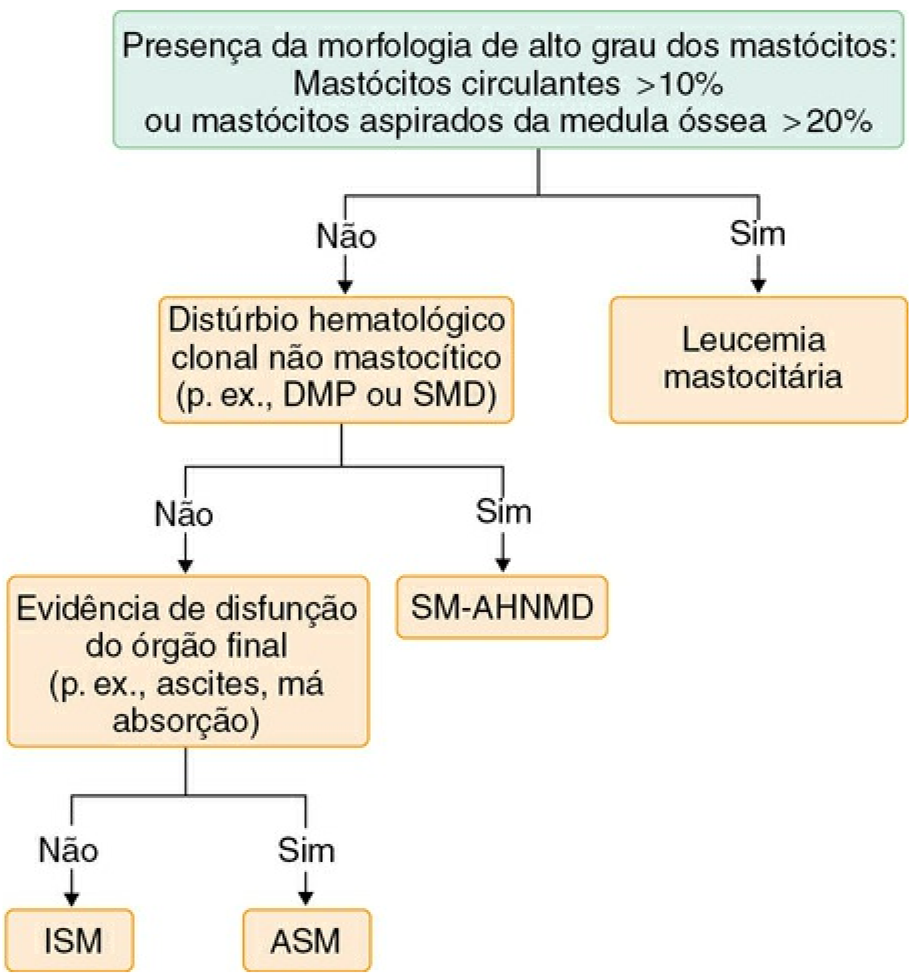

FIGURA 263-4 Um algoritmo para a classificação de mastocitose sistêmica. ASM = mastocitose sistêmica agressiva; ISM = mastocitose sistêmica indolente; SMD = síndromes mielodisplásicas; DMP = distúrbios mieloproliferativos; SM-AHNMD = mastocitose sistêmica com doença de linhagem não mastócita hematológica clonal associada.

Estudos recentes identificaram um subconjunto de pacientes com anafilaxia idiopática

recorrente ou induzida por veneno e himenópteros que apresentaram evidências de mastócitos clonais carregando a mutação D816V *KIT* ou superfície CD25 expressa de maneira aberrante, sem inteiramente atender aos critérios de diagnóstico da OMS e sem apresentar lesões cutâneas pigmentosas de urticária. Tais pacientes são provisoriamente referidos por tendo uma "síndrome de ativação de mastócitos monoclonais".

Tratamento Rx

O maior objetivo do tratamento de todas as formas de mastocitose é o controle da sintomatologia. A redução do número de mastócitos é considerada apenas nas formas da doença que apresentam mau prognóstico (*i.e.*, MS-DHCLNM, mastocitose sistêmica agressiva, LM e sarcoma mastocitário). As modalidades terapêuticas atuais não alteram o curso natural da doença.

Terapia Médica

Pacientes com mastocitose sistêmica indolente e cutânea são tratados sintomaticamente. O prurido na mastocitose costuma responder a esquemas terapêuticos com anti-histamínicos histamina 1, tais como a fexofenadina ou a cetirizina, ou ambos. Anti-histamínicos sedativos, como a hidroxizina ou a difenidramina, podem ser administrados à noite. A fotoquimioterapia (psoralen oral mais radiação ultravioleta A) ou fototerapia pode auxiliar pacientes com prurido refratário; esta terapia causa melhora sintomática e descoloração temporária das lesões cutâneas pigmentadas em mais de 50% dos pacientes. Os efeitos colaterais da fototerapia, incluindo o aumento do risco de câncer de pele, devem ser levados em consideração quando este tratamento é indicado.

Os anti-histamínicos histamina 2, tais como a ranitidina ou a famotidina, costumam ser prescritos como primeira linha de tratamento em pacientes com queixas gastrointestinais, como queimação, náusea e dor abdominal. Inibidores de bombas de prótons podem ser administrados concomitantemente em pacientes nos quais os sintomas gastrointestinais são refratários aos anti-histamínicos histamina 2. A cromolina sódica oral (dose adulta, 200 mg quatro vezes ao dia) foi eficaz na redução dos sintomas de dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos e prurido em vários estudos, embora estes efeitos benéficos variem entre os pacientes. Finalmente, doses baixas ou moderadas de glicocorticoides podem ser benéficas em casos atípicos de mastocitose agressiva que se manifestam com diarreia recalcitrante associada à má absorção ou hepatomegalia com ascite.

Acredita-se que os cisteinil-leucotrienos, como o LTC_4, que são produzidos após a ativação dos mastócitos, contribuam para a sintomatologia da mastocitose. Portanto, drogas que têm como alvos a síntese ou a ligação destes mediadores a seus receptores costumam ser incluídas nos esquemas terapêuticos em pacientes que conseguem apenas alívio subótimo da coceira e da dor abdominal com o uso de anti-histamínicos. Porém, ainda não foram realizados estudos controlados para avaliar a eficácia clínica destes fármacos em indivíduos acometidos pela mastocitose.

A epinefrina para autoadministração deve ser considerada para todos os pacientes, mesmo que não tenham nenhum histórico de episódios hipotensivos ou anafiláticos que resultaram em pré-síncope ou síncope causadas pela desgranulação mastocitária aguda. Esses episódios devem ser tratados da mesma forma que a anafilaxia sistêmica (Capítulo 261).

A terapia citorredutora, considerada nas doenças agressivas de prognóstico ruim, apresentou, até o momento, resultados decepcionantes. As abordagens utilizadas na terapia citorredutora da mastocitose incluem interferon (IFN)-α2b e o nucleosídeo análogo 2-clorodesoxiadenosina (2-CDA). Foi relatado que o IFN-α2b (0,5 a 5 milhões de unidades, três ou cinco vezes por semana), associado ou não à prednisona, promoveu melhoras clínicas e laboratoriais parciais em cerca de 50% dos pacientes acometidos por mastocitose sistêmica agressiva, osteoporose ou fraturas patológicas, ou em pacientes com anafilaxia recorrente recalcitrante, embora remissões histopatológicas e moleculares completas pareçam ser raras. O IFN-α é pouco tolerado, pois produz muitos efeitos colaterais, incluindo sintomas semelhantes aos da gripe, dor óssea e depressão. Um esquema terapêutico empregando 2-CDA (0,10 a 0,17 mg/kg/dia por cinco dias, repetido em intervalos de quatro a oito semanas) resultou em respostas parciais e transitórias em pacientes com formas avançadas de mastocitose, documentadas em relatos de casos e estudos de pequeno porte. A LM geralmente é tratada com poliquimioterapia, como na leucemia mieloide aguda (Capítulo 189), embora um esquema terapêutico bem-sucedido ainda não tenha sido identificado.

Imatinib, um inibidor de quinase tirosina com atividade contra *KIT* selvagem, *PDGFR* e *abl*, foi eficiente em um pequeno número de pacientes sem mutação D816V *KIT* ou com o gene de fusão *FIP1L1-PDGFRA*, que se apresenta com leucemia eosinofílica crônica (Capítulo 173) com um leve aumento nos mastócitos de medula. No entanto, a maioria dos pacientes com mastocitose tem a mutação D816V *KIT*, que confere resistência ao imatinib e, portanto, não são candidatos adequados para esta terapia.

Terapias Auxiliares e Outras

Evitar os desencadeantes da desgranulação mastocitária é um adjuvante importante no tratamento farmacológico dos sintomas. Esses desencadeantes são de naturezas diversas (seção Fisiopatologia), e o histórico médico individual pode ajudar a identificá-los. Anestesia geral e cirurgias apresentam riscos maiores em pacientes com mastocitose, já que vários agentes usados no pré-operatório, como relaxantes musculares, analgésicos opioides e AINES, podem induzir a desgranulação mastocitária aguda. Registros de cirurgias e anestesias prévias devem ser obtidos, caso estejam disponíveis, e deve-se traçar uma estratégia apropriada para o manejo anestésico de cada paciente, envolvendo o próprio paciente, o anestesiologista, o cirurgião e um alergista.

Doenças hematológicas clonais não mastocitárias associadas à mastocitose devem ser tratadas da maneira habitual, independentemente da presença desta última. Os

transplantes de medula óssea (Capítulo 181) costumam ser desapontadores no tratamento da doença mastocitária, embora existam relatos de casos nos quais se conseguiu a remissão completa da enfermidade.

Prognóstico

O prognóstico da mastocitose varia de acordo com a forma da doença. Pelo menos 50% dos pacientes com mastocitose cutânea de aparecimento pediátrico apresentam completa resolução da doença na puberdade; nos demais acometidos, há melhora ou clareamento das lesões. A mastocitose sistêmica indolente é uma doença persistente, mas que apresenta bom prognóstico, não diminui a expectativa de vida do paciente e raramente evolui para formas mais graves. Fatores associados a um prognóstico pior foram relatados e incluem ausência de urticária pigmentosa, idade mais avançada quando do primeiro aparecimento dos sintomas, aumento de lactato desidrogenase ou fosfatase alcalina séricos, trombocitopenia, anemia, anormalidades nos esfregaços de sangue periférico e detecção da mutação D816V *KIT* no sangue periférico. O prognóstico da MS-DHCLM corresponde ao da doença hematológica associada. A mastocitose sistêmica agressiva e a LM apresentam prognósticos piores, com sobrevida média de menos de três anos e menos de um ano, respectivamente.

Leituras sugeridas

Akin, C. Anaphylaxis and mast cell disease. What is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010; 10:34–38. *Discussão sobre o aumento do risco de anafilaxia, especialmente idiopática e a induzida por veneno, associada à mastocitose.*

Bodemer, C., Hermine, O., Palmérini, F., et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*. 2010; 130:804–815. *Mastocitose pediátrica é uma doença clonal mesmo que possa regredir de maneira espontânea.*

Escribano, L., Álvularez-Twose, I., Sánchez-Muñoz, L., et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:514–521. *Taxas de progressão de doenças geralmente baixas e a maioria com expectativa de vida normal com esta doença; marcadores laboratoriais que predizem a transformação em uma forma mais agressiva.*

Pardanani, A., Tefferi, A. Systemic mastocystosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17:125–132. *Revisão abrangente enfatizando que pacientes com doença indolente têm uma expectativa de vida normal.*

Valent, P., Sperr, W. R., Akin, C. How I treat patients with advanced systemic mastocystosis. *Blood*. 2010; 116:5812–5817. *Revisão enfatizando interferon-alfa e 2-clorodeoxiadenosina.*

SEÇÃO XXII
Doenças reumáticas

OUTLINE

Capítulo 264: Abordagem do paciente com doença reumatológica

Capítulo 265: Análise laboratorial nas doenças reumáticas

Capítulo 266: Estudos por imagem nas doenças reumáticas

Capítulo 267: Estrutura e função do tecido conjuntivo

Capítulo 268: Doenças hereditárias do tecido conjuntivo

Capítulo 269: Doenças autoinflamatórias sistêmicas

Capítulo 270: Osteoartrite

Capítulo 271: Bursite, tendinite e outras síndromes periarticulares, e medicina esportiva

Capítulo 272: Artrite reumatoide

Capítulo 273: Espondiloartropatias

Capítulo 274: Lúpus eritematoso sistêmico

Capítulo 275: Esclerose sistêmica (esclerodermia)

Capítulo 276: Síndrome de Sjögren

Capítulo 277: Polimiosite e dermatomiosite

Capítulo 278: Vasculites sistêmicas

Capítulo 279: Polimialgia reumática e arterite temporal

Capítulo 280: Infecções de bursas, articulações e ossos

Capítulo 281: Doenças por depósito de cristais

Capítulo 282: Fibromialgia e síndrome de fadiga crônica

Capítulo 283: Doenças sistêmicas nas quais a artrite é uma característica

Capítulo 284: Fibroesclerose multifocal idiopática

Capítulo 285: Tratamento cirúrgico das doenças articulares

Abordagem do paciente com doença reumatológica

William P. Arend and George V. Lawry

As doenças do sistema musculoesquelético são comuns, podem ser incapacitantes e de alto custo social e econômico. Este capítulo oferece um guia para a avaliação dos pacientes reumatológicos, delineando os parâmetros necessários para a identificação dos problemas, a formulação do diagnóstico e a indicação do tratamento.

As doenças musculoesqueléticas manifestam-se como problemas agudos, subagudos ou crônicos. A dor e a interferência nas atividades diárias são as queixas que levam o paciente ao médico e determinam o impacto dessas doenças. A abordagem clínica geral do paciente com queixas reumatológicas é fundamental, sendo de especial importância uma história precisa e um exame físico criterioso. Normalmente, apenas uma investigação diagnóstica limitada é suficiente para a maioria das doenças musculoesqueléticas, sendo necessários, porém, exames laboratoriais, estudos de imagem e a avaliação de outras especialidades, em situações diversas.

Fisiopatologia

Classificação das Doenças Musculoesqueléticas

As doenças musculoesqueléticas podem ser classificadas em praticamente nove categorias, definidas pelos tecidos predominantemente afetados (Tabela 264-1). Em cada passo da avaliação (história, exame físico e testes laboratoriais), é importante determinar quais os tecidos predominantemente envolvidos. O reconhecimento desse padrão pode nos direcionar à doença primariamente associada àquele tecido. Antes de considerar a abordagem clínica dos pacientes com doenças musculoesqueléticas é útil primeiramente revisar a anatomia e a fisiopatologia das estruturas afetadas.

Tabela 264-1

CLassificação de doenças músculoesqueléticAS

CATEGORIA	PROTÓTIPOS	TESTES ÚTEIS	Tratamentos
Condições locais e regionais	Tendinite e bursite	Aspiração da bursa se há infecção suspeita	Injeções locais
Degeneração de cartilagem	Osteoartrite	Radiografias da área afetada	AINEs, analgésicos e fisioterapia
Sinovite inflamatória	Artrite reumatoide	Fator reumatoide, VHS	DMARDs e agentes biológicos
	Doenças autoimunes	Anticorpo antinuclear	Prednisona e drogas imunossupresoras
Sinovite induzida por cristal	Gota	Exame de cristais no líquido articular	AINEs
	CPPD (pseudogota)	Condrocalcinose a radiografia	AINEs
Entesopatia	Espondilite anquilosante e agentes biológicos	Radiografia da sacroilíaca	AINEs, MTX e espondiloartropatias
Doença do espaço articular	Artrite séptica	Cultura do líquido articular	Antibióticos
Doenças osteoarticulares	Osteonecrose	Radiografia, ressonância magnética	Descompressão central ou substituição por próteses articulares
Miopatia inflamatória	Polimiosite, dermatomiosite e miosite por corpúsculo de inclusão.	Enzimas musculares, eletromiografia, biópsia muscular	Corticosteroides e drogas imunossupressoras.
Condições gerais	Polimialgia reumática	VHS elevado	Corticoesteroides
	Fibromialgia	VHS normal	Exercício aeróbico, alongamento e medicamentos para o sono

Agentes biológicos = drogas antifator de necrose tumoral (anti-TNF) e outras; CPPD = pirofosfato de cálcio desidratado doença; as DMARDs = drogas antirreumáticas modificadoras da doença; VHS = velocidade de hemossedimentação; MTX = metotrexato; AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais.

Anatomia

As estruturas que podem estar envolvidas em doenças musculoesqueléticas estão ilustradas na Figura 264-1 A. A principal é a cavidade articular. A membrana de revestimento, conhecida como sinóvia, consiste em uma fina camada de macrófagos (células tipo A) e fibroblastos (células tipo B) com um revestimento de tecido conjuntivo frouxo, rico e vascular. A cartilagem hialina recobre o osso subcondral e funciona como um coxim para a movimentação articular. A cartilagem possui grande conteúdo de água e obtém sua nutrição unicamente através do líquido sinovial, que é, primariamente, proveniente da sinóvia como um ultrafiltrado de plasma. A sinóvia também secreta moléculas especializadas no líquido sinovial, tais como o ácido hialurônico. Uma superfície óssea intacta é necessária para o suporte da cartilagem. A cápsula e os ligamentos articulares proporcionam suporte adicional e mesclam-se com o periósteo. A

anatomia periarticular é igualmente importante e inclui tendões, bursas e músculos associados a cada articulação.

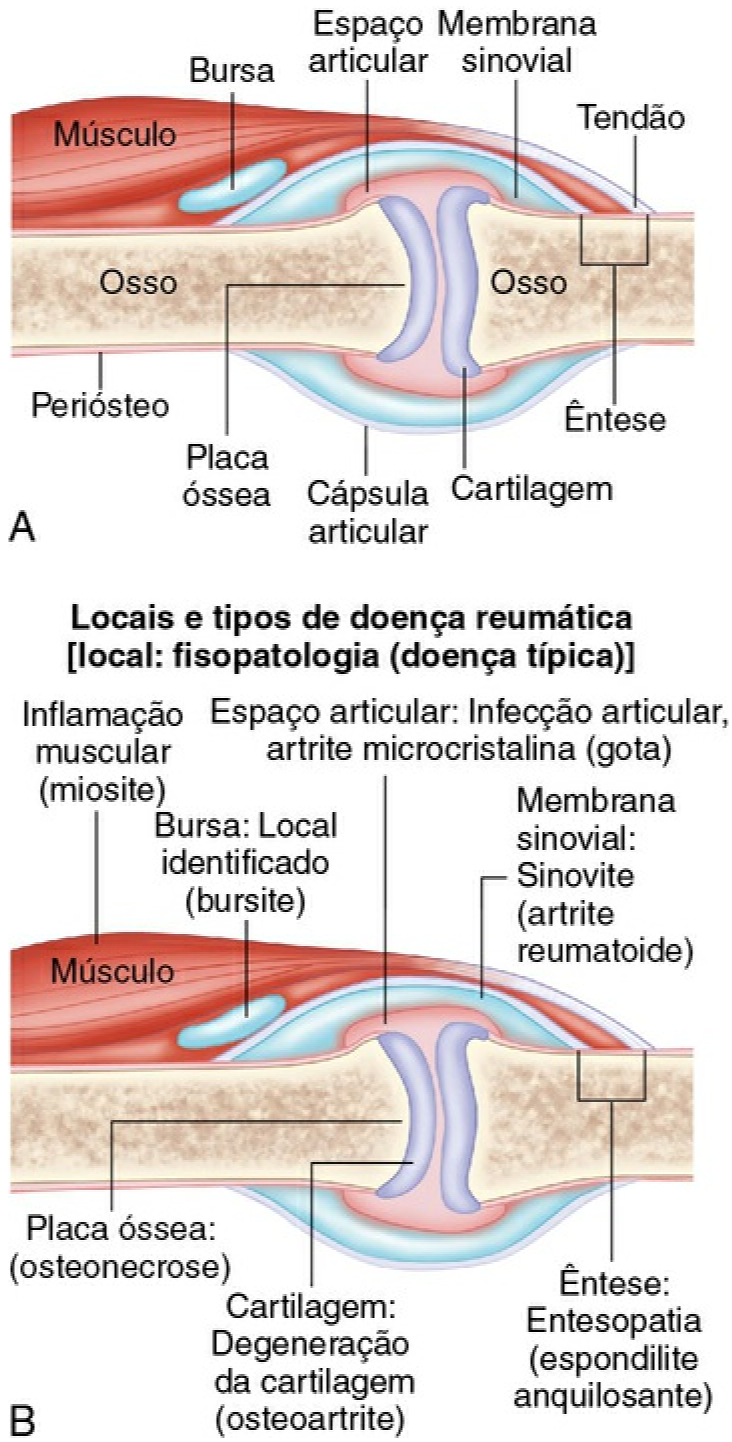

FIGURA 264-1 Estruturas envolvidas em doenças musculoesqueléticas.
A, Estruturas anatômicas do sistema musculoesquelético. B, Localização das doença reumáticas.

Fisiopatologia

A etiologia dos problemas musculoesqueléticos é, em geral, inflamatória, metabólica, degenerativa ou uma combinação entre estas. Os distúrbios associados a tecidos musculoesqueléticos estão resumidos na Tabela 264-1 e na Figura 264-1B. A inflamação periarticular pode envolver os tendões ou a bursa, estruturas estas que são causas

comuns de dor e rigidez, frequentemente interpretadas de modo equivocado como originadas na própria articulação. A doença degenerativa não inflamatória osteoartrite (OA) começa na cartilagem, levando consequentemente à sua perda, à neoformação de osso subcondral e à hipertrofia óssea marginal. A perda de cartilagem pode também ocorrer secundariamente à inflamação sinovial ou trauma. Doenças inflamatórias sinoviais, como artrite reumatoide (AR), iniciam-se na sinóvia e, secundariamente danificam a cartilagem, a cápsula articular e o osso. Transtornos metabólicos do depósito de cristais, como a gota ou a pseudogota, também causam inflamação articular. A inflamação nas ênteses (entesopatia), sítios de inserção dos tendões ou ligamentos no osso, é característica das espondiloartropatias, como a espondilite anquilosante. Infecções comprometem primariamente a cavidade articular (artrite séptica) ou o osso (osteomielite). Osteonecrose óssea pode estar associada ao dano secundário da cartilagem após o colapso do osso subcondral. Doenças musculares inflamatórias comumente se manifestam com fraqueza muscular proximal indolor. Por fim, o problema clínico comum da fibromialgia caracteriza-se por dor nos tecidos moles e na articulação com sensibilidade local em pontos específicos, mas sem evidência objetiva de inflamação ou edema.

Diagnóstico

Histórico

Demografia

A análise de idade, gênero e histórico pessoal, incluindo estado civil, ocupação e outros fatores psicossociais é útil.

Idade

A idade do paciente é um primeiro passo para considerar diagnósticos diferenciais. Por exemplo, a artrite é a principal manifestação da hemofilia com início na infância. O termo *artrite idiopática juvenil* refere-se a três formas diferentes de artrite que têm início antes dos 16 anos de idade. Em adultos jovens, artrites sépticas e inflamatórias podem surgir, enquanto a OA é rara. O início da AR ocorre frequentemente na meia-idade, enquanto os idosos são mais sujeitos à OA. A artrite no idoso é habitualmente considerada de causa degenerativa, quando, de fato, o paciente pode sofrer de um processo inflamatório como a polimialgia reumática, a AR ou o lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274).

Gênero

AR e outras doenças autoimunes são mais comuns em mulheres, enquanto a espondilite anquilosante e outras espondiloartropatias (Capítulo 273) associadas ao antígeno leucocitário humano HLA-B27 são mais comuns em homens. A artrite gotosa é mais frequente em homens e raramente acomete mulheres antes da menopausa.

Trabalho e Lazer

O trabalho e as atividades de lazer também são importantes devido aos estresses físicos e psicológicos associados. O médico deve perguntar sobre a profissão do paciente para determinar o quanto ela pode afetar a doença. Fatores ocupacionais como trauma repetitivo na articulação podem contribuir para o desenvolvimento de OA em indivíduos suscetíveis. Os sintomas musculoesqueléticos também podem estar associados à corrida ou à trauma de atividades esportivas.

História Familiar

É importante obter um histórico familiar completo, pois doenças autoimunes, espondiloartrites e a gota têm uma incidência elevada em familiares.

Início e Evolução dos Sintomas

O conhecimento do padrão de início, localização e evolução dos sintomas musculoesqueléticos é essencial para um diagnóstico preciso. O desenvolvimento dos sintomas em horas a dias caracteriza a artrite aguda e normalmente representa um processo inflamatório ou traumático. A persistência dos sintomas por mais de seis semanas é considerada artrite crônica, enquanto uma duração intermediária, de dias a semanas, é referida como artrite subaguda. A dor musculoesquelética pode, ainda, ser caracterizada usando o mnemônico "OPQRST", em que O = início (do inglês *onset*), P = fatores de precipitação (e de melhora), Q = qualidade, R = irradiação (do inglês *radiation*), S = gravidade (do inglês *severity*) e T = intervalo de tempo. O sintoma mais comum de doença musculoesquelética é a dor; uma abordagem diagnóstica para a avaliação dos pacientes que se apresentam com dor musculoesquelética é mostrada na Figura 264-2.

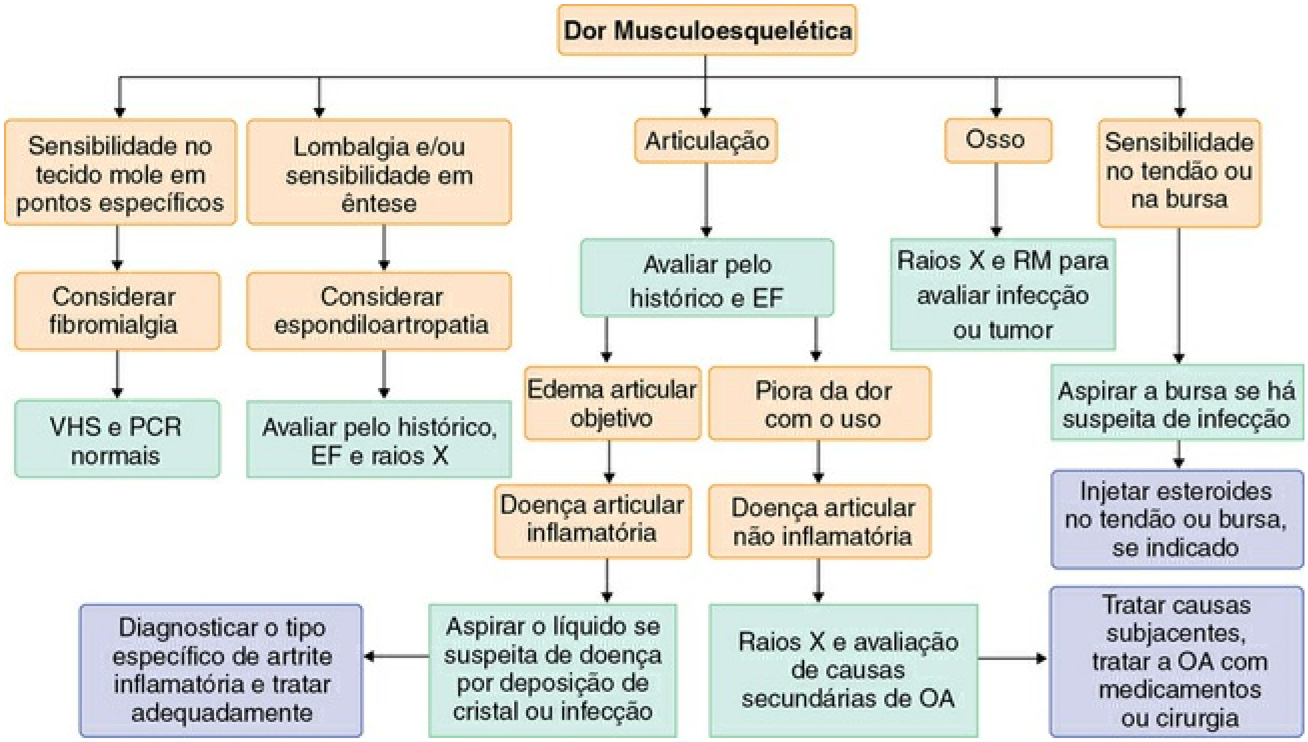

FIGURA 264-2 Abordagem diagnóstica para dor musculoesquelética. PCR = proteína C-reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação; RM = ressonância magnética; OA = osteoartrite; EF = exame físico.

Padrão de Comprometimento Articular

A distribuição do comprometimento articular é um dos aspectos mais importantes do diagnóstico das doenças musculoesqueléticas. Monoartrite refere-se a sintomas em uma única articulação; oligoartrite (ou pauciartrite), a sintomas em duas a quatro articulações e poliartrite a comprometimento em cinco ou mais articulações. A artrite em uma extremidade chama-se *doença articular periférica*, enquanto o comprometimento da coluna vertebral denomina-se *doença axial*. O envolvimento predominante das pequenas articulações das mãos e dos pés ou de grandes articulações como ombro, quadril e joelho também possui importância diagnóstica.

Uma característica fundamental para o diagnóstico clínico é a distinção entre artralgia (dor articular subjetiva) e artrite (edema articular objetivo, deformidade ou função comprometida). Achados objetivos no exame físico devem estar presentes para que o diagnóstico de "artrite" seja estabelecido.

Condições Inflamatórias Versus não Inflamatórias

A diferenciação da doença inflamatória *versus* não inflamatória é uma etapa importante na avaliação dos sintomas musculoesqueléticos. A história de calor e eritema sobre uma articulação sugere doença inflamatória. Rigidez matinal com duração superior a 60 minutos, fenômeno de "gel" (rigidez prolongada após o repouso) e melhora da dor e da rigidez com atividade sugerem a presença de doença inflamatória. Em contraste, rigidez matinal mínima e piora da dor com atividade indica provável doença articular não inflamatória.

Características Extra-articulares e Sistêmicas

Uma história cuidadosa pode revelar importantes manifestações sistêmicas e extra-articulares, incluindo febre, fadiga, fraqueza, olhos secos, inflamação ocular, sintomas pulmonares, ou fenômeno de Raynaud (Capítulo 80). O achado de queixas musculoesqueléticas no cenário de sintomas sistêmicos ou comprometimento de múltiplos órgãos sugere fortemente a possibilidade de uma doença autoimune difusa, como LES.

Índices de Incapacidade Funcional

Vários questionários como o Stanford Health Assessment Questionnaire, o Functional Disability Index e o Arthritis Impact Measurement Scales ou modificações destes foram desenvolvidos para a avaliação contínua dos pacientes com artrite. Esses instrumentos de autoavaliação do estado funcional dos pacientes têm resultados comparáveis com medidas tradicionais da atividade da doença articular verificadas pelo médico, como contagem de articulações doloridas, escore radiográfico de erosão articular e velocidade de hemossedimentação.

Exame Físico

Conceitos Fundamentais

O exame físico inclui um registro da marcha e postura do paciente, bem como um exame da coluna vertebral e dos músculos esqueléticos. As articulações ilustradas na Figura 264-3 devem ser sistematicamente examinadas, região por região, para determinar se qualquer uma delas está inflamada ou danificada. O padrão de comprometimento articular, se simétrico, axial ou periférico, deve ser registrado usando o diagrama. As anomalias detectadas em cada articulação devem ser registradas como deformidade, fraqueza, eritema, edema e alterações na amplitude de movimento (ADM), para permitir a comparação do mesmo ou entre examinadores diferentes ao longo do tempo.

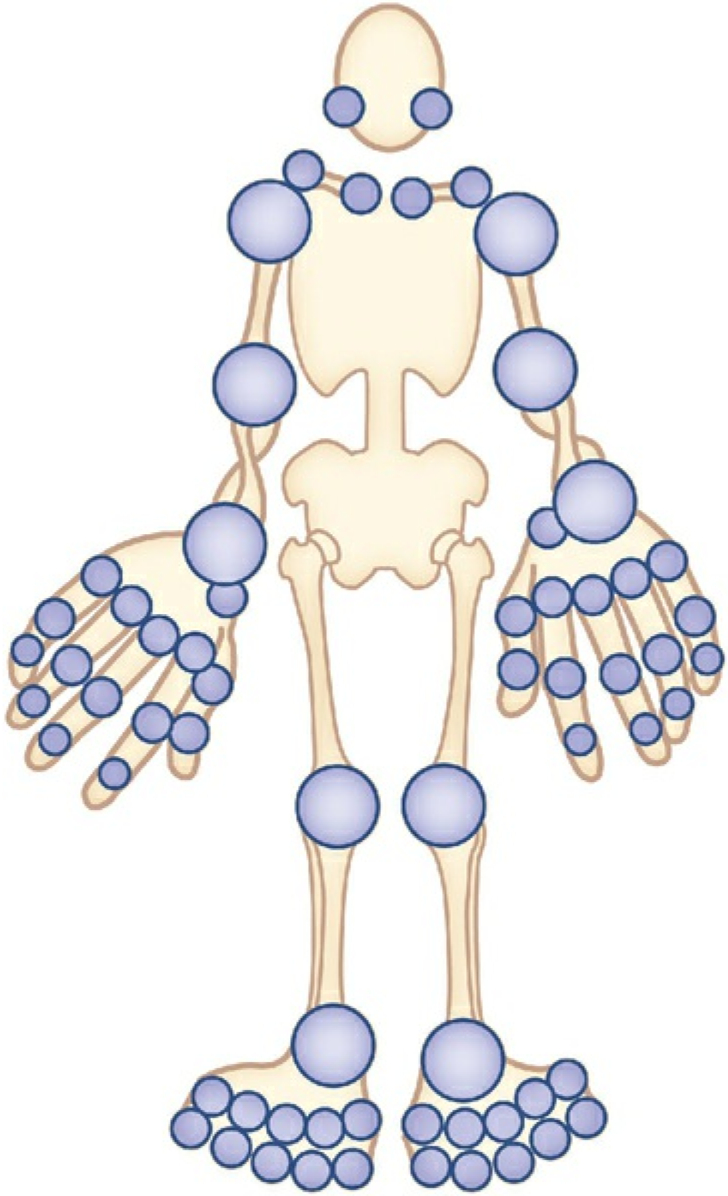

FIGURA 264-3 Um método pictórico para registro de atividade da doença ou destruição articular. O esboço pode ser usado em um formulário impresso ou carimbo de borracha para anotar articulações ativas ou deformadas no momento de cada avaliação. (Cortesia de Dr. Hugh A. Smythe, Toronto.)

Componentes do Exame

Existem quatro passos essenciais no exame físico musculoesquelético.

Inspeção

Inspecionar quanto à assimetria, deformidade, eritema e edema.

Palpação

Palpar em busca de fraqueza, calor, espessamento e derrame sinovial, hipertrofia óssea e crepitação.

Amplitude de Movimento

Avaliar a articulação através de ADM passiva ou ativa (ou uma combinação de ambas).

Testes Especiais

Fazer uma avaliação das estruturas de sustentação (como ligamentos e tendões) ou das condições particulares de uma única região (como o sinal de Tinel no punho para detecção da síndrome do túnel do carpo; Capítulo 428).

Achados Articulares Objetivos

Um exame cuidadoso é fundamental para distinguir condições articulares das periarticulares.

A dor articular isolada não é suficiente para o diagnóstico e deve ser correlacionada com o achado de uma alteração objetiva, visível ou palpável, para que seja feito o diagnóstico de artrite. A vermelhidão articular (eritema) depende da precocidade e da gravidade da inflamação subjacente, e sua presença pode sugerir a existência de infecção ou artrite microcristalina. O calor na articulação também depende da intensidade da inflamação subjacente. O edema da articulação é um sinal definitivo de artrite e pode ser ocasionado tanto por derrame articular (excesso de líquido sinovial) quanto por membrana sinovial inflamada e edemaciada (sinovite). A hipertrofia óssea ao redor de uma articulação (osteófito) é característica de osteoartrite. A *crepitação* refere-se a uma sensação de rangido que é sentida pela mão do examinador durante o movimento da articulação. A crepitação fina ou aveludada pode denotar sinovite proliferativa crônica, enquanto a crepitação grosseira pode indicar aspereza da superfície cartilaginosa ou perda completa da cartilagem hialina. Normalmente, o dano e a deformidade articular são sinais de artrite prévia ou de lesão (frouxidão dos ligamentos, subluxação articular, ruptura de tendão ou contratura).

Amplitude de Movimento

Ambas, ADM ativa e passiva, são importantes para a avaliação na amplitude de movimento. A ADM ativa é o movimento da articulação iniciado pelo paciente; ela testa a função integrada e requer a inervação intacta e o funcionamento do músculo e do tendão, assim como a mobilidade da articulação. A passiva é o movimento de uma articulação iniciado pelo examinador; ela testa apenas a mobilidade desta. O uso combinado de ambas minimiza a necessidade de instrução ao paciente e maximiza a velocidade e a eficiência do exame. Sempre que houver percepção prévia de que o movimento da articulação poderá ser doloroso, é melhor observar primeiramente a ADM ativa para se estimar o grau de dor e disfunção, e só depois tentar gentilmente a passiva.

Achados Extra-articulares

Como muitas doenças reumatológicas são distúrbios multissistêmicos, no exame físico pode ser verificada a presença de importantes achados extra-articulares. Na AR, por exemplo, essas incluem nódulos subcutâneos, vasculite digital e outras características sistêmicas, como descrito no Capítulo 272.

Classificação

A avaliação clínica possibilita-nos estabelecer quais estruturas anatômicas estão inflamadas, quais estão lesadas e o grau de comprometimento da função. Identificam-se sete tipos específicos de comprometimentos reumatológicos como guia para as diferentes possibilidades diagnósticas e hipóteses a serem consideradas (Fig. 264-1B). As nove categorias apresentadas nos parágrafos seguintes estão listadas na Tabela 264-1 junto com doenças típicas, exemplos de testes diagnósticos úteis e tratamentos. A Tabela 264-1 e as descrições desta seção oferecem a base para informações mais detalhadas contidas nos capítulos seguintes.

Condições Locais e Regionais

Doenças não articulares tais como tendinose, bursite, entorses no pescoço e na região lombar são problemas regionais comuns. Frequentemente respondem a analgésicos ou medicamentos anti-inflamatórios não hormonais, fisioterapia, talas protetoras ou injeção de corticosteroides.

Degeneração de Cartilagem

Define-se a OA como a perda da cartilagem articular com proliferação óssea, levando à formação de osteófitos. Considera-se que a OA primária é causada por anomalias bioquímicas na cartilagem que predispõem a microfissuras na superfície e subsequente degeneração da cartilagem. A secundária pode desenvolver-se como consequência de condições inflamatórias, como AR, espondilite anquilosante, artrite séptica e CPPD. Trauma anterior e hipermobilidade articular são outros fatores mecânicos que predispõem à OA.

Sinovite Inflamatória

A inflamação da membrana sinovial que reveste a articulação é típica das poliartrites inflamatórias como a AR e outras doenças autoimunes. Inflamação sinovial é a característica clínica dominante da AR, podendo acarretar dano articular irreversível. Inflamação sinovial também pode estar presente em condições tais como LES, mas a presença de envolvimento de múltiplos órgãos deve levar à suspeita clínica de uma doença autoimune sistêmica.

Sinovites Induzidas por Cristais

Os cristais de urato monossódico (gota), pirofosfato de cálcio (pseudogota) ou hidroxiapatita são capazes de induzir uma reação inflamatória aguda no líquido sinovial e na sinóvia. Normalmente, a artrite aguda por cristais afeta apenas uma ou, no máximo, algumas articulações de uma só vez. A aspiração articular e a análise do líquido sinovial, utilizando microscopia de luz polarizada para pesquisa de cristais, estabelecem o diagnóstico. A doença de depósito de pirofosfato de cálcio (CCPD) está frequentemente associada à presença de condrocalcinose da cartilagem hialina no exame radiográfico.

Entesopatia

A êntese é a zona de transição anatômica em que tendões, ligamentos e cápsulas

articulares se fixam ao osso. A inflamação nesta região é a característica mais marcante das espondiloartropatias (Capítulo 273), cuja espondilite anquilosante é o protótipo. Outros membros deste grupo incluem a artrite reativa associada a infecções uretrais e de trato gastrointestinal, artropatias associadas às doenças inflamatórias intestinais e a artrite psoríasica. Na espondilite anquilosante, as articulações sacroilíacas e as apofisárias da coluna vertebral apresentam inflamação característica com tendência à anquilose óssea (predomínio axial), enquanto na artrite psoriásica frequentemente ocorre entesite com oligoartrite (predomínio periférico).

Espaço Articular

A artrite séptica (Capítulo 280) pode desenvolver-se a partir de disseminação hematogênica de micro-organismos para dentro do espaço articular, por meio da propagação local de tecidos moles adjacentes ou por penetração na cavidade da articulação. As infecções articulares normalmente estão associadas à dor intensa mesmo em repouso e o diagnóstico é confirmado por aspiração da articulação e coloração pelo método de Gram e cultura do líquido sinovial. Uma prótese articular aumenta a suscetibilidade à infecção naquela articulação. A presença de sangue no espaço articular, conhecida como *hemartrose*, pode significar microfraturas, coagulopatias ou tumores.

Doenças Osteoarticulares

A osteopenia e a osteoporose podem complicar muitas doenças reumatológicas e são abordadas no Capítulo 251. A osteonecrose (Capítulo 256), que resulta de um colapso do osso subcondral, devido à insuficiência vascular, gera achatamento secundário e fragmentação da cartilagem articular. A osteonecrose pode ser idiopática ou associada a condições sistêmicas, tais como doença falciforme ou abuso de etanol; ela também pode ocorrer após tratamento com altas doses de corticosteroides. A inflamação do periósteo, conhecida como *periostite*, pode estar associada à osteoartropatia pulmonar hipertrófica e baqueteamento digital (Capítulo 283). Esta síndrome, possivelmente, é um sinal de câncer pulmonar subjacente.

Miopatia Inflamatória

A inflamação e a fraqueza (em geral indolor) dos músculos esqueléticos proximais são características das miopatias inflamatórias (Capítulo 277): polimiosite, dermatomiosite e miosite por corpúsculo de inclusão. Níveis elevados de creatinoquinases, anormalidades eletromiográficas e anormalidades histopatológicas características na biópsia muscular estão presentes nas miopatias inflamatórias.

Condições Gerais

Doenças extra ou não articulares geralmente não estão associadas à artrite. Esse grupo inclui a polimialgia reumática, síndrome da dor regional complexa/distrofia simpático-reflexa e fibromialgia. A polimialgia reumática frequentemente afeta caucasianos acima dos 50 anos de idade e causa dor muscular proximal no pescoço, nos ombros e nos quadris, com significativa rigidez matinal e velocidade de hemossedimentação elevada.

Algumas vezes é associada a arterite de células gigantes (temporal) (Capítulo 279). Geralmente, a fibromialgia manifesta-se nos indivíduos com menos de 50 anos de idade; está associada à artralgia e mialgia difusas (que soam enganosamente como inflamatórias), rigidez matinal, fadiga e padrão de sono não reparador. É acompanhada pela presença de *tender points* de localizações características, como descrito no Capítulo 282.

Tratamento

O tratamento eficaz deve ser fundamentado no diagnóstico correto (Tabela 264-1).

Se um diagnóstico formal não for evidente, a elaboração de uma lista de problemas prioritários pode ser muito útil para auxiliar no diagnóstico diferencial e na criação de uma estratégia inicial de tratamento. A intensidade e a gravidade da apresentação determinam se é necessária uma intervenção imediata ou se novas observações são mais adequadas. Por exemplo, a monoartrite aguda (possivelmente, artrite séptica ou microcristalina) exige a intervenção imediata enquanto para a poliartrite, com instalação mais insidiosa, essa pode não ser necessária. Entretanto, um paciente com poliartrite que apresenta manifestações sistêmicas demanda uma investigação imediata para descartar doença autoimune difusa, infecção subjacente ou malignidade oculta.

A artrocentese é útil do ponto de vista diagnóstico, e a aspiração do líquido sinovial também é benéfica, do ponto de vista terapêutico, para o alívio dos sintomas, permitindo injeção de corticosteroides quando indicada. *Fotografias mostrando marcos importantes para a aspiração com agulha e injeção de articulações comuns estão presentes na versão on-line deste texto.*

Independentemente do diagnóstico, a orientação do paciente e da sua família é fundamental para o sucesso do tratamento de qualquer enfermidade musculoesquelética crônica. Pacientes informados são mais propensos a seguir o tratamento e desenvolvem expectativas mais realistas de resultado. Para o paciente com doença musculoesquelética, o objetivo do tratamento é controlar a dor, impedir a destruição da articulação e manter a independência. Por essa razão, o tratamento deve ser individualizado e fundamentado na identificação precoce de sinais e sintomas, diagnóstico preciso, rápida administração de terapia adequada e monitoramento continuado da resposta ao tratamento.

Leituras sugeridas

Candelas, G., Abasolo, L., Leon, L., et al. Diagnostic concordance betweenprimary care physicians and rheumatologists in patients with work disability related to musculoskeletal disorders. *Rheumatol Int*. 2011. [[Epub ahead of print]]. *O acordo foi modesto — mais alto para tendinite e mais baixo para a osteoartrose periférica.*

Machado, P., Castrejon, I., Katchamart, W., et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:15–24. *Recomendações consensuais para avaliação.*

Raza, S. H., Pattanaik, D., Egerman, R. S. Painful, swollenhands in a young woman. *Obstet Gynecol*. 2010; 116:983–988.

Análise laboratorial nas doenças reumáticas

David S. Pisetsky

As doenças reumáticas são um grupo heterogêneo de condições que resultam de diversos mecanismos fisiopatológicos que envolvem o sistema musculoesquelético, bem como outros órgãos. Essas condições variam de leve dor difusa muscular e articular até quadros graves com risco de vida como falência renal e acidente vascular cerebral. Embora as doenças reumáticas tenham diferentes etiopatogenias as causas mais frequentes são aquelas relacionadas aos distúrbios imunológicos que levam à inflamação local e sistêmica. A abordagem para se estabelecer um diagnóstico envolve, portanto, testes laboratoriais específicos para avaliar distúrbios funcionais de um determinado órgão e sua relação com os processos de inflamação e de autoimunidade.

A análise laboratorial dos pacientes com doença reumática tem como finalidades principais: o de auxílio diagnóstico e o de prognóstico. Alguns testes laboratoriais são úteis em ambos os contextos, mas outros têm características de desempenho diferentes relacionadas à sua especificidade e ao seu padrão de expressão no curso da doença. Os testes com valor preditivo fornecem informação importante na diferenciação entre a atividade de doença, que é um processo reversível, e dano tecidual que se caracteriza por ser permanente e irreversível. Em geral, a avaliação do dano tecidual se baseia mais na realização de testes específicos relacionados à função ou à estrutura de órgãos-alvo do que na determinação de marcadores do processo. Distinguir entre atividade clínica da doença e dano tecidual é muito importante no controle das doenças reumáticas, especialmente no que concerne ao uso de terapias associadas à toxicidade.

Marcadores de inflamação

Para grande parte dos pacientes com doenças reumáticas o principal objetivo da avaliação laboratorial é determinar a presença de processo inflamatório. A inflamação é a resposta do organismo à lesão tecidual e é caracterizada por uma cascata de eventos celulares e moleculares que surgem independentemente do estímulo ou da sua localização (Capítulo 47). A resposta imediata ao estímulo inflamatório é denominada *resposta de fase aguda* e inclui um grupo de proteínas produzidas principalmente no fígado em resposta às citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e IL-1. Essas citocinas são produzidas por macrófagos e células dendríticas após a estimulação de receptores de reconhecimento-padrão (*pattern recognition receptors* ou PRRs), que incluem tanto os receptores *Toll-like* (TLRs) como outros sistemas celulares

sensoriais *non*-TLR que desencadeiam o sistema denominado *inflamassomo*; os PRRs reconhecem produtos bacterianos e virais intracelulares e extracelulares, assim como moléculas grandes ou pequenas (p. ex., cristais de ácido úrico) liberadas pelas células lesadas. O resultado é a estimulação da imunidade inata (Caps. 44 e 47). Muitas proteínas apresentam aumentos expressivos nos seus níveis séricos durante a resposta de fase aguda, embora outras possam apresentar redução. Como a magnitude dos níveis dessas proteínas pode aumentar cerca de centenas a milhares de vezes, essas proteínas constituem-se em um conjunto sensível e importante de marcadores de inflamação, infecção, trauma ou de autoimunidade.

Dentre as proteínas produzidas durante a resposta de fase aguda, a proteína C-reativa (PCR) tem maior relevância como marcador de inflamação tanto nas doenças reumáticas quanto naquelas não reumáticas. A PCR é um membro da família das pentraxinas; e, embora sua função não seja totalmente conhecida, sua capacidade de se ligar à fosfocolina sugere uma função de depuração para eliminar produtos bacterianos ou células danificadas e atenuar as consequências da infecção ou da lesão tecidual. Outras moléculas, como a proteína amiloide sérica (SAP), fibrinogênio e complemento também apresentam elevações marcantes dos seus níveis séricos durante a resposta de fase aguda, sugerindo o amplo comprometimento da defesa do hospedeiro.

O nível de PCR é um parâmetro muito útil na avaliação do processo inflamatório e sua determinação pode auxiliar na classificação de um processo clínico (p. ex., artrite inflamatória *versus* artrite não inflamatória), bem como na avaliação da atividade da doença e no prognóstico (p. ex., atividade de artrite reumatoide [AR] ou possibilidade de erosão articular). A vantagem em se determinar os níveis de PCR ao invés de citocinas, no sangue é que os seus níveis são muito mais altos. Além disso, os níveis de PCR permanecem elevados por um período mais longo (dias) comparativamente aos das citocinas; estas últimas podem aparecer apenas transitoriamente no sangue e, assim, comprometer sua detecção.

Outro teste laboratorial simples que reflete resposta de fase aguda é a determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS). Nesse teste, a amostra de sangue anticoagulado é colocada num tubo longo, fino e calibrado para sedimentar sob a ação da gravidade por uma hora. A medida da distância que os glóbulos vermelhos percorrem para sedimentar (VHS) depende de vários fatores, incluindo a concentração de proteínas séricas, como as imunoglobulinas e fibrinogênio, um reagente de fase aguda. A velocidade de hemossedimentação é inespecífica no que concerne a associação com doenças e também é influenciada pela idade e sexo. Os limites superiores de normalidade variam entre mulheres e homens.

Outros testes laboratoriais simples também sugerem resposta de fase aguda. Por exemplo, pacientes com inflamação frequentemente exibem leucocitose ou trombocitose, muito provavelmente refletindo a ação de citocinas e de outros mediadores, incluindo glicocorticoides, durante esse processo. No lúpus eritematoso sistêmico (LES), linfopenia, trombocitopenia e baixos valores de PCR frequentemente caracterizam a atividade de doença, e esta discordância entre os achados laboratoriais e clínicos constitui-se numa importante informação para o auxílio diagnóstico.

Avaliação laboratorial da doença musculoesquelética

A apresentação mais comum da doença musculoesquelética é dor na articulação e ao seu redor, associada ao comprometimento funcional. De forma geral, as doenças que causam sintomas articulares são denominadas artrites, que implicam inflamação. A extensão do processo inflamatório nessas doenças varia muito e, em algumas formas como na osteoartrite (Capítulo 270), a evidência de inflamação local ou sistêmica é escassa.

O quadro de artrite é uma manifestação que pode ocorrer em diferentes doenças e pode se apresentar com vários padrões que são definidos pela quantidade e tamanho das articulações afetadas, simetria e comprometimento das articulações axiais bem como das articulações periféricas. Para cada padrão (p. ex., poliartrite crônica), a questão fundamental para o diagnóstico diz respeito à sua classificação no espectro de artrite inflamatória *versus* artrite não inflamatória. Além disso, embora muitas doenças possam causar artrite, sua prevalência varia enormemente, sendo a osteoartrite ou doença articular degenerativa a forma mais comum de artrite não inflamatória e a artrite reumatoide (AR) a forma mais comum de artrite inflamatória.

O diagnóstico diferencial da artrite é baseado no histórico detalhado e no exame físico para avaliar os sintomas que sugerem inflamação (p. ex., rigidez matinal e fadiga), presença de sinovite e resultados de testes laboratoriais indicativos de um processo inflamatório. Dentre esses testes, o VHS e a PCR são indicadores não específicos de inflamação. Dois testes de autoanticorpos, o fator reumatoide (FR) e os anticorpos para proteínas citrulinadas, fornecem informação diagnóstica mais específica. Os testes para anticorpos antinucleares são frequentemente parte dessa avaliação quando se leva em conta a demografia da artrite inflamatória.

Fator Reumatoide

O FR compreende um grupo de anticorpos que se ligam à molécula de imunoglobulina G (IgG). Esses FRs reconhecem primariamente a região constante da porção Fc da IgG, reagindo com determinantes antigênicos predominantemente conformacionais. FRs do tipo IgM são os mais comuns e mais facilmente detectáveis utilizando ensaios de aglutinação com hemácias ou partículas de látex cobertas com IgG. Mais recentemente, ensaios imunoenzimáticos (ELISA) e nefelometria estão sendo também utilizados para detectar FRs.

Os FRs ocorrem em aproximadamente 80% dos pacientes com AR (Capítulo 272) e representam um dos critérios para a classificação ou para o diagnóstico dessa doença. Além disso, níveis elevados de FRs estão frequentemente associados a um prognóstico pior, à ocorrência de erosão articular avaliada por exames de raios X e à deformidade. Apesar dessas associações, os FRs ocorrem nos soros de pacientes com uma variedade de doenças inflamatórias e autoimunes, bem como em indivíduos normais, especialmente idosos (Tabela 265-1). Essa marcante frequência de FRs em diferentes condições clínicas pode ser um indicativo de sua etiologia e de seu papel na resposta imune inata que ao promover a união cruzada entre fragmentos Fc de diferentes moléculas de IgG acaba por

facilitar a ligação do anticorpo ao antígeno. Embora os FRs possam ocorrer em muitas outras condições clínicas que a AR, o teste não obstante permanece útil na avaliação de pacientes com artrite inflamatória.

Tabela 265-1

Doenças reumáticas e condições não reumáticas associadas A fator reumatoide positivo

DOENÇAS	FREQUÊNCIA
Artrite reumatoide	50-90%
Lúpus eritematoso sistêmico	15-35%
Síndrome de Sjögren	75-95%
Esclerose sistêmica	20-30%
Polimiosite/dermatomiosite	5-10%
Crioglobulinemia	40-100%
Doença mista do tecido conjuntivo	50-60%
Envelhecimento (>70 anos)	10-25%
Infecção	
Endocardite bacteriana	25-50%
Doença hepática	15-40%
Tuberculose	8%
Sífilis	Até 13%
Doenças parasitárias	20-90%
Lepra	5-58%
Infecção viral	15-65%
Doença pulmonar	
Sarcoidose	3-33%
Fibrose pulmonar intersticial	10-50%
Silicose	30-50%
Asbestose	30%
Outras doenças	
Cirrose biliar primária	45-70%
Neoplasias	5-25%

Modificado de Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991;91:530.

Anticorpos Antiproteínas Citrulinadas

Os anticorpos antiproteínas citrulinadas são outro grupo de autoanticorpos importantes no diagnóstico da AR (Capítulo 272). A citrulina é uma modificação pós-translacional do

aminoácido arginina que resulta na sua dimensão. Esta reação química é catalisada pela enzima peptidil-arginina deiminase (PAD) e pode ocorrer no local da inflamação; sendo a função dessa modificação ainda desconhecida. A citrulinação pode afetar várias proteínas como ceratina, fibrinogênio e filagrina, criando sítios antigênicos nas mesmas. Este grupo de anticorpos pode ser detectado por ELISA, imunofluorescência ou *Western blotting*.

Embora os anticorpos sejam dirigidos aos resíduos citrulinados das proteínas intactas, eles podem ser detectados utilizando peptídeos sintéticos contendo citrulina. Entre esses antígenos sintéticos, proteínas contendo citrulina com estrutura cíclica parecem proporcionar ensaios específicos e sensíveis do tipo ELISA. Anticorpos dirigidos a este tipo de antígeno são conhecidos como anti-CCP (peptídeo citrulinado cíclico) e podem ser diferenciados dos anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPA, ou anticorpos antiproteínas citrulinadas). O termo anti-CCP é também comumente empregado para essas especificidades, embora não seja formalmente sinônimo de ACPA.

Os anticorpos anti-CCP estão fortemente associados à AR. Eles ocorrem em 60% a 70% dos pacientes com a doença e raramente naqueles com outras formas de artrite inflamatória, tornando sua presença importante no auxílio diagnóstico da AR. Ressalta-se que os anticorpos anti-CCP podem ocorrer antes do início de outros sinais e sintomas da AR, sugerindo a sua utilidade na triagem de pacientes sob risco. Uma vez que os anticorpos anti-CCP são marcadores mais específicos do que FRs, sua presença em pacientes com artrite inflamatória precoce pode indicar o diagnóstico de AR e permitir a instituição imediata da terapia.

Análise do Líquido Sinovial

A análise do líquido articular pode fornecer dados decisivos na avaliação da artrite e, em alguns casos, um diagnóstico definitivo. Essa análise é essencial no contexto da monoartrite aguda para investigar a possibilidade de infecção; para formas crônicas de artrite, o líquido sinovial deve ser analisado se houver dúvida com relação ao diagnóstico e comprometimento desproporcional de uma articulação comparativamente às outras. A punção aspirativa articular é um procedimento estéril realizado com um anestésico local. Embora o líquido sinovial possa ser analisado com o intuito de se avaliar a sua viscosidade e o seu conteúdo de mucina, as análises mais informativas compreendem a contagem de células, a identificação de cristais e cultura e coloração específica para micro-organismos para avaliar a presença de infecção.

Com base na contagem de células, os líquidos sinoviais podem ser classificados em quatro tipos principais: não inflamatório, inflamatório, séptico e hemorrágico. Líquido não inflamatório apresenta menos de 2.000 células/mm^3 com predominância de células mononucleares. Líquido inflamatório apresenta entre 2.000 células/mm^3 a 50.000 células/mm^3, sendo este último o limite superior frequentemente estabelecido para este tipo de líquido. No líquido inflamatório há o predomínio de células polimorfonucleares. Líquido séptico é um líquido inflamatório em que a cultura ou coloração para micro-organismos revela infecção. A suspeita de infecção é maior

particularmente quando o líquido sinovial apresenta total de células superior a 50.000/mm³. Entretanto, a artrite induzida por cristal pode também levar a um número de células dessa magnitude como também um líquido infectado pode ter um número total de células abaixo desse nível. Líquidos hemorrágicos apresentam predominância de eritrócitos com valores que se aproximam daqueles observados no sangue.

No contexto de uma monoartrite aguda, a doença induzida por cristais é muito mais comum que aquela causada por infecção, com a presença de cristais demonstrada pela microscopia de luz polarizada. Nos quadros de gota, é possível a identificação de cristais de urato monossódico em forma de agulha com forte birrefringência na microscopia de luz polarizada. Em contraste, na pseudogota os cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado têm forma romboide e apresentam fraca birrefringência. Processos infecciosos podem coexistir com a doença induzida por cristais, havendo a necessidade de avaliação microbiológica da amostra de líquido sinovial mesmo quando da presença de cristais. Líquidos hemorrágicos também podem resultar de processos infecciosos, embora possam também sugerir a presença de neoplasia ou processos traumáticos. A Figura 265-1 ilustra um algoritmo para a análise do líquido sinovial.

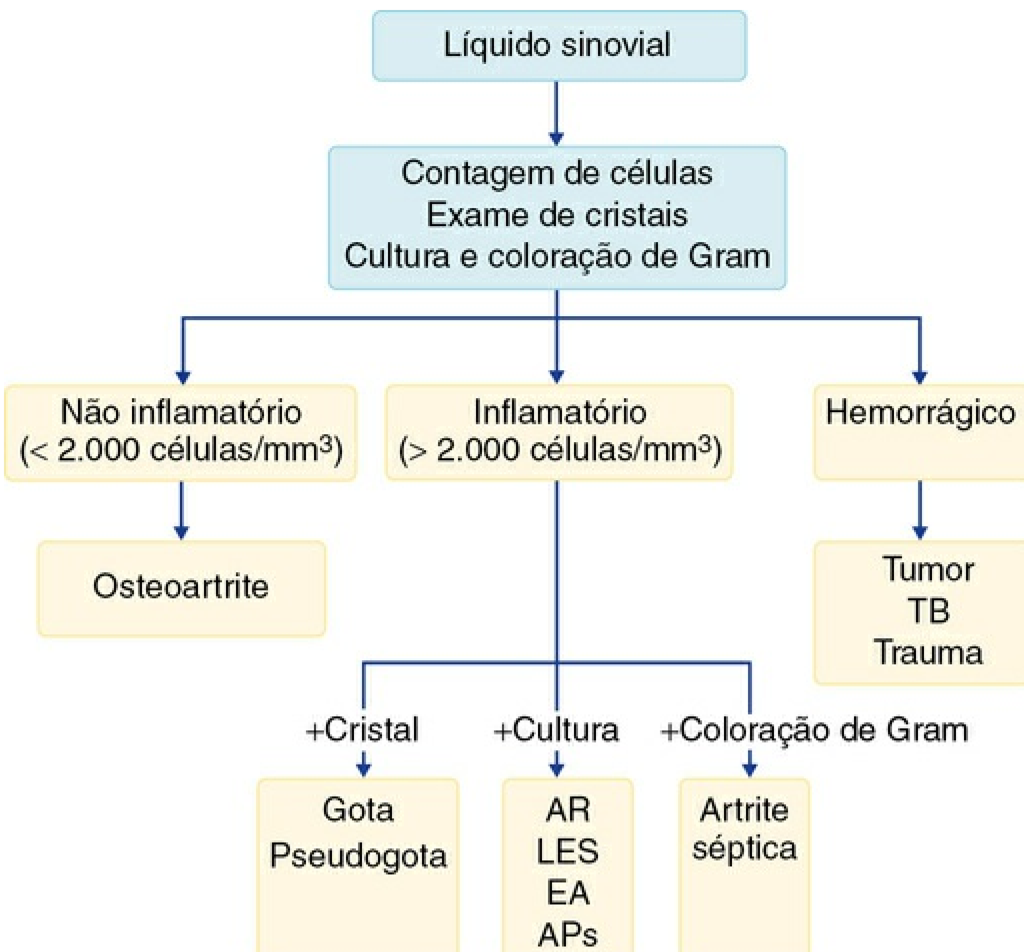

FIGURA 265-1 Algoritmo para a análise de líquido articular.
Exemplos de artrite inflamatória são indicados embora muitas condições possam produzir esses resultados. EA = espondilite anquilosante; APs = artrite psoríasica; AR = artrite reumatoide; LES = lúpus eritematoso sistêmico; TB = tuberculose.

Dependendo dos achados clínicos e dos resultados dos testes laboratoriais iniciais,

outros estudos podem ser realizados para investigar possibilidades diagnósticas menos comuns, como doença metabólica ou neoplasias. A avaliação laboratorial da artrite inflamatória também pode incluir testes sorológicos para infecções como para a doença de Lyme, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite.

Avaliação laboratorial da doença inflamatória sistêmica

Dentre as doenças reumáticas, algumas são caracterizadas por inflamação sistêmica grave que pode levar a manifestações de risco para órgãos como também para a vida do paciente. Essas doenças podem apresentar artrite como parte do seu quadro e como manifestação inicial, mas a sua natureza sistêmica é evidenciada pelo proeminente envolvimento extra-articular que se desenvolve no curso da doença afetando órgãos como o rim. As doenças reumáticas podem ser classificadas com base nos respectivos achados clínicos, sorológicos e patológicos. O quadro de vasculite pode estar presente em diferentes doenças reumáticas acometendo vasos de diferentes tamanhos e pode ser útil na classificação de algumas dessas doenças.

Ambos os termos *doença do tecido conjuntivo* (DTC) e *doença vascular do colágeno* são utilizados para identificar um grupo de doenças que incluem AR, LES, síndrome de Sjögren, polimiosite, dermatomiosite e esclerose sistêmica. As doenças nesse grupo podem compartilhar características clínicas comuns ou sobrepostas, especialmente no início de seu curso, quando suas apresentações podem ser semelhantes. Neste estágio da doença, a denominação *DTC indiferenciada* pode ser usada e, em algumas vezes, os marcadores sorológicos podem ter um valor preditivo no diagnóstico final.

Anticorpos Antinucleares

A expressão de anticorpos para componentes do núcleo celular (anticorpos antinucleares, ou ANAs) é característica das DTCs e uma constante em pacientes com LES (Capítulo 274). Esses anticorpos têm como alvo macromoléculas nucleares do hospedeiro, incluindo DNA, RNA e proteínas, bem como complexos de proteínas com ácidos nucleicos. Esses antígenos são expressos ubiquamente nas células e auxiliam nos processos celulares críticos relacionados à estrutura cromossômica, divisão celular, transcrição e tradução. A base da antigenicidade dessas moléculas é desconhecida, embora tanto o DNA como o RNA tenham atividades imunológicas intrínsecas e possam estimular a produção de citocinas através dos receptores PRRs, TLR e *non*-TLR, especialmente na forma de complexos imunes. ANAs são detectados principalmente por ensaios de imunofluorescência indireta, nos quais os soros a serem analisados são incubados com linhagem de células tumorais humanas mantidas em cultura (p. ex., células Hep2) e fixadas em lâminas de microscopia. Em seguida, a ligação do anticorpo presente no soro do paciente com o antígeno é visualizada pela microscopia da fluorescência após a incubação da lâmina com um reagente anti-imunoglobulina humana marcado com fluoresceína. Os resultados são expressos em termos de padrão de fluorescência, bem como em título final dos soros no qual a fluorescência pode ainda ser

observada. Os padrões de ligação do anticorpo são vários e diferem dependendo da localização do antígeno-alvo macromolecular envolvido, sendo que alguns padrões predominam. Dentre estes incluem-se o nuclear homogêneo, nuclear periférico, nuclear pontilhado, nucleolar e citoplasmático. Apesar de algumas associações com doenças, esses padrões não têm importância diagnóstica. A Tabela 265-2 apresenta os padrões dos ANAs mais comuns e suas associações com doenças.

Tabela 265-2

Seleção de anticorpos antinucleares e sua associação com doenças reumáticas

PADRÃO DE ANA	ANTICORPO	ANTÍGENO	ASSOCIAÇÃO
Nuclear Homogêneo	Anti-histona	Histonas H1, H2A, H2B, H3, H4	Lúpus induzido por drogas (>95%)
Nuclear Periférico	Anti-DNA de cadeia dupla	DNA de cadeia dupla, proteínas snRNP	LES (50%)
Nuclear Pontilhado	Anti-Sm	Proteínas snRNP	LES (30%)
	Anti-U1RNP	Proteínas U1 snRNP	LES (30%); DMTC (>95%)
	Anti-Ro (SS-A)	Duas proteínas complexadas a pequenos RNAs Y1-Y5	LES (30%); síndrome de Sjögren (70-80%)
	Anti-La (SS-B)	Proteína mais transcritas de RNA polimerase III	LES (15%); síndrome de Sjögren (50-70%)
	Anti-Ku	Proteína que se liga ao DNA	LES (10%)
	Anti-Scl-70	DNA topoisomerase I	ES (40-70%); CREST (10-20%)
Nucleolar	Anti-PM/Scl	Complexo proteico nucleolar	ES (3%); PM (8%)
	Anti-Mi-2	Complexo proteico nuclear	DM (15-20%)
	Anti-RNA polimerase	Subunidades de RNA polimerase I	ES (4%)
Células em Divisão	Anticentrômero	Proteínas centroméricas e do cinetocoro	CREST (80%); ES (30%)
	Antiantígeno nuclear de proliferação celular	Proteína cofator da DNA polimerase delta	LES (3%)
Citoplasmático	Anti-Jo-1	Histidil tRNA sintetase	DPI na PM/DM (18 a 25%)
	Anti-PL-7	Treonil tRNA sintetase	PM/DM (3%)
	Anti-PL-12	Alanyl tRNA sintetase	PM (4%)
	Anti-SRP	Partícula de reconhecimento de sinal	PM/DM (3%)
	Anti-P ribossomal	Subunidade maior ribossômica	LES (10%)

CREST = calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia; DM = dermatomiosite; DPI = doença pulmonar intersticial; DMTC = doença mista do tecido conjuntivo; PM = polimiosite; ES = esclerose sistêmica; LES = lúpus eritematoso sistêmico; snRNP = pequenas ribonucleoproteínas; RNAt = RNA de transportador

A maior limitação do teste de ANA está relacionada à frequência de reatividade positiva observada nos soros de indivíduos aparentemente normais, que não apresentam evidência de DTC. De fato, os soros de cerca de 5% desses indivíduos expressam

reatividade nos testes de ANA. A causa dessa reatividade não é completamente compreendida, embora ela possa refletir uma predisposição à autoimunidade que se manifesta pela produção de ANAs na ausência de outros distúrbios imunopatológicos para o desenvolvimento completo de uma determinada DTC. Como o teste de ANA é frequentemente realizado para avaliar quadros ou manifestações não específicos, como artralgias, fadiga e febre, um teste positivo deve ser interpretado com cuidado e não utilizado como prova de uma DTC na ausência de outros achados clínicos ou laboratoriais que possam corroborar essa hipótese.

Estudos bioquímicos detalhados propiciaram a descoberta da identidade molecular de muitos ANAs, o que permitiu o desenvolvimento de ensaios imunoquímicos específicos utilizando tecnologias que podem substituir o teste de imunofluorescência. Esses testes (p. ex. ELISA) podem ser realizados para cada antígeno individualmente, embora ensaios multiplex empregando um grupo de vários antígenos forneçam a análise simultânea de várias especificidades antigênicas dos autoanticorpos. Com ensaios multiplex, pode-se determinar anticorpos para um conjunto de autoantígenos-alvo mais comuns e, na vigência de reatividade a qualquer um dos antígenos testados o resultado é considerado indicativo de um teste ANA positivo.

Como os soros de pacientes com LES e outras doenças inflamatórias sistêmicas contêm vários ANAs, o enfoque num limitado conjunto de especificidades antigênicas dos autoanticorpos pode levar a resultados falso-negativos. Além disso, como os ensaios imunoquímicos proporcionam a detecção de anticorpos em níveis baixos, o significado dessa reatividade muitas vezes é questionável. Assim, embora ensaios multiplex sejam mais fáceis operacionalmente do que o teste de ANA convencional por imunofluorescência, clinicamente, este permanecer sendo considerado um importante teste laboratorial na avaliação do paciente.

Dentre as várias especificidades antigênicas dos ANAs agora identificadas, somente poucas são analisadas rotineiramente por conta de seu valor no auxílio diagnóstico e prognóstico. Para diversas DTCs, o diagnóstico pode ser facilmente determinado a partir dos achados clínicos ou por outros testes laboratoriais. Nesses casos, a determinação do ANA pode fornecer informação confirmatória, como também sugere a ocorrência de certas manifestações clínicas.

Anticorpos Anti-DNA

Os anticorpos anti-DNA (anti-DNA) se ligam a sítios antigênicos tanto da molécula de fita simples (ssDNA) como de fita dupla (dsDNA), sendo os anticorpos anti-dsDNA específicos do LES e, portanto, pesquisados rotineiramente. Anticorpos anti-dsDNA, são marcadores sorológicos de LES e representam um critério de classificação desta doença (Capítulo 74). Embora esses anticorpos possam se ligar à molécula de DNA livre, na célula, o DNA se apresenta associado a histonas formando uma estrutura denominada nucleossomo, com a molécula do DNA enrolada ao redor de um núcleo de histonas. Os anticorpos anti-DNAs podem, portanto, ser considerados um subgrupo de anticorpos antinucleossomos, os quais, provavelmente, consistem no antígeno desencadeador dessa resposta imunológica.

Na prática clínica, a detecção do anticorpo anti-dsDNA é importante na avaliação de pacientes com um amplo conjunto de manifestações clínicas, dada a heterogeneidade e a natureza multissistêmica do LES. As determinações desse anticorpo, além de apresentarem valor diagnóstico, também possuem valor prognóstico e se prestam como um índice de atividade da doença. A associação com a atividade da doença parece ser maior com a glomerulonefrite provavelmente devido ao papel dos imunocomplexos DNA-anti-DNA na imunopatogênese da lesão renal. Já a associação do anti-DNA com outras manifestações da doença está menos estabelecida limitando o uso deste marcador sorológico como uma medida de atividade de doença como um todo.

Várias abordagens imunoquímicas podem ser utilizadas para detectar anticorpos anti-DNA, embora ensaios de ELISA em fase sólida sejam convenientes e sensíveis e venham substituindo métodos radioimunológicos. Os ensaios variam com respeito ao espectro de anticorpos anti-DNAs detectado e, desta forma, os resultados obtidos por diferentes metodologias podem não se correlacionar. Com o tratamento e a remissão da doença os anticorpos anti-dsDNA podem desaparecer e com a reativação da mesma os seus níveis podem aumentar drasticamente. Esta propriedade distingue os anticorpos anti-DNA de outros ANAs no LES, cujos níveis tendem a ser mais constantes no curso da doença.

Como no caso dos outros ANAs, o surgimento de anti-DNA no soro pode preceder outras manifestações do LES e, desta forma, a sua presença em pacientes com sintomas de DTC, mas sem outros achados que permitam o estabelecimento de um diagnóstico preciso, implica que os mesmos tenham um acompanhamento clínico adequado.

Outros Anticorpos Antinucleares

Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP têm especificidades antigênicas relacionadas que comumente, ocorrem associadas nos soros de pacientes com LES, um fenômeno denominado de vinculação de anticorpos. Esses anticorpos ligam-se a proteínas nas partículas subcelulares denominadas snRNPs (*small nuclear ribonucleoproteins)* que são compostas por um complexo proteico associado a moléculas de RNAs ricos em uridina. Os anticorpos anti-Sm e anti-RNP diferem quanto à sua especificidade ao componente proteico e na sua capacidade de imunoprecipitação *in vitro* das moléculas de RNA ligadas ao complexo. Anticorpos anti-Sm ocorrem apenas em pacientes com LES e representam um marcador sorológico na classificação dessa doença. Em contraste, os anticorpos anti-RNP podem ocorrer nos soros de pacientes com outras apresentações clínicas e, quando na ausência de anti-Sm, podem identificar pacientes com características de sobreposição de DTCs, a denominada DTC mista. No LES, as frequências de anticorpos anti-Sm e anti-RNP variam entre grupos raciais e étnicos, embora não tenha sido estabelecida uma clara associação desses anticorpos com determinadas manifestações clínicas.

Os anticorpos anti-Ro e anti-La (ou anti-SS-A e anti-SS-B), compreendem outro conjunto de ANAs que ocorrem associados, e são direcionados a complexos de proteína-RNA envolvidos no metabolismo celular do RNA. Esses anticorpos são expressos mais amplamente nos pacientes com DTC sendo detectados nos soros de pacientes com LES, AR e síndrome de Sjögren, dentre outras. A determinação desses anticorpos é importante devido à sua associação com a síndrome de lúpus neonatal, que resulta da passagem

transplacentária desses anticorpos que causam bloqueio atrioventricular congênito, bem como erupção cutânea no neonato.

Embora os ANAs sejam direcionados a antígenos ubíquos, eles entretanto são expressos em padrões específicos de doença e podem apresentar associação com determinadas manifestações órgão-específicas. Dentre essas associações incluem-se a do anticorpo anti-P ribossomal com comprometimento do sistema nervoso central no LES, anticorpos anti-DNA topoisomerase 1 (anti-Scl-70) com esclerose sistêmica (esclerodermia difusa), anticorpos anticentrômero com a síndrome de CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofásica, esclerodactilia, telangiectasia) e anticorpos anti-histidil tRNA sintetase (anti-Jo-1) com doença intersticial pulmonar na polimiosite/dermatomiosite (Capítulo 277).

Além de sua associação com manifestações específicas de doença, os anticorpos para as proteínas que se ligam ao DNA e RNA, como Sm e RNP, podem contribuir para a desregulação imunológica em pacientes com doenças autoimunes pela formação de imunocomplexos contendo DNA ou RNA. Estes complexos podem estimular a produção de interferon tipo 1, tanto pela ativação dos receptores TLR como não TLR sensores de ácido nucleico, bem como de outros receptores celulares (p. ex., receptores Fc). Considerando-se que os imunoensaios para determinação dos níveis de interferon no soro dos pacientes são limitados, a presença de interferon, é evidenciada mais claramente pelo padrão de expressão gênica (*interferon signature*) nas células do sangue periférico. Uma vez que os anticorpos específicos para as proteínas complexadas ao RNA (RNP) em particular, estão associados a esse padrão de interferon, a detecção desses ANAs pode permitir a avaliação de eventuais distúrbios imunológicos tanto inespecíficos quanto específicos.

Anticorpos Antifosfolipídios

Os anticorpos antifosfolipídios (APLs), originalmente definidos pelos seus efeitos em testes de coagulação *in vitro*, estão associados à trombose *in vivo* e são denominados de anticoagulantes lúpicos (LACs). Pacientes com esses anticorpos exibem uma condição clínica denominada síndrome antifosfolipídio, que é caracterizada por trombose arterial ou venosa, trombocitopenia e abortos espontâneos de repetição no primeiro trimestre de gestação (Capítulo 179). Esta síndrome pode ocorrer isolada ou no contexto do LES, onde pode contribuir para a aceleração do processo da aterosclerose, acidente vascular cerebral prematuro e infarto do miocárdio. A avaliação laboratorial dessa condição envolve ensaios específicos de anticorpos antifosfolipídios e antiproteínas relacionadas, bem como os ensaios funcionais de coagulação. Como a expressão desses anticorpos podem variar no curso da doença, sua detecção deve ser realizada em mais de uma ocasião com pelo menos seis semanas de intervalo. Além disso, os resultados obtidos em ensaios imunoquímicos e funcionais podem não ser compatíveis, provavelmente por conta da heterogeneidade dos anticorpos.

A sorologia dos APLs é complicada porque ela está relacionada aos seus alvos antigênicos, bem como à heterogeneidade desses anticorpos. Dentre os fosfolipídios, a cardiolipina é o antígeno mais comumente empregado para essas avaliações. Embora

sejam designados como anticorpos anticardiolipina ou antifosfolipídio, esses anticorpos podem ser, na realidade, direcionados à proteína β2-glicoproteína 1; no teste de ELISA, esta proteína pode se ligar ao fosfolipídio criando sítios antigênicos. As determinações dos anticorpos anticardiolipina (aCL) por ELISA podem fornecer avaliação quantitativa dos diferentes isótipos (IgG, IgM e IgA) dos anticorpos antifosfolipídios, embora a associação com trombose parece ser mais forte com os anticorpos IgG. É importante ressaltar que, pacientes com a síndrome definida clinicamente podem não apresentar anticorpos antifosfolipídios quando detectados por esses ensaios.

Os métodos funcionais para a determinação de LACs incluem aqueles voltados à avaliação de inibição da coagulação *in vitro* (p. ex., tempo da tromboplastina parcial ativada, tempo do veneno da víbora de Russel diluído), considerando-se a discrepância existente entre a trombose *in vivo* e a anticoagulação *in vitro*. Os ensaios funcionais para detectar anticoagulantes lúpicos envolvem um estágio no qual o plasma do paciente é misturado com plasma normal para se determinar a presença de um inibidor (*i.e.*, um anticorpo) em oposição a um estado de deficiência. O mecanismo pelo qual os anticorpos antifosfolipídios e antiproteínas relacionadas causam trombose *in vivo* é desconhecido, embora esses anticorpos possam interagir com a superfície das células (p. ex., endotélio) promovendo um estado pró-trombótico.

Complemento

A avaliação do sistema complemento fornece informação valiosa quanto à presença de atividade clínica de doenças nas quais a deposição de complexo imune pode promover inflamação e lesão tecidual (Capítulo 49). O sistema complemento envolve um grande número de proteínas que funcionam em cascatas enzimáticas gerando produtos de degradação que amplificam as reações imunológicas e promovem a destruição ou a remoção de organismos estranhos, bem como de células lesadas. Com relação ao LES e em certas formas de vasculites e glomerulonefrites, os complexos imunes ativam o complemento levando à inflamação local. A ativação do sistema de complemento pode ser avaliada determinando-se o nível de complemento total no sangue por ensaios funcionais de atividade hemolítica; determinando-se os níveis de componentes individuais do complemento como C3 e C4, cujos níveis são reduzidos pela clivagem durante a ativação do complemento; pela detecção de produtos da clivagem dos componentes do complemento; e pela detecção de fragmentos do complemento ligados a eritrócitos durante a ativação do sistema. As proteínas do sistema complemento são reagentes de fase aguda e podem aumentar com a inflamação, inclusive na doença ativa. Do mesmo modo, níveis baixos podem refletir deficiência genética de complemento em vez de consumo; a deficiência genética de C1q, por exemplo, está altamente associada ao LES.

Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos

Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAs) são autoanticorpos que reagem com componentes antigênicos de neutrófilos e ocorrem particularmente em pacientes com certas formas de vasculite necrotizante ou glomerulonefrite rapidamente progressiva.

Dois tipos principais de ANCA são identificados com base nos antígenos-alvo e no padrão de marcação imunofluorescente de neutrófilos fixados: PR3-ANCA (C-ANCA) são anticorpos que reagem com a proteinase 3 (PR3) e MPO-ANCA (P-ANCA) com mieloperoxidase (MPO). No ensaio de imunofluorescência, PR3-ANCA exibem marcação no citoplasma e o MPO-ANCA na área perinuclear do citoplasma. ANCAs para outras proteínas também foram identificados, mas estes podem ocorrer também em outras condições além das vasculites.

Na avaliação da doença inflamatória multissistêmica grave, a análise de ANCA é necessária na diferenciação das possíveis etiologias. PR3-ANCA ocorre comumente em pacientes com granulomatose de Wegener, enquanto MPO-ANCA indica o curso de vasculite denominada de poliangeíte microscópica, poliarterite nodosa e doença de Churg-Strauss, entre outras (Capítulo 278). Nos pacientes com glomerulonefrite associada ao ANCA não há depósitos imunes nos rins como pode ser evidenciado pela ausência de marcação para imunoglobulinas ou complemento. Nesses casos, a doença renal é denominada glomerulonefrite pauci-imune. Embora o teste de ANCA seja útil no diagnóstico inicial, seu papel na avaliação da atividade de doença é menos evidente. Ocasionalmente, em pacientes que estão muito enfermos e não podem tolerar biópsia pulmonar ou renal, a presença de ANCA pode ser usada como evidência preliminar para o diagnóstico, a fim de permitir o início da terapia imunossupressora.

Crioglobulinas

Crioglobulinas são imunoglobulinas séricas que se precipitam sob baixas temperaturas e levam a patogênese de doença inflamatória sistêmica através da sua deposição tecidual. A presença de crioglobulina é detectada deixando a amostra de soro resfriada à temperatura de 2 a 4 °C durante um ou mais dias. Após a centrifugação, a quantidade de crioprecipitado é determinada sendo expressa como *criocrito.* A análise subsequente do crioprecipitado por ensaios imunoquímicos permite a determinação de seus componentes moleculares. As crioglobulinas podem ser classificadas em três tipos principais com base na sua composição:(1) isolada ou tipo I; (2) mista tipo II; e (3) mista tipo III. A crioglobulina tipo I consiste somente de imunoglobulina monoclonal que se precipita ao frio. As crioglobulinas tipo misto contém FRs ligados à IgG policlonal formando complexos imunes, sendo que nas do tipo II o FR IgM é monoclonal, e na do tipo III, o FR IgM é policlonal.

Crioglobulinas tipo I ocorrem em pacientes com distúrbios linfoproliferativos como na macroglobulinemia de Waldenström, no mieloma múltiplo ou no linfoma linfocítico crônico (Caps. 190 e 193). Por outro lado, pacientes com crioglobulinemia mista podem apresentar uma variedade de sinais e sintomas associados a quadros de vasculites. Essas manifestações incluem púrpura (sinal de vasculite leucocitoclástica), fraqueza, artrite e neuropatia e compreendem a síndrome conhecida como *crioglobulinemia mista essencial*. A maioria dos pacientes com essa condição tem infecção pelo vírus da hepatite C, com componentes virais presentes nos complexos imunes. Esses pacientes apresentam evidência sorológica dessa infecção, bem como manifestações relacionadas à doença

hepática de base. Similarmente a outras DTC e doenças inflamatórias sistêmicas, a avaliação dos pacientes com crioglobulinemia mista essencial requer uma visão global do paciente e do impacto da doença em vários órgãos.

Leituras sugeridas

Eriksson, C., Kokkonen, H., Johansson, M., et al. Autoantibodies predate the onset of systematic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13:R30. *Os autoanticorpos contra antígenos nucleares foram detectados vários anos antes do início dos sintomas e do diagnóstico.*

Giannakopoulos, B., Passam, F., Ioannou, Y., et al. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2009; 113:985–994. *Como descrito nesta análise, o diagnóstico de síndromes de anticorpos antifosfolípídios é complicado e envolve uma variedade de testes sorológicos e funcionais, cujos resultados devem ser interpretados no contexto da situação clínica.*

Janssens, H. J., Fransen, J., va de Lisdonk, E. H., et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1120–1126. *Fatores preditivos chave são sexo masculino, ataque anterior de artrite relatado pelo paciente, início dentro de um dia, vermelhidão nas articulações, primeiro envolvimento metatarsofalangeal articular e nível de ácido úrico superior a 5,88 mg / dL.*

Meroni, P. L., Schur, P. H. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1420–1422. *Análise.*

Pascual, E., Sivera, F., Andrés, M. Synovial fluid analysis for crystals. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:161–169. *Como identificar cristais.*

Van der Linden, M. P.M., van der Woude, D., Ioan-Facsinay, A., et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:2232–2241. *Os anticorpos para proteínas citrulinadas (ACPA) surgiram como marcadores importantes para a artrite reumatoide e a sua distinção de outras formas de artrite inflamatória.*

No Brasil

No ano de 2008 foi realizado o 3° Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEp-2 (ANA)[1,2], método hoje denominado pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares (PAAC). Esse consenso teve como objetivo definir as recomendações para padronização do ensaio, controle de qualidade e emissão dos laudos. Além disso, houve uma ampla discussão para validação e reavaliação das associações clínicas e imunológicas referentes aos padrões de ANA. Essa iniciativa é inédita e possibilitou a utilização de uma terminologia comum que facilitou muito a interpretação dos resultados pelos clínicos. Nesse aspecto, ressaltou-se que o método é um excelente exame de rastreamento de autoanticorpos sendo sua aplicação recomendada pelo Colégio Americano de Reumatologia. No entanto, os resultados devem ser avaliados dentro de um contexto de suspeita de doenças autoimunes. A caracterização posterior dos anticorpos envolvidos por método específico é fundamental para a interpretação criteriosa dos achados sorológicos.

Vale ressaltar a descrição de uma marcação nuclear com padrão caracterizado como pontilhado fino denso (*dense fine speckle* 70) associado à reatividade contra uma proteína de 75 kDa, LEDGF/p75 (*lens epithelium-derived growth factor*). Essa reatividade tem alta prevalência (33%) e se apresenta em títulos moderados a altos nas amostras de soro ANA-positivas de indivíduos saudáveis, ou seja, sem evidência de doenças

reumáticas sistêmicas autoimunes. O significado desses achados expressivos em indivíduos aparentemente saudáveis ainda é desconhecido.

Outro enfoque que tem merecido interesse quanto aos autoanticorpos nas doenças reumáticas sistêmicas autoimunes é a busca por sua relevância clínica. Nesse aspecto, inclui-se a pesquisa por outros marcadores biológicos da lesão renal no LES que os autoanticorpos anti-dsDNA que se mostram, embora não de forma universal, associados à nefrite ativa, particularmente nos quadros de lesão renal proliferativa (classe histológica tipo IV). Atribui-se também aos anticorpos antiproteína P ribossomal, outro anticorpo marcador sorológico do LES, um papel importante no quadro da lesão renal. Os achados de um estudo realizado por um grupo de pesquisadores brasileiros demonstraram através da análise de biópsias renais de pacientes lúpicos e da caracterização de autoanticorpos no soro obtidos à época da biópsia que os anticorpos anti-P quando ocorrem isoladamente discriminam pacientes com quadro de nefrite com classe histológica classe V pura (membranosa). Por outro lado, sua presença concomitante com anti-dsDNA implica o quadro de nefrite classe V com lesões proliferativas (membranoproliferativas). Dando continuidade ao papel do anticorpo anti-P na nefrite lúpica, outro estudo brasileiro mostrou ainda que a presença desse anticorpo na ausência de anti-dsDNA durante a atividade do doença renal está associada a uma melhor evolução do quadro nos pacientes.

Ainda com relação ao quadro de lesão renal no LES, um grupo de pesquisadores no Brasil com o objetivo de se verificar a relevância dos anticorpos anticromatina (DNA associado a histonas) reportou que estes anticorpos quando presentes no soro de pacientes lúpicos em títulos altos estão correlacionados com baixos níveis de C3 e C4 e com a classe histológica classe IV ou proliferativa de nefrite lúpica mesmo naqueles pacientes com ausência de anticorpos anti-dsDNA.

Bibliografia

Pfrimer, I. A.H., Francescantônio, P. L., von Muhlen, C. A. I Consenso Nacional para padronização dos laudos de ANA em Células HEp-2. (pelos participantes do I Consenso). *Rev Bras Reumatol*. 2001; 41(5):267–273.

Dellavance, A., Gabriel Júnior, A., Cintra, A. F.U., Ximenes, A. C., Nuccitelli, B., Taliberti, B. H., Moreira, C., von MuhlenCA, Bichara, C. D., dos Santos, C. H.R., Yano, C. M., Mangueira, C. L.P., Carvalho, D. G., Bonfá, E., Doi, E. M., Guimarães, F. N.C., Araújo, F. I., Mundim, H. M., Rego, J., Vieira, L. E.A., Poli, L., Andrade, L. E.C., Callado, M. R., Mesquita, M. M., Sugiyama, M., Slhessarenko, N., da Silva, N. A., Carballo, O. G., Leser, P. G., Francescantonio, P. L.C., Jarach, R., Xavier, R. M., Levy, R. A., Neves, S. P.F., Cruvinel, W. M., Santos, W. S. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2. Definições para a padronização da pesquisa de autoanticorpos contra constituintes do núcleo (ANA HEp-2), nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico e suas associações clínicas. *Rev Bras Reumatol*. 2003; 43(3):129–140.

Dellavance, A., Viana, V. S., Leon, E. P., Bonfa, E. S., Andrade, L. E., Leser, P. G. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol*. 2005; 32(11):2144–2149.

Mahler, M., Parker, T., Peebles, C. L., Andrade, L. E., Swart, A., Carbone, Y., Ferguson, D. J., Villalta, D., Bizzaro, N., Hanly, J. G., Fritzler, M. J. Anti-DFS70/LEDGF Antibodies Are More Prevalent in Healthy Individuals Compared to Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2012; 39(11):2104–2110.

do Nascimento, A. P., Viana, V. S.T., Testagrossa, L. A., leon, E. P., Borba, E. F., Barros, R. T., Bonfa, E. Antibodies to ribosomal P proteins: A potential serologic marker for lupus membranous glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:1568–1572.

de Macedo, P. A., Borba, E. F., Viana Vdos, S., Leon, E. P., Testagrossa Lde, A., Barros, R. T., Nascimento, A. P., Bonfá, E. Antibodies to ribosomal P proteins in lupus nephritis: a surrogate marker for a better renal survival? *Autoimmun Rev*. 2011; 10(3):126–130.

Carvalho, J. F., Viana, V. S.T., Borba, E. F., Nascimento, A. P., leon, E. P., Testagrossa, L. A., Barros, R. T., Bonfa, E. High-titer antichromatin antibody is associated with proliferative class IV of lupus nephritis. *Clinical Rheumatology*. 2008; 27:1417–1421.

Estudos por imagem nas doenças reumáticas

Lynne S. Steinbach

Nas doenças reumáticas, a imagem é essencial para o diagnóstico e a avaliação da progressão da artropatia. A principal ferramenta de imagem sempre foi a radiografia. E continua sendo, pois fornece uma avaliação basal do osso, da articulação e dos tecidos moles com custo relativamente baixo. Quase sempre a informação fornecida é adequada ao diagnóstico e ao tratamento. Outras modalidades de imagens, como imagem por ressonância magnética (IRM), tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia e cintilografia óssea, podem auxiliar na caracterização e acompanhamento da doença reumática. Este capítulo discute as várias opções de imagem para avaliação da doença reumática e descreve suas capacidades e uso apropriado.

Radiografia

A imagem radiográfica representa um mapa da atenuação da radiação através de vários tecidos ao longo do curso do feixe de raios X. Uma estrutura branca como o osso atenua mais radiação que uma estrutura mais escura como a cartilagem, músculo ou derrame articular. Um detector analógico com um filme de cassete tem sido usado para fazer imagens do corpo há mais de um século.

A radiografia digital está sendo cada vez mais utilizada para fazer imagens. Ela emprega uma chapa de imagem de fósforo fotoestimulado e um leitor-escritor de imagem que processa a informação da imagem latente. Quando a chapa absorve raios X, a energia é convertida em energia luminosa por fluorescência, com a intensidade da luz sendo proporcional à energia absorvida pelo fósforo. A luz estimulada é usada para criar uma imagem digital. Esta é transferida para um filme de raios X ou para um sistema de arquivamento de fotos (PACS), utilizado pelo médico para visualização. As imagens digitais têm vantagens sobre a radiografia convencional, visto que elas podem ser manipuladas pelo tecnólogo ou pelo médico na estação do PACS quanto a contraste e brilho, bem como extensão e nível da janela. A ampliação e a quantificação também são possíveis. As imagens podem ser facilmente armazenadas e recuperadas de um servidor.

A radiografia é a técnica de imagem inicial usada para avaliação da artropatia. As radiografias são acessíveis, facilmente encontradas e reproduzem imagens da articulação com alta resolução espacial. Frequentemente, uma radiografia é tudo de que se precisa

para avaliar uma lesão articular. As radiografias demonstram alterações na articulação com alta resolução de até aproximadamente 0,05 mm em tamanho. Nenhum outro estudo de imagem é capaz de atingir esse grau de resolução espacial. A radiografia pode fornecer avaliação detalhada do córtex ósseo. Características como diminuição do espaço articular, erosão, subluxação, calcificação, nova formação óssea, formação de cisto subcondral, esclerose subcondral e edema dos tecidos moles podem ser avaliadas em radiografias (Fig. 266-1).

FIGURA 266-1 Aspecto da artrite reumatoide em uma radiografia anteroposterior da mão. Os achados incluem estreitamento no espaço articular nas articulações radiocárpica e metacarpofalangeanas (MCF), com subluxação das articulações MCF e da articulação interfalangeana do polegar, bem como erosões das cabeças metacarpais e das articulações interfalangeanas proximais (IFP).

As radiografias devem ser obtidas com pelo menos duas imagens do osso em questão, com um ângulo de 90 graus uma com relação à outra para detectar e caracterizar anomalias como erosão, efusão, edema dos tecidos moles, subluxação, deslocamento e fratura. As imagens-padrão geralmente consistem em uma imagem frontal e uma lateral, mas, eventualmente, são necessárias imagens oblíquas e especiais, particularmente quando cotovelo, pulso, dedos, tornozelo, pé, dedos dos pés, pelve ou articulações sacroilíacas são avaliados. Imagens com carga das articulações podem ser de valor para avaliar a diminuição do espaço articular. Isto é particularmente verdadeiro em relação ao

joelho. Embora não haja consenso geral sobre imagens de rotina para as várias articulações, as imagens de triagem recomendadas estão listadas na Tabela 266-1.

Tabela 266-1

Visualizações da triagem radiográfica de rotina do esqueleto

MEMBROS SUPERIORES	
Dedos	PA, lateral (separar os dedos)
Mão	PA, oblíqua, lateral
Punho	PA, lateral (ambos com posicionamento neutro); incidência oblíqua (posição de segurar a bola) útil para artrites inflamatórias
Antebraço	AP, lateral
Cotovelos	AP (supinado), lateral (90 graus de flexão), oblíquos conforme necessário
Úmero	AP, lateral
Articulação glenoumeral	AP, rotação interna e externa (incidência axilar, Grashey ou transtorácica)
Acromioclavicular	AP, 15° cefálica AP (sustentação de peso bilateral se for deslocamento)
Esterno	AP, AP oblíquo (também incidência Hobbs ou incidência lordótica)
MEMBRO INFERIOR	
Quadril	Rotação interna AP, perna de rã lateral (ou mesa cruzada)
Fêmur	AP, lateral
Joelho, artrite	Incidências PA flexionada e AP com carga, lateral
Joelho, articulação patelofemoral	Incidência de Merchant (flexão de 45°)
Tíbia/fíbula	AP, lateral
Tornozelo	AP, lateral, encaixe
Pé	AP, lateral, medial oblíquo (lateral com peso e simulado para anomalia de alinhamento do pé)
Articulação subtalar	Lateral, incidência de Harris-Beath
Calcâneo	Lateral, incidência craniocaudal angulada AP
Dedos dos pés	AP, lateral, AP oblíqua
ESQUELETO AXIAL	
Coluna cervical	AP, lateral, boca aberta (odontoide), incidência de nadadores para coluna cervical inferior, incidências oblíquas ou pilares para articulação da face
Coluna torácica	AP, lateral, incidência de nadadores para coluna torácica superior
Coluna lombar	AP, lateral; oblíquas para partes interarticulares, laterais de flexão/extensão para subluxação
Sacro	AP angulada 30 °cefálica, lateral
Cóccix	AP angulada 10° caudal, lateral
Articulação sacroilíaca	AP angulada 30° cefálica
Pélvis	AP, incidência de Judet e/ou incidência da entrada/saída para fraturas do anel pélvico

Modificado de Lee JHE. Imaging modalities. In: Johnson T, Steinbach L, eds. *Essentials of Musculoskeletal Imaging.* Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2004:6.

Por terem uma resolução de contraste ruim, as radiografias não revelam todos os

aspectos da artropatia. Diferentemente da IRM, as radiografias não têm a capacidade de detectar perda e erosão precoces de cartilagem, especialmente nas grandes articulações. Patologias dos tecidos moles e anomalias musculares não podem ser avaliadas por radiografia do mesmo modo que o podem por IRM. Radiografias também não são tão sensíveis para avaliar a atividade da doença. Outras técnicas de imagem (discutidas mais adiante) têm essas vantagens e são consideradas complementares às radiografias na avaliação da articulação e doenças dos tecidos moles.

A fluoroscopia, que emprega imagem de raios X em tempo real, é um método rápido e preciso para introdução de agulha durante aspirações e injeções, particularmente para articulações que são profundas ou complexas e difíceis de entrar com a técnica cega, como o quadril, o ombro e as articulações sacroilíacas. A gravação do movimento articular é útil para registrar a cinemática da articulação. Devido à alta dose de radiação, o tempo da fluoroscopia deve ser mínimo. Tomografia computadorizada e ultrassonografia são outros métodos de imagem úteis para aspiração e injeção articulares que serão discutidos posteriormente neste capítulo.

Imagem por ressonância magnética

As demandas de imagem estão aumentadas nesta era de abordagens terapêuticas destinadas para bloquear a progressão da artrite. Durante as duas últimas décadas, a IRM se tornou a modalidade de imagem preferida para avaliação dos tecidos moles da articulação, das estruturas medulares e da patologia muscular, pois proporciona uma resolução de alto contraste que permite a diferenciação dos vários tecidos moles entre si. Estruturas articulares anormais geralmente exibem intensidades de sinal diferentes dos seus equivalentes normais. Alterações morfológicas que resultam de destruição do tecido pela artropatia e pela inflamação muscular também podem ser identificadas.

A IRM aplica um forte campo magnético com pulsos de radiofrequência que passam através de vários tecidos corporais para produzir diferentes intensidades de sinal. Cada estrutura do tecido mole contém propriedades únicas que dão a ela uma intensidade de sinal característica, baseada na densidade do próton, no tempo de relaxamento T1 e na densidade do spin do tecido. Várias sequências de pulso podem ser usadas para avaliar a articulação.

Muitos fatores podem influenciar a resolução espacial e, assim, a qualidade da IRM. Estes incluem a força do campo e a seleção da bobina. A maior parte das imagens é realizada em ímãs supercondutores de alto campo. Ímãs permanentes ou resistivos também estão em uso em forças de campo mais baixas. Em geral, quanto mais alta a força do campo, melhor o sinal proveniente do tecido e mais curto o tempo de imagem.

Há cinco tipos de ímãs utilizados para produzir imagens clínicas das articulações: (1) campo ultra-alto (3,0 T); campo alto (1,0-2,0 T); campo médio (0,3-1,0 T); campo baixo (> 0,1 a 0,2 T); e campo ultrabaixo (> 0,1 T). A maioria dos equipamentos opera entre 0,3 e 1,5 T. Escaneadores abertos são menos confinantes para pacientes claustrofóbicos, mas geralmente não estão disponíveis no conjunto de campos mais altos (acima de 1,0 T), que fornece resolução elevada. Esses equipamentos de campo ultra-alto oferecem maior

resolução espacial e estão sendo cada vez mais usados para fazer imagens de pequenas articulações e cartilagens.

Bobinas também são importantes para fazer uma imagem apropriada da articulação na IRM. São dispositivos elétricos que podem gerar ou detectar um campo magnético. Elas são colocadas sobre a região de interesse do corpo, mantendo o campo de visão o mais baixo possível, e melhoram a resolução espacial. Muitos tipos de bobinas de diversos fabricantes estão disponíveis para diferentes tamanhos e configurações de articulação, incluindo ombro, extremidades e punhos, e também bobinas flexíveis. Bobinas dispostas em fase usam vários rolos em um componente, possibilitando um campo de visão mais amplo, e são frequentemente usadas em imagens da coluna vertebral. O agente de contraste amplamente usado para estudos por ressonância magnética (RM) é um sal neutro, hidrofílico, de quelato de gadolínio, o dietilenotriaminopenta-acetato de gadolínio (Gd-DTPA). O gadolínio pode ser injetado por via intravenosa ou diretamente na articulação. A injeção intravenosa (artrografia indireta por ressonância magnética) carrega o contraste no sistema vascular para áreas de hiperemia e inflamação. Ela é recomendada para avaliação da atividade sinovial em doenças inflamatórias articulares. O gadolínio é absorvido pela sinóvia inflamada e é capaz de demonstrar *pannus* espessado. A inclinação da curva de tempo *versus* intensidade do sinal é útil para mostrar atividade inflamatória e o gadolínio é comumente empregado em pesquisa e estudos clínicos.

Pacientes com doença renal que recebem a injeção intravenosa de gadolínio podem desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica (FSN). Quando o rim não consegue clarear suficientemente o gadolínio, ele produz fibrose de muitos tecidos, incluindo pele, músculo, coração, nervos e pleura. Até o momento, a FSN tem sido encontrada apenas em pacientes que recebem gadolínio intravenoso com insuficiência renal aguda ou crônica e uma taxa de filtração glomerular (TFG) de menos de 30 mL/min/1,73 m^2, com insuficiência renal aguda de qualquer gravidade devido à síndrome hepatorrenal ou no período perioperatório de transplante de fígado. As alterações na pele com FSN são geralmente bilaterais e simétricas, envolvendo principalmente o tronco e as extremidades. Essas alterações podem simular esclerose sistêmica, mas, ao contrário dessa doença, a face é geralmente poupada. Se a função renal melhora, as lesões cutâneas podem se estabilizar ou melhorar, embora o processo progrida em alguns pacientes afetando a mobilidade e causando dor intensa.

A injeção de gadolínio diluído na articulação (artrografia direta por RM) é útil no delineamento de estruturas para definir se há lesão morfológica. Essa técnica é particularmente eficaz para visualização de pequenas estruturas, como o *labrum* do quadril ou do ombro, se não houver derrame articular. Ela também é útil para demonstrar desarranjo de estruturas dos tecidos moles que normalmente impedem a comunicação entre os compartimentos da articulação, como o manguito rotador, a fibrocartilagem triangular do pulso e os ligamentos nas várias articulações.

Especialmente com relação às doenças reumáticas, a IRM demonstra derrame articular, massas intra-articulares, sinovite, dano à cartilagem hialina e à fibrocartilagem, tendões, ligamentos, osso, músculo e tecidos moles circunvizinhos (Fig. 266-2). A IRM é sensível

para anomalias medulares, como edema reacional e erosão por artrite, embora possa não ser específica e processos infecciosos possam ter uma aparência semelhante. A hemossiderina tem uma intensidade de sinal baixa característica na IRM que possibilita a caracterização de artropatias, como a sinovite vilonodular pigmentada e a hemofilia. A IRM é útil para detecção precoce de osteonecrose, particularmente quando as radiografias estão normais. Ela também é usada na avaliação da coluna vertebral quanto à doença do disco, compressão da raiz nervosa e alterações inflamatórias.

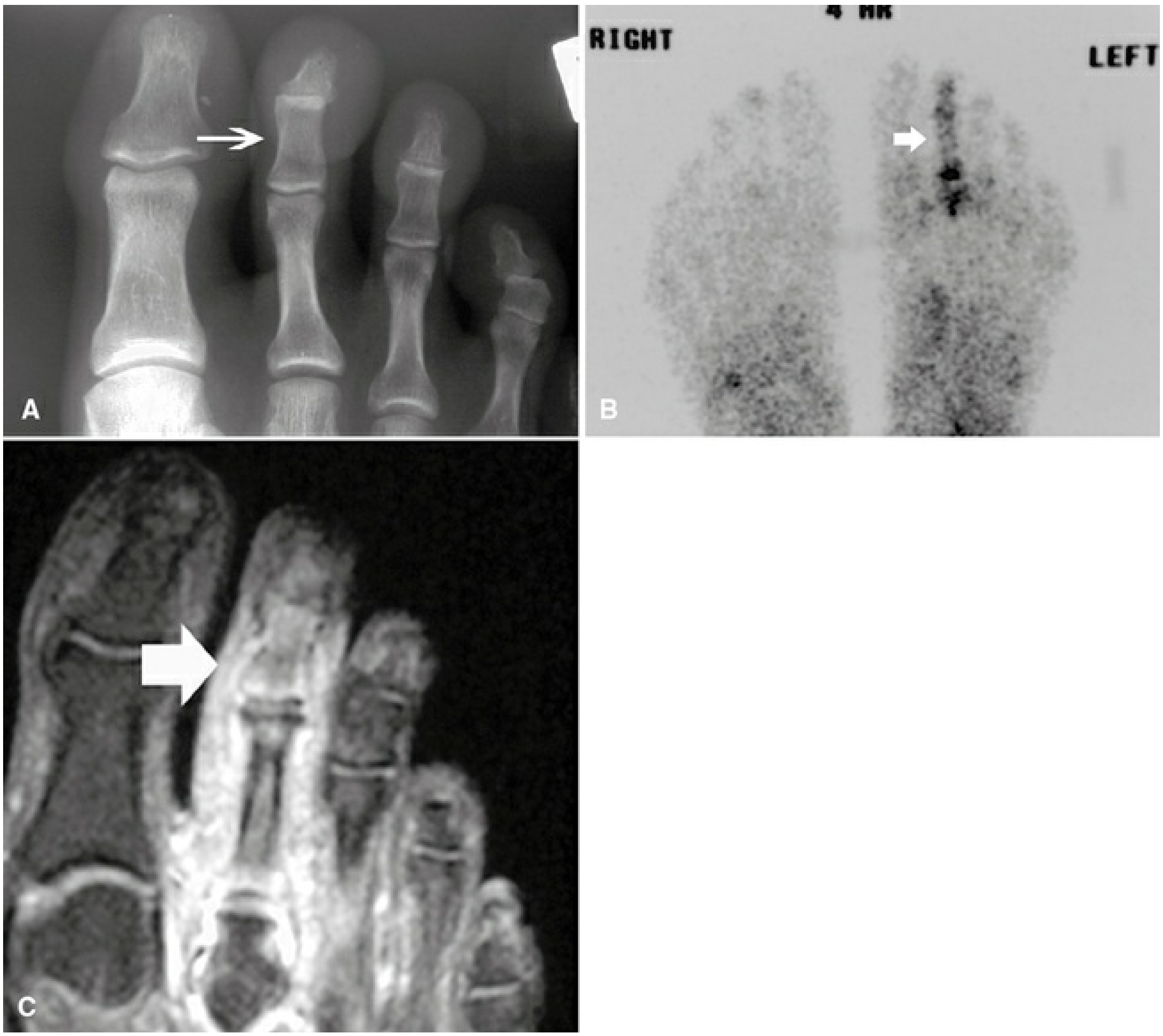

FIGURA 266-2 Dedos em salsicha na artrite psoriásica demonstrados nas radiografias, cintilografia e imagem por ressonância magnética.
A, Radiografia anteroposterior do antepé demonstra edema de tecidos moles do segundo dedo sem comprometimento ósseo evidente *(seta)*. **B**, Há uma captação elevada do radioisótopo de tecnécio-99m metileno difosfonato *(seta)* em todo o segundo dedo da articulação metacarpofalangeana à falange distal sobre a cintilografia óssea, sugerindo a osteíte e inflamação dos tecidos moles. **C**, Uma imagem coronal por ressonância magnética ponderada em T1 com supressão de gordura do segundo dedo obtida após administração de gadolínio intravenoso revela alta intensidade de sinal *a* no osso e tecidos moles adjacentes, consistente com osteíte e inflamação dos tecidos moles.

As desvantagens da IRM incluem o fato de que ela é mais cara que a TC e outras modalidades de imagem e pode ser claustrofóbica. A calcificação não é facilmente

identificada na IRM e radiografias ou escaneamento por TC são frequentemente complementares nesse aspecto. A IRM é contraindicada em pacientes que têm determinados dispositivos implantados em seus tecidos. Estes incluem implantes cocleares, algumas valvas cardíacas, marca-passos cardíacos e implantes espinhais. Implantes metálicos, como próteses articulares e aparelhos da coluna vertebral, não são contraindicados para a IRM. Embora dispositivos metálicos possam causar alguma distorção da imagem, materiais mais modernos, como o cobalto-cromo, causam menos artefato. Vários parâmetros de imagem também podem ser ajustados para melhorar a visibilidade dos tecidos ao redor dos dispositivos metálicos, possibilitando a interpretação diagnóstica.

Ultrassom

Na captação de imagem por ultrassom, ondas de som são pulsadas através dos tecidos para obter uma imagem que possa localizar e caracterizar a patologia. Através dos anos, a resolução aumentou notoriamente. Aparelhos portáteis também estão sendo usados, especialmente por não radiologistas. Elas são adequadas para injeções e para detecção de coleções líquidas e tenossinovite, mas não fornecem a anatomia detalhada, necessitando, nesses casos, de aparelhos de maior definição.

O ultrassom fornece um método mais barato e não invasivo para visualizar estruturas articulares como tendões, ligamentos, fibrocartilagem, músculos e massas dos tecidos moles sem o uso de radiação ionizante. Áreas de dor e edema podem ser escaneadas em tempo real com relação ao lado oposto para comparação. O líquido dentro da bainha do tendão pode ser facilmente avaliado. Líquido, sangue, pus e mucina nos cistos sinoviais, cistos, bolsas, hematomas, coleções serosas e abscessos podem ser distinguidos de massas sólidas com base na ecogenicidade (Fig. 266-3). Áreas ao redor de dispositivos metálicos ou outros implantes são facilmente avaliadas para tais massas sem o artefato que poderia limitar a avaliação por IRM ou TC.

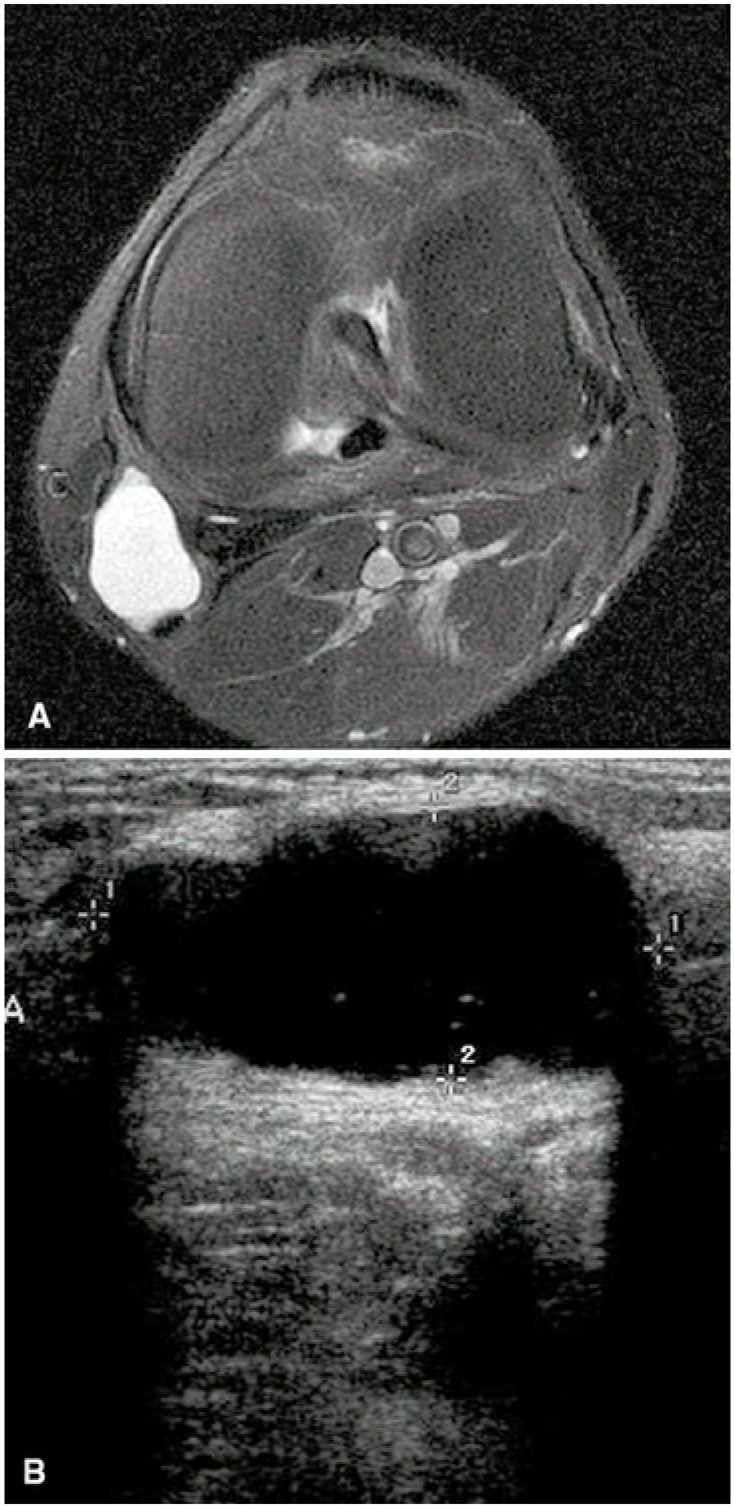

FIGURA 266-3 Cisto sinovial no joelho demonstrado na ressonância magnética e a ultrassonografia.
A, Uma imagem por ressonância magnética axial ponderada em T2 com supressão de gordura do joelho demonstra uma massa de alta intensidade de sinal na face posterior do joelho. Sem gadolínio intravenoso para mostrar o padrão de realce, é difícil determinar se a massa é cística ou sólida. **B**, O ultrassom demonstra que esta massa é hipoecoica – um achado consistente com um cisto sinovial. Essa aparência hipoecogênica também é vista em bursas, como um cisto poplíteo, mas um cisto poplíteo se situa entre os tendões do gastrocnêmio e semimembranoso, diferente deste cisto.

A hipervascularidade é um componente da doença articular inflamatória. A resposta angiofibroblástica nos tendões pode ser avaliada por imagens com Doppler, um método sonográfico que avalia o fluxo vascular. Essa informação pode ser usada para o diagnóstico e avaliação de resposta terapêutica e para identificar locais para injeções de

agentes anestésicos ou esteroides.

O ultrassom pode demonstrar propriedades dinâmicas dos tendões e outras estruturas. A capacidade de tempo real possibilita a identificação de subluxação e impactação, localizando causas de dor com certos movimentos. A ultrassonografia é um método rápido e barato para realizar aspirações e injeções precisas nas articulações e estruturas dos tecidos moles, como bainhas de tendões e bursas. Áreas da doença por deposição de cristais de hidroxiapatita podem ser aspiradas e injetadas.

O ultrassom é uma técnica dependente de operador, com uma curva de aprendizagem ascendente. Algumas estruturas articulares importantes estão em áreas sonograficamente inacessíveis, como as ocultadas pelo osso. Isso inclui porções do menisco e os ligamentos cruzados do joelho, os lábios do quadril e do ombro, e algumas porções da cartilagem hialina que são mais facilmente vistas com IRM.

Tomografia computadorizada

A TC emprega uma fonte de raios X com vários detectores abrigados em um *gantry* circular que gira 360 graus ao redor do paciente. O computador processa os dados que são exibidos tomograficamente e em vários planos com cortes finos. Há também possibilidade de realizar uma reconstrução tridimensional da parte do corpo. Escaneadores de TC mais modernos aumentaram o número de detectores e são capazes de produzir imagens mais rapidamente e com cortes mais finos. Eles empregam escaneamento espiral ou helicoidal por meio de rotação contínua da fonte de raios X e dos detectores enquanto o paciente se move na mesa ao longo do *gantry*.

A TC é útil para avaliar alinhamento e fraturas vertebrais, bem como anomalias dos ossos planos e da pelve. Fraturas complexas são mais bem avaliadas com TC. Articulações que são difíceis de avaliar em radiografias, incluindo a sacroilíaca, a temporomandibular, o punho e as articulações esternoclaviculares, são bem vistas na TC. Entretanto, o desarranjo interno dessas articulações é mais bem avaliado com IRM, que apresenta um contraste superior dos tecidos moles.

Existem diversos agentes de contraste iodado que podem ser injetados intravenosamente para realçar o estudo por TC. O contraste tem atenuação mais alta e se difunde hematogenicamente para áreas muito vascularizadas e inflamadas. A IRM com gadolínio é o método preferido para demonstrar *pannus* e inflamação articular, e caracterizar uma massa de tecido mole. A TC com contraste pode ser usada para determinar se a massa é cística ou sólida em pacientes nos quais a IRM é contraindicada (p. ex., aqueles com claustrofobia, clipes de aneurisma ou marca-passos cardíacos). A ultrassonografia também pode ser usada para esse propósito. Acúmulos de líquidos como abscessos, seromas, bolsas e cistos sinoviais são identificados em todas as três modalidades de imagem.

A artrografia por TC também pode ser realizada. Esta é útil quando a IRM é contraindicada. A injeção intra-articular de material de contraste iodado ou ar ambiente, ou ambos, recobre as estruturas articulares e pode ser útil para a visualização de pequenos e grandes defeitos de cartilagem, fibrocartilagem, tendão e rompimentos de

ligamento, e corpos ossificados e cartilaginosos.

Deve-se ter em mente que a dose de radiação proveniente da TC é alta, especialmente com os escaneadores mais modernos. Repetidos exames por imagem com TC ou uma solicitação de TC em uma criança ou mulher grávida devem ser cuidadosamente considerados em termos de risco *versus* benefício. Algoritmos para reduzir a dose tecidual são usados para crianças e outros pacientes vulneráveis. As imagens resultantes são de resolução mais baixa, mas geralmente fornecem informação adequada para o diagnóstico.

Artrografia

A artrografia envolve a colocação de uma agulha para dentro da articulação com a aspiração do líquido articular e injeção de um agente de contraste para realçar a imagem. Ela é muitas vezes realizada para excluir uma infecção em pacientes com dor no quadril ou naqueles pacientes com prótese total da articulação. Ela também é usada ocasionalmente para determinar se há um rompimento de toda a extensão do manguito rotador, fibrocartilagem triangular do pulso ou ligamentos colaterais do cotovelo e tornozelo. No entanto, talvez a IRM tenha substituído a artrografia convencional para essa indicação na maioria dos centros.

A artrografia pode ser combinada com IRM ou TC para avaliar melhor as estruturas internas por meio da distensão articular e revestimento com contraste das estruturas ao longo da superfície articular, como *labrum*, ligamentos e cápsula. Isso é discutido nas seções sobre as modalidades de imagens individuais.

Cintilografia

A cintilografia emprega detectores na forma de uma câmara gama que pode identificar a decomposição de isótopos radioativos injetados intravenosamente. A cintilografia óssea é usada para identificar sítios de atividade nas doenças reumáticas. O escaneamento ósseo emprega metileno difosfato de tecnécio 99m (Tc99m- MDP) como marcador radioativo. O isótopo se move para áreas de alto *turnover* ósseo e fluxo vascular, bem como áreas de deposição de cálcio ou de osso. Escaneamentos ósseos trifásicos são obtidos em vários intervalos após a injeção. As imagens são obtidas em três instantes de tempo: a fase vascular inicial, a fase intermediária de coleção sanguínea e a fase final. Cada fase possibilita caracterização adicional do processo da doença. A captação anormal do traçador é observada em áreas de inflamação, infecção, neoplasia, osteonecrose e fratura (Fig. 266-2). O escaneamento é mais útil para identificar a localização de lesões no esqueleto, mas não é específico. Frequentemente, é necessária imagem adicional da área anormal para caracterizar a patologia.

Leituras sugeridas

Douis, H., Gillett, M., James, S. L. Imaging in the diagnosis, prognostication, and management of lower limb muscle injury. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011; 15:27–41. *Análise das características biomecânicas e imagens de lesões musculares agudas comuns.*

Douis, H., James, S. L., Davies, A. M. Musculoskeletal imaging: current and future trends. *Eur Radiol*. 2011; 21:478–484. *Análise.*

French SD, Green S, Buchbinder R, et al. Interventions for improving the appropriate use of imaging in people with musculoskeletal conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD006094. *A maioria das intervenções melhorou a utilização dos procedimentos radiográficos.*

Hayashi, D., Guermazi, A., Crema, M. D., et al. Imaging in osteoarthritis: what have we learned and where are we going? *Minerva Med*. 2011; 102:15–32. *Análise com base na radiografia convencional e na ressonância magnética, mas também incluindo ultrassom, cintilografia e tomografia computadorizada.*

Jain, M., Samuels, J. Musculoskeletal ultrasound in the diagnosis of rheumatic disease. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68:183–190. *A visão geral deste procedimento é cada vez mais útil.*

Turecki, M. B., Taljanovic, M. S., Stubbs, A. Y., et al. Imaging of musculoskeletal soft tissue infections. *Skeletal Radiol*. 2010; 39:957–971. *Análise incluindo bursite sépica, tenossinovite, fasciite e abscesso.*

Estrutura e função do tecido conjuntivo

Richard F. Loeser

O tecido conjuntivo forma a arquitetura do sistema musculoesquelético e funciona como um reservatório para o armazenamento de factores de crescimento, citocinas e células mesenquimais precursoras indiferenciadas que regulam o reparo e remodelação em resposta a lesões e doenças. As articulações são constituídas por vários tipos de tecido conjuntivo, incluindo músculo, osso, tendão, ligamento, cartilagem, menisco e sinóvia, que funcionam em conjunto, permitindo o movimento da articulação. Esses tecidos apresentam características distintas na ressonância magnética devido a sua composição diferenciada de células e composição da matriz (Fig. 267-1). Nesse tipo de exame, tecidos com uma quantidade maior de água, como gordura e cartilagem, aparecem mais claros do que os tecidos muito densos, como o osso subcondral, o qual aparece escuro.

FIGURA 267-1 Ressonância magnética de uma articulação do joelho demonstrando a diversidade das estruturas do tecido conjuntivo.
A imagem foi obtida com um 1,5-Tesla usando um protocolo de imagem ponderada T2 spin-echo. Os tecidos com um conteúdo mais elevado de água, como a cartilagem adiposa e articular, aparecem mais claros, assim como o líquido sinovial. O osso subcondral é escuro em função de um conteúdo alto em mineral e baixo em água e pode ser visto logo abaixo da fina camada de cartilagem articular. (Cortesia de Dr. Carol Muehleman, Rush Medical College, Chicago.)

Apesar de sua diversidade, tecidos conjuntivos têm em comum células, geralmente de origem mesodérmica, que possuem uma matriz celular abundante. As células com um tipo particular de tecido conjuntivo controlam a composição da matriz extracelular que, por sua vez, determina as propriedades físicas do tecido. Existem vários tipos de células de tecido conjuntivo, desde fibroblastos que estão presentes no tecido conjuntivo encontrado na pele, sinóvia, tendões, ligamentos e fáscia, até células mais especializadas, como os condrócitos e osteoblastos, encontrados na cartilagem e no osso, respectivamente (Tabela 267-1). As membranas basais são uma forma especial de tecido conjuntivo, uma vez que são produzidas pelas células epiteliais e endoteliais e não pelas células mesenquimais. A matriz de tecido conjuntivo consiste em uma rede intrincada de proteínas e outras macromoléculas que são responsáveis pela função única de cada tipo de tecido conjuntivo. Os tecidos conjuntivos que devem sustentar grandes cargas de tração, como os tendões, têm um conteúdo rico em fibras colágenas, enquanto tecidos que devem resistir à compressão, como a cartilagem, possuem um conteúdo rico em proteoglicanos.

Tabela 267-1

Diversidade de estruturas que contêm tecido conjuntivo

ESTRUTURA	FUNÇÃO	CÉLULAS	PRINCIPAIS COMPONENTES DA MATRIZ
Tecido adiposo	Armazenamento energético, proteção orgânica	Adipócitos, fibroblastos	Fibras reticulares finas
Membrana basal	Suporte e barreira de filtração	Células endoteliais e epiteliais	Colágeno tipo IV, laminina
Osso	Suporte esquelético, produção de célula sanguínea, armazenamento de minerais	Osteoblastos, osteoclastos, osteócitos	Colágeno tipo IV, osteocalcina, sialoproteína óssea, hidroxiapatita
Cartilagem	Possibilita o movimento articular, transmite as cargas	Condrócitos	Colágeno tipo II, agrecano
Derme	Suporte e elasticidade	Fibroblastos	Colágeno tipo I, elastina
Ligamento	Conecta um osso ao outro	Fibroblastos	Colágeno tipo I, proteoglicanos pequenos
Tendão	Conecta o músculo ao osso	Fibroblastos	Colágeno tipo I, pequenos proteoglicanos pequenos
Estroma	Suporte de órgãos	Fibroblastos, células órgão-específicas	Colágenos tipo I e VI, fibronectina
Sinóvia	Revestimento articular, produção de líquido sinovial	Fibroblastos, macrófagos	Colágenos tipo I e III
Parede vascular	Suporte estrutural dos vasos sanguíneos	Células musculares lisas da parede do vaso	Colágeno tipo III, elastina

Devido à ampla distribuição dos tecidos conjuntivos no corpo humano, as doenças que afetam as suas células ou as proteínas da matriz extracelular frequentemente têm

manifestações sistêmicas. Essas doenças do tecido conjuntivo podem ser classificadas em três formas: aquelas que surgem de uma mutação no gene codificador de uma proteína do tecido (p. ex., síndrome de Marfan), aquelas que são resultantes de um processo inflamatório originado no tecido, algumas vezes de origem autoimune, (p. ex., artrite reumatoide) e aquelas que são resultantes de processo degenerativo frequentemente associado ao envelhecimento (p. ex., osteoartrite). Uma compreensão básica da composição dos vários tecidos conjuntivos e como esta composição relaciona-se com estrutura e função é importante para entendermos a apresentação clínica, bem como o tratamento das doenças musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo.

Proteínas e macromoléculas do tecido conjuntivo

Tecidos conjuntivos são compostos de vários tipos de colágenos, proteoglicanos, elastinas e glicoproteínas matriz, Colágeno é a proteína mais abundante no corpo; é responsável por cerca de 25 a 30% da massa total de proteínas. Os colágenos são proteínas constituídas por uma tripla hélice que é formada quando três cadeias de peptídeos, chamadas de *cadeias α*, se ligam para formar uma molécula de colágeno. Mais de 30 genes codificadores de colágeno para as cadeias *α* de colágeno, que se combinam para formar mais de 20 tipos diferentes de colágeno. Os tipos de colágeno podem ser agrupados por estrutura e função e incluem colágenos fibrilares (colágenos tipos I, II, III, V e XI), colágenos associados a fibrilas (colágenos tipos IX, XII e XIV), colágeno da membrana basal (tipo IV), colágenos que formam redes (tipos VI, VIII e X). Outros incluem fibrilas de suporte (VII) e colágenos multiplexos (tipos XV e XVIII).Os tecidos, que devem suportar altas cargas biomecânicas, como osso, tendão e cartilagem, são constituídos por grandes quantidades de colágenos fibrilares longos, principalmente colágeno do tipo I no osso e nos tendões, e colágeno tipo II na cartilagem. Os tecidos conjuntivos frouxos, como os das membranas basais e do estroma dos órgãos, são submetidos a uma carga mecânica muito menor, mas necessitam de matriz que permita a difusão mais rápida de moléculas e que possua maior quantidade de colágenos de suporte e menos colágeno fibrilar. Um trabalho recente em humanos correlacionando mutações em genes específicos de colágenos com fenótipos de doenças e também estudos de fenótipos após mutação genética em camundongos transgênicos agregaram conhecimento sobre a função do colágeno. Alguns exemplos incluem a “doença dos ossos de vidro” ou osteogênese imperfeita relacionada com mutações do colágeno tipo I, osteoartrite prematura grave associada às mutações do colágeno tipo II e fragilidade de vasos sanguíneos e cápsula de vísceras na síndrome de Ehlers-Danlos do tipo IV devido a mutações no colágeno tipo III. A produção excessiva de colágeno também pode prejudicar a função tecidual por causar fibrose tecidual, conforme observado na esclerodermia. Finalmente, tecidos conjuntivos frágeis podem resultar de uma produção anormal de colágeno e de suas moléculas associadas, como ocorre no escorbuto devido à deficiência de vitamina C. A vitamina C (ácido ascórbico) serve como um cofator para a reação de hidroxilação necessária para modificar os resíduos prolil e lisil específicos no procolágeno, e sua deficiência reduz a secreção, estabilidade ou ligações

intermoleculares do colágeno.

Proteoglicanos são constituídos por um núcleo proteico ao qual oligossacarídeos de cadeias curtas e glicosaminoglicanos de cadeias mais longas estão ligados covalentemente. A composição e comprimento das cadeias de glicosaminoglicano, assim como a sequência e comprimento do núcleo proteico, determinam o tamanho e função de cada tipo específico de proteoglicano. O sulfato de condroitina, o sulfato de queratano, o sulfato de heparina e o sulfato de dermatano são quatro formas diferentes de glicosaminoglicanos que consistem na repetição de unidades de dissacarídeos. Os sulfatos presentes nos glicosaminoglicanos criam um ambiente hidrofílico de carga altamente negativa. O agrecano é um exemplo de um proteoglicano muito grande (peso molecular >200.000 kD), presente na cartilagem, e que contém um núcleo proteico de cerca de 2.000 aminoácidos, aos quais estão ligadas cerca de 100 cadeias longas de sulfato de condroitina, cerca de 30 cadeias mais curtas de sulfato de queratano e, aproximadamente, 50 oligossacarídeos curtos. A estrutura do agrecano é responsável pelo elevado teor de água na cartilagem, que constitui 75 a 80% do tecido. A decorina, o biglicano, a fibromodulina, a asporina e o lumicano são exemplos de pequenos proteoglicanos que têm núcleos proteicos muito mais curtos (30 a 60 kD) e menos cadeias laterais de glicosaminoglicanos, e eles contem repetição de leucina-rica. Esses pequenos proteoglicanos formam as β-camadas e interagem com o colágeno e funcionam para regular a formação das fibrilas e ajudar a estabilizar a rede de colágeno. Além de conectar à água e interagir com colágenos, proteoglicanos ligam proteínas catiónicas que, em alguns casos, incluem fatores de crescimento, resultando em um mecanismo através do qual os tecidos podem armazenar os fatores de crescimento da matriz. Estudos recentes mostraram que os polimorfismos na asporina que aumentam a ligação do *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) podem contribuir para o desenvolvimento da osteoartrite.

Além dos colágenos e proteoglicanos, outros grupos importantes de proteínas basais incluem as proteínas fibrilares não colagenosas e as glicoproteínas. Proteínas fibrilares incluem elastina e microfibrilas, como a fibrilina. Fibras elásticas devem suportar repetidos alongamentos e deformações e devem ser capazes de retornar a um estado de relaxamento. A tropoelastina é o precursor da elastina e é sintetizada por vários tipos celulares, inclusive células da musculatura lisa vascular e fibroblastos dérmicos, contribuindo para a elasticidade das paredes dos vasos sanguíneos e da pele, respectivamente. A fibrilina é encontrada em vários tecidos elásticos, sendo abundante na aorta, no ligamento suspensor do cristalino e no periósteo. A fibrilina era uma proteína pouco conhecida até a descoberta das suas mutações, que são responsáveis pela maioria dos casos de síndrome de Marfan. As glicoproteínas incluem fibronectina, vitronectina, osteopontina, laminina e trombospondina. A fibronectina é encontrada na maioria dos tecidos conjuntivos no corpo. A laminina é abundante nas membranas basais, e a osteopontina é encontrada em maior quantidade na cartilagem e no osso. Todas essas proteínas ligam-se a receptores específicos na superfície celular para promover a adesão das células à matriz. As proteínas também interagem com outras proteínas da matriz, como o colágeno e os proteoglicanos, promovendo a interação entre

células e matriz extracelular. Através da interação com os receptores celulares e outras proteínas da matriz, as glicoproteínas não colágenas funcionam na regulação da morfogênese tecidual, bem como no reparo e remodelamento do tecido. Elas também parecem desempenhar um papel em outros processos, inclusive no crescimento tumoral e na metástase.

Receptores de Proteínas da Matriz Extracelular

As células de tecido conjuntivo usam receptores específicos para se ligar às proteínas da matriz celular (DDR), e essas interações célula-matriz são mecanismos importantes para a regulação do crescimento e remodelação do tecido conjuntivo. Os principais tipos de receptores de DDR incluem integrinas, CD44, receptores do domínio da discoidina (DDR) e receptores da família dos proteoglicanos, como os sindecanos. O CD44 é expresso por vários tipos celulares do tecido conjuntivo, bem como por células que não pertencem ao tecido conjuntivo, como os linfócitos. Nas células do tecido conjuntivo, o CD44 é o principal receptor de hialuronato. A ligação do hialuronano ao CD44 é particularmente importante para formar o revestimento pericelular similar a gel encontrado em torno de certas células do tecido conjuntivo como os condrócitos. O DDR1 e o DDR2 são receptores associados à tirosina quinase encontrados em células epiteliais e mesenquimais. O DDR1 pode ligar-se aos colágenos dos tipos I a VI e ao tipo VIII, enquanto o DDR2 é ativado apenas por colágenos fibrilares. Os sindecanos contêm um núcleo proteico transmembrana, em cujo domínio extracelular estão ligadas moléculas de sulfato de heparina contidas nos proteoglicanos. Os proteoglicanos ligam-se a fatores de crescimento, como o fator de crescimento de fibroblastos. Os sindecanos também parecem interagir com as integrinas e podem modular a sua função.

As integrinas representam a maior família de receptores da matriz extracelular e são os receptores principais para muitas proteínas da matriz, incluindo colágenos, fibronectina, laminina, vitronectina, osteopontina e trombospondina. A especificidade da ligação da proteína DDR é determinada pelas subunidades das integrinas alfa e beta específicas. Cada célula de tecido conjuntivo expressa uma combinação de integrinas que são reguladas, ao menos em parte, pela mistura das proteínas presentes no DDR. A ligação das proteínas DDR às integrinas ativam o canal de transdução de sinal que regula as respostas à basal, incluindo mudanças na expressão genética. Em uma pesquisa realizada em ossos verificou-se que a integrina $\alpha v\beta 3$ presente nos osteoclastos desempenha um importante papel na sua capacidade em reabsorver osso. Por essa razão, inibidores químicos da $\alpha v\beta 3$ estão sendo testados em estudos clínicos iniciais para o tratamento da osteoporose.

Estruturas especializadas de tecido conjuntivo

Cartilagem, Tendões e Ligamentos

O movimento articular normal sem dor é dependente da função da cartilagem articular, tendões e ligamentos. A cartilagem articular, presente nos ossos, nas

extremidades das articulações diartrodiais (Fig. 267-1), é uma forma de cartilagem hialina que é responsável pelo movimento de deslizamento suave normal das articulações. A superfície da cartilagem é muito lisa, com um baixo coeficiente de atrito (menos que a do gelo com gelo) devido a uma proteína chamada lubricina (também conhecida como proteína de zona superficial ou PRG4), produzida por condrócitos e células sinoviais. A matriz da cartilagem articular contém grandes quantidades de colágeno do tipo II, que é responsável pela força de tensão do tecido, e agrecano, que fornece à cartilagem com resiliência. Na região superficial da cartilagem, as fibras de colágeno estão dispostas paralelamente à superfície do tecido para resistir às forças de cisalhamento que ocorrem na superfície da articulação durante o movimento, enquanto na zona de profundidade de cartilagem, as fibrilas de colágeno estão orientadas perpendicularmente à superfície, de modo para resistir melhor a forças de compressão. Degradação e perda de cartilagem articular em pessoas com artrite prejudica severamente a função articular e provoca dor. No entanto, porque a cartilagem articular não possui inervações nervosas, a dor na artrite ocorre devido a danos ou inflamações em outros tecidos articulares, como osso, membrana sinovial e da cápsula articular.

Os tendões conectam o músculo ao osso e os ligamentos conectam os ossos. Ambos são compostos de tecido conjuntivo que suporta as altas cargas de tração que ocorrem durante o movimento. Os tendões transmitem a força da contração muscular para o osso, resultando no movimento. Os ligamentos servem para estabilizar as articulações, permitindo certa mobilidade e dando direção dos movimentos, porém resistindo ao excessivo deslocamento entre os ossos. Os fibroblastos dos tendões e dos ligamentos respondem pela síntese e pela manutenção da matriz. Os tendões e ligamentos são muito ricos em colágeno tipo I, que se dispõe em fibras paralelas longas e densamente agrupadas. As proteínas não colagenosas incluem os proteoglicanos, como a decorina e o biglicano, que são bem menores que o agrecano encontrado na cartilagem, dando a eles um volume relativamente menor de água.

Sinóvia

A sinóvia reveste as articulações diartrodiais e é constituída de tecido conjuntivo frouxo. Dentro das articulações normais, ela tem uma espessura de apenas algumas camadas celulares. Ao contrário da cartilagem, a sinóvia contém vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Ela é a principal fonte de nutrientes para a cartilagem e produz muitos dos constituintes importantes encontrados no líquido sinovial, inclusive o ácido hialurônico. Existem dois tipos de células na matriz sinovial: fibroblastos (algumas vezes denominados *células sinoviais tipo B*) e macrófagos (células tipo A). Os fibroblastos sinoviais são responsáveis pela produção de proteínas da matriz. Os macrófagos são responsáveis pela remoção de fragmentos celulares e de quaisquer micro-organismos que possam atingir o tecido. A sinóvia é o principal sítio de inflamação nas artrites, em que há espessamento sinovial pela proliferação das células e por um influxo de células inflamatórias provenientes da circulação. Na artrite inflamatória, fibroblastos sinoviais ativados produzem enzimas, incluindo as metaloproteinases da matriz (MMPs), que

degradam as estruturas articulares enquanto as células inflamatórias produzem citocinas, como o fator de necrose tumoral-α (TNF- α) e a interleucina-1 (IL-1), que estimulam a produção de MMP e o processo inflamatório.

Discos Intervertebrais

Os discos intervertebrais, que ajudam no movimento e fornecem flexibilidade à coluna vertebral têm regiões distintas, consistindo em um núcleo pulposo interno, um ânulo (ou anel) fibroso externo e uma área intermediária entre os dois. Há vasos sanguíneos na região externa do anel, mas não no núcleo pulposo, que obtém seus nutrientes por difusão. O anel possui tecido conjuntivo mais denso para propiciar o suporte estrutural, ao passo que o núcleo pulposo tem maior quantidade de água e é similar a gel. Os discos contêm tanto colágenos tipos I quanto II junto com proteoglicanos, inclusive agrecano, encontrado principalmente no núcleo pulposo. As células nessa região são mais similares a condrócitos, enquanto as das regiões fibrosas externas são mais semelhantes a fibroblastos. Na vida adulta, há um número muito pequeno de células no núcleo pulposo. Essa escassez, juntamente com as alterações associadas ao envelhecimento, discutidas na próxima seção, tornam os discos muito suscetíveis à degeneração e incapazes de reparar a matriz danificada.

Degradação do tecido conjuntivo

Existe uma necessidade de reparo e remodelamento dos tecidos conjuntivos em resposta à lesão, crescimento e alterações nas demandas biomecânicas em sítios teciduais específicos. O reparo e o remodelamento dos tecidos conjuntivos necessitam da remoção de alguns componentes do tecido e sua substituição por novos componentes. Quando o equilíbrio de degradação e de síntese é interrompido, ocorre a destruição do tecido conjuntivo, tal como a osteoartrite e artrite reumatoide. A maior família de enzimas proteolíticas, a das MMP, consiste em enzimas que compartilham domínios funcionais, necessitam de zinco para a sua atividade e são ativadas no pH neutro. As MMPs são liberadas na matriz extracelular ou, em alguns casos, como as MMPs do tipo transmembrana, diretamente ancoradas à célula, onde elas servem para ativar outras MMPs e, às vezes, fatores de crescimento à superfície celular. A MMP- 1, MMP-8 e a MMP-13 são colagenases, enzimas primárias capazes de degradar o colágeno nativo, enquanto a MMP-2 e a MMP-9 são gelatinases, que degradam colágeno desnaturado. A MMP-3, MMP- 10 e a MMP-11 são estromelisinas responsáveis pela degradação de proteínas não colágenas, como os proteoglicanos e as fibronectinas, enquanto a MMP-12 funciona como uma elastase. Membros mais recentemente descobertos da família das MMPs incluem as ADAMs (uma desintegrina e uma metaloproteinase) e as ADAMTSs (uma desintegrina e uma metaloproteinase com um resíduo de trombospondina). As enzimas da família ADAM estão localizadas na superfície celular, pelo menos em parte, por meio do domínio da desintegrina. A ADAM-17 também é conhecida como *TACE* (enzima conversora do TNF-α), devido à sua capacidade de clivar o TNF-α para uma forma ativa.

Finalmente, as ADAMTSs utilizam o resíduo de trombospondina para interagir com proteoglicanos, que podem servir como substrato para essas enzimas. A ADAMTS-4 a ADAMTS-5 são agrecanases capazes de clivar o grande proteoglicano agrecano. Estudos sugeriram que a ADAMTS-5 desempenha um papel importante na degradação da matriz, que ocorre na osteoartrite.

Outras enzimas proteolíticas na matriz são as serina-proteases, que incluem a plasmina e a elastase; as proteases aspárticas, que incluem a pepsina e a catepsina D; e as cisteína-proteases, incluindo a papaína e as catepsinas B, C, K, L e S. A plasmina, o produto de clivagem do plasminogênio, pode clivar os pró-peptídios da MMP, resultando em sua ativação. A elastase, normalmente um produto dos neutrófilos, pode degradar elastina e alguns colágenos fibrilares. A catepsina K, encontrada na "borda em escova" dos osteoclastos, foi reconhecida como um mediador-chave da reabsorção óssea, clivando o colágeno em ambiente ácido. Assim como as MMPs, a produção e a secreção destas proteases são controladas por sinais provenientes dos fatores de crescimento, citocinas e componentes da matriz. Portanto, existe um equilíbrio fino e intrincado nos tecidos conjuntivos que controla a integridade do tecido e a resposta à lesão. Este equilíbrio é perturbado nas doenças que causam a destruição dos tecidos conjuntivos.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Leituras sugeridas

Agarwal, S. K., Wu, M., Livingston, C. K., et al. Toll-like receptor 3 upregulation by type 1 interferon in healthy and scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13:R3. *Interferon tipo 1 aumenta o potencial inflamatório de fibroblastos dérmicos através da regulação positiva de TLR3.*

Anderson, M. B., Pingel, J., Kjaer, M., et al. Interleukin-6: a growth factor stimulating collagen synthesis in human tendon. *J Appl Physiol*. 2011. [[Epub ahead of print]]. *Concentração local de IL-6 em tecido peritendinoso é um fator de crescimento do tecido conjuntivo em tendões humanos saudáveis.*

Legate, K. R., Wickstrom, S. A., Fassler, R. Genetic and cell biological analysis of integrin outside-in signaling. *Genes Dev*. 2009; 23:397–418. *Análise da família de receptores de integrina matriz, incluindo a forma como as integrinas regulam a sinalização celular.*

Orgel, J. P., San Antonio, J. D., Antipova, O. Molecular and structural mapping of collagen fibril interactions. *Connect Tissue Res*. 2011; 52:2–17. *Análise da embalagem do colágeno molecular, estrutura fibrilar, a organização do domínio e da matriz extracelular.*

Shoulders, M. D., Raines, R. T. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009; 78:929–958. *Extensa análise da estrutura e função do colágeno e como as mutações nos genes do colágeno pode levar à doença.*

Symoens, S., Renard, M., Bonod-Bidaud, C., et al. Identification of binding partners interacting with the α1-N-propeptide of type V collagen. *Biochem J*. 2010; 433:371–381. *Descreve como essas interações estão envolvidas na homeostase extracelular da matriz.*

Doenças hereditárias do tecido conjuntivo

Reed E. Pyeritz

Mucopolissacaridoses

Definição

Os proteoglicanos são componentes da matriz extracelular (MEC) e da superfície das células e estão entre as maiores e mais complexas moléculas humanas. Os proteoglicanos consistem em um núcleo proteico ao qual estão ligados covalentemente glicosaminoglicanos (GAG; ou os chamados mucopolissacarídeos) de vários tipos: sulfato de dermatan, sulfato de heparan, sulfato de queratan e sulfato de condroitina. Essas quatro moléculas poliméricas são clivadas de seus núcleos proteicos nos lisossomos; posteriormente, elas, juntamente com o ácido hialurônico (um GAG sem um núcleo proteico), são catabolizadas nos lisossomos de um modo-padrão por mais de uma dezena de enzimas. Os defeitos genéticos em qualquer uma dessas enzimas leva ao acúmulo de metabólitos dos GAG nos lisossomos, com interferência drástica na fisiologia celular. Os fenótipos resultantes de deficiências destas enzimas catabólicas são denominados mucopolissacaridoses (MPS) e são classificados em sete tipos (Tabela 268-1). Várias outras doenças de depósito, denominadas mucolipidoses (ML), são causadas por um defeito genético na modificação pós-traducional das enzimas lisossomais e compartilham características com as MPS.

Tabela 268-1

Mucopolisacaridoses e mucolipidoses

TIPO	EPÔNIMO OU NOME COMUM	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HERANÇA	OM-IM*	DEFEITO ENZIMÁTICO
A MPS IH	Síndrome de Hurler	DM e baixa estatura, RM, opacificação da córnea HS, doença cardíaca, a morte na infância	AR	252800	α-L-Iduronidase
MPS IS	Síndrome de Scheie	Fácies grosseiras, articulações rígidas, opacificação da córnea, doença da válvula aórtica, inteligência e tempo de vida normais	AR	252800	α-L-Iduronidase
MPS II	Síndrome de Hun-ter	Forma grave: fácies grosseira, DM, e baixa estatura; HS; RM; ausência de turvação corneana; a morte no final da adolescência Forma leve: fácies grosseira, baixa estatura,	XL	309900	Sulfatase sulfato iduronato

		inteligência normal, Sobrevida para a vida adulta			
MPS III	Sanfilippo A	RM grave e hiperatividade; alteações somáticas leves	AR	252900	Heparan N-sulfatase
MPS III	Sanfilippo B	Mesmo que a MPS IIIA	AR	252920	α-N-Acetilgalactosaminidase
MPS III	Sanfilippo C	Mesmo que a MPS IIIA	AR	252930	Acetil-coenzima A: α-glucosaminide acetiltransferase
MPS III	Sanfilippo D	Mesmo que a MPS IIIA	AR	252940	*N-acetilglicosamina* 6-sulfatase
A MPS IV-A	Morquio A	Baixa estatura e displasia esquelética distintas com hipoplasia odontoide e mielopatia, turvação corneana, inteligência normal, doença cardíaca valvular	AR	253000	A galactose 6-sulfatase
MPS IVB	Morquio B	Mesmo que a MPS IV-A	AR	253010	β-Galactosidase
MPS VI	Maroteaux-Lamy	DM e baixa estatura, turvação corneana, inteligência normal, estenose aórtica, inclusões leucocitárias, hidrocefalia na forma grave	AR	253200	*N-acetilgalactosamina* 4-sulfatase
MPS VII	Síndrome de Sly	DM, HS, amplamente variáveis, incluindo RM	AR	253220	β-Glucuronidase
MPS IX	—	Baixa estatura; massas de tecido mole periarticular	AR	601492	Hialuronidase
MI II	Doença da célula-I	Semelhante, embora mais grave do que a MPS IH, mas com inclusões celulares; ausência de mucopolissacaridúria	AR	252500	udp-n-acetilglucosamina: enzima lisossômica N-acetilglucosaminil-1-fosfotransferase
MI III	Polidistrofia pseudoHurler	Baixa estatura e DM leve, fácies grosseira, articulações rígidas, artropatia, variável, mas leve RM, sobrevida para a vida adulta	AR	252500	Mesma que ML II

AR = autossômica recessiva; DM = disostose múltipla; HS = hepatoesplenomegalia; RM = retardo mental; XL = ligado ao X.

*As anotações em Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Bethesda, MD, National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. Acessado em 11 de setembro de 2009.

Epidemiologia

Todas as MPS são raras, cada uma com uma incidência de 1 caso ou menos por 100.000 nascimentos, sem predileção étnica.

Fisiopatologia

Com exceção da MPS II (síndrome de Hunter), que é ligada ao cromossomo X, cada um desses distúrbios é autossômico recessivo. Todas as MPS são causadas por uma deficiência de uma enzima lisossomal única, responsável por uma etapa específica no metabolismo dos GAG. O catabolismo dos GAG prossegue normalmente até a etapa que necessita de uma enzima defeituosa, a partir de então o metabolismo normal é interrompido. Embora ocorra um menor grau de degradação inespecífica, resultando na

excreção urinária de GAG clivados que pode ser útil para o diagnóstico, o acúmulo de GAG nos lisossomos das células de origem mesenquimal, no endotélio, e, na maioria dos casos, nos neurônios, causa disfunção celular progressiva e disseminada e efeitos clínicos. As enzimas lisossomais são direcionadas para os lisossomos por adição pós-traducional de manose 6-fosfato. A deficiência de fosfotransferase que catalisa a primeira etapa nesta reação resulta na incapacidade de catabolizar qualquer molécula de GAG. As enzimas catabólicas, que normalmente seriam transportadas para os lisossomos, são secretadas a partir da célula e encontradas em altas concentrações no plasma, constituindo um teste diagnóstico de ML.

Patologia

Todas as manifestações patológicas de MPS e ML pioram com a idade, e algumas estão presentes desde os estágios iniciais do desenvolvimento. As principais características anatômicas são a hepatoesplenomegalia, alterações esqueléticas acentuadas (denominadas disostose múltipla) que resultam em baixa estatura e deformidade da caixa torácica, espessamento e estreitamento das vias respiratórias e artérias e traços faciais grosseiros. Embora o retardo mental seja uma característica predominante de algumas dessas condições, o cérebro pode mostrar apenas ventrículos dilatados secundários a hidrocefalia comunicante. À microscopia, as células mesenquimais apresentam um citoplasma repleto de vacúolos aparentemente vazios; estes são os lisossomos dos quais os GAGs foram removidos pela fixação. As células de pacientes em cultura mostram lisossomos muito aumentados, repletos de material granular. Na forma grave de ML, estão presentes inclusões densas, as quais dão origem ao *nome comum: doença das células I.*

Manifestações clínicas

Cada uma das doenças na Tabela 268-1 mostra um amplo espectro de gravidade clínica. Esse amplo espectro levou a uma classificação que dá a impressão de distúrbios separados dentro dos mesmos tipos de MPS e ML, mas estes representam os polos aparentes de uma mesma doença. Alguns desses distúrbios resultam em morte na adolescência (síndrome de Hurler, síndrome de Hunter grave, ML II), enquanto outros são comumente compatíveis com a sobrevida até a fase adulta. Este último grupo é enfatizado neste capítulo.

A forma mais branda do espectro da MPS I, a síndrome de Scheie, pode não ser diagnosticada até a vida adulta; os pacientes apresentam articulações enrijecidas, opacidade da córnea e glaucoma, síndrome do túnel do carpo e valvulopatia aórtica. A estatura e a inteligência não são afetadas. Os principais riscos à saúde são o envolvimento valvular, espessamento das meninges que pode produzir mielopatia e espessamento das vias respiratórias superiores que podem levar a sintomas obstrutivos e apneia do sono.

A forma mais branda de MPS II, a síndrome de Hunter, é distinta porque é ligada ao cromossomo X (afetando praticamente somente homens), e a córnea apresenta opacidade discreta e parcial. A mielopatia cervical, doença obstrutiva das vias

respiratórias e cor pulmonale são preocupações importantes. É comum a perda auditiva condutiva-neurossensorial combinada.

Nem a MPS IV (síndrome de Morquio) nem a MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) afetam a inteligência. Ambas estão frequentemente associadas a alterações esqueléticas graves que são distintas radiograficamente, porém produzem problemas similares de cifoscoliose, peito de pombo (*pectus carinatum*), doença pulmonar restritiva, baixa estatura grave e degeneração articular. A mielopatia cervical resultante de uma dura-máter espessada é comum a ambas as doenças e é acentuada pela hipoplasia do processo odontoide na MPS IV. O espessamento das valvas aórtica e mitral pode produzir disfunção grave que demanda substituição. A anestesia geral é especialmente perigosa devido às vias aéreas médias e altas estreitas e à instabilidade cervical.

Os pacientes com ML III (polidistrofia de pseudoHurler) lembram aqueles com MPS VI, mas frequentemente apresentam retardo mental leve a moderado. A regurgitação aórtica é comum.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico dessas doenças na criança muito nova é difícil antes de a maioria das características clínicas ter progredido, mas deve ser considerado em qualquer pessoa com hepatoesplenomegalia e traços faciais grosseiros. A avaliação exige uma análise da árvore genealógica, estudo radiográfico do esqueleto, ecocardiograma e análise da urina para excreção de GAG. Com frequência, a MPS específica é evidente pelas radiografias, pela presença ou ausência de opacidade da córnea e pelo padrão de mucopolissacaridúria. A análise enzimática dos leucócitos confirma o diagnóstico. As MLs não mostram mucopolissacaridúria, mas apresentam uma elevação acentuada de todas as enzimas lisossomais catabólicas de GAG no plasma.

Tratamento

A derivação ventriculoperitoneal é necessária quando a pressão intracraniana estiver elevada. É essencial especial atenção aos problemas de audição e visuais durante toda a vida. Muitos adultos com MPS e ML demandam cirurgia para o túnel do carpo. Pode ser necessária a cirurgia cardiovascular para a valvulopatia ou doença coronariana. Toda anestesia é de alto risco devido às vias respiratórias estreitas e, no caso das MPSs IV, à instabilidade atlantoaxial. Para pacientes que continuam deambulando, a substituição seletiva da articulação pode ser benéfica. Devido à morbidade associada à deformidade da caixa torácica, deve-se considerar a estabilização da deformidade espinal antes que ela se torne grave.

A reposição da enzima deficiente por meio de infusão endovenosa está sendo estudada para a maioria das MPSs. A laronidase (Aldurazyme) foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da MPS I. Uma infusão a cada 2 semanas durante 1

ano nos pacientes adolescentes e adultos resultou em redução substancial na hepatoesplenomegalia e melhora discreta na função pulmonar, na apneia do sono e na mobilidade articular. Ainda é incerto se a instituição precoce da terapia em crianças muito novas modula o retardo mental na variante Hurler da MPS. A galsulfase (Naglazyme) foi aprovada para o tratamento da MPS VI, na qual predominam os problemas somáticos e não os neurológicos. O transplante de medula óssea foi tentado em muitos dos distúrbios da MPS, com sucesso variado. Quanto mais cedo for feito o transplante, melhor o resultado em termos de problemas somáticos, mas não houve prevenção de retardo mental.

Síndrome de marfan

Definição

A síndrome de Marfan é uma doença autossômica dominante, pleiotrópica causada por defeitos no componente principal das microfibrilas extracelulares, a grande glicoproteína fibrilina-1. As manifestações da doença ocorrem em vários sistemas, especialmente ocular, esquelético, cardíaco, aórtico, pulmonar e cutâneo. Entre as características dignas de nota incluem-se o deslocamento do cristalino, aumento de estatura com membros e dedos particularmente longos, deformidade da caixa torácica (peito de pombo ou em quilha) curvatura anormal da coluna vertebral, prolapso das valvas mitral e tricúspide, dilatação dos seios de Valsalva e predisposição à dissecção da aorta, pneumotórax espontâneo, estrias cutâneas anormais, hérnias e ectasia dural. Quando não tratados, os pacientes geralmente morrem antes dos 30 ou 40 anos de idade devido à dissecção de aorta ou insuficiência cardíaca congestiva.

Epidemiologia

A síndrome de Marfan é um distúrbio mendeliano comum, com uma incidência estimada de cerca de 1 para 5.000 nascimentos. A síndrome de Marfan é encontrada em todo o mundo, sem predileção étnica ou geográfica.

Fisiopatologia

Patogênese

As mutações no gene FBN1, localizado no cromossomo humano 15q21.1 e que codifica a fibrilina-1, causam a síndrome de Marfan e doenças do tecido conjuntivo relacionadas. Mais de 800 mutações distintas foram encontradas e poucas ocorrem em mais de uma família. Os pacientes são heterozigotos para as mutações em FBN1, levando à herança autossômica dominante. As miofibrilas extracelulares são polímeros de muitas moléculas de fibrilina-1 e estão presentes na MEC da maioria dos tecidos. A proteína latente de ligação ao fator de crescimento transformador beta (TGF-β), que mantém a citocina inativa, exibe homologia acentuada com regiões da fibrilina. Anormalidades

tanto da qualidade quanto da quantidade de microfibrilas rompem a sinalização normal pelo TGF-β, especialmente durante o desenvolvimento embrionário e o crescimento pós-natal. Estudos recentes em camundongos geneticamente modificados com mutações humanas em FBN1 mostraram que a sinalização excessiva do TGF-β causa septação anormal do pulmão (o precursor do pneumotórax), prolapso da valva mitral, hipoplasia muscular e dilatação aórtica. Esta mudança fundamental na compreensão da patogênese da síndrome de Marfan sugeriu novas terapias, como com moléculas pequenas que interferem na atividade do TGF-β.

As características da síndrome de Marfan são altamente variáveis, mesmo entre parentes que compartilham a mesma mutação no FBN1. Essa variabilidade persiste mesmo após a correção para os efeitos da idade. Os homens tendem a ser afetados mais gravemente, por razões desconhecidas.

Patologia

As características da síndrome de Marfan são dependentes da idade. Algumas crianças gravemente afetadas exibem características flagrantes e frequentemente morrem de regurgitação mitral e insuficiência cardíaca, apesar do tratamento agressivo. Na outra ponta do espectro clínico, a síndrome de Marfan confunde-se com várias doenças relacionadas, e os pacientes podem não ser levados para atendimento médico, permanecendo sem um diagnóstico definitivo até a vida adulta.

Nenhuma das alterações patológicas macroscópicas ou microscópicas é específica da síndrome de Marfan. A degeneração medial da parede da aorta, caracterizada por desarranjo e fragmentação das fibras elásticas e por uma quantidade aumentada de proteoglicanos (com frequência impropriamente denominada necrose medial cística) também pode ser encontrada em outras doenças e em pessoas idosas com hipertensão. Em geral, a dissecção da aorta se inicia logo acima da valva aórtica (tipo A) e frequentemente progride até a bifurcação. A morte normalmente resulta de dissecção retrógrada e hemopericárdio. Cerca de 10% das dissecções começam na aorta torácica descendente (tipo B).

Manifestações clínicas

O cristalino tende a ser deslocado superiormente e, em geral, as zônulas oculares permanecem intactas. A retina apresenta um risco aumentado de descolamento, especialmente em pacientes com miopia de alto grau. Os ossos tubulares apresentam um aumento do crescimento, responsável pela grande estatura desproporcional (dolicoestenomelia), dedos longos (aracnodactilia) e deformidade esternal. Os ligamentos podem ser frouxos, causando escoliose e hipermobilidade articular. Por outro lado, contraturas congênitas são comuns, especialmente nos cotovelos e dedos. Tipicamente, o palato apresenta um arco acentuado e a dentição pode exibir uma quantidade grande de dentes e má oclusão. O prolapso da valva mitral ocorre em cerca de 80%, e os folhetos valvares tornam-se progressivamente espessos (mixomatosos na histopatologia). O anel mitral pode dilatar e se calcificar. A dilatação da raiz da aorta inicia-se nos seios de Valsalva e progride com a idade, apesar de taxas altamente

variáveis. A maioria dos homens com síndrome de Marfan tem na adolescência uma dimensão da raiz aórtica acima do limite máximo da normalidade para sua superfície corporal. Algumas mulheres mostram uma progressão mais lenta e podem ter na fase adulta um diâmetro da raiz próximo ao limite máximo da normalidade. A dilatação geralmente não envolve a aorta ascendente distal. O pneumotórax espontâneo, resultante da ruptura das flictenas apicais, ocorre em cerca de 5% dos pacientes. As marcas de estiramento (estrias atróficas) ocorrem sobre áreas de estresse de flexão, como ombros, peitos e região lombar. O canal neural na região lombossacra está aumentado na maioria das pessoas com síndrome de Marfan; isso pode ser visível nas radiografias simples, especialmente se os neuroforames estiverem alargados. As imagens por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética são diagnósticas e devem ser utilizadas em pacientes com lombalgia e sintomas radiculares. Grandes meningoceles anteriores na pelve são manifestação grave da ectasia dural. Cistos simples no fígado e nos rins são comuns, aumentam com a idade e raramente causam problemas clínicos.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

As condições que se superpõem clínica e geneticamente com a síndrome de Marfan incluem o aneurisma aórtico familiar, a ectopia lentis familiar, o fenótipo MASS (que inclui muitas famílias com síndrome do prolapso da valva mitral) e a síndrome de Loeys Dietz. A maioria dessas condições é diagnosticada clinicamente, de modo que a diferenciação entre elas é arbitrária. Uma história familiar cuidadosa é essencial para este processo. O teste genético molecular tem um papel limitado. Entretanto, se a mutação no FBN1 for conhecida em uma família, a análise do DNA pode ser utilizada efetivamente para o diagnóstico pré-sintomático ou pré-natal. A síndrome de Loeyes-Dietz, que está associada a tortuosidade arterial generalizada e suscetibilidade à dissecção, é causada por mutações no gene de qualquer um dos dois receptores de TGF-β, TGFBR1 e TGFBR2, e a análise molecular está clinicamente disponível.

A síndrome de Marfan é questionada mais comumente no adolescente alto e magro com várias características esqueléticas menores, miopia e aspirações atléticas. Um exame oftalmológico detalhado com a dilatação completa das pupilas e um ecocardiograma transtorácico são componentes essenciais na avaliação. Se esses exames forem negativos e ninguém na família tiver um histórico de síndrome de Marfan ou dissecção aórtica, provavelmente o paciente poderá ser tranquilizado.

Tratamento

A expectativa de vida na síndrome de Marfan aumentou acentuadamente, a ponto de muitos pacientes poderem esperar uma sobrevida muito longa. Todos os pacientes devem ser atendidos pelo menos anualmente por um médico que gerencie os cuidados globais. A maioria dos pacientes necessita de consultas oftalmológica e cardiológica

anuais e uma consulta ortopédica devido a problemas específicos. Vários estudos, mas somente um estudo clínico randomizado[1], apoiam o uso profilático do β-bloqueador adrenérgico desde uma idade precoce para diminuir os níveis da dilatação da raiz da aorta e proteger da dissecção aórtica. O reparo cirúrgico profilático da raiz da aorta teve o maior impacto benéfico. O enxerto composto, envolvendo uma prótese valvar em um tubo de Dacron e o implante dos óstios coronários no enxerto, foi a primeira conduta a apresentar melhora na sobrevida significativa nestes pacientes. Mais recentemente, a substituição do aneurisma e a preservação da valva aórtica nativa mostraram-se promissoras. Para o adulto, a cirurgia da raiz da aorta deve ser recomendada quando o diâmetro máximo da aorta atingir 50 mm, e uma história familiar consistente de dissecção aórtica deve sugerir um reparo mais precoce.

Síndromes de Ehlers-Danlos

Definição

As síndromes de Ehlers-Danlos (SED) são clinicamente variáveis e geneticamente heterogêneas. Os diagnósticos ainda se baseiam, em grande parte, no exame físico à beira do leito. Os pontos em comum desses distúrbios são a fragilidade dos tecidos, a hipermobilidade articular e a hiperextensibilidade cutânea.

Epidemiologia

Não existem dados exatos, mas uma estimativa razoável é a incidência de cerca de 1 em 5.000 nascimentos. Cada um dos tipos representa um espectro clínico, com a extremidade branda mesclando-se com o que poderia ser considerada a variação normal. Assim como os critérios diagnósticos são arbitrários, qualquer determinação da prevalência baseada nos critérios fenotípicos também é arbitrária. A determinação de qual grau de variação na mobilidade articular, na elasticidade cutânea e na fragilidade tecidual representa uma variação genética nos *locus* codificadores do colágeno ou outros genes da MEC e ainda exige pesquisa considerável.

Fisiopatologia

Patogênese

Os defeitos no colágeno e outras proteínas na MEC de vários tecidos são o fundamento de todas as formas de SED conhecidas até o presente. As mutações genéticas específicas ocorrem em uma variedade de genes, com o efeito de alteração da estrutura, síntese, modificações pós-translacionais, ou a estabilidade dos colágenos envolvidos. Os defeitos moleculares conhecidos estão relacionados na Tabela 268-2.

Tabela 268-2

Síndromes de Ehlers-Danlos

TIPO	PRIMEIRO COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*	HERANÇA	OMIM†	DEFEITOS MOLECULARES
Clássica	EDS I e II	Hipermobilidade articular, a hiperextensibilidade cutânea, cicatrizes atróficas, pele macia, aveludada, esferoides subcutâneos	AD	130000 130010	Estrutura do colágeno tipo V, devido a mutações nos *genes COL5A1, COL5A2*
MOBILIDADE	EDS III	Hipermobilidade articular; alguma hiperextensibilidade da pele, com ou sem textura macia, aveludada	AD e AR	1.30020 2.25320	? Tenascin-x *(TNX)*
Vascular	EDS IV	Pele fina, sensivel a contusões, nariz achatado, acrogeria, ruptura das artérias de grande e médio calibres, útero e intestino grosso	AD	1.30050 (2.25350) (2.25360)	Deficiência de colágeno tipo III *(COL3A1)*
Cifoescoliótico	EDS VI	Hipermobilidade articular; escoliose congênita progressiva; fragilidade da esclera com rotura do globo ocular, fragilidade tecidual, dilatação aórtica, PVM	AR	2.25400	Deficiência de lisil hidroxilase
Artrocalasia	EDS VII A e B	Hipermobilidade articular, grave, com subluxações, luxação congênita do quadril, a hiperextensibilidade cutânea, fragilidade tecidual	DA	1;30060	Ausência de clivagem da extremidade aminoterminal do pró-colágeno tipo I, devido a mutações *em COL1A1* e *COL1A2*
Dermatosparaxe	EDS VII C	Fragilidade cutânea grave, diminuição da elasticidade da pele, sensível a contusões, hérnias, ruptura prematura de membranas fetais	AR	225410	Ausência de clivagem da extremidade aminoterminal do pró-colágeno tipo I, devido à deficiência de peptidase
Não classificadas	EDS V	Características clássicas	XL	3.05200	?
	EDS VIII	Características clássicas e doença periodontal	DA	1.30080	?
	EDS X	Características clássicas Leves, PVM	?	2.25310	?
	EDS XI	Instabilidade articular	DA	1.47900	?
	EDS IX	Características clássicas; cornos occipitais	XL	3.09400	Alélicoapara a síndrome de Menkes
	EDS, forma progeroides	Características clássicas e envelhecimento prematuro	AR	1.30700	Deficiência de galactosiltransferase I

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; SED = síndrome de Ehlers-Danlos; PVM = prolapso da valva mitral; XL = ligado ao X.

*Listados em ordem de importância diagnóstica.

†Entradas no Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Bethesda, MD, National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. Acessado em 11de setembro de 2009.

Patologia

Poucos exames histopatológicos de rotina conseguem distinguir entre os vários tipos de SED ou mesmo distinguir cada tipo da normalidade. A espessura da derme está diminuída em algumas formas, especialmente no tipo vascular, e as paredes das artérias têm a espessura reduzida nesse tipo. Pela microscopia eletrônica, os tipos clássico, hipermóvel e cifoescoliótico possuem fibras de colágeno anormais, especialmente quando observadas no corte transversal (diâmetro da fibra variável e frequentemente aumentado com um contorno irregular). No tipo vascular, alguns pacientes apresentam retículo endoplasmático dilatado compatível com a secreção aberrante de moléculas de colágeno tipo III.

Manifestações clínicas

As características principais e secundárias de cada SED estão detalhadas na Tabela 268-2. Crianças com a SED clássica sempre nascem prematuramente, entre 4 e 8 semanas, devido a ruptura das membranas fetais. O diagnóstico dos tipos vascular e cifoescoliótico é importante devido às suas características cardiovasculares. O tipo vascular, anteriormente denominado SED IV, é caracterizado por uma tendência problemática de ruptura espontânea de grandes artérias e órgãos ocos, especialmente cólon e útero. Como esses eventos levam à morbidade considerável, a expectativa de vida é reduzida em média em mais da metade. Durante a gravidez, as mulheres com esta forma de SED são especialmente vulneráveis à ruptura de grandes artérias e do útero. Pacientes com a maioria das formas de SED estão sujeitos a desenvolver prolapso da valva mitral; a progressão para regurgitação mitral ocorre mais frequentemente que na forma comum de prolapso da valva mitral.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Pela semelhança com as características clínicas mostradas na Tabela 268-2 e com o uso criterioso de exames laboratoriais, os vários tipos definidos de SED podem ser diferenciados. Muitas síndromes não SED específicas precisam ser excluídas. Crianças com SED do tipo cifoescoliótico compartilham algumas características com a síndrome de Marfan grave. Pacientes com a síndrome de Larsen podem assemelharem-se a pacientes com o tipo artrocalasia de SED. O excesso e a perda de elasticidade da pele do tipo dermatosparaxe de SED são remanescentes da cutis laxa autossômica dominante, que não está associada à equimose fácil ou fragilidade tecidual.

A decisão mais difícil é se uma pessoa necessita de qualquer diagnóstico de SED. Pacientes que apresentam apenas hipermobilidade articular sem alterações cutâneas não devem ser rotulados como portadores de SED; um diagnóstico de hipermobilidade articular familiar poderia ser mais apropriado. A instabilidade articular familiar envolve uma predisposição para luxações de articulações importantes que é rara na maioria dos

tipos de SED, exceto no tipo artrocalásico.

Tratamento

O tratamento da maioria dos problemas cutâneos e articulares deve ser conservador e preventivo. As suturas precisam ser feitas com extrema atenção para aproximar as margens e evitar tensão; as suturas removíveis devem ser deixadas no local pelo dobro do tempo habitual. Grande parte da hipermobilidade e da dor articular na SED não demanda tratamento cirúrgico. Frequentemente, o benefício advém de fisioterapia planejada para fortalecer os músculos que precisam dar suporte aos ligamentos frouxos. Todos os pacientes devem receber aconselhamento genético sobre o modo de herança e seu risco de ter crianças afetadas pela SED. Existe a possibilidade do diagnóstico pré-natal para todos os tipos de SED com defeitos moleculares ou bioquímicos definidos.

O tipo vascular de SED requer um cuidado cirúrgico particular; a ruptura das artérias é de difícil reparo devido à fragilidade vascular pronunciada. A ruptura do intestino é uma emergência cirúrgica. Como o risco de ruptura uterina e vascular é especialmente alto durante a gravidez em mulheres com a forma vascular, essas pacientes devem ser advertidas do alto risco de morte relacionado com a gravidez e o parto. As pacientes devem ser alertadas para evitar esportes de contato e para tratar agressivamente aumentos da pressão arterial. Se possível, arteriografia e punção arterial para medida de pressão devem ser evitadas. A triagem bioquímica e genética tem em si o potencial de garantir aos parentes em risco que eles não têm um defeito no colágeno tipo III.

A SED do tipo cifoescoliótico pode melhorar com grandes doses de ácido ascórbico (1 a 4 g/dia), pois a vitamina C é um cofator para a enzima que está deficiente. Celiprolol, um agonista β2 cardiosseletivos β1-bloqueador com propriedades vasodilatadoras (titulada por 100 mg a cada 6 meses até um máximo de 400 mg 2 vezes/dia), redução de eventos cardiovasculares em 64% nos pacientes portadores de SED[2]. Nenhuma outra terapia metabólica ou genética é efetiva nas outras formas de SED.

Síndromes de osteogênese imperfeita

Definição

O grupo heterogêneo de doenças denominado osteogênese imperfeita (OI) inclui, em uma extremidade do espectro de gravidade, um tipo que é letal no período pré-natal ou neonatal, e na outra, características tão leves que torna difícil distinguir indivíduos afetados de indivíduos da população geral. A característica comum é a osteopenia hereditária (osso insuficiente) com defeitos primários na matriz proteica no osso e outros tecidos. Todas as síndromes clínicas envolvem osteoporose com possibilidade de fratura.

Epidemiologia

Nenhum estudo epidemiológico cuidadoso foi conduzido, e as formas mais brandas da OI do tipo I mesclam-se com fenótipos de osteoporose familiar, da suscetibilidade à fratura e da hipermobilidade articular encontrados na população geral. Uma estimativa geral da prevalência global de OI é de 1 a 2 por 20.000 nascimentos. A forma letal neonatal (tipo II), que é quase sempre decorrente de uma nova mutação em um gameta dos pais, tem uma incidência de cerca de 1 em 50.000 nascimentos.

Fisiopatologia

Patogênese

Todos os pacientes nos quais foram encontradas mutações apresentam defeitos em um dos dois genes codificadores das cadeias de colágeno tipo I, COL1A1 e COL1A2. O colágeno tipo I é composto de duas cadeias de pró-colágeno α1 (I) e uma α2 (I); a fibra madura necessita de uma modificação pós-translacional considerável que ocorre apropriadamente apenas se as três cadeias de pró-colágeno estiverem entrelaçadas para formar uma tripla hélice, que é perfeita e completada na velocidade certa. Uma mutação que afeta a formação da tripla hélice, como a substituição de um dos resíduos de glicina que está presente obrigatoriamente a cada sequência de três aminoácidos, também compromete a capacidade da molécula de formar fibras maduras efetivas. Como consequência, uma única troca de nucleotídeo resultando em uma mutação missense pode ter profundos efeitos sobre a MEC e produzir uma doença grave. Por outro lado e paradoxalmente à primeira vista, uma mutação que elimina um alelo inteiro ou pelo menos a produção de qualquer produto capaz de entrelaçar-se com as cadeias de pró-colágeno normais apresenta um efeito muito mais brando na MEC e na gravidade da OI. Exemplos das classes mais comuns de mutações são mostradas na Tabela 268-3. Centenas de mutações foram descritas. Pacientes com mutações *em COL1A1* e *COL1A2* são heterozigotos, e, assim, as formas mais comuns de OI são herdados como traços autossômicos dominantes. Várias formas recessivas autossômicas de OI ocorrem por causa de mutações em genes que codificam enzimas que processo fibrilas de colágeno tipo I e se torna maduro.

Tabela 268-3

Osteogênese imperfeita

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HERANÇA	OMIM*	DEFEITOS BÁSICOS
I	Fraturas em número variável, pouca deformidade, estatura normal ou próxima, escleras azuis, perda auditiva comum, mas nem sempre presentes, DI incomum	AD	1.66200	Tipicamente, um alelo disfuncional do gene *COL1A1*
II	Letal *in utero* ou logo após o nascimento, muitas fraturas ao nascimento, tipicamente envolvendo costelas (podem aparecer "peroladas") e outros ossos longos, pouca calvária ; hipertensão pulmonar	AD	1.66210	*col1a1 e COL1A2: substituição de resíduos glycyl; ocasionalmente deleções de uma parte do domínio de tripla hélice*
		AR	259400	Deleção em *COL1A2* mais um alelo desfuncional
III	Fraturas comuns, mas os ossos longos deformam-se progressivamente desde o útero, estatura acentuadamente reduzida, escleras azuis, mas muitas vezes se tornam mais claras com a idade, DI e perda auditiva comum	DA	2.59420	Uma única substituição de aminoácido
		(raros)	2.59440	Duas mutações *em COL1A1* e *COL1A2*/ou (raramente)
IV	Fraturas comuns, estatura geralmente reduzida, deformidade óssea comum, mas raramente é grave, tonalidade escleral normal a acinzentada DI comum, perda auditiva variável	DA	166220	Mutações pontuais *em COL1A1* e *COL1A2*
			1.66240	Mutações com perda de éxon em *COL1A2*
V	Semelhante ao tipo IV sem DI ou escleras azuis, fraturas desenvolvem calo hiperplásico, calcificação da membrana interóssea entre o rádio e ulna	AD	6.10967	?
VI	Semelhante ao tipo IV sem DI, escleras azuis ou ossos wormianos; excesso de osteoide presentes no osso	?	6.10968	?
VII	Semelhantes aos tipos II ou III com fraturas ao nascimento, escleras azuis, ausência de DI, presença de encurtamento rizomélico do membro e coxa vara	AR	6.10682	Mutações em *CRTAP*
VIII	Semelhantes aos tipos II ou III com fraturas ao nascimento	AR	6.10915	Mutações no gene *LEPRE1*
IX	Semelhantes aos tipos II ou III com fraturas ao nascimento	AR	2.59440	Mutações em *PPIB*

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; DI = dentinogênese imperfeita.

*Entradas na Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Bethesda, MD, National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/. Acessado em 11 de junho de 2009.

Patologia

Além da patologia macroscópica associada às manifestações clínicas, a patologia mais

característica é uma redução primária na matriz óssea com desmineralização secundária.

Manifestações clínicas

As principais características fenotípicas da OI são mostradas na Tabela 268-3. Entre as formas mais comuns, o tipo mais grave é o II, seguido em ordem decrescente pelos tipos III, IV e I. No tipo II, as crianças são natimortas ou morrem logo após o nascimento de insuficiência pulmonar secundária ao tórax pequeno, que, em geral, é comprometido ainda mais por inúmeras fraturas costais. Algumas crianças sobreviveram por pelo menos alguns anos, mas demandam uma atenção enorme para as suas necessidades médicas.

A OI do tipo III pode ser confundida com a do tipo II ao nascimento, mas a sobrevida por si ajuda a fazer a distinção. A deformidade óssea é pronunciada e não necessariamente decorrente de fraturas. A mobilidade está comprometida e a maioria dos pacientes necessita de uma cadeira de rodas em uma idade muito precoce. A estatura pode estar gravemente comprometida. Devido à deformidade progressiva da coluna vertebral e às fraturas de costela, a doença pulmonar restritiva é um problema comum à medida que a idade do paciente aumenta; muitos morrem de complicações pulmonares. A impressão basilar que causa compressão do tronco cerebral e da junção craniocervical pode produzir apneia do sono de origem central, cefaleia e sinais do neurônio motor superior.

Pacientes com OI do tipo IV geralmente apresentam estatura reduzida, alguma deformidade óssea e dentes anormais que são opalescentes e se gastam facilmente (dentinogênese imperfeita). Como na OI do tipo I, a tendência à fratura é maior na infância e diminui com a adolescência. Uma característica que diferencia a OI do tipo IV é uma tonalidade escleral normal.

A OI tipo I provavelmente é a forma mais comum e está associada a uma tonalidade azulada ou azul-acinzentada na esclera. As pessoas com OI tipo I que apresentam também dentinogênese imperfeita tendem a apresentar problemas esqueléticos mais graves. O risco de fratura diminui durante a fase adulta, mas ressurge como uma preocupação maior em mulheres após a menopausa. O comprometimento auditivo em todas as formas de OI é comum e relacionado com a idade, sendo raro antes da adolescência. Os déficits são da forma mista ou predominantemente de condução.

As formas de OI recessivas (tipos VI e IX) variam em gravidade do tipo IV ao tipo II e podem ter achados histopatológicos ou radiográficos distintos.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

A variedade de possibilidades diagnósticas em uma pessoa com fraturas múltiplas depende, em grande parte, da idade. Na infância, as condições genéticas: hipofosfatasia, osteocondrodisplasias graves (p. ex., acondrogênese e formas de displasia

espondiloepifisária) e síndrome de Menkes precisam ser excluídas quando um diagnóstico de OI tipo II ou III é considerado. As características radiográficas acabam sendo inteiramente diagnósticas, mas frequentemente o neonatologista tem que chegar a uma resposta definitiva rapidamente. Nessa situação, o padrão de fratura geralmente é distinto, e a mineralização óssea deve ser normal se a criança for objeto de traumatismo não acidental ou acidental repetido. A matiz escleral anormal, a dentinogênese imperfeita e os ossos vormianos, ou suturais (microfraturas ao longo das suturas cranianas), suportam o diagnóstico de OI. Entretanto, os sistemas legais e de proteção à criança frequentemente exigem a exclusão da OI por análise da produção de colágeno de fibroblastos cutâneos cultivados.

Em crianças mais velhas, a osteoporose juvenil idiopática deve ser considerada em qualquer paciente atendido inicialmente com fraturas repetidas. Ocasionalmente, exames dos fibroblastos cutâneos são necessários para documentar a presença de um defeito no colágeno tipo I (que seria característico de OI). Muitas osteocondrodisplasias estão associadas a baixa estatura, deformidade esquelética e uma tendência a fratura. A picnodisostose e a osteopetrose estão mais associadas a ossos escleróticos do que a ossos osteopo róticos. Mutações no colágeno tipo I também causam osteoporose familiar e os fenótipos esqueléticos se mesclam; pacientes com OI verdadeira podem ter anormalidades esclerais, auditivas e odontológicas e uma história familiar positiva.

A análise de enzimas específicas defeituosas nas formas recessivas da OI é útil para estabelecer o diagnóstico e a possibilidade de aconselhamento reprodutivo e o diagnóstico pré-natal se desejado.

Tratamento Rx

O tratamento das complicações esqueléticas depende, em grande parte, das condutas ortopédicas, médicas e de terapia ocupacional. Embora nenhum tratamento clínico tenha demonstrado melhorar a qualidade do osso, estudos de transplante de células-tronco mesenquimais e bifosfonatos estão sendo conduzidos. Esse último tratamento claramente pode aumentar a densidade mineral óssea. Os objetivos a longo prazo são para que o paciente mantenha a função e a independência como indivíduo. Esses objetivos podem ser antecipados em alguns pacientes pelo uso cuidadoso de hastes intramedulares nos ossos longos das pernas; se a mobilidade e, especialmente, a deambulação puderem ser mantidas, a desmineralização associada à inatividade pode ser evitada.

Pais não afetados de uma criança com OI e todos os indivíduos afetados devem receber aconselhamento genético. Para os pais de uma criança com OI tipo II, a possibilidade de mosaicismo germinativo (que está bem documentado nessa condição) não deve ser negligenciada. Se um dos pais tem uma “nova” mutação em um dos genes de pró-colágeno tipo I e várias células gonadais carregam esta mutação, o risco de recorrência nos próximos filhos não é insignificante. Se a mutação na criança afetada puder ser definida, o risco de recorrência pode ser quantificado (através de análise molecular do esperma) se a mutação surgiu no pai.

Pseudoxantoma elástico

Definição

O pseudoxantoma elástico (PXE) é uma doença hereditária do tecido conjuntivo com manifestações pleiotrópicas onde quer que existam fibras elásticas, mas acometendo principalmente pele, olho e vasculatura. A expectativa média de vida é reduzida devido a uma predisposição ao infarto do miocárdio e à hemorragia gastrointestinal.

Epidemiologia

A frequência exata do PXE é desconhecida, mas, provavelmente, ele é subdiagnosticado. Foi sugerida uma prevalência aproximada de 1 em 25.000 a 100.000 nascimentos. Homens e mulheres são igualmente afetados, embora as mulheres tenham maior probabilidade de procurar atendimento médico devido à preocupação pelas alterações na pele.

Fisiopatologia

Patogênese

Na maioria das famílias, o PXE ocorre como um caráter autossômico recessivo, o que significa, dado o número relativamente pequeno de irmãos, que muitos pacientes não terão parentes afetados. A aparente herança autossômica dominante pode refletir a expressão em heterozigotos ocasionais. O gene do PXE está localizado no cromossomo humano 16 e codifica um dos transportadores com cassete de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP) (ABCC6). Em função da característica histopatológica evidente de calcificação do tecido elástico, esse gene pode ser importante na homeostasia do cálcio. Não está claro, no entanto, se a calcificação é um fenômeno primário ou secundário no PXE.

Patologia

A característica principal do PXE e um importante indício diagnóstico é o achado histopatológico de hiperproliferação de fibras elásticas na camada média da derme; essas fibras tornam-se fragmentadas, agrupadas e calcificadas. Uma esclerose arteriolar desenvolve-se na camada média das artérias e arteríolas musculares; o lúmen pode estreitar-se progressiva e concentricamente. Por outro lado, microaneurismas podem formar-se. O espessamento do endocárdio, especialmente o endocárdio atrial, desenvolve-se em alguns pacientes. No olho, a membrana de Bruch torna-se calcificada e fragmentada.

Manifestações clínicas

Devido à natureza pleiotrópica do PXE, inicialmente o diagnóstico é suspeitado por diversas especialidades médicas, particularmente dermatologistas, oftalmologistas, cardiologistas e gastroenterologistas. A condição ganha seu nome devido à característica

dermatológica de pápulas amareladas que aparecem em áreas de estresse de flexão, especialmente nas regiões do pescoço, virilha, fossas poplítea e cubital, região periumbilical e mucosa bucal. A aparência da pele afetada é comparada à de uma “galinha depenada”. Com o decorrer do tempo, as áreas afetadas coalescem e se espessam.

As alterações no olho começam como um padrão pontilhado sutil generalizado na retina (casca de laranja) e progridem para as estrias angioides características. Essas últimas alterações não são específicas no PXE e podem ser encontradas no diabetes melito, na anemia falciforme e em uma variedade de outras condições. As estrias representam rupturas na membrana de Bruch, uma lâmina elástica que se situa entre a vasculatura retiniana e a coroide. As hemorragias espontâneas, especialmente aquelas envolvendo a mácula, levam à perda progressiva da visão.

O envolvimento de artérias de vários calibres produz problemas devido à oclusão e à hemorragia. O risco permanente de hemorragia gastrointestinal grave a partir de qualquer local, especialmente o estômago, é de cerca de 10%. A hipertensão arterial é relativamente comum, em parte devido ao envolvimento da vasculatura renal. A oclusão progressiva das artérias periféricas leva à ausência de pulsos; a isquemia acral é rara devido ao desenvolvimento de circulação colateral. Os riscos de acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, angina abdominal e claudicação intermitente estão aumentados, independentemente de outros fatores de risco.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

Uma forma adquirida de PXE foi relatada e também é de etiologia desconhecida. Esta forma é difícil de diferenciar de um caso esporádico potencialmente causado por uma nova mutação ou por pais heterozigotos, mas ela tende a afetar apenas a pele. Como sugerido pelo nome, as características cutâneas do PXE precisam ser diferenciadas do xantoma verdadeiro resultante de um distúrbio do metabolismo lipídico. As manifestações dermatológicas precisam ser diferenciadas do elastoma de Miescher, dos nevos do tecido elástico (síndrome de Buschke-Ollendorff) e da elastose solar.

Tratamento

Não há cura ou meio de prevenir o PXE. Em muitas circunstâncias, a atenção cuidadosa às características oculares, realizada por um oftalmologista especializado em retina e com experiência em PXE, pode retardar, mas não impedir a perda da visão. O risco de hemorragia gastrointestinal sugere que o paciente deve evitar irritantes gástricos como a aspirina, drogas anti-inflamatórias não esteroides e bebidas alcoólicas em excesso. As fezes devem ser examinadas regularmente para pesquisa de sangue oculto, e a angiografia pode ser necessária para detectar a fonte de hemorragia. Todos os fatores de risco padrões para aterosclerose devem ser controlados agressivamente.

As queixas de dor torácica merecem uma investigação rigorosa para doença arterial coronariana. A angioplastia não foi relatada como efetiva e as lesões coronárias tendem a ser difusas. A cirurgia de revascularização da artéria coronária tem sido realizada, mas os resultados a longo prazo não foram relatados. Em teoria, pode ser vantajoso usar veias no lugar da artéria mamária interna para a revascularização. O enrugamento excessivo e o pseudoxantoma nas áreas expostas podem ser melhorados por cirurgia plástica.

Perpectivas futuras

Cada uma dessas doenças impõe considerações especiais no diagnóstico clínico, na utilidade de testes moleculares, no aconselhamento genético e no tratamento. Para os distúrbios de depósito, o benefício clínico da terapia de reposição enzimática está sendo pesquisado ativamente por vários laboratórios farmacêuticos. Para várias outras doenças, a terapia com células-tronco somáticas oferece alguma promessa, mas está longe do uso clínico rotineiro. Na síndrome de Marfan os ensaios clínicos de medicamentos que modulam a atividade do TGF-β estão em andamento. Nos próximos anos, será feito um progresso considerável para delinear as variedades mais leves dos fenótipos na síndrome de Marfan, da OI e da SED. O teste molecular pode ter um papel em circunstâncias específicas, especialmente à medida que diminuem os custos de análise de mutações de grandes genes. Além disso, um seguimento clínico mais detalhado de indivíduos detectados como de risco elevado para complicações cardiovasculares, esqueléticas e oculares continuará sendo o principal recurso.

Grau A

1. Shores, J., Berger, K. R., Murphy, E. A., et al. Chronic β-adrenergic blockade protects the aorta in the Marfan syndrome: a prospective, randomized trial of propranolol. *N Engl J Med*. 1994; 330:1335–1341.
2. Ong, K. T., Perdu, J., De Backer, J., et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010; 376:1476–1484.

Leituras sugeridas

Benedetto, U., Melina, G., Takkenberg, J. J., et al. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011; 97:955–958. *Análise de opções cirúrgicas.*

Brooke, B. S., Arnaoutakis, G., McDonnell, N. B., et al. Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg*. 2010; 51:131–138. *Análise dos procedimentos vasculares, que eram quase sempre feitos eletivamente.*

Cañadas, V., Vilacosta, I., Bruna, I., et al. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7:256–265. *Análise incluindo o papel do teste genético.*

Finger, R. P., Charbel, I. P., Ladewig, M. S., et al. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54:272–285. *A patogênese exata ainda não está clara, mas terapias dirigidas à retina podem reter visão.*

Keane, M. G., Pyeritz, R. E. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008; 117:2802–2813. *Uma análise de*

abordagens não cirúrgicas para o tratamento.

Doenças autoinflamatórias sistêmicas

Daniel L. Kastner

Definição

As doenças autoinflamatórias sistêmicas (Tabela 269-1) compreendem um grupo de doenças caracterizadas por inflamação sem causa aparente, sem evidência de altos títulos de autoanticorpos ou células T antígeno-específicas, o que as distingue das doenças autoimunes clássicas. As primeiras disfunções a serem reconhecidas como autoinflamatórias foram as febres periódicas hereditárias, um conjunto de doenças de caráter mendeliano caracterizadas por episódios de febre de intensidade variável e inflamação localizada. O conjunto de doenças autoinflamatórias foi ampliado e inclui também outras doenças hereditárias como aquelas em que predomina inflamação purulenta ou granulomatosa, bem como doenças hereditárias do sistema complemento (Capítulo 49). Além disso, em várias doenças autoinflamatórias, algumas que estão presentes na infância e outras que ocorrem mais tarde na vida, há uma complexa interação de suscetibilidade genética e fatores ambientais. Estas doenças incluem a artrite idiopática juvenil sistêmica (doença de Still do adulto), doença de Behçet, e mesmo as artrites cristalinas. Recentes avanços na genética e fisiopatologia das doenças autoinflamatórias hereditárias sugerem que tais condições constituem erros congênitos da imunidade inata, a porção filogeneticamente mais primitiva do sistema imune que utiliza membranas de linhagem germinativa e receptores intracelulares expressos em granulócitos e macrófagos para montar a primeira linha de defesa do organismo contra patógenos.

Tabela 269-1
As doenças autoinflamatórias sistêmicas: uma listagem parcial

DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS HEREDITÁRIAS	HERANÇA/ETIOLOGIA	FATORES DE RISCO MÍNIMO	OMIM*
SÍNDROMES DE FEBRE RECORRENTE HEREDITÁRIA			
Febre familiar do Mediterrâneo (FFM)	Autossômica recessiva	*MEFV*†	249100
TRAPS, síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral	Autossômica dominante	*TNFRSF1A*†	142680
Síndrome de hiperimunoglobulinemia D com febre periódica (HIDS)	Autossômica recessiva	*MVK*†	260920

Síndrome autoinflamatória familiar ao frio (FCAS)	Autossômica dominante	*NLRP3* (antigamente *CIAS1*)[†]	120100
Síndrome de Muckle-Wells (MWS)	Autossômica dominante	*NLRP3* (antigamente *CIAS1*)[†]	191900
Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID)/Síndrome crônica, infantil, neurológica, cutânea e articular (CINCA)	Esporádica, Autossômica dominante	*NLRP3* (antigamente *CIAS1*)[†]	607115
DISTÚRBIOS ECZEMATOSOS			
Artrite granulomatosa inflamatória, dermatite e uveíte (síndrome de Blau)	Autossômica dominante	*NOD2/CARD15*[†]	186580
Sarcoidose de início precoce	Esporádica, Autossômica dominante	*NOD2/CARD15*[†]	609464
Doença de Crohn	Herança complexa	*NOD2/CARD15*[†]	266600
DISTÚRBIOS PIOGÊNICOS			
Síndrome de artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne (PAPA)	Autossômica dominante	*PSTPIP1*[†]	604416
DISTÚRBIOS AUTOINFLAMATÓRIOS DA PELE E OSSO			
Deficiência do antagonista do receptor de IL-1 (DIRA)	Autossômica recessiva.	*IL1RN*	612852
Osteomielite crônica recorrente multifocal	Esporádica, Autossômica recessiva	*LPIN2*[†]*, quando associada com anemia diseritropoiética congênita (síndrome de Majeed)*	259680
Sinovite, acne pustulose hiperostose síndrome de osteíte (SAPHO)	Idiopática	—	—
DISTÚRBIOS DE COMPLEMENTO			
Angioedema hereditário	Autossômica dominante	*C1NH*	106100
Síndrome hemolítico-urêmica	Autossômica dominante, Esporádica	HF1 (fator de complemento H)	235400
Degeneração macular relacionada à idade	Herança complexa	HF1 (fator de complemento H)	603075
OUTRAS SÍNDROMES AUTOINFLAMATÓRIAS HEREDITÁRIAS			
Febre periódica com estomatite aftosa, faringite, adenopatia (PFAPA)	Idiopática	—	—
Artrite idiopática juvenil (início sistêmico)	Herança complexa	IL-6, *MIF* polimorfismos	604302
Doença de Still do adulto	Idiopática	—	—
Síndrome de Schnitzler	Idiopática	—	—
Doença de Behçet	Herança complexa	O HLA-B51, polimorfismos de *IL-10*, *IL23R*	109650
Artropatias cristalinas	Herança complexa	*SLC2A9/GLUT9*, *ABCG2*	—

[*]On-line Mendelian Inheritance in Man, um catálogo on-line de distúrbios genéticos, disponível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM.

[†]Uma lista atualizada de mutações associadas a doenças está disponível on-line em http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers.

Síndromes de febre recorrente hereditárias

Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM)

Definição

A febre familiar do mediterrâneo (FFM) é uma doença de herança recessiva que se manifesta tipicamente através de episódios de febre que duram de 12 a 72 horas e inflamação localizada da serosa, sinóvia ou pele. Entre as crises, os pacientes costumam se sentir completamente bem, embora evidências bioquímicas de inflamação possam persistir, e alguns pacientes, eventualmente, desenvolvem amiloidose sistêmica. Antes da identificação do gene causador da doença, a FFM era definida somente pela manifestação clínica, e estas características continuam sendo parte fundamental do diagnóstico, visto que alguns pacientes apresentam apenas uma, ou nenhuma, mutação identificável no MEFV, o único gene causador conhecido.

Epidemiologia

A FFM é mais comum em indivíduos de ascendência judia, árabe, armênia, turca e italiana. A frequência de portadores assintomáticos de uma única mutação no gene MEFV nessas populações é alta, de 1:5, o que sugere uma vantagem seletiva aos heterozigotos. Com o uso de testes genéticos, agora se sabe que a FFM ocorre nas populações judias Ashkenazi (leste europeu) e não Ashkenazi, e também nas populações mediterrâneas, que anteriormente eram consideradas sem risco. Indivíduos que possuem a mutação com sintomas clínicos típicos foram documentados em todo mundo. A FFM geralmente se manifesta na infância, algumas vezes até em lactentes, embora cerca de 10% dos pacientes apresentem sua primeira crise na vida adulta, e raramente a FFM se manifesta pela primeira vez em indivíduos com mais de 40 anos de idade.

Fisiopatologia

O gene da FFM, o *MEFV*, foi identificado por clonagem posicional em 1997, e codifica uma proteína que possui 781 aminoácidos denominados pirina (ou marenostrina) que é expressa em granulócitos, monócitos, células dendríticas, e também em fibroblastos peritoneais, sinoviais e dérmicos. Os 92 aminoácidos aminoterminais da pirina são o protótipo de um domínio chamado PIRINA, que está relacionado com interações proteína-proteína, e que define uma família de mais de 20 proteínas humanas, incluindo a própria pirina, envolvida na regulação da produção de citocinas (particularmente a família da interleucina-1 [IL-1]), ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) e apoptose. Mais de 70 mutações da pirina associadas à FFM foram identificadas, muitas das quais repousam no domínio carboxi-terminal codificado pelo éxon 10 do *MEFV*.

Manifestações clínicas

É mais apropriado denominar os episódios de FFM de recorrentes do que de periódicos, e alguns pacientes associam as crises ao estresse psicológico ou exaustão física. Contudo, mulheres em idade reprodutiva podem associar suas crises ao período menstrual, com remissão durante a gravidez. Alguns pacientes não percebem a febre durante as crises,

mas quando pesquisada ativamente, ela quase sempre está presente.

Geralmente, o envolvimento das serosas na FFM é peritoneal ou pleural. As crises abdominais são as mais frequentes, e podem variar desde um ligeiro desconforto até uma peritonite franca, com rigidez em tábua, dor à descompressão brusca e presença de nível hidroaéreo nas radiografias de abdome em posição ortostática. Independentemente da gravidade da crise abdominal, a constipação é muito mais frequente que a diarreia. Quando se realiza uma laparotomia ou laparoscopia durante a crise, encontra-se uma pequena quantidade de exsudato estéril e rico em leucócitos polimorfonucleares. Com exceção da inflamação de serosas, o apêndice é normal. Crises abdominais de repetição podem causar aderências no peritônio, mas raramente provocam ascite. A pleurite, geralmente unilateral, pode acompanhar a dor abdominal, ou pode acontecer independentemente dessa. Sinais clínicos, quando presentes, podem incluir diminuição do murmúrio vesicular respiratório e frêmito, enquanto a radiografia pode mostrar pequeno derrame ou atelectasias. Com a repetição das crises, pode haver espessamento pleural. O acometimento não urêmico sintomático do pericárdio não é comum, embora já tenha sido reportado.

Tipicamente, a artrite da FFM em adultos consiste em acometimento monoarticular de joelho, quadril ou tornozelo, e as crises de artrite podem durar até uma semana por vez. Aproximadamente 5% dos pacientes não tratados com colchicina profilática desenvolvem artrite crônica (geralmente do quadril ou joelho), frequentemente necessitando de cirurgia de implante de prótese articular. Independentemente do tratamento com colchicina ou da presença de um antígeno leucocitário humano particular (HLA-B27), alguns pacientes com FFM desenvolvem sacroileíte. Na FFM, é comum a presença de artralgia sem artrite franca.

As manifestações cutâneas tendem a ser menos comuns que o acometimento das serosas ou sinovial. A lesão de pele característica da FFM é o eritema erisipeloide, uma área bem delimitada eritematosa e dolorosa, comumente localizada na perna distal, tornozelo e dorso do pé. As erupções de pele podem acontecer associadas ao episódio de artrite ou independentemente desse. Histologicamente observa-se infiltrado celular perivascular. Outras manifestações agudas da FFM incluem inflamação escrotal unilateral (a túnica vaginal é um vestígio embriológico da membrana peritoneal) e mialgia, com febre ou, sobretudo nas crianças, sem febre e induzida por exercício físico vigoroso. Muitas formas de vasculites também já foram associadas à FFM; púrpura de Henoch-Schönlein ocorre em aproximadamente 5% das crianças com FFM e, menos frequentemente, a poliarterite nodosa é observada.

Complicações

Antes do uso difundido da profilaxia com colchicina, a amiloidose AA sistêmica era uma complicação frequente da FFM. É causada pela deposição ectópica de um fragmento mal-enovelado de amiloide A do soro (SAA), uma proteína de reação de fase aguda, no trato gastrointestinal, rins, baço, pulmão, testículos e suprarrenais. Má absorção e proteinúria nefrótica levando à insuficiência renal são as manifestações mais comuns da amiloidose AA; cardiomiopatia, neuropatia e artropatia são raras. Miocardiopatia é menos comum, e

neuropatia e artropatia são raras. Alguns fatores de risco foram identificados, como: diagnóstico tardio de FFM, refratariedade ao tratamento com colchicina, sexo masculino e genótipos específicos do *MEFV* e do gene *SAA*. A amiloidose associada à FFM é menos comum nos Estados Unidos que no Oriente Médio. Aspirados de gordura abdominal são bem menos sensíveis que a biópsia retal ou renal para detectar a amiloidose da FFM. Esse último procedimento deve ser preferido por causa da crescente identificação de doença glomerular não amiloide na FFM. Com o diagnóstico precoce, a supressão agressiva da resposta de fase aguda com colchicina ou agentes adjuvantes pode trazer melhora significativa, porém no caso de pacientes com insuficiência renal, é preferível realizar transplante renal o quanto antes.

Diagnóstico

Para estabelecer o diagnóstico genético da FFM, devem-se identificar duas mutações em *trans* no gene *MEFV*. Entretanto, a interpretação do teste genético é complicada por alelos complexos que consistem em diversas variações de mutações em *cis*, e também pelo fato de que até um terço dos pacientes com manifestações clínicas típicas de FFM tem apenas uma mutação demonstrável em *MEFV*, e alguns pacientes com a doença típica não têm nenhuma mutação identificável. Estes últimos dois achados sugerem que, sob algumas circunstâncias, uma mutação em *MEFV* pode ser suficiente para desencadear os sintomas, e/ou que existem outros genes para FFM.

Por essas razões, os achados clínicos continuam sendo parte essencial do diagnóstico da FFM, e a realização de testes genéticos pode auxiliar nos casos em que a clínica é limitada. Os critérios clínicos enfatizam a duração das crises (de 12 a 72 horas), recorrência dos sintomas (três ou mais episódios), registro de febre (temperatura retal > 38 °C), manifestações dolorosas em abdome, tórax, articulações, ou pele, e a ausência de outros fatores causais. O diagnóstico diferencial inclui as outras síndromes de febre periódica hereditária (Tabela 269-2), e também outras condições específicas para o quadro clínico. No caso dos pacientes com dor abdominal recorrente, a investigação deve abranger alterações ginecológicas, porfiria (Capítulo 217) (que se distingue por hipertensão durante as crises, herança dominante e porfirinas urinárias) e angioedema hereditário (Capítulo 260) (que, geralmente, não causa febre). Provavelmente, a síndrome de febre periódica com estomatite aftosa, faringite e adenopatia cervical é a causa mais comum de febre recorrente não explicada na criança e também está entre os diagnósticos diferenciais.

Tabela 269-2

Manifestações clínicas das síndromes de febre recorrente hereditárias

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	FMF	TRAPS	HIDS	FCAS	MWS	
Etnia típica	Ascendência judia, árabe, armênia, turca e italiana	Qualquer etnia	Holandeses, outros norte-europeus	Europeu	Europeu	Qu

Duração do ataque	12-72 horas	De dias a semanas	3-7 dias	12-24 horas	1-2 dias	Co
As crises abdominais	Peritonite estéril, constipação mais frequente do que diarreia,	Dor severa, vômito,	Peritonite estéril, diarreia, constipação, raramente	Náusea	Dor abdominal	Nã
Crises pleurais	Comum	Comum	Raro	Não observado	Raro	Ra
Articulação/envolvimento ósseo	Monoartrite, raramente artrite prolongada no joelho ou quadril	Artrite em grandes articulações, artralgia	Artralgia, poliartrite simétrica	Poliartralgia	Poliartralgia, oligoartrite baqueteamento	Su
Eritema cutâneo	Eritema erisipeloide nos membros inferiores, tornozelo, pé	Eritema migratório, mialgia	Erupção cutânea maculopapular difusa, urticária	Erupção tipo urticária	Erupção tipo urticária	Er
Envolvimento linfático	Esplenomegalia, linfadenopatia	Esplenomegalia, linfadenopatia	Adenopatia cervical	Não observado	Raro	He
Envolvimento neurológico	Meningite asséptica?	Controversa	Dor de cabeça	Dor de cabeça	Surdez sensorial	Su
Envolvimento oftalmológico	Raro	Conjuntivite, edema periorbital, raramente uveíte	Rara	Conjuntivite	Conjuntivite, episclerite	A
Vasculite	Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), poliarterite nodosa	PHS, vasculite linfocítica	Vasculite cutânea comum, raramente HSP	Não observado	Não observado	Oc
Amiloidose sistêmica reativa	Risco depende *dos genótipos MEFV e SAA*, mais comum no Oriente Médio	Ocorre em ~10%; risco aumentado com mutações de cisteína	Raro	Raro	Ocorre em ~25%	Po

FCAS = síndrome autoinflamatória ao frio familiar, FFM = febre familiar do Mediterrâneo; HIDS = Síndrome de hiperimunoglobulinemia D com febre periódica, MWS = síndrome de Muckle-Wells, NOMID/CINCA = doença inflamatória multissistêmica de início neonatal/síndrome crônica infantil neurológica cutânea e articular; TRAPS = síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral.

Doença de Still em crianças (artrite idiopática juvenil de início sistêmico) e adultos (doença de Still do adulto) é também considerada no diagnóstico diferencial. Doença de Still do adulto (Tabela 269-1) é uma doença autoinflamatória rara de causa desconhecida que não é considerada hereditária. Ela é caracterizada por febre alta, por erupção maculopapular rosa-salmão evanescente, artrite e leucocitose neutrofílica. Esta doença

pode ser clinicamente distinguida de FFM pelo padrão de febre (intermitente na doença de Still *vs*. em episódios discretos na FFM), o padrão de artrite (poliartrite crônica *vs*. monoartrite intermitente), a característica de envolvimento da pele (erupção cutânea evanescente *vs*. o eritema erisipeloide) e a presença de linfadenopatia (mais comum na doença de Still do adulto).

Tratamento Rx

O principal suporte da terapia para FFM é colchicina oral diária, que tem mostrado prevenir tanto as crises agudas de FFM quanto o desenvolvimento de amiloidose sistêmica. A colchicina provavelmente atua por diversos mecanismos, incluído seu efeito na adesão de leucócitos e produção de citocinas, inibindo a modulação. Em adultos, a dose terapêutica é de 1,2 a 1,8 mg/dia, e aproximadamente 90% dos pacientes sentem melhora significativa com essa dose. Os principais efeitos colaterais são gastrointestinais, e eles geralmente podem ser minimizados pelo aumento gradual da dose e pelo afastamento de derivados de leite no caso dos pacientes que desenvolvem intolerância à lactose. A maioria dos especialistas continua receitando colchicina durante a gravidez, mas com a recomendação de que a amniocentese seja realizada para excluir a trissomia do 21, para a qual pode haver um risco ligeiramente aumentado. Se indicada, a administração endovenosa de colchicina deve ser utilizada com extremo cuidado, pois toxicidade fatal foi constatada em pacientes que já tomavam colchicina via oral e que receberam uma dose dessa droga via endovenosa.

Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral

Definição

Mundialmente, a Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TNF) (TRAPS) é a segunda síndrome de febre periódica hereditária mais diagnosticada, depois da FFM. A TRAPS é definida pelos episódios recorrentes de febre e inflamação localizada, em muito parecida com a FFM, mas diferentes em alguns detalhes fundamentais que serão discutidos mais adiante. É causada por mutações no receptor de TNF (TNFRSF1A, TNFR1, p55, CD120a). Enquanto não é necessário um teste genético positivo para diagnosticar a FFM, o diagnóstico da TRAPS necessariamente requer a identificação de uma mutação no receptor de TNF. Uma das primeiras famílias em que se caracterizou o que posteriormente viria a ser denominado TRAPS era de ascendência irlandesa, e a doença foi denominada febre hiberniana familiar para enfatizar a diferença de origem étnica e clínica com relação à FFM. Entretanto, com a descoberta das mutações no receptor de TNF em famílias de outras origens, a nomenclatura TRAPS foi proposta por ser mais neutra.

Fisiopatologia

O receptor p55 de TNF é composto por quatro domínios extracelulares ricos em cisteína, uma região transmembrânica, e um domínio intracelular de morte. Até o momento, todas as mais de 50 mutações descritas estão nos domínios extracelulares, e aproximadamente metade delas são substituições do tipo *missense* de resíduos de cisteína que retiram as pontes dissulfeto altamente conservadas. A descrição inicial de TRAPS documentava um defeito na clivagem induzida por ativação do ectodomínio do receptor p55 em pacientes com a mutação C52F *TNFRSF1A*, possivelmente levando a um defeito na homeostase por enfraquecimento da inibição do receptor de membrana e diminuição do desacoplamento de moléculas potencialmente antagonistas de receptores solúveis. Estudos mais recentes indicam um quadro patogênico mais complexo, pois nem todos receptores mutantes exibem esse defeito de desacoplamento. Outros mecanismos pelos quais mutações do p55 podem levar à autoinflamação incluem defeitos na apoptose de proteína-quinase ativada por mitógenos (MAPKs) leucócitos e no transporte intracelular dos receptores, com possível ativação constitutiva de por agregados intracelulares de receptores mutantes.

Diagnóstico

Embora o teste genético seja necessário para se fazer o diagnóstico de TRAPS, certas características clínicas ajudam a distinguir a TRAPS da FFM. Entre elas, há o padrão étnico (FFM predomina em populações do Mediterrâneo e Oriente Médio, enquanto a TRAPS é mais amplamente distribuída), tipo de herança (autossômica recessiva na FFM, dominante na TRAPS), e duração das crises, que tendem a ser mais longas na TRAPS, chegando, algumas vezes, a ocasionar sintomas contínuos. A erupção cutânea típica da FFM é o eritema erisipeloide nos membros inferiores, enquanto os pacientes com TRAPS apresentam exantema eritematoso característico, acompanhado por mialgia, que pode migrar no tronco ou de modo centrífugo nos membros. Envolvimento ocular, com edema periorbital, conjuntivite e, ocasionalmente, até uveíte, é observado em TRAPS, mas não em FFM. Finalmente, a colchicina é muito mais efetiva que os corticoides na FFM e na TRAPS ocorre o inverso. Entretanto, fora as diferenças de duração e suscetibilidade à intervenção farmacológica, as manifestações abdominal, pleural, sinovial, e até escrotal das duas doenças são bastante semelhantes. A TRAPS geralmente tem seu início na infância, e observa-se amiloidose sistêmica AA em cerca de 10% dos pacientes não tratados. Assim como na FFM, a expectativa de vida dos pacientes com TRAPS é normal nos casos não complicados pela amiloidose.

Como citado anteriormente, o diagnóstico da TRAPS é estabelecido pela identificação de mutações *TNFRSF1A* associada ao quadro clínico compatível. Uma variação, a substituição de glutamina por arginina no resíduo 92 (R92Q), está presente em mais de 1% dos brancos e pode estar associada a um espectro mais amplo de sintomas do que aqueles tipicamente observados na TRAPS, como artrite inflamatória precoce ou, em alguns casos, com ausência total de sintomas. A substituição de lisina por prolina no resíduo 46 (P46L) é comum entre pacientes afro-americanos com TRAPS e está associada ao defeito no desacoplamento de receptor, mas também é observada em afro-americanos saudáveis. Esses achados estabelecem uma “zona intermediária” para o diagnóstico da

TRAPS e enfatizam o papel potencial de polimorfismos nos genes de febre periódica em outros fenótipos mais comuns.

Tratamento

O tratamento da TRAPS depende da frequência e gravidade das crises. Pacientes que apresentam episódios infrequentes e brandos podem responder à terapia com anti-inflamatórios não esteroides. Pacientes com crises mais graves, que ocorrem com pouca frequência, podem ser tratados com corticosteroides, embora o aumento da dose possa ser necessário se os episódios se tornam mais frequentes, e a toxicidade pode ser um fator limitante. Para pacientes com crises graves que acontecem uma vez ou mais ao mês, fica justificado o tratamento com Etanercepte®, a proteína de fusão do receptor p75 como o Fc do TNF humano. Mais recentemente, foi observado que alguns pacientes com TRAPS não respondem à inibição do TNF, mas respondem ao Anakinra®, antagonista do receptor de IL-1.

Síndrome de Hiperimunoglobulinemia D e Febre Periódica

Definição e epidemiologia

A síndrome de hiperimunoglobulinemia D e febre periódica (HIDS) foi descrita, pela primeira vez, em 1984 como uma doença semelhante à FFM observada em seis pacientes de origem holandesa. Além da diferença étnica, uma diferença fundamental foi a concentração altíssima de imunoglobulina D (IgD) no soro dos pacientes holandeses, o que inspirou a nomenclatura HIDS. Atualmente, reconhece-se HIDS em uma distribuição étnica mais ampla, embora a população do norte da Europa ainda predomine. Apesar disso, a HIDS ainda é uma doença muito rara.

Fisiopatologia

Em 1999, verificou-se que pacientes com HIDS têm uma mutação no gene *MVK*, que codifica a enzima mevalonato quinase envolvida na biossíntese de colesterol e isoprenoides. A atividade enzimática dos pacientes é bastante reduzida, embora não esteja ausente.

A alta concentração de IgD observada na HIDS parece ser um fenômeno secundário. Ela não se relaciona com a gravidade da doença, nem entre diferentes pacientes e tampouco em um paciente ao longo do tempo, embora a IgD possa contribuir para a liberação de citocinas pró-inflamatórias *in vitro*. Além disso, pequenas elevações da concentração de IgD podem ser observadas em várias doenças inflamatórias, como infecções crônicas e, também, em outras síndromes de febre periódica hereditárias. Além do mais, alguns pacientes (particularmente as crianças) com febres recorrentes típicas e mutação do *MVK* têm concentrações normais de IgD no soro. Estudos *in vitro* sugerem que a deficiência isoprenoide pode levar à produção excessiva de IL-1β, e a alta temperatura corporal pode diminuir ainda mais a atividade da enzima mevalonato

quinase, estabelecendo, assim, um círculo vicioso, no qual infecções ou imunizações podem precipitar as crises de HIDS.

Manifestações clínicas

Uma das características clínicas bem conhecidas da HIDS é o desencadeamento de crises por imunizações. Outras características peculiares são: início em idade muito jovem (em média, seis meses de vida); duração das crises intermediária entre FFM e TRAPS (de três a sete dias); linfadenopatia cervical proeminente durante as crises; acometimento poliarticular; erupção cutânea maculopapular difusa; crises abdominais com predomínio de diarreia em vez de constipação; e a raridade de crises pleurais ou de amiloidose sistêmica.

Diagnóstico

Com base na compreensão atual da genética e fisiopatologia da HIDS, o diagnóstico pode ser estabelecido em um paciente com episódios recorrentes de febre e achados característicos associados como a documentação tanto de duas mutações *no gene MVK* como níveis elevados de ácido mevalônico, substrato da enzima mevalonato quinase, na urina durante as crises. Aproximadamente 10% dos pacientes com a doença típica têm apenas uma única mutação do *MVK* identificável. A importância da IgD elevada sem os achados genéticos ou bioquímicos permanece desconhecida.

Tratamento e prognóstico Rx

Algumas vezes, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides são úteis para o tratamento das manifestações artríticas da HIDS. Geralmente, a colchicina não é eficaz na HIDS. Vários agentes têm sido investigados no tratamento de HIDS, como estatinas, inibidores de TNF, e antagonistas do receptor IL-1. Pacientes com HIDS têm uma expectativa de vida normal, e as crises podem ficar menos frequentes na vida adulta.

Síndromes Periódicas Associadas a Criopirina: as Criopirinopatias

Três doenças raras de febre recorrente que se iniciam precocemente na vida foram associadas a mutações no gene *CIAS1*, que codifica a proteína variável denominada NLRP3, NALP3, PYPAF1 ou CATERPILLER 1.1. O fenótipo clínico menos grave é a síndrome autoinflamatória familiar ao frio (FCAS, anteriormente chamada de urticária familiar ao frio), de herança autossômica dominante, caracterizada pelas crises de calafrio, febre, cefaleia, erupção cutânea urticariforme difusa, artralgia e conjuntivite que podem durar um dia inteiro, e são precipitadas pela exposição ao frio. A amiloidose é rara em FCAS. A síndrome de Muckle-Wells (MWS) é de gravidade intermediária. Também com herança dominante, a MWS pode causar episódios de um a dois dias de

calafrio, febre, urticária, dor nos membros e artrite, que ocorrem independentemente da exposição ao frio. Perda da audição sensorioneural é comum na MWS, e amiloidose sistêmica também pode ocorrer. O fenótipo mais grave associado a *CIAS1* é a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID), conhecida na Europa como síndrome infantil crônica neurológica cutânea e articular (CINCA). Febre e sintomas constitucionais ocorrem quase diariamente desde o nascimento, com urticária generalizada, uma artropatia peculiar caracterizada pelo crescimento exagerado das epífises dos ossos longos e acometimento do sistema nervoso central que inclui meningite asséptica crônica, uveíte e inflamação coclear, o que pode levar a retardo mental, cegueira e surdez.

A proteína mutante em todas as três doenças é um componente crítico de um complexo macromolecular recentemente identificado chamado inflamassomo, que atua como um suporte intracelular para o processamento de IL-1β de seu precursor de 31 kD para a sua forma biologicamente ativa de 17 kD. Criopirina (NALP3) é denominada dessa maneira porque tem um domínio PIRINA aminoterminal e, portanto, possui uma relação estrutural e funcional com a proteína mutante da FFM. Acredita-se que mutações da criopirina associadas a doenças diminuem o limiar para a ativação do inflamassomo, aumentando, assim, a produção de IL-1β.

Uma vez que existem pacientes com FCAS, MWS e NOMID/ CINCA sem mutações demonstráveis em *CIAS1*, estes diagnósticos ainda são clínicos, embora o teste genético sirva como complemento valioso e tenha aumentado muito a detecção dessas doenças.

Estudos mostram que o bloqueio de IL-1 com Anakinra®, o antagonista de receptor de IL-1, parece ser eficaz para controlar a febre e proteínas de fase aguda em todas as três criopirinopatias. Além disso, em um grande ensaio realizado pelo National Institutes of Health, Anakinra® reduziu significativamente a inflamação do sistema nervoso central em NOMID/CINCA. Recentes estudos também documentaram a eficácia dos dois outros inibidores da IL-1, rilonacept e o canaquinumabe, em FCAS e MWS. Tais dados sugerem que efeitos biológicos fundamentais da criopirina/NALP3 em humanos são mediados por IL-1β, em detrimento de outras vias inflamatórias.

Outras doenças autoinflamatórias sistêmicas hereditárias

Antagonista Receptor de Interleucina-1

A deficiência de antagonista do receptor de IL-1 (DIRA) é uma entidade clínica recentemente descrita caracterizada pelo início de uma erupção cutânea pustular neonatal, a osteomielite multifocal, periostite, e, raramente, vasculite. A febre não é um achado proeminente, apesar de reagentes da fase aguda estarem acentuadamente elevados. A DIRA é causada por mutações de perda de função herdada recessivamente no *IL1RN,* que codifica o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra). Os pacientes geralmente se apresentam dentro das primeiras duas semanas de vida com lesões cutâneas, variando de grupos de pústulas mínimos à pustulose generalizada grave ou lesões ictiosiforme. O exame histológico demonstra extensa infiltração de neutrófilos na derme e a epiderme.

Achados radiográficos típicos incluem lesões osteolíticas multifocais, elevação periosteal dos ossos longos, ossificação heterotópica do fêmur proximal e alargamento da porção final da costela anterior. As biópsias ósseas demonstram osteomielite purulenta estéril, fibrose e esclerose. Até o momento, quatro mutações diferentes *IL1RN* foram identificadas, três das quais são mutações pontuais truncadas que reduzem drasticamente o RNA mensageiro e os níveis proteicos da IL-1Ra. O quarto é uma deleção genômica de 175-kilobase no cromossomo 2q que interfere no *IL1RN* e outros cinco genes na família IL-1.

Na DIRA, a deficiência de IL-1Ra leva à falta de oposição à sinalização da IL-1β e IL-1α ao passo que, nas criopirinopatias, a mutação do *NLRP3* leva à ativação do inflamassomo e ao aumento da produção de IL-1β. Pacientes com DIRA respondem drasticamente ao Anakinra® a forma recombinante de proteína que eles não possuem.

Síndrome de Artrite Piogênica com Pioderma Gangrenoso e Acne

A síndrome de artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne (PAPA) é uma doença autoinflamatória rara com herança autossômica dominante caracterizada por episódios intermitentes de artrite piogênica estéril, pioderma gangrenoso e acne cística grave. É causada por uma mutação na prolina-serina-treonina fosfatase proteína de interação-1 (PSTPIP1), também conhecida como CD2BP1. A PSTPIP1 é uma proteína do citoesqueleto que interage com certas proteínas envolvidas na resposta imune, como a CD2, a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), uma fosfatase chamada PTP-PEST, e a pirina, proteína da FFM. As mutações da PAPA bloqueiam a ligação de PSTPIP1 à PTP-PEST, o que leva a hiperfosforilação de PSTPIP1 e aumento da ligação à pirina. Em ambos, paciente e linhagens de células, esse fato está associado ao aumento da produção de IL-1β. Na infância, PAPA tende a se manifestar com artrite piogênica monoarticular ou pauciarticular, algumas vezes induzida por traumatismo. À medida que o paciente atinge a puberdade, as manifestações cutâneas passam a predominar, com acne cística desfigurante. É possível, também, que se desenvolva patergia, e um quadro de pioderma gangrenoso extenso, que pode necessitar de opioides para controle da dor. O diagnóstico de síndrome de PAPA é feito pela detecção das mutações em *PSTPIP1* associada ao quadro clínico compatível. Altas doses de corticosteroides têm sido utilizadas, com eficácia variável e, algumas vezes, os pacientes com artrite necessitam de aspiração, corticosteroide intra-articular, ou drenagem aberta. Condutas investigacionais mais novas se concentram no uso de inibidores de citocinas específicas. Evidências informais apoiam o uso de Anakinra® para a artrite e infliximabe para o pioderma gangrenoso de PAPA.

Artrite Granulomatosa Inflamatória, Dermatite e Uveíte (Síndrome de Blau)

A sinovite granulomatosa de início precoce frequentemente complicada pela formação de cistos e camptodactilia (contratura em flexão dos dedos dos pés e das mãos); uveíte granulomatosa anterior e posterior que pode causar descolamento de retina, glaucoma, catarata e cegueira; e exantema papular intermitente com granulomas não caseosos. Geralmente, não ocorre acometimento dos pulmões ou de qualquer outra víscera. Entretanto, observa-se envolvimento de fígado e baço na sarcoidose de início precoce (Capítulo 95), que é fenotipicamente bastante similar à síndrome de Blau. A síndrome de Blau e alguns casos de sarcoidose de início precoce são causados por mutações em *NOD2/ CARD15*. Outras variantes de *NOD2/CARD15* têm sido associadas à suscetibilidade à doença de Crohn, que se manifesta com inflamação granulomatosa do trato gastrointestinal. (Capítulo 143) Acredita-se que a proteína codificada por esse gene seja um sensor intracelular de produtos de bactérias. Mutações associadas à doença de Crohn na região da proteína rica em leucina podem requerer contato de bactérias com o trato gastrointestinal para causar inflamação, enquanto as mutações da síndrome de Blau no domínio de ligação de nucleotídeos podem causar inflamação extraintestinal constitutiva. Atualmente, a terapia com corticosteroides é o princípio do tratamento da síndrome de Blau.

Leituras sugeridas

Henderson, C., Goldbach-Mansky, R. Monogenic autoinflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:567–578. *Análise abrangente.*

Jacobs, Z., Ciaccio, C. E. Periodic fever syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010; 10:393–404. *Análise consensual.*

Shohat, M., Halpern, G. J. Familial Mediterranean fever—a review. *Genet Med*. 2011. [[Epub ahead of print]]. *Análise dos tipos 1 e 2, incluindo as recomendações de tratamento contínuo com colchicina para homozigotos e heterozigotos.*

Wurster, V. M., Carlucci, J. G., Edwards, K. M. Periodic fever syndromes. *Pediatr Ann*. 2011; 40:48–54. *Análise.*

No Brasil

No Brasil foi realizado um estudo multicêntrico estudando 102 pacientes com o objetivo de avaliar a prevalência de defeitos genéticos em pacientes com suspeita clínica de síndromes autoinflamatórias. Os diagnósticos clínicos foram: Sindrome periódica associada com criopirina (CAPS) em 28 pacientes, Síndrome periódica associada a receptor de TNF (TRAPS) em 31 pacientes, Febre familar do mediterrâneo (FMF) em 17, Deficiência da mevalonato quinase (MKD) em 17 pacientes e Artite granulomatosa pediátrica (PGA) em 9 pacientes. Desses 27/102 (26%) tiveram o diagnóstico confirmado por análise genética: 6/28 (21%) de CAPS, 7/31 (23%) TRAPS, 3/17 (18%) FMF, 3/17 (18%) MKD e 8/9 (89%) de PGA. O trabalho concluiu que cerca de um terço dos pacientes brasileiros com suspeita clínica de síndromes autoinflamatórias têm um diagnóstico confirmado geneticamente[1].

Bibliografia

1. Jesus, A. A., Fujihira, E., Watase, M., Terreri, M. T., Hilario, M. O., Carneiro-Sampaio, M., Len, C. A., Oliveira, S. K., Rodrigues, M. C., Pereira, R. M., Bica, B., Silva, N. A., Cavalcanti, A., Marini, R., Sztajnbok, F., Quintero, M. V., Ferriani, V. P., Moraes-Vasconcelos, D., Silva, C. A., Oliveira, J. B. Hereditary autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol*. 2012 Oct; 32(5):922–932.

Osteoartrite

Nancy E. Lane and Thomas J. Schnitzer

Definição

A osteoartrite (OA) é uma doença das articulações diartrodiais, caracterizada clinicamente por dor e limitações funcionais, radiograficamente por osteófitos e estreitamento dos espaços articulares, e histopatologicamente por alterações na integridade da cartilagem e do osso subcondral. É a mais comum de todas as doenças articulares, e sua importância decorre do seu impacto econômico em termos tanto de produtividade (a maior causa única de dias de trabalho perdidos) como de custo de tratamento (uso crônico de analgésicos e anti-inflamatórios). Embora a etiologia do processo ainda não esteja claramente compreendida, a OA é um conjunto de doenças que tem a cartilagem como órgão-alvo, nas quais fatores biomecânicos desempenham um papel central e com fatores de risco como idade, peso e ocupação, também de grande importância. Tendo em vista que, atualmente, não há tratamento para prevenir ou melhorar o processo patológico básico, o tratamento clínico tem como objetivo principal aliviar a dor e melhorar a função articular. A intervenção ortopédica (cirúrgica) está predominantemente reservada para situações que não podem ser controladas com terapia mais conservadora.

Epidemiologia

A OA é de longe a doença articular mais comum, uma das doenças crônicas mais frequentes nos idosos e uma grande causa de incapacidade. Como a OA poder ser definida tanto radiográfica como clinicamente e por existir pouca correlação entre as duas, a prevalência desta condição é estimada de forma variada em estudos epidemiológicos. Usando critérios radiográficos, a prevalência dos achados articulares aumenta de forma constante de menos de 2% em mulheres com menos de 45 anos de idade a 30% nas mulheres com idades entre 45 e 64 anos, e para 68% naquelas com mais de 65 anos de idade. A prevalência em homens é discretamente maior nos grupos etários mais jovens (< 45 anos de idade), enquanto as mulheres são mais comumente afetadas em idades superiores há 55 anos, exceto para a doença do quadril.

O padrão de envolvimento articular na OA é notavelmente afetado por sexo, idade, lesão articular prévia e história ocupacional. Em homens mais idosos, a OA de quadril é mais comum, enquanto mulheres mais idosas tendem a apresentar um envolvimento maior das articulações interfalangeanas proximais (IFP) e da base do primeiro quirodáctilo (primeira articulação carpometacarpiana [CMC]). As articulações sujeitas a

traumatismo repetitivo ou a excesso de uso demonstram maior prevalência de OA. Trabalhadores do algodão e de moinhos têm OA aumentada nas mãos e nos dedos envolvidos; mineiros e trabalhadores em armazéns que se curvam, agacham-se e levantam carga pesada frequentemente demonstram um envolvimento aumentado no joelho e na coluna vertebral; trabalhadores de perfuração pneumática apresentam mais doença no cotovelo e no punho.

Fatores raciais e genéticos também são importantes na prevalência e no padrão da OA. Chineses, negros jamaicanos, negros sul-africanos e indianos têm menor incidência de OA dos quadris que os brancos, enquanto os japoneses têm maior incidência aparentemente relacionada à ocorrência mais frequente de displasia congênita do quadril. Mulheres negras têm maior prevalência de OA de joelhos do que as brancas, mas menor envolvimento das articulações IFD das mãos (nódulos de Heberden). Envolvimento das articulações IFD das mãos é particularmente comum em mulheres e frequentemente é encontrado um padrão familiar de herança: parentes mulheres do paciente afetado têm achados articulares semelhantes com uma prevalência de duas a cinco vezes maior.

Estudos com grandes coortes de pacientes com evidência radiográfica de OA relataram uma contribuição genética significativa para a doença. A partir de estudos com famílias e gêmeos, verificou-se que o componente hereditário está presente entre 60% e 65% dos casos, e a predisposição genética parece diferir de acordo com o local da OA. Polimorfismos de um único nucleotídeo nos genes que codificam proteínas estruturais na matriz extracelular (p. ex., colágeno tipo II), hormônios e fatores de crescimento que influenciam o metabolismo da cartilagem e do osso (receptor de vitamina D, receptor de estrógeno, fator 1 de crescimento semelhante à insulina e proteína relacionada) e proteínas de sinalização celular envolvidas no desenvolvimento articular aumentam o risco para OA em articulações que suportam carga.

Fatores de risco modificáveis também foram identificados em estudos recentes. O aumento de peso é o preditor independente mais significativo tanto da incidência quanto da progressão da OA nas articulações que suportam carga, e a diminuição do peso mostrou reduzir o desenvolvimento e a progressão de OA do joelho. Certos tipos de atividades repetitivas de alto impacto são associadas a maior risco para o desenvolvimento de OA na articulação sobrecarregada. Em particular, parece existir um risco aumentado de OA de quadril e joelho em corredores de elite altamente competitivos, mas ao contrário, parece não haver uma prevalência aumentada de OA de joelho em atividades de baixo impacto como a prática de maratonas. Todavia, esse fato pode ser devido a um processo autosseletivo, uma vez que aqueles que sofrem de dor no joelho seriam incapazes de continuar a atividade. O tabagismo e a osteoporose apresentam uma associação negativa com a OA, mas as explicações para essa constatação são desconhecidas.

Fisiopatologia

Patologia

Os marcos fundamentais da OA no exame a olho nu ou artroscópico são áreas ulceradas focais de cartilagem expondo osso osteosclerótico subjacente (aparência de marfim) que ocorre nas áreas da superfície articular que sustentam carga, bem como osteófitos justa-articulares que crescem nas margens das articulações. Esses achados representam o estágio final do processo patológico da OA. Em seu estágio mais inicial, há um amolecimento da superfície cartilaginosa, progredindo para fibrilação das camadas superficiais, perda da espessura da cartilagem, desenvolvimento de fendas na profundidade da cartilagem e, finalmente, perda da integridade da cartilagem com liberação de seus fragmentos. O osso participa também deste processo, com alterações reativas (esclerose óssea subcondral) subjacentes às áreas de perda de cartilagem, desenvolvimento de cistos ósseos subcondrais que podem comunicar-se com o espaço articular e se expandir como geodo e osteófitos marginais (cartilagem e ossos neoformados), em áreas que não suportam peso. A ressonância magnética (RM) identifica alterações adicionais no osso associado a progressão da OA, acompanhada por dor.

As alterações histológicas mais precoces revelam perda da matriz cartilaginosa extracelular, perda dos condrócitos nas camadas superficiais da cartilagem articular e alterações reativas nos condrócitos mais profundos manifestadas por divisão celular e formação de clones celulares em uma tentativa aparente de reparo. Posteriormente, ocorre a perda progressiva dos condrócitos em todos os níveis, com acentuado adelgaçamento da matriz cartilaginosa e, em algumas circunstâncias, desenvolvimento de fibrocartilagem em substituição à cartilagem articular hialina perdida. A sinóvia circunvizinha em grande parte não é afetada, embora em uma doença mais avançada fragmentos de cartilagem possam acarretar lesões inflamatórias focais sem o *pannus* progressivo e destrutivo encontrado nas artropatias inflamatórias típicas.

Patogênese

A cartilagem articular tem duas funções principais: (1) permitir um movimento articular quase sem atrito; (2) atuar como um “absorvente de choques” e transmitir cargas das superfícies articulares para os tecidos circunvizinhos. As propriedades necessárias de elasticidade e alta força tênsil são conferidas pelos proteoglicanos e colágenos da matriz extracelular, que compreendem mais de 90% das macromoléculas da cartilagem. Os proteoglicanos da matriz são ativamente metabolizados e renovados com uma meia-vida de semanas. Os glicosaminoglicanos, componentes sulfatados dos proteoglicanos com carga altamente negativa, conferem as propriedades elásticas à cartilagem. O colágeno da matriz cartilaginosa é caracterizado por uma estrutura única (colágeno tipo II) que fornece a força tênsil e compacta as moléculas de proteoglicanos em uma estrutura tridimensional. As fibras de colágeno estão ligadas covalentemente por outras moléculas da matriz, que, supostamente, fornecem a “cola” para manter a matriz intacta. O próprio colágeno é metabolizado muito lentamente (meia-vida de muitos anos) no estado normal.

Na OA, existe uma fase inicial na qual a atividade metabólica dos condrócitos está suprarregulada (síntese aumentada de proteoglicanos) seguida por perda terminal de condrócitos (apoptose). A razão para o fracasso do reparo não está esclarecida, mas pode relacionar-se com a incapacidade de indivíduos maduros reconstituírem a arquitetura tridimensional da cartilagem rompida.

A degradação do colágeno e dos proteoglicanos na OA é realizada por enzimas proteolíticas (metaloproteinases – MMPs) sintetizadas e liberadas pelos próprios condrócitos. Várias citosinas e outros mediadores inflamatórios inclusive interleucina-1β(IL-1β), fator de necrose tumoral-α, IL-6, IL-8, óxido nítrico (ON) e prostaglandinas podem ser produzidos pelo condrócito e agir dentro da cartilagem para promover um estado catabólico através da ativação das MMPs. A ativação subsequente dessas enzimas potentes supera as defesas naturais da matriz e acaba resultando em degradação do colágeno e clivagem dos proteoglicanos. Os fragmentos dessas moléculas são, então, liberados no líquido sinovial e entram na circulação, constituindo "marcadores" da degradação, podendo ser utilizados como um meio de detectar e medir a atividade da doença.

Os fatores responsáveis pela ativação dos condrócitos para que liberem MMP estão atualmente sendo elucidados. Todavia, que condições que causam alteração biomecânica da cartilagem são sabidamente desencadeadoras de OA: lesão articular, carga anormal sobre a articulação secundária a alterações neuropáticas (articulação de Charcot) ou dano ligamentar (ligamento cruzado anterior – LCA – ou lesões do menisco) e incongruência da superfície articular, como nas displasias e na atrofia muscular no idoso. Várias condições metabólicas predispõem ao início precoce OA como a ocronose, com depósito de ácido homogentísico e a hemocromatose com depósito de ferro. Admite-se que defeitos genéticos que afetam as estruturas da matriz possam levar ao desenvolvimento da OA, mas estes fatores genéticos demonstraram desempenhar um papel apenas no desenvolvimento da OA secundária a displasias. Os mecanismos patogênicos e as alças de retroalimentação associadas a dano da estrutura da cartilagem e alterações associadas na função do condrócito são demonstrados na Fig. 270-1.

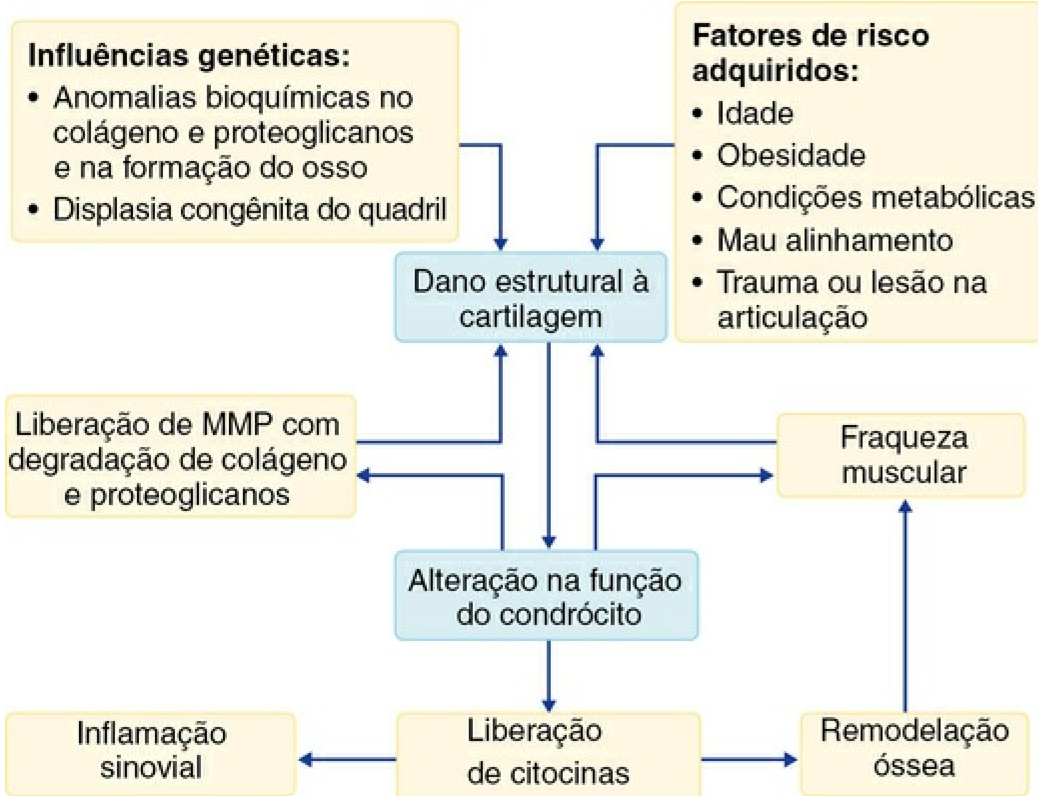

FIGURA 270-1 Resumo da fisiopatologia da osteoartrite com ênfase no dano à cartilagem e alterações na função dos condrócitos.
MMP = metaloproteinase.

Manifestações clínicas

Os estágios iniciais da OA são clinicamente silenciosos, o que explica a alta prevalência de sinais radiográficos e patológicos de OA em pacientes clinicamente assintomáticos. Mesmo nos estágios tardios da OA, existe uma má correlação entre os sintomas clínicos e as alterações da integridade da cartilagem e do osso, definidas artroscopicamente ou por métodos indiretos de imagem (radiografia, ressonância magnética – RM). Os fatores ou eventos que tornam o processo patológico da OA clinicamente aparente não são conhecidos, mas provavelmente são de natureza heterogênea e invocam alterações dentro da sinóvia, osso e estruturas de suporte circunvizinhas (músculos, ligamentos) que produzem dor. A dor não deriva da própria cartilagem, um tecido completamente desprovido de estruturas nervosas.

A dor é o sintoma predominante que permite o diagnóstico da OA. Frequentemente ocorre de apenas uma articulação estar envolvida no início, e as outras se tornamdolorosas subsequentemente. A dor da OA é mais comumente descrita como uma dor profunda, acompanhada, muitas vezes, de rigidez articular que se segue a períodos de inatividade (ao despertar pela manhã e após sentar-se). A dor é agravada pelo uso das articulações envolvidas, podendo ser referida ou irradiar-se para estruturas circunvizinhas. Na doença mais grave, a dor pode ser persistente, interferindo na função articular normal e prejudicando o sono, apesar do tratamento clínico. Mesmo na doença grave, as manifestações sistêmicas, como febre, perda de peso, anemia e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, não estão presentes.

As articulações mais comumente envolvidas na OA são a articulação

metatarsofalangeana (MTF) do primeiro pododáctilo (hálux valgo ou "joanete"); as articulações IFP e IFD dos dedos, a articulação CMC do primeiro quilodáctilo, quadris, joelhos e coluna vertebral lombar e cervical (Fig. 270-2). Outras articulações, mesmo articulações importantes que suportam peso, como o tornozelo, são comumente poupadas, a menos que estejam envolvidas em formas secundárias de OA (Tabela 270-1). No exame físico, as articulações podem demonstrar hipersensibilidade dolorosa à palpação, crepitação e uma amplitude de movimento limitada. O edema articular pode ser devido a um derrame sinovial ou a um aumento do osso e presença de osteófitos. A instabilidade articular é encontrada apenas na doença grave ou após desarranjo interno do joelho com ruptura de uma ou mais estruturas de suporte (p. ex., LCA ou ligamento colateral medial). Pacientes com doença muito avançada exibem deformidade macroscópica com subluxação das articulações envolvidas. Embora se acredite que a OA seja uma doença uniformemente progressiva que sempre leva à substituição da articulação, este não é o caso. A doença parece estabilizar-se em muitos pacientes, sem piora dos sinais ou sintomas, e pode haver melhora real em alguns pacientes.

Tabela 270-1

Classificação etiológica da osteoartrite

IDIOPÁTICA (PRIMÁRIA)
Localizada Mãos: nódulos de Heberden, artropatia erosiva das articulações interfalangeanas Pés: hálux valgo, dedos em martelo; talonavicular Joelhos: medial, lateral, compartimentos patelofemoral Quadris: locais de perda de cartilagem-excêntrico (superior), concêntrico (axial, medial), difusa e osteófitos femorais Coluna: articulações zigoapofisárias, discos intervertebrais (espondilose); os ligamentos (p. ex., a hiperostose esquelética idiopática difusa) com osteófitos como achados radiográficos mais comuns Outros locais: ombros, articulações temporomandibulares, articulação carpometacarpiana Generalizada – inclui três ou mais áreas listadas acima Doenças por deposição mineral Doença por deposição de pirofosfato de cálcio Deposição de hidroxiapatita Doença destrutiva (p. ex., ombro de Milwaukee)
SECUNDÁRIA
Pós-traumático Congênitas ou do desenvolvimento Luxação do quadril de Legg-Calvé-Perthes Displasias epifisárias Distúrbios da cartilagem associados a deficiência gênica (p. ex., associação com a mutação do gene de pró-colágeno tipo II) Distúrbio tecidual local por uma doença primária (p. ex., necrose isquêmica, gota tofácea, cistos hiperparatireoideanos, doença de Paget, artrite reumatoide, osteopetrose, osteocondrite)Miscelânea Endócrinas: diabetes melito, acromegalia, hipotireoidismo Metabólicas: ocronose, hemocromatose, doença de Gaucher Artropatias neuropáticas Diversas: *frostbite*, doença de Kashin-Beck, doença da descompressão dos mergulhadores Mecânicas: obesidade, deformidades em varo e valgo, discrepância no comprimento dos membros inferiores, frouxidão ligamentar (incluindo associações com mutações dos genes de pró-colágeno tipo I da síndrome de Ehlers-Danlos)

Compilado em parte do Comitê de Critérios Diagnósticos da Osteoartrite da Associação Americana de Reumatismo, 1983.

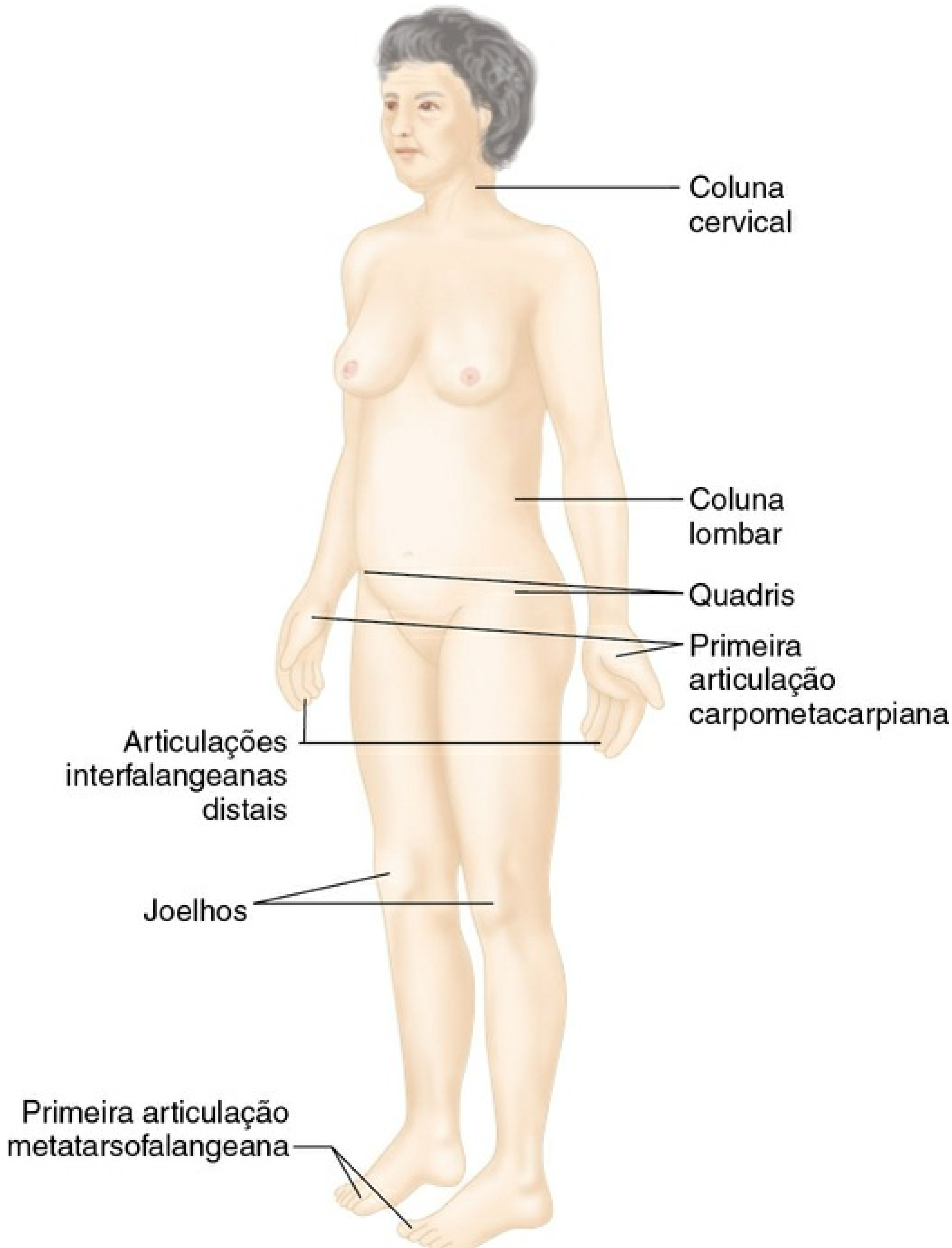

FIGURA 270-2 As articulações comumente afetadas por osteoartrite.

Envolvimento de Articulações Específicas

Mão

Aumentos ósseos firmes e lentamente progressivos das articulações IFD são denominados nódulos de Heberden e representam esporões osteofíticos marginais (Fig. 270-3). Ocasionalmente, o início dos sintomas na mão é agudo, com vermelhidão súbita e hipersensibilidade dolorosa à palpação da articulação envolvida. Essas alterações podem levar à deformidade com desvio lateral e de flexão nessas articulações. Um transtorno relacionado a OA erosiva, está associado a episódios repetitivos de sintomas agudos e é diferenciado pelo achado adicional de alterações erosivas nas radiografias das articulações envolvidas e uma tendência à anquilose óssea. Parece existir uma base

genética para os nódulos de Heberden. Esta condição exibe uma tendência familiar distinta e dominante nas mulheres (as mulheres são afetadas 10 vezes mais comumente que os homens).

FIGURA 270-3 Deformidades típicas da mão na osteoartrite.
Nódulos de Heberdens são vistos nas articulações interfalangeanas distais e nódulos de Bouchard nas articulações interfalangeanas proximais. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Alterações semelhantes às das articulações IFD ocorrem nas articulações IFP e são denominadas *nódulos de Bouchard* (Fig. 270-3). A outra única articulação da mão a ser comumente envolvida é a articulação CMC do polegar, o que frequentemente desencadeia queixas de dor ao uso, como torcer roupas (mãos de lavadeira) ou apreender objetos como chaves de fenda ou maçanetas. A condição leva a uma aparência "quadrada" da base da mão.

Joelhos

A OA idiopática do joelho é uma das principais causas de dor à deambulação e é mais comum em mulheres que em homens. O compartimento medial do espaço articular femorotibial é mais comumente afetado, resultando na deformidade em varo (pernas arqueadas). A doença do compartimento lateral pode levar à deformidade em valgo (genu valgo). A doença patelofemoral também é muito comum e pode representar uma porcentagem substancial da patologia do joelho em pacientes que se apresentam com dor no joelho. É importante excluir outras causas de dor no joelho, como o desarranjo interno do joelho (p. ex., lacerações do menisco ou lacerações ligamentares), que podem levar à OA secundária do joelho, contusões de tecidos moles, inflamação das bursas e cistos de Baker (que podem coexistir com a OA de joelho). Em mulheres jovens, a possibilidade de condromalacia patelar deve sempre ser considerada. Sua causa não é conhecida; quase sempre é autolimitada e não parece levar à OA. Na OA idiopática do joelho, o exame físico da articulação envolvida frequentemente desencadeia crepitação da articulação tibiofemoral, dor e diminuição da amplitude de movimento. Em muitos casos, os derrames estão presentes, mas quase sempre são de pequena monta e podem ser difíceis de perceber.

Quadril

Embora as anormalidades congênitas (doença de Legg-Calvé-Perthes) e do desenvolvimento (deslizamento das epífises da cabeça do fêmur) há muito tempo tenham sido implicadas na OA secundária de quadril, a maior parte das OA primárias de quadril agora parece ser consequência de displasias leves na cabeça do fêmur e/ou do acetábulo, resultando em incongruência das superfícies articulares. Com o uso da articulação, existe uma degeneração progressiva da cartilagem e neoformações ósseas secundárias típicas da OA. A dor é habitualmente referida na virilha e, ocasionalmente há predominância de sintomas na porção anterior da coxa e no joelho. Muitos pacientes que apresentam dor no "quadril" podem ter, na verdade, dor decorrente de discopatia degenerativa ou à OA da coluna lombar. O achado físico mais precoce na OA de quadril é a perda da rotação interna; com a progressão da doença, a amplitude do movimento torna-se ainda mais limitada em todas as direções, a perna afetada se encurta e há uma limitação funcional significativa, frequentemente necessitando de cirurgia.

Pé

A primeira MTF é a articulação envolvida primariamente com edema ósseo e deformidade (joanete) associada. É significativamente mais comum nas mulheres. Nos casos extremos, o espaço articular pode ser destruído, levando a uma condição conhecida como hálux rígido, que pode interferir com a deambulação normal e necessitar de correção cirúrgica.

Coluna

Tecnicamente, a OA de coluna vertebral relaciona-se estritamente com alterações nas articulações revestidas por sinóvia (articulações apofisárias e uncovertebrais) que podem levar à dor localizada, bem como uma irritação das raízes nervosas adjacentes com dor referida na forma de radiculopatia. A compressão da raiz nervosa pode ocorrer devido a subluxação da articulação apofisária, prolapso de um disco intervertebral ou formação de osteófito, e o paciente pode apresentar fraqueza muscular, hiporreflexia e parestesia ou hiperestesia. Na região cervical, o envolvimento da coluna pode levar ao pinçamento da medula com sinais dos tratos longos ou pode afetar a artéria vertebral, produzindo insuficiência da circulação posterior com sintomas associados (Capítulo 414). A OA da coluna vertebral deve ser diferenciada da hiperostose esquelética difusa, na qual existe uma acentuada calcificação dos ligamentos paraespinhosos e preservação das articulações espinhais artrodiais.

OA Generalizada Primária

O padrão de envolvimento de três ou mais articulações ou grupos de articulações com OA recebe o nome de osteoartrite generalizada primária; ela é mais observada em mulheres idosas. Tipicamente, as articulações IFD e IFP das mãos, os joelhos e a coluna vertebral estão envolvidos. Embora ainda não exista certeza, tem sido sugerido que essa forma representa um subconjunto distinto de OA.

Achados Laboratoriais

A OA envolve um processo patológico especialmente limitado à cartilagem e aos tecidos circunvizinhos, sem evidências de envolvimento sistêmico. Comumente, a VHS está normal e não existe elevação de provas de fase aguda. A hemoglobina e a leucometria permanecem dentro dos limites normais. O próprio líquido sinovial não demonstra evidências de uma reação inflamatória, com poucos leucócitos (normalmente < 2.000/mm^3) e boa viscosidade. Ocasionalmente, fragmentos de cartilagem e cristais de hidroxiapatita de cálcio ou de pirofosfato di-hidratado de cálcio são encontrados no líquido sinovial. O fator reumatoide está ausente na maioria dos pacientes com OA, mas um número significativo de indivíduos idosos pode exibir baixos títulos que não são diagnósticos de artrite reumatoide, mas uma manifestação do próprio envelhecimento.

Componentes da matriz cartilaginosa, específicos das articulações, foram identificados, e exames sensíveis foram desenvolvidos para detectar esses "marcadores" no líquido sinovial, soro e urina. Entretanto, ainda é necessário verificar as correlações clínicas desses marcadores com o processo patológico, a atividade da doença e o estado da doença e seu possível uso para o diagnóstico e o tratamento precoce de OA.

Achados Radiográficos

Achados patognomônicos na radiografia simples das articulações envolvidas incluem a presença de osteófitos nas margens das articulações envolvidas associados à redução do espaço articular, que representa áreas de adelgaçamento ou perda de cartilagem e evidência de reação óssea caracterizada por esclerose subcondral e cistos ósseos na doença mais avançada. Alguns pacientes podem não apresentar um ou mais desses achados.

A radiografia não é capaz de detectar o processo patológico que ocorre na cartilagem. Muitos pacientes têm radiografias normais com alterações cartilaginosas destrutivas documentadas pela artroscopia. Todavia, a realização de uma radiografia com o joelho na posição flexionada em 20 graus permite uma avaliação mais confiável do estreitamento no espaço articular, e a repetição desta radiografia pode ser usada para avaliar alterações no espaço articular com o passar do tempo.

Exames de Imagem

Foram desenvolvidas outras técnicas que apresentam maior sensibilidade potencial para detectar alterações da cartilagem e do osso. Em particular, a RNM que tem a vantagem de demonstrar a cartilagem como uma imagem positiva e tem sido amplamente usada para documentar lesões importantes desse tecido, como as lacerações de menisco e para fornecer uma estimativa quantitativa do volume da cartilagem. A RNM tem identificado também alterações no osso, frequentemente adjacentes à cartilagem lesada, as quais são associadas a dor, alteração de carga mecânica, e aumento da progressão da doença. O

refinamento dessa tecnologia será importante no futuro para avaliar a progressão da doença e a eficácia das intervenções terapêuticas.

Outras tecnologias que estão sendo desenvolvidas para avaliar as articulações na OA incluem a cintilografia e a ultrassonografia.

Tratamento

As pessoas com OA procuram alívio da dor e melhora da função física. Uma vez que até este momento não existe uma terapia conhecida para humanos que afete o processo patológico básico (para inibir a degradação da cartilagem ou estimular sua síntese), a terapia clínica concentrou-se em promover o alívio sintomático. Em grande parte por causa da facilidade de administração e aceitação por parte dos pacientes, depositou-se uma injustificada confiança nas intervenções farmacológicas, particularmente nos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como terapia inicial, em detrimento de medidas físicas que acarretam menor morbidade e podem fornecer um benefício por longo prazo. O Colégio Americano de Reumatologia recentemente formulou orientações (incorporadas nesta abordagem) para o tratamento baseado em evidências passo a passo de pacientes com OA de joelho e quadril.

Medidas Fisioterápicas

Embora frequentemente negligenciados, os programas de fisioterapia e de exercício propiciam importante benefício e devem ser prescritos como terapia basal para todos os pacientes com OA. A atrofia muscular acompanha comumente a OA. Uma vez que os músculos servem para reduzir a carga sobre a cartilagem, a manutenção da função muscular é fundamental para a integridade da mesma e para a redução da dor. Tanto a força muscular quanto a amplitude do movimento podem ser melhoradas com fisioterapia apropriada. Exercícios isométricos são preferidos aos isotônicos por imporem menos estresse sobre a articulação envolvida.

O calor e o frio são usados com efetividade variada para promover alívio sintomático em pacientes com OA e como fator complementar importante dos esquemas fisioterápicos. A estimulação nervosa transcutânea, particularmente para aliviar a lombalgia, e a acupuntura são efetivas em alguns pacientes, representando uma alternativa à intervenção farmacológica.

Períodos de repouso durante o dia podem ser um importante complementos na rotina de pacientes com OA. A redução da carga sobre a articulação, quer por repouso quer pelo uso apropriado de bengala, frequentemente permitem aumentar períodos de atividade com menos dor. O uso de calçados acolchoados (tênis para caminhar ou correr) também pode ajudar a melhorar os sintomas articulares dos membros inferiores. A lombalgia pode ser reduzida por exercícios de força muscular, bem como por um colete adequado. Todavia, o colete deve ser usado apenas intermitentemente para prevenir a atrofia dos músculos abdominais e paraespinais.

Terapia Medicamentosa

O alívio sintomático da dor articular em pacientes com OA pode ser alcançado por agentes analgésicos simples, como o acetaminofeno (Tabela 270-2). Particularmente em idosos com reserva renal diminuída e uma incidência aumentada de hemorragia gastrointestinal alta, o acetaminofeno e outros analgésicos simples devem ser os medicamentos de escolha inicial.[1]

Tabela 270-2

Recomendações para tratamento farmacológico da osteoartrite do quadril e do joelho[*]

ORAL
Acetaminofeno
AINEs não seletivos e misoprostol ou inibidor da bomba de prótons[†]
Inibidor seletivos da COX2
Salicilato não acetilado
Outros analgésicos puros
Sulfato de condroitina e glicosamina
Tramadol
Opioides
INTRA-ARTICULAR
Glicocorticoides
Hialuronato
TÓPICO
Capsaicina
Metilsalicilatos

COX2 = Ciclo-oxigenase 2; AINEs = anti-inflamatório não esteroidal.

[*]A escolha de terapia farmacológica deve ser individualizada para cada paciente.

[†]misoprostol e inibidores da bomba de prótons podem ser usados em pacientes que apresentam risco aumentado de eventos adversos gastrointestinais altos.

Compilado Subcomitê de Recomendações para Osteoartrite da Associação Americana de Reumatismo. *Arthritis Rheum.* 2003;43:1905-1915.

Uma classe mais recentes de AINEs (inibidores da ciclo-oxigenase-2 – COX2) inibe a produção de prostaglandinas mediada pelo processo inflamatório (mediada por COX2), mas permite a produção constitutiva de prostaglandinas (mediada por COX1) (Capítulo 36). Embora estes medicamentos tenham menor toxicidade gastrointestinal que os AINEs não seletivos tradicionais, eles estão associados a um aumento do risco cardiovascular, propriedade comum também aos AINEs não seletivos.[2] O único inibidor seletivo da COX2 comercializado nos Estados Unidos é o celecoxibe.

Inibidores COX2 podem ser preferíveis aos AINEs não seletivos, particularmente em pacientes com alto risco de efeitos colaterais gastrointestinais, mas cada paciente deve ser informado do risco cardiovascular associado ao uso dessa classe de medicamentos.

O uso oral de glicosamina e condroitina, também conhecidos como “nutracêuticos”, mostrou redução de dor em pacientes com OA de joelho em alguns estudos clínicos randomizados, porém não em todos.[3,4] O tempo para o alívio da dor e a magnitude dessa resposta não foram bem caracterizados. Ainda estão em curso estudos para se determinar se esses “nutracêuticos” podem alterar a deterioração estrutural da OA de joelhos.

Estudos controlados de infiltrações intra-articulares de esteroides demonstraram segurança e benefício quando administradas a cada três meses por até dois anos nos joelhos e quadris.[5] Infiltrações intra-articulares de esteroides não devem ser repetidas mais de três ou quatro vezes por ano em qualquer articulação devido à possibilidade de os esteroides potencializarem a degradação da cartilagem. O hialuronato intra-articular pode melhorar os sintomas articulares e parece ser efetivo em subgrupos de pacientes com OA dos joelhos. O tratamento tópico com capsaicina, um inibidor da substância P, mostrou alívio da dor localizada em alguns pacientes com OA. O desenvolvimento de compostos que possam estimular a síntese de cartilagem ou prevenir sua degradação está sendo ativamente pesquisado como agentes modificadores da doença, enquanto um número de novos agentes estão atualmente em desenvolvimento para o tratamento da dor da OA, incluindo-se inibidores de fatores de crescimento do nervo.

Terapia Cirúrgica

A cirurgia para substituição da articulação é o maior avanço dos últimos 50 anos no tratamento da OA (Capítulo 285). Pacientes cujo tratamento clínico adequado não obteve sucesso e continuam a apresentar dor que interfere no sono ou nas atividades ou que têm limitações significativas da função articular são candidatos a uma cirurgia. Os indivíduos com alterações de alinhamento do membro e OA precoce de quadril ou joelho podem beneficiar-se da osteotomia. Candidatos ideais para a artroplastia total são os que exibem uma força muscular bem conservada e têm mais de 60 anos de idade. Pacientes mais jovens são desencorajados a se submeterem à substituição da articulação devido a uma incidência pequena, porém real, de fracasso dos implantes articulares a longo prazo, principalmente devido ao afrouxamento. A revisão da artroplastia é possível, mas apresenta uma taxa maior de fracasso que a cirurgia inicial e pode ser evitada retardando-se a artroplastia inicial o máximo possível, bem como diminuindo-se a carga sobre a articulação substituída.

A cirurgia artroscópica é útil para remover corpos livres e reparar defeitos intrínsecos do joelho, bem como do ombro (manguito rotador) e tornozelo. Em pacientes com OA de joelho sem tais achados, a artroscopia não se mostrou superior ao tratamento clínico.[6] A artroplastia total do ombro parece ser preferível com relação a técnicas alternativas em termos de função do ombro.[7] A artroplastia por abrasão (condroplastia) é amplamente usada em pacientes com OA de joelho, mas não há

dados que comprovem sua eficácia e, atualmente, não pode ser recomendada.

Perspectivas futuras

Novos agentes para tratar a dor da OA estão sendo avaliados ativamente, inclusive aqueles atuando no nível do sistema nervoso periférico, como inibidores do fator de crescimento do nervo, e um número de drogas com ação central que atua no nível supraespinal para alterar as vias da dor e modificar sua percepção, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina. Agentes potenciais modificadores de doença sob investigação incluem agentes sistêmicos capazes de inibir a degradação da cartilagem (calcitonina, vitamina D, inibidores das MMPs, induzíveis de óxido nítrico sintases, catepsina K, TNF-α, IL-1β) e agentes intra-articulares anticatabólicos (lubricina, inibidor tecidual de metaloproteinase-3 inibidores da IL-1 β, TNF-α e MMP-13) e agentes anabólicos administrados através de infiltrações intra-articulares (fator de crescimento do fibroblasto-18, e a proteína osteogênica de células-tronco mesenquimais). Além disso, as pesquisas atuais envolvem a substituição do tecido lesado por cartilagem biossintética e o aperfeiçoamento de materiais utilizados nas próteses para artroplastia. Por conseguinte, existe a perspectiva futura de, não apenas retardar a degeneração articular na OA, mas também de revertê-la.

Grau A

1. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 1:CD004257.
2. Kearney, P. M., Baigent, C., Godwin, J., et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332:1302–1308.
3. Rozendaal, R. M., Koes, B. W., van Osch, G. J., et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 148:268–277.
4. Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006; 354:795–808.
5. Raynauld, J. P., Buckland-Wright, C., Ward, R., et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:370–377.
6. Kirkley, A., Birmingham, T. B., Litchfield, R. B., et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2008; 359:1097–1107.
7. Singh JA, Sperling J, Buchbinder R, et al. Surgery for shoulder osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD008089.

Leituras sugeridas

Lane, N. E., Schnitzer, T. J., Birbara, C. A., et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010; 363:1521–1531. *O tratamento com tanezumab (anticorpo monoclonal humanizado que se liga e inibe o factor de crescimento do nervo no 10.250 ug/kg nos dias 1 e 56) foi associado a redução da dor articular e melhora da função em pacientes com osteoartrite moderada a grave do joelho.*

Rannou, F., Poiraudeau, S. Non-pharmacological approaches for the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24:93–106. *Abordagem baseada em evidências para tratamentos não farmacológicos disponíveis para joelho, quadril e osteoartrite de mão.*

Reeves, N. D., Bowling, F. L. Medscape. Conservative biomechanical strategies for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:113–122. *Análise das intervenções não cirúrgicas, incluindo alterações na marcha, chaves de joelho valgo e fortalecimento muscular.*

Richmond, J., Hunter, D., Irrgang, J., et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on the treatment of osteoarthritis (OA) of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92:990–993. *Diretrizes consensuais.*

Zhang, W., Nuki, G., Moskowitz, R. W., et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18:476–499. *Análise.*

No Brasil

A prevalência da osteoartrite no Brasil foi estimada em 4,1% em uma população com idade média de 36 anos (16 a 92), sendo de 5,5% nas mulheres e de 1,7% nos homens. Nesse estudo, a prevalência foi crescente com a faixa etária: 5,3% entre os 35 a 54 anos, 15,8% entre os 55 e 74 anos e 23,0% entre os 75 e 92 anos; não se verificaram casos abaixo dos 34 anos. Os locais afetados foram a coluna em 53,1% dos casos, joelhos em 37,3%, mãos em 7,1% e quadris em 4,7%. Com relação à percepção de dor, 28,6% referiram dor intensa, 57,9% dor moderada e 52,4% apresentaram algum grau de limitação funcional.

Segundo dados de 2007 do Ministério da Previdência Social do Brasil, as doenças dos tecidos osteomuscular e conjuntivo responderam por 24,25% dos benefícios por incapacidade concedidos no período entre 2000 e 2004, ocupando o segundo lugar como causa de concessão de benefícios por auxílio-doença e o primeiro lugar entre as aposentadorias por invalidez concedidas pela Previdência Social no Brasil. A osteoartrite é a condição que, isoladamente, responde pelo maior número de casos dos afastamentos por incapacidade. Mais recentemente, o Ministério da Saúde reconheceu a vinculação da osteoartrite dos joelhos como uma doença que pode ter nexo ocupacional.

Com relação ao tratamento, o primeiro Consenso Brasileiro de Osteoartrite definiu algumas peculiaridades sobre o manuseio da doença no Brasil com relação às recomendações estabelecidas pela Sociedade Internacional de Pesquisa em Osteoartrite. A dipirona foi incluída como uma opção analgésica e a cloroquina passou a ser aceita como um fármaco de ação lenta, com nível de evidência D. Ela pode ser utilizada como difosfato de cloroquina na dose de 125 a 250 mg ao dia ou como hidroxicloroquina, na dose de 200 a 400 mg ao dia.

No Brasil, estão aprovados para o tratamento da osteoartrite e comercialmente disponíveis o sulfato de glicosamina e de condroitina, o ácido hialurônico intra-articular, a diacereína (50 a 100 mg/dia),e os estratos não saponificados de soja e abacate (300 mg/dia).

Bibliografia

Senna, E. R., Barros, A. L.P., Silva, I. F.C., Ciconelli, R. M., Ferraz, M. B. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004; 31(3):594–597.

Brasil. Ministério da Previdência Social. Instituto Nacional do Seguro Social. Curso de capacitação para médicos peritos da Previdência Social sobre nexo técnico epidemiológico [CD-ROM]. Brasília (DF): *Ministério da Previdência Social*, 2007.

Cruz Filho A: Significado socioeconômico das doenças reumáticas. In CRUZ FILHO A. Clínica Reumatológica. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1980. p. 825-27.

Brasil. Ministério da Previdência Social. Instituto Nacional do Seguro Social. Instrução Normativa INSS/DC n. 16, de 27 de março de 2007. Procedimentos e rotinas referentes ao Nexo Técnico Epidemiológico Previdenciário - NTEP. *Diário Oficial da União, Brasília* (DF) 2007.

Coimbra, I., et al. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). *Rev Bras Reumatologia*. 2002; 42(6):371–374.

Fuller R. Reumamecum. São Paulo, Ed Permanyer Brasil Publicações, 2012.

271

Bursite, tendinite e outras síndromes periarticulares, e medicina esportiva

Joseph J. Biundo

Definição

Existe um conjunto de síndromes musculoesqueléticas dolorosas e, por vezes incapacitantes, que não têm uma origem articular, mas sim dos tendões e bursas. Essas lesões são designadas por vários nomes além de tendinite e bursite, incluindo os termos reumatismo periarticular, reumatismo de partes moles, síndromes reumáticas regionais e síndromes por esforço repetitivo (Tabelas 271-1 e 272-2). Com frequência, essas entidades são ignoradas, equivocadamente diagnosticadas como artrite ou atribuídas ao processo de envelhecimento; a noção da existência dessas doenças e o conhecimento da anatomia musculoesquelética básica (Figs. 271-1 e 271-2) são requisitos fundamentais para o diagnóstico. Esse conhecimento é combinado a suscintas, mas específicas, técnicas de exame físico. O diagnóstico preciso e o tratamento bem-sucedido dessas doenças é gratificante para o clínico, uma vez que os pacientes apresentam alívio de suas síndromes dolorosas crônicas.

Tabela 271-1

Condições musculoesqueléticas por etiologia

TENDINITE	RUPTURA TENDÍNEA	BURSITE
Manguito rotador	Manguito rotador	Subacromial
Bicipital	Bicipital	Olécrano
Flexores	Quadríceps	Trocantérico
De Quervain	Patelar	Isquiática
Patelar	Tibial posterior	Iliopsoas
Tibial posterior	Aquiles	Anserina
Aquiles		Patelar
Epicondilite		Retrocalcânea

Tabela 271-2

Condições de tendinite e bursite por região

OMBRO
Tendinite do manguito rotador
Ruptura no manguito rotador
Tendinite bicipital
Bursite subacromial
Capsulite adesiva
COTOVELO
Bursite do olécrano
Epicondilite medial
Epicondilite lateral
PUNHOS E MÃOS
Tenossinovite de De Quervain
Ganglion
Tenossinovite dos flexores
QUADRIL
Bursite trocantérica
Bursite do iliopsoas
Bursite isquiática
Coccigodinia
JOELHOS
Bursite pré-patelar
Bursite anserina
Cisto poplíteo (cisto de Baker)
Tendinite patellar
Ruptura do tendão do quadríceps/patelar
TORNOZELOS E PÉS
Tendinite de Aquiles
Ruptura do tendão de Aquiles
Tendinite do tendão tibial posterior
Ruptura do tendão tibial posterior
Bursite retrocalcânea
Fasciite plantar

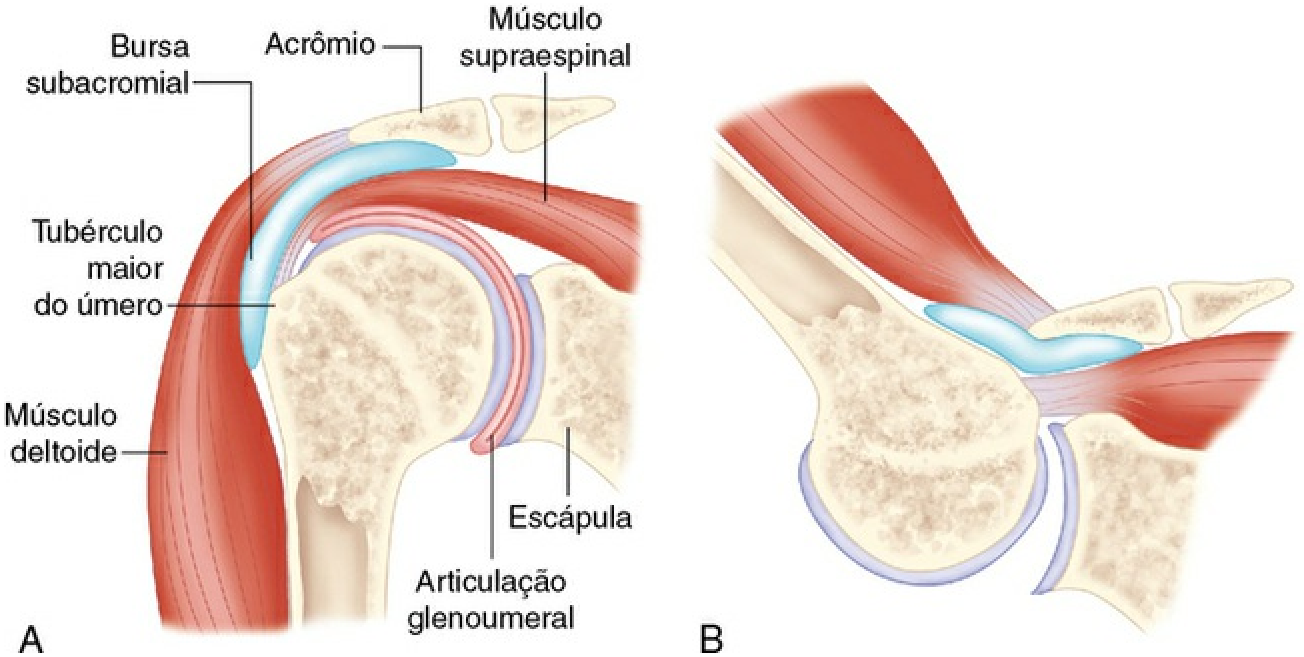

FIGURA 271-1 Relação da bursa subacromial (*mostradas em azul)* com o músculo supraespinal e o acrômio.
A, Em posição de adução do úmero. Para mostrar a bursa mais claramente, a membrana sinovial da articulação glenoumeral não é mostrada em azul. **B,** Em posição da abdução do úmero, o acrômio lança-se sobre a bursa subacromial e a inserção do tendão supraespinal. (De Polley FH, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints*, 2ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 1978:65.)

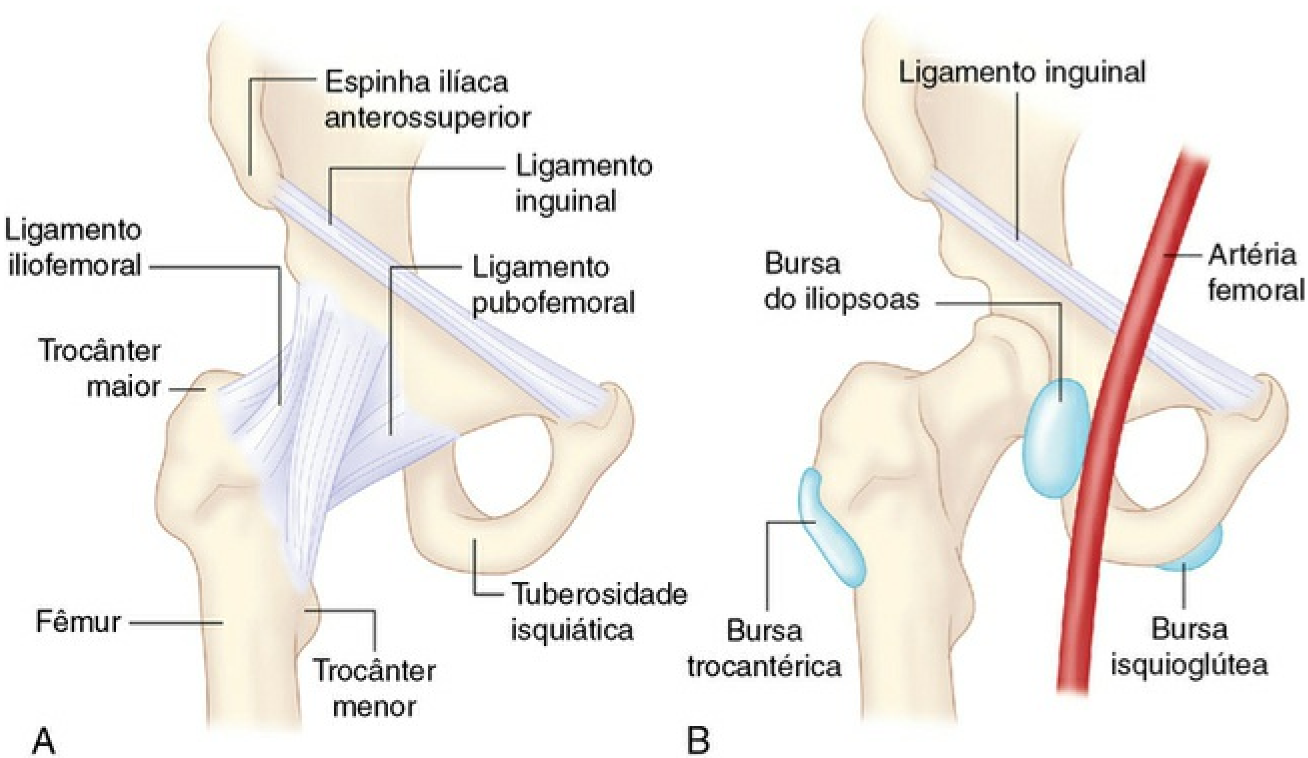

FIGURA 271-2 Anatomia musculoesquelética do quadril.
A, Face Anterior da articulação do quadril e estruturas ósseas. **B**, Relação das bursas (distendidas e mostradas em azul) trocantérica, do iliopsoas e bursa ilioglútea com a articulação do quadril e estruturas adjacentes. (De Polley FH, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints*, 2ª ed. Filadélfia: WB Saunders; 1978:183.)

Vários termos relativos a lesões nos tendões são usados e isso pode gerar confusão. O

termo mais comumente utilizado é *tendinite*. *Tendinose* vem sendo proposta como a terminologia correta, uma vez que há alterações degenerativas no tendão, mas com muito poucas células inflamatórias. A degeneração descrita nessas síndromes tendinosas apresentam característica mucoide, gordurosa e hialina. Recomenda-se a utilização da expressão *tendinopatia*, uma vez que o uso desse termo evita a necessidade de definir se a inflamação é um fator envolvido no processo. Além disso, os tendões podem romper-se ou estirar-se, parcial ou completamente. Usa-se o termo insuficiência quando o tendão está estirado ou está parcial ou mesmo totalmente lacerado. Os termos *tenossinovite* e *peritendinite* referem-se a uma resposta inflamatória da tenossinóvia ou peritendão, respectivamente.

Basicamente, as síndromes do tendão são lesões por "uso excessivo". A tendinopatia ocorre quando o tendão suporta, de maneira repetida, mais carga do que tem capacidade para resistir. Isto pode resultar de uma carga excessiva agindo sobre um tendão normal ou de uma carga adequada agindo sobre um tendão degenerado. Além da carga e da repetição, as alterações no tendão, resultantes de imobilidade e de envelhecimento, também contribuem para essa síndrome, assim como o uso de certos medicamentos como as quinolonas e corticosteroides.

As bursas são sacos fechados revestidos por uma membrana sinovial e servem como um coxim amortecedor. Localizam-se entre tendão e osso, tendão e tendão, ou osso e pele, permitindo um deslizamento suave entre essas estruturas. Uma bursa, que normalmente possui uma pequena quantidade de líquido bursal, inflama-se a partir de trauma ou uso excessivo, ou infecciona-se, produzindo uma bursite. Quando isto ocorre, edema e dor da bursa podem estar presentes.

Epidemiologia

A incidência das síndromes periarticulares de bursite e tendinite é alta. Elas são mais comuns que a artrite reumatoide (AR) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) – o LES é ainda menos comum que a AR. Por exemplo, a incidência de dor no ombro, decorrente, em grande parte, da tendinopatia no manguito rotador, é de cerca de 20% na população mais velha, acima de 70 anos de idade.

Diagnóstico

Necessita-se de uma história bem feita para identificar as condições presentes, e mais de uma síndrome pode ocorrer concomitantemente. Um bom conhecimento da anatomia regional e uma abordagem em que se utilizem os diagnósticos diferenciais regionais ajudarão na obtenção de um diagnóstico preciso. Um exame neuromusculoesquelético completo deve ser realizado, enfatizando palpação criteriosa, avaliação da amplitude de movimento (ADM) passivo e ADM ativa isolada, ou, às vezes, com resistência. Causas sistêmicas e infecciosas devem ser consideradas. Às vezes, a ultrassonografia diagnóstica e a ressonância magnética (RM) são úteis na confirmação de um diagnóstico.

Tratamento Rx

O tratamento da tendinite e da bursite inclui uso de drogas anti-inflamatórias não hormonais (AINHs), repouso relativo da região lesionada, exercícios de alongamento e fortalecimento, massagem com fricção, uso de modalidades (calor, gelo, ultrassom), imobilização com tala, injeções de corticosteroide e cirurgia. Um tratamento abrangente dessas síndromes regionais deve ser empreendido, baseado não apenas em medicamentos. Os fatores de risco devem ser detectados, e a mudança no padrão de atividade deve ser sugerida, quando necessário. As metas da reabilitação por exercícios são aumentar a flexibilidade por meio de alongamento, aumentar a força do músculo por meio de exercícios de resistência e melhorar a resistência do músculo por meio de exercícios seriados. Deve-se ter cautela na administração de infiltrações de corticosteroide; as infiltrações não devem ser aplicadas no próprio tendão, mas, sim, na bainha peritendínea. A infiltração deve ser aplicada sob o tecido subcutâneo, para evitar atrofia da pele ou da gordura subcutânea. Convém não administrar as infiltrações com muita frequência, a fim de evitar o risco de enfraquecimento e ruptura do tendão. O uso concomitante de ultrassonografia diagnóstica para auxiliar na determinação do local correto para a agulha aumenta a precisão da infiltração. Obtém-se essa precisão também com as infiltrações guiadas por método de imagem.

Lesões na medicina esportiva

Existe uma sobreposição entre causas mais comuns de tendinite e bursite e aquelas atribuídas a lesões esportivas (Tabela 271-3). Por exemplo, a epicondilite lateral, muitas vezes chamada cotovelo de tenista, ocorre com mais frequência secundariamente a causas não relacionadas ao esporte. Em contrapartida, a síndrome da banda iliotibial é usualmente relacionada ao esporte. Outras entidades que ocorrem mais frequentemente relacionadas a esportes incluem lesões dos ligamentos do joelho, tendinite patelar, entorse do tornozelo, hálux valgus traumático e luxações acromioclaviculares. É fundamental, para ambas as categorias, um sólido conhecimento de anatomia e biomecânica da lesão em questão, a fim de tratar e diagnosticar melhor o problema. Lesões relacionadas a esportes são abordadas com o clássico tratamento RICE, que consiste em repouso, gelo (em inglês, *ice*), compressão e elevação. Com frequência, drogas anti-inflamatórias e analgésicas são usadas. Contudo, a indicação de infiltrações de corticosteroide em lesões atléticas é mais restrita do que em casos rotineiros de tendinite e bursite.

Tabela 271-3

Condições adicionais que são relacionadas aos esportes

OMBRO
Separação acromioclavicular
Lesão SLAP ou do labrum da glenoide

Instabilidade glenoumeral com luxação
COTOVELO
Tendinopatia do tríceps
Cotovelo da liga infantil (apofisite)
Tendinite distal do bíceps
PUNHOS E MÃOS
Polegar de goleiro
Dedo em Mallet (dedo do beisebol)
Tendinite do extensor ulnar do carpo
Ruptura do tendão flexor profundo
Lesão da fibrocartilagem triangular
QUADRIL
Estiramento da musculatura adutora
Trauma direto na crista ilíaca (*hip pointer*)
Estiramento da musculatura posterior da coxa
JOELHOS
Lesão de ligamento cruzado anterior
Lesão de ligamento cruzado posterior
Lesão de ligamento colateral medial
Lesão de ligamento colateral lateral
Tendinite poplítea
Lesão de menisco medial e lateral
Tendinite patelar
Síndrome da banda iliotibial
TORNOZELOS E PÉS
Entorses de tornozelo
Turf toe
Fratura de estresse

Lesões da região do ombro

A dor no ombro é uma das queixas musculoesqueléticas mais comuns em pessoas acima dos 40 anos de idade. Na população jovem, as lesões esportivas são fonte frequente de dor.

A tendinite do manguito rotador, ou síndrome do impacto, é a causa mais comum de dor no ombro. A tendinite (e não a bursite) é a causa primária da dor, mas, em alguns casos, ocorre comprometimento secundário da bursa subacromial. A condição pode ser aguda ou crônica e estar, ou não, associada a depósitos calcáreos dentro do tendão. O achado principal é a dor no manguito rotador em abdução ativa, especialmente entre 60 e 120 graus, e algumas vezes quando se abaixa o braço. Em casos mais graves, a dor já aparece no início da abdução do braço e se mantem durante todo o arco do movimento.

Normalmente, a tendininopatia crônica do manguito rotador manifesta-se como uma dor no ombro, em geral acima do deltoide lateral, e ocorre com vários movimentos, especialmente abdução e rotação interna. Outros sintomas incluem dificuldade de vestir-se e dor noturna decorrente da dificuldade em posicionar os ombros. Os achados físicos incluem dor e perda da abdução ativa e rotação interna, dor menos acentuada no movimento passivo, hipersensibilidade na área de inserção supraespinal e um sinal de impacto positivo (Fig. 271-3, sinal de Neer), que é a dor provocada na região do ombro quando o examinador produz uma flexão forçada com o braço em pronacão. As causas da tendinopatia no manguito rotador são diversas, mas o motivo mais comum é o uso excessivo, especialmente em atividades com o membro superior acima da cabeça. O tratamento consiste no repouso e em medidas físicas como compressas quentes, ultrassom ou compressas frias. Os exercícios específicos de ADM devem ser inseridos tão logo seja tolerável. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHS) costumam ser benéficos, mas o tratamento mais frequente é a infiltração de um corticosteroide de depósito na bursa subacromial, cuja parede é contígua ao manguito rotador. Em pacientes com tendinite calcárea, o EDTA dissódico, administrado por mesoterapia fonoforese, parece ser eficaz na redução da dor, melhora na função do ombro e desaparecimento de calcificações.[1]

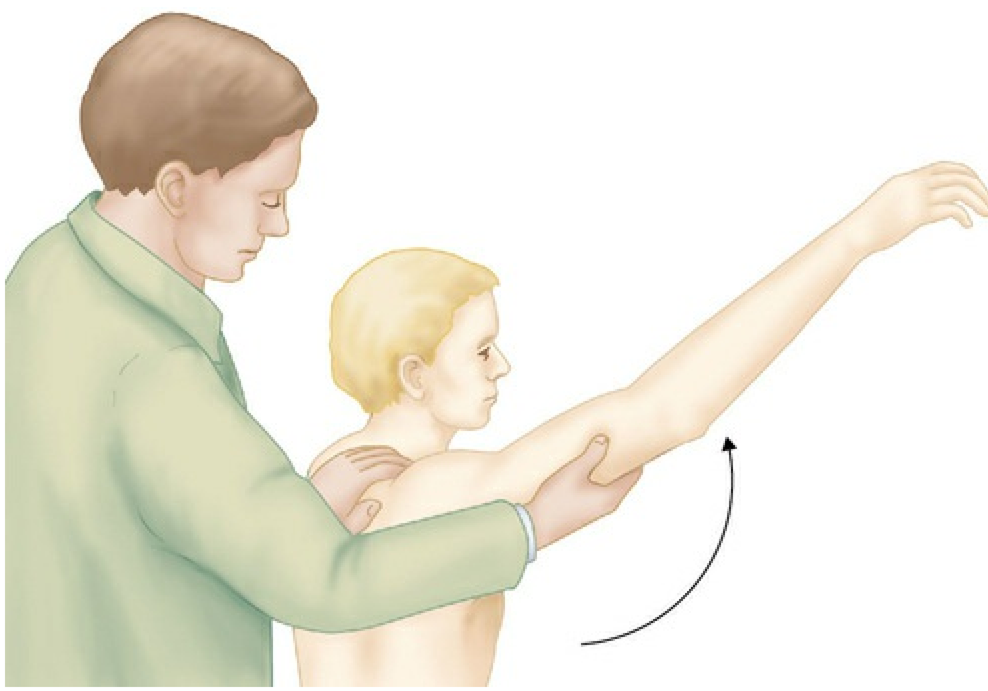

FIGURA 271-3 O sinal de compressão é desencadeado pela elevação para frente forçada do braço.
A dor resulta do contato da tuberosidade maior sobre o acrômio. A mão do examinador impede a rotação da escápula. Esta manobra pode ser positiva em outros distúrbios periarticulares. (De Neer CS II. Impingement lesions. *Clin Orthop.* 1983;173:70-77.)

Em geral, uma ruptura traumática aguda é reconhecida facilmente. O trauma pode ser superimposto em um tendão já degenerado. Em casos de trauma resultando em um manguito rompido, devem ser consideradas também fratura da cabeça umeral e luxação da articulação adjacente. Nestes casos, a degeneração do manguito rotador ocorre

gradualmente, resultando, no final, em uma ruptura completa. Classificam-se rupturas do manguito rotador como pequenas (1 cm ou menos), médias (1 a 3 cm), grandes (3 a 5 cm) ou extensas (maior que 5 cm). Dor no ombro, fraqueza na abdução e perda de movimento ocorrem em diferentes graus, variando de dor grave e fraqueza branda a ausência de dor e fraqueza notória. O teste da queda do braço, para avaliar a capacidade de sustentar o braço ativamente em 90 graus de abdução passiva do ombro, pode ser aplicado em pacientes com rupturas tendíneas extensas. Tratam-se rupturas completas pequenas e rupturas parciais do manguito rotador de modo conservador, com repouso, fisioterapia e AINHs. Embora seu papel ainda seja controverso nessas situações, uma infiltração de corticosteroide subacromial costuma aliviar a dor. Indica-se a abordagem cirúrgica a pacientes mais jovens.

Normalmente, a tendinite bicipital manifesta-se por dor na região anterior do ombro e, ocasionalmente, de maneira mais difusa. A dor pode ser aguda, mas, em geral, é crônica e está relacionada ao impacto do tendão do bíceps pelo acrômio. A tenossinovite da cabeça longa do bíceps está presente, e o tendão pode estar parcialmente roto e fibrosado. A palpação sobre o sulco bicipital revela hipersensibilidade localizada. A resposta do paciente deve ser comparada com a resposta à palpação do lado oposto (*i.e.*, tendão com sensibilidade normal). A dor pode ser reproduzida sobre o tendão bicipital em alguns casos por supinação do antebraço contra resistência (Teste de Yergason), flexão do ombro contra resistência (teste de Speed) ou extensão do ombro. O tratamento da tendinite bicipital consiste em repouso, calor local, ultrassom e, uma vez obtido o controle da dor, exercícios de ADM passivos e, posteriormente, ativos. AINHs são úteis; e, ocasionalmente, uma pequena quantidade de corticosteroide infiltrado com cuidado na bainha do tendão pode ser benéfica. A ruptura do tendão do bíceps costuma ocorrer na borda superior do sulco bicipital, produzindo um aumento de volume característico da metade lateral do ventre do músculo.

A capsulite adesiva (ombro congelado) está associada a dor generalizada, hipersensibilidade local e perda grave de movimento ativo e passivo em todos os planos do movimento. É uma situação clínica pouco frequente em indivíduos com menos de 40 anos de idade, mas pode ocorrer de forma secundária a qualquer patologia do ombro. Contudo, nem todo ombro rígido e dolorido é, necessariamente, uma capsulite adesiva. Artropatias inflamatórias e diabetes podem causar capsulite adesiva. Fatores adicionais, como a imobilidade, um baixo limiar para dor, humor depressivo e um tratamento inicial inadequado ou negligente, também favorecem o desenvolvimento de um ombro congelado. Muitos casos, no entanto, são idiopáticos. A cápsula articular se adere ao colo anatômico, e o recesso axilar adere a si mesmo, o que promove limitação dos movimentos. A cápsula torna-se espessa e contraída. A artrografia pode ajudar a confirmar este diagnóstico, por mostrar uma diminuição no volume da cápsula articular do ombro. Esteroides orais melhoram a dor e a extensão do movimento em curto prazo, mas um ombro congelado é, provavelmente, mais bem tratado com um programa abrangente que envolve AINHs e infiltração de corticosteroides na articulação glenoumeral e na bursa subacromial. A fisioterapia consiste em gelo, ultrassom, estimulação elétrica transcutânea do nervo e exercícios de ADM executados de forma

cuidadosa, começando com exercícios de pêndulo e escalada de parede com os dedos e progredindo para exercícios de ADM ativos e de fortalecimento.

Distúrbios da região do cotovelo

A bursite do olécrano é uma lesão frequente e envolve a bursa subcutânea do olécrano, secundária a trauma ou como uma condição idiopática. Normalmente, a bursa torna-se edemaciada e sensível à pressão, mas a dor é mínima e, em geral, não se perde nenhum movimento. A aspiração do conteúdo da bursa pode revelar um líquido sinovial claro e fluido, com viscosidade mais baixa até um líquido espesso e hemorrágico. A bursite inflamatória do olécrano é motivada por gota, artrite reumatoide (AR) ou doença por depósito de pirofosfato de cálcio. Uma infecção também pode causar uma bursite. Em geral, apenas uma aspiração do líquido intrabursa e uma proteção local contra trauma normalmente são suficientes para resolver a condição. Uma pequena dose de corticosteroide pode ser infiltrada na bursa. Na bursite séptica do olécrano, o eritema cutâneo localizado é a principal pista. Calor, dor e uma cultura positiva também estão presentes frequentemente.

A epicondilite lateral, ou cotovelo de tenista, é uma condição comum naqueles que usam os braços em excesso. A hipersensibilidade localizada diretamente acima ou levemente anterior ao epicôndilo lateral é a marca principal deste distúrbio. A dor pode ocorrer durante apertos de mão, ao se levantar uma pasta ou em outras atividades semelhantes. Provavelmente, menos de 10% dos pacientes adquirem a epicondilite lateral jogando tênis. Atividades de trabalho ou recreativas, incluindo jardinagem, são as causas comuns. Patologicamente, a condição consiste em degeneração do tendão extensor comum, especialmente do tendão extensor radial curto do carpo. O tratamento visa modificar as atividades e evitar o uso excessivo da musculatura do antebraço. Um suporte para antebraço também pode ser usado. Uma injeção local de corticosteroide com uma agulha 0,55 × 20 mm sobre o epicôndilo lateral costuma produzir alívio inicial satisfatório. Um programa de fortalecimento isométrico é importante como parte inicial do tratamento.

A epicondilite medial, ou cotovelo de golfista, que envolve principalmente os tendões radiais carpais flexores, é menos comum e menos incapacitante que a epicondilite lateral. Dor local e hipersensibilidade sobre o epicôndilo medial estão presentes, e a resistência à flexão do punho exacerba a dor.

Distúrbios do punho e da mão

Um cisto sinovial é um edema cístico que surge em uma articulação ou bainha de tendão e ocorre mais comumente no dorso do punho. É revisto por sinóvia e contém um líquido gelatinoso. O cisto sinovial desenvolve-se, aparentemente, de forma secundária a trauma ou extensão prolongada do punho. Em geral, o único sintoma é o edema, mas, ocasionalmente, o aumento de volume do cisto sinovial pode produzir dor e desconforto na extensão do punho.

Por sua vez, a execução de atividades repetitivas, que impliquem a posição em pinça da articulação do polegar, enquanto o punho se movimenta, pode provocar a tenossinovite de De Quervain. Os sintomas são dor, hipersensibilidade e, ocasionalmente, edema sobre o processo estiloide radial. Os achados patológicos incluem inflamação e estreitamento da bainha do tendão ao redor do abdutor longo e do extensor curto do polegar. A dor aumenta na execução do Teste de Finkelstein: o polegar é dobrado ao longo da palma da mão e os dedos estão flexionados sobre o polegar quando o examinador desvia passivamente o punho em direção ao lado ulnar. Entretanto, esse teste pode também ser positivo em pacientes com osteoartrite (OA) da primeira articulação carpometacarpiana (CMC), sendo este um diagnóstico diferencial frequente. O tratamento envolve imobilização com órtese infiltração local de corticosteroide (Fig. 271-4) e AINHs, quando indicado. Raramente, necessita-se da remoção cirúrgica da tenossinóvia inflamada.

FIGURA 271-4 Infiltração da tenossinovite de De Quervain.

A tenossinovite dos flexores dos dedos consiste na inflamação das bainhas dos tendões flexores superficiais dos dedos e flexores profundos dos dedos na palma da mão. É um quadro extremamente comum, mas geralmente subdiagnosticado. A dor se localiza na palma da mão na flexão dos dedos, porém, em alguns casos, a dor irradia-se para a região dorsal das articulações interfalangeanas proximais (IFP) e as metacarpofalangeanas (MCF) no lado dorsal, confundindo o examinador. O diagnóstico é feito pela palpação e identificação de hipersensibilidade localizada e edema das bainhas dos tendões flexores. Os segundo e terceiro pododáctilos são os mais comumente envolvidos, mas os quarto e quinto também podem ser afetados. Normalmente, palpa-se um nódulo composto de tecido fibroso na palma da mão, bem próximo à articulação MCF no lado volar. O nódulo interfere no deslizamento normal do tendão e trava o movimento do dedo, que pode ser intermitente e produzir uma sensação desconfortável. Este quadro é comumente chamado de “dedo em gatilho”. Um comprometimento semelhante ocorre no tendão

flexor do polegar. A causa mais comum é trauma por uso excessivo de aperto de mãos com sobrecarga nos tendões flexores. Ela pode ser parte de condições inflamatórias, como AR, artrite psoriásica ou doença por deposição de cristais. Frequentemente, observa-se esta doença em conjunto com OA das mãos. A infiltração de um corticoesteroide de longa duração na bainha do tendão geralmente alivia o problema, embora a cirurgia na bainha do tendão possa ser necessária em casos recorrentes.

O polegar de goleiro é causado por trauma no polegar, o que resulta em instabilidade da primeira articulação MCP. Essa instabilidade deve-se à frouxidão ou ruptura do ligamento colateral ulnar. Ela é tratada com imobilização, mas pode ser necessário reparo cirúrgico.

A avulsão do flexor profundo do dedo, conhecida como "*Jersey finger*", pode ocorrer por trauma. A falange distal, normalmente a quarta, é hiperestendida enquanto o digital profundo está em contração máxima. A avulsão do tendão resulta em uma incapacidade de flexionar a falange distal daquele dedo. A cirurgia é necessária para corrigir este problema.

Distúrbios da região do quadril

Embora a bursite trocantérica seja extremamente comum, muitas vezes é subdiagnosticada. Essa modalidade de bursite ocorre predominantemente em pessoas de meia-idade ou idosos, sendo um pouco mais frequente em mulheres do que em homens. O principal sintoma é dor sobre a área trocantérica e a face lateral da coxa. Caminhada, vários movimentos e o deitar sobre o quadril comprometido pode intensificar a dor. Em casos crônicos, o paciente não consegue definir ou localizar a dor, ou o médico pode não notar os sintomas ou não interpretá-los de modo adequado. Ocasionalmente, a dor simula uma radiculopatia, irradiando-se para baixo na face lateral da coxa. Em alguns casos, a dor é tão grave que o paciente não consegue andar e reclama de dor difusa em toda a coxa. O melhor método para diagnosticar a bursite trocantérica é palpar a região da bursa até localizar o ponto de dor. Além da dor específica sob pressão intensa sobre o trocânter, outros pontos de sensibilidade podem ser notados ao longo da face lateral da coxa. A dor costuma piorar com a rotação externa e a abdução contra resistência. Embora a bursite seja comumente descrita como a principal causadora desses sintomas, o quadro pode, na realidade, decorrer de sobrecarga nas inserções dos tendões do glúteo mínimo e médio. Na patogênese da bursite trocantérica, trauma local e degeneração tecidual desempenham um papel importante. Trauma local e degeneração tecidual participam da sua patogênese. Fatores que contribuem para a bursite trocantérica, aparentemente por aumentar a tensão na área, incluem OA da coluna lombar ou do quadril, discrepância no comprimento de membros inferiores e escoliose. O tratamento consiste em infiltração local de um corticosteroide de depósito usando uma agulha de 0,75 × 25 mm, para assegurar que a área da bursa seja atingida (Fig. 271-5). AINHs, perda de peso e alongamento e fortalecimento do glúteo médio e da faixa iliotibial ajudam no tratamento.

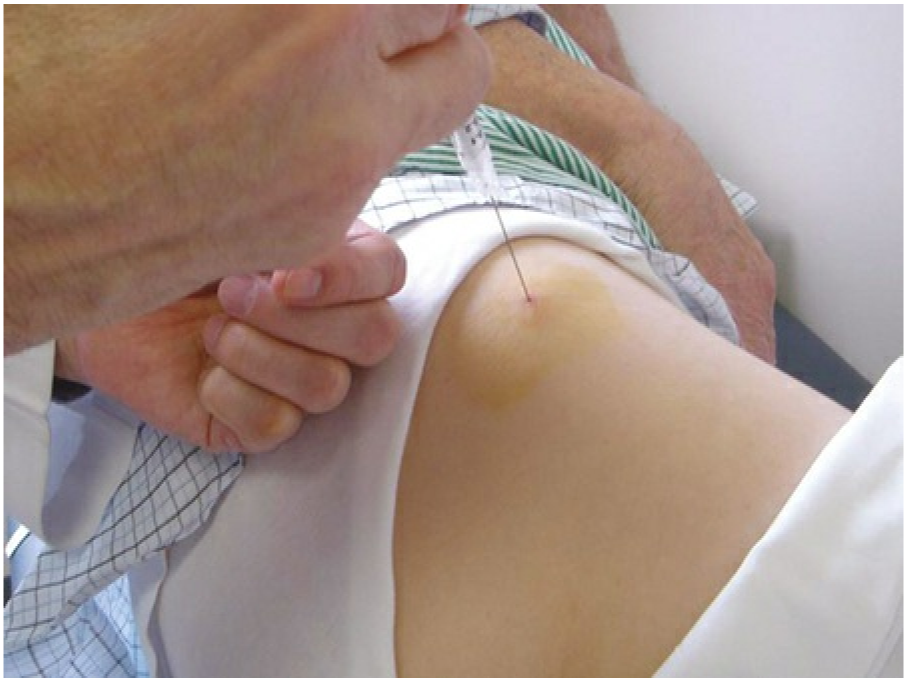

FIGURA 271-5 Infiltração da bursite trocantérica.

A coccigodinia manifesta-se por dor na área do cóccix quando se aplica uma pressão à área, geralmente ao sentar-se. Isso ocorre principalmente quando se senta. Quando se senta, o paciente acometido procura aliviar a dor, buscando distribuir a carga do peso, mudando frequentemente de posição, apoiando-se ora em um glúteo, ora no outro ou, então, recorrendo a uma almofada. Os sintomas podem ser crônicos e graves. A coccigodinia pode ser causada por queda sobre o cóccix, sentar-se bruscamente sobre uma cadeira dura, ou algum outro trauma relacionado ao cóccix. Contudo, às vezes, nenhuma causa óbvia pode ser detectada. As mulheres são mais afetadas, talvez porque a lordose, que ocorre com frequência no sexo feminino, exponha o cóccix aos traumas. Confirma-se o diagnóstico com o achado de hipersensibilidade localizada sobre a região do cóccix na palpação. Um raio X simples é necessário para descartar uma fratura ou deslocamento do cóccix. O tratamento com uma infiltração local de um corticosteroide de depósito e 2 mL de uma solução de lidocaína a 2% geralmente é muito eficaz. A natureza exata da patologia da coccigodinia ainda não foi estudada, mas presume-se ser decorrente de uma contusão óssea.

Na bursite do iliopsoas, dores na virilha e na face anterior da coxa estão presentes e pioram na hiperextensão passiva do quadril e, às vezes, na flexão, especialmente com resistência. No exame físico, a palpação da bursa comprometida é dolorosa. O paciente pode manter o quadril em flexão e rotação externa para eliminar a dor e pode mancar para evitar a hiperextensão do quadril. A bursa iliopsoas encontra-se atrás do músculo do iliopsoas, anterior à articulação do quadril e lateral aos vasos femorais. Em 15% dos casos, a bursa se comunica com a articulação do quadril. O diagnóstico é mais evidente se uma massa cística é vista (cerca de 30% dos casos); contudo, outras causas de edema cístico na área femoral devem ser primeiramente descartadas. O aumento do volume da bursa pode causar obstrução da veia femoral ou compressão de nervo femoral. Como na maior parte dos casos de bursite, trauma agudo ou recorrente e condições inflamatórias, como AR, levam à bursite do iliopsoas (também chamada bursite iliopectínea). O

diagnóstico é confirmado por raios X simples com injeção de um meio de contraste na bursa, ou por tomografia computadorizada ou RNM. No caso de comprometimento recorrente, pode ser necessária a excisão da bursa.

A bursite isquiática ou isquioglútea é causada por trauma ou pela pemanência na posição sentada em superfícies duras por tempo prolongado, sendo por isso também denominada “bursite do tecelão”. Com frequência, a dor piora na posição sentada ou deitada. Como a bursa ilioglútea está localizada superficialmente com relação à tuberosidade isquiática e separa o glúteo máximo desta tuberosidade, a dor pode irradiar-se para baixo e para trás da coxa. Há hipersensibilidade pontual sobre a tuberosidade isquiática. O uso de almofadas de gel e infiltração local de corticosteroide é benéfico.

Distúrbios da região do joelho

Observa-se bursite anserina predominantemente em mulheres obesas, de meia-idade ou idosas com pernas grossas e OA dos joelhos. Os sintomas são dor e hipersensibilidade sobre a face medial do joelho, cerca de 5 cm abaixo da articulação. A dor é, em geral, intensificada pela subida de escadas. O *pes anserinus* (“pata de ganso”, em latim) é composto pela confluência dos tendões ligados dos músculos sartório, grácil e semitendíneo. A bursa estende-se entre os tendões e o ligamento colateral tibial. O diagnóstico é feito pelo aparecimento de um leve dolorimento sobre a bursa. Em geral, a bursite anserina é negligenciada, porque, com frequência, ela ocorre concomitantemente à OA do joelho, que, quando presente, é a suposta causa da dor; entretanto, em alguns casos de duplo comprometimento, a bursite anserina é a principal fonte de dor. O tratamento é repouso, alongamento dos músculos adutor e quadríceps e uma infiltração de corticosteroide na bursa.

A bursite pré-patelar manifesta-se como um edema superficial com relação à patela e resulta de trauma, tal como genuflexão frequente, sendo, por isso, também chamada de “joelho de doméstica”. A bursa pré-patelar encontra-se anterior à metade inferior da patela e à metade superior do ligamento patelar. Em geral, a dor é leve, a menos que uma pressão seja aplicada diretamente sobre a bursa. A bursa infrapatelar, que se encontra entre o ligamento patelar e a tíbia, também está sujeita a trauma e edema. A bursite pré-patelar crônica pode ser tratada protegendo-se o joelho de traumas irritativos.

Observa-se a tendinite patelar (joelho de saltador) em atletas que se empenham em atividades como corridas, saltos e chutes repetitivos. Há dor e hipersensibilidade sobre o tendão patelar.

A síndrome da banda iliotibial manifesta-se por dor lateral no joelho causada por fricção entre a banda iliotibial e o côndilo femoral lateral. Ela é uma lesão por esforço repetitivo e é observada em corredores, ciclistas e outros atletas que realizam atividades repetitivas com flexão do joelho.

Os cistos poplíteos, também conhecidos como cistos de Baker, não são incomuns e o clínico deve estar bem ciente da possibilidade da sua dissecção ou ruptura. Um edema cístico atrás do joelho com desconforto leve ou sem desconforto pode ser o único achado

inicial. Com o aumento de volume do cisto, contudo, há desconforto e dor, particularmente na flexão ou extensão total. O cisto é mais evidente quando o paciente está em pé e é examinado por trás. Qualquer doença do joelho que produza um derrame sinovial pode evoluir para um cisto poplíteo. Os cistos poplíteos são mais comumente secundários a AR, OA ou desarranjos internos do joelho. Existem poucos casos relatados secundários a gota e síndrome de Reiter. Uma síndrome de pseudotromboflebite pode ocorrer como resultado de dissecção do cisto na panturrilha ou da real ruptura do cisto. Os achados incluem edema difuso da panturrilha, dor e, às vezes, eritema e edema do tornozelo. Um ultrassom ou uma ressonância do joelho confirma tanto o cisto quanto a possível dissecção ou ruptura. Um cisto relacionado a uma artrite inflamatória é tratado por injeção de um corticosteroide de depósito na articulação do joelho. Se o cisto resulta de uma OA ou de um desarranjo mecânico interno do joelho, eventualmente é necessário um reparo cirúrgico da condição associada para se prevenir recorrência do cisto. Podem ocorrer, também, rupturas tendíneas na região do joelho e a ruptura do tendão do quadríceps é o envolvido em cerca de 50% das vezes. Pode ocorrer, também, a ruptura do tendão patelar. A ruptura do tendão do quadríceps é geralmente causada por contrações violentas súbitas do músculo do quadríceps quando o joelho está flexionado. Concomitantemente a esses casos, uma hemartrose da articulação do joelho é uma possibilidade. É descrito que pacientes com insuficiência renal crônica, AR, hiperparatiroidismo ou gota e pacientes com LES tratados com esteroides podem apresentar rupturas espontâneas do tendão do quadríceps. O paciente experimenta uma repentina pontada de dor e não consegue estender a perna. Estudos de imagem podem mostrar a patela com posicionamento mais alto com relação ao côndilo femoral. Comumente, encontra-se um tendão degenerado, e o reparo cirúrgico é indicado com frequência. Da mesma forma, a ruptura do tendão patelar está associada a um episódio específico de trauma, trauma repetitivo por atividades esportivas e doenças sistêmicas.

Distúrbios da região do tornozelo e do pé

Em geral, a tendinite do calcâneo resulta de trauma, atividade atlética excessiva ou de calçados ajustados de modo inadequado, com um contraforte duro no calcanhar. Pode ser ocasionada, também, por condições inflamatórias, como espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, gota, AR e doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio. Dor, edema e hipersensibilidade ocorrem sobre o tendão do calcâneo na sua inserção e na área proximal à inserção. Crepitação no movimento e dor na dorsiflexão podem estar presentes. O tratamento inclui AINHs, repouso, órteses no calçado, calcanheira, alongamento suave e, às vezes, uma tala com leve flexão plantar. Injeção local de plasma rico em plaquetas (PRP) se tornou cada vez mais utilizado para tratamento da liberação de fatores de crescimento para degenerativas; entretanto, um estudo clínico controlado e randomizado usando PRP para o tratamento de tendinopatia do tendão de Aquiles mostrou que essa modalidade parece ser ineficiente na melhora da dor e atividade.[3] O tendão de Aquiles é vulnerável à ruptura quando comprometido por tendinite, e o tratamento com uma injeção de corticoide pode aumentar a chance dessa complicação.

A ruptura do tendão de Aquiles é bem conhecida e ocorre com um início repentino de dor durante uma dorsiflexão forçada. Pode ocorrer um estalo audível, seguido por dificuldade para andar e ficar em pé sobre os dedos. Em geral, desenvolvem-se aumento de volume e edema sobre a área. O diagnóstico pode ser feito com o teste de Thompson, em que o paciente se ajoelha sobre uma cadeira com os pés estendidos sobre a beirada e o examinador aperta a panturrilha e a empurra na direção do joelho. Normalmente, isso produz flexão plantar, mas em um tendão rompido esse movimento não é observado. A ruptura do tendão do calcâneo geralmente ocorre durante eventos atléticos ou com trauma por pulos ou quedas. O tendão é mais propenso a se romper em pessoas com lesão preexistente no tendão do calcâneo e naquelas que tomam corticosteroides. É uma complicação que exige uma avaliação ortopédica, assim como optar por imobilização ou cirurgia depende da situação.

Em caso de entorse agudo e grave de tornozelo, uma bota gessada ou Aircast produz uma recuperação mais rápida do que uma compressão tubular curativo, mas não há diferença nos resultados aos nove meses.[4]

A fasciite plantar, observada principalmente em pessoas entre os 40 e 60 anos de idade, caracteriza-se por dor na área plantar do calcanhar. O início pode ser gradual, ou ocorrer com trauma ou movimento repetitivo por alguma atividade, como esportes, caminhada prolongada, uso de calçado inadequado ou esforço de grande impacto no calcanhar. A fasciite plantar pode ser idiopática; também é possível estar presente em pacientes mais jovens com espondiloartritopatias (Capítulo 273). A dor ocorre caracteristicamente pela manhã ao levantar e é mais intensa nos primeiros passos. Após melhora inicial, a dor pode piorar ao longo do dia, especialmente se o paciente permanecer em pé muito tempo ou caminhando. A sensação é de uma dor contínua e, ocasionalmente, lancinante. Normalmente, a palpação revela uma hipersensibilidade no processo medial da tuberosidade do calcâneo, na origem da fáscia plantar. O tratamento inclui repouso relativo com uma redução das atividades de sobrecarga, AINHs, uso de calcanheira ou órtose no calcanhar, suporte em arco longitudinal e alongamento da fáscia plantar. Uma injeção local de corticosteroide costuma ser benéfica.

Na tendinite tibial posterior, ocorrem dor e hipersensibilidade na região posterior ao maléolo medial; pode ser causada por trauma e pronação excessiva. É vista em doenças sistêmicas como AR ou espondiloartropatia. A extensão e a flexão podem ser normais, mas há dor na inversão resistida ou na eversão passiva. O desconforto geralmente é pior após atividade física, e há a possibilidade de edema e hipersensibilidade localizada. Em geral, o tratamento inclui repouso, AINHs e, eventualmente, uma infiltração local de corticosteroide. A imobilização com tala é eventualmente necessária.

A ruptura do tendão tibial posterior, que não é comumente reconhecida, é uma causa de pé chato. É descrita, também, em pacientes com AR. Um início insidioso de dor e hipersensibilidade pode ser notado ao longo do curso do tendão da parte distal ao maléolo medial, junto com edema medial à parte posterior do pé. A deformidade unilateral em valgo do retropé e da abdução do antepé é um achado importante. Essa abdução do antepé pode ser mais bem vista por trás. Observam-se mais dedos desta posição do que seriam vistos normalmente. O resultado do teste de levantamento

unilateral do calcanhar é positivo quando o paciente é incapaz de ficar na ponta do pé afetado enquanto o pé contralateral está fora do chão. Em geral, o tratamento inclui repouso, AINHs e, eventualmente, uma infiltração local de corticosteroide. A imobilização com tala é eventualmente necessária.

Manifestações da bursite retrocalcânea incluem dor na região posterior do calcanhar, hipersensibilidade da área anterior ao tendão do calcâneo e dor na dorsiflexão. Ocorre edema local, com protuberância nos aspectos medial e lateral do tendão. A bursite retrocalcânea pode coexistir com a tendinite do tendão do calcâneo e, às vezes, é difícil distingui-las. Esta lesão pode ser secundária a AR, espondilite, artrite reativa, gota ou trauma.

"Turf toe" é uma lesão do dedo grande do pé originalmente descrita durante o jogo em situação artificial. A hiperextensão da primeira articulação metatarsofalangeana (MTF) quando um pé fixo, dorsiflexionado, conhecido como "turf toe", é forçado no chão. O ligamento capsular plantar pode ter sofrido entorse ou rompido.

A fratura por estresse também é conhecida como fratura de marcha ou fratura por fadiga, porque foi originalmente associada à fratura espontânea após longas marchas em recrutas do exército. O quadro apresenta-se com dor, edema, hipersensibilidade e, ocasionalmente, eritema, geralmente sem relato de trauma prévio. Com a investigação, no entanto, é possível identificar o episódio de dor espontânea aguda relacionado ao momento da fratura. O colo do segundo osso metatarso está mais frequentemente envolvido, mas o terceiro metatarso também é afetado. Além da marcha prolongada, outras atividades esportivas com movimentos de repetição, incluindo corrida, são causas comuns. As fraturas por estresse podem ser vistas em pacientes com AR e nos idosos. A dificuldade em diagnosticar fraturas por estresse é que as radiografias iniciais geralmente são normais ou mostram, no máximo, apenas uma leve linha de fratura. Uma radiografia repetida algumas semanas depois pode mostrar uma área de consolidação com formação de calo ósseo. A cintilografia óssea auxilia o diagnóstico precoce de fraturas por estresse por mostrar um aumento na captação sobre o local da fratura. Em geral, essas fraturas consolidam-se espontaneamente com o repouso e a imobilização do pé. Ocasionalmente, são necessárias talas e botas imobilizadoras.

Grau A

1. Cacchio, A., De Blasis, E., Desiati, P., et al. Effectiveness of treatment of calcific tendinitis of the shoulder by disodium EDTA. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:84–91.
2. Buchbinder R, Green S, Youd JM, et al. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD006189.
3. de Vos, R. J., Weir, A., van Schie, H. T., et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303:144–149.
4. Lamb, S. E., Marsh, J. L., Hutton, J. L., et al. Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:575–581.

Leituras sugeridas

Coombes, B. K., Bisset, L., Vicenzino, B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010; 376:1751–1767. *Para o gerenciamento de tendinopatia, infecções corticosteroides reduzem a curto prazo a dor, mas não a longo prazo, e plasma rico em plaquetas não é melhor do que o placebo.*

Frick, M. A., Murthy, N. S. Imaging of the elbow: muscle and tendon injuries. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2010; 14:430–437. *Análise.*

House, J., Mooradian, A. Evaluation and management of shoulder pain in primary care clinics. *South Med J*. 2010; 103:1129–1135. *Análise incluindo tendinite supraespinal, bursite subdeltóidea, ombro congelado, bíceps tendinite e artrite de articulação acromioclavicular.*

Maffulli, N., Longo, U. G., Loppini, M., et al. Current treatment options for tendinopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:2177–2186. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, não é diferente. As lesões osteomioarticulares também acontecem em diferentes esportes. Esporte mais praticado no país, o futebol é responsável por inúmeras lesões traumáticas ligamentares em joelho e tornozelo, e, principalmente, por lesões musculares de gravidade variável, no entanto, na maioria das vezes, de tratamento clínico. No futebol feminino, as regiões mais acometidas são tornozelos, coxa e joelho. Outros dois esportes bastante praticados no país, o voleibol e a natação estão relacionados a uma alta frequência de queixas álgicas na articulação do ombro. O mecanismo, na maioria das vezes, é atraumático, ou seja, por esforço repetitivo e por predisposição biomecânica. As causas mais comuns são instabilidade da articulação glenoumeral e síndrome do impacto. A prática de corrida de rua tem crescido no mundo todo, inclusive nos grandes centros brasileiros. Um estudo prospectivo de 12 meses acompanhando atletas de corrida recreativos demonstrou que, durante o período em que os atletas foram seguidos, 50% dos corredores apresentaram alguma lesão por esforço repetitivo em membros inferiores. No basquetebol, um levantamento nacional mostrou a entorse de tornozelo como a lesão mais prevalente, seguida da tendinopatia patelar, chamada "joelho do saltador", em função do mecanismo de lesão estar relacionada à alta repetição de saltos durante a prática desse esporte. O principal objetivo do tratamento é identificar os fatores que possam ter favorecido a lesão, como o equipamento esportivo inadequado, o volume do treino excessivo ou distúrbios biomecânicos ou posturais, como, por exemplo, a discrepância de comprimento de membros inferiores ou uma lordose excessiva. É importante, também, o tratamento da fase aguda da lesão, com repouso, medidas térmicas e drogas anti-inflamatórias em alguns casos. A manutenção do condicionamento aeróbio deve ser mantida, de forma a poupar a região lesionada. A volta ao esporte deve ser feita de forma gradual, respeitando as fases de recuperação muscular e amplitude articular até se obter a retomada do gesto esportivo sem sintomas.

Bibliografia

Cohen, M., Abdalla, R.J., Ejnisman, B., Amaro, J.T. *Rev. Bras. Ortop*. dez. 1997; 32(12):940–944.

Ejnisman, B., Andreoli, C. V., Carrera, E. F., Abdalla, R. J., Cohen, M. Lesões musculoesqueléticas no ombro do atleta: mecanismo de lesão, diagnóstico e retorno e prática esportiva/Musculoskeletal injuries on the athlete's shoulder: mechanism of injury, diagnosis, and return to sports practice. *Rev. Bras. Ortop*. out. 2001; 36(10):389–393.

Gantus, M. C., Assumpção, J. D. Epidemiologia das lesões do sistema locomotor em atletas de basquetebol/Epidemiology of the injuries of the locomotor system in basketball athletes. *Acta fisiatrica*. ago. 2002; 9(2):77–84.

Gayardo, A., Matana, S. B., da Silva, M. R. Prevalência de lesões em atletas do futsal feminino brasileiro: um estudo retrospectivo. *Rev Bras Med Esporte*. 2012; 18(3):186–189.

Pileggi, P., Gualano, B., Souza, M., Caparbo, V. F., Pereira, R. M. R., Pinto, A. L. S., et al. e Lima, F. R. Incidência e fatores de risco de lesões osteomioarticulares em corredores: um estudo de coorte.

Artrite reumatoide

James R. O'dell

Definição

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, de etiologia desconhecida, que acomete primariamente o tecido sinovial. É relativamente comum, com uma prevalência de aproximadamente 1% dos adultos em todo o mundo. A AR diminui a sobrevida e afeta significativamente a qualidade de vida da maioria dos pacientes. Essencialmente, todos os pacientes apresentam alguma manifestação sistêmica, como fadiga, febre baixa, anemia e elevação dos reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação [VHS] ou proteína C-reativa [PCR]). Apesar dessas características sistêmicas, o alvo primário da AR é a membrana sinovial, que é responsável pela maior parte das manifestações clínicas. O tecido sinovial prolifera de forma descontrolada, resultando em uma produção excessiva de líquido, destruição da cartilagem, erosão do osso marginal e frouxidão e dano aos tendões e ligamentos.

Na última década, o tratamento da AR mudou drasticamente. Os tratamentos atuais resultam em benefícios clínicos substanciais para a maioria dos pacientes, particularmente se o diagnóstico for precoce, e 50% dos pacientes podem alcançar remissão com o tratamento apropriado com as Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCD ou DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drug).

Epidemiologia

A AR é encontrada em todo o mundo, com uma prevalência notoriamente consistente de 0,5% a 1% dos adultos, com algumas variações em determinados grupos populacionais. A prevalência nas mulheres é duas ou três vezes maior do que nos homens, por razões ainda não esclarecidas. A AR pode ocorrer em qualquer idade, mas o aparecimento antes dos 45 anos em homens é incomum. As relativamente poucas e bem realizadas coortes (*inception cohorts*) disponíveis sugerem que a incidência anual da AR é de aproximadamente 40/100.000 para mulheres e cerca da metade disso para homens. Esses números variam significativamente com a idade da população estudada. Os melhores dados disponíveis sugerem que a incidência da AR nas mulheres aumenta com a idade até aproximadamente 50 anos e, então, se estabiliza. A incidência é muito menor nos homens jovens, aproximadamente um terço da que se observa nas mulheres, mas aumenta constantemente com a idade e se aproxima daquela das mulheres com mais de 65 anos. Tendo em vista que a incidência da AR aumenta ou se estabiliza com a idade e que é uma doença crônica, sua prevalência aumenta a cada década. Dados recentes

sugerem que a incidência da AR, particularmente da AR com fator reumatoide (FR) negativo, pode estar diminuindo. As razões para esta observação ainda não foram determinadas, mas, se esclarecidas, poderiam contribuir para a compreensão da etiologia e da patogenia da AR e, mesmo, permitir a implementação de estratégias para prevenir o aparecimento das manifestações clínicas.

O componente genético na AR é significativo. Portanto, não é surpreendente que foram relatadas certas populações em que a AR é pouco usual e outras em que ela é muito comum. Merece destaque a descrição de coortes na zona rural da Nigéria, onde nenhum indivíduo foi afetado pela AR, enquanto uma prevalência de 5% foi observada em alguns estudos realizados nas tribos americanas nativas Chippewa, Yakima e Inuit.

Fisiopatologia

Genética

A genética desempenha um papel significativo na determinação tanto do risco de desenvolvimento da AR quanto do risco de gravidade da doença. Estudos em gêmeos revelam uma taxa de concordância para AR de 15% a 20% em gêmeos monozigóticos e de aproximadamente 5% em gêmeos dizigóticos. Esses dados em gêmeos monozigóticos revelam simultaneamente tanto a importância dos fatores genéticos quanto o fato de que a genética claramente não é o único fator determinante, ou a concordância iria se aproximar de 100%.

Atualmente está demonstrado claramente que a AR é uma doença multigênica com contribuições importantes de genes tanto do sistema HLA como não HLA (antígeno leucocitário humano -HLA). A associação de certos alelos HLA, especialmente HLA-DR4, com um maior risco de desenvolver AR e apresentar uma doença mais grave foi há muito identificada. Essa associação é explicada por uma sequência específica de aminoácidos na terceira região hipervariável da cadeia DRβ1. As moléculas de HLA-DR se situam na superfície das células apresentadoras de antígeno e permitem às células T reconhecer o antígeno apresentado no contexto do DR. Regiões hipervariáveis na molécula de DR são particularmente importantes para o reconhecimento de antígenos. Na Tabela 272-1 é descrita a sequência de aminoácidos de várias cadeias DRβ1 que são associadas ou não à AR. A sequência de aminoácidos associada à AR é denominada *epítopo compartilhado* ou *alelo de risco*. Foi demonstrado por vários investigadores que indivíduos com o epítopo compartilhado têm AR mais grave e com mais manifestações extra-articulares do que aqueles pacientes que são negativos para o epítopo compartilhado. Além disso, indivíduos que têm duas cópias do epítopo compartilhado, particularmente aqueles com HLA-DR4, têm um risco ainda maior de desenvolver AR grave. Essa associação com um local particular de reconhecimento do antígeno pode acabar auxiliando a compreensão do antígeno ou dos antígenos que são importantes para desencadear a AR. Recentemente, tem-se demonstrado que o epítopo compartilhado se liga mais avidamente às proteínas em que a arginina foi convertida em citrulina. A importância de certos alelos DRβ1 na AR apoia o conceito de que as células T estão integralmente

envolvidas na patogenia desta doença.

Tabela 272-1

Associações de antígenos leucocitários humanos com artrite reumatoide

Tipos de Hla (Alelos) e Métodos de Detecção			*Sequências de Aminoácidos na Terceira Região Hipervariável*					**GRUPOS ÉTNICOS MAIS COMUNS**
ALLOANTISORO (DR)	**MLC (DW)**	**DNA (DRβ1)**	**70**	**71**	**72**	**73**	**74**	
ASSOCIADO A AR								
DR4	Dw4	*0401	Q	K	R	A	A	Brancos (Europa Ocidental)
DR4	Dw14	*0404		R				Brancos (Europa Ocidental)
DR4	Dw15	*0405		R				Japonês, chinês
DR1	Dw1	*0101		R				Indianos asiáticos, israelenses
DR6 (14)	Dw16	*1402		R				Nativos Yakima america nos
DR10	—	*1001	R	R				Espanhóis, gregos, israelenses
NÃO ASSOCIADO A AR								
DR4	Dw10	*0402	D	E				Brancos (Europa Oriental)
DR4	Dw13	*0403		R			E	Polinésios
DR2	Dw2	*1501	D	A				Brancos
DR3	Dw3	*0301				G	R	Brancos

A = alanina; D = ácido aspártico; E = ácido glutâmico; HLA = antígeno de leucócitos humanos; K = lisina; MLC = cultura mista de leucócitos; Q = glutamina; R = arginina; * =o mesmo aminoácido nessa posição como para DRB1*0401.

Estudos populacionais sugeriram que apenas um terço do risco genético da AR é explicado por genes localizados na região HLA. Um polimorfismo funcional do gene que codifica a proteína intracelular tirosina fosfatase não receptora tipo 22 (PTPN22) tem sido relacionado à AR e com diversas outras doenças autoimunes, como diabetes tipo I, lúpus sistêmico eritematoso, doença de Graves e tireoidite de Hashimoto. Recentemente, estudos GWAS – *genoma-wide association studies* (estudos de associação de fatores genéticos com doenças) - identificaram no mínimo 20 outros genes-candidatos que estão associados à AR, incluindo polimorfismos para transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT4), fator 1 associado ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAF-1-TNF *Receptor-Associated Fator 1*) e CD40.

O epítopo compartilhado está presente em aproximadamente 25% a 35% da população branca, mas o risco de os indivíduos que carregam esse alelo desenvolver AR é de apenas 1 em 25. Consequentemente, apesar de identificar o mais importante fator genético para a AR, esse exame tem pouca ou nenhuma utilidade clínica. Além da genética, vários fatores estão associados à incidência, e, em alguns casos, à gravidade da AR, incluindo o uso de estrogênios (protetor), o tabagismo e a exposição à sílica.

Etiologia

Claramente, outros fatores, além da genética, são capazes de precipitar ou desencadear a AR. O desenvolvimento da AR parece necessitar da interação complexa de fatores genéticos e ambientais com o sistema imune e, em última instância, nos tecidos sinoviais em todo o corpo (Fig. 272-1). Soro coletado antes do desenvolvimento da AR clínica demonstrou que alterações imunológicas antecedem as manifestações clínicas por anos. Os autoanticorpos, particularmente anticorpos antipeptídios citrulinados (ACPA) e fator reumatoide (FR), estão presentes no soro de muitos indivíduos cinco a 10 anos antes da manifestação clínica da doença. Acompanhando coortes de pessoas com alto risco para AR, os pesquisadores estão aprendendo muito sobre essas alterações imunológicas precoces e, finalmente, também a respeito dos gatilhos capazes de desencadear a doença.

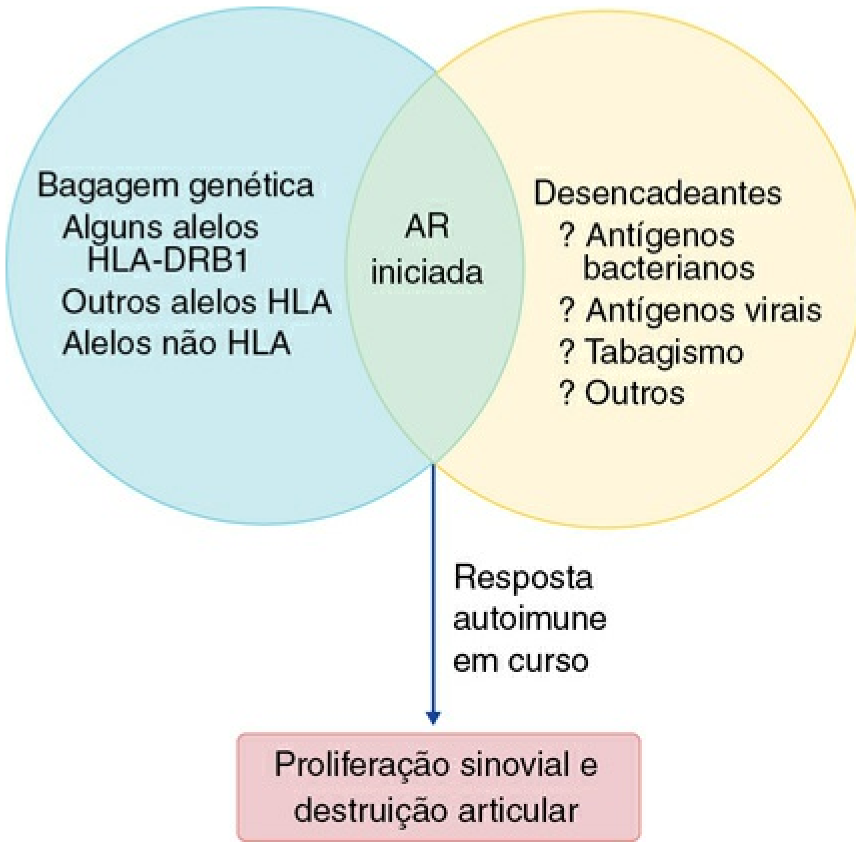

FIGURA 272-1 Desenvolvimento da Artrite Reumatoide (AR). HLA = antígeno leucocitário humano.

O uso de contraceptivos orais está associado a uma diminuição na incidência de AR. Tendo em vista que este efeito parece ser mais importante com contraceptivos orais que têm um alto conteúdo de estrogênio, tem sido postulado que o estrogênio seria o responsável por esse efeito protetor. Estudos que tentaram abordar a questão do uso de estrogênio no período pós-menopausa e seu efeito sobre a AR produziram resultados conflitantes.

Por muitos anos o tabagismo tem sido associado a um aumento significativo no risco de desenvolvimento da AR, mas recentemente foi demonstrado que isso só é verdade para pacientes com ACPA positivo, não havendo associação entre tabagismo e doença com ACPA negativo. Além disso, o tabagismo parece ser um fator de risco para AR apenas naqueles pacientes que são portadores do epítopo compartilhado. O tabagismo

também tem sido associado à pouca resposta ao tratamento. Os fatores desencadeantes propostos, além do tabagismo, têm incluído bactérias (*Mycobacteria, Streptococcus, Mycoplasma, Escherichia coli, Helicobacter pylori*), vírus (da rubéola, vírus Epstein- Barr, parvovírus), superantígenos e outros fatores ainda não definidos.

Patogênese

A patogênese da AR é complexa, e existem certamente múltiplos mecanismos desencadeantes, incluindo, mas não se limitando a, tabagismo, infecção, mimetismo molecular, complexos imunes, alteração do repertório e/ou da reatividade das células T. Além disso, é provável que os fatores desencadeantes possam ser diferentes de acordo com a herança genética. Como mencionado anteriormente, o tabagismo é reconhecidamente um gatilho para alguns indivíduos, mas parece ser um fator de risco apenas naqueles pacientes que possuem o epítopo compartilhado.

A febre reumática, a artrite reativa (anteriormente conhecida como síndrome de Reiter) e, mais recentemente, a artrite de Lyme são exemplos de síndromes artríticas em que fatores desencadeantes infecciosos foram claramente demonstrados, entretanto esses agentes frequentemente são difíceis ou impossíveis de serem isolados no momento em que as síndromes artríticas ocorrem. Existem muitos outros exemplos em modelos animais de artrite, inclusive síndromes induzidas por micobactérias e estreptococos. A artrite reativa claramente ocorre quando qualquer um de uma gama de agentes desencadeantes infecciosos diferentes, mas específicos, entra em contato com determinados órgãos ou sistemas (como as vias gastrointestinais ou geniturinárias) de indivíduos com determinado componente genético (HBL-B27, na maioria dos casos). Além disso, nessa síndrome a idade e o sexo do indivíduo e, portanto, a maturidade do sistema imune, podem ser fundamentais para o desenvolvimento da doença, que ocorre principalmente em homens com idade entre 15 e 40 anos. É provável que, quando elucidada, a fisiopatologia da AR seja similarmente complexa.

Apesar da ausência de evidências claras ligando qualquer agente infeccioso à AR, acredita-se amplamente que o importante papel desencadeante de agentes infecciosos ou outros agentes ambientais será finalmente esclarecido. Uma vez que agentes desencadeantes para AR forem identificados, estratégias preventivas poderão ser propostas, mas esta informação pode não ajudar indivíduos com a doença estabelecida. Possivelmente, infecções envolvendo o sistema imune inato têm efeito causal na fase precoce subclínica da evolução da AR, sendo que tais agentes estão ausentes quando a doença clínica se desenvolve.

Os papéis relativos do sistema imune celular e humoral no início e na perpetuação da AR são muito debatidos; ambos parecem ser importantes. Provavelmente, os mecanismos presentes na fase inicial da doença são distintos daqueles que perpetuam a doença crônica. As células T, particularmente as células ativadas do tipo Th1 e Th17, parecem predominar nos tecidos sinoviais. Essas células T, presumivelmente ativadas por algum antígeno ainda desconhecido apresentado pelos macrófagos, células B ou sinoviócitos no contexto do HLA-DR, secretam citocinas que estimulam a proliferação sinovial. Muitos acreditam que embora a AR possa inicialmente ser desencadeada por

um antígeno exógeno, o processo, uma vez iniciado, pode ser perpetuado por autoantígenos. Citocinas derivadas dos macrófagos, particularmente interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral- α (TNF-α), desempenham papéis centrais no processo inflamatório em andamento. Como prova definitiva, produtos biológicos dirigidos contra essas citocinas mostraram eficácia significativa no tratamento da AR.

O sistema imune humoral também desempenha um papel importante. O FR há muito tempo é o marcador sorológico da AR, também conhecido por sua correlação com doença mais grave, inclusive com erosões ósseas e a presença de manifestações extra-articulares. O porquê da produção excessiva do FR e o seu papel exato na AR ainda não foram esclarecidos. A produção do FR pode aumentar a ativação do complemento e resultar na liberação de enzimas lisossomais, cininas e radicais livres de oxigênio. Os anticorpos ACPA exibem uma alta especificidade (95% a 99%) para a AR, embora com os métodos de ensaio disponíveis atualmente sua sensibilidade seja de aproximadamente 70%. Embora tanto o FR como os anticorpos ACPA estejam associados à doença erosiva mais grave, essa ligação é mais forte com os anticorpos ACPA.

Fisiopatologia

Os tecidos sinoviais são o alvo primário do processo inflamatório autoimune da AR; a razão para esta preferência ainda não foi esclarecida. Uma vez iniciada a AR, os tecidos sinoviais em todo o corpo tornam-se o local de uma interação complexa entre células T, células B, macrófagos e células sinoviais (Fig. 272-2). A proliferação dos tecidos sinoviais (sinovite) resultante acarreta a produção de quantidade excessiva do líquido sinovial e a infiltração do *pannus* no osso e na cartilagem adjacentes. A sinovite resulta na destruição da cartilagem e do osso marginal e no estiramento ou ruptura da cápsula articular, dos tendões e ligamentos, causando nos pacientes as deformidades (Fig. 272-3 e E-Fig. 272-1) e a incapacidade que constituem o quadro clínico da AR.

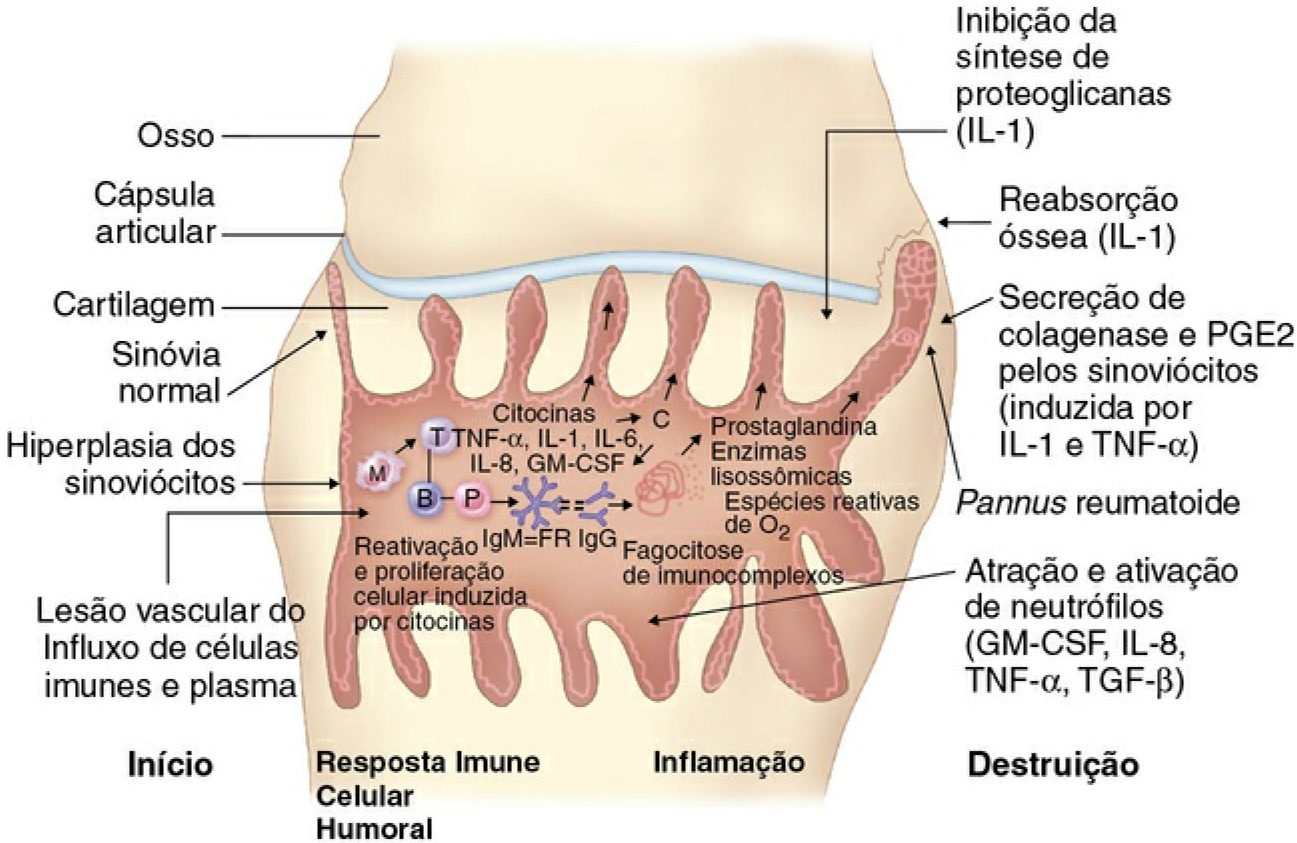

FIGURA 272-2 Eventos envolvidos na patogênese da sinovite reumatoide (progredindo da esquerda para a direita).
B = linfócito B; C = complemento; GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; IgG, IgM = imunoglobulina G, imunoglobulina M; IL = interleucina; M = macrófagos; P = plasmócito; PGE_2 = prostaglandina E_2; RF = fator reumatoide; T = linfócitos T; TGF-β = fator transformador de crescimento-β; TNF-α =fator de necrose tumoral-α.

FIGURA 272-3 Artrite reumatoide avançada grave das mãos.
Existe um edema pronunciado sobre a superfície dorsal de ambos os pulsos, atrofia muscular grave, desvio ulnar das articulações metacarpofalangeanas e deformidade dos dedos em pescoço de cisne. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Manifestações clínicas

Manifestações Articulares

A AR pode afetar qualquer articulação sinovial (diartrodial) (Fig. 272-4). Mais comumente, a doença tem início nas articulações metacarpofalangeanas(MCF), interfalangeanas proximais(IFP) e metatarsofalangeanas (MTF), seguidas pelos punhos, joelhos, cotovelos, tornozelos, quadris e ombros, aproximadamente nessa ordem. O tratamento precoce ajuda a limitar o número de articulações envolvidas. Menos frequentemente, e em geral mais tarde no curso da doença, as articulações temporomandibulares, cricoaritenoides e esternoclaviculares podem ser acometidas. A AR pode atingir a porção superior da coluna cervical, particularmente a articulação C1-C2, mas, diferentemente das espondiloartropatias, não envolve o resto da coluna. Pacientes com AR, entretanto, estão sujeitos a um maior risco de osteoporose, e esse risco deve ser considerado e abordado precocemente.

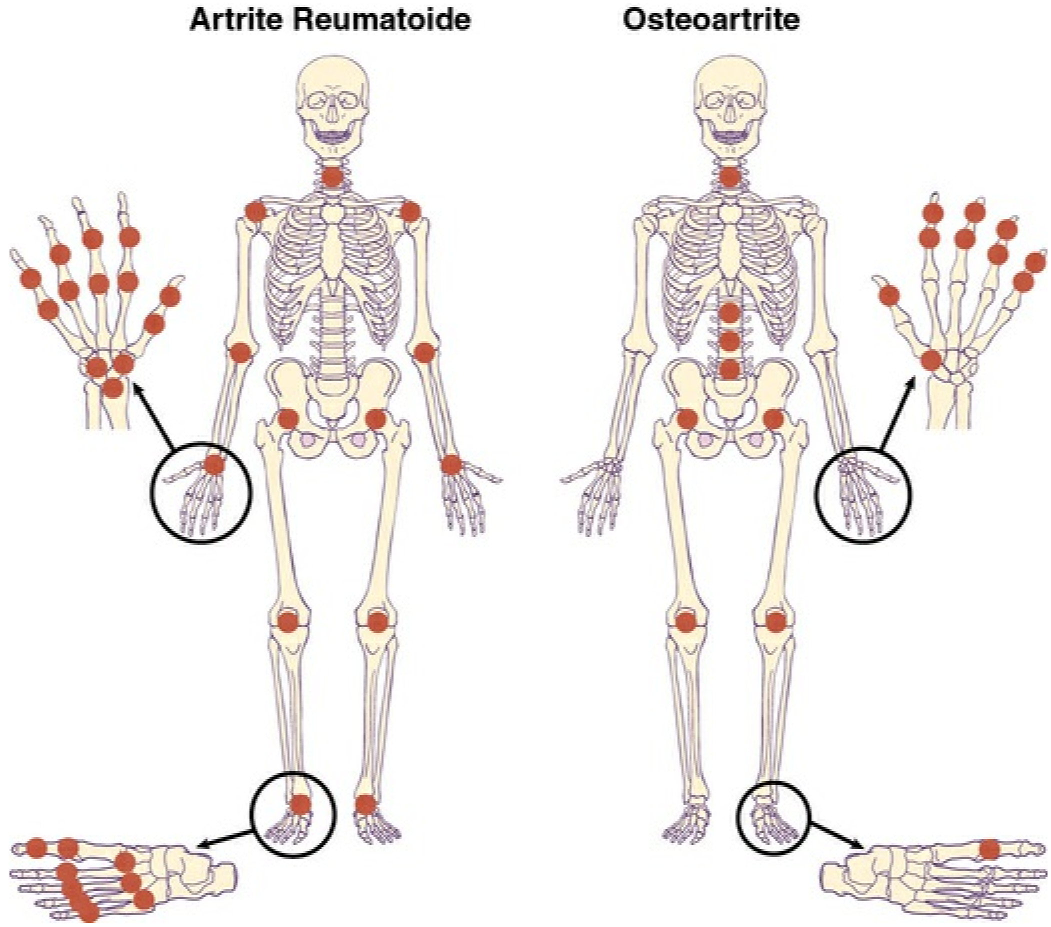

FIGURA 272-4 Distribuição das articulações comprometidas nas duas formas mais comuns de artrite: artrite reumatoide e osteoartrite.
As articulações envolvidas estão marcadas com *círculos sombreados.*

Mãos

As mãos são a principal área acometida pela AR, e o dano e a disfunção das mãos contribuem com uma parcela significativa da incapacidade provocada pela AR. Classicamente, a doença começa com edema das IFP e MCF. As articulações interfalangeanas distais (IFD) raramente estão envolvidas; importante envolvimento das articulações IFD deve sugerir a possibilidade de um diagnóstico diferencial (p. ex., osteoartrite ou artrite psoriásica). A Figura 272-3 ilustra o clássico desvio ulnar das MCF e as deformidades em "pescoço de cisne" (hiperextensão das IFP), que são comumente encontradas na doença mais avançada, já estabelecida. As deformidades em *boutonnière* (ou botoeira) também ocorrem e são consequentes à hiperflexão das articulações IFP. À medida que a doença permanece ativa, a função da mão se deteriora lentamente. A perda súbita da função de um dedo isolado pode ocorrer como resultado da ruptura de um tendão, o que requer a atenção cuidadosa de um cirurgião de mão experiente para o reparo cirúrgico.

Pés

Os pés, particularmente as articulações MTF, são acometidos precocemente na maioria dos pacientes com AR. As erosões radiográficas nos pés ocorrem nas fases iniciais da doença, podendo anteceder ou surgir na mesma época que as das mãos. A subluxação

dos artelhos é comum, e causa o duplo problema de ruptura da pele e úlceras no topo dos dedos dos pés. Locomoção dolorosa pode também ocorrer devido à perda do coxim gorduroso que normalmente protege as cabeças das articulações MTF.

Punhos

As articulações do punho estão comprometidas na maioria dos pacientes com AR. O desvio radial é a regra, e os pacientes com envolvimento grave podem progredir para subluxação volar. Mesmo em uma fase inicial no curso da doença, a proliferação sinovial nos punhos e em torno deles pode comprimir o nervo mediano, causando a síndrome do túnel do carpo (Fig. 272-5). Posteriormente, esta proliferação sinovial pode invadir os tendões e levar à ruptura de tendões extensores.

FIGURA 272-5 Síndrome do túnel do carpo. Distribuição da dor e/ou das parestesias *(área sombreada)* quando o nervo mediano é comprimido pelo edema no punho (túnel do carpo).

Grandes Articulações

O envolvimento de joelhos, tornozelos, cotovelos, quadris e ombros é comum. Caracteristicamente, a superfície articular é totalmente acometida, de forma simétrica. Consequentemente, a AR é simétrica não só em relação a um lado e outro do corpo, como também em relação à superfície de cada articulação envolvida. No caso do joelho (Fig. 272-6A), os compartimentos medial e lateral estão gravemente diminuídos na AR,

em contraste com o joelho da OA (Fig. 272-6B), onde apenas um compartimento pode ser atingido.

FIGURA 272-6 Radiografias dos joelhos nas duas formas mais comuns de artrite: artrite reumatoide e osteoartrite.
A, Comprometimento grave da artrite reumatoide, com perda simétrica quase completa do espaço articular, tanto no compartimento medial como no lateral, mas com discreta esclerose subcondral ou formação de osteófitos. **B,** Osteoartrite típica, com grave perda quase total do espaço articular de um compartimento *versus* um espaço normal ou efetivamente aumentado no compartimento contralateral. Observe também a significativa esclerose subcondral, típica da osteoartrite, na área envolvida.

Os cistos sinoviais podem ocorrer em qualquer articulação (grande ou pequena) e, ocasionalmente, estão presentes como massas flutuantes macias, verdadeiros desafios diagnósticos. Os cistos sinoviais do joelho são, talvez, os melhores exemplos deste fenômeno. Quando o joelho produz excesso de líquido sinovial pode haver acúmulo no espaço poplíteo (cisto poplíteo ou cisto de Baker) (E-Fig. 272-2). Estes cistos podem causar problemas por pressionar o nervo, a artéria ou a veia poplíteas. Cistos de Baker podem dissecar e expandir para os tecidos da panturrilha (em geral posteriormente) ou podem romper-se com extravasamento também para a panturrilha. As dissecções podem produzir apenas sintomas mínimos, como uma sensação de plenitude ou massa poplítea. A ruptura do cisto, com extravasamento do conteúdo inflamatório, causa dor e edema significativos que podem ser confundidos com tromboflebite, a assim chamada síndrome de pseudotromboflebite. O exame de ultrassonografia da fossa poplítea e da panturrilha é útil para estabelecer o diagnóstico correto e descartar tromboflebite, que, por sua vez, pode ser precipitada por cistos poplíteos. O tratamento dos cistos poplíteos (de Baker) deve ser direcionado para a interrupção do processo inflamatório no joelho através de

uma injeção intra-articular de corticosteroides.

Pescoço

Embora a maior parte do esqueleto axial seja poupada na AR, a coluna cervical e especialmente as articulações C1-C2 são comumente atingidas. As erosões ósseas e o dano ligamentar podem ocorrer nessa área, e podem causar subluxação (E-Fig. 272-1). Na maioria das vezes, a subluxação C1-C2 é pequena e assintomática; pacientes e cuidadores precisam apenas ser cautelosos e evitar forçar o pescoço na posição de flexão. Ocasionalmente, a subluxação de C1-C2 pode ser grave e causar comprometimento da medula cervical, e, em alguns casos, óbito.

Outras Articulações

Onde houver tecido sinovial, a AR pode causar problemas. As articulações temporomandibulares, cricoaritenoides e esternoclaviculares são exemplos de outras articulações que podem estar comprometidas na AR. A articulação cricoaritenoide é responsável pela abdução e pela adução das cordas vocais. O envolvimento dessa articulação pode causar uma sensação de plenitude,volume na garganta, rouquidão e, raramente, quando as cordas estiverem essencialmente paralisadas na posição fechada, pode ocasionar obstrução respiratória aguda alta, com ou sem estridor. Nesta última situação, a traqueotomia de emergência pode ser salvadora.

Manifestações Extra-articulares

As manifestações sistêmicas da AR, como fadiga, perda de peso e febre baixa, ocorrem frequentemente. Assim como outras manifestações extra-articulares, tendem a ser mais comuns naqueles pacientes com fator reumatoide ou anticorpos ACPA positivos, ou ambos (Tabela 272-2).

Tabela 272-2

Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide

Pele	Nódulos, fragilidade, vasculite, pioderma gangrenoso
Coração	Pericardite, aterosclerose prematura, vasculite, doença valvar e nódulos nos anéis valvares
Pulmão	Derrames pleurais, doença intersticial pulmonar, bronquiolite obliterante, nódulos reumatoides, vasculites
Olho	Ceratoconjuntivite seca, episclerite, esclerite, *escleromalacia perforans*, ceratopatia ulcerativa periférica
Neurológica	Neuropatia periférica por compressão neural, mielopatia cervical, mononeurite múltipla (vasculite), neuropatia periférica
Hematopoéticas	Anemia, trombocitose, linfadenopatia, síndrome de Felty
Rim	Amiloidose, vasculite
Osso	Osteopenia

Pele

Nódulos subcutâneos são encontrados em aproximadamente um quarto dos pacientes com AR, quase que exclusivamente em pacientes com FR positivo. Pacientes com nódulos e FR negativo devem ser cuidadosamente examinados quanto ao diagnóstico diferencial, como a gota tofácea crônica. Os nódulos podem ocorrer em qualquer ponto do corpo (p. ex., pulmões, coração, olhos), porém são observados mais frequentemente no tecido subcutâneo nas superfícies extensoras (particularmente no antebraço) (Fig. 272-7), sobre as articulações ou sobre pontos de pressão. Nódulos reumatoides apresentam consistência firme à palpação, em geral são indolores, com histopatologia característica. Acredita-se que sejam decorrentes da vasculite de pequenos vasos. A chamada nodulose reumatoide, síndrome caracterizada por nodulose importante, apesar do bom controle da doença tem sido descrita com a terapia com metotrexato (Fig. 272-8).

FIGURA 272-7 Nódulos reumatoides.
Grandes nódulos reumatoides são vistos na localização clássica ao longo da superfície extensora do antebraço e na bursa olecraniana.

FIGURA 272-8 Nodulose reumatoide.
Neste paciente, vários nódulos reumatoides estão presentes sobre as articulações. Em alguns casos os nódulos podem ser a manifestação clínica predominante. Raramente podem ser observados como um efeito colateral da terapia com metotrexato.

A vasculite de pequenos vasos, manifestada como infartos digitais ou vasculite leucocitoclástica, pode ocorrer na AR (Fig. 272-9), e deve desencadear um tratamento mais agressivo com DMCD. A vasculite de pequenas e médias artérias, que é indistinguível da poliarterite nodosa, também pode ocorrer na AR e requer terapia sistêmica agressiva. Finalmente, o pioderma gangrenoso é encontrado em maior frequência em associação com AR.

FIGURA 272-9 Vasculite de Pequenos Vasos.
A e **B,** Vasculite reumatoide se apresentando como pequenos infartos de cor marrom nas palmas e nos dedos na artrite reumatoide crônica. (Cortesia do Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

Comprometimento Cardíaco

O envolvimento cardíaco diretamente relacionado à AR é incomum. Entretanto, pacientes com AR têm morbidade e mortalidade significativamente aumentadas devido à

doença coronariana. As razões para isso não estão claras, mas a inflamação crônica pode ser a principal causa. Algumas das medicações usadas no tratamento da AR e o estilo de vida sedentário podem ser fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de doença arterial coronariana. Os derrames pericárdicos são comuns (50% dos pacientes, quando avaliados pela ecocardiografia), mas, em geral, são assintomáticos. Raramente a doença pericárdica de longa duração pode resultar em pericardite fibrinosa, e os pacientes podem se apresentar clinicamente com pericardite constritiva (Capítulo 77). Esporadicamente os nódulos reumatoides podem ocorrer no sistema de condução e causar bloqueio cardíaco.

Manifestações Pulmonares

As manifestações pulmonares da AR incluem derrames pleurais, nódulos reumatoides e doença pulmonar parenquimatosa (Caps. 84 e 92). Os derrames pleurais ocorrem mais comumente em homense geralmente são pequenos e assintomáticos. O líquido pleural na AR se caracteriza por baixos níveis de glicose e de pH e, por conseguinte, pode, às vezes, ser confundido com empiema. Os nódulos reumatoides podem ocorrer no pulmão, especialmente em homens (Fig. 272-10). Em geral são sólidos, mas podem calcificar, formar cavitações ou tornar-se infectados. Raramente os nódulos podem se romper e causar pneumotórax. Se os pacientes com AR forem expostos à poeira do carvão podem ocorrer áreas mais densas, difusas, nodulares (síndrome de Caplan). Diferenciar nódulos reumatoides de câncer de pulmão pode ser difícil, particularmente em caso de nódulo solitário. Portanto, a presença de nódulos pulmonares em pacientes com AR deve desencadear uma investigação diagnóstica agressiva.

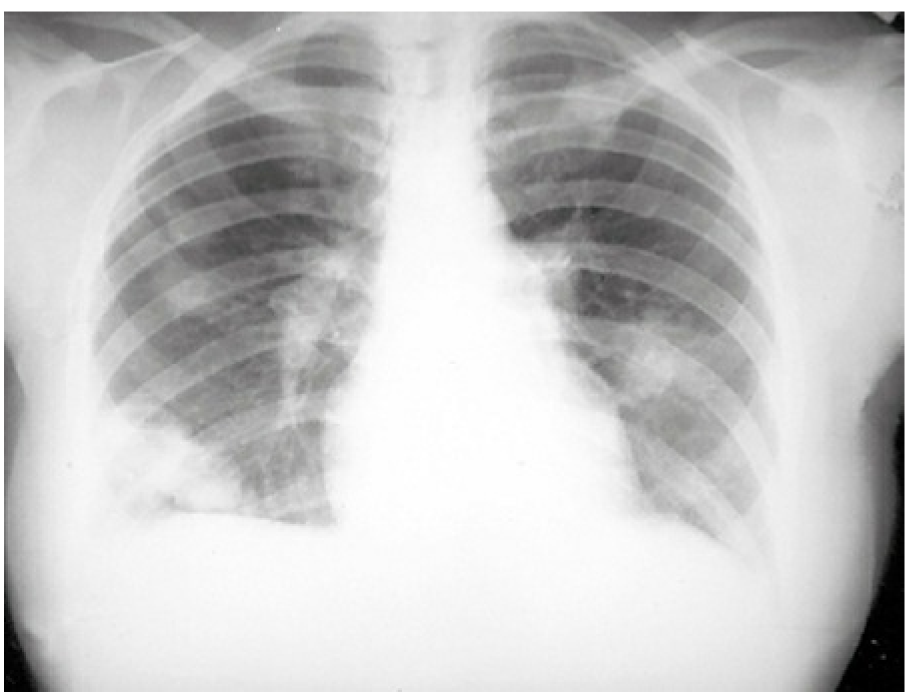

FIGURA 272-10 Nódulos reumatoides no pulmão.
A radiografia de tórax mostra nódulos reumatoides discretos nos lobos inferiores esquerdo e direito.
(Cortesia do Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

Fibrose intersticial difusa ocorre na AR e pode progredir para lesões em favo de mel,

vistas na radiografia, com dispneia crescente. Raramente, a bronquiolite obliterante pode ser observada com ou sem pneumonia em organização. A bronquiolite obliterante tem um pior prognóstico, e pode ocorrer mais frequentemente em associação com a terapia com D-penicilamina ou sais de ouro.

Manifestações Oftalmológicas

A manifestação oftalmológica mais comum na AR é a ceratoconjuntivite seca (olho seco), decorrente da síndrome de Sjögren secundária. Os pacientes podem também apresentar xerostomia (boca seca), edema de glândulas parótidas ou, ocasionalmente, linfadenopatia. Esclerite também pode ocorrer e ser dolorosa, com progressão para o afilamento da esclera (observação da pigmentação subjacente ao exame da esclera). A esclerite pode progredir para perfuração da órbita (escleromalacia perfurante). Raramente, a tendinite do músculo oblíquo superior pode resultar em visão dupla (síndrome de Brown).

Manifestações Neurológicas

As síndromes compressivas de nervos periféricos, incluindo a síndrome do túnel do carpo (nervo mediano no punho) e a síndrome do túnel do tarso (aprisionamento do nervo tibial anterior no tornozelo), são comuns na AR. Vasculite pode provocar mononeurite múltipla e uma gama de problemas neurológicos adicionais. Subluxação de C1-C2 pode causar mielopatia (E-Fig. 272-1). Nódulos reumatoides no sistema nervoso central têm sido descritos, mas são raros e, em geral, assintomáticos.

Síndrome de Felty

A síndrome de Felty é constituída pela tríade de AR, esplenomegalia e neutropenia. Esta complicação é encontrada em pacientes com doença grave, com FR positivo, e pode ser acompanhada de hepatomegalia, trombocitopenia, linfadenopatia e febre. A maioria dos pacientes com a síndrome de Felty não demanda terapia especial, além do tratamento direcionado para a AR grave característica desta síndrome. Se houver neutropenia grave (Capítulo 170) (<500 células/μL), acompanhada de infecções bacterianas recorrentes ou úlceras crônicas nas pernas de difícil cicatrização, a esplenectomia pode ser indicada.

Alguns pacientes com AR e diagnóstico presuntivo de síndrome de Felty apresentam no sangue periférico predomínio de grandes linfócitos granulares com uma ausência quase completa de neutrófilos. Esta condição é conhecida como *síndrome dos grandes linfócitos granulares*, e acredita-se seja uma variante de leucemia de células T. No contexto da AR, esta síndrome tem um bom prognóstico, com a neutropenia muitas vezes respondendo drasticamente à terapia com metotrexato.

Curso Clínico

Embora variável, a maioria dos pacientes com AR apresenta um início insidioso de dor, rigidez ou edema, ou uma combinação dos três em várias articulações ao longo de semanas a meses. O quadro articular da AR pode ser acompanhado de manifestações

sistêmicas, como fadiga, febre baixa e perda de peso. O início fulminante da doença, quase que "de um dia para o outro", é menos comum; os pacientes podem ainda apresentar monoartrite ou oligoartrite persistente por períodos prolongados, antes de manifestar um padrão mais típico de envolvimento articular. Raramente, alguns pacientes, particularmente homens, desenvolvem características extra-articulares da AR antes do aparecimento dos sintomas articulares.

A distribuição das articulações envolvidas é um indício fundamental para o diagnóstico, embora as articulações acometidas nos pacientes com AR no momento da apresentação da doença também possam ser variáveis. Caracteristicamente, os sintomas começam nas pequenas articulações das mãos (articulações IFP e MCF) e nos dedos dos pés (articulações MTF). Importante salientar que a AR normalmente poupa as articulações interfalangeanas distais (IFD) e as pequenas articulações dos dedos dos pés (Fig. 272-4). Mais tarde a AR migra alguns diriam que ela "metastatiza" para grandes articulações: punhos, joelhos, cotovelos, tornozelos, quadris e ombros (aproximadamente nessa ordem). Embora o relato do paciente de sintomas articulares (artralgia) seja importante, o diagnóstico da AR exige a presença da inflamação (edema e/ou calor) no exame das articulações.

A rigidez matinal é uma característica da artrite inflamatória, e é um sintoma proeminente da AR. Classicamente, os pacientes com AR relatam que a rigidez é pior logo pela manhã ou após períodos prolongados de repouso. Essa rigidez nas articulações e em torno delas frequentemente perdura por horas, e quantificá-la é uma das maneiras de avaliar a melhora clínica. A rigidez é aliviada por calor e atividade, e sua redução ou eliminação é um objetivo claro do tratamento.

Diagnóstico

Todos os paradigmas terapêuticos atuais para AR salientam o uso precoce e agressivo dos medicamentos modificadores do curso da doença (DMCDs). Por isso, a importância do diagnóstico precoce e acurado da AR não pode ser subestimada. Entretanto, não existe um único achado de exame físico ou exame laboratorial que seja patognomônico da AR. Em vez disso, o diagnóstico da AR requer um conjunto de dados da história clínica e do exame físico mais ou menos característicos, bem como um médico atento e informado.

Classificação

A Tabela 272-3 enumera os critérios de classificação de 1987 para a artrite reumatoide; embora não tenham sido concebidos especificamente com esta finalidade, esses critérios são amplamente utilizados como auxiliares do diagnóstico. Os cinco primeiros critérios são clínicos, ou seja, são definidos pelo médico durante o exame físico ou conversando com o paciente. Apenas os dois últimos critérios requerem exames laboratoriais ou radiografias. Os quatro primeiros critérios precisam estar presentes por pelo menos seis semanas para que o diagnóstico da AR possa ser feito. Esta importante ressalva é necessária porque uma série de condições, inclusive muitas síndromes virais, pode causar poliartrites de curso autolimitado que parecem idênticas à AR, incluindo, às vezes, a presença do FR. Essas síndromes, em geral, duram apenas duas a três semanas.

Portanto, artrite inflamatória com duração de pelo menos seis semanas não deve ser considerada uma condição relacionada a infecção viral (exceto nos casos de artrite por parvovírus), e o diagnóstico da AR deve ser seriamente considerado, com início precoce do tratamento apropriado. O objetivo para a maioria dos pacientes com AR deve ser estabelecer o diagnóstico e começar a terapia com DMCD dentro dos três primeiros meses da doença. A identificação dos anticorpos ACPA, mesmo nas primeiras semanas da doença, é fortemente sugestiva da presença de AR mais agressiva. Novos critérios de classificação para AR foram desenvolvidos e, uma vez validados, podem ser mais úteis no diagnóstico.

Tabela 272-3

Critérios de classificação para artrite reumatoide*

Rigidez matinal(≥1 h)
Edema (tecido mole) de três ou mais articulações
Edema (tecido mole) de articulações da mão (PIP, MCP ou pulso)
Edema simétrico (tecido mole)
Nódulos subcutâneos
Fator reumatoide (soro)
Erosões e/ou osteopenia periarticular nas articulações da mão ou do punho vistas na radiografia

MCP = metacarpofalangeana; IFP = interfalangeana proximal.

*Critérios de 1 a 4 devem ter sido continuamente presentes por 6 semanas ou mais, e os critérios de 2 a 5 devem ser observados por um médico. A classificação da artrite reumatoide requer a presença de pelo menos quatro dos sete critérios.

Achados Laboratoriais

Historicamente, a anormalidade laboratorial mais característica na AR é a presença do FR, que é encontrado em aproximadamente 80% dos pacientes. O FR, primeiramente descrito na década de 1930, é um anticorpo que reconhece como antígeno a porção Fc da imunoglobulina G (IgG). A presença do FR está fortemente associada à doença articular mais grave, bem como a essencialmente todas as manifestações extra-articulares previamente citadas. O FR é encontrado em muitas outras doenças, além da AR, particularmente em processos patológicos que cursam com estimulação crônica do sistema imune (Tabela 272-4). Os anticorpos ACPA são encontrados em aproximadamente 70% dos pacientes com AR, têm alta especificidade (de 93% a 98%), estão frequentemente presentes antes que a doença clínica seja diagnosticada e estão relacionados à doença erosiva grave. A AR está associada a vários outros autoanticorpos, incluindo os anticorpos antinucleares (FAN-cerca de 30% dos pacientes) e os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, particularmente do tipo perinuclear (aproximadamente

30% dos pacientes).

Tabela 272-4

Diagnóstico diferencial da artitre reumatoide

DOENÇA	NÓDULOS SUBCUTÂNEOS	FATOR REUMATOIDE
Artrite viral (hepatite B e C, parvovirose, rubéola, outros)	−	±
Endocardite bacteriana	±	+
Febre reumática	+	−
Sarcoidose	+	+
Artrite reativa	−	−
Artrite psoriásica	−	−
Lúpus eritematoso sistêmico	±	+
Síndrome de Sjögren Primária	−	+
Gota tofosa crônica	+	−
Doença por pirofosfato de cálcio	−	−
Polimialgia reumática	−	−
Osteoartrite (erosiva)	−	−

− = Não presente; + = frequentemente presente; ± = presente ocasionalmente.

A maioria dos pacientes com AR tem anemia de doença crônica. O grau da anemia é proporcional à atividade da doença, e a terapia que controla a doença normaliza os níveis de hemoglobina. Outras causas de anemia também devem ser consideradas na AR, particularmente anemia por deficiência de ferro devido à perda de sangue gastrointestinal. A trombocitose é comum, com contagens de plaquetas retornando ao normal quando a inflamação é controlada. Reagentes de fase aguda, VHS e níveis de proteína C-reativa também acompanham a atividade da doença. Sua elevação persistente indica um pior prognóstico, tanto em termos de destruição articular quanto de mortalidade. A contagem de leucócitos pode estar elevada ou normal, ou, no caso da síndrome de Felty, profundamente diminuída. Alguns pacientes com AR apresentam eosinofilia.

O líquido sinovial na AR é caracterizado por contagem de glóbulos brancos entre 5000 a 100.000/mm^3, com predominância de leucócitos polimorfonucleares (cerca de dois terços das células). Não existem achados no líquido sinovial que sejam patognomônicos da AR.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico preciso da AR em sua fase inicial, embora desafiador, é crítico para que os pacientes se beneficiem ao máximo das intervenções terapêuticas. Uma vez que a doença esteja presente e ativa por vários anos e que as deformidades características e as alterações radiográficas tenham ocorrido, o diagnóstico se torna demasiado óbvio.

Infelizmente, quando a doença progrediu a esse ponto muitas das deformidades já não são passíveis de tratamento clínico.

Muitas doenças podem mimetizar a AR (Tabela 272-4). Em uma fase inicial na evolução da doença, as síndromes virais autolimitadas precisam ser consideradas, especialmente os vírus das hepatites B e C, parvovírus, rubéola (infecção ou vacinação) e Epstein-Barr. A qualquer momento, lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriásica e artrite reativa podem representar desafios diagnósticos. Nesses três casos, uma anamnese dirigida e um exame físico em busca das características clínicas associadas a essas doenças, como erupções eritematosas, úlceras orais, alterações nas unhas, dactilites, uretrites e problemas renais, pulmonares, gastrointestinais ou oftalmológicos, são fundamentais. Particularmente no idoso com AR de início fulminante, o diagnóstico de sinovite simétrica soronegativa remitente com edema depressível (a chamada síndrome RS3PE - *remitting RF-negative symmetrical synovitis with pitting edema*) e de síndromes paraneoplásicas deve ser considerado. Gota tofácea crônica também pode mimetizar AR nodular grave. Hipotireoidismo não apenas causa muitas manifestações reumáticas, mas também ocorre frequentemente associado à AR e, por conseguinte, não deve ser esquecido.

Tratamento Rx

Medidas Gerais

A AR é uma doença crônica que não tem cura conhecida. O diagnóstico é feito com base nos critérios clínicos, e existem muitas opções diferentes de tratamento. Todos esses fatores amplificam a importância da relação médico-paciente e colocam um peso maior sobre a arte da medicina, e não na ciência da medicina. Os cuidados ideais dos pacientes com AR exigem uma interação efetiva entre os médicos de atendimento primário e os reumatologistas, e, em alguns casos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e ortopedistas. Devido à natureza grave da doença, à rápida introdução de novos tratamentos e à necessidade de experiência na monitoramento dessas terapias, todos os pacientes com AR devem ser precocemente avaliados e acompanhados por um reumatologista.

O objetivo da terapia é a remissão da doença (Tabela 272-5). Quando a AR é tratada precocemente, a remissão é possível em 40% a 50% dos pacientes. Entretanto, as remissões exigem o uso contínuo de medicamentos e, mesmo assim, nem sempre são duráveis. Essencialmente todos os pacientes com AR serão tratados com DMCD. Alguma combinação de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), esteroides e DMCDs é necessária em quase todos os pacientes. Em muitos, talvez na maioria, combinações de diferentes DMCDs (tradicionais e agentes biológicos) são necessárias para atingir um controle adequado da atividade da AR. A terapia deve ser incrementada rapidamente para assegurar a supressão máxima da doença com um mínimo de toxicidade e custo. Os pacientes devem ser instruídos sobre sua doença e sobre os tratamentos que serão usados. Na maioria dos casos, os pacientes devem ter a

oportunidade de consultar fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais para aprender exercícios de preservação de amplitude de movimento, proteção articular e dispositivos de assistência.

Tabela 272-5

Chaves para otimizar o resultado do tratamento da artrite reumatoide

Diagnóstico precoce acurado
Terapia DMCD precoce
Empenhar-se em alcançar remissão em todos os pacientes
Monitorar cuidadosamente as toxicidades do tratamento
Considerar e tratar comorbidades[*]

DMCD = Drogas Modificadoras do Curso da Doença

[*]Comorbidades importantes incluem doença cardiovascular, aumento da suscetibilidade a infecções e osteoporose.

Terapia Medicamentosa

No tratamento da AR, três tipos de medicamentos são utilizados: AINEs, glicocorticoides e DMCDs (tanto convencionais como biológicos). A terapia inicial deve incluir pelo menos uma DMCD, enquanto a combinação dos três tipos de medicamentos é a regra.[1]

Anti-inflamatórios não Esteroidais

Os AINEs são importantes para o alívio dos sintomas. Entretanto, desempenham apenas um papel de menor importância em relação a induzir alterações no processo patológico básico. Por conseguinte, os AINEs devem ser usados raramente (se o forem alguma vez) para tratar a AR sem o uso concomitante de DMCDs. Muitos médicos perdem um tempo valioso trocando um AINE por outro antes de iniciar a terapia com DMCDs.

Muito foi escrito acerca da toxicidade gastrointestinal dos AINEs, e essas preocupações são particularmente relevantes nos pacientes com AR que frequentemente apresentam um número significativo de fatores de risco, como idade e uso concomitante de esteroides. Por isso, os agentes inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) são populares nesse grupo de pacientes. As evidências recentes que relacionam os COX-2 a um aumento da toxicidade cardiovascular são particularmente preocupantes para os pacientes com AR, os quais já têm risco aumentado para infarto agudo do miocárdio. Portanto, se agentes seletivos para COX-2 forem usados, deve-se mantê-los em baixas doses. Deve-se considerar a profilaxia com baixa dose de aspirina em AR, que, entretanto, pode aumentar a toxicidade gastrointestinal dos AINEs. O uso concomitante do misoprostol ou dos inibidores da

bomba de prótons deve ser considerado para todos os pacientes com AR que tomam AINEs. Além disso, deve-se ter em mente o potencial dos AINEs para reduzir o fluxo sanguíneo renal e aumentar a pressão arterial.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides tiveram um papel significativo no tratamento de AR durante mais de meio século (Capítulo 34). De fato, a AR foi escolhida como a primeira doença para testar essa nova terapia, em parte porque se acreditava que a AR era uma doença de deficiência de glicocorticoide (uma questão que ainda não foi resolvida). Assim como foi o caso com o primeiro paciente tratado em 1948, a terapia com glicocorticoide é drástica e rapidamente efetiva em pacientes com AR. Os glicocorticoides não são apenas úteis para a melhora sintomática, mas diminuem significativamente a progressão radiográfica daAR. Entretanto, o perfil de toxicidade do uso crônico de glicocorticoides é extenso e potencialmente devastador. Por conseguinte, o uso ideal desses medicamentos requer o conhecimento dos vários princípios recomendados para o uso de esteroides na AR (Tabela 272-6).

Tabela 272-6

Diretrizes para uso de glicocorticoides

Evitar o uso de glicocorticoides sem DMCDs
Prednisona, >10 mg/dia, raramente é indicada para a doença articular
Reduzir gradativamente para a menor dose eficaz
Usar como "terapia ponte" até que o tratamento com DMCD seja eficaz
Lembrar-se da profilaxia contra a osteoporose

DMCD = Drogas Modificadoras do Curso da Doença

Os glicocorticoides permanecem como os medicamentos disponíveis com mais potente ação anti-inflamatória. Devido a isso e a seu rápido início de ação, eles são ideais para ajudar no controle da inflamação da AR, enquanto a maioria das DMCDs, de ação muito mais lenta, está começando a funcionar. A prednisona, o glicocorticoide mais comumente usado, raramente deve ser empregada em doses superiores a 10 mg/dia para tratar as manifestações articulares e a rigidez da AR. Esta dose deve ser lentamente reduzida até a mínima dose efetiva, e a terapia concomitante com DMCD deve ser ajustada para tornar isso possível. Os glicocorticoides raramente – praticamente nunca – devem ser usados para tratar a AR sem a terapia concomitante com DMCDs. O paradigma é bloquear rapidamente a inflamação com glicocorticoides e, então, reduzir paulatinamente seu uso à medida que as DMCDs estão começando a funcionar ("terapia ponte"). Em todos os pacientes em uso de glicocorticoides, a prevenção da osteoporose é fortemente recomendada. Os bisfosfonatos se mostraram

particularmente efetivos nesta função. Doses maiores de glicocorticoides podem ser necessárias para manifestações extra-articulares, especialmente para vasculite e esclerite.

Drogas Modificadoras do Curso da Doença

As DMCDs são um grupo de medicamentos que têm a capacidade de inibir o processo da doença na sinóvia e modificar o potencial incapacitante da AR. Na maioria dos casos, os medicamentos incluídos nessa classe têm a capacidade de interromper ou lentificar a progressão radiográfica da AR.

DMCDs Convencionais

Neste grupo de medicamentos estão incluídos metotrexato, sulfassalazina, sais de ouro, antimaláricos, leflunomida, azatioprina e minocilina. É fundamental que os médicos e os pacientes compreendam que esses medicamentos levam de dois a seis meses para exercer seu efeito máximo, e que todos eles requerem algum monitoramento (Tabela 272-7). Portanto, outras medidas, como a terapia com glicocorticoides, podem ser necessárias para controlar a doença enquanto essas medicações começam a funcionar.

Tabela 272-7

Cuidados no monitoramento do tratamento com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD)*

MEDICAÇÃO	CUIDADOS
Prednisona	Usar como "ponte" enquanto aguarda o efeito da terapia com DMCDs. Profilaxia para osteoporose? (Tabela 272-6)
Hidroxicloroquina	Manter a dose menor do que 6,5 mg/kg/dia. Check-up anual com o oftalmologista
Sulfassalazin	Hemograma completo para controle de neutropenia, inicialmente mensal, a seguir a cada seis meses

a	
Metotrexato	Hemograma completo, TGO(AST) e TGP(ALT) a cada oito a 12 semanas quando a dose estiver estável. Muitos dos efeitos tóxicos respondem ao ácido fólico ou a uma pequena redução da dose. Em caso de pneumonite, parar e não reiniciar o MTX. A redução da função renal pode precipitar toxicidades. Contraindicação absoluta na gravidez
Leflunomida	Hemograma completo, TGO(AST) e TGP(ALT) a cada quatro a oito semanas; meia-vida longa pode determinar uso de colestiramina para eliminar a leflunomida; contraindicação absoluta na gravidez
Inibidores do TNF	Se febre ou sintomas infecciosos de qualquer tipo, suspender até a resolução do processo; pesquisar extensivamente e tratar possíveis infecções. Podem precipitar insuficiência cardíaca congestiva, síndromes desmielinizantes ou síndromes lúpus-símile

DMCD = drogas modificadoras do curso da doença ; TGO = transaminase glutâmico-oxalacética (aspartato aminotransferase-AST); TGP= transaminase glutâmico pirúvica (alanina aminotransferase- ALT);TNF = fator de necrose tumoral.

*Pacientes que estiverem em uso de DMCDs, convencionais e biológicos, devem ser monitorados por um reumatologista.

As DMCDs são reconhecidamente efetivas tanto no tratamento da AR inicial como da doença estabelecida ou avançada. Até que pesquisas adicionais esclareçam os fatores que nos permitam selecionar a melhor terapia inicial para cada paciente, a escolha da DMCD inicial depende das preocupações do paciente e do médico sobre toxicidade e questões de monitoramento, bem como da atividade da doença e comorbidades. O fator crítico não é qual DMCD deve ser iniciada primeiro, mas sim o paciente receber a terapia DMCD precocemente no início do processo da doença.

Metotrexato

O metotrexato é a DMCD preferida da maioria dos reumatologistas, em parte porque pacientes apresentam uma resposta mais duradoura e porque, quando monitorado corretamente, as toxicidades graves são raras. O metotrexato é drasticamente efetivo na redução da progressão radiográfica da AR e, em geral, é administrado por via oral em doses que variam de 5 a 25 mg/semana, em uma única dose. Esta administração uma vez por semana merece ênfase; a experiência anterior com a terapia diária na psoríase demonstrou a importância de permitir que o fígado tenha tempo de se recuperar entre as doses. A absorção oral do metotrexato é variável; portanto, injeções subcutâneas do metotrexato podem ser efetivas quando o tratamento oral não tem sucesso. Os efeitos colaterais do metotrexato incluem úlceras na mucosa oral, náusea, hepatotoxicidade, supressão da medula óssea e pneumonite. Com exceção da pneumonite, essas toxicidades respondem a ajustes posológicos. Monitoramento do

hemograma e da função hepática (albumina e aspartato aminotransferase [ASTou TGO] ou alanina aminotransferase [ALT ou TGP]) deve ser feito a cada quatro a oito semanas, inicialmente e, quando estável, a cada três meses, com ajustes na dose de metotrexato quando necessário. A função renal é fundamental para a depuração do metotrexato; pacientes previamente estáveis podem apresentar toxicidades graves quando a função renal se deteriora. A pneumonite, apesar de rara, é menos previsível e pode ser fatal, particularmente se o metotrexato não for interrompido ou for reiniciado. O ácido fólico na dose de 1 a 4 mg/dia pode diminuir significativamente a maioria das toxicidades do metotrexato sem perda aparente da eficácia contra a AR. Se, isoladamente, o metotrexato não controlar suficientemente a doença, ele deve ser associado a outra DMCD. O metotrexato, em combinação com praticamente qualquer DMCD (convencional ou agente biológico), mostrou ser mais efetivo do que qualquer uma das medicações isoladamente.[2]

Leflunomida

A leflunomida, um antagonista da pirimidina, tem uma meia-vida muito longa e mais frequentemente é administrada na dose de 10 a 20 mg/dia por via oral. A diarreia é a toxicidade mais comum, e responde à redução da dose, e 10 a 20 mg da leflunomida três a cinco vezes por semana são frequentemente prescritos. Além disso, devido a sua meia-vida longa e seu potencial teratogênico, mulheres que desejam engravidar e que anteriormente tenham recebido leflunomida, mesmo se a terapia tiver sido interrompida há anos, devem submeter-se à dosagem dos níveis sanguíneos de seu metabólito. Se ocorrer toxicidade ou se a gravidez for considerada, a leflunomida pode ser rapidamente eliminada do sangue com o tratamento com colestiramina. Durante o tratamento com leflunomida deve-se realizar monitoramento laboratorial da toxicidade hematológica e hepática, assim como é recomendado para o uso do metotrexato.

Antimaláricos

Os antimaláricos, a hidroxicloroquina e a cloroquina, são frequentemente usados no tratamento da AR. Eles têm a menor toxicidade de todas as DMCD e não exigem monitoramento com exames de sangue. O monitoramento anual por um oftalmologista é recomendado para detectar quaisquer sinais de toxicidade retiniana (rara). A hidroxicloroquina é a preparação mais comumente usada, e é administrada por via oral na dose de 200 a 400 mg/dia. Estes medicamentos são frequentemente utilizados em combinação com outros DMCDs, particularmente metotrexato. Recentemente foi demonstrada redução da incidência de diabetes em pacientes com AR em uso de hidroxicloroquina.

Sulfassalazina

A sulfassalazina é um tratamento eficaz, quando administrado em doses de 1 a 3 g/dia. Nos primeiros seis meses recomenda-se o monitoramento das células sanguíneas, particularmente dos leucócitos. A sulfasalazina e a hidroxicloroquina são muitas vezes combinadas com o metotrexato, o que é referido como tripla terapia.

Minociclina

A minociclina, 100 mg duas vezes ao dia, mostrou- se efetiva no tratamento da AR, particularmente quando usada na fase inicial da doença, em pacientes com fator reumatoide positivo. A terapia crônica (> 2 anos) com minociclina pode causar hiperpigmentação cutânea. Minociclina tem sido associada ao lúpus induzido por drogas.

Ouro

Os sais de ouro, a DMCDs mais antiga, quando administrados por via intramuscular continuam sendo uma terapia extremamente efetiva para uma pequena porcentagem de pacientes. Sua administração tem sido pouco habitual devido ao seu início de ação mais lento, à necessidade de administração intramuscular e de monitoramento frequente (hemograma completo e exame de urina) e às frequentes toxicidades. As toxicidades incluem reações cutâneas eritematosas, supressão da medula óssea e proteinúria.

DMCDs Biológicas

Pesquisas recentes continuam a procurar elucidar o papel central que as citocinas, mais notoriamente o TNF-α e a IL-1, desempenham na patologia AR (Capítulo 35). Isso tem proporcionado o desenvolvimento e o uso clínico de agentes biológicos direcionados contra o TNF-α1 (etanercepte[3] [Enbrel], infliximabe[4] [Remicade], adalimumabe[5] [Humira], golimumabe [Simponi] e certolizumabe [Cimzia]) e a IL-1 (anakinra [Kineret]), este último não disponível no Brazil. Três outros biológicos foram aprovados para uso na AR: um anticorpo anti-CD20, rituximabe (Rituxan ou Mabthera); um agente modulador de células-T, abatacepte (Orencia), e um anticorpo anti-receptor IL-6, tocilizumabe (Actemra).[6-8] Todos os pacientes com AR que recebem terapias biológicas devem ser monitorados por um reumatologista, e seus médicos devem estar cientes do risco de infecções que são muitas vezes atípicas. Essencialmente, todos os agentes biológicos, quando combinados com o metotrexato, têm mostrado redução da atividade da doença e da progressão radiográfica em pacientes com AR com doença ativa apesar do metotrexato. No momento não se deve usar mais de um agente biológico concomitantemente, visto que todos os estudos até agora demonstraram aumento significativo das infecções com essa associação. Ver o Capítulo 35 para mais detalhes sobre o uso de agentes biológicos no tratamento da AR.

Tratamento das Doenças Associadas

O cuidado ideal de pacientes com AR exige o reconhecimento das comorbidades associadas, incluindo maior risco de morte cardiovascular, osteoporose, infecções (especialmente pneumonia) e risco aumentado de certas neoplasias.

Doença Cardiovascular

Cada vez mais, a doença cardiovascular está sendo reconhecida como principal causa da mortalidade aumentada na AR. Vários fatores provavelmente contribuem para isso, inclusive o estilo de vida sedentário, a terapia com glicocorticoides e os tratamentos que aumentam os níveis de homocisteína, como o metotrexato e a sulfassalazina. Todavia, a identificação recente da forte associação entre a inflamação crônica e a

doença cardiovascular permite supor que esse seja o ator mais significativo. Com o tratamento precoce e mais efetivo da AR espera-se redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Os médicos devem considerar a AR como um fator de risco para a doença cardiovascular, e devem abordar agressivamente outros fatores de risco (Capítulo 51) cardiovasculares nos seus pacientes reumatoides.

Outras Doenças Associadas

A osteoporose é comum em pacientes com AR, e a terapia da doença em sua fase inicial resulta em vantagens a longo prazo. Pacientes com AR estão sujeitos a um maior risco de infecções, e esse risco se torna ainda maior com algumas formas de tratamento. Os pacientes devem ser alertados a procurar atendimento médico o mais rápido possível, ao mínimo sintoma sugestivo de infecção, especialmente se estiverem recebendo terapia anti-TNF. Todos os pacientes com AR devem receber a vacina antipneumocócica a intervalos apropriados e a vacina antigripal anualmente. Finalmente, os pacientes com AR têm maior risco de linfomas. Ocasionalmente, os linfomas de células B podem estar associados à imunossupressão e regredir após a suspensão dessa imunossupressão. Pacientes com AR têm risco significativamente menor (odds ratio 0,2) de desenvolver câncer de colo. Acredita-se que isso seja secundário à inibição crônica da COX pelos AINE.

Prognóstico

Até recentemente a AR era considerada uma doença relativamente benigna. Atualmente está claro que, uma vez estabelecida, a AR é uma doença crônica e progressiva, que gera morbidade significativa na maioria dos pacientes e mortalidade prematura em muitos deles. Estudos a longo prazo demonstraram que 50% dos pacientes com AR tiveram que parar de trabalhar após 10 anos (aproximadamente 10 vezes mais que a média). Pacientes com FR ou anti-CCP positivo e aqueles portadores do epítopo compartilhado têm um prognóstico pior, com mais erosões e mais doença extra-articular (Tabela 272-2). Uma vez que se estabeleçam deformidades ao exame físico ou erosões nas radiografias, o dano é basicamente irreversível. Foi claramente demonstrado que, na maioria dos pacientes, as erosões ocorrem no primeiro e no segundo ano de doença, e que o início precoce da terapia pode interferir sobre a progressão radiológica. Portanto, a terapia precoce com DMCD é fundamental. Embora a quantidade de dados alongo prazo seja limitada, as informações atuais sugerem fortemente que os pacientes podem se beneficiar grandemente se os novos princípios terapêuticos forem postos em prática.

Perspectivas futuras

Avanços significativos no tratamento efetivo da AR advêm da compreensão do desequilíbrio de citocinas que acompanha essa doença. Muitas pesquisas se concentram no futuro desenvolvimento de produtos biológicos para modular esse equilíbrio. Tem sido demonstrado que terapias biológicas que modulam a função das células B e T são efetivas no tratamento da AR. Persiste a necessidade básica de um termostato de citocinas que permitiria titular o equilíbrio desejado dessas citocinas para controlar a

doença sem alterar as funções imunes essenciais.

Mesmo com as terapias existentes, há muitas opções efetivas diferentes para pacientes com AR. O desafio para o médico é selecionar a opção correta para cada paciente. Infelizmente, existem dados limitados para guiar essa escolha e, por conseguinte, seria um grande avanço conseguir estabelecer parâmetros genéticos ou de outra natureza que permitiriam selecionar a melhor opção inicial para cada paciente. Finalmente, o esclarecimento do fator ou fatores desencadeantes da AR pode permitir o desenvolvimento de estratégias para prevenir o início das manifestações clínicas.

Grau A

1. Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146:406–415.
2. O'Dell, J. R., Haire, C. E., Erickson, N., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexatealone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med*. 1996; 334:1287–1291.
3. Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M., et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343:1586–1593.
4. Lipsky, P. E., Van der Heijde, D., St. Clair, E. W., et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 243:1594–1602.
5. Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 38:35–45.
6. Lee, Y. H., Bae, S. C., Song, G. G. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2011. [[Epub ahead of print]].
7. Genovese, M. C., Becker, J. C., Schiff, M., et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. *N Engl J Med*. 2005; 353:1114–1123.
8. Genovese, M. C., McKay, J. D., Nasonov, E. L., et al. Interleucina-6 inibição do receptor com tocilizumab reduz a atividade da doença na artrite reumatoide com resposta inadequada a drogas modificadoras da doença antirreumáticas: o tocilizumab em combinação com o tradicional modificador da doença do estudo de terapia antirreumático de drogas. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:2968–2980.

Leituras sugeridas

McInnes, I. B., O'Dell, J. R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1898–1906. *Análise da fisiopatologia e do tratamento.*

Scott, D. L., Wolf, F., Huizinga, T. W. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376:1094–1108. *Análise abrangente.*

Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD008794. *Biológicos são associados a taxas significativamente mais altas de eventos adversos e de reativação da tuberculose.*

Whiting, P. F., Smidt, N., Sterne, J. A., et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2010; 152:456–464. [W155-66]. *Os anticorpos antipéptidos citrulinados são úteis para o diagnóstico precoce da artrite reumatoide.*

No Brasil

A artrite reumatoide (AR) apresenta uma distribuição mundial, mas poucos dados brasileiros estão disponíveis. A prevalência estimada da AR no Brasil é de 0,5%. Dados mostram que a doença tem idade de início mais precoce em latino-americanos que em populações caucasianas dos EUA e da Europa. No Brasil observa-se uma relação mulher:homem mais elevada, de 7-8:1.

Dados latino-americanos multinacionais, incluindo dados brasileiros, estão disponíveis em um grande estudo de coorte de artrite reumatoide inicial, o GLADAR (Grupo Latino-Americano de Estudo de Artrite Reumatoide). Esse estudo incluiu 1.093 pacientes de 46 centros em 14 países. Foram caracterizados 4 grupos étnicos: mestiços (43%), caucasianos (31%), afro-americanos (19%) e ameríndios (4%). As mulheres corresponderam a 85% dos casos, e não houve diferença na relação mulher:homem (5,7:1) entre os grupos. A média de idade de início de doença foi 46 anos, e as mulheres tiveram início mais precoce que os homens (44,6 *versus* 49,7). A média de idade de diagnóstico foi 46,5 anos, com tempo médio para diagnóstico de 5,8 meses (estudo em artrite reumatoide inicial). Entre os grupos étnicos, observou-se que mestiços, afro-americanos e ameríndios iniciaram a doença mais cedo (44,5; 44,1 e 42,4 anos, respectivamente) que os caucasianos (48,8 anos). A maioria dos pacientes teve baixo ou médio-baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes foram: poliartrite simétrica (91,2%), com curso insidioso (65,2%) e aditivo (84,3%), rigidez matinal maior que uma hora (87,5%), fadiga (34,9%), síndrome *sicca* (10,6%), febre (10,5%), deformidades ósseas ou articulares (6,8%) e nódulos reumatoides (6,1%). Manifestações extra-articulares foram encontradas em 9,9%. Não houve diferença entre os grupos étnicos, a não ser pela fadiga, mais frequente entre ameríndios e mestiços que entre afro-americanos e caucasianos (63%, 42%, 30% e 26%, respectivamente). O fator reumatoide foi positivo em 75,7%. As anormalidades hematológicas encontradas foram anemia (35%), leucocitose (23,7%) e trombocitose (15,8%). Alterações radiográficas foram encontradas em 27,5%, e erosões ósseas em 24,7% dos pacientes. Com relação do tratamento desse grupo de AR inicial, doses baixas de corticoide foram frequentemente usadas, assim como o metotrexato (MTX). DMARDs foram iniciados precocemente (43% no primeiro mês e 75% no terceiro mês), principalmente MTX, sozinho ou associadamente. Terapia combinada foi usada em um quarto dos pacientes. Agentes biológicos foram raramente usados precocemente (1%).

A atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e no tratamento da artrite reumatoide recomenda que o tratamento seja iniciado precocemente com DMARDs, tendo com primeira opção o MTX em dose adequada, isoladamente, mas passando

rapidamente para terapia combinada com outros DMARDs, se necessário. O MTX, se tolerado, deve ser mantido em combinação com sulfassalazina, antimaláricos ou uma combinação dos três (tripla terapia), leflunomida ou ciclosporina. Os agentes biológicos (anti-TNF ou abatacepte) devem ser iniciados após falha de pelo menos dois dos esquemas acima, incluindo MTX. Na falta de resposta com agentes anti-TNF, utilizar rituximabe ou abatacepte.

Sobre o uso dos agentes biológicos, notoriamente os anti-TNF e o abatacepte (recomendação de bula), pela alta prevalência de tuberculose no Brasil recomenda-se excluir tuberculose ativa e fazer a triagem para tuberculose latente com radiografia de tórax, PPD (recomenda-se o corte de 5 mm para se considerar o exame positivo) e histórico cuidadoso de contato, antes do início do tratamento. Na presença de um desses achados e excluída a tuberculose ativa, deve-se diagnosticar tuberculose latente e fazer o tratamento com isoniazida por 6 meses, podendo o tratamento com anti-TNF ser iniciado após o primeiro mês de tratamento da tuberculose latente

Bibliografia

Laurindo IMM, Ximenes AC, Lima FAC, et al. Artrite Reumatoide: Diagnóstico e Tratamento. 2002; www.projetodiretizes.org.br/projeto_diretrizes/015.pdf.

Mangini, C., Melo, F. A. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol*. 2003; 43:11–15.

Senna, E. R., De Barros, A. L., Silva, E. O., et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004; 31:594–597.

Soriano, E. R., Cardiel, M. H., Galarza, C., et al. Treatment of early rheumatoid arthritis (RA) in a multinational inception cohort of Latin American patients. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(suppl II):612.

Massardo, L., Pons-Estel, B. A., Wojdyla, D., et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res*. 2012; 64:1135–1143. [doi: 10.1002/acr.21680].

da Mota, L. M., Cruz, B. A., Brenol, C. V., et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da Artrite Reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51:199–219.

da Mota, L. M., Cruz, B. A., Brenol, C. V., et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52:152–174.

Espondiloartropatias

Robert D. Inman

Características comuns das espondiloartropatias

Definição

As espondiloartropatias (EPA) englobam um grupo de síndromes ligadas a manifestações clínicas semelhantes e suscetibilidade genética. Os subgrupos clínicos mais reconhecidos são a espondilite anquilosante (EA), a artrite reativa (ARe), a artrite psoriásica (APs) e a artrite enteropática (AE) (Fig. 273-1). Além disso, existe uma população considerável de pacientes que não se enquadram em uma dessas categorias diagnósticas distintas, mas compartilham algumas características clínicas comuns descritas neste capítulo. A síndrome é denominada espondiloartropatia indiferenciada (EPAi), podendo evoluir ao longo do tempo dentro de um padrão clássico, como EA, ou mantendo um padrão indiferenciado em estudos de seguimento a longo prazo.

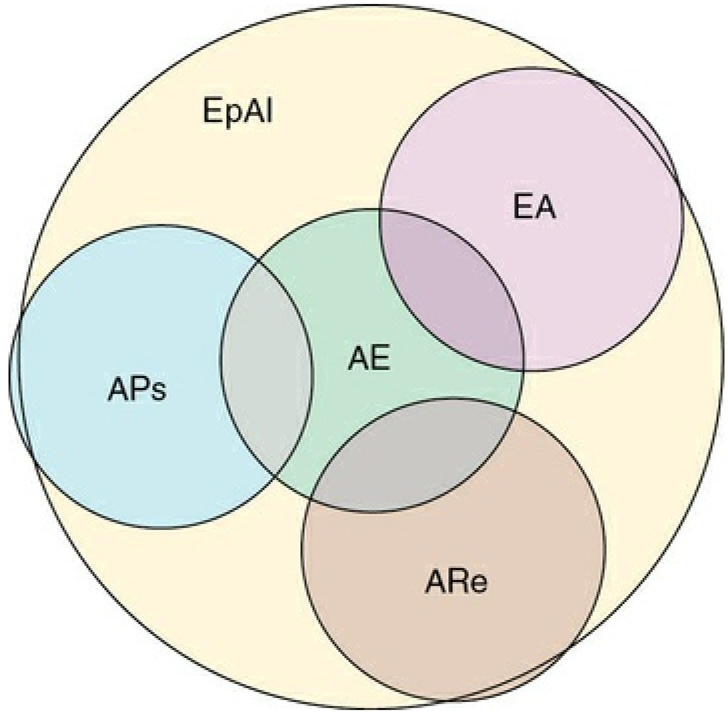

FIGURA 273-1 Relações esquemáticas entre os subtipos de espondiloartrites diferentes (EpA). A espondilite anquilosante (EA), considerada a EpA clássica, engloba as características essenciais desta família de doenças. A EA pode coincidir com artrite psoriásica (APs), artrite enteropática (AE) ou artrite reativa (ARe). Muitos pacientes têm características clínicas de EpA que não atendem aos critérios de diagnóstico por qualquer dos quatro subconjuntos definidos. Alguns casos são definidos como *EpA indiferenciados* (EpAI).

Fisiopatologia

Os estudos familiares envolvendo múltiplos indivíduos com EPA enfatizaram algumas das características comuns entre os quatro subtipos distintos. A impressão desses estudos é que existe uma via comum compartilhada de suscetibilidade imunogênica na qual várias influências genéticas e ambientais determinam grupos clínicos característicos. Desta maneira, a EA pode ocorrer em uma família, mas, em outra, a doença pode ser a APs. Neste sentido, as EPA parecem ser da mesma linhagem fenotípica. Deve-se reconhecer que algumas características clínicas distintas podem ser bem semelhantes em suas manifestações (p. ex., a psoríase gutata e a queratodermia blenorrágica), às vezes tornando a diferenciação clínica difícil.

Manifestações clínicas

Existem várias características comuns na família de EPA que as ligam entre si e servem para diferenciá-las de outra importante poliartrite crônica – a artrite rematoide (AR) (Capítulo 272). As EPAs têm uma forte predileção pela coluna vertebral, em particular pelas articulações sacroilíacas. Há também uma tendência à neoformação óssea nos sítios de inflamação crônica, tendo como consequência a anquilose articular. Quando a artrite periférica ocorre, ela costuma afetar os membros inferiores e é assimétrica. Existe uma predileção por locais de inserção tendínea no osso (ênteses), de modo que as entesites são uma das manifestações clínicas mais específicas das EPAs. A base para o envolvimento deste órgão-alvo envolve fatores biomecânicos, inervação, vascularidade local e mediadores inflamatórios derivados da medula óssea, mas o mecanismo preciso

para esta relação ainda não foi completamente definido. Qualquer que seja a razão, a inflamação na êntese e no osso subcondral adjacente é uma característica típica desta artrite. Desse modo, a apresentação desta inflamação nas imagens adquiridas por ressonância magnética (RM) é suficientemente distinta para levar alguns investigadores a usá-las para fins diagnósticos.

A predisposição à inflamação ocular, particularmente uveíte anterior aguda, é uma característica comum a todos os subtipos das EPA. Na verdade, alguns investigadores consideram a uveíte anterior uma característica própria da EPA, pois pode ocorrer na mesma população de pacientes suscetíveis, mesmo na ausência de envolvimento articular, e ter uma predisposição genética única. Por fim, todos os subtipos têm uma associação com o alelo B27 do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe I, com a penetração desta variando um pouco entre eles.

Diagnóstico

Cada vez mais, os critérios diagnósticos (Tabela 273-1) estão sendo enfatizados para realçar as manifestações clínicas comuns, principalmente a dor em coluna de caráter inflamatório ou a artrite assimétrica de membros inferiores. Existem várias características distintas que diferenciam as EPA da artrite reumatoide (AR), principal doença no diagnóstico diferencial das poliartrites crônicas (Tabela 273-2). Estas apresentações envolvem a predisposição de acordo com sexo, associação com o HLA, padrão de envolvimento articular e presença do fator reumatoide, que se torna um limite sorológico entre a doença soropositiva (AR) e a doença soronegativa (EPA).

Tabela 273-1

Critérios para espondiloartrite do grupo de estudo Europeu de espondiloartrite

Dor inflamatória na coluna
OU
Sinovite (assimétrica ou predominantemente no membro inferior)
MAIS
Qualquer um dos seguintes:
História familiar positiva
Psoríase
Doença inflamatória intestinal
Uretrite, cervicite, ou diarreia aguda até um mês precedendo a artrite
Dor alternada na região glútea
Entesopatia
Sacroliíte

Tabela 273-2

Comparação entre artritre reumatoide e espondiloartrite

CARACTERÍSTICA	ARTRITE REUMATOIDE	ESPONDILITE ANQUILOSANTE	ARTRITE ENTEROPÁTICA	ARTRITE PSORIÁSICA	ARTRITE REATIVA
Relação masculino-feminino	1:3	3:1	1:1	1:1	10:1
Associação com HLA	DR4	B27	B27 (axial)	B27 (axial)	B27
Padrão articular	Simétrico, periférico	Axial	Axial e periférico	Axial e periférico assimétrico	Axial e periférico assimétrico
Sacroilíaca	0	Simétrico	Simétrico	Assimétrico	Assimétrico
Sindesmófito	0	Liso, marginal	Liso, marginal	Grosso, não marginal	Grosso, não marginal
Olho	Esclerite	Irite	+/−	+/-	Irite e conjuntivite
Pele	Vasculite	0	0	Psoríase	Ceratodermia
Fator reumatoide	>80%	0	0	0	0

HLA = antígeno leucocitário humano.

Com relação à histopatologia da articulação, os locais de inflamação crônica na AR estão associados a erosões. Entretanto, nas EPA, estes locais associam-se à neoformação óssea. Esta distinção sugere uma diferença fundamental no perfil de citocinas no microambiente da articulação, mas esta questão não foi esclarecida e os mediadores de neo-ossificação aguardam identificação. A desregulação da Beta-catenina na via wnt pode desempenhar um papel-chave no processo de anquilose. A histopatologia sinovial na EPA caracteriza-se por neutrófilos abundantes, macrófagos e hipervascularidade, enquanto, na AR, as características proeminentes são agregados linfoides, células dendríticas, hiperplasia das células de revestimento e proteínas citrulinadas. Essas diferenças sugerem que as EPA refletem uma alteração fundamental na imunidade inata, enquanto, na RA, reflete a desregulação da imunidade adaptativa.

Tratamento

Medidas Gerais

O grupo de doenças EPA necessita de uma abordagem global para tratamento cuja orientação dos pacientes é a base. Como o início típico da doença ocorre na juventude e, na maioria, em homens, tais pacientes podem expressar frustração ou depressão significativas, se sua artrite aguda tiver evolução crônica, o que talvez comprometa bastante as capacidades funcionais e a qualidade de vida. O médico que trata de pacientes com EPA deve estar atento a esses aspectos psicossociais da doença que são parte importante do ônus desta enfermidade. Dessa maneira, pode haver implicações importantes para o ambiente de trabalho, particularmente se o emprego demandar

muita atividade com movimentos de flexão ou torsão da coluna. É importante considerar as demandas mecânicas do local de trabalho na avaliação global dos pacientes com EPA.

O exercício constitui uma parte importante do plano terapêutico para pacientes com EA. Geralmente, devem ser evitados esportes de alto impacto, enquanto a natação é o exercício ideal. O alongamento para manter a mobilidade e a manutenção da postura deve ser enfatizado, e um fisioterapeuta experiente pode ajudar muito na orientação do paciente nos exercícios diários. Sessões periódicas de alongamento são convenientes em longas viagens de carro e de avião. O paciente, ao dormir, deve manter-se em posição de decúbito dorsal com as costas retas, em vez de curvado sobre um dos lados. Devem ser reforçados exercícios de respiração profunda e cessação do tabagismo. Um ponto importante para estes pacientes é o prognóstico, pois, nas EPA, particularmente na ARe, ocorre em indivíduos ativos jovens em que a atividade física atlética é prioridade.

Existe um reconhecimento geral de que a ARe tem maior propensão para a cronicidade do que anteriormente observado, e isto deve diminuir a visão otimista sobre a história natural da doença. Em um acompanhamento de cinco anos de um coorte de pacientes com ARe induzida por *Salmonella* de fonte pontual, dois terços continuaram a apresentar queixas subjetivas e um terço demonstrou alterações objetivas nas articulações. A variabilidade no prognóstico do grupo de pacientes passando para o grupo EPAi é intrigante. Atualmente, existe uma falha de preditores confiáveis para determinar a progressão em pacientes com esta heterogenicidade de formas de apresentação articulares e extra-articulares.

Terapia Medicamentosa

Anti-inflamatórios não Esteroidais

Em geral, a inflamação articular nos EPAs melhora significantemente após a introdução de medicamentos anti-inflamatórios não hormonais (AINEs). Geralmente, indometacina e diclofenaco (até 200 mg/dia em doses divididas) ou naproxeno (até 1.000 mg/dia em doses divididas) são bem tolerados nessa população. Esses agentes são usados com cautela na AE, devido à preocupação com a exacerbação da doença intestinal inflamatória subjacente. No caso da EA, o objetivo do tratamento anti-inflamatório é alcançar um controle suficiente da dor e da rigidez que possibilite um programa de exercícios e uma atividade física ativa e sustentada que mantenha a postura, além de melhorar a qualidade de vida. Ainda não se determinou definitivamente se o AINH tem a capacidade de modificar a doença.

Corticoesteroides

A resposta à injeção intra-articular de esteroides nas articulações periféricas de pacientes com EPA não é tão significativa ou sustentada como nos indivíduos com AR. Em geral, a injeção de corticosteroides nas articulações sacroilíacas é realizada sob orientação por imagem (fluoroscopia ou TC). Um estudo observou que tais injeções resultaram em boa resposta de 79% dos pacientes e que a melhora pode persistir durante vários meses. Os corticosteroides sistêmicos (quer por via oral ou com

protocolos em *bolus* endovenoso) foram usados para reativações sintomáticas graves, mas faltam estudos controlados para validar a efetividade. A meta deve ser a descontinuação gradual da dose tão logo o controle sintomático seja alcançado. O reconhecimento de que a osteoporose (Capítulo 251) é um problema significativo na EA dá maior compreensão quanto ao uso cauteloso dos corticosteroides. Em geral, os esteroides tópicos são efetivos no tratamento das manifestações mucosas e cutâneas das ARe. Para a uveíte, os colírios de corticosteroides tópicos são a principal opção terapêutica para o controle. Assim, o tratamento deve ser monitorado junto com o oftalmologista.

Sulfasalazina

Estudos randomizados placebo-controlados têm oferecido algum suporte para o uso de sulfasalazina (SSZ), especialmente na APs. Três estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizados de 36 meses de pacientes com EA, APs e ARe, respectivamente, foram realizados para comparar SSZ (2g/dia) com placebo em cada caso. As taxas de resposta diferentes nos braços do placebo desses estudos realçam a variabilidade no curso clínico das EPAs. Uma análise desses estudos estratificou os pacientes dentre aqueles que têm uma doença axial ou uma periférica. Entre os pacientes com doença axial apenas, os critérios de resposta foram igualmente alcançados no grupo SSZ e no grupo placebo. Entre os pacientes com artrite periférica, as respostas encontradas foram de 59% do grupo da SSZ e 43% do grupo placebo ($P < 0{,}005$).[1] Estes resultados são úteis para orientar na seleção de pacientes para tratamento com SSZ.

Metotrexato

Concomitantemente ao uso disseminado do metotrexato (MTX) em pacientes com AR, houve uso crescente de MTX em pacientes com EPA. Em geral, as respostas são boas, particularmente para a doença articular periférica, mas existem poucos estudos controlados que substanciem estas impressões clínicas. Não existem evidências de que o MTX altere o curso da doença axial na EA. A experiência da terapia com MTX a longo prazo para 38 pacientes com APs foi relatada e, embora tenha apresentado melhora na contagem das articulações, não houve evidência de reduzir a progressão radiográfica. Pode ser necessário um acompanhamento a longo prazo para esclarecer se o MTX tem o efeito de preservar a articulaçãona APs.

Outros Agentes Modificadores de Doença

Existem várias condutas terapêuticas para controlar a APs, como cloroquina, sais de ouro intramusculares e ciclosporina, os quais apresentam alguma eficácia clínica, mas são necessários estudos a longo prazo para avaliá-los de modo mais pormenorizado. A resposta dos pacientes com EPA à SSZ pode ser atribuída à porção antibiótica deste composto (sulfapiridina) ou à sua porção anti-inflamatória (ácido 5-aminossalicílico [5-AAS]). Um estudo aberto de pamidronato intravenoso para EA refratária evidenciou melhora significante nos índices de atividade da doença, mas a impressão atual é que este agente é menos eficaz de que os agentes do antifator de necrose tumoral (veja mais adiante).

Antibioticoterapia

O conceito atual da patogenia de ARe postula que uma infecção bacteriana, geralmente GI ou GU, seja o evento iniciador em um hospedeiro imunogeneticamente suscetível. Para outras EPAs, existem evidências menos contundentes que impliquem a infecção como causa. É consenso da prática médica tratar qualquer uretrite por *Chlamydia*, comprovada por cultura, junto com o parceiro sexual. Para essa indicação, a azitromicina 1g em dose única é tão efetiva quanto a doxiciclina 100 mg 2x/dia, durante uma semana. O papel dos antibióticos no controle das EPAs é controverso. Uma recente revisão retrospectiva concluiu que 37% dos episódios de uretrite não tratada com agentes anti-*Chlamydia* foram associados a ARe subsequente, enquanto apenas 10% desses episódios tratados com tetraciclina progrediram para ARe. Em um estudo de três meses duplo-cego controlado por placebo de ARe crônica, a limeciclina diminuiu significativamente a duração da enfermidade em pacientes com ARe induzida por *Chlamydia*, mas não em pacientes com ARe desencadeada por patógenos entéricos. Dois estudos controlados de ciprofloxacina não demonstraram diferenças significativas entre o placebo na ARe e na oligoartrite indiferenciada. A ciprofloxacina não foi efetiva na ARe induzida por *Yersinia* ou por *Salmonella*, porém houve predisposição a uma resposta na ARe induzida por *Chlamydia*. Um estudo sobre a azitromicina no tratamento de EPA não encontrou nenhuma evidência convincente de modificador da doença potencial.[2] Um estudo recente comparando tratamentos com rifampicina / azitromicina, rifampicina / doxiciclina e placebo para ARe crônica induzida por *Chlamydia*- observou que a dor e o edema responderam mais significativamente no grupo que recebeu antibióticos em combinação do que o placebo.[3] O papel preciso de agentes antibióticos nesta situação clínica ainda não foi estabelecido.

Terapia com Antifator de Necrose Tumoral

O papel das citocinas imunomoduladoras na patogenia da EPA é controverso. Alguns estudos implicaram um polimorfismo genético do marcador de suscetibilidade a EA associado a um comprometimento da produção do fator de necrose tumoral-α (TNF-α), mas nem todos sustentam essa teoria. Agentes biológicos, tais como anticorpos monoclonais para o TNF- α (infliximab, adalimumab, golimumab) ou o receptor de TNF solúvel (etanercepte), têm sido utilizados no tratamento de EPA. Até o momento, esses quatro agentes anti-TNF foram comparavelmente eficazes em ensaios de EA e APs[4-7]e apresentaram melhores resultados do que os antibióticos.[8] Geralmente, estes estudos relatam uma resposta rápida em medidas de avaliação clínicas e nos indicadores laboratoriais de inflamação. Alpem disso, as avaliações de ressonância magnética mostraram uma melhora na inflamação local nas articulações sacroilíacas e na coluna vertebral. Este e outros estudos relataram uma resposta imediata nas medidas de avaliação clínica, bem como nos indicadores laboratoriais de inflamação, e as avaliações por RM apresentaram melhora na inflamação local nas articulações sacroilíacas e na coluna vertebral. O tratamento com anti-TNF tem sido bem tolerado, sem aumento na incidência de efeitos adversos graves, porém os pacientes parecem

recidivar quando o tratamento é interrompido. O tratamento em longo prazo com agentes anti-TNF (>2 anos) foi incentivado quanto à persistência do efeito terapêutico e a infrequência de eventos adversos. Estes agentes biológicos mostraram que retardam a progressão radiográfica na APs, mas ainda precisa ser definido o quanto o tratamento com anti-TNF pode alterar a anquilose progressiva da EA a longo prazo. As melhoras objetivas observadas na RM oferecem uma esperança racional de que esses agentes alterem os resultados estruturais e funcionais da EA a longo prazo.

Suscetibilidade genética

Definição

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC) no braço curto do cromossomo 6 em humanos é uma das regiões mais polimórficas do genoma humano (Capítulo 45), particularmente para o *locus* B, que constitui parte dos genes do MHC da classe I neste complexo. Mais de 200 alelos diferentes têm sido detectados neste *locus*, dos quais o B27 é apenas um. Tal como acontece com todos os alelos de HLA, há expressão de genes codominantes *locus* B, de tal modo que a maioria dos indivíduos que são B27 positivos são heterozigóticos para o *locus* B. Parece haver pouco significado clínico e prognóstico associado ao estado homozigótico menos comum do B27. O papel convencional dos antígenos HLA de classe I é apresentar um peptídeo processado ao receptor das células T de uma célula T citotóxica $CD8^+$ específica, com isso iniciando uma resposta imune contra o patógeno do qual aquele peptídeo foi derivado por proteólise e processamento intracelular. Esta função confere aos antígenos HLA um papel fundamental na defesa do hospedeiro contra patógenos, e é a heterogeneidade das respostas imunocelulares que se alega ser uma vantagem para uma espécie (como os humanos) com uma região de polimorfismo extenso do genoma. Esta ideia levou ao conceito de que as doenças infecciosas comandaram o polimorfismo alélico no MHC. Tal hipótese postula uma vantagem seletiva da ampla capacidade de ligação dos peptídeos, que é conferida pelos alelos diferentes do *locus* B, mas pode, também, haver desvantagens.

Recentes estudos genômicos de associação em EA identificaram marcadores adicionais genéticos de suscetibilidade à EA. Os polimorfismos no gene *IL-23R* estão associados à EA, e essas variantes particulares são as mesmas daquelas vistas na doença inflamatória do intestino e na psoríase. Assim, a convergência clínica dessas diferentes doenças, bem conhecidas dos médicos, agora parece ter um elemento genético comum. Já os polimorfismos no gene de aminopeptidase retículo endoplasmático (ERAP) constituem o maior fator de risco genético para EA após o HLA-B27. A ERAP desempenha um papel importante no aparamento peptídeos no retículo endoplasmático antes de carregar estes complexos de peptídeos para uma classe I vindos da molécula de MHC. Esta conclusão continua a atribuir um papel central à apresentação MHC classe I peptídeo na patogênese da EA.

Epidemiologia

É evidente que o HLA está fortemente associado às EPA. Além disso, a prevalência do HLA-B27 varia muito em diferentes grupos raciais e étnicos em todo o mundo. Ele é praticamente ausente na população aborígine da Austrália e ocorre em 1% da população no Japão, 7% dos países do norte europeu e 50% de algumas tribos nativas do oeste do Canadá. A interação genética meio ambiente que pode ser responsável pela expansão ou restrição desse gene em populações humanas é desconhecida, mas existem evidências de que o B27 pode atribuir uma melhor resposta a algumas viroses. Esta variabilidade tem um impacto prático para o médico. Devido ao risco relativo conferido por um gene refletir a prevalência do gene nos indivíduos afetados *versus* a prevalência do gene na população normal, o risco relativo de EPA é maior em uma população em que o gene é incomum (p. ex., Japão) do que na população na qual o B27 é mais comum (p. ex., Escandinávia). Nos brancos norte-americanos, a prevalência do gene é de, aproximadamente, 7%. Portanto, existe uma taxa de "falso-positivo" de 7% se tentarmos usar o gene como marcador diagnóstico para decifrar a causa da dorsalgia crônica em uma população não selecionada de pacientes. Por outro lado, 90% dos pacientes com EA são B27-positivos, de modo que existe uma taxa de "falso-negativo" de 10% no uso do teste como diagnóstico. O fator-chave é a probabilidade pré-teste. Em um paciente com lombalgia crônica de caráter nitidamente inflamatório, a adição de um B27-positivo leva à probabilidade de a EA ser responsável pelo problema na região lombar. A presença de características extra-articulares peculiares (como uveíte) aumenta ainda mais essa probabilidade.

Acredita-se que a prevalência de EA em várias partes do mundo corre intimamente em paralelo com a prevalência do B27 naquela população, e, em geral, este padrão é válido. O que oferece uma complexidade a este conceito é o reconhecimento de que há mais de 30 subtipos de B27. O HLA-B2705 é considerado como o subtipo principal, com a variabilidade desenvolvendo-se com o passar do tempo com base em alterações no DNA genômico. Alguns subtipos, notoriamente B*2.706 e B*2.709, não parecem conferir maior suscetibilidade para o desenvolvimento de EA. Tal observação levou a uma pesquisa de "peptídeos artritogênicos" que podem ser apresentados pelos subtipos associados à doença, como o B2705 e o B2704, mas não por subtipos não associados à doença. Até o momento, não há uma relação simples de suscetibilidade a peptídeos demonstrada, porém isso é um importante indício do papel patogênico do B27 e os estudos estão em andamento para avaliar essa relação.

Outros passos também têm sido tomados para definir o mecanismo pelo qual o B27 confere suscetibilidade à doença além da forma exclusiva ser um peptídeo artritogênico apresentador de células T. De acordo com a teoria do mimetismo molecular, uma resposta autoimune pode acontecer após uma infecção, se a resposta imune contra o agente patogênico resultar uma reação cruzada com antígenos do hospedeiro. Existe um grau de homologia de sequência entre o B27 e várias bactérias entéricas Gram-negativas candidatas e para anticorpos monoclonais de reação cruzada, mas a significância dessa homologia para a patogenia da doença ainda não foi estabelecida. Também tem sido discutido que o B27 é único em sua tendência ao enovelamento no retículo endoplasmático, o que pode induzir uma cascata pró-inflamatória chamada de resposta

desdobrada de proteína Além disso, o B27 pode formar homodímeros distintos de cadeia pesada na superfície da célula, e as possíveis consequências desta mudança para a resposta imune estão sob investigação. Também se investiga sobre a alteração de hospedeiros primários de organismos patogênicos, tais como as interações de modulação da invasão do patógeno, a replicação intracelular e a depuração. No entanto, as relações definitivas destes alelos específicos ainda não foram demonstradas nesses estudos.

Nos ratos transgênicos para o B27, o desenvolvimento espontâneo da patologia e incrivelmente similar à EPA humana sustentou a noção de que o próprio B27 é o fator genético essencial na patogenia da doença. Esses animais desenvolvem uma patologia similar à doença de Crohn no trato gastrointestinal, na coluna, na artrite periférica, na uveíte e nas alterações ungueais e cutâneas psoriasiformes. É interesse notar que os animais criados em um ambiente livre de germes e apresentaram uma acentuada redução das doenças articular e intestinal, o que implicou uma inter-relação dinâmica entre os desencadeadores microbianos e os genes de memória do hospedeiro que parecem recapitular uma situação clínica vista.

Estudos de pesquisa amplos de genoma de várias famílias com EPA, particularmente EA, estão sendo conduzidos em vários países, a fim de identificar outros genes importantes envolvidos na predisposição a essas doenças. A associação mais forte é ao complexo HLA, de modo que, pelo menos, na EA familiar, o B27 pode ser um fator necessário (mas não suficiente) para conferir a suscetibilidade à doença. Estudos com ressonância magnética em indivíduos B27-positivos assintomáticos indicam que há prevalência muito maior de sacroileíte do que a anteriormente reconhecida, e estudos estão sendo conduzidos para definir esta prevalência e a prevalência das EPAs na população geral. Alguns investigadores concluíram que as EPAs são tão comuns quanto as AR na população.

Subdivisões clínicas das espondiloartropatias

Espondilite Anquilosante

Epidemiologia

A EA é o distúrbio inflamatório mais comum do esqueleto axial. A seguir, uma regra útil de polegares: EA ocorre em 0,2% da população geral, em 2% da população B27-positiva e em 20% dos indivíduos B27-positivos com um membro da família afetado. Uma predominância pelo sexo masculino na doença é evidente, com uma relação homem:mulher variando de 2,5:1 a 5:1. No entanto, estudos epidemiológicos recentes têm revelado um menor envolvimento do sexo feminino do que tais estimativas indicavam. A base para a predisposição de gênero ainda não foi esclarecida. Entretanto, sustenta-se que a EA seja sub-reconhecida em mulheres, talvez devido a uma doença axial mais branda e a um início mais tardio da doença, mas outros diagnósticos de dor pélvica e dor lombar em mulheres podem dificultar o diagnóstico desta doença pelos médicos, em pacientes do sexo feminino.

Manifestações clínicas

Tipicamente, a EA começa na fase de adulto jovem, mas os sintomas podem surgir na adolescência ou antes deste período. Até 15% das crianças com poliartrite crônica juvenil são classificadas com espondilite anquilosante juvenil ou EAJ. Essas crianças podem apresentar um padrão pauciarticular com predileção pelas articulações do tarso e pouca queixa de envolvimento axial. Durante a fase de adolescência, existe um aumento na prevalência da sacroileíte radiográfica, com quase todos os pacientes manifestando essa característica no fim da adolescência. No outro extremo do espectro etário, há um pequeno número de pacientes com EA de início tardio e que podem apresentar sacroileíte e oligoartrite. O envolvimento axial e o envolvimento assimétrico de membros inferiores podem servir para diferenciar entre esses pacientes e aqueles com AR de início tardio, embora clinicamente talvez haja características superpostas. Estudos recentes indicam que a taxa de progressão radiográfica pode ser menor no início-juvenil que na idade adulta na EA.

A apresentação clássica da EA é o início insidioso de lombalgia, que persiste por mais de três meses, acompanhada de rigidez matinal precoce e que costuma melhorar com o exercício (Tabela 273-3). Uma ampla discussão do diagnóstico diferencial da dor lombar é apresentada no Capítulo 407. Alguns investigadores atribuem a resposta ao tratamento com AINES como recurso adicional de diferenciação da EA e da d lombalgia mecânica. A dor lombar que faz com que o paciente desperte do sono frequentemente é um indício da dor inflamatória, que pode ser previamente mal diagnosticada como dor devido à discopatia degenerativa, sendo esta última a causa mais comum de lombalgia na população geral. Tipicamente, há dor na região das articulações sacroilíacas, com ou sem irradiação discreta para as nádegas. A dor na região média da coluna torácica e a dor cervical, particularmente à noite, são menos comuns, mas, quando ocorrem, sugerem fortemente dorsalgia inflamatória. A fadiga também é um sintoma sugestivo e frequentemente é realçado por esses pacientes, devido ao paciente típico do sexo masculino jovem demandar uma alta normalidade funcional em termos de esportes e lazer. Se a inflamação for inadequadamente controlada, ocorrerá uma rigidez frequente, que pode persistir a maior parte do dia, com perda progressiva da mobilidade e da flexibilidade.

Tabela 273-3

Critérios de nova york adaptados para espondilite anquilosante (1984)

CRITÉRIOS CLÍNICOS
Lombalgia e rigidez >3 meses que melhoram com o exercício, mas não são aliviados pelo repouso Limitação do movimento da coluna lombar, em ambos os planos frontal e sagital Limitação da expansibilidade torácica
CRITÉRIOS RADIOGRÁFICOS
Sacroileíte: grau ≥2 bilateral *ou* graus 3 ou 4 unilateral
GRADUAÇÃO
EA definida, se o critério radiográfico estiverassociado a, pelo menos, uma variável clínica Provável EA se: Os três critérios clínicos estiverem presentes O critério radiográfico estiver presente sem os critérios clínicos

EA = espondilite anquilosante.

A oligoartrite periférica é encontrada em até 30% dos pacientes com EA. Tipicamente, trata-se de uma oligoartrite assimétrica com predileção pelos membros inferiores. É importante perguntar acerca de tendinite concomitante ou prévia (p. ex., tendinite aquileana) ou dor no calcanhar (p. ex., fasciite plantar), devido a qualquer uma das duas poder refletir uma entesite que é parte do quadro clínico. O envolvimento do quadril pode ocorrer em qualquer ponto no curso da EA e cursar em destruição articular. Uma contratura de flexão do quadril na sua base pode contribuir para uma inclinação crescente na posição ortostática ou na deambulação e que, de outra maneira, seria atribuída ao comprometimento espinal da doença.

As manifestações extra-articulares envolvem, principalmente, os olhos. O envolvimento ocular pode ocorrer em até 40% dos pacientes com EA, mais tipicamente a uveíte anterior aguda (irite). A uveíte costuma se manifestar por discreto comprometimento na acuidade visual e fotofobia, podendo ser acompanhadas de dor ocular. Tipicamente, ela é unilateral e recorrente. Doença inflamatória do intestino e psoríase ocorrem em, aproximadamente, 10% das coortes de EA. Insuficiência aórtica, defeitos de condução cardíaca e fibrose pulmonar são manifestações incomuns.

Diagnóstico

Exame Físico

O exame físico da coluna vertebral mostra caracteristicamente uma restrição de movimentos que, de início,pode revelar-se, em parte, como espasmo do músculo paraespinal. No entanto, mais tarde, no curso da doença, revela a anquilose das articulações zigoapofisárias e o surgimento dos sindesmófitos dos corpos vertebrais. A flexão para frente é restrita e pode ser monitorada pela medida da distância dedo-chão quando o paciente se curva para frente. O teste de Schoeber é utilizado para medir a

mobilidade na parte lombar baixa: com o paciente na posição ortostática, assinala-se um ponto na altura da quinta vértebra lombar e outro ponto 10 cm acima. Com a flexão da coluna vertebral normal, a distância deve aumentar, pelo menos, 5 cm. O envolvimento torácico é medido pela expansão do tórax, com a circunferência do tórax em inspiração máxima sendo mais de 5 cm superior à circunferência na expiração máxima. Alterações na mobilidade cervical podem ser medidas pela distância occipito-parede, com o calcanhar do paciente contra a parede e o indivíduo tentando tocar a parte posterior da cabeça na parede. A mobilidade da coluna vertebral restrita no início do curso da doença pode ser mais bem detectada por flexão espinal lateral, medida como a diferença de que o dedo distância chão quando ereto em comparação a flexão máxima para o lado. A inflamação na articulação sacroilíaca pode ser percebida por uma hipersensibilidade dolorosa na linha articular à pressão direta ou pela manobra de Fabere ou Gaenslen. Na primeira, o paciente é posicionado em decúbito dorsal enquanto o examinador flexiona e roda seu quadril externamente. Na segunda manobra, o examinador estende o quadril deixando a perna pender para fora da mesa de exame. Em ambos os casos, é imposto um estresse na articulação sacroilíaca, que pode produzir a lombalgia se ela for derivada deste local.

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais na avaliação da lombalgia inflamatória são relativamente inespecíficos. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa estão tipicamente elevadas, mas valores normais não descartam a lombalgia inflamatória e o grau de elevação costuma ser menor do que se encontraria na AR aguda. A anemia da doença crônica pode ser observada se a doença for de longa duração. Valores séricos de imunoglobulina A podem estar elevados, mas os autoanticorpos são ausentes. Raramente, o HLA-B27 é o fator definitivo para o diagnóstico, e taxas de falso-positivos e falso-negativos já foram discutidas. Na vigência de sintomas lombares característicos, o exame tem sensibilidade e especificidade razoavelmente altas.

Exames por Imagem

A avaliação radiográfica é importante para a confirmação da doença, mas, em uma fase inicial, pode não haver alterações radiográficas nas articulações sacroilíacas. Se o médico tem um alto índice de suspeita, em tais casos, a RNM pode melhorar a sensibilidade da radiografia simples, pois as alterações inflamatórias na RNM antecedem alterações radiográficas. Devem ser solicitadas as incidências específicas das articulações sacroilíacas, pois a obliquidade da articulação torna difícil sua avaliação em uma radiografia de pelve anteroposterior de rotina. Os achados clássicos são alterações bilaterais nas articulações sacroilíacas (Fig. 273-2). As alterações são erosões na linha articular, pseudoalargamento, esclerose subcondral e, por fim, anquilose, apresentando completa substituição óssea das articulações sacroilíacas.

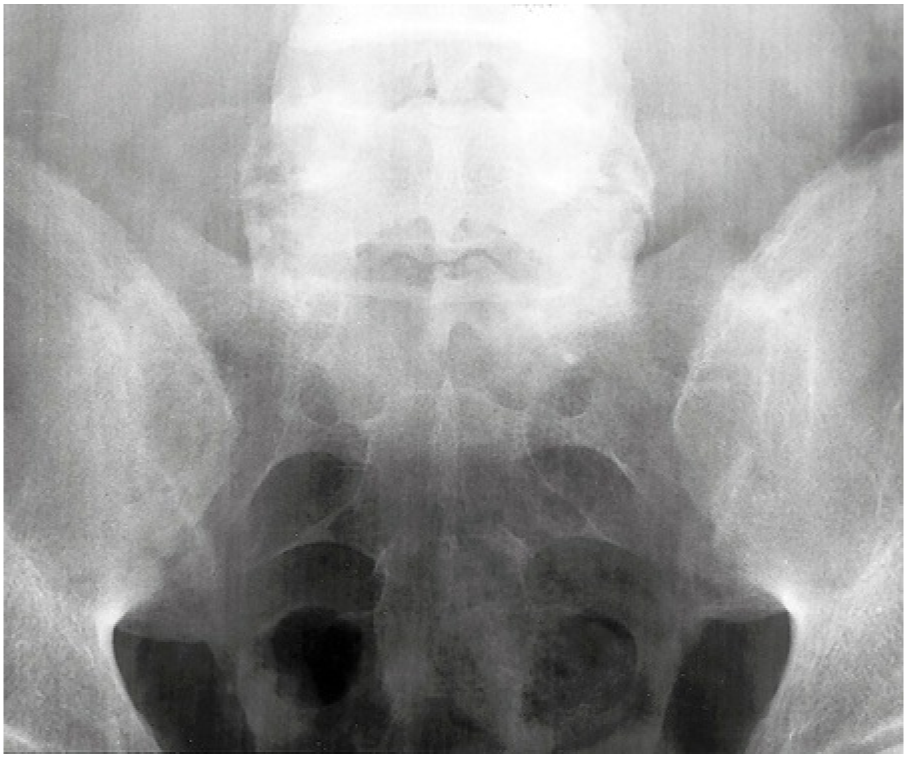

FIGURA 273-2 Sacroileíte simétrica bilateral em espondilite anquilosante.

As radiografias da coluna podem revelar quadratura dos corpos vertebrais (perda da concavidade anterior normal das vértebras lombares) e “cantos brilhantes” (esclerose subcondral da margem superior do corpo vertebral), ambos sendo manifestações de entesite. Os sindesmófitos representam pontes marginais das vértebras (Figs. 273-3 e 273-4) que se desenvolvem e tornam o diagnóstico claro. Como pode ocorrer anquilose das articulações apofisárias sem formação de sindesmófitos, é importante avaliar as articulações posteriores em incidências laterais da coluna lombossacra, bem como a margem anterior das vértebras. Eventualmente, as alterações resultam na “coluna em bambu”, assim chamada devido às pontes de sindesmófitos poderem mimetizar a aparência de um bambu. Atualmente, sabe-se que a osteoporose (Capítulo 251) é uma característica significativa da EA, provavelmente refletindo tanto a inflamação crônica local quanto a carga biomecânica anormal das vértebras à medida que a doença progride.

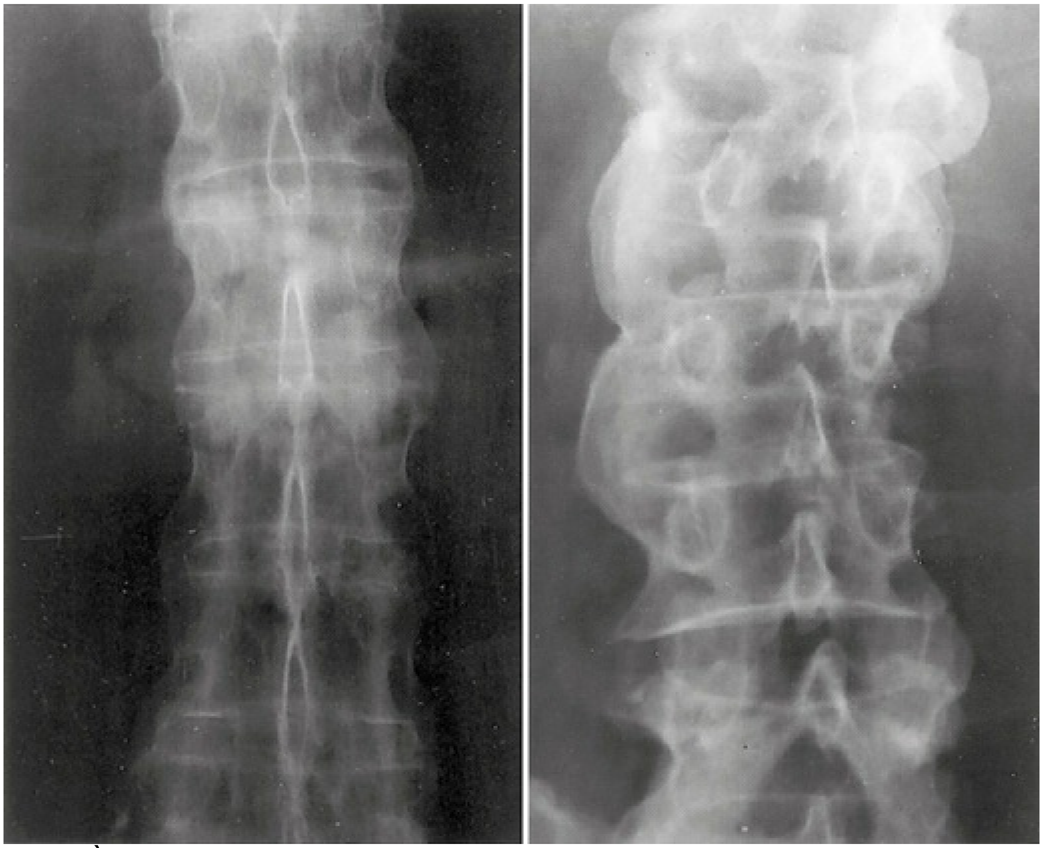

FIGURA 273-3 À esquerda, espondilite lombar da espondilite anquilosante com sindesmófitos marginais simétricos e calcificação do ligamento espinhal. À direita, sindesmófitos volumosos, não marginais, assimétricos da artrite reativa com espondilite lombar.

FIGURA 273-4 Um homem de 34 anos que teve espondilite anquilosante por nove anos e dor cervical.
Radiografias demonstram estreitamento das articulações C2-C3 apofisárias posteriores e pontes de sindesmófitos marginais anteriores que se estendem a partir de C2 a C5.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de EA contempla outras EAP, osteíte condensante do ílio, hiperostose esquelética idiopática difusa, síndrome de sinovite-acne-pustulose-hiperostose-osteomielite (SAPHO) e alguns estados hiperostóticos induzidos (intoxicação por vitamina A, fluorose). A formação de osso novo ocorre na discopatia degenerativa, mas a aparência horizontal volumosa dos osteófitos é facilmente distinguida da dos sindesmófitos, e o estreitamento do espaço discal não é uma característica de EA. A osteoartrite da articulação sacroilíaca foi recentemente reconhecida como tendo uma maior prevalência do que o anteriormente observado.

O curso clínico e a gravidade da EA são altamente variáveis. Dor inflamatória nas costas e rigidez dominam o quadro nos estágios iniciais, enquanto podem desenvolver-se dor crônica e deformidade ao longo do tempo. Em ambas as fases, precoce e tardia, da doença, pode haver um impacto significativo sobre a incapacidade para o trabalho e a qualidade de vida. Apenas uma minoria de pacientes desenvolverá o quadro exuberante da coluna em bambu, mas, atualmente, existem poucas variáveis que podem confiavelmente ajudar a prever o curso da doença. Atualmente, o mais forte preditor de formação de sindesmófitos é a presença deles no início da doença. Em pacientes com EA

nos quais uma dor nova e refratária se desenvolve na coluna, a fratura intervertebral deve ser considerada e pode ocorrer após traumatismos mínimos.

Outras complicações tardias são a síndrome da cauda equina, as fraturas osteoporóticas por compressão, a espondilodiscite e a doença pulmonar restritiva.

Artrite Reatival

Definição

A artrite reativa (ARe) é uma artrite asséptica que ocorre após uma infecção extra-articular, mais tipicamente das vias gastrointestinais (GI) ou geniturinárias (GU). Na primeira, os principais patógenos são *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri* e *Campylobacter jejuni*. Na última, a *Chlamydia trachomatis* é o agressor mais comum.

Epidemiologia

A incidência e a prevalência verdadeiras da ARe não estão bem definidas. Nas epidemias envolvendo *Salmonella* (Capítulo 316) ou *Yersinia* (Capítulo 320), estima- se que a ARe se desenvolva em 2% a 7% dos indivíduos infectados, porém em até 20% dos indivíduos B27-positivos infectados. Nesses estudos epidemiológicos, o B27 confere risco não apenas para o início da artrite, mas também para o envolvimento axial e a cronicidade. Variantes genéticas no receptor Toll-like 2 (TLR-2) estão associados à ARe aguda, implicando a imunidade inata do hospedeiro como central na ARe. Determina-se a variabilidade na taxa de ARe pela heterogeneidade dos coortes relatados. Mesmo na vigência de um surto epidêmico de fonte pontual, o agente desencadeador varia amplamente entre os indivíduos expostos, e a composição genética da população de risco (p. ex., a prevalência de B27) pode diferir bastante entre diferentes estudos. A averiguação dos casos e o risco relativo são até mais difíceis de serem determinados na ARe pós-*Chlamydia*. Entre adultos jovens nos Estados Unidos, existe uma alta prevalência de portadores assintomáticos de *Chlamydia* nas vias geniturinárias. Assim, estabelecer uma relação causal entre a *Chlamydia* e a sinovite pode ser difícil. Apesar disso, é com a *Chlamydia* que a ARe tem sido mais intensamente estudada.

Fisiopatologia

Enquanto estudos de imunofluorescência identificaram antígenos bacterianos nas articulações de pacientes com ARe tanto de infecções gastrointestinais quanto geniturinárias, é principalmente na ARe pós--*Chlamydia* que os resultados de PCR (reação em cadeia da polimerase) nos tecidos sinoviais são mais consistentemente positivos. Isso sugere que a *Chlamydia* viável possa persistir nas articulações desses pacientes, apesar de em estado metabolicamente alterado.

Tipicamente, a artrite tem seu início um a três semanas após a infecção GI ou GU, mas os detalhes quanto a tempo costumam ser difíceis de se definir precisamente. Embora a definição da artrite asséptica após uma infecção extra-articular possa envolver uma

variedade maior de patógenos (p. ex., *Chlamydia pneumoniae*), locais de infecção (p. ex., faringite estreptocócica) e tipos de infecção (p. ex., infecções das vias GI por *Giardia*), esses cenários clínicos geralmente não são incluídos no rol da ARe. Eles não têm as outras características clínicas associadas ao grupo de doenças das EpA nem ao HLA B27.

Diagnóstico

O padrão de envolvimento articular na ARe é de oligoartrite assimétrica com predileção pelos membros inferiores, padrão compartilhado pela maioria das síndromes de EpA. A entesite pode surgir como tendinite aquileana ou fasciite plantar. A dactilite, surgindo como dedos "em salsicha", pode, também, ser encontrada. A dactilite é o resultado final das alterações inflamatórias que afetam cápsula articular, ênteses, estruturas periarticulares e osso periosteal. A sacroileíte pode ser encontrada na fase aguda, mas alterações radiográficas são observadas em grande parte em pacientes com um curso mais crônico.

Quando a ARe tinha certas características extra-articulares, como uretrite, conjuntivite ou lesões mucocutâneas, o termo "síndrome de Reiter" era aplicado, mas este não é mais usado nos dias de hoje. Desse modo, atualmente, o termo ARe é o correto e para se referir a este complexo de sintomas. A uretrite pode manifestar-se como disúria ou corrimento e a erupção como balanite circinada. Esta aparece como vesículas ou ulcerações superficiais na glande peniana. Ulcerações linguais ou orais indolores também podem ser observadas. O fato de a cervicite poder ser menos sintomática pode ser responsável, em parte, pelo subdiagnóstico desta condição em mulheres. A manifestação cutânea clássica é a queeratodermia blenorrágica, uma erupção papuloescamosa indolor nas palmas e plantas (Fig. 273-5). Observa-se distrofia ungueal ocasional com sulcos pontilhados e onicólise ou queeratose subungueal. A conjuntivite é bilateral e dolorosa, ao contrário da uveíte anterior aguda que pode, também, ser observada nesta circunstância, a qual tende a ser indolor e unilateral.

FIGURA 273-5 Queratodermia blenorrágica dos pés na artrite reativa.

Alterações radiográficas na ARe podem ser encontradas nas articulações periféricas envolvidas, com os resultados iniciais que consistem em inchaço dos tecidos moles e osteopenia justa-articular. Áreas de periostite e de formação de osso novo podem desenvolver-se nas articulações periféricas. Quando encontradas, as alterações de sacroilíacas são tipicamente assimétricas (Fig. 273-6), ao contrário do padrão simétrico observado na EA. Na fase crônica, os sindesmófitos podem desenvolver-se, mas são descritos como formações volumosas, não marginais, frequentemente assimétricas, que diferem dos sindesmófitos clássicos da EA. A frequência com que ARe evolui para EA não foi ainda determinada.

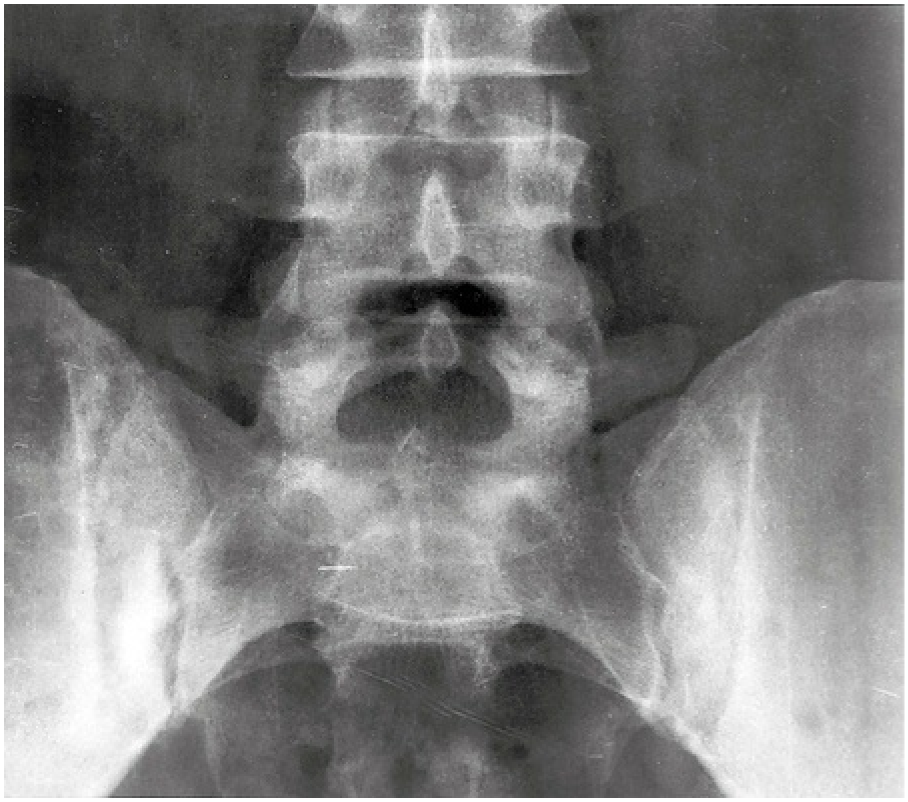

FIGURA 273-6 Sacroileíte bilateral assimétrica na artrite reativa. Há erosões, pseudoalargamento e esclerose ilíaca.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial mais importante para essas artropatias reativas é a artrite séptica. Tanto a *Yersinia* quanto a *Salmonella* podem induzir artrite séptica, de modo que a cultura adequada do líquido sinovial deve preceder o diagnóstico de ARe sempre que possível. O curso de ARe é variável e poucos marcadores prognósticos estão disponíveis para o médico predizer o curso de qualquer caso individual. A maioria dos pacientes tem um episódio inicial que perdura por dois a três meses, mas a sinovite pode persistir por um ano ou mais. Em um acompanhamento de cinco anos de uma coorte de fonte pontual de ARe pós- *Salmonella*, 20% dos pacientes ainda tinham doença articular inflamatória em curso nesta ocasião, e algum grau de incapacidade funcional foi observado em 30% dos pacientes cinco anos após o início da doença.

Artrite reativa e vírus da imunodeficiência humana

Uma forma agressiva de EpA pode ser encontrada em pacientes com infecção concomitante pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Parece que não existe maior frequência de ARe em pacientes infectados pelo HIV, mas o HIV pode alterar o curso dessas artropatias, com tendência para um envolvimento articular de curso mais agressivo e mais refratário. Doenças cutânea e articular agressivas são encontradas em pacientes que desenvolvem artrite psoriásica (APs) na vigência de infecção pelo HIV. A maioria dos pacientes norte-americanos com a constelação HIV-ARe são B27-positivos, mas estudos comparados de pacientes na África mostraram um componente B27-negativo considerável. A artrite nesses pacientes cai em dois padrões clínicos: (1) uma

poliartrite assimétrica aditiva ou (2) uma oligoartrite intermitente que afeta mais membros inferiores. Entesite, fasciite, conjuntivite e uretrite podem ser encontradas nesses pacientes. Pode ocorrer sacroileíte, embora não seja comum a formação extensa de sindesmófitos espinais.

Artrite Psoriásica

Epidemiologia

A APs desenvolve-se em 5% a 7% dos pacientes com psoríase. Embora a maioria dos casos surja em pacientes com doença cutânea estabelecida, alguns pacientes (particularmente crianças) têm artrite que antecede o aparecimento de lesões cutâneas. Mesmo a extensão da doença cutânea psoriásica correlacionando-se mal com o desenvolvimento da artrite, o risco de APs aumenta com o histórico familiar de EpA. A idade de início pode variar de 30 a 55 anos, com igual predisposição entre mulheres e homens. A espondilite psoriásica tem uma discreta predominância pelo sexo masculino.

Fisiopatologia

As associações genéticas a APs são complexas. A psoríase em si está associada a vários *locus* HLA. Alguns alelos B têm sido relatados, mas o elemento dominante é o HLA-Cw6. HLA-B39 e HLA-B27 estão associados a sacroileíte e envolvimento axial. Nenhum agente etiológico foi comprovado, embora alguns investigadores tenham proposto que o processo represente uma ARe em resposta às bactérias cutâneas. A histopatologia da sinovite da APs é comparável à de outras EpA, com a ausência de produção local de imunoglobulina e fator reumatoide sendo a característica diferenciadora com a AR. Pode haver osteólise agressiva, anquilose fibrosante e formação de osso novo heterotópico. Conforme já mencionado, a coexistência de HIV e APs parece estabelecer o estágio de um curso agressivo de destruição articular em alguns pacientes.

Diagnóstico

A APs tem apresentação e curso variáveis, porém vários padrões clínicos foram identificados em coortes de pacientes acompanhados prospectivamente. Os tipos clínicos não são mutuamente exclusivos nem são estáticos com o decorrer do tempo. A oligoartrite assimétrica afeta 20% a 50% dos pacientes que pode envolver tanto articulações grandes quanto pequenas. A dactilite, surgindo como dedos “em salsicha”, pode ser encontrada nos quirodáctilos e nos pododáctilos e, na verdade, representa uma entesite. No segundo tipo, existe um alvo seletivo para as articulações interfalangeanas distais e este evento ocorre em 10% a 15% dos pacientes. Essas alterações estão fortemente associadas à distrofia ungueal, cujas características são onicólise, ceratose subungueal, depressões punctiformes e coloração similar a gotas de óleo (Fig. 273-7). No terceiro grupo (15% a 30% dos pacientes), ocorre uma poliartrite simétrica, mimetizando a AR, exceto pela ausência de nódulos reumatoides e do fator reumatoide. A quarta variante clínica é a espondilite psoriásica, que ocorre em 20% dos pacientes (50% desses

pacientes são B27-positivos). Finalmente, a artrite mutilante (5% dos pacientes) é uma artrite erosiva destrutiva que afeta articulações grandes e pequenas e é associada a deformidades importantes e incapacidade significante.

FIGURA 273-7 Unhas com depressões puntiformes. As depressões são mais discretas e regulares em comparação a poços que afetam a placa ungueal na dermatite.

As alterações radiográficas na APs envolvem o edema de tecidos moles (particularmente no caso de dactilite), erosões e periostite. O envolvimento axial pode apresentar a imagem de sacroileíte assimétrica e sindesmófitos volumosos, assimétricos e não marginais. A deformidade clássica em "lápis na xícara" pode ser encontrada em pacientes com doença das articulações interfalangeanas distais ou artrite mutilante. A acroosteólise é verificada em uma minoria de pacientes e revela um processo erosivo agressivo.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico de APs depende do achado de alterações cutâneas ou ungueais típicas associadas a uma das variantes articulares anteriormente descritas. O diferencial para as lesões cutâneas pode ser dermatite seborreica, eczema desidrótico, infecção fúngica, ceratodermia blenorrágica e pustulose palmoplantar.

Tratamento Rx

Normalmente, os pacientes recebem tratamento agressivo para a psoríase (Capítulo 446). O advento de agentes biológicos teve um impacto importante no tratamento da APs. Os agentes anti-TNF foram estudados mais extensivamente, indicando a eficácia de infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe. Em um estudo de pacientes com APs, o ustekinumabe, um anticorpo monoclonal contra interleucina-12/23, foi bem tolerado, reduziu a extensão e a gravidade da psoríase e foi seguro.[9]

Artrite Enteropática

Definição

A artrite enteropática (AE) refere-se à artrite associada à doença de Crohn (DC) ou à colite ulcerativa (CLU) (Capítulo 143; Tabela 273-4).

Tabela 273-4

Artrite enteropática

CARACTERÍSTICA	ARTRITE PERIFÉRICA	SACROILEÍTE, ESPONDILITE
DOENÇA DE CROHN (DC)		
Frequência em DC	10%–20%	2%–7%
Associado HLA-B27	Não	Sim
Padrão	Transitório, simétrico	Crônico
Curso	Relacionado à atividade de DC	Não relacionado à atividade de DC
Efeito da cirurgia	A remissão de artrite é rara	Sem efeito
Efeito da terapia anti-TNF	Eficaz	Eficaz
COLITE ULCERATIVA (CU)		
Frequência em CU	5–10%	2–7%
Associado a HLA-B27	Não	Sim
Padrão	Transitório	Crônico
Curso	Mais comum em pancolite do que em proctite, relacionada à atividade da colite	Não relacionado
Efeito da cirurgia	Remissão de artrite	Sem efeito

HLA = antígeno leucocitário humano; TNF = fator de necrose tumoral.

Fisiopatologia

Todas as manifestações extraentéricas, como a artrite, ocorrem mais na DC do que na CLU. Há artrite periférica em 10% a 20% dos pacientes com DC e em 2% a 7% dos pacientes com CLU. Esse padrão de artrite ocorre mais em pacientes com outras características extraentéricas (p. ex., eritema nodoso, irite). Tipicamente, trata-se de uma poliartrite não erosiva inflamatória, predominante de grandes articulações. Em geral, a atividade da artrite periférica corre em paralelo com a atividade da inflamação intestinal. Em geral, medidas para controlar a doença GI controlam concomitantemente a doença articular. A artrite não está associada ao B27. Conforme mencionado anteriormente, ambas as doenças inflamatórias intestinais e EA compartilham suscetibilidade associada a variantes genéticas de *IL23-R*.

Ao contrário, a sacroileíte ou a espondilite seguem um padrão no qual a inflamação

articular vai e vem, independentemente da inflamação intestinal. A doença axial ocorre em 2% a 7% dos pacientes com DC e CLU. O HLA-B27 é encontrado em 50% dos pacientes com artrite axial. O curso tende a ser crônico, ao contrário do curso transitório da artrite periférica.

A associação de inflamação intestinal e artrite é confirmada por estudos ileocolonoscópicos que demonstraram inflamação subclínica do intestino em pacientes cobrindo todo o espectro das EpA. A histopatologia demonstra que alterações de ileíte aguda são encontradas na ARe pós-disentérica, enquanto alterações inflamatórias crônicas são mais encontradas em pacientes com EA. Conforme já mencionado, as anormalidades no intestino de ratos B27-transgênicos têm uma forte similaridade com lesões da CD, e o ambiente livre de germes minimiza alterações inflamatórias tanto no intestino quanto nas articulações. Este achado sugere que a permeabilidade intestinal alterada com bacteremia ou antigenemia aumentadas pode estar associada em ambos os casos.

Diagnóstico

É importante reconhecer que o achado articular de AE precede quaisquer sintomas ou sinais GI. Contrariamente, a diarreia que precede o início da artrite periférica ou axial no paciente jovem pode, provavelmente, sinalizar um patógeno transmitido pelo alimento (p. ex., *Salmonella*, *Yersinia*), com ARe secundária, como uma doença inflamatória intestinal e EA concomitante. Na avaliação inicial de um paciente com esta apresentação, é importante realizar coproculturas completas e detalhadas. Se os sintomas GI persistirem, costuma-se recorrer-se a uma colonoscopia diagnóstica para elucidar a questão.

Espondiloartrite Indiferenciada (EpAI)

Apesar das avaliações clínica e radiográfica cuidadosas, ainda existe um número substancial de pacientes que não se enquadram facilmente em um dos subconjuntos diagnósticos clássicos descritos anteriormente. Esses pacientes costumam ser definidos como portadores de espondiloartrite indiferenciada (EpAI), apresentando-se com entesite periférica; ou artrite assimétrica ou sacroileíte assimétrica; ou irite, na ausência de infecção antecedente identificável ou doença intestinal inflamatória ou psoríase concomitante. A história natural da EpAI não está bem definida, e a heterogeneidade dos casos e os dilemas diagnósticos exigem uma abordagem sistemática e multicêntrica do problema. Quando o curso clínico é examinado, vários desses pacientes finalmente enquadram-se nos critérios diagnósticos para EA, mas muitos continuam com um padrão EpAI distinto durante bastante tempo.

Grau A

1. Clegg, D. O., Reda, D. J., Abdellatif, M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the

seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:2325–2329.

2. Kvien, T. K., Gaston, J. S., Bardin, T., et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:1113–1119.
3. Carter, J. D., Espinoza, L. R., Inman, R. D., et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:S430.
4. Braun, J., Brandt, J., Listing, J., et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infl iximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002; 359:1187–1193.
5. Braun, J., Davis, J., Dougados, M., et al. First update of the International ASAS Consensus Statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:316–320.
6. van der Heijde, D., Kivitz, A., Schiff, M. H., ATLAS Study Group, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2136–2146.
7. Inman, R. D., Davis, J. C., van der Heijde, D., et al. Effi cacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled GO-RA ISE trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:3402–3412.
8. Braun, J., van der Horst-Bruinsma, F., Huang, F., et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial). *Arthritis Rheum*. 2011. [[Epub ahead of print]].
9. Gottlieb, A., Menter, A., Mendelsohn, A., et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009; 373:633–640.

Leituras sugeridas

Cantini, F., Niccoli, L., Nannini, C., et al. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010; 13:300–317. *Análise das características clínicas e tratamento, ressaltando que a sulfassalazina e metotrexato são eficazes na artrite psoriática periférica.*

Heldmann, F., Dybowski, F., Saracbasi-Zender, E., et al. Update on biologic therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12:325–331. *Antagonistas do TNF são efetivos, mas não inibem substancialmente a progressão radiográfica.*

Jang, J. H., Ward, M. M., Rucker, A. N., et al. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement — a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology*. 2011; 258:192–198. *Symmetrical sacroiliitis was seen in 86% of patients with lumbar predominance during the first 20 years, after which the cervical lumbar spine was equally involved.*

Passalent, L. A. Physiotherapy for ankylosing spondylitis: evidence and application. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:142–147. *Fisioterapia é uma intervenção eficaz.*

No Brasil

Nos pacientes em acompanhamento no Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo observou-se média de idade ao início em torno dos 50 anos, com mesma proporção de pacientes dos sexos masculino e feminino. Em 52%, o envolvimento cutâneo precedeu a artrite; em 39%, os envolvimentos cutâneo e articular foram concomitantes; e, em apenas 9%, a artrite precedeu a doença de pele. A maioria tem poliartrite, seguida pelas doenças oligoarticular e axial. Na nossa casuística, 12, 20 e 43% dos pacientes têm envolvimento axial puro, oligoartrite e poliartrite respectivamente. A combinação de doença axial com a oligoartrite esteve presente em 7% e a doença axial com poliartrite em 18% dos casos.

Bibliografia

Favarato, M. H.S., Saad, C. G.S., Gonçalves, C., Barros, P. D.S., Goldenstein-Schainberg, C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk for cardiovascular disease in patients with psoriasic arthritis (PsA). *Arthritis Rheum*. 2010; 62:S221.

Schmitz, M. H., Favarato, R. B., Tomita, L. V., et al. High frequency of thyroid disfunction in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(Suppl3):708.

Lúpus eritematoso sistêmico

Mary K. Crow

Definição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica que ocorre em decorrência a danos teciduais mediados pelo sistema imune. As manifestações do LES podem afetar a pele, as articulações, o rim, o sistema nervoso central (CNS), o sistema cardiovascular, as serosas e os sistemas hematológico e imune. A doença é muito heterogênea uma vez que cada paciente, individualmente, apresenta várias combinações de manifestações clínicas. Na maioria dos pacientes com LES, a doença se caracteriza por uma evolução clínica com períodos de exacerbações e remissões, embora alguns apresentem um padrão de atividade crônica. Os desencadeantes moleculares da doença ainda não foram determinados, mas sua patogênese é compreendida pela produção de autoanticorpos que possuem múltiplas especificidades, sendo que a sua reatividade a proteínas ligadas a ácidos nucleicos é uma das suas principais características. Os imunocomplexos, assim como células do sistema imune e mediadores solúveis, promovem inflamação e dano tecidual. As abordagens terapêuticas geralmente envolvem a imunossupressão.

Epidemiologia

Uma característica marcante do LES é que ele ocorre em uma frequência muito maior no sexo feminino do que no masculino. Assim como a tireoidite de Hashimoto e a síndrome de Sjögren, a proporção de mulheres adultas acometidas para cada homem é de aproximadamente 8:1 a 9:1, sendo a maioria dos casos diagnosticados entre as idades de 15 e 44 anos. Em crianças e mulheres com mais de 55 anos, a proporção é próxima de 2:1. Estima-se que a prevalência do LES é de aproximadamente 124 por 100.000 nos Estados Unidos, e a incidência de casos novos é de 1,8 a 7,6 por 100.000 por ano. A prevalência, a gravidade e as características da doença diferem nos diferentes grupos étnicos, sendo o LES três a quatro vezes mais frequente nos afro-americanos do que na população de raça branca. A gravidade da doença também é maior em hispânicos do que em brancos, embora os dados para as populações hispânicas não sejam tão abundantes. Os asiáticos também apresentam maior prevalência da doença do que os brancos. Estudos recentes de lúpus em populações minoritárias mostram que fatores socioeconômicos contribuem de forma importante para a maior prevalência e gravidade da doença em afro-americanos e hispânicos.

Fisiopatologia

O entendimento atual da patogênese do lúpus envolve o papel da suscetibilidade genética com base em modelos que envolvem múltiplos genes; desencadeantes ambientais, incluindo infecções microbianas, luz solar e algumas drogas; e uma função alterada do sistema imune. Avanços recentes na imunologia têm como principal foco os mecanismos que envolvem a ativação do sistema imune inato. Alguns aspectos genéticos e ambientais do lúpus promovem a ativação do sistema imune inato e, consequentemente, da autoimunidade. Outros podem contribuir para a inflamação e as lesões teciduais.

Modelos murinos se mostraram extremamente úteis na identificação de genes que podem contribuir para a suscetibilidade ao lúpus, bem como na definição de padrões de doença. A produção de autoanticorpos característicos do LES e o desenvolvimento de nefrite e morte precoce foram demonstrados em numerosas linhagens murinas onde os genes do sistema imune foram modificados. Na maioria dos casos, não foram observadas alterações em genes humanos homólogos. A facilidade de indução de uma doença semelhante ao lúpus em modelos murinos sugere a existência de várias vias patogênicas possíveis que podem levar às múltiplas manifestações clínicas do lúpus. Não se sabe ainda quais dessas vias moleculares são responsáveis pelo LES humano.

Genética

Um importante papel do fator genético para a suscetibilidade ao lúpus é sugerido pela maior concordância da doença em gêmeos monozigóticos (14% a 57%). Os genes que podem explicar esta maior suscetibilidade ao lúpus ou mesmo a sua maior gravidade incluem aqueles que codificam componentes da via do complemento, como o C1q, C2 e C4A (Tabela 274-1). Menor produção desses componentes do complemento pode diminuir a eliminação de células apoptóticas, aumentando, assim, a reserva de autoantígenos disponíveis ou reduzir a solubilidade dos imunocomplexos. Variantes polimórficas nos componentes das vias do receptor Toll-like (TLR) que regulam a produção de interferon tipo I, incluindo fator 5 regulador de interferon (*IFR5*), foram associados ao diagnóstico de LES e aumento da atividade plasmática de interferon em algumas populações. A associação do LES com o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), principalmente com o HLA-DR2 e HLA-DR3 de classe II, foi identificada em vários estudos, sendo mais observada em pacientes que expressam especificidades a autoanticorpos. Polimorfismos nos genes *FCGE2A* e *FCGR3A* do receptor Fc foram associados à nefrite do LES, possivelmente devido a alteração na depuração dos imunocomplexos. Variantes do gene *PTPN22*, que codifica a fosfatase que regula a ativação das células T, também estão associadas ao LES. Estudos de genoma têm expandido a lista de variantes de genes associada ao LES e incluem reguladores da ativação do sistema imune inato (*TNFAIP3*, *ITGAM*, *IRAK1*) e importantes moléculas de sinalização na ativação dos linfócitos (*STAT4*, *BANK1*, *BLK* e Lyn). Mutações raras no gene *TREX1*, que codifica uma DNase, foram documentadas em alguns pacientes com uma doença semelhante ao lúpus e altos níveis de interferon. Os dados disponíveis sugerem

um ponto comum: os genes que foram associados ao lúpus conferem tanto um aumento da ativação como um prejuízo da regulação das respostas imunes inata ou adaptativa, com aumento do interferon tipo I muitas vezes observado em associação com um genótipo de risco.

Tabela 274-1

Genes associados a lúpus eritematoso sistêmico

GENE*	PROTEÍNA
BANK1	Proteína de sustentação do linfócito B com repetições de anquirina 1
BLK	Tirosina quinase de linfócito B
C1Q A, B, e *C*	Componente do complemento C1q
C2	Componente do complemento C2
C4A e *C4B*	Componente do complemento C4
CRP	Proteína C-reativa
DRB11501	MHC classe II (DR2)
DRB10301	MHC classe II (DR3)
FCGR2A	Ativador de FcγRIIA
FCGR3A	Ativador de FcγRIIIA
IRF5	Fator 5 regulador de interferon
ITGAM	Integrina alfa M
IRAK1	Quinase 1 associado ao receptor de interleucina-1
LYN	Lyn tirosina quinase
PTPN22	Proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22
STAT4	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 4
TNFAIP3	Proteina 3 induzida por Fator de Necrosa Tumoral alfa
TNFSF4	Fator de Necrose Tumoral da Superfamília 4
TREX1	Exonuclease 1 de reparo de extremidade 3

MHC = complexo de histocompatibilidade principal.

*Genes listados têm um índice de probabilidade de ≥1,3.

Desencadeantes Ambientais

Vários potenciais desencadeantes ambientais para o lúpus têm sido descritos. Embora exista um predomínio do sexo feminino no LES que possa indicar um possível papel de fatores hormonais na doença, evidências recentes descrevem uma possível contribuição de modificações epigenéticas ou de efeitos do cromossomo X como responsáveis por parte do desequilibro entre os sexos. O papel de fatores microbianos, especialmente as infecções virais, foi postulado pela presença de sintomas constitucionais que frequentemente caracterizam as fases iniciais da doença. O vírus Epstein-Barr despertou

particular interesse dos investigadores porque a frequência desta infecção no LES é significativamente mais alta do que a da população geral (99% *versus* 94%). As evidências de exposição a outros vírus, incluindo o citomegalovírus, são semelhantes nos pacientes com LES e nos indivíduos saudáveis. A exposição à luz ultravioleta é um desencadeante bem definido de exacerbações do lúpus. Os possíveis mecanismos incluem danos ao DNA e indução de apoptose das células da pele, que determinam uma maior concentração de ácidos nucleicos e de proteínas associadas em vesículas celulares, e aumento do processamento por células apresentadoras de antígenos. Os dados corroboram ainda com uma associação entre o tabagismo e os anticorpos anti-DNA de dupla hélice e também com a atividade de doença. Algumas drogas, como a procainamida e a hidralazina, podem induzir uma síndrome semelhante ao lúpus, mas os sintomas geralmente remitem após a suspensão destas. Essas drogas podem promover a desmetilação do DNA, aumentando, assim, a disponibilidade de DNA imunoestimulante. Os antibióticos à base de sulfa foram relatados como indutores de exacerbações do lúpus em alguns pacientes. A administração de interferon-α recombinante a pacientes com malignidades hematológicas ou infecção por hepatite C tem sido associada à indução de uma síndrome semelhante ao lúpus. Além disso, antifator de necrose tumoral pode induzir autoanticorpos e ocasionalmente clínica de lúpus em pacientes com artrite reumatoide.

Desencadeantes Imunológicos

Os fatores genéticos e ambientais que aumentam a probabilidade de aparecimento de LES podem agir sobre o sistema imune induzindo autoimunidade e, por consequência, inflamação e dano tecidual. Além dos mecanismos que aumentam a disponibilidade de autoantígenos, como a luz ultravioleta, alteração na expressão de produtos genéticos que regulam a apoptose ou diminuição da eliminação de restos apoptóticos, a ativação global do sistema imune contribui para a autoimunidade no lúpus. Em semelhança aos eventos que explicam as respostas efetivas imunes contra micróbios exógenos, a autoimunidade que ocorre em pacientes com LES exige a ativação de respostas imunes tanto inatas como adaptativas. A resposta imune inata é inicialmente ativada por padrões moleculares comuns expressos no micróbio e determina um aumento da capacidade das células apresentadoras de antígenos, promovendo uma resposta imune adaptativa antígeno-específica. A caracterização dos receptores da família TLR proporcionou melhor compreensão dos mecanismos pelos quais o sistema imune inato é ativado por estímulos endógenos e exógenos, incluindo complexos imunes que contêm ácido nucleico, e da indução de uma resposta imune adaptativa direcionada a si mesmo.

Interferon Tipo I

Estudos recentes da expressão de genes em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com LES pela técnica de microarray demonstraram que a ativação de genes regulados pelo interferon tipo I é uma característica comum em pacientes com doença ativa e pode indicar uma ativação do sistema imune inato. O interferon-α vem

despertando atenção por ser um mediador solúvel responsável por promover muitas das alterações imunológicas observadas no LES, e ser considerado um potencial alvo terapêutico. Imunocomplexos que contêm DNA ou RNA contribuem para a produção do interferon tipo I no LES. O DNA ou RNA rico com CpG desmetilados associados às proteínas ligadas a ácidos nucleicos podem ativar as células dendríticas e outras células do sistema imune através dos TLR, levando a produção do interferon tipo I (interferon-α ou -β) e outras citocinas pró-inflamatórias (E-Fig. 274-1). Diversos efeitos do interferon tipo I sobre a função do sistema imune são compatíveis com as alterações das respostas imunes observadas em pacientes com LES, que incluem a maturação de células dendríticas, aumento da mudança de classe das imunoglobulinas para isotipos de imunoglobulinas maduras (IgG e IgA) e a indução de mediadores solúveis que aumentam a diferenciação das células B e a resposta inflamatória, como o estimulador dos linfócitos B (BLyS) e o interferon-γ. A indução de um microambiente imunoestimulatório pelo interferon-α pressupõe o aparecimento de uma resposta imune humoral dirigida a autoantígenos, especialmente contra partículas intracelulares que contêm ácidos nucleicos e proteínas associadas a eles. Entretanto, ainda não se sabe por que alguns indivíduos iniciam uma ativação do sistema imune dirigida contra autoantígenos e outros não.

Autoanticorpos

Uma importante característica dos autoanticorpos do lúpus é ter como principal alvo as partículas intracelulares que contêm ácidos nucleicos e suas proteínas de ligação. Compreender o significado da indução das especificidades desses autoanticorpos pode fornecer pistas da etiologia do LES. Uma recente avaliação do espectro dos autoanticorpos presentes no soro de indivíduos onde o LES foi diagnosticado sugeriu posteriormente que autoanticorpos que reagem contra certas proteínas do RNA, como a proteína Ro, ocorrem precocemente em fases pré-clínica da doença, assim como a positividade para anticorpos antinucleares (ANA). Estes são seguidos pelo aparecimento de anticorpos anti-DNA e, posteriormente, de anticorpos específicos para as proteínas Smith (Sm) e a ribonucleoproteína (RNP) quando próximos do diagnóstico (Fig. 274-1). Essas observações sugerem que os indivíduos que demonstram uma evolução da imunidade humoral sobre proteínas associadas ao RNA para anticorpos que ligam DNA e outras especificidades são aqueles que desenvolvem uma autoimunidade suficiente para manifestar sintomas clínicos. Aproximadamente um terço dos pacientes com LES têm autoanticorpos que reagem contra fosfolípides ou proteínas associadas, especialmente a β2-glicoproteína I (β2-GPI). Esses autoanticorpos específicos podem, também, ser encontrados na síndrome antifosfolípide primária, independentemente da presença de LES (Capítulo 177).

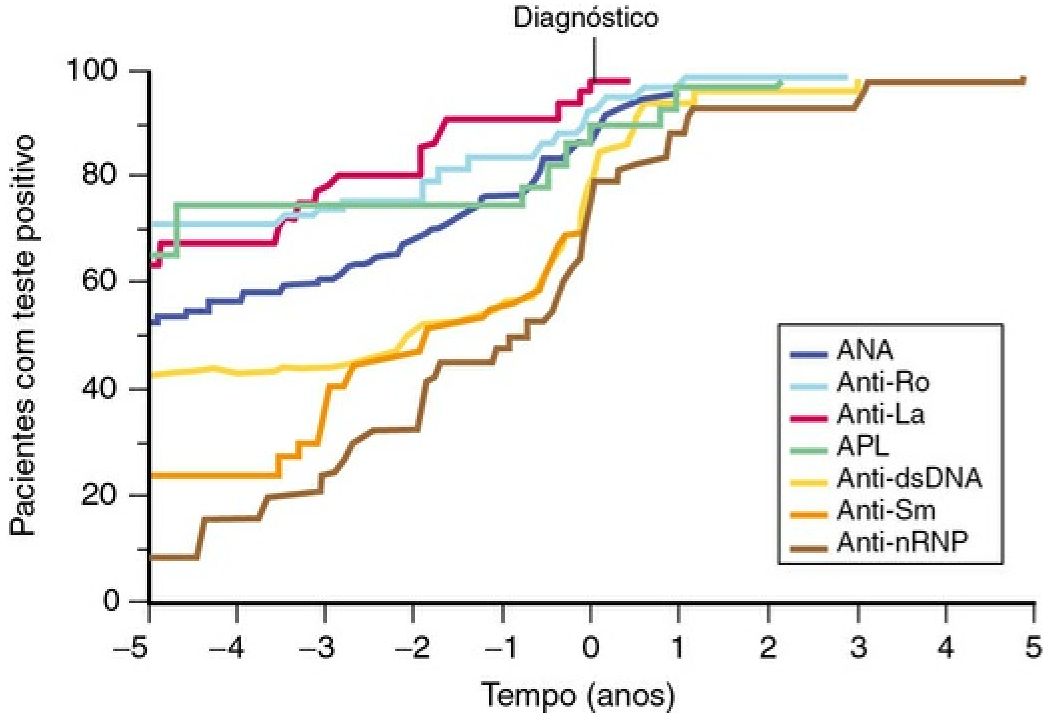

FIGURA 274-1 Proporção de pacientes com testes positivos de anticorpos em relação ao momento do diagnóstico ou aparecimento da primeira manifestação clínica de lúpus eritematoso sistêmico (LES).
Para cada autoanticorpo, a proporção de pacientes com testes positivos em relação ao tempo de diagnóstico ou tempo de aparecimento do primeiro critério clínico foi avaliada. Em análises de tempo desde o aparecimento de anticorpo para o diagnóstico de LES, anticorpos antinucleares (ANAs) apareceram significantemente antes dos anticorpos anti-Sm (Z=3,22, p < 0,001) e anticorpos antirribonucleoproteína (anti-nRNP) (Z = 4,18, p <0,001), mas não significantemente antes de anti-Ro, anti-La, antifosfolípides (APL), ou anticorpos anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA). (Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:16.)

Complexos Imunes e o Complemento

As lesões teciduais e de órgãos no LES são mediadas pelo depósito ou pela formação local de imunocomplexos, seguidos de ativação do complemento e inflamação. O sistema de complemento (Capítulo 49), constituído por mais de 30 proteínas que atuam conjuntamente protegendo o hospedeiro contra organismos invasores, deflagra a inflamação e o dano tecidual. A ativação do complemento promove a quimiotaxia de células inflamatórias e gera fragmentos proteolíticos que aumentam a fagocitose por neutrófilos e monócitos. A via clássica é ativada quando os anticorpos se ligam a antígenos e geram efetores potentes. Os mecanismos de ativação da via alternativa são diferentes, pois se iniciam através da ligação espontânea de componentes do complemento ativados à superfície dos patógenos ou dos tecidos do próprio indivíduo. O C3a, uma anafilotoxina que se liga a receptores de leucócitos e outras células, causa a ativação e a liberação de mediadores inflamatórios. O C5a é uma potente molécula solúvel com propriedades inflamatória, anafilatóxica e quimiotáxica que promove o recrutamento e a ativação de neutrófilos e monócitos além de mediar à ativação de células endoteliais através de seu receptor. A liberação de produtos reativos de oxigênio e nitrogênio é outro mecanismo adicional que contribui para os danos teciduais.

Os tecidos que são alvo da atividade do sistema imune no lúpus são a pele, onde os

imunocomplexos e complemento são depositados em um padrão linear (conforme demonstrado no teste cutâneo, através da identificação do depósito de anticorpos pela fluorescência), os glomérulos e as valvas cardíacas. Estudos recentes também sugerem que anticorpos que reagem contra neurônios do hipocampo no cérebro podem mediar a morte excitotóxica. Os mecanismos imunes e inflamatórios responsáveis pela vasculopatia do lúpus são multifatoriais e não foram totalmente definidos. Lesões microvasculares são observadas em artérias esplênicas e se caracterizam pelo típico padrão em "casca de cebola" de depósito concêntrico do tecido conjuntivo. Além das lesões vasculares mediadas pelo processo inflamatório, a trombose, incluindo os microtrombos, contribui para a isquemia e para a necrose celular no cérebro e em outros órgãos.

Manifestações clínicas

Sinais e Sintomas

Sintomas Constitucionais

O LES é uma doença que envolve praticamente todos os componentes do sistema imune e pode ser acompanhada de sintomas constitucionais semelhantes àqueles vistos no início de infecções microbianas. Fadiga, cefaleia, perda de peso e febre são comuns, juntamente com a artralgia generalizada, a mialgia e a linfadenopatia. O grau de atividade do lúpus tipicamente cursa com exacerbações e remissões, embora alguns pacientes possam manter doença ativa por longos períodos. Um monitoramento cuidadoso do acometimento de órgãos e sistemas é de fundamental importância para proporcionar ajustes terapêuticos em tempo hábil.

Mucocutâneo

A pele e as mucosas são afetadas em muitos pacientes com lúpus (Tabela 274-2). A erupção eritematosa facial, com distribuição em asa de borboleta pelas proeminências nasais e malares poupando as pregas nasolabiais, é a erupção cutânea clássica do LES, sendo observada em 30% a 60% dos pacientes (Fig. 274-2). A lesão em asa de borboleta é frequentemente desencadeada pela exposição solar, mas esta fotossensibilidade pode também ser observada difusamente em outras áreas do corpo.

Tabela 274-2

Manifestações clínicas potenciais de lúpus eritematoso sistêmico

MANIFESTAÇÃO	FREQUÊNCIA APROXIMADA (%)
Cutâneo	88
Artrite/artralgia	76
Neuropsiquiátrico	66
Pleurisia, pericardite	63
Anemia	57
Fenômeno de Raynaud	44
Vasculite	43
Aterosclerose	37
Nefrite	31
Trombocitopenia	30
Neuropatia Sensitivomotora	28
Doença valvular cardíaca	18
Hemorragia alveolar pulmonar	12
Pancreatite	10
Miosite	5
Miocardite	5

FIGURA 274-2 Erupção malar em um paciente com lúpus eritematoso sistêmico. Observe que a erupção não atravessa a prega nasolabial. (De Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus: clinical features. Em: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, 2nd ed. London: Mosby; 1998.)

As lesões cutâneas discoides são placas eritematosas com cicatrizes centrais que podem ser cobertas por descamação. Essas lesões são detectadas em aproximadamente 25% dos pacientes, podendo envolver o couro cabeludo, a face e os ouvidos e estar associada à alopecia. As lesões discoides podem estar presentes mesmo na ausência das manifestações sistêmicas do LES (*lúpus discoide*). Além da alopecia decorrente das cicatrizes do lúpus discoide, uma alopecia mais transitória pode ser um sinal clínico de maior atividade da doença e está associada à apoptose de células do folículo capilar.

A inflamação da derme profunda e do tecido adiposo subcutâneo pode ocasionar a paniculite do lúpus, com nódulos firmes e dolorosos que por vezes aderem à epiderme, causando irregularidades na pele superficial. O lúpus eritematoso cutâneo subagudo é visto em áreas expostas ao sol e pode provocar placas eritematosas ou lesões semelhantes às da psoríase. Este se associa à presença de anticorpos contra a proteína Ro (SSA) de ligação do RNA. As úlceras da mucosa, especialmente a bucal e do palato superior, são consequentes à mucosite e são típicas do LES. As manifestações de vasculopatia também são comuns no LES e incluem espasmo arteriolar ou infartos nos leitos ungueais, padrão rendilhado difuso sobre a pele que é descrito como livedo reticularis, e lesões petequiais/purpúricas ou urticárias nas extremidades. A vasculopatia no LES frequentemente se associa à presença de anticorpos antifosfolípides.

Sistema Musculoesquelético

Artralgias e artrites não erosivas são uma das características clínicas mais comuns do LES, sendo encontradas em mais de 85% dos pacientes. As articulações interfalangeanas

proximais e metacarpofalangeanas das mãos são as mais comumente sintomáticas, juntamente com os joelhos e os punhos. Em alguns pacientes (cerca de 10%) podem ocorrer danos ao tecido periarticular, determinando a uma condição designada de artropatia de Jaccoud. O uso crônico intenso de corticosteroides nos pacientes com lúpus pode determinar osteoporose com presença de fraturas osteoporóticas, ou mesmo osteonecrose, mais comumente observada nos quadris, embora a vasculopatia também possa contribuir para este dano articular.

A inflamação muscular, com elevação da creatina fosfoquinase, pode, raramente, ocorrer em casos de LES, e miopatias podem ser observadas como consequência da terapia com corticosteroides. A fibromialgia, caracterizada por pontos de gatilho dolorosos em locais característicos, é comumente identificada no LES e pode contribuir para a fadiga e depressão.

Sistema Renal

O envolvimento renal é frequente no LES, uma vez que 74% dos pacientes serão acometidos em algum momento na evolução da doença, sendo um indicador de pior prognóstico. A patologia renal é geralmente decorrente do depósito de imunocomplexos circulantes ou da formação local desses complexos nos glomérulos levando à a ativação do complemento e a subsequente recrutamento de células inflamatórias. Além do processo inflamatório, da necrose e da formação de cicatrizes nos glomérulos, a patologia renal se caracteriza por lesões vasculares, com microangiopatia trombótica e vasculite extraglomerular, além de acometimento tubulointersticial com atrofia tubular e fibrose intersticial. A hipertensão pode ser decorrente de um envolvimento renal mais significativo.

A maioria dos casos de nefrite lúpica evidencia um quadro imunopatológico mais complexo, mas, de forma geral, o padrão de acometimento renal reflete o local de depósito das imunoglobulinas e a qualidade dos mecanismos efetores por elas induzidos. O depósito mesangial de imunoglobulinas induz a proliferação de células mesangiais, traduzida por uma hematúria microscópica e uma proteinúria leve (Fig. 274-3). O depósito subendotelial de imunocomplexos determina um processo inflamatório proliferativo e exsudativo, com presença de hematúria, proteinúria de leve a moderada, e uma redução da taxa de filtração glomerular. O depósito subepitelial de imunocomplexos em locais adjacentes a podócitos e ao longo da membrana basal glomerular pode levar a uma nefrite membranosa, com proteinúria nefrótica. Além disso, os anticorpos antifosfolípides podem propiciar lesões vasculares renais trombóticas ou inflamatórias interna ou externamente aos glomérulos.

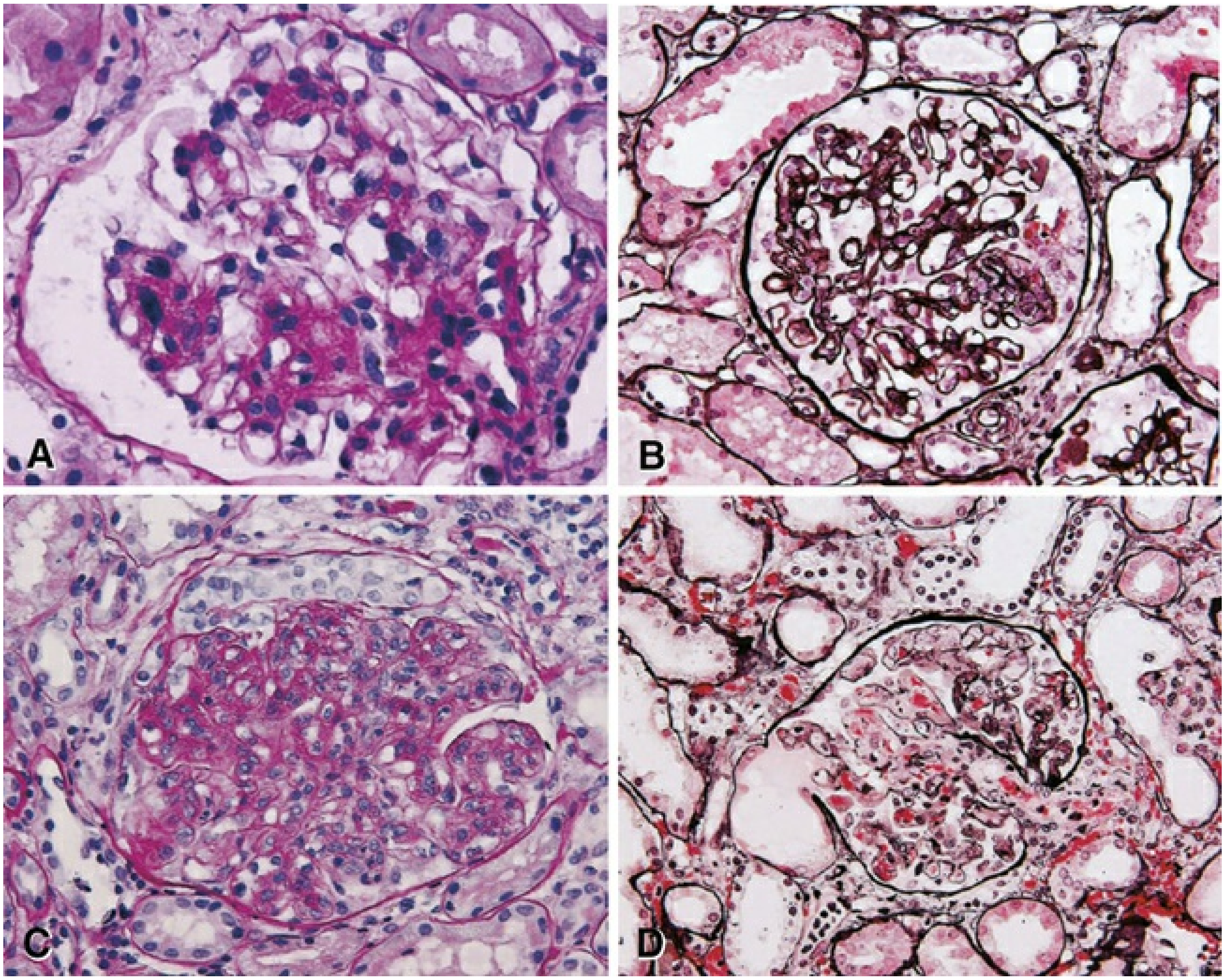

FIGURA 274-3 Histopatologia da nefrite lúpica.
A, Lúpus eritematoso classe II. Microscopia mostra hipercelularidade mesangial leve de um glomérulo (ácido periódico de Schiff) **B,** Nefrite lúpica classe III (A). Microscopia de um glomérulo com hipercelularidade endocapilar segmentar, hipercelularidade mesangial, espessamento da parede capilar e necrose capilar segmentar precoce (metamina de prata). **C,** Nefrite lúpica classe IV-G (A/C). Glomérulo apresenta proliferação endocapilar global, influxo de leucócitos e corpos apoptóticos, duplo contorno, formação crescente com transformação tubular, esclerose precoce e ruptura da cápsula de Bowman (ácido periódico de Schiff). **D,** Microangiopatia trombótica em paciente com lúpus eritematoso sistêmico e anticoagulantes circulantes. Glomérulo apresenta grave trombose capilar e arteriolar, tumefação celular endotelial e necrose, influxo de neutrófilos e estase de eritrócitos. Não são identificados sinais de depósitos imunes (metamina de prata). (De Wenning JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241.)

Uma primeira classificação das lesões da nefrite lúpica foi elaborada e publicada pela Organização Mundial da Saúde em 1975, mas sofreu revisões posteriormente. Essas classificações foram recentemente revistas e cuidadosamente reexaminadas nos critérios de classificação da International Society of Nephrology and Renal Pathology Society para glomerulonefrite (GN) lúpica (Tabela 274-3). As GN das classes I e II descrevem o depósito mesangial de imunocomplexos (a classe I sem hipercelularidade mesangial e a classe II com essa alteração), a classe III identifica a GN focal envolvendo menos de 50% do total de glomérulos, a classe IV corresponde a GN difusa envolvendo 50% ou mais dos glomérulos, a classe V designa a nefrite membranosa lúpica, e a classe VI representa lesões escleróticas avançadas. As classes III e IV têm subdivisões para lesões ativas e escleróticas, e a classe IV possui também subdivisões quanto a um envolvimento

segmentar ou global. O diagnóstico patológico deve incluir descrições do acometimento tubulointersticial e vascular, assim como do envolvimento glomerular.

Tabela 274-3

Sociedade internacional de patologia renal/nefrologia

Classe I	**Nefrite lúpica mesangial mínima** Os glomérulos normais pela microscopia ótica, mas com imunodepósitos mesangiais por imunofluorescência
Classe II	**Nefrite lúpica proliferativa mesangial** Hipercelularidade puramente mesangial de qualquer grau ou expansão da matriz mesangial por microscopia ótica, com imunodepósitos mesangiais. Pode haver alguns poucos depósitos subepiteliais ou subendoteliais visíveis por microscopia eletrônica ou por imunofluorescência, mas não a microscopia ótica
Classe III	**Nefrite lúpica focal*** Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar; focal, segmentar ou global; ativa ou inativa, envolvendo <50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais
Classe III (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa focal
Classe III (A/C)	Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa focal e esclerosante
Classe III (C)	Lesões inativas crônica com cicatrizes glomerulares: nefrite lúpica esclerosante focal
Classe IV	**Nefrite lúpica difusa**† Glomerulonefrite endocapilar ou extracapilar; difusa, segmentar ou global; ativa ou inativa Envolvendo ≥50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais. Esta classe está subdividida em segmentar difusa (IV-S) quando ≥50% dos glomérulos têm lesões segmentares e em global difusa (IV-G) quando ≥50% dos glomérulos têm lesões globais. Segmentar é definida como uma lesão glomerular que envolve menos da metade do tufo glomerular. Esta classe possui casos com depósitos em rolo de fio difusos, mas com pouca ou nenhuma proliferação glomerular
Classe IV-S (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa
Classe IV-G (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa global difusa
Classe IV-S (A/C)	Lesões crônicas e ativas: nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa e esclerose crônica
Classe IV-G (A/C)	Lesões crônicas e ativas: nefrite lúpica proliferativa global difusa e esclerose crônica
Classe IV-S (C)	Lesões inativas crônicas com cicatrizes: nefrite lúpica segmentar difusa esclerosante
Classe IV-G (C)	Lesões inativas crônicas com cicatrizes: nefrite lúpica global difusa esclerosante
Classe V	**Nefrite lúpica membranosa** Depósitos imunes subepiteliais, globais ou segmentares, sequelas morfológicas por microscopia ótica ou eletrônica

	e a imunofluorescência, com ou sem alterações mesangiais Classe V pode ocorrer em combinação com a classe III ou IV, caso em que ambas serão diagnosticadas Nefrite lúpica classe V pode mostrar esclerose avançada
Classe VI	**Nefrite lúpica com esclerose avançada** ≥90% de glomérulos globalmente esclerosados, sem atividade residual

*Indicam a proporção de glomérulos com lesões ativas e com lesões escleróticas.

†Indicam a proporção de glomérulos com necrose fibrinoide e/ou crescentes celulares.

De Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241.

O prognóstico das classes I e II geralmente é bom, ao passo que a classe IV, a mais comum das formas de nefrite lúpica, apresenta o pior prognóstico, especialmente quando os níveis séricos de creatinina estão elevados por ocasião do diagnóstico. A nefrite da classe V ocorre em 10% a 20% dos pacientes e sua melhor evolução final após um longo período de acometimento depende do grau de proteinúria, sendo que uma proteinúria leve determina um bom prognóstico e a síndrome nefrótica acompanhada de edema crônico determina uma evolução mais desfavorável. Deve-se lembrar que as veias renais podem eventualmente ser acometidas por trombose, o que também pode determinar síndrome nefrótica. Esta complicação pode ser avaliada por ultrassom renal.

Sistema Cardiovascular

A pericardite e os nódulos nas valvas cardíacas foram as primeiras manifestações clínicas descritas no LES. A extensão da doença aterosclerótica prematura só foi documentada recentemente. A pericardite (Capítulo 77) é a manifestação cardíaca mais comum, mas, por vezes, esta só é reconhecida por métodos de imagens ou mesmo por autópsia. Ela faz parte da serosite generalizada, que é uma característica frequente do LES e está associada à presença local de autoanticorpos e imunocomplexos. A pericardite normalmente se manifesta por dor torácica subesternal que melhora com a inclinação para frente e pode ser exacerbada por inspiração ou tosse. Os sintomas e a presença de derrame associados à pericardite respondem bem ao tratamento com doses moderadas de corticosteroides (20 a 30 mg/dia de prednisona).

As anormalidades estruturais das valvas cardíacas no LES englobam desde os nódulos estéreis descritos originalmente por Libman e Sacks até um espessamento valvar inespecífico. Os nódulos são imóveis e habitualmente se localizam do lado atrial da valva mitral, e, por vezes, do lado arterial da valva aórtica. Lesões ao lado direito são raras. Essas alterações estruturais podem determinar regurgitação valvar em alguns casos. Embora os nódulos valvares sejam detectados na maioria dos pacientes com LES na autópsia, um acometimento valvar cardíaco clinicamente significativo é muito mais raro (1% a 18%). As lesões valvares verrucosas de Libman e Sacks são de natureza inflamatória e podem estar associadas à presença de anticorpos antifosfolípides.

A aterosclerose acelerada e precoce vem sendo cada vez mais reconhecida como sendo muito prevalente no lúpus, e as placas ateroscleróticas pré-clínicas nas carótidas têm sido descritas em 37% dos pacientes com LES comparadas com 15% dos controles saudáveis pareados por idade e sexo. Os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular são

importantes, mas o diagnóstico de LES é por si só um importante fator de risco para a aterosclerose prematura. Embora não se tenha sido definido mecanismos específicos do lúpus que confiram um risco adicional para a aterosclerose, é muito provável que a inflamação crônica associada à ativação do sistema imune agrave o dano vascular. A mortalidade decorrente da aterosclerose chega a ser até 10 vezes maior em pacientes com LES do que em controles saudáveis pareados por idade e sexo.

Embora não seja específico do LES, o fenômeno de Raynaud (Capítulo 80), que é caracterizado por episódios de vasospasmo e oclusão de artérias digitais frente à exposição ao frio e ao estresse emocional, é uma manifestação encontrada em até 60% dos pacientes com LES, podendo determinar dor e, por vezes, necrose das extremidades distais dos membros. A coloração dos dedos classicamente altera da palidez para a cianose e, posteriormente, para um rubor de acordo com as alterações da perfusão vascular. Além disso, pequenas artérias, arteríolas e capilares podem ser afetados por vasculite e necrose fibrinoide, cujas manifestações clínicas incluem telangiectasias periungueais, dor abdominal e sintomas neuropsiquiátricos.

Sistema Pulmonar

A pleurite é a manifestação mais frequente do envolvimento pulmonar no LES e ocorre em cerca de 30% dos pacientes em algum momento da evolução da doença. A pleurite se caracteriza por dor à respiração e por derrames exsudativos. O acometimento do parênquima é mais raro e apresenta vários mecanismos distintos, incluindo a pneumonite na ausência de infecção documentada, hemorragias alveolares (em até 12% dos pacientes), embolias pulmonares secundárias a tromboses periféricas ou hipertensão pulmonar com aumento da resistência periférica e alteração da capacidade de difusão.

Envolvimento Neuropsiquiátrico

As características clínicas do LES que envolvem o sistema nervoso incluem manifestações tanto neurológicas quanto psiquiátricas. A doença pode afetar tanto o sistema nervoso central como o periférico. O American College of Rheumatology definiu 19 síndromes neuropsiquiátricas que podem estar associadas ao LES, e a validação desses achados neuropsiquiátricos foi comprovada em vários estudos independentes (Tabela 274-4). As manifestações mais comuns que são provavelmente atribuíveis à cerebrite do lúpus incluem: disfunção cognitiva presente em 17% a 66% dos pacientes com LES; psicose ou transtorno do humor, onde a primeira é relatada em até 8%; doença vascular cerebral em 5% a 18%; e convulsões em 6% a 51%. As cefaleias também são muito comuns. Como nenhuma dessas manifestações do SNC são encontradas exclusivamente no LES, existe a dificuldade em se definir com certeza se uma queixa ou um sintoma neuropsiquiátrico pode ser atribuído exclusivamente à doença.

Tabela 274-4

Síndromes neuropsiquiátricas observadas no lúpus eritematoso sistêmico

SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Meningite asséptica
Doença cerebrovascular
Síndrome desmielinizante
Cefaleia (incluindo enxaqueca e hipertensão intracraniana benigna)
Distúrbios de movimento (coreia)
Mielopatia
Convulsão
Estado de confusional agudo
Distúrbio de ansiedade
Disfunção cognitiva
Distúrbio de humor
Psicose
SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré)
Distúrbio autonômico
Mononeuropatia, única/múltipla
Miastenia grave
Neuropatia par craniano
Plexopatia
Polineuropatia

De The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608.

A avaliação do lúpus neuropsiquiátrico depende de cuidadoso histórico clínico, exame físico e exames laboratoriais e, em alguns casos, avaliação por métodos de imagem e do líquido cefalorraquidiano. A ressonância magnética é útil para a detecção de anormalidades intracranianas, que são observadas em 19% a 70% dos pacientes, e compreendem lesões da substância branca, infartos cerebrais, trombose de seio venoso e atrofia. Técnicas de aquisição de imagens mais sofisticadas, como a angiografia e a espectroscopia por ressonância magnética, podem ser usadas para a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral ou do metabolismo neuronal.

O envolvimento de nervos cranianos e oculares, provavelmente devidos à vasculopatia e à isquemia focal, pode, ocasionalmente, afetar a visão. O exame da retina pode revelar manchas algodonosas decorrentes de isquemia ou necrose retiniana. Embora raro, a mielopatia transversa, frequentemente associada a anticorpos antifosfolípides, pode ter consequências devastadoras como a paraplegia. Neuropatias sensorimotoras são muito comuns (até 28% dos casos), geralmente são assimétricas e têm como mecanismo o dano

às pequenas fibras nervosas devido à vasculopatia das pequenas artérias que suprem essas fibras nervosas.

Como observado na nefrite lúpica, os mecanismos fisiopatológicos que explicam as manifestações neuropsiquiátricas do LES são múltiplos e complexos. Dados recentes sugerem que autoanticorpos que apresentam reação cruzada com receptores para glutamato da superfície neuronal e com DNA poderiam mediar à morte citotóxica de neurônios e são propostos para contribuir com a disfunção cognitiva. Anticorpos dirigidos contra a proteína P ribossômica também foram associados ao lúpus neuropsiquiátrico, e os anticorpos antifosfolípides podem contribuir para um estado procoagulante, a trombose vascular e a isquemia cerebral. A vasculopatia cerebral tem sido claramente demonstrada em estudos angiográficos e patológicos. A vasculopatia não inflamatória de pequenos vasos é a forma de lesão mais comum e está associada a microinfartos. Mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 e o interferon, e as metaloproteinases também podem contribuir para as manifestações neuropsiquiátricas do LES.

Sistema Gastrointestinal

Embora incomum, a vasculite do trato gastrointestinal ou do mesentério pode determinar dor e necrose intestinal. Ainda que mais rara que a pleurite e a pericardite, a peritonite pode manifestar-se por derrame peritoneal e dores abdominais. A pancreatite ocorre em menos de 10% dos pacientes, mas também pode ocorrer frente ao comprometimento vascular. A hepatite lupoide, uma síndrome que recebeu esse nome devido à presença de ANA positivo em pacientes com hepatite crônica ativa, é uma designação incorreta porque a elevação de transaminases raramente é observada em pacientes com lúpus.

Linfadenopatia

Cerca de um terço dos pacientes com LES apresentam uma linfadenopatia difusa em algum momento da evolução de sua doença. Os linfonodos geralmente não são dolorosos e o linfoma é, por vezes, considerado no diagnóstico diferencial. A biópsia habitualmente revela uma hiperplasia folicular e por vezes alguns achados histopatológicos podem ser semelhantes à linfadenite histiocitária necrosante, uma das características da doença de Kikuchi, que é uma síndrome autolimitada caracterizada por febre e linfadenopatia. Estudos multicêntricos recentes determinaram a frequência de malignidade em pacientes com LES e verificaram um aumento significativo das doenças hematológicas malignas, especialmente o linfoma não Hodgkin. A esplenemogalia muitas vezes é vista no LES sendo que a patologia do baço é caracterizada por histologia de "casca de cebola" que aparece como círculos concêntricos de matriz de colágeno circundando artérias e arteríolas esplênicas.

Sistema Hematológico

Além dos autoanticorpos que são altamente específicos de LES (anti-DNA, anti-Sm), alguns anticorpos podem ter como alvo um dos elementos celulares do sangue. A anemia

pode ser identificada em aproximadamente 50% dos pacientes, mas é multifatorial. Ela pode estar associada a um teste de Coombs positivo ou à hemólise microangiopática (Capítulo 163) ou mesmo refletir uma doença crônica (normocrômica e normocítica) (Capítulo 161). A leucopenia e especialmente a linfopenia também são observadas, e a contagem de linfócitos diminui frente à maior atividade da doença. Anticorpos que se ligam a linfócitos e a neutrófilos foram descritos, mas uma maior tendência à apoptose espontânea dos linfócitos também pode contribuir para a linfopenia. A púrpura trombocitopênica idiopática (Capítulo 175) pode ser uma manifestação inicial do LES e a trombocitopenia induzida por anticorpos antiplaquetários pode ocasionar, por vezes, uma hemorragia com risco de vida. Anticorpos contra fatores da coagulação podem ocorrer e contribuir para um prejuízo na formação de coágulos e hemorragias.

Gravidez no Lúpus e Lúpus Neonatal

A contribuição da gravidez para o aumento da chance de exacerbação do lúpus ainda é tema de discussão, com diferenças observadas pelos investigadores. Porém, a maioria dos dados indica que os pacientes com LES têm piores resultados fetais do que indivíduos saudáveis. Hipertensão gestacional, retardo do crescimento e sofrimento fetal têm maior incidência nas pacientes com LES e podem determinar perda fetal ou parto prematuro. A pré-eclâmpsia pode contribuir para uma evolução desfavorável tanto para a mãe como para o feto e, por vezes, pode ser difícil distingui-la de uma exacerbação do lúpus associada à nefrite.

O lúpus neonatal é uma condição distinta que pode acometer filhos de mães com ou sem um diagnóstico de LES. A síndrome é caracterizada por lesões cutâneas ou bloqueio cardíaco congênito nos recém-nascidos e na presença de anticorpos anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB) (ou ambos) na mãe. A mortalidade de crianças com bloqueio cardíaco congênito é de 15% a 31%. O depósito de anti-Ro da classe IgG no coração fetal, que é um indicativo da passagem transplacentária de autoanticorpos maternos, assim como a presença de um denso tecido conjuntivo envolvendo o sistema de condução, foi demonstrado em autópsias. A avaliação pré-natal de mães com lúpus quanto à presença de anticorpos anti-Ro e anti-La é aconselhada, bem como um cuidadoso monitoramento por ecocardiografia fetal a partir da 16ª semana de gestação, no sentido de identificar defeitos da condução. Corticosteroides fluorados, como a dexametasona, mostraram-se eficazes na reversão do bloqueio cardíaco em alguns casos.

Síndrome de Anticorpos Antifosfolípides

Os anticorpos antifosfolípides constituem uma classe distinta de autoanticorpos que podem ser detectados em aproximadamente um terço dos pacientes com LES, mas também podem estar presentes em indivíduos que não possuem diagnóstico da doença (Capítulo 174). Embora esses anticorpos tenham sido considerados inicialmente como específicos para os fosfolípides de membranas celulares, principalmente após a exposição das membranas de células apoptóticas, muitas evidências demonstraram que a sua reatividade primária é contra proteínas ligadas a fosfolípides, especialmente a β_2GPI. Tanto na síndrome antifosfolípide primária como no LES, os anticorpos antifosfolípides

estão associados a tromboses venosas e arteriais. Além dos fenômenos trombóticos vasculares, as manifestações clínicas da síndrome antifosfolípide incluem a doença microangiopática trombótica glomerular, lesões de valvas cardíacas, livedo reticularis, trombocitopenia, anemia hemolítica e acometimento do SNC. Evidências recentes demonstram que esses autoanticorpos contribuem para a perda fetal e um menor crescimento devido a sua ligação à placenta, ativação do sistema do complemento e indução de inflamação. A síndrome antifosfolípide catastrófica, onde existe a súbita evolução para trombose multissistêmica (três ou mais órgãos), é resistente ao tratamento de anticoagulação e é fatal em aproximadamente 50% dos casos.

Diagnóstico

Classificação

Os critérios para a classificação de pacientes com LES para fins de estudos clínicos foram elaborados pelo American College of Rheumatology, em revisão completa publicada em 1982 e atualizada em 1997 (Tabela 274-5). Os critérios incluem 11 características que englobam manifestações do envolvimento de pele e mucosas, artrite, serosite, quadros renais, manifestações neurológicas, alterações hematológicas, imunológicas e um título anormal do ANA, sendo que pelo menos quatro critérios são necessários para classificação como LES. O ANA tem baixa especificidade, mas aumenta a sensibilidade dos critérios por ser positivo em praticamente todos os pacientes com lúpus. Esses critérios não se destinam ao uso como critérios diagnósticos, porque mais de 50% dos pacientes com LES podem não preencher quatro critérios em um determinado momento, ainda que todos eles satisfaçam esses critérios na evolução da doença. Os critérios são úteis para lembrar o clínico quanto às características mais típicas do LES, mas um histórico minucioso que aborda uma revisão detalhada dos sistemas acometidos e dos fatores desencadeantes, bem como histórico familiar, é essencial para a suspeita de um diagnóstico de LES. Um cuidadoso histórico medicamentoso também deve ser obtido, uma vez que diversas drogas podem desencadear uma síndrome semelhante ao lúpus. A procainamida e a hidrazalina determinam um maior risco de desenvolvimento de lúpus, e quinidina, isoniazida, minociclina e interferon recombinado apresentam um risco menor. No início dos sintomas clínicos pode-se não se ter certeza do diagnóstico de LES, porque muitas das manifestações sistêmicas do lúpus podem simular outras condições, principalmente infecções virais e malignidade, e apenas alguns dos sintomas clínicos típicos podem estar presentes naquele momento. A característica importante do LES é a sua natureza multissistêmica associada a uma sorologia típica. O diagnóstico diferencial do LES inclui outras doenças reumatológicas, como artrite reumatoide e vasculites; infecções, inclusive artrite gonocócica, infecção por parvovírus B19 e mononucleose; doença inflamatória intestinal; púrpura trombocitopênica trombótica; reações a drogas; e condições malignas, especialmente linfomas.

Tabela 274-5

Atualização dos critérios revisados de 1982 para classificação de lúpus eristematoso sistêmico

CRITÉRIO*	DEFINIÇÃO
1. Erupção malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, que tende a poupar o sulco nasolabial
2. Erupção cutânea discoide	Manchas eritematosas elevadas com descamação ceratósica aderida e tampões foliculares; formação de cicatrizes atróficas pode ocorrer em lesões mais antigas
3. Fotossensibilidade	Erupção resultante de uma reação incomum à luz solar, por histórico ou observação por médico
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaringe, geralmente indolor, observada por médico
5. Artrite	Artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor e edema
6. Serosite	A. Pleurite – histórico convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado por médico ou evidência de derrame pleural ou B. Pericardite – documentada por eletrocardiograma, atrito auscultado ou evidência de derrame pericárdico
7. Distúrbio renal	A. Proteinúria persistente maior que 0,5 g/dia ou maior que 3+ se a quantificação não for realizada ou B. Cilindros Célulares – pode ser eritrocitário, de hemoglobina, granular, tubular ou mistos
8. Distúrbio neurológico	A. Convulsão – na ausência de causa medicamentosa ou distúrbios metabólicos conhecidos; por exemplo, uremia, cetoacidose, ou desequilíbrio eletrolítico ou B. Psicose—na ausência de causa medicamentosa ou distúrbios metabólicos conhecidos; por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico
9. Distúrbio hematológico	A. Anemia hemolítica – com reticulocitose *ou* B. Leucopenia – menor do que 4.000/mm^3 no total, em 2 ou mais ocasiões *ou* C. Linfopenia – menor do que 1.500/mm^3 no total, em 2 ou mais ocasiões *ou* D. Trombocitopenia – menor do que 100.000/mm^3 no total, na ausência de causa medicamentosa
10. Distúrbio imunológico	A. Excluído na atualização de 1997 B. Anticorpo anti-DNA: anticorpo contra DNA nativo em título anormal *ou* C. Anti-Sm: presença de anticorpo contra antígeno nuclear Sm *ou* D. Achado positivo de anticorpos antifosfolípides baseados em (1) nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM; (2) um teste positivo para anticoagulante lúpico utilizando um método-padrão; ou (3) um teste sorológico falso-positivo para sífilis sabidamente positivo, por pelo menos seis meses e confirmado pela imobilização do *Treponema pallidum* ou teste de absorção do anticorpo do treponema (FTA-ABS). Os métodos-padrão devem ser utilizados no teste para presença de antifosfolípide (modificado na atualização de 1997)
11. Anticorpo antinuclear	Um título anormal de anticorpos antinucleares por imunofluorescência ou ensaio equivalente, em qualquer momento e na ausência de drogas associadas à síndrome de "lúpus induzido por droga".

*A classificação proposta se baseia em onze critérios. Com o propósito de identificar pacientes em estudos clínicos, uma pessoa deve ser apontada com lúpus eritematoso sistêmico se quatro ou mais dos onze critérios estiverem presentes, de maneira seriada ou simultanea, durante qualquer período de observação.

De Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271.

Achados Laboratoriais

Os testes laboratoriais podem ser muito úteis para o diagnóstico de LES. Todos os elementos celulares do sangue podem ser afetados no lúpus, de forma que o hemograma completo é essencial no auxílio do diagnóstico e no tratamento. Um tempo parcial de

tromboplastina prolongado pode indicar a presença de anticorpos antifosfolípides patogênicos (Capítulo 174). Esses anticorpos também se associam a um resultado falso-positivo no teste sorológico para sífilis, observação esta que possui interesse histórico.

A avaliação do acometimento renal no LES inclui como rotina o exame de urina com análise microscópica do sedimento urinário, ureia e creatinina séricas, e urina de 24 horas para a medida de proteínas e de creatinina. Uma albumina sérica baixa é compatível com proteinúria persistente e uma GN membranosa, enquanto cilindros eritrocitários e leucocitários no sedimento urinário sugerem uma GN proliferativa. A biópsia renal pode ser realizada quando o seu resultado puder determinar decisões terapêuticas, pois a classificação patológica das características da doença renal pode fornecer informações prognósticas.

A velocidade de hemossedimentação (VHS), embora seja um parâmetro muito inespecífico de inflamações sistêmicas, deve ser monitorada, pois pode indicar atividade de doença em muitos pacientes. É interessante notar que a proteína C reativa, uma proteína de fase aguda, traz poucas informações no LES, porque muitas vezes é mais baixa em comparação a uma VHS realizada na mesma ocasião.

A análise e o monitoramento dos testes sorológicos característicos do lúpus podem corroborar para o diagnóstico do LES e, em alguns casos, podem ajudar na avaliação da atividade da doença. O teste do ANA é positivo em praticamente todos os pacientes e não precisa ser repetido uma vez confirmado a sua positividade (Tabela 274-6). Anticorpos anti-DNA de dupla hélice são frequentes no LES, e estudos demonstraram que o monitoramento dos seus títulos pode ser útil para a avaliação da atividade da nefrite lúpica. Autoanticorpos específicos contra proteínas que se associam a ácidos nucleicos intracelulares podem estar presentes em muitos pacientes e reforçar a possibilidade de um diagnóstico de LES. Os anticorpos anti-Sm têm alta especificidade para LES e, juntamente com os anticorpos anti-RNP, reagem com o spliceossoma. Os anticorpos anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB) são específicos de proteínas de partículas que possuem RNA e são comuns em pacientes com síndrome de Sjögren, mães de recém-nascidos com lúpus neonatal, além de ser uma característica do LES. É útil documentar a presença de anticorpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro e anti-La quando do diagnóstico de LES, mas os títulos desses autoanticorpos não auxiliam no monitoramento da atividade da doença.

Tabela 274-6

Autoanticorpos associados a lúpus eritematoso sistêmico

ANTÍGENO ALVO	FREQUÊNCIA APROXIMADA
Antígenos nucleares	99
dsDNA	70
Sm	38
RNP (U1-RNP)	33
Ro (SSA)	49
La (SSB)	35
Fosfolípides	21
Ribosomal P	10

As proteínas do sistema do complemento são ativadas por imunocomplexos, como aqueles que se formam em pacientes com LES. Os produtos de ativação que decorrem da clivagem enzimática dos componentes do complemento promovem inflamação diretamente, ligando-se a receptores na superfície celular de fagócitos mononucleares, e indiretamente, agindo como agentes quimiotáxicos no recrutamento de células inflamatórias. A diminuição dos dois componentes mais estáveis do complemento, o C3 e o C4, pode ser medida no soro, sendo esta redução dos níveis de C3 e C4 indicativa de maior consumo e maior atividade de doença. Alguns laboratórios usam também como medida funcional a detecção da atividade total do complemento hemolítico (CH_{50}).

Uma avaliação clínica global determinada por cuidadoso histórico e exame físico associado a exames sanguíneo, urinário e sorológico suportam o diagnóstico de LES. Deve-se reconhecer que existe uma heterogeneidade da doença entre os pacientes e que diferentes combinações das manifestações clínicas podem ocorrer em um mesmo indivíduo. Como observado em muitas outras doenças sistêmicas, infecções e malignidades, por terem um quadro clínico semelhante, devem ser incluídas no diagnóstico diferencial até a certeza do diagnóstico de LES.

Tratamento Rx

Embora atualmente se tenha o conhecimento dos fatores genéticos de risco para LES, ainda não é possível predizer quem poderá desenvolver a doença, e uma vez feito o seu diagnóstico, aconselhamento e educação permanentes são fundamentais para o adequado tratamento dos pacientes com LES. Os pacientes devem ser instruídos a evitar os desencadeantes conhecidos de exacerbações da doença, como a luz ultravioleta e os antibióticos à base de sulfa, e devem ser instruídos da necessidade para repouso adequado. A gestação deve ser vista com cautela e depende de um monitoramento cuidadoso. Os pacientes podem ser informados sobre os dados que indicam que os agentes contraceptivos orais[1] e terapia de reposição de estrogênio[2] não contribuem para as exacerbações da doença.

Terapia Médica Convencional

As manifestações clínicas do lúpus que não envolvem órgãos e sistemas importantes podem muitas vezes ser tratadas com drogas anti-inflamatórias não hormonais, corticosteroides em baixas doses e antimaláricos. Os corticosteroides são drogas imunossupressoras que modulam muitas funções dos linfócitos e monócitos, inclusive a produção de citocinas pró-inflamatórias. A prednisona oral em doses que variam de 5 a 30 mg ao dia é eficaz no tratamento de sintomas constitucionais, artralgias, pericardites e pleurites, e dos quadros cutâneos. Os corticosteroides tópicos podem, por vezes, ser utilizados nas lesões cutâneas. Para uma doença mais grave, especialmente nefrite ativa, manifestações do sistema nervoso central ou vasculite sistêmica, o controle da atividade da doença pode ser obtido com prednisona 60 mg ao dia ou metilprednisolona intravenosa 1 g diária por três dias. Embora sejam efetivos, os corticosteroides também possuem toxicidades que aumentam a morbidade do lúpus. A ampla imunossupressão decorrente do uso dessas drogas contribui para a maior suscetibilidade a infecções que é uma característica intrínseca do LES. Osteonecrose, fraturas por osteoporose, cataratas subcapsulares posteriores, diabetes, miopatias, hipertensão, hipoadrenalismo e distúrbios emocionais são outros efeitos deletérios do uso dos corticosteroides.

Os agentes antimaláricos, principalmente a hidroxicloroquina na dose de 200 a 400 mg/dia, têm sido utilizados para o controle das manifestações cutâneas e artralgias há muito tempo e agora são utilizados rotineiramente nos pacientes com lúpus. Um importante estudo canadense demonstrou maior frequência de exacerbações da doença nos pacientes que suspenderam a hidroxicloroquina, por isso o seu uso é sugerido em outras manifestações clínicas do lúpus. A hidroxicloroquina vem sendo associada a uma diminuição da incidência de trombose, mecanismo que pode afetar a vasculopatia e os danos terminais a órgãos. Outro potencial mecanismo de ação se relaciona aos TLR, que são responsáveis pela ativação da resposta imune inata. Os efeitos dos antimaláricos sobre a acidificação das vesículas intracelulares nos quais os receptores TLR se associam a seus ligantes podem inibir a ativação das células imunes mediada por ácidos nucleicos estimuladores. As drogas antimaláricas são bem toleradas. Como elas raramente podem determinar uma toxicidade ocular, exames oftalmológicos devem ser realizados no início desta terapia e, posteriormente, a cada seis a 12 meses.

Além de se controlar a autoimunidade e a inflamação no LES, é de fundamental importância o controle adequado da hipertensão quando do seu aparecimento. Nos pacientes com histórico de trombose, que geralmente têm anticorpos antifosfolípides, é recomendada a varfarina.

Agentes Imunossupressores

Agentes Alquilantes

Aproximadamente 33% dos pacientes com lúpus recebem alguma terapia citotóxica durante a evolução da sua doença. A ciclofosfamida é a droga citotóxica mais estudada e confiável para o tratamento de manifestações graves do lúpus, especialmente a

nefrite lúpica e as manifestações do sistema nervoso central. Estudos realizados nos National Institutes of Health na década de 1980 determinaram as recomendações padrões do uso endovenoso de ciclofosfamida, 0,5 a 1 g/m^2 da área de superfície corporal, mensalmente por seis meses seguida por doses trimestrais por dois anos. A ciclofosfamida é geralmente administrada junto com a prednisona oral, cujas doses são gradativamente reduzidas e, por vezes, em associação com pulsos de metilprednisolona. Embora esse regime seja frequentemente eficaz para o controle da GN, não se demonstrou um aumento global na sobrevida dos pacientes, e a ciclofosfamida está associada à maior toxicidade que inclui citopenias, infecção, insuficiência gonadal e malignidades. Estudos clínicos recentes sugerem esquemas imunossupressores modificados, como a indução com ciclofosfamida por seis meses seguida da manutenção com drogas imunossupressoras menos tóxicas, como azatioprina[3] ou micofenolato mofetil (MMF). A ciclofosfamida é contraindicada para mulheres grávidas.

Inibidores da Síntese de Purinas

A azatioprina tem sido utilizada no tratamento da nefrite lúpica e como droga poupadora de corticosteroides no LES há muitos anos. A azatioprina inibe a síntese de DNA e inibe as principais vias de sinalização nos linfócitos T. A azatioprina é comumente administrada na dose oral de 2 a 3 mg/kg/dia. A toxicidade da azatioprina é principalmente dirigida à medula óssea, acarretando citopenias, assim como ao fígado, levando a alterações de transaminases. Seu uso é raramente associado ao linfoma não Hodgkin (Capítulo 191). Pode ser usada com segurança em mulheres grávidas.

O MMF é um inibidor que se liga à isoforma da inosina monofosfato desidrogenase que está envolvido na síntese de purinas em linfócitos ativados. É bem documentada a sua utilidade na inibição da rejeição a aloenxertos. Ensaios clínicos recentes compararam o MMF à ciclofosfamida intravenosa na terapia de indução da nefrite lúpica e os resultados indicaram uma eficácia do MMF tão boa ou melhor que a da ciclofosfamida em pacientes com GN membranoproliferativa ou membranosa.[4] Conforme observado anteriormente, o MMF também pode ser útil no tratamento de manutenção da nefrite lúpica, depois do período de indução com ciclofosfamida.

Metotrexato

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico comumente usado na artrite reumatoide. Um ensaio duplo-cego, randomizado e placebo-controlado de metotrexato oral (15 a 25 mg/semana por seis meses) no LES demonstrou controle da doença, permitindo a redução da dose de prednisona. As manifestações clínicas que mais responderam foram as cutâneas e as articulares.

Terapias Auxiliares e Outras Terapias

Gamaglobulina Intravenosa

Embora ensaios controlados de gamaglobulina intravenosa não estejam disponíveis, alguns relatos de casos e a experiência clínica indicam que a administração do *pool* de

IgG pode ser eficaz no controle da atividade em doença refratária a outras terapêuticas. Um esquema consiste na administração da dose de 2 g/kg fracionada em três a cinco dias. Vários mecanismos são propostos para essa terapia, incluindo o bloqueio dos receptores Fc, a modulação da função dos linfócitos pelos receptores Fc, o aumento do catabolismo de imunoglobulinas patogênicas e as ações do anticorpo anti-idiotipo, que é um componente da IgG administrada.

Plasmaférese

A remoção de anticorpos patogênicos e de imunocomplexos é o objetivo principal da plasmaférese, porém ainda são poucos os dados que suportam a utilidade desta terapia. Apesar disso, a plasmaférese pode ser de utilidade nos pacientes com lúpus que apresentam complicações com risco de vida e cujas manifestações são claramente atribuídas a autoanticorpos patogênicos. Em particular, a plasmaferese pode ser efetiva nos casos da púrpura trombocitopênica trombótica associada ao LES (Capítulo 175).

Terapias Biológicas

Terapias biológicas (Capítulo 35) estão sendo investigadas em ensaios clínicos, mas apenas um agente se mostrou bem-sucedido em estudos fase III. O belimumabe, um anticorpo monoclonal, bloqueia sobrevida da célula B e a sua diferenciação. Em dose de 1 a 10 mg intravenosamente nos dias um e 28 e, posteriormente a cada 28 dias durante 48 semanas, o Belimumab mostrou redução na atividade da doença tanto por medidas validadas quanto na avaliação global do médico, além de diminuição dos níveis de autoanticorpos.[5] As situações clínicas que são mais apropriadas para o uso de Belimumab, que foi recentemente aprovado pela U.S. Food and Drug Administration, serão determinadas no futuro por ensaios clínicos e experiência clínica. Agentes adicionais ainda sob investigação focam como alvos a ativação das células T, células B e citocinas. O rituximabe, um anticorpo monoclonal específico para o CD20 da superfície da célula B, está aprovado para uso em linfomas de células B e tem sido usado em alguns pacientes com LES que são pouco responsivos às outras terapias. O rituximabe depleta as células B por meses e pode limitar a ativação das células T por eliminar as células B ativadas que se servem como células apresentadoras de antígenos. Entretanto, ensaios clínicos controlados de rituximabe no lúpus não mostraram eficácia. Outros agentes que bloqueiam a diferenciação de células B e a sua sobrevida ou que possuem como alvo moléculas de superfície de células B estão em estudo. Alvos das células T incluem o CD28 e o coestimulador indutível (ICOS), uma molécula de superfície das células T da mesma família do CD28 e CTLA4. O bloqueio da ativação das células T por CTLA4-Ig, um inibidor solúvel da ligação do CD28, ou inibidor da interação de ligantes de ICOS-ICOS podem inibir a diferenciação de linfócitos B no centro germinativo. Anticorpos monoclonais específicos para a maioria das isoformas de interferon-α são estudados e representam uma abordagem racional em vista do aumento do interferon em muitos pacientes com LES. A IL-6 e o interferon-γ representam alvos de citocinas também em avaliação.

Perspectivas Futuras

Recentes avanços na imunologia básica associados à detalhada caracterização molecular e clínica de populações de pacientes com LES despertam a atenção para o papel de fatores coadjuvantes no desencadeamento da ativação da resposta imune inata por receptores TLR. Ainda não são conhecidos os principais desencadeadores dessa resposta, mas uma profusão de dados corrobora a produção do interferon tipo I como uma importante consequência da ativação imune que tem impacto sobre muitos aspectos da função dos linfócitos, incluindo a indução de respostas imunes específicas de autoantígenos. Além das terapias biológicas dirigidas contra linfócitos T e B atualmente em andamento, existe a possibilidade futura de serem elaboradas terapias que possam inibir a ativação dos receptores TLR, reduzindo os componentes de sinalização dos TLRs ou mesmo o próprio interferon tipo I. O reconhecimento de que o sistema do complemento contribui de modo essencial para a inflamação desencadeada por anticorpos antifosfolípides, assim como pelos imunocomplexos, proporciona outros alvos que poderiam ser inibidos pela terapêutica, diminuindo os danos teciduais. A continuidade da investigação dos fatores genéticos e ambientais que contribuem para a suscetibilidade à doença pode permitir a identificação dos indivíduos de risco para LES e pode elucidar os estímulos básicos que levam à autoimunidade. A identificação de marcadores biológicos que refletem ou até mesmo preveem exacerbações da doença podem proporcionar um melhor manuseio terapêutico de pacientes com lúpus.

Prognóstico

Embora a sobrevida dos pacientes com diagnóstico de LES tenha aumentado, o lúpus continua sendo uma doença potencialmente fatal. O LES apresenta um padrão bimodal de mortalidade, onde os óbitos no primeiro ano são atribuíveis à atividade de doença e a infecções, e a mortalidade tardia é atribuída à doença cardiovascular aterosclerótica. Estudos recentes estimam uma taxa de sobrevida de cinco anos superior a 90%, em que a melhora no tratamento clínico provavelmente contribuiu para melhor evolução, em contraste com estudos anteriores, em que as taxas de sobrevida de 10 anos eram de 85%. Entretanto, após o diagnóstico de LES, é raro se observar uma remissão prolongada. De um total de 702 pacientes registrados na clínica de lúpus de um grupo no Canadá, apenas 6,5% tiveram remissão completa (escore de 0 no SLE Disease Activity Index) e somente 1,7% tiveram remissão mantida por pelo menos cinco anos sem nenhum tratamento. A presença de qualquer dano permanente a órgãos no primeiro ano após o diagnóstico de LES está associada a uma menor sobrevida em 10 anos (75% *versus* 95% daqueles sem danos permanentes a órgãos). Com relação à evolução renal, um nível elevado de creatinina sérica por ocasião do diagnóstico está relacionado a uma pior evolução final.

Recentes estudos de populações minoritárias nos Estados Unidos demonstraram que os fatores preditores de maior atividade inflamatória da doença incluem as etnias hispânica e afro-americana, ausência de seguro de saúde e apoio social deficiente. A raça negra e os anticorpos anti-DNA de dupla hélice também se mostraram preditores de maior atividade, assim como maior atividade prévia da doença.

Dados de um estudo multicêntrico com quase 10.000 pacientes sugerem um maior risco de malignidade hematológica em pacientes com LES, especialmente o linfoma não Hodgkin. Os fatores prognósticos de pior evolução fetal em mães grávidas com lúpus são a doença renal materna e a hipertensão.

Grau A

1. Petri, M., Kim, M. Y., Kalunian, K. C., et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005; 353:2550–2558.
2. Sanchez-Guerrero, J., Gonzalez-Perez, M., Durand-Carbajal, M., et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:3070–3079.
3. Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D'Crus, D., et al. The 10 year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:61–64.
4. Appel, G. B., Contreras, G., Dooley, M. A., for the Aspreva Lupus Management Study Group, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:1103–1112.
5. Navarra, S. V., Guzmán, R. M., Gallacher, A. E., et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2011; 377:721–731.

Leituras sugeridas

Bomback, A. S., Appel, G. B. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:2028–2035. *Análise enfatizando a ciclofosfamida, micofenolato mofetil e azatioprina.*

Chang, C., Gershwin, M. E. Drugs and autoimmunity: a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmunity*. 2010; 34:j266–j275. *Uma ampla análise dos fármacos associados à indução de lúpus, incluindo a consideração de possíveis mecanismos patogênicos.*

Crispin, J. C., Liossis, S. N., Kis-Toth, K., et al. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*. 2010; 16:47–57. *Entendimento recente de contribuições genéticas, imunológicas e ambientais para a patogenia de LES e seu potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos.*

Elbirt, D., Sthoeger, D., Asher, I., et al. The management of systemic lupus erythematosus: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28:330–336. *Análise dos anti-inflamatórios, antimaláricos e imunossupressores, bem como novos agentes biológicos.*

Kozora, E., Filley, C. M. Cognitive dysfunction and white matter abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011; 17:385–392. *Correlação clínico-patológica na doença neuropsiquiátrica LES.*

Ronnblom, L., Elkon, K. B. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:338–347. *Análise dos candidatos promissores a alvos terapêuticos, com foco em fator de ativação de células B, interferon-α e fator de necrose tumoral.*

Skamra, C., Ramsey-Goldman, R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol*. 2010; 5:75–100. *Análise da ligação entre LES e doença cardiovascular aterosclerótica e variáveis específicas da LES que contribuem para o risco cardiovascular.*

No Brasil

O principal estudo que objetivou determinar a incidência de lúpus eritematoso

sistêmico no Brasil foi realizado em uma comunidade urbana na cidade de Natal, Rio Grande do Norte. A incidência calculada foi de 8,7 casos/100.000/ano (95% CI 6.3-11,7). No total de casos, 38 eram do sexo feminino com taxa de 14,1/100.000/ano (95% CI 10.0-19,3) e cinco do sexo masculino com taxa de 2,2 casos/100.000/ano (95% CI 0.7-5,2). A média de idade dos casos novos foi de 31,8 anos (95% CI 27.8-35,8) sendo de 31,4 e de 35,0 anos para mulheres e homens, respectivamente. Este trabalho sugere que existe maior incidência em regiões tropicais.

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Brasil é semelhante às dos demais países da América Latina, conforme estudo epidemiológico do Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), e existe maior incidência das manifestações cutâneas e articulares. Maior prevalência de baixo nível socioeconômico e de menor grau de escolaridade é identificada em todas as populações latino-americanas estudadas.

O Comitê de Lúpus da Sociedade Brasileira de Reumatologia revisou o Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico, que fornece uma ampla atualização da terapêutica de todas as manifestações clínicas da doença bem como dados nacionais de relevância. Considerando os aspectos climáticos do nosso país e sabendo que a radiação ultravioleta B é responsável pela fotossensibilidade desencadeante das lesões cutâneas da doença, protetores solares com fator de proteção solar (FPS) de no mínimo 15 devem ser utilizados em quantidade generosa pela manhã e reaplicados mais de uma vez ao dia.

O Consenso ressalta também que o tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e depende dos órgãos/sistemas acometidos, bem como da gravidade destes. Frente aos múltiplos comprometimentos, o tratamento deverá ser orientado para aquele de maior gravidade.

Recomenda-se que os glicocorticoides devam ser utilizados na menor dose efetiva para o controle da atividade inflamatória da doença, com redução gradual de sua dose assim que possível, devido aos vários efeitos colaterais. Independentemente do tipo de manifestação, o uso contínuo de antimaláricos, preferencialmente do sulfato de hidroxicloroquina, é indicado com a finalidade de reduzir a atividade da doença e tentar poupar o uso de corticoides. O difosfato de cloroquina, que é disponível em vários estados do país, também se mostrou efetivo no controle da atividade inflamatória da doença. Além disso, a manutenção deste medicamento promove melhora das alterações do perfil lipídico decorrentes da doença e da corticoterapia.

A suplementação da vitamina D deve ser considerada nos pacientes, uma vez que um déficit pode ocorrer após fotoproteção e também com o uso de antimaláricos, sendo este ainda maior quando da presença de quadros renais.

A atividade física regular visando à melhora do condicionamento físico deve ser estimulada, pois reduz o risco cardiovascular e promove melhora da fadiga e da qualidade de vida. Medidas para um controle rigoroso dos fatores de risco para aterosclerose, como diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade devem ser instituídas e merecerem atenção especial na abordagem dos pacientes.

Bibliografia

Borba, E. F., Bonfa, E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001; 28:780–785.

Borba, E. F., Carvalho, J. F., Bonfá, E. Mechanisms of dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2006; 13(2-4):203–208.

Borba, E. F., Latorre, L. C., Brenol, J. C.T., Kayser, C., Silva, N. A., Zimmermann, A. F., Pádua, P. M., Costallat, L. T.L., Bonfá, E., Sato, E. I. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2008; 48(4):196–207.

Cairoli, E., Rebella, M., Danese, N., Garra, V., Borba, E. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*. 2012; 21(11):1178–1182.

Pons-Estel, B. A., Catoggio, L. J., Cardiel, M. H., Soriano, E. R., Gentiletti, S., Villa, A. R., Abadi, I., Caeiro, F., Alvarellos, A., Alarcón-Segovia, D. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(1):1–17.

Sachet, J. C., Borba, E. F., Bonfá, E., Vinagre, C. G., Silva, V. M., Maranhão, R. C. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus*. 2007; 16(4):273–278.

Vilar, M. J., Sato, E. I. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002; 11(8):528–532.

Esclerose sistêmica (esclerodermia)

John Varga

Definição

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença reumática de causa desconhecida. Afeta mais comumente mulheres de meia-idade e é associada a uma considerável morbidade e mortalidade. A esclerose sistêmica tem manifestações clínicas diversas e segue um curso crônico e frequentemente progressivo. A marca característica da ES é espessamento e endurecimento da pele (esclerodermia), mas a maioria dos pacientes também apresenta anormalidades características nos pulmões, trato gastrointestinal, rins e coração. Em seus estágios iniciais, a ES está associada a proeminentes características autoimunes e inflamatórias e função vascular alterada. Com o passar do tempo, alterações estruturais em pequenos vasos sanguíneos e fibrose progressiva em múltiplos órgãos ocorrem e causam disfunção de órgãos. Embora não haja cura para ES, as estratégias atuais de tratamento podem controlar efetivamente os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida. A presença de esclerodermia (pele espessada) distingue a ES de outras doenças reumáticas e autoimunes, mas o espessamento da pele também é uma característica proeminente de formas localizadas de esclerodermia e de múltiplas condições não relacionadas (Tabela 275-1).

Tabela 275-1

Condições com espessamento de pele esclerodermia-símile

Esclerose sistêmica (ES)
ES cutânea limitada
ES cutânea difusa
Esclerodermia localizada
Morfeia (placas, gutata, generalizada)
Morfeia pan-esclerótica
Esclerodermia linear "golpe de sabre"
Escleredema e escleredema diabético
Escleromixedema (mucinose papular)
Síndrome fibrosante nefrogênica (dermopatia fibrosante nefrogênica, fibrose sistêmica nefrogênica)
Doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica
Fasciite difusa com eosinofilia (doença de Shulman, fasciite eosinofílica)
Síndrome de eosinofilia-mialgia
Condições ES-símile induzidas quimicamente
Doença induzida por cloreto de vinil, outros solventes
Fibrose cutânea induzida por pentazocina
Outras drogas
Síndrome paraneoplásica

Classificação

Esclerose Sistêmica

A esclerose sistêmica é comumente classificada em dois subtipos principais: ES cutânea difusa (EScd) e ES cutânea limitada (EScl). Esses subtipos de doença são definidos pelo padrão do envolvimento de pele e são associados a manifestações clínicas e laboratoriais distintas (Tabela 275-2). Na EScl, o envolvimento da pele é restrito aos dedos, extremidades distais e face, e o tronco é poupado. A ES cutânea difusa é caracterizada pelo envolvimento da pele proximal aos cotovelos e joelhos, incluindo o tronco, bem como as extremidades distais. A ES cutânea difusa é de maneira geral rapidamente progressiva com fibrose pulmonar precoce e pode apresentar insuficiência renal aguda. Em contraste, pacientes com EScl desenvolvem fenômeno de Raynaud muito antes das outras manifestações aparecerem. Um subgrupo de pacientes com EScl apresenta calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia (esclerodermia dos dedos) e telangiectasia, e é classificado como síndrome de CREST. Pacientes com a síndrome de CREST geralmente têm um curso indolente e um bom prognóstico. Em alguns pacientes, o fenômeno de Raynaud e outras características clínicas e achados laboratoriais da ES ocorrem na ausência de espessamento cutâneo óbvio. Esta entidade é denominada ES *sine escleroderma*.

Tabela 275-2

Classificação da esclerose sistêmica

CARACTERÍSTICAS	ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA LIMITADA	ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA DIFUSA
Espessamento da pele	Limitada aos dedos das mãos, distal aos cotovelos, face; progressão lenta	Difusa: dedos, extremidades, face, tronco; progressão rápida; atritos tendíneos
Fenômeno de Raynaud	Precede o envolvimento da pele; associado a isquemia crítica	O início pode ser coincidente ou subsequente às alterações da pele
Fibrose pulmonar	Ocasional, moderada	Frequente, precoce e grave
Hipertensão pulmonar arterial	Frequente, tardia, pode ser isolada	Pode ocorrer, muitas vezes em associação com fibrose pulmonar
Crise renal esclerodérmica	Muito rara	Ocorre em 15%; precoce
Calcinose cutânea	Frequente, proeminente	Infrequente
Autoanticorpos característicos	Anticentrômero	Antitopoisomerase I (Scl-70), anti-RNA polimerase III

Doença Mista do Tecido Conjuntivo

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é uma síndrome de sobreposição descrita pela primeira vez em 1971 que é caracterizada por manifestações de lúpus eritematoso sistêmico (LES), ES e miosite, todas ocorrendo no mesmo paciente. Na fase precoce, a maioria dos pacientes tem fenômeno de Raynaud em associação com edema das mãos e evidência de doença inflamatória do músculo. Com o passar do tempo, esses pacientes sequencialmente manifestam outras características de doenças do tecido conjuntivo, incluindo pericardite, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, neuropatia e hipertensão arterial pulmonar. Artrite erosiva não ocorre. Por outro lado, alguns pacientes desenvolvem envolvimento renal agudo semelhante a crise renal esclerodérmica. No estágio inicial deste distúrbio, muitas vezes é difícil predizer se o paciente irá evoluir para o desenvolvimento de uma doença do tecido conjuntivo, como ES ou LES, ou será, por fim, diagnosticado com DMTC. Uma característica diagnóstica essencial da DMTC é a presença no soro de autoanticorpos altamente característicos com especificidade contra U1-ribonucleoproteína (U1-RNP). A maioria dos pacientes com DMTC tem títulos muito altos de autoanticorpos anti-U1-RNP (geralmente superior a 1:1.000). Algumas das manifestações da DMTC respondem a terapia com corticosteroide. Pacientes com DMTC geralmente apresentam melhor prognóstico do que aqueles com ES.

Esclerodermia Localizada

Esclerodermia localizada refere-se a uma família de condições cutâneas geralmente benignas, que afetam principalmente crianças. Essas condições são caracterizadas por discretas áreas de espessamento cutâneo na ausência do fenômeno de Raynaud ou envolvimento sistêmico. A pele na lesão tem alteração na cor e é endurecida e histologicamente pode ser indistinguível da ES. A esclerodermia localizada pode ocorrer

como uma ou múltiplas placas isoladas de espessamento (morfeia) ou como uma coalescência de múltiplas placas (morfeia generalizada). As lesões são geralmente assimétricas na distribuição e poupam os dedos. Alguns indivíduos apresentam espessamento extenso e incapacitante (morfeia pan-esclerótica). O espessamento da pele pode seguir uma distribuição linear, mais comumente nas extremidades inferiores (esclerodermia linear). Em crianças, esclerodermia linear pode ser complicada por retardo de crescimento e contraturas articulares.

Epidemiologia

A ES ocorre como uma doença esporádica com uma distribuição mundial e afeta todas as raças. A incidência é de nove a 19 casos por milhão por ano, com uma estimativa de 100.000 casos nos Estados Unidos. Estudos de vários países sugerem que a incidência da ES está aumentando, principalmente entre as mulheres. Assim como outras doenças do tecido conjuntivo, a ES mostra uma acentuada predominância feminina na idade reprodutiva e declina após a menopausa. A idade mais comum de início é de 30 a 50 anos, tanto para a forma cutânea difusa como para a limitada. Os afro-americanos apresentam uma incidência maior do que os brancos e uma idade de início mais precoce, e são mais propensos a apresentar a forma cutânea difusa da ES associada a envolvimento pulmonar intersticial e pior prognóstico.

Etiologia e Exposição Ambiental e Ocupacional

Embora a causa da ES seja desconhecida, o início é comumente atribuído a uma interação entre fatores ambientais e suscetibilidade genética. Fatores desencadeantes ambientais suspeitos incluem agentes infecciosos e exposições ocupacionais, dietéticas, médicas e relacionadas ao estilo de vida. Pacientes com ES possuem níveis séricos elevados de anticorpos contra citomegalovírus (CMV) e parvovírus B19. Como alguns autoanticorpos associados a ES apresentam reação cruzada com certos epítopos virais, mimetismo molecular tem sido considerado uma possível ligação patogenética entre infecção viral e ES.

Surtos epidêmicos de síndromes ES-símile têm sido associados a exposições tóxicas específicas. O surto da síndrome do óleo tóxico na década de 1980 afetou mais de 20.000 indivíduos na Espanha. A síndrome era caracterizada por espessamento cutâneo e neuropatia crônicos, e o surto foi associado a ingestão de óleo de colza contaminado usado para cozinhar. Um surto de síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM), uma década depois, foi associado a ingestão de suplementos alimentares de L-triptofano utilizados para a insônia, perda de peso e outras indicações. A síndrome era caracterizada por eosinofilia no sangue periférico e mialgia grave na fase aguda, seguida por espessamento cutâneo difuso ES-símile intratável. Nem a síndrome do óleo tóxico nem a SEM estavam associadas a fenômeno de Raynaud ou autoanticorpos específicos relacionados a ES.

Exposições ocupacionais aparentemente associadas a ES incluem sílica (em mineiros), cloreto de polivinil, resinas epóxi e hidrocarbonetos aromáticos, como tolueno e tricloroetileno. Algumas drogas, incluindo bleomicina, pentazocina, terapia de reposição hormonal, cocaína e inibidores do apetite, têm sido associadas a ES e hipertensão arterial

pulmonar. Embora estudos anteriores tenham sugerido uma possível associação da ES com implantes mamários, investigações epidemiológicas em larga escala falharam em estabelecer um risco aumentado.

Fatores Genéticos

Uma contribuição genética para a suscetibilidade a ES é indicada pelo fato de que 1,6% dos pacientes têm um parente de primeiro grau com ES, uma taxa de prevalência substancialmente mais alta do que da população geral (0,026). De fato, histórico familiar é o fator de risco mais forte identificado para ES. O risco para outras doenças autoimunes também está aumentado entre parentes de pacientes com ES. Investigações genéticas na ES até o momento têm usado a abordagem do gene candidato. Estudos caso-controle de genes de suscetibilidade autoimune indicaram uma associação da ES com *STAT4*, *IRF4*, *PTPN22* e *BANK1*, e com os genes do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, da enzima conversora de angiotensina (ECA), da endotelina-1, de fatores de crescimento e seus receptores, e de proteínas da matriz extracelular. Estes achados sugerem que a ES é uma doença poligênica complexa na qual múltiplos *locus* genéticos exercem pequenos efeitos individuais na suscetibilidade à doença. Um recente estudo de associação genômica (GWAS) em uma população de ascendência europeia identificou múltiplos *locus* de suscetibilidade associada a ES. Um destes é CD247, um componente do complexo do receptor de células T-CD3 que já havia sido associado a suscetibilidade ao LES. *Locus* de suscetibilidade a ES adicionais confirmados neste GWAS incluem *MHC*, *IFR5* e *STAT4*, cada um dos quais está envolvido na regulação imune, destacando o papel da autoimunidade na patogênese da ES.

Fisiopatologia

As diversas manifestações clínicas e patológicas da ES refletem a fisiopatologia altamente complexa que envolve três processos fundamentais: autoimunidade e inflamação, lesão vascular e obliteração e fibrose e deposição de matriz em múltiplos órgãos (Fig. 275-1). Essa tríade de processos distintos, porém inter-relacionados, é operativa em extensão maior ou menor em cada paciente, e suas contribuições relativas variáveis para o fenótipo clínico individual são responsáveis pela heterogeneidade observada na doença.

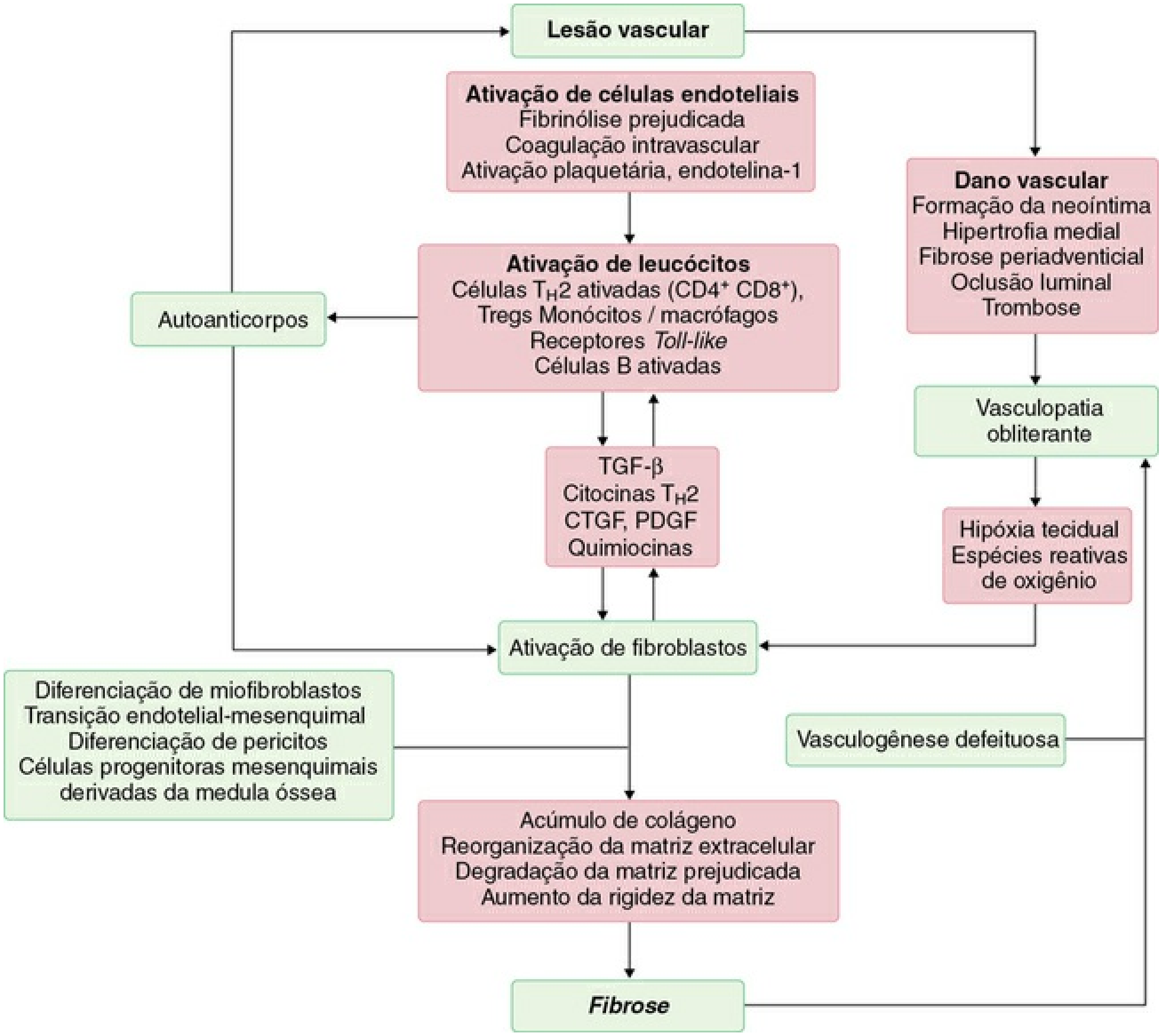

FIGURA 275-1 Tríade patogênica da esclerose sistêmica: vasculopatia, autoimunidade, fibrose. A lesão endotelial inicial em um indivíduo geneticamente suscetível leva a dano vascular, inflamação e autoimunidade. As respostas inflamatória e imune iniciam a ativação de fibroblastos, resultando em fibrose intratável. Vasculopatia, perda da microvasculatura e fluxo sanguíneo reduzido resultam em isquemia e geração de espécies reativas de oxigênio que contribuem para e agravam ainda mais a fibrose e atrofia tecidual. CTGF = fator de crescimento do tecido conjuntivo PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; TGF-β = fator transformador de crescimento β.

Patologia

A característica patológica distintiva da ES é perda capilar e vasculopatia obliterante coexistindo com fibrose acelular na pele e órgãos internos. No início da doença, inflamação perivascular pode ser detectada em múltiplos órgãos antes do aparecimento de fibrose. A lesão vascular é caracterizada por proliferação intimal nas artérias de pequeno e médio calibres, resultando em estreitamento luminal e obliteração. No estágio tardio da ES, fibrose é proeminente na pele, nos pulmões, no trato gastrointestinal, no coração, nas bainhas dos tendões, no tecido perifascicular que envolve o músculo esquelético e em alguns órgãos endócrinos. Acúmulo de tecido conjuntivo rico em colágenos, fibronectina, proteína oligomérica de matriz de cartilagem e proteoglicanos rompem a arquitetura normal, resultando em prejuízo funcional dos órgãos afetados.

Na derme, a deposição de colágeno causa obliteração dos folículos pilosos, glândulas sudoríparas e outras apêndices, bem como invasão da camada adiposa subjacente com aprisionamento de células de gordura. A epiderme é atrófica, e as papilas (*rete pegs)* são apagadas. Em estágios avançados da doença, há uma escassez de endotélio vascular e linfático, e há rarefação capilar na pele. Nos pulmões, o interstício e os espaços alveolares são infiltrados com células inflamatórias na doença inicial. Com a progressão, fibrose intersticial e dano vascular, frequentemente coexistindo dentro das mesmas lesões, dominam o quadro patológico. O padrão histológico mais comum no pulmão da ES é pneumonia intersticial inespecífica. Espessamento progressivo dos septos alveolares resulta em obliteração dos espaços aéreos, lesões em favo de mel e perda de vasos sanguíneos pulmonares. O espessamento intimal das artérias pulmonares, melhor visto com coloração de elastina, está envolvido na hipertensão pulmonar. As lesões parecem, mas são distintas das lesões de hipertensão arterial pulmonar idiopática, com frequente fibrose vascular, mas ausência de lesões plexiformes. As alterações patológicas no trato gastrointestinal podem ser encontradas em qualquer nível da boca ao reto. Fibrose da lâmina própria e submucosa com atrofia das camadas musculares são alterações proeminentes na parte inferior do esôfago, enquanto o músculo estriado no terço superior do esôfago é geralmente poupado. Substituição da arquitetura normal do trato intestinal leva a distúrbios da atividade peristáltica com refluxo gastroesofágico, dismotilidade, gastroparesia e obstrução do intestino delgado. O refluxo crônico está associado a inflamação esofágica, ulcerações, formação de estenose e metaplasia de Barrett.

Alterações patológicas são comuns no coração na ES, com envolvimento do miocárdio e pericárdio. Lesões microvasculares características são vistas com hipertrofia intimal concêntrica e estreitamento luminal, mas não afetam as artérias coronárias epicárdicas. Necrose em banda de contração refletindo lesão de isquemia-reperfusão do miocárdio é proeminente e pode ser acompanhada por fibrose miocárdica segmentar. Nos rins, lesões não inflamatórias ocorrem nas artérias interlobulares. A crise renal esclerodérmica é associada a notáveis mudanças nas pequenas artérias renais com reduplicação da lâmina elástica, acentuada proliferação da íntima e estreitamento concêntrico do lúmen (aparência em casca de cebola), frequentemente acompanhada por trombose e hemólise microangiopática (Fig. 275-2).

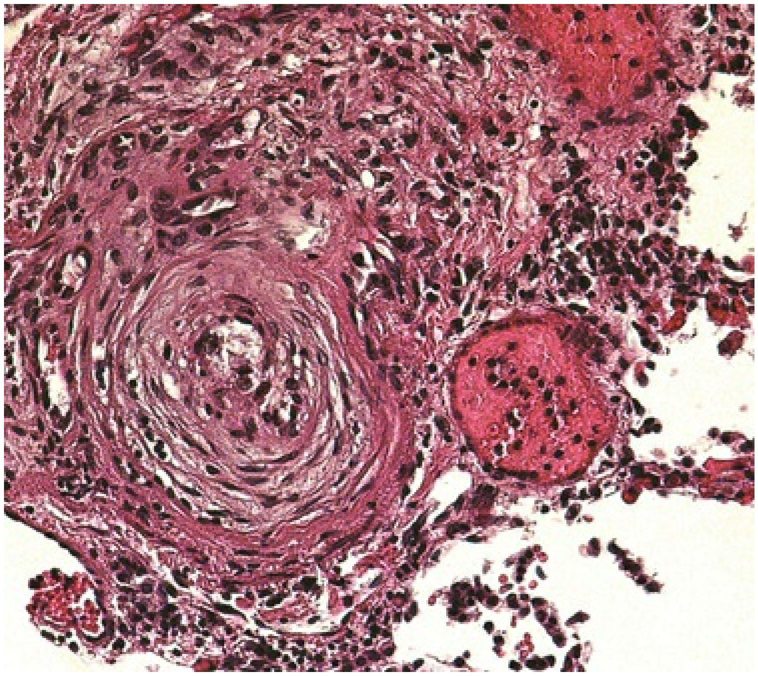

FIGURA 275-2 Vasculopatia obliterante arterial pulmonar. Notável hiperplasia da íntima e estreitamento do lúmen de uma pequena artéria pulmonar, coexistindo com fibrose pulmonar intersticial, em um paciente com esclerose sistêmica cutânea difusa.

Modelos Experimentais Animais da Doença

Embora nenhum modelo animal único recapitule completamente a fisiopatologia tripartite da ES, certos modelos exibem características particulares da doença e são úteis na investigação da patogênese e da terapia. O camundongo *tight-skin* (Tsk1) desenvolve espontaneamente espessamento e fibrose difusos de pele. Este fenótipo é devido a uma mutação por duplicação no gene da fibrilina-1, um componente das microfibrilas extracelulares que fornece um suporte para as fibras de elastina, mas também está envolvido no armazenamento e na regulação do *transforming growth factor-β* (TGF-β) e outros fatores de crescimento. Mutações diferentes no gene da fibrilina-1 causam a síndrome de Marfan, mas tais mutações não têm sido descritas na ES. Alterações da pele esclerodermia-símile e fibrose dos pulmões e rins podem ser induzidas em camundongos pela injeção subcutânea de bleomicina, ou pelo transplante de células de medula óssea ou baço com incompatibilidade de HLA. Cada vez mais, modificações genéticas direcionadas como deleções ou transgeneses são usadas para criar novos modelos animais para dissecar a interação de moléculas e vias envolvidas na fibrose e para avaliação pré-clínica de novas terapias. Por exemplo, camundongos transgênicos para os fatores de transcrição Egr-1 e Fra-2, ou para certos fatores de crescimento (TGF-β, fator de crescimento do tecido conjuntivo [CTGF], fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGF], ou Wnt10), desenvolvem espontaneamente características esclerodermia-símile, enquanto modificação genética de Smad3 produz camundongos que são resistentes à esclerodermia induzida por bleomicina.

Tríade Fisiopatológica: Vasculopatia, Autoimunidade e Fibrose

Vasculopatia

Vasculopatia ocorre precocemente na ES, envolve múltiplos leitos vasculares e é responsável por complicações clínicas importantes. O processo afeta primariamente as artérias de pequeno e médio calibres e arteríolas e com o tempo causa sua obliteração. Os fatores que parecem ser responsáveis por desencadear a lesão vascular inicial incluem vírus, radicais de oxigênio, fatores citotóxicos circulantes, ativação do complemento e autoanticorpos. Lesão celular e ativação endotelial resultam na produção alterada de substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaciclina) e vasoconstritoras (endotelina-1) derivadas do endotélio. O endotélio disfuncional causa aumento da permeabilidade vascular, *upregulation* de moléculas de adesão com diapedese transendotelial de leucócitos, agregação plaquetária, ativação da coagulação intravascular e fibrinólise defeituosa. Pequenos vasos sanguíneos mostram hiperplasia intimal com espessamento e reduplicação da membrana basal. Na média vascular, células miointimais proliferam, enquanto fibrose desenvolve-se nas camadas adventícias; o resultado é progressivo estreitamento e obliteração de capilares, arteríolas e, até mesmo, de grandes vasos. O fluxo sanguíneo alterado resulta em isquemia tecidual generalizada. Isquemia-reperfusão recorrente é associada à geração de espécies reativas de oxigênio que danificam mais o endotélio. Paradoxalmente, apesar da presença de hipóxia tecidual e às vezes de níveis drasticamente elevados de fatores angiogênicos, a vasculogênese compensatória é debilitada. A combinação de perda capilar generalizada, vasculopatia obliterante de artérias de pequeno e médio calibre e a falha em regenerar vasos lesionados são marcas características da ES.

Fenômeno de Raynaud

A complicação vascular mais precoce da ES, o fenômeno de Raynaud, pode preceder em anos as outras manifestações da doença. O fenômeno de Raynaud na ES é caracterizado por uma resposta alterada do fluxo sanguíneo ao frio, inicialmente reversível, e é associado a alterações no sistema nervoso periférico e autonômico levando à produção prejudicada de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina por nervos aferentes sensoriais e aumento da sensibilidade dos receptores α_2-adrenérgicos nas células musculares lisas vasculares. Em contraste com o fenômeno de Raynaud primário, uma condição comum e relativamente benigna, o fenômeno de Raynaud na ES é geralmente progressivo e complicado por alterações estruturais irreversíveis nos vasos sanguíneos com dano tecidual devido à recorrente isquemia-reperfusão.

Inflamação e Autoimunidade

Imunidade Celular

Evidência de inflamação e autoimunidade é uma característica invariável que a ES compartilha com outras doenças reumáticas como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. A associação da ES com genes de autoimunidade como *IRF5* e *STAT4* fornece forte suporte para a base autoimune da doença. Na ES inicial, células T ativadas e

monócitos-macrófagos se acumulam na pele, pulmões e em outros órgãos afetados. As células T infiltrantes apresentam marcadores de receptores restritos indicativos de expansão oligoclonal em resposta a antígenos desconhecidos e apresentam polarização T_H2 com secreção de interleucina-4 (IL-4) e IL-13. As citocinas T_H2 induzem TGF-β e promovem a síntese de colágeno e outras moléculas da matriz extracelular. A frequência de células T reguladoras circulantes é elevada, mas sua função imunossupressora é defeituosa. Os macrófagos mostram evidência de ativação alternativa associada a fibrogênese patológica. Um papel está surgindo para a imunidade inata através dos receptores *toll-like*, que poderiam fornecer uma ligação entre agentes desencadeantes ambientais e a doença.

Autoimunidade Humoral e Linfócitos B

Embora os autoanticorpos tenham utilidade clínica bem definida como marcadores diagnósticos e prognósticos na ES, seu papel na patogênese e dano tecidual permanece especulativo. Além dos anticorpos antinucleares (FAN), vários autoanticorpos altamente específicos e mutuamente exclusivos ocorrem (Tabela 275-3). Alguns autoanticorpos são dirigidos contra proteínas intracelulares (topoisomerase-I, centrômero e RNA polimerases I e III), enquanto outros são dirigidos contra os antígenos da superfície celular (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas) ou proteínas secretadas (fibrilina-1 e metaloproteases da matriz) e podem diretamente contribuir para a lesão vascular e fibrose. As células B são implicadas tanto na resposta autoimune como fibrótica na ES. Além do seu papel na produção de anticorpos, as células B também apresentam antígenos, produzem citocinas pró-fibróticas como a IL-6 e o TGF-β e modulam a função das células T e das células dendríticas. Na ES, as células B mostram elevada expressão de CD19, e o número de células B de memória e de plasmócitos iniciais está reduzido. A avaliação do perfil de expressão gênica identificou a expressão de RNA mensageiros característicos de ativação de células B na pele lesionada.

Tabela 275-3

Autoanticorpos característicos na esclerose sistêmica

AUTOANTICORPO	SUBTIPO DE ESCLEROSE SISTÊMICA	ASSOCIAÇÃO CLÍNICA
Topoisomerase-I	Cutânea difusa	Atrito tendíneo, DIP, envolvimento cardíaco, crise renal esclerodérmica
Centrômero	Cutânea limitada	Isquemia digital, calcinose, HAP isolada; crise renal esclerodérmica rara
RNA polimerase III	Cutânea difusa	Envolvimento extenso da pele; atrito tendíneo, crise renal esclerodérmica
U3-RNP0	Cutânea difusa	HAP, DIP, crise renal esclerodérmica, miosite
Th/T0	Cutânea limitada	DIP, HAP
PM/Scl	Cutânea limitada	Calcinose, miosite
U1-RNP	DMTC	HAP

DIP = doença intersticial pulmonar; DMTC = doença mista do tecido conjuntivo; HAP = hipertensão arterial pulmonar.

Fibrose

A fibrose da pele e de múltiplos órgãos internos é a característica de distinção da ES. Acredita-se que ela seja uma consequência da inflamação e da lesão vascular, as quais ela caracteristicamente segue. A fibrose é caracterizada pela substituição progressiva da arquitetura tecidual normal por uma matriz extracelular acelular rica em colágeno, secretada e remodelada por fibroblastos residentes. Sob condições fisiológicas, os fibroblastos que são ativados pelo TGF-β e por fatores relacionados podem proliferar, migrar, produzir colágeno e matriz extracelular, transdiferenciar-se em miofibroblastos contráteis, habilitando-se em executar reparo imediato do tecido lesionado. Quando este programa de reparo fisiológico, altamente regulado e autolimitado, torna-se sustentado e amplificado, ocorre formação de tecido cicatricial excessivo e intratável.

Células Efetoras em Fibrose

Miofibroblastos são células do tecido conjuntivo contráteis que apresentam características semelhantes às de células musculares lisas e contribuem para a formação de cicatriz através da produção de colágeno e TGF-β e da contração da matriz extracelular circundante. Na ES, os miofibroblastos ativados aparecem no tecido devido à ativação *in situ* de fibroblastos residentes quiescentes, através de transdiferenciação a partir de células epiteliais danificadas, células endoteliais, pericitos, ou por migração e diferenciação terminal de células precursoras mesenquimais derivadas da medula óssea. Fibroblastos de pacientes com ES exibem anormalidades celulares intrínsecas que persistem durante a passagem *in vitro*. Por exemplo, fibroblastos de ES em cultura exibem taxas aumentadas de transcrição de genes de colágeno, de secreção de citocinas e fatores de crescimento e de expressão de moléculas de adesão na superfície celular e

evidência de sinalização autócrina e constitutiva de TGF-β.

Manifestações clínicas

Considerações Gerais

Múltiplos órgãos são afetados na ES, mas a frequência, duração e gravidade de seu envolvimento mostram considerável variabilidade entre pacientes. Pacientes com EScd caracteristicamente desenvolvem espessamento cutâneo extenso e envolvimento de órgãos internos progressivo e precoce. Pacientes com EScl comumente apresentam fenômeno de Raynaud de longa duração, alterações cutâneas modestas e doença de órgãos internos indolente. Entretanto, muitos pacientes com ES desafiam a subclassificação e outros demonstram uma sobreposição de características típicas de ES coexistindo com evidências clínicas e laboratoriais de outra doença autoimune, tais como a polimiosite, síndrome de Sjögren, poliartrite ou lúpus eritematoso sistêmico.

Apresentação Clínica Inicial

Esclerose Sistêmica Cutânea Difusa

Pacientes com EScd tipicamente apresentam-se com edema de tecidos moles, eritema e prurido, geralmente acompanhado por fadiga, rigidez e mal-estar. Embora artralgia, fraqueza muscular e síndrome do túnel do carpo sejam comuns, o fenômeno de Raynaud pode não estar presente até mais tarde na doença. Em semanas a meses, a fase edematosa inflamatória evolui para uma fase “fibrótica” crônica com espessamento cutâneo acompanhado por hiperpigmentação, perda de pelo e alteração da sudorese. Punhos, cotovelos, ombros, joelhos e tornozelos ficam rígidos devido a fibrose das estruturas articulares. O avanço das alterações de pele é comumente acompanhado pelo aparecimento de desenvolvimento de órgãos internos que é mais rapidamente progressivo durante os primeiros quatro anos desde o início da doença. O risco de novo envolvimento de órgãos diminui daí em diante.

Esclerose Sistêmica Cutânea Limitada

Na EScl, o diagnóstico geralmente é feito em um estágio mais avançado da doença. Estes pacientes apresentam um histórico de fenômeno de Raynaud de longa duração, algumas vezes complicado por ulcerações isquêmicas. O curso da doença é indolente, com início tardio e progressão lenta de refluxo gastroesofágico, telangiectasias ou calcinose cutânea. As manifestações vasculares tendem a ser mais pronunciadas em comparação à EScd e isquemia digital, telangiectasia cutânea e hipertensão arterial pulmonar (HAP) progressiva são manifestações tardias frequentes. Em contraste, a crise renal esclerodérmica é incomum na EScl.

Comprometimento de Órgãos

Pele

O espessamento da pele, a marca característica da ES, é simétrico e bilateral. Ele tipicamente começa nos dedos e avança nas extremidades de distal para proximal. A pele geralmente se torna hiperpigmentada, mas indivíduos de pele escura podem desenvolver hipopigmentação vitiligo-símile ou lesões em "sal e pimenta" que são mais proeminentes na parte superior do dorso e colo. Obliteração das glândulas sudoríparas e sebáceas resulta em diminuição da sudorese e pele seca. A face gradualmente assume uma aparência característica com um nariz em formato de bico, afilamento e retração dos lábios, rugas finas (franzido radial) ao redor da boca e ocasionalmente fácies de máscara, devido a diminuição da mobilidade das pálpebras, bochechas e boca (Fig. 275-3). Abertura oral diminuída (microstomia) interfere na alimentação e higiene oral.

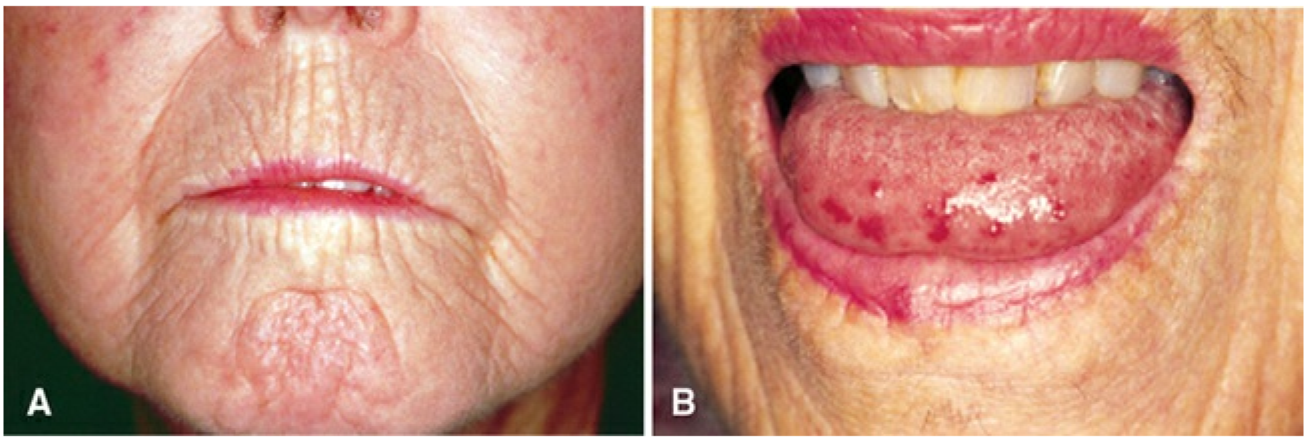

FIGURA 275-3 Características faciais na esclerose sistêmica.
A, Aspecto franzido perioral. Observe as linhas verticais (aspecto franzido) ao redor da boca em uma paciente com esclerose sistêmica cutânea difusa. **B,** Telangiectasias nos lábios e na língua em uma paciente com esclerose sistêmica cutânea limitada de longa duração.

Em pacientes com ES estabelecida, a pele é atrófica e aderida ao tecido subcutâneo. Telangiectasias, semelhantes às lesões cutâneas de telangiectasia hemorrágica hereditária, são proeminentes na face, mãos, lábios e mucosa oral. Lesões de pele atrófica levam a ulcerações dolorosas nas superfícies extensoras das articulações interfalangeanas, pontas dos dedos e proeminências ósseas, como os cotovelos e maléolos. As úlceras podem tornar-se secundariamente infectadas, resultando em osteomielite. Ulcerações isquêmicas nas pontas dos dedos apresentam cura lenta e resultam em cicatrizes digitais características. Perda isquêmica de tecidos moles nas pontas dos dedos está associada a reabsorção das falanges terminais (acro-osteólise) (Fig. 275-4).

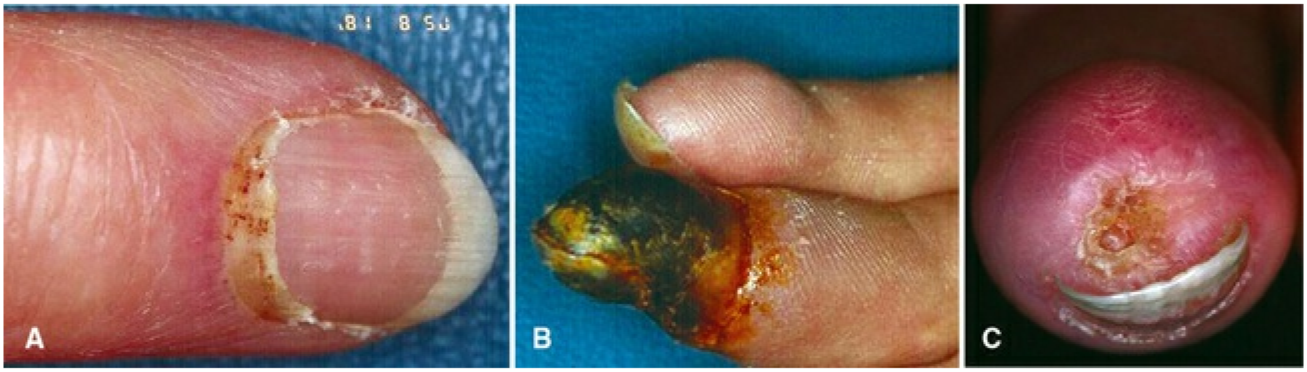

FIGURA 275-4 Complicações vasculares da esclerose sistêmica nos dedos. **A**, Alterações microvasculares periungueais. **B,** Infarto digital. Necrose bem demarcada na ponta do dedo em uma paciente com esclerose sistêmica cutânea limitada associada a fenômeno de Raynaud grave. **C**, Ulceração na ponta do dedo.

Depósitos de cálcio variando em tamanho de diminutas lesões puntatas a grandes massas conglomeradas se desenvolvem na pele e tecidos moles. Eles são compostos por cristais de hidroxiapatita de cálcio e podem ser facilmente visualizados em radiografias simples. Locais frequentes incluem dedos, superfícies extensoras dos antebraços e bursas do olecrano e pré-patelar. Depósitos de cálcio podem ulcerar através da pele sobrejacente, produzindo drenagem de material calcário branco, dor e inflamação local.

Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud (Capítulo 80) é uma vasoconstrição episódica nos dedos que ocorre em praticamente todos os pacientes com ES. Ataques típicos começam com palidez (vasoconstrição), seguida por cianose (isquemia) e eritema (reperfusão). Os ataques são geralmente desencadeados por exposição ao frio ou estresse emocional. O fenômeno de Raynaud primário, uma condição benigna representando uma resposta fisiológica exagerada ao frio, ocorre em 3% a 5% da população e é mais frequente em mulheres. O fenômeno de Raynaud secundário ocorre não somente na ES, mas também em outras doenças do tecido conjuntivo, em algumas condições hematológicas e endócrinas, em distúrbios ocupacionais e com o uso de β-bloqueadores e drogas antineoplásicas como a cisplatina e a bleomicina.

Distinguir o fenômeno de Raynaud primário do secundário pode ser um desafio. O fenômeno de Raynaud secundário se desenvolve tipicamente em uma idade mais avançada (>30 anos), tende a ser mais grave e frequentemente é complicado por isquemia crítica. Capilaroscopia periungueal permite a visualização de capilares cutâneos sob uma gota de óleo de imersão utilizando um oftalmoscópio. Pacientes com Raynaud primário apresentam capilares periungueais normais que aparecem como alças capilares paralelas regularmente espaçadas, enquanto na ES os capilares são distorcidos com alças ectasiadas e irregulares, lúmen dilatado e áreas de deleções vasculares.

Envolvimento Gastrointestinal

O trato gastrointestinal é comumente afetado tanto na forma cutânea limitada como na difusa da ES. Um quadro patológico de atrofia do músculo liso, fibrose e vasculopatia obliterante de pequenos vasos é observado em todo o comprimento do trato

gastrointestinal.

Trato Gastrointestinal Superior

Manifestações orofaríngeas da ES incluem xerostomia, abertura oral reduzida, doença periodontal e reabsorção de côndilos mandibulares. O frênulo da língua pode ser encurtado. Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com azia, regurgitação e disfagia é muito comum (Capítulo 140). Redução da pressão do esfíncter esofágico inferior, resultando em refluxo gastroesofágico, frequentemente coexiste com comprometimento da depuração esofágica do conteúdo gástrico devido à diminuição na motilidade dos dois terços distais do esôfago. Esvaziamento gástrico retardado agrava ainda mais o problema. Na tomografia computadorizada de tórax, o esôfago se encontra dilatado com ar intraluminal. Esofagite erosiva grave pode ser encontrada na endoscopia de pacientes com sintomas de DRGE mínimos. Constrições esofágicas e esôfago de Barrett (Capítulo 140) complicam a DRGE crônica. Como o esôfago de Barrett é associado a um risco aumentado para adenocarcinoma, pacientes com ES necessitam de endoscopia periódica com biópsia da mucosa. Rouquidão e tosse crônica podem ser manifestações extraesofágicas da DRGE. Pneumonite por aspiração pode agravar a doença pulmonar intersticial.

Estômago

A gastroparesia contribui para o esvaziamento gástrico retardado com saciedade precoce, distensão abdominal e piora dos sintomas de refluxo. Ectasia vascular gástrica (GAVE) se desenvolve em 5% dos pacientes, e é igualmente prevalente na doença cutânea limitada e na difusa. Na endoscopia, dobras longitudinais paralelas na mucosa lembrando as listras de uma melancia são observadas no antro. Os achados histológicos de capilares da mucosa dilatados e displasia fibromuscular da lâmina própria refletem a vasculopatia difusa dos pequenos vasos da ES. Pacientes com GAVE podem desenvolver sangramento gastrointestinal recorrente e tipicamente se apresentar com anemia.

Trato Gastrointestinal Inferior

Comprometimento da motilidade do intestino delgado na ES pode causar diarreia crônica devido a supercrescimento bacteriano. Má absorção de gordura e proteína, deficiência de vitaminas B_{12} e D e, ocasionalmente, desnutrição grave podem acontecer. Distúrbios da função motora intestinal também podem causar episódios recorrentes de pseudo-obstrução intestinal com dor abdominal aguda, náuseas e vômitos. A diferenciação entre pseudo-obstrução, que responde aos cuidados de suporte e a suplementação nutricional por via intravenosa, e obstrução intestinal mecânica é um desafio diagnóstico. Envolvimento colônico pode causar constipação, prolapso retal e incontinência fecal. Em estágios avançados da ES, saculações colônicas de boca larga podem ocorrer e causar perfuração e sangramento. Um achado radiológico ocasional é pneumatose cistoide intestinal devido a aprisionamento de ar na parede do intestino. Essas lesões podem romper e causar pneumoperitôneo. O fígado é raramente afetado na ES. No entanto, cirrose biliar primária associada a anticorpos antimitocôndria pode

ocorrer.

Envolvimento Pulmonar

Os dois principais tipos de doenças pulmonares são doença pulmonar intersticial e HAP. Muitos pacientes desenvolvem algum grau de ambas as complicações. Manifestações pulmonares menos frequentes incluem pneumonite por aspiração complicando o refluxo gastroesofágico, hemorragia pulmonar, bronquiolite obliterante, reações pleurais, doença ventilatória restritiva devido a fibrose da parede torácica, pneumotórax espontâneo e toxicidade pulmonar induzida por drogas. A incidência de câncer de pulmão, particularmente o carcinoma broncoalveolar (Capítulo 197), está aumentada.

Doença Pulmonar Intersticial e Fibrose Pulmonar

Doença pulmonar intersticial (Capítulo 92) na ES pode permanecer assintomática até bastante avançada. Os sintomas mais comuns são dispneia de esforço, fadiga e tolerância ao exercício reduzida. Tosse seca crônica pode estar presente. O exame físico pode revelar estertores em "velcro" nas bases pulmonares. Os testes de função pulmonar (Capítulo 85) são um método sensível para a detecção de doença pulmonar intersticial precoce. As anormalidades mais comuns são redução na capacidade vital forçada (CVF) ou na capacidade de difusão por respiração única (DLCO). No entanto, uma redução na DLCO que é significativamente fora de proporção à redução na CVF (razão CVF/DLCO >1,6) sugere doença vascular pulmonar.

Evidência de doença pulmonar intersticial pode ser encontrada em quase todos os pacientes e é clinicamente significativa em até 50%. Fatores de risco para doença pulmonar intersticial incluem sexo masculino, etnia afro-americana, envolvimento cutâneo difuso, refluxo gastroesofágico grave e presença de autoanticorpos antitopoisomerase-I. A progressão mais rápida da doença pulmonar intersticial ocorre dentro três primeiros anos da doença.

Radiografia de tórax é útil para a exclusão de infecção e outras causas de envolvimento pulmonar, mas é relativamente insensível para a detecção de doença pulmonar intersticial precoce. Em contraste, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é altamente sensível (Capítulo 84). Achados proeminentes na TCAR incluem opacidades intersticiais lineares reticulares, predominantemente nos lobos inferiores. Estes podem ocorrer isoladamente ou em combinação com opacidades em vidro fosco. Achados adicionais incluem linfadenopatia mediastinal e, raramente, lesões em favo de mel. A extensão da doença pulmonar na TCAR na avaliação inicial correlaciona-se a progressão e prognóstico. Lavado broncoalveolar (Capítulo 85) pode ser útil para afastar infecção oculta. Biópsia pulmonar raramente é indicada.

Hipertensão Arterial Pulmonar

HAP é definida como pressão arterial pulmonar média maior que 25 mm Hg com pressão capilar pulmonar (*wedge*) menor que 15 mm Hg (Capítulo 68). Aproximadamente 15% dos pacientes com ES desenvolvem HAP, que pode ocorrer como uma anormalidade isolada ou coexistir com doença pulmonar intersticial. A história natural da ES associada

a HAP é variável. Entretanto, muitos pacientes seguem um curso progressivo com desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita e mortalidade elevada. Fatores de risco para HAP na ES incluem doença cutânea limitada, idade avançada no início da doença, grande número de telangiectasias cutâneas e a presença de autoanticorpos anticentrômero, ou anticorpos contra U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina), B23 ou β_2-glicoproteína I.

HAP precoce é, em geral, clinicamente silenciosa. Os sintomas iniciais são dispneia de esforço e redução da capacidade de exercício. Com a progressão, angina, síncope e sintomas e sinais de insuficiência cardíaca direita podem aparecer. O exame físico mostra taquipneia, bulha cardíaca pulmonar B_2 proeminente, impulsão do ventrículo direito palpável, pressão venosa jugular elevada e edema. Pressão sistólica na artéria pulmonar superior a 40 mm Hg determinada pela ecocardiografia com Doppler sugere a presença de HAP, assim como razão CVF/D_{LCO} maior que 1,6 na prova de função pulmonar. Cateterismo cardíaco direito é necessário para confirmar o diagnóstico de HAP, avaliar sua gravidade e avaliar a função ventricular. Os níveis séricos da fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-pro-BNP) estão elevados e correlacionam-se com a gravidade da HAP e com a sobrevida.

Envolvimento Renal

Os rins são frequentemente envolvidos na ES. A crise renal esclerodérmica é uma complicação aguda incomum, mas potencialmente fatal. Doença renal crônica e indolente também ocorre.

Crise Renal Esclerodérmica

Crise renal esclerodérmica, a complicação mais temida da ES, desenvolve-se em 10% a 15% dos pacientes, e quase sempre ocorre dentro de quatro anos do início da ES. Antes dos inibidores da ECA na década de 1980, a crise renal esclerodérmica era invariavelmente fatal, com a maioria dos pacientes morrendo dentro de semanas. A patogênese envolve vasculopatia obliterante e estreitamento luminal das artérias arqueadas renais. Redução progressiva do fluxo sanguíneo renal, agravada pelo vasospasmo, leva a hiperplasia justaglomerular e secreção aumentada de renina, com ainda mais vasoconstrição renal, resultando em um ciclo vicioso que culmina em hipertensão maligna (Caps. 67 e 127).

A crise renal esclerodérmica é uma emergência médica. Embora a maioria dos pacientes apresente-se com início abrupto de hipertensão e insuficiência renal progressiva, em alguns a pressão arterial permanece normal ou apenas modestamente elevada. Crise renal normotensa está associada a um pior prognóstico. Encefalopatia e retinopatia hipertensiva, pericardite e arritmias podem ocorrer. A análise da urina mostra proteinúria discreta, cilindros granulosos e hematúria microscópica. Quando trombocitopenia e hemólise microangiopática com eritrócitos fragmentados são detectadas, o diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (Capítulo 175) é algumas vezes considerado. Em muitos pacientes, insuficiência renal oligúrica desenvolve-se dentro de semanas. Biópsia renal pode ser útil para o diagnóstico e o

prognóstico, mas as lesões características de proliferação da íntima e da média e estreitamento luminal são indistinguíveis das alterações de hipertensão acelerada.

Fatores de risco para crise renal esclerodérmica incluem envolvimento cutâneo rapidamente progressivo e presença de atrito tendíneo, etnia afro-americana, sexo masculino e autoanticorpos contra RNA polimerases I e III. Em contraste, a presença de anticorpos anticentrômero está associada a baixo risco de crise renal esclerodérmica. Derrame pericárdico, anemia de início recente e trombocitopenia podem ser prenúncios de crise renal esclerodérmica iminente, e uma história de uso recente de corticosteroides está associada a um aumento de risco de mais de 10 vezes. Por conseguinte, pacientes com ES e doença cutânea inicial e progressiva devem ser aconselhados a verificar sua pressão arterial diariamente. Nestes pacientes, corticosteroides devem ser usados apenas quando absolutamente necessário e em baixas doses.

Uma vez instalada a crise renal esclerodérmica, hospitalização imediata e tratamento com inibidores da ECA de curta ação são essenciais. O objetivo é o controle adequado da pressão arterial antes do início da insuficiência renal. Apesar de intervenção apropriada, mais da metade dos pacientes com crise renal esclerodérmica necessita de hemodiálise, embora muitos recuperem a função renal o suficiente para descontinuar a hemodiálise. Oligúria ou nível sérico de creatinina acima de 3 mg/dL na apresentação são preditores de pior prognóstico. O uso “profilático” de inibidores da ECA para prevenir crise renal esclerodérmica é associado a um pior prognóstico e não é recomendado.

Doença Renal Crônica

Espécimes de biópsia renal de pacientes com ES que não desenvolveram crise renal esclerodérmica comumente apresentam lesões crônicas como reduplicação de fibras elásticas, glomérulos esclerosados, atrofia tubular e fibrose intersticial. Em um estudo, evidência de função renal anormal ou proteinúria foi encontrada em mais de um terço dos pacientes, mas nenhum evoluiu para doença renal terminal. Pacientes com ES podem raramente desenvolver glomerulonefrite associada a sorologias lúpicas ou vasculite renal anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) positivo.

Envolvimento Cardíaco

Envolvimento cardíaco primário é frequentemente detectado utilizando ferramentas diagnósticas sensíveis, mas pode ser clinicamente silencioso. Envolvimento cardíaco ocorre mais frequentemente na EScd e geralmente desenvolve-se no início da doença. Envolvimento cardíaco clinicamente evidente é um fator de mau prognóstico. O endocárdio, o miocárdio e o pericárdio podem ser afetados separadamente ou juntos. As manifestações clínicas incluem taquicardia, anormalidades de condução, regurgitação valvar, insuficiência cardíaca diastólica e derrame pericárdico. Hipertensão arterial sistêmica e pulmonar e envolvimento pulmonar e renal também afetam o coração. Ecocardiografia convencional tem uma baixa sensibilidade para detectar envolvimento cardíaco da ES. Novas modalidades como a ecocardiografia com Doppler tecidual, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único e especialmente a ressonância magnética (RM) revelam uma alta prevalência de anormalidades miocárdicas como

relaxamento ventricular anormal e defeitos de perfusão reversíveis (Capítulo 56). Nível sérico elevado de NT-pro-BNP é um marcador sensível para pressão de artéria pulmonar elevada, mas também pode indicar comprometimento cardíaco primário. Miocardite pode desenvolver-se em associação com inflamação muscular. Derrame pericárdico ocorre em mais de 15% dos pacientes com ES, mas raramente é significativo.

Complicações Musculoesqueléticas

Síndrome do túnel do carpo (Capítulo 428) ocorre frequentemente e pode ser uma manifestação de apresentação da ES. A mobilidade articular é progressivamente prejudicada, especialmente nas mãos. Contraturas articulares podem ser acompanhadas por atrito tendíneo que pode ser ouvido ou palpado na movimentação passiva. Os atritos tendíneos ocorrem devido a fibrose extensa e adesão das bainhas dos tendões e dos planos fasciais à articulação afetada. Inflamação articular é incomum na ES; entretanto, poliartrite erosiva nas mãos pode ocorrer. Fraqueza muscular pode ser um sinal de descondicionamento, atrofia por desuso e desnutrição. Menos comumente, miosite inflamatória indistinguível da polimiosite idiopática (Capítulo 277) ocorre no início da doença. Uma miopatia não inflamatória caracterizada por atrofia e fibrose, na ausência de elevação dos níveis das enzimas musculares, pode correr tardiamente na doença. Reabsorção óssea pode afetar falanges distais (acro-osteólise), côndilos mandibulares, costelas e clavículas.

Outras Manifestações da Esclerose Sistêmica

Muitos pacientes com ES desenvolvem olhos secos e boca seca, mas, em contraste com a síndrome de Sjögren (Capítulo 276), a biópsia da glândula salivar mostra fibrose em vez de infiltração linfocítica focal. Hipotireoidismo devido a fibrose tireoidiana é comum e pode estar associado a autoanticorpos antitireoidianos. O sistema nervoso central geralmente é poupado na ES. Entretanto, uma neuropatia primariamente sensorial do nervo trigêmeo devido a fibrose ou vasculopatia pode ocorrer. Gravidez na ES é associada a uma taxa elevada de resultados fetais adversos. Além disso, o comprometimento cardiopulmonar pode piorar e a crise renal esclerodérmica pode ocorrer com a gestação. Incapacidade de atingir ou manter ereção peniana, devido a insuficiência vascular e fibrose, é frequente e pode ser uma forma de manifestação da doença. Câncer de pulmão, língua e mama ocorrem mais frequentemente em pacientes com ES. Esôfago de Barrett é associado a risco aumentado para adenocarcinoma.

Características Laboratoriais

Anemia é comum na ES e pode refletir inflamação crônica, sangramento gastrointestinal causado por GAVE ou esofagite crônica, ou distúrbio de maturação causado por deficiência de folato e vitamina B_{12} devido ao supercrescimento bacteriano no intestino delgado e má absorção. Anemia hemolítica microangiopática (Capítulo 163) causada por trauma mecânico e fragmentação de eritrócitos é uma característica da crise renal esclerodérmica. Em contraste com outras doenças do tecido conjuntivo, a velocidade de

hemossedimentação e a proteína C-reativa geralmente não estão elevadas.

Anticorpos antinucleares (FAN) estão presentes em virtualmente todos os pacientes com ES no início da doença. Autoanticorpos característicos na ES estão descritos na Tabela 275-3. Autoanticorpos contra topoisomerase-I (Scl-70) são detectados em 31% dos pacientes com EScd, mas somente em 13% dos pacientes com EScl; ao contrário, anticorpos anticentrômero são detectados em 38% dos pacientes com EScl, mas em menos de 2% dos pacientes com EScd. Anticorpos anticentrômero estão associados a HAP, mas raramente são vistos com envolvimento cardíaco, fibrose pulmonar significativa ou crise renal esclerodérmica. Pacientes positivos para anticorpo antitopoisomerase-I têm menor sobrevida em comparação àqueles sem esse anticorpo. Pacientes positivos para anticorpo anticentrômero têm maior sobrevida em comparação àqueles sem esse anticorpo. Anticorpos contra RNA polimerase III (frequentemente identificados com base no padrão pontilhado de imunofluorescência) estão associados a risco aumentado para a crise renal esclerodérmica. Anticorpos contra β_2-glicoproteína I não são específicos, mas na ES identificam risco aumentado para isquemia crítica.

Diagnóstico

Espessamento da pele e fenômeno de Raynaud associados a manifestações típicas de órgãos viscerais são suficientes para estabelecer o diagnóstico de ES. Ocasionalmente, biópsia de toda a espessura da pele pode ser necessária para o diagnóstico de condições que mimetizam a esclerodermia como escleredema, escleromixedema ou fibrose sistêmica nefrogênica (Tabela 275-1). Fenômeno de Raynaud primário é diferenciado da ES pela capilaroscopia periungueal e por testes para autoanticorpos. O diagnóstico de ES pode ser difícil no início da doença, pois os sintomas iniciais são muitas vezes inespecíficos e podem ser confundidos com sintomas de artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, miosite ou doença do tecido conjuntivo indiferenciada. Raramente, a ES pode apresentar hipertensão acelerada ou sangramento gastrointestinal causado por estômago em melancia como manifestação inicial. As características laboratoriais, incluindo autoanticorpos, são discutidas na seção anterior.

Tratamento e prevenção Rx

Com exceção dos inibidores da ECA para a crise renal esclerodérmica, nenhuma terapia demonstrou alterar significativamente a história natural da ES. Em contraste, tratamentos eficazes estão disponíveis para aliviar sintomas da ES e para retardar a progressão do dano orgânico cumulativo. Uma redução significativa na mortalidade relacionada à doença tem ocorrido durante os últimos 25 anos. Devido à acentuada heterogeneidade na apresentação clínica, uma avaliação inicial completa e individualizada é indicada. O tratamento deve ser adaptado para as necessidades de cada paciente. O manejo ideal incorpora diagnóstico imediato, classificação e estratificação de risco acuradas, reconhecimento precoce de complicações em órgãos e monitoramento regular para avaliar progressão, atividade da doença e resposta à terapia. O manejo de complicações deve ser proativo, com rastreamento regular e

início de intervenções apropriadas, o mais precoce possível. Dada a natureza multissistêmica da ES, uma abordagem multidisciplinar integrada é ideal. A equipe deve incorporar especialistas clínicos apropriados. Os pacientes são habilitados ao aprender sobre complicações potenciais, opções terapêuticas e história natural da sua doença.

Terapias Modificadoras de Doença

Agentes Imunossupressores

Agentes imunossupressores, eficazes no tratamento de outras doenças do tecido conjuntivo, em geral mostram modesto ou nenhum benefício na ES. Corticosteroides podem aliviar a rigidez e dor na EScd em estágio inicial, mas não retardam a progressão do envolvimento da pele ou dos órgãos internos e estão associados a um risco aumentado para crise renal esclerodérmica. Portanto, corticosteroides devem ser evitados se possível; quando absolutamente necessários, devem ser administrados na menor dose possível e apenas por curtos períodos.

O uso de ciclofosfamida na ES foi avaliado em ensaios clínicos retrospectivos e controlados.[1,2] Ciclofosfamida demonstrou reduzir a progressão de doença pulmonar intersticial sintomática na ES inicial. Em comparação ao placebo, pacientes tratados com ciclofosfamida demonstraram estabilização e, raramente, melhora modesta dos sintomas respiratórios, da função pulmonar e das anormalidades na TCAR de tórax após um ano de tratamento.[1] O efeito benéfico de ciclofosfamida oral na função pulmonar foi de curta duração. Seu uso na ES precisa ser ponderado contra seu potencial de efeitos adversos, incluindo supressão de medula óssea, infecções oportunistas, cistite hemorrágica, câncer de bexiga e falência ovariana precoce.

Em pequenos ensaios clínicos, tratamentos com metotrexato e micofenolato mofetil foram associados a melhora modesta na pele. Estas drogas são geralmente bem toleradas na ES. Há algum apoio na literatura para o uso de agentes imunomoduladores e intervenções como ciclosporina, azatioprina, imunoglobulina intravenosa e fotoforese extracorpórea para o tratamento da ES. Relatos recentes sugerem que o rituximabe pode ser eficaz na melhora dos envolvimentos cutâneo e pulmonar. Ablação imune, usando quimioterapia em altas doses, com ou sem irradiação, seguida por reconstituição com células-tronco autólogas, tem sido relatada como indutora de remissão drástica e duradoura em alguns pacientes com ES e está atualmente sendo avaliada em ensaios clínicos randomizados. Considerando sua morbidade e mortalidade potenciais e seu custo substancial, o transplante autólogo de células-tronco é atualmente tido como uma terapia experimental na ES.

Terapia Antifibrótica

Como a fibrose tecidual causa dano orgânico progressivo e contribui para a mortalidade da ES, drogas que bloqueiam o processo fibrótico representam uma abordagem racional para a terapia. D-penicilamina tem sido amplamente utilizada como um agente antifibrótico. Em estudos retrospectivos, a D-penicilamina estabilizou e melhorou o espessamento da pele, preveniu novo envolvimento de órgãos internos e melhorou a sobrevida na ES. Entretanto, em um estudo clínico controlado

randomizado em ES inicial ativa, não houve diferença na extensão do envolvimento de pele entre pacientes tratados com a dose-padrão (750 mg/dia) ou dose muito baixa (125 mg em dias alternados) de D-penicilamina. Minociclina, bosentana, relaxina recombinante, interferon-γ e inibidores do fator de necrose tumoral são agentes antifibróticos potenciais que falharam em mostrar benefício significativo na ES em ensaios clínicos. Pequenas moléculas inibidoras de proteínas tirosina quinases, usadas com sucesso para o tratamento de malignidades, como o imatinib, o nilotinib e o dasatinib, bloqueiam a sinalização por TGF-β e PDGF, e deste modo previnem respostas fibróticas *in vitro* e *in vivo*. Estes agentes estão atualmente em ensaios clínicos para o tratamento de ES.

Tratamento de Complicações Órgão-Específicas

Complicações Gastrointestinais

Como refluxo gastroesofágico significativo pode ocorrer na ausência de sintomas, todos os pacientes com ES devem ser tratados para esta complicação. Inibidores de bomba de prótons podem precisar ser administrados em doses relativamente altas, e os pacientes devem ser instruídos a elevar a cabeceira da cama e a ingerir refeições pequenas e frequentes. Sangramento gastrointestinal recorrente de GAVE pode ser tratado com sucesso com fotocoagulação a laser. Supercrescimento bacteriano devido a hipomotilidade do intestino delgado causa distensão e diarreia e pode levar a má absorção, perda de peso e desnutrição. Tratamento com cursos curtos e alternantes de antibióticos de amplo espectro, como metronidazol, eritromicina e tetraciclina, pode erradicar o supercrescimento bacteriano. Hiperalimentação parenteral pode ser indicada. Hipomotilidade crônica do intestino delgado pode responder a injeções de octreotide.

Terapia Vascular e Tratamento do Fenômeno de Raynaud

O objetivo da terapia é reduzir a frequência e duração dos episódios vasospásticos, prevenir complicações isquêmicas e aumentar sua cura, e retardar a progressão da vasculopatia obliterante. Os pacientes devem agasalhar-se, minimizar a exposição ao frio e evitar drogas que possam precipitar ou exacerbar episódios vasospásticos. Os bloqueadores de canal de cálcio nifedipina e diltiazem são comumente usados, mas apresentam benefício apenas moderado, e seu uso frequentemente está limitado pelos efeitos colaterais (palpitações, edema, sensação de cabeça vazia). Os inibidores da ECA não reduzem a frequência ou gravidade dos episódios, mas os bloqueadores dos receptores de angiotensina II, como losartan, são eficazes e geralmente bem tolerados. Alguns pacientes com fenômeno de Raynaud podem necessitar de bloqueadores dos receptores α1-adrenérgicos (p. ex., prazosina), inibidores da fosfodiesterase 5 (p. ex., sildenafila), nitroglicerina tópica ou prostaglandinas intravenosas. Aspirina em baixa dose e dipiridamol previnem a agregação plaquetária e podem ter um papel como agentes adjuvantes. A bosentana, um antagonista dos receptores de endotelina-1, reduz o desenvolvimento de novas úlceras isquêmicas. Infusão intravenosa de prostaciclina e simpatectomia digital são opções para alguns pacientes com fenômeno de Raynaud grave associado a isquemia digital. Terapia empírica de longa duração com

estatinas e antioxidantes pode retardar a progressão do dano vascular.

Hipertensão Arterial Pulmonar

Pacientes com ES devem ser rastreados para HAP na avaliação inicial e, para pacientes de alto risco, anualmente. Quando HAP sintomática é detectada, o tratamento deve ser iniciado com um antagonista dos receptores de endotelina-1 ou com um inibidor da fosfodiesterase 5. Diuréticos, anticoagulação oral e digoxina podem ser usados quando apropriado. Se a hipoxemia é documentada, oxigênio suplementar deve ser dado. Se a resposta clínica for inadequada, os inibidores da fosfodiesterase-5 podem ser usados em combinação com antagonistas dos receptores de endotelina-1. Análogos das prostaciclinas podem ser administrados por via intravenosa, por infusão subcutânea contínua ou por inalações frequentes. Transplante de pulmão é uma opção para pacientes selecionados com ES e HAP e falha ao tratamento clínico.

Tratamento e Prevenção da Crise Renal Esclerodérmica

Reconhecimento imediato de crise renal esclerodérmica iminente ou inicial é essencial. Como os pacientes com ES inicial e envolvimento cutâneo progressivo estão em maior risco, eles devem monitorar sua pressão arterial diariamente e relatar alterações significativas imediatamente. Corticosteroides devem ser usados na menor dose possível e apenas quando absolutamente necessário. Quando a crise renal esclerodérmica ocorre, os pacientes devem ser hospitalizados e o tratamento com inibidores da ECA de curta ação deve ser iniciado imediatamente para alcançar a normalização da pressão arterial. Não há evidência de que o uso “profilático” de inibidores da ECA possa prevenir o desenvolvimento de crise renal esclerodérmica ou melhorar a sua gravidade. Embora até dois terços dos pacientes que desenvolvem crise renal necessitem de diálise, a recuperação tardia da função renal pode ocorrer. Transplante renal é apropriado para pacientes incapazes de descontinuar a diálise após dois anos. A sobrevida com transplante renal na ES é comparável a de outras doenças do tecido conjuntivo, e a recorrência de crise renal esclerodérmica é rara.

Cuidados com a Pele

O envolvimento cutâneo na ES inicial é inflamatório e pode ser controlado com anti-histamínicos sistêmicos ou corticosteroides em dose baixa por curto período. Em virtude do risco aumentado para crise renal esclerodérmica, a pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorada. Ciclofosfamida, metotrexato, D-penicilamina e micofenolato foram associados a uma melhora modesta no espessamento da pele na ES em estágio inicial. Secura da pele pode ser tratada com o uso de pomadas hidrofílicas e óleos de banho emolientes. Ulcerações nas pontas dos dedos devem ser protegidas por curativo oclusivo para promover a cicatrização e prevenir infecções. Úlceras cutâneas infectadas são tratadas com antibióticos tópicos ou orais e podem necessitar de debridamento cirúrgico. Nenhum tratamento médico demonstrou ser eficaz na prevenção de calcificação de tecidos moles ou na promoção da sua dissolução, e a terapia cirúrgica é apenas ocasionalmente eficaz.

História natural e prognóstico

Em comparação a pacientes com EScl, pacientes com EScd têm uma doença mais rapidamente progressiva, maior envolvimento de órgãos internos e pior prognóstico. Entretanto, o curso da doença é difícil de prever em estágios iniciais, quando o subtipo específico de ES – cutânea difusa ou limitada – não está claro.

Os sintomas inflamatórios iniciais da EScd como fadiga, edema, artralgia e prurido desaparecem após dois a quatro anos e o espessamento da pele atinge um platô. Subsequentemente, as alterações cutâneas geralmente mostram uma regressão lenta, que ocorre caracteristicamente em uma ordem que é o inverso do envolvimento inicial, com amolecimento no tronco, seguida por proximal e, finalmente, nas extremidades distais. Esclerodactilia e contraturas de dedos geralmente persistem. Recidiva ou recorrência do espessamento cutâneo são raras. Envolvimento de órgãos viscerais desenvolve-se e mostra progressão mais rápida durante os primeiros dois a quatro anos da doença, e envolvimento novo de órgãos é raro após o envolvimento cutâneo alcançar o platô. Crise renal esclerodérmica quase invariavelmente ocorre dentro dos quatro primeiros anos da doença. Em pacientes com EScl, o fenômeno de Raynaud tipicamente precede outras manifestações em anos ou até mesmo décadas, enquanto o envolvimento de órgãos viscerais como HAP e DRGE geralmente ocorre tardiamente no curso da doença.

As taxas de mortalidade ajustadas para idade e sexo em pacientes com ES são mais de cinco vezes maiores que na população geral. A taxa de sobrevida em dez anos de pacientes com EScd é de 55%, e com EScl é 75%. A sobrevida correlaciona-se com a extensão do envolvimento cutâneo, que está relacionada ao envolvimento de órgãos viscerais. As principais causas de morte são fibrose pulmonar, HAP, envolvimento gastrointestinal e doença cardíaca. Marcadores de mau prognóstico incluem sexo masculino, etnia afro-americana, idade avançada no início da doença, índice de massa corpórea baixo, espessamento da pele extenso com acometimento do tronco, evidência de comprometimento de órgãos viscerais significante ou progressivo, presença de anticorpos contra topoisomerase-I ou RNA polimerase III ou ausência de anticorpos anticentrômero. Em um estudo, pacientes com ES que apresentavam envolvimento cutâneo extenso, capacidade vital menor que 55% do predito, envolvimento gastrointestinal significativo, envolvimento cardíaco clinicamente evidente ou crise renal esclerodérmica tinham taxa de sobrevida em dez anos menor que 40%. A gravidade da HAP está correlacionada com mortalidade, e pacientes com ES que demonstraram uma pressão de artéria pulmonar média de 45 mm Hg ou maior tiveram uma taxa de sobrevida em três anos de 33%. A terapia com inibidores da ECA teve um efeito drástico na sobrevida da crise renal esclerodérmica, aumentando de menos de 10% em um ano na era pré--inibidor de ECA, para uma taxa de sobrevida de mais de 70% em três anos atualmente.

Fibrose sistêmica nefrogênica

Fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) é uma nova complicação da insuficiência renal com certas características clínicas que se assemelham a esclerose sistêmica. A condição foi

inicialmente descrita em 2000 e é agora reconhecida como um problema emergente em pacientes com insuficiência renal crônica. Estima-se que 2% dos pacientes em hemodiálise crônica podem desenvolver FSN. Originalmente considerada uma condição puramente dermatológica escleromixedema-símile e denominada dermopatia fibrosante nefrogênica, a FSN agora é reconhecida por estar associada a envolvimento de órgãos viscerais e, portanto, é mais precisamente chamada de fibrose sistêmica nefrogênica. As manifestações cutâneas da FSN compartilham características histopatológicas e clínicas com outros distúrbios do espectro da esclerodermia, notoriamente fasciite e escleromixedema. Na maioria dos pacientes com FSN, a condição desenvolve-se enquanto submetidos a diálise por longo período. No entanto, nenhuma associação com uma determinada via ou tipo de terapia de substituição renal foi demonstrada. Além disso, a FSN também foi descrita em pacientes que nunca fizeram diálise. As características histológicas incluem fibrose cutânea com deposição de mucina e acúmulo de células fusiformes, incluindo numerosas células CD34-positivas, na pele lesada.

A principal característica clínica da FSN é o espessamento da pele da extremidade inferior e, menos comumente, da superior e contraturas de grandes articulações. O fenômeno de Raynaud e os autoanticorpos característicos da ES não ocorrem. Uma relação entre FSN e exposição a agentes de contraste de RM contendo gadolínio foi sugerida em 2006, levando a um alerta pela US Food and Drug Administration (FDA) sobre o uso desses agentes em pacientes com insuficiência renal. Isto foi seguido por um declínio substancial na incidência de FSN. A patogênese da síndrome permanece desconhecida, mas vários estudos descreveram a detecção de gadolínio em tecidos de pacientes com FSN. Outros estudos relatam aumento da expressão de citocinas fibrogênicas, incluindo TGF-β e CTGF, e evidências de sinalização de TGF-β ativada em tecidos lesados de FSN. Foi observado que pacientes em hemodiálise sem FSN também tinham níveis elevados dessas citocinas na pele. O curso da FSN é geralmente progressivo e o prognóstico é ruim. Alguns pacientes mostram melhora com ajuste da terapia de substituição renal, e outros respondem ao transplante renal. Relatos anedóticos descrevem tratamento com fototerapia, mesilato de imatinib e agentes imunossupressores. Entretanto, na maioria dos pacientes com FSN, o espessamento é resistente à terapia e é progressivo, com contraturas articulares e mobilidade reduzida. Muitos pacientes tornam-se dependentes de cadeira de rodas.

Grau A

1. Tashkin, D. P., Celli, B., Senn, S., et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006; 354:2655–2666.
2. Hoyles, R. K., Ellis, R. W., Wellsbury, J., et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3962–3970.

Leituras sugeridas

Bussone, G., Bérezné, A., Pestre, V., et al. The scleroderma kidney: progress is risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13:37–43. *Análise enfatizando o uso de inibidores da ECA e da prevenção de corticosteroides.*

Chen, A. Y., Zirwas, M. J., Heffernan, M. P. Nephrogenic systemic fibrosis: a review. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9:829–834. *Análise da epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, histopatologia, diagnóstico diferencial e tratamento.*

Gabrielli, A., Avvedimento, E. V., Krieg, T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; 360:1989–2003. *Uma revisão atual abrangente do ES.*

Rosenbloom, J., Castro, S. V., Jimenez, S. A. Narrative review. Fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies. *Ann Intern Med*. 2010; 152:159–166. *Conhecimento recente sobre a patogênese do processo fibrótico proporcionando oportunidades para novos agentes terapêuticos capazes de modificar os efeitos deletérios de doenças fibróticas, incluindo ES e fibrose pulmonar, hepática e renal.*

No Brasil

Um estudo recente avaliou a sobrevida, mortalidade e fatores prognósticos em 947 pacientes brasileiros com ES seguidos em dois centros universitários. A sobrevida foi de 90% em cinco anos e 84% em dez anos. Os fatores de mau prognóstico foram sexo masculino, acometimento cutâneo extenso, envolvimento osteoarticular, pulmonar e renal. Outro estudo brasileiro identificou que o escore avascular maior que 1,5 na capilaroscopia periungueal é um preditor independente de mortalidade na ES, sugerindo que esse dado pode ser útil na avaliação prognóstica dos pacientes.

Numa casuística de pacientes com ES sem acometimento pulmonar ou cardíaco verificou-se capacidade de exercício físico reduzida. Como o sistema vascular está comprometido precocemente na ES, os autores sugerem que uma resposta vascular anormal ao exercício pode contribuir com esse achado.

Outro estudo brasileiro interessante demonstrou a relação entre refluxo gastroesofágico e comprometimento pulmonar nos pacientes com ES. Vinte e oito pacientes foram submetidos a biópsia pulmonar e tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR). Destes, 21% apresentaram um padrão histológico de “fibrose centrilobular”, caracterizado por distribuição broncocêntrica e presença de conteúdo basofílico na via aérea compatível com suco gástrico. Na TCAR, observou-se um padrão de distribuição central da pneumopatia em 67% dos pacientes, sugerindo uma relação íntima com a via aérea. Este novo padrão histológico reforça a importância do tratamento do refluxo gastroesofágico nos pacientes com ES e contribui para uma abordagem terapêutica mais adequada.

Em outra casuística brasileira, a ES foi um fator de risco independente para baixa massa óssea. Pacientes com ES apresentaram maior frequência de osteoporose lombar e de colo de fêmur e redução significativa da massa magra e massa gorda quando comparados com controles. A baixa massa magra foi um fator associado a baixa densidade óssea lombar e do colo de fêmur. Já em pacientes com ES de inicio juvenil identificou-se uma alta prevalência de insuficiência de vitamina D (<20ng/mL) que estava associada a menor densidade óssea no fêmur total e colo do fêmur. O estudo reforça a necessidade de incorporar essa avaliação hormonal no manejo da ES.

Um novo modelo experimental de ES está sendo desenvolvido no Brasil. O novo modelo, induzido por colágeno do tipo V, reproduz muitas características da ES como

fibrose e fenômenos imunológicos e vai possibilitar avanços no estudo da patogênese, bem como de terapêuticas potenciais para a ES.

Bibliografia

Sampaio-Barros, P. D., Bortoluzzo, A. B., Marangoni, R. G., et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2012; 39(10):1971–1978.

Kayser, C., Sekiyama, J. Y., Próspero, L. C., Camargo, C. Z., Andrade, L. E. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jan 16. [[Epub ahead of print]].

de Oliveira, N. C., dos Santos Sabbag, L. M., Ueno, L. M., de Souza, R. B., Borges, C. L., de Sá Pinto, A. L., Lima, F. R. Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36(6):458–461.

Souza, R. B.C., Borges, C. T.L., Capelozzi, V. L., Parra, E. R., Jatene, F. B., Kavakama, J., Kairalla, R. A., Bonfá, E. Centrilobular Fibrosis: An Underrecognized Pattern in Systemic Sclerosis. *Respiration*. 2009; 77(4):389–397.

Souza, R. B., Borges, C. T., Takayama, L., Aldrighi, J. M., Pereira, R. M. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35(5):384–387.

Shinjo, S. K., Bonfá, E., de Falco Caparbo, V., Pereira, R. M. Low bone mass in juvenile onset sclerosis systemic: the possible role for 25-hydroxyvitamin D insufficiency. *Rheumatol Int*. 2011; 31(8):1075–1080.

Callado MRM, Yoshinari NH. Caracterização da resposta imune em modelo experimental de esclerodermia induzida por colágeno tipo V. Teses USP, 2005.

Marangoni RG, Yoshinari NH. Estudo da vasculopatia pulmonar no modelo experimental de esclerodermia induzido pelo colágeno do tipo V. Teses USP, 2011.

Síndrome de Sjögren

Stanley Naguwa and M. Eric Gershwin

Definição

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune caracterizada por destruição das glândulas exócrinas mediada por mecanismos imunes, particularmente as glândulas salivares e lacrimais, com o desenvolvimento subsequente de ceratoconjuntivite e xerostomia. Duas formas de SS foram definidas: primária e secundária. A SS primária ocorre na ausência de uma doença do tecido conjuntivo; a SS secundária ocorre mais comumente em associação a um distúrbio sistêmico do tecido conjuntivo, particularmente a artrite reumatoide, mas também inclui esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico e polimiosite.

Epidemiologia

A SS foi descrita com detalhes pela primeira vez em 1933, mas houve, de fato, uma descrição anterior de 1892, na qual a doença era designada como *síndrome de Mikulicz*. Por mais de três décadas após a descrição de 1933, a SS foi considerada como um doença relativamente incomum de mulheres idosas. Contudo, dados mais recentes, obtidos com o uso de critérios padronizados, sugerem que a SS pode afetar 0,5% a 2% das mulheres. A incidência de SS aumenta com a idade e é praticamente ausente em crianças. Quase 2% das mulheres com mais de 60 anos apresentam características de SS primária, particularmente – olhos e boca secos. Outras glândulas exócrinas também podem ser afetadas, com desenvolvimento subsequente de disfunção pancreática, secura vaginal e tosse seca. A SS ocorre em 10% a 25% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) e em 30% a 50% dos pacientes com artrite reumatoide (Capítulo 272).

Fisiopatologia

Múltiplos agentes virais foram apontados como fatores etiológicos no desenvolvimento ou na modulação da SS; eles incluem vírus Epstein-Barr, retrovírus e coxsackievírus, mas, em todos os casos, os dados permanecem controversos. Todavia, a SS tem uma forte base imunogenética e foi uma das primeiras doenças autoimunes associada a genes específicos do complexo de histocompatibilidade maior. Vários alelos genéticos foram relatados como ocorrendo mais comumente em pacientes com SS, especialmente antígenos do grupo antígeno leucocitário humano (HLA) classe II. Como ocorre em outras doenças autoimunes, a associação ao gene HLA específico varia de acordo com a origem étnica do indivíduo. Os mecanismos responsáveis não são conhecidos e estudos

mais extensos são necessários para se mapear com precisão os genes classe II, especialmente na primeira região hipervariável DQB1. A sequência a seguir de eventos foi proposta e resumida na E-Figura 276-1: (1) estimulação viral dos receptores *toll-like* (TLRs); (2) estimulação dos genes associados ao interferon-α (INF-α), com modificação pelos polimorfismos genéticos do fator regulatório do interferon 5 *(IRF5)*; (3) estimulação do fator de ativação das células B (BAFF); e (4) produção de autoanticorpos, incluindo anticorpos antirreceptor muscarínico 3 (M3R), levando a (5) disfunção glandular.

A significância dos anticorpos anti-Ro e anti-La na SS é motivo de especulações. Esses anticorpos são encontrados depositados nas glândulas salivares dos pacientes afetados. As proteínas Ro se localizam nas vesículas de células apoptóticas e podem tornar-se alvos imunes ou funcionar como imunógeno primário. Apesar disso, os níveis séricos de anticorpos – às proteínas Ro e a La – não se correlacionam com a atividade da doença. Foi descrito um papel patológico para os anticorpos anti-Ro, porque sua transferência passiva na gravidez acarreta o bloqueio cardíaco congênito neonatal. Em fetos de mães com anticorpos anti-Ro e bloqueio cardíaco, o tratamento com dexametasona, a qual cruza rapidamente a barreira placentária, é preferencial em relação à prednisona.

Manifestações clínicas

O diagnóstico diferencial da xeroftalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca) é apresentado na Tabela 276-1; a apresentação desses sintomas é mais comum em mulheres dos 30 aos 50 anos. A boca seca leva a dificuldade para deglutir, infecções dentárias recorrentes, dor ao mastigar alimentos salgados ou condimentados e dificuldade para falar. Em muitos pacientes, o comprometimento da secreção de líquidos nas cavidades nasal e da orofaringe predispõe à candidíase oral. A secura dos olhos resulta em queixas de prurido ocular, sensação de areia nos olhos e uma sensibilidade exagerada às agressões oculares como o tabaco. Outros sintomas respiratórios das vias aéreas superiores e inferiores também são secundários à secura e incluem tosse não produtiva e, ocasionalmente, traqueobronquite.

Tabela 276-1

Diagnóstico diferencial de olhos e boca secos

Envelhecimento
Diabetes melito
Hepatite C
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
Mal de Parkinson
Radioterapia de cabeça e pescoço
Sarcoidose
Doença enxerto *versus* hospedeiro
Medicamentos
Antidepressivos
Anti-histamínicos
Antipsicóticos
Medicamentos para incontinência
Isotretinoína
Diuréticos

Classicamente, a SS manifesta-se por um aumento indolor das glândulas salivares, com frequência começando unilateralmente. Esse aumento pode ser drástico, de natureza cíclica e geralmente está ausente em pacientes com artrite reumatoide concomitante. Os sintomas da SS desenvolvem-se insidiosamente e, em geral, o diagnóstico não é considerado por vários anos devido às queixas de secura serem atribuídas aos medicamentos (p. ex., anti-histamínicos, antidepressivos), a um ambiente seco ou ao envelhecimento. Os componentes neurológicos da SS incluem neuropatias periféricas e cranianas e uma doença do sistema nervoso central semelhante à esclerose múltipla. As manifestações cutâneas incluem púrpura palpável ou não, pápulas, urticária e lesões anulares. A xerose é um achado frequentemente observado no exame. Artrite não erosiva, poliartralgias e fenômeno de Raynaud são tipicamente vistos na SS. Além da traqueobronquite, o envolvimento pulmonar na SS pode incluir bronquiectasias, pneumonite intersticial e fibrose. O tabagismo é um outro fator de risco importante para a doença pulmonar em pacientes com SS. O envolvimento renal pode incluir nefrite intersticial, acidose tubular renal e hipostenúria com glomerulonefrite, um distúrbio reconhecido mais recentemente. Doença hepática autoimune e pancreatite autoimunes são encontradas ocasionalmente.

Os sintomas exócrinos clássicos da SS estão relacionados na Tabela 276-2, mas, teoricamente, a SS pode afetar todos os principais sistemas orgânicos (Tabela 276-3). Inicialmente, os pacientes podem apresentar apenas sintomas extraglandulares, especialmente artrite não erosiva com fator reumatoide positivo. Além disso, como um componente do processo inflamatório e da liberação de citocinas pró-inflamatórias, os pacientes podem manifestar fadiga crônica e febre baixa. Finalmente, linfomas associados ao tecido linfoide de mucosas (MALT) e linfomas de células B (Capítulo 191) foram descritos como eventos secundários na SS. A incidência de linfoma na SS varia entre os estudos e pode depender dos padrões de referência local (viés de seleção); o linfoma se desenvolve em aproximadamente 5% dos pacientes.

Tabela 276-2

Sintomas de síndrome de sjögren secundária à disfunção das glândulas exócrinas

OLHO (XEROFTALMIA)
Queimação
Borramento
Sensação de corpo estranho
Fotossensibilidade
Blefarite
ORAL (XEROSTOMIA)
Queimação (especialmente com candidíase atípica)
Dificuldade de mastigação
Disfonia
Incapacidade de "cuspir"
Aumento de cáries dentárias
Despertar noturno para beber água
Dor com "condimentos" e comida salgada (p. ex., mostarda)
Sialadenite
NARIZ, GARGANTA
Dificuldade de deglutição (especialmente de alimentos secos)
Epistaxe, narinas secas
Rouquidão
CARDIOPULMONAR
Traqueobronquite, incluindo tosse seca
GENITURINÁRIO
Dispareunia
Disúria
Ressecamento vaginal
PELE
Xerose

Tabela 276-3

Manifestações extraglandulares da síndrome de sjögren primária

SINTOMAS CONSTITUCIONAIS
Fadiga
Febre baixa
PELE E VASCULAR

Vasculite de pequenos vasos
Fenômeno de Raynaud
Reações de fotossensiblidade semelhantes ao lúpus eritematoso subagudo e lúpus eritematoso sistêmico
Xerose
VIAS ÁREAS SUPERIORES E INFERIORES
Sialadenite piogênica ou parotidite
Pneumonite intersticial ou fibrose
Bronquite crônica
Bronquiectasia
Bronquiolite obliterante com pneumonia organizante
Pseudolinfoma com nódulos intrapulmonares
Doença pulmonar obstrutiva crônica
MUSCULOESQUELÉTICAS
Poliartralgia, poliartrite
Miopatia, poliomiosite
RENAIS
Acidose tubular renal do tipo 1
Nefrite intersticial tubular
Hipostenúria
Glomerulonefrite
NEUROLÓGICAS
Neuropatia sensitivo-motora periférica
Lesões focais similares à esclerose múltipla
Ataques isquêmicos transitórios, incluindo acidente vascular cerebral
Disfunção cognitiva
Disfunção da medula espinhal, incluindo mielite transversa
GASTROINTESTINAIS
Hepatomegalia
Cirrose biliar primária
ENDÓCRINAS
Tireoidite de Hashimoto com possível hipotireoidismo
Outras disfunções endócrinos secundárias à endocrinopatia autoimune
NEOPLASIA
Linfadenopatia, pseudolinfoma, linfomas MALT
MALT = Tecido Linfoide Associado à Mucosa

Achados Laboratoriais

O teste mais comumente utilizado para o diagnóstico da SS é o teste de Schirmer, realizado sem colírio anestésico. Isso envolve a medição do comprimento da faixa de umedecimento ocasionado pelo fluxo lacrimal em fitas de teste padronizadas aplicadas

entre o globo ocular e a pálpebra inferior lateral. A osmolaridade lacrimal pode ser o melhor teste para SS. O fluxo salivar e a biópsia salivar labial também são comumente usados para o diagnóstico Pacientes com SS têm anticorpos antinucleares de padrão homogêneo ou pontilhado (frequência de 80% a 90%), anticorpos anti-Ro/SSA (frequência de 60% a 75%) e anti-La/SSB (frequência de 40%), fator reumatoide (frequência de 70% a 90%), crioglobulina mista com atividade de fator reumatoide (tipo II) (< 5%) e anticorpos anticentrômero (< 5%). A presença de crioglobulina mista sugere infecção por hepatite C; esses complexos contêm fator reumatoide, antígeno da hepatite C e complemento. Anticorpos antimitocôndria podem estar presentes, mas apenas em pacientes com cirrose biliar primária coexistente. Relatou-se, mais recentemente, que pacientes com SS podem ter anticorpos contra três novos autoantígenos, designados como IFI16, KLHL12 e KLHL7. Esses autoantígenos constituem a família de reguladores da transcrição; KLHL12 e KLHL7 são "*kelch-like proteins*", de função fisiológica não conhecida. Embora os testes diagnósticos para esses autoantígenos não estejam disponíveis na prática, em nossa opinião eles vão tornar-se marcadores biológicos importantes para o diagnóstico clínico da SS.

Pacientes com SS exibem uma drástica ativação policlonal das células B. Muitos outros autoanticorpos foram descritos com frequências variáveis, incluindo anticorpos para anidrase carbônica, α-fodrina, subunidades do proteossoma e o receptor muscarínico M3 (M3R); sendo que este último é encontrado nas glândulas salivares e o anticorpo dirigido ao receptor pode explicar a disfunção glandular na SS. Existe também evidência para a diferenciação de células B alterada. Um distúrbio semelhante à SS desenvolve-se em camundongos transgênicos para BAFF (um membro da superfamília do fator de necrose tumoral-α [TNF-α] que regula a proliferação das células B). A anemia (incluindo a anemia hemolítica autoimune); leucopenia e trombocitopenia ocorrem na SSe são mais comumente encontradas em pacientes com doença crônica.

As anormalidades graves do sistema imune na SS incluem linfadenopatia, pseudolinfoma e linfoma. A transição de uma gamopatia policlonal com fator reumatoide positivo para uma gamopatia oligoclonal/monoclonal com fator reumatoide negativo significa a mudança de um processo benigno para maligno. Esse processo pode ser estimulado se os idiótipos relacionados com V_k3b e G6 (relacionado com V_H1) estiverem presentes. Ao exame histológico, a infiltração linfoide intensa inclui a presença de centros germinativos nas glândulas exócrinas; o infiltrado linfocítico intenso é predominantemente de células T CD4+, TCR$\alpha\beta$ CD45RO. Finalmente, o grau de inflamação parece estar associado à resposta T_H1, com marcante produção de IFN-λ, interleucina-2 e interleucina-10. O desenvolvimento de alterações histológicas graves pode ser um pródromo de linfoma. A migração de células mononucleares para as glândulas exócrinas é mediada por quimiocinas e seus receptores cognatos, particularmente a proteína macrofágica inflamatória 1 (MIP-1) e RANTES.

Diagnóstico

Critérios Diagnósticos

Os critérios diagnósticos da SS evoluem continuamente, mas atualmente são empregados os critérios de classificação euro-americanos revisados (Tabela 276-4 e Fig. 276-1). Esses critérios não podem ser usados se o paciente apresentar condições clínicas associadas, incluindo linfoma preexistente, síndrome da imunodeficiência adquirida, sarcoidose, doença do enxerto *versus* hospedeiro, radioterapia prévia em cabeça e pescoço, uso de drogas anticolinérgicas e hepatite C, doenças comumente incluídas no diagnóstico diferencial. Uma doença similar à síndrome de Sjögren está associada à doença do enxerto *versus* hospedeiro. Síndrome de linfocitose infiltrativa difusa (DILS) é uma síndrome semelhante à síndrome de Sjögren que ocorre em pacientes com HIV positivo, caracterizada pelo aumento da glândula salivar, linfocitose periférica CD8+ e presença de características de síndrome sicca e extraglandulares. O diagnóstico da doença enxerto *versus* hospedeiro é clinicamente óbvio com base na anamnese. A síndrome de linfocitose infiltrativa difusa ocorre mais comumente em homens, na ausência de perfil típico de autoanticorpos da SS. Os critérios de classificação são úteis para distinguir entre a SS e a síndrome seca secundária a medicamentos. A presença de uma biópsia labial positiva e de autoanticorpos sugere uma doença autoimune sistêmica. A SS é encontrada mais comumente associada a várias outras doenças autoimunes, incluindo tireoidite de Hashimoto, cirrose biliar primária, hepatite crônica ativa, espru celíaco, miastenia grave e anemia perniciosa. O desenvolvimento de critérios de classificação universalmente aceitos tem sido dificultado pelo tamanho reduzido das amostras; a Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance financiada pelos National Institutes of Health iniciou um Registro Internacional de Síndrome de Sjögren para adquirir um banco de dados grande o suficiente para desenvolver tais critérios de classificação.

Tabela 276-4

Critérios de classificação para síndrome de sjögren

I. SINTOMAS OCULARES
Resposta positiva para no mínimo uma das três perguntas seguintes: 1. Você já teve sensação diária de olhos secos persistente por mais de três meses? 2. Você tem sensação recorrente de areia ou pedrinhas nos olhos? 3. Você usa lágrimas artificiais mais de três vezes por dia?
II. SINTOMAS ORAIS
Resposta positiva para no mínimo uma das três perguntas seguintes: 1. Você já teve sensação diária de boca seca por mais de três meses? 2. Você já teve tumefação recorrente ou persistente das glândulas salivares quando adulto? 3. Você necessita frequentemente ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos secos?
III. SINAIS OCULARES
Evidência objetiva de envolvimento ocular, definido como um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes dois testes: 1. Teste de Schirmer (≤5 mm em 5 min)* 2. Escore de Rosa bengala (≥ 4 de acordo com o sistema de pontuação de Bijsterveld)
IV. HISTOPATOLOGIA
Escore focal ≥1 em uma amostra de biópsia de glândulas salivares menores (um foco é definido como um aglomerado de no mínimo 50 células mononucleares; o escore focal é definido pelo número de focos em 4 mm^2 de tecido glandular)
V. ENVOLVIMENTO DE GLÂNDULAS SALIVARES
Evidência objetiva de envolvimento de glândulas salivares, definido como um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes três testes diagnósticos: 1. Cintilografia salivar 2. Sialografia de parótidas 3. Fluxo salivar não estimulado (≤ 1,5 mL em 15 min)*
VI. AUTOANTICORPOS
Presença no soro dos seguintes autoanticorpos: anticorpos aos antígenos Ro (SSA) ou La (SSB), ou ambos
REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO
Em pacientes sem qualquer doença potencialmente associada, a síndrome de Sjögren primária é diagnosticada se: quatro de seis critérios forem preenchidos, incluindo o critério IV ou VI; ou três dos critérios de III, IV, V e VI sejam preenchidos Para síndrome de Sjögren secundária, os critérios I ou II mais quaisquer dois critérios de III e IV e V devem ser preenchidos
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Linfoma preexistente, AIDS, sarcoidose, doença do enxerto *versus* hospedeiro, radioterapia prévia da cabeça e pescoço, uso de drogas anticolinérgicas e hepatite C

*Devido à demonstração de que esse teste pode ser reduzido em indivíduos normais com mais de 60 anos, ele deve ser excluído dos critérios ou considerado não indicativo do diagnóstico de síndrome de Sjögren em indivíduos idosos.

De Vitali C, Bombardieri S, Johnsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-558.

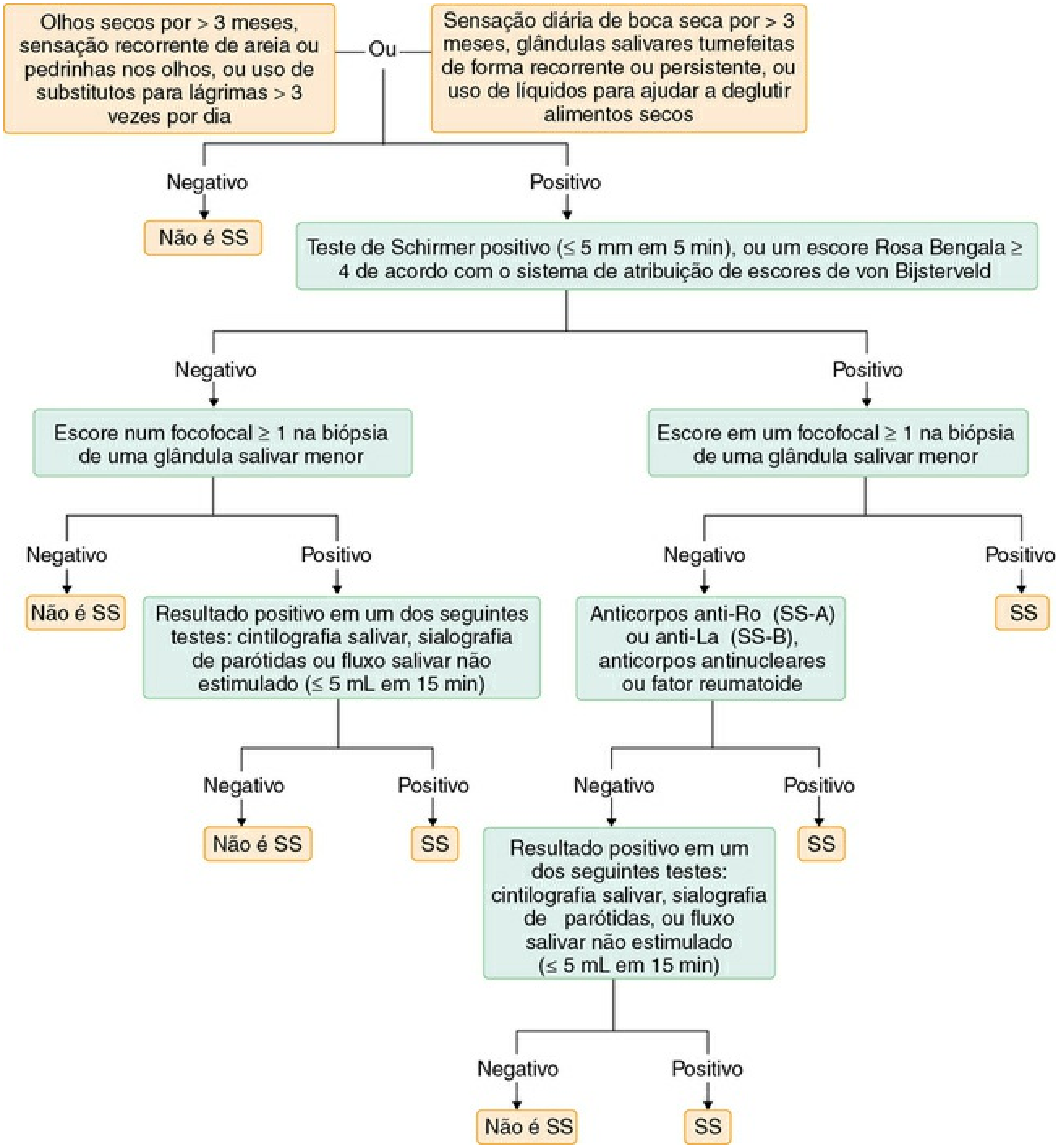

FIGURA 276-1 Algoritmo para o diagnóstico da síndrome de Sjögren (SS). (De Tzioufas AG, Moutsopoulos HM Sjögren's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds, *Rheumatology*, 2nd ed. London: Mosby; 1998.)

Tratamento Rx

O tratamento primário da SS consiste em minimizar o desconforto usando substitutos para as secreções exócrinas reduzidas (p. ex., lágrimas e saliva artificiais, ingesta aumentada de líquidos por via oral, lubrificantes oculares, lubrificantes vaginais). Os esteroides oculares não são recomendados, por predisporem a infecções secundárias graves. Óculos de proteção e oclusão pontual dos ductos lacrimais também são usados para reduzir a perda de lágrimas. Ciclosporina tópica é um tratamento recentemente adicionado, embora haja uma preocupação com infecções por herpes-vírus. A pilocarpina e a cevimelina orais podem estimular a função das

glândulas exócrinas e melhorar os sintomas, mas a resposta varia muito entre os pacientes. O aparecimento de candidíase demanda tratamento imediato, porque agrava muito os sintomas orais; em geral, a nistatina é efetiva para o tratamento dessa complicação. Finalmente, exames odontológicos regulares e higiene oral são fundamentais para reduzir problemas de saúde oral subsequentes (ou seja, cáries e doença periodontal associadas à xerostomia). Os inibidores do TNF-α têm se revelado amplamente desapontadores, provavelmente devido ao aumento de IFN-α e BAFF. O rituximab é relatado como benéfico na SS associada a linfoma (Capítulo 191) e sintomas de secura no início da doença. Vários outros agentes biológicos estão em desenvolvimento, incluindo belimumab e bortezomub.

As manifestações extraglandulares da SS também são controladas de forma sintomática. O tratamento da artrite inclui drogas anti-inflamatórias não esteroides, prednisona, hidroxicloroquina, metotrexato e inibidores do TNF-α Sintomas constitucionais são tratados com hidroxicloroquina ou prednisona. Afecções inflamatórias de sistemas orgânicos (envolvendo os pulmões, fígado, sistema neurológico, sistema hematológico e rins) são tratadas individualmente com prednisona, metotrexato, azatioprina ou inibidores do TNF-α. A vigilância cuidadosa de complicações infecciosas e neoplasia é crucial devido ao risco aumentado de ambas na SS. A imunoglobulina endovenosa foi sugerida como um tratamento para a SS, mas não existem evidências que apoiem seu uso. A mortalidade de pacientes com SS é estimada ser 2,7 vezes maior que a população geral.

Perspectivas futuras

É irônico que, embora se tenha aprendido muito sobre os mecanismos efetores da SS, pouco se saiba acerca dos mecanismos indutores. É provável que a terapia futura tenha como foco a interrupção das vias inflamatórias, mesmo sem a compreensão de como a doença se inicia. Se o tempo de latência para o desenvolvimento de uma doença autoimune for medido em anos, será extremamente difícil identificar os agentes etiológicos envolvidos. Trabalho futuro enfocará as citocinas específicas, quimiocinas e suas interações com os receptores cognatos na tentativa de bloquear a destruição das glândulas exócrinas. Uso de secretagogo glandular tópico (p. ex., diquafusol) está em desenvolvimento. É também provável que terapia mais específica para o bloqueio cardíaco congênito completo, mediado pelo anticorpo anti-Ro, seja desenvolvida, mais uma vez enfocando a anulação das vias inflamatórias efetoras. Finalmente, espera-se que novos agentes biológicos venham a influenciar diretamente os mecanismos efetores, mas provavelmente eles só serão eficazes quando administrados aos pacientes no início da evolução da doença.

Grau A

1. Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., Stone, J. H., Sisó, A., Bosch, X. Treatment of primary Sjögren syndrome; a systematic review. *JAMA*. 2010; 304:452–460.

Leituras sugeridas

Kittridge, A., Routhouska, S. B., Korman, N. J. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2011; 15:8–14. *Quase 50% dos pacientes desenvolvem sintomas cutâneos, incluindo xerodermia, púrpura e urticária.*

Sene, D., Jallouli, M., Lefaucheur, J. P., et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90:133–138. *Quase 25% dos pacientes apresentam neuropatia periférica, predominantemente sensitiva.*

No Brasil

No Brasil um estudo demonstrou que os pacientes com SS primária e sem a influência do uso de glicocorticoides e/ou drogas imunossupressoras apresentam maior frequência do perfil sorológico sugestivo de reativação da infecção pelo vírus Esptein-Barr (EBV), com maior frequência e níveis séricos mais elevados dos anticorpos dirigidos ao "*EBV early antigen diffuese*" comparativamente a indivíduos saudáveis pareados para idade, raça e sexo. Tais dados sugerem a presença de infecção latente e subclínica pelo EBV nos pacientes com SS, reforçando a possível participação desse agente no desencadeamento da doença.

Segundo um estudo realizado em um serviço terciário brasileiro, verificou-se que a síndrome antifosfolipídio (SAF) ocorre em cerca de 3% dos pacientes com SS, sendo caracterizada por trombose venosa profunda e/ou acidente vascular cerebral em associação à presença do anticorpo anticoagulante lúpico. Um relato de caso chamou a atenção para a ocorrência de doença óssea metabólica, osteomalacia, associada à acidose tubular renal decorrente da SS de primária.

Um estudo clínico placebo-controlado realizado em nosso meio mostrou que a aplicação de gel lubrificante oral é uma medida capaz de melhorar significativamente os sintomas decorrentes da redução da secreção salivar.

Ressaltamos que os novos critérios de classificação para a SS citados no presente capítulo foram recentemente publicados (2012) e adotados pelo American College of Rheumatology. O objetivo principal seria o de simplificar a avaliação diagnóstica dos pacientes com sintomas de síndrome sicca e, consequentemente, diminuir a ainda elevada taxa de subdiagnóstico dessa doença, sem prejuízo da especificidade dos critérios empregados.

Os fármacos secretagogos, pilocarpina e cevimelina, são agentes parassimpaticomiméticos que agem através da estimulação, ou seja, são agonistas dos receptores muscarínicos. Ambos fármacos melhoram os sintomas decorrentes da xerostomia e ceratoconjuntivite seca e foram aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA). Contudo, além dos receptores M3, outros receptores muscarínicos presentes em outros órgãos, como os receptores M2 presentes no coração e vias aéreas, são estimulados, levando a efeitos colaterais, a saber: sudorese, calafrios, lacrimejamento, turvação visual, dor ocular, aumento da salivação, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, aumento da frequência urinária, *flushing* (vasodilatação),

hipertensão, palpitações, cefaleia, tontura, síndrome gripal, reações alérgicas. Tais efeitos são dependentes da dose utilizada, assim se recomenda iniciar o tratamento com doses menores. Contraindicações: doença cardiovascular, renal ou hepática clinicamente significativas, asma não controlada e outras enfermidades que podem piorar com os agonistas colinérgicos, como glaucoma de ângulo estreito e irite aguda, além de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do produto. Precauções: algumas condições podem piorar com a pilocarpina, devendo-se ter bastante cautela em sua utilização tais como, glaucoma, asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças cardiovasculares, colelitíase ou outras afecções do trato biliar, úlcera péptica, cólica renal, insuficiência renal, transtornos cognitivos ou psiquiátricos.

O ácido gamalinoleico e o seu precursor, ácido linoleico, são ácidos graxos essenciais que podem ser encontrados em sementes de plantas oleaginosas, com a linhaça. Em estudo randomizado e duplo-cego controlado com 15 mg de ácido gamalinoleico e 112 mg de ácido linoleico (quantidades encontradas em cápsulas de 500 mg de óleo de linhaça) duas vezes ao dia para o tratamento da SS, houve melhora significativa da xeroftalmia. Depois, foram conduzidos outros estudos, um dos quais confirmou tais resultados, mas outros com achados discrepantes.

Os mucolíticos por via oral, como a N-acetilcisteína, podem melhorar a sensação de xerostomia, mas sem aumentar a secreção salivar.

Bibliografia

Shiboski, S. C., Shiboski, C. H., Criswell, L., et al. Sjögren,s International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64:475–487.

Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., Stone, J. H., Sisó, A., Bosch, X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010; 304:452–460.

Akpek, E. K., Lindsley, K. B., Adyanthaya, R. S., Swamy, R., Baer, A. N., McDonnell, P. J. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2011; 118:1242–1252.

Pasoto, S. G., Natalino, R. R., Chakkour, H. P., et al. EBV reactivation serological profile in primary Sjögren's syndrome: an underlying trigger of active articular involvement? *Rheumatol Int*. 2012 Sep 6. [[Epub ahead of print]].

Pasoto, S. G., Chakkour, H. P., Natalino, R. R., et al. Lupus anticoagulant: a marker for stroke and venous thrombosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012; 31:1331–1338.

Monte Neto, J. T., Sesso, R., Kirsztajn, G. M., Da Silva, L. C., De Carvalho, A. B., Pereira, A. B. Osteomalacia secondary to renal tubular acidosis in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1991; 9:625–627.

Alves, M. B., Motta, A. C., Messina, W. C., Migliari, D. A. Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjögren's syndrome: a single-blind trial. *Quintessence Int*. 2004; 35:392–396.

277

Polimiosite e dermatomiosite

Frederick W. Miller

Definição

A polimiosite (PM) e a dermatomiosite (DM) são as formas mais comuns de um grupo de doenças sistêmicas adquiridas do tecido conjuntivo conhecidas como *miopatias inflamatórias idiopáticas* (MII). Essas doenças são caracterizadas pelos achados clínicos e patológicos de inflamação muscular crônica de causa desconhecida. Outras formas de miopatia inflamatória idiopática (MII) incluem a miosite por corpúsculo de inclusão (MCI) e a miosite associada a neoplasia e a outras doenças do tecido conjuntivo (como esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide) como uma síndrome de superposição. As MII, também conhecidas como *síndromes de miosite*, são diagnosticadas com base em uma combinação de achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos (Tabela 277-1).

Tabela 277-1

Critérios para o diagnóstico da polimiosite e dermatomiosite após exclusão de todas as outras formas de miopatia*

1. Fraqueza muscular proximal, simétrica, frequentemente progressiva
2. Tríade eletromiográfica característica:

   Potenciais polifásicos de curta duração, pequena, baixa amplitude
   Potenciais de fibrilação, vista mesmo em repouso
   Descargas repetitivas bizarras de alta frequência
3. Elevações de atividades séricas de enzimas associadas à miosite:

   Creatinoquinase
   Aldolase
   Desidrogenase láctica
   Aspartato aminotransaminase e alanina aminotransaminase
4. Evidência de inflamação crônica em espécime de biópsia muscular:

   Necrose das fibras musculares do tipo I e tipo II
   Degeneração e regeneração de miofibras, com variação no tamanho da miofibra
   Coleções focais de células mononucleares intersticiais ou perivasculares
5. Erupções características da dermatomiosite:

   Erupções palpáveis eritematosas, descamantes nas articulações metacarpofalangeanas ou articulações interfalangeanas, joelhos, cotovelos ou maléolos mediais (pápulas de Gottron)
   Máculas eritematosas, descamantes nas articulações metacarpofalangeanas ou interfalangeanas, joelhos, cotovelos ou maléolos mediais (sinal de Gottron)
   Descoloração arroxeada periorbital (heliótropo)

Doença definida: para polimiosite, todos os quatro primeiros critérios; para dermatomiosite, quaisquer três dos quatro primeiros critérios mais a erupção.

Doença provável: para polimiosite, quaisquer três dos quatro critérios; para dermatomiosite, quaisquer dois dos quatro primeiros critérios mais a erupção.

Doença possível: para polimiosite, quaisquer dois dos quatro primeiros critérios; para dermatomiosite, qualquer um dos quatro primeiros critérios mais erupção.

*Critérios originalmente propostos por Bohan e Peter em 1975.

Epidemiologia

A PM e a DM são doenças raras descritas pela primeira vez há mais de um século na Europa. Atualmente, elas apresentam uma distribuição mundial e provavelmente sua frequência está aumentando. A incidência anual estimada varia de cinco a dez por milhão e a prevalência estimada é de 50 a 110 por milhão. A PM e a DM atingem um pico de prevalência na infância (sete a 15 anos) e na meia-idade (30 a 50 anos), enquanto as formas associadas a malignidade e a MCI são mais comuns após os 50 anos. Estudos atuais sugerem, entretanto, que a prevalência, a frequência das formas clínicas e os fatores de risco para o desenvolvimento de MII provavelmente diferem em partes distintas do mundo. Há uma predominância pelo sexo feminino de aproximadamente 3:1 em todas as formas, exceto na MCI, na qual a relação homem-mulher é inversa (aproximadamente 1:3). Certos grupos étnicos, inclusive indivíduos de ascendência

africana ou hispânica, podem estar sujeitos a um maior risco de MII com prognósticos mais sombrios comparados com os brancos. Relatos anedóticos de surtos temporais e geográficos de PM e DM sugerem fortemente influências ambientais, mas os agentes específicos envolvidos permanecem desconhecidos.

Fisiopatologia

Um componente mediado por mecanismo imune nas miosites é sugerido pelos seguintes achados: (1) doença inflamatória, (2) presença frequente de autoanticorpos e outras anormalidades imunes, (3) superposição com doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico em alguns pacientes, (4) fatores de risco imunogenéticos e (5) resposta clínica aos agentes anti-inflamatórios. Apesar disso, por definição, a patogenia ainda não foi esclarecida. Muitas linhas de evidência sugerem que a ativação imune crônica em indivíduos geneticamente suscetíveis após exposição a agentes desencadeantes ambientais desempenha um papel importante no desenvolvimento de MII.

A doença no músculo, pele e outros tecidos afetados é caracterizada por células mononucleares focais. Os linfócitos são as células mais comuns nos infiltrados, mas macrófagos, plasmócitos, basófilos e neutrófilos estão, algumas vezes, presentes. Em certas variantes, há predomínio de eosinófilos (miosite eosinofílica) ou granulomas (miosite granulomatosa). As células musculares (miócitos) exibem evidência de necrose com degeneração e regeneração (E-Fig. 277-1) e frequentemente existe um aumento do tecido conjuntivo ou fibrose nas áreas intersticiais em torno dos miócitos.

Exames imuno-histoquímicos e de outra natureza demonstram diferentes mecanismos de patogênese nas várias formas de miosite. Na PM e na MCI, a doença sugere um processo mediado por linfócitos T citotóxicos com células T $CD8^+$ circundando e invadindo miócitos, que, caso contrário, seriam normais nas áreas endomisiais. Entretanto, na DM, o infiltrado é predominantemente composto por linfócitos B, células dendríticas e células T *helper* $CD4^+$ nas áreas perimisiais, em torno dos fascículos e dos pequenos vasos sanguíneos. O acometimento dos vasos sanguíneos com lesão às células endoteliais, decorrente do depósito de complemento e a atrofia das miofibras na periferia do fascículo (denominada *atrofia perifascicular*), também são achados característicos na DM. Uma assinatura de interferon está presente nas células sanguíneas e biópsias cutâneas de uma maioria dos pacientes com DM e em alguns pacientes com PM, embora seu papel na patogênese ainda tenha que ser elucidado. A MCI difere da PM e da DM pela presença de inclusões avermelhadas características e de vacúolos com um contorno formado por grânulos arroxeados dentro dos miócitos, como demonstrado nos cortes musculares congelados corados com tricrômio. Outras características do MCI incluem fibrose endomisial frequente, depósito de amiloide, variação acentuada no diâmetro das miofibras e túbulos filamentosos intranucleares e intracitoplasmáticos característicos, os quais são encontrados à microscopia eletrônica.

Os autoanticorpos são encontrados em mais de 90% dos pacientes com PM e DM, embora ainda não tenha sido esclarecida qual a função que eles desempenham na patogenia. Os mais frequentes são os anticorpos antinucleares (AAN), mas outros são

comumente encontrados, incluindo o fator reumatoide, os autoanticorpos anti-U1RNP, anti-La, anti-Ro, anti-PM/Scl e anti-Ku. Nenhum destes é diagnóstico de PM ou DM, mas, se presentes, ajudam a distinguir as MII de outras formas de miopatia. Mais de um terço de pacientes com MII tem autoanticorpos que são diagnósticos, conhecidos como autoanticorpos miosite-específicos. Os mais comuns são os autoanticorpos antissintetases (e desses, o mais comum é o anti-Jo-1), os autoanticorpos antipartículas reconhecedoras de sinal (anti-SRP) e autoanticorpos anti-Mi-2, que agem diretamente contra uma helicase nuclear. Cada um desses autoanticorpos está fortemente associado a uma apresentação clínica característica, com resposta à terapia e prognóstico distintos, sugerindo que cada um desses anticorpos pode ser representativo de um subtipo diferente de miosite (Tabela 277-2). Os autoanticorpos miosite-específicos estão comercialmente disponíveis, mas não precisam ser usados em todos os pacientes. Eles podem ser especialmente úteis para diagnosticar casos duvidosos ou em predizer o prognóstico. Outros autoanticorpos chamados *autoanticorpos anti-p155* e *anti-MJ* foram recentemente identificados em associação com DM e parecem ser comuns em crianças com a doença.

Tabela 277-2

Classificações das miopatias inflamatórias idiopáticas

GRUPO DE CLASSIFICAÇÃO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS	GRAVIDADE DA MIOSITE	RESPOSTA DA MIOSITE AO TRATAMENTO	PROGNÓSTICO (SOBREVIDA DE 5 ANOS)
GRUPOS CLÍNICOS				
Polimiosite	Nenhuma das manifestações abaixo	Variável	Variável	Moderado (~80%)
Dermatomiosite	Pápulas de Gottron ou heliótropo	Leve a moderada	Boa	Moderado (~85%)
Miosite do tecido conjuntivo	Superposição com outras doenças do tecido conjuntivo	Leve	Excelente	Bom (~90%)
Miosite associada a neoplasia	Câncer diagnosticado em 2 anos de miopatia inflamatória idiopática	Variável	Moderada a ruim	Ruim, secundário ao câncer (~60%)
Miosite juvenil	Diagnóstico antes da idade de 18 anos Dermatomiosite > polimiosite Calcificações subcutâneas Vasculite gastrointestinal	Variável	Moderada a boa	Bom (>95%)
Miosite por corpúsculo de inclusão	Início insidioso em homens brancos mais velhos Envolvimento distal, atrofia e fraqueza assimétrica Resposta ruim à terapia	Leve, mas progressiva	Ruim	Algumas mortes, mas morbidade significativa (>85%)
GRUPOS SOROLÓGICOS				
Antissintetase	Início agudo na polimiosite ou dermatomiosite Doença pulmonar intersticial, febre, dispneia ao esforço, artrite, mãos de mecânico, fenômeno de Raynaud	Moderada a grave	Moderada, mas exacerbações com redução gradual	Ruim (~75%)
Anti–SRP	Início agudo em mulheres negras Palpitações, doença cardíaca, fraqueza grave Sem erupção (clinicamente polimiosite)	Grave	Ruim	Muito ruim (~30%)
Anti-Mi-2	Erupções “V” e “xale” clássicas da dermatomiosite, alterações cuticulares	Leve	Boa	Bom (>95%)

Assim como em outras condições autoimunes, a PM e a DM são doenças complexas causadas provavelmente pela interação de vários fatores genéticos e ambientais. Os fatores de risco genéticos mais fortes identificados até o presente são os genes polimórficos do antígeno leucocitário humano (HLA) que regulam as respostas imunes no complexo de histocompatibilidade principal (Capítulo 45). Nos caucasianos, o haplótipo ancestral de HLA contendo os alelos A1, B8, DRB1*0301 e DQA1*0501 está fortemente associado a todas as formas de miosite. Entretanto, cada um dos principais subgrupos de miosite (clínicos e de autoanticorpos) tem alelos de HLA próprios, que conferem maior risco de doença ou que são protetores. Em outros grupos étnicos, como os coreanos e meso-americanos, os genes HLA não são fatores de risco. Nesses grupos étnicos, certos alelos de genes codificadores de imunoglobulinas, que regulam os níveis de resposta de anticorpos a agentes infecciosos, conhecidos como *locus GM* e *KM*, são os principais fatores de risco genéticos de PM e DM. Os alelos de outros genes polimórficos,

incluindo aqueles que regulam as respostas das citocinas às exposições ambientais, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α e os genes do receptor antagonista de interleucina-1 (IL-1Ra), foram recentemente associados a síndromes de miosite da infância. Os agentes desencadeantes ambientais para a PM e DM não são conhecidos, mas algumas infecções virais e bacterianas, bem como certos medicamentos, citocinas, suplementos dietéticos, vacinas, implantes e exposições ocupacionais estão implicados em relatos de casos e em alguns estudos epidemiológicos. No primeiro estudo das miosites em escala mundial, observou-se que a intensidade da luz ultravioleta na superfície do globo se correlacionou com a proporção de casos de DM em comparação aos casos de PM e com a proporção de pacientes com autoanticorpos anti-Mi-2. Em um estudo americano, associações semelhantes foram vistas em mulheres, sugerindo que homens e mulheres podem ter diferentes respostas à radiação ultravioleta.

Manifestações clínicas

A miosite pode ter início agudo, subagudo ou insidioso, e os pacientes podem ter crises episódicas únicas ou múltiplas ou atividade da doença persistente. As MII podem ser divididas em grupos com base nas características clinicopatológicas ou sorológicas e cada um desses grupos tem associações clínicas e prognósticas características (Tabela 277-2). Por conseguinte, a maneira pela qual a doença se apresenta pode sugerir a forma da MII presente. Por exemplo, um início agudo e grave de PM com fibrose pulmonar pode indicar um curso particularmente difícil, com doença persistente, como frequentemente é encontrado em pacientes com anti-Jo-1 e outros autoanticorpos antissintetases. Por outro lado, um início lentamente progressivo associado à fraqueza muscular proximal e distal com atrofia dos músculos da coxa em um homem idoso sugere MCI.

Fraqueza muscular proximal simétrica está presente na maioria dos casos e resulta em dificuldades específicas, como levantar-se de cadeiras, sair de carros, passar a mão sobre a cabeça ou pentear os cabelos. Muitos pacientes também relatam fadiga ou mialgia generalizada. Pacientes com DM podem apresentar uma variedade de eritemas em face, tórax e mãos. As pápulas de Gottron são lesões palpáveis elevadas, frequentemente escamosas por sobre uma base eritematosa nas superfícies extensoras, como as articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, cotovelos e joelhos; e são praticamente patognomônicos de DM (Fig. 277-1). Outros eritemas característicos da DM são o sinal de Gottron (máculas em uma distribuição similar às pápulas de Gottron) e um eritema arroxeado característico sobre e, algumas vezes, em torno das pálpebras superiores, conhecido como *heliotropo*. Pacientes também podem desenvolver um eritema em "V" no pescoço (sinal do "V") ou na distribuição de um xale ("sinal do xale"). Outros achados na DM incluem hipertrofia cuticular, e alterações capilares na gengiva, o último dos quais é especialmente comum na DM juvenil (Fig. 277-1). Fissuras eritematosas ásperas e escamosas das faces palmar e laterais dos dedos, conhecidas como *mãos de mecânico*, podem ser encontradas em pacientes com PM ou DM e são comuns naqueles com autoanticorpo antissintetase. Ocasionalmente, os pacientes podem desenvolver eritemas clássicos da DM, sem fraqueza muscular aparente ou elevação de enzimas musculares, em uma síndrome denominada *DM sem miosite ou amiopática*.

Entretanto, alguns desses indivíduos apresentam miosite subclínica, como demonstrado por exames de ressonância magnética ou biópsias musculares, enquanto em outros, a miosite clínica se desenvolve com o decorrer do tempo. Crianças com DM estão particularmente sujeitas ao risco de desenvolver calcificações subcutâneas e, ocasionalmente, vasculite intestinal potencialmente fatal.

FIGURA 277-1 Achados clínicos na dermatomiosite.
A, Pápulas eritematosas a violáceas sobre as articulações metacarpofalangeanas e articulações interfalangeanas, conhecidas como pápulas de *Gottron*. Essas são consideradas o achado típico na dermatomiosite. **B,** Hipertrofia cuticular e alterações periungueais capilares, que incluem vasos sanguíneos dilatados e tortuosos com áreas de telangiectasia, atrofia, abandono do vaso e formação em arbusto ao longo do leito ungueal. **C,** Eritema e edema mínimo envolvendo as pálpebras superiores, com telangiectasia ocasional, conhecida como heliótropo. **D,** Capilares dilatados e formações em arbustos são às vezes vistos na gengiva especialmente na dermatomiosite juvenil.

Embora o paciente e o médico frequentemente se concentrem no envolvimento dos músculos esqueléticos, as MII são doenças sistêmicas com manifestações extramusculares frequentes, que podem tornar-se as manifestações clínicas mais problemáticas da doença (Tabela 277-3). Os pacientes podem apresentar artralgias e artrites, uma variedade de distúrbios cutâneos e sintomas gerais, como fadiga, perda de peso, fenômeno de Raynaud ou febre. Os aparelhos gastrointestinal, pulmonar ou cardíaco podem estar envolvidos, o que pode complicar a terapia e afetar o prognóstico de modo adverso. Essas manifestações extramusculares podem preceder ou suceder o desenvolvimento da miosite e sua gravidade pode ser independente do grau de miosite.

Tabela 277-3

Manifestações extramusculares da polimiosite e dermatomiosite

GERAIS
Fadiga
Mal-estar
Perda de peso
Síndrome de Raynaud
MUSCULOESQUELÉTICAS
Artralgias, geralmente simétricas e envolvendo as articulações das mãos
Poliartrite não erosiva, geralmente simétrica e envolvendo as articulações das mãos
Artropatia deformante das articulações das mãos
Contraturas articulares
Síndrome do túnel do carpo
Osteopenia e osteoporose
CUTÂNEAS
Erupções características de dermatomiosite: pápulas de Gottron, sinal de Gottron, heliótropo
Outras erupções: sinal em V e do xale; eritema de extensor linear; fissuras eritematosas ásperas, escamosas, das faces palmar e lateral dos dedos (mãos de mecânico)
Fotossensibilidade
Anormalidades periungueais, incluindo telangiectasias e supercrescimento cuticular
Sangramento gengival por capilares dilatados
Placas endurecidas irregulares sobre os dedos, com acúmulo de mucina na derme
Calcificação subcutânea e intradérmica, que pode ulcerar com infecção secundária
Vasculite com infartos e úlceras digitais
Inflamação subcutânea (paniculite)
Alopecia
GASTROINTESTINAIS
Função faríngea e cricofaríngea anormal, frequentemente levando a disfonia
Disfagia esofágica com regurgitação nasal ocasional ou aspiração
Esvaziamento gástrico retardado e refluxo
Dismotilidade dos intestinos grosso e delgado, por vezes causando dor abdominal crônica
Má absorção
Vasculite com infartos e necrose do intestino
PULMONARES

Insuficiência ventilatória devido a fraqueza dos músculos respiratórios
Atelectasia
Pneumonia por aspiração
Doença pulmonar intersticial (fibrose pulmonar)
Hipertensão pulmonar
Pneumonite relacionada a medicamento
Infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos
CARDÍACAS
Miocardite com arritmias e insuficiência congestiva
Miocardiopatia
Cor pulmonale
Pericardite rara e derrames pericárdicos

Diagnóstico

Mialgias e fraquezas musculares são queixas frequentes que surgem por diversas causas, incluindo doenças musculares intrínsecas (miopatias), doença dos nervos que inervam o músculo (neuropatias), ou de efeitos de medicamentos, toxinas ou agentes infecciosos. Todas essas entidades devem ser cuidadosamente consideradas e excluídas antes que se faça o diagnóstico de PM ou DM (Tabela 277-4). A anamnese clínica e familiar cuidadosa, com histórico de exposições ambientais, o exame físico completo, exames laboratoriais direcionados, a eletroneuromiografia e a biópsia muscular devem revelar a causa da fraqueza muscular na maioria dos casos. Tendo em vista que o acometimento muscular das MII é frequentemente focal e tem distribuição não uniforme, a ressonância magnética do músculo deve ser usada para identificar onde a inflamação está presente e para otimizar o resultado da biópsia muscular.

Tabela 277-4

Diagnóstico diferencial de fraqueza muscular

MIOPATIAS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS E TOXINAS
Corticoesteroides
Etanol
Agentes redutores de lipídios (inibidores da HMG-CoA redutase e fibratos)
D-Penicilamina
Colchicina
Cocaína
Ciclosporina
Ipeca
Cloroquina, hidroxicloroquina

Zidovudina (AZT)
L-Triptofano (síndrome de eosinofilia-mialgia)
DOENÇAS ENDÓCRINAS
Hipotireoidismo
Hipertireoidismo
Acromegalia
Diabetes melito
DOENÇAS NEUROLÓGICAS
Esclerose lateral amiotrófica
Miastenia grave
Síndrome de Eaton-Lambert
Esclerose múltipla
Síndrome de Guillain-Barré
Doença do neurônio motor
OUTRAS DOENÇAS IMUNOLÓGICAS OU DO TECIDO CONJUNTIVO
Síndrome hipereosinofílica
Poliarterite nodosa e outras formas de vasculite
Polimialgia reumática
Doença de Still
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Esclerose sistêmica
Tendinite e síndrome de uso excessivo
ANORMALIDADES METABÓLICAS ADQUIRIDAS
Hipocalemia
Hipercalcemia
Hipocalcemia
MIOPATIAS METABÓLICAS HERDADAS
Deficiência de maltase ácida
Deficiência de fosforilase (doença de McArdle)
Defeitos do metabolismo de lipídios (deficiência de carnitina primária e secundária)
Deficiência de palmitil-transferase
Deficiência de fosfofrutoquinase
MIOPATIAS MITOCONDRIAIS
Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica, AVC (MELAS)
Neuropatia ataxia, retinite pigmentosa (NARP)
Epilepsia mioclônica, fibras vermelhas rotas (MERRFs)
Síndrome de Kearns-Sayre
DEFEITOS HERDADOS DA PROTEÍNA ESTRUTURAL MUSCULAR (DISTROFIAS MUSCULARES)
Distrofias de Duchenne e Becker
Distrofia facioescapuloumeral

Disferlinopatias e outras distrofias de cintura dos membros
Distrofia miotônica
Distrofia de Emery-Dreifuss
Outras distrofias
MIOPATIAS INFECCIOSAS
Bacterianas (piomiosite, gangrena, doença de Lyme)
Parasitária (triquinose, toxoplasmose, sarcosporidiose, tripanossomíase)
Fúngicas (candidíase, criptococose, esporotricose, actinomicose, histoplasmose)
Virais (influenza; adenovírus; coxsackievírus; ecovírus; vírus de Epstein-Barr; retrovírus, incluindo vírus da imunodeficiência adquirida e vírus linfotrófico T humano 1 e 2; vírus da hepatite B e C)

Estudos populacionais confirmaram um risco relativo aumentado de duas a três vezes de uma variedade de neoplasias dentro de dois anos do desenvolvimento de DM e, em menor extensão, de PM e MCI. Os pacientes com as MII no início devem, por conseguinte, ser avaliados cuidadosamente para malignidades, especialmente neoplasias para as quais eles tenham outros fatores de risco. A investigação do câncer deve ser direcionada e incluir uma anamnese detalhada em busca de quaisquer alterações nos hábitos que poderiam sugerir uma neoplasia, exame físico cuidadoso, toque retal de rastreamento, pesquisa de sangue oculto nas fezes, urinálise, bioquímica sanguínea, radiografia de tórax e dosagem do antígeno prostático específico em homens. As mulheres devem submeter-se a exames ginecológicos seriados, exame de Papanicolaou. Os médicos devem solicitar ultrassonografia pélvica ou tomografia computadorizada para excluir neoplasia ovariana, dada a sua frequência em mulheres com DM. Quaisquer anormalidades nesses exames iniciais devem ser seguidas de investigações apropriadas para excluir definitivamente malignidade.

Tratamento

O tratamento de PM e DM é direcionado para diminuir a inflamação nos tecidos-alvo, aliviar sintomas e restaurar a resistência e a força muscular. É importante distinguir o nível de atividade da doença (inflamação ativa reversível nos tecidos) da quantidade de danos (cicatrizes irreversíveis ou alterações fibróticas resultantes de inflamação prévia) presentes em todos os sistemas orgânicos afetados, pois as abordagens terapêuticas são muito diferentes. Para inflamação ativa, os corticoesteroides são a terapia inicial e primária para essas doenças (Capítulo 34). Vários fatores são importantes para determinar as respostas aos corticosteroides. Além dos grupos clínico e sorológico do paciente, esses fatores incluem uma dose inicial (pelo menos 1 mg/ kg/dia) de prednisona ou equivalente, a manutenção da prednisona até ou após os níveis séricos de creatinoquinase (CPK) se normalizarem e o

desmame lento da prednisona (aproximadamente 10 mg/mês ou cerca de 15% da dose existente por mês). Corticosteroides endovenosos em altas doses (1 g/dia por 3 dias) e terapias imunossupressoras adicionais podem ser úteis como tratamentos iniciais nos casos graves ou naqueles grupos de mau prognóstico.

Não há consenso sobre o melhor tratamento para pacientes resistentes a corticosteroides. A imunoglobulina intravenosa foi bem-sucedida em um estudo de curto prazo,[1] mas o seu custo é elevado e não é comprovada para uso a longo prazo. O metotrexato (7,5 a 25 mg por semana de acordo com a gravidade da doença e do peso corpóreo) e a azatioprina (50 a 200 mg por dia de acordo com a gravidade da doença e o peso corpóreo) orais são as principais opções terapêuticas usadas na prática, porém a ciclosporina A, o tracolimus, o micofenolato mofetil, a ciclofosfamida, os agentes anti-TNF, os agentes anticélulas B, como o rituximabe, ou combinações desses, também podem ser benéficos nos casos refratários (Caps. 34 e 35). Com a exceção do uso de corticoesteroides tópicos, hidroxicloroquina e filtros solares para o tratamento do eritema da DM, não há tratamento específico, além da terapia para miosite subjacente, que venha a melhorar as manifestações sistêmicas das MII. A reabilitação e a fisioterapia são importantes na manutenção da amplitude do movimento e na prevenção de contraturas durante a doença ativa e são as abordagens primárias de tratamento para pacientes com dano da doença apenas. É provável que os exercícios melhorem a força e a resistência musculares quando iniciados de forma gradativa durante os períodos de remissão da doença.

O tratamento da MCI é controverso. Estudos retrospectivos de terapia citotóxica e com corticosteroides, bem como vários estudos prospectivos, sugerem que a taxa de deterioração pode ser diminuída ou estabilizada e a força melhorada ao se tratar pacientes com evidências de miosite ativa. A fisioterapia, entretanto, desempenha o papel mais importante nos cuidados a longo prazo dos pacientes com MCI.

Prognóstico

O prognóstico de PM e DM é mal estudado, embora as recentes informações sugiram que cada grupo clínico e sorológico pode diferir na resposta ao tratamento e no prognóstico (Tabela 277-2). Pacientes com miosite associada a outra doença do tecido conjuntivo (superposição) tendem a apresentar a miosite mais leve, melhores respostas clínicas e menos exacerbações da doença no decorrer do tempo. Pacientes com DM têm a doença mais grave, seguida por pacientes com PM. Pacientes com MCI não respondem às terapias tão bem quanto pacientes de outros grupos clínicos. Os grupos sorológicos também são diferentes quanto ao curso e ao prognóstico da doença. Pacientes com autoanticorpos anti-Mi-2 tendem a exibir uma miosite leve com boa resposta à terapia e poucas exacerbações da doença com a retirada gradual do tratamento. Pacientes com autoanticorpos antissintetase apresentam doença mais grave com respostas terapêuticas moderadas e exacerbações frequentes com a retirada gradual da terapia. Pacientes com autoanticorpos anti-SRP apresentam o quadro de miosite com início mais agudo e mais grave, com a menor resposta à terapia e a doença mais persistente. Outras manifestações

clínicas associadas a um mau prognóstico incluem retardo da reação do início da doença à terapia; envolvimento pulmonar, cardíaco ou gastrointestinal; baixa resposta à terapia imunossupressora. Qualquer paciente com um curso clínico inesperadamente irresponsivo ou confuso deve ser reavaliado para possível erro diagnóstico ou desenvolvimento de outra causa de fraqueza muscular.

Perspectivas futuras

Devido à natureza incurável das síndromes de miosite e ao prognóstico sombrio para muitos pacientes, os rumos provavelmente se concentrarão em melhores critérios de classificação para separar as MII das distrofias e das miopatias metabólicas através do uso de informações genéticas, patológicas e imunológicas. Uma compreensão mais completa da patogenia molecular desses distúrbios pode resultar em terapias mais específicas. Uma análise mais clara de que grupos de pacientes apresentam prognósticos piores ou respondem a agentes específicos de forma diferente poderia garantir também tratamentos mais eficazes. Devido a estas doenças complexas poderem surgir de interações entre fatores de risco genéticos e ambientais, a definição desses elementos pode oferecer maior entendimento dos mecanismos que levam ao desenvolvimento da miosite. Este conhecimento poderia possivelmente permitir a prevenção de alguns casos de miosite, evitando-se certas exposições ambientais em indivíduos suscetíveis geneticamente ou por meio da terapia genética.

Grau A

1. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD003643.

Leituras sugeridas

Aggarwal, R., Oddis, C. V. Therapeutic approaches in myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13:182–191. *Esteroides, geralmente, são terapia de primeira linha, apesar da ausência de estudos randomizados; imunoglobulina intravenosa é eficaz a curto prazo, mas seu benefício a longo prazo é desconhecido.*

Distad, B. J., Amato, A. A., Weiss, M. D. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13:119–130. *Análise.*

Dugan, E. M., Huber, A. M., Miller, F. W., International Myositis Assessment and Clinical Studies Group, et al. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J*. 2009; 15:1. *Revisão abrangente das manifestações cutâneas da miosite.*

Gunawardena, H., Betteridge, Z. E., McHugh, N. J. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48:607–612. *Enumeração de autoanticorpos em miosite e sua utilidade clínica.*

Hengstman, G. J., van den Hoogen, F. H., van Engelen, B. G. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10:1183–1190. *Análise útil das abordagens terapêuticas na polimiosite e dermatomiosite.*

Mammen, A. L. Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1184:134–153. *Revisão abrangente.*

Zahr, Z. A., Baer, A. N. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13:208–215. *A dermatomiosite está associada a neoplasia subjacente em cerca de 25% dos casos.*

No Brasil

A maior casuística descrita em nosso meio é a do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que conta com aproximadamente 230 pacientes com DM/PM definidos segundo os critérios classificatórios de Bohan e Peter[1]. De um modo geral, os seguintes fatores estão associados ao pior prognóstico nesta população, com maior prevalência de recidivas da doença e/ou presença de refratividade ao tratamento medicamentoso:

a) instalação aguda da doença (< 2 a 3 meses)
b) retardo no início do tratamento medicamentoso da doença
c) diagnóstico e instalação do tratamento medicamentoso em tempo hábil, porém com a utilização de subdose de medicamentos (corticosteroide e imunossupressores)
d) pacientes cadeirantes, acamados, com disfagia alta, vasculite cutânea, acometimento pulmonar na ocasião do diagnóstico da doença
e) pacientes com a presença de autoanticorpos antissintetases
f) pacientes cursando com neoplasias
g) pacientes idosos na ocasião do diagnóstico da doença

No momento do diagnóstico de DM/PM e nos primeiros três a cinco anos da doença, sugere-se rastreamento regular das neoplasias (principalmente nos casos de DM). Os principais focos que merecem ser avaliados são: trato gastrointestinal, trato respiratório, hematológico (linfoma), trato ginecológico (incluindo as mamas), e cutâneo. Recentemente foi observada que a prevalência de neoplasias é maior principalmente em indivíduos com a idade mais avançada na ocasião do diagnóstico das miopatias[2].

Além de tratamento medicamentoso, vale a pena reforçar a importância da realização de atividades físicas em pacientes com miopatias inflamatórias idiopáticas[3], mesmo em franca atividade ou fase aguda da doença. Exercícios físicos promovem a manutenção da amplitude do movimento e a prevenção de contraturas musculares.

Além dos cuidados inerentes a DM/PM, devemos atentar para as comorbidades, principalmente aquelas relacionadas aos fatores cardiovasculares. Nos pacientes com DM e PM da população brasileira[4], por exemplo, há uma prevalência respectivamente de 42% e 47% de síndrome metabólica. No caso de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, a prevalência é aproximadamente 50% na ocasião do diagnóstico destas miopatias, e havendo uma tendência de aumento da taxa após a instituição de corticosteroides. Soma-se a isto, a uma tendência maior de quadro depressivo[5], sedentarismo (como consequência da própria doença que leva os doentes a uma incapacidade funcional) e osteoporose (consequência de sedentarismo e corticoterapia) nesta população com DM/PM.

Bibliografia

1. Bohan, A., Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975; 292:344–347.
2. Souza, F. H., Shinjo, S. K. Newly diagnosed dermatomyositis in the elderly as predictor of malignancy. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(5):717–721.
3. Painelli, V. S., Gualano, B., Artioli, G. G., Pinto, A. L.S., Bonfa, E., Lancha, A. H., Jr., Lima, F. R. The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev*. 2009; 8:355–359.
4. Moraes, M. T., Souza, F. H., Barros, T. B., Shinjo, S. K. An analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res*. 2012, Nov. 8.
5. Souza, F. H., Levy-Neto, M., Shinjo, S. K. Prevalence of clinical laboratory manifestations and comorbidities in polymyositis according to gender. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51:428–483.

278

Vasculites sistêmicas

John H. Stone

Definição

As vasculites são um grupo heterogêneo de transtornos ligados pelo achado comum de inflamação destrutiva nas paredes dos vasos sanguíneos. Com base nos esquemas de classificação atuais, aproximadamente 20 formas diferentes de vasculite primária são reconhecidas (Tabela 278-1).

Tabela 278-1

Esquema de classificação das vasculites de acordo com o tamanho dos vasos sanguíneos envolvidos de modo predominante

VASCULITES PREDOMINANTEMENTE DE GRANDES VASOS
Arterite de Takayasu
Arterite de células gigantes
Síndrome de Cogan
Síndrome de Behçet*
VASCULITES PREDOMINANTEMENTE DE VASOS MÉDIOS
Poliarterite nodosa clássica
Poliarterite nodosa cutânea
Vasculite reumatoide†
Doença de Buerger
Doença de Kawasaki
Angiite primária do sistema nervoso central
VASCULITES PREDOMINANTEMENTE DE PEQUENOS VASOS
Angiite leucocitoclástica cutânea
mediada por complexos imunes (vasculite de "hipersensibilidade")
Púrpura de Henoch-Schönlein
Vasculite urticarial
Crioglobulinemia†
Distúrbios associados a ANCA
Granulomatose com poliangiite (anteriormente, Granulomatose de Wegener)†
Poliangiite microscópica†
Granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente, Síndrome de Churg-Strauss)†
Vasculites diversas de pequenos vasos
Distúrbios do tecido conjuntivo†
Doenças paraneoplásicas
Infecção
Doenças intestinais inflamatórias

ANCA = anticorpo anticitoplasma de neutrófilo.

*Pode envolver vasos sanguíneos de pequeno, médio e grande calibre.

†Superposição frequente de envolvimento de vasos sanguíneos de tamanho médio e pequeno.

Classificação

Classificação com Base no Calibre do Vaso

A causa da maioria das formas de vasculite permanece desconhecida e existem importantes lacunas na nossa compreensão dos processos fisiopatológicos. A classificação mais aceita se baseia no calibre dos vasos sanguíneos predominantemente envolvidos: de grande, médio ou pequeno calibre (Tabela 278-1). Em casos individuais, entretanto, existe uma frequente superposição no tamanho dos vasos sanguíneos afetados.

Outras Considerações da Classificação

Várias outras considerações além do tamanho do vaso sanguíneo são relevantes à classificação das vasculites (E-Tabela 278-1): (1) a idade, sexo, e a raça do paciente; (2) o tropismo da doença por órgãos específicos; (3) a presença ou ausência de inflamação granulomatosa; (4) a participação de complexos imunes na fisiopatologia da doença; (5) a detecção de anticorpos característicos no soro dos pacientes, como os anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

Idade, diferenças de gênero e variação étnica são discutidas posteriormente na seção de epidemiologia. Os tropismos por órgãos nesses transtornos são ilustrados pelos seguintes exemplos: A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) afeta tipicamente a pele, as articulações, rins e as vias gastrointestinais e a granulomatose com poliangiite (GPA, anteriormente denominada Granulomatose de Wegener), que classicamente envolve as vias respiratórias altas, os pulmões e os rins. Ao contrário, a síndrome de Cogan (SC) envolve os olhos, o aparelho audiovestibular da orelha interna e as grandes artérias (em 10% a 15% dos casos). As características granulomatosas de algumas formas de vasculite lembram infecções fúngicas e micobacterianas ou inflamação induzida pela presença de um corpo estranho, sugerindo um papel para estimulação antigênica crônica.

Complexos imunes são essenciais na fisiopatologia de algumas vasculites de vasos de médio e pequeno calibre. Complexos de imunoglobulina (Ig) A1 são encontrados na púrpura de Henoch-Schönlein. Complexos imunes consistindo em IgG, IgM, componentes de complemento e o vírus da hepatite C caracterizam a maioria dos casos de crioglobulinemia mista. Ao contrário, os tipos “pauci-imunes” de vasculite de vasos pequenos e médios, como a granulomatose com poliangiite (GPA) e a poliangiite microscópica (PAM) têm pouco depósito de imunoglobulina ou complemento nos tecidos acometidos. Muitos – mas não todos – os pacientes com formas pauci-imunes de vasculite são ANCA-positivos.

Epidemiologia

A incidência e a prevalência de cada forma de vasculite sistêmica estão sujeitas a importantes variações geográficas (Tabela 278-2). Isto pode refletir diferentes influências genéticas ou variação na exposição ambiental e outros fatores de risco ainda desconhecidos. Por exemplo, a síndrome de Behçet (SB) é rara nos norte-americanos, afetando apenas uma pessoa em aproximadamente 300.000; esta condição é várias centenas de vezes mais comum entre os habitantes de países limítrofes da antiga Rota da Seda. Similarmente, embora a arterite de Takayasu (AT) seja rara nos Estados Unidos — na ordem de três novos casos por milhão de pessoas por ano — esta doença é a causa mais comum de estenose da artéria renal na Índia, onde a incidência pode ser alta, atingindo até 200 a 300 casos por milhão / ano.

Tabela 278-2

Epidemiologia de determinadas vasculite

DOENÇA	ESTADOS UNIDOS	OUTROS LUGARES	IDADE, SEXO E PREDISPOSIÇÕES ÉTNICAS
Arterite de células gigantes	Incidência: 240/milhão (Olmsted County, MN)	220-270/milhão (países escandinavos)	Idade >50 anos, idade média 72; mulheres 3:1; ascendência norte-europeia
Arterite de Takayasu	Incidência: 3/milhão	200-300/milhão (Índia)	Idade <40; mulheres 9:1; asiática
Síndrome de Behçet	Prevalência: 3/milhão	3000/milhão (Turquia)	Países da rota da seda
Poliarterite nodosa	Incidência: 7/milhão	7/milhão (Espanha)	Ligeira predominância em homens
Doença de Kawasaki	Incidência: 100/milhão*	900/milhão (Japão)	Crianças de ascendência asiática
Granulomatose com poliangiite	Incidência: 4/milhão	8,5/milhão (Reino Unido)	Brancos > negros

*Entre crianças com menos de 5 anos.

De Gonzalez-Gay MA, Garica-Porrua C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Clin North Am.* 2001;27:729-749.

A idade é uma consideração importante na epidemiologia das vasculites. Oitenta por cento dos pacientes com a doença de Kawasaki (DK) têm menos de cinco anos de idade. Ao contrário, a arterite de células gigantes praticamente nunca ocorre em pacientes com menos de 50 anos de idade e a média de idade dos pacientes com esta doença é de 72 anos. A idade também pode gerar impacto na gravidade e no prognóstico da doença. Na maioria avassaladora dos casos de crianças com PHS (que representa 90% de todos os casos), a doença tem curso autolimitado, com resolução após algumas semanas. Nos adultos, todavia, a PHS tem uma probabilidade maior de evoluir para cronicidade e maior probabilidade de um prognóstico renal sombrio.

A distribuição por sexo varia entre as muitas formas de vasculite. A doença de Buerger é a única forma de vasculite com uma predominância marcante pelo sexo masculino. A maior prevalência de tabagismo entre os homens na maioria das sociedades provavelmente explica essa predileção. Ao contrário, a AT tem uma tendência enorme de ocorrer em mulheres (uma relação mulher/homem de 9:1). As formas pauci-imunes de vasculite, como a GPA, a PAN e a granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA, anteriormente denominada Síndrome de Churg-Strauss), ocorrem em homens e mulheres com frequências aproximadamente iguais, mas a expressão fenotípica dessas condições pode ser afetada tanto pela idade como pelo sexo.

A ligação mais forte entre qualquer gene único e a vasculite é a associação de HLA-B51 à síndrome Behçet. Oitenta por cento dos pacientes com síndrome de Behçet asiáticos têm o gene HLA-B51. A prevalência de HLA-B51 é significativamente maior entre portadores de SB no Japão em comparação aos indivíduos do controle sem a doença (55% *versus* <15%). Porém, nos casos esporádicos de SB envolvendo brancos nos Estados Unidos, o HLA-B51 ocorre em menos de 15% dos casos.

Com exceção da doença de Buerger e do tabagismo, não foram confirmadas associações definitivas entre o desenvolvimento da vasculite e exposições ambientais ou ocupacionais. Associações entre a exposição à sílica e alguns tipos de vasculite pauci-

imune também foram relatadas, mas não confirmadas. Estudos de potenciais associações entre qualquer tipo de exposição e a vasculite são complicados pela dificuldade de obter medidas confiáveis dos níveis de exposição, a probabilidade de viés de recordação entre pacientes diagnosticados com vasculite e a escolha de grupos-controle apropriados.

Fisiopatologia

A Tabela 278-3 ilustra aspectos patológicos de algumas formas de vasculite sistêmica. Características patológicas específicas serão discutidas nas subseções que abordam cada doença. O tipo de infiltrado de células inflamatórias nas vasculites independe do calibre do vaso sanguíneo envolvido. Infiltrados celulares mistos são a regra e não a exceção, incluindo leucocitoclasia (degranulação e destruição de neutrófilos no interior da parede dos vasos), granuloma (com ou sem células gigantes), infiltrados linfoplasmocitários, graus variados de infiltração eosinofílica, necrose e combinações de todos estes achados.

Tabela 278-3

Características patológicas de determinadas formas de vasculite

	ARTERITE DE TAKAYASU	POLIARTERITE NODOSA	GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE	GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGIITE	PÚRPURA DE HENOCH- - SCHÖNLEIN
Vasos envolvidos	Artérias elásticas (grandes) ou musculares (calibre médio)	Artérias musculares de calibre pequeno e médio	Artérias e veias pequenas; às vezes vasos de calibre médio	Artérias e veias pequenas; às vezes vasos de calibre médio	Capilares, vênulas, arteríolas
Envolvimento de órgãos	Aorta, arco aórtico e ramos principais, artérias pulmonares	Pele, nervo periférico, trato gastrointestinal, outras vísceras	Trato respiratório superior, pulmões, rins, pele, olhos	Trato respiratório superior, pulmões, coração, nervos periféricos	Pele, articulações, trato gastrointestinal, rins
Tipo de vasculite e células inflamatórias	Granulomatose com algumas células gigantes; fibrose em estágios crônicos	Necrosante, com infiltrado celular misto	Necrosante ou granulomatosa (ou ambas); infiltrado celular mais eosinófilos ocasionais	Necrosante ou granulomatosa (ou ambas); eosinófilos proeminentes e outros infiltrados mistos	Leucocitoclástica, com alguns linfócitos e eosinófilos variáveis; depósitos de IgA nos tecidos afetados

Fisiopatologia

Independentemente do calibre dos vasos sanguíneos predominantemente envolvidos, alguns mecanismos fisiopatológicos são comuns a diferentes formas de vasculite. Por exemplo, depósitos de complexos imunes, estão presentes em vários tipos de vasculite acometendo vasos de pequeno e médio calibre. Nesta seção, a patogênese das vasculites de grandes vasos será discutida separadamente da patogênese das demais vasculites, acometendo vasos de pequeno e médio calibres.

Vasculites de Grandes Vasos

O processo patológico das vasculites que acometem vasos de grande calibre parece começar na camada adventícia da parede vascular. Tanto na AT quanto na arterite de células gigantes, observa-se grande número de linfócitos T ativados principalmente na camada adventícia da parede vascular. Na AT, a maioria dos linfócitos T parece ser do subtipo $CD8^+$. Evidências atuais sugerem que as funções citotóxicas destas células, mediadas pela perforina e granzima B, contribuem para o dano da célula muscular lisa da parede vascular. Por outro lado, a resposta dos linfócitos T $CD4^+$ na AT ainda não está bem definida.

As evidências atuais sugerem que a arterite de células gigantes seja uma doença desencadeada por um estímulo antigênico, sendo que a adventícia parece ser o local de reconhecimento imunológico. Os linfócitos T $CD4^+$ que secretam interferon-γ parecem ser recrutados para a adventícia por um antígeno específico, cuja identidade permanece desconhecida. Tanto os linfócitos T que orquestram a inflamação transmural quanto o(s) antígeno(s) desencadeante(s) teoricamente atingem a adventícia através da *vasa vasorum*. Subsequentemente, os sinais dos linfócitos T na adventícia estimulam macrófagos e células gigantes multinucleadas a elaborarem uma gama de mediadores a jusante, como metaloproteínases e fator de crescimento derivado de plaquetas. Os resultados desta cascata inflamatória são a inflamação granulomatosa, a destruição da lâmina elástica interna, a hiperplasia da parede arterial, a proliferação de células musculares lisas, o espessamento da túnica íntima, a oclusão vascular e, em alguns casos, o enfraquecimento da parede dos vasos levando à dilatação e a formação de aneurismas.

Vasculites de Vasos de Pequeno e Médio Calibres

Vários mecanismos fisiopatológicos diferentes operam entre as vasculites de vasos de pequeno e médio calibre. Em muitos casos, os mecanismos descritos nas seções seguintes (e outros mecanismos) se superpõem.

Lesão Vascular Mediada por Complexo Imune

Lesões teciduais mediadas por complexos imunes não produzem uma síndrome clínica única; em vez disso, aplicam-se a muitas formas de vasculite e sobreposições com lesões causadas por outros mecanismos imunológicos. Numerosas variáveis influenciam as lesões mediadas por complexos imunes, incluindo as propriedades físicas (p. ex., tamanho), a capacidade de os complexos imunes ativarem complemento, a relação antígeno/anticorpo e as características hemodinâmicas de leitos vasculares específicos. Complexos imunes participam dos processos fisiopatológicos de algumas formas de vasculite que acometem vasos de pequeno e médio calibres, incluindo a poliarterite nodosa (PAN), a crioglobulinemia, a púrpura de Henoch-Schönlein, a angiite leucocitoclástica cutânea e a vasculite reumatoide.

Papel do ANCAs

ANCAs são direcionados contra antígenos de grânulos primários dos neutrófilos e

monócitos. Dois tipos de ANCAs são pertinentes para a vasculite: (1) dirigido contra a proteinase-3 (PR-3), conhecido como *PR3-ANCAs* e (2) dirigido contra a mieloperoxidase (MPO), chamado *MPO-ANCAs*. Os ANCAs interagem com citocinas, neutrófilos, monócitos e outros elementos do sistema imune para amplificar o processo inflamatório em certas formas de vasculite. Uma característica marcante e ainda não explicada das vasculites relacionadas com o ANCA é que os pacientes literalmente nunca apresentam anticorpos contra os dois antígenos PR3 e MPO concomitantemente. Apesar da especificidade desses anticorpos, no entanto, as evidências do papel primário do ANCA causando doença em humanos ainda não foram confirmadas.

Na granulomatose com poliangiite (GPA) um controle anormal da produção e inibição de citocinas interage com a produção dos ANCA para potencializar a resposta inflamatória. O fator de necrose tumoral (TNF) e outras citocinas de células T_H1, como a interleucina-12 e interferon-γ, parecem desempenhar um papel importante. Sob a influência da interleucina-12, linfócitos T $CD4^+$ de pacientes com GPA produzem níveis elevados de TNF enquanto células mononucleares do sangue periférico aumentam a secreção de interferon-γ. Níveis séricos dos receptores solúveis para TNF também estão elevados em pacientes com GPA ativa e se normalizam com a indução da remissão. *In vitro*, um "*priming*" de neutrófilos ativados com TNF aumenta acentuadamente a capacidade dos ANCAs em estimular a degranulação dos neutrófilos. No entanto, apesar da base lógica sólida para estratégias anti-TNF no tratamento da GPA, um ensaio aleatório de etanercepte não demonstrou eficácia na manutenção de remissão da doença.

A depleção de células B foi recentemente demonstrada ser uma abordagem mais eficaz de ciclofosfamida intravenosa para o tratamento da granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica, particularmente na doença recorrente,[1] embora outro estudo não tenha demonstrado superioridade de um regime baseado no uso de rituximabe.[2] A eficácia desta estratégia de tratamento relaciona-se com a remoção de várias funções das células B, além de sua evolução nas células plasmáticas e na produção dos ANCAs. Essas outras funções das células B incluem a produção de citocinas, a apresentação de antígenos e a comunicação célula B–célula T.

Modelo de Superantígeno

O grau de ativação imune na DK e a natureza aguda, mas geralmente autolimitada desta enfermidade, sugerem um papel potencial de superantígenos. Os superantígenos são proteínas produzidas por patógenos (p. ex., *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus* spp) que são capazes de estimular grandes populações de células T de maneira irrestrita pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II. Os superantígenos ligam-se diretamente a resíduos conservados de aminoácidos fora do sulco de ligação de antígenos das moléculas do MHC de classe II, estimulando, assim, seletivamente linfócitos T que expressam particularmente segmentos de gene da cadeia β variável. Através da ligação deste complexo superantígeno-MHC a seus receptores dos linfócitos T equivalentes, até 20% dos linfócitos circulantes podem ser ativados, levando a um enorme fluxo na produção de citocinas. Com relação à etiologia da doença de Kawasaki, tem sido dada especial atenção à toxina 1 da síndrome do choque tóxico, uma exotoxina produzida

pelo *S. aureus.* Têm-se postulado que os superantígenos desempenham um papel na suscetibilidade a exacerbações da GPA. O estado de portador nasal de *S. aureus* e os superantígenos associados a este micro-organismo têm sido relacionados, em alguns estudos, a uma maior probabilidade de exacerbações da doença.

Anticorpos Anticélulas Endoteliais

Os anticorpos anticélulas endoteliais podem induzir a lesão de células endoteliais e sua lise através de citotoxicidade mediada por complemento ou citotoxicidade mediada por anticorpos. Ambos os mecanismos causaram lesões endoteliais em ensaios *in vitro* empregando soro de pacientes com vasculites sistêmicas. A capacidade destes anticorpos em danificar as células endoteliais é um argumento interessante para seu papel potencial nas formas de vasculites nas quais o endotélio é o foco da inflamação (ao contrário de camadas mais externas das paredes dos vasos). Todavia, a verdadeira relevância dos anticorpos anticélulas endoteliais para doença humana e sua importância dentro do contexto maior de outros mecanismos patológicos ainda permanece obscura.

Manifestações clínicas

Vasculites de Grandes Vasos

Arterite de Takayasu

A AT afeta a aorta e seus ramos principais. Ao contrário da aterosclerose, que é caracterizada por lesões irregulares focais, as lesões da AT são estenoses afuniladas, lisas e longas (E-Fig. 278-1A). As artérias mais comumente envolvidas na AT são as artérias subclávia e inominada. A AT é denominada *doença sem pulso* devido à sua capacidade de obliterar os pulsos periféricos (particularmente nos membros superiores). Circulação colateral exuberante desenvolve-se ao longo do tempo em resposta ao estreitamento gradual das artérias principais, tornando a perda de dedos ou membros por isquemia extremamente rara. A circulação pulmonar está envolvida em aproximadamente 50% dos casos de AT.

Pacientes com estenose grave dos vasos do arco aórtico que suprem a cabeça podem desenvolver retinopatia de Takayasu, uma retinopatia hipotensora que leva à neovascularização. Ao contrário, pacientes com hipertensão prolongada associada a estenose da artéria renal demonstram as características oculares clássicas da hipertensão: infartos retinianos múltiplos e aspecto em fios de cobre. Esta complicação é particularmente difícil de diagnosticar e é perigosa porque estreitamentos vasculares das grandes artérias para os braços e pernas podem causar uma subestimativa da pressão aórtica central verdadeira. Quando a AT envolve a aorta ascendente, pode levar à dilatação da aorta, regurgitação, formação de aneurisma e ruptura da aorta (E-Fig. 278-1B).

Os glicocorticoides representam a pedra fundamental no tratamento da AT. Pacientes com sintomas e sinais acentuados de uma fase inflamatória, são efetivamente

controlados com o uso de prednisona na dose de 1 mg/kg/dia. Esta dose deve ser gradualmente reduzida até 20 mg/dia em oito a 12 semanas. A seguir, a prednisona deve ser reduzida mais lentamente até uma dose de manutenção inferior a 10 mg/dia. O metotrexato (até 25 mg/semana), micofenolato mofetil (1.500 mg duas vezes ao dia), e infliximabe (3 a 5 mg/kg a cada 6 semanas) têm sido usados como agentes poupadores dos esteroides. Tocilizumabe, um inibidor do receptor da interleucina-6, também mostra potencial como uma modalidade de tratamento.

Síndrome de Cogan

A combinação de doença ocular inflamatória e disfunção audiovestibular caracteriza a SC. Além da doença inflamatória dos olhos e ouvidos, até 15% dos pacientes com SC têm uma vasculite acometendo vasos de médio e grande calibres. Embora as manifestações oculares variem, a apresentação clássica é de ceratite intersticial e perda auditiva neurossensorial. A SC pode aparecer primeiramente nos olhos ou nos ouvidos. Embora intervalos de até um a dois anos tenham sido descritos entre o início da doença em um órgão e o aparecimento da doença no outro, o tempo é, em geral, de apenas alguns meses. Os pacientes geralmente se apresentam com fotofobia e visão embaçada, algumas vezes acompanhada simultaneamente por disfunção vestibular ou auditiva. A doença vascular na SC lembra a AT.

A perda auditiva neurossensorial rapidamente progressiva, exige uma terapia precoce e agressiva com altas doses de glicocorticoide sistêmico. Os agentes citotóxicos podem ser considerados para pacientes com respostas subótimas aos glicocorticoides com audição passível de ser preservada. Muitos pacientes com síndrome de Cogan tornam-se candidatos a implantes cocleares.

Síndrome de Behçet (SB)

A síndrome de Behçet pode afetar pequenos, médios e grandes vasos na circulação arterial ou venosa. As lesões mais típicas na síndrome de Behçet são mucocutâneas, refletindo o envolvimento de vasos sanguíneos de pequeno calibre. A tríade de úlceras bucais, úlceras genitais e inflamação ocular recorrentes é a apresentação clássica. Os critérios de diagnóstico do International Study Group para a SB consiste em uma manifestação necessária, ulcerações orais recorrentes, e pelo menos duas das seguintes: ulcerações genitais recorrentes, lesões oculares ou cutâneas características, ou um teste de patergia positivo (veja adiante). Todavia, o espectro clínico da SB inclui inúmeras manifestações da doença não inseridas nestes critérios diagnósticos.

As complicações dos grandes vasos na síndrome de Behçet podem incluir aneurismas nos sistemas arteriais pulmonar e sistêmico. As complicações venosas incluem tromboses do sistema venoso profundo, da veia cava, da veia porto-hepática e do seio cerebral. Patergia, ou o desenvolvimento de pústulas em locais de punções com agulhas estéreis — é uma característica típica presente em muitos pacientes com SB, particularmente naqueles de origem turca. O quadro articular da SB se caracteriza por uma oligoartrite não deformante e assimétrica acometendo grandes articulações. As

lesões gastrointestinais na SB, tipicamente, consistem em ulcerações da porção distal do ílio ou do ceco. A doença de Crohn, que pode causar úlceras genitais bem como patologia das vias gastrointestinais, pode ser particularmente difícil de distinguir da SB.

A colchicina (até 1,5 a 2 mg/dia) algumas vezes é efetiva para as úlceras orais e genitais leves na SB. A talidomida (100 mg/dia) também é útil para as manifestações da doença mucocutânea. Baixas doses de glicocorticoides também são eficazes para doença mucocutânea intransigente e podem ter melhor perfil de efeitos colaterais do que a talidomida Cursos intermitentes de glicocorticoides durante períodos de atividade da doença mucocutânea particular também são eficazes.

A doença grave em qualquer sistema orgânico quase sempre exige altas doses de prednisona (por exemplo, 1 mg/kg/dia). Inibição do TNF com infliximabe ou adalimumabe tem substituído amplamente a ciclofosfamida ou clorambucil como o tratamento de escolha para pacientes com as formas mais graves de uveíte ou meningoencefalite. A azatioprina (2 mg/kg/dia), ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia em duas doses divididas), metotrexato (até 25 mg/semana), interferon-α (3 milhões a 5 milhões de unidades três vezes por semana) também são terapias apropriadas para muitas complicações da SB.

Vasculites de Vasos de Médio Calibre

Poliarterite Nodosa (PAN)

A PAN tem uma predileção marcante por certos órgãos, particularmente a pele, os nervos periféricos, as vias gastrointestinais e os rins. Em geral, esta doença começa com sintomas inespecíficos que podem incluir mal-estar, fadiga, febre, mialgias e artralgias. Sinais francos de vasculite podem não ocorrer até semanas ou meses após o início dos primeiros sintomas. As lesões cutâneas da PAN incluem *livedo reticularis*, nódulos subcutâneos, úlceras e gangrena digital. A maioria dos pacientes com PAN (> 80% em alguns estudos) tem neuropatia por vasculite, normalmente com padrão de uma mononeurite múltipla (Capítulo 428).

A manifestação gastrointestinal clássica da PAN é a “angina intestinal”, com ocorrência de dor abdominal pós-prandial. A PAN pode, ainda, afetar isoladamente diferentes órgãos do trato gastrointestinal como a vesícula biliar ou o apêndice, levando a uma colecistite ou apendicite. A manifestação renal típica da PAN é o envolvimento vasculítico nas artérias intrarrenais de médio calibre levando ao desenvolvimento de uma hipertensão arterial mediada pela renina e infartos renais. As lesões cardíacas, que em geral permanecem subclínicas, podem levar ao infarto do miocárdio ou à insuficiência cardíaca congestiva. A PAN geralmente poupa os pulmões.

O diagnóstico de PAN exige uma biópsia tecidual ou um exame angiográfico demonstrando a presença de microaneurismas (Fig. 278-1). Biópsia simultânea de nervo e músculo (p. ex., nervo sural e músculo gastrocnêmio) é bastante sensível para o diagnóstico da PAN nos casos em que existe uma suspeita clínica de neuropatia periférica. Os sintomas sugestivos de uma neuropatia podem ser confirmados por estudos eletrodiagnósticos que demonstram neuropatia axonal sensitivomotora,

geralmente com um padrão de mononeurite múltipla. As alterações patológicas na PAN permanecem limitadas à circulação arterial. São lesões segmentares que afetam particularmente os locais de bifurcação das artérias. Na macroscopia, abaulamentos aneurismáticos da parede arterial podem ser visíveis. Cortes histológicos revelam infiltração e destruição da parede dos vasos sanguíneos por células inflamatórias, acompanhadas de necrose fibrinoide. Não há inflamação granulomatosa.

FIGURA 278-1 Vasculite das artérias de calibre médio localizados na poliarterite nodosa. **A,** Angiograma mesentérico mostrando numerosos aneurismas em artérias de médio calibre. **B,** Necrose fibrinoide em uma artéria jejunal de um paciente que necessitou de ressecção cirúrgica de intestino necrótico.

Aproximadamente metade dos pacientes com PAN alcança remissão clínica ou cura apenas com altas doses de glicocorticoides. A ciclofosfamida (2 mg/kg/dia, ajustada nos casos de insuficiência renal) está indicada para pacientes cuja doença é refratária aos glicocorticoides ou que tenham um envolvimento grave de órgãos importantes. Nos últimos anos, esquemas terapêuticos envolvendo lamivudina ou entecavir e plasmaférese

melhoraram substancialmente o tratamento da PAN associada ao HBV. Devido ao maior uso de vacina anti-HBV, atualmente menos de 10 % dos casos de PAN estão associados a infecções pelo HBV.

Doença de Buerger

A doença de Buerger, também conhecida como *tromboangiite obliterante*, tem uma associação notoriamente forte embora malcompreendida com o tabagismo. Ela nunca ocorre na ausência de exposição ao tabaco. Os vasos afetados são as artérias e veias distais de médio calibre, particularmente nos tornozelos e punhos. A doença é caracterizada por obliterações trombóticas que começam distalmente e progridem de maneira proximal. A doença de Buerger tende a ser de natureza segmentar, envolvendo 5 a 10 cm de comprimento dos vasos. A obliteração arterial leva ao desenvolvimento de vasos colaterais com uma aparência em "saca-rolha" na angiografia. A oclusão vascular na doença de Buerger frequentemente leva à perda dos dedos e, persistindo o tabagismo, perda de quantidades maiores de tecido (p. ex., mãos ou pés). Apesar do intenso envolvimento das extremidades na doença de Buerger, quase nunca se observa envolvimento de órgãos internos.

A abstinência completa do tabaco é essencial para o tratamento da doença de Buerger. A persistência no hábito de fumar está associada a um aumento dramático no risco de perda de um ou mais membros por amputação. Nenhuma outra intervenção terapêutica, inclusive glicocorticoides e anticoagulação, tem efeitos importantes nesta doença.

Doença de Kawasaki

A Doença de Kawasaki (DK) ocorre exclusivamente em crianças mais novas. Devido à marcante linfadenopatia e envolvimento mucocutâneo a DK também é conhecida como *síndrome do linfonodo mucocutâneo*. Características da DK incluem febre alta, linfadenopatia cervical, congestão conjuntival, eritema bucal, protuberância de papilas linguais ("língua em morango"), uma erupção polimórfica no tronco, eritema das palmas e plantas e descamação da pele das pontas dos dedos ocorrendo dias a semanas após início da doença. Sua característica aguda e gravidade, lembram a síndrome do choque tóxico ou a escarlatina, ambas mediadas por superantígenos (Fisiopatologia).

Em um pequeno número de pacientes, uma panvasculite grave dos vasos coronários leva a complicações cardíacas agudas. A arterite coronária leva ao estreitamento do lúmen do vaso pela migração de células da mioíntima da túnica média através da lâmina elástica interna fragmentada. As complicações diretas incluem dilatação aneurismática e trombose das artérias coronárias, levando ao infarto do miocárdio e, possivelmente, ao óbito (em 1% a 2% dos casos durante a enfermidade aguda). Mortalidade tardia por infarto do miocárdio pode ocorrer em decorrência de trombose dos aneurismas da artéria coronária formados durante o estágio inflamatório inicial. Tais infartos do miocárdio têm sido relatados em indivíduos de meia-idade com antecedente de doenças febris na infância consistente com doença de Kawasaki.

O esquema terapêutico recomendado na DK é a combinação de imunoglobulina

intravenosa (IGIV) (400 mg/kg/dia em quatro dias consecutivos) e ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg/kg/dia, reduzido para 3 a 5 mg/kg/dia após a remissão da febre). A IGIV previne a formação de aneurismas coronários na maioria dos casos. O uso de glicocorticoides é reservado como terapia de resgate nos pacientes que não obtêm sucesso terapêutico com IVIG e ácido acetilsalicílico.[3]

Vasculite do Sistema Nervoso Central

Vasculite do sistema nervoso central (SNC) inclui duas principais categorias da doença, uma das quais não é uma vasculite verdadeira: angiite primária do SNC (APSNC) e síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (RCVS). O diagnóstico e o tratamento dessas duas condições diferem drasticamente. As características clínicas, radiológicas e patológicas da APSNC e RCVS são mostradas na Tabela 278-4.

Tabela 278-4

Angiite primária do sistema nervoso central (APSNC) em comparação A síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (RCVS)

	APSNC	RCVS
Relação de sexo (feminino/masculino)	1:1	2–3:1
Início	Subagudo (semanas a meses)	Súbito (segundos a minutos)
Cefaleia	Insidiosa, opaca	Explosiva
Achados típicos na punção lombar	Anormais 50-80%: pleocitose linfocítica, proteína elevada	Normais
Achados típicos na RM	Infartos subagudos multifocais	Normais; infartos cerebrais na zona de fronteira na minoria
Achados típicos no angiograma	Normais em até 40% dos casos; os aspectos angiográficos anormais, quando presentes, não podem ser distinguidos da RCVS	Estenoses/dilatações multifocais
Utilidade da biópsia cerebral	Sensibilidade razoável em pacientes apropriadamente selecionados; importante para excluir mimetizações da doença	Pouco ou nenhum papel; útil se situações clínicas confusas atrapalharem a diferenciação da APSNC ou mimetizações de APSNC

RM = ressonância magnética.

Angiite primária do sistema nervoso central

A Angiite Primária do Sistema Nervoso Central (APSNC) tipicamente se desenvolve em uma forma subaguda, com evolução de acidentes vasculares multifocais, encefalopatia, cefaleia e outras manifestações clínicas ao longo de meses. A cefaleia é frequentemente o primeiro sintoma. À medida que a doença progride, a maioria dos pacientes desenvolve letargia, confusão mental e perda de memória. Alguns desenvolvem acidentes vasculares multifocais, convulsões, evidências de hipertensão intracraniana ou mielopatia. Os exames laboratoriais de rotina (p. ex., velocidade de hemossedimentação) são

frequentemente normais na APSNC. A punção lombar demonstra anormalidades do líquido cefalorraquidiano em aproximadamente 80% dos casos, em geral uma monocitose modesta e níveis de proteínas elevados. Punção lombar deve ser realizada em todos os pacientes nos quais o diagnóstico de APSNC está sendo seriamente considerado. Embora os achados nos pacientes com APSNC sejam inespecíficos, uma punção lombar normal depõe contra APSNC, e este procedimento frequentemente identifica outras causas importantes que simulam a APSNC tais como infecção ou malignidade.

A ressonância magnética (RM) é a modalidade de imagem fundamental na APSNC. Em virtude da natureza subaguda do distúrbio, estudos de RM revelam infartos multifocais do SNC na maioria dos casos. AVCs, lesões hemorrágicas e lesões em massa ocorrem tipicamente em mais de um território vascular. Uma RM cerebral normal depõe fortemente contra o diagnóstico de APSNC. A angiografia é menos útil na avaliação de pacientes com APSNC por duas razões principais. Primeiro, os vasos sanguíneos envolvidos na APSNC são muitas vezes demasiadamente pequenos para ser visualizados adequadamente mesmo pela angiografia convencional. A taxa de falso-negativos da angiografia na APSNC é da ordem de 35%. Em segundo lugar, a anormalidade clássica de “colar de contas” na angiografia, produzida por estreitamentos arteriais segmentares alternando com dilatações, é totalmente inespecífica e é mimetizada perfeitamente por um conjunto de condições não vasculíticas (a mais comum das quais é a Síndrome da Vasoconstrição Cerebral Reversível (RCVS). Nenhum padrão angiográfico é patognomônico para APSNC e há uma tendência significativa de superdiagnosticar “vasculite” com base angiográfica apenas. Uma RM cerebral normal no contexto de um angiograma anormal deve fazer pensar primeiro em RCVS, não APSNC.

Quando utilizada em pacientes apropriadamente selecionados, cujo histórico e estudos radiológicos sugerem APSNC, a biópsia cerebral é associada a valores preditivos positivos e negativos razoáveis e frequentemente identifica mimetizações importantes da APSNC. A prednisona e a ciclofosfamida são tratamentos apropriados para pacientes com achados anormais na biópsia cerebral. Cursos de tratamento de seis a 12 meses são recomendados.

Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível

Oitenta por cento dos pacientes com RCVS são mulheres. A RCVS é provavelmente mais comum do que a APSNC. Tratamento excessivo de pacientes com RCVS que são erroneamente diagnosticados como tendo APCNS leva a morbidade substancial.

Um histórico é a parte mais importante da avaliação. Em contraste com o curso subagudo que tipifica a APSNC, a RCVS geralmente começa de uma maneira mais drástica com uma cefaleia explosiva. Em comparação a APSNC, os sinais neurológicos são menos graves (encefalopatia é menos comum). RCVS frequentemente ocorre no contexto de fatores precipitantes associada a vasospasmo, como o pós-parto ou o uso de agentes vasoativos, como descongestionantes nasais e drogas recreativas.

A punção lombar é geralmente normal em RCVS e a RM cerebral usualmente não mostra infartos multifocais do SNC, com a exceção de infartos cerebrais da zona de fronteira. Achados angiográficos na RCVS consistindo em estreitamento vascular ou

padrão de fileira de contas em geral são indistinguíveis daqueles encontrados na APSNC e condições que mimetizam a APSNC. Estreitamento vascular multifocal é particularmente característica de RCVS. O aspecto angiográfico mais característico da RCVS é que estas anormalidades são completamente reversíveis, em quatro a oito semanas. Essas anormalidades RCVS são causadas por vasospasmos em vez de vasculite verdadeira. Na avaliação de pacientes com potencial RCVS, uma estratégia diagnóstica que pode definir o diagnóstico é um angiograma de acompanhamento quatro a oito semanas após o primeiro. As anormalidades angiográficas decorrente da RCVS regridem nesse intervalo.

Várias abordagens para o tratamento de RCVS são razoáveis. Primeiro, pode-se optar por espera vigilante. Não está claro se a imunossupressão é necessária ou útil. Além disso, as tentativas de tratar o vasospasmo com bloqueadores dos canais de cálcio podem levar ao fenômeno de roubo vascular, podendo causar mais dano do que benefícios. Entretanto, porque é frequentemente difícil não fazer nada para um paciente com doença grave do SNC, possivelmente, os bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipina 30 mg três vezes ao dia) podem ser tentados. Finalmente, devido à incerteza diagnóstica no momento da apresentação, alguns médicos optam por tratar empiricamente com glicocorticoides (prednisona 1 mg/kg/dia) por um mês, seguida por uma diminuição gradual ao longo de várias semanas. A terapia citotóxica não é indicada na RCVS.

Vasculites de Vasos de Pequeno Calibre

Granulomatose com Poliangiite (GPA) (até Recentemente mais Conhecida como "Granulomatose de Wegener")

A GPA clássica envolve as vias respiratórias altas, os pulmões e os rins. Caracteristicamente, também pode ocorrer envolvimento dos olhos, orelhas e outros órgãos. Os três marcos patológicos fundamentais da GPA são (1) presença de inflamação granulomatosa das vias respiratórias altas e/ou baixas; (2) vasculite necrosante que afeta as artérias ou veias e (3) glomerulonefrite segmentar, associada à necrose e trombose das alças capilares com ou sem lesões granulomatosas.

Aproximadamente 90% dos pacientes com GPA têm envolvimento nasal, inclusive a formação de crostas, sangramento e obstrução. A inflamação cartilaginosa pode levar a perfuração do septo nasal e colapso da ponte nasal (deformidade do "nariz em sela"). A doença erosiva do seio e a estenose subglótica (estreitamento da traqueia logo abaixo das cordas vocais) são altamente características da GPA.

Tanto a perda auditiva condutiva e neurossensorial podem ocorrer na granulomatose com poliangiite embora as lesões de condução causadas por doença da orelha média sejam mais comuns. Massas orbitais ("pseudotumores" que se desenvolvem atrás dos olhos), esclerite e ceratite ulcerativa periférica são as lesões oculares mais graves. Episclerite e conjuntivite também ocorrem. Uveíte anterior é rara. As manifestações clínicas da GPA no pulmão variam de nódulos assintomáticos até hemorragia alveolar fulminante. Os achados radiográficos mais comuns são infiltrados e nódulos pulmonares e lesões cavitárias. Doença das grandes vias aéreas provocando um estreitamento

brônquico é um desafio diagnóstico, pois os pacientes apresentam poucos sintomas até que a doença avançada esteja presente.

A apresentação clínica de doença renal na GPA é de uma glomerulonefrite em geral rapidamente progressiva com hematúria, cilindros hemáticos (HM) e proteinúria (geralmente não nefrótica). Sem uma terapia apropriada, a doença pode evoluir para insuficiência renal crônica em semanas.

Sessenta por cento dos pacientes com GPA têm sintomas musculoesqueléticos durante o curso da doença. Artralgia ou oligoartrite de natureza migratória são as queixas iniciais mais frequentes. Lesões cutâneas na granulomatose com poliangiite inclui uma variedade de lesões associadas a vasculite cutânea, incluindo púrpura (Fig. 278-2). Nódulos cutâneos sobre as superfícies extensoras das articulações, especialmente o cotovelo, podem simular nódulos reumatoides. Essas lesões são conhecidas como *granulomas necrosantes extravasculares cutâneos* ou *lesões de Churg-Strauss*. A inflamação meníngea, apresentando-se na forma de cefaleia, neuropatias cranianas e um quadro clínico compatível com meningite crônica, talvez seja a manifestação mais comum da GPA no SNC. Uma mononeurite múltipla pode afetar o sistema nervoso periférico.

FIGURA 278-2 Vasculite de pequenos vasos cutâneos mostrando lesões purpúricas palpáveis, com necrose e formação de crostas.

A GPA é o protótipo das vasculites associadas ao ANCA. Testes de imunofluorescência positivos para ANCA citoplasmática (C-ANCA) ou perinuclear (P-ANCA) devem ser confirmados por ensaios imunoenzimáticos para anticorpos contra a PR-3 ou a MPO. Todavia, um ensaio de ANCA negativo não exclui o diagnóstico de GPA uma vez que uma

minoria de pacientes (entre 15 e 40%) não apresenta esses anticorpos. Além disso, os títulos de ANCA não se correlacionam confiavelmente com a atividade da doença.

As manifestações da GPA que constituem ameaças imediatas à função de órgãos vitais ou à vida do paciente exigem tratamento urgente. A partir do final da década de 1960 até 2010, a combinação de ciclofosfamida (2 mg/kg/dia via oral) e altas doses de glicocorticoides (prednisona 1 mg/kg/dia via oral, reduzida gradualmente em seis a 12 meses) foi o padrão de tratamento da granulomatose com poliangiite.[4] Administração intermitente de ciclofosfamida por infusão intravenosa também é eficaz na indução de remissão.[5] Entretanto, com base nos resultados de um estudo clínico multicentro que comparou o rituximabe com ciclofosfamida em pacientes com vasculite associada a ANCA (seja granulomatose com poliangiite ou poliangiite microscópica), rituximabe (375 mg/m^2/semana por quatro semanas) parece ser pelo menos tão eficaz quanto para a maioria dos pacientes com vasculite associada ao ANCA grave.[1] Além disso, rituximabe parece ser mais eficaz para pacientes que apresentam exacerbações da doença. Um regime de dosagem alternativa, rituximabe 1 g duas vezes separadas por duas semanas, também pode ser eficaz. Formas limitadas de GPA podem responder à combinação de metotrexato (até 25 mg/semana) e glicocorticoides. O papel do rituximabe no tratamento da GPA limitada ainda não está claro. Azatioprina e metotrexato parecem ser agentes eficazes de remissão para terapia de manutenção,[6] e a azatioprina é melhor do que o micofenolato mofetil nessa situação.[7]

Poliangiite Microscópica

A PAM é caracterizada por (1) vasculite necrosante não granulomatosa com pouco ou nenhum depósito imune; (2) envolvimento de vasos sanguíneos de pequeno calibre (e, possivelmente, médio calibre) nas circulações arterial e/ou venosa; e (3) um tropismo pelos rins e pulmões. Casos de vasculite de pequenos vasos considerados anteriormente como PAN agora são classificados mais apropriadamente como PAM. Ao contrário do PAN, um transtorno ANCA-negativo, 70% dos pacientes com PAM são ANCA positivos. Portanto, a poliangiite microscópica é frequentemente considerada como pertencendo ao espectro das vasculites associadas ao ANCA. O ANCA na PAM, é geralmente direcionados contra a MPO, causa um padrão perinuclear de coloração no exame por imunofluorescência (P-ANCA). Sintomas das vias respiratórias altas na PAM, se presentes, são muito mais brandos do que aqueles associados a GPA.

A conduta terapêutica da PAM é similar à da GPA. A combinação do rituximabe e glicocorticoides é o regime de tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com PAM.[1]

Granulomatose Eosinofílica com Poliangiite (EGPA) (até Recentemente mais Conhecida como “Síndrome de Churg-Strauss” ou “Angiite Alérgica”)

A EGPA é uma forma de inflamação granulomatosa rica em eosinófilos que envolve as vias respiratórias e outros órgãos. A doença está associada a vasculite necrosante de vasos

de pequeno a médio calibre. Dois marcos fundamentais da EGPA são a asma e a eosinofilia. Várias fases da EGPA são descritas como se segue:

- Uma fase prodrômica, caracterizada pela presença de doença alérgica (tipicamente asma ou rinite alérgica), que pode perdurar por meses a muitos anos.
- Uma fase de eosinofilia/infiltração tecidual, na qual uma eosinofilia periférica notoriamente elevada pode ocorrer e infiltração tecidual por eosinófilos é observada no pulmão, nas vias gastrointestinais e em outros tecidos.
- Uma fase vasculítica, na qual a vasculite necrotisante sistêmica afeta uma gama ampla de órgãos, variando desde o coração e pulmões até nervos periféricos e pele.

Pacientes com doença leve podem ser tratados com prednisona. Os pacientes com evidência de envolvimento neurológico, cardíaco, renal ou gastrointestinal devem ser tratados com ciclofosfamida, além de glicocorticoides. Embora remissão clínica seja alcançadas em mais de 90% dos pacientes com EGPA, as recorrências da doença ocorrem em 25%. Na maioria dos casos, as recaídas são precedidas pelo retorno da eosinofilia. Aproximadamente 50% dos casos de granulomatose eosinofílica associada a poliangiite se associam ao ANCA, geralmente dirigida contra MPO, mas a porcentagem pode ser maior nos pacientes não tratados.

Púrpura de Henoch-Schönlein

A PHS é caracterizada por púrpura não trombocitopênica, artrite, dor abdominal e glomerulonefrite. Os achados histopatológicos são de uma vasculite leucocitoclástica com depósito de IgA. A PHS pode desenvolver-se em qualquer idade, mas 80% a 90% dos casos ocorrem em crianças. Embora a causa seja desconhecida, a variação sazonal da doença e o fato de que dois terços dos pacientes com a PHS apresentam um antecedente de doença respiratória alta aguda pregressa sugerem a presença de um gatilho infeccioso. Medicamentos (p. ex., antibióticos) podem deflagrar a PHS e outros fatores ambientais também são prováveis. O diagnóstico de PHS pode ser confirmado apenas pela demonstração de depósitos de IgA nas paredes ou em torno dos vasos sanguíneos.

O paciente com PHS clássica apresenta início agudo de febre, púrpura palpável nos membros inferiores e nádegas, dor abdominal, artrite e hematúria. O médico deve estar alerta para a possibilidade da PHS mesmo quando apenas parte da síndrome estiver presente. A maioria dos pacientes, especialmente crianças, tem doença autolimitada com duração aproximada de quatro semanas. Glicocorticoides melhoram os sintomas articulares e gastrointestinais na maioria dos casos e melhoram as manifestações cutâneas em alguns casos. A eficácia dos glicocorticoides na glomerulonefrite da PHS é controvertida. Estudos não controlados sugerem que pulsos de (1 g/dia para três doses) metilprednisolona em altas doses seguida por prednisona oral combinada com azatioprina ou ciclofosfamida podem ser úteis na glomerulonefrite grave associada a PHS.

Angiite Leucocitoclástica Cutânea

Também denominada *vasculite por hipersensibilidade*, *angiite leucocitoclástica cutânea* (ALC)

é o nome preferido devido a inexistência de evidências de hipersensibilidade ou alergia em muitos casos. Históricos de exposição a novos medicamentos ou a infecções podem ser levantados, entretanto, e o depósito de complexos imunes é central na fisiopatologia da doença. Embora ocasionalmente associada à sinovite, não existem outros sinais de envolvimento sistêmico.

As lesões cutâneas na ALC costumam ocorrer em crises após a exposição ao antígeno incitante. O intervalo usual entre a exposição e o início de vasculite clinicamente evidente é de dez a 14 dias. As lesões tipicamente ocorrem primeiramente nas regiões dependentes da gravidade, como membros inferiores e nádegas. A erupção pode ser assintomática, mas, em geral, é acompanhada de queimação ou sensações de formigamento.

As chaves do tratamento da ALC incluem exclusão de qualquer forma subjacente de vasculite que possa causar envolvimento subclínico de outros órgãos e remoção de qualquer agente (p. ex., medicamentos) que possam ter acionado a vasculite. Nos pacientes nos quais um agente precipitante pode ser identificado, a remoção do agente ofensor em geral leva à resolução da vasculite em dias a semanas. O tipo, a intensidade e a duração do tratamento da ALC são baseados na gravidade da doença. Casos brandos podem ser tratados simplesmente com elevação dos membros e administração de agentes anti-inflamatórios não esteroides ou anti-histamínicos H_1. Doença persistente não associada à gangrena subcutânea, colchicina, hidroxicloroquina ou dapsona podem ser tentadas. Nos casos graves, agentes imunossupressores podem ser indicados, em geral começando com glicocorticoides. A azatioprina é comumente usada como um agente poupador de esteroides.

Vasculite Urticariforme

Pelo menos três subtipos de vasculite urticariforme (VU) são conhecidos (1) a forma normocomplementêmica, que, em geral, é idiopática e benigna (e pode ser vista como uma manifestação de ALC); (2) uma forma hipocomplementêmica associada à doença inflamatória sistêmica; (3) a síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica (SVUH), uma condição potencialmente grave, em geral associada a anticorpos contra a região similar ao colágeno do C1q. A maioria dos pacientes com subtipo hipocomplementêmico tem um transtorno sistêmico básico, como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) ou síndrome de Sjögren (Capítulo 276). Muitos pacientes têm "precipitinas" do C1q, isto é autoanticorpos IgG contra o C1q que desencadeiam a via clássica de ativação de complemento. O papel destes anticorpos anti-C1q na patogenia da doença ainda não foi determinado.

As lesões da VU devem ser distinguidas daquelas da urticária idiopática crônica muito mais comum (Caps. 260 e 448). Ao contrário da urticária idiopática, as lesões da VU perduram por mais de 48 horas, frequentemente têm um componente purpúrico (*i. e.*, elas não branqueiam) e desaparecem com hiperpigmentação pós-inflamatória. Na VU, as lesões associadas a vasculite frequentemente são acompanhadas de sensação de picadas ou queimação. A VU afeta os capilares e as vênulas pós-capilares com uma vasculite

leucocitoclástica na microscopia óptica. Estudos de imunofluorescência direta revelam tanto depósitos de imunoglobulinas quanto de complemento nos vasos sanguíneos da porção superior da derme (ou em torno dela) e/ou da junção dermoepidérmica.

Os pacientes cujos níveis séricos de complemento permanecem normais durante as crises frequentemente têm uma doença autolimitada e demandam pouca terapia. Outros casos, especialmente SVUH, podem cursar com envolvimento dos pulmões e de outros órgãos necessitando de períodos de imunossupressão intensa. As decisões terapêuticas na SVUH devem ser individualizadas de acordo com o estado clínico de cada paciente.

Crioglobulinemia

As crioglobulinas (CGs) são autoanticorpos que precipitam do soro sob condições de frio e se ressolubilizam com o reaquecimento. As CGs são classificadas nos tipos I, II ou III com base na presença ou não de monoclonalidade e/ou atividade do fator reumatoide (a capacidade de se ligar a porção Fc da IgG). As CGs do tipo I que são monoclonais, mas não têm atividade de fator reumatoide, estão associadas a certas neoplasias hematopoéticas (p. ex., mieloma múltiplo), frequentemente levando à hiperviscosidade e não à vasculite (Capítulo 193). Ao contrário, as CGs dos tipos II e III podem estar associadas à vasculite sistêmica envolvendo vasos sanguíneos de pequeno (e frequentemente médio) calibre. A vasculite resulta do depósito de complexos imunes contendo CG nas paredes dos vasos sanguíneos e ativação do complemento.

A CG dos tipos II e III são denominadas CG "mistas" porque consistem tanto em anticorpos IgG quanto em IgM. Os componentes IgM na crioglobulinemia dos tipos II e III têm ambas a atividade do fator reumatoide (*i. e.*, exames de fator reumatoide são positivos, indicando ligação do anticorpo IgM à porção Fc do IgG). Enquanto o componente IgM da CG do tipo II é monoclonal, o IgM do tipo III é policlonal. Noventa por cento dos pacientes com vasculite secundária a CG mista são hipocomplementêmicos, com níveis de C4 caracteristicamente mais baixos que de C3. A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é responsável por pelo menos 80% dos casos de vasculite associados à CG mista.

A terapia ideal para a maioria dos casos de vasculite crioglobulinêmica é o tratamento da HCV subjacente. Para pacientes com CG com doença relativamente leve (p. ex., lesões purpúricas frequentes, úlceras cutâneas superficiais), o interferon-α2b peguilado (1 μg/kg/semana) combinado com a ribavirina (1.000 a 1.200 mg/dia) pode ser efetivo. Para pacientes com mononeurite múltipla ou outras manifestações graves de doença, glicocorticoides e possivelmente ciclofosfamida são necessários. A plasmaférese pode ser uma terapia adjuvante útil. Séries de casos menores também sugerem que o rituximabe é uma intervenção eficaz.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

As principais categorias de doenças que podem mimetizar vasculite estão listadas na Tabela 278-5. Certas características devem levantar a suspeita de vasculite. Primeiramente, a maioria dos casos de vasculite não tem início súbito, mas sim um início subagudo que evolui durante semanas ou meses. Em segundo lugar, a dor, em geral, é uma característica proeminente da vasculite resultando de artrite/artralgias, mialgias, cefaleias, neuropatia periférica, infarto testicular, isquemia digital, sinusite, otalgia, dorsalgia (causada por inflamação aórtica), dor abdominal pós-prandial (causada por vasculite mesentérica) ou outras manifestações da doença. Em terceiro lugar, os sinais de inflamação, como febre, erupção cutânea, perda de peso e reagentes de fase aguda elevados, são altamente característicos. Finalmente, o envolvimento de vários sistemas orgânicos é a regra na vasculite.

Tabela 278-5

Categorias principais da doença no diagnóstico diferencial de vasculites

Outras formas de vasculite
Ocorrência simultânea de problemas médicos comuns no mesmo paciente
Infecções
Bacterianas, virais, micobacterianas, fúngicas
Processos oclusivos
Estados de hipercoagulabilidade
Vasculopatia livedoide (atrofia branca)
Doença ateroembólica
Neoplasias malignas
Linfoma (incluindo granulomatose linfomatoide)
Doença de Castleman
Amiloidose
Paraproteinemias
Distúrbios do tecido conjuntivo
Lúpus eritematoso sistêmico, doença do tecido conjuntivo misto
Esclerose sistêmica
Artrite reumatoide
Diversos
Mixoma atrial
Calcifilaxia
Displasia fibromuscular
Dermatoses neutrofílicas
Pioderma gangrenoso
Sarcoidose
Síndrome da vasoconstrição cerebral reversível

De forma ideal, o diagnóstico da vasculite deve ser estabelecido por biópsia do órgão envolvido. Os diagnósticos com base apenas na angiografia têm muitas armadilhas potenciais, conforme discutido nas seções sobre APSNC e RCVS. Os achados angiográficos que são "consistentes com vasculite" devem ser interpretados apenas no contexto clínico apropriado. Uma gama diversa de outras doenças, variando da arteriosclerose até vasospasmo e feocromocitoma, pode mimetizar angiograficamente a vasculite. A vasculite sistêmica quase sempre é mimetizada por dois ou mais problemas clínicos comuns que ocorram de forma simultânea no mesmo paciente. Finalmente, as

maiores condições para o diagnóstico diferencial de qualquer forma de vasculite primária são outras formas de vasculite sistêmica. Por exemplo, isquemia digital e hemorragias podem ser secundárias a PAN idiopática. Elas também podem ser causadas por PAN associada à HBV, GPA, crioglobulinemia, PAM, EGPA, doença de Buerger ou alguma outra forma de vasculite. Devido à especificidade do tratamento para cada uma dessas condições a distinção cuidadosa entre as causas é essencial.

Tratamento Rx

Esta seção revê de modo sucinto os princípios mais importantes do tratamento da vasculite. Especificamente, o tratamento de vasculite não deve ser definido apenas com base nos resultados de exames laboratoriais, mas também com base em evidências claras de doença ativa. Além disso, a intensidade do tratamento deve ser adaptada ao tipo de vasculite. Por exemplo, as arterites de células gigantes respondam a altas doses de glicocorticoides em praticamente todos os casos, mas a GPA quase sempre exige um agente adicional (rituximabe, ciclofosfamida ou metotrexato) para obter o controle da doença. Ao contrário, a maioria dos casos de HPS e de ALC não necessita de qualquer tratamento imunossupressor. Em um estudo aleatório de pacientes com vasculite associado a ANCA, a azatioprina (2 mg/kg/dia) e o metotrexato (0,3 mg/kg/semana, aumentado progressivamente a 25 mg/semana) forma igualmente eficazes para a manutenção da remição da doença.[6]

As terapias convencionais com glicocorticoides, agentes imunomoduladores e medicamentos citotóxicos induzem remissões e controlam a vasculite na maioria dos casos. Além disso, alguns casos – uma porcentagem variável dependendo do tipo de vasculite – são curáveis. Infelizmente, os tratamentos de vasculite comportam enormes potenciais de toxicidade. O monitoramento regular da função renal, hepática e da medula óssea nos pacientes é essencial para evitar a toxicidade induzida pelo tratamento. A profilaxia contra infecções oportunistas, particularmente pneumonia por *Pneumocystis* (Capítulo 349) é uma parte importante de muitos esquemas terapêuticos. Durante a descontinuação dos medicamentos imunossupressores, exacerbações da doença são comuns em muitas formas de vasculite.

Um erro comum é tratar pacientes com altas doses de agentes imunossupressores por tempo demasiadamente prolongado. Medicamentos como ciclofosfamida e glicocorticoides devem ser utilizados, de maneira ideal, para induzir a remissão o mais rapidamente possível com um esquema terapêutico precoce e agressivo, seguido da conversão para tratamentos mais seguros com objetivo de manter a remissão da doença. O rituximabe está substituindo a ciclofosfamida como a droga de escolha para algumas formas de vasculite, especialmente vasculites graves associadas a ANCA. Em tais pacientes, a ocasião apropriada de um novo tratamento não está clara. Abordagens atuais de tratamento para as vasculites específicas são descritas na seção Manifestações Clínicas.

Prognóstico

Partindo do princípio de que o diagnóstico é feito antes que o paciente esteja catastroficamente enfermo, o prognóstico na vasculite sistêmica é determinado em grande parte pela resposta a quatro perguntas:

1. O diagnóstico foi estabelecido antes da ocorrência de dano orgânico importante e irreversível?
2. O tratamento agressivo (mas na dose apropriada) foi iniciado de maneira oportuna?
3. Houve monitoramento cuidadoso durante o tratamento e as etapas específicas foram seguidas para evitar a toxicidade induzida pelo medicamento (p. ex., infecção oportunista)?
4. As medicações potencialmente tóxicas que induziram à remissão foram interrompidas no momento apropriado e substituídas por medicamentos menos perigosos (ou simplesmente interrompidas totalmente)?

Para a maioria das formas de vasculite, os fatores que determinam as remissões por longo prazo sem medicamentos ainda não foram bem- compreendidos. A probabilidade de se alcançar remissão após descontinuação de todas as medicações (ou cura) varia de acordo com o tipo específico de vasculite.

Perspectivas futuras

Modelos animais laboratoriais e de ocorrência espontânea da doença combinados com associações conhecidas entre HBV, HCV e vasculite em humanos sugerem que outras ligações entre infecção e vasculite sistêmica possam vir a ser estabelecidas no futuro. Avanços importantes foram feitos na descrição das vias das citocinas e quimiocinas que são operativas na inflamação vascular, mas intervenções pertinentes de anticitocina ainda têm que ser definidas para tratamentos clínicos. A depleção de células B está rapidamente emergindo como o tratamento de escolha para algumas formas de vasculite grave. Estudos adicionais são necessários para definir o espectro completo da utilidade clínica das estratégias de depleção de células B para indução da remissão, bem como para compreender a cronologia apropriada de retratamento.

Grau A

1. Stone, J. H., Merkel, P. A., Spiera, R., et al. Rituximab versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363:221–232.
2. Jones, R. B., Tervaert, J. W.C., Hauser, T., et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA- associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363:211–220.
3. Newburger, J. W., Sleeper, L. A., McCrindle, B. W., et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:663–675.
4. Jayne, D., Rasmussen, N., Andrassy, K., et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003; 349:36–44.

5. De Groot, K., Harper, L., Jayne, D. R., et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:670–680.
6. Pagnoux, C., Mahr, A., Hamidou, M. A., et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008; 359:2790–2803.
7. Hiemstra, T. F., Walsh, M., Mahr, A., et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:2381–2388.

Leituras sugeridas

Chen, M., Kallenberg, C. G. ANCA-associated vasculitides—advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:653–664. *Revisão da granulomatose de Wegener, poliangiite microscópica, síndrome de Churg-Strauss e vasculite renal limitada.*

Holle, J. U., Gross, W. L., Latza, U., et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:257–266. *A mortalidade tem diminuído de um aumento de duas vezes a uma taxa de mortalidade próxima à média da população provavelmente devido ao diagnóstico mais rápido e melhor tratamento.*

Ideguchi, H., Suda, A., Takeno, M., et al. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90:125–132. *Em uma série de casos de 412 pacientes, a úlcera oral, a manifestação inicial mais comum, precedeu o diagnóstico por uma média de 7-8 anos.*

No Brasil

O Brasil tem uma situação peculiar com uma grande mistura de raças e povos. Além disso, o país vive uma situação endêmica para várias formas de infecções (p. ex., a tuberculose), que têm sido implicadas, por alguns, na fisiopatologia das vasculites. Apesar de não existirem estudos epidemiológicos brasileiros, aparentemente, doenças raras nos países industrializados como a doença de Behçet e a arterite de Takayasu parecem ser muito mais frequentes em nosso meio. Por outro lado, a arterite temporal e a polimialgia reumática são, provavelmente, mais raras do que nos países europeus e na América do Norte. Esta mesma situação foi observada na Europa com maior prevalência da doença nos países mais distantes dos trópicos. Poucos estudos foram publicados comparando as manifestações clínicas das diversas formas de vasculites nos países latino-americanos com relação às manifestações descritas no primeiro mundo. Aparentemente, o espectro clínico de vasculites como a granulomatose com poliangiite, poliarterite nodosa e granulomatose eosinofílica com poliangiite não varia muito em nosso meio. Uma análise de 53 casos de granulomatose com poliangiite (anteriormente denominada Granulomatose de Wegener) acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo demonstrou uma distribuição de lesões e características clínicas muito semelhantes àquelas descritas no hemisfério norte. Estes achados estão em concordância com outro estudo, mais recente, realizado no México. Na casuística brasileira com mais de 100 casos de granulomatose com poliangiite, a doença evoluiu com uma taxa de mortalidade de 20% em 15 anos de acompanhamento (semelhante às descrições internacionais). A

mortalidade da doença pode ser classificada em dois subgrupos: a mortalidade inicial, responsável por cerca da metade dos casos, foi relacionada com complicações agudas da doença, particularmente a hemorragia alveolar. Neste sentido, o tratamento precoce com ciclofosfamida e corticosteroides reduz o risco de morte, particularmente nos pacientes também submetidos à plasmaférese.

Na arterite de Takayasu, a casuística brasileira demonstrou um padrão de acometimento arterial semelhante ao observado no Japão, com mais de 20% dos casos com acometimento exclusivo de ramos do arco aórtico e 57% dos casos com acometimento toracoabdominal.

Um outro trabalho brasileiro, comparando pacientes com arterite de Takayasu com início da doença antes dos 18 anos (início juvenil) e após os 21 anos de idade (início adulto) observou-se características distintas de doença nestes dois grupos; com maior envolvimento vascular renal, maior frequência de aneurismas e uma doença mais refratária naqueles com início juvenil da AT.

Bibliografia

Antunes, T., Barbas, C. S.V. Granulomatose de Wegener. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005; 31(suppl 1):S21–S26.

de Souza, F. H., Radu Halpern, A. S., Valente Barbas, C. S., Shinjo, S. K. Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center. *Clin Rheumatol*. 2010 Aug; 29(8):855–860.

Flores-Suárez, L. F., Villa, A. R. Spectrum of Wegener granulomatosis in a Mexican population. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1107:400–409.

Sato, E. I., Hatta, F. S., Levy-Neto, M., Fernandes, S. Demographic, clinical and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol*. 1998; 66(suppl 1):S67–70.

Jales-Neto, L. H., Levy-Neto, M., Bonfa, E., de Carvalho, J. F., Pereira, R. M. Juvenile-onset Takayasu arteritis: peculiar vascular involvement and more refractory disease. *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov; 39(6):506–510.

Polimialgia reumática e arterite temporal

Robert F. Spiera and Stephen A. Paget

Definição

A polimialgia reumática (PMR) e a arterite temporal [também denominada *arterite de células gigantes (ACG)]* são doenças inflamatórias sistêmicas idiopáticas frequentemente associadas entre si, que apresentam um espectro que varia de dores proximais intensas associadas a sintomas constitucionais até uma vasculite granulomatosa oclusiva de vasos de médio e grande calibre que, por sua vez, podem levar à amaurose irreversível ou danos a outros órgãos e tecidos. Esses transtornos ocorrem principalmente em pacientes com mais de 50 anos de idade, mais em mulheres do que em homens, e são modulados por mecanismos imunológicos mediados celulares (T_H1) e desencadeados por antígenos, podendo estar associados a marcadores genéticos específicos. Além disso, são doenças altamente responsivas a corticosteroides.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a incidência anual média de PMR é de 52,5 por 100.000 pacientes com a idade igual ou superior a 50 anos, e esta taxa sobe com o aumento da idade. A prevalência da PMR é de cerca de 0,5 a 0,7%. Mundialmente, a frequência varia de acordo com o país, sendo as taxas mais elevadas nos países escandinavos. A incidência e a prevalência de ACG são de aproximadamente um terço da PMR.

Fisiopatologia

A causa da PMR e da ACG é desconhecida, mas em ambos os casos há demonstração de agregação familiar, associação genética com antígeno leucocitário humano (HLA)-DR4, e associação com um polimorfismo de sequência codificado na região hipervariável do gene HLA-DRβ1*04. Em pacientes geneticamente predispostos, a doença pode ser desencadeada por fatores ambientais, tais como vírus ou por antígenos internos, como a elastina. As manifestações inflamatórias são direcionadas por padrões específicos de imunidade de citocinas mediadas por células e associadas a T_H1. A produção de citocinas pelas células mononucleares nos tecidos acometidos parece influenciar o fenótipo clínico. Perfis de citocinas caracterizados em espécimes de biópsia da artéria temporal obtidas de pacientes com ACG e PMR diferem. No tecido da ACG, encontram-se produtos do linfócito T, como o interferon (IFN)-γ e interleucina (IL)-2 e produtos de macrófagos como a IL-1β, IL-6 e o TGF-β. No tecido vascular da PMR, foram identificadas

transcrições para TGF-β, IL-1 e IL-2, mas não para IFN-γ. Pacientes com ACG com a febre de origem indeterminada e sem sintomas isquêmicos, como perda visual, possuem baixos níveis de IFN-γ. As artérias que expressam altos níveis de IFN-γ tipicamente apresentam células gigantes multinucleadas. Essas células removem fragmentos e secretam citocinas que, por sua vez, estimulam a hiperplasia da íntima e causam angiogênese.

A camada adventícia é considerada o ponto de partida de imunopatogênese da ACG. Os macrófagos e os linfócitos T entram nas paredes dos vasos via *vasa vasorum*, com o auxílio de moléculas de adesão e, assim, entrando em contato com algum antígeno desencadeador. Consequentemente, a proliferação clonal de linfócitos T CD4+ é deflagrada pela apresentação de antígenos desconhecidos pelas células apresentadoras de antígenos. Os linfócitos CD4 ativados produzem IFN-γ, o qual atrai macrófagos para a parede arterial. Alguns desses macrófagos organizam-se na junção íntima-média para formar células gigantes multinucleadas. Estas células produzem fator de crescimento endotelial que desencadeia a neovascularização tanto na junção íntima-média quanto no nível dos *vasa vasorum*, brotando da adventícia para a média. Os eventos imunológicos subsequentes levam a uma distribuição característica de células mononucleares em toda a parede do vaso. Os produtos das células gigantes e de macrófagos na junção íntima-média incluem a colagenase e o óxido nítrico, ambos provavelmente contribuindo para o dano tecidual. O impacto patológico das citocinas não só leva ao dano característico da camada média, mas também promove uma hiperplasia significativa da camada íntima que, se não tratada, leva ao estreitamento do lúmen e isquemia tecidual.

Na ACG, infiltrado inflamatório composto predominantemente de células mononucleares e frequentemente de células gigantes, envolvendo todas as camadas vasculares, é encontrado nas artérias temporais superficiais, bem como em outras artérias de grande e médio calibres. Em pacientes idosos, a fragmentação da lâmina elástica interna é característica e auxilia a diferenciar esta lesão vascular da arterioesclerose. Frequentemente, macrófagos contendo fragmentos de tecido elástico são encontrados na junção íntima-média, a origem histológica do processo inflamatório. Como já mencionado, técnicas imuno-histoquímicas demonstram padrões diferentes de células e seus produtos pró-inflamatórios e pró--fibróticos nas camadas adventícia, média e íntima. A proliferação da íntima pode ser relevante, levando a estreitamento luminal. A necrose fibrinoide, um achado histológico comum na poliarterite nodosa, não é encontrada na ACG.

Na PMR, a inflamação de células mononucleares pode ser encontrada não só nas articulações proximais como ombros, mas também nos tendões, bursa e tecidos moles adjacentes as articulações acometidas. Embora quadro de mialgia possa estar presente, não há inflamação muscular propriamente dita.

Manifestações clínicas

A PMR e a ACG são doenças inflamatórias sistêmicas que ocorrem principalmente em pacientes com mais de 50 anos de idade, mais em mulheres do que em homens (2:1) e em brancos. A PMR e a ACG são relativamente incomuns em afro-americanos.

Características presentes nas duas doenças incluem importantes manifestações mediadas por citocinas como sintomas constitucionais (febre, fadiga e perda de peso), velocidade de hemossedimentação significativamente elevada (VHS), anemia e trombocitose. O envolvimento musculoesquelético se caracteriza pela presença de rigidez matinal proximal, simétrica e intensa dos membros que pode prolongar-se por todo o dia, associada às artralgias de ombros, cervicalgia e dor na cintura pélvica. Cinquenta por cento dos pacientes com ACG compartilham esta síndrome dolorosa proximal. A síndrome do túnel do carpo ou sinovite de mãos e joelhos também podem estar presentes, mas a apresentação típica é predominantemente proximal dos membros, ao contrário do observado na artrite reumatoide, na qual há acometimento distal. Embora pacientes com PMR queixem-se de fraqueza muscular proximal, o quadro é secundário à dor e não uma inflamação muscular propriamente dita. Ressonância magnética e estudos de ultrassonografia em pacientes com PMR confirmaram a presença de inflamação das estruturas sinoviais extra-articulares e, em especial, bursas subacromial e subdeltoide.

Sinais e sintomas específicos de ACG são mais bem avaliados dentro dos seus contextos anatômicos e fisiológicos. Preferencialmente, a ACG acomete os ramos da artéria carótida externa, da artéria oftálmica (particularmente seus ramos ciliares posteriores) e artérias de grande calibre que emergem do arco aórtico e da aorta abdominal. Cefaleia e alodínea do couro cabeludo provavelmente são os sintomas mais frequentes, ocorrendo em 50% a 75% dos casos. A cefaleia costuma ser a primeira manifestação da ACG; é descrita como incômoda, intensa, constante e não responsiva às medicações analgésicas simples e persistente durante toda a noite. Classicamente, pacientes se queixam de cefaleia predominantemente na região temporal, mas também pode ocorrer na região occipital. Otalgia, dor auricular ou na glândula parótida podem ocorrer secundariamente ao envolvimento da artéria auricular posterior. Metade dos pacientes apresenta claudicação e dor mandibular devido à isquemia do músculo masseter, a qual ocorre durante a mastigação. Da mesma forma, o envolvimento das artérias lingual e maxilar pode levar à dor na mandíbula ou na língua durante a mastigação ou na conversação. A artéria temporal superficial pode tornar-se tortuosa, proeminente, nodular e dolorida, mas esses achados não são constantes. Muitas vezes, uma biópsia de artéria que parece normal no exame pode demonstrar achados característicos da ACG.

Sintomas intermitentes ou não relacionados com o envolvimento vasculítico das artérias oftálmicas e seus ramos, são as manifestações mais graves desta enfermidade e exigem uma intervenção terapêutica imediata. Esses sintomas estão associados ao estreitamento vascular secundário à inflamação ativa ou ao vasospasmo derivado da lesão endotelial. Amaurose decorrente da arterite é a complicação grave mais comum da ACG, ocorrendo em 20% a 50% dos pacientes com ACG que procuram o oftalmologista. Ela é o sintoma inicial em 60% dos pacientes com ACG que evoluem para a amaurose. Um histórico cuidadoso obtido de pacientes que desenvolvem amaurose “súbita” revela que cefaleia, sintomas constitucionais e PMR precederam a perda de visão em aproximadamente 40% dos casos. Mesmo a perda visual evolui, frequentemente, de forma escalonada com amaurose fugaz em 10% e um defeito parcial de campo visual

progredindo para amaurose completa no decorrer de dias. Sem tratamento o segundo olho costuma ser igualmente envolvido dentro de uma ou duas semanas. As artérias ciliares posteriores são mais frequentemente envolvidas; portanto, a neuropatia óptica isquêmica anterior é a lesão mais comumente observada. Esta lesão pode ser facilmente diagnosticada por um oftalmologista. A oclusão da artéria central da retina e seus ramos não é comum. Portanto, exsudatos, hemorragias e vasculite franca são raros. Cinco por cento dos pacientes podem apresentar diplopia ou ptose, que pode preceder a perda visual. A anormalidade visual final pode ser um composto de muitos eventos isquêmicos que ocorrem tanto no nervo óptico quanto nos, músculos extraoculares, quiasma óptico e no próprio cérebro. Uma vez que a ACG envolve principalmente as artérias que contêm lâminas elásticas (camada esta que é perdida nos vasos que atravessam a dura-máter), lesões intracerebrais, como acidentes vasculares cerebrais, são infrequentes, mas podem ocorrer.

O envolvimento de artérias de grande calibres geralmente leva a manifestação como claudicação de membros. Mais raramente, acidentes vasculares encefálicos, síndrome de roubo subclávio, infarto intestinal e aneurismas aórticos podem ser observados. Além disso, formas subclínicas de arterites podem existir e demandam monitoramento por longo prazo.

A PMR e a ACG, quando tratadas com corticosteroides, são autolimitadas e perduram por um a dois anos na maioria dos pacientes. Todavia, um subgrupo de pacientes com ambas as doenças pode ter doença inflamatória ativa manifestada por sintomas persistentes e sinais de inflamação nos exames laboratoriais por sete a dez anos. É relevante o fato de que aneurismas torácicos com a presença de células gigantes possam desenvolver-se até 15 anos após o diagnóstico da doença, apesar de um tratamento bem-sucedido e a progressiva descontinuação dos corticosteroides. De fato, a incidência de aneurismas torácicos e aórticos é acentuadamente elevada em pacientes com histórico prévio de ACG com tratamento presumivelmente bem-sucedido do que nos indivíduos do controle de idade semelhante. Por outro lado, estudos de aneurismas aórticos operados demonstram achados patológicos coerentes com ACG em aproximadamente 2% dos espécimes de indivíduos sem diagnóstico prévio nem suspeita de arterite. Apesar disso, a maioria dos estudos de pacientes com ACG e PMR, revela uma sobrevida similar à de pessoas não afetadas da mesma idade. Entretanto, estudo recente mostrou que a sobrevida diminuiu particularmente no grupo dos pacientes com amaurose irreversível, necessitando mais de 10 mg/dia de prednisona após seis meses do início do tratamento. Provavelmente, isto reflete a observação clínica de que a morbidade e a mortalidade são causadas por complicações terapêuticas relacionadas ao uso crônico de corticosteroides neste grupo de pacientes de alto risco, idosos e com muitas comorbidades.

Diagnóstico

O diagnóstico da PMR e ACG baseia-se em aspectos clínicos complementados com exames laboratoriais e biópsia da artéria temporal (Fig. 279-1). Não se deve ficar aguardando resultados de uma biópsia da artéria temporal ou de um VHS elevado antes de fechar o diagnóstico definitivo de ACG, quando há presença de quadro clínico

característico. Dito isto, o marco fundamental dos exames laboratoriais da PMR e da ACG é uma elevação nos reagentes de fase aguda desencadeados por IL-6, como a VHS e a proteína C-reativa (PCR). A VHS geralmente está acima de 50 mm/1ª hora ou mesmo 100 mm/1ª hora. No entanto, uma VHS entre 20 ou 30 mm/1ª hora, não exclui o diagnóstico de PMR ou de ACG se outras características clínicas típicas estiverem presentes, especialmente se o paciente estiver fazendo uso de corticosteroides.

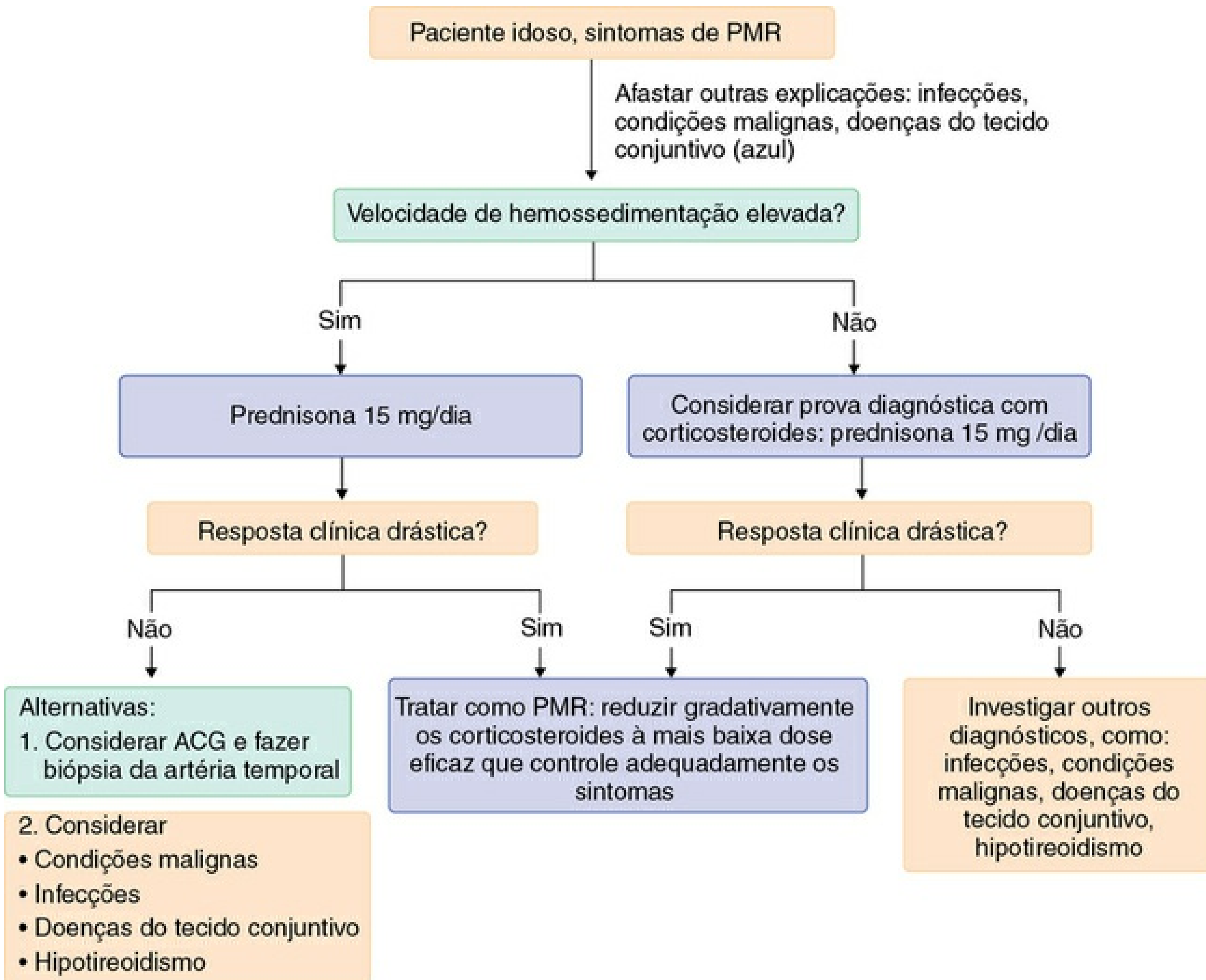

FIGURA 279-1 Algoritmo de diagnóstico para a polimialgia reumática (PMR). AT = arterite de células gigantes.

Anemia normocrômica normocítica e trombocitose ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes com ambas as doenças e são excelentes marcadores do grau de atividade inflamatória. Tanto na PMR quanto na ACG, a frequência do fator reumatoide, anticorpo antinuclear, níveis de complemento, proteínas monoclonais e crioglobulinas não estão elevados, quando comparados com indivíduos sadios da mesma faixa etária. A fosfatase alcalina pode elevar-se em um terço dos pacientes, principalmente aqueles com ACG. Níveis séricos de enzimas musculares e eletromiografia normais, e uma biópsia muscular evidenciando a presença de atrofia de fibras do tipo II sem a presença de inflamação não devem ser considerados exames de rotina em pacientes com ACG ou PMR.

Avaliação da Artéria Temporal Superficial

Hipersensibilidade, nodulações e pulsação diminuída na artéria temporal são achados típicos ao exame físico de um paciente com ACG. A ultrassonografia com doppler colorido pode ser utilizada como método não invasivo auxiliar no diagnóstico de ACG. Demonstrou-se a presença de um halo hipoecoico em torno da artéria temporal superficial em 73% dos pacientes com AT comprovada por biópsia. Este halo que representa edema da parede arterial foi observado bilateralmente com certa frequência, porém desaparecendo em média de 16 dias após o início de corticosteroides. A presença do halo teve uma sensibilidade de 73% e foi 100% específica para a ACG em um estudo. Outros estudos foram incapazes de replicar essa experiência, no entanto, observaram que a ultrassonografia com doppler é mais sensível ou específica do que o exame físico em pacientes com suspeita da doença. A presença de estenose ou oclusão de artérias temporais por ultrassonografia com doppler também tem sido reconhecida como um pouco sensível e específica para o diagnóstico de ACG em alguns estudos. A necessidade de cirurgião permanece um desafio para o uso mais generalizado desta modalidade para o diagnóstico. A tomografia por emissão de pósitrons [^{18}]-fluordesoxiglicose pode ser útil na identificação de inflamação dos grandes vasos sugestiva de ACG, mas ela não é útil para avaliar as artérias temporais em razão de seu tamanho relativamente pequeno e alta captação de fundo nessa área. Estudos recentes têm sugerido que a ressonância magnética ou angiografia por ressonância magnética pode ser uma modalidade diagnóstica não invasiva útil. Artérias cranianas superficiais podem ser visualizadas e alterações inflamatórias murais e estreitamento luminal podem ser identificados. O envolvimento dos grandes vasos também pode ser avaliado. Estudos têm sugerido que as sensibilidades e especificidades de ressonância magnética e a angiografia são semelhantes àqueles da biópsia no diagnóstico de ACG. Não obstante, a biópsia da artéria temporal permanece o “padrão-ouro” na ACG, e dada a fácil acessibilidade da artéria e a morbidade significativa da terapia instituída na ACG, a confirmação histológica é relevante na maioria dos casos.

Entretanto, alguns pontos negativos devem ser esclarecidos. Em primeiro lugar, um paciente com forte suspeita de ACG deve iniciar o tratamento imediatamente com corticosteroides, sem aguardar pelos resultados da biópsia. Em segundo, as lesões inflamatórias da ACG não são contínuas por toda a extensão do vaso, desta forma até 20% a 30% dos resultados das biópsias podem ser falso-negativos. No entanto, como a biópsia é útil na confirmação do diagnóstico de ACG, na qual doses altas de corticosteroides serão empregadas, as orientações a seguir são úteis: pacientes com PMR pura sem sinais ou sintomas de CG não necessitam de biópsia. Entretanto, devem ser orientados a relatar manifestações sugestivas de ACG, visto que cerca de 10% dos casos desenvolvem ACG no primeiro ano de diagnóstico de PMR. Casos de ACG provável devem ser submetidos ambulatorialmente à biópsia da artéria temporal no lado sintomático da cabeça, preferencialmente incluindo áreas inflamadas com hipersensibilidade dolorosa à palpação ou com nódulos, e incluir 2 a 3 cm de comprimento do vaso. Cortes múltiplos devem ser solicitados devido à natureza segmentar do processo patológico. Alguns reumatologistas realizam rotineiramente as

biópsias das artérias bilateralmente, enquanto outros obtêm a biópsia contralateral apenas nos casos em que a primeira foi negativa. A biópsia pode mostrar alterações características por duas a quatro semanas após o início do tratamento.

Diagnóstico Diferencial

A natureza sistêmica dessas doenças e o fato de que elas ocorrem em população idosa, demanda investigação diagnóstica cuidadosa com o intuito de evitar que uma neoplasia maligna ou infecção sejam inapropriadamente tratadas e com altas doses de corticosteroides. Não há alterações laboratoriais específicas para a PMR. Além disso, biópsias de artéria temporal podem ser normais mesmo nos casos de ACG com vasculite ativa. Entre as infecções que devem ser consideradas e afastadas dentro do contexto clínico, incluem-se a tuberculose, endocardite e hepatites B e C. Neoplasias, como o linfoma e o mieloma múltiplo, podem mimetizar a PMR e uma investigação de doenças neoplásicas é sempre indicada nessa faixa etária. Doenças autoimunes, como a artrite reumatoide no idoso e o lúpus eritematoso sistêmico, bem como dermatomiosite e outros tipos de vasculites devem ser considerados no diagnóstico diferencial e avaliados clínica e laboratorialmente. Conceitua-se que a artrite reumatoide de início tardio seja a mesma doença que a PMR, com fator reumatoide negativo, um acometimento articular mais proximal e uma boa resposta à prednisona em doses baixas. Esta distinção pode ser apenas semântica, pois as duas condições não evoluem para uma forma de artrite erosiva. No entanto, casos com sinovite distal proeminente costumam evoluir de forma mais arrastada e são classificados como artrite reumatoide do idoso. A PMR e a ACG devem sempre ser suspeitadas na vigência de uma febre de origem desconhecida, pois sintomas e sinais podem estar ocultos ou o histórico pode estar incompleto.

Tratamento

Tanto a PMR quanto a ACG são altamente responsivas aos corticosteroides, os quais são drogas de primeira linha. A resposta é tão característica que uma melhora imediata e drástica nos sintomas de PMR e de ACG dentro de um a três dias após a instituição desses corticosteroides, favorece o diagnóstico. Da mesma forma, a ausência de melhora rápida e significativa nos sinais e sintomas cinco a sete dias após início da corticoterapia deve ser considerada como um ponto importante contra o diagnóstico de ACG ou PMR. Nestes casos, o médico deve suspeitar de outro diagnóstico (neoplasias e infecções) ou da necessidade de doses mais elevadas de corticosteroides. As doses iniciais de corticosteroides utilizadas no princípio do tratamento diferem na PMR e na ACG porque o ponto de definição inflamatória das duas doenças é distinto. Enquanto a PMR responde bem a doses de 15 mg/dia de prednisona, a ACG em geral exige doses altas de até 60 ou 80 mg de prednisona/dia, doses divididas ou não, ou mesmo doses maiores em casos de lesão orgânica iminente. Na CG, se houver sintomas visuais, como perda permanente da visão ou amaurose fugaz, o paciente deve ser tratado com altas doses de metilprednisolona intravenosa, de 40 mg a cada oito horas a 1 g/dia por três dias consecutivos, seguidas por corticosteroides orais em altas

doses, administrados em doses fracionadas.

Dois a três dias após a instituição dos corticosteroides, a maioria dos sintomas de PMR ou de aACG desaparecem ao ponto dos pacientes descreverem melhora "milagrosa". A dose de corticosteroides é, então, mantida por duas a três semanas durante a qual a VHS, a PCR, a hemoglobina e a contagem de plaquetas se normalizam. A descontinuação gradual dos corticosteroides é, então, iniciada e guiada pela resposta clínica. Na PMR, a dose é comumente reduzida gradualmente em 1 mg a cada sete a dez dias; na ACG, ela é reduzida em 5 a 10 mg a cada sete a dez dias. Na ACG um esquema terapêutico de corticosteroides em dias alternados, com objetivo de reduzir, não deve ser utilizado, pois estudos aleatórios demonstraram maior taxa de fracasso terapêutico com este regime. É importante ressaltar que a redução dos corticoides seja guiada principalmente pelos achados clínicos (rigidez, cefaleia, fadiga) e que o nível de elevação da VHS seja considerado dentro do contexto clínico. Não se deve "seguir a VHS," pois isso levaria a um tratamento inapropriado de pacientes mais idosos, com altas doses cumulativas de corticosteroides, além dos efeitos colaterais esperados. Portanto, um aumento da dose de prednisona só deve ser recomendado com base em piora de sintomas e não apenas um aumento na VHS. A única exceção a esta regra seria o caso do paciente com ACG e amaurose súbita unilateral, no qual a perda de visão contralateral teria consequências devastadoras. A dose eficaz requerida para exacerbações é frequentemente tão baixa quanto 5 a 10 mg de prednisona; raramente, até 60 mg/dia podem ser necessários para controlar os sintomas (p. ex., em caso de anormalidades visuais). Uma VHS persistentemente elevada (>50 mm/1ª hora) sem sintomas de PMR ou ACG deve alertar o médico para procurar outras causas, como infecções. O tratamento é um ato cuidadoso que deve levar em consideração o controle da doença e evitar a toxicidade dos corticosteroides. O objetivo é o controle adequado da doença com a menor dose de corticosteroides possível. Na maioria dos pacientes a prednisona pode ser descontinuada dentro de um a dois anos. Entretanto, alguns pacientes podem necessitar de baixas doses de corticosteroides por dois anos ou mais. Imunizações apropriadas, esquemas para prevenir a osteoporose (cálcio, vitamina D e bisfosfonatos) e monitoramento metabólica são obrigatórios em todos os pacientes em terapia crônica com corticosteroides.

As complicações mais temidas da ACG são a amaurose ou, mais raramente, acidente vascular encefálico-isquêmico. A perda visual é habitualmente irreversível e, embora seja rara depois de instituída a terapia com glicocorticoide, pode ocorrer logo no início do período de tratamento. A aspirina protege contra eventos isquêmicos em pacientes com aterosclerose e tem efeitos anti-inflamatórios em vasos sanguíneos inflamados, incluindo a inibição do IFN-γ. Dois estudos retrospectivos têm sugerido que a aspirina em dose baixa pode ser protetora contra as complicações isquêmicas cranianas na ACG. Terapia adjuvante com aspirina em baixa dose deve ser considerada a menos que haja uma forte contraindicação para esse uso.

Outros agentes imunossupressores foram testados tanto em pacientes com PMR quanto com ACG com o intuito de reduzir a dose de corticosteroides. Estudos envolvendo a eficácia de metotrexato na ACG apresentaram resultados mistos, o mais

recente,demonstrando que não há nenhum aumento de benefício da terapia combinada.[1] Uma meta-análise de três estudos aleatórios controlados com placebo sugeriu um benefício modesto para o uso do metotrexato na ACG, em termos de seu benefício de poupar corticosteroides e uma redução da probabilidade de exacerbações.[2] Dado o modesto benefício demonstrado, a natureza das questões metodológicas com tal meta-análise e as potenciais toxicidades do metotrexato nesta população idosa, a droga não é rotineiramente incorporado como terapia de primeira linha na ACG. Na PMR, um estudo evidenciou que o benefício do metotrexato para poupar o uso de corticosteroide e, possivelmente, reduzir o número de exacerbações.[3] No entanto, a magnitude do benefício parece ser pequena, e nenhuma redução nos efeitos colaterais relacionados com o corticosteroide foi demonstrada. Até o presente momento, o metotrexato não é padrão no tratamento da doença, mas em pacientes com doença refratária ou com efeitos colaterais excessivos do uso de corticosteroides, artrite reumatoide–símile, metotrexato (7,5 a 20 mg/semana) ou azatioprina (2 mg/kg/dia) são adicionados.

A inibição do fator de necrose tumoral tem sido de interesse como uma potencial estratégia terapêutica na ACG e PMR. A presença de fator de necrose tumoral tem sido demonstrada em artérias inflamadas de pacientes com ACG e inibição desta citocina possui um benefício clínico conhecido em outros distúrbios granulomatosos inflamatórios, como a doença de Crohn. Ensaios aleatórios controlados de infliximabe na GCA[4] e PMR[5] entretanto, não demonstram um benefício em termos de prevenção de recidivas ou oferece um efeito poupador de esteroides.

Perspectivas futuras

A melhor compreensão do papel das células imunologicamente ativas e dos seus produtos, bem como dos aspectos genéticos relacionados a subgrupos de pacientes, levará a novas modalidades terapêuticas mais direcionadas, evitando a necessidade de tratamento com corticosteroides em doses altas.

Grau A

1. Hoffman, G. S., Cid, M. C., Hellmann, D. B., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:1309–1318.
2. Mahr, A. D., Jover, J. A., Spiera, R. F., et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:2789–2797.
3. Caporali, R., Cimmino, M. A., Ferraccioli, G., et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004; 141:493–500.
4. Hoffman, G. S., Cid, M. C., Rendt-Zagar, K. E., et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146:621–630.

5. Salvarani, C., Macchioni, P., Manzini, C., et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146:631–639.

Leituras sugeridas

Assie, C., Janvresse, A., Pilssonnier, D., et al. Long-term follow-up of upper and lower extremity vasculitis related to giant cell arteritis: a series of 36 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90:40–51. *Revisão de manifestações observando que a dose de prednisona crônica média foi 6 mg, e a prednisona podia ser descontinuada em apenas um terço dos pacientes.*

Gonzalez-Gay, M. A., Martinez-Dubois, C., Agudo, M., et al. Giant cell arteritis: epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12:436–442. *Análise.*

Marie, I., Proux, A., Duhaut, P., et al. Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88:182–192. *Revisão mostrando que 65% dos pacientes necessitaram de baixas doses de prednisona crônica.*

Meisner, R. J., Labropoulos, N., Gasparis, A. P., et al. How to diagnose giant cell arteritis. *Int Angiol*. 2011; 30:58–63. *Ultrassonografia e ressonância magnética podem ser alternativas para a biópsia.*

Walvick, M. D., Walvick, M. P. Giant cell arteritis: laboratory predictors of a positive temporal artery biopsy. *Ophthalmology*. 2011. [[Publicação antes da impressão]]. *Preditores incluíram ESR >45 mm/h, CRP >2,45 mg/dL e plaquetas >400,000/μL.*

Waqar, S., Salman, R., Sleep, T. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011; 72:26–30. *Análise.*

Infecções de bursas, articulações e ossos

Eric L. Matteson and Douglas R. Osmon

Infecções das bursas

Bursite Séptica

Definição

As bursas (ou bolsas) são estruturas satélites que servem para proteger os tecidos de proeminências ósseas. As bursas superficiais, incluindo as do olécrano, pré-patelar, infrapatelar e bursas sobre a primeira metatarsofalangeana (joanete), são mais propensas a se tornarem infectadas do que as bursas profundas, como a subacromial, a trocantérica e as do iliopsoas.

Epidemiologia

A bursite do olécrano pode ocorrer em até 10 em 100.000 pessoas. A maioria dos casos ocorre em homens, e é frequente o relato de trauma pregresso.

Fisiopatologia

A bursite séptica das bursas superficiais é mais comumente decorrente da inoculação direta através da pele na proximidade; menos comumente, ela é secundária à celulite adjacente. A maioria dos casos de bursites sépticas profundas é decorrente da disseminação contígua de articulações infectadas adjacentes ou disseminação hematogênica.

Fatores de risco predisponentes para a bursite séptica incluem trauma da pele, como pode ocorrer em encanadores, atletas e pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que frequentemente se apoiam nos cotovelos; bursite pré-patelar ou infrapatelar, que ocorre em faxineiros, jardineiros e instaladores de carpetes. Pelo menos um terço dos pacientes com bursite séptica tem uma comorbidade subjacente, como diabetes melito, artrite reumatoide, gota, DPOC ou alcoolismo.

Manifestações clínicas

Em pacientes imunocompetentes a bursite séptica, muitas vezes, mas nem sempre, apresenta-se com febre e eritema e calor na pele sobrejacente; pode haver edema das bursas. Ao contrário daqueles com artrite séptica, pacientes com bursite séptica das bursas superficiais têm amplitude de movimento das articulações preservada,

eventualmente limitada apenas nos extremos de flexão. A dor ao movimento e a restrição da amplitude de movimento da articulação são sugestivos de artrite séptica. Reagentes de fase aguda, como a proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e contagem de leucócitos (WBC) podem estar elevados.

Diagnóstico

A radiografia deve ser realizada para pesquisa de corpo estranho e avaliação óssea. A aspiração do líquido da bursa auxilia no diagnóstico dos pacientes que apresentam dor, eritema e/ou edema da área afetada. Entretanto, devido ao risco de contaminação da bursa, se a aspiração ocorrer através de pele com celulite muitos médicos preferem aspirar a bursa apenas se não houver resposta à terapia antimicrobiana empírica. Orientação por ultrassom ou tomografia computadorizada (TC) melhora muito a aspiração bem-sucedida das bursas superficiais. Deve-se tomar cuidado para não violar o espaço articular quando da aspiração da bursa, para evitar a contaminação da cavidade articular.

A contagem de leucócitos do líquido da bursa é geralmente inferior ao verificado na artrite séptica, com uma média de 13.500 células/mm^3. Mesmo em hospedeiros imunocompetentes, as contagens celulares podem variar de menos de 1.500 a mais de 100.000/mm^3. Uma contagem de leucócitos maior do que 2000/mm^3 tem uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de 79% para bursite (do olécrano ou pré-patelar). A cultura bacteriana e a suscetibilidade *in vitro* podem ser realizadas. Se houver líquido disponível, pode ser feita a coloração de Gram, embora sua sensibilidade possa ser tão baixa quanto 15%. A presença de cristais não exclui a possibilidade de bursite séptica.

O *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296) é o agente isolado nas culturas em mais de 80% dos casosde bursite séptica, seguido por estreptococos β-hemolíticos. Bacilos Gram-negativos aeróbios, incluindo *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* e *Pseudomonas* spp, são causas raras de bursite séptica. A bursite crônica pode estar associada a infecções sistêmicas decorrentes da *Brucella abortus*, bactérias atípicas ou *Mycobacterium tuberculosis*, além de fungos; a presença dessas infecções deve levantar a possibilidade de infecção sistêmica.

Diagnóstico Diferencial

Nos hospedeiros imunocompetentes, a bursite não séptica (Capítulo 271) pode ter uma apresentação mais indolente do que a bursite séptica. O diagnóstico diferencial inclui gota, pseudogota, artrite e trauma com hemobursa. Uma celulite sobrejacente pode ser confundida com bursite. Na bursite mecânica ou traumática por fricção geralmente não se verifica febre.

Tratamento Rx

O tratamento da bursite séptica é dirigido ao suposto organismo subjacente, na maioria dos casos *S. aureus*. Como a coloração de Gram é positiva em menos de dois

terços dos pacientes e as culturas podem ser demoradas, a terapia empírica é guiada pela apresentação clínica. A maioria dos pacientes pode ser tratada de maneira ambulatorial, mas aqueles que estão imunocomprometidos podem necessitar de hospitalização para terapia antibiótica intravenosa. O tratamento ambulatorial inicial de pacientes sem comorbidades pode consistir no uso de uma cefalosporina de primeira geração ou uma penicilina antiestafilocócica oral. Se houver suspeita de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) adquirido na comunidade, o cotrimoxazol ou a minociclina pode ser acrescido a um desses agentes. Em pacientes que são alérgicos à penicilina pode-se usar a clindamicina oral ou a linezolida. Pacientes que têm inflamação grave, estejam sépticos ou imunocomprometidos podem necessitar de hospitalização para o início do tratamento com nafcilina, oxacilina ou cefazolina; se houver suspeita de MRSA a administração intravenosa de vancomicina, daptomicina ou linezolida deve ser realizada. A vancomicina também pode ser usada em pacientes alérgicos à penicilina.

A duração da terapia antimicrobiana é guiada pela resposta clínica e comorbidades. Ela deve ser mantida até que já não haja inflamação da bursa. Isto pode exigir várias semanas de terapia oral ou intravenosa e aspirações múltiplas. A falha na resposta à antibioticoterapia inicial exige um segundo curso de tratamento; na recorrência ou incapacidade de drenar adequadamente a bursa por agulha existe a indicação para intervenção cirúrgica.

Prevenção

O uso de protetor acolchoado pode ser útil, uma vez que a bursite séptica superficial muitas vezes está associada a atividades de lazer envolvendo genuflexão ou apoio nos cotovelos.

Prognóstico

A duração ideal da terapia é desconhecida, mas o prognóstico da bursite superficial é geralmente excelente. A presença de outras condições mórbidas, especialmente aquelas associadas a infecções de bursas profundas, incluindo artrite séptica, osteomielite e bacteriemia, torna o tratamento mais difícil.

Infecção das articulações

Artrite Séptica

Definição

Artrite séptica define a infecção de uma articulação por um micro-organismo. Ela está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade, bem como à perda da integridade e da função articular. A artrite séptica é geralmente causada por infecção bacteriana. Outros micro-organismos podem causar infecções com características clínicas que diferem daquelas de infecções bacterianas; estes serão discutidos separadamente.

Artrite séptica não gonocócica

Epidemiologia

A incidência da artrite séptica afetando articulações nativas é de cerca de 5 a 8 em 100.000 pacientes. Entre os pacientes que apresentam uma articulação dolorida e agudamente edemaciada, a prevalência de artrite bacteriana varia amplamente, desde menos do que 10 até 27%, dependendo da população de origem. A artrite séptica não gonocócica é a forma mais comum de artrite séptica, e é um pouco mais comum em homens do que em mulheres.

Fisiopatologia

Mais de 90% dos casos de artrite séptica são devidos a estafilococos ou estreptococos (Tabela 280-1). A artrite séptica pode resultar de inoculação direta (p. ex., acidentes, picadas, cirurgia) ou por extensão do osso adjacente infectado em um espaço articular. Aproximadamente 75% dos casos são devidos à disseminação hematogênica, particularmente em pacientes com cateteres de demora e em pacientes imunocomprometidos. A artrite séptica causada por agulha na artrocentese (<1 em 10.000 procedimentos) ou na artroscopia (4 casos por 1.000 a 10.000 procedimentos) é muito rara.

Tabela 280-1

Micro-organismos responsáveis pela artrite séptica aguda e pela osteomielite aguda e crônica

Artrite Séptica		*Osteomielite: Aguda e Crônica*	
MICRO-ORGANISMO	**FREQUÊNCIA (%)**	**MICRO-ORGANISMO**	**FREQUÊNCIA (%)**
GRAM-POSITIVO	**60-90**	**GRAM-POSITIVO**	**80-90**
Staphylococcus aureus	50-70	*Staphylococcus aureus*	60-80
Estreptococos do grupo A, B, C	15-30	Estreptococos do grupo A, B, C	10-20
Estafilococos coagulase-negativos	6-20	*Staphylococcus epidermidis*	10-15
Streptococcus pneumoniae	1-3	*Streptococcus pneumoniae*	<1
Enterococcus sp	<1	*Enterococcus* sp	1-2
Corynebacterium sp	<1	*Corynebacterium* sp	1-2
GRAM-NEGATIVO	**5-25**	**GRAM-NEGATIVO**	**5-20**
Salmonella sp		*Salmonella* sp	
Pseudomonas aeruginosa		*Enterobacter* sp	
Escherichia coli		*Pseudomonas aeruginosa*	
Klebsiella pneumoniae		*Brucella* sp	
Enterobacter sp		*Pasteurella multocida*	
Kingella kingae		*Bartonella henselae*	
Haemophilus influenzae	<1-3*	*Propionibacterium* sp	
ANAERÓBIOS	**1-2**	**ANAERÓBIOS**	
Fusobacterium sp *Bacteroides fragilis*		*Bacteroides* sp	
DIVERSOS	**<5**	**DIVERSOS**	**5-7**
Micoplasma		*Mycobacterium* sp	
Mycobacterium sp Fungos Vírus Algas		Fungos (candidíase, coccidioidomicose, blastomicose, histoplasmose)	

*Crianças.

Bactérias que causam artrite séptica produzem uma reação inflamatória aguda na membrana sinovial. Hiperplasia sinovial e migração de células inflamatórias com a liberação de citocinas pró-inflamatórias e destruidoras de cartilagem e proteases resultam em dano à cartilagem e ao osso. Toxinas e DNA bacterianos e superantígenos, como aqueles vistos na síndrome do choque tóxico estafilocócico, também contribuem para o dano da cartilagem e do osso.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de artrite séptica incluem diabetes,

alcoolismo, úlceras cutâneas, uso de drogas intravenosas, articulações protéticas, artrite reumatoide, osteoartrite e *status* socioeconômico baixo, bem como idade avançada, infecções de pele, cateteres intravenosos de demora, câncer e terapias imunossupressoras, incluindo medicamentos biológicos usados no tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com artrite bacteriana se sente doente e apresenta febre. Os pacientes imunocomprometidos e idosos podem não ter uma resposta febril acentuada. A maioria dos casos (>80%) de artrite séptica é monoarticular; o joelho está envolvido em mais de 50% das vezes. Sepses poliarticulares podem ser vista em pacientes imunocomprometidos e naqueles com artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico. Tais pacientes frequentemente não apresentam sinais e sintomas típicos de infecção e podem não parecer especialmente doentes na apresentação, mas podem ter descompensação cardiovascular rápida. Isto é particularmente verdadeiro para pacientes que estão tomando glicocorticosteroides, outros agentes imunossupressores e fármacos biológicos, incluindo inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF-α).

Pacientes com artrite séptica afetando articulações não diatrordiais, como acromioclavicular ou articulações sacroilíacas, podem ter um histórico de uso de drogas intravenosas ou estar sob tratamento de outras condições clínicas com cateteres intravenosos. A infecção da sínfise púbica está associada à cirurgia prévia do trato urinário, à malignidade pélvica, ao uso de drogas intravenosas ou à atividade física vigorosa de sustentação de peso, a corridas de longa distância em atletas do sexo feminino.

Após o achado de microorganismos na articulação deve-se proceder à identificação da eventual fonte de infecção hematogênica, como celulite, pneumonia ou infecção do trato urinário por meio de um histórico e exame físico cuidadosos. Estafilococos e estreptococos β-hemolíticos podem entrar diretamente através de feridas abertas, enquanto a infecção por Gram-negativos pode estar associada à doença intestinal ou da bexiga.

Diagnóstico

Uma radiografia simples deve ser realizada para avaliar os ossos próximos e o espaço articular, e fornecer uma referência para comparação depois de concluído o tratamento. Modalidades de imagens, como a ressonância magnética (RM), a TC e a radiografia simples, são úteis para determinar se há osteomielite associada e em casos de incerteza diagnóstica. As hemoculturas são positivas em até 50% dos casos com artrite séptica bacteriana, e devem ser obtidas em todos os pacientes nos quais o diagnóstico é suspeitado. Se houver suspeita de artrite séptica, a artrocentese do líquido sinovial está indicada para se proceder à cultura e à coloração por Gram; o último é positivo em apenas cerca de 50% dos pacientes. A escolha do método de cultura não é essencial, no caso de hemocultura ou placa de ágar convencional. Culturas e colorações específicas para fungos e organismos micobacterianos devem ser realizadas se houver um histórico

de exposição ou se a terapia antibacteriana tiver falhado. A reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser útil para o diagnóstico de infecções articulares menos comuns, como *Borrelia*, mas o valor da PCR sobre a cultura-padrão para o diagnóstico da infecção articular estafilocócica ou estreptocócica não foi demonstrado. Outros exames úteis incluem contagem e diferencial de leucócitos, bem como uma avaliação do líquido sinovial quanto à presença de cristais. A presença de cristais de gota ou pseudogota não exclui a possibilidade de artrite séptica, especialmente em pacientes cuja contagem de leucócitos está acima de 50.000/mm^3.

Um cenário clínico frequente é o paciente anticoagulado. Devido à natureza sistêmica e rapidamente destrutiva da artrite séptica e às consequências sistêmicas muitas vezes graves, a anticoagulação não é uma contraindicação para a artrocentese. O procedimento pode ser orientado por ultrassonografia, especialmente quando apenas pequenas quantidades de líquido articular estão presentes ou quando a articulação é difícil de aspirar. A artrocentese guiada por TC é particularmente útil para aspiração de articulações profundas, tais como os quadris e as articulações não diartrodiais.

A contagem total e diferencial de leucócitos no líquido sinovial é útil na distinção de articulações infectadas das não infectados em pacientes imunocompetentes. O diagnóstico de artrite séptica é confirmado em 47% dos pacientes com uma contagem de leucócitos sinoviais superior a 50.000/mm^3 e em 77% dos pacientes com uma contagem de leucócitos maior do que 100.000/mm^3. É importante perceber que uma contagem de leucócitos inferior a 50.000/mm^3, especialmente em pacientes imunocomprometidos, pode estar associada à artrite séptica, de modo que a contagem de leucócitos no líquido sinovial não é, por si só, uma maneira confiável para confirmar ou excluir um diagnóstico de artrite séptica.

Diagnóstico Diferencial

Sintomas similares aos de artrite séptica, tais como dor articular aguda, edema e até mesmo febre, com um aumento em reagentes de fase aguda, podem ser causados por artrite microcristalina (Capítulo 281), especialmente a gota e a pseudogota, bem como a artrite psoriásica e a artrite reativa (Capítulo 273). Em pacientes que têm doença articular inflamatória preexistente, como artrite reumatoide, a artrite séptica pode ser considerada se houver um início súbito de edema articular monoarticular ou pauciarticular agudo ou subagudo quando a doença de base está bem controlada. A presença ou ausência de febre não é um indicador confiável de uma articulação infeccionada (Fig. 280-1).

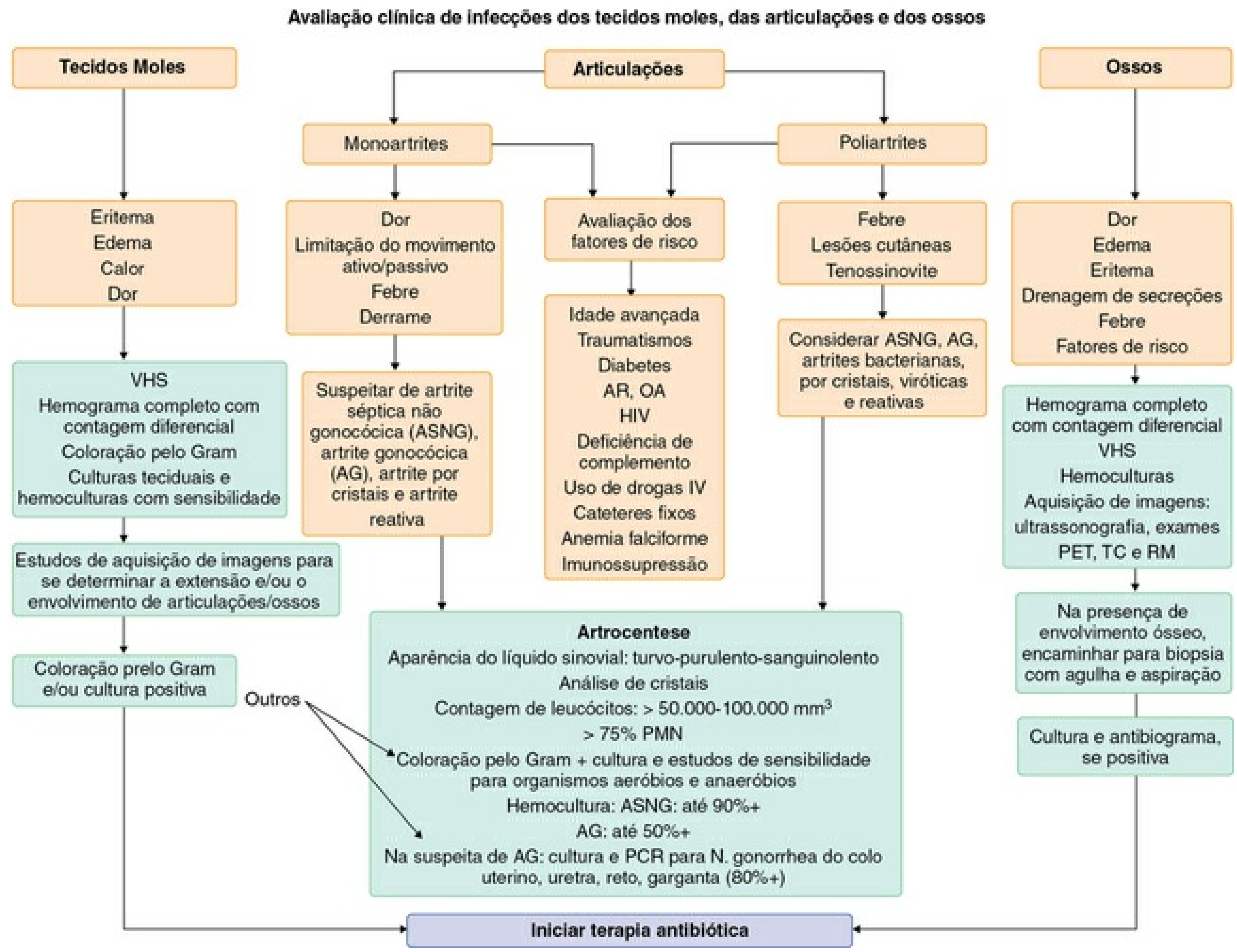

FIGURA 280-1 Avaliação clínica de infecções dos tecidos moles, das articulações e dos ossos. CBC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; VHS = velocidade de hemossedimentação; GA = artrite gonocócica; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IV = intravenoso; RM = ressonância magnética; ASNG = artrite séptica não gonocócica; OA = osteoartrite; PCR = reação em cadeia da polimerase; TEP = tomografia por emissão de pósitrons; PMN = leucócito polimorfonuclear; AR = artrite reumatoide.

Tratamento

Assim que a articulação tenha sido aspirada e, idealmente, após as hemoculturas terem sido obtidas, o tratamento com antibióticos deve ser instituído de imediato. A remoção do material purulento e, quando apropriado, o desbridamento são essenciais. A escolha da terapia antimicrobiana empírica é baseada nos micro-organismos que mais frequentemente estão implicados na artrite séptica e nos resultados de coloração Gram e cultura. Nenhuma vantagem de um esquema antibiótico sobre outro tem sido demonstrada. Se a coloração de Gram inicial do líquido sinovial revelar cocos Gram-positivos, a vancomicina é recomendada, dada a frequência crescente de infecção por *Estafilococus aureus* resistente à meticilina) e a necessidade de iniciar a terapia antimicrobiana eficaz tão logo seja possível. Linezolida e daptomicina são agentes alternativos. Se a coloração de Gram inicial revelar bacilos Gram-negativos, recomenda-se um agente com cobertura ampla, incluindo atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Tais agentes incluem ceftazidima, cefepima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam e ciprofloxacina intravenosa. Se a coloração com

Gram for negativa, utiliza-se a vancomicina isoladamente em pacientes imunocomprometidos ou naqueles nos quais a infecção por Gram-negativos é baseada no histórico e no exame, ou vancomicina mais um dos antibacterianos com ação sobre Gram-negativos. Uma vez disponíveis os resultados da cultura e de suscetibilidade *in vitro*, a terapia pode ser modificada. A duração da terapia antibacteriana geralmente varia de 2 a 6 semanas, mas há dados sugerindo que uma aspiração e mais 2 semanas de tratamento são geralmente adequadas, pelo menos em crianças.[1]

O papel da drenagem por agulha *versus* artroscópica *versus* drenagem aberta da articulação não está estabelecido. O tratamento cirúrgico é apropriado para a artrite séptica do quadril, para pacientes que não respondem a aspirações seriais com agulha e antibioticoterapia e para os pacientes que parecem estar desenvolvendo complicações com risco de vida, como a fasciite necrosante. Nenhum estudo demonstrou a utilidade de lavagem artroscópica com ou sem a sinovectomia *versus* artrotomia ou desbridamento. Os pacientes devem ser mobilizados tão rapidamente quanto possível para evitar contraturas articulares. Em crianças, o uso de dexametasona oral concomitante por 4 dias pode levar à melhora sintomática mais rápida.[2]

Prevenção

Em pacientes que necessitam de imunossupressão ou de terapia com glicocorticoide para controlar as doenças subjacentes, todo esforço deve ser feito para usar a menor dose possível desses medicamentos.

Prognóstico

Até um terço dos pacientes com artrite séptica têm um mau resultado funcional, particularmente pacientes mais velhos, pacientes com doenças preexistentes das articulações, tais como a osteoartrite ou artrite reumatoide, e pacientes com próteses articulares. Um mau prognóstico articular está associado à infecção por *S. aureus* em mais de 50% dos pacientes; a mortalidade pode ser tão alta quanto 10% a 15%, especialmente em pacientes que estão imunocomprometidos ou têm sepse poliarticular.

Artrite séptica gonocócica

Epidemiologia

Neisseria gonorrhoeae (Capítulo 307) é uma causa comum de poliartralgias e artrite, bem como artrite oligoarticular e tenossinovite em pacientes jovens e saudáveis. Infecção gonocócica disseminada ocorre em 0,5% a 3% dos pacientes com gonorreia (Capítulo 307). Muitos desses pacientes têm artrite. Infecção gonocócica disseminada e artrite séptica decorrente da *N. gonorrhoeae* ocorrem duas a três vezes mais frequentemente em mulheres do que em homens. A maioria dos pacientes não tem um histórico recente de infecção genital sintomática. A incidência da artrite gonocócica é de 133 casos por 100.000 habitantes por ano. Os fatores predisponentes para infecção

gonocócica disseminada com artrite incluem gravidez, menstruação recente, deficiências do complemento (C5, C6,C7 ou C8) e lúpus eritematoso sistêmico.

Manifestações clínicas

Pacientes com artrite gonocócica geralmente se apresentam com uma de duas síndromes clínicas. A primeira é uma artrite purulenta sem lesões de pele; a segunda é a tríade de tenossinovite, dermatite e poliartralgias sem artrite purulenta. Estes últimos pacientes podem apresentar bacteriemia e febre, bem como lesões cutâneas maculopapulares, vesiculares e pustulares necróticas em qualquer lugar do tegumento. A artrite é usualmente assimétrica e pode envolver grandes ou pequenas articulações, tipicamente cotovelos e joelhos ou articulações distais a essas.

Diagnóstico

Um alto grau de suspeita clínica é necessário para o diagnóstico, porque muitos pacientes são assintomáticos para a infecção primária. Uma avaliação articular completa é importante, assim como uma avaliação dos tecidos moles, particularmente na tenossinovite afetando mãos e pés. Culturas de sangue, endocérvice e uretra são essenciais; culturas da faringe e reto podem ser muito úteis. *N. gonorrhoeae* é isolada em menos de 30% dos pacientes com síndrome de tenossinovite-dermatite e em cerca de 50% daqueles com monoartrite. PCR podem ser usadas para detectar o DNA gonocócico no líquido sinovial, em lesões cutâneas, urina e amostras de orofaringe, que têm cultura negativa. As culturas devem ser enviadas por meio de Thayer-Martin. Pacientes com suspeita de artrite gonocócica devem ser testados para outras doenças sexualmente transmitidas coexistentes (Capítulo 293), como sífilis, HIV e clamídia, além de hepatite B e C.

Tratamento Rx

A ceftriaxona deve ser administrada por 2 a 4 dias, seguida pela terapia oral para completar um mínimo de sete dias de tratamento, embora até 14 dias de terapia sejam recomendados. Há resistência emergente às fluoroquinolonas e, a não ser que esteja disponível teste de suscetibilidade *in vitro* específico, o seu uso não é recomendado. Os pacientes também devem ser tratados por clamídia concomitante com os esquemas recomendados pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento ambulatorial, com a completa resolução da infecção. Dada a resistência antimicrobiana emergente, as diretrizes mais recentes dos CDC para o tratamento da *N. gonorrhoeae* devem ser revisadas.

Artrite Viral

Pacientes com síndromes virais podem ter poliartralgias ou poliartrite inflamatória, que podem mimetizar artrite reumatoide (Capítulo 272). As infecções virais mais comuns associadas à artrite incluem hepatite A, B, e C; sarampo; rubéola; citomegalovírus;

infecção por parvovírus B19; HIV. Outras formas de artrite viral são causadas por ecovírus, adenovírus, vírus de Epstein-Barr e o herpes-zóster na América do Norte e na Europa; vírus Chikungunya e O'nyong-nyong, especialmente na África; vírus do Rio Ross, na Austrália. A artrite relacionada a infecções virais deve ser de natureza principalmente reativa, em vez de causada por infecção sinovial direta.

Outras Formas de Artrite Infecciosa

Artrite fúngica

A artrite fúngica é incomum e ocorre mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos. O tratamento com altas doses de imunossupressores, agentes anti-TNF e possivelmente outros modificadores da resposta biológica, usados no tratamento da artrite reumatoide e de outras doenças autoimunes, pode aumentar o risco de infecções fúngicas. As infecções são geralmente sistêmicas e podem ser indolentes. A compreensão da epidemiologia dos organismos, bem como dos fatores de risco do paciente, incluindo os fatores de risco ocupacionais e vocacionais, é essencial para o diagnóstico. Os fungos mais comuns nos Estados Unidos incluem *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. Infecções fúngicas por *Sporothrix schenckii* podem ser encontradas, especialmente em jardineiros. As infecções mais comuns, como *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* e *Nocardia*, ocorrem em pacientes imunocomprometidos.

Artrite de Lyme

A doença de Lyme (Capítulo 329) geralmente causa artrite oligoarticular, que afeta mais comumente o joelho. O tratamento com antibiótico, inicialmente com uma cefalosporina de segunda geração, é eficaz. A doença poliarticular que afeta as pequenas articulações tem sido associada ao HLA-DR4, que é encontrado em maior frequência em pacientes com artrite reumatoide.

Artrite por *micoplasma*

Mycoplasma hominis (Capítulo 325) causa oligoartrite ou monoartrite. Os fatores de risco incluem estado imunocomprometido e hipogamaglobulinemia. O tratamento de escolha é com tetraciclinas, normalmente a doxiciclina; alternativamente, clindamicina ou fluoroquinolonas podem ser usadas.

Artrite tuberculosa

A maioria dos casos de tuberculose (TB; Capítulo 332) no Canadá, Estados Unidos, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia ocorre em imigrantes. A artrite normalmente é monoarticular ou oligoarticular, afetando grandes articulações, e a TB deve ser suspeitada em pacientes que apresentam artrite refratária mono ou pauciarticular que parece ser secundária a outra infecção bacteriana ou a uma doença inflamatória sistêmica, como a artrite reumatoide. A investigação para TB é obrigatória

para todos os pacientes antes de começar o tratamento com drogas imunossupressoras ou modificadores da resposta biológica.

O diagnóstico da TB pode ser retardado caso não seja formulada a suspeita clínica, pois os pacientes podem não ter doença pulmonar. Infecção micobacteriana atípica pode ocorrer em pescadores e pacientes imunocomprometidos. O tratamento apropriado para artrite séptica decorrente da TB é baseado nas diretrizes e no teste de suscetibilidade *in vitro*, mas frequentemente inclui isoniazida, etambutol ou rifampicina e pirazinamida como terapia empírica (Capítulo 332). Micobactérias atípicas são frequentemente não suscetíveis a agentes antituberculose tradicionais. Pacientes com um histórico de TB nos quais as terapias anti-TNF estão sendo consideradas devem ter tratamento apropriado para a TB antes que essas drogas sejam iniciadas. Pacientes com um resultado positivo de derivado proteico purificado (PPD) ou ensaio QuantIFERON para a TB, sem um histórico de tuberculose diagnosticada, devem ser tratados profilaticamente por vários meses antes de começar a terapia anti-TNF A suspeita clínica e a cultura do líquido sinovial ou membrana sinovial obtidos na biópsia são essenciais para o diagnóstico.

Sífilis

O envolvimento musculoesquelético por infecções sifilíticas (Capítulo 327) é múltiplo e inclui monoartrite ou oligoartrite, poliartralgias, tenossinovite, sacroileíte, espondilite, condrite, osteíte e periostite. As articulações de Charcot, a osteíte e a artrite crônica são típicas de sífilis terciária. A maioria dos pacientes com artrite relacionada à sífilis pode ser tratada com sucesso. A artrite pode complicar a sífilis congênita, secundária e terciária.

Infecção das próteses articulares

Mais de 1 milhão de artroplastias (Capítulo 285) são realizadas a cada anos nos Estados Unidos, e esse número continua a aumentar. A infecção ocorre em 0,3 a 1,7% das artroplastias do quadril e 0,8 a 1,9% das artroplastias de joelho, e o risco de infecção é de duas a três vezes maior em pacientes com artrite reumatoide. Infecções de próteses articulares são classificadas como (1) infecções iniciais, ocorrendo dentro de 3 meses da substituição articular; (2) infecções tardias, ocorrendo de três meses a cerca de 1 ano após a substituição articular; e (3) infecções tardias, ocorrendo mais de 1 a 2 anos após a substituição articular. Infecções que ocorrem dentro do primeiro ano estão geralmente relacionadas à própria cirurgia de implantação, e infecções tardias são geralmente decorrentes da disseminação hematogênica.

O desenvolvimento de um biofilme bacteriano nas próteses articulares é característico de infecção das mesmas, aumentando a suscetibilidade à infecção em modelos experimentais animais com menos de 100 unidades formadoras de colônias. Esses biofilmes são formados pelo glicocálix bacteriano, que aumenta a resistência dos organismos a agentes antimicrobianos e provavelmente contribui para a dificuldade em obter organismos viáveis da articulação infectada. Mais de metade de todas as infecções de próteses articulares dos quadris e joelhos é causada por estafilococos. Outros

organismos, incluindo os bacilos Gram-negativos, anaeróbios, e as espécies de *Candida*, também podem causar infecção. Especialmente espécies de *Propionibacterium* estão associadas a artroplastias infectadas de ombro. Cerca de 20% dos casos são polimicrobianos, e em 7% as culturas são negativas.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de infecção protética articular incluem complicações na cicatrização de feridas, infecções superficiais prévias de sítio cirúrgico, infecção prévia da articulação, cirurgia prévia da articulação, artrite reumatoide, idade avançada, obesidade, tabagismo, câncer e diabetes melito. Outros fatores de risco incluem tempo de cirurgia prolongado, artroplastia bilateral simultânea, necessidade de transfusão de sangue e infecção em outra parte do corpo que pode, de forma hematogênica, infectar a prótese.

Pacientes com infecção de início precoce podem ter sinais e sintomas clássicos de artrite séptica, incluindo dor articular, derrame, eritema e febre. Pacientes com atraso de infecção podem ter apenas dor articular, com ou sem afrouxamento do implante, demandando alto grau de suspeita de presença de infecção.

O diagnóstico definitivo de infecção de próteses articulares é baseado na recuperação de organismos de múltiplas amostras de tecido e líquido sinovial periprótese, sonificação da própria prótese, inflamação aguda sugestiva de infecção periprótese no exame patológico de tecido obtido no momento da cirurgia ou um trajeto que se comunica com a prótese mesmo na ausência de micro-organismos.

Uma taxa de hemossedimentação ou proteína C-reativa elevada sem outra causa óbvia, como artrite inflamatória ou cirurgia recente, é bastante sugestiva de infecção em um paciente com uma prótese frouxa, dolorosa. As radiografias podem mostrar afrouxamento, formação de novo osso e lucências ao longo da margem do implante, mas frequentemente são inespecíficos. Cintilografia baseada em tecnécio combinada com varredura de glóbulos brancos marcados com índio é sugestiva de infecção estabelecida, mas frequentemente não é realizada devido ao custo. RM e TC apresentam baixa utilidade para diagnosticar infecção de próteses articulares.

O tratamento cirúrgico de infecção protética articular consiste tipicamente em desbridamento com retenção da prótese para a infecção aguda, retirada e reimplantação posterior da artroplastia para infecção crônica ou amputação, em alguns casos limitados. O tratamento da infecção na prótese deve incluir o uso de antibiótico sistêmico direcionado ao patógeno em questão, associado à intervenção cirúrgica. Para salvar a prótese, utilizam-se 2 a 6 semanas de antibioticoterapia intravenosa eficaz, seguida de terapia supressiva crônica com agentes antimicrobianos orais. Em infecções estafilocócicas suscetíveis à rifampina, além de um antimicrobiano oral ou intravenoso deve-se tratar os organismos do biofilme, para evitar o surgimento de resistência e melhorar a chance de salvar a prótese. Após a retirada da prótese, deve-se utilizar 4 a 6 semanas de terapia intravenosa dirigida ao patógeno antes da tentativa de reimplante, várias semanas mais tarde. É comum o uso local de terapia antimicrobiana de depósito com espaçadores de polimetilmetacrilato impregnados com antibióticos.

Prevenção

Ao se considerar a cirurgia articular, além de procurar melhorar comorbidades, como o diabetes melito, e descontinuar o uso do tabaco no pré--operatório, é prudente uma triagem cuidadosa de infecção, incluindo infecção assintomática do trato urinário. O tratamento perioperatório com cefalosporina, em pacientes submetidos à colocação de próteses articulares, reduz o risco de infecção em aproximadamente três vezes.[3] Terapia antimicrobiana deve ser utilizada 60 minutos após a incisão inicial, idealmente, antes da aplicação de torniquete. Cefazolina ou cefuroxima pode ser administrada em pacientes com função renal normal, e a vancomicina pode ser usada em pacientes alérgicos à penicilina.

Não está claro se um agente antirreumático deve ser interrompido antes da cirurgia para substituição da articulação. A prática habitual é de suspender medicamentos, como o metotrexato e agentes anti-TNF por uma a quatro meias-vidas antes e após a cirurgia. O impacto desta estratégia para reduzir infecções de próteses articulares é desconhecido.

Osteomielite

Definição

A osteomielite é uma infecção bacteriana óssea que causa destruição e pode ocorrer por meio de uma variedade de mecanismos.

Epidemiologia

A osteomielite dos ossos do pé em pacientes adultos com diabetes, neuropatia e insuficiência arterial é muito comum. A semeadura hematogênica de coluna também ocorre, mas com menos frequência. A incidência de osteomielite decorrente de trauma e cirurgia está aumentando.

Fisiopatologia

A osteomielite pode se desenvolver a partir de (1) contaminação hematogênica oriunda de uma infecção distante, (2) disseminação contígua da pele e das articulações vizinhas e (3) penetração de micro-organismos no osso no momento do trauma ou cirurgia. A menos que haja trauma ou a presença de um corpo estranho, o osso é tipicamente resistente à infecção. Organismos como *S. aureus* causam doença mais frequentemente porque eles colonizam a pele em até 30 a 40% dos indivíduos, frequentemente causam celulite e bacteriemia e têm a capacidade de se ligar ao osso através da expressão de receptores para fibronectina e colágeno.

Causas de osteomielite hematogênica geralmente estão presentes nos idosos; ela quase sempre envolve duas ou mais vértebras e respectivos discos. As bactérias têm acesso a essas estruturas através dos sistemas arterial e venoso (plexo venoso de Batson). Bacteriemia a partir de qualquer origem pode causar osteomielite da coluna vertebral, mas celulite, infecção do trato urinário e pneumonia são as fontes mais comuns.

Foco contíguo de osteomielite é comum em adultos, ocorrendo normalmente entre os idosos. Ele resulta da disseminação de infecção da pele adjacente, frequentemente nos

pés de pacientes com diabetes, neuropatia ou insuficiência vascular, ou nos ossos pélvicos em pacientes com escaras de decúbito devido a comprometimento sensitivo por lesão medular. Alternativamente, a osteomielite pode ocorrer como decorrência de cirurgias ortopédicas, contaminação por fratura exposta ou a partir de uma mordida humana ou animal.

A osteomielite aguda tem uma duração inferior a 10 dias, enquanto a infecção crônica tem uma duração de mais de 10 dias. O *S. aureus* é o agente mais comum de osteomielite hematogênica ou contígua em adultos. Osteomielite decorrente de estreptococos β-hemolíticos e bacilos aeróbios Gram-negativos é muito menos comum, mas pode ocorrer se as infecções decorrentes de esses organismos resultarem por disseminação hematogênica, ou se a osteomielite for contígua à infecção de sítio cirúrgico ou, ainda, se a contaminação acontecer no momento de fratura exposta. Infecção polimicrobiana, incluindo a infecção por anaeróbios, é muito comum na osteomielite dos ossos dos pés associada a diabetes e insuficiência vascular. Estafilococos coagulase-negativos podem ser patogênicos em pacientes com implantes ortopédicos.

Manifestações clínicas

Dor localizada nos ossos afetados é uma característica de osteomielite. Edema e eritema devidos à infecção de tecidos moles ou abscesso podem estar presentes na osteomielite decorrente de infecção contígua. Sintomas constitucionais, incluindo febre, estão presentes em uma minoria de casos e, mais frequentemente, na osteomielite hematogênica. Se estruturas neurológicas estiverem envolvidas, sinais e sintomas neurológicos podem ocorrer. Sinais e sintomas devidos a uma infecção coexistente que causou osteomielite hematogênica podem também estar presentes. O diagnóstico diferencial da osteomielite inclui doenças que podem causar dor óssea aguda e crônica em adultos, incluindo osteoartrite, câncer metastático, fraturas e a síndrome SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte), bem como dor pós-operatória e infecção de tecidos moles sem osteomielite concomitante.

Diagnóstico

A contagem de leucócitos está frequentemente elevada na osteomielite hematogênica e aguda. Os níveis séricos de marcadores inflamatórios, como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa, com frequência estão elevados, particularmente nos casos de infecção hematogênica, mas podem estar normais na osteomielite contígua crônica. As hemoculturas são positivas em 25% a 50% dos casos de infecção hematogênica, mas são quase sempre negativos na osteomielite crônica, a menos que esteja presente infecção de tecido mole concomitante. Nas osteomielites crônicas contíguas, as radiografias simples geralmente demonstram alterações específicas; na osteomielite vertebral, elas frequentemente não são úteis na confirmação do diagnóstico de infecção.

A capacidade de, por via percutânea, testar ou palpar o osso com uma sonda é um teste diagnóstico simples e eficaz em pacientes com diabetes melito e possivelmente na osteomielite contígua dos pés. Em um estudo prospectivo, a capacidade de palpar o osso

através de uma úlcera contígua teve uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 85% para a osteomielite.

A RM é a técnica de diagnóstico por imagem mais sensível para identificar a osteomielite, exceto quando implantes ortopédicos estão presentes. Cintilografias com gálio são mais sensíveis e específicas do que as cintilografias ósseas com tecnécio trifásico (^{99m}Tc) ou que o exame de leucócitos marcados com índio para o diagnóstico de osteomielite vertebral. Cintilografias com gálio são usadas quando existem materiais metálicos na coluna vertebral que dificultam a visualização das imagens pela ressonância magnética e em casos de osteomielite do crânio devido à otite externa maligna.

Amostras do osso envolvido, tecidos moles contíguos e material purulento obtidos no momento da biópsia óssea ou debridamento cirúrgico devem ser enviados para a coloração pelo método de Gram, culturas aeróbias e anaeróbias e exame patológico. Se o histórico, o exame ou a imagem for sugestiva de infecção atípica, deve-se realizar cultura para fungos e micobactérias ou outros organismos incomuns.

Tratamento

Não há estudos aleatórios amplos comparando terapia antimicrobiana para a osteomielite.[4] Antimicrobianos para patógenos específicos com base no teste de suscetibilidade *in vitro* são recomendados, e exemplos de antimicrobianos usados para tratar patógenos comuns que causam osteomielite e artrite séptica são apresentados na Tabela 280-2.A duração da terapia antimicrobiana é quase sempre ditada pelo tratamento cirúrgico na osteomielite crônica. Por exemplo, se uma amputação for efetuada, um curso curto de terapia antimicrobiana pode ser necessário, enquanto se um desbridamento extenso da osteomielite crônica for realizado, a terapia antimicrobiana intravenosa prolongada por 4 a 6 semanas é comumente recomendada. Se o tratamento cirúrgico pode causar um prognóstico pior do que a não intervenção, recomenda-se terapêutica antimicrobiana orail crônica. A osteomielite hematogênica aguda em adultos é geralmente tratada com 6 semanas de antimicrobiano intravenoso, sem intervenção cirúrgica, após a identificação do patógeno através de biopsia percutânea ou aberta. A terapia com oxigênio hiperbárico para a osteomielite crônica é controversa.

Tabela 280-2

Terapia antimicrobiana para determinados micro-organismos na osteomielite ou na artrite séptica em adultos

MICRO-ORGANISMO	PRIMEIRA ESCOLHA*	ESCOLHA ALTERNATIVA
Estafilococos sensíveis a meticilina/oxacilina/nafcilina	Nafcilina sódica ou oxacilina sódica 1,5–2 g IV a cada 6h por 4–6 semanas *ou* cefazolina 1–2 g IV cada 8 h	Vancomicina 15 mg/kg IV cada 12 h por 4–6 semanas
Estafilococos resistentes a meticilina/oxacilina/nafcilina (MRSA)	Vancomicina† 15 mg/kg IV a cada 12 h *ou* daptomicina 6 mg/kg IV a cada 24 h	Linezolida 600 mg VO/IV cada 12 h *ou* levofloxacina† 500–750 mg VO/IV diariamente
Estreptococos sensíveis à penicilina	Penicilina aquosa G 20 × 10^6 U/24 h IV ou continuamente ou em 6 doses diárias igualmente divididas *ou* ceftriaxona 1–2 g IV cada 24 h *ou* cefazolina 1–2 g IV cada 8 h	Vancomicina 15 mg/kg IV cada 12 h
Enterococos	Penicilina cristalina aquosa G 20 × 10^6 U/24 h IV ou continuamente ou em 6 doses diárias divididas igualmente *ou* ampicilina sódica 12 g/24 h IV em 6 doses diárias igualmente divididas; a adição de sulfato de gentamicina 1 mg/kg IV ou IM cada 8 h por 1–2 semanas é *opcional*	Vancomicina† 15 mg/kg IV cada 12 h; a adição de sulfato de gentamicina 1 mg/kg IV ou IM cada 8 h por 1–2 semanas é *opcional*
Enterobacteriaceae	Ceftriaxona 1–2 g IV cada 24 h	Ciprofloxacina† 500–750 mg VO cada 12 h
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime 2 g IV cada 12 h	Ciprofloxacina† 750 mg VO cada 12 h *ou* ceftazidima 2 g IV cada 8 h

MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

*A seleção antimicrobiana deve ser baseada nos dados de sensibilidade *in vitro*, bem como alergias, intolerâncias e interações medicamentosas em pacientes individuais.

†As doses mostradas são baseadas na função renal e na função hepática normais, e podem precisar de ajuste ou monitoramento dos níveis séricos (vancomicina).

Adaptada de Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomielite. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010:1457-1467.

Prevenção

A melhora do controle do diabetes e a melhora da doença vascular periférica reduzirão a incidência de infecção óssea do pé diabético. As estratégias ideais para prevenir a infecção de sítio cirúrgico após procedimentos ortopédicos podem impedir a infecção de implantes ortopédicos após cirurgia e fraturas abertas.

Prognóstico

O sucesso do tratamento da osteomielite depende das terapias clínica e cirúrgica empregadas e da capacidade de melhorar as comorbidades, como a insuficiência arterial. A capacidade de cirurgiões ortopédicos para realizar cirurgia reconstrutiva mais extensa tem permitido um desbridamento mais amplo e taxas mais elevadas de sucesso, bem como a restauração da função. A falha no tratamento pode levar à recidiva e à progressão da infecção e envolvimento maior do osso afetado. A osteomielite de longa duração pode ser complicada por amiloidose, carcinoma de células escamosas da pele na sinusite crônica ou neoplasia óssea primária.

Grau A

1. Peltola, H., Pääkkönen, M., Kallio, P., et al. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1201–1210.
2. Harel, L., Prais, D., Bar-On, E., et al. Dexamethasone therapy for septic arthritis in children: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr Orthop*. 2011; 31:211–215.
3. American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS). Advisory Statement. Recommendations for the Intravenous Antibiotic Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty, 2004. http://www.aaos.org\about\papers\advistmt\1027.asp.
4. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD004439.

Leituras sugeridas

Del Pozo, J. L., Patel, R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med*. 2009; 361:787–794. *Análise da abordagem diagnóstica e tratamento de infecções de próteses articulares.*

Johannsson, B., Taylor, J., Clark, C. R., et al. Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 66:16–23. *Levantamento recente da Infectious Diseases Society of America.*

Matthews, C. J., Weston, V. C., Jones, A., et al. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010; 375:846–855. *Análise da mudança da epidemiologia da artrite séptica de articulações saudáveis e sua resistência a antibióticos em evolução.*

Torralba, K. D., Quismorio, F. P., Jr. Soft tissue infections. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35:46–62. *Análise de infecções potencialmente graves dos tecidos moles em pacientes com doença reumática, incluindo a bursite séptica e a tenossinovite.*

Zimmerli, W. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1022–1029. *Estratégias para avaliação e tratamento.*

No Brasil

Dados epidemiológicos de artrite séptica no Brasil revelaram uma incidência anual de 5,7 a 7,8 casos/ano. Nesses estudos, avaliando-se todos os casos de artrite infecciosa, foram descritos 252 pacientes, com um predomínio do sexo masculino (56%) em relação ao feminino (44%). Por outro lado, na análise isolada dos casos de artrite gonocócica observou-se maior frequência do sexo feminino (71%). A distribuição por

faixa etária mostrou uma maior prevalência na faixa de 20 aos 40 anos. Volpon e col., estudando 102 pacientes, encontraram 66 pacientes com idade inferior a 18 anos e 36 casos com idade acima de 18 anos. Os fatores citados como predisponentes foram diabetes melito, uso de glicocorticoides, alcoolismo e doença articular prévia. Corroborando com este achado, estudo realizado por Tavares e col., analisando 97 internações por AR, demonstrou que 5 delas (5,2%) eram por artrite séptica, evidenciando a importância de se realizar diagnóstico diferencial com exacerbação/reativação da própria doença reumatoide. No caso de artrite gonocócica, a maioria dos pacientes apresentava infecção geniturinária prévia. O envolvimento monoarticular com predomínio de grandes articulações, principalmente o joelho, é o padrão comumente encontrado nos diversos trabalhos quando são estudados os casos de artrite séptica não gonocócica. A frequência do envolvimento poliarticular é ao redor de 11% na artrite não gonocócica. Diferentemente, a artrite gonocócica é geralmente poli ou oligoarticular, com acometimento de duas ou mais articulações em 44% a 84% dos casos. Os punhos são mais frequentemente envolvidos que os joelhos. Com relação à Doença de Lyme (DL), Yoshinari e col. consideram que as manifestações clínicas e sorológicas descritas como DL no Brasil constituem uma síndrome que apresenta aspectos clínicos compatíveis com os de infecções e enfermidades reacionais, semelhantes às encontradas na DL. A mesma seria transmitida por carrapatos e causada por micro-organismos “latentes” constituídos de *Mycoplasmas*, *Chlamídias* e espiroquetas. Por essa razão, esses autores propuseram as denominações de síndrome de Lyme-símile (SLS) ou complexo infectorreacional do carrapato ou síndrome de Baggio-Yoshinari, em homenagem aos primeiros pesquisadores no Brasil.

Bibliografia

Brenol, J. T., Lopes, M. L., Oliveira, O. F., Nunes, G. L., Roithmann, R. Artrite Infecciosa. *Ver Bras Reumat*. 1986; 26:75–79.

Gonçalves, C. R., Campos, F. P., Mendonça, L. L., Santiago, M., Diament, J., Cossermelli, W. Estudo clínico e terapêutico de 13 casos de artrite gonocócica. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1986; 41:282–285.

Leite, N., Guimarães, S. J., Goldfarb, M., Rubinstein, J., Lederman, Fernandes, M. M., et al. Artrite infecciosa bacteriana aguda: revisão de 75 casos. *Arq Bras Med*. 1986; 60:365–368.

Mantovani, E., Costa, I. P., Gauditano, G., Bonoldi, V. L., Higuchi, M. L., Yoshinari, N. H. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil. Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40:443–456.

Oliveira, R. L., Bordallo, M. I., Salgado, M. F., Dancour, M. A., Brumer, S. H., Sion, M., et al. Artrite infecciosa piogênica. *Folha Med*. 1988; 96:357–391.

Tavares, L. N., Anti, S. M., Giorgi, R. D.N., Chahade, W. H. Artrite infecciosa como uma complicação clínica em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2000; 40:61–64.

Volpon, J. B., Seixas, A. C., Oliveira, P. A. Alguns aspectos clínico-epidemiológicos da artrite piogênica. *Rev Bras Ortop*. 1991; 26:350–354.

Doenças por depósito de cristais

N. Lawrence Edwards

As características pró-inflamatórias e destrutivas dos cristais intrassinoviais têm sido reconhecidas por mais de um século. Os mecanismos de inflamação induzida por cristal e destruição articular se tornaram muito mais bem esclarecidos durante as últimas décadas. As três artropatias induzidas por cristal mais comuns são causadas pela precipitação de urato monossódico mono-hidratado (UMS), cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado (CCPD) e fosfato de cálcio básico (FCB) e são chamadas de *gota*, *pseudogota* e de *atropatia por hidroxiapatita*, respectivamente.

Gota e hiperuricemia

Definição

Gota é uma artrite inflamatória de origem metabólica, que é causada pela cristalização de UMS dentro das articulações. É a doença articular inflamatória mais comum em homens e mulheres idosos. Sua incidência e prevalência são acentuadamente crescentes em todo o mundo. O distúrbio metabólico responsável pela gota é a supersaturação do sangue e de líquidos corporais com o íon de urato ao ponto em que a formação de cristais é possível. Com pH fisiológico e temperatura corporal normal, o urato é considerado supersaturado em concentrações de 6,8 mg/dL ou mais. Portanto, de uma perspectiva biológica, a hiperuricemia é definida como qualquer valor de urato sérico maior do que 6,8 mg/dL tanto em homens quanto em mulheres. Embora a hiperuricemia seja um pré-requisito para o desenvolvimento da gota, apenas uma pequena porcentagem (15% a 25%) de todos os indivíduos hiperuricêmicos finalmente desenvolvem a doença.

Gota é uma artrite progressiva que começa como uma monoartrite ou oligoartrite intermitente nas extremidades inferiores e pode progredir durante anos ou décadas para uma poliartrite debilitante, crônica e destrutiva envolvendo qualquer articulação periférica do corpo. Também considerado na definição da gota está o espectro das condições clínicas resultantes da deposição de cristais de UMS nos tecidos subcutâneos e rins, que se manifestam como depósitos tofáceos, celulite inflamatória, nefropatia de urato e cálculos renais.

Epidemiologia

Uma elevação dos níveis séricos de urato mantida por um período prolongado é o

principal fator de risco para o desenvolvimento da gota. A hiperuricemia é muito comum nas culturas ocidentais, com uma prevalência de até 15% a 20% em alguns estudos populacionais recentes. Esta taxa de hiperuricemia é mais que o dobro da observada em apenas três décadas atrás. Vários fatores têm sido propostos para explicar esse dramático aumento, incluindo aumento geral da longevidade; maior prevalência de hipertensão, síndrome metabólica e obesidade; uso ubíquo de diuréticos tiazídicos e aspirina em baixa dose; alterações nas tendências dietéticas, incluindo o maior uso xarope de milho rico em frutose como adoçante; aumento da sobrevida de pacientes com doença renal na fase terminal e de receptores de transplantes de órgãos.

Existe uma correlação direta entre o grau de elevação sérica de urato e a probabilidade de desenvolvimento de gota. A incidência de gota anual relatada em indivíduos com níveis séricos de urato basal de 9 mg/dL ou mais é de 4,9%, em comparação a apenas 0,5% para aqueles com níveis séricos de urato de 7,0 a 8,9 mg/dL.

Vários estudos têm relatado que os homens são de três a seis vezes mais propensos a desenvolverem gota do que as mulheres e a idade tem um impacto aparente na prevalência da doença (Fig. 281-1). Em geral, a prevalência da gota nos Estados Unidos em adultos foi estimada em 13,6 por 1.000 homens e 6,4 por 1.000 mulheres. Esta prevalência varia de país para país; também há acentuada variação dentro dos países, dependendo de fatores sociodemográficos outros além de sexo e idade. Na Nova Zelândia, por exemplo, a prevalência de gota entre homens Maori é 2,4 vezes maior do que em homens de ascendência europeia.

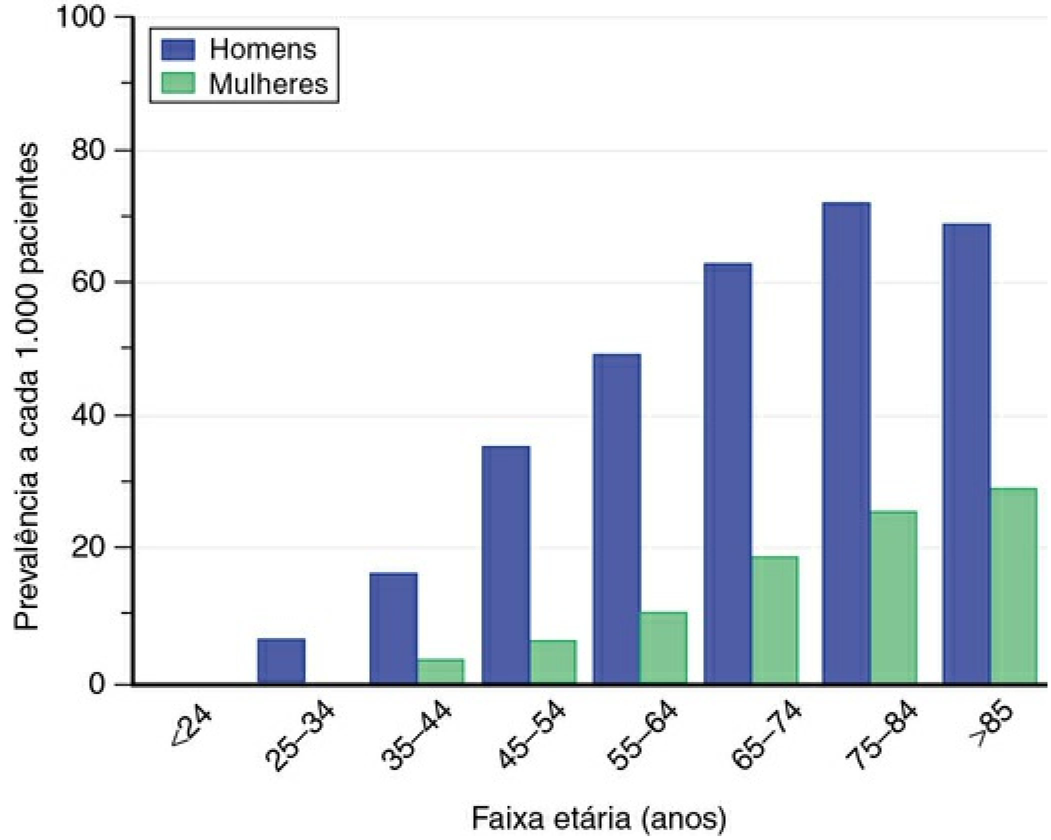

FIGURA 281-1 Prevalência de gota em homens e mulheres de faixas etárias diferentes. A prevalência geral neste estudo de 1999 do Reino Unido foi 1,4%, e a relação homem-mulher foi de 3,6:1. A prevalência em mulheres continua a crescer com a idade e a prevalência em homens parece alcançar o pico na faixa etária de 75 a 84.

Fisiopatologia

O ácido úrico é o produto final do metabolismo de purina nos humanos. Na maioria dos mamíferos, o catabolismo das purinas é levado uma etapa adiante via enzima urato oxidase ou uricase, com o produto final da purina nessas espécies sendo alantoína que é muito solúvel. Os seres humanos e a maioria dos outros hominoides perdeu a capacidade de produzir a enzima uricase há aproximadamente 18 milhões de anos. Consequentemente, é possível o acúmulo de ácido úrico. Seja ocasionado por superprodução de ácido úrico ou por meno excreção pelos rins (Tabela 281-1), esse acúmulo causa a supersaturação de íon de urato no sangue e a precipitação de cristais UMS no líquido sinovial, nos tecidos moles e nos órgãos. Urato é produzido pela conversão de uma molécula muito solúvel, a hipoxantina, na menos solúvel xantina que, por sua vez, é convertida em ácido úrico muito solúvel por oxidações de anéis de purina catalisadas pela enzima xantina oxidase. A xantina oxidase está presente em vários órgãos, mas a maioria das atividades ocorre no fígado e no intestino. Em razão de seu potencial para causar doença, a eliminação de urato é muito importante. A dose total diária de acúmulo de ácido úrico de síntese de novo, degradação do nucleotídeo e o consumo dietético está entre 800 e 1.200 mg/dia e é equilibrada pela excreção renal de aproximadamente dois terços da quantidade total e pela eliminação intestinal do terço restante.

Tabela 281-1

Classificação da hiperuricemia e da gota

EXCREÇÃO REDUZIDA DO ÁCIDO ÚRICO
Gota primária com depuração de ácido úrico reduzido
Gota secundária
Condições clínicas
TFG reduzida
Hipertensão
Obesidade
Acidose sistêmica
Neuropatia juvenil familiar hiperuricêmica
Doença renal cística medular
Neuropatia por chumbo
Medicamentos
Diuréticos
Etanol
Salicilatos em baixas doses (0,3-3,0 g/dia)
Ciclosporina
Tacrolimo
Levodopa
PRODUÇÃO EXCESSIVA DE URATO
Distúrbios metabólicos primários
Deficiência de HPRT
Superatividade de sintase de PRPP
Deficiência de glicose-6-fosfatase
Deficiência de frutose-1-fosfato aldolase
Causas secundárias
Condições clínicas
Distúrbios mielo e linfoproliferativos
Obesidade
Psoríase
Glicogenoses III, V, VII
Medicamentos e componentes dietéticos
Ácido nicotínico
Extrato pancreático
Fármacos citotóxicos
Carne vermelha, carne orgânica, mariscos
Bebidas alcoólicas (especialmente cerveja)
Frutose

TFG = taxa de filtração glomerular; HPRT = hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase; PRPP = fosforribosilpirofosfato sintetase.

Simplificando, hiperuricemia ocorre quando a produção de urato não é equilibrada pela excreção renal. Em 90% de todos os pacientes com gota, a causa deste desequilíbrio é menor excreção renal. Os restantes 10% dos casos de gota são causados por superprodução de purina ou uma combinação de superprodução e menor excreção.

Menor Excreção Renal de Urato

Menor excreção de urato pelos rins pode ser causada por fatores genéticos (hiperuricemia primária), por distúrbios renais clínicos (insuficiência renal ou diminuição da filtração glomerular), por acúmulo de ácidos orgânicos endógenos (lactato, β-hidroxibutirato, acetoacetato), ou por substâncias exógenas (aspirina em baixa dose, tiazidas, β-bloqueadores, ciclosporina, tacrolimo).

Como o ácido úrico é pequeno e não ligado a proteínas, ele é completamente filtrado pelo glomérulo. Nas pessoas normais, aproximadamente 8 a 10% da carga filtrada é eliminada na urina. Vários transportadores tubulares renais responsáveis por determinar a quantidade de ácido úrico filtrado que realmente é excretada estão localizados nos túbulos convolutos proximais (Fig. 281-2). Tanto a reabsorção quanto a secreção ocorrem neste segmento através das ações de vários transportadores de ácidos orgânicos (TAOs), com o efeito residual sendo a reabsorção de cerca de 90% do ácido úrico filtrado no glomérulo. Esses TAOs também são responsáveis pela eliminação de outros ácidos orgânicos além do ácido úrico, assim como de muitos medicamentos comumente usados. O transportador tubular mais importante para o ácido úrico é o transportador de urato 1 (URAT1). Esse transportador troca os íons urato por outros orgânicos monocarboxilados em ambas as direções através da membrana luminal das células tubulares proximais. Esse sistema pode ser conduzido para reabsorver mais ácido úrico do lúmen tubular elevando a concentração intracelular tubular de lactato, piruvato, acetoacetato de butirato ou os cetoácidos acetoacetato e β-hidroxibutirato. Certos medicamentos, quando presentes no lúmen tubular, podem deslocar o ácido úrico do transportador, fazendo com que mais ácido úrico seja perdido pela urina. Esses compostos, que incluem probenecida, losartana e altas doses de aspirina são considerados uricosúricos.

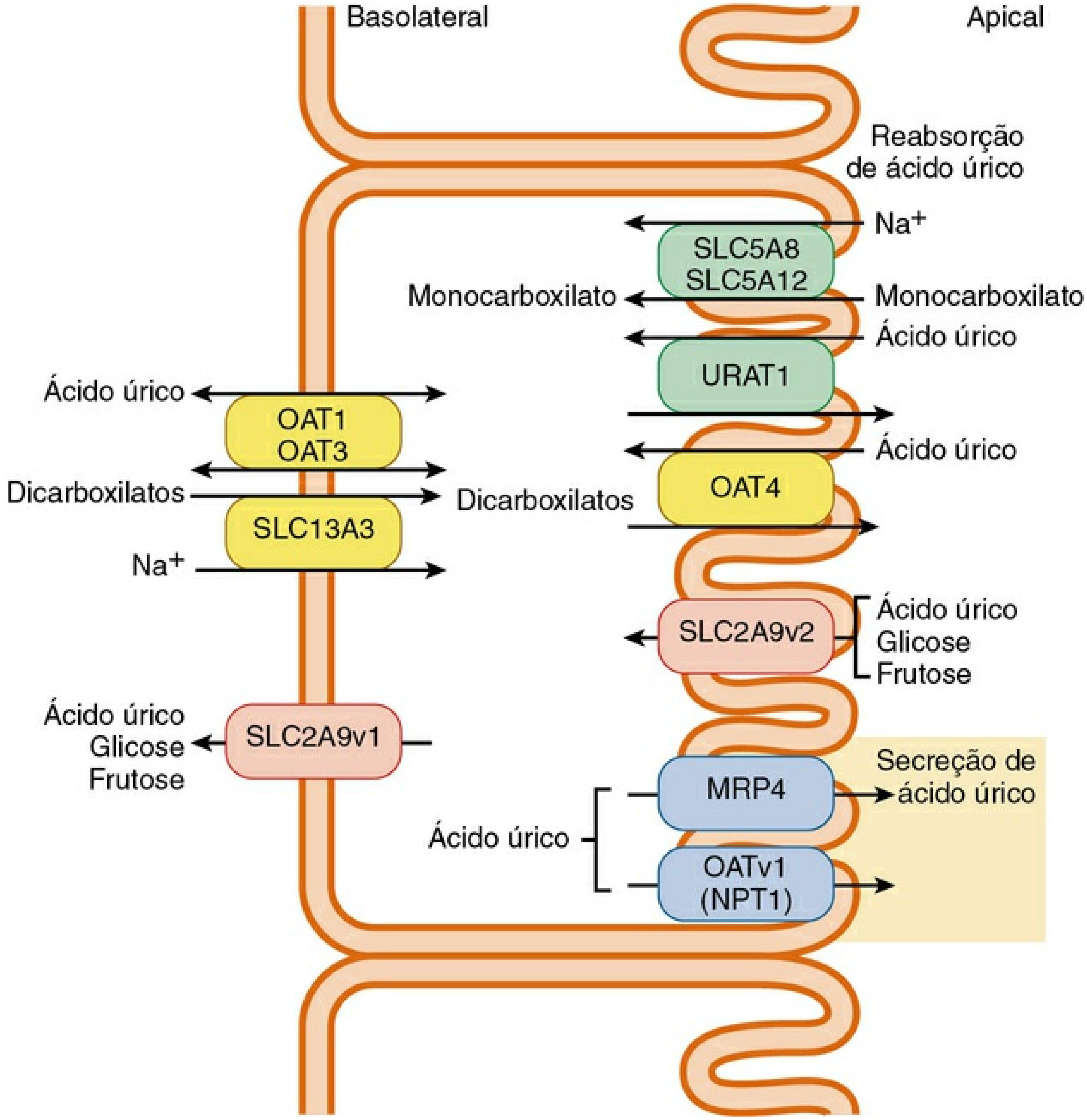

FIGURA 281-2 Transporte de urato no túbulo contorcido proximal. O túbulo contorcido proximal é o principal local de manipulação de urato no rim. A reabsorção e secreção de urato ocorrem através da ação de uma série de transportadores de ácidos orgânicos (TAOs; família de gene *SLC22A*) que estão diretamente ligados ao movimento dos ácidos orgânicos e indiretamente à reabsorção de sódio. Os TAOs são fundamentais para a excreção renal de medicamentos e seus metabólitos. O transportador de reabsorção de urato predominante é URAT1 *(SLC22A-12)*, que está localizado no lado luminal (apical) do epitélio tubular. Polimorfismos neste gene podem levar à retenção de urato e foram relatados em famílias alemãs. Uma mutação do URAT1 em uma coorte japonesa parece aumentar a excreção de ácido úrico pelos rins. O transportador de glicose-frutose *SLC2A9* (GLUT-9) também é um transportador de urato e polimorfismos nesse gene estão associados à gota.

Quando a depuração renal de ácido úrico em homens adultos normais é comparada com a dos homens com gota, indivíduos com gota excretam apenas 70% do ácido úrico excretado pelos sujeitos normais em qualquer concentração sérica de uratos. Em geral, os pacientes necessitam de uma concentração sérica de urato 1,7 mg/dL maior para obter o mesmo nível de excreção observada em indivíduos normais. Isso não é aparentemente relacionado a uma diferença na cinética de transporte da proteína URAT1 em indivíduos com gota em comparação a indivíduos normais, mas, em vez disso, pela abundância

relativa destes transportadores no túbulo convoluto proximal.

Hiperuricemia também está associada a diabetes melito tipo 2 (Capítulo 237) na síndrome metabólica totalmente expandida. Níveis elevados de insulina, como aqueles vistos em estados de resistência à insulina, estimulam o trocador de sódio-hidrogênio, levando finalmente ao aumento da reabsorção de sódio em certos ácidos orgânicos, incluindo o ácido úrico.

Superprodução de Urato

Em aproximadamente 10% dos indivíduos com gota, hiperuricemia é causada pela produção excessiva de ácido úrico em vez de excreção renal reduzida. Na maioria desses indivíduos, a hiperuricemia reflete renovação celular acelerada (p. ex., doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas, psoríase, estados hemolíticos crônicos e certas glicogenoses musculares) ou outras causas de aumento da degradação do nucleotídeo purina, como se vê com o uso abusivo de álcool ou a ingestão de frutose. Além dessas causas secundárias de superprodução de uratos, alguns processos de doença primária são responsáveis pela superprodução de uratos. Esses são os erros inatos do metabolismo, que resultam em aumento da síntese de novo de purinas, como visto na superatividade da fosforribosilpirofosfato sintetase, ou na redução da recuperação de purina, observada na deficiência de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (síndrome de Lesch-Nyhan). Independentemente da causa, a superprodução de uratos é determinada por uma coleta de urina de 24 horas, mostrando mais do que 1.000 mg de ácido úrico com a ingestão de uma dieta ocidental-padrão.

Patogênese dos Cristais de UMS e Inflamação

Cristais de UMS nas articulações, nos tecidos moles e nos órgãos são a causa de dor e destruição na gota. Os cristais de urato se formam apenas quando condições fisiológicas permitem. No plasma, o urato torna-se insolúvel em concentrações de 6,8 mg/dL (408 μmol/L), com pH de 7,40 e temperatura corporal normal. Uma redução do pH ou da temperatura abaixa ainda mais o limiar de solubilidade. Nem todas as pessoas hiperuricêmicas formam cristais. Parece haver uma necessidade adicional de um “fator de nucleação” que é ainda mal definido para gota, juntamente com outros fatores locais que promovem ou inibem o crescimento de cristais.

Cristais de UMS formam-se nas articulações e nos tecidos moles de indivíduos muito antes de apresentarem qualquer sintoma de gota. Eles se depositam em pequenas estruturas de treliça chamadas *microtophi* na superfície de cartilagem e no revestimento sinovial. Esses *microtophi* crescem lentamente, mas geralmente são estáveis desde que o ambiente ao redor não mude drasticamente com relação ao pH, concentração de urato, ou temperatura. No momento da primeira e das subsequentes crises de exacerbações clínicas, algo muda no ambiente da articulação fazendo essas estruturas em treliça de cristal se desfazerem e eliminarem um número grande de cristais no espaço articular. Esses cristais recentemente liberados e não opsonizados ativam receptores nos macrófagos sinoviais; eles são, em seguida, fagocitados pelos monócitos e macrófagos,

levando à interação com a inflamassoma NALP3. Isso resulta na rápida produção de interleucina-1 (IL-1), que é responsável por todas as principais características de inflamação grave associada à gota aguda. A crise da gota é autolimitada, provavelmente causada por uma mudança física nos cristais de UMS após terem sido repetidamente fagocitados e parcialmente digeridos. A maturação dos monócitos residentes na articulação inflamada também parece ajudar a terminar a crise de gota. Mesmo após o ataque agudo regredir, inflamação de baixo grau persiste na articulação assintomática. É este processo inflamatório mantido e persistente que finalmente leva à destruição da cartilagem, erosão óssea e hipertrofia sinovial se a hiperuricemia não for tratada e os cristais de UMS dissolvidos.

Manifestações clínicas

Gota Clássica

O curso natural da gota clássica passa por três estágios: hiperuricemia assintomática, gota intermitente aguda e gota avançada crônica. A taxa de progressão da hiperuricemia assintomática para gota avançada crônica varia consideravelmente de uma pessoa para outra e depende de vários fatores, sendo o mais importante o grau de aumento dos níveis séricos de urato.

A hiperuricemia assintomática refere-se a um estado no qual os níveis séricos de urato ultrapassam o nível de solubilidade (6,8 mg/dL), mas os sintomas de deposição cristalina não ocorreram. Apenas 15% a 20% de todas as pessoas hiperuricêmicas são propensas a desenvolver cristais de UMS e, para esse grupo, o período de hiperuricemia assintomática começa um estágio de alterações estruturais subclínicas. Nos homens, a hiperuricemia assintomática frequentemente começa na puberdade, enquanto em mulheres, geralmente é adiada até a menopausa.

O episódio inicial de gota aguda geralmente ocorre décadas após a hiperuricemia assintomática. Nos homens, o primeiro ataque geralmente acontece entre a quarta e a sexta década de vida. Nas mulheres, a idade de início é superior e varia conforme diversos fatores, sendo o mais importante a idade na menopausa. A crise clássica de gota aguda é caracterizada pelo desenvolvimento rápido de calor, inchaço, eritema e dor intensa em uma ou, ocasionalmente, duas articulações. A dor caracteristicamente grave evolui de uma pontada mais fraca ao seu nível mais intenso ao longo de um período de oito a 12 horas. As crises iniciais são geralmente monoarticulares e envolvem as articulações dos membros inferiores. O envolvimento articular mais comum é a primeira articulação metatarsofalangeana (chamada *podagra*), seguido pelo tornozelo, médio pé e joelho (Fig. 281-3). Após anos de ataques agudos intermitentes, as articulações das extremidades superiores, incluindo os punhos, cotovelos, e pequenas articulações das mãos, também podem se tornar envolvidas. Sintomas sistêmicos de febre, calafrios e mal-estar podem acompanhar episódios agudos, juntamente com um intenso eritema que se estende além da área da articulação envolvida. Isso pode levar à confusão com um processo séptico.

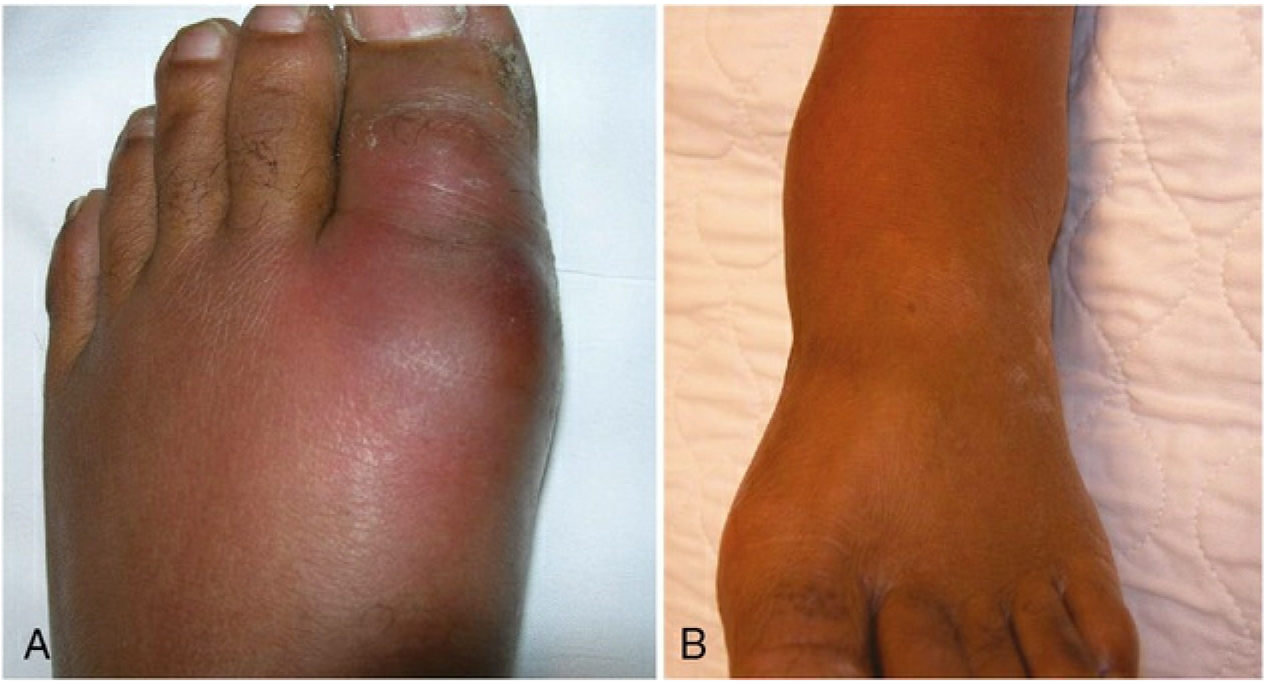

FIGURA 281-3 A intensa inflamação da artrite gotosa aguda.
A, Verifica-se um edema acentuado da primeira articulação metatarsofalangeana (podagra). Uma coloração azul-escuro sobre um eritema intenso é característica. **B,** Edema de tornozelo com eritema se estendendo além da área da articulação tibiotalar.

Os fatores capazes de provocar episódios de gota aguda são aqueles que causam flutuações nos níveis séricos de urato, incluindo trauma, cirurgia, inanição, abuso de certos alimentos com alto teor de purina e ingestão de qualquer medicação que aumente ou diminua os níveis séricos de urato.

A outra característica das exacerbações de gota clássica é a natureza autorremissiva. Para as primeiras exacerbações agudas, a duração da crise é de cinco a oito dias. A resolução dos sintomas é gradual mas completa, mesmo se não for administrada nenhuma terapia anti-inflamatória. Os períodos entre os ataques agudos são desprovidos de dor articular embora aspirados do líquido sinovial durante este estágio continuem a mostrar inflamação de baixo grau e a presença de cristais de UMS.

Eventualmente o paciente não tratado progride para gota poliarticular crônica também chamada de *gota avançada*. Esta fase geralmente se desenvolve depois de dez ou mais anos da gota aguda intermitente e é evidente quando os períodos intercríticos sem dor desaparecem. Exacerbações gotosas podem continuar a ocorrer frente a este quadro constantemente doloroso. A intensidade da dor crônica não é tão grave como a observada nas exacerbações agudas.

O tofo subcutâneo é a lesão mais característica de gota avançada. O desenvolvimento de depósitos tofáceos de UMS é em função da duração e da gravidade da hiperuricemia. Tofos subcutâneos podem ocorrer em qualquer lugar do corpo, mas são mais comuns nos dedos das mãos, punhos, joelhos, orelhas e bursa olecraniana e em pontos de pressão sob o aspecto ulnar do antebraço e no tendão de Aquiles (Fig. 281-4). Gota neste estágio pode ser confundida com artrite reumatoide, especialmente se tofos são confundidos com nódulos reumatoides.

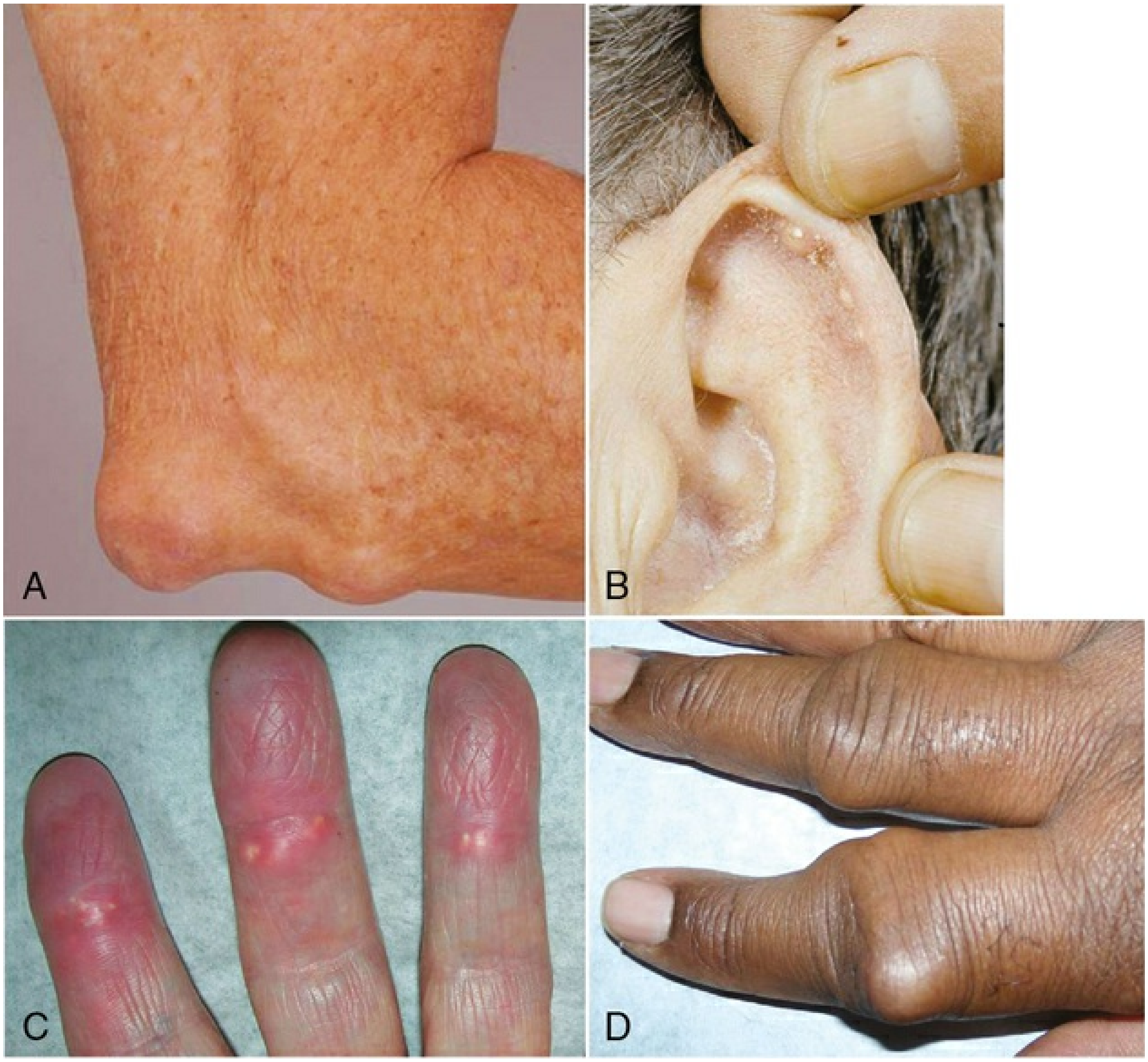

FIGURA 281-4 Localizações características de tofos gotosos.
A, No cotovelo, os tofos se apresentam como nódulos ao longo da borda ulnar ou nódulos múltiplos dentro da bursa olecraniana. **B,** Os tofos na orelha são incomuns, mas podem ser uma fonte acessível para a confirmação de cristais quando presentes. **C,** Tofos subcutâneos pequenos podem se dispor ao longo das pregas ventrais dos dedos. **D,** Tofos sobre as articulações interfalangeanas proximais ou distais podem ser confundidos com nódulos de Bouchard ou Heberden, respectivamente.

Apresentações Atípicas de Gota

Aproximadamente 5% dos pacientes com gota experimentam o início dos sintomas antes dos 25 anos. Esses indivíduos com gota de início precoce representam um subgrupo especial que geralmente tem um componente genético (Tabela 281-1). Eles têm um curso clínico mais acelerado e necessitam de terapia anti-hiperuricêmica mais agressiva.

A gota se desenvolve em aproximadamente 15% dos pacientes que fizeram transplante de coração e estão em uso de ciclosporina para evitar rejeição do aloenxerto. Uma frequência levemente inferior de gota é observada em receptores de transplante de rim e fígado. A gota induzida por ciclosporina tem um acentuado encurtamento dos estágios assintomático e intermitente agudo, com um rápido aparecimento de tofos em um a quatro anos.

Na maioria das revisões, as mulheres foram responsáveis por não mais de 5% de todos os indivíduos com gota. Esta distribuição demográfica está mudando à medida que a gota está se tornando mais comum nas mulheres mais velhas. A maioria das mulheres com gota está na pós-menopausa. Mulheres com gota pré-menopausa geralmente têm insuficiência renal, estão tomando diuréticos tiazídicos para hipertensão ou apresentam uma predileção genética forte. A gota em mulheres mais velhas pode diferir da gota clássica em sua propensão a ocorrer nas articulações previamente lesadas por osteoartrite (Capítulo 270), tais como joelhos ou articulações interfalangeanas distais com nódulos de Heberden.

A *gota saturnina* é o termo usado para descrever a gota causada por exposição crônica ao chumbo (Capítulo 21). Em meados do século XX, ela era mais comumente observada em consumidores de uísque clandestino. A exposição ocupacional de encanadores e a exposição ambiental a tintas à base de chumbo são outras causas potenciais desta forma incomum de gota.

Diagnóstico

A hiperuricemia é um importante fator de risco para o desenvolvimento da gota, mas não é um teste diagnóstico confiável, porque muitas pessoas com níveis séricos elevados de urato nunca desenvolvem gota. Níveis séricos de urato durante uma exacerbação aguda de gota também são pouco confiáveis, pois eles podem estar suprimidos por até 1,5 a 2,0 mg/dL dos valores basais. O diagnóstico definitivo de gota é feito por microscopia polarizada compensada de um aspirado de líquido sinovial da articulação afetada. A presença de cristais intracelulares em forma de agulha, com birrefringência negativa forte é o “padrão-ouro” para o diagnóstico (Fig. 281-5). Resultados microscópicos similares de um aspirado de tofo ou de líquido drenando espontaneamente também confirmam o diagnóstico de gota.

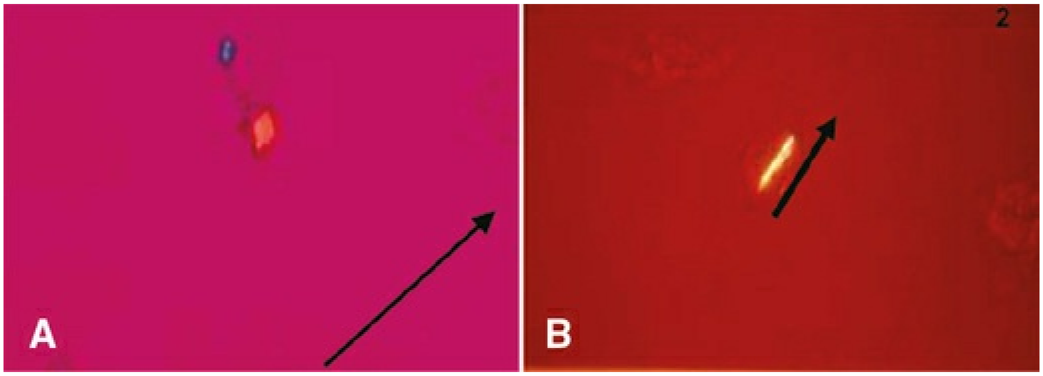

FIGURA 281-5 Comparação de cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado (CCPD) (A) e os cristais de urato monossódico (B) por meio de microscopia óptica polarizada compensada do líquido sinovial.
Ambos os tipos de cristais são encontrados no interior dos leucócitos, e ambos podem ser extracelulares, como mostrado aqui para cristais de CPPD. Cristais de CPPD são fracamente birrefringentes e têm formato mais variável, com estruturas romboides, quadradas ou em haste, que podem se assemelhar aos cristais de urato. Os cristais de urato apresentam formato uniforme de agulha e são mais brilhantes na birrefringência que os cristais de CPPD. As setas indicam o eixo de rotação lenta da luz do compensador de placa vermelha de primeira ordem utilizado na microscopia óptica polarizada compensada. Os cristais de urato são negativamente birrefringentes (*i. e.,* amarelos quando o eixo longo do cristal é paralelo ao exo do compensador de placa vermelha, e azuis, quando o eixo longo do cristal é perpendicular ao eixo do compensador). Cristais de CPPD são positivamente birrefringentes (*i. e.,* azuis quando o eixo longo do cristal é paralelo ao eixo da lenta rotação do compensador de placa vermelha e amarelos quando o eixo longo do cristal é perpendicular ao eixo do compensador), como visto para os dois cristais de CPPD em **A**. Esses achados indicam a necessidade de usar a microscopia óptica polarizada compensada para identificar ambos os cristais de urato e de CPPD e distinguir precisamente esses tipos de cristais.
(**A**, Disponível em http://www.emedicine.com/med/topic1938.htm; **B,** Coleção de slides clínicos das doenças reumáticas do Colégio Americano de Reumatologia (ACR em inglês), 1998.)

A confirmação pelo líquido sinovial é obtida em apenas 10% dos pacientes com gota. O diagnóstico presuntivo de gota é baseado em um padrão de sintomas articulares agudos em conjunto com o histórico médico do paciente ou um histórico familiar. O histórico do paciente pode revelar comorbidades associada à gota ou o uso de medicações associadas à retenção de urato.

A apresentação clínica característica é o início rápido (mais de oito a 12 horas) da dor grave em uma ou várias articulações dos membros inferiores (especialmente o dedão do pé, médio pé, ou tornozelo). O diagnóstico presuntivo tem muito mais crédito se ocorreram ataques anteriores semelhantes que espontaneamente retornaram a um estado sem sintomas.

A avaliação radiográfica não é útil no início das crises de gota, exceto para afastar a possibilidade de fratura. Na gota avançada, as articulações afetadas podem mostrar erosões periarticulares com bordas elevadas clássicas. Ultrassonografia pode detectar cristais de UMS depositados sobre a cartilagem articular no início da doença e pode ser diagnóstica. A ressonância magnética não é parte da avaliação-padrão, mas ela pode revelar tofos em tecidos moles e intra-articulares antes de se tornarem clinicamente evidentes.

O diagnóstico diferencial de gota aguda inclui infecção bacteriana, trauma, sarcoidose e artropatia por CPPD (pseudogota). Doenças ocasionalmente confundidas com gota avançada incluem artrite reumatoide, artrite reativa e artropatia por CPPD.

Tratamento e prevenção

Perda de peso, modificação dietética para reduzir a ingestão de purina derivada de animal, redução da ingestão de álcool e exercícios regulares devem ser encorajados em todos os pacientes com gota. Refrigerantes adoçados com frutose podem aumentar os níveis séricos de urato e também devem ser restringidos. Aumento do consumo de laticínios com baixo teor de gordura pode ser recomendado por seu impacto na redução de urato. Tais modificações podem diminuir os níveis de urato e ajudar muitas condições comórbidas associadas à gota, mas raramente são suficientes para evitar a necessidade de intervenção farmacológica na gota aguda e crônica.[1]

Gota Aguda

O objetivo de tratamento para gota aguda é de aliviar a dor e encerrar a crise tão rapidamente quanto possível. Deixar a articulação dolorida em repouso e aplicar gelo tópico geralmente são úteis, mas normalmente é necessária uma intervenção farmacológica. As opções terapêuticas incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), colchicina oral e corticosteroides. Os AINEs são a abordagem mais amplamente utilizada, mas eles podem ser inadequados em indivíduos com insuficiência renal ou doença de úlcera péptica. Colchicina oral 1,8 mg/24 horas em doses divididas nos primeiros dias pode ser eficaz também. Um recente estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, mostrou que se colchicina em baixa dose autoadministrada (1,8 mg total ao longo de uma hora) foi de eficácia comparável à colchicina em altas doses (4,8 mg como dose total ao longo de seis horas) para tratamento da gota aguda e o perfil de segurança de colchicina em baixa dose foi indistinguível daquele do placebo.[2] Os corticosteroides administrados por via oral, por via intramuscular, ou intra-articular são uma opção valiosa em pacientes com má função renal ou intolerância à colchicina. Questões fundamentais para o sucesso do tratamento são o início rápido, a dosagem adequada e a continuação do tratamento até que a crise seja resolvida. Terapias com anti–IL-1 também podem ser benéficas no tratamento de sintomas de gota aguda. Durante o surto de gota aguda, os indivíduos que já estejam recebendo terapia uricorredutora devem continuar com o tratamento; aqueles que não recebem essa terapia não devem iniciá-la.

Gota Recorrente e Avançada

O objetivo da terapia em pacientes com ataques recorrentes ou gota avançada é o de prevenir a progressão da doença. Isto é feito pela diminuição dos níveis séricos de urato para um nível menor que 6,0 mg/dL, resultando na mobilização e depleção de cristais de UMS de modo que as exacerbações recorrentes são evitadas e a destruição da articulação é interrompida. A terapia de redução de urato é recomendada para pacientes com duas ou mais crises de gota por ano, tofos ou cálculos renais por urato, lesão articular, ataques poliarticulares ou sinovite persistente. A terapia de redução de urato pode ser dividida em três categorias — agentes uricostáticos, uricosúricos e uricolíticos. Alopurinol e febuxostate são fármacos uricostáticos, a abordagem mais

amplamente utilizada. Ambos os medicamentos funcionam inibindo a enzima xantina oxidase para evitar a formação de urato. Essa classe de medicamentos é eficaz tanto em superprodutores quanto em hipoexcretores de ácido úrico. A probenecida é um agente uricosúrico, que funciona aumentando a excreção renal de ácido úrico. Este fármaco não é apropriado para os indivíduos que são superprodutores de urato em virtude do risco de nefrolitíase. O uso de alopurinol e probenecida deve ser feito com cuidado na insuficiência renal; o ajuste da dose é recomendado se o alopurinol for utilizado em pacientes com doença renal crônica e a probenecida é geralmente ineficaz nos indivíduos com *clearence* de creatinina menor que 50 mL/minuto. O alopurinol pode causar uma erupção cutânea em cerca de 2% dos pacientes e o alopurinol e o febuxostat podem acarretar elevações de transaminases hepáticas em 5% dos casos. O alopurinol também pode causar uma rara (dois a três por cada 1.000), mas potencialmente fatal, síndrome de hipersensibilidade, que se manifesta com febre, erupção esfoliativa grave e insuficiência hepática e renal. Todos os pacientes que recebem alopurinol devem ser orientados a descontinuar este medicamento ao primeiro sinal de erupção. Pegloticase é uma oxidase de urato recombinante peguilado de mamíferos, atualmente sendo estudada em pacientes para os quais a terapia convencional com alopurinol, febuxostat ou probenecida é ineficaz ou inadequada. Essa forma de terapia é chamada *uricolítica*, pois degrada o ácido úrico em um produto final muito solúvel, a alantoína. Esse é um tratamento intravenoso que requer infusões a cada duas semanas.

Doença de depósito de CPPD

Definição

O grupo heterogêneo de condições clínicas associadas aos cristais de CPPD é coletivamente chamada de *doença de depósito de CPPD*. Dentro desse espectro está o achado radiográfico comum de condrocalcinose, que é frequentemente assintomática. A sinovite aguda associada a cristais de CPPD intra-articulares pode imitar os achados de gota e é, portanto, chamada de *pseudogota*. As alterações mais crônicas associadas à destruição de osso e cartilagem induzida por CPPD é chamada de *artropatia por pirofosfato*. Essas condições são, adicionalmente, classificados como hereditárias (genéticas), metabólicas e esporádicas.

Epidemiologia

A verdadeira prevalência da doença de depósito de CPPD é desconhecida, mas acredita-se que seja subdiagnosticada por causa de sua confusão com outras formas de artrite. A prevalência de condrocalcinose radiográfica tem sido estudada extensivamente e é claramente um fenômeno relacionado à idade (Fig. 281-6). A condrocalcinose da cartilagem articular e do menisco do joelho é vista em 4% das pessoas entre as idades de 55 e 59, em 18% das pessoas com 80 a 84 anos de idade e em aproximadamente 27% dos indivíduos com idade superior a 85.

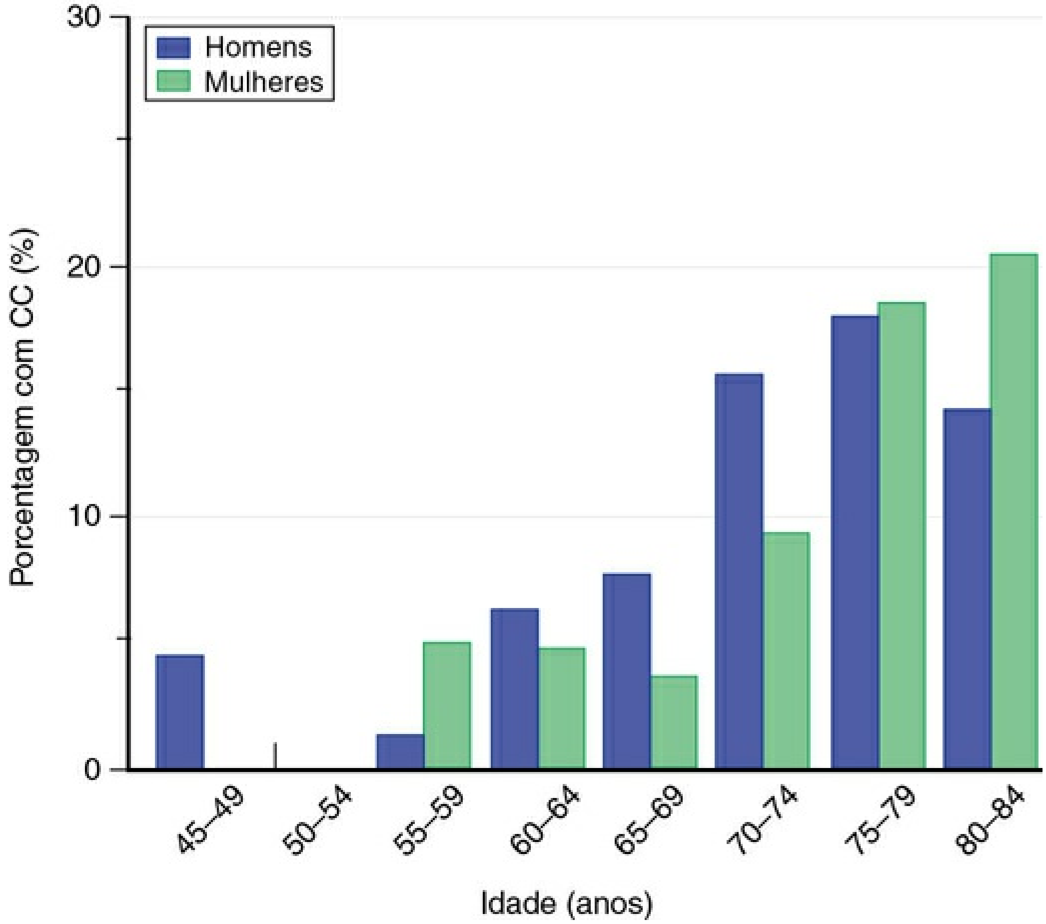

FIGURA 281-6 Prevalência de condrocalcinose (CC) em homens e mulheres de diferentes faixas etárias.
A prevalência geral de condrocalcinose neste estudo do Reino Unido foi de 7%. A forte associação da idade e do sexo com a condrocalcinose do joelho é demonstrada. A fibrocartilagem (menisco) foi afetada em 95% dos casos e a cartilagem hialina (articular) em 45%. Condrocalcinose foi observada bilateralmente nos joelhos em 72% dos casos e em ambos compartimentos do joelho, medial e lateral, em 38%.

Fisiopatologia

A doença de depósito de CPPD clínica é dividida em três categorias com base na causa da alteração do metabolismo de pirofosfato inorgânico (PPi): hereditária (familiar), esporádica (idiopática) e metabólica. As três estão associadas a acúmulo de PPi extracelular em torno de condócitros e o PPi extracelular é necessário para a formação de cristais de CPPD. O PPi intracelular é um subproduto comum de muitas reações sintéticas e, se for permitido seu acúmulo intracelular, impede a síntese posterior de proteínas, nucleotídeos e lipídios. Existem múltiplos mecanismos para remover PPi do citoplasma celular, incluindo transportadores de membrana específicos e não específicos em ambas hidrólises intracelular e extracelular (ecto-) de pirofosfato.

Formas hereditárias de doença de depósito de CPPD podem ser causadas pelo aumento de transporte transmembranar de PPi intracelular dos condrócitos para sua matriz extracelular devido à diminuição da atividade de hidrolases de pirofosfato protetoras, ou devido a fatores que levam ao aumento de PPi extracelular, incluindo o TGF- β, proteínas morfogenéticas ósseas 2 e 4, ácido ascórbico e osteopontina. A mais característica entre as causas hereditárias é a mutação do gene transportador de ânions

ANK na membrana plasmática dos condrócitos (que acarreta ganho de função). Esses tipos de mutações são raramente observados na forma esporádica de doença causada por depósito de CPPD, quando em um meio de cultura, condrócitos envelhecidos produzem consideravelmente mais PPi do que os condrócitos mais novos embora o mecanismo exato para isso seja obscuro.

As doenças metabólicas que predispõem à doença de depósito de CPPD incluem hemocromatose (Capítulo 219), hiperparatireoidismo (Capítulo 253), hipomagnesemia (como na síndrome de Gitelman; Capítulo 130) e hipofosfatasia (Capítulo 121). Todas essas condições metabólicas resultam em concentrações aumentadas de PPi extracelular ou em outras alterações na matriz da cartilagem que permitem a formação de cristais de CCPD.

Manifestações clínicas

A doença de depósito de CPPD pode se apresentar em uma variedade de maneiras. Ela é frequentemente assintomática (lantânica) e é reconhecida somente pela presença de condrocalcinose nas radiografias. A manifestação clínica mais comum, sendo responsável por aproximadamente 60% dos casos de doença causada por depósito de CPPD, é um quadro poliarticular não inflamatório que afeta as articulações não tipicamente envolvidas na osteoartrite primária, incluindo os punhos, ombros e articulações metacarpofalangeanas (particularmente a segunda e o terceira). Esta forma de doença de CPPD é chamada *pseudo-osteoartrite* e pode levar a episódios inflamatórios ocasionais. A apresentação monoarticular aguda é conhecida como *pseudogota*. A dor e edema da pseudogota podem ser semelhantes ao que se vê na gota; entretanto, o início em geral não é abrupto e as crises tendem a durar mais; frequentemente, meses. A pseudogota ocorre mais frequentemente em grandes articulações do que nas pequenas. A doença de depósito de CPPD ocasionalmente se apresenta como uma artropatia inflamatória crônica que pode mimetizar a artrite reumatoide poliarticular ou como polimialgia reumática.

Diagnóstico

A doença de CPPD é diagnosticada pela identificação de condrocalcinose na radiografia, em um paciente com histórico clínico sugestivo da doença (Fig. 281-7). O diagnóstico deve ser confirmado por aspiração do líquido sinovial e o exame de cristais de CPPD pela microscopia óptica polarizada compensada (Fig. 281-5).

FIGURA 281-7 Artropatia da mão por CPPD.
A condrocalcinose da fibrocartilagem triangular do punho é demonstrada pela *seta grande*. O estreitamento do espaço articular, cistos subcondrais e grandes osteófitos palmares (bico-de-papagaio) da segunda e terceiras articulações metacarpofalangeanas *(pontas de seta)* são também característicos do envolvimento das mãos por CPPD. (De Jacobson JA, Girish G, Jiang Y, Sabb BJ. Radiographic evaluation of arthritis: degenerative joint disease and variations. *Radiology.* 2008;248:737-747.)

Tratamento e prevenção Rx

Não há tratamento específico para doença do depósito de CPPD. Em pacientes com a doença de depósito de CPPD associada a uma doença metabólica, o tratamento e o controle da doença metabólica podem conferir alguma melhora na artrite. Para formas aguda e crônica da doença do depósito de CPPD, a terapia é direcionada para os sintomas. AINEs são a base do tratamento. Baixas doses de colchicina oral podem ser utilizadas em situações agudas e crônicas. Esteroides intra-articulares também se comprovaram benéficos para doença de depósito de CPPD sintomática. Entretanto, viscossuplementação intra-articular (ácido hialurônico) pode exacerbar os sintomas articulares.

Artropatia associada a apatita (fosfato básico de cálcio)

Os cristais de fosfato básico de cálcio (FBC) incluem espécies diferentes de cristais. A mais comum destas anormalidades é a hidroxiapatita. Os cristais de FBC são diferentes dos cristais de UMS ou CPPD pelo fato de não serem identificáveis por microscópio polarizado. Esses cristais muito pequenos são responsáveis por várias condições clínicas

importantes. Embora os cristais de FBC sejam encontrados em 50% dos líquidos sinoviais osteoartríticos, a incidência e a prevalência das manifestações clínicas associadas especificamente à apatita ainda não foram estabelecidas. Isto é especialmente verdadeiro nas síndromes de apatita mais graves e destrutivas, como ombro de Milwaukee e calcinose tumoral. A prevalência da condição associada a apatia mais comum, tendinopatia calcárea do ombro, foi de 3% em um grande estudo da América do Norte.

Fisiopatologia

Assim como os cristais de UMS e CPPD, os cristais de FBC exercem seus efeitos pró-inflamatórios sendo fagocitados por sinoviócitos residentes e influxo de leucócitos. Ao contrário dos cristais de UMS e CPPD, os cristais de apatita aparentemente não agem através de inflamassoma NALP3. Em vez disso, os cristais de FBC são dissolvidos em fagossomos acídicos, elevando os níveis de cálcio intracelular, ativando as vias de sinalização dependentes de cálcio. Os sinoviócitos são estimulados por essas vias para aumentar a produção de fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e IL-6, e neutrófilos que migraram para o local são estimulados a aumentar os radicais de oxigênio pró-inflamatórios. Os fibroblastos do revestimento articular e dos tecidos moles adjacentes são estimulados a aumentar a produção de muitas das metaloproteinases da matriz, como a colagenase 1, colagenase 3 e estromelisina 1.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do depósito de FBC podem ser agudas ou crônicas, quer sejam idiopáticas, hereditárias, ou secundárias a outras doenças que causam hipercalcemia (Tabela 281-2). Os cristais de FBC podem ser encontrados em 50% dos líquidos sinoviais de joelhos osteoartríticos. A presença de cristais de FBC se correlacionam com as alterações radiográficas mais graves, secundárias à deterioração mais rápida nesses joelhos osteoartríticos. A artrite inflamatória aguda associada ao depósito de FBC é similar em muitos aspectos a da gota e pseudogota e tem sido referida como *pseudopseudogota*. Os pacientes tendem a ser mais jovens e geralmente apresentam evidências de depósito de FBC de tecido mole em outras partes do corpo. As calcificações periarticulares são frequentemente assintomáticas. No entanto, o depósito de FBC pode causar uma inflamação aguda e grave nos ligamentos, tendões e bursas justa-articulares, denominada *periartrite cálcica aguda*. Isso ocorre frequentemente em torno dos ombros e quadris, mas pode também acorrer nos dedos das mãos, dos pés, punhos e tornozelos.

Tabela 281-2

Manifestações clínicas da doença por depósito de FBC

Osteoartrite e depósito de FBC
Artrite inflamatória aguda
Periartrite calcificada aguda
Artropatia não inflamatória crônica
Hiperostose esquelética difusa idiopática (DISH)
Calcinose tumoral
Calcificações associadas a estados hipercalcêmicos
Hiperparatireoidismo
Hipervitaminose D
Sarcoidose
Câncer metastático
Mieloma
Leucemia

FBC = fosfato básico de cálcio

A artropatia mais destrutiva associada a depósito de FBC é o ombro de Milwaukee, que é caracterizado por grandes derrames não inflamatórios contendo cristais de FBC com ou sem cristais de CPPD. O processo acarreta destruição do manguito rotador, levando a uma instabilidade e perda da cartilagem glenoumeral. Esse processo também pode afetar os joelhos. Assim como a periartrite cálcica aguda, o ombro de Milwaukee é observado com frequência quatro vezes maior nas mulheres em relação aos homens.

A hiperostose esquelética difusa idiopática (em inglês conhecida como DISH) predomina em homens e idosos. A aparência radiográfica dessa condição são as ossificações na face anterolateral das vértebras, especialmente na coluna torácica (Fig. 281-8). A DISH é geralmente assintomática, mas a existência de osteófitos muito grandes pode causar dor e, na coluna cervical, pode até provocar disfagia.

FIGURA 281-8 Hiperostose esquelética difusa (DISH) na coluna lombar. Osteófitos anteriores espessos confluindo-se em múltiplos níveis na coluna torácica e lombar são característicos de DISH. (De Nakhoda K. eMedicine Radiology. Medscape. Updated Aug. 17, 2009.)

A calcinose tumoral idiopática é uma doença rara mais prevalente em pessoas jovens de ascendência africana. Esses pacientes têm grandes massas calcificantes irregulares nos tecidos moles que circundam os ombros, quadris e cotovelos. Alguns casos tem ocorrência familiar e condições médicas associadas à hiperfosfatemia.

Finalmente, calcificações metastáticas podem surgir em qualquer condição médica associada a hipercalcemia (Cap. 253), como hiperparatireoidismo, hipervitaminose D, sarcoidose, câncer metastático, mieloma e leucemia.

Tratamento e prevenção

O tratamento da maior parte das síndromes associadas a FBC é conservador. Para artrite inflamatória aguda e periartrite, a colchicina oral em baixa dose e os AINEs são os pilares da terapia sintomática. O derrame grande e persistente no ombro de Milwaukee deve ser periodicamente aspirado para a redução da pressão intracapsular. A eficácia adicional de injeções de corticosteroides nesta situação não foi comprovada. A calcinose associada a metabolismo anormal de cálcio e de fosfato é mais bem controlada pelo tratamento do processo metabólico subjacente.

Grau A

1. Zhang, W., Doherty, M., Bardin, T., et al. EULAR evidence based

recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1312–1324.
2. Terkeltaub, R. A., Furst, D. E., Bennett, K., et al. High versus low dosing of oral colchicine for acute gout flare. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:1060–1068.

Leituras sugeridas

Burns, C. M., Wortmann, R. L. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet*. 2011; 377:165–177. *Análise das opções atuais.*

Busso, N., So, A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12:206–213. *Análise dos mecanismos básicos de uma crise aguda de gota como um paradigma de inflamação estéril aguda (em oposição às piogênicas).*

Neogi, T. Gout. *N Engl J Med*. 2011; 364:443–452. *Análise com base em caso.*

Sundy, J. S. Progress in the pharmacotherapy of gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:188–193. *Resumo dos novos conhecimentos sobre medicamentos aprovados e emergentes.*

No Brasil

As artropatias microcristalinas e principalmente a gota são condições frequentes na prática reumatológica. No nosso meio, não existem dados epidemiológicos sobre essas doenças. Sabe-se, porém, que a hiperuricemia é um achado relativamente prevalente. Segundo alguns autores, verificou-se que a uricemia foi maior no sexo masculino, obesos e na população urbana em relação à rural. Nesse estudo, observou-se uma relação direta do nível do ácido úrico com a idade apenas no sexo feminino, porém esse dado necessariamente pode não refletir a realidade para o conjunto da nossa população. Em uma série de casos em nosso meio, a gota iniciou-se entre os 35 e 50 anos, com predomínio no sexo masculino. A primeira crise tende a ser mono e oligoarticular em 85% dos casos. A pesquisa de cristais no líquido sinovial constitui um dos critérios diagnósticos da gota. Nesse sentido, alguns autores conseguiram identificar a presença de cristais de monourato de sódio em 64,25% dos casos na punção de um joelho e em 77,7% na punção dos dois joelhos de pacientes com gota, mas assintomáticos no momento da punção. Em uma outra série verificou-se que 20,5% dos pacientes apresentavam urolitíase *versus* 6,3% nos controles e 26% cistos renais simples *versus* 10,6% nos controles ao exame de ultrassonografia. No Brasil, apesar da maioria dos casos de gota ser decorrente de hipoexcreção renal, utiliza-se como principal hipouricemiante o alopurinol, que age na inibição da síntese do ácido úrico. O febuxostate, com mecanismo de ação similar, já utilizado na Europa e recém-aprovado pela Food and Drug Administration – FDA – ainda não está disponível no Brasil. Entre as opções de uricosúricos o fármaco mais utilizado no nosso meio é a benzobromarona, um potente inibidor da reabsorção tubular de urato.

Bibliografia

Baaklini, C. E., Ferrari, A. J.L., Goldenberg, J., Atra, E., Andrade, L. E.C. Determinação dos níveis séricos de ácido úrico em uma amostra populacional da região de Marília-SP e suas correlações com algumas variáveis demográficas e bioquímicas. *Rev Bras Reumatol*. 1998; 38(2):65–70.

Cristel, E. C. Gota primária: revisão de alguns aspectos epidemiológicos, das manifestações articulares e dos níveis da uricemia em 70 pacientes. *Rev Bras Reumatol*. 1985; 25(4):121–127.

Carvalho, M. C.R., Itabaiana, C. E.M., Quintero, M. V.P., Cruz Filho, A. Diagnóstico de gota no período intercrítico e achado de cristais. *Rev Bras Reumatol*. 1989; 29(2):51–53.

Hasegawa, E. M., Fuller, R., Chammas, M. C., de Mello, F. M., Goldenstein-Schainberg, C. Increased prevalence of simple renal cysts in patients with gout. *Rheumatol Int*. 2013; 33(2):413–416.

282

Fibromialgia e síndrome de fadiga crônica

Robert M. Bennett

A fibromialgia (FM) e a síndrome de fadiga crônica (SFC) são síndromes multissintomáticas definidas, respectivamente, pela característica principal de dor generalizada e fadiga crônica. Os critérios de classificação do American College of Rheumatology de 1990 são universalmente utilizados para diagnosticar a FM (Tabela 282-1). Os critérios de 1994 dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) são amplamente utilizados para diagnosticar a SFC (Tabela 282-1). De acordo com essas definições a FM e a SFC são entidades distintas, mas, na prática, há uma grande superposição, com muitos pacientes recebendo ambos os diagnósticos. A dor miofascial é uma experiência universal, geralmente autolimitada; quando se torna persistente pode acentuar e perpetuar os quadros de fadiga crônica e de FM.

Tabela 282-1

Comparação entre os critérios de classificação para a fibromialgia e a síndrome de fadiga crônica

	FIBROMIALGIA	SÍNDROME DE FADIGA CRÔNICA
Sintoma primário	Dor generalizada, inexplicável, persistente por ≥3 meses de duração (*generalizada* é definida como dor em ≥3 quadrantes do corpo mais dor com uma distribuição axial, como pescoço, região anterior do tórax, coluna torácica ou lombar).	Fadiga crônica inexplicada persistente ou recorrente de início recente ou definido (não por toda a vida) que não seja resultado de esforço contínuo; não seja substancialmente aliviada pelo repouso; resulta em uma redução substancial nos níveis anteriores de atividades ocupacionais, educacionais, sociais ou pessoais
Manifestações secundárias	Nenhuma	A ocorrência concomitante de quatro ou mais dos seguintes sintomas, todos os quais devem ter persistido ou recorrido por 6 ou mais meses consecutivos de enfermidade e não devem ter antecedido a fadiga: Dor de garganta Dor cervical ou linfonodos axilares Dor muscular Dor poliarticular sem edema ou vermelhidão Cefaleias com características novas como tipo, padrão ou intensidade Sono não restaurador Mal-estar pós-exercício durando >24 h
Exame físico	O achado de ≥11 de 18 pontos dolorosos designados examinados com pressão de palpação de 4 kg	Nenhuma
Diagnóstico de exclusão	Nenhuma	Qualquer condição médica que possa explicar a presença de fadiga crônica ativa Qualquer condição anterior que possa explicar a fadiga e que ainda está em curso Qualquer diagnóstico pregresso ou atual de um distúrbio depressivo maior com características psicóticas ou melancólicas; distúrbio afetivo bipolar; esquizofrenia, distúrbios delirantes, demência, anorexia nervosa, bulimia ou abuso de drogas até 2 anos antes do início, ou obesidade mórbida

Fibromialgia

Epidemiologia

A dor musculoesquelética crônica (DMC) é comumente encontrada na população geral, com uma prevalência estimada de cerca de 35%. A DMC pode ser subdividida em dor regional crônica (DRC), com uma prevalência de cerca de 25%, e dor disseminada crônica (DDC), com uma prevalência de cerca de 10%.

A fibromialgia é considerada como um subtipo da DDC, tendo uma prevalência de cerca de 2% em mulheres e 0,5% em homens. Existe um aumento constante da fibromialgia com a idade, atingindo cerca de 12% das mulheres na sexta década de vida.

A DMC está associada a uma redução no estado global da saúde, e o paciente com fibromialgia apresenta maior incapacidade do que os pacientes com DDC e DRC. A prevalência de fibromialgia no cenário clínico é muito maior, sendo responsável por cerca de 20% a 30% das consultas com reumatologistas, nos Estados Unidos são por FM.

Fisiopatologia

Existem evidências de que a dor da fibromialgia resulta de um processamento sensorial anormal no sistema nervoso central. O termo *sensibilização central* é usado para denominar a amplificação dos impulsos sensoriais periféricos e um déficit de controle inibitório descendente do mesencéfalo. A intensificação da estimulação sensorial periférica é prontamente visualizada como atividade aumentada em áreas somatossensoriais do cérebro nas imagens de ressonância magnética em indivíduos com FM *versus* controles sadios. A sensibilização central é consequente a uma hiperexcitabilidade neuronal persistente, que continua muito tempo depois do estímulo sensibilizante original ter se desvanecido. A fisiopatologia desse fenômeno se baseia, em parte, no somatório temporal dos impulsos neurais. Isso ocorre quando fibras de dor (fibras C não mielinizadas) são estimuladas de forma repetida a uma frequência maior do que a de um impulso a cada três segundos. Em termos bioquímicos, essa estimulação resulta na despolarização dos receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que causa alterações da transcrição que afetam o processamento da dor. Isso foi demonstrado experimentalmente em pacientes com FM após a estimulação térmica repetida da pele e após a estimulação elétrica intramuscular. Assim, uma estimulação dolorosa persistente pode dar origem à sensibilização central em alguns indivíduos, com base provavelmente, em parte, na predisposição genética.

O desenvolvimento frequente de FM a partir de estados dolorosos focais, como na artrite reumatoide, nos estados pós-traumáticos e na endometriose, supostamente é resultado de impulsos nociceptivos crônicos estimulando mudanças neuroplásticas centrais. Todavia, a ocorrência da FM decorrente de fatores de estresse psicológico persistentes e a infecções não pode ser facilmente explicada pelo somatório temporal. A FM que se evidencia nesses contextos é, atualmente, considerada como resultante da ativação de células da glia por citocinas, quimiocinas e outros ativadores neuronais. Diversos estudos relataram níveis sanguíneos elevados de interleucina-8 e aumento de duas a três vezes nos níveis da substância P, glutamato e fator de crescimento de nervo no líquido cefalorraquidiano de pacientes com FM.

O sistema descendente da dor, que se origina no núcleo cinzento periaquedutal do mesencéfalo e termina no corno dorsal, é importante para modular a transmissão de impulsos nervosos ao cérebro. A ativação dos núcleos no mesencéfalo envolvidos nesse sistema se dá em resposta a opioides, endorfinas, emoções e a resposta placebo. Essa modulação pode elevar ou diminuir o processamento sensorial e, em parte, reforça a influência da psique sobre a vivência da dor.

O conhecimento da base biológica responsável pela sensibilização central proporcionou uma explicação para a frequente associação entre a FM a outras condições como síndrome do colo irritável, bexiga hiperativa, hipersensibilidade química múltipla e

cefaleia crônica diária. Outros sintomas comuns na FM, como fadiga e disfunção cognitiva, não podem, por hora, ser explicados no contexto da sensibilização central. Esses sintomas também são características comuns da SFC e sua base fisiopatológica permanece, ainda, indefinida.

Manifestações clínicas

Sinais e Sintomas

Dor

Os sintomas centrais da fibromialgia são a dor e a rigidez crônica generalizada. Caracteristicamente, a dor é descrita como vaga e constante, a qual se agrava com a hiperatividade muscular. A dor relacionada com a fibromialgia, em geral, é percebida como originária do músculo; todavia, muitos pacientes também relatam dor articular, embora não apresentem evidências objetivas de artrite.

Fadiga

A fatigabilidade aumentada em decorrência de esforço físico, mental e estresse psicológico é típica da fibromialgia. Pacientes com a síndrome de fadiga crônica e FM compartilham muitas similaridades; cerca de 75% dos pacientes que se enquadram nos critérios diagnósticos de SFC também se enquadram nos critérios para o tratamento da FM.

Distúrbio do Sono

Pacientes com fibromialgia têm um sono não reparador. Mesmo se dormirem continuamente por oito a dez horas, eles despertam sentindo-se cansados. Muitos exibem um padrão eletroencefalográfico alfa-delta que explica o fato de eles não alcançarem os estágios restaurativos 3 e 4 do sono nREM (sem movimento ocular rápido). Uma noite de sono ruim frequentemente agrava os sintomas da fibromialgia no dia seguinte. A síndrome das pernas inquietas e o distúrbio associado de movimento periódico de membro ocorre em até 60% dos pacientes com FM.

Disfunção Cognitiva

A disfunção cognitiva é uma queixa proeminente de muitos pacientes com fibromialgia. Comumente, eles descrevem dificuldades com a memória de curto prazo, memória semântica, concentração, análise lógica e motivação. Estima-se que o déficit de memória de curto prazo na FM é comparável a 20 anos de envelhecimento. Estudos recentes documentaram que esses déficits neurocognitivos se correlacionam com alterações morfológicas cerebrais focais no lobo frontal e no giro cingulado anterior.

Distúrbio Psicológico

O fato de o paciente ser portador de um transtorno doloroso crônico, para o qual não

existe cura, gera como consequência uma crise existencial. Aproximadamente 30% dos pacientes com fibromialgia apresentam depressão importante em algum momento da vida, e cerca de 60% têm um histórico arrastado de enfermidade depressiva. Embora sejam comuns em pacientes com FM, os transtornos psiquiátricos não parecem estar intrinsecamente relacionados com a fisiopatologia da FM; o tratamento eficaz da depressão por um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) não necessariamente elimina a dor da FM. No entanto, a FM e a depressão apresentam um agrupamento familiar sugestivo de uma suscetibilidade genética subjacente.

Problemas Associados

Pacientes com fibromialgia têm um espectro de outros transtornos dolorosos que compartilham características semelhantes, como: etiologia mal definida, associação com distúrbios de humor e caráter crônico. Esses distúrbios são muitas vezes referidos como *síndromes de sensibilidade central* e incluem a síndrome do intestino irritável, síndrome da bexiga dolorosa, transtornos dolorosos da articulação temporomandibular, dor pélvica crônica, cefaleia crônica diária e síndrome de hipersensibilidade química.

Histórico

Início e Manutenção da Fibromialgia

Raramente, a fibromialgia tem início sem fatores desencadeantes bem definidos. Muitos pacientes relatam lesão osteomuscular aguda, trabalho com movimentos repetitivos, estresse persistente, infecções e toxinas relacionais ao início da FM. Não é incomum um estado doloroso regional evoluir para FM. Comumente, a fibromialgia acompanha outras condições dolorosas como a artrite reumatoide, lombalgia, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, doença intestinal inflamatória, endometriose e osteoartrite. Há crescente evidencia de que a FM é uma ocorrência comum entre vítimas do transtorno de estresse pós-traumático; por exemplo, tanto FM como a SFC foram diagnósticos comuns após a Operação Tempestade no Deserto (síndrome da Guerra do Golfo) em 1991.

Diagnóstico

O diagnóstico da FM geralmente se baseia nos critérios de classificação de 1990 recomendados pelo American College of Rheumatology (ACR) (Tabela 282-1). Seguem as localizações dos nove pontos pareados e hipersensíveis:

- Occipital: bilateralmente, nas inserções do músculo suboccipital
- Cervical baixa: bilateralmente, nos aspectos inferiores dos espaços intertransversos entre C5-C7
- Trapézio: bilateralmente, no ponto médio da borda superior
- Supraespinhal: bilateralmente, na origem, acima da crista escapular, próximo à borda medial
- Segunda costela: bilateralmente, na segunda articulação costocondral, em um ponto imediatamente lateral às junções das superfícies superiores
- Epicôndilo lateral: bilateralmente, 2 cm distalmente aos epicôndilos

- Glútea: bilateralmente, no quadrante superoexterno do glúteo
- Trocânter maior: bilateralmente, posteriormente à proeminência trocantérica
- Joelho: bilateralmente, no coxim adiposo medial, proximalmente à linha articular

Há algumas evidências recentes de que os pontos dolorosos da FM são, na verdade, pontos de gatilho miofasciais típicos, fornecendo assim uma importante ligação a uma fonte de dor periférica como estímulo para o sistema nervoso central. A FM não é um diagnóstico de exclusão; por esta razão, testes laboratoriais e aquisições de imagens não contribuem para o estabelecimento do diagnóstico de acordo com os critérios do ACR de 1990, embora sejam frequentemente indicados na avaliação dos geradores de dores periféricas associadas.

Tratamento Rx

O sucesso terapêutico da fibromialgia exige uma análise detalhada em termos do modelo biopsicossocial de doença. As principais questões do tratamento que exigem atenção estão relacionadas na Tabela 282-2.

Tabela 282-2

Questões fundamentais no tratamento de pacientes com fibromialgia

Educação
Dor
Fadiga
Sono
Transtornos de humor
Descondicionamento
Transtornos associados à “sensibilização central”

Educação

Há evidências de que um maior nível educacional está associado a um melhor prognóstico em muitos distúrbios crônicos, como a fibromialgia. A educação tem um efeito positivo por meio de estratégias cognitivas comportamentais, como a definição de metas e a reavaliação das prioridades. Pacientes orientados têm maior probabilidade de exercer papel ativo no tratamento.

Dor

Os alvos básicos na abordagem da dor na fibromialgia são os que geram dor periférica e as vias centrais de dor. Não existe uma alteração histopatológica específica, pelo menos nos tecidos periféricos, que possa ser considerada característica da

fibromialgia. Entretanto, uma vez que o SNC esteja sensibilizado, os geradores de dor periférica não somente são percebidos como sendo mais dolorosos, como também prolongam e ampliam as mudanças neuroplásticas centrais. Assim, o primeiro e mais crítico componente no tratamento da fibromialgia é o de identificar e efetivamente tratar todos os geradores de dor periférica, os quais geralmente são decorrentes de artrites periféricas, artrite axial, estenose de canal espinhal, pontos miofasciais, dores neuropáticas, cefaleias vasculares, dores viscerais (síndrome do cólon irritável, bexiga hiperativa ou síndrome uretral feminina), dores pós-cirúrgicas e síndromes de dores pélvicas (*i.e.,* endometriose).

O controle da sensibilização central se inicia tipicamente com medicações do grupo dos antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, trazodona, ciclobenzaprina ou nortriptilina. Há boas evidências de que as medicações antidepressivas que apresentam inibição de recaptação de serotonina e norepinefrina (*i.e.,* venlafaxina, duloxetina, milnacipram) sejam mais eficazes no tratamento da dor da FM. Tanto a duloxetina como milnacipran foram aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) para uso na FM.[1,2] Importante assinalar que o mecanismo de ação desses fármacos é independente do efeito antidepressivo e resulta da suprarregulação da via descendente de dor que se origina no cérebro e utiliza serotonina e norepinefrina como neurotransmissores nas sinapses do corno posterior. Medicações anticonvulsivantes como a gabapentina, pregabalina e topiramato vêm sendo cada vez mais utilizadas na FM e em outros estados crônicos de dor; essas inibem a liberação pré-sináptica de glutamato e, dessa forma, modulam a atividade dos receptores NMDA.[3] A pregabalina é aprovada pelo FDA para uso na FM. Sedativos hipnóticos, como zolpidem e zopiclone, frequentemente melhoram o padrão de sono mas não interferem na dor. Oxibato de sódio, um fármaco aprovado pelo FDA para narcolepsia, tem demonstrado melhorar não apenas o sono, mas também dor, rigidez e fadiga em pacientes com FM.[4]

Os opioides frequentemente são usados no tratamento da fibromialgia, mas não existem estudos clínicos controlados demonstrando eficácia a longo prazo. Ainda que não devam ser a primeira escolha de analgesia, não devem ser suspensos se analgésicos menos potentes não tiverem sido eficazes no controle da dor. O tramadol (tanto o Ultram® como o Ultracet®) se mostrou um medicamento útil na redução da dor da FM em dois ensaios controlados.[5] O tramadol é um agonista fraco dos opioides e também inibe a recaptação da serotonina e da noradrenalina no nível do corno dorsal. Ele é metabolizado por CYP2D6, assim como muitas medicações antidepressivas. Os pacientes com FM que estejam tomando tramadol ou qualquer um dos vários antidepressivos que são eliminados por CYP2D6 estão em risco de desenvolver uma síndrome serotoninérgica. Portanto, uma revisão cuidadosa das medicações concomitantes é um pré-requisito importante na prescrição de novas medicações, especialmente em pacientes de difícil tratamento que fazem uso de múltiplas medicações.

Fadiga

Indica-se, sempre que possível, a intervenção nas condições identificáveis de fadiga que sejam passíveis de tratamento. (Tabela 282-3). As causas mais comuns e tratáveis de fadiga em pacientes com FM são: dose inapropriada de medicamentos, depressão, descondicionamento aeróbio, distúrbio primário do sono (apneia do sono), sono não restaurador, condição inflamatória coexistente e hipotensão neuralmente mediada. Assim como na SFC, não se conhece a causa subjacente à fadiga *primária* na FM. Oxibato de sódio, metilfenidato e modafinil melhoraram a fadiga em alguns pacientes com FM.

Tabela 282-3

Diagnóstico diferencial de fadiga crônica

INFECÇÕES CRÔNICAS
Hepatite C
Doença de Lyme
Infecções parasíticas e fúngicas
Tuberculose
Vírus da imunodeficiência humana
Retrovírus da leucemia murina xenotrópica
DISTÚRBIOS DO SONO
Apneia obstrutiva do sono
Síndrome das pernas inquietas
Distúrbio do ritmo circardiano
Síndrome da resistência das vias aéreas superiores
Narcolepsia/parassonias
Distúrbio do sono alfa-delta
DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS/METABÓLICOS
Doença de Addison
Síndrome de Cushing
Diabetes mal controlado
Doenças da tireoide
Hemocromatose
Hipopituitarismo
Diabetes insípido
DISTÚRBIOS MÉDICOS GERAIS
Anemia (qualquer causa)
Insuficiência renal
Desnutrição
Efeitos colaterais de medicação
Distúrbios de dor crônica
PSICOLÓGICOS

Transtornos do humor (depressão, ansiedade, bipolar)
Esquizofrenia
Transtorno de estressa pós-traumático
Anorexia nervosa/bulimia
Abuso e/ou negligência infantil
INFLAMAÇÃO CRÔNICA
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Sjögren
Polimiosite/dermatomiosite
Vasculite
Sarcoidose
CARDIOPULMONAR
Insuficiência cardíaca congestiva
Hipotensão mediada neuralmente
Síndrome da taquicardia ortostática postural
Hipertensão pulmonar
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Prolapso da valva mitral
GASTROINTESTINAIS
Doença celíaca
Doença inflamatória intestinal
Hepatite autoimune
Cirrose hepática
MALIGNIDADE
Linfoma e malignidades ocultas
Síndrome pós-quimioterapia
DOENÇAS NEUROLÓGICAS
Esclerose múltipla
Miastenia grave
Distrofias musculares
Doença de Parkinson
Demência precoce
FATORES DE ESTILO DE VIDA
Excesso de trabalho crônico
Estresse não resolvido persistente
Exercício inadequado
Obesidade mórbida (índice de massa corporal >40)
Alcoolismo/abuso de drogas

Sono

Antidepressivos heterocíclicos (AHC) em doses baixas são o pilar da farmacoterapia do sono em pacientes com FM. Alguns pacientes não conseguem tolerar os AHC, devido a níveis inaceitáveis de sonolência diurna ou ganho de peso. Nesses pacientes, pode ser benéfico o uso de medicações semelhantes aos benzodiazepínicos de ação curta, como zolpidem, zaleplon e eszopiclone. O oxibato de sódio tem se comprovado como medicação útil para melhora do sono não restaurador da FM. Cerca de 25% de pacientes com fibromialgia do sexo masculino e 15% do sexo feminino têm apneia obstrutiva do sono que, geralmente, demanda tratamento com pressão positiva contínua das vias respiratórias ou cirurgia. O distúrbio do sono mais comum nos pacientes com fibromialgia é a síndrome das pernas inquietas ou transtorno de movimentos periódicos de membro. O tratamento geralmente é feito à base de agonistas de dopamina como L-DOPA/carbidopa (Sinemet®), pramipexol (Mirapex®) ou ropinirol (Requip®).[6]

Distúrbio Psicológico

Fatores de estresse relacionados com problemas psicossociais, econômicos e de saúde são frequentes em pacientes com FM. A intervenção psicológica visando melhorar o *locus* interno de controle e uma resolução mais eficaz dos problemas é importante nesses pacientes. A terapia cognitivo-comportamental é particularmente indicada para efetivar essas mudanças.[7] Embora medicações antidepressivas sejam comumente usadas no tratamento da dor e dos distúrbios do sono em pacientes com FM, as doses são frequentemente insuficientes para o tratamento da doença depressiva.

Descondicionamento

Um programa gradual e cuidadoso de condicionamento aeróbico e alongamento é muito importante na programação de um tratamento eficaz para a FM.[8] Os benefícios do exercício baseiam-se em evidências científicas sólidas, entretanto, quando praticado de maneira irregular e insuficiente, o exercício também pode agravar a dor. O tai chi também parece ser uma modalidade de atividade física eficaz para o tratamento da fibromialgia.[9] De modo geral, o exercício deve ser acrescentado aos poucos ao programa *após* a obtenção de algum controle da dor, do sono e da depressão.

Disfunção Endócrina

Não existem evidências consistentes de que a fibromialgia seja primariamente resultante de distúrbio endócrino. Todavia, condições comuns como hipotireoidismo e sintomas de menopausa frequentemente agravam a dor e a fadiga, e a terapia de reposição apropriada deve ser instituída.

Prognóstico

Em geral, os sintomas da fibromialgia persistem por muitos anos. Todavia, os pacientes atendidos nos centros primários de saúde e, não em centros de cuidados terciários, foram relatados como apresentando uma taxa de remissão de 24% após dois anos de seguimento. As consequências da dor e fatigabilidade influenciam negativamente o

desempenho regular de tarefas físicas e intelectuais. As atividades cotidianas demandam mais tempo em pacientes com fibromialgia, pois eles necessitam de um tempo maior para iniciar suas atividades pela manhã e, com frequência, necessitam de períodos extras de repouso durante o dia. Uma pesquisa com pacientes com fibromialgia atendidos em centros acadêmicos relatou que 70% se percebiam como incapacitados e 16% estavam recebendo benefícios do seguro social.

Síndrome de fadiga crônica

Epidemiologia

A fadiga é um sintoma comum; de fato, cerca de 50% dos indivíduos relatam "se sentir fatigados" em estudos populacionais. A fadiga é um dos problemas mais comuns relatados a médicos da rede primária de saúde. Em uma série de 1.000 pacientes consecutivos vistos em ambientes de cuidados primários, 8,5% relataram uma fadiga debilitante que dura seis meses ou mais sem causa aparente; apenas 15% satisfizeram definição clínica de SFC como mostrado na Tabela 282-1. Em muitos casos, a fadiga é autolimitada ou as causas são evidentes (p. ex., repouso insuficiente, uma doença clínica, depressão, insônia). A prevalência da SFC variou de 0,006% a 3,0% em diversos levantamentos populacionais. A SFC é diagnosticada predominantemente em mulheres com idade de 30 a 45 anos. Elas são normalmente bastante funcionais antes do início da doença.

Fisiopatologia

A causa da SFC ainda não foi bem definida. Há muitos relatos relacionando a SFC a infecções crônicas; a maioria não submetida a exame clínico cuidadoso. Um estudo relatou que 67% dos pacientes com SFC estavam infectados com um retrovírus — o vírus da leucemia murina xenotrópica (XMRV) contra 3,7% dos controles saudáveis; dois outros estudos falharam em encontrar uma associação com a infecção pelo vírus XMRV. Embora muitos pacientes com SFC se queixem de um sono não restaurador, os estudos polissonográficos foram inconclusivos. A similaridade entre a SFC e a doença de Addison inicial incitou numerosos estudos neuroendócrinos, que não mostraram uma deficiência endócrina clinicamente tratável; entretanto alterações discretas na resposta hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal ao estresse agudo podem ser encontradas em cerca de 30% dos pacientes. Uma proporção semelhante dos pacientes com SFC apresenta resultados anormais ao teste da mesa inclinada (*Tilt Test*), com evidências de disfunção autonômica caracterizados pela hipotensão por disautonomia ou da síndrome de taquicardia ortostática postural. Isso pode ter relevância em um subgrupo de pacientes, mas o tratamento à base de fludrocortisona não se mostrou benéfico em um grande estudo controlado com placebo. Muitos estudos sugeriram um baixo nível de estimulação imune na SFC, sendo as anormalidades mais comuns a redução da função das células NK ("*natural killer*") e o aumento do número de células T citotóxicas. Entretanto, esses achados não são úteis do ponto de vista do diagnóstico, e a melhora clínica não se

associou a qualquer alteração significativa nos marcadores imunológicos. Testes psicológicos extensos em pacientes com SFC falharam em determinar um denominador psiquiátrico comum. Apesar disso, é geralmente aceito, assim como na FM e em outras doenças crônicas, que a angústia psicossocial e dificuldades nas estratégias de adaptação contribuam para o desencadeamento e perpetuação dos sintomas.

Manifestações clínicas

A queixa principal de pacientes com SFC é de uma fadiga debilitante com início agudo, que causa impacto significativo nas atividades diárias, na capacidade de trabalho e nos relacionamentos sociais. Esses pacientes tipicamente relatam um estado de saúde excelente imediatamente antes do início da fadiga, que é frequentemente precedida por pródromos gripais. Os sintomas sugestivos de uma etiologia infecciosa incluem febre baixa, suores noturnos, linfonodos cervicais hipersensíveis, garganta inflamada, mialgias e cefaleias. Assim como na FM, muitos pacientes com SFC se queixam de dores musculoesqueléticas difusas, disfunção cognitiva, síndrome do cólon irritável, distúrbios dolorosos da articulação temporomandibular, sono não restaurador e sensibilidade a múltiplos compostos químicos.

Diagnóstico

O diagnóstico atual da SFC se baseia nas recomendações de 1994, do grupo internacional de estudo da SFC (Tabela 282-1). Essa revisão acrescentou o critério menor de fadiga pós-exercício e disfunção cognitiva original de 1988 dos CDC. Diferentemente dos critérios para FM, não há achados de exame físico nos critérios da SFC. Além disso, a definição de FM não contém critérios de exclusão, enquanto a definição da SFC exclui os pacientes com distúrbios clínicos passíveis de fadiga, depressão melancólica, transtornos psicóticos, abuso de drogas e obesidade grave (índice de massa corporal > 40). Como a SFC não é um diagnóstico de exclusão, é importante avaliar sistematicamente o paciente em busca de causas tratáveis de fadiga (Tabela 282-3).

Tratamento

O tratamento da SFC segue as orientações gerais para o tratamento da FM. Os pacientes com SFC presumível devem ser submetidos a uma investigação clínica geral para afastar causas tratáveis de fadiga (p. ex., hipotireoidismo, anemia) e, em casos selecionados, deve-se considerar a realização de estudos mais especializados, como polissonografia e o *Tilt Test*. Não há, atualmente, nenhuma intervenção farmacológica universalmente aceita para pacientes com SFC. Os antidepressivos (AHC e ISRS) trazem benefícios mínimos, embora dois estudos tenham relatado benefícios modestos com o uso de inibidores da monoamino oxidase em pacientes apresentando sintomas vegetativos significativos. Benefícios inconsistentes foram relatados com o uso de fludrocortisona e de corticosteroides em doses baixas. O pilar do tratamento da SFC é promover o engajamento do paciente em um programa suave, mas progressivo, de exercício aeróbico.[10] A terapia cognitiva-comportamental pode corrigir padrões de

pensamento disfuncionais, mas raramente melhora a fadiga. O tratamento da dor e do estresse psicológico na SFC é o mesmo que na FM.

Dores miofasciais

Dor muscular é um sintoma comum e universal. Na maioria das vezes, a mesma se deve a um *macrotrauma* muscular (ruptura ou distensão muscular) ou a um *microtrauma* muscular (lesão do sarcômero decorrente do uso repetitivo do músculo ou de um esforço excessivo). Depois de um repouso apropriado a dor geralmente se dissipa em um período de poucos dias a semanas. Em alguns casos, um foco de dor persistente, se desenvolve com as características de um ponto gatilho miofascial. Esse diagnóstico deve ser considerado se o paciente queixar-se de uma dor focal que é agravada pelo uso do músculo ou por fatores como o estresse psicológico, que causam aumento de tensão muscular. Pontos de gatilho miofasciais costumam desempenhar um papel nas malcaracterizadas síndromes de dor focal, como, dor lombar, dor no maxilar, dor pélvica e dor de cabeça.

Um ponto de gatilho miofascial é um ponto bem definido de hipersensibilidade focal em determinado músculo. A palpação comumente revela uma induração em forma de corda, designada como uma *banda de tensão*. Em muitos casos, a palpação firme nesta área causa dor em uma distribuição referida que reproduz os sintomas do paciente. É importante que a dor referida a partir de um ponto gatilho não acompanhe a distribuição de uma raiz nervosa (*i. e.*, não seja dermatômica). Os pontos gatilhos geralmente causam disfunção no que diz respeito a restrição na amplitude de movimento e fraqueza; o músculo ou os músculos envolvidos com frequência demonstram fatigabilidade (Tabela 282-4).

Tabela 282-4

Características diagnósticas de um ponto gatilho miofascial

Ponto focal sensível à palpação do músculo envolvido
Reprodução de queixa de dor por palpação de ponto gatilho (~3 kg pressão)
A palpação revela enrijecimento do músculo adjacente (“banda retesada”)
Frequente pseudofraqueza do músculo envolvido (sem atrofia)
Frequente dor referida sob pressão contínua (~5s duração) do ponto gatilho

Registros eletromiográficos desses pontos mostram uma atividade espontânea de baixa voltagem que se assemelha a potenciais de ação da placa terminal. Em músculos normais a despolarização da placa motora terminal desencadeia a liberação de íons cálcio pelo retículo sarcoplasmático, o que, por sua vez, acarreta a ativação dos elementos

contráteis de miosina-actina (“acoplamento da contração”). Supõe-se que as áreas de hiperexcitabilidade elétrica nos pontos gatilhos decorram de uma contração focal não fisiológica, ocasionada pelo influxo de íons cálcio aos sarcômeros lesados. Se esse processo não for “desligado,” a utilização excessiva de adenosina trifosfato pode acarretar uma crise de energia focal no músculo lesado e perpetuar, então, o problema. Estudos de imagem de ressonância magnética funcional confirmaram as características hiperalgésicas dos pontos gatilhos miofasciais em termos de aumento da atividade de regiões cerebrais envolvidas no processamento e intensidade do estímulo e afetação negativa. Microdiálise dos focos de ponto gatilho tem demonstrado um pH mais ácido e um aumento de citocinas inflamatórias, bradicinina, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina em comparação ao músculo adjacente.

Os fatores comumente citados como predispondo à formação de pontos gatilhos incluem descondicionamento, postura incorreta, estresse mecânico repetido, desequilíbrio mecânico (p. ex., desigualdade no comprimento das pernas), distúrbios articulares e sono não restaurador. A dor muscular apresentada por pacientes com FM é frequentemente decorrente de uma dor originada em pontos gatilhos miofasciais e amplificada pela sensibilização central. Curiosamente, relatou-se recentemente que os pontos dolorosos na FM apresentam características clínicas e eletromiográficas típicas de pontos gatilhos miofasciais. Foi proposta a hipótese de que a dor miofascial é um importante “gerador periférico de dores,” que pode, em alguns pacientes com FM, perpetuar e acentuar o processo de sensibilização central.

Tratamento

O tratamento dos pontos gatilhos miofasciais se baseia nos seguintes princípios.

Postura e Ergonomia

Uma questão importante no tratamento eficaz das síndromes dolorosas miofasciais é a correção dos fatores predisponentes (veja anteriormente). Esses fatores interferem na capacidade do músculo de se recuperar plenamente e é a razão mais comum para o fracasso do tratamento.

Alongamento

A restauração de um músculo ao seu comprimento alongado integral rompe o elo entre a crise de energia e a contração do sarcômero lesado (veja anteriormente). As técnicas de alongamento comumente usadas incluem a aspersão e o alongamento com cloreto de etila, acupuntura, relaxamento pós-exercícios isométricos e massagens profundas.

Fortalecimento

Os músculos com pontos gatilhos se tornam fracos devido aos efeitos inibitórios da dor. Um programa de fortalecimento lentamente progressivo é essencial para restaurar a função plena e reduzir a um mínimo o risco de recorrência e de perpetuação de pontos gatilhos.

Injeções em Pontos Gatilhos

Inserir uma agulha no ponto gatilho (agulhamento) miofascial pela “técnica em leque” com frequência proporciona benefícios válidos e duradouros. Embora uma agulha seca seja eficaz, o uso de um anestésico local (lidocaína a 1% ou procaína a 1%) ajuda a confirmar a precisão do agulhamento e proporciona alívio imediato. A validação da precisão do agulhamento é sugerida pelo relato do paciente de que a dor é reproduzida à entrada da agulha no ponto gatilho; em músculos superficiais pode ser observada uma resposta de contração espasmódica local e isso constitui uma evidência adicional de um agulhamento preciso. Tanto as injeções como adesivos de lidocaína mostraram eficácia em estudos controlados.[11]

Medicamentos

O tratamento dos pontos gatilhos miofasciais é basicamente não farmacológico. Fármacos anti-inflamatórios não esteroides e outros analgésicos frequentemente proporcionam um alívio sintomático moderado. Assim como na FM, fármacos que modulam a dor no nível central são um adjuvante útil em pacientes de difícil tratamento, especialmente em casos em que se suspeita de sensibilização central.

Perspectivas futuras

Tanto a FM como a SFC constituem um grande desafio à medicina moderna na compreensão de uma constelação de sintomas comuns e, frequentemente, incapacitantes, que se originam do sistema nervoso central, mas não podem ser explicados em termos de um distúrbio psicológico clássico. A sensibilização central demonstrada em pacientes portadores de FM forneceu informações importantes sobre a base fisiológica da queixa de dor difusa, mas não houve avanços desse tipo na compreensão e no conhecimento da fadiga, seja na FM seja na SFC. As pesquisas atuais sugerem que ambas condições têm uma predisposição genética que interage com agentes nocivos ambientais, como infecções, traumatismos, focos miofasciais e fatores de estresse psicológico. Um denominador comum que está sendo explorado ativamente em ambas as condições é a ativação de células gliais no sistema nervoso central por citocinas e quimiocinas. Ambos os distúrbios são exemplos primordiais da necessidade de se integrar o modelo biomédico clássico às influências psicossociais (*i. e.*, o modelo biopsicossocial de doença). O desafio com que se defrontam os investigadores no século XXI é discernir se processos mentais juntamente com fatores de estresse ambientais e epigenéticos geradores de dor focal, podem modificar a expressão dos genes envolvidos no processamento da dor e na fadiga.

Grau A

1. Arnold, L. M. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med*. 2007; 8(Suppl 2):S63–S74.
2. Mease, P. J., Clauw, D. J., Gendreau, R. M., et al. The efficacy and safety of

milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009; 36:398–409.
3. Crofford, L. J., Rowbotham, M. C., Mease, P. J., et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:1264–1273.
4. Russell, I. J., Perkins, A. T., Michalek, J. E. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:299–309.
5. Bennett, R. M., Kamin, M., Karim, R., et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003; 114:537–545.
6. Ferini-Strambi, L. Treatment options for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10:545–554.
7. Vazquez-Rivera, S., Gonzalez-Blanch, C., Rodriguez-Moya, L., et al. Brief cognitive-behavioral therapy with fibromyalgia patients in routine care. *Compr Psychiatry*. 2009; 50:517–525.
8. Brosseau, L., Wells, G. A., Tugwell, P., et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for strengthening exercises in the management of fibromyalgia. *Phys Ther*. 2008; 88:873–886.
9. Wang, C., Schmid, C. H., Rones, R., et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med*. 2010; 236:743–754.
10. White, P. D., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011; 377:823–836.
11. Affaitati, G., Fabrizio, A., Savini, A., et al. A randomized, controlled study comparing a lidocaine patch, a placebo patch, and anesthetic injection for treatment of trigger points in patients with myofascial pain syndrome: evaluation of pain and somatic pain thresholds. *Clin Ther*. 2009; 31:705–720.

Leituras sugeridas

Avellaneda Fernández, A., Pérez-Martín, A., Izquierdo Martínez, M., et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry*. 2009; 9(Suppl 1):S1–11. *Descrição abrangente das características clínicas, diagnósticas, investigacionais e psicossociais da SFC.*

Bennett, R. M. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35:215–232. *Análise atual do espectro clínico da fibromialgia e considerações diagnósticas.*

Menéndez-Arias, L. Evidence and controversies on the role of XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *Rev Med Virol*. 2011; 21:3–17. *Análise da controvérsia atual sobre uma possível ligação com um retrovírus.*

Yunus, M. B. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37:339–352. *Artigo bem referenciados sobre aspectos clínicos e fisiológicos de síndromes que se superpõem com a FM.*

No Brasil

No Brasil, verificou-se que a fibromialgia acomete entre 2,5 a 4,4% da população, cifras similares à verificada em outros países. É a segunda condição reumática mais observada nos atendimentos especializados, sendo superada apenas pela osteoartrite.[1] A prevalência é maior em mulheres, das quais 40,8% encontram-se na faixa etária de 35 a 44 anos[1]. Não foram encontradas diferenças no perfil de manifestações clínicas segundo as características socioeconômicas[2].

Alguns autores[3] demonstraram que existe uma associação entre fibromialgia e lesões por esforços repetitivos (LER). A prevalência de fibromialgia em pacientes com LER foi de 60%. Esse dado alerta para a necessidade de uma correta avaliação dos sintomas e da coexistência de ambas as condições, pois o tratamento desses dois quadros diverge significativamente[3].

No Brasil, a questão do litígio trabalhista é de extrema importância na abordagem das condições reumáticas. Não há evidência científica relacionando a fibromialgia com atividades laborais específicas. Adaptações ocupacionais voltadas especificamente para a FM ainda não estão bem definidas, porém é conveniente que se propicie condições adequadas no ambiente de trabalho, de acordo com a função e as necessidades do paciente[4]. No caso de dor ou fadiga incapacitantes, pode-se considerar afastamento laboral pelo menor tempo possível, uma vez que os afastamentos prolongados apresentam impacto negativo na evolução do quadro, devendo ser reservados para casos com depressão grave associada[4].

Bibliografia

1. Senna, E. R., De Barros, A. L., Silva, E. O., Costa, I. F., Pereira, L. V., Ciconelli, R. M., Ferraz, M. B. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004; 31:594–597.
2. Assumpção, A., Cavalcante, A. B., et al. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009. [Jun 8;10:64. doi: 10.1186/1471-2474-10-64].
3. Gallinaro, A. L., Feldman, D., Natour, J. An evaluation of the association between fibromyalgia and repetitive strain injuries in metalworkers of an industry in Guarulhos. *Brazil*. *Joint Bone Spine*. 2001 Feb; 68(1):59–64.
4. Helfenstein, M., Goldenfum, M. A., et al. Fibromyalgia: clinical and occupational aspects. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2012; 58(3):358–365.

283

Doenças sistêmicas nas quais a artrite é uma característica

Sterling G. West

As artrites, as artralgias e/ou mialgias podem ser características importantes de várias doenças sistêmicas e constituir os sintomas na apresentação para alguns desses transtornos (Tabela 283-1). A avaliação apropriada desses sintomas musculoesqueléticos, incluindo exames laboratoriais e radiográficos selecionados, fornece indícios para o diagnóstico precoce dessas doenças. Biópsias sinoviais são raramente necessárias, mas podem ser diagnósticas. A seguir, descrições breves das manifestações articulares para alguns desses transtornos sistêmicos; a discussão mais detalhada de cada entidade é encontrada nos capítulos dedicados especialmente a essas doenças. Devido à raridade de muitas dessas patologias, não existem tratamentos baseados em evidências com medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration.

Tabela 283-1

Doenças sistêmicas associadas a artrite

DOENÇA	TESTE*
DOENÇAS GASTROINTESTINAIS	
Hepatite autoimune	Enzimas hepáticas, *AAML*
Cirrose biliar primária	Fosfatase alcalina, *Ac antimitocondriais*
Síndrome de pancreatite-artrite	Lipase, amilase, *TC abdominal*
Doença de Whipple	*Biópsia de tecido, PCR para* Tropheryma whippelii *DNA*
Enteropatia sensível ao glúten	*Anticorpo antitransglutaminase, biópsia do intestino delgado*
Doença inflamatória intestinal	Exame de fezes guáiaco, *colonoscopia*
Hepatite B/hepatite C	Enzimas hepáticas, *sorologia de hepatite, crioglobulinas*
Artrite de *bypass* intestinal	*Crioglobulinas*
DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS	
Hemofilia	TTP, *níveis fator VIII e IX*
Hemoglobinopatias	CBC, *eletroforese de hemoglobina*
Hipogamaglobulinemia	Baixa proteína total, *SPEP, imunoglobulinas*
Discrasia de células plasmáticas	Alta proteína total, *SPEP, UPEP, IEF*

DOENÇAS ENDÓCRINAS	
Diabetes melito	Glicose, *hemoglobina* A_{1c}
Doenças da tireoide	TSH, *tiroxina*
Transtornos da paratireoide	Cálcio, fósforo, *PTH*
Acromegalia	Radiografias, *hormônio do crescimento*
Hiperlipoproteinemia	Lipidograma
Doença de Paget	Fosfatase alcalina, radiografias, *cintilografia óssea*
DOENÇAS MALIGNAS	
Osteoartropatia hipertrófica	Radiografias (mãos, punhos, tórax)
Leucemia e linfoma	CBC, DHL, *biópsia de tecido/medula óssea*
Poliartrite carcinomatosa	*Triagem de câncer*
Fasciite palmar e artrite	*CA-125, tomografia pélvica*
OUTRAS DOENÇAS	
Hemocromatose	Exames de ferro, radiografias, *gene HFE*
Retículo-histiocitose multicêntrica	Radiografias, *biópsia pele/sinovial*
Sarcoidose	Radiografia torácica, *nível ECA, biópsia de tecido*
Alcaptonúria	Radiografias, *nível de ácido homogentísico*
Doença de Fabry	Angioceratomas, nível *α-galactosidase A ou mutação gênica*
Policondrite recidivante	*Biópsia de cartilagem*
Fibrose cística	Radiografia torácica, *cloro no suor*
Sinovite vilonodular pigmentada	Análise do líquido sinovial, *RM, biópsia sinovial*
Infecções sistêmicas	Culturas, sorologias (RPR, HIV, parvovírus)

Ac = anticorpo; ECA = enzima conversora da angiotensina; ASMA = anticorpo antimúsculo liso; CBC = hemograma completo; TC = tomografia computadorizada; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IEF = imunoeletroforese; DHL = desidrogenase láctica; RM = ressonância magnética; PCR = reação em cadeia da polimerase; PTH = paratormônio; TTP = tempo de tromboplastina parcial; RPR = teste da reagina plasmática rápida; SPEP = eletroforese de proteína sérica; TSH = hormônio tiroestimulante; UPEP = eletroforese de proteína na urina.

[*] Os testes listados são testes laboratoriais comuns e radiografias que são frequentemente solicitados; esta informação deve fornecer um indício de que uma doença sistêmica é uma possível causa dos sintomas musculoesqueléticos do paciente. Esses testes, juntamente com o histórico e o exame físico, devem ser seguidos por biópsias e de sorologias mais específicos (listadas em itálico) para confirmar o diagnóstico.

Hepatite autoimune

Pacientes com hepatite autoimune do tipo I (Capítulo 151) podem apresentar uma síndrome que lembra o lúpus eritematoso sistêmico (LES; Capítulo 274). Os pacientes frequentemente são jovens e do sexo feminino, queixando-se de poliartralgia e, ocasionalmente, de febre. Os exames laboratoriais podem mostrar leucopenia, anticorpo antinuclear positivo (70% a 90%), velocidade de hemossedimentação elevada, gamopatia policlonal e enzimas hepáticas elevadas. Anticorpos contra o DNA de dupla fita não são geralmente encontrados, enquanto anticorpos contra o antígeno de músculo liso (actina F1) suportam esse diagnóstico. Radiografias de articulações mostram edema de tecidos

moles sem erosões ou deformidades. A dor articular regride com a terapia à base de corticosteroides para a doença hepática.

Cirrose biliar primária

Até 50% dos pacientes com cirrose biliar primária (CBP) (Capítulo 158) têm outras doenças autoimunes incluindo artrite reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, esclerodermia limitada e tireoidite autoimune. Além dos anticorpos antimitocondriais, o fator reumatoide, os anticorpos antinucleares e anticentrômero frequentemente estão presentes. Mais de 10% dos pacientes com CBP têm uma artrite inflamatória simétrica ou assimétrica de pequenas articulações. Ao contrário da AR, ela pode envolver articulações interfalangeanas distais e, raramente, é erosiva ou deformante. Outras manifestações musculoesqueléticas incluem osteomalacia por deficiência de vitamina D, osteoporose decorrente da acidose tubular renal, e osteoartropatia hipertrófica associada à doença hepática.

Doença de Whipple

Uma artrite inflamatória ocorre em 60% a 90% dos pacientes com doença de Whipple (Capítulo 142) e pode preceder, por anos, as outras manifestações clínicas. Em geral, o envolvimento articular é uma oligoartrite migratória intermitente que afeta mais as grandes articulações que as pequenas, perdurando por várias horas a dias. O líquido sinovial é inflamatório com predominância de células mononucleares. Nódulos subcutâneos ocasionalmente são encontrados, contribuindo para um diagnóstico errôneo de febre reumática ou AR. Todavia, os pacientes consistentemente apresentam um teste negativo para fator reumatoide e anticorpo antinuclear. As biópsias sinoviais mostram bacilos em forma de bastão na microscopia eletrônica, identificados como *Tropheryma whippelii*. O diagnóstico é tipicamente feito pela biópsia duodenal, sinovial ou de linfonodo mostrando macrófagos marcados pela coloração com ácido periódico de Schiff (PAS). A reação em cadeia da polimerase para detectar o DNA do micro-organismo no sangue periférico, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial ou espécimes de biópsia tecidual ainda está sob investigação e não está universalmente disponível. Tipicamente, a artrite não causa alterações radiográficas ou deformidades. A antibioticoterapia prolongada promove a regressão dos sintomas musculoesqueléticos, bem como de outros sintomas dessa doença.

Enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca)

Uma oligoartrite assimétrica ou poliartrite simétrica ocorre em até 25% dos adultos com doença celíaca (Capítulo 142). Pode preceder os sintomas de enteropatia por meses a anos. As grandes articulações como joelhos e tornozelos, mais do que quadris e ombros, estão mais comumente envolvidas. O envolvimento axial também já foi relatado. A artrite não causa deformidades ou alterações radiográficas e regride com uma dieta sem glúten

em 40% a 50% dos casos. Outra manifestação musculoesquelética é a osteomalacia devido à má absorção de vitamina D, que pode mimetizar a fibromialgia.

Síndrome artrítica pancreática

A paniculite pancreática é uma síndrome sistêmica que ocorre em alguns pacientes com carcinoma de células acinares pancreáticas e, menos comumente, em pacientes com pancreatite ou neoplasias hematológicas. Essa síndrome é caracterizada por nódulos avermelhados amolecidos, geralmente nas extremidades; esses, com frequência, são diagnosticados erroneamente como eritema nodoso, mas a biópsia mostra áreas de paniculite lobular com necrose gordurosa. A artrite ocorre em 60% dos pacientes e, em geral, envolve os tornozelos e os joelhos. Tipicamente, o líquido sinovial é não inflamatório e exibe uma coloração creme. Ele contém várias gotículas de lipídios devido à necrose gordurosa na membrana sinovial. Outras manifestações incluem lesões osteolíticas (10%) decorrentes da necrose gordurosa da medula óssea, pleuropericardite, febre e eosinofilia. A necrose gordurosa proeminente é decorrentes de liberação de lipase, amilase e tripsina do pâncreas acometido. Outra manifestação musculoesquelética resultante da doença pancreática é a osteomalacia pela deficiência de vitamina D relacionada à má absorção.

Hemofilia

A hemofilia A (deficiência do fator VIII) e a hemofilia B (deficiência do fator IX) (Capítulo 177) estão associadas à hemartrose. Quase todos os pacientes com níveis de fatores abaixo de 1% do normal apresentam hemartrose recorrente, espontaneamente ou após traumatismo mínimo. As grandes articulações (joelhos, cotovelos, tornozelos) são mais acometidas. A hemorragia intramuscular também pode ocorrer. A hemartrose recorrente pode levar à sinovite proliferativa e à degradação da cartilagem, resultando tanto em alterações erosivas quanto degenerativas nas radiografias. O exame clínico mostra aumento ósseo, crepitação, músculos atróficos e contraturas articulares. O tratamento da monoartrite aguda consiste em reposição do fator para atingir um nível de pelo menos 30%, administrado ao primeiro sinal de edema articular. Os pacientes com febre (temperatura >38 °C) ou que falham a responder à reposição do fator precisam realizar aspiração da articulação para descartar artrite séptica, cuja incidência é aumentada na hemofilia. A artrite crônica é tratada com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que não inibam a função plaquetária, sinovectomia artroscópica ou por radiação para sinovite crônica, e artroplastia total da articulação para doença articular de estágio final. A administração profilática regular de reposição do fator tem reduzido o risco de desenvolver a artropatia crônica. Artrite aguda e crônica é menos frequente e menos grave em pacientes com hemofilia B em comparação a hemofilia A.

Hemoglobinopatias

Pacientes com anemia falciforme (S-S) (Capítulo 166) ou estado heterozigoto de talassemia-β-falciforme, doença falciforme-C (S-C) e doença falciforme-D (S-D) frequentemente apresentam poliartralgia. A falcização local das células leva à obstrução da microcirculação e a infartos ósseos. Os pacientes experimentam mais comumente crises dolorosas causando dores no tórax, no dorso e nas articulações. Uma artrite dolorosa nas grandes articulações (geralmente nos joelhos), frequentemente com efusões sinoviais não inflamatórias, que duram de dias a duas a três semanas, também pode ocorrer. Infartos nas metáfises ósseas são frequentemente encontrados nas radiografias das articulações. Os corpos vertebrais têm uma aparência "Lincoln log" característica ou uma indentação central característica semelhante a um cálice ("vértebra de bacalhau"). A osteonecrose da cabeça do fêmur e do úmero pode ocorrer em até 33% dos casos de anemia falciforme e doença falciforme-C. Devido à disfunção esplênica, a artrite séptica e a osteomielite (50% causada por *Salmonella*) estão associadas à doença falciforme. Em adultos tem sido relatada a gota enquanto em crianças com menos de dois anos de idade, um edema doloroso agudo sem deixar sinal de cacifo das mãos e pés (síndrome mão-pé) associado à febre e à leucocitose pode ser a primeira manifestação da anemia falciforme. O tratamento inclui hidratação intravenosa, oxigênio e analgésicos. Hidroxiureia pode reduzir a frequência das crises dolorosas. Em pacientes com β-talassemia maior (anemia de Cooley; Capítulo 165), a expansão significativa da medula óssea ocorre como resultado de precursores eritroides aumentados, levando à osteoporose e a microfraturas que afetam principalmente os membros inferiores.

Hipogamaglobulinemia

Pacientes com hipogamaglobulinemia congênita ligada ao cromossomo X (doença de Bruton) ou imunodeficiência variável comum adquirida (IDCV; Capítulo 258) podem desenvolver uma oligoartrite de grandes articulações, não erosiva, não infecciosa, que responde à terapia com gamaglobulina intravenosa. Todavia, a artrite séptica causada por patógenos comuns ou por *Mycoplasma* também pode ocorrer e deve ser rigorosamente excluída. Em adultos com IDCV adquirida, condições autoimunes são comuns (22%) incluindo citopenias autoimunes, AR e anemia perniciosa. A deficiência seletiva de IgA (Capítulo 258) está associada a várias manifestações reumáticas, incluindo autoanticorpos positivos, na ausência de doença clínica. Os transtornos autoimunes sistêmicos, incluindo LES e artrite reumatoide juvenil, e transtornos autoimunes órgão-específicos, como o diabetes melito do tipo 1 e a miastenia grave, também ocorrem em indivíduos com deficiência de IgA.

Diabetes melito

A síndrome da mão rígida diabética, de mobilidade articular limitada (quiroartropatia diabética), ocorre em mais de 30% dos pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 ou tipo 2 de longa duração, mal controlado (Caps. 236 e 237). Os pacientes apresentam desenvolvimento insidioso de contraturas em flexão e espessamento da pele dos dedos

que podem ser confundidos com esclerodermia. Essas alterações podem ser resultantes do excesso de glicosilação das estruturas tendinosas e do acúmulo de alcoóis de açúcares produzindo um excessivo conteúdo de água nos tecidos, levando à elevada rigidez. Como resultado da incapacidade de estender completamente os dedos, o “sinal da prece” é observado no exame clínico. Diferente da síndrome da mão rígida diabética, a contratura de Dupuytren deve-se a um espessamento crônico da aponeurose palmar, o que causa deformidades de flexão do terceiro e do quarto dedos. É uma complicação musculoesquelética frequente, ocorrendo em mais de 20% dos diabéticos do tipo 2. As articulações de Charcot ou neuropáticas ocorrem em menos de 1% de todos os pacientes com diabetes de longa duração. Todos os pacientes têm neuropatia periférica diabética e normalmente apresentam edema indolor dos pés causado, mais comumente, por destruição das articulações tarsometatársicas. As deformidades podem ocorrer com colapso mediotársico (pés em “cadeira de balanço”), predispondo à ulceração e infecção da pele sobre proeminências ósseas dessensibilizadas. As radiografias são diagnósticas, e o tratamento deve incluir calçados de apoio e suporte do peso.

Diferente da articulação de Charcot, a osteólise e a amiotrofia diabética são únicas nessa doença. A osteólise é caracterizada por reabsorção do osso metatársico distal e falanges proximais dos pés dando às radiografias uma aparência característica de “doce lambido”. A dor é variável e o tratamento conservador, porque o processo pode regredir espontaneamente. A amiotrofia diabética é uma polirradiculopatia lombar (L2-L4) que surge com dor acentuada, disestesias e atrofia rápida dos músculos proximais de uma ou ambas as coxas. A síndrome do túnel do carpo (25%), a capsulite adesiva do ombro (ombro congelado), a tenossinovite flexora das mãos (dedo em gatilho), a hiperostose esquelética idiopática difusa (DM tipo 2), a osteopenia (DM tipo 1), o infarto muscular diabético principalmente da coxa, a osteomielite do pé, e as artrites sépticas são todas condições musculoesqueléticas que ocorrem com grande frequência em pacientes diabéticos. O controle agressivo da glicose sanguínea ajuda a prevenir algumas dessas complicações osteomusculoesqueléticas.

Transtornos tireoidianos

Os sintomas musculoesqueléticos ocorrem em 33% dos pacientes com hipotireoidismo clínico (hormônio tireoestimulante >20 μU/mL) (Capítulo 233). Os pacientes podem apresentar síndrome do túnel do carpo, fenômeno de Raynaud, ou dor e rigidez musculares similares à fibromialgia e polimialgia reumática. Os pacientes com hipotireoidismo grave podem apresentar uma miopatia não inflamatória com fraqueza muscular proximal e creatinoquinase elevada que pode ser confundida clinicamente com polimiosite. Similarmente, os pacientes com mixedema podem desenvolver uma artropatia simétrica de grandes articulações, principalmente dos joelhos, associada a líquido sinovial não inflamatório com hiperviscosidade. A associação de hipotireoidismo com condrocalcinose é controvertida, mas claramente os pacientes que iniciam tratamento com reposição de hormônio tireoidiano podem apresentar uma crise aguda de pseudogota. Pacientes com hipertireoidismo podem desenvolver miopatia proximal

(70%), capsulite adesiva do ombro (10%), osteoporose e/ou acropaquia tireóidea. A acropaquia tireóidea ocorre em menos de 1% dos pacientes com a doença de Graves e consiste em edema dos tecidos moles das mãos, baqueteamento digital e periostite, particularmente envolvendo as diáfises ósseas dos metacarpos e das falanges. A dor em geral é leve, as radiografias são características e não há tratamento efetivo. Os pacientes com doença tireóidea autoimune têm alta prevalência de anticorpos antinucleares positivos e uma elevada associação a doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, como a síndrome de Sjögren.

Doenças da paratireoide

O hiperparatireoidismo primário (Capítulo 253) pode apresentar-se com osteoporose e fraturas, ou com condrocalcinose e episódios de pseudogota aguda. No hiperparatireoidismo grave, que é raro, mialgias e artralgias indefinidas lembrando fibromialgia; miopatia proximal, indolor, reversível, com creatinoquinase normal; e osteíte fibrosa cística, com dor óssea, podem ser observadas. A osteíte fibrosa cística ocorre principalmente em pacientes com hiperparatireoidismo secundário associado à insuficiência renal, e tem uma aparência radiográfica característica, com reabsorção subperiosteal da face radial das falanges, pequenas erosões nas mãos e nas porções distais das clavículas, e lesões ósseas líticas distintas (tumores marrons). Calcificações ectópicas, frouxidão articular e rupturas de tendões são relatadas em pacientes com hiperparatireoidismo grave. O hipoparatireoidismo também está associado a uma miopatia e a calcificações ectópicas. Pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo tipo Ia e pseudo-hipoparatireoidismo exibem um quarto osso metacarpiano encurtado bilateralmente.

Acromegalia

Até 75% dos pacientes com acromegalia (Capítulo 231) desenvolvem uma forma atípica de osteoartrite. Os joelhos, ombros, quadris e colunas lombossacral e cervical são as áreas mais frequentemente sintomáticas, embora as mãos revelem as alterações radiográficas mais características, com espaços articulares alargados devido a hipertrofia da cartilagem. A síndrome do túnel do carpo (50%), o fenômeno de Raynaud (33%) e a fraqueza muscular proximal com creatinoquinase normal também podem ocorrer.

Hiperlipoproteinemia

A hipercolesterolemia familiar (Capítulo 213) tipo IIa está associada a xantomas tendíneos e tuberosos ósseos e à tendinite aquileana episódica. Uma artrite inflamatória migratória aguda persistindo por até um mês e lembrando febre reumática ocorre em até 50% dos pacientes. As grandes articulações são predominantemente afetadas. Além disso, uma artrite monoarticular ou oligoarticular aguda autolimitada, envolvendo o joelho ou o tornozelo, também pode ocorrer. Os pacientes com hiperlipoproteinemia

familiar tipo III podem desenvolver xantomas de tendões e ósseos. Pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que estejam recebendo drogas inibidoras da protease, podem desenvolver dislipidemia, o que leva a xantomas dos tendões. Em todas as hiperlipidemias, a gota deve ser excluída antes de se creditar o sintoma à hiperlipoproteinemia. A terapia com AINE e o tratamento do transtorno lipídico subjacente devem ser realizados. Notoriamente, algumas das terapias para o tratamento da hiperlipidemia podem causar sintomas musculoesqueléticos incluindo hiperuricemia e gota pela niacina e mialgias (com ou sem elevação da creatinoquinase) pelas estatinas.

Doença de Paget

A doença de Paget (Capítulo 255) pode causar dor e deformidades ósseas. A elevação da fosfatase alcalina ósseo-específica e as alterações radiográficas características podem ajudar a estabelecer o diagnóstico. A dor articular causada por osteoartrite secundária em áreas de envolvimento pagético ocorre mais comumente nos quadris, joelhos ou nas vértebras. A estenose espinhal decorrente da doença de Paget já foi relatada. O tratamento com bifosfonato é muito eficaz.

Osteoartropatia hipertrófica

A osteoartropatia hipertrófica (OAH) é uma síndrome que inclui o baqueteamento dos dedos das mãos e dos pés, periostite dos ossos longos (porção distal da tíbia, fêmur e rádio) e artrite (Fig. 283-1). A OAH é classificada nas formas primária (hereditária) e secundária. Entre 80% e 90% da OAH secundária está associada a câncer pulmonar do tipo não pequenas células. Outras causas incluem outras neoplasias (mesotelioma), infecções pulmonares crônicas, cardiopatia congênita, cirrose, infecção pelo HIV e doença intestinal inflamatória. Pacientes com OAH secundária apresentam dor óssea em queimação, aguda, grave e artrite não inflamatória causada pela periostite periarticular. A dor é acentuada pela posição pendente dos membros. Edema depressível, calor e hipersensibilidade nas pernas e antebraços podem ser observados. As radiografias mostram alterações diagnósticas que são a elevação periosteal e/ou formação de osso novo ao longo das extremidades distais dos ossos longos. O tratamento é sintomático e a OAH melhora com a terapia bem-sucedida da doença primária subjacente. Nos casos resistentes, o tratamento com bifosfonato intravenoso tem sido eficaz na modulação dos sintomas.

A B

FIGURA 283-1 Osteoartropatia hipertrófica.
A, Baqueteamento severo das unhas. **B**, Radiografia mostrando elevação periosteal do rádio e ulna distais.

Leucemia e linfoma

A leucemia pode apresentar-se como uma poliartrite assimétrica ou migratória, monoartrite (rara), dorsalgia (10%), ou dor óssea noturna. Manifestações articulares ocorrem em 14% a 50% das crianças e 4% a 16% dos adultos com leucemia aguda e podem preceder o diagnóstico por meses. A dor articular é atribuída à infiltração sinovial leucêmica e, em geral, envolve o tornozelo ou o joelho, mas pode ser poliarticular, lembrando a artrite reumatoide juvenil ou artrite reumatoide. A dor articular é desproporcionalmente mais grave que os achados clínicos. Os derrames sinoviais são incomuns e a evidência de células leucêmicas no líquido sinovial é rara. A dor óssea ocorre em até 50% dos pacientes com leucemia e é mais comum nos membros inferiores. O leucograma pode ser normal inicialmente, mas a desidrogenase láctica sérica está sempre elevada, frequentemente em níveis muito altos. As radiografias são normais em 50% dos casos. Os sintomas musculoesqueléticos são pouco responsivos aos AINEs, mas podem se resolver com o tratamento bem-sucedido da leucemia. Os sintomas musculoesqueléticos ocorrem em 25% dos pacientes com linfoma não Hodgkin. Dor óssea noturna é a queixa musculoesquelética mais comum apresentada. Uma monoartrite ou poliartrite soronegativa pode ocorrer e deve ser considerada em pacientes com sintomas constitucionais graves ou linfadenopatia desproporcionais ao grau de artrite. Pacientes com linfoma de células T angioimunoblástico (Capítulo 191) podem, ocasionalmente, desenvolver uma poliartrite não erosiva crônica com eritrodermia.

Poliartrite carcinomatosa

A poliartrite pode raramente ser a manifestação inicial de uma malignidade oculta, podendo preceder a descoberta da mesma por vários meses. Malignidades em mama, cólon, pulmão, ovário e as doenças linfoproliferativas são as mais comumente associadas

à artrite. As características clínicas sugestivas de poliartrite carcinomatosa incluem um início explosivo de uma poliartrite assimétrica soronegativa, predominantemente envolvendo os membros inferiores em um paciente com mais de 60 anos de idade. A polimialgia reumática e a AR devem ser excluídas. O tratamento da malignidade subjacente resulta na melhora da artrite.

Síndrome de fasciite palmar e artrite

O carcinoma ovariano (Capítulo 205) é a malignidade mais comum encontrada em pacientes com fasciite palmar e artrite. Os pacientes apresentam fasciite e poliartrite inflamatória simétrica intensamente dolorosa causando contraturas principalmente das mãos e, menos comumente, dos pés. Os pacientes podem apresentar instabilidade vasomotora causando confusão diagnóstica com a síndrome de distrofia simpática reflexa ou AR. Essa síndrome comporta um mau prognóstico, pois normalmente manifesta-se após metástase do tumor. A resposta ao tratamento é variável embora a melhora clínica possa ocorrer com a erradicação bem-sucedida do tumor subjacente.

Hemocromatose

O envolvimento articular ocorre em 40% a 75% dos pacientes com hemocromatose hereditária (Capítulo 219) (HH) e pode ser o sintoma de apresentação (Fig. 283-2). As articulações metacarpofalangeanas (MCF) (especialmente a segunda e a terceira MCF), punhos, joelhos, quadris, ombros e tornozelos são mais frequentemente envolvidos em um padrão simétrico. A artropatia lembra a osteoartrite com edema articular decorrente do alargamento ósseo, mas é distinguida clinicamente pelo envolvimento de articulações atípicas, como as articulações MCF, dos punhos e dos tornozelos. As radiografias mostram o estreitamento dos espaços articulares, cistos subcondrais, esclerose e osteófitos que têm a forma de gancho nas articulações MCF. A condrocalcinose está presente em até 50% dos pacientes. Tipicamente, ela é assintomática, mas, em alguns pacientes, levam a crises de sinovite inflamatória aguda (pseudogota), que pode acarretar em falso diagnóstico de artrite reumatoide (AR). A prevalência da artrite franca aumenta com a idade e pode ser apenas minimamente sintomática quando a doença apresenta-se em outros órgãos. Contudo, não é incomum para a dor articular ser a queixa inicial na apresentação. Consequentemente, todos os pacientes (especialmente os homens) que apresentam osteoartrite prematura ocorrendo em articulações atípicas, especialmente articulações MCF e punhos, devem ser investigados para HH por meio de exames dos estoques sanguíneos de ferro. Os mecanismos pelos quais os estoques de ferro causam artrite não são claros, mas podem estar relacionados com a deposição de hemossiderina no tecido sinovial e condrócitos ativando enzimas degradadoras. O tratamento é sintomático com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e, quando grave, o paciente é submetido à artroplastia total da articulação. A flebotomia para remoção de ferro não altera o curso da artrite. Outras manifestações reumáticas em pacientes com hemocromatose incluem a osteoporose resultante do hipogonadismo hipogonadotrófico,

osteomalacia consequente da deficiência de vitamina D quando a doença hepática é grave e uma suscetibilidade aumentada à artrite séptica por *Yersinia*.

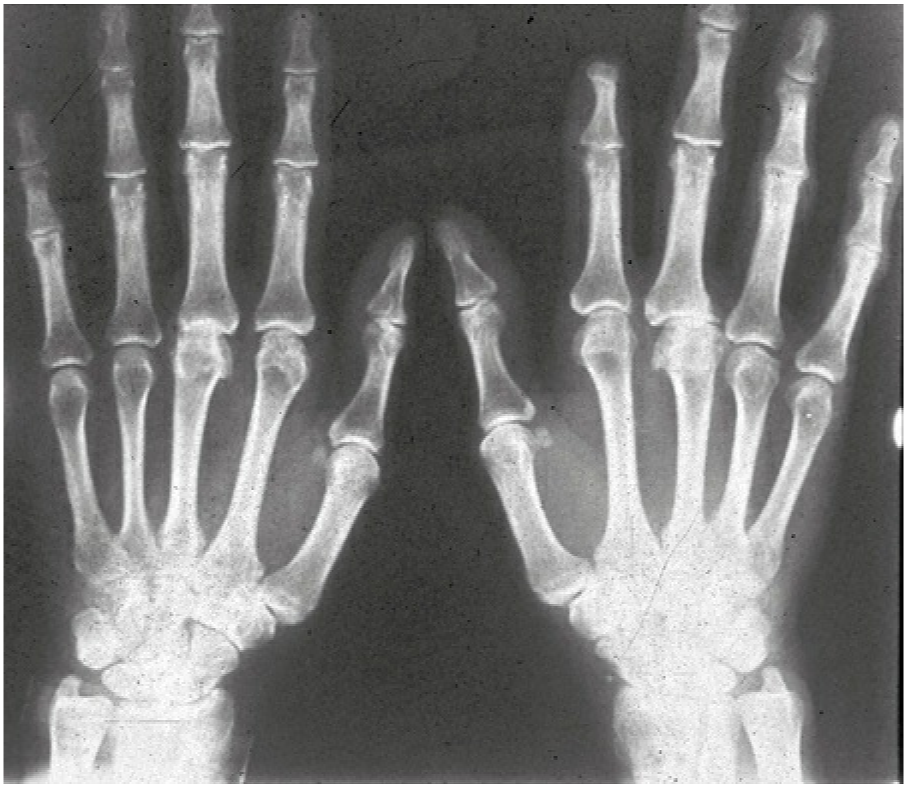

FIGURA 283-2 Artropatia hemocromatótica.
Radiografia demonstrando alterações degenerativas, com osteófitos em forma de gancho da segunda e terceira articulações metacarpofalangeanas bilateralmente.

Retículo-histiocitose multicêntrica

A retículo-histiocitose multicêntrica (RHM) é uma poliartrite inflamatória simétrica crônica, que afeta mais comumente as mãos e a coluna cervical. Ela pode lembrar a artrite reumatoide, mas pode ser diferenciada desta por apresentar como característica uma sinovite proeminente da articulação interfalangeana distal. Inicialmente, ocorrem períodos de remissões e de atividade do envolvimento articular, mas em 50% dos casos há um agravamento, até a condição de artrite mutilante gravemente deformante. Lesões papulonodulares firmes, não pruriginosas, amarelas ou marrom-avermelhadas ("contas de coral"), que aumentam e diminuem, ocorrem ao redor dos leitos ungueais e sobre face, mãos, orelhas e outras áreas predominantemente acima da cintura. As lesões cutâneas têm histologia diagnóstica. Contudo, em 50% a 66% dos pacientes esses nódulos diagnósticos seguem o início da artrite por meses a anos. Outras associações incluem o xantelasma (33%) e malignidades de vários tipos (25%) que podem preceder ou suceder o início da RHM. Em geral, ocorre remissão espontânea da RHM em oito a dez anos, mas frequentemente ela induz a lesões articulares e cutâneas permanentes. O tratamento pode incluir terapia citotóxica se a artrite for agressiva. O tratamento com antifator de necrose tumoral-α (TNF-α) é relatado como benéfico em casos resistentes.

Sarcoidose

As manifestações articulares incluindo artrite, periartrite e artralgias ocorrem em 4 a 38% dos pacientes com sarcoidose (Capítulo 95). O envolvimento reumático é dividido em tipos agudo e crônico. O primeiro consiste na tríade de artrite, eritema nodoso e linfadenopatia hilar na radiografia de tórax (síndrome de Löfgren), que pode ser acompanhada de febre. A artrite surge mais frequentemente nos joelhos e nos tornozelos, e a dor periarticular pode ser intensa. O tratamento é feito à base de AINE, colchicina, ou ambos, mas os sintomas geralmente regridem espontaneamente após várias semanas. O tipo menos comum de envolvimento articular consiste em sinovite que acompanha a forma de início mais lento, mais crônica e sistêmica da sarcoidose. Poliartrite, oligoartrite ou monoartrite pode afetar pequenas ou grandes articulações; normalmente é não destrutiva, embora, em alguns casos, possa ser agressiva. A dactilite secundária ao comprometimento sarcoide do osso e do envolvimento dos tecidos moles pode ocorrer (Fig. 283-3). Ao contrário do tipo agudo, a artropatia sarcoide crônica é caracterizada por líquido sinovial inflamatório e granulomas histológicos na biópsia sinovial. O tratamento inclui o uso de AINE, corticoesteroides em baixas doses, hidroxicloroquina e metotrexato ou azatioprina. Em casos refratários, a terapia com anti-TNF-α pode ser bem-sucedida. Outras manifestações musculoesqueléticas da sarcoidose incluem lesões ósseas líticas ou escleróticas (3 a 13%) e miopatia aguda ou crônica sintomática (3%).

FIGURA 283-3 Envolvimento ósseo sarcoide.
Lesões líticas perfuradas da falange média, com edema de tecidos moles.

Alcaptonúria (ocronose)

Embora um distúrbio hereditário, a alcaptonúria geralmente não é diagnosticada até que o paciente apresente osteoartrite prematura progressiva como um adulto jovem (antes da idade de 30 a 35 anos) (Capítulo 212). Inicialmente, a coluna está envolvida, em seguida os joelhos, ombros e quadris. As pequenas articulações periféricas são poupadas. Radiografias mostram fenômeno de vácuo em múltiplos discos, ossificação do espaço discal e alterações osteoartríticas na coluna. As manifestações não articulares incluem descoloração marrom-azulada do pavilhão auricular, esclera e cartilagem nasal. Depósito de pigmento ocronótico sobre as fibras de colágeno fazem com que a cartilagem articular se torne frágil e fragmentada. O líquido sinovial não inflamatório pode mostrar pequenos fragmentos de cartilagem pigmentados ("grãos de pimenta"). O diagnóstico de alcaptonúria é suspeitado quando um paciente apresenta um histórico de urina escura ou quando urina fresca fica marrom-escura ou preta quando permanece descansando por um período de tempo. O diagnóstico é confirmado pela determinação quantitativa de aumento do ácido homogentísico na urina ou sangue. Não há tratamento eficaz para alcaptonúria. A artrite é tratada sintomaticamente com analgésicos.

Doença de Fabry

A maioria dos pacientes com doenças de acúmulo lisossomal hereditárias apresentam-se e são diagnosticadas durante a infância (Capítulo 215). Entretanto, mulheres heterozigotas e variantes atípicas da doença de Fabry podem ter um fenótipo mais leve e de início tardio. A doença de Fabry é uma doença de armazenamento lipídico ligada ao X causada por uma deficiência de α-galactosidase A. Os homens com doença de Fabry clássica geralmente desenvolvem sintomas neuromusculares na infância, incluindo crises dolorosas com parestesias nas extremidades distais, muitas vezes acompanhada por febre. Entretanto, em mulheres heterozigotas e homens com níveis baixos de α-galactosidase A residual, as manifestações da doença podem ocorrer pela primeira vez na vida adulta. As manifestações neuromusculares podem variar de acroparestesia dolorosa a fibromialgia. Doença cardíaca progressiva ou isolada, cerebrovascular e renal podem se desenvolver mais tarde. A doença de Fabry deve ser suspeitada em qualquer paciente com um histórico familiar paterno de insuficiência renal de início precoce. Os pacientes devem ser examinados em busca de estigma ocular característico (córnea verticilata) e sinais dérmicos (angioceratomas). O diagnóstico é confirmado em homens determinando a atividade de α-galactosidase A no plasma ou leucócitos periféricos. Em contraste, portadoras do sexo feminino devem ser testadas para uma das mutações gênicas específicas. O diagnóstico precoce é importante, pois a terapia de reposição enzimática pode evitar danos irreversíveis ao órgão.

Policondrite recidivante

A policondrite recidivante (PR) é uma condição multissistêmica incomum caracterizada por episódios recorrentes de inflamação nos tecidos cartilaginosos. Tipicamente, os pacientes apresentam inicialmente dor de início súbito e eritema envolvendo a cartilagem da orelha externa, laringe, traqueia ou nariz. Uma poliartrite ou oligoartrite soronegativa não erosiva afetando articulações pequenas, grandes ou paraesternais (23% a 47%), inflamação ocular incluindo episclerite/esclerite, e distúrbios audiovestibulares podem, também, ser os sintomas na apresentação. A artrite é normalmente aguda, migratória e episódica e regride espontaneamente em dias a semanas. Raramente pode se tornar crônica. Tenossinovite é também comum. A PR presumivelmente deve-se à resposta imune celular contra componentes da cartilagem; biópsias demonstrando inflamação aguda e crônica que destroem a cartilagem dão suporte ao diagnóstico. As sequelas tardias da PR incluem deformidades da orelha ou do nariz, visão ou audição reduzidas, estreitamento ou colapso traqueal e insuficiência aórtica secundária à dilatação do anel aórtico, bem como outras anormalidades cardiovasculares. Pacientes com PR frequentemente têm doenças coexistentes associadas, como vasculite sistêmica, várias doenças de tecido conjuntivo (p. ex., AR), síndromes mielodisplásicas e outros cânceres, e doença tireóidea. O tratamento depende da gravidade da apresentação e se órgãos importantes estão envolvidos. Os episódios leves de inflamação são tratados com AINE, colchicina, dapsona e corticosteroides em baixas doses. As complicações que

põem risco a vida ou órgãos são tratadas com altas doses de corticosteroides e agentes imunossupressores, como metotrexato ou ciclofosfamida. Infliximabe é eventualmente eficaz nos casos resistentes a tratamento.

Fibrose cística

Em até 10% dos pacientes com fibrose cística (Capítulo 89), uma oligoartrite inflamatória não destrutiva episódica se desenvolve, mais comumente envolvendo os dedos e as articulações dos membros inferiores. Essa artrite parece ser resultado da deposição de complexo imune causado por infecções pulmonares crônicas. As crises persistem por alguns dias e podem estar associadas à febre, lesões cutâneas nodulares dolorosas e púrpura. Outras manifestações musculoesqueléticas incluem osteoporose e osteomalacia decorrentes da má absorção e, mais raramente, osteoartropatia hipertrófica (5%) e vasculite de pequenos vasos.

Sinovite vilonodular pigmentada

A sinovite vilonodular pigmentada ocorre mais comumente na terceira e na quarta décadas de vida. É caracterizada pelo início de edema e dor unilateral de uma articulação, tipicamente o joelho (80%). Raramente, um tendão, bursa ou outra articulação pode estar envolvida. O líquido sinovial é caracteristicamente marrom ou hemorrágico, e as radiografias podem mostrar edema de tecidos moles, osteólise, cistos subcondrais e erosões ósseas. A sinovite vilonodular pigmentosa é uma condição não maligna que é diagnosticada por biópsia sinovial. O exame microscópico revela alterações histológicas características, como acentuada hiperplasia de células sinoviais e invasão subsinovial por massas de células poligonais, células gigantes multinucleadas e macrófagos preenchidos por lipídios. Depósitos de hemossiderina estão entre as células e dentro delas têm uma aparência característica nos exames de ressonância magnética, com focos nodulares de sinal diminuído em imagens ponderadas em T1 e T2. O tratamento dessa condição é através da sinovectomia.

Perspectivas futuras

Com os avanços que estão sendo feitos na área da imunologia e da genética, haverá maior compreensão da patogênese de muitas dessas doenças. Tratamentos como agentes biológicos imunomoduladores ou terapia preservadora de cartilagem com inibidores das metaloproteinases serão desenvolvidos com base nas novas descobertas que esclarecerão a etiologia dessas condições não usuais.

Leituras sugeridas

Carroll, G. J., Breidahl, W. H., Bulsara, M. K., et al. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:286–294. *Uma artropatia está presente em cerca de 25% dos pacientes.*

Dunn, A. L. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011. [[Publicação eletrônica antes da impressão]]. *Artigo incluindo os benefícios do uso profilático de esquemas de infusão de fator.*

Izumi, M., Takayama, K., Yabuuchi, H., et al. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *Respirology*. 2010; 15:809–812. *Aproximadamente 4,5% dos pacientes tinham evidência por cintilografia óssea, mas apenas 1% apresenta baqueteamento digital e dor.*

Lagier, J. C., Lepidi, H., Raoult, D., et al. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89:337–345. *O principal sintoma de apresentação foi artralgia em 78% dos pacientes.*

Nguyen, S., Hojjati, M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:7–13. *Além do tratamento do tumor ou infecção, nenhuma terapia é comprovadamente benéfica.*

Sweiss, N. J., Patterson, K., Sawaqed, R., et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31:463–473. *Visão geral da etiologia e tratamento.*

Vereckei, E., Mester, A., Hodinka, L., et al. Back pain and sacroiliitis in long-standing adult celiac disease: a cross-sectional and follow-up study. *Rheumatol Int*. 2010; 30:455–460. *O envolvimento da articulação sacroilíaca foi confirmado em 70% dos pacientes.*

Vergani, D., Longhi, M. S., Bogdanos, D. P., et al. Autoimmune hepatitis. *Semin Immunopathol*. 2009; 31:421–435. *Revisão abrangente do espectro da autoimunidade e patologia na hepatite autoimune.*

No Brasil

A literatura mundial descreve uma frequência de cerca de 30% de concomitância de outras doenças autoimunes na hepatite autoimune (HAI). Nesse sentido, um estudo brasileiro com 125 pacientes com HAI-tipo 1 e 28 com o HAI-tipo 2 demonstrou que a prevalência de outras condições autoimunes foi similar (14% e 18%), no entanto artrite foi detectada em metade dos pacientes com HAI-tipo 1 e outra doença autoimune e em nenhum dos pacientes com o tipo 2. Da mesma forma, o primeiro grupo era mais velho, tinha mais anticorpos antinúcleo positivo e menos antiactina do que os indivíduos sem doença autoimune concomitante. A presença de manifestações osteoarticulares em crianças e adolescentes com leucoses foi avaliada em um número significativo de pacientes brasileiros. Os autores encontraram 54% de alterações musculoesqueléticas, principalmente nas crianças entre um e nove anos de idade. Adicionalmente, artralgia, artrite, dor óssea, dor em extremidades e marcha antálgica foram mais observadas no grupo com leucemia linfoide aguda do que no de crianças com leucemia mieloide aguda, sendo os joelhos, tornozelos, cotovelos e ombros as articulações mais comumente envolvidas.

Bibliografia

Bittencourt, P. L., Farias, A. Q., Porta, G., Cançado, E. L., Miura, I., Pugliese, R., Kalil, J., Goldberg, A. C., Carrilho, F. J. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, Gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42:300–305.

Robazzi, T. C., Barreto, J. H., Silva, L. R., Santiago, M. B., Mendonça, N. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Sep; 29(9):622–626.

Fibroesclerose multifocal idiopática

Wilmer L. Sibbitt, Jr.

Definição

A fibroesclerose multifocal idiopática (FMI) é uma doença inflamatória caracterizada pelo desenvolvimento de pseudotumores inflamatórios resultando em uma combinação de fibrose retroperitoneal, fibrose mediastinal, pseudotumor orbital, contratura de Dupuytren, hiperplasia linfoide, doença de Peyronie, vasculite, tireoidite, cirrose biliar primária, fibrose testicular e paquimeningite. Já a fibrose retroperitoneal (doença de Ormond) trata-se de um subtipo da FMI caracterizado por fibrose do retroperitônio que envolve e distorce as estruturas retroperitoneais, incluindo os grandes vasos, ureteres, nervos, rins e árvore biliar.

Epidemiologia

A FMI é uma condição rara com prevalência estimada de menos de 20/100.000 e incidência anual de 1,3 a 3/100.000. Entretanto, em populações com condições predisponentes, a incidência é maior. FMI é epidemiologicamente associada ao tabagismo, a exposição ao asbesto, aterosclerose aórtica, aneurisma aórtico, inflamação sistêmica, drogas (Tabela 284-1) e toxinas, imunoglobulina (Ig) G4 elevada, tumores malignos (carcinoma metastático, carcinoide, linfoma), lesão retroperitoneal (hemorragia, infecção, radiação, cirurgia, angioplastia, colocação de *stent*), doença autoimune, doença de Erdheim-Chester, tuberculose, sarcoidose, doença do trato biliar, gonorreia e linfangite ascendente. Os rearranjos dos genes dos receptores de linfócitos T foram relatados como tendo uma associação de 40% ao HLA-B27; entretanto, tais relações não se comprovaram. A média da idade na apresentação é 56 a 64 anos e a relação homem/mulher é de 3:1.

Tabela 284-1

Medicamentos associados à fibrosclerose multifocal idiopática

MEDICAMENTOS DE ALTO RISCO
Antagonistas dopaminérgicos derivados de ergot (pergolida, pramipexol, lisurida, bromocriptina, cabergolina)
Outros alcaloides derivados de ergot (metisergida, ergotamina, dietilamida de

ácido lisérgico [LSD])
Agentes adrenérgicos (anfetaminas, cocaína, efedrina)
Estricnina
Agentes quimioterápicos (carboplatina, mitoxantrona, 5-fluorouracil, cisplatina, floxuridina)
MEDICAMENTOS DE BAIXO RISCO
Agentes dopaminérgicos não ergot e antagonistas (levodopa, carbidopa)
Bloqueadores β-adrenérgicos (atenolol, metoprolol, timolol, sotalol, propranolol, oxprenolol, labetalol)
Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, clortalidona)
Outros medicamentos anti-hipertensivos (metildopa, hidralazina, prazosin, clonidina)
Acetaminofeno

Fisiopatologia

A histopatologia da FMI caracteriza-se por fibrose multifocal, tecido de granulação, linfócitos B, linfócitos T *helper*, grande número de células fusiformes apresentando marcadores de macrófagos e fibroblastos ativados. Doenças degenerativas e inflamatórias da aorta (aterosclerose, aortite, doenças hereditárias do colágeno, traumatismo, infecção, aneurisma aórtico) causam vazamento de lipídios inflamatórios e lipoproteínas oxidadas para o retroperitônio através da túnica adventícia da aorta, resultando em um processo inflamatório e fibrótico intenso. Portanto, a presença de FMI deve justificar uma avaliação de doença aórtica. Recentemente, níveis elevados de IgG4 têm sido relatados na FMI, sugerindo uma causa imune direta. Diagnósticos diferenciais, incluindo linfoma, histiocitose por depósito de cristais, imunocitoma, neuroblastoma, carcinoma retroperitoneal difuso (pancreático, gástrico difuso, prostático, ovariano, renal, da cérvice uterina, carcinoide), granulomatose de Wegener, pielonefrite xantogranulomatosa, pielonefrite crônica, tuberculose, infestação por filária, sarcoidose e infecção de enxerto aórtico, devem ser excluídos por métodos apropriados de imagem, biópsia, aspiração e/ou sorologias.

Manifestações clínicas

Em geral, a FMI comumente se apresenta como (1) fibrose retroperitoneal isolada; (2) fibrose retroperitoneal, mesentérica, pulmonar e periarticular acompanhada de paniculite subcutânea; (3) uma tríade de colangite esclerosante, fibrose retroperitoneal e tireoidite de Riedel (Capítulo 233); ou (4) outras combinações menos comuns. Normalmente, a forma retroperitoneal da FMI apresenta-se como (1) dor mal definida no abdome inferior, região lombossacra ou flanco; (2) obstrução visceral resultando em vômito, diarreia ou desidratação; (3) hidronefrose ou insuficiência renal; (4) edema periférico intenso e varicosidades venosas; ou (5) claudicação, dor, disestesias, fraqueza

ou espasticidade secundária a aprisionamento do nervo e compressão medular epidural. Há a possibilidade de embolia pulmonar, trombose venosa profunda e obstrução do intestino, da bexiga ou dos brônquios. A fibrose mediastinal pode resultar em massa similar a linfoma e em síndrome da veia cava superior com edema e dilatação venosa dos braços, do pescoço e da cabeça. Podem ocorrer obstrução da veia portal extra-hepática, hipertensão portal, varizes esofágicas e uveíte. O diagnóstico definitivo deve ser rapidamente conduzido e o tratamento seriamente considerado.

Diagnóstico

A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a urografia contrastada apropriada demonstram reação inflamatória retroperitoneal; obstrução dos ureteres, grandes vasos, árvore biliar ou ductos pancreáticos; ou presença de massas retroperitoneais unifocais ou multifocais difusas ou discretas. A fibrose pode estender-se para a raiz do mesentério, para a bexiga e áreas peribrônquicas, resultando em tração, distorção e obstrução do intestino, da uretra e dos brônquios. Cintilografia com leucócitos marcados com índio-111, gálio, metileno difosfonato tecnécio-99m, além de tomografia por emissão de pósitrons (PET) com F-18 fluordesoxiglicose, são úteis para descartar abscesso, demonstrar processos inflamatórios e acompanhar a atividade da doença. Um questionamento apropriado e exames devem excluir doenças autoimunes, o uso de medicamentos e a exposição a toxina. Após massas suspeitas serem identificadas, a biópsia, em geral, é essencial para confirmar o diagnóstico e descartar condições geradoras de confusão, especialmente neoplasia e infecção. A biópsia pode ser orientada por TC, RM, ultrassonografia, fluoroscopia, mediastinoscopia, laparoscopia ou exploração retroperitoneal e, frequentemente, pode ser realizada a biópsia percutânea com agulha.

Prevenção e tratamento Rx

As intervenções cirúrgicas são muitas vezes necessárias para preservar a função do órgão. Essas incluem lise cirúrgica de massas fibróticas e colocação de *stent* ou drenagem de cateter nas obstruções ureterais, biliares, venosas e arteriais. O reparo cirúrgico ou a colocação de *stent* em um aneurisma aórtico abdominal pode ser um fator exacerbante ou que melhore a FMI; portanto, o tratamento dos aneurismas deve ser individualizado. O mais importante na terapia da FMI é remover a causa, em geral o medicamento agressor. Caso contrário, o tratamento da FMI é, em grande parte, empírico, mas pode ser necessário devido ao fato de a doença ser frequentemente progressiva e fatal. Não há ensaios controlados; no entanto, o tratamento consiste em pulsoterapia com metilprednisolona, inicialmente, seguida por altas doses de corticosteroides orais por seis meses. É necessária a manutenção a longo prazo com azatioprina, ciclofosfamida, colchicina, ciclosporina, tamoxifeno, ou micofenolato, sendo as duas últimas drogas mais comumente usadas. Medicamentos à base de estatina também podem ser benéficos. A anticoagulação vitalícia é necessária em pacientes com comprometimento de veias grandes e trombose venosa profunda associada.

Prognóstico

A taxa de sobrevida atuarial cumulativa é 86% em um ano e 78% em dois anos, sugerindo que terapia é frequentemente indicada.

Perspectivas futuras

Espera-se que pesquisas mais aprofundadas em doenças fibrosantes, incluindo o papel da inflamação, lesão vascular, vias do colesterol, periaortite crônica, células plasmáticas secretoras de IgG4, macrófagos fusiformes produtores de colágeno, fator transformador de crescimento β, fator de crescimento de tecido conjuntivo, proteína morfogenética óssea 7, interleucinas e infecções virais, forneçam novas maneiras para a prevenção e tratamento de FMI.

Leituras sugeridas

Li, K. P., Zhu, J., Zhang, J. L., et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:601–605. *A idade média foi de 56 anos, com 3% necessitando de diálise.*

Scheel, P. J., Jr., Feeley, N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88:202–207. *Novo estudo de coorte com um esquema de classificação lógica.*

Scheel, P. J., Jr., Feeley, N., Sozio, S. M. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med*. 2011; 154:31–36. *A prednisona (40 mg por dia descontinuado durante 6 meses) com o micofenolato mofetil (1.000 mg diariamente por cerca de 2 anos) foi eficaz para 28 pacientes consecutivos com fibrose retroperitoneal embora dois tenham tido recidiva subsequentemente.*

Swartz, R. D. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a review of the pathogenesis and approaches to treatment. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54:546–553. *Revisão excelente da terapia de FMI.*

van Bommel, E. F., Jansen, I., Hendriksz, T. R., et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88:193–201. *Excelente estudo epidemiológico da FMI.*

285

Tratamento cirúrgico das doenças articulares

C. Ronald Mackenzie and Edwin P. Su

As estimativas da prevalência da artrite e outras doenças reumáticas demonstram o enorme impacto que essas condições têm na população americana e no sistema de saúde em geral. Mais de 21% dos adultos norte-americanos (46 milhões de pessoas) atualmente têm o diagnóstico de algum tipo de artrite. Embora a maior parte dos casos seja consequência da osteoartrite, todas as doenças reumáticas contribuem para o impacto. Já a artrite é a principal causa de incapacidade nos Estados Unidos, e estima-se que o número de adultos com essa afecção e limitações atribuíveis à mesma deverá atingir 67 milhões de pessoas em 2030. Finalmente, a intervenção cirúrgica é necessária em muitos desses indivíduos. Fatores como o aumento da conscientização do paciente com relação aos benefícios da cirurgia, o desejo por níveis elevados de atividade e aperfeiçoamentos nas técnicas cirúrgicas têm, em conjunto com o aumento da prevalência de artrite crônica, acarretado o crescimento de cirurgias ortopédicas realizadas para o tratamento da artrite. Em 2007, estimou-se que 270.000 artroplastias totais primárias de quadril e 507.000 artroplastias totais primárias de joelho foram realizadas nos Estados Unidos. Prevê-se que em 2030, mais de 500.000 artroplastias de quadril e 3 milhões de artroplastias de joelho serão realizadas por ano.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da artrite da articulação que leva à intervenção cirúrgica é essencialmente a de dano à cartilagem articular, resultando na perda das propriedades mecânicas, acompanhada por inflamação do revestimento articular. Com a continuidade da deterioração da cartilagem, surgem rigidez e dor. Sem a camada protetora da cartilagem articular, os receptores nociceptivos e proprioceptivos no periósteo são ativados, levando à dor persistente (Capítulo 29).

A osteoartrite é a causa mais comum de artrite em fase terminal (Capítulo 270). A osteoartrite pode ser primária em decorrência de alterações bioquímicas na cartilagem, ou pode ser secundária a doenças sistêmicas que afetam a cartilagem, dano da articulação por doença articular inflamatória preexistente ou trauma. Sobrecarga mecânica e desequilíbrios levam a mais degradação da cartilagem. Processos adaptativos importantes, como a esclerose subcondral e a formação de osteófito, ocorrem em resposta à sobrecarga da articulação; caso se tornem crônicos, também pode haver

formação de cisto no osso subcondral. Com o passar do tempo, os osteófitos ou esporões causam uma amplitude restrita de movimento (Fig. 285-1).

FIGURA 285-1 Radiografia de um quadril com osteoartrite do lado esquerdo. Observe o estreitamento do espaço articular assimétrico e a esclerose subcondral, que são característicos de um padrão de desgaste e deterioração articular.

A artrite inflamatória, ao contrário, é uma constelação de doenças que envolvem a sinóvia. Incluídas nesta classe de transtornos estão condições importantes como artrite reumatoide (Capítulo 272), artrite psoriática e as espondiloartropatias soronegativas (Capítulo 273). Quanto à patologia, todas envolvem a liberação de mediadores inflamatórios na sinóvia adjacente, levando secundariamente à destruição da cartilagem. Em contraste com a osteoartrite, não há uma sobrecarga mecânica como um mecanismo primário e nenhuma esclerose óssea ou formação de osteófitos é observada. Em vez disso, a sinovite inflamatória leva à perda característica da matriz cartilaginosa, erosões ósseas marginais, destruição da cápsula articular e osteopenia (Fig. 285-2).

FIGURA 285-2 Radiografia de um quadril com artrite inflamatória em fase terminal do lado esquerdo.
Observe o padrão simétrico da perda de cartilagem e a presença de osteopenia.

O trauma é outra causa importante de destruição da articulação. Artrite pós-traumática é iniciada por dano à cartilagem no momento da lesão ou por desequilíbrios mecânicos secundários que resultam de fraturas do osso justa-articular. Condições de carga anormais levam subsequentemente a uma forma de dano da cartilagem de desgaste e laceração.

Osteonecrose (Capítulo 256) é outra entidade que pode levar a artrite. Nesse processo, o suprimento de sangue para o osso é comprometido, causando necrose do osso que suporta a superfície articular. As articulações mais comumente afetadas são o quadril, o ombro e o joelho. À medida que a doença progride, o osso necrótico pode entrar em colapso, resultando na perda da integridade articular e deterioração progressiva da cartilagem.

Outras causas de artrite que podem levar a lesão articular incluem distúrbios metabólicos (gota, condrocalcinose), tumor (condromatose sinovial), infecções (pós-séptica) e distúrbios hemorrágicos (hemofilia; Capítulo 177).

Considerações pré-operatórias

As indicações para cirurgia ortopédica são dor articular refratária e incapacidade. Fundamentalmente, o paciente e seu médico precisam estar de acordo que os possíveis benefícios da cirurgia superam os riscos. A decisão de realizar a cirurgia, portanto, reflete um consenso entre o paciente, o cirurgião ortopédico e o médico clínico do paciente ou

reumatologista. Atingir o equilíbrio necessário para a tomada de decisão pode ser complicado, especialmente dada a carga crescente de comorbidades em pacientes idosos.

Nos casos eletivos, a substituição articular e a cirurgia da coluna são os procedimentos mais comuns sob consideração. Dor intensa e limitação funcional não aliviada com o tratamento conservador são indicações mais comuns para intervenção cirúrgica. No caso da cirurgia da coluna, radiculopatia severa, disfunção do nervo (p. ex., pé caído) ou mielopatia são considerações adicionais. Ao contrário da cirurgia eletiva, há circunstâncias em que uma abordagem programada não é possível em decorrência do desenvolvimento de problemas clínicos mais urgentes que ocasionalmente ameaçam a vida. Os exemplos incluem fratura do quadril, mielopatia aguda ou uma articulação nativa ou protética infectada. Nesses casos, a saúde geral do paciente está em risco, de modo que a equipe médico-cirúrgica deve estabilizar o paciente o mais rápido possível para otimizar o resultado. Para tornar acessível os avanços médicos, apesar das crescentes restrições financeiras e de recursos, emergiu uma tendência de realizar a cirurgia no ambiente ambulatorial. De fato, nos Estados Unidos a porcentagem de todos os procedimentos cirúrgicos realizados em ambulatório cresceu de 20% em 1982 para 60% em 1995, um fenômeno particularmente resultante do uso de técnicas artroscópicas de cirurgia ortopédica. Um dos benefícios desses desenvolvimentos tem sido a oportunidade de trazer a avaliação médica pré-operatória para a esfera ambulatorial. Essa mudança na prática permite que haja tempo para o diálogo com outros médicos envolvidos no tratamento do paciente, para consulta e a investigação suplementares, e, quando necessário, para a instituição de terapia direcionada para otimizar o estado clínico do paciente antes da cirurgia. Abordada desta maneira, a avaliação pré-operatória se torna um ponto central de comunicação entre todos os membros da equipe médica, melhorando a natureza colaborativa do processo de consulta e, finalmente, o tratamento do paciente.

Embora a eficácia da avaliação pré-operatória ainda não tenha sido definitivamente estabelecida, a idade e a complexidade crescente dos pacientes cirúrgicos dos dias atuais justifica esta prática clínica. Embora não haja consenso sobre o que constitui a avaliação médica pré-operatória ideal, uma literatura crescente referente à medicina pré-operatória suporta vários princípios fundamentais que sustentam a consulta médica eficaz nesse contexto clínico.

Anestesia no paciente ortopédico

Dadas as manifestações clínicas variáveis que acompanham a artrite crônica e as doenças do tecido conjuntivo, uma série de questões, incluindo considerações sobre as vias aéreas, o sítio cirúrgico (região da articulação), a duração prevista da cirurgia e comorbidades, são determinantes importantes do tipo de anestesia a ser utilizado, se será necessário monitoramento invasivo e o período de tempo em que o paciente precisará de monitoramento intensivo após a cirurgia.

Anestesia geral e regional local são comumente utilizadas no paciente ortopédico. A anestesia geral, com intubação endotraqueal, pode representar um risco particular em

pacientes com artrite reumatoide ou espondilite anquilosante. Pacientes com instabilidade da coluna cervical ou uma via aérea rígida poderão necessitar de intubação com auxílio do fibroscópio. A anestesia regional pode envolver anestesia local ou bloqueio de nervo periférico para procedimentos menores ou anestesia peridural/raquimedular para artroplastia total.

Embora o debate sobre o méritos relativos da anestesia geral *versus* a anestesia regional permaneçam inconclusivos, muitos procedimentos, especialmente a cirurgia ortopédica, são bem adequados a técnicas anestésicas regionais As vantagens da anestesia regional incluem uma redução da perda de sangue, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, eventos respiratórios pós-operatórios e morte. Além disso, dor pós-operatória, um problema significativo para os pacientes com doença reumática dolorosa, pode ser controlado com a anestesia regional. Por exemplo, o bloqueio do nervo periférico usando anestésicos de ação longa e metodologias de infusão são frequentemente empregados, pois oferecem anestesia intraoperatória e alívio da dor pós-operatória.

Existem várias opções para o controle da dor pós-operatória (Capítulo 29), incluindo as vias intravenosa ou intramuscular tradicional (sistêmica), além da administração de analgesia peridural. A analgesia controlada pelo paciente (PCA) administrada pela via peridural é um método eficaz de controle da dor pós-operatória. Além do mais, a PCA facilita a fisioterapia pós-operatória, que é importante para a restauração de uma amplitude de movimentos em pacientes que passam por procedimentos ortopédicos. A PCA também reduz a absorção sistêmica de analgésicos, minimizando, assim, o problema de depressão respiratória induzida por narcóticos. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também são úteis e podem reduzir as necessidades narcóticas após uma cirurgia. Entretanto, as contraindicações comuns da terapia com AINE, tais como, úlcera péptica, doença renal e doença cardíaca isquêmica, devem ser observadas no contexto pós- -operatório.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da doença articular é voltado principalmente para o alívio da dor; os objetivos secundários são melhora no movimento articular e edema, retorno à função e a prevenção da destruição continuada da cartilagem. Percebendo que o tratamento cirúrgico tem limitações e complicações, a decisão de prosseguir deve ser individualizada para cada paciente. Fatores, como a gravidade da doença, o nível de atividade desejada e a longevidade prevista do paciente são pertinentes para a tomada de decisão. Normalmente, pacientes candidatos a tratamento cirúrgico de doenças articulares não tiveram tratamento bem-sucedido por medidas conservadoras (AINE, fisioterapia, injeções intra-articulares) e têm dor diária que afeta sua qualidade de vida.

Procedimentos ortopédicos

Osteotomia

Quando uma anormalidade estrutural ao redor de uma articulação leva a uma sobrecarga mecânica, a osteotomia pode ser uma opção para corrigir o alinhamento do membro. Os locais mais comuns para a osteotomia são o quadril, para tratar a displasia acetabular, e a tíbia, para o realinhamento do joelho. Na displasia acetabular, o acetábulo é excessivamente superficial, levando a cargas anormais na cartilagem articular e osteoartrite prematura. Uma osteotomia acetabular pode ser realizada em pacientes que ainda possuem alguma cartilagem. Pela rotação dos ossos pélvicos, pode ser formado um acetábulo mais profundo, reduzindo a carga sobre a cartilagem e, retardando, desse modo, o processo artrítico. Com osteotomia da tíbia, a articulação do joelho pode ser realinhada para direcionar as forças para fora da região da cartilagem danificada. Geralmente, uma deformidade em varo (perna em arco) indica que o compartimento medial do joelho está excessivamente desgastado, de modo que uma osteotomia tibial realinha a articulação para direcionar as forças para compartimento lateral não envolvido. Tipicamente, a osteotomia é considerada uma opção para pacientes com menos de 40 anos; além desta idade, a extensão da perda de cartilagem geralmente significa que a artroplastia articular total deve ser mais vantajosa.

Artroscopia

A cirurgia artroscópica é realizada pela inserção de uma câmera e instrumentos especializados em uma articulação por meio de pequenas incisões do tipo punção. A cirurgia artroscópica é eficaz no tratamento de lesões intra-articulares, como lacerações de menisco do joelho, laceração do labrum do quadril, retalhos de cartilagem, pequenos defeitos condrais e corpos livres. Entretanto, uma vez que a cartilagem articular está significativamente danificada, o desbridamento artroscópico geralmente é ineficaz na ausência de sintomas mecânicos, como bloqueio e estalidos. Em alguns casos, a artrite da articulação subjacente pode levar à laceração do menisco ou do labrum; se tal laceração resultar em novos sintomas mecânicos, a cirurgia artroscópica pode ser útil em alguns casos. Para a osteoartrite, a cirurgia artroscópica de joelho não é melhor do que os tratamentos clínicos.[1]

Na avaliação do quadril, tem havido um foco maior na arquitetura da cabeça e colo femorais como causa de osteoartrite. Em alguns pacientes, a anatomia da cabeça e colo femorais pode levar ao impacto do colo femoral sobre a borda do acetábulo, tipicamente em flexão e rotação interna. Esta condição, conhecida como *impacto femoroacetabular*, resulta em contato repetitivo entre o colo femoral e a borda do acetábulo e acredita-se que cause dano à cartilagem, lacerações do labrum e eventual artrite. Portanto, há atualmente grande interesse na remodulação óssea do fêmur e acetábulo pela chamada osteocondroplastia. Esta técnica tem sido realizada como um procedimento aberto ou por artroscopia e fornece um bom alívio sintomático em curto prazo. Os efeitos a longo prazo e a influência do procedimento no desenvolvimento da artrite ainda não foram demonstrados.

Sinovectomia

A sinovectomia refere-se à remoção do revestimento sinovial da articulação por meio de uma abordagem artroscópica ou aberta. Em condições, como 0 artrite reumatoide, em que o processo da doença envolve uma sinóvia ativamente inflamada, remover o tecido patológico pode reduzir os sintomas e retardar a destruição da cartilagem. Na prática, a sinovectomia pode ser eficaz para aliviar a dor contanto que haja cartilagem restante. Entretanto, o procedimento não foi previsível em termos de recuperar o movimento articular. Além disso, quando a cartilagem está completamente desgastada, a deterioração da articulação está demasiadamente avançada para que a sinovectomia seja útil. Portanto, a sinovectomia geralmente é realizada em pacientes com artrite reumatoide (ou outras formas de artrite inflamatória) que têm sinovite ativa na presença de cartilagem articular relativamente preservada. As articulações que mais comumente se beneficiam da sinovectomia são o joelho e o cotovelo. Entretanto, a sinovectomia deve ser considerada um procedimento que meramente “ganha tempo”, pois a sinóvia pode reaparecer.

Artrodese

A artrodese, ou fusão de uma articulação, tem como objetivo o alívio da dor por meio da criação de uma articulação imóvel. Em vez de ter as superfícies articulares artríticas provocando dor ao movimento, uma fusão cirúrgica dos ossos da articulação (artrodese) cria uma estrutura que pode suportar peso e é estável. Isso é conseguido pela remoção da superfície articular e fixação dos ossos de tal modo que eles cicatrizam em uma união sólida. Esse procedimento foi anteriormente o tratamento de escolha para artrite do quadril e do joelho em trabalhadores ativos jovens em razão de sua durabilidade e a prevenção de implantes com sua propensão a desgaste. Entretanto, criar rigidez em uma articulação e aumenta as tensões acima e abaixo da articulação fundida.

A fusão do quadril pode ser realizada em pacientes jovens para tratar as sequelas de deslizamento da epífise femoral, doença de Legg-Calvé-Perthes, artrite pós-séptica ou osteonecrose da cabeça do fêmur. A cirurgia de fusão pode alcançar uma articulação de sustentação, indolor, que é capaz de suportar cargas pesadas e evitar implantes artificiais. No entanto, a mecânica da marcha após a fusão é alterada, exigindo mais energia para a locomoção. Além disso, a falta de movimento no quadril aumenta as tensões nas articulações acima e abaixo dele. Portanto, a história natural da fusão do quadril é o desenvolvimento de artrite ipsilateral do joelho e dor lombar depois de 20 a 25 anos, necessitando de conversão do quadril fundido em substituição do quadril (desmonte da fusão). Embora a artrodese de quadril ainda seja uma opção viável em pacientes artríticos jovens, o desejo de manter a mobilidade do quadril para sentar e dirigir tornou-a um tratamento do passado.

A fusão da articulação do joelho é realizada menos comumente do que a de quadril. Além da falta de movimento, que pode tornar difícil sentar ou subir escadas, a fusão do joelho não pode ser convertida com sucesso em substituição total do joelho. Portanto, a fusão de joelho geralmente é considerada um procedimento de salvação, empregada principalmente quando a substituição não é possível (p. ex., falta de função muscular ou

infecção persistente).

A fusão de tornozelo ainda é comumente realizada como tratamento de escolha para artrite tibiotalar. Historicamente, os resultados da substituição de tornozelo não foram duráveis; portanto, fundir o tornozelo é o melhor método de criar uma articulação livre indolor. Além disso, a capacidade do joelho e da articulação subtalar para compensar uma rigidez de tornozelo tem tornado este procedimento mais toleráveis.

Artroplastia Total Articular

A artroplastia articular se refere à recriação de superfícies articulares congruentes normalmente com partes artificiais. Em determinados pacientes e em articulações que não suportam carga, como o cotovelo, artroplastia interposicional pode ser realizada com a colocação de um enxerto de tecido entre as superfícies artríticas. No caso de articulações que suportam peso, como o quadril e o joelho, no entanto, materiais metálicos e plásticos produzem resultados mais duráveis. Em tais circunstâncias, as superfícies articulares são substituídas por materiais modelados projetados para recriar a cinemática da articulação; portanto, os procedimentos são comumente chamados de *artroplastias totais de quadril, joelho e ombro*.

Em geral, uma vez que a cartilagem articular esteja completamente desgastada ou destruída em ambos os lados da articulação, a artroplastia é o modo mais previsível para aliviar a dor. Após artroplastia total da articulação, é aconselhável reduzir a tensão sobre a articulação para promover a longevidade do implante. Isso inclui perda de peso e evitar atividades de impacto; caminhada, ciclismo e atividades de voo são permitidas, mas, em geral, corrida e saltos devem ser evitados. Pelo fato de uma artroplastia total da articulação envolver componentes móveis artificiais, as substituídas estão sujeitas ao mesmo desgaste e laceração que as articulações nativas. Portanto, elas têm uma vida útil que depende do peso e nível de atividade do paciente e dos materiais do implante. Revisões subsequentes de próteses articulares podem ser difíceis e menos duráveis; portanto, é prudente adiar a artroplastia articular até que não haja outras opções.

A substituição total de quadril (ATQ) foi desenvolvida pela primeira vez na década de 1950 no Reino Unido com a utilização de componentes metálicos e plásticos conectados ao osso com cimento. Os primeiros resultados foram tão benéficos e reprodutíveis que a técnica rapidamente se espalhou pelo mundo. O National Institutes of Health publicou uma declaração de consenso em 1994, apontando que a ATQ "é um dos mais bem-sucedidos procedimentos cirúrgicos e fornece uma melhora imediata e substancial da dor, mobilidade e qualidade de vida do paciente. Comparada com os tratamentos para outras doenças crônicas debilitantes, a ATQ tem ótima relação custo/benefício".

A ATQ é o tratamento de escolha para artrite em fase terminal causada por qualquer dos processos patobiológicos supracitados. Ela envolve a exposição da articulação, a remoção da cabeça do fêmur artrítica no nível do colo femoral e a remoção de osso acetabular suficiente para a colocação de um acetábulo protético. O implante é femoral inserido dentro do canal intramedular é fixado por técnicas de integração óssea ou cimento. A escolha do material de suporte (metal, plástico, cerâmica) baseia-se na idade e

no nível de atividade do paciente e na preferência do cirurgião (Fig. 285-3).

FIGURA 285-3 Radiografia de uma substituição total do quadril, consistindo em componentes acetabular e femoral não cimentados.
Os materiais articulares são uma esfera de metal e um revestimento de polietileno.

Usando materiais de implantes e técnicas cirúrgicas modernas, as taxas de sobrevida do implante são de 90% a 95% em 15 anos; entretanto, a longevidade varia, dependendo de fatores como peso e atividade. Houve casos nos quais os componentes da ATQ duraram mais de 30 anos.

Uma importante causa de falha de ATQ é o desgaste dos materiais do implante, juntamente com a reação aos resíduos particulados descartados no espaço articular com o passar do tempo. No processo de absorção dos resíduos, citocinas inflamatórias são liberadas, fazendo os osteoclastos reabsorverem o osso periprotético. O resultado final desse processo osteolítico é que a conexões do implante ao osso pode ser comprometida, causando dor e afrouxamento da prótese. A esperança é que a geração atual de materiais de implante reduza a quantidade de resíduos particulados do desgaste, estendendo a longevidade dos mesmos.

A substituição total do joelho (ATJ) foi desenvolvida nos Estados Unidos logo após a ATQ. A cirurgia envolve a remoção das superfícies articulares da tíbia e do fêmur, seguida pela sua reposição com um implante femoral metálico e um componente tibial de metal e/ou polietileno (Fig. 285-4). É chamada de atroplastia *total* de joelho para distinguir de uma artroplastia parcial de joelho ou unicompartimental.

FIGURA 285-4 Radiografia de uma artroplastia total de joelho. Os componentes são metal, com uma inserção de polietileno entre os componentes tibiais e femorais.

A recuperação da ATJ é mais difícil que a da ATQ devido a mais dor pós-operatória e a ênfase em recuperar o movimento. Todavia, o alívio da dor e da função é geralmente excelente uma vez que a recuperação é completa. Estudos atuais demonstram que a sobrevida do implante moderno é de 90% a 95% em 15 anos, novamente, dependendo de fatores do paciente.

Embora realizada com menos frequência do que a substituição do quadril e joelho, a substituição total do ombro (ATO) é um excelente procedimento destinado ao alívio da dor de artrite glenoumeral e é preferível à hemiartroplastia.[2] Desenvolvida a partir da experiência adquirida com ATQ e ATJ, a ATO usa um implante umeral em haste com uma bola metálica e um componente glenoidal de metal e/ou polietileno. A ATO requer um protocolo de reabilitação extenso para a recuperação da amplitude de movimento e força; entretanto, em um ano após a cirurgia, 95% dos pacientes têm uso do ombro sem dor.

Em geral, articulações menores, como o punho e o tornozelo são mais bem tratadas por artrodese, pois os implantes necessários para a artroplastia nestas articulações têm superfícies ósseas limitadas para a conexão das próteses. Além disso, a localização dessas articulações permite que as articulações adjacentes compensem mais eficazmente.

Inovações Cirúrgicas na Artroplastia Articular

Cirurgia Minimamente Invasiva

Como em todas as subespecialidades cirúrgicas, tem havido uma tendência à "cirurgia minimamente invasiva". Este pode ser um nome impróprio porque o real trabalho executado dentro da articulação não mudou. Alguns cirurgiões têm sugerido que a terminologia seja mudada para "cirurgia com incisão mínima" ou "cirurgia menos invasiva". Em qualquer caso, a ideia é o uso da menor incisão possível para realizar a cirurgia, resultando em menos traumatismo tecidual. O interesse neste tipo de cirurgia resultou em melhorias no design instrumental e treinamento cirúrgico. Normalmente, uma substituição do quadril, até recentemente realizada através de uma incisão de 25 cm, agora pode ser feita por meio de uma incisão de 10 a 12,5 cm. Da mesma forma, as incisões para substituição do joelho são cerca de metade de seu comprimento anterior. Apesar desses avanços cirúrgicos, benefícios ainda maiores resultaram do aumento de atenção às diversas modalidades não cirúrgicas dirigidas à recuperação mais rápida. Os exemplos incluem o aumento do uso de analgesia preventiva mais rápida e bloqueios de nervos periféricos e uma abordagem mais eficiente da reabilitação. Tais abordagens reduziram o tempo médio de internação hospitalar para dois a três dias após ATQ e três a quatro dias após ATJ.

Melhorias na Tecnologia de Implante

Como a idade média dos pacientes submetidos à substituição do quadril e do joelho diminui e seus níveis de atividade aumentam, estima-se que o número de cirurgias revisão deve crescer. Portanto, muita pesquisa está sendo realizada para melhorar a longevidade dos materiais de implante. O "padrão-ouro" da artroplastia é usar um implante de cobalto-cromo (metálico) contra uma superfície de polietileno (plástico). Infelizmente, a superfície metálica mais dura acaba desgastando a superfície plástica mais mole. Por isso, engenheiros biomecânicos desenvolveram um polietileno altamente reticulado, mais resistente, que demonstra mais resistência ao desgaste em simulações de laboratório. Tal polietileno altamente reticulado tem sido utilizado por cerca sete anos e a experiência inicial sugere significativamente menos desgaste em comparação ao polietileno-padrão. Outros materiais, como cerâmica e metais, também estão sendo usados em uma tentativa de melhorar a longevidade. Todavia, até o momento, não há consenso sobre as superfícies de sustentação de peso ideais.

Implantes que preservam o osso também têm sido desenvolvidos para fornecer mais opções quando a cirurgia de revisão torna-se uma necessidade. Esses procedimentos podem exigir remoção do implante e a colocação de uma nova prótese; portanto, com mais osso disponível, as opções cirúrgicas aumentam. Um desses implantes que preservam o osso é o dispositivo de reparo do quadril introduzido nos Estados Unidos em 2006 (discutido mais completamente adiante).

A substituição unicompartimental do joelho é um implante que preserva o osso. Como sugerido pelo próprio nome, ele substitui apenas um dos três compartimentos do joelho por um dispositivo protético (Fig. 285-5). Portanto, os candidatos à substituição unicompartimental do joelho devem ter artrite limitada a um único compartimento. Como o trauma e a dissecção cirúrgicos são significativamente reduzidos em comparação à ATJ, a recuperação do paciente tende a ser mais rápida e menos dolorosa. Entretanto,

há uma taxa de falha maior para substituição unicompartimental de joelho do que a ATJ devido à possibilidade de desenvolver alterações artríticas em qualquer outro lugar da articulação.

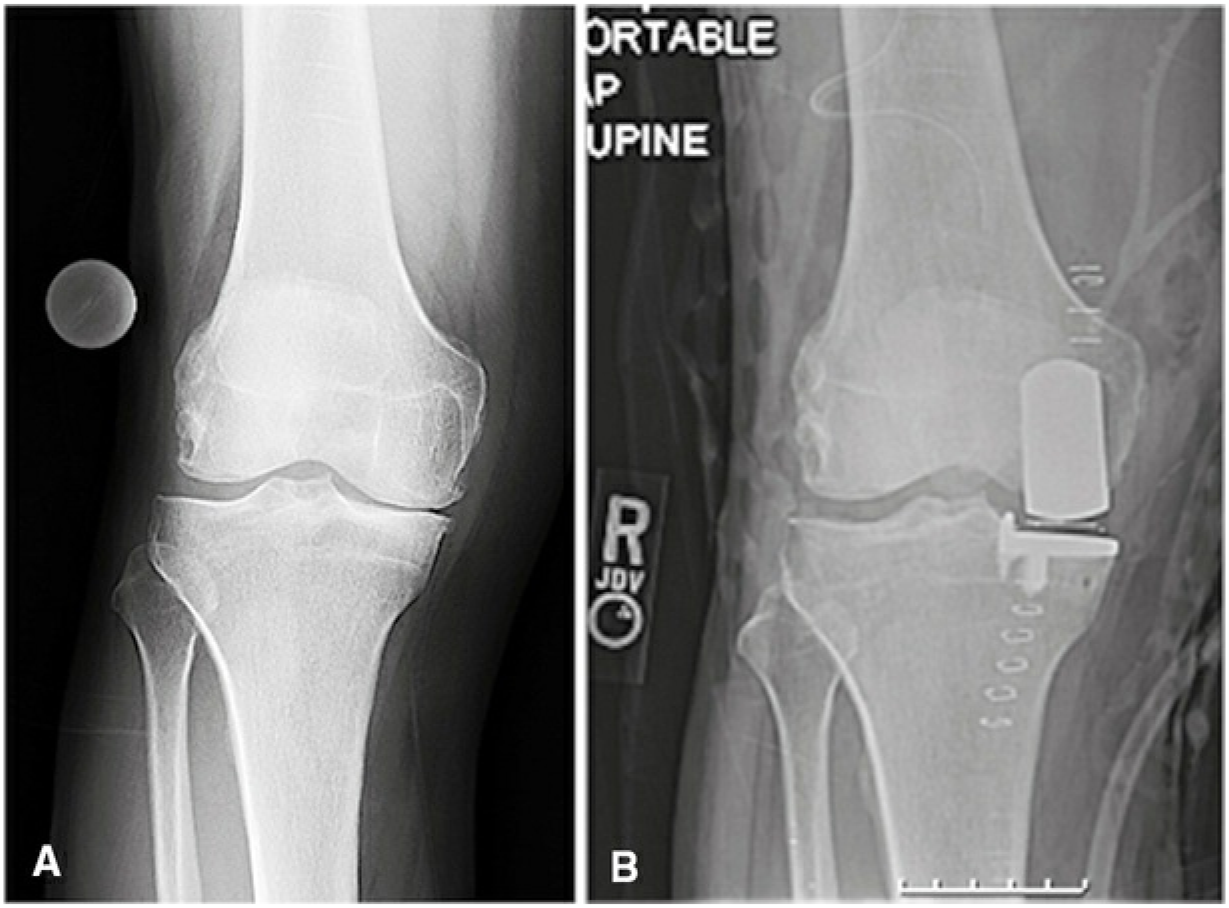

FIGURA 285-5 **A**, Radiografia de um joelho com artrite limitada ao compartimento medial. **B**, Uma substituição apenas do compartimento medial do joelho.

Artroplastia de Reparo da Superfície

O reparo da superfície está rapidamente se tornando um tratamento alternativo à ATQ em pacientes mais jovens e mais ativos. Nos países onde o procedimento foi estabelecido há uma década ou mais, ele representa aproximadamente 8% de todas as artroplastias primárias totais de quadril. O principal benefício é a preservação do osso femoral proximal caso seja necessária cirurgia futura (revisão). Em vez da remoção da cabeça e de uma porção do colo femoral, como na ATQ, o osso é esculpido para aceitar uma capa metálica de reparo da superfície (como um dente), preservando uns 4 a 5 cm adicionais do osso (Fig. 285-6). A preservação do osso femoral proximal levanta um risco adicional de falha (*i. e.*, fratura do colo femoral abaixo do implante de reparo da superfície), cuja ocorrência estimada é de 1% dos casos. Embora não existam limites de idade definidos para o reparo do quadril, os melhores candidatos foram homens com menos de 55 anos, provavelmente porque a qualidade óssea neste grupo é o mais forte e mais robusta. Nesta faixa etária, os resultados de sete anos do reparo de quadril na Austrália demonstraram uma taxa de mais 97% de sobrevida do implante (sem revisão), que é comparável à ATQ. Entretanto, preocupação com relação à longevidade, maior taxa de

falha do que a ATQ, resultados piores a curto prazo em mulheres e liberação de íons metálicos levaram a perguntas sobre a superioridade deste procedimento.

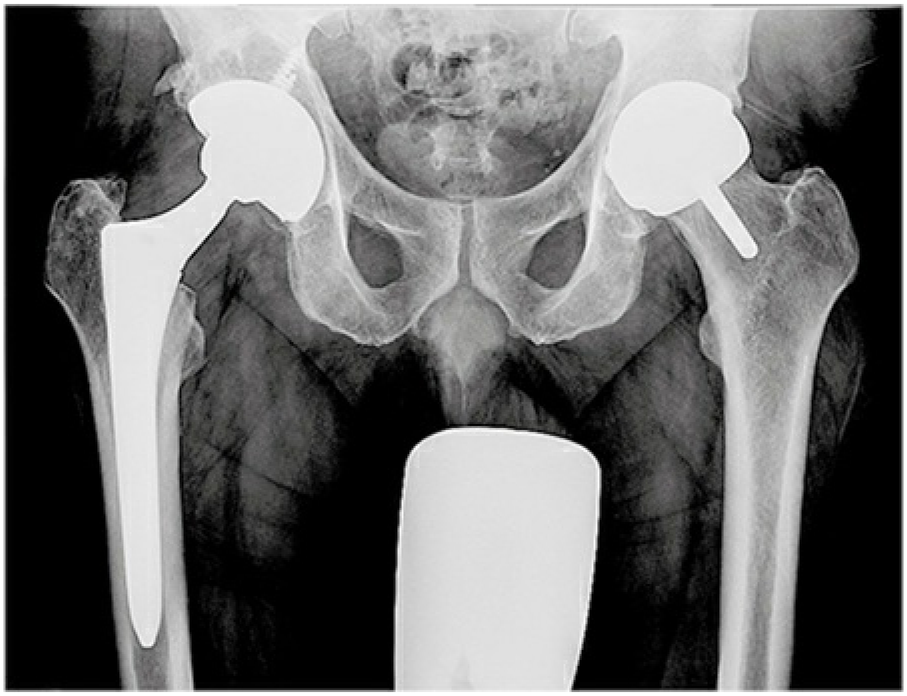

FIGURA 285-6 Radiografia de um paciente com artroplastia total do quadril do lado direito e artroplastia por recapeamento do quadril do lado esquerdo.
A substituição total de quadril consiste em uma haste mais longa do que a colocada no canal medular do fêmur. A artroplastia por recapeamento do quadril preserva o osso femoral proximal.

Navegação no Computador

Um cirurgião ortopedista depende da visualização, conjuntos de instrumentos e experiência para recriar a mecânica adequada da articulação. Embora o cirurgião possa saber exatamente como os componentes artificiais devem ser colocados, pode ser difícil de se obter um alinhamento perfeito em cada operação. A navegação no computador é uma ferramenta que pode ajudar no posicionamento reproduzível de implantes. Embora alguns erros sejam inerentes na precisão de navegação no computador, tais técnicas têm resultados de discrepância confiavelmente diminuídos. Ainda precisa ser determinado se a longevidade das substituições de quadril e de joelho implantadas com o auxílio de computador difere da longevidade daqueles inseridas por condutas convencionais. Por esta razão, bem como o custo e tempo associados ao seu uso, a navegação em computador não é universalmente praticada.

Procedimentos ortopédicos em outras articulações

Cotovelo, Tornozelo, Punho e Mão

O cotovelo, o tornozelo e o punho são menos frequentemente substituídos do que o quadril, o joelho e o ombro. Com exceção do punho reumatoide, essas articulações são menos comumente acometidas por artrite crônica. Além disso, o ossos menores que

formam essas articulações traduzem-se por uma área de superfície diminuída para a fixação de implantes, o que reduz a durabilidade dos procedimentos cirúrgicos. Embora a artroplastia articular total possa ser bem-sucedida no alívio da dor em curto prazo, resultados de dez anos se aproximam daqueles da ATQ ou ATJ. A sinovectomia permanece uma opção cirúrgica eficaz em alguns pacientes com a artrite inflamatória do cotovelo, tornozelo ou punho. Pacientes que desenvolvem deformidades disfuncionais das mãos por artrite reumatoide, podem-se beneficiar da substituição das articulações metacarpofalangeanas por próteses (espaçadores) de silicone e o realinhamento das pequenas articulações do polegar e dos dedos com artrodeses.

Coluna Vertebral

A coluna consiste em múltiplos níveis de ossos, discos e das facetas articulares. Embora não seja uma "articulação" no sentido típico da palavra, vários segmentos espinhais podem estar diferentemente envolvidos na artrite crônica. Geralmente, a coluna lombar é mais afetada embora um processo similar possa ocorrer na coluna cervical. Mais de 95% dos pacientes com mais de 50 anos apresentam alterações degenerativas na coluna lombar. Com o envelhecimento, o núcleo pulposo do disco intervertebral perde hidratação e elasticidade, resultando no colapso do espaço discal e aumento das forças através dos processos vertebrais. Como consequência do aumento da pressão, desenvolvem-se esporões ósseos (osteófitos), levando à estenose (estreitamento) do forame neural. Como resultado do processo degenerativo, ou *espondilose*, os pacientes podem apresentar dor lombar mecânica, ao flexionar, estender ou rodar a coluna. Uma estenose do forame neural pode gerar dor, parestesia ou fraqueza irradiada para baixo nas extremidades em uma distribuição radicular.

A lombalgia mecânica é a afecção mais comum da coluna. Infelizmente, esta constelação de sintomas não é confiavelmente aliviada por cirurgia. A fisioterapia com a correção da mecânica do movimento são a base do tratamento da dor lombar.

A sequela avançada da artrite espinhal é a estenose, que pode resultar em dor e fraqueza nos membros inferiores. Essa enfermidade pode ser beneficiar confiavelmente de uma cirurgia descompressiva com ou sem artrodese com implante. A unidade espinhal deve ser avaliada quanto à estabilidade para determinar se a artrodese é ou não necessária.

Os tratamentos cirúrgicos mais novos, como a prótese de disco lombar, podem ser usados em determinados casos para tratar os distúrbios da coluna. Enquanto o "padrão-ouro", a artrodese vertebral, elimina o movimento doloroso nos níveis degenerativos do disco, a substituição tenta preservar o movimento da unidade espinhal. Como na artrodese do quadril e do joelho, a artrodese da unidade espinhal aumenta a carga nos níveis acima e abaixo do segmento fundido e frequentemente ocorre mais degeneração. A cirurgia de substituição do disco visa eliminar a progressão da artrite aos níveis adjacentes pela retenção do movimento. Estudos de longo prazo comparando a substituição do disco com a fusão espinhal ainda não estão disponíveis.

Questões de tratamento em pacientes com artrite submetidos a cirurgia

Prevenção de Infecção Pós-operatória

Os esforços para evitar e detectar qualquer processo infeccioso pré e pós-operatório são de extrema importância. A pele e o trato urinário são locais de preocupação específica e a infecção pode ser excluída por um exame físico cuidadoso e cultura de urina pré-operatória de rotina. Além disso, consulta odontológica pode ser apropriada em pacientes com higiene oral e dentição ruins.

A antibioticoterapia profilática para pacientes de artroplastia total de articulação deve começar menos de duas horas antes da cirurgia e continuar por 24 horas. Um protocolo comum envolve 1 g de cefazolina a cada oito horas (total de três doses) ou, em pacientes alérgicos à penicilina, 1 g de vancomicina a cada 12 horas (total de duas doses).

Lesões dos Nervos Periféricos

As lesões dos nervos periféricos surgem com mais frequência após cirurgia da extremidade superior e inferior, porque elas geralmente resultam de tração excessiva no nervo ou, alternativamente, compressão do nervo resultante de posicionamento prolongado da extremidade durante a cirurgia ou imobilização gessada. A detecção e intervenção precoces são fundamentais. Pacientes com condições neurológicas crônicas, como neuropatias no quadro de diabetes ou estenose espinhal, têm um risco aumentado de lesão pela cirurgia.

Tromboembolia Venosa

Fenômenos tromboembólicos venosos após cirurgias ortopédicas são as complicações pós-operatórias mais detalhadamente estudadas e a embolia pulmonar continua sendo uma causa importante de mortalidade (Capítulo 98). A literatura ortopédica tem se concentrado na artroplastia da extremidade inferior embora um estudo recente sugira que abordagens similares também devem ser consideradas após artroplastia total de ombro, em que o risco de tromboembolia pode ser maior do que geralmente observado.

Após cirurgias ortopédicas, existe um equilíbrio complicado entre a prevenção de uma provável embolia pulmonar possivelmente fatal e a redução do potencial para sangramento pós-operatório. Vários protocolos documentaram a eficácia da profilaxia, que deve começar no momento do procedimento. O curto tempo intraoperatório reduz o risco de trombose venosa profunda. A anestesia peridural também reduz o risco de trombose venosa profunda proximal após a ATQ em duas a três vezes e também reduz o risco global de trombose venosa profunda em pelo menos 20%. Outras intervenções intraoperatórias, como anestesia hipotensiva e administração de heparina intraoperatória, reduzem ainda mais a trombogênese. Métodos mecânicos também podem reduzir o risco de tromboembolia. Esses incluem metodologias de compressão, tais como, meias elásticas de compressão e vários dispositivos pneumáticos, exercícios de

flexão-extensão e a deambulação precoce. Essas são abordagens seguras, eficazes, que não aumentam o risco de sangramento.

O fundamento da prevenção é a anticoagulação profilática, que deve começar imediatamente após a cirurgia. Os esquemas incluem aspirina, heparina de baixo peso molecular, varfarina, frequentemente usada em combinação com vários aparelhos de compressão mecânica.

Síndrome de Embolia Gordurosa

A embolia gordurosa, uma complicação bem descrita de trauma esquelético, também pode ocorrer após procedimentos que envolvem instrumentação do canal medular femoral. Embora se acredite que a embolia gordurosa ocorre em quase todos os pacientes que sofrem fratura de quadril ou do fêmur, 1 a 3% dos pacientes submetidos à cirurgia de substituição articular, especialmente procedimentos bilaterais simultâneos, desenvolvem a síndrome da embolia gordurosa (SEG).

Os sinais e sintomas da SEG envolvem o sistema respiratório, neurológico e hematológico e sistemas, além da pele. O tempo de aparecimento é variável, com instabilidade hemodinâmica desenvolvendo-se quase imediatamente em alguns pacientes ou insidiosamente durante os primeiros dois a três dias após a cirurgia em outros. Os pacientes mais tardios gradualmente se tornam hipoxêmicos, podem ficar hipotensivos e são frequentemente confusos. Trombocitopenia transitória é comum. Sinais respiratórios são as manifestações mais comuns. A maioria dos pacientes desenvolve hipoxemia leve à moderada ou as alterações radiográficas, principalmente infiltrados alveolares bilaterais, mas apenas uma minoria desenvolve síndrome de angústia respiratória do adulto potencialmente fatal. As manifestações neurológicas variam de tonturas leves a estados agudos de confusão e a obnubilação severa e coma; todas consequências da hipoxemia e o efeito direto da embolia gordurosa no cérebro. A erupção cutânea, que é rara em pacientes de artroplastia total de articulação, assume a forma de petéquia, que envolve a conjuntiva e a mucosa oral, e pode-se distribuir sobre as dobras do pescoço e axila. Edema da retina e hemorragia também são comuns.

Embora os pacientes com suspeita de ter SEG precisem ser monitorados de perto, na maioria dos casos, a SEG que se desenvolve após a artroplastia articular total é relativamente benigna. O tratamento é de suporte e inclui a administração de oxigênio e a prevenção de hipertensão pulmonar (pela restrição de líquido e uso de diuréticos e venodilatadores). Os corticosteroides não são eficazes. Na maioria dos pacientes, a condição se resolve em três a sete dias embora, em casos graves, a taxa de mortalidade seja de 5% a 15% mesmo com o tratamento agressivo moderno.

Envolvimento da Coluna Cervical

Em pacientes de artrite reumatoide que apresentam doença destrutiva avançada, a presença de instabilidade da coluna cervical deve ser excluída antes da cirurgia com radiografias em flexão e extensão. Pacientes com instabilidade cervical por artrite

reumatoide podem ou não exibir sintomas, como dor no pescoço, crepitação no pescoço à amplitude de movimento, sintomas radiculares, fraqueza nos braços e/ou pernas ou disfunção intestinal e vesical. Os pacientes afetados devem usar um colar cervical até a sala de cirurgia. Quando possível, anestesia peridural ou raquimedular deve ser usada.

Por outro lado, em pacientes com espondilite anquilosante, a coluna cervical rígida pode apresentar desafios técnicos para o anestesiologista durante a intubação. Métodos de fibroscopia são frequentemente empregados neste contexto clínico.

Tratamento com Imunossupressores e Anti-inflamatórios

As contribuições potenciais dos corticosteroides, drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs, na sigla em inglês) e novos agentes biológicos (Caps. 34 e 35) para a gênese de infecção pós-operatória e deiscência de ferida são bem reconhecidos pelos clínicos embora o debate sobre como administrar estes medicamentos no contexto peroperatório esteja estabelecido. O principal desafio neste contexto é atingir um equilíbrio ideal entre manter o controle da doença subjacente e minimizar o risco de infecção da ferida cirúrgica e/ou degradação da mesma.

O metotrexato é a DMARD mais comumente usada para o tratamento de artrite reumatoide e outras formas de artrite inflamatória, de modo que seu uso é frequentemente observado no período peroperatório. Dada a sua importância no controle da doença, juntamente com baixas taxas de infecção de feridas cirúrgicas e deiscência associadas a seu uso, parece ser seguro, na verdade, desejável, continuar com o metotrexato em todo o período peroperatório.

Com relação aos agentes biológicos (fator de necrose antitumoral) (etanercepte, infliximabe, adalimumabe), as recomendações formuladas por grupos internacionais sugerem que tais agentes sejam descontinuado por curtos períodos de tempo antes da cirurgia, geralmente, de duas a quatro semanas. Alguns defendem o intervalo mais longo de quatro semanas para infliximabe e adalimumabe devido à meia-vida mais longa desses agentes. Praticamente não há informações a respeito de infecção pós-operatória e cicatrização de feridas com os novos agentes, tais como a anakinra, rituximabe e o abatacepte. Recomendações similares àquelas para outros agentes biológicos devem ser suficientes até que mais dados possam ser obtidos.

Outros fármacos importantes comumente encontrados no contexto peroperatório são os corticosteroides. Além dos problemas relacionados à ferida, há preocupação com relação à insuficiência adrenal. Tradicionalmente, esteroides têm mostrado aumentar a taxa de infecção da ferida e deiscência em pacientes cirúrgicos embora dados derivados do ambiente ortopédico permaneçam escassos. Similarmente, a experiência publicada com respeito à insuficiência adrenal pós-operatória é escassa. Diferentemente do metotrexato e das terapias biológicas, entretanto, a questão não é parar os corticosteroides antes da cirurgia, porque isto, em geral, não é possível. Em vez disso, as considerações de tratamento relacionam-se à magnitude do aumento necessário da dose de corticosteroide (dose de estresse) e por quanto tempo. Neste sentido, uma abordagem com diferenças sutis, baseada em considerações específicas para cada paciente, é

necessária. Para pacientes tratados com baixas doses de corticosteroide (≤7,5 mg/dia) ou com qualquer dosagem por menos de três semanas, a terapia esteroide em dose de estresse é desnecessária e a manutenção da dosagem diária usual do paciente deve ser suficiente. Por outro lado, para pacientes recebendo doses mais altas (≥20 mg/dia) por períodos mais longos (>3 semanas), é prudente supor que existe supressão adrenal secundária, justificando o uso de terapia esteroide em dose de estresse. Para aqueles que recebem doses intermediárias (7,5 a 20 mg/dia), a tomada de decisão deve ser individualizada. Além da dose e da duração da terapia com esteroides, outras considerações incluem a presença de diabetes, o uso de terapia imunossupressora, a presença de hipoalbuminemia, o estado nutricional do paciente e a magnitude do procedimento cirúrgico.

Grau A

1. Kirkley, A., Birmingham, T. B., Litchfield, R. B., et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2008; 359:1097–1107.
2. Singh JA, Sperling J, Buchbinder R, et al. Surgery for shoulder osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD008089.

Leituras sugeridas

Del Pozo, J. L., Patel, R. Clinical practice: infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med*. 2009; 361:787–794. *Análise com base em caso.*

Labek, G., Thaler, M., Janda, W., et al. Revision rates after total joint replacement: cumulative results from worldwide joint register datasets. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93:293–297. *As taxas de revisão são cerca de 6% após 5 anos e 12% após 10 anos.*

Seida, J. C., LeBlanc, C., Schouten, J. R., et al. Nonoperative and operative treatments for rotator cuff tears. *Ann Intern Med*. 2010; 153:246–255. *Análise indicando que não há evidências definitivas sobre a superioridade de qualquer terapia ou procedimento específico.*

No Brasil

A ortopedia brasileira tende a seguir as condutas citadas no capítulo. Dentre as publicações nacionais encontram-se algumas séries de casos que introduzem detalhes técnicos, citados a seguir. Existe, também, uma tendência para o tratamento artroscópico da fase inicial de algumas artropatias, especialmente para o quadril. Para o tratamento da osteoartrite carpometacárpica do polegar, as tenoartroplastias de suspensão são uma opção terapêutica para a melhora da dor. A migração proximal do metacarpo pode ser evitada pela fixação por meio da ancoragem óssea. Nos pacientes com pior condição clínica, somente a trapezectomia pode ser realizada. Nos casos de degeneração do punho, a artrodese ainda é preferida quando comparada com a artroplastia com prótese. Ainda no membro superior, o cotovelo com osteoartrite secundária grave pode ser tratado por meio da ressecção dos osteófitos, da artroscopia

ou da artroplastia com prótese, permitindo um aumento da amplitude de movimento e a melhora da dor. A artroplastia total do quadril é uma cirurgia consagrada nos casos de degeneração articular e a artroscopia do quadril tem sido apresentada como um método minimamente invasivo que traz benefícios através da remoção dos corpos livres, do reparo das estruturas labrais e da correção dos impactos femoroacetabulares. Os joelhos também podem ser tratados por meio das osteotomias e das artroplastias, totais ou unicompartimentais. Quanto às osteotomias valgizantes dos joelhos, podem ser utilizadas diversas técnicas para a fixação dos fragmentos osteotomizados, desde um parafuso na osteotomia cupuliforme até as placas associadas aos parafusos. Para o tornozelo, a artrodese ainda é o "padrão-ouro" quando comparada à artroplastia com prótese e diversas técnicas podem ser usadas para a correção das deformidades em garra dos artelhos.

Bibliografia

Almeida, C. R.S. A., Reis, F. B., Zumiotti, A. V., Leite, N. M., Fallopa, F. Artroplastia de ressecção e suspensão através de ancoragem óssea para o tratamento da rizartrose do polegar. *Rev. Bras. Ortop*. 2004; 39(3):112–122.

Correia, L. S., Faria, A. P., Vieira, L. A.G., Benegas, E., Neto, A. A.F., Filho, A. Z. Artroplastia de ressecção na osteoartrose do cotovelo secundária à artrite reumatoide. *Rev. Bras. Ortop*. 2005; 40(6):305–315.

Cabrita, H., Teochi, L. F., Castropil, W. Hip Arthroscopy – An Evaluation of 60 Consecutive Cases. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2006; 88-B(Supp_I):76.

Camanho, L. F., Olivi, R., Camanho, G. L. Técnica de fixação para a osteotomia supratuberositária cupuliforme valgizante da tibia. *Rev. Bras. Ortop*. 2001; 36(7):263–267.

Nery, C., Fernandes, T. D., Réssio, C., Fuchs, M. L., Santos, A. L.G., Ortiz, R. T. Artroplastia total de tornozelo: experiência brasileira com prótese HINTEGRA. *Rev Bras Ortop*. 2010; 45(1):92–100.

Santos, C., Pereira, M. A., Silva, L. F.N. P., Claro, R. M.T., Trigueiros, M. N.A. C., Silva, J. C.F. Tratamento cirúrgico da rizartrose : trapezectomia com ou sem ligamento plastia *versus* prótese total. *Rev Bras Ortop*. 2011; 46(1):83–86.

Miyazaki, A. N., Fregoneze, M., Santos, P. D., Silva, L. A., Ortiz, R. T., Pinto, E. C.M. M., Checchia, S. L. Avaliação dos resultados da sinovectomia por via artroscópica do cotovelo em pacientes portadores de artrite reumatoide. *Rev Bras Ortop*. 2009; 44(6):491–495.

SEÇÃO XXIII
Doenças infecciosas

OUTLINE

Capítulo 286: Introdução às doenças microbianas: interações hospedeiro-patógeno

Capítulo 287: Princípios da terapia anti-infecciosa

Capítulo 288: Abordagem à febre ou à infecção suspeita no hospedeiro normal

Capítulo 289: Abordagem à febre e suspeita de infecção em hospedeiros comprometidos

Capítulo 290: Prevenção e controle de infecções associadas aos cuidados à saúde

Capítulo 291: Abordagem ao paciente com suspeita de infecção entérica

Capítulo 292: Abordagem do paciente com infecção no trato urinário

Capítulo 293: Abordagem do paciente com doença sexualmente transmissível

Capítulo 294: Abordagem do viajante pré e pós-viagem

Capítulo 295: Quimioterapia antibacteriana

Capítulo 296: Infecções estafilocócicas

Capítulo 297: Pneumonia pneumocócica

Capítulo 298: Infecções estreptocócicas não pneumocócicas, febre reumática

Capítulo 299: Infecções enterocócicas

Capítulo 300: Difteria e outras infecções por corinebactérias

Capítulo 301: Listeriose

Capítulo 302: Antraz

Capítulo 303: Infecções por erysipelothrix

Capítulo 304: Infecções por clostrídios

Capítulo 305: Doenças por bactérias anaeróbicas não esporuladas

Capítulo 306: Infecções por neisseria meningitidis

Capítulo 307: Infecções por neisseria gonorrhoeae

Capítulo 308: Infecções por haemophilus e moraxella

Capítulo 309: Cancroide

Capítulo 310: Cólera e outras infecções por vibrio

Capítulo 311: Infecções por Campylobacter

Capítulo 312: Infecções entéricas por Escherichia coli

Capítulo 313: Infecções devido a outros membros da família enterobacteriaceae, incluindo tratamento de cepas multifármacos resistentes

Capítulo 314: Infecções por Pseudomonas e bacilos gram-negativos relacionados

Capítulo 315: Doenças provocadas pelas espécies de Acinetobacter e Stenotrophomonas

Capítulo 316: Infecções por Salmonella (incluindo febre tifoide)

Capítulo 317: Shigelose

Capítulo 318: Brucelose

Capítulo 319: Tularemia e outras infecções por Francisella

Capítulo 320: Peste e outras infecções por Yersinia

Capítulo 321: Coqueluche e outras infecções por Bordetella

Capítulo 322: Infecções por Legionella

Capítulo 323: Infecções por Bartonella

Capítulo 324: Granuloma inguinal (donovanose)

Capítulo 325: Infecções por Mycoplasma

Capítulo 326: Doenças causadas por clamídias

Capítulo 327: Sífilis

Capítulo 328: Treponematoses não sifilíticas

Capítulo 329: Doença de Lyme

Capítulo 330: Febre recorrente e outras infecções por Borrelia

Capítulo 331: Leptospirose

Capítulo 332: Tuberculose

Capítulo 333: Micobactérias não tuberculosas

Capítulo 334: Hanseníase (lepra)

Capítulo 335: Infecções por riquétsias

Capítulo 336: Zoonoses

Capítulo 337: Actinomicose

Capítulo 338: Nocardiose

Capítulo 339: Agentes antifúngicos sistêmicos
Capítulo 340: Histoplasmose
Capítulo 341: Coccidioidomicose
Capítulo 342: Blastomicose
Capítulo 343: Paracoccidioidomicose
Capítulo 344: Criptococose
Capítulo 345: Esporotricose
Capítulo 346: Candidíase
Capítulo 347: Aspergilose
Capítulo 348: Mucormicose
Capítulo 349: Pneumonia por Pneumocystis
Capítulo 350: Micetoma
Capítulo 351: Infecções por fungos demácios (micoses cutâneas não dermatofíticas)
Capítulo 352: Terapia antiparasitária
Capítulo 353: Malária
Capítulo 354: Doença do sono africana
Capítulo 355: Doença de chagas
Capítulo 356: Leishmaniose
Capítulo 357: Toxoplasmose
Capítulo 358: Criptosporidiose
Capítulo 359: Giardíase
Capítulo 360: Amebíase
Capítulo 361: Babesiose e outras doenças por protozoários
Capítulo 362: Cestódeos
Capítulo 363: Esquistossomose (bilharziose)
Capítulo 364: Infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares
Capítulo 365: Infecções intestinais por nematoides
Capítulo 366: Infecções teciduais por nematoides
Capítulo 367: Artrópodes e carrapatos
Capítulo 368: Terapia antiviral (não HIV)
Capítulo 369: Resfriado comum

Capítulo 370: Vírus sincicial respiratório

Capítulo 371: Doenças do vírus da parainfluenza

Capítulo 372: Influenza

Capítulo 373: Doenças causadas por adenovírus

Capítulo 374: Coronavírus

Capítulo 375: Sarampo

Capítulo 376: Rubéola (sarampo alemão)

Capítulo 377: Caxumba

Capítulo 378: Citomegalovírus, vírus epstein-barr e infecções virais crônicas do sistema nervoso central

Capítulo 379: Parvovírus

Capítulo 380: Varíola, monkeypox e outras infecções por poxvírus

Capítulo 381: Papilomavírus

Capítulo 382: Infecções por herpes-vírus simples

Capítulo 383: Vírus varicela-zóster (catapora, herpes-zóster, varicela)

Capítulo 384: Citomegalovírus

Capítulo 385: Infecção pelo vírus epstein-barr

Capítulo 386: Outros retrovírus diferentes do vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 387: Enterovírus

Capítulo 388: Rotavírus, norovírus e outros vírus gastrointestinais

Capítulo 389: Febres virais hemorrágicas

Capítulo 390: Arbovírus causando febre e síndromes exantemáticas

Capítulo 391: Arbovírus que afetam o sistema nervoso central

Introdução às doenças microbianas: interações hospedeiro-patógeno

W. Michael Scheld

As doenças infecciosas influenciaram profundamente o curso da história humana. A "peste negra" (causada pela *Yersinia pestis*), ao eliminar aproximadamente um terço da população, mudou a estrutura social da Europa medieval. Os resultados de campanhas militares foram alterados por surtos de doenças como a disenteria e o tifo. Exemplos incluem a retirada de Napoleão da Rússia após o tifo ter causado mais danos ao seu exército que as forças opositoras; a decisão da França de vender o território da Louisiana após as mortes de soldados franceses por febre amarela em Cuba e na costa do Golfo; e a introdução da varíola na população não imune do Novo Mundo pelos europeus, facilitando, desse modo, a "conquista" e o alvorecer da era colonial. A malária influenciou o padrão racial e geográfico e a distribuição de hemoglobinas e antígenos eritrocitários na África. O desenvolvimento do *Plasmodium falciparum* é inibido pela presença da hemoglobina S, e os eritrócitos do grupo sanguíneo Duffy negativos são resistentes à infecção pelo *Plasmodium vivax*. Assim, populações com esses fatores eritrocitários são encontradas em áreas onde a malária é comum.

As infecções são a maior causa de morbidade e mortalidade no mundo. Das cerca de 53 milhões de mortes em todo o mundo, no ano de 2009, pelo menos um terço deveu-se a doenças infecciosas. Nos Estados Unidos, a pneumonia é a quinta maior causa de morte e a mais comum relacionada à infecção. Além disso, doenças invasivas causadas por *Streptococcus pneumoniae* e pneumonias comunitárias aumentaram sua incidência durante a última década. A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ameaça romper a estrutura social em muitos países da África e está sobrecarregando intensamente o sistema de saúde nos Estados Unidos e em outras partes do mundo. O ano de 2006 marcou o 25° aniversário da epidemia da AIDS. Aproximadamente 33 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, desde 1981, aproximadamente 25 milhões já morreram (≈ 600.000 nos Estados Unidos). A AIDS é, atualmente, a principal causa de morte na África Subsaariana.

Infecção pode ser definida como a multiplicação de micróbios (p. ex., de vírus a parasitas multicelulares) nos tecidos do hospedeiro. O hospedeiro pode ou não apresentar sintomas. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), por exemplo, pode não causar sinais ou sintomas de enfermidade evidentes durante anos. A definição de infecção também inclui a multiplicação de micróbios na superfície ou lúmen

do hospedeiro que causa os sinais e sintomas de enfermidade ou doença. Por exemplo, cepas de *Escherichia coli* produtoras de toxinas podem multiplicar-se no intestino e causar diarreia sem invadir os tecidos. Micróbios podem causar doenças sem realmente entrar em contato com o hospedeiro por meio da produção de toxinas. O *Clostridium botulinum* pode proliferar em certos alimentos inadequadamente processados e produzir uma toxina que, ao ser ingerida, pode ser letal. Uma infecção relativamente trivial como a causada pelo *Clostridium tetani* em uma pequena ferida puntiforme pode causar uma doença devastadora em razão de uma toxina liberada pelo organismo que cresce nos tecidos. Atualmente, sabe-se que múltiplos fatores de virulência de micro- organismos podem ser carregados de forma repetida nas chamadas ilhas de patogenicidade do genoma (o "viruloma").

Vivemos em um mar virtual de micro-organismos, e todas as nossas superfícies corporais têm uma flora bacteriana nativa. Na verdade, essa flora normal nos protege de infecções. A redução da colonização intestinal aumenta a suscetibilidade a infecções por patógenos, como a *Salmonella enteritidis* sorotipo *typhimurium*. Entende-se que as bactérias que constituem a flora normal exercem seus efeitos protetores por meio de vários mecanismos: (1) pela utilização de nutrientes e a ocupação de um nicho ecológico, competindo, assim, com os patógenos; (2) pela produção de substâncias antibacterianas que inibem o crescimento dos patógenos; e (3) pela indução da imunidade do hospedeiro que apresenta reação cruzada e efetiva contra vários patógenos. Entretanto, essas conclusões aparentam ser uma simplificação. Como exemplo, na colonização do trato gastrointestinal pelo *Bacteroides fragilis*, que expressa um polissacarídeo bacteriano imunodominante, através da ativação das células dendríticas e indução de resposta imune mediada do tipo TH1, leva a uma resposta esplênica caracterizada por expansão linfocitica sistêmica, com arquitetura linfoide preservada e número normal de células T CD4+. Portanto, é necessária uma única molécula bacteriana em nosso intestino para nos tornar "aptos imunologicamente". Além da flora normal, é possível observar a colonização transitória com patógenos conhecidos ou potenciais. Isso se torna um problema especial em pacientes hospitalizados, pois pode levar à infecção nosocomial (Capítulo 290).

Apenas uma pequena proporção de espécies microbianas pode ser considerada como patógenos primários, e, mesmo entre essas espécies, um número relativamente restrito de clones é causador de doenças. Por exemplo, a meningite meningocócica epidêmica e a meningococcemia são ocasionadas por um pequeno número de clones da *Neisseria meningitidis*, e a explosão mundial de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina foi causada por poucos clones, originários da África do Sul e da Espanha. Essa observação corrobora o conceito de que os organismos patogênicos são altamente adaptados ao estado patogênico e desenvolveram características que lhes permitem ser transmitidos, aderir às superfícies, invadir os tecidos, evitar as defesas do hospedeiro e, assim, causar doenças. Em contraste, os patógenos oportunistas causam doença principalmente em hospedeiros comprometidos, e esses organismos, que podem ser membros inofensivos da flora normal em pessoas saudáveis, podem agir como invasores virulentos em pacientes com graves defeitos nos seus mecanismos de defesa. Apesar das infecções

oportunistas serem tradicionalmente interpretadas como uma invasão de um patógeno pouco virulento, que se aproveita de um hospedeiro enfraquecido em decorrência de um estresse fisiológico ou a um comprometimento imunológico (ou a ambos), essas observações são uma simplificação do processo. Por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa* reconhece a imunoativação do hospedeiro especificamente através da ligação do interferon-γ a uma proteína da superfície celular, OprF, a qual, por sua vez, por meio de um sistema de sinalização, leva à superexpressão dos determinantes de virulência como PA-I (lecA) e piocinina. Portanto, a bactéria desenvolveu um "sistema de contingência" que reconhece perturbações imunológicas no hospedeiro e, através dessa resposta, expressa fatores de virulência.

Os organismos patogênicos podem ser adquiridos por várias vias. A doença estafilocócica é adquirida por contato direto. A disseminação aérea, geralmente por perdigotos, ocorre em doenças respiratórias como a gripe e a síndrome respiratória aguda grave (SARS). A água contaminada é o veículo usual na infecção por *Giardia* e na febre tifoide. Intoxicações alimentares podem ser causadas por toxinas extracelulares, produzidas por *Clostridium perfringens* e *Staphylococcus aureus*. O sangue e seus derivados podem ser vetores para a transmissão dos vírus da hepatites B e C, assim como do HIV. A transmissão sexual também é importante para esses agentes e para uma variedade de patógenos, inclusive o *Treponema pallidum* (sífilis), a *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia) e a *Chlamydia trachomatis* (uretrite não específica). O feto pode ser infectado intraútero, e a infecção pode ser devastadora se o agente for o vírus da rubéola ou o citomegalovírus. Os artrópodes podem ser importantes vetores de doença, como é o caso dos mosquitos para a malária e a dengue, dos carrapatos para a doença de Lyme e a erliquiose, e dos piolhos para o tifo.

Os patógenos são capazes de causar doença em função de um sofisticado arranjo de adaptações, incluindo a capacidade de adesão a células apropriadas, frequentemente mediadas por estruturas como as fímbrias nos bacilos Gram-negativos. Micróbios, como espécies de Shigella possuem a habilidade de invadir células e causar lesões. As toxinas podem atuar a distância ou podem intoxicar somente células infectadas. Os patógenos têm a capacidade de frustrar as defesas do hospedeiro por meio de várias manobras engenhosas. A camada antifagocítica do pneumococo é um exemplo. Os organismos podem mudar sua apresentação de antígenos de superfície com uma velocidade impressionante para frustrar as estratégias do sistema imune do hospedeiro. Exemplos incluem o vírus *influenza* e os tripanossomas. Certos patógenos têm a capacidade de inibir a queima respiratória dos fagócitos (*Toxoplasma gondii*), e outros podem destruir as células fagocíticas que os englobaram (p. ex., *Streptococcus pyogenes*). O ambiente exerce um importante papel na infecção tanto na transmissão quanto na capacidade de o hospedeiro combater o invasor. A umidade e a temperatura do ar podem afetar a infectividade dos patógenos aéreos. Condições sanitárias dos alimentos e da água, lamentavelmente ausentes em muitas partes do mundo em desenvolvimento, são um importante fator na aquisição de patógenos entéricos, que estão entre as principais causas de mortalidade e morbidade, como atraso do desenvolvimento físico e mental, acarretando baixo rendimento escolar e outras consequências. A malária associada ao "ar

ruim" dos pântanos é, na verdade, em razão dos mosquitos, contudo a associação ambiental foi apropriada. O estado nutricional do hospedeiro é claramente um fator significativo em certas doenças infecciosas. É provável que a deficiência de micronutrientes contribua para a invasão e a multiplicação de certos patógenos. Um novo conceito é a possibilidade de doenças infecciosas causarem a desnutrição durante um ciclo vicioso de diarreia, levando à desidratação e baixo consumo oral, resultando em diarreia secundária o que por sua vez favorece o nanismo e um atraso no desenvolvimento intelectual. O estabelecimento da infecção é uma interação complicada de fatores que envolvem o micróbio, o hospedeiro e o ambiente.

A reação do hospedeiro à infecção pode resultar em enfermidade. Por exemplo, a prévia infecção por *Campylobacter jejuni* é responsável por cerca de 40% dos casos de síndrome de Guillain-Barré. Acredita-se que o mecanismo seja a produção de anticorpos contra lipossacarídeos do *C. jejuni*, que apresentam reação cruzada aos gangliosídeos nos nervos periféricos. De modo similar, muito da lesão resultante da meningite é em decorrência da defesa do hospedeiro contra as bactérias invasoras.

Com algumas exceções, as doenças infecciosas geralmente são tratáveis e curáveis. Assim, é importante que se faça um diagnóstico etiológico preciso e que seja prontamente instituída uma terapia adequada. Em infecções agudas, como pneumonia, meningite ou sepse, a rápida instituição da terapia pode salvar vidas e, dessa forma, deve ser estabelecido um diagnóstico etiológico presuntivo antes do diagnóstico definitivo. Esse diagnóstico presuntivo baseia-se na história, no exame físico, na epidemiologia da doença na comunidade e em técnicas rápidas como o exame microscópico de amostras apropriadas coradas pelo Gram. A terapia antimicrobiana pode, então, ser instituída para os agentes etiológicos presumidos, porém deve ser reavaliada conforme estejam disponíveis informações diagnósticas mais definitivas.

O estudo e a compreensão das doenças infecciosas é um processo dinâmico. Vários fatores ou temas de interesse atual contribuem para essa conclusão, inclusive os seguintes:

Infecções emergentes

A mais óbvia é a AIDS, entretanto, exemplos recentes com um impacto importante sobre a saúde pública nos Estados Unidos incluem o *S. aureus* comunitário resistente meticilina, uma cepa hipervirulenta de *Clostridium difficile* e a *influenza* H1N1 de 2009. Mais de 300 novas doenças emergentes foram descritas nos últimos 70 anos; aproximadamente 60% são zoonoses associadas a "pontos quentes" geográficos. Seu surgimento ocorre em grande parte por fatores ecológicos, socioeconômicos e ambientais.

Genômica e outros

Foi caracterizada a sequência exata do genoma de mais de 200 patógenos relevantes para os seres humanos. Essa nova informação, junto com a informação genômica de organismos multicelulares como o mosquito *Anopheles,* oferece uma promessa significativa para o desenvolvimento de novas terapias e vacinas. Análises cuidadosas do

genoma dos patógenos continuarão a prover informações importantes sobre a patogênese das infecções. Exemplificando, o sequenciamento dos *estreptococcus* do grupo A, obtido ao longo do tempo e associado a informações clínicas relevantes, identificou a aquisição de novos determinantes (frequentemente pelos profagos) responsáveis por um aumento de virulência resultando em síndrome de choque tóxico, fasciite necrosante ou ambos. A proteômica, a transcriptômica, a metabolômica e virulômica transformaram a pesquisa de doenças infecciosas e prometem melhorias significativas no diagnóstico e na terapêutica futuramente.

Fatores genéticos que alteram a suscetibilidade a infecções e a resposta a doenças infecciosas

Esse campo promete novas e significativas informações relevantes para a ampla variedade de respostas a doenças infecciosas entre os seres humanos. Por exemplo, uma resposta excessivamente vigorosa com expressão de fator-α de necrose tumoral, pode desencadear ou agravar o desenvolvimento de complicações cerebrais da malária *falciparum*. Análises de polimorfismos de nucleotídeos únicos do genoma humano conduzirão à melhor compreensão de dois problemas fundamentais em doenças infecciosas: porque apenas uma pequena proporção dos indivíduos colonizados com uma determinada bactéria apresenta infecção invasiva e porque algumas infecções são mais graves em alguns indivíduos que em outros. Variantes nos genes que codificam moléculas que realizam as ligações, o reconhecimento do patógeno, a resposta de citocinas inflamatórias e a imunidade adquirida e inata estão sendo identificados a um ritmo estonteante.

Imunidade inata

Esta é a área mais ativa na imunologia. A identificação de receptores de reconhecimento-padrão [p. ex., receptores do tipo *Toll* (TLRs) e receptores do tipo domínio de oligomerização de nucleotídeos (NOD)] que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, assim como substâncias endógenas que refletem a lesão tecidual (p. ex., alarminas), revolucionou nossa compreensão da resposta do hospedeiro à infecção precoce. Agonistas ou antagonistas de TLRs já têm sido usados em ensaios clínicos como terapias adjuvantes (p. ex., editoran para sepse) ou para melhorar a imunogenicidade das vacinas. As outras áreas que explodiram recentemente incluem o estudo de peptídios antimicrobianos (p. ex., defensinas, catecidinas, histatinas, galectinas) e seus papéis na resposta inicial a doenças infecciosas.

Resistência antimicrobiana

O desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos tornou-se mais lento a despeito do crescente problema da resistência a antimicrobianos. Essa desconexão tem sido o foco de encontros entre a indústria farmacêutica, a *Infectious Diseases Society of America* e a *Food and Drug Administration* (FDA) e outros. Pneumococos multirresistentes, resistência à vancomicina em enterococos e *S. aureus*, e talvez os mais importantes, bacilos Gram-negativos multirresistentes (MDR-GNB) são apenas alguns exemplos. Alguns MDR-GNB

são suscetíveis a apenas alguns agentes de “ última linha”, como a colistina ou a tigeciclina, outros são realmente impossíveis de tratar (Capítulo 313). Infelizmente, novos agentes ativos contra essas cepas estão há anos, ou até mesmo décadas, longe de serem introduzidos.

O papel de agentes infecciosos em doenças crônicas

Muitas das chamadas doenças idiopáticas podem, na verdade, ter uma base infecciosa. Condições para as quais há alguma evidência (embora não conclusiva) de uma base infecciosa incluem o diabetes, a aterosclerose, a leucemia aguda, doenças do colágeno vascular e doença inflamatória intestinal. A detecção de micro-organismos “não cultiváveis” por meio de técnicas mais recentes, como a análise do RNA 16S, é capaz de descobrir agentes responsáveis por doenças “não infecciosas” ou sugerir uma influência em certas condições que são consideradas infecciosas, mas nas quais os patógenos são controversos (p. ex., na vaginose bacteriana). Além disso, sabemos que o vírus da hepatite C, o papiloma vírus humano e o *Helicobacter pylori* causam câncer em seres humanos. Outrossim, alterações em nosso próprio microbioma podem desencadear as doenças. Alterações no microbioma intestinal estão associadas à obesidade. Outro exemplo recente vem de experimentos com camundongos sem TLR5. Esses camundongos desenvolvem hiperfagia e características marcantes da síndrome metabólica, incluindo hiperlipidemia, hipertensão, resistência à insulina e aumento da adiposidade, associada a um microbioma intestinal alterado. Além disso, a transferência dessa microbiota alterada em camundongos selvagens e livres de germes induz a maioria das características da síndrome metabólica nos destinatários.

Leituras sugeridas

Gibson, D. G., Glass, J. I., Lartigue, C., et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*. 2010; 329:52–56. *Relata o desenho, síntese, montagem e transferência do genoma de Mycoplasma com 1,08 pares de megabase, com retenção das características do doador pelo recepor.*

Monsalvo, A. C., Batelle, J. P., Lopez, M. F., et al. Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes. *Nat Med*. 2011; 17:195–199. *Sugere mecanismos biológicos previamente desconhecidos para a inusitada distribuição etária de casos graves durante pandemias de influenza.*

Sogaard, O. S., Lohse, N., Harboe, Z. B., et al. Improving the immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:42–50. *Exemplo do uso de agonistas de receptores do tipo toll como adjuvantes para estimular a imunogenicidade de vacinas.*

Turvey, S. E., Broide, D. H. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:S24–S32. *Excelente revisão de avanços recentes e como a imunidade inata interage com a imunidade adaptativa.*

Vijay-Kumar, M., Aitken, J. D., Carvalho, F. A., et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328:228–231. *Os achados notáveis destes experimentos são discutidos no texto.*

No Brasil

No Brasil, por intermédio do sistema DATASUS (www.datasus.gov.br), é possível acompanhar os principais indicadores de mortalidade da população brasileira. As

doenças infecciosas foram responsáveis, em 2010, por 48.823 óbitos, o que corresponde a 4,29% de todos os óbitos. A taxa de mortalidade específica por doenças transmissíveis em 2010 foi de 55,6 por 100.000 habitantes.

Princípios da terapia anti-infecciosa

George M. Eliopoulos

Entre os agentes farmacêuticos usados no tratamento de doenças humanas, os agentes antimicrobianos destacam-se por terem como alvo os micro-organismos invasores em vez de funções celulares humanas anormais. Consequentemente, para selecionar um esquema antimicrobiano apropriado, é preciso considerar tanto a atividade do agente contra o patógeno conhecido ou suspeito quanto os efeitos que esse agente antimicrobiano pode ter no indivíduo sob tratamento. Embora se possa usar o termo agente anti-infeccioso de maneira mais abrangente para incluir substâncias que melhoram a infecção ao alterar a virulência do patógeno ou ao modular a resposta do hospedeiro à infecção, neste capítulo, os termos agente anti-infeccioso e agente antimicrobiano serão usados como sinônimos para se referir aos fármacos utilizados para inibir o crescimento de patógenos microbianos. Este capítulo se concentra, principalmente, em agentes direcionados contra patógenos bacterianos, ainda que seja possível fazer paralelos como uso de agentes antimicrobianos no tratamento de infecções fúngicas, virais ou parasitárias.

Na linha do tempo da história humana, a era antibiótica moderna é curta. Desde a introdução da penicilina para uso clínico geral, os diversos agentes antimicrobianos, desenvolvidos para uso humano, salvaram inúmeras vidas e proporcionaram avanços importantes na quimioterapia do câncer, no transplante de órgãos e na cirurgia de implantes, que melhoraram e prolongaram muitas outras vidas. Infelizmente, com o passar do tempo, muitos patógenos bacterianos comuns foram desenvolvendo resistência aos antibióticos disponíveis, tornando a seleção de esquemas antimicrobianos adequados ainda mais problemática e ameaçando levar uns poucos desafortunados a uma situação que se assemelha à era pré--antibiótica.

Selecão da terapia antimicrobiana direcionada ao patógeno

Terapia Antimicrobiana Empírica

Na maioria das vezes, a escolha da terapia antimicrobiana inicial é feita empiricamente, antes que o organismo causador seja identificado ou testado quanto à suscetibilidade a agentes antimicrobianos. A primeira decisão clínica é avaliar se os sintomas de um paciente estão relacionados com um processo infeccioso. A febre pode resultar de doenças neoplásicas, reumatológicas ou de outros processos não infecciosos,

e não necessariamente implica a presença de infecção. Causas não infecciosas de febre, como trombloflebites de veias profundas, reações medicamentosas ou vasculite podem representar um risco tão grande para o paciente quanto uma infecção, não devendo ser negligenciadas.

Outros sinais, sintomas e dados laboratoriais ou radiológicos geralmente auxiliam a definir a probabilidade de infecção e, em caso positivo, localizam os órgãos implicados. Essas informações permitem estabelecer uma previsão inicial a respeito dos prováveis organismos envolvidos. Por exemplo, se os dados iniciais levam à suspeita de pneumonia adquirida na comunidade por uma pessoa previamente hígida sem qualquer exposição incomum, *Streptococcus pneumoniae* e bactérias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydophila pneumoniae* devem encabeçar a lista de patógenos a serem combatidos na escolha da terapia antimicrobiana. O exame de escarro corado por Gram pode proporcionar informações valiosas. A predominância de cocos Gram-positivos agrupados, por exemplo, alertaria o médico sobre a possível presença de *Staphylococcus aureus* que, atualmente, tem cepas resistentes à meticilina.

As diretrizes a respeito dos prováveis patógenos em infecções em localizações específicas e a suscetibilidade desses organismos a agentes antimicrobianos encontram-se disponíveis em uma variedade de fontes. Em alguns casos, a suscetibilidade dos patógenos suspeitos pode ser predita com um alto grau de certeza. Por exemplo, *Streptococcus pyogenes* isolados permanecem uniformemente suscetíveis à penicilina G. Em outros casos, há surgimento de resistência a antimicrobianos antes considerados altamente ativos contra uma espécie. As taxas de resistência de um determinado organismo podem variar muito por região, por instituição de assistência médica ou, até mesmo, por área de atendimento de pacientes em um hospital. Por essa razão, pode ser muito importante o acesso a dados cumulativos e periodicamente atualizados do perfil de sensibilidade antimicrobiana específicos de uma instituição. Geralmente apresentados na forma de tabela, esses dados mostram a porcentagem de bactérias isoladas recentemente que se mostraram "sensíveis" aos antibióticos testados e podem direcionar a escolha dos esquemas apropriados para regimes empíricos.

Há evidências crescentes que a seleção de um esquema apropriado (p. ex., que contenha um agente antimicrobiano que iniba o patógeno agressor no local da infecção) e a pronta iniciação do tratamento empírico resulte em desfechos clínicos melhores naqueles com infecções graves. Diretrizes publicadas a respeito do tratamento de pneumonia adquirida na comunidade recomendam a administração da primeira dose da terapia antimicrobiana apropriada enquanto o paciente ainda estiver no pronto-socorro.

Sempre que possível, devem-se obter amostras de exsudatos purulentos, sangue ou outros líquidos corporais suspeitos de estarem infectados para cultura antes de se iniciar a terapia antimicrobiana. Identificação e o teste de suscetibilidade dos micro-organismos detectados podem ser usados para orientar o tratamento definitivo subsequente. Às vezes, entretanto, é preciso ignorar esse princípio. Por exemplo, na suspeita de meningite bacteriana, a administração de terapia antibiótica (geralmente associada a corticosteroides) não deve ser postergada se a punção lombar não puder ser rapidamente realizada para obter material para cultura. Nesses casos, hemoculturas coletadas antes

da administração de antibióticos frequentemente isolam o micro-organismo causador, ou esse pode ser isolado no líquido cefalorraquidiano mesmo se a punção lombar for realizada após a administração do antibiótico.

Terapia Antimicrobiana Definitiva

A identificação do micro-organismo causador e a determinação da sua suscetibilidade a fármacos disponíveis são as bases para melhorar regimes antimicrobianos definitivos. Geralmente, os antibióticos usados na terapia empírica são apropriados como terapia definitiva e podem, então, ser mantidos. Às vezes, os resultados permitirão a troca para um antimicrobiano de espectro mais estreito, mais bem tolerado ou menos dispendioso. Em certos casos, os resultados dos exames indicam a necessidade de ampliar o espectro de um esquema antimicrobiano acrescentando-se ou substituindo-se agentes ativos contra patógenos inadequadamente tratados pelo esquema empírico inicial.

Em quase todos os casos, é desejável testar a suscetibilidade de um organismo infeccioso frente a agentes antimicrobianos que possam ser úteis. Para ampliar o exemplo citado anteriormente, embora não seja preciso testar a suscetibilidade de *S. pyogenes* à penicilina G, alguns isolados são resistentes a antibióticos macrolídeos (p. ex., eritromicina, azitromicina) e outros fármacos, de modo que seria útil testar agentes alternativos no caso de pacientes intolerantes os antibióticos β-lactâmicos. Mesmo quando é possível prever a atividade de determinados agentes antimicrobianos com grande confiança, ainda assim é útil o teste de sensibilidade. Por exemplo, estudos de vigilância que examinaram centenas de isolados predisseram que vancomicina ou linezolida inibiriam praticamente todas as cepas de *S. aureus* recuperadas de amostras clínicas. Então, no âmbito estatístico, a testagem desses agentes não seria necessária. Entretanto, já foram encontrados raros isolados resistentes a esses agentes, e é interessante detectar tais isolados para finalidades terapêuticas e epidemiológicas. Para a maioria dos patógenos bacterianos, a resistência a agentes usados de modo habitual é suficientemente frequente para que a testagem de antimicrobianos seja considerada essencial para terapia definitiva. Organismos da família das enterobactérias que são resistentes a múltiplos antibióticos são isolados, mesmo entre pacientes ambulatoriais em que a suscetibilidade a agentes, antes considerados amplamente ativos, incluindo cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, não é mais garantida. Problemas ainda mais sérios de resistência medicamentosa são encontrados entre isolados de espécies como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, e *Stenotrophomonas maltophilia*.

Testes de Sensibilidade

Vários métodos estão disponíveis para determinar a sensibilidade de um isolado bacteriano a agentes antimicrobianos que são considerados para terapia. Hoje, os testes usados em laboratórios de microbiologia clínica são variações de três métodos: diluição seriada, difusão em disco e gradiente de difusão. A concentração inibidoria mínima

(CIM) representa a menor concentração de um antimicrobiano testado que inibe o crescimento do micro-organismo nos meios de cultura.

No método de diluição, o antimicrobiano é diluído sucessivamente em concentrações geralmente duas vezes decrescentes, em caldo ou ágar, e o meio é, então, inoculado com um número-padrão de micro-organismos. Depois da incubação por um período específico (geralmente de 16 a 24 horas) entre 35 a 37° C, séries de tubos de diluição ou pocinhos de microtitulação (para diluição do caldo) ou placas de ágar (para diluição do ágar) são examinadas quanto ao crescimento de micro-organismos. O MIC é determinado pela visualização direta como a menor concentração que evita a turbidez do caldo ou a formação de colônias no ágar. Modificações desse método permitem a automação de várias etapas no processo, possibilitando maior eficiência no desempenho do exame em laboratórios clínicos.

No método de difusão em disco, discos de papel impregnados com uma quantidade padronizada do antimicrobiano são colocados em uma placa de ágar cuja superfície foi semeada com a bactéria a ser testada. Durante a incubação, o antimicrobiano difunde-se do disco para o ágar adjacente e inibe o crescimento dos organismos semeados. Depois de um período de incubação especificado, a zona de inibição do crescimento em torno do disco é medida. Por meio desse método, o CIM não é determinado diretamente. Em vez disso, com base em dados acumulados correlacionando zonas de inibição com CIM, a zona medida é usada para predizer a sensibilidade do micro-organismo ao fármaco testado.

O método de gradiente de difusão é semelhante ao método de difusão em disco, exceto por usar uma fita plástica impregnada com gradiente exponencial predefinido de antimicrobiano ao longo de seu comprimento em vez de um disco de papel impregnado com uma única concentração do antimicrobiano. A fita é colocada na superfície de uma placa de ágar inoculada com uma suspensão do micro-organismo a ser testado, e a placa é, então, incubada. Ao inspecionar visualmente onde a zona de inibição de crescimento cruza a fita (marcada com escala de leitura do CIM equivalente), é possível determinar o valor de CIM diretamente.

Para fazer e interpretar os resultados de estudos de sensibilidade é preciso identificar o organismo a ser testado. Este conhecimento permite selecionar os critérios de interpretação apropriados para determinar se um organismo é “sensível”, “intermediário” ou “resistente” a um agente antimicrobiano com base na medida do CIM ou no diâmetro da zona de inibição. Para ilustrar esse ponto, considere que um enterococo é classificado como sensível à penicilina se a CIM for inferior ou igual a 8 μg/mL, enquanto no caso de estreptococos do grupo viridans, o ponto de corte correspondente para sensibilidade a penicilina é um CIM de 0,12 μg/mL. Assim, o conhecimento de uma CIM de 2 μg/mL para cocos Gram-positivos em cadeias curtas não permite determinar se o micro-organismo é sensível à penicilina a menos que haja identificação do agente.

Testes adicionais são, às vezes, necessários para se ter uma avaliação completa da sensibilidade a um antimicrobiano. No caso de *S. aureus*, sensível à oxacilina, é feito teste de produção de penicilinase para avaliar a suscetibilidade à penicilina G. Para *S. aureus*,

resistente à eritromicina e sensível à clindamicina, o laboratório pode realizar um teste suplementar da zona D antes de laudar o resultado de sensibilidade à clindamicina. Um teste de zona D positivo (p. ex., halo de inibição ao redor de um disco de clindamicina diminuído na proximidade de um disco de eritromicina) prediz a presença de genes erm. Seus produtos, metilases ribossomais, podem conferir resistência à clindamicina, se expressada; entretanto, a clindamicina é um fraco indutor desse traço de resistência (ao contrário da eritromicina, que é um forte indutor). Mutantes constitucionalmente produtores de metilase podem ser selecionadas durante o tratamento, resultando, assim, na emergência de resistência à clindamicina e, em maior risco, de falha clínica quando esse fármaco é usado no tratamento de infecções estafilocócicas graves causadas por cepas com o gene erm.

Em princípio, testes para a presença de genes de resistência ou de seus produtos, ou ambos, podem ser usados no lugar da testagem da resistência fenotípica. Esses métodos têm o potencial de proporcionar respostas mais rapidamente que os testes de sensibilidade usuais de inibição do crescimento, os quais geralmente demandam muitas horas de incubação. Entretanto, no momento, esses testes ainda não são adotados amplamente, exceto a testagem de resistência à meticilina pela detecção do gene mecA ou de seu produto, a proteína 2a de ligação à penicilina.

Atividade Bactericida

Em algumas circunstâncias, um esquema antimicrobiano que destrua micro-organismos patogênicos é preferível a um esquema alternativo que só inibe o crescimento do patógeno. A atividade bactericida é desejável no tratamento de endocardite e meningite; nessas infecções, agentes bacteriostáticos têm tido um desempenho em geral fraco, possivelmente por causa de respostas inadequadas do hospedeiro à infecção nesses sítios. Foram desenvolvidos testes para aferir a atividade bactericida de um antibiótico *in vitro*. A atividade bactericida é, geralmente, definida como uma redução de 99,99% no número de unidades formadoras de colônias com relação à densidade do inóculo em um tempo específico de incubação, normalmente de 20 a 24 horas.

A despeito do benefício teórico de se determinar a atividade bactericida de um antibiótico ou esquema medicamentoso, esses testes raramente são usados clinicamente em função de diversos fatores, incluindo (1) a natureza trabalhosa dos testes, (2) a potencial discrepância entre os vários métodos e critérios para determinar a atividade bactericida, e (3) a baixa correlação entre a atividade bactericida medida *in vitro* e os desfechos clínicos observados.

Selecionando a terapia antimicrobiana apropriada para infecção e paciente

Natureza da Infecção

A sensibilidade *in vitro* de um micro-organismo patogênico a um antibiótico não

garante que o tratamento com aquele fármaco resulte em uma boa evolução clínica. O antimicrobiano precisa atingir o sítio de infecção em concentração adequada, que é geralmente um múltiplo da CIM, além de apresentar atividade no ambiente infeccioso. No caso de algumas infecções e com alguns antimicrobianos, essas condições não são facilmente atingidas.

Diversos antimicrobianos não penetram suficientemente bem no líquido cefalorraquidiano para permitir seu uso no tratamento de meningite bacteriana em adultos. Cefalosporinas e aminoglicosídeos de primeira geração, administrados por via intravenosa, não entram suficiente no espaço subaracnoide para permitir seu uso como agentes de primeira linha no tratamento dessa doença. Os aminoglicosídeos têm sido administrados por via intratecal ou intraventricular quando necessários para tratar meningite por bactérias Gram-negativas. No entanto, a disponibilidade de novos antibióticos β-lactâmicos com amplo espectro, alta potência e penetração razoável em sistema nervoso central representa um avanço importante.

Em outras situações, os antimicrobianos podem penetrar no local da infecção apenas para serem inativados por fatores locais. Por exemplo, a daptomicina é inativada pela interação com o surfactante pulmonar, de maneira que esse antibiótico não é indicado para tratar broncopneumonia, embora seja altamente ativo *in vitro* contra isolados de *S. pneumoniae*. Os antibióticos podem, ainda, ser inativados por fragmentos celulares e algumas macromoléculas presentes em abscessos ou apresentar diminuição de potência nas condições de baixo pH e reduzidas tensões de oxigênio que prevalecem nesses ambientes. Por fim, concentrações elevadas de micro-organismos dentro de abscessos podem produzir concentrações suficientemente altas de β-lactamases para inativar alguns antibióticos β-lactâmicos relativamente instáveis. Todos esses fatores constituem uma justificativa para drenar grandes abscessos como uma medida de auxílio à terapia antibiótica.

Infecções bacterianas associadas a corpos estranhos como próteses articulares, valvares e marca-passos cardíacos podem ser, particularmente, difíceis de erradicar sem remover o corpo estranho. As razões não são completamente entendidas, entretanto estão relacionadas, pelo menos em parte, com a presença de biofilme, composto de bactérias implantadas em material extracelular que se adere ao corpo estranho. Bactérias recuperadas dos biofilmes são metabolicamente diferentes e menos suscetíveis a agentes antimicrobianos que bactérias planctônicas (p. ex., aquelas livremente suspensas em meio líquido) da mesma espécie. Com frequência, acrescenta-se rifampicina aos esquemas antimicrobianos para tratar infecções envolvendo próteses. Esse inibidor da RNA polimerase, penetra, rapidamente, nos biofilmes e demonstra atividade relativamente semelhante tanto contra células associadas ao biofilme quanto planctônicas de uma espécie sensível. Entretanto, como a resistência à rifampicina desenvolve-se rapidamente, o fármaco não é usado como único agente nessas circunstâncias, a rifampina deve ser associada a um segundo fármaco ativo para diminuir o risco de emergência de resistência. A despeito disso, muitas infecções envolvendo dispositivos implantados mostram-se refratárias à terapia antimicrobiana, requerendo a remoção do corpo estranho para sua erradicação.

Fatores do Hospedeiro

Depois de considerar a natureza da infecção e os antimicrobianos ativos *in vitro* contra a bactéria isolada (ou habitualmente ativos contra os patógenos), a escolha final de um esquema antimicrobiano deve levar em conta uma série de outros fatores específicos do paciente. Alguns exemplos são examinados nos parágrafos a seguir.

Alergias

O conhecimento sobre a história pregressa de reações alérgicas a agentes antimicrobianos é fundamental. Algumas reações são, por natureza, tão graves e potencialmente fatais que é preciso evitar o uso do mesmo agente ou de fármacos da mesma classe, os quais podem induzir reação cruzada. Exemplos dessas incluem reações de hipersensibilidade imediata à penicilina (p. ex., urticária, edema labial, edema de laringe, choque anafilático) e erupções bolhosas mucocutâneas por sulfonamida (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson).

Nos casos de reações alérgicas leves, como um exantema discreto e autolimitado em paciente que recebe penicilina, o médico pode optar por usar um antimicrobiano semelhante como uma cefalosporina caso considere baixo tanto o risco de reação cruzada quanto de uma reação adversa grave. Nesses casos, é essencial monitorar o paciente quanto à ocorrência de reações adversas. Mais raramente, em paciente com alergias significativas a agentes antimicrobianos essenciais para salvar sua vida e sem alternativas eficazes, podem ser utilizados esquemas de dessensibilização permitindo o uso desses antimicrobianos. Por exemplo, há protocolos de dessensibilização disponíveis para penicilina e sulfametoxazol-trimetoprima. Em razão dos riscos envolvidos, esses procedimentos devem ser realizados em unidades de terapia intensiva.

Gravidez

Vários agentes antimicrobianos têm risco potencial de causar danos ao feto se administrados em gestantes. Por exemplo, tetraciclinas podem causar descoloração dos dentes e hipoplasia do esmalte dentário e devem ser evitadas em gestantes e crianças pequenas. A estreptomicina administrada durante a gestação pode atravessar a placenta, e há relatos de toxicidade ao oitavo par craniano. Alguns outros agentes antimicrobianos foram classificados pela *Food and Drug Administration* (FDA) como categoria D na gestação (evidências de risco humano) ou são contraindicados por causa de danos ao feto (categoria X). Entretanto, muitos antimicrobianos são classificados na categoria C, para estes fármacos, o potencial de risco ao feto baseia-se em modelos animais. Ao se propor qualquer esquema antimicrobiano, é preciso considerar a possibilidade de gravidez em qualquer mulher em idade reprodutiva, de modo que os riscos das opções terapêuticas possam ser revisados individualmente, e a terapia mais segura possa ser selecionada.

Deve-se lembrar também que muitos antibióticos usados em nutrizes podem ser encontrados no leite humano. Assim, a interrupção da amamentação pode ser necessária durante o tratamento se for preciso evitar a exposição do lactente ao fármaco.

Gestantes podem ser particularmente suscetíveis a determinadas toxicidades

associadas a agentes antimicrobianos. Mortes por insuficiência hepática foram descritas em gestantes expostas a altas doses de tetraciclina. Esteatose hepática potencialmente fatal foi observada em pacientes tratados com a combinação dos agentes antirretrovirais didanosina e estavudina, sendo as gestantes especialmente vulneráveis a esse efeito tóxico.

Idade

Por razões discutidas anteriormente, antibióticos da classe das tetraciclinas são evitados em crianças durante o desenvolvimento dentário para evitar a descoloração e a hipoplasia do esmalte dos dentes permanentes. Como as fluoroquinolonas provocam erosão da cartilagem e artropatia em animais jovens, esses são evitados em crianças quando existirem outros agentes disponíveis. Recentemente, o ciprofloxacino recebeu indicações pediátricas em situações específicas (infecção do trato urinário complicada/pielonefrite e junto com o levofloxacino para o tratamento após exposição inalatória ao antraz). Queixas musculoesqueléticas parecem ser mais frequentes em crianças tratadas com ciprofloxacino que com outros antimicrobianos não fluoroquinolonas.

Os esquemas posológicos pediátricos diferem dos apropriados para adultos. Alguns agentes, como linezolida, são eliminados muito mais rapidamente em crianças pequenas (excluindo recém-nascidos prematuros) que em crianças mais velhas e adultos, sendo necessárias doses mais altas. Em lactentes prematuros e recém-nascidos, a função renal ainda não atingiu sua capacidade máxima, e a eliminação dos fármacos pode ser retardada. Da mesma forma, a depuração hepática ainda não está totalmente desenvolvida em crianças muito pequenas, o que levou a colapso cardiovascular e mortes no tratamento com cloranfenicol. A absorção de antimicrobianos orais também pode ser diferente com a idade se a absorção depender do pH gástrico. O pH gástrico de crianças pequenas é maior que o de adultos, e o pH gástrico mais elevado em função da acloridria é mais comum em adultos acima de 60 anos de idade que em adultos jovens. Assim, em crianças pequenas e adultos mais velhos, a absorção de fármacos orais instáveis em pH ácido, como a penicilina G, pode ser maior do que em adultos jovens. Por outro lado, antimicrobianos, como cetoconazol, precisam da acidose gástrica para serem absorvidos e podem ser menos biodisponíveis em pessoas com produção reduzida de ácido gástrico.

Uma associação curiosa entre o aparecimento de exantema cutâneo, idade e sexo do paciente foi observada durante o desenvolvimento do antimicrobiano fluoroquinolona gemifloxacino. Em estudos clínicos, a erupção cutânea foi mais comum em mulheres jovens que em homens e mulheres idosas, sugerindo, que pode haver influências hormonais no risco de desenvolver erupção cutânea.

Funções Renal e Hepática

As principais vias de eliminação de agentes antimicrobianos são através das excreções renal, hepatobiliar. Poucos agentes antibacterianos podem ser administrados sem ajustes posológicos em pacientes com disfunção renal. Entre esses agentes, estão nafcilina,

ceftriaxona, doxiciclina, azitromicina e linezolida. Embora a exposição à linezolida não seja significativamente alterada na disfunção renal, metabólitos microbiologicamente inativos do composto acumulam-se na doença renal terminal, sendo desconhecido o efeito desse acúmulo.

Uma série de agentes antimicrobianos exige ajustes posológicos maiores na presença de disfunção renal. O intervalo entre as doses de ceftazidima, geralmente administrada a cada 8 horas em pacientes com função renal normal, é aumentado para uma vez a cada 48 horas em pessoas com depuração de creatinina inferior a 10 mL/minuto. A vancomicina também é administrada em intervalos de doses substancialmente maiores ou em doses menores quando ocorre o declínio da função renal. Em decorrência da maior eficiência das novas membranas de hemodiálise em remover vancomicina, as dosagens são, geralmente, baseadas nas concentrações séricas do fármaco e pode ser necessária a cada sessão de diálise.

Em alguns casos, a depuração do agente antimicrobiano não é afetada pela disfunção renal, porém os excipientes podem se acumular com o potencial para causar efeitos tóxicos. Por exemplo, a depuração do agente antifúngico voriconazol não depende da função renal. Entretanto, a formulação intravenosa desse antimicrobiano contém o agente solubilizante sulfobutil-éter β-ciclodextrina, que se acumula na presença de insuficiência renal. Na disfunção renal, não se deve usar a formulação intravenosa, podendo ser utilizada a formulação oral, que não contém β-ciclodextrina. Uma série de outros antimicrobianos podem acumular na presença de doença hepática grave, com risco aumentado de eventos adversos. Antimicrobianos que exigem ajustes posológicos para vários níveis de insuficiência hepática incluem metronidazol, cloranfenicol, tigeciclina, caspofungina e voriconazol. No caso da ceftriaxona, pode ser preciso fazer ajustes posológicos ou monitorar atentamente pacientes com disfunção tanto hepática quanto renal. Vários dos novos antimicrobianos, como daptomicina, linezolida e micafungina, ainda não foram estudados suficientemente para determinar se modificações posológicas são necessárias em pacientes com doença hepática grave.

Interações Medicamentosas

Uma das considerações mais importantes na seleção de um esquema antimicrobiano apropriado é determinar se o fármaco ou os fármacos interagirão com outras medicações que o paciente estiver usando. Algumas interações medicamentosas podem ter consequências graves e até mesmo fatais. Há uma quantidade excessivamente grande de potenciais interações para serem descritas, todavia alguns exemplos são dados nesta seção. Felizmente, hoje existem recursos disponíveis que permitem ao médico verificar as possíveis interações medicamentosas quando um agente antimicrobiano é prescrito.

Um grande número de antimicrobianos é eliminado via metabolismo do citocromo P-450. Consequentemente, eles podem interferir na eliminação de outros fármacos metabolizados por essa via e levar seu acúmulo para níveis potencialmente perigosos. Vários antibióticos macrolídeos, algumas fluoroquinolonas e inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão entre os antimicrobianos mais passíveis de inibir a depuração de outros fármacos. Por exemplo, o uso do inibidor de protease

nelfinavir é contraindicado com vários fármacos, incluindo os antiarrítmicos amiodarona e quinidina, os derivados do ergot, o neuroléptico pimozida e alguns agentes sedativos-hipnóticos. Os macrolídeos podem induzir níveis mais elevados de inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, que podem causar rabdomiólise. A despeito da associação quinupristina-dalfopristina não ser eliminada pelo sistema citocromo P-450, esse fármaco inibe a eliminação de diversos agentes depurados por essa via, incluindo ciclosporina, midazolam, nifedipina e outros.

Por outro lado, a administração de rifampicina induz o sistema citocromo P-450 e pode intensificar a depuração de outros fármacos, alguns dos quais têm janelas terapêuticas estreitas. Isso pode resultar em uma série de efeitos importantes, incluindo redução da efetividade de alguns anticoncepcionais orais e maior necessidade de varfarina para manter níveis desejados de anticoagulação. É muito importante lembrar-se dessas potenciais interações não só ao iniciar a terapia com rifampicina, mas também ao interromper o tratamento. Ao se interromper o tratamento com rifampicina, a menos que a dose previamente aumentada de varfarina seja reduzida de forma adequada, pode haver anticoagulabilidade excessiva e, eventualmente, hemorragia grave

Uma série de outras interações medicamentosas já foi descrita. A linezolida tem fraca atividade inibidora da monoaminoxidase e, portanto, tem o potencial de intensificar o efeito hipertensivo de agonistas adrenérgicos, sendo associada ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica em pacientes que usam inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Pacientes com essa síndrome podem manifestar uma série de sinais e sintomas, incluindo febre, taquicardia, tremores, agitação, confusão, clônus e ocasionalmente com resultados fatais. A síndrome serotoninérgica (Capítulo 442) tem sido descrita em pacientes que usam linezolida associada a outros fármacos além dos ISRS e poderia, em princípio, ocorrer quando a linezolida é combinada com qualquer agente que aumente as concentrações de serotonina no sistema nervoso central.

Outros Fatores do Hospedeiro

Vários outros fatores do hospedeiro podem influenciar a escolha de um esquema antimicrobiano adequado. Alguns agentes antimicrobianos têm o potencial de induzir hemólise em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Capítulo 164). Entre os fármacos que devem ser evitados nesses indivíduos estão primaquina, nitrofurantoína e várias sulfonamidas.

Comorbidades também devem ser consideradas. O uso de fluoroquinolonas tem sido associado a alterações na homeostase da glicose. Tem-se observado hipercalemia em pacientes com insuficiência renal durante o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima, porque a trimetoprima bloqueia a excreção renal de potássio no túbulo distal.

Em alguns casos, a profissão do paciente pode influenciar na escolha do tratamento. Antibióticos que possam causar tontura transitória (minociclina) ou permanente (estreptomicina), ou perda de equilíbrio podem criar situações perigosas para indivíduos cujas ocupações requerem excelente equilíbrio. Agentes antimicrobianos com potencial de causar fotossensibilidade, como tetraciclinas, fluoroquinolonas, trimetoprima e

sulfonamidas, podem ser problemáticos em pessoas com significativos níveis de exposição prolongada ao sol durante trabalhos ou outras atividades.

Combinações antimicrobianas

É muito comum que pacientes hospitalizados recebam mais de um agente antimicrobiano simultaneamente. A justificativa para usar antimicrobianos em esquemas combinados nem sempre está claramente definida, e há uma série de potenciais desvantagens na terapia combinada. Os fundamentos da terapia antimicrobiana combinada são considerados nesta seção.

Razões para o Uso de Terapia Antimicrobiana Combinada

As indicações clínicas para o uso de terapia antimicrobiana combinada podem ser divididas em cinco categorias. Duas delas (terapia empírica e infecções polimicrobianas) estão associadas à maximização da probabilidade de que, pelo menos, um agente da combinação será ativo contra patógenos conhecidos ou suspeitos. As outras três razões (diminuição da toxicidade, prevenção do surgimento de resistência e ação inibitória ou microbicida sinérgica) tentam explorar vantagens únicas das combinações *versus* quaisquer fármacos componentes em monoterapia.

Fornece Cobertura de Amplo Espectro durante a Terapia Empírica

Uma razão comum para usar mais de um antimicrobiano em pacientes hospitalizados é promover uma cobertura ampla contra potenciais patógenos e maximizar a probabilidade de administrar um agente antimicrobiano ativo, o mais rapidamente possível, a pacientes gravemente enfermos. Quando se desconhece o patógeno, a escolha do regime antimicrobiano geralmente incluirá um agente de ação ampla contra bactérias Gram-positivas, incluindo *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), como a vancomicina, e um agente ativo contra bactérias Gram-negativas aeróbias ou facultativas. A seleção desse último será fortemente influenciada por padrões locais de resistência antimicrobiana específicos da instituição e poderia incluir uma cefalosporina de amplo espectro, um aminoglicosídeo, uma fluoroquinolona, uma associação de antibiótico β-lactâmico com fármaco inibidor da β-lactamase, ou um carbapenêmico. As duas últimas escolhas também promoveriam atividade contra organismos anaeróbios Gram-negativos. Além disso, poder-se-ia acrescentar um agente como o metronidazol para promover atividade anaeróbia. Em razão da alta frequência de resistência antibiótica em cepas isoladas de *Pseudomonas aeruginosa* isolados nos locais em que o patógeno é frequentemente encontrado, seria possível justificar o uso empírico de dois agentes com atividade antipseudomonas para maximizar a probabilidade de que, pelo menos, um deles iniba o organismo.

A terapia combinada é amplamente utilizada no tratamento inicial de pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade. Esquemas comumente usados incluem uma cefalosporina de terceira geração como a ceftriaxona associada a um

macrolídeo ou fluoroquinolona. A cefalosporina proporciona atividade antimicrobiana contra *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, e vários outros patógenos bacterianos, "típicos" causadores de pneumonia adquirida na comunidade, com a notável exceção do MRSA. Os macrolídeos – geralmente azitromicina – e as fluoroquinolonas inibem bactérias "atípicas" que causam pneumonia, incluindo *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e espécies *Legionella*. Embora as fluoroquinolonas respiratórias provavelmente tenham ação contra a maioria ou todos os organismos cobertos pela cefalosporina, existem, de fato, isolados de *S. pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas, então as diretrizes recomendam a terapia combinada em pacientes com pneumonia grave que necessitam de internação.

Tratar Infecções Polimicrobianas Documentadas

Para muitas infecções nas quais um ou mais patógenos são recuperados, é possível proporcionar cobertura adequada com um único agente antimicrobiano amplamente ativo. A troca para um único antibiótico reduz a exposição do paciente a potenciais toxicidades, sendo, geralmente, mais conveniente para os enfermeiros e menos dispendioso. Para alguns pacientes, o padrão de sensibilidade e/ou a alergia a agentes de amplo espectro justificam o uso de combinações de antibióticos para tratar infecções polimicrobianas.

Estratégias para Redução de Toxicidade

Teoricamente, é possível usar dois ou mais fármacos de classes diferentes, com atividades antimicrobianas aditivas e toxicidades independentes, cada uma delas com doses relativamente baixas para atingir potência suficiente e, ao mesmo tempo, evitar toxicidade. Entretanto, não existem situações na qual a terapia antibacteriana atual em que a conduta de usar doses submáximas de múltiplos agentes seja previsivelmente efetiva para se conseguir tal objetivo. Isso não exclui a possibilidade de que, em casos isolados, seja possível conseguir uma resposta bem-sucedida quando fármacos com atividade parcial são combinados.

Prevenção do Surgimento de Resistência Medicamentosa

O tratamento da tuberculose proporcionou paradigma para a associação de fármacos na tentativa de evitar o surgimento de resistência a algum dos agentes. A base dessa conduta é que se a resistência a dois agentes diferentes ocorrer por mecanismos independentes, a probabilidade do desenvolvimento de resistência a ambos os fármacos será o produto da probabilidade de desenvolver resistência a cada um deles, tornando esse evento muito improvável de ocorrer. Argumentos semelhantes têm justificado o uso de esquemas combinados quando a rifampicina é indicada para o tratamento de infecções não micobacterianas. A rifampicina não é usada isoladamente (com raras exceções, como esquemas curtos para erradicação do estado de portador do meningoccoco), pois a resistência a esse agente pode desenvolver-se rapidamente. Conforme mencionado anteriormente, a rifampicina é particularmente útil no

tratamento de infecções relacionadas com a presença de corpos estranhos em função da sua atividade contra bactérias associadas ao biofilme. Nesses casos, a rifampicina é combinada a outro antimicrobiano ativo, como a vancomicina no tratamento de endocardite de válvula protética por *Staphylococcus* coagulase-negativo (geralmente associados ao breve curso de gentamicina para reduzir o inóculo bacteriano no início da terapia), ou uma fluoroquinolona para infecções relacionadas com dispositivos ortopédicos.

Tem sido difícil demonstrar o benefício da terapia combinada contra o surgimento de resistência a antimicrobianos em outras situações, incluindo infecções causadas por espécies *P. aeruginosa* ou *Enterobacter*. Há duas explicações plausíveis para justificar por que pode não conseguir prevenir efetivamente a resistência. Em primeiro lugar, talvez haja uma penetração diferente ou diferenças na atividade dos dois antimicrobianos no sítio de infecção. Assim, um agente de penetração mais rápido pode ficar, temporariamente, desprotegido em um determinado local de infecção. E, em segundo lugar, para muitas bactérias comumente encontradas, os mecanismos de resistência contra classes não relacionadas de antimicrobianos podem não ser verdadeiramente independentes. Algumas bombas de efluxo de bactérias reconhecem substratos quimicamente não relacionados, de maneira que o estímulo da atividade da bomba pode conferir resistência a diversas classes de antimicrobianos. Em outros casos, pode haver, simultaneamente, um aumento dos mecanismos de efluxo e menor expressão de proteínas formadoras de canais da membrana externa (porinas), mais uma vez conferindo resistência simultânea a duas ou mais classes de antimicrobianos.

Obtenção de Sinergismo

Décadas atrás, os benefícios surpreendentes do uso da associação penicilina e estreptomicina para o tratamento de endocardite por enterococo foram descobertos empiricamente. A penicilina sozinha geralmente inibe, mas não mata os enterococos, e as taxas de falha terapêutica eram altas quando a penicilina G era usada como monoterapia para tratar endocardite por enterococo. A estreptomicina não tem atividade significativa contra enterococos em concentrações clinicamente relevantes. Entretanto, a combinação resulta em efeito sinérgico bactericida *in vitro* e altas taxas de cura em pacientes com endocardite enterocócica. Estudos detalhados desse fenômeno demonstraram que, na presença de um antibiótico ativo contra a parede celular, a penetração de aminoglicosídeos pela parede celular aumenta substancialmente. Infelizmente, taxas crescentes de alto grau de resistência à estreptomicina (MIC > 2000 μg/mL), à gentamicina (MIC > 500 μg/mL), ou a ambas têm anulado, atualmente, o benefício dessas combinações contra um número considerável de isolados de enterococo. Um exemplo de efeito sinérgico bactericida entre vancomicina e gentamicina contra um isolado de *Enterococcus* está ilustrado na Figura 287-1A.

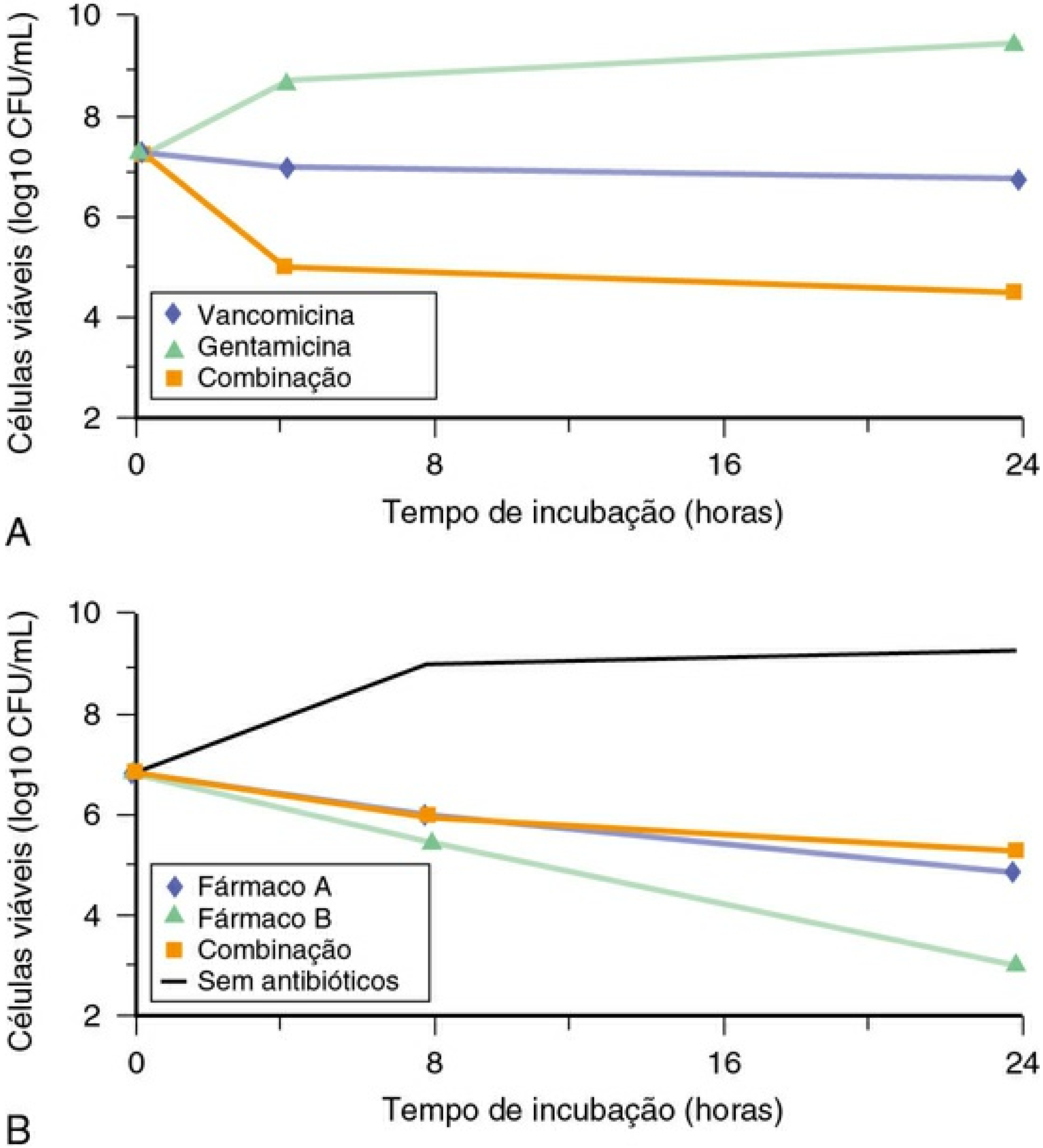

FIGURA 287-1 Sinergismo e antagonismo bacteriano.
A, Sinergismo bactericida entre vancomicina e gentamicina contra um isolado de *Enterococcus*. A exterminação por uma combinação de fármacos é substancialmente melhor do que aquela realizada por um único agente. **B,** O antagonismo da atividade bactericida do fármaco B pelo bactericida A mais lento. A exterminação por uma combinação de fármacos é menor do que pelo fármaco B sozinho. O crescimento na ausência de antibióticos também é mostrado. CFU = unidades formadoras de colônias.

Associações de agentes ativos contra parede celular e aminoglicosídeos têm mostrado ação sinérgica *in vitro* contra uma ampla variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Algum benefício clínico foi demonstrado quando cursos breves de gentamicina foram adicionados a nafcilina para o tratamento de endocardite *S. aureus*, mas com o custo de uma nefrotoxicidade adicionada. Contra cepas de *Streptococcus viridans*, que são relativamente insensíveis à penicilina, acredita-se que a adição de um aminoglicosídeo nas 2 a 4 primeiras semanas do tratamento com penicilina G resulte em maior probabilidade de cura.

Inicialmente considerado importante no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas, especialmente em pacientes imunocomprometidos (p. ex., neutropênicos), o valor clínico de combinação sinérgica de um agente ativo contra a parede celular e um

aminoglicosídeo tem sido difícil de ser demonstrado na experiência recente. Na maioria das situações, a introdução de agentes com atividade muito potente contra bactérias Gram-negativas diminuiu o valor dado às combinações sinérgicas. Contudo, há evidências de que a administração de dois ou mais fármacos ativos para tratamento empírico pode levar à melhor resposta do que seria esperado com um único agente ativo no caso de infecções por *P. aeruginosa*, especialmente em pacientes neutropênicos. A razão principal para terapia combinada neste caso é a de assegurar que pelo menos um agente ativo seja administrado imediatamente (Capítulo 289). A combinação de sulfametoxazol e trimetoprima, agentes que bloqueiam etapas sequenciais na síntese do ácido fólico, também consegue atingir sinergia bactericida (ou bacteriostática) contra uma série de importantes patógenos Gram-negativos e Gram-positivos. Quinupristina e dalfopristina são antibióticos da classe das estreptograminas que exibem atividade inibitória contra organismos Gram-positivos. A combinação desses dois agentes, como feito na fórmula comercial, resulta em atividade sinérgica bactericida contra organismos suscetíveis a ambos.

A associação de antibióticos β-lactâmicos a inibidores da β-lactamase representa outro exemplo de combinação sinérgica. Quatro agentes dessa categoria são, atualmente, comercializados nos Estados Unidos: amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato e piperacilina-tazobactam. Os próprios inibidores da β-lactamase, ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam são desprovidos de atividade antimicrobiana significativa, com raras exceções. Entretanto, ao inibir as β-lactamases sensíveis, os inibidores preservam a atividade das penicilinas que poderiam ser hidrolisadas pelos patógenos que elaboram estas enzimas.

Antagonismo

Entretanto, combinações de antibióticos podem, eventualmente, resultar em antagonismo microbiológico, levando à menor atividade quando comparada ao agente mais ativo do esquema terapêutico em monoterapia. As curvas de tempo de morte bacteriana que ilustram esse antagonismo estão exibidas na Figura 287-1B. Nesse exemplo, o bactericida lento A antagoniza o efeito bactericida intrinsecamente mais potente do bactericida B. Interações antagônicas contra *S. aureus* entre antimicrobianos menos bactericidas (linezolida) e mais bactericidas (vancomicina) também foram demonstradas *in vivo* na endocardite experimental. O antagonismo também pode ser observado quando certos β--lactâmicos são testados em combinação contra bactérias Gram-negativas com β-lactamases induzíveis. A exposição a determinados β-lactâmicos pode induzir bactérias Gram-negativas a sintetizar β-lactamases com capacidade de degradar um segundo antibiótico.

O antagonismo clinicamente aparente entre antibióticos é raramente observado no contexto do cuidado ao paciente, em parte porque combinações agressivas não são utilizadas na prática clinica diária atual. Entretanto, se combinações incomuns de antimicrobianos forem, comumente, usadas em situações de desespero contra isolados com multirresistência a antimicrobianos, é possível que passemos a encontrar

antagonismo clinicamente relevante com mais frequência no futuro. O antagonismo da atividade bactericida também pode ser difícil de detectar na prática clínica, porque a maioria das infecções comuns (com exceção de endocardite e meningite) não se beneficia inequivocamente da terapia bactericida. Desde que um agente mantenha atividade inibitória, é improvável que seja observada falha terapêutica decorrente de antagonismo.

Considerações na administração de antimicrobianos

Vias de Administração

Na maioria dos casos, a terapia antimicrobiana para infecções de leve a moderada gravidade, tratadas em ambiente ambulatorial, pode ser feita com agentes orais. Há exceções importantes, como o uso de injeções intramusculares de penicilina benzatina para o tratamento de sífilis e de ceftriaxona para otite média ou gonorreia, causadas por micro-organismos resistentes a antibióticos orais.

Fármacos como levofloxacino e a linezolida apresentam biodisponibilidade praticamente completa quando administrados por via oral em pessoas com funcionamento normal do trato gastrointestinal e podem ser prescritas como alternativa à terapia intravenosa em pacientes com infecções mais graves. Entretanto, mesmo no caso desses antimicrobianos de boa absorção, o tratamento de pacientes gravemente enfermos em ambiente hospitalar geralmente é instituído com formulações intravenosas, em decorrência da incerteza da função gastrointestinal sob condições de instabilidade hemodinâmica.

Os agentes antimicrobianos podem ser prescritos por outras vias, incluindo a administração tópica para o tratamento de infecções cutâneas (p. ex., pomada de mupirocina) e a intravaginal para candidíase (p. ex., cremes de azois) e vaginose bacteriana (p. ex., gel de metronidazol). A administração tópica ocular é usada para tratar conjuntivite ou como terapia adjunta de infecções mais profundas, e a administração intraocular, como componente de esquemas de tratamento de endoftalmite. Infecções associadas à diálise peritoneal são tratadas frequentemente por administração intraperitoneal de antimicrobianos diluídos na solução de diálise. A administração de antimicrobianos direta no espaço intratecal ou nos ventrículos cerebrais é raramente necessária para tratar meningite, sendo apenas utilizada quando os antimicrobianos preconizados não atingem concentrações adequadas no líquido cefalorraquidiano após a administração sistêmica. A vancomicina, administrada por via oral, ou menos frequentemente por via enteral, pode ser usada no tratamento da diarreia por *Clostridium difficile*.

A disponibilidade de protocolos para o uso ambulatorial de cateteres venosos de longa permanência, inseridos central ou perifericamente, tem possibilitado a administração de agentes antimicrobianos no caso de agentes com baixa absorção por via oral. Assim, muitos pacientes que precisam de antibioticoterapia sistêmica prolongada para infecções como endocardite, osteomielite, neuroborreliose e outras podem ser tratados ambulatorialmente depois de um período inicial de internação para a avaliação completa

da infecção, começo da terapia e estabilização do quadro clínico. Pacientes tratados via dispositivos de longa permanência precisam, além de ser monitorados quanto aos efeitos colaterais do próprio antibiótico, ser observados atentamente quanto às complicações relacionadas com o cateter, como tromboflebite, infecções no local de inserção ou bacteriemia associada ao cateter.

Considerações Farmacodinâmicas

Nos últimos anos, a seleção de esquemas posológicos tem-se estendido bem além de estratégias empíricas elaboradas a partir das características farmacodinâmicas dos agentes antimicrobianos. A farmacodinâmica relaciona o curso de tempo das concentrações de antibióticos após cada dose com os efeitos antimicrobianos contra patógenos prováveis e com potenciais efeitos colaterais do agente.

Estudos das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de agentes antimicrobianos permitem prever suas atividades com diferentes esquemas posológicos. Para antibióticos β-lactâmicos, o tempo que a concentração do fármaco livre (p. ex., fração não ligada à proteína) excede a CIM do patógeno é o fator que melhor se relaciona com a efetividade antimicrobiana em modelos animais. Isso justifica os esquemas posológicos com dosagens frequentes para β-lactâmicos com meia-vida curta, como a penicilina G e as penicilinas antiestafilocócicas.

Por outro lado, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas apresentam atividade bactericida concentração-dependente. Para esses fármacos, modelos animais mostram que a razão entre o pico de concentração do fármaco e a CIM (pico/CIM) ou entre a área sob a curva de concentração (AUC) do fármaco em 24 h e a CIM está mais bem associada à efetividade. Com esses agentes, espera-se que dosagem mais alta e menos frequente seja o ideal. No caso dos aminoglicosídeos, uma dosagem menos frequente pode garantir também mais tempo para a eliminação renal do fármaco, minimizando, provavelmente, o risco de nefrotoxicidade. No entanto, o benefício de tal conduta não é expressivo.

No caso da daptomicina, a adoção de dose única diária reduziu, de modo importante, a toxicidade muscular observada com doses mais frequentes e permitiu o uso desse agente para infecções Gram-positivas graves.

Monitoração de concentrações antimicrobianas

Do ponto de vista prático, existem poucas situações nas quais testes para mensurar concentrações de antimicrobianos no sangue ou nos líquidos corporais estão prontamente disponíveis. Testes comerciais para determinar concentrações séricas de aminoglicosídeos estão disponíveis e, em razão do grande potencial de toxicidade desses agentes, esses testes são usados com frequência. Testes comerciais para medir concentrações de vancomicina também se encontram amplamente disponíveis. Talvez seja prudente monitorar as concentrações séricas da vancomicina em pacientes com função renal instável, submetidos à hemodiálise, pacientes nos extremos de composição corporal ou aqueles com infecções particularmente graves, nas quais concentrações

elevadas sejam desejáveis. Em alguns adultos jovens, a depuração de vancomicina pode ser tão grande que, apesar da administração de posologias convencionais, as concentrações séricas são inesperadamente baixas.

Aspectos administrativos relacionados da terapia antimicrobiana

Formulários

Na maioria das esferas de prática clínica atual, a escolha de antimicrobiano é, de certa forma, limitada. Por exemplo, em hospitais e outras instituições, formulários institucionais podem restringir as opções antimicrobianas disponíveis, requerer a aprovação para uso dos agentes selecionados, ou ambos. Tais normas podem, em princípio, melhorar a eficiência ao evitar a necessidade de estocar e dispensar múltiplos agentes com atividades antimicrobianas similares, minimizar custos ao permitir a aquisição das alternativas de melhor relação custo-benefício e aumentar potencialmente a segurança do paciente ao encorajar o corpo clínico se familiarizar com um número gerenciável de antimicrobianos. No âmbito ambulatorial, em que a indicação de antimicrobianos orais para a cobertura de diversos agentes e os pagamentos desses pelos planos de saúde são práticas comuns, pode ser financeiramente favorável ou desincentivador para o paciente quando determinados antimicrobianos são prescritos. Em ambos os contextos de assistência médica, o profissional de saúde deve estar familiarizado com as opções disponíveis aos pacientes à luz dessas limitações.

Permutabilidade

É importante lembrar que, embora dois fármacos possam ter espectros tão semelhantes que apenas um precise ser incluído no formulário, nem sempre é seguro assumir que a atividade de um dos agentes está perfeitamente calculada pela suscetibilidade do outro agente. Por exemplo, para a maioria das espécies de bactérias, a porcentagem de isolados suscetíveis ao meropenem e ao imipenem é aproximadamente comparável. Entretanto, existem diferenças nos mecanismos de resistência a esses dois carbapenens, tornando possível que uma cepa específica seja suscetível a um, mas resistente ao outro. No caso de infecções graves, mesmo quando ambos os fármacos são considerados permutáveis, um deve determinar a suscetibilidade para o antimicrobiano específico escolhido.

Impacto no Ambiente Institucional

Em contraste com outras medicações que, em sua maioria, afetam apenas o paciente que recebe o tratamento, o uso de antimicrobianos pode ter também um importante impacto no ambiente institucional. Consequentemente, às vezes é necessário, ou desejável, o controle do uso de agentes antimicrobianos em um nível administrativo para evitar a pressão seletiva que leve à disseminação da resistência antimicrobiana. Em ambiente

hospitalar, micro-organismos resistentes a antibióticos não só ameaçam o paciente tratado com o antimicrobiano como também podem ser transmitidos a indivíduos vulneráveis, incluindo os que não foram expostos ao fármaco.

Leituras sugeridas

Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:c2096. *Indivíduos para os quais foram prescritos antibióticos desenvolveram resistência que pode persistir por até 1 ano.*

Gilbert D.N., Moellering R.C., Jr., Eliopoulos G.M., eds. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 40ª edição., Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, 2010. *Informação geral para seleção e uso adequado de antimicrobianos em clínica geral.*

Kopterides, P., Siempos, I. I., Tsangaris, I., et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2010; 38:2229–2241. *Implementação de um algoritmo baseado em procalcitonina pode reduzir a exposição antibióticos em pacientes criticamente enfermos sem piorar o desfecho.*

Rybak, M. J., Lomaestro, B. M., Rotschafer, J. C., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009; 29:1275–1279. *Recomendações para monitoramento de concentrações séricas durante terapia com vancomicina.*

Abordagem à febre ou à infecção suspeita no hospedeiro normal

James Leggett

Estamos constantemente expostos a micro-organismos em nosso meio ambiente, por meio da pele ou das mucosas. A maioria desses micro- organismos está adaptada a nichos no meio ambiente que os tornam não virulentos ao ser humano. Em um hospedeiro normal, os patógenos são relativamente escassos e, na maioria das vezes, a exposição resulta somente em colonização transitória ou estável. A infecção pode ser definida como a invasão de um patógeno que desencadeia uma resposta imune, independentemente de essa infecção ser sintomática ou não. As manifestações de infecção assumem formas diferentes e se devem muito mais à nossa resposta imune que aos atributos do patógeno em particular.

A resposta inflamatória que acompanha a infecção é normalmente seguida por febre. A febre é uma elevação rigorosamente controlada da temperatura do corpo, acima da faixa normal, em resposta a uma alteração no sistema nervoso central no ponto definido. Definir a temperatura corporal normal é um pouco problemático, pois isso depende tanto da fisiologia como do método de medição. A temperatura oral normal, em 99% da população, varia de 36,0 °C a 37,7 °C, com variação circadiana de 1 °C ou mais entre o nadir matinal e o pico noturno. A temperatura oral média em adultos sadios é de 36,8±0,4 °C, com as mulheres apresentando valores ligeiramente mais elevados do que os homens (36,9 °C *versus* 36,7 °C). Nas mulheres em idade reprodutiva, as temperaturas matinais podem subir em 0,6 °C na ovulação e permanecer mais elevadas até a menstruação. As temperaturas retais medidas são 0,4 °C mais elevadas do que as orais e 0,8 °C mais elevadas do que as aurais (membrana timpânica). Entretanto, existe considerável variabilidade individual. Os médicos geralmente definem a febre significativa como temperatura superior a 38,3 °C (101 °F). Apesar das apresentações históricas, os padrões de febre não são especialmente úteis para estabelecer um diagnóstico específico.

A maioria das enfermidades febris agudas que dura menos de duas semanas tem causa infecciosa. Essas infecções ocorrem predominantemente onde as superfícies do corpo interagem com o meio ambiente, como os tratos respiratórios superior e inferior, os sistemas gastrintestinais e geniturinário e a pele. A maioria dessas infecções respiratórias e gastrintestinais agudas é de natureza viral. Se a enfermidade febril levar mais de três semanas para se resolver, outras doenças inflamatórias se tornam mais proeminentes no

diagnóstico diferencial. A maioria das doenças febris crônicas não tem etiologia infecciosa.

Fisiopatologia da infecção e da febre

A infecção só acontece quando um patógeno supera as respostas inata não específica,adaptativa humoral específica e celular imune. A microflora natural normal, as barreiras físicas do hospedeiro (p.ex., pele, mucosas, cílios) e os fatores solúveis (p.ex., citocinas, complemento) fornecem barreiras importantes à invasão dos patógenos. O rompimento dessas barreiras, que fornecem a primeira linha de defesa, permite a invasão. A resposta da fase aguda, desencadeada por esse rompimento, fornece a atividade antimicrobiana direta e prepara o desenvolvimento da imunidade adaptativa mediada por linfócitos e macrófagos. Essa resposta inflamatória desempenha um importante papel na contenção da infecção. Infelizmente, uma resposta exagerada pode piorar o quadro clínico. É a resposta neutrofílica que causa o dano observado na artrite séptica, e a resposta imune não controlada que precipita a síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

A temperatura do corpo é regulada tanto em termos fisiológicos como de comportamento. Processos metabólicos basais, governados especialmente por hormônios tireoideos, mas também por catecolaminas e pelo hormônio do crescimento, são responsáveis pela temperatura normal do corpo em repouso. A termogênese pode ser aumentada até 80% no hipertireoidismo e diminuída em até 50% no hipotireoidismo. A atividade moderada eleva a termogênese e resulta em temperatura aumentada temporariamente até que os processos de dissipação de calor sejam desencadeados. Cada aumento de 1 °F (0,6 °C) na temperatura resulta em 7% de aumento na taxa metabólica basal. A vaporização a partir dos pulmões e da pele responde por um terço da perda de calor basal, assim como por toda a perda de calor em ambiente seco com temperaturas superiores a 36 °C. Os idosos mostram diminuição do metabolismo basal, assim como respostas enfraquecidas aos estímulos termogênicos, mas eles ainda mantêm a mesma temperatura corporal média que os jovens.

O hipotálamo contém neurônios sensíveis à temperatura que possuem receptores para citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, as quais são continuamente adequadas para manter o equilíbrio homeotérmico. Quando a temperatura do corpo se eleva, há vasodilatação cutânea e sudorese, e as pessoas podem reduzir a atividade e buscar um ambiente mais frio. Ao contrário, a temperatura baixa do corpo pode ser aumentada por calafrios, ereção de pelos, vasoconstrição cutânea, roupas e buscando um ambiente mais quente. Na enfermidade febril, os sintomas podem ser causados pela doença subjacente ou pela própria febre. O mal-estar é a regra geral, e muitos pacientes febris sofrem mialgia secundária às contrações musculares desencadeadas para elevar a temperatura. Embora se acreditasse que a dor nas costas e nas coxas, relacionada ao frio, fosse sugestiva de bacteremia, qualquer estímulo febril pode produzir tais sintomas. O calafrio associado ao frio pode estar relacionado à vasoconstrição de superfície que acompanha o aumento na temperatura central.

A febre é um processo fisiológico complexo que envolve respostas metabólicas e imunológicas (Fig. 288-1). Os pirogênios exógenos causam febre principalmente por meio da mediação de citocinas pirogênicas endógenas pró-inflamatórias produzidas por leucócitos fagocitários, incluindo a interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6, fator-α de necrose tumoral e interferon-γ. Essas citocinas estimulam as respostas imunes das células T e B, macrófagos e leucócitos polimorfonucleares. Elas parecem agir via um mecanismo comum que envolve a indução da síntese da prostaglandina. Respostas inibitórias de *feedback* são mediadas por hormônio adrenocorticotrópico, vasopressina arginina, serotonina, dopamina e outros mecanismos homeostáticos, enfatizando, assim, a natureza orquestrada da produção da febre e da resposta à infecção. Esses mecanismos termorreguladores raramente permitem que a febre exceda os 41 °C (106 °F). Temperaturas superiores a 41 °C ocorrem geralmente em decorrência do desequilíbrio induzido por substâncias nesses mecanismos e podem causar dano celular direto.

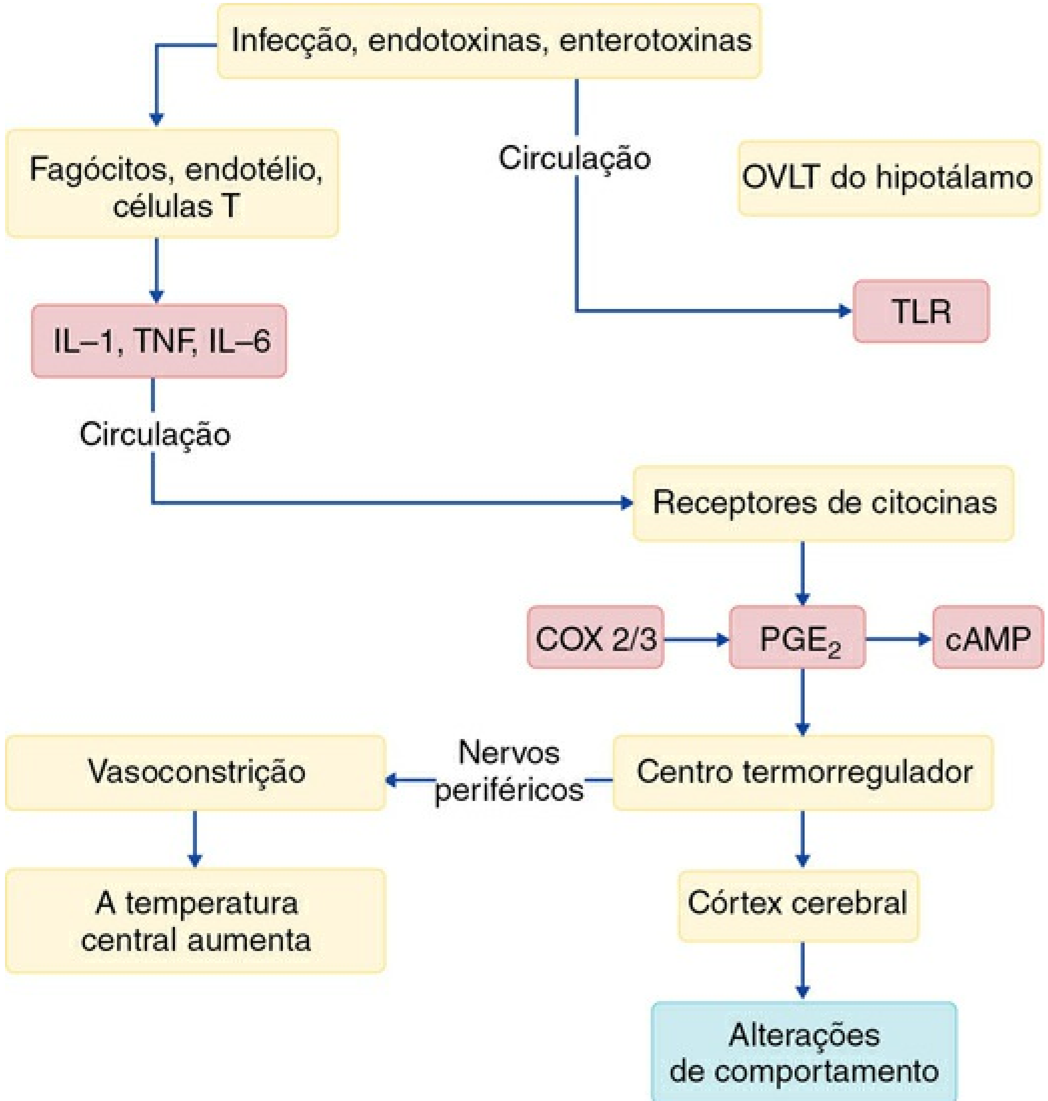

FIGURA 288-1 Vias que levam à produção de febre em infecção bacteriana, local ou sistêmica. Liberação de produtos da parede celular de bactérias como os peptidoglicanos e as endotoxinas, assim como as enterotoxinas, que aderem a receptores tipo Toll-like (TLRs) nos fagócitos (neutrófilos, macrófagos) e nas células endoteliais. Como resultado, as citocinas pirogênicas como a interleucina-1 (IL)-1e a IL-6 ou o fator de necrose tumoral α (TNF-α) são liberados na circulação e aderem aos receptores de citocina no órgão vascular da lâmina terminal (OVLT) do hipotálamo. Os produtos bacterianos também podem aderir diretamente aos TLRs no OVLT. A ativação dos TLRs e dos receptores de citocina induz a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), que leva à produção de prostaglandina E_2 (PGE_2) e resulta na liberação de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) no cérebro. Isso, por sua vez, impulsiona os neurônios, no centro termorregulador, a elevar o ponto de definição termostática do hipotálamo. Além disso, sinais neuronais ao córtex desencadeiam alterações de comportamento para conservar o calor (ou seja, postura, vestir-se). O hipotálamo também emite sinais aos nervos eferentes periféricos do sistema simpático para que haja constrição dos vasos sanguíneos periféricos e assim conservar o calor central até a redução dos níveis de PGE_2 do hipotálamo.

O não desenvolvimento de febre durante uma infecção bacteriana severa foi associado, em alguns estudos, à morbidade e mortalidade mais elevadas. Entretanto, não foi determinado se isso ocorre em virtude da ausência da febre *per se* ou de condições associadas, como insuficiência renal crônica ou uso de corticosteroides. Os efeitos favoráveis da febre nas interações hospedeiro-micróbio são sugeridos pela inibição da multiplicação de alguns patógenos como *Streptococcus pneumoniae* e *Treponema pallidum*, pela proliferação reduzida de patógenos na presença de hipoferremia, aumento da lise

mediada pelo complemento e entrada aumentada de neutrófilos nos sítios de inflamação. A dissociação pulso-temperatura, na qual existe bradicardia relativa em comparação com o aumento comum de cerca de 10 batidas/min/1 °F (0,6 °C), tem sido descrita em febre tifoide, leptospirose, riquetsioses, dengue, legionelose e babesiose, por razões ainda não esclarecidas.

Nenhuma alteração laboratorial acompanha as infecções virais agudas benignas típicas. A leucocitose (Capítulo 170) de várias linhagens de leucócitos é normalmente observada em outras infecções em adultos imunocompetentes. A neutrofilia é a norma na maioria das infecções agudas, independentemente da causa. Os idosos, embora não montem uma resposta neutrofílica, geralmente exibem bastonetes no sangue periférico durante uma infecção bacteriana aguda. A neutropenia (Capítulo 170) pode ser vista em infecções bacterianas por riquetsias, em infecções virais graves e em infecções bacterianas disseminadas. A eosinofilia (Capítulo 173) é típica das infecções por helmintos e de algumas infecções por protozoários. A linfocitose pode acompanhar várias infecções virais e por riquetsias, sendo comum durante a convalescença de uma infecção bacteriana aguda. A monocitose pode ser encontrada na tuberculose. Virtualmente, todas as infecções afetam o sistema eritrocitário, mas dada a longa meia-vida dos eritrócitos, somente as infecções crônicas ou outras doenças inflamatórias normalmente resultam em anemia (Capítulo 161). Poucas infecções agudas chegam a produzir anemia rapidamente. Por exemplo, *Helicobacter pylori* pode induzir uma úlcera hemorrágica, o *Plasmodium falciparum* pode lisar os eritrócitos diretamente, as infecções disseminadas por clostridium e outras infecções bacterianas associadas à coagulopatia intravascular disseminada podem causar anemia hemolítica e o *Mycoplasma pneumoniae* pode induzir hemólise mediada pelo sistema imunológico.

Abordagem da enfermidade febril nos pacientes em ambulatório e hospitalizados

A epidemiologia da doença infecciosa depende da interação entre patógenos, hospedeiros suscetíveis e condições ambientais que permitam a exposição. A maioria das infecções tem transmissão horizontal entre as pessoas por meio do contato (p. ex., mãos, fômites), de um veículo comum (p.ex., alimentos, água), do ar (p.ex., tuberculose) ou de vetores (p. ex., mosquitos). A avaliação de um paciente com infecção conhecida ou possível deverá determinar se o quadro pode ser em função de um agente transmissível e sua fonte; se o paciente tem história de alguma viagem recente, se há causas secundárias e quais medidas precisam ser tomadas para entrar em contato com as autoridades do departamento de saúde e prevenir infecções adicionais.

A idade do paciente influencia quais doenças devem ser consideradas. A exposição natural ou a imunização geralmente limitam certas enfermidades, como sarampo, rubéola ou varicela. O enfraquecimento da imunidade pode, da mesma forma, levar à pertússis em adultos jovens ou à reativação da tuberculose nos idosos. Outros efeitos fisiológicos do envelhecimento, como o esvaziamento prejudicado da bexiga, levam ao

aumento nos índices de infecção do trato urinário nos idosos.

A profissão do paciente e o seu histórico de viagens também deverão ser considerados. Um trabalhador de abatedouro terá muito mais probabilidade de exposição a *Brucella* (Capítulo 318) do que outro em qualquer outra atividade. Os moradores de Indiana (EUA) terão mais probabilidade de serem infectados com histoplasmose (Capítulo 340), enquanto que aqueles do deserto da região sudoeste (EUA) terão mais probabilidade de ter coccidioidomicose (Capítulo 341), apesar de poderem apresentar enfermidade febril similar. Muitas outras doenças estão diretamente relacionadas à exposição geográfica específica, com tempos de incubação variáveis antes de sua manifestação (Capítulo 294). A febre tifoide se manifesta em poucas semanas, enquanto o abscesso amebiano hepático pode levar meses para causar os sintomas após o retorno de uma viagem à área endêmica (Tabela 288-1). A página eletrônica do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nos Estados Unidos, e muitas outras fornecem informações mais específicas sobre as infecções predominantes em todas as partes do mundo (consulte *http://www.cdc.gov*).

Tabela 288-1

Exemplos selecionados de febre associada à viagem recente

	Período de Incubação	
DOENÇAS	**<2-3 semanas**	**>3-4 semanas**
COMUNS		
Dengue	+	
Disenteria	+	
Abscesso amebiano hepático		+
Febre entérica	+	
Malária	+	+
Tuberculose pulmonar		+
Hepatite viral		+
MENOS COMUNS		
Erliquiose	+	
Leptospirose	+	
Esquistossomose		+
Viral (hemorrágica, encefálica)	+	
Leishmaniose visceral		+

Muitos viajantes voltam para casa com febre após um período de incubação variável, geralmente apresentando outros sintomas e sinais. Na avaliação desses pacientes, a primeira consideração é que uma infecção sem relação com a viagem seja provavelmente a causa da enfermidade. Uma vez descartadas essas infecções de rotina, no diagnóstico diferencial, deverão ser incluídas as infecções relacionadas às viagens, seja nas regiões do próprio país (p.ex., erliquiose, febre do carrapato do Colorado, hantavírus) ou no exterior

(p.ex., leishmaniose visceral, encefalite transmitida por carrapatos na Europa) (Capítulo 294). Por exemplo, pacientes que viajaram para áreas de malária endêmica deverão ser avaliados imediatamente e submetidos a exames de sangue para determinar a presença de parasitas.

O ambiente onde a enfermidade febril ocorre influencia tanto a abordagem diagnóstica como o diagnóstico diferencial. No ambulatório, um paciente febril e anteriormente sadio não requer que o médico busque um diagnóstico de modo tão agressivo quanto aquele paciente hospitalizado ou cronicamente doente. O tratamento empírico de uma infecção presumida do trato urinário é justificado para um paciente de ambulatório, no qual o custo de uma cultura é, em geral, maior do que o do antibiótico. Entretanto, o custo de uma cultura de urina, no ambiente hospitalar, é mínimo em comparação com o custo diário dos cuidados, assim, a identificação exata do patógeno pode acelerar a alta hospitalar. Da mesma forma, os patógenos que geralmente causam enfermidade febril em unidades de cuidados de saúde, incluindo as casas de repouso, podem ser diferentes daqueles encontrados no ambiente ambulatorial, onde a maioria dos pacientes se apresenta com infecções autolimitadas e não graves.

Temperaturas corporais mais elevadas são, em geral, em decorrência de doenças viscerais invasivas, como pneumonia comunitária ou pielonefrite. As infecções respiratórias virais comuns e a gastroenterite, assim como alguns casos de endocardite bacteriana subaguda, são acompanhadas por febre inferior a 39 °C (102 °F). Além disso, muitas infecções podem não estar associadas à febre, como a doença de Lyme, a osteomielite e a maioria das doenças sexualmente transmissíveis. O médico sempre deve ter em mente que certas infecções, como as sexualmente transmissíveis (Capítulo 293) ou o herpes-zóster, ocorrem normalmente em hospedeiros imunocompetentes e podem sinalizar maior risco para a infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou uma imunodeficiência já estabelecida.

Febre em pacientes ambulatoriais

Em ambulatório, um paciente com febre aguda representa um problema comum e só raramente um desafio diagnóstico. Na maioria dos casos, a enfermidade febril é acompanhada por sintomas e sinais localizados, sugerindo um diagnóstico específico. Por exemplo, eritema na perna, dor e febre em um paciente com *tinea pedis* ou com incisão de enxerto venoso de safena sugere imediatamente um quadro de celulite estreptocócica. Se o paciente apresentou início gradual da febre e não aparenta toxemia, somente observação clínica e acompanhamento serão necessários. Se o paciente aparentar toxemia, com taquipneia e apreensão ou confusão acompanhada de outros achados localizados, estudos diagnósticos clinicamente focalizados deverão ser imediatamente realizados e considerada também a possibilidade de internação. Quando o paciente tiver febre e apenas sintomas constitucionais não específicos, pode ser mais difícil tratar o problema em uma única consulta ao ambulatório, necessitando de um balanço entre a observação e a investigação.

Febre em pacientes hospitalizados

A febre e a leucocitose são provavelmente os principais parâmetros clínicos para avaliar infecções potenciais em pacientes hospitalizados. Entretanto, cerca de 10% das bacteremias nosocomiais ocorrem sem febre, e as infecções associadas aos cuidados de saúde também se manifestam sem febre em uma proporção substancial de pacientes idosos ou que tenham condições significativas de comorbidades. A maioria dos casos de febre associada à hospitalização representa uma infecção hospitalar que envolve caracteristicamente o trato respiratório inferior, o trato urinário ou as feridas cirúrgicas (Tabela 288-2). Algumas causas importantes de febre nosocomial podem não exibir sinais e sintomas localizados de fácil identificação. A colite induzida por antibióticos, secundária a uma infecção por *Clostridium difficile* (Capítulo 304) vem aumentando e pode ser caracterizada por pouca ou nenhuma diarreia. Ela é provavelmente a causa mais comum de reação leucemoide em pacientes hospitalizados. Outros processos intra-abdominais envolvendo o sistema hepatobiliar, a infartação intestinal, a perfuração de vísceras ou os abscessos podem ter pouca influência no processo de localização de sinais e sintomas.

Tabela 288-2

Causas selecionadas de febre associada à hospitalização

COMUNS	MENOS COMUNS
Infecciosa	**Infecciosa**
Enterocolite por *Clostridium difficile*	Doença do trato biliar
Pneumonia	Endometrite
Ferida cirúrgica	Abscesso intra-abdominal
Trato urinário	Mediastinite
Cateter vascular	Sinusite
Não infeccioso	**Não infeccioso**
Febre induzida por drogas	Insuficiência adrenal
Hematoma	Gota
Estado imediato pós-operatório	Infarto do miocárdio
Reação transfusional	Infarto de órgãos
Tromboembolia venosa	Pancreatite

Devido à maior intensidade da doença e das comorbidades em pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI), é lógico que a febre e a infecção são mais frequentes nessas unidades do que em qualquer outro local. Recentemente descobriu-se que a infecção está presente em mais de 80% dos pacientes febris na UTI, embora causas tanto infecciosas como não infecciosas de febre possam coexistir. Na verdade, a isquemia ou a desvitalização de tecidos provoca uma resposta inflamatória similar àquela induzida pela infecção. Cerca da metade dos pacientes com infarto agudo do miocárdio terá temperatura entre 38,0 e 38,5 °C de dois a três dias após seu infarto. De forma similar,

cerca de metade dos pacientes com trombose venosa profunda e embolia pulmonar apresentam temperatura na mesma faixa, mais frequentemente nos primeiros três dias após o diagnóstico. Um terço ou mais dos pacientes com derrames demonstra febre, que é também uma consequência comum de hemorragia subaracnoide e do hematoma subdural, especialmente no prazo de 72 horas após o início. Nesses casos, a febre pode resultar de dano ao hipotálamo ou aspiração pulmonar secundária ao rebaixamento do nível de consciência. Devem-se considerar também as causas iatrogênicas da febre. Febre e calafrios podem ser observados em até um quarto dos pacientes que recebem transfusões de plaquetas, embora a frequência seja bem menor com outros componentes do sangue.

Abordagem sindrômica: febre e exantema

A abordagem sindrômica é valiosa no estreitamento das muitas possibilidades etiológicas na suspeita de infecção. Duas abordagens devem ser justapostas nessa avaliação e ambas são essenciais para o reconhecimento de padrões. O médico precisa estar ciente (1) do diagnóstico diferencial de um tipo especial de lesão observada e (2) da constelação de achados produzida por patógenos individuais. Por causa da variedade de manifestações possíveis e dos sintomas e sinais frequentemente sobrepostos uns aos outros, ambos são fundamentais para se chegar aos diagnósticos prováveis. Além disso, febre e achados associados como exantema, linfadenopatia ou icterícia podem ser atribuídos a doenças sistêmicas infecciosas e não infecciosas. Por exemplo, a vasculite leucocitoclástica e a febre podem ser encontradas em meningococcemia, febre maculosa das Montanhas Rochosas e hepatite C, mas também são observadas em doenças inflamatórias não infecciosas. Da mesma forma, febre e adenopatia podem ser causadas por linfoma ou pela doença da arranhadura do gato.

Um exantema reconhecível pode levar à identificação imediata de um patógeno em particular (Capítulo 449), mas, com frequência, existe um diagnóstico diferencial mais amplo que precisa ser cogitado. O médico deve reconhecer o tipo ou tipos de lesões cutâneas presentes, a distribuição do exantema e a progressão cronológica em relação ao início da febre e de outros sintomas (Tabela 288-3). As variações morfológicas em lesões cutâneas ajudam no diagnóstico diferencial. Os exantemas maculopapulares são vistos, com frequência, em enfermidades virais, em reações de hipersensibilidade medicamentosa e em doenças mediadas por complexo imune. Algumas das causas virais mais comuns incluem os vários enterovírus, mas lesões similares também podem ser identificadas com os vírus da hepatite B e da febre do oeste do Nilo. O eritema multiforme, um subgrupo dos exantemas maculopapulares, parece resultar de várias infecções virais ou de erupções por medicamentos (Capítulo 448). Pode haver um espectro de doença que vai desde apresentações benignas até a potencialmente fatal síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. O vírus da herpes simples é talvez a causa mais comum de eritema multiforme. Embora os medicamentos, especialmente os antibióticos, sejam o principal fator de desencadeamento da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, o *M. pneumoniae* também foi associado a

ela. A evolução dos achados cutâneos pode dar indicações da causa; por exemplo, lesões inicialmente esbranquiçadas, eritematosas e maculopapulares podem, mais tarde, evoluir para petéquias, como observado na meningococcemia, na febre maculosa das Montanhas Rochosas e na dengue. A sífilis secundária pode manifestar-se por uma infinidade de lesões cutâneas morfológicas. Às vezes, muitas manifestações diferentes ocorrem, simultaneamente, no mesmo paciente. A maioria dos exantemas vesiculobolhosos da pele é mediada imunologicamente. As poucas infecções associadas com essas erupções incluem o vírus da herpes simples e varicela-zóster, além dos enterovírus, como ecovírus e coxsackievírus. Os poxvírus, que também podem causar exantemas, são muito mais raros ou associados ao bioterrorismo. Pústulas ou vesículas contendo leucócitos estão geralmente associadas à psoríase ou às infecções por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* ou *Neisseria*. Na presença de sepse, o exantema bolhoso sugere celulite estreptocócica intensa ou fascite necrosante, impetigo estafilocócico ou infecções por *Vibrio*.

Tabela 288-3

Infecções selecionadas com febre e exantema cutâneo

ETIOLOGIA	MÁCULAS, PÁPULAS	VESÍCULAS, BOLHAS	PETÉQUIAS, PÚRPURA
BACTÉRIAS			
Borrelia burgdorferi	+ (anular)		
Neisseria meningitidis			+
Rickettsia rickettsii	+		+
Treponema pallidum	+ (secundário)		
Vibrio vulnificus		+	
FUNGOS E MICOBACTÉRIAS			
Doença disseminada	+ (nodular)		
PROTOZOÁRIOS			
Plasmodium falciparum			+
VÍRUS			
Enterovírus	+	+	+
Epstein-Barr	+		+
Febre hemorrágica			+
Herpes		+	
HIV	+		

Erupções purpúricas ou petequiais ocorrem pelo extravasamento de hemácias e sempre devem levar a considerar uma enfermidade potencialmente grave. Os patógenos mais comumente associados a essas lesões abrangem *Neisseria meningitidis*, *Rickettsia* e *Capnocytophaga canimorsus*, mas essas erupções podem ser vistas com vários outros patógenos, incluindo o *Staphylococcus aureus*, os estreptococos do grupo B e outros bacilos Gram-negativos. O exantema petequial também pode ser observado nas infecções por

enterovírus e febres hemorrágicas virais. As causas mais comuns de petéquias não infecciosas incluem a trombocitopenia e a vasculite.

A presença de febre e de erupção envolvendo as palmas das mãos e as solas dos pés permite o estreitamento considerável das hipóteses diagnósticas (Tabela 288-4). Além do eritema difuso associado com a síndrome do choque tóxico, devem ser consideradas doenças como a febre maculosa das Montanhas Rochosas, a sífilis secundária, a doença da mão-pé-boca, as infecções por *Neisseria* e a febre da mordida do rato em pacientes com exantema maculopapulares envolvendo essas áreas.

Tabela 288-4

Febre e exantema envolvendo palmas das mãos e plantas dos pés

Eritema multiforme
Doença da mão-pé-boca
Infecção por *Neisseria*
Febre maculosa das Montanhas Rochosas
Infecção por *Streptobacillus moniliformis*
Endocardite bacteriana subaguda
Sífilis (secundária)
Síndrome do choque tóxico
Infecção por varicela-zóster

As lesões cutâneas nodulares podem ser não infecciosas, como ocorre em neoplasias malignas ou com certos medicamentos (p.ex., as sulfonamidas) ou infecciosas, como em várias doenças inflamatórias. Micobactérias atípicas e fungos disseminados frequentemente produzem nódulos cutâneos. Os nódulos macios do eritema nodoso ocorrem em conjuntos e são localizados na região pré-tibial, mas também podem ser solitários e ocorrer em outras partes do corpo. Caracteristicamente, eles não supuram e curam sem deixar cicatrizes. Os agentes infecciosos são a causa mais provável de eritema nodoso. O eritema difuso pode ser visto na escarlatina, na síndrome do choque tóxico, na doença de Kawasaki, na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, sendo que posteriormente ocorre descamação em todas essas síndromes. A síndrome de Sweet, uma dermatose neutrofílica febril, representa uma reação de hipersensibilidade frequentemente precedida de uma infecção do trato respiratório superior.

Abordagem sindrômica: febre e queixas musculoesqueléticas

Febre e sensibilidade localizada, inchaço ou eritema são quadros geralmente comuns na artrite séptica e frequentes na osteomielite (Capítulo 280). A artrite bacteriana séptica em adultos se manifesta normalmente de maneira aguda e envolve uma única articulação de grande porte, como o joelho, o quadril ou o ombro, a menos que a infecção seja inoculada diretamente por trauma ou cirurgia. A oligoartrite séptica pode ser observada nos quadros de endocardite e de febre da mordida do rato. A doença gonocócica disseminada é causa comum de artrite que atinge as pequenas articulações de punho, tornozelo e

dedos, frequentemente com tenossinovite. A poliartrite aguda ou subaguda pode ser encontrada em várias doenças virais, incluindo o parvovírus B19 e a hepatite B, e na doença de Lyme, mas é mais típica em doenças imunológicas. Em geral, as doenças reumatológicas apresentam manifestações mais subagudas com poliartrite mais simétrica. A osteomielite hematogênica em adultos envolve frequentemente as vértebras e quase sempre se inicia por discite com envolvimento simétrico de vértebras adjacentes (em oposição à metástase maligna, que é assimétrica e não envolve o disco).

A miosite secundária a infecções por clostridium, estreptococos, *Aeromonas* ou a infecções mistas por organismos aeróbios/anaeróbios geralmente provoca um quadro séptico agudo com envolvimento edematoso e doloroso do membro ou do torso. A piomiosite envolve, com frequência, músculos profundos, como psoas ou glúteo, e é causada por *S. aureus*. A miosite difusa pode ser vista nos quadros de leptospirose ou toxoplasmose, e a rabdomiólise ocorre com várias infecções virais e legionelose.

Abordagem sindrômica: febre e linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia

Febre e linfadenopatia podem sugerir várias enfermidades tanto infecciosas como não infecciosas (Tabela 288-5). A linfadenopatia (Capítulo 171) pode ser regional ou generalizada. O aumento local de linfonodos pode ocorrer em uma infecção localizada ou em algumas doenças sistêmicas (p.ex., a linfadenopatia cervical posterior em função do vírus de Epstein-Barr e outras enfermidades virais). A linfadenopatia generalizada normalmente sugere uma doença sistêmica que pode, por si só, ser ou não infecciosa. Embora a combinação de febre com linfadenopatia secundária à infecção seja particularmente comum durante a infância, ela também é observada com frequência em adultos. Como ocorre em outras síndromes, a adenopatia aguda *versus* crônica conduz o diagnóstico para diferentes categorias mais abrangentes de doenças. Nesse último caso, a avaliação histopatológica de linfonodos aumentados pode apontar para um diagnóstico em particular. Por exemplo, a toxoplasmose ou a doença da arranhadura do gato podem ser facilmente diferenciadas da doença micobacteriana ou da sarcoidose.

Tabela 288-5

Causas comuns de febre e linfadenopatia

REGIONAL	GENERALIZADA
Cervical	Citomegalovírus
Estreptococos	Vírus Epstein-Barr
Tuberculose	HIV
Infecção viral do trato respiratório superior	Linfoma
Periféricas	Sarcoidose
Bartonella henselae	Sífilis (secundária)
Herpes vírus	Toxoplasmose
Linfoma	Hepatite viral
Câncer metastático	
Esporotricose	
Estreptococos	
Inguinais	
Cancroide	
Herpes	
Linfogranuloma venéreo	
Sífilis (primária)	

Febre e hepatoesplenomegalia (Capítulo 171) podem fornecer indicações importantes para a causa da enfermidade febril, que é tipicamente uma infecção ou uma neoplasia maligna proveniente da medula óssea ou do sistema reticuloendotelial. A icterícia também pode auxiliar a limitar o diagnóstico diferencial (Tabela 288-6). Além das hepatites virais e de outras doenças que afetam primariamente o fígado, muitos patógenos produtores de sepse podem causar hiperbilirrubinemia.

Tabela 288-6

Causas comuns de febre e icterícia

Sepse bacteriana
Colangite
Abscessos hepáticos
Leptospirose
Malária
Hepatite viral
Febre amarela

Abordagem à febre de origem desconhecida

A maioria das enfermidades febris tem curta duração, mas a febre pode prolongar-se por semanas ou meses como parte de uma doença infecciosa, de um distúrbio inflamatório ou de uma neoplasia oculta. Quando a febre é causada por infecção, o sítio envolvido é uma área não facilmente controlada pelas defesas do hospedeiro, levando à liberação continuada de citocinas inflamatórias. Da mesma forma, o envolvimento de macrófagos e de linfócitos em doenças inflamatórias provoca a produção persistente de citocinas,

assim como o fazem algumas neoplasias. Devido a essa via final comum, é fácil compreender que a maioria dos casos clássicos de febre de origem indeterminada (FOI), vagamente definido como durando mais de três semanas apesar da investigação de rotina, é encontrada nessas três grandes categorias. Duas outras categorias completam o grupo dos casos de FOI: as enfermidades diversas e os casos nos quais a febre permanece sem diagnóstico (Tabela 288-7). A proporção de pacientes em cada categoria varia com a localização geográfica, a idade dos pacientes, a duração da febre e o estado imunológico. A partir da disponibilidade de métodos mais eficientes para o diagnóstico de infecções virais e bacterianas, de estudos sorológicos para detecção de doenças nos tecidos conjuntivos e técnicas mais aperfeiçoadas de investigação por imagens para detectar neoplasias malignas ocultas, a proporção de pacientes com FOI nas categorias das enfermidades diversas e não diagnosticadas aumentou para cerca de um terço do total nos países desenvolvidos. Quanto mais longa uma enfermidade febril persistir sem diagnóstico ou terapia apropriada, menor é a probabilidade de ela ser provocada por uma infecção. Em um estudo, somente 6% dos pacientes com FOI por mais de seis meses tiveram um diagnóstico de infecção. A maioria desses casos resolve-se espontaneamente, com uma taxa de mortalidade de menos de 3% em 5 anos.

Tabela 288-7

Frequência de enfermidades febris crônicas selecionadas

INFECÇÃO, 25-50%	MALIGNIDADE, 20-30%	DOENÇA DO TECIDO CONJUNTIVO, 15-30%	DIVERSAS, 10-20%	SEM DIAGNÓSTICO, 10-30%
Citomegalovírus	Carcinomatose	Poliarterite nodosa	Febre induzida por medicamentos	
Endocardite	Leucemia	Artrite reumatoide	Hepatite granulomatosa	
Intra-abdominal	Tumor local	Doença de Still	Doença inflamatória do intestino	
Micoses	Linfoma	Lúpus eritematoso sistêmico	Pancreatite	
Abscesso oculto		Arterite temporal	Embolia pulmonar	
Tuberculose				

Bactérias, particularmente a *Mycobacterium tuberculosis*, formam a maior categoria de infecções que provocam FOI prolongada. A *M. tuberculosis* e outros patógenos bacterianos que causam FOI se adaptaram para sobreviver em ambiente intracelular ou alteram frequentemente seus antígenos de superfície de modo a não serem erradicados prontamente pelas defesas do hospedeiro. Outras infecções que causam FOI são localizadas em abscessos crípticos, especialmente os intra-abdominais, ou em válvulas cardíacas, em que a resposta inflamatória é fraca. As infecções virais persistentes constituem um subgrupo pequeno de pacientes com FOI, pois as técnicas modernas podem detectar, mais rapidamente, uma infecção causada pelo vírus Epstein-Barr, pelo citomegalovírus (CMV) e outros. Entre os patógenos com possibilidade de serem inicialmente caracterizados somente pela febre, o CMV é a causa mais comum de

mononucleose em adultos, e a malária é uma causa comum de febre em pessoas retornando de viagens. As neoplasias malignas podem resultar em febre persistente ao produzirem citocinas inflamatórias, sofrerem necrose ou a presença de uma infecção complicada. As neoplasias malignas, que mais comumente se manifestam como FOI, são os linfomas, as leucemias e os tumores sólidos com metástases no fígado. As doenças do tecido conjuntivo podem levar à inflamação dos tecidos, que produz febre como característica proeminente da doença. Em uma série recente, a doença de Still do adulto (Capítulo 269) foi a principal doença reumatológica manifestada como FOI. A arterite temporal e a polimialgia reumática (Capítulo 279) são identificadas quase que exclusivamente em pacientes com mais de 50 anos. O lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) é ainda uma causa ocasional de FOI, especialmente quando se manifesta de maneira atípica.

A FOI, por causas diversas, inclui vários grupos díspares de doenças. As doenças granulomatosas – como a hepatite granulomatosa, a doença de Crohn ou a sarcoidose – podem incitar respostas imunes celulares que resultam em febre. A hepatite granulomatosa estava presente em até 6% dos casos de febre persistente por mais de seis meses nos registros do National Institutes of Health, o departamento nacional de saúde nos Estados Unidos. A pancreatite crônica pode, às vezes, provocar FOI, assim como a embolia pulmonar recorrente.

A febre medicamentosa (Tabela 288-8) pode ser a única manifestação de reação medicamentosa adversa em até 5% dos casos de hipersensibilidade medicamentosa. O reconhecimento desse tipo de febre é importante para evitar exames adicionais, terapia complementar e hospitalização prolongada. Os mecanismos pelos quais os medicamentos desencadeiam a febre não são completamente esclarecidos em muitos casos. Esses episódios podem resultar de reações de hipersensibilidade, homeostasia termorreguladora alterada diretamente relacionada à administração do medicamento, à sua ação farmacológica ou, ainda, a uma reação idiossincrática. As reações de hipersensibilidade são normalmente acompanhadas por um exantema ou enantema e por disfunção hepática, renal ou pulmonar, além da febre. Os agentes antimicrobianos parecem ser a causa mais comum de febre medicamentosa e são responsáveis por cerca de um terço dos episódios em alguns estudos. Os β-lactâmicos e as sulfonamidas respondem pela maioria dos casos, pois estão entre os antimicrobianos administrados com mais frequência. Os anticonvulsivantes também são causas comuns de febre medicamentosa secundária a reações de hipersensibilidade. A termorregulação alterada é possível em vários medicamentos, incluindo aqueles com atividade anticolinérgica, como as fenotiazinas e os antidepressivos tricíclicos. Os agentes simpatomiméticos, como as anfetaminas e a cocaína, também podem causar febre. A administração de medicamentos pode, por si só, causar febre se o veículo da substância estiver contaminado com pirogênios exógenos ou se ocorrer flebite química. Alguns medicamentos parecem ter propriedades pirogênicas intrínsecas, como a anfotericina B e a bleomicina. Outras causam febre como resultado da sua atividade farmacológica, como o interferon-α ou a IL-2. Com antibióticos, a febre induzida por medicamentos ocorre com a rápida lise das espiroquetas ou outras bactérias, conhecida como a reação de Jarisch-Herxheimer. As

reações febris idiossincráticas induzidas por medicamentos incluem a hipertermia maligna, a síndrome neuroléptica maligna e a síndrome da serotonina. Os medicamentos implicados nessas reações são os anestésicos inalados, os redutores da dopamina no sistema nervoso central e os inibidores da recaptação da serotonina, entre outros. A febre medicamentosa é, em geral, um diagnóstico de exclusão. A duração da exposição ao medicamento antes do início da febre e a aparência clínica do paciente ou o padrão da febre não são particularmente úteis. A eliminação de um único medicamento de cada vez, começando por aquele com mais probabilidade de estar implicado, é o meio usual de identificar o agente causador da febre. A febre diminui uma vez eliminado o medicamento do organismo, normalmente três a quatro dias após a suspensão da medicação.

Tabela 288-8

Agentes selecionados associados à febre medicamentosa

COMUNS	MENOS COMUNS
Antimicrobiano	
Anfotericina B	Clindamicina
β-lactâmicos	Fluoroquinolonas
Sulfonamidas	Rifampina
Cardiovascular	
Procainamida	Diltiazem
Quinidina	Hidralazina
Sistema Nervoso Central	
Carbamazepina	Haloperidol
Fenitoína	Inibidores da recaptação da serotonina
Diversos	
Bleomicina	Alopurinol
Interferon-α	Cimetidina
Interleucina-2	Tacrolimus

A avaliação laboratorial e o diagnóstico por imagem devem ser escolhidos de acordo com informações obtidas a partir de uma anamnese detalhada e exame físico. Estes podem incluir inicialmente hemograma completo, bioquímica do sangue, velocidade de hemossedimentação, culturas de sangue e testes de anticorpos (anticorpo antinuclear, CMV, vírus Epstein-Barr, HIV), bem como uma radiografia de tórax e tomografia computadorizada do abdome. Apesar do recente foco nas doenças infecciosas “emergentes”, a causa da FOI ainda é mais provável que seja um patógeno comum apresentando forma atípica.

Tratamento inicial de suspeita de infecção em ambulatório

Um paciente com febre aguda no ambulatório representa um problema comum, porém frequentemente exigente em termos de diagnose. Na maioria dos casos, a anamnese e o exame físico revelam indícios diagnósticos e podem guiar as decisões sobre exames ou terapias adicionais. É mais difícil de diagnosticar quando a febre ocorre sem sintomas localizáveis ou vem acompanhada por sintomas inespecíficos, como mal-estar ou anorexia. Felizmente, a maioria das enfermidades febris não diferenciadas e agudas é geralmente benigna e se resolve espontaneamente em uma ou duas semanas sem que um diagnóstico específico seja feito. Nesses casos, não se justifica nenhuma avaliação complementar além da consulta inicial. Se os sintomas persistirem, a história e o exame físico deverão ser repetidos em busca de indícios anteriormente não identificados e de novos achados físicos. Estudos laboratoriais podem ser necessários.

Em pacientes com tosse de menos de três semanas de duração, a avaliação deverá concentrar-se em descartar doenças graves. Os sinais vitais e o exame do tórax normais descartam efetivamente a maioria dos casos de pneumonia. A tosse é causada por patógenos virais em mais de 90% desses casos. Os antibióticos são ineficazes nesses pacientes, e a terapia antimicrobiana não previne complicações bacterianas como a pneumonia. A presença de escarro e suas características não são úteis na diferenciação entre infecções bacterianas e virais. Adultos com tosse prolongada além de três semanas ou com episódios recorrentes deverão ser avaliados para doença reativa das vias respiratórias, refluxo gastroesofágico e outras doenças. As infecções que raramente causam tosse prolongada incluem os organismos *Bordetella pertussis, M. pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae.* Nesses casos, o médico deverá obter uma radiografia do tórax, tratar a exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (febre, leucocitose, escarro purulento), se presente, tratar uma infecção bacteriana confirmada e direcionar a terapia para uma causa específica subjacente ou para outras causas.

Os sintomas e sinais da faringite incluem febre, exsudados tonsilares, linfonodos cervicais anteriores dolorosos e ausência de tosse. Se menos do que dois desses sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser tratado como se uma faringite viral fosse a causa. Com dois ou mais desses sintomas, deve-se considerar a obtenção de um teste rápido de antígeno estreptocócico. Por causa da baixa incidência de infecção estreptocócica e de febre reumática em adultos (nos EUA), um teste negativo rápido e isolado é suficiente para descartar a infecção por *Streptococcus pyogenes.* Se, por outro lado, o teste de antígeno for positivo, o paciente poderá ser tratado com antibiótico β-lactâmico, se não for alérgico. Noventa por cento dos casos de faringite em adultos têm etiologia viral. Em paciente com sintomas de infecção do trato respiratório superior e secreção nasal mucopurulenta de menos de 10 dias, é importante lembrar que as secreções nasais purulentas não prognosticam infecção bacteriana. A maioria dos casos ambulatoriais de rinossinusite aguda é causada por infecção viral não complicada do trato respiratório superior. Se os sintomas estiverem presentes há mais de 10 dias sem melhora ou se houver sintomas específicos de sinusite de qualquer duração (secreção nasal purulenta há três ou quatro dias, dor e pressão facial unilateral, dor de dente

maxilar ou piora dos sintomas após melhora inicial), deve-se considerar a administração de amoxicilina ou de outro antibiótico β-lactâmico, ou outras classes de antimicrobianos usados em pacientes alérgicos à penicilina.

Deve-se suspeitar de pneumonia adquirida na comunidade (Capítulo 97) em pacientes com tosse, escarro ou dispneia, especialmente se acompanhados por febre e ausculta pulmonar alterada. A radiografia de tórax deverá confirmar o diagnóstico. Determinar onde será feita a assistência inicial ao paciente é a decisão imediata mais importante. A assistência ambulatorial geralmente é suficiente para pacientes com menos de 50 anos e que não tenham doença cardiopulmonar nem comorbidades (incluindo neoplasia maligna, insuficiência cardíaca, diabetes, hospitalização durante o último ano) e nenhum achado no exame físico, como alteração de estado mental, pulso de 125 batidas/min ou mais ou frequência respiratória de 30/min ou mais. Diretrizes recentes desenvolvidas por the American Thoracic Society e a Infectious Diseases Society of America sugerem um β-lactâmico, macrolídeo ou doxiclina. As fluoroquinolonas deverão ser usadas para pacientes ambulatoriais somente quando houver falha da terapia de primeira linha, quando o paciente tiver uma comorbidade significativa ou quando o paciente tiver alergia conhecida a um agente de primeira linha.

A maioria das infecções da pele e das partes moles é causada por estreptococos; a minoria por *S. aureus* e raramente por outras bactérias cuja presença pode ser sugerida por considerações epidemiológicas (p.ex., nadar em água fresca em que os *Aeromonas* podem ser patógenos). A dor pode aparecer 12 horas ou mais antes que a descoloração da pele seja notada. A formação de um furúnculo ou de um abscesso deverá sugerir o diagnóstico de *S. aureus* e raramente de *Streptococcus milleri*. Incisão e drenagem podem ser suficientes para tratar um abscesso cutâneo, embora o *S. aureus* resistente à meticilina, virulento, rapidamente expansivo, adquirido na comunidade, possa exigir terapia antimicrobiana. A bursite séptica é, quase sempre, em decorrência de *S. aureus,* e a bursa infectada deverá ser aspirada e drenada, além do uso de antibióticos.

As infecções gastrintestinais podem ser causadas pela ingestão de toxinas, vírus ou, menos frequentemente, por bactérias com ou sem a produção associada de toxinas. A abordagem apropriada depende da avaliação epidemiológica, como armazenamento impróprio de alimentos, viagens ao exterior ou contato com outra pessoa doente. Os sintomas de cistite em uma mulher jovem e sexualmente ativa podem ser tratados com antibióticos empiricamente, mas, quando na presença de febre, dor no flanco e náusea, deve-se considerar a internação breve ou o uso intravenoso inicial de antibióticos. A possibilidade de doença inflamatória pélvica também deve ser cogitada.

Na avaliação inicial de um paciente com febre mais crônica e persistente, a história clínica cuidadosa e o exame físico fornecem indícios diagnósticos importantes, direcionando a investigação complementar. O objetivo inicial é caracterizar a doença com exatidão, além de levantar fatores importantes do hospedeiro e epidemiológicos. Um interrogatório minucioso sobre os sistemas é necessário para compreender a extensão do envolvimento de vários sistemas orgânicos, assim como conhecer as condições clínicas anteriores. O exame deverá ser mais abrangente do que aquele para a doença febril aguda com a localização de sintomas e sinais. Testes de laboratório também podem ser

eficazes na orientação da investigação complementar. Nesses casos, repetir as avaliações é a norma em vez da exceção. Iniciar a terapia empírica inicial às cegas em pacientes febris sem risco iminente de lesões graves ou morte deve ser desencorajado, porque pode impedir um diagnóstico oportuno que ofereça atendimento definitivo.

Tratamento inicial de suspeita de infecção nosocomial

A determinação da natureza de uma doença febril em pacientes hospitalizados deve levar em conta o hospedeiro, o ambiente e o intervalo de tempo do trauma recente ou tipo e duração da cirurgia, além da abordagem geral tomada para pacientes ambulatoriais. Um mnemônico clássico - os seis Ws (em inglês) - pode ajudar a guiar a avaliação: vento (*wind*), água (*water*), ferimento (*wound*), caminhar (*walk*), medicamento milagroso (*wonder drug*) e o que nós fizemos (*what we did*). "*Wind*" refere-se à febre nas primeiras 24 horas após a cirurgia, quando a infecção não é comum. Nesse período, deve-se considerar que a febre está, com frequência, associada ao agente anestésico ou ao trauma cirúrgico. Acredita-se que as únicas bactérias capazes de causar infecções significativas dentro das 24 horas de uma cirurgia são *S. pyogenes* e *Clostridium*, embora ambas não sejam comuns no paciente hospitalizado. "*Water*" refere-se à infecção do trato urinário, que ocorre após o terceiro dia da cateterização urinária. Uma vez que quase todas as infecções nosocomiais do trato urinário ocorrem em pacientes com cateteres urinários de demora ou em pacientes submetidos à instrumentação urológica, a urinálise ou cultura (ou ambas) deverão ser realizadas rotineiramente só nos pacientes febris com esses fatores de risco. Existe alta prevalência de bacteriúria em pacientes que tenham sido cateterizados durante três dias ou mais, e uma incidência relativamente baixa de infecção verdadeira atribuível à bacteriúria. As infecções de ferida cirúrgica ("*wound*") ocorrem, geralmente, cerca de 5 a 7 dias após a operação, sejam ferimentos de superfície ou complicações de deiscência de anastomoses gastrintestinais. Algumas das mais altas taxas de infecção de pele e de partes moles constantes do banco de dados do National Nosocomial Infection Surveillance são observadas em procedimentos gastrintestinais. A infecção por *C. difficile* produtor de toxinas é a única infecção nosocomial do trato gastrintestinal significante observada em pacientes hospitalizados, de modo que a cultura bacteriana de rotina não é necessária. "*Walk*" refere-se a uma possível trombose venosa profunda ou embolia pulmonar em alguém que não tenha recebido a profilaxia apropriada ou que, de outra maneira, esteja em risco de sofrer trombose. A febre induzida por medicamento ("*wonder drug*") é tipicamente notada após cerca de sete a dez dias do uso desse medicamento se o paciente já não tem alergia conhecida à substância, quando, então, a febre é imediata. A exceção a essa regra é o sulfametoxazol, com o qual cerca da metade das reações de hipersensibilidade ocorre dentro de três dias do início do tratamento. Finalmente, o que nós fizemos ("*what we did*") alerta o médico para a possibilidade de uma infecção iatrogênica, como a bacteremia relacionada ao cateter intravenoso.

Conclusão

O tratamento inicial de pacientes com doença febril exige respostas a três considerações principais. Primeiro, a enfermidade tem maior probabilidade de ser infecciosa ou de estar relacionada a algum outro processo? O uso excessivo de antibióticos em situações não justificadas, como nas infecções virais ou na doença vascular do colágeno, pode causar reação adversa, além de contribuir para o aumento mundial da resistência antimicrobiana. Entretanto, um antibiótico empírico é apropriado em muitos casos de febre e sinais localizados de infecção bacteriana. O médico deverá avaliar rapidamente a gravidade da enfermidade e determinar se há probabilidade de ela causar dano orgânico significativo ou até morte. Em um paciente febril com sinais de sepse, o médico deverá decidir rapidamente qual terapia específica é indicada, pois a demora em iniciar a terapia antimicrobiana está relacionada ao aumento da morbidade e da mortalidade. Por fim, o médico precisa determinar se somente cuidados de suporte, incluindo a terapia antipirética, são justificados.

A prevalência quase universal de respostas febris adaptativas a doenças microbianas sugere que a febre tem benefícios claros para o paciente. Além dos estudos clínicos correlacionando a temperatura central elevada e o melhor prognóstico durante a infecção, as investigações de importantes mediadores endógenos têm fornecido evidências do efeito protetor de citocinas pirogênicas. Embora o uso de medicamentos antipiréticos seja uma prática muito estabelecida e difundida, o benefício real da redução da temperatura em pacientes febris é incerto. A terapia antipirética não protege contra a recorrência de convulsões febris na infância, nem tem sua relação risco-benefício determinada em pacientes com doenças cardiopulmonares e outras comorbidades subjacentes. Resumindo, a febre nem sempre é prejudicial, e os antipiréticos podem confundir o quadro clínico ao atenuá-la, embora seus efeitos anti-inflamatórios sejam frequentemente benéficos.

Leituras sugeridas

Affronti, M., Mansueto, P., Soresi, M., et al. Low-grade fever: how to distinguish organic from nonorganic forms. *Int J Clin Pract*. 2010; 64:316–321. *Febre baixa (37,5 a 38,3 o) tem o mesmo diagnóstico diferencial de febre mais alta de origem indeterminada*

Balink, H., Collins, J., Bruyn, G. A., et al. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med*. 2009; 34:862–868. *F-18 FDG PET/CT identificaram a origem em cerca de 55% dos pacientes.*

Chandra, A., Nicks, B., Maniago, E., et al. A multicenter analysis of the ED diagnosis of pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2010; 28:862–865. *Entre os pacientes admitidos com um diagnóstico inicial de pneumonia adquirida na comunidade, 27% por fim tiveram outro diagnóstico estabelecido.*

Lampland, K. B. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med*. 2009; 37:S273–S278. *Revisão dos determinantes e manejo da febre na UTI.*

O'Grady, N. P., Barie, P. S., Bartlett, J. G., et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008; 36:1330–1349. *Parâmetros práticos para determinar se uma infecção está presente.*

No Brasil

A investigação e a abordagem do paciente com febre no Brasil não difere da

apresentada, exceto em poucos aspectos. No país, a tuberculose é altamente prevalente. O Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que representam 80% da carga mundial de tuberculose. Portanto, pesquisa e cultura de escarro para bacilos álcool-ácido resistentes sempre devem ser solicitadas para os pacientes que tossem por três semanas ou mais. Febre vespertina faz parte da apresentação clínica clássica.

Além disso, cabe lembrar da extensa área malarígena no território nacional. A malária é uma hipótese a ser pensada para todo paciente com febre que esteve, nos últimos 30 dias, em área onde há transmissão de malária. No Brasil, há predomínio do *Plasmodium vivax* em toda a aérea endêmica, e o período de incubação dessa forma de malária pode estender-se a vários meses. A hipótese de malária no diagnóstico diferencial da doença febril é frequentemente negligenciada pelos médicos que não atuam nas áreas com transmissão da doença.

Desde a década de 1980, houve sucessivas epidemias de dengue, e esta continua sendo uma importante causa de febre no Brasil. Na abordagem sindrômica de febre e hepatoesplenomegalia, deve ser aventada também a hipótese diagnóstica de Leishmaniose visceral, em áreas endêmicas no Brasil. O diagnóstico clínico deve ser suspeitado quando o paciente apresentar febre e esplenomegalia, associado ou não à hepatomegalia. E o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças infecciosas prevalentes no país, entre elas, malária, esquistossomose mansônica e paracoccidioidomicose.

A FOI classicamente é definida pela presença de febre, pelo tempo mínimo de três semanas e após uma semana de investigação hospitalar infrutífera. Porém, vale lembrar sobre as dificuldades de se obter a propedêutica adequada neste curto intervalo de tempo, no Brasil, principalmente em algumas regiões do país e no sistema público de saúde.

Bibliografia

Disponível em: www.saude.gov.br (informações sobre surtos e epidemias que ocorrem no Brasil, por regiões)

Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília/DF, Ministério da Saúde, 2011.

Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Brasília, Ministério da Saúde, 2006.

Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília, Ministério da Saúde, 2010.

Lambertucci, J. R., Avila, R. E., Voieta, I. Febre de origem indeterminada em adultos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38(6):507–513.

Abordagem à febre e suspeita de infecção em hospedeiros comprometidos

Kieren A. Marr

Definição

Este capítulo foca-se na abordagem à febre e suspeita de infecção em hospedeiros comprometidos. Existem múltiplos estados (p. ex., queimaduras e internação em unidade de terapia intensiva), que podem satisfazer a definição geral de *comprometimento*, especificamente com a consideração de riscos acrescidos para a infecção, mas o foco aqui será o hospedeiro imunocomprometido que adquiriu defeitos na função imunológica secundários a terapias médicas. Exemplos incluem o tratamento de condições tais como as doenças neoplásicas (particularmente doenças hematológicas, tais como a leucemia e o linfoma), transplantes de órgãos e tratamento de doença vascular de colágeno ou doenças autoimunes. O tratamento de pessoas com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é discutido nos Capítulos 392 até o 402.

Abordagem para o paciente

A abordagem ao paciente imunossuprimido necessita de um conhecimento detalhado do tipo de defeito imunológico e dos riscos relacionados. A Tabela 289-1 é uma tentativa de encontrar defeitos gerais na resposta do hospedeiro com os tipos de agentes ou condições que caracterizam os três grupos gerais de pacientes "imunossuprimidos medicamente" discutidos no contexto do presente capítulo (tratamento de doenças neoplásicas, transplantes e tratamento de doenças vasculares de colágeno e autoimunes).

Tabela 289-1

Condições, intervenções e defeitos imunes tipicamente encontrados em três grupos de hospedeiros comprometidos

CONDIÇÕES SUBJACENTES	INTERVENÇÃO	TIPO DE DEFEITO
Tratamento de doenças neoplásicas (principalmente malignidades	Quimioterapias citotóxicas	Supressão da medula óssea. Deficiência primária e secundária da imunidade humoral e celular. Violação das barreiras mucosas (intestino, pele). Dificuldades no transporte mucociliar. Defeitos na função de outros órgãos (p. ex.,

hematológicas)		fígado, rins)
Transplante hematopoiético da célula-tronco (THCT)	Doença subjacente (p. ex., doenças hematológicas malignas)	Deficiência da imunidade humoral e celular primária e secundária. Defeitos no número e função das células fagocíticas
	Terapia citotóxica condicionada (± irradiação corporal total)	Supressão da medula óssea. Deficiência da imunidade humoral e celular primária e secundária. Violação das barreiras mucosas. Defeitos na função dos órgãos
	Manipulação da célula-tronco (p. ex., depleção da célula T)	Atraso no enxerto celular
	Profilaxia e tratamento da doença do enxerto *versus* hospedeiro (p. ex., corticosteroides, inibidores da calcineurina, antimetabólitos, antagonistas TNF-α)	Função defeituosa nas células fagocíticas e deficiência da imunidade humoral e celular primária e secundária
Transplante de órgãos sólidos (SOT)	Doença subjacente (p. ex., diabetes, estádio final da doença hepática)	Disfunção orgânica e diversas disfunções imunes
	O tratamento de indução (p. ex., corticosteroides, globulinas antilinfócito, esplenectomia, anti-IL-2 AB, anti-CD52 Ab, inibidores da calcineurina	Depleção e deficiência da imunidade celular e humoral primária e secundária
	Intervenção cirúrgica e anatomia alterada	Violação das barreiras mucosas. Defeitos na função dos órgãos
	Profilaxia e tratamento da rejeição aguda e crônica (p. ex., corticosteroides, inibidores da calcineurina, antimetabólitos e agentes alquilantes, plasmaférese, globulina antitimócito, anticorpos monoclonais para células B e T, terapias anticitocina, bloqueadores de coestimulação das células T)	Função defeituosa nas células fagocíticas e disfunção primária e secundária da imunidade humoral e celular
O tratamento do colágeno vascular e doenças autoimunes	Agentes anti-inflamatórios e imunossupressores (corticoides, anti-inflamatórios, inibidores da calcineurina, sirolimos, micofenolato de mofetil)	Função defeituosa nas células fagocíticas e disfunção primária e secundária da imunidade humoral e celular
	Agentes antimetabólitos e alquilantes	Supressão da medula óssea, deficiência primária e secundária da imunidade humoral e celular
	Modificadores biológicos da resposta imune (p. ex., globulina antitimócito, anticorpos monoclonais para as células B e T, terapias anticitocina, bloqueadores de coestimulação das células T)	Função defeituosa na imunidade humoral e celular primária e secundária

Ab = anticorpo; TNF = fator de necrose tumoral.

Paciente com Malignidades

Em pacientes com doenças neoplásicas, particularmente com malignidades hematológicas, a condição subjacente desempenha um papel nos riscos infecciosos. Por exemplo, o número absoluto de células fagocitárias, pertencendo à série de leucócitos polimorfonucleares, pode estar reduzido, assim como a função destas células pode estar prejudicada na definição das doenças malignas específicas (p. ex., leucemias agudas ou

crônicas). Em condições tais como a leucemia aguda, na qual as células são anormais na morfologia e função, e apenas uma pequena proporção de células circula funcionando normalmente, os riscos de infecções bacterianas são melhorados, mesmo na ausência da administração de terapias citotóxicas. Em certas condições, tal como na leucemia linfocítica crônica, pode haver defeitos quantitativos em fatores humorais que são críticos na defesa do hospedeiro, como os anticorpos imunoglobulina G (IgG) e IgM circulantes, os anticorpos IgA secretores e os componentes da cascata do complemento, que podem lisar diretamente algumas bactérias e vírus. Outro componente da população de células fagocitárias inclui os monócitos em circulação e os macrófagos dos tecidos e as células mononucleares fixas do sistema reticuloendotelial. Essas células colaboram com as células T auxiliares (T *helper*) na defesa contra patógenos que podem sobreviver dentro das células, como as micobactérias, os fungos e alguns vírus e parasitas. O espectro de riscos infecciosos é reforçado e prolongado ainda mais após o tratamento com medicamentos citotóxicos (Capítulo 182). Estas terapias afetam as funções de outros órgãos que são críticas para a defesa, especialmente a integridade da barreira mucosa do trato gastrointestinal e os mecanismos inatos de desobstrução das vias aéreas, criando suscetibilidades inatas adicionais para patógenos bacterianos e fúngicos. Desta maneira, a doença neoplásica em si e as terapias específicas utilizadas para o seu tratamento combinam-se para definir os riscos tanto para a infecção aguda como para a crônica.

Receptor de Transplante

O transplante hematopoiético da célula-tronco (THCT) (Capítulo 181) postula riscos adicionais ao paciente como um resultado dos agentes utilizados para a terapia de condicionamento na preparação para o transplante de células-tronco, a taxa variável e a magnitude do enxerto celular e, nos receptores de transplante alogênico, a administração de agentes adicionais para modular os riscos e o tratamento para a doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD). Assim, os riscos de infecções específicas podem ser divididos em uma escala de tempo em relação ao enxerto. A disfunção orgânica, perda de barreiras naturais (pele e intestino) e a neutropenia ditar reforçam riscos iniciais para as bactérias e fungos que habitam o trato gastrointestinal; imunidade humoral e secundária prejudicada aumentam o riscos tardios para infecções causadas por vírus, fungos e bactérias encapsuladas, especialmente em pessoas tratadas de forma agressiva para o GVHD.

A imunodeficiência em receptores de transplante de órgãos sólidos (Capítulo 48) é em grande parte relacionada com a iniciação aguda e requisitos de manutenção crônica de terapias para suprimir a função das células T e B, a fim de minimizar o impacto de alossensibilização e diminuir os riscos precoces e tardios para a rejeição do enxerto. As terapias têm evoluído ao longo do tempo com aumento do uso das terapias biológicas específicas, mas, em geral, os riscos são em grande parte relacionados com aquelas associadas com disfunção celular e humoral aguda e crônica. O tipo e a quantidade da terapia diferem de acordo com o risco imunológico dos receptores. Variáveis adicionais modulando riscos globais para a infecção incluem a anatomia alterada, intervenção

cirúrgica e potencial de infecção transmitida a partir do próprio enxerto (*i. e.*, derivada do doador).

Os receptores de transplante possuem risco aumentado para a infecção aguda e para a reativação de infecções latentes após o início da imunossupressão. Assim, a avaliação pré-transplante deve ser centrada sobre a detecção de herpes-vírus latentes (p. ex., citomegalovírus [CMV]) e outros agentes patogênicos (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*) que podem ser transferidos ou reativados com o transplante e imunossupressão.

Dois conceitos importantes sobre imunossupressão que surgiram a partir do campo de transplante incluem observações dos efeitos imunomoduladores de reativação viral e infecção e o "estado de imunossupressão". Há muito tempo notou-se que as infecções virais (tanto a reativação como a doença) e, em muitos modelos, a soropositividade por si só aumentam os riscos de outras infecções. Isto tem sido particularmente bem-documentado para o citomegalovírus (Capítulo 384), que é reconhecido como um risco para outras infecções, tanto nos receptores de células-tronco hematopoiéticas quanto no transplante de enxertos de órgãos sólidos. Riscos globais para a infecção são em grande parte relacionados a exposições epidemiológicas e ao estado de imunossupressão, ditados pelos múltiplos hospedeiros, doadores e as variáveis médicas. Este estado varia tanto em quantidade como nas mudanças das características ao longo do tempo, em grande parte influenciadas pelas terapias para prevenir a rejeição ou GVHD e outras complicações como a reativação viral. Este conceito, que foi criado para uma compreensão do transplante de órgãos sólidos, pode, talvez, ser aplicado para o cuidado de todos os pacientes imunossuprimidos em geral.

Pacientes Tratados para a Doença Autoimune

A Tabela 289-1 também descreve os tipos de terapias imunossupressoras frequentemente administradas a pacientes para o controle de doenças do tecido conjuntivo e condições autoimunes. Isso é detalhado aqui para enfatizar que este grupo de pacientes está crescendo em importância em ambas as populações de pacientes hospitalizados e ambulatoriais, com aumento do uso de modificadores biológicos da resposta imune (Caps. 34 e 35) os riscos aumentam, tanto para reativação da infecção latente (p. ex., *M. tuberculosis*) e manifestações graves de infecção aguda.[1] Deveriam ser considerados riscos infecciosos ao equilibrar a necessidade por estas terapias, projetando esquemas de prevenção e criação de diagnósticos diferenciais para a suspeita de infecção.

Febre durante a neutropenia: considerações e avaliação diagnóstica

No paciente comprometido, o início da febre pode ser de mau prognóstico e, dependendo da natureza e da magnitude do prejuízo de defesa do hospedeiro, a resposta febril pode anunciar o início de uma infecção sistêmica potencialmente fatal. Se a febre ocorre no contexto da neutropenia induzida por quimioterapia, o risco de infecção bacteriana aumenta proporcionalmente com a diminuição da contagem de neutrófilos,

especialmente com durações prolongadas de neutropenia significativa. Os primeiros estudos pilotos documentaram que as taxas de infecção aumentam com níveis de neutrófilos inferiores a 1.000 células/mm^3, crescendo progressivamente conforme a contagem diminui para menos de 100 células/mm^3. A duração da neutropenia significativa é também um determinante importante para o tipo de infecção com a ocorrência mais provável, com o risco de infecções bacterianas e fúngicas aumentando a cada semana na qual o número de leucócitos é menor do que 500 células/mm^3. Nestes estudos, neutropenia e linfopenia desempenharam um papel significativo na influência das taxas de infecção no contexto de leucemia aguda, no entanto, a neutropenia isolada foi mais importante do que a linfopenia sozinha. Este estudo marcou alguns dos primeiros esforços que serão as bases para a nossa abordagem atual para o tratamento da febre durante a neutropenia.

Historicamente, as causas mais comuns de febre durante a neutropenia são as bactérias Gram-negativas provenientes a partir do trato gastrointestinal. Estas observações levaram ao estabelecimento de práticas antibióticas empíricas e profiláticas destinadas a prevenir o desenvolvimento primário e tratar a infecção desconhecida causada pelos patógenos mais comuns. Em 1990, concomitante com o aumento do uso de antibióticos profiláticos e empíricos, especialmente as quinolonas e os β-lactâmicos de espectro estendido, foram reportadas taxas diminuídas de bactérias Gram-negativas, com aumentos proporcionais nos números de bacteriemias causadas por organismos Gram-positivos. A precisa razão para essa mudança na epidemiologia é uma questão em debate e provavelmente multifatorial, além do aumento do uso de antibactericidas preventivos eficazes, o aumento do uso de cateteres intravasculares implantáveis pode também ter desempenhado um papel significativo. A febre que persiste apesar da administração da terapia antibacteriana de amplo espectro pode anunciar o início ou a presença de infecções fúngicas invasivas não diagnosticadas.

A importância da mucosite influenciando a ocorrência da inflamação primária e o desenvolvimento de infecção bacteriana ou fúngica, devido a lesão barreira-mucosa, não pode ser subestimada em pacientes em uso de terapia citotóxica para o tratamento de malignidades ou HSCT. Estudos têm demonstrado que a mucosite pode produzir a inflamação adequada para conduzir o desenvolvimento da febre. Também é provável que uma porcentagem razoável dos pacientes desenvolvam a febre devido ao depósito transitório de bactérias colonizadoras ou patógenos fúngicos na corrente sanguínea. Algumas destas infecções podem ser causadas por organismos que são menos bem-adaptados para o crescimento utilizando métodos microbiológicos-padrão. Estes conceitos apoiam o uso liberal de antibióticos empíricos na definição neutropênica febril, com o foco na administração de um composto que é ativo contra os patógenos mais prováveis, considerando as exposições dos pacientes epidemiológicos e organismos colonizadores e do ambiente hospitalar.

A Tabela 289-2 lista várias perguntas e considerações que o médico deve avaliar quando está lidando com a febre em um paciente neutropênico. O diagnóstico diferencial da febre na configuração da quimioterapia induzida por neutropenia é influenciado pela exposição local e hospitalar e o tipo de antibióticos preventivos administrados ao

paciente, que servem para alterar a epidemiologia microbiana dentro do trato gastrointestinal (Tabela 289-2). O tipo e a duração da imunodeficiência podem alterar de maneira significativa os riscos gerais, com infecções "latentes" apresentadas no desenvolvimento da primeira febre. A disfunção de órgão específico, como a doença pulmonar subjacente ou a insuficiência renal, pode predispor a síndrome infecciosa única (ver adiante). Exposições epidemiológicas devem ser cuidadosamente solicitadas, por exemplo, a avaliação diagnóstica deve considerar se o paciente já residiu ou reside em áreas endêmicas de *M. tuberculosis* ou outras infecções que se tornam latentes (p. ex., histoplasmose). Antimicrobianos administrados atualmente ou anteriormente afetam os riscos de infecções específicas e podem alterar a epidemiologia do hospedeiro microbiano. Com isto em mente, é útil ter algumas informações sobre os organismos colonizadores que podem exibir perfis de resistência complexos, como enterococos resistentes à vancomicina e bactérias que expressam β-lactamases de espectro estendido. O conhecimento de colonização recente destes organismos deve adequar o tratamento antibiótico inicial, especialmente em pacientes que apresentam um quadro grave.

Tabela 289-2

Tratamento para a febre durante a neutropenia induzida por quimioterapia

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS ANTERIORES E ATUAIS
Qual é o tipo e duração da deficiência imunológica?
O paciente tem alguma disfunção orgânica que predispõe a infecções, em particular?
O paciente possui alguma exposição ambiental incomum ou epidemiológica?
Quais são as infecções anteriores do paciente e os organismos colonizadores?
Quais são os agentes atuais e os antimicrobianos administrados recentemente?
Existem sinais ou sintomas específicos que sugerem um determinado tipo de infecção ou síndrome?

Uma consideração inicial no tratamento da febre durante a neutropenia é se o paciente necessita de hospitalização para o tratamento. A avaliação do risco é parte integrante da avaliação inicial para determinar se a terapia ambulatorial é viável. Dois sistemas de avaliação de risco foram desenvolvidos, com os valores da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) considerados como bons preditores de resultado, ajudando potencialmente na identificação de pacientes que podem ser tratados com antibióticos orais e acompanhados de perto em vez de uma terapia de internação (Tabela 289-3). Neste modelo, um índice calculado de mais de 21 identifica pacientes de baixo risco ou seja que têm risco para complicações inferior a 5%. Embora a pontuação seja útil como um guia geral para a estratificação de risco, outras variáveis que devem ser consideradas durante a avaliação de risco são a doença subjacente (p. ex., linfoma *versus* leucemia), a duração anterior e antecipada da neutropenia, sintomas e sinais do foco da infecção, outras comorbidades e, talvez o mais importante, se o paciente tem acesso imediato a cuidados médicos confiáveis após a alta.

Tabela 289-3

Índice de pontuação para a identificação de pacientes de baixo risco com a neutropenia febril da multinational association of supportive care in cancer (MASCC)

CARACTERÍSTICA	ÍNDICE
Extensão da doença	
Sem sintomas	5
Sintomas leves	5
Sintomas moderados	3
Sem hipotensão	5
Sem doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou sem infecção fúngica	4
Sem desidratação	3
Paciente ambulatorial no início da febre	3
Idade < 60 anos*	2

*Não se aplica a idades < 16 anos.

O início da febre deverá desencadear uma avaliação rápida e completa no leito do paciente. O exame, começando pela cabeça e pelo pescoço, deverá ser mais específico quanto à evidência de infecção do sistema nervoso central (SNC), assim como a avaliação geral do estado mental. A orofaringe deve ser examinada para evidenciar a faringite e a sensibilidade focal. As membranas do sínus devem ser avaliadas quanto à presença de eritema ou necrose. Um exame completo do coração, dos pulmões e do abdome é fundamental, com atenção para a presença potencial de novos sopros, pneumonia e sensibilidade intra-abdominal. Deve-se examinar a área perirretal e o tegumento completo. Os locais de saída dos cateteres intravenosos devem ser cuidadosamente examinados, e uma amostra de sangue para cultura deve ser coletada de todos os locais com cateteres. Como os locais de saída do cateter podem ser infectados em pacientes neutropênicos sem mostrar os primeiros sinais de inflamação e eritema e com sinais clássicos de infecção apresentados após o retorno de neutrófilos, o exame deve ser realizado diariamente e de forma minuciosa com relação a evolução de infecção localizada que pode necessitar da remoção do cateter.

Exames laboratoriais também devem ser realizados com ênfase nos procedimentos que possam levar a resultados imediatos, como a coloração de Gram de fluidos, exsudados ou aspirados corporais. O exame de sangue de rotina deve incluir hemograma completo com diferencial, creatinina sérica e exames de triagem de função hepática. A radiografia do tórax deve fazer parte da avaliação inicial, assim como a urinálise de rotina. Como radiografias de rotina são insensíveis para a detecção de pequenas lesões nodulares, especialmente as causadas por fungos filamentosos, a tomografia computadorizada (TC) deve ser realizada quando se avalia a febre persistente, especialmente na presença de sintomas relacionados com as vias aéreas.

Embora a febre seja a marca registrada da infecção, ela não é específica para a presença de um processo infeccioso. O desenvolvimento da febre pode ser resultado de várias causas, incluindo medicamentos, reação a componentes do sangue e GVHD. O princípio fundamental é que a infecção deve ser vista como a causa mais provável de febre em um hospedeiro comprometido, e a terapia deve ser aplicada de forma empírica, mesmo quando os testes de diagnóstico estão sendo realizados. Episódios múltiplos de febre durante a internação prolongada e neutropenia não são incomuns; cada episódio exige uma avaliação abrangente. Depois de uma infecção documentada, não se deve presumir que um episódio subsequente de febre é causado pelo mesmo patógeno recrudescente; a lei da parcimônia no diagnóstico tende a ser menos confiável em pacientes imunossuprimidos.

Febre durante a neutropenia: tratamento

A evolução da infecção pode ocorrer rapidamente em hospedeiros neutropênicos. A observação de taxas de mortalidade muito elevadas associadas com a bacteriemia, especialmente as causadas por bactérias Gram-negativas, desencadeia a introdução da terapia empírica de rotina (ou seja, o tratamento da febre antes do diagnóstico de infecção). Atualmente existem muitas opções para terapia antibiótica inicial; a escolha deve ser adaptada de acordo com o paciente e as variáveis institucionais, conforme descrito na Tabela 289-1 e Figura 289-1. A primeira distinção terapêutica é se um paciente é de alto risco, garantindo a internação hospitalar e a terapia antibiótica endovenosa, ou de baixo risco, que é tratado de forma oral em ambulatório. Em pacientes de baixo risco, a combinação de uma fluoroquinolona como a ciprofloxacina com uma amoxicilina-clavulanato, ou somente a levofloxacina, tem demonstrado resultados positivos. Em pacientes de alto risco, a internação e a administração imediata de um tratamento antibiótico de amplo espectro é necessária. Estudos iniciais demonstraram que a combinação de um β-lactâmico pseudomonal e um aminoglicosídeo é efetiva. Agentes de espectro estendido, como as cefalosporinas de terceira e quarta geração e carbapenêmicos, são opções eficazes na administração da monoterapia. As meta-análises já mostraram que o uso rotineiro de um aminoglicosídeo em uma combinação pode resultar em uma toxicidade maior e não em melhores resultados.

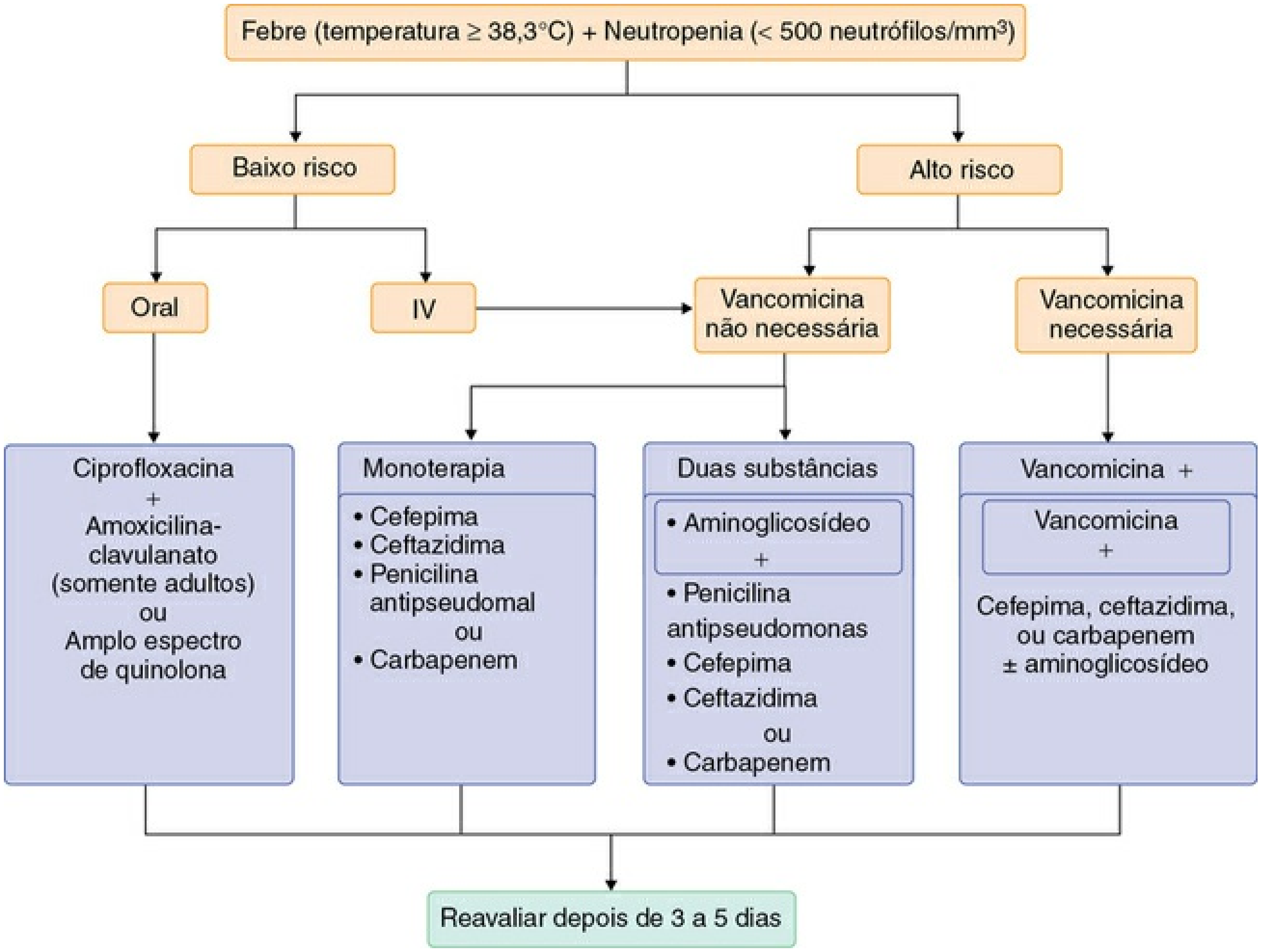

FIGURA 289-1 Algoritmo para o tratamento inicial de pacientes neutropênicos febris. A avaliação dos riscos discutidos no texto e resumidos na Tabela 289-3. "A vancomicina necessária" também é discutida no texto. (Modificada de Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34: 730-751.)

Uma opção importante no tratamento inicial envolve o uso da vancomicina em pacientes de alto risco. Os defensores apontam para o risco de infecções por bactérias Gram-positivas que podem exercer uma maior morbidade em pacientes neutropênicos, incluindo aquelas causadas por *Staphylococcus aureus* e *Viridans streptococci*. No entanto, como o início da vancomicina com febre não afeta os resultados, exceto no caso do tratamento de infecções por estreptococos viridans, diretrizes gerais para o início da vancomicina incluem suspeita ou diagnóstico de infecção relacionada ao cateter de colonização, com penicilina e cefalosporina pneumococos resistentes ou resistente à meticilina *S. aureus*, hemoculturas positivas para bactérias Gram-positivas e instabilidade hemodinâmica. Uma meta-análise de estudos aleatórios e controlados mostrou que a adição de um glicopeptídio a um tratamento empírico inicial não resultou em uma melhora do tratamento, e efeitos adversos, incluindo a nefrotoxicidade, eram mais comuns.[2] Estas observações, junto com o aumento da utilização de agentes empíricos de amplo espectro, suportam uma estratégia de aplicação de glicopeptídios com a febre persistente ou em situações de escolha de alto risco para infecções Gram-positivas, como descrito anteriormente.

O tempo médio para a diminuição da febre é mais curto (dois dias) em pacientes de baixo risco e maior (cinco a sete dias) em pacientes de alto risco. A resposta clínica para os primeiros dias de terapia é um determinante crítico do curso da terapia

antimicrobiana prolongada. A terapia deve ser adaptada para os achados diagnósticos. Se os pacientes se mostrarem estáveis, embora febris, durante um período de neutropenia intensa e prolongada, a manutenção do regime inicial ou a troca para um regime alternativo deve ser feita de acordo com a avaliação clínica. Se os pacientes se mostrarem afebris depois de três a cinco dias de tratamento antibacteriano, mas as culturas se mostrarem negativas, alguns especialistas recomendam a continuidade da cobertura intravenosa de amplo espectro até a recuperação da contagem de neutrófilos. Isso, porém, pode não ser adequado para pacientes com leucemia em crise blástica ou com anemia aplásica refratária, nos quais períodos de aplasia de várias semanas ou mais são comuns. Outros acreditam que a troca para o tratamento oral é justificável (p. ex., fluoroquinolona possivelmente acompanhada por um ß-lactâmico) se o paciente estiver afebril e clinicamente estável. Se o paciente permanecer sem febre e apresentar melhora rápida no quadro subjacente, com a recuperação da contagem de neutrófilos circulantes para mais de 500 células/mm^3 e nenhum foco de infecção é identificado, a suspensão total do tratamento é uma opção. Se essa contagem se recuperar para mais de 500 células/mm^3 mas a febre persistir, definir a necessidade de uma terapia antimicrobiana dependerá da avaliação clínica, enquanto persistir a busca pela causa da febre. Se o paciente foi tratado, inicialmente, com vancomicina e não houver culturas confirmatórias que justifiquem a manutenção desse agente depois de três dias (p. ex., nenhum estafilococo coagulase-negativo encontrado no sangue ou *S. aureus* resistente à meticilina), a terapia intravenosa com vancomicina deverá ser suspensa.

A deterioração clínica deve acionar as considerações às infecções resistentes ao tratamento empírico. Exemplos clássicos incluem a bacteriemia estreptocócica em pacientes que não receberam vancomicina, avanço de espectro estendido de β-lactamase produzindo bactérias Gram-negativas em pacientes consumindo um único agente β-lactâmico, infecções por espécies *Stenotrophomonas* ocorrendo em configurações da monoterapia carbapênica e, especialmente, mais recentemente, infecções com patógenos resistentes a várias drogas, como as espécies *Acinetobacter* e organismos que produzem carbapenemases.

Existem muitas causas para a febre persistente, tanto para a não infecciosa quanto para a infecciosa. As causas não infecciosas incluem hematomas, reações medicamentosas, reações a transfusões, êmbolos pulmonares, infartos esplênicos e malignidade subjacente. A possibilidade de infecção causada por patógenos antibacterianos, como os fungos (especialmente as espécies *Candida* e *Aspergillus*), requer avaliação imediata e adoção generalizada de um tratamento empírico antifúngico caso a febre persista mais de quatro a sete dias. Muitos medicamentos foram avaliados e mostraram ser eficazes para este caso, incluindo o azol, as equinocandinas e os polienos.[3,4] A escolha deve ser adaptada para profilaxia antifúngica atual, achados diagnósticos, suspeita de infecção por *Candida versus Aspergillus* e a função dos órgãos.

Não existem regras fixas para a duração de terapias, a recomendação mais simples é tratar os patógenos documentados até que os sinais e sintomas da infecção diminuam. Por outro lado, hospedeiros persistentemente comprometidos podem permanecer febris durante semanas sem a identificação da causa. Para um paciente com febre persistente

no qual nenhum patógeno é identificado, a duração da terapia deve basear-se na integração dos dados clínicos e na melhor estimativa possível da situação do hospedeiro. Como mencionado anteriormente, a terapia pode ser interrompida em pacientes estáveis, afebris, assumindo que a contagem absoluta de neutrófilos exceda 500 células/mm^3. Evidentemente, se a terapia antibacteriana de amplo espectro for suspensa, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente daí em diante. Para pacientes cujas contagens absolutas de neutrófilos permaneçam nos níveis inferiores a 500 células/mm^3, especialmente o subgrupo com neutropenia profunda intensa de menos de 100 células/mm^3, é prudente continuar a terapia antibacteriana e antifúngica empírica, com reavaliação de todas as medidas de diagnóstico. A decisão de interromper a terapia em qualquer intervalo arbitrário pode ser justificada se a condição do paciente for estável.

O uso dos fatores estimulantes da colônia de granulócitos (G-CSFs) para a prevenção da neutropenia febril é discutido no Capítulo 170. Para o tratamento da febre em pacientes neutropênicos, diretrizes baseadas em evidências foram publicadas pela American Society of Clinical Oncology [5] e pela Infectious Disease Society of America. As diretrizes geralmente concordam e apoiam o uso de CSFs em circunstâncias semelhantes que indicam alto risco de infecção associadas com complicações e desfechos clínicos pobres, tais como em pacientes com neutropenia com longos períodos profundos previstos, idade superior a 65 anos, doença primária descontrolada, comprometimento hemodinâmico e infecções fúngicas invasivas.

O restante deste capítulo discute diagnóstico e avaliação de síndromes específicas que são comuns em hospedeiros neutropênicos e indivíduos imunocomprometidos em razão de outras terapias, incluindo o transplante. A Tabela 289-4 resume algumas das síndromes infecciosas e não infecciosas mais comuns que envolvem a pele, os pulmões, o trato gastrointestinal e o sistema nervoso, como será visto mais adiante.

Tabela 289-4

Síndromes infecciosas e não infecciosas em hospedeiros imunocomprometidos

SISTEMA ORGÂNICO PRIMÁRIO	BACTÉRIAS	FUNGOS	VÍRUS	NÃO INFECCIOSAS
Cutâneo	Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas disseminadas p. ex., *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Mycobacterium* spp. *Nocardia* spp.	*Candida* spp. Fungos filamentosos, p. ex., *Aspergillus* espécies Zigomicetos *Fusarium* spp. *Scedosporium* spp. *Cryptococcus* spp.	Herpes simples Varicela zóster CMV HHV-6 Adenovírus Parvovírus B19	Erupções medicamentosas GVHD Síndrome de Sweet

Sinopulmonar	Gram-positivas e Gram-negativas causadoras da sinusite e da pneumonia *S. aureus* *Streptococcus pneumoniae* *P. aeruginosa* *Haemophilus influenzae* Anaeróbios Legionella *Nocardia* spp. *Mycobacterium* spp.	Fungos filamentosos, p. ex., *Aspergillus* spp. Zigomicetos *Fusarium* spp. *Scedosporium* spp. *Cryptococcus* spp. Fungos endêmicos, p. ex., *H. capsulatum* *C. immitis* *B. dermatitidis* *P. jirovecii*	Vírus respiratórios, p. ex., RSV Parainfluenza Influenza Adenovírus Reativação do herpes-vírus, p. ex., VZV	Toxicidades pulmonares relacionadas a medicamentos Pneumonite (sirolimos) Dano alveolar difuso Síndrome de bronquiolite obliterante
Gastrointestinais	Enterocolite bacteriana (“tiflite”) Gram-positivas, Gram-negativas mistas Colite por *Clostridium difficile* Patógenos entéricos diarreicos *Salmonella* spp. *Shigella* spp. *Escherichia coli* *Campylobacter* spp.	*Candida* spp.	CMV EBV-PTLD Adenovírus Coxsackievírus Rotavírus Norovírus	Toxicidades relacionadas com medicamentos, p. ex., MMF
Neurológico	Bactéria Gram-positiva e Gram-negativa *Listeria* spp. *Pneumococcus* spp. *Meningococcus* spp. *Mycobacterium tuberculosis*	Fungos filamentosos *Cryptococcus* spp.	Herpes vírus HSV HHV-6 VZV JC vírus Vírus do Oeste do Nilo Diversas encefalites virais	Toxicidades relacionadas a medicamentos, p. ex., convulsões relacionadas aos carbapenêmicos PRES

EBV-PTLD = Vírus de Epstein-Barr vírus pela doença linfoproliferativa pós-transplante; GVHD = doença do enxerto *versus* hospedeiro; HHV-6 = herpes-vírus-6 humano; HSV = vírus herpes simples; MMF = micofenolato de mofetil; PRES = encefalopatia posterior reversível; RSV = vírus sincicial respiratório; VZV = vírus varicela zóster.

Síndromes cutâneas

As alterações cutâneas podem fornecer um indício de bacteriemia. A aspiração e a cultura de lesões suspeitas podem ser tão valiosas como a hemocultura. Abscessos metastáticos são uma parte bem-reconhecida da síndrome de bacteriemia *S. aureus*. A vasculite necrosante está classicamente associada às infecções por *Pseudomonas aeruginosa* (a lesão cutânea característica do *ecthyma gangrenosum* é uma lesão em forma

de alvo endurecido e eritematoso, ou "olho de boi", com uma área de necrose central que pode surgir em grupos) (Fig. 289-2). Entretanto, outras bactérias Gram-negativas produtoras de endotoxinas já foram associadas a lesões cutâneas similares.

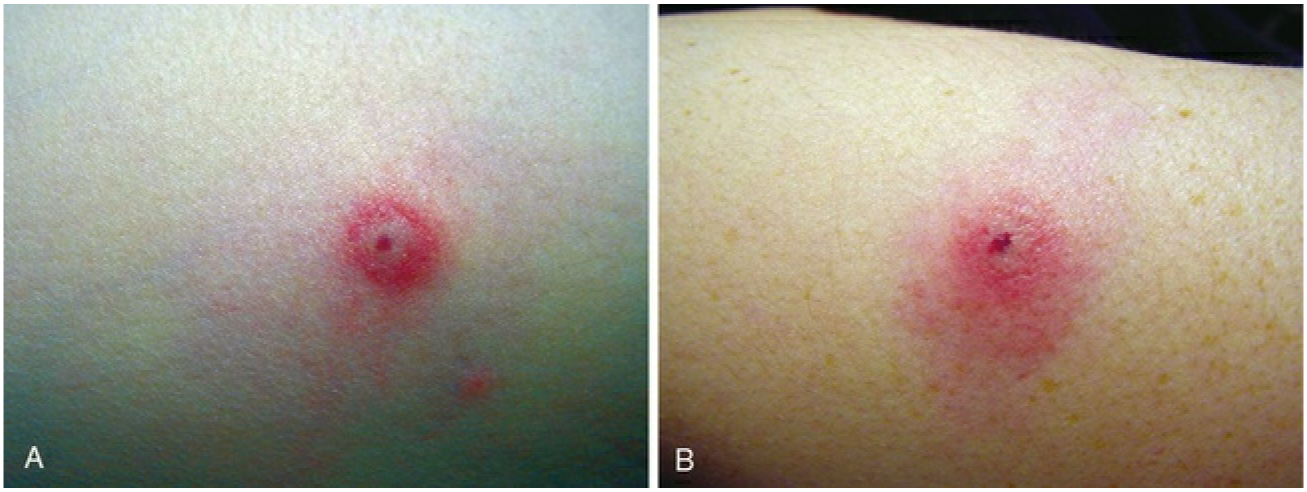

FIGURA 289-2 *Ecthyma gangrenosum*.
Uma mulher de 28 anos de idade, com febre e neutropenia, fazendo quimioterapia para a leucemia aguda desenvolveu pápulas edematosas macias em suas coxas. **A,** A crosta central e o eritema circundante são mostrados. **B,** A pápula torna-se necrótica dentro de 1 a 2 dias, com a formação de uma escara preta bem-demarcada. Culturas de sangue e da escara necrótica mostram crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*. (© DermAtlas; http://www.DermAtlas.org.)

No hospedeiro neutropênico, infecções fúngicas disseminadas podem ser inicialmente reconhecidas por lesões cutâneas características. A candidíase disseminada em pacientes neutropênicos pode se apresentar com difusão maculopapular e eritematosa e, às vezes, lesões macias. Infecções disseminadas causadas por organismos filamentosos tais como as espécies *Aspergillus* provocam lesões semelhantes, mas geralmente em menor número e mais frequentemente com algum componente de necrose central. Outros fungos filamentosos, principalmente aqueles com os quais a infecção é caracterizada por uma elevada carga de fungos, tais como espécies *Fusarium*, normalmente causam mais lesões cutâneas em múltiplos estádios de evolução, que vão desde pápulas a grandes lesões eritematosas com necrose central. Vários fungos filamentosos tais como as espécies *Aspergillus* e os Zigomicetos também podem causar lesões cutâneas primárias, especialmente com uma brecha na integridade da pele, associada com locais de cateteres, trauma e cirurgia. A infecção por *Cryptococcus neoformans* pode ser acompanhada por um envolvimento cutâneo, com manifestações que variam de lesões semelhantes a moluscos à celulite cutânea primária, que pode ser particularmente comum em receptores de transplante de órgãos sólidos. As lesões cutâneas são uma oportunidade para estabelecer o diagnóstico por meio da aspiração, biópsia e cultura.

Erupções morbiliformes ou exantemas maculopapulares são frequentes em pacientes neutropênicos e receptores de transplante, e podem ser causados por reações a medicamentos, GVHD e numerosas infecções virais. A infecção primária e sua reativação com o herpes-vírus, tais como o CMV e vírus Epstein-Barr (EBV) pode ser acompanhada por erupções cutâneas e o diagnóstico deve ser considerado no contexto apropriado. O

herpes-vírus-6 humano (HHV-6), a principal causa da roséola infantil, conduz a latência e pode causar doença em hospedeiros imunocomprometidos tanto por reativação quanto por infecção primária. A doença pode ser acompanhada de febre, erupção cutânea, mielossupressão e envolver outros órgãos e sistemas (p. ex., o SNC). Em pacientes imunocomprometidos, o adenovírus pode ser adquirido primariamente, muitas vezes por meio do trato respiratório e reativado, causando febre, erupção cutânea e uma potencial doença envolvendo os sistemas de múltiplos órgãos (pulmões, trato gastrointestinal, rins, fígado, SNC). Em receptores de HSCT, a constelação de febre, erupção cutânea, hepatite e diarreia pode ser confundida com a GVHD grave. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em pacientes imunodeficientes e associada à febre, exantema e manifestações de hemofagocitose, embora também existam outras causas infecciosas de síndromes hemofagocíticas. As erupções vesiculares características de reativação da varicela são frequentes em células-tronco e receptores de transplantes de órgãos sólidos com deficiências crônicas de células T, especialmente na ausência de profilaxia antiviral. Uma consideração terapêutica importante é reconhecer e tratar a doença agressiva que envolve as vísceras porque a doença disseminada é associada a altas taxas de mortalidade. Antivirais administrados como profilaxia de HSCT de alto risco e receptores de transplantes de órgãos sólidos podem diminuir a morbidade precoce e mortalidade tardia, associada com o vírus do herpes simples (HSV), o vírus da varicela zóster (VZV) e a doença de CMV, embora as toxicidades relacionadas com a droga precisem ser avaliadas com cálculos de risco-benefício.[6,7]

Existem inúmeras causas não infecciosas de erupções na pele e lesões que são comuns em indivíduos imunocomprometidos. Síndromes induzidas por medicamentos de hipersensibilidade podem ser tanto leves quanto graves, potencialmente associadas com a necrólise epidérmica tóxica com risco de vida. Como em outras populações, agentes antimicrobianos são frequentemente implicados como agentes causadores. GVHD, especialmente durante a fase aguda, muitas vezes se apresenta como suspeita de infecção, com febre, erupções cutâneas inespecíficas e, frequentemente, uma doença envolvendo o trato gastrointestinal (diarreia, hepatite).

A síndrome de Sweet, ou dermatose neutrofílica febril aguda, é caracterizada por lesões na pele com a infiltração de neutrófilos na derme (Fig. 448-22, Capítulo 448). Isto apresenta um dilema diagnóstico em pacientes neutropênicos e foi descrito para o contexto de recuperação de neutrófilos iminentes ou no tratamento com G-CSF. Também está associada com numerosos medicamentos e pode aparecer como um fenômeno paraneoplásico. A biópsia com corantes microbianos apropriados com culturas e é essencial para distinguir estas lesões de causas infecciosas de ectima gangrenoso e outras infecções disseminadas, tais como aquelas causadas por fungos.

Síndromes respiratórias

No paciente imunocomprometido com febre, a avaliação dos pulmões representa um desafio, pois, embora a detecção de anormalidades seja fácil, a obtenção de secreções ou de tecidos infectados dos pulmões pode ser difícil. A pneumonia deverá ser suspeitada

no paciente com sintomas respiratórios, tais como tosse, falta de ar, dor no tórax e hipoxia. Nos estádios iniciais da pneumonite, as radiografias de rotina do tórax podem ser negativas, enquanto os procedimentos por imagens mais dispendiosos, como a tomografia axial computadorizada, podem revelar infiltrados ou abscessos pulmonares. Patógenos adquiridos na comunidade, como os pneumococos e o *Haemophilus influenzae*, podem causar pneumonia lobar ou difusa. Os bacilos Gram-negativos podem causar pneumonia do tipo necrosante em pacientes gravemente neutropênicos. Todos os pacientes em tratamento de suporte com ventilação estão em risco de uma pneumonia secundária por bacilos Gram-negativos ou por estafilococos. Foram descritos surtos de infecção por *Legionella pneumophila* em pacientes imunocomprometidos em diálise, transplantados ou em unidades de terapia intensiva; esses surtos refletem contaminação ambiental institucional. O envolvimento pulmonar é primário na tuberculose, mas pode ser secundário nas infecções por micobactérias não tuberculosas como o *Mycobacterium avium*, que normalmente se origina do trato gastrointestinal.

Fungos oportunistas são cada vez mais reconhecidos como causas de infecção pulmonar em pacientes neutropênicos comprometidos e receptores de transplante. Um histórico de viagens é essencial no paciente com evidência de doença pulmonar; micoses epidêmicas, como blastomicose, cocidioidomicose e histoplasmose podem manifestar-se como pneumonia aguda após exposição recente (embora de modo mais característico, a exposição inicial em hospedeiros normais leve à contenção de um foco inicial de doença pulmonar de natureza fúngica). Após a supressão da imunidade, o foco primário pode ser fonte de doença reativada. A espécie *Candida*, ao contrário, é um patógeno pulmonar primário incomum. Embora essa espécie forme colônias normalmente em cateteres urinários e vasculares de demora, a pneumonia por *Candida* não é comum na ausência de candidíase sistêmica. O quadro de candidíase sistêmica geralmente se origina do trato gastrointestinal ou geniturinário, se não for secundário à disseminação vascular pelo cateter. Embora tradicionalmente associado a um "padrão intersticial" de infiltrado pulmonar, a pneumonia por *Pneumocystis* sp. pode manifestar-se como consolidação local ou nódulos pulmonares, frequentemente exibindo inflamação granulomatosa na patologia. Fungos filamentosos, que incluem o *Aspergillus,* Zigomicetos e as espécies *Fusarium* e *Scedosporium*, que são menos frequentemente diagnosticadas, são difíceis de tratar. Essas infecções podem ser acompanhadas de dor no tórax e, às vezes, hemoptise. A partir do foco inicial, a infecção por *Aspergillus* pode se espalhar através da vasculatura pulmonar, que prepara o palco para hemorragia localizada, criando um sinal do halo na tomografia computadorizada e infarto e necrose, que podem progredir para lesões cavitárias. Hospedeiros não neutropênicos frequentemente também desenvolvem menos achados radiológicos específicos como a broncopneumonia. Estes organismos podem também causar doenças das vias respiratórias primárias, apresentando características típicas de traqueobronquite, com ou sem resultados aparentes na TC. Esta infecção é particularmente bem descrita em receptores de transplante pulmonar, que também pode estar envolvida com a anastomose brônquica.

Recentemente, a atenção recaiu nos altos riscos de infecção pulmonar grave causada pela reativação *M. tuberculosis* em pessoas que são tratadas com modificadores biológicos

de resposta imune (Capítulo 35) nas doenças autoimunes ou outras doenças inflamatórias, tais como a artrite reumatoide, a psoríase e as doenças inflamatórias intestinais. Riscos elevados são particularmente bem descritos na configuração do tratamento com antagonistas do fator de necrose tumoral, justificando a vigilância reforçada, incluindo testes de rotina para a infecção anterior e consideração de quimioterapia preventiva. Estes pacientes também apresentam risco aumentado para infecções fúngicas invasivas, incluindo a reativação de infecções endêmicas como a histoplasmose, garantindo uma triagem avançada e alto índice de suspeição para a doença.

É difícil diagnosticar as infecções virais que envolvem os pulmões em pacientes imunocomprometidos. As preocupações particularmente comuns são a pneumonia causada pela reativação de membros da família herpes-vírus, especialmente CMV, que ocorre mais frequentemente no contexto de depressão crônica de células T associadas ao transplante. Os vírus respiratórios, que infectam os hospedeiros imunocomprometidos com a mesma frequência do que na população em geral, causam a doença do trato inferior e pneumonite com mais frequência em hospedeiros com imunossupressão celular. Essencialmente, qualquer vírus respiratório pode causar doenças no trato superior, dependendo da epidemiologia geográfica e sazonal; os mais frequentemente reconhecidos são o vírus sincicial respiratório, parainfluenza, o vírus influenza e o adenovírus. Pacientes com defeitos de imunidade celular normalmente apresentam maiores cargas e disseminação viral prolongada, apresentando considerações no que diz respeito à terapia avançada, surgimento de resistência antiviral e controle de infecção. A população de transplante tem servido como uma população sentinela para reconhecer múltiplos patógenos virais emergentes, incluindo o metapneumovírus humano, bocavírus e os poliomavírus KI e WU.

Existem inúmeras causas não infecciosas reconhecidas de infiltrados pulmonares em hospedeiros imunossuprimidos. Estas incluem complicações precoces da administração de quimioterapia, tais como o dano alveolar difuso e hemorragia, bem como complicações tardias da GVHD e a rejeição de órgãos (p. ex., síndromes de bronquiolite obliterante). Certos medicamentos que são frequentemente administrados nestas populações podem causar toxicidade pulmonar direta; exemplos clássicos incluem a proliferação de sirolimos inibidores de sinalização.

Síndromes gastrointestinais

Existem várias causas para a diarreia em um hospedeiro comprometido, incluindo patógenos entéricos convencionais, tais como a *Salmonella* (Capítulo 316), *Shigella* (Capítulo 317) e *Campylobacter* (Capítulo 311). Em pacientes que estiveram hospitalizados e receberam vários ciclos de tratamento com antibióticos, *C. difficile* (Capítulo 304) é uma ocorrência comum e a colite pode ser grave e persistente em hospedeiros imunossuprimidos. Dois parasitas álcool-ácido resistentes, *Isospora belli* e *Cryptosporidium*, são associados à predisposição a danos na imunidade celular. Mais recentemente, foram reconhecidos os microsporídios. A *Giardia lamblia* está

classicamente associada à hipogamaglobulinemia. Indivíduos submetidos a cursos longos de quimioterapia, radiação e antibióticos geralmente sofrem o crescimento exagerado de *Candida* nas mucosas da boca e do esôfago. O HSV e o CMV podem causar sintomas idênticos àqueles da esofagite por *Candida*. Em pacientes intensamente neutropênicos, os estreptococos anaeróbios e os patógenos Gram-negativos, como a *P. aeruginosa* podem causar mucosite e faringite intensa. Em pacientes com câncer, esses organismos tiram vantagem dos efeitos citotóxicos da quimioterapia, que promove a degradação das superfícies mucosas e, subsequentemente, predispõe à infecção.

Pacientes neutropênicos podem desenvolver enterocolite que pode ser de origem mista entre anaeróbica e aeróbica bacteriana. Enterocolite neutropênica, também conhecido como tiflite ou síndrome ileocecal, resulta de danos quimioterapêuticos para a mucosa intestinal na configuração da neutropenia. A apresentação geralmente inclui febre, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Porque a enterocolite neutropênica pode rapidamente evoluir para perfuração intestinal, sepse e insuficiência de múltiplos órgãos, diagnóstico e intervenção médica ou cirúrgica agressiva são obrigatórios.

A colite por CMV pode ser focal ou difusa; em alguns receptores de transplantes de órgãos sólidos, a doença pode estar presente sem demonstração de reação em cadeia de polimerase sanguínea positiva para CMV, logo a endoscopia é necessária para o diagnóstico. A gastroenterite por norovírus pode ser severa e prolongada e é muitas vezes confundida com GVHD gastrointestinal em hospedeiros com HSCT alogênico. Como o diagnóstico diferencial da colite e da diarreia é amplo e inclui infecções múltiplas, o EBV focal associado com a doença linfoproliferativa pós-transplante, GVHD e toxicidades induzidas por medicamentos, como a causada por micofenolato mofetil, esses pacientes devem ser avaliados com endoscopia para chegar ao diagnóstico definitivo.

Síndromes neurológicas

As bactérias tanto Gram-negativas quanto Gram-positivas (incluindo os anaeróbios) podem causar abscesso cerebral ou meningite. *Listeria monocytogenes* é uma causa comum de meningite no hospedeiro comprometido. Esse patógeno é um bacilo pleomórfico Gram-positivo de difícil identificação em colorações Gram de rotina do fluido cerebroespinal. As bactérias encapsuladas como os pneumococos e os estafilococos podem causar doença metastática do SNC e meningite. Em pacientes com prejuízo da imunidade celular, o *C. neoformans* também é a principal causa de infecção do sistema nervoso central. Outros patógenos fúngicos como o *Aspergillus* e outros fungos podem invadir o sistema nervoso central, tanto pelo seio direto quanto pela disseminação hematogênica. Lesões cerebrais focais e meningoencefalite em indivíduos com deficiência crônica da imunidade celular podem ser causadas por reativação ou infecção aguda grave por organismos tipicamente latentes, tais como *Toxoplasma gondii*, *M. tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum*. A sífilis do sistema nervoso central reativada ou inativa também deverá ser considerada em pacientes com prejuízo imunológico intenso.

Existem numerosas causas virais para a meningoencefalite; semelhante à de outras

populações, é preciso considerar enterovírus, sarampo e o herpes-vírus neurotrófico (HSV-1, CMV, VZV). O HHV-6 é uma causa comum de encefalite e encefalite límbica aguda pós-transplante em receptores de transplante, caracterizada por convulsões, amnésia anterógrada e alterações de neuroimagem envolvendo os lobos temporais. A leucoencefalopatia multifocal progressiva causada por JC poliomavírus ocorre em pacientes com deficiência de CD4 crônica, tal como com a infecção por vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Estudos recentes têm enfatizado que receptores de transplante de órgãos sólidos apresentam um risco aumentado de meningoencefalite causada por vírus do Oeste do Nilo em comparação com a população em geral. Qualquer pessoa apresentando infecção logo após o transplante deve ser considerada em risco de infecções potencialmente graves adquiridas a partir do doador; o vírus do Oeste do Nilo, raiva, HIV, HSV e vários outros vírus foram documentados como transmitidos através da doação de órgãos.

Existem várias causas não infecciosas de sintomas neurológicos, que incluem toxicidade por medicamentos e doenças imunológicas, tais como as síndromes paraneoplásicas e a síndrome de Guillain-Barré. A síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) é particularmente relevante no receptor de transplante, em pacientes com doenças autoimunes e receptores de alta dose de quimioterapia. A apresentação clássica da PRES engloba um início súbito de dor de cabeça intensa e "explosiva", convulsões, confusão e distúrbios visuais, acompanhados por um padrão de imagens de tomografia computadorizada ou ressonância magnética de edema cerebral predominantemente posterior e evidência angiográfica de vasoconstrição reversível. Pode ser causada por uma lesão endotelial, vasoespasmo ou edema associado com medicamentos tais como inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimos).

Conclusão

As infecções são uma das causas principais de mortalidade em hospedeiros imunocomprometidos. O tratamento da febre e a suspeita de infecção requerem o conhecimento dos riscos específicos inerentes ao tipo e duração da imunodeficiência, diagnóstico diligente e método terapêutico adaptado, destinados a evitar a progressão rápida e maus resultados.

Grau A

1. Leombruno, J. P., Einarson, T. R., Keystone, E. C. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1136–1145.
2. Vardakas, K. Z., Samonis, G., Chrysanthopoulou, S. A., et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5:431–439.
3. Walsh, T. J., Teppler, H., Donowitz, G. R., et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever

and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004; 351:1391–1402.
4. Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:427–431.
5. Smith, T. J., Khatcheressian, J., Lyman, G. H., et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3187–3205.
6. Yahav, D., Gafter-Gvili, A., Muchtar, E., et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009; 45:3131–3148.
7. Kalil, A. C., Freifeld, A. G., Lyden, E. R., et al. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PLoS One*. 2009; 4:e5512.

Leituras sugeridas

Bow, E. J. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2009; 46:259–268. *Review of discrete neutropenic fever syndromes to help the clinician make better clinical judgments and management plans. Análise de síndromes febris neutropênicas discretas para auxiliar o clínico a fazer melhores diagnósticos e planos terapêuticos.*

Kumar, D. Emerging viruses in transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23:374–378. *Review of the emergence of "new" viruses and manifestations in the solid organ transplant population. Análise da emergência de "novos" vírus e manifestações na população receptora de transplante de órgão sólido.*

Mebis, J., Goossens, H., Berneman, Z. N. Antibiotic management of febrile neutropenia: current developments and future directions. *J Chemother*. 2010; 22:5–12. *Review of changing microbial epidemiology in the heterogeneous population of patients with febrile neutropenia. Análise da mudança de epidemiologia microbiológica na heterogênea população de pacientes com neutropenia febril.*

Wallis, R. S. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22:403–409. *Review of the biology of TNF-α blockade and resultant infectious risks, with a focus on tuberculosis. Análise da biologia do bloqueio de TNF-α e risco de infecções com foco na tuberculose.*

No Brasil

Dada a elevada prevalência de tuberculose em nosso país, este diagnóstico deve ser considerado em caso de doenças oportunistas na população de imunossuprimidos. Em estudo multicêntrico avaliando a prevalência destas doenças em receptores de órgãos sólidos, a tuberculose foi a doença encontrada com maior frequência, correspondendo a 2% dos casos em 1.754 pacientes transplantados, totalizando 41,4% de todas as infecções registradas. Outro dado importante é que, dada a endemicidade da leishmaniose visceral em algumas regiões do Brasil, este diagnóstico deve ser pensado em pacientes oriundos destas regiões com quadro clínico sugestivo. Neste estudo multicêntrico, leishmaniose visceral representou 0,3% dos casos. Outra doença endêmica de importância clínica é a doença de Chagas, que pode ser transmitida por meio do enxerto transplantado ou pode causar doença via reativação, que pode ocorrer em 50-100% dos pacientes submetidos a transplante cardíaco, 9-16% dos transplantados de rins e de 17-40% dos pacientes submetidos a transplante

hematopoiético de célula-tronco.

Bibliografia

Batista, M. V., Pierroti, L. C., Abdala, E., Clemente, W. T., Girão, E. S., Rosa, D. R.T., Ianhez, L. E., Bonazzi, P. R., Lima, A. S., Fernandes PFCBC, Pádua-Neto, M. V., Bachella, T., Oliveira, A. P.P., Viana, C. F.G., Ferreira, M. S., Shikanai-Yasuda, M. A. Endemic and oportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipientes. *Tropical Medicine and International Health*. 2011; 16(9):1134–1142.

Machado, C. M., Martins, T. C., Colturato, I., Leite, M. S., Simione, A. J., Souza, M. P., Mauad, M. A., Colturato, V. R. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipientes. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 2009; 51(6):309–324.

dos Santos, S. G., de Carvalho, M. A., Serufo, J. C., Pinto-Silva, R. A., Albuquerque, W., Rosa, R. V., Pires Ade, F., Hahn, R. C., Hamdan, J. S., Nicoli, J. R., Farias Lde, M. Antimicrobial susceptibility of microorganisms recovered from intraabdominal infections at Belo Horizonte Brazil. *Am J Infect Control*. 2004; 32(7):414–416.

Prevenção e controle de infecções associadas aos cuidados à saúde

Neil Fishman and David P. Calfee

Infecções hospitalares, muitas vezes referidas como *nosocomiais* (da palavra grega *nosocomium*, que significa hospital), têm sido tradicionalmente definidas como infecções que ocorrem após a internação e que não estavam nem presentes nem em estado de latência anteriormente à data da admissão. Como a unidade para atendimento e tratamento médico tem cada vez mais se deslocado para o ambulatório, a relevância das tradicionais infecções "hospitalares" diminuiu. Um número crescente de pacientes está intermitentemente exposto ao ambiente de cuidados à saúde e pode tornar-se colonizado ou infectado com patógenos do ambiente hospitalar sem nunca ter sido internado e, portanto, pode adquirir infecções hospitalares antes da internação. Por exemplo, os pacientes podem receber quimioterapia ablativa para um transplante de células-tronco e, então, serem caracterizados apenas como ambulatoriais, até que substanciais problemas médicos ocorram, incluindo infecções. Da mesma forma, um número crescente de pacientes que têm tumores malignos está sendo tratado em ambientes de "hospital-dia" e pode nunca ser internado a menos que problemas ocorram com relação ao seu cuidado, incluindo infecções nosocomiais.

Além disso, algumas infecções nosocomiais manifestam-se após a alta hospitalar. Manifestações tardias dessas infecções ocorrem geralmente poucos dias após a alta, mas ocasionalmente podem não tornar-se clinicamente aparentes por meses ou mesmo anos. O desenvolvimento dessas infecções é dependente do período de incubação do agente patogênico particular, da resposta imunológica individual para a infecção, e dos vários fatores de risco específicos para a infecção. Por exemplo, a inserção de dispositivos protéticos operatórios (tais como articulações) pode prejudicar a resposta imune à infecção e permitir que uma infecção insidiosa continue a se desenvolver e, finalmente, se manifestar meses após a inserção do dispositivo. Da mesma forma, a infecção por hepatite B ou C adquirida durante a cirurgia muitas vezes não se torna evidente por semanas a meses após a alta. Infecções relacionadas com os cuidados à saúde estão associadas ao aumento da morbidade e mortalidade do paciente, inconveniente significativo para o paciente e a instituição, e a aumentos notáveis nos custos dos cuidados que são principalmente absorvidos pela instituição em que eles ocorrem.

Importância das infecções nosocomiais

A literatura da década de 1970 sugere que para cada 100 pacientes admitidos no hospital ocorreram de 6 a 8 infecções nosocomiais. Durante a década de 1990, o número total de infecções nosocomiais permaneceu essencialmente inalterado, mas como houve uma diminuição das internações hospitalares, a taxa de infecções nosocomiais aumentou. O número e as taxas dessas infecções aumentaram em grande parte porque os pacientes mais graves continuaram a ser internados. Tanto pela gravidade da doença subjacente quanto pelos tratamentos agressivos e invasivos empregados para seu controle, os pacientes gravemente enfermos com frequência apresentam os maiores riscos para infecções associadas aos cuidados à saúde. Por diversos motivos, discutidos adiante em mais detalhes, o número e os tipos de organismos resistentes aos antibióticos continuam a aumentar, e tais infecções resistentes se disseminaram com facilidade em todas as instituições de saúde. Durante a década de 1990, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimou que o número de mortes direta ou indiretamente relacionadas com as infecções nosocomiais aumentou de 80.000 a 88.000 anualmente.

Infecções nosocomiais são importantes porque causam adicional inconveniente, sofrimento e morte de pacientes. Além disso, essas infecções prolongam a hospitalização e aumentam significativamente o custo dos cuidados, tendo assim um efeito adverso significativo sobre o sistema de saúde. O CDC estimou que o custo anual de infecções nosocomiais é de 28,4 a 45 bilhões de dólares. Tanto as infecções mais brandas (p. ex., infecções do trato urinário) quanto as mais graves (p. ex., choque séptico) estão associadas a aumentos desnecessários de custo e inconveniência para os pacientes. Além disso, na era dos planos de saúde que solicitam pagamento antecipado, aproximadamente 95% dos custos relacionados com infecções hospitalares não serão reembolsados. Por uma variedade de razões, portanto, instituições de saúde devem se concentrar na prevenção dessas infecções não apenas para aumentar a sobrevida e satisfação do paciente, mas também para poupar custos.

O custo atribuível das infecções hospitalares está relacionado, em parte, com a duração prolongada da permanência em unidades de terapia intensiva (UTI) ou ao período total de internação, e em parte com os custos associados ao tratamento de infecções específicas (p. ex., exames diagnósticos complementares, terapia antimicrobiana, equipamento de proteção pessoal para o isolamento e, às vezes, tratamento cirúrgico). Estudos têm demonstrado que infecções de corrente sanguínea nosocomiais resultam, em média, em um prolongamento de 7 dias de hospitalização associadas a 40.890 dólares de custo adicional para pacientes em UTI que sobrevivem à infecção, e uma mortalidade atribuível de até 30%. Geralmente, as infecções cirúrgicas resultam em prolongamento de hospitalização por mais uma semana. Pneumonias nosocomiais geralmente ocorrem em pacientes submetidos à ventilação mecânica e muitas vezes resulta em 7 ou mais dias em excesso no hospital, frequentemente na UTI. Esses pacientes muitas vezes necessitam de suporte ventilatório e agentes antimicrobianos caros. Casos de pneumonia associada aos cuidados à saúde resultam em aumento de custo semelhante aos incorridos por infecções cirúrgicas e hematogênicas (Tabela 290-1).

Tabela 290-1

Taxa e impacto de infecções nosocomiais em unidades de cuidados intensivos

LOCAL	NÚMERO DE INFECÇÕES A CADA 100 ADMISSÕES	% DE TODOS NI	CAUSA DA MORTE DIRETA	DIAS EXTRAS	% DIAS EXTRAS DE INFECÇÃO NOSOCO- MIAL
Trato urinário	2,5	30	<1%	1-3	15
Sítio cirúrgico	1,4	15	1%-2%	7	23
Pulmões	1,4	15	5%-10%	7	23
Corrente sanguínea					
Primária	1,4	15	3%	7	23
Secundária	0,3	3	25%	10	5
Outras	2,2	24	<1%	2	11

COD = causa da morte; NI = infecção nosocomial.

Infecção do trato urinário, a mais frequente e menos grave infecção nosocomial, tem sido associada a um aumento de 3 dias no tempo de permanência hospitalar em dois grandes estudos caso-controle de diferentes países. Uma análise econômica recente estimou que o custo por infecção do trato urinário associada a cateter é de $749 a $1.007 (em dólares norte-americanos cotados em 2007). Embora as infecções do trato urinário geralmente sejam as infecções mais leves, podem causar doença mais grave quando a infecção ascende para os rins ou quando ocorre infecção de corrente sanguínea secundária. Infecção da corrente sanguínea secundária à infecção do trato urinário está associada a uma letalidade bruta de 13% a 30%.

Reservatórios e transmissão das infecções nosocomiais

As infecções nosocomiais ocorrem por uma grande variedade de razões e são causadas por amplo espectro de agentes patogênicos. Em alguns casos (particularmente nos casos em que os pacientes são gravemente imunocomprometidos por doença ou por tratamentos), um micro-organismo que raramente iria produzir uma infecção pode colonizar e, em última análise, infectar um paciente hospitalizado. A hospitalização e as intervenções diagnósticas e terapêuticas a ela associadas podem proporcionar o acesso de agentes infecciosos a sítios normalmente protegidos do organismo (p. ex., a inserção de um cateter percutâneo proporciona uma porta de entrada da pele para a corrente sanguínea). Outros patógenos que causam estas infecções não estão presentes no organismo hospedeiro no momento da internação, mas o colonizam após a admissão (frequentemente depois de apenas 24 horas da admissão no hospital). Após períodos variáveis de colonização, estes agentes patogênicos associados aos cuidados à saúde podem produzir infecções ativas. Como muitos pacientes tornam-se colonizados ou

infectados por patógenos associados aos cuidados à saúde, a disseminação de micro-organismos de um paciente para o outro em uma instituição de saúde pode ocorrer pelo contato direto entre os pacientes, pelo contato com superfícies contaminadas e talvez mais comumente por mãos contaminadas, roupas ou equipamento de prestadores de cuidados à saúde. Profissionais de saúde atuam de paciente em paciente e, na ausência de higiene adequada das mãos, podem facilmente transmitir patógenos hospitalares. Estudos constataram que os profissionais de saúde, em média, seguem as recomendações de higienização das mãos após apenas 40% dos contatos com pacientes para os quais a higiene das mãos seria necessária. Enfermeiros e outros profissionais paramédicos acatam as recomendações mais frequentemente do que os médicos, mas nenhuma categoria de profissionais de saúde atinge taxas de adesão superior a 70%. O pior cumprimento tem sido observado em áreas de maior risco de transmissão, como a UTI, onde o número, variedade e urgência de intervenções invasivas são as mais elevadas e onde, infelizmente, os pacientes sob maior risco para resultados adversos dessas infecções são frequentemente alojados. No entanto, nos últimos anos, esforços substanciais têm sido feitos em muitos serviços de saúde para melhorar a adesão às recomendações de higienização das mãos entre os profissionais de saúde.

Infecções resistentes a antibióticos

Micro-organismos resistentes tornaram-se um problema significativo em instituições de saúde poucos anos após a introdução de antibióticos para o uso clínico. Infecções causadas por organismos resistentes a antibióticos são importantes porque são geralmente associadas a prolongamento da doença, aumento do tempo de internação hospitalar, do risco de morte e maior custo para o sistema de saúde do que infecções causadas por cepas da mesma espécie suscetíveis aos antibióticos. A resistência antimicrobiana a novos agentes ocorre rapidamente e é frequentemente identificada alguns meses após a introdução de um novo agente antimicrobiano ao arsenal farmacológico (Tabela 290-2). A resistência é muitas vezes identificada pela primeira vez em hospitais e, posteriormente, na comunidade em geral. PRSA emergiu dessa maneira no momento da descoberta da penicilina, antes mesmo de seu amplo uso clínico. Para alguns antibióticos (p. ex., a vancomicina), a resistência não apareceu até três décadas após a sua introdução. VRE apareceu pela primeira vez em meados da década de 1980. O organismo parece ter origens diferentes nos Estados Unidos e Europa. Nos Estados Unidos, acredita-se que o aparecimento de resistência decorreu do uso clínico excessivo da vancomicina, mas na Europa é atribuído à utilização de um composto relacionado (avoparcina) como suplemento nutricional e estimulador de crescimento em animais de criação.

Tabela 290-2

Descoberta de antibióticos e desenvolvimento de resistência

ANTIBIÓTICO	DESCOBERTA	USO CLÍNICO	RESISTÊNCIA IDENTIFICADA
Penicilina	1940	1943	1940
Estreptomicina	1944	1947	1947
Tetraciclina	1948	1952	1956
Eritromicina	1952	1955	1956
Vancomicina	1956	1972	1987
Gentamicina	1963	1967	1970

Dois fatores de risco predominantes foram identificados para a infecção com agentes patogênicos resistentes aos antibióticos em hospitais: o volume de medicamentos antimicrobianos (especialmente de agentes de largo espectro) utilizados na instituição e a propagação de micro-organismos entre pacientes em uma instituição (frequentemente através de profissionais de saúde). A razão para o rápido aumento da prevalência de agentes patogênicos resistentes aos antibióticos nos hospitais foi talvez mais claramente explicada por Charles Darwin, que observou que a natureza seleciona as espécies mais adaptadas para sobreviver em cada ambiente. Uma vez que até metade dos pacientes internados em hospitais nos Estados Unidos e quase todos os pacientes em UTIs recebem antibióticos, um micro-organismo resistente aos antibióticos atualmente administrados tem uma vantagem seletiva para sobreviver, proliferar e se disseminar. Para algumas combinações de patógenos e antibióticos, a probabilidade de uma mutação espontânea para resistência àquela medicação em particular é tão elevada que a administração daquele fármaco isoladamente para infecções causadas por esse agente invariavelmente resulta em resistência aos antibióticos. Dois exemplos do risco de desenvolvimento de resistência ao usar um único agente são a tuberculose e o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Por exemplo, o risco de desenvolvimento da mutação de resistência à isoniazida entre isolados de *Mycobacterium tuberculosis* é tão elevado que a monoterapia para a tuberculose ativa com isoniazida resulta no desenvolvimento de resistência em 70% dos pacientes. Para outras combinações de micro-organismos e antibióticos, no entanto, a probabilidade de uma mutação de resistência espontânea é muito mais baixa, e a administração desse fármaco sozinha não resulta em um risco aumentado de resistência. O último modelo é verdadeiro para combinações, tais como os enterococos e vancomicina ou *S. aureus* e meticilina, que correspondem a duas das mais frequentes infecções resistentes a antibióticos nos hospitais dos Estados Unidos. Nestes dois exemplos, a resistência aos antibióticos ocorre em função da aquisição de um determinante de resistência genética (p. ex., os genes *vanA* e *mecA*, respectivamente), em vez de mutação espontânea dentro do genoma dos organismos. O padrão mencionado anteriormente (*i. e.*, de grandes proporções de pacientes internados em uso de antibióticos com transmissão rotineira de micro-organismos entre pacientes) tem resultado em uma prevalência crescente de

patógenos resistentes a antibióticos, tais como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), VRE e bacilos Gram-negativos multirresistentes dentro dos hospitais norte-americanos (Tabela 290-3).

Tabela 290-3

Resistência antimicrobiana entre patógenos que causam infecções nosocomiais em hospitais dos eua, 2006-2007

ORGANISMO	AGENTE ANTIMICROBIANO	*Percentual de Cepas Resistentes aos Antimicrobianos*			
		CLABSI	CAUTI	VAP	SSI
Staphylococcus aureus	Oxacilina	56,8	65,2	54,4	49,2
Enterococcus faecium	Vancomicina	78,9	81,0	NR	56,5
Escherichia coli	Ceftriaxona ou ceftazidima	8,1	5,5	11,0	5,3
	Fluoroquinolonas	30,8	24,8	22,7	22,7
Klebsiella pneumoniae	Ceftriaxona ou ceftazidima	27,1	21,2	23,7	14,8
	Carbapenems	10,8	10,1	3,6	5,2
Pseudomonas aeruginosa	Fluoroquinolonas	30,5	33,8	27,8	15,9
	Piperacilina ou piperacilina-tazobactam	20,2	17,1	17,0	7,9
	Cefepima	12,6	10,8	11,1	5,7
	Carbapenems	23	25,1	26,4	11,8
Acinetobacter baumannii	Carbapenems	29,2	25,6	36,8	30,6

CLABSI = infecção da corrente sanguínea associada à linha central; CAUTI = infecção do trato urinário associada ao cateter; SSI = infecção cirúrgica; VAP = pneumonia associada ao ventilador.

De Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:996-1011.

O uso generalizado e, por vezes imprudente de antibióticos, juntamente com a pronta transmissão de bactérias entre pacientes nos hospitais resultou em uma tendência alarmante de surgimento de organismos resistentes aos antibióticos. A Tabela 290-3 ilustra os dados mais recentes relatados pelo Nacional Healthcare Safety Network (NHSN) do CDC, anteriormente conhecido como o sistema de Vigilância de Infecção Hospitalar Nacional (NNIS). Não só os organismos Gram-positivos e Gram-negativos estão se tornando cada vez mais resistentes aos agentes disponíveis, mas muitas bactérias têm também adquirido múltiplos genes que as tornam resistentes a vários antibióticos (*i.e.*, organismos multirresistentes).

Estratégias gerais eficazes na prevenção da propagação da resistência em hospitais

Administração de Antibiótico

Muitos especialistas acreditam que a otimização ou a redução do tempo de uso dos antibióticos (ou ambos) pode estar entre os mais meios custo-efetivos de controlar as infecções resistentes aos antibióticos. As bactérias naturalmente adquirem mutações cromossômicas ou, em outros casos, adquirem material genético a partir de outras bactérias que conferem resistência a fármacos antibacterianos. A subsequente sobrevivência dos organismos resistentes depende de um número de fatores. O uso extensivo de agentes antimicrobianos pode promover uma pressão seletiva para a sobrevivência de patógenos resistentes. O risco para o aparecimento de resistência aos antibióticos aumenta acentuadamente após a administração de antibióticos por apenas sete dias. Assim, o uso inadequado ou desnecessariamente prolongado de agentes antimicrobianos pode selecionar patógenos resistentes antimicrobianos. Tais agentes podem colonizar, causar infecção e ser transmitidos entre os pacientes.

Vários estudos prospectivos têm demonstrado uma clara associação entre o uso de agentes antimicrobianos e a colonização ou infecção por microorganismos resistentes nas instituições de saúde, incluindo uma associação com o uso de antimicrobianos de amplo espectro. Em muitos estudos, outras intervenções foram aplicadas simultaneamente a restrição do uso de antibióticos, dificultando a interpretação da importância relativa da restrição ao uso de antibióticos. O controle do uso de antimicrobianos pode ser um meio mais eficaz de prevenir o surgimento de resistência em determinados organismos (tais como bactérias Gram-negativas), enquanto a prevenção da transmissão pode ser uma intervenção mais importante para os outros (tais como MRSA).

Higiene das Mãos

A higiene adequada das mãos reduz claramente a transmissão nosocomial de organismos resistentes. A adesão às recomendações de higiene das mãos é associada a risco reduzido de contaminação cruzada, e a falha para realizar a higiene apropriada das mãos é geralmente considerada como a causa principal de transmissão paciente-profissional-paciente de infecções associadas aos cuidados à saúde. Mãos visivelmente sujas ou contaminadas devem ser lavadas com sabão e água, e mãos sem sujidade visível devem ser descontaminadas com uma solução à base de álcool antes do contato com pacientes ou a prática de procedimentos clínicos. Da mesma forma, os profissionais de saúde devem realizar uma fricção com solução à base de álcool após o contato com pele íntegra ou não íntegra, mucosas ou fluidos corporais de pacientes. Finalmente, a higiene das mãos deve ser utilizada após a remoção das luvas e após qualquer contato com objetos inanimados ou equipamento médico na vizinhança dos pacientes. Os produtos de higiene das mãos à base de álcool têm demonstrado superioridade em relação à água e sabão para a higiene das mãos em geral. Estes produtos são rapidamente bactericidas, mais fáceis de usar, não necessitam de uma pia, poupam tempo e são menos irritantes para a pele do que a lavagem das mãos com sabão e água. No entanto, sabão e água parecem o melhor método de higiene das mãos no cuidado a pacientes com infecção por *Clostridium difficile*, porque os esporos do *C. difficile* não são seguramente mortos por

álcool.

Estratégias Voltadas aos Profissionais de Saúde

Cuidado setorizado significa ter uma equipe dedicada exclusivamente à prestação de cuidados a pacientes sabidamente infectados ou colonizados por patógenos resistentes. Quando setorizada, a equipe não atende concomitantemente pacientes infectados ou colonizados e aqueles não colonizados em um cenário de surto, manter os pacientes infectados e colonizados separados de pacientes não infectados e não colonizados, bem como tratá-los com equipe separada fornece um poderoso mecanismo para evitar a transmissão. Falta de pessoal claramente contribui para a disseminação de organismos resistentes, particularmente em contextos epidêmicos. Uma associação entre falta de pessoal, superlotação de pacientes e propagação de doenças infecciosas foi estabelecida em vários estudos.

Diminuição da Permanência em Hospital e na Unidade de Cuidados Intensivos

Diminuir o tempo, a frequência da estadia hospitalar ou ambos, bem como a duração e a frequência de permanência em unidades de cuidados intensivos, tem sido sugerido como um mecanismo eficaz para redução do risco de propagação de organismos resistentes, e os resultados de uma série de estudos clínicos oferecem suporte para esse conceito. Vários estudos realizados nos últimos 10 anos demonstram que a redução da permanência no hospital ou UTI diminui as taxas de infecção por organismos resistentes.

Vigilância Microbiológica

Embora as intervenções destinadas ao controle do uso institucional de antimicrobianos sejam associadas a modesto controle da resistência, seu sucesso está longe de ser uniforme. Alguns especialistas defendem a identificação ativa de pacientes colonizados (ou seja, importantes reservatórios para a disseminação institucional) através da realização de culturas de vigilância e implementação de precauções de isolamento de contato para reduzir a oportunidade de transmissão. Esta última estratégia parece ter diminuído a propagação de organismos patogênicos resistentes, em alguns casos, mesmo na ausência de medidas de controle de antibióticos. A eficácia relativa dessas intervenções – gestão antimicrobiana *versus* identificação ativa e isolamento – provavelmente varia de organismo para organismo, se não de instituição para instituição.

Uma questão controversa no contexto da epidemiologia hospitalar é a utilização de vigilância microbiológica agressiva (chamada de vigilância ativa) como intervenção na tentativa de minimizar a transmissão de micro-organismos resistentes. Através de rastreamento microbiológico de todos os pacientes internados em um ambiente de cuidados de saúde, pode-se prospectivamente identificar aqueles que são colonizados ou infectados por esses organismos. Esses pacientes podem ser tratados agressivamente

com precauções de isolamento, agrupamento ou mesmo tentativas de descolonização. A vigilância ativa é trabalhosa e cara, e do ponto de vista prático, apenas organismos específicos podem ser identificados. Por outro lado, a vigilância ativa permite a identificação mais precoce de patógenos resistentes e, assim, permite que medidas sejam tomadas para impedir a sua propagação no ambiente de cuidados à saúde. Muitos especialistas acreditam que o controle ativo tem importância moderada no controle da contaminação cruzada com organismos multirresistentes. Até o momento, nenhum estudo definitivo demonstrou a eficácia desta estratégia como uma intervenção independente. De forma semelhante às investigações de intervenções sobre o manejo de antimicrobianos, embora muitos estudos demonstrem benefício da realização de culturas prospectivas de vigilância, a maioria deles avaliou várias intervenções de controle de infecção simultaneamente. Por causa da utilização simultânea de várias estratégias, não se pode determinar a contribuição de qualquer intervenção individualmente. Alguns países europeus e escandinavos têm implementado políticas restritivas ao uso de antibióticos e vigilância agressiva. A Holanda utiliza uma abordagem de vigilância agressiva para a prevenção da transmissão MRSA, bem como uma política de restrição de utilização de antibióticos. Além disso, as culturas prospectivas de vigilância são realizadas para todas as admissões, precauções de contato rigorosas são necessárias para pacientes portadores de organismos resistentes, afastamentos temporários são fornecidos para profissionais de saúde colonizados e enfermarias do hospital, ou às vezes até mesmo instituições inteiras são fechadas quando a prevalência começa a subir. Como um exemplo da eficácia desta abordagem, a prevalência de isolados de estafilococos resistentes à meticilina e que causam infecção nos Países Baixos é atualmente inferior a 2%. Abordagens similares têm sido usadas na Dinamarca (Fig. 290-1) e outros países Escandinavos. Muitos hospitais norte-americanos não implementaram a estratégia de vigilância agressiva devido ao custo tanto dos procedimentos microbiológicos quanto do isolamento.

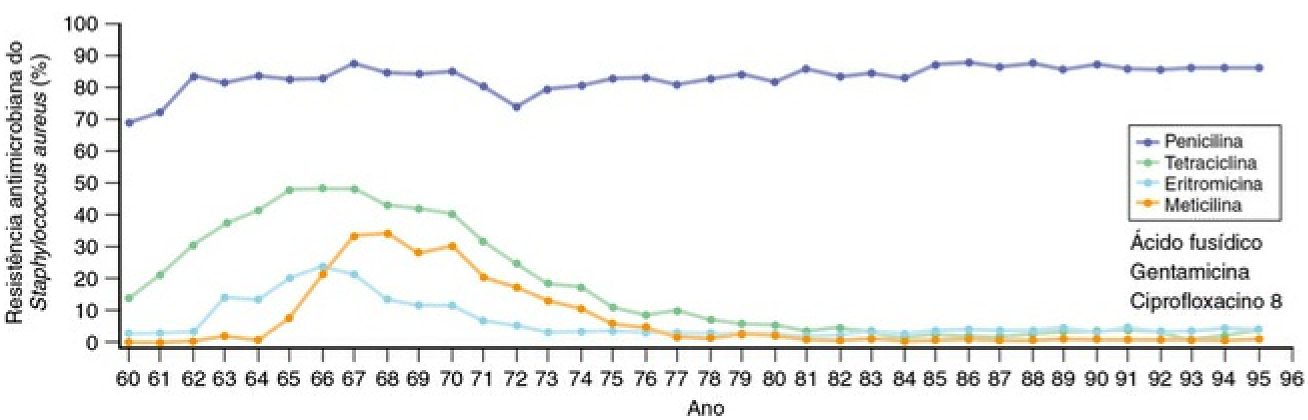

FIGURA 290-1 Percentual de bacteremias por *Staphylococcus aureus* causadas por cepas resistentes aos antimicrobianos em hospitais dinamarqueses entre 1960 e 1995. (De Bager F, ed. *DANMAP 98—Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Food, and Humans in Denmark*. Copenhagen: Danish Zoonosis Centre; 1999.)

Isolamento de Contato

A maior parte dos manuais de recomendação de controle de infecção por organismos multirresistentes recomenda algum tipo de isolamento para pacientes colonizados por esses organismos; a categoria de isolamento mais utilizada é o de contato. Em estudos nos quais o isolamento de contato tem sido usado como parte de um programa destinado a limitar a propagação de patógenos resistentes, a abordagem global tem sido razoavelmente eficaz. Um documento descreveu redução de 16 vezes na transmissão MRSA associado ao uso de precauções de contato. No entanto, como discutido anteriormente, o isolamento de contato tem sido habitualmente implementado concomitantemente a outras (geralmente várias) medidas de controle de infecção. Por conseguinte, a determinação dos benefícios de qualquer intervenção isoladamente muitas vezes não é possível. O uso do isolamento de contato como uma estratégia de controle de infecção tem o potencial de causar consequências adversas, não intencionais. Alguns estudos recentes demonstraram que pacientes em isolamento eram mais propensos a experimentar eventos adversos durante suas internações hospitalares e eram menos predispostos a ter anotações dos médicos ou enfermeiros em seus prontuários. Além disso, pacientes em isolamento neste estudo foram substancialmente mais propensos que os controles não isolados a experimentar falha nos cuidados de suporte, incluindo quedas, úlceras de pressão e distúrbios hidroeletrolíticos. Como estes resultados adversos parecem decorrer de mudanças na assistência e no comportamento de profissionais de saúde, os funcionários que prestam serviços hospitalares devem fazer um esforço consciente para assegurar que seus pacientes em isolamento recebam o mesmo nível de cuidado que aqueles que não estão em isolamento. Do mesmo modo, os benefícios potenciais associados à utilização do isolamento, na tentativa de limitar a propagação de agentes patogênicos resistentes, devem ser avaliados no contexto do impacto adverso potencial na assistência ao paciente.

Rodízio de Antibióticos

O rodízio de antibióticos, ou seja, rotação ou variação no uso de antimicrobianos diferentes ou combinações de antimicrobianos ao longo do tempo tem sido defendido como uma abordagem possível para limitar a resistência nas instituições de saúde. Até o momento, os dados são bastante limitados e um pouco contraditórios sobre esta abordagem. Além disso, esta abordagem foi apenas estudada em UTI e não pode ser generalizada para todos os setores das instituições de cuidados à saúde. Em suma, o veredito ainda não está definido em relação à eficácia relativa desta abordagem.

Combinações de Estratégias

Com base em modelos matemáticos, estratégias potencialmente eficazes na prevenção ou redução da prevalência de bactérias resistentes em hospitais incluem a redução da utilização de antibióticos, diminuição do tempo de estadias hospitalares (*i. e.*, aumento da rotatividade de pacientes), e instituição de medidas de controle de infecção para

interromper a propagação de bactérias. Estas medidas de controle de infecção incluem a restrição de contato entre pacientes e profissionais de saúde colonizados por bactérias resistentes, adequação da higiene das mãos e o uso de equipamento de proteção individual (p. ex., luvas, máscaras, óculos de proteção ou protetores faciais e aventais). Estes modelos também sugerem que um subproduto importante dessas intervenções é que medidas que reduzem a transmissão de todas as bactérias dentro de um hospital causam redução desproporcional da prevalência de colonização por bactérias resistentes. Estas estratégias de intervenção com base em modelos matemáticos precisam ser submetidas a testes empíricos para confirmar a sua veracidade e utilidade na prática clínica.

Em termos práticos, educar a equipe sobre a epidemiologia, patogênese e as rotas gerais de transmissão de bactérias resistentes no ambiente hospitalar, bem como o papel desempenhado pelo uso de antibióticos no surgimento e disseminação da resistência bacteriana é de suma importância. O conhecimento da equipe é necessário tanto para compreensão da lógica das intervenções quanto para o incentivo ao cumprimento das medidas de controle de infecção.

Categorias das infecções associadas aos cuidados à saúde

Infecções do Trato Urinário

A infecção do trato urinário nosocomial geralmente ocorre após a manipulação do trato urinário, na maioria das vezes, com um cateter. A infecção ocorre em cerca de 1% dos indivíduos que se submetem a um simples cateterismo de alívio. Para os pacientes que têm um cateter urinário permanente, o risco de infecção se mantém relativamente constante em cerca de 3% a 6% por dia por cateter (superior para o sexo feminino em relação a pacientes do sexo masculino e com incremento por manipulação do cateter). Após 10 a 14 dias, cerca de metade dos pacientes sondados têm bacteriúria. Assim, a infecção se desenvolve em algum momento em praticamente todos os pacientes com cateteres urinários de longa permanência. Como a flora entérica é a causa mais comum de infecção urinária, e a diarreia predispõe a contaminação da interface entre cateter e uretra, a diarreia é um fator de risco independente para a infecção do trato urinário associada ao cateter. Infecções do trato urinário (Capítulo 292) correspondem a 30% a 40% de todas as infecções nosocomiais.

Segundo dados da NHSN do CDC, os patógenos mais frequentemente responsáveis por infecções nosocomiais do trato urinário associadas a cateter são (em ordem decrescente de frequência relativa) espécies de *Escherichia coli, Candida,* espécies de *Enterococcus*, espécies de *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter*, estafilococos coagulase-negativo, *S. aureus, Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella oxytoca*. Medidas recomendadas para a prevenção de infecções do trato urinário associadas a cateter incluem a utilização de cateteres urinários apenas para indicações e durações apropriadas,[1] inserção asséptica e técnicas de manutenção, fixação do cateter e manutenção do sistema de coleta abaixo do nível da bexiga. Dispositivos que têm sido

associados à prevenção de infecções do trato urinário associadas a cateter incluem os sistemas de drenagem fechada e cateteres urinários antissépticos impregnados (p. ex., por liga de prata).

Pneumonia

A infecção do parênquima pulmonar pode ocorrer após a aspiração tanto de secreções colonizadas por micro-organismos do trato respiratório superior quanto de conteúdo gástrico regurgitado. A infecção a distância, tais como infecções por *S. aureus* proveniente de cateter venoso central ou fístula arteriovenosa utilizada para hemodiálise, por vezes pode resultar em propagação hematológica de embolia séptica pulmonar, que por sua vez pode produzir infecção no parênquima pulmonar (muitas vezes com um padrão radiológico distinto de múltiplas lesões expansivas difusas pelos pulmões). Outra forma rara de pneumonia nosocomial é a inalação direta de um micro-organismo a partir do ar. Exemplos de agentes que normalmente causam pneumonia por inalação incluem *M. tuberculose* (Capítulo 332) e *Aspergillus fumigatus* (Capítulo 347). A infecção pelo primeiro agente ocorre por contágio através de gotículas aerossolizadas de um paciente com tosse. Estes núcleos de aerossóis flutuam no ar por horas e podem infectar pacientes a várias salas de distância, embora aqueles mais próximos ao paciente com tosse estejam sob maior risco. A infecção por *A. fumigatus* ocorre por inalação de seus esporos, que podem ser libertados a partir da superfície de quase todo o material orgânico no qual ele pode crescer (p. ex., uma laranja). Esses esporos são virtualmente onipresentes e podem estar presentes no ar, tanto exterior quanto interior. Em razão do aumento de esporos de fungos aéreos que podem ocorrer em associação com atividades de construção e demolição, medidas eficazes de controle de poeira quando tais projetos são realizados em unidades de saúde são necessárias para minimizar o risco de transmissão nosocomial desses patógenos. A infecção por *Legionella* (Capítulo 322) era originalmente atribuída a inalação do agente, mas pode ocorrer mais frequentemente após a aspiração de água potável contaminada por *Legionella*. Vírus como o sincicial respiratório, vírus da *parainfluenza* e adenovírus também têm sido descritos como causas de pneumonia nosocomial, particularmente em pacientes gravemente imunocomprometidos.

A maioria dos pacientes que adquire pneumonia nosocomial esteve em ventilação mecânica em UTI. Os agentes microbianos que mais frequentemente causam pneumonia nosocomial, de acordo com dados do NHSN, são as espécies de *S. aureus, P. aeruginosa, Enterobacter*, *Acinetobacter baumannii, K. pneumoniae* e *E. coli* (em ordem decrescente de frequência relativa). Taxas de pneumonia em pacientes sob ventilação mecânica variam de 6% a 30%, com um risco de 1% a 3% por dia de intubação. Vários fatores influenciam o risco de pneumonia nosocomial nestes pacientes. Em um doente crítico, sob ventilação mecânica em posição supina, secreções da orofaringe acumulam-se na orofaringe e no espaço subglótico acima do balão do tubo traqueal, formando um reservatório de secreções contaminadas. Essas secreções muitas vezes são aspiradas para dentro do parênquima pulmonar ao longo do tubo endotraqueal. A utilização de um dispositivo que realiza sucção subglótica contínua para impedir o acúmulo dessas secreções tem sido

associada a taxas mais baixas de broncoaspiração clínica e de pneumonia associada à ventilação mecânica precoce (definida como pneumonia que ocorre 3 a 5 dias após a intubação).

O lúmen de um tubo endotraqueal rapidamente torna-se coberto por um biofilme contendo altas concentrações de micro-organismos. Fragmentos deste biofilme (carregando um grande número de bactérias) podem ser inoculados diretamente no trato respiratório inferior, quer por fluxo ventilatório ou através da inserção de dispositivos através do tubo (tal como pode ocorrer durante a aspiração ou broncoscopia terapêutica). Estes fragmentos de biofilme podem inocular o parênquima pulmonar com micro-organismos e servir como foco inicial para a infecção.

A utilização de alimentação entérica tanto contínua quanto intermitente também aumenta o pH gástrico e, pelo menos em certos estudos, tem sido associada a um risco de colonização por Gram-negativos do estômago de 80%. Por outro lado, a manutenção do estado nutricional adequado é claramente associada a uma redução do risco de pneumonia associada à ventilação, e a nutrição enteral é nitidamente a via de escolha para complementar o estado nutricional desses pacientes.

A elevação anormal do pH gástrico relacionada com a doença subjacente do paciente, ao uso de bloqueadores de receptores de histamina tipo 2 (H_2), de inibidores da bomba de prótons, ou de terapia com antiácido está associada a um risco aumentado de infecção devido ao supercrescimento microbiano em fluidos gástricos. Quando regurgitados e aspirados, estes fluidos podem rapidamente causar pneumonia devido ao grande inóculo bacteriano envolvido. A utilização de sucralfato, que não afeta o pH gástrico tão substancialmente como bloqueadores H_2 ou inibidores da bomba de prótons para prevenção de úlceras de estresse durante a ventilação mecânica, tem sido associada às taxas mais baixas de pneumonia nosocomial em alguns estudos. No entanto, outros estudos têm sugerido que este agente pode não ser tão eficaz na prevenção de hemorragia gastrointestinal como os bloqueadores H_2.

A aspiração do conteúdo gástrico é quatro vezes mais frequente quando o paciente permanece na posição supina em comparação à posição elevada a um ângulo de 45°. Estudos têm demonstrado que o isolamento dos mesmos micro-organismos a partir do estômago, da faringe e de amostras endobronquiais ocorre raramente em pacientes mantidos em posição semirreclinada, em comparação a pacientes mantidos na posição supina. No entanto, o refluxo gástrico ocorre com frequência, independentemente da posição do corpo, em pacientes mecanicamente ventilados com sonda nasogástrica. As recomendações atuais para a prevenção da pneumonia associada à ventilação incluem elevação da cabeceira da cama de 30 a 45°, a menos que clinicamente contraindicada.

Descontaminação seletiva do trato digestivo com antibióticos (p. ex., através de aplicação sobre os dentes na forma de pasta ou administração intragástrica através de uma sonda nasogástrica, ou ambos) também tem demonstrado resultar em taxas significativamente menores de pneumonia e mortalidade associadas aos cuidados à saúde,[2] mas essa abordagem não tem sido usada nos Estados Unidos devido ao potencial para o rápido desenvolvimento de resistência antimicrobiana entre agentes da flora intestinal nesses pacientes. No entanto, uma boa higiene oral ajuda a prevenir a

pneumonia nosocomial, sem introduzir o risco de resistência antimicrobiana.

Infecções de Feridas Operatórias

Historicamente, a infecção de feridas operatórias foi quase inevitável em razão do ambiente inóspito nos primeiros hospitais. Hoje, o inverso é verdadeiro para procedimentos eletivos "limpos" (p. ex., cirurgia de revascularização ou a substituição total de quadril por prótese). A maioria destas operações não é complicada por infecção em razão do uso de uma técnica estritamente asséptica (*i. e.*, a preparação antisséptica das mãos do cirurgião e da pele do paciente),[3] o uso de barreiras estéreis (p. ex., avental e luvas), administração oportuna de antibióticos profiláticos antes (e, quando apropriado, durante o procedimento) e esterilização de instrumentos cirúrgicos utilizados para o procedimento. Apesar destas melhorias importantes, infecções continuam a ocorrer. No século XXI, a ocorrência destas infecções é mais dependente das habilidades técnicas do cirurgião e da presença de comorbidades no paciente que se submete ao procedimento.

Os patógenos que mais frequentemente causam infecções cirúrgicas (de acordo com dados do NHSN) são, em ordem decrescente de frequência relativa, *S. aureus;* estafilococos coagulase-negativos, enterococos, bacilos Gram-negativos, tais como espécies de *E. coli, P. aeruginosa, Enterobacter* espécies de *Klebsiella*, e *A. baumannii* e espécies *de Candida*.

Tanto os fatores relacionados com a cirurgia quanto com o paciente contribuem para o risco de infecções cirúrgicas. Apesar da realização equivalente de cuidados e medidas preventivas, diferentes taxas de infecção pós-operatória ainda podem ocorrer por uma variedade de razões. A maior prevalência de comorbidades em pacientes encaminhados para tratamento (ou seja, obesidade, diabetes melito, doença vascular periférica grave) resulta, inevitavelmente, em maiores taxas de infecção de ferida operatória. Diversos fatores relacionados com os aspectos técnicos da cirurgia também influenciam o risco de infecção. Por exemplo, a presença de espaço morto e a presença de tecido morto na ferida (como, por exemplo, pode ocorrer através da utilização excessiva de electrocautério) são ambos associados a um risco aumentado de infecção. Outros fatores técnicos também influenciam este risco, como, por exemplo, a tricotomia na véspera da cirurgia está associada a um risco maior de infecção em relação ao uso de tesouras para remover pelos uma hora antes da operação.

O momento da profilaxia antimicrobiana é uma variável importante para infecções cirúrgicas. Ter a certeza de que medicamentos com espectro antimicrobiano apropriado são administrados em tempo hábil para assegurar níveis sanguíneos adequados do fármaco ou fármacos no momento da incisão do bisturi na pele, e de que níveis adequados são mantidos ao longo do procedimento é a chave para o sucesso da profilaxia perioperatória. Os antibióticos devem ser administrados em até 1 hora antes da incisão para garantir níveis séricos adequados. Estudos recentes sugerem que, durante este período de 1 hora, a administração de antibióticos de 30 a 60 minutos antes da incisão cirúrgica pode estar associada ao menor risco de infecção do sítio cirúrgico. Os antibióticos devem ser administrados novamente se o procedimento durar mais do que 4

horas. Finalmente, os antibióticos administrados para a profilaxia não devem ser continuados durante mais de 24 horas após o procedimento e frequentemente são desnecessários no pós- operatório.

Os pacientes que apresentam feridas intrinsecamente contaminadas (p. ex., um apêndice supurado) têm um risco muito maior de infecção intra-abdominal, apesar das modernas medidas preventivas, principalmente em função da exposição a grande inóculo microbiano que ocorre e a infecção pode já estar estabelecida antes da cirurgia começar. A descontaminação do intestino antes da cirurgia continua a ser uma opção importante e eficaz para reduzir o risco de infecção pós-operatória em algumas situações. Por exemplo, a cirurgia eletiva do cólon após a profilaxia antimicrobiana apropriada e limpeza mecânica está associada a taxas de infecção muito mais baixas.

O controle de glicemia também parece diminuir o risco de infecções cirúrgicas. Outras estratégias para a prevenção de infecções cirúrgicas para as quais existe alguma evidência incluem a manutenção da normotermia durante a cirurgia, o rastreio de colonização por *S. aureus* antes da cirurgia com a terapia de descolonização fornecida aos portadores identificados,[4] e higiene ou banho pré-operatório com um sabonete antisséptico (p. ex., de clorexidina). A maioria desses métodos, no entanto, ainda não foi incluída nas diretrizes publicadas ou tem sido recomendada apenas em certos procedimentos, em decorrência da ausência de evidência definitiva da sua eficácia. Finalmente, as taxas de infecção cirúrgica também podem ser reduzidas através do fornecimento de informações sobre complicações infecciosas para os cirurgiões.

Infecções de Corrente Sanguínea

As infecções de corrente sanguínea podem resultar de infecção primária do sistema cardiovascular (p. ex., a partir de um cateter vascular infectado) ou pode ser secundária a uma infecção local em outro órgão (p. ex., infecção do trato urinário por *E. coli*). Aproximadamente 80% das infecções de corrente sanguínea associadas a cuidados de saúde são primárias, e a maioria esmagadora delas ocorre em função das infecções de cateter vascular. Aproximadamente 20% são secundárias às infecções em outros órgãos. De acordo com dados NHSN, os agentes microbianos mais frequentes em infecções primárias de corrente sanguínea em pacientes hospitalizados com cateteres venosos centrais são (em ordem decrescente de frequência) estafilococos coagulase-negativo, enterococos, espécies de *Candida*, *S. aureus* e bacilos Gram-negativos, tais como *K. pneumoniae e espécies de* Enterobacter. Apesar de estafilococos coagulase-negativos definitivamente causarem tais infecções, uma grande proporção hemoculturas com crescimento deste organismo na realidade representa contaminação e não infecção. Em contraste, espécies de *S. aureus* e *Candida* são mais virulentas e associadas a uma probabilidade muito maior de infecção verdadeira da corrente sanguínea.

Os micro-organismos podem atingir a circulação através de três mecanismos distintos associados à utilização de cateteres vasculares. Eles podem colonizar o local de inserção do cateter e, subsequentemente, se movem ao longo do cateter através dos tecidos; eles podem colonizar tampas protetoras, junções e outros conectores e ter acesso ao sistema

quando estes locais são manipulados e através da contaminação intrínseca ou extrínseca do fluido de infusão.

A infecção da corrente sanguínea relacionada com o cateter mais frequentemente começa com a colonização do cateter. Como os cateteres vasculares normalmente são colocados através da pele do paciente, a maioria destes micro-organismos colonizadores vem da flora residente da pele do paciente. Estudos utilizando microscopia eletrônica têm mostrado que a contaminação dos cateteres é praticamente universal desde o primeiro dia após a inserção. Os micro-organismos migram por capilaridade pela pele ao longo do percurso de inserção. A colonização ocorre muitas vezes no momento da inserção, mas também pode acontecer dias depois. Inicialmente, os organismos colonizam a superfície externa do cateter. Em contraste, após 10 dias de inserção, estudos ultraestruturais demonstram um aumento da frequência de contaminação intraluminal, e a maioria dos cateteres de longa permanência parecem colonizados e produzem infecção da corrente sanguínea por via intraluminal. A colonização é facilitada pela formação de uma bainha de fibrina em torno do cateter, como resultado da deposição de plaquetas e também é facilitada pelo biofilme produzido pelo organismo.

A razão pela qual todos os cateteres vasculares não resultam uniformemente em infecção clínica refere-se a resposta imune inata do organismo e sua capacidade para eliminar invasores microbianos e limitar o seu crescimento e proliferação. Como a maior parte da flora colonizadora e infectante vem da pele do paciente, a utilização de antissépticos para preparar o local antes da inserção do cateter e a limpeza periódica do local após a passagem do cateter para diminuir a carga microbiana tem sido uma estratégia bem-sucedida para diminuir o risco de infecção. Em vários estudos clínicos, a preparação da pele com gluconato de clorexidina reduziu significativamente o risco de colonização do cateter quando comparada com a preparação da pele com álcool ou iodopovidona. Embora a maioria desses ensaios tenha sido concebida para ter poder estatístico apenas para detectar uma redução da colonização do cateter, dois dos estudos também demonstraram reduções significativas em infecções da corrente sanguínea relacionadas com cateter. A utilização de barreiras máximas para criar um grande campo esterilizado durante a inserção do cateter também demonstrou diminuir o risco de infecção.

Vários outros fatores, tais como o tipo de cobertura, a composição do cateter, o número de lúmens e o tipo de sistema de administração intravenosa utilizado podem influenciar o risco para infecção primária da corrente sanguínea associada a cateter. Tanto curativos de gaze de algodão cobertos por fita ou curativos semipermeáveis transparentes podem ser usados para proteger o local de inserção, no entanto, a carga microbiana cutânea aumenta substancialmente sob o curativo semipermeável. Por outro lado, esse tipo de curativo exige mudanças e manipulações menos frequentes e fixa o dispositivo mais firmemente do que o curativo de gaze e fita. Esses dois tipos de curativos demonstraram ser equivalentes em relação à taxa de infecção e complicações locais. Mais uma vez, a preparação do local com gluconato de clorexidina durante as trocas de curativos também diminui a taxa de infecção. No entanto, o curativo de gaze pode ser preferível se o local de inserção possui exsudação. A utilização de curativos com clorexidina no local da

inserção do cateter tem sido relacionada com taxas reduzidas de infecção associada ao cateter [5]. Várias características do cateter ou propriedades têm sido sugeridas como associadas a um risco maior para infecção relacionada com o cateter. Por exemplo, os cateteres feitos de materiais rígidos traumatizam o endotélio vascular e movimentam-se no local da inserção, facilitando a colonização. Os cateteres de maior calibre provavelmente também estão associados a maior risco de colonização e infecção. Finalmente, a maneira pela qual os cateteres são utilizados pode influenciar o risco de infecção. Em pacientes criticamente enfermos, por exemplo, cateteres de artéria pulmonar são frequentemente reposicionados para obter leituras precisas (aumentando o trauma local endotelial, bem como a probabilidade de colonização por cateter).

Fatores relacionados aos cuidados à saúde também contribuem para o risco de infecção primária da corrente sanguínea associada a cateter. Por exemplo, a terapia antimicrobiana pode alterar a flora da pele do paciente, facilitando assim a colonização por um patógeno agressivo. Além disso, profissionais de saúde que não praticam a higiene apropriada das mãos podem inadvertidamente colonizar o local de inserção do cateter de um paciente com agentes patogênicos associados aos cuidados à saúde (p. ex., MRSA). Manipular o sistema de distribuição intravascular (p. ex., para reposicionar o cateter, obter uma amostra de sangue, administrar medicamentos) também aumenta a probabilidade de colonização do cateter. As técnicas usadas para a inserção e manutenção de cateteres igualmente influenciam o risco de infecção. A inserção de cateteres venosos centrais sem o uso adequado de barreiras estéreis aumenta o risco de infecção. O local escolhido para a inserção de um cateter venoso central também pode ser um fator de risco; inserção na veia femoral está associada a um maior risco de colonização e infecção do que a inserção em veia subclávia ou jugular interna. Embora as diretrizes do Comitê Consultivo de Práticas de Controle de Infecção em Cuidados com a Saúde recentemente recomendaram a via subclávia de inserção em relação à jugular interna, os dados que sustentam essa recomendação são bastante limitados, e o risco de complicações mecânicas associadas à inserção em cada um desses dois locais deve ser considerado para cada paciente.

Uma abordagem para tentar reduzir o risco de infecções associadas a cateter tem sido o uso de substâncias antimicrobianas (antissépticos ou agentes antibióticos) que se ligam ao cateter. Um cateter impregnado com antisséptico (sulfadiazina de prata/clorexidina) reduziu a colonização e infecção de corrente sanguínea em cerca de 50%. Os cateteres revestidos de antibiótico (p. ex., cateteres revestidos por minociclina-rifampicina) podem estar associados à redução do risco ainda maior. Cateteres de minociclina-rifampicina são revestidos em ambas as superfícies interna e externa, enquanto a primeira geração de cateteres de clorexidina-sulfadiazina de prata foram revestidos apenas nas suas superfícies externas. Comparado com a primeira geração de clorexidina-sulfadiazina de prata, cateteres venosos centrais impregnados com antibióticos reduziram substancialmente as infecções de corrente sanguínea relacionadas com o cateter. A segunda geração de cateteres de clorexidina-sulfadiazina de prata é revestida em ambas as superfícies interna e externa, mas ainda não foram comparados em estudos com cateteres de minociclina-rifampicina. Cateteres revestidos com agentes antimicrobianos

são associados a risco pelo menos teórico para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana aos agentes de revestimento dos cateteres, embora a resistência ainda não tenha sido documentada em estudos incluindo centenas de pacientes.

Recentemente, os estudos demonstraram que a utilização de sistemas de infusão sem agulha também contribui para o risco de infecções associadas a dispositivos intravasculares. Quando esses dispositivos foram inicialmente comercializados, eles tinham dois objetivos primários – a segurança do profissional de saúde e permeabilidade do aparelho. Eles não pretendiam reduzir os índices de infecções. Infelizmente, alguns estudos recentes sugerem que esses aparelhos na realidade aumentam o risco de infecção. As práticas de cuidado e utilização realizadas por equipes não familiarizadas com esses sistemas muitas vezes não seguem as recomendações do fabricante. É possível que os profissionais não desinfetem o aparelho de forma adequada, ou o aparelho pode ser intrinsecamente difícil de limpar. No entanto, vários estudos têm documentado o aumento do risco de infecções primárias da corrente sanguínea relacionadas com os cuidados à saúde associadas à utilização desses aparelhos.

A prevenção de infecções primárias de corrente sanguínea deve ser um foco importante para todas as instituições de saúde. O Institute for Healthcare Improvement (IHI) defendeu a implementação de cinco estratégias de prevenção de infecção – cada qual é conhecida por ser independentemente eficaz – para evitar infecções de corrente sanguínea primária. As cinco técnicas são: a higiene adequada das mãos; máximas precauções de barreiras na inserção; antissepsia cutânea com clorexidina; a seleção do local ideal de inserção; e revisão diária da necessidade de manter o cateter, com remoção imediata quando não for mais necessária. Recentemente, a Joint Commission, anteriormente conhecida como Joint Commission for Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), adotou a recomendação IHI e requer a implementação dessas cinco estratégias como um padrão para a acreditação permanente.

Outras Infecções Nosocomiais

Durante um estudo nacional sobre infecções hospitalares realizados pelo CDC em 1970, apenas cerca de 6% das infecções reconhecidas não envolviam os quatro principais locais do corpo listados anteriormente (consulte a Tabela 290-1); atualmente, cerca de 25% de todas as infecções adquiridas em hospitais que realizam ampla vigilância hospitalar são daquele tipo miscelânea. Esta categoria inclui infecções gastrointestinais causadas por organismos tais como *C. difficile,* rotavírus, e espécies de *Salmonella*; infecções virais causadas por varicela, influenza e vírus sincicial respiratório; e infecções causadas por *Candida* na boca, esôfago e vagina. Diarreia e enterocolite associada ao *C. difficile* são motivo de preocupação devido ao surgimento de uma cepa nova, altamente virulenta associada à disseminação epidêmica nos Estados Unidos. Esta cepa, que no passado foi bastante rara, tem variações nos seus genes de toxina e é distinguível, pelo menos em parte, pela sua resistência aumentada às fluorquinolonas. A cepa altamente virulenta tem emergido como uma causa cada vez mais comum de epidemias associadas aos cuidados de saúde.

Programas de controle de infecção

Programas formais de controle de infecção não existiam na maioria dos hospitais até a década de 1970. Estes programas foram introduzidos em hospitais dos Estados Unidos naquela época, com base nas recomendações do CDC, American Hospital Association (AHA) e JCAHO. A razão principal para a criação desses programas foi a tentativa de controlar as infecções resistentes aos antibióticos, que haviam se tornado fora de controle na maioria dos hospitais durante as décadas de 1950 e 1960.

Conforme os hospitais começaram a implementar tais programas, o CDC realizou um estudo nacional sobre a eficácia desses esforços, intitulado Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC). O SENIC, maior estudo de controle de infecção já realizado, usou uma amostra probabilística de hospitais gerais em todo o país, determinou taxas de infecção hospitalar e avaliou preditores em análise multivariada. O tamanho e intensidade de trabalho executados por programas de controle de infecção foram fatores preditores das taxas de infecção. Os mais importantes preditores de sucesso na diminuição das taxas de infecção nosocomial foram (em ordem decrescente de importância) a intensidade da vigilância, a intensidade das medidas de controle, a proporção de profissionais envolvidos no controle de infecções em relação ao número de leitos, a presença de um epidemiologista hospitalar treinado na equipe, e provisão de taxas de infecção cirúrgicas para os cirurgiões. Os programas mais eficazes (ou seja, aqueles com todos esses preditores) tiveram uma redução relativa de 32% na taxa de infecção nosocomial em comparação com os hospitais sem programas de controle de infecção.

Embora os programas variem de instituição para instituição, dependendo das necessidades e recursos disponíveis, a maioria dos programas compartilha certas funções essenciais, entre as quais a vigilância de infecções nosocomiais; investigação de surtos, tendências problemáticas ou infecções distintas ou incomuns; e de educação de pessoal sobre a epidemiologia, patogênese e prevenção de infecções associadas aos cuidados da saúde. Além disso, os programas de epidemiologia hospitalar trabalham em estreita colaboração com outros profissionais que compartilham interesses semelhantes no contexto dos cuidados à saúde. Especificamente, os programas de controle de infecção rotineiramente formam parcerias de trabalho com as equipes clínicas médicas e de enfermagem, o serviço de doenças infecciosas, o serviço de medicina ocupacional, microbiologia clínica e o programa de segurança do hospital. O trabalho de cada um destes serviços é complementar ao programa de epidemiologia hospitalar. A comunicação entre estes grupos é essencial para o sucesso do programa.

A razão mais provável para justificar a importância da vigilância de infecções hospitalares para SENIC é simples. Ao entender o que está acontecendo microbiologicamente em uma instituição, medidas específicas de controle podem ser tomadas para intervir e, assim, limitar os surtos e reduzir as elevadas taxas de infecção.

Inicialmente, muitos hospitais implementaram a vigilância hospitalar ampla e contínua. Uma vez que algumas infecções parecem mais importantes do que outras em análises do banco de dados do SENIC em termos de prolongamento da estadia e custos,

e pela dificuldade na comparação inter-hospitalar das taxas brutas de infecção, dadas as diferenças na gravidade subjacente de pacientes internados em diferentes tipos de hospitais de diferentes regiões, algumas autoridades defenderam programas de vigilância direcionados para problemas mais significativos em cada hospital. Embora essa estratégia permita que uma instituição concentre os seus esforços no seu problema mais urgente, a estratégia também pode levar a instituição a ignorar problemas significativos. Por exemplo, surtos em UTIs podem passar despercebidos durante meses em hospitais visando apenas infecções de feridas cirúrgicas.

Programas de controle de infecção em hospitais dos Estados Unidos hoje frequentemente carecem de recursos e de pessoal. Um relatório de consenso realizado pelo CDC, Joint Comission, AHA, e uma variedade de outras agências e sociedades nacionais concluiu que o controle de infecção é mais difícil no hospital agora do que era durante as décadas 1970 e 1980, quando o SENIC foi realizado. Esse relatório de consenso também concluiu que mais de um profissional de controle de infecção a cada 250 leitos hospitalares (a relação essencial segundo o SENIC) é necessário para fazer um trabalho eficaz de controle de infecções. Este relatório teve impacto limitado, no entanto, uma vez que muitos hospitais continuam a reduzir o apoio para as atividades de controle de infecção, e outros estão exigindo que a equipe de controle de infecção trabalhe em outras adversidades associadas à saúde, portanto, mais uma vez aumentando a carga de trabalho do programa de controle de infecção, sem aumentar seus recursos.

Infecções ocupacionais e nosocomiais em profissionais da saúde

A infecção nosocomial pode afetar os profissionais da saúde assim como os pacientes. Os profissionais de saúde que atuam em instituições que negligenciam a crescente prevalência de colonização de pacientes com patógenos resistentes são mais propensos a colonização a taxas superiores à população em geral. Casualmente, infecções virais contagiosas, como gripe, varicela, rubéola e sarampo ocorrem mais frequentemente em profissionais de saúde porque eles estão expostos a pessoas doentes na comunidade, bem como aos pacientes que nem sempre são identificados e colocados em precauções de isolamento adequadas. Várias doenças infecciosas são dignas de consideração mais detalhada com relação à exposição ocupacional e infecção, entre as quais a hepatite B, hepatite C, HIV e tuberculose.

Risco Ocupacional para Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

O risco de contrair a infecção por HIV de um paciente no contexto dos cuidados à saúde é pequeno (Capítulo 395). Menos de 75 infecções ocupacionais por HIV documentadas ocorreram em mais de 5 milhões de trabalhadores de saúde nos Estados Unidos durante as quase três décadas desde que a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e HIV

entraram no contexto hospitalar. O uso rotineiro de precauções universais de infecção, o desenvolvimento e implementação de dispositivos seguros e outros controles de engenharia e de educação e formação de pessoal têm contribuído para a redução de risco adicional.

Um estudo caso-controle multinacional conduzido pelo CDC e colaboradores mostrou que lesões profundas percutâneas, instrumentos cortantes visivelmente contaminados com sangue, dispositivos que haviam sido usados em vasos sanguíneos e a exposição a pacientes-fonte com HIV em estágio terminal (*i. e.*, que evoluiu a óbito em 2 meses após a exposição, presumivelmente um marcador de alta carga viral) foram preditores independentes de transmissão do HIV. Neste estudo, a administração de quimioprofilaxia antirretroviral pós-exposição com zidovudina foi associada a uma redução relativa de quase 80% no risco de infecção na análise multivariada. Esta constatação levou a uma recomendação do US Public Health Service para a administração rotineira de quimioprofilaxia pós-exposição após a exposição ocupacional ao HIV. O CDC atualiza suas diretrizes recomendadas para o uso da profilaxia antirretroviral pós-exposição periodicamente.

Em razão do desconhecimento das consequências a longo prazo do uso de medicamentos antirretrovirais durante um mês, e devido a efeitos colaterais significativos, tais como náuseas, vômitos e diarreia ocorrerem em mais de 70% dos profissionais de saúde que recebem estes agentes para profilaxia pós-exposição, ela não deve ser administrada casualmente ou desnecessariamente. As instituições devem ter definidos os protocolos para determinar se uma exposição ocorreu, para incentivar a notificação de exposições, e para facilitar o acesso aos agentes antirretrovirais quando eles são necessários.

Risco Ocupacional para Hepatites Virais

Antes de desenvolvimento da vacina contra a hepatite B, esta (Capítulo 150) representou o maior risco ocupacional para os profissionais de saúde expostos a sangue no local de trabalho. O uso de precauções-padrão e as exigências da OSHA para oferecer gratuitamente a vacina contra hepatite B para os profissionais de saúde resultaram em uma diminuição drástica na infecção por hepatite B entre profissionais de saúde. No entanto, aproximadamente 10% dos vacinados não respondem à vacina, e alguns trabalhadores recusaram a vacina em razão de preocupações com efeitos secundários. Estudos têm demonstrado que a vacina é segura, e a vacinação provavelmente aumentou com a disseminação desta informação.

Nenhuma vacina está disponível ainda para prevenção da hepatite C (Capítulo 150), que é a mais comum infecção viral transmitida por via sanguínea e a causa mais frequente de doença hepática crônica grave com indicação de transplante de fígado nos Estados Unidos. Um estudo aberto de terapia precoce com interferon na infecção aguda pelo vírus da hepatite C, assim como o consenso do National Institutes of Health, demonstraram maiores taxas de cura documentada para os pacientes tratados para hepatite C aguda do que havia sido demonstrado no tratamento da infecção crônica.

Embora não tenham sido emitidas recomendações formais para manejo dos trabalhadores de saúde com exposição ocupacional ao vírus da hepatite C, uma abordagem possível é monitorar o trabalhador de saúde por meio da reação em cadeia da polimerase para o vírus RNA de hepatite C. Aqueles que se tornam PCR positivos são monitorados por um breve período para ter certeza de que os resultados da PCR são reprodutíveis e para observar se as pessoas podem eliminar suas infecções espontaneamente (o que acredita-se ocorrer em até 50% dos casos). Aqueles que não eliminam as suas infecções espontaneamente podem ser tratados para a infecção por hepatite aguda, tal como descrito anteriormente.

Risco Ocupacional para a Tuberculose

As taxas de tuberculose (Capítulo 332) nos Estados Unidos reduziram durante mais de um século, e este declínio foi acelerado na década de 1950 em associação com a descoberta e uso clínico da terapia antituberculosa eficaz. Em 1985, os índices de tuberculose novamente começaram a aumentar e assim permaneceram até 1992. A análise epidemiológica do aumento sugeriu que o incremento da imigração de pessoas com tuberculose e a expansão de pacientes imunocomprometidos produzida pela epidemia do HIV foram os dois fatores predominantes para determinar esse aumento. O maior número de casos foi combinado ao aumento simultâneo e importante na resistência a agentes tuberculostáticos entre amostras isoladas durante este período.

Esses fatores contribuíram substancialmente para o surgimento de surtos nosocomiais de tuberculose em Nova York, Nova Jersey e Flórida. Os principais fatores que contribuem para esses surtos incluem (1) controle institucional inadequado (p. ex., baixo índice de suspeição para o diagnóstico, ausência de programas para isolamento apropriado dos pacientes e programas que estabeleçam que os pacientes isolados permaneçam em isolamento), (2) controles de engenharia inadequados (*i. e.*, ausência de leitos adequados com ventilação por pressão negativa, para o isolamento de pacientes com diagnóstico de tuberculose possível ou estabelecido) e (3) uso inadequado de equipamento de proteção individual (p. ex., máscaras). Estes surtos resultaram no desenvolvimento de novas recomendações do CDC e requisitos da OSHA determinando controles institucionais e de engenharia, bem como um programa de testagem de ajuste de máscaras, testes anuais ou semestraisl de derivados proteicos purificados e reciclagem periódica em relação à tuberculose. As taxas de tuberculose e a disseminação da tuberculose associada aos cuidados à saúde foram controladas antes que estas diretrizes fossem publicadas, deixando dúvida a respeito da relativa importância das máscaras e da testagem de ajuste das máscaras no contexto do esforço global de controle da tuberculose em instituições de saúde. Desde 1992, a taxa de tuberculose tem diminuído de forma constante nos Estados Unidos, e surtos hospitalares têm sido relatados com menor frequência.

Grau A

1. Meddings, J., Rogers, M. A., Macy, M., et al. Systematic review and meta-analysis: reminder systems to reduce catheter-associated urinary tract infections and urinary catheter use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:550.
2. de Smet, A. M., Kluytmans, J. A., Cooper, B. S., et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009; 360:20–31.
3. Darouiche, R. O., Wall, M. J., Jr., Itani, K. M., et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med*. 2010; 362:18–26.
4. Bode, L. G., Kluytmans, J. A., Wertheim, H. F., et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010; 362:9–17.
5. Timsit, J. F., Schwebel, C., Bouadma, L., et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301:1231–1241.

Leituras sugeridas

Alangaden, G. J. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2011; 25:201–225. *Análise abrangente*

Edwards, J. R., Peterson, K. D., Banerjee, S., et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control*. 2009; 37:783–805. *Resumo das infecções relacionadas aos cuidados à saúde reportadas por hospitais dos Estados Unidos.*

Goff, D. A. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr Opin Infect Dis*. Feb 2011; 24(Suppl 1):S11–S20. *Enfatiza o que funciona o que pode não funcionar.*

Huskins, W. C., Huckabee, C. M., O'Grady, N. P., et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011; 364:1407–1418. *Em um estudo randomizado por grupos, vigilância e precauções de contato não reduziram infecções por MRSA.*

Jain, R., Kralovic, S. M., Evans, M. E., et al. Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 2011; 364:1419–1430. *Vigilância cuidadosa e protocolos de precaução podem reduzir infecções por MRSA.*

Peleg, A. Y., Hooper, D. C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010; 362:1804–1813. *Análise.*

Rebmann, T., Greene, L. R. Preventing catheter-associated urinary tract infections: an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. *Elimination Guide. Am J Infect Control*. 2010; 38:644–664. *Resumo de manuais de consenso.*

Toth, N. R., Chambers, R. M., Davis, S. L. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67:746–749. *Um programa de gestão de antimicrobianos foi associado a maior adequação de descalonamento da terapia antimicrobiana empírica e melhor cumprimento de indicadores de qualidade.*

291

Abordagem ao paciente com suspeita de infecção entérica

Herbert L. Dupont

Epidemiologia

As infecções entéricas representam a segunda causa mais comum de atendimento médico, sendo as infecções do trato respiratório a principal causa de atendimento. Em certas populações, as infecções entéricas são hiperendêmicas: crianças malnutridas que vivem em países tropicais em desenvolvimento mostrando excesso da mortalidade; crianças em certas creches; residentes sem higiene de instituições de custódia para o retardo mental; pessoas imunodeprimidas; e viajantes de áreas industrializadas para regiões em desenvolvimento com diarreia do viajante.

Etiologia

Na abordagem de um paciente com infecção entérica, critérios epidemiológicos (Tabela 291-1) e clínicos (Tabela 291-2) são usados para determinar o tipo de agente etiológico responsável pela doença e para desenvolver um plano de avaliação (Tabela 291-3) e tratamento (Tabela 291-4).

Tabela 291-1

Características epidemiológicas importantes na determinação da causa potencial de infecção entérica em uma pessoa ou pessoas com diarreia

CARACTERÍSTICA EPIDEMIOLÓGICA	AGENTE ETIOLÓGICO SUSPEITO
Viagem para áreas montanhosas da América do Norte	*Giardia* spp
Viagem para a Rússia (especialmente São Petersburgo)	*Cryptosporidium*, *Giardia* spp
Viagem ao Nepal	*Cyclospora* spp
Viagem ao mundo tropical/subtropical em desenvolvimento a partir de uma região industrializada	*Escherichia coli* enterotoxigênica *E. coli* enteroagregativa; *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* spp.; outras causas bacterianas; *Giardia*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium* spp e norovírus.
Presença de casos associados (um surto)	Usar o período de incubação e as características clínicas para determinar a causa provável
Antibiótico, quimioterapia ou inibidor da bomba de prótons usados nos últimos dois meses, particularmente com um histórico de hospitalização atual ou recente	*Clostridium difficile*
Contato com hospitais-dias	Qualquer enteropatógeno, muitas vezes os organismos de dose baixa: *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Shigella* spp ou patógenos virais.
Pessoa homossexual que pratica sexo desprotegido	Qualquer micro-organismo disseminado pela via fecal-oral; naqueles com proctite, suspeitar de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, herpes simples ou *Treponema palladium*
Pessoa imunossuprimida	Qualquer agente, especialmente *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Isospora*, *Shigella* e *Salmonella* spp, *C. jejuni*, *C. difficile*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, microsporidia, vírus herpes simples e citomegalovírus
Cruzeiro marítimo atual ou recente	Norovírus

Tabela 291-2

Características clínicas da infecção entérica

SÍNDROME CLÍNICA	AGENTES ETIOLÓGICOS SUSPEITOS	CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS
Febre sustentada, frequentemente com toxicidade sistêmica (febre entérica ou tifoide)	*Salmonella typhi, Salmonella* não typhi spp, *Campylobacter* spp, *Shigella* spp, *Yersinia enterocolitica*	Hemoculturas e coproculturas; antibióticos empíricos geralmente indicados
Diarreia aquosa (secretiva) aguda	Qualquer agente. Considere *Vibrio cholerae* (se as perdas aquosas forem importantes), *Escherichia coli*, enterotoxigênica ou enteroagregativa, *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Campylobacter jejuni*, patógeno viral ou parasita protozoário	Tratamento com líquidos e eletrólitos crucial para a recuperação da desidratação
Vômitos recorrentes (gastroenterite)	Agentes virais (rotavírus ou norovírus) ou toxina pré-formada (*Staphylococcus aureus* ou *Bacillus cereus*)	No caso de surto, o período de incubação sugere a etiologia
Diarreia sanguinolenta (disenteria)	*Shigella* spp, *C. jejuni, Salmonella* spp, *E. coli* produtora de toxina Shiga (p.ex., O157:H7 ou outro sorotipo) ou invasivo *E. coli, Aeromonas hydrophilia, Vibrio* não cólera spp, *Yersinia enterocolitica, Entamoeba histolytica*, ou doença intestinal inflamatória.	Coprocultura e, ocasionalmente, exame do parasita importantes para determinar a causa; síndrome hemolítico-urêmica pode complicar a doença diarreica causada pela *E. Coli* produtora de toxina Shiga ou raramente pela *Shigella dysenteriae*
Diarreia que dura ≥2 semanas (diarreia persistente)	*Giardia* spp e outros parasitas protozoários, supercrescimento bacteriano, diarreia bacteriana, deficiência de lactose, diarreia Brainerd, síndrome do intestino irritável pós-infeccioso (PI-IBS), doença intestinal inflamatória desmascarada (IBD) ou doença celíaca	Coprocultura e exame do parasita indicados; tratamento empírico anti-*Giardia* pode ser útil; retirar leite da dieta; leite cru ou consumo de água não tratada (poço ou superfície) ou viagem internacional pode predispor à diarreia de Brainerd; doença não respondendo ao tratamento antimicrobiano sugere a possibilidade de diarreia de Brainerd, PI-IBS ou IBD

Tabela 291-3

Exames laboratoriais e procedimentos úteis no diagnóstico da diarreia infecciosa

PROCEDIMENTO OU TESTE ESPECÍFICO	QUANDO INDICADO	SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA
Teste de leucócitos fecais	Para casos de moderados a graves	Quando presente, indica inflamação colônica difusa, frequentemente em decorrência da *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* spp, *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga ou *Clostridium difficile*
Lactoferrina fecal	Para casos de moderados a graves a fim de auxiliar a identificação das formas inflamatórias da infecção entérica, para utilizar na diarreia associada aos cuidados com a saúde, para ajudar a determinar se o exame para a toxina do *C. difficile* deve ser realizado	Exame mais sensível que os leucócitos fecais e detecta graus menos marcantes de inflamação vistos na diarreia pela *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC) e pelo *C. difficile*
Toxinas A e B do *C. difficile*	Diarreia associada ao uso de antibióticos, quimioterapia ou inibidores da bomba de prótons, associada especialmente à hospitalização atual ou recente	A maioria dos testes sensíveis são cultura, ensaio de cultura de tecidos e reação em cadeia da polimerase; testes mais específicos são imunoensaio enzimático para as toxinas A e B; um procedimento em duas etapas pode ser usado: teste sensível, mas não específico do antígeno glutamato desidrogenase *C. difficile* seguido pelo ensaio de toxina
Coprocultura para *Shigella*, *Salmonella*, e *Campylobacter* spp	Diarreia de moderada a grave e quando as fezes são positivas para marcadores inflamatórios ou contêm sangue e muco macroscopicamente (disenteria)	As três bactérias invasivas principais são as únicas procuradas de rotina pela maioria dos laboratórios
Coprocultura especializada para *Vibrios* spp e *E. coli* O157:H7 e outras *E.coli* produtoras de toxina Shiga	Para os casos de diarreia aquosa profusa nas áreas endêmicas de cólera; ou nos surtos de diarreia especialmente associados à doença disentérica	Os casos de cólera podem precisar de tratamento agressivo com líquidos. Os surtos de diarreia disentérica devem ser avaliados para *E. coli* produtora da toxina Shiga
Exame de parasitas: (1) coloração para tricomonas; (2) coloração ácido rápida para *Cyclospora* ou *Cryptosporidium*; ou (3) imunoensaio enzimático (EIA) para *Giardia*, *Cryptosporidium* e/ou *Entamoeba histolytica*	Em qualquer paciente com diarreia persistente e quando a diarreia se segue a viagens a lagos montanhosos ou recreacionais na América do Norte, Nepal, Haiti, Peru ou Rússia (particularmente São Petersburgo)	Se a avaliação microscópica for realizada, a experiência do pessoal do laboratório é importante. Os EIA comercialmente disponíveis são exames sensíveis
Esofagogastroduodenoscopia e sigmoidoscopia flexível	Diarreia persistente em pacientes sem evidência de causa de doença	A causa identificada da diarreia é tratada; sem diagnóstico, os indivíduos podem ser tratados sintomaticamente.

Tabela 291-4

Tratamento e prevenção da diarreia infecciosa

OPÇÃO TERAPÊUTICA	INDICAÇÃO	AGENTE FARMACOLÓGICO
Tratamento com líquidos e eletrólitos orais	Para lactentes, pacientes idosos e qualquer um com diarreia aquosa profusa	Sopas, refrigerantes e biscoitos salgados são suficientes; o tratamento formal com terapia de reposição oral pode ser necessário nas formas desidratantes de diarreia
Dieta	Em todas as formas de diarreia para facilitar a renovação e a recuperação enterocítica	Sopas e caldo de carne, biscoitos salgados, vegetais cozidos, carnes cozidas ou grelhadas
Tratamento não específico	Para controle temporário (≤48 h) da diarreia nas crianças mais velhas e nos adultos sem evidência de diarreia grave causada por uma bactéria invasiva ou inflamatória ou por patógeno parasitário	A loperamida é o tratamento sintomático mais efetivo e diminui o número de evacuações em 60%; o subsalicilato de bismuto é muito menos efetivo e reduz o número de evacuações em 40%; novos agentes antissecretórios estão sendo desenvolvidos
Fármacos antibacterianos empíricos	Febre entérica com toxicidade	Fluoroquinolonas por 7-10 dias
	Diarreia disentérica febril	Azitromicina por 3 dias
	Diarreia dos viajantes	Rifaximina por 3 dias, fluoroquinolona ou azitromicina por 1-3 dias
Tratamento antibacteriano específico	Shigelose, campilobacteriose, cólera	Ver Capítulos 310, 311, e 317
Fármacos antiparasitários	Giardíase, amebíase, criptosporidiose, ciclosporíase	Ver Capítulos 358, 359, e 361
Profilaxia na diarreia do viajante	Pessoa viajando em áreas em desenvolvimento com agendas predefinidas e de curta duração, aqueles com histórico prévio de diarreia do viajante, pessoas com doenças subjacentes instáveis, e aqueles interessados na profilaxia	Rifaximina 200 mg duas vezes ao dia, com as refeições, enquanto permanecer na região de risco

Uma viagem recente (Capítulo 294) para regiões montanhosas ou lagos da América do Norte deve levantar a suspeita de infecção causada por espécies de *Giardia*. Viagens à Rússia, particularmente a São Petersburgo, estão associadas a maior risco de infecção por *Cryptosporidium* e espécies de *Giardia* porque esses protozoários podem ser encontrados na água potável. Quando a diarreia ocorre durante ou após a viagem a uma região tropical em desenvolvimento, um enteropatógeno bacteriano deve ser suspeitado. As principais causas de diarreia do viajante em todo o mundo são as *Escherichia coli* causadoras de diarreia: *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) e *E. coli* enteroagregativa (EAEC). As bactérias invasivas (*Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter*) causam diarreia em viajantes em todas as regiões, porém, são mais comuns na Ásia. Deve-se suspeitar de infecções por *Cyclospora* quando uma diarreia persistente ou recorrente segue uma viagem ao Nepal, Haiti ou Peru (infecções relacionadas à viagem são discutidas em detalhes no Capítulo 294).

Alimentos ou água implicados na etiologia da diarreia nem sempre podem ser

identificados, a não ser que múltiplos casos da doença por uma exposição comum aconteçam. Com muita frequência as pessoas presumem que o último alimento consumido antes de uma doença é responsável pelos sintomas. O período de incubação altamente variável da doença diarreica, que pode ser tão curto quanto duas horas após a ingestão de alimento com toxinas pré-formadas até uma semana ou mesmo mais prolongado, por enteropatógenos microbianos, torna a determinação de um alimento ou uma bebida específica em um caso isolado de doença impossível. Quando um surto de diarreia resulta em múltiplos casos, uma categoria de etiologia pode frequentemente ser determinada pelo cálculo do período de incubação depois de observar o momento da exposição comum. Períodos curtos de incubação estão associados à contaminação de alimentos por endotoxinas (duas a sete horas para casos provocados por *Staphylococcus aureus*; duas a quatro, para casos provocados por *Bacillus cereus*). Períodos maiores de incubação (12 a 48 horas) estão associados à maioria dos casos de infecção intestinal.

A expressão clínica da doença diarreica dará pistas para o agente etiológico (consulte a Tabela 291-2). Em pacientes com diarreia que estão recebendo ou completaram recentemente o tratamento com drogas antibacterianas, inibidores da bomba de prótons ou drogas antineoplásicas, particularmente se o paciente está ou foi hospitalizado há pouco tempo, deve-se suspeitar de *Clostridium difficile* (Capítulo 304). Um número crescente de casos de diarreia por *C. difficile* está ocorrendo na comunidade. Quando uma pessoa tem contato íntimo com lactentes ou trabalha em creches, diversos patógenos encontrados nesses ambientes (p. ex., *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Shigella* ou patógenos virais) devem ser suspeitados. Alguns homossexuais podem apresentar altas taxas de infecção entérica adquiridas através de contaminação fecal-oral, muitas vezes associada à infecção por múltiplos patógenos ou através da prática do sexo anal passivo desprotegido levando à proctite causada por micro-organismos sexualmente transmissíveis. Em pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida avançada (HIV) ou outra forma de imunodeficiência associada à metástase maligna ou ao uso crônico de drogas imunossupressoras, a baixa imunidade intestinal pode permitir a infecção intestinal por uma variedade de patógenos, dentre eles, parasitas, bactérias ou vírus (consulte a Tabela 291-1) (Capítulo 397).

As síndromes de infecção entérica podem ser divididas em ao menos cinco grupos baseados na apresentação clínica: (1) doença sistêmica febril (febre entérica); (2) diarreia aquosa aguda (processo secretor do intestino delgado); (3) vômitos frequentes como a manifestação primária da doença entérica (gastroenterite); (4) passagem frequente de fezes em pequenos volumes contendo sangue e muco (disenteria); e (5) diarreia com duração maior que duas semanas (doença diarreica persistente). A Tabela 291-2 mostra as principais síndromes e suas respectivas causas.

Os norovírus (Capítulo 388) se tornaram a principal causa de gastroenterite de origem alimentar e a causa mais frequente de doença entérica pela água nos Estados Unidos. Espécies de *Campylobacter* (Capítulo 311) é o mais comum enteropatógeno reportável bacteriano nos países industrializados e é a causa mais importante definível da síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428), muitas vezes resultando em doença grave que requer ventilação assistida, internação em unidade de terapia intensiva e sequelas neurológicas

permanentes. *E. coli* O157:H7 e outras *E. coli* produtoras de toxina Shiga (Capítulo 312) são importantes causas de colite de origem alimentar e hídrica complicada pela síndrome hemolítico-urêmica em crianças e, ocasionalmente, em idosos.

Diagnóstico

Testes Laboratoriais

Os exames laboratoriais (Fig. 291-1; consulte a Tabela 291-3) podem ser úteis e têm um valor especial nos pacientes gravemente enfermos quando os indivíduos são forçados por sua doença a alterar suas atividades, estão totalmente incapacitados e confinados ao leito ou quando muitos pacientes são afligidos durante um surto. Em cada uma dessas situações, o laboratório pode ajudar a estabelecer a causa e permitir o desenvolvimento de um plano apropriado de tratamento (Tabela 291-3). Os exames laboratoriais úteis incluem procedimentos que buscam marcadores inflamatórios fecais como a detecção microscópica de leucócitos fecais ou o exame mais sensível, comercialmente disponível, da lactoferrina fecal. Esses testes são particularmente úteis para sugerir a presença de agentes patogênicos bacterianos invasivos, *Shigella*, *Salmonella* e espécies de *Campylobacter,* ou não invasivo, mas inflamatório, *C. difficile*. Coprocultura é realizada nos casos mais graves de diarreia esporádica e em surtos de doenças, e é realizada com a cultura de sangue de um paciente com febre e toxicidade sistêmica. Outras indicações para a coprocultura são a presença de disenteria (passagem de fezes sanguinolentas macroscopicamente) e o achado de marcadores inflamatórios fecais. Na diarreia disentérica, particularmente na presença de um surto, o laboratório deve também ser instruído para procurar *E. coli* O157: H7 e outras *E. coli* produtoras de toxina de *Shiga*. O exame parasitológico é indicado para diarreia e doença persistente (≥ 14 dias); uma viagem recente ao Nepal, Haiti, Peru ou Rússia; evidenciar as práticas de sexo oral-anal ou sexo anal passivo desprotegido; ou imunossupressão associada. Outros exames são indicados em situações especiais, como: coprocultura para *Vibrio cholerae* em um paciente com diarreia aquosa grave, com perda excessiva de líquidos, em uma área endêmica de cólera; e cultura para *Mycobacterium avium-intracellulare,* herpes simples e citomegalovírus, naqueles com imunossupressão. Nos pacientes com diarreia persistente sem um diagnóstico etiológico quando os exames de rotina são empregados, endoscopia (gastroduodenoscopia e a sigmoidoscopia flexível, ou colonoscopia) pode estar indicada na tentativa de determinar a causa da doença.

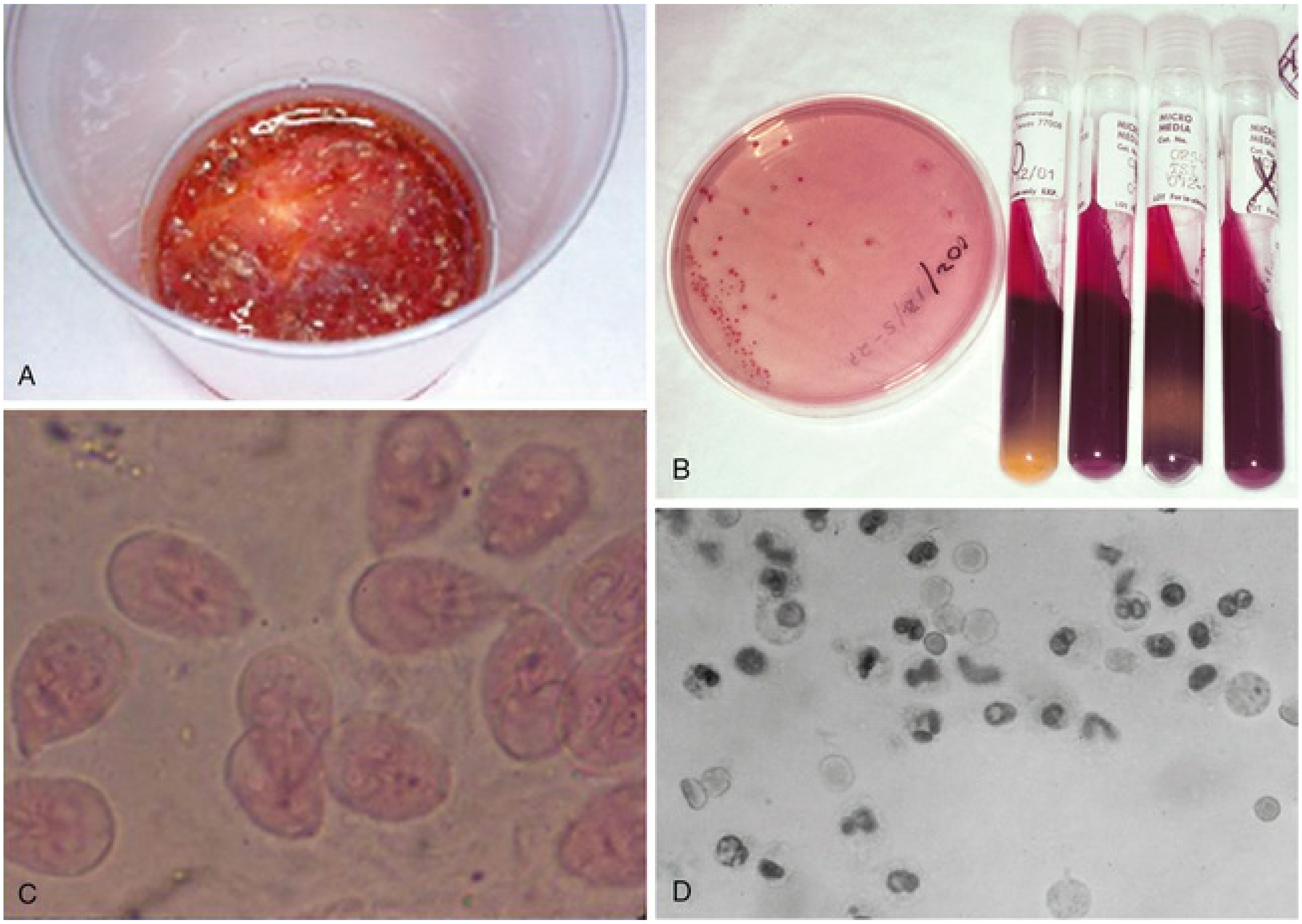
A
B
C
D

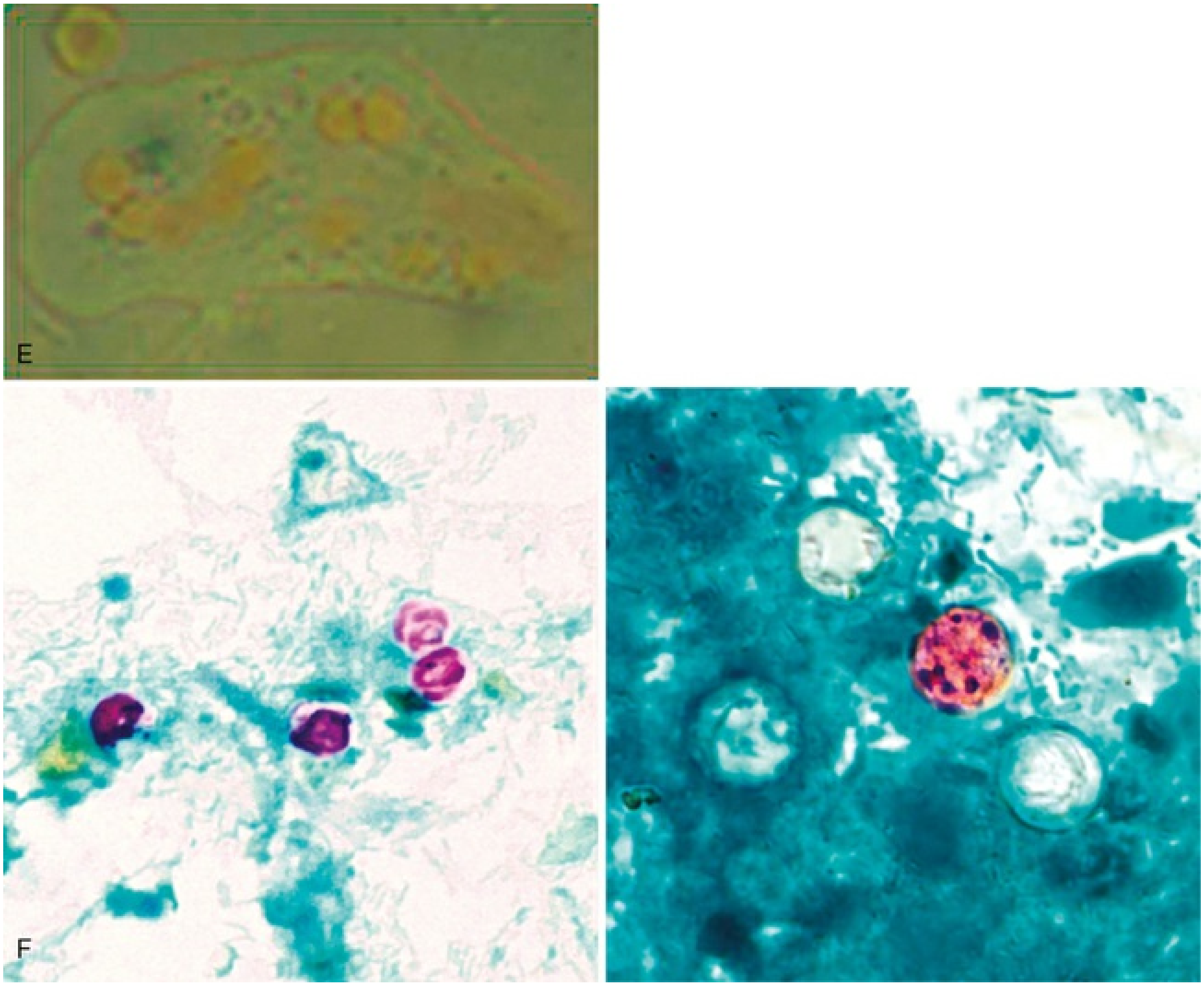

FIGURA 291-1 Testes de laboratório para diagnosticar a causa da diarreia. **A**, Fezes disentéricas. **B**, Coprocultura e exames bioquímicos confirmam *Salmonella.* **C**, Trofozoítos de *Giardia*. **D**, Muitos leucócitos em inflamação colônica difusa. **E**, Trofozoíto de *Entamoeba histolytica* com células vermelhas do sangue ingeridas. **F**, Oocistos de *Cryptosporidium* (*à esquerda*) e *Cyclospora* (*à direita*). (De the CDC Public Health Information Library. http://phil.cdc.gov/phil/home.asp: images 7829 and 7827.)

Tratamento

O tratamento da diarreia deve ser associado à síndrome clínica. O tratamento de reidratação oral com fluidos e eletrólitos é empregado em pacientes com diarreia aquosa aguda e gastroenterite e em todas as formas de infecção entérica complicadas, com algum grau de desidratação. O tratamento à base de reidratação oral é particularmente importante nos lactentes; ele pode salvar a vida, nos países em desenvolvimento, dos lactentes com diarreia grave. Os pacientes com diarreia devem ser alimentados com alimentos de fácil digestão para facilitar a renovação enterocítica e para acelerar a recuperação da doença. Na diarreia não disentérica afebril, fármacos sintomáticos podem permitir que as crianças mais velhas e os adultos com a doença retornem mais precocemente à escola ou ao trabalho. A loperamida é o fármaco mais ativo na melhora dos sintomas. O subsalicilato de bismuto pode reduzir a diarreia e é levemente efetivo na redução das náuseas e dos vômitos associados à gastroenterite viral.

Para febre entérica, doença disentérica febril e casos moderados a graves de diarreia dos viajantes, está indicado o tratamento empírico com antibióticos (Tabela 291-4). Nos surtos de diarreia disentérica, particularmente nas crianças cuja febre não seja significativa, os fármacos antimicrobianos e inibidores da motilidade devem ser inicialmente evitados enquanto a etiologia do surto estiver sendo estabelecida, de forma a evitar que os pacientes infectados com *E. coli* produtora da toxina *Shiga* sejam predispostos à síndrome hemolítica-urêmica. Nas diarreias bacteriana e por patógeno parasitário específico, o tratamento antimicrobiano está frequentemente recomendado (consulte outros capítulos no texto para tratamentos específicos). Pela importância da diarreia quando as pessoas viajam de regiões industrializadas para países em desenvolvimento, a profilaxia com a rifaximina de baixa absorção oral pode ser empregada para alguns grupos (Tabela 291-4), com taxas de proteção que excedem 70%.

Nos casos esporádicos de diarreia aguda ou persistente, nem sempre os agentes infecciosos são os responsáveis. A Tabela 291-5 oferece uma lista parcial das causas não infecciosas de diarreia que devem ser consideradas.

Tabela 291-5

Causas não infecciosas de diarreia

Corrida	Supercrescimento bacteriano do intestino delgado
Impactação fecal	Mastocitose sistêmica e gastroenterite eosinofílica
Drogas e laxantes	Espru tropical
Alimentação enteral	Espru celíaco
Irradiação	Dermatite herpetiforme
Insuficiência pancreática	Doença de Whipple
Linfangiectasia intestinal	Tirotoxicose
Alimentos (especialmente dietéticos)	Insuficiência Adrenal
Cirrose e obstrução biliar	Factícia
Diarreia diabética	Doença inflamatória do intestino
Alcoolismo	Alergia alimentar
Colite colagenosa	Carcinoide
Vipoma	Adenoma viloso
Doença isquêmica do intestino	Estresse com estimulação autonômica
Síndrome do intestino irritável	

Leituras sugeridas

DuPont, H. L. Clinical practice: bacterial diarrhea. *N Engl J Med*. 2009; 361:1560–1569. *O artigo é uma revisão recente das causas e recomendações terapêuticas para diarreia aguda causada por patógenos específicos e fornece estimativas anuais de números de casos para os EUA.*

Eckardt, A. J., Baumgart, D. C. Viral gastroenteritis in adults. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2011; 6:54–63. *Revisão enfatizando norovírus, asrovírus e rotavírus*

Sherman, P. M., Ossa, J. C., Wine, E. Bacterial infections: new and emerging enteric pathogens. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26:1–4. *Revisão concisa que focaliza infecções por Escherichia coli O157:H7 enterohemorrágica e Campylobacter jejuni.*

No Brasil

Segundo informações do sistema AIH/DATASUS, ocorrem, no Brasil, 600.000 internações/ano e aproximadamente 8.000 óbitos/ano por infecções entéricas.

No Brasil, faz-se a vigilância epidemiológica de surtos de doenças transmitidas por alimentos, e não de casos individuais, com exceção da cólera, febre tifoide e botulismo. Essa vigilância teve início em 1999, através do programa de âmbito nacional, de Monitoramento da Doença Diarreica Aguda (MDDA), implantado no estado de São Paulo, em unidades sentinela municipais que atendem à doença diarreica aguda e tem como objetivo identificar o perfil de diarreias nos municípios e respectivas regionais de saúde e, através do acompanhamento de sua tendência, detectar precocemente surtos e epidemias. De acordo com dados da MDDA, de 2.000 a 2.011 foram notificados 33.397.413 casos de DDA no Brasil.

Observa-se, atualmente, uma mudança no perfil epidemiológico das infecções entéricas no Brasil: embora haja um declínio da morbimortalidade devido às medidas de saneamento básico e veiculação hídrica associadas a uma diminuição da mortalidade pela introdução da terapia de reidratação oral, podemos verificar, em contrapartida, a emergência de patógenos que podem causar manifestações graves (p. ex., *E. coli* O157:H7 causando SHU ou PTT) e a reemergência de patógenos com capacidade de provocar epidemias como, por exemplo, o *Vibrio cholerae*.

O ministério da Saúde (MS) do Brasil elaborou o guia de bolso – 8ª edição revista – Doenças infecciosas e parasitárias; 2010 para consulta rápida, disponível na Web. (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf)

Os dados relativos às infecções entéricas no Brasil e no mundo podem ser consultados na página do (MS) do Brasil (http://www.saude.gov.br) por meio do link “Vigilância em Saúde”, na página do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo (http://www.cve.saude.sp.gov.br) ou na página da Organização Mundial da Saúde (http://www.who.int) pelos links “Health topics” e “Diarrhoea”.

292

Abordagem do paciente com infecção no trato urinário

S. Ragnar Norrby

Definição

Este capítulo aborda infecções bacterianas e fúngicas da urina normalmente estéril, incluindo bacteriúria assintomática, cistites, pielonefrites e sepse de foco urinário (disseminação de micro-organismos da urina para o sangue). A uretrite causada por *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* (Capítulo 293), ou *Neisseria gonorrhoeae* (Capítulo 307); prostatite (Capítulo 131); e a tuberculose renal (Capítulo 332) são abordadas em outras partes deste texto.

Na década de 1950, Kass estudou pacientes com e sem colonização bacteriana da urina vesical. Ele definiu a *bacteriúria significante* como 10^5 ou mais unidades formadoras de colônias (UFC; onde 1 UFC é uma ou mais células bacterianas formando uma colônia após crescimento em uma placa de ágar) por mL em duas amostras consecutivas de urina de jato médio (*i. e.*, urina obtida durante a micção, descartando-se a primeira e a última porções da urina). Desde então, a *bacteriúria significante* tem sido redefinida para otimizar a sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos. Em mulheres com sintomas de cistite não complicada, a bacteriúria significante é atualmente definida como 10^2 ou mais UFC/mL de urina de jato médio associada à piúria (≥5 leucócitos/mm^3 de urina). Em mulheres com pielonefrite não complicada e homens com infecção do trato urinário (ITU), uma bacteriúria significante é definida como 10^4 UFC/mL associada à piúria. Em pacientes com ITUs complicadas a definição é 10^5 ou mais UFC/mL com ou sem piúria.

Classificação

É clinicamente importante classificar as ITUs pelo tipo de infecção, presença ou ausência de sintomas, tendência à recorrência e presença ou ausência de fatores complicadores (Tabela 292-1). As infecções recorrentes podem ser subdivididas em reinfecções causadas por novas cepas bacterianas e recorrências causadas pelas mesmas cepas que causaram infecções anteriores. Os fatores complicadores são os fatores do hospedeiro que facilitam o estabelecimento e a manutenção da bacteriúria ou que agravam o prognóstico das ITUs que acometem os rins. Os mais comuns estão listados na Tabela 292-2.

Tabela 292-1

Classificação das infecções do trato urinário

Tipo de ITU	Cistite
	Pielonefrite
	Bacteriúria assintomática
Sintomas	Sintomática
	Assintomática
Recorrências	Esporádica (≤1 ITU/6 meses e ≤2 ITUs/ano)
	Recorrente (≥2 ITUs/6 meses ou ≥3 ITUs/ano)
	Recrudescimento
	Reinfecção
Fatores complicadores	Não complicada
	Complicada (ver texto)

ITU = Infecção do trato urinário.

Tabela 292-2

Fatores do hospedeiro que complicam a bacteriúria

DESFECHO	FATORES
Facilidade de estabelecimento e manutenção da bacteriúria	Urina residual na bexiga após a micção Fisiológico Bexiga neurogênica Tumor/hiperplasia da próstata Fluxo de urina uretral turbulento Estenoses Corpos estranhos Cateteres Cálculos Tumores Mucosa vaginal atrófica após a menopausa Refluxo vesicoureteral Defeitos anatômicos Gestação
Pior prognóstico das infecções do trato urinário envolvendo os rins	Pielonefrite na infância Nefropatia diabética Hipertensão maligna Pielonefrite crônica

Epidemiologia

No mundo ocorre, no mínimo, 150 milhões de casos de ITUs sintomáticas, anualmente. Considerando que muitos pacientes com ITU apresentam infecções recorrentes, o número de indivíduos com ITU a cada ano é menor do que o número de casos.

Em geral, 90% dos pacientes manifestam cistite, enquanto 10% desenvolvem pielonefrite. As infecções são esporádicas em aproximadamente 75% dos pacientes e recorrentes em 25%. Cerca de 2% dos pacientes apresentam infecções complicadas relacionadas com fatores que aumentam o risco de estabelecimento e manutenção da bacteriúria. Esses pacientes apresentam tipicamente ITUs recorrentes. Se os fatores que podem aumentar a gravidade de uma infecção renal forem incluídos, a frequência de infecções complicadas é de aproximadamente 8%.

As ITUs são um pouco mais comuns em lactentes do sexo masculino do que do sexo feminino, por causa da maior frequência de malformações uretrais em meninos. Já na infância, a ITU sintomática é mais comum no sexo feminino, assim como a bacteriúria assintomática. Na maioria dos casos, isso é devido ao menor comprimento da uretra feminina, mas pode também ser o resultado de abuso sexual. As ITUs sintomáticas são mais comuns em mulheres sexualmente ativas. Em homens jovens, as ITUs bacterianas são raras, e resultam comumente de infecções prostáticas subjacentes. Nos idosos, tanto as ITUs sintomáticas quanto a bacteriúria assintomática são comuns. Em mulheres, a ITU geralmente resulta da mucosa vaginal atrófica enquanto em homens é frequentemente uma consequência da hiperplasia prostática ou de neoplasia maligna da próstata.

Considerando-se o uso frequente de sondas vesicais em pacientes internados, a ITU é o tipo mais comum de infecção associada à assistência à saúde.

Fisiopatologia

Na maioria dos pacientes, as ITUs resultam de colonização da urina por bactérias fecais de crescimento aeróbio. O crescimento de bactérias anaeróbias, tais como *Bacteroides fragilis*, na urina, indica uma comunicação entre o intestino e o trato urinário. Isso é observado nos raros casos de fístulas entre o intestino e o trato renal e após cirurgia reconstrutora do trato urinário, a qual envolve os intestinos. O crescimento de um fungo na urina pode ser observado em pacientes com cateteres vesicais e nos pacientes imunocomprometidos com disseminação hematogênica de espécies de *Candida*, proveniente de infecções em outros sítios.

Em mulheres, as bactérias colonizam a área periuretral; a partir daí alcançam a parte distal da uretra. A mucosa vaginal atrófica com microbiota vaginal alterada após a menopausa, e o uso de diafragmas e espermicidas em mulheres sexualmente ativas constituem fatores que aumentam o risco de colonização por grandes quantidades de bactérias uropatogênicas. O intercurso sexual aumenta o número de bactérias na área periuretral da vagina e na parte distal da uretra, elevando o risco de bacteriúria.

Na uretra masculina normal, a distância entre a extremidade distal da uretra e a bexiga é longa demais para possibilitar o transporte ascendente de bactérias para a bexiga. Portanto, a bacteriúria em homens sempre deve ser considerada um achado anormal, e eles frequentemente desenvolvem infecções complicadas. No entanto, o transporte de bactérias até a bexiga através da uretra masculina é possível quando há um fluxo urinário turbulento, como resultado de uma estenose ou obstrução uretral, como ocorre na hiperplasia prostática e em pacientes em uso de cateter vesical.

A uretra feminina é curta e permite o transporte das bactérias para a bexiga, mesmo

em mulheres hígidas. Com muitos uropatógenos, o transporte é facilitado pela adesão das bactérias às células do epitélio uretral. As células bacterianas, como as cepas de *Escherichia coli* que causam pielonefrite não complicada, têm fímbrias que aderem aos receptores α-D-Gal-4-β-D-Gal (o grupo sanguíneo P) sobre as células mucosas na uretra e nos ureteres, facilitando, assim, o estabelecimento de bacteriúria e o transporte de bactérias para os rins. Esta adesão estimula as células mucosas a liberar citocinas, como a interleucina-6, que causa febre e aumento da proteína C reativa, e a interleucina-8, que determina mobilização de leucócitos para o sítio de infecção. Indivíduos que não possuem receptores para adesão bacteriana (aqueles que não possuem o grupo sanguíneo P), estão menos propensos a desenvolver pielonefrite aguda. Em pacientes com ITUs complicadas, a adesão bacteriana parece ter menor importância. O papel de outros fatores de virulência bacteriana, como os antígenos O e K da *E. coli*, na patogênese das ITU, é bem menos conhecido.

Quando a bactéria atinge a bexiga, o estabelecimento de bacteriúria é facilitado pelo esvaziamento vesical incompleto. Até em volumes urinários residuais de 10 mL, comuns em indivíduos saudáveis, pode se estabelecer o crescimento bacteriano. A pielonefrite resulta de uma bacteriúria ascendente proveniente da bexiga, via ureter, para a pelve e o parênquima renais. Este transporte pode ser facilitado por fatores do hospedeiro, como defeitos anatômicos dos ureteres ou dos rins, refluxo vesicoureteral ou, em pacientes sem defeitos anatômicos, pela adesão à mucosa ureteral. Aproximadamente um terço dos pacientes com pielonefrite também desenvolve bacteremia.

Em raros casos, a bacteriúria e a fungiúria podem resultar de disseminação hematogênica das bactérias para os rins, causando abscessos renais. O foco primário da infecção está geralmente fora do trato renal nestes casos, como uma endocardite, por exemplo.

Pacientes com bacteriúria assintomática geralmente abrigam micro-organismos menos virulentos do que aqueles que causam infecções sintomáticas. Tais organismos são frequentemente mortos por plasma ou soro humano normal, ("efeito bactericida do soro"). Pacientes com bacteriúria assintomática persistente podem ser protegidos de ITUs sintomáticas por um grande número ($\geq 10^6$ CFU/mL) de bactérias menos virulentas na urina. No entanto, em gestantes e em pacientes com diabetes tipo 2, existem estudos que mostram que a bacteriúria assintomática é um forte preditor de infecções sintomáticas subsequentes. A pielonefrite é comum durante a gestação, porque o refluxo vesicoureteral ocorre frequentemente durante o segundo e o terceiro trimestres. Em crianças, assim como em adultos, a bacteriúria assintomática pode ser um sinal de malformações subjacentes do trato urinário.

O cateterismo vesical determina bacteriúria ou fungúria em todos os pacientes com cateter vesical por mais de uma semana. A formação de um biofilme sobre as superfícies do cateter facilita o crescimento dos micro-organismos. A sepse de foco urinário resulta da disseminação de bactérias da urina para o sangue em um paciente com bacteriúria, e está frequentemente associada a remoção ou troca de cateter vesical durante o período de 24 a 48 horas precedentes. Este risco aumenta ainda mais se o cateter já estiver inserido há mais de uma semana e se o material maleável do plástico do cateter já estiver eluído,

tornando-o rígido. A mucosa uretral também pode ser danificada por cristais que se formam sobre a superfície do cateter.

Etiologia

A etiologia microbiana de uma ITU depende de vários fatores. A Tabela 292-3 resume os achados mais comuns. Em todos os tipos de ITU, a *E. coli* é a espécie bacteriana predominante, causando mais de 85% de todas as ITU sintomáticas em mulheres com infecções não complicadas, esporádicas e adquiridas na comunidade. Na maioria dos países, a segunda espécie que mais comumente causa essas infecções é o *Staphylococcus saprophyticus* (algumas vezes denominado micrococos), que, pelo menos no norte da Europa, tem um padrão pronunciadamente sazonal, sendo responsável por mais de 40% de todos os casos de cistite não complicada e de pielonefrites, em julho e agosto, e praticamente nenhuma infecção em janeiro e fevereiro. Em pacientes com infecções recorrentes, espécies como *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Klebsiella*, espécies de *Proteus*, *Providencia stuartii* e *Morganella morganii* tornam-se mais comuns. Em pacientes com recorrências muito frequentes ou cateteres vesicais, especialmente em ambiente hospitalar ou em clínicas de repouso geriátricas, onde comumente se utilizam antibióticos, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii, Serratia marcescens* e *Stenotrophomonas maltophilia* são micro-organismos importantes. Em tais pacientes, a *E.coli* é responsável por menos de 50% das infecções. O isolamento de *Proteus mirabilis* ou de outras espécies de *Proteus* pode indicar a presença de cálculos renais ou de um tumor, pois esses micro-organismos crescem em um ambiente alcalino. Os cálculos na pelve renal, no ureter ou na bexiga também podem ser formados como resultado do crescimento de micro-organismos produtores de amônia, como o *Proteus* spp. Como as espécies de *Proteus* são comums na microbiota do prepúcio masculino, o achado de tais micro-organismos em uma amostra de urina de jato médio de homens não circuncidados pode representar contaminação, e não bacteriúria.

Tabela 292-3

Etiologia microbiana das infecções do trato urinário

MICRO-ORGANISMOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS	
Escherichia coli	Típica
Klebsiella pneumoniae	Frequente na reinfecção
Enterobacter spp	Frequente na reinfecção e/ou infecção associada à assistência à saúde*
Proteus spp	Pode indicar tumor ou cálculos
Providencia stuartii	Frequente na reinfecção e/ou infecção associada à assistência à saúde*
Morganella morganii	Frequente na reinfecção e/ou infecção associada à assistência à saúde*
Serratia marcescens	Frequente na infecção associada à assistência à saúde*
Acinetobacter baumannii	Frequente na infecção associada à assistência à saúde*
Burkholderia spp	Frequente na infecção associada à assistência à saúde*
Pseudomonas aeruginosa	Frequente na infecção associada à assistência à saúde*
Stenotrophomonas maltophilia	Frequente na infecção associada à assistência à saúde*
BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS	
Staphylococcus saprophyticus	Mais comum durante o verão
Staphylococcus aureus	Pode indicar foco fora do trato genitourinário
Enterococcus spp	Frequente na reinfecção
Outras bactérias Gram-positivas	Na maioria dos casos contaminantes
FUNGOS	
Candida spp	Pode indicar foco fora do trato genioturinário

*Inclui hospital e cuidados de enfermagem domiciliar.

Manifestações clínicas

Os sintomas típicos da cistite, pielonefrite e sepse de foco urinário estão listados na Tabela 292-4. O início da cistite é rápido, e os sintomas se desenvolvem em menos de 24 horas. Clinicamente, muitas vezes é impossível diferenciar entre cistite e uretrite causada por clamídia, ureaplasma, ou gonococos, especialmente quando não há corrimento uretral. A presença de febre é incomum em pacientes com cistite. Nas mulheres sexualmente ativas, a cistite comumente ocorre 24 a 48 horas após uma relação sexual, principalmente se não se segue a prática do esvaziamento vesical pós-coito. Pacientes com cistite normalmente têm sintomas por 3 a 5 dias. O tratamento com antibióticos não reduz acentuadamente a sua duração.

Tabela 292-4

Sintomas clínicos das infecções do trato urinário

TIPO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO	SINTOMAS TÍPICOS
Cistite	Micção frequente (polaciúria)
	Disúria durante a micção e após
	Dor suprapúbica
	Hematúria e/ou urina turva
Pielonefrite	Febre
	Calafrios
	Dor nos flancos
	Sintomas de cistite (podem estar ausentes)
Sepse urinária	Febre
	Calafrios
	Choque séptico

A pielonefrite também apresenta um início rápido com ou sem sintomas precedentes de cistite. Aproximadamente um terço dos pacientes desenvolve bacteriemia. A típica dor lombar, resultante da inflamação e edema do parênquima renal, pode ser mascarada pela ingestão de analgésicos como o acetaminofeno, que também pode reduzir a febre. Um diagnóstico diferencial importante é o cálculo renal, que pode apresentar uma localização similar para a dor, mas normalmente sem febre. Também, pacientes com apendicite e a colecistite podem apresentar dores em flanco similares às de um paciente com pielonefrite à direita.

A sepse de foco urinário ou urossepse é uma condição ameaçadora à vida, causada pela disseminação de uma bactéria a partir da urina em um paciente com bacteriúria. A causa mais comum de urossepse é a retirada (ou, algumas vezes, a inserção) de um cateter vesical. Portanto, pacientes com urossepse nem sempre apresentam infecção renal.

Diagnóstico

Testes Laboratoriais

A marca registrada dos tipos de ITUs abordadas aqui é a demonstração de bacteriúria em uma amostra de urina, incubada na bexiga por, pelo menos, duas horas, para permitir o crescimento da bactéria. O resultado mais confiável é obtido se a amostra for coletada por aspiração suprapúbica, uma técnica frequentemente empregada em lactentes, porém, raramente em crianças maiores e adultos. É superior à amostra coletada por cateterismo vesical, que acarreta em um risco aproximado de 2% de introdução de bactérias na bexiga e subsequente bacteriúria. O procedimento-padrão para as culturas quantitativas é coletar uma amostra de urina de jato médio. Isso requer que o paciente esteja bem

informado sobre os procedimentos de coleta. Os homens devem recolher o prepúcio e as mulheres devem manter os grandes lábios afastados. A lavagem do trato genital antes da coleta não é recomendada. Durante a micção, a primeira e a última porções da urina não devem ser coletadas. Após a coleta, a urina deve ser resfriada (mas não congelada) para prevenir o crescimento durante o transporte até o laboratório. No laboratório, a amostra é semeada em placas de ágar, usando-se uma alça, que libera uma quantidade conhecida de urina. O resultado é obtido após a incubação durante a noite e permite a determinação de espécies bacterianas presentes na amostra e o número de micro-organismos por mililitro de urina. A presença de mais de uma espécie em uma única amostra é um forte indicativo de falha na técnica de coleta e de contaminação.

Uma urocultura quantitativa simplificada pode ser obtida fora do laboratório de microbiologia, utilizando-se uma lâmina de imersão. Com essa técnica, uma lâmina de plástico com ágar em ambas as superfícies é mergulhada na amostra de urina ou derrama-se a amostra sobre as suas superfícies. Após a incubação durante toda a noite em temperatura ambiente ou em um simples incubador, a cultura permite uma quantificação altamente confiável de bacteriúria. Como as bactérias Gram-negativas crescem em ambos os lados da lâmina, mas as Gram-positivas apenas em um dos lados, o método também permite uma classificação rápida. No entanto, se for necessária a determinação da espécie ou o padrão de sensibilidade aos antibióticos, a lâmina de imersão precisa ser transportada para um laboratório-padrão. Esse método é mais adequado para uso em contexto ambulatorial, especialmente quando laboratórios não estão disponíveis localmente.

Todas as técnicas de cultura requerem incubação durante toda a noite. Para o rastreamento de bacteriúria, um teste de nitrito pode ser utilizado. É um teste com fita que demonstra a presença de nitrito na urina. As bactérias Gram-negativas, com exceção da *P. aeruginosa*, metabolizam nitrato em nitrito, o que pode ser demonstrado por uma reação de cor na fita de papel. As bactérias Gram-positivas e os fungos não metabolizam o nitrato. A técnica é rápida (<1 minuto) e de baixo custo. Ela apresenta um elevado grau de especificidade, mas é, por outro lado, insensível, à medida que não detecta as infecções causadas pelos micro-organismos Gram-positivos. Portanto, não é adequada para uso em pacientes com infecções recorrentes (nos quais é comum a etiologia enterocócica) ou quando a frequência de infecções por *S. saprophyticus* for alta.

Deve-se demonstrar piúria em pacientes com ITU sintomáticas. A melhor forma de demonstrar piúria é corando-se a urina não centrifugada e contando-se os leucócitos em uma câmara de Burker. A segunda melhor técnica é o teste de tira de esterase para leucócitos, que é altamente sensível e que permite uma quantificação grosseira da piúria. A técnica da contagem dos leucócitos do sedimento obtido após a centrifugação de uma amostra de urina já foi utilizada rotineiramente no passado mas por ser muito imprecisa, não é mais recomendada. A piúria persistente com culturas de rotina negativas deve levantar a suspeita de tuberculose renal, devendo-se obter uma amostra para microscopia direta e cultura para o *Mycobacterium tuberculosis* (Capítulo 332).

As hemoculturas devem ser realizadas em todos os pacientes com suspeita de pielonefrite ou sepse de foco urinário. Recomenda-se também a coleta de, pelo menos,

duas uroculturas.

Exames por Imagem

Os exames, radiológico e ultrassonográfico normalmente não são úteis na fase aguda de uma suspeita de pielonefrite, a não ser que haja suspeita de bloqueio do fluxo urinário, o que pode indicar a formação de abscesso renal. Quando o paciente já se recuperou, tais investigações são recomendadas em pacientes com infecções recorrentes, de modo a excluir fatores complicadores. Normalmente, realiza-se uma pielografia simples ou um exame ultrassonográfico. Para o diagnóstico de refluxo vesicoureteral, são utilizadas técnicas radiológicas especiais.

Diagnóstico Diferencial

Ainda que as manifestações clínicas possam levar a uma diferenciação relativamente clara entre a cistite aguda e a pielonefrite aguda, frequentemente é difícil estabelecer o diagnóstico desta última condição. Os testes laboratoriais podem contribuir e devem ser usados. Pacientes com pielonefrite aguda, mas não aqueles com cistite aguda, têm níveis de proteína C reativa (PCR) aumentados no sangue. Este parâmetro da fase aguda aumenta rapidamente em pacientes com pielonefrite aguda. Representa, também, um teste útil para a determinação da resposta à terapia e diagnóstico de recorrências. A taxa de sedimentação de eritrócitos (ou velocidade de hemossedimentação), é um teste menos útil, pois demanda vários dias para se elevar em um paciente com pielonefrite aguda. Em pacientes com pielonefrite aguda, cilindros leucocitários podem frequentemente ser demonstrados no sedimento urinário. Quando um paciente encontra-se afebril, o diagnóstico pode ser corroborado testando-se a osmolalidade urinária, que está acentuadamente reduzida durante, pelo menos, um mês após o início dos sintomas. Apesar de não ser realizado rotineiramente, para o teste deve-se obter urina após 12 horas de jejum e nenhuma ingestão de líquidos ou, 1 a 8 horas após injeção intramuscular ou subcutânea de uma pequena dose de desmopressina, um análogo da vasopressina. A osmolalidade urinária em indivíduos com capacidade de concentração renal normal é de 850 a 1.000 mOsm/L, variando de acordo com a idade. A demonstração de bactérias revestidas de anticorpos na urina não é sensível nem específica para o diagnóstico de pielonefrite, não sendo mais recomendada.

Tratamento Rx

Todos os tipos de ITUs sintomáticas devem ser tratados. O propósito do tratamento precoce é reduzir o risco de progressão para pielonefrite. O tratamento não afeta a duração dos sintomas, que é de 3 a 4 dias. Nos pacientes com pielonefrite, o tratamento precoce tem como objetivo reduzir a duração dos sintomas, eliminar os micro-organismos do parênquima renal e reduzir o risco de disseminação para o sangue.

Como a identificação bacteriana e a determinação da suscetibilidade a fármacos

antimicrobianos demoram pelo menos 1 dia e frequentemente mais de 2 dias, o tratamento inicial é empírico. O melhor guia é o padrão de suscetibilidade antimicrobiana dos organismos obtidos de pacientes comparáveis. Por exemplo, no caso de uma mulher com cistite não complicada, esporádica ou uma pielonefrite, dados de vigilância acerca de padrão de sensibilidade de pacientes ambulatoriais com ITUs esporádicas são preferíveis. Se o paciente está hospitalizado e tem uma pielonefrite adquirida durante a internação, deve-se considerar o padrão de sensibilidade de amostras coletadas naquele ambiente hospitalar e, preferencialmente na enfermaria onde o paciente adquiriu a infecção. Grandes estudos de vigilância nacional ou internacional têm valor limitado para decisões quanto à escolha de tratamento antibiótico em nível individual. Padrões de suscepibilidade obtidos de amostras de grandes laboratórios de referência podem superestimar a resistência antibiótica, porque é menos provável que pacientes com infecções não complicadas se submetam a culturas. No entanto, recentemente, tem havido um marcado aumento de bactérias multirresistentes causando infecções do trato urinário. Exemplos de tais organismos são as espécies de *E. coli* e *Klebsiella* produtoras de β-lactamases de espectro estendido e enterococos resistentes à vancomicina. Devido a esta tendência, a utilização de culturas de urina e testes de resistência a antibióticos em pacientes com ITUs é recomendada. Caso a resistência a múltiplos fármacos seja demonstrada, a escolha do antibiótico depende do padrões de resistência.

Cistite

A Tabela 292-5 lista as possíveis escolhas antibióticas para o tratamento da cistite. Idealmente, tais antibióticos devem ser excretados pelos rins para que se obtenham concentrações altas no parênquima renal e na urina. O perfil de segurança dos fármacos é muito importante, já que a cistite é comum e está associada a baixa mortalidade. O tempo de tratamento varia de acordo com o tipo de antimicrobiano. Trimetoprima, sulfametoxazol-trimetoprim e fluoroquinolonas são tratamentos efetivos,[1] mesmo em gestantes,[2] porque reduzem bactérias uropatogênicas na flora periuretral e na flora fecal; um curso de 3 dias é recomendado. Os antimicrobianos β-lactâmicos e a nitrofurantoína geralmente têm menor tempo de eliminação e não afetam as floras periuretral e fecal; o tratamento de 5 a 7 dias é necessário para eliminar a bacteriúria na maioria dos pacientes. O tratamento em dose única é recomendado apenas para uma dose alta de sulfametoxazol-trimetoprima para a fosfomicina (que está licenciada apenas para o tratamento em dose única). Apesar de o tratamento em dose única ser aparentemente preferível ao tratamento por vários dias, os regimes de três dias parecem mais bem aceitos pelos pacientes. No caso de cistites recorrentes ou complicadas, o tempo de tratamento deve ser de, pelo menos, sete dias.

Tabela 292-5

Antimicrobianos usados para tratar a cistite

ANTIMICROBIANOS	DOSE* E DURAÇÃO
Trimetoprima	100-150 mg a cada 12 h por 3 dias
Sulfametoxazol-trimetoprima	400 /80 mg a cada 12 h por 3 dias ou 1.600/320 mg em dose única
Nitrofurantoína	50 mg a cada 8 h por 5-7 dias
Amoxicilina/ácido clavulânico	250 mg (dose de amoxicilina) a cada 8 h por 5-7 dias
Cefuroxima axetil	250 mg a cada 8 h por 5-7 dias
Cefpodoxima proxetil	200 mg a cada 8 h por 5-7 dias
Cefixima	400 mg/dia por 5-7 dias
Ceftibuten	400 mg/dia por 5-7 dias
Cefoprozil	250 mg/dia por 5-7 dias
Norfloxacino†	200 mg a cada 12 h por 7 dias
Ciprofloxacino†	100 mg a cada 12 h por 7 dias
Levofloxacino†	250 mg/dia por 7 dias
Fosfomicina	400 mg dose única

*As doses administradas são para adultos com função renal normal. A necessidade de reduzir as doses por causa da insuficiência renal relacionada com infecção nos rins, outras doenças renais, ou idade avançada deve ser sempre considerada.

†Deve ser reservada para cistites recorrentes e/ou complicadas.

As fluoroquinolonas não são recomendadas para uso rotineiro na cistite esporádica, apesar de muitas terem uma eficácia muito bem documentada quando usadas em doses relativamente baixas, por três dias, ou mesmo como uma dose única alta. Isso porque o uso disseminado nos pacientes com cistite provavelmente levará ao uso excessivo e à emergência de resistência.

Pacientes com cistites recorrentes podem beneficiar-se de autotratamento precoce se forem bem orientados e aderentes ao tratamento. Se o tratamento for iniciado logo após o aparecimento dos sintomas, um curso de três dias ou até mesmo uma única dose de antibiótico proporciona alívio rápido dos sintomas.

Pielonefrite

Para o tratamento antimicrobiano da pielonefrite, a decisão primária deverá ser se o paciente necessita de um tratamento inicial com antimicrobianos por via parenteral ou se apenas o tratamento por via oral é suficiente. A Tabela 292-6 lista os antibióticos adequados para o tratamento da pielonefrite. As formulações orais das penicilinas ou das cefalosporinas devem ser empregadas somente após o tratamento inicial com antimicrobianos por via parenteral. Quando o tratamento é iniciado com um fármaco parenteral, a transição para o tratamento oral normalmente é possível após 24 a 48 horas, a não ser que o paciente não melhore. O tempo recomendado de tratamento ainda é de 14 dias, apesar de informações recentes indicarem que, em pacientes com

pielonefrite não complicada, o tratamento por 7 dias é suficiente.

Tabela 292-6

Antimicrobianos usados para tratar pielonefrite

VIA DE ADMINISTRAÇÃO E ANTIMICROBIANO	DOSE*	COMENTÁRIOS
INJETÁVEL		
Cefepima	2 g cada 12 h	Infecções associadas à assistência à saúde†
Cefotaxima	1 g a cada 12 h	Infecções adquiridas na comunidade
Ceftazidima	1 g a cada 12 h	Infecções associadas à assistência à saúde†
Ceftriaxona	2 g/dia	Infecções adquiridas na comunidade
Cefuroxima	750 mg a cada 8 h	Infecções adquiridas na comunidade
Amicacina	15 mg/kg/dia	Monitorar a função renal
Gentamicina	4,5 mg/kg/dia	Monitorar a função renal
Netilmicina	4,5 mg/kg/dia	Monitorar a função renal
Tobramicina	4,5 mg/kg/dia	Monitorar a função renal
Ciprofloxacino	200 mg a cada 12 h	
Levofloxacino	250 mg/dia	
Sulfametoxazol/trimetoprim	800 /160 mg a cada 12 h	Infecções adquiridas na comunidade
ORAL		
Amoxicilina/ácido clavulânico	500 mg (dose de amoxicilina) a cada 8 h	Apenas para dar continuidade ao tratamento por via oral
Cefuroxima axetil	250 mg a cada 12 h	Apenas para dar continuidade ao tratamento por via oral
Cefpodoxima proxetil	200 mg a cada 8 h	Apenas para dar continuidade ao tratamento por via oral
Cefixime	400 mg/dia	Apenas para dar continuidade ao tratamento por via oral
Ceftibuten	400 mg/dia	Apenas para dar continuidade ao tratamento por via oral
Cefoprozil	250 mg/dia	Apenas para dar continuidade ao tratamento por via oral
Norfloxacino	400 mg a cada 12 h	
Ciprofloxacino	100 mg a cada 12 h	
Levofloxacino	250 mg/dia	

*As doses administradas são para adultos com função renal normal. A necessidade de reduzir as doses por causa da insuficiência renal relacionada com infecção nos rins, outras doenças renais, ou idade avançada deve ser sempre considerada.

†Inclui hospital e cuidados de enfermagem domiciliar.

Em pacientes cujo estado clínico permite o tratamento inicial da pielonefrite com

antimicrobianos por via oral, somente as fluoroquinolonas e o sulfametoxazol-trimetoprima são indicados. Considerando que ambas são inadequadas para uso em gestantes, a pielonefrite durante a gravidez deve ser tratada utilizando-se um antibiótico parenteral, preferencialmente uma cefalosporina, seguido por uma terapia oral.

Bacteriúria

A bacteriúria em pacientes com cateteres não deve ser tratada, a menos que o paciente esteja febril ou haja outras evidências de infecção sistêmica. A administração de antibióticos em pacientes cateterizados com bacteriúria assintomática inevitavelmente resulta na emergência de micro-organismos multirresistentes, de difícil tratamento.

Sepse de Foco Urinário

Em pacientes com suspeita de urossepse, o tratamento antimicrobiano deve ser iniciado o mais precocemente possível. Os antimicrobianos devem ser administrados por via intravenosa, e aqueles recomendados para o tratamento parenteral da pielonefrite devem ser usados. Tratamento antimicrobiano anterior deverá sempre ser apurado em pacientes com sepse, porque esse tratamento pode ter resultado em organismos resistentes. Uma etiologia relativamente nova de urossepse são os enterococos resistentes a vancomicina *(Enterococcus faecium* ou *Enterococcus faecalis)*, que em geral ocorrem em pacientes imunocomprometidos.

Fungúria

A fungúria pode ser tratada com fluconazol 400 mg, dose única, seguido por 200 mg uma vez ao dia por 7 a 14 dias. A fungúria em pacientes cateterizados somente deve ser tratada quando houver ITU sintomática.

Acompanhamento

Pacientes com cistite esporádica não complicada não precisam ser acompanhados. Pacientes com recorrências sintomáticas, pielonefrite ou ITU complicada devem ser observados. A Tabela 292-7 relaciona alguns exames que podem ser considerados. As culturas de acompanhamento são importantes, pois a bacteriúria pode persistir e causar dano renal em pacientes afebris com pielonefrite. O processo de tomada de decisão e o manejo das ITUs altas (pielonefrites) e baixas (cistites) estão expostos na Tabela 292-8.

Tabela 292-7

Procedimento de acompanhamento dos pacientes com infecções do trato urinário diferentes de cistite esporádica

PROCEDIMENTO	RECOMENDAÇÕES
Cultura de urina	Todos os pacientes com pielonefrite, infecções complicadas, ou recorrências frequentes; 4-5 dias e 3-4 semanas após o tratamento
Testes para a detecção de piúria	Realizar sempre em conjunto com a cultura de urina
Proteína C reativa	4-5 dias e 3-4 semanas após o tratamento de pielonefrite
Radiografia ou ultrassonografia	Depois da pielonefrite para excluir cicatrizes de infecções na infância em pacientes com infecções recorrentes e para excluir complicações
Creatinina sérica	Antes do tratamento em idosos; 3-4 semanas após o tratamento em pacientes com pielonefrite
Osmolaridade urinária	Confirmação de pielonefrite suspeita

Tabela 292-8

Processo para tomada de decisão para infecções do trato urinário superior (pielonefrite) e inferior (cistite)

	CISTITE	PIELONEFRITE
SINAIS E SINTOMAS		
Febre	Não	Sim
Disúria	Sim	Pode estar presente
Frequência	Sim	Pode estar presente
Dor no flanco	Não	Sim
DIAGNÓSTICO		
Piúria	Sim	Sim
Exame do nitrito	Normalmente positivo	Normalmente positivo
Bacteriúria	Sim	Sim
Proteína C reativa	Normal	Aumentada
Hemoculturas	Negativas	Positivas em ≈30%
TRATAMENTO		
Primeira linha	Trimetoprima ou sulfametoxazol-trimetoprima por 3 dias	Fluorquinolona ou sulfametoxazol- trimetoprima por 2 semanas, por via oral
Segunda linha	Fluorquinolona por 3 dias ou cefalosporina por 5-7 dias	Cefalosporina injetável até tornar-se afebril seguida por etapa de antimicrobiano por via oral, totalizando 2 semanas
Gestantes	Nitrofurantoína ou cefalosporina por 5-7 dias	Cefalosporina injetável até tornar-se afebril, seguida por cefalosporina oral por 2 semanas

Prevenção

Há medidas bem conhecidas que reduzem acentuadamente o risco de recorrências das ITUs. A mais importante é a recomendação para mulheres sexualmente ativas de urinar logo após o coito, porque dessa forma eliminam o número aumentado de bactérias na uretra distal. Outra sugestão útil é recomendar dupla ou tripla micção a pacientes com ITUs recorrentes. Isso significa fazer um esforço extra para esvaziar a bexiga em cada micção, fazendo com que o volume de urina residual diminua. Anteriormente, advogava-se um aumento na ingestão de líquidos, provavelmente por causa do risco de cristalúria associado às antigas sulfonamidas; entretanto, não há benefícios óbvios da diurese excessiva.

Hoje, a profilaxia antimicrobiana para ITUs está restrita a apenas alguns grupos de pacientes. Um grupo em que ainda se recomenda a profilaxia é no de gestantes com bacteriúria assintomática. Logo, o rastreamento de bacteriúria em intervalos regulares

durante a gravidez é recomendado. Outro grupo no qual se recomenda o rastreamento de bacteriúria e profilaxia é o de pacientes com diabetes melito, especialmente aqueles com o tipo 2.

Produtos de cranberry têm sido propostos para a prevenção de ITUs recorrentes. A análise dos estudos sugere que esses produtos apresentam baixo efeito preventivo em mulheres jovens e de meia-idade, mas o uso de cranberries como profilaxia de ITU não é recomendado.

A profilaxia, algumas vezes, é utilizada em pacientes com ITUs recorrentes, especialmente quando não há complicações definidas e tratáveis. Em tais pacientes, recomenda-se, ao deitar, uma dose diária de nitrofurantoína 50 a 100 mg ou trimetoprima 150 a 200 mg.

A profilaxia antimicrobiana não deve ser usada em pacientes cateterizados, visto que estimula a seleção de micróbios resistentes ao antibiótico usado.

Nas mulheres após a menopausa, com mucosa vaginal atrófica e ITUs sintomáticas recorrentes, a terapia de reposição com estriol oral ou vaginal deve ser considerada. Tal tratamento restabelece a microbiota vaginal e periuretral normais da pré-menopausa e reduz a incidência de ITUs sintomáticas.

Prognóstico

O prognóstico da cistite e da pielonefrite não complicadas é geralmente bom, a menos que ocorra urossepse. A morbidade secundária é rara.

Nos pacientes com complicações como cicatrizes renais de pielonefrite na infância, pielonefrite ou glomerulonefrite crônica ou outras doenças renais crônicas, a pielonefrite aguda pode levar à redução adicional da função renal. Como mencionado anteriormente, as infecções por *Proteus* spp. ou por outros micro-organismos produtores de amônia podem levar à formação de cálculos ou à piora dos já existentes.

Os pacientes com urossepse apresentam prognóstico pobre, com taxas de mortalidade que atingem 30% ou mais. Os fatores que aumentam o risco de óbito são idade avançada, doenças subjacentes, assim como a escolha inadequada de tratamento antimicrobiano. Demonstrou-se que nos pacientes com sepse causada por bactérias Gram-negativas, a taxa de mortalidade aumenta drasticamente se os micro-organismos forem resistentes ao tratamento empírico administrado.

Grau A

1. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, et al. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;10:CD007182.
2. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD002256.

Leituras sugeridas

Barbosa-Cesnik, C., Brown, M. B., Buxton, M., et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dic*. 2011; 52:23–30. *Cranberry juice twice daily did not decrease the incidence of a second UTI.*

Brown, P. D. Management of urinary tract infections associated with nephrolithiasis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:450–454. *Análise com ênfase em infecção de alto risco por um patógeno resistente aos antimicrobianos.*

Chenoweth, C. E., Saint, S. Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2011; 25:103–115. *Análise com ênfase em infecções do trato urinário associadas ao uso de cateter.*

Gupta, K., Hooton, T. M., Naber, K. G., et al. Executive summary: international clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:561–564. *Diretrizes de consenso*

Swaminathan, S., Alangaden, G. J. Treatment of resistant enterococcal urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:455–464. *Agentes parenterais potenciais incluem daptomicina, linezolida, e quinipristin-dalfopristin.*

No Brasil, as infecções do trato urinário (ITUs) não são de notificação compulsória; no entanto, representam as infecções bacterianas mais comuns na rotina ambulatorial, responsáveis por 80 em cada 1.000 consultas clínicas. As ITUs comunitárias têm como população-alvo mulheres jovens sexualmente ativas e idosos. Nas crianças, as ITUs constituem a segunda causa de infecção bacteriana mais comum, perdendo apenas para as infecções respiratórias. No contexto das infecções hospitalares, que se associam a importante aumento da morbimortalidade, prolongamento do período de internação e custo de assistências adicionais, a etiologia urinária é também a mais frequente, sendo a instrumentação do trato urinário o principal fator de risco.

Bibliografia

Dalbosco, V., Srougi, M., Dall'Oglio, M., et al. Infecções do Trato Urinário. *Rev. Bras. Med*. 2003; 60(6):320–336.

Almeida, M. C., Simões, M. J.S., Raddi, M. S.G. Ocorrência de infecção urinária em pacientes de um hospital universitário. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl*. 2007; 28(2):215–219.

Victor D., Rosenthal, Dwivedy, Arpita, Rodrıguez Calder, Marıa Eugenia, Esen, Saban, Torres Hernandez, Hector, Abouqal, Redouane, Medeiros, Eduardo A., Atencio Espinoza, Teodora, Kanj, S. S., Gikas, Achilleas, Barnett, Adrian G., Graves, Nicholas, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) Member. Time-dependent analysis of length of stay and mortality due to urinary tract infections in ten developing countries: INICC findings. *Journal of Infection*. 2011; 62:136–141.

293

Abordagem do paciente com doença sexualmente transmissível

Myron S. Cohen

Doenças sexualmente transmissíveis

Definição

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) incluem uma grande variedade de organismos que são transmitidos através do contato íntimo envolvendo a pele e/ou superfícies mucosas da orofaringe, vagina, pênis e reto. As DSTs geralmente podem ser divididas em cinco grandes categorias (Tabela 293-1).

Tabela 293-1

Síndromes de doenças sexualmente transmissíveis

SÍNDROME	ORGANISMO
Uretrite	
Gonocócica	*Neisseria gonorrhoeae*
Não gonocócica	*Chlamydia trachomatis*
	Trichomonas vaginalis
	Mycoplasma genitalium
	Ureaplasma urealyticum
	Herpes simples (infecção primária)
Úlceras Genitais	
Sífilis	*Treponema pallidum*
Herpes genital	Herpes simples
Cancroide	*Haemophilus ducreyi*
Infecções das Células Epiteliais	
Verrugas genitais	Papilomavírus humano
Molusco	*Molluscum contagiosum*
Neoplasia cervical	Papilomavírus humano tipos 16, 18
Corrimento Genital Feminino	
Cervicite	*Neisseria gonorrhoeae*
	Chlamydia trachomatis
	Trichomonas vaginalis
	Herpes simples
Doença inflamatória pélvica	*Neisseria gonorrhoeae*
	Chlamydia trachomatis
Vaginite	*Trichomonas vaginalis*
	Candida albicans
Vaginose bacteriana	*Gardnerella vaginalis*, anaeróbios
Ectoparasitas	
Pediculose pubiana	*Phthirus pubis*
Escabiose	*Sarcoptes scabiei*

Etiologia

A interação entre o hospedeiro e o patógeno da DST desempenha um papel crítico, e alterações teciduais características oferecem pistas excepcionalmente fortes sobre a etiologia. Vários patógenos de DSTs causam inflamação local apenas (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis*), com potencial para invasão

tecidual local (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*) ou disseminação sistêmica (*N. gonorrhoeae*). Alguns patógenos de DSTs causam ulceração do tecido (*Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi,* vírus herpes simples 1 e 2). Papilomavírus humano (HPV) causa alterações nas células epiteliais e predispõe à neoplasia. E várias DSTs [vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatites B e C, citomegalovírus] utilizam rotineiramente o trato genital como via de acesso sem causar quaisquer alterações locais.

Epidemiologia

As DSTs estão entre as infecções mais comuns em todo o mundo, e a maioria nunca é notificada. A cada ano há mais de 9 milhões de novos casos de DSTs entre pessoas com idade de 15 a 24 anos nos Estados Unidos, e muitas infecções são assintomáticas durante o tempo em que são transmissíveis. A incidência de sífilis diminuiu na década de 1990, mas desde 2000 as taxas têm aumentado entre as mulheres (de 0,8 casos por 100.000 em 2004 para 1,5 casos por 100.000 em 2008) e homens que fazem sexo com homens (de 3,0 casos por 100.000 em 2001 para 7,6 casos por 100.000 em 2008). Após anos de declínio, as taxas de gonorreia têm ficado estáveis durante os últimos 12 anos (111,6 casos por 100.000 em 2008). Aproximadamente 20% da população dos Estados Unidos já está infectada com o vírus do herpes simples tipo 2 (HSV-2), e muitas úlceras genitais recentemente adquiridas se devem atualmente ao HSV-1. Estima-se que 26,8% das mulheres americanas com idades entre 14 a 59 anos tiveram infecção por HPV (incluindo os sorotipos de alto e baixo riscos) e 5,6% das mulheres sexualmente ativas na mesma faixa etária relataram verrugas genitais.

A propagação das DSTs depende do organismo e do hospedeiro, do período de tempo que uma pessoa infectada permanece contagiosa, e do número de pessoas expostas. Estes parâmetros foram sintetizados na seguinte fórmula:

$$R_o = B \times D \times C$$

em que R_o é a taxa de base de reprodução de uma infecção, ou a média de casos secundários que uma única pessoa infectada tipicamente irá causar em uma população; B é a eficiência da transmissão; D é a duração da infectividade; e C é o número de parceiros sexuais.

Patogênese

Os patógenos das DSTs dependem inteiramente da transmissão humano-humano, embora o *T. vaginalis* possa ter algumas fontes inanimadas. A eficiência da transmissão reflete a infectividade do hospedeiro (que depende da concentração e do fenótipo do organismo no trato genital) e a suscetibilidade do parceiro sexual (que reflete a resistência do hospedeiro e pode ser hereditária, adquirida ou inata). Porque a imunidade às DSTs é rara, as reinfecções são comuns, e o desenvolvimento de vacinas

tem sido difícil; as únicas vacinas de DSTs disponíveis têm como alvo a hepatite B e o HPV.

As DSTs produzem síndromes precisamente porque cada patógeno tem um tropismo por um ou mais tecidos e (quando sintomáticas) pode evocar uma resposta inflamatória previsível. Por exemplo, os gonococos que infectam a uretra masculina geralmente produzem uma resposta neutrofílica intensa que leva a uma secreção uretral purulenta e dor ao urinar, enquanto é menos provável que a *C. trachomatis* produza tal resposta no mesmo tecido, já que produz mais provavelmente uma discreta secreção uretral aquosa ou nenhum sintoma.

As DSTs servem como marcadores de comportamento sexual de risco, e as coinfecções são comuns. A detecção de uma DST deve conduzir a uma variedade de outros (aparentemente não relacionados) testes. Os patógenos das DSTs andam juntos: gonorreia e clamídia causam uretrite, úlceras genitais e aumentam muito a probabilidade de aquisição do HIV.

Diagnóstico e tratamento

Estratégias Sindrômicas

Para uma variedade de síndromes de DSTs comuns, o tratamento do caso-índice com base em sinais e sintomas é empírico, assim como é o tratamento dos parceiros sexuais. Esta abordagem reflete o fato que a acurácia de alguns testes diagnóstico é imperfeita, a coinfecção exige terapia concomitante, o que substitui a busca de patógenos individuais, e os pacientes que não são tratados imediatamente podem não voltar para a terapia. A terapia empírica é tão bem-sucedida que o acompanhamento ("a prova da cura") é geralmente desnecessário.

A abordagem sindrômica é particularmente importante em países com recursos limitados ou em áreas dos Estados Unidos, onde os exames laboratoriais não estão disponíveis ou seu custo é proibitivo. Nos Estados Unidos, o diagnóstico microbiológico concomitante é preferido porque (1) confirma a escolha da terapêutica empírica ou redireciona a terapia subsequente; (2) permite a detecção e monitoração de resistência ao tratamento, e (3) permite que diagnósticos específicos sejam notificados às autoridades públicas de saúde, o que é exigido por lei estadual para muitas DSTs. No entanto, mesmo quando os testes laboratoriais são solicitados, os agentes mais prováveis devem ser tratados empiricamente no atendimento inicial para resolver a infecção e reduzir a propagação das DSTs.

Relação das DSTs com HIV

O diagnóstico de uma DST demonstra um comportamento sexual de risco e o uso inconsistente do preservativo, servindo como um marcador para uma potencial infecção pelo HIV. As úlceras genitais rompem a barreira epitelial e permitem a entrada de HIV, e a inflamação recruta macrófagos e linfócitos, aumentando o número de alvos para o HIV.

Qualquer paciente submetido à avaliação ou tratamento de DST deve ser testado para HIV. O diagnóstico precoce do HIV traz grandes benefícios para a saúde individual e pública.

Síndromes

Uretrite

A uretrite é caracterizada por uma combinação de corrimento uretral e disúria, mas a prostatite pode causar queixas semelhantes. A uretrite é causada por um grupo limitado de patógenos (Tabela 293-1) que pode ser difícil de visualizar microscopicamente ou de cultivar. Portanto, a terapia empírica é fornecida para tratar um espectro de organismos potencialmente causais.

A uretrite é diagnosticada quando um ou mais dos seguintes fatores são demonstrados (1) secreção uretral purulenta ou mucopurulenta, (2) coloração pelo Gram das secreções uretrais demonstrando cinco ou mais leucócitos por campo microscópico de imersão em óleo, ou (3) um exame positivo da esterase leucocitária no exame do primeiro jato de urina ou (4) exame microscópico de urina do primeiro jato demonstrando 10 ou mais leucócitos por campo de alta magnitude. Se nenhuma secreção pode ser retirada a partir do meato uretral, uma haste de alginato de cálcio (*swab*) pode ser inserida 5 mm dentro da uretra, o material recolhido é transferido para uma lâmina rolando a haste ao longo do vidro.

Uma coloração de Gram do corrimento uretral é um teste diagnóstico simples e rápido para documentar tanto uretrite quanto infecção gonocócica (Capítulo 307), caracterizada pela detecção de leucócitos contendo diplococos Gram-negativos intracelulares. A confirmação de uretrite gonocócica não exclui a infecção concomitante com *Chlamydia* ou *Mycoplasma*. Como a cultura e coloração de Gram tornaram-se menos populares ou menos disponíveis, os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) que são altamente sensíveis e específicos para a detecção de organismos têm sido utilizados rotineiramente. NAATs para gonorreia, *Chlamydia* e *Trichomonas* podem ser aplicados a amostras de urina de primeiro jato (o meato não é limpo intencionalmente para contaminar a urina com os organismos da secreção uretral) e/ou material obtido por *swab* uretral. O diagnóstico específico pode melhorar o manejo dos parceiros sexuais, e os resultados de tais testes devem ser comunicados ao departamento de saúde. No entanto, na prática, os pacientes e (na maioria dos casos) parceiros sexuais devem ser tratados antes que os resultados destes testes estejam disponíveis.

O tratamento para uretrite deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico clínico e deve ser diretamente observado, se possível (Tabela 293-2). A *N. gonorrhoeae* (Capítulo 307) se tornou resistente a vários antimicrobianos, incluindo quinolonas, de modo que a escolha de terapias ótimas é limitada[1]. A terapia dupla com azitromicina e ceftriaxona aumenta a taxa de cura da gonorreia urogenital, anorretal, e faríngea não complicada. Espera-se que a azitromicina também possa curar a maioria das causas de uretrite não gonocócica (UNG), incluindo as causadas por *Mycoplasma genitalium*, uma

causa cada vez mais reconhecida de UNG.[2] O *T. vaginalis*, que é suscetível ao metronidazol ou tinidazol, também causa uretrite e deve ser considerado nas situações de falha do tratamento da UNG.

Tabela 293-2

Tratamento sindrômico da uretrite

GONOCÓCICA*
Recomendado
Ceftriaxona 250 mg injetável intramuscular uma vez ou Cefixima 400 mg oral (dose única)
NÃO GONOCÓCICA
Recomendado
Azitromicina 1 g oral (dose única) ou Doxiciclina 100 mg oral 2 vezes/dia durante 7 dias
Alternativa
Eritromicina base 500 mg oral 4 vezes/dia durante 7 dias, Eritromicina etilsuccinato 800 mg oral 4 vezes/dia durante 7 dias, Ofloxacino 300 mg oral 2 vezes/dia durante 7 dias, ou Levofloxacino 500 mg oral 1 vez/dia durante 7 dias

*Doença anorretal e genital não complicada.

Mulheres com uretrite apresentam uma combinação de disúria e piúria, que deve ser diferenciada da cistite bacteriana. Como o tratamento para patógenos do trato urinário também pode resolver a uretrite, o clínico que trata uma presumida cistite deve considerar uma DST também.

Úlceras Genitais

Nos Estados Unidos, o HSV-1, o HSV-2 (Capítulo 382) e o *T. pallidum* são responsáveis virtualmente por todas as úlceras encontradas, e o HSV-1 e 2 são, de longe, a causa mais comum.

Herpes genital

O herpes genital geralmente se desenvolve após um período de incubação de menos de 21 dias e se apresenta como agrupamento de vesículas em uma base eritematosa. As vesículas tornam-se pústulas e depois se rompem para formar úlceras rasas e dolorosas, que podem coalescer. As úlceras cicatrizam formando crostas, e o processo geralmente está completo 2 a 3 semanas, após as lesões iniciais. As recorrências ocorrem com a mesma progressão, mas normalmente duram somente 5 a 7 dias. O primeiro episódio (incidente) de HSV-2 pode ser acompanhado de sinais e sintomas sistêmicos incluindo febre e cefaleia, esta última refletindo a disseminação do HSV para o sistema nervoso central. Cerca de 20% dos indivíduos infectados manifestam a apresentação clássica, 60%

têm sinais e sintomas leves e atípicos, e pelo menos 20% são completamente assintomáticos. Indivíduos que adquiriram o HSV-2 eliminam o vírus cerca de 3% a 4% do tempo (mesmo quando assintomáticos), o que representa um risco permanente para os parceiros sexuais.

Sífilis

A lesão ulcerativa da sífilis (Capítulo 327)-o cancro- é endurecido e indolor, e em muitos casos, escapa à detecção. A sífilis secundária ocorre quando as espiroquetas disseminam-se sistemicamente, levando a uma erupção cutânea característica, alopecia, placas na mucosa oral, ou condiloma *latum*. Estas manifestações cutâneas devem levar ao teste para sífilis. O teste sorológico de escolha para rastreamento da sífilis é baseado na formação de anticorpos para cardiolipina, um constituinte da parede celular de espiroquetas [p. ex., Reagina Plasmática Rápida (RPR) *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), testes de TRUST]. O teste confirmatório exige a busca de um anticorpo antitreponêmico [p. ex., ensaio de micro hemaglutinação –*T. pallidum* (MHA-TP), FTA-Ab]. O teste da anticardiolipina fornece um título que deve ser usado para monitorar a resposta ao tratamento. Alguns grandes laboratórios comerciais inverteram a ordem dos testes, usando um teste antitreponêmico seguido do teste da anticardiolipina, que permite a automação e pode ser custo-efetivo em áreas de baixa endemicidade. Microscopia de campo escuro do raspado da úlcera suspenso em preparações salinas normais ou *imprint* de lesões úmidas revela espiroquetas móveis. Um paciente que teve um teste de sífilis negativo no ano passado e agora tem um teste positivo é dito ter sífilis latente precoce. Este paciente pode não lembrar de quaisquer sinais ou sintomas de sífilis primária ou secundária.

Estágios mais tardios da sífilis podem ser identificados apenas com sorologia ou em espécimes patológicos. A sífilis latente tardia e a sífilis de duração indeterminada são manejadas de forma semelhante. A neurossífilis pode ocorrer em qualquer fase da infecção e deve ser suspeitada em qualquer paciente com um teste sorológico positivo e achados sugestivos de envolvimento do sistema nervoso, incluindo sintomas oculares e vestibulares.

No mundo inteiro, a infecção por sífilis é detectada em um número substancial de indivíduos, sabidamente ou não, infectados pelo HIV, principalmente em homens que fazem sexo com homens. Assim, o diagnóstico de sífilis exige teste de HIV.

Cancroide

O cancroide (Capítulo 309), infecção pelo *H. ducreyi*, produz úlceras irregulares, sujas e linfadenopatia inguinal dolorosa, que pode ser flutuante. Ao contrário das lesões por HSV, essas úlceras genitais apresentam tamanhos variáveis.

Infecções das Células Epiteliais

Papilomavírus humano

A infecção pelo HPV (Capítulo 381) é geralmente transitória e assintomática, porém alguns pacientes desenvolvem verrugas genitais visíveis. Essas verrugas são geralmente indolores, macias, úmidas, rosas ou cor da pele e variam em formato, podendo ser elevadas ou planas, únicas ou múltiplas, pequenas ou grandes e, às vezes, em forma de couve-flor. As verrugas ocorrem na vulva, na vagina e no ânus; na cérvice; e no pênis, na bolsa escrotal, na virilha ou na coxa. As verrugas genitais são diagnosticadas pela inspeção visual. O tratamento é principalmente com agentes tópicos, mas geralmente não é curativo.

Dois genótipos oncogênicos (16 e 18) do HPV são responsáveis por pelo menos 85% de todas as neoplasias cervicais e os tipos 6 e 11 de HPV são responsáveis pela maioria dos casos de verrugas genitais. As vacinas disponíveis para o HPV conferem proteção contra esses genótipos. O Papanicolaou é recomendado para mulheres sexualmente ativas a partir dos 21 anos ou 3 anos após se tornarem sexualmente ativas, a frequência de novos exames é influenciada por exames normais e fatores de risco.

Corrimento Genital Feminino

As infecções do trato genitourinário feminino produzem diversas síndromes com sintomas superpostos (disúria, secreções vaginais, irritação vulvar), mas a causa geralmente pode ser estabelecida com história cuidadosa, exame físico e testes laboratoriais. A abordagem inicial depende do sítio anatômico primário da infecção-trato urinário, endocérvice ou vagina. O epitélio colunar da endocérvice é suscetível à infecção por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* e *T. vaginalis*, e a vagina é suscetível à infecção por *Candida albicans, T. vaginalis*, e à síndrome da vaginose bacteriana. O colo do útero pode parecer perfeitamente normal em mulheres com infecção cervical, enquanto a secreção mucopurulenta no óstio cervical ou friabilidade da mucosa sugerem infecção. A vaginite está associada a corrimento visível, e as características da secreção vaginal oferecem pistas diagnósticas.

O corrimento genital feminino é uma condição na qual a estratégia de abordagem sindrômica carece de sensibilidade e especificidade. Em mulheres com corrimento vaginal, o exame microscópico de uma preparação a fresco aumenta substancialmente a eficácia do tratamento sindrômico.

Vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana (VB) é a causa mais comum de corrimento vaginal nos Estados Unidos. As mulheres afetadas geralmente apresentam sintomas mínimos, mas podem queixar-se de leve secreção vaginal, odor vaginal (geralmente aumentado após o coito). A microbiota vaginal normal contém lactobacilos que produzem peróxido de hidrogênio, como o *Lactobacillus crispatus* e o *Lactobacillus jensenii*, que provavelmente protegem a vagina contra diversos patógenos (um exemplo de imunidade inata). O *Lactobacillus acidophilus* é raramente encontrado na vagina normal, o que explica o fracasso do iogurte tanto para o tratamento quanto para a prevenção de infecções. A VB inicia-se com o desaparecimento inexplicado da microbiota vaginal normal que é substituída por

Gardnerella vaginalis e várias outras espécies de bactérias anaeróbias. O mecanismo preciso que leva a essa mudança da microbiota vaginal é mal compreendido. Mais recentemente, espécies bacterianas anaeróbias (bactérias associadas à VB) previamente não reconhecidas, têm sido descritas como agente causal e potencialmente transmissível. A secreção vaginal resultante é homogênea e pode conter bolhas. O pH vaginal está elevado acima do normal de 4,0 a 4,5. O acréscimo de hidróxido de potássio a 10% à secreção vaginal colocada em uma lâmina de microscópio ou no espéculo desencadeia o odor de amina, semelhante ao cheiro de peixe, gerando um "teste de odor" positivo, devido à síntese de aminas pelas bactérias anaeróbias. O exame da secreção vaginal à fresco revela a ausência de lactobacilos e sua substituição por aglomerados de cocobacilos. Algumas células epiteliais da vagina são recobertas por cocobacilos, obscurecendo suas bordas (*clue cell*) ou a aparência normalmente clara do citoplasma. São observados relativamente poucos polimorfonucleares (PMN), e a presença de grandes números de PMN na secreção vaginal de mulheres com VB sugere uma coinfecção, possivelmente tricomoníase ou cervicite bacteriana.

A VB não é necessariamente uma mudança benigna na microbiota vaginal. Ela está associada a um índice elevado de infecções do trato genital superior (endometrite, salpingite) e ocasionalmente com complicações na gestação, incluindo ruptura prematura das membranas e parto prematuro. No entanto, o tratamento de mulheres assintomáticas, com VB que não estão sob alto risco de parto prematuro, não parece conferir benefício. As mulheres com VB parecem ter risco aumentado para a aquisição de HIV. O tratamento é geralmente dirigido contra as bactérias anaeróbias e consiste em metronidazol ou clindamicina durante 7 dias. Uma dose oral única de metronidazol não é recomendada para VB por causa da elevada taxa de insucesso. A taxa de recidiva de VB é de cerca de 30%, e o tratamento de parceiros sexuais masculinos não oferece qualquer vantagem.

Candidíase

A candidíase vulvovaginal (Capítulo 346) é comum e ocorre mais frequentemente em mulheres em uso de antibióticos ou contraceptivos orais, que fazem com que espécies de *Candida* endógenas cresçam excessivamente sobrepujando a microbiota normal. As mulheres geralmente queixam-se de prurido vulvar e desconforto, acompanhados ou não de corrimento vaginal. A vagina geralmente mantém números normais de lactobacilos, assim o pH vaginal mantém-se normal, o que pode ser bastante útil na diferenciação entre a candidíase e outras infecções vaginais. Os lábios e as paredes da vagina podem estar eritematosos. Apesar de ser descrita classicamente como "coalhada", a secreção vaginal da candidíase, de maneira frequente, é fluida e dificilmente distingue-se de outras secreções. O material vaginal pode ser tratado com hidróxido de potássio a 10% para destruir outros elementos celulares e tornar mais fácil a visualização do fungo. Entretanto, o exame a fresco tem uma sensibilidade de apenas 50%, logo, mulheres com apresentação clássica devem ser tratadas mesmo se não forem observados elementos fúngicos.

Uma grande variedade antifúngicos tópicos está disponível (muitos sem receita

médica), e todos esses fármacos são aproximadamente igualmente eficazes, embora a taxa de cura com algumas terapias de dose única pareça ser menor do que com regimes mais longos. O fluconazol administrado em uma dose oral única de 150 mg se mostra altamente eficaz. A infecção por outras leveduras que não *Candida albicans* requer terapia mais prolongada. A CV recorrente é um problema para várias mulheres, e o manejo ideal ainda não foi definido. Infecção recorrente deve levar o clínico a considerar condições subjacentes como diabetes melito ou HIV. O tratamento dos parceiros sexuais de mulheres com candidíase não confere nenhum benefício.

Mulheres com infecção por *T. vaginalis* queixam-se de corrimento vaginal purulento e irritação vulvar. As paredes da vagina encontram-se vermelhas, e a vagina pode conter uma secreção excessiva, amarela ou verde, demonstrando grandes bolhas. A ectocérvice pode também estar inflamada ou ter micro-hemorragias puntiformes, causando o "colo de morango" patognomônico (colpite macularis). O pH vaginal está elevado, mas o teste do odor geralmente é negativo. O exame a fresco revela um grande número de leucócitos polimorfonucleares, bem como protozoários móveis, quase do mesmo tamanho que os leucócitos, com flagelos visíveis; organismos móveis podem ser identificados em cerca de dois terços dos casos. A terapia para tricomoníase requer metronidazol ou tinidazol, mas organismos resistentes são encontrados com uma frequência cada vez maior.

Cervicite

O diagnóstico de cervicite é sugerido por dor no exame bimanual, a inspecção visual revela inflamação, e/ou corrimento. O diagnóstico específico pode ser feito apenas pela detecção de micro-organismos do colo do útero. *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* têm tropismo pelo tecido cervical, enquanto outros patógenos (incluindo o HIV) podem aparentemente infectar os tecidos vaginais também.

Doença inflamatória pélvica

Todo ano, 250.000 a 500.000 mulheres desenvolvem salpingite nos Estados Unidos. *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, e *Mycoplasma* ascendem da cérvice para a cavidade uterina, gerando endometrite, e do útero para as tubas uterinas, causando salpingite. Os patógenos das DSTs causam alterações inflamatórias que permitem que os tecidos se tornem coinfectados com bactérias anaeróbias intestinais e vaginais. A salpingite por *Chlamydia* pode ser leve, e as pacientes não procuram tratamento médico. Alguns equipamentos intrauterinos estão associados a um risco elevado de salpingite, e alguns dados sugerem que o uso de duchas vaginais seja um fator predisponente.

O diagnóstico clínico da salpingite é estabelecido na presença de dor anexial durante o exame bimanual. Dor cervical, febre, leucocitose e velocidade de hemossedimentação elevada são, algumas vezes, observadas. O diagnóstico clínico é confirmado por laparoscopia em apenas cerca de 70% dos casos. A ultrassonografia transvaginal ou a tomografia computadorizada geralmente são úteis na definição da causa de síndromes pélvicas dolorosas. Gestantes com evidência de salpingite devem ser hospitalizadas. Aproximadamente 15% dos episódios iniciais de salpingite têm como complicação a

infertilidade, e cerca de 75% dos casos de infertilidade ocorrem após três ou mais episódios. A gravidez ectópica e os abscessos tubo-ovarianos são complicações de longo prazo da salpingite.

Prevenção

As DSTs são evitáveis.[2] O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda cinco estratégias como base para um programa de prevenção eficaz: (1) educação e aconselhamento de indivíduos em risco para motivar a adoção de um comportamento sexual mais seguro; (2) identificação de indivíduos infectados assintomáticos e dos indivíduos sintomáticos que não procuram serviços de tratamento e de diagnóstico; (3) diagnóstico e tratamento rápidos e efetivos dos indivíduos infectados; (4) avaliação, tratamento e aconselhamento dos parceiros sexuais expostos; e (5) vacinação pré-exposição de indivíduos em risco para DSTs preveníveis por vacinas.

Abstinência e Monogamia

A abstinência sexual ou estar em uma relação duradoura e mutuamente monogâmica com um parceiro não infectado são as maneiras mais confiáveis de evitar as DSTs. A abstinência deve ser recomendada durante o tratamento de uma DST e para qualquer um que queira evitá-las e a gestação indesejada. Ambos os parceiros devem ser testados para DSTs, incluindo HIV, antes de iniciarem as relações sexuais.

Métodos de Barreira

Quando usados consistentemente e de forma correta, os preservativos masculinos de látex são efetivos na prevenção da transmissão sexual da infecção pelo HIV e podem reduzir o risco de outras DSTs (p. ex., gonorreia, clamídia e tricomoníase). Entretanto, como os preservativos não cobrem todas as áreas expostas, é mais provável que eles sejam mais efetivos na prevenção de infecções transmitidas por secreções de superfícies mucosas (p. ex., gonorreia, clamídia, tricomoníase e HIV) que na prevenção daquelas transmitidas pelo contato pele-pele (p. ex., HSV, HPV, sífilis e cancroide). A falha do preservativo masculino resulta, mais frequentemente, do uso inconsistente ou incorreto, do que da ruptura do preservativo. Preservativos de poliuretano ou de outros materiais sintéticos podem ser usados por pessoas com alergia ao látex. Há menos informação disponível sobre o efeito de preservativos femininos na incidência das DSTs. Embora capas cervicais e diafragmas cubram o colo do útero, há pouca evidência de que eles possam prevenir as DSTs ou HIV.

Circuncisão

A circuncisão masculina reduz a suscetibilidade da mucosa ao HIV e patógenos de DSTs. A circuncisão reduz a aquisição de HIV em mais de 50% e parece reduzir a aquisição de DSTs virais, incluindo HSV-2 e HPV.[3]

Aconselhamento

O aconselhamento é essencial para indivíduos com DSTs. Aconselhamento interativo, apresentações de vídeo, grupos de apoio e outros formatos que enfatizam o uso correto do preservativo têm reduzido a incidência de infecções subsequentes entre pacientes de clínicas de DSTs e adolescentes. Ensaios clínicos randomizados demonstram que o aconselhamento de redução de risco estruturada pode reduzir a incidência de infecções em 25% a 40% em algumas populações de clínicas de DSTs. A testagem do HIV é precedida por uma sessão de aconselhamento, mas existe pouca evidência do benefício preventivo desta comunicação.

Serviços de Parceiros

A detecção de uma DST exige consideração dos parceiros sexuais do indivíduo infectado, já que estes podem ter doença grave e não detectada. Além disso, na ausência de tratamento do parceiro, a reinfecção do caso índice pode ser esperada.[4] A probabilidade de que um parceiro sexual também esteja infectado reflete a eficiência da transmissão dos patógenos das DSTs, como descrito anteriormente. Por exemplo, a maioria dos homens com uretrite gonocócica infecta suas parceiras, enquanto apenas cerca de metade dos pacientes com infecção pelo HIV infecta seus parceiros; parceiros que diferem em termos de DSTs ou infecção pelo HIV são referidos como “discordantes”.

Os parceiros sexuais podem ser comunicados diretamente pelo indivíduo infectado ou por profissionais de saúde, às vezes através de rastreamento pró-ativo dos contatos. Em geral, depender do indivíduo infectado é uma forma menos confiável de assegurar o tratamento dos parceiros. No entanto, em muitos estados americanos é legal prosseguir na assistência, fornecendo ao paciente infectado o tratamento adequado para o seu ou sua parceiro(a). A assistência rápida do parceiro parece funcionar bem para o tratamento de infecções por gonorreia e clamídia.

Intervenções de Pré-exposição

A vacinação pré-exposição é um dos métodos mais efetivos para a prevenção da transmissão de certas DSTs. Por exemplo, como a infecção pelo vírus da hepatite B é frequentemente transmitida sexualmente, a vacinação para hepatite B é recomendada para todos indivíduos não vacinados que apresentem outra DST. Além disso, a vacina contra hepatite A é recomendada para homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas (injetáveis ou não injetáveis). Vacinas para o HPV estão atualmente disponíveis para ambos os sexos.[5]

Agentes antirretrovirais estão em desenvolvimento para prevenir a aquisição do HIV. Antivirais tópicos são considerados “microbicidas” e podem ser usados na forma de gel ou como anéis cervicais de liberação lenta. Antirretrovirais orais são considerados na profilaxia pré-exposição. Ensaios clínicos para avaliar o antirretroviral tenofovir, ou tenofovir mais emtricitabina estão em andamento.

Profilaxia Pós-exposição

Após exposição sexual consensual ou não consensual, uma variedade de DSTs pode ser

prevenida com antibióticos empíricos. A prevenção da aquisição do HIV requer que vários agentes antirretrovirais sejam usados em combinação durante 28 dias.

Contracepção

Todos os métodos de controle de natalidade podem influenciar a aquisição e o desfecho de uma DST. Além disso, a própria gestação (na ausência de contracepção eficaz) contribui para aquisição de DSTs, afetando a saúde da gestante e do recém-nascido. Dessa forma, o manejo de DSTs exige considerações acerca da saúde reprodutiva de ambos parceiros, bem como questões de planejamento familiar.

Rumo a uma estratégia de manejo abrangente

Embora a maioria das DSTs seja autolimitada e prontamente tratada, o manejo integral e adequado do paciente com uma DST requer habilidade considerável. Primeiramente, a síndrome correta deve ser reconhecida, e uma decisão sobre testes específicos de diagnóstico deve ser tomada. Em segundo lugar, a terapia empírica deve ser fornecida e suficientemente ampla para assegurar a cura ou reduzir a duração da doença. Em terceiro lugar, o clínico é obrigado a procurar outras DSTs de impacto em termos de saúde pública ou individual. Em quarto lugar, o clínico deve lidar com os parceiros sexuais do paciente, seja referenciando-os ou tratando-os. Em quinto lugar, o paciente precisa de aconselhamento e medidas preventivas coadjuvantes, quando apropriadas. Tais medidas podem incluir a vacinação para hepatite B ou HPV ou antibióticos para prevenir outras DSTs, como sífilis no período de incubação ou HIV.

Grau A

1. Workowski, K. A., Berman, S., Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *2010. MMWR Recomm Rep*. 2010; 59:1–110.
2. Mena, L. A., Mroczkowski, T. F., Nsuami, M., et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium* positive urethritis in men. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1649–1654.
3. Tobian, A. A., Serwadda, D., Quinn, T. C., et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009; 360:1298–1309.
4. Centers for Disease Control, Prevention. Recommendations for Partner Services Programs for HIV Infection, Syphilis, Gonorrhea, and Chlamydial Infection. *MMWR*. 2008; 57(RR09):1–63.
5. Koutsky, L. A., Ault, K. A., Wheeler, C. M., et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002; 347:1645–1651.

Leituras sugeridas

Jaiyeoba, O., Lazenby, G., Soper, D. E. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9:61–70. *Análise do tratamento ambulatorial para pacientes apropriados e hospitalar para os casos graves.*

Wetmore, C. M., Manhart, L. E., Wasserheit, J. N. Randomized controlled trials of interventions to prevent sexually transmitted infections: learning from the past to plan for the future. *Epidemiol Rev*. 2010; 32:121–136. *Análise abrangente incluindo intervenções comportamentais, microbicidas vaginais, vacinas, serviços para parceiros, barreiras físicas e circuncisão masculina.*

No Brasil

As Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) são infecções comuns e representam importante desafio para a saúde pública por resultarem em infertilidade feminina e masculina, pelo potencial de transmissão vertical que leva a perdas gestacionais ou doença congênita e por aumentarem o risco de transmissão e aquisição da infecção pelo HIV, principalmente as DSTs que cursam com úlceras genitais. De fato, evidências apontam que o herpes genital, altamente prevalente no Brasil, pode ser responsável pela maior proporção de novas infecções pelo HIV. Em 1999, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que houvesse 10 a 12 milhões de casos novos de DSTs curáveis por ano no Brasil. Entre mulheres com infecções por gonorreia e/ou clamídia não tratadas, 10 a 40% desenvolvem doença inflamatória pélvica (DIP) e mais de 25%, infertilidade. As mulheres com antecedente de DIP apresentam maior risco de desenvolver gestação ectópica que contribui com mais de 15% das mortes maternas em países como o Brasil (OMS, 2004). Outra consequência das DSTs é o aparecimento de neoplasias, os carcinomas de colo uterino, de pênis e de ânus estão associados à infecção pelo HPV. Em estudo multicêntrico, realizado em seis capitais brasileiras (Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Goiânia, Fortaleza e Manaus) em 2004, encontrou-se uma prevalência de sífilis de 3,6%, de herpes (HSV2) de 39%, de gonorreia de 0,4%, de clamídia de 2,2% e de HPV de 36,2% entre mulheres sintomáticas. A prevalência de sífilis, herpes (HSV2), gonorreia, clamídia e HPV entre homens sintomáticos foram de 4,2%, 18,3%, 2,4%, 4,5% e 3,2%, respectivamente. Apesar de serem extremamente relevantes, as únicas DSTs de notificação compulsória no Brasil são: AIDS, HIV na gestante/criança exposta, sífilis na gestação e sífilis congênita. A ausência de sistema de notificação para as outras DSTs prejudica a visibilidade do problema e elaboração de estratégias de intervenção.

Bibliografia

Manual de Controle Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids, 4a edição, Brasília, DF, 2006.

Abordagem do viajante pré e pós-viagem

Paul Arguin

De acordo com a Organização Mundial do Turismo, aproximadamente 700 milhões de viagens internacionais são realizadas anualmente. Essa estimativa inclui viagens para países desenvolvidos e em desenvolvimento, localidades exóticas para férias, bem como viagens de negócios, de cunho governamental ou humanitário para regiões remotas do mundo. Os viajantes internacionais englobam uma ampla variedade de subgrupos únicos, incluindo crianças, idosos, imunodeprimidos, missionários, militares, imigrantes e refugiados. Alguns desses subgrupos podem ser particularmente vulneráveis a certos problemas durante a viagem e podem exigir um aconselhamento pré-viagem especializado. De fato, imigrantes de primeira e de segunda gerações residentes em países desenvolvidos, que retornam aos seus países de origem para visitar amigos e parentes, apresentam risco elevado de adquirir doenças infecciosas durante a viagem.

Assistência médica pré-viagem e avaliação dos riscos

As recomendações que consideram apenas o país de destino não são aplicáveis a todos. O melhor conselho relativo à saúde dos viajantes deve ser elaborado considerando tanto o indivíduo como seu itinerário. Desse modo, a prática da medicina de viagem tornou-se uma nova especialidade; os profissionais que podem atender a esse tipo de paciente incluem, principalmente, clínicos gerais, pediatras, médicos de assistência primária, de medicina da família, medicina de emergência e saúde ocupacional, bem como enfermeiros, assistentes e farmacêuticos. Esses profissionais da saúde revisam todo o itinerário em conjunto com o viajante para caracterizar, de forma ideal, os potenciais riscos e exposições ao longo da rota. Os riscos dependem da cidade de destino, do estilo da viagem, de atividades específicas, da duração da estadia, da altitude do destino e da época da viagem. O atual estado clínico do viajante também é importante. Problemas médicos prévios e atuais devem ser considerados, assim como devem ser consideradas as imunodeficiências, prescrições atuais, medicações em uso, vacinações prévias e gestação. É essencial determinar se o viajante apresenta comorbidades que poderiam afetar sua capacidade de completar o itinerário planejado ou alterar quaisquer medidas profiláticas.

Prevenção e redução do risco

Com base na avaliação do risco individual, os viajantes devem ser adequadamente

aconselhados e vacinados, orientados a respeito do uso de quimioprofilaxia ou do tratamento autoadministrado de certas doenças, como a malária e a diarreia dos viajantes, e informados sobre o benefício da adoção de medidas comportamentais que possam reduzir o risco de lesões, infecções e outros problemas relacionados à saúde. O aconselhamento específico também deve incluir informações sobre a limpeza das mãos. Esta é uma das práticas mais importantes na prevenção de doenças infecciosas em casa e durante uma viagem. Os viajantes devem lavar as mãos frequentemente com sabão e água ou utilizar outro produto de limpeza de base alcoólica para a remoção de potencial material infeccioso da pele, prevenindo, dessa forma, a transmissão de doenças. Por fim, todos os viajantes devem receber alguma orientação sobre o uso correto de medicações sintomáticas (além das medicações prescritas) que devem fazer parte de seu kit de saúde para a viagem: analgésicos e antipiréticos, medicamentos para gripe e cinetose, antiácidos, laxantes, protetor solar e repelente de inseto. A menos que os regulamentos de segurança exijam, os viajantes devem ser lembrados de manter esses kits consigo todo o tempo, não os colocando na bagagem despachada.

Alguns profissionais de saúde da assistência básica sentem-se confortáveis em oferecer conselhos relativos à saúde antes da viagem e são encorajados a aprender o básico. Entretanto, pacientes cujos itinerários são complexos ou que apresentam comorbidades devem consultar um especialista em medicina de viagem. Viajantes internacionais devem contatá-los pelo menos 4 a 6 semanas antes da partida para obter as vacinações e as medicações profiláticas, além das orientações pré-viagem. Viagens para países desenvolvidos (p. ex., Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Japão e Europa Ocidental) envolvem menores riscos do que viagens para países em desenvolvimento. Viajantes visitando áreas turísticas urbanas e hospedados em acomodações de primeira classe podem também apresentar um menor risco de exposição a doenças infecciosas. Assim, vacinas adicionais e medidas preventivas podem ser recomendadas para viajantes mais aventureiros.

Após a visita pré-viagem e durante o período que a antecede, os viajantes devem continuar a avaliar tanto seu estado de saúde como as condições de seu destino. É aconselhável que as pessoas adiem a viagem caso não estejam hígidas, em particular, se apresentarem uma doença febril. Postergando a viagem, pessoas que estejam doentes evitam emergências potenciais e são corteses com outros viajantes que podem não desejar se expor a alguém com doença transmissível. Os viajantes devem estar alertas para a ocorrência de quaisquer surtos de doenças, desastres naturais, instabilidade política ou outros eventos importantes em seus destinos internacionais. As notícias atualizadas sobre doenças de interesse internacional são colocadas na *homepage* da Saúde dos Viajantes do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), no endereço eletrônico www.cdc.gov/travel.

Prevenção de Lesões

A maioria dos guias de saúde para viagens internacionais concentra-se na prevenção de doenças infecciosas consideradas exóticas. Entretanto, as lesões, especialmente aquelas

causadas por colisões com veículos automotores, são as principais causas de morte evitável entre viajantes. Trauma por colisões com veículos automotores responde por 21 a 26% das mortes associadas a viagens. Os acidentes ocorrem mais frequentemente ao anoitecer, em condições climáticas ruins, nos cruzamentos, com veículos em alta velocidade, durante ultrapassagens e quando os motoristas envolvidos estão alcoolizados. Outros fatores – como a falha na adesão às medidas de segurança, incluindo o uso de cintos de segurança e capacetes – contribuem não apenas para o aumento no número de acidentes como também para o aumento das lesões. Os viajantes devem sempre tentar escolher veículos seguros, equipados com cintos de segurança e usá-los. Se o veículo tiver apenas duas rodas, o uso de capacete é imprescindível.

Proteção contra Mosquitos e Outros Artrópodes

Além de incômodas, as picadas de mosquitos e de outros artrópodes, como o carrapato, podem ser responsáveis pela transmissão de várias doenças infecciosas, muitas das quais estão associadas a itinerários específicos de viagem (p. ex., malária, dengue, encefalite japonesa e febre pela picada de carrapato africano). Por isso, independentemente do destino escolhido, os pacientes devem ser aconselhados a evitar as picadas de artrópodes. Medidas de prevenção de senso comum devem ser lembradas aos pacientes, tais como usar blusas de mangas compridas e calças, dormir embaixo de mosquiteiros impregnados com inseticidas, caso o ambiente não seja refrigerado, e usar os repelentes apropriados para insetos.

Para a prevenção da malária, o CDC recomenda o uso de um dos quatro repelentes de inseto aprovados pela U.S. Environmental Protection Agency, que são: DEET (*N*,*N*-dietil-*m*-toluamida), picaridina, óleo de eucalipto citriodora e IR3535. A eficácia e duração da proteção são afetadas por fatores como a temperatura, transpiração, exposição à água e remoção abrasiva. Em geral, maiores concentrações dos ingredientes ativos nesses repelentes proporcionam um maior tempo de proteção. Produtos com 10% ou menos de ingredientes ativos podem oferecer somente um tempo de proteção limitado, geralmente de 1 a 2 horas. No entanto, produtos que oferecem formulações de liberação sustentada ou liberação controlada (*i.e.*, microencapsulado) podem fornecer períodos de proteção mais longos. Notar que a eficácia do DEET tende a se estabilizar a cerca de 50%, portanto, concentrações maiores não são recomendadas. Independentemente de qual produto for utilizado, se os viajantes começarem a levar picadas de mosquitos, eles devem reaplicar o repelente de acordo com as instruções do rótulo ou deixar a área com insetos, se possível.

Para evitar a superexposição aos repelentes, esses produtos devem ser aplicados somente na pele exposta e não sob a roupa. Eles não devem ser aplicados em mucosas ou aplicados em espaços fechados. Os pais devem também aplicar o repelente nas crianças menores em vez de permitir que elas façam isso sozinhas. Além disso, certos repelentes para insetos, como os contendo permetrina, também são recomendados para uso em roupas de cama, sapatos, mosquiteiros e equipamentos de acampamento. As roupas de cama impregnadas com permetrina repelem e matam carrapatos, mosquitos e outros artrópodes e esse efeito se mantém após repetidas lavagens, devendo ser o repelente

reaplicado após cinco lavagens.

Imunizações

As imunizações para viagens internacionais podem ser categorizadas como de rotina, recomendadas e obrigatórias (Tabela 294-1). As vacinações de rotina são as de infância e de adultos, recomendadas para todas as pessoas, independentemente da viagem. As vacinações recomendadas são aquelas prescritas de acordo com o risco do viajante para infecção. As vacinações obrigatórias são aquelas necessárias para cruzar fronteiras internacionais, exigidas pelos regulamentos internacionais de saúde ou por países específicos. As informações específicas sobre a administração das vacinas estão presentes nas respectivas embalagens e devem ser consultadas antes da administração de qualquer vacina. É responsabilidade do profissional de saúde certificar-se de que o viajante não é alérgico aos componentes da vacina. Múltiplas vacinas podem ser administradas ao mesmo tempo em diferentes locais, dependendo da tolerância do paciente. Vacinas de vírus vivos devem ser administradas simultaneamente ou com intervalo de quatro semanas para evitar interferência na resposta imunológica.

Tabela 294-1

Vacinas que podem ser indicadas para viajantes*

VACINAS DE ROTINA: RECOMENDADAS INDEPENDENTEMENTE DA VIAGEM	
Tétano, difteria e coqueluche (dT ou dTpa)	A cada 10 anos. Também é recomendado aplicar um reforço de toxoide tetânico, diftérico e pertussis acelular (dTpa) uma única vez, em substituição à vacina dT.
Sarampo, caxumba e rubéola (SCR)	Pessoas que não têm duas doses documentadas, se nascidas após 1956
Varicela	Pessoas sem evidência de infecção ou vacinação anterior
Papilomavírus humano	Mulheres entre 11 e 26 anos
Pneumocócica	Pessoas mais velhas e com doença crônica, caso não estejam vacinadas apropriadamente
Vírus da varicela-zóster	Pessoas com 60 anos ou mais
VACINAS RECOMENDADAS: PRESCRITAS SE A VIAGEM APRESENTAR RISCO DE EXPOSIÇÃO	
Hepatite A	Primeira dose antes da viagem para países em desenvolvimento; segunda dose de 6 a 12 meses depois
Hepatite B	Série de três doses para as pessoas com indicações ou risco de exposição
Influenza	Viagem em qualquer época do ano, especialmente para as latitudes tropicais
Encefalite japonesa	Viagem para áreas rurais do sudeste Asiático com grande exposição ambiental
Doença meningocócica	Viagem para o cinturão da meningite da África subsaariana durante a estação de estiagem ou para áreas com surtos
Poliomielite	Dose única de reforço para o adulto em viagem para países onde a doença existe ou onde surtos ocorreram recentemente
Raiva	Viagem para países onde a raiva é comum e a exposição a animais é antecipada
Febre tifoide	Viagem para países em desenvolvimento
Febre amarela	Viagem para zonas endêmicas de febre amarela na África subsaariana e América do Sul, a menos que contraindicada (idade avançada, doença do timo)
VACINAS EXIGIDAS: EXIGIDAS PELOS REGULAMENTOS INTERNACIONAIS DE SAÚDE OU PAÍSES ESPECÍFICOS PARA CRUZAR FRONTEIRAS INTERNACIONAIS	
Vacina meningocócica	Viagem para Arábia Saudita durante as peregrinações para Hajj e Umrah
Febre amarela	Viagem para países onde a vacinação é exigida pelos regulamentos internacionais de saúde, a menos que seja dispensada por contraindicações médicas por um centro de vacinação oficial. Primeira dose pelo menos 10 dias antes do embarque, administrada por um Centro de Vacinação para a Febre Amarela da Organização Mundial da Saúde e documentada em um certificado internacional de vacinação que deverá ser portado pelo viajante

*As recomendações de vacina continuam a evoluir, portanto sempre verifique o site http://wwwnc.cdc.gov/travel para a recomendação mais recente para os viajantes e outras informações a respeito de indicações, contraindicações, dosagem e efeitos colaterais.

Imunizações de Rotina

Uma consulta pré-viagem é uma excelente oportunidade para atualizar as imunizações de rotina, especialmente porque os adultos, com frequência, não as mantêm em dia. O CDC recomenda que a maioria dos adultos receba uma dose da vacina com os toxoides tetânico e diftérico (dT) a cada 10 anos; receba duas doses registradas da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) (se nascido após 1956) e apresente evidências de infecção prévia ou vacinação para varicela. Finalmente, a visita pré-viagem também é uma grande oportunidade para a aplicação de vacinas adicionais de rotina, como a da coqueluche (dTpa), papilomavírus humano (HPV), varicela-zóster vírus e vacina pneumocócica para pacientes aos quais estas vacinas seriam recomendadas, mas ainda não as receberam.

Imunizações Recomendadas

Hepatite A

A hepatite A (Capítulo 150), transmitida por meio do alimento ou da água contaminados ou ainda pelo contato íntimo com outra pessoa infectada, é uma das mais frequentes doenças relatadas preveníveis por vacina e relacionadas com viagens. Em 2006, nos Estados Unidos, entre os casos para os quais foram coletadas informações sobre exposições durante o período de incubação, o fator de risco mais frequentemente identificado para a hepatite A foi viagem internacional (responsável por 15% do número total de pacientes). Geralmente não fatal, a infecção aguda pela hepatite A pode resultar em semanas de trabalho perdido e em repatriação precoce dos viajantes. A vacina para hepatite A está indicada para a maioria dos viajantes com destino a países em desenvolvimento, a menos que eles sejam sabidamente imunes. Uma dose deve ser administrada antes da viagem; uma segunda dose de 6 a 12 meses mais tarde aumenta a proteção a longo prazo. Antes da introdução da vacina para hepatite A, injeções de imunoglobulina eram utilizadas para conferir uma proteção em curto prazo contra a hepatite A. Elas ainda são recomendadas para crianças menores de 1 ano.

Hepatite B

A hepatite B (Capítulo 150) é transmitida através de sangue ou de líquidos corporais infectados, tem uma taxa de mortalidade igual a 1% e pode resultar em infecção crônica em até 5% dos adultos. Quase um quarto dos viajantes internacionais apresenta indicações para a vacina contra a hepatite B, incluindo o risco ocupacional de exposição ao sangue e fluidos corporais ou um histórico de doença sexualmente transmissível, e 10% dos viajantes são expostos a situações que seriam consideradas como de alto risco para a infecção de hepatite B durante a viagem. Entretanto, menos de um terço das pessoas que deveriam ser imunizadas contra a hepatite B recebe a série completa de três doses pré-viagem. Os viajantes deveriam ser aconselhados a evitar comportamentos de alto risco para a aquisição de hepatite B, embora seja difícil identificar viajantes em risco nos encontros antes da viagem. Os viajantes a caminho de áreas com níveis intermediários a altos de transmissão de hepatite B endêmica devem receber a série de três doses. O esquema usual para essa vacina é uma dose em 0, 1 e 6 meses,

frequentemente não completo pelos viajantes de última hora. Há também os esquemas acelerados com doses em 0, 7 e 14 dias. No entanto, eles não foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA). O CDC recomenda que pessoas que receberam o esquema acelerado também devam receber uma dose 6 meses após o início da série para promover imunidade a longo prazo. Estão disponíveis também vacinas combinadas para hepatites A e B.

Influenza

Recentemente, a situação da influenza tornou-se mais complicada. Não é mais apropriado considerar essa uma única entidade com um único conjunto de recomendações de prevenção para os viajantes. Deve-se considerar a prevenção da influenza sazonal, os agrupamentos de longa duração de influenza aviária H5N1 e influenza pandêmica como a nova influenza A H1N1, que surgiu em 2009. A influenza sazonal tende a circular predominantemente nos meses de inverno nos hemisférios norte e sul e no decorrer do ano nas latitudes tropicais. Dessa forma, todos os viajantes, especialmente aqueles com comorbidades, deveriam ser considerados candidatos à vacinação contra influenza. Os viajantes que visitam as áreas com surtos ativos de influenza aviária H5N1 são advertidos para evitar contato direto com aves vivas, especialmente em locais como fazendas ou avícolas. No caso de um vírus circulante de influenza pandêmico, orientação específica sobre medidas de prevenção apropriadas será rapidamente desenvolvida e promulgada por autoridades nacionais e internacionais de saúde, incluindo as recomendações sobre a vacinação.

Encefalite Japonesa

A encefalite japonesa (Capítulo 391) é transmitida por mosquitos infectados nas áreas rurais do sudeste e leste Asiático. Os viajantes para áreas endêmicas expostos intensamente ao ambiente rural, como campistas e indivíduos que viajam por intermédio de caronas, devem considerar uma série da vacina e a adoção rigorosa de medidas a fim de evitar as picadas. Para pessoas com 18 anos ou mais, uma nova vacina derivada de cultivo celular de duas doses tornou-se o padrão. Para pessoas com menos de 18 anos, a vacina derivada de cérebro de camundongo de três doses ainda está disponível.

Doença Meningocócica

O “cinturão da meningite”, localizado na África Subsaariana, estende-se de Mali até a Etiópia e apresenta aumento, de forma regular, das taxas de transmissão de *Neisseria meningitidis* (Capítulo 306) durante a estação de estiagem, que é geralmente de dezembro até junho. Os viajantes para áreas onde exista surto de doença meningocócica e aqueles viajando para o cinturão de meningite na África Subsaariana durante a estação seca deveriam receber uma das duas vacinas meningocócicas quadrivalentes (A, C, Y e W-135) que estão atualmente disponíveis: a vacina polissacarídica e a conjugada.

Poliomielite

O esforço pela erradicação global da pólio reduziu, para apenas alguns, o número de

países com transmissão: Afeganistão, Paquistão, Índia e Nigéria. Entretanto, surtos ocasionais de pólio (Capítulo 423) ainda ocorrem em países que previamente haviam erradicado essa doença. Uma dose única de reforço da vacina é recomendada para os viajantes adultos com destino a esses países.

Raiva

A raiva é uma doença fatal transmitida pela mordida de mamíferos infectados; todavia, estratégias efetivas de proteção estão disponíveis. Uma série de três doses de vacina pré-exposição está indicada para viajantes que possuem maior probabilidade de se expor a animais, como os cachorros de rua em países onde ocorre a transmissão de raiva e o acesso a terapias específicas antirrábicas, incluindo a imunoglobulina para a raiva humana e vacinas produzidas em culturas de células, podem não estar prontamente disponíveis. Viajantes que ficarão períodos prolongados em ambientes abertos – como os andarilhos, exploradores de cavernas e crianças pequenas – são exemplos de pessoas que apresentam risco maior de exposição à raiva. Os profissionais de saúde devem aconselhar os viajantes quanto ao comportamento apropriado com relação aos animais de rua, selvagens ou domesticados, cujos status vacinal sejam desconhecidos, para tentarem evitar a exposição à raiva. Viajantes devem ser orientados a evitar o contato com esses animais, não alimentá-los ou manipulá-los. No caso de uma mordedura do animal, todos os viajantes devem ser instruídos a procurar a profilaxia adequada pós-exposição à raiva. Pessoas previamente não imunizadas deverão receber o esquema completo pós-exposição, incluindo a vacina e a imunoglobulina para raiva. É importante compreender que as pessoas que receberam o esquema pré-exposição devem receber duas doses de vacina da raiva em caso de serem mordidas por um animal suspeito. Os profissionais de saúde devem ser fortemente desencorajados a não concluir esses esquemas já estabelecidos de pré e pós-exposição em uma tentativa de reduzir custos ou para a conveniência do viajante.

Desde 2007, os Estados Unidos têm experimentado uma limitação no fornecimento de vacinas antirrábicas. Para garantir a disponibilidade suficiente da vacina para uso pós-exposição, a vacina de pré-exposição não tem sido disponibilizada para os viajantes internacionais. Dessa forma, deveria ser aumentada a ênfase da orientação aos viajantes sobre a importância de se evitar a mordida do animal e os passos corretos a serem tomados caso eles sejam expostos à raiva durante a viagem.

Febre Tifoide

No mundo, 22 milhões de casos de febre tifoide resultam, anualmente, em 200.000 mortes (Capítulo 316). Nos Estados Unidos, cerca de 400 casos associados a viagens são relatados a cada ano, a maioria entre viajantes visitando amigos e parentes e retornando de seus países de origem. Embora a febre tifoide seja uma infecção bacteriana tratável, a prevenção é preferível devido ao aumento crescente das taxas de resistência aos antibióticos utilizados. Viajantes com destino a certos países em desenvolvimento devem ser vacinados contra a febre tifoide com um dos dois tipos de vacina disponíveis: a vacina oral viva (Ty21a) ou a vacina injetável inativa (Polissacarídeo capsular Vi).

Febre Amarela

A febre amarela (Capítulo 389) é transmitida pela picada de mosquitos infectados na África Subsaariana e região tropical da América do Sul, onde ela é endêmica e intermitentemente epidêmica. Todas as pessoas viajando para zonas endêmicas de febre amarela, que não apresentem contraindicações, deveriam ser imunizadas com a vacina de vírus vivo atenuado. Em casos raros, porém graves, síndromes similares à febre amarela se desenvolvem após o uso dessa vacina; esses eventos adversos são caracterizados como doenças viscerotrópicas ou neurotrópicas. A idade acima dos 60 anos e antecedente pessoal de doença do timo são fatores de risco independentes para o desenvolvimento desses eventos adversos graves, porém raros. As pessoas com contraindicações devem reconsiderar seus itinerários de viagem. Se optarem por viajar para áreas endêmicas de febre amarela, apesar das contraindicações, devem ser muito vigilantes em suas medidas para evitar as picadas.

Imunizações Necessárias

Meningite Meningocócica

A vacinação contra a doença meningocócica não é uma exigência para entrada em país algum, exceto para viajantes cujos destinos sejam Meca (Arábia Saudita) durante a peregrinação anual para Hajj e Umrah.

Febre Amarela

Além da vacinação para a proteção do viajante, a vacina contra febre amarela pode ser uma exigência para a entrada em alguns países, como ressaltado nos Regulamentos Internacionais de Saúde. A vacinação torna-se válida após 10 dias da inoculação primária e deve ser administrada em um Centro de Vacinação da Febre Amarela aprovado pela Organização Mundial de Saúde. O recibo da vacina deve ser documentado em um certificado internacional de vacinação, que deve ser carregado com o passaporte. Nos Estados Unidos, um registro nacional desses provedores está disponível no site do CDC em wwwnc.cdc.gov/travel/yellow-fever-vaccination-clinics-search.aspx. Pessoas com contraindicações à vacina devem receber uma carta de dispensa portando o selo oficial do provedor da vacina para febre amarela.

Proteção contra Malária

Até 30.000 viajantes de países industrializados adquirem malária anualmente (Capítulo 353). Em média, 1.400 casos de malária (incluindo cerca de quatro fatalidades) são diagnosticados nos Estados Unidos e relatados para o CDC todos os anos. O CDC também mantém frequentemente uma lista de cada país com recomendações regionais ou territoriais para a prevenção da malária. Todos os viajantes para países com malária endêmica devem ser aconselhados a evitar as picadas de mosquito por meio do uso apropriado de repelentes e de mosquiteiros. Uma avaliação de risco individual deve ser realizada para cada viajante, levando em consideração não apenas o país de destino como

também o itinerário detalhado, incluindo as cidades específicas, os tipos de acomodação, a estação do ano e o tipo de viagem. Além disso, condições como gravidez ou presença de resistência ao medicamento antimalárico no destino podem modificar a avaliação do risco. Dependendo do nível do risco, pode ser apropriado recomendar as medidas para evitar apenas o mosquito ou as medidas para evitar o mosquito e a quimioprofilaxia. Dependendo do destino, várias opções medicamentosas estão disponíveis, o que facilita a prescrição. Para viajar para as regiões com *Plasmodium vivax* predominante, a primaquina pode ser usada para a profilaxia (contanto que a pessoa não tenha deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase). Para os viajantes com destino a áreas em que a resistência à cloroquina *não* foi relatada, a profilaxia recomendada é a cloroquina. Para as áreas com resistência à cloroquina, o CDC recomenda atualmente a mefloquina, a doxiciclina ou a combinação do atovaquone/proguanil como alternativas equivalentes. A escolha entre um e outro é baseada nos efeitos colaterais, no custo e na duração da viagem.

Os viajantes também devem ser alertados a respeito de tentarem adquirir tratamento para malária em território estrangeiro, tanto por razões de custo como de conveniência. Medicamentos com fonéticas similares, tais como Malarone, Malasone ou Maloprim, não contêm os mesmos princípios ativos. Além disso, os medicamentos falsificados que contêm menores quantidades ou nenhuma quantidade do princípio ativo indicado na embalagem são altamente prevalentes em muitos países em desenvolvimento. Os viajantes também devem ser orientados e alertados sobre os sintomas compatíveis com malária após o retorno, a fim de procurar assistência médica e tratamento imediato se indicado.

Diarreia dos Viajantes

A doença diarreica se manifesta em cerca de 50% dos viajantes para países em desenvolvimento, com uma duração média, se não tratada, de aproximadamente quatro dias. Todos os viajantes devem ser instruídos quanto às formas de evitar a doença transmitida pela comida e água. Embora a doença diarreica seja, às vezes, muito difícil de evitar, deve-se ensinar os viajantes a realizar, quando possível, escolhas seguras para reduzir a chance de adquirir doença transmitida por alimento ou pela água. Eles devem evitar água da torneira ou gelo feito com essa água e dar preferência a bebidas que tenham sido fervidas ou armazenadas em recipientes selados, como água engarrafada e itens carbonatados. Escolher alimentos recém-preparados em vez de comê-los em bufês também é uma escolha mais segura.

Apesar dos esforços, frequentemente, a diarreia ocorre e deve-se ensinar aos viajantes o manejo apropriado da situação por meio da ingestão de líquidos em abundância, para evitar a desidratação, e do controle dos sintomas com o uso de sintomáticos, como subsalicilato de bismuto ou loperamida. Os cuidados-padrão atuais incluem também a prescrição de antibiótico com a finalidade de tê-lo prontamente disponível para ser usado quando for necessário tratar um caso de diarreia de classificação moderada a grave durante a viagem. As fluorquinolonas são geralmente usadas para o tratamento autoadministrado da diarreia, embora a azitromicina esteja sendo usada pelos viajantes

com destino a áreas que apresentam altas taxas de resistência às fluorquinolonas (p.ex., partes do sudeste da Ásia) e para tratamento de crianças e mulheres grávidas.

Cuidados após a viagem

Os viajantes podem ser expostos a uma variedade de patógenos e de riscos tanto exóticos como mundanos. Aproximadamente metade dos viajantes experimentará algum problema de saúde durante a viagem. De maneira geral, durante uma viagem internacional, 5 a 8% dos viajantes buscam atenção médica, alguns necessitando evacuação médica de emergência. Os médicos que examinam os viajantes após seu retorno deveriam estar cientes de que a maioria das doenças diagnosticadas ao longo do período pós-viagem não está necessariamente relacionada com a viagem. Entretanto, os profissionais deveriam também ser capazes de reconhecer, nos viajantes que retornam, síndromes importantes que possam estar relacionadas com a viagem e que necessitem de tratamento imediato ou encaminhamento para tratamento definitivo. Uma anamnese cuidadosa, incluindo uma revisão do itinerário da viagem e das exposições específicas (p.ex., picadas de insetos, contato sexual sem proteção e consumo de água não tratada), é o primeiro passo essencial. Os problemas de saúde mais frequentes nos viajantes, em seu retorno, são a diarreia crônica, os *rashes* cutâneos e as infecções respiratórias. Embora os distúrbios gastrintestinais sejam os problemas mais comuns, a febre é o mais sério. A febre em um viajante proveniente de uma região com malária endêmica deve ser avaliada prontamente para que o tratamento antimalárico específico possa ser iniciado de forma rápida, se indicado. Por fim, certos viajantes com estadias prolongadas devem ser avaliados por um especialista em medicina de viagem ou em medicina tropical ao retornarem para a avaliação de situações que possam ser assintomáticas, como a esquistossomose ou a estrongiloidíase.

Leituras sugeridas

Ansart, S., Perez, L., Thellier, M., et al. Predictive factors of imported malaria in 272 febrile returning travelers seen as outpatients. *J Travel Med*. 2010; 17:124–129. *Na França, a malária representou 56% dos casos, com outras causas importantes sendo enterite bacteriana, pneumonia bacteriana, celulite infecciosa, pielonefrite, prostatite, dengue, infecção viral primária e tuberculose.*

Centers for Disease Control and Prevention. *Health Information for International Travel, 2010*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2010. *Também conhecido como "O Livro Amarelo," este texto é atualizado a cada dois anos e é considerado a fonte "padrão-ouro" das diretrizes de prevenção para a saúde dos viajantes internacionais.*

Centers for Disease Control and Prevention. Travelers' health website. http://wwwnc.cdc.gov/travel. Accessed March 3, 2011. *Uma fonte atualizada de informações sobre a saúde na viagem, que permite buscas através de doença e região geográfica, bem como notícias oportunas relacionadas à viagem, como informações sobre surtos de doenças ou escassez de vacinas.*

Mirzaian, E., Durham, M. J., Hess, K., et al. Mosquito-borne illnesses in travelers: a review of risk and prevention. *Pharmacotherapy*. 2010; 30:1031–1043. *Considerações gerais.*

Ravel, A., Nesbitt, A., Marshall, B., et al. Description and burden of travel-related cases caused by enteropathogens reported in a Canadian community. *J Travel Med*. 2011; 18:8–19. *As principais causas foram campylobacter, salmonela e giardia, com cerca de 40% dos casos apresentando sintomas antes do retorno.*

No Brasil

A prática da medicina de viagem no Brasil ainda é bem incipiente, porém já existe desde meados da década de 1990. É uma atividade em expansão nos últimos anos, sendo ainda poucos os serviços de referência até o momento.

A frequência de viajantes brasileiros com destinos internacionais e também nacionais é crescente, assim como a complexidade dos itinerários e das condições clínicas dos viajantes (principalmente idosos, imunodeprimidos, gestantes e crianças), levando a um aumento na procura por serviços especializados. No entanto, a grande maioria dos viajantes brasileiros ainda não está acostumada a procurar por esse tipo de serviço antes de viajar. Tal atendimento seria importante mesmo para viagens nacionais, levando em conta que o Brasil é um país heterogêneo, com diferentes ecossistemas, condições climáticas, sociais e distribuição de doenças infecciosas.

Um exemplo disso é a distribuição da malária no país, que tem 99,9% dos casos transmitidos na região Amazônica. Já em relação à febre amarela, houve um aumento das áreas com recomendação de vacina, nos últimos anos, devido à expansão da circulação viral no país.

Vale salientar a importância da vacinação no atendimento pré- viagem, lembrando que o Brasil apresenta calendário vacinal distinto do apresentado. Vacinas específicas para viajantes normalmente seguem as normas da OMS, uma vez que não há no país um calendário específico para esse público.

Bibliografia

Disponível em: www.saude.gov.br/bvs (para consulta dos manuais de tratamento para malária e dos calendários atualizados de vacinação da criança, adolescente, do adulto, idoso e da população indígena no Brasil, além de orientações quanto às áreas de recomendação de vacina de febre amarela). Acessado em 18/09/201225/04/2009.

Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes. Brasília; Ministério da Saúde; 2008 (Disponível em: www.saude.gov.br.)

Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br (busca de serviços especializados em orientação pré-viagem). Acessado em 18/09/2012. Disponível em: www.who.int/ith/en (contém informações gerais para os viajantes).

Igreja, R. P. Medicina de Viagem: uma nova área de atuação para o especialista em Doenças Infecciosas e Parasitárias. *Rev Soc Bras Med Trop*. Jul 2003; 36(4):539–540. [(histórico sobre a medicina de viagem no Brasil)].

Lo, S. C., et al. Vacinação dos viajantes: experiência do ambulatório dos viajantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop*. set-out, 2008; 41(5):474–478.

Quimioterapia antibacteriana

George L. Drusano and William A. Craig

Os antibióticos foram classificados como "drogas milagrosas" desde sua apresentação e transformaram nossas expectativas a respeito do resultado da infecção. Mais recentemente, eles tornaram-se a espinha dorsal da medicina intervencionista moderna. As barreiras que não eram para ser ultrapassadas,foram. Cateteres foram inseridos nas veias e artérias, na bexiga e na árvore traqueal. Essas intervenções apoiam o paciente gravemente doente, mas também dão acesso às bactérias para áreas normalmente estéreis. As terapias para o câncer e para a doença autoimune normalmente deixam os pacientes gravemente imunossuprimidos. As infecções bacterianas em tais pacientes são graves e, quando não tratadas, ou tratadas tardiamente, na maioria das vezes resultam em morte. Os agentes antibacterianos permitem o suporte crítico para salvar a vida desses pacientes.

O que está claro é que o uso excessivo e errôneo de antibióticos permitiu que muitos patógenos desenvolvessem resistência aos medicamentos. O *Staphylococcus aureus* multirresistente tornou-se uma praga tanto no hospital quanto na comunidade. As β-lactamases de espectro estendido e as enzimas carbapenemases da *Klebsiella pneumoniae* têm mediado resistência a muitos de nosso agentes β-lactâmicos mais potentes e de amplo espectro, incluindo os carbapenens. Consequentemente, é importante compreender os princípios da quimioterapia antibacteriana para obter os melhores resultados clínicos para os pacientes, mas também, em um sentido mais amplo, para diminuir a probabilidade do surgimento da resistência e manter a potência dos medicamentos que normalmente usamos em nosso arsenal terapêutico.

Escolha do antibiótico, dose do antibiótico e programação para otimizar o resultado clínico

Como ocorre em toda a medicina clínica, uma anamnese e um exame físico bem feitos são essenciais para a tomada de decisão apropriada e para o alcance de resultados terapêuticos ideais em pacientes com infecções. O segredo para escolher o medicamento correto, a dose e a posologia é o reconhecimento de que uma infecção existe. O próximo passo é documentar onde a infecção está e, em seguida, identificar os organismos dominantes presentes em cada local de infecção. O próximo passo é determinar se há quaisquer fatores de risco que possam prever a presença de patógenos resistentes ao medicamento.

Como exemplo, sabemos que a pneumonia adquirida na comunidade é provocada por certos patógenos tradicionais. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* e, talvez, *Moraxella catarrhalis* são os patógenos bacterianos "clássicos" associados a essa entidade. Os patógenos "atípicos" como espécies de *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae* também podem ser vistos. Por outro lado, as infecções intra-abdominais são dominadas pela *Escherichia coli* e por outras Enterobacteriaceae e organismos anaeróbios como a espécie *Bacteroides*. Como consequência, é importante compreender os patógenos dominantes presentes em diferentes locais de infecção, de modo que o melhor medicamento ou a melhor combinação de medicamentos seja escolhido para tratar a infecção.

Conhecer a fonte da infecção também é crítico porque os medicamentos penetram de maneira diferente em espaços diferentes. Classicamente, a penetração é menor nos espaços onde há zonas de oclusão (ou *tight junctions*), como o sistema nervoso central, o olho e a próstata. De maneira geral, a penetração de muitas classes de agentes antibacterianos é bastante boa nos locais de infecção complicada da pele e de estrutura da pele. O que não é muito valorizado são as penetrações desiguais de diferentes agentes e, até mesmo, de agentes da mesma classe nos pulmões para tratar a pneumonia bacteriana. Por exemplo, a penetração de antibióticos macrolídios nos locais de infecção da pele é modesta, porém sua penetração nos pulmões é boa, com índices de penetração [área sob a curva concentração × tempo (AUC) no fluido de revestimento epitelial/AUC no plasma] que varia de 4 a 20. A penetração dos medicamentos β-lactâmicos pode variar de 15% a 100%, mas não há grupo de variáveis (pelo menos até a presente data) que explique essa variação de penetrações. A Tabela 295-1 apresenta uma lista parcial dos locais de infecção e de seus patógenos dominantes. A questão não é ter um conhecimento enciclopédico dos locais de infecção ou dos patógenos, mas sim avaliar que os diferentes locais de infecção exigem diferentes medicamentos para oferecer uma cobertura adequada para os patógenos mais provavelmente presentes.

Tabela 295-1

Locais de infecção primária e as espécies bacterianas dominantes presentes

LOCAL	BACTÉRIAS
Infecção complicada de pele/estrutura da pele	*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp
Úlcera do pé diabético	Organismos acima mais Enterobacteriaceae
Infecções intra-abdominais	*Escherichia coli* e outras Enterobacteriaceae mais anaeróbios
Pneumonia bacteriana adquirida na comunidade	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, patógenos "atípicos"
Pneumonia hospitalar	*S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp
Meningite	*S. pneumoniae*, *H. influenzae* (não tipável), meningococos; nos hospitais, *S. aureus* e Gram-negativos podem ser vistos
Infecções do trato urinário	*Enterobacteriaceae*, especialmente em mulheres sexualmente ativas; Gram-negativos multirresistentes em pacientes com infecções complicadas do trato urinário ou pós-instrumentalização; enterococos, especialmente em homens idosos
Prostatite	*Enterobacteriaceae*, enterococos, patógenos atípicos

Também é importante compreender outros fatores que aumentam a probabilidade de que um organismo resistente esteja presente no local de infecção primário. Um exemplo é um paciente que tomou antibióticos recentemente antes de adquirir a infecção atual. Outros exemplos são a aquisição de uma infecção no hospital, em uma clínica médica ou de um paciente que é imunossuprimido. Nesses pacientes, a escolha de agentes antimicrobianos deve ser cuidadosamente considerada para cobrir os patógenos mais resistentes.

Cultura e coloração de gram

Uma vez que o local da infecção tiver sido definitivamente identificado, ou a fonte da infecção mais provável tiver sido determinada, é importante obter culturas daquele local e também hemoculturas. A coordenação com o laboratório de microbiologia é essencial para certificar que os espécimes da cultura são manuseados de maneira adequada. O desempenho e a interpretação de uma coloração de Gram de um espécime também são de suma importância. Isso pode ser simples caso o espécime seja de um espaço normalmente estéril, ou pode exigir uma habilidade considerável na interpretação caso o espécime seja de uma área onde flora mista normalmente está presente, como o escarro.

Embora não seja possível fazer um diagnóstico definitivo fundamentado na morfologia celular do organismo, é bem possível combinar as informações sobre a morfologia, a positividade ou a negatividade do Gram do organismo, o local da infecção e os patógenos

mais prováveis para fazer uma escolha antimicrobiana inicial com a maior probabilidade de ter uma quimioterapia eficaz. Deve ser observado que o antibiótico inicial escolhido para cobrir os organismos presentes no local da infecção primária possui uma influência significativa no resultado da terapia. As escolhas iniciais podem até não ser corretas devido ao excesso de cautela. Quando as culturas definitivas estão disponíveis, a quimioterapia pode ser racionalizada para oferecer o antimicrobiano mais eficaz e menos tóxico para o paciente. À medida que a gravidade da infecção aumenta, oferecer a cobertura inicial correta torna-se mais importante com relação ao último resultado.

Suscetibilidade

Pelo fato de as infecções ocorrerem em um local específico, é importante compreender os padrões de suscetibilidade antimicrobiana em um determinado hospital. Mais frequentemente, os padrões de suscetibilidade da microbiologia são diferentes nas culturas coletadas dos pacientes nas enfermarias gerais, em oposição àquelas das unidades de tratamento intensivo (UTIs), porque as primeiras normalmente, mas nem sempre, são infectadas com agentes patogênicos derivados da comunidade. Em pacientes gravemente infectados, sobretudo naqueles cujas infecções foram adquiridas na UTI, é importante conhecer os padrões de suscetibilidade para esses patógenos, que são provavelmente multirresistentes a diferentes classes de agentes.

Após a cultura definitiva, o patógeno identificado deve ser examinado em um teste de suscetibilidade antimicrobiana. Isso pode ser automatizado, caso em que a informação é devolvida em uma concentração inibidora mínima (CIM), ou pode ser reportada a partir de um teste de difusão de disco, onde os resultados normalmente são reportados como "S" (suscetível), "I" (intermediário) ou "R" (resistente). A CIM costuma ser confundida com a concentração do medicamento que evita o crescimento do patógeno, mas na verdade é a concentração do medicamento que permite que um tubo (ou poço) com o patógeno permaneça claro para o exame visual após 18 a 24 horas. Se for iniciado com uma concentração do organismo de 1 a 5 × 10^5 unidades formadoras de colônia (UFCs)/mL, esse critério pode, na verdade,permitir um aumento de quase 1 $\log_{10}$ (UFC/mL) na contagem bacteriana durante esse período de tempo e ainda ser lido como a CIM. Com todas essas limitações, a CIM proporciona uma informação crítica a respeito da escolha do medicamento. Para diversas infecções, como a meningite, a endocardite e, talvez, a bacteremia, conhecer a concentração bactericida mínima (definida como a concentração necessária para eliminar 99,9% dos organismos em cerca de 18 a 24 horas) é válido. Nesses casos, é importante obter a eliminação em massa do organismo para garantir a alta probabilidade de um bom resultado clínico. Para meningite e endocardite, também há o problema confuso de penetração do medicamento no local primário da infecção. Em outras circunstâncias (p. ex., pneumonia associada à ventilação mecânica) em que as cargas bacterianas são muito altas, otimizar a probabilidade de cura exige uma terapia altamente bactericida.

Determinando a dose “correta” do medicamento

A dose correta do medicamento é aquela que produz uma possibilidade alta de alcançar uma boa resposta clínica com uma baixa probabilidade de provocar um evento adverso acarretado pela concentração. Outra consideração é que a dose ideal deve ter uma probabilidade alta de suprimir o surgimento de mutantes resistentes. Estar confiante de que uma dose do medicamento possui uma alta possibilidade de produção de um bom resultado clínico, exige compreensão da relação entre a medida da exposição ao medicamento e do resultado da infecção, isto é, farmacodinâmica (Capítulo 28).

Ao administrar um medicamento intravenosa ou oralmente, sua concentração começa baixa, aumenta para um valor máximo, depois cai até que outra dose do medicamento seja dada (em um regime de multidose). Esse perfil de concentração-tempo do medicamento deve ser visto com relação a uma medida da potência do medicamento contra o patógeno em questão: a CIM (ou concentração bactericida mínima). Também é válido observar que a ligação a proteínas é importante porque, na maioria dos casos, é o medicamento livre ou não ligado a proteínas que elimina o patógeno causador. Portanto, entender a farmacodinâmica de um medicamento ou classe de fármacos primeiro exige conhecimento do perfil do tempo - concentração, da ligação à proteína e da CIM (Fig. 295-1). Para medicamentos que eliminam organismos de maneira muito mais rápida à medida que suas concentrações se elevam (p. ex., fluoroquinolonas, aminoglicosídeos), o índice do medicamento livre AUC/CIM está mais intimamente ligado ao efeito do medicamento. Para outros medicamentos (p. ex., penicilinas, carbapenens, cefalosporinas, monobactâmicos), a taxa de eliminação do organismo se eleva lentamente com concentrações e atinge um platô rapidamente, caso em que o tempo do medicamento livre maior do que a CIM é mais intimamente ligado ao efeito do medicamento. Ocasionalmente, a proporção pico de concentração /CIM do medicamento livre está ligado ao efeito do medicamento. Isso é visto quando há um surgimento rápido e frequente de resistência e o pico de concentração ajuda a suprimir a amplificação de subpopulações de mutantes resistentes.

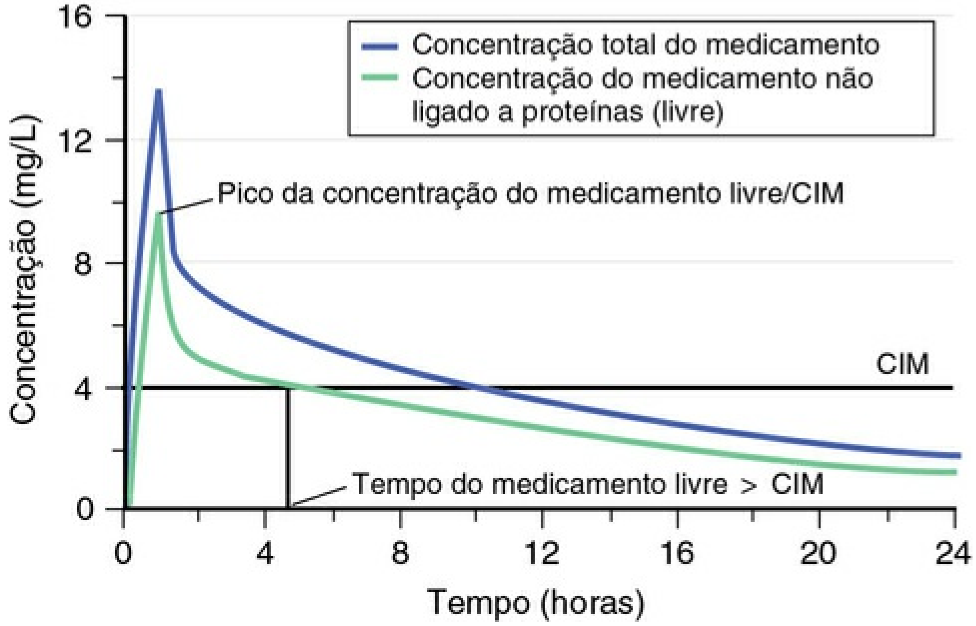

FIGURA 295-1 Três medidas da exposição ao medicamento são importantes para mensurar a potência ou a concentração inibitória mínima (CIM).
Índices do pico da concentração do medicamento livre/ CIM, tempo do medicamento livre maior que a CIM e área sob a curva do fármaco livre (AUC)/CIM.

Essas medidas da exposição ao medicamento precisam estar ligadas ao efeito do medicamento. Há inúmeras formas de fazer isso, porém duas são mais comuns. Na primeira e mais válida, os pacientes são estudados durante o período de um ensaio clínico. Múltiplas amostras plasmáticas são feitas para a documentação da farmacocinética do medicamento e corrigidas para a ligação a proteínas. A CIM do patógeno infectante é determinada para o medicamento que está sendo administrado, e as três medidas de exposição ao medicamento citadas anteriormente são calculadas. O resultado do paciente é determinado (normalmente como sucesso ou falha, mas em alguns casos, o tempo para o sucesso ou a falha serve como a medição do resultado). Se o resultado for sucesso ou falha, a medição apropriada da exposição ao medicamento está ligada ao resultado por meio da análise de regressão logística. Ao criar essa relação, podemos estimar diretamente a probabilidade de um paciente ter um resultado bem-sucedido, caso uma determinada medida da exposição ao medicamento seja atingida. Por exemplo, se um paciente que recebeu um medicamento, que é um agente eliminador dependente da concentração, atingir uma proporção de 88 de AUC/CIM do medicamento livre, a relação de regressão logística permite o cálculo de que a probabilidade de um bom resultado seja um número específico (talvez 91%). Ao longo dos últimos 10 anos, temos sido capazes de gerar essas relações para um grande número de medicamentos e para classes de medicamentos. As relações mais comuns são para as fluoroquinolonas mas exemplos podem ser encontrados para aminoglicosídeos, oxazolidinonas, β-lactâmicos e glicilciclinas, entre outros.

A segunda forma de ligar exposição ao efeito antibacteriano é por meio dos modelos animais pré-clínicos de infecção. Aqui, o desfecho é microbiológico. Observamos o perfil de concentração-tempo do medicamento nos animais e no final do experimento determinamos o número de organismos deixados após a terapia no local da infecção (tendo sido o número de base de organismos determinado anteriormente). Podemos,

então, relacionar a medida da exposição do medicamento (ver anteriormente) ao número de células bacterianas eliminadas por um regime específico. Dessa forma, podemos determinar se o índice do pico de concentração do medicamento livre/ CIM, o índice AUC do medicamento livre/ CIM, ou o tempo do medicamento livre maior que a CIM é a melhor forma de mensurar a exposição do medicamento para a classe que está sendo estudada.

Como conhecer a relação entre a exposição ao medicamento e o efeito microbiológico em um modelo de infecção animal que ajuda no tratamento de pacientes? Com base na experiência com diferentes fármacos e classes de fármacos, tornou-se possível associar o efeito microbiológico do medicamento em um modelo animal ao resultado clínico. Por exemplo, nas infecções cutâneas e de estrutura da pele complicadas, uma exposição ao medicamento no modelo animal que impede o crescimento dos organismos por 24 horas ou reduz seu número em aproximadamente 1 $\log_{10}$ (UFC/g) é adequada por gerar uma probabilidade alta de um bom resultado clínico. Isso é bem documentado para oxazolidinonas e glicilciclinas. Para pneumonia grave adquirida na comunidade ou para pneumonia hospitalar, uma eliminação de células maior — normalmente de 2 $\log_{10}$ (UFC/g) — é necessária para uma alta possibilidade de um bom resultado clínico.

Assim, quando temos dados clínicos com uma função de regressão logística, é possível identificar um alvo de exposição que é associado a uma probabilidade específica de um bom resultado (p. ex., uma proporção de 88 de AUC/CIM do medicamento livre gera uma probabilidade de 91% de um bom resultado). No caso do modelo animal, é possível identificar um alvo de exposição do medicamento que atingirá um determinado efeito microbiológico associado com um bom resultado clínico (a lógica é uma etapa removida). Em ambos os casos, temos um alvo de exposição do medicamento que é usado para identificar a dose “correta”.

É importante lembrar que quando a mesma dose de um medicamento é administrada para um número de pacientes, nenhuma curva do tempo-concentração será idêntica. Na verdade, não é incomum ter uma variação de 10 vezes nas medidas de exposição do medicamento (p. ex., concentração de pico, concentração mínima, AUC). Quando são transformadas pela incorporação dos valores de CIM, variações de 100 a 1.000 vezes são encontradas com frequência. Como parte do processo de desenvolvimento do medicamento, a farmacocinética de novos agentes agora é identificada em um grande número de pacientes com a infecção de interesse. Como parte desse processo, a variabilidade interpaciente nos parâmetros farmacocinéticos importantes (p. ex., depuração do medicamento = 10 ± 4 litros/hora) é determinada. Essas informações são usadas com uma ferramenta chamada de simulação de Monte Carlo para fazer perguntas e respostas de uma determinada questão: Se eu der essa dose específica de medicamento para um grande número de pacientes e reconhecer que os valores de CIM que eu possivelmente encontrarei irão variar, por exemplo, entre 0,06 e 8 mg/litros, quantos pacientes atingirão a medida desejada de exposição ao medicamento para ter uma alta probabilidade de um bom resultado clínico? Isso pode ser calculado diretamente a partir dos dados indicados anteriormente, somados à distribuição de CIM para os medicamentos e o tipo de infecção que se deseja tratar. Na verdade, muitas das

recomendações de dosagem para novos medicamentos são calculadas dessa maneira e validadas em grandes ensaios clínicos fase III. Isso oferece ao médico um grau de confiança de que as doses recomendadas podem funcionar se o patógeno infectante ainda for suscetível ao medicamento.

Emergência de resistência

Se o medicamento for propriamente escolhido, o organismo deve ter uma alta probabilidade de estar suscetível a ele. No entanto, durante o período da terapia, o organismo tem muitos mecanismos disponíveis para torná-lo menos suscetível (a CIM aumenta) ao medicamento que está sendo usado. Isso leva a um efeito menor do que foi originalmente previsto, o que resulta em uma menor probabilidade de cura.

Quando os organismos podem tornar-se resistentes? Há muitos determinantes, mas cinco fatores são responsáveis pela maioria dos casos de resistência que surge durante o tratamento. O primeiro é a frequência mutacional do organismo sendo tratado. Como erros são feitos pelo organismo durante a replicação, as mutações ocorrem no genoma em uma taxa específica, que é organismo dependente. Para a resistência ao antibiótico, a taxa de frequência mutacional geralmente é de cerca de $1/10^8$ a $1/10^6$. Entretanto, há organismos – denominados hipermutantes – que têm mutações em outros lugares no genoma (muitas vezes, mutS) que alteram seus mecanismos de verificação de erro de replicação do DNA. As frequências mutacionais desses organismos são geralmente 10 a 100 vezes maiores do que as dos organismos sem essas outras mutações.

O segundo fator está relacionado com a carga bacteriana. Quanto mais alta for a carga bacteriana, mais provável é que um mutante preexistente já se encontre na população bacteriana. Então, a pressão antibiótica dá a esse mutante uma vantagem seletiva, e é amplificado na população enquanto seus primos mais suscetíveis são eliminados pelo antibiótico. À medida que a carga bacteriana aumenta e, por fim, ultrapassa o inverso da frequência mutacional para a resistência, torna-se cada vez mais provável que um mutante resistente exista na população. Por exemplo, se a frequência mutacional para a resistência for de $1/10^7$ (1 organismo resistente para uma população de 10^7), e o paciente tiver uma infecção bacteriana, em que a carga bacteriana total é de 10^9 organismos, é altamente provável que um organismo resistente esteja presente na população *a priori*. Um cálculo da probabilidade real pode ser executado pelo uso de uma distribuição de Poisson, da carga bacteriana e da frequência mutacional para a resistência. Consequentemente, as infecções em que a carga bacteriana é alta têm maior probabilidade de gerar resistência durante a terapia. Por exemplo, em ensaios clínicos de pneumonia associada à ventilação, os tratamentos com único agente β-lactâmicos ou fluoroquinolonas possibilitaram o surgimento de resistência durante a terapia em 33% a 50 % do tempo.

A terceira questão é a penetração do medicamento. Há circunstâncias (p. ex., empiema) em que a carga bacteriana é alta, mas a penetração do medicamento no local da infecção é reduzida. Nesse caso, o surgimento da resistência é mais provável. Por outro lado, a má penetração com cargas bacterianas relativamente baixas (p. ex., meningite) normalmente

não resulta em uma alta probabilidade da emergência de resistência.

A quarta questão tem a ver com a replicação propensa ao erro nos patógenos bacterianos. Quando a resistência ocorre relativamente tarde na terapia e a carga bacteriana é modesta, a replicação propensa ao erro costuma levar a culpa. Os antibióticos diferem bastante a respeito de sua habilidade para induzir o isolado bacteriano a desempenhar a replicação propensa ao erro. Talvez o melhor exemplo seja os antimicrobianos fluoroquinolonas, porque esses medicamentos atingem o núcleo da replicação do DNA. O organismo sente o ataque do antibiótico e uma série de eventos acontece, dos quais o mais importante é a indução das polimerases propensas ao erro (p. ex., pol V). Essas polimerases aumentam acentuadamente a taxa de erro na replicação do DNA. A maior parte desses erros é letal para o organismo e, portanto, inútil para ele. Porém, por ser um processo totalmente aleatório, uma mutação pode ocorrer por acaso em um ponto que ofereça proteção contra a investida do antibiótico (p. ex., uma mutação na DNA girase quando o paciente está recebendo uma fluoroquinolona). Percebemos isso como um momento em que o organismo tem a vantagem da replicação (surgimento da resistência) e vemos um aumento na CIM do organismo mutante relacionado com o organismo de base.

O quinto fator tem a ver com os outros mecanismos, que não as mutações antibacterianas em locais-alvo, que permitem que os organismos sobrevivam em face da quimioterapia antibiótica apropriada. Um mecanismo extremamente comum visto na maioria dos organismos Gram-positivos e Gram-negativos é a regulação positiva da bomba de efluxo. Essas bombas são bastante indiscriminadas em sua habilidade de bombear moléculas. Elas podem ejetar múltiplas classes de antibacterianos do organismo, bem como as substâncias naturais que podem prejudicá-lo. Essas bombas mantêm as concentrações do medicamento em seus locais-alvo bem inferiores ao que elas estariam na ausência das bombas. As bombas podem ser induzidas e, então, reguladas negativamente uma vez que a ameaça tiver passado ou, ocasionalmente, o organismo pode adquirir uma mutação na parte do genoma onde a bomba é expressa, portanto essa bomba sempre é expressa (expressão constitutiva).

Um processo semelhante é visto com a produção de β-lactamases. Com frequência, essas enzimas estão situadas nos plasmídeos e são produzidas o tempo todo. Às vezes, como acontece com as bombas de efluxo, elas sentem o ataque pelo β-lactâmico e sua produção é visivelmente aumentada (o fenômeno de indução, visto com as enzimas tipo ampC, que residem no cromossomo). Ocasionalmente, também como acontece com as bombas, os organismos adquirem uma mutação na parte do genoma que regula a produção de β-lactamase. Isso é considerado como uma desrepressão estável e as enzimas são produzidas o tempo todo. A enzima hidrolisa o seu substrato (o medicamento β-lactâmico) evitando, assim, sua ligação nos locais-alvo, as proteínas de ligação ao β-lactâmico.

Por fim, em organismos Gram-negativos, o medicamento deve cruzar a barreira de difusão da membrana externa antes de ligar-se às proteínas de ligação do β-lactâmico (se o medicamento for um β-lactâmico) no periplasma do organismo, ou deve cruzar a membrana interna se o seu local-alvo estiver dentro do organismo. Para muitos agentes,

especialmente os que são solúveis na água, uma grande porcentagem de seu influxo ocorre em função da passagem por meio das proteínas porina. Essas proteínas são canais cheios de água que passam por toda a membrana externa das bactérias Gram-negativas. Parte de sua função é providenciar acesso aos nutrientes para o organismo e permitir a fácil difusão dos resíduos. Esses canais também são usados para obter a passagem pelos agentes antibacterianos solúveis em água. O organismo tem a habilidade de regular negativamente esses canais, seja temporária ou permanentemente (por mutação). Um exemplo é a *Pseudomonas aeruginosa*, em que a regulação negativa do canal porina oprD diminui acentuadamente a penetração dos antibióticos carbapenen s (agentes β-lactâmicos), com um aumento de 2 a 8 vezes na CIM. Com todos esses mecanismos que podem ser aplicados, não é surpresa que a dosagem inadequada e os períodos prolongados de terapia geralmente levem ao surgimento da resistência.

Esses mecanismos também interagem. No caso dos antimicrobianos fluoroquinolonas, nos quais a replicação propensa ao erro quase sempre ocorre sob pressão, a regulação ascendente das bombas de efluxo aliviam um pouco da pressão antibiótica, permitindo que os organismos se submetam a mais rodadas de replicação por unidade de tempo, dando ao mecanismo de replicação propensa ao erro mais tempo para encontrar uma mutação que não seja letal e que ofereça proteção contra o medicamento no local-alvo primário.

Supressão do surgimento da resistência

A supressão do surgimento da resistência é um desfecho diferente do alcance de um bom resultado clínico ou microbiológico. Deve-se reconhecer que a exposição antimicrobiana (proporção do pico de concentração/CIM do medicamento livre, proporção de AUC/ CIM do medicamento livre ou tempo do medicamento livre maior do que CIM) necessária para suprimir a resistência é sempre, no mínimo, tão alta quanto a exigida para atingir a eliminação máxima das células bacterianas e, na maioria dos casos, é substancialmente mais alta.

Recentemente, foi mostrado experimentalmente que é possível identificar as doses e posologias de medicamentos que suprimem o surgimento de resistência e proporcionam a eliminação ideal das células bacterianas. Infelizmente, muitas das exposições necessárias para atingir esse resultado são altas o suficiente para resultar na toxicidade elevada do medicamento. No entanto, à medida que os novos agentes são desenvolvidos, torna-se muito importante identificar as exposições supressoras da resistência e verificar se elas são muito tóxicas para serem usadas clinicamente, como uma forma de reter a potência do arsenal terapêutico antibacteriano.

A outra forma de ajudar a suprimir o surgimento da resistência é empregar a quimioterapia combinada. A terapia combinada apresenta grandes vantagens, porém também possui desvantagens significativas. Entre as vantagens, pode-se notar que a terapia combinada pode melhorar o espectro de cobertura no cenário do tratamento empírico, bem como pode ajudar a suprimir o surgimento da resistência. Isso é melhor observado no tratamento de *Mycobacterium tuberculosis*, embora haja uma crescente

evidência de que isso também pode ser verdade para patógenos difíceis de tratar, como as espécies de *P. aeruginosa* e de *Acinetobacter*. A terapia combinada pode ser eficaz contra alguns patógenos em infecções graves, para as quais um único agente não seria adequado. A endocardite enterocócica é o exemplo clássico: a ampicilina ou a vancomicina geralmente é estática e não cumpre a tarefa de curar a doença, e o segundo agente (um aminoglicosídeo, a estreptomicina ou a gentamicina) é, de alguma forma, resistente quando usado sozinho (valores de CIM <500 mg/L). Porém, a combinação produz uma excelente eliminação de bactérias na vegetação endocárdica, com uma alta probabilidade de cura se o paciente puder tolerar a combinação pelo período de tempo necessário. Alguns autores discutiram a redução das doses dos medicamentos em combinação como uma forma de melhorar a toxicidade, mas essa vantagem teórica é difícil de demonstrar de maneira convincente na prática clínica.

As desvantagens da terapia combinada também são bastante conhecidas. Em doses completas de cada uma, pode haver toxicidade adicionada e, certamente, há custos maiores associados às combinações. Finalmente, as combinações dos agentes podem interagir de forma antagônica em vez de agirem de forma aditiva ou sinérgica. Por exemplo, a combinação de tetraciclina e penicilina é um tanto antagonista e provocou inúmeras falhas no tratamento da meningite pneumocócica na década de 1950. Entretanto, há circunstâncias em que o antagonismo fraco é tolerável. Foi mostrado que isoniazida mais rifampina, parte da terapia-padrão para *M. tuberculosis* é um tanto antagonista, no que diz respeito à eliminação celular, porém a combinação proporciona uma grande proteção contra o surgimento de resistência. Como consequência, ao discutir as interações medicamentosas (sinergia, aditividade, antagonismo), é importante ser específico a respeito do desfecho a que se refere.

Mecanismo de ação

A busca por novos antimicrobianos começa com o princípio de que o alvo que afeta os patógenos não deve estar no genoma humano ou deve ser suficientemente diferente para que o agente em questão não provoque toxicidade humana apreciável. Os antibióticos β-lactâmicos são um bom exemplo: a inibição da síntese de peptidoglicanos não afeta os seres humanos, porque esse alvo simplesmente não está presente. Um exemplo de suscetibilidade diferente à inibição, por causa da baixa homologia na sequência entre as bactérias e seres humanos, pode ser visto nos inibidores do ribossomo bacteriano. O ribossomo bacteriano é bem menor que o ribossomo dos seres humanos e tem uma afinidade diferente para medicamentos como aminoglicosídeos, tetraciclinas, macrolídeos e clindamicina. Consequentemente, esses agentes são uma parte importante do arsenal terapêutico e provocam apenas pequenos efeitos colaterais relacionados com seu modo primário de ação. Deve ser reconhecido que, em alguns casos, a chamada toxicidade fora do alvo pode ocorrer. Novamente, um exemplo são os β-lactâmicos: uma grande toxicidade é uma reação alérgica acelerada, apesar do alvo para os agentes não estar presente nos seres humanos. A Tabela 295-2 lista os locais de ação e os efeitos de muitos agentes antimicrobianos.

Tabela 295-2

Mecanismos de ação de agentes antimicrobianos

AGENTE	LOCAL DE AÇÃO	EFEITO	BACTERICIDA	BACTERIOSTÁTICO
β-Lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenens, aztreonam)	Parede celular: proteínas ligadoras de penicilina	Inibe a ligação cruzada de peptidoglicano (transpeptidação), compromete a síntese da parede celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina, telavancina	Parede celular: terminal D-alanil-D-alanina do pentapeptídeo precursor de peptidoglicano	Inibe a polimerização dos precursores de dissacarídeos para peptidoglicano (transglicosilação), compromete a síntese da parede celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Daptomicina	Membrana celular	Despolarização rápida do potencial de membrana.	+	Ocasionalmente (enterococos)
Aminoglicosídeos	Síntese proteica: subunidade ribossomal 30S	Inibe o alongamento do peptídeo, provoca leitura errônea do código genético, inibe a síntese proteica	+	
Tetraciclinas, glicilciclinas	Síntese proteica: subunidade ribossomal 30S	Inibe a ligação do RNA transportador, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Cloranfenicol	Síntese proteica: subunidade ribossomal 30S	Bloqueio da ligação do aminoacil- RNA transportador, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Macrolídeos, azalidas, cetolídeos	Síntese proteica: subunidade ribossomal 50S	Bloqueia a transferência de aminoácidos para a cadeia de peptídeos, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Clindamicina	Síntese proteica: subunidade ribossomal 50S	Bloqueia a transferência de aminoácidos para a cadeia de peptídeos, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Quinupristina/dalfopristina	Síntese proteica: subunidade ribossomal 50S	Bloqueia a extrusão das cadeias de peptídeos, inibe a síntese proteica	+	+ (com resistência de quinupristina)
Linezolida	Síntese proteica: subunidade ribossomal 50S	Bloqueia a formação do complexo de iniciação 70S, inibe a síntese proteica	Ocasionalmente	+
Rifampicina	Síntese do ácido nucleico: β-subunidade da RNA polimerase dependente de DNA	Inibe a síntese de RNA	+	

Metronidazol	Síntese de ácido nucleico	Dano dos ácidos nucleicos, inibe a síntese de DNA	+	
Quinolonas	Síntese do ácido nucleico: DNA girase, topoisomerase IV	Compromete o superenrolamento do DNA, evita a decatenação das moléculas de DNA após a replicação, inibe a síntese de DNA	+	
Sulfonamidas	Síntese do ácido fólico: diidropteroato sintase	Inibição competitiva da síntese de diidrofolato a partir do ácido *p*-aminobenzoico, pteroato e ácido glutâmico	Ocasionalmente (quando usada com trimetoprima)	+
Trimetoprima	Síntese do ácido fólico: diidropteroato redutase	Inibe a redução do diidrofolato para ácido tetra-hidrofólico	Ocasionalmente (quando usada com sulfonamida)	+

Muitas vezes, pensa-se nos antimicrobianos como *bacteriostáticos* ou *bactericidas*, para os quais há definições-padrão. Um agente que provoca um declínio de 1.000 vezes (diminuição de 3 $\log_{10}$ [UFC/mL]) em um sistema de teste *in vitro* ao longo de 18 a 24 horas é definido como bactericida. Qualquer agente que provoca um declínio menor é definido como bacteriostático. Está claro que essas definições são arbitrárias, contudo, há uma conexão clínica. Em algumas circunstâncias, como a meningite ou a endocardite, é crucial eliminar até o último organismo com a combinação de medicamentos empregada e o sistema imunológico. Obviamente, quanto mais organismos o antimicrobiano elimina, mais fácil fica de cumprir essa tarefa. Em outras circunstâncias, como a pneumonia multilobar, é crucial eliminar quantos organismos for possível de modo que as defesas imunológicas do corpo não fiquem sobrecarregadas. Por essas razões, os clínicos geralmente preferem os agentes bactericidas aos bacteriostáticos.

Mecanismos de resistência

Anteriormente, examinamos como suprimir o surgimento da resistência. Aqui, examinamos os mecanismos pelos quais os organismos podem tornar-se menos suscetíveis aos agentes antimicrobianos. Como afirmado anteriormente, na maioria dos casos, a resistência é provocada por uma alteração no local-alvo, por uma enzima que altera o medicamento, resultando na falta de atividade; pelo medicamento sendo bombeado para fora do organismo; ou, no caso dos patógenos Gram-negativos, pela perda ou regulação negativa de uma proteína porina transmembrana. Esses mecanismos, junto à replicação propensa ao erro, podem interagir para provocar grandes aumentos na CIM. Por exemplo, um patógeno Gram-negativo que adquiriu uma mutação em sua enzima girase, normalmente teria um aumento de apenas 4 vezes em seu valor de CIM para um antimicrobiano fluoroquinolona. No entanto, se esse isolado também tiver uma bomba de efluxo de regulação ascendente, a CIM poderia mudar para 8 a 16 vezes. A Tabela 295-3 mostra os mecanismos de resistência para as múltiplas classes de fármacos, bem como os organismos mais comuns em que esses mecanismos são vistos.

Tabela 295-3

Mecanismos da resistência antimicrobiana

AGENTE ANTIBACTERIANO	MECANISMO	ORGANISMO REPRESENTATIVO
β-Lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenens, aztreonam)	Alvo alterado (proteínas de ligação da penicilina)	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Enterococcus faecium*
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*
	Efluxo aumentado	*P. aeruginosa*
	β-Lactamases	*S. aureus*, Enterobacteriaceae (inclui ESBLs), *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Enterococcus faecalis*
Aminoglicosídeos	Enzimas de inativação (acetilação, adenilação, fosforilação)	*S. aureus,* enterococos, *P. aeruginosa,* Enterobacteriaceae
	Permeabilidade reduzida	Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, enterococos
	Efluxo aumentado	*P. aeruginosae*
	Ligação ribossômica diminuída	*S. aureus, E. faecalis*, micobactérias (estreptomicina)
Cloranfenicol	Efluxo aumentado	*H. influenzae*
	Permeabilidade reduzida	Enterobacteriaceae
	Enzima de inativação (acetilação)	*S. aureus, S. pneumoniae*, enterococos
Daptomicina	Alvo alterado	*S. aureus*
Glicilciclinas	Efluxo aumentado	*Enterobacteriaceae*, especialmente *Proteus*
Macrolídeos, clindamicina, cetolídeo, quinupristina	Alvo alterado (metilação do RNA ribossomal)	*S. aureus, S. pneumoniae* (não cetolídeo), estreptococos, *Bacteroides fragilis*
	Efluxo aumentado (não clindamicina ou cetolídeo)	*S. pneumoniae*, estreptococos
	Permeabilidade reduzida	Enterobacteriaceae
	Enzimas de inativação	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, S. aureus*
Linezolida	Alvo alterado	Enterococos, *S. aureus*
Quinolonas	Alvo alterado (DNA girase, topoisomerase IV)	*Enterobacteriaceae, P. aeruginosa*
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacteriaceae, P. aeruginosa*
	Efluxo aumentado	*E. coli, P. aeruginosa*
Tetraciclinas	Alvo alterado (ribossomo)	*N. gonorrhoeae*, estreptococos
	Efluxo aumentado	*E. coli, S. pneumoniae*
	Permeabilidade reduzida	*Enterobacteriaceae*
	Inativação do medicamento	*B. fragilis*
Rifampicina	Alvo alterado (β-subunidade da polimerase)	*E. coli, S. aureus*
Sulfonamidas, trimetoprima	Alvo alterado (diidropteroato sintase ou diidrofolato	*Enterobacteriaceae, M. catarrhalis*

	redutase)	
	Produção de ácido *p*-aminobenzoico aumentada	*S. aureus, N. gonorrhoeae*
	Permeabilidade reduzida	*P. aeruginosa, Enterobacteriaceae*
Vancomicina	Alvo alterado (local de ligação do precursor do peptidoglicano)	*E. faecium, E. faecalis, S. aureus*

ESBL = β-lactamases de espectro estendido.

Efeitos das mudanças farmacocinéticas

Enquanto a farmacodinâmica antimicrobiana é o estudo do efeito de um medicamento em um organismo infectante, a farmacocinética é o estudo do efeito dos processos corporais sobre o perfil de concentração-tempo do medicamento e a habilidade do medicamento em penetrar no local da infecção (ou no local de toxicidade). Como tal, é um determinante importante se o medicamento será capaz de eliminar ou inibir o patógeno ofensor e, como muitas toxicidades estão relacionadas com a concentração, se uma toxicidade grave relacionada com o medicamento irá acontecer.

Anteriormente, o algoritmo para identificação apropriada das doses e posologias do medicamento foi destacado. A Tabela 295-4 mostra as doses e as posologias recomendadas de importantes agentes antimicrobianos, como também sua habilidade de ligação a proteínas e se as alterações na função renal ou hepática geram maiores mudanças no perfil concentração-tempo. Como em toda quimioterapia, o objetivo é gerar um perfil concentração-tempo no plasma para gerar um perfil de concentração-tempo no local da infecção que faça com que o medicamento iniba ou elimine o patógeno sem provocar toxicidade.

Tabela 295-4

Posologia dos antibacterianos, farmacocinética e ajuste de dose nos pacientes com insuficiência renal ou hepática

CLASSE/AGENTE	DOSE* PARA INFECÇÃO SISTÊMICA	FORMULAÇÃO ORAL	PICO DE CONCENTRAÇÃO SÉRICA (mg/mL)	LIGAÇÃO A PROTEÍNA (%)	MEIA VIDA SÉRICA NORMAL (HR)	INSUFICIÊNC HEPÁTICA
AMINOGLICOSÍDEOS						
Amicacina	5 mg/kg a cada 8h ou 15 mg/kg cada 24 h	—	35	0	2-3	Não
Gentamicina	1,7 mg/kg a cada 8 h ou 5 mg/kg a	—	7	0	2-3	Não

	cada 24 h					
Netilmicina	1,7 mg/kg a cada 8 h ou 5 mg/kg a cada 24 h	—	7	0	2-3	Não
Tobramicina	1,7 mg/kg a cada 8 h ou 5 mg/kg a cada 24 h	—	7	0	2-3	Não
AGENTES TUBERCULOSTÁTICOS						
Etambutol	15 mg/kg q24 h (PO)	Sim	2	10	3,3	Não
Isoniazida	5 mg/kg q24 h ou 300 mg q24 h (PO)	Sim	4,5	10	3	Sim
Pirazinamida	10 mg/kg a cada 8h (PO)	Sim	12	10	10	Sim
Rifampicina	10 mg/kg ou 600 mg a cada 24 h (PO)	Sim	7	81-89	3	Sim
CARBAPENENS						
Doripenem	0,5-1,0 g a cada 8 h	—	23	<10	1	Não
Ertapenem	1 g a cada 24 h	—	155	95	4-5	Desconhecido
Imipenem	0,5-1 g a cada 6-8 h	—	40	15	1	Não
Meropenem	0,5-2 g a cada 8 h	—	50	<10	1	Não
CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO						
Cefadroxila	1.000 mg a cada 12 h (PO)	Sim	16	20	1,5	Não
Cefazolina	0,5-2 g a cada 8 h	—	180	80	2	Não
Cefalexina	250-500 mg a cada 6 h (PO)	Sim	18	15	1	Não
Cefradina	500-1.000 mg a cada 6-12 h	Sim†	140	10	103	Não
CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO						
Cefaclor	250-500 mg a cada 8 h (PO)	Sim†	10	25	0,8	Não
Cefoxitina	1-2 g a cada 6-8 h	—	220	70	0,8	Não
Cefprozil	250-500 mg a cada 12 h (PO)	Sim	10	35	1,4	Não
Cefuroxima	750-1.500 mg a cada 8 h	—	100	50	1,5	Não

Axetil cefuroxima	250-500 mg a cada 12 h (PO)	Sim	9	50	1,5	Não
CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO						
Cefdinir	300 mg a cada 12 h (PO)	Sim	2	65	1,7	Desconhecido
Cefditoren pivoxil	400 mg a cada 12 h (PO)	Sim	4	88	1.6	Não
Cefixima	400 mg a cada 24 h (PO)	Sim	3-5	67	3	Não
Cefotaxima	1-2 g a cada 6-8 h	—	200	50	1,5	Sem importân
Cefpodoxima proxetil	200-400 mg a cada 12 h (PO)	Sim	3	25	2,5	Não
Ceftazidima	1-2 g a cada 8 h	—	160	60	2	Não
Ceftibuten	400 mg a cada 24 h (PO)	Sim	15	65	2,5	Desconhecido
Ceftizoxima	1-2 g a cada 6-8 h	—	130	30	1,3	Não
Ceftriaxona	1-2 g a cada 12-24 h	—	250	90-95	8	Não
CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO						
Cefepime	1-2 g a cada 8 h	—	193	20	2	Não
PENICILINAS						
Amoxicilina	500 mg a cada 8 h (PO)	Sim	10	20	1	Não
Amoxicilina-ácido clavulânico[‡]	875/125 mg a cada 8-12 h	Sim	2.7	25	1,3	Desconhecido
Ampicilina	1 g a cada 6 h	Sim[†]	200	20	1	Não
Aztreonam	1-2 g a cada 8 h	—	250	60	2	Não
Cloxacilina	500 mg a cada 6 h (PO)	Sim[†]	9	95	0,5	Não
Dicloxacilina	500 mg a cada 6 h (PO)	Sim[†]	18	97	0,5	Não
Nafcilina	1-2 g a cada 4-6 h	—	160	90	0,5	Sim
Oxacilina	1-2 g a cada 4-6 h	—	200	90	0,5	Sim
Penicilina G	3-4 milhões de unidades a cada 4-6 h	Sim[†]	60	60	0,5	Não
Penicilina V	500 mg a cada 6 h (PO)	Sim	5	80	1	Não
Piperacilina/tazobactam	3,375-4,5 g a cada 6-8 h	—	240	50	1	Sem importân
Ticarcilina/clavulanato	3,1 g a cada 4-8 h	—	220	50	1	Sem importân

QUINOLONAS						
Ciprofloxacina	400 mg a cada 8-12 h 500-750 mg a cada 12 h (PO)	Sim[†]	2-3	30	4	Não
Gemifloxacina	320 mg a cada 24 h (PO)	Sim	1,6	60-70	7	Não
Levofloxacino	250-750 mg a cada 24 h (IV ou PO)	Sim	6-9	30	7	Não
Moxifloxacino	400 mg a cada 24 h (IV ou PO)	Sim	4-5	50	10	Não – sem importânc
TETRACICLINAS, GLICILCICLINAS						
Doxiciclina	100 mg a cada 12-24 h (PO) após 200-mg de dose de ataque	Sim	1,5-2,1	93	15-20	Evitar
Minociclina	100 mg a cada 12-24 h (PO) após 200-mg de dose de ataque	Sim	2,2	75	15	Não
Tetraciclina	500 mg a cada 6 h (PO)	Sim[†]	4	50	7	Evitar
Tigeciclina	100 mg, então 50 mg a cada 12 h	—	0,6-0,9	70	37-38	Sem importân
SULFONAMIDAS						
Sulfadiazina	15 mg/kg a cada 6 h	Sim	30	50	3	Evitar
Sulfametoxazol	0,5-1 g a cada 6-8 h (PO)	Sim	100	50	9	Evitar
Trimetoprima (com sulfametoxazol)	3-5 mg/kg a cada 6-8 h (com base no componente de trimetoprima)	Sim	3-9	60	10	Não
MACROLÍDEOS, LINCOSAMIDAS, CETOLÍDEOS						
Azitromicina	500 mg na primeira dose, seguido por 250 mg a cada 24 h ou 500 mg × 3	Sim[†]	0,4	25	12-50	Desconhecido

	dias (PO) Terapia de única dose de 1-2 g para DSTs					
Claritromicina	500 mg a cada 12 h (PO)	Sim	2-3	70	7	Não
Clindamicina	0,3-0,9 g a cada 8 h	Sim	15	90	2,5	Sem importân
Eritromicina	500 mg a cada 6 h (PO)	Sim[†]	1,8	70	2	Sem importân
Telitromicina	800 mg a cada 24 h (PO)	Sim	2	65	10	Não
OUTROS AGENTES						
Cloranfenicol	0,25-1 g a cada 6 h	Sim	8-14	60	1,5	Sem importân
Daptomicina	4-6 mg/kg a cada 24 h	—	58-100	90	8-9	Não
Linezolida	600 mg a cada 12 h	Sim	18	30	5	Não – sem importânc
Metronidazol	500 mg a cada 6 h (anaeróbios) 250 mg a cada 8 h (tricomoníase) 750 mg a cada 8 h (amebíase) (IV ou PO)	Sim	25	20	8	Sim
Nitrofurantoína	100 mg a cada 6 h (PO)	Sim	Nulo	60	0,3	Não
Quinupristina/ dalfopristina (30 : 70)	7,5 mg/kg a cada 8-12 h	—	3,2/8[§]	90/30	3/1[§]	Sem importân
Espectinomicina	2 g/24 h	—	100	0	2	Não
Vancomicina	15 mg/kg a cada 12 h	Sim[¶]	35	50	6	Não

H = hemodiálise; P = diálise peritoneal; DST = doença sexualmente transmissível.

[*]Dose em miligramas por quilograma do peso corporal em intervalos de hora e/ou dose oral em miligramas nos pacientes com função renal normal. Todas as doses são parenterais a menos que seja especificado “PO”.

[†]Queda ou atraso significativo na absorção quando administrado com alimentos.

[‡]Refere-se às informações para o ácido clavulânico.

[§]Inclui o composto precursor e os metabólitos ativos.

[¶]A vancomicina oral não é absorvida. É usada apenas para terapia intraluminal.

Embora quase sempre haja um guia para o perfil de concentração-tempo que resulte em um efeito antimicrobiano apropriado, é mais difícil identificar uma conexão entre a

exposição ao medicamento e a ocorrência da toxicidade. Os dados sobre isso estão disponíveis para os aminoglicosídeos, incluindo uma quantidade considerável de informação sobre a associação entre as concentrações medicamentosas e a possibilidade de nefrotoxicidade, e para a daptomicina, para qual uma ligação entre a exposição e a possibilidade da elevação de creatina fosfocinase (CPK) foi elucidada.

Para os aminoglicosídeos, as relações entre a exposição ao medicamento e a possibilidade de um bom desfecho clínico e entre a exposição ao medicamento e a possibilidade de nefrotoxicidade foram determinadas. Elas estão na forma de funções de regressão logística, portanto a probabilidade real de ambos os resultados pode ser calculada. A única diferença é que para a relação com o bom desfecho, o valor da CIM faz parte da avaliação, ao passo que ele não figura na relação da toxicidade. Entretanto, é possível derivar as informações apropriadas ao tornar a relação do desfecho CIM específica. A Figura 295-2 ilustra as relações de efeito e toxicidade para os aminoglicosídeos em três valores de CIM diferentes. Como mostrado, é relativamente fácil atingir uma alta probabilidade de bons resultados clínicos com os aminoglicosídeos quando a CIM é 0,25 mg/L, porém é virtualmente impossível fazer isso quando a CIM sobe para um valor de 1,0 mg/L. A avaliação na figura é fundamentada em uma dosagem de duas vezes ao dia. A dosagem diária de aminoglicosídeo aumenta acentuadamente essa circunstância. Da mesma forma, deve ser observado que essas relações permitem o cálculo das probabilidades do efeito e da toxicidade quando, por exemplo, a AUC do aminoglicosídeo é aumentada em função da disfunção renal, porque esses agentes são eliminados pelos rins.

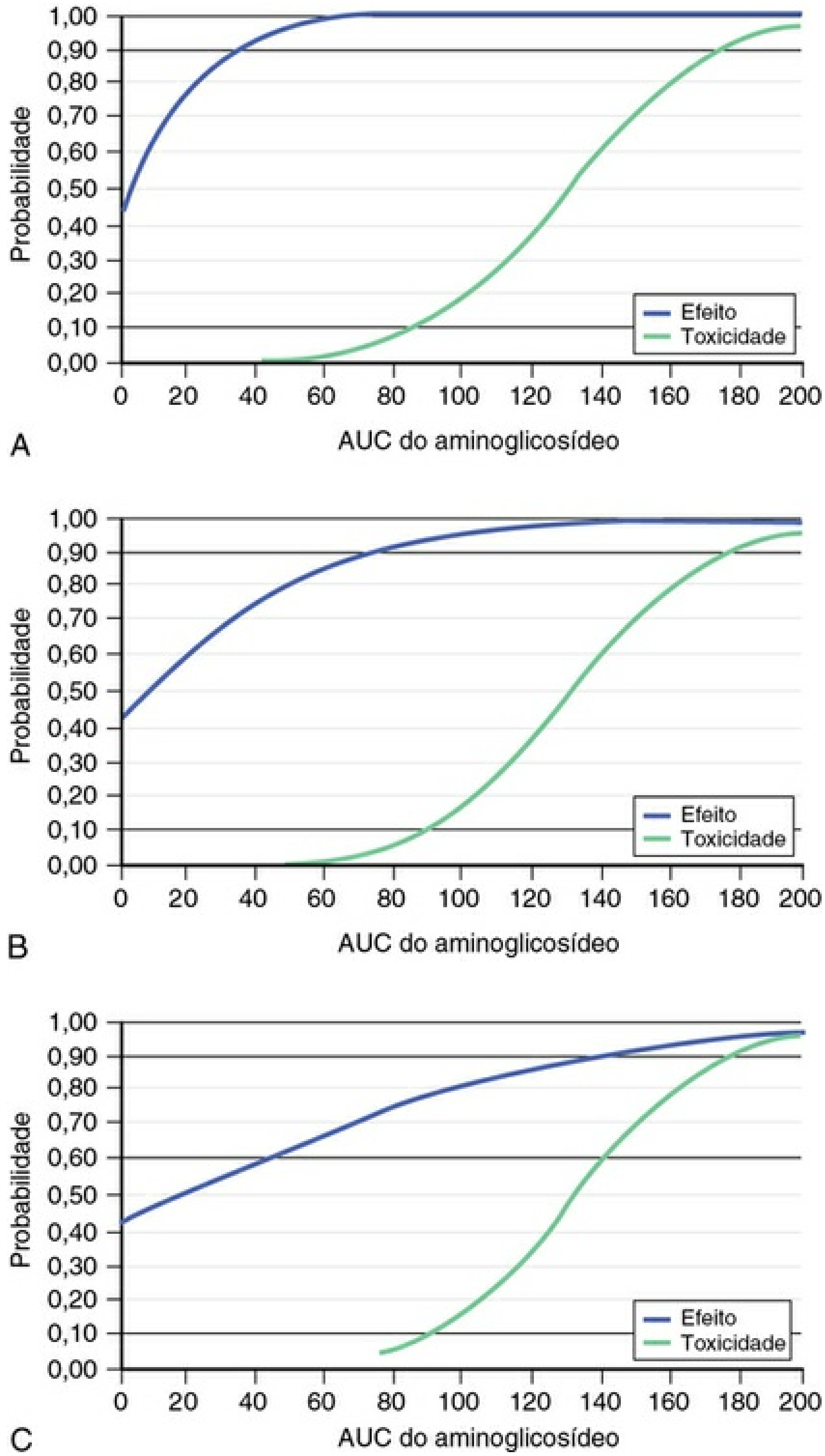

FIGURA 295-2 Probabilidade do efeito clínico *versus* a nefrotoxicidade em função da área sob a curva (AUC) do aminoglicosídeo.
A, Concentração inibitória mínima (CIM) = 0,25 mg/L. **B,** CIM = 0,5 mg/L. **C,** CIM = 1,0 mg/L.

Quando não há relação de toxidade disponível, ainda existe o objetivo de um bom efeito clínico. O alcance desse objetivo deve ser fundamental e o comprometimento renal e o hepático podem dificultar a manutenção da alta possibilidade de efeito vista nos pacientes com uma função de depuração relativamente normal. Pode-se mudar a dose ou a posologia de um medicamento para diminuir seu acúmulo na presença de comprometimento renal ou hepático (dependendo do medicamento) e, então, recalcular o impacto sobre a possibilidade de atingir um bom resultado clínico. Pode-se também calcular a quantidade de acúmulo com a redução proposta da dose ou a extensão do

intervalo de administração. Para o aumento na exposição (relativo aos pacientes com função de depuração normal), não há uma diretriz clara, mas pode-se aceitar uma determinada quantidade máxima de acúmulo contanto que o ajuste proposto da dose mantenha uma alta possibilidade de um bom resultado. A aceitação da exposição elevada ao medicamento após o ajuste da dosagem é fundamentada em uma combinação de toxicologia pré-clínica e as maiores exposições vistas nas fases I e II dos ensaios clínicos. Contudo, a questão primordial é que a dose proposta ou a alteração da posologia mantenham a alta probabilidade de um bom resultado clínico.

Classes de medicamentos e suas propriedades

Ao longo dos últimos 70 anos, um grande número de classes diferentes de agentes antimicrobianos tem sido desenvolvido. Essas classes diferem em seus mecanismos de ação, mecanismos de surgimento de resistência e se elas eliminam diversos organismos ou apenas interrompem o crescimento bacteriano. As seções a seguir examinam algumas dessas propriedades das principais classes de agentes antimicrobianos em uso hoje.

Agentes β-Lactâmicos

Essa classe de medicamentos é sem dúvida o grupo mais importante de antimicrobianos. Com a modificação química, eles têm um espectro excepcionalmente amplo de atividade e, em geral, um excelente perfil de segurança. A principal toxicidade está relacionada com as reações alérgicas a um produto da degradação do medicamento. Há inúmeros tipos diferentes de β-lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos.

Esses agentes são ligados ao seu alvo, as proteínas ligadoras do β-lactâmicos (às vezes referidas como proteínas ligadoras da penicilina). Essas proteínas de ligação possuem uma serina no sítio ativo e o medicamento forma uma ligação covalente com esse sítio por meio do carbonil do anel β-lactâmico. Às vezes, a ligação tem efeitos diretos no formato do organismo. Por exemplo, nos organismos Gram-negativos, a ligação à proteína ligador a da penicilina (PBP)-2 faz com que o organismo assuma um formato esférico, enquanto a ligação à PBP-3 provoca a formação de longas cadeias de organismos. Geralmente, a ligação de PBP-1 de alta afinidade leva a uma morte rápida do organismo, às vezes acompanhada por lise. A resposta clássica do *S. pneumoniae* à penicilina G é a rápida lise do organismo. A ligação à PBP-1 (1a ou 1b) leva à ativação da amidase do ácido *N*-acetilmurâmico, que destrói a parede celular bacteriana, o que resulta na lise.

A maneira mais comum para os patógenos se protegerem dos β-lactâmicos é elaborar as β-lactamases. Os genes para essas enzimas podem estar nos plasmídeos ou outras partes do DNA transmissível, ou podem residir no cromossomo bacteriano. Alguns medicamentos, como os carbapenens, são resistentes à hidrólise por muitas enzimas (mas, certamente, nem todas – sobretudo as metalo-β-lactamases e as β-lactamases tipo carbapenemase da *K. pneumoniae*). Uma das formas desenvolvidas para proteger esses

medicamentos é acrescentar um segundo agente, o inibidor da β-lactamase. Os exemplos incluem: K-clavulanato, sulbactam, tazobactam e, mais recentemente, NXL-104 (um medicamento experimental). Esses agentes inibem diferentes tipos de β-lactamases, com o NXL-104 sendo o único capaz de inibir as enzimas tipo ampC, carreadas por *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens* e *Proteus* indol positivo (organismos “SPICE” ou CESP).

Todos os β–lactâmicos são relativamente não dependentes de concentração em sua taxa de eliminação e o tempo do medicamento livre maior que a CIM é o fator importante para a eliminação elevada do organismo. As classes diferem de algum modo, com os carbapenens exigindo aproximadamente 40% do tempo do medicamento livre maior do que a CIM para a eliminação quase máxima das células. Para as penicilinas, essa porcentagem é de aproximadamente 50% e para as cefalosporinas e monobactâmicos, é de 60% a 70%.

Aminoglicosídeos

Esses importantes agentes foram descobertos no final da década de 1940 para o tratamento de *M. tuberculosis* (estreptomicina). A triagem dos produtos naturais identificaram inúmeros aminoglicosídeos diferentes, como canamicina, neomicina, gentamicina (na verdade uma combinação de três congêneres) e tobramicina. Outros agentes semissintéticos, como amicacina, netilmicina e arbecacina (entre outros) foram descobertos e usados para terapia nos Estados Unidos e em alguns outros lugares.

A nefrotoxicidade e a toxicidade do ouvido médio (com perda de audição e de equilíbrio) são as toxicidades que limitam a definição de doses dos medicamentos e resultaram nos aminoglicosídeos terem caído em desuso na década de 1990 e no início da primeira década do século XXI. Agora foi reconhecido que a maior parte (mas não toda) do potencial nefrotóxico pode ser amenizada pela dosagem intermitente desses medicamentos (normalmente, uma vez ao dia). Mesmo com a terapia diária, no entanto, o uso prolongado ainda pode resultar em nefrotoxicidade ou em otoxicidade.

O recente aumento na resistência, sobretudo entre os isolados Gram-negativos e os novos mecanismos de resistência, como o advento das enzimas carbapenemases da *K. pneumoniae* mediando resistência até mesmo aos nossos melhores agentes β-lactâmicos, resultou no interesse renovado nos aminoglicosídeos existentes e na busca por novos, que são mais resistentes à inativação pelas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos.

Esses medicamentos são dependentes da concentração, em se tratando de sua taxa de eliminação, e são eliminadores bem rápidos. Daí, a razão AUC/CIM (ou, como é chamada às vezes, proporção pico de concentração/CIM) é o fator mais intimamente associado à eliminação da célula bacteriana. Portanto, seria de se esperar que grandes doses administradas diariamente a pacientes com função renal normal otimizassem a eliminação da célula bacteriana enquanto minimizassem a probabilidade de induzir um evento tóxico relacionado com um aminoglicosídeo.

Os aminoglicosídeos mais antigos (estreptomicina e gentamicina) têm o melhor perfil para sinergizar com os medicamentos ativos contra os estreptococos Gram-positivos

(especialmente os enterococos). A tobramicina costuma ter a atividade mais potente contra o *P. aeruginosa* (dependendo das enzimas modificadoras de aminoglicosídeos presentes em um local específico) e menos resistência é geralmente vista com a amicacina (novamente, dependendo do local). Por causa do número dos grupos amino transportados, a estreptomicina e a amicacina costumam ser quatro vezes menos potentes do que a gentamicina ou a tobramicina. Consequentemente, suas dosagens são aproximadamente de 3 a 4 vezes mais altas.

Esses agentes devem ser pensados como componentes dos regimes de combinação para pacientes gravemente doentes, sobretudo aqueles que poderiam estar infectados por organismos Gram-negativos no cenário da terapia empírica.

Quinolonas

Esses agentes são completamente sintéticos e não existem na natureza. Eles são inibidores (dependendo do medicamento e do organismo) das topoisomerases II e IV. Isso significa que eles atingem o centro da replicação do DNA, tornando-os bactericidas rapidamente. O uso da fluoração acentua a atividade microbiológica desses medicamentos, portanto tornam-se úteis tanto para as infecções adquiridas na comunidade (especialmente as infecções do trato urinário e a pneumonia) quanto também para as infecções hospitalares por Gram-negativos.

Esses medicamentos penetram bem na maioria dos espaços, com concentrações substanciais dentro das células. Isso os torna ativos contra os patógenos intracelulares obrigatórios, como o *Chlamydophila*, *Legionella* e o *Mycoplasma*. Eles também penetram bem nos espaços com zonas de oclusão (próstata, olho, sistema nervoso central) e no fluido de revestimento epitelial.

Geralmente, as toxicidades associadas a esses medicamentos são secundárias (*off-target*). Vários desses medicamentos foram retirados do mercado ou receberam tarja preta das autoridades de saúde por causa da ocorrência infrequente de torsades de pointes – um tipo de arritmia cardíaca – (Capítulo 65) ou outras toxicidades graves e letais como a hepatite eosinofílica.

Esses agentes são eliminadores de bactérias dependentes de concentração, o que indica que a proporção AUC/CIM do fármaco livre é melhor associada à habilidade do regime em eliminar as células bacterianas. Há inúmeros mecanismos de resistência que possibilitam o escape de bactérias da pressão do medicamento, isso é interessante sobretudo para um medicamento que é completamente sintético. A combinação da superexpressão da bomba de efluxo e replicação propensa ao erro, resultando em mutaçõe s no sítio-alvo, bem como uma subdosagem importante para alguns dos primeiros medicamentos da classe, resultou no surgimento de resistência considerável, especialmente entre os isolados Gram-negativos e em UTI.

Macrolídeos, Tetraciclinas, Cetolídeos e Clindamicina e Linezolidas

Esses agentes ligam-se a diferentes locais no ribossomo bacteriano, tornando-os inibidores da síntese proteica e, em sua maior parte, medicamentos com atividade bactericida limitada. Uma exceção pode ser sua atividade contra o *S. pneumoniae*.

Os macrolídeos (especialmente claritromicina e azitromicina) são mais úteis para as infecções do trato respiratório adquiridas na comunidade por duas razões. Primeiro, seu espectro é bem adequado aos patógenos clássicos e atípicos encontrados nesses pacientes. Segundo, eles se concentram bem no fluido de revestimento epitelial, com acúmulos que variam de 6 a quase 20 vezes aquele do plasma. Esse acúmulo também explica parcialmente por que esses agentes saíram-se melhor no trato respiratório do que na pele e estruturas da pele. A telitromicina, um cetolídeo, mantém atividade contra muitos (mas não todos) os isolados resistentes aos macrolídeos.

Os macrolídeos e a telitromicina são medicamentos conduzidos pela proporção AUC/CIM do medicamento livre no que se refere à atividade bacteriana, mas por diferentes razões. A telitromicina é um tanto dependente da concentração no que concerne sua atividade microbiológica, ao passo que os macrolídeos clássicos não o são. Ela se parece mais com os aminoglicosídeos ou com as quinolonas em termos de associação entre os indíces de exposição e efeito bacteriano. Os macrolídeos clássicos, especialmente a azitromicina, induzem um longo efeito persistente, ou um efeito pós-antibiótico, e *não* são dependentes de concentração em seu efeito bacteriano. Esse efeito pós-antibiótico suprime o novo crescimento das bactérias após a concentração do medicamento ficar abaixo da CIM até que a próxima dose de medicamento seja administrada. Dessa forma, percebemos a conexão ao ser direcionada pela proporção AUC/CIM do medicamento livre, mas com um mecanismo diferente dos agentes cuja taxa de eliminação de bactérias depende da concentração.

A maioria das toxicidades vista aqui é secundária e gastrointestinal. No entanto, também há um prolongamento do intervalo Q-T (Capítulo 54).

As tetraciclinas têm um espectro excepcionalmente amplo de atividade, incluindo os patógenos Gram-positivos e Gram-negativos, e são bastante ativas contra os patógenos atípicos. A última forma de um agente do tipo da tetraciclina (tigeciclina, uma glicilciclina) tem, também, uma boa atividade contra o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). A tigeciclina difere das tetraciclinas anteriores (p. ex., doxiciclina, minociclina) uma vez que sua estrutura evita que muitas bombas de efluxo removam o medicamento das bactérias e também oferece um grau de proteção ribossômica.

O antibiótico lincosamídeo clindamicina possui um espectro que cobre os anaeróbios clinicamente mais significativos, incluindo muitos do grupo *Bacteroides* (apesar de ocorrer um pouco de resistência). Dessa forma, esse é um agente útil para infecções em que os anaeróbios desempenham um papel notório, como em abscessos pulmonares e infecções intra-abdominais. Em muitas áreas do país (EUA), ele retém atividade contra MRSA, mas isso deve ser verificado com um teste D (resistência induzível macrolídeo-lincosamida-estreptogramina) no laboratório microbiológico. Também tem uma boa atividade contra muitos estreptococos. Por ser um inibidor da síntese de proteína, pode proporcionar resultados melhores quando o isolado estafilocócico ou estreptocócico elabora uma grande quantidade de toxina.

Novamente, a maior parte da toxicidade é secundária, com os sintomas gastrointestinais sendo os mais frequentes. A diarreia associada ao antibiótico e a colite por *Clostridium difficile* mais grave podem ocorrer.

A linezolida é um membro da classe de antibióticos oxazolidinona e é um inibidor da síntese de proteínas. É distinguida por ter uma excelente atividade Gram-positiva e uma forte atividade contra o MRSA. Tem sido usada nas infecções cutâneas e de estruturas da pele e está sendo avaliada na pneumonia nosocomial por MRSA. A linezolida penetra bem na pele e no fluido de revestimento epitelial, que é a razão para sua avaliação em MRSA hospitalar contra a vancomicina. Também é distinguida por ter uma formulação oral altamente biodisponível.

A proporção AUC/CIM do medicamento livre é o índice farmacodinâmico mais associado à eliminação de células para a linezolida. Sua toxicidade é refletida pela queda nas contagens de células derivadas da medula óssea, especialmente nas plaquetas, vistas com mais frequência com o uso prolongado. A resistência raramente ocorre e é mais vista com os enterococos do que com o *S. aureus*. Há cinco ou seis cópias genéticas do sítio-alvo. À medida que cada vez mais cópias tornam-se mutadas, a CIM aumenta quase linearmente. Em razão de esses alvos mutados terem algum custo de aptidão biológica, há uma reversão lenta para os alvos do tipo selvagem quando a terapia é interrompida. Entretanto, se todas as cópias tornam-se mutadas elas não podem reverter para o tipo selvagem. A detecção inicial das mudanças de CIM deve ser levada para a consideração de mudança ou interrupção da terapia.

Vancomicina, Quinupristina/Dalfopristina e Daptomicina

Apesar de estruturados de maneira diferente, esses agentes (junto com a linezolida) são distinguidos por terem uma atividade segura contra o MRSA.

A vancomicina age na parede celular e é bactericida. O índice AUC/CIM do medicamento livre é o condutor do efeito antimicrobiano. A vancomicina age contra muitos patógenos Gram-positivos e ultimamente distinguiu-se por sua atividade contra o *C. difficile* quando administrada oralmente. Como acontece com a maioria dos medicamentos, o uso amplo provocou o surgimento da resistência da vancomicina nos enterococos e *S. aureus* (embora contra o último seja raro).

Embora a vancomicina tenha uma reputação de ser um eliminador um tanto lento, nenhum novo agente a tem superado, pelo menos nos ensaios de infecções cutâneas e de estruturas de pele. A distorção da CIM tem sido documentada. Embora muitos isolados de *S. aureus* foram, no passado, suscetíveis aos valores da CIM de 0,25 e 0,5 mg/L, estão agora em uma distinta minoria; 1,0 mg/L representa o valor modal, com poucos isolados com valores de 2,0 mg/L. As CIMs mais altas tornam esses isolados mais difíceis de tratar de maneira confiável com a dosagem- padrão (1 g IV a cada 12 horas). Do mesmo modo, recentemente ficou claro que as doses mais altas de vancomicina estão associadas a um risco significativamente mais alto de nefrotoxicidade, mesmo quando o agente é administrado isoladamente. Além da nefrotoxicidade, a vancomicina provoca liberação de histamina (“síndrome do homem vermelho”) quando administrada de maneira

intravenosa muito rapidamente. Tempos de infusão de aproximadamente 1 hora são recomendados para as doses-padrão.

Quinupristina/dalfopristina é uma combinação dos antibióticos estreptogramina A e estreptogramina B. Embora cada um seja bacteriostático, a combinação pode produzir alguma eliminação de células porque os dois medicamentos são sinérgicos. No entanto, a sinergia é perdida com o surgimento de resistência para ambos os medicamentos. Além disso, a quantidade de eliminação de células bacterianas é modesta em função das meias-vidas rápidas dos medicamentos e da imposição de um intervalo de dosagem de 12 horas. Esse produto de combinação tem atividade contra os enterococos resistentes, bem como contra o MRSA. Sua toxicidade inclui dor muscular relativamente grave em alguns pacientes. É um tanto flebitogênico e deve ser administrado com um cateter venoso central, limitando sua utilidade.

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídeo descoberto na década de 1980 e que ressurgiu na década de 1990 com uma grande compreensão da relação entre a exposição e o efeito *versus* a exposição e a toxicidade. Foi descoberto que o efeito antibacteriano contra MRSA era conduzido pela proporção AUC/CIM do medicamento livre. Os efeitos musculares foram vistos precocemente em seu desenvolvimento, o que limitava a terapia. Concentrações mínimas de daptomicina levam a essa toxicidade e podem ser amenizadas com uma dosagem diária (minimizando, assim, essas concentrações).

Esse agente foi licenciado para infecções cutâneas e de estruturas da pele e para bacteremia complicada por *S. aureus* e endocardite do lado direito. Também tem uma boa atividade contra enterococos. O medicamento se liga no fluido de revestimento epitelial pelo surfactante, excluindo seu uso na terapia da pneumonia.

A daptomicina pode provocar toxicidade muscular, o que é bem raro, mas isso pode ser precedido pela elevação do nível de CPK. O dano muscular é causado pela daptomicina por meio da concentração, geralmente acima de uma concentração de cerca de 25 mg/L. O monitoramento da CPK é útil no tratamento de pacientes em terapia com daptomicina.

Toxicidades

Todos os antimicrobianos possuem toxicidades. As toxicidades mais comuns observadas para muitos agentes antimicrobianos são apresentadas na Tabela 295-5.

Tabela 295-5

Efeitos colaterais dos agentes antimicrobianos

AGENTE	GERAL	PELE	TRATO GI	CÉLULAS SANGUÍNEAS	RIM
Penicilinas	Hipersensibilidade, anafilaxia, doença do soro	Erupção, urticária, eritema multiforme	Diarreia (ampicilina, amoxicilina-clavulanato), hepatite (oxacilina)	Anemia hemolítica com Coombs positivo, função das plaquetas comprometida (ticarcilina),	Nefrite (meticili hipocalemia (carboxi e ureidopenici

				leucopenia, trombocito-penia	
Cefalosporinas	Doença do soro (cefaclor), hipersensibilidade, anafilaxia (raro)	Erupção, urticária	Diarreia, disfunção hepática, precipitado s na bile (ceftriaxona), aumento moderado nos TFHs	Neutropenia, tempo aumentado da protrombina, sangramento (em função da cadeia lateral MTT), teste positivo de Coombs	Aumenta a toxicidade de aminoglicosí insuficiência renal aguda (raro), nefrite intersticial
Carbapenens	Hipersensibilidade	Erupção, urticária, eritema multiforme	Vômitos com infusão rápida (imipenem), TFHs anormais	Supressão da medula óssea, teste positivo de Coombs	Disfunção renal
Aminoglicosídeos	Febre	Erupção			Insuficiência ren reversível
Vancomicina	Alergia, febre	Erupção		Leucopenia, trombocitopenia	Nefrotóxico com aminoglicosí
Quinolonas	Dor de cabeça, alergia, anafilaxia (raro)	Erupção (gemifloxacino), urticária, fotossensibilidade (lomefloxacino)	Distúrbio GI, TFHs anormais		
Sulfonamidas	Hipersensibilidade, anafilaxia, doença do soro, febre	Erupção, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade	Hepatite	Hemólise (deficiência de G6PD), agranulocito-se, supressão da medula	Cristalúria
Sulfametoxazol ± trimetoprima ±	Febre	Erupção, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, NET	Hepatite, pancreatite	Supressão da medula	Hipercalemia, insuficiência renal aguda
Cloranfenicol	Febre			Supressão da medula	

				(relacionada com a dose), anemia aplásica	
Tetraciclinas	Hipersensibilidade	Fotossensibilização (doxiciclina)	Desconforto GI, hepatotoxicidade na azotemia ou gestação		Agravo antianabólic azotemia (ex doxiciclina)
Macrolídeos	Febre	Erupção	Desconforto GI		
Clindamicina	Febre	Erupção	Diarreia, colite pseudomembranosa		
Metronidazol	Dor de cabeça, hipersensibilidade		Náuseas, gosto metálico, pancreatite	Leucopenia	

GI = gastrointestinal; G6PD =glicose-6-fosfato desidrogenase; TFH = teste de função hepática; MTT = metiltiotetrazol; NET = necrólise epidérmica tóxica.

Duração do tratamento

Pouco se sabe sobre a duração ideal da terapia. Algum trabalho foi feito para definir certas circunstâncias em que períodos curtos de quimioterapia são eficazes. Por exemplo, a gonorreia é altamente possível de ser curada por uma dose única do medicamento (ceftriaxona, cefixima, fluoroquinolonas), contanto que o organismo seja suscetível ao medicamento dado.

Para a sulfametoxazol-trimetoprima e fluoroquinolonas, os ensaios controlados mostraram que três dias de terapia é adequado para infecções não complicadas do trato urinário. Para os antimicrobianos β-lactâmicos, uma duração um pouco maior é necessária.

Na pneumonia adquirida na comunidade, os ensaios controlados com fluoroquinolonas demonstraram resultados ideais com cinco dias de terapia, mais provavelmente por causa da eliminação dependente da concentração. Para a sinusite bacteriana, a amostragem direta do seio infectado demonstrou que os patógenos bacterianos foram erradicados no terceiro dia de terapia ou antes, especialmente para as infecções por *S. pneumoniae*.

Na pneumonia associada à ventilação, uma comparação duplo-cega de 8 contra 15 dias de terapia demonstou que, com uma única exceção, os resultados clínicos foram tão bons quanto, houve menos surgimento de resistência, menos antibióticos foram administrados e houve menos toxicidade no grupo que recebeu oito dias de terapia. A única exceção ocorreu quando um bacilo Gram-negativo não fermentador foi recuperado (espécies de *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*). Nessa circunstância, houve bem mais recaídas

com um tratamento de oito dias do que em um de 15 dias, porém os resultados clínicos não foram diferentes.

Em algumas infecções, os organismos têm um lento crescimento e exigem mais tempo para controle. Tanto a endocardite quanto a osteomielite são exemplos. Terapias de duração de 4 a 6 semanas, e ocasionalmente mais longas, podem ser necessárias para cura nessa circunstância.

Por fim, uma das durações mais longas de terapia é vista no tratamento da tuberculose. Nesse caso, alguns organismos estão no estado "persistente não replicativo" ("NRP"), o que indica que eles não estão em crescimento ou metabolicamente ativos. Quando recuperados, eles ainda são completamente suscetíveis aos antimicrobianos usados, mas enquanto estiverem no estado NRP, não podem ser prontamente eliminados com a quimioterapia atual (resistência fenotípica, não genotípica). Terapia de duração de 6 meses para os organismos do tipo selvagem e de duração de 18 a 24 meses para a tuberculose resistente a múltipos fármacos são exigidas devido à necessidade de usar regimes subótimos. Na verdade, o maior objetivo da pesquisa é encontrar medicamentos que eliminem de imediato os organismos no estado NRP e, assim, diminuam substancialmente o curso terapêutico para *M. tuberculosis*.

Falha da terapia antibacteriana

Ocasionalmente, a terapia antimicrobiana falha é definida como a persistência dos sinais e dos sintomas de infecção ou da febre. Quando se é confrontado com a falha após a terapia antimicrobiana tida como adequada, deve-se estabelecer uma série de investigações: (1) A resistência surgiu ou ocorreu uma superinfecção? (2) Há uma víscera oca obstruída (p. ex., trato urinário ou gastrointestinal)? (3) Há um abscesso não drenado ou uma coleção infectada (p. ex., empiema)? (4) Há um corpo estranho infectado (p. ex., cateter intravenoso ou prótese) ou há um tecido desvitalizado (p. ex., sequestro na osteomielite)? (5) É a febre (se presente) atribuída a um medicamento sendo administrado? Um reexame atento deve elucidar a causa em muitos casos.

Leituras sugeridas

Grayson M.L., Crowe S.M., McCarthy J.S., eds. The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs, 6th ed., London: Hodder Arnold, 2010. *A última edição de um livro sobre agentes antimicrobianos amplamente referenciado.*

Tamma, P. D., Cosgrove, S. E. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2011; 25:245–260. *Análise sobre os meios em que tais programas podem reduzir o uso abusivo e incorreto dos agentes antimicrobianos, assim como a maneira de estabelece-los.*

No Brasil

Os níveis de resistência bacteriana no Brasil são maiores que nos Estados Unidos e países europeus entre a maioria dos principais patógenos; principalmente entre os bacilos Gram- negativos não fermentadores e as enterobactérias produtoras de ESBL.

Mas também entre as bactérias Gram-positivas os índices de resistência são elevados, sendo as taxas de *S. aureus* MRSA, por exemplo, de 60% em alguns hospitais.

As unidades de saúde brasileiras têm sofrido com a incidência aumentada de *S. aureus* e bactérias Gram-negativas resistentes. As taxas de infecções associadas a cuidados da saúde (principalmente as associadas a dispositivos de saúde) mostraram-se altas em estudo realizado em hospitais brasileiros; sendo também superiores a taxas de estudos semelhantes realizados nos EUA. Implementação de ações de vigilância e controle de infecção hospitalar fazem-se necessárias para redução dessas taxas de infecção, principalmente em UTIs, diminuindo assim a mortalidade.

Bibliografia

Rossi, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9):1138–1143.

Salomao, R., Rosenthal, V. D., Grimberg, G., et al. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 24(3):195–202.

Infecções estafilocócicas

Henry Chambers

Os estafilococos são bem-adaptados como comensais e patógenos. A espécie coagulase-negativa constitui uma proporção significativa do microbioma cutâneo humano normal. *Staphylococcus aureus*, uma espécie coagulase-positiva está presente na flora nasofaríngea em um terço dos indivíduos, cuja maioria não será infectada. Como patógeno, o *S. aureus* é uma das causas mais comuns de infecções bacterianas, que variam em gravidade desde infecções de pele relativamente triviais até uma doença invasiva letal. As espécies coagulase-negativas são intrinsecamente menos virulentas e menos invasivas do que o *S. aureus*, mas são responsáveis por uma em quatro infecções associadas ao tratamento médico, quase sempre envolvendo um instrumento médico invasivo. As cepas dos estafilococos resistentes a antimicrobianos são bem prevalentes, o que tem um profundo impacto na terapia.

O patógeno

O gênero *Staphylococcus* consiste em mais de 30 espécies diferentes. Esses organismos coevoluíram como flora normal dos mamíferos e das aves. Eles são células esféricas Gram-positivas (*i. e.*, cocos) de 0,5 a 1,5 μm de diâmetro que se dividem em múltiplos planos para formar agrupamentos que se assemelham a uvas (*staphylo* deriva da palavra grega para “cacho de uvas”) quando vistos por um microscópio. Os estafilococos são organismos não móveis, não esporulantes, fortes, que são resistentes ao ressecamento, às concentrações extremas de pH e às altas concentrações de sal, e são capazes de crescer sob condições aeróbicas ou anaeróbicas. Os estafilococos produzem catalase, uma enzima que degrada o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, o que definitivamente os distingue bioquimicamente dos estreptococos e enterococos. O teste de coagulase é a base para diferenciar o *S. aureus* das outras inúmeras espécies coagulase-negativas não patogênicas. A coagulase é uma proteína secretada da superfície celular que, na presença de uma proteína plasmática do tipo protrombina, converte fibrinogênio em fibrina, formando um coágulo. O *S. aureus* produz uma variedade de outras proteínas de superfície espécie-específicas que o diferencia de outras espécies.

O cromossomo estafilocócico é circular. Aproximadamente, 75% dos genes constituem um genoma nuclear comum a todas as espécies estafilocócicas. Os 25% remanescentes contêm elementos que definem as espécies e elementos genéticos móveis adquiridos por transferência horizontal de genes. O genoma do *S. aureus* é abundante em genes

codificadores de toxinas, superantígenos e adesinas, ao passo que as espécies coagulase-negativas contêm poucos genes de adesina e nenhum gene de toxina ou superantígeno. Geneticamente, o *S. aureus* é suficientemente uniforme para ser classificado como uma espécie única. Uma maior diversidade entre as espécies coagulase-negativas merece sua classificação como espécies distintas.

Staphylococcus aureus

Epidemiologia

O *S. aureus* é mantido na população humana principalmente por meio da colonização assintomática de narinas anteriores, membranas mucosas e outras áreas úmidas do corpo, bem como a virilha, o períneo e a área perianal de crianças e adultos saudáveis. Os lactentes são colonizados por cepas de suas mães em semanas de nascimento. As taxas de colonização são mais altas em crianças do que em adultos. As taxas de colonização de *S. aureus* mais altas do que a média estão associadas com a dermatite atópica, eczema, úlceras cutâneas crônicas e outras condições cutâneas agudas e crônicas; diabetes insulino-dependente; diálise; infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); e uso de drogas injetáveis recreacionais. Os carreadores têm um risco muito maior de desenvolver uma infecção por *S. aureus* subsequente em comparação aos não carreadores. O principal modo de transmissão de *S. aureus* é o contato direto com um indivíduo infectado ou um carreador assintomático, provavelmente por meio da colonização transitória da mão. O *S. aureus* também pode contaminar as superfícies ambientais, onde pode persistir por dias. O papel da contaminação ambiental na transmissão não é bem-definido, mas pode ser importante caso haja contato com as superfícies ou materiais altamente contaminados. A transmissão por gotículas e aerossol do *S. aureus* tem pouca ou nenhuma participação.

O *S. aureus* é responsável por milhões de infecções nos Estados Unidos por ano, sendo que a maioria são infecções cutâneas adquiridas na comunidade. Aproximadamente 5% a 10% das infecções por *S. aureus* são invasivas e frequentemente associadas com bacteriemia. O *S. aureus* também provoca milhares de infecções associadas ao tratamento médico por ano, 50% a 60% das quais são causadas pelo *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). Antes de meados dos anos de 1990, as cepas de MRSA eram quase exclusivamente associadas ao hospital ou ao tratamento médico, mas tornaram-se prevalentes na comunidade. As cepas de MRSA associadas à comunidade são distintas das cepas clássicas de MRSA associadas ao tratamento médico de diversas formas (Tabela 296-1).

Tabela 296-1

Comparação dos clones da comunidade e de hospital do *staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA)

PROPRIEDADE	MRSA DE COMUNIDADE	MRSA HOSPITALAR
Cassete do gene meticilino-resistente	*SCCmecIV*[*]	*SCCmecI, II, III*
Genótipos comuns[†]	USA300 (ST8) USA400 (ST1)	USA100 (ST5) USA500 (ST8) USA800 (ST5)
Leucocidina de Panton-Valentine	Presente em ≈95%	Presente em <5%
Resistência antimicrobianas	β-Lactâmicos, macrolídeos, fluoroquinolonas	β-Lactâmicos, macrolídios, clindamicina, tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos
Tempo de duplicação[‡]	30 min	45-60 min
agr Mutantes	Incomum	Comum

[*]Cassete tipo estafilocócico cromossômico. Esse elemento contém o gene *mecA* de resistência à meticilina.

[†]Eletroforese em campo pulsado com o tipo de sequência (ST) em parênteses.

[‡]Tempo para o número de células dobrar no caldo da cultura.

Fisiopatologia

Fatores de Virulência

O *S. aureus* é altamente adaptado aos humanos através de milhões de anos de coevolução com os hominídeos. Bem mais de 50 fatores de virulência, incluindo adesinas, toxinas, enzimas, proteínas de ligação de superfície e polissacarídeos capsulares, podem ser produzidos (E-Tabela 296-1). Os genes que decodificam esses fatores podem estar localizados no cromossomo, como parte do genoma nuclear, ou em elementos genéticos móveis (ou seus remanescentes), incluindo bacteriófagos, ilhas de patogenicidade e cassetes, ou em plasmídeos. A formação de biofilme ocorre na presença de material estranho, como cateteres vasculares ou instrumentos implantados. O biofilme é uma rede complexa de polissacarídeos extracelulares, DNA e proteína em que as células bacterianas tornam-se incorporadas, deixando-as inacessíveis para eliminação pelos mecanismos de defesa do hospedeiro. Os organismos nos biofilmes tendem a ser metabolicamente inativos e tolerantes à eliminação por agentes antimicrobianos.

Os fatores de virulência servem para promover a ligação aos tecidos do hospedeiro; para evitar, contornar ou romper as respostas imunológicas do hospedeiro; e para facilitar a lesão celular e a invasão do tecido. A variabilidade na presença de determinantes de virulência e em sua expressão entre as cepas permite extrema diversidade entre os isolados clínicos e a impressionante adaptabilidade do *S. aureus* como um patógeno. Uma extensa rede de dois componentes dos sistemas de resposta, as

proteínas de ligação do DNA e os RNAs reguladores, controla a expressão dos fatores de virulência (e outros) em resposta às condições ambientais. O fator principal deles é o regulador de genes acessórios *agr*, um detector de quórum de dois componentes e um regulador de genes globais que controla a expressão de inúmeras proteínas secretadas e de superfície. As mutações no *agr* são associadas à suscetibilidade reduzida à vancomicina, e à perda de virulência.

Mecanismos de Doença

A patogênese da doença por *S. aureus* ocorre por dois mecanismos: invasão do tecido, que pode ser local ou sistêmica, e mediada por toxina. A lesão característica da invasão do tecido é o abscesso, uma coleção localizada de pus (tecido do hospedeiro liquefeito e necrótico, sangue, células inflamatórias, DNA e debris celulares) e células bacterianas cercadas por uma camada circundante maldefinida do tecido edematoso e inflamado, infiltrado por células inflamatórias agudas e crônicas.

As defesas do hospedeiro contra a infecção por *S. aureus* consistem em uma barreira cutânea intacta e normal e no sistema imune inato. As condições em que essas defesas são comprometidas estão associadas com o risco aumentado da infecção por *S. aureus*. Entre essas condições estão: uso de drogas injetáveis, presença de instrumentos de acesso vascular, queimaduras, doenças cutâneas crônicas, uso de esteroides sistêmicos, ferimentos traumáticos, abrasões cutâneas menores ou trauma, procedimentos cirúrgicos, diabetes insulino-dependente ou não, diálise peritoneal, hemodiálise, injeções subcutâneas e intramusculares, acupuntura, implantes protéticos e distúrbios neutrofílicos congênitos ou adquiridos (p. ex., doença granulomatosa crônica, síndrome de Job). Uma vez que a barreira cutânea foi rompida, a próxima linha de defesa é o sistema imune inato. Os neutrófilos recrutados para o local da infecção ingerem e eliminam os estafilococos. Os estafilococos elaboram inúmeros fatores de virulência designados especificamente para frustrar cada passo da resposta do hospedeiro. Se grandes números de organismos estiverem presentes, a resposta do hospedeiro é subjugada, a infecção não é contida e a disseminação ocorre. A lesão celular endotelial e a invasão também podem ocorrer. Os organismos intracelulares nos fagócitos e nas células endoteliais podem desempenhar um papel na bacteriemia recidivante e persistente. As altas cargas de organismos nos tecidos e a bacteriemia normalmente são acompanhadas, mas nem sempre por febre, taquicardia e outros sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica, incluindo o choque séptico.

As três síndromes mediadas por toxinas, que podem ocorrer na ausência de doença invasiva, são: intoxicação alimentar estafilocócica, síndrome do choque tóxico estafilocócica e síndrome da pele escaldada estafilocócica. A intoxicação alimentar estafilocócica é provocada pela ingestão de uma enterotoxina pré-formada e termoestável. A atividade emética da enterotoxina é medida pela liberação intestinal de 5-hidroxitriptamina e pelo estímulo dos receptores presentes nos neurônios vagais aferentes. A síndrome do choque tóxico é provocada por uma toxina específica, a TSST-1, ou outras enterotoxinas estafilocócicas, que agem como superantígenos, ligando-se indiscriminadamente a moléculas de células apresentadoras de antígenos e receptores

das células T do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II, estimulando a liberação em massa de citocinas das células T e resultando no choque séptico e morte. A síndrome da pele escaldada estafilocócica e o impetigo bolhoso são provocado por uma das duas toxinas esfoliantes, A ou B. Essas toxinas são serino-proteases que clivam especificamente a desmogleína 1, uma proteína desmossômica que ancora a epiderme superficial sobrejacente ao estrato granuloso.

Manifestações clínicas

Infecções da Pele e do Tecido Mole

As infecções da pele e do tecido mole são, de longe, as infecções mais comuns provocada pelo *S. aureus*. Milhões de casos ocorrem anualmente nos Estados Unidos. As cepas de MRSA da comunidade têm sido associadas a 50% de aumento nas taxas de infecções cutâneas e do tecido mole nos Estados Unidos. Esse grupo heterogêneo de doenças cutâneas inclui impetigo, foliculite, furúnculo, abscesso, erisipelas e celulite, mastite (celulite da mama), fasciite necrotizante e infecções de feridas.

Impetigo, foliculite e furúnculo são infecções superficiais; febre e outros sinais sistêmicos de infecção não estão presentes. O impetigo é uma infecção focal da epiderme que ocorre com mais frequência em crianças. A lesão típica, que pode ser múltipla ou em grupos, tem cerca de 1 cm de diâmetro, com eritema circundando uma bolha, ou bolhas (provocadas pela produção de toxina esfoliativa), contendo um fluido turvo ou com uma aparência de crostas. A coloração Gram do fluido ou da drenagem das lesões mostra o organismo. A foliculite é uma infecção superficial com lesões sensíveis, eritematosas, maculopapulares ou pustulares centradas ao redor dos folículos pilosos. Tanto o impetigo como a foliculite respondem prontamente às medidas locais, como aplicação de sabão e água, antibióticos tópicos ou antissépticos. A terapia antimicrobiana sistêmica pode ser indicada para as infecções extensas ou refratárias.

Um furúnculo é simplesmente uma erupção – uma infecção eritematosa e supurativa que mede de 1 a 2 cm e estende-se pela derme para o tecido subcutâneo. Pode drenar espontaneamente; se não, compressas quentes podem ser aplicadas para estimular a drenagem, ou o furúnculo pode ser incisado e drenado. A terapia antimicrobiana não é necessária. A distinção entre um furúnculo e um abscesso é um tanto arbitrária; os abscessos tendem a ser maiores e mais profundos e podem estar associados a sinais sistêmicos de infecção e bacteriemia. Os furúnculos podem estender-se à fáscia ou aos tecidos mais profundos coalescendo em carbúnculos, uma forma mais grave de infecção que pode ser acompanhada de bacteriemia. Os abscessos e carbúnculos grandes, sobretudo na presença de febre e da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, exigem drenagem cirúrgica e terapia antimicrobiana sistêmica.

A erisipela e a celulite, que são semelhantes na aparência, são infecções dolorosas, quentes, enduradas, eritematosas e não localizadas que podem ser acompanhadas da linfangite. A celulite estende-se na derme e na gordura subcutânea; a erisipela é mais superficial. A celulite circundante é frequentemente associada com um abscesso cutâneo

óbvio, mas também pode sobrepor um abscesso mais profundo. A terapia primária é uma drenagem cirúrgica. A celulite sem um abscesso associado deveria ser tratada com terapia antimicrobiana sistêmica. A celulite causada por estreptococos (Capítulo 298) não pode ser distinguida com certeza daquela provocada pelo *S. aureus*, em função de suas aparências semelhantes. A presença de uma lesão purulenta associada sugere uma infecção estafilocócica e a cultura deve ser realizada para fazer um diagnóstico microbiológico.

A fasciite necrotizante é uma infecção das camadas profundas da pele e dos tecidos subcutâneos, estendendo-se ao músculo e ao longo dos planos fasciais. Está associada à toxicidade sistêmica, à leucocitose e à dor grave, muitas vezes fora de proporção para os achados físicos. A pele sobrejacente pode parecer não estar envolvida, o que mascara a natureza grave dessa infecção e exige uma intervenção cirúrgica imediata para o desbridamento do tecido envolvido. A fasciite necrotizante, que é mais normalmente provocada por estreptococos do grupo A (Capítulo 298) ou ocorre como uma infecção mista, tem sido associada com a infecção por MRSA da comunidade.

A piomiosite (também denominada *miosite tropical*) é uma infecção do músculo esquelético. O *S. aureus* é a causa mais comum. O paciente apresenta febre, dor, inchaço e enduração, que podem ser sentidos na palpação profunda. A pele sobrejacente e o tecido mole podem parecer normais. Normalmente, há história de trauma na área infectada. Embora possa ocorrer em crianças e adultos previamente normais, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e outras condições imunossupressoras são fatores predisponentes. Supõe-se que essa infecção ocorra como uma consequência da disseminação metastática de uma bacteriemia subclínica. As hemoculturas podem não ser positivas no momento do diagnóstico. O diagnóstico é estabelecido pela cultura do pus por punção aspirativa. A drenagem cirúrgica ou percutânea deve ser realizada e a terapia antimicrobiana sistêmica é indicada.

O *S. aureus* provoca, em geral, 30% das infecções em feridas operatórias nos Estados Unidos, e aproximadamente 50% delas acompanham procedimentos neurocirúrgicos ou ortopédicos. Essas infecções ocorrem no local da incisão, normalmente após o segundo ou o terceiro dia de pós-operatório. Os sinais e sintomas são: febre acompanhada por eritema, edema, enduração, secreção, dor e sensibilidade no local da cirurgia. As infecções superficiais respondem à remoção dos pontos, desbridamento do tecido desvitalizado, abertura do ferimento para possibilitar a drenagem e um período curto de terapia antimicrobiana. As infecções mais profundas podem exigir um desbridamento mais extenso e períodos maiores de terapia (de quatro a seis semanas), especialmente se o osso ou um instrumento protético estiver envolvido. A remoção do material protético infectado ou de um corpo estranho aumenta muito a chance de cura.

Bacteriemia

Bacteriemia, a presença de bactérias na corrente sanguínea, exemplifica a patogenicidade do *S. aureus*. Ela é virtualmente sinônimo da doença invasiva, presente em aproximadamente 75% dos casos. As fontes mais comuns de bacteriemia são: infecções cutâneas e do tecido mole, cateteres venosos centrais e outros instrumentos

intravasculares, infecções ósseas e articulares, pneumonia e endocardite. A bacteriemia pode emanar de qualquer fonte, o que pode não ser óbvio em 25% dos casos. A invasão da corrente sanguínea permite que o organismo se dissemine por todo o corpo, estabelecendo locais metastáticos múltiplos de infecção e perpetuando, assim, a bacteriemia. Normalmente, mas nem sempre, a febre está presente. A síndrome da sepse e o choque séptico são comuns, e a morte ocorre de 10% a 20% dos casos.

A presença de bacteriemia dita a abordagem do diagnóstico, o tratamento e a terapia da infecção por *S. aureus*. Quando as hemoculturas são positivas, mesmo se a fonte primária for conhecida, sempre há a possibilidade de endocardite ou outros focos secundários de infecção. O ecocardiograma é recomendado na procura de evidências de endocardite. O controle da fonte é a pedra angular do tratamento e da terapia. Tanto os focos de infecção primários como os secundários devem ser identificados e removidos sempre que possível, porque eles podem levar à falha no tratamento ou à recaída, uma vez que a terapia é interrompida. A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) devem ser consideradas caso os sinais e sintomas apontem para abscessos do tecido profundo ou osteomielite. As hemoculturas de acompanhamento devem ser obtidas para documentar melhora. A bacteriemia persistente é sugestiva de infecção endovascular, e a falha em negativar as hemoculturas após três ou quatro dias de terapia adequada é um forte preditor de complicação da bacteriemia, fazendo com que um período maior de terapia seja necessário. A terapia antimicrobiana sempre deve ser administrada. Uma terapia de duração menor (*i. e.*, 14 dias) é apropriada para a bacteriemia não complicada (Tabela 296-2). Períodos mais longos – de quatro a seis semanas – são recomendados para o tratamento de endocardite ou bacteriemia complicada por resolução lenta ou pela presença de infecção metastática.

Tabela 296-2

Critérios para o diagnóstico de *bacteriemia* por staphylococcus aureus não complicada*

Resolução da febre e dos sinais sistêmicos de infecção ao terceiro dia de terapia
Hemoculturas estéreis dentro de 2-3 dias de início da terapia antimicrobiana
Presença de um foco identificável e facilmente removível de infecção
Remoção imediata do foco de infecção primária
Sem sinais ecocardiográficos ou sinais clínicos de endocardite
Sem osteomielite
Sem focos secundários hematogênicos de infecção
Sem anormalidades preexistentes da válvula predispondo a endocardite (p. ex., válvula protética, doença cardíaca reumática, válvula aórtica bicúspide)
Sem instrumento protético implantado (p. ex., quadril protético)

*A bacteriemia não complicada por *S. aureus* pode ser tratada com um período menor de uso de antibióticos (consulte o texto).

Endocardite

O *S. aureus* é a principal causa de endocardite (Capítulo 76), representando, aproximadamente, 30% dos casos. A maioria são infecções adquiridas na comunidade, frequentemente ocorrendo como complicação do uso de drogas injetáveis. O número de infecções associadas ao tratamento médico tem aumentado nos últimos anos; os fatores de risco são diabetes melito, hemodiálise e presença de válvula protética. A apresentação é a mesma de uma doença febril aguda, com desenvolvimento de febre alta em poucos dias. O paciente pode parecer tóxico e séptico. Uma fonte de infecção pode não estar evidente no início. A minoria dos pacientes possui uma infecção associada óssea, articular, cutânea ou do tecido mole. As válvulas aórtica e mitral costumam estar mais envolvidas, exceto em usuários de drogas injetáveis (discutidos posteriormente). Contudo, um sopro patológico pode não estar evidente inicialmente. A embolização sistêmica para o cérebro, rins, baço, intestino ou outros vasos grandes é clinicamente evidente em cerca de um terço dos casos. As manifestações periféricas, incluindo as manchas de Roth, os nódulos de Osler, as lesões de Janeway e as petéquias ocorrem com uma frequência semelhante. A morbidade e a mortalidade são altas, em parte em função da ocorrência desta infecção em pacientes idosos, muitos dos quais têm comorbidades médicas. Os derrames ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes e a insuficiência cardíaca congestiva ocorre entre 40% a 50%, 25% a 30%, não sobrevivem à primeira internação.

A endocardite em usuários de drogas injetáveis envolve a válvula tricúspide em aproximadamente três quartos dos casos. Normalmente, os pacientes têm febre, tosse, hemoptise e dor torácica pleurítica como consequência da contaminação hematogênica dos pulmões e dos êmbolos sépticos da válvula. A radiografia torácica pode mostrar infiltrados pulmonares, sinais de consolidação ou de efusão pleural, ou infiltrados pulmonares múltiplos, muitas vezes periféricos nodulares, com cavitação e características marcantes de embolização séptica (Fig. 296-1). Os pacientes tendem a ser jovens e saudáveis, portanto a mortalidade é relativamente baixa (5% ou menos). Os usuários de drogas injetáveis também podem ter endocardite da válvula aórtica ou da válvula mitral, cuja apresentação é semelhante ao que foi descrito anteriormente. Por outro lado, os pacientes que não são usuários de drogas injetáveis podem ter endocardite da válvula tricúspide com achados pulmonares.

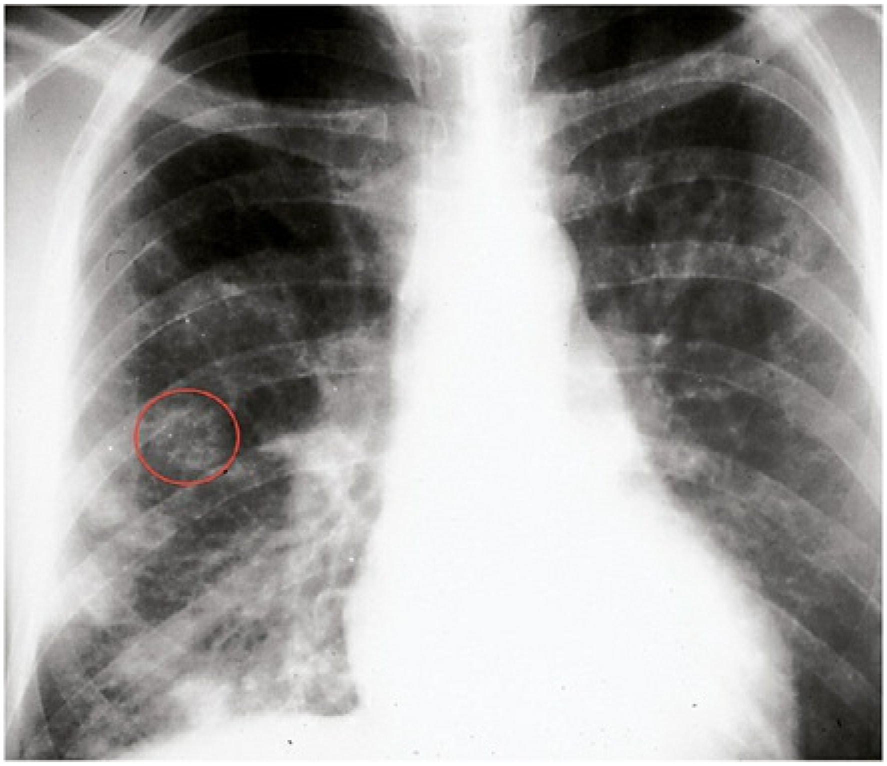

FIGURA 296-1 A radiografia torácica mostra múltiplas lesões pulmonares nodulares, que sugerem embolização séptica em um paciente com endocardite de válvula tricúspide por *S. aureus*. O círculo vermelho mostra uma lesão com sinais de cavitação.

Pericardite

O *S. aureus* é a causa mais comum de pericardite purulenta em crianças e após cirurgia cardíaca em adultos. Pode ocorrer por contaminação no momento da cirurgia, disseminação bacterêmica de outro local de infecção, como complicação da endocardite, abscesso paravalvular ou abscessos do miocárdio, ou por extensão direta da infecção por pneumonia, abscesso pulmonar ou empiema. A apresentação é a mesma da pericardite aguda (Capítulo 77), com febre e dor torácica grave, taquicardia e instabilidade hemodinâmica. O curso clínico pode ser extremamente rápido, terminando em choque séptico ou tamponamento cardíaco. A drenagem imediata do espaço pericárdico infectado e a administração de terapia antimicrobiana sistêmica são indicadas. A pericardiocentese por agulha é útil para confirmar o diagnóstico e oferecer uma descompressão temporária do espaço pericárdico, mas a terapia definitiva exige drenagem contínua por tubo ou cirúrgica.

Osteomielite

O *S. aureus* é a causa mais comum de osteomielite, tanto da aguda quanto da crônica (Capítulo 280). O modo primário de infecção é a disseminação hematogênica. Até um quarto dos casos de bacteriemia são complicados por osteomielite, e há bacteriemia entre 50% e 75% dos casos de osteomielite. A osteomielite aguda – definida como um episódio inicial com curso clínico de dias a semanas, mas não meses – apresenta febre e dor no local da infecção. As crianças costumam ter mais comumente os ossos longos infectados, enquanto nos adultos, as vértebras é que são mais comumente infectadas. Os adultos

também podem ter osteomielite do osso longo, entretanto, normalmente de um foco contíguo de infecção ou no local de fratura ou trauma anterior. A osteomielite vertebral é frequentemente acompanhada de abscessos vertebrais ou epidurais (Fig. 296-2). A dor nas costas acompanhada por sinais de compressão da medula espinal, como dor radicular, perda sensorial, fraqueza da extremidade inferior, retenção urinária e incontinência intestinal ou urinária, é uma emergência. A RM deve ser realizada assim que possível para definir o local e a dimensão da infecção, e a consulta neurocirúrgica deve ser obtida previamente à descompressão e drenagem cirúrgica.

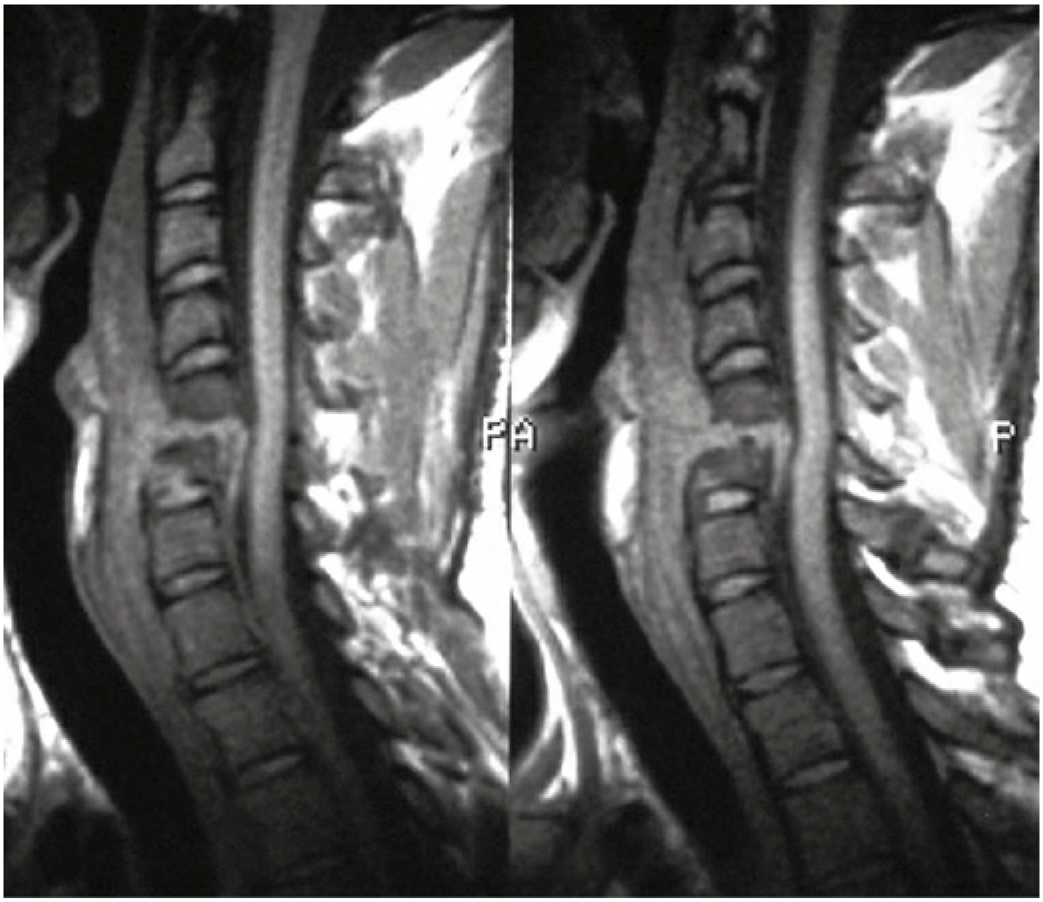

FIGURA 296-2 Sequência sagital ponderada em T1, sem contraste, com supressão de gordura, mostra discite, osteomielite, abscesso pré-vertebral e epidural e compressão da medula espinal em um paciente com infecção da coluna cervical por *S. aureus*.

Artrite Séptica

O *S. aureus* é a causa mais comum da artrite séptica (Capítulo 280), normalmente como consequência da disseminação hematogênica, trauma ou procedimento cirúrgico. Os fatores de risco incluem diabetes, cirurgia articular recente ou prótese articular (Capítulo 285) e artrite reumatoide (Capítulo 272). As características cardinais são: dor articular, história de inchaço articular e febre. O diagnóstico é estabelecido por análise do fluido sinovial. A contagem de leucócitos excede 25.000/mm^3, com 90% neutrófilos. Os organismos normalmente apresentam-se na coloração de Gram, e a cultura está virtualmente sempre positiva. O quadril, os joelhos, os tornozelos e os pulsos são mais comumente afetados. O *S. aureus* também possui uma predileção pela infecção das

articulações esternoclaviculares, sacroilíacas e da sínfise púbica. Articulações múltiplas estão envolvidas em 5% dos casos. Tanto a terapia antimicrobiana quanto a drenagem da articulação infectada (por repetidas aspirações por agulha, artrotomias ou artroscopias) são necessárias para evitar a artrite destrutiva.

Infecções do Sistema Nervoso Central

O *S. aureus* é uma causa incomum de infecções do sistema nervoso central adquiridas na comunidade, como a meningite bacteriana, abscesso cerebral primário ou empiema subdural. Essas infecções são frequentemente associadas com a endocardite ou um foco contíguo de infecção, como uma trombose do seio cavernoso. A mortalidade dessas infecções alcança de 30% a 50%. O *S. aureus* é uma causa importante de meningite nosocomial que acompanha o traumatismo craniano, craniotomia ou implantação de cateteres intraventriculares ou extraventriculares.

Infecções Pulmonares

O *S. aureus* é uma causa incomum de pneumonia adquirida na comunidade (Capítulo 97). Normalmente, é uma pneumonia necrotizante fulminante, grave, muitas vezes fatal, acompanhada por evidência de cavitação nas radiografias torácicas. A produção da leucocidina de Panton-Valentine tem sido associada com pneumonia grave. A pneumonia estafilocócica adquirida na comunidade deve ser considerada e a cobertura das cepas de MRSA deve ser incluída no regime empírico, em duas configurações clínicas: a pneumonia grave que exige admissão em uma unidade de tratamento intensivo e a pneumonia em um paciente com influenza.

As pneumonias mais comuns adquiridas em hospital e associadas ao ventilador são causadas por *S. aureus* e MRSA em particular. A mortalidade está na faixa de 40% a 50%, o que reflete a virulência do organismo e as comorbidades que contribuem para os maus resultados. O diagnóstico é prontamente estabelecido por um exame de coloração de Gram do escarro, aspirado traqueal ou lavado (obtido para evitar a contaminação orofaríngea), que normalmente mostra organismos e inúmeros neutrófilos. A cultura é menos específica do que a coloração de Gram porque esta é positiva nos pacientes colonizados, mas é altamente sensível. A cobertura para MRSA pode ser interrompida caso o organismo não seja isolado na cultura ou não seja visto na coloração de Gram.

O abscesso pulmonar e o empiema pleural, infecções mais comumente provocadas por bactérias anaeróbicas orais, são ocasionalmente provocadas por *S. aureus*. O curso clínico pode ser subagudo ou até mesmo indolente. O empiema ocorre como uma complicação da colocação anterior do tubo torácico, cirurgia, trauma, pneumonia estafilocócica ou endocardite da válvula tricúspide. Essas infecções são tratadas com drenagem e terapia antimicrobiana.

Infecções Protéticas

As infecções de prótese e associadas a implante que ocorrem dentro das primeiras 12 semanas de cirurgia costumam ser provocadas pelo *S. aureus*. O *S. aureus* está atrás

apenas dos estafilococos coagulase-negativos como causas de infecções tardias. A apresentação pode ser aguda, com dor articular, evidência de artrite, febre e sinais sistêmicos de infecção. Alternativamente, a infecção pode ter um curso mais crônico, com dor e afrouxamento da prótese, porém com pouca ou nenhuma febre. A formação do biofilme torna o tratamento dessas infecções um desafio. Na maioria dos casos, a infecção é incurável caso o material infectado não seja removido. O desbridamento e a remoção da prótese ou implante em conjunto com a terapia antimicrobiana oferecem a melhor chance de cura. Isso pode ser realizado como um procedimento de uma etapa, em que a prótese infectada ou o implante é removido e imediatamente substituído, ou como um procedimento de duas etapas, em que o instrumento é removido e substituído após a conclusão de uma terapia antimicrobiana de quatro a seis semanas.

Infecções do Trato Geniturinário

As infecções do trato geniturinário surgem por disseminação hematogênica ou como uma infecção ascendente, usualmente como resultado de instrumentação, cateterização urinária ou cirurgia. Essas infecções incluem cistite, pielonefrite, microabscessos, abscesso perinefrético, prostatite e abscesso prostático. O *S. aureus* também pode ser um contaminante introduzido durante a coleta de urina de um paciente com colonização assintomática vaginal ou perineal. A contaminação deve ser suspeita caso as contagens da colônia urinária sejam baixas, as culturas urinárias repetidas sejam negativas, a piúria esteja ausente e não haja sinais nem sintomas de infecção do trato urinário. Se a contaminação parecer improvável e não houver história bem-documentada de um evento que poderia ter levado a uma infecção ascendente, deve-se presumir a disseminação hematogênica. As hemoculturas devem ser obtidas para determinar se há uma bacteriemia concomitante, e os estudos de imagem apropriados devem ser realizados para identificar um foco profundo de infecção e a presença dos abscessos renais e perinefréticos.

Doenças Mediadas por Toxina

Essas doenças são provocadas pela ingestão da toxina pré-formada ou pela elaboração da toxina por *S. aureus* de um local de colonização ou infecção. A intoxicação alimentar estafilocócica é uma gastroenterite provocada pela ingestão de uma enterotoxina pré-formada produzida no alimento contaminado por *S. aureus* proveniente de um manipulador de alimentos infectado ou colonizado. Quando o alimento contaminado é mantido em temperatura ambiente por diversas horas, os organismos replicam e produzem uma toxina termoestável que não é inativada pelo cozimento ou pelas enzimas digestivas. Náusea, vômito, dor abdominal e diarreia ocorrem dentro de duas a seis horas após a ingestão do alimento contaminado. Não há febre e a doença é autolimitada, com duração de cerca de um dia. Os antibióticos não têm participação na terapia, que consiste na reposição de líquidos para evitar a desidratação. Os lactentes, as crianças pequenas e os idosos são mais gravemente afetados e podem precisar de fluidos intravenosos.

A síndrome do choque tóxico é provocada pela colonização ou pela infecção por uma

cepa que elabora uma toxina específica, a TSST-1, ou certas enterotoxinas estafilocócicas. A TSST-1 é responsável por 100% dos casos menstruais em função de sua capacidade de atravessar a mucosa vaginal e atingir as concentrações sistêmicas. A TSST-1 e as enterotoxinas estafilocócicas SEA, SEB e SEC são responsáveis pela síndrome do choque tóxico não menstrual, que é caracteristicamente associada a um foco identificável de infecção, normalmente da pele. O diagnóstico é clínico, definido por febre, eritrodermia, hipotensão, envolvimento de três ou mais sistemas orgânicos (renal, hematológico, hepático, pulmonar, gastrointestinal, muscular, sistema nervoso central, membranas mucosas) e descamação, sobretudo das palmas das mãos e das plantas dos pés, de uma a duas semanas após o início da doença. A bacteriemia é rara, estando presente em apenas 5% dos casos. A taxa de mortalidade dos casos é de cerca de 5%. O tratamento consiste na terapia antimicrobiana sistêmica, na remoção da fonte de produção de toxina e no tratamento do choque séptico (a síndrome do choque tóxico estreptocócico é discutida no Capítulo 298).

A colonização ou a infecção por uma cepa de *S. aureus* que produz toxina esfoliativa A ou B pode provocar a síndrome da pele escaldada estafilocócica, uma doença primariamente de lactentes, mas ocasionalmente vista em adultos (Fig. 296-3), e impetigo bolhoso, uma lesão cutânea pustular. A aparência é de uma escaldadura, queimadura ou de uma bolha. O diagnóstico diferencial da síndrome da pele escaldada estafilocócica inclui reação medicamentosa (Capítulo 448), necrólise epidérmica tóxica (Capítulo 447), doença de Kawasaki (Capítulo 447) e pênfigo foliáceo (Capítulo 443).

FIGURA 296-3 As lesões do tipo pele escaldada com múltiplas bolhas estouradas e descamação em um paciente com endocardite da válvula aórtica provocada por uma cepa produtora de toxina esfoliativa do *S. aureus*.

Diagnóstico

A infecção por *S. aureus* é diagnosticada pelo isolamento do organismo em hemoculturas,

culturas do tecido ou do pus. Os métodos não baseados em cultura, como os testes de amplificação do ácido nucleico, estão tornando-se disponíveis, porém sua utilidade ainda está sendo definida; a cultura permanece o "padrão-ouro". A coloração de Gram é bem útil para fazer um diagnóstico presuntivo de infecção estafilocócica e deve ser realizada sempre que possível para a procura por cocos Gram-positivos em tétrades ou agrupamentos em amostras de pus, osso ou tecido, secreções respiratórias ou fluidos corporais, como o líquido cefalorraquidiano, líquido pleural ou pericárdico, líquido sinovial ou urina. A falha em isolar o organismo na cultura é uma forte evidência contra a infecção por *S. aureus*, a menos que um paciente esteja sendo ativamente tratado com antibióticos; mesmo assim, vários dias de terapia seriam necessários para tornar a cultura de um local infectado negativa. A especificidade do isolamento de *S. aureus* do sangue ou de outros locais estéreis do corpo é essencialmente 100%. Devido à colonização nasofaríngea em alguns indivíduos não infectados, o isolamento do *S. aureus* da cultura de um espécime respiratório não tem especificidade. Entretanto, caso a coloração de Gram também mostre cocos Gram-positivos em tétrades e agrupamentos e muitos neutrófilos, isso é bastante sugestivo da pneumonia por *S. aureus*.

Testes de Suscetibilidade

O teste de suscetibilidade deve ser realizado para os isolados significativos clinicamente para guiar a terapia antimicrobiana. A determinação crítica é se o isolado é resistente à meticilina (*i. e.*, resistente aos antibióticos β-lactâmicos). A resistência aos macrolídios e às fluoroquinolonas é comum, e essas substâncias não devem ser usadas para tratar a infecção estafilocócica suspeita sem confirmação da suscetibilidade *in vitro*. A clindamicina normalmente é ativa, embora as cepas resistentes aos macrolídios que produzem uma metilase ribossômica, por indução ou constitutivamente, possuam resistência cruzada. As tetraciclinas e o sulfametoxazol-trimetoprima são ativos contra 80% a 90% das cepas. A resistência à vancomicina, daptomicina, telavancina ou linezolida, embora rara, pode ocorrer, especialmente quando houve uma exposição anterior à substância, tornando o teste de suscetibilidade importante para esses antibióticos.

Tratamento Rx

Os dois princípios da terapia para infecções por *S. aureus* são (1) eliminação do foco de infecção e de material estranho infectado sempre que possível e (2) administração de terapia antimicrobiana sistêmica. Para carbúnculos e abscessos cutâneos, incisão e drenagem podem ser as únicas coisas necessárias. A terapia antimicrobiana é indicada caso a infecção não seja passível de remoção (p. ex., celulite, pneumonia), a drenagem seja impossível ou inadequada, os sinais e os sintomas sistêmicos de infecção estejam presentes, ou haja doença invasiva (*i. e.*, locais secundários de infecção, envolvimento dos tecidos profundos, órgãos vitais, locais estéreis) e em todos os casos de bacteriemia. Um foco não drenado de infecção ou retenção de um corpo estranho infectado é a razão mais comum para a resposta clínica não satisfatória, falha no tratamento ou recaída.

A consideração mais importante ao selecionar um antibiótico é a suscetibilidade do *S. aureus* aos β-lactâmicos. Uma penicilina resistente à penicilinase, como a nafcilina (de 1 a 2 g a cada 4-6 horas IV, dependendo da gravidade da infecção), oxacilina, ou flucloxacilina, ou uma cefalosporina (p. ex., cefazolina de 1 a 2 g a cada 8 horas IV) é o agente de escolha para o tratamento das infecções por *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA); nenhum outro antibiótico é tão seguro ou eficaz quanto o β-lactâmico. Um β-lactâmico administrado oralmente (p. ex., dicloxacilina 500 mg quatro vezes ao dia ou cefalexina 500 mg quatro vezes ao dia) é apropriado para a maioria das infecções cutâneas. Um agente parental é recomendado, pelo menos no início, para as infecções invasivas. Apenas se o paciente for alérgico ou tiver uma reação séria, um outro agente que não o β-lactâmico é preferível para o tratamento da infecção provocada por uma cepa de MSSA.

As cepas resistentes à meticilina possuem resistência cruzada para todos os β-lactâmicos disponíveis atualmente, exceto para a ceftarolina, aprovada recentemente pelo FDA em uma dose de 600 mg intravenoso a cada 12 horas para tratamento das infecções cutâneas e da estrutura da pele provocadas pelas cepas resistentes à meticilina. Por outro lado, um β-lactâmico não deve ser usado para tratar infecção provocada por uma cepa meticilino-resistente ou como uma terapia empírica quando a prevalência dessas cepas é alta. A prevalência da resistência de meticilina nos isolados de *S. aureus* das infecções adquiridas no hospital ou associadas ao tratamento médico na maioria dos hospitais nos Estados Unidos e em muitos países europeus é de 25% a 50 %, ou mais. O MRSA também provoca uma proporção substancial de infecções que têm início na comunidade em indivíduos sem outros fatores de risco, especialmente nos Estados Unidos. Sulfametoxazol-trimetoprima (um ou dois comprimidos de 160/80-mg duas vezes ao dia), clindamicina (300 mg três vezes ao dia) e doxiciclina ou minociclina (100 mg duas vezes ao dia) são ativos *in vitro* contra a maioria das cepas de MSSA e MRSA adquiridas na comunidade e são eficazes quando administrados oralmente para o tratamento das infecções cutâneas e de partes moles dos pacientes ambulatoriais. As fluoroquinolonas não devem ser usadas porque a maioria das cepas resistentes à meticilina também são resistentes à fluoroquinolona. Para as infecções invasivas, a vancomicina ainda é a melhor opção. Deve ser administrada de forma intravenosa; doses de 30 a 60 mg/kg/dia, ajustadas com base na depuração de creatinina, são recomendadas para alcançar concentrações séricas de 15 to 20 μg/mL em pacientes com bacteriemia, endocardite ou outras infecções sérias. As falhas de tratamento não são incomuns. Aproximadamente um quarto dos pacientes com bacteriemia ou endocardite permanecem persistentemente bacterêmicos (≥7 dias) ou têm recaída, mesmo quando a cepa é suscetível *in vitro* (concentração inibitória mínima [CIM _ou MIC do inglês] ≤2 μg/mL). Além da presença de um foco não drenado de infecção, as razões para isso não são claras. As possíveis explicações incluem a atividade lentamente bactericida da vancomicina; a tolerância, em que o isolado é inibido em concentrações baixas, mas não é eliminado; ou a chamada heterorresistência, em que uma pequena fração da população de organismos possui uma CIM mais alta. As falhas no tratamento também têm sido associadas a isolados

que possuem CIMs de 2 μg/mL. Os isolados com suscetibilidade intermediária à vancomicina (CIMs de 4 ou 8 μg/mL) *in vitro* são, na verdade, "não suscetíveis" e devem ser considerados resistentes em função disso ser altamente preditivo de falha de tratamento. Aproximadamente de 1 a 3% dos isolados clínicos têm suscetibilidade intermediária à vancomicina. As cepas resistentes à vancomicina (CIM >8 μg/mL) são raras. As alternativas à vancomicina incluem quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg a cada 8-12 horas), linezolida (600 mg a cada 12 horas), daptomicina (4 mg/kg uma vez ao dia para as infecções de pele e partes moles complicadas; 6 mg/kg uma vez ao dia para bacteriemia,[1] embora algumas autoridades recomendem doses maiores de 10 mg/kg), e telavancina (10 mg/kg uma vez ao dia para infecção de pele e partes moles complicada).[2]

O papel da terapia de combinação é maldefinido. Os regimes de combinação do aminoglicosídeo não demonstraram melhorar os resultados, mas há bons dados que demonstram uma toxicidade elevada e eventos adversos com combinações de aminoglicosídeos. As combinações de aminoglicosídeos não devem ser usadas de rotina; se usadas de alguma forma, elas devem ser reservadas para pacientes que falharam na terapia de primeira linha. A terapia de combinação da rifampina pode desempenhar um papel no tratamento da osteomielite, sobretudo a que é provocada por cepas resistentes à meticilina. A rifampina (de 300 a 450 mg 2 vezes ao dia) sempre deve ser administrada em combinação com um segundo agente ativo porque a resistência surge rapidamente durante a terapia.

Estafilococos coagulase-negativos

Mais de 30 espécies diferentes de estafilococos coagulase-negativos foram identificadas e cerca de metade delas colonizam os humanos. *Staphylococcus epidermidis* é a espécie que mais provoca infecção. Os estafilococos coagulase-negativos raramente provocam infecção, a menos que haja um corpo estranho no lugar. Embora ocorra bacteriemia, a contaminação metastática de sítios secundários de infecção é nitidamente incomum. Os estafilococos coagulase-negativos normalmente são resistentes à meticilina e à diversos outros antibióticos. Eles também são um importante reservatório de elementos de resistência a medicamentos que são horizontalmente transferíveis ao *S. aureus*. No geral, eles são a causa mais comum de infecções associadas ao tratamento médico nos Estados Unidos (Capítulo 290); eles representam um terço das infecções da corrente sanguínea associadas a cateter central e são a segunda causa mais comum das infecções do sítio cirúrgico, especialmente quando um instrumento protético ou outro material externo foi implantado. As infecções geralmente são indolentes, provocando pouca febre ou sinais sistêmicos de infecção, contudo também podem ser agudas e letais, como no caso de endocardite de válvula protética. Os estafilococos coagulase-negativos são eficientes produtores de biofilme; consequentemente, o desbridamento e a remoção do instrumento protético infectado ou de um corpo estranho são fundamentais. A terapia antimicrobiana dessas infecções é semelhante à do *S. aureus*, exceto pelo fato de que a contaminação hematogênica raramente ocorre, portanto, a atenção é voltada

principalmente para o controle da fonte.

Os estafilococos coagulase-negativos, devido ao fato de serem parte da flora cutânea normal, são os contaminantes mais comuns da hemocultura. Em aproximadamente 75% dos casos, quando a hemocultura é positiva para estafilococos coagulase-negativos, isso reflete contaminação ao invés de infecção. Classificar se uma hemocultura positiva representa uma contaminação ou verdadeira infecção pode ser um desafio. Uma única hemocultura positiva, ou hemoculturas, em que mais de uma cepa esteja presente, pode ocorrer em função da contaminação. O tempo para a positividade da hemocultura, hemoculturas quantitativas e a presença de diversas culturas positivas podem ser úteis para determinar se uma hemocultura positiva representa infecção verdadeira. O isolamento de estafilococos coagulase-negativos do sangue de um paciente com válvula protética, marca-passo intravenoso ou enxerto vascular pode ser especialmente problemático porque esses pacientes têm alto risco de uma verdadeira infecção. A menos que o paciente esteja hemodinamicamente instável, ou esteja gravemente doente, é aconselhável aguardar o início dos antibióticos até que culturas adicionais sejam obtidas para documentar a presença de uma verdadeira bacteriemia. O isolamento de estafilococos coagulase-negativos de culturas do tecido profundo, osso, instrumentos protéticos ou outros sítios normalmente estéreis, sobretudo se diversas culturas forem positivas, decididamente sugere uma verdadeira infecção.

Prevenção

A emergência do MRSA da comunidade e o grande número de infecções estafilocócicas adquiridas em hospital ou associadas ao tratamento médico estimulam um interesse renovado nas estratégias de prevenção. Os organismos que provocam essas infecções normalmente são residentes da flora (seja *S. aureus* ou os estafilococos coagulase-negativos), ou são adquiridos pelo contato direto com uma fonte contaminada, como um ferimento ou curativo, a pele ou as mãos de um indivíduo colonizado assintomático, ou um profissional da saúde contaminado. A estratégia mais eficaz é a aderência aos princípios básicos do controle de infecção, cujo principal componente é a higiene das mãos, seja pela lavagem com água e sabão ou pelo uso de substâncias à base de álcool. Isso interrompe a transmissão dos organismos pelas mãos dos profissionais da saúde, uma fonte bem-documentada de contaminação bacteriana. As precauções de barreira (luvas e aventais) são importantes para minimizar o contato com feridas infectadas, secreções contaminadas e curativos. As precauções de isolamento e a triagem da colonização assintomática são mais controversas e menos bem-documentadas em termos de sua eficácia. Para pacientes passando por procedimentos cirúrgicos, antissepsia adequada da mão e do sítio cirúrgico, técnica cirúrgica antisséptica e profilaxia antimicrobiana, são medidas preventivas importantes.

A triagem e a descolonização dos carreadores de *S. aureus* é outro meio potencialmente eficaz de evitar a infecção. Os estudos para determinar se a descolonização realmente evita a infecção, no entanto, têm resultados diversos. Todavia, a descolonização pode ser considerada em duas situações: prevenção de infecção recorrente em indivíduos que tiveram vários episódios anteriores e a prevenção das infecções no sítio cirúrgico. Os

regimes melhor estudados são a aplicação tópica da pomada nasal de mupirocina (0,5 g duas vezes ao dia, em cada narina, durante cinco dias), com ou sem lavagem com sabonete de clorexidina, e a administração oral de rifampina (600 mg em uma ou duas doses divididas) em combinação com outro agente ativo (p. ex., fluoroquinolona, caso o isolado esteja suscetível, sulfametoxazol- trimetoprima, doxiciclina). Em um recente estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, o número de infecções por *S. aureus* no sítio cirúrgico adquiridas no hospital foi reduzido pela rápida triagem dos carreadores nasais usando um ensaio de reação em cadeia de polimerase em tempo real e pela descolonização dos portadores com pomada nasal de mupirocina e sabonete de clorexidina. [3] Diversos candidatos à vacina antiestafilocócica estão atualmente na fase I e na fase II dos teste clínicos. A disponibilidade de uma vacina eficaz seria uma ferramenta importante na prevenção das infecções estafilocócicas.

Grau A

1. Fowler, V. G., Jr., Boucher, H. W., Corey, G. R., et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006; 355:653–665.
2. Stryjewski, M. E., Graham, D. R., Wilson, S. E., et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1683–1693.
3. Bode, L. G., Kluytmans, J. A., Wertheim, H. F., et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010; 362:9–17.

Leituras sugeridas

Corey, G. R. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(supl. 4):S254–S259. *Excelente guia sobre os princípios da terapia para pacientes com bacteriemia por S. aureus.*

Deleo, F. R., Otto, M., Kreiswirth, B. N., et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010; 375:1557–1568. *Análiseo da epidemiologia do MRSA comunitário, sua patogênese e opções para terapia antimicrobiana.*

Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of American for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:285–292. *Directrices de consenso.*

Otto, M. *Staphylococcus epidermidis*—the “accidental” pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7:555–567. *Revisão oficial da biologia do S. epidermidis e doenças causadas por ele.*

No Brasil

A incidência global de infecções por MRSA é crescente em todo o mundo e desde os anos 1990 clones epidêmicos de MRSA têm se espalhado em países da América Latina. A frequência de MRSA no Brasil é crescente e em diferentes estudos realizados em hospitais de vários estados brasileiros, é observada elevada prevalência de *S. aureus* e de MRSA. Infecções comunitárias por MRSA também são relatadas. A maioria das

infecções causadas por esses micro-organismos são infecções de pele e partes moles. Mas relatos de infecções graves por MRSA comunitário também têm sido descritos no Brasil www.hcnet.usp.br

Dados disponíveis de surtos de doenças transmitidas por água e alimentos no Brasil apontam como agentes mais frequentes os de origem bacteriana e dentre eles, o *Staphylococcus aureus*. Este causa um quadro clássico de intoxicação, através da ingestão de sua toxina termoestável. Mas estudos de casos de intoxicação alimentar no Brasil mostram que não apenas o *S. aureus*, mas também estafilococos coagulase-negativos podem ser responsáveis pela enterotoxigenicidade em tais casos.

Bibliografia

Cavalcanti, S.M.M., França, E.R., Vilela, M.A., Montenegro, F., Cabral, C., Medeiros, A.C.R. Rev. Bras. Epidemiol, 2006;9(4):436–446 Estudo comparativo da prevalência de *Staphylococcus aureus* importado para as unidades de terapia intensiva de hospital universitário, Pernambuco, Brasil

Ribas, R. M., Freitas, C., Gontijo Filho, P. P. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors and resistantphenotypes in the Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11(3):351–354.

Rodríguez-Noriega, E., Seas, C., Guzmán-Blanco, M., Mejía, C., Alvarez, C., Bavestrello, L., Zurita, J., Labarca, J., Luna, C. M., Salles, M. J., Gotuzzo, E. Evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010 Jul; 14(7):e560–e566.

Rozenbaum, R., Sampaio, M. G., Batista, G. S., Garibaldi, A. M., Terra, G. M., Souza, M. J., Vieira, E. N., Silva-Carvalho, M. C., Teixeira, L. A., Figueiredo, A. M. The first report in Brazil of severe infection caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). *Braz J Med Biol Res*. 2009 Aug; 42(8):756–760.

Manual integrado de vigilância, prevenção e controle de doenças transmitidas por alimentos/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília, 2010.

Veras, J. F., do Carmo, L. S., Tong, L. C., Shupp, J. W., Cummings, C., Dos Santos, D. A., Cerqueira, M. M., Cantini, A., Nicoli, J. R., Jett, M. A study of the enterotoxigenicity of coagulase-negative and coagulase-positive staphylococcal isolates from food poisoning outbreaks in Minas Gerais. *Brazil. Int J Infect Dis*. 2008 Jul; 12(4):410–415.

Pneumonia pneumocócica

Lionel A. Mandell

Definição

O termo *pneumonia pneumocócica* refere-se à infecção do parênquima pulmonar e estruturas associadas por *Streptococcus pneumoniae*. Estima-se que cerca de 500.000 casos que ocorrem anualmente nos Estados Unidos resultem em aproximadamente 50.000 óbitos.

O Patógeno

O *S. pneumonia*e é um coco Gram-positivo que cresce, tipicamente, em pares ou cadeias curtas. O exame cuidadoso do formato dos diplococos revela extremidades levemente afiladas que dão origem à aparência em forma de lanceta. O pneumococo é um organismo anaeróbio facultativo que cresce melhor em placas de ágar-sangue, em um ambiente com dióxido de carbono a 5%. As colônias são, tipicamente, circundadas por uma zona esverdeada de hemólise, resultante da degradação da hemoglobina por uma toxina pneumocócica. O organismo pode ser distinguido de outros estreptococos por sua suscetibilidade à etil-hidrocupreína (optoquina) e solubilidade na bile.

A superfície do pneumococo é formada por uma cápsula e uma parede celular. A cápsula, que ajuda a impedir a fagocitose, é composta de polissacarídeos que definem os 90 tipos sorológicos dos pneumococos. A parede celular é uma estrutura dinâmica constituída de mais de uma dúzia de glicopeptídeos distintos.

Epidemiologia

O pneumococo é a causa de aproximadamente dois terços dos casos de pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), sendo responsável por uma porcentagem correspondente de óbitos; ele também pode causar pneumonia nosocomial. A falsa impressão de que o *S. pneumoniae* é raro se originou do fato de que um terço dos pacientes com PAC são incapazes de produzir escarro e, mesmo que o façam, o material é geralmente inadequado. Além disso, se o paciente ingeriu, recentemente, uma dose de um fármaco ao qual o pneumococo é suscetível, pode ser impossível isolá-lo.

O nicho ecológico do pneumococo é a nasofaringe, e até 80% dos lactentes e 20% dos adultos saudáveis podem estar colonizados. Colonização simultânea com mais de um tipo capsular tem sido relatada. A colonização assintomática é uma experiência que resulta em imunização, pois anticorpos anticapsulares homólogos podem ser

demonstrados em indivíduos após a colonização com um tipo sorológico específico.

Um determinado tipo sorológico apresenta a possibilidade de colonizar a orofaringe por períodos variáveis, mas a duração média nos lactentes é de sete semanas. As taxas de portadores aumentam durante as fases finais do outono, no inverno e no início da primavera. Embora cada um dos 90 tipos sorológicos sejam potencialmente patogênicos, os mais comuns são os tipos 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 18, 19 e 23.

A transmissão pessoa a pessoa resulta do contato íntimo interpessoal. Apesar de a pneumonia pneumocócica ser tipicamente uma doença esporádica, epidemias podem ocorrer em ambientes sujeitos à aglomeração, como creches, quartéis, asilos ou prisões.

A incidência da pneumonia pneumocócica é de cerca 18 para 100.000 pessoas por ano. Pessoas com cinco anos ou menos, ou com 75 anos ou mais apresentam uma taxa de infecção de 23 e 35,8 em 100.000 pessoas, respectivamente. A incidência da bacteremia pneumocócica é de aproximadamente 7,5 para 100.000 pessoas por ano, aumentando com a faixa etária; a taxa de letalidade é de 21%.

Fatores de risco para a pneumonia pneumocócica incluem a demência, distúrbios convulsivos, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença respiratória viral prévia, alcoolismo, desnutrição, diabetes, cirrose e insuficiência renal.

Determinados grupos étnicos, como os nativos americanos (índios), especialmente os nativos do Alasca, e os aborígines australianos parecem ser, particularmente, suscetíveis à infecção pneumocócica invasiva. Qualquer indivíduo com deficiência da síntese de imunoglobulina G (IgG) (Capítulo 258), da função fagocitária (Capítulo 172) ou que tenha sido submetido a uma esplenectomia também apresenta um risco maior para infecção pneumocócica invasiva.

Fisiopatologia

A pneumonia é resultante de alteração no equilíbrio entre o organismo colonizador e o hospedeiro. Na pneumonia pneumocócica, o micro-organismo coloniza primeiro a nasofaringe. Mesmo em indivíduos normais, ocorre a aspiração de pequenas quantidades do conteúdo da orofaringe durante o sono, mas, se o material da orofaringe inclui sorotipos de pneumococos associados à infecção invasiva e se houver falha dos mecanismos normais de eliminação, os organismos colonizadores podem tornar-se patogênicos. O risco de infecção é aumentado por qualquer processo que exponha o hospedeiro ao patógeno, que permita que as secreções orofaríngeas evitem as defesas das vias aéreas superiores ou que interfiram na habilidade do hospedeiro de ingerir e eliminar os pneumococos (Tabela 297-1).

Tabela 297-1

Fatores predisponentes para pneumonia pneumocócica

EXPOSIÇÃO AUMENTADA A *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Prisões
Quartéis militares
Creches
Abrigos para mendigos
REDUÇÃO NAS DEFESAS DO HOSPEDEIRO
Deficiência de complemento
Deficiência de anticorpos
Asplenia funcional ou anatômica
Quantidade ou função reduzida dos fagócitos
PATOLOGIAS ESPECÍFICAS
Mieloma múltiplo
Linfoma
Leucemia linfocítica crônica
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS E PULMONARES
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Fumante
Alergias
Infecção viral prévia

Parece que os pneumococos aspirados aderem às células do tipo II nos alvéolos se não forem eliminados pelos mecanismos normais de defesa. A ligação às células em repouso é mediada por duas classes de glicoconjugados, mas mediadores inflamatórios locais regulam para cima (*upregulate*) os receptores das células do hospedeiro, como os receptores para o fator de ativação plaquetária (PAF), fornecendo um local de ligação para as bactérias. Essa interação entre o receptor do PAF e o patógeno parece ser uma etapa importante na internalização das bactérias através de um vacúolo de endocitose, podendo promover a invasão.

Nos pulmões, os pneumococos são capazes de ativar o complemento e estimular a resposta de citocinas. Inicialmente, os alvéolos se enchem de exsudato (Fig. 297-1), permitindo que a infecção se dissemine para os alvéolos adjacentes. Em pulmões sadios, os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) representam menos de 1 a 2% das células alveolares e normalmente residem nas áreas intersticiais dos pulmões e nos capilares adjacentes. O recrutamento dos PMNs para os alvéolos depende da geração de fatores quimiotáticos necessários para a migração direta dos neutrófilos.

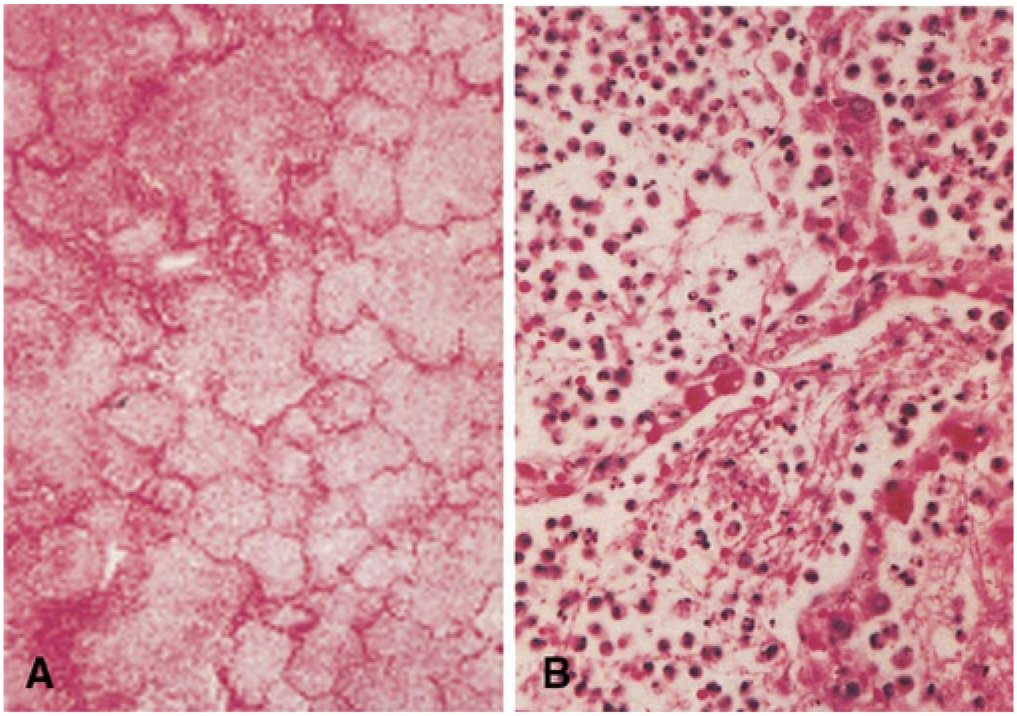

FIGURA 297-1 Pneumonia.
A, Baixa magnificação (× 100) de um corte de tecido do lobo inferior esquerdo do pulmão corado pela hematoxilina-eosina (H&E). Observe as paredes alveolares intactas e alvéolos repletos de edema e exsudatos celulares espessos. **B,** Aumento maior (× 500) do mesmo corte mostrado em **A**. Observe um intenso infiltrado de células polimorfonucleares e paredes alveolares intactas.

Os polissacarídeos pneumocócicos da cápsula bacteriana ajudam o micro-organismo a resistir à fagocitose, e a ausência de anticorpos anticapsulares limita a habilidade de opsonização e ingestão de patógenos. Em última análise, os próprios patógenos e a resposta do corpo a eles são os causadores dos sinais e sintomas da doença. A toxina bacteriana pneumolisina, bem como componentes da parede celular dos pneumococos, como o ácido teicoico e o peptidoglicano, são capazes de induzir diversos efeitos que iniciam e, posteriormente, amplificam a resposta inflamatória, resultando, assim, nos sinais e sintomas da pneumonia.

Os efeitos da infecção pneumocócica se manifestam por alterações na mecânica pulmonar secundária a reduções nos volumes e complacência pulmonares, assim como por problemas na troca gasosa resultantes de *shunts* intrapulmonares e subsequente hipoxemia arterial. Se forem suficientemente graves, essas alterações podem levar ao óbito.

Resistência aos Antibióticos

A expressão fenotípica da resistência aos antibióticos corresponde a alterações genéticas resultante da aquisição horizontal de informações genéticas de outros micro-organismos ou de mutações no genoma microbiano. Com o *S. pneumoniae*, a resistência pode ser adquirida pela incorporação direta e remodelagem do DNA de bactérias comensais orais intimamente relacionadas pelo processo de transformação natural. A resistência dos pneumococos aos antibióticos β-lactâmicos, como a penicilina, deve-se unicamente à presença de proteínas ligantes de penicilina (PBPs) de baixa afinidade. As próprias PBPs são enzimas *trans* e carboxipeptidase envolvidas na síntese da parede celular bacteriana e

representam os locais primários de ação para os fármacos β-lactâmicos.

Por outro lado, a resistência aos macrolídeos pode ocorrer por meio de diversos mecanismos, incluindo modificação do sítio alvo ou em uma bomba de efluxo. A modificação do sítio alvo é causada por uma metilase ribossomal codificada pelo gene *ermB*. Uma alteração no RNA recombinante 23S mediada por esse gene pode resultar na resistência a antibióticos dos tipos macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B (fenótipo MLS_B). O mecanismo de efluxo é codificado pelo gene *mefA*, que resulta em um fenótipo M. O primeiro mecanismo está tipicamente associado à resistência de alto nível, com concentrações inibidoras mínimas (MICs) de 64 μg/mL ou mais, enquanto o último geralmente está associado à resistência de baixo nível, com MICs de 1 a 32 μg/mL. Esses dois mecanismos são responsáveis por aproximadamente 45% e 55%, respectivamente, dos organismos resistentes isolados. Isolaram-se alguns pneumococos com os genes *erm* e *mef*, mas o significado desse achado é desconhecido.

A resistência às fluoroquinolonas pode ser mediada por alterações em um ou em ambos os sítios alvo (topoisomerase II e IV), que geralmente resultam de mutações nos genes *gyrA* e *parC*, respectivamente. Uma bomba de efluxo também pode ser importante nesse caso. É preocupante o fato de que a incidência de isolados resistentes a múltiplas drogas está aumentando.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da pneumonia pneumocócica dependem de vários fatores, incluindo o fato de o paciente ser imunocompetente ou imunodeprimido, a gravidade da doença e se o paciente tomou antibióticos. A temperatura corporal pode variar de 38 °C para mais de 39,5 °C, ser acompanhada de tremores e calafrios e, comumente, está associada à taquicardia. Tosse, tipicamente produtiva de secreção purulenta e, de maneira ocasional, com raias de sangue, geralmente está presente, e até 46% dos pacientes se queixam de dor torácica. Cerca de 20% dos pacientes apresentam sintomas gastrointestinais, como náusea, vômitos ou diarreia. Em pessoas idosas, os sintomas e sinais podem ser mais sutis; por exemplo, pacientes mais velhos podem ter predominantemente confusão.

Ao exame físico, o paciente geralmente apresenta-se apático e pode estar cianótico. A frequência respiratória está aumentada; se a dor pleurítica for acentuada, o paciente pode tentar imobilizar o lado afetado. A percussão de um segmento pulmonar produzindo um som submaciço sugere consolidação, enquanto a macicez à percussão está tipicamente associada ao derrame pleural. Os sons respiratórios podem estar "distantes" na presença de derrame pleural, mas são de natureza brônquica se o pulmão subjacente estiver consolidado. Estertores podem estar presentes. Se o paciente apresentar pleurisia com escassez de fluido pleural, é possível auscultar um ruído de atrito pleural.

Radiograficamente, não existe uma aparência característica da pneumonia pneumocócica (Capítulo 97). Entretanto, o envolvimento está, tipicamente, limitado a um ou mais segmentos de um único lobo pulmonar. O envolvimento é unilateral em aproximadamente 80% dos casos, e a presença de cavitação ou abscesso pulmonar é incomum. Quarenta e cinco por cento dos pacientes apresentam derrame pleural, mas

apenas 15% apresentam um derrame grande o suficiente para ser drenado (>10 mm de incidência em decúbito lateral).

Os pacientes com consolidação lobar são mais propensos a apresentar bacteremia, mas não existem diferenças entre as manifestações radiológicas da pneumonia pneumocócica associada à bacteremia daquela sem bacteremia. A pneumonia pneumocócica associada à bacteremia pode disseminar-se para locais distantes e causar meningite (Capítulo 420), endocardite (Capítulo 76) ou artrite séptica (Capítulo 280).

Nos casos de sepse, síndrome séptica ou choque séptico (Capítulo 108), o paciente pode apresentar hipotensão, e as manifestações de falência de órgãos variam de acordo com o órgão envolvido. Por exemplo, oligúria, anúria e acidose sugerem insuficiência renal; a redução da capacidade miocárdica sugere insuficiência cardíaca, ao passo que a icterícia é consistente com insuficiência hepática. A ativação sistêmica da coagulação associada ao consumo das proteínas da coagulação pode resultar na presença simultânea de coagulação e hemorragia (Capítulo 178). Alguns casos podem apresentar gangrena periférica e púrpura fulminante.

Diagnóstico

Apesar dos exames extensivos, o agente etiológico específico não é encontrado em pelo menos metade ou mais dos pacientes com PAC. Anamnese, exame físico, radiografia de tórax, coloração de Gram do escarro e culturas de sangue e escarro não têm sensibilidade nem especificidade, enquanto métodos mais invasivos (p. ex., aspiração endotraqueal, técnicas broncoscópicas, aspiração de fluido pleural e biópsia pulmonar) exigem treinamento especial, sendo raramente indicados. Em geral, exames diagnósticos de rotina para identificar o patógeno são opcionais para pacientes com pneumonia comunitária, mas testes mais aprofundados são recomendados para pacientes hospitalizados (Tabela 297-2).

Tabela 297-2

Indicações para exames diagnósticos mais amplos

Indicações
Internação em unidade de terapia intensiva para pneumonia adquirida na comunidade
Falha do tratamento ambulatorial
Aparência radiográfica sugestiva de cavitações na avaliação inicial
Infecção resultando em neutropenia
Alcoolismo
Doença hepática crônica grave
Doença pulmonar obstrutiva crônica grave
Asplenia (anatômica ou funcional)
Viagem recente (nas duas semanas anteriores)
Teste rápido positivo de antígeno urinário de *Legionella* ou pneumococo
Derrame pleural

Na prática, o diagnóstico deve basear-se nas manifestações clínicas sugestivas e radiografias de tórax, com ou sem dados microbiológicos corroborativos. Como o *S. pneumoniae* é o agente etiológico mais comum da pneumonia comunitária, praticamente

todos os regimes terapêuticos recomendados devem fornecer cobertura adequada para esse patógeno e, por isso, a documentação da sua presença tem pouco ou nenhum efeito no resultado final. Entretanto, do ponto de vista epidemiológico e da suscetibilidade antimicrobiana, a documentação do patógeno é desejável.

A coloração de Gram do escarro é um procedimento relativamente simples e barato para documentar a presença de determinados patógenos. A adequação do espécime baseia-se no número relativo de PMNs e células epiteliais escamosas (SECs) presentes. Deve haver, pelo menos, 25 PMNs e menos de 10 SECs por campo no menor aumento (× 100). A sensibilidade da coloração de Gram do escarro para o *S. pneumoniae* é 55%, enquanto a especificidade é maior que 80%. Infelizmente, cerca de 30% dos pacientes não são capazes de produzir uma amostra apropriada de escarro. Nos pacientes idosos, esse número atinge quase 70%. No geral, na melhor das hipóteses, apenas 28% das amostras de escarro são de boa qualidade. A cultura de escarro não é sensível nem específica, especialmente quando se lida com patógenos meticulosos, como o *S. pneumoniae.*

As culturas de sangue são positivas em somente 5 a 14% dos pacientes com PAC. Se os pacientes tiverem ingerido uma dose prévia de antibiótico, os resultados das culturas são ainda menos úteis. Consequentemente, a coloração de Gram do escarro e as culturas de escarro e sangue só são recomendadas para pacientes com indicações clínicas específicas (Tabela 297-2). Nos pacientes com pneumonia comunitária grave, uma amostra de escarro expectorado deve ser substituída pela aspiração endotraqueal se o paciente estiver intubado.

Pneumococo também pode ser detectado pela reação em cadeia da polimerase (PCR), mas isso não é feito rotineiramente. Uma carga bacteriana pneumocócica demonstrada pela PCR em tempo real está associada a um risco aumentado de choque séptico, necessidade de ventilação mecânica e morte, sugerindo que tal teste pode ajudar na identificação de pacientes para tratamento na terapia intensiva. O polissacarídeo capsular pneumocócico pode ser detectado na urina e isso pode, ocasionalmente, ser útil no diagnóstico depois de iniciado o tratamento com antibióticos. A sensibilidade geral do teste de antígeno pneumocócico urinário é menos de 80%, mas pode atingir 90% ou mais em pacientes como bacteremia pneumocócica e aqueles com pneumonia de alto risco. A especificidade em pacientes adultos com PAC pode ultrapassar 95%. A detecção de anticorpos contra o polissacarídeo pneumocócico não é útil.

Prevenção

Vacina Polissacarídica

Uma vacina polissacarídica contém 25 μg de cada um dos 23 polissacarídeos capsulares responsáveis por 90% das infecções invasivas (Capítulo 17). As vacinas polissacarídicas estimulam respostas de células B, resultando na produção de anticorpos tipo-específicos, que amplificam a ingestão e destruição dos patógenos pelas células fagocitárias. Contudo, os antígenos são células-T independentes e, portanto, não produzem imunidade duradoura. Dois tipos de vacinas de polissacarídeos estão disponíveis (nos

EUA) — Pneumovax (Merck) e Pnu-Imune (Lederle).

A eficácia da vacina polissacarídica varia de 56 a 81%. Ela não é eficaz em pacientes imunossuprimidos, como os pacientes com anemia falciforme, insuficiência renal crônica, deficiência de imunoglobulinas, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, leucemia e mieloma múltiplo. Também não é eficaz na prevenção da pneumonia sem bacteremia. É recomendada para (1) pessoas com idade igual ou superior a 65 anos; (2) pessoas dos 2 aos 64 anos com doenças crônicas, como doença cardiovascular, doença pulmonar crônica (não inclui a asma), diabetes melito, alcoolismo, doença hepática crônica ou fístulas liquóricas; (3) pessoas dos 2 aos 64 anos com asplenia funcional ou anatômica; e (4) pessoas dos 2 aos 64 anos que vivem em ambientes especiais ou grupos sociais (nativos do Alasca, determinados grupos de índios americanos e pessoas que residem em asilos).

Embora a eficácia da vacina seja menor nesses subgrupos, os seguintes pacientes imunocomprometidos com 2 anos de idade ou mais devem ser imunizados: (1) pessoas com infecção pelo HIV, leucemia, linfoma ou doença de Hodgkin; e (2) pessoas com mieloma múltiplo, neoplasia generalizada, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, transplantes de órgãos ou de medula óssea e indivíduos em tratamento com fármacos imunossupressores, incluindo os corticosteroides.

A ausência de uma resposta anamnéstica com as vacinas de polissacarídeos significa que os níveis de anticorpos diminuem com o tempo, sendo necessário revacinar os pacientes. Embora a frequência de vacinação seja incerta, a maioria dos especialistas recomenda a administração de uma dose de reforço a cada cinco anos. Para as pessoas imunocompetentes, com idade igual ou superior a 65 anos, uma segunda dose é recomendada caso a primeira dose tenha sido cinco anos antes, em idade inferior a 65 anos. Para as pessoas com idade entre 2 e 64 anos com asplenia, recomenda-se uma dose de reforço cinco anos após a primeira dose se o paciente tiver mais de 10 anos de idade. Entretanto, se o paciente tiver menos de 10 anos de idade, ele deve receber o reforço três anos após a primeira dose. Os pacientes imunocomprometidos devem receber o reforço cinco anos após a primeira dose se tiverem mais de 10 anos de idade e três anos após a primeira dose se tiverem menos de 10 anos de idade.

Vacina Conjugada

Uma vacina conjugada pneumocócica 7-valente (Prevenar, Wyeth-Lederle) também foi aprovada para uso. A base dessa mais recente vacina é a conjugação do polissacarídeo pneumocócico com uma proteína carreadora, levando à produção de antígenos dependentes de células T, o que resulta em uma memória imunológica de longa duração. Nesse caso, o CRM 197 é a proteína carreadora, o que é semelhante ao toxoide diftérico. Os sete tipos sorológicos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) são mais frequentes em crianças, sendo responsáveis por aproximadamente 80% das infecções invasivas em crianças com menos de 6 anos de idade. O uso dessa vacina resultou em uma redução geral na prevalência de pneumococos resistentes a antimicrobianos e na incidência de doença pneumocócica invasiva tanto em crianças como em adultos. O uso de vacina pode resultar em substituição por sorotipos não presentes na vacina, tais como 19A e 35B.

Consequentemente, em 2010 a U.S. Food and Drug Administration licenciou uma nova vacina conjugada pneumocócica 13-valente para substituir a vacina 7-valente. Para recomendações em crianças, veja a política da American Academy of Pediatrics em Leituras Sugeridas.

Tratamento

A terapia empírica é normalmente utilizada para pneumonia comunitária.[1] Entretanto, se a infecção pneumocócica for documentada, a antibioticoterapia pode ser direcionada contra esse patógeno específico.

Regimes Terapêuticos

Terapia direcionada contra *S. pneumoniae*

Pode-se usar diversos antimicrobianos no tratamento do *S. pneumoniae*, incluindo vários antibióticos β-lactâmicos, macrolídeos e algumas fluoroquinolonas (Tabela 297-3). Foi descrita a ocorrência de resistência para praticamente todos esses agentes. Para infecções não meníngeas como pneumonia, a suscetibilidade à penicilina é agora definida por uma MIC de 2 μg/mL ou menos, intermediária como uma MIC de 4 μg/mL e resistente como uma MIC de mais 8 μg/mL. Patógenos multirresistentes, que são resistentes a três ou mais agentes antimicrobianos com diferentes mecanismos de ação, já foram isolados em diversos países. Fatores de risco para a infecção com pneumococos resistentes incluem recente tratamento antimicrobiano, pacientes com menos de 2 anos de idade ou mais de 65 anos, crianças em creches, hospitalização recente e infecção pelo HIV.

Tabela 297-3

Doses antimicrobianas e frequência de administração

ANTIMICROBIANOS	DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO	FREQUÊNCIA
MACROLÍDEOS		
Azitromicina	500 mg × 1 depois 250 mg VO	a cada 24 horas
Claritromicina	500 mg VO	a cada 12 horas
Eritromicina	500 mg VO	a cada 6 horas
TETRACICLINAS		
Doxiciclina	100 mg VO	a cada 12 horas
FLUOROQUINOLONAS		
Moxifloxacina	400 mg VO ou IV	a cada 24 horas
Gemifloxacina	320 mg VO	a cada 24 horas
Levofloxacina	750 mg VO ou IV	a cada 24 horas
Ciprofloxacina	400 mg IV	a cada 12 horas
β-LACTÂMICOS		
Amoxicilina	1 g VO	a cada 8 horas
Amoxicilina-clavulanato	2 g VO	a cada 12 horas
Ampicilina-sulbactam	2 g IV	a cada 6 horas
Aztreonam	2 g IV	a cada 8-12 horas
Cefepima	1-2 g	a cada 12 horas
Cefixima	400 mg VO	a cada 12 horas
Cefotaxima	1-2 g IV	a cada 8 horas
Ceftriaxona	1-2 g IV	a cada 24 horas
Cefpodoxima	100-200 mg	a cada 12 horas
Cefuroxima	500 mg VO	a cada 12 horas
Ertapenem	1 g IV	a cada 24 horas
Imipenem	500 mg IV	a cada 6 horas
Meropenem	1 g IV	a cada 8 horas
Piperacilina-tazobactam	3,375 g IV	a cada 6 horas
AMINOGLICOSÍDEOS		
Amicacina	15 mg/kg	a cada 24 horas
Gentamicina	1,7 mg/kg	a cada 24 horas
Tobramicina	1,7 mg/kg	a cada 24 horas
DIVERSOS		
Linezolida	600 mg VO ou IV	a cada12 horas
Vancomicina	0,75-1 g IV	a cada 12 horas

Se a coloração pelo Gram de um espécime de escarro de boa qualidade revelar

grupos de PMNs e diplococos Gram-positivos em formato de lanceta como os únicos organismos, não apresentar nenhum fator de risco para infecção com cepas resistentes de *S. pneumoniae* e não residir em uma área endêmica para *S. pneumoniae* resistente à penicilina, é razoável iniciar o tratamento parenteral com a penicilina G, 2,4 milhões U/dia. Para pacientes ambulatoriais, a terapia oral é administrada na forma de amoxicilina, 500 mg três vezes por dia. Para infecção por *S. pneumoniae* com MICs à penicilina de até 1 μg/mL, a penicilina ainda é um agente apropriado. Para cepas com MICs à penicilina de 2 a 4 μg/mL, dados relativos à eficácia são conflitantes, sendo melhor usar doses maiores. Se o paciente for alérgico a penicilina, um macrolídeo como a azitromicina (500 mg no primeiro dia, seguido de 250 mg/dia) ou claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), pode ser usado. Cinco dias é a duração mínima recomendada de tratamento da PAC sem complicações, que não é grave nem associada à bacteremia.

Para pacientes que são hospitalizados devido a uma pneumonia comunitária, doses mais elevadas de antibióticos parenterais são geralmente utilizadas: penicilina na faixa de 12 milhões U (2 a 3 milhões a cada quatro horas) ou ampicilina, 4 g/dia (1 g a cada seis horas). Cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona (1 a 2 g a cada 24 horas) e cefotaxima (1 a 2 g de oito em oito horas) são outras alternativas.

Pode-se mudar o tratamento parenteral para oral quando a tosse e a dispneia melhorarem, a contagem de leucócitos estiver retornando ao normal e a ingestão oral e absorção do trato gastrointestinal forem adequados. Pacientes febris são frequentemente tratados em regime ambulatorial e, portanto, a ausência de febre não é um pré-requisito para mudar para o regime oral.

Alguns estudos sugeriram que o tratamento antimicrobiano de combinação inicial de pneumonia pneumocócica com bacteremia que inclui um macrolídeo está associado a taxas menores de mortalidade possivelmente por causa um efeito imunomodulatório dos macrolídeos.

Drotrecogina alfa ativada (Caps. 108 e 178) usada como terapia adjuvante imunomoduladora em casos selecionados de PAC fornece uma vantagem de sobrevida naqueles com sepse severa devido à infecção pneumocócica.

Tratamento Empírico

Isso é discutido no capítulo que trata da pneumonia comunitária (Capítulo 97).

Prognóstico

Nos pacientes relativamente jovens, sem comorbidades e com infecção leve ou moderada, a febre e a leucocitose normalmente apresentam resolução em dois a quatro dias e quatro dias, respectivamente. A aparência do paciente melhora, e ele se sente melhor depois de alguns dias, mas não se deve esquecer que, mesmo em pacientes com menos de 50 anos de idade, apenas 60% dos casos apresentam resolução radiológica depois de um mês. Nos pacientes com mais de 50 anos ou naqueles com infecção mais grave ou doença pulmonar obstrutiva crônica, apenas 25% apresentam resolução radiológica em um mês.

O paciente que não apresenta resposta ou apresenta deterioração depois do tratamento inicial deve ser reavaliado cuidadosamente, com uma revisão detalhada da sua história e do tratamento associados a estudos radiológicos e culturas apropriadas. Se o diagnóstico estiver incorreto, devem-se considerar outras causas de pneumonia, como o *Haemophilus influenzae* (Capítulo 308) ou agentes atípicos (Capítulo 97). Doenças não infecciosas também devem ser consideradas: insuficiência cardíaca (Capítulo 58), embolia pulmonar (Capítulo 98), neoplasia (Capítulo 197), lesão por radiação (Capítulo 19), reação medicamentosa (Capítulo 262) e doença pulmonar inflamatória para nomear algumas. Se o diagnóstico inicial estiver correto, deve-se considerar a possibilidade de infecção metastática, abscesso pulmonar (Capítulo 90) ou empiema e resistência medicamentosa. Fatores farmacológicos, como erros na dose ou via de administração, são possíveis explicações, especialmente nos pacientes recebendo medicamentos por via oral.

Grau A

1. Levy, M. L., Le Jeune, I., Woodhead, M. A., et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: atualização de 2009. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. *Prim Care Respir J*. 2010; 10:21–27.

Leituras sugeridas

Committee on Infectious Diseases. Policy statement. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010; 126:186–190. *Directrices de consenso.*

Dagan, R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15:16–20. *Um artigo sobre o efeito da vacina conjugada pneumocócica na resistência pneumocócica.*

Feldman, C., Anderson, R. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: current therapeutic options. *Drugs*. 2011; 71:131–153. *Artigo que enfatiza o uso de uma combinação de β-lactâmico/macrolídeo ou monoterapia com fluoroquinolona.*

Lynch, J. P., III., Zhanel, G. G. *Streptococcus pneumoniae:* epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16:217–252. *Análise.*

Musher, D. M., Sampath, R., Rodriguez-Barradas, M. C. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis*. 2011; 52:633–640. *Embora muito eficaz em crianças, esta nova vacina pode não ter boa relação custo/eficácia em adultos.*

Van der Poll, S., Opal, S. M. Pathogenesis, treatment and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009; 374:1543–1556. *Análise abrangente.*

No Brasil

Pneumonia pneumocócica não tem notificação compulsória no Brasil. Em Salvador, Bahia, 8,2% de uma amostra de adolescentes saudáveis de escolas públicas eram portadores de *S. pneumoniae* na orofaringe. Em estudo com 385 pacientes com HIV/AIDS, a prevalência de estado de portador foi 17%, sendo que 50% dos isolados

pertenciam aos sorotipos 14, 6B e 9V.

Em crianças internadas, com idades variando de 3 meses a 5 anos, foi elevada a prevalência de cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penilicilina. Os sorotipos predominantes observados em doença invasiva foram: 14, 1, 5 e 6B.

Um amplo estudo de doença pneumocócica invasiva foi desenvolvido de 1993 a 2004, com 6.470 isolados de todo o país. No período estudado, a porcentagem de cepas de *S. peumoniae* resistentes à penicilina variou de 10% para 28%. Muitos desses isolados eram de pessoas com pneumonia, crianças até 5 anos e que pertenciam ao sorotipo 14.

Em estudo recente realizado no Brasil, a taxa de hospitalização por doença pneumocócica, estimada entre 2004-2006, mostrou que a doença pneumocócica foi responsável por 34.217 hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS) (0,1% de todas as hospitalizações), sendo que a pneumonia pneumocócica foi responsável por 64,8% destas. A distribuição das estimativas de hospitalizações segundo faixa etária mostrou curva em "U", com maior frequência entre crianças < 1 ano (110-136,9/100.000 crianças/ano) e a letalidade hospitalar foi mais alta entre idosos e entre casos de meningite e sepse. Esse estudo utilizou os dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e concluiu que estes constituem uma parcela importante do sistema de vigilância epidemiológica do país.

Dois estudos realizados no Brasil analisaram a distribuição das internações por pneumonia utilizando técnicas de georreferenciamento. O estudo conduzido no Vale do Paraíba, região do estado de São Paulo constituída por 35 municípios, com população de 1,97 milhão de habitantes, localizada entre as serras da Mantiqueira e do Mar e entre as cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, demonstrou um padrão heterogêneo de distribuição espacial das internações por pneumonia em menores de um ano, identificando os municípios cujas ações são prioritárias. Outro estudo, conduzido no Município de Goiânia, identificou *clusters* de casos de pneumonia em áreas consideradas de baixo nível sócio-econômico, evidenciando uma associação direta entre a pobreza e os casos de pneumonia.

No Brasil, as vacinas antipneumocócicas polissacarídica e conjugada são disponibilizadas a determinados grupos de pacientes (Capítulo 16). As indicações de vacinas antipneumocócicas em nosso meio podem ser consultadas no "Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais", 3ª edição, 2006, publicação do Ministério da Saúde, série A. Normas e Manuais Técnicos.

Bibliografia

Berezin, E. N., Cardenuto, M. D., Ferreira, L. L., Otsuka, M., Guerra, M. L., Brandileone, M. C. Distribution of Streptococcus pneumoniae serotypes in nasopharyngeal carriage and in invasive pneumococcal disease in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(7):643–645.

Brandileone, M. C., Casagrande, S. T., Guerra, M. L., Zanella, R. C., Andrade, A. L., Di Fabio, J. L. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive Streptococcus pneumoniae in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *J Med Microbiol*. 2006; 55:567–574.

Cardozo, D. M., Nascimento-Carvalho, C. M., Andrade, A. L., Silvany-Neto, A. M., Daltro, C. H., Brandão, M. A., Brandão, A. P., Brandileone, M. C. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae among adolescents. *J Med Microbiol*. 2008; 57:185–189.

Nicoletti, C., Brandileone, M. C., Guerra, M. L., Levin, A. S. Prevalence, serotypes, and risk factors for pneumococcal carriage among HIV-infected adults. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57(3):259–265.

Novaes, H. M., Sartori, A. M., Soarez, P. C. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004-2006. *Rev Saúde Pública*. 2011; 45:539–547.

Nascimento, L. F., Batista, G. T., Dias, N. W., Catelani, C. S., Becker, D., Rodrigues, L. Spatial analysis of neonatal mortality in Paraiba Valley, Southeastern Brazil, 1999 to 2001. *Rev Saúde Pública. Brasil*. 2007; 94–100.

Andrade, A. L., Silva, S. A., Martelli, C. M., Oliveira, R. M., Morais Neto, O. L., Siqueira, J. B., Jr., Melo, L. K., DiFabio, J. L. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. *Cad Saúde Pública. Brasil*. 2004; 411–421.

Infecções estreptocócicas não pneumocócicas, febre reumática

Donald E. Low

Os patógenos

O gênero *Streptococcus* contém um número de espécies que vive em uma ampla gama de hospedeiros, incluindo humanos e animais domésticos, onde eles frequentemente colonizam como parte da flora normal e causam infecção. Eles são cocos Gram-positivos que crescem em cadeias. Os dois métodos mais úteis de classificação dos estreptococos são pelo tipo de reação hemolítica exibida no ágar-sangue no qual são cultivados e pela reatividade sorológica dos antígenos polissacarídeos da parede celular como originalmente descrito por Rebecca Lancefield (Tabela 298-1). Nas placas de ágar-sangue, os estreptococos podem causar hemólise completa (β), incompleta (α) ou nenhuma hemólise (γ). Os estreptococos hemolíticos de humanos podem ser classificados nos grupos Lancefield A, B, C, F, G e L com base nos antígenos carboidratos da parede celular e podem ser subdivididos em formadores de colônia grande e colônia pequena (<0,5mm de diâmetro). Os estreptococos β-hemolíticos do grupo A e do grupo B são considerados os principais estreptococos β-hemolíticos patogênicos. A espécie β-hemolítica formadora de colônia grande, *Streptococcus dysgalactiae*, subespécie *equisimilis*, pode possuir antígenos dos grupos Lancefield A, C, G ou L. As cepas β-hemolíticas formadoras de colônia pequena com grupo Lancefield A, C, F ou G ou antígenos sem grupo pertencem ao grupo anginoso (ou anteriormente chamado *Streptococcus milleri*). Membros do grupo anginoso (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus intermedius*) são considerados parte do grupo estreptococos viridans, a maioria dos quais exibe reações α-hemolíticas ou não hemolíticas.

Tabela 298-1

Identificação dos estreptococos β-hemolíticos

ESPÉCIE	GRUPO LANCEFIELD	TAMANHO DA COLÔNIA	ORIGEM
S. pyogenes	A	Grande	Ser humano
S. agalactiae	B	Grande	Humano, bovino
S. dysgalactiae subsp. *equisimilis*	A, C, G, L	Grande	Humano, animais
S. equi subsp. *zooepidemicus*	C	Grande	Animais, humanos
S. canis	G	Grande	Cachorro, humano
S. anginosus (grupo)*	A, C, G, F, nenhum	Pequeno	Humano

*Antígeno Carboidrato do Grupo.

Streptococcus pyogenes (estreptococos do grupo A)

Os patógenos humanos estreptocócicos mais clinicamente significativos são os *Streptococcus pyogenes* (também chamados de estreptococos do grupo A), que contêm o antígeno do grupo de Lancefield A em sua superfície celular. O estreptococo do grupo A (GAS) causa principalmente infecções do trato respiratório superior e da pele. É também responsável por uma síndrome semelhante ao choque tóxico, fasceíte necrotizante e sequelas não supurativas tardias, incluindo febre reumática aguda e glomerulonefrite pós-estreptocócica. O principal fator de virulência do organismo é a proteína M. Essa proteína, um dímero estável, prende-se à membrana celular e atravessa e penetra a parede celular. A porção proximal da molécula é altamente conservada entre GAS, enquanto as porções distais contêm epítopos específicos do tipo localizados nas pontas que se projetam da superfície celular. Essa variação na região distal das proteínas M fornece a base dos esquemas de classificação epidemiológicos amplamente utilizados que empregam métodos sorológicos (tipo M) ou análise da sequência de nucleotídeos do gene da proteína M (tipo *eme*). Há mais de 150 genes diferentes *eme* e semelhante a *eme* reconhecidos. Estudos epidemiológicos revelaram que certas manifestações de doença estão comumente associadas a tipos M específicos, tais como tipos M1 e M3, que estão associados às manifestações invasivas graves, como choque tóxico e fasceíte necrotizante. Os humanos são o hospedeiro natural e não há nenhum reservatório animal ou ambiental. A garganta e a pele do hospedeiro humano são os principais reservatórios para GAS. Este é transmitido principalmente de pessoa para pessoa por contato ou por transmissão de gotículas.

Epidemiologia

Todas as infecções por estreptococos do grupo A têm maior incidência em crianças com menos de 10 anos. A prevalência de pacientes assintomáticos também é mais elevada (15 a 20%) em crianças do que em adultos. A idade não é o único fator; condições de aglomeração em climas temperados, durante o inverno, também estão associadas às

epidemias de faringite em escolas, assim como em recrutas militares. O pico de incidência de faringite estreptocócica e impetigo varia com a estação e o local. Em muitas regiões temperadas do mundo, os picos de incidência de faringite ocorrem no inverno, e o impetigo, embora menos comum, tem pico durante os meses do verão. Em contraste, para muitas populações hospedeiras em regiões tropicais, o impetigo é hiperendêmico durante o ano todo, e a infecção de garganta, seja faringite ou portador assintomático, varia de níveis muito baixos a moderados.

Manifestações clínicas

Infecções do Trato Respiratório

Faringite

O GAS é a principal causa de faringite e permanece como único agente dessa síndrome que requer diagnóstico etiológico e tratamento. O ônus e os custos econômicos da faringite estreptocócica do tipo A são grandes. Estima-se que, apenas nos Estados Unidos, mais de sete milhões de casos de faringite aguda sejam diagnosticados anualmente pelos pediatras. O *S. pyogenes* é a causa em apenas 15 a 30% desses casos, mas antibióticos são prescritos em 55 a 75% dos casos. Embora seja uma consequência importante da faringite por GAS, a febre reumática aguda (ver adiante) é muito menos comum agora do que no passado, e esse ainda é um problema considerável no mundo em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que exista cerca de meio milhão de casos de febre reumática por ano no mundo. Em bases clínicas, a faringite estreptocócica (Fig. 298-1) é fortemente sugerida pela presença de febre, exsudato tonsilar, linfonodos cervicais anteriores aumentados e sensíveis e ausência de tosse.

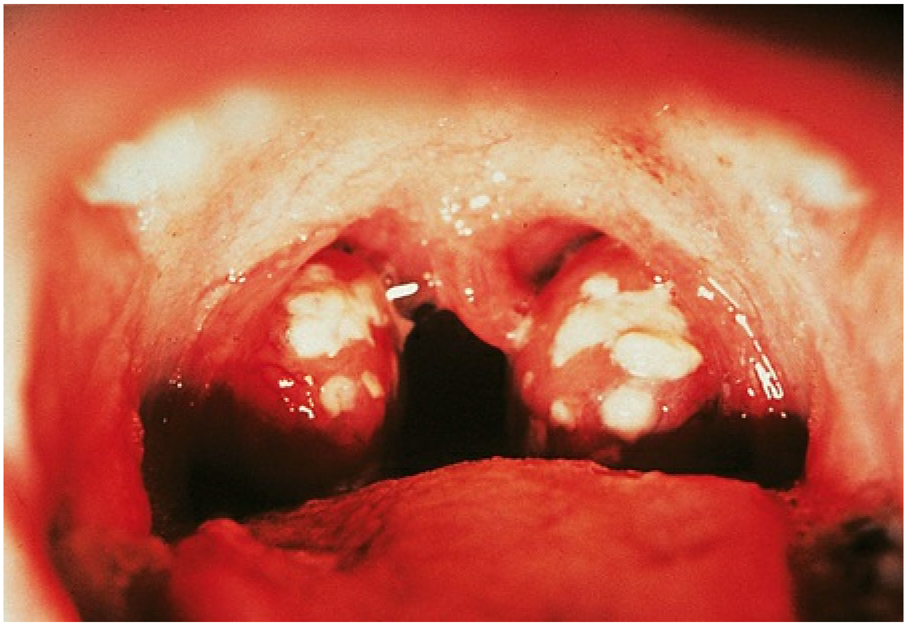

FIGURA 298-1 Faringite estreptocócica aguda. Presença de pus nas criptas tonsilares e algumas petéquias palatais. (De Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Como esses achados são inespecíficos e comumente encontrados em casos de origem viral, mesmo médicos experientes podem não diagnosticar com precisão a faringite estreptocócica com base apenas nas manifestações clínicas em mais de 75% dos casos. O tratamento de suspeita de faringite por GAS no momento da avaliação clínica inicial tem apenas um efeito modesto no alívio dos sintomas agudos e talvez na prevenção de complicações supurativas. Entretanto, o tratamento antibacteriano pode ser retardado por vários dias e ainda atingir o objetivo de evitar a febre reumática e a disseminação da doença. Estudos prospectivos para comparar o impacto de várias estratégias de tratamento da faringite em prognósticos clinicamente relevantes são recomendados. Um foco particular das diretrizes recentes visa reduzir o uso geral de antibióticos para o tratamento da faringite tanto em crianças como em adultos, a fim de limitar a resistência a antibiótico (Tabela 298-2).

Tabela 298-2

Escore para utilização em crianças e adultos com dor de garganta para estimar a probabilidade de cultura positiva e orientar a abordagem de tratamento

Critérios de Diagnóstico		Tratamento		
ACHADOS	**PONTOS**	**ÍNDICE**	**RISCO DE INFECÇÃO ESTREPTOCÓCICA**	**RECOMENDAÇÕES**
Temperatura >38° C	+1	≤0	1 a 2,5%	Nem cultura nem antibióticos
Ausência de tosse	+1	1	5 a 10%	
Gânglios cervicais anteriores inchados e sensíveis	+1	2	11 a 17%	Cultura: antibióticos apenas se cultura positiva
Inchaço tonsilar ou exsudato	+1	3	18 a 35%	
Idade		≥4		Antibióticos
3 a 14 anos	+1			
> 44 anos	−1			

Adaptada de McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291:1587-1595.

A coleta de material da garganta para cultura é o método convencional para estabelecer o diagnóstico de faringite estreptocócica do grupo A. Em um paciente com faringite por GAS não tratada, uma cultura obtida adequadamente (por *swab* vigoroso de ambas as tonsilas e faringe posterior) é quase sempre positiva, entretanto, a cultura da garganta positiva pode refletir colonização crônica por GAS, e a dor aguda pode ser causada por outro agente. A quantificação de GAS a partir de cultura de *swab* da garganta não pode ser usada para diferenciar o portador da infecção, pois o crescimento esparso pode estar associado à infecção verdadeira. Uma cultura de garganta negativa permite ao médico recusar a antibioticoterapia para a maioria dos pacientes com dor de garganta.

Muitos testes de detecção de antígenos de estreptococos do grupo A estão comercialmente disponíveis. Esses testes variam em método. A maioria desses testes tem um alto grau de especificidade, mas a sensibilidade deles na prática clínica pode ser inaceitavelmente baixa. Portanto, o tratamento é indicado para o paciente com faringite aguda que apresentar um teste rápido de detecção de antígeno positivo.

Otite Média e Rinossinusite

Durante as últimas décadas, vários estudos relataram isolamento de GAS de 2 a 5% das culturas de amostras de líquido obtido do ouvido médio de crianças com otite média aguda (OMA). Desse modo, em contraste com o papel muito contundente do estreptococo do grupo A como o principal agente de faringite aguda, o GAS tem sido consistentemente o quarto patógeno mais predominante que causa OMA pediátrica, depois do *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. A OMA por estreptococos do grupo A está associada a risco aumentado de desenvolvimento de

mastoidite. Embora o risco seja pequeno (<1%), é muito maior do que o da OMA devido a *S. pneumoniae, H. influenzae* ou *M. catarrhalis*. O GAS é o agente etiológico da rinossinusite bacteriana aguda em 2 a 7% dos casos.

Pneumonia

A ocorrência de pneumonia tem aumentado com o ressurgimento da doença por GAS invasiva durante as últimas décadas, com 10% dos pacientes com GAS invasiva apresentando pneumonia. Pequenos surtos de pneumonia por estreptococos do grupo A foram descritos em centros de cuidados crônicos e em famílias, além de casos esporádicos ocorrendo na comunidade. A pneumonia por GAS atualmente ocorre com uma frequência similar à de outras causas bem-reconhecidas, como *Staphylococcus aureus* ou *Klebsiella pneumoniae*. Um programa canadense, de base populacional, de vigilância da doença invasiva por estreptococo do grupo A confirmou que a pneumonia por GAS é uma doença grave de início repentino, frequentemente associada a complicações locais e sistêmicas, em especial, empiema (19%), choque tóxico (32%) e morte (38%).

Infecções da Pele e dos Tecidos Moles

Escarlatina

A escarlatina é uma erupção eritematosa difusa que ocorre, em geral, em associação com faringite, mais comumente em crianças de 5 a 15 anos de idade. O desenvolvimento da erupção da escarlatina requer exposição anterior a *S. pyogenes* e ocorre em consequência de reatividade da pele do tipo retardado à exotoxina pirogênica (toxina eritrogênica, normalmente dos tipos A, B ou C) produzida pelo organismo. A erupção da escarlatina é um eritema difuso que clareia mediante compressão, com numerosas elevações papulares (1 a 2mm), dando uma aparência de lixa à pele. Ela começa na cabeça e no pescoço e é acompanhada por palidez perioral e língua na cor vermelha como um morango. Subsequentemente, a erupção se expande de forma rápida e cobre o tronco, depois as extremidades e finalmente descama; as palmas das mãos e solas dos pés são normalmente poupadas. A erupção é mais marcada nas pregas cutâneas das áreas inguinal, axilar, antecubital e abdominal e ao redor dos pontos de pressão. Ela frequentemente exibe um caráter linear petequial nas fossas antecubitais e pregas auxiliares, conhecidas como linhas de Pastia.

Erisipela

A erisipela é uma infecção dérmica ou hipodérmica, aguda, não necrotizante que é causada principalmente por estreptococos. O diagnóstico definitivo baseia-se nos achados clínicos que geralmente incluem uma placa eritematosa brilhante demarcada associada a dor, inchaço e febre. A erisipela afeta predominantemente pacientes adultos na sexta ou sétima década e localiza-se nos membros inferiores em mais de 80% dos casos. Há predominância nas mulheres, exceto em pacientes jovens. Os fatores de risco incluem ruptura da barreira cutânea (úlcera, ferida na perna, intertrigo com fissura entre os dedos e úlcera de pressão), linfedema, edema crônico ou cirurgias locais (dissecção de

linfonodo, safenectomia). O intertrigo no espaço entre os dedos dos pés parece ser a principal porta de entrada, seja devido ou não a dermatófitos. A erisipela é menos comumente causada por estreptococos do grupo B, C ou G e raramente por estafilococos. A formação de bolhas é considerada uma complicação local da doença relativamente grave, mas frequente. Embora a maioria dos casos de erisipela seja causada por estreptococos β-hemolíticos, muitas outras bactérias podem produzir celulite não necrotizante, que pode frequentemente ocorrer em circunstâncias especiais, como *Pasteurella multocida* após mordida de gato ou cachorro, *Aeromonas hydrophila* após imersão em água doce, espécie *Vibrio* após exposição à água salgada, ou *H. influenzae* na celulite periorbital em crianças. A recorrência é a principal complicação da erisipela; ela ocorre em cerca de 20% dos casos. As medidas para reduzir as recorrências de erisipela incluem o tratamento de qualquer fator predisponente, tais como intertrigo ou ferida entre os dedos e redução de qualquer edema subjacente. Se ocorrerem infecções frequentes apesar de tais medidas, a profilaxia com antibióticos pode ser garantida.

Impetigo

O impetigo é uma infecção altamente contagiosa da epiderme superficial que afeta, com mais frequência, crianças de 2 a 5 anos de idade, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária. O impetigo é classificado como bolhoso ou não bolhoso; este último é a forma mais comum. O impetigo bolhoso significa simplesmente que a erupção cutânea é caracterizada por bolhas (bexigas). A infecção geralmente cura sem cicatriz, mesmo sem tratamento. O *S. aureus* é o organismo causador mais importante, especialmente no impetigo bolhoso. O GAS causa poucos casos, seja sozinho ou em combinação com *S. aureus*, e é mais frequentemente encontrado no impetigo não bolhoso. O diagnóstico, em geral, é feito clinicamente e pode ser confirmado por coloração de Gram e cultura, embora isso não seja normalmente necessário. A cultura pode ser útil para identificar pacientes como cepas de GAS nefrogênicas durante surtos de glomerulonefrite pós-estreptocócica. O impetigo geralmente é transmitido por contato direto. Os pacientes podem ainda transmitir a infecção para eles mesmos ou para outros ao coçar uma área infectada. As infecções são, com frequência, disseminadas rapidamente em escolas e creches.

A Cochrane Collaboration examinou as intervenções para o impetigo. Houve pouca evidência para o uso de medidas de desinfecção, como clorexidina. Houve boa evidência de que a mupirocina tópica e de que o ácido fusídico tópico são igualmente ou mais eficazes do que os antibióticos orais para pessoas com doença limitada. O ácido fusídico e a mupirocina tiveram eficácia semelhante. Não ficou claro se os antibióticos orais são superiores aos antibióticos tópicos para pessoas com impetigo extenso.

Celulite

A celulite bacteriana refere-se a uma infecção da pele disseminada e difusa. Linfadenopatia regional associada e linfangite são variáveis, e as complicações locais (abscesso, necrose) são mais frequentes do que nas erisipelas. Petéquias e equimoses com bolhas frequentes podem se desenvolver em pele inflamada, resultando em celulite

hemorrágica. Celulite geralmente se refere à infecção cutânea situada mais profundamente do que a erisipela. Entretanto, a distinção entre essas entidades não está clara e as duas condições compartilham as manifestações clínicas típicas, incluindo início repentino, geralmente com febre alta e tendência a recorrer. O GAS tem sido considerado o principal agente causador da celulite em estreptococos dos grupos B, C e G e *S. aureus* também pode ser a causa.

O local de infecção predominante para celulite é nos membros inferiores. Linfedema e ruptura da barreira cutânea, que serve como local de entrada para os patógenos, são fatores de risco para infecções. Vinte a 30% dos pacientes têm recorrência durante um período de acompanhamento de 3 anos. As hemoculturas são positivas para estreptococos β-hemolíticos em menos de 5% dos casos.

Doença Invasiva por Estreptococos do Grupo A

A doença invasiva é definida como o isolamento de GAS de um local do contrário estéril. Desde o final da década de 1980, um ressurgimento de infecções invasivas devido a GAS, incluindo síndrome de choque tóxico estreptocócico e fasceíte necrotizante, tem sido relatado no mundo todo. Ambas as manifestações estão associadas à alta morbidade e mortalidade. O espectro clínico da doença pode variar de leve a grave, resultando em choque tóxico estreptocócico ou fasceíte necrotizante, ou ambos.

Síndrome do Choque Tóxico

A *síndrome do choque tóxico* estreptocócico é definida como hipotensão acompanhada por insuficiência múltipla de órgãos, indicada por dois ou mais dos seguintes sinais: insuficiência renal, coagulopatia, envolvimento do fígado, síndrome do desconforto respiratório do adulto, exantema (*rash*) generalizado e necrose dos tecidos moles. Ao contrário da outra forma importante de síndrome do choque tóxico, que é causada pela toxina produzida pelo *S. aureus* (Capítulo 296) e na qual as hemoculturas são positivas em menos de 5% dos casos, a maioria (60%) dos pacientes com síndrome do choque tóxico estreptocócico tem hemoculturas positivas. Um foco de infecção na síndrome do choque tóxico estafilocócico, se presente, tende a ser superficial, uma complicação de feridas cirúrgicas ou queimaduras, ou um corpo estranho (p.ex., absorventes internos). A síndrome do choque tóxico estreptocócico pode se originar de foco desconhecido ou de uma infecção de tecido mole situada profundamente (p.ex., fasceíte necrotizante, miosite, celulite). As taxas de mortalidade são muito mais altas com choque tóxico estreptocócico do que com o estafilocócico, relatadas em até 80% quando associado com miosite.

Fasceíte Necrotizante

A *fasceíte necrotizante* é definida pela infecção do tecido subcutâneo e da fáscia, que frequentemente resulta em necrose com preservação relativa do músculo subjacente. A histopatologia demonstra tanto necrose da fáscia superficial e infiltrados polimorfonucleares como edema da derme reticular, gordura subcutânea e fáscia superficial. Organismos GAS nessa doença secretam proteases que rompem o tecido do

hospedeiro e exotoxinas que podem causar lesão do tecido local ou manifestações sistêmicas como resultado de um resposta inflamatória excessiva e inapropriada, levando à infecção que ameaça a vida.

Nos estágios iniciais da fasceíte necrotizante devido a GAS, os achados clínicos podem ser atípicos, com até um terço dos pacientes tendo recebido inicialmente um diagnóstico diferente. A única manifestação que pode alertar o clínico é uma queixa de dor fora de proporção do que o esperado no exame, mesmo para os pacientes que relatam trauma anterior na área. Descobriu-se que a fasceíte necrotizante ocorre com mais frequência durante os meses do inverno e nos homens mais velhos. Mais da metade dos pacientes apresenta um histórico de lesão ou ferimento da pele anteriormente no local da infecção. Nos adultos, a maioria dos casos ocorre em pessoas com, pelo menos, uma doença crônica subjacente e, nas crianças, a doença subjacente mais frequente é uma infecção decorrente do vírus varicela-zóster (Capítulo 383). O local primário mais comum de infecção é nos membros inferiores, seguido pelos membros superiores, tronco e virilhas ou períneo.

As exotoxinas estreptocócicas, que são superantígenos, foram reconhecidas como mediadores centrais dos efeitos sistêmicos associados a infecções por GAS graves. Como superantígenos, elas têm a capacidade de estimular uma grande proporção da população de células T e resultar em uma resposta imunológica descontrolada, intensa, com quantidades excessivas de citocinas, o que causa hiperinflamação, destruição do tecido e síndrome do choque. Doze superantígenos diferentes produzidos por GAS foram identificados, e muitas cepas GAS contêm genes que codificam quatro a seis superantígenos diferentes. A grandeza da resposta inflamatória é determinada pelo antígeno leucocitário humano (HLA) classe II do paciente. Outro fator de risco importante para infecções invasivas por GAS é a falta de proteína anti-M1 opsônica e anticorpos antissuperantígeno neutralizantes.

O tratamento do choque tóxico estreptocócico ou da fasceíte necrotizante não foi criticamente estudado em razão da baixa incidência da doença e da dificuldade no recrutamento dos pacientes para testes clínicos. A importância do tratamento cirúrgico agressivo com debridamento adequado ou amputação tem se baseado em estudos observacionais de pacientes com fasceíte necrotizante devido a várias etiologias diferentes e doenças subjacentes. A descoberta de que a falta de anticorpos protetores contra proteína M estreptocócica e superantígenos correlaciona-se com o risco de desenvolvimento de doença invasiva estreptocócica destaca a importância dos anticorpos na proteção contra essas infecções e sugere que a imunoglobulina intravenosa pode ser uma terapia adjuvante potencial. A imunoglobulina intravenosa exibe alta poliespecificidade gerada por anticorpos em *pool* de vários milhares de doadores e tem mostrado conter anticorpos de amplo espectro contra superantígenos estreptocócicos e proteínas M. Além disso, a imunoglobulina intravenosa tem um efeito anti-inflamatório geral devido, em grande parte, a mecanismos mediadores do receptor Fc. A documentação da eficácia clínica da imunoglobulina intravenosa inclui relatos de caso e dois estudos de coorte observacionais, um estudo de caso-controle e um ensaio multicentro controlado por placebo.

Sequelas não Supurativas das Infecções Estreptocócicas

Febre Reumática Aguda

A febre reumática aguda é uma sequela não supurativa retardada de uma infecção da faringe por GAS. Após a faringite inicial, um período latente de duas a três semanas ocorre antes de aparecerem os primeiros sinais ou sintomas de febre reumática. Essa doença apresenta-se com várias manifestações que podem incluir artrite, cardite, coreia, nódulos subcutâneos e eritema marginal. Nas áreas em desenvolvimento do mundo, estima-se que a febre reumática aguda e a doença cardíaca reumática afetem aproximadamente 20 milhões de pessoas e sejam as causas principais de morte cardiovascular durante as cinco primeiras décadas de vida. No mundo todo, há 470.000 novos casos de febre reumática e 233.000 mortes atribuíveis à febre reumática ou à doença cardíaca reumática por ano; a maioria ocorre nos países em desenvolvimento e entre os grupos indígenas. A observação, em alguns estudos, de que apenas poucos sorotipos M (tipos 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 e 29) estavam implicados em surtos de febre reumática sugeriu um potencial "reumatogênico" específico de certas cepas de GAS. A redução na incidência de febre reumática aguda nos países desenvolvidos com a substituição dos tipos reumatogênicos por tipos não reumatogênicos não é unicamente responsável pela diminuição da febre reumática aguda, e a questão das cepas reumatogênicas potenciais continua não resolvida. Uma cepa estreptocócica capaz de causar uma faringite bem documentada quase sempre é potencialmente capaz de causar febre reumática. A ausência de cepas reumatogênicas específicas também pode explicar o risco relativamente elevado de doença recorrente com novas infecções estreptocócicas, em contraste com a glomerulonefrite pós-estreptocócica, na qual apenas umas poucas cepas "nefritogênicas" parecem ser capazes de induzir à doença (p.ex., tipo 12 com faringite e tipo 49 com impetigo), e doença recorrente é incomum.

Os critérios de Jones modificados foram primeiramente publicados em 1944 para poder definir pessoas com febre reumática aguda. Eles têm sido periodicamente revisados pela American Heart Association em colaboração com outros grupos. De acordo com os critérios de Jones revisados, o diagnóstico de febre reumática pode ser realizado quando dois dos critérios principais ou um critério principal mais dois critérios menos importantes estão presentes junto com evidência de infecção estreptocócica. As exceções são coreia e cardite indolente, cada uma das quais por si só pode indicar febre reumática. Os critérios principais incluem os seguintes:

1. Poliartrite migratória: uma inflamação migrante temporária das grandes articulações, geralmente começando nas pernas e migrando para cima
2. Cardite: inflamação do músculo cardíaco, que pode se manifestar como insuficiência cardíaca congestiva, pericardite com um atrito ou um novo sopro cardíaco
3. Nódulos subcutâneos: coleções firmes e indolores de fibras colágenas sobre os ossos ou tendões, aparecendo comumente no dorso do punho, parte externa do cotovelo e frente dos joelhos
4. Eritema marginado: um *rash* de longa duração que começa no tronco ou braços como máculas e dissemina-se para fora formando um anel como cobra clareando no meio.

Esse *rash* nunca se inicia na face e fica pior com o calor.

5. A coreia de Sydenham (dança de São Vito): uma série característica de movimentos rápidos da face e dos braços sem finalidade, que ocorre em geral mais tardiamente na doença

Os critérios menos importantes incluem os seguintes:

1. Febre
2. Artralgia: dor nas articulações sem inchaço
3. Velocidade de hemossedimentação ou nível de proteína C reativa aumentados
4. Leucocitose
5. Eletrocardiograma mostrando características de bloqueio cardíaco, tais como um intervalo PR prolongado
6. Evidência de apoio de infecção estreptocócica: título de antiestreptolisina O ou anti-DNAse B elevado ou elevando-se
7. Episódio anterior de febre reumática ou doença cardíaca inativa

Os mecanismos patogênicos que levam ao desenvolvimento de febre reumática aguda permanecem não completamente compreendidos. De forma clara, a infecção estreptocócica da faringe é requerida, e a suscetibilidade genética pode estar presente. Por outro lado, há evidência esparsa de que as toxinas produzidas pelo estreptococo são importantes. Acredita-se que o mimetismo molecular desempenha um papel importante na iniciação das lesões do tecido. Em consequência do mimetismo molecular, os anticorpos direcionados contra antígenos GAS têm reação cruzada com os antígenos do hospedeiro. Além do papel do anticorpo, observações sugerem uma função para imunidade celular no mimetismo molecular.

A prevenção primária da febre reumática aguda é conseguida pela identificação apropriada e antibioticoterapia adequada de tonsilofaringite por GAS. O diagnóstico de faringite por GAS é mais bem realizado combinando-se a avaliação clínica com os resultados do teste diagnóstico, cuja cultura da garganta é o critério-padrão. Penicilina (seja penicilina oral V ou penicilina benzatina injetável) é o tratamento de escolha, pois tem boa relação custo/eficácia, tem um espectro restrito de atividade e tem uma eficácia comprovada de longa duração. Além disso, GAS resistente à penicilina ainda não foi documentado. Para indivíduos alérgicos à penicilina, alternativas aceitáveis incluem uma cefalosporina oral de espectro restrito, clindamicina oral ou vários macrolídeos orais. O indivíduo que teve um ataque de febre reumática tem alto risco de desenvolver recorrências após faringite por GAS subsequente e necessita de profilaxia antimicrobiana contínua para evitar tais recorrências (prevenção secundária). A duração recomendada da profilaxia depende do número de ataques anteriores, o tempo decorrido desde o último ataque, o risco de exposição a infecções por GAS, a idade do paciente e a presença ou ausência de envolvimento cardíaco. A penicilina é novamente o agente de escolha para profilaxia secundária, mas a sulfadiazina ou um macrolídeo são alternativas aceitáveis em indivíduos alérgicos à penicilina.[1]

Artrite Reativa Pós-estreptocócica

O termo *artrite reativa pós-estreptocócica* foi utilizado primeiro para descrever pacientes

com artrite após infecção por GAS documentada, mas que não satisfizeram os critérios de Jones para o diagnóstico de febre reumática aguda. Desde então, a diferenciação entre artrite reativa pós-estreptocócica e febre reumática aguda continua pendente. Comparada com a febre reumática aguda, a artrite reativa pós-estreptocócica tem mais probabilidade de ocorrer em 10 dias após a infecção, ser simétrica ou não migratória, durar mais de três semanas e responder fracamente à aspirina ou outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Achados periarticulares, como a tenossinovite, não foram considerados como parte do espectro clínico da febre reumática aguda, mas foram descritos com artrite reativa pós-estreptocócica. Entretanto, alguns estudos relataram que um padrão aditivo e prolongado de artrite, além da não resposta à aspirina, pode ser visto em 19 a 36% dos pacientes com febre reumática aguda. Alguns sugeriram que pacientes – com velocidade de hemossedimentação e proteína reativa C mais elevadas e duração mais curta dos sintomas articulares após tratamento com AINEs e sem recidiva quando o uso de AINEs foi parado – foram diagnosticados com febre reumática aguda em vez de artrite reativa pós-estreptocócica. Embora todos os pacientes com artrite reativa pós-estreptocócica tenham evidência sorológica de infecção por GAS recente, não mais do que a metade desses pacientes com cultura de garganta realizada apresenta GAS isolado. Pelo fato de uma pequena proporção de pacientes com artrite reativa pós-estreptocócica ter sido relatada para desenvolver posteriormente a doença cardíaca valvular, esses pacientes devem ser observados com cuidado por vários meses quanto à evidência clínica de cardite. Se a doença valvular for detectada, o paciente deve ser classificado como tendo febre reumática aguda e continuar a receber a profilaxia secundária.

Glomerulonefrite Pós-estreptocócica

A glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (GNPE aguda) é uma doença caracterizada pelo aparecimento repentino de edema, hematúria, proteinúria e hipertensão (Capítulo 123). Atualmente se sabe que a infecção surge por cepas nefrogênicas de GAS; tipos M 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 e 60. Essas podem causar infecções cutâneas ou na garganta, mas tipos M específicos, tais como 49, 55, 57 e 60, são mais comumente associados a infecções cutâneas. Além disso, GAS não tipável é frequentemente isolado da pele ou da garganta de pacientes com glomerulonefrite, representando presumivelmente cepas nefritogênicas não classificadas. O risco geral de desenvolver GNPE aguda após infecção por essas cepas nefritogênicas é de cerca de 15%. O risco de nefrite também pode ser relacionado ao tipo M e ao local de infecção. O risco de desenvolver infecção nefrítica pelo tipo M 49 é de 5% se estiver presente na garganta. O risco aumenta para 25% se a infecção pelo mesmo organismo estiver presente na pele. O tempo decorrido entre a infecção e o início dos sintomas de GNPE é normalmente de uma a três semanas após uma infecção de garganta e três a seis semanas após uma infecção cutânea.

O mecanismo patogênico da GNPE permanece desconhecido (Capítulo 123). A hipercelularidade glomerular difusa, o depósito de C3 e imunoglobulina G (IgG), além de proteinúria e hematúria, são características fundamentais. Entretanto, ela pode

ocorrer sem todos esses sinais presentes concomitantemente. Para um diagnóstico confiável de GNPE, é necessária evidência clara de que uma infecção estreptocócica precedeu a glomerulonefrite. Entretanto, a infecção estreptocócica, com frequência, desapareceu quando o paciente aparece na clínica, pois os sintomas geralmente surgem uma a três semanas depois que o pacientes foi infectado. A GNPE aguda segue mais frequentemente infecções por GAS do trato respiratório superior em climas mais frios e infecções cutâneas em climas mais quentes. Ocasionalmente, ela pode ser vista após infecções estreptocócicas do grupo C ou G. Uma alta incidência de GNPE é notada em outras partes do mundo, especialmente em áreas com climas tropicais, onde infecções de pele são comuns. Os episódios epidêmicos tendem a ocorrer em áreas altamente povoadas, onde condições de higiene ruins, má nutrição, anemia e parasitas são comuns, e os episódios são separados por períodos de cinco a sete anos em certas comunidades. As epidemias também ocorrem no Ocidente, especialmente em comunidades fechadas. A GNPE aguda afeta todas as faixas etárias, mas é mais comum em crianças e adultos jovens. Os homens são mais afetados do que as mulheres, frequentemente na razão de 2 : 1. A GNPE aguda raramente atinge o mesmo indivíduo duas vezes. Portanto, parece provável que a imunidade protetora é adquirida em consequência de uma infecção por uma cepa nefritogênica.

Embora o tratamento das infecções estreptocócicas antecedentes com penicilina seja altamente eficaz na prevenção de febre reumática aguda, esse parece não ser o caso da GNPE. Estudos realizados durante epidemias de nefrite descobriram que os antibióticos anteriores tiveram pouco, se algum, efeito na prevenção da GNPE. A penicilina é, no entanto, eficaz em tentativas epidemiológicas de erradicar cepas nefritogênicas pelo tratamento de pacientes com glomerulonefrite aguda e dos familiares colonizados em contato com eles. Como os episódios recorrentes de glomerulonefrite aguda são tão raros, a profilaxia contínua com antibiótico, tal como é usada na prevenção secundária de febre reumática, é desnecessária.

O prognóstico final em pessoas com glomerulonefrite aguda depende amplamente da gravidade do trauma inicial. Em uma proporção extremamente pequena de pacientes, a lesão inicial é tão grave que ocorre ou insuficiência renal persistente ou progressão para insuficiência renal. Entretanto, na maioria dos pacientes, a regressão histológica da doença é a regra e o prognóstico final é bom.

Diagnóstico

Testes de Anticorpo Estreptocócico

Títulos de anticorpos antiestreptocócicos refletem eventos imunológicos passados e não presentes, portanto, não podem ser utilizados para determinar se um indivíduo com faringite e GAS na faringe está realmente infectado ou é meramente um portador de estreptococo. Quando presentes, títulos de anticorpos antiestreptocócios elevados ou elevando-se fornecem confirmação confiável de uma infecção por GAS recente e têm valor na identificação de uma infecção por GAS precedente em um paciente com suspeita

de febre reumática. Os testes de anticorpos mais comumente utilizados e comercialmente disponíveis são o de antiestreptolisina O e anti-DNAse B. Esses testes são valiosos em pacientes que têm possíveis complicações não supurativas de infecções por GAS (febre reumática aguda ou glomerulonefrite aguda). O teste de antiestreptolisina O é geralmente obtido primeiro e, se não estiver elevado, um teste anti-DNAse B pode ser realizado. Os títulos de antiestreptolisina O começam a se elevar uma semana e atingem o pico em três a seis semanas após a infecção. Os títulos anti-DNAse B começam a se elevar em uma a duas semanas e atingem o pico seis a oito semanas após a infecção. Títulos elevados para ambos os testes podem persistir por vários meses mesmo depois de infecções por GAS não complicadas.

Não é incomum que a equipe do laboratório e os médicos interpretem de maneira equivocada os títulos de anticorpos estreptocócicos por causa de uma falha em avaliar que os níveis normais desses anticorpos são maiores entre crianças em idade escolar do que nos adultos. Títulos de anticorpos únicos são frequentemente enganosos. Amostras sequenciais definem mais precisamente infecção, permitindo que a correlação de título aumente com a confirmação temporal da aquisição de GAS.

Tratamento Rx

Suscetibilidade Antibiótica

A penicilina e as cefalosporinas continuam sendo os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da maioria das infecções por GAS.[2] A suscetibilidade continuada de *S. pyogenes* a β-lactâmicos é notada especialmente quando comparada com a emergência de resistência a β-lactâmicos entre estreptococos dos grupos pneumococos e viridans durante as décadas passadas. Uma capacidade limitada de adquirir DNA estranho e um custo de aptidão fisiológica associado à resistência a β-lactâmicos são possíveis explicações para a suscetibilidade continuada desse organismo à penicilina. Os macrolídeos são os fármacos de segunda linha de escolha e são utilizados em pacientes com hipersensibilidade à penicilina. A clindamicina é também o medicamento de escolha para faringite crônica, recorrente. Entretanto, a resistência emergiu nesse organismo. Taxas elevadas de resistência a macrolídeo (>25%) entre GAS relatado na Coreia, Taiwan, Espanha e Itália são causas de preocupação. Dados de vigilância limitados sugerem que a taxa total de GAS resistente a macrolídeo na América do Norte é de 3 a 9%. Há dois mecanismos primários de resistência a macrolídeo em GAS: efluxo (codificado por *mefA*) e modificação do alvo devido à metilação ribossomal (codificada por *ermB* ou *ermA*). Isolados com o gene *mefA* têm um padrão de resistência conhecido como o fenótipo M: eles são resistentes a macrolídeos, mas sensíveis à clindamicina. Isolados de GAS com o gene *ermB* são geralmente resistentes a macrolídeos e clindamicina. Isolados com o gene *ermA* normalmente têm um fenótipo induzível que requer exposição a um indutor macrolídeo antes de a resistência à clindamicina se tornar evidente. Há raros relatos de proteína ribossomal L4 e mutações do RNA recombinante 23S em isolados de GAS

resistentes a macrolídeos.

As fluoroquinolonas são uma alternativa terapêutica útil para o tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles em adultos. Embora cepas de GAS não suscetíveis às fluoroquinolonas tenham sido relatadas, elas são raras. Os mecanismos de suscetibilidade reduzida às fluoroquinolonas entre espécies de *Streptococcus* são mediados principalmente por mutações pontuais na região determinando a resistência à quinolona das enzimas topoisomerase bacterianas do tipo II, ou seja, DNA girase e topoisomerase IV. As enzimas DNA girase e topoisomerase IV são homólogas, com cada enzima consistindo em um tetrâmero com duas subunidades (duas moléculas *gyrA* e duas *gyrB* na DNA girase, duas moléculas *parC* e duas *parE* na topoisomerase IV). Nos últimos anos, isolados de *S. pyogenes* que são resistentes ou têm suscetibilidade reduzida às fluoroquinolonas foram relatados por vários autores, mas isolados com um alto nível de resistência foram detectados muito infrequentemente.

Prevenção

A resistência à tetraciclina em GAS é bastante comum. Em organismos Gram-positivos, a resistência à tetraciclina é normalmente conferida por genes de proteção ribossomal, como *tet*(M) e *tet*(O). A resistência à tetraciclina é geralmente adquirida por GAS por meio de transferência horizontal de genes. Uma amostra global de GAS revelou 80 ou mais aquisições separadas de resistência à tetraciclina. De 244 clones, 38% e 25% mostraram resistência à tetraciclina e à eritromicina, respectivamente; uma proporção relativamente alta (15%) era resistente às duas classes de medicamentos. *Tet*(M) mostrou uma associação altamente significativa com *erm* (B). Sulfametoxazol-trimetoprima não é ativo contra GAS e, portanto, não deve ser utilizado como monoterapia para infecções potencialmente causadas por GAS.

Streptococcus agalactiae (estreptococos do grupo B)

Epidemiologia

O estreptococo do grupo B (GBS), conhecidos como *Streptococcus agalactiae*, já foi considerado patógeno de animais domésticos apenas, que causa mastite em vacas. Embora portadora vaginal assintomática de GBS tenha sido descrita em 1935, o primeiro relato de sepse por GBS em um neonato não foi notificado até 1964. Desde 1970, o GBS é reconhecido como uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade infecciosa neonatal nos países desenvolvidos. O GBS causa morbidade materna e perinatal significativa, bacteriúria assintomática na gravidez, infecção do trato urinário e outras infecções na população adulta não grávida. A virulência do *S. agalactiae* está relacionada com a toxina polissacarídica que produz. A imunidade é mediada por anticorpos ao polissacarídeo capsular e específica de sorotipo. Vários sorotipos são conhecidos, incluindo Ia, Ib, Ic, II, III, IV, V, VI, VII e VIII.

Manifestações clínicas

Doença Estreptocócica do Grupo B Neonatal

O GBS coloniza os tratos vaginal e gastrointestinal em mulheres saudáveis, com taxas de portadores variando de 15 a 45%. Os neonatos podem adquirir o organismo verticalmente no útero ou durante o parto por meio do trato genital materno. Embora a taxa de transmissão de mães colonizadas com *S. agalactiae* a neonatos de parto vaginal é aproximadamente de 50%, apenas 1 a 2% dos neonatos colonizado desenvolve doença invasiva por GBS. A doença por GBS neonatal é dividida em doença precoce e tardia. A sepse neonatal por GBS precoce frequentemente manifesta-se 24 horas após o parto, mas pode se tornar aparente até 7 dias depois. Pneumonia com bacteremia é comum e meningite é menos provável. A sepse neonatal por GBS tardia é definida como uma infecção que se manifesta entre a primeira semana pós-parto e três meses. A doença tardia comumente envolve GBS do sorotipo III, normalmente caracterizada por bacteremia e meningite.

Prevenção

A abordagem atual de prevenção de infecção por GBS de início precoce na gravidez requer profilaxia antimicrobiana intraparto em mulheres a termo com evidência de cultura de infecção vaginal ou retal recente por GBS.[3] Mulheres sem status de GBS conhecido dando à luz antes de 37 semanas de gestação com ruptura prematura das membranas ou febre intraparto também são candidatas à profilaxia antimicrobiana intraparto. Penicilina ou ampicilina são a abordagem inicial. Clindamicina e macrolídeos são padrão em indivíduos com alergia à penicilina, mas infecções por GBS não são mais sempre sensíveis a esses dois medicamentos. Apesar dessas recomendações, há falta de evidência de testes bem planejados e bem conduzidos para recomendar profilaxia intraparto com antibióticos para reduzir a doença neonatal por GBS de início precoce.

Doença Invasiva por Estreptococos do Grupo B

A infecção por *S. agalactiae* é extremamente rara em adultos saudáveis e está quase sempre associada com anormalidades subjacentes. Bacteremia com uma fonte desconhecida é responsável por aproximadamente 25% de todos os casos de doença invasiva por GBS. Diabetes melito e malignidade são as doenças subjacentes mais comuns associadas à infecção. As infecções do trato urinário são uma manifestação de doença por GBS e são observadas tanto nas mulheres grávidas como nas não grávidas. Outras apresentações de infecção por GBS incluem pneumonia, infecções cutânea e dos tecidos moles, artrite séptica, osteomielite, meningite, peritonite e endo-oftalmite.

A doença invasiva por GBS é uma causa importante de doença e morte de idosos e é ainda mais frequente entre residentes de asilos, possivelmente por causa de condições concomitantes, como idade avançada, diabetes, cirrose e derrame, que são fatores de risco conhecidos para infecção por GBS. As taxas de letalidade são cerca de 13% para pessoas de 65 anos ou mais. Uma prevalência aumentada do sorogrupo V foi relatada em

populações adultas. O sorotipo V foi associado a taxas mais altas de resistência a antimicrobianos.

Tratamento

Embora os β-lactâmicos continuem sendo a terapia para infecções por GBS, cepas com concentrações inibitórias mínimas foram relatadas, mas são raras.

Streptococcus dysgalactiae subespécie *equisimilis* (estreptococos humanos dos grupos C E D)

Epidemiologia

Estreptococos β-hemolíticos não grupo A ou B que são frequentemente habitantes normais da orofaringe, da pele, dos tratos gastrintestinal e geniturinário são também capazes de causar doença significativa. Esses incluem os grupos C, G, F e L, dos quais os mais comuns são os grupos G e C (Tabela 298-1). De acordo com estudos taxonômicos recentes, os estreptococos humanos dos grupos C e G formadores de colônia grande são atualmente classificados como *Streptococcus dysgalactiae* subespécie *equisimilis* (SDSE). Poucos laboratórios identificam os estreptococos dos grupos C e G no nível da espécie; portanto, o número exato de humanos com infecções por SDSE não está disponível. Infecções causadas por SDSE são transmitidas de uma pessoa para a outra; um reservatório animal para essas cepas não foi relatado. Infecções zoonóticas por estreptococos dos grupos C e G são comparativamente raras e são, na maioria das vezes, causadas por outras espécies de estreptococos após contato com o animal ou são associados ao consumo de produtos derivados de leite não pasteurizados. Os estreptococos β-hemolíticos, formadores de colônia grande do grupo G geralmente pertencem ao *Streptococcus canis*, um patógeno animal que só foi encontrado raramente em humanos.

Manifestações clínicas

Um estudo populacional realizado na América do Norte demonstrou morbidade e mortalidade substanciais associadas a infecções por SDSE, em comparação com as causadas por infecção invasiva por GAS durante o mesmo período de estudo. Tanto SDSE como GAS afetaram populações adultas semelhantes, apresentaram tendência de serem adquiridos na comunidade e afetaram principalmente pessoas com condições médicas subjacentes. A taxa de mortalidade foi similar à (8 a 21%) relatada em outros estudos. SDSE manifestou-se basicamente como infecção cutânea e dos tecidos moles nos pacientes mais velhos, enquanto as infecções invasivas pelo grupo *S. anginosus* são mais comuns em pacientes jovens com infecções intra-abdominais; essas foram tipicamente polimicrobianas e representaram sequelas de apendicite supurada e peritonite associada. Esse achado é sustentado pelo fato de que isolados do grupo *S. anginosus* foram recuperados de 20 a 40% dos apêndices saudáveis.

A faringite tem uma apresentação clássica em pacientes adultos, e SDSE foi claramente responsável pelos surtos epidêmicos de faringite em crianças. O papel etiológico do SDSE na faringite é sustentado por relatórios sobre a glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda e, mais recentemente, na febre reumática aguda após isolação de SDSE do trato respiratório superior.

Em um estudo de um ano com 90 pacientes que apresentaram 98 episódios de celulite bacteriana na Finlândia, o SDSE, em vez de GAS, foi visivelmente o achado mais comum. Alguns pacientes e membros da família também traziam SDSE na faringe, o que não foi detectado nos sujeitos do grupo-controle. O SDSE foi isolado ou de lesão cutânea ou do sangue em 22% dos pacientes, e o GAS foi isolado em 7% dos pacientes.

Tratamento

Os estreptococos β-hemolíticos não grupo A ou B são normalmente suscetíveis a penicilinas e cefalosporinas, embora os estreptococos α-hemolíticos do grupo viridans tenham mostrado resistência crescente à penicilina e a outros β-lactâmicos. Em contrapartida, a resistência à eritromicina e à tetraciclina do SDSE é semelhante às taxas encontradas no GAS.

Estreptococos do grupo viridans

Existem mais de 20 espécies estreptocócicas que têm características fenotípicas típicas do estreptococos viridans e são divididas em grupo *mutants*, grupo *salivarius*, grupo *anginosus*, grupo *sanguineous* e grupo *mitis*. Embora frequentemente encontrados como comensais cujas capacidades patogênicas parecem ser muito mais sutis do que as dos estreptococos piogênicos, eles podem também participar de várias infecções, como endocardite bacteriana subaguda, infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateter e relacionadas à neutropenia e infecção purulenta abdominal, hepatobiliar, cerebral e dentária. A resistência antimicrobiana é substancial no grupo estreptococos viridans. A resistência à penicilina é de 30 a 50% em cepas isoladas de pacientes na América do Norte. *S. mitis* e *S. oralis* são as cepas mais comuns encontradas em hemoculturas de pacientes com câncer e são comumente resistentes a antimicrobianos β-lactâmicos. *S. sanguinis*, *S. oralis* e *S. gordonii*, na ordem decrescente, são as cepas mais comuns isoladas de hemoculturas de pacientes com endocardite. No grupo *S. anginosus*, a resistência aos antimicrobianos ß-lactâmicos está apenas no nível intermediário, mas a resistência a macrolídeos foi encontrada em 17% das cepas. Além disso, o *S. anginosus* desempenha um papel significativo como um reservatório de genes de resistência antimicrobiana, transferindo diferentes traços de resistência a organismos mais patogênicos, como *Streptococcus pneumoniae* e *S. pyogenes*.

Estreptococos zoonóticos

Streptococcus suis

S. suis é um patógeno dos porcos que pode causar infecção grave nos humanos. *S. suis* foi pela primeira vez relatado por veterinários em 1954, após surtos de meningite, septicemia e artrite purulenta ocorridos entre leitões. Quatorze anos depois, os primeiros casos de *S. suis* nos humanos foram diagnosticados na Dinamarca e, subsequentemente, outros casos foram relatados em mais de 30 países, entre eles, Canadá, Estados Unidos, Japão, Vietnã e Tailândia. Pode se manifestar clinicamente com meningite, artrite e septicemia. *S. suis* é atribuído a estreptococos que eram anteriormente chamados de grupos Lancefield R, S e T. Dos 35 sorotipos conhecidos, o sorotipo mais frequentemente identificado em humanos é o 2 (grupo R). Infecções por *S. suis* nos humanos são mais frequentemente relatadas em países onde criar porcos é comum. A idade média do paciente é relativamente alta (47 a 55 anos), e a quase total ausência de crianças na série de casos, além da alta proporção de pacientes do sexo masculino/feminino (3,5 : 1 a 6,5 : 1), sustenta a noção de que a infecção por *S. suis* é geralmente uma doença ocupacional. O risco anual de desenvolver meningite por *S. suis* entre funcionários de abatedouros e criadores de porcos foi estimada em três casos por 100.000 pessoas; o risco é menor para os açougueiros, 1,2 casos por 100.000 pessoas nos países desenvolvidos. O período de incubação do *S. suis* é de horas a 14 dias (média, 2,2 dias). Um período de incubação curto é coerente com entrada direta de *S. suis* na corrente sanguínea através de feridas na pele. Os pacientes, em geral, eram saudáveis antes da infecção por *S. suis*, embora fatores predisponentes – como esplenectomia, diabetes melito, alcoolismo, malignidade e doenças cardíacas estruturais – tenham sido relatados. Um surto na China foi associado a uma taxa de letalidade geral de 18%, mas atingiu 63% entre pacientes com septicemia e choque séptico.

Dados do Vietnã mostram que o *S. suis* é suscetível à penicilina, ceftriaxona e vancomicina. Observou-se resistência à tetraciclina (83%), à eritromicina (20%) e ao cloranfenicol (3%). Em um estudo europeu, 384 cepas de *S. suis* de porcos doentes foram suscetíveis à penicilina, mas foi detectada resistência à gentamicina (1,0%), ao sulfametoxazol-trimetoprim (6,0%) e à tetraciclina (75%). Pode haver um papel para a utilização de dexametasona como um tratamento adjuvante para reduzir a mortalidade e melhorar o prognóstico da meningite bacteriana devido a *S. suis*. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado no Vietnã, a dexametasona (0,4mg/kg duas vezes por dia por quatro dias) resultou em uma redução significativa do risco de morte em um mês e do risco de morte e deficiência em seis meses em pacientes com meningite bacteriana confirmada: o *S. suis* é responsável por 25% dos patógenos.[4]

Não há vacina humana disponível atualmente, mas medidas preventivas simples – como a utilização de luvas durante o processamento da carne de porco ou o abate, lavagem das mãos após a manipulação da carne crua e o cozimento completo do porco – devem evitar a maioria dos casos. Os viajantes devem ser alertados de que os hábitos dietéticos de alguns países impõem risco de doenças infecciosas, incluindo a infecção por *S. suis*.

Streptococcus canis

O *S. canis* é um organismo que foi descrito em 1986 como tendo antígeno do grupo Lancefield G e foi isolado de animais, mais frequentemente de cachorros. Testes fenotípicos amplos de isolados de cães foram descritos em 1994, e a isolação e *S. canis* de um humano com sepse foi relatada 1997. Apesar do nome, o *S. canis* foi isolado de outros animais além do cão, entre eles gatos, botos, vacas, camundongos, ratos e coelhos. Em cães saudáveis, o *S. canis* é encontrado como flora comensal da pele, da orofaringe, do trato geniturinário e do ânus. Casos raros de infecção por *S. canis* em humanos foram relatados na literatura. A resistência à eritromicina e à tetraciclina é comum. No laboratório de análises clínicas, os estreptococos do grupo G geralmente não são identificados no nível das espécies. Além disso, os testes laboratoriais só recentemente foram capazes de identificar o *S. canis* com precisão. Portanto, a verdadeira incidência de infecção por *S. canis* é desconhecida.

Grupo *Streptococcus bovis*

Os membros do grupo *S. bovis* foram, por muito tempo, considerados patógenos oportunistas nos seres humanos, causando até 11 a 14% de todos os casos de endocardite e 24% das endocardites estreptocócicas. Os isolados do grupo *S. bovis* de infecções nos humanos dividem-se em três biotipos, designados biotipo I, biotipo II/1 e biotipo II/2. A maioria dos isolados de endocardite por *S. bovis* pertence ao biotipo I, para o qual uma reclassificação como *Streptococcus gallolyticus* subespécie *gallolyticus* foi proposta recentemente. O trato intestinal humano é um reservatório importante de cepas do grupo *S. bovis* com uma taxa de portador relatada de cerca de 10%. Há uma forte associação entre a presença de malignidade ou lesões pré-malignas nos tratos gastrintestinais de pacientes e isolação de *S. bovis* como agente causador de bacteremia ou endocardite.

Streptococcus iniae

O *S. iniae* é um estreptococo β-hemolítico sem antígeno de um grupo. É um patógeno importante dos peixes em muitas regiões do mundo. Essas bactérias são também zoonóticas com infecções em humanos associadas à manipulação e ao preparo de peixes infectados. As primeiras infecções em humanos foram relatadas em 1996. A maioria das infecções de humanos por *S. iniae* foi em pessoas de ascendência asiática, que são mais idosas e comumente apresentando condições subjacentes, como diabetes melito, doença cardíaca reumática crônica, cirrose ou outras condições.

Peixes portadores estão implicados na transmissão peixe a peixe de *S. iniae* e esses portadores podem ser responsáveis pelas infecções humanas, pois peixes com sinais claros de doença não são comercializáveis. Lesões nos tecidos moles que ocorrem durante o preparo de peixe fresco em mercados e feiras geralmente resultam em celulite bacteriêmica das mãos, seguida por uma ou mais das seguintes condições: endocardite, meningite, artrite, sepse, pneumonia, osteomielite e choque tóxico. O *S. iniae* é suscetível à penicilina e a outros antimicrobianos. A expressão de um conjunto de fatores de

virulência, muitos deles similares aos do GAS, é responsável pela entrada bem-sucedida, propagação e evasão de defesas imunológicas do hospedeiro por essa bactéria. A subnotificação de casos em humanos provavelmente se deve ao fato de que a identificação do *S. iniae* baseia-se no teste bioquímico de isolados com kits comerciais; o uso dos kits está associado a problemas, pois o *S. iniae* não está relacionado em bancos de dados comerciais ou clínicos, além disso, muitas cepas atípicas são atribuídas baixas correspondências.

Grau A

1. Gerber, M. A., Baltimore, R. S., Eaton, C. B., et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009; 119:1541–1551.
2. van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD004406.
3. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD007467.
4. Nguyen, T. H., Tran, T. H., Thwaites, G., et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2007; 357:2431–2440.

Leituras sugeridas

Johansson, L., Thulin, P., Low, D. E., et al. Getting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infection. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:58–65. *Revisão incluindo a síndrome do choque tóxico estreptocócico e a fasceíte necrotizante.*

Kothari, N. J., Morin, C. A., Glennen, A., et al. Invasive group B streptococcal disease in the elderly, Minnesota, USA. *2003-2007. Emerg Infect Dis*. 2009; 15:1279–1281. *Define uma causa importante de infecção em pacientes idosos.*

Lappin, E., Ferguson, A. J. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9:281–290. *Análise clínica desta doença multissistêmica mediada por toxina que frequentemente resulta em insuficiência de múltiplos órgãos.*

van der Helm-van Mil, A. H. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:437–442. *Diferencia as duas entidades de doença separadas.*

Wessels, M. R. Clinical practice: streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011; 364:648–655. *Análise.*

No Brasil

As infecções por estreptococos são altamente prevalentes no Brasil. É um dos países que apresenta maior ocorrência de febre reumática. Entre 2009 e 2010, foram registrados 26.291 internações por febre reumática aguda e doença reumática crônica do coração, com 1.365 óbitos (disponível em www.tabnet.datasus.gov.br, acessado em

22/09/2012).

Desde 1993, com o apoio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), foi iniciado um sistema de vigilância laboratorial na América Latina, denominado Sistema Regional de Vacinas (SIREV), com o objetivo de identificar os sorotipos de *S. pneumoniae* invasivos e avaliar sua suscetibilidade aos antibióticos.

Em crianças internadas com doença pneumocócica invasiva, os sorotipos encontrados com mais frequência foram 14, 1, 5 e 6B. Em adolescentes, encontra-se taxa de portadores de *S. pneumoniae* em orofaringe de 8,2%, sendo o risco associado a: idade mais baixa, sexo masculino, exposição passiva ao fumo intradomiciliar, infecção recente de vias aéreas superiores e episódio de asma no último ano.

Bibliografia

Ávila, W. S., Rossi, E. G., Ramires, J. A., Grinberg, M., Bortolotto, M. R., Zugaib, M., da Luz, P. L. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol*. 2003; 26(3):135–142.

Berezin, E. N., Cardenuto, M. D., Ferreira, L. L., Otsuka, M., Guerra, M. L., Brandileone, M. C. Distribution of Streptococcus pneumoniae serotypes in nasopharyngeal carriage and in invasive pneumococcal disease in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26:643–645.

Cardozo, D. M., Nascimento-Carvalho, C. M., Andrade, A. L., Silvany-Neto, A. M., Daltro, C. H., Brandão, M. A., Brandão, A. P., Brandileone, M. C. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae among adolescents. *J Med Microbiol*. 2008 Feb; 57:185–189.

DATASUS: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nruf.def
http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B375C2.
D0E0F359G902H0I1Jd2L22M0N&VInclude=/site/infsaude1.php&lista=op1. Acessado em 2210/094/201209.

Guilherme, L., Ramasawmy, R., Kalil, J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol*. 2007; 66(2-3):199–207.

Infecções enterocócicas

Eli N. Perencevich and Trish M. Perl

Definição

Os enterococos, anteriormente denominados estreptococos do grupo D, fazem parte da flora humana endógena e eram geralmente considerados patógenos de baixa virulência. Entretanto, mais recentemente, eles se tornaram patógenos hospitalares (nosocomiais) cada vez mais importantes. Essa emergência se deve, basicamente, à sua resistência inerente aos antibióticos comumente usados, aquisição de resistência de alto nível à vancomicina, persistência no meio ambiente e transmissão de um paciente para outro pelas mãos contaminadas dos profissionais de saúde. A emergência de enterococos resistentes à vancomicina (ERV) limitou as opções terapêuticas em infecções enterocócicas comprovadas e no tratamento empírico de infecções em pacientes graves hospitalizados. Um terço dos enterococos isolados de pacientes hospitalizados são altamente resistentes à vancomicina. Além disso, foram relatados diversos casos de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (VRSA). Em cada caso, o *Staphylococcus* adquiriu um gene de resistência à vancomicina (*vanA*) de um ERV isolado, que colonizava o mesmo paciente infectado com o VRSA. Isso demonstra que a resistência de uma espécie pode afetar a evolução da resistência em outra espécie patogênica e que a incapacidade de controlar uma espécie pode ter um impacto negativo no prognóstico dos pacientes infectados por outras bactérias.

Os enterococos são residentes comuns do trato gastrointestinal humano e da genitália feminina, agindo como patógenos oportunistas em pacientes graves. Eles são conhecidos por causarem infecções do trato urinário, abscessos intra-abdominais, bacteremia, incluindo infecções da corrente sanguínea associadas a cateter e endocardite; mais raramente, podem causar infecções osteoarticulares e meningite.

O Patógeno

Os membros do gênero *Enterococcus* foram por muito tempo classificados dentro do grupo D do gênero dos *Streptococcus*. Entretanto, nos últimos 25 anos, com base em novas análises moleculares e genéticas, eles foram reclassificados. Os enterococos são cocos Gram-positivos, catalase-negativos, que podem aparecer individualmente ou em pares ou em cadeias curtas. Eles são anaeróbios facultativos cujo crescimento ideal se dá a 35 °C em meio que contém NaCl a 6,5% e hidrolisam a esculina na presença de 40% de sais biliares (meio bile-esculina). A demonstração do antígeno do grupo D pode auxiliar na

identificação dos enterococos; entretanto, esse teste não é particularmente sensível porque o antígeno está presente em cerca de 80% das cepas de enterococos. *Enterococcus faecalis*, a causa mais comum das infecções enterocócicas humanas, é o agente causador de 80% a 90% dessas infecções, seguido de *Enterococcus faecium*, que é encontrado em 5% a 10% das infecções. Relatou-se a presença de *Enterococcus casseliflavus* e *Enterococcus raffinosus* em infecções grupais. Outras espécies causadoras de infecções em humanos relatadas incluem *Enterococcus avium, Enterococcus cecorum, Enterococcus dispar, Enterococcus durans, Enterococcus gallinarum, Enterococcus glivus, Enterococcus hirae, Enterococcus mundtii* e *Enterococcus pallens.*

Epidemiologia

A proporção de infecções causadas pelos enterococos em pacientes hospitalizados aumentou nas últimas décadas. No geral, infecções do trato urinário (ITU) são a condição clínica mais comum causada pelo enterococos. A espécie *Enterococcus* é hoje a terceira mais comumumente isolada em infecção do trato urinário de pacientes hospitalizados, causando 14% a 16% dessas infecções na América do Norte e pode estar envolvida em ambas ITU, complicada e não complicada. Os enterococos são a segunda causa mais comum de infecção da corrente sanguínea associada a cateter central e estão envolvidos em aproximadamente 5% a 15% de todos os casos de endocardite infecciosa. Eles também são o terceiro patógeno mais frequentemente recuperado em infecções de sítio cirúrgico. No geral, eles são o terceiro patógeno mais comum nos Estados Unidos, causando 12% de todas as infecções hospitalares.

Os enterococos fazem parte da flora intestinal humana normal, e as infecções em pacientes hospitalizados e ambulatoriais podem desenvolver-se a partir de uma fonte endógena. Entretanto, a maioria das infecções é adquirida nos hospitais e parecem resultar da exposição a uma fonte exógena, indicando que a transmissão do meio ambiente, de outro paciente ou das mãos dos profissionais de saúde ocorreu antes da infecção. Quase todas as infecções são precedidas por um período de colonização e, apesar da infecção não se desenvolver na maioria dos pacientes colonizados, eles ainda são capazes de transmitir as bactérias para outros pacientes hospitalizados. O organismo, incluindo ERV, contamina o ambiente hospitalar e equipamentos e tem sido associado a surtos. É cada vez mais frequente a incidência de cepas resistentes à vancomicina (ou seja, ERV) em pacientes hospitalizados se estes estiverem colonizados ou com infecções causadas por *Enterococcus*.

O primeiro relato de enterococo resistente à vancomicina foi feito na Europa em 1986. Desde meados da década de 1990, a proporção de cepas de enterococos resistentes à vancomicina tem aumentado continuamente. De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) National Healthcare Safety Network (NHSN), 80% dos isolados de *E. faecium* e 7% dos isolados de *E. faecalis* eram resistentes à vancomicina em 2006 a 2007. Há dois fenótipos principais para resistência à vancomicina adquirida, VanA e VanB. Os genes que codificam o fenótipo VanA resultam em resistência de alto nível à vancomicina e à teicoplanina e são carregados em um transposon geralmente encontrado em plasmídio que é transferível a outros cocos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus*

aureus. VanB está associada à resistência variável à vancomicina, mas os espécimes isolados são geralmente suscetíveis à teicoplanina. A resistência à linezolida é cada vez mais relatada mesmo em pacientes sem prévia exposição ao antibiótico. A resistência à daptomicina também é relatada em *E. faecalis* e *E. faecium* após períodos de tratamento prolongados. Quanto à resistência à combinação de estreptograminas e quinupristina-dalfopristina, *E. faecalis* é intrinsecamente resistente, existe resistência em *E. faecium* ou ela pode se desenvolver durante o tratamento.

A epidemiologia dos ERV na Europa difere da América do Norte. Na Europa os ERV são frequentemente detectados em animais de fazenda, provavelmente pelo uso do antibiótico avoparcina na ração dos animais, até que seu uso foi proibido em 1997. A proporção de ERV entre isolados clínicos enterocócicos em europeus hospitalizados tem sido historicamente inferior à dos Estados Unidos; entretanto, essas taxas estão crescendo. Nos Estados Unidos, a avoparcina nunca foi usada na ração animal e, consequentemente, ERV não são encontrados normalmente em animais de fazendas ou indivíduos saudáveis. Em contraste, a proporção de enterococos resistentes à vancomicina é maior nos hospitais dos Estados Unidos que nos hospitais europeus.

A forma mais comum de transmissão nosocomial dos ERV é a transmissão cruzada entre pacientes por meio das mãos dos profissionais de saúde, que são, temporariamente, colonizados com esse organismo. Foram realizadas culturas de enterococos isolados das mãos dos profissionais de saúde que cuidavam de pacientes infectados da eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE) e verificou-se que as cepas estavam relacionadas geneticamente. Um estudo em uma UTI de um hospital dos Estados Unidos relatou que o número de pacientes colonizados com ERV em uma área geográfica definida ("pressão de colonização") era a variável mais expressiva para prever nova aquisição de ERV. Esse resultado é significativo, pois demonstra o importante papel que a transmissão entre pacientes tem tido no surgimento dos ERV. Similarmente, um estudo de pacientes em hemodiálise descobriu que o único preditor de colonização de ERV era a hospitalização no ano anterior, sugerindo a importância da transmissão nosocomial na aquisição de ERV. Um estudo de pacientes hospitalizados, recentemente internados em enfermarias, relatou que a hospitalização no ano anterior em hospital de atendimento de emergências foi o fator mais sensível para prever a colonização pelos ERV. É importante mencionar que, uma vez colonizados com ERV, os pacientes podem abrigar esse micro-organismo no trato gastrointestinal por vários anos.

Além da colonização gastrointestinal preexistente, os fatores de risco para infecções enterocócicas, especialmente pelos ERV, incluem doenças de base graves, como insuficiência renal, transplante de órgão sólido ou de medula óssea, neoplasias de órgãos sólidos e hematológicas, diabetes melito e neutropenia. Outros fatores associados a essa infecção incluem procedimentos cirúrgicos ou gastrointestinais, a presença de cateter vascular ou urinário, fatores hospitalares como internação em UTI ou enfermaria de oncologia, proximidade a pacientes colonizados, hospitalização prolongada e exposição recente a antibióticos.

Diversos estudos epidemiológicos revelaram que a maior parte das classes de antibióticos está associada a infecções pelos ERV. Particularmente, o uso de vancomicina,

cefalosporinas e medicamentos com cobertura de organismos anaeróbios tem sido relacionado à aquisição de ERV. Entretanto, medir o impacto atribuível de um antibiótico em particular na aquisição de ERV é difícil. Cada vez mais, relata-se uma associação entre colonização por ERV e infecção por *Clostridium difficile* em pacientes de alto risco, tais como aqueles com malignidades hematológicas.

Fisiopatologia

Os enterococos são organismos comensais que colonizam o trato gastrointestinal humano e o trato genital feminino. Apesar de não serem intrinsecamente virulentos como outros patógenos Gram-positivos, em determinadas condições o relacionamento comensal é alterado, causando infecções graves. Identificaram-se diversos fatores de aderência, incluindo a substância de agregação, que permite sua ligação a superfícies epiteliais e acentua a capacidade de colonização. A capacidade de aderir às válvulas cardíacas e ao epitélio do trato urinário permite ao enterococo causar endocardite e infecções do trato urinário. Enterococos também são conhecidos por secretar potenciais fatores de virulência. Eles incluem a citolisina/hemolisina, uma toxina bacteriana cuja produção é maior nas cepas infecciosas que nas cepas que colonizam as fezes. As cepas infecciosas também possuem a habilidade de translocação intestinal, embora os mecanismos exatos desse processo ainda não tenham sido determinados. Até o momento, sabe-se muito pouco a respeito dos mecanismos de defesa do hospedeiro nas infecções enterocócicas. Além disso, o papel exato dos polissacarídeos capsulares na colonização ou infecção também é desconhecido. Foi demonstrada a existência de cepas que sobrevivem no interior das células fagocitárias, mas ainda não está claro se isso representa uma defesa eficaz do hospedeiro ou uma forma de evasão desses enterococos. A resistência intrínseca dos estreptococos a vários antibióticos, juntamente com sua capacidade de adquirir novos mecanismos de resistência através de mutação ou aquisição de novos genes, aumenta sua capacidade de sobreviver e se multiplicar nos inúmeros pacientes hospitalizados tratados com antibióticos de amplo espectro.

Manifestações clínicas

Não existem manifestações clínicas específicas que ajudem a diferenciar as infecções causadas pelos enterococos das causadas por outras bactérias. Acredita-se que os enterococos não causam infecção das vias aéreas inferiores ou pneumonia associada à ventilação mecânica, e sua presença, nesses casos, provavelmente representa colonização e não infecção.

Infecções do Trato Urinário

Infecções do trato urinário são as infecções mais frequentes causadas pelos enterococos. A maioria das infecções é nosocomial e inclui cistite, pielonefrite, prostatite e abscesso perirrenal. Classicamente, essas infecções são secundárias à cateterização ou manipulação do trato urinário. Ao contrário das infecções urinárias nosocomiais, os enterococos são responsáveis por menos de 5% dos casos de cistite ou pielonefrite não

complicadas em mulheres sadias não hospitalizadas. Pacientes com diabetes melito parecem apresentar um risco aumentado para infecção urinária enterocócica. Raramente ocorre bacteremia nos casos de infecção urinária enterocócica.

Bacteremia

A incidência da bacteremia causada por enterococos continua aumentando. Fatores de risco específicos incluem hospitalização prolongada, presença de cateter urinário ou endovenoso, cirurgia recente, neoplasia, neutropenia e patologia do trato biliar. A bacteremia secundária sem endocardite geralmente se origina dos tratos urinário ou biliar ou de infecções de partes moles. A bacteremia secundária a uma fonte intra-abdominal apresenta uma alta taxa de mortalidade. Os fatores de risco para bacteremia por ERV são semelhantes aos mencionados anteriormente, mas também incluem comorbidades graves, como doenças hematológicas malignas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), insuficiência renal crônica e transplante de fígado. Exposição prévia a antibióticos de amplo espectro, incluindo os antibióticos com atividade antianaeróbia, como clindamicina ou metronidazol, e exposição à terapia antimicrobiana múltipla e prolongada são fatores de risco consistentes. A bacteremia enterocócica é, frequentemente, polimicrobiana e o quadro clínico depende, muitas vezes, da presença ou não de outras bactérias associadas. Quando os enterococos são os únicos organismos isolados, a evolução é tipicamente indolente e a febre é, normalmente, o único sinal. Ao contrário, a bacteremia polimicrobiana é mais grave e geralmente se manifesta como choque ou coagulação intravascular disseminada. A taxa de mortalidade por bacteremia de ERV é maior que a da bacteremia por cepas sensíveis à vancomicina, e o tratamento precoce com o antibiótico apropriado nas primeiras 48 horas melhora o prognóstico.

Endocardite

A frequência com que os enterococos, especialmente o *E. faecalis*, causam endocardite tem aumentado apesar de a maioria das bacteremias enterocócicas não serem complicadas por endocardite. Essa complicação ocorre mais constantemente em pacientes idosos, sendo predominante em homens. A maioria dos casos parece surgir na comunidade. O risco é aumentado em pacientes com doença valvar, incluindo aqueles com próteses valvares, mas muitos pacientes não apresentam doença cardíaca prévia. Os enterococos causam endocardite, mais comumente, nas câmaras esquerdas do coração, com predominância na válvula mitral. Clinicamente, esses pacientes apresentam sintomas que se assemelham muito a uma endocardite bacteriana subaguda causada por *Streptococos viridans*. Muitos pacientes apresentam sintomas por semanas ou meses antes de buscar atendimento médico.

Infecções Intra-abdominais

Nas infecções intra-abdominais, os enterococos são muitas vezes detectados como parte de um processo polimicrobiano. Normalmente, essas infecções têm origem hepatobiliar,

incluindo as infecções no pós- operatório de transplante de fígado, sendo complicadas pela bacteremia secundária.

Infecções da Pele e dos Tecidos Moles

Os enterococos, por si só, raramente causam celulite e outras infecções dos tecidos moles, mas são geralmente isolados em infecções mistas de ferida cirúrgica, pé diabético infectado e úlcera de decúbito, associados a outros bacilos Gram-negativos, cocos Gram-positivos e bactérias anaeróbias. Seu significado clínico, nessas situações, ainda não foi determinado. Os enterococos geralmente não são os patógenos primários em osteomielite crônica. Quando são identificados, acredita-se que representem apenas superinfecção, e o tratamento não precisa, portanto, incluir antibióticos que erradiquem os enterococos.

Diagnóstico

O diagnóstico de uma infecção por *Enterococcus* é feito isolando-se o organismo por meio de cultura de um local estéril, como sangue ou urina. O diagnóstico e o diagnóstico diferencial das condições específicas são os mesmos abordados no tópico de infecções do trato urinário (Capítulo 292) e endocardite (Capítulo 76).

Tratamento Rx

O tratamento das infecções enterocócicas é complicado pelo fato de as diferentes cepas apresentarem resistência intrínseca a muitos antibióticos comumente usados, incluindo as cefalosporinas. Além disso, os enterococos adquiriram resistência a uma grande variedade de classes de antibióticos, incluindo os aminoglicosídeos, β-lactâmicos, fluoroquinolonas, lincosamidas, macrolídeos, oxazolidinonas (linezolida), quinupristina/dalfopristina, rifampicina, tetraciclinas e vancomicina. Assim, o tratamento direcionado eficaz de qualquer infecção enterocócica requer testes de suscetibilidade feitos por laboratórios experientes, e o tratamento deve ser ajustado com base nos resultados. Entretanto, mesmo quando os enterococos parecem ser suscetíveis *in vitro* ao sulfametoxazol-trimetoprim, ele não deve ser usado no tratamento devido aos relatos de falha clínica secundária à capacidade de os enterococos usarem o folato externo. Recentemente, tem aumentado a frequência de *E. faecium* com resistência intrínseca às penicilinas. O mais importante é que o *E. faecalis* é intrinsecamente resistente a quinupristina/dalfopristina, que, portanto, não devem ser usadas no tratamento de infecções causadas por essas espécies. Porém, a maioria das cepas de *E. faecalis* permanece suscetível à ampicilina, ao contrário da maioria das cepas do *E. faecium*, que são resistentes à ampicilina. O tratamento ideal da maioria das infecções inclui a administração endovenosa de ampicilina, penicilina ou vancomicina. Devido à resistência ou tolerância aos antibióticos que atuam na parede celular, incluindo penicilinas e vancomicina, o tratamento padrão com esses antibióticos, exceto nas infecções do trato urinário, deve incluir a adição de um aminoglicosídeo (estreptomicina ou gentamicina) desde que resistência de nível alto não seja detectada.

Essa estratégia terapêutica, usando-se dois fármacos, está associada aos melhores resultados. Se as cepas de ERV forem suscetíveis, o tratamento potencial para essas infecções inclui linezolida, quinupristina/dalfopristina e daptomicina. Embora a daptomicina não seja aprovada pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratar ERV, ela tem sido utilizada para tratar infecções cutâneas e dos tecidos moles, além de bacteremia. A recém-licenciada tigeciclina é aprovada pelo FDA para tratar infecções cutâneas e dos tecidos moles complicadas e infecções intra-abdominais complicadas por isolados de *E. faecalis* suscetíveis à vancomicina. O uso da quinupristina/dalfopristina está associado a mialgias e artralgias, e a linezolida à depressão da medula óssea, incluindo trombocitopenia, sendo que ambas possuem apenas atividade bacteriostática contra os enterococos. A linezolida, quando usada em combinação com inibidores seletivos de recaptação da serotonina, pode ser associada à síndrome da serotonina (Capítulo 442). Dada a complexidade das infecções enterocócicas, deve-se solicitar o acompanhamento do infectologista para orientar o tratamento.

Infecções do Trato Urinário

Um agente único pode geralmente ser utilizado para tratar infecções do trato urinário enterocócicas, incluindo ampicilina, amoxicilina, penicilina ou vancomicina. Tipicamente, a vancomicina é reservada para pacientes alérgicos à penicilina ou se a cepa apresentar uma resistência de alto nível à penicilina. Combinações de β-Lactâmicos/inibidores da β-lactamase são usualmente reservadas a infecções polimicrobianas. A nitrofurantoína é usada ocasionalmente, pois a maioria das cepas permanece suscetível a esse fármaco.

Bacteremia sem Endocardite

Muitos casos de bacteremia enterocócica são transitórios ou autolimitados, mesmo assim, demonstrou-se que o tratamento com penicilina ou ampicilina melhora o prognóstico. Diferentemente do tratamento da endocardite, não se sabe se os pacientes são beneficiados com a terapia combinada (penicilina, ampicilina ou vancomicina mais um aminoglicosídeo), exceto, talvez, quando o paciente tiver um cateter intravascular. Nos casos de cateter intravascular de demora, especialmente para ERV, recomenda-se a retirada do cateter.

Endocardite

O tratamento combinado (administração endovenosa de penicilina, ampicilina ou vancomicina associada a um aminoglicosídeo) é considerado padrão na endocardite enterocócica. As dosagens e durações encontram-se no Capítulo 76. Significativamente, o aminoglicosídeo é utilizado para fornecer eliminação sinérgica do organismo. A duração do tratamento é normalmente de quatro semanas, mas deve ser estendida a seis semanas em pacientes que apresentaram sintomas prolongados antes de buscar auxílio médico, infecção de próteses valvares ou recidiva após o tratamento inicial. Se a cepa envolvida for altamente resistente à gentamicina e à estreptomicina, então devem

ser considerados agentes ou durações de tratamento alternativos, assim como a cirurgia para retirada das válvulas infectadas. O tratamento ideal dos ERV resistente à ampicilina é desconhecido, mas inclui a terapia combinada sob a supervisão de um infectologista. O uso de agentes aprovados recentemente, incluindo a quinupristina/dalfopristina, linezolida e daptomicina, deve ser considerado se a cepa for suscetível. A endocardite com ERV pode demandar cirurgia precoce, pois o resultado do tratamento antimicrobiano pode ser insatisfatório. A avaliação microbiológica e clínica de todos os pacientes com endocardite-enterocócica e ERV, em particular, auxilia a decidir quando a cirurgia é necessária. Se as hemoculturas continuarem positivas por mais de sete dias após o início do tratamento clínico ou se houver presença de outros sinais de infecção não controlada (febre ou leucocitose persistente), o reparo cirúrgico ou a troca da válvula devem ser considerados, precocemente no decorrer do tratamento, caso o paciente não apresente contraindicações absolutas.

Prevenção primária

A prevenção de infecção ideal para ERV, como para muitas bactérias resistentes a múltiplos medicamentos, inclui utilização adequada e conformidade da higiene das mãos, manipulação adequada e remoção no momento certo de cateteres urinários e vasculares, redução da pressão antibiótica seletiva através de administração de antimicrobianos, uso de precauções de contato e limpeza de equipamentos e quartos dos pacientes. O último é especialmente importante para ERV. A descontaminação da pele dos pacientes, chamada de controle de fonte, pode controlar amplamente a transmissão de patógenos resistentes e reduzir as infecções relacionadas aos dispositivos, tais como infecções da corrente sanguínea associada a cateter venoso central. O controle de fonte por meio de banho diário dos pacientes com panos saturados de gluconato de clorexidina está associado à contaminação reduzida por ERV da pele dos pacientes e das mãos dos funcionários. Um estudo quase experimental multicêntrico em seis UTIs descobriu que o banho diário com solução de gluconato de clorexidina reduziu a aquisição de ERV em 50% e diminuiu o risco de bacteremia em pacientes com colonização de ERV conhecida em um terço.

Os métodos para prevenção específica de ERV são voltados à prevenção da colonização de pacientes hospitalizados de alto risco. Quase todas as infecções enterocócicas, incluindo por ERV, são precedidas de colonização gastrointestinal e, embora a maioria dos pacientes não desenvolva infecção, eles são capazes de transmitir as bactérias a outros pacientes hospitalizados. Relatou-se, pelo menos para os ERV, uma razão colonização-infecção de 10:1, sugerindo que podem existir pelo menos 10 pacientes colonizados na UTI, que não foram identificados, para cada infecção clínica. Assim, os pacientes colonizados não identificados representam a população-alvo dos esforços de controle e prevenção de infecção, como a vigilância ativa. Programas de vigilância ativa utilizam esfregaços retais e perirretais para detectar pacientes colonizados e seu isolamento para prevenir a transmissão para outros pacientes. Atualmente,

recomendam-se culturas de vigilância no momento da internação de pacientes de alto risco para colonização de ERV, e os pacientes colonizados ou infectados devem ser colocados em isolamento usando medidas de precauções de contato. Normalmente, precauções de contato requerem quarto particular, equipamentos exclusivos, tais como estetoscópio, luvas e aventais estéreis para quem entrar em contato com o paciente. Implícito nelas está o uso contínuo das precauções padrão que requerem limpeza e desinfecção de equipamentos utilizados nos quartos dos pacientes. Muitos hospitais usam uma vigilância ativa na UTI e em outras enfermarias com prevalência elevada de ERV embora a adoção dessa estratégia seja dificultada pelo alto custo dos programas de vigilância e a ausência de dados de estudos randomizados.

Prognóstico

A bacteremia enterocócica também está associada à hospitalização prolongada e a maiores custos se comparada a pacientes semelhantes sem bacteremia enterocócica. Ainda, excluindo-se a endocardite enterocócica, é difícil quantificar a mortalidade atribuível às infecções enterocócicas devido à predileção dos enterococos para infectar pacientes com comorbidades e graves. Em certas populações de pacientes, incluindo aqueles com transplantes de medula óssea e de fígado, estudos sugeriram o aumento da morbidade, do período de permanência e da mortalidade associado à resistência à vancomicina. Além disso, uma recente meta-análise relatou que o risco de óbito das infecções da corrente sanguínea causadas por ERV era 2,5 vezes maior que para infecções causadas por enterococos sensíveis. A mortalidade não ajustada em pacientes com bacteremia por enterococos sensíveis foi de 20%. Não está claro por que a resistência está associada à maior mortalidade, mas imagina-se que a demora na introdução de uma terapia empírica adequada possa ser importante. Esses estudos devem ser interpretados com cuidado porque o impacto clínico da resistência em enterococos foi avaliado antes da disponibilidade de antimicrobianos mais novos com atividade contra ERV.

Leituras sugeridas

Climo, M. W., Sepkowitz, K. A., Zuccotti, G., et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med*. 2009; 37:1858–1865. *Um estudo importante que demonstra a redução da transmissão e infecção por ERV em pacientes de UTI.*

Heintz, B. H., Halilovic, J., Christensen, C. L. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy*. 2010; 30:1136–1149. *Ampicilina, nitrofurantoína, fosfomicina, doxiciclina são opções para UTI, com linezolida e daptomicina reservadas para pielonefrite, confirmada ou suspeita, ou bacteremia.*

Kinney, K. K. Treatment of infections caused by antimicrobial-resistant gram-positive bacteria. *Am J Med Sci*. 2010; 340:209–217. *Artigo que inclui linezolida, daptomicina, tigeciclina e telavancina.*

Lin, M. Y., Hayden, M. K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus: recognition and prevention in intensive care units. *Crit Care Med*. 2010; 38:S335–S344. *Exame de evidência para intervenções na UTI.*

Solomkin, J. S., Mazuski, J. E., Bradley, J. S., et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:133–164. *Inclui recomendações para oferecer proteção contra infecção enterocócica.*

No Brasil

No Brasil, os enterococos são a oitava ou a nona causa de infecções bacterianas em humanos. O primeiro enterococo resistente à vancomicina foi isolado em 1996, um *Enterococcus faecalis* (dezesseis anos após o primeiro relato americano), o que difere da epidemiologia norte-americana e europeia. Desde então, vem tornando-se preocupação frequente pelo seu potencial de disseminação.

Há vários relatos de surtos por ERV no Brasil, incluindo relatos de disseminação inter e intra-hospitalar. A maioria desses relatos é do fenótipo VanA, e estava relacionada a isolados de *E. faecalis*. As taxas de ERV aumentaram de 5,0% em 2003 a 15,5% em 2008 na América Latina, sendo que o maior aumento ocorreu dentre os isolados de centros brasileiros.

O enterococo isolado em hospitais brasileiros é, basicamente, o *E. faecalis*, ainda com bom perfil de sensibilidade à ampicilina, ao contrário da situação norte-americana em que há um número expressivo e crescente do *E. faecium*. Sader e cols. publicaram uma análise dos dados de vigilância microbiológica no Brasil demonstrando a resistência do enterococo à ampicilina de 4%-9% e à vancomicina de aproximadamente 7% em 2001, dados estes procedentes do estudo Antimicrobial Surveillance Program (SENTRY) na América Latina. Dados mais atuais desse mesmo programa constataram resistência à vancomicina de 7,7%.

Em um estudo epidemiológico retrospectivo por Furtado e cols.(2005), no qual foram analisadas amostras de culturas clínicas positivas para enterococo resistente à vancomicina em um hospital universitário, foi encontrado aumento progressivo na resistência à vancomicina nos três anos de estudo. Em 2000, 9,5% das amostras eram resistentes à vancomicina, com aumento para 15,8% em 2002, e os sítios mais isolados foram urina (36%) e sangue (20%). Em um estudo mais recente de 2011 em um hospital terciário com 324 cepas de enterococos, foi constatado aumento na incidência de infecções por ERV, e também aumento da resistência de enterococos à ampicilina.

Medidas devem ser implementadas para evitar a sua disseminação no ambiente hospitalar, como precauções de barreira, culturas de vigilância e controle do uso de antimicrobianos, visando à redução do uso principalmente de vancomicina, cefalosporinas e drogas anaerobicidas.

Bibliografia

Conceição, N., Oliveira, C. C., Silva, P. R., Avila, B. G., Oliveira, A. G. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of enterocci in a Brazilian tertiary hospital: a 4-year study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(2):177–181.

Dalla Costa, L. M., Souza, D. C., Martins, L. T., Zanella, R. C., Brandilone, M. C., Bokermann, S., et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium: First case in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 1998; 2(3):160–163.

Furtado, G. H.C., Marting, S. T., Coutinho, A. P., Soares, G. M.M., Wey, S. B., Medeiros, E. A.S. Incidence of vancomycin-resistant Enterococcus at a university hospital in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2005; 39(1):41–46.

Gales, A. C., Sader, H. S., Ribeiro, J., Zoccoli, C., Barth, A., Pignatari, A. C. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bactéria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Braz J Infect Dis*.

2009; 13(2):90–98.

Rossi, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9):1138–1143.

Sader, H. S., Jones, R. N., Gales, A. C., Silva, J. B., Pignatari, A. C.C., SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis*. 2004; 8(1):25–79.

Difteria e outras infecções por corinebactérias

Roland W. Sutter

Difteria

Definição

A difteria é uma doença infecciosa aguda causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*, um bacilo Gram-positivo. O micro-organismo infecta, primeiramente, o trato respiratório, onde provoca tonsilofaringite e/ou laringite (normalmente com uma pseudomembrana), e a pele, onde é responsável por uma variedade de lesões indolentes. Caso a cepa da infecção seja produtora de exotoxina, podem seguir-se miocardite e neurite.

O Patógeno

O *C. diphtheriae* é um bacilo aeróbico Gram-positivo pleomórfico, imóvel, não encapsulado e não esporulado. Seu nome vem do grego *korynee* (significando "clava") – que descreve a forma do micro-organismo em esfregaços corados normalmente com uma terminação mais larga – e *diphtheria* (significando "couro"), por sua característica membrana aderente. O gênero *Corynobacterium* é caracterizado por bacilos que se alinham em grupos paralelos e se curvam ao se dividirem para criar disposições de "caráter chinês". Existem cepas *C. diphtheriae* não toxigênicas e toxigênicas. A toxigenicidade é conferida quando um micro-organismo não toxigênico é infectado por um fago-beta portador do gene para a toxina (*tox*). O *C. diphtheriae* possui três biotipos – *gravis*, *mitis* e *intermedius* – que se distinguem pela morfologia da colônia e por reações bioquímicas e hemolíticas variáveis. As cepas podem ser diferenciadas com fins epidemiológicos por técnicas moleculares. As cepas de *Corynebacterium ulcerans* produtoras de toxina podem produzir difteria clássica, incluindo complicações locais do trato respiratório e tóxicas a distância.

Epidemiologia

O homem é o único reservatório natural do *C. diphtheriae*, embora o micro-organismo tenha sido, ocasionalmente, isolado em vários tipos de animais domésticos e outros. A transmissão ocorre pelo contato próximo, por meio das gotículas da respiração ou pelo contato direto com secreções respiratórias ou lesões cutâneas. O micro-organismo sobrevive por semanas e, possivelmente, meses em superfícies do ambiente e na poeira,

podendo ocorrer a transmissão por fômites. A maioria das infecções do *C. diphtheriae* na nasofaringe resulta em portadores assintomáticos, e, aproximadamente, um em sete indivíduos desenvolve a doença clínica. Ainda assim, portadores assintomáticos são meios importantes de manutenção da transmissão.

A imunização contra a difteria protege contra a doença, mas não evita que o indivíduo seja portador. Antes da era vacinal, a doença respiratória predominava nas áreas de clima temperado, com pico de incidência durante as estações do outono e inverno. A maioria dos indivíduos desenvolvia imunidade natural na adolescência. A doença cutânea era a forma da doença predominante nos países tropicais, mas a contribuição atual da difteria cutânea na indução ou manutenção da imunidade à difteria nos países tropicais não é conhecida. Durante as três últimas décadas, ocorreram surtos dessa forma de difteria nos Estados Unidos e na Europa, principalmente entre adultos moradores de rua e alcoólatras de cidades do interior.

A vacinação com o toxoide diftérico (toxina tratada com formalina) foi introduzida na década de 1920. A imunização de crianças, em um período em que a maioria das pessoas mais velhas já detinha imunidade natural, provocou um declínio drástico na incidência da difteria e um declínio ainda mais rápido na proporção das cepas toxigênicas isoladas, presumivelmente porque a vantagem seletiva do gene *tox* – promoção de maior replicação e disseminação do micro-organismo – perde-se no hospedeiro imune. Na maior parte dos países do Ocidente, o *C. diphtheriae* toxigênico foi praticamente eliminado. Nos Estados Unidos, os casos notificados caíram de 147.991, em 1920, a 15.536, em 1940, e a um total de 40 casos de 1980 a 1993. A ausência de relatos de casos de difteria nos Estados Unidos nos últimos anos, no entanto, não significa que a circulação do *C. diphtheriae* toxigênico tenha cessado. Investigações recentes numa comunidade indígena das planícies do Norte, em Dakota do Norte, e em comunidades de nativos em Ontário, Canadá, sugeriram que cepas do *C. diphtheriae* podem ter circulado independentemente por mais de duas décadas nessas comunidades, a despeito da ausência de relatos de casos de difteria respiratória.

A imunidade à difteria induzida por vacina diminui com o tempo, havendo um grupo crescente de indivíduos sem imunidade natural à difteria. Inquéritos sorológicos indicam que 20 a 60% dos adultos em países industrializados têm um nível de antitoxina da difteria abaixo dos níveis mínimos de proteção. Um nível de 0,01 UI/mL, a partir de um teste de neutralização *in vitro*, o exame "padrão ouro", é considerado o limite mais baixo de proteção. A proteção de longo prazo contra a difteria requer um nível maior do que 0,1 IU/mL. Enquanto uma grande proporção da população permanecer suscetível, existe o perigo da reintrodução ou reemergência de cepas toxigênicas.

Grandes surtos de difteria têm ocorrido na era da vacina. Nos anos 1990, houve um importante ressurgimento da difteria em vários países da antiga União Soviética. Na Rússia, o número de casos notificados cresceu de 593, em 1989, para 39.582 em 1994, com mais de dois terços dos casos ocorrendo em adultos. Campanhas maciças, com a administração do toxoide diftérico a praticamente toda a população dos estados da ex-URSS afetados pela doença, levaram a uma significativa redução da incidência da difteria, de um pico de 50.449 casos, em 1995, para 7.197, em 1997, e a níveis de pré-recrudescência

no final dos anos 1990 (Fig. 300-1). Em geral, os surtos de difteria podem ocorrer em populações suscetíveis devido à disseminação clonal do organismo ou transferência do bacteriófago a cepas não toxigênicas de *C. diphtheriae.*

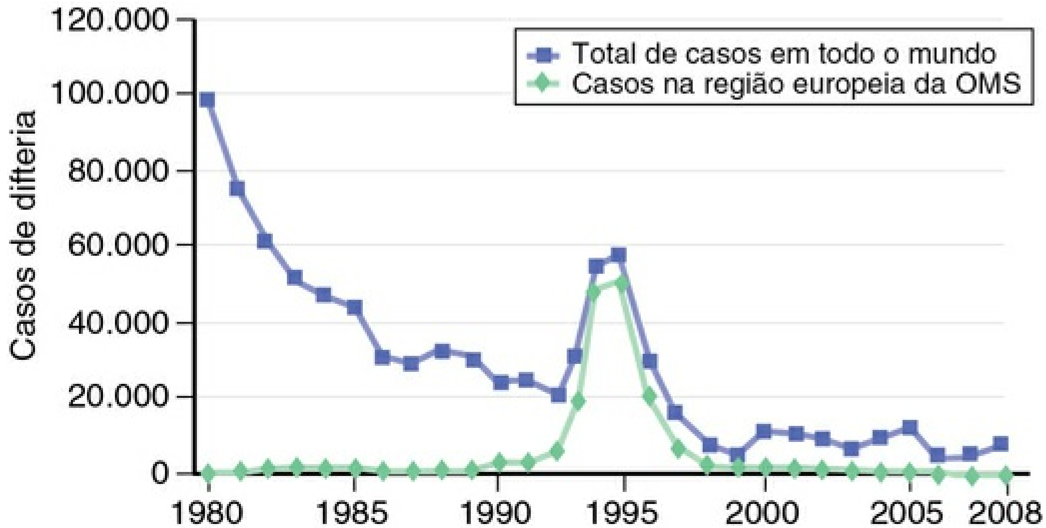

FIGURA 300-1 Casos de difteria notificados no mundo inteiro e pela região europeia da Organização Mundial de Saúde (OMS), 1980 a 2008. (Dados da Organização Mundial de Saúde.)

Fisiopatologia

Na difteria respiratória clássica, o *C. diphtheriae* coloniza a superfície mucosa da nasofaringe e se multiplica localmente sem a invasão da corrente sanguínea. A toxina liberada provoca necrose local do tecido e se forma uma pseudomembrana rígida e aderente composta de uma mistura de fibrina, células mortas e bactérias. A membrana geralmente começa nas tonsilas ou na faringe posterior. Nos casos mais graves, a membrana se espalha, atingindo progressivamente a parede faríngea, os pilares, o palato mole e a laringe, o que pode resultar em obstrução respiratória. A contaminação da corrente sanguínea pela toxina provoca danos em tecidos distantes, em particular no coração (miocardite), nos nervos (desmielinização) e nos rins (necrose tubular). Cepas não toxigênicas podem provocar doença respiratória local branda, às vezes com membrana.

A toxina diftérica é um inibidor extremamente potente da síntese proteica, e a dose letal no homem é estimada em 0,1 mg/kg. A extensão de absorção da toxina varia de acordo com o local da infecção, sendo muito menor na pele ou no nariz do que na faringe.

Manifestações clínicas

Difteria Respiratória

A infecção limitada às fossas nasais anteriores se manifesta como secreção crônica serossanguinolenta ou seropurulenta, sem febre ou toxicidade significativa. Uma

membrana esbranquiçada pode ser observada no septo. A forma faríngea é a mais comum. Depois de um período de incubação de um a sete dias, a doença começa com dor de garganta, mal- estar e febre branda a moderada. Inicialmente ocorre eritema faríngeo brando, geralmente seguido pela formação progressiva de um exsudato tonsilar esbranquiçado que, em um período de 24 a 48 horas, transforma-se em uma membrana acinzentada muito aderente que sangra quando se tenta removê-la. Em casos mais graves, o paciente parece toxemiado, e a membrana é mais extensa. Podem suceder adenopatia cervical e edema nos tecidos moles, resultando na aparência de “pescoço de touro” e no estridor típicos. O envolvimento da laringe, que pode ocorrer por si só ou como resultado da extensão da membrana a partir da nasofaringe, manifesta-se como rouquidão, estridor e dispneia. A seguinte classificação foi proposta pela Organização Mundial da Saúde: (1) forma catarral (eritema de faringe, sem membrana); (2) forma folicular (áreas de exsudato, sem envolvimento faríngeo ou tonsilar); (3) forma disseminante (membranas cobrindo as tonsilas e a faringe posterior); (4) forma combinada (mais de um local anatômico envolvido, tal como a garganta e a pele). As manifestações clínicas mais graves estão associadas a níveis crescentes de absorção de toxina.

A probabilidade de complicações tóxicas depende, primeiramente, do intervalo entre o surgimento da doença e a administração de antitoxina. A gravidade da doença, na apresentação inicial, permite predizer, de forma exata, a possibilidade de uma evolução clínica desfavorável, de complicações e de morte. É típica a ocorrência de miocardite na primeira ou segunda semana depois do surgimento dos sintomas respiratórios, podendo esta apresentar-se de forma repentina ou insidiosa com sinais de baixo débito cardíaco e insuficiência cardíaca congestiva. Distúrbios de condução, que podem ocorrer sem outros sinais de miocardite, incluem anormalidades nas ondas ST-T, arritmia e bloqueio cardíaco. O déficit neurológico se manifesta como paralisia dos nervos cranianos e neurite periférica. A paralisia do palato e/ou da faringe ocorre durante a fase aguda; a neurite periférica, que é simétrica e predominantemente motora, acontece em um período de duas a 12 semanas depois do início da doença. O déficit motor pode variar de uma paresia proximal branda à paralisia completa. A recuperação total é a regra. Na difteria fulminante, às vezes chamada “hipertóxica”, ocorre colapso circulatório tóxico com características hemorrágicas.

Difteria Cutânea

As lesões cutâneas da difteria são, classicamente, úlceras indolentes, profundas e perfuradas, que podem ter uma membrana branco-acinzentada. Todavia, as lesões podem ser indistinguíveis do impetigo, ou o *C. diphteriae* pode infectar dermatoses crônicas, como a dermatite de estase. Frequentemente, ocorre coinfecção com o *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus* ou ambos. São raras as complicações tóxicas da difteria cutânea apenas.

Diagnóstico

A decisão de iniciar a terapia deve ser tomada com base na clínica, porque o retardo do

tratamento, especialmente da administração da antitoxina, é associado a pior prognóstico. Requer um alto grau de suspeição. O material para cultura deve ser colhido debaixo da membrana, da nasofaringe e de qualquer lesão suspeita da pele. Como meios especiais são necessários, o laboratório deve ser alertado quanto à possibilidade de difteria. O *C. diphtheriae* é mais bem isolado em meios seletivos que inibem o crescimento de outros micro-organismos da nasofaringe; geralmente, utiliza-se um meio que contém telurito de potássio. Um diagnóstico presuntivo, com base na morfologia da colônia e na coloração de Gram, pode ser feito em 18 a 24 horas. As culturas podem ser negativas no caso de o paciente ter previamente recebido antibióticos. Testes de toxigenicidade devem ser realizados em todos os *C. diphtheriae* isolados. Visto que cepas não tóxicas como tóxicas podem ser isoladas a partir do mesmo paciente, mais de uma colônia deve ser testada. Dentre os métodos tradicionais estão a inoculação em porco-da-guiné e o teste Elek, em que o isolado e controles apropriados são inoculados em uma placa de cultura na qual se coloca uma tira de papel-filtro embebida com antitoxina; a produção de toxina é confirmada por uma linha de imunoprecipitação no ágar. A identificação do gene *tox* da difteria permitiu o desenvolvimento de métodos rápidos e precisos baseados na reação em cadeia da polimerase para a identificação das cepas toxigênicas.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial inclui tonsilofaringite estreptocócica e viral, mononucleose infecciosa, angina de Vincent, candidíase e epiglotite aguda. Um histórico de viagem para regiões com difteria endêmica ou de contato com pessoas recentemente emigradas dessas áreas aumenta a possibilidade de difteria, assim como um nível de antitoxina sérica menor que 0,01 UI/mL antes do tratamento com antitoxina.

Tratamento Rx

Os objetivos do tratamento são neutralizar rapidamente a toxina, eliminar o micro-organismo infeccioso, providenciar tratamento de suporte e prevenir futura transmissão (Tabela 300-1). A base da terapia é a antitoxina equina contra a difteria. Como apenas a toxina não ligada pode ser neutralizada, o tratamento deve começar assim que se suspeitar do diagnóstico, pois cada dia de atraso na administração aumenta a possibilidade de um resultado fatal. Uma dose única é administrada, que varia de 20.000 unidades, para difteria tonsilar localizada, até 100.000 unidades, para a doença extensa de toxicidade grave. A antitoxina pode ser ministrada por via intramuscular ou intravenosa; especialmente nos casos mais graves, a via intravenosa é preferida. Testes de sensibilidade à antitoxina devem ser realizados de acordo com as instruções dentro do pacote antes de sua administração e, se necessário, deve-se proceder à dessensibilização. A terapia antibiótica, ao eliminar o micro-organismo, suprime a produção de toxina, limita a infecção local e previne a transmissão. A penicilina parenteral (quatro a seis milhões de unidades/dia) e a eritromicina (40 mg/kg/dia, divididas em quatro doses e máximo de 2 g/dia, normalmente por via

oral se o paciente for capaz de deglutir) são as drogas indicadas. O tratamento de suporte geral inclui manter livres as vias aéreas (com traqueostomia, se necessário), monitoramento eletrocardiográfico para evidenciar miocardite, tratamento de insuficiência cardíaca e arritmias e prevenção de complicações secundárias do distúrbio neurológico, como a pneumonia por broncoaspiração. O paciente deve permanecer em isolamento rigoroso até que as culturas de acompanhamento sejam negativas. Pacientes convalescentes devem receber o toxoide diftérico.

Tabela 300-1

Objetivos e intervenções propostas para o manejo de casos suspeitos de difteria

OBJETIVOS	INTERVENÇÕES PROPOSTAS
Neutralizar a toxina o mais rápido possível para reduzir as complicações graves, incluindo o óbito	Após um diagnóstico presuntivo de difteria, obter e administrar imediatamente antitoxina, iniciar o tratamento antimicrobiano e providenciar cuidados de suporte apropriados
Prevenir a disseminação de *C. diphtheriae* a contatos próximos, incluindo a equipe do hospital	Isolar o paciente; observar rigorosamente os procedimentos de barreira respiratória
	Notificar o departamento de saúde
	Verificar o estado de vacinação da família e de outros contatos próximos e iniciar a profilaxia pós-exposição
Confirmar o diagnóstico	Coletar amostras apropriadas para cultura (alertar o laboratório para garantir que possa preparar meios de cultura específicos)
Induzir proteção de longo prazo contra *C. diphtheriae* em casos e contatos próximos	Completar a primeira série com toxoide diftérico, conforme a necessidade

O departamento de saúde local deve ser notificado. Contatantes íntimos devem ser submetidos a culturas e tomar antibióticos profiláticos. Uma cultura positiva em um contatante próximo pode confirmar o diagnóstico caso a cultura do paciente seja negativa. Todos os contatantes sem a imunização primária completa e um reforço nos cinco anos precedentes devem receber o toxoide diftérico. Como os fabricantes norte-americanos interromperam a produção da antitoxina diftérica, não há produtos licenciados disponíveis. Entretanto, a antitoxina diftérica para fins terapêuticos pode ser obtida nos Centers for Disease Control and Prevention (CDC; ligar para o National Immunization Program, cujo número é 1-404-639-8257 durante o horário comercial e 1-770-488-7100 em outros horários), que distribui uma antitoxina produzida pelo Brasil no Instituto Butantã, em São Paulo, mediante protocolo de investigação de nova droga.

Prevenção

A imunização com o toxoide diftérico é o único meio eficaz de prevenção primária. O esquema primário é composto por quatro doses do toxoide diftérico (administradas com o toxoide tetânico e com a vacina contra coqueluche) aos 2, 4, 6 e 15-18 meses de idade; um reforço é administrado em crianças de 4 a 6 anos. Doses de reforço de dT (toxoides tetânico e diftérico para adultos) devem ser administradas como parte da imunização de

adolescentes (*i. e.*, entre 11 e 13 anos de idade), seguidas por doses administradas a cada 10 anos. Desde 2005, o CDC recomenda o uso de rotina da vacina de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertussis acelular absorvida (dTpa) em adolescentes de 11 a 18 anos de idade no lugar das vacinas de toxoide tetânico e diftérico (dT). Além disso, o CDC recomenda o uso de rotina de uma dose única de dTpa para adultos de 19 a 64 anos de idade para substituir a dose de reforço seguinte de dT.

Geneticamente alterados, mutantes totalmente imunogênicos da toxina diftérica foram criados (p. ex., CRM197) e podem ser utilizados como alternativas potencialmente menos reatogênicas à imunização com o toxoide. O CRM197 é utilizado como um transportador de proteína em várias vacinas conjugadas de polissacarídeo-proteína.

Prognóstico

No século XXI, a difteria continua a ser uma doença grave associada a uma taxa de letalidade elevada. Nos Estados Unidos, a taxa de letalidade da difteria tem permanecido virtualmente inalterada (entre 5% e 10%) nas últimas décadas.

Outra espécie de corinebactérias

As corinebactérias, diferentemente da *C. diphteria*, são onipresentes no meio ambiente e estão entre a flora normal que coloniza seres humanos e animais. O potencial patogênico de muitos desses organismos não era apreciado no passado, mas sabe-se, hoje, que muitos estão associados a doenças infecciosas específicas e geralmente graves, em especial nos pacientes imunossuprimidos, cronicamente enfermos e hospitalizados (Tabela 300-2). Em geral, esses organismos permanecem suscetíveis à vancomicina, mas a resistência a outros antimicrobianos não é incomum e varia entre as espécies.

Tabela 300-2

Corinebactéria e organismos relacionados associados à doença humana

LOCAL DE INFECÇÃO	PATÓGENO	SÍNDROME CLÍNICA	COMENTÁRIO
Trato respiratório	*C. diphtheriae*	Difteria clássica	
	C. ulcerans	Difteria	Infecção zoonótica; pode produzir toxina diftérica
	C. pseudodiphtheriticum	Faringite	
		Raramente, pneumonia em pacientes com AIDS avançada	
	Arcanobacterium haemolyticum	Faringite, abcesso tonsilar, erupção cutânea	Clinicamente indistinguível da faringite estreptocócica
Pele e tecidos moles	*C. pseudotuberculosis*	Linfadenite granulomatosa	Infecção zoonótica, especialmente em ovelhas; risco ocupacional para veterinários e açougueiros
	C. minutissimum	Eritrasma	
	C. kroppenstedtii	Abcesso granulomatoso de mama	
Trato geniturinário	*C. glucuronolyticum*	Infecção do trato urinário nos homens; prostatite crônica	
	C. urealyticum	Infecção do trato urinário crônica e recorrente	Mais comum em idosos, doentes crônicos, pacientes imunodeprimidos e aqueles com cateteres de demora
	C. riegelli	Cistite encrustrada	
Infecções associadas aos cuidados médicos	*C. jeikeium* e, menos comumentes, muitas outras, entre elas, *C. amycolatum, C. striatum,* e *C. urealyticum*	Infecção associada a cateter e dispositivo Infecções em feridas pós-procedimento e tecidos moles Infecção em prótese valvar, articular Pneumonia nosocomial Infecção de *shunt* de líquido cefalorraquidiano	*C. jeikeium* é o patógeno corinebacteriano mais comum em hospitais e causa infecções graves em pacientes imunodeprimidos e aqueles com cateteres de demora

Leituras sugeridas

Gautret, P., Wilder-Smith, A. Vaccination against tetanus, diphtheria, pertussis and poliomyelitis in adult travelers. *Travel Med Infect Dis*. 2010; 8:155–160. *Artigo enfatizando que foi relatado difteria em viajantes sem proteção adequada.*

Mokrousov, I. *Corynebacterium diphtheriae:* genome diversity, population structure and genotyping perspectivas. *Infect Genet Evol*. 2009; 9:1–15. *Com a reemergência da difteria na antiga União Soviética nos anos 1990 e a reemergência de novas variantes toxigênicas, são necessários mais esquemas de classificação de alta resolução e banco de dados.*

Wagner, K. S., Stickings, P., White, J. M., et al. A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. *Vaccine*. 2009; 28:14–20. *Artigo sobre seu papel no tratamento.*

Wagner, K. S., White, J. M., Crowcroft, N. S., et al. Diphteria in the United Kindom, 1986-2008: the increasing role of Corynebacterium ulcerans. *Epidemiol Infect*. 2010; 138:1519–1530. *Uma média de quatro casos de infecção por corinebactéria toxigênica por ano, com uma taxa de letalidade de 5%.*

Wagner, K. S., White, J. M., Neal, S., et al. Screening for Corynebacterium diphtheriae and Corynebacterium ulcerans in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multicentre European study. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:519–525. *Seis cepas toxigênicas e 28 não toxigênicas foram identificadas.*

Wei, S. C., Tatti, K., Cushing, K., et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:315–321. *Análise.*

No Brasil

A difteria é doença de notificação compulsória no Brasil. A vacina contra a difteria é de acesso universal, sendo administrada junto com o toxoide tetânico em adultos e, em formulação tríplice, com a vacina contra pertussis na infância. A despeito de ser preventiva por vacinação, em nosso meio, foram notificados 170 casos de 2001 a 2005, assim distribuídos anualmente na Tabela 300-3.

Tabela 300-3

Distribuição anual de casos de difteria confirmados notificados ao ministério da saúde

2007	05
2008	07
2009	06
2010	33
Total	51

Fonte: http://tabnet.datasus.gov.br, acessado em 01/09/2012.

Listeriose

Bennett Lorber

Definição

A listeriose é uma infecção de origem alimentar causada pelo bastonete Gram-positivo *Listeria monocytogenes*. A maioria dos pacientes tem disfunção da imunidade celular e apresenta uma bacteremia ou meningite com risco à vida, embora gastroenterite febril autolimitada também ocorra em pacientes saudáveis.

O Patógeno

Amplamente presente na natureza, a *L. monocytogenes* pode ser encontrada no solo, na vegetação e nas fezes de mamíferos saudáveis, inclusive de humanos. Essa bactéria pode causar doenças em animais, especialmente os herbívoros, e em humanos. Esse agente foi isolado em diversos alimentos, incluindo vegetais, leites crus, peixes, aves e carne.

Epidemiologia

A ingestão de alimentos contaminados parece ser a principal fonte de infecção em humanos. Foram documentados surtos associados à ingestão de saladas, leite, queijos cremosos, patês, peixes defumados, manteiga, produtos suínos prontos para consumo e carnes expostas em bufês. Os casos esporádicos estão relacionados a queijos, leite, carne em bufês, brotos de alfafa e linguiças de peru contaminadas. Ferramentas moleculares epidemiológicas, como a eletroforese em gel de campo pulsado, são recursos importantes para rastreamento de surtos.

Os dados sobre a incidência anual são avaliados pelos estudos de vigilância ativa, realizados pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos. A incidência anual de listeriose nos Estados Unidos foi reduzida em 44% entre 1989 e 1993, possivelmente em decorrência de controles mais rigorosos na indústria alimentícia. Atualmente, a incidência anual de listeriose é de três casos por milhão de pessoas e é responsável por 1.800 casos por ano e cerca de 400 óbitos. Recém-nascidos e adultos acima de 60 anos apresentam as maiores taxas de infecção. Gestantes representam 30% de todos os indivíduos afetados; outros adultos com maior risco para contrair listeriose invasiva (bacteremia, meningite) incluem portadores de doença hematológica maligna, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada, receptores de transplante de órgão sólido ou sobrecarga de ferro ou qualquer paciente tratado com corticosteroides ou agentes antifator de necrose tumoral (anti-TNF). Entretanto, um quarto de todos os casos

de listeriose invasiva ocorre em pessoas aparentemente saudáveis, particularmente naqueles com mais de 60 anos de idade.

Fisiopatologia

A *L. monocytogenes* penetra no corpo humano através do tubo digestivo, geralmente após a ingestão de alimentos contaminados. A bactéria induz a própria fagocitose pelas células gastrointestinais e macrófagos. A transmissão de mãe para filho ocorre pela placenta ou através do canal do parto infectado. Dentro da célula hospedeira, a bactéria é envolvida por um fagolisossomo; porém, por meio da produção de uma exotoxina denominada listeriolisina O, ela destrói a membrana do fagolisossomo, alcançando o citoplasma da célula. Todas as cepas patogênicas da *L. monocytogenes* produzem a listeriolisina O, o principal fator de virulência. A listéria divide-se ativamente no citoplasma, migra para a periferia da célula e, através da polimerização de actina da célula hospedeira, pressiona a membrana celular formando pseudópodes, que são ingeridos pelas células hospedeiras adjacentes. A bactéria se move de célula para célula dessa maneira, repetindo o seu ciclo de vida.

Após a invasão por meio do trato gastrointestinal, a listéria pode disseminar-se por via hematogênica para qualquer região do corpo, porém apresenta um tropismo particular pelo sistema nervoso central (SNC). Menos comumente, as listérias podem se disseminar intra-axonalmente através dos nervos cranianos e atingir o SNC.

A imunidade à listeriose é mediada pelo sistema de resposta imunológica celular; pessoas com alterações exclusivamente da resposta humoral ou leucocitária não são de alto risco para infecção.

Manifestações clínicas

O período de incubação para a listeriose invasiva (tempo entre a ingestão de alimentos contaminados até o início dos sintomas da doença) dura, em média, 30 dias. Listeriose em adulto imunocomprometido, frequentemente, manifesta-se como bacteremia sem foco definido. Nesses casos, os pacientes apresentam queixas inespecíficas como febre, astenia, mialgia e lombalgia. A bacteremia é a forma de listeriose invasiva que complica a gestação; a infecção do sistema nervoso central (SNC) é extremamente rara na ausência de outros fatores de risco. A listeriose, durante a gestação, pode levar a aborto espontâneo ou sepse neonatal, mas o tratamento precoce com antimicrobianos pode permitir o nascimento de uma criança saudável. A endocardite causada por *L. monocytogenes* pode ocorrer em valvas nativas ou protéticas e ocasiona um alto índice das complicações por sepse. A endocardite, mas não a bacteremia por si, pode ser o indício de um câncer de cólon não diagnosticado; a colonoscopia deve ser considerada em todos os casos de endocardite por listéria.

Pacientes que desenvolvem bacteremia por *L. monocytogenes* podem avançar para uma infecção do SNC, muito comumente manifestada como meningite. A listéria tem uma predileção tanto pelo tecido cerebral quanto pelas meninges, e, diferentemente das outras causas comuns de meningites bacterianas, não raramente causa encefalite ou abscesso cerebral. O abcesso cerebral em consequência de infecção por *L. monocytogenes*

exibe características incomuns quando comparada a outras bactérias: o abcesso cerebral por listéria coexiste com bacteremia em quase todos os casos e com meningite em um quarto deles; além disso, os abcessos são frequentemente subcorticais.

A *L. monocytogenes* é a causa mais comum de meningite bacteriana em pacientes com linfoma, transplantados e pacientes tratados com corticosteroides por qualquer razão. Os pacientes normalmente apresentam os sintomas agudos clássicos de meningite, mas também podem ter um curso subagudo da doença mais característico da meningite tuberculosa. A maioria apresenta rigidez de nuca, mas 25% podem não apresentar esse achado clínico. Achados neurológicos focais, incluindo ataxia, tremores, mioclonia e convulsões, podem ser consistentes com o tropismo da listéria pelo parênquima cerebral. O conteúdo de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR) é normal em mais de 60% dos casos. A coloração de Gram no LCR só revela presença de *L. monocytogenes* em 40% dos casos, e, mesmo quando identificados, esses organismos podem ser confundidos com pneumococo.

A romboencefalite por listéria é uma forma incomum de encefalite causada por essa bactéria. Diferentemente de outras infecções do SNC por listéria, a romboencefalite normalmente ocorre em adultos saudáveis. A típica manifestação clínica é uma doença bifásica com um pródromo de febre, cefaleia, náuseas e vômitos durante aproximadamente quatro dias, seguido de um abrupto déficit assimétrico dos nervos cranianos, sinais cerebelares, e hemiparesia ou déficit hemissensorial, ou ambos. Cerca de 40% dos pacientes desenvolvem insuficiência respiratória. A rigidez de nuca está presente em aproximadamente metade dos casos, e os exames do LCR mostram-se apenas levemente alterados, sendo a cultura positiva em aproximadamente 40% dos casos. Quase dois terços dos pacientes apresentam bacteremia. A ressonância magnética é mais eficaz que a tomografia computadorizada no diagnóstico da romboencefalite. A mortalidade é alta, e sequelas graves são comuns.

Infecções localizadas podem ocorrer após a disseminação hematogênica (p. ex., abscesso hepático, artrite séptica) ou, raramente, depois da inoculação direta (p. ex., conjuntivite, celulite).

Relatos bem-documentados de surtos originados em alimentos demonstraram que a ingestão de *L. monocytogenes* em uma quantidade suficiente de inóculo pode resultar numa doença autolimitada que se manifesta por febre, calafrios, diarreia, cólicas abdominais e, às vezes, náuseas e vômitos. Os sintomas manifestam-se em um ou dois dias após a exposição e duram por dois dias.

Diagnóstico

Diagnóstico Diferencial

As situações clínicas nas quais o diagnóstico de listeriose deve ser considerado incluem (1) sepse ou meningite neonatal; (2) meningite ou infecção do parênquima cerebral no seguinte: pacientes com doenças malignas hematológicas, AIDS, transplantados, imunossupressão por corticosteroides, tratamento com agentes anti-TNF e em adultos

com mais de 50 anos; (3) infecção simultânea do parênquima cerebral e meninges; (4) abscesso cerebral subcortical; (5) febre durante a gravidez, particularmente no terceiro trimestre; (6) amostras de sangue, LCR ou outros fluidos normalmente estéreis positivas para "difteroides" na coloração de Gram ou cultura; (7) surtos de origem alimentar e gastroenterite febril com culturas de rotina sem identificação do patógeno. O diagnóstico diferencial das infecções do SNC por listéria inclui as causas mais comuns de meningite bacteriana e abscesso cerebral; a meningite subaguda por listéria ou romboencefalite pode mimetizar neurotuberculose.

Testes Laboratoriais

O padrão ouro de diagnóstico de listeriose é por meio da cultura bacteriana de rotina das amostras de fluidos geralmente estéreis, como o sangue ou LCR. A análise laboratorial deve ser cuidadosa, pois a *L. monocytogenes* pode ser confundida com difteroides, estreptococos, enterococos ou *Haemophilus influenzae*. A coprocultura específica está recomendada apenas quando a coprocultura de rotina é negativa diante da investigação de um surto de gastroenterite; muitas pessoas apresentam colonização entérica por *L. monocytogenes* sem doença invasiva. O laboratório deve ser avisado quando há suspeita de infecção por listéria, pois o organismo não é identificado pela coprocultura de rotina.

Testes sorológicos (anticorpos antilisteriolisina O) não são úteis para diagnóstico da doença invasiva, porém podem ter utilidade na identificação retrospectiva de surtos de gastroenterite febril originados em alimentos quando as culturas de rotina são negativas.

Prevenção

Os manuais para a prevenção da listeriose são semelhantes àqueles para prevenção de infecções de origem alimentar. Em geral, orienta-se cozinhar bem alimentos crus de origem animal, lavar corretamente os vegetais antes de ingeri-los, manter carnes cruas separadas de vegetais e comidas cozidas ou prontas para o consumo, evitar leite cru (não pasteurizado) ou alimentos preparados com esse tipo de leite, e lavar bem as mãos, facas e tábua após cada manuseio de comida crua.

As pessoas com alto risco para listeriose (imunocomprometidas por doenças ou medicações, gestantes e idosos) podem optar por evitar o consumo de queijos cremosos como Brie, feta, Camembert, gorgonzola ou os queijos frescos. Os queijos duros ou processados, *cream-cheese*, cottage e iogurte são seguros. Além disso, comidas prontas, como cachorro-quente, devem ser aquecidas até que atinjam a fervura. É recomendado evitar alimentos crus em bufês (*self-service*) como saladas preparadas, carnes e queijos, ou ao menos aquecê-los até que fervam antes de ingeri-los.

A listeriose pode ser efetivamente prevenida com o uso de sulfametoxazol-trimetoprim, usada da mesma forma na profilaxia de pneumocistose, em pacientes transplantados ou em indivíduos infectados por HIV. Em áreas de grande prevalência de AIDS, o vasto uso de sulfamatoxazol-trimetoprim para a prevenção da pneumocistose parece ter resultado em declínio nos casos de listeriose fora do período perinatal.

A transmissão vertical de listerose não é conhecida, e o uso de antibióticos intraparto não é recomendado para mulheres com histórico perinatal de listeriose.

Com exceção da transmissão vertical, a transmissão interpessoal de listeriose não ocorre; não há necessidade de isolamento dos pacientes.

Tratamento

As recomendações feitas para o tratamento de infecções por *L. monocytogenes* são baseadas em dados *in vitro*, modelos animais e experiência clínica com um número pequeno de pacientes; ensaios clínicos não controlados têm sido realizados para comparar a eficácia das drogas utilizadas. Muitos antimicrobianos mostram atividade *in vitro* contra *L. monocytogenes*. Evidências clínicas são mais relevantes que testes de suscetibilidade *in vitro*, pois as cefalosporinas e outros antimicrobianos, às quais a bactéria parece ser sensível, são inadequados para tratamento da infecção.

Vinte por cento dos casos de meningite bacteriana nas pessoas com mais 50 anos devem-se a *L. monocytogenes*. Portanto, a terapia empírica para meningite bacteriana em todos os adultos com mais de 50 anos deve incluir a ampicilina ou trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente na ausência de associação de pneumonia, otite, sinusite ou endocardite, que seria sugestivo de outras causas de infecção que não *L. monocytogenes*. Cefalosporinas, comumente usadas para o tratamento de meningite bacteriana, não devem ser utilizadas sozinhas quando listéria é uma consideração diagnóstica.

A ampicilina geralmente é considerada a droga escolhida para o tratamento de casos confirmados de listeriose. No caso de meningite e endocardite em pacientes com disfunção importante da imunidade dependente dos linfócitos T, a maioria das autoridades recomenda a adição de gentamicina para sinergismo, com base em estudos *in vitro* e em modelos animais. Para a meningite, o tratamento deve ser mantido por, no mínimo, três semanas; pacientes com bacteremia sem sinais de envolvimento do SNC devem ser tratados por duas semanas. A endocardite e o abscesso cerebral devem ser tratados por, no mínimo, seis semanas. As doses usadas na meningite devem ser aplicadas para tratar todos os casos de listeriose invasiva, mesmo na ausência de alteração do SNC ou do LCR.

Em pacientes com hipersensibilidade à penicilina, o sulfametoxazol-trimetoprim é a droga de preferência. Ele é um agente bactericida e parece tão efetivo quanto a combinação de gentamicina com ampicilina. As drogas que devem ser evitadas, por serem ineficazes no tratamento e possibilitarem recorrências, incluem cefalosporinas, cloranfenicol, tetraciclinas e eritromicina.

Os corticosteroides são importantes como adjuvantes no tratamento da maioria das causas comuns de meningite bacteriológica. Porém, o seu papel no tratamento da infecção do SNC por listéria não é conhecido.

O ferro é um fator de virulência para a *Listeria monocytogenes*, e, clinicamente, o excesso de ferro constitui um fator de risco para a listeriose. Portanto, em pacientes com deficiência de ferro e listeriose é prudente adiar a reposição de ferro até se completar o tratamento antimicrobiano.

Prognóstico

A meningite por listéria apresenta mortalidade de aproximadamente 25%, sendo maior naqueles com doenças malignas subjacentes. A mortalidade, nos casos de abscesso cerebral e endocardite, é de cerca de 50%; os sobreviventes de abscesso cerebral geralmente apresentam déficits neurológicos residuais.

Leituras sugeridas

Allerberger, F., Wagner, M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16:16–23. *Artigo sobre as fontes de infecção e manifestações clínicas, incluindo gastroenterite febril, sepse e meningite.*

Bortolussi, R. Listeriosis: a primer. *CMAJ*. 2008; 179:795–797. *Artigo sobre as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento.*

Guevara, R. E., Mascota, L., Sorvillo, F. Risk factors for mortality among patents with nonperinatal listeriosis in Los Angeles County. 1992-2004. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1507–1515. *A taxa de fatalidade de caso de 20% foi associada à malignidade não hematológica, ao alcoolismo e à medicação esteroide, e foi mais alta com sepse do que com meningite isolada.*

Martins, I. S., Faria, F. C., Miguel, M. A., et al. A cluster of Listeria monocytogenes infections in hospitalized adults. *Am J Infect Control*. 2010; 38:e31–e36. *Um surto originado da cozinha do hospital.*

Morvan, A., Moubareck, C., Leclercq, A., et al. Antimicrobial resistance of Listeria monocytogenes strains isolated from humans in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:2728–2731. *A resistência a tetraciclinas e fluoroquinolonas foi comum, enquanto a resistência a trimetoprim e penicilina em dosagem mais alta foi rara.*

Schuppler, M., Loessner, M. J. The opportunistic pathogen Listeria monocytogenes: pathogenicity and interaction with the mucosal immune system. *Int J Inflam*. 2010; 704321. *Análise.*

No Brasil

A listeriose é subdiagnosticada e subnotificada no Brasil, não havendo um censo de número de casos registrados.

Em estudo publicado em 2011 sobre a suscetibilidade antimicrobiana de 68 isolados obtidos entre 1970 e 2008, observou-se predominância do serovar L4b (60,3%); todos os isolados apresentaram suscetibilidade à ampicilina, cefalotina, eritromicina, gentamicina, teicoplanina e vancomicina

Na suspeita de surto (dois ou mais casos), a notificação imediata deve ser feita às autoridades de vigilância epidemiológica municipal, regional ou central, para que sejam investigadas as fontes comuns, controlada a transmissão e adotadas medidas preventivas. No Estado de São Paulo, as orientações poderão ser obtidas junto à Central de Vigilância Epidemiológica – Disque CVE, no telefone 0800-55-5466.

Bibliografia

Reis, C.M., Barbosa, A.V., Rusak, L.A., Vallim, D.C., Hofer, E. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(2):173–176. [Antimicrobial susceptibilities of Listeria monocytogenes human strains isolated from 1970 to 2008 in Brazil].

Antraz

Daniel R. Lucey

Definição

O antraz é causado pelo *Bacillus anthracis*, um bastonete aeróbio ou anaeróbio facultativo, Gram-positivo, formador de esporos. O nome vem da palavra grega *anthrakis*, que significa "carvão". O antraz é fundamentalmente uma doença de animais, mas também foi desenvolvido nas décadas passadas por algumas nações como uma arma de guerra biológica e foi utilizado por uma ou mais pessoas como arma bioterrorista em 2001 nos Estados Unidos.

O Patógeno

A bactéria é um bacilo Gram-positivo de 1 a 1,5 por 3 a 5 μg. Seu crescimento tem uma "aparência de vidro fosco" no ágar sangue carneiro, com colônias firmes ("claras em neve") não hemolíticas de 2 a 5 mm depois de 15 a 24 horas de cultura; apresentam esporos centrais a subterminais ovais e uma cápsula que pode ser visualizada por coloração de tinta nanquim e pode também ser vista em esfregaços de sangue ou líquido cefalorraquidiano.

Epidemiologia

A infecção humana por *B. anthracis* geralmente está associada a uma fonte zoonótica como cabras, ovelhas, gado, antílope, kudu (espécie de antílope africano), porcos, cavalos, zebu e outros animais. Produtos de origem animal que podem transmitir a infecção incluem carne, lã, couro cru (pele), ossos e pelos. O solo contaminado com esporos, que podem persistir por muitos anos, também representa uma fonte de infecção. Os esporos podem infectar seres humanos ou animais e, após a contaminação, germinam na forma vegetativa da bactéria, causando a doença clínica.

A Organização Mundial da Saúde disponibiliza na Internet bancos de dados epidemiológicos globais a respeito do antraz e oferece diretrizes sobre questões de controle epidemiológico e ecológico tanto em seres humanos quanto em animais. De 1900 a 2005, pelo menos 82 casos de pacientes com antraz adquirido via inalatória foram relatados detalhadamente na literatura médica mundial, incluindo 18 casos nos Estados Unidos diagnosticados antes de 1977 como doenças adquiridas naturalmente. Muitos desses 18 pacientes sofreram exposição ambiental aos esporos, como em fábricas de processamento de pelos de cabra na Nova Inglaterra. Em 2006, o primeiro caso em 30

anos de aquisição de antraz por via inalatória por vias naturais nos Estados Unidos foi hospitalizado na Pensilvânia; a fonte da infecção foi o couro cru de animais africanos usado para confecção de tambores. De nota, esse paciente foi o primeiro a ter um componente da toxina antraz, especialmente o "fator letal", avaliado e encontrado em alta concentração no líquido pleural. Em 2009, o primeiro caso confirmado por cultura de antraz gastrointestinal, adquirido naturalmente nos Estados Unidos, foi diagnosticado em um paciente em New Hampshire. Mais uma vez, a fonte a infecção foi ligada aos tambores.

Entre dezembro de 2009 e junho de 2010, o antraz, sobretudo a infecção dos tecidos moles, foi diagnosticado em pelo menos 48 pacientes no Reino Unido, principalmente na Escócia. Aproximadamente 30% (15/48) das infecções foram fatais, incluindo alguns pacientes com hemorragia no sistema nervoso central (SNC). A fonte foi relacionada com a injeção de heroína contaminada pelo *Bacillus anthracis*.

Experiências clínicas recentes com antraz por inalação nos Estados Unidos estão principalmente relacionadas com os eventos de 2001, quando 11 pessoas foram infectadas depois que esporos foram enviados em cartas a diversos locais do país, incluindo a Flórida, Nova York, Nova Jersey, Washington DC e Virgínia (Capítulo 20). Uma tentativa anterior de usar antraz como arma bioterrorista, através do lançamento de esporos no teto de um edifício em Tóquio em 1993, não foi capaz de causar doença humana.

Em 1979, a dispersão acidental de antraz em instalações militares em Sverdlovsk (hoje Yekaterinburg), na Rússia, resultou na morte de dezenas de pessoas e animais. Posteriormente, dados epidemiológicos e clínicos revelaram que as mortes ocorreram em consequência da provável trilha aérea ("pluma") de esporos de antraz a favor do vento a partir das instalações militares. Na autópsia, 50% dos 42 pacientes que faleceram tinham meningite por antraz além de antraz por inalação.

Alguns dos maiores surtos de antraz em seres humanos envolveram a forma cutânea. Por exemplo, estima-se que 10.000 infecções humanas com antraz cutâneo ocorreram no Zimbábue de 1979 a 1985, atribuídas principalmente à exposição humana a um surto em gado não vacinado contra antraz. Nos Estados Unidos, o bioterrorismo via antraz em cartas enviadas pelo correio causou 11 casos de antraz cutâneo além dos 11 casos de antraz por inalação.

Notavelmente, o *B. anthracis* não é transmitido via aérea de pessoa a pessoa. No entanto, há evidências de esporos podem ser reaerossolizados sob algumas condições experimentais em ambientes internos e externos.

Fisiopatologia

Os principais fatores de virulência do *B. anthracis* incluem suas duas toxinas binárias, o "fator edema" (FE) e o "fator letal" (FL), e sua cápsula de ácido poli-D-glutâmico, com propriedades antifagocíticas. Tanto FE quanto FL precisam primeiro ligar-se a uma terceira toxina do antraz, o "antígeno protetor" (AP), para em seguida ligar-se a um "receptor da toxina do antraz" (RTA). Por exemplo, a toxina de edema consiste de FE ligado a AP (toxina binária FE-AP), e a toxina letal consiste de FL ligado a AP (toxina

binária FL-AP). FE, FL e AP são todos codificados em um plasmídeo (“pX-01”), e o sistema de evasão a resposta imune, a cápsula antifagocítica, é codificada em um segundo plasmídeo (“pX-02”).

A patogênese do antraz está ligada às suas duas toxinas binárias. Dois receptores celulares servem como o RTA: o marcador endotelial tumoral 8 (TEM-8) e a proteína morfogênese capilar 2 (CMG-2). Quando o componente AP da toxina de edema e da toxina letal liga-se a um receptor celular, o complexo toxina consegue entrar na célula-alvo, primeiro no interior do endossomo ácido e depois no citosol.

FE é uma enzima adenilatociclase calmodulina-dependente que catalisa a produção excessiva de adenosina monofosfato cíclica a partir de adenosina trifosfato resultando em desregulação de água e cálcio, ocasionando edema característico do antraz (às vezes descrito como “gelatinoso”). Há relatos também de que a toxina de edema prejudica o funcionamento de leucócitos polimorfonucleares.

FL é uma metaloproteinase zinco-dependente que compromete o sistema imune ao interferir com a função de macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, essenciais à função normal das células T. A função das células dendríticas é inibida pelo bloqueio de moléculas coestimuladoras necessárias à apresentação do antígeno às células T, como CD40, CD80 e CD86, e pelo bloqueio da ativação de citocinas que ajudam células T naive, como a interleucina 12.

O mecanismo primário de ação da toxina letal é inibir a via de transdução do sinal intracelular da proteína quinase ativada por mitógeno (“MAP quinase”). A toxina letal está ligada à produção excessiva de citocinas inflamatórias e à desregulação da rede da citocina, possivelmente levando a uma “tempestade de citocina” que contribui para a rápida falência clínica de múltiplos órgãos, choque e óbito. Há relatos que correlacionam a toxina letal com a disfunção plaquetária, novamente através da inibição das vias da MAP quinase, como a MAP quinase 38. Além disso, a toxina letal consegue comprometer a coagulação do sangue humano *in vitro*. Assim, a toxina letal pode contribuir de diversas maneiras para a diátese hemorrágica marcante, incluindo sangramento nos linfonodos, no espaço pleural, nas meninges, nos intestinos e no líquido ascítico.

Manifestações clínicas

Quatro principais formas clínicas da infecção por antraz – inalatória, cutânea, gastrointestinal e meníngea – estão relacionadas com as três vias pelas quais o *B. anthracis* pode entrar no corpo: inalação, ingestão ou pela pele. Uma quinta manifestação clínica importante aparente, “injeção de antraz”, que causa “infecção grave dos tecidos moles”, foi descrita em 2010 em usuários de injeção de heroína no Reino Unido.

O antraz inalatório causa tipicamente adenopatia mediastinal que resulta em alargamento do mediastino (Fig. 302-1), bem como efusões pleurais geralmente hemorrágicas, podendo expandir-se rapidamente, recidivar se submetido a toracocentese de alívio em vez de drenagem torácica, e pode ser rapidamente fatal se não tratado com múltiplos antibióticos e drenagem pleural. Em 2005, um novo sistema de estadiamento clínico para o antraz inalatório (Tabela 302-1) acrescentou um “estágio progressivo intermediário” com base em informações clínicas, microbiológicas e radiológicas obtidas

dos 11 pacientes em 2001. Radiografias demonstraram infiltrados pulmonares ou consolidação em 8 dos 11 pacientes. O período de incubação do antraz inalatório geralmente é de 3 a 14 dias, variando de 2 a 43 dias em seres humanos. Em todos os seis pacientes que sobreviveram aos ataques de antraz em 2001, a infecção foi diagnosticada durante o “estágio progressivo intermediário", e a terapia imediata evitou a progressão da doença além deste estádio.

Tabela 302-1

Sistema de estágios clínicos para o antraz inalatório

I. ESTÁGIO PRODRÔMICO INICIAL
Doença inespecífica às vezes descrita como “semelhante à gripe” e que inclui qualquer dos seguintes sintomas: febre, tosse, dor de cabeça, calafrios, náuseas, dor no peito ou dor abdominal. Testes laboratoriais e radiografias são não diagnósticos. O prognóstico de cura é bom com terapia apropriada, mas o diagnóstico é difícil para confirmar precisamente neste estágio.
II. ESTÁGIO PROGRESSIVO INTERMEDIÁRIO
Qualquer dos seguintes achados são critérios que definem a inclusão neste estágio:
1. Hemoculturas positivas (tipicamente positivas em <24 horas) 2. Adenopatia mediastinal 3. Derrames pleurais: sanguinolentos, frequentemente grandes, requerem drenagem e podem recorrer
Os achados neste estágio podem incluir febre alta, dispneia, confusão ou síncope, ou náuseas crescentes e vômitos. Os critérios de exclusão para este estágio incluem o seguinte:
1. Meningite 2. Insuficiência respiratória que requer intubação e ventilação mecânica ou 3. Choque
É importante ressaltar que, pacientes no estágio “progressivo intermediário” ainda podem ser curados com antibióticos apropriados *e* drenagem de derrames pleurais por toracentese e/ou dreno torácico para reduzir o efeito mecânico adverso na respiração por derrames de grande volume e para remover *Bacillus anthracis* potencialmente produtores de toxinas do espaço pleural.
III. ESTÁGIO FULMINANTE TARDIO
Entre os critérios de inclusão estão os seguintes achados:
1. Meningite 2. Insuficiência respiratória que requer intubação e ventilação mecânica 3. Choque: hipoperfusão de órgão terminal
Os achados neste estágio também podem incluir qualquer um dos estágios anteriores, portanto, não há critérios de exclusão. A probabilidade de sobrevida é menor neste estágio. Novas terapias que neutralizem segura e eficazmente a toxina do antraz podem ser necessárias para aumentar a sobrevida

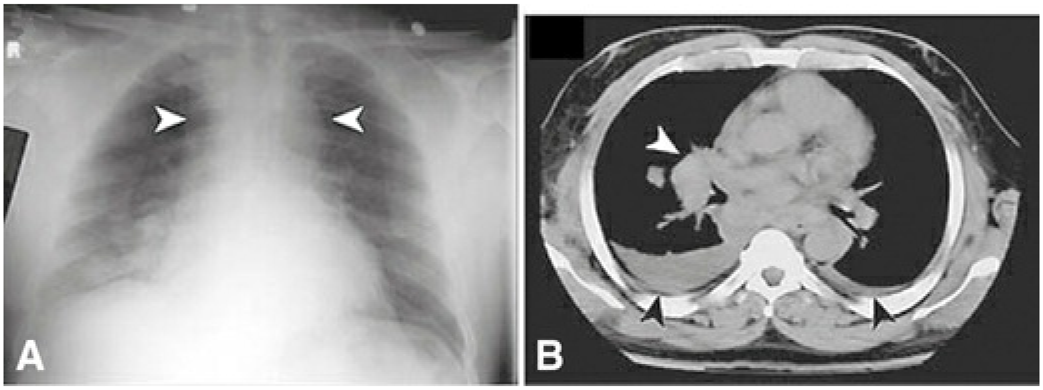

FIGURA 302-1 Manifestações clínicas do antraz.
A, uma radiografia de tórax portátil de um homem de 56 anos com antraz inalatório retrata um alargamento do mediastino *(ponta da seta)*, aumento hilar bilateral, derrame pleural à direita e doença do espaço aéreo peri-hilar bilateral. **B**, Uma tomografia computadorizada espiral sem contraste exibe um linfonodo hilar direito aumentado e hiperdenso *(seta branca)*, derrame pleural bilateral *(setas pretas)* e edema da gordura mediastinal. (De Mayer TA, Bersoff-Matcha S, Murphy C, et al. Clinical presentation of inhalational anthrax following bioterrorism exposure. *JAMA.* 2001;286: 2549-2543.)

O antraz cutâneo é a forma mais comum da doença (95%). O período de incubação normalmente é de 1 a 12 dias. O antraz cutâneo evolui tipicamente de uma pápula pruriginosa para uma lesão vesicular central ou bolhosa com edema não depressível ao redor e, finalmente, para uma lesão central necrótica e hemorrágica que evolui para a escara negra indolor clássica com edema adjacente (Fig. 302-2). Esta sequência de lesões cutâneas progressivas pode ocorrer mesmo com a administração de antibióticos apropriados, e a cura total pode levar até dois meses. O diagnóstico diferencial inclui picadas de aranha marrom (que causam tipicamente uma lesão dolorosa, diferente das lesões indolores do antraz; (Capítulo 367), leishmaniose cutânea (Capítulo 356), peste (Capítulo 320), tularemia (Capítulo 319), tifo (Capítulo 335) e necrose por varfarina (Coumadin) ou heparina (Capítulo 37), entre outras.

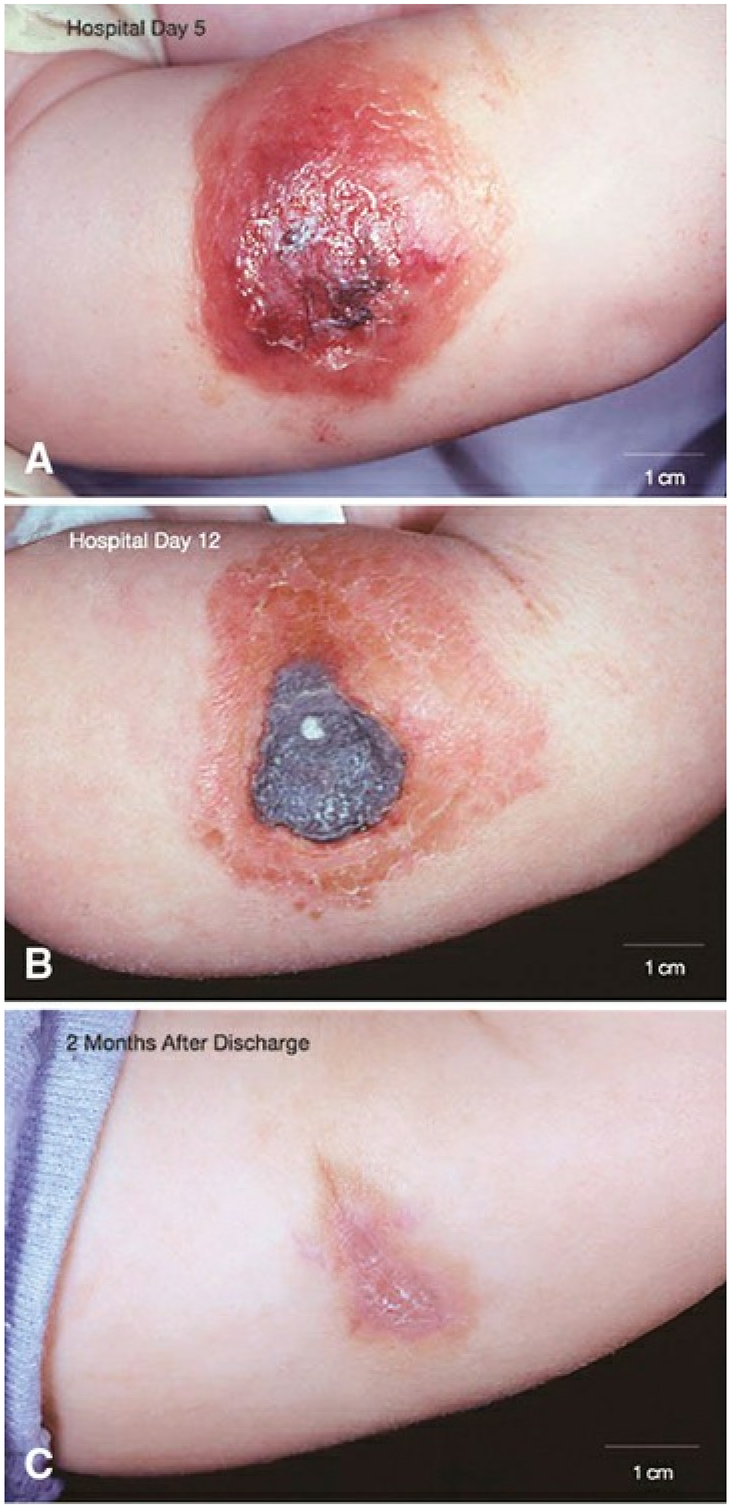

FIGURA 302-2 A lesão do antraz cutâneo. (De Freedman A, Freedman A, Afonja O, et al. Cutaneous anthrax associated with micro-angiopathic hemolytic anemia and coagulopathy in a 7-month-old infant. *JAMA*. 2002;287:869-874.)

O antraz gastrointestinal pode ser divido em uma forma orofaríngea e uma forma intestinal. Extremamente raro nos Estados Unidos, em outros países o antraz gastrointestinal geralmente está relacionado com o consumo da carne de animais infectados, sugerindo, portanto, que a forma vegetativa das bactérias pode causar doença gastrointestinal em seres humanos. A forma orofaríngea é acompanhada por adenopatia cervical dolorosa e febre. O período de incubação varia de 2 a 144 horas. As lesões orais podem ulcerar e progredir para uma pseudomembrana branca, rouquidão e disfagia. Três fases de doença intestinal foram observadas: uma fase prodrômica inicial com febre, mal-estar e síncope; uma segunda fase progressiva com dor abdominal, náuseas, vômitos,

distensão abdominal, ascite e fraqueza extrema; e uma terceira fase fulminante com aumento súbito da circunferência abdominal e expansão da ascite, dor abdominal paroxística e choque.

A meningoencefalite por antraz pode ocorrer em associação com o antraz inalatório, cutâneo ou gastrointestinal e, em raros casos, ocorre sem uma porta de entrada conhecida. A meningite por antraz é quase sempre fatal. Edema cerebral, hemorragias do parênquima cerebral, vasculite e hemorragias subaracnoides podem fazer parte do quadro.

Diagnóstico

O mais importante na suspeita de antraz é a coleta imediata de hemocultura antes de iniciar qualquer antibiótico; o sangue dos pacientes com antraz inalatório apresentará crescimento típico de bacilos Gram-positivos grandes em menos de 24 horas. Surpreendentemente, uma única dose de um antibiótico ativo pode negativar as hemoculturas. Culturas nasais não devem ser realizadas como um exame para diagnóstico, mas podem ser úteis como parte de uma investigação epidemiológica. Se a cultura inicial for sugestiva de *B. anthracis*, três exames feitos em uma capela de biossegurança devem ser realizados: motilidade (imóvel), catalase (positiva) e hemólise (negativa). Se essas características forem encontradas, o diagnóstico de *B. anthracis* é provável mas não comprovado. Uma amostra deve ser enviada a um laboratório de referência para teste confirmatório por reação em cadeia de polimerase e a lise de fagogama das bactérias encapsuladas. Além disso, o exame Anthrax Quick ELISA (ensaio imunoenzimático) consegue detectar a presença eventual de anticorpos antiantraz no sangue.

Uma tomografia computadorizada sem contraste pode ser uma ferramenta diagnóstica adicional valiosa no caso do antraz por inalação, sendo superior a radiografia de tórax para demonstração da adenopatia mediastinal hiperatenuante e efusões pleurais vistas no antraz inalatório. A hiperatenuação é consequência do sangramento nos linfonodos, útil para distinguir antraz de tularemia (Capítulo 319), histoplasmose (Capítulo 340), tuberculose (Capítulo 332), sarcoidose (Capítulo 95) e outras causas de adenopatia hilar ou mediastinal.

A meningite por antraz é tipicamente hemorrágica e neutrofílica. Grandes bacilos Gram-positivos a distinguem de outras causas de meningite por bacilos Gram-positivos, como a *Listeria monocytogenes* (Capítulo 301).

Tratamento Rx

O tratamento do antraz inclui antibióticos e, no caso do antraz inalatório, drenagem pleural. As recomendações de tratamento dos Centers for Disease Controle and Prevention (CDC, Centros de Controle e Prevenção de Doenças) incluem um esquema de associação de antibióticos, com ciprofloxacino (400 mg intravenosos a cada 12 horas) ou doxiciclina (100 mg intravenosos a cada 12 horas) mais um ou mais antibióticos no caso de antraz inalatório ou gastrointestinal: rifampicina, vancomicina,

penicilina, ampicilina, cloranfenicol, imipenem, clindamicina ou claritromicina. A penicilina (ou ampicilina) não deve ser usada como agente único na terapia inicial para antraz inalatório devido ao risco de desenvolvimento de resistência. Um algoritmo detalhado para o tratamento de antraz cutâneo é postado no *site* da American Academy of Dermatology (disponível em www.aad.org/professionals/educationcme/bioterrorism/CutaneousAnthrax.htm). O tratamento inicial de suspeita de meningite por antraz deve ser uma terapia de combinação de fluoroquinolona IV e um ou dois antibióticos que penetrem bem no SNC e sejam ativos contra *B. anthracis*, entre eles, penicilina, ampicilina, meropenem, vancomicina ou rifampicina.

Se pessoas forem potencialmente expostas a esporos de antraz em aerossóis, elas devem receber três doses de vacina contra antraz em 0, 2 e 4 semanas mediante protocolo de investigação de novo fármaco (IND, do inglês Investigational New Drug) ou autorização de uso em caráter de emergência (EUA, Emergency User Autrorization) de acordo com as recomendações dos CDC.

Recomenda-se um curso de 60 dias de terapia antibiótica para antraz inalatório devido à preocupação de que esporos residuais possam germinar em bactérias vegetativas se a terapia antibiótica for interrompida precocemente. Quando houver condições clínicas apropriadas, a terapia intravenosa pode ser substituída para terapia oral, e a associação de múltiplos antibióticos pode ser reduzida para apenas ciprofloxacino ou doxiciclina. O antraz cutâneo é geralmente tratado por 7 a 10 dias em vez de 60 dias se não houver preocupações quanto a esporos inalados.

Associação de corticosteroides tem sido usada historicamente para meningite por antraz e para o comprometimento grave das vias aéreas respiratórias causado pelo antraz cutâneo do pescoço. Entretanto, ensaios clínicos randomizados não mostraram benefício de esteroides em qualquer forma clínica de antraz.

Outra medida de tratamento crítico para antraz inalatório é a drenagem pleural através de um tubo torácico ou por toracocentese inicialmente, se possível, feita quando o paciente ainda está no estágio progressivo intermediário. Pode ser necessário repetir a toracocentese se fluido tipicamente sanguinolento se reacumular.

Desde 2009, há dois tipos de anticorpos de toxina antraz no estoque nacional estratégico (SNS, Strategic National Stockpile). O primeiro é policlonal, chamado de Imunoglobulina de Antraz (AIG) e é derivado do plasma de pessoas que receberam a vacina contra antraz. O outro é um anticorpo monoclonal humanizado chamado raxibacumabe. Nenhum é licenciado pela FDA desde junho de 2010. O AIG foi administrado como terapia adjuvante a vários pacientes, incluindo dois nos Estados Unidos em 2006 e 2009 no surto por heroína contaminada em 2009-2010.

Prevenção

O antraz pode ser prevenido através da vacinação pré-exposição ou profilaxia antibiótica pós-exposição. A vacina contra antraz atual licenciada pelo FDA contém AP como antígeno da vacina e alume como adjuvante. Ela requer cinco aplicações durante um

período de 18 meses quando administrada antes da exposição. Por outro lado, a profilaxia pós- exposição, que é um uso não indicado em bula (*off-label)* desta mesma vacina e que, portanto, necessita de um protocolo de investigação de novo fármaco (IND, Investigational New Drug), requer apenas três doses administradas durante o período de um mês. A disponibilidade desta vacina é limitada e direcionada especialmente para uso militar, portanto não está disponível para uso de rotina pela população civil.

Os antibióticos aprovados pelo FDA para profilaxia pós-exposição incluem ciprofloxacino, doxiciclina e penicilina G procaína, bem como levofloxacino. Além disso, em algumas situações (crianças, gestantes e nutrizes), os CDC dos Estados Unidos recomendaram amoxicilina como alternativa de profilaxia pós-exposição. Tanto a doxiciclina quanto ciprofloxacino são recomendados pelos CDC para profilaxia inicial quando não se conhece a suscetibilidade de uma cepa de antraz. O *site* dos CDC sobre antraz (http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax) é a melhor fonte de recomendações detalhadas a respeito da escolha de antibióticos, doses e durações tanto para prevenção quanto para o tratamento do antraz. As recomendações atuais incluem ciprofloxacino, 500 mg via oral a cada 12 horas, ou doxiciclina, 100 mg via oral a cada 12 horas, por um total de 60 dias. O levofloxacino tem a vantagem posológica de 500 mg uma vez ao dia, porém, os dados de segurança além de 28 dias consecutivos em adultos são muito limitados. As recomendações de 2001 dos CDC sobre a utilização de antibióticos para prevenção e tratamento ainda não foram oficialmente atualizadas desde maio de 2010. Os CDC, entretanto, convocaram uma conferência multidisciplinar para tratar da atualização das diretrizes clínicas em março de 2006 e publicaram o relatório da conferência em abril de 2008 em seu periódico *Emerging Infectious Diseases* (doenças infecciosas emergentes).

A prevenção do antraz secundário a bioterrorismo permanece uma prioridade. Condutas elaboradas para detecção e resposta a qualquer futuro ataque bioterrorista com antraz incluem o sistema antiterrorista Biowatch e o Autonomous Detection Systems. O "Cities Readiness Initiative" ("Iniciativa de Prontidão das Cidades") foi descrito inicialmente no *site* dos CDC em junho de 2004 como um programa para diversas cidades e áreas metropolitanas dos Estados Unidos para prepará-los para emergências de saúde pública em larga escala, incluindo ataques bioterroristas (p. ex., antraz ou outro organismo aerossolizado). Grandes volumes de suprimentos médicos, incluindo, mas não limitados a antibióticos, seriam enviados rapidamente do estoque nacional estratégico (SNS, Strategic National Stockpile) a um ou vários locais do país, seguidos por distribuição local e regional.

Prognóstico

O antraz inalatório de todos os seis pacientes que sobreviveram aos ataques de 2001 foi diagnosticado durantes o "estágio progressivo intermediário", e a terapia imediata evitou a progressão além desse estágio. A taxa de letalidade de 45% dos casos em 2001 foi bem inferior em comparação com a taxa de 88% observada nos Estados Unidos de 1900 a 1976. A taxa de sobrevida é maior em pacientes submetidos à drenagem pleural, que recebem esquemas de múltiplos antibióticos, que não necessitam de intubação ou traqueostomia e que não evoluem para meningoencefalite por antraz. A mortalidade por antraz cutâneo

é de aproximadamente 20% se a infecção não for tratada, incluindo pacientes que desenvolvem compressão das vias respiratórias superiores a partir de uma lesão no pescoço ou os que desenvolvem meningite secundária a bacteriemia por antraz. Em 2009-2010, ocorreu aproximadamente 30% de letalidade (15/48 casos) de usuários de heroína injetada com infecções graves dos tecidos moles apesar do desbridamento cirúrgico, de múltiplos antibióticos e, em alguns casos, antitoxina (AIG). A meningite por antraz continua fatal em mais de 95% das vítimas e, portanto, são necessárias terapias melhores e mais rápidas.

Perspectivas futuras

Pesquisas estão em andamento na tentativa de desenvolver um teste rápido, clinicamente validado e comercialmente disponível para diagnóstico da infecção por *B. anthracis*, seja antes do aparecimento dos sintomas, no estágio prodrômico da doença, ou nos estados clínicos mais avançados em que o paciente tenha recebido antibióticos antes da obtenção de amostras de sangue ou liquor para cultura. Inibidores da toxina do antraz, junto com antibióticos, poderiam ser particularmente úteis no tratamento de pacientes que tenham progredido para os estágios sistêmicos do antraz em consequência de inalação, via gastrointestinal ou injeção, causando infecção grave dos tecidos moles; entretanto, se as antitoxinas cruzam a barreira sangue-cérebro e podem tratar o antraz neurológico humano ainda precisa ser determinado.

Além disso, a antitoxina seria útil no contexto de uma infecção com uma forma de antraz resistente a múltiplos medicamentos (MDR, multidrug-resistant) ou extremamente resistente a medicamentos (XDR, extremely drug-resistant). Atualmente, a melhor esperança de tratamento do antraz MDR/XDR é encontrar um ou mais antibióticos aprovados ou investigados (ou ambos) aos quais um organismo seja suscetível. Novas vacinas contra antraz também estão sendo testadas.

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention. Conference Report on Public Health and Clinical Guidelines for Anthrax. www.cdc.gov/eid 2008 (April) vol. 14. No 4. *Recomendações multidisciplinares, entre elas, drenagem de fluido pleural e otimização da cobertura de antibioticoterapia para o SNC a fim de atualizar as diretrizes 2001 dos CDC.*

Chitlaru, T., Altboum, Z., Reuveny, S., et al. Progress and novel strategies in vaccine development and tratment of anthrax. *Immunol Rev.* 2011; 239:221–236. *Artigo que inclui o tratamento antitoxêmico e antibacteriêmico pós-exposição.*

Health Protection Scotland. Anthrax Outbreak Information. www. hpps.scot.nhs.uk/anthrax. *Melhor fonte de dados detalhados e novas diretrizes para o surto de 2010 de antraz entre os usuários de drogas injetáveis no Reino Unido.*

Infectious Diseases Society of America (IDSA). Anthrax: current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prophylaxis. Infectious Disease Society of America (IDSA) website: www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html. *Fonte on-line detalhada e atualizada.*

No Brasil

Também conhecido como carbúnculo, o risco de aquisição do antraz é considerado

mínimo no Brasil, não havendo registro oficial da doença em seres humanos. No entanto, a vigilância sanitária mantém uma estrutura para investigação de possíveis casos no país. Por ser passível de uso como arma biológica, todo caso suspeito deve ser notificado imediatamente às autoridades competentes para investigação.

Considera-se caso suspeito:

- Indivíduo com lesão cutânea que evolui para pápula, vesícula e pústula, progredindo para cicatriz negra profunda; história de exposição a material, animal ou produtos animais contaminados pelo *B. anthracis*.
- Indivíduo que apresenta febre, cefaleia, vômitos, tontura, fraqueza, dor abdominal e dor torácica, que progride com piora do quadro respiratório, evidência radiológica de expansão do mediastino; história de exposição a material, animal ou produtos animais contaminados pelo *B. anthracis*.
- Indivíduo com quadro de náuseas, vômitos e mal-estar, com progressão rápida para diarreia sanguinolenta, abdome agudo ou sepse; história de exposição a material, animal ou produtos animais contaminados pelo *B. anthracis*.
- Indivíduo com quadro de lesão em mucosa oral ou da orofaringe, adenopatia cervical, edema, febre; história de exposição a material, animal ou produtos animais contaminados pelo *B. anthracis*.

A vacina contra o carbúnculo ou antraz é indicada somente quando existe um risco de infecção definido, como, por exemplo: técnicos de laboratório que trabalham com o bacilo e militares envolvidos em guerras com uso de arma biológica. A vacinação da população em geral não é recomendada, pois para conferir a proteção adequada, o esquema é de 18 meses. (Fonte: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1541, acessado em 14/10/2012).

Infecções por *erysipelothrix*

Annette C. Reboli

Definição

O *Erysipelothrix rhusiopathiae* causa três tipos de infecções humanas bem- definidas: (1) erisipeloide, uma celulite dos dedos e das mãos (também conhecida como dedo de baleia ou dedo de porco), que é a manifestação mais comum da infecção por *E. rhusiopathiae*; (2) uma forma cutânea difusa; e (3) uma forma bacteriêmica, com ou sem acometimento cutâneo, geralmente complicada por endocardite.

O Patógeno

E. rhusiopathiae é um bacilo Gram-positivo fino, pleomórfico, microaerófilo, não esporulado. Pode ser confundido com outros bacilos Gram-positivos, em particular com *Listeria monocytogenes* e espécies de *Corynebacterium*. Pode ser diferenciado da *L. Monocytogenes* pela ausência de motilidade, ausência de produção de catalase e coagulase e resistência à neomicina. A maioria das cepas de *E. rhusiopathiae* produz sulfito de hidrogênio em culturas de ágar tríplice açúcar-ferro, uma característica que distingue o *E. rhusiopathiae* da *L. monocytogenes* e das corinebactérias. Como é possível ver a α-hemólise depois de 48 horas de incubação de *E. rhusiopathiae*, também pode haver confusão com estreptococos. O termo *erisipeloide* refere-se à infecção cutânea por *E. rhusiopathiae* e não deve ser confundido com erisipela, uma celulite superficial causada por estreptococos ou estafilococos.

Epidemiologia

E. rhusiopathiae é encontrado no mundo inteiro como um organismo comensal ou um patógeno em uma variedade de animais domésticos e selvagens, incluindo suínos, ovelhas, gado, cavalos, cães, roedores, galinhas, patos, perus, pinguins e papagaios, bem como em moscas, carrapatos, ácaros e piolhos. O maior impacto comercial da infecção por *E. rhusiopathiae* deve-se à doença em porcos, mas a infecção em ovelhas e aves também é importante economicamente. Superfícies ambientais em contato com animais infectados ou seus produtos são fontes potenciais de *E. rhusiopathiae*. O organismo pode persistir por períodos prolongados no solo contaminado. O *E. rhusiopathiae* é destruído em 15 minutos por aquecimento a 55 °C e por diversos desinfetantes comercialmente disponíveis.

Apesar da incidência da infecção cutânea em seres humanos parecer diminuir com os

avanços tecnológicos nas indústrias animais, a infecção em seres humanos geralmente decorre do contato com animais infectados ou seus produtos. As pessoas em maior risco de contrair a infecção incluem pescadores, peixeiros, fazendeiros, açougueiros, funcionários de abatedouros e veterinários. A porta de entrada do organismo é através de cortes e abrasões na pele. A incidência sazonal da infecção erisipeloide em seres humanos coincide com a infecção erisipeloide suína e é maior no verão e no começo do outono. Os raros casos de infecção sistêmica sem um motivo ocupacional tendem a ocorrer em hospedeiros imunocomprometidos, sugerindo a possibilidade de colonização orofaríngea ou gastrointestinal pelo organismo. O etilismo crônico tem sido reconhecido como uma condição subjacente comum. Há relatos raros de infecção erisipeloide e erisipeloide apresentando-se como bacteremia devido a mordeduras de gatos e cães, sugerindo, assim, que *E. rhusiopathiae* pode fazer parte da flora oral desses animais.

Fisiopatologia

A virulência de *E. rhusiopathiae* está associada, pelo menos em parte, à resistência à fagocitose por leucócitos polimorfonucleares. Essa capacidade antifagocítica se deve à presença de uma cápsula no organismo. Na ausência de anticorpos específicos, a *E. rhusiopathiae* escapa da fagocitose, mas mesmo se fagocitada, é capaz de se replicar intracelularmente nessas células. Outros fatores de virulência incluem enzimas (neuraminidase e hialuronidase) e proteínas de superfície.

Manifestações clínicas

Devido ao seu modo de aquisição (contato com animais infectados ou seus produtos, através de inoculação de organismos em lesões na pele), as lesões geralmente se limitam aos dedos e às mãos (Fig. 303-1). Uma lesão violácea ligeiramente elevada e bem-definida acompanhada de uma sensação muito dolorosa, pulsátil, em queimação ou pruriginosa, desenvolve-se 2 a 7 dias depois da inoculação traumática. A área infectada fica edemaciada, e vesículas podem estar presentes, porém não ocorre supuração. A lesão se espalha lentamente para outros dedos, mas raramente envolve as pontas dos dedos ou a pele acima do punho. À medida que a lesão se espalha perifericamente, os sinais na área central regridem. Sinais e sintomas sistêmicos são raros. Pode haver artrite asséptica de uma articulação adjacente. Linfadenopatia ou linfadenite regional ocorre em cerca de 20% dos casos, e febre baixa ocorre em aproximadamente 10% dos casos. As lesões geralmente desaparecem em três semanas sem tratamento. A recidiva ocorre em 1% dos casos.

FIGURA 303-1 Erisipeloide com sua característica roxa, inchaço não purulento do dedo. Também conhecido como dedo de baleia ou dedo de porco, esta forma de celulite causada pelo *Erysipelothrix rhusiopathiae* não deve ser confundida com erisipela estreptocócica ou estafilocócica (observe a Fig. 449-4 no Capítulo 449). (De Farrar WE, Wood MJ, Innes JUA, Tubbs H. *Infectious Diseases: Text and Color Atlas,* 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing, 1992.)

A forma cutânea difusa é rara. A lesão cutânea progride proximalmente a partir do local da inoculação ou surge em áreas remotas. Os pacientes muitas vezes apresentam febre e artralgias, mas as hemoculturas geralmente são negativas.

A infecção sistêmica com *Erysipelothrix* é incomum. Aproximadamente 90 casos de bacteremia foram relatados; a maioria dos pacientes apresentava endocardite. Embora casos de endocardite de prótese valvar tenham sido relatados, a maioria dos casos envolveu válvulas nativas. Em 60% dos casos, a infecção desenvolveu-se em valvas cardíacas aparentemente normais. Um terço dos pacientes tinha uma lesão cutânea prévia ou concomitante de erisipeloide. As manifestações clínicas da endocardite secundárias à *E. rhusiopathiae* e outros micro-organismos são semelhantes. A endocardite por *E. rhusiopathiae* tem alta correlação com a ocupação, exibe um tropismo para a valva aórtica, afeta mais homens do que mulheres, e está associada a elevadas taxas de mortalidade. Este último pode refletir um atraso na terapia apropriada por causa do uso empírico da vancomicina, o que não é um tratamento eficaz da *E. rhusiopathiae.* Alguns casos de endocardite por *E. rhusiopathiae* foram complicados por formação de abscesso perivalvar e miocárdico, embolia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, perfuração da válvula e insuficiência renal aguda. A bacteremia por *E. rhusiopathiae* sem endocardite ocorre mais frequentemente do que se acreditava anteriormente. A bacteremia tem ocorrido com maior frequência em pacientes imunocomprometidos, enquanto a endocardite ocorre geralmente em pacientes imunocompetentes. Infecções focais, incluindo abscessos cerebrais, meningite, endoftalmite, osteomielite, artrite séptica, abcessos do fígado, fasceite necrosante, abcessos intra-abdominais e peritonite já foram

relatados. Algumas dessas infecções foram complicadas por bacteremia. A artrite séptica ocorreu nas articulações nativas, em articulações protéticas e depois da cirurgia artroscópica. Peritonite foi descrita após uma diálise peritonial.

Diagnóstico

E. rhusiopathiae cresce em meios laboratoriais de rotina. Como a *E. rhusiopathiae* está localizada apenas nas partes mais profundas da pele nos casos de infecção erisipeloide, a biópsia da espessura total da derme desde a borda da lesão garante a recuperação eficaz do organismo. Técnicas de hemocultura de rotina são adequadas para o crescimento e isolamento do organismo nos casos suspeitos de bacteremia ou endocardite. Vários meios seletivos têm sido usados para melhorar o isolamento de *E. rhusiopathiae* a partir de amostras contaminadas. Técnicas moleculares como a reação em cadeia de polimerase com *primers* específicos para *E. rhusiopathiae* foram desenvolvidas e melhoram a eficiência de detecção e identificação.

Tratamento Rx

A maioria dos isolados de *E. rhusiopathiae* são suscetíveis à penicilina, cefalosporinas, imipenem, clindamicina, ciprofloxacino, ofloxacino e daptomicina. Alguma resistência tem sido observada com a eritromicina, tetraciclina e cloranfenicol. *E. rhusiopathiae* é resistente à vancomicina, aminoglicosídeos, sulfametoxazol-trimetoprima e sulfonamidas. A penicilina G é o tratamento de escolha. Lesões cutâneas não complicadas geralmente respondem bem a um curso de 5 a 7 dias de penicilina oral. O tratamento acelera a cura, embora a recidiva possa ainda ocorrer. A bacteremia deve ser tratada com penicilina intravenosa; casos de endocardite devem ser tratados com 12 a 20 milhões de unidades de penicilina G diários ou ceftriaxona, 1 g por dia, por 4 a 6 semanas. Relatos de 2 semanas de terapia intravenosa seguidos de 2 semanas de terapia oral tem sido bem-sucedidos. O uso de quinolonas ou daptomicina pode ser considerado para infecções por *Erysipelothrix* quando o paciente for alérgico a β-lactâmicos. Linezolida oral foi utilizada para completar a terapia em um caso de bacteremia complicada por endoftalmite. A troca valvar pode ser necessária em pacientes com endocardite.

Prevenção

A limpeza e a desinfecção apropriadas das superfícies do ambiente de trabalho e a atenção a práticas ocupacionais higiênicas, incluindo o uso de luvas e a higiene das mãos, reduzem o risco de infecção. As vacinas estão disponíveis para uso comercial apenas em animais.

Leituras sugeridas

Nassar, I. M., de la Llana, R., Garrido, P., et al. Mitral-aortic infective endocarditis produced by *Erysipelothrix rhusiopathiae*: case report and review of the literature. *J Heart Valve Dis*. 2005; 14:320–324. *Análise de aspectos clínicos de*

endocardite.

Pal, N., Benders, J. S., Opriessnig, T. Rapid detection and differentiation of *Erysipelothrix* spp. by a novel multiplex real-time PCR assay. *J Appl Microbiol*. 2010; 108:1083–1093. *O ensaio é simples, rápido, confiável, específico e altamente sensível.*

Shimoji, Y. Pathogenicity of *Erysipelothrix rhusiopathiae:* virulence factors and protective immunity. *Microbes Infect*. 2000; 2:965–972. *Recentes avanços em nossa compreensão da patogenia e imunidade protetora são discutidos.*

Veraldi, S., Girgenti, V., Dassoni, F., et al. Erysipeloid: a review. *Clin Exp dermatol*. 2009; 34:859–862. *Análise das manifestações clínicas, com ênfase em lesões de pele.*

Wang, Q., Chang, B. J., Riley, T. V. Erysipelothrix rhusiopathiae. *Vet Microbiol*. 2010; 140:405–417. *Análise abrangente, incluindo nomenclatura, epidemiologia, manifestações clínicas em animais e seres humanos, diagnóstico e tratamento.*

No Brasil

Não há dados de infecções humanas por *Erysipelothrix* publicados no Brasil, exceto por relatos de caso.

Bibliografia

Varella, T. C.N., Nico, M. M.S. Erysipeloid. *International Journal of Dermatology*. 2005; 44:497–498.

Infecções por clostrídios

Dale N. Gerding and Stuart Johnson

As infecções por clostrídios são caracterizadas por doença produzida por toxinas. Elas incluem tétano e botulismo, ambas causadas por neurotoxinas, e mionecrose por clostrídio ou gangrena gasosa, causada pelas toxinas do *Clostridium perfringens*, bem como por outras espécies de clostrídios. Embora essas infecções por clostrídios continuem a ser importantes clinicamente, a sua frequência diminuiu acentuadamente com o advento das vacinas e melhores medidas de saúde pública. Várias espécies de clostrídios pouco conhecidas anteriormente, que produzem citotoxinas clostridiais (CCLs) muito grandes, que variam no tamanho de 250 a 308 kD, cada vez mais aumentam sua importância na clínica médica. Elas incluem, em particular, o *Clostridium difficile,* que é responsável por uma das infecções associadas aos cuidados de saúde mais comuns e de mortalidade cada vez maior entre os pacientes idosos. Outro organismo produtor de CCL, o *Clostridium sordellii*, tem causado infecções devastadoras em mulheres jovens, relacionadas à gravidez e ao aborto médico, em usuários de drogas injetáveis, e em pacientes com feridas secundárias a traumas. O *Clostridium novyi* tipo A é um terceiro organismo produtor de CCL, que também tem causado infecções graves em usuários de drogas injetáveis.

Infecção por *clostridium difficile*

Definição e patógeno

A infecção por *C. difficile* (ICD) é uma infecção gastrointestinal caracterizada por diarreia (três ou mais episódios de fezes moles ou líquidas em ≤ 24 horas) e um teste positivo para toxina A ou toxina B do *C. difficile* nas fezes, evidência de uma cepa produtora de toxina de *C. difficile* nas fezes, ou evidência de colite pseudomembranosa na visualização direta do cólon. *C. difficile* é um organismo Gram-positivo formador de esporos, anaeróbico, que sobrevive bem na água, solo e animais e tem uma distribuição mundial.

Epidemiologia

A ICD geralmente ocorre em ambientes de cuidados de saúde, particularmente em instituições de longa permanência e em hospitais de cuidados intensivos, e é mais frequente e letal entre os idosos, especialmente com mais de 75 anos. Desde 2000, as taxas de ICD em hospitais norte-americanos quase triplicaram em uma década, e é agora

estimado que existam de 500.000 a 750.000 ICDs a cada ano. A cepa específica de *C. difficile* – identificada como a endonuclease de restrição do grupo BI, gel de campo pulsado tipo NAP1, cepa de PCR ribotipo 027 (BI/NAP1/027) – é considerada responsável por grande parte da epidemia que se estendeu para o Canadá e Europa. Taxas de ICD na comunidade também aumentaram durante a última década, em associação com as taxas crescentes em hospitais e asilos. No entanto, é improvável que os casos de comunidade sejam responsáveis por mais de 15 a 20% de todas as ICDs. Fatores de risco para ICD incluem uso de antimicrobianos, idade avançada e ficar em uma unidade de cuidados de doenças agudas ou crônicas. Os hospitais são considerados particularmente ambientes de alto risco, pois os pacientes são idosos, o uso de antimicrobianos é frequente, o ambiente está contaminado com esporos de *C. difficile* (que são difíceis de erradicar), pacientes assintomáticos transportam o *C. difficile* em suas fezes e os profissionais de saúde transportam o *C. difficile* em suas mãos, se não praticam boa higiene das mãos. Em cerca de 2 a 3% de adultos saudáveis, o *C. difficile* pode ser cultivado a partir de suas fezes, mas a frequência em pacientes assintomáticos hospitalizados aumenta com a duração da hospitalização e pode chegar a 20% ou mais. A exposição a quase todos os agentes antimicrobianos pode ser associada à ICD subsequente, mas aqueles com mais alto risco são a clindamicina, as cefalosporinas e as fluoroquinolonas. ICD é rara em crianças e adultos jovens, apesar de sua frequente exposição aos antimicrobianos. No entanto, as crianças menores de um ano são comumente colonizadas com *C. difficile,* mas permanecem assintomáticas, uma observação que continua sem explicação.

Fisiopatologia

O risco de ICD parece ser mínimo na ausência de terapia antimicrobiana. Quando antimicrobianos são administrados, têm a consequência involuntária de prejudicar a flora intestinal normal de proteção, alteração que pode persistir por dias a semanas após o antimicrobiano ser interrompido. Se o *C. difficile* for ingerido durante este tempo, os esporos germinam no intestino, e sob a forma vegetativa o organismo se multiplica e começa a fazer toxinas. Neste ponto, se o paciente irá ou não desenvolver diarreia é ditado pelo estado da sua imunidade às toxinas, o que é mais bem correlacionado a anticorpos de imunoglobulina G (IgG) direcionados para a toxina A e toxina B do *C. difficile*. Aqueles com boas respostas de anticorpos serão assintomáticos, mas continuarão colonizados com o *C. difficile,* ao passo que aqueles com pouca ou nenhuma resposta de anticorpos irão desenvolver diarreia e ICD. A toxina A é primariamente uma enterotoxina, e a toxina B é uma citotoxina. Ambos agem por glicosilação que rompe o citoesqueleto celular, resultando em arredondamento celular do cólon epitelial, fuga de fluido e morte celular. Na presença de colite pseudomembranosa, o cólon parece ser coberto por pseudomembranas em amarelo a brancas que variam em tamanho, de ponteadas a completamente confluentes e podem cobrir todo o cólon em casos avançados. Histologicamente, o cólon demonstra uma infiltração acentuada de neutrófilos pela parede do cólon, com necrose da mucosa e lesões semelhantes a um vulcão, a partir das quais a pseudomembrana é vista como se "entrasse em erupção". A

pseudomembrana é composta de material proteico e restos celulares.

Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos da ICD variam do portador assintomático até colite pseudomembranosa grave, com ameaça à vida, por grande perda de líquidos e complicações sistêmicas. Pacientes com ICD leve apresentam simplesmente uma "diarreia incômoda" que cede quando o fármaco implicado é interrompido. Outros, com ICD mais grave, têm perda substancial de proteínas e de líquido, combinado com febre, cólicas, hipoalbuminemia, leucocitose e hipotensão. Leucocitose é comum (ocorre em até 50% dos pacientes) e é um marcador de ICD grave quando excede 15.000/mm^3. Níveis extremamente elevados, superiores a 50.000/mm^3 são uma indicação de doença fulminante e possivelmente fatal. Outros fatores que podem ser indicativos de doença grave ou em fase terminal incluem megacólon tóxico, febre alta, insuficiência renal, hipotensão e uma acidose láctica maior do que 5,0 mmol/L.

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente que tenha diarreia não explicada (três ou mais episódios de fezes moles ou líquidas em ≤ 24 horas) em associação com uso de antibióticos recente ou atual. Apenas cerca de 10 a 20% dos pacientes nesta categoria têm realmente ICD, mas este é o grupo de pacientes que deve ser investigado. O teste-padrão para determinar o diagnóstico é detectar toxinas A e B nas fezes ou detectar uma cepa produtora de toxina de *C. difficile* nas fezes. Os testes que detectam apenas toxina A não são aceitáveis porque cerca de 1 a 3% de cepas que causam ICD produzem a toxina B, mas não a toxina A. O método laboratorial mais comum é um imunoensaio enzimático (IEE), mas a sua sensibilidade é de apenas 50 a 80%. A repetição dos testes não melhora a precisão do diagnóstico porque IEEs também têm deficiências de especificidade que aumentam a taxa de resultados falso-positivos com testes repetidos. Vários testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) para o *C. difficile* nas fezes estão disponíveis comercialmente e melhoram visivelmente a sensibilidade diagnóstica para 90 a 95% (em comparação ao "padrão ouro" da cultura para uma cepa toxigênica). Os testes de PCR são mais caros, mas, ao serem mais amplamente utilizados, aumentam a sensibilidade e especificidade do diagnóstico e podem eliminar a prática comum de solicitar três vezes o teste do *C. difficile*, o que não tem justificativa. Quando um resultado de teste negativo não confirmar o diagnóstico em um paciente cujos sintomas clínicos são altamente sugestivos de ICD, o tratamento empírico para ICD deve ser iniciado em vez da repetição do teste. O ensaio-padrão de citotoxina é mais sensível que o IEE, mas tem a desvantagem de demorar de 24 a 48 horas e a necessidade de recursos para cultura de tecido, os quais podem não estar disponíveis nos laboratórios clínicos. A cultura de fezes para o *C. difficile*, que é o teste mais sensível disponível, é do mesmo modo lento e requer a confirmação da produção de toxina pelo organismo antes da liberação do diagnóstico. Testar as fezes com glutamato desidrogenase, ou "antígeno comum", pode ser usado como teste de triagem, mas a especificidade é aproximadamente 50% e requer confirmação com um teste de toxina, o que aumenta o tempo de liberação para os

resultados positivos. A ICD pode também ser diagnosticada pela observação de colite pseudomembranosa diretamente através de sigmoidoscopia, colonoscopia ou em cirurgia. A causa da diarreia em um paciente adulto com início após 48 horas da internação é quase sempre ICD, porque outros patógenos entéricos infecciosos são extremamente raros no ambiente hospitalar. Também comum no diagnóstico diferencial são causas não infecciosas de diarreia, tais como uso de antibióticos ou de outras drogas associadas à diarreia, colite isquêmica e doença inflamatória intestinal idiopática. Para pacientes com diarreia associada a antibióticos, sem evidência de colite, a causa da diarreia com um ensaio de toxina do *C. difficile* negativo geralmente não é definida.

Prevenção

Duas principais estratégias de prevenção são empregadas. A primeira é o controle de infecção tradicional na qual barreiras para a transmissão (aventais, luvas, isolamento, higiene das mãos, limpeza ambiental) são utilizadas para impedir que os esporos de *C. difficile* cheguem ao paciente. A segunda estratégia consiste em reduzir a probabilidade de infecção, se o paciente se encontra com o *C. difficile* enquanto no hospital. A estratégia mais eficaz, também conhecida como controle de antimicrobianos, é evitar ou minimizar a exposição aos agentes antimicrobianos, especialmente aqueles com um risco elevado de ICD, tais como clindamicina, cefalosporinas e fluoroquinolonas. Intervenções para reduzir a exposição à clindamicina e a cefalosporinas têm sido altamente eficazes em interromper surtos de ICD nos hospitais.

Tratamento

O tratamento de ICD começa com a interrupção do antibiótico implicado, instituir cuidados de suporte e evitar agentes antiperistálticos. Pacientes com doença leve podem se recuperar com essas medidas simples, conservadoras, mas a maioria requer tratamento específico. A continuação do antibiótico implicado, durante o tratamento da colite com vancomicina e outros agentes, resulta em taxas de cura inferiores e taxas superiores de recorrência de ICD nos pacientes. Metronidazol, com dose de 500 mg, via oral, três vezes ao dia, por 10 a 14 dias, é o tratamento recomendado para pacientes com ICD leve. Ele fornece taxas de resposta comparáveis àquelas para vancomicina, é muito menos dispendioso, além de evitar a preocupação com a colonização por Enterococcus resistente à vancomicina.[1,2] Pacientes com ICD grave (variavelmente definidos como uma contagem de glóbulos brancos de >15.000 ou aumento da creatinina para > de 1,5 vez em relação ao valor basal) devem ser tratados com vancomicina 125 mg via oral, quatro vezes ao dia, por 10 dias.[1,2] A vancomicina pode ser substituída por metronidazol se houver uma resposta lenta em pacientes com doença leve. Uma opção recente é a fidaxomicina (200 mg, via oral, duas vezes ao dia), que é tão eficaz quanto a vancomicina.[3] A resposta esperada a essas drogas é a rápida defervescência dos sintomas, com normalização gradual do hábito intestinal. O tempo médio para a resolução da diarreia é de cerca de três dias; se os sintomas não são resolvidos em cinco ou seis dias de tratamento, uma mudança na terapia deve ser

considerada. No entanto, não existem dados que justifiquem a utilização de mais do que uma droga de cada vez para o tratamento de ICD. A ausência de resposta muitas vezes significa que a doença progrediu muito ou que outra afecção é responsável pelos sintomas. Para pacientes com ICD fulminante ou complicada grave, o tratamento médico inclui vancomicina em dose alta (500 mg quatro vezes ao dia), via oral ou por sonda nasogástrica; se houver íleo paralítico, é adicionado metronidazol (500 mg IV cada oito horas), com vancomicina administrada por clister via retal. Se os sintomas progridem com essa terapia, a colectomia pode salvar a vida e deve ser realizada antes que a contagem de células brancas do sangue atinja 50,000/mm^3 ou o lactato chegue a 5,0 mmol/L.

Outras opções de antibióticos incluem o ácido fusídico oral, teicoplanina, nitazoxanida, rifaximina e bacitracina, mas a maioria dessas drogas foi avaliada em apenas um número pequeno de pacientes, e nenhuma (como metronidazol) tem aprovação da Food and Drug Administration para o tratamento de ICD. Não há evidências convincentes de que os agentes de ligação de toxina como a colestiramina ou probióticos, tais como os lactobacilos, são úteis na prevenção ou no tratamento de ICD. Cerca de 20% dos pacientes que recebem vancomicina ou metronidazol sofrem recidiva dos sintomas quando o tratamento é finalizado, em virtude da persistência de esporos de *C. difficile* ou da aquisição de uma nova cepa. O tratamento com vancomicina ou metronidazol é então administrado novamente, dependendo da gravidade da recorrência. Pacientes com múltiplas recorrências de ICD são extremamente difíceis de tratar e devem consultar um especialista em doenças infecciosas ou gastroenterologista.

Prognóstico

A maioria (≈70%) dos pacientes responde à simples retirada do antibiótico implicado, combinado a um único curso de metronidazol ou vancomicina. Alguns pacientes com doença fulminante eventualmente requerem colectomia. A taxa de mortalidade atribuída à doença é tão alta quanto 7% em estudos com grande número de pacientes incluídos, e a maioria dos casos letais ocorre em pacientes com mais de 65 anos de idade. Pacientes com múltiplas recorrências requerem cursos repetidos de antibióticos, geralmente vancomicina, com esquemas de dose pulsada que podem precisar ser continuados por semanas a meses.

Infecção necrosante de tecidos por clostridios

Clostridium sordellii

Definição e patógeno

C. sordellii é outra espécie de clostrídio que produz CCLs, e tornou-se mais comum como causa de choque séptico e fasciíte necrosante em associação a parto, aborto médico, trauma e uso de drogas injetáveis. A antitoxina ao *C. sordellii* apresenta neutralização

cruzada do efeito citotóxico das toxinas do *C. difficile*, indicando a semelhança dessas CCLs.

Epidemiologia

O organismo é comumente encontrado no solo e nos intestinos dos animais e, ocasionalmente, nos seres humanos em todo o mundo. A contaminação de feridas no solo é a principal forma suspeita de aquisição da infecção. Infecções foram descritas em seguida a feridas por trauma, parto, aborto médico e uso de drogas injetáveis por via intramuscular ou subcutânea.

Fisiopatologia

C. sordellii produz até sete toxinas identificadas, sendo que dessas, a toxina letal e a toxina hemorrágica, ambas CCLs, são considerados os principais fatores de virulência. As toxinas produzem necrose local, edema progressivo e choque, o que resulta em alta mortalidade. As toxinas são glicosiltransferases que glicosilam as proteínas Rho, Rac ou Ras, causando comprometimento da organização do citoesqueleto e extravazamento capilar maciço, que conduz ao estado de edema progressivo.

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciais são inespecíficos e incluem náuseas, letargia, tontura e sensibilidade no local da infecção. Taquicardia e hipotensão seguem em poucas horas. Os testes laboratoriais mostram uma leucocitose marcada ou reação leucemoide. A hipotensão arterial e taquicardia são refratários ao tratamento. Edema secundário ao extravazamento capilar é marcante, resultando em hemoconcentração, mas com pouca ou nenhuma febre. Derrames peritoneal e pleural são comuns. Elevações de glóbulos brancos maiores do que 75.000/mm^3 estão associados a óbito.

Infecção associada a nascimento e aborto médico

Esta é uma infecção rara que os pacientes apresentam após quatro a sete dias da administração de mifepristona oral e misoprostol vaginal para o aborto médico, com náuseas, vômitos, fraqueza, dor abdominal, hipotensão e taquicardia, mas pouca ou nenhuma febre e, frequentemente, falta de achados no exame pélvico. A apresentação é semelhante à síndrome de choque tóxico. Há progressão rápida para o colapso vascular e parada cardíaca. A leucocitose é muito acentuada, com contagens de glóbulos brancos próximas a 100.000/mm^3 na maioria dos pacientes. Após o parto, o quadro clínico é semelhante, mas o inchaço localizado e a descoloração dos grandes e pequenos lábios e do períneo podem ser evidentes se o local da episiotomia está infectado. Todos os pacientes relatados evoluíram para óbito.

Infecção associada ao uso de drogas injetáveis

A heroína marrom (uma forma escura, gomosa, menos refinada e mais barata de heroína) tem sido associada à fasciíte necrosante no local da injeção subcutânea ou intramuscular, presumivelmente um resultado de contaminantes misturados com a heroína. Os

pacientes apresentam-se com sintomas de fasciíte necrosante do membro superior ou inferior (no local da injeção da heroína), após dois a sete dias do uso, em alguns casos acompanhado de hipotensão. Desbridamento cirúrgico agressivo no local da infecção é necessário, juntamente com administração de fluidos e vasopressores. As culturas dos tecidos desbridados revelam vários microorganismos além do *C. sordellii*. A mortalidade nesses pacientes é de 50%.

Diagnóstico

O diagnóstico é difícil devido à falta de sintomas específicos, mas é geralmente feito através da identificação da fonte provável de infecção e isolando o *C. sordellii* do local da infecção ou hemoculturas. A realização de PCR para *C. sordellii* em tecidos infectados pode ser necessária para fazer o diagnóstico quando as culturas são negativas. Outras bactérias também são comumente encontradas no local da infecção. A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética pode ser útil na identificação de infecções localizadas, que podem então ser extirpadas cirurgicamente ou drenadas, fornecendo material para diagnóstico microbiológico.

Prevenção

Infecções por *C. sordellii* são muito raras e o mecanismo exato da infecção, especialmente após aborto médico, não é conhecido. No entanto, a atenção cuidadosa na limpeza do ferimento, evitar a injeção de drogas ilícitas na pele ou músculo e uma boa higiene durante o parto provavelmente ajudam a evitar a infecção por *C. sordellii*.

Tratamento Rx

Há falta de evidências científicas que indiquem um tratamento definitivo. A infecção evolui tão rapidamente que as intervenções terapêuticas raramente são bem-sucedidas. A cirurgia para remover os locais da necrose de infecção e administração de fluidos intravenosos e vasopressores são indicados como tratamento de suporte, visando reverter a hipotensão e a taquicardia. A suscetibilidade dos clostrídios aos antibióticos sugere que os β-lactamâmicos, a clindamicina, as tetraciclinas e o cloranfenicol são ativos, mas não há dados clínicos disponíveis da eficácia do tratamento. Teoricamente, a utilização de um antibiótico tal como a clindamicina para suprimir a síntese da toxina pode ser um adjuvante útil para o tratamento. No momento, não há antitoxina disponível.

Prognóstico

Infecções após o parto ou aborto médico são fatais. A mortalidade em usuários de drogas injetáveis ou pacientes após trauma ou cirurgia é de cerca de 50%.

Infecção por *Clostridium novyi* nos Usuários de Drogas Injetáveis

A *α*-toxina do *C. novyi* causa uma doença que produz LCC em seres humanos. *C. novyi* tem sido desde há muito reconhecido como causa de toxemia fatal em animais com feridas contaminadas. Um surto prolongado de infecções humanas ocorreu na Escócia, Irlanda e em outras partes do Reino Unido em 2000, entre as pessoas que injetavam heroína extravascularmente (usando a técnica de "*skin*" ou "*muscle popping*"). A infecção localizada necrosante com sepse e mortalidade significativa foi reconhecida. Os achados incluem inflamação do tecido mole, edema e necrose no local das injeções, colapso circulatório, leucocitose e derrame pleural. O tratamento geralmente envolve desbridamento do tecido necrótico e a administração de antibiótico (gentamicina, flucloxacilina, penicilina, metronidazol e clindamicina foram utilizados durante este surto).

Mionecrose por Clostrídio

Definição

A mionecrose por clostrídio, ou gangrena gasosa, pode ser causada por várias espécies de *Clostridium*, mais comumente por *C. perfringens* após trauma ou lesão tecidual e de *Clostridium septicum* seguido da disseminação de uma fonte intestinal.

Epidemiologia

A gangrena gasosa tem sido historicamente uma complicação relacionada aos ferimentos em campos de batalha e trauma em contextos não combatentes. Estima-se que ocorram em torno de 1.000 casos anualmente nos Estados Unidos. As lesões por trauma são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos, sendo os acidentes automobilísticos responsáveis pela maioria; o restante desenvolve-se em pacientes após lesões por esmagamento, acidentes industriais, ferimentos por arma de fogo e queimaduras. Lesões menores que podem resultar em infecções secundárias por clostrídio incluem ferimentos penetrantes, injeções intramusculares, lacerações simples e injeções subcutâneas com epinefrina, e podem ocasionalmente precipitar a mionecrose clostridial. As complicações pós-operatórias são responsáveis por aproximadamente 30% dos casos e são mais frequentemente associadas a cirurgias do apêndice, do trato biliar ou do intestino. Aproximadamente 20% são "espontâneas" ou não traumáticas e são invariavelmente associadas a uma doença maligna oculta do cólon.

Fisiopatologia

Os clostrídios estão amplamente distribuídos na natureza e podem ser cultivados a partir de quase todas as amostras de solo, do ambiente hospitalar e do intestino humano. Um fator crítico é o estado fisiológico da ferida com condições que suportem a germinação e a produção de toxina por clostrídios toxigênicos. Particularmente críticas são feridas em que ocorrem baixo potencial de oxirredução, hipóxia, substratos apropriados e íons cálcio. A probabilidade de infecção é substancialmente aumentada pelo músculo desvitalizado e pela presença de material estranho, como a sujeira. *C. perfringens* elabora

ao menos 12 toxinas reconhecidas, principalmente a α-toxina e a θ-toxina do *C. perfringens* tipo A. Embora a interação seja complexa, uma boa evidência aponta o papel central para a α-toxina, uma fosfolipase C, e a θ-toxina ou perfringolisina O, uma citolisina colesterol-dependente, na morte celular extensa e na interrupção da perfusão microvascular que são características da mionecrose por clostrídio. As alterações de perfusão vascular são provavelmente mediadas por agregação plaquetária induzida por toxina e marginacção de leucócitos. A α-toxina de *C. septicum*, uma citolisina formadora de esporos não relacionada à α-toxina do *C. perfringens*, também causa a morte celular e alterações na perfusão microvascular.

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciais de micronecrose traumática surgem geralmente um a quatro dias depois do evento precipitador, embora possa variar de oito horas a três semanas. O sintoma inicial é dor geralmente súbita e grave no local da cirurgia ou do trauma. A pele acometida apresenta edema intenso e inicialmente é pálida antes de evoluir para uma tonalidade bronze ou magenta, seguida pela formação de bolhas. As bolhas contêm líquido que pode ser claro ou hemorrágico. A supuração tem um odor descrito como "fétido-adocicado".

O colapso circulatório e hipotensão que não responde à reposição volêmica são comuns e podem refletir o efeito da α-toxina, que suprime a contratilidade cardíaca. Cerca de 15% dos pacientes apresentam bacteremia geralmente complicada por hemólise rápida com uma queda dramática no hematócrito, que pode cair a 0%. As complicações comuns incluem icterícia, hipotensão, insuficiência hepática e insuficiência renal. A insuficiência renal com frequência deve-se à hemoglobulinúria e mioglobulinúria, mas pode também dever-se à necrose tubular aguda por hipotensão. Apesar da gravidade da doença, o estado mental do paciente geralmente é muito bom até o estágio final da doença. A intervenção cirúrgica mostra necrose muscular sem contração do músculo com estimulação. A dissecção mais profunda revela músculo necrótico de um vermelho intenso que se torna negro e é extremamente friável nos estádios finais.

A gangrena gasosa uterina, que já foi comum após abortos sépticos, é hoje rara, mas pode complicar o parto normal, a amniocentese, a cesariana ou o aborto. O início normalmente é súbito, com febre, taquicardia, hipotensão, insuficiência renal e icterícia. A radiografia pode mostrar gás na parede uterina. A urina geralmente tem cor de "vinho do Porto" em consequência da hemoglobulinúria, e muitas vezes há icterícia devido à hemólise intravascular maciça. As causas comuns são *C. perfringens* ou *C. sordellii*.

A mionecrose espontânea ocorre na ausência de trauma e é geralmente causada por *C. septicum*. Uma associação distintiva é o câncer de cólon ou a enterocolite neutropênica, que representam portas de entrada para a disseminação hematogênica de *C. septicum*. Esta infecção também é vista na leucemia aguda e é mais comum durante a quimioterapia para tumores sólidos e pós-transplante de células-tronco. As portas de entrada usuais são o íleo terminal, o ceco e o cólon ascendente, daí o termo *typhlitis* (em inglês, derivado do grego *thyphlon*, que quer dizer ceco). A manifestação usual é uma infecção necrosante em uma extremidade ou na parede abdominal, acompanhada por

hipotensão e insuficiência renal. O exame mostra crepitações difusas com rápida deterioração clínica em questão de horas, e estudos de imagem revelam gás.

Diagnóstico

O diagnóstico de gangrena gasosa geralmente baseia-se em uma constelação de aspectos clínicos característicos, incluindo mionecrose, choque e insuficiência renal. O paciente queixa-se tipicamente de dor muito forte. É importante reconhecer o quadro precocemente, pois a pronta instituição do tratamento pode influenciar muito o prognóstico. O diagnóstico é estabelecido por exame do músculo, que mostra a supuração fétida, as bolhas características e as crepitações. A coloração de Gram demonstra bacilos Gram-positivos abundantes e nenhuma célula inflamatória. O exame histopatológico da lesão mostra mionecrose sem leucócitos polimorfonucleares, um achado muito diferente da maioria das infecções de tecidos moles, que não apresentam necrose e apresentam células inflamatórias abundantes. O gás está presente no tecido e pode ser detectado por exame físico, radiografia ou outros métodos de imagem.

Prevenção

O princípio básico de prevenção é manejo o adequado de feridas por trauma – estabelecer drenagem adequada, remover corpos estranhos, drenar hematomas e garantir boa hemostasia.

Tratamento Rx

O aspecto mais importante do tratamento é o pronto desbridamento cirúrgico. Muitos casos necessitam de cirurgia extensa, muitas vezes mutilante. Penicilina e clindamicina são recomendadas, porém raramente são adequadas sem cirurgia radical, exceto em pacientes com enterocolite neutropênica, que geralmente podem ser tratados com antibióticos. A instituição de tratamento combinado de penicilina e clindamicina justifica-se pelo fato de algumas cepas de clostrídios serem resistentes à clindamicina, mas provavelmente a clindamicina é superior para reduzir a formação de toxina. Outros antibióticos geralmente efetivos incluem metronidazol e cloranfenicol. O uso de oxigênio hiperbárico é controverso, em parte porque os ensaios terapêuticos são de má qualidade ou não convincentes.

Prognóstico

Os fatores associados a um mau prognóstico incluem idade avançada, localização da infecção no tronco, associação à doença subjacente grave, leucopenia, insuficiência renal, hemólise e choque. Os melhores resultados são vistos em pacientes jovens com acometimento de uma única extremidade. A conduta tem um papel importante, particularmente o uso de cirurgia agressiva e precoce, bem como os antibióticos. A taxa de mortalidade global de pacientes com gangrena traumática em centros terciários fica em torno de 25%.

Infecções por clostrídios neurotóxicos

Botulismo

Definição

O botulismo é uma doença grave neuroparalítica caracterizada por uma paralisia neuromotora flácida descendente. Ele é causado pela toxina botulínica produzida por *Clostridium botulinum*.

O Patógeno

C. botulinum é um Gram-positivo anaeróbico obrigatório formador de esporos amplamente distribuído na natureza e é encontrado com frequência no solo, no ambiente marinho e em produtos agrícolas. Cada cepa produz uma das sete toxinas designadas pelas letras A a G. Espécies de clostrídios relacionadas, incluindo *Clostridium baratii* e *Clostridium butyricum*, também podem produzir toxina botulínica. Todas essas neurotoxinas produzem a mesma síndrome, e a causa da doença em humanos são os tipos A, B e E, com raros casos causados pelo tipo F.

Epidemiologia

Botulismo em seres humanos é geralmente um dos três tipos: botulismo de origem alimentar, botulismo do lactente ou botulismo de feridas. Raramente, o botulismo pode ser adquirido como resultado de desventuras iatrogênicas com toxina botulínica, que é um agente de bioterrorismo potencial se inalado ou ingerido.

O botulismo de origem alimentar é a forma mais comum de botulismo no mundo, mas nos Estados Unidos fica atrás do botulismo do lactente, com apenas 19 casos de origem alimentar ocorrendo nos Estados Unidos em 2006. Os alimentos mais frequentemente envolvidos são os vegetais caseiros enlatados ou alimentos fermentados, e a maioria dos casos são casos isolados, esporádicos, normalmente envolvendo duas ou três pessoas. Alimentos comercialmente preservados e preparados em restaurante também são causas raras de botulismo de origem alimentar. A toxina do tipo A é predominante nos Estados Unidos. O Alasca tem a taxa mais elevada de todos os estados, com aproximadamente 35% de todos os casos; 80% a 90% de casos no Alasca são causados pelo tipo E e são mais frequentemente associados a métodos de fermentação usados para preparar peixes e mamíferos marinhos por povos nativos do Alasca. Carne e derivados estão implicados com maior frequência na Europa, onde a toxina predominante é o tipo B. Na China, o veículo mais frequente é algum produto vegetal, e o tipo A predomina.

O botulismo do lactente é a forma mais frequentemente encontrada nos Estados Unidos e é a mais recente forma de botulismo, descrita pela primeira vez em 1976. É causado por produção de toxina botulínica no intestino após a presumida ingestão de esporos e colonização em lactentes de duas a 36 semanas de idade. O mel foi identificado como a fonte de esporos de *C. botulinum*, mas na maioria dos casos, a fonte nunca é identificada. Quase todos os casos são causados pela toxina do tipo A ou B. Os sintomas geralmente começam com constipação seguida por alimentação pobre, choro fraco,

letargia e fraqueza generalizada caracterizada como a "síndrome do bebê hipotônico" devido à perda do controle da cabeça. Essa forma de botulismo é rara em adultos e é vista com mais frequência em pacientes com alterações anatômicas ou funcionais dos intestinos.

O botulismo por feridas, descrito pela primeira vez em 1943, é a forma menos frequente da doença e geralmente é causada por uma toxina tipo A ou B. Casos esporádicos em feridas por trauma contaminadas pelo solo são raramente relatados. Surtos têm sido descritos em usuários de heroína marrom no oeste dos Estados Unidos, especialmente se há injeção da droga por via intramuscular ou subcutânea (*skin popping*) Esses usuários de drogas também desenvolvem outras infecções por clostrídio, incluindo fasciíte necrosante causada por *C. sordellii* e *C. novyi*, e tétano causado por *Clostridium tetani*.

A inalação ou ingestão da toxina botulínica é considerada um dos seis principais agentes de bioarmas em termos de probabilidade de uso. O método presumido seria a contaminação do estoque de alimentos, estoque de água ou de bebidas comerciais ou aerossol em uma área densamente povoada para causar botulismo por via inalatória. Estima-se que uma liberação aerossol da toxina poderia incapacitar ou matar 10% das pessoas em um raio de 0,5 km.

O botulismo iatrogênico resulta do uso indevido de toxina botulínica para finalidades cosméticas ou terapêuticas. As doses para tratamento cosmético são muito baixas para causar doença sistêmica, mas o uso de produtos não licenciados com altas concentrações de toxina botulínica pode causar sintomas sistêmicos. Doses maiores usadas para tratar doenças musculares já causaram casos esporádicos de sintomas sistêmicos semelhantes ao botulismo.

Fisiopatologia

Achados patológicos são devidos à absorção de toxinas do intestino (toxina pré-formada ingerida ou produção local no intestino em lactentes), inaladas (aerossol por ataque bioterrorista) ou absorvidas a partir de fontes cutâneas (ferimentos) ou injeção iatrogênica. A toxina espalha-se pela circulação sistêmica e causa paralisia flácida ao ligar-se a terminais de neurônios motores pré-sinápticos e ao bloquear a transmissão de acetilcolina através da junção neuromuscular. Estima-se que as doses letais de toxina botulínica tipo A purificada para uma pessoa de 70 kg sejam de 0,09 a 0,15 μg quando administradas por via intravenosa, de 0,8 a 0,9 μg quando inaladas, e de 70 μg quando administradas por via oral.

Manifestações clínicas

Em contraste com a síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428), que é uma paralisia ascendente, o botulismo é caracterizado por fraqueza generalizada e uma paralisia descendente. Os sintomas são devidos à absorção da toxina botulínica do intestino, pulmões, ou uma ferida. Os sintomas clínicos consistem em paralisias de fácil caracterização e normalmente simétricas de nervos cranianos, seguidas por uma paralisia flácida descendente e simétrica. O envolvimento predominante dos nervos cranianos III,

IV e VI causa visão embaçada e diplopia; o envolvimento do nervo craniano VII causa a face inexpressiva característica e disfagia; e o envolvimento do nervo craniano IX causa disartria. Assim, os sintomas iniciais incluem os “quatro” Ds – de diplopia, disartria, disfagia e disfonia – embora o último seja raramente relatado, e a visão turva seja relatada mais comumente do que a diplopia. Estas descobertas são seguidas por uma paralisia da extremidade superior descendente e paralisia respiratória. O exame neurológico mostra paresia bilateral do sexto nervo craniano, ptose, pupilas dilatadas com uma reação lenta, e diminuição do reflexo do vômito, seguido por envolvimento descendente de neurônios motores. Os reflexos tendinosos profundos estão diminuídos ou ausentes. O raciocínio permanece claro, os sinais vitais mantêm-se normais e os achados neurológicos são simétricos. A causa mais comum de óbito é insuficiência respiratória. A duração da doença e a extensão da paralisia na ausência de tratamento são altamente variáveis. Os sintomas podem limitar-se a poucos nervos cranianos, ou pode haver uma paralisia completa de todos os músculos voluntários. A progressão pode levar horas a dias. A variação na duração e na extensão do déficit neurológico depende do volume da toxina botulínica inoculada.

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de botulismo no caso de pacientes com uma paralisia flácida aguda envolvendo os nervos cranianos, particularmente na presença de disfunção bilateral do sexto nervo craniano, achados neurológicos associados e um histórico alimentar de 10 horas a cinco dias indicando o consumo de alimentos em conserva ou enlatados preparados em casa. Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia são comuns no início da doença, com a presença de constipação quando a paralisia se desenvolve. O achado de dois ou mais casos epidemiologicamente ligados é virtualmente diagnóstico de botulismo alimentar, porque outras causas de paralisia são raras e esporádicas. Na ausência de um histórico de ingestão de alimentos suspeitos, feridas potencialmente infectadas devem ser procuradas, incluindo locais de injeção em usuários de heroína marrom. Com o bioterrorismo, a epidemiologia pode refletir uma exposição em uma fonte geográfica comum, como o suprimento local de água ou toxina aerossolizada, mas pode, também, ser amplamente disseminada com uma fonte de comida, como o suprimento de leite.

Testes laboratoriais para suspeita de botulismo de origem alimentar incluem a análise de soro, fezes, conteúdo gástrico ou comida para a toxina botulínica e cultura de fezes e de alimentos suspeitos, ou feridas por *C. botulinum*. Espécimes para ensaio de toxina devem ser coletados antes do tratamento com antitoxina. No caso do botulismo por ferida, o diagnóstico é estabelecido pela recuperação de *C. botulinum* de culturas de feridas ou detecção da toxina no soro. Os testes diagnósticos para detecção da toxina estão geralmente disponíveis apenas nos laboratórios de saúde pública. O padrão é um bioensaio em ratos para detecção e quantificação da toxina. O tipo de toxina é determinado pela neutralização de anticorpos tipo-específicos. Em geral, pacientes adultos com evidências clínicas de botulismo têm toxina detectável no soro em um terço dos casos e toxina detectável nas fezes em um terço dos casos, mas o organismo é

recuperado das fezes em cerca de 60% dos casos.

O diagnóstico diferencial inclui *Myasthenia gravis*, síndrome de Guillain-Barré, paralisia por picada de carrapato, acidente vascular cerebral, triquinose, síndrome de Eaton-Lambert, hipocalcemia, hipermagnesemia, envenenamento por organofosfato, envenenamento por atropina e envenenamento paralítico por mariscos ou por peixe baiacu. A eletromiografia usando 2 a 50 estimulações por segundo pode ser útil na distinção das causas de paralisia flácida. Padrões de eletromiografia com estimulação supramáxima lenta e rápida apresentam respostas semelhantes no botulismo e na síndrome de Eaton-Lambert. Os resultados da análise do líquido cefalorraquidiano e dos exames de imagem cerebral são normais no botulismo.

Prevenção

A doença pode ser prevenida através da destruição de esporos na fonte de alimentação original, inibindo a germinação, ou destruir a toxina pré- formada, conforme detalhado na versão online deste capítulo.

Tratamento Rx

Médicos que suspeitam de botulismo nos pacientes devem realizar imediatamente o exame físico, notificar as autoridades de saúde pública e administrar antitoxina. Os órgãos a serem contatados nos Estados Unidos são o departamento estadual de saúde ou o serviço de emergência 24 horas dos Centers for Disease Control and Prevention (404- 329-2888); órgãos de saúde pública semelhantes deverão ser contatados em outros países. O tratamento consiste em cuidados de suporte e neutralização passiva com antitoxina botulínica equina.

O tratamento padrão de adultos é a antitoxina trivalente, se o tipo de toxina não é conhecido, ou antitoxina tipo-específica para os tipos A, B ou E; a dose-padrão é um frasco (5.500 a 8.500 UI) diluída em solução salina 1:10 e deve ser administrada por infusão intravenosa lenta. Uma vacina heptavalente experimental (A a G) do exército dos Estados Unidos pode ser disponível para tipos não usuais associados ao bioterrorismo. A antitoxina deverá ser administrada o mais cedo possível e não deve ser protelada enquanto se espera os resultados microbiológicos. Esse tratamento não reverte a paralisia nem neutraliza a toxina já ligada aos terminais nervosos, mas neutraliza a toxina livre na circulação, evitando, assim, a progressão da doença. A antitoxina feita de soro equino é associada à anafilaxia em 2% e a outras reações de hipersensibilidade em 9% dos pacientes quando se usam altas doses; os pacientes deverão receber pequenas doses para possibilitar o rastreamento de reações antes de receber a dose total.

Um dos principais riscos é a insuficiência respiratória, e os pacientes precisam ser monitorados atentamente com critérios liberais de suporte ventilatório. A necessidade de ventilação mecânica varia de aproximadamente 20% em adultos com a doença de origem alimentar até 60% em pacientes com botulismo do lactente. Outras formas de cuidados de suporte incluem alimentação enteral ou parenteral e posicionamento do

paciente na posição reversa de Trendelenburg.

É possível remover a toxina do trato gastrointestinal por lavagem gástrica, catárticos e enemas logo no início da infecção. O tratamento antibiótico é desnecessário, exceto no botulismo por ferida.

Prognóstico

A taxa de letalidade do botulismo de origem alimentar não tratado era de 60 a 70%, mas atualmente é de 3 a 5% com tratamento. O botulismo do lactente nos Estados Unidos tem hoje uma taxa de mortalidade inferior a 1%; o uso de antitoxina humana reduziu a duração média da hospitalização de seis para três semanas. Os pacientes que sobrevivem a qualquer forma de botulismo geralmente recuperam-se totalmente.

Tétano

Definição

Tétano é uma síndrome neurológica caracterizada por rigidez generalizada e espasmos dos músculos esqueléticos causado pela neurotoxina elaborada pelo *C. tetani* no local da lesão.

O Patógeno

C. tetani é um bacilo anaeróbico, Gram-positivo, delgado e móvel. Quando ele esporula, os esporos do terminal dão ao organismo uma forma característica de “coxinha” ou “raquete de tênis”. A forma vegetativa produz tetanospasmina, uma neurotoxina que é uma proteína de peso molecular de aproximadamente 151 kD, incluindo uma cadeia pesada (100 kD) que se liga às células neuronais e uma cadeia leve que bloqueia a liberação de neurotransmissores.

Epidemiologia

O *C. tetani* pode ser encontrado em 2 a 23% das amostras de solo, com maior ocorrência em solo tratados com esterco. O organismo pode também ser encontrado nas fezes de grande variedade de animais e aves domésticos e de fazenda. O tétano é mais comum em climas quentes e em áreas rurais intensamente cultivadas. O maior problema ocorre em países de recursos limitados devido ao alto número de mães não imunizadas e a práticas não higiênicas. O número anual estimado de tétano neonatal nos países em desenvolvimento é maior do que 257.000, principalmente devido à imunidade passiva inadequada causada pela ausência de imunidade materna. Nos Estados Unidos, uma média de 31 casos de tétano são relatados anualmente, e quase todos ocorrem em pessoas não imunizadas ou imunizadas inadequadamente. Cinquenta e oito por cento desses pacientes possuem em torno de 60 anos de idade e 6% possuem menos de 20 anos de idade; esta distribuição etária reflete o impacto da diminuição gradual da imunidade com o envelhecimento.

Fisiopatologia

A tetanospasmina classifica-se com a toxina botulínica como uma das mais potentes toxinas microbianas conhecidas; 2,5 ng/kg é uma dose humana letal. O tétano clínico geralmente resulta da entrada do organismo em uma ferida em condições de pouca oferta de oxigênio, o que permite a germinação dos esporos e a sobrevivência do organismo vegetativo com produção da toxina. A entrada da bactéria é geralmente através de uma ferida por trauma ou cirúrgica, do local de injeção, ferida por queimadura, úlceras na pele ou cordão umbilical infectado. A tetanospasmina liga-se às terminações nervosas dos nervos periféricos e é então transportada intra-axonalmente dentro de vesículas ligadas à membrana até os neurônios espinhais a uma taxa de transporte de aproximadamente 75 a 250 mm/dia. A cadeia leve passa para os terminais pré-sinápticos, onde bloqueia a liberação de neurotransmissores em neurônios motores aferentes inibitórios. A perda da influência inibidora resulta em contração muscular mantida. A ligação da toxina é irreversível, de maneira que a recuperação requer a geração de novos terminais axônicos.

Manifestações clínicas

As formas de tétano incluem tétano generalizado, localizado, cefálico e neonatal. O tétano generalizado, a forma mais comum de tétano, é responsável por 80 a 90% dos casos relatados nos Estados Unidos. O período de incubação habitual é de três a 21 dias (média de oito dias), dependendo em grande parte da distância entre o local da lesão e o sistema nervoso central. Um curto período de incubação está associado a sintomas mais graves. O tétano generalizado caracteriza-se por um espasmo tônico persistente com exacerbações breves. O pescoço e a maxila estão quase sempre envolvidos. O trismo é a queixa inicial em 75% dos casos, de maneira que o paciente, muitas vezes, é visto inicialmente por um dentista ou um cirurgião bucomaxilar. Outras manifestações iniciais incluem irritabilidade, inquietação, diaforese e disfagia com hidrofobia e salivação. Espasmos persistentes da musculatura da coluna podem causar opistótono. Essas manifestações precoces refletem o envolvimento dos músculos paraespinhais. Com a progressão, todos os músculos se contraem, com músculos mais fortes ultrapassando os músculos mais fracos. Estímulos sonoros ou táteis podem precipitar espasmos e convulsões generalizadas. O acometimento do sistema nervoso autônomo pode resultar em arritmias graves, oscilação da pressão arterial, diaforese intensa, hipertermia, rabdomiólise, espasmo da laringe e retenção urinária. Na maioria dos casos, o paciente permanece lúcido e afebril. A afecção pode progredir por três a quatro semanas a despeito da terapia com antitoxina, por causa do tempo necessário para o transporte axonal da toxina. As complicações incluem fraturas por contrações mantidas, êmbolos pulmonares, infecções bacterianas e desidratação.

O tétano local, em que o paciente tem contrações musculares persistentes na extremidade envolvendo uma ferida contaminada, é raro e mostra uma variação considerável em termos de gravidade. Nos casos leves, o paciente pode simplesmente ter espasmos da extremidade envolvida; em casos mais graves, espasmos dolorosos locais progridem para o tétano generalizado. Esta forma relativamente incomum de tétano tem

um prognóstico excelente, com apenas 1% de mortalidade.

O tétano cefálico também é raro e geralmente segue-se a uma lesão na cabeça ou ocorre na infecção do ouvido médio por *C. tetani*. Os sintomas clínicos consistem em disfunção isolada ou combinada dos nervos cranianos motores, mais frequentemente o sétimo nervo craniano. Essa disfunção pode permanecer localizada ou progredir para tétano generalizado. O período de incubação é de apenas um a dois dias e o prognóstico, em termos de sobrevida, normalmente é ruim.

O tétano neonatal é o tétano generalizado decorrente de infecção por *C. tetani* em recém-nascidos e ocorre basicamente em países em desenvolvimento, onde é responsável por mais da metade dos óbitos neonatais.

Diagnóstico

O diagnóstico de tétano geralmente baseia-se em critérios clínicos. O agente infeccioso, *C. tetani*, é recuperado, em cultura de material das feridas, apenas 30% das vezes. Resultados da análise do líquido cefalorraquidiano são inteiramente normais. Exames diagnósticos geralmente são desnecessários, exceto nos casos em que não se tenha porta de entrada identificada. O diagnóstico diferencial depende das características clínicas dominantes e inclui reações distônicas por toxicidade a neurolépticos, transtornos convulsivos, tetania por hipocalcemia ou alcalose, abstinência alcoólica e envenenamento por estricnina. A estricnina também antagoniza a glicina, e o envenenamento por estricnina é a única condição que realmente simula o tétano. Os níveis de estricnina no sangue e na urina estabelecem o diagnóstico. Reações distônicas podem assemelhar-se ao tétano e são diferenciadas pela resposta rápida a agentes anticolinérgicos.

Prevenção

A imunização com toxoide tetânico é praticamente 100% efetiva, de maneira que quase todos os casos de tétano ocorrem em indivíduos não vacinados ou inadequadamente vacinados. O Immunization Practices Advisory Committe (Comitê de Recomendações de Práticas de Imunização) recomenda imunização ativa de lactentes e crianças com a vacina DPT (contra difteria, tétano e coqueluche) aos 2, 4, 6, 15 a 18 meses e entre 4 e 6 anos de idade. Os níveis protetores de antitoxina sérica em pessoas que completam a série primária persistem por pelo menos 10 anos. Td (toxoides tetânico e diftérico absorvidos para uso adulto) é recomendado a cada 10 anos, mas essa recomendação é comumente negligenciada, conforme demonstrado pelas investigações sorológicas mostrando que 40% das pessoas acima de 60 anos de idade nos Estados Unidos carecem de níveis protetores da antitoxina tetânica. A série de imunização primária recomendada para pessoas não imunizadas com mais de 7 anos de idade é Td em 0, 4 a 8 semanas após a primeira dose e seis a 12 meses após a segunda dose, e depois a cada 10 anos. Quase todos os estados americanos hoje exigem imunização DTP na matrícula escolar. A imunização de mulheres em idade reprodutiva confere proteção aos seus recém-nascidos através de anticorpos maternos transplacentários.

A prevenção do tétano após um ferimento (Tabela 304-1) requer o cuidado apropriado da ferida, assegurar imunização adequada e a consideração de profilaxia antibiótica. O

objetivo da cirurgia é eliminar tecido necrótico, coleções de pus e corpos estranhos que promovam as condições ambientais necessárias para a germinação de esporos. A imunização passiva com imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT) é recomendada apenas para "feridas propensas a tétano" em pacientes com imunização primária inadequada ou desconhecida. A determinação se uma ferida é propensa ao tétano depende do intervalo entre a lesão e o tratamento, do grau de contaminação, da extensão do tecido desvitalizado ou corpos estranhos no local da lesão, e da profundidade da lesão. Agentes antimicrobianos como penicilina ou metronidazol podem ser administrados para inibir a replicação das formas vegetativas de *C. tetani*, mas a imunização e a limpeza da ferida são consideradas mais importantes.

Tabela 304-1

Diretrizes para profilaxia de tétano no cuidado de feridas

HISTÓRIA DE VACINAÇÃO COM TOXOIDE TETÂNICO (Nº DE DOSES)	*Feridas Pequenas e Limpas*		*Todas as Outras Feridas*[*]	
	DPT OU DT[†]	TIG[‡]	DPT OU DT[†]	TIG[‡]
<3 ou desconhecido	Sim	Não	Sim	Sim
≥3	Não[§]	Não	Não[¶]	Não

[*]Tal como (mas não limitado a) feridas contaminadas com sujeira, fezes, solo e saliva; feridas de perfuração; avulsões; e feridas resultante de mísseis, esmagamento, queimadura e ulcerações.

[†]Para crianças menores de 7 anos, DTPa (toxoide contra difteria-tétano pediátrica mais vacina contra coqueluche acelular) é recomendada, se a vacina contra coqueluche for contraindicada, DT (toxoide contra difteria, tétano pediátrica) é dada. Para pessoas com idade de 7 a 9 anos ou 65 anos ou mais, dT (toxoide tétano-difteria adulto) é recomendada. Para pessoas de 10 a 64 anos, dTpa (toxoide tétano-difteria adulto acrescida de vacina contra coqueluche acelular para adultos e adolescentes) é preferível à dT se o paciente nunca recebeu dTpa e não tem contraindicação para a vacina contra coqueluche. Para pessoas acima de 7 anos, se dTpa não está disponível ou não indicada, devido à idade, dT é a preferida em vez da TT (toxoide tetânica sozinha). Observe que as formulações pediátricas (DT e DTPa) contêm uma quantidade semelhante de toxoide do tétano como a dT adulto, mas contêm o máximo de três a quatro vezes o toxoide da difteria. As vacinas DTPa e dTpa não contêm timerosal como conservante.

[‡]TIG é a imunoglobulina humana contra o tétano. A imunoglobulina equina contra o tétano deve ser usada quando TIG não está disponível.

[§]Sim, se mais de 10 anos desde a última dose.

[¶]Sim, se mais de cinco anos desde a última dose.

Tratamento

Pacientes com tétano precisam de cuidados intensivos, com atenção em particular ao suporte respiratório, tratamento com benzodiazepínicos, suporte ao sistema nervoso autônomo, imunização passiva e ativa, desbridamento cirúrgico e antibióticos contra *C. tetani*. Pode haver progressão clínica por duas a quatro semanas a despeito do tratamento antibiótico, devido ao tempo necessário para o transporte completo da toxina. A gravidade da doença pode ser reduzida quando o paciente tem imunização parcial, de maneira que alguns pacientes têm a doença leve com mortalidade mínima, enquanto outros apresentam taxas de mortalidade de até 60% a despeito de cuidados

especializados.

Cuidados de Suporte

É muito importante avaliar a função respiratória. Muitos pacientes precisam de intubação endotraqueal com sedação por benzodiazepínicos e bloqueio neuromuscular; deve-se colocar uma traqueostomia se o tubo endotraqueal provocar espamos. Uma sonda de alimentação geralmente é necessária para suporte nutricional.

Controle de Espasmos Musculares

Os benzodiazepínicos continuam a ser o ponto principal da terapia para controlar espasmos e proporcionar sedação. O agente mais estudado é o diazepam, administrado a incrementos de 5 mg; lorazepan e midazolam são igualmente efetivos. Pacientes com tétano podem apresentar alta tolerância aos efeitos sedativos desses agentes e podem necessitar de doses excepcionalmente altas. Quando os sintomas do tétano recrudescem, os fármacos devem ser retirados lentamente, durante ao menos duas semanas, para evitar abstinência. Se não for possível controlar os espasmos com benzodiazepínicos, faz-se bloqueio neuromuscular prolongado com vecurônio (6 a 8 mg/h).

Imunização Passiva

Deve-se administrar a imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT) assim que possível para neutralizar a toxina que ainda não entrou nos neurônios. A dose usual é de 500 IU por via intramuscular. Doses maiores ou administração intratecal não parecem ser mais efetivas. Uma alternativa à IGHAT é um *pool* de imunoglobulina intravenosa. A imunoglubulina antitetânica equina é igualmente eficaz, mas a taxa de reações alérgicas é elevada por causa da fonte equina; esta preparação não deve ser usada se a IGHAT estiver disponível.

Imunização Ativa

O esquema de imunização-padrão com três doses de toxoide tetânico deve ser administrado por injeção em um local diferente do utilizado para a administração da imunoglobulina.

Terapia Antibiótica

C. tetani é suscetível *in vitro* a penicilinas, cefalosporinas, imipenem, macrolídeos, metronidazol e tetraciclinas. Estudos clínicos favorecem o uso de metronidazol, que deve ser administrado em uma dose intravenosa de 2 g/dia por sete a 10 dias.

Disfunção do Sistema Nervoso Autônomo

Esta complicação geralmente reflete a liberação excessiva de catecolaminas e normalmente é tratada com labetalol (0,25 a 1,0 mg/min) para controle da pressão arterial. A hipotensão pode demandar infusão de norepinefrina. Em caso de bradicardia, pode ser preciso o uso de marca-passo.

Cirurgia

Todas as feridas devem ser desbridadas apropriadamente.

Prognóstico

A taxa de mortalidade global do tétano generalizado é de 20 a 25%, mesmo em centros médicos modernos com amplos recursos. Pacientes com tétano moderado a grave geralmente necessitam de tratamento por três a seis semanas. As taxas de mortalidade mais elevadas são vistas nos extremos de idades. A causa mais frequente de óbito é a pneumonia, mas muitos pacientes não exibem achados evidentes na autópsia, sugerindo que o óbito deveu-se diretamente à neurotoxina. Os pacientes que sobrevivem geralmente recuperam-se totalmente.

Outras infecções por clostrídios

Enterite por *Clostridium perfringens* do Tipo C

A enterite por *C. perfringens* do tipo C, também chamada de enterite necrosante, é uma doença necrotizante envolvendo o intestino delgado proximal causada por cepas de *C. perfringens* produtoras de β-toxina. A enterite necrosante ocorre de forma esporádica ou em surtos, com mais frequência em países subdesenvolvidos. Houve surtos entre os refugiados do Khmer na Tailândia, na década de 1980, e no Sri Lanka em 2007. A enterite necrosante também ocorre raramente, em casos isolados, no mundo desenvolvido, especialmente entre pacientes com diabetes melito.

Fisiopatologia

A evidência clínica e experimental apoia a infecção por *C. perfringens* tipo C e a β-toxina como o agente causador e o fator de virulência chave na enterite necrosante. O organismo foi identificado no local das lesões necróticas, a doença pode ser reproduzida em cobaias, mutantes nulos de genes da β-toxina isogênica são avirulentos e a vacinação com uma preparação de toxoide de β-toxina é protetora. Coinfecção helmíntica intestinal é comum em pacientes com risco de enterite necrosante, e o intestino delgado proximal é o principal local de infecção por helmintos, tais como *Strongyloides* (Capítulo 365). Isto levou à hipótese de que a infestação helmíntica subclínica facilita a infecção local por clostrídios ou a intoxicação com β-toxina após a ingestão de uma refeição contaminada.

Manifestações clínicas

Em Papua Nova Guiné, os pacientes afetados geralmente desenvolvem dor abdominal intensa 12 horas a vários dias após a festa de "ritual do porco" (ou, provavelmente, outros alimentos contaminados). Vômitos e diarreia sanguinolenta são frequentemente associados. O abdome fica distendido, e alças intestinais espessadas às vezes são sentidas à palpação. A gravidade da doença e a evolução clínica para recuperação espontânea, ou perfuração do intestino e morte, dependem do grau de envolvimento

intestinal.

Diagnóstico

O reconhecimento da síndrome clínica é fundamental para fazer o diagnóstico. A cultura para identificar cepas de *C. perfingens* produtora de β-toxina específica continua a ser uma ferramenta de pesquisa e não é útil no tratamento de pacientes. As radiografias simples do abdome podem mostrar alças do intestino delgado e íleo dilatadas.

Prevenção

Uma vacina de toxoide eficaz está disponível e tem sido utilizada em Papua Nova Guiné (onde a doença é endêmica), bem como no surto do campo de refugiados do Khmer em 1986.

Tratamento

O tratamento é principalmente de suporte, incluindo aspiração nasogástrica e hidratação intravenosa. A ressecção cirúrgica do intestino infectado é muitas vezes necessária para aqueles que, inicialmente, não respondem a medidas de suporte. Os antibióticos (penicilina, cloranfenicol, metronidazol) são quase sempre dados empiricamente, mas seu papel ainda não foi definido. O prognóstico depende da extensão da doença e da disponibilidade de cirurgia para aqueles com envolvimento intestinal mais extenso.

Diarreia por *Clostridium perfringens* do Tipo A

C. perfringens do tipo A é uma causa bem conhecida de intoxicação alimentar devido à ingestão de alimentos, geralmente carne densamente contaminada com *C. perfringens* produtor de enterotoxina. O período de incubação é de 7 a 15 horas após a ingestão, e os sintomas mais importantes são diarreia e dor abdominal. A síndrome é geralmente leve e autolimitada.

Em contraste com a intoxicação alimentar por *C. perfringens* tipo A, uma síndrome de diarreia infecciosa mais grave e prolongada devido a esse organismo foi reconhecida entre os pacientes hospitalizados ou institucionalizados. Esses pacientes muitas vezes têm um histórico de uso de antibióticos prévia ou concomitante, e um teste diagnóstico tipo Elisa para enterotoxina do *C. perfringens* é disponível comercialmente. O metronidazol é o tratamento recomendado para aqueles com diarreia prolongada. Tal como acontece com ICD, pode haver recorrência da diarreia após o tratamento bem-sucedido.

Grau A

1. Cohen, S. H., Gerding, D. N., Johnson, S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare

Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31:431–455.

2. Zar, F. A., Bakkanagari, S. R., Moorthi, K. M., et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:302–307.
3. Louie, T. J., Miller, M. A., Mullane, K. M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:422–431.

Leituras sugeridas

Bauer, M. P., Notermans, D. W., van Benthem, B. H., et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospitalbased survey. *Lancet*. 2011; 377:63–73. *C. difficile foi frequentemente encontrada em hospitais europeus.*

Peterson, L. R., Robicsek, A. Does my patient have *Clostridium difficile* infection? *Ann Intern Med*. 2009; 151:176–179. *Análise clínica.*

No Brasil

No Brasil, das doenças causadas por clostrídios, o tétano acidental, o tétano neonatal e o botulismo são de notificação compulsória. A vacinação contra o tétano é disponível na rede pública em forma da vacina contra difteria, tétano e coqueluche, a DPT, ou DT ou DTPa (para as crianças com reação grave ao componente pertussis da DPT) e dT (para crianças a partir de 7 anos e adultos).

O tétano acidental teve grande redução em sua incidência, no Brasil, após a criação do Programa Nacional de Imunizações na década de 1970 e o início da vacinação de rotina com a DPT. Na década de 1980 o coeficiente de incidêcia do tétano acidental era de 1,8 por 100 mil habitantes, no final da década de 1990 chegou a 0,44 e a partir de 2007 houve a estabilização deste coeficiente de incidência em aproximadamente 0,17 por 100 mil habitantes. Em 2011 o número absoluto de casos notificados foi de 301; destes, 66% ocorreram em maiores de 40 anos de idade. A ocorrência da doença em menores de 5 anos fica ao redor de 1,4%, incluindo casos em menores de um ano, com coeficiente de incidência menor que 0,12 por 100 mil crianças menores de um ano de idade desde 2007, segundo dados do sinanweb (www.datasus.gov.br). A maioria dos casos de tétano acidental ocorreu em agricultores, seguida pelos grupos de aposentados e donas de casa.

A distribuição por faixa etária varia de acordo com a região geográfica: nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste, a faixa etária abaixo dos 15 anos é pouco acometida, o que não ocorre no Norte e Nordeste. O sexo masculino responde por mais de 60% dos casos, e a letalidade é da ordem de 30%, atingindo principalmente idosos e crianças com menos de 5 anos de idade. As condutas frente a ferimentos suspeitos são normatizadas pelo Ministério da Saúde e estão disponíveis no documento Guia de Vigilância Epidemiológica. Caderno 4. 7ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Tétano Acidental, de 2009, disponível em www.saude.gov.br.

O tétano neonatal ainda ocorre em nosso país. No Brasil, no período entre 2003 a 2008 ocorreram 66 casos de tétano neonatal (TNN), sendo: 26 casos na Região Norte (39%); 30 casos no Nordeste (45%); 5 casos no Sudeste (7%); 4 casos no Sul (6%); e 2 casos no Centro-oeste (3%). O número de casos passou de 16 em 2003 para 5 em 2007, correspondendo à redução de 70% dos casos no período de cinco anos. Entre 2008 e 2011, foram registrados de quatro a sete casos/ano. Chama a atenção o fato de continuar ocorrendo casos em diferentes municípios das regiões Norte e Nordeste, áreas definidas como prioritárias para intensificação das medidas de controle desde 2003. A taxa de incidência no país está abaixo do preconizado pela OMS, porém, em alguns municípios dos estados priorizados, a meta da OMS ainda não foi alcançada. Os principais fatores de risco associados à ocorrência do tétano neonatal são baixa cobertura vacinal com dT em mulheres em idade fértil, partos domiciliares ou hospitalares em condições inadequadas, pré-natal de baixa qualidade ou não realização de pré-natal, alta hospitalar sem orientação quanto aos cuidados com o coto umbilical, baixo nível socioeconômico e de escolaridade das mães, dificuldades de acesso aos serviços de saúde. As condutas frente à suspeita de tétano neonatal são normatizadas pelo Ministério da Saúde e estão disponíveis no documento Guia de Vigilância Epidemiológica. Caderno 4. 7ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Tétano Neonatal, de 2009, disponível em www.saude.gov.br.

O botulismo é doença de notificação compulsória em nosso meio desde 2002. De acordo com informações do Ministério da Saúde, de 1999 a 2011 houve 68 casos confirmados da doença, sendo 66 de fonte alimentar, um por ferimento e um intestinal, com letalidade de aproximadamente 20%. Os fatores de risco não diferem dos apresentados anteriormente no texto, e se verifica a ocorrência de casos esporádicos ou surtos familiares, geralmente associados à ingestão de alimentos em conservas caseiras processadas inadequadamente; raramente ocorrem casos relacionados a alimentos comerciais. Acredita-se que haja subnotificação devido à baixa suspeição da doença entre os médicos e profissionais da saúde. As condutas frente à suspeita ou a um caso confirmado são disponíveis no documento Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Caderno 5. Botulismo, de 2009, disponível em www.saude.gov.br.

O *C. difficile* foi encontrado como agente etiológico em 5,5 e 4,2% dos casos de diarreia aguda em dois estudos com crianças hospitalizadas, considerado alto para situações fora de surtos epidemiológicos. Um estudo em um hospital em São Paulo observou uma incidência de 3,3 casos por 1.000 pacientes admitidos, sendo 30% dos casos adquiridos na comunidade. Não há relatos da presença das cepas hipervirulentas ribotipo 027 (NAP1/BI/027 ou CD027) ou 078 como causadoras de surtos de diarreia no Brasil até agora.

Quanto ao *Clostidium perfringens*, não há informações recentes na literatura cientifica quanto à importância epidemiológica em humanos no Brasil; há alguns estudos durante a década de 1980 e 1990, principalmente relacionados à busca de agentes nas mãos de manipuladores de alimentos e relatos de surtos de diarreia. Um estudo para busca do agente causador de diarreia em crianças menores de 2 anos em Campinas/SP,

na década de 1980, observou a presença do *C. Perfringens* em 10,6% das amostras, sendo que em 4% destas estava associado ao rotavírus. Atualmente, no Brasil, as publicações científicas sobre o agente são realizadas principalmente no âmbito da ciência veterinária.

Bibliografia

Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Botulismo, de 2009, disponível em www.saude.gov.br. Acessado em: 20/06/2012.

Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Tétano Acidental, de 2009, disponível em www.saude.gov.br. Acessado em: 20/06/2012.Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Tétano Neonatal, de 2009, disponível em www.saude.gov.br. Acessado em: 20/06/2012.

DATASUS. Informações de Saúde. Epidemiológicas e de morbidade. Doenças de notificação. Disponível em www.datasus.gov.br. Acessado em 20/06/2012.

Ferreira, C. E., Nakano, V., Durigon, E. L., Avila-Campos, M. J. Prevalence of *Clostridium spp*. and *Clostridium difficile* in children with acute diarrhea in São Paulo city, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98(4):451–454.

Pinto, L. J., Alcides, A. P., Ferreira, E. O., Avelar, K. E., Sabrá, A., Domingues, R. M., Ferreira, M. C. Incidence and importance of *Clostridium difficile* in paediatric diarrhea in Brazil. *J Med Microbiol*. 2003; 52:1095–1099.

Souza Dias, M. B., Yamashiro, J., Borrasca, V. L., Stempliuk, V. A., Araújo, M. R., Costa, S. F., Levin, A. S. Pseudo-outbreak of *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) in a tertiary-care hospital. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010; 52(3):133–137.

Balassiano, I. T., dos Santos-Filho, J., Vital-Brazil, J. M., Nouér, S. A., Souza, C. R., Brazier, J. S., Ferreira Ede, O., Domingues, R. M. Detection of cross-infection associated to a Brazilian PCR- ribotype of *Clostridium difficile* in a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2011; 99(2):249–255.

Almeida, R. C., Kuaye, A. Y., Serrano, A. M., de Almeida, P. F. Evaluation and control of the microbiological quality of hands in foodhandlers. *Rev Saude Publica*. 29(4), 1995.

Gatti, M. S., Ricci, L. C., Serafim, M. B., de Castro, A. F. The incidence of enterotoxigenic *Escherichia coli*, rotavirus and *Clostridium perfringens* from cases of diarrhea, in region of Campinas, SP, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1989; 31(6):392–398.

Doenças por bactérias anaeróbicas não esporuladas

Itzhak Brook and Ellie J. Goldstein

Definição

As bactérias anaeróbias são os principais integrantes da flora endógena do corpo humano, estando presentes na pele e nas mucosas oral, gastrointestinal e vaginal (Fig. 305-1; Tabela 305-1). No entanto, os tipos de anaeróbios predominantes são diferentes em cada local.

Tabela 305-1

Localização de vários grupos de anaeróbios como microflora normal em seres humanos

LOCALIZAÇÃO	*Número de Organismos por Gram*		BACTÉRIAS ANAERÓBICAS PREDOMINANTES
	AERÓBIOS	ANAERÓBIOS	
Pele	—	—	*Propionibacterium acnes*
			Espécies de *Peptostreptococcus*
Boca/trato respiratório superior (na saliva)	10^8-10^9	10^9-10^{11}	*Prevotella* e *Porphyromonas* pigmentada spp
			Espécies de *Fusobacterium*
			Espécies de *Peptostreptococcus*
			Espécies de *Actinomyces*
Trato gastrointestinal (em material fecal)			
Superior	10^2-10^5	10^3-10^7	Grupo de *Bacteroides fragilis*
			Espécies de *Clostridium*
Mais baixa	10^5-10^9	10^{10}-10^{12}	Espécies de *Peptostreptococcus*
			Espécies de *Bifidobacterium*
			Espécies de *Eubacterium*
Trato genital feminino (nas secreções vaginais)	10^8	10^9	Espécies de *Peptostreptococcus*
			Prevotella bivia
			Prevotella disiens

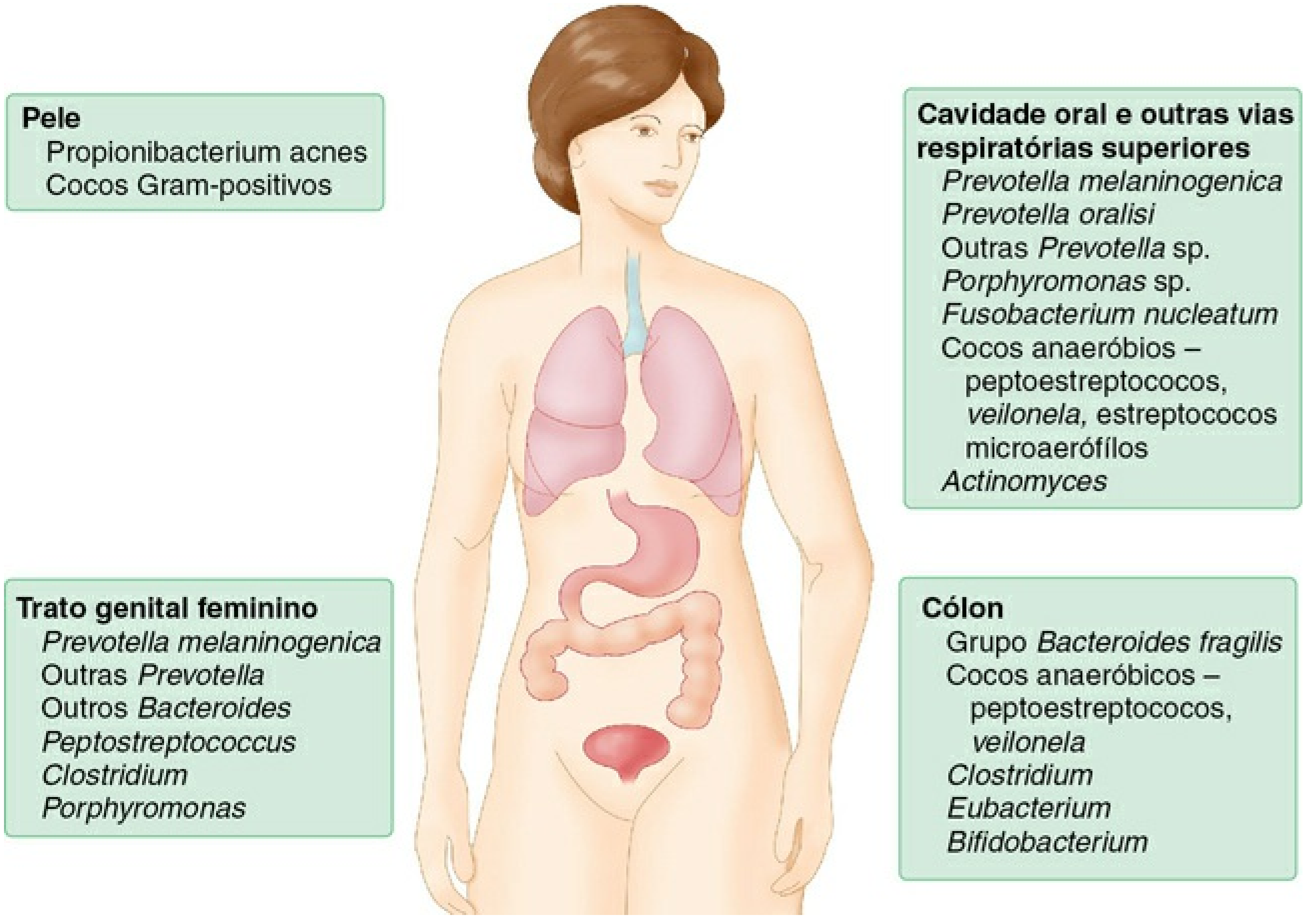

FIGURA 305-1 Anaeróbios como a microflora predominante normal do corpo humano por localização anatômica geral. (Adaptado de Finegold SM, Sutter VL. *Diagnosis and Management of Anaerobic Infections.* Kalamazoo, MI: Upjohn; 1976. Copyright by Dr. Finegold.)

O Patógeno

Os recentes avanços taxonômicos têm levado à reclassificação de muitas espécies anaeróbicas (E-Tabela 305-1). O termo *Bacteroides* é usado apenas para espécies do grupo *Bacteroides fragilis*. Os *Bacteroides* "orais" e os *Bacteroides* "pigmentados" foram reclassificados como *Prevotella* (espécies sacarolíticas pigmentadas) e *Porphyromonas* (espécies assacarolíticas), entre outros gêneros. Micro-organismos capnofílicos (que requerem uma elevada concentração de dióxido de carbono para o crescimento), por vezes referidos como microaerófílos, não são anaeróbios verdadeiros e muitas vezes estão mais relacionados com *Campylobacter*, *Capnocytophaga* e outros gêneros. Além disso, criam-se muitos outros gêneros e novas espécies para acomodar patógenos como *Bilophila wadsworthia*, *Sutterella wadsworthensis Centipeda periodontii*, e *Anaerobiospirillum thomasii*. A *Fusobacterium nucleatum* é a espécie predominante de *Fusobacterium* a partir de amostras clínicas.

Epidemiologia

Ainda que esses micro-organismos tenham funções benéficas como parte da flora gastrointestinal, eles são também patógenos oportunistas, causando infecções graves, principalmente em infecções sinergísticas em combinação com bactérias aeróbicas. Como a microbiologia dessas infecções é, muitas vezes, complexa e os resultados de

culturas, muitas vezes, demorados, o conhecimento da flora habitual no local da infecção é indispensável para a escolha e a instituição de uma terapia antimicrobiana empírica.

Fisiopatologia

Os anaeróbios compreendem desde bactérias que morrem imediatamente se expostas ao oxigênio, até aquelas que podem sobreviver na superfície mesmo na presença de oxigênio atmosférico (p. ex., *B. fragilis*). A maioria dos anaeróbios precisa de um meio com um baixo potencial de oxirredução (gradiente E_h), que pode ser obtido na presença de baixo pH, destruição de tecidos, derivados do metabolismo de bactérias aeróbias ou baixo teor de oxigênio. Ainda que não sejam realmente anaeróbios, alguns micro-organismos, como os estreptococos microaerófilos e outras bactérias capnofílicas ou de difícil crescimento, são, às vezes, classificados como anaeróbios devido à natureza fastidiosa dos mesmos. Alguns gêneros, como o *Lactobacillus* e o *Actinomyces*, possuem espécies aeróbias e anaeróbias.

Os anaeróbios possuem diversos fatores de virulência que variam conforme a espécie (Tabela 305-2).

Tabela 305-2

Fatores de virulência potencial em vários anaeróbios

FATOR	ESPÉCIES
ADESÃO	
Cápsula	Grupo de *Bacteroides fragilis, Prevotella melaninogenica*
Pili/fímbrias	Grupo de *B. fragilis*
	Porphyromonas gingivalis
Hemaglutinina	*P. gingivalis*
Lectina	*Fusobacterium nucleatum*
INVASÃO/DANO DE TECIDO	
Proteases	*Fusobacterium necrophorum*
	Espécies de *Bacteroides*
	Espécies de *Porphyromonas*
Hemolisinas	Muitas espécies
Endotoxina	*B. fragilis*
Fibrinolisina	Grupo de *B. fragilis*
	Espécies de *Porphyromonas*
Heparinase	Grupo de *B. fragilis*
	Espécies de *Porphyromonas*
Neuraminidase	Grupo de *B. fragilis*
	Espécies de *Porphyromonas*
ANTIFAGOCÍTICO	
Cápsula	Grupo de *B. fragilis*
	P. gingivalis
Lipopolissacarídeo	Grupo de *B. fragilis*
	F. necrophorum, P. gingivalis
Produtos metabólicos	A maioria dos anaeróbios
TOXINAS	
Endotoxina	*B. fragilis*
	F. necrophorum
Enterotoxina	*B. fragilis*

Adaptado de Duerden BI. Fatores de Virulência em Anaeróbios *Clin Infect Dis*. 1994;18 (Suppl. 4):253.

Manifestações clínicas

Bacteriemia

A bacteriemia transitória por anaeróbios ocorre em cerca de 85% dos pacientes logo após limpeza ou manipulação dentária. Mais de 200 casos de endocardite decorrente de anaeróbios são relatados anualmente nos Estados Unidos, em geral associados a anormalidades anatômicas ou lesões de valvas cardíacas (Capítulo 76). A maioria das bacteriemias por anaeróbios é intermitente e associada a graves infecções intra-abdominais ou do trato genital feminino, e infecções cutâneas ou de tecidos moles, geralmente próximas ao trajeto fecal. Os organismos envolvidos dependem da sua porta de entrada e da doença subjacente. Os isolados comuns são o grupo *B. fragilis* (60% a 75% de isolados). Em geral, cerca de 5% a 15% de bacteriemias são decorrentes de anaeróbios, e eles são os únicos isolados em dois terços de tais infecções. *A bacteriemia do grupo B. fragilis* está associada a 15% a 30% do índice de mortalidade. A bacteriemia com o grupo *B. fragilis* é geralmente associada a uma fonte gastrointestinal; bacteriemia com *Prevotella e Porphyromonas* pigmentada e *Fusobacterium* spp, com fontes de orofaringe e pulmonar; *Fusobacterium* spp com o trato genital feminino, e *Propionibacterium acnes* com corpos estranhos. A bacteriemia com *peptostreptococcus* está associada a todas as fontes, mas especialmente às da orofaringe, pulmonares e trato genital feminino.

Infecções do Sistema Nervoso Central

Anaeróbios podem causar abscesso cerebral, empiema subdural, abscesso epidural e meningite. A principal fonte de abscesso cerebral é uma infecção, geralmente adjacente crônica nos ouvidos, mastoides, seios da face, orofaringe, dentes ou pulmões. Raramente, bacteriemia de outra origem ou endocardite pode levar à infecção.

A meningite causada por anaeróbios é rara e pode seguir a infecção respiratória ou desenvolver-se como uma complicação de uma derivação do líquido cefalorraquidiano. Os isolados geralmente recuperados de abscessos cerebrais que complicam as infecções respiratórias e odontológicas incluem *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* spp. Microaerofílicos e outros estreptococos também são frequentemente isolados. *P. acnes* é comum em infecções de derivação.

Cabeça e Pescoço

Infecções dentárias (Capítulo 433) por bactérias anaeróbias orais incluem doença periodontal, gengivite, pulpite, gengivite ulcerativa necrosante aguda, periodontite juvenil localizada, periodontite do adulto, pericoronite, endodontite, abscesso dentário e periapical e infecção pós-extração. Abscessos periamigdaliano, retrofaríngeo e parafaríngeo (Capítulo 437) são infecções profundas, potencialmente fatais que podem se estender em diversos espaços potenciais do pescoço ou mediastino e causar trombose da veia jugular. Os anaeróbios orais são isolados em mais de 50% desses casos, normalmente associados a aeróbios. Outras infecções regionais incluem a actinomicose cervicofacial (Capítulo 337), a angina de Ludwig, a sepse por *Fusobacterium necrophorum* com infecção metastática (síndrome de Lemierre), sialoadenite supurativa (incluindo parotidite), infecções do espaço do pescoço, tireoidite e sinusite crônica (Capítulo 434), otite média (Capítulo 434) e mastoidite. A gestão envolve drenagem cirúrgica e terapia

antimicrobiana apropriada.

Pleuropulmonar

Os anaeróbios predominam na flora típica da cavidade oral e do trato respiratório superior, e a maior parte das pneumonias origina-se por aspiração da flora oral típica (Capítulo 97). A aspiração pode ser resultado da diminuição do nível de consciência, disfagia ou uso de dispositivos mecânicos como o equipamento de intubação. A higiene oral deficiente está relacionada com um aumento da carga bacteriana anaeróbia, e a presença de aeróbios ou de necrose de tecidos leva a uma diminuição do pH, que, por sua vez, facilita o crescimento dos anaeróbios. Anaeróbios estão envolvidos em 90% dos pacientes com pneumonia de aspiração adquirida na comunidade e em cerca de um terço dos pacientes com pneumonia por aspiração nosocomial, empiema, abscesso pulmonar e pneumonia associada à traqueostomia. Se o componente anaeróbio da pneumonia aspirativa não for tratado, os anaeróbios podem ocasionar um abscesso de pulmão. O tratamento deve incluir medidas de fisioterapia respiratória e terapia antimicrobiana.

Intra-abdominais

Os anaeróbios superam os aeróbios em 1.000 : 1 no intestino grosso, de modo que não é surpreendente que estes desempenhem um papel importante em quase todas as infecções intra-abdominais. A maioria dos abscessos viscerais (p. ex., hepáticos; Capítulo 154), colecistites crônicas (Capítulo 158), apendicites gangrenosas e perfuradas (Capítulo 144), infecções de feridas cirúrgicas e abscessos, diverticulites (Capítulo 144) e das infecções associadas à contaminação fecal da cavidade abdominal envolve tanto aeróbios quanto anaeróbios. Os membros do grupo *B. fragilis* são patógenos bastante importantes, por serem encapsulados e resistirem à fagocitose; por serem muitas vezes resistentes aos antibióticos mais usados e promovem a formação de abscessos. Eles podem também causar bacteremia concomitante e sepse.

Obstétricas e Ginecológicas

Uma variedade de doenças obstétricas e ginecológicas envolve anaeróbios (Tabela 305-3). Estas infecções são polimicrobianas e incluem o seguinte: vaginose bacteriana; tecidos moles do períneo, vulva e abscessos da glândula de Bartholin; endometrite; piometra; salpingite; abscessos tubo-ovarianos, abscesso anexial; doença inflamatória pélvica, que pode incluir celulite pélvica e abscesso; corioamnionite; celulite de cúpula vaginal; tromboflebite pélvica séptica, infecção intrauterina associada ao dispositivo contraceptivo, aborto séptico e pós-cirúrgico obstétrico e infecções ginecológicas. A vaginose bacteriana tem sido associada ao trabalho de parto ou ao parto precoce, corioamnionite, baixo peso ao nascer, endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica pós-aborto. A vaginose bacteriana aumenta o risco de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo I e de desenvolvimento de outras doenças sexualmente transmissíveis (Capítulo 293).

Tabela 305-3

Indicadores clínicos de infecção anaeróbica

- Infecção adjacente a uma superfície mucosa
- Secreção de mau cheiro
- Formação de tecido gangrenoso necrótico e abcesso
- Gás livre ou crepitação no tecido
- Bacteriemia ou endocardite com nenhum crescimento em culturas de sangue aeróbias
- Infecção relacionada com a utilização de antibióticos eficazes contra bactérias aeróbias apenas (p. ex., sulfametoxazol-trimetoprima, aminoglicosideos, quinolonas mais antigas)
- Infecção relacionada com tumores ou outros processos destrutivos
- Tromboflebite infectada
- Infecção após mordidas
- Descoloração preta de exsudato contendo *Prevotella melaninogenica*, que pode apresentar fluorescência sob luz ultravioleta
- "Grânulos de enxofre" em secreções causadas por actinomicose
- Achado clínico de gangrena gasosa ou fasciíte necrosante
- Condição clínica predisponente à infecção anaeróbia (p. ex., após amnionite materna, tratos fistulosos, mordidas, infecção dentária, perfuração do intestino)

Pele e Tecidos Moles

Infecções cutâneas incluem úlceras infectadas, celulite (incluindo celulite necrosante sinérgica), piodermites, paroníquia, hidradenite supurativa, e uma variedade de locais de infecções secundárias. Tais locais incluem gastrostomia secundariamente infectada ou feridas no local de traqueostomia, sebáceas subcutâneas ou cistos de inclusão, eczema, psoríase, hera venenosa, dermatite atópica, eczema herpético, sarna ou kerion e feridas pós-cirúrgicas.

Infecções subcutâneas incluem abscessos, úlceras de decúbito, úlceras diabéticas infectadas (vascular ou tróficos), feridas de mordidas humanas e animais, celulite anaeróbica e gangrena gasosa, gangrena sinérgica bacteriana, gangrena de Fournier, cisto pilonidal infectado ou sinusite, e feridas de queimadura. Infecções dos tecidos moles por anaeróbios que ocorrem mais profundas são fasciíte necrosante celulite necrosante sinérgica e gangrena gasosa. Essas infecções podem envolver a fáscia e induzir miosite e mionecrose.

A cultura produz, frequentemente, isolados membros da "flora normal" da região da infecção. Além de flora oral e da pele, infecções por mordida humana, muitas vezes contêm espécies de *Eikenella* e mordidas de animais abrigam a *Pasteurella multocida*.

As infecções geralmente são polimicrobianas e algumas (p. ex., úlceras de decúbito, úlceras do pé diabético) muitas vezes são complicadas por osteomielite ou bacteremia. Infecções dos tecidos profundos como a celulite necrosante, fasciite e miosite muitas vezes envolvem espécies de *Clostridium*, *Streptococcus pyogenes*, ou uma flora polimicrobiana aeróbia e anaeróbia. Elas são frequentemente associadas ao gás nos tecidos e pus do tipo pútrido, com um aspecto cinza fino e têm uma elevada taxa de bacteremia e mortalidade. A gestão de infecção dos tecidos moles profundos inclui desbridamento cirúrgico, drenagem e manejo cirúrgico vigoroso.

Osteomielite e Artrite Séptica

Anaeróbios são notáveis na osteomielite dos ossos longos após o trauma e fratura, osteomielite relacionada com doença vascular periférica, úlceras de decúbito e osteomielite dos ossos cranianos e faciais. A maioria dessas infecções é polimicrobiana.

A osteomielite craniana e facial óssea geralmente é causada pela disseminação de uma fonte de tecido contíguo macio ou de seio, de orelha, ou infecção dental. Anaeróbios intestinais provenientes de úlceras de decúbito estão envolvidos na osteomielite pélvica. Osteomielite dos ossos longos e artrite séptica geralmente são causadas por propagação hemática, trauma ou pela presença de um dispositivo protético.

Os anaeróbios predominantes isolados são peptostreptococos e *P. acnes* (muitas vezes em infecção protética articular), grupo da *B. fragilis* e Fusobactérias (geralmente de origem hematogênica), e clostrídios (associado a trauma).

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de infecções por anaeróbios em algumas situações clínicas específicas (Tabela 305-3). A coleta apropriada de material para avaliação microbiológica (Tabela 305-4) é fundamental para um diagnóstico preciso.

Tabela 305-4

Aceitabilidade do espécime para cultura anaeróbia

ESPÉCIMES QUE NÃO DEVEM SER CULTIVADOS PARA ANAERÓBIOS
Esfregaços retais ou de fezes
Esfregaços nasofaríngeos ou da garganta
Amostras broncoscópicas ou de escarro
Urina de rotina ou cateterizada
Esfregaços vaginais ou cervicais
Material de feridas superficiais ou abscessos não recolhido corretamente para excluir a contaminação da superfície
Material de ferimentos abdominais, obviamente, contaminado com fezes, tais como uma fístula aberta
ESPÉCIMES APROPRIADOS PARA A CULTURA ANAERÓBIA
Todos os fluidos corporais normalmente estéreis que não a urina, como sangue, líquido pleural e das articulações
Urina obtida por aspiração suprapúbica da bexiga
Aspiração percutânea transtraqueal, punção pulmonar direta, escovação brônquica por cateter de duplo lúmen e lavagem broncoalveolar (ambos cultivados quantitativamente)
Fluido culdocentese obtido após descontaminação da vagina
Material obtido a partir de abscessos fechados
Material obtido a partir dos tratos sinusais ou feridas de drenagem

Tratamento Rx

Os princípios gerais do tratamento (Tabela 305-5) incluem a terapia antimicrobiana apropriada acoplada com a drenagem rápida, a descompressão do espaço fechado de infecções, o alívio de obstruções, e desbridamento cirúrgico. Os diversos anaeróbios clinicamente relevantes apresentam padrões de sensibilidade razoavelmente

previsíveis a agentes antimicrobianos (Tabela 305-6), mas a terapêutica deverá ser orientada pelos resultados de culturas e dos testes de sensibilidade antimicrobiana. A eficácia de oxigênio hiperbárico é não provada, mas a sua utilização em conjunto com outras medidas terapêuticas não está contraindicada.

Tabela 305-5

Princípios gerais da terapia por infecções anaeróbicas

Descompressão de espaços fechados
Desbridamento
Drenagem
Alívio das obstruções
Irrigação
Provisão de circulação adequada, quando possível
Remoção de corpos estranhos
Antimicrobianos
Atividade contra os patógenos ou patógeno mais provável: efeito mínimo na flora normal, dependente do local
Absorção, rota apropriada de administração (intravenoso, oral)
Penetração no local da infecção
Dosagem apropriada para os níveis nos tecidos locais, massa corporal do paciente, função renal e hepática
Duração para a condição apropriada
Teste de sensibilidade do isolado para orientar a terapia específica

Tabela 305-6

Modelos de sensibilidade antimicrobiana para bactérias anaeróbicas*

BACTÉRIAS	PENICILINAS	β-LACTAMASE†	CEFOXITINA	CEFOTETAN	CARBAPENEMOS, TIGECI- CLINA	MOXI-FLOXACINO	CLIN-DAMICINA	METRO-NIDAZOL
Bacteroi-des fragilis	−	+	+	+	+	+	V	+
Bacteroi-des thetaiotao-micron	−	+	V	V	+	V	V	+
Grupo de *B. fragilis*, outro	−	+	V	V	+	+	V	+
Espécies de *Prevotella*	V	+	+	+	+	+	+	+
Fusobacterium nucleatum	V	+	+	+	+	V	+	+
Fusobacterium necropho-rum	+	+	+	+	+	V	+	+
Espécies de *Porphyromonas*	+	+	+	+	+	+	+	+
Peptostreptococcus	+	+	+	+	+	+	+	V
Propioni-bacterium acnes	+	+	+	+	+	+	+	−
Veillonel-la	+	+	+	+	+	+	+	+
Actinômi-ces	+	+	+	+	+	+	+	−

+ = Suscetível; − = resistente; V = variável.

*Com base em uma variedade de estudos de suscetibilidade *in vitro*, a partir de diferentes laboratórios e utilizando diferentes técnicas.

†Inibidor da †β-Lactamase - combinação de β-lactama e – (p. ex., ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam).

Ao escolher antimicrobianos para o tratamento de infecções mistas, os seus espectros de aeróbio e anaeróbio antibacteriano e a sua disponibilidade na forma oral ou parenteral devem ser considerados. Alguns antimicrobianos têm um alcance limitado da atividade. Por exemplo, metronidazol é ativo apenas contra anaeróbios e, portanto, não pode ser administrado como um único agente para o tratamento de infecções mistas. Outros (*i. e.*, os carbapenêmicos, a tigeciclina) têm espectros gama de atividade contra aeróbios e anaeróbios.

Além de padrões de sensibilidade, outros fatores que influenciam a escolha da terapia antimicrobiana incluem as características farmacológicas dos medicamentos diversos, a sua toxicidade, seus efeitos sobre a flora normal e sua atividade bactericida. Embora a identificação dos organismos infecciosos e a sua suscetibilidade antimicrobiana possam ser necessários para a seleção da terapia ideal, o cenário clínico

e preparação de coloração de Gram da amostra pode indicar os tipos de anaeróbios presentes na infecção e a natureza do processo infeccioso.

Mesmo que a duração da terapia de infecções anaeróbicas seja geralmente maior do que para as infecções aeróbias e facultativas, a duração do tratamento deve ser individualizada, dependendo da resposta. Em alguns casos, o tratamento pode requerer de 6 a 8 semanas, mas a terapia pode ser abreviada com a drenagem cirúrgica adequada. Um agente entérico antigram-negativo é geralmente adicionado para tratar enterobactérias na gestão de infecções intra-abdominais.

Os agentes antimicrobianos disponíveis parenterais para a maioria das infecções são clindamicina, metronidazol, cloranfenicol, cefoxitina, uma penicilina (*i. e.*, ticarcilina, ampicilina, piperacilina) e um inibidor de β-lactamase (*i. e.*, o ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam), um carbapenêmico (ou seja, imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem), ou a tigeciclina.[1-4]

Um agente eficaz contra bacilos Gram-negativos entéricos (p. ex., um aminoglicósio, fluoroquinolona) ou uma cefalosporina antipseudomonas (p. ex., cefepima) é geralmente adicionado ao metronidazol e, ocasionalmente, cefoxitina, no tratamento de infecções intra-abdominais. A penicilina pode ser adicionada ao metronidazol para o tratamento de infecções intracranianas, pulmonares ou dentárias para cobrir os estreptococos microaerófilos e espécies de *Actinomyces*. A penicilina é adicionada à clindamicina para completar a sua cobertura contra espécies de *Peptostreptococcus* e outros organismos Gram-positivos anaeróbios. Para espécies de *Chlamydia* e *Mycoplasma*, a doxiciclina é adicionada para a maioria dos regimes que tratam de infecções pélvicas. Terapêutica oral é geralmente substituída para a terapia parentérica. Os agentes disponíveis para a terapia oral são a clindamicina, amoxicilina e clavulanato e metronidazol.

Grau A

1. Ott, S. R., Allewelt, M., Lorenz, J., et al. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection*. 2008; 36:23–30.
2. Goldstein, E. J., Citron, D. M., Merriam, C. V., et al. Infecção em cirurgia colorretal eletiva: análise bacteriológica de falhas em um estudo randomizado de profilaxia cefotetan vs. ertapenem. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009; 10:111–118.
3. Malangoni, M. A., Song, J., Herrington, J., et al. Estudo controlado randomizado de moxifloxacino em comparação com piperacilina-tazobactam e amoxicilina-clavulanato para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas. *Ann Surg*. 2006; 244:204–211.
4. Lucasti, C., Jasovich, A., Umeh, O., et al. Eficácia e tolerabilidade da doripenem IV contra meropenem em adultos com infecção intra-abdominal complicada: a estudo de fase III, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego de não inferioridade. *Clin Ther*. 2008; 30:868–883.

Leituras sugeridas

Dahlén, G., Ebenfelt, A. Necrobacillosis in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9:227–236. *Análise de uma doença infeciosa rara que responde ao metronidazol em combinação com penicilina ou amoxicilina.*

Lee, C. S., Lee, J. Evaluation of new gyrB-based real-time PCR system for the detection of B. fragilis as an indicator of human-specific fecal contamination. *J Microbiol Methods*. 2010; 82:311–318. *Um novo método para detecção rápida.*

Mazuski, J. E., Solomkin, J. S. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am*. 2009; 89:421–437. *Análise do diagnóstico e tratamento das infecções polimicrobianas intra-abdominais s.*

Sullivan, D. C., Chapman, S. W. Bacteria that masquerade as fungi: actinomycosis/nocardia. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:216–221. *Análise enfatizando a progressão crônica, formação de abscesso com faixas fistulosas e drenagem de seios.*

Takayanagi, N., Kagiyama, N., Ishiguro, T., et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration*. 2010; 80:98–105. *Enfatiza a importância das espécies anaeróbias, que são a causa mais comum de abscesso pulmonar adquirido na comunidade no Ocidente.*

Wick, E. C., Sears, C. L. *Bacteroides* spp. and diarrhea. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23:470–474. *O anaeróbio que leva à doença humana está emergindo como uma importante causa de diarreia.*

No Brasil

Um estudo avaliou 298 espécies de bactérias isoladas de 141 pacientes com pé diabético no Ceará, Brasil. Embora as principais bactérias isoladas tenham sido enterobactérias (83,7%) e *Staphyloccus aureus* (43,3%), os anaeróbios foram isolados em 17% das infecções.

Estudo do padrão de sensibilidade de agentes de infecções abdominais no Brasil verificou resistência à penicilina, à clindamicina e ao metronidazol em 57,7%, 28,2% e 9,9% dos anaeróbios, respectivamente.

Bibliografia

Carvalho, C. B., Neto, R. M., Aragão, L. P., Oliveira, M. M., Nogueira, M. B., Forti, A. C. Diabetic foot infection. Bacteriologic analysis of 141 patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004; 48(3):398–405.

dos Santos, S. G., de Carvalho, M. A., Serufo, J. C., Pinto-Silva, R. A., Albuquerque, W., Rosa, R. V., Pires Ade, F., Hahn, R. C., Hamdan, J. S., Nicoli, J. R., Farias Lde, M. Antimicrobial susceptibility of microorganisms recovered from intraabdominal infections at Belo Horizonte, Brazil. *Am J Infect Control*. 2004; 32(7):414–416.

Infecções por *neisseria meningitidis*

David S. Stephens

Definição

Neisseria meningitidis (meningococo) é a causa da meningite meningocócica epidêmica, meningococcemia, uma bacteriemia mais branda e, menos frequentemente, outras infecções focais.

Patógeno

N. meningitidis é uma β-proteobactéria aeróbica Gram-negativa e um membro da família *Neisseriaceae*, que também inclui a *Neisseria gonorrhoeae* (Capítulo 307), outro patógeno humano importante. O meningococo é um comensal comum do trato respiratório superior humano, mas pode também causar doença invasiva humana local e devastadora. Superfícies mucosas humanas, mais comumente a nasofaringe, são o único reservatório conhecido. Existem 13 sorogrupos conhecidos de *N. meningitidis,* com base em diferentes estruturas de polissacarídeos capsulares, mas apenas 6 sorogrupos (A, B, C, W-135, X e Y) causam a maioria das doenças meningocócicas invasivas (Fig. 306-1). Meningococos altamente patogênicos também são distinguidos por complexos clonais geneticamente definidos que podem surgir e se espalhar pelo mundo. Dissecar a base da doença meningocócica tem fornecido importantes lições científicas para o aparecimento de bactérias e patogênese, mecanismos de resistência a antibióticos, respostas imunes humanas inatas e adaptativas e estratégias de vacinação.

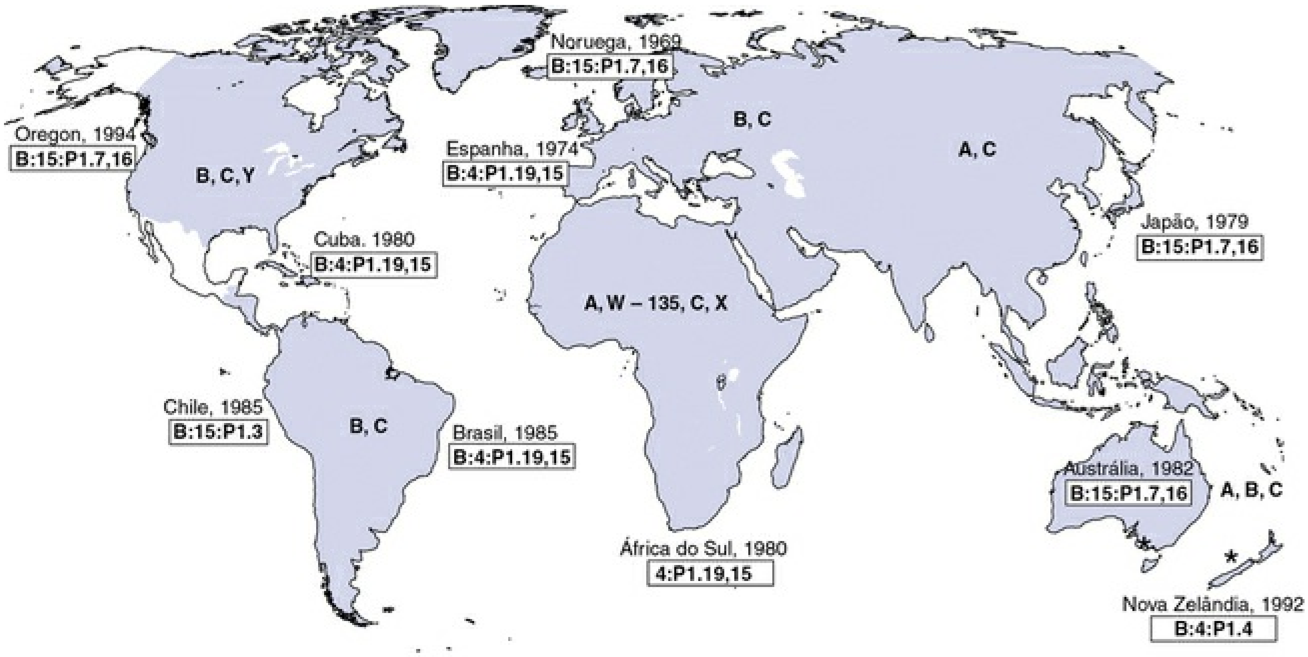

*Grupo B por sorotipo, modificado de Caugant, APMIS 1998; 106:505-525

FIGURA 306-1 Epidemiologia da doença meningocócica (principais sorogrupos que causam doenças e epidemias sorogrupo B). (Modificado de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Lancet. 2007;369:2196-2210.) *Meningite epidêmica, meningococcemia e* Neisseria meningitidis.

Epidemiologia

Por pelo menos 200 anos, *N. meningitidis* provocou mortes rápidas, deficiências e medos em diferentes populações humanas. Começando com as descrições iniciais de surtos em Genebra em 1805 e de New Bedford, Massachusetts, em 1806, o meningococo tem causado casos endêmicos, grupos de casos, epidemias e pandemias de meningite e septicemia. Cerca de 500.000 casos ocorrem anualmente no mundo. A maior carga da doença ocorre na África e em partes da Ásia, onde as taxas endêmicas da doença são de 5 a 10 por 100.000 habitantes. Especialmente na África Subsaariana, epidemias sazonais ocorrem anualmente, e as pandemias cíclicas têm ocorrido a cada 8 a 10 anos desde 1905. Durante as epidemias e pandemias cíclicas, a incidência pode subir para 1 por 1.000 habitantes durante semanas, antes que a frequência da doença diminua na área de surto imediato. Por exemplo, apesar de vacinas parcialmente eficazes, as estações de seca em Burkina Faso, localizada no cinturão da meningite Subsaariana, pode ser acompanhada por mais de 5.000 casos de meningite por semana (>680/100.000 habitantes), uma ocorrência quase anual no país. Epidemias meningocócicas em países em desenvolvimento causam despesas catastróficas, o que contribui para o ciclo de pobreza e, consequentemente, a desorganização das estruturas sociais.

A doença ainda é endêmica, com surtos focais nos Estados Unidos, Canadá, Europa, Japão, Austrália e outros países industrializados, com menor incidência global de 0,3 a 2 por 100.000 habitantes. A introdução e utilização generalizada das novas vacinas conjugadas meningocócicas na América do Norte, Austrália e Europa reduziram a incidência. Doença endêmica e surtos continuam a ocorrer na China, Europa Oriental, Rússia, América do Sul, Índia e Sudeste Asiático. Antes e durante a Segunda Guerra

Mundial, grandes surtos epidêmicos (principalmente devido ao sorogrupo A) afetou os Estados Unidos, Europa, Japão e Austrália. Após a guerra, estes surtos desapareceram, por razões que não são claras. A doença meningocócica tem a maior incidência em crianças menores de 4 anos e em adolescentes, mas em contextos endêmicos, metade dos casos ocorrem em adultos.

Fisiopatologia

N. meningitidis é transmitida entre seres humanos através do contato próximo através de grandes gotículas respiratórias. Colonização das superfícies mucosas das vias respiratórias superiores (p. ex., nasofaringe) por *N. meningitidis* é o primeiro passo no estabelecimento de um estado de portador humano e doença meningocócica invasiva. Aquisição de meningococos através do contato com secreções respiratórias ou saliva pode ser transitório, levar à colonização (estado de portador), ou resultar em doença invasiva. O tamanho do inóculo necessário para a transmissão é desconhecido. A doença meningocócica ocorre geralmente em 1 a 14 dias da aquisição. Raramente, meningococos são transmitidos sexualmente.

O contato inicial de meningococos com células epiteliais da mucosa é mediado por *pili* tipo IV. Estas estruturas proporcionam mobilidade para penetrar o muco e são as adesinas iniciais para as células epiteliais; os receptores de *pili* podem ser as cadeias de integrina α de domínio I ou, possivelmente, CD46. Meningococos procedem à proliferação na superfície de células epiteliais humanas não ciliadas, formando microcolônias pequenas no local de fixação, podem se difundir a partir de colônias por modificação pós-traducional de *pili* e migrar para as células adjacentes através da motilidade de “espasmos” mediados por *pili*. Os meningococos também se espalham a partir da nasofaringe para superfícies epiteliais adjacentes e podem raramente causar infecções locais, incluindo pneumonia, sinusite ou otite média. A adesão de meningococos próxima às células epiteliais hospedeiras resulta na formação de placas corticais de células epiteliais e conduz ao recrutamento de fatores, em última análise responsáveis pela formação e extensão de pseudópodos que podem envolver o meningococo. A associação meningocócica íntima com a célula epitelial é mediada pelas proteínas Opa e OPC de opacidade bacteriana com moléculas de adesão celular (CEACAMs) relacionadas com o antígeno CD66/carcinoembriônico e integrinas, respectivamente, na superfície da célula. No entanto, outros mediadores de células epiteliais meningocócicas incluem a meningite meningocócica adesina NadA e meningocócica lipo-oligossacarídea. A formação de saliências da membrana de células epiteliais de e pseudópodos deriva da organização dos complexos moleculares específicos que envolvem os ligantes ezrina e moesina, juntamente com o agrupamento de várias proteínas de membrana integral, incluindo CD44, molécula de adesão intracelular 1 e a polimerização da actina cortical. Estes eventos podem levar à internalização de *N. meningitidis* em células epiteliais (Fig. 306-2). Meningococos intracelulares residem dentro de um vacúolo membranoso e são capazes de translocação através das camadas epiteliais no prazo de 18 a 40 horas. Meningococos são capazes de replicação intracelular, devido, em parte, à cápsula protetora e capacidade do organismo

de adquirir ferro através de sistemas de transporte especializados.

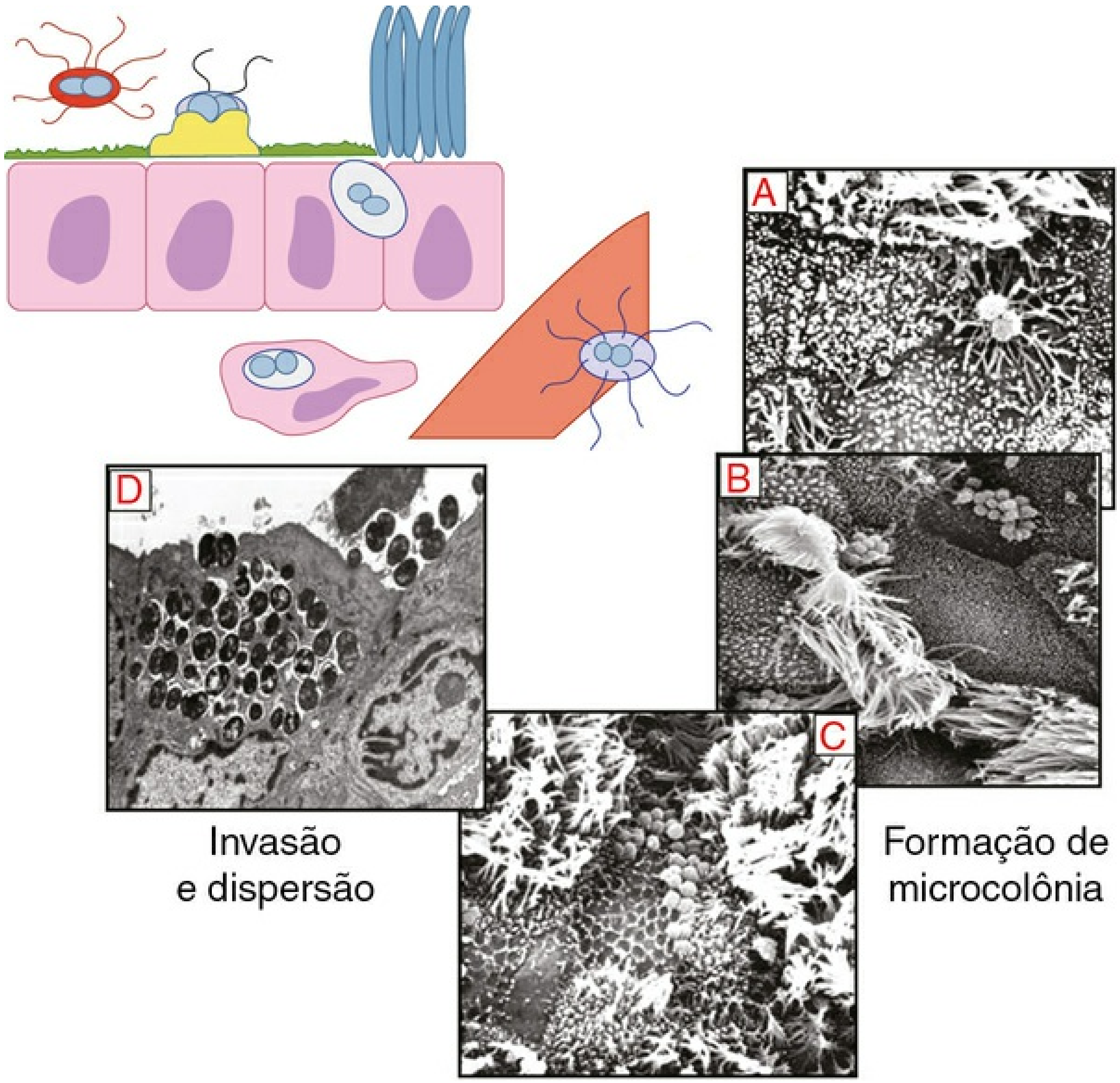

FIGURA 306-2 Passos no início da colonização e invasão meningocócica na nasofaringe humana. **A**, Adesão e introdução das microvilosidades celulares. **B,** Formação de microcolônias **C,** Formação da placa cortical e aderência próxima. **D,** Invasão celular epitelial humana. (Modificado de Stephens DS. Biologia e patogênese da evolutivamente bem-sucedida, bactéria humana obrigatória *Neisseria meningitidis. Vacina.* 2009;27S:B71-B77.)

Meningococos atravessam superfícies mucosas, entram na corrente sanguínea, e, em alguns indivíduos, produzem infecção sistêmica. Os danos à superfície da mucosa por coinfecção, secura (p. ex., umidade muito baixa), ou exposição à fumaça podem aumentar este risco de invasão. As interações moleculares observadas para as células epiteliais também ocorrem com células endoteliais, e meningococos podem translocar através da barreira hematoencefálica, possivelmente no plexo coroide ou por abertura de junções intercelulares, e proliferar no espaço subaracnoide, resultando na meningite. Na vasculatura e no líquido cefalorraquidiano (LCR), altos níveis de bactérias se multiplicam, levando a uma intensa resposta inflamatória, com aumentos acentuados nas concentrações de fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucinas (IL-1 β, IL-6, IL-8 e IL-10), as diferentes quimiocinas e outros mediadores inflamatórios.

Resistência à lise mediada pelo complemento e fagocitose é decorrente da expressão da cápsula e lipo-oligossacarídeo. Endotoxina meningocócica liberada através de vesículas de membrana desempenha um papel importante nos eventos inflamatórios de meningococcemia e meningite meningocócica. Lipídio meningocócico A é responsável por grande parte da atividade biológica e toxicidade de endotoxina meningocócica. O receptor tipo Toll 4 (TLR4) é fundamental para a resposta imunológica a endotoxinas bacterianas, e endotoxina meningocócica não é exceção. A ativação do TLR4 por endotoxina requer associação à proteína acessória MD-2, uma proteína *N* -glicosilada de 19 a 27-kD, expressa tanto na forma solúvel quanto ligada à membrana. A ligação de endotoxinas à MD-2, em associação a TLR4 leva à dimerização ou oligomerização de dois ou mais TLR4s, consequente ativação celular e de citocinas e liberação de quimiocina.

Em contraste, um portador da *N. meningitidis* assintomático é encontrado em 8% a 25% dos indivíduos saudáveis. O estado de portador é determinado pela idade, contato pessoal íntimo, conglomerados (p. ex., bares, dormitórios), e vacinação ou intervenções de quimioprofilaxia na comunidade. Taxas variáveis do estado de portador foram relatadas, mesmo durante epidemias. O estado portador meningocócico é um processo dinâmico, é menos comum em crianças do que em adultos (< 3%; *N. lactamica* predomina), é mais elevada em adolescentes (7% a 37%), e aumenta em populações fechadas (p. ex., os recrutas militares, peregrinos hajj). Taxas tão elevadas quanto 36% a 71% têm sido relatadas em recrutas militares. Os danos para o trato respiratório superior por coinfecções (p. ex., micoplasma, gripe, outras infecções virais respiratórias), tabagismo, umidade muito baixa, superfícies mucosas secas e trauma induzido pela poeira predispõe tanto para o estado de portador quanto para a doença meningocócica. O estado de portador tem sido associado ao *status* de secretor dos antígenos de grupos sanguíneos ABO de glicoproteína, que são solúveis em água, e à sua origem étnica. Em um grande estudo no Reino Unido, o comportamento social (p. ex., a frequência em bares ou clubes, o beijo íntimo, tabagismo ou exposição ao fumo passivo) foi altamente associado ao risco de ser um portador meningocócico. O estado pode durar dias, semanas ou meses e é um evento imunizante que leva à imunidade protetora contra o organismo.

A ausência de anticorpos bactericidas de proteção é o fator mais importante predisponente para a doença meningocócica sistêmica, mas polimorfismos genéticos e outros cofatores de acolhimento podem contribuir para a doença e a gravidade da doença. O desaparecimento de anticorpos maternos protetores aumenta o risco em lactentes e crianças jovens. Deficiências congênitas e adquiridas de anticorpos também aumentam o risco. Opsonização e função fagocítica são importantes mecanismos de defesa do hospedeiro, como mostrado pela redução da doença após a imunização com a vacina polissacarídica em indivíduos com deficiências do complemento. A meningococcemia, rapidamente progressiva, fatal, pode surgir em pacientes sem a properdina, e não há um aumento do risco de infecções recorrentes do meningococo naqueles com defeitos na via do complemento do terminal (C5–C9).

Polimorfismos em genes que codificam o Fc γ-receptor II (CD32), Fc γ-receptor III (CD16), manose-lectina, e TLR4 têm sido associados a maior risco. Lectina ligante de

manose é uma opsonina plasmática que inicia a ativação do complemento; polimorfismos específicos no gene são identificados com maior frequência em crianças com doença meningocócica do que nos controles. Concentrações do inibidor-1 do ativador de plasminogênio parecem afetar a gravidade e a mortalidade da sepse meningocócica, sugerindo que a fibrinólise deficiente é um fator importante na sua fisiopatologia. A doença meningocócica é ocasionalmente ligada a distúrbios imunossupressores como síndrome nefrótica, hipogamaglobulinemia congênita ou adquirida, esplenectomia e HIV/AIDS (risco de cerca de 10 vezes maior que doença esporádica). No entanto, não houve aumento documentado em surtos epidêmicos da doença meningocócica em países com altas taxas de infecção pelo HIV.

Meningococos podem multiplicar-se rapidamente no compartimento vascular, com um tempo de duplicação estimado de 30 a 45 minutos, em alguns pacientes, ou no LCR. A liberação de níveis elevados de mediadores inflamatórios, tais como endotoxina na circulação ou o LCR desencadeia uma liberação exagerada de quimiocinas, citocinas, bradicinina e óxido nítrico. Ocorrem, portanto, dilatação vascular, hipovolemia, derrame capilar e uma redução acentuada na função do miocárdio. Em uma fase posterior, a significativa ativação do complemento contribui para a função de barreira endotelial alterada e de relaxamento dos músculos lisos na parede do vaso através da geração de níveis elevados de anafilatoxinas (C3a e C5a). A síndrome do derrame capilar resulta em um fluxo aumentado de albumina e água através da parede capilar alterada para o espaço extravascular. Um paciente com meningococcemia fulminante acumula uma grande quantidade de líquido no espaço extravascular. O colapso circulatório e disfunção de múltiplos órgãos são as principais causas de morte devido à meningococcemia. Na meningite, a morbidade e a morte são predominantemente devido ao edema cerebral.

Desvendar os mecanismos patogênicos deste devastador, evolutivamente bem-sucedido, patógeno exclusivamente humano tem significado para outras novas vacinas dirigidas a patógenos da mucosa e adjuvantes de vacinas, bem como para a compreensão da sepse humana e da concepção de antagonistas de sepse.

Manifestações clínicas

O meningococo causa meningite (aproximadamente 50% dos casos); septicemia (meningococcemia) ou, menos comumente, uma pneumonia leve com bacteriemia, e muito menos frequentemente (<5% dos casos), artrite séptica, pericardite, bacteremia crônica ou conjuntivite. Muito raramente, o meningococo pode causar uretrite. Em surtos de doenças endêmicas e epidêmicas, lesões cutâneas hemorrágicas (petéquias, púrpura, Fig. 306-3) estão presentes em 28% a 77% dos pacientes com doença meningocócica invasiva na admissão; essas lesões podem ser difíceis de serem visualizadas em pacientes com pele escura. Lesões hemorrágicas por vezes ocorrem nas membranas mucosas e esclerótica, mas são especialmente predominantes nos membros. Petéquias da meningococcemia são geralmente maiores e mais azuis que as petéquias milimétricas causadas por vasculite, trombocitopenia leucocitoclástica induzida por outras infecções ou fármacos, vômitos ou tosse. Uma erupção macular sem branqueamento também pode ser uma manifestação de bacteremia meningocócica. Equimoses em evolução ou púrpura

(diâmetro> 10 mm) são observadas principalmente em pacientes com meningococcemia e coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178), mas elas podem não aparecer nas primeiras 12 horas da doença. Além de vasculite, outros diagnósticos diferenciais de meningococcemia incluem febre maculosa e infecções por enterovírus.

FIGURA 306-3 Manifestações clínicas da doença meningocócica. Erupções maculares e petequiais
A e **B,** de bacteremia meningocócica. **C,** Sepse meningocócica fulminante com equimoses. **D,** Necrose digital de sepse meningococcemia. **E,** Glândulas suprarrenais hemorrágicas na sepse meningocócica fulminante. (Modificado de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007; 369:2196-2210.)

A meningite é a apresentação clínica mais comum da doença meningocócica invasiva. Febre, cefaleia e *rash* com meningismo e alterações do estado mental são os traços característicos. No entanto, a erupção pode estar ausente, e a apresentação pode assemelhar-se a meningite pneumocócica ou bacteriana de outras causas, meningite viral, ou em estágio inicial de encefalite. Pneumonia bacteriêmica meningocócica tem sido associada mais frequentemente ao sorogrupo Y e é mais comum em adolescentes, adultos e especialmente adultos mais velhos (cerca de um terço dos casos ocorre em indivíduos com idade superior a 65 anos). Pericardite séptica isolada ou artrite séptica também pode ser uma apresentação, e uma poliartrite autoimune ou mediada por anticorpos pode ser vista na fase de recuperação após a doença meningocócica invasiva. Meningococcemia crônica pode apresentar febre baixa e uma artrite poliarticular que pode ser confundida com artrite reumatoide.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico de meningite meningocócica baseia-se no reconhecimento de erupção cutânea, febre, sinais meníngeos e alteração do estado mental e é confirmada por pleocitose do LCR; reação em cadeia com coloração de Gram e/ou da polimerase (PCR) de LCR, com ou sem crescimento em cultura; ou cultura de sangue ou lesões da pele. O diagnóstico clínico inicial de meningococcemia é um desafio porque uma erupção cutânea, sinais meníngeos e febre alta podem não estar presentes. Hemoculturas são diagnósticas, mas o curso pode ser bastante fulminante (< 24 horas), e as fases iniciais da doença podem imitar infecções virais, tais como a *influenza*. Assim, pode ser difícil identificar e tratar a doença rapidamente. Os sintomas gerais de sepse (náuseas e vômitos, sonolência, irritabilidade, dores nas pernas, mãos e pés frios, cor da pele anormal) estão presentes. No entanto, estes sintomas (em contraste com febre e erupção cutânea) não são suscetíveis de serem marcadores específicos. Pais e familiares devem ser orientados a despir e inspecionar uma criança febril, adolescente, ou adulto jovem com uma erupção, e os médicos e outros prestadores de cuidados de saúde devem estar atentos às preocupações dos pais ou parentes sobre a piora abrupta ou rápida de um paciente.

A RCP é cada vez mais utilizada para o diagnóstico de meningite meningocócica, incluindo soro agrupamento e tipagem genômica. A melhora na detecção de antígenos e ácidos nucleicos estão levando à melhor vigilância da doença meningocócica e epidemiologia molecular. Amostras de biópsia da derme mostram que meningococos estão presentes e em torno das células microvasculares endoteliais. Meningococos dessas lesões podem ser cultivados até 12 horas após o tratamento antibiótico eficaz ser iniciado. Em dois estudos, a sensibilidade da cultura e coloração de Gram da aspiração e de biópsia da lesão da pele foi de 62% e 56%, respectivamente.

Tratamento

A administração precoce de antibióticos é mais importante, pois os antibióticos eficazes imediatamente interrompem o crescimento de *N. meningitidis*. A ceftriaxona, cefotaxima e penicilina são todos antibióticos eficazes, como são o meropenem e cloranfenicol. Fluoroquinolonas têm excelente atividade *in vitro*, mas a experiência clínica é limitada, e recentemente tem surgido a resistência meningocócica às quinolonas. Meningococos no LCR são mortos no prazo de 3 a 4 horas após o tratamento por via intravenosa com uma dose adequada de uma cefalosporina de terceira geração ou penicilina, e concentrações de endotoxina no plasma caem em 50% em 2 horas. As concentrações de citocinas-chave e quimiocinas caem em paralelo. O tratamento com antibióticos não induz uma grande liberação de endotoxina meningocócica ou leva a um aumento da resposta inflamatória.

O tratamento antibiótico pré-hospitalar é preconizado se houver suspeita da doença. Um dos objetivos é reduzir a taxa de letalidade dos pacientes com sepse meningocócica fulminante ou meningite com o rápido aumento das concentrações de meningococos e mediadores inflamatórios na circulação ou LCR. Se o tratamento antibiótico for iniciado antes da admissão, a ceftriaxona ou outro antibiótico eficaz

deve ser injetado por via intravenosa ou intramuscular. Durante as epidemias nos países em desenvolvimento, uma única dose de ceftriaxona ou cloranfenicol de ação prolongada pode ser suficiente para pacientes com meningite, [1] e este tratamento simples tem salvado milhares de vidas. Embora a sensibilidade de meningococos à penicilina seja decrescente em todo o mundo devido a uma afinidade reduzida para a proteína 2 ligante à penicilina, a resistência à penicilina de alto nível continua a ser rara. A ceftriaxona e cefotaxima podem atingir concentrações de 45 a 8.750 vezes mais elevadas no LCR do que as concentrações inibitórias mínimas para meningococos.

Aos pacientes com suspeita de meningite bacteriana de causa desconhecida é frequentemente administrado ceftriaxona ou cefotaxima, muitas vezes combinados com vancomicina, até que o agente causador seja identificado. Quando a *N. meningitidis* é identificada, o tratamento antibiótico pode ser continuado com uma cefalosporina de terceira geração ou somente penicilina. Tradicionalmente, os pacientes foram tratados durante 7 dias, mas o tratamento intravenoso de 3 ou 4 dias pode levar à cura sem recidivas.

O reconhecimento dos diferentes processos fisiopatológicos associados a meningite meningocócica (que causa a morte e morbidade predominantemente por edema cerebral) e choque séptico meningocócico (que causa a morte e morbidade predominantemente por hipovolemia, extravasamento capilar, disfunção miocárdica e insuficiência de múltiplos órgãos) tem levado à melhora das estratégias de gestão para estas duas formas diferentes da doença. O tratamento precoce e agressivo de choque através do uso de expansão de volume, monitoração de cuidados intensivos e suporte inotrópico pode reduzir as taxas de mortalidade de sepse meningocócica de mais de 30% para 5% a 10%. Na meningococemia com hipotensão, o objetivo principal é aumentar o volume de sangue circulante por meio de tratamento de fluidos agressivos. Ambos os coloides e cristaloides (solução salina 0,9%) podem ser usados. Aos adultos é administrada salina começando com 1 L infundido por via intravenosa durante 15 a 20 minutos, seguido por vários litros, a uma taxa reduzida. Alguns pacientes necessitam de duas a três vezes o seu próprio volume de sangue durante as primeiras 24 horas. O volume total necessário por 24 horas é determinado pela resposta ao tratamento - perfusão tecidual, pressão arterial, débito urinário e evidência de sobrecarga de volume intravascular. O tratamento de volume pode ser combinado com um vasopressor, tais como a dopamina, a norepinefrina, epinefrina, ou dobutamina. O tratamento de fluido pode ser complicado em pacientes com função renal diminuída. Eles podem precisar de diálise ou hemofiltração para compensar a insuficiência renal e para reduzir o edema substancial que se acumula.

Aos pacientes com meningite ou meningococemia leve deve ser administrado suplemento do volume perdido antes da admissão, além da quantidade diária normal de líquidos. O tratamento com volume excessivo em pacientes com meningite pode induzir ao edema cerebral fatal e herniação. O tratamento do aumento da pressão intracraniana (soluções hiperosmolares, diuréticos, ventilação mecânica), convulsões e hiponatremia é indicado.

Tratamento anticoagulante em pacientes com meningococemia e coagulação

intravascular disseminada não foi comprovado como tratamento eficaz. Um estudo de fase III de proteína C ativada recombinante em crianças com sepse de todas as causas, incluindo a meningococemia, foi interrompido porque nenhum benefício foi observado. [2] A administração de proteína C ativada é associada a um aumento do risco de hemorragia cerebral. O uso de ativador de plasminogênio de tecido humano recombinante não parece benéfico. Ensaios clínicos randomizados controlados com soro hiperimune, anticorpos, a proteína recombinante bactericida ou proteína de aumento da permeabilidade projetadas para inativar a endotoxina da *N. meningitidis* não demonstraram melhora na sobrevida. O bloqueio de outros mediadores inflamatórios específicos não foi adequadamente testado em choque séptico de origem meningocócica.

Os pacientes com septicemia meningocócica fulminante podem desenvolver hemorragia adrenal (Waterhouse-Friderichsen). A concentração de corticotropina é maior, a concentração de cortisol é menor, e a relação de corticotropina para cortisol é maior em pacientes com choque meningocócico fatal do que nos sobreviventes. Aos adultos com choque séptico e sinais de função adrenal alterada são administradas baixas doses de esteroides. [3] Embora o benefício não tenha sido documentado em crianças, muitos especialistas em cuidados intensivos usam doses de reposição de hidrocortisona em crianças com choque causado por *N. meningitidis*.

Plasmaférese, troca de sangue e oxigenação por membrana extracorpórea têm sido utilizados em pacientes com meningococcemia; no entanto, nenhum estudo controlado tem sido feito para avaliar os resultados. Plasmaférese e troca de sangue parecem ter pouco efeito aditivo na depuração endógena de endotoxina e citocinas circulantes. Oxigenação por membrana extracorpórea tem sido utilizada em vários centros, com melhores resultados em crianças com insuficiência pulmonar aguda do que naquelas com choque séptico refratário. O uso de insulina para controlar hiperglicemia leve em adultos críticos não tem mostrado benefícios (Capítulo 108).

Doses farmacológicas de dexametasona demonstraram reduzir a morbidade na meningite pneumocócica e *Haemophilus influenzae b*. [4] O uso de dexametasona para reduzir a mortalidade causada por edema cerebral ou para evitar sequelas como surdez em pacientes com meningite meningocócica continua sem comprovação com base em ensaios clínicos randomizados, mas grandes estudos não foram realizados, e seu uso no início de suspeita de meningite bacteriana deve ser considerado.

Prevenção

Quimioprofilaxia para eliminar o estado de portador meningocócico é recomendada para contatos próximos dos doentes para evitar a transmissão e a doença (Tabela 306-1). A ocorrência da doença meningocócica nos contatos domésticos é de aproximadamente 100 vezes mais elevada do que na população geral. A quimioprofilaxia pode ser útil para controlar surtos localizados em escolas residenciais e quartéis, mas geralmente não é recomendada para o controle de epidemias de grandes dimensões (discussão sobre vacinas, mais adiante). Tanto a rifampicina quanto a ceftriaxona, a azitromicina e as

quinolonas (porém não a penicilina), têm a capacidade de erradicar meningococos na nasofaringe. A maioria dos meningococos é agora resistente às sulfonamidas; resistência à rifampicina pode se desenvolver rapidamente, e tem ocorrido a resistência de meningococos a quinolonas.

Tabela 306-1

Quimioprofilaxia contra a doença menincogógica*

MEDICAÇÃO	FAIXA ETÁRIA	DOSAGEM	DURAÇÃO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Rifampicina†	Crianças <1 mês de idade	5 mg/kg peso corporal a cada 12 horas	2 dias, oral
	Crianças ≥1 mês de idade	10 mg/kg peso corporal a cada 12 horas	2 dias, oral
	Adultos	600 mg a cada 12h	2 dias, oral
Azitromicina	<15 anos >15 anos	10 mg/kg peso corporal 500 mg	Dose única oral Dose única oral
Ceftriaxona	<15 anos >15 anos	125 mg 250 mg	Dose única IM Dose única IM
Ciprofloxacino‡	Adultos	500 mg	Dose única oral

IM = intramuscular.

*Modificado do guia publicado pelo Centers for Disease Control and Prevention.

†Não recomendado para gestantes; teratogênico em animas de laboratório. Como a confiabilidade dos anticoncepcionais orais pode ser afetada pela terapia de rifampicina, considerar medidas contraceptivas alternativas enquanto a rifampicina está sendo administrada. Secreções (p. ex., lágrimas) podem ser coradas de vermelho.

‡Normalmente não é recomendada para pessoas com menos de 18 anos ou para gestantes ou em lactação porque provoca danos na cartilagem em animais de laboratório imaturos, no entanto, pode ser considerada para quimioprofilaxia em crianças quando nenhuma alternativa aceitável está disponível. Observar que a resistência dos meningococos às quinolonas tem sido relatada nos Estados Unidos, Índia e outros locais.

Prevenção através da vacinação é a melhor opção para o controle a longo prazo da doença meningocócica. Vacinas de polissacarídeo capsular com o intuito de diminuir a doença meningocócica dos sorogrupos A, C, Y e W-135 foram introduzidas nas décadas de 1970 e 1980. Essas vacinas são seguras, com leves eventos adversos locais; elas são eficazes (>85%) em crianças com mais de 2 anos e adultos, mas são menos imunogênicas em crianças menores. A imunidade para as vacinas de polissacarídeos é limitada a 3 a 5 anos de proteção, e a hiporresponsividade imunológica é induzida por doses repetidas do polissacarídeo. Vacinas polissacarídicas meningocócicas não induzem memória imunológica e têm pouco ou nenhum efeito na nasofaringe. Embora estas vacinas tenham sido extensivamente usadas para controlar epidemias da meningite no cinturão africano, elas geralmente são implantadas demasiado tarde no decurso de um surto para conseguir o efeito máximo. Não há evidência de que a utilização generalizada de vacinas polissacarídicas tenha reduzido a frequência de epidemias na África.

Um grande avanço na última década tem sido o desenvolvimento de vacinas meningocócicas conjugadas de polissacarídeo-proteína e a sua introdução no Reino Unido, outras partes da Europa, Canadá, Austrália e Estados Unidos.[5] Estas vacinas são

seguras e imunogênicas em crianças pequenas, induzem memória imunológica, e podem diminuir incidência de portadores de meningococos. No Reino Unido, a introdução da vacina meningocócica C conjugada, em 2000, a todas as crianças e adultos jovens reduziu consideravelmente a taxa da doença de sorogrupo C (90% de eficácia da vacina em 3 anos, para pacientes com idade entre 11 a 18 anos). Um efeito principal protetor da vacina C conjugada é mediado através da imunidade de rebanho. Taxas de portadores do sorogrupo C e doença em indivíduos não vacinados foram reduzidas em mais de 50%. Vacinas meningocócicas conjugadas de polissacarídeo-proteína de sorogrupos A, C, Y e W-135 foram introduzidas para adolescentes nos Estados Unidos em 2005 e estendidas para crianças de 2 a 10 anos com risco aumentado para a doença meningocócica. Além das crianças e adolescentes, as populações que deveriam se beneficiar das novas vacinas conjugadas são recrutas militares, portadores de deficiências de imunoglobulinas ou de complementos (herdadas ou deficiências crônicas, tais como C3, properdina, fator D, ou componentes do complemento em atraso), asplenia anatômica ou funcional, microbiologistas que são rotineiramente expostos a isolados de *N. meningitidis*, e as pessoas que viajam ou residem em países onde há epidemia de *N. meningitidis.* O desenvolvimento de vacinas adicionais meningocócicas conjugadas é uma grande promessa para o controle da doença meningocócica em áreas altamente endêmicas e epidêmicas (p. ex., África Subsaariana), onde epidemias dos sorogrupos A, C e W-135 continuam a ocorrer. Além disso, surtos do sorogrupo X têm surgido recentemente na África.

O desenvolvimento de vacinas para *N. meningitidis* do sorogrupo B permanece um desafio. O sorogrupo B tem causado surtos prolongados, como os vistos nas últimas duas décadas no noroeste do Pacífico (Oregon, partes de Washington), Brasil, Noruega e Nova Zelândia. A cápsula do sorogrupo B tem uma estrutura idêntica às estruturas polissiálicas expressas em tecido neural fetal e não induz uma resposta protetora bactericida da imunoglobulina G. Assim, as estratégias estão focadas em antígenos não capsulares, tais como proteínas e vesículas de membrana externa e lipo-oligossacárides. A diversidade das principais estruturas da membrana externa de meningococos tem limitado estas abordagens, mas o sucesso no controle de epidemias do sorogrupo B que são de cepa específica (p. ex., na Nova Zelândia), a identificação de novas proteínas conservadas de superfície para utilização em vacinas de combinação, e a descoberta de novos epítopos de cápsula específica do grupo B são caminhos para novas vacinas para prevenir a doença meningocócica do sorogrupo B.

Prognóstico

Historicamente, a mortalidade da doença meningocócica sistêmica não tratada era de 70% a 90%. Apesar dos antibióticos altamente eficazes e cuidados de suporte agressivo, a mortalidade de doença meningocócica invasiva permanece em cerca de 10%. A falta de reconhecimento precoce da doença e a rápida evolução, especialmente na meningococcemia, continuam a ser os desafios mais significativos. A chance de sobreviver ao choque está diretamente correlacionada com as concentrações plasmáticas de endotoxina, e metade dos pacientes não sobreviventes em choque morre nas

primeiras 12 horas de internação.

A morbidade inclui perda de membros (amputação única, 2%; amputações múltiplas, 1%), perda de audição (≈9%), e incapacidade neurológica a longo prazo significativa (>2%), incluindo disfunção cognitiva, deficiência visual, dificuldades de aprendizagem, atrasos de desenvolvimento, déficits motores, convulsões e alterações comportamentais. Se os pais e profissionais de saúde reconhecem a importância de febre e cefaleia com uma erupção que não desaparece à digitopressão e procuram tratamento precoce, a morbidade e mortalidade podem ser reduzidas com o tratamento antibiótico pré-hospitalar, transporte rápido para instalações médicas e estabilização em uma unidade de terapia intensiva. A prevenção da doença meningocócica com novas vacinas e estratégias de vacina continua a ser o principal objetivo em todo o mundo.

Grau A

1. Nathan, N., Borel, T., Djibo, A., et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non- inferiority study. *Lancet*. 2005; 366:308–313.
2. Nadel, S., Goldstein, B., Williams, M. D., et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:836–843.
3. Annane, D., Sébille, V., Charpentier, C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fluorocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862–871.
4. de Gans, J., van de Beek, D. European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002; 347:1549–1556.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60:72–76.

Leituras sugeridas

Brouwer, M. C., Read, R. C., van de Beek, D. Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:262–274. *Existe uma associação clara.*

Bryant, C. E., Spring, D. R., Gangloff, M., et al. The molecular basis of the host response to lipopolysaccharide. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8:9. *Revisão de endotoxinas e interações com o hospedeiro.*

CDC. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis*—Minnesota and North Dakota, 2007-2008. *MMWR*. 2008; 57:173–175. *Emergência de resistência às quinolonas, pelo meningococos.*

Chamot-Rooke, J., Mikaty, G., Malosse, C., et al. Posttranslational modification of pili upon cell contact triggers *N. meningitidis* dissemination. *Science*. 2011; 331:778–782. *Mecanismos moleculares de colonização e disseminação.*

Harrison, L. H. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:S37–S44. *Revisão da epidemiologia e de como as vacinas a estão alterando.*

Tan, L. K., Carlone, G. M., Borrow, R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010; 362:1511–1520. *Revisão.*

Virji, M. Pathogenic neisseriae: surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7:274–286. *Modulação da superfície celular e estabelecimento de nichos como desafios para o desenvolvimento de vacina para Neisseria.*

No Brasil

No Brasil, a doença meningocócica ocorre de forma endêmica, com casos esporádicos durante o ano todo, principalmente no inverno, com surtos e epidemias periódicos. As maiores epidemias no país ocorreram na década de 1970, devido aos sorogrupos A e C. Durante a década de 1980, o sorogrupo B passou a ser o mais frequente, com epidemia ocorrendo em 1988. O sorogrupo C constitui o segundo mais frequente, tendo sido responsável por alguns surtos, motivando vacinação em massa de crianças e adultos, como ocorreu em 1995. Até a primeira metade da década de 1990, a incidência média desta doença variou de 1 a 6 casos/100.000 habitantes entre as cinco macrorregiões do país, e desde então apresenta tendência de queda. No período 2000-2005, 23.204 casos foram notificados no Brasil - seis surtos de doença meningocócica, um pelo sorogrupo B e os demais pelo sorogrupo C, que constituem atualmente os principais sorogrupos circulantes.

No Brasil, a vacina conjugada contra meningococo C tem sido utilizada nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para subgrupos especiais desde 2003. A partir de novembro de 2010, a vacina antimeningocócica conjugada C está disponível na rede pública. Ela deve ser administrada em duas doses aos 3 e 5 meses de idade, com intervalo entre as doses de 60 dias, e mínimo de 30 dias. O reforço é recomendado preferencialmente entre 12 e 15 meses de idade, conforme preconiza o calendário básico de vacinação da criança do Ministério da Saúde. Para jovens e adultos, ela está disponível nos CRIEs para aqueles que tenham doenças ou condições de base que impliquem em um maior risco de doença meningocócica: asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; imunodeficiências congênitas da imunidade humoral, particularmente do complemento e de lectina fixadora de manose; pessoas menores de 13 anos com HIV/AIDS; implante de cóclea; doenças de depósito.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Indicações para uso dos imunobiológicos especiais nos Centros de Referência – CRIE. Disponível em portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/crie_indicacoes_271106.pdf. Acessado em 10/01/2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso /6. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 320 p. – (Série B. Textos Básicos de Saúde) ISBN 85-334-1222-3. Disponível em http://portal.saude.gov.br. Acessado em 10/01/2013.

Infecções por *neisseria gonorrhoeae*

Matthew R. Golden and H. Hunter Handsfield

Definição

A *Neisseria gonorrhoeae* é um organismo transmitido por via sexual cuja infecção primária se estabelece no epitélio colunar das superfícies mucosas, causando uretrite em homens e endocervicite e uretrite em mulheres. Outros locais de infecção primária incluem o reto, a faringe e a conjuntiva, e a vulvovaginite, que pode ocorrer em meninas pré-púberes. A complicação mais comum da infecção gonocócica é a doença inflamatória pélvica (DIP), que pode levar à infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Outras complicações muito menos comuns são: epididimite, uretrite posterior, estreitamento uretral, abscesso da glândula de Bartholin e peri-hepatite. Pode ocorrer bacteremia com o aparecimento das lesões cutâneas características, artrite e, raramente, endocardite ou meningite. A conjuntivite neonatal (*ophtalmia neonatorum*) antigamente era uma causa comum de cegueira. Considera-se que as infecções gonocócicas também aumentam o risco de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) de pessoas duplamente infectadas com HIV e *N. gonorrhoeae* e de infecção pelo HIV entre as pessoas com gonorreia que são expostas ao HIV.

O Patógeno

O envelope gonocócico é semelhante, na sua estrutura básica, ao de outras bactérias Gram-negativas e é composto de uma membrana citoplasmática interna, uma parede celular de peptidoglicano entre membranas, e uma membrana externa. A membrana externa contém vários componentes de superfície que desempenham um papel central na interação do organismo com o hospedeiro e em sua patogenicidade. O Pili, que são projeções como cabelos, também referidas como *fímbrias*, é composto por várias subunidades de proteínas diferentes e, juntamente com outras adesinas da membrana externa (proteínas relacionadas à opacidade), facilitam na fixação e na invasão de células hospedeiras. Os gonococos variam a composição de tais proteínas e lipo-oligossacarídeos de superfície ao longo do tempo, permitindo que o organismo engane as defesas do hospedeiro. Esta variação também tem sido um obstáculo ao desenvolvimento de vacinas bem-sucedidas.

Epidemiologia

A gonorreia é a segunda doença infecciosa mais comumente relatada nos Estados

Unidos, com 336.742 casos notificados ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC) em 2008. A incidência de gonorreia nos Estados Unidos em 2008 foi de 111,6 por 100.000 habitantes, embora este número, que é baseado nas notificações para os departamentos de saúde dos Estados Unidos, seja, certamente, subestimado. A incidência global de gonorreia nos Estados Unidos tem sido relativamente estável por mais de uma década, e as taxas atuais são mais de 70% inferiores à incidência observada em meados dos anos 1970. A prevalência da gonorreia varia muito, dependendo da população testada. O estudo da Ad Health testou uma amostra representativa em jovens dos Estados Unidos de 18 a 26 anos de idade em 2001 e 2002 e constatou que 0,43% foram infectados, com grandes variações geográficas e entre grupos populacionais. Entre as mulheres de 15 a 24 anos testadas para gonorreia em clínicas de planejamento familiar em 43 estados e territórios dos Estados Unidos em 2008, a prevalência global de gonorreia foi de 0,9%, mas variou de 0 a 3,8%. Em comparação, no estudo da Ad Health, a prevalência de infecção por clamídia foi de 4,19%, e entre mulheres de 15 a 24 anos de idade testadas em clínicas de planejamento familiar nos Estados Unidos em 2008, foi de 7,4% (variação, 3,1 a 15%).

Como praticamente em todas as outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs; Capítulo 293), as taxas de gonorreia variam com a idade, localização geográfica, orientação sexual e raça ou etnia. Nos Estados Unidos, a taxa de infecção relatada é mais alta entre jovens de 15 a 24 anos de idade, e as taxas no Sul são mais de duas vezes do que aquelas observadas no Oeste e Nordeste. No entanto, as disparidades mais gritantes são vistas quando se comparam as taxas de infecção entre os diferentes grupos étnicos e raciais e ao comparar os heterossexuais, para homens que fazem sexo com homens (HSH).

Taxas de gonorreia entre afro-americanos dos Estados Unidos são mais de 20 vezes maior do que entre os brancos não hispânicos, e as taxas entre os índios americanos/nativos do Alasca e hispânicos são 3,6 e 2,2 vezes superiores à dos brancos não hispânicos, respectivamente. Variações na notificação dos casos provavelmente contam para algumas destas diferenças observadas, porque o baixo nível socioeconômico está associado com o atendimento em postos de saúde públicos e em outros locais onde há uma melhor organização para a notificação dos casos do que no setor privado de saúde. No entanto, a disparidade marcada nas taxas relatadas também é evidente em estudos de base populacional, estabelecendo com clareza que as diferentes taxas de infecção em diferentes grupos raciais e étnicos não são simplesmente um resultado de viés de notificação. As razões para esta disparidade profunda certamente são multifatoriais e não estão totalmente claras. Diferentes grupos raciais nos Estados Unidos variam pouco em termos de número de parceiros sexuais, e isso não pode explicar as diferentes taxas de ISTs. Embora o acesso inadequado aos cuidados médicos provavelmente desempenhe um papel nas disparidades raciais nas taxas de IST, profundas disparidades raciais e étnicas também são observadas no Reino Unido e Holanda, países com sistemas de saúde nacionalizados em que o acesso a cuidados deve ser mais uniforme do que é nos Estados Unidos. Pesquisas recentes têm destacado a importância da concorrência (ou seja, parcerias que se sobrepõem no tempo) e os

padrões de mistura sexual com base na idade, raça e nível de atividade sexual como determinantes críticos de risco de IST de uma população. Esses fatores demonstram ser moldados por fatores sociais (p. ex., pobreza, encarceramento, desemprego, racismo) que desempenham um papel central na definição da epidemiologia de todas as ISTs em todo o mundo.

A gonorreia também afeta desproporcionalmente homens homossexuais e bissexuais e outros HSH. Várias cidades dos Estados Unidos, Europa Ocidental e Austrália têm relatado aumentos na taxa e número de casos de gonorreia entre os HSH desde meados da década de 1990.

A gonorreia é altamente transmissível. Embora não seja precisamente definido, o risco de transmissão de um homem para uma mulher durante um único episódio de relação sexual vaginal desprotegido demonstra ser de 50% a 70%, e o risco de transmissão de uma mulher para um homem é de 20%. Os riscos de transmissão associados ao sexo anal, felação, ou cunilíngua não estão bem-definidos, mas o sexo anal é provavelmente um modo relativamente eficiente de transmissão. Os gonococos morrem rapidamente à secagem e, com a exceção da aquisição ocasional por profissionais de laboratório que trabalham com o organismo, transmissão não sexual não ocorre em adultos. Transmissão perinatal causando oftalmia ou infecção faríngea neonatal é rara atualmente.

Fisiopatologia

Após fixação nas células epiteliais do hospedeiro, os gonococos são sujeitos à endocitose dentro da célula em um processo que demonstra ser facilitado pela Por (ou proteína 1). Os gonococos então se replicam dentro da célula hospedeira e são liberados no espaço subepitelial.

As infecções uretrais típicas resultam em uma inflamação proeminente provavelmente devida à liberação de lipo-oligossacarídeos tóxicos e fragmentos peptidoglicanos, assim como fatores de quimiotaxia que atraem os leucócitos neutrofílicos. Os motivos pelos quais algumas cepas gonocócicas seletivamente causam infecções genitais assintomáticas são malcompreendidos, mas esta propensão pode estar relacionada com diferenças na capacidade do organismo em ligar as proteínas reguladoras do complemento que promove regulação descendente da produção dos peptídeos quimiotáticos. Em particular, as cepas gonocócicas que expressam PorB1A parecem ligar o fator H e a proteína de ligação do complemento e têm um aumento da propensão para causar infecções gonocócicas disseminadas.

Embora o gonococo não seja altamente mutável, muitos gonococos possuem plasmídeos conjugativos e são, consequentemente, capazes de transferir eficientemente outros plasmídeos intransferíveis, tais como aqueles que conferem resistência à penicilina e tetraciclina. Gonococos também são capazes de transferir eficientemente DNA nu (transformação). Estas características são importantes na capacidade do organismo de desenvolver resistência aos antimicrobianos.

Manifestações clínicas

As infecções gonocócicas podem resultar em várias síndromes clínicas específicas, cada

uma das quais tem suas próprias manifestações, diagnóstico diferencial e avaliação específica. As principais manifestações clínicas da infecção gonocócica são discutidas separadamente, adiante neste capítulo. A oftalmite gonocócica pode ocorrer ocasionalmente, como resultado da autoinoculação em pessoas com gonorreia anogenital. Ela se apresenta como uma conjuntivite aguda, purulenta, que pode resultar em ulceração corneana se não tratada precocemente. Esta síndrome é rara hoje em dia e não será discutida em profundidade.

Diagnóstico

Microscopia

A microscopia de um esfregaço corado com Gram é positiva quando são observados neutrófilos polimorfonucleares contendo diplococos Gram-negativos intracelulares de morfologia típica (Fig. 307-1) Esfregaços uretrais corados com Gram têm sensibilidade de 90% a 98% para diagnóstico de uretrite gonocócica em homens e têm uma especificidade acima de 95%. Entretanto, a sensibilidade do corado de Gram é de apenas cerca de 50% para infecção do colo do útero ou retal, e para gonorreia uretral assintomática. Embora coloração com Gram seja frequentemente considerada altamente específica para essas infecções, o desempenho real varia com a habilidade e experiência do examinador, e esfregaços retais e do colo do útero não são confiáveis em muitas situações clínicas. Esfregaços são pouco sensíveis e pouco específicos para faringite gonocócica, não sendo recomendados para esta situação.

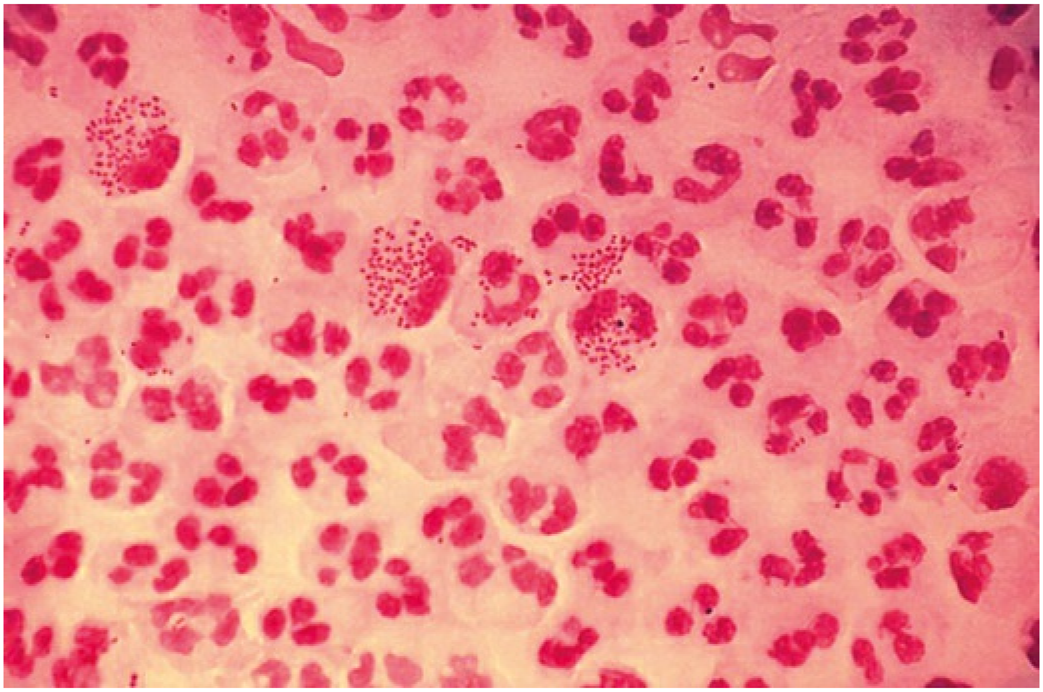

FIGURA 307-1 Histopatologia em um caso agudo de uretrite gonocócica com a técnica de coloração de Gram.
Esta lâmina é usada para demonstrar a distribuição não aleatória de gonococos entre neutrófilos polimorfonucleares.

Cultura

O isolamento de *N. gonorrhoeae* por cultura, geralmente usando meios seletivos contendo antibiótico, constitui o sustentáculo histórico do diagnóstico da gonorreia. Idealmente, os meios de crescimento devem ser inoculados diretamente e colocados prontamente em uma atmosfera úmida acrescidos de dióxido de carbono, tal como um frasco com vela. Entretanto, sistemas-padrão para transporte (p. ex., Culturette) são aceitáveis se os espécimes forem mantidos úmidos, não refrigerados, e processados dentro de seis horas. Ao testar amostras não colonizadas por flora competitiva (p. ex., líquido sinovial), deve ser usado ágar chocolate não seletivo.

Testes de Amplificação de Ácidos Nucleicos

Na maioria dos laboratórios nos Estados Unidos, os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAANs) já suplantaram a cultura como o teste de laboratório dominante utilizado para diagnosticar gonorreia. TAANs aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) incluem reação em cadeia da polimerase (PCR), a transcrição mediada por amplificação (TMA), e deslocamento da cadeia de DNA (DCA). As vantagens de TAANs incluem um ligeiro aumento na sensibilidade quando comparado com a cultura, a capacidade para testar amostras de urina e esfregaços vaginais auto-obtidos, e o fato de que a maioria dos TAANs são agora comercializados como ensaios combinados, que permitem o teste simultâneo para *N. gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. As desvantagens de TAANs incluem a impossibilidade de realizar testes de suscetibilidade antimicrobiana e a baixa ou inadequada capacidade de definição do valor preditivo positivo de alguns TAANs quando usados para testar populações de baixa

prevalência. Porque a prevalência de *N. gonorrhoeae* em clínicas de planejamento familiar em muitas partes dos Estados Unidos e outras nações já está bem abaixo de 1%, o risco de resultados falso-positivos na triagem pode ser elevado, e resultados confiáveis dependem da utilização de testes laboratoriais com excelente especificidade. Evidências sugerem que o TMA tem um alto valor preditivo positivo, mesmo em ambientes de muito baixa prevalência, e o PCR Roche tem um baixo valor preditivo positivo quando utilizado como teste de triagem em populações de baixa prevalência, o valor preditivo positivo da DCA não é bem-definido.

Embora TAANs tenham sido aprovados pelo FDA apenas para testagem de amostras do trato genital e de urina, a evidência crescente sugere que pelo menos alguns TAANs (p. ex., TMA, DCA) são substancialmente mais sensíveis que a cultura na detecção de *N. gonorrhoeae* em amostras da faringe e do reto, e que estes TAANs são suficientemente específicos para examinar populações de alto risco para gonorreia retal e de faringe (devido à baixa especificidade, o PCR Roche não deve ser utilizado para testar amostras retais ou da faringe). Dada a disponibilidade decrescente de cultura gonocócica, a baixa sensibilidade da cultura em espécimes do trato não genital, e a alta prevalência de infecções assintomáticas retais e da faringe em algumas populações (especialmente HSH), os médicos que cuidam de pacientes com alto risco de infecções gonocócicas não genitais devem ser capazes de usar os TAANs. Estudos recentes sugerem que espécimes faringeais e retais auto-obtidos produzem resultados precisos e são aceitáveis para HSH.

Síndromes clínicas

Gonorreia Urogenital em Homens

Manifestações clínicas e diagnóstico

A uretrite gonocócica em homens se caracteriza tipicamente como um corrimento uretral purulento e disúria. O período de incubação geralmente é de dois a seis dias. Apenas uma pequena minoria de homens que adquirem a infecção uretral, geralmente estimada em 1% a 10% e de acordo com o sorotipo da cepa infectante, permanece assintomática.

O exame clínico típico revela um exsudato uretral purulento (Fig. 307-2); geralmente presente precocemente, mas, algumas vezes, visível apenas com a expressão da uretra. O eritema do meato eventualmente está presente. A uretrite não gonocócica (Capítulo 293) tem como característica uma secreção menos abundante e menos purulenta.

FIGURA 307-2 Homem, com secreção purulenta de gonorreia no pênis e uma lesão piodérmica peniana sobrejacente.
O pioderma envolve a formação de uma lesão purulenta da pele, que neste caso está localizada sobre a glande do pênis.

O diagnóstico de uretrite gonocócica geralmente é suspeitado clinicamente, confirmado inicialmente em um esfregaço pela coloração de Gram que mostra leucócitos com diplococos Gram-negativos intracelulares (Fig. 307-1), e confirmado quando se identifica o *N. gonorrhoeae* pela cultura ou TAAN.

Prognóstico

Com o tratamento imediato, a gonorreia uretral raramente resulta em morbidade significativa a longo prazo. A epididimite aguda complica a uretrite gonocócica em menos de 1% dos casos. Pacientes com epididimite geralmente apresentam dor testicular unilateral e edema, frequentemente com febre. A uretrite posterior ou prostatite, caracterizada por dor pélvica ou perineal e retenção urinária, antes era razoavelmente comum, mas atualmente é rara. A estenose da uretra, outra complicação comum antigamente, agora é muito rara. Embora não seja um efeito direto da gonorreia, ter gonorreia está associado com um risco elevado de futura infecção pelo HIV entre HSH, de modo que o diagnóstico de gonorreia deve alertar os médicos a aconselhar tais pacientes sobre seu risco sexual e incentivá-los a procurar o teste de HIV frequente.

Gonorreia do Trato Genital Inferior em Mulheres

Manifestações clínicas, diagnóstico e prognóstico

O principal local de infecção em mulheres é o canal endocervical. A proporção de mulheres infectadas que desenvolvem sintomas não é precisamente conhecida, embora um estudo de 19 mulheres infectadas recentemente demonstrou que 50% apresentaram sintomatologia. Certo, porém, é que as infecções mais prevalentes entre as mulheres são

assintomáticas. Embora a gonorreia seja por vezes associada a um corrimento vaginal anormal, a vaginose bacteriana ou as vaginites por *Trichomonas* ou por *Candida* são causas muito mais comuns desse sintoma, e gonorreia não costuma causar vaginite em mulheres sexualmente maduras. A gonorreia do trato genital inferior em mulheres pode ser associada com sangramento vaginal anormal, o que geralmente se manifesta como metrorragia, sangramento intermenstrual escasso, ou manchas pós-coito. A infecção pela *N. gonorrhoeae* algumas vezes causa disúria e pode ser isolada da uretra em mais de 80% das mulheres com gonorreia; entretanto, a uretra raramente é o único local infectado, exceto em mulheres histerectomizadas. Em uma minoria de mulheres, o exame físico é notável por sinais de cervicite mucopurulenta: presença de secreção purulenta ou mucopurulenta no colo do útero, com edema e fácil indução de hemorragia. Na infecção não complicada, o exsudato purulento algumas vezes pode ser espremido do ducto de uma glândula de Bartholin, próximo ao introito vaginal, lateralmente, ou a partir das glândulas de Skene, adjacentes ao meato uretral.

O diagnóstico microbiológico geralmente é através da identificação de *N. gonorrhoeae* nas secreções do colo do útero por cultura ou TAAN. Esfregaços corados com Gram não possuem boa sensibilidade, sendo pouco utilizados.

A principal complicação da gonorreia do trato genital inferior em mulheres é a doença inflamatória pélvica (DIP) (ver adiante). Complicações mais raras incluem o abscesso da glândula de Bartholin, que se manifesta como uma massa dolorosa no introito vaginal, e pode apresentar superinfecção com bactérias facultativas e anaeróbias.

Doença Inflamatória Pélvica

Manifestações clínicas

A DIP refere-se a uma infecção da parte inferior do trato genital feminino e pode envolver o útero (endometrite), tubas uterinas (salpingite), e ovários (ooforite), bem como estruturas pélvicas vizinhas. Estima-se que 10% a 40% das mulheres com infecções gonocócicas endocervicais desenvolvem DIP, e a gonorreia demonstra ser a causa de, aproximadamente, 10% a 30% de todos os casos diagnosticados de DIP nos Estados Unidos, embora esta porcentagem varie com as taxas totais de gonorreia e outras infecções (p. ex., clamídias) na população.

Dor abdominal baixa é o sintoma dominante da DIP. A dor tem intensidade variável e é frequentemente fraca, geralmente bilateral, tipicamente presente durante dias ou semanas antes da apresentação clínica, e pode ser agravada pelo coito. Os sintomas muitas vezes coincidem com o início ou final da menstruação. Aproximadamente um terço das mulheres apresenta sangramento vaginal anormal. Febre, calafrios, anorexia, corrimento vaginal, uretrite e proctite podem ocorrer, mas não são sintomas sensíveis nem específicos na identificação de mulheres com DIP.

O exame físico é caracterizado por sensibilidade abdominal difusa que é maior nos quadrantes inferiores e por sensibilidade dos órgãos pélvicos à palpação no exame bimanual, com ou sem manipulação do colo uterino. A maioria das mulheres apresenta

sinais de cervicite ou vaginose bacteriana. Febre está presente em uma minoria dos casos. Os sinais abdominais ou anexiais podem ser unilaterais, confundindo com apendicite (Capítulo 144), gravidez ectópica e outros diagnósticos. A dor abdominal no quadrante superior direito ocasionalmente está presente devido à síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, na qual a extensão da infecção intra-abdominal resulta em peri-hepatite, que pode simular colecistite aguda ou hepatite viral. Às vezes a peri-hepatite ocorre na ausência de outros achados abdominais ou pélvicos típicos da DIP, especialmente quando causados pela *C. trachomatis*. A DIP grave pode apresentar sinais de peritonite generalizada.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da DIP é pouco preciso. Estudos publicados, que utilizaram critérios algo variáveis em populações com diferentes prevalências da doença inflamatória pélvica, relataram valores preditivos positivos de 65% a 95% em comparação com o "padrão-ouro" de DIP laparoscopicamente definida. Embora não específica, a presença de neutrófilos em uma diluição salina de secreções vaginais apresentou sensibilidade de 91% para endometrite em um estudo. A ausência de leucócitos em análise de secreção vaginal diluída, particularmente se a cervicite mucopurulenta também estiver ausente, sugere considerar diagnósticos alternativos. O diagnóstico diferencial da DIP inclui gravidez ectópica; apendicite; ruptura, sangramento ou torção de um cisto no ovário; endometriose; infecção do trato urinário ou pielonefrite; cálculos renais ou ureterais; doença inflamatória intestinal; e, raramente, hepatite viral ou colecistite.

Devido à potencial gravidade da DIP e da relativa simplicidade, baixo custo e baixa toxicidade do tratamento, os critérios de diagnóstico clínico enfatizam a sensibilidade ao invés da especificidade. O CDC recomenda que todas as mulheres sexualmente ativas com dor pélvica ou abdominal baixa e sensibilidade de movimento uterino, anexial ou do colo do útero devem ser tratadas por possível DIP, se não houver outra causa para seus sintomas e os sinais forem facilmente perceptíveis. Fatores como febre, VHS ou proteína C reativa elevados e vaginose bacteriana concomitante ou cervicite mucopurulenta, auxiliam o diagnóstico clínico, mas estes são frequentemente ausentes. O diagnóstico definitivo requer evidência histológica de endometrite na biópsia de endométrio, ultrassom transvaginal ou outro diagnóstico por imagem mostrando espessamento ou presença de líquido nas tubas uterinas, ou abscesso tubo-ovariano, ou achados laparoscópicos de exsudato purulento, eritema ou edema tubários.

Prognóstico

Cicatriz na tuba uterina secundária à DIP muitas vezes resulta em fator de infertilidade tubária (FIT), gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Infecções prévias por gonococos ou clamídias estão entre os antecedentes mais comuns dessas complicações. Cada episódio de DIP, seja devido à *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* ou a nenhuma delas, aumenta significativamente o risco de salpingite recorrente.

A história natural da DIP clinicamente aparente é bem-definida. No que é provavelmente o melhor único estudo sobre o assunto, o FIT ocorreu em 8% das

mulheres após um único episódio de DIP laparoscopicamente provado, em 20% após dois episódios desse tipo, e em 40% depois de três ou mais episódios. A primeira gravidez após um episódio de DIP foi ectópica em quase 8% das mulheres, e como o FIT, o risco de gravidez ectópica aumenta com cada episódio sucessivo da síndrome. A dor pélvica crônica, por vezes incapacitante em sua gravidade, ocorre em quase 20% das mulheres depois de um ou mais episódios de DIP. É importante ressaltar que estes resultados foram mais bem-estudados em mulheres com DIP clinicamente aparente, e os estudos pertinentes foram realizados num momento em que o diagnóstico clínico e o tratamento foram provavelmente adiados. Muitas mulheres sofrem de DIP clinicamente leve ou subclínica. O risco de sequelas associadas com DIP subclínica não é bem-definido, mas a DIP clinicamente mais grave está associada a um maior risco de sequelas. A maioria das mulheres com FIT nega uma história de DIP, e parece provável que a DIP subclínica, particularmente a associada a *C. trachomatis*, é responsável pela maioria dos casos de sequelas graves do trato reprodutivo relacionado à IST (infecção sexualmente transmissível). Por exemplo, a soropositividade de *C. trachomatis* está fortemente associada ao FIT, independente de evidência clínica ou histórico de DIP.

Infecção Retal

Manifestações clínicas

A infecção gonocócica do reto é comum em mulheres e em HSH. Em mulheres, a infecção é adquirida através da contaminação perineal pelas secreções cervicovaginais ou pelo intercurso anal. O intercurso anal é o meio exclusivo de infecção dos HSH. Em mulheres com gonorreia cervicovaginal e entre os HSH com gonorreia em qualquer sítio anatômico, aproximadamente 40% apresentam infecção retal. Mais de 80% das infecções são subclínicas, a proctite sintomática ocorre ocasionalmente, apresentando-se com prurido anal, corrimento mucopurulento (frequentemente relatado pelo paciente como fezes revestidas por exsudatos), dor, tenesmo e sangramento. A proctite sintomática parece ser mais comum entre os HSH do que em mulheres com gonorreia retal, sugerindo que o tamanho do inóculo infectante ou o trauma do intercurso anal possa contribuir para as manifestações clínicas. A presença de episódios recorrentes de gonorreia retal entre os HSH, é um forte fator de risco para a aquisição do HIV.

Diagnóstico

O diagnóstico de infecção retal depende do isolamento da *N. gonorrhoeae* pela cultura ou, cada vez mais, por positividade nos TAANs. O esfregaço corado pelo método de Gram é pouco sensível e pouco específico. O diagnóstico diferencial da proctite sintomática inclui outras ISTs tradicionais (p. ex., infecção pelo herpes, sífilis e clamídia, incluindo o linfogranuloma venéreo; Capítulo 326), assim como a colite ulcerativa, a colite de Crohn, a fissura anal, as lacerações retais e a proctocolite causada por *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica* e outros patógenos entéricos. Estudos recentes utilizando TAAN entre pacientes da clínica de IST sugerem que aproximadamente 5% dos HSH testados e

1% das mulheres testadas têm infecções retais sem infecções do trato genital associadas, os achados sustentam a triagem de rotina para gonorreia retal de HSH, mas não para mulheres.

Infecção Faringiana

Manifestações clínicas

A infecção gonocócica faríngea é resultado da exposição orogenital. Ela é mais facilmente adquirida pela felação do que pela cunilíngua, sendo encontrada tipicamente em 3% a 7% dos homens heterossexuais, 10% a 30% das mulheres e 10% a 30% dos HSH com gonorreia. A infecção assintomática é a regra, embora raramente possam ocorrer casos com faringite exsudativa e linfadenopatia cervical. Infecção da faringe isolada é comum em HSH e também pode ser comum em ao menos algumas populações de heterossexuais. As complicações não são frequentes, e a maioria dos casos resolve-se espontaneamente ou em resposta à terapia para infecção genital ou retal. Embora haja pouca morbidade associada com infecções da faringe, o que provavelmente não justifica esforços extensos para triagem da doença, a orofaringe pode ser um importante reservatório para a infecção em algumas populações, particularmente os HSH. As diretrizes atuais sugerem que os HSH em risco de contrair ISTs sejam testados periodicamente para tratar a gonorreia faringeal.

Gonorreia em Crianças

A conjuntivite gonocócica pode desenvolver em recém-nascidos de mães com gonorreia, condição clínica conhecida como oftalmia neonatal (*ophtalmia neonatorum*). O que já foi uma causa comum de cegueira, a oftalmite gonocócica atualmente tornou-se rara nos países industrializados devido não só à melhoria no controle da gonorreia, mas também pelo uso rotineiro de profilaxia ocular neonatal com antibióticos tópicos ou nitrato de prata a 1%. Os neonatos também podem adquirir a infecção faringiana ou retal e, raramente, a pneumonia ou sepse gonocócica. Após o período neonatal, vaginite purulenta é a manifestação mais comum de gonorreia ou infecção clamidial em meninas, e infecção retal ou faríngea é a manifestação mais comum em meninos pré-púberes. A maioria dos casos é adquirida através de abuso sexual, mas casos ocasionais em crianças pequenas podem ser adquiridos de fômites ou por exposição não sexual em condições de superpopulação, especialmente em climas tropicais.

Infecção Gonocócica Disseminada

Manifestações clínicas

A infecção gonocócica disseminada (IGD) geralmente se manifesta como diversas combinações da tenossinovite poliarticular, dermatite causada por embolização séptica focal e artrite séptica. Estudos realizados na década de 1960 e 1970 estimaram que a IGD

ocorreu em 1 a 3% dos adultos portadores de gonorreia, mas o risco depende das características das cepas específicas de *N. gonorrhoeae* circulando na população. Hoje, a IGD provavelmente ocorre em menos de 1% das infecções gonocócicas na maioria das áreas geográficas. As mulheres podem ser mais suscetíveis à IGD do que os homens, e o início muitas vezes coincide com a menstruação. A gravidade varia desde uma doença leve, com um ligeiro desconforto articular, poucas lesões cutâneas e febre baixa ou ausente, até uma doença fulminante com poliartrite franca, lesões cutâneas disseminadas, febre alta e prostração. A maioria das pessoas com IGD não tem sintomas da gonorreia genital, provavelmente porque as cepas de *N. gonorrhoeae* que são propensas a se disseminar também estão associadas com infecções subclínicas das mucosas. A ausência de sintomas e sinais clínicos de infecção da mucosa na infecção por essas cepas é provavelmente devido à sua capacidade para se ligar a moléculas de baixa regulação do complemento, diminuindo assim a resposta inflamatória local.

A apresentação de IGD pode ser dividida em síndromes clínicas de tenossinovite-dermatite ou artrite mono ou oligoarticular, embora essas apresentações, por vezes, se sobreponham. A tenossinovite-dermatite demonstra predominar no início do curso de disseminação, e aproximadamente 70% dos casos de IGD em séries de casos publicados se apresentam com esta síndrome. Esses pacientes geralmente sofrem poliartralgias migratórias sem artrite purulenta. Há muitas vezes inflamação do tendão que afeta os pulsos, dedos, tornozelos ou pés. As lesões cutâneas, normalmente indolores, são em número reduzido (5 a 30), afetam predominantemente as extremidades, e são pustulosas ou vesiculopustulosas (Fig. 307-3), embora raros, também pode haver petéquias, máculas hemorrágicas, pápulas, bolhas e nódulos (Fig. 449-5, Capítulo 449). O envolvimento do esqueleto axial é incomum, uma característica que ajuda a diferenciar a IGD da artrite reativa (Capítulo 273). A síndrome tenossinovite-dermatite com frequência desaparece espontaneamente ou pode evoluir ao longo de vários dias até a artrite séptica evidente, com líquido sinovial purulento, geralmente envolvendo apenas uma ou duas articulações. Aproximadamente 30% a 40% das pessoas com IGD se apresentam inicialmente com oligoartrite purulenta. A evolução sequencial da síndrome de artrite-dermatite para a artrite séptica frequentemente não é observada, de modo que alguns pacientes são inicialmente vistos com artrite séptica. Esta forma de IGD afeta tipicamente o joelho, tornozelo, cotovelo ou pulso, mas qualquer articulação pode estar envolvida.

FIGURA 307-3 Lesão cutânea gonocócica secundária à infecção disseminada por *Neisseria gonorrhoeae*.
Embora a gonorreia seja uma doença sexualmente transmissível, se não for tratada, a bactéria *N. gonorrhoeae* responsável pela infecção pode se disseminar por todo o corpo e formar lesões em locais extragenitais (Fig. 449-5, Capítulo 449).

Diagnóstico

Pessoas jovens, sexualmente ativas, com artrite, tenossinovite ou lesões cutâneas papulopustulosas devem ser testadas para a *N. gonorrhoeae* em todos os locais anatômicos potencialmente expostos. O diagnóstico de IGD é confirmado quando gonococos são identificados no sangue por cultura ou positividade no TAAN, de uma lesão cutânea ou do líquido sinovial, mas frequentemente é estabelecido presuntivamente quando gonorreia genital, retal ou faríngea está presente em um paciente com uma síndrome clínica típica que responde prontamente a antibióticos.

Culturas de sangue, líquido sinovial e do trato mucoso são positivas em cerca de 4% a 35%, 10 a 34%, e 80% dos pacientes, respectivamente. No entanto, a positividade da cultura varia de acordo com a apresentação clínica. O desempenho de TAAN *versus*

cultura não foi estudado em pacientes com IGD. Pacientes com dermatite-tenossinovite, apresentam bacteremia com maior frequência, enquanto os pacientes com artrite séptica gonocócica raramente são bacterêmicos, e cerca de 50% apresentam culturas positivas do líquido sinovial, é razoável suspeitar que a positividade pode ser maior com os TAANs. Devido à bacteremia ser intermitente, os médicos devem obter mais do que um conjunto de culturas de sangue para maximizar a probabilidade de isolamento do organismo. Da mesma forma, a cultura ou TAAN devem ser realizados com material obtido a partir de todos os locais anatômicos potencialmente expostos (trato genital, faringe, reto). Culturas de lesões de pele são geralmente negativas apesar dos gonococos serem visíveis com o uso de anticorpo fluorescente, mas os TAANs podem ser positivos em pessoas com sangue e culturas locais da mucosa negativos. A contagem de leucócitos no sangue periférico geralmente está elevada, mas pode ser normal. A contagem de leucócitos no líquido sinovial é geralmente de 20.000 a 60.000 cel/mm^3, com maior número de leucócitos vistos em pessoas com artrite clinicamente aparente do que naquelas com dermatite-tenossinovite. Exames hepáticos muitas vezes mostram elevações nos níveis de aminotransferases, sugerindo presença de hepatite leve.

O diagnóstico diferencial de IGD inclui a artrite reativa (Capítulo 273), meningococemia (Capítulo 306), outros tipos de artrite séptica (Capítulo 280), artrite reumatoide (Capítulo 272), lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), HIV grave (Capítulo 393), sífilis (Capítulo 327) e outras condições reumatológicas e doenças infecciosas. A artrite reativa, geralmente desencadeada pela infecção por clamídia sexualmente adquirida, constitui o principal diagnóstico diferencial em adultos jovens. As lesões cutâneas das duas doenças, quando presentes, geralmente são distintas e frequentemente patognomônicas de uma ou outra síndrome. Além disso, conjuntivite e comprometimento do esqueleto axial (p. ex., sacroileíte) são comuns na síndrome de Reiter e pouco frequentes na infecção gonocócica disseminada.

Prognóstico

Endocardite, meningite e miocardite têm sido relatadas em 0% a 10% das séries de casos de IGD. A endocardite gonocócica geralmente compromete a valva aórtica e muitas vezes progride rapidamente, levando à destruição da valva e insuficiência cardíaca. Muitos casos de síndrome artrite–dermatite se resolvem espontaneamente, mas artrite séptica não tratada pode levar à osteomielite contígua ou destruição articular.

Prevenção

O controle da gonorreia depende do diagnóstico precoce e do tratamento eficaz das pessoas infectadas, triagem das mulheres sexualmente ativas e dos HSH em locais onde a gonorreia é prevalente, tratamento do(a) parceiro(a), retestagem de pessoas com uma história recente de gonorreia, e esforços para promover comportamentos sexuais mais seguros (p. ex., uso de preservativo, abstinência, poucos parceiros). HSH sexualmente ativos fora de relações mutuamente monogâmicas, incluindo homens infectados pelo HIV, são de alto risco para gonorreia e devem ser testados ao menos anualmente para a infecção gonocócica do reto e faringe e outras ISTs. O valor da triagem de homens

assintomáticos quanto à infecção uretral (por TAAN da urina) é incerto; o rendimento é baixo na maioria dos contextos. Critérios de triagem de doença gonocócica para a mulher não estão bem-definidos. No entanto, porque praticamente todas os TAANs atuais para *C. trachomatis* também testam a gonorreia, a maioria das mulheres jovens testadas para as ISTs são testadas para gonorreia.

A educação e o aconselhamento pessoal das pessoas com gonorreia ou em risco de contrair a doença deve enfatizar a eficácia de uma monogamia mútua e o uso de preservativos. Todo paciente com gonorreia deve ser aconselhado acerca dos riscos de infecção por HIV e deve ser testado quanto a HIV, *C. trachomatis* e sífilis. Uma vez que dados epidemiológicos precisos são essenciais para gerar e manter recursos para prevenção e controle de ISTs, todos os casos de gonorreia, infecção por clamídia, sífilis e infecção pelo HIV devem ser prontamente notificados ao departamento de saúde, de acordo com as leis locais. O controle populacional da gonorreia pode exigir imunização, mas nenhuma vacina eficaz está no horizonte, apesar da pesquisa intensiva durante mais de quatro décadas.

Tratamento Rx

Suscetibilidade Antibiótica

Gonococos com mutações cromossomiais ou mutações transmitidas por plasmídeos que conferem uma resistência relativa ou absoluta às penicilinas, tetraciclinas e sulfonamidas são prevalentes mundialmente, assim, nenhuma destas drogas é aceitável como terapia empírica em qualquer parte do mundo. A prevalência dos plasmídeos β-lactâmicos (penicilinase), que confere uma resistência absoluta à penicilina, à ampicilina e à amoxicilina varia de aproximadamente 10% dos gonococos nos Estados Unidos e Europa Ocidental a quase 50% em alguns países em desenvolvimento. Cepas com resistência relativa a algumas, mas não todas as cefalosporinas, são comuns em partes do Japão, e vigilância incessante da resistência para a cefalosporina permanece uma alta prioridade em todas as áreas. Todos os gonococos eram altamente suscetíveis às fluoroquinolonas quando estas drogas foram introduzidas três décadas atrás, mas cepas resistentes estão atualmente muito disseminadas. Estes agentes foram de uso comum nos Estados Unidos até 2007, momento no qual 7% dos gonococos isolados de homens heterossexuais e 36% dos isolados de HSH no Projeto de Vigilância de Isolados Gonocócicos do CDC foram detectados como resistentes à ciprofloxacina. Cerca de 5% dos isolados de gonococos no Reino Unido são resistentes à azitromicina e *N. gonorrhoeae* resistente à azitromicina foi recentemente identificada no oeste dos Estados Unidos, embora estas cepas fossem raras até 2008. Os clínicos que tratam pacientes de gonorreia e outras ISTs devem manter-se atualizados com as tendências regionais de resistência e estar alertas para modificações das recomendações terapêuticas.

Princípios de Tratamento

A infecção gonocócica, em geral, responde ao tratamento com uma dose única de um antibiótico apropriado. Devido à uma necessidade de se interromper imediatamente a cadeia de transmissão, a terapia geralmente é baseada em suspeita clínica ou epidemiológica, antes de o diagnóstico ser microbiologicamente confirmado. Mesmo quando a *N. gonorrhoeae* é isolada por cultura, normalmente testes de suscetibilidade antimicrobiana não são realizados. Em função da exposição, o tratamento é determinado unicamente pelos padrões locais ou regionais de suscetibilidade antimicrobiana gonocócica, sem conhecimento da suscetibilidade em pacientes individuais. Entretanto, o teste de suscetibilidade precisa ser usado para orientar o tratamento da artrite séptica gonocócica, endocardite ou outras complicações graves.

Na América do Norte, 5% a 10% dos HSH, 15% a 25% dos homens heterossexuais e 35% a 50% das mulheres com gonorreia também estão infectados pela *C. trachomatis*, assim, o tratamento rotineiro da infecção por clamídia é recomendado em associação à terapia específica para a gonorreia.

Esquemas de Tratamento

Ceftriaxona, 250 mg intramuscular, ou cefixima, 400 mg oral, deve ser administrada em dose única para a gonorreia sem complicações (Tabela 307-1).[1] Cefpodoxima, 400 mg oral, e cefuroxima, 1 g oral, também são opções, mas podem ser menos eficazes do que outros esquemas, particularmente no tratamento de infecção gonocócica da faringe. Devido à alta prevalência da associação de infecção da faringe nas mulheres e nos homossexuais, e por causa de preocupações relacionadas com o possível aumento do número de isolados de *N. gonorrhoeae* com sensibilidade diminuída às cefalosporinas, a ceftriaxona é a droga de escolha para o tratamento de rotina da gonorreia. Todas as pessoas com gonorreia devem ser rotineiramente tratadas com um regime oral ativo contra a *C. trachomatis*, geralmente a azitromicina em uma dose única de 1 g ou a doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia durante sete dias. Esse tratamento é garantido mesmo em pessoas com teste negativo para *C. trachomatis* porque os dados observacionais sugerem que a terapia dupla pode aumentar a eficácia do tratamento para a gonorreia da faringe, e a utilização de mais de um antibiótico pode retardar a seleção de resistência antimicrobiana em *N. gonorrhoeae*. A azitromicina 2 g deve ser usada em pessoas com alergias à β-lactâmicos.

Tabela 307-1

Regimes de antibióticos para o tratamento de gonorreia nos estados unidos[*]

PREFERENCIAL	ALTERNATIVA
GONORREIA NÃO COMPLICADA DA URETRA, CÉRVIX OU RETO	
Ceftriaxona 250 mg IM dose única	Cefpodoxima 400 mg, via oral, dose única
Cefixima 400 mg, via oral, dose única	Cefuroxima 1 g, via oral, dose única
	Azitromicina 2 g, via oral, dose única
	Ceftizoxima 500 mg IM dose única
	Cefotaxima 500 mg IM dose única
	Cefoxitina 2 g IM com probenecida 1 g via oral
INFECÇÃO DA FARINGE	
Ceftriaxona 250 mg IM dose única	
CONJUNTIVITE (EXCETO OFTALMIA NEONATAL)	
Ceftriaxona 1 g IM dose única	
INFECÇÃO GONOCÓCICA DISSEMINADA	
Ceftriaxona 1 g IM ou IV cada 24 horas[†]	Cefotaxima 1 g IV cada 8 horas
	Ceftizoxima 1 g IV cada 8 horas

[*]O tratamento da gonorreia em adultos deve sempre incluir o tratamento para a infecção por clamídia, o tratamento dos parceiros sexuais e aconselhamento de se abster de sexo durante sete dias.

[†]Tratar com a terapia intravenosa até que o paciente esteja clinicamente melhor por 24 a 48 horas. Então mude para cefixima 400 mg por via oral, duas vezes ao dia, até completar um curso de sete dias.

As mulheres com DIP aguda devem ser tratadas com antibióticos ativos contra a *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* e um amplo espectro de patógenos facultativos e anaeróbios, independentemente da documentação da infecção pelo gonococo ou pela clamídia. Regimes ambulatoriais sugeridos incluem uma dose intramuscular de uma cefalosporina (ceftriaxona 250 mg ou cefoxitina 1 g) e doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia, com ou sem metronidazol (500 mg duas vezes ao dia) por 14 dias.[2] Embora os regimes orais contendo levofloxacina (500 mg uma vez ao dia) ou ofloxacina (400 mg duas vezes ao dia) mais o metronidazol (500 mg duas vezes ao dia) durante 14 dias fossem recomendados no passado, o CDC não recomenda mais estes regimes devido à alta prevalência de *N. gonorrhoeae* resistente às quinolonas. Para pacientes hospitalizadas ou que requerem terapia parenteral, o CDC recomenda o cefotetan ou a cefoxitina intravenosa associado a doxiciclina oral, ou terapia parenteral com clindamicina associada a gentamicina. A terapia parenteral é mantida até que se observe uma melhora clínica, após a qual a terapia oral é prescrita para completar o total de 14 dias de tratamento.

A maioria das pessoas com IGD deve ser hospitalizada e tratada com uma cefalosporina de terceira geração parenteral, tais como a ceftriaxona, cefotaxima, ou ceftizoxima, ou com ciprofloxacina, ofloxacina, ou levofloxacina se a cepa infectante for

sensível. A associação de irrigação ou drenagem parece ser desnecessária para artrite séptica, embora a aspiração repetida de líquido sinovial possa acelerar a melhora clínica. O tratamento oral (p. ex., cefixima, cefpodoxima ou uma fluoroquinolona) geralmente pode ser substituído após o início da melhora e depois continuado até completar sete dias de terapia. O tratamento parenteral mais prolongado e doses mais elevadas são indicados para meningite gonocócica ou endocardite, embora dados de estudos recentes sejam inexistentes. Epididimite gonocócica, bartolinite e outras complicações localizadas geralmente devem ser tratadas durante sete a 14 dias com medicações ativas contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. A conjuntivite gonocócica em adultos pode ser controlada com uma dose única de ceftriaxona, 1 g intramuscular, com lavagem com soro fisiológico opcional.

Tratamento dos Parceiros Sexuais

A falha em se assegurar o tratamento dos parceiros sexuais dos pacientes contribui para a transmissão contínua da gonorreia, e, frequentemente, resulta em reinfecção do caso-índice. Para gonorreia e clamídia, todos os parceiros nos últimos dois meses devem ser tratados (se o paciente não teve relações sexuais nos últimos dois meses, o parceiro mais recente deve ser tratado). Como muito poucos departamentos de saúde norte-americanos rotineiramente fazem esforço para assegurar que os parceiros sexuais recebam tratamento, a responsabilidade recai conjuntamente sobre o paciente e o médico do diagnóstico. Idealmente, os parceiros de pessoas com gonorreia devem fazer um teste de diagnóstico de gonorreia, infecção por clamídia, sífilis e infecção pelo HIV. No entanto, os médicos não devem esperar para obter os resultados dos testes de diagnóstico antes de tratar um parceiro sexual potencialmente exposto; todos os parceiros de pessoas infectadas devem ser tratados quando se apresentarem para avaliação inicial.

Na maioria dos casos, aproximadamente 50% dos parceiros sexuais potencialmente expostos não são tratados. Em um esforço para resolver este problema, o CDC e vários departamentos de saúde estaduais recomendam que os clínicos ofereçam aos pacientes heterossexuais com gonorreia, ou infecção por clamídia, medicação para dar aos seus parceiros sexuais. Esta prática, denominada de terapia facilitada do parceiro (TFP), é apoiada por três ensaios clínicos randomizados que demonstram que o tratamento de parceiros sexuais sem a necessidade de exame pode diminuir o risco de reinfecção e aumentar a proporção de parceiros tratados.[3-5] Desde 2010, a TFP tornou-se legal na maioria dos Estados Unidos, e os médicos devem oferecer TFP principalmente aos pacientes heterossexuais. O site do CDC mantém informações atualizadas sobre a legalidade das TFP nos estados e territórios dos Estados Unidos (http://www.cdc.gov/std/ept/legal/default.htm). Os médicos que dão a medicação aos pacientes para seus parceiros sexuais também devem fornecer informações por escrito sobre a medicação e prevenção das ISTs, bem como conselhos para buscar atendimento clínico, além de tomar a medicação fornecida. Exemplos de formas que podem ser dispensadas com TFP podem ser encontrados nos seguintes sites: http://www.doh.wa.gov/cfh/std/ept.htm,

http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Pages/SexuallyTransmittedDiseases.aspx.

Acompanhamento

Os esquemas recomendados curam 96% a 100% dos casos não complicados de gonorreia genital ou retal causada por cepas sensíveis. A retestagem dos pacientes infectados para garantir a resolução (“teste de cura”) não é recomendada, exceto em gestantes, quando a aderência à terapia é duvidosa, ou quando regimes de tratamento não usuais são empregados. Quando o teste de cura é indicado, a cultura pode ser realizada uma semana após o tratamento ser completado, mas um novo teste por TAAN deve ser adiado ao menos em três semanas após o tratamento, para reduzir a possibilidade de detecção de DNA gonocócico persistente, apesar da erradicação de organismos viáveis.

Embora o teste de cura por si só não seja geralmente aconselhável, todas as pessoas com diagnóstico de gonorreia devem ser reavaliadas três a quatro meses após o tratamento. Em estudos prospectivos, de 10% a 20% dos homens e mulheres com gonorreia ou infecção por clamídia estão infectados quando retestados nos três a quatro meses após o tratamento, no entanto, em um experimento, a TFP diminuiu esse risco em 70% de pessoas com gonorreia. A retestagem pode ser feita por TAAN usando urina ou esfregaço vaginal auto-obtido e não requer uma segunda visita a um clínico.

Grau A

1. Uemo, M., Shipitsyna, E., Domeika, M., Eastern European Sexual and Reproductive Health (EE SRH) Network Antimicrobial Resistance Group. Recommended antimicrobial treatment of uncomplicated gonorrhoea in 2009 in 11 East European countries: implementation of *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility programme in this region is crucial. *Sex Transm Infect*. 2010; 86:442–444.
2. Ness, R. B., Soper, D. E., Holley, R. L., et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186:929–937.
3. Golden, M. R., Whittington, W. L., Handsfield, H. H., et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med*. 2005; 352:676–685.
4. Schillinger, J. A., Kissinger, P., Calvet, H., et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated *Chlamydia trachomatis* infection among women: a randomized, controlled trial. *Sex Transm Dis*. 2003; 30:49–56.
5. Kissinger, P., Mohammed, H., Richardson-Alston, G., et al. Patient-delivered partner treatment for male urethritis: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:623.

Leituras sugeridas

Gorgos, L., Newman, L., Satterwhite, C., et al. Gonorrhoea positivity among women aged 15-24 years in the USA, 2005-2007. *Sex Transm Infect*. 2011; 87:202–204. *A prevalência é de aproximadamente 1,3%.*

Judlin, P. Current concepts in managing pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23:83–87. *Revisão das mudanças no manejo clínico da DIP.*

Stupiansky, N. W., Van Der Pol, B., Williams, J. A., et al. The natural history of incident gonococcal infection in adolescent women. *Sex Transm Dis*. 2011. *38:750-54. A densidade bacteriana não diminui por diversas semanas após a infecção.*

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Workowski, K. A., Berman, S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59:1–110. *Recomendações Nacionais nos Estados Unidos da América.*

No Brasil

Em estudo sobre a prevalência das doenças sexualmente transmissíveis em populações específicas, patrocinado pelo Ministério da Saúde do Brasil, realizada no ano de 2005 em seis capitais brasileiras (Fortaleza, Goiânia, Manaus, Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo), observou-se uma prevalência da infecção gonocócica entre gestantes, homens trabalhadores da indústria e pacientes que procuraram atendimento nas clínicas de DST de 1,5%, 0,9% e 7,4%, respectivamente.

Entre as gestantes o antecedente ou a comprovação ao exame ginecológico de corrimento vaginal não foram bons preditores da infecção gonocócica assim como presença de corrimento uretral no parceiro, apesar do risco destas gestantes ter sido o dobro das com parceiros sem corrimento uretral. O único fator preditor de infecção gonocócica entre as gestantes foi idade menor do que 20 anos. Entre os homens trabalhadores da indústria a maior taxa de infecção ocorreu no grupo de 40 a 49 anos (1,5%), no entanto há poucos trabalhadores menores de 20 anos, o que pode ter influenciado neste resultado. Observou-se maior prevalência de infecção gonocócica para os homens heterossexuais com mais de uma parceira sexual no último ano (2,7%). A prática de sexo anal não foi um fator preditor de infecção pela *N. gonorrhoeae*, assim como os antecedentes de ter tido corrimento uretral, ter uma parceira com corrimento, usar drogas injetáveis ou ter parceira que usou ou usa drogas injetáveis tampouco se comportaram, nesse grupo, como preditores da infecção gonocócica. Entre os pacientes que procuraram atendimento nas clínicas de DST, a taxa específica de infecção gonocócica entre as mulheres foi de 3,3% e entre os homens, 18,5%. Observou-se risco aumentado entre solteiros e pessoas da cor/raça negra. A prevalência de infecção gonocócica entre os homens que referiram relações heterossexuais foi de 17,2%; a dos bissexuais, 24,6%; e a dos que tiveram relações exclusivamente homossexuais foi de 30,6%, existindo diferença estatisticamente significativa (p = 0,03) quando se comparam os três grupos entre si, estimando- se risco duas vezes maior de infecção para os que referiram relações homossexuais quando comparados com os heterossexuais [OR = 2,12 (1,06 – 4,20); p = 0,031]. Também se estimou um risco de infecção gonocócica acrescido para os HSH quando comparados com os heterossexuais [OR = 1,81 (1,10 – 2,98); p = 0,018]. Também observou-se que o risco de infecção é diretamente proporcional ao

aumento no número de parceiros sexuais, que as mulheres que praticaram sexo anal no ano anterior tiveram risco maior de infecção, assim como presença de corrimento uretral, entre os homens, foi importante fator preditor da infecção. Trinta e oito vírgula oito por cento das pessoas, de ambos os sexos, diagnosticadas com gonorreia estavam coinfectadas com *Clamydia trachomatis* (24% nos homens e 70,1% nas mulheres).

Nos dois estudos publicados sobre resistência antomicrobiana da *Neisseria gonorrhoeae* no Brasil, observou-se: no Rio de Janeiro, 16,5% das amostras coletadas entre 2006 e 2010 foram resistentes a quinolonas; em Manaus, com amostras coletadas entre 2005 e 2006, houve resistência de 21,8% à penicilina, 80% à tetraciclina e 8,2% à azitromicina, orientando a não utilização destas medicações no tratamento da infecção gonocócica, a ciprofloxacina e o ceftriaxone tiveram sensibilidade reduzida em 6,4% e 5,5% das amostras, respectivamente, deixando em alerta para o monitoramento constante em busca de resistência a estas medicações. Em um relato de caso publicado em 2011, com genotipagem de duas amostras de *Neisseria gonorrhoeae* na região amazônica, observou-se a presença de clone com mutações (S91G e D95G na região GyrA e S87R na região ParC) que conferem resistência à quinolonas e sensibilidade reduzida ao ceftriaxone, sugerindo ser um clone multirresistente, um alerta para possível necessidade futura de modificação das diretrizes de tratamento baseado no diagnóstico sindrômico dos casos.

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda, no manejo de uretrite e cervicite, sempre o tratamento concomitante de infecção gonocócica e não gonocócica (clamídia), pela dificuldade de execução de técnicas para diagnóstico de infecção por *C. trachomatis* e pela alta prevalência de coinfecção. As opções de tratamento são descritas na Tabela 307-X

Tabela 307-2

Diretriz de tratamento de corrimentos uretrais e cervicites, recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil

Tabela 307-2

AGENTE	1ª OPÇÃO	2ª OPÇÃO	OUTRAS SITUAÇÕES
Clamídia	Azitromicina 1g, VO, dose única ou Doxiciclina 100 mg, VO, 12/12h, 7 dias	Eritromicina (estearato) 500 mg, VO, 6/6h, 7 dias ou Tetraciclina 500 mg, VO, 6/6h, 7 dias ou Ofloxacina 400 mg, VO, 12/12h, 7 dias	Em menores de 18 anos a ofloxacina está contraindicada
Gonorreia	Ciprofloxacina 500 mg, VO, dose única ou Ceftriaxona 250 mg, IM, dose única	Cefixima 400 mg, VO, dose única ou Ofloxacina 400 mg, VO, dose única ou Espectionomicina 2 g, IM, dose única	Em menores de 18 anos, estão contraindicadas ofloxacina e ciprofloxacina

Bibliografia

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Programa Nacional de DST e AIDS. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005. Disponível em http://www.aids.gov.br/publicacao/prevalencias-e-frequencias-relativas-de-dst-em-populacoes-especificas. Acesso em 09/jul/2012.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis – DST, 4ª edição. Brasília – DF, 2006.

Uehara, A. A., Amorin, E. L., Ferreira, MdeF, Andrade, C. F., Clementino, M. B., de Filippis, I., Neves, F. P., Pinto, TdeC, Teixeira, L. M., Giambiagi-Demarval, M., Fracalanzza, S. E. Molecular characterization of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Brazil. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(12):4208–4212.

Ferreira, W. A., Ferreira, C. M., Naveca, F. G., Almeida, N. C., Vasconcelos, W. S., Gomes, J. S., Silva, MdeF, Alecrim, M. G. Genotyping of two *Neisseria gonorrhoeae* fluorquinolone-resistet strains in the Brazilian Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011; 106(5):629–631.

Ferreira, W. A., Vasconcelos, W. S., Silva, MdeF, Gomes, J. S., Ferreira, C. M., Bezaken, A. S., Silva, M. I.S. Resistência da Neisseria gonorrhoeae a antimicrobianos em Manaus: período 2005-2006/Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance in Manaus: 2005-2006 period. *DST J bras doenças sex trans*. 2007; 19(2):65–69.

Infecções por *haemophilus* e *moraxella*

Michael S. Simberkoff

Infecções por *haemophilus*

Definição

O nome *Haemophilus* é derivado dos substantivos gregos *haima*, significando "sangue" e *philos*, significando "amante". A espécie *Haemophilus* coloniza o trato respiratório, causando infecções no trato respiratório, pele ou membranas mucosas de humanos e, a partir destes locais, pode invadir e causar bacteremia, meningite, epiglotite, endocardite, artrite séptica ou celulite.

O Patógeno

As espécies de *Haemophilus* são bacilos pequenos, sem mobilidade, aeróbicos ou anaeróbicos facultativos, Gram-negativos. O protótipo deste gênero, *Haemophilus influenzae*, foi originalmente recuperado de pacientes com gripe por Pfeiffer em 1893 e foi considerado a causa da doença por muitos anos. O isolamento primário de espécies de *Haemophilus* é realizado idealmente em meio ágar chocolate, em uma atmosfera enriquecida por CO_2.

Epidemiologia

A relevância e incidência precisa de infecções por *H. influenzae* são desconhecidas. Este organismo pode ser detectado na nasofaringe de crianças e adultos. Antes da introdução de uma vacina eficiente, entre 3 a 5% das crianças eram colonizadas por *H. influenzae* tipo b em suas nasofaringes. Crianças que foram imunizadas contra *H. influenzae* tipo b são muito menos propensas a serem colonizadas e infectadas por esse organismo. No entanto, o risco de infecção em contatos domésticos não imunes de um paciente com doença invasiva por *H. influenzae* é de aproximadamente 600 vezes maior que o risco da população em geral ajustada pela idade. O *H. influenzae* não tipável pode ser detectado em culturas nasofaríngeas de mais de 70% de crianças pequenas, mas a infecção ocorre somente em uma pequena porção de indivíduos colonizados.

O *H. influenzae* tipo b foi a causa mais comum de meningite em crianças pequenas antes de vacinas eficientes serem introduzidas na década de 1980. A vacinação teve um grande impacto na incidência da infecção neste grupo etário. Em um estudo populacional realizado em Atlanta, ao longo de um período de um ano, a doença invasiva por *H.*

influenzae ocorreu em somente 5,6 em cada 100.000 crianças e 1,7 em cada 100.000 adultos. Quarenta das 47 cepas associadas com a doença invasiva de pacientes adultos foram sorotipadas neste estudo. Vinte destes isolados (50%) eram *H. influenzae* tipo b, 19 (47,5%) eram não tipáveis e um (2,5%) era tipo f. Outros estudos demonstraram que a proporção de infecções invasivas causadas por outros sorotipos *H. influenzae* encapsulados (particularmente a e f) e por cepas não tipáveis (não encapsuladas) de *H. influenzae* aumentaram e agora excedem aquelas causadas pelo sorotipo b de *H. influenzae*.

Pacientes com infecção por vírus de imunodeficiência humana (HIV) possuem risco aumentado de infecção por *H. influenzae*. As taxas de infecção por *H. influenzae* invasiva em homens entre 20 e 49 anos de idade com infecção por HIV e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) foram de 14,6 e 79,2 a cada 100.000, respectivamente. A maioria dessas infecções foi causada por cepas de *H. influenzae* não tipáveis, embora em um segundo estudo, dez de 15 infecções com bacteremias por *H. influenzae* tipo b observadas em adultos ocorreram em pacientes em risco de infecção por HIV, e a AIDS foi documentada em sete desses pacientes.

Outros fatores também aumentam o risco de infecção por *H. influenzae*, incluindo deficiências de imunoglobulinas, doença falciforme, esplenectomia, doenças oncológicas, gravidez, fístula liquórica, traumatismo craniano, alcoolismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a raça. Crianças esquimós, navajos e apaches têm taxas de infecção por *H. influenzae* tipo b que são significativamente maiores que a da população pediátrica em geral. Além disso, frequentar berçários, presença de irmãos, frequentar locais com multidões, internações anteriores e otite média prévia têm demonstrado aumento no risco de doença por *H. influenzae* tipo b em crianças pequenas, enquanto o aleitamento materno diminui esse risco.

Fisiopatologia

O *H. influenzae* pode se apresentar sob formas encapsuladas (tipáveis) e não encapsuladas (não tipáveis). As primeiras são responsáveis pela maioria das infecções invasivas em crianças e epiglotite aguda tanto em crianças quanto em adultos, enquanto as últimas causam infecções da mucosa respiratória, conjuntivite, infecções do trato genital feminino e doenças invasivas em adultos. As cápsulas de *H. influenzae* são compostas por antígenos polissacarídeos. Existem seis sorotipos capsulares (de a a f) que são importantes fatores de virulência inibindo a opsonização, o *clearance* e a morte intracelular dos organismos. O *H. influenzae* tipo b, anteriormente a causa mais comum de meningite na infância no mundo todo, contém um polissacarídeo capsular formado por polímeros de pentoses, o fosfato ribitol poliribossil (PRP). Outros sorotipos contêm polissacarídeos formados por hexoses. O *H. influenzae* tipo b é mais virulento que os outros sorotipos, provavelmente por ser altamente resistente ao *clearance* em caso de bacteremia.

As fímbrias são fatores de virulência importantes que aumentam a aderência de *H. influenzae* às superfícies mucosas. Ambos os isolados de *H. influenzae* tipáveis e não tipáveis podem expressar fímbrias. Os lipo-oligossacarídeos (LOSs) de *H. influenzae*

também contribuem para sua virulência. Os LOSs podem desempenhar um papel crucial facilitando a sobrevivência do *H. influenzae* nas superfícies mucosas da nasofaringe e permitindo a invasão de corrente sanguínea a partir destes locais.

Proteínas de membrana externa (OMPs) também servem como fatores de virulência em doenças por *H. influenzae*. Ao menos 15 diferentes OMPs do *H. influenzae* foram identificadas. Um desses (P2, 39 a 40 kD) funciona como porina, e as outras estão associadas à ligação de ferro. O sucesso na extração de ferro dentro do hospedeiro humano é crucial para que o *H. Influenzae* se multiplique.

Há décadas que os anticorpos são reconhecidos como uma parte importante das defesas do hospedeiro contra as doenças por *H. influenzae*. Os estudos clássicos de Fothergill e Wright, em 1933, demonstraram que a maioria dos casos de meningite por *H. influenzae* ocorria em crianças pequenas após perderem os anticorpos maternos passivamente adquiridos e antes do desenvolvimento de sua própria imunidade humoral específica contra o micro-organismo. Esses anticorpos protetores funcionam principalmente na opsonização e facilitando o *clearance* do *H. Influenzae*, em vez de destruir diretamente os microrganismos.

O sistema de complemento também é um componente essencial das defesas do hospedeiro contra algumas doenças causadas pelo *H. influenzae*. Crianças com deficiências congênitas de C2, C3 e fator I possuem aumento na incidência de infecções por *H. influenzae*. Pacientes que possuem esplenectomia funcional ou cirúrgica também estão em risco de desenvolver uma infecção grave com *H. influenzae* tipo b.

Manifestações clínicas

Meningite

A meningite por *H. influenzae* ocorre comumente em crianças menores de 5 anos e em adultos com um histórico de trauma craniano ou de fístula liquórica. Cepas de *H. influenzae* tipo b causam a grande maioria dos casos. Uma revisão de 493 episódios de meningite bacteriana aguda em adultos, ao longo de um período de 27 anos, mostrou que 19 casos (4%) foram devidos ao *H. influenzae*.

A meningite por *H. influenzae* é clinicamente indistinguível da meningite bacteriana aguda causada por outras etiologias. A maioria dos pacientes com meningite por *H. influenzae* apresenta contagem de leucócitos no LCR maiores que 1.000/mm^3 e hipoglicorraquia. A coloração de Gram do LCR demonstra bacilos Gram-negativos pleomórficos em 60 a 70% de casos não tratados. Caso a coloração de Gram não seja cuidadosamente realizada, o micro-organismo pode parecer Gram-positivo com coloração mais acentuada nos polos (padrão bipolar), levando ao diagnóstico equivocado de meningite pneumocócica. Portanto, a coloração de Gram não é sensível nem específica para o diagnóstico de meningite por *H. influenzae*.

O diagnóstico de meningite pelo *H. influenzae* do tipo b pode ser realizado de forma rápida e confiável pela detecção do antígeno capsular PRP no LCR. O diagnóstico pode ser estabelecido na maioria nos casos mesmo quando a coleta de LCR for realizada após a

administração de antibióticos. Outros sorotipos (principalmente o tipo f) podem causar meningite em adultos, assim, testes imunológicos para detecção do antígeno do *H. influenzae* tipo b no LCR não descartam completamente a possibilidade de meningite por *H. influenzae*.

Epiglotite

O *H. influenzae* tipo b é a causa mais comum de epiglotite aguda tanto em crianças quanto em adultos. A epiglotite é uma infecção potencialmente fatal em crianças, e geralmente ocorre em pacientes menores de 5 anos. Os sintomas são febre, sialorreia, disfagia, odinofagia, esforço respiratório e estridor laríngeo, com evolução em horas. Podem ser encontradas também dor e linfadenopatia cervicais. A laringoscopia demonstra uma epiglote edemaciada e enantematosa. No entanto, este procedimento deve ser evitado ou feito somente por especialistas pois pode precipitar a obstrução aguda das vias aéreas e exigir uma traqueostomia de emergência. Uma radiografia lateral do pescoço confirma de maneira mais segura o diagnóstico de epiglotite aguda. O paciente, todavia, deve ser mantido na posição ortostática durante este procedimento, para evitar o comprometimento adicional das vias aéreas. A etiologia é geralmente estabelecida por hemocultura. Culturas da faringe e de outras superfícies mucosas são menos específicas, pois o *H. influenzae* pode ser parte da flora colonizante normal. Embora a vacinação tenha reduzido efetivamente a incidência da doença em crianças, esta pode estar aumentando em adultos.

Pneumonia

O *H. influenzae* é causa comum de pneumonia tanto em crianças quanto em adultos. Esse micro-organismo também pode causar infecções nosocomiais, particularmente pneumonia associada à ventilação mecânica. As características da pneumonia pelo *H. influenzae* incluem febre, tosse e achados radiológicos de consolidação lobar, sendo comum complicações como derrame parapneumônico ou empiema. A presença de pequenos bacilos Gram-negativos no escarro sugerem o diagnóstico, no entanto, o isolamento do *H. influenzae* em cultura de escarro é inadequado para comprovação da causa por ser frequentemente agente colonizador do trato respiratório. O diagnóstico pode ser estabelecido pelo isolamento do *H. influenzae* no sangue ou no líquido pleural. A maioria dos isolados não são tipáveis.

Traqueobronquite

A traqueobronquite caracteriza-se por febre, tosse e escarro purulento na ausência de infiltrado radiográfico sugestivo de pneumonia. Ocorre frequentemente em pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas. As hemoculturas raramente são positivas. Uma combinação de bacilos Gram-negativos pleomórficos predominantes em escarro purulento, o aumento de títulos de anticorpos para *H. influenzae* e uma resposta, ao menos transitória, ao tratamento específico sugerem fortemente o diagnóstico.

Sinusite

O *H. influenzae* e o *Streptococcus pneumoniae* são os agentes bacterianos mais frequentemente isolados em punções de seio maxilar (punção antral) e em espécimes cirúrgicos de pacientes com sinusite aguda purulenta. A maioria dos isolados do *H. influenzae* é não tipável. Embora os pacientes possam responder ao tratamento antimicrobiano direcionado contra o *H. influenzae,* a resposta pode ser insatisfatória se não for realizada a desobstrução clínica (vasoconstritores e lavagem nasal) ou drenagem cirúrgica do seio da face acometido. O *H. influenzae* não é um patógeno importante na sinusite crônica.

Otite Média

O *H. influenzae* é a causa mais frequente de otite média aguda em crianças pequenas. Aproximadamente 90% das cepas isoladas de *H. influenzae* obtidas por timpanocentese são não tipáveis; o *H. influenzae* tipo b é o responsável pela maioria das infecções restantes. Pacientes com otite média podem apresentar otalgia, irritabilidade com ou sem supuração. A membrana timpânica geralmente encontra-se inflamada, opaca, abaulada, com nível líquido ou perfurada. O diagnóstico etiológico pode ser realizado com coloração de Gram e cultura do líquido purulento obtido na timpanocentese. A otite causada pelo *H. influenzae* tipo b pode se complicar com bacteremia e meningite.

Celulite

O *H. influenzae* tipo b é a causa de 5 a 15% dos casos de celulite em crianças pequenas, particularmente na face ou no pescoço. A celulite por *H. influenzae* manifesta-se com característica coloração azulada ou violácea da pele, além de febre, calor, eritema, edema e dor na área afetada, essas últimas também observadas em celulites por outras etiologias. O diagnóstico é estabelecido por cultura do sangue e/ou aspirados teciduais da área envolvida.

Bacteremia sem Foco Primário de Infecção

O *H. influenzae* causa bacteremia primária tanto em crianças quanto em adultos. Em lactentes ou crianças, meningite ou epiglotite podem estar presentes e não diagnosticadas. Uma avaliação clínica e laboratorial rigorosa é essencial para evitar que o diagnóstico de infecções potencialmente letais passe despercebido nestes pacientes. Em adultos, a bacteremia primária pelo *H. influenzae* tipo b ocorre frequentemente em pacientes com doenças subjacentes, como linfoma, leucemia ou alcoolismo.

Infecções Obstétrica e Ginecológica

A gravidez é associada com um aumento de risco de infecção por *H. influenzae*. No estudo de Atlanta, sete de 47 infecções invasivas por *H. influenzae* em adultos ocorreram em gestantes. O *H. influenzae* não tipável também pode ser causa de salpingite e abscesso tubo-ovariano em mulheres.

Pericardite

O *H. influenzae* tipo b é um agente etiológico comum na pericardite bacteriana primária em crianças. Essa infecção é rara em adultos, contudo, a pericardite pode ser complicação de pneumonia e empiema, por disseminação contígua da infecção.

Endocardite

O *H. influenzae* não é um agente etiológico comum de endocardite, considerando-se a frequência com que essa doença invasiva ocorre. A maior parte das infecções ocorre em pacientes com doença valvular cardíaca preexistente. Devido ao seu crescimento lento em hemocultura, o diagnóstico microbiológico pode ser tardio ou falsamente negativo. Pacientes com endocardite por *H. influenzae* apresentam alto risco de fenômenos embólicos arteriais.

Artrite Séptica

O *H. influenzae* tipo b é um agente etiológico comum na artrite séptica em crianças pequenas, mas raro em adultos. A artrite por *H. influenzae* tipo b é clinicamente indistinguível de artrite sépticas por outras etiologias.

Conjuntivite Purulenta e Febre Purpúrica Brasileira

O *H. influenzae*, biogrupo *aegyptius* (bacilo de Koch-Weeks), causa conjuntivite purulenta epidêmica em crianças. Esta doença ocorre comumente em climas quentes ou no verão.

A infecção é caracterizada por prurido e desconforto variáveis associados a hiperemia, edema e exsudato purulento em conjuntivas. Um clone excepcionalmente virulento de *H. influenzae,* biogrupo *aegyptius*, causa uma infecção invasiva chamada de febre purpúrica brasileira, que é caracterizada por febre alta, lesões cutâneas purpúricas difusas (petéquias e equimoses), sintomas digestivos (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e enterorragia) e sepse grave que evolui em poucos dias para choque séptico e falência de múltiplos órgãos; a doença ocorre em dias a semanas após o episódio inicial de conjuntivite purulenta em lactentes e crianças menores de 10 anos.

Tratamento Rx

As cefalosporinas de terceira geração são consideradas o tratamento de escolha para infecções graves por *H. influenzae*, tais como meningite ou epiglotite. O tratamento com ceftriaxona (dose em adultos, 1 a 2 g IV a cada 12 horas) o cefotaxima (dose em adultos, 2 g IV a cada 6 horas) deve ser iniciado em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por *H. influenzae*, e deve ser continuado no mínimo até que o diagnóstico microbiológico e o perfil de sensibilidade antimicrobiana estejam disponíveis.

A ampicilina foi considerada o tratamento de escolha para todas as infecções por *H. influenzae* até meados da década de 1970. Entretanto, desde os primeiros relatos de isolados de *H. influenzae* resistentes à ampicilina em 1972, a prevalência da resistência

a este agente tem aumentado dramaticamente. O principal mecanismo de resistência à ampicilina é a produção da β-lactamase, enzima conhecida como fator R, plasmídeo-mediada, TEM-1 (marcador endotelial de tumor 1), que pode ser facilmente detectada em laboratório. Entretanto, um pequeno número de cepas isoladas de *H. influenzae* apresenta alteração das proteínas ligadoras de penicilina, conferindo fraca ligação à penicilina e a outros antibióticos β-lactâmicos. Em consequência disto, os isolados podem ser resistentes a algumas cefalosporinas, como o cefaclor, cefamandol e cefuroxima, além da ampicilina. Portanto, os pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por *H. influenzae* não devem ser tratados com ampicilina ou cefalosporinas de segunda geração até que a suscetibilidade a esses antibióticos tenha sido comprovada. O *H. Influenzae* também pode ser resistente ao cloranfenicol, devido à inativação pela enzima cloranfenicol acetiltransferase, também plasmídeo-mediada pelo fator enzimático R. Um pequeno número de isolados de *H. influenzae* é resistente tanto à ampicilina quanto ao cloranfenicol.

Os antibióticos orais são geralmente usados para tratar traqueobronquite em pacientes com DPOC e otite média em crianças, infecções frequentemente causadas por *H. influenzae*. Devido à possibilidade de resistência, o uso de ampicilina e de amoxicilina não deve ser recomendado para as apresentações mais graves dessas infecções, a menos que a sensibilidade dos isolados seja conhecida. A maioria das cepas de *H. influenzae* é suscetível a amoxicilina-clavulanato, aos novos macrolídeos (azitromicina e claritromicina) e, às fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina e gatifloxacina). A trimetopima-sulfametoxazol também pode ser ativa em grande parte das cepas de *H. influenzae.*

Prevenção

As primeiras vacinas contra o *H. influenzae* do tipo b foram licenciadas nos EUA em 1985. Estas continham antígenos PRP purificados. Entretanto, estudos pós-licenciamento das vacinas de PRP nos EUA demonstraram eficácia variável. As vacinas de PRP estimulam uma resposta imune linfócitos B timo-independente, gerando poucas (ou nenhuma) células B de memória, não promovendo proteção em neonatos e lactentes.

Vacinas de polissacarídeos do PRP de diferentes tamanhos, conjugadas a proteínas, foram desenvolvidas para superar a limitada resposta imune na população mais suscetível ao *H. influenzae* tipo b, os lactentes e as crianças pequenas. Diversas vacinas são agora licenciadas para uso em lactentes. Atualmente, as vacinas conjugadas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b são recomendadas para todos os lactentes a partir de 2 meses de idade. Estudos recentes demonstraram que vacinas conjugadas são efetivas em diversas populações, inclusive em adultos esplenectomizados e com DPOC.

A profilaxia antimicrobiana deve ser indicada para contatantes não imunizados, domiciliares ou de creche, de um paciente com doença invasiva pelo *H. influenzae* tipo b. A rifampicina é a medicação de escolha. Deve ser administrada na dose de 10 mg/kg uma vez ao dia durante quatro dias para neonatos menores de um mês, 20 mg/kg (no máximo 600 mg) uma vez ao dia durante quatro dias para crianças mais velhas e 600 mg/dia

durante quatro dias para adultos.

Outras Espécies de *Haemophilus*

O *Haemophilus parainfluenzae* é encontrado como parte da flora normal da boca e faringe (Tabela 308-1). É uma causa rara de meningite em crianças e particularmente rara em adultos. Pode causar infecções ou abscessos dentários. Têm sido relatados casos de abscesso cerebral, epidural e hepático, osteomielite, pneumonia, empiema, epiglotite, peritonite, artrite séptica e sepse causados por esse micro-organismo.

Tabela 308-1

Locais de colonização e infecção por *haemophilus influenzae*

ESPÉCIE	FLORA NORMAL	DOENÇAS ASSOCIADAS
H. influenzae	Nasofaringe	Meningite
	Trato respiratório superior	Epiglotite
		Sinusite
		Otite
		Pneumonia
		Celulite
		Artrite
		Osteomielite
		Infecções obstétricas
		Endocardite
H. influenzae tipo b, *aegyptius*	Não	Conjuntivite purulenta
		Febre purpúrica brasileira

O *H. parainfluenzae* também pode ser causa de endocardite subaguda, particularmente em adultos jovens. Outras espécies de *Haemophilus*, que não o *H. influenzae*, são responsáveis por aproximadamente 1% dos casos de endocardite infecciosa em pacientes não usuários de drogas. O *H. parainfluenzae*, o *Haemophilus aphrophilus* e o *Haemophilus paraphrophilus* são as espécies mais frequentemente isoladas nesses pacientes. O *H. parainfluenzae* forma vegetações volumosas nas valvas cardíacas. Embolia arterial tem sido frequentemente descrita em pacientes com endocardite por *H. parainfluenzae*. A maioria das cepas isoladas é sensível à ampicilina, mas algumas são produtoras de β-lactamase.

Infecções por *moraxella*

Definição

As espécies de *Moraxella* estão associadas a uma variedade de infecções, sendo a mais

comum a exacerbação de bronquite crônica por *Moraxella catarrhalis*.

O Patógeno

As bactérias do gênero *Moraxella* são diplococos Gram-negativos pequenos que crescem em ágar sangue ou ágar chocolate. São catalase e oxidase positivas. Esses pequenos diplococos são morfologicamente difíceis de distinguir da *Neisseria*. Algumas espécies de *Moraxella* podem apresentar-se na forma de bacilos Gram-negativos. *M. catarrhalis* é o mais importante patógeno deste gênero (Tabela 308-2).

Tabela 308-2

Locais de colonização e infecção por espécies *moraxella*

ESPÉCIE	FLORA NORMAL	DOENÇAS ASSOCIADAS
M. catarrhalis	Cavidade oral e trato respiratório superior	Exacerbação de bronquite crônica Otite média
		Pneumonia
		Sinusite
		Bacteremia, endocardite
		Artrite, osteomielite, epiglotite (todos extremamente raros)
M. lacunata	Trato respiratório superior	Conjuntivite crônica
Outras *Moraxella*	Trato respiratório superior	Casos raros de bacteremia, endocardite, artrite, meningite

Fisiopatologia

O micro-organismo é isolado exclusivamente de humanos sendo encontrado predominantemente no trato respiratório. O *M. catarrhalis* adere às células mucosas com o auxílio de um pili. Admite- se que a infecção resulte da disseminação por contiguidade do micro-organismo a partir de sítios colonizados, possivelmente como resultado da introdução de novas cepas mais virulentas para as quais o hospedeiro não possui imunidade.

A *M. catarrhalis* pode muitas vezes ser encontrada em secreções respiratórias juntamente com *H. influenzae*. Embora o mecanismo de coexistência destes patógenos ainda seja desconhecido, evidências recentes sugerem que as vesículas de membrana externa da *M. catarrhalis* desativam o complemento, aumentando assim a sobrevivência do *H. influenzae*.

Manifestações clínicas

A *M. catarrhalis* está associada a exacerbações de bronquite crônica. Estudos indicam que este agente pode ser isolado em 0,2% a 8,1% dos aspirados de secreção respiratória dos pacientes com esta doença. Ele é o terceiro patógeno mais comumente isolado desses pacientes, depois dos *S. pneumoniae* e *H. influenzae*.

A *M. catarrhalis* pode causar pneumonia, principalmente em pacientes idosos com

DPOC e outras condições de base como diabetes melito. Acredita-se que Sir William Osler tenha morrido como resultado de pneumonia por *M. catarrhalis*. Há relatos de casos de pneumonia com bacteremia. Além disso, *M. catarrhalis* pode causar pneumonia nosocomial com evidência da disseminação dos micro-organismos entre os pacientes.

A *M. catarrhalis* é uma causa comum de otite média em crianças pequenas. Estudos microbiológicos indicam que esse agente está presente em aproximadamente 15% dos aspirados desses pacientes. O micro- organismo também causa sinusite e é uma causa rara de bacteremia em crianças e adultos.

As infecções graves por outras espécies de *Moraxella* são incomuns. Entretanto, esses agentes estão associados com a conjuntivite crônica. Além disso, alguns relatos de casos descreveram a ocorrência de infecções invasivas, incluindo bacteremia, endocardite, artrite, pericardite e meningite. Esta última pode ocorrer principalmente em pacientes com deficiência no sistema de complemento.

Tratamento

Os antibióticos orais são suficientes para o tratamento da maioria das infecções por *M. catarrhalis*. Cepas produtoras de β-lactamases estão presentes em muitos isolados, portanto, tratamento com um antibiótico β-lactamase–estável tal como amoxicilina-clavulanato (dose para adultos de 500 mg a cada 12 horas), uma cefalosporina (p. ex., cefaclor, dose para adultos de 500 mg a cada oito horas), ou um antibiótico não β-lactâmico tal como sulfametoxazol-trimetoprima (dose para adultos de 1 comprimido de dose dupla -800/160 mg- a cada 12 horas) deve ser iniciado até que os resultados do teste de suscetibilidade sejam conhecidos.

Leituras sugeridas

Bender, J. M., Cox, C. M., Mottice, S., et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in Utah children: an 11-year population-based study in the era of conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:e41–e46. *Este artigo detalha o problema contínuo da doença por H. influenzae invasiva em crianças e a emergência do tipo a como o sorotipo predominante.*

Laupland, K. B., Schønheyder, H. C., Ostergaard, C., et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* bacteremia: a multinational population-based assessment. *J Infect*. 2011; 62:142–148. *A incidência anual foi de 1,31 a cada 100.000 indivíduos, a maioria em crianças e idosos, com uma taxa de letalidade em 30 dias de 18%.*

Murphy, T. F., Parameswaran, G. I. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:124–131. *M. catarrhalis causa otite média em crianças pequenas e exacerbações de infecções do trato respiratório em adultos com DPOC.*

Okada, F., Ando, Y., Nakayama, T., et al. Pulmonary thin-section CT findings in acute *Moraxella catarrhalis* pulmonary infection. *Br J Radiol*. 2011; 84(1008):1109–1114. [[Epub 2010 Dec 1]]. *Os principais achados foram a opacidade "vidro-fosco", espessamento da parede brônquica e nódulos centrolobulares no parênquima periférico em pacientes idosos com enfisema preexistente.*

Okada, F., Ando, Y., Tanoue, S., et al. Radiological findings in acute *Haemophilus influenzae* pulmonary infection. *Br J Radiol*. 2011. [[Epub antes da impressão.]]. *Os achados foram principalmente opacidade "vidro-fosco", espessamento da parede brônquica, nódulos centrolobulares e consolidação, geralmente no parênquima pulmonar periférico, e somente 5% dos pacientes apresentaram efusões pleurais.*

Prymula, R., Kriz, P., Kaliskova, E., et al. Effect of vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to *Haemophilus influenzae*–derived protein D on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *H. influenzae* in children under 2 years of age. *Vaccine*. 2010; 28:71–78. *Uma vacina conjugada H. influenza pneumocócica de proteína D (PD) em crianças menores de dois anos de idade reduziu as taxas de portador nasofaríngeo de cepas pneumocócicas vacinais e H. influenzae, além da diminuição do risco de otite média aguda causada por esses organismos.*

No Brasil

No Brasil, há poucos dados sobre a incidência e prevalência de doenças invasivas causadas pelos *Haemophilus* e *Moraxella*, apenas as meningites e a febre purpúrica brasileira são de notificação compulsória.

A febre purpúrica brasileira (FPB), causada pelo *H. aegyptius*, possui alta taxa de letalidade, que varia de 40% a 90% e acomete crianças menores de 10 anos de idade. Teve seus primeiros casos descritos em 1984, com relato de cinco surtos epidêmicos entre fevereiro de 1984 e abril de 1991, em cidades do interior de quatro estados brasileiros: São Paulo, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Desde 1991 não há notificação de casos confirmados da doença no Brasil. Em 2007 houve notificação de sete casos suspeitos de FPB no estado do Pará, no entanto não foi isolado o agente etiológico.

A incidência da meningite por *H. influenzae* tipo b em menores de 1 ano, no período de 1987 a 1991, foi estimada em 18,5 por 100.000 habitantes, superior a incidência da meningite por meningococo. A vacina conjugada contra *H. influenzae* do tipo b foi inserida no Programa Nacional de Imunizações em 1999, sendo indicada para crianças a partir de 2 meses de idade e adultos com algumas condições especiais de doenças crônicas. A partir de 2002, no calendário vacinal da criança, a vacina contra influenza b foi substituída pela vacina tetravalente (DPT-Hib), sendo a cobertura vacinal superior a 90% em todas as grandes regiões brasileiras desde 2003. O uso da vacina contribuiu para redução superior a 90% na incidência de meningite por *H. influenzae* do tipo b. Em estudo realizado em 2006, em pacientes com fibrose cística no estado da Bahia, encontrou-se uma prevalência de 4,7% de *H. influenzae* como causa de infecção pulmonar.

Quanto a sensibilidade do *H. influenzae* aos antimicrobianos, em estudo realizado com cepas coletadas entre 2000 e 2003 em quatro diferentes centros brasileiros, observou-se sensibilidade de todos os isolados à amoxicilina/clavulanato e ceftriaxone, 17% de resistência à ampicilina (cepas produtoras de beta-lactamase), 65,8% de resistência ao sulfametoxazol/trimetropina, 12,5% de resistência ao cloranfenicol e 9,7% de resistência à rifampicina. Em estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo, com 718 cepas de *H. influenzae* coletadas entre 1998 e 2004, observou-se pouca variação no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos entre os anos, com 14% das cepas resistentes à ampicilina, sendo estas produtoras de beta-lactamase e todas as cepas foram sensíveis à amoxicilina/clavulanato, ceftriaxone, cefepima e quinolonas. No estudo GLOBAL, estudo de vigilância para resistência aos antimicrobianos, com coleta de amostras de trato respiratório entre 1997-1998, 1999-2000 e 2001-2002, realizado pelo laboratório Fleury, verificou-se que a presença de *H. influenzae* produtor de beta-lactamase foi maior que 10% em todos os anos, e corresponde à alta resistência à ampicilina. Também verificou-se alta resistência ao sulfametoxazol-trimetropina (>40%) e alta suscetibilidade aos antimicrobianos cefuroxime, ceftriaxone, azitromicina

e levofloxacina. Dentre as cepas de *Moraxella catarrhalis*, aproximadamente 98% era produtora de beta-lactamase, em todos os períodos do estudo, sendo então as quinolonas e os macrolídeos os agentes antimicrobianos indicados para o tratamento de infecções por este agente. O estudo PROTEKT, iniciado em 1999, também demonstrou que dentre 1.806 isolados de trato respiratório, 140 eram devidos à *Moraxella catarrhalis* e, destas, 98% eram produtoras de beta-lactamase, também com alta resistência ao sulfametoxazol-trimetropina, sendo a maior sensibilidade aos antimicrobianos macrolídeos e quinolonas.

Em estudo publicado em 2004, realizado no Rio Grande do Sul, verificou-se que a *M. catarrhalis* e o *H. influenza* foram isolados respectivamente em 10,2% e 39% das amostras de material recolhido em timpanocentese durante episódio de otite média aguda. Respectivamente 100% e 23% das cepas de *M. catarrhalis* e de *H. influenzae* eram resistentes às penicilinas, chamando a atenção para cautela no uso destes antimicrobianos por alto risco de falha terapêutica.

Bibliografia

Ministério da Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1448. Acesso em 06.08.2012

Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Estatísticas, coberturas vacinais. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/inf_estatistica_cobertura.asp. Acesso em 06.08.2012.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre purpúrica. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1556, acesso em 06.08.2012

Harrison, L. H., Simonsen, V., Waldman, E. A. Emergence and Disappearance of a Virulent Clone of *Haemophilus influenzae* Biogroup aegyptius, Cause of Brazilian Purpuric Fever. *Clin Microbiol Rev*. 2008, oct; 594–605.

Castanheira, M., Gales, A. C., Pignatari, A. C., Jones, R. N., Sader, H. S. Changing antimicrobial susceptibility patterns among Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Microb Drug Resist*. 2006; 12(2):91–98.

Paixão, V. A., Barros, T. F., Mota, C. M., Moreira, T. F., Santana, M. A., Reis, J. N. Prevalence and antimicrobial susceptibility of respiratory pathogens in patients with cystic fibrosis. *Braz J Infect Dis*. 2010 Jul-Aug; 14(4):406–409.

de Almeida, A. E., de Filippis, I., Ferreira, D. G., de Abreu, A. O., Rebelo, C., Gemal, A. L., Marzochi, K. B. Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae isolates collected from 4 centers in Brazil (1990-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Jan; 54(1):57–62. [Epub 2005 Nov 14].

Mendes, C., Kiffer, C. R., Blosser-Middleton, R. S., Jones, M. E., Karlowsky, J. A., Barth, A., Rossi, F., Andrade, S., Sader, H. S., Thornsberry, C., Sahm, D. F. GLOBAL Surveillance Initiative 2001-2002. Antimicrobial susceptibility to levofloxacin and other antibacterial agents among common respiratory pathogens-a Brazilian perspective from the GLOBAL Surveillance Initiative 2001-2002. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jun; 10(6):521–526.

Mendes, C., Marin, M. E., Quiñones, F., Sifuentes-Osornio, J., Siller, C. C., Castanheira, M., Zoccoli, C. M., López, H., Súcari, A., Rossi, F., Angulo, G. B., Segura, A. J., Starling, C., Mimica, I., Felmingham, D. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Latin America: results from the PROTEKT surveillance study (1999-2000). *Braz J Infect Dis*. 2003 Feb; 7(1):44–61.

Pereira, M. B., Pereira, M. R., Cantarelli, V., Costa, S. S. Prevalence of bacteria in children with otitis media with effusion. *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Jan-Feb; 80(1):41–48.

Critchley, I. A., Blosser, R. S., Karlowsky, J. A., Yamakita, J., Barth, A., Sader, H. S., Mendes, C., Teixeira, L., Rossi, F., Dias, C. A., Jones, M. E., Thornsberry, C., Sahm, D. F. Antimicrobial resistance in respiratory pathogens isolated in Brazil during 1999-2000. *Braz J Infect Dis*. 2001 Dec; 5(6):294–304. [Epub 2003 Feb 21].

Cancroide

Stanley M. Spinola

Definição

O cancroide é uma doença sexualmente transmitida, caracterizada por úlceras genitais dolorosas e linfadenite inguinal. É causado por *Haemophilus ducreyi,* um cocobacilo Gram-negativo que não é uma espécie verdadeira de *Haemophilus*. *H. ducreyi, Mannheimia haemolytica* e *Actinobacillus pleuropneumoniae* formam uma linhagem distinta dentro de Pasteurellaceae. O *H. ducreyi* provavelmente diverge desses patógenos animais respiratórios para ocupar seu nicho no epitélio genital humano.

Epidemiologia

O cancroide é endêmico em regiões pobres em recursos da África e Ásia e tem um papel fundamental na facilitação da transmissão do vírus de imunodeficiência humana (HIV-1). Na década de 1990, a Organização Mundial de Saúde estimou a prevalência global anual de cancroide como sendo entre quatro e seis milhões de casos. A prevalência de cancroide é atualmente desconhecida, devido à ênfase no tratamento sindrômico de úlceras genitais, que consistem no tratamento de sífilis e cancroide sem testes diagnósticos. O cancroide pode ser mantido somente em círculos com altas taxas de troca de parceiros sexuais e profissionais do sexo têm uma função importante nesta epidemiologia. Em locais onde atendimentos clínicos foram providenciados para profissionais do sexo, a prevalência de cancroide diminuiu. Entretanto, relatos de cancroide persistem em várias regiões. Surtos urbanos de cancroide associados a sexo profissional ocorreram nos Estados Unidos nas décadas de 1980 e 1990. Devido ao rastreamento de contato e esforços em relação ao tratamento, o número de casos domésticos de cancroide diminuiu rapidamente, com a menor taxa nos últimos 60 anos de 17 casos em 2005 e 25 casos em 2008.

A proporção do cancroide de homens e mulheres é de 3:1. O número excessivo de casos em homens é geralmente atribuído à infecção de múltiplos parceiros por mulheres profissionais do sexo. Entretanto, experimentos de inoculação humana indicam que homens são duas vezes mais suscetíveis à progressão da doença comparados a mulheres.

Fisiopatologia

Muito do que é conhecido sobre a patogênese de *H. ducreyi* é derivada de experimentos nos quais bactérias são inoculadas na pele da parte superior do braço em voluntários humanos. Feridas de perfuração são necessárias para iniciar a infecção, e a dose

infecciosa estimada é tão baixa quanto uma bactéria somente. Pápulas se desenvolvem dentro de 24 horas e se resolvem espontaneamente ou evoluem para pústulas em dois a cinco dias. Neutrófilos e macrófagos circundam o organismo e formam um abcesso que erode a derme. Abaixo do abscesso, há um infiltrado dérmico de macrófagos, células T CD4 e CD8, células *natural killer* (NK), células de Langerhans e células dendríticas mieloides. Esta histopatologia é idêntica àquela de úlceras naturais. Tanto experimentalmente quanto na história natural da infecção, o *H. ducreyi* se associa a neutrófilos e macrófagos, que deixam de ingerir o organismo. Além de revelar os componentes bacterianos necessários para a infecção, o modelo humano mostrou que diferentes hospedeiros são variavelmente suscetíveis à progressão e na resolução da doença. Suscetibilidade hospedeira variada está associada a respostas de célula dendrítica diferentes, que podem definir as respostas de células NK e T que influenciam a habilidade de fagócitos de ingerir o organismo.

Manifestações clínicas

O *H. ducreyi* entra na pele através de rachaduras no epitélio que ocorrem durante o coito. Pápulas se formam em questão de horas a dias, e evoluem para pústulas em dois a três dias. Após alguns dias a duas semanas, as pústulas ulceram. Os pacientes tipicamente desenvolvem entre uma e quatro úlceras dolorosas (Fig. 309-1) e não procuram tratamento até que tenham tido sintomas ulcerativos por uma a três semanas. Neste momento, entre 10 a 40% têm linfadenopatia inguinal supurativa ou bubões (Fig. 309-1).

FIGURA 309-1 Típica úlcera cancroidal e linfadenite em um homem. (De Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/chancroid_pictures.htm.)

As úlceras naturais são classicamente muito dolorosas e não induradas, com bordas irregulares. A úlcera pode estar coberta por um exsudado necrótico amarelo ou cinza e sangrar quando raspada. Entretanto, esta apresentação ocorre em uma minoria de pacientes e cancroide é frequentemente indistinguível de sífilis e herpes genital. As lesões em homens estão geralmente no prepúcio, sulco coronal ou no corpo do pênis. As lesões em mulheres estão geralmente localizadas nos lábios vaginais, mas mulheres podem ter úlceras cervicais e vaginais que são indolores. As lesões também ocorrem nas coxas e nádegas ou em locais distantes; lesões extragenitais geralmente ocorrem por autoinoculação. Sem tratamento, o cancroide persiste por meses e causa úlceras gigantes, erosão da área afetada ou fibrose, levando à fimose em homens.

O *H. ducreyi* também causa úlceras crônicas nos membros no oeste do Pacífico. O contato próximo com membros da família com úlceras nas pernas é implicado nestes casos. A epidemiologia desta síndrome ainda precisa ser definida.

Diagnóstico

O diagnóstico requer uma cultura positiva ou um teste de reação de cadeia de polimerase (PCR). Em pesquisa, a PCR tem uma sensibilidade de 95 a 98% e uma especificidade de 99% para *H. ducreyi*. Em comparação, a sensibilidade para cultura é de aproximadamente

75%, mas o diagnóstico clínico não é sensível (varia de 50 a 75%) nem específico (varia de 50 a 75%). Infelizmente, testes com base em PCR não estão disponíveis comercialmente. A maioria dos serviços de doenças sexualmente transmissíveis não testam de maneira rotineira seus pacientes para cancroide, e o diagnóstico é tipicamente feito pela exclusão de herpes genital e sífilis. Se pacientes com úlceras genitais e linfadenite ou falha de tratamento para sífilis primária aparecerem em uma comunidade, autoridades de saúde pública devem ser notificadas para que testes de diagnóstico específicos possam ser realizados.

O diagnóstico diferencial inclui sífilis, herpes genital, linfogranuloma venéreo e granuloma inguinal. Infecções mistas com herpes simples e/ou sífilis são comuns, ocorrendo em aproximadamente 17% dos casos de cancroide diagnosticados por PCR. Os pacientes com suspeita de cancroide devem ser testados para herpes genital e ter testes sorológicos para sífilis e HIV-1 e um exame de campo escuro.

Tratamento

Pouco se sabe sobre a prevalência de resistência de antibióticos em *H. ducreyi.* A maioria das cepas adquiriu resistência à ampicilina, tetraciclina e sulfonamidas através de plasmídeos. Os únicos regimes de tratamento são macrolídeos, quinolonas ou cefalosporinas de terceira geração. O fato de algumas Enterobacteriaceae conterem plasmídeos que codificam β-lactamases de espectro estendido e resistência a quinolonas é uma preocupação. As recomendações atuais de tratamento incluem uma dose única de azitromicina 1 g via oral ou ceftriaxona 250 mg intramuscular, ciprofloxacina 500 mg via oral duas vezes ao dia por três dias, ou base de eritromicina 500 mg via oral três vezes ao dia por sete dias. O tianfenicol, não disponível nos Estados Unidos, é eficiente com uma dose única de 2,5g.

A aspiração repetida de bubões pode ser necessária para atingir a cura. Em um estudo randomizado comparando a aspiração repetida com incisão e drenagem, a última foi considerada preferível. Entretanto, a incisão e drenagem podem causar excesso de cicatrizes, especialmente em afrodescendentes, e devem ser evitadas de acordo com alguns peritos.

Os relatórios iniciais de coinfecção com HIV e cancroide indicam que tais indivíduos têm um maior número de úlceras que não cicatrizam prontamente após o tratamento com antibióticos quando comparados a pacientes infectados somente com *H. ducreyi*. Falhas em tratamentos com antibióticos foram relatadas em pacientes soropositivos em regimes de doses únicas. Estudos subsequentes não demonstraram que o *status* do HIV tivesse qualquer influência na eficácia de regimes de antibióticos de doses únicas.

Prognóstico

A cura clínica se correlaciona com a redução da dor e purulência e reepitelização da úlcera dentro de sete dias. Pacientes que não demonstraram melhora dentro desse período devem ser considerados como falhas de tratamento e administrados agentes alternativos. Mesmo se o *H. ducreyi* for erradicado, as úlceras podem persistir se herpes

genitais ou sífilis estiverem presentes e não forem tratadas. A maioria das úlceras cicatriza em duas semanas; úlceras grandes podem levar até quatro semanas para cicatrizar.

Prevenção

A circuncisão protege contra o cancroide em homens. Camisinhas também são protetoras. Não há vacina, embora vários antígenos que possam garantir proteção já foram identificados. Os contatos de pacientes com cancroide devem ser tratados com um regime aprovado.

Leituras sugeridas

Belda, W., Jr., Di Chiacchio, N. G., Di Chiaccio, N., et al. A comparative study of single-dose treatment of chancroid using thiamphenicol versus azithromycin. *Braz J Infect Dis*. 2009; 13:218–220. *Não disponível nos Estados Unidos, tianfenicol 2,5 g administrado oralmente (taxa de cura de 89%) foi melhor que a azitromicina (taxa de cura de 73%), especialmente entre pacientes HIV positivos.*

Centros para Controle e Prevenção de Doenças. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR*. 2010; 59(RR 12):1–116. *Tratamento atual e recomendações de gestão para cancroide.*

Janowicz, D. M., Li, W., Bauer, M. E. Host-pathogen interplay of *Haemophilus ducreyi*. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23:64–69. *Estudo de genes regulatórios que podem coordenar a virulência.*

Janowicz, D. M., Ofner, S., Katz, B. P., et al. Experimental infection of human volunteers with *Haemophilus ducreyi*: fifteen years of clinical data and experience. *J Infect Dis*. 2009; 199:1671–1679. *Revisão abrangente de experimentos de inoculação humana e o papel de determinantes de virulência bacteriana em doenças humanas.*

Peel, T. N., Bhatti, D., De Boer, J. C., et al. Chronic cutaneous ulcers secondary to *Haemophilus ducreyi* infection. *Med J Aust*. 2010; 192:348–350. *Dois casos incomuns de infecção não transmitida sexualmente, disseminada de Papua Nova Guiné e Samoa, que levaram a úlceras crônicas de membros inferiores.*

Yeung, A., Cameron, D. W., Desjardins, M., et al. Use of signature-tagged mutagenesis to identify virulence determinants in *Haemophilus ducreyi* responsible for ulcer formation. *J Microbiol Methods*. 2011; 84:290–298. *Triagem genômica encontrou dois determinantes de virulência, hgbA e IspA1.*

No Brasil

No Brasil, existem poucos dados publicados de infecção por *Haemophilus ducreyi*. Essa doença sexualmente transmissível não é de notificação compulsória no país, como é a infecção pelo HIV, a sífilis na gestação e a sífilis congênita. Um estudo de Campinas no Estado de São Paulo analisou 53 casos de mulheres com úlcera genital, e o herpes foi a causa mais comum dentre as causas infecciosas, sem nenhum caso de cancroide.

Um estudo de Ribeirão Preto relatou três casos de detecção de DNA de *H. ducreyi* através de PCR em úlceras esofágicas de pacientes infectados por HIV, porém esse método diagnóstico nesse tipo de apresentação ainda não está validado.

Na abordagem sindrômica de uma úlcera genital, se não houver história de lesões vesiculares, deve ser realizado tratamento para sífilis e cancro mole empiricamente. O tratamento específico para cancro mole no Brasil é realizado com azitromicina em dose única, ciprofloxacina por três dias, eritromicina por sete dias ou ceftriaxona em dose única.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde. 2005.

Gomes, C. M.M., Giraldo, P. C., Gomes, F. A.M., et al. Genital Ulcers in Women: Clinical, Microbiologic and Histopathologic Characteristics. *The Braz J Infect Dis*. 2007; 11(2):254–260.

Belda Junior, W., Shiratsu, R., Pinto, V. Approach in sexually transmitted diseases. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(2):151–159.

Borges, M. C., Colares, J. K., Lima, D. M., Fonseca, B. A. Advantages and pitfalls of the polymerase chain reaction in the diagnosis of esophageal ulcers in AIDS patients. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(9):1933–1939.

310

Cólera e outras infecções por *vibrio*

Eduardo Gotuzzo and Carlos Seas

Cólera

Definição

A cólera é uma temível doença epidêmica causada pelo *Vibrio cholerae* sorogrupo O1 e, desde 1992, pelo novo sorogrupo O139. A doença é caracterizada por diarreia aquosa aguda. Na sua forma mais grave, a pessoa apresenta desidratação grave e rapidamente evolui para choque hipovolêmico; o paciente pode morrer em questão de horas após contrair a infecção se tratamento não for administrado. Atualmente a cólera é endêmica na África e na Ásia, e também há relatos de casos na América Latina, América do Norte e Europa. Sete pandemias foram registradas na história desde 1816, a mais recente dura mais de quatro décadas desde o seu reconhecimento na Indonésia em 1961.

O Patógeno

O *V. cholerae* é um bacilo Gram-negativo curvado que pertence à família Vibrionaceae e compartilha características comuns com a família Enterobacteriaceae. O *V. cholerae* O1 pode ser classificado em três sorotipos de acordo com a presença de antígenos somáticos e em dois biótipos, clássico e El Tor, de acordo com características fenotípicas específicas. Não há evidências de espectros clínicos diferentes entre os três sorotipos de *V. cholerae*. O biótipo clássico, responsável pelas seis primeiras pandemias de cólera, causa um número aproximadamente igual de casos sintomáticos e assintomáticos, enquanto o biótipo El Tor causa maior número de infecções assintomáticas. O biótipo clássico é limitado ao sul de Bangladesh, e o biótipo El Tor é responsável pela pandemia atual. O sorogrupo O139 é composto de uma variedade de cepas geneticamente diversas, tanto toxigênicas quanto não toxigênicas; ele é geneticamente mais próximo do *V. cholerae* El Tor.

Epidemiologia

A cólera tem ao mesmo tempo uma predisposição para causar epidemias com potencial pandêmico e a capacidade de permanecer endêmica em todas as áreas afetadas. Pessoas de todas as idades estão em risco de contrair a infecção em ambientes epidêmicos, enquanto crianças maiores de dois anos são as principais afetadas em áreas endêmicas. O *V. cholerae* vive em ecossistemas ribeirinhos, salobros e estuarinos, onde coexistem cepas O1 e não O1, com cepas não O1 e O1 não toxigênicas predominando sobre as cepas O1

toxigênicas. Em seu ambiente natural, o *V. cholerae* vive ligado a algas ou a conchas de crustáceos e copépodes (microcrustáceos), com os quais ele coexiste de maneira simbiótica. Diversas condições, como temperatura, salinidade e disponibilidade de nutrientes determinam a sobrevivência de *V. cholerae*. Quando estas condições são adversas, os vibriões sobrevivem em um estado viável, mas não cultivável. Dados mais recentes sugerem que fagos da cólera modulam a abundância de *V. cholerae* no ambiente e determinam o começo e o fim de uma epidemia. Os fagos também podem desempenhar um papel no aparecimento de novos sorogrupos de *V. cholerae* ao transferirem material genético para cepas não toxigênicas.

A partir do seu ambiente aquático, o *V. cholerae* é introduzido para os humanos através da contaminação de fontes de água e alimento. Uma vez que os humanos sejam infectados, taxas de ataque muito altas podem ter lugar, particularmente em populações previamente virgens. A aquisição da doença ao beber água contaminada de rios, tanques, lagos e mesmo de poços artesianos foi documentada. Ingerir água não fervida, introduzir as mãos em recipientes usados para armazenar a água que será consumida, ingerir bebidas de vendedores de rua, beber bebidas às quais foi adicionado gelo contaminado e beber água fora de casa são fatores de risco. Estes fatores contribuíram para a transmissão de cólera durante a grande epidemia peruana de 1991. Beber água fervida, bebidas ácidas e água gasosa, bem como usar recipientes de gargalo estreito para armazenar água são medidas protetoras. Foram documentadas epidemias de cólera associadas à ingestão de restos de arroz, peixe cru, siris cozidos, frutos do mar, ostras cruas e vegetais e frutas frescos. A transmissão da doença de pessoa para pessoa é menos provável porque, para que ocorra a transmissão, é necessário um grande inóculo. Altas taxas de transmissão (aproximadamente 50%) são relatadas entre contatos domésticos de pacientes com cólera em áreas endêmicas.

As epidemias de cólera tendem a ocorrer durante a estação quente. Fatores que afetam a alteração e a variabilidade do clima têm um impacto sobre a incidência da cólera. A oscilação El Niño-sul (ENSO), um fenômeno periódico representativo da variabilidade do clima global, afeta a transmissão da cólera e de doenças transmitidas por vetores. A ENSO causa o aquecimento de águas normalmente frias do Pacífico na costa do Peru, e, desse modo, promove crescimento do fitoplâncton, do zooplâncton e proliferação de *V. cholerae*.

Alguns fatores do hospedeiro são importantes na transmissão da cólera. A gastrite crônica associada ao *Helicobacter pylori* predispõe à cólera ao induzir hipocloridria, o que reduz a capacidade do estômago de conter a infecção. Uma predisposição inexplicada para doença grave em pessoas do grupo sanguíneo O foi observada na Ásia e mais recentemente na América Latina. Assim, associações complexas entre fatores climáticos, sazonais, bacterianos e humanos afetam a transmissão da cólera. Embora na maior parte os países em desenvolvimento sejam afetados pela cólera, diversos países desenvolvidos como os Estados Unidos, Canadá e Austrália relataram casos autóctones e importados. A Figura 310-1 mostra a distribuição mundial de cólera de 1990 a 2008.

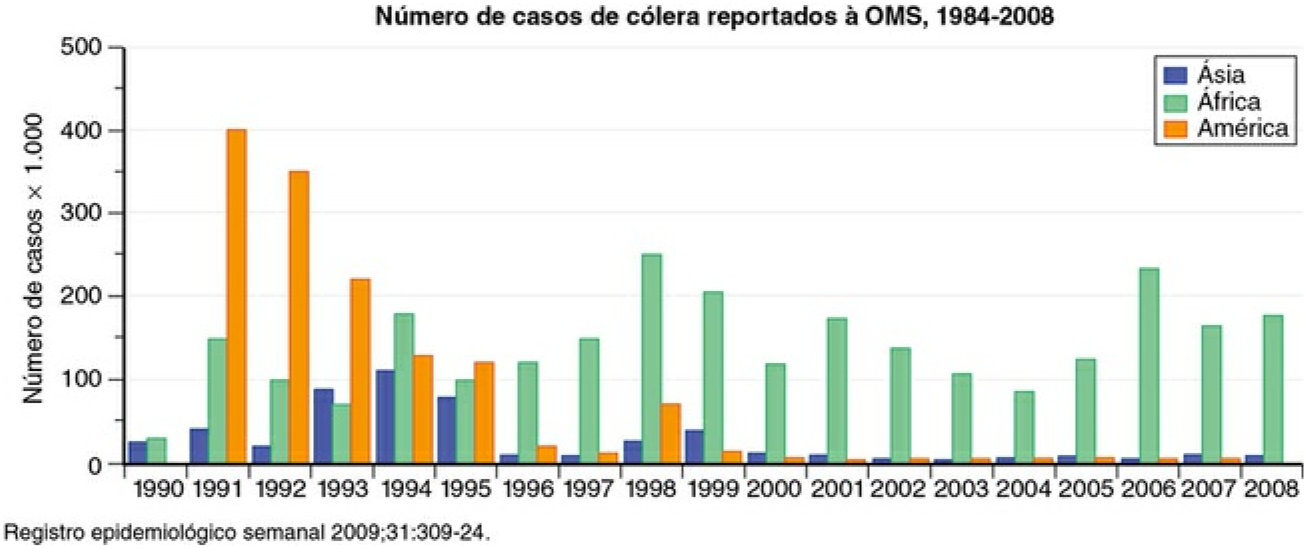

FIGURA 310-1 Distribuição mundial de cólera em 2008 com base em relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS). (Reimpresso com permissão da Organização Mundial da Saúde: Cólera, 2008. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;31:309-324.)

Fisiopatologia

Os *V. cholerae* O1 e O139 causam doença clínica por secretarem uma enterotoxina que promove a secreção de líquidos e eletrólitos pelo intestino delgado. A dose infecciosa de bactérias varia com o veículo. Quando água é o veículo, mais bactérias são necessárias para causar doença (10^3 a 10^6), mas quando o veículo é alimento, são necessárias quantidades mais baixas (10^2 a 10^4). O período de incubação varia de 12 a 72 horas. A toxina da cólera (CTX) tem duas subunidades, a subunidade pentâmero B e a subunidade monômero A. A subunidade B permite a ligação da toxina a um receptor específico, um gangliosídeo (GM_1) localizado na superfície das células que revestem a mucosa ao longo do intestino dos humanos e de certos mamíferos ainda sendo amamentados. A subunidade ativa, ou A, possui dois componentes, A1 e A2, ligados por uma ponte dissulfeto. A ativação da adenilato ciclase pelo componente A1 resulta em um aumento de adenosina monofosfato cíclico em células epiteliais intestinais, que bloqueia a absorção de cloreto e água pelas células das criptas. Esses eventos levam à produção de diarreia aquosa com concentrações de eletrólitos semelhantes àquelas de plasma, como mostrados na Tabela 310-1. Algumas outras toxinas foram isoladas de *V. cholerae* patogênico, mas suas funções na gênese da doença são menos claras.

Tabela 310-1

Composição eletrolítica nas fezes de pacientes com cólera e soluções recomendadas para tratamento

	Na^+	Cl^-	K^+	HCO_3^-	GLICOSE	OSMOLARIDADE
Fezes de adultos com cólera grave	130	100	20	44		
Solução de Ringer lactato intravenoso	130	109	4	28*	0	271
Solução fisiológica	154	154	0	0	0	308
Solução de reidratação oral-padrão indicada pela OMS	90	80	20	10†	111	311
Solução de reidratação oral de osmolaridade reduzida indicada pela OMS	75	65	20	10†	75	245
Solução de reidratação oral à base de arroz	90	80	20	10†		270

A concentração de glicose está em mg/dl, concentrações de eletrólitos estão em mEq/l e a osmolaridade está em mOsm/l.

OMS = Organização Mundial da Saúde.

*A solução de lactato de Ringer contém citrato ao invés de bicarbonato.

†O bicarbonato é substituído por citrato trissódico

Modificado com permissão de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Orientações práticas para o tratamento do cólera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

O material genético do *V. cholerae* O1 El Tor está incluído em dois cromossomos circulares, o maior contendo três megabases e o menor contendo 1,07 megabase. Os principais genes de virulência são *ctx*A e *ctx*B, que codificam para as subunidades A e B da CTX, respectivamente, e *tcp*A, que codifica para a toxina correguladora do pilus. A regulação da expressão destes genes é complexa. Dados recentes sugerem que os vibriões são capazes de aumentar (*up regulation*) a expressão de CTX em resposta aos componentes do líquido intestinal, bem como na presença de certos fatores ambientais. Genes exclusivos de *V. cholerae* El Tor podem codificar certas características que permitem que este biótipo sobreviva melhor no ambiente e seja mais infeccioso para os humanos.

Manifestações clínicas

A cólera é caracterizada por diarreia aquosa com desidratação, que varia de branda a grave, com risco à vida. Os pacientes com desidratação branda não podem ser diferenciados daqueles infectados por outros patógenos entéricos que causam diarreia aquosa. Por outro lado, os pacientes com desidratação grave secundária a cólera são fáceis de identificar porque suas fezes têm o aspecto de água de arroz, e nenhuma doença clínica produz desidratação tão grave tão rapidamente (em questão de horas) quanto a cólera. O início da doença é abrupto e caracterizado por diarreia aquosa, vômito, cãibras generalizadas e oligúria. O exame físico mostra um pulso fino, febre raramente está presente, o paciente se mostra ansioso e inquieto, os olhos são muito afundados, as mucosas secas, a pele perde sua elasticidade e quando beliscada se retrai lentamente, a voz é quase inaudível, e os sons intestinais são aumentados. Embora a diarreia aquosa seja a marca característica da cólera, alguns pacientes não apresentam diarreia, mas, em vez disso, apresentam distensão abdominal e íleo, um tipo relativamente raro de cólera

chamado cólera "seca".

Os achados laboratoriais nos pacientes com desidratação grave consistem em aumento do hematócrito, na densidade específica da urina e nas proteínas séricas totais; azotemia; acidose metabólica com aumento de *anion gap*; concentrações normais ou baixas de potássio sérico; e concentrações de sódio e cloreto normais ou ligeiramente baixas. As dosagens de cálcio e magnésio no plasma são altas como resultado de hemoconcentração. A leucocitose é observada nos pacientes com cólera grave. A hiperglicemia causada por altas concentrações de epinefrina, glucagon e cortisol estimuladas pela hipovolemia é vista mais comumente que hipoglicemia. A insuficiência renal aguda é a complicação mais grave da cólera. Taxas de incidência de 10,6 casos por 1.000 foram relatados no Peru durante os primeiros meses da epidemia de 1991. Os pacientes com falência renal aguda quase sempre têm um histórico de reidratação inadequada. A cólera em gestantes está relacionada com um pior prognóstico. As gestantes apresentam doença clínica mais grave, especialmente quando a doença é adquirida no final da gravidez. A perda fetal ocorre em até 50%. A cólera no idoso também apresenta um pior prognóstico devido ao aumento nas complicações, particularmente insuficiência renal aguda, acidose metabólica grave e edema pulmonar.

Diagnóstico

O movimento caótico sob microscópio de campo escuro e um alto número de bactérias na amostra de fezes de pacientes com diarreia são características de infecção por *V. cholerae*. Antissoro específico contra o sorotipo bloqueia o movimento de víbrios e permite a confirmação do diagnóstico. Em epidemias, a observação de bactérias com movimento dardejante em amostra de fezes de um paciente suspeito, na microscopia de campo escuro, é adequada para fazer o diagnóstico. A confirmação definitiva requer o isolamento da bactéria em cultura. É necessário meio específico para isolar *V. cholerae* das fezes. Uma maior sensibilidade e especificidade foram descritas com amplificação de DNA por reação de cadeia de polimerase para detecção de vibriões em fezes e amostras ambientais.

Tratamento Rx

Os objetivos da terapia são restaurar as perdas líquidas causadas por diarreia e vômito, corrigir a acidose metabólica, restaurar déficits de potássio, e repor as perdas hídricas continuadas. O tratamento dos pacientes com as formas mais brandas de desidratação é fácil, mas o tratamento dos pacientes com desidratação grave exige experiência e treinamento adequado. A via intravenosa deve ser restrita aos pacientes com qualquer nível de desidratação que não toleram a reidratação oral, aqueles que apresentam diarreia líquida em velocidade maior que mais de 10 a 20 mL/kg/h, e todos que apresentam desidratação grave. A reidratação deve ser realizada em duas fases: a fase de reidratação e a fase de manutenção. O propósito da fase de reidratação é restaurar o volume intravascular normal e não deve durar mais que quatro horas. Os líquidos intravenosos devem ser infundidos a uma velocidade de 50 a 100 mL/kg/h nos

pacientes gravemente desidratados. A solução de Ringer lactato é preferida, mas outras soluções também podem ser usadas (Tabela 310-1). Todos os sinais de desidratação devem ter desaparecido e o paciente deve eliminar urina a uma velocidade de 0,5 mL/kg/h ou mais ao terminar a fase de reidratação. A fase de manutenção se segue imediatamente. Durante esta fase o objetivo é manter o estado normal de hidratação pela reposição das perdas continuadas. A via oral é preferida durante esta fase, e o uso de soluções de reidratação oral é altamente recomendado. A terapia de reidratação oral usa o princípio do transporte comum de solutos, eletrólitos e água pelo intestino não afetado pela toxina da cólera. As pessoas com diarreia podem ser reidratadas de forma adequada com soluções simples contendo glicose e eletrólitos. A Organização Mundial de Saúde recomenda uma solução de reidratação oral com osmolaridade reduzida (245 mOsm/L) para tratar todas as doenças diarreicas. Esta solução contém concentração de sódio mais baixa que a solução oral-padrão promovida desde 1975 (75 *vs*. 90 mEq/L). Nenhuma hiponatremia sintomática é observada com a osmolaridade reduzida nem com a solução-padrão. A adição de L-histidina a soluções de reidratação oral à base de arroz recentemente demonstrou reduzir o volume e duração da diarreia e o uso não planejado de terapia intravenosa em pacientes adultos com cólera. [1] Pacientes sem desidratação grave que toleram a via oral podem ser reidratados exclusivamente com soluções de reidratação oral e ter alta da unidade de saúde logo após a reidratação. As recomendações para tratamento de pacientes com cólera são mostradas na Tabela 310-2. O tratamento da cólera causada por *V. cholerae* O139 é o mesmo que descrito anteriormente.

Tabela 310-2

Recomendações para tratamento de pacientes com cólera

1. Determinar o grau da desidratação na chegada.
2. Reidrate o paciente em duas fases:
   Fase de reidratação — dura de 2 a 4 horas
   Fase de manutenção — dura até o término dos episódios de diarreia
3. Registrar e revisar periodicamente a entrada e saída de líquidos em tabelas pré-formatadas.
4. Usar a rota intravenosa nas seguintes situações:
   Em todos os pacientes gravemente desidratados, cuja velocidade de infusão varia entre 50 a 100 mL/kg/h
   Pacientes com alguma desidratação que são incapazes de tolerar a reidratação oral
   Pacientes com alta produção de fezes (>10 mL/kg/h) durante a fase de manutenção
5. Usar soluções de reidratação oral, glicose ou com base em arroz durante a fase de manutenção para balancear as perdas. Geralmente são necessários volumes de 800 a 1000 mL/h. Soluções de baixa osmolaridade não são recomendadas.
6. Iniciar um agente antimicrobiano oral em pacientes com cólera grave quando a reidratação completa foi atingida e a tolerância oral for confirmada. O esquema preferido é uma dose única de doxiciclina de 300 mg. Eritromicina ou quinolona são uma alternativa adequada.
7. Liberar os pacientes somente se a tolerância oral for adequada (≥1.000 mL/h), a produção de urina seja satisfatória (≥40 mL/h) e o volume de fezes for baixo (≤400 mL/h).

Modificado com permissão de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Orientações práticas para o tratamento do cólera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

Medicações antimicrobianas não salvam vidas e sempre necessitam ser acompanhadas por terapia hídrica. Antibióticos eficazes em pacientes com

desidratação grave diminuem a duração da diarreia e o volume de fezes para aproximadamente a metade. Tetraciclina e doxiciclina orais são os antibióticos de escolha nas regiões onde predominam cepas sensíveis. Uma única dose de doxiciclina (300 mg) é o tratamento preferido. As gestantes podem ser tratadas com eritromicina ou furazolidona. Em virtude do aparecimento de resistência às tetraciclinas e outros antimicrobianos em muitas áreas endêmicas, as quinolonas e, mais recentemente, a azitromicina foram testadas em ensaios clínicos. Um tratamento de dose única de azitromicina (20 mg/kg) mostrou resultados clínicos e bacteriológicos comparáveis ao tratamento de três dias com eritromicina em crianças e, em adultos, comparável ao tratamento com dose única de ciprofloxacina (1 g). [2,3] A adição de zinco oral (30 mg/dia) ao tratamento de eritromicina em crianças reduz a duração da diarreia em 12%, com a redução adicional de 11% no volume de diarreia em comparação com o placebo. [4] Agentes de antimotilidade tais como loperamida ou difenoxilato, adsorventes, analgésicos e antieméticos não são recomendados. Drogas antissecretórias, incluindo racecadotril, um inibidor da encefalinase, não são úteis em pacientes com cólera grave. A quimioprofilaxia dos contatos domiciliares de casos de cólera não é recomendada rotineiramente.

Prevenção

O acesso à água potável e assegurar um manejo adequado dos excretos a fim de evitar contaminação de outras fontes de água são medidas importantes para reduzir a transmissão da cólera. Formas alternativas de prevenção da transmissão da cólera são necessárias nos países em desenvolvimento. A eliminação do *V. cholerae* da água deve ser realizada por fervura, adição de cloro ou filtração com tecido de algodão. A incapacidade de implantar estas medidas para reduzir a transmissão da cólera impulsionou a pesquisa de vacinas. Uma vacina ideal contra cólera deve obter uma resposta imune rápida e duradoura com mínimos efeitos colaterais. Vacinas parenterais não são mais recomendadas. Duas vacinas orais, a vacina inativada WC-BS (célula total mais subunidade B) com esquema de duas doses e a vacina atenuada viva CVD 103-HgR em dose única foram extensamente testadas em epidemias e em ensaios de campo em áreas endêmicas. Embora a vacina WC-BS tenha mostrado boa eficácia protetora a curto prazo (85% aos seis meses), os resultados aos três e cinco anos foram menos impressionantes (60%), particularmente em crianças. Um grande estudo de efetividade em Moçambique confirmou a alta proteção a curto prazo contra cólera (80%) por esta vacina, especialmente contra desidratação grave (90%). Além disso, uma nova análise dos dados sobre esta vacina em experiências de campo mostrou que ela também pode conferir proteção de rebanho à população não vacinada. Uma grande experiência de campo com a vacina atenuada viva mostrou ausência de eficácia protetora. As indicações para o uso das vacinas contra a cólera atualmente disponíveis incluem viagem a áreas endêmicas e situações nas quais altas taxas de ataque de cólera são esperadas, como em catástrofes ambientais, em campos de refugiados e em favelas urbanas em áreas altamente endêmicas. Novas vacinas orais incluindo *Vibrios*, tanto vivos quanto inativados, estão

sendo avaliadas em áreas endêmicas, com relatórios preliminares promissores.

Prognóstico

Os pacientes com cólera grave não tratados ou inadequadamente tratados têm mau prognóstico, com taxas de letalidade acima de 50%. No entanto, taxas de fatalidade de casos durante epidemias podem ser reduzidas a valores abaixo de 1% mesmo em situações de catástrofe, contanto que o acesso adequado a serviços de saúde e tratamento adequado dos pacientes possam ser assegurados. Em contraste, números acima de 10% foram descritos em epidemias quando os pacientes não tiveram acesso a tratamento ou receberam tratamento inadequado.

Outras infecções por *vibrio*

Víbrios não *cholerae* têm distribuição universal e coexistem em ambientes habitados pelo *V. cholerae*. Causam um espectro de síndromes clínicas, incluindo diarreia aguda, infecções do tecido mole e sepse, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos. Nos Estados Unidos, 549 pacientes com doenças atribuídas a *Vibrio* não *cholerae* foram relatados em 2007 ao Sistema de Monitoramento de Cólera e Outras Doenças por Víbrio. Informações completas estavam disponíveis para 199 pacientes; 39% foram internados e 7% morreram. As espécies mais frequentemente relatadas foram *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus* e *Vibrio cholerae* não toxigênico. As doenças por *Vibrio* nos Estados Unidos são sazonais e têm pico durante o verão (Fig. 310-2). O período de incubação da infecção por *Vibrio* não *cholerae* é geralmente de 12 a 72 horas, mas pode durar até uma semana.

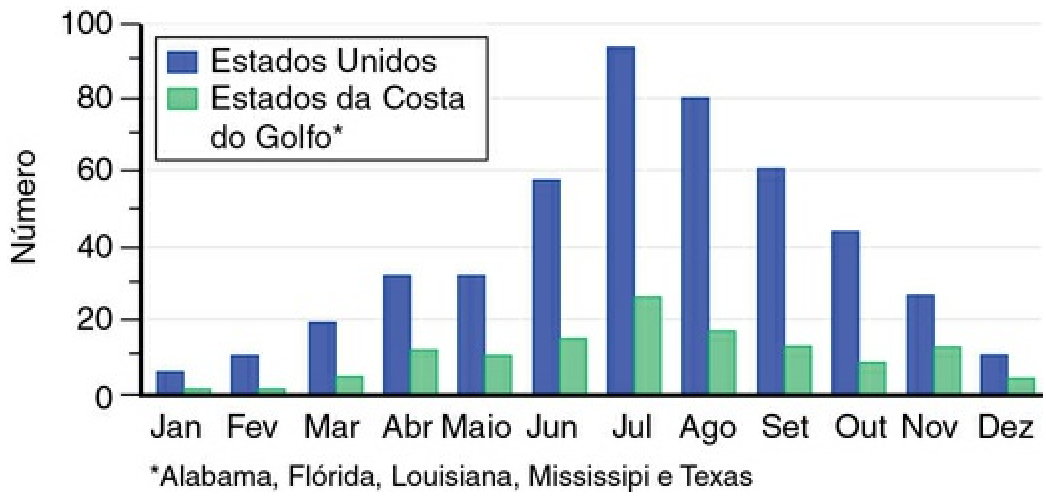

FIGURA 310-2 Casos de infecções por *Vibrio* não *cholerae*, 2000 a 2004, Estados Unidos. (Extraído de Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Doenças por víbrio após o furação Katrina – vários estados, Agosto-Setembro 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(37):928-931.)

O *V. cholerae* não toxigênico causa gastroenterite, mas diversamente de *V. cholerae* O1 ou O139, o *V. cholerae* não toxigênico é epidêmico. A doença varia em gravidade, de diarreia branda a aquosa grave. Febre e diarreia sanguinolenta são incomuns, mas pessoas imunocomprometidas ou com doenças hepáticas podem apresentar doença mais grave, incluindo febre, calafrios e choque séptico.

O *V. parahaemolyticus* vive em ambientes marinhos e é uma fonte de doenças intestinais associadas com a ingestão de frutos do mar contaminados. Certos sorovares mostraram disseminação pandêmica (O3:K6 e O4:K68). Ainda não é bem conhecido como este *Vibrio* causa infecção em humanos, mas a doença clínica pode simular a cólera, embora a vasta maioria dos casos seja mais branda e com formas autolimitadas de diarreia aquosa aguda. Disenteria aguda raramente é relatada.

Nos Estados Unidos, durante o desastre causado pelo furação na Costa do Golfo no outono de 2005, foram observadas infecções de pele e tecidos moles causadas pelos *V. parahaemolyticus* e *V. vulnificus*, além de outros *vibrios* não *cholerae*. Infecções de ferimentos pelo *V. parahaemolyticus* são geralmente menos graves do que as causadas pelo *V. vulnificus*. No entanto, em pessoas com doença hepática ou imunocomprometidas pode haver evolução mais grave, incluindo infecções fatais.

O *V. vulnificus* é associado a infecções de feridas em pessoas em contato com água contaminada, bem como com sepse primária em hospedeiros imunocomprometidos. Infecções de feridas seguem-se a trauma e são caracterizadas pela rápida progressão, com comprometimento da pele e tecidos moles, e nos casos mais graves, com necrose e formação de bolhas. Febre, calafrios e sepse podem seguir-se rapidamente. Sepse primária com bacteremia e lesões metastáticas na pele, caracterizadas por lesões eritematosas disseminadas que podem evoluir para lesões necróticas, constitui a manifestação clínica típica em pacientes com hepatopatia crônica, alcoólatras e pacientes com doenças hematológicas, tais como talassemia. Uma história de ingestão de frutos do mar, geralmente ostras, é típica. Os pacientes ficam doentes rapidamente, apresentando febre alta e necessitam ser tratados agressivamente com reidratação, desbridamento cirúrgico (quando houver lesões de pele e tecidos moles), tratamento de suporte geral e terapia antibiótica. Uma combinação intravenosa de cefotaxima, 2 g quatro vezes ao dia, mais doxiciclina, 100 mg duas vezes ao dia, é recomendada. Esta combinação é sinérgica *in vitro*. Antimicrobianos alternativos são ceftazidima e ciprofloxacina.

Grau A

1. Sur, D., Lopez, A. L., Kanungo, S., et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:1694–1702.
2. Saha, D., Karim, M. M., Khan, W. A., et al. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med*. 2006; 354:2452–2462.
3. Roy, S. K., Hossain, M. J., Khatun, W., et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336:266–268.
4. Jeuland, M., Whittington, D. Cost-benefit comparisons of investments in improved water supply and cholera vaccination programs. *Vaccine*. 2009; 27:3109–3120.

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on cholera—Haiti, Dominican Republic, and Florida, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:1637–1641. *Revisão de mais de 120.000 casos.*

Reyburn, R., Deen, J. L., Grais, R. F., et al. The case for reactive mass oral cholera vaccinations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5:e952. *A abordagem de vacinação reativa pode prevenir casos de cólera em cenários de surto epidêmico.*

Tena, D., Arias, M., Alvarez, B. T., et al. Fulminant necrotizing fasciitis due to *Vibrio parahaemolyticus*. *J Med Microbiol*. 2010; 59:235–238. *Revisão sistemática de sepse causada por V. parahaemolyticus.*

Weil, A. A., Khan, A. I., Chowdhury, F., et al. Clinical outcomes in household contacts with cholera in Bangladesh. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1473–1479. *Cerca de 50% dos contatos desenvolveram diarreia.*

No Brasil

A cólera é uma doença de notificação compulsória no Brasil. A doença foi reintroduzida no país em 1991, durante a atual pandemia (7ª pandemia), causada pelo biótipo El Tor, iniciada em 1961, na Indonésia. Naquele ano, a pandemia atingiu a América do Sul inicialmente pelo Peru, provavelmente proveniente da África (Angola) de acordo com estudos genéticos realizados com *V. cholerae* isolados de amostras brasileiras, de onde se disseminou posteriormente. A reintrodução da cólera no Brasil ocorreu através da região amazônica, em abril de 1991, disseminou-se inicialmente pela região Norte e atingiu todas as regiões do país, com o maior número de casos e óbitos entre os anos de 1992 e 1995. A partir de 1995, o número de casos diminuiu no país como um todo, sendo que entre 2001 e 2004 não foi notificado nenhum caso de cólera. Em 2004, houve 21 casos autóctones no interior de Pernambuco, em 2005, cinco casos também em Pernambuco, em 2006 houve um caso no Distrito Federal importado de Angola e em 2011, um caso no estado de São Paulo importado da República Dominicana. A letalidade da cólera, no Brasil, de 1991 a 2004 foi da ordem de 1,3%, no entanto com grande variação entre o diferentes estados brasileiros, e desde 2001 não há relato de óbito por cólera. Até 2001 o grupo etário mais atingido foi o de maiores de 15 anos, com modificação em 2004 e 2005, com aumento da incidência em menores de 5 anos de idade.

Quanto à emergência de resistência antimicrobiana, de Melo et col. estudaram amostras de fezes diarreicas coletadas durante a epidemia de cólera no ano de 1999, sendo caracterizadas 100 amostras de *Vibrio cholerae* do sorogrupo O:1 e biótipo El Tor. Todas estas amostras foram sensíveis à tetraciclina, cloranfenicol, sulfazotrina, pefloxacinca e eritromicina e resistentes à polimixina. Apenas uma amostra foi sensível à nitrofurantoína e apenas uma amostra foi resistente à ampicilina. Outro estudo demonstrou resistência aos aminoglicosídeos em isolados de amostras coletadas na região amazônica brasileira entre 1991 e 1996.

Para os casos de diarreia grave o Ministério da Saúde do Brasil orienta, além do tratamento de reidratação e suporte hemodinâmico, a administração de antibioticoterapia, sendo as medicações de primeira escolha a eritromicina e a azitromicina para crianças e gestantes e a doxiciclina para adultos.

A vacina contra a cólera não é ofertada pelo Programa Nacional de Imunizações

(PNI), do Ministério da Saúde do Brasil, por não promover imunidade duradoura, no entanto a OMS recomenda a vacinação de viajantes para áreas onde há a ocorrência de cólera. Não é recomendada a vacinação contra a cólera para indivíduos em visita ao Brasil, pela baixa magnitude atual da doença.

Bibliografia

Manual Integrado de Vigilância Epidemiológica da Cólera, 2ª edição revisada. Ministério da Saúde, 2010. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Disponível em www.saude.gov.br/svs. Acessado em 21/08/2012.

Distribuição do Número de Casos Confirmados de Cólera e Óbitos por Estado, Região e Brasil. (1991-2011). Disponível em www.saude.gov.br/svs. Acessado em 21/08/2012.

Garza, D. R., Thompson, C. C., Loureiro, E. C., Dutilh, B. E., Inada, D. T., Junior, E. C., Cardoso, J. F., Nunes, M. R., de Lima, C. P., Silvestre, R. V., Nunes, K. N., Santos, E. C., Edwards, R. A., Vicente, A. C., de Sá Morais, L. L. Genome-wide study of the defective sucrose fermenter strain of *Vibrio cholerae* from the Latin American cholera epidemic. *PLoS One*. 2012; 7(5):e37283. [Epub 2012 May 25].

Sá, L. L.C., Fonseca, E. L., Pellegrini, M., Freitas, F., Loureiro, E. C.B., Ana Carolina Paulo Vicente, A. C.P. Occurrence and composition of class 1 and class 2 integrons in clinical and environmental O1 and non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains from the Brazilian Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. *Rio de Janeiro*. 2010; 105(2):229–232.

de Melo, L. M., Vieira, R. H., Hofer, E., Batista, A. L., Almeida, D. Cholera in Rio Grande do Norte State, Brazil: sorology and sensitivity of *Vibrio cholerae* to different antimicrobials. *Acta Cir Bras*. 2005; 20(Suppl 1):8–11.

Infecções por *Campylobacter*

Ban Mishu Allos

Definição

O *Campylobacter jejuni* é uma das causas bacterianas mais comumente reconhecidas de diarreia em países desenvolvidos. Mais de 95% dos *Campylobacter* isolados em países desenvolvidos são *C. jejuni* ou *Campylobacter coli*. Entretanto, outras espécies de *Campylobacter* também são associadas a doenças humanas.

O Patógeno

Os *Campylobacter* são hastes móveis, curvas Gram-negativas que são encontradas tanto em animais domésticos quanto em animais selvagens – especialmente aves – ao redor do mundo. O *C. jejuni* é microaerófilo, requer de 3 a 15% de oxigênio para crescimento e é positivo para oxidase e catalase. Cresce melhor a 42° C. Entretanto, outras espécies de *Campylobacter* que também podem ser patogênicas crescem melhor a 37° C. Atualmente, toda a sequência genômica de oito espécies *Campylobacter* já foram determinadas.

Epidemiologia

Infecções por *C. jejuni* são endêmicas em crianças pequenas e em nações em desenvolvimento, onde podem ser isolados em até 20% de crianças menores de 5 anos de idade com diarreia. Em países desenvolvidos, infecções por *Campylobacter* estão entre as causas bacterianas mais comuns de diarreia em crianças e adultos, mas a incidência de infecções por *C. jejuni* nos Estados Unidos caiu em mais de 40%, de 21,7 a cada 100.000 indivíduos em 1998 para 12,7 em 2008. A carga real da doença causada por *Campylobacter* é provavelmente muito maior, pois mesmo sistemas de monitoramento ativos sub-relatam a real incidência de infecções. Estudos epidemiológicos estimaram que mais de dois milhões de pessoas nos Estados Unidos são infectadas por *C. jejuni* por ano. Por razões que não são claras, a incidência é maior nos estados do oeste, tais como Califórnia e Hawaii. Altas taxas de infecção semelhantes são vistas na Europa. Nos Estados Unidos, Europa e Austrália, infecções por *C. jejuni* mostram um pico substancial em meses mais quentes. Tal sazonalidade não é observada em países tropicais em desenvolvimento, talvez devido à ausência de variações extremas de temperatura.

A incidência de infecções por *Campylobacter* é maior no início da infância – uma característica epidemiológica comum em muitos patógenos bacterianos transmitidos por alimentos. Entretanto, nos Estados Unidos e em outros países industrializados, a

incidência de infecções por *Campylobacter* apresenta um pico novamente no começo da idade adulta. A incidência de infecção é também mais alta em homens, particularmente em caso de adultos jovens.

A maioria das infecções em humanos por *C. jejuni* ocorre esporadicamente, com apenas uma diminuta fração ocorrendo em surtos. A fonte dominante de infecções esporádicas tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento é o consumo ou a manipulação de aves. Outras fontes de transmissão em nações desenvolvidas incluem viagem ao exterior, contato com animais de estimação e outros animais, consumo de água contaminada e de leite não pasteurizado. Contaminação cruzada dentro de uma cozinha (p. ex., o uso dos mesmos utensílios ou tábuas para preparar frango cru e cortar frutas) levou a uma variedade de alimentos sendo implicados como fontes de infecção por *C. jejuni* em humanos. Em contraste com infecções esporádicas, a fonte mais comum de surtos de *C. jejuni* é o leite não pasteurizado; ocasionalmente, grandes surtos trazidos pela água ocorrem. A transmissão de infecção por *C. jejuni* por manipuladores de alimentos doentes é incomum. Mesmo em domicílios nos quais um indivíduo tem gastroenterite por *C. jejuni*, a transmissão secundária para outros membros da família é excepcional.

Fisiopatologia

As pessoas são infectadas com *C. jejuni* como resultado da ingestão oral do micro-organismo, geralmente em alimento ou água. Os fatores que predispõem a infecção por *Campylobacter* levar à doença incluem dose de bactérias ingerida, virulência do organismo e imunidade específica do hospedeiro. O menor número de bactérias necessário para causar doença varia entre as pessoas, mas pode ser muito baixo, especialmente na água. Como o *C. jejuni* é sensível à acidez gástrica, a ingestão de pouquíssimos micro-organismos pode causar doença se o pH gástrico for elevado como resultado de enfermidade ou medicação. O período de incubação médio é dois a quatro dias, embora possa variar de um a sete dias.

No início da infecção, o *C. jejuni* se multiplica nas porções iniciais e ricas em bile do intestino. Em seguida, detecta-se lesão tecidual no jejuno, íleo e cólon. A avaliação macroscópica intestinal mostra enterite edematosa hemorrágica difusa. O exame microscópico revela infiltrado inflamatório com a presença de neutrófilos, células mononucleares e eosinófilos na lâmina própria. O epitélio mucoso é ulcerado e podem ser vistos abscessos em criptas. O aspecto patológico não é específico e pode mimetizar a colite ulcerativa ou a doença de Crohn.

A invasão epitelial pelo *C. jejuni* parece ser fundamental para sua patogenia, e muitos fatores influenciam a maneira como o *C. jejuni* adere e invade tecidos intestinais. Um antígeno conservado superficial, o PEB1, parece ser a maior adesina e é um alvo da resposta imune à infecção por *C. jejuni*. Outros fatores que contribuem para a invasividade e patogenicidade do *C. jejuni* que pode ser codificado por um plasmídeo de virulência, incluem sistemas e mecanismos de secreção do tipo IV que rompem os microtúbulos nas células hospedeiras. A presença do plasmídeo pVir em isolados clínicos é significativamente associado a fezes sanguinolentas. Glicolipídeos e glicoproteínas na

superfície do *C. jejuni* são importantes para a sobrevivência do organismo no lúmen intestinal e na patogênese, pois têm um impacto nas interações de célula a célula, além da resposta imune do hospedeiro à infecção. Os flagelos da bactéria facilitam sua habilidade de colonizar o trato gastrointestinal ao promover a motilidade e quimiotaxia do organismo. O *C. jejuni* pode produzir toxinas extracelulares, mas sua função na patogenia não foi confirmada, com a possível exceção da toxina distensora do citoesqueleto (cdt), a qual pode facilitar atividades intracelulares que levam à apoptose.

Independentemente da virulência do organismo, fatores do hospedeiro são fundamentais para determinar o resultado clínico da infecção. A ingestão de dose fixa de uma única cepa de *C. jejuni* por voluntários sadios leva ao desenvolvimento de uma gama de enfermidades. Os pacientes infectados com *C. jejuni* excretam o organismo nas fezes durante duas a três semanas. Nas nações em desenvolvimento, onde o nível de imunidade a *C. jejuni* é mais alto por causa da exposição recorrente, o período de excreção na convalescença de *C. jejuni* é mais curto.

Depois da recuperação da infecção por *Campylobacter*, desenvolve-se pelo menos imunidade de curta duração. A diminuição da relação doença/infecção com a idade, observada nas nações em desenvolvimento, também sugere que os indivíduos estejam adquirindo imunidade. Anticorpos específicos IgA, IgG e IgM no soro e anticorpos IgA em secreções intestinais se desenvolvem em pacientes infectados por *C. jejuni*. Pacientes com hipogamaglobulinemia congênita ou adquirida estão em risco de desenvolverem infecções agudas ou recorrentes por *C. jejuni*. Uma vez que a incidência de infecção por *C. jejuni* é particularmente alta em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a imunidade celular pode, também, desempenhar papel na prevenção e no controle da infecção.

Manifestações clínicas

As consequências clínicas da infecção por *Campylobacter* variam desde a ausência completa de sintomas até a sepse de evolução fulminante e morte. Na maioria dos casos, entretanto, as enfermidades são breves e não exigem hospitalização. Em nações desenvolvidas é rara a detecção de *C. jejuni* nas fezes de pessoas assintomáticas. No entanto, em nações em desenvolvimento, onde infecções são endêmicas e infecções recorrentes ocorrem frequentemente, infecções assintomáticas são mais comuns. Tanto nas nações em desenvolvimento quanto nas desenvolvidas, pessoas infectadas pelo *C. jejuni* geralmente desenvolvem doença diarreica que se resolve dentro de uma semana. A taxa de fatalidade de casos associada a essa infecção é baixa, cerca de 0,05 morte por 1.000 infecções, e não é de se surpreender que é maior entre idosos e pessoas com comorbidades.

A gastroenterite causada pela infecção por *C. jejuni* é clinicamente indistinguível daquela causada por outros patógenos entéricos bacterianos, como *Salmonella* (Capítulo 316), *Shigella* (Capítulo 317) e *Escherichia coli* O:157H7 (Capítulo 312). Os sintomas mais comuns são diarreia, mal-estar, febre e dor abdominal (Tabela 311-1). A maioria dos pacientes com gastroenterite por *C. jejuni* sofre pelo menos um dia com 10 ou mais evacuações; as fezes podem ser amolecidas, líquidas ou sanguinolentas. A

náusea é relatada por alguns pacientes, mas vômito é menos comum. Mais da metade dos pacientes descrevem sensação de febre. As cólicas abdominais podem ser graves e, às vezes, são o sintoma predominante. Embora na maioria dos pacientes os sintomas se resolvam dentro de sete dias, os sintomas podem persistir em 10 a 20% dos pacientes, e outros 5 a 10% podem experimentar uma recaída.

Tabela 311-1

Características clínicas de enterite por *Campylobacter* derivada de surtos que infectaram mais de 50 pacientes

SINTOMA	FREQUÊNCIA MÉDIA (%)	VARIAÇÃO (%)
Febre	50	6-75
Diarreia	84	52-100
Dor de cabeça	41	6-69
Dor abdominal	79	56-99
Mialgia	42	28-59
Vômito	15	1-42
Sangue nas fezes	15	0,5-32

Modificado de Blaser MJ, Engberg J. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. Em: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, eds. *Campylobacter*, terceira edição Washington, DC: ASM Press; 2008:99-121.

De forma quase independente da natureza dos sintomas, o aumento do número de leucócitos nas fezes é encontrado em 75% dos pacientes infectados; sangue macroscópico ou oculto pode ser visto em 50%. Pode haver leucocitose em sangue periférico, mas os testes de função hepática, o hematócrito e os eletrólitos séricos estão geralmente normais. A retossigmoidoscopia evidencia inflamação difusa do cólon, inespecífica.

As complicações locais da gastroenterite por *C. jejuni* são raras. Em sua forma mais grave, a infecção pode levar à hemorragia gastrointestinal maciça ou megacólon tóxico. Infecção do trato biliar pode resultar em colangite, colecistite (Capítulo 158) ou pancreatite (Capítulo 146). Outras complicações locais relatadas incluem peritonite (Capítulo 144), ruptura esplênica e exacerbações de colite inflamatória. Bacteremia pode ser detectada em 1,5 por 1.000 infecções intestinais, com taxas mais altas em pessoas imunocomprometidas ou idosas. No entanto, bacteremia transitória pode ser mais comum porque hemoculturas não são frequentemente colhidas em pacientes com diarreia e as bactérias são mortas rapidamente pelo soro humano normal. Outras complicações extraintestinais como meningite, endocardite, osteomielite e artrite purulenta são raras.

A síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428), complicação pós-infecciosa por *C. jejuni* ocorre cerca de uma vez em cada 2.000 infecções. Entre 30 e 50% dos casos podem ser desencadeados por uma infecção anterior por *C. jejuni*. Como o início dos sintomas neurológicos ocorre cerca de uma a três semanas depois do início dos sintomas gastrointestinais, sua provável causa é a reação cruzada entre os anticorpos contra

lipopolissacarídeos e cápsula do *C. jejuni* e as proteínas da mielina ou outros glicolipídios de nervos periféricos. Certos sorotipos de *C. jejuni* (tipo O19, tipo O41) são mais isolados em culturas de pacientes com síndrome de Guillain-Barré desenvolvida após infecção documentada por cultura por *C. jejuni*. Outras complicações pós-infecciosas da infecção por *C. jejuni* incluem artrite reativa (observada principalmente em pessoas com antígenos de histocompatibilidade HLA-B27), uveíte, síndrome hemolítico-urêmica, eritema nodoso, encefalite, cardite e anemia hemolítica.

Diagnóstico

O diagnóstico de infecção por *C. jejuni* deve ser considerado em qualquer paciente com uma doença diarreica febril aguda. O diagnóstico é estabelecido cultivando-se o organismo a partir de fezes ou tecido. Isolamento primário de espécies de *Campylobacter* no sangue pode levar até 14 dias.

A presença de bacilos Gram-negativos curvos em esfregaço de fezes corado por Gram é específica, mas apresenta sensibilidade de apenas 50 a 75% para detectar *C. jejuni*. O exame de amostras fecais por microscopia de campo escuro é útil se realizado até duas horas depois da evacuação. O movimento característico de dardo do *Campylobacter* permite diagnóstico presuntivo. Estudos sorológicos e reação de cadeia de polimerase nas fezes estão atualmente disponíveis somente como ferramentas de pesquisa.

Diagnóstico Diferencial

Em pacientes com colite aguda e diarreia sanguinolenta, especialmente naqueles cujos sintomas duram mais de uma semana, a enterite por *Campylobacter* pode ser confundida com a retocolite ulcerativa ou com a doença de Crohn (Capítulo 143). Nesses casos, é fundamental excluir colite infecciosa antes de começar terapia imunossupressora. Em pacientes com dor abdominal grave, pode-se suspeitar de apendicite, realizando-se apendicectomia desnecessária (Capítulo 144).

Prevenção

Como a fonte mais comum de transmissão da infecção por *C. jejuni* aos humanos nos países desenvolvidos é através do consumo e manipulação de aves, a interrupção desta via de infecção provavelmente é o fator mais importante na redução da ocorrência de doença causada por *Campylobacter*. A colonização quase universal de bandos de aves por *C. jejuni* torna improvável a erradicação do organismo em galinhas, mas os aperfeiçoamentos nos abatedouros parecem estar reduzindo o nível de contaminação dos produtos que chegam aos humanos. Para o consumidor, métodos cuidadosos de preparação de alimentos são fundamentais; o frango tem que ser cozido completamente. A fim de evitar contaminação cruzada na cozinha, as tábuas de cortar, facas e outros utensílios usados no preparo do frango cru devem ser lavados com água quente e sabão antes de serem usados para preparar alimentos ingeridos crus como frutas e vegetais. A transmissão de *Campylobacter* de pessoa a pessoa não é comum. Não obstante, todas as pessoas com diarreia, especialmente aquelas que manipulam alimento, devem lavar suas

mãos depois de usar o banheiro. Viajantes e campistas devem ser avisados para não beber água não tratada. Muitos surtos de infecção por *C. jejuni* poderiam, também, ser evitados se as pessoas se abstivessem de tomar leite não pasteurizado. Profilaxia antibiótica para viajantes não é aconselhada. Uma vacina eficiente contra o *Campylobacter* ainda não foi desenvolvida.

Tratamento

Assim como para a maioria dos pacientes com diarreia de origem infecciosa ou não, o mais importante princípio para o tratamento da gastroenterite por *Campylobacter* é a restauração do equilíbrio hidreletrolítico adequado, geralmente com líquidos por via oral. Ocasionalmente, são necessários líquidos intravenosos, especialmente em pacientes idosos ou crianças pequenas. A maioria das infecções por *C. jejuni* é autolimitada e se resolve sem tratamento antibiótico específico. Além disso, tratamento com antibióticos encurta a duração da doença em menos de 48 horas. [1] A pronta administração de terapia antimicrobiana é indicada para pacientes com febre alta (> 38,5 °C), doença arrastada (> 1 semana), fezes sanguinolentas, ou com piora ou recaída dos sintomas. Tratamento antimicrobiano também está justificado em idosos, lactentes, gestantes, e pessoas imunocomprometidas, inclusive as infectadas com HIV.

O antibiótico de escolha para o tratamento da gastroenterite por *C. jejuni* é a eritromicina (500 mg duas vezes ao dia por cinco dias). A azitromicina e a claritromicina são igualmente eficazes, mas consideravelmente mais caras. Uma preocupação com a eritromicina, que é metabolizada principalmente pelo CYP3A4, é o risco de morte cardíaca súbita. O risco é aumentado em cinco vezes quando a eritromicina é dada juntamente com medicamentos que inibem o CYP3A4. Em pacientes que tomam um ou mais desses medicamentos, a eritromicina pode ser substituída pela azitromicina.

Fluoroquinolonas, carbapenêmicos, aminoglicosídeos e clindamicina também podem ser eficazes. No entanto, a resistência às quinolonas agora é comum em muitas partes do mundo. Em geral, as taxas de resistência à ampicilina, amoxicilina e cefalosporinas são altas demais para que elas sejam úteis no tratamento de infecções por *C. jejuni*.

As pessoas gravemente doentes ou sépticas com infecção por *Campylobacter* podem se beneficiar pelo imipenem ou pelos aminoglicosídeos, agentes aos quais o *Campylobacter* é extremamente sensível, com taxas de resistência constantemente abaixo de 1%. Por outro lado, pessoas com infecção persistente ou recidivante, especialmente as imunocomprometidas, podem necessitar de uso prolongado (às vezes meses) de antibióticos. Se não houver manutenção da sepse, podem ser usados agentes orais.

Outras espécies de *Campylobacter*

O *Campylobacter fetus* pode causar doenças sistêmicas e diarreicas em hospedeiros

imunocomprometidos e doenças diarreicas em hospedeiros normais. A maioria das cepas de *C. fetus*, diferentemente de *C. jejuni*, não é sensível ao efeito letal do soro humano normal porque elas possuem uma cápsula de proteína (camada S). Em pessoas imunocomprometidas, o *C. fetus* pode causar enfermidades extraintestinais como bacteremia, infecções vasculares e meningite. A infecção por *C. fetus* também pode causar infecção perinatal e perda fetal. Infecções graves por *C. fetus* requerem tratamento prolongado com eritromicina associada a imipenem, meropenem, um aminoglicosídeo ou uma cefalosporina de terceira geração.

O *Campylobacter upsaliensis* pode causar diarreia aguda ou crônica em pessoas sadias ou imunocomprometidas. O organismo é frequentemente isolado de cães com diarreia, os quais poderiam ser uma fonte de transmissão em humanos. Algumas cepas de *C. upsaliensis* são resistentes à eritromicina, mas a maioria é suscetível a fluoroquinolonas, doxiciclina, cefalosporinas de terceira geração e amoxicilina- clavulanato.

O *Campylobacter hyointestinalis* foi reconhecido inicialmente como causa de enterite proliferativa em suínos; *Campylobacter lari* é mais frequentemente cultivado de gaivotas e outras aves. Ambos os micro-organismos têm sido agora identificados como raras causas de diarreia aquosa e cólicas abdominais em crianças e adultos imunocompetentes. A maioria dos pacientes infectados não necessita de terapia antimicrobiana; todos os isolados estudados *in vitro* foram suscetíveis à eritromicina.

O *Helicobacter cinaedi* e *Helicobacter fennelliae*, antes chamados "organismos *Campylobacter*-símile", são causas raras de proctocolite ou enterocolite e também foram descritos como causa de bacteremia em pacientes imunocomprometidos. Esses micro-organismos são frequentemente resistentes à eritromicina; fluoroquinolonas são o tratamento de escolha em pacientes que necessitam de terapia antimicrobiana. Os micro-organismos são também suscetíveis a cefalosporinas de terceira geração, aminoglicosídeos e carbapenêmicos.

Outros *Campylobacter* ou espécies relacionadas que foram associadas a doenças humanas incluem *Campylobacter mucosalis*, *Campylobacter doylei*, *Campylobacter curvus*, *Campylobacter concisus*, *Campylobacter insulaenigrae*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter helveticus*, *Arcobacter butzleri* e *Arcobacter cryaerophila*. As doenças incluem diarreia e infecções localizadas, presumivelmente como resultado de bacteremia transitória a partir de fontes intestinais. Novas espécies patogênicas de *Campylobacter* são identificadas com certa regularidade.

Prognóstico

Mesmo em pacientes gravemente doentes, uma semana de tratamento geralmente é suficiente para erradicar a infecção.

As infecções por *Campylobacter* em pacientes HIV positivos podem ser mais graves, persistir, recidivar e ser resistentes a antibióticos. Doença mais grave e extraintestinal também tende a ocorrer mais em pacientes com hipogamaglobulinemia adquirida ou congênita. A maioria das infecções gastrointestinais por *C. jejuni* em gestantes é leve e autolimitada, sem consequências graves para a mãe ou o lactente. Entretanto, em caso de bacteremia na mãe, pode haver infecção placentária e morte fetal. A infecção durante o

terceiro trimestre pode, também, causar sepse neonatal e morte se a mulher estiver excretando *Campylobacter* nas fezes no momento do parto.

Grau A

1. Ternhag, A., Asikainen, T., Giesecke, J., et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:696–700.

Leituras sugeridas

Bessède, E., Delcamp, A., Sifré, E., et al. New methods for detection of campylobacters in stool samples in comparison to culture. *J Clin Microbiol*. 2011; 49:941–944. *A cultura foi somente 60% sensível comparada a testes imunoenzimáticos e moleculares.*

Drenthen, J., Yuki, N., Meulstee, J., et al. Guillain-Barré syndrome subtypes related to *Campylobacter* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82:300–305. *C jejuni explicou 14% da síndrome de Guillain-Barré.*

Poly, F., Guerry, P. Pathogenesis of *Campylobacter*. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24:27–31. *Resume os mecanismos patogênicos das infecções por Campylobacter.*

No Brasil

No Brasil, espécies de *Campylobacter* têm sido isoladas em cães domésticos e em frangos de abatedouro. Alguns estudos relataram a presença do agente em 2% a 17% das fezes de indivíduos com diarreia aguda ou crônica e também em indivíduos assintomáticos.

Em estudo realizado em crianças de comunidades do Nordeste brasileiro, houve uma associação significativa entre a infecção por *Campylobacter jejuni*, e piores parâmetros nutricionais. O Ministério da Saúde do Brasil elaborou o guia de bolso – 8ª edição revista – Doenças infecciosas e parasitárias; 2010 para consulta rápida, disponível na Web. (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf)

Bibliografia

Scarcelli, E., Piatti, R. M. Patógenos Emergentes Relacionados à Contaminação de Alimentos de Origem Animal. *O Biológico*. 2002; 64(2):123–127.

Sobel, J., Gomes, T. A., Ramos, R. T., Hoekstra, M., Rodrigue, D., Rassi, V., Griffin, P. M. Pathogen- specific risk factors and protective factors for acute diarrheal illness in children aged 12-59 months in São Paulo, Brazil. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(11):1545–1551.

da Silva Quest, Josiane, et al. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in children from communities in Northeastern Brazil: molecular detection and relation to nutritional status. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 July; 67(3):220–227.

Infecções entéricas por *Escherichia coli*

Theodore S. Steiner and Richard L. Guerrant

Definição

Escherichia coli, espécie predominante de coliforme aeróbico no cólon normal, pode ser um patógeno entérico e causar doenças intestinais, geralmente diarreia. A diarreia causada por *E. coli* pode ser aquosa, inflamatória ou sanguinolenta, dependendo dos códigos genéticos do organismo para os fatores de virulência. Esses fatores de virulência e as síndromes clínicas que elas causam formam a base para as seis principais categorias do *E. coli*: enterotoxigênica (ETEC), enteroinvasiva (EIEC), êntero-hemorrágica (EHEC), enteropatogênica (EPEC), enteroagregativa (EAEC) e difusamente aderente (DAEC). Cada uma destas categorias pode ainda ser definida pelo tipo de enterotoxina (p. ex., toxina termoinstável semelhante a cólera [LT] ou toxina termoestável [ST]) ou aderência (p. ex., localizada e descolamento, agregativa ou difusa) que ela produz. Juntos, os vários tipos de *E. coli* que causam diarreia não só constituem a principal categoria de patógenos entéricos bacterianos mas também ilustram os diferentes mecanismos através dos quais os patógenos entéricos podem causar doenças.

O Patógeno

A *E. coli* é um bacilo Gram-negativo, oxidase negativo, catalase positivo, pequeno, da família Enterobacteriaceae. Caracteristicamente ele reduz nitratos, fermenta glicose e geralmente lactose, e pode ser móvel (com flagelos peritricosos) ou imóvel. Exibe uma reação vermelha positiva de metil e reações negativas com Voges-Proskauer, urease, fenilalanina deaminase e citratos. A *E. coli* é o bacilo Gram-negativo facultativo predominante no trato intestinal dos humanos e outros mamíferos. Assim como outros organismos Gram-negativos, a parede da célula lipopolissacarídea contém lipídio A e 2-ceto-3-deoxioctanato, um glicolipídio de núcleo que foi usado para desenvolver vacinas que fornecem proteção cruzada contra infecções sistêmicas com outros organismos Gram-negativos. As formas lisas (S) de *E. coli* têm cadeias de carboidratos O específicas anexadas ao seu glicolipídio de núcleo para produzir 173 sorogrupos O, além de no mínimo 56 antígenos flagelares de proteína termolábil (H), pelos quais as cepas são atualmente sorotipadas. Historicamente, cerca de 80 antígenos capsulares variavelmente termolábeis (K) já foram descritas (L, B e A), não incluindo os inúmeros fatores de invasividade, citotóxicos, enterotóxicos e de aderência que podem ser ganhos ou perdidos por um sorotipo específico, pois são caracteristicamente codificados nos elementos

genéticos transmissíveis tais como plasmídeos ou bacteriófagos. Consequentemente, este habitante comum do trato intestinal humano normal se torna um patógeno quando abriga um ou mais traços específicos, contribuindo para sua colonização e virulência no trato intestinal. Outros traços tais como os sorogrupos O e H também podem ser importantes para certos organismos enteropatogênicos e enteroinvasivos. Por razões que ainda permanecem obscuras, somente alguns sorogrupos O tendem a predominar no cólon humano normal (grupos O 1, 2, 4, 6, 7, 8, 18, 25, 45, 75 e 81), enquanto outros (Tabela 312-1) tendem a ser associados com traços virulentos específicos e assim a diferentes mecanismos de patogênese no intestino.

Tabela 312-1

Diferentes tipos de infecções entéricas por *Escherichia coli*

TIPO	MECANISMO	SOROGRUPOS O PREDOMINANTES	CÓDIGO GENÉTICO	DETECÇÃO	SÍNDRO CLÍN
E. COLI ENTEROTOXIGÊNICA (ETEC)					
1.Toxina termolábil (LT)	Ativa a ciclase adenilato intestinal	6, 8, 11, 15, 20, 25, 27, 63, 80, 85, 139	Plasmídeo	Sonda de gene, PCR	Diarreia a diarrei viajan
2.Toxina termoestável (STa: STh ou STp)	Ativa a ciclase guanilato intestinal	12, 78, 115, 148, 149, 153, 155, 166, 167	Plasmídeo (transpóson)	ELISA, ratos lactentes, ensaio de alça ileal de 6h, sondas de genes, PCR	Diarreia a diarrei viajan
3.Toxina termoestável (STb)	Secreção de HCO_3^- cálcio-dependente e citotoxicidade		Plasmídeo	Alças em leitões, sonda de gene	Colibacilo (diarre leitões, infecçõ humar
E. COLI ENTEROINVASIVA					
4.Enteroinvasiva (EIEC)	Invasão e disseminação celular	11, 28ac, 29, 124, 136, 144, 147, 152, 164, 167	Plasmídeo (140 Md, pWR110)	Teste Sereny, sonda de gene, (lis⁻, NM, frequentemente lactose⁻)	Disenteria inflam
E. COLI ÊNTERO-HEMORRÁGICA					
5.Êntero-hemorrágica (EHEC)	Toxina(s) semelhantes à Shiga (SLT) e à habilidade de ligação/descolamento	26, 39, 113, 121, 128, 139, 145, 157, occ 55, 111	Fago(s) e plasmídeo(s) adesina; sistema de secreção do tipo III	ELISA para SLT, sorotipo, HeLa, células Vero, citotoxicidade, ágar sorbitol, SLT ou sondas de gene *eae*	Afebril, di sangui síndro hemolí urêmic
E. COLI ENTEROPATOGÊNICA					
6.Ligação e descolamento focal	Liga, depois descola a mucosa	55, 111, 119, 125, 126, 127, 128, 142, 158	Plasmídeo (60 Md, pMAR2) + sistema de	Sorotipo, adesão HEp2 focal,	Diarreia ir

(EPEC)			secreção cromossômica tipo III e efetores	sondas de gene para *EAF* ou *eae*	
E. COLI ENTEROADERENTE					
7.Enteroagregativa (EAEC)	Coloniza; toxinas (EAST, Pet), formação de biofilme	3, 15, 44, 51, 77, 78, 91	Plasmídeo (AA) cromossomo (Pic/ShET)	Aderência celular HEp2; sonda AA; PCR para *aggR* ou outros genes de virulência; formação de biofilme	Diarreia persist endêm diarrei viajan aguda, diarrei esporá
8.Difusamente aderente (DAEC)	Coloniza (adesina afimbriada F 1845)	75 (F 1845), 15 (57-1), (189)	Cromossômica/plasmídeo	Aderência celular HEp2; sonda de gene DA/PCR	Diarreia persist crianç >18 me idade

AA = aderência agregativa; DA = aderência difusa; ELISA = ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; NM = imóvel; PCR = reação em cadeia de polimerase.

Mecanismos bem-estabelecidos da patogênese da *E. coli* incluem secreção de fluidos intestinais parecidos com cólera devido a invasão de tecidos por no mínimo três tipos diferentes de enterotoxinas (ETEC), toxinas semelhantes a *Shigella* (EIEC) e necrose epitelial como resultado de toxinas semelhantes a *Shiga* (SLTs) causando colite hemorrágica provocada por alimentos (EHEC) (Tabela 312-1). Por comparação, os sorotipos EPEC reconhecidos classicamente não são enterotoxigênicos ou invasivos, mas se ligam e descolam o epitélio. Outros tipos de *E. coli* enteroaderentes exibem características de aderência, de agregação (EAEC) ou difusa, e especialmente a primeira está associada com diarreia prolongada em crianças em áreas tropicais em desenvolvimento, em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com diarreia aguda em locais de surto e viajantes de áreas desenvolvidas.

Epidemiologia

As infecções entéricas por *E. coli* são adquiridas por via oral-fecal, embora as fontes fecais difiram entre os patótipos. Acredita-se que um hospedeiro humano seja necessário para a maioria dos tipos reconhecidos de EPEC e ETEC. O ETEC é também um patógeno veterinário importante, especialmente em bezerros e leitões. No entanto, os traços de ligação de cepas animais são diferentes daqueles de cepas que infectam os humanos. O EHEC coloniza a pecuária comercial, mas não a infecta. Casos humanos podem ser originados de alimentação ou água contaminada por esterco ou através da contaminação de pessoa a pessoa em casos secundários. O hospedeiro natural de EAEC não é conhecido, mas surtos foram ligados a alimentos contaminados, e organismos vivos podem ser encontrados em água potável, molhos de salada e outros itens consumíveis.

As doses infecciosas de ETEC, EIEC e EAEC foram determinadas em voluntários como sendo 10^6 a 10^{10}, números que geralmente requerem a multiplicação em alimentos contaminados ou veículos como água para sua transmissão. Contaminação intensa com

ETEC foi documentada em alimentos preparados em domicílios e em restaurantes e por vendedores de rua, assim como em água potável em muitas áreas tropicais, e água contaminada e alimentos provavelmente representam as maiores fontes de sua aquisição, primariamente nas estações quentes ou úmidas. Nos Estados Unidos, um grande surto de diarreia originado da água em um parque nacional popular foi causado por ETEC, e um surto grande de enterite EIEC foi detectado pelo consumo de queijo francês Camembert. Muitas infecções por EHEC (O157:H7 e outros) foram atribuídas ao consumo de hambúrgueres malpassados, e grandes surtos foram associados com suco de laranja, espinafre ou brotos de sementes não pasteurizados. Cerca de 600 pessoas foram infectadas em um grande surto causado pela contaminação do suprimento doméstico de água em Walkerton, Ontário, em 2000. As infecções EHEC são especialmente alarmantes pois estão aumentando em frequência e podem causar síndrome hemolítico-urêmica (SHU) (Capítulo 175). A SHU pode ser fatal apesar de terapia antimicrobiana adequada, que em alguns casos pode na verdade induzir a produção de toxinas e fagos. Pacientes (geralmente crianças) que se recuperam de SHU também podem sofrer danos renais crônicos como resultado. Surtos nosocomiais ocasionais de sorotipos EAEC, ETEC e EPEC também ocorreram em crianças hospitalizadas nos Estados Unidos e em outros países industrializados.

Como na maioria das doenças diarreicas, as maiores taxas de ataque específicas de ETEC são encontradas em crianças jovens, especialmente quando estão desmamando, quando a ETEC é responsável por 15 a 50% das doenças. Da mesma forma que crianças jovens imunologicamente inexperientes, um viajante visitando áreas tropicais tem uma chance de 30 a 50% de adquirir a diarreia do viajante (Caps. 142 e 291) durante uma estadia de duas a três semanas a menos que água não tratada ou gelo e comidas cruas tais como saladas sejam estritamente evitadas. O patógeno reconhecido mais comumente associado com a diarreia do viajante na maioria das áreas tropicais do mundo é o ETEC que produz a toxina termoestável STa, a toxina termolábil LT, ou ambas. Próximo ao ETEC como causa de diarreia do viajante está a EAEC, agora sendo relatada entre 19 a 33% dos viajantes que vão para a Índia ou México.

As infecções sintomáticas por E. *coli* que ocorrem continuamente em habitantes adultos de áreas tropicais ou outras áreas endêmicas de infecções por ETEC e que produzem o STa menos imunogênico têm significado imunológico potencialmente importante. Por outro lado, moradores adultos de áreas endêmicas muitas vezes transportam *E. coli* produzindo LT assintomaticamente, sugerindo assim que podem estar protegidos dos sintomas, se não estiverem também protegidos da colonização.

Dados limitados sobre *E. coli* invasiva sugerem que doses infectantes sejam relativamente altas. Como em infecções por ETEC, tais números elevados já se disseminaram rapidamente em alimentos, com altas taxas de ataque. EPEC foi reconhecida primariamente em áreas urbanas, especialmente em crianças hospitalizadas em seus primeiros anos de vida, com aparente infecção cruzada em enfermarias hospitalares. Embora casos esporádicos ainda ocorram, surtos nosocomiais de diarreia EPEC durante o verão parecem ter se tornado menos comuns e menos graves em países industrializados nas últimas décadas. EAEC cada vez mais parece ser uma causa

importante de diarreia e desnutrição persistentes, especialmente em crianças em áreas tropicais e em pacientes infectados por HIV. Foi recentemente demonstrado em vários estudos como sendo uma das principais causas de diarreia esporádica nos Estados Unidos e Reino Unido.

Fisiopatologia

A patogênese da infecção entérica por *E. coli* começa com a ingestão do organismo de alimentos ou água contaminados, que então encontram a barreira ácida gástrica normal. Tanto ETEC quanto EIEC parecem ser sensíveis ao ácido gástrico; a neutralização de ácido gástrico reduz a dose infectante em 100 a 1.000 vezes. A ingestão é seguida por um período de incubação de dois a sete dias, durante a qual acontecem a colonização da parte envolvida do trato intestinal, produção de toxina e invasão ou outros distúrbios de função celular. Por exemplo, colonização por ETEC na porção superior do intestino delgado envolve um de no mínimo cinco principais grupos de antígenos de fator de colonização (que são estruturas fimbriadas ou fibrilares na superfície do organismo). As fimbrias de colonização ligam o organismo a receptores de superfície celular na parte superior do intestino delgado, onde a enterotoxina é entregue para reduzir a absorção normal e causa secreção de água e eletrólitos. LT, com um peso molecular de aproximadamente 86.000, tem uma ligação e subunidade ativa e, como a toxina da cólera, se liga a receptores monosialognagliosídeos (GM_1). Também como a toxina de cólera, o difosfato adenosina de subunidade ativa ribosila a subunidade regulatória de ciclase adenilato para ativar a ciclase adenilato. O consequente aumento da secreção de cloreto e a redução de absorção de sódio combinam para causar a perda de eletrólitos isotônicos líquidos que devem ser substituídos para prevenir desidratação severa, hipotensão e suas potenciais consequências. Outras cepas produzem a toxina termoestável (STa), que é uma molécula muito menor que LT (18 a 19 aminoácidos) e ativa a ciclase de guanilato particulado intestinal. Como o monofosfato de adenosina cíclica, o monofosfato guanosina cíclico formado também causa secreção líquida. As funções de outras enterotoxinas tais como LTII, EAST, EIET e outras vistas em ETEC, EAEC e EIEC, respectivamente, não são claras no momento. Tanto os traços de colonização quanto a produção de enterotoxina são codificados em plasmídeos transmissíveis. Além das complicações de desidratação, a única mudança patológica significativa causada por ETEC é a depleção do muco de células caliciformes intestinais.

A EIEC, frequente em certos sorogrupos (Tabela 312-1), tem a capacidade, análoga a *Shigella*, de invadir e se multiplicar em células epiteliais, causar conjuntivite em cobaias (teste Sereny) e produzir colite inflamatória e diarreia sanguinolenta. Como visto em shigelose, uma resposta inflamatória aguda ocorre com inúmeros leucócitos polimorfonucleares nas fezes. O cólon apresenta inflamação aguda e segmentada na mucosa e submucosa com exposição focal do epitélio de superfície, geralmente sem invasão mais profunda ou contaminação sistêmica. Embora a invasibilidade de células epiteliais tanto no EIEC quanto em *Shigella* pareçam ser codificadas em um grande plasmídeo de 120 a 140 Md, vários determinantes cromossômicos, incluindo o antígeno O, são cruciais para a total virulência invasiva.

Os sorotipos EPEC reconhecidos classicamente muitas vezes deixam de produzir enterotoxinas ou ser invasivos. Todavia, são causas bem estabelecidas de diarreia infantil e exibem uma gama notável de traços codificados por plasmídeos e cromossomos que orquestram sua anexação inicial e subsequente apagamento do epitélio de borda em escova. A maioria dos sorotipos EPEC reconhecidos classicamente, tais como O55 e O111, exibem aderência localizada codificada por plasmídeos em células epiteliais (através de pilos formadores de feixe especializados) e ligações mediadas cromossomicamente e apagamento de microvilosidades. Este último é caracterizado pela formação de pedestais que seguram as bactérias intimamente na superfície das células e é mediada através de efetores secretados diretamente nas células hospedeiras por um sistema de secreção tipo III especializado. Há também atrofia vilosa, atrofia de mucosa, inflamação na lâmina própria e hiperplasia variável de célula cripta. Estas mudanças morfológicas são associadas com uma redução nas enzimas de borda de escova mucosa e podem contribuir para a disfunção de absorção e diarreia.

A EHEC, notadamente o sorotipo O157:H7 mas também os sorogrupos O26, O39 e outros, causam aderência intima dependente de secreção do tipo II e apagamento de microvilosidades como EPEC, mas também produzem SLTs que são responsáveis pela ruptura de mucosa colônica característica e hemorragia, além de SHU. Organismos que produzem SLTs sem aderência íntima e formação de pedestal são conhecidos como STEC ou VTEC (*E. coli* Shiga-toxigênico ou verotoxigênico) e sua importância clínica ainda é incerta. Entretanto, os termos EHEC, STEC e VTEC eram frequentemente usados de maneira intercambiável na literatura antiga.

A EAEC é definida por um padrão de aderência agregadora característica às células e substratos associados com a formação de biofilme. Essa aderência requer um grande plasmídeo conhecido como plasmídeo AA, que codifica fímbrias de aderência agregadoras especializadas e outros genes de virulência, incluindo uma toxina autotransportadora de protease serina conhecida como Pet e uma proteína antiagregadora chamada dispersina. Os traços de virulência cromossômica incluem uma mucinase, Pic e uma segunda enterotoxina, ShET. Os estudos limitados em infecções humanas com EAEC sugerem que os organismos não aderem intimamente e tampouco são invasivos, mas residem dentro de um biofilme e fatores afastados contribuem para uma resposta inflamatória prejudicial do hospedeiro.

A patogênese fundamental de DAEC é ainda uma área de investigação ativa, mas parece depender de interações diretas entre adesinas especializadas (Afa/Dr) com o hospedeiro CD55 (fator de aceleração decal).

Os fatores de risco de hospedeiro para infecção por *E. coli* diarreiogênica diferem entre os vários patótipos bacterianos mas em geral incluem idade, uso recente de antibióticos e perda de ácido gástrico. Estudos recentes sugerem que polimorfismos de nucleotídeos únicos específicos na lactoferrina, osteoprotegerina e genes interleucina-8 são associadas com a diarreia do viajante causados por ETEC, EAEC ou ambos.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de infecções *E. coli* entéricas variam entre os patótipos. As

infecções ETEC geralmente produzem diarreias aquosas, particularmente em crianças jovens e viajantes em áreas tropicais ou em desenvolvimento. A diarreia pode variar de leve a grave, semelhante à cólera; pode ameaçar a vida, especialmente em pacientes infantis e idosos, que estão especialmente propensos à desidratação, subnutrição e desequilíbrio de eletrólitos (especialmente hipocalemia e acidose). Outros sintomas característicos incluem mal-estar, cólicas abdominais, anorexia e ocasionalmente náusea, vômito ou febre baixa. A doença é geralmente autolimitada a um a cinco dias e raramente se estende por mais de dez dias ou duas semanas. As infecções com *E. coli* que produzem tanto ST quanto LT ou ST isoladamente podem ser mais severas que aquelas causadas por cepas de *E. coli* que produzem somente LT. A persistência da capacidade de absorção mucosa afetada por uma a três semanas pode agravar ainda mais o ciclo de subnutrição que complica doenças diarreicas em crianças em áreas tropicais em desenvolvimento.

A infecção por EIEC é caracterizada por colite inflamatória, muitas vezes com dor abdominal, febre alta, tenesmo e diarreia sanguinolenta, muito parecidas com as vistas em *Shigella*, do qual este organismo é muito próximo. O período de incubação é geralmente de um a três dias, com a duração geralmente autolimitada a sete a dez dias.

Os surtos de infecção de EPEC em enfermarias de recém-nascidos variam de diarreia leve a grave e doenças diarreicas rapidamente fatais, especialmente em crianças prematuras ou imunocomprometidas. As doenças mais graves parecem ser mais comuns em países industrializados antes da década de 1950. Entretanto, surtos mais recentes e casos esporádicos estão bem-documentados.

Colite hemorrágica associada com EHEC é caracterizada por diarreia muito sanguinolenta, muitas vezes com pouquíssima febre ou exsudato inflamatório nas fezes, mas com dor abdominal significativa. Embora essa doença diarreica seja autolimitada, a SHU potencialmente fatal ou púrpura trombocitopênica trombótica subsequentemente se desenvolve em um número significativo de crianças e adultos mais velhos (Capítulo 175). Os surtos de colite hemorrágica secundários a EHEC em enfermarias ou outras instituições podem ser comuns e muito graves. O período de incubação em dois surtos foi de três a quatro dias (variação, de um a sete dias) e a doença é caracteristicamente autolimitante a cinco a 12 dias (média, 7,8 dias).

A EAEC foi associada com diarreia persistente e desnutrição em crianças em áreas em desenvolvimento, em pacientes infectados por HIV e em viajantes (especialmente aqueles geneticamente predispostos a respostas inflamatórias exacerbadas). Elevação de marcadores inflamatórios nas fezes é muito comum. DAEC também foi associado com diarreia sem características específicas em crianças menores de 18 meses.

Diagnóstico

Com exceção da EHEC (que deve ser buscado por ensaios imunoabsorventes ligados a enzimas ou outro teste para SLT e crescimento de EHEC O157:H7 negativo para sorbitol em todos os pacientes com diarreia sanguinolenta), o diagnóstico etiológico definitivo de diarreia por *E. coli* requer documentação de uma característica virulenta específica – tal como enterotoxina, invasividade, enteroaderência – ou identificação do sorotipo, que requer testes imunológicos especializados, cultura de tecidos, bioensaio animal ou

sondas de genes que estão geralmente disponíveis somente em laboratórios de pesquisa e referência. Além da EHEC, esses testes raramente são eficazes em relação ao custo ou indicados clinicamente, exceto em surtos ou situações de pesquisa. Felizmente, um diagnóstico provável pode muitas vezes ser suspeito através de configurações clínicas e epidemiológicas.

No caso de EHEC, a sigmoidoscopia, que é raramente indicada, geralmente revela somente uma mucosa moderadamente hiperemiada, e o exame de enema opaco pode mostrar um padrão de impressão digitiforme de edema de submucosa no cólon transverso e ascendente. Alguns pacientes têm ulceração superficial com leve infiltração de neutrófilos na submucosa edematosa. Essas mudanças não são patognomônicas.

Diagnóstico Diferencial

Diversos outros casos de diarreia devem ser considerados, dependendo das circunstâncias clínicas (Caps. 142 e 291). Por exemplo, diarreia não inflamatória, autolimitada em áreas tropicais em desenvolvimento é mais provavelmente devido a ETEC, rotavírus (crianças pequenas) ou norovírus (crianças maiores e adultos) (Capítulo 388). A diarreia não inflamatória em crianças maiores e em jovens adultos nos meses de inverno em áreas temperadas é mais provável devido a norovírus. As infecções *vibrio* (Capítulo 310) são comuns em áreas endêmicas de cólera ou em qualquer área costeira onde frutos do mar cozidos inadequadamente possam ser consumidos. Se a diarreia não inflamatória persistir, especialmente com perda de peso, outras possibilidades incluem *Giardia lamblia* (Capítulo 359), *Cryptosporidium* (Capítulo 358), *Cyclospora* (Capítulo 361), e infecção por microsporídeos (Capítulo 361). Em surtos de intoxicação alimentar, *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296), *Clostridium perfringens* (Capítulo 304), e *Bacillus cereus* devem ser considerados.

A colite inflamatória, acompanhada por febre alta e tenesmo, além de presença de leucócitos, muco e sangue nas fezes, pode ser devido a EIEC mas deve requerer uma cultura de fezes para patógenos invasivos mais comuns, tais como *Campylobacter jejuni* (Capítulo 311), *Shigella* (Capítulo 317), *Salmonella* (Capítulo 316), *Yersinia enterocolitica* (Capítulo 320) ou *Vibrio* não cólera (Capítulo 310). Qualquer paciente com histórico de uso recente de antibióticos, cirurgia gastrointestinal ou parto deve ser triado para *Clostridium difficile* toxigênica (Capítulo 304). EHEC deve ser considerado em qualquer caso de diarreia sanguinolenta, especialmente na ausência de febre; muitos laboratórios agora fazem triagem para este patógeno em todas as culturas de fezes, e a maioria faz a triagem em amostras muito sanguinolentas.

Tratamento

Como todas as doenças diarreicas, o tratamento primário é a reposição e manutenção de água e eletrólitos, geralmente com uma solução de reidratação oral simples que usa a absorção de aminoácidos ou glicose ligada a sódio intacta (ou ambas) para repor a perda de fluidos. Soluções de reidratação oral devem ser dadas *ad libitum* com água fresca, e em crianças em amamentação, continuar a amamentação e a

realimentação precoce pode compensar pelas perdas nutricionais. A suplementação de zinco também é recomendada para diarreia em crianças em áreas em desenvolvimento.

Como a maioria das diarreias por *E. coli* são autolimitadas, a função de agentes antimicrobianos é discutida e permanece de importância secundária para a reidratação. Em áreas onde ETEC permanece sensível, a iniciação precoce de sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclina, azitromicina, rifaximina ou uma quinolona pode reduzir uma doença de três a cinco dias para uma doença de um a dois dias se o agente for iniciado com as primeiras fezes amolecidas em viajantes a áreas tropicais endêmicas. O uso de agentes antimotilidade deve ser evitado pelo risco potencial adicional de piorar ou prolongar as diarreias inflamatórias e aumentar o risco de SHU (Capítulo 175) com infecções EHEC e sua falta de eficácia na redução de perdas de fluidos, mesmo que cólicas abdominais e diarreia evidente sejam temporariamente reduzidas. O subsalicilato de bismuto pode reduzir sintomas na diarreia do viajante, mas deve ser usado com cuidado para evitar doses tóxicas de salicilato.

Prevenção

A prevenção de muitas infecções entéricas de *E. coli* está ultimamente relacionada ao desenvolvimento econômico básico, instalações sanitárias adequadas e disponibilidade suficiente de água segura. Neste ínterim, especialmente em áreas onde suprimento de água adequado e instalações sanitárias não estão disponíveis, medidas tais como amamentação por no mínimo 6 a 12 meses e a lavagem das mãos reduzem a probabilidade de adquirir infecções entéricas de *E. coli*. Viajantes em áreas tropicais ou em desenvolvimento devem evitar beber água não tratada ou não fervida ou gelo, e comer frutas e vegetais não cozidos que podem ter sido “refrescados” com água contaminada. Embora vários agentes antimicrobianos sejam eficientes em períodos curtos quando tomados profilaticamente, sua eficácia é altamente limitada pela emergência rápida de resistência, além dos potenciais efeitos colaterais de seu uso indiscriminado. Por exemplo, a resistência à tetraciclina em ETEC é comum, e a resistência a sulfametoxazol-trimetoprima e mesmo algumas quinolonas está emergindo rapidamente ao redor do mundo. Mais útil é a vacina de subunidade de toxina B da cólera *Vibrio* inativa (Dukoral®), que fornece proteção transiente contra ETEC em viajantes. Infecções por EHEC podem ser reduzidas pelo cozimento adequado de carne, especialmente hambúrgueres, e pela lavagem cuidadosa das mãos e outras medidas de higiene em centros de cuidados ambulatoriais e casas de tratamento.

Prognóstico

O prognóstico geral de vários tipos de diarreia por *E. coli* é geralmente excelente se tratados adequadamente. Entretanto, o impacto de *E. coli* e outras diarreias comuns na mortalidade e morbidade (especialmente com infecções repetidas associadas a subnutrição em crianças jovens) permanece um dos principais problemas de saúde em escala global. A única exceção é SHU associado com EHEC, que causa morbidade

significativa e até mesmo mortalidade.

Leituras sugeridas

Du Pont, H. L. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med*. 2009; 361:1560–1569. *Revisão baseada em casos com boa discussão sobre cepas de E. coli enterotoxigênicas, enteropatogênicas, enteroinvasivas, produzindo toxina Shiga, enteroagregadora e difusamente aderentes que causam diarreia.*

Mercado, E. H., Ochoa, T. J., Ecker, L., et al. Fecal leukocytes in children infected with diarrheagenic E. coli. *J Clin Microbiol*. 2011; 49:1376–1381. *Leucócitos fecais estavam presentes em aproximadamente 8% dos casos.*

Pennington, H. *Escherichia coli* O157. *Lancet*. 2010; 376:1428–1435. *Revisão, incluindo o link para a síndrome hemolítico-urêmica.*

No Brasil

A doença diarreica aguda não é doença de notificação obrigatória, em virtude de sua elevada frequência. Realiza-se a vigilância por meio de registro de dados dos pacientes em unidades de saúde, como residência, idade e plano de tratamento. A ocorrência de surtos (dois ou mais casos) requer a notificação imediata às autoridades de vigilância epidemiológica municipal, regional ou central, para que se desencadeie a investigação das fontes comuns e o controle da transmissão através de medidas preventivas.

No Brasil, a EPEC tem sido apontada como o agente mais frequentemente isolado em crianças hospitalizadas no primeiro ano de vida e, principalmente, nos primeiros 6 meses de idade. Entre março de 1994 e junho de 1996, foi realizado um estudo em hospital universitário em que 154 crianças foram diagnosticadas com diarreia aguda. Os patógenos identificados foram 20,8% de rotavírus, 34,4% de bactérias e 16,2% de ambos. De 105 bactérias isoladas, 90 eram *Escherichia coli* (EPEC, ETEC, EAEC E DAEC).

Num estudo em Campinas de 188 amostras de fezes de lactentes assintomáticos de 4 a 14 meses, foram identificados 19,1% de positividade para pelo menos um patótipo de *E. coli*, principalmente EPEC e EAEC.

Em crianças sintomáticas, os mesmos patógenos também são os mais frequentes. Num estudo de 290 crianças com diarreia observou EPEC típica em 1,7%, EPEC atípica em 9,3%, EAEC em 25%, *E. coli* enterotoxigênica em 10% e EIEC em 1,4%. Não foram observadas cepas êntero-hemorrágicas.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6ª edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Manual das Doenças Transmitidas por Alimentos e Água. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – SES/SP, Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar, 2003. Disponível em http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/yersi_entero.htm. Acessado em 20/04/2009.

Oliva, C. A.G., Scalestky, I., Morais, M. B., Fagundes Neto, U. Diarreia aguda grave associada à *Escherichia coli* enteropatogênica clássica (EPC): características clínicas e perdas fecais em lactentes hospitalizados. *Rev Ass Med Brasil*. 1997; 43(4):283–289.

Souza, E. C., Martinez, M. B., Taddei, C. R., Mukai, L., Gilio, A. E., Racz, M. L., Silva, L., Ejzenberg, B., Okay, Y. Etiologic profile of acute diarrhea in children in São Paulo. *J Pediatr*. 2002; 78(1):31–38.

De Moura, C., Fregolente, M. C., Martini, I. F., Domingos, D. F., da Silva, E. J., Ferraz, M. M., Gatti, M. S., da Silva Leite, D. Prevalence of enteropathogens in normal feces from healthy children at an infant day care in Brazil. *J Infect Dev Ctries*. 2012 Feb 13; 6(2):176–180.

Moreno, A. C., Filho, A. F., Gomes, Tdo A., Ramos, S. T., Montemor, L. P., Tavares, V. C., Filho Ldos, S., Irino, K., Martinez, M. B. Etiology of childhood diarrhea in the northeast of Brazil: significant emergent diarrheal pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Jan; 66(1):50–57.

313

Infecções devido a outros membros da família enterobacteriaceae, incluindo tratamento de cepas multifármacos resistentes

David L. Paterson

Definição

Patógenos

Enterobacteriaceae é uma família de bacilos Gram-negativos que são responsáveis por uma grande variedade de infecções tanto em seres humanos quanto em animais. Podem ser móveis ou imóveis, dependendo da espécie. São aeróbicos ou facultativamente anaeróbicos no crescimento e têm uma predileção para habitar o trato gastrointestinal. Somente manifestações extragastrointestinais de doenças serão discutidas neste capítulo. As infecções entéricas causadas por *Escherichia coli* são discutidas no Capítulo 312.

De uma perspectiva microbiológica, membros da Enterobacteriaceae fermentam açúcares. Crescem em uma variedade de meios sólidos e são geralmente prontamente identificados por laboratórios de microbiologia clínica. No entanto, vários detalhes podem aparecer na detecção de mecanismos de resistência aos antibióticos, às vezes influindo no laudo de suscetibilidade antibiótico. Existe uma tendência global em relação ao desenvolvimento do multifármaco resistência em todos os bacilos Gram-negativos, incluindo as Enterobacteriaceae. Este capítulo enfatiza o tratamento e prevenção destas cepas resistentes a múltiplos fármacos.

Membros clinicamente importantes da Enterobacteriaceae estão listados na Tabela 313-1. As infecções por *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia* são discutidas nos Capítulos 316, 317 e 320, respectivamente.

Tabela 313-1

Membros medicamente importantes da família enterobacteriaceae

GÊNERO	ESPÉCIES IMPORTANTES
Enterobacter	*E. cloacae*
Escherichia	*E. coli*
Klebsiella	*K. pneumoniae, K. oxytoca*
Morganella	*M. morganii*
Plesiomonas	*P. shigelloides*
Proteus	*P. mirabilis, P. vulgaris*
Providencia	*P. stuartii*
Salmonella	*S. enterica*
Serratia	*S. marcescens*
Shigella	*S. sonnei*
Yersinia	*Y. pestis, Y. enterocolitica*

Epidemiologia

Os membros da família Enterobacteriaceae estão entre os patógenos mais comuns que infectam seres humanos no mundo. São responsáveis pelas infecções adquiridas na comunidade, em hospitais e associadas aos cuidados de saúde. Exemplos desta última categoria incluem infecções adquiridas em clínicas e aquelas associadas à gestão ambulatorial de cânceres ou malignidades hematológicas. Também é importante notar que, como componentes residentes da flora do trato gastrointestinal, os isolados de Enterobacteriaceae podem representar colonização em vez de infecção verdadeira. Isso se aplica a isolados de amostras retais, urina ou secreções respiratórias. Embora a maioria das infecções por Enterobacteriaceae ocorra esporadicamente, surtos de infecções podem vir a acontecer. Isso é mais comum em hospitais ou clínicas com a espécie *Klebsiella*. Menos frequentes, surtos podem ser decorrentes de *E. coli*, das espécies *Enterobacter* ou da *Serratia marcescens*. Tipicamente, os surtos ocorrem em função da multiplicação de cepas resistentes, compondo as dificuldades do controle da infecção.

A *E. coli* é a causa mais comum de infecção do trato urinário (ITU), responsável por mais de 80% dos isolados de urina na maioria das situações clínicas. Quaisquer dos membros remanescentes de Enterobacteriaceae podem causar esta infecção, com as espécies *Klebsiella* e *Proteus mirabilis* sendo outra causa comum de ITU. A *Providencia stuartii* é uma causa a ser lembrada de ITU entre pacientes cronicamente cateterizados. As Enterobacteriaceae podem causar ITU sem complicações em mulheres sadias, pielonefrite aguda e ITU complicando anomalias do trato renal ou cateterização. Como mencionado anteriormente, as Enterobacteriaceaes podem colonizar a urina ou ser encontradas em amostras contaminadas, coletadas de forma inadequada.

A *E. coli* uropatogênica e resistente a antibióticos pode se difundir através de clones.

Em outras palavras, os isolados de *E. coli* de várias pessoas com ITU pode ser idênticos ou muito próximos no nível genético. *E. coli* resistente à sulfametoxazol/trimetoprima destaca-se por sua disseminação de maneira clonal nos Estados Unidos (p. ex., “grupo clonal A” e *E. coli* O15:K52:H1). Um clone *E. coli* amplamente disseminado, definido sorologicamente como O25:H4 e por tipagem por sequenciamento de múltiplos *locus* (ST) 131, está associado à produção de β-lactamases de espectro estendido (ESBLs). Este clone é tipicamente associado à ITU adquirida na comunidade. Foi detectado em cada continente habitado e é especialmente proeminente no Reino Unido, Canadá e Índia. Em avaliações da Nova Zelândia e Canadá, o isolamento de *E. coli* ST131 produzindo ESBL foi associado à viagens à Índia, Bangladesh ou Paquistão. A presença de *E. coli* ST131 foi confirmada nos Estados Unidos.

Dado o nicho da maioria das Enterobacteriaceae no trato gastrointestinal, não é surpresa que estas bactérias sejam proeminentes como causas de peritonite. A *E. coli* é a causa mais comum de peritonite bacteriana espontânea (ocorrendo em pacientes cirróticos) e peritonite bacteriana originária de perfuração visceral. Os abscessos de fígado piogênico e abscessos intra-abdominais também podem ser causados por *E. coli*. Outros membros da Enterobacteriaceae também podem causar essas infecções intra-abdominais, especialmente em pacientes com peritonite “terciária” ocorrendo após cirurgia prévia para patologias intra-abdominais.

Os membros da Enterobacteriaceae também podem ser os patógenos causadores de pneumonia. São mais frequentemente causas de pneumonias adquiridas em hospitais ou associadas a cuidados de saúde do que de pneumonias adquiridas na comunidade. A *Klebsiella pneumoniae* antigamente era uma causa importante de pneumonia adquirida na comunidade em alcoólatras, mas sua importância diminuiu nas últimas décadas. Uma exceção é a ocorrência de pneumonia, abscesso de fígado ou meningite na Ásia devido a cepas altamente mucoides de *K. pneumoniae*. A pneumonia adquirida em hospitais devido a Enterobacteriaceae pode ser associada ao ventilador. Membros da Enterobacteriaceae estão entre algumas das causas mais comuns de pneumonia associadas a ventiladores, após *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. As Enterobacteriaceae também podem causar pneumonia adquirida em hospitais em pacientes não ventilados mecanicamente, tais como aqueles com disfunções neurológicas de traumatismos cranianos ou acidentes vasculares encefálicos.

Os surtos de infecções por *K. pneumoniae* resistentes a antibióticos em hospitais têm sido proeminentes por mais de três décadas. Em ambientes hospitalares, a *K. pneumoniae* é geralmente a causa de peritonite, pneumonia ou ITU complicada. A infecção na corrente sanguínea decorrente destes locais de infecção, de cateteres vasculares ou associada à neutropenia também pode ocorrer. Na década de 1970, surtos ocorreram devido a cepas resistentes a gentamicina. Nas décadas de 1980 e 1990, surtos em hospitais de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL se tornaram comuns. Finalmente, na última década, *K. pneumoniae* produzindo carbapenemase *K. pneumoniae* (KPC) se tornaram um problema substancial de controle de infecção. Os organismos produtores de KPC são discutidos com detalhes mais adiante neste capítulo.

Fisiopatologia

Os fatores de virulência associados a *E. coli* causando infecções entéricas são discutidos em detalhe no Capítulo 312. Ao menos 40 genes de virulência diferentes foram descritos em *E. coli* causando infecções extraintestinais. Entre as propriedades de virulência destas cepas está a renomada habilidade do *E. coli* de aderir a células uroepiteliais. É válido notar que o clone *E. coli* ST131 é tipicamente altamente virulento. Pertence ao grupo filogenético B2, que é conhecido por infecções patogênicas extraintestinais. Em uma avaliação do clone ST131, 46 genes extraintestinais foram avaliados, e 35% destes genes foram encontrados em ao menos um isolado. Cinco genes de virulência estavam uniformemente presentes no *E. coli* ST131. Um caso clínico publicado recentemente documentou a ocorrência de pielonefrite recorrente grave com abscessos renais múltiplos em um homem cuja filha foi infectada pela mesma cepa de *E. coli* positiva para ST131. A filha desenvolveu pielonefrite enfisematosa com bacteriemia e choque séptico. Enterobacteriaceae outras que não *E. coli* também possuem uma série de mecanismos de virulência.

Como notado anteriormente, muitos membros das Enterobacteriaceae são agora multifármaco resistentes. Sua resistência a aminoglicosídeos é geralmente mediada pela produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. Entretanto, a metilação de RNA ribossômico 16S é um mecanismo mais recentemente descrito que resulta na resistência a gentamicina, tobramicina e amicacina. A resistência das Enterobacteriaceae a fluoroquinolonas é um problema crescente. Na maioria das áreas, mais de 20% de cepas de *E. coli* são resistentes à fluoroquinolonas. A resistência é geralmente mediada pela mutação em locais alvo. Entretanto, outros mecanismos, tais como a bomba de efluxo de superexposição ou a expressão do gene *qnr* mediado por plasmídeos, podem ter funções relacionadas. Os mecanismos de resistência de Enterobacteriaceae aos antibióticos β-lactâmicos têm descrição detalhada (Tabela 313-2).

Tabela 313-2

Problemas de resistência a antibioticos em enterobacteriaceae

ORGANISMO	β-LACTAMASE	COMENTÁRIOS
β-LACTAMASES DE ESPECTRO ESTREITO		
Escherichia coli	TEM-1	Presente em, no mínimo, 40% das cepas mundialmente
Klebsiella pneumoniae	SHV-1	Encontrado universalmente
β-LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO		
E. coli	CTX-M-15	Clone internacional causando infecção do trato urinário adquirido na comunidade
K. pneumoniae	SHV, TEM, CTX-M	Surtos hospitalares
β-LACTAMASES AmpC		
Enterobacter cloacae	AmpC	Encontrado universalmente
E. coli	AmpC	Cepas mediadas por plasmídeos ocasionais
CARBAPENEMASES		
K. pneumoniae	KPC	Surtos hospitalares nos Estados Unidos
K. pneumoniae	NDM	Surtos hospitalares na Índia

β-Lactamases de Espectro Estreito

A ampicilina foi introduzida na prática clínica no início da década de 1960. As Enterobacteriaceae, com genes codificando β-lactamases inerentes no seu cromossomo, foram consideradas intrinsecamente resistentes a este antibiótico. Exemplos incluem a produção de β-lactamase SHV-1 por *K. pneumoniae* ou β-lactamase AmpC por *Enterobacter cloacae*. Outras Enterobacteriaceae (p. ex., *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella*) não produzem quantidades substanciais de β-lactamase codificadas cromossomicamente. Entretanto, alguns meses após a liberação de ampicilina, uma β-lactamase mediada por plasmídeo, levando a resistência do *E. coli* a antibióticos, foi descoberta. Esta β-lactamase foi chamada de *β-lactamase TEM*, em homenagem ao paciente (Temoneira), em quem foi primeiramente isolada. Os plasmídeos que codificam a resistência à ampicilina agora se tornaram amplamente difundidos, com pelo menos 40% de *E. coli* na maior parte do mundo, sendo produtora da β-lactamase TEM.

β-Lactamases de Espectro Estendido

As cefalosporinas de terceira geração (p. ex., ceftriaxona) eram ativas contra as Enterobacteriaceae produtoras de β-lactamases de espectro estreito. Entretanto, genes mutantes codificando β-lactamases capazes de desativar cefalosporinas de terceira geração foram descobertos na década de 1980. Os genes codificando estas β-lactamases eram idênticos ao TEM ou SHV, exceto pelas mutações pontuais que levaram a uma sequência aminoácida alterada. A mudança estrutural subsequente levou a uma habilidade de hidrolisar e assim desativar as cefalosporinas de terceira geração. Em vista das habilidades estendidas de hidrolisação de antibióticos em comparação com as

enzimas parentes TEM e SHV, essas β-lactamases foram chamadas de *β-lactamases de espectro estendido*. Além de ESBLs tipo TEM e SHV, muitas novas ESBLs já foram descritas, mais notadamente a ESBL tipo CTX-M.

Tipicamente, o clone *E. coli* ST131, mencionado anteriormente, produz uma ESBL tipo CTX-M (especialmente CTX-M-15). Embora as ESBLs sejam tipicamente suscetíveis aos inibidores de β-lactamase (p. ex., ácido clavulânico), muitos isolados *E. coli* ST131 produzem uma β-lactamase (OXA-1) adicional que confere resistência a inibidores β-lactamase. O fenótipo de resistência a antibióticos do *E. coli* positivo ST131 significa que os organismos são tipicamente resistentes a ceftriaxona, cefotaxima, fluoroquinolonas, trimetoprima, sulfametoxazol/trimetoprima, combinações de penicilina/inibidores de β-lactamase e tetraciclinas. A resistência a aminoglicosídeos é variável. O clone confere resistência multifármaco pela presença de múltiplos genes de resistência a antibióticos. Estes são geralmente codificados em plasmídeos.

β-Lactamases AmpC

Inúmeros gêneros da família Enterobacteriaceae têm uma β-lactamase codificada cromossomicamente capaz de produzir resistência a todas as penicilinas e todas as cefalosporinas exceto para a cefepima. Além disso, essas β-lactamases não são afetadas pelos inibidores de β-lactamase, tais como o ácido clavulânico ou o tazobactam. Essas β-lactamases são conhecidas como *β-lactamases AmpC*. Não são derivadas de seus parentes β-lactamases de espectro estreito, então não é correto chamá-las de ESBLs. Essas β-lactamases AmpC podem ser superproduzidas pela presença de certos antibióticos (*i.e.*, os genes codificando as β-lactamases AmpC são "induzíveis"). As espécies *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *S. Marcescens* e *Morganella morganii* têm β-lactamases AmpC induzíveis codificadas cromossomicamente. Os genes codificando estas β-lactamases foram encontrados em plasmídeos em *E. coli*, *Salmonella* e outras bactérias Gram-negativas.

Klebsiella pneumoniae Carbapenemase e Outras Carbapenemases

Em 2001, uma nova β-lactamase hidrolisando carbapenens de uma cepa de *K. pneumoniae* resistente a carbapenens foi primeiramente descrita como KPC. Os organismos que produzem KPC são tipicamente resistentes a penicilinas, cefalosporinas e carbapenens e não são inibidos por ácido clavulânico ou outros inibidores de β-lactamase usados comumente, tais como sulbactam e tazobactam. A produção de KPC foi documentada em *E. coli* e em muitos gêneros de Enterobacteriaceae, tais como *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* e *Salmonella*.

O epicentro do *K. pneumoniae* produzindo KPC foi a cidade de Nova York. Até 2004, aproximadamente 25% dos isolados de *K. pneumoniae* em um estudo de vigilância no Brooklyn, Nova York, eram produtores de KPC. O Centro para Controle e Prevenção de Doenças relatou organismos produtores de KPC em várias cidades nos Estados Unidos. A disseminação internacional de organismos produzindo KPC foi bem descrita, com surtos em Israel e Grécia sendo especialmente problemáticos. Pacientes com organismos

produzindo KPC na França e Reino Unido viajaram para os Estados Unidos, Israel ou Grécia. Os investigadores na China e América do Sul também relataram organismos produtores de KPC.

Outros tipos de β-lactamase foram ligados à resistência de Enterobacteriaceae aos carbapenens. As mais significativas foram as metalo-β- lactamases. Também resultam em resistência a penicilinas e cefalosporinas. Uma nova metalo-β-lactamase (chamada de *metalo-β-lactamase* de Nova Delhi ou NDM) na *K. pneumoniae* da Índia, com subsequente disseminação no Reino Unido, Suécia e Austrália, é particularmente preocupante.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de ITU, peritonite, pneumonia e infecções da corrente sanguínea devido a *Enterobacteriaceae* são descritas em outros capítulos dedicados a patógenos microbianos específicos.

Diagnóstico

A infecção com *Enterobacteriaceae* é prontamente diagnosticada em laboratórios de microbiologia clínica após a coleta de amostras adequadas. O exame de coloração Gram permite a rápida diferenciação de bacilos Gram-negativos de outros patógenos. Entretanto, é frequentemente difícil diferenciar a infecção com *Enterobacteriaceae* da infecção com outros bacilos Gram-negativos, tais como *P. aeruginosa,* com base em achados clínicos e resultados de coloração de Gram.

Uma vez que um membro da *Enterobacteriaceae* foi identificado, é importante realizar testes de suscetibilidade a antibióticos adequados. Em algumas circunstâncias, testes especializados precisam ser realizados pelo laboratório de microbiologia clínica para detectar a produção de ESBL ou KPC. A avaliação epidemiológica molecular pode ser necessária para determinar se um isolado pertence a uma cepa de surto.

Tratamento Rx

O tratamento depende do local da infecção e da extensão da resistência a antibióticos. Escolhas empíricas de antibióticos para terapia de administração oral para a ITU devido a *E. coli* e outras *Enterobacteriaceae* podem incluir as fluoroquinolonas, sulfametoxazol/trimetoprima, amoxicilina/clavulanato ou nitrofurantoína. É válido ressaltar que o *P. mirabilis* é resistente à nitrofurantoína. Escolhas parenterais empíricas podem incluir cefalosporinas de terceira geração, combinações de penicilina/inibidores de β-lactamase, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas ou carbapenens.

O advento da resistência a antibióticos nas *Enterobacteriaceae* pode ter um grande impacto no tratamento de infecções comuns. A ITU é um exemplo pertinente. Medicamentos administrados por via oral, tais como as fluoroquinolonas, sulfametoxazol/trimetoprima e amoxicilina/clavulanato normalmente são inativos contra a cepa *E. coli* ST131. Devido a esta resistência, alguns pacientes podem precisar ser internados para receberem antibióticos por via parenteral. Pior ainda, alguns

pacientes com infecções adquiridas em hospitais podem necessitar de antibióticos de "última linha", tais como colistina ou polimixina B. As escolhas específicas de tratamento para Enterobacteriaceae resistentes a antibióticos são dadas a seguir e na Tabela 313-3.

Tabela 313-3

Opções de tratamento para enterobacteriaceae de resistência múltipla

PRODUTORES DE ESBL
Carbapenens (primeira escolha, infecções graves) Piperacilina/tazobactam, cefepima (segunda escolha, infecções graves) Nitrofurantoína, fosfomicina (primeira escolha, ITU) Ciprofloxacino, amoxicilina/clavulanato (segunda escolha, ITU)
PRODUTORES DE KPC
Colistina, polimixina B, tigeciclina

ESBL = β-lactamase de espectro estendido; KPC = *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase; ITU = infecção do trato urinário.

Tratamento de Organismos Produzindo ESBL

In vitro, os carbapenens (incluindo imipenem, meropenem, doripenem e ertapenem) têm a atividade mais potente contra organismos produtores ESBL. Não é de se surpreender, dado que estes antibióticos não são desativados por ESBLs. Os carbapenens devem ser considerados como os medicamentos de eleição para infecções graves por organismos produzindo ESBL, com base na extensa experiência clínica positiva. Nenhum estudo randomizado foi realizado comparando carbapenens com outras classes de antibióticos contra produtores de ESBL. Estudos prospectivos e observacionais mostraram uma mortalidade significativamente menor de infecções de corrente sanguínea tratadas com carbapenens devido a *K. pneumoniae* produzindo ESBL comparado com outras classes de antibióticos. Embora a sinergia possa ocasionalmente ser exibida entre carbapenens e outras classes de antibióticos, não há evidências de que a terapia de combinação seja superior ao uso de um carbapenem sozinho.

A escolha entre os diferentes carbapenens para infecções graves com produtores de ESBL é difícil. Em geral, concentrações inibitórias mínimas (CIM) são um pouco menores para meropenem e doripenem do que para imipenem e ertapenem, embora o significado clínico dessa diferença *in vitro* não seja clara. A habilidade de administrar ertapenem uma vez por dia o torna potencialmente útil para infecções graves devido a produtores de ESBL em residentes de casas de repouso ou pacientes continuando a terapia parenteral fora do hospital. Entretanto, algumas cepas produtoras de ESBL são resistentes ao ertapenem.

O advento de KPC, NDM e outras carbapenemases ameaçam a utilidade futura dos carbapenens. Tigeciclina e colistina são ativos contra a maioria das cepas produzindo ESBL e, como não são β-lactâmicos, não são inativados por β-lactamases. A experiência

clínica com tigeciclina ou colistina para tratar produtores de ESBL é escassa. As fluoroquinolonas e aminoglicosídeos obviamente não são afetados pelas β-lactamases, mas a coexistência de mecanismos de resistência afetando estes antibióticos e ESBLs é frequente. Três estudos clínicos observacionais avaliaram os méritos relativos de quinolonas e carbapenens para infecções graves devido a organismos produtores de ESBL. Dois desses estudos descobriram que carbapenens eram superiores a quinolonas, e um estudo descobriu que eles eram igualmente eficientes. É possível que a dosagem menor que a ideal de quinolonas na presença de cepas com CIM de quinolonas elevados (mesmo permanecendo na faixa "suscetível") seja a responsável por estas diferenças.

A nitrofurantoína é uma opção para o tratamento oral de cistite devido a *E. coli* produtora de ESBL ou espécies de *Klebsiella*. É importante observar que a nitrofurantoína não é útil em pacientes com infeções no trato superior ou com disfunções renais moderadas a graves. Pivmecilinam e fosfomicina oral estão disponíveis em alguns países para o tratamento de cistite causada por produtores ESBL.

Tratamento de Produtores de KPC

O tratamento de organismos produtores de KPC é difícil, pois pode faltar suscetibilidade a todos os antibióticos β-lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Os organismos produzindo KPC às vezes parecem suscetíveis a carbapenens, tais como meropenem e imipenem (embora sejam sempre reconhecidos como resistentes ao ertapenem), mas esses antibióticos não devem ser usados contra produtores de KPC.

A suscetibilidade a polimixinas (colistina, polimixina B) e à tigeciclina costuma estar presente. Entretanto, nenhuma dessas classes de medicamentos é uma solução perfeita. A farmacocinética das polimixinas não é muito bem compreendida, especialmente em pacientes criticamente doentes ou com insuficiência renal. A nefrotoxicidade e neurotoxicidade são efeitos colaterais potenciais de polimixinas, embora sejam menos comuns do que a 30 a 50 anos atrás, quando as polimixinas tornaram-se, primeiro, de uso comum. É de se preocupar que o aumento de CIM de polimixina foi observado durante o tratamento de produtores de KPC. A tigeciclina obtém baixas concentrações de soro, urina e fluido cefalorraquidiano relativos a CIM de medicamentos com produtores de KPC. Por esse motivo, a tigeciclina deve ser usada com muito cuidado na infecção da corrente sanguínea, ITU e meningite.

Os antibióticos que podem não estar disponíveis amplamente, tais como fosfomicina e temocilina, podem ter atividade contra produtores de KPC. Experiência clínica com esses antibióticos contra organismos produzindo KPC é limitada. Terapia combinada (p. ex., colistina com carbapenem ou rifampicina) é uma opção, mas não foi avaliada em ensaios clínicos controlados randomizados. Novos inibidores de KPC podem ser promissores, mas sua disponibilidade clínica ainda está a anos de ser comercializada.

Prevenção

A prevenção de surtos adquiridos em hospitais causados por produtores de ESBL ou KPC se baseia em um número de princípios básicos de controle de infecção (Capítulo 290). Primeiro, se o foco de infecção existe no ambiente hospitalar, deve ser removido. Exemplos incluem a contaminação de gel de acoplagem de ultrassonografia ou broncoscópios. Os surtos foram drasticamente diminuídos quando essas fontes de contaminação foram adequadamente limpas ou removidas.

As evidências sugerem que transporte transitório nas mãos de trabalhadores de cuidados de saúde é o meio mais importante de transferir Enterobacteriaceae produzindo ESBL ou KPC de paciente a paciente. As mãos de trabalhadores na área de saúde são presumidamente colonizadas pelo contato com a pele colonizada de pacientes ou pelo contato com um ambiente contaminado ao redor do paciente. É importante reconhecer que muitos pacientes têm colonização assintomática com organismos produzindo ESBL ou KPC e assim não exibem nenhum sinal de infecção aparente. Esses pacientes representam um reservatório importante de organismos. Em algumas alas hospitalares com problemas relacionados com produtores de ESBL ou KPC, mais de 30% dos pacientes têm colonização no trato gastrointestinal com esses organismos em um dado momento. Esses pacientes devem estar sujeitos a precauções de contato. O transporte manual por trabalhadores da saúde é geralmente eliminado pela higienização das mãos com agentes com base em álcool. A adesão a precauções de isolamento de contato e a higiene manual devem ser altas para maximizar a eficácia destas intervenções.

As mudanças na política de antibióticos podem ter uma função no controle de surtos atribuídos a produtores de ESBL e KPC, mas este conceito permanece controverso. Em um surto relatado de produtores de ESBL, nenhum esforço foi feito para mudar os procedimentos de controle de infecção. Em vez disso, o uso de ceftazidima diminuiu, e piperacilina-tazobactam foi introduzida no formulário do hospital. Isso coincide com a restrição do surto. Em outra instituição, toda a classe de cefalosporina foi removida para ganhar controle sobre produtores de ESBL endêmicos. A dificuldade com essa abordagem é que a substituição de uma classe de antibióticos por outra pode resultar na substituição do problema de resistência de um antibiótico por outro. Nenhum estudo demonstrou que a remoção de carbapenens de um formulário hospitalar leva a eliminação de produtores de KPC. Isso não é surpresa, pois nenhum estudo mostrou uma associação independente entre o uso prévio do carbapenem e o isolamento de produtores de KPC. Esses organismos são resistentes a múltiplas classes de antibióticos, e é mais comum para pacientes receberem combinações de inibidores β-lactâmicos/inibidores de β-lactamase e fluoroquinolonas que carbapenens antes da colonização ou infecção com produtores de KPC. O uso prudente de todas as classes de antibiótico com ênfase na redução da duração do uso dos antibióticos pode ser mais útil que a restrição de classes individuais de antibióticos.

Prognóstico

O prognóstico de infecção por Enterobacteriaceae depende de múltiplos fatores, incluindo o local da infecção, presença de doenças subjacentes e adequação da terapia

antibiótica empírica. Em um extremo, a terapia antibiótica administrada por via oral de maneira inadequada para ITU não complicada devido a um produtor de ESBL pode não ter impacto na mortalidade, embora possa ter um impacto na duração dos sintomas e a necessidade de terapia parenteral devido ao fracasso do tratamento. Por outro lado, pacientes em unidades de tratamento intensivo com infecções graves devido a produtores de KPC podem ter uma taxa de mortalidade hospitalar acima de 70%. Em contraste, pacientes comparáveis sem infecção devido a produtores de KPC têm taxas de mortalidade hospitalar de 20% a 30%.

Leituras sugeridas

Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1–12. *Ressalta a importância relativa de problemas de resistência de antibióticos entre Enterobacteriaceae e a falta de novos agentes sendo desenvolvidos para combater essa ameaça.*

Kanj, S. S., Kanafani, Z. A. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum β-lactamase-producting Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86:250–259. *Revisão da abordagem atual a infecções por organismos resistentes.*

Peleg, A. Y., Hooper, D. C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010; 362:1804–1813. *Revisão abrangente de mecanismos de resistência, manifestações clínicas e opções de gestão limitadas.*

Yong, D., Toleman, M. A., Giske, C. G., et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53:5046–5054. *Primeiro relatório da β-lactamase NDM, que ameaça pacientes na Índia e coloca um grande problema de resistência a antibióticos.*

Infecções por *Pseudomonas* e bacilos gram-negativos relacionados

Gerald B. Pier

Definição

O grupo *Pseudomonas* e os agentes relacionados compreendem um conjunto de bacilos Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, o patógeno da família Pseudomonadaceae mais frequentemente encontrado em humanos. Estão ainda incluídos nesse grupo patógenos incomuns, com virulência relativamente baixa, tais como os pertencentes aos gêneros *Burkholderia* e *Stenotrophomonas* e duas espécies altamente patogênicas, *Burkholderia mallei* e *Burkholderia pseudomallei*, as quais podem causar infecções graves em regiões restritas do globo onde elas ocorrem naturalmente. Ocasionalmente, alguns organismos do gênero *Pseudomonas*, que não *P. aeruginosa*, ou do gênero *Ralstonia* causam infecções em humanos, embora elas sejam quase sempre decorrentes de descontaminação indequada de medicação ou de dispositivo implantável utilizado na terapêutica.

O Patógeno

A *P. aeruginosa* é prontamente identificada como um bastonete Gram-negativo reto ou levemente curvado com comprimento que varia entre 1 a 3 µm e largura de 0,5 a 1,0 µm. As principais características morfológicas em meios de laboratório incluem a produção de pigmentos, notadamente um pigmento fenazina azul solúvel chamado de *piocianina*. Algumas cepas produzem colônias avermelhadas ou negras devido à síntese de pigmentos piorrubina ou piomelanina, respectivamente. Outro pigmento solúvel amarelo-esverdeado ou amarelo-amarronzado produzido por *P. aeruginosa* é chamado *pioverdina*, o qual, quando produzido conjuntamente com piocianina, promove o aparecimento de colônias esverdeadas ou verde-azuladas típicas em meios sólidos. O nome *aeruginosa* é originado do matiz verde-azulada nas colônias de muitos isolados clínicos.

Epidemiologia

Em adultos, *P. aeruginosa* é encontrada primariamente como patógeno hospitalar. No entanto, desde que pacientes com fibrose cística têm tido sobrevida mais longa e têm recebido cuidados médicos mais como adultos do que como pacientes pediátricos, o

tratamento das infecções pulmonares crônicas por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística por médicos de adultos tem-se tornando mais comum (Capítulo 89). Este organismo é capaz de sobreviver em ambientes que tenham condições nutritivas mínimas. Em ambientes hospitalares, a *P. aeruginosa* pode colonizar superfícies úmidas das axilas, orelhas e períneo. Também é isolada de outros ambientes úmidos inanimados, incluindo água em pias e ralos, lavabos e chuveiros, com a fonte sendo biofilmes que contêm *P. aeruginosa* formados nos encanamentos. Da mesma forma, cepas patogênicas foram isoladas de água utilizada em flores em quartos de pacientes. Equipamentos hospitalares que tenham contato com água, como esfregões, aparelhos de ventilação mecânica, soluções de limpeza, alimentos e máquinas processadoras de alimentos podem ser fontes de *P. aeruginosa*.

As infecções com *P. aeruginosa* têm permanecido relativamente constantes em termos de incidência e locais de tecido de ocorrência durante os últimos 30 a 40 anos, e frequências relativas de pneumonia adquirida em hospitais e pneumonias associadas a ventiladores (VAP) podem variar significativamente entre instalações de cuidados de saúde em países diferentes. Em unidades de cuidado intensivo nos Estados Unidos em 2003, o *P. aeruginosa* foi responsável por 18,1% das pneumonias adquiridas em hospitais e uma porcentagem significativa de infecções do trato urinário (16.3%), infecções de locais cirúrgicos (9,5%) e infecções da corrente sanguínea (3,4%). Com crescentes problemas causados por infecções com cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiplos antibióticos, pode-se antecipar que dificuldades terapêuticas com esse organismo permanecerão como uma das principais causas de morbidade e mortalidade por algum tempo.

Embora seja um problema muito menor que as infecções nosocomiais, a infecção por *P. aeruginosa* adquirida na comunidade ocorre em determinados cenários, e tal infecção é frequentemente associada à exposição a ambientes úmidos. As infecções por *P. aeruginosa* na comunidade são relacionadas ao uso de banheiras, hidromassagens, piscinas e outros tipos de banhos, além do uso de lentes de contato, especialmente a variedade de uso prolongado. É também uma causa de otite externa. Ferimentos puntiformes ocasionados por sapatos tipo tênis esportivos podem ocasionar infecções sérias por *P. aeruginosa*. A endoftalmite por *P. aeruginosa* secundária a procedimento cirúrgico ou a trauma ocular podem resultar em comprometimento visual grave, e endocardite por *P. aeruginosa* é encontrada frequentemente em usuários de drogas injetáveis, um problema que muitas vezes recorre em comunidades individuais como resultado do compartilhamento de agulhas e drogas contaminadas.

Fisiopatologia

Fatores do Hospedeiro na Patogênese

Embora muitos fatores contribuam para a suscetibilidade do hospedeiro a infecções por *P. aeruginosa*, um fator primordial para a infecção por *P. aeruginosa* adquirida na comunidade e nosocomial parece ser a neutropenia. Mesmo em ambientes nos quais números de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) sejam normais, mas seu

recrutamento e ativação em resposta à infecção são prejudicados, tais como aqueles associados à inflamação constitutiva nos pulmões de pacientes com fibrose cística, infecções por *P. aeruginosa* são prontamente desenvolvidas. Outros fatores do hospedeiro sabidamente associados ao aumento da suscetibilidade à infecção incluem tecido morto ou com má perfusão em queimaduras e feridas, perda da função de barreira mucosa, tais como ocorre na árvore traqueobronquial de pacientes mecanicamente ventilados e perturbação da flora bacteriana normal no trato gastrointestinal e orofaringe. Uma variedade de citosinas e quimiosinas produzidas por humanos em resposta à infecção, com seus efeitos aditivos, sinérgicos, complementares e mesmo antagonistas, torna difícil atribuir a apenas uma citosina a função de resistência à infecção por *P. aeruginosa*. Em ratos transgênicos, algumas citosinas e quimiosinas servem como elementos-chave tanto para a resistência quanto para a melhoria da patologia relacionada à infecção por *P. aeruginosa*.

Embora todas as linhagens celulares monocitárias, granulocitárias e linfocitárias conhecidas apresentem alguma participação na infecção por *P. aeruginosa* tanto em humanos como em animais de experimentação, é evidente que os principais mediadores celulares nas infecções por *P. aeruginosa* são os PMN. Embora a incidência de infecções graves por *P. aeruginosa* em pacientes neutropênicos tenha aparentemente declinado nos últimos 10-15 anos quando comparado com a década de 1970, a neutropenia em humanos ainda é um importante fator de risco para infecção por *P. aeruginosa*. A sinalização através da proteína do adaptador MyD88 usada por tais receptores de citosina como aquelas para interleucina 1 e fator α da necrose tumoral para induzir a translocação do fator nuclear κB é essencial para o recrutamento de PMN para o pulmão. Na ausência de MyD88, pneumonia letal e sepse podem ser induzidas por menos de 60 células bacterianas aplicadas no nariz de ratos. Assim, as respostas celulares mediadas por MyD88 fornecem essencialmente toda a resistência à infecção pulmonar por *P. aeruginosa*.

As células epiteliais, particularmente as dos pulmões, estão entre as que inicialmente entram em contato com *P. aeruginosa* após exposição. Estudos em pacientes com fibrose cística, ao tentarem elucidar o porquê da ocorrência tão comum de infecção por *P. aeruginosa* (> 80% dos pacientes são infectados até os 15-20 anos de idade), geraram as principais contribuições para se entender o papel das células epiteliais na organização da resposta imune inata à infecção por *P. aeruginosa* (Capítulo 89). O maior desafio tem sido correlacionar o defeito genético que ocasiona a ausência de produção da proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) ou a produção disfuncional de CFTR com a patogênese da infecção por *P. aeruginosa*. A ausência de CFTR funcional compromete a capacidade do hospedeiro de responder rapidamente à *P. aeruginosa* com uma resposta inflamatória protetora, envolvendo fatores diversos, tais como a captação bacteriana pelas células epiteliais devido à ligação com a CFTR, o que, por sua vez, ocasiona rápida produção de citosinas e infiltração de PMNs para proteção ulterior contra disseminação bacteriana na mucosa dos brônquios. Retardo nessas respostas, especialmente o rápido recrutamento de PMNs no local da infecção, pode ser a base da capacidade de sobrevivência da *P. aeruginosa* no pulmão de portadores de fibrose cística e, em última instância, ocasionar inflamação destrutiva.

Fatores Bacterianos na Patogênese

A *P. aeruginosa* é um patógeno fascinante para estudo e formidável em humanos devido à variedade, à diversidade e à complexidade de seus fatores de virulência. Virtualmente, todas as classes principais de sistemas de virulência são encontradas neste organismo (Tabela 314-1), incluindo exotoxinas, endotoxinas, toxinas secretoras tipo III, pili, flagelos, proteases, fosfolipases, proteínas fixadoras de ferro, exopolissacarídeos, capacidade de formar biofilmes e elaboração de moléculas tóxicas pequenas, como piocianinas. O potencial da *P. aeruginosa* de causar infecção em virtualmente qualquer local do corpo é provavelmente devido ao conjunto de fatores disponíveis em seu extenso genoma para se estabelecer em um local específico e utilizar vários nutrientes para crescimento, assim como sua capacidade de produzir um grande número de fatores para contra-atacar as defesas do hospedeiro.

Tabela 314-1

Fatores de virulência para *Pseudomonas aeruginosa*

LOCALIZAÇÃO OU CLASSE	EXEMPLOS	ATIVIDADE/EFEITOS NO HOSPEDEIRO
Superfície celular	Alginato	Antifagocítica, resiste à morte opsônica
	LPS	Endotóxica, antifagocítica, se evade de anticorpos pré-formados para antígenos O previamente encontrados
	Pili (produzido por secreção tipo IV)	Motilidade de contração, formação de biofilme, aderência a tecidos de hospedeiros
	Flagelos	Motilidade, formação de biofilme, aderência a tecidos de hospedeiros e componentes de mucina
	Injeção de fatores de secreção do tipo III	Proteínas PcrG, PcrV, PcrH, PopB e PopD formam ponte de injeção para efetores tipo III
Membrana externa	Receptores sideróforos	Fornecem ferro para crescimento e sobrevivência microbiana
	Bombas de efluxo	Remove antibióticos
Sistemas de secreção		
Tipo II	Elastase, lipase, fosfolipases, proteína de ligação de quitina, exotoxina A e outros	Variedade de fatores tóxicos, proteolíticos e lipolíticos. Degradam os efetores imunes do hospedeiro
Tipo III	ExoS, ExoT, ExoU, ExoY	Células intoxicadas (ExoS/ExoT); citotóxica (ExoU), destrói citoesqueleto de actina
Tipo VI	Proteínas citoplásmicas e associadas a membranas, ATPases, lipoproteínas, proteína Hcp1	Mal caracterizada, mas encontrada em estudos animais como sendo necessária para virulência ótima, especialmente em infecções crônicas
Aquisição de ferro	Pioverdina, pioquelina	Remove ferro do hospedeiro para uso bacteriano
Toxinas secretadas	Exotoxina A, leucocidina, fosfolipases, hemolisinas, fosfolipases ramnolipídicas	Mata leucócitos, hemólise de hemácias, degrada os glicolipídeos da superfície celular do hospedeiro
Fatores oxidativos secretados	Piocianina, ferripioquelina	Produz espécies reativas a oxigênio: H_2O_2, O_2^- Inflamatório, destrói a função de células epiteliais
Detector de quórum	LasR/LasI, RhlR/RhlI, PQS	Formação de biofilme, regulação da secreção de fator de virulência

ATPases = adenosina trifosfatase; LPS = lipopolissacarídeos; PQS = Sinal de quinolona de *Pseudomonas*.

Fatores bacterianos produzidos para contrapor as defesas do hospedeiro incluem a expressão de cadeias laterais longas tipo O em lipopolissacarídeos bacterianos para evitar lise pelo sistema complemento e a produção de uma variedade de proteases que podem inativar efetores imunes do hospedeiro e destruir células imunoefetoras, bem como degradar componentes tissulares; isso permite ao organismo que avance em seu processo infeccioso. *P. aeruginosa* utiliza sistemas sideróforos típicos para aquisição de ferro, especificamente envolvendo fatores conhecidos como *pioverdina* e *pioquelina*.

A principal toxina celular é a exotoxina A, uma toxina ribosilante de adenosina-difosfato com atividade muito semelhante à da toxina diftérica. A exotoxina purificada A

é letal em animais experimentais em pequenas doses, e sua produção é afetada por níveis de ferro. *P. aeruginosa* pode induzir hemólise como resultado da produção de PlcHR, uma fosfolipase hemolítica tipo C. Uma segunda fosfolipase C não hemolítica, PlcN também é produzida por cepas de *P. aeruginosa*. Sistemas secretores tipo III são fatores bacterianos altamente conservados em patógenos bacterianos, incluindo *P. aeruginosa*. Esse sistema permite injeção direta de toxinas bacterianas em células eucarióticas, o que destrói o tráfico intracelular por meio da inibição do citoesqueleto de actina e também afeta a síntese proteica. Amostras clínicas de *P. aeruginosa* expressando toxinas tipo III são isoladas significativamente com mais frequência em pacientes que têm desfecho desfavorável, incluindo óbito em pacientes com infecção aguda. Quatro principais proteínas efetoras são conhecidas: ExoS, ExoT, ExoU e ExoY.

À medida que a população bacteriana tissular aumenta, os organismos atingem uma massa crítica que se acredita que passem a se comunicar entre si por meio de um sistema, denominado "detector de quórum" (QS). Para *P. aeruginosa* são conhecidos três principais sistemas QS até o momento, denominados las, rhl e sistema quinolona da *Pseudomonas* (PQS). Os mediadores moleculares do sistema QS são conhecidos com autoindutores devido aos seus efeitos autorregulatórios nas respostas bacterianas ao ambiente. Esses três sistemas, em conjunto com alguns outros fatores regulatórios, têm uma complexa interação no contexto da transcrição genética e na produção de fatores de virulência.

Outro importante fenótipo bacteriano de *P. aeruginosa* regulado pelo sistema QS é a formação de biofilmes, uma área bem estudada, porém, com algumas importantes limitações em termos de aplicabilidade à infecção clínica e à doença. Embora se acredite que biofilmes desempenhem um importante papel na patogênese de infecções crônicas como osteomielite e infecções pulmonares em pacientes com fibrose cística, as comunidades estruturadas típicas de biofilmes não são realmente observadas em tecidos infectados, especialmente em pulmões com fibrose cística. No entanto, microcolônias ou agregados de bactérias estão presentes, e tais microcolônias contêm não só bactérias, mas também fatores do hospedeiro, incluindo DNA, muco, actina e provavelmente outros fatores de bactérias mortas (ou morrendo) e células do hospedeiro. Ainda é incerto como essas microcolônias *in vivo* estão de fato relacionadas aos biofilmes controlados por sistemas QS estudados em superfícies abióticas *in vitro*.

Manifestações clínicas

Bacteremia

A manifestação clínica da infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* raramente difere das bacteremias em geral. Os pacientes geralmente têm febre, entretanto pacientes graves em choque podem apresentar hipotermia. O único fator que diferencia esta entidade de outras causas de sepse por Gram-negativos pode ser a ocorrência de lesões cutâneas típicas conhecidas como *ectima gangrenoso* (Capítulo 449), o qual acomete quase exclusivamente pacientes acentuadamente neutropênicos. Tais lesões são

pequenas, dolorosas, avermelhadas, maculopapulares, bem circunscritas, têm margem geográfica, inicialmente são de cor rosa, escurecendo para roxo, até se tornarem negras e necróticas. Exame histopatológico demonstra que tais lesões são causadas por invasão vascular após bacteremia e são preenchidas abundantemente com bactérias.

Pneumonia Aguda

O trato respiratório continua sendo o mais frequente local de infecção por *P. aeruginosa*. Este organismo situa-se no primeiro ou segundo lugar em listas dos principais agentes causais de pneumonias associadas à ventilação mecânica. Entretanto, seu papel nas pneumonias associadas à ventilação mecânica é debatido, pois a conclusão de que *P. aeruginosa* é o agente causador se baseia em resultados de cultura de aspirado endotraqueal ou escarro. Frequentemente, esses resultados de cultura representam apenas a colonização não patogênica da árvore traqueobrônquica, formação de um biofilme inócuo no tubo endotraqueal ou simples traqueobronquite. Na ausência de evidência radiológica de pneumonia, permanece a questão se *P. aeruginosa* é a causa de algo além da purulência nas secreções traqueobrônquicas (*i. e.*, traqueobronquite). No presente momento, o consenso emergente é de que o diagnóstico de pneumonia por *P. aeruginosa* em pacientes ventilados deverá ser feito por meio de procedimentos invasivos, como o lavado brônquico ou a coleta de material de vias aéreas distais com escova protegida, para realização de cultura quantitativa. Entretanto, os resultados de tratamento quando aspirados endotraqueais são usados como procedimento de diagnóstico parecem ser tão bons quanto quando o lavado brônquio é usado.

Infecções Crônicas do Trato Respiratório

A *P. aeruginosa* é responsável por infecções crônicas das vias aéreas associadas a um número de condições predisponentes, sendo a mais prevalente a fibrose cística. Uma descrição e o manejo da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística pode ser encontrada no Capítulo 89. Um estado semelhante de colonização crônica é vista em algumas populações asiáticas em uma doença de causa desconhecida chamada de *panbronquiolite difusa* ou *crônica*. A doença é descrita mais comumente no Japão, mas não é restrita a este país. No entanto, da mesma forma que na fibrose cística, há uma infecção crônica recorrente por *P. aeruginosa* que é caracterizada por produção aumentada de muco, febre e infiltrados pulmonares focais. Cepas de *P. aeruginosa* isoladas desses pacientes também sofrem o mesmo tipo de conversão mucoide observada nas de pacientes com fibrose cística, o que reflete produção excessiva de um polissacáride chamado *alginato*, um fator patogênico conhecido na fibrose cística pulmonar crônica.

Infecções Ósseas e Articulares

A *P. aeruginosa* não é uma causa frequente de infecções ósseas ou articulares. Tais infecções resultam de no mínimo três mecanismos diferentes: bacteremia, inoculação direta no osso ou disseminação de infecção contagiosa. A bacteremia secundária, seja por injeção de drogas ilícitas contaminadas ou endocardite infecciosa em usuários de drogas

injetáveis, é bem documentada como causa de osteomielite vertebral e artrite esternoclavicular. A manifestação clínica de osteomielite vertebral por *P. aeruginosa* é mais indolente do que a causada por estafilococos. A duração de sintomas na população de usuários de drogas com osteomielite é de semanas a meses. Febre não é uniformemente presente, e, quando ocorre, tende a ser baixa. A artrite séptica esternoclavicular causada por *P. aeruginosa* é vista quase que exclusivamente em usuários de drogas injetáveis. Pode ocorrer com ou sem endocardite, mas o sítio primário de infecção muitas vezes não é encontrado.

Osteomielite por *Pseudomonas* nos pés geralmente sucede ferimentos perfurantes através de calçados esportivos do tipo tênis. Em muitos casos, o organismo tem sido encontrado entre as camadas de borracha das solas. A maior parte dos casos ocorre em crianças, mas também é observado em adultos. A principal manifestação é dor nos pés, e pode ocorrer celulite superficial ao redor do ferimento perfurante e induraçåo à palpação profunda do ferimento.

Infecções do Sistema Nervoso Central

As infecções primárias por *P. aeruginosa* no sistema nervoso central são uma raridade relativa. O acometimento é quase invariavelmente secundário a procedimento cirúrgico ou trauma craniano e é ocasionalmente observado após bacteremia. As situações clínicas vistas mais frequentemente são as meningites pós-operatórias ou pós-traumáticas e, ocasionalmente, infecções subdurais ou epidurais resultantes de contaminação inicial em áreas de acesso. Abscesso cerebral secundário a embolismo por endocardite também é descrito em usuários de drogas endovenosas. O perfil liquórico de meningite por *P. aeruginosa* não difere do das meningites purulentas. Outras formas de infecção por *P. aeruginosa* no sistema nervoso central, tais como abscesso cerebral ou empiema subdural geralmente necessitam, além de tratamento antimicrobiano, de drenagem cirúrgica.

Infecções Oculares

As infecções oculares por *P. aeruginosa* ocorrem por inoculação direta no tecido em decorrência de trauma ou de lesão superficial ocasionada por lentes de contato. Ceratite é a doença mais comumente observada, e sua associação ao uso de lentes de contato, particularmente as de uso prolongado, é bem estabelecida. Entretanto, qualquer forma de trauma pode predispor a esse tipo de infecção, incluindo cirurgias e queimaduras. A ceratite pode progredir lenta ou rapidamente, mas a descrição clássica é de doença que progride por mais de 48 horas e ocasiona envolvimento de toda a córnea, com opacificação e, em alguns casos, perfuração. A ceratite por *P. aeruginosa* deve ser considerada uma emergência médica devido à rapidez com que progride e leva à perda da visão. A prevenção de infecções associadas ao uso de lentes de contato com o uso adequado de lentes descartáveis diárias provavelmente reduziria drasticamente a incidência de ceratite entre usuários de lentes.

A endoftalmite por *P. aeruginosa* é uma das infecções mais temidas causadas por *P. aeruginosa*. Perda de visão ou redução acentuada da acuidade visual é o efeito mais

comum dessas infecções. Essa situação clínica pode resultar de ferimentos penetrantes, procedimentos cirúrgicos, perfuração de uma úlcera de córnea ou disseminação por bacteremia. A doença é fulminante, com dor intensa, edema conjuntival, diminuição da acuidade visual, uveíte anterior, envolvimento vítreo e panoftalmite. A *P. aeruginosa* também ocasiona várias outras infecções oculares, incluindo celulite orbital em pacientes neutropênicos e necrose gangrenosa das pálpebras, ambos resultantes de bacteremia.

Infecções Auditivas

As infecções auditivas por *P. aeruginosa* variam de moderadas "otites dos nadadores" a otites crônicas supurativas persistentes, até as infecções graves que ocasionam sequelas neurológicas ou óbito. A "otite dos nadadores" é vista frequentemente em crianças e resulta de infecções de pele umedecida e macerada no canal auditivo externo. A fonte do organismo é provavelmente banheiras ou piscinas, especialmente se não cloradas adequadamente. Na maioria dos casos, a história natural da doença é a resolução sem sequelas, mas supuração crônica pode ocorrer em alguns pacientes. Os sintomas sistêmicos, como febre, ocorrem em uma minoria dos casos. O diagnóstico é facilmente realizado quando há indícios para suspeita, como é o caso em pacientes diabéticos e em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida.

Outra forma pouco compreendida de infecção auditiva por *P. aeruginosa* é a supuração crônica do ouvido médio denominada *otite média crônica supurativa*. A *P. aeruginosa* é isolada em alta porcentagem de pacientes com esta patologia. Muitas vezes, apresenta-se em culturas mistas, mas, em cerca de 30% dos casos, ela é o único organismo isolado em culturas aeróbicas. A patogênese desta condição não é clara. É possível que se inicie como uma otite externa similar à "otite dos nadadores" com envolvimento subsequente do ouvido médio, seguido de mastoidite crônica.

Infecções Urinárias

As infecções urinárias por *P. aeruginosa* geralmente ocorrem como complicação pela presença de corpo estranho, tais como cálculo, *stent*, cateteres no trato urinário, por obstrução dentro do sistema geniturinário, ou ainda após manipulação ou cirurgia do trato urinário. Pacientes paraplégicos têm alto risco de infecções urinárias por *P. aeruginosa*, e o uso frequente de antibióticos pode selecionar *P. aeruginosa*. A despeito da relação estabelecida entre lesões obstrutivas e infecção urinária por *P. aeruginosa*, há descrição de infecções urinárias por *P. aeruginosa* em pacientes ambulatoriais infantis, sem presença de cálculos ou obstruções evidentes. A infecção urinária por *P. aeruginosa* frequentemente serve como a fonte de bacteremia por *P. aeruginosa* por infecção ascendente.

Infecções de Pele e Partes Moles, Incluindo Queimaduras

A *P. aeruginosa* provoca ectima gangrenoso em pacientes neutropênicos, uma manifestação clínica descrita anteriormente neste capítulo. Infecção secundária de úlceras cutâneas crônicas ou queimaduras (ver adiante) também pode ocorrer.

Macerações de pele sã, tais quais as ocasionadas por banhos de imersão em água quente, podem levar à infecção superficial. Foliculites e outras lesões papulares ou vesiculares atribuídas à *P. aeruginosa*, chamadas coletivamente de *dermatites*, têm sido atualmente descritas de modo amplo. Inúmeros surtos têm sido relacionados a banheiras de hidromassagem, spas e piscinas. Portanto, o controle da proliferação desse organismo em ambientes domiciliares ou recreativos por meio de tratamento antibacteriano adequado da água é essencial, comparável ao controle usualmente praticado em hospitais.

As infecções por *P. aeruginosa* em queimaduras constituíram um dos mais importantes problemas causados por esse organismo durante os anos 1960 e 1970 em países com cuidados médicos avançados. Um quadro clínico típico de sepse com presença de altas contagens de colônias de *P. aeruginosa*, excedendo 10^5 organismos por grama de tecido, era condição definidora. Os pacientes geralmente apresentavam a formação progressiva de uma escara necrótica negra e sepse, com ou sem bacteremia. A ocorrência de sepse por *P. aeruginosa* em ferimentos por queimadura não parece ser mais tão frequente como no passado em países com cuidados médicos avançados, quando pelo menos 10% dos pacientes com queimaduras tinham sepse por *P. aeruginosa*. No entanto, a *P. aeruginosa* continua sendo um dos principais patógenos em ambientes nos quais pacientes queimados têm altas taxas de infecção. O diagnóstico pode ser feito pela cultura de sangue ou por características clínicas patognomônicas de uma lesão de queimadura expandida causada por infecção com *P. aeruginosa*. Os médicos geralmente confiam no isolamento de *P. aeruginosa* de feridas ou sangue juntamente com o achado de sepse ao diagnosticar sepse de feridas de queimadura secundária a *P. aeruginosa*.

Infecções Endovasculares

A *P. aeruginosa* pode causar infecções endovasculares, incluindo endocardite infecciosa. Em usuários de drogas endovenosas a fonte é geralmente o instrumental contaminado ou as drogas ilícitas. Este organismo também tem sido relatado como causa de endocardite em próteses valvulares. Há descrição de surtos de endocardite por *P. aeruginosa* em válvulas cardíacas naturais em usuários de drogas residentes em certas cidades, provavelmente resultantes de contaminação local de drogas ilícitas. As manifestações da endocardite por *P. aeruginosa* são semelhantes a outras formas de endocardite aguda em usuários de drogas, exceto pelo fato de que parece ser mais indolente do que a endocardite por *Staphylococcus aureus*.

Neutropenia Febril

As infecções por *P. aeruginosa* em pacientes com neutropenia febril ocupam um lugar histórico, dado que esses organismos sempre são considerados para cobertura antimicrobiana na terapêutica empírica. Atualmente o organismo parece não ser tão frequente como no passado. No entanto, a importância das infecções por *P. aeruginosa* em pacientes neutropênicos não diminuiu, pois, quando há bacteremia ou pneumonia, a mortalidade é elevada se não for adequadamente tratada com terapia antimicrobiana empírica. Além disso, em algumas partes do mundo, a *P. aeruginosa* continua sendo

responsável pela maior proporção de infecções causadas por um único organismo em pacientes neutropênicos. As síndromes clínicas clássicas em pacientes neutropênicos febris eram bacteremia, pneumonia e infecção de partes moles, principalmente o ectima gangrenoso.

Infecções Incomuns por *P. aeruginosa*

Além das manifestações clínicas descritas anteriormente, *P. aeruginosa* pode ocasionar várias outras síndromes vistas mais raramente, incluindo *noma neonatorum*, uma infecção perianal com necrose de mucosas em recém-nascidos; infecções interdigitais podais, particularmente nos trópicos; e a "síndrome das unhas verdes", uma paroníquia causada por *P. aeruginosa* devido à submersão frequente das mãos em água. Nesta última, a coloração esverdeada das unhas se dá em decorrência da difusão da piocianina no leito ungueal.

Tratamento

Tratamento da Bacteremia

A remoção de um cateter intravascular infectado pode ser necessária para controlar infecções relacionadas a cateteres. O padrão de tratamento para bacteremia por *P. aeruginosa* é geralmente um antimicrobiano β-lactâmico efetivo combinado com um aminoglicosídeo. Monoterapia com aminoglicosídeo geralmente resulta em má evolução. Há pelo menos quatro estudos, nenhum deles duplo-cego e prospectivo, que indicam que bacteremia por *P. aeruginosa* tem a mesma evolução quando tratada com um único antimicrobiano β-lactâmico antipseudomonas isoladamente ou em combinação com um aminoglicosídeo.

Dependendo da suscetibilidade antimicrobiana de cepas de *P. aeruginosa* rotineiramente isoladas em determinadas condições, um dos seguintes regimes deve ser apropriado para bacteremia por *P. aeruginosa* até que se tenham os resultados do teste de suscetibilidade. Pacientes adultos, sem acidose, podem receber: ceftazidima 2 g IV, a cada 8 horas; cefepima 2 g IV, a cada 12; meropenem 1 g IV, a cada 8; ou imipenem 0,5 g, a cada 6. Aztreonam 1,5 a 2 g, a cada 6-8 horas, é utilizado em pacientes com alergia grave a β-lactâmicos. Se piperacilina-tazobactam for usado empiricamente, deve ser administrado na dose de 3,375 g a cada 4 horas, ou se a administração de uma segunda droga está indicada, amicacina, 15 mg/kg a cada 24 horas pode ser adicionada à terapia de piperacilina-tazobactam. A adição de um aminoglicosídeo aos outros regimes talvez seja menos crítica e provavelmente depende do nível de resistência a antimicrobianos β-lactâmico observado na instituição em questão. Na atualidade, os mais altos níveis de suscetibilidade são relacionados à amicacina na maior parte das regiões do globo.

Tratamento da Pneumonia

A terapia ideal para pneumonia por *P. aeruginosa* não foi determinada por estudos

rigorosos.[1] Como na bacteremia, altas taxas de falha foram encontradas quando aminoglicosídeos foram usados como agentes únicos. Os medicamentos de escolha para pneumonia por *P. aeruginosa* são semelhantes aos utilizados para bacteremia, recém-mencionados. Não há evidências para adicionar aminoglicosídeos no tratamento de organismos totalmente suscetíveis devido ao fato de que estes não têm boa atividade nos pulmões nas concentrações normalmente utilizadas na administração endovenosa. Os aminoglicosídeos aerossolizados podem prover níveis adequados na árvore brônquica, mas não há evidência de que a droga penetrará no tecido pulmonar consolidado. A droga geralmente recomendada é a tobramicina, 300 mg, inalada diariamente. Lisina aztreonam inalada (75 mg três vezes ao dia por 28 dias) mostrou segurança e eficácia para pacientes com fibrose cística com doenças pulmonares moderadas a graves.[2] Os pacientes com pneumonia nosocomial podem ter isolados de *P. aeruginosa* resistentes a muitas das drogas usuais, um problema que aparentemente está piorando progressivamente. Doripenem é um novo carbapenêmico relatado com uma baixa taxa de convulsões e com atividade contra uma pequena porcentagem de isolados de *P. aeruginosa* resistentes a meropenem ou imipenem. O doripenem mostrou ter atividade para tratar infecções do trato respiratório inferior se administrado como uma dose de 500 mg a cada oito horas através de uma infusão de uma hora, com ajustes de dose necessários em pacientes com *clearance* renal comprometido. Um maior período de infusão (de até quatro horas) mostra alguma melhoria nos perfis farmacodinâmicos.

Os pacientes com panbronquiolite difusa respondem rapidamente à terapia antipseudomonas, mas o agente não é erradicado. No entanto, avanços significativos têm sido alcançados no tratamento em longo prazo, com o uso de macrolídeos, uma classe de drogas que não tem atividade antibacteriana contra *P. aeruginosa*, mas que se acredita suprimir a resposta inflamatória e talvez suprimir a produção de fatores de virulência da *P. aeruginosa*. As drogas mais comumente utilizadas são a claritromicina e a azitromicina. Estudos clínicos recentes em pacientes infectados por *P. aeruginosa* com fibrose cística demonstraram benefícios no estado clínico pelo uso de macrolídeos, com uma dose única semanal com base no peso, mostrando eficácia sobre o grupo tratado com placebo.[3]

Tratamento de Outras Infecções

Com exceção da osteomielite decorrente de ferimentos perfurantes, que ocorre geralmente em crianças, a terapia antimicrobiana para outras infecções por *P. aeruginosa* é difícil. A opção é monoterapia com um β-lactâmico com atividade antipseudomonas, ou ciprofloxacina. No entanto, observou-se aumento dramático da resistência de *P. aeruginosa* à ciprofloxacina no mundo todo, o que pode contraindicar seu uso em muitos casos.

Para o tratamento de meningite, aplicam-se os princípios gerais relacionados ao tratamento dessa infecção, isto é, a necessidade de altas doses de agente bactericida para atingir doses elevadas no líquido cefalorraquidiano. Para meningite por *P. aeruginosa*, o antimicrobiano para o qual existe alguma experiência publicada é a

ceftazidima, mas outros antimicrobianos β-lactâmicos que atingem elevados níveis liquóricos, como cefepima e meropenem, também têm sido utilizados com sucesso.

A terapia usual para ceratite consiste em antimicrobianos tópicos. Preparações com aminoglicosídeos ou fluoroquinolonas são recomendadas. Nos casos em que o envolvimento é extenso, ceftazidima ou gentamicina pode ser administrado por injeção subconjuntival.

A terapia para endoftalmite inclui tanto doses elevadas sistêmicas de antimicrobianos para que se atinjam boas concentrações no globo ocular como antimicrobianos intravítreos. A ceftazidima tem sido o antimicrobiano mais frequentemente utilizado nesta situação, mas há poucos registros da evolução. Sua penetração no humor vítreo é excelente. Os aminoglicosídeos também são injetados na subconjuntiva e administrados por via intraocular, ocasionalmente, por via endovenosa. Cirurgia concomitante é geralmente realizada para a remoção do humor vítreo infectado.

O tratamento da otite externa maligna requer a utilização de antimicrobianos tópicos (soluções otológicas). Soluções que contêm aminoglicosídeos são as mais frequentemente utilizadas. As recorrências são frequentes e podem levar à supuração crônica, que pode requerer terapia tópica mais intensa.

O tratamento da otite externa maligna sofreu mudanças significativas desde sua primeira descrição por Chandler em 1960. Atualmente, a abordagem é o desbridamento do canal auditivo, incluindo todo tecido cartilaginoso necrótico e ossos adjacentes, em vez de desbridamento ósseo extenso ou descompressão do nervo facial. O tratamento com monoterapia, geralmente ceftazidima ou ciprofolxacina, é efetivo.

A maior parte das infecções do trato urinário por *P. aeruginosa* fica na categoria das infecções urinárias complicadas, onde a terapêutica é mais prolongada do que o geralmente recomendado para cistite. Não há dados comparativos para terapêutica apropriada. Os cateteres urinários (sondas de Foley), *stents* ou cálculos devem ser removidos, caso possível, para evitar recorrência. Geralmente, sete a 10 dias de terapia com antimicrobianos é suficiente, sendo de até duas semanas no caso de pielonefrite. β-lactâmicos antipseudomonas, ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacino e aminoglicosídeos administrados uma vez ao dia são igualmente aceitáveis, dado seus altos níveis de excreção urinária. A terapia antimicrobiana alternativa que pode ser utilizada no tratamento oral da infecção urinária por *P. aeruginosa* inclui doxiciclina, para a qual muitas cepas são sensíveis. No caso de resistência antimicrobiana múltipla ou em pacientes com volume urinário muito reduzido, irrigação vesical com ácido acético 0,25% pode ser útil. Recorrência é comum, e pode ser causada não por resistência aos antimicrobianos, mas relacionada a fatores do hospedeiro.

O tratamento dos ferimentos por queimadura infectados por *P. aeruginosa* é tanto clínico como cirúrgico. É necessário desbridamento extenso de escaras colonizadas ou de tecido necrótico. O princípio geral é reduzir a contagem de organismos, o que provavelmente reduz a *resposta séptica*, bem como diminui o desenvolvimento de resistência durante a terapêutica devido à alta carga de organismos presentes em tais lesões. Atualmente, sepse por *P. aeruginosa* secundária a ferimentos por queimaduras é

provavelmente mais bem tratada com terapia antimicrobiana combinada.

Para o tratamento de infecções por *P. aeruginosa* em pacientes neutropênicos febris, β-lactâmicos com atividade antipseudomonas tais como cefepima, ceftazidima ou carbapenêmicos podem ser utilizados tanto isoladamente como em combinação com um aminoglicosídeo.

Resistência a Antimicrobianos e Terapia Antimicrobiana para Infecções por *P. aeruginosa* Multirresistente

As cepas de *P. aeruginosa* que ocorrem em diferentes regiões do mundo e que possuem variados determinantes que medeiam multirresistência a β-lactâmicos, bem como resistência a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, têm surgido como causas importantes de infecção. A comunidade médica está agora recorrendo a medicamentos como colistina e polimixina, que eram descartadas algumas décadas atrás, mas são atualmente consideradas como antimicrobianos para o "século XXI." As abordagens alternativas para o tratamento de *P. aeruginosa* multirresistente apareceram algum tempo atrás devido à complexidade do tratamento de tais organismos em pacientes com fibrose cística. A colistina (polimixina E) é utilizada endovenosamente, não obstante sua toxicidade. O uso deste agente – ou do antimicrobiano peptídico polimixina B – atualmente está tornando-se, rapidamente, a terapia de escolha ou o último recurso em pacientes sem fibrose cística infectados por *P. aeruginosa* multirresistente. A dose de ambas as drogas necessita ser ajustada na presença de insuficiência renal. Um tratamento recomendado para colistina segue a seguir: pacientes com *clearance* de creatinina maior do que 20mL/min, 75 a 100% da dose recomendada, administrada em duas doses ao dia; para aqueles com *clearance* de creatinina de 5 a 20 mL/min, 50% da dose recomendada, dividida em duas doses ao dia; e para pacientes com *clearance* de creatinina menor do que 5 mL/min, administra-se 30% da dose recomendada, divididos em duas doses a cada 12 ou 18 horas. A adição de rifampicina na colistina foi sugerida como tendo um efeito sinergético.

Infecções Causadas por Organismos Classificados Anteriormente como Pseudomônades

A maioria destas infecções é causada por membros do gênero *Burkholderia*, incluindo *Burkholderia cenocepacia*, um complexo de cerca de 10 espécies relacionadas referidas previamente como *genomovares*, que são similares fenotipicamente, mas distintos primariamente por sequências de ácidos nucleicos e por *B. mallei* e *B. pseudomallei*, causadores de mormo e melioidose, respectivamente. As infecções causadas por membros do gênero *Ralstonia* e pseudomônades não *P. aeruginosa*, como *Pseudomonas fluorescens*, são raras e frequentemente induzidas iatrogenicamente por contaminação acidental de soluções ou medicamentos administrados a pacientes. *Stenotrophomonas maltophilia* é uma causa incomum de uma variedade de doenças e frequentemente como parte de uma infecção polimicrobiana; pode estar relacionado a: pneumonia, endocardite, bacteremia e infecções do trato urinário. Esse organismo é geralmente resistente a vários antimicrobianos comumente utilizados para *P. aeruginosa*, mas é

frequentemente sensível a sulfametoxazol- trimetoprima, ticarcilina-clavulanato, várias fluoroquinolonas e rifampicina.

Os organismos do complexo *B. cenocepacia* são geralmente patogênicos em hospedeiros imunocomprometidos e indivíduos com doenças crônicas de base. Infectam os pulmões de cerca de 4% dos pacientes com fibrose cística, mais comumente após muitos anos de destruição tissular decorrente de infecção crônica por *P. aeruginosa*. Algumas cepas de *B. cenocepacia* e *Burkholderia dolosa* são conhecidas por causarem deterioração abrupta da condição clínica de pacientes com fibrose cística que adquirem estas cepas hipervirulentas e, embora relativamente raro, podem, ainda, causar surtos focais em centros de tratamento de fibrose cística. Em pacientes sem fibrose cística, infecção por *B. cenocepacia* pode ser adquirida tanto por meio de superfícies ou fontes hospitalares, ou, ainda, trazida ao hospital devido à sua ubiquidade no ambiente. Da mesma forma que *P. aeruginosa*, *B. cenocepacia* ocorre em ambientes úmidos ou aquáticos. A pseudobacteremia causada por contaminação de garrafas de hemocultura deve ser suspeitada quando houver relato de *B. cenocepacia*. O tratamento de infecções por *B. cenocepacia* pode ser altamente problemático porque tais organismos podem ser naturalmente resistentes a todos os antimicrobianos comumente utilizados. Não obstante, combinações de meropenem com ciprofloxacina e tobramicina parecem ser efetivas, e, em pacientes com hipersensibilidade aos β-lactâmicos e fibrose cística, monoterapia com o meropenem tem sido efetiva. O perfil de suscetibilidade *in vitro* pode ser utilizado para orientar a terapia.

A melioidose ocasionada por *B. pseudomallei* pode ocorrer em humanos e em animais e é endêmica em partes do Sudeste Asiático e norte da Austrália. Os achados clínicos variam de infecção assintomática a infecções cutâneas localizadas, doença pulmonar crônica e mesmo septicemia fulminante com falência de múltiplos órgãos. As infecções por *B. pseudomallei* podem ocorrer em indivíduos que viajaram recentemente a áreas endêmicas e também é um agente de bioterrorismo categoria B. Infecções por *B. pseudomallei* podem permanecer latentes por longos períodos e, então, reativar-se, de forma que ausência de exposição recente ou antecedente de viagem a área endêmica pode não ser suficiente para excluir o diagnóstico de melioidose. Condições subjacentes, tais como diabetes, consumo excessivo de álcool e doença renal estão presentes em mais da metade dos casos. A terapia intensiva inicial de 10 a 14 dias pode incluir ceftazidima, meropenem ou imipenem, ao qual sulfametoxazol-trimetoprima pode ser adicionado. Para terapia de erradicação, é utilizado sulfametoxazol-trimetoprima com ou sem doxiciclina por três meses ou mais.

Mormo, causado por *B. mallei*, é uma doença primária de cavalos e, portanto, um risco ocupacional para aqueles que lidam com esses animais. Mormo foi eliminado em focos enzoóticos na maioria dos países, mas bolsões permanecem na América do Sul, Ásia, África e no Oriente Médio. Histórico de contato com animais ou espécies similares como mulas em uma dessas áreas é consistente com o diagnóstico de mormo. O período de incubação pode ser curto (um a dois dias após inalação) ou até chegar a alguns meses, e, da mesma forma como *B. pesudomallei*, focos latentes podem ser reativados anos após a exposição primária. Manifestações clínicas incluem doença

febril aguda e necrose na árvore traqueobrônquica acompanhada de supuração em olhos, nariz ou lábios. Infecções sistêmicas acompanhadas de linfadenopatia, envolvimento do trato respiratório e lesões cutâneas também são manifestações desta doença. Se não tratada, a infecção pode ser letal dentro de 10 a 14 dias. A sensibilidade aos antimicrobianos e o tratamento são similares ao da *B. pseudomallei*, embora novos macrolídeos pareçam ser efetivos para mormo, e não para melioidose, da mesma forma que a gentamicina. *B. mallei* é também um agente de bioterrorismo categoria B e foi utilizado na Primeira Guerra Mundial por agentes alemães para infectar e incapacitar cavalos nos Estados Unidos, na Europa e na Argentina.

Grau A

1. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD004197.
2. Retsch-Bogart, G. Z., Quittner, A. L., Gibson, R. L., et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest*. 2009; 135:1223–1232.
3. Steinkamp, G., Schmitt-Grohe, S., Döring, S., et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Respir Med*. 2008; 102:1643–1653.

Leituras sugeridas

Berra, L., Sampson, J., Wiener-Kronish, J. *Pseudomonas aeruginosa*: acute lung injury or ventilator-assisted pneumonia? *Minerva Anestesiol*. 2010; 76:824–832. *Um importante compêndio de informações sobre resultados epidemiológicos, patogênicos e clínicos associados à pneumonia associada à ventilação por Pseudomonas aeruginosa.*

Miliani, K., L'hériteau, F., Lacavé, L., et al. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect*. 2011; 77:343–347. *O uso de imipenem e ciprofloxacina tem um papel fundamental na resistência à P. aeruginosa.*

Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD005197. *Recomendações com base em evidências.*

Rybtke, M. T., Jensen, P.Ø., Høiby, N., et al. The implication of Pseudomonas aeruginosa biofilms in infections. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10:141–157. *A matriz extracelular confinando as bactérias associadas ao biofilme é um principal contribuidor à resistência a antibióticos.*

Silby, M. W., Winstanley, C., Godfrey, S. A., et al. *Pseudomonas* genomes: diverse and adaptable. *FEMS Microbiol Rev*. 2011. *[Epub ahead of print.] A capacidade metabólica versátil explica a adaptação a condições ambientais flutuantes.*

Williams, B. J., Dehnbostel, J., Blackwell, T. S. *Pseudomonas aeruginosa*: host defence in lung diseases. *Respirology*. 2010; 15:1037–1056. *P. aeruginosa raramente infecta os pulmões humanos, sugerindo, portanto, a importância das barreiras mecânicas, incluindo clearance de muco, imaturidade inata e resposta neutrofílica.*

No Brasil

Encontra-se disponível no site www.hcnet.usp.br o Guia de utilização de anti-

infecciosos e recomendações para prevenção de infecções hospitalares 2012-2014, de autoria do Grupo e Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esse guia é periodicamente atualizado e constitui um valioso instrumento para adoção de condutas com relação à utilização de anti-infecciosos em ambientes hospitalares, levando em conta dados brasileiros.

315

Doenças provocadas pelas espécies de *Acinetobacter* e *Stenotrophomonas*

Robert Bonomo

Espécies de *Acinetobacter*

Definição

Patógeno

As espécies de *Acinetobacter* são bactérias aeróbias Gram-negativas, cocobacilares no formato, geralmente descritas como aeróbias, não fermentadoras de lactose, não fastidiosas, não móveis, de catalase positivas e de oxidase negativas. De forma ímpar entre os patógenos microbianos, a aparência das espécies de *Acinetobacter* é altamente dependente do ciclo de vida. Nas fases de crescimento iniciais, as espécies de *Acinetobacter* aparecem em formato de bastonete. Na fase fixa, elas adquirem uma morfologia cocobacilar

Agora exitem mais de 30 espécies diferentes no gênero *Acinetobacter*, e sua classificação e identificação permanecem problemáticas para os clínicos. Os sistemas automatizados e bioquímicos às vezes são imprecisos para a identificação das espécies de *Acinetobacter*. No contexto deste capítulo, o termo espécies de Acinetobacter refere-se, especificamente, ao complexo *Acinetobacter baumannii* e *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. Uma lista completa das espécies de *Acinetobacter* é fornecida na E-Tabela 315-1. Os métodos moleculares usados para identificar e classificar o *Acinetobacter* estão listados na E-Tabela 315-2.

Um número crescente de cepas das espécies de *Acinetobacter* é resistente a todos os antibióticos e essas cepas são, muitas vezes, responsáveis pelos surtos em grandes hospitais. Essas cepas resistentes a múltiplos medicamentos (MDR) são resistentes a três ou mais classes de antibióticos. Entre os genes de resistência encontrados nas espécies de *Acinetobacter* está uma grande coleção de genes para β-lactamase, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e muitas bombas de efluxo. Infelizmente, a resistência aos agentes de "última linha", como os peptídeos catiônicos antimicrobianos colistina (polimixina E) e seu parente próximo - polimixina B -, também ocorre.

Manifestações clínicas

As espécies de *Acinetobacter* podem colonizar todas as superfícies do corpo e provocar infecção em quase todo o sistema orgânico. Consequentemente, há inúmeras síndromes clínicas comuns associadas à infecção por *Acinetobacter* spp. As infecções mais comuns são respiratórias (pneumonia), da corrente sanguínea (bacteriemia), do trato urinário, de ferimentos, do tecido cutâneo e mole, infecções de queimaduras; osteomielite secundária ao trauma, e meningite. Em geral, a infecção é observada apenas nos hospedeiros imunocomprometidos ou feridos. Geralmente, há poucas características distintas da infecção por *Acinetobacter*, exceto por manifestações cutâneas.

Pneumonia

Por causa da colonização dos tubos da orofaringe e da traqueostomia em pacientes sob ventilação, o trato respiratório superior é o sítio mais comum das infecções pelas espécies de *Acinetobacter*. As síndromes distintas associadas à infecção do trato respiratório por *Acinetobacter* são a pneumonia adquirida na comunidade (CAP) e a pneumonia adquirida no hospital (HAP). Nas regiões tropicais da China, Ásia, Austrália e Pacífico Sul, CAP causada por *Acinetobacter* spp é crescentemente reconhecida. Em alguns locais, a incidência pode chegar a 10%. As comorbidades comuns vistas na CAP causada por *Acinetobacter* spp são, principalmente, doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema), doença renal, diabetes melito e alcoolismo. A CAP por *Acinetobacter* spp parece estar associada a uma alta incidência de bacteriemia, síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse e morte (taxas de mortalidade ≥50%). As razões para essas apresentações fulminantes ainda são desconhecidas. Raramente, a CAP por *Acinetobacter* spp pode apresentar-se com consolidação e abscessos pulmonares múltiplos.

Mais frequentemente, as espécies de *Acinetobacter* são causa de HAP. Nos Estados Unidos, as espécies de *Acinetobacter* são a terceira principal causa de pneumonia nosocomial. Essa doença se assemelha bastante ao espectro clínico das pneumonias por Gram-negativo (infiltrados bilaterais, efusão pleural, cavitações, hipoxemia e bacteriemia). A maioria dos casos é descrita em pacientes sob ventilação. Os principais fatores associados a HAP causados por *Acinetobacter* spp são: intubação, internação na unidade de tratamento intensivo, cirurgia e doença pulmonar subjacente. Além do mais, as espécies de *Acinetobacter* podem ser adquiridas de maneira ocupacional. O maior desafio que complica a pneumonia nosocomial por *Acinetobacter* é o isolamento frequente das cepas MDR. Quando os isolados são MDR, as opções para o tratamento são limitadas e as complicações surgem rapidamente. A HAP por *Acinetobacter* spp é associada à duração excessiva da internação e à elevada taxa de mortalidade.

Bacteriemia

A infecção da corrente sanguínea causada por *Acinetobacter* spp é frequentemente uma consequência de infecção ou colonização dos cateteres intravenosos ou da HAP. De maneira menos comum, as infecções dos ferimentos provocam bacteriemia. Na maioria das séries, a letalidade associada à infecção da corrente sanguínea varia de 17% a 46%.

Infecção do Trato Urinário

De maneira muito comum, as infecções do trato urinário são provocadas pelos bacilos Gram-negativo entéricos. Essas infecções são raramente provocadas por *Acinetobacter*. O uso de sonda intravesical foi implicado como o principal fator de risco para a infecção do trato urinário (cistite e pielonefrite) caudado por *Acinetobacter* spp.

Ferimento, Queimadura, Infecções da Pele e do Tecido Mole

Na maioria das séries clínicas atuais, ferimentos traumáticos ou pós-operatórios, queimaduras e infecções da pele e de tecidos moles (SSTIs) são as causas mais comuns das infecções por *Acinetobacter* spp. Mais provavelmente, a combinação do uso de antibiótico, colonização e tecidos comprometidos ou desvitalizados é responsável. O espectro da infecção pode estender-se da celulite para a fasceíte necrosante.

Como resultado do surto de *A. baumannii* entre os militares no Iraque e Afeganistão, relatos de infecções graves das feridas e de SSTIs causadas por este patógeno tem se tornado mais frequentes. A SSTI necrosante associada a *A. baumannii* ocorre em hospedeiros com comorbidades subjacentes (p. ex., trauma, cirrose) e é normalmente acompanhada por bacteriemia. A resistência a múltiplos medicamentos e a presença de copatógenos frequentemente complicam o tratamento. A maioria dos casos exige desbridamento cirúrgico e leva a mortalidade substancial (aproximadamente 30%). Além disso, o uso dos cateteres venosos centrais e de nutrição parenteral total é mais comum entre os pacientes com SSTIs. As SSTIs associadas às espécies de *Acinetobacter* podem apresentar uma aparência de casca de laranja, com minúsculas vesículas sobrepostas (Fig. 315-1) e que, quando não tratadas, progridem para a infecção necrosante com bolhas (hemorrágicas e não hemorrágicas).

FIGURA 315-1 Celulite provocada por *Acinetobacter baumannii.* Há um eritema tipo "casca de laranja" edematoso característico com vesículas associadas que podem coalescer para formar bolhas não hemorrágicas. (De Guerrero DM, Perez F, Conger NG, et al. Acinetobacter baumannii – infecções associadas da pele e do tecido mole: reconhecendo um espectro de ampliação da doença. Surg Infect [Larchmt]. 2010;11:49-57.)

Osteomielite

Os conflitos no Iraque e no Afeganistão destacaram os primeiros casos de osteomielite por *Acinetobacter* spp. Antes disso, casos raros de osteomielite que ocorreram em soldados foram relatados durante as guerras da Coreia e do Vietnã. A maioria dos relatórios iniciais do Oriente Médio descreveu osteomielite de "foco contíguo". Esses pacientes tinham fraturas expostas ou exposição óssea com características marcantes de infecção purulência, tecido necrótico ou contaminação ambiental com osso exposto, temperatura maior que 38 °C, contagem de leucócitos maior que 12.000/μL e espécies de *Acinetobacter* identificadas em cultura do tecido profundo do ferimento obtido de maneira intraoperatória. O tratamento antibiótico dessas infecções também exige múltiplos desbridamentos cirúrgicos do osso necrótico.

Meningite

A meningite por *Acinetobacter* normalmente é encontrada no local pós- neurocirurgia, com mortalidade excedendo 15%. Embora seja uma causa incomum de meningite da comunidade, a frequência é de quase 4% dos casos de meningite adquirida no hospital. O

tratamento é problemático porque as cefalosporinas não atingem níveis altos o suficiente no líquido cefalorraquidiano para serem eficazes (ver adiante).

Tratamento

A resistência crescente a muitos agentes antimicrobianos complica o tratamento das infecções por *Acinetobacter* spp. Há evidências surgindo de que a mortalidade em pacientes com infecção da corrente sanguínea por *Acinetobacter* é significativamente maior do que por outros patógenos Gram-negativos, *Pseudomonas* spp, *Staphylococcus aureus* e por *Candida*. Além disso, a infecção por *Acinetobacter* spp MDR é associada à mortalidade e duração de internação crescentes.

A maioria das infecções por *Acinetobacter* spp MDR é frequentemente tratada, empiricamente, com colistina (de 2,5 a 5 mg/kg/dia IV, o que é equivalente de 6 a 12 mg/kg/dia colistimetato de sódio), sulbactam (ampicilina/sulbactam 3 g IV a cada 6 horas), imipenem (de 500 a 1.000 mg IV a cada 6 horas) ou tigeciclina (100 mg na dose de ataque, seguidos por 50 mg a cada 12 horas). A duração do tratamento geralmente é semelhante à duração para infecções provocadas por outros patógenos Gram-negativos e é dependente do local da infecção. Muitas vezes os clínicos acrescentam rifampicina (10 mg/kg/dia, não excedendo à 600 mg) tanto para colistina quanto para sulbactam. Infelizmente, pouquíssimos pacientes foram estudados apropriadamente, e os modelos animais têm limitações significativas e pouco auxiliam na determinação da melhor forma de terapia. Nos casos de meningite por *Acinetobacter* spp., o tratamento deve ser feito com meropenem via intravenosa (2.000 mg a cada 8 horas) mais a administração intraventricular de um aminoglicosídeo (gentamicina, dependendo das suscetibilidade, ou amicacina). A gentamicina intraventricular é administrada em dose de 4 mg uma vez ao dia, a cada 1 a 3 dias, até que ocorra alguma melhora clínica e microbiológica. A amicacina pode ser usada no lugar da gentamicina na dose de 30 mg uma vez ao dia, se necessário. Para casos de meningite por *Acinetobacter* resistente a carbapenem, a colistina intravenosa suplementada com administração intraventricular ou intratecal de 5 a 10 mg em 1 a 2 mL de solução salina normal estéril, após a remoção de um volume maior ou igual de líquido cefalorraquidiano, mais a remoção do material neurocirúrgico infectado, parece a estratégica terapêutica com mais chance de sucesso.

Stenotrophomonas maltophilia

Definição

A *S. maltophilia* atraiu atenção significativa porque é frequentemente MDR devido a fatores intrínsecos e adquiridos e contribui significativamente para a morbidade, porém não para a mortalidade de pacientes imunocomprometidos. O papel da *S. maltophilia* nas infecções nos pacientes com fibrose cística (Capítulo 89) aumenta com a idade e parece estar ligado ao histórico de exposição a antibióticos.

Patógeno

As *S. maltophilia* são bactérias Gram-negativas que precisam de metionina para o crescimento e, como as espécies de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter*, não são fermentadores de lactose. A *S. maltophilia* possui flagelos multitricos (mais de um flagelo surgindo do polo) e se distinguem da *P. aeruginosa* como oxidase negativos. As colônias de *S. maltophilia* podem parecer amarelo-pálidas ou verde-lavanda nas placas de ágar-sangue. O organismo emite um leve odor de amônia que é usado para a identificação preliminar.

Manifestações clínicas

Apesar de abrigar muitos genes de resistência, pouco se sabe sobre a virulência da *S. maltophilia*. No entanto, inúmeros de fatores de risco estão associados à infecção por *S. maltophilia* (Tabela 315-1). Embora a S. maltophilia seja considerada primariamente como um patógeno nosocomial, pode ocorrer infecção adquirida na comunidade.

Tabela 315-1

Fatores de risco para a infecção por *Stenotrophomonas maltophilia*

Cateteres venosos centrais
Internação prolongada ou permanência na unidade de tratamento intensivo
Neutropenia ou quimioterapia citotóxica
Ventilação mecânica
Malignidade
Corticosteroides
Exposição a antibiótico
Exposição a outros pacientes com *S. maltophilia*

Trato Respiratório

O trato respiratório é o local mais comum de isolamento da *S. maltophilia* em pacientes hospitalizados, o que representa a origem de 70% de isolados. A pneumonia nosocomial em função da *S. maltophilia* geralmente está associada a doença pulmonar significativa, como enfisema, bronquiectasia, transplante pulmonar ou obstrução endobronquial. Além disso, muitos desses pacientes estão sob ventilação mecânica, possuem tubos de traqueostomia no local ou estão recebendo antibióticos de espectro amplo. O envolvimento do trato respiratório com *S. maltophilia* está associado a aumento significatico da mortalidade. A pneumonia por *S. maltophilia* associada a ventilação de início tardio tem uma taxa de mortalidade de 65%. Nos pacientes com neutropenia, a mortalidade chega a 40%. Contudo, a CAP por *S. maltophilia* é bastante rara.

A incidência da infecção do trato respiratório por *S. maltophilia* em pacientes com fibrose cística (Capítulo 89) está sendo relatada de forma crescente. Pode haver ligações óbvias entre os antibióticos antipseudomas (tobramicina, imipenem, ceftazidima) usados para tratar esses pacientes e a duração da internação. A significância prognóstica do *S. maltophilia* no trato respiratório de pacientes com fibrose cística é incerta. Apesar de alguns estudos mostrarem deterioração progressiva na função pulmonar, sobretudo em pacientes que estão colonizados cronicamente, dados atuais mostraram que os pacientes que adquirem *S. maltophilia* têm uma doença mais avançada do que aqueles que não o adquirem. Além do mais, a detecção desta espécie na cultura do escarro não afeta de maneira independente a taxa de deterioração ou de sobrevida.

Infecção da Corrente Sanguínea e Endocardite

A bacteriemia pode ser secundária a uma fonte respiratória, urinária ou gastrointestinal ou a um dispositivo intravascular interno. Em muitos casos, exceto para aqueles que envolvem cateteres intravenosos, a porta de entrada não fica aparente. Apesar da inabilidade em demonstrar virulência, a mortalidade atribuída na infecção da corrente sanguínea está entre 40% e 60%. Ocasionalmente, um reservatório ambiental ou dispositivo do acesso vascular contaminado está ligado à presença de bacteriemia. Os usuários de medicamento intravenoso correm um alto risco de contaminar as válvulas protéticas com *S. maltophilia*. No caso da endocardite, os resultados favoráveis são relatados com terapia antimicrobiana, mas a cirurgia também é necessária.

Infecção do Trato Urinário

Embora a *S. maltophilia* seja frequentemente recuperada das amostras de urina nos pacientes com cateteres urinários, o papel desses organismos é incerto.

Meningite

Raramente, são relatados casos de infecção do sistema nervoso central por *S. maltophilia*. Muitas vezes estão associados as derivações do sistema nervoso central ou a neurocirurgia antecedente.

Infecção da Pele e do Tecido Mole

A *S. maltophilia* pode ser isolada nos ferimentos pós-operatórios, mas seu papel nesse caso é incerto. Por outro lado, a *S. maltophilia* pode provocar sepse a partir do ferimento, apresentando-se como uma síndrome bem semelhante ao ectima gangrenoso (Capítulo 449) nos pacientes oncológicos imunocomprometidos.

Tratamento

Como um patógeno que é uma causa cada vez mais importante de infecções nosocomiais, a *S. maltophilia* exibe resistência intrínseca a muitos antibióticos. A complexidade dos genes e dos mecanismos de resistência é resumida na Tabela 315-2.

A resistência a imipenem, piperacilina/tazobactam, ceftazidima e aminoglicosídeos é bastante comum. Apesar da resistência significativa para muitos agentes, sulfametoxazol-trimetoprima continua sendo o medicamento de escolha (um comprimido DS via oral 2 vezes/dia ou de 12 a 15 mg/kg/dia IV, com base na dose de trimetopima). A duração do tratamento é incerta, mas normalmente chega a 14 dias ou mais. Além disso, os estudos *in vitro* indicam que ticarcilina – ácido clavulânico (3,1 g a cada 6 horas), minociclina (200 mg seguido por 100 mg a cada 12 horas, não excedendo 400 mg em 24 horas), algumas das novas fluoroquinolonas (ciprofloxacino 400 mg IV a cada 8 horas) e tigeciclina podem ser agentes úteis. A colistina e a rifampicina (ver anteriormente) podem servir como alternativas para a resistência à sulfametoxazol-trimetropima. O aztreonam é eficaz contra as cepas que exibem a resistência aos β-lactâmicos por metalo-β-lactamases.

Tabela 315-2

Mecanismos de resistência da *Stenotrophomonas maltophilia*

MEDICAMENTO	MECANISMO DE RESISTÊNCIA
β-lactâmicos, incluindo imipenem	L1 e L2 β-lactamases
	Permeabilidade/efluxo da membrana externa
Aminoglicosídeos	Enzimas modificadoras do aminoglicosídeo, transporte

Leituras sugeridas

Garnacho-Montero, J., Amaya-Villar, R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23:332–339. *Colistina e tigeciclina são novas opções*

Michalopoulos, A., Falagas, M. E. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:779–788. *Revisão abrangente de todos os novos antimicrobianos disponíveis para o tratamento destas infecções que são, normalmente, multifármaco resistentes.*

Munoz-Price, L. S., Weinstein, R. A. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008; 358:1271–1281. *Revisão de emergência de infecções nosocomiais por Acinectobacter, incluindo discussão profunda de multifármaco resistente e regimes de tratamento específicos.*

Neonakis, I. K., Spandidos, D. A., Petinaki, E. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii:* a review. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 37:102–109. *Revisão de opções de tratamento.*

Infecções por *Salmonella* (incluindo febre tifoide)

John A. Crump

Definição

Membro da família *Enterobacteriaceae*, *Salmonella enterica* subespécie *enterica* inclui mais de 2.400 sorotipos encontrados em humanos e outros animais de sangue quente. Esses sorotipos podem estar associados ao transporte intestinal assintomático, à infecção intestinal e à doença invasiva com infecção extraintestinal. Cada designação do sorotipo segue o nome da espécie (p. ex., *Salmonella enterica* subespécie *enterica* sorotipo *Typhimurium*) e é frequentemente abreviado simplesmente como *Salmonella* seguido pelo nome do sorotipo (p. ex., *Salmonella* Typhimurium).

O Patógeno

As salmonelas são bacilos móveis, Gram-negativos e não esporulados. Diferenciam-se dos outros tipos de *Enterobacteriaceae* por meio de testes bioquímicos. Elas fermentam glicose, maltose e manitol, mas não lactose ou sacarose. Reduzem nitratos e não produzem citocromo-oxidase. Quase todas as salmonelas produzem ácido e gás pela fermentação. A maioria dos sorotipos *Salmonella* não pode ser distinguido por reações bioquímicas. No entanto, *S. Typhi* pode ser identificado por sua produção de apenas quantidades vestigiais de sulfito de hidrogênio e atividade bioquímica diminuída em comparação a outros sorotipos.

As salmonelas podem ser distinguidas em mais de 2.400 sorotipos (*sorovares*) pelos seus antígenos somáticos (O), compostos de lipopolissacarídeos e integrantes da parede celular, e seus antígenos flagelares (H) e antígenos capsulares (Vi). Os sorogrupos *Salmonella* foram designados tradicionalmente por letras com base nos antígenos O (p. ex., A, B, C1, C2). Mais recentemente, o número crescente de sorogrupos fez o possível para mudar para uma designação numérica. Durante a transição, o sorogrupo tradicional com base em letras pode ser colocado entre colchetes após a designação numérica (p. ex., O:2 [A], O:4 [B], O:6,7 [C1], O:8 [C2]). Alguns dos sorotipos importantes e seus sorogrupos são Typhi (grupo O:9 [D1]), Choleraesuis (grupo O:7 [C1]), Typhimurium (grupo O:4 [B]) e Enteritidis (grupo O:9 [D1]). *Salmonella* Enteritidis e Typhimurium são os sorotipos não tifoides mais comuns que provocam doenças humanas.

Epidemiologia

S. Typhi, *S.* Paratyphi *A*, *S.* Paratyphi *B*, *S.* Paratyphi *C* e *S.* Sendai são única ou quase exclusivamente patógenos de humanos. Eles provocam, principalmente, febre entérica em vez de diarreia e a transmissão de humano para humano é importante. Como resultado do saneamento básico atual e práticas de segurança alimentar melhoradas, a febre tifoide e a febre paratifoide têm-se tornado cada vez mais raras nos países desenvolvidos, mas continuam a ser um problema em países sem saneamento adequado e um abastecimento de água seguro. Há normalmente menos de 500 casos de febre tifoide por ano nos Estados Unidos, em sua maioria adquiridos no exterior, em comparação a uma estimativa de 21 milhões de casos no resto do mundo.

Outros sorotipos de *Salmonella* (descritos aqui como *Salmonella* não tifoide) possuem reservas em animais de sangue quente e provocam doença transmitida pelo alimento humano seguindo o consumo de carne ou produtos animais contaminados, contaminação do produto ou da água por fezes de animais ou produtos animais, ou contato com animais e seus ambientes. Alguns sorotipos de *Salmonella* não tifoide aparecem frequentemente em determinadas espécies animais e a doença humana é geralmente associada à exposição a esses animais e seus produtos. Por exemplo, *S.* Enteritidis possui uma reserva nas galinhas e a infecção normalmente está ligada ao consumo de ovos malcozidos, produtos avícolas ou exposição a pintinhos vivos. Essa relação é menos clara para alguns outros sorotipos não tifoides (p. ex., *Salmonella* Typhimurium). A incidência anual de infecções por *Salmonella* não tifoide nos Estados Unidos é estimada em 16,2 para cada 100.000 pessoas. A maioria das infecções sé esporádica (*i. e.*, não está ligada a surtos). Um número desproporcional de infecções ocorre de julho a outubro, provavelmente relacionado às estações mais quentes. As infecções por *Salmonella* são mais comuns em lactentes e em crianças com menos de 5 anos de idade.

Resistência Antimicrobiana

As salmonelas têm-se tornado cada vez mais resistentes aos antibióticos, geralmente pela transferência de fatores de resistência (p. ex., mediados por plasmídeo). Pensa-se que a resistência antimicrobiana nas salmonelas restritas ao humano (p. ex., *S. Typhi*) são conduzidas, primeiramente, pelo uso de antimicrobianos em humanos, ao passo que a resistência antimicrobiana entre as salmonelas não tifoides (p. ex., *S. Typhimurium*) está associada ao uso disperso de agentes antimicrobianos em animais de fazenda. Uma cepa de *S. Typhimurium* resistente a múltiplos medicamentos (fago definitivo tipo 104 [DT 104]) surgiu como uma importante causa de infecção no mundo. Essas salmonelas são resistentes à ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclina. Além disso, a suscetibilidade diminuída e, mais recentemente, a resistência a fluoroquinolonas vem crescendo mundialmente, especialmente na Ásia.

Etiologia

As salmonelas são transmitidas pela ingestão de alimentos ou água contaminados por fezes; contato com animais, seus ambientes e outros fômites; e, raramente, o contato

íntimo com pessoas infectadas (p. ex., relação sexual oral-anal). As principais fontes de contaminação são humanos ou animais que estejam gravemente doentes ou sejam portadores assintomáticos.

Produtos Animais Contaminados

A *salmonela* não tifoide é bastante difundida no reino animal. A infecção por *salmonela* no homem geralmente ocorre pela ingestão de produtos animais contaminados, comumente ovos, aves e carne. *S.* Choleraesuis está associada a produtos suínos, *S.* Dublin a gado e leite não pasteurizado do gado e *S.* Enteritidis está associada a aves e produtos avícolas, incluindo ovos. Os ovos podem tornar-se contaminados a partir de fezes na superfície da casca que entra por meio de pequenas rachaduras; pela infecção do ovário, o que resulta na incorporação primária das salmonelas no ovo; ou por penetração da casca intacta. O material fecal nas carcaças das aves ou de outros animais pode se espalhar nos matadouros, como quando muitas carcaças de aves são colocadas no mesmo tanque de água quente para remover as penas. A contaminação por *Salmonella* das carcaças pode multiplicar-se em altos níveis caso a carne ou outros produtos animais não sejam refrigerados. A doença humana pode resultar caso esses produtos animais sejam cozidos de maneira inadequada ou caso os utensílios ou alimentos não cozidos passem por uma contaminação cruzada durante o preparo. Uma grande variedade de alimentos pode ser contaminada com fezes animais ou humanas, desde a produção na fazenda até o consumo doméstico. Relatos de surtos de *Salmonella* associados à produção em função da contaminação por fezes animais ou humanas durante a produção estão aumentando. Surtos de *Salmonella* ocorreram a partir de queijo, sorvete, vegetais, frutas, sucos e brotos de alfafa contaminados.

Contaminação de Alimentos e Água

Contaminação por animais domésticos

As infecções por *Salmonella* são adquiridas após a contaminação dos alimentos ou da água pelas fezes de tartarugas, galinhas, patos, pássaros, cães, gatos, dentre outras espécies domésticas.

Contaminação por humanos

As infecções por *Salmonella* também podem ser adquiridas pela ingestão de comida e, menos frequentemente, de água contaminada por um portador humano que não tenha lavado adequadamente as mãos. A infecção tem-se disseminado em crianças pela via fecal-oral, por instrumentos de enema e endoscopia contaminados, por preparados terapêuticos ou diagnósticos feitos a partir de produtos de animais ou insetos (p. ex., extrato pancreático, tintura carmim) e pela contaminação em restaurantes de saladas. Surtos de salmonelose ocorrem em pacientes institucionalizados que, provavelmente, têm uma tendência maior a desenvolver as infecções por *Salmonella* por três razões. Primeiro, entre populações institucionalizadas, encontram-se maiores prevalências de doenças de base que diminuem os mecanismos de defesa do hospedeiro contra as

salmonelas, como distúrbios da acidez gástrica e da motilidade intestinal; segundo, o uso de agentes antimicrobianos reduz a proteção natural da flora intestinal; terceiro, a comida preparada em larga escala tem maior chance de ser contaminada do que as refeições preparadas individualmente. Surtos em enfermarias e em asilos de idosos apresentam as taxas mais altas de mortalidade (> 5%).

Contato com Animais e Seus Ambientes

Tanto os animais saudáveis quanto os doentes podem abrigar e alojar a *Salmonella*. A transmissão de *Salmonella* de animais e seus ambientes para os humanos ocorre, principalmente, pela rota fecal-oral. Pelo de animal, cabelo, pele e saliva frequentemente abrigam organismos fecais e a transmissão pode ocorrer quando as pessoas acariciam, tocam, alimentam os animais ou são lambidas por eles. A transmissão também foi associada a cama, assoalho, barreiras, outras superfícies ambientais, roupas e calçados dos animais. O contato com bezerros, tartarugas e outros répteis, roedores e aves jovens e seus ambientes tem sido associado aos surtos de *Salmonella*. Os humanos também podem ser infectados quando os animais entram em contato com seu alimento ou água. Tanto os animais quanto os humanos podem adquirir *Salmonella* não tifoide a partir da ração ou do ato de alimentar o animal. As infecções podem ser evitadas pela orientação, supervisão do contato animal, provisão e promoção de locais para lavar a mãos e separação do manuseio e consumo de alimentos das áreas dos animais.

Contato com Pessoas Infectadas

O contato íntimo com pessoas que alojam a *Salmonella* é uma fonte ocasional de infecção. A transmissão foi documentada entre as pessoas que manuseiam fezes (p. ex., pais ao trocar as fraldas de um lactente infectado) e está associada a certas práticas sexuais (p. ex., relação sexual oral-anal).

Fisiopatologia

Depois da ingestão das bactérias, a probabilidade de desenvolvimento da infecção, assim como de sua gravidade, está relacionada à quantidade e à virulência da cepa da *Salmonela* e à condição dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Normalmente, pelo menos 10^2 a 10^3 bactérias são necessárias para produzir infecção clínica em um hospedeiro normal. Os inóculos maiores são associados à gravidade aumentada da doença, ao passo que os inóculos menores estão mais propensos a resultar no transporte intestinal transitório. A acidez gástrica funciona como um mecanismo de defesa do hospedeiro, matando muitos dos micro-organismos ingeridos, e a motilidade intestinal também é provavelmente um mecanismo de defesa. Na ausência ou diminuição da acidez gástrica (como em lactentes e idosos; depois de gastrectomia, vagotomia ou gastroenterostomia; ou com o uso de medicamentos que reduzem a acidez gástrica) e com a motilidade intestinal reduzida (p. ex., por drogas), inóculos bem menores podem produzir a infecção, e esta tende a ser bem mais grave.

A administração de agentes antimicrobianos antes da ingestão de salmonelas pode reduzir significativamente o tamanho do inóculo necessário para produzir a infecção,

presumivelmente pela redução da flora intestinal protetora.

Apesar de qualquer sorotipo de *Salmonella* poder produzir qualquer uma das síndromes de *Salmonella* (estado transitório de portador assintomático, enterocolite, bacteremia, febre entérica e estado de portador crônico), cada sorotipo tende a produzir certas síndromes com muito mais frequência do que outras. Por exemplo, *S.* Anatum normalmente provoca infecção intestinal assintomática, ao passo que *S.* Typhimurium normalmente provoca enterocolite. *S.* Choleraesuis está mais propensa a produzir bacteremia (frequentemente com infecção metastática) do que a infecção assintomática ou a enterocolite, e alguns sorotipos como o *S.*Typhi e *S.* Paratyphi são mais propensos a causar febre entérica, bem como o estado de portador crônico. Felizmente, a maioria dos sorotipos de *Salmonella* é de patogenicidade relativamente baixa para os humanos. Portanto, embora os produtos alimentícios sejam comumente contaminados, grandes surtos tendem a envolver os sorotipos mais virulentos.

Para produzir a infecção, é preciso que haja invasão da mucosa intestinal. Quando as bactérias atingem a lâmina própria, um influxo de leucócitos polimorfonucleares funciona como um mecanismo de defesa para prevenir a invasão do sistema linfático. Determinados sorotipos parecem ter uma habilidade maior do que os outros para invadir os linfáticos e, subsequentemente, produzir bacteremia (p. ex., *S.* Choleraesuis e *S.* Dublin, que produzem comumente bacteremia após infecção intestinal). O processo inflamatório envolve tanto o intestino delgado como o cólon.

No caso da *S.* Typhi e de outras causas de febre entérica, as salmonelas invadem os fagócitos mononucleares nas placas de Peyer no íleo e nos linfonodos mesentéricos, multiplicam-se intracelularmente e são carregadas através do sistema linfático e da corrente sanguínea para o fígado, o baço, a medula óssea e outras partes do sistema reticuloendotelial. Uma vez no sistema reticuloendotelial, elas se multiplicam intracelularmente em fagócitos mononucleares e produzem as manifestações sistêmicas da febre entérica. O aparecimento da febre está associado à bacteremia e à liberação de citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral e interleucinas) por fagócitos mononucleares. Ulcerações sobre as placas de Peyer são responsáveis pelas manifestações intestinais de febre entérica, como dor, perfuração e sangramento.

Na enterocolite por *Salmonella*, os organismos permanecem localizados na mucosa intestinal e a diarreia resulta da inflamação produzida por leucócitos polimorfonucleares. Além disso, fezes aquosas podem ocorrer, aparentemente como resultado da secreção de água e de eletrólitos pelas células epiteliais do intestino delgado em resposta a uma enterotoxina liberada por algumas cepas de *Salmonella*, ou em resposta aos mediadores teciduais da inflamação.

Os pacientes com doenças que prejudicam os mecanismos de defesa do hospedeiro parecem ter infecções graves por *Salmonella* com maior frequência. Por muitos anos, foi reconhecida uma associação evidente entre doenças que provocam hemólise e a bacteremia por *Salmonella*. Especificamente, a bacteremia por *Salmonella* é comum em pacientes com anemia falciforme, malária e bartonelose. De fato, em função da frequência de bacteremia por *salmonela* na anemia falciforme e doença óssea subjacente, local em que a salmonela se localiza, esses micro-organismos são a causa mais comum de

osteomielite em pacientes com doença falciforme (Capítulo 166). Em pacientes com esquistossomose hepatosplênica, ocorre bacteremia prolongada por *salmonela*, provavelmente relacionada à localização das bactérias na superfície e no interior dos esquistossomas intravasculares. Os pacientes com linfoma e leucemia também têm maior probabilidade de desenvolver bacteremia por *Salmonella*. Frequência e gravidade acentuadamente elevadas das infecções por *Salmonella*, no geral, foram observadas em pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), especialmente aqueles com contagens de $CD4^+$ linfócito T menores do que 200 células/mm^3. Por exemplo, a bacteremia prolongada recorrente e refratária por *Salmonella* ocorre nesses pacientes. Outros fatores de risco que aumentam a frequência e a gravidade da infecção por *Salmonella* são extremos de idade, estados de imunodepressão (p. ex., em função de agentes imunossupressores) e provavelmente diabetes. As espécies de *Salmonella* não tifoide são a principal causa de infecção da corrente sanguínea adquirida na comunidade na África subsaariana, onde as crianças menores de três anos de idade e os adultos infectados com HIV carregam a maior parte da carga de doença invasiva.

Manifestações clínicas

Portador Intestinal Assintomático

O estado de portador intestinal assintomático pode resultar de uma infecção inaparente (que é a forma mais comum de infecção por *Salmonella*) ou pode seguir-se a uma doença clínica (no caso em que o paciente se torna um portador convalescente). O estado de portador é normalmente autolimitado a semanas ou meses, com a incidência de coproculturas positivas diminuindo rapidamente com o tempo. Em um ano, bem menos de 1% dos pacientes ainda apresenta fezes positivas. A principal exceção é o *S.* Typhi. Cerca de 3% dos infectados excretam o micro-organismo indefinidamente. As mulheres e os homens idosos estão mais propensos a se tornar portadores crônicos de *S.* Typhi, relacionado à presença de doença do trato biliar, especialmente dos cálculos. Um paciente que apresenta salmonela nas fezes por um ano (portador crônico) tem grande chance de se tornar um portador permanente com um reservatório na árvore biliar, geralmente em cálculos da vesícula biliar. Pacientes com *Schistosoma haematobium* são predispostos a se tornar portadores urinários crônicos da salmonela.

Enterocolite

Depois de um período de incubação, que dura normalmente de 12 a 48 horas, a doença começa subitamente com dor abdominal em cólica e diarreia. Náusea e vômito podem ocorrer, mas, normalmente, não são proeminentes nem persistentes. A diarreia pode ser aquosa e de grande ou pequeno volume. As fezes podem conter muco e, ocasionalmente, sangue. Os leucócitos polimorfonucleares estão presentes nas fezes. A diarreia pode ser branda ou grave, com até 20 ou 30 evacuações por dia. A maior parte dos pacientes tem febre, que pode chegar a 40 °C (104 °F) ou mais. O abdome é doloroso à palpação. A

bacteremia transitória pode ocorrer e é mais vista em crianças, idosos e pacientes com mecanismos de defesa alterados.

Os sintomas normalmente melhoram em alguns dias; a febre não dura mais do que dois ou três dias e a diarreia não mais que cinco a sete dias. No entanto, esses sintomas podem eventualmente persistir por até 14 dias. A doença é normalmente mais grave quando associada à má nutrição, à doença inflamatória intestinal e à infecção por HIV. A artrite reativa pode acompanhar a enterocolite em até 7% dos casos, especialmente entre aqueles com o fenótipo HLA-B27.

Febre Entérica

A febre entérica é produzida por *S.* Typhi (febre tifoide), *S.* Paratyphi *A*, *B* e *C* (febre paratifoide) e, ocasionalmente, outros sorotipos. Às vezes, pode ocorrer imediatamente após a enterocolite clássica causada pelo mesmo micro-organismo. A síndrome é caracterizada por febre sustentada prolongada, bradicardia relativa, esplenomegalia, manchas rosadas e leucopenia.

O tratamento aborta o curso da doença. A seguir, temos uma descrição da doença não tratada. Depois de um período de incubação de cinco a 21 dias (geralmente de sete a 14 dias), o indivíduo desenvolve febre, mal-estar, geralmente associadas à tosse. Uma pequena proporção de pacientes pode apresentar diarreia durante o período de incubação. A febre tende a aumentar gradativamente durante os primeiros dias até uma semana e, então, se estabiliza, geralmente entre 39,4 °C e 40 °C (de 103 a 104 °F) ou mais. Cerca da metade dos pacientes pode apresentar bradicardia relativa. Pode haver apatia, confusão, delírio e até psicose. Dor e distensão abdominal podem ocorrer na primeira semana e estarem associadas à diarreia e à constipação; esses sintomas geralmente são mais pronunciados durante a segunda semana de febre. A maioria dos pacientes apresenta sensibilidade abdominal durante o curso da doença.

Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem manchas rosadas no abdome e no tórax (ou em ambos) no final da primeira semana ou durante a segunda semana de febre. Essas manchas são lesões maculopapulares de cor salmão, sutis e difíceis de identificar, particularmente em pacientes de pele escura. As salmonelas podem ser cultivadas a partir de biópsias com *punch* dessas lesões. Hepatoesplenomegalia é uma ocorrência em cerca da metade dos pacientes. Leucopenia e neutropenia são vistas em cerca de 20% dos casos. É comum haver resultados anormais nas provas da função hepática.

Depois de duas semanas de doença, pode-se observar as complicações graves de hemorragia ou perfuração intestinal relacionadas com a necrose das placas de Peyer em cerca de 5% dos pacientes. Essas perfurações podem demandar tratamento cirúrgico e clínico e podem ocorrer até mesmo em um paciente tratado com antibióticos. A perfuração intestinal é a principal causa de óbito por febre entérica.

A doença geralmente regride ao final da quarta semana em um paciente não tratado. Pode haver recidiva em pacientes tratados e não tratados, mas a doença é mais branda do que no episódio inicial.

Raramente algumas das seguintes complicações podem ocorrer: pancreatite, colecistite, endocardite infecciosa, pneumonia, abscesso hepático ou esplênico, orquite

ou infecção focal em praticamente qualquer local.

Bacteremia

Os pacientes com síndrome de bacteremia por *Salmonella* normalmente queixam-se de febre e calafrios que duram de dias a semanas. Os sintomas gastrointestinais são incomuns, mas, em alguns pacientes, a síndrome da bacteremia por *Salmonella* se segue à enterocolite clássica. Outros sintomas são inespecíficos, como mal-estar, anorexia e perda de peso. A infecção de ossos, articulações, aneurisma micótico (especialmente da aorta abdominal), meninges (principalmente em crianças), pericárdio, espaço pleural, pulmões, valvas cardíacas, cistos, miomas uterinos, malignidades e de outros locais é comum, e os sintomas podem estar relacionados ao local da infecção. As coproculturas são muitas vezes negativas para salmonela, mas as hemoculturas são positivas.

Embora qualquer sorotipo de *Salmonella* possa produzir bacteremia, *S.* Dublin, *S.* Choleraesuis, *S.* Heidelberg, *S.* Oranienburg, *S.* Panam, e *S.* Sandiego estão associados à possibilidade aumentada de bacteremia.

A bacteremia por *Salmonella* acontece com maior frequência em lactentes, idosos e em pacientes com doenças associadas à hemólise (p. ex., anemia falciforme, malária e bartonelose), com linfoma, com leucemia, com histoplasmose disseminada e, talvez, com lúpus eritematoso sistêmico. A localização nos ossos é comum em pacientes com anemia falciforme (Capítulo 166).

A bacteremia prolongada por *salmonela*, que dura vários meses, acontece em pacientes com esquistossomose hepatosplênica. Pacientes com AIDS podem desenvolver bacteremia recorrente por *salmonela*, sendo a cura, nesse caso, difícil, mesmo com o uso de antibióticos.

Diagnóstico

Embora seja uma doença invasiva, o diagnóstico diferencial da enterocolite por *Salmonella* inclui todas as causas de diarreia aguda, incluindo bactérias invasivas como *Campylobacter jejuni*, espécies de *Shigella*, *Escherichia coli* invasiva, *Yersinia enterocolitica* e *Vibrio parahaemolyticus*; as bactérias toxigênicas como *V. Cholerae, E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* êntero-hemorrágica, (p. ex., *E.coli* O157:H7), *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens* e *Clostridium difficile*; vírus e protozoários como *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis* e espécies de *Cryptosporidium*. As causas bacterianas invasivas de diarreia, *E. coli* êntero-hemorrágica e *C. difficile* estão também associadas a leucócitos polimorfonucleares nas fezes, enquanto as causas bacterianas toxigênicas (exceto *C. difficile* e *E. coli* êntero-hemorrágica), vírus e protozoários não estão. As causas bacterianas toxigênicas da diarreia, que não o *C. difficile* e o *E. coli* êntero-hemorrágica, não produzem febre.

A coprocultura é definitiva para o diagnóstico da enterocolite por *Salmonella*, mas quando os resultados da cultura estão prontos, a maioria dos pacientes já está se recuperando. Um esfregaço corado das fezes geralmente demonstra leucócitos polimorfonucleares. Estudos sorológicos são de pouco valor clínico na enterocolite por *Salmonella*, mas podem ser úteis em estudos epidemiológicos.

O diagnóstico diferencial de bacteremia por *Salmonella* inclui todas as causas infecciosas e não infecciosas de febre, incluindo bacteremia causada por outros organismos. O diagnóstico é comprovado pelo isolamento do micro-organismo do sangue ou outro sítio.

O diagnóstico diferencial de febre entérica é muito amplo e depende da parte no mundo onde a infecção foi adquirida. Todas as causas de febre sustentada estão no diagnóstico diferencial, incluindo endocardite infecciosa, tuberculose miliar, brucelose, tularemia, infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, infecções por riquétsias e infecções virais como a mononucleose infecciosa. Dependendo do local de aquisição, doenças como malária, abscesso amebiano do fígado e leishmaniose visceral entram no diagnóstico diferencial.

O diagnóstico de febre entérica é mais bem comprovado por isolamento do micro-organismo do sangue, das fezes ou da medula óssea. Durante a primeira semana da doença, as hemoculturas são positivas em cerca de 90% dos pacientes, mas a positividade da cultura vai diminuindo nas duas semanas seguintes até menos de 50% durante a terceira semana. As coproculturas geralmente são negativas durante a primeira semana, mas até a terceira semana mostram-se positivas. As culturas da medula óssea proporcionam melhor resultado, com até 95% de positividade, e devem ser obtidas em casos suspeitos com hemoculturas negativas. As culturas de medula óssea podem ser positivas até mesmo depois de muitos dias de terapia antimicrobiana, quando as hemoculturas tornaram-se negativas. As uroculturas e as culturas de biópsia com *punch* das manchas rosadas também podem ser positivas. O *string test* com amostras de bile do duodeno também pode revelar culturas positivas.

A contagem de leucócitos periféricos geralmente é normal, mas leucopenia, que ocorre em cerca de 20%, pode ser sugestiva de febre entérica. Leucócitos fecais geralmente estão presentes.

Os testes de Widal e outros testes sorológicos que detectam os anticorpos séricos contra o *S.* Typhi são limitados por deficiências de sensibilidade e especificidade e raramente oferecem informações úteis para guiar o tratamento do paciente. A reação da cadeia polimerase e outras técnicas moleculares não foram comprovadas como úteis para o diagnóstico do sangue e de outros espécimes, mas elas têm sido usadas para determinar o sorotipo da *Salmonella* dos isolados bacterianos.

Tratamento

Enterocolite

A primeira conduta no tratamento da enterocolite por *Salmonella* é a reposição de fluidos e de eletrólitos. Os medicamentos com efeitos antiperistálticos, como a loperamida ou o difenoxilato com atropina, podem diminuir as cólicas, mas devem ser usados com cautela, pois podem prolongar a diarreia.

A enterocolite por *Salmonella* é autolimitada e a terapia antimicrobiana normalmente não é indicada, exceto, talvez, em grupos de pacientes em alto risco para

doença invasiva. Relatou-se que a terapia antimicrobiana teria pouco efeito na evolução clínica e, em alguns estudos, teria prolongado o período de excreção da salmonela nas fezes. Além disso, a maioria dos pacientes está se recuperando quando a salmonela ou outro patógeno bacteriano são isolados nas fezes.

As fluoroquinolonas são ativas contra praticamente todos os patógenos bacterianos que causam diarreia (inclusive *Salmonella*), com exceção do *C. difficile* e muitos organismos *Campylobacter*. Portanto, é aceitável usá-las na terapia inicial de pacientes com suspeita ou comprovação de enterocolite por *Salmonella*, gravemente doentes, com suspeita de bacteremia. O limiar para tratamento antimicrobiano também é menor nos pacientes com risco aumentado de doença grave (p. ex., lactentes, idosos, pacientes com anemia falciforme e indivíduos imunossuprimidos). Como exemplo, em adultos, a ciprofloxacina, 500 mg a cada 12 horas via oral e 400 mg a cada 12 horas via intravenosa de três a cinco dias, ou até o término da febre é amplamente utilizada. Uma cefalosporina de terceira geração como a ceftriaxona constitui uma alternativa. Na presença de diarreia sanguinolenta, a terapia antimicrobiana deve ser restringida até descartar a possibilidade de infecção por *E. coli* O157:H7, pois a antibioticoterapia pode aumentar a frequência de desenvolvimento de síndrome hemolítico-urêmica.

Outros agentes, como a amoxicilina e o sulfametoxazol-trimetoprim, já foram muito usados em adultos com doença grave. No entanto, muitas cepas de *Salmonella* são atualmente resistentes a esses agentes.

Febre Entérica

A resistência para os agentes antimicrobianos tradicionais de primeira linha (ampicilina, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol) emergiu mundialmente entre as salmonelas provocando febre entérica. Consequentemente, os agentes antimicrobianos alternativos agora são preferidos.

As fluoroquinolonas tornaram-se os agentes de escolha para o tratamento da febre entérica, por diversas razões.[1] Elas podem ser administradas via oral e possuem alta biodisponibilidade, concentram-se na bile e no intestino, e normalmente retêm atividade contra as cepas de *S. Typhi* resistentes a múltiplos medicamentos e outras causas da febre entérica. O mais importante é que as fluoroquinolonas provaram ser efetivas no tratamento da febre entérica, mesmo por períodos curtos (p. ex., três a sete dias). Os índices de cura ultrapassam 95%, e recidivas e estado de portador fecal crônico pós-terapia são incomuns. Ciprofloxacina (500 mg via oral duas vezes por dia) por sete a 14 dias foi a fluoroquinolona de escolha para a febre entérica. Se o paciente não conseguir tolerar a terapia oral, pode-se administrar fluoroquinolonas por via intravenosa. A suscetibilidade reduzida às fluoroquinolonas, frequentemente associada à resistência ao ácido nalidíxico, é altamente relatada nas cepas de *S.* Typhi, tanto nos Estados Unidos como em outros lugares, e está associada à insuficiência no tratamento. Consequentemente, recomenda-se que todos os isolados sejam testados *in vitro* contra o ácido nalidíxico. A concentração inibidora mínima da fluoroquinolona a ser usada também deve ser determinada. Caso uma suscetibilidade diminuída para fluoroquinolonas seja suspeitada ou demonstrada, uma cefalosporina de espectro

estendido (p. ex., ceftriaxona intravenosa) ou azitromicina é indicada.

As cefalosporinas de espectro estendido, como ceftriaxona (intravenosa), são agentes confiáveis para o tratamento da febre entérica. A ceftriaxona de 1 a 2 g a cada 12 a 24 horas para adultos e 75 mg/kg/dia para crianças, dada via intravenosa ou intramuscular entre 10 a 14 dias, resulta em taxas de cura de 95%. A resistência à ceftriaxona foi descrita em cepas clínicas de *S.* Typhi, embora raramente ocorra.

Se o isolado de *Salmonella* é mostrado como suscetível pelo teste de suscetibilidade antimicrobiano, a ampicilina, o cloranfenicol ou a trimetoprima-sulfametoxazol podem ser considerados. A dose de ampicilina é de 25 mg/kg via intravenosa a cada seis horas. O uso de cloranfenicol deve ser ponderado contra o risco de toxicidade da medula óssea. A dose de cloranfenicol é de 50 mg/kg/dia, administrada oralmente e dividida em quatro doses. O cloranfenicol pode ser administrado por via intravenosa na mesma dose se a terapia oral não for possível. A trimetoprima-sulfametoxazol (4/20 mg/kg via intravenosa ou oral a cada 12 horas) é administrada de 10 a 14 dias.

A azitromicina (10 mg/kg/dia via oral por sete dias) é eficaz para o tratamento de pacientes com febre tifoide não complicada provocada por cepas resistentes a múltiplos medicamentos.[2] A administração via oral torna-a uma escolha especialmente atraente nos locais onde a resistência a múltiplos medicamentos é comum e as cefalosporinas de espectro estendido são impraticáveis, estão indisponíveis ou são muito caras.

Os pacientes geralmente necessitam de cuidados de suporte com solução salina intravenosa, correção de distúrbios eletrolíticos e acidobásicos e, no contexto de hemorragia intestinal, transfusão de sangue. Na suspeita de perfuração, deve-se fazer um estudo de imagem abdominal para avaliar a presença de ar livre. Se o diagnóstico de perfuração for provável, deve-se fazer uma laparotomia logo que possível para reparar a perfuração. No contexto de perfuração, deve-se ampliar a terapia antimicrobiana para cobrir a flora intestinal.

A terapia com esteroides mostrou-se benéfica em alguns pacientes com febre entérica grave e em coma, delírio ou choque. A dexametasona é administrada em doses de 3 mg/kg inicialmente, seguido por 1 mg/kg a cada seis horas, por 48 horas. Os esteroides podem mascarar os sinais e sintomas de perfuração abdominal e não devem ser mantidos por mais de 48 horas. Os salicilatos devem ser evitados.

As recaídas de febre tifoide devem ser tratadas com o mesmo esquema antimicrobiano do ataque inicial.

Bacteremia

Os agentes preferenciais para o tratamento da bacteremia por *Salmonella* são as fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina e as cefalosporinas de espectro estendido, como a ceftriaxona. As doses habituais são ciprofloxacina 400 mg a cada 12 horas via intravenosa e ceftriaxona de 1 a 2 g a cada 12 ou 24 horas via intravenosa. Quando se sabe que a *Salmonella* é sensível, pode-se usar ampicilina de 1 a 2 g via intravenosa a cada quatro ou seis horas ou sulfametoxazol-trimetoprim 8 mg/kg/dia (do componente trimetroprima) via intravenosa pode ser usado. O cloranfenicol é outra opção. O teste

de suscetibilidade antimicrobiana é necessário em função da emergência de infecções ocasionais causadas por *Salmonella* resistente às fluoroquinolonas ou cefalosporinas de espectro estendido.

Nos casos de bacteremia sustentada, a possibilidade de infecção endovascular deve ser investigada. Na bacteremia transitória ou bacteremia sem localização, a terapia deve ser continuada por sete a 14 dias. Quando houver localização em ossos, aneurismas, valvas cardíacas, entre outras regiões, a terapia antimicrobiana deve ser administrada por períodos mais prolongados (p. ex., seis semanas). A drenagem cirúrgica, a remoção de corpos estranhos ou a ressecção de um aneurisma são muitas vezes necessárias para curar a infecção localizada. A possibilidade de esquistossomíase deve ser considerada e tratada, quando presentes em pacientes com bacteremia por *Salmonella* sustentada. Pacientes com AIDS tendem a ter várias recaídas depois do tratamento de bacteremia por *Salmonella*. Nesse grupo, o tratamento inicial com ciprofloxacina por duas semanas ou mais é recomendado. A terapia supressora em longo prazo foi sugerida para aqueles que frequentemente sofrem recaídas.

Portadores

Os portadores crônicos (*i. e.*, >1 ano) de outras salmonelas que não a *S.* Typhi são raros. As fezes de portadores convalescentes tornam-se espontaneamente negativas depois de um período de semanas ou meses, e não há necessidade de terapia. O portador crônico raro de sorotipos não tifoide (normalmente infectados com *S.* Paratyphi *A, B* ou *C*) pode ser tratado com fluoroquinolona, amoxicilina ou trimetoprima-sulfametoxazol nas doses listadas posteriormente para quatro ou seis semanas. Os pacientes com recaídas normalmente têm doença da vesícula biliar (frequentemente cálculos) e não são curados apenas com terapia antibiótica. A combinação de colecistectomia e terapia antibiótica pode curar esses pacientes, mas é discutível se o estado de portador per se é uma condição suficiente para a indicação de colecistectomia.

Os portadores fecais crônicos de *S.* Typhi podem ser tratados com ciprofloxacina (de 500 a 750 mg duas vezes ao dia) por seis semanas ou como amoxicilina em doses de 6 g/dia de três a quatro doses divididas mais probenecida 2 g/dia em doses divididas por seis semanas. A trimetoprima-sulfametoxazol (160/800 mg duas vezes ao dia) mais rifampicina (300 mg duas vezes ao dia) por seis semanas pode ser considerada como um regime alternativo. Os pacientes com estado de portador urinário persistente e infecção por *S. haematobium* devem ser tratados com praziquantel antes que a erradicação de *S.* Typhi seja tentada. Nos pacientes com estado de portador persistente e anormalidades anatômicas (p. ex., cálculos vesiculares) a colecistectomia combinada com a terapia antimicrobiana normalmente é necessária. Para portadores persistentes, a despeito da terapia antimicrobiana e sem uma anormalidade antômica identificada, pode-se considerar terapia supressora crônica. É importante observar que os portadores crônicos que não preparam alimentos e que praticam hábitos de higiene pessoal adequados geralmente não representam um risco à saúde pública. Portanto, depois de instituir precauções de higiene pessoal apropriadas, na ausência de evidências de um portador crônico infectando outras pessoas, a colecistectomia

provavelmente não é indicada para erradicar o estado de portador.

Prevenção

A infecção por *Salmonela* pode ser prevenida a partir de tratamento adequado de água e esgoto, cozimento e refrigeração apropriados de alimentos de origem animal, pasteurização do leite e de seus derivados e lavagem das mãos antes da preparação de comida. Os viajantes devem evitar criteriosamente o consumo de água não tratada, incluindo gelo, vegetais crus e frutas. Os alimentos devem ser cozidos ou descascados e as bebidas deverão ser fervidas, gaseificadas ou envasadas comercialmente. A grande presença de salmonelas no reino animal significa que reduzir o risco das infecções por *Salmonella* exige uma abordagem multifacetada.

Não há vacina para infecção por *Salmonella* diferentemente da vacina para *S.*Typhi. Os viajantes devem ser vacinados antes de ir para áreas endêmicas para febre tifoide. Há duas vacinas disponíveis nos Estados Unidos. Uma é a vacina de polissacarídeo tifoide Vi, que é administrada em uma única injeção intramuscular, com doses de reforço a cada dois anos se necessário. Essa vacina oferece um grau de proteção de rebanho contra a febre tifoide quando usada no nível populacional. A outra vacina licenciada contra febre tifoide é a vacina Ty21a viva atenuada oral. A revacinação é necessária a cada cinco anos se indicada. A vacina Ty21a não deve ser usada em pessoas imunocomprometidas ou que estejam recebendo antimicrobianos. Ambas as vacinas conferem mais de 75% de eficácia protetora. Esforços estão em andamento para desenvolver vacinas tifoides orais que sejam eficazes em crianças pequenas.

As vacinas conferem uma imunidade apenas parcial à febre tifoide. As pessoas que foram vacinadas ainda assim devem restringir sua dieta para evitar alimentos e líquidos potencialmente contaminados. Quando são identificados casos importados de febre tifoide nos Estados Unidos, o departamento de saúde local deve ser notificado e irá monitorar as coproculturas. Casos de febre tifoide adquiridos nos Estados Unidos são tipicamente investigados pelo departamento de saúde pública para identificar as fontes potenciais e portadores crônicos.

Prognóstico

A morte de pacientes por enterocolite por *Salmonella* é rara. Os lactentes e idosos correm maior risco, sendo a morte decorrente de desidratação e desequilíbrio eletrolítico. A morte decorrente da bacteremia por *Salmonella* não é comum e tem maior probabilidade de ocorrer em pessoas muito jovens, muito velhas, malnutridas e imunocomprometidas. A bacteremia por *S* choleraesuis possui uma taxa de fatalidade muito alta (de 20% a 30% se não tratada) em comparação a outros sorotipos de *Salmonella*.

Antes do advento da terapia antibiótica, a febre tifoide acarretava uma mortalidade de 15% a 20%. Este índice foi reduzido a menos de 1% em países industrializados. Entretanto, a taxa de mortalidade permanece alta em alguns países em desenvolvimento. Nos pacientes tratados, a temperatura normalmente volta para o normal após três a cinco dias de terapia; porém, isso pode demorar mais em pacientes tratados com

cefalosporinas de espectro estendido do que naqueles tratados com fluoroquinolonas e naqueles com isolados com suscetibilidade diminuída a fluoroquinolonas, que são tratados com ciprofloxacina.

Na era pré-antibiótica, 5% a 10% dos pacientes que se recuperavam de febre tifoide sofriam recidivas. As recidivas continuam a ocorrer em 10% a 15% dos pacientes tratados com cloranfenicol, ampicilina e sulfametoxazol-trimetoprima, mas parecem bem menos frequentes naqueles tratados com ceftriaxona e fluoroquinolonas (<5%). Hemorragia ou perfuração intestinal ocorre em cerca de 5% dos pacientes. Com perfuração, há relatos de taxas de mortalidade de 10% a 30%. Até 3% dos pacientes em recuperação da infecção por *S.* Typhi tornam-se portadores fecais crônicos.

Grau A

1. Thaver D, Zaidi AK, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD004530.
2. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD006083.

Leituras sugeridas

Barton Behravesh, C., Mody, R. K., Jungk, J., et al. 2008 Outbreak of *Salmonella* Saintpaul infections associated with raw produce. *N Engl J Med*. 2011; 364:918–927. *Um surto associado a tomates crus e pimentas.*

Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet Data on the Incidence of Infection with Pathogens Transmitted Commonly through Food—10 States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:333–337. *Vigilância de Salmonella e outros patógenos comumente transmitidos por comida na população americana.*

Crump, J. A., Medalla, F. M., Joyce, K. W., et al. Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal Salmonella enterica isolates in the United States, National Antimicrobial Resistance Monitoring System, 1996-2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:1148–1154. *Padrões antecipados de resistência antimicrobiana de Salmonella não tifóide nos E.U.A.*

Lynch, M. F., Blanton, E. M., Bulens, S., et al. Typhoid fever in the United States, 1999-2006. *JAMA*. 2009; 302:859–865. *Revisão de fontes e padrões de resistência antimocrobiana vistos nas cepas contemporâneas de Salmonella typhi nos EUA.*

No Brasil

Observando-se o comportamento da febre tifoide no Brasil nas últimas décadas, constata-se tendência de declínio nos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade. Porém, as informações disponíveis devem ser analisadas com cautela, tendo em vista o importante sub-registro de casos.

De acordo com o Datasus, houve 143 casos registrados de febre tifoide no Brasil em 2010, sendo que o estado da Bahia foi o que mais notificou (30 casos), seguido pelo estado de Amazonas, Pará e Alagoas.

É uma doença de notificação compulsória, e todo caso e surto devem ser investigados para a adoção das medidas de controle pertinentes. De acordo com o

Ministério da Saúde, define-se caso suspeito o indivíduo com febre persistente, que pode ou não ser acompanhada de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: cefaleia, mal-estar geral, dor abdominal, anorexia, dissociação pulso-temperatura, constipação ou diarreia, tosse seca, roséolas tíficas e hepatoesplenomegalia. Caso confirmado pode ser definido de duas formas: confirmado por critério laboratorial (quando houver clínica compatível e isolamento da *Salmonella* typhi ou detecção pela técnica de PCR) ou confirmado por critério clínico-epidemiológico (quando houver clínica compatível e associação epidemiológica a caso confirmado por laboratório).

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso/8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf) Acessado em 04/11/2012.

Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1554) Acessado em 04/11/2012.

Shigelose

Gerald T. Keusch

Definição

Shigelose é uma infecção aguda do intestino grosso caracterizada por inflamação da mucosa e febre. A doença clínica varia de diarreia aquosa a sanguinolenta, ou disenteria, e uma tríade de sinais e sintomas: múltiplas evacuações sanguinolentas de pequeno volume por dia, cólica abdominal e tenesmo, uma dor intensa com a vontade de defecar.

O Patógeno

Os agentes etiológicos da shigelose são bacilos Gram-negativos da família das enterobactérias e do gênero *Shigella*. O organismo está tão intimamente relacionado a *Escherichia coli* (Capítulo 312) que se a tivéssemos descoberto hoje, a *Shigella* seria classificada como sorotipos distintos de *E. coli*.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, cerca de 10.000 a 15.000 casos de shigelose são confirmados e relatados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) por ano. A incidência tem diminuído nas últimas três décadas, de 6,4 casos por 100.000 pessoas-ano entre 1968 e 1988 para 5,6 casos por 100.000 pessoas-ano entre 1989 e 2002. Um mínimo histórico de 3,5 casos por 100.000 pessoas-ano foi relatado em 2006 (o ano mais recente para a disponibilidade desta estatística). Cerca de um terço dos casos ocorrem em lactentes e crianças menores de cinco anos, comumente associadas às creches, onde é difícil de a higiene ser mantida. A maioria das infecções ocorre pela *Shigella sonnei,* o que é comprovado em outros países desenvolvidos, mas não na maioria dos países em desenvolvimento. Como a maior parte dos casos não é microbiologicamente diagnosticada, a maioria das infecções não é relatada. O CDC estima que 450.000 casos de infecção por *Shigella* ocorrem por ano nos Estados Unidos, principalmente na forma de diarreia aquosa autolimitada. O pequeno inóculo exigido para provocar a infecção e a doença, de 10 a 10.000 organismos foi demonstrado em infecções humanas experimentais. Por este motivo, a shigelose é frequentemente transmitida de pessoa para pessoa por meio de organismos das fezes transportados pelas mãos e transmitidos para outra pessoa ou objeto, que é subsequentemente manuseado por um indivíduo suscetível. Isso também explica porque um caso numa família está associado à transmissão de 20% a 40% dos membros, sendo as crianças mais propensas a desenvolver

doença clínica do que os adultos, por sua experiência anterior com o organismo mais limitada. A contaminação fecal do alimento ou da água também pode estar envolvida e, em locais onde há esgoto a céu aberto, e nenhuma disposição sanitária das fezes, as moscas podem transmitir o organismo para o alimento ou para a água, resultando em surtos maiores. Nos Estados Unidos, a shigelose transmitida por alimento parece estar aumentando em frequência, geralmente relacionada a um manipulador de alimentos infectado. Diversos surtos recentes de *S. sonnei* em vários países por alimentos frescos contaminados no transporte por navio da África ou do sudoeste asiático demonstram como a globalização do fornecimento de alimentos pode abranger quase todo o mundo de imediato com a infecção por determinadas cepas de *Shigella*. Isso traz implicações importantes para a importação de cepas resistentes aos antibióticos de regiões do mundo onde a prevalência é particularmente alta. Nos Estados Unidos, a contaminação de piscinas ou áreas de banho, normalmente por crianças pequenas que armazenam o organismo e que defecam na água, pode resultar em surtos comuns. Todas essas rotas estão envolvidas nas emergências humanitárias complexas como enchentes, deslizamentos de terra ou a reunião de refugiados de um conflito em acampamentos lotados com instalações sanitárias limitadas.

Shigella dysenteriae e *Shigella flexneri* geralmente causam enfermidades mais graves, o que resulta em diarreia sanguinolenta ou disenteria. A maioria dos casos de shigelose nos países em desenvolvimento são devidos a cepas de *S. flexneri*, com um importante componente devido a *S. dysenteriae* tipo 1. A *Shigella boydii* é encontrada principalmente no subcontinente indiano e se assemelha à *S. sonnei* mais do que a *S. dysenteriae* tipo 1 ou a *S. flexneri* em termos de virulência. Essas quatro espécies provocam doença de gravidade diferente, com a *S. dysenteriae* tipo 1 sendo a mais grave, a *S. flexneri* a segunda mais grave, a *S. boydii* distintamente menos grave e a *S. sonnei* a menos grave, apresentando primeiramente diarreia aquosa. No entanto, se há má nutrição infantil subjacente, até a *S. sonnei* pode provocar enfermidade letal.

Nos Estados Unidos, os picos de incidência acontecem no verão e no outono. Não há diferença de sexo, exceto entre jovens adultos, onde as mulheres são mais infectadas, presumivelmente pelo contato mais próximo com crianças doentes. Em jovens adultos, a shigelose também é transmitida por práticas de sexo anal-oral, mais frequentemente entre homens que fazem sexo com homens, e é mais comum em função da *S. flexneri* do que da *S. sonnei*, a proporção inversa observada na população geral. Nos países em desenvolvimento, os picos sazonais ocorrem na temporada de chuvas, quando os organismos de esgoto a céu aberto podem ser levados pela água usada para beber, ou na temporada de seca, quando a água para higiene pessoal é escassa. O portador assintomático de organismos é limitado a algumas semanas. Entretanto, por causa de um diagnóstico etiológico de *S. sonnei* raramente ser feito, exceto nos surtos de fonte comum investigados por autoridades de saúde pública local, estadual ou federal, os portadores convalescentes geralmente voltam para suas atividades normais enquanto ainda podem transmitir a infecção. Isso pode representar a predileção para que os surtos ocorram nas creches.

Fisiopatologia

Quando a *Shigella* sai pelas fezes de um hospedeiro infectado, ela é resistente ao pH ácido. Isso facilita sua habilidade de sobreviver ao ácido gástrico e contribui em grande parte para o pequeno inóculo exigido para a infecção. Assim que passa pelo estômago, os organismos desabilitam os genes que regulam a resistência ao ácido e habilitam os genes que os permitem invadir o cólon do hospedeiro. A *Shigella* entra primeiro nas células M sobrejacentes nas placas de Peyer linfoides e, em seguida, sofrem transcitose para a lâmina própria, onde são ingeridas por macrófagos e induzem as citocinas inflamatórias, levando à migração de leucócitos polimorfonucleares que forçam a abertura de junções apertadas entre as células epiteliais. Isso permite que mais organismos obtenham acesso à membrana basolateral das células epiteliais colônicas, onde induzem as células do hospedeiro a ingeri-las por um mecanismo semelhante à fagocitose. Em seguida, a *Shigella* lisa a vesícula fagocítica para entrar no citoplasma e multiplicar-se. Embora não sejam móveis, elas usam sua capacidade para fazer uma ligação cruzada de actina para lançar-se até a superfície da célula hospedeira. Através de mecanismo como a fagocitose induzida, elas passam lateralmente de uma célula epitelial para outra. A inflamação e a morte das células epiteliais do hospedeiro levam a ulcerações da mucosa e, posteriormente, à exsudação de sangue e leucócitos no lúmen colônico. A inflamação e a ulceração na mucosa são patologias características provocadas pela *Shigella*. A diferença entre a infecção por uma espécie ou outra é a gravidade do processo, que é proporcional à gravidade da enfermidade que elas provocam.

Os atributos da virulência estão presentes em um plasmídeo de grande virulência encontrado em todas as shigelas e nos sorotipos de *E. coli* enteroinvasivos capazes de provocar uma doença clínica semelhante. A virulência do plasmídeo codifica as proteínas para um sistema secretor de tipo 3 que é capaz de transferir as proteínas efetoras microbianas para a célula do hospedeiro. Essas proteínas regulam o citoesqueleto da célula do hospedeiro para digerir o organismo. Uma vez dentro da célula epitelial, as shigelas são sequestradas das respostas imunológicas do hospedeiro. A *S. dysenteriae* tipo 1 também produz uma toxina codificada cromossomicamente, a toxina Shiga, que inibe a síntese proteica e provoca morte celular diretamente. Essa é uma importante razão pela qual a infecção por estas espécies é tão grave. Determinadas *E. coli,* produzem toxinas semelhantes estrutural e antigenicamente, notavelmente o sorotipo O157:H7, responsáveis pelos casos de colite hemorrágica (Capítulo 312). Todos os organismos produtores da toxina Shiga são causas conhecidas da síndrome hemolítica-urêmica (SHU; Capítulo 175), uma complicação potencialmente letal de infecção pelos efeitos da toxina no endotélio vascular renal.

Manifestações clínicas

As infecções por *S. sonnei* ou *S. boydii* normalmente aparecem após um período de incubação de um a três dias com febre e diarreia aquosa de branda a moderada (Tabela 317-1). Elas não provocam desidratação severa e melhoram sem tratamento, em três a cinco dias. Contudo, à microscopia, as fezes examinadas mostrarão muitos glóbulos vermelhos e brancos, o que indica a inflamação subjacente da mucosa. Quando

a inflamação é mais grave, como na infecção por *S. flexneri*, a diarreia aquosa torna-se sanguinolenta e pode progredir para disenteria, com fezes mucoides, sanguinolentas, com muitas evacuações de pequeno volume (de 10 a >40) por dia, cólicas abdominais e tenesmo. As infecções mais graves por *S. dysenteriae* tipo 1 progridem rapidamente de diarreia aquosa para sanguinolenta e frequentemente para franca disenteria. A bacteriemia pela cepa infectante ou por outra flora entérica ocorre em até 10% dos casos de disenteria grave por *S. dysenteriae* tipo 1 e em alguns pacientes com infecção por *S. flexneri*. A inflamação intensa da mucosa pode resultar no megacólon tóxico, em muitos pacientes associado com reações leucemoides e SHU. A perfuração colônica e a pancolite são complicações raras e podem exigir intervenção cirúrgica. Em locais com recursos limitados, onde o tratamento pós-colectomia não possa ser garantido, o tratamento conservador com fluidos e antibióticos ou cirurgia limitada com sutura da perfuração é uma escolha prudente. Entretanto, a mortalidade ainda pode chegar a 50%. Em crianças pequenas, o prolapso retal pode ocorrer devido a proctite intensa, esforço para evacuar e pelo apoio mesentérico menos desenvolvido para o cólon retossigmoide. Uma elevação rápida na temperatura pode levar à convulsão, distinta das convulsões febris típicas pela idade avançada da criança e pelo fato de que mais de uma convulsão é bastante incomum. Os pacientes podem ficar obnubilados ou comatosos, normalmente com infecções por *S. dysenteriae* tipo 1 ou *S. flexneri*. Isso é frequentemente associado à hipoglicemia pela má ingestão alimentar e da glicogênese inadequada, ou da hiponatremia, devido à secreção inapropriada de hormônio antidiurético. A anorexia pode ser intensa e prolongada. O catabolismo proteico muscular contínuo do hospedeiro em associação com a produção excessiva de citocina pós-inflamatória e da enteropatia perdedora de proteínas devido a colite, sempre resulta em algum grau de desnutrição proteico-calórica (Capítulo 222). Mesmo com dietas adequadas pós-infecção contendo proteínas e muitas calorias, a reposição de nutrientes pode demorar quatro vezes mais que o tempo da doença clínica. Isso é mais problemático em países em desenvolvimento onde a dieta é pobre. Assim, a recuperação nutricional completa pode não ocorrer antes que a próxima infecção se desenvolva, provocando uma maior deterioração nutricional. Em virtude de seus efeitos metabólicos prolongados, a shigelose é muitas vezes a causa precipitante da desnutrição proteico-calórica grave, ou kwashiorkor. A infecção por *Shigella* também está associada com artrite reativa e outras manifestações inflamatórias autoimunes, como tendinite, conjuntivite, uveíte, uretrite ou eritema nodoso, uma constelação de achados denominados anteriormente como *síndrome de Reiter* (Capítulo 273). Isso é mais comum em indivíduos positivos para o antígeno HLA-B27 e pode ser uma consequência de mimetismo molecular. Os estudos laboratoriais de rotina documentam a leucocitose com muitas formas imaturas em "bastões", sobretudo em pacientes com diarreia sanguinolenta e disenteria. Isso pode progredir para uma reação leucemoide com trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. Com o desenvolvimento de SHU (Capítulo 175), as manifestações bioquímicas de insuficiência renal estão presentes.

Tabela 317-1

Síndromes clínicas e complicações na shigelose

ESTÁGIO	PERÍODO DO APARECIMENTO APÓS O INÍCIO DA ENFERMIDADE	SINTOMAS E SINAIS	PATOLOGIA E PATOGÊNESE
Pródromo	Achados iniciais	Febre, calafrios, mialgias, anorexia	Nenhuma ou colite inicial
Diarreia aquosa	0-3 dias	Febre, cólicas abdominais, fezes moles	Colite com leucócitos e eritrócitos fecais
Diarreia sanguinolenta	1-3 dias	Fezes frequentes com sangue e muco, cólicas e sensibilidade abdominais, febre, anorexia	Colite com leucócitos e eritrócitos fecais
Disenteria	1-5 dias	Fezes frequentes de pequeno volume com sangue, muco e pus; cólicas abdominais severas; tenesmo	Colite mais extensa com abscessos de cripta e ulcerações de mucosa
Complicações agudas	3-7 dias	Convulsões, obnubilação, bacteriemia, obstrução colônica, perfuração de mucosa, peritonite	Colite grave, ileíte terminal
Complicações agudas adicionais em função da infecção por *Shigella dysenteriae* tipo 1	3-7 dias	Megacólon tóxico, reação leucemoide, síndrome hemolítica-urêmica	Colite grave, expressão da toxina Stx
Síndromes pós-infecciosas	1-3 semanas	Artrite reativa, com ou sem uretrite e conjuntivite	Resposta inflamatória autoimune, mais comum em indivíduos que expressam o antígeno HLA-B27

Diagnóstico

A shigelose que apresenta febre e diarreia aquosa é clinicamente indistinguível das muitas outras causas de diarreia aquosa, a menos que as fezes examinadas por microscópio demonstrem a presença de glóbulos vermelhos e brancos ou que a infecção por *Shigella* esteja confirmada microbiologicamente. A diarreia sanguinolenta ou a disenteria em pacientes de países desenvolvidos são mais comuns por *S. flexneri* ou por *E. coli* produtora da toxina Shiga, como o sorotipo O157:H7, e menos comuns por espécies de *Campylobacter jejuni*, de *Salmonella* não tifoide ou, raramente, *Yersinia enterocolitica* ou *Entamoeba histolytica*. Em pacientes que receberam recentemente antibióticos, a diarreia sanguinolenta muitas vezes é consequência do *Clostridium difficile* (Capítulo 304). Nos países em desenvolvimento, a *S. flexneri* e a *S. dysenteriae* tipo 1 são as causas mais comuns de diarreia sanguinolenta ou de disenteria. Embora métodos mais sofisticados de diagnóstico estejam disponíveis, incluindo a reação em cadeia de polimerase ou o imunoensaio ligado à enzima (ELISA) ou outros imunoensaios rápidos, o método-padrão continua sendo a cultura microbiológica. Para um gênero capaz de provocar tal enfermidade grave, as espécies de *Shigella* são notavelmente frágeis fora do intestino. A

cultura é mais frequentemente positiva quando as fezes são processadas rapidamente. Isso é mais bem-feito ao leito e as amostras de fezes são melhores do que os *swabs* retais. Usar mais de um meio de cultura seletiva (p. ex., MacConkey e xilose-lisina-deoxicolato ou ágar para *Salmonella-Shigella*) e obter culturas múltiplas pode aumentar o rendimento. Inicialmente, a triagem laboratorial é fundamentada na falha das espécies de *Shigella* em fermentar lactose. A subcultura para meios diferenciais, como o triplo açúcar-ferro, confirma a negatividade da lactose e a habilidade em fermentar a glicose de maneira anaeróbica, enquanto a falta de motilidade ou produção de H_2S distingue o isolado putativo das espécies de *Salmonella*. Então, o diagnóstico específico pode ser feito pelo uso dos métodos sorológicos-padrão para os antígenos O da *Shigella*. No caso de diarreia aquosa branda por *S. sonnei,* o paciente recupera-se muitas vezes ao mesmo tempo que os resultados laboratoriais ficam disponíveis, portanto são de pouco uso na continuação do tratamento. Os rendimentos são maximizados quando os pacientes com diarreia aquosa ou disenteria são estudados. Esses resultados são válidos para o paciente na seleção do tratamento empírico e para fins epidemiológicos, quando a sensibilidade ao antibiótico também é determinada, para rastrear o surgimento da resistência ao antibiótico.

Tratamento Rx

Em função da natureza branda da infecção por *S. sonnei* em crianças bem-nutridas, as culturas não são obtidas, o diagnóstico específico normalmente é desconhecido e nenhum tratamento é necessário. Embora possa ser sensato pela perspectiva de saúde pública de eliminar os portadores convalescentes com tratamento antibiótico para evitar a transmissão subsequente, como ocorre em creches, não é justificado pela propensão da *Shigella* em adquirir resistência antibiótica, resultando na perda de terapias valiosas para as doenças mais graves. O CDC alerta que devido ao surgimento de resistência ao medicamento, os antibióticos devem ser reservados para os casos mais graves, mesmo onde há ocorrência de surto. Algumas autoridades têm sugerido que pacientes com cultura positiva — sobretudo os manipuladores de alimentos, cuidadores de creches ou de clínicas, professores ou outros funcionários da escola, e os imunocomprometidos — devem ser mantidos em casa até que três culturas de fezes consecutivas deem resultado negativo. Contudo, essa recomendação provavelmente não será seguida na grande maioria dos casos.

No caso da diarreia sanguinolenta ou da disenteria, os antibióticos são a base do tratamento. Isso é particularmente problemático nos países em desenvolvimento, onde muitos medicamentos orais baratos, seguros e úteis, como a ampicilina e o trimetoprim-sulfametoxazol, tornam-se ineficazes por causa da resistência a eles. Atualmente, a fluoroquinolona como a ciprofloxacina ou a azitromicina são confiáveis na maioria dos casos, mas são medicamentos muito caros (sobretudo a azitromicina). A ceftriaxona parenteral é bastante útil na doença grave. No entanto, o tratamento intravenoso exige internação e monitoramento, o que aumenta seu custo tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento.

Na shigelose grave, o início imediato do antibiótico eficaz encurta a duração da enfermidade e atinge uma melhora mais rápida de sintomas como febre, cólicas e tenesmo. A evidência em Bangladesh de pacientes com infecção por *S. dysenteriae* tipo 1 também demonstra que o tratamento imediato reduz a complicação da SHU e, presumivelmente, outras complicações em função da inflamação colônica, como do megacólon, da perfuração e do prolapso retal. Nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, a SHU é quase que exclusivamente associada com a *E. coli* produtora da toxina Shiga. Os genes da toxina nessas *E. coli* estão presentes nos plasmídeos, ao contrário da localização cromossômica do gene *stx* na *S. dysenteriae* tipo 1, e são estimulados por antibióticos comumente usados. Por isso, a maioria dos peritos recomenda a contenção do antibiótico no tratamento em pacientes com essas infecções por *E. coli*.

Dada a epidemiologia conhecida da resistência antibiótica entre as espécies de *Shigella*, a terapia empírica de adultos com diarreia sanguinolenta ou disenteria pode ser iniciada com ciprofloxacina 500 mg via oral, duas vezes ao dia, de três a cinco dias. Há uma evidência crescente de que os cursos mais curtos sejam suficientes, exceto talvez para as infecções conhecidas ou suspeitas por *S. dysenteriae* tipo 1 que devem ser tratadas por cinco dias completos. Uma alternativa oral confiável é a azitromicina, com uma dose inicial de 500 mg seguida por 250 mg/dia por quatro dias adicionais. Dependendo da epidemiologia da resistência de determinadas áreas geográficas, a ampicilina (500 mg via oral, quatro vezes ao dia, por três dias) ou a trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg combinação duas vezes ao dia por três dias) ainda podem ser eficazes. As doses para crianças pequenas são: ciprofloxacina 10 mg/kg duas vezes ao dia por três dias; azitromicina 10 mg/kg no primeiro dia, seguida por 5 mg/kg por mais quatro dias; ampicilina 25 mg/kg quatro vezes ao dia por cinco dias; e um xarope pediátrico de trimetoprim-sulfametoxazol contendo 4/20 mg, respectivamente, duas vezes ao dia por cinco dias. Antibióticos β-lactâmicos mais recentes, como a amoxicilina ou as cefalosporinas orais, não são recomendados porque os estudos iniciais mostraram que eles são menos eficazes *in vivo* do que previsto nos estudos sobre a sensibilidade do medicamento *in vitro*. Isso pode ocorrer em função da absorção e das quantidades insuficientes no lúmen intestinal. A pivamdinocilina (mecillinam; comercializado como Coactin®) é eficaz, mas não é comercializada nos Estados Unidos. Os agentes antimicrobianos não absorvíveis são contraindicados porque o tratamento eficaz exige níveis terapêuticos dos medicamentos no lúmen e nos compartimentos da mucosa.

Em infecções mais graves, as complicações como hipoglicemia ou hiponatremia podem ser tratadas de forma adequada com glicose ou salina via intravenosa, porém os pacientes devem ser monitorados por uma equipe clínica treinada. A colite com megacólon tóxico e a perfuração intestinal representam problemas difíceis, especialmente em locais com poucos recursos onde essas complicações são mais possíveis de ocorrer. O tratamento conservador médico ou cirúrgico é o melhor, mesmo não sendo o ideal. A insuficiência renal em função da SHU normalmente pode ser tratada da maneira conservadora ou com a diálise peritoneal, se disponível.

Geralmente, as convulsões são autolimitadas e outras complicações neurológicas respondem ao tratamento com fluidos e eletrólitos e à correção da hipoglicemia e hiponatremia. A artrite reativa é um problema maior, já que é uma resposta autoimune que ocorre, principalmente, em indivíduos suscetíveis geneticamente positivos para o antígeno HLA-B27. Além do tratamento eficaz com antibiótico para eliminar o organismo causador, a artrite crônica pode exigir agentes anti-inflamatórios não esteroides, esteroides ou inibidores da citocina inflamatória. No hospedeiro suscetível, a artrite reativa induzida pela infecção pode resultar na doença articular destrutiva problemática que exige tratamento médico contínuo. Algumas evidências sugerem que os agentes antimotilidade são contraindicados na shigelose, sobretudo em casos de diarreia sanguinolenta ou de disenteria em crianças pequenas. Esses medicamentos podem prolongar o contato entre os organismos e a mucosa, aumentando, assim, a invasão e a patologia microbiana, incluindo o megacólon tóxico.

Em função da anorexia prolongada e das respostas catabólicas na shigelose, a atenção à nutrição é um importante componente do tratamento.

Prevenção

A higiene pessoal – em especial a lavagem das mãos após o manuseio de fraldas de crianças infectadas e antes do preparo de comida, a disposição sanitária das fezes e a proteção das fontes de alimento e água – é essencial para limitar a propagação da shigelose. Evitar a contaminação fecal das mãos nas creches é especialmente problemático porque é muito difícil impedir as crianças pequenas de explorar constantemente seu mundo com dedos e levar à boca fômites potencialmente contaminados. Nessas condições, é particularmente importante que os cuidadores adultos observem a higiene pessoal adequada. Água e sabonete são suficientes para lavar as mãos, mas os higienizadores para mãos funcionam e podem ser mais convenientes. Em lugares onde não há sabonete, mesmo o uso da água com areia ou cinza para esfoliar é útil. Quando a causa de um surto é conhecida, é recomendado, embora difícil de se garantir, que as crianças sejam mantidas longe da creche até que as fezes sejam negativas, ou que as crianças infectadas sejam separadas das suscetíveis. A higiene doméstica de um caso-índice (incluindo a lavagem de mãos e o cuidado com o manuseio de peças de vestuário sujas de terra, o cuidado de crianças com diarreia e o preparo de alimentos) é essencial para limitar a propagação dentro da residência.

As vacinas, especialmente para as espécies mais virulentas, seriam úteis. Entretanto, apesar dos esforços, uma vacina segura e eficaz ainda não foi desenvolvida nem aprovada para uso geral. Não se sabe se uma vacina para infecção por *S. sonnei* seria recomendada para crianças em um país desenvolvido, como os Estados Unidos, mesmo se for segura e eficaz, porque a enfermidade é tão branda e autolimitada e porque outras vacinas são mais importantes para administrar no contexto de uma antivacina cada vez mais pública. Essa vacina pode, entretanto, ser útil para viajantes ou para aqueles no serviço militar que estão instalados no exterior. Por outro lado, as vacinas eficazes e seguras para a *S. flexneri* ou *S. dysenteriae* tipo 1 seriam extremamente úteis nos países em

desenvolvimento, onde a shigelose representa uma parte significativa de 1,5 a 2,5 milhões de mortes por ano em função de infecções entéricas. Nosso atual conhecimento da imunidade na shigelose indica que a imunidade sorotipo-específica é mais importante. No entanto, ainda é incerto se sua melhor transmissão é feita pelo anticorpo, pelas imunoglobulinas G ou A, ou pelos mecanismos mediados pela célula. Isso limitou os esforços de desenvolvimento de vacinas, que estavam focados em atenuar as vacinas vivas via oral. Infelizmente, as vacinas mais eficazes na indução da imunidade também são as mais reatogênicas, provocando febre e, muitas vezes, diarreia nos receptores Os esforços atuais também são direcionados para a eliminação das células inteiras, dos conjugados proteicos do antígeno O e das vacinas de subunidade. A menos que os antígenos protetores sejam identificados, estratégias prováveis de vacinas serão fundamentadas em combinação de antígenos sorotipo-específicos das cepas mais comuns de *S. flexneri* e *S. dysenterieae* tipo 1. Estamos longe de ter uma vacina aprovada para shigelose.

Prognóstico

A infecção por *S. sonnei* e a maioria dos casos da infecção por *S. boydii* são moderadas e autolimitadas, sem sequelas. A infecção por *S. flexneri* ou *S. dysenteriae* responde ao tratamento adequado com antibióticos. Quando o tratamento não for eficaz, a cepa resistente ao medicamento ou outro agente etiológico deve ser suspeitado. Em alguns exemplos, a shigelose grave com pancolite foi diagnosticada erroneamente como doença intestinal inflamatória. Isso pode ser um desastre caso o paciente seja tratado com esteroides. O tratamento inicial e eficaz reduz o risco de complicações como a SHU e provavelmente o megacólon e a perfuração do intestino. Por causa da natureza autoimune da artrite reativa, o tratamento inicial pode não evitar sua ocorrência, mas pode mitigar sua gravidade. A infecção por um sorotipo de *Shigella* geralmente fornece uma imunidade durável para a reinfecção pela mesma cepa, mas deixa o indivíduo suscetível a outras cepas e sorotipos antigenicamente distintos.

Leituras sugeridas

Arvelo, W., Hinkle, C. J., Nguyen, T. A., et al. Transmission risk factors and treatment of pediatric shigellosis during a large daycare center-associated outbreak of multidrug resistant *Shigella sonnei:* implications for the management of shigellosis outbreaks among children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:976–980. *Características das shigeloses associadas às creches nos Estados Unidos e seu manejo.*

Bardhan, P., Faruque, A. S., Naheed, A., et al. Decrease in shigellosis-related deaths without *Shigella* spp- specific interventions, Asia. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16:1718–1723. *Intervenções não específicas (vacinação de sarampo, suplementação de vitamina A e melhora da nutrição) podem explicar as reduções das mortes relacionadas à shigelose.*

Prince Christopher R H, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD006784. *Antibióticos reduzem a duração da disenteria por Shigella em 70 a 80%.*

Rahman, K. M., Arifeen, S. E., Zaman, K., et al. Safety, dose, immunogenicity, and transmissibility of an oral live attenuated *Shigella flexneri* 2a vaccine candidate (SC602) among healthy adults and school children in Matlab, Bangladesh. *Vaccine*. 2011; 29:1347–1354. *Os primeiros testes de uma vacina oral.*

Soofi, S. B., Habib, M. A., von Seidlein, L., et al. A comparison of disease caused by *Shigella* and *Campylobacter* species: 24 months community based surveillance in 4 slums of Karachi Pakistan. *J Infect Public Health*. 2011; 4:12–21. *Shigelose é uma doença mais severa do que a infecção por Campylobacter, com 31% dos pacientes apresentando disenteria.*

No Brasil

No Estado de São Paulo, 2% a 5% dos surtos de doenças transmitidas por alimentos ou água notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) são por *Shigella*, envolvendo em média 300 pessoas por ano. Cerca de dois terços dos casos e a maioria das mortes ocorrem em crianças menores de 10 anos de idade.

A frequência de infecções por *Shigella* aumenta com a idade da criança. No Brasil, a prevalência desta bactéria é de 8 a 10% em menores de um ano e 15 a 18% em maiores de dois anos. Os índices de prevalência nos adultos são semelhantes aos encontrados em crianças com mais de 2 anos.

A etiologia de diarreia aguda entre pacientes com 0 até 15 anos de idade foi avaliada em Salvador, Bahia sendo a *Shigella* spp. o patógeno mais frequente (54,3% coproculturas, sendo 80,1% *S.sonnei* e 19,9% *S. flexneri*), seguido de *Salmonella* (38,4%) e *E.coli* (7,3%).

No ano de 2000 o CVE, juntamente com a Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, conduziu um estudo sobre o perfil de patógenos isolados ou identificados nos laboratórios de áreas escolhidas como sentinelas (Botucatu, Marília, distritos de São Paulo: Consolação, Jardim Paulista, Cerqueira César, Saúde e Vila Mariana). Nos três anos pesquisados (julho de 1998 a julho de 2000), dentre 808 resultados positivos de patógenos isolados, 631 casos foram positivos para bactérias (78,1%), 71 parasitas (8,8%), 106 vírus (13,1%). Entre as bactérias, as mais frequentes foram *E. coli* (68,6%), *Salmonella* (19,8%) e a *Shigella* (11,3%).

Um estudo de prevalência de sorovares e resistência de *Shigella* no país observou que a maioria das infecções são causadas por *Shigella flexneri* e *Shigella sonnei* e em menor número *Shigella boydii* e *Shigella dysenteriae*. As regiões Sudeste e Nordeste do país apresentaram maiores taxas de isolamento, seguidas da norte, Centro-Oeste e Sul.

O desenvolvimento de múltipla resistência antimicrobiana é observado no estudo com isolados de *Shigella* resistentes ao trimetoprim-sulfametoxazol (90%), tetraciclina (88%), ampicilina (56%) e cloranfenicol (35%).

Da mesma forma, outro estudo observou cepas multirresistentes de *S. flexneri* e *S. sonnei* isolados de casos de shigelose em diversas cidades da região metropolitana de Campinas/SP. As cepas de *S. flexneri* foram resistentes à ampicilina (83,3% casos), cloranfenicol (70,0%), estreptomicina (86,7%), sulfametoxazol (80,0%) e tetraciclina (80,0%), enquanto um número menor de cepas foi resistentes para cefalotina (3,3%) e sulfazotrim (10,0%). As cepas de *S. sonnei* foram principalmente resistentes a sulfametoxazol (100,0%) e tetraciclina (96,7%) e em menor extensão à ampicilina (6,7%) e estreptomicina (26,7%).

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso. 8.ed.rev Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 448p: II. (série B. Textos Básicos

de Saúde)

CVE. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Secretaria de Estado da Saúde São Paulo. Manual de Monitorização das Doenças Diarreicas Agudas. Normas e Instruções 2008 2ª. edição. Acessado em 03/10/2012; ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/doc/mdda08_manual.pdf

CVE. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Secretaria de Estado da Saúde São Paulo. Vigilância Ativa. Doenças Transmitidas por Alimentos. Normas e Instruções 2002. Acessado em 30/10/08; ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/manu_va02.pdf.

Diniz-Santos, D. R., Santana, J. S., Barretto, J. R., Andrade, M. G.M., Silva, L. R. Epidemiological and microbiological aspects of acute bacterial diarrhea in children from Salvador, Bahia, Brazil. *The Braz J Infect Dis*. 2005; 9(1):77–83.

Peirano, G., Souza, F. S.S., Rodrigues, D. P., Shigella Study Group. Frequency of serovars and antimicrobial resistance in *Shigella spp*. from Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. *Rio de Janeiro*. 2006, may; 101(3):245–250.

Penatti, M. P.A., Hollanda, L. M., Nakazato, G., Campos, T. A., Lancellotti, M., Angellini, M., Brocchi, M., Rocha, M. M.M., Dias da Silveira, W. Epidemiological characterization of resistance and PCR typing of *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* strains isolated from bacillary dysentery cases in Southeast Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(2):249–258.

Brucelose

Robert A. Salata

Definição

As bactérias do gênero *Brucella* causam doença com manifestações variáveis. A infecção é transmitida ao homem por animais, como consequência de exposição ocupacional ou ingestão de laticínios contaminados. Apesar dos esforços para que medidas de controle efetivas sejam implementadas, a brucelose ainda constitui um problema de saúde pública e econômico em muitos países.

O Patógeno

As brucelas são pequenos cocobacilos Gram-negativos, aeróbios, imóveis, não encapsulados, não esporulados e de crescimento lento. *Brucella abortus, Brucella suis, Brucella melitensis* e *Brucella canis* infectam o homem e são tipados segundo critérios bioquímicos, metabólicos e imunológicos. A análise por hibridização de DNA demonstra um alto grau de homologia entre as cepas.

Epidemiologia

Etiologia

Há diferenças na virulência entre as quatro principais espécies. A *B. abortus,* com uma reserva no gado, normalmente é associada à doença esporádica de branda a moderada. As complicações supurativas ou incapacitantes são raras. A infecção por *B. suis*, que resulta do contato suíno, é muitas vezes associada a lesões destrutivas e supurativas, podendo ter uma duração prolongada. A *B. melitensis,* com uma reserva nas ovelhas, cabras e camelos, pode provocar doença grave e aguda e complicações incapacitantes. A *B. canis,* difundida em humanos a partir de cães infectados, provoca doença com um início insidioso, recidiva frequente e um curso crônico que é indistinguível do curso da infecção relacionada com a *B. abortus.* Estudos indicam que há duas novas espécies, *Brucella pinnipediae e Brucella cetaceae,* relacionadas com as focas e com os cetáceos, respectivamente. Foram relatados dois casos de infecção humana por *Brucella* associados a essas espécies de animais marinhos. A *Brucella microti,* com patogenicidade alta, foi isolada recentemente do rato do campo comum, da raposa-vermelha e do solo. Nenhum exemplo de infecção humana foi reportado. As brucelas são agentes potenciais para o

bioterrorismo.

Incidência e Prevalência

Mais de 500.000 casos de brucelose são relatados anualmente à Organização Mundial da Saúde de 100 países. A infecção por *B. melitensis* representa a maioria dos casos, distribuídos principalmente na região do Mediterrâneo (especialmente na Espanha e na Grécia), na América Latina, no Golfo Arábico e no subcontinente indiano. A infecção por *B. abortus* ocorre no mundo todo, porém foi erradicada com sucesso em diversos países europeus, no Japão e em Israel. A *B. suis* ocorre principalmente no centro-oeste dos Estados Unidos, América do Sul e sudeste da Ásia, ao passo que a infecção por *B. canis* é mais comum na América do Norte, América do Sul, Japão e Europa central. A identificação das espécies de *Brucella* isoladas no homem pode auxiliar na descoberta da fonte mais provável de infecção.

Em animais, a brucelose é uma infecção crônica que persiste por toda a vida. Em associação a programas de controle efetivos em animais, a incidência da brucelose humana diminuiu acentuadamente nos Estados Unidos, de mais de 6.000 casos em 1947 para menos de 200 casos por ano em 1980. Os estados norte-americanos com o maior número de casos são Texas, Califórnia, Virgínia e Flórida. Na América do Norte, a brucelose ocorre principalmente na primavera e no verão, sendo mais comum em homens, geralmente relacionada com a exposição ocupacional.

A infecção por *Brucella* nos Estados Unidos apresenta-se com mais frequência após contato direto com animais ou suas secreções em grupos de alto risco, como funcionários de matadouros, fazendas e fábricas de laticínios, veterinários, viajantes a regiões endêmicas e funcionários de laboratório que manuseiam os micro-organismos. Mais da metade dos casos descritos ocorre na indústria de processamento de carne, particularmente nas áreas de abate, onde a infecção dissemina-se através de pele não íntegra ou pela conjuntiva, possivelmente por aerossolização, e raramente por ingestão de tecido infectado. Muitos casos de infecção por *B. abortus* em veterinários resultaram acidentalmente da exposição à vacina com cepa 19 usada para imunizar o gado. No sudeste dos Estados Unidos, 20% dos suínos selvagens são positivos para *B. suis* e as infecções humanas em caçadores foram relatadas. A infecção por *B. melitensis*, transmitida por meio da ingestão de queijo feito com leite de cabra, tem sido vista em pessoas que viajam para os Estados Unidos e em imigrantes do México. A brucelose contraída no exterior pode manifestar-se clinicamente somente após o retorno do viajante aos Estados Unidos. Embora pessoas com infecção pelo HIV tenham maior risco de doenças causadas por patógenos intracelulares, as manifestações clínicas da brucelose nesses poucos casos relatados são semelhantes às de indivíduos normais. Há relatórios crescentes sobre brucelose transmitida sexualmente.

A brucelose na gravidez foi associada a abortos espontâneos, possíveis anormalidades congênitas e infecções neonatais. A brucelose em crianças corresponde a apenas de 3% a 10% dos casos relatados em todo o mundo, sendo mais comum em áreas endêmicas (onde pode constituir de 20% a 25% dos casos), manifestando-se frequentemente como doença leve e autolimitada. Em geral, a infecção acomete as crianças em ambientes

escolares e familiares.

Fisiopatologia

Patogênese

Após penetrar nas células epiteliais da pele, conjuntiva, faringe ou pulmões do homem, a *Brucella* inicialmente induz uma resposta polimorfonuclear neutrofílica exuberante na submucosa. Após a ingestão dos micro-organismos por neutrófilos e macrófagos teciduais, ocorre a disseminação para os linfonodos regionais. Se a bactéria consegue superar os mecanismos de defesa presentes nos linfonodos, ela ganha a corrente sanguínea, ocasionando bacteriemia. Em geral, o período de incubação entre a infecção e a bacteriemia varia de uma semana e meia a três semanas. A bacteriemia é acompanhada por fagocitose de organismos livres da *Brucella* por neutrófilos, e as bactérias localizam-se, sobretudo, no baço, fígado e na medula óssea, com a formação de granulomas.

Se o inóculo é considerável e o paciente não for tratado, podem se formar grandes granulomas que, ocasionalmente, supuram, constituindo uma fonte persistente de bacteriemia, com potencial disseminação sistêmica. O fator de virulência primário da *Brucella* parece ser um lipopolissacarídeo da parede celular.

Cepas de *Brucella*, virulentas ou atenuadas, são imediatamente fagocitadas por neutrófilos após opsonização com soro humano normal. Toda a bactéria ou alguns extratos de espécies de *Brucella* podem inibir a atividade oxidativa dos neutrófilos e a degranulação. A destruição intracelular de bactérias fagocitadas foi demonstrada com a *B. abortus*, mas não com a *B. melitensis*. Isso pode explicar diferenças na patogenicidade entre essas espécies. O maior antígeno de parede celular e fator de virulência da *Brucella* é o lipopolissacarídeo liso, contendo antígenos A e M, que também dominam a produção de anticorpos.

Imunidade

Fatores humorais podem ser importantes na defesa do hospedeiro contra a *Brucella*. Mesmo na ausência de anticorpos aglutinantes específicos, o soro humano normal é bactericida para os organismos da *Brucella*; a *B. abortus* é mais suscetível à lise sérica do que a *B. melitensis*. A localização no interior dos macrófagos provavelmente provê a bactéria de mecanismos de escape dos efeitos letais do soro. Anticorpos séricos aglutinantes específicos possuem atividade opsonizante, mas eles e o desenvolvimento de imunidade não se correlacionam.

Foi demonstrado que a fagocitose mononuclear e a imunidade celular desempenham um papel na brucelose. A proteção contra a *Brucella* em animais está associada a infecções precedentes por *Listeria monocytogenes* ou por *Mycobacterium tuberculosis*, sendo ambos estimuladores de mecanismos de imunidade celular. O teste cutâneo com proteínas da *Brucella* evidencia uma resposta tardia da hipersensibilidade em indivíduos infectados. Os macrófagos, ativados com citocinas do tipo T *helper* 1 (T_H1) (p. ex.,

interferon-γ, necrose tumoral fator-α, interleucina-1, interleucina-12), eliminam a *Brucella*. Estudos recentes mostraram que, apesar dos altos níveis da produção de citocinas T_H1, incluindo interferon-γ, a atividade fagocítica efetora deficiente persiste.

Manifestações clínicas

Clinicamente, a brucelose no homem pode ser convenientemente, mas arbitrariamente, dividida em doença subclínica, doença aguda/subaguda, doença localizada e complicações, doença recidivante e doença crônica (Tabela 318-1).

Tabela 318-1

Classificação clínica da brucelose humana

CLASSIFICAÇÃO	DURAÇÃO DOS SINTOMAS ANTES DO DIAGNÓSTICO	PRINCIPAIS SINTOMAS E SINAIS	DIAGNÓSTICO	COMENTÁRIOS
Subclínica	—	Assintomática	Sorologia positiva (título baixo), culturas negativas	Ocorre em trabalhadores de abatedouros, fazendeiros e veterinários
Aguda e subaguda	Até 2-3 meses e 3 meses-1 ano	Mal-estar, calafrios, suores, fadiga, dor de cabeça, anorexia, artralgias, febre, esplenomegalia, linfadenopatia, hepatomegalia	Sorologia positiva, culturas positivas do sangue ou da medula óssea	A apresentação pode ser branda, autolimitada *(B. abortus)* ou fulminante com diversas complicações *(B. melitensis)*
Localizada	Ocorre com doença aguda ou crônica não tratada	Relacionada com os órgãos envolvidos	Sorologia positiva, culturas positivas em determinados tecidos	Osso ou articulação, genitourinária, envolvimento hepatoesplênico mais comum
Recidiva	De 2-3 meses após o episódio inicial	A mesma que a doença aguda, mas pode ter febre mais alta e mais fadiga, fraqueza, calafrios e suores	Sorologia positiva, culturas positivas	Pode ser extremamente difícil de distinguir a recidiva da reinfecção
Crônica	>1 ano	Apresentação não específica, porém os sintomas neuropsiquiátricos e a febre de baixo grau são mais comuns	Título baixo ou sorologia negativa, culturas negativas	Classificação mais controversa; a doença localizada pode estar associada

Doença Subclínica

Detectada apenas por meio de sorologia, a brucelose humana assintomática ou não identificada clinicamente geralmente acomete grupos de risco, incluindo trabalhadores de abatedouros, fazendeiros e veterinários. Mais de 50% dos trabalhadores de abatedouros e de 33% dos veterinários têm títulos elevados de anticorpos anti-*Brucella*,

mas não apresentam histórico de infecção clínica. Crianças em áreas endêmicas também apresentam, com frequência, a doença subclínica.

Doença Aguda e Subaguda

Depois de um período de incubação de várias semanas ou meses, a brucelose aguda pode ocorrer como uma doença branda, transitória (*B. abortus* ou *B. canis*), ou manifestar-se como uma doença explosiva e tóxica, com potencial para múltiplas complicações (*B. melitensis*). Aproximadamente 50% dos pacientes têm um início abrupto do quadro ao longo de dias, enquanto o restante apresenta uma evolução mais insidiosa ao longo de semanas. Os sintomas da brucelose são variáveis e inespecíficos. Mais de 90% dos pacientes sentem indisposição, calafrios, sudorese, fadiga e fraqueza. Mais de 50% dos pacientes queixam-se de mialgias, anorexia e perda de peso. Um número menor de pacientes apresenta artralgias, tosse, dor nos testículos, disúria, dor ocular ou visão turva. Do mesmo modo, o exame físico é pobre. Febre, normalmente mais alta do que 39,4 °C (103 °F), ocorre em 95% dos casos. Um padrão de febre ondulante ou intermitente é incomum. Um déficit de pulso-temperatura (*i. e.*, bradicardia relativa) pode ocorrer. A esplenomegalia está presente em 10% a 15%, e a linfadenopatia, em até 14% (as localizações axilar, cervical e supraclavicular são mais frequentes, relacionadas com a infecção via lesões nas mãos ou pela orofaringe); a hepatomegalia é menos frequente. Outras descobertas laboratoriais mostram que a doença aguda ou subaguda pode envolver anemia, linfopenia ou neutropenia (especialmente com bacteriemia), linfocitose, trombocitopenia ou, raramente, pancitopenia. A maior parte das pessoas infectadas recupera-se completamente, sem sequelas, se o diagnóstico for estabelecido adequadamente e a terapia iniciada precocemente.

Doença Localizada e Complicações

As bactérias *Brucella* podem localizar-se em quase todos os órgãos, mas normalmente são encontradas nos ossos, articulações, sistema nervoso central, coração, pulmão, baço, testículos, fígado, vesícula biliar, rim, próstata e pele. A doença localizada pode ocorrer simultaneamente em múltiplos sítios. A complicação localizada aparece, quase sempre, em associação a uma evolução mais crônica da doença, embora complicações possam acontecer com a doença aguda resultante da *B. melitensis* ou da *B. suis*. Nos Estados Unidos, a doença localizada frequentemente está relacionada com a *B. suis*. As complicações osteoarticulares são mais frequentes e são relatadas de 10% a 80% das séries. O local mais comum é a sacroileíte, em pessoas mais jovens, e a espondilite, em pessoas mais velhas. A osteomielite vertebral (mais frequentemente na área lombar) também é bem reconhecida e pode ser associada aos abscessos paravertebral, epidural e de psoas.

Doença Recidivante

Até 10% dos pacientes com brucelose apresentam recidiva da doença após o término do tratamento antimicrobiano. A recidiva normalmente ocorre de três a seis meses após o

término do tratamento, contudo pode manifestar-se até dois anos após o tratamento. As recidivas são, com frequência, associadas à resistência antimicrobiana, bem como à localização intracelular dos organismos, que protege a bactéria de certos antibióticos e dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Em grupos de alto risco com exposição continuada, é difícil distinguir a recidiva de reinfecção. Estudos recentes mostram que as recidivas estão associadas à terapia antimicrobiana incorreta ou insuficiente, a hemoculturas positivas no início do quadro e a um início agudo da doença.

Doença Crônica

A doença que persiste por mais de um ano tem sido chamada de *brucelose crônica*. A maioria dos pacientes diagnosticados com brucelose crônica apresenta uma doença persistente provocada por tratamento inadequado no primeiro episódio, ou possui doença focal em osso, no fígado ou baço. Aproximadamente 20% dos pacientes em que a brucelose crônica é diagnosticada queixam-se de cansaço persistente, mal-estar e depressão; em muitos aspectos, essas condições lembram a síndrome da fadiga crônica. Muitas vezes, esses sintomas não se encontram associados a evidências clínicas, microbiológicas ou sorológicas da infecção ativa, podendo representar a prévia existência de psiconeurose.

Diagnóstico

Cultura

Diversas outras doenças comuns imitam a apresentação clínica da brucelose e um histórico completo é necessário, incluindo ocupação, viagem para áreas endêmicas, “hobbies” e ingestão de alimentos e bebidas de alto risco. A maneira mais segura para se estabelecer o diagnóstico da brucelose é por meio de culturas positivas a partir de fluidos ou tecidos do corpo normalmente estéreis. As taxas de culturas positivas vão de 15% a 90%, dependendo dos métodos empregados e do tipo da amostra. Como a cultura da *Brucella* é potencialmente arriscada para os técnicos do laboratório, muitos casos são diagnosticados por sorologia.

Na brucelose aguda, obtêm-se hemoculturas positivas em 10% a 30% dos casos (com *B. melitensis* pode atingir até 85% de positividade). A positividade das hemoculturas decresce à medida que a doença se prolonga. Com a infecção por *B. melitensis*, as mieloculturas têm maiores índices de positividade do que as hemoculturas. Estas, quando processadas em sistemas de isolamento ou de detecção radiométrica podem positivar-se em menos de dez dias. Com relação à brucelose localizada (p. ex., nos nódulos linfáticos, baço, fígado ou sistema esquelético), culturas de tecido ou material purulento normalmente apresentam organismos de *Brucella*. A cultura do líquido cefalorraquidiano é positiva em 45% dos pacientes com meningite. O anticorpo contra a *Brucella* deve ser identificado no líquido cefalorraquidiano por ensaio imunoenzimático (ELISA).

Teste de Aglutinação em Tubo

Na ausência da confirmação microbiológica, um diagnóstico presumível pode ser feito pelo histórico e sorologia. O teste mais usado é o do teste de aglutinação em tubo (STA), que mede os anticorpos ao antígeno da *B. abortus*. Um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos atingindo valores iguais ou maiores que 1:160 é considerado significativo. Um caso provável é aquele em que a titulação de aglutinação é positiva (1:160) em espécime único ou em série com sintomas correspondentes aos da brucelose. Com cerca de três semanas de doença, mais de 97% dos pacientes apresentam evidência sorológica da infecção. Isso detecta os anticorpos para *B. abortus*, *B. suis* e *B. melitensis*, mas não para *B. canis*. A confirmação sorológica da infecção por *B. canis* exige o antígeno de *B. canis* ou *Brucella ovis*. Apesar do tratamento antibiótico adequado, os títulos de STA podem persistir até dois anos, entre 5% e 7% dos casos. Como estes títulos podem permanecer elevados, o título de STA não é útil para diferenciar a recidiva de outras doenças febris em pacientes com infecção prévia por *Brucella*. Indivíduos com infecção subclínica podem demonstrar títulos de STA significativos. Na brucelose crônica localizada, os títulos de STA podem estar ausentes ou apresentar-se em nível baixo em função do fenômeno de prozona. Esse efeito prozona parece estar relacionado com a presença das imunoglobulinas G ou A bloqueando os anticorpos. Ele pode ser eliminado se as diluições forem feitas em pelo menos 1:1.280. Os títulos de STA falso-positivos relacionados com a transreatividade imunológica têm sido associados ao teste de pele para *Brucella*, a vacinação contra cólera, ou a infecção com *Vibrio cholerae, Francisella tularensis* ou *Yersinia enterocolitica*.

Outros Testes

Alguns dos exames sorológicos mais novos, como o ELISA, são mais sensíveis do que o STA e vêm sendo bem mais usados. Estudos preliminares para o diagnóstico da brucelose utilizando a reação em cadeia da polimerase com *primers* randomizados ou selecionados têm se mostrado muito promissores, mas, além da necessidade de se realizar novos estudos, o acesso a essas tecnologias diagnósticas ainda é limitado.

Tratamento

O tratamento eficaz da infecção por *Brucella* requer antibióticos com capacidade de penetração intracelular, disponíveis para tratamentos prolongados para prevenir recidivas, e que sejam bactericidas, de forma que haja o tratamento da infecção no sistema nervoso central e da endocardite. O melhor esquema antibiótico ainda é controverso, mas a combinação de doxiciclina oral por 45 dias mais gentamicina intramuscular por sete dias é tão efetiva quanto o tratamento convencional com doxiciclina por 45 dias mais estreptomicina por 14 dias.[1] A Organização Mundial da Saúde recomenda doxiciclina mais rifampina via oral por seis semanas. Esse regime é menos eficaz para casos de espondilite. A monoterapia com fluoroquinolonas tem sido decepcionante e, caso esses agentes sejam usados, eles devem sempre ser combinados

com outro agente ativo. Novos estudos *in vitro* demonstraram atividade e sinergia significativas da tigeciclina com gentamicina e rifampina. Essas observações devem ser apoiadas por testes clínicos. As recomendações são dadas na Tabela 318-2.

Tabela 318-2

Tratamento para brucelose

	TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Agudo, sem envolvimento de endocardite ou do sistema nervoso central	Doxiciclina (200 mg/dia) mais rifampina (600-900 mg/dia) por 6 semanas	Tratamento de escolha da Organização Mundial de Saúde; bastante usado; baixa taxa de recidiva; a administração intramuscular de estreptomicina pode ser difícil
	ou	
	Tetraciclina (2 g/dia) por 6 semanas mais estreptomicina (1 g/dia) ou gentamicina por 1 semana Agentes alternativos: cloranfenicol, fluoroquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol, imipenem	A terapia de combinação ainda é preferível; fluoroquinolonas mais rifampina é uma alternativa
Em crianças	Trimetoprima-sulfametoxazol mais rifampicina	
Infecção do sistema nervoso central	Doxiciclina mais rifampicina e trimetoprima-sulfametoxazol	A cefalosporina de terceira geração pode ser substituída se houver suscetibilidade *in vitro*
Localizada	Abscessos drenados cirurgicamente mais terapia antimicrobiana por ≥6 semanas	
Endocardite por *Brucella*	Medicamentos bactericidas; a substituição da válvula inicial pode ser necessária	Possível destruição da válvula aórtica e/ou dos êmbolos arteriais principais

Prevenção

O controle da brucelose no homem está diretamente relacionado com programas de prevenção nos animais domésticos e com a restrição ao consumo de leite não pasteurizado e de seus derivados. Em abatedouros, é importante proteger cuidadosamente todas as lesões cutâneas, utilizar óculos e roupas protetoras, não ingerir carne crua e indicar indivíduos previamente infectados (imunes) para as áreas de alto risco. O trabalho para encontrar uma vacina eficaz para humanos está em andamento. Há controvérsia a respeito da eficácia da profilaxia antimicrobiana pós-exposição.

Prognóstico

A brucelose apropriadamente tratada dentro do primeiro mês a partir do início dos sintomas é curável. A brucelose aguda, muitas vezes, produz fraqueza e fadiga intensas, geralmente impossibilitando os pacientes de trabalhar por até dois meses. Na maioria dos indivíduos, a imunidade à reinfecção ocorre após a infecção inicial por *Brucella*. Os

casos de brucelose crônica ou de doença localizada e complicações são raros quando a terapia antimicrobiana é instituída precocemente. Dos pacientes que morrem por brucelose, 84% têm endocardite envolvendo uma valva aórtica previamente anormal, muitas vezes associada à insuficiência cardíaca congestiva grave.

Grau A

1. Roushan, M. R., Amiri, M. J., Janmohammadi, N., et al. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65:1028–1035.

Leituras sugeridas

Buzgan, T., Karahocagil, M. K., Irmak, H., et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010; 14:e469–e478. *Aproximadamente 50% dos pacientes trabalhavam em criadouros, e o principal fator de risco dos demais foi o consumo de leite e derivados não pasteurizados; STA foi positivo em 99% dos casos.*

Eales, K. M., Norton, R. E., Ketheesan, N. Brucellosis in northern Australia. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83:876–887. *Febre (94%), fadiga (78%) e artralgia (78%) foram os principais sintomas, com mediana de duas semanas até a realização do diagnóstico.*

Seleem, M. N., Boyle, S. M., Sriranganathan, N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol*. 2010; 140:392–398. *Revisão da epidemiologia de mais de 500.000 casos humanos relatados anualmente.*

No Brasil

O primeiro caso humano de brucelose foi detectado no Brasil em 1913 por Gonçalves Carneiro. A brucelose bovina por *Brucella abortus* é a mais prevalente no Brasil, seguida pela infecção por *Brucella suis* em porcos. A *B. melitensis* e a *B. neotomae* nunca foram isoladas no país. A maior parte dos casos decorre de infecções no ambiente de trabalho, principalmente em trabalhadores de abatedouros e de locais de processamento de carne. Um estudo com doadores de sangue encontrou soropositividade de 0,28% em 9.360 indivíduos em Minas Gerais.

Um estudo mais recente analisou soros de 180 indivíduos selecionados randomicamente de pessoas sãs em 2003-2004, e foram encontrados 13% de positividade de sorologia para *B. abortus* e *B. canis*. Em 2000, o Ministério da Agricultura definiu algumas estratégias para o controle da brucelose no Brasil, através do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose Animal. A proposta inclui vacinação compulsória de gado, acreditação voluntária de rebanhos livres, monitoração periódica voluntária de rebanhos de vacas, testes regulatórios em casos de transferência interestadual e em exibições, abate compulsório de animais contaminados e padronização de testagem por meio de cursos de curta duração para veterinários acreditados.

Bibliografia

Angel, M. O., Ristow, P., Ko, A. I., Di-Lorenzo, C. Serological trail of Brucella infection in an urban slum population in Brazil. *J Infect Dev Ctries*. 2012 Sep 17; 6(9):675–679.

Godoy, A. M., Barg, L., Tavares, J. Pesquisa de aglutininas anti-Brucella abortus em soros de doadores de sangue em Minas. *Arq. Esc. Vet. Univ. Fed. Minas Gerais*. 1977; 29:165–169.

Poester, F. P., Gonçalves, V. S.P., Lage, A. P., Brucellosis in Brazil. *Vet Microb* 2002; 90:55–62 http://www.agricultura.gov.br/animal/registros-e-autorizacoes/certificacoes. Acessado em 31/01/2013

Tularemia e outras infecções por *Francisella*

William Schaffner

Definição

A tularemia é uma zoonose causada por um pequeno bacilo aeróbio Gram-negativo pleomórfico, a *Francisella tularensis*. Muitas espécies animais podem ser portadoras dessa bactéria, principalmente coelhos, esquilos e arganazes. Os seres humanos adquirem a infecção de diversas formas: contato direto com tecidos animais infectados, ingestão de água ou carne contaminada, picada de vetores (mosca do cervo ou carrapato infectado) ou inalação de aerossol contendo a bactéria. Embora a *F. tularensis* seja altamente infecciosa e constitua um risco ocupacional para funcionários de laboratórios que manipulam placas de culturas do micro-organismo, paradoxalmente não há descrição de transmissão por contato interpessoal. Edward Francis demonstrou que as moscas eram capazes de transmitir a infecção de animais para o homem, tendo descrito detalhadamente as manifestações clínicas da doença. Coloquialmente, a doença é frequentemente referida como *febre dos coelhos* ou *febre da mosca do cervo.*

O Patógeno

O micro-organismo apresenta duas subespécies principais (biovares). A *F. tularensis* biovar *tularensis* (tipo A) é mais virulenta em animais e seres humanos, tem reações bioquímicas distintas (produz ácido a partir de glicerol e tem atividade de citrulina ureidase) e é o biovar comum na América do Norte. Por outro lado, *F. tularensis* biovar *holarctica* (tipo B) é menos virulenta e ocorre comumente na Europa e na Ásia. O tipo B é mais frequentemente isolado em espécies de roedores — incluindo o rato almiscarado *(Ondatra zibethicus)*, os camundongos *(Mus musculus)*, os castores *(Castor canadensis)*, os ratos silvestres (*Microtus* sp.) e os ratos d'água *(Arvicola terrestris)* — e foi associado a um surto de infecção em marmotas selvagens. Os fatores de virulência específicos da *F. tularensis* ainda não foram identificados.

Epidemiologia

Casos de tularemia foram descritos nos Estados Unidos, Canadá, México, Japão e na Europa, particularmente na Escandinávia, mas não no Reino Unido nem nos países do Hemisfério Sul. Nos Estados Unidos, a casuística diminuiu durante a segunda metade do século 20, reduzindo de 2.291 casos, em 1939, para 125 anuais, atualmente. A tularemia está presente em todos os estados continentais dos Estados Unidos, porém, quatro

desses são responsáveis por 56% dos casos notificados: Arkansas, Missouri, Oklahoma e Dakota do Sul. A ilha de Martha Vineyard, na costa de Massachusetts, também é um foco da doença.

Nos Estados Unidos, a tularemia geralmente é adquirida por meio de picadas de carrapatos ou do contato com animais infectados, especialmente coelhos. Os casos associados a carrapatos são responsáveis pela maior parte dos casos e ocorrem preferencialmente durante o verão. Os vetores mais comuns nos Estados Unidos são os carrapatos de madeira *(Dermacentor andersoni)*, dos cães *(D. variabilis)* e estrela *(Amblyomma americanum)*. Um pico menor de incidência ocorre no outono, relacionado com a caça aos coelhos, ocasião em que caçadores tiram a pele e as vísceras dos animais. Material educativo de saúde pública dirigido a caçadores, com orientação para evitar o manuseio da caça, contribuiu para a redução da tularemia entre eles. No norte da Europa, mosquitos são os principais vetores. Eventualmente, algumas pessoas adquirem infecção ao serem mordidas por um animal infectado ou, mais provavelmente, por mordida de um animal cuja boca estava contaminada por ter recentemente comido outro animal infectado. Esta última forma de transmissão explica a maior parte dos casos de tularemia adquirida por mordida de gatos.

A doença acomete mais homens do que mulheres em todas as faixas etárias, provavelmente em consequência da maior exposição dos homens à vida ao ar livre e às atividades que envolvem animais, e ao menor uso de medidas contra picadas de carrapato. Todas as faixas etárias são acometidas, com picos de incidência entre crianças de 5 a 14 anos e adultos com idade mais avançada. Nos Estados Unidos, a maior incidência anual ocorre entre índios americanos e nativos do Alasca (0,5 por 100.000); brancos apresentam um risco menor (0,04 por 100.000), mas os grupos de menor risco são negros afro-americanos, asiáticos e originários das ilhas do Pacífico (≤ 0,01 por 100.000).

Embora a tularemia seja uma infecção esporádica, surtos da doença têm sido relacionados com a exposição ocupacional em laboratórios, lençóis freáticos contaminados, manuseio de rato almiscarado, corte de grama e poda de arbustos. Com relação a essa última forma de transmissão, a tularemia pneumônica primária ocorreu aparentemente quando os indivíduos afetados provocaram a formação de aerossol no ambiente após corte de grama ou plantas contaminadas com a urina ou as fezes de roedores infectados pela *F. tularensis*. O micro-organismo pode sobreviver na água, lama e palha por semanas, até meses.

Recentemente, houve aumento do interesse pela tularemia por causa de seu potencial uso como agente de bioterrorismo. Sua alta infectividade (10 bactérias podem induzir doença pneumônica), a facilidade de disseminação e a dificuldade em se estabelecer um diagnóstico precoce são características que fazem jus à sua inclusão entre agentes de potencial ameaça biológica. Portanto, a tularemia é uma doença de notificação compulsória. Apresentações incomuns da doença, tanto de fonte convencional quanto por bioterrorismo, deverão ser investigadas.

Fisiopatologia

A *F. tularensis* pode infectar o homem através de diferentes portas de entrada, como pele,

mucosas e tratos gastrointestinal e respiratório. É um agente intracelular, podendo multiplicar-se no interior dos macrófagos ou de outras células. Após a inoculação em pele ou subcutânea, ocorre proliferação bacteriana local e desencadeia-se reação supurativa necrótica caracterizada inicialmente por infiltrado polimorfonuclear, com posterior influxo de macrófagos e linfócitos. Essas lesões supurativas evoluem para a formação de granulomas. Pode haver bacteriemia no início ou no fim desse processo. A infecção pode se disseminar para linfonodos, fígado, baço, pulmões e pleura. A *F. tularensis* pode permanecer viável nos tecidos do hospedeiro por longos períodos, o que contribui para a tendência à recidiva após o tratamento.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da tularemia forma separadas em seis categorias: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, tifoide, orofaríngea e pneumônica. Embora essa classificação tenha suas raízes históricas, ela não deve ser usada tão rigorosamente, pois muitos pacientes apresentam manifestações de formas diferentes. A evolução da doença é definida de acordo com a porta de entrada, o grau de envolvimento sistêmico, o tamanho do inóculo e a virulência da cepa infectante de *F. tularensis.*

As manifestações sistêmicas da tularemia são semelhantes independentemente da porta de entrada. O período de incubação característico varia de 3 a 5 dias (intervalo de 1 a 21 dias). A doença começa subitamente com febre (≥101° F[38,3 °C]), calafrios, mal-estar e dor de cabeça. Podem ocorrer, também, vômitos, mialgia, dor de garganta e dor abdominal. Quase metade dos pacientes apresenta frequência cardíaca mais baixa do que seria de se esperar para a temperatura apresentada (dissociação pulso-temperatura). A febre pode ceder após 1 a 3 dias, para retornar e manter-se contínua, juntamente com outros sintomas, por 2 a 3 semanas. Sem tratamento, perda ponderal, fadiga e linfadenopatia podem persistir por várias semanas.

Doença Ulceroglandular

A doença ulceroglandular é a forma de infecção mais fácil de ser reconhecida. Além da febre e de outros sintomas constitucionais, o paciente apresenta linfonodos de drenagem do sítio de inoculação infartados e dolorosos à palpação. Os linfonodos mais comuns são axilares ou inguinais, e uma lesão no local surge simultaneamente ou de 1 a 2 dias antes ou depois da linfadenopatia. As lesões de inoculação apresentam-se inicialmente como pequenas pápulas eritematosas, sensíveis ou dolorosas à palpação, que evoluem para pústulas, sofrendo, então, necrose, dando origem à úlcera de bordas nítidas e, eventualmente, elevadas, com base plana, que se torna enegrecida. Se não tratadas, as úlceras cicatrizam-se espontaneamente em algumas semanas, formando uma cicatriz. Nas infecções adquiridas por picada de carrapatos, observam-se lesões no tronco, junto à cintura e no períneo, além da adenopatia satélite. Crianças tipicamente apresentam adenopatia occipital e cervical devido a picadas de carrapatos no pescoço e no couro cabeludo. A exposição a animais está frequentemente associada a lesões em mãos e antebraços. As lesões podem ser múltiplas. Como as bactérias desencadeiam uma resposta granulomatosa localizada, linfangite clinicamente manifesta não ocorre na

tularemia não complicada, mas alguns pacientes podem apresentar cadeia de linfonodos aumentados semelhante ao encontrado na "esporotricose".

Os pacientes com doença aparentemente "localizada" possuem sinais e sintomas sugerindo que, na realidade, eles tenham uma infecção mais disseminada. Podem ser encontrados dor de garganta com ou sem hiperemia de faringe, bem como achados radiográficos de tórax de infiltrados esparsos em lobos inferiores, derrame pleural e adenopatia hilar.

Doença Glandular e Tifoide

A doença glandular é essencialmente a mesma síndrome clínica, como a ulceroglandular, porém, sem a lesão no local. Portanto, os pacientes apresentam febre, sintomas constitucionais e linfadenopatia. A lesão de porta de entrada pode estar localizada em uma parte do corpo onde não seja visualizada, ou ser pequena e já ter se resolvido quando o paciente procura o atendimento médico. A doença glandular representa apenas entre 3% e 20% dos casos. A doença tifoidal não inclui linfadenopatia e caracteriza-se essencialmente como febre de origem indeterminada. Essa forma é muito difícil de ser diagnosticada, a menos que o médico pense em tularemia e pergunte sobre exposição a carrapatos ou outros animais. Eventualmente, o diagnóstico é fortuito, pelo isolamento do agente em hemocultura.

Doença Oculoglandular

A doença oculoglandular é rara (< 5% dos casos) e ocorre quando a bolsa conjuntival serve de porta de entrada para aerossol, respingos ou dedos contaminados. Em geral, é unilateral e pode manifestar-se de forma grave, com edema e eritema palpebrais, quemose e conjuntivite dolorosa. A conjuntiva palpebral geralmente apresenta pequenos nódulos amarelos e úlceras, diferentemente das lesões cutâneas da doença ulceroglandular. Os linfonodos regionais acometidos são os da cabeça e do pescoço.

Doença Orofaríngea

A forma orofaríngea também é incomum nos Estados Unidos e ocorre quando a porta de entrada é a mucosa da boca e da faringe. As fontes de infecção são água e comida contaminadas (carne de caça malcozida). Observam-se faringite e tonsilite exsudativas dolorosas, úlceras faríngeas e aumento dos linfonodos cervicais e retrofaríngeos.

Doença Pneumônica

Embora a pneumonia possa ser um aspecto de outras síndrome tularêmicas, a *tularemia pneumônica* refere-se a uma enfermidade que se manifesta como uma pneumonia distinta. Ela representa cerca de 10% dos casos relatados e ocorre a partir da exposição a partir da inalação. Essa é a forma da doença que resultaria do bioterrorismo. Além da febre e do mal-estar, os pacientes podem apresentar tosse seca, desconforto retroesternal, dor pleurítica, dispneia e dor de garganta. Esses sintomas respiratórios podem não ser muito proeminentes com relação às manifestações sistêmicas. Hemoptise

é incomum. O exame clínico reflete a extensão e a distribuição do processo pneumônico, podendo variar desde normal até franca consolidação com derrame pleural. Os achados radiográficos variam de infiltrados peribrônquicos discretos no início da doença a broncopneumonia com derrame pleural. Adenopatia hilar está presente em mais de um terço dos casos. O exame de escarro não é útil para diagnóstico. O derrame pleural geralmente contém mais de 1.000 linfócitos/mm^3. As colorações de Gram são negativas, e as biópsias da pleura podem, eventualmente, mostrar granulomas, confundindo-se com a tuberculose. Na ausência de uma história sugestiva de exposição a carrapatos ou outros animais, os pacientes com tularemia pneumônica podem ser considerados como tendo uma pneumonia comunitária com má resposta ao tratamento. As fluoroquinolonas têm sido comumente usadas no tratamento empírico nessas circunstâncias, tratando alguns pacientes com tularemia pneumônica não diagnosticada.

Diagnóstico

O diagnóstico da tularemia geralmente é realizado por meio de sorologias utilizando técnicas de aglutinação ou microaglutinação. As concentrações de anticorpos somente atingem limiar diagnóstico a partir do 11° dia de doença. Um título isolado de 1:160 na fase aguda da doença é considerado diagnóstico presuntivo; a confirmação diagnóstica exige um aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpo entre a fase aguda e a convalescença. Os títulos de anticorpos IgM e IgG podem permanecer elevados por muitos anos após a doença.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de pacientes com tularemia é bastante amplo. As lesões de inoculação podem ser confundidas com o encontrado em doença da arranhadura do gato, picadas de aranha marrom, infecção por *Mycobacterium marinum*, herpes simples (Capítulo 382), ou mesmo sífilis (Capítulo 327) ou cancro mole (Capítulo 309), quando as lesões localizam-se no períneo ou no pênis. A tularemia pneumônica assemelha-se à pneumonia comum adquirida na comunidade (Capítulo 97), bem como as infecções menos comuns como a psitacose, legionelose e febre Q. As formas glandulares e tifoide podem assemelhar-se à febre tifoide (Capítulo 316), brucelose (Capítulo 318), erliquiose e outras enfermidades acompanhadas por febres não específicas.

Os exames laboratoriais de rotina são inespecíficos. As contagens de leucócito podem estar dentro dos limites normais ou aumentadas. Observam-se, com alguma frequência, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas e leucocitúria estéril. A *F. tularensis* pode ser isolada em hemoculturas e em fragmentos de tecidos quando utilizados meios contendo cisteína. O laboratório deve ser notificado em caso de suspeita de tularemia para que possa utilizar o meio de cultura adequado e também para assegurar a execução de medidas de biossegurança contra a produção de aerossóis contaminados.

Tratamento Rx

Pela raridade da ocorrência da tularemia, as recomendações terapêuticas se baseiam

em uma combinação de estudos *in vitro* e experiência clínica acumulada. A principal opção antimicrobiana é a estreptomicina ou a gentamicina, ambas por 10 dias. A estreptomicina é administrada na dose de 1 g por via intramuscular, duas vezes ao dia. A gentamicina tem melhor biodisponibilidade, sendo administrada na dose de 5 mg/kg por via intramuscular (IM) ou por via intravenosa (IV), uma vez ao dia. Cloranfenicol e tetraciclinas foram utilizados no passado para o tratamento da tularemia, no entanto, o uso desses antibióticos bacteriostáticos resultou em maiores taxas de recidiva do que com a estreptomicina e a gentamicina. Devido ao risco de mielotoxicidae pelo cloranfenicol, atualmente esse antibiótico raramente é utilizado. A doxiciclina é administrada na dose de 100 mg IV, duas vezes ao dia, por 14 dias. Recentemente, o ciprofloxacino passou a ser empregado, demonstrando bons resultados; sendo administrado na dose de 400 mg IV, duas vezes ao dia, por 10 dias. Esses últimos dois medicamentos podem ser administrados por via oral, assim que houver tolerância do paciente.

Prevenção

A prevenção da tularemia envolve a minimização da exposição a carrapatos e do contato com animais selvagens. A proteção contra carrapatos inclui roupas longas, inspeção regular em busca de carrapatos fixados à pele e o uso de repelentes contendo dietiltoluamida (DEET). É importante usar luvas ao tirar a pele de animais de caça, especialmente coelhos, e cozinhar bem a carne de coelho selvagem ou de qualquer outra caça.

Uma vacina de micro-organismos vivos atenuados foi utilizada no passado para promover alguma proteção a pesquisadores que trabalhavam com *F. tularensis*. Essa vacina não está disponível comercialmente.

Prognóstico

Antes da disponibilidade do tratamento, a tularemia aguda frequentemente prolongava-se por até um mês, deixando o paciente debilitado por meses. A letalidade chegava a 10%. Atualmente, quando diagnosticada e tratada de forma apropriada, a letalidade da tularemia é de no máximo 1%.

Leituras sugeridas

Foley, J. E., Nieto, N. C. Tularemia. *Vet Microbiol*. 2010; 140:332–338. *Análise da epidemiologia, incluindo o coelho como um vetor.*

Hofinger, D. M., Cardona, L., Mertz, G. J., et al. Tularemic meningitis in the United States. *Arch Neurol*. 2009; 66:523–527. *Relatório do caso e análise da literatura.*

Snowden, J., Stovall, S. Tularemia: retrospective review of 10 years' experience in Arkansas. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011; 50:64–68. *Dezessete pacientes apresentaram tularemia ulceroglandular e 13 com doença glandular, normalmente com um atraso de 10 a 14 dias no diagnóstico.*

Thomas, L. D., Schaffner, W. Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24:43–55. *A pneumonia pode ocorrer da inalação direta ou como uma manifestação secundária da doença ulceroglandular.*

No Brasil

A tularemia é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional. A notificação deve ser realizada logo na suspeita da doença, e o resultado dos testes laboratoriais de confirmação devem ser informados aos Laboratórios de Saúde Pública dos Estados (LACEN) e Laboratórios de Referência Nacional ou Regional. Os casos suspeitos devem ser notificados e investigados imediatamente, por se tratar de doença grave e sob vigilância. Até mesmo a ocorrência de casos isolados exige a adoção imediata de medidas de controle, pois se trata de evento inusitado. Como pode tornar-se indevidamente arma biológica, todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado às autoridades sanitárias. No Brasil, não há registro de doenças em seres humanos. (Fonte: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1578. Acessado em 12/10/2012.)

Peste e outras infecções por *Yersinia*

Kenneth L. Gage

Atualmente, o gênero *Yersinia* possui mais de 15 espécies, das quais apenas três são reconhecidas como patógenos humanos importantes (*Yersinia pestis, Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*). As espécies remanescentes normalmente são consideradas não patogênicas e são mais frequentemente isoladas de espécimes ambientais, incluindo peixes, água e amostras fecais. Apesar de essas espécies menos importantes terem sido identificadas inicialmente em amostras ambientais, elas são às vezes recuperadas de amostras de pacientes, sugerindo uma possível atuação como patógenos humanos.

Yersinia pestis

Definição

A peste é uma doença fatal, transmitida por pulgas, conhecida como a causadora da Peste Negra da Idade Média. Seu agente etiológico, *Y. pestis*, é um cocobacilo Gram-negativo pertencente à família Enterobacteriaceae.

Patógeno

A *Y. pestis*, organismo microaerófilo, não é móvel e não produz esporos; pode existir como patógeno intracelular facultativo; e exibe coloração bipolar com os corantes Wayson, Giemsa ou Wright (Fig. 320-1). É frágil fora de seus hospedeiros ou vetores, mas pode crescer em 24 a 48 horas em diversos meios de cultura bacterianos, em temperaturas que variam de 4 a 40 °C. A *Y. pestis* não possui uma cápsula verdadeira, porém tem um invólucro proteico com carboidratos, referido como *antígeno capsular* ou *fração antigênica 1*. A produção desse antígeno ocorre apenas em temperaturas acima de 33 °C. As cepas selvagens carregam três plasmídeos com tamanhos de cerca de 100 a 110 quilobases (kb), de 70 a 75 kb e de 9,5 kb (19 kb se presente como dímero). Apesar de se acreditar que exista apenas um sorotipo, as cepas classificam-se em biotipos. Os três biotipos clássicos (*antiqua*, *mediaevalis* e *orientalis*) diferem em sua habilidade de fermentar glicerol e reduzir nitratos. Todos os três biotipos são encontrados na Ásia, onde se acredita ser o local onde a peste evoluiu inicialmente. Dois biotipos existem na África (*antiqua* e *orientalis*), mas apenas o biotipo orientalis ocorre nas Américas. Apesar de estes três biotipos terem significância histórica e biogeográfica, todos são bastante virulentos e parecem causar sinais e sintomas idênticos em seres humanos.

Recentemente, um quarto biotipo (*microtus*), que se acredita não ser patogênico para seres humanos, foi descrito no centro-leste da Ásia. Métodos de tipagem mais modernos, incluindo ribotipagem, ensaios de múltiplos *loci* de repetições em tandem de número variável, e análise de polimorfismo de nucleotídeo único são úteis para estudos de epidemiologia molecular, identificação de prováveis fontes ambientais da infecção humana e análises filogenéticas.

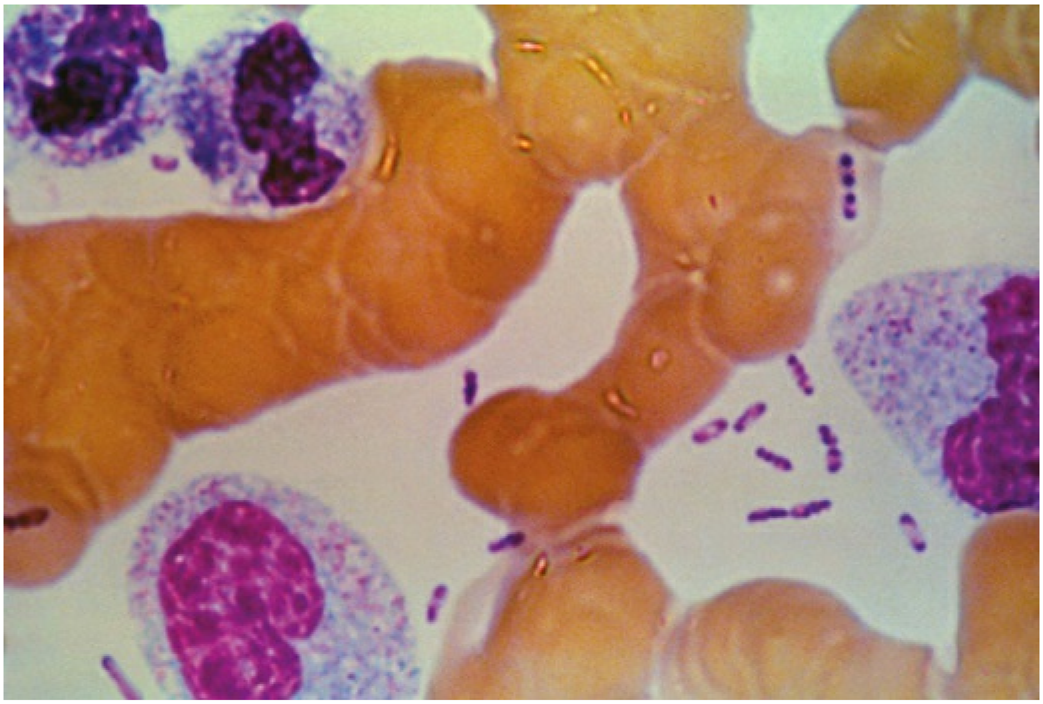

FIGURA 320-1 Esfregaço sanguíneo com corante de Wayson a partir de um caso fatal da peste séptica humana. (Cortesia dos arquivos do *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC.)

Epidemiologia

A *Y. pestis* mantém-se na natureza através de ciclos de transmissão envolvendo certas espécies de roedores e suas pulgas, que atuam como vetores. Apesar de alguns mamíferos frequentemente se infectarem com *Y. pestis* e às vezes adoecerem de peste, as únicas espécies de não roedores consideradas importantes como hospedeiros para abrigar pulgas infectadas são algumas espécies de coelhos e lebres, a *lebre-da-estepe* da Ásia Central e o musaranho doméstico do Sudeste Asiático e Madagascar. Carnívoros e animais de rapina que se alimentam de roedores também atuam de forma indireta na disseminação da peste pelo transporte de pulgas de roedores infectados de uma área para a outra.

Focos de infecção por *Y. pestis* ocorrem em populações de roedores em muitas regiões da Ásia, da África e das Américas, apesar de apenas cerca de 2.000 a 5.000 casos humanos terem sido notificados por ano para a Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1987 a 2009. Nas décadas de 1960 e 1970, a maioria desses casos ocorreu no Sudeste da Ásia, local das guerras civis e agitação política. Entretanto, no início da década de 1980, essa situação começou a mudar e a maioria dos casos ocorre agora na África e nas proximidades de Madagascar. De acordo com a estatística mais recente liberada pela

OMS para o período de 2004 a 2009, 96,6% dos casos mundiais ocorreram na República Democrática do Congo, Madagascar, Uganda e em outros países da África. Os países asiáticos relataram apenas 1,6% de todos os casos e outros 1,8% foram relatados em países das Américas, incluindo os Estados Unidos. Desde 1970, evidências de infecção por *Y. pestis* foram identificadas em animais ou em suas pulgas em 17 estados do oeste, com casos humanos em 13 destes estados (Fig. 320-2).

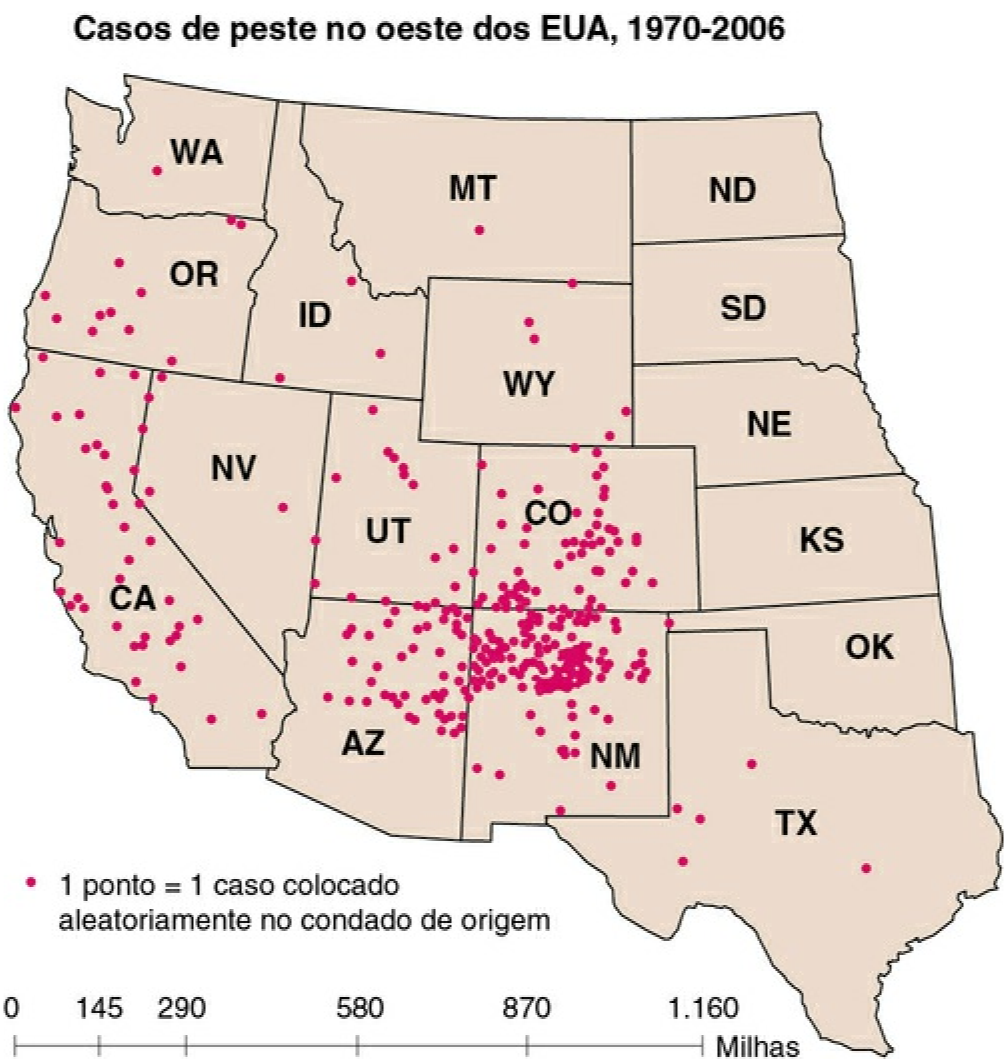

FIGURA 320-2 Distribuição dos casos de peste humana nos Estados Unidos. Os pontos de contagens de casos foram posicionados aleatoriamente onde as exposições ocorreram para indicar a distribuição geral e agrupamento de casos por região. (Cortesia de John Montenieri, *Centers for Disease Control and Prevention*.)

Os seres humanos adquirem a peste mais frequentemente por meio de picadas de pulgas infectadas. De modo geral, o risco de exposição à picada de pulga é maior em áreas mais pobres que estão situadas próximas a focos naturais de peste e que apresentam grande infestação de ratos e ratazanas comensais (*Rattus* sp) infestados com pulgas, principalmente a pulga do rato *(Xenopsylla cheopis). A X. cheopis* alimenta-se facilmente de sangue humano e é um vetor eficiente da *Y. pestis* para pessoas, assim como para ratos. As pessoas são mais propensas a serem picadas por *X. cheopis* infectadas quando as epizootias de peste causam extensa mortalidade entre os ratos suscetíveis, forçando estas pulgas a procurar novos hospedeiros. Hoje, certas regiões da

África Central e do Sul (incluindo Madagascar), Sudeste da Ásia e Índia e poucas áreas na América do Sul permanecem em alto risco de surtos de peste associadas a ratos. A propagação da peste associada a ratos de uma região para outra, talvez por movimentação natural dos ratos ou transporte destes animais junto com o comércio de produtos, implica na ameaça de grandes epidemias em cidades grandes infestadas por ratos. O aparecimento de casos bubônicos adquiridos por meio de picadas de pulgas em grandes cidades também aumenta o risco de a peste pneumônica se desenvolver em pacientes bubônicos não tratados e de a infecção se disseminar pela tosse e pela expulsão de gotículas respiratórias infectantes (peste pneumônica primária). Apesar de rara nos Estados unidos, a peste pneumônica primária ainda é ameaça nos países em desenvolvimento, com surtos ocorrendo nos últimos 15 anos na Índia, no Equador, Madagascar, República Democrática do Congo e Uganda.

Hoje, a peste associada a ratos representa pouco risco às pessoas nos Estados Unidos, com o último relato de caso ocorrido em 1925. Desde aquele tempo, a maioria dos casos ocorreu como resultado de picada de pulgas de roedores silvestres infectadas (79% em uma série de casos), apesar de um número significativo (19%) ter sido exposto enquanto manipulava animais infectados por *Y. pestis*, incluindo coelhos, gatos domésticos, roedores silvestres e carnívoros silvestres. Essas exposições de contato direto ocorreram, principalmente, em pessoas que haviam sido mordidas ou arranhadas por gatos infectados ou tinham esfolado coelhos ou roedores infectados para preparar sua carne, ou de determinados carnívoros selvagens, para utilizar sua pelagem. O risco da exposição às pulgas dos roedores selvagens ou aos animais normalmente é maior quando as epizootias provocam alta mortalidade em determinadas espécies de roedores no oeste dos Estados Unidos, sobretudo esquilos, cão da pradaria, neotomas e tâmias. As epizootias parecem progredir mais rapidamente durante o final da primavera e início do outono, um período em que os casos humanos também aumentam; provavelmente porque estes são os períodos de maior atividade da pulga. Os poucos casos humanos relatados durante os meses de inverno ocorrem, normalmente, pelo contato direto com animais infectados; os indivíduos afetados têm histórico de caçar ou aprisionar animais silvestres ou de manipular gatos domésticos. Os locais de exposição para a maioria dos casos nos Estados Unidos são ambientes peridomésticos, com menos exposições durante atividades recreativas, como, por exemplo, caça ou acampamento. A exposição ocupacional também ocorre de forma mais rara entre veterinários, biólogos e pessoas que capturam animais. Raras vezes, a peste pneumônica primária foi adquirida nos Estados Unidos pela inalação de materiais infecciosos (2% dos casos) por meio de contato próximo com gatos infectados por *Y. pestis* que apresentavam lesões orais ou sinais de pneumonia, incluindo tosse.

Recentemente, a preocupação tem aumentado no sentido de a peste vir a ser utilizada como agente de bioterrorismo (Capítulo 20). Na maioria dos cenários projetados, os bioterroristas disseminariam a peste na forma de aerossol, provavelmente resultando em inúmeros casos pneumônicos primários, alta mortalidade e disseminação do pânico, especialmente se as cepas de *Y. pestis* liberadas forem modificadas para serem resistentes aos agentes antimicrobianos utilizados para combater a peste.

Fisiopatologia

Poucas bactérias rivalizam a patogenicidade da *Y. pestis* para os seres humanos. Normalmente, a *Y. pestis* penetra no corpo pelo local da picada da pulga ou talvez como resultado de contato entre pele abrasada ou cortada e sangue ou outro fluido corpóreo de um animal infectado por *Y. pestis*. Ao entrar no corpo, as bactérias são atacadas por fagócitos e outras defesas do hospedeiro. A habilidade de escapar dessas defesas e se disseminar para os linfonodos regionais depende em parte de uma protease (Pla), que ajuda a degradar coágulos de fibrina e promover a produção de plasmina em excesso, o que pode afetar os exsudatos inflamatórios, destruir proteínas extracelulares e membranas basais e reduzir níveis de quimioatraentes, possivelmente devido à inibição da produção de interleucina-8 no local da infecção inicial. Outro fator de virulência, YopM, é uma das proteínas externas da *Yersinia* (Yops), codificadas por genes no plasmídeo de tamanho médio (de 70 a 75 kb) da *Y. pestis.* Apesar de muitas outras Yops serem degradadas pela protease Pla, a YopM é resistente à sua atividade e, provavelmente, ajuda na disseminação da *Y. pestis* por meio da competição com plaquetas pela trombina, um fator que não apenas reduz a coagulação como também inibe a ativação de plaquetas, reduzindo a resposta inflamatória local e promovendo a disseminação da *Y. pestis* para os linfonodos regionais. A invasão e a dispersão inicial para os linfonodos regionais também dependem da habilidade da *Y. pestis* em sobreviver por, pelo menos, curtos períodos nos fagócitos dos hospedeiros. Promove-se a sobrevivência em tais ambientes por outras Yops que trabalham em conjunto com um sistema secretório tipo III para liberar no interior dos fagócitos do hospedeiro essas Yops, que atuam como efetores intracelulares. Estas Yops efetoras atrapalham a dinâmica do citoesqueleto das células fagocitárias e bloqueiam sua produção de citocinas pró-inflamatórias. Os fagócitos afetados se tornam incapazes de matar as *Y. pestis* invasoras, permitindo que estas bactérias sobrevivam extracelularmente em tecidos linfoides. A sobrevivência da *Y. pestis* em hospedeiros mamíferos também depende da sua habilidade em adquirir quantidades suficientes de ferro para seu crescimento. Os principais meios para a *Y. pestis* adquirir ferro são por um sistema de sideróforos (yersiniabactina), que pode competir de modo eficaz com as moléculas ligantes de ferro do hospedeiro por este nutriente essencial. Apesar da habilidade da *Y. pestis* em resistir ao ataque mortal dos fagócitos e de sobreviver intracelularmente nestas células ser considerada importante durante os estágios iniciais da infecção, a bactéria da peste também apresenta um antígeno capsular de glicoproteínas (antígeno caf1 ou fração antigênica 1), o que confere resistência à fagocitose. A expressão de caf1 depende da temperatura, sendo reprimida nas temperaturas baixas encontradas no vetor e estimulada nas temperaturas corporais dos hospedeiros mamíferos.

Linfonodos infectados, denominados *bubões*, podem ficar edemaciados e congestos no início da doença, mas exibem pouca evidência de infiltrados inflamatórios ou lesão vascular. Estes bubões representam a manifestação mais óbvia dos esforços do sistema linfático de impedir a disseminação da *Y. pestis*. Poucos dias após a infecção, eles passam a conter grande número de *Y. pestis* e extenso infiltrado de neutrófilos, o que causa os flogismos do linfonodo, fazendo com que atinja o tamanho de um ovo de galinha e se

torne circundado de fluido seroso. À medida que a doença progride, necrose hemorrágica e dano vascular se tornam aparentes no linfonodo; alguns deles se rompem de maneira espontânea, e aparecem, então, os abscessos. Apesar de a *Y. pestis* poder estar presente em pequenas quantidades nas amostras de sangue obtidas relativamente cedo no curso da infecção, uma grande quantidade de bactérias da peste normalmente aparece no sangue de pacientes com peste bubônica somente após as defesas dos linfonodos terem sido derrotadas.

À medida que as bactérias escapam do linfonodo e se proliferam no sangue, os pacientes com peste bubônica começam a exibir evidências de sepse por peste (peste séptica secundária). Pacientes com peste séptica tratada de forma inadequada podem apresentar disseminação e grande destruição tecidual à medida que a *Y. pestis* se distribui para vários órgãos, às vezes resultando em sua falência. Pacientes que morrem de peste frequentemente apresentam micocardite intersticial difusa, hipertrofia cardíaca, necrose hemorrágica esplênica difusa, glomérulos renais contendo trombos de fibrina e necrose multifocal hepática. A coagulação intravascular disseminada pode levar à trombose no interior dos capilares, necrose vascular, equimoses, gangrena de extremidades e petéquias cutâneas, mucosas e serosas. Em menor proporção de casos, a bacteriemia e a sepse ocorrem na ausência de bubões ou outros sinais de infecção localizada, uma condição referida como sendo *peste séptica primária*. A peste séptica também pode ocorrer de modo secundário a uma peste pneumônica primária.

Raramente, adquire-se a peste pela inalação de gotículas respiratórias infectantes ou outros materiais. Em geral, os pacientes com peste pneumônica primária apresentam uma infecção pulmonar que progride logo, inicialmente lobular, depois lobar e, enfim, multilobar, com grande número de *Y. pestis* nas secreções alveolares e pulmonares dos locais afetados. A peste pneumônica também pode ocorrer secundariamente à peste séptica primária ou bubônica. Nestes casos, a *Y. pestis* invade todo o pulmão difusamente, com a maioria dos bacilos nos espaços intersticiais. Os achados patológicos mais comuns são edema, congestão pulmonar difusa, infiltração neutrofílica limitada e necrose hemorrágica. Cavitação e necrose de liquefação também podem ocorrer e resultam na cicatrização dos pulmões, principalmente nos locais de consolidação.

Manifestações clínicas

As três formas mais observadas de peste (listadas em ordem decrescente de ocorrência) são bubônica, séptica e pneumônica. Manifestações não comuns de peste incluem meningite e faringite. Em raros casos, a *Y. pestis* também já foi inoculada através da conjuntiva, resultando em peste oculoglandular. O período de incubação é de 2 a 6 dias para peste bubônica e 1 a 3 dias para peste pneumônica primária.

Os linfonodos edemaciados e dolorosos (bubões) característicos da peste bubônica normalmente aparecem no linfonodo ou linfonodos mais próximos do local da infecção inicial (Fig. 320-3). Acredita-se que a maioria dos casos de peste bubônica nos Estados Unidos seja adquirida de picadas de pulga nas pernas, em razão do comprometimento do linfonodo inguinal ou femoral do mesmo lado onde a picada da pulga ocorreu. Bubões axilares também ocorrem, geralmente indicando manuseio de animal infectado ou objeto

infestado por pulgas. Bubões cervicais são muito menos observados nos Estados Unidos do que na maioria dos países em desenvolvimento, talvez porque as pessoas nestes países são mais propensas a dormirem em pisos de terra ou em cabanas infestadas por pulgas, aumentando, assim, a chance de serem picadas na cabeça e pescoço por pulgas infectadas. Raramente, uma lesão cutânea irá aparecer no local da picada da pulga infectada ou de outro tipo de inoculação.

FIGURA 320-3 Menino de Madagascar com bubões. (Cortesia de Brook Yockey, *Centers for Disease Control and Prevention*.)

Os sintomas da peste bubônica incluem febre, calafrios, mialgia, artralgia, cefaleia, indisposição e prostração. Pacientes com peste bubônica não tratados tornam-se progressivamente mais toxemiados, permanecem febris e apresentam taquicardia, agitação, confusão mental, delírios e convulsões.

A peste séptica manifesta-se como uma grave endotoxemia rapidamente progressiva. Em geral, os pacientes apresentam sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. A coagulação intravascular disseminada também pode ocorrer com o aparecimento de petéquias, equimoses, sangramentos e isquemia das extremidades. Pacientes sépticos em fases tardias estão propensos a apresentar hipotensão refratária, falência renal, letargia e outros sinais de choque. Pacientes com peste séptica em estágio avançado também podem exibir síndrome do desconforto respiratório do adulto (Capítulo 104), que, ocasionalmente, tem sido confundida com síndrome pulmonar por hantavírus (Capítulo 389) no sudeste americano. Devido à peste séptica ter propensão a ser fulminante e fatal, um desfecho favorável depende de um diagnóstico rápido e tratamento com antimicrobianos apropriados.

A peste pneumônica pode estar acompanhada de febre, tosse, desconforto torácico

progressivamente doloroso, taquicardia, dispneia, expectoração repleta de bactérias, calafrios, cefaleia, dores pelo corpo, fraqueza e vertigem. À medida que a doença progride, os pacientes também apresentam piora do desconforto respiratório, hemoptise, insuficiência cardiopulmonar e choque circulatório. Pacientes com peste pneumônica primária nos estágios iniciais da doença apresentam sinais de comprometimento pulmonar localizado, iniciando em um único pulmão e logo progredindo para a consolidação segmentar e depois broncopneumonia, com a morte ocorrendo subsequentemente 24 horas do início dos sintomas. Infecções localizadas não são comuns nos pulmões de pacientes com peste pneumônica secundária, pois os tecidos pulmonares são infectados por meio de disseminação circulatória, o que resulta em uma pneumonite intersticial difusa. A aparência da expectoração também difere entre a peste pneumônica primária e secundária, sendo aquosa ou mucoide, espumosa e até sanguinolenta nos casos pneumônicos primários, mas em pouca quantidade, espessa e mais viscosa nos casos pneumônicos secundários.

Diagnóstico

De modo geral, as mortes por peste são relacionadas com a demora na procura pelo tratamento ou com o diagnóstico incorreto. O diagnóstico diferencial para a peste em suas várias formas clínicas inclui: adenites estafilocócicas (Capítulo 296), estreptocócicas (Capítulo 298) ou pneumonia (Capítulo 97); doença da arranhadura do gato (Capítulo 323); tularemia (Capítulo 319); cancroide (Capítulo 309); linfadenite filariosa aguda (Capítulo 366); infecção micobacteriana (Capítulo 333); sepse causada por outras bactérias; meningococcemia; endocardite bacteriana; pneumonia por micoplasma e outras pneumonias adquiridas na comunidade; legionelose ou doença do legionário (Capítulo 322); febre Q; pneumonia por *influenza* (Capítulo 372); síndrome pulmonar por hantavírus (Capítulo 389); pneumonia viral causada por vírus sincicial respiratório (Capítulo 370), citomegalovírus (Capítulo 384), ou outros vírus; e hérnia inguinal estrangulada.

A confirmação laboratorial depende de cultura bacteriana acompanhada de testes específicos de lise de bacteriófagos ou detecção de um aumento de quatro vezes no título de anticorpos contra o antígeno capsular F1 de *Y.pestis*, em um período de 2 a 4 semanas. Apesar de os procedimentos para se obter um diagnóstico laboratorial confirmado de infecção por *Y. pestis* serem relativamente simples, a confirmação pode tardar porque a experiência ou os reagentes necessários são, com frequência, limitados a poucos laboratórios de referência ou de saúde pública. Como os casos de peste podem progredir rapidamente para uma doença que ameace a vida, e como a cultura de *Y. pestis* em meios bacteriológicos requer 48 horas ou mais antes que colônias se tornem visíveis, é essencial que pacientes com suspeita de peste recebam terapia apropriada com antimicrobianos imediatamente após a coleta das amostras. Ensaios para pesquisa de anticorpos por fluorescência direta podem ser usados para identificar a bactéria *Y. pestis* nos aspirados de bubões, amostras de escarro e secreção traqueal; este procedimento requer cerca de 1 hora e proporciona forte evidência presuntiva de infecção. Um diagnóstico presuntivo também pode ser obtido rapidamente pela detecção de DNA de *Y. pestis* por reação em

cadeia de polimerase (PCR) ou utilização de ensaios imunológicos para pesquisa de antígenos específicos de *Y. pestis*, mas estes testes não estão amplamente disponíveis. Recentemente, os testes rápidos por imunocromatografia foram desenvolvidos para detectar o antígeno ou os anticorpos da peste. As vantagens potenciais desses testes são que eles precisam de poucos recursos laboratoriais, podem ser feitos em campo e os resultados ficam prontos em menos de uma hora. Um desses testes criados para detectar os antígenos da *Y. pestis* nas amostras do paciente foi usado em alguns países em desenvolvimento para diagnosticar peste, mas esses ensaios ainda estão sendo avaliados e não estão totalmente disponíveis. As amostras laboratoriais preferenciais incluem sangue, soro, aspirados de bubões, aspirados traqueais e *swabs* de lesões cutâneas ou da mucosa faríngea. Líquido cefalorraquidiano também pode ser coletado de pacientes nos quais se suspeita de meningite por peste.

Prevenção

Não existe vacina para a peste disponível comercialmente nos Estados Unidos. Novas vacinas recombinantes desenhadas para estimular a resposta imune aos antígenos F1 e V de *Y. pestis* estão sob teste em ensaios clínicos, mostrando resultados promissores, mas é pouco provável que estejam disponíveis em futuro próximo.

O risco de peste humana pode ser reduzido por meio da implementação de programas eficazes de vigilância para identificar rapidamente os casos humanos e epizootias que representem uma ameaça. Quando apropriado, áreas afetadas podem ser tratadas com inseticidas para minimizar o risco de exposição a picadas de pulgas. Medidas apropriadas devem ser tomadas para diminuir a quantidade de comida e abrigo para roedores. Em casos raros, rodenticidas podem ser utilizados para reduzir o número de hospedeiros, mas seu uso não é recomendado antes da implementação de medidas eficazes de controle de pulgas. Pessoas vivendo ou visitando áreas endêmicas para peste também devem evitar animais doentes ou mortos e usar repelente de insetos para reduzir o risco de picada de pulgas infectadas. Cães e gatos devem ser impedidos de vagar livremente por áreas infestadas por roedores, e estes animais devem ser tratados com agentes para o controle de pulgas de forma eficiente e segura. Apesar de a maioria dos cães parecer resistente à peste, os gatos são bastante suscetíveis e, em geral, apresentam doença grave, podendo servir de fontes de infecção para seus donos ou veterinários. Gatos que vagueiam em áreas endêmicas e, de repente, ficam doentes devem ser levados a um veterinário para avaliação.

Indivíduos com peste pneumônica devem ser mantidos em isolamento respiratório por, pelo menos, 48 horas após o início da terapia antimicrobiana apropriada, e pessoas que estejam cuidando destes pacientes devem seguir precauções contra gotículas respiratórias (máscaras, luvas, avental, proteção ocular). Apesar de a transmissão inter-humana não ter sido relatada nos Estados Unidos por muitas décadas, casos raros de peste pneumônica primária ocorreram após contato direto com gatos infectados que possuíam lesões orais ou sintomas de peste pneumônica. Convém aos veterinários de áreas enzoóticas para peste utilizarem precauções adequadas (máscaras, luvas, avental, proteção ocular) quando manipularem gatos com sintomas sugestivos de peste.

Em geral, recomenda-se terapia antimicrobiana profilática para pessoas com possível exposição à peste apenas em situações de alto risco relativo, como após o contato íntimo com pacientes que tenham peste pneumônica, após manuseio de animais infectados por *Y. pestis* ou após terem sido picadas por pulgas de roedores em uma área com recente histórico de atividade epizoótica. Os antimicrobianos profiláticos recomendados atualmente são doxiciclina e ciprofloxacino (Tabela 320-1).

Tabela 320-1

Recomendações para o tratamento de pacientes com peste pneumônica em casos isolados ou em surtos e para profilaxia de pós-exposição[*]

CATEGORIA DO PACIENTE	TERAPIA RECOMENDADA
CASOS ISOLADOS	
Adultos	Escolhas preferenciais:
	Estreptomicina 1 g IM 2 vezes/dia
	Gentamicina 5 mg/kg IM ou IV 1 vez/dia ou 2 mg/kg de dose de ataque seguida por 1,7 mg/kg IM ou IV 3 vezes/dia
	Alternativas:
	Doxiciclina 100 mg IV 2 vezes/dia ou 200 mg IV 1 vez/dia
	Ciprofloxacino 400 mg IV 2 vezes/dia[†]
	Cloranfenicol 25 mg/kg IV 4 dia/dia[‡]
Crianças[§]	Escolhas preferenciais:
	Estreptomicina 15 mg/kg IM 2 vezes/dia (dose diária máxima: 2 g)
	Gentamicina 2,5 mg/kg IM ou IV 3 vezes/dia[¶]
	Alternativas:
	Doxiciclina: se ≥45 kg, dar a dose para adultos; se <45 kg, dar 2,2 mg/kg IV 2 vezes/dia (no máximo: 200 mg/dia)
	Ciprofloxacino 15 mg/kg IV 2 vezes/dia[†]
	Cloranfenicol 25 mg/kg IV 4 vezes/dia[‡]
Gestantes[¶¶]	Escolha preferencial:
	Gentamicina 5 mg/kg IM ou IV 1 vez/dia ou 2 mg/kg de dose de ataque seguida por 1,7 mg/kg IM ou IV 3 vezes/dia[¶]
	Alternativas:
	Doxiciclina 100 mg IV 2 vezes/dia ou 200 mg IV 1 vez/dia
	Ciprofloxacino 400 mg IV 2 vezes/dia[†]
SURTOS E PROFILAXIA DE PÓS-EXPOSIÇÃO[**]	
Adultos	Escolhas preferenciais:
	Doxiciclina 100 mg VO 2 vezes/dia[††]
	Ciprofloxacino 500 mg VO 2 vezes/dia[†]

	Alternativa:
	Cloranfenicol 25 mg/kg VO 4 vezes/dia[‡‡]
Crianças[§]	Escolhas preferenciais:
	Doxiciclina[††]: se ≥45 kg, dar a dose para adultos; se <45 kg, dar 2,2 mg/kg VO 2 vezes/dia
	Ciprofloxacino 20 mg/kg VO 2 vezes/dia
	Alternativa:
	Cloranfenicol 25 mg/kg VO 4 vezes/dia[‡‡]
Gestantes[¶¶]	Escolhas preferenciais:
	Doxiciclina 100 mg VO 2 vezes/dia[††]
	Ciprofloxacino 500 mg VO 2 vezes/dia
	Alternativa:
	Cloranfenicol 25 mg/kg VO 4 vezes/dia[‡‡]

[*] Estas são recomendações de consenso do Grupo de Trabalho de Biodefesa Civil e não são necessariamente aprovadas pela *Food and Drug Administration* – FDA. Um agente antimicrobiano deve ser selecionado e mantido por 10 dias. A terapia oral deve ser substituída quando a condição do paciente melhorar.

[†] Outras fluoroquinolonas podem ser substituídas em doses apropriadas para a idade. A dosagem de ciprofloxacino não deve exceder 1 g/dia em crianças.

[‡] A concentração deve ser mantida entre 5 e 20 μg/mL. As concentrações >25 μg/ml podem provocar supressão reversível da medula óssea.

[§] Em crianças, a dose de ciprofloxacino não deve exceder 1 g/dia, e a dose de cloranfenicol não deve exceder 4 g/dia. Crianças com menos de 2 anos não devem receber cloranfenicol.

[¶] As dosagens de aminoglicosídeo devem ser ajustadas com base na função renal. Evidências sugerem que a gentamicina 5 mg/kg IM ou IV 1 vez ao dia seja eficaz para crianças, embora isso ainda não seja bem aceito na prática clínica. Os neonatos de até uma semana de idade e os bebês prematuros devem receber gentamicina 2,5 mg/kg IV 2 vezes ao dia.

[¶¶] Em neonatos, uma dose de ataque de gentamicina de 4 mg/kg deve ser administrada no início.

[**] A duração do tratamento da peste em surtos é de 10 dias. A duração da profilaxia de pós-exposição da peste é de 7 dias.

[††] A tetraciclina pode substituir a doxiciclina.

[‡‡] Crianças com menos de 2 anos não devem receber cloranfenicol. Uma formulação oral está disponível apenas fora dos Estados Unidos.

Adaptado de Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense (Grupo de Trabalho de Biodefesa Civil) *JAMA.* 2000; 283:2281-2290.

Tratamento

O agente mais recomendado para o tratamento da peste é a estreptomicina (Tabela 320-1), porém um estudo randomizado na Tanzânia concluiu que a gentamicina e a doxiciclina são eficazes para o tratamento da peste em adultos e crianças, com poucos eventos adversos.[1] Uma revisão recente dos casos humanos tratados no Novo México também sugere fortemente que a gentamicina seja eficaz e pode ser o substituto da estreptomicina. As tetraciclinas são eficazes para o tratamento de casos não complicados de peste bubônica, e acredita-se que o cloranfenicol seja particularmente eficaz para a meningite por peste. Apesar de a resistência a

antimicrobianos não ser problema nos Estados Unidos, cepas resistentes a tetraciclinas e a outros agentes já foram descritas, e a resistência a estreptomicina e cloranfenicol também pode ocorrer. A persistência ocasional da *Y. pestis* em tecidos necróticos ou parcialmente necróticos enfatiza a importância de uma adequada excisão destes tecidos.

Prognóstico

Pacientes com peste bubônica não complicada respondem logo ao tratamento antimicrobiano adequado e normalmente têm redução da febre, com alívio da maioria das outras manifestações sistêmicas em 2 a 5 dias. Entretanto grandes bubões podem permanecer edemaciados por mais de uma semana após a eliminação da infecção por *Y. pestis*, e alguns pacientes requerem muitas semanas de convalescência antes de se sentirem completamente recuperados. Em casos raros, a necrose por isquemia em casos sépticos resultou em amputação dos dígitos.

Yersinias enteropatogênicas

Definição

A *Y. enterocolitica* e a *Y. pseudotuberculosis* diferem significativamente da *Y. pestis*, pois elas são enteropatogênicas, raramente causam morte e são disseminadas por via fecal-oral. Da mesma forma que a *Y. pestis*, ambas as bactérias são micro-organismos Gram-negativos da família Enterobacteriaceae.

O Patógeno

A *Y. enterocolitica* é geneticamente distinta da *Y. pseudotuberculosis* e *Y. pestis*. Acredita-se que a bactéria causadora da peste tenha surgido como um clone recente da *Y. pseudotuberculosis*, e o DNA cromossômico destas duas espécies é bastante similar. Todas as três espécies compartilham plasmídeo de aproximadamente 70 kb, o qual codifica várias proteínas (Yops) que são fatores de virulência essenciais. Diferente da *Y. pestis*, as yersinias enteropatogênicas são urease positivas e móveis em temperaturas menores que 30 °C. A *Y. pseudotuberculosis* é ramnose positiva, distinguindo-a, assim, da *Y. pestis*, mais intimamente relacionada, e da *Y. enterocolitica*, menos intimamente relacionada. As yersínias enteropatogênicas são geneticamente mais diversificadas do que as bactérias da peste evoluídas mais recentemente. A *Y. enterocolitica* contém 6 biogrupos e mais de 50 sorogrupos, enquanto a *Y. pseudotuberculosis* foi classificada em 6 sorogrupos distintos (Grupos O de 1 a 6).

Epidemiologia

As yersinias enteropatogênicas são transmitidas por via fecal-oral, e o sucesso da infecção do hospedeiro depende de altos inóculos de bactérias (média de 10^8 a 10^9 bactérias). Fontes típicas de infecção incluem o consumo de alimentos contaminados,

como laticínios ou carnes malcozidas, ou certos vegetais. Tanto a *Y. enterocolitica* quanto a *Y. pseudotuberculosis* podem sobreviver e proliferar-se aos poucos na temperatura de geladeira. Apesar de bem menos comum, a transmissão interpessoal já foi relatada, assim como a transmissão por transfusão sanguínea. Suínos, roedores, coelhos, ovelhas, cabras, bovinos, equinos, cães, gatos e, às vezes, aves servem como reservatórios para estas bactérias. A maioria dos hospedeiros atua como portadores assintomáticos, mas alguns poucos casos humanos já foram associados ao manejo de animais doentes. Pacientes sintomáticos eliminam grande quantidade de yersinias por um período de 2 a 3 semanas. Se não tratados, indivíduos podem tornar-se portadores e eliminar o organismo durante 2 a 3 meses.

As yersinioses são doenças de notificação em muitos países. A maioria dos casos resulta da infecção por *Y. enterocolitica*, e este agente atua como responsável por 1% a 3% dos casos de enterites agudas em algumas áreas. A taxa de incidência anual geral é de 0,9 casos por 100.000 pessoas nos Estados Unidos, mas as taxas de incidência variam entre os grupos étnicos, sendo maiores em afro-americanos (3,2 casos por 100.000) e menores em ásio-americanos (1,5 caso por 100.000), hispânicos (0,6 caso por 100.000) e brancos (0,4 por 100.000). A maior incidência ocorre nas crianças afro-americanas (141,9 casos em 100.000). Independentemente da etnia, a incidência diminui com a idade. Altas taxas nas populações afro-americanas têm sido associadas à preparação caseira de miúdos de porco feitos com intestinos de suínos contaminados.

Os sorotipos O:3, O:8, O:9, e O:5,27 de *Y. enterocolitica* já foram associados à doença humana. O sorotipo O:3 predomina na maioria dos países e é encontrado mais comumente em suínos. O sorotipo O:9 já foi isolado de carneiros, vacas e cabras. Apesar de a infecção pelo sorotipo O:8 parecer reduzida em incidência nos Estados Unidos, ela está tornando-se bastante relevante no Japão, na Itália e na França. Na Europa, a maioria dos casos envolve infecções pelo sorotipo O;3, apesar de alguns estarem associados aos sorotipos O:9 e O:5,27. O biotipo 1A parece ser não patogênico, e o biotipo 5 foi isolado apenas de lebres. As cepas patogênicas para seres humanos são esculina, salicina e pirazinamidase negativas.

A *Y. pseudotuberculosis* foi isolada de roedores, bovinos, ovinos, gatos, cães e aves. Ela ocorre mundialmente, mas é mais comum no norte da Europa e Ásia, incluindo o Japão. As cepas do grupo O 1, 2 e 3 são associadas à doença humana, com a maioria dos casos sendo atribuídos às cepas O:1 ou O:2. Os animais infectados servem como portadores crônicos e fontes para a contaminação da água e de alimentos como carne, produtos lácteos e vegetais armazenados. Alguns casos foram associados ao manuseio de filhotes de gatos e cães. Os surtos recentes de *Y. pseudotuberculosis* na Finlândia foram rastreados pela ingestão de alface americana e cenouras (sorotipos O:3 e O:1, respectivamente). Um grande surto no Canadá foi associado ao leite que havia sido pasteurizado, mas que, apesar disso, estava contaminado. Surtos na antiga União Soviética foram relacionados com o consumo de raízes de vegetais que eram armazenadas nos subsolos para o consumo durante o inverno e, presumivelmente, foram contaminadas com excretas de roedores contendo *Y. pseudotuberculosis.*

Fisiopatologia

Ao alcançar o íleo, a *Y. enterocolitica* adere à mucosa, onde a infecção intracelular das placas de Peyer, células da mucosa e macrófagos pode ocorrer. A invasão da mucosa do íleo é favorecida pela presença de invasina, uma proteína externa de membrana, e um fator de superfície de 17-kD (Ail). A resposta inflamatória causa dor abdominal e diarreia, assim como ileíte ulcerativa, adenite mesentérica e necrose das placas de Peyer. Se as defesas locais forem violadas, a bactéria pode disseminar-se e causar sepse e abscessos hepáticos e esplênicos. A poliartrite também pode ocorrer tardiamente no curso da doença, principalmente em indivíduos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA) B27.

Da mesma forma que a *Y. pestis*, as yersínias enteropatogênicas acometem os tecidos linfoides dos hospedeiros. A invasão desses tecidos e a evasão das defesas do hospedeiro dependem da presença de um plasmídeo de cerca de 70-kb que carrega os genes de codificação para os diversos Yops e o chamado antígeno V. Os produtos desse plasmídeo trabalham em conjunto para inibir a fagocitose e reduzir a inflamação, suprimindo, assim, a resposta imunológica do hospedeiro e favorecendo a persistência desses micro-organismos.

Uma vez que a *Y. enterocolitica* e a *Y. pseudotuberculosis* tenham se estabelecido nos linfonodos, elas podem resistir à fagocitose, o que as torna capazes de se multiplicar extracelularmente e formar agregados nos linfonodos. A habilidade de adquirir ferro do hospedeiro pode ser um fator significativo que contribui com a virulência das cepas de *Y. enterocolitica*. Os sorotipos O:8, virulentos para camundongos, possuem o gene *irp2* (ferro reprimível 2), que codifica duas proteínas de alto peso molecular da membrana externa, enquanto os sorotipos O:3 e O:9, não virulentos para camundongos, não possuem o *irp2*. Em geral, os sorotipos O:3 e O:9 permanecem confinados ao intestino do hospedeiro, exceto em situações nas quais existe um excesso de ferro ou então quando o paciente está sendo tratado com quelante de ferro.

Pacientes com artrite reativa (Capítulo 273) estão mais propensos a apresentarem menos sintomas gastrointestinais, menor resposta proliferativa das células T aos antígenos de *Yersinia*, menor resposta inicial de IgM, maior e mais persistente resposta de IgG e IgA e níveis aumentados de IgA com um componente secretório. As respostas dos anticorpos específicos para *Yersinia* também são mais propensas a persistirem em pacientes com artrite reativa do que em pacientes que estejam apresentando doença gastrointestinal não complicada. Acredita-se que os antígenos de *Yersinia* que contribuem para artrite reativa incluem Yops e proteínas liberadas, que estimulam as células CD4 do hospedeiro, e a proteína de choque térmico 60, que se acredita trabalhar em conjunto com outros antígenos para modular a resposta imune do hospedeiro. Existem evidências de que os hospedeiros mantêm infecções crônicas de *Y. enterocolitica* por anos após a infecção inicial, um fator que pode induzir a inflamação associada à artrite reativa (Capítulo 273).

Manifestações clínicas

Após um período de incubação de cerca de 3 a 7 dias, uma típica gastroenterite se

desenvolve, o que pode dificultar a distinção da gastroenterite por *Salmonella* (Capítulo 316) ou por *Campylobacter* (Capítulo 311). As síndromes clínicas mais comuns associadas à infecção por *Y. enterocolitica* são: enterite aguda com febre, diarreia, vômitos, dor na fossa ilíaca direita sugestiva de apendicite (Capítulo 144), eritema nodoso e artrite reativa. Outros sintomas comuns incluem faringite, exantema, dor articular e cefaleia. Exame de fezes revela leucócitos ou eritrócitos, e 25% dos pacientes apresentam diarreia sanguinolenta.

As infecções por *Y. pseudotuberculosis* se manifestam mais comumente como adenites mesentéricas agudas com diarreia, febre, vômitos e fezes com sangue.

A enterocolite é mais comum em crianças jovens, porém crianças mais velhas apresentam, com maior frequência, ileíte terminal aguda, adenite mesentérica e doença sistêmica. A pseudoapendicite já foi relatada em pacientes com linfadenite mesentérica. A sepse é rara e mais propensa a ocorrer em pessoas com comorbidades, como, por exemplo, diabetes melito, cirrose, imunossupressão, idade avançada e hemocromatose. Abscessos esplênicos, meningite ou endocardite podem desenvolver-se em pacientes sépticos, com mortalidade de até 50%. O eritema nodoso é identificado em cerca de 33% de todos os pacientes e 10% dos adultos.

Diagnóstico

A yersinose deve ser uma suspeita em pacientes com dor abdominal e febre, principalmente se forem moradores de áreas endêmicas. Obtém-se melhor diagnóstico por meio de cultura da bactéria nas fezes, sangue ou outra amostra apropriada. A recuperação de *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* de amostras clínicas e ambientais pode ser bastante complicada pela presença de outras bactérias que tendem a predominar na cultura. O ágar seletivo de escolha para o isolamento de espécimes das fezes é o CIN (cefsulodina-irgasan-novobiocina), preparado com relativamente pouca concentração de cefsulodina. O isolamento de yersinias é também facilitado pela cultura em temperaturas de 25 °C a 30 °C, que resulta em melhor crescimento do que quando as culturas são mantidas a 35 °C, favorecendo o crescimento de yersinias, mais tolerantes ao frio com relação a outras bactérias, que necessitam de temperaturas mais altas. Uma vez obtidos, os isolados podem ser confirmados como *Yersinia* enteropatogênica por testes bioquímicos. A biotipagem e a sorotipagem, que geralmente estão disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa ou de referência, proporcionam informações epidemiológicas úteis. Dificuldades com a cultura e relatos de baixa sensibilidade (cerca de 10^3 a 10^6 unidades formadoras de colônia por grama de amostra) das técnicas usuais levaram alguns pesquisadores a sugerir que a PCR ou outros métodos baseados na detecção de DNA resultem em uma detecção mais rápida e sensível da bactéria.

Testes de aglutinação em tubo, ou microaglutinação, identificam anticorpos contra os sorogrupos O:3, O:9, O:5,27 e O:8 de *Y. enterocolitica* patogênica, mas reação cruzada pode ser um problema, principalmente entre *Y. enterocolitica* O:9 e espécies de *Brucella*. A PCR para a genotipagem do sorogrupo O de *Y. pseudotuberculosis* pode, eventualmente, substituir os métodos de sorotipagem tradicionais. Doenças por *Yersinia* imunologicamente mediadas, incluindo a artrite reativa, estão associadas à produção de

anticorpos IgA, que podem ser detectados por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) ou imunoblot. Os anticorpos IgG podem persistir por muitos anos, porém a persistência dos anticorpos IgA por mais alguns meses pode indicar uma infecção crônica por *Yersinia*.

Prevenção

A prevenção depende de medidas que visam a proteger pessoas do contato com ambientes, comidas e fezes contaminadas: métodos adequados de disposição de esgoto, proteger reservatórios de água da contaminação com fezes de seres humanos ou animais, seguir procedimentos apropriados para criação e abate de animais, cozinhar completamente as carnes (principalmente de suínos), evitar o acondicionamento prolongado de carnes em temperaturas maiores que 39 °F (3,88 °C) e consumir apenas leite pasteurizado. Deve-se também lavar bem as mãos após manusear carne suína ou outros alimentos potencialmente contaminados. Pessoas com diarreia não devem trabalhar em áreas de manuseio de alimentos, no cuidado com crianças pequenas ou com doentes, e os funcionários de hospitais devem seguir precauções entéricas. Não há vacinas disponíveis.

Tratamento

Os antibióticos não melhoraram o curso das enterocolites não complicadas ou das adenites mesentéricas, e o uso de terapia antimicrobiana não é recomendado para as formas intestinais da doença. Entretanto, é recomendado para pacientes imunocomprometidos, pacientes com doença séptica ou com doença sistêmica ou focos extraintestinais de infecção. Salienta-se que a suscetibilidade *in vitro* não indica necessariamente eficácia *in vivo*.

As cefalosporinas de amplo espectro, algumas vezes acompanhadas de aminoglicosídeos, têm apresentado resultados satisfatórios em pacientes com formas extraintestinais de yersinose, incluindo doença séptica. Ciprofloxacino, cefotaxime e ceftriaxone são considerados os agentes mais eficazes para o tratamento da infecção por *Y. enterocolitica* do sorogrupo O:3. Além disso, os isolados da *Y. enterocolitica* dos sorogrupos O:3 e O:9 possuem β-lactamases cromossomicamente determinadas que conferem resistência à ampicilina, carbenicilina e cefalotina. Apesar de as cepas do sorogrupo O:8, que produzem β-lactamase tipo A, apresentarem resistência aos últimos dois agentes, elas são suscetíveis à ampicilina. Ainda não foi definido se a terapia antimicrobiana é útil para o tratamento das formas imunologicamente mediadas da yersinose, incluindo a artrite reativa.

Prognóstico

Em geral, casos de enterite por *Y. enterocolitica* são leves e autolimitados após 2 a 3 semanas de doença. As sequelas mais comuns incluem artrite reativa e eritema nodoso. A glomerulonefrite e a miocardite também foram relatadas, especialmente com infecções do sorogrupo O:3, biotipo 4, fagotipo 8. Outras sequelas podem incluir endocardite,

pericardite e osteíte. A artrite reativa induzida por *Y. enterocolitica*, que pode aparecer de 1 a 3 semanas após a infecção, é oligoarticular, assimétrica e periférica. Ela ocorre com mais frequência nos membros inferiores e, por fim, desaparece em um período de algumas semanas a meses. Pacientes com HLA-B27 positivo estão mais propensos a apresentar artrite grave e prolongada.

Infecções por *Y. pseudotuberculosis* também são geralmente leves e autolimitadas. Complicações incluem eritema nodoso, irite, artrite reativa e nefrite.

Grau A

1. Mwengee, W., Butler, T., Mgema, S., et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized trial in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:614–621.

Leituras sugeridas

Bertherat, E., Thullier, P., Shako, J. C., et al. Lessons learned about pneumonic plague diagnosis from 2 outbreaks, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17:778–784. *Revisão que enfatiza a vantagem de um teste de diagnóstico rápido.*

Butler, T. Plague into the 21st century. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:736–742. *Atualização que foca nas tendências epidemiológicas, virulência bacteriana, diagnóstico e tratamento da peste.*

Zheng, H., Sun, Y., Lin, S., et al. *Yersinia enterocolitica* infection in diarrheal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:741–752. *Revisão de 118 casos.*

No Brasil

A doença chegou ao Brasil pelo porto de Santos (SP), em 1899, e então se disseminou atingindo Fortaleza (CE), em 1900. Após sua introdução no Ceará, a peste se localizou em duas áreas principais de focos naturais: Nordeste e Teresópolis (RJ). O foco do Nordeste se estende da região semiárida do Polígono das Secas, abrangendo vários estados (Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahia) até o nordeste de Minas Gerais (Vale do Jequitinhonha), além de outra região em Minas fora do Polígono das Secas (Vale do Rio Doce). O foco de Teresópolis fica localizado na Serra dos Órgãos.

É uma doença de notificação obrigatória, sujeita ao Regulamento Sanitário Internacional. Define-se caso suspeito como o paciente que apresentar quadro agudo de febre em área pertencente a um foco natural de peste, que evolua com adenite (“sintomático ganglionar”); paciente proveniente de área com ocorrências de peste pneumônica (de 1 a 10 dias) e que apresente febre e/ou outras manifestações clínicas da doença, especialmente sintomatologia respiratória. O caso confirmado é definido por critério clínico-laboratorial ou epidemiológico.

Todos os casos suspeitos devem ser imediatamente notificados por telefone, fax ou e-mail às autoridades sanitárias superiores. A rapidez nas notificações visa à prevenção de novos casos e até mesmo de um surto. O laboratório de referência credenciado para

receber as amostras para diagnóstico da peste é o Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães/Fiocruz/PE, tel: (81) 2101-2500/2593/2505.

De 1983 a 2008, foram notificados no Brasil 490 casos humanos de peste, com maior número de casos na Bahia e no Ceará. De 2000 a 2011, foram confirmados apenas dois casos no ano de 2000 (BA), um caso em 2002 (BA) e um caso em 2005 (CE). Focos de epizootias também são avaliados anualmente, e são realizados os percentuais de positividade entre os animais. Dos estados avaliados, o Ceará sempre se encaixa como área de risco para transmissão humana.

Logo que se tenha conhecimento da suspeita de caso(s) de peste, indica-se a quimioprofilaxia para contatos de pacientes com peste pneumônica e para indivíduos suspeitos de terem tido contato com pulgas infectadas nos focos da doença. Os medicamentos indicados são: sulfadiazina 2 a 3 gramas por dia (divididas em 4 ou 6 tomadas diárias, durante 6 dias), sulfametoxazol-trimetoprima 400 mg/80 mg, de 12 em 12 horas, durante 6 dias ou tetraciclina 1 grama ao dia, durante 6 dias (exceto crianças de até 7 anos de idade).

Quanto às infecções causadas por *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis*, há poucos dados no Brasil, visto que não se trata de doença de notificação compulsória. A primeira ocorrência de *Y. enterocolitica* foi em abscesso hepático de sagui-branco no zoológico de São Paulo em 1969, e vista em seres humanos pela primeira vez no Brasil em 1976, isolada de uma pseudoapendicite. *Y. pseudotuberculosis* foi vista pela primeira vez no Brasil em roedores em 1979, mas nunca em seres humanos causando doença. Estudos epidemiológicos da década de 1980 mostraram prevalência de *Y. enterocolitica* de 1 sorotipos O:3 e O:9. No Brasil, O:3 é o sorotipo mais associado a doença humana, geralmente do biotipo 4 e fagotipo VIII, e a manifestação clínica mais frequente é a diarreia, embora outras manifestações já tenham sido relatadas.

A ocorrência de surtos (dois ou mais casos) requer a notificação imediata às autoridades de vigilância epidemiológica municipal, regional ou central, para que se providenciem a investigação das fontes comuns e o controle da transmissão por meio de medidas preventivas, medidas educativas e outras.

Bibliografia

Aragão, A. I., Pontes, R. J.S., Seoane, A. C.M., Nascimento, O. J., Tavares, C., Almeida, A. M.P., Tendência secular da peste no Estado do Ceará, Brasil. ***Cad. Saúde Pública*** *[periódico na Internet]*, 2007;23(3):715–724 Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000300029&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S0102-311X2007000300029. Acessado em 22 de dezembro de 2012

Brasil. Ministério da Saúde. ***Datasus***: informações de saúde. Disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/ Acessado em 22 de dezembro de 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico. Perfil Epidemiológico da Peste no Brasil 2000-2009 / **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**, agosto de 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/perfil_peste_web_22_10.pdf. Acessado em 22 de dezembro de 2012.

Falcão, J. P., Corrêa, E. F., Martins, C. H.G., Falcão, D. P. Panoramic view of the occurrence of *Yersinia* species other than *Y. pestis* in Brazil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2008; 29(1):1–16.

Falcão, J. P., Falcão, D. P. Importância de *Yersinia enterocolitica* em microbiologia médica. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2006; 27(1):9–19.

Manual das Doenças Transmitidas por Alimentos e Água. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – SES/SP, Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar, 2003. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/yersi_entero.htm. Acessado em 22 de dezembro de 2012.

321

Coqueluche e outras infecções por *Bordetella*

Erik L. Hewlett

Definição

Coqueluche, uma doença respiratória aguda com um curso clínico potencialmente prolongado, é causada por uma infecção por *Bordetella pertussis* ou membros do mesmo gênero, especialmente a *Bordetella parapertussis.* A infecção é altamente contagiosa e pode ter características tanto endêmicas quanto epidêmicas em uma população, mas não há portador crônico do organismo. A coqueluche não é uma doença exclusivamente pediátrica, e os maiores aumentos na incidência nos últimos anos têm sido em adolescentes e adultos. Embora a morte seja rara, exceto em crianças, nas quais a mortalidade se aproxima de 1% nos Estados Unidos, mundialmente, acredita-se que cerca de 300.000 pessoas morram de coqueluche a cada ano.

O Patógeno

Agora existem oito espécies no gênero *Bordetella*, mas a *B. pertussis*, *B. parapertussis* e *B. bronchiseptica* (primariamente um patógeno veterinário) são consideradas os principais causadores de infecções respiratórias em seres humanos. As espécies recentemente identificadas como a *B. holmesii* e a *B. trematum* têm sido associadas à bacteremia e infecções de feridas. Os organismos são cocobacilos, Gram-negativos, fastidiosos e particularmente pequenos com relação a outros organismos Gram-negativos. A *B. pertussis* foi a primeira isolada por Bordet e Gengou em 1906, e o meio utilizado para a cultura (ágar Bordet-Gengou) ainda carrega seus nomes.

Epidemiologia

Na era pré-vacinal (antes de meados da década de 1950), a coqueluche era primariamente uma doença de crianças; como resultado, a doença recebeu pouca atenção da medicina de adultos. O uso extensivo das vacinas de coqueluche nos Estados Unidos e em outras partes do mundo resultou em uma redução importante da coqueluche na população e uma mudança da incidência da doença em idades específicas, com a maioria dos casos ocorrendo em crianças antes da idade recomendada para vacinação e em adolescentes e adultos que foram vacinados quando crianças, mas que se tornaram suscetíveis em razão do esvaecimento da imunidade. Nos últimos anos, essa mudança foi particularmente

notável, com 25.827 casos de coqueluche relatados nos Estados Unidos em 2004, o número mais alto desde 1959. Aproximadamente 60% dos casos ocorreram em adolescentes e adultos. Desde esse período a incidência anual de casos relatados nos Estados Unidos permanece acima de 10.000. De fato, os dados soroepidemiológicos sugerem que 25% dos adolescentes e adultos com tosse de duração maior que uma semana têm coqueluche. A doença é endêmica nos Estados Unidos, mas epidemias ocorrem a cada 3 a 4 anos.

A *B. pertussis* é altamente contagiosa e acredita-se que a disseminação ocorra, primariamente, por grandes gotículas. Embora não haja nenhum estado "portador" clássico como aquele reconhecido para diversos outros organismos infecciosos, o organismo pode ser cultivado por um pequeno período dos indivíduos expostos que permanecem assintomáticos. Embora esses indivíduos possam, em teoria, disseminar o organismo, não parece que eles possam fazê-lo porque não apresentam tosse. A disseminação em uma comunidade frequentemente se deve a adolescentes sintomáticos, que disseminam o organismo na escola e em eventos sociais. Profissionais de saúde também são importantes fontes de transmissão, e epidemias associadas a cuidados médicos podem afetar tanto pacientes quanto acompanhantes suscetíveis.

Fisiopatologia

Apesar de a *B. pertussis* e os organismos relacionados produzirem um número de toxinas interessantes e a coqueluche ter sido descrita como uma doença "mediada por toxina", não há uma ligação fisiopatológica clara entre os fatores de virulência conhecidos e as manifestações clínicas da doença. A infecção está localizada no trato respiratório, onde os organismos aderem à superfície ciliada das células epiteliais, muitos dos quais são danificados e perdidos da mucosa. A secreção de muco é proeminente, especialmente durante os estágios tardios da doença. Organismos intracelulares *B. pertussis* têm sido demonstrados tanto *in vitro* quanto em amostras coletadas de pacientes, mas este não é um organismo intracelular obrigatório, e o significado dessas observações permanece desconhecido.

As toxinas e as adesinas são importantes tanto por seu potencial papel na patogenia da doença quanto para seu uso como antígenos nas vacinas acelulares para coqueluche. Hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina e fímbrias são adesinas que compõem algumas das vacinas acelulares e todas as vacinas disponíveis atualmente incluem a toxina pertussis (PT). Além de ser uma adesina, foi demonstrado que o FHA age como modulador das funções das células no sistema hospedeiro de imunidade. A PT é um membro da família de toxinas adenosina difosfato-ribosilantes que inclui a toxina da cólera e a toxina da difteria, e seu alvo intracelular consiste de várias proteínas de ligação a guanosina trifosfato, como $G_{i\alpha}$. Embora a PT cause linfocitose e aumente a secreção de insulina, sua célula-alvo ou suas células-alvo e sua contribuição para as manifestações clínicas da coqueluche permanecem um mistério. A Bordetellae também possui uma toxina adenilatociclase (AC), que é uma AC bacteriana que penetra nas células do hospedeiro para produzir níveis suprafisiológicos de adenosina monofosfato cíclica (cAMP). A toxina AC age contra as células fagocitárias, como os leucócitos

polimorfonucleares e macrófagos alveolares, cujas funções antibacterianas são inibidas pelo aumento de cAMP. "Toxinas" adicionais têm sido identificadas em virtude de suas atividades *in vitro* ou em animais, incluindo a citotoxina traqueal, a BrkA, o fator de colonização traqueal e a toxina termolábil ou dermonecrótica. A relação dessas toxinas com a doença também permanece mal definida.

Manifestações clínicas

Embora a tosse paroxística da coqueluche seja notável e inesquecível, ela nem sempre se faz presente em todos os pacientes. Os lactentes podem ter apneia como manifestação inicial e, em apenas alguns casos, a tosse característica se desenvolve.

Período de Incubação

Após a exposição a um paciente com coqueluche ativa (tipicamente via aerossol de um paciente infectado que está tossindo), um indivíduo infectado não apresentará o início dos sintomas de 1 a 3 semanas depois. Este período de incubação relativamente longo torna difícil o rastreamento da transmissão e aumenta o período necessário para a intervenção e a instituição de medidas de controle.

Fase Catarral

De forma importante, os sintomas que iniciam a fase catarral (rinorreia, lacrimejamento aumentado, sufusão conjuntival e, algumas vezes, febre baixa) não são específicos e não sugerem coqueluche, exceto no contexto de um surto hospitalar ou na comunidade. Esta fase, que pode durar de alguns dias até uma semana, frequentemente está associada ao início de tosse não produtiva.

Fase Paroxística

A transição do paciente para a fase paroxística e início da tosse típica pode sugerir o diagnóstico de coqueluche. Esta tosse marcante consiste em uma série de expirações incontroláveis, seguidas de inalação com dificuldade, que, dependendo da anatomia das vias respiratórias, pode ser responsável pelo som de "estridor". O estridor é mais frequente em crianças que em adultos. Não é incomum que cada episódio de tosse esteja associado a cianose e termine com engasgo e vômitos, os quais em uma criança pequena podem resultar em desidratação e desnutrição. O estágio paroxístico pode durar até quatro semanas, e o desenvolvimento de febre ou piora da função pulmonar durante esse período sugere a possibilidade de pneumonia secundária. Cerca de 80% ou mais dos adolescentes e adultos com coqueluche têm tosse paroxística, mas a frequência de estridor e de vômitos pós-tosse nessa população é muito variável. Além disso, durante o estágio paroxístico, os adultos apresentam sintomas não descritos em crianças, como, por exemplo, irritação de orofaringe, outros sintomas faríngeos e episódios de sudorese.

Fase de Convalescência

Uma redução na frequência e na gravidade dos ataques de tosse marca a transição para a

fase de convalescênça que pode durar semanas a meses. É frequente nesse período que os adultos se apresentem aos sistemas de saúde com "tosse crônica" e podem ser avaliados para condições como asma, tuberculose, outras doenças pulmonares crônicas, malignidades e refluxo gastroesofágico. Após o término dos períodos de tosse, os pacientes podem experimentar o retorno da tosse paroxística em conjunto com uma doença respiratória de vias respiratórias superiores não relacionada. Isso frequentemente é interpretado de forma incorreta como recidiva da coqueluche. Cerca de 80% dos adultos com coqueluche têm uma doença de pelo menos três semanas de duração, e 27% continuam tossindo após 90 dias.

Complicações

Em lactentes e crianças menores de cinco anos, a hospitalização é comum; de 5% a 10% têm pneumonia, cerca 1% das crianças menores de um ano apresenta convulsões, e encefalopatia é observada em 0,1%. A pneumonia por coqueluche em crianças pequenas pode ser complicada por hipertensão pulmonar. Adolescentes e adultos apresentam essas mesmas complicações com menor frequência, mas adultos podem apresentar outros problemas associados às comorbidades de base. Por exemplo, existem relatos de síncope associada a tosse, hérnia de disco intervertebral, perda de audição repentina, episódios de angina e dissecção da artéria carótida.

Diagnóstico

Diversos métodos podem ser utilizados para detectar *B. pertussis,* seus produtos e a resposta do hospedeiro a eles, mas cada um tem suas limitações. A cultura de esfregaço ou aspirado de nasofaringe (Fig. 321-1) é o padrão-ouro (a especificidade alcança 100% dos pacientes sintomáticos), mas, mesmo com o uso de meios de transporte especializados e um laboratório cuidadoso, as taxas de recuperação são frequentemente menores que 50% e são completamente dependentes da duração da doença e do tratamento antimicrobiano ter sido iniciado antes da coleta do espécime. Os testes de diagnóstico com base na reação em cadeia da polimerase (PCR) dos esfregaços ou aspirados nasofaríngeos são muito mais sensíveis que a cultura e podem permanecer positivos por vários dias mesmo após o início do tratamento antimicrobiano. Além disso, as análises de PCR apropriadamente realizadas podem identificar e distinguir entre as *B. pertussis, B. parapertussis,* e *B. bronchiseptica.* No entanto, diversos surtos aparentes de coqueluche foram posteriormente identificados como falso-positivos através dos resultados da PCR. A detecção de anticorpos séricos para produtos de *B. pertussis* pode ser utilizada para identificar pacientes durante a infecção, mas deve-se tomar cuidado para distinguir uma resposta aguda de presença de anticorpos residuais resultantes de imunização anterior.

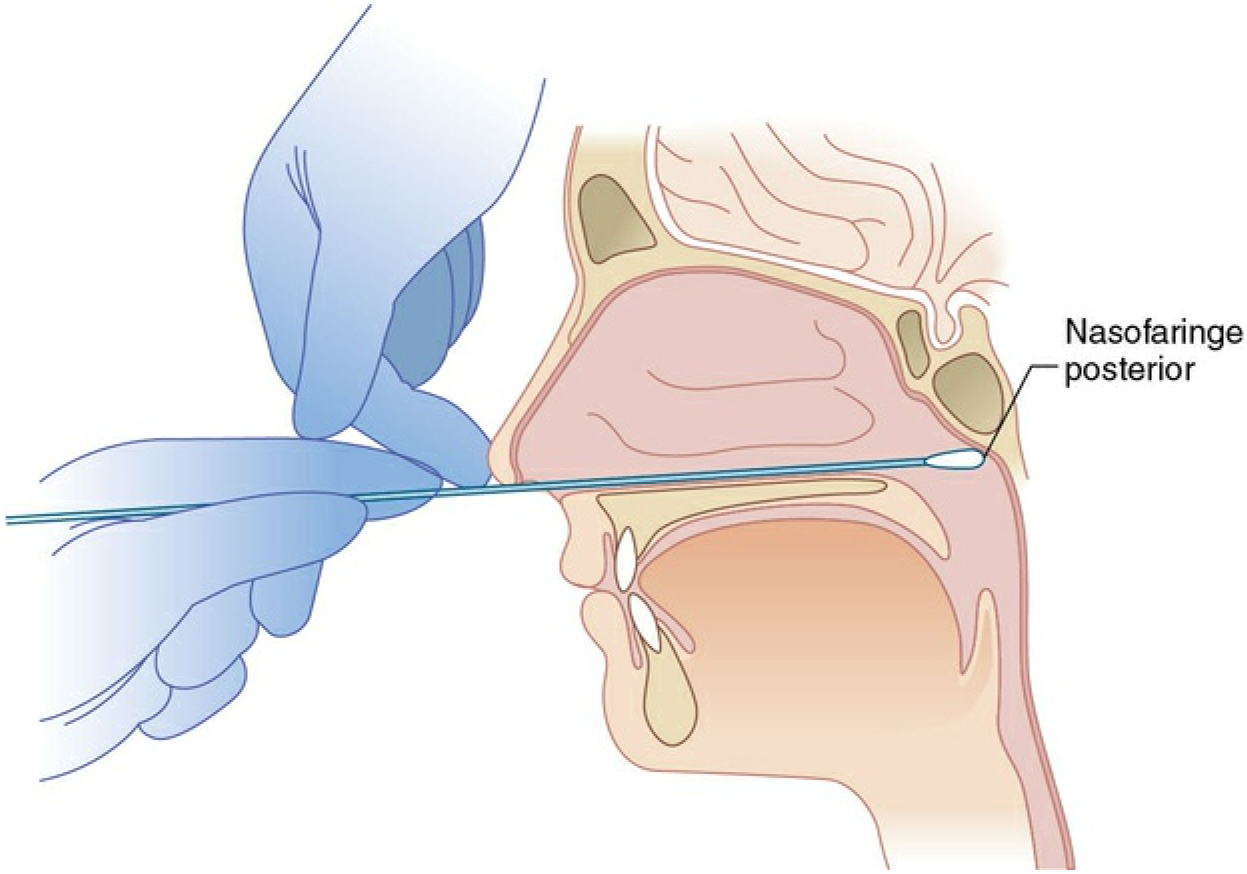

FIGURA 321-1 Técnica para obtenção de amostra nasofaringeal para o isolamento da *Bordetella pertussis.*
Swabs de dacron ou alginato de cálcio são recomendados para obter as amostras culturais. Os *swabs* de dacron são apropriados caso o teste de reação do polimerase em cadeia seja realizado.
(Redesenhado de Cornia PB, Lipsky BA, Saint S, Gonzales R. Solução de problema clínico: nada de tosse. *N Engl J Med.* 2007;357:1432-1437.)

Em vista da limitação de recursos e de equipamentos disponíveis para diagnóstico de coqueluche, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu uma definição de caso clínico: pelo menos 21 dias de tosse paroxística com confirmação do laboratório ou conexão epidemiológica. Embora esta definição seja frequentemente utilizada para ensaios clínicos, está claro agora que sua aplicação pode resultar em casos de menor gravidade ou menor duração.

Tratamento Rx

Terapia de Suporte

Pelo fato de crianças pequenas terem maior risco de complicações e morte, a terapia de suporte frequentemente é o componente mais importante nos cuidados médicos. Observação clínica rigorosa (preferencialmente no hospital) é essencial para assegurar a alimentação, oxigenação e hidratação adequadas para minimizar complicações nesta faixa etária. Nenhuma das intervenções farmacológicas testadas para melhorar a tosse e outros sintomas tem demonstrado eficácia em coqueluche.[1]

Agentes Antimicrobianos

Existem duas razões para utilizar antimicrobianos em pacientes com coqueluche:

primeiro, para eliminar o organismo responsável e reduzir a transmissão e, segundo, para limitar o curso da doença. Pelo fato de os indivíduos poderem permanecer com cultura positiva e potencialmente transmitir *B. pertussis* por várias semanas após o início dos sintomas, é apropriado tratar os pacientes que estão nesse estado. O alívio dos sintomas pelos antimicrobianos é controverso, mas é possível quando o tratamento é iniciado na primeira semana de sintomas.

A recomendação dos *Centers for Disease Control and Prevention* para o tratamento de coqueluche em adultos é azitromicina (500 mg no dia 1, seguido por 250 mg/dia nos dias 2 a 5), claritromicina (1 g/dia em 2 doses fracionadas por 7 dias), eritromicina (2 g/dia em 4 doses fracionadas por 14 dias) ou sulfametoxazol-trimetropima (sulfametoxazol 1.600 mg/dia, trimetropima 320 mg/dia em 2 doses fracionadas por 14 dias). Foi demonstrado que o tratamento com eritromicina por 7 dias é tão eficaz quanto o tratamento de 14 dias. Os novos macrolídeos (azitromicina e claritromicina) são mais bem tolerados, porém são mais caros.[2]

Prevenção

Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia com os agentes antimicrobianos previamente mencionados é um mecanismo importante para controle de surtos em hospitais ou na comunidade.[3] Esta abordagem é eficaz quando iniciada antes do começo dos sintomas e é recomendada para indivíduos expostos durante as três semanas precedentes, pessoas de alto risco com comorbidades, particularmente crianças menores de um ano, ou aqueles que tenham contato ocupacional ou de outro tipo com hospedeiros suscetíveis.

Imunização

Uma vacina de célula integral e morta foi introduzida no fim da década de 1940. O uso daquele produto teve um efeito drástico na incidência de coqueluche, com queda no número de casos relatados nos Estados Unidos de mais de 200.000 anuais para menos de 2.000 em 1980. Em 1970 e 1980, o reconhecimento dos eventos adversos associados ao produto de célula integral e a preocupação pública conduziram ao desenvolvimento de vacinas de coqueluche acelulares purificadas utilizadas hoje em dia.

As vacinas acelulares atuais para coqueluche, que contêm um ou mais antígenos de proteínas purificadas (todas contêm PT e outras combinações de FHA, pertactina e fímbrias tipos 2 e 3), são administradas em crianças de até seis anos. São seguras e eficazes e causam reações adversas significativamente menos frequentes em comparação com as vacinas de célula integral. Tendo em vista a incidência significativa de coqueluche em adolescentes e adultos, e seu papel na transmissão para crianças, várias vacinas estão atualmente licenciadas para administração nessas faixas etárias. O uso dessas vacinas é rotineiramente recomendado para reforçar a imunidade em adolescentes de 11 a 18 anos de idade que completaram a vacinação recomendada na infância. Um grupo importante

no qual o reforço da imunização ainda não está disponível é o de mulheres gestantes, que podem contrair *B. pertussis* e transmitir para os seus neonatos.

Estudos futuros devem ser direcionados para melhorar e padronizar métodos diagnósticos e aumentar a cobertura da vacina para incluir mulheres gestantes e outros adultos.

Prognóstico

A maioria dos pacientes irá finalmente eliminar a *B. pertussis*, mesmo sem o tratamento antimicrobiano, mas na maioria dos casos a doença dura de semanas a meses. Os antimicrobianos são de eficácia limitada na alteração do curso da doença, a menos que iniciados antes da fase paroxística. A introdução de doses de reforço das vacinas para adolescentes e adultos tem o potencial para controlar a coqueluche em populações bem imunizadas.

Grau A

1. Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003257.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended antimicrobial agents for the treatment and post-exposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54(RR-14):1–16.
3. Langley, J. M., Halperin, S. A., Boucher, F. D., et al. Azithromycin is as effective and better tolerated than erythromycin estolate for treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004; 111:e96–e101.

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention. Health Topic: Pertussis. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/pertussis_t.htm. *Compilação extensiva de recomendações em todos os aspectos da coqueluche tanto para o Programa Nacional de Imunização quanto para o Centro Nacional de Doenças Infecciosas.*

Cornia, P. B., Hersh, A. L., Lipsky, B. A., et al. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA*. 2010; 304:890–896. *Vômitos pós-tosse e guincho inspiratório aumentam moderadamente a probabilidade de coqueluche, mas não são conclusivos para excluir ou estabelecer o diagnóstico.*

Crespo, I., Cardeñosa, N., Godoy, P., et al. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage. *Vaccine*. 2011. *[Epub ahead of print.] Revisão de mais de 500 casos, incluindo em pessoas com mais de 35 anos.*

Hong, J. Y. Update on pertussis and pertussis immunization. *Korean J Pediatr*. 2010; 53:629–633. *Revisão com ênfase em casos contínuos apesar da cobertura vacinal de 94%.*

Vincent, M., Rodeghiero, C., Eylenbosch, R., et al. Pertussis serodiagnosis in Belgium in the period 1990-2009. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18:588–594. *Clin Vaccine Immunol. 2011;18:588-594. Entre 50 e 150 casos são diagnosticados anualmente, com mais casos entre as idades de 10 a 20 anos e entre 35 e 50 anos.*

No Brasil

A coqueluche no Brasil é uma doença de notificação compulsória. No Brasil, é

definido caso suspeito de coqueluche todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística [tosse súbita incontrolável, com tossidas rápidas e curtas (5 a 10) em uma única expiração]; guincho inspiratório; vômitos pós- tosse; ou todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais somada à história de contato com um caso confirmado de coqueluche pelo critério clínico. O caso confirmado é dependente dos seguintes critérios:

a) Critério laboratorial – Todo caso suspeito de coqueluche com isolamento de *Bordetella pertussis*.

b) Critério clínico-epidemiológico – Todo caso suspeito que teve contato com caso confirmado como coqueluche pelo critério laboratorial, entre o início do período catarral até três semanas após o início do período paroxístico da doença (período de transmissibilidade).

c) Critério clínico – Todo caso suspeito de coqueluche cujo hemograma apresente leucocitose (acima de 20.000 leucócitos/mm^3) e linfocitose absoluta (acima de 10.000 linfócitos/mm^3), desde que sejam obedecidas as seguintes condições: resultado de cultura negativa ou não realizada; inexistência de vínculo epidemiológico (veja item b); não se confirme outra etiologia.

De acordo com dados do Datasus, de 1991 a 2006 houve 17.303 casos confirmados notificados, sendo que, em 2006, houve 797 casos confirmados, principalmente nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul do país. Os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade resultantes da coqueluche vêm diminuindo em todo país, especialmente a partir de 1996, com manutenção do coeficiente de incidência em torno de 1/100.000 habitantes. Em 2011 foram confirmados 1.334 casos da doença no país.

Um estudo realizado no Brasil encontrou casos de coqueluche em 158 de 349 membros de famílias de crianças com a doença. Os casos primários ocorreram em crianças maiores que 11 anos, e em 79% dos casos secundários, as crianças tinham mais de seis meses de idade.

O esquema vacinal de rotina em nosso país é o seguinte: DPT aos dois, quatro e seis meses, com primeiro reforço aos 15 meses, e segundo reforço aos 4 a 6 anos de idade. Para as crianças que apresentarem reação adversa, está disponível a vacina DPTa, acelular nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs).

Bibliografia

Baptista, P. N., Magalhães, V., Rodrigues, L. C., Rocha, M. A., Pimentel, A. M., Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:1027–1028 portal.saude.gov.br, acessado em 14/11/2012

Infecções por *Legionella*

Thomas J. Marrie

Definição

A legionelose é o termo para a infecção devido à bactéria no gênero *Legionella*, da qual existem duas manifestações - pneumonia (Doença do Legionário) e a febre de Pontiac (originária de Pontiac, Michigan, onde foi reconhecida pela primeira vez). Esta última é frequentemente caracterizada por uma doença leve febril presumindo-se ser uma reação ao lipopolissacarídeo das espécies de *Legionella*.

Nos dias 21 a 24 de julho de 1976 ocorreu a 58ª convenção anual da Legião Americana, em um hotel na Filadélfia; subsequentemente, 182 participantes adoeceram (daí o nome Doença de Legionário); 146 foram hospitalizados em 87 instituições por todos os Estados Unidos. A maioria apresentou evidências radiográficas de pneumonia, e 29 (16%) morreram. Em aproximadamente seis meses de surto, um novo micro-organismo, a *Legionella pneumophila*, foi isolado do tecido pulmonar de alguns dos participantes que morreram naquele ano na Filadélfia. Em retrospecto, a bactéria foi inicialmente isolada em 1943.

Patógeno

A *Legionellae* é um bacilo pequeno, Gram-negativo, aeróbico, não formador de esporo que mede 0,3 a 0,9 μm de largura por 2 a 20 μm de comprimento (Fig. 322-1A a D). Esses organismos necessitam de meios especiais de cultura, e muitos laboratórios não tem capacidade para isolar a *Legionellae*; assim, quando a qualidade laboratorial é incerta, uma cultura negativa não tem utilidade. Eles não se coram com a coloração de Gram, e em alguns espécimes teciduais, a coloração de Dieterle ou Warthin-Starry **é** utilizada para visualizar esses organismos. A *Legionella micdadei* mantém a coloração ácido-resistente modificada e pode parecer como um bacilo álcool acidorresistente em espécimes clínicos. As legionelas são organismos aquáticos que se desenvolvem tanto em vias pluviais naturais quanto construídas pelo homem e sistemas de distribuição, especialmente em tubulações de água quente, aquecedores de água (com maior incidência em aquecedores elétricos do que a gás), torres de resfriamento e fontes de água. Nesses sistemas, eles são encontrados nos biofilmes que ajudam a conferir resistência a biocidas e ao cloro; são também encontrados em solo úmido e lama. Sobrevivem nesses ambientes por longos períodos e toleram temperaturas de 0 a 68° C e uma faixa de pH de 5 a 8,5. Em seu ambiente natural, são parasitas intracelulares de protozoários como as espécies de

ameba de água-doce *Acanthamoeba* e *Hartmanella* (Fig. 322-1E). Os seres humanos são hospedeiros acidentais que se tornam infectados pela inalação da bactéria *Legionella* ou a ameba que carrega essa bactéria. Foi realizado o sequenciamento do genoma de quatro cepas diferentes de *L. pneumophila* e eles apresentaram variação de tamanho de 3,3 a 3,5 Mb. A *Legionella* possui diversas proteínas semelhantes às das células eucarióticas que podem auxiliar o crescimento intracelular desses organismos em macrófagos humanos imitando as proteínas do hospedeiro. As espécies de *Legionella* possuem sistemas de secreção dos tipos I, II, IV e V, que permitem a rápida e eficiente liberação de moléculas para a célula hospedeira fagocítica.

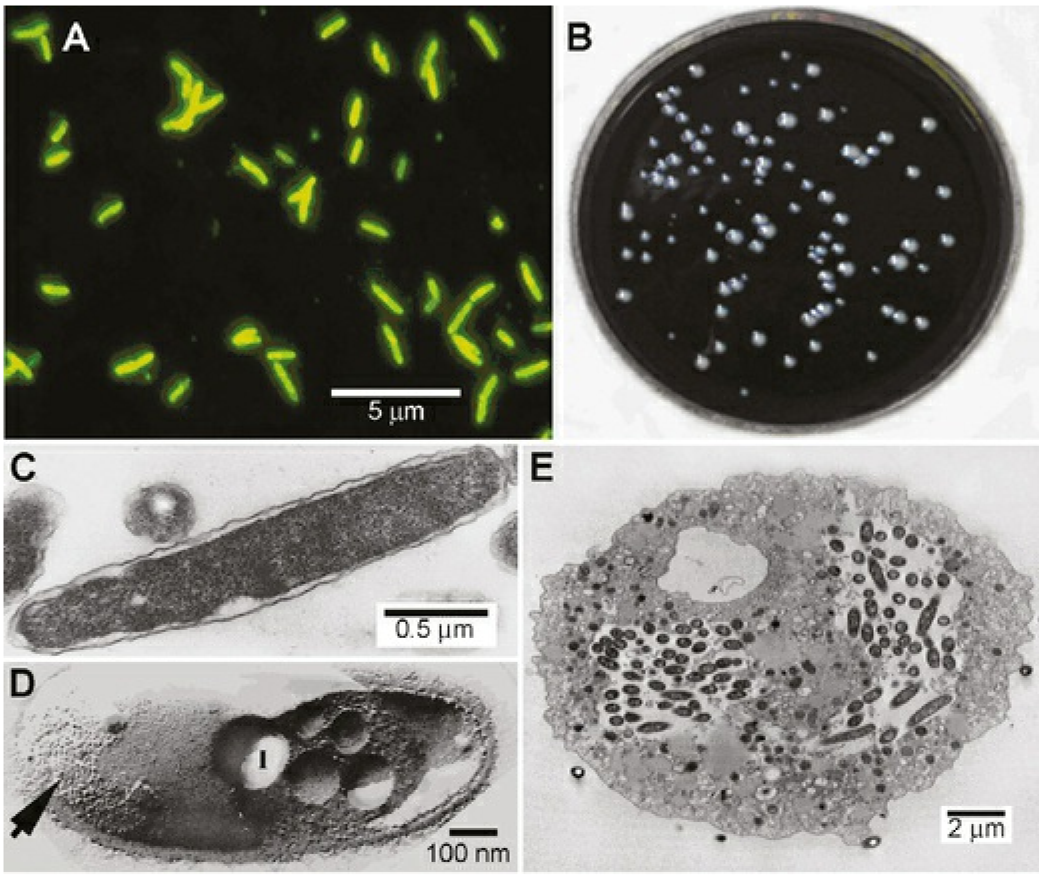

FIGURA 322-1 **A,** Imunofluorescência **direta de anticorpos anti *Legionella pneumophila.* B,** Colônias de *L. pneumophila* crescendo em uma placa BCYE. **C,** Corte fino da forma replicativa de *L. pneumophila.* **D,** Réplica de criofratura da forma infecciosa madura obtida após o crescimento em ameba. O último mostra inclusões citoplasmáticas proeminentes (I) e uma distribuição polar das proteínas de membrana (*seta*). **E,** Eletronmicrografia de *L. pneumophila* crescendo dentro de *Acanthamoeba castellani*. (**A,** Cortesia de Dr. Paul Hoffman, University of Virginia; **B,** Cortesia de Dr. Sharon Berk, Tennessee Technical University; **C** a **E,** Cortesia de Drs. Rafel Garduno e Gary Faulkner, Dalhousie University.)

O número das novas espécies *Legionella* continua crescendo; existem agora pelo menos 56 espécies de *Legionella* e pelo menos 73 sorogrupos, incluindo 15 sorogrupos de *L. pneumophila*. Vários sistemas de identificação podem ser utilizados para refinar o isolamento para que as cepas individuais possam ser identificadas, um fator importante para a determinação da fonte de um surto ou a compreensão da diferença entre isolamento ambiental e clínico. É notável que a *L. pneumophila* e todos os sorotipos causem doenças em seres humanos, enquanto somente aproximadamente 50% das espécies restantes de *Legionella* podem causar tal doença.

Epidemiologia

O período de incubação da doença dos legionários (LD) é comumente referido como sendo de 2 a 10 dias, variando de 1 a 28 dias. Não há transmissão de pessoa para pessoa. A legionelose é encontrada em todo o mundo, predominantemente em países desenvolvidos em decorrência do uso frequente de torres de resfriamento e sistemas complexos de encanamento. Subdiagnósticos podem ser uma característica de países em desenvolvimento em razão das instalações laboratoriais exigidas. De 1990 a 2005, 23.076 casos de DL foram relatados nos Estados Unidos. Somente 1,7% desses casos ocorreram em crianças, enquanto 63% ocorreram em pessoas entre 45 a 64 anos. O número de casos vem aumentado com o tempo, os homens somam 61% dos casos e as taxas são mais altas na parte leste dos Estados Unidos, onde a maioria dos casos ocorre no verão ou no outono, havendo uma associação entre o aumento das chuvas e casos de DL. A correlação pode ser pela aerossolização da *Legionella* de poças formadas pelas águas da chuva nas estradas. O leste do Canadá também possui taxas mais altas de DL do que o restante do país. Em um estudo americano, 20% a 25% dos casos estiveram relacionados com viagens, enquanto na Europa, 390 de 656 (59%) surtos de 1995 a 2005 foram relacionados com viagens. Viagens para Itália, França, Espanha e Turquia são responsáveis por mais de 50% dos casos.

Os fatores de risco mais comuns para contrair LD estão listados na Tabela 322-1. As espécies de *Legionella* representam 1% a 5% das pneumonias adquiridas na comunidade que necessitam internação hospitalar. Em algumas áreas, a *Legionella* representa aproximadamente a mesma porcentagem de pneumonias tratadas em ambulatoórios. A DL nosocomial geralmente se deve à contaminação do sistema de fornecimento de água nos hospitais. A colonização de pelo menos 30% das torneiras de água por *Legionella* está quase sempre associada a casos de DL. A maioria dos pacientes infectados com *Legionella* não *pneumophila é* imunocomprometida. A legionelose nosocomial tem ocorrido com *L. pneumophila, L. micdadei, L. bozemanii, L. dumoffi e L. sainthelensis.*

Tabela 322-1

Fatores de risco para a doença de legionários

FATOR DE RISCO	RISCO APROXIMADO AUMENTADO (- VEZES) EM PESSOAS SEM ESTE FATOR DE RISCO
FATORES DO HOSPEDEIRO	
Falência renal que necessita diálise	20
Corticoterapia	5-10
Tricoleucemia	20
Câncer do pulmão ou hematológico	7-20
Quimioterapia citotóxica	5
>3 doses de álcool/dia	3-4
Tabagismo	2-10
Sexo masculino	—
Mais de 50 anos	2
Diabetes melito	2
Transplante de órgãos sólidos (imunossupressão)	2
Tratamento com anti-TNF	16-21
Doença cardíaca crônica ou pulmonar	>1
Esplenectomia (somente cepas não *pneumophilas*)	—
FATORES AMBIENTAIS	
Viagem	2
Reparo de encanamento recente em casa ou no trabalho	2
Hospitalização	—
Exposição a fontes de água contaminadas (torres de resfriamento, tubos quentes, fontes decorativas)	—
Exposição a terra preparada para plantas (Austrália)—*Legionella longbeachae*	—

As infecções por *Legionella* podem ocorrer de forma esporádica ou em surtos. Os surtos são associados à exposição a vários dispositivos que produzem aerossol, incluindo chuveiros, máquina de neblina em mercearias, torres de resfriamento, banheiras de hidromassagens, fontes decorativas e condensadores de vapor. A DL pode ser adquirida a até 10 km de distância das torres de resfriamento contaminadas. A aspiração de água potável contaminada é outro mecanismo pelo qual a *Legionella* pode ser adquirida por pacientes imunossuprimidos.

A febre de Pontiac ocorre predominantemente em surtos com altas taxas de ataque. A *L. pneumophila*, *L. micdadei* e *L. anisa* foram implicadas em surtos de febre de Pontiac. Entre os moradores de casas de repouso, a febre de Pontiac está associada a concentrações de *L. pneumophila* maiores 10^4 unidades formadoras de colônia/L na água do chuveiro. Aqueles que recebem terapia com corticosteroide têm risco seis vezes mais

elevado de desenvolver a febre de Pontiac.

Fisiopatologia

Após ser inalada, as legionelas são fagocitadas nos pulmões pelos macrófagos alveolares. A legionela impede a fusão fagossomo-lisossomo e se replica em um endossomo envolto pelo retículo endoplasmático. No ambiente intracelular o endossomo carregado de bactérias recruta pequenas vesículas, mitocôndrias e ribossomos e, no período de 4 a 6 horas, é envelopado pelo retículo endoplasmático, estabelecendo o endossomo replicativo. Inicia-se o crescimento bacteriano, que continua nos macrófagos por aproximadamente 24 horas, findos os quais o macrófago se desintegra por apoptose e a bactéria é liberada. A bactéria liberada é frequentemente fagocitada por outros macrófagos, células dendríticas e epiteliais, perpetuando a infecção. A imunidade celular é necessária para a recuperação da infecção por *Legionellae*. A produção de interferon tipo 1 possui um efeito protetor, promovendo a ativação de macrófagos. Macrófagos ativados limitam a replicação intracelular da *Legionela* diminuindo a expressão dos receptores de transferrina e limitando a disponibilidade de ferro para a bactéria. Os receptores do tipo *Toll-like* (TLR) 2, TLR4, TLR5 e TLR9 são ativados durante a infecção por *L. pneumophila*. As interleucinas (IL)-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-12 e IL-18 são detectadas durante a infecção por *Legionela*. A vacinação de cobaias com a proteína principal OmpS da membrana externa purificada protege contra um desafio letal DL100, enquanto a imunização com Hsp60 purificada proporciona pouca proteção. Os leucócitos polimorfonucleares estão presentes em abundância no pulmão infectado, mas seu papel na eliminação da infecção é incerto. A bactéria pode disseminar-se além do pulmão e causar metástase. No entanto, muitos efeitos extrapulmonares de DL, como ataxia cerebelar e confusão, não se devem pela infecção metastática; provavelmente ocorrem em razão das toxinas não identificadas. O pulmão infectado é consolidado e geralmente não existem danos parenquimatosos desde que haja a recuperação. Formação de abscesso e bronquiolite obliterante ou alveolite fibrosante são vistos ocasionalmente.

A patogênese da febre de Pontiac é incerta. O início da doença ocorre 12 a 36 horas após a inalação de, presumivelmente, endotoxina. Este período é muito curto para a multiplicação bacteriana causar os sintomas.

Manifestações clínicas

A maioria dos nossos conhecimentos sobre as características clínicas de DL vem de pacientes que foram hospitalizados com esta doença – ou seja, aqueles com as manifestações mais graves. Febre (frequentemente alta), indisposição e tosse estão presentes na maioria dos pacientes. Calafrio acomete aproximadamente 75% e a dispneia apenas 50% dos pacientes. Outras características incluem mialgia, cefaleia, dor no peito e diarreia. A tosse é não produtiva em 50% dos pacientes; outros têm a produção de escarro escasso que é geralmente mucoso, raramente purulento e muito raramente com a presença de sangue. Não existem características clínicas que distingam os pacientes individuais com DL daqueles com pneumonia causada por outros patógenos. No entanto, quando os pacientes com DL são comparados com aqueles com pneumonia adquirida na

comunidade por outros agentes, os pacientes com DL são mais propensos a terem mialgias, cefaleias, diarreia e uma temperatura oral média alta no momento da apresentação. Eles também dão entrada mais rápido nos hospitais após o início dos sintomas – 4,7 dias *vs*. 7,7 dias. Quando os pacientes com DL são comparados com os pacientes com pneumonia pneumocócica bacterêmica, as seguintes características são associadas à pneumonia por *Legionella:* sexo masculino [odds ratio (OR) 4,6], alcoolismo (OR 4,8), terapia prévia com β-lactâmicos (OR 19,9), temperatura auxiliar maior que 39° C (OR 10,3), mialgias (OR 8,5) e sintomas gastrointestinais (OR 3,5). A dor torácica pleurítica e o escarro purulento têm menor probabilidade de estarem presentes. Em jovens, normalmente pessoas saudáveis com pneumonia progressiva rápida (especialmente se a progressão ocorrer sob a vigência de terapia com β-lactâmico), a DL deve ser fortemente suspeitada. A confusão mental é comum e, ocasionalmente, a apresentação pode ser dominada pelas manifestações extrapulmonares como ataxia cerebelar, epilepsia ou encefalite. Raramente ocorrem infecções extrapulmonares como endocardite em válvula prostética, sinusite, infecção associada ao *shunt* de diálise ou formação de abscesso.

Os achados físicos incluem febre, taquipneia, bradicardia relativa e inicialmente somente algumas crepitações na ausculta pulmonar. Mais tarde, os achados de consolidação pulmonar não são incomuns. O exame do abdome geralmente é pouco notável. Exantemas como manifestações da DL são muito raros. A progressão da doença não é incomum, mesmo após a instituição de antibioticoterapia. Ela é mais provável em pacientes imunocomprometidos, que podem levar até uma semana para responder à terapia. Aproximadamente 50% dos pacientes com DL que necessitam de internação apresentam uma evolução complicada.

A febre de Pontiac tem um período de incubação de aproximadamente 36 horas. Febre, mialgia grave, cefaleia e fadiga extrema são as manifestações dominantes. A doença é de curta duração, de 3 dias em média.

Diagnóstico

É muito importante ter um alto índice de suspeita clínica de que o paciente possa ter DL. Os testes laboratoriais de rotina são alterados de forma inespecífica. A leucocitose é comum ocorrendo também leucopenia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. Outras anormalidades laboratoriais podem incluir hiponatremia (em aproximadamente metade dos pacientes, às vezes grave), hipofosfatemia (também comum, ocorrendo antes e resolvendo-se poucos dias após o início do tratamento), alteração leve da função renal (exceto para fosfatase alcalina, que é ocasionalmente muito elevada), creatina cinase elevada (ocasionalmente com rabdomiólise), hematúria microscópica e proteinúria leve. Os altos níveis de procalcitonina excedendo 1,5 são associados a uma alta taxa de admissão em unidade de tratamento intensivo e morte.

Existem vários testes específicos para o diagnóstico de DL. Os testes para detectar o antígeno SG 1 da *L. pneumophila* na urina estão comercialmente disponíveis. São fáceis de usar, mas a taxa de falso-negativo é de até 26%. A DL atualmente é geralmente diagnosticada com um teste de antígeno urinário e é frequentemente diagnosticada mais

precocemente no curso da doença. Isso pode ser um fator que explica a taxa de mortalidade mais baixa da DL comparada com as taxas históricas. A cultura de escarro apresenta sensibilidade baixa, mas é 100% específica, devendo ser realizada em todos os pacientes com suspeita de DL. Os testes sorológicos não são clinicamente úteis em razão do longo tempo (de 6 a 12 semanas) necessário para a soroconversão. No entanto, eles realmente têm um papel nos surtos de DL. O teste em cadeia de polimerase (PCR) pode ser utilizado para amplificar o DNA da *Legionella* em escarro, fluido de lavado broncoalveolar, tecido pulmonar ou soro. No entanto, os testes de PCR não estão suficientemente desenvolvidos de forma a serem utilizados na maioria dos laboratórios de diagnóstico.

Uma radiografia torácica é necessária para estabelecer um diagnóstico de pneumonia. Aproximadamente 50% dos pacientes com DL possuem envolvimento pulmonar unilateral; os lobos inferiores são geralmente os mais envolvidos. Aproximadamente 33% dos pacientes têm derrame pleural. Infiltrado denso é comum, mas os infiltrados intersticiais e nodulares também podem ocorrer. A cavitação é rara. As Figuras 322-2 a 322-5 ilustram alguns dos achados radiográficos na DL.

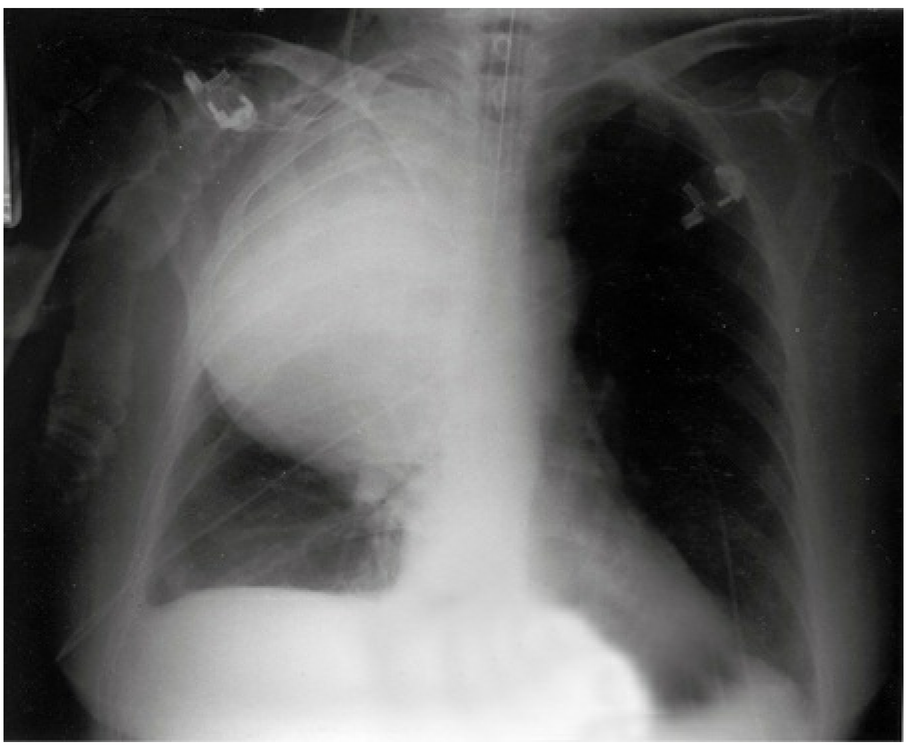

FIGURA 322-2 Radiografia anteroposterior de tórax de paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *egionella pneumophila.*
Obseve a consolidação densa do lobo superior à direita, com abaulamento da fissura. Tal consolidação densa é uma aparência radiográfica comum da doença dos legionários.

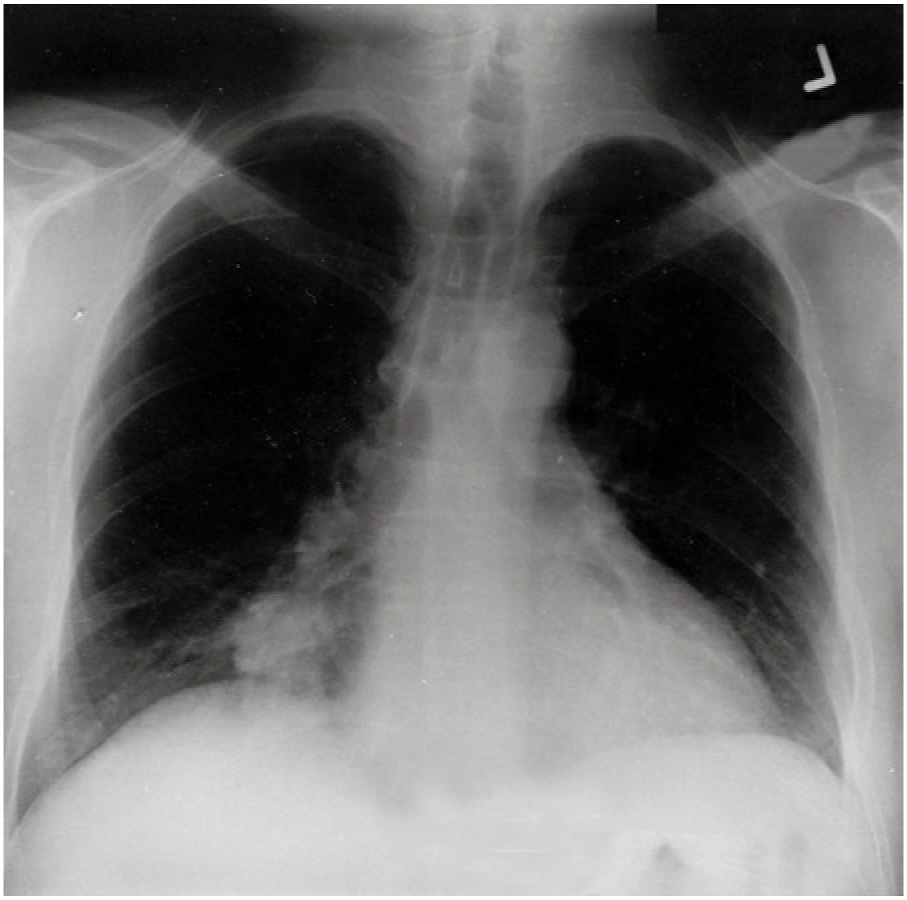

FIGURA 322-3 Radiografia torácica anteroposterior de um paciente com doença dos legionários adquirida na comunidade (*L. pneumophila)* manifestando-se como um infiltrado nodular no lobo inferior à direita.

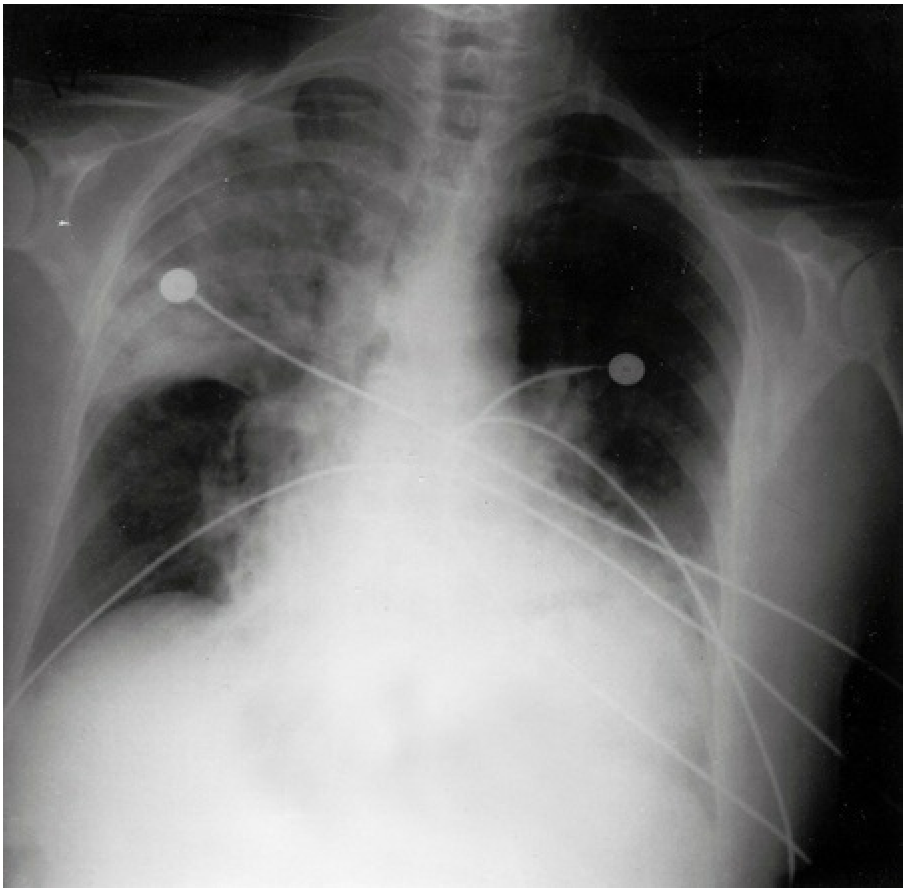

FIGURA 322-4 Radiografia anteroposterior de tórax de um paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella feeleii*.
Há um infiltrado irregular no lobo superior direito.

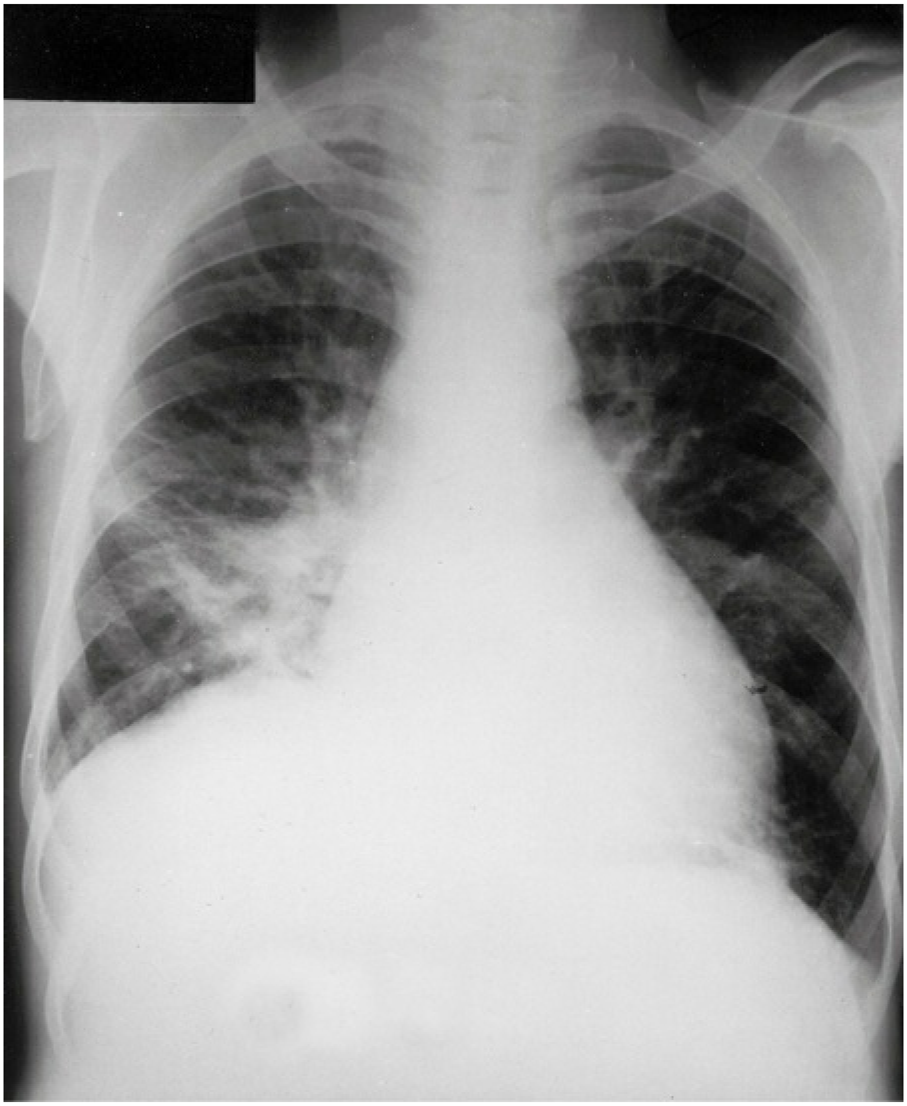

FIGURA 322-5 Radiografia anteroposterior de tórax de paciente com pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella pneumophila.*
Há um infiltrado irregular na base direita, com atelectasia subsegmentar e elevação do hemidiafragma direito.

O diagnóstico de febre de Pontiac tem como base a demonstração da *Legionella* na água à qual o paciente foi exposto, soroconversão para *Legionella* e curso clínico compatível.

Diagnóstico Diferencial

A DL deve ser considerada em qualquer paciente que tenha dado entrada no hospital com indícios de pneumonia, especialmente naqueles que necessitam de internação na unidade de tratamento intensivo. Se a *Legionella* estiver presente no fornecimento de água do hospital, a DL deve ser considerada em todos os pacientes com pneumonia nosocomial.

Tratamento

Se o diagnóstico de DL for conhecido, levofloxacino e moxifloxacino são os agentes de primeira escolha (Tabela 322-2). Infelizmente, não foi realizado nenhum ensaio clínico aleatorizado e controlado para tratamento de DL. Os dados de um estudo prospectivo não aleatório indicam que o levofloxacino é superior para macrólidos para

o tratamento da DL grave.[2] Neste estudo realizado em Múrcia, Espanha, 3,4% dos pacientes que receberam levofloxacino tiveram complicações comparado com 27,2% dos que receberam macrolídeos; os pacientes que tomaram levofloxacino tiveram um tempo menor de internação – 5,5 *vs*. 11,3 dias. A rifampicina adicionada ao levofloxacino não teve nenhum benefício adicional. Em um ensaio clínico, 20 dos 21 pacientes com DL foram curados quando tratados com azitromicina. Em outro estudo, os autores selecionaram 139 casos de pneumonia por *L. pneumophila* em uma série prospectiva de 1.934 casos consecutivos de pneumonia adquirida na comunidade. A taxa geral de mortalidade foi de 5%. Oitenta pacientes receberam a terapia inicial com macrolídeos e 40 receberam levofloxacino. Aqueles que receberam levofloxacino tiveram um tempo mais rápido de desfervescência (2 *versus* 4,5 dias), de estabilidade clínica (3 *versus* 5 dias) e um tempo médio menor de internação (8 *versus* 10 dias). Não houve nenhuma diferença significativa em complicações ou mortalidade. Na revisão dos dados de seis ensaios clínicos, 75 pacientes com infecção de *Legionella* foram tratados com levofloxacino e 90% dessas infecções foram clinicamente resolvidos na visita de pós-terapia de 2 a 14 dias após o término do tratamento. Os autores concluíram que o tratamento com levofloxacino 500 mg/dia por 7 a 14 dias ou 750 mg/dia por 5 dias foi efetivo. Em um estudo com 33 pacientes que deram entrada em uma unidade de cuidados intensivos com DL, a administração de quinolona 8 horas após a chegada foi associada à diminuição da mortalidade. Não existem dados adequados sobre a duração do tratamento de DL. O consenso é que de 7 a 10 dias de tratamento com azitromicina ou quinolona é o suficiente. No entanto, tratamentos longos são necessários quando houver abscesso pulmonar, empiema ou endocardite. Em pacientes imunocomprometidos, a terapia deve durar 21 dias.

Tabela 322-2

Tratamento para doenças de legionários

GRAVIDADE DA PNEUMONIA POR *LEGIONELLA*	MEDICAÇÃO	DOSAGEM
Pneumonia leve em uma pessoa não imunocomprometida tratada em casa	Azitromicina	500 mg 1 vez /dia por 5 dias
	Claritromicina	500 mg 2 vezes/dia por 10 dias
	Doxiciclina	200 mg em dose de ataque, depois 100 mg 2 vezes/dia por 10 dias
	Levofloxacino	500 mg 1 vez/dia por 10 dias
	Moxifloxacino	400 mg 1 vez/dia PO por 10 dias
Pneumonia que necessita de internação e/ou pneumonia em uma pessoa imunocomprometida	Levofloxacino	750 mg 1 vez/dia (inicialmente IV) por 10 a 14 dias*
	Azitromicina	500 mg 1 vez/dia por 10 dias*
	Moxifloxacino	400 mg 1 vez/dia por 10 dias*
	Ciprofloxacino	400 mg 8/8 h IV por 14 dias*
	Eritromicina	1.000 mg IV 4 vezes/dia por 3 dias; depois 500 mg 4 vezes/dia no total de 21 dias
	mais	
	Rifampicina	600 mg PO 2 vezes/dia por 5 dias

*Aumento da duração do tratamento para 21 dias para pessoas imunocomprometidas.

Uma meta-análise de 24 ensaios envolvendo 501 pacientes com pneumonia mostrou que para os pacientes com DL houve um benefício significativo quando a terapia empírica para pneumonia incluía agentes contra *Legionella*.[3] Todos os pacientes que estão com pneumonia grave devem receber terapia empírica que trata tanto a *Legionella* quanto outros patógenos. Isso está de acordo com as diretrizes para tratamento de pneumonia emitidas pela *American Thoracic Society* e pela *Infectious Diseases Society of America*.

Prognóstico

A taxa de letalidade da DL está diminuindo. Em um estudo da Espanha, a taxa de letalidade caiu de 35% em 1993 para 5,6% em 2004. Geralmente a taxa de letalidade é maior em casos esporádicos do que em surtos, e é maior em casos nosocomiais comparados com os casos adquiridos na comunidade. A taxa de letalidade mais alta é

observada na DL nosocomial, sendo ainda é de 30%. O diagnóstico inicial utilizando o teste de antígeno urinário e a terapia mais eficaz com antibiótico concorrem para a redução na mortalidade. Os fatores associados à mortalidade são idade mais avançada, imunossupressão e gravidade da pneumonia.

Os casos de DL devem ser notificados para os escritórios de saúde local. Geralmente é necessária uma investigação para determinar a origem da *Legionella*.

Grau A

1. Shimada, G., Noguchi, Y., Jackson, J. L., et al. Systematic review and meta-analysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest*. 2009; 136:1576–1585.
2. Blázquez Garrido, R. M., Espinosa Parra, F. J., Alemany Francés, L., et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:800–806.
3. Shefet D, Robenshtock E, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD004418.

Leituras sugeridas

Carratalà, J., Garcia-Vidal, C. An update on Legionella. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23:152–157. *Análise enfatizando o papel principal dos testes de laboratório de diagnóstico, incluindo o antígeno urinário.*

Cunha, B. A. Legionnaires disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24:73–105. *Boa análise das manifestações mais raras da doença dos legionários. O diagnóstico diferencial dos sinais, como bradicardia relativa, e muitos dos achados laboratoriais, como hipofosfatemia e linfopenia, serão úteis para o leitor.*

Hilbi, H., Jarraud, S., Hartland, E., et al. Update on Legionnaires' disease: pathogenesis, epidemiology, detection and control. *Mol Microbiol*. 2010; 76:1–11. *Resume as informações principais presentes na 70° conferência internacional de Legionella em Paris em outubro de 2009.*

Joseph, C. A., Ricketts, K. D., European Working Group for Legionella Infections. Legionnaires' disease in Europe 2007-2008. *Euro Surveill*. 2010; 15:19683. *Atualização da epidemiologia da legionelose na Europa.*

Sakamoto, R., Ohno, A., Nakahara, T., et al. Legionella pneumophila em água de chuva nas rodovias. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15:1295–1297. *A Legionella foi isolada das poças de água de chuva em rodovias no Japão. Em razão da aerossolização que ocorre quando os carros e os tratores passam por poças, isso representa uma fonte potencial de transmissão.*

No Brasil

Em 1989, foi descrito o primeiro caso isolado de legionelose por *Legionella pneumophila* do sorogrupo 1 no Brasil, em um homem de 40 anos com pneumonia e insuficiência respiratória.

A incidência da doença no Brasil não é conhecida. Em um estudo de coorte prospectiva em um hospital universitário no Rio Grande do Sul, a incidência de legionelose dos sorogrupos 1-6 foi de 5,1% das pneumonias de comunidade que necessitaram de internação nesse hospital.

Um estudo importante de Oliveira e cols. descreveu o sucesso da utilização de

chuveiros elétricos como medida de controle da doença por *Legionella pneumophila* em uma unidade de transplante renal de um hospital terciário. A medida resultou em decréscimo exponencial da colonização do sistema de água por *L. Pneumophila*.

Bibliografia

Chedid, M. B.F., Ilha, D. O., Chedid, M. F., Dalcin, P. R., Buzzetti, M., Saraiva, P. J., Griza, D., Barreto, S. S.M. Community-acquired pneumonia by Legionella pneumophila serogroups 1-6 in Brazil. *Respiratory Medicine*. 2005; 99:966–975.

Oliveira, M. S., Maximino, F. R., Lobo, R. D., Gobara, S., Sinto, S. I., Ianhez, L. E., Warschauer, C. L., Levin, A. S.S. Disconnecting central hot water and using electric showers to avoid colonization of the water system by Legionella pneumophila: an 11-year study. *Journal of Hospital Infection*. 2007; 66:327–331.

Pereira Gomes, J. C., Mazieri, N. A., de Godoy, C. V., Rocha Ados, S. Legionella pneumophila associated with acute respiratory insufficiency - 1st isolation in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1989; 31(6):368–376.

323

Infecções por *Bartonella*

Jean-Marc Rolain and Didier Raoult

Definição

As espécies de *Bartonella* pertencem ao subgrupo alfa 2 de *Proteobacteria* e são proximamente relacionadas com os gêneros *Brucella*, *Agrobacterium* e *Rhizobium*. Desde 1993, o gênero *Bartonella* foi reorganizado com a adição dos gêneros *Rochalimaea* e *Grahamella* para a família Bartonellaceae. Mais de 30 espécies conhecidas de *Bartonella* e 3 subespécies já foram isoladas tanto de animais quanto de seres humanos. Essas bactérias são consideradas como patógenos emergentes associados a zoonoses e/ou infecções humanas. Entre elas, 13 espécies validadas foram implicadas em doenças humanas: *B. henselae, B. quintana, B. bacilliformis, B. elizabethae, B. clarridgeiae, B. vinsonii* subsp. *arupensis, B. vinsonii* subsp. *berkhoffii, B. alsatica, B. tamiae, B. grahamii, B. washoensis, B. rochalimae* e *B. koehlerae* (Tabela 323-1). As outras espécies de *Bartonella* foram isoladas somente do sangue de animais, incluindo roedores, felinos, canídeos, golfinhos e ruminantes. A rota de transmissão das espécies de *Bartonella* em mamíferos e seres humanos é feita através de moscas, carrapatos, ácaros e piolhos (Tabela 323-1).

Tabela 323-1

Espécies de *Bartonella* que causam doenças

	Primeira Cultivação				
ESPÉCIES DE *BARTONELLA*	MAMÍFERO	PAÍS	ANO DE DESCRIÇÃO	HOSPEDEIRO/ VETOR	DOENÇA HUMANA
B. alsatica	Coelho selvagem (*Oryctolagus cuniculus*)	França	1999	Coelho	Endocardite, linfadenopatia
B. bacilliformis	Ser humano		1909	Ser humano/mosquito-pólvora	Doença de Carrion, febre Oroya, verruga peruana
B. clarridgeiae	Gato		1996	Gato/piolho de gato	Doença da arranhadura do gato
B. elizabethae	Paciente com endocardite	Estados Unidos	1993	Rato	Endocardite, neurorretinite
B. grahamii	Mamífero de bosque (*Clethrionomys glareolus*)	Reino Unido	1995	Rato, insetívoro	Neurorretinite
B. henselae	Gato		1990	Gato/piolho de gato	Doença da arranhadura do gato, endocardite, angiomatose bacilar, peliose bacilar, síndrome oculoglandular de Parinaud, neurorretinite, osteomielite, artropatia, bacteriemia com febre
B. koehlerae	Gato doméstico	Estados Unidos	1999	Gato	Endocardite
B. mayotimonensis	Paciente com endocardite	Estados Unidos	2009	Desconhecido	Endocardite
B. quintana	Ser humano		1920	Ser humano/piolho humano	Febre das trincheiras, endocardite, angiomatose bacilar
B. rochalimae	Ser humano	Estados Unidos	2007		Bacteriemia, febre, esplenomegalia
B. tamiae	Ser humano	Tailândia	2008		Doença febril
B. vinsonii arupensis	Criador de gado	Estados Unidos	1999	Cachorro, roedor/carrapatos	Bacteriemia com febre
B. washoensis			2000	Esquilos terrestres	Miocardite

As infecções por *Bartonella* são doenças infecciosas emergentes que conduzem a um amplo espectro de doenças agudas ou crônicas. O *status* da resposta imune do hospedeiro desempenha um papel importante no desenvolvimento de diferentes manifestações. Quatro síndromes clínicas diferentes podem ocorrer com as infecções por *Bartonella*: infecção de glóbulos vermelhos e eritrofagocitose, doença granulomatosa controlada pela resposta imune, endocardite e bacteremia com hemocultura negativa e doenças vasculoproliferativas. Uma mesma espécie de *Bartonella* pode causar infecções

agudas ou crônicas e manifestações vasculoproliferativas ou supurativas, mas com diferentes mecanismos patogênicos que dependem principalmente do *status* imune do paciente. Por exemplo, a *B. quintana* é responsável pela febre das trincheiras assim como por endocardite, bacteremia na população sem-teto e doenças vasculoproliferativa, enquanto B. *bacilliformis* é o agente da doença de Carrion, que corresponde tanto a uma doença bacteriêmica intraeritrocítica aguda (febre de Oroya) quanto a uma doença vasculoproliferativa crônica (verruga peruana). A infecção dos glóbulos vermelhos foi bem estabelecida para *B. bacilliformis* (febre de Oroya) e *B. quintana* (febre das trincheiras e bacteremia em sem-tetos), enquanto *B. henselae* e *B. koehlerae* foram observadas em eritrócitos e gatos infectados. A *B. henselae* pode causar a doença granulomatosa - ou seja, doença da arranhadura do gato (DAG) - que afeta os gânglios linfáticos, mas também pode ser responsável por outras manifestações clínicas e/ou complicações como endocardite. As doenças vaculoproliferativas incluem a angiomatose bacilar causada por *B. henselae* e *B. quintana*, peliose hepática causada por *B. henselae* e verruga peruana causada por *B. bacilliformis*. O *status* imune do hospedeiro desempenha um papel crítico no desenvolvimento dessas diferentes formas da doença. A *B. henselae* geralmente causa DAG (uma doença autolimitada) em hospedeiros imunocompetentes, enquanto é responsável por angiomatose bacilar em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes com valvulopatia anterior, qualquer infecção *Bartonella* pode resultar em endocardite.

O Patógeno

As espécies de *Bartonella* são pequenos cocobacilos pleomórficos, Gram-negativos, fastidiosos, ou bacilos levemente curvados (0,5 por 1 a 2 μm). Em razão do lento crescimento dessas bactérias e da falta de métodos bioquímicos reprodutíveis para a identificação, elas geralmente são identificadas utilizando métodos moleculares. Recentemente, a espectrometria de massa por ionização e dessorção a *laser* assistida por matriz surgiu como uma nova técnica para a identificação de espécies além de ser um método preciso e reprodutível para a identificação rápida e de baixo custo das espécies de *Bartonella*. A bactéria pode crescer em um meio enriquecido com sangue com uma atmosfera de dióxido de carbono a 5% após 5 a 15 dias até 45 dias na cultura primária. A temperatura ideal para o crescimento varia de 28° C para *B. bacilliformis* até 35 °C a 37 °C para outras espécies. As espécies de *Bartonella* também podem ser cocultivadas com células endoteliais. As espécies de *Bartonella* são células flageladas ou não flageladas. A *B. bacilliformis* utiliza o flagelo para ligação e deformação na superfície de eritrócitos. A bactéria tanto pode se manter no fluxo sanguíneo do hospedeiro como parasita intraeritrocitária quanto colonizar as células endoteliais humanas.

Epidemiologia

Quase todas as espécies de *Bartonella* são bactérias transmitidas por vetores (consulte Tabela 323-1). Algumas são geograficamente limitadas, como a *B. bacilliformis*, encontrada somente na Cordilheira dos Andes na América do Sul em altas altitudes, onde o vetor principal, *Lutzomia verrucarum,* é distribuído; outras têm distribuição mundial, como *B. henselae* e *B. quintana*. Cada espécie de *Bartonella* é altamente adaptável

ao seu reservatório mamífero, na qual a bactéria geralmente causa uma bacteriemia intraeritrocítica duradoura que pode ser assintomática. Os seres humanos são hospedeiros e reservatórios para a *B. bacilliformis* e *B. quintana*. *A B. quintana* é transmitida pelo piolho do corpo humano pela inoculação de fezes do artrópode na pele machucada (Capítulo 367). Os gatos representam o principal hospedeiro para a infecção por *B. henselae*. Este patógeno é o agente de DAG em seres humanos causada por mordidas ou arranhões de gatos. A infecção *B. henselae* é transmitida de gato para gato ou pela pulga de gato. As pulgas de gato também são infectadas por *B. quintana*. O papel dos cachorros como hospedeiros foi documentado para diversas espécies, incluindo *B. vinsonii* subsp. *arupensis, B. vinsonii* subsp. *berkhoffii,* e *B. henselae*. Os coelhos selvagens são hospedeiros da *B. alsatica,* recentemente relatada como um agente de endocardite e linfadenopatia em seres humanos em contato próximo com coelhos. Para outras espécies de *Bartonella* conhecidas por causar doenças em seres humanos (Tabela 323-1), o papel patogênico e o modo de transmissão não são totalmente compreendidos.

Infecção dos glóbulos vermelhos: febre de oroya e febre das trincheiras

Fisiopatologia

Na febre de Oroya, a *B. bacilliformis* invade até 80% dos eritrócitos e produz lise maciça, que resulta em anemia hemolítica aguda, o principal sintoma da doença. Semelhantemente, a febre das trincheiras é caracterizada pelo parasitismo intracelular de eritrócitos por *B. quintana,* com a porcentagem de glóbulos vermelhos infectados variando de 0,001 a 0,005% (Fig. 323-1). A bactéria também pode ser vista extracelularmente e em eritoblastos. Este parasitismo eritrócitário intracelular pode, presumidamente, preservar o patógeno para a transmissão eficiente pelo piolho, proteger a *B. quintana* da resposta imune do hospedeiro e contribuir para a reduzir a eficácia antimicrobiana. Durante a bacteriemia nos sem-teto (*homeless*), a *B. quintana* também pode ser vista nos glóbulos vermelhos.

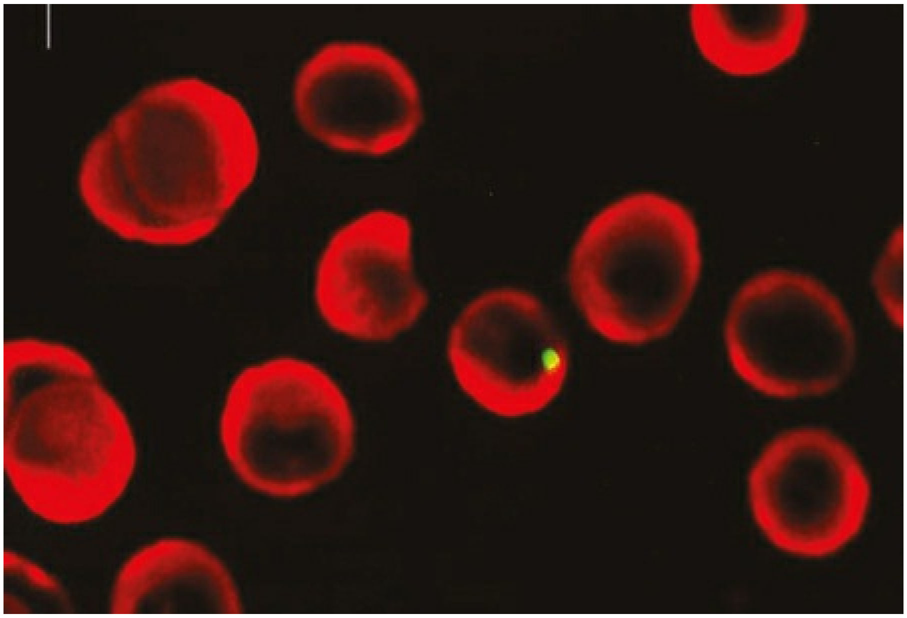

FIGURA 323-1 Seção de glóbulos vermelhos humanos infectados por *Bartonella quintana* conforme visto pelo microscópio confocal.

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da infecção pelas espécies de *Bartonella* estão resumidas na Tabela 323-2.

Tabela 323-2
Manifestações clínicas associadas a espécies de *Bartonella*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	*B. BACILLIFORMIS*	*B. QUINTANA*	*B. HENSELAE*	*B. ALSATICA*	OUTROS
Bacteriemia intraeritrocítica	+	+			
Bacteriemia crônica	+	+	+		+
Endocardite infecciosa		+	+	+	+
Verruga peruana	+				
Angiomatose bacilar		+	+		
Peliose hepática			+		
Linfadenopatia		+	+ (DAG)	+	+
SENLAT com lesão na pele			+		
Meningoencefalite			+		
Uveíte-retinite		+	+		+

DAG = doença da arranhadura do gato; SENLAT = escara no couro cabeludo e linfadenopatia cervical.

A febre de Oroya é a fase aguda ou hemolítica da doença de Carrion causada por *B. bacilliformis*; geralmente se desenvolve de 3 a 12 semanas após a inoculação. A febre Oroya resulta da invasão massiva de eritrócitos por *B. bacilliformis* e sem tratamento antibiótico, pode causar a morte em até 85% dos seres infectados por hemólise ou, quando complicado, pelas infecções oportunistas como salmonela. Geralmente o início é

abrupto, com febre alta, calafrios, cefaleia e anorexia. Os pacientes têm mialgia e artralgia, dores abdominais e icterícia intensa. As complicações são frequentes, incluindo meningoencefalite, dispneia, delírio e superinfecção levando à morte. A bacteriemia persistente assintomática pode servir como hospedeiro do organismo.

A febre das trincheiras é transmitida por piolho (Capítulo 367) e é a manifestação clínica de *B. quintana*. A febre das trincheiras afetou mais de 1 milhão de pessoas durante a Primeira Guerra Mundial. Mais recentemente, a *B. quintana* foi reconhecida em hospedeiros imunocomprometidos, pessoas sem-teto e alcoólatras crônicos. As manifestações clínicas da febre das trincheiras podem variar de infecção assintomática a grave, doença com risco de morte. Após um período de incubação de 2 a 3 semanas, há um início súbito de febre que dura de 1 a 3 dias associada a cefaleia, dor na canela e vertigem. Apesar de não terem sido relatados casos fatais, a doença pode persistir por 4 a 6 semanas e resulta em deficiência prolongada. As recaídas podem ocorrer anos depois e em alguns casos pode haver bacteremia sem sintomas clínicos.

Doença da arranhadura do gato

Fisiopatologia

Pouco se conhece sobre a patogênese da linfadenopatia duradoura da DAG. Supõe-se que a imunopatogênese tenha um papel importante na DAG, uma vez que as bactérias raramente têm sido isoladas dos linfonodos comprometidos. Assim, a doença é geralmente controlada pela resposta imune do hospedeiro e existem poucas ou nenhuma bactéria viável quando as biópsia de linfonodos são analisadas; são necróticas na patologia.

Manifestações clínicas

A DAG típica é a manifestação mais comum da infecção com *B. henselae* e geralmente se apresenta como uma linfadenopatia regional autolimitada. A transmissão de gato para seres humanos acontece diretamente pela arranhadura ou mordida do gato ou até mesmo pela pulga de gato ou mordida de carrapato. Uma pápula ou pústula típica pode ser vista 3 a 10 dias após a arranhadura ou mordida no local da inoculação e pode durar de 1 a 3 semanas. A linfadenopatia subsequente está localizada principalmente nos nódulos axilares, cervical ou submaxilar que drenam a área onde ocorreu a arranhadura do gato. O linfonodo aumentado é frequentemente doloroso e edemaciado. Às vezes a linfadenopatia dura meses e em alguns casos pode persistir de 1 a 2 anos. Em alguns casos, o linfonodo pode supurar caso não seja drenado. A maioria dos pacientes não apresenta febre durante o curso da DAG típica. A doença sistêmica ou aguda pode acometer aproximadamente 5% a 14% dos pacientes, com a maioria deles sofrendo de sintomas sistêmicos agudos em razão da infecção disseminada. A *B. alsatica* foi recentemente relatada como causa de doença em um caso de linfadenopatia em uma mulher arranhada no dedo enquanto desossava um coelho selvagem. Foi demonstrado recentemente, de maneira interessante, que seguindo-se à exposição à *B. henselae*, os

pacientes podem desenvolver bacteriemia com ou sem sinais clínicos de DAG típica e em pacientes com lesões valvulares,isso pode resultar em endocardite infecciosa. Assim, a DAG representa a infecção primária de *B. henselae,* e a endocardite pode seguir-se em pacientes com lesões valvares do coração.

Aproximadamente 10% dos pacientes com DAG têm manifestações clínicas atípicas, incluindo febre prolongada (>2 semanas), mal-estar, neurorretinite, encefalite, eritema nodoso, hepatite, fadiga, perda de peso e esplenomegalia. Um estudo clínico recente mostrou que manifestações musculoesqueléticas (mialgia, artrite, artralgia, tendinite, osteomielite, neuralgia) estavam presentes em mais de 10% dos pacientes com DAG, demonstrando que essas manifestações clínicas não são tão raras como era esperado a partir de casos anteriores. Nessa série de 913 pacientes, a mialgia e artropatia foram as manifestações mais comuns, com incidência de 5,8% e 5,5%, respectivamente. Além disso, essas manifestações ocorreram principalmente em adultos cuja idade variou de 20 a 59 anos. A mialgia teve duração média de 4 semanas e frequentemente foi grave. A artropatia teve duração média de 5,5 semanas e foi mais comum em mulheres com mais de 20 anos, acometendo médias e grandes articulações (metade das envolvidas sendo as articulações que sustentam o peso) e foi associada a eritema nodoso simétrico no curso da DAG. Essas manifestações musculoesqueléticas são frequentemente graves e podem evoluir para formas crônicas que persistem por mais de um ano. Tendinite, neuralgia e osteomielite são menos comuns, com incidências menores que 1%.

Manifestações Oculares e Neurológicas

A síndrome oculoglandular de Parinaud é uma conjuntivite autolimitada associada a linfadenopatia pré-auricular. Outras manifestações atípicas incluem síndromes neurológicas (meningoencefalite, meningite, neurorretinite). A encefalopatia pode ocorrer em 2% a 4% dos pacientes com DAG, principalmente em adolescentes e adultos. Geralmente, os pacientes têm cefaleia persistente com ou sem febre e podem desenvolver crises convulsivas. As doenças neurológicas agudas variam de rigidez de nuca autolimitada a dilatação pupilar ou afasia e hemiplegia; elas podem durar de semanas a meses. A neurorretinite foi associada a DAG em pacientes que apresentaram perda unilateral da acuidade visual. O quadro mais comum é papiledema associado a exsudação macular causando retinite estelar. Recentemente houve alguns relatos estabelecendo que a *B. henselae* pode ser responsável por uveíte, juntamente com *B. grahamii* e *B. quintana*. Os pacientes apresentam uveíte que pode ou não ser granulomatosa.

Por fim, a infecção por *B. henselae* transmitida por carrapatos foi descrita, incluindo cicatriz de couro cabeludo e linfadenopatia cervical após mordidas de carrapato em três pacientes durante os meses frios na França. A *B. henselae* foi detectada utilizando as ferramentas moleculares tanto na biópsia de pele (cervical e occipital) quanto na mordida de *Dermacentor marginatus* removida do couro cabeludo de um paciente. Todos os três pacientes tiveram astenia, mas nenhum deles apresentou alopecia.

Endocardite

Fisiopatologia

A *B. quintana, B. henselae, B. alsatica, B. vinsonii* subsp. *berkhoffii, B. elizabethae* e "*Candidatus Bartonella mayotimonensis*" foram associadas à endocardite com hemocultura negativa; enquanto a *B. vinsonii* subsp. *arupensis* foi detectada em um paciente com febre e bacteremia; a *B. washoensis* foi identificada em um paciente com miocardite; a *B. rochalimae* foi recentemente relatada em um paciente com febre, bacteriemia e esplenomegalia; e a *B. tamiae* foi isolada em um paciente com doença febril. Os pacientes com endocardite geralmente têm uma doença cardíaca valvular preexistente que promove o desenvolvimento de endocardite infecciosa e, em alguns casos, um fator de risco definido para a infecção especificamente com *Bartonella.* A endocardite causada pelas espécies de *Bartonella* exibe uma pequena inflamação, com poucas células mononucleares inflamatórias e pequenas vegetações; a bactéria é vista extracelularmente em aglomerados imunopositivos densos que são principalmente incluídos nas vegetações, e no citoplasma de neutrófilos e de macrófagos.

Manifestações clínicas

Os agentes mais comumente identificados de endocardite *Bartonella* são *B. quintana*, seguido por *B. henselae* e outras espécies de *Bartonella*. Os pacientes se apresentam com endocardite crônica com hemocultura negativa geralmente com febre (90%). A ecocardiografia revela vegetações (em 90%) que devem ser removidas por cirurgia na maioria dos pacientes. As infecções com *B. henselae* são epidemiologicamente ligadas a pacientes que têm contato próximo com gatos ou pulga de gatos e doenças cardíacas valvares anteriores, enquanto a endocardite por *B. quintana* é frequentemente descrita em pacientes sem-teto e alcoólatras com infestação por piolhos e pode ser observada em pacientes sem lesões anteriores de valva. O início é geralmente subagudo, com alguns pacientes afebris no momento da admissão. Aproximadamente metade dos pacientes apresenta fenômenos embólicos. Curiosamente, há um gradiente de norte (Europa) ao sul (Norte da África) para a proporção de endocardite por *Bartonella* em seres humanos. Assim, a *Bartonella* é aparentemente uma causa muito comum de endocardite no norte da África. Casos esporádicos de endocardite são associados a *B. koehlerae, B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *B. elizabethae*, *B. alsatica* e "*Candidatus Bartonella mayotimonensis*".

Doença vasculoproliferativa: verruga peruana, angiomatose bacilar e peliose hepática

Fisiopatologia

As espécies de *Bartonella* têm a capacidade de causar lesões vasculoproliferativas pelo processo de angiogênese patológica, resultando na formação de novos capilares a partir dos preexistentes. Essas vasoproliferações típicas podem se expressar como lesões de

pele chamadas de angiomatose bacilar, que são causadas por *B. quintana* e *B. henselae;* há também uma forma cística no fígado e no baço chamada de peliose hepática causada somente por *B. henselae*. As lesões cutâneas são muito semelhantes àquelas relatadas para verruga peruana, a forma crônica da doença de Carrion. A angiomatose bacilar é uma proliferação neovascular mais comumente relatada em pacientes com AIDS e envolve a pele (Fig. 323-2) e os linfonodos. Ocorre com menos frequência em pacientes com outras causas de imunossupressão e excepcionalmente em paciente imunocompetentes. Na angiomatose bacilar, as lesões compreendem células endoteliais proliferativas, bactérias e infiltrados mistos de macrófagos/monócitos e neutrófilos polimorfonucleares, levando à inflamação crônica. As bactérias se agrupam como agregados tanto ao redor quanto dentro das células endoteliais, indicando que o endotélio vascular representa um alvo tecidual para a colonização intra e extracelular *in vivo*. Histologicamente, a angiomatose bacilar é uma proliferação lobular de pequenos vasos sanguíneos contendo células endoteliais e bactérias, geralmente vistas em grupos quando coradas com coloração de Warthin-Starry. Como na angiomatose bacilar, as lesões de verruga peruana são caracterizadas por proliferações lobulares e células endoteliais atípicas, formando camadas relativamente sólidas e pequenas, vasos bem formados com lúmens patentes. As lesões são normalmente infiltradas, indicando um processo inflamatório crônico.

FIGURA 323-2 Lesões de pele de angiomatose bacilar.

Manifestações clínicas

Conforme já observado, a angiomatose bacilar é vista mais frequentemente em pacientes com AIDS. As lesões cutâneas frequentemente surgem em grupos e podem ser nódulos subcutâneos ou dérmicos com pápulas vermelhas e violáceas com milímetros a centímetros de diâmetro. Quando as lesões cutâneas estão ausentes, o diagnóstico é geralmente difícil e retardado em razão de os sinais de envolvimento visceral geralmente não serem específicos. A natureza potencialmente sistêmica da angiomatose bacilar é refletida pelo envolvimento do cérebro, ossos, linfonodos, medula óssea, musculosesqueléticos, conjuntivas e mucosas dos tratos gastrointestinal e respiratório. A

peliose hepática afeta os órgãos internos sólidos, primariamente o fígado, com elementos reticuloendoteliais; no fígado, é definida como uma proliferação vascular dos capilares sinusoidais hepáticos, resultando em espaços preenchidos por sangue. O baço, os linfonodos abdominais e a medula óssea podem também ser envolvidos.

Seguindo-se à febre de Oroya aguda, os pacientes geralmente desenvolvem tumores cutâneos angioproliferativos, chamados de verruga peruana, após um período latente de semanas a meses. A infecção é caracterizada pelas lesões vasculares cutâneas benignas que consistem principalmente de pápulas redondas que são frequentemente pruríticas e que sangram. A infecção é acompanhada por mal-estar e artralgia. As lesões de pele podem mudar com o passar do tempo, de lesões subcutâneas miliares a nodulares, para lesões grandes, com mais de 5 mm e eritematosas, frequentemente erodidas e sésseis (*mulaire*). Essas lesões maiores são frequentemente engurgitadas com sangue e propensas à ulceração e ao sangramento. Essa fase clinicamente eruptiva lembra o sarcoma de Kaposi ou a angiomatose bacilar. No entanto, tem baixa morbidade, e não existem relatos de mortalidade.

Diagnóstico da infecção por Bartonella

Os métodos utilizados para o diagnóstico de infecção por *Bartonella* incluem sorologia, microscopia, cultura, amplificação molecular dos genes das espécies de *Bartonella*, imunofluorescência direta e imuno-histoquímica. A utilidade dessas técnicas pode variar de acordo com a doença envolvida (Tabela 323-3).

Tabela 323-3

Métodos laboratoriais para o diagnóstico de infecções por *Bartonella*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	SOROLOGIA	CULTURA	MÉTODOS MOLECULARES	IMUNO-HISTOQUÍMICO (COLORAÇÃO WARTHIN-STARRY)	MICROSCOPIA PARA ORGANISMO INTRAERITRÓCITO (GIEMSA OU IF)
Febre Oroya	−	+	+	−	+++
Verruga peruana	−	−	+	+	−
Febre das trincheiras	+/−	+	+	−	+
Bacteriemia crônica	+/−	+++	+	−	−
Endocardite infecciosa	+++	+++	+++	+++	−
Angiomatose bacilar	+/−	++	+++	+++	−
Peliose hepática	+/−	++	+++	+++	−
Doença da arranhadura do gato	+	−	+++	+/−	+/−
SENLAT com lesão na pele	+	+	+++	+	−
Meningoencefalite	++	−	++	−	−
Uveíte-retinite	++	−	++	+	−

IF = imunofluorescência; SENLAT = escara no couro cabeludo e linfadenopatia cervical

Testes Sorológicos

A sorologia continua sendo o método mais utilizado para o diagnóstico de DAG e endocardite por *Bartonella* porque a cultura e o isolamento são difíceis, demorados, e os métodos moleculares não estão disponíveis em todos os laboratórios. Existem dois métodos sorológicos clássicos para o diagnóstico das infecções por *Bartonella*: ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e de imunofluorescência (IFA). Por IFA, um título de imunoglobulina G igual ou superior a 1:64 deve ser considerado positivo para DAG, enquanto os pacientes com endocardite geralmente têm títulos de anticorpos mais altos (≥1:800). Em pacientes sem-teto, a bacteremia é associada a testes sorológicos positivos para *B. quintana*. No entanto, as sensibilidades relatadas de IFA variam consideravelmente, desde próximo a 100% a menos de 30%, dependendo da natureza dos antígenos utilizados e dos pacientes selecionados. Além disso, em razão da reação cruzada de anticorpos entre as espécies de *Bartonella*, o diagnóstico da infecção de *Bartonella* no nível de espécies geralmente é impossível. Métodos mais sofisticados devem ser utilizados, especialmente o Western blot com análise de absorção cruzada. O Western blot também é útil para diagnóstico diferencial de endocardite uma vez que o perfil obtido para endocardite é específico quando comparado com o de DAG ou o de bacteriemia crônica.

Microscopia, Imunofluorescência e Imuno-histoquímica

O diagnóstico de febre de Oroya tem como base o exame de esfregaço sanguíneo corado por Giemsa. A porcentagem de glóbulos vermelhos infectados é suficientemente alta para que a bactéria seja visível. Da mesma forma, a *B. quintana* pode ser vista dentro dos glóbulos vermelhos, por imunofluorescência e microscopia confocal, utilizando um anticorpo monoclonal específico (Fig. 323-1). O exame microscópico após coloração por prata de Warthin-Starry ou a imuno-histoquímica de valva cardíaca ou de biópsia de pele também é útil para a detecção de organismos de *Bartonella* em pacientes com endocardite e angiomatose bacilar.

Cultura

As espécies de *Bartonella* podem ser recuperadas do sangue de pacientes bacterêmicos assim como de valvas cardíacas, biópsias de pele e de fígado e, raramente, de linfonodos. A bactéria pode ser isolada diretamente desses espécimes após semeadura em meio sólido ágar sangue, em meio líquido e cocultura em células endoteliais. As culturas são geralmente positivas após duas semanas de incubação, mas podem ser necessários até 45 dias para o isolamento primário.

Métodos de Detecção Molecular

A detecção direta e a identificação final de espécies de *Bartonella* de amostra de sangue e de tecido, incluindo linfonodo, valva cardíaca, pele e fígado, podem ser realizadas utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação e sequenciamento de vários genes de controle. A PCR em tempo real com sonda Taqman foi adicionada ao painel de técnicas moleculares para detecção específica de espécies de *Bartonella* em linfonodos em DAG diretamente de valvas cardíacas em pacientes com endocardite e em pacientes com angiomatose bacilar ou peliose hepática.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da angiomatose bacilar é feito com o sarcoma de Kaposi, mas a visualização da bactéria na amostra de tecido pode ajudar a distinguir entre essas duas entidades. Febre das trincheiras pode ser confundida principalmente com rickettsiose do grupo do tifo, com febre recorrente e malária. A DAG pode ser confundida com tularemia, linfadenite piogênica, infecção micobacteriana e neoplasia.

Tratamento

Febre das Trincheiras

Antes do advento de antibióticos, o ácido acetilsalicílico era o medicamento mais eficaz para a dor causada pela febre das trincheiras. No entanto, um ensaio clínico randomizado em pessoas sem-teto com episódios de bacteriemia demonstrou que a combinação de gentamicina e doxiciclina é mais eficaz para interromper a bacteriemia

quando comparada com nenhum tratamento ou com o uso de β-lactamâmico ou doxiciclina isoladamente.[1] Uma vez que a presença de *B. quintana* intraeritrocitária diminui a eficácia antimicrobiana, a duração do tratamento é crítica na febre das trincheiras. Os pacientes com a bacteriemia por *B. quintana* devem ser tratados com gentamicina (3 mg/kg peso corporal/dia IV por 14 dias), em combinação com doxiciclina (200 mg/dia via oral 1 vez/dia) durante 28 dias.

Febre Oroya e Verruga Peruana

Na febre Oroya, o tratamento com penicilina, estreptomicina, quinolonas, tetraciclina ou eritromicina produz desfervescência rápida e desaparecimento de organismos do sangue geralmente em até 24 horas. Como tratamento alternativo, o cloranfenicol pode ser utilizado sozinho ou em combinação com β-lactâmicos. O tratamento com cloranfenicol também pode ter a vantagem de cobrir as espécies de *Salmonella* comumente associadas. Os pacientes com febre Oroya devem ser tratados com cloranfenicol (500 mg via oral 4 vezes/dia) durante 14 dias em combinação com outros antibióticos (especialmente um componente dos β-lactâmicos). A estreptomicina (15 a 20 mg/kg/dia durante 10 dias) era o tratamento tradicional para verruga peruana. No entanto, o seu uso é problemático, especialmente em crianças, e a rifampicina se tornou o medicamento de escolha para o tratamento de bartonelose em fase eruptiva. Falhas de tratamento com a rifampicina foram relatadas na verruga peruana. Finalmente, o ciprofloxacino (500 mg via oral 2 vezes/dia durante 7 a 10 dias) tem sido utilizado com sucesso para o tratamento de lesões em fase eruptiva múltipla em adultos e foi proposto como uma alternativa apropriada. A doxiciclina associada à gentamicina pode ser utilizada para tratar a fase eruptiva da doença de Carrion.

Doença da Arranhadura do Gato

A DAG típica é uma doença autolimitada que se resolve de 2 a 6 meses e geralmente não responde à terapia porque as bactérias dentro dos linfonodos necróticos não estão vivas. Em casos de linfadenopatia duradoura, para os pacientes devem ser assegurados que é benigna e que provavelmente cederá espontaneamente em 2 a 4 meses. A administração consiste de analgésicos para dor e um acompanhamento cauteloso. No entanto, a azitromicina (500 mg via oral no dia 1 e 250 mg via oral nos dias 2 a 5 como doses simples diárias) é uma alternativa para pacientes com linfadenopatia grande e volumosa. Se a linfadenopatia não se resolver, os linfonodos podem ser removidos por meio de cirurgia. Para apresentações atípicas de DAG, não existe nenhum dado com relação ao benefício de terapia antimicrobiana específica para pacientes imunocompetentes. Para neurorretinite, a combinação de doxiciclina (100 mg via oral ou IV 2 vezes/dia) com rifampicina (300 mg via oral 2 vezes/dia) parece promover a solução da doença, aprimorar a acuidade visual, reduzir o edema de disco óptico, além de diminuir a duração da doença.

Endocardite

Os pacientes com endocardite por *Bartonella* têm uma taxa de morte alta, e a cirurgia

de valva é mais frequente do que pacientes com endocardite causada por outros patógenos. Os pacientes com suspeita de endocardite por *Bartonella* (mas com cultura negativa) ou endocardite comprovada por *B. quintana* devem ser tratados com doxiciclina oral 100 mg duas vezes ao dia durante 6 semanas em combinação com gentamicina 3 mg/kg/dia em dose única intravenosa durante 14 dias. O consenso da *American Heart Association* para o tratamento da endocardite infecciosa é ceftriaxona mais gentamicina, com ou sem doxiciclina, quando há suspeita de *Bartonella*, e doxiciclina mais gentamicina quando a endocardite por *Bartonella* é confirmada. No entanto, há evidências diretas que os pacientes que recebem um aminoglicosídeo são mais propensos a recuperação total e aqueles tratados com aminoglicosídeo durante pelo menos 14 dias são mais propensos a sobreviver do que aqueles que receberam uma duração mais curta de terapia. Na falta de qualquer estudo prospectivo para o tratamento de endocardite por *Bartonella*, o mesmo regime em *B. henselae* e *B. quintana* deve ser utilizado para endocardite quando outra espécie de *Bartonella* for identificada como agente causador.

Angiomatose Bacilar e Hepatite Peliose

Sem a terapia apropriada, a infecção se dissemina sistemicamente e pode envolver qualquer órgão, e o resultado às vezes é fatal. Assim, o tratamento antimicrobiano é mandatório em todos os casos de doenças vasculoproliferativas associadas à *Bartonella*. Com base nos relatos clínicos empíricos, a eritromicina permanece o tratamento da escolha, sendo utilizada com sucesso para tratar muitos pacientes com angiomatose bacilar. A resposta ao tratamento em angiomatose bacilar pode ser impressionante em pacientes imunocomprometidos, com resolução das lesões subcutâneas palpáveis em algumas horas. A eritromicina também tem um efeito antiangiogênico nas células endoteliais microvasculares que explicaria esse desaparecimento rápido das lesões. A eritromicina (500 mg 4 vezes/dia) durante 3 meses é a terapia de primeira linha. A doxiciclina (100 mg via oral ou IV 2 vezes/dia) é atualmente proposta como uma alternativa apropriada. Em pacientes com infecções graves, a eritromicina ou a doxiciclina pode ser utilizada em combinação com rifampicina (300 mg via oral 2 vezes/dia). A duração da terapia é crítica. Recomendamos que o tratamento a ser dado dure pelo menos 3 meses para angiomatose bacilar e 4 meses para peliose. A peliose hepática responde vagarosamente e as lesões hepáticas continuam a melhorar após diversos meses de tratamento, enquanto a angiomatose bacilar cutânea demonstra melhora após 4 a 7 dias de tratamento e se resolve após um mês de tratamento. As recaídas das lesões de peliose hepática e da angiomatose bacilar após o tratamento antimicrobiano são relatadas frequentemente, especialmente em pacientes imunocomprometidos com terapia de curta duração. Os pacientes com recaídas após o tratamento recomendado provavelmente devem ser retratados por 4 a 6 meses com eritromicina (500 mg via oral 4 vezes/dia) ou doxiciclina (100 mg via oral 2 vezes/dia), e aqueles com recaídas repetidas devem receber terapia antimicrobiana enquanto estiverem imunocomprometidos.

Prevenção

Em razão dos artrópodes desempenharem um papel importante na transmissão de espécies de *Bartonella* felina para seres humanos, um controle rigoroso de artrópodes (Capítulo 367) deve ser recomendado pelos trabalhadores de saúde, particularmente no aconselhamento dos indivíduos imunocomprometidos sobre os riscos relacionados com a posse de um animal de estimação. As pulgas de gato vivem tanto em gatos quanto em cachorros e são melhor controladas fumigando as áreas em que esses animais vivem.

Prognóstico

A mortalidade nos pacientes com febre Oroya era tão alta quanto 50% antes da era antibiótica, mas agora é limitada pelo uso de antibióticos. A febre das trincheiras deve ser tratada com antibióticos para evitar doenças mais graves, especialmente em pacientes com valvulopatia que têm risco de desenvolver endocardite. A DAG geralmente se resolve espontaneamente sem qualquer tratamento em pacientes imunocompetentes. Em casos de complicações ou pacientes imunocomprometidos, a terapia com antibiótico deve ser administrada, e os pacientes geralmente respondem bem ao tratamento. Finalmente, para doenças vasculoproliferativas, os antibióticos são geralmente eficazes caso sejam administrados por um longo período, mas as lesões cutâneas na verruga peruana podem se beneficiar da cirurgia.

Grau A

1. Foucault, C., Raoult, D., Brouqui, P. Randomized open trial of gentamicin and doxocycline for eradication of *Bartonella quintana* from blood in patients with chronic bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:2204–2207.

Leituras sugeridas

Gan, J. J., Mandell, A. M., Otis, J. A., et al. Suspecting optic neuritis, diagnosing Bartonella cat scratch disease. *Arch Neurol*. 2011; 68:122–126. *A doença da arranhadura do gato deve ter um diagnóstico diferenciado para pacientes com visão embaçada e cefaleia, mesmo na ausência de febre e linfadenopatia.*

Guptill, L. Bartonellosis. *Vet Microbiol*. 2010; 140:347–359. *Implicações de saúde pública de bartonelose animal.*

Kaiser, P. O., Riess, T., O'Rourke, F., et al. *Bartonella* spp: throwing light on uncommon human infections. *Int J Med Microbiol*. 2011; 301:7–15. *Análise de infecções assintomáticas da febre Oroya.*

Maguina, C., Guerra, H., Ventosilla, P. Bartonellosis. *Clin Dermatol*. 2009; 27:271–280. *Análises de síndromes clínicas distintas da doença de Carrion, febre das trincheiras, doença da arranhadura do gato, angiomatose bacilar e hepatite peliose.*

Piérard-Franchimont, C., Quatresooz, P., Piérard, G. E. Skin diseases associated with *Bartonella* infection: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28:483–488. *Análise.*

No Brasil

Em 2001, foi publicado um estudo realizado no Piau, uma pequena cidade no Estado de Minas Gerais, em que, de 457 indivíduos sadios, foi encontrada soropositividade de

13,7% e 12,8% para *B. henselae* e *B. quintana*, respectivamente, sem correlação com exposição ocupacional, habitação em área rural ou gênero.

Não há casos relatados de bartonelose causada por *B. bacilliformis*, embora as áreas endêmicas no Peru estejam dentro da floresta amazônica.

Com relação à doença da arranhadura do gato, existem poucos casos relatados no Brasil, provavelmente não decorrentes da baixa incidência e sim da baixa suspeita da doença quando da realização de diagnósticos diferenciais.

Estudo conduzido em 2005, com 125 pacientes adultos com HIV, assintomáticos, em Jacarepagua, RJ, identificou soroprevalência para *Bartonella sp* de 41,6%.

Bibliografia

Costa, P. S., Brigatte, M. E., Greco, D. B. Antibodies to Rickettsia rickettsii, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Bartonella quintana, and Ehrlichia chaffeensis among healthy population in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; 100:853–859.

Lamas, C., Curi, A., Bóia, M. N., Lemos, E. R.S. Human bartonellosis: seroepidemiological and clinical features with an emphasis on data from Brazil - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008; 103(3):221–235.

Granuloma inguinal (donovanose)

Edward W. Hook, III

Definição

O granuloma inguinal, também conhecido como donovanose, é uma doença ulcerativa de evolução lenta, que atinge, principalmente, a pele e os tecidos subcutâneos das regiões genital, inguinal e anal.

O Patógeno

O agente etiológico é a *Klebsiella granulomatis* (antes conhecida como *Calymmatobacterium granulomatis*), um parasita intracelular opcional. O organismo é difícil de ser cultivado, mas pode crescer no saco vitelino; a bem-sucedida cultura celular foi relatada na África do Sul e na Austrália. O sucesso da cultura, por sua vez, permitiu o desenvolvimento de testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) com objetivos acadêmicos.

Epidemiologia

O organismo é transmitido, principalmente, por via sexual, mas há evidências de que pode ser transmitido também por contato não sexual. A eficiência de transmissão é relativamente baixa e os contatos sexuais múltiplos com um parceiro infectado parecem necessários para a transmissão da infecção. A doença é rara nos Estados Unidos com menos de 50 casos registrados por ano. Historicamente, entretanto, é mais frequente em outras áreas do mundo, como Índia, Papua Nova Guiné, sul da África e partes da Austrália. Mesmo nestas áreas endêmicas, os dados disponíveis são limitados e sugerem que esta doença esteja tornando-se menos comum.

Manifestações clínicas

Geralmente, a lesão inicial aparece como um nódulo subcutâneo que se rompe na superfície e evolui formando uma lesão granulomatosa elevada e com aspecto de carne crua (Fig. 324-1). Esta lesão geralmente é indolor e não está associada a sintomas sistêmicos. O exsudato da lesão é frequentemente descrito como exalando mau cheiro. A infecção bacteriana secundária causa uma lesão ulcerativa necrótica e dolorosa, que pode rapidamente tornar-se destrutiva. Uma forma cicatricial também pode ocorrer com uma área hipocrômica elevada como cicatriz do tipo queloide, contendo ilhotas dispersas de tecido granulomatoso. As lesões na área genital estão comumente associadas a

pseudoadenites na região inguinal; em geral, essas lesões não são causadas pelo acometimento dos linfonodos inguinais, mas sim pelo envolvimento granulomatoso dos tecidos subcutâneos. A infecção metastática de ossos ou vísceras é ocasionalmente observada. A experiência clínica sugere que carcinomas secundários possam ser uma complicação rara do granuloma inguinal.

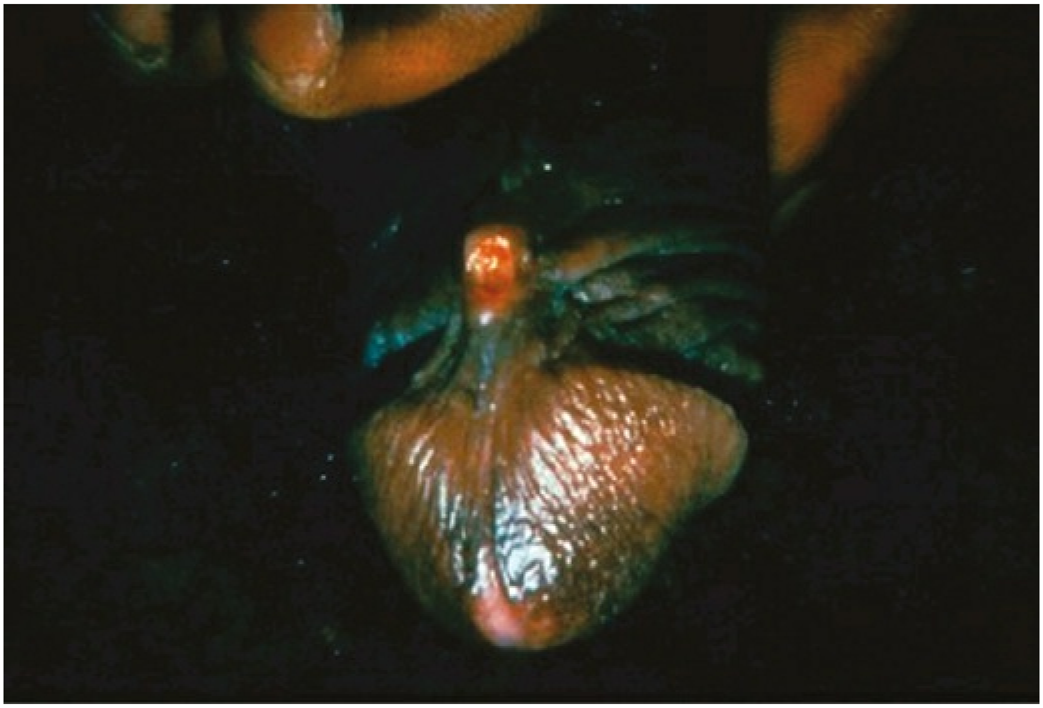

FIGURA 324-1 Lesão primária típica de granuloma inguinal. (Reproduzido com permissão de Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/ lymphogranuloma_pictures.htm.)

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido por meio da demonstração dos corpos de Donovan nos histiócitos ou em outras células mononucleares a partir de esfregaços ou biópsias das lesões. O uso de corantes de Wright e de Giemsa em esfregaços a fresco ou amostras de biópsia sem fixação geralmente revela os bacilos com relativa facilidade, apesar de, eventualmente, ser necessária a realização de várias biópsias em casos crônicos. O exame histológico dos espécimes das biópsias revela células mononucleares com alguma infiltração por leucócitos polimorfonucleares, mas sem a presença de células gigantes. Em lesões infectadas, a *K. granulomatis* é encontrada principalmente em histiócitos ou outras células mononucleares. A cultura celular e os métodos de PRC são apenas ferramentas de pesquisa. Nenhum teste sorológico está clinicamente disponível.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial inclui carcinoma escamoso celular, cancro mole (Capítulo 309), linfogranuloma venéreo (Capítulo 326), sífilis (Capítulo 327) e outras doenças ulcerativas granulomatosas. Na falta da terapia, os pacientes podem não procurar auxílio médico até que as lesões estejam presentes por meses, muito tempo após as lesões de sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis ulcerativas terem sido resolvidas. O cancroide

geralmente é diferenciado por suas bordas irregulares e corroídas, que não são observadas nos casos típicos de granuloma inguinal. O exame em campo escuro e os testes sorológicos devem ajudar na diferenciação entre o granuloma inguinal e a sífilis. A biópsia das lesões pode ser necessária para a diferenciação entre o granuloma inguinal e certos tumores.

Tratamento

Não existe nenhum ensaio clínico recente de terapia para granuloma inguinal. O tratamento recomendado consiste de doxiciclina de 100 mg duas vezes ao dia. Azitromicina 1,0 g semanal, ciprofloxacino 750 mg duas vezes ao dia ou eritomicina 500 mg quatro vezes ao dia e um comprimido de sulfametoxazol-trimetoprima em dose dupla duas vezes ao dia, são recomendados como terapias alternativas. Um aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina 1 mg/kg intravenoso a cada 8 horas) pode ser adicionado se o tratamento não resultar em melhora clínica nos primeiros dias de terapia. O tratamento deve ser administrado por, pelo menos, 3 semanas e até que as lesões estejam completamente cicatrizadas. Os pacientes devem ser acompanhados, no mínimo, durante algumas semanas após a interrupção do tratamento, devido à possibilidade de recidiva. Apesar de o risco de transmissão, a princípio, parecer baixo, os contatos sexuais também devem ser examinados; no momento, o tratamento dos contactantes não está indicado na ausência de doença clinicamente evidente.

Leituras sugeridas

Belda, W., Jr., Velho, P. E., Arnone, M., et al. Donovanosis treated with thiamphenicol. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11:388–389. *Um tratamento de sucesso bastante comum no Brasil.*

O'Farrell, N., Moi, H., IUSTI/WHO European STD guidelines Editorial Board. European guideline for the management of donovanosis. 2010. *Int J STD AIDS*. 2010; 21:609–610. *Diretrizes e consensos incluindo o diagnóstico pelo esfregaço de tecido corado ou PCR e tratamento com azitromicina (1 g semanalmente) até que a cura seja total.*

Velho, P. E., de Souza, E. M., Belda, W., Jr. Donovanosis. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12:521–525. *Análise abrangente da microbiologia, da epidemiologia, das manifestações clínicas e da administração do granuloma inguinal.*

No Brasil

No Brasil, a donovanose não é uma doença de notificação obrigatória, como algumas doenças sexualmente transmissíveis.

A doença encaixa-se de modo sindrômico no grupo das doenças sexualmente transmissíveis que causam úlceras genitais, junto com sífilis, cancro mole, herpes e linfogranuloma. Em um local em que é realizada a abordagem sindrômica da doença, a donovanose deve ser tratada se a lesão tiver mais de 4 semanas, após a realização de biópsia e tratamento empírico para sífilis e cancro mole. O tratamento específico para donovanose pode ser realizado com doxiciclina, eritromicina, sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclina ou azitromicina, durante 3 semanas ou até a cura clínica.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde. 2005.

Infecções por *Mycoplasma*

Stephen G. Baum

Definição

Os organismos *Mycoplasma* da classe Mollicutes são ubíquos como patógenos e agentes colonizadores nos reinos vegetal, animal e dos insetos. Representam as menores formas de vida livre conhecidas, mas, como têm exigentes requisitos para crescimento, são difíceis de cultivar. No entanto, a presença de várias espécies de *Mycoplasma* como comensais em animais e nas mucosas oral e genital humanas frequentemente resultou em contaminação de culturas de células. Essa contaminação conduziu à falsa implicação dos micoplasmas como agentes causais em muitas doenças humanas, tanto banais quanto ameaçadoras à vida. Das doenças humanas comprovadamente devidas a micoplasmas, a pneumonia causada por *Mycoplasma pneumoniae* é, de longe, a mais importante clinicamente. Esta infecção constitui uma proporção importante de casos previamente classificados como "pneumonia atípica", um termo inespecífico para pneumonias com várias áreas de acometimento que geralmente não respondem a antibióticos β-lactâmicos e têm agentes etiológicos que não são facilmente cultivados ou visíveis com coloração pelo Gram. O termo *pneumonia atípica* persiste, apesar da nossa crescente capacidade de identificar agentes etiológicos específicos como vírus, *Legionella* e *Chlamydophila*. Outras infecções comprovadas pelo *Mycoplasma* incluem aquelas no trato urogenital causadas pelas espécies de *Ureaplasma*, *Mycoplasma hominis* e *Mycoplasma genitalium*, as infecções de feridas causadas por *M. homini* e a infecção sistêmica devastadora em pacientes imunocomprometidos causada por *Mycoplasma fermentans* (cepa *incognitus*).

O Patógeno

Os micoplasmas são bacilos curtos (10 × 200 nm) que não tem nenhuma parede celular e são delimitados por uma membrana que contém esterol. Assim, não são afetados por antimicrobianos inibidores da parede celular, como os *β*-lactâmicos. Em cultura de tecido, os micoplasmas são intracelulares, mas *in vivo* a infecção é principalmente extracelular e afeta células epiteliais e suas organelas, como os cílios. A fixação ao epitélio respiratório se dá pelas proteínas de adesina terminal. Os micoplasmas são ativos em estimular diversos componentes do sistema imune. Eles são capazes de atuar como ativadores policlonais das células T e células B e podem causar capeamento dos linfócitos.

Epidemiologia

A infecção por *M. pneumoniae* é disseminada de pessoa a pessoa por gotículas respiratórias produzidas por tosse. Parece ser necessária associação relativamente estreita com o caso-índice. A doença é geralmente introduzida nas famílias por uma criança pequena e, em alguns estudos, a maioria dos adultos infectados era representada por pais de crianças pequenas. Em oposição à maior parte das infecções respiratórias virais, que se manifestam de um a três dias depois da infecção, o *Mycoplasma* tem um período de incubação de duas a três semanas. Portanto, um histórico cuidadoso mostrando várias semanas de intervalo entre casos dentro de uma família pode ser um indício importante para a etiologia micoplasmática. Os organismos podem ser cultivados a partir do escarro dos indivíduos infectados durante semanas a meses após um tratamento clinicamente eficaz, e não está esclarecido de que modo o tratamento de um caso-índice afeta a transmissão subsequente a membros da família.

A maioria dos casos de infecção respiratória por *Mycoplasma* ocorre isoladamente ou como surtos familiares. Entretanto, em populações fechadas, como acampamentos de recrutas militares e internatos, o *Mycoplasma* pode causar miniepidemias e ser responsável por 25% a 75% dos casos de pneumonias nesses ambientes. Estudos epidemiológicos baseados em sorologia documentaram a alta incidência de infecção respiratória por *Mycoplasma* em todo o mundo. Nos Estados Unidos, estima-se que a cada ano pelo menos um caso de pneumonia por *Mycoplasma* ocorra para cada 1.000 pessoas, ou mais de 2 milhões de casos anualmente. A incidência de infecção respiratória não pneumônica por *Mycoplasma* pode ser dez a 20 vezes maior. As taxas mais altas de incidência ocorrem em indivíduos de cinco a 20 anos de idade, mas infecção por *M. pneumoniae* pode ocorrer em qualquer idade e pode causar doença particularmente grave em recém-nascidos.

Em oposição às infecções respiratórias virais que têm um pico no inverno nos climas temperados, alguns estudos relataram um pico de incidência de surtos de *M. pneumoniae* no outono. A maioria dos levantamentos, no entanto, mostra pouco ou nenhum predomínio sazonal nos casos esporádicos. Existe uma relação com a idade e a infecção de trato respiratório superior *vs*. inferior causada pela *M. pneumoniae*. Em crianças com menos de três anos, desenvolve-se principalmente infecção do trato respiratório superior, enquanto nos pacientes de cinco a 20 anos, bronquite e pneumonia tendem a ocorrer. Em adultos mais velhos, predomina pneumonia.

A prevalência e a incidência de doença urogenital clínica causada por *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *M. hominis* e *M. genitalium* está muito menos bem-documentada (Tabela 325-1). Estes organismos raramente são cultivados fora do âmbito dos estudos clínicos, e eles existem como comensais clinicamente não aparentes do trato geniturinário. As doenças atribuídas às espécies de *Ureaplasma* incluem infecção do trato urinário com e sem formação de cálculo. O organismo foi implicado como uma causa de baixo peso em recém-nascidos. *M. hominis* também é um comensal geniturinário e oral comum, e foi documentado como causa de endometrite e febre pós-parto.

Tabela 325-1

Locais e infecções relacionadas COM micoplasmas humanos

SUBGRUPO	LOCAIS DE ISOLAMENTO	DOENÇAS	OCORRÊNCIA
M. hominis	Trato GU (F > M)	Cervicite, vaginite, prostatite	Comum
	Conjuntiva (neonato)	Conjuntivite	
	Sangue (periparto)	Sepse pós-parto	
	Feridas cirúrgicas, articulações	Infecção esternotomia, artrite	
M. orale	Orofaringe	?	Comum
M. pneumoniae	Trato respiratório	URI, pneumonia	Comum
M. salivarium	Orofaringe, gengiva	Doença periodontal	Comum
M. fermentans	Trato GU, sangue, tecidos	Doença multissistêmica em AIDS	Incomum
M. genitalium	Trato GU	Uretrite, cervicite, PID	Incomum
Ureaplasma spp	Trato GU	Uretrite, infecção superior GU	Comum

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; F = feminino; GU = geniturinário; M = masculino; PID = doença inflamatória pélvica; URI = infecção de trato urinário superior.

M. hominis também é causa de infecção de ferida esternal após cirurgia cardiotorácica e foi implicado em artrite em pacientes imunocomprometidos. O *Mycoplasma salivarium* pode estar envolvido em doença periodontal, e o *M. genitalium* está implicado em alguns casos de uretrite e vaginite não gonocócica. A cepa *incognitus* do *M. fermentans* foi identificada há aproximadamente três décadas como agente infeccioso em pacientes imunocomprometidos, nos quais causa envolvimento multissistêmico devastador.

Fisiopatologia

Em virtude da baixa fatalidade da maioria das infecções por *Mycoplasma*, há pouco material patológico humano. A inoculação em culturas de órgão traqueal de animais é seguida por lesão ciliar e descamação do epitélio de superfície. Este último efeito é provavelmente responsável pela tosse seca na infecção respiratória em *Mycoplasma*.

Diversas características de *M. pneumoniae* provavelmente desempenham um papel direto na patogenicidade respiratória deste organismo. A primeira é a afinidade de *M. pneumoniae* por células epiteliais respiratórias. A fixação parece ser entre uma organela terminal em uma extremidade do organismo filamentoso e uma glicoproteína sializada (I-FI) na superfície tanto do epitélio respiratório quanto dos eritrócitos, a qual atua como um receptor. As adesinas, proteínas terminais do micoplasma,(P1, P30, P116 e HMW1-3) foram purificadas, e os mutantes deficientes na aderência não são virulentos. O *M. pneumoniae* se liga às células epiteliais ciliadas, na base dos cílios, e parece produzir a maioria das suas alterações fisiológicas e citolíticas enquanto permanece extracelular. O peróxido de hidrogênio produzido por *M. pneumoniae* (o único micoplasma humano a fazer isso) pode ser responsável por algum dano celular *in vivo*, tal como a hemólise vista quando os organismos são cultivados em placas de ágar-sangue. A infecção por *Mycoplasma* ativa as células T e B e induz muitas citocinas e quimiocinas pró-

inflamatórias e anti-inflamatórias que podem desempenhar um papel na destruição celular relacionada com a inflamação.

Na evolução da infecção por *M. pneumoniae*, alguns pacientes produzem aglutininas frias. Estas imunoglobulinas do tipo M (IgM) oligoclonais reagem de modo cruzado com os antígenos "I", um dos antígenos de grupos sanguíneos comuns a quase todos os eritrócitos humanos maduros, e altos títulos podem causar hemólise (presumivelmente, como resultado da destruição eritrocítica ativada por complemento, Coombs-positiva) e podem levar a algumas das complicações descritas na seção Manifestações Clínicas. Como outros anticorpos IgM, as aglutininas frias induzidas por *Mycoplasma* (Capítulo 163) desenvolvem-se cedo na doença (sete a dez dias) e estão frequentemente presentes na ocasião em que o paciente procura atenção médica. O pico do título destas aglutininas ocorre entre duas e três semanas, e elas persistem por dois a três meses (Fig. 325-1).

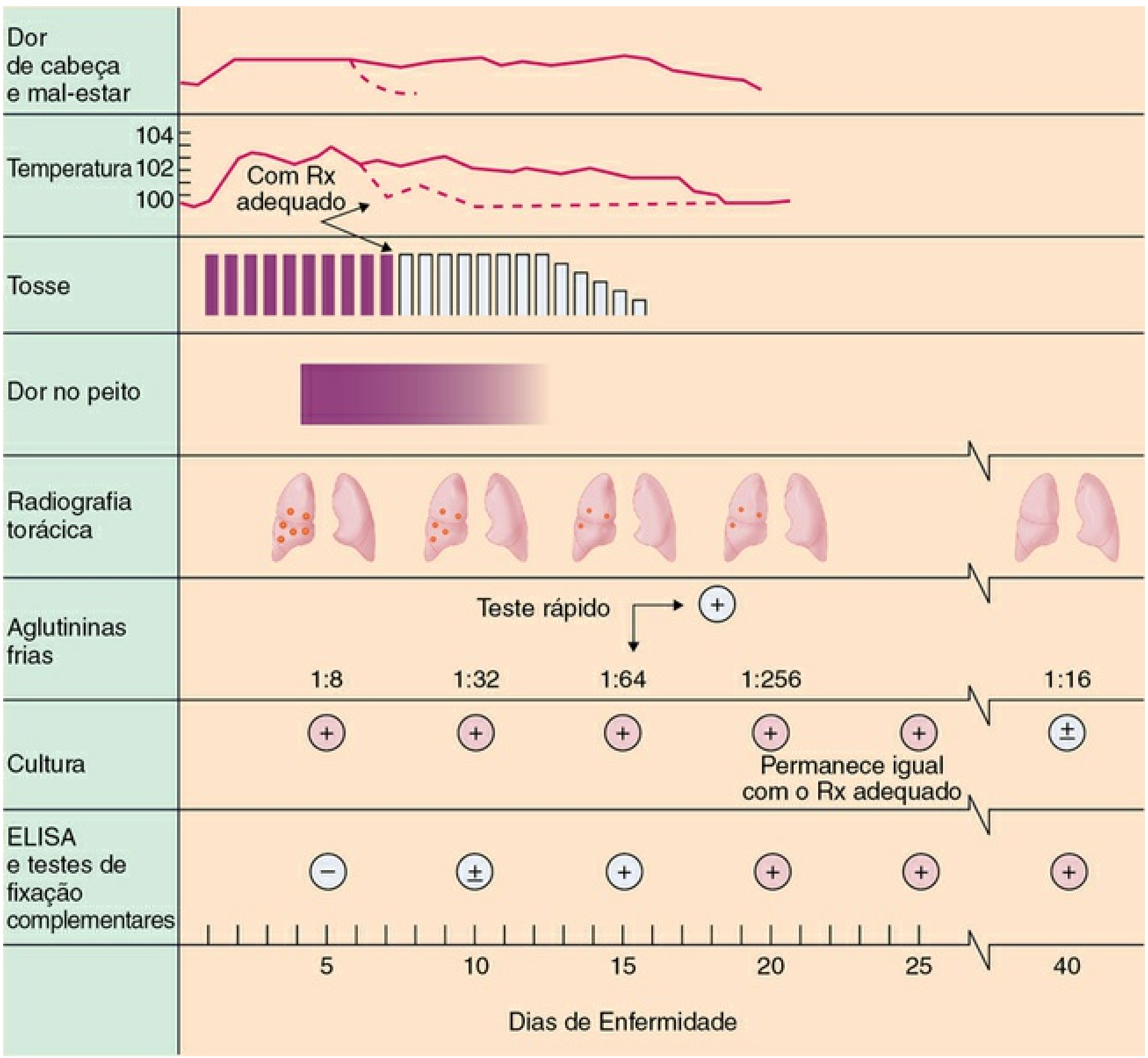

FIGURA 325-1 Principais manifestações clínicas e laboratoriais da pneumonia micoplasmal. ELISA = Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima. (Adaptado de Baum SG. Infecções por micoplasma. Em: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 17th ed. Philadelphia: Saunders; 1985:1506.)

Diversas teorias foram propostas a respeito dos fatores que desencadeiam a formação de aglutininas frias na pneumonia por *Mycoplasma*. Uma sugere que o organismo altera o antígeno I de tal modo que ele se torna antigênico para o paciente. O peróxido de hidrogênio elaborado por *M. pneumoniae* poderia ser responsável por esta alteração. Um estudo indicou que o antígeno I em um estado sializado pode servir como receptor para *M. pneumoniae* e que as aglutininas frias são dirigidas para o receptor modificado. Outros estudos indicam que as aglutininas frias são dirigidas para as próprias subestruturas micoplasmáticas, e simplesmente reagem de forma cruzada com o antígeno I (alterado ou nativo) nos eritrócitos. Dado o seu alvo aparente, estes anticorpos poderiam contribuir para citólise e exacerbar infecção, ou interferir com a disseminação de célula a célula bloqueando ou destruindo o receptor celular para o micoplasma. Altos títulos de aglutininas frias também foram associados à hemólise, presumivelmente como resultado da ativação da destruição eritrocítica mediada por complemento (Capítulo 163). Embora hemólise clinicamente significante seja incomum, níveis subclínicos de destruição eritrocítica são comuns.

Anemia falciforme, hemoglobinopatias relacionadas com falcização e hipogamaglobulinemia predispõem à gravidade e mortalidade aumentadas. Portanto, alguns dos dados patológicos disponíveis podem ser influenciados pela fisiopatologia destas condições subjacentes. As mortes ocorrem em pacientes com pneumonia difusa, síndrome de angústia respiratória grave, tromboembolismo e coagulopatia intravascular disseminada.

Em casos não fatais nos quais biópsia pulmonar foi efetuada, o processo inflamatório compromete principalmente a traqueia, os bronquíolos e o tecido peribrônquico. A luz da árvore respiratória estava cheia de exsudato purulento rico em leucócitos polimorfonucleares. O revestimento das paredes brônquicas e bronquiolares mostrava células metaplásticas, e as próprias paredes estavam infiltradas com elementos monocíticos, especialmente plasmócitos. Havia alargamento dos septos peribrônquicos e hiperplasia dos pneumócitos tipo II.

Manifestações clínicas

Em vista da incidência muito alta de infecção respiratória por *Mycoplasma* quando estudada epidemiologicamente em grandes populações *versus* a raridade de diagnóstico esporádico individual, parece que o diagnóstico específico, confirmado desta entidade, não é frequentemente realizado na prática clínica individual. Existem provavelmente quatro razões para isso. Primeiro, a pneumonia por *Mycoplasma* é geralmente autolimitada e raramente fatal. Este fato amortece o empenho para estabelecer a causa da infecção. Segundo, os micoplasmas são relativamente exigentes e de crescimento lento; portanto, os resultados de cultura, se de todo obtidos, muitas vezes retornam depois que o paciente está bem. Terceiro, o *M. pneumoniae* responde à terapia antimicrobiana empírica sugerida para a pneumonia adquirida em comunidade. Por fim, o conhecimento da epidemiologia e das manifestações clínicas da infecção frequentemente são deficientes, de modo que o diagnóstico com frequência não é considerado em grupos fora da faixa etária clássica.

Infecção Respiratória

A maioria destas infecções por *M. pneumoniae* envolve apenas o trato respiratório superior. Depois de um período de incubação de duas a três semanas, a doença tem um início insidioso que consiste em febre, mal-estar, cefaleia e tosse (Fig. 325-1). A tosse é a marca clínica da infecção por *M. pneumoniae*. A frequência e gravidade da tosse aumentam ao longo de um a dois dias seguintes, e a tosse pode tornar-se debilitante. O início gradual dos sintomas contrasta com a manifestação muitas vezes fulminante da infecção respiratória causada pelos vírus influenza ou adenovírus.

Em 5% a 10% dos pacientes, dependendo um pouco da idade, a infecção progride para traqueobronquite ou pneumonia. Nestes casos, as manifestações originais persistem e a tosse se torna mais grave. Em geral, ela é relativamente não produtiva, mas pode produzir expectoração branca ou, ocasionalmente, pontilhada de sangue. A coloração Gram deste escarro revela células inflamatórias, mas nenhuma espécie bacteriana predominante (parte da definição de pneumonia atípica). Com a tosse continuada, dor torácica paraesternal pode se desenvolver como resultado de sobrecarga muscular, mas dor pleurítica verdadeira não é usual. Febre é geralmente do nível de 38,3 °C a 38,8 °C e pode ser associada a sensações de calafrio. Em comparação com pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297), a causada por *M. pneumoniae* raramente produz calafrios com tremores verdadeiros. Em comparação com gripe, que também pode se manifestar como uma síndrome de pneumonia atípica, mialgias e queixas gastrointestinais de náusea e vômito são incomuns. A diarreia, às vezes concomitante com pneumonia adenoviral ou por *Legionella*, é incomum na infecção por *Mycoplasma*.

Ao exame físico, o paciente não parece terrivelmente doente. De fato, esta doença é o paradigma do termo *pneumonia ambulante.* A faringe pode estar congestionada e eritematosa, com frequência sem a acentuada adenopatia cervical vista com faringite estreptocócica grupo A. O *M. pneumoniae* não é uma causa comum de faringite isolada na população pediátrica ou adulta. Muito se tem falado sobre o achado de miringite bolhosa nesta doença. Embora esta anormalidade esteja presente em aproximadamente 20% dos voluntários com a infecção *M. pneumoniae* induzida experimentalmente, a miringite bolhosa na doença *Mycoplasma* ocorrendo naturalmente é rara. Em um estudo envolvendo uma população de crianças, a otite raramente foi associada a isolamento de *Mycoplasma* e, pelo contrário, frequentemente relacionada com patógenos bacterianos e virais do trato respiratório superior. Assim, a ausência de miringite, bolhosa ou de outra forma, não deve dissuadir o clínico do diagnóstico de pneumonia por *Mycoplasma*.

O exame do tórax em pacientes com pneumonia por *Mycoplasma* em geral não é revelador, mesmo em pacientes com tosse grave, produtiva. Pode não haver achados à ausculta ou à percussão, ou apenas mínimos estertores podem estar presentes. A disparidade entre os achados físicos e a evidência radiográfica de pneumonia nesta condição pode ser a maior de qualquer uma das síndromes de pneumonia atípica (Fig. 325-2). Embora sibilos possam ocorrer nesta doença, em um estudo de pacientes asmáticos a presença de sibilos teve uma correlação negativa com isolamento de *M. pneumoniae* em comparação com o isolamento de patógenos respiratórios virais como o vírus sincicial respiratório (Capítulo 370). A *M. pneumoniae* não parece ser um patógeno

comum em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica preexistente. A superinfecção bacteriana após infecção respiratória por *M. pneumoniae* é rara. O achado radiográfico de pneumonia intersticial ou alveolar em focos não permite diferenciação de qualquer das outras causas da síndrome de pneumonia atípica.

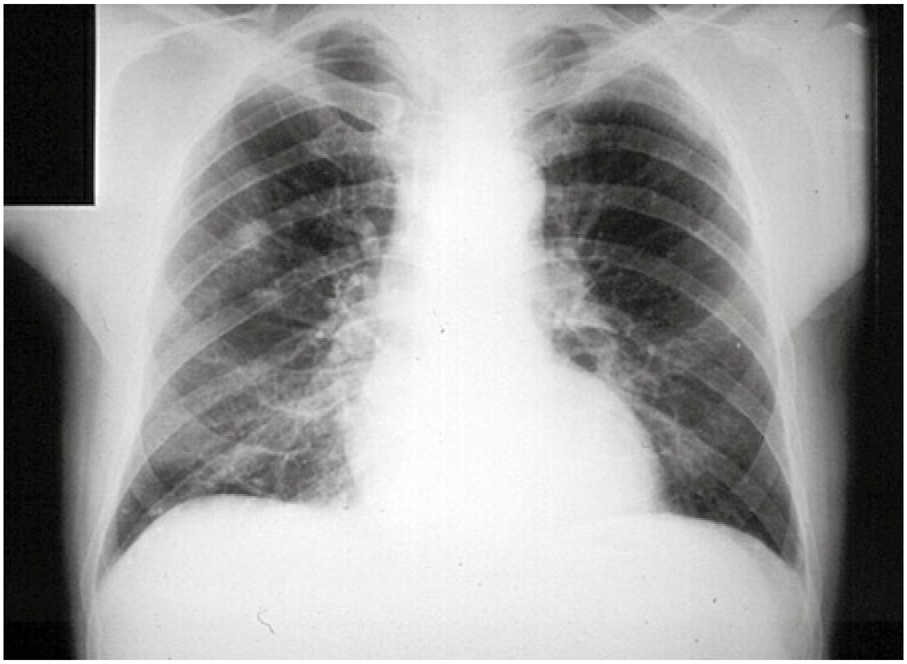

FIGURA 325-2 Radiografia torácica mostrando a pneumonia intersticial moderada em razão da infecção por *Mycoplasma pneumoniae* em um paciente com a insuficiência de descobertas em auscultação torácica.

O derrame pleural (geralmente pequeno) ocorre entre 5% e 20% dos pacientes com infecção por *M. pneumoniae*. Este baixo índice de inflamação pleural é consistente com a raridade da dor pleurítica. Se estiver presente derrame, toracocentese revela líquido seroso que é exsudativo com mínima reação inflamatória. A contagem diferencial das células no líquido é variável, e derrames sanguíneos são raros. É incomum isolar o *M. pneumoniae* dos derrames, quando eles ocorrem, mas há vários relatos desse isolamento. Embora a pneumonia geralmente seja branda e autolimitada, casos fulminantes, graves e letais foram descritos em adultos jovens normais, e podem ser subdiagnosticados.

Comprometimento Extrapulmonar

Anormalidades em quase todos os sistemas de órgãos foram descritas como exemplos de manifestações extrapulmonares da infecção por *M. pneumoniae*. A frequência destas manifestações extrapulmonares varia grandemente de um relato para outro, e elas são muito menos comuns quando vistas como parte de estudo epidemiológico prospectivo, e não como a soma de relatos de casos isolados. A conclusão parece ser que a alta prevalência de infecção por *Mycoplasma* predispõe a comunicação de muitos eventos concomitantes, mas, talvez, não relacionados, como se eles fizessem parte da doença micoplasmática. Diversas síndromes clínicas foram descritas com suficiente frequência para sugerir uma relação causal.

Comprometimento Dermatológico

Uma ampla variedade de manifestações dermatológicas transitórias foi relatada em conjunção com pneumonia por *Mycoplasma* incluindo exantemas maculares, morbiliformes e papulovesiculares, bem como eritema nodoso e urticária. Novamente, a variedade e a alta incidência destas erupções na ausência de infecção por *Mycoplasma* torna difícil definir as relações, se existir alguma, entre estas ocorrências. Além disso, o papel da terapia antibiótica concomitante no desenvolvimento dos exantemas durante a infecção por *M. pneumoniae* é desconhecido. Uma manifestação de pele que ocorre com suficiente frequência em combinação com infecção por *M. pneumoniae* para fornecer alguma base para relação é o eritema multiforme maior, ou síndrome de Stevens-Johnson (Fig. 325-3). Esta erupção foi descrita em até 7% dos pacientes com pneumonia por *Mycoplasma* e consiste em vesículas, placas e bolhas eritematosas comprometendo a pele, com localização particular nas junções mucocutâneas. As conjuntivas também podem ser comprometidas, assim como órgãos dos tratos gastrointestinal e geniturinário e as articulações. A síndrome de Stevens-Johnson é associada a casos isolados de muitas outras infecções, incluindo algumas que podem se manifestar como uma síndrome de pneumonia atípica, como pneumonia de legionários, síndrome respiratória com conjuntivite adenoviral e infecção por influenza B. No entanto, a associação com a infecção *M. pneumoniae* é, de longe, a mais comum. A síndrome de Stevens-Johnson tende a ocorrer em pacientes mais jovens com pneumonia por *Mycoplasma* e tem uma preponderância masculina definida (2:1 a 4:1).

FIGURA 325-3 Síndrome de Stevens-Johnson em uma criança com pneumonia por *Mycoplasma*. (De Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* e pneumonia atípica. Em: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:2274.)

A patogênese da síndrome de Stevens-Johnson é incerta. Há tempo tem-se suposto que a imunidade desempenha um papel importante, mas vários relatos observaram cultura de *M. pneumoniae* a partir das lesões. A relação com o nível de aglutininas frias nesta doença é variável. Foi sugerido que o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson

pode ser o resultado da sensibilidade aumentada a antibióticos na presença da infecção por *M. pneumoniae*, mas o eritema multiforme maior se desenvolve em alguns pacientes na ausência de antibioticoterapia prévia ou concomitante. A maioria dos pacientes tem regressão das lesões em uma a duas semanas sem formação de cicatriz, a não ser que sobrevenha impetiginização.

A síndrome de Raynaud (Capítulo 80), um vasoespasmo reversível transitório dos dedos que se desenvolve com a exposição ao frio, tecnicamente não é uma síndrome dermatológica; entretanto, ela se manifesta na pele. Este fenômeno ocorre em muitas pessoas, geralmente mulheres, sem qualquer associação com infecção. Ele foi descrito em pacientes com pneumonia aguda por *Mycoplasma*, independentemente de eles manifestarem a síndrome antes da infecção. Embora a fisiopatologia desta condição na infecção por *M. pneumoniae* não esteja esclarecida, ela pode ser relacionada com a ação *in vivo* de aglutininas frias (consulte Diagnóstico, mais adiante). Outras complicações vasculares descritas na infecção por *M. pneumoniae* incluem oclusão de artéria carótida interna e infarto cerebral.

Complicações Cardíacas

As anormalidades cardíacas estão entre as manifestações extrapulmonares mais comuns da infecção por *M. pneumoniae*.Os sinais e sintomas que sugerem comprometimento do coração são arritmia, insuficiência congestiva, dor torácica e anormalidades eletrocardiográficas, particularmente alterações da condução. Embora anormalidades cardíacas tenham sido descritas em até 10% dos casos de infecção por *M. pneumoniae*, outros relatos indicam uma prevalência muito mais baixa. As complicações cardíacas são mais comuns com o aumento da idade. Elas prolongam a enfermidade, mas raramente conduzem à morte. O mecanismo de dano cardíaco é desconhecido, mas *M. pneumoniae* foi isolado do líquido pericárdico de pelo menos um paciente.

Complicações Neurológicas

Existe um aumento de relatos de complicações neurológicas de infecção *Mycoplasma*, mas a prova da causa do envolvimento do sistema nervoso central é, de algum modo, tênue. Meningite asséptica e meningoencefalite, mielite transversa, disfunção do tronco cerebral, síndrome de Guillain-Barré e neuropatia periférica foram todos descritos. Agregadas, estas manifestações do sistema nervoso central ocorrem não mais que em um por 1.000 pacientes. Os achados no líquido cefalorraquidiano nestes casos são variáveis, mas a resposta celular, em geral, é mínima, com proteína levemente elevada e glicose normal a levemente reduzida. Com mais frequência, o diagnóstico de comprometimento do sistema nervoso central relacionado com *Mycoplasma* é feito pela exclusão de outras causas, a presença de uma doença respiratória antecedente ou concomitante, e uma elevação no título de anticorpos para *M. pneumoniae* no soro. Ocasionalmente, anticorpos específicos para *Mycoplasma* foram demonstrados no líquido cefalorraquidiano, mas estes títulos foram paralelos aos títulos de anticorpos séricos. As complicações neurológicas são em geral reversíveis; entretanto, a mortalidade nos pacientes com

comprometimento do sistema nervoso central é mais alta do que daqueles sem esse comprometimento. Embora o *M. pneumoniae* tenha sido isolado de alguns destes pacientes, a reação de polimerase em cadeira (PCR) falhou ao detectar o DNA de *M. pneumoniae* no líquido cefalorraquidiano de 11 pacientes julgados portadores, em bases sorológicas, de doença do sistema nervoso central relacionada com *M. pneumoniae* Assim, mecanismos imunes de danos neurais são sugeridos. Alguns micoplasmas elaboram uma neurotoxina, mas isto não foi descrito a respeito de *M. pneumoniae.*

Complicações Musculoesqueléticas, Renais e Hematopoéticas

As poliartralgias são comuns na pneumonia por *Mycoplasma*, mas a artrite monoarticular ou migratória é rara. Mecanismos imunes foram postulados, mas houve alguns relatos de isolamento de *M. pneumoniae* de líquido articular. Vários dos casos de artrite franca são descritos em pacientes com hipogamaglobulinemia. Os micoplasmas não humanos provavelmente causam artropatia em várias espécies animais e o *M. hominis* foi associado à artrite humana. Também foi relatada a rabdomiólise.

Complicações renais associadas à deposição de complexos imunes e aglutininas frias em altos títulos foram relatadas. Há vários relatos de casos de anemia aplástica associados a *M. pneumoniae*.

Condições que Levam à Suscetibilidade Aumentada

Vários relatos enfatizaram a gravidade inusitada de *M. pneumoniae* em pacientes com anemia falciforme ou hemoglobinopatias relacionadas com falcização eritrocítica (Capítulo 166). Grandes derrames pleurais e acentuada angústia respiratória podem desenvolver-se nestes pacientes. A asplenia funcional e as deficiências de opsonização podem contribuir para a infecção disseminada por *M. pneumoniae,* como elas o fazem com a infecção por *S. pneumoniae*. Alguns pacientes com anemia falciforme e infecção por *M. pneumoniae* com títulos de aglutinina fria extremamente altos podem apresentar necrose digital assim como com *S. pneumoniae.* Uma hipótese sobre a patogênese é fornecida na discussão de aglutininas frias na seção Diagnóstico. Crianças com imunodeficiências foram objeto de relatos de caso da infecção por *M. pneumoniae*. Em razão das infecções por *Mycoplasma* serem tão frequentes em crianças normais, a contribuição da imunodeficiência é incerta. O *M. pneumoniae* não é um agente oportunista muito comum em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), mas o *M. fermentans* (cepa *incognitus*) foi identificado nesses pacientes. Infecção por *M. pneumoniae* anormalmente grave, porém não letal, também foi relatada em crianças com síndrome de Down.

Diagnóstico

O diagnóstico de pneumonia por *Mycoplasma* é feito principalmente em bases clínicas. O organismo pode ser cultivado em meios acelulares, mas a maioria dos laboratórios de diagnóstico hospitalares não está preparada para cultivar micoplasmas. Em razão disso, há um interesse considerável no desenvolvimento dos testes de diagnóstico rápido com

altas sensibilidade e especificidade. Esses testes caem em três categorias: detecção de imunoglobulinas específicas de *M. pneumoniae* em soro, detecção de antígenos específicos de *M. pneumoniae* ou de sequências nucleotídicas diretamente em amostras clínicas. Do ponto de vista da realização do diagnóstico, a detecção da imunoglobulina IgM específica de *M. pneumoniae* é a mais útil, uma vez que provavelmente indica uma infecção recente. Os imunoensaios ligados às enzimas (ELISA) foram desenvolvidos para detectar IgM e IgG direcionados contra *M. pneumoniae.* Quando utilizado em pacientes com testes positivos para anticorpos fixadores de complemento, o imunoensaio de enzimas tem uma especificidade de mais de 99% e uma sensibilidade de 98%. A especificidade se mantém mas a sensibilidade cai para apenas 46% quando IgG sozinha é o alvo. Variações destes testes detectam anticorpos IgM dirigidos a antígenos específicos de *M. pneumoniae*. Os testes são simples de realizar e têm alta sensibilidade e especificidade, mas em razão de todos esses testes serem desenvolvidos para detectar o anticorpo IgM, eles podem ser negativos precocemente no curso da infecção (<7 a 10 dias). Assim, eles podem não fornecer a confirmação desejada a tempo de guiar a terapia inicial.

A detecção de antígenos de *M. pneumoniae* diretamente em espécimes de escarro foi realizada com o uso de um imunoensaio enzimático indireto de captura de antígeno. A especificidade do teste é alta, os reagentes interagindo somente com *M. pneumoniae* e *M. genitalium.* A sensibilidade também é relativamente alta (91%) quando o ensaio é usado no escarro e nos aspirados nasofaríngeos de pacientes que têm comprovação, por cultura ou sorologicamente, de infecção por *M. pneumoniae*.

A alta sensibilidade e especificidade do PCR em tempo real realizado em material de escarro, de aspirado de nasofaringe ou de garganta sugerem que este teste sirva como um método de diagnóstico específico e rápido. A detecção de sequências de nucleotídeos de *M. pneumoniae* específicas diretamente de material clínico tem sido realizada com o uso de teste desenvolvido localmente ou por grandes laboratórios de referência. Esses testes, que podem ser finalizados em poucas horas, detectam ou o DNA de *M. pneumoniae* (PCR) ou RNA ribossômico (amplificação de ácido nucleico da transcriptase reversa). Quando comparado com PCR como "padrão-ouro" de infecção comprovada, poucos dos testes de anticorpo disponíveis têm sensibilidade e especificidade aceitáveis. Embora os ensaios de sondas de ácido nucleico mostrem especificidade excelente, eles falham ao detectar a infecção em alguns pacientes com anticorpo positivo e a sensibilidade deles varia consideravelmente, dependendo da fonte da amostra testada: mais alta para escarro, mas baixa para material aspirado de nasofaringe ou garganta. Este último ponto é muito importante na avaliação dos estudos comparativos, muitos das quais utilizam fontes de amostra diferente para os ensaios.

No decorrer da infecção por *M. pneumoniae*, várias classes de anticorpos são produzidas. Algumas destas preenchem o papel desejado da produção de anticorpo – neutralização do agente – e outras parecem ser autoanticorpos. Estes últimos incluem aglutininas contra pulmão, cérebro, cardiolipinas e músculo liso. As autoaglutininas melhor estudadas são as iso-hemaglutininas frias. Estas aglutininas revelaram-se capazes de aglutinar eritrócitos a 4 °C. A aglutinação foi revertida pelo aquecimento da mistura

soro e eritrócitos a 37 °C e, diferente da hemaglutinação por mixovírus e paramixovírus, foi repetida com a mesma amostra, indicando que a enzima destruidora de receptor (neuraminidase) não desempenhava nenhum papel na dissociação a 37 °C.

O fenômeno de aglutinina fria, quando positiva, ocorre precocemente, mas não é muito sensível nem específico. Outras doenças que podem dar origem a aglutininas frias são mononucleose causada pelo vírus de Epstein-Barr (anti-i), citomegalovírus (anti-I), algumas outras doenças virais e linfoma. Um título mínimo de 1:32 é altamente sugestivo de infecção com *M. pneumoniae.*

Os resultados deste teste, quando executado em um laboratório, não estarão disponíveis antes de pelo menos um dia e, em alguns casos, uma semana, mas uma versão rápida pode ser feita à beira do leito. Neste teste, 1 ml do sangue do paciente é transferido a um tubo contendo anticoagulante. O tipo de tubo usado para coletar espécimes para determinação de protrombina é preferido. Antes do esfriamento, o exame mostra um revestimento liso do tubo por eritrócitos. O sangue é esfriado a 4 °C colocando-o em gelo seco ou em um refrigerador-padrão. Após vários minutos, o tubo é examinado quanto à presença de aglutinação eritrocítica macroscópica. O tubo é, então, reaquecido a 37 °C em uma incubadora ou pela exposição a calor corporal e reexaminado. A aglutinação deve dissociar-se a 37 °C, e o aspecto do tubo é novamente como antes do esfriamento. Esta aglutinação e dissociação associadas à temperatura podem ser repetidas muitas vezes com a mesma amostra. Um resultado positivo no teste à beira do leito se correlaciona com um título no laboratório de 1:64 ou acima, e é, portanto, menos sensível que o teste laboratorial. Entretanto, ele pode ser realizado em minutos, e se positivo, é altamente sugestivo de aglutinação fria relacionada com *Mycoplasma*. A presença de aglutininas frias também pode, artefatualmente, dar origem a índices macrocíticos secundários à aglutinação *in vitro* de eritrócitos, conforme medido pelo método do contador Coulter. Neste caso, a distribuição de largura dos eritrócitos seria alta, indicadora de heterogeneidade no tamanho eritrocítico medido.

Finalmente, apesar de o PCR dever se tornar o padrão-ouro para diagnóstico em razão da alta sensibilidade e especificidade, além da rapidez com que os resultados podem ser obtidos, o teste não está disponível ou é raramente pedido, mesmo em laboratórios de microbiologia que atendem os principais hospitais infantis. Os kits não são comercialmente disponíveis para este teste e as amostras são geralmente enviadas para grandes laboratórios de diagnóstico. Mesmo quando o teste caseiro está disponível no local, a baixa frequência de solicitações força a realização periódica do teste apenas com amostras em um mesmo kit. Ambas as situações contribuem para reduzir a rapidez inerente dos resultados de diagnóstico por PCR.

Tratamento Rx

Apesar do número e da variedade dos testes para o diagnóstico rápido da infecção por *M. pneumoniae*, a maioria dos casos é acompanhada em ambulatório e a instituição da terapia antimicrobiana é empírica e com base no reconhecimento clínico da doença.

A terapia antimicrobiana não é necessária para infecção por micoplasma do trato

respiratório superior, e a etiologia desta doença é diagnosticada pouco frequentemente. A pneumonia causada por *Mycoplasma* é autolimitada e não ameaça a vida na maioria dos casos. Entretanto, tratamento com antimicrobianos eficazes pode encurtar a duração da doença e, ao reduzir a tosse e o número de organismos por unidade de volume da expectoração, pode reduzir a disseminação da infecção aos contatos.

Como seria previsto pela ausência de uma parede celular, todos os micoplasmas, incluindo a *M. pneumoniae,* não são afetados pelos antibióticos β-lactâmicos como as penicilinas e cefalosporinas. Os aminoglicosídeos são eficazes *in vitro*, mas não tiveram sua eficácia avaliada *in vivo*. Os sustentáculos do tratamento da infecção do trato respiratório por *M. pneumoniae* são macrolídeos e tetraciclinas. O uso de qualquer classe de medicamentos encurta significativamente a duração da enfermidade. Os achados radiográficos podem levar uma semana ou mais para se resolver, mesmo com terapia apropriada (Fig. 325-1), e os organismos presentes no escarro podem continuar a ser cultivados durante várias semanas após uma série completa de tratamento clinicamente eficaz. Isto pode resultar do fato de que, embora o *M. pneumoniae* cause doença respiratória como um parasita extracelular, ele tem a capacidade de também residir intracelularmente, tornando assim difícil de erradicar o organismo *in vivo*, em oposição a culturas de células. O efeito da terapia sobre manifestações extrapulmonares é desconhecido. *M. hominis* não é sensível a eritromicina.

Embora as tetraciclinas sejam muito ativas contra a *M. pneumoniae,* o seu uso é proscrito em crianças pequenas por causa dos efeitos adversos sobre dentes e ossos em desenvolvimento. A eritromicina é maltolerada por muitas pessoas em razão dos seus efeitos colaterais gastrointestinais, incluindo náusea, vômito, dor abdominal e diarreia. A eritromicina também eleva as concentrações de teofilina, o que deve ser levado em conta para os poucos pacientes asmáticos que podem ainda estar tomando esse medicamento.

Devido aos efeitos adversos da eritromicina e tetraciclina, há considerável interesse pela eficácia antimicoplasmática de outros agentes. Doxiciclina é um pouco melhor tolerada que a tetraciclina, e pode ser administrada em duas doses diárias em vez de três. *In vitro*, a doxiciclina é tão eficaz quanto a tetraciclina contra *M. pneumoniae,* mas é contraindicada em crianças pequenas.

Diversas outras classes de antimicrobianos mostraram ter importante atividade *in vitro* e *in vivo* contra *M. pneumoniae* e outras espécies de *Mycoplasma*, incluindo as fluoroquinolonas, macrolídeos de largo espectro (azitromicina, claritromicina) e membros das classes de antimicrobianos macrolídeos – lincomicina – estreptograminas – cetolídeos (MLSK). Não há bons dados sobre a duração ótima da terapia necessária para minimizar o estado de portador e a recidiva por estes agentes.

Os macrolídeos são mais ativos *in vitro* do que as tetraciclinas. As fluoroquinolonas têm atividade adequada para tratamento destas infecções. Elas são mais ativas que as tetraciclinas, mas são pelo menos 100 vezes menos ativas que os macrolídeos. As estreptograminas também são menos ativas que os macrolídeos, porém mais ativas que as tetraciclinas. Há um importante diferencial de custo no uso destes

medicamentos. Os macrolídeos e quinolonas mais novos são 50 a 60 vezes mais caros que as tetraciclinas e seis a dez vezes mais caros que a eritromicina.

Levando tudo isto em conta, a terapia recomendada incluiria doxiciclina 100 mg a cada 12 horas em crianças mais velhas e adultos, ou azitromicina 500 mg no dia 1 e depois 250 mg a cada 24 horas. Para as crianças novas devem ser dadas eritromicina (10 mg/kg a cada 6 horas) ou um macrolídeo de espectro estendido (10 a 12 mg/kg em dia 1, seguido por 5 mg/kg/dia). A duração geral da terapia é de 14 dias; os cursos mais curtos podem conduzir a recidivas. O *M. hominis* não é sensível a macrolídeos, mas é sensível aos outros antimicrobianos recomendados para infecção por *M. pneumoniae*. A azitromicina (1 g em dose única) atinge uma taxa de cura significativamente mais alta para uretrite associada a *Mycoplasma genitalium* do que a doxicilina em multidoses.[1]

Prevenção

Os surtos de infecção respiratória por *M. pneumoniae* entre os recrutas militares levaram a um grande interesse na produção da uma vacina para proteção contra este organismo. As vacinas obtidas induziam respostas de anticorpos específicos, mas a proteção foi limitada a não mais que 50% dos vacinados. As vacinas vivas usando micoplasmas selvagens atenuados e mutantes sensíveis à temperatura não se revelaram mais eficazes. Em um estudo, voluntários que receberam a vacina mas não produziram uma resposta de anticorpos tiveram doença mais grave, quando novamente desafiados com *Mycoplasma* tipo selvagem, do que o pessoal não vacinado.

Embora o *M. pneumoniae* talvez seja a principal causa de pneumonia atípica em populações fechadas, o entusiasmo pelo desenvolvimento de uma vacina para esta doença parece ter se extinguido. A nova tecnologia envolvendo a imunização com biblioteca de expressão de DNA comprovou-se bem-sucedida em estudos animais com micoplasmas não humanos e esses métodos podem dar um novo fôlego ao desenvolvimento de vacina contra *M. pneumoniae*.

Prevenção Secundária

Os antibióticos profiláticos em membros da família expostos a *Mycoplasma* mostraram uma diminuição na doença clínica nestes pacientes, mas a soroconversão não foi evitada. Um estudo mostrou que profilaxia com azitromicina, dada em uma dose de ataque de 500 mg e depois 250 mg/dia nos dias 2 a 5, reduziu significativamente a taxa de ataque secundário de infecção por *M. pneumoniae* em uma instituição de tratamento de longo prazo.

Grau A

1. Mena, L. A., Mroczkowski, T. F., Nsuami, M., et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*–positive urethritis in men. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1649–1654.

Leituras sugeridas

Goto, H. Multicenter surveillance of adult atypical pneumonia in Japan: its clinical features, and efficacy and safety of clarithromycin. *J Infect Chemother*. 2011; 17:97–104. *Mycoplasma foi uma causa comum de infecções relativamente leves em jovens adultos.*

Patel, M. A., Nyirjes, P. Role of *Mycoplasma* and ureaplasma species in female lower genital tract infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:417–422. *Nenhuma evidência convincente que eles causam doenças ou devem ser tratados.*

Smith, L. G. *Mycoplasma* pneumonia and its complications. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24:57–60. *Breve análise.*

Doenças causadas por clamídias

William M. Geisler

Definição

As clamídias são bactérias intracelulares obrigatórias que causam uma série de doenças em seres humanos e animais e muita morbidade. As clamídias foram originalmente classificadas em um gênero, *Chlamydia*. No entanto, a revisão da taxonomia clamidial com base na análise sequencial dos genes 16S rRNA levou à proposição de dois gêneros: *Chlamydia* e *Chlamydophila*. Dentro da família existem quatro espécies: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci* e *Chlamydophila pecorum*. A *C. trachomatis* é classificada em três biovares: o biovar tracoma, biovar linfogranuloma venéreo (LGV) e biovar pneumonite em rato. Este capítulo é limitado a doenças humanas causadas por clamídias.

O Patógeno

As clamídias têm uma estrutura de parede celular Gram-negativa consistindo de uma membrana externa que contém lipopolissacarídeo e uma membrana citoplasmática interna. A membrana externa contém uma única proteína principal de membrana externa de 40-kD, OmpA (também conhecida como MOMP) e duas proteínas secundárias associadas à membrana externa ricas em cistina (OmcA e OmcB). Pela ligação de bissulfeto intermolecular e intramolecular, essas proteínas formam um complexo que fornece rigidez estrutural.

As clamídias crescem somente dentro de vacúolos ligados à membrana intracelular, denominadas *inclusões*, que isolam o organismo de ambientes extracelulares e citoplasmáticos. Elas compartilham um ciclo de desenvolvimento bifásico distinto (Fig. 326-1) que inclui uma forma infecciosa extracelular metabolicamente inativa (um corpo elementar) e uma forma replicativa intracelular (um corpo reticulado). Os estudos *in vitro* mostram que as clamídias podem entrar em um estado persistente sob certas condições (tratamento de penicilina, desafios com certas citocinas, restrição de nutrientes selecionados), no qual têm a atividade metabólica reduzida e podem ser mais resistentes a tratamentos antibióticos; se isso ocorre *in vivo* não está claro. O conhecimento da biologia da célula clamidial surgiu após os genomas clamidiais serem sequenciados.

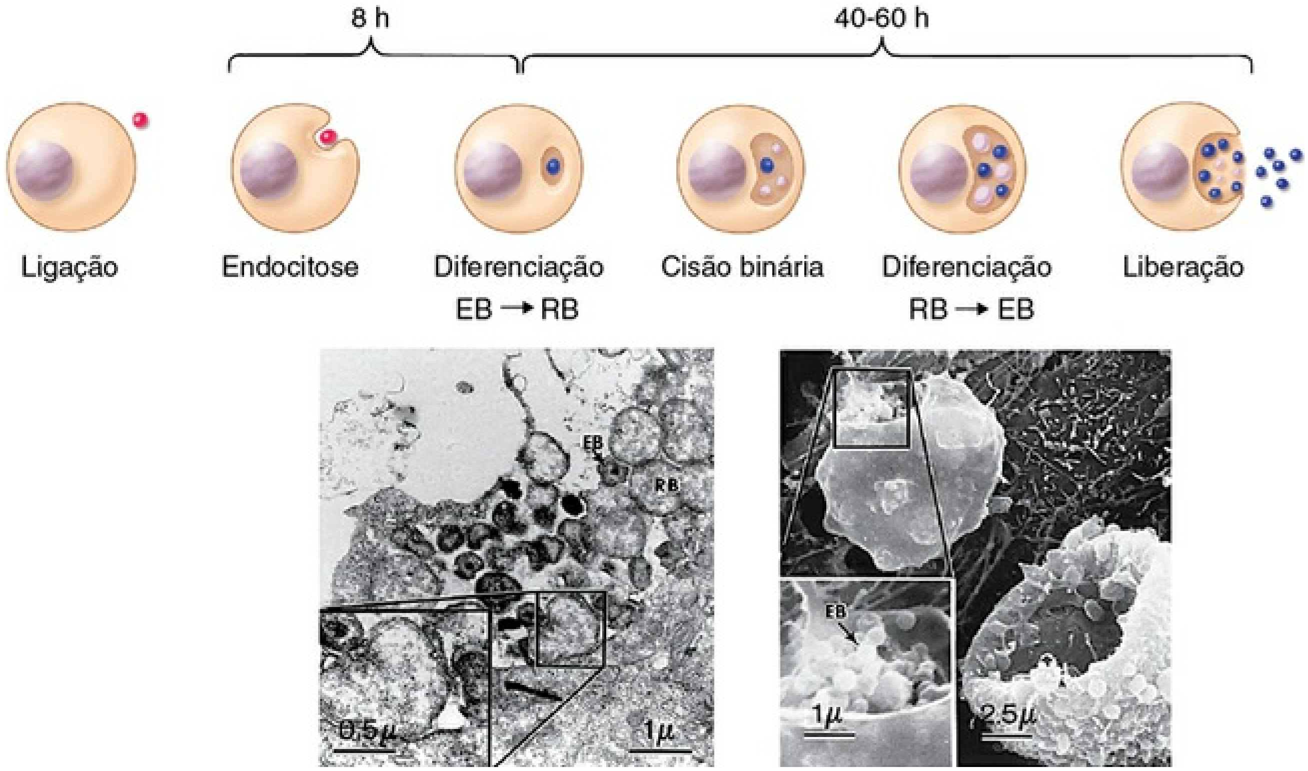

FIGURA 326-1 Ciclo de desenvolvimento de clamídia. **O** *painel superior* mostra o ciclo de desenvolvimento comum para todas as clamídias. Os *ciclos vermelhos* representam os corpos elementares (EBs); já os *azuis,* representam os corpos reticulados (RBs). A clamídia infecta as células eucarióticas pelo mecanismo múltiplo de fixação. Após fixação, os EBs inserem a célula dentro de um vacúolo ligado à membrana que permanece não fundida com lisossomos. Os EBs reorganizam em RBs e replicam de modo assíncrono de 8 a 12 vezes, com o tempo duplicado de 2 a 3 horas. Na conclusão do ciclo de crescimento, os RBs se diferenciam dos EBs e cada inclusão rende de 100 a 1.000 novos EBs infecciosos. A *parte inferior à esquerda,* um microscópio eletrônico de transmissão obtida 40 horas após a infecção, mostra os RBs grandes e EBs pequenos, que têm uma estrutura nucleoide condensada dentro do citoplasma. A *parte inferior à direita,* um microscópio eletrônico de varredura obtida 60 horas após a infecção, mostra um vacúolo ligado à membrana contendo diversos EBs saindo da célula HeLa infectada.

Fisiopatologia

Os macrófagos são as principais células hospedeiras para a *C. psittaci* e o biovar LGV da *C. trachomatis,* enquanto as principais células hospedeiras para o biovar tracoma da *C. trachomatis* e as cepas de *C. pneumoniae* são células epiteliais colunares nas mucosas. O tropismo de célula hospedeira se correlaciona com o tipo de inflamação desencadeada pelas clamídias. O biovar do LGV e a *C. psittaci* produzem uma inflamação granulomatosa característica das reações de hipersensibilidade tardia. O biovar do tracoma produz um exsudato neutrofílico durante a infecção aguda e infiltração mononuclear da submucosa, com formação de folículos linfoides durante os estágios mais tardios da infecção.

As clamídias desencadeiam respostas imunológicas celulares e humorais. A infecção persiste ou recorre mesmo após o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa, sugerindo que o organismo desenvolveu estratégias para evasão imune. As infecções persistentes ou recorrentes provocam respostas imunes celulares inflamatórias que causam lesões no tecido.

Doenças causadas por clamídias

A Tabela 326-1 resume as doenças causadas por clamídias em seres humanos e as características clínicas e laboratoriais associadas.

Tabela 326-1

Principais doenças causadas por clamídia em humanos e características clínicas e laboratoriais associadas

ESPÉCIE	SEROVAR	DOENÇA	VIA DE TRANSMISSÃO	DIAGNÓSTICO	PREVENÇÃO
C. trachomatis	A-C	Tracoma	Fômite, moscas	Critérios clínicos ou cultura/NAAT	Estratégia SAFE
	D-K	Uretrite, cervicite, proctite, epididimite, DIP	Contato sexual	NAAT	Abstinência/monogamia, educação, preservativo, tratamento de parceiro
	D-K	Conjuntivite de inclusão e pneumonia infantil	Contato perinatal	Cultura/DFA/NAAT ou sorologia (para pneumonia)	Rastreamento das clamídias pré-natais: tratamento para as mães infectadas
	L1-L3	Linfogranuloma venéreo	Contato sexual	Sorologia ou cultura/NAAT + tipagem OmpA	Abstinência/monogamia, educação, preservativo, tratamento de parceiro
C. pneumoniae	Um	Infecções respiratórias superiores, pneumonia atípica, exacerbações de asma	Gotícula respiratória	Sorologia ou cultura/PCR	Nenhum
C. psittaci	Múltiplos	Psitacose, pneumonia atípica, doença febril	Secreções aerossolizadas de pássaro, poeira	Sorologia	Quarentena ou clortetraciclina para pássaros importados ou precauções para pacientes em risco

DFA = teste direto de anticorpo fluorescente; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; PCR = reação em cadeia da polimerase; DIP = doença inflamatória pélvica; SAFE = Estratégia recomendada pela Organização Mundial de Saúde: acrônimo para *cirurgia (para triquiase), antimicrobianos (tratamento periódico amplo para comunidade), limpeza facial e aprimoramento ambiental*.

Chlamydia trachomatis

A infecção por *C. trachomatis* é uma infecção bacteriana comum em seres humanos e é responsável por morbidade mundial significativa. Isolados de *C. trachomatis* foram diferenciados em 18 principais serovares (p. ex., os tipos OmpA) com base nas variações em OmpA que são identificadas na reatividade cruzada de antígenos no teste de microimunofluorescência. As principais doenças causadas por *C. trachomatis* são (1) tracoma causado por serovares A, B, Ba e C; (2) doenças transmitidas de modo sexual e perinatal causadas pelos serovares D até K (e, raramente os sorovares B e Ba); e (3) o LGV transmitido sexualmente causado pelos serovares L_1, L_2, L_{2a} e L_3. O sequenciamento do

gene *ompA* conduziu ao reconhecimento de mais variantes OmpA. O tracoma e o LGV são endêmicos nas áreas em desenvolvimento do mundo (apesar de surtos do LGV também ocorrerem em populações de homens que têm relações sexuais com homens em países desenvolvidos), enquanto as infecções clamidiais transmitidas de modo sexual e perinatal ocorrem no mundo todo.

Tracoma

Epidemiologia

O tracoma é uma conjuntivite folicular crônica. A incidência geral é desconhecida, mas estima-se que ocorra em mais de 100 milhões de pessoas ao redor do mundo, a maioria das quais são crianças pequenas. O tracoma é endêmico em mais de 50 países e é especialmente comum em áreas pobres da África subsaariana, onde a prevalência da doença em crianças pode exceder os 40%. É um grande problema de saúde pública porque a cicatriz do tracoma causa cegueira em aproximadamente 6 milhões de pessoas, e o tracoma é a causa evitável mais comum de cegueira no mundo. O tracoma ativo ocorre frequentemente nos primeiros anos de vida. A inflamação por tracoma recorrente e/ou persistente pode conduzir a cicatriz conjuntival, que pode finalmente causar danos na córnea e posteriormente cegueira. Os serovares *C. trachomatis* que produzem tracoma são disseminados pelo contato direto com dedos ou fômites (p. ex., panos de lavar ou lenços) contaminados com secreções oculares de uma pessoa infectada ou moscas que procuram as áreas oculares. Em razão deste modo de transmissão, frequentemente o tracoma se agrupa em famílias. Os fatores de risco para o tracoma incluem a falta de higiene facial, o acesso limitado a água, a falta de saneamento e a proximidade com outras pessoas infectadas ou uma densidade alta de moscas que procuram áreas oculares.

Manifestações clínicas

Existem dois estágios para o tracoma e eles podem se sobrepor. Inicialmente, o tracoma começa com uma conjuntivite folicular inflamatória (ou seja, tracoma ativo). Efetuando-se a eversão da pálpebra superior, folículos linfoides brancos ou amarelo-claros podem ser visualizados na superfície conjuntival tarsal superior, e papilas podem ser notadas entre os folículos. Secreção ocular aquosa ou mucosa mínima pode também ser vista. Em tracomas ativos mais graves, a conjuntiva pode ficar espessada e edematosa. Subsequentemente, a inflamação conjuntival pode progredir, causando uma cicatriz da conjuntiva tarsal superior (o estágio cicatricial da doença). A cicatrização deforma a pálpebra e pode levar a uma curvatura interna dos cílios, que pode resultar em abrasão da córnea (triquíase). Ao longo do tempo, a triquíase causa edema da córnea, úlcera, vascularização (pano), cicatrizes e opacificação. O dano da córnea conduz à diminuição da visão ou cegueira, ocorrendo frequentemente em jovens adultos e pessoas de meia-idade. A conjuntivite viral (p. ex., adenovírus) apresenta um modo clínico semelhante ao tracoma ativo, mas é autolimitado e geralmente se resolve em até uma semana. O tracoma pode ser complicado pela superinfecção com outros patógenos bacterianos (p.

ex., *Haemophilus influenzae*), que devem ser considerados quando houver secreção ocular purulenta ou inflamação significativa da conjuntiva bulbar.

Diagnóstico

Em razão da maioria dos casos de tracoma ocorrer em países em desenvolvimento sem acesso aos testes laboratoriais ou aos recursos necessários, frequentemente o tracoma é diagnosticado clinicamente com base nos achados do tracoma ativo (folículos na conjuntiva tarsal superior ou espessamento inflamatório pronunciado da conjuntiva tarsal) ou na doença cicatricial. Quando há laboratórios disponíveis, a detecção da *C. trachomatis* fornece evidências definitivas do tracoma ativo e pode identificar infecções em pacientes com evidência clínica mínima do tracoma ativo. O isolamento do organismo em cultura celular é um dos meios para detectar a *C. trachomatis*, mas a sensibilidade do teste é menor que 50% e os métodos são muito trabalhosos. Os testes que prescindem de cultura têm sensibilidade maior no tracoma ativo. Por exemplo, os testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) são os testes de diagnóstico mais sensíveis, mas não são amplamente disponíveis em muitas regiões endêmicas de tracoma. É incomum para adultos com cicatrização tardia ter *C. trachomatis* detectado por um desses ensaios.

Tratamento

O tracoma ativo pode ser tratado com uma pomada oftálmica de tetraciclina duas vezes ao dia por seis semanas ou por terapia oral com macrolídeos. A última é preferida, em parte porque as crianças mais novas podem ser infectadas em locais extraoculares como nasofaringe. A azitromicina oral em dose única (20 mg/kg; máximo de 1 g) é tão eficaz quanto a pomada de tetraciclina e mais vantajosa em termos de adesão e perfil de efeito colateral. A aplicação tetraciclina pode irritar a superfície ocular.

A intervenção cirúrgica é o único tratamento eficaz para triquíase. A cirurgia de rotação da pálpebra não deixa que os cílios friccionem a córnea, evitando a cegueira e outros sintomas não visuais. A volta da triquíase após a cirurgia é a principal preocupação e as taxas de recorrência são altamente variáveis entre os estudos. Outras preocupações incluem acessibilidade à cirurgia e aceitação do paciente.

Prevenção

A Organização Mundial de Saúde está comprometida com a eliminação do tracoma até 2020 e recomenda que todos os países com tracoma tipo endêmico adotem a estratégia SAFE (*surgery, antimicrobials, facial cleanliness e environmental improvement*, no original): cirurgia (para triquíase), antimicrobianos (tratamento periódico amplo para a comunidade), limpeza facial e aprimoramento ambiental. O tratamento em massa de uma comunidade com dose única oral de azitromicina é seguro e tem reduzido drasticamente a prevalência de infecção por até um ano após o tratamento, sem o aumento da resistência antimicrobiana; foi mostrada também uma redução na

mortalidade infantil.[1] O tratamento anual com azitromicina é recomendado para as regiões endêmicas de tracoma. A reintrodução do tracoma após o tratamento em massa foi manifestada, o que pode ser em parte em razão da imunidade de rebanho reduzida. O tratamento repetido em massa (a cada poucos meses) proporciona uma proteção de rebanho para a comunidade inteira.[2]

É improvável que o tratamento em massa com antibiótico como uma intervenção única para a eliminação do tracoma tenha êxito caso outros fatores que facilitam a transmissão não forem abordados. O ato de lavar o rosto e a boa higiene ajudam a reduzir o risco de transmissão pelo contato com dedos e moscas. Embora a promoção de limpeza facial pelas campanhas educacionais seja uma das intervenções mais importantes, sustentar tal mudança de comportamento pode ser desafiador. Atingir melhores condições ambientais por medidas que reduzem a densidade familiar e a densidade de moscas, que aprimoram a gestão de descarte de lixo e de acesso à água limpa podem também limitar a transmissão. A melhora das condições socioeconômicas em uma comunidade se correlaciona com um declínio na prevalência do tracoma.

Infecções por clamídias transmitidas de forma sexual e perinatal

Epidemiologia

As clamídias são a infecção bacteriana sexualmente transmitida mais prevalente nos Estados Unidos. Atualmente mais de 1,2 milhão de infectados são notificados ao Centro de Controle e Prevenção de Doença (CDC) anualmente. O número de casos relatados aumenta a cada ano; isso pode refletir esforços aumentados de triagem da clamídia em vez do verdadeiro aumento na carga de infecção, mas permanece incerto. Levando em consideração a subnotificação e subdiagnóstico, é estimado que mais de 3 milhões de infecções por clamídias ocorram anualmente nos Estados Unidos. As taxas mais altas de prevalência de clamídia foram associadas a pessoas mais novas (adolescentes e adultos jovens sexualmente ativos), grupos étnicos seletos minoritários (especialmente os afrodescendentes) e parceiros sexuais novos ou múltiplos. A prevalência das clamídias é mais alta em mulheres do que em homens; não está claro se isto acontece em razão das taxas mais altas de rastreamento ou se as mulheres são mais suscetíveis a aquisição ou persistência da infecção. A prevalência das clamídias é mais alta no sudeste dos Estados Unidos. O custo total estimado atribuível à doença por clamidia nos Estados Unidos excede os $ 2,4 bilhões anuais. De uma perspectiva global, são estimados 90 milhões de novos casos de infecção por clamidia por ano. Além dos efeitos adversos na saúde reprodutiva da mulher, as clamídias têm um impacto substancial nos desfechos perinatais e facilitam a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Manifestações clínicas

Ureterite

A *C. trachomatis* é a causa mais comum de uretrite não gonocócica em homens, sendo responsável por 20 a 55% dos casos. Embora a maioria dos homens com uretrite por clamídia seja assintomática, os estudos em locais altamente prevalentes (p. ex., clínicas de doenças sexualmente transmissíveis) têm relatado que de 40 a 60% dos homens com uretrite por clamídia são sintomáticos. Os sintomas mais frequentes são desconforto uretral (coceira ou dor) acompanhado de corrimento uretral e urinário. Ao exame físico, uma pequena a moderada quantidade de corrimento uretral transparente ou turvo/mucoso (raramente purulento) pode ser visualizada (Fig. 326-2A). Às vezes, o corrimento uretral se torna aparente somente após o esvaziamento da uretra da base do pênis para a glande; isso deve ser considerado em homens que relatam sintomas uretrais, mas sem corrimento uretral na inspeção inicial. A coloração de Gram de um *swab* uretral mostra pelo menos cinco leucócitos polimorfonucleares (PMNs) por campo de óleo (1.000×) na maioria das infecções clamidiais (Fig. 326-2B). As clamídias não podem ser visualizadas na coloração de Gram. Até 20% dos homens com uretrite por clamídia tem menos que cinco PMNs por campo de óleo na coloração de Gram uretral, refletindo o fato de que a inflamação mínima pode ser desencadeada em alguns casos de uretrite clamidial. A inflamação uretral também pode ser detectada por um teste de esterase de leucócito urinário positivo em primeiro jato de urina não centrifugada.

FIGURA 326-2 Manifestações clínicas de infecção *Chlamydia trachomatis*. Um corrimento uretral turvo da uretrite. **B,** Coloração de Gram de amostra uretral mostrando achados de uretrite não gonocócica: pelo menos cinco células polimorfonucleares por campo de óleo (1.000×) e a falta de diplococo intracelular Gram-negativo. **C,** Corrimento endocervical purulento de cervicite mucopurulenta. (**A,** Cortesia de James Sizemore, MD; **B** e **C,** De *Practitioner's Handbook for the Management of Sexually Transmitted* Disease. http://depts.washington.edu/nnptc/online_training/std_handbook. Acessado em 12 de maio de 2011.)

A uretrite por *C. trachomatis* também pode acometer mulheres, que podem ser assintomáticas ou apresentar uma síndrome uretral aguda caracterizada por disúria, polaciúria e piúria. Esta síndrome uretral aguda imita uma infecção do trato urinário e deve-se suspeitar de clamídias em mulheres com piúria, mas com nitrito negativo ou cultura da urina negativa, especialmente em adolescentes e jovens adultas sexualmente ativas. O corrimento uretral leve pode ser visto. O exame pélvico deve ser realizado em mulheres com suspeita de uretrite clamidial para buscar por outros achados clínicos de clamídias (p. ex., cervicite).

Epididimite

As clamídias podem se disseminar da uretra para o epidídimo, causando epididimite em até 1 a 3% dos homens infectados. Os sintomas incluem dor testicular e eritema e inchaço escrotal que são tipicamente unilaterais. No exame, há edema palpável e sensibilidade do epidídimo. Os achados adicionais podem incluir a sensibilidade

testicular, eritema e inchaço escrotal, corrimento uretral ou hidrocele. Em homens de até 35 anos, a *C. trachomatis* é a principal causa de epididimite, enquanto para os homens com mais de 35 anos a causa mais comum é a infecção do trato urinário complicada com uropatógeno, especialmente naqueles com doenças da próstata. Em até 15% os casos de epididimite são complicados pela dor crônica que é geralmente idiopática e frequentemente não responde ao antibiótico. Outras complicações incluem fertilidade diminuída e, raramente, o abscesso testicular.

Cervicite

A *C. trachomatis* é a causa mais comum de cervicite, sendo responsável por até 50% dos casos. A maioria das mulheres com infecção clamidial endocervical é assintomática. Frequentemente os sintomas, quando presentes, são leves e não específicos para clamídias, e incluem: corrimento vaginal, sangramento vaginal intermenstrual, disúria e dor durante a relação sexual (dispareunia). Aproximadamente 10% das mulheres com infecção por clamídia cervical assintomática têm cervicite mucopurulenta detectada ao exame pélvico (Fig. 326-2C). Isso é caracterizado por um corrimento endocervical purulento ou turvo no canal endocervical ou na ponta de um *swab* endocervical. Uma proporção semelhante pode ter sangramento endocervical que é facilmente induzido com passagem de um *swab* pela abertura do cérvice. Os achados não específicos podem incluir corrimento vaginal e ectopia edematosa (uma área vermelha mais escura de epitélio colunar visível na superfície do cérvice). A coloração Gram de uma amostra endocervical mostra mais de 10 PMNs por campo de óleo. Um esfregaço vaginal frequentemente mostra entre 5 e 10 PMNs por campo de 400×.

Doença Inflamatória Pélvica

As clamídias podem se disseminar do cérvice para o endométrio (causando endometrite), tuba uterina (causando salpingite) e peritônio (causando peritonite ou peri-hepatite). Essas infecções de trato genital superior são coletivamente referidas como *doença inflamatória pélvica* (DIP). As estimativas da proporção das infecções clamidiais cervicais que avançam para DIP podem variar muito, mas mais comumente estão entre 10 e 20%. A maioria dos casos DIP é subclínica ou silenciosa. Os sintomas de PID incluem dor pélvica ou abdominal baixa (especialmente durante o fluxo menstrual ou nas primeiras duas semanas do ciclo menstrual) e náusea. Febre é menos comum. Os achados do exame incluem sensibilidade nos movimentos cervicais ou sensibilidade no útero ou anexos. Apesar de a maioria dos casos de DIP clamidial acontecerem em razão do avanço natural da infecção, eles podem acontecer no pós-parto ou após a interrupção da gravidez. As consequências a longo prazo da DIP incluem infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica.

Complicações durante a Gravidez

Existem evidências conflitantes se a infecção por clamídia genital durante a gravidez conduziria a desfechos adversos. Os desfechos adversos relatados incluem trabalho

prematuro, baixo peso no nascimento, aborto e parto de natimorto.

Artrite Reacional

A artrite reativa, caracterizada pela tríade clássica de ativação da infecção (p. ex., por clamídias), conjuntivite e artrite, pode complicar a infecção por clamidia (Capítulo 273). Existe uma predominância masculina nos casos de artrite reativa ativada pelas clamídias e foi estimado que a artrite reativa ocorre em aproximadamente 1% dos homens que apresentam uretrite clamidial.

Proctite

A proctite causada pelo tipo OmpA *C. trachomatis* não LGV é geralmente assintomática. Os pacientes com proctite sintomática aguda podem relatar dor retal e/ou sangramento, tenesmo, prurido, corrimento retal ou diarreia. Anascopia ou sigmoidoscopia podem revelar uma mucosa friável e um corrimento mucoso ou mucopurulento. Frequentemente uma coloração Gram de esfregaço retal revela muitos PMNs por campo de óleo.

Conjuntivite

Uma conjuntivite folicular aguda pode ocorrer raramente em adolescentes ou adultos com infecção clamidial genital. O modo presumido de aquisição é a autoinoculação com secreções genitais infectadas. A apresentação clínica típica é uma infecção subaguda ou crônica caracterizada pela vermelhidão conjuntival unilateral, corrimento ocular mucoso ou mucopurulento, uma sensação de corpo estranho e adenopatia pré-auricular.

Infecção Orofaríngea

A *C. trachomatis* foi detectada na orofaringe dos pacientes sexualmente ativos, mas a significância clínica e transmissibilidade da *C. trachomatis* detectada neste local é pouco clara.

Conjuntivite de Inclusão e Pneumonia no Lactente

Em razão da prevalência das clamídias em adolescentes gestantes e jovens adultos nos Estados Unidos poder ser alta (>5%), a morbidade associada às clamídias transmitidas no período perinatal é considerável. Os recém-nascidos expostos à *C. trachomatis* durante a passagem pelo canal de parto podem desenvolver conjuntivite de inclusão (≈20 a 40%) ou pneumonia (≈10 a 20%). A conjuntivite — designada como *conjuntivite de inclusão* em razão de os corpos de inclusão de clamídias citoplasmáticas demonstrados em raspagens conjuntivais do neonato serem os mesmos que aqueles vistos na raspagem genital de adultos com clamídias genitais – geralmente se desenvolve de cinco a 12 dias após o nascimento, mas pode ocorrer de quatro a seis semanas depois do nascimento. As manifestações clínicas incluem injeção e espessamento conjuntivais, um corrimento ocular claro ou mucopurulento e edema nas pálpebras. A pneumonia por clamídia em

lactentes ocorre geralmente de maneira subaguda entre um e três meses de idade. As características clínicas incluem uma tosse repetitiva entrecortada e ausência de febre. Outros achados clínicos podem incluir taquipneia, estertores à auscultação pulmonar, corrimento nasal e eosinofilia. As radiografias torácicas podem revelar infiltrados difusos bilaterais.

Linfogranuloma Venéreo

LGV é uma infecção transmitida sexualmente causada por tipos OmpA LGV de *C. trachomatis*. Em contraste com a infecção com cepas não LGV, LGV é uma infecção sistêmica mais invasiva que envolve o tecido linfoide (causando linfadenite) e pode ser ulcerativa. O LGV é endêmico na África, no sudeste da Ásia, na América do Sul e no Caribe. LGV é raro nos Estados Unidos, com menos de 100 casos relatados anualmente. Desde 2003, surtos de LGV ocorreram na Europa e no Canadá, envolvendo principalmente homens HIV positivos que tinham relações sexuais com homens que também tiveram proctite e foram infectados com a variante da OmpA LGV L_{2b}.

As manifestações clínicas do LGV se diferenciam em estágios iniciais *vs*. estágios avançados da infecção. No estágio inicial (3 a 30 dias após aquisição) do LGV genital, lesões cutâneas primárias podem se desenvolver na mucosa genital ou pele adjacente em forma de pápula, úlcera ou herpetiformes. A lesão é geralmente assintomática e pode passar despercebida, mas pode ser erosiva; ela cicatriza rapidamente sem deixar marca. O LGV inicial genital pode também apresentar uma síndrome inflamatória não específica (p. ex., uretrite e cervicite) semelhante à infecção com cepas não LGV. O LGV genital pode avançar para uma síndrome inguinal duas a quatro semanas depois, caracterizada por dor, linfadenopatia inguinal eritematosa (bubão; Fig. 320-3, Capítulo 320) e as manifestações sistêmicas incluem febre, cefaleia, artralgia, mialgia e leucocitose. Os bubões geralmente são unilaterais e aproximadamente um terço se rompe espontaneamente e solta pus, e podem ser complicados por fístulas. Os bubões não rompidos geralmente se curam. Nos estágios seguintes, a fibrose de trato genital pode conduzir a complicações como infertilidade, elefantíase, estenoses, fístulas e esclerose subcutânea.

O LGV também pode se apresentar como uma síndrome anogenital com proctite invasiva. Os sintomas incluem febre, tenesmo, prurido anal e corrimento retal que pode ser mucoso ou, menos comumente, mucopurulento ou com sangue. A mucosa retal é friável, com múltiplas ulcerações superficiais. A biópsia pode revelar granulomas submucosos e abscessos em cripta. Esses achados clínicos e histopatológicos se assemelham à doença de Crohn (Capítulo 143). As complicações posteriores incluem estenoses retais e fístulas anais, além de linforroidas (crescimento perianal do tecido linfático).

História Natural

A história natural da infecção genital não tratada por *C. trachomatis* não foi totalmente esclarecida em parte em razão de considerações éticas limitarem tal pesquisa. Os

resultados das clamídias genitais não tratadas incluem resolução espontânea (ou seja, *clearance* imunomediado) e infecção persistente; esta última pode ser subclínica ou progredir para manifestações clínicas (p. ex., cervicite, uretrite), que podem permanecer não complicadas ou evoluir com complicações (p. ex., DIP). Com base em evidências limitadas procedentes de pacientes com clamídias detectadas inicialmente por rastreamento que retornaram dentro de semanas a meses para o tratamento e foram testados novamente, cerca de 10% a 40% de infecções se resolvem espontaneamente antes do tratamento. Alguns pacientes com infecção persistente desenvolvem as manifestações clínicas antes de retornar para o tratamento, incluindo uma pequena proporção de mulheres (até 4%) que desenvolve DIP sintomática. Outros dados escassos em mulheres sugerem que até 50% das infecções clamídias genitais se resolvem após um ano, mas uma pequena porcentagem (<10%) persistiria por diversos anos. Uma compreensão aprimorada da história natural das clamídias poderia ter impacto no rastreamento e nas recomendações de tratamento.

Diagnóstico

As infecções *C. trachomatis* são difíceis de diagnosticar clinicamente porque a maioria é assintomática e mesmo quando os sintomas ou sinais estão presentes, eles não são específicos. Portanto, um diagnóstico definitivo depende da detecção do organismo. O diagnóstico laboratorial confirma o diagnóstico clínico naqueles com manifestações clínicas e detecta a infecção em indivíduos assintomáticos (p. ex., rastreamento). O CDC recomenda o rastreamento anual de clamídias em mulheres sexualmente ativas com até 25 anos, assim como em mulheres mais velhas com fatores de risco (p. ex., novos ou múltiplos parceiros sexuais). Estudos selecionados demonstram que o rastreamento de clamídias reduz a prevalência das clamídias em mulheres e a taxa de DIP. O rastreamento universal de clamídias em homens não é recomendado; o rastreamento seletivo é apropriado em locais com altas prevalências (p. ex., clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, prisões) para homens de alto risco ou para homens sintomáticos.

O padrão de referência para a detecção de *C. trachomatis* tem sido o isolamento do organismo em cultura de célula. O desenvolvimento de testes que prescindem da cultura foi importante porque a cultura é tecnicamente exigente, cara e com disponibilidade restrita. Os primeiros testes que prescindiam de cultura incluíam imunoensaio enzimático, anticorpo fluorescente direto e hibridização de ácido nucleico. Esses testes eram menos caros e tecnicamente com menor demanda do que a cultura, mas tinham sensibilidade menor (limite de detecção acima dos $\geq 10^3$ corpos elementares) e, portanto, detectavam poucas infecções. Esses testes mais antigos foram substituídos na maioria dos laboratórios por testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs), que, agora, são testes de diagnóstico recomendados para clamídias. Os NAATs têm sensibilidade mais alta (detectando uma pequena quantidade de corpos elementares) e podem ser realizados em esfregaços genitais ou amostras coletadas de modo não invasivo (primeiro jato de urina ou esfregaços vaginais autocoletados) com precisão semelhante. As amostras recomendadas pelo CDC para NAATs são o primeiro jato urinário em homens e esfregaços vaginais em mulheres. Os NAATs não foram esclarecidos pela Food and

Drug Administration para uso com amostras retais, orofaríngeas ou esfregaço conjuntival. No entanto, alguns laboratórios validaram os ensaios para atender às exigências da Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA).

O papel da sorologia no diagnóstico da infecção *C. trachomatis* é limitado primariamente a duas indicações: (1) síndrome da pneumonia do lactente, cujo diagnóstico é sugerido por título de anticorpo imunoglobulina M (IgM) para *C. trachomatis* de, no mínimo, 1:32, utilizando o teste de microimunofluorescência (MIF), e (2) LGV, cujo diagnóstico é sugerido por um título de anticorpo de fixação de complemento (CF) maior que 1:64 ou título de anticorpo MIF maior que 1:256 no contexto clínico apropriado; MIF tem uma especificidade maior que CF. O LGV pode também ser diagnosticado demonstrando-se um tipo OmpA LGV no DNA de *C. trachomatis* de material infectado.

Tratamento

A *C. trachomatis* é suscetível a tetraciclinas, macrolídeos e algumas quinolonas (ofloxacina e levofloxacina, mas não ciprofloxacina). O tratamento recomendado pelo CDC para clamídias genitais não complicadas é doxiciclina 100 mg oral, duas vezes ao dia por sete dias ou azitromicina 1 g oral em dose única. Uma meta-análise dos ensaios clínicos que utilizaram principalmente a cultura de clamídias revelou que esses regimes são igualmente eficazes, com taxa de cura de aproximadamente 97% a 98%.[3] Estudos recentes em mulheres utilizando os NAATs mais sensíveis sugerem que a taxa de cura seja um pouco menor (≈92%). A azitromicina é um pouco mais cara que a doxiciclina, mas a adesão ao tratamento é maior. Os regimes de tratamento alternativos incluem eritromicina base 500 mg oral, quatro vezes ao dia por sete dias, ofloxacino 300 mg oral, duas vezes ao dia por sete dias ou levofloxacino 500 mg oral, uma vez ao dia por sete dias. A azitromicina é o tratamento recomendado para gestantes infectadas por clamídias. A epididimite por *C. trachomatis* e DIP devem ser tratadas com doxiciclina por dez e 14 dias, respectivamente. O tratamento dessas síndromes é geralmente empírico antes dos resultados de teste estarem disponíveis; portanto, a ceftriaxona 250 mg é adicionada intramuscularmente em uma dose única à doxiciclina para cobrir a gonorreia. O LGV deve ser tratado com doxiciclina por três semanas; alguns especialistas recomendaram o azitromicina 1 g via oral semanalmente por três semanas como uma alternativa. As infecções clamidiais em lactentes são tratadas com eritromicina base 50 mg/kg/dia dividida em quatro doses diárias por 14 dias; dados com outros macrolídeos são limitados.

Um teste de cura (aproximadamente três semanas após a finalização do tratamento de clamídias) é recomendado somente para gestantes. Os parceiros sexuais (incluindo os parceiros atuais e aqueles em contato até há 60 dias) e pais de lactentes infectados por clamídias devem ser avaliados e tratados empiricamente. A terapia acelerada para parceiros dos pacientes infectados com clamídias é oferecida com medicamentos ou uma prescrição para dar ao parceiro sexual, ou os clínicos fornecem medicamentos para contatos sem exame físico, o que pode reduzir o risco de clamídias recorrentes. Os

pacientes e seus parceiros devem permanecer em abstinência até que o tratamento seja finalizado.

Prevenção

A educação e a provisão de camisinhas são medidas preventivas que devem acompanhar o tratamento de clamídias. As clamídias recorrentes ocorrem entre aproximadamente 10% a 20% em pacientes infectados com clamídias dentro de alguns meses de tratamento; então a repetição do teste de clamídias é recomendada aproximadamente três meses após o tratamento.

Chlamydophila pneumoniae

Em 1986, uma nova clamídia patogênica que causava infecções agudas de trato respiratório foi identificada e designada como *Chlamydia* cepa TWAR. Inicialmente pensou-se ser uma nova cepa de *C. psittaci*, mas foi reconhecida posteriormente como espécie, *C. pneumoniae*, em 1989. Pneumonia e infecções de trato respiratório superior (bronquite, faringite e sinusite) são as doenças mais frequentemente identificadas causadas por *C. pneumoniae.* No entanto, o *C. pneumoniae* pode contribuir também para a exacerbação de bronquite crônica e de asma. Evidências recentes sugerem que a *C. pneumoniae* possa contribuir para a aterosclerose e possivelmente para determinadas doenças do sistema nervoso central.

Epidemiologia

A maioria dos adultos nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos é soropositiva para *C. pneumoniae*, excedendo os 80% em algumas populações. Frequentemente a soroconversão ocorre durante a infância ou adolescência e pode ser subclínica. Os estudos incorporando a cultura ou a reação de polimerase em cadeia (PCR) sugerem que a infecção seja comum em crianças de até cinco anos. A *C. pneumoniae* causa uma pneumonia atípica, com incidência anual estimada de um caso para 1.000 pessoas; os estudos epidemiológicos sugerem um ciclo de quatro anos de aumento de incidência da pneumonia. Aproximadamente 10% da pneumonia adquirida na comunidade é atribuída a *C. Pneumoniae,* e a coinfecção com outros patógenos respiratórios, como *Streptococcus pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, não é incomum. Acredita-se que a infecção pelo organismo ocorra pela inalação de gotículas respiratórias procedentes de pessoas infectadas com a doença e possivelmente de portadores assintomáticos. Esse modo de transmissão pode facilitar a disseminação da infecção entre membros da família e pode causar epidemias em populações confinadas, como pessoas em barracas militares, asilos e escolas.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções por *C. pneumoniae* ocorre em crianças, que frequentemente têm manifestações clínicas leves ou são assintomáticas. As manifestações clínicas são mais

evidentes em adultos, especialmente nos mais velhos, que têm incidência mais alta de pneumonia *C. pneumoniae*. A *C. pneumoniae* causa uma pneumonia atípica que geralmente é de grau leve a moderado. O período de incubação pode levar muitas semanas, e o início da doença é gradual. Uma tosse não produtiva geralmente está presente e costuma ser precedida ou acompanhada com congestão nasal, dor de garganta ou rouquidão. A cefaleia pode ocorrer em até metade dos pacientes. Febre e dispneia ocorrem com menos frequência. No exame físico, crepitações pulmonares localizadas ou roncos são frequentes. A radiografia de tórax mostra uma pneumonite evidente, com mais frequência, como uma infiltração única de lobo subsegmental inferior. A contagem de leucócitos é geralmente normal. A *C. pneumoniae* também pode se apresentar isoladamente como bronquite, sinusite, laringite ou faringite não exsudativa. A evolução clínica dessas infecções do trato respiratório superior pode se prolongar por diversas semanas.

Diagnóstico

A infecção por *C. pneumoniae* geralmente é diagnosticada por sorologia ou detecção direta do organismo em espécies respiratórias utilizando a cultura celular ou outros métodos que não o cultivo. A sorologia é o teste utilizado na maioria dos ambientes clínicos, sendo o teste MIF considerado o padrão-ouro para o sorodiagnóstico. No entanto, a sorologia é limitada por sua especificidade, reprodutibilidade e correlação clínica. A *C. pneumoniae* pode ser isolada em cultura de célula, mas a cultura é tecnicamente difícil e leva tempo. A detecção de antígenos utilizando anticorpos monoclonais fluorescentes tem uma sensibilidade mais baixa do que a cultura e também é tecnicamente desafiante. A PCR para *C. pneumoniae* é mais sensível do que a cultura e a PCR em tempo real parece ter vantagens com relação à PCR convencional. Apesar de ainda haver ensaios envolvendo a padronização dos métodos PRC para a detecção de *C. pneumoniae*, a PCR é promissora e provavelmente se tornará o teste de escolha.

Tratamento Rx

A *C. pneumoniae* é suscetível às tetraciclinas, macrolídeos e quinilonas. Os ensaios clínicos de tratamento utilizando a cultura têm demonstrado que certos macrolídeos e quinolonas erradicam a *C. pneumoniae* em aproximadamente 70 a 85% dos pacientes com pneumonia. A resposta clínica ao tratamento pode ser lenta, e alguns pacientes podem precisar de retratamento. A duração do tratamento sugerido para a maioria dos esquemas geralmente é de dez a 14 dias, exceto para os tratamentos mais curtos que podem ser eficazes com azitromicina (10 mg/kg no dia 1, seguido por 5 mg/kg ao longo dos próximos 4 dias, até 1,5 g oral ao longo de 5 dias). As infecções por *C. pneumoniae* crônicas podem exigir cursos até mais longos de tratamento (p. ex., 6 semanas) e macrolídeos são sugeridos nesta situação.

Chlamydophila psittaci

Epidemiologia

A *C. psittaci* infecta naturalmente vários mamíferos e pássaros. As cepas de *C. psittaci* parecem ser hospedeiro-específicas e a maioria das infecções humanas é ligada a contato com pássaro infectado. A infecção de *C. psittaci* em humanos é designada psitacose em parte porque a exposição a pássaros psitacídeos (papagaios, periquitos e periquitos australianos) está comumente implicada nas infecções. No entanto, em razão de casos humanos com ligação com a exposição a tentilhões, pombos, faisões, patos, perus, galinhas, gaivotas e outros pássaros, a ornitose pode ser um termo mais apropriado. A psitacose em pássaros varia desde o estado assintomático até doença sintomática leve manifestada por penas arrepiadas, anorexia, calafrios, dispneia, diarreia e/ou depressão. Os pássaros infectados liberam *C. psittaci* na urina, fezes ou secreções do bico ou dos olhos. As suas penas e o ambiente ao redor são contaminados. A transmissão para humanos é feita principalmente pela inalação de secreções aerossolizadas dos pássaros ou poeira. Os pássaros infectados podem liberar o organismo por meses. A transmissão pessoa a pessoa raramente ocorre.

A psitacose humana é uma infecção rara, em parte devido ao alimento com antibiótico para pássaros e à quarentena compulsória para pássaros importados. O número de casos de psitacose nos Estados Unidos é estável há dez anos, com menos de 50 casos confirmados anualmente. Um número maior de casos é relatado, mas não confirmado.

Manifestações clínicas

A psitacose envolve inicialmente os pulmões e então se dissemina para o sistema reticuloendotelial. O espectro clínico da infecção abrange desde casos assintomáticos até fulminantes, e as manifestações clínicas podem parecer febre Q, febre tifoide ou doença do legionário. Após o período de incubação de cinco a 14 dias, alguns pacientes podem apresentar uma doença inespecífica semelhante a uma virose ou síndrome como mononucleose. A apresentação mais sugestiva de psitacose é uma pneumonia atípica febril aguda. Inicialmente os pacientes têm um início abrupto de calafrio e febre de até 40,5 °C. A dissociação de pulso e temperatura (temperatura elevada com pulso normal) pode ocorrer. Sintomas constitucionais, incluindo cefaleia, mialgia e artralgias, são proeminentes. Uma tosse, geralmente não produtiva, aparece cedo na doença e pode se acompanhar de dor no tórax, que é geralmente não pleurítica. A ausculta pode ser normal ou revelar estertores bilaterais. Os achados das radiografias torácicas são geralmente mais dramáticos que os achados do exame pulmonar; o achado mais comum é a consolidação de lobo inferior isolado, mas infiltrados broncopneumônicos múltiplos localizados, alterações em vidro fosco difuso ou um padrão miliar foram descritos. Pequenas efusões pleurais podem ser vistas. Em contraste com a pneumonia por *C. pneumoniae*, a psitacose é mais grave com febre alta e ausência ou poucas queixas respiratórias superiores.

Achados extrapulmonares ocorrem frequentemente em psitacose. A esplenomegalia é comum. Um exantema maculopapular esbranquiçado, fracamente eritematoso (manchas de Horder), lembrando a roséola tífica, pode ocorrer, assim como eritema nodoso. Sinais de hepatite, endocardite (com cultura negativa), pericardite, miocardite,

meningoencefalite, anemia hemolítica ou coagulação intravascular disseminada podem ser notados.

Diagnóstico

A psitacose deve ser suspeitada em pacientes com doença febril (especialmente a pneumonia atípica) que relatam exposição a pássaros doentes ou importados ou que têm exposição regular a pássaros, incluindo donos de pássaros, funcionários de pet shop, veterinários, guardas de zoológico e trabalhadores de fábrica de processamento de aves. O diagnóstico pode ser feito com sorologia ou pelo isolamento do organismo em cultura celular. A *C. psittaci* é um agente de nível de biocontenção 3 para a estabilidade em ambientes e transmissão por aerossol. Em razão de as infecções de *C. psittaci* adquiridas em laboratório serem bem-documentadas, a cultura é desestimulada e a sorologia é preferida. Se houver a tentativa da cultura, a equipe laboratorial deve ser notificada antecipadamente para que as precauções apropriadas sejam tomadas. Um diagnóstico sorológico de psitacose é feito pela demonstração de (1) um aumento de, no mínimo, quatro vezes no título de anticorpos por FC ou MIF contra *C. psittaci* para um título de pelo menos 1:32 da fase aguda para a de convalescença, com pelo menos duas semanas de intervalo (é recomendado de três a seis semanas), ou (2) um título de imunoglobulina M de no mínimo 1:16 contra *C. psittaci* por MIF.

Tratamento Rx

A psitacose não tratada pode ser fatal, mas a mortalidade é rara com tratamento antimicrobiano imediato. Em razão do atraso no diagnóstico laboratorial de psitacose, a terapia empírica deve ser fornecida com base na suspeita clínica. A suscetibilidade de *C. psittaci* foi demonstrada para tetraciclinas, macrolídeos e algumas quinolonas mais novas. O regime de tratamento recomendado, com base em experiência clínica, é ou a tetraciclina 500 mg, quatro vezes ao dia ou doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia de dez a 21 dias. São necessários estudos adicionais quanto à eficácia clínica de azitromicina e quinolonas mais novas. A resposta inicial do tratamento pode ser marcante, com desfervescência e melhora clínica importante dentro de 24 a 48 horas. A recuperação completa pode levar muitas semanas, e a recaída ou reinfecção pode acontecer. O tratamento de endocardite inclui tratamento prolongado com antibiótico e consideração quanto à substituição da válvula.

Prevenção

A psitacose epidêmica é evitável por um período de 30 dias de quarentena de todos os pássaros psitacídeos importados e o tratamento destes com ração contendo clortetraciclina. O Departamento Americano de Agricultura recomenda o tratamento estendido para um adicional de 15 dias após a quarentena. A prevenção da psitacose epidêmica ou endêmica também depende de se evitar ou se proteger contra a exposição à poeira ou secreções de pássaros ou às áreas onde vivem, assim como evitar o manuseio de pássaros doentes. O saneamento ambiental é outra medida preventiva importante,

considerando a resistência do organismo ao ressecamento.

Grau A

1. Porco, T. C., Gebre, T., Ayele, B., et al. Effect of mass distribution of azithromycin for trachoma control an overall mortality in Ethiopian children: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 3092:962–968.
2. House, J. I., Ayele, B., Porco, T. C., et al. Assessment of herd protection against trachoma due to repeated mass antibiotic distributions: a cluster-randomized trial. *Lancet*. 2009; 373:1111–1118.
3. Lau, C. Y., Qureshi, A. K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis*. 2002; 29:497–502.

Leituras sugeridas

Batteiger, B. E., Tu, W., Ofner, S., et al. Repeated *Chlamydia trachomatis* genital infections in adolescent women. *J Infect Dis*. 2010; 201:42–51. *Novo estudo longitudinal em mulheres adolescentes que utilizou dados clínicos, laboratoriais e comportamentais para avaliar a taxa de repetição vs. infecções clamidiais genitais persistentes.*

Geisler, W. M. Duration of untreated, uncomplicated *Chlamydia trachomatis* genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies. *J Infect Dis*. 2010; 201(Suppl 2):S104–S113. *Revisão recente de estudos na história natural de infecções clamidiais genitais não tratadas e discussão de limitações do estudo e futuras direções.*

Hu, V. H., Harding-Esch, E. M., Burton, M. J., et al. Epidemiology and control of trachoma: systematic review. *Trop Med Int Health*. 2010; 15:673–691. *Atualmente, considera-se que 40 milhões de pessoas tenham a doença ativa e 8,2 milhões tenham triquíase.*

Land, J. A., Van Bergen, J. E., Morre, S. A., et al. Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update*. 2010; 16:189–204. *Visão geral da epidemiologia da infecção por clamídias e as estimativas de risco das últimas complicações, incluindo a doença inflamatória pélvica e infertilidade.*

Paavonen, J. *Chlamydia trachomatis* infections of the female genital tract: state of the art. *Ann Med*. 2011. *[Epub antes da impressão] Revisão enfatizando que a azitromicina de dose simples permanece eficaz.*

Stewardson, A. J., Grayson, M. L. Psittacosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24:7–25. *Revisão de manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento desta infecção zoonótica sistêmica com características clínicas versáteis.*

No Brasil

A infecção por *Chlamydia* no Brasil encontra sua forma mais significativa, do ponto de vista epidemiológico, no tracoma ocular, que é endêmico em todo o território nacional, principalmente entre populações menos assistidas, entre as quais ações de busca ativa são promovidas pelo Estado, com diminuição gradual de sua prevalência. Apesar de estar sob vigilância epidemiológica, o tracoma não é de notificação compulsória em todo o território nacional, mas apenas em alguns estados da federação. Onde houver prevalência de mais de 20% da população local de crianças com tracoma, há indicação pelo Ministério da Saúde de tratamento em massa. Já onde a prevalência entre as crianças for menor que 5%, indica-se o tratamento individual (fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde, 2005).

Com relação à cervicite e à uretrite por *C. trachomatis* no Brasil, é estimada pela

Coordenação Nacional de DST/AIDS uma incidência média de 3,5% de casos de clamídia em mulheres sexualmente ativas. A Organização Mundial da saúde estima que haja 1.970.230 infecções anuais por clamídia na população brasileira sexualmente ativa.

Disponível em: www.Saude.gov-glossario-Tracoma e www.aids.gov.br. Acesso em 01/02/2013.

327

Sífilis

Edward W. Hook, III

Definição

A sífilis, uma doença crônica infecciosa causada pela bactéria *Treponema pallidum*, é geralmente adquirida por contato sexual com outro indivíduo infectado. A sífilis é notável entre as doenças infecciosas por sua ampla variedade de manifestações clínicas. Se não tratada, ela progride para os estágios primário, secundário e terciário. Os estágios precoces (i. e., primário e secundário) são infectantes. Ocorre a cura espontânea das lesões precoces, seguida de um longo período de latência. Em cerca de 30% dos pacientes não tratados, a doença tardia do coração, do sistema nervoso central (SNC) ou de outros órgãos pode se desenvolver anos após a infecção inicial. Embora a doença seja menos comum atualmente do que era no passado, ela permanece sendo um desafio para os clínicos por causa de suas manifestações multiformes e é de interesse para os biólogos por causa do equilíbrio tênue, prolongado, entre o hospedeiro e a espiroqueta invasora.

O Patógeno

O agente causador da sífilis, o *T. pallidum*, está intimamente relacionado com outras espiroquetas patogênicas (Capítulo 328), incluindo aquelas que causam a bouba (*T. pallidum*, subespécie *pertenue*) e a pinta (*Treponema carateum*). O *T. pallidum* é uma bactéria fina, helicoidal com aproximadamente 0,15 μm de largura e de 6 a 15 μm de comprimento. O organismo tem de 6 a 14 espirais e é afunilado em cada extremidade. É muito fino para ser visto por microscopia óptica após coloração de Gram, mas pode ser visualizado em material a fresco por microscopia de campo escuro ou em espécimes fixados pela coloração de prata ou pela imunofluorescência direta.

Ao contrário da maioria das bactérias, cujas membranas externas são ricas em proteínas, a membrana externa do *T. pallidum* parece ser composta, predominantemente, de fosfolipídios, com poucas proteínas expostas de superfície. Tem sido aventada a hipótese de que, por sua estrutura, a sífilis pode evoluir, apesar da pronta resposta de anticorpos contra antígenos internos não expostos na superfície, que é a base dos testes sorológicos para o diagnóstico e manejo da sífilis. Entre a membrana externa e a parede celular de peptideoglicano estão seis fibrilas axiais, sendo que três delas estão fixas em cada extremidade e se sobrepõem no centro do organismo. Eles são estrutural e bioquimicamente similares aos flagelos e, em parte, responsáveis pela motilidade do organismo.

É possível a cultura do *T. pallidum*, mas o cultivo *in vitro* sustentado ainda não é possível e os rendimentos são muito baixos. A cultura é de uso limitado na pesquisa e não é utilizada na prática clínica. Todos os isolados estudados foram sensíveis à penicilina e são antigenicamente semelhantes. Os únicos hospedeiros naturais conhecidos do *T. pallidum* são os humanos e algumas espécies de macacos e símios superiores.

Epidemiologia

Com exceção da sífilis congênita, a sífilis é adquirida quase que exclusivamente pelo contato íntimo com as lesões infectantes da sífilis primária ou secundária (p. ex., cancros, placas mucosas, condiloma lata). A doença é comumente adquirida através de relações sexuais, inclusive relações anogenitais e orogenitais. Profissionais da saúde são, por vezes, infectados durante o exame não suspeito de pacientes com lesões infectantes. A infecção pelo contato com fômites é extremamente rara. Antes do advento de técnicas modernas nos bancos de sangue, a sífilis foi, ocasionalmente, transmitida através de hemotransfusão, pelo sangue de indivíduos com bacteriemia por *T. pallidum*. Além disso, a transmissão parenteral ocasional ainda ocorre, devido ao compartilhamento de agulhas contaminadas.

A sífilis é mais comum nas grandes cidades e em indivíduos jovens e sexualmente ativos. A maior taxa dá-se nos homens com idade entre 20 e 29 anos. Em 2008, 69% dos 3.141 municípios dos Estados Unidos não relataram nenhum caso de sífilis primária ou secundária e apenas 26 localidades foram responsáveis por cerca de 50% de todas as infecções relatadas. A doença é mais prevalente no sudeste do país.

A sífilis não poupa nenhuma classe, raça ou grupo, mas é mais prevalente entre os indivíduos que vivem à margem da sociedade. A taxa de sífilis nos Estados Unidos é cerca de oito vezes maior entre os afro-americanos do que entre os brancos não hispânicos (17,3 contra 2,2 casos por 100.000 pessoas). O número elevado de diferentes parceiros sexuais e, talvez, a escolha indiscriminada de parceiros aumentam o risco de adquirir uma doença sexualmente transmissível (Capítulo 293). Pacientes com sífilis primária e secundária relatam, em média, quase três contatos sexuais diferentes nos 90 dias precedentes. A pedra angular do controle da sífilis tem sido a investigação epidemiológica e o tratamento dos contatos sexuais dos pacientes com lesões primárias ou secundárias e dos pacientes com sífilis latente precoce. Conforme a sífilis passou a ser associada ao uso de drogas e ao sexo anônimo, as investigações epidemiológicas tornaram-se menos eficazes.

A incidência de sífilis em geral tem diminuído no mundo todo nos últimos 100 anos, com exceção dos períodos de guerra ou conturbações sociais. Com a introdução da penicilina, houve um rápido declínio da sífilis primária e secundária para aproximadamente quatro casos por 100.000 pessoas em 1957. Esse declínio foi seguido por reduções nos gastos federais para o controle da doença, o que resultou no ressurgimento da sífilis primária e secundária nos Estados Unidos, atingindo picos de mais de 12 casos por 100.000 pessoas, várias vezes no período entre 1965 e meados da década de 1990. Como muitos casos de sífilis não são relatados, a incidência real é muito

maior.

Nos últimos 40 anos, epidemias de sífilis ocorreram de forma seriada em pelo menos três subgrupos da população dos Estados Unidos. Nas décadas de 1970 e 1980, homens que tinham sexo com homens representavam uma parcela desproporcionalmente alta do total de casos de sífilis. Ocorreram tendências similares em outros países. Assim, após um período de declínio, as taxas de sífilis nos Estados Unidos quase duplicaram de 1986 a 1990, sendo relatados 50.578 casos em 1990, em uma epidemia que afetou, de forma desproporcional, homens e mulheres heterossexuais, multirraciais, e que ocorreu concomitantemente com uma epidemia de uso de crack. Após 1990, a taxa de sífilis novamente declinou e, em 2001, foram relatados 6.103 casos de sífilis primária e secundária, um dos menores números desde 1959. A epidemia do final da década de 1980 provavelmente contribuiu para a disseminação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ver Interações Sífilis-HIV) e para um aumento dramático na taxa de sífilis congênita. Desde 2000, as taxas de sífilis começaram a aumentar em homens, especialmente os homens infectados pelo HIV, e elas têm aumentado desde 2005 nas mulheres.

Pacientes com evidências clínicas de sífilis tardia, particularmente aqueles com sífilis cardiovascular ou gomosa, estão se tornando menos comuns, talvez como resultado da eficácia do tratamento com penicilina para a sífilis precoce. No entanto, as pesquisas indicam que ainda há um número significativo de pacientes com sífilis neurológica não tratada, principalmente em grupos etários mais velhos.

Curso Natural da Sífilis não Tratada

O período de incubação desde o momento da exposição até o desenvolvimento da lesão primária é, em média, de 21 dias (variando de dez a 90 dias). Inicialmente, desenvolve-se uma pápula indolor no local da inoculação, que rapidamente se rompe para formar uma úlcera de base limpa, o cancro, com margens elevadas e endurecidas (Fig. 327-1A). O cancro persiste por duas a seis semanas e, então, desaparece espontaneamente. Várias semanas depois, geralmente desenvolve-se um segundo estágio caracterizado por febre baixa, mal-estar, cefaleia, linfadenopatia generalizada e erupção mucocutânea. Pode ocorrer o envolvimento de órgãos viscerais. A erupção secundária pode ocorrer enquanto o cancro primário ainda está cicatrizando ou até vários meses após o desaparecimento do mesmo. As lesões secundárias também desaparecem espontaneamente em duas a seis semanas e a infecção, então, torna-se latente. Mais de 20% dos pacientes com sífilis latente não tratada desenvolvem lesões tardias recidivantes, similares às da fase secundária; raramente, a recidiva assume a forma de recorrência do cancro primário. Na era pré-antibióticos, lesões terciárias destrutivas tardias, envolvendo os olhos, o SNC, o coração e outros órgãos, incluindo a pele, podiam se desenvolver em cerca de um terço dos pacientes não tratados. Essas lesões podem ocorrer desde poucos anos até 25 anos após a infecção.

FIGURA 327-1 Lesões sifilíticas.
A, Cancro na sífilis primária. **B,** Lesões palmares de cor acobreada na sífilis secundária. **C,** Placa mucosa na sífilis secundária. **D,** Condiloma plano na sífilis secundária. (**A, C,** e **D,** De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003; **B,** De Habif TP, Cambell JI, Quitadamo MJ, et al. *Skin Disease: Diagnosis and Treatment.* St. Louis: Mosby; 2001.)

A incidência de complicações tardias da sífilis não tratada é atualmente desconhecida, mas parece ser menor à observada anteriormente. Os casos de goma sifilítica são tão raros atualmente, que são motivo de relatos.

Fisiopatologia

O *T. pallidum* pode penetrar através de membranas mucosas normais e de leves abrasões nas superfícies epiteliais. As primeiras lesões surgem no local da inoculação primária. O número mínimo de treponemas necessários para estabelecer a infecção é desconhecido, mas pode ser tão baixo quanto um. A multiplicação dos organismos é lenta, com um tempo de divisão de 33 horas em coelhos. Provavelmente, o lento crescimento dos treponemas em humanos reflete, em parte, a natureza prolongada da doença e o período de incubação relativamente longo.

A sífilis é uma doença sistêmica desde o início. Os treponemas são capazes de se fixar

de forma específica às células do hospedeiro, mas não se sabe se a fixação resulta em danos para essas células. A maioria dos treponemas é encontrada nos espaços intercelulares, mas são vistos ocasionalmente no interior das células fagocíticas. No entanto, não existe nenhuma evidência de sobrevivência intracelular prolongada de treponemas. O *T. pallidum* não é conhecido por produzir toxinas.

A lesão patológica primária da sífilis é uma endarterite focal com um aumento nas células adventícias, proliferação endotelial e presença de um infiltrado inflamatório em torno dos vasos afetados. Os linfócitos, células plasmáticas e monócitos predominam na lesão inflamatória, e são observados polimorfonucleares em alguns casos. O lúmen vascular frequentemente está obliterado. Com a resolução do processo, há uma considerável fibrose. Podem ser observados treponemas na maioria das lesões de sífilis precoce e em algumas lesões tardias, como a meningoencefalite da paresia geral.

A reação granulomatosa é comum na sífilis secundária e na tardia. Como os granulomas são histologicamente inespecíficos, casos de sífilis já foram incorretamente diagnosticados como sarcoidose ou outras doenças granulomatosas. Estudos de inoculação em humanos sugerem que a patogênese da goma sifilítica, uma lesão granulomatosa, envolve a hipersensibilidade a pequenos números de treponemas virulentos introduzidos no hospedeiro previamente sensibilizado.

A inoculação intradérmica, com antígenos parcialmente purificados de *T. pallidum* em pacientes com sífilis em diversos estágios mostrou que a hipersensibilidade celular tardia se desenvolve apenas no final da sífilis secundária, mas está presente de maneira uniforme na sífilis latente. Pode haver uma hiporresponsividade temporária dos linfócitos aos antígenos treponêmicos em pacientes com sífilis primária e secundária. É possível que o aumento e a diminuição das lesões na sífilis precoce dependam do equilíbrio entre o desenvolvimento de uma imunidade celular eficaz e a supressão da função dos linfócitos derivados do timo.

O hospedeiro também responde à infecção, produzindo numerosos anticorpos e, em alguns casos também, podem se formar imunocomplexos circulantes. Por exemplo, na síndrome nefrótica que foi ocasionalmente descrita na sífilis secundária, os espécimes de biópsia renal provenientes desses pacientes mostraram uma glomerulonefrite membranosa caracterizada por depósitos focais subepiteliais na membrana basal, contendo imunoglobulina G (IgG), C3 e anticorpo treponêmico.

Manifestações clínicas

Sífilis Primária

A lesão típica da sífilis primária, o cancro, é uma úlcera indolor, de base limpa, endurecida (Fig. 327-1A). O cancro começa como uma pápula, mas, em seguida, a erosão superficial resulta em ulceração. As bordas da úlcera são elevadas, firmes e endurecidas. Ocasionalmente, infecções secundárias mudam a aparência do cancro e causam uma lesão dolorosa. A maioria dos cancros é uma lesão única, mas às vezes observam-se múltiplas úlceras, especialmente quando dobras cutâneas são justapostas (ou seja,

cancros “em beijo”). Um cancro não tratado desaparece em algumas semanas e deixa uma cicatriz tênue. O cancro está associado, habitualmente, à adenopatia satélite, que pode ser unilateral ou bilateral. Os linfonodos são móveis, discretos e fibroelásticos. Se o cancro ocorrer no colo uterino ou no reto, os linfonodos ilíacos regionais afetados não são palpáveis.

Os cancros podem ocorrer em qualquer local com potencial de inoculação por contato direto, sendo que a maioria ocorre em locais anogenitais. Os cancros podem também ser observados na faringe, na língua, em torno dos lábios, nos dedos, nos mamilos e em outras diversas áreas. A sua morfologia depende, em parte, da área do corpo onde ocorrem e da resposta imune do hospedeiro. Em indivíduos previamente infectados, os cancros podem ser pequenos e permanecer papulares. Os cancros do dedo podem ser mais erosivos e bastante dolorosos. Os cancros do canal anal podem passar despercebidos em homens que fazem sexo com homens, a menos que um exame cuidadoso seja feito.

Sífilis Secundária

Entre quatro e oito semanas após o aparecimento do cancro primário, os sinais e sintomas da sífilis secundária geralmente se desenvolvem. Os sintomas podem incluir mal-estar, febre, cefaleia, odinofagia e outras queixas sistêmicas. A maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia generalizada, incluindo o envolvimento dos linfonodos epitrocleares. Aproximadamente 30% dos pacientes têm evidência de cancro em processo de resolução, embora muitos pacientes (incluindo um número desproporcional de mulheres e homens que fazem sexo com homens) não relatem histórico de lesão primária.

Pelo menos 80% dos pacientes com sífilis secundária apresentam lesões cutâneas ou mucocutâneas em algum momento de sua doença. O diagnóstico é em geral suspeitado por causa da erupção cutânea. A erupção é muitas vezes minimamente sintomática e muitos pacientes com sífilis tardia não se recordam de lesões primárias ou secundárias. As erupções cutâneas são bastante variadas na sua aparência, mas apresentam certos padrões característicos. Geralmente, as lesões são disseminadas, de distribuição simétrica e frequentemente róseas, acobreadas ou vermelho-escuras (particularmente as lesões maculares precoces). Em geral, não são pruriginosas, apesar de algumas exceções terem sido relatadas, e raramente são vesiculares ou bolhosas em adultos. Mostram-se endurecidas, exceto no caso das lesões maculares muito precoces e, frequentemente, têm uma descamação superficial (*i. e.*, lesões papuloescamosas). As lesões tendem a ser polimórficas e arredondadas e, ao desaparecerem, podem deixar uma pigmentação residual ou despigmentação. Elas podem ser muito discretas e difíceis de visualizar, particularmente em indivíduos de pele escura.

As lesões maculares róseas mais precoces são tipicamente observadas no tronco, disseminando-se, posteriormente, para o resto do corpo. A face é geralmente poupada, exceto ao redor da boca. Subsequentemente, uma erupção papular aparece geralmente disseminada, mas bastante acentuada na palma das mãos e na planta dos pés (Fig. 327-1B). Com frequência essas erupções estão associadas à uma descamação superficial e

podem ser hiperpigmentadas. Quando a erupção acomete a face, pode ser pustular, assemelhando-se à acne vulgar. Ocasionalmente, a descamação pode ser tão acentuada que se assemelha à psoríase. Pode ocorrer ulceração produzindo lesões semelhantes ao ectima. Os pacientes desnutridos ou debilitados, podem apresentar lesões ulcerativas destrutivas e extensas com diversas crostas, denominadas lesões rupioides. Lesões ao redor dos folículos capilares podem resultar em alopecia em clareira na barba ou no couro cabeludo.

Lesões em anéis ou anulares podem ocorrer, especialmente na face, e particularmente em indivíduos negros. Uma lesão no ângulo da boca ou no canto do nariz pode ter uma erosão linear central, a chamada pápula dividida.

O palato e a faringe podem estar inflamados. Aproximadamente 30% dos pacientes com sífilis secundária desenvolvem a chamada placa mucosa (Fig. 327-1C). Trata-se de uma área ligeiramente elevada, oval, recoberta por uma membrana branco-acinzentada que, quando retirada, revela uma base rósea que não sangra. Essas lesões podem ser observadas na genitália, na boca ou na língua e, como o condiloma plano, são altamente infectantes.

Em áreas quentes, úmidas, como o períneo, as pápulas grandes, pálidas, de superfície achatada podem coalescer para formar o condiloma plano (Fig. 327-1D). As pápulas também podem ser observadas nas axilas e raramente ocorrem de forma generalizada. São extremamente infectantes. Não devem ser confundidas com as verrugas venéreas comuns (*i. e.*, condiloma acuminado), que são pequenas, frequentemente múltiplas e mais protuberantes do que o condiloma plano.

Outras manifestações da sífilis secundária incluem hepatite, que foi relatada em até 10% dos pacientes em algumas séries. A icterícia é rara, mas um nível elevado de fosfatase alcalina é comum. A biópsia hepática revela pequenas áreas de necrose focal e de infiltrado mononuclear ou vasculite periportal. As espiroquetas podem, frequentemente, ser visualizadas pela coloração de prata. A periostite com lesões líticas disseminadas do osso foi ocasionalmente relatada; a cintilografia óssea parece ser um teste sensível para a osteíte sifilítica em fase precoce. Uma nefropatia por imunocomplexo com síndrome nefrótica transitória foi raramente documentada. Pode haver irite ou uveíte anterior. De 10% a 30% dos pacientes apresentam pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR), mas a meningite sintomática é observada em menos de 1%. Pode ocorrer uma gastrite sintomática.

Sífilis Recidivante

Depois que as lesões cutâneas, primárias ou secundárias, desaparecem, de 20% a 30% dos pacientes experimentam recorrências cutâneas. Lesões recorrentes podem ser menos ou mais firmemente endurecidas do que as lesões iniciais. Tal como as lesões características da sífilis primária ou secundária, elas são infectantes para os parceiros sexuais expostos.

Sífilis Latente

Por definição, a sífilis latente é o estágio no qual não há sinais ou sintomas clínicos da

doença e o LCR está normal. A latência, que começa após a resolução do primeiro episódio de sífilis secundária, pode durar por toda a vida, sendo usualmente detectada por testes sorológicos reagentes para sífilis (ver Diagnóstico). A sífilis congênita deve também ser excluída antes que um diagnóstico de sífilis latente possa ser feito. Os pacientes podem ou não ter um histórico clínico de sífilis primária ou secundária precoce.

A latência foi dividida em dois estágios: precoce e tardia. A maioria das recidivas ocorre no primeiro ano e as evidências epidemiológicas mostram que o período mais infectante é o primeiro ano de infecção. A latência precoce é, portanto, definida como o primeiro ano após a resolução das lesões primárias ou secundárias, ou após um teste sorológico para sífilis reagente em um indivíduo assintomático que teve um resultado sorológico negativo no ano anterior. Comumente, a sífilis latente tardia não é infectante, exceto para gestantes, que podem transmitir a infecção para o feto após muitos anos. A maioria dos casos de sífilis latente é mais precisamente chamada de sífilis latente de duração indeterminada e deve ser tratada da mesma maneira que a sífilis latente tardia (ver adiante).

Sífilis Tardia

Geralmente, a sífilis tardia (Tabela 327-1) é lentamente progressiva, embora algumas síndromes neurológicas possam ter um início súbito por causa da endarterite e da trombose no SNC. A sífilis tardia não é contagiosa por contato sexual. Qualquer órgão do corpo pode estar acometido, mas podemos distinguir três principais tipos de doença: benigna tardia (gomatosa), cardiovascular e neurossífilis.

Tabela 327-1

Casos novos de sífilis terciária diagnosticada em 105 pacientes na dinamarca, 1961-1970

CARACTERÍSTICAS DA SÍFILIS TERCIÁRIA	Nº OBSERVADO*
Neurossífilis	72
Assintomática	45
Tabes dorsalis	11
Paresia geral	13
Meningovascular	1
Atrofia ótica	2
Sífilis cardiovascular	44
Insuficiência aórtica	16
Aneurisma aórtico	13
Aortite não complicada†	15
Sífilis benigna tardia (goma)	4

*Alguns pacientes tiveram mais de uma forma de sífilis tardia.

†Apenas diagnósticos de autópsia

Sífilis Benigna Tardia

Na era da penicilina, as gomas sifilíticas são raras. Tipicamente, elas se desenvolvem de um a dez anos após a infecção inicial, podendo acometer qualquer parte do corpo. Embora as gomas possam ser destrutivas, elas respondem rapidamente ao tratamento e são, portanto, relativamente benignas. Histologicamente, a goma sifilítica é um granuloma.

As gomas podem ser solitárias ou múltiplas e, mais frequentemente, chamam a atenção médica como lesões que ocupam espaço. Geralmente, são assimétricas e com frequência estão agrupadas. As gomas podem ter início como um nódulo superficial ou como uma lesão mais profunda que se rompe para formar úlceras penetrantes. Normalmente são indolentes, de progressão lenta e endurecidas à palpação. Muitas vezes há cura central com uma cicatriz atrófica cercada por bordas hiperpigmentadas. As gomas cutâneas podem se assemelhar a outras lesões ulcerativas granulomatosas crônicas causadas pela tuberculose, sarcoidose, hanseníase e infecções fúngicas de tecidos profundos. Um diagnóstico histológico preciso pode não ser possível. No entanto, as gomas sifilíticas são as únicas dessas lesões a melhorar dramaticamente com o tratamento com penicilina.

As gomas podem também envolver órgãos viscerais profundos, especialmente do trato respiratório, trato gastrointestinal e os ossos. Além disso, elas podem envolver a laringe ou o parênquima pulmonar. As gomas do estômago podem mascarar um carcinoma ou linfoma gástricos. As gomas hepáticas já foram a forma mais comum de sífilis visceral e,

muitas vezes, se manifestavam com hepatoesplenomegalia e anemia e, ocasionalmente, com febre e icterícia. As gomas esqueléticas geralmente produzem lesões nos ossos longos, crânio e clavícula; um sintoma característico é a dor noturna. As anormalidades radiológicas, quando presentes, incluem periostite e osteíte destrutiva, lítica ou esclerosante.

Sífilis Cardiovascular

As principais complicações cardiovasculares da sífilis são a insuficiência aórtica (Capítulo 75) e o aneurisma da aorta (Capítulo 78), geralmente da aorta ascendente. Menos comumente, outras grandes artérias podem ser afetadas e o envolvimento do óstio coronário raramente resulta em insuficiência coronariana. Todas essas complicações são causadas pela endarterite obliterante da *vasa vasorum*, com consequente dano à íntima e média dos grandes vasos. Esse dano resulta em dilatação da aorta ascendente, mas as cúspides valvares permanecem normais. Um aneurisma, ocasionalmente, se manifesta como uma massa pulsátil abaulando a parede torácica anterior. A aortite sifilítica pode também envolver a aorta descendente proximal até as artérias renais.

Normalmente, a sífilis cardiovascular começa em cinco a dez anos após infecção inicial, mas pode não se manifestar clinicamente até 20 a 30 anos mais tarde. A sífilis cardiovascular não ocorre após a infecção congênita, um fenômeno que permanece inexplicado.

A aortite assintomática é melhor diagnosticada pela visualização de calcificações lineares na parede da aorta ascendente na radiografia. Os sinais de insuficiência aórtica sifilítica são os mesmos que na insuficiência aórtica por outras causas. Na insuficiência aórtica resultante da dilatação do anel aórtico, o murmúrio decrescente é frequentemente mais alto ao longo da margem direita do esterno. Os aneurismas sifilíticos podem ser fusiformes, mas são mais tipicamente saculares e não levam à dissecção aórtica. Entre 10% e 20% dos pacientes com sífilis cardiovascular apresentam neurossífilis concomitante.

Neurossífilis

O envolvimento do SNC ocorre ao longo da história natural da sífilis. A neurossífilis pode ser dividida em cinco grupos: assintomática, meningite sifilítica, sífilis meningovascular, tabes dorsalis e paresia geral. A neurossífilis assintomática pode ocorrer em qualquer momento, enquanto a meningite sifilítica é mais comum durante a fase secundária da infecção. A sífilis meningovascular, a tabes dorsalis e a paresia geral normalmente são manifestações da sífilis tardia. A divisão não é absoluta, e tipicamente ocorre superposição entre as síndromes. Os casos atuais de neurossífilis são mais provavelmente variantes das síndromes clássicas, possivelmente como resultado do uso de agentes antimicrobianos para outras doenças.

Meningite Sifilítica

Pode ocorrer uma meningite asséptica aguda ou subaguda em qualquer momento após o estágio primário, mas ela geralmente se manifesta no primeiro ano da infecção.

Frequentemente, envolve a base do crânio e pode resultar em paralisias de pares cranianos unilaterais ou bilaterais. Uma meningite asséptica branda pode ser relativamente comum em pacientes com sífilis precoce, mas a doença grave ocorre em apenas cerca de 1,5% dos pacientes não tratados. A meningite sifilítica geralmente desaparece sem tratamento.

Sífilis Meningovascular

Alguns pacientes têm endarterite e inflamação perivascular suficientes para resultar em trombose cerebrovascular e infarto, que ocorre geralmente de cinco a dez anos após a infecção inicial. Os pacientes frequentemente têm meningite asséptica associada. A maioria dos acidentes cerebrovasculares não é causada pela arterite sifilítica, mesmo nos pacientes cujo teste sorológico para a sífilis é reagente. No entanto, a sífilis deve ser considerada uma causa potencial nos pacientes relativamente jovens com um histórico de sífilis e sem outros fatores de risco para acidentes cerebrovasculares.

Tabes Dorsalis

A tabes dorsalis, que aparentemente é muito menos comum do que na era pré-penicilina, é uma doença lentamente progressiva, degenerativa que envolve os cordões posteriores e raízes dorsais da medula espinal e resulta em perda progressiva dos reflexos periféricos, diminuição da sensibilidade vibratória e da propriocepção, além de ataxia progressiva. Pode haver alterações crônicas destrutivas nas grandes articulações dos membros afetados em casos muito avançados (*i. e.*, as articulações de Charcot). Incontinência urinária e impotência são comuns. Crises súbitas e extremamente dolorosas, cuja origem é incerta, são uma parte característica da síndrome. Essas características geralmente envolvem as extremidades inferiores, mas podem ocorrer em qualquer local. A dor abdominal intensa e aguda pode levar a uma laparotomia exploradora. Essas crises podem ser desencadeadas por exposição ao frio ou outro tipo de estresse ou ainda podem surgir sem nenhuma causa óbvia precipitante.

A atrofia óptica é observada em 20% dos casos. Em 90% dos pacientes, as pupilas são bilateralmente mióticas e não conseguem se contrair mais em resposta à luz, mas respondem normalmente à acomodação (*i. e.*, pupilas de Argyll Robertson).

O aparecimento de tabes dorsalis é geralmente observado de 20 a 30 anos após a infecção inicial. A sua causa é desconhecida, e as espiroquetas não foram encontradas no cordão posterior ou nas raízes dorsais da medula.

Paresia Geral

Essa forma de neurossífilis é uma meningoencefalite crônica que resulta na perda progressiva e gradual da função cortical. Ela ocorre, tipicamente, de 10 a 20 anos após a infecção inicial. Patologicamente, há uma reação inflamatória crônica meníngea e perivascular, com espessamento das meninges, ependimite granular, degeneração do parênquima cortical e espiroquetas em abundância nos tecidos. Nos Estados Unidos, as primeiras admissões em hospitais psiquiátricos por causa de psicose sifilítica diminuíram de 7.694, em 1940, para 154, em 1968, o último ano para o qual estão

disponíveis dados definitivos.

Em seus estágios iniciais, a paralisia geral resulta em sintomas inespecíficos de demência precoce, tais como irritabilidade, fadiga, cefaleia, amnésia e alterações de personalidade. Mais tarde, pode haver comprometimento da memória, perda da capacidade de julgamento, falta de discernimento, confusão e, com frequência, depressão ou exaltação do humor acentuada. Alguns pacientes podem apresentar delírio, e podem ocorrer convulsões. Também pode haver perda de outras funções corticais, incluindo paralisia ou afasia.

Os sinais físicos são principalmente os de estado mental alterado. Paralisias de pares cranianos são incomuns e a atrofia óptica é rara. A pupila de Argyll Robertson também não é comum, mas pupilas irregulares ou outras anormalidades pupilares não são infrequentes. Os reflexos periféricos estão muitas vezes exaltados.

Interações Sífilis-HIV

A sífilis, como outras doenças genitais ulcerativas, está associada a um risco de três a cinco vezes maior de aquisição de infecção pelo HIV. Presumivelmente, as úlceras genitais atuam como portas de entrada através das quais o HIV pode infectar mais facilmente indivíduos expostos. Consequentemente, são recomendados testes sorológicos para o HIV, três meses após o diagnóstico de sífilis para todos os pacientes. De forma recíproca, em indivíduos com infecção pelo HIV que adquirem sífilis, a história natural da infecção pode ser modificada. Os indivíduos com sífilis infectados pelo HIV são um pouco mais propensos do que os não infectados a apresentar inicialmente sífilis secundária. Os pacientes com sífilis secundária infectados pelo HIV são também mais propensos do que os pacientes com sífilis secundária HIV negativos a apresentar cancros concomitantes, o que sugere que a cicatrização dos cancros é retardada ou o aparecimento de manifestações secundárias é acelerado na presença de coinfecção com HIV.

Sífilis Congênita

A sífilis congênita resulta da disseminação hematogênica transplacentária de sífilis da mãe para o feto. A incidência de diagnósticos de sífilis congênita nos Estados Unidos caiu para menos de 1.000 por ano, pela primeira vez em 1975, e menos de 500 casos ocorreram anualmente até 1988, quando a epidemia de sífilis em adultos levou ao aumento paralelo das infecções congênitas. De 1990 a 1993, mais de 3.000 casos novos de sífilis congênita foram relatados anualmente. O teste Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) deve ser realizado em todas as gestantes no início da gestação e deve ser repetido perto do término da gestação em mulheres que vivem em áreas onde a sífilis é relativamente comum.

O risco de infecção fetal é maior nas fases iniciais da sífilis materna não tratada, declinando depois lentamente, mas a mãe pode infectar o feto durante pelo menos os cinco primeiros anos após a sua infecção. O tratamento adequado da mãe antes da 16ª semana de gestação normalmente evita a doença clínica no neonato. Posteriormente, o

tratamento não poderá impedir sequelas tardias da doença na criança. A infecção materna não tratada pode resultar em óbito fetal, óbito neonatal, prematuridade ou síndromes de sífilis congênita precoce ou tardia nos sobreviventes.

As manifestações de sífilis congênita precoce são frequentemente observadas no período perinatal, mas podem não se desenvolver até que a criança tenha recebido alta hospitalar. A doença se assemelha à sífilis secundária do adulto, exceto pela erupção, que pode ser vesicular ou bolhosa. Frequentemente, a criança tem rinite, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, icterícia e pseudoparalisia (*i. e.*, a imobilidade de uma ou mais extremidades) resultante da osteocondrite dolorosa. Pode ocorrer trombocitopenia e leucocitose. A fase inicial da sífilis congênita deve ser diferenciada da rubéola congênita, infecção por citomegalovírus, toxoplasmose, sepse bacteriana e outras doenças.

A sífilis congênita tardia é definida como a sífilis congênita diagnosticada mais de dois anos após o nascimento. A doença pode permanecer latente, sem qualquer manifestação de danos tardios. As alterações cardiovasculares não têm sido observadas em pacientes com sífilis congênita. As manifestações neurológicas são comuns e podem incluir déficit auditivo neurossensorial por acometimento do oitavo par craniano e ceratite intersticial. A periostite pode resultar em ossos frontais do crânio proeminentes, depressão da ponte do nariz (nariz em sela), desenvolvimento pobre da maxila e arqueamento anterior das tíbias (tíbia em lâmina de sabre). Pode ocorrer artrite de instalação tardia nos joelhos (articulações de Clutton). A dentição permanente pode apresentar anormalidades características conhecidas como dentes de Hutchinson; os incisivos medianos superiores são amplamente espaçados, centralmente entalhados e afilados como uma chave de fenda. Os molares podem apresentar múltiplas cúspides pouco desenvolvidas (molares em amora).

Diagnóstico

Exame de Campo Escuro

O modo mais definitivo de diagnosticar a sífilis é encontrar espiroquetas de morfologia e motilidade características em lesões de sífilis adquirida precoce ou congênita. O exame de campo escuro é frequentemente positivo nos casos de sífilis primária e nos pacientes com lesões de mucosas úmidas de sífilis secundária e na sífilis congênita. Ocasionalmente, o resultado pode ser positivo para aspirados de linfonodos na sífilis secundária. Podem ocorrer resultados falso-negativos na sífilis primária devido à aplicação de sabão, antissépticos ou outros compostos tóxicos para o *T. pallidum* nas lesões. Um único resultado negativo é, portanto, insuficiente para excluir a sífilis. Para indivíduos de alto risco (p. ex., usuários de drogas, homens homossexuais ativos), é adequado tratar presumidamente com base nas lesões suspeitas após a realização de testes sorológicos. Pode também haver confusão devido à presença de espiroquetas que são morfologicamente indistinguíveis do *T. pallidum* na boca, especialmente em torno das margens gengivais. Os organismos vivos do *T. pallidum* apresentam movimento

gradual para lá e para cá, movimento de rotação em torno do eixo longo e, preferencialmente, flexão súbita de 90 graus, perto do centro do organismo. Uma vez que a maioria dos médicos não tem o equipamento adequado e não está familiarizada com as técnicas de microscopia de campo escuro, os especialistas em saúde pública podem dar auxílio. O *T. pallidum* também pode ser demonstrado em amostras de biópsia ou patológicas por imunofluorescência direta ou pela coloração de prata.

Testes Sorológicos

Dois tipos básicos de testes sorológicos (Tabela 327-2) são amplamente utilizados para diagnosticar a infecção por *T. pallidum:* (1) testes não treponêmicos que detectam anticorpos contra o difosfatidilglicerol (cardiolipina), que é um componente normal de muitos tecidos; (2) testes que detectam anticorpos contra antígenos específicos do treponema.

Tabela 327-2

Testes sorológicos para a sífilis

TIPO	USO
ANTICORPOS NÃO TREPONÊMICOS (ANTICARDIOLIPINA)	
VDRL (floculação em lâmina)	Rastreamento, quantificação de resposta ao tratamento
RPR (cartão circular) (aglutinação)	Rastreamento, quantificação de resposta ao tratamento
ANTICORPOS TREPONÊMICOS ESPECÍFICOS	
FTA-ABS (imunofluorescência com absorção do soro)	Confirmatório, diagnóstico; não é utilizado para rastreamento de rotina
TP-PA (micro-hemaglutinação)	Semelhante ao FTA-ABS, mas pode ser quantificado e automatizado
EIA	Confirmatório e cada vez mais utilizado para rastreamento; automatizado

EIA = imunoensaio enzimático; FTA-ABS = teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente; RPR = teste da reagina plasmática rápida; TP-PA = *Treponema pallidum* – aglutinação de partículas; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory.

Testes não Treponêmicos

Os testes-padrão para detectar o anticorpo anticardiolipina são os testes de VDRL e de Reagina Plasmática Rápida (RPR), que são testes de floculação. O VDRL e a RPR são facilmente quantificados e, por isso, são os testes de escolha para monitorar as respostas dos pacientes ao tratamento. A proporção relativa de pacientes com um resultado falso-positivo de VDRL depende da prevalência da sífilis na comunidade, quanto menor a prevalência de sífilis, maior a proporção de resultados reagentes de VDRL por causas não sifilíticas.

O teste de VDRL começa a ficar positivo em menos de uma semana após o início do cancro; portanto, um VDRL não reagente não exclui a sífilis primária, especialmente se a duração da lesão for inferior a uma semana. O resultado do teste de VDRL é positivo em 99% dos pacientes com sífilis secundária (Tabela 327-3). Os pacientes com infecção

avançada pelo HIV podem ter resultados negativos e alguns pacientes apresentam títulos tão elevados de anticorpos que estão com excesso de anticorpos e, paradoxalmente, a diluição de seu soro resulta na conversão de um resultado positivo em negativo, o chamado efeito prozona. A reatividade do VDRL tende a diminuir nos estágios tardios da sífilis e apenas cerca de 70% dos pacientes com sífilis cardiovascular ou neurossífilis apresentam resultados positivos do teste de VDRL.

Tabela 327-3

Frequência de testes sorológicos positivos na sífilis não tratada

ESTÁGIO	VDRL (%)	FTA-ABS (%)	TP-PA (%)
Primária	70	85	50-60
Secundária	99	100	100
Latente ou tardia	70	98	98

FTA-ABS = teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente; TP-PA = *Treponema pallidum* – aglutinação de partículas; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory.

O *título quantitativo* do VDRL ou da RPR é um pouco útil no diagnóstico, mas muito útil para monitorar a resposta terapêutica. O título representa a maior diluição que dá uma resposta positiva. A maioria dos pacientes com sífilis secundária apresenta títulos de no mínimo 1:16. A maioria dos indivíduos com resultados falso-positivos do teste de VDRL apresentam títulos inferiores a 1:8. Nenhum título sozinho é um diagnóstico por si só. Aumentos significativos (quatro vezes ou mais) em soros pareados, no entanto, indicam fortemente sífilis aguda.

Testes Treponêmicos

Vários tipos de testes treponêmicos são amplamente utilizados. A aglutinação de partículas nas quais antígenos de *T. pallidum foram fixados* é a base do teste de aglutinação de partículas de *T. pallidum* (TP-PA). Mais recentemente, imunoensaios enzimáticos treponêmicos (EIAs) foram disponibilizados por vários fabricantes e ganharam preferência por causa do seu baixo custo e da facilidade de utilização.

Os testes treponêmicos são mais bem-utilizados para confirmar quais indivíduos com testes não treponêmicos reagentes possuem anticorpos contra o *T. pallidum.* Os resultados dos testes treponêmicos não são quantificados com segurança. Eles são sensíveis e têm um elevado grau de especificidade, segundo o qual apenas cerca de 1% dos indivíduos normais têm testes treponêmicos reagentes. Eles são reagentes em 85% dos pacientes com sífilis primária, 99% com sífilis secundária e pelo menos 95% com sífilis tardia. Portanto, eles podem ser o único teste com um resultado positivo em pacientes com sífilis cardiovascular ou neurológica. Para os pacientes com sífilis tardia, os testes treponêmicos permanecem muitas vezes reagentes por toda a vida, a despeito da terapia adequada. O teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS) expressa seu resultado em termos de brilho relativo de fluorescência, variando de

sem fluorescência (-) até ++++, sendo que a maioria dos laboratórios só considera o teste reagente se a fluorescência for no mínimo ++ ou mais. Nos pacientes que não apresentam histórico prévia ou clínica de sífilis, mas um resultado de teste FTA-ABS reagente, o teste deve ser repetido. A utilização de outro teste treponêmico, como o teste de TP-PA, pode ser útil em casos difíceis. O teste de TP-PA é um pouco menos sensível que o teste de VDRL ou FTA-ABS na sífilis primária. A sua sensibilidade e especificidade são, no mais, quase idênticas às do teste FTA-ABS.

Os EIAs para a detecção de anticorpos antitreponêmicos utilizam antígenos clonados anti *T. pallidum* gerados a partir de sistemas de expressão bacteriana. Os testes sorológicos EIAs permitem o rastreamento de um grande número de soros e têm características de desempenho (sensibilidade, especificidade, valores preditivos) semelhantes aos dos outros testes treponêmicos. Indivíduos com sífilis diagnosticada pelo EIA de antígenos treponêmicos devem ser testados com testes não treponêmicos quantitativos, tais como o VDRL ou o RPR para confirmação e para permitir o uso desses testes na avaliação da resposta subsequente à terapia.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de uma úlcera genital (Capítulo 293) inclui herpes genital (Capítulo 382), cancroide (Capítulo 309), linfogranuloma venéreo (Capítulo 326) e uma série de outros processos ulcerativos. Classicamente, úlceras herpéticas são múltiplas, dolorosas, superficiais e, se observadas precocemente, vesiculares. No entanto, manifestações atípicas podem ser indistinguíveis de um cancro sifilítico. O herpes genital é muito mais comum do que a sífilis e é atualmente a causa mais comum de um “cancro típico” na América do Norte. Cancros sifilíticos também podem estar coinfectados com o vírus do herpes simples em 15% dos casos. As úlceras de cancroide são geralmente dolorosas, muitas vezes múltiplas e, frequentemente, exsudativas e não endurecidas. O linfogranuloma venéreo pode produzir uma lesão pequena, papular associada à adenopatia satélite. Outras condições que devem ser distinguidas incluem granuloma inguinal (Capítulo 324), farmacodermia, carcinoma, infecções fúngicas superficiais (Capítulo 446), lesões traumáticas e líquen plano (Capítulo 446). Na maioria dos casos, a distinção final é baseada no exame de campo escuro, que é positivo apenas na sífilis e nos resultados de testes sorológicos.

O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas da sífilis secundária inclui pitiríase rósea (Capítulo 446), que pode ser diferenciada pela ocorrência de lesões ao longo de linhas de clivagem da pele e, frequentemente, pela presença de uma placa heráldica. Farmacodermia, exantemas febris agudos, psoríase, líquen plano, escabiose e outras doenças também devem ser consideradas em alguns casos. A placa mucosa pode lembrar vagamente a candidíase oral (*i. e.*, sapinho). A mononucleose infecciosa (Capítulo 385) pode parecer muito semelhante à sífilis secundária, com odinofagia, adenopatia generalizada, hepatite e uma erupção cutânea generalizada. Hepatites (Capítulo 150) também podem causar confusão.

Resultados Falso-Positivos de Testes Sorológicos para a Sífilis

O teste de VDRL ou RPR é reagente em pacientes com outras doenças treponêmicas como pinta, bouba e a sífilis endêmica (Capítulo 328). Esses testes podem também ser falsamente reagentes em indivíduos sem infecção treponêmica, com base em uma histórico clínica negativa ou resultados negativos de testes treponêmicos séricos.

Os resultados falso-positivos agudos (menos de seis meses) dos testes de VDRL ocorrem com baixa frequência nos pacientes com pneumonia atípica, malária e outras infecções bacterianas ou virais, podendo ocorrer ainda após vacinação para varíola ou para outras doenças. Resultados falso-positivos crônicos (persistindo mais de seis meses) do teste de VDRL são relativamente comuns em pacientes com doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES; Capítulo 274), em usuários de drogas intravenosas, pacientes infectados pelo HIV, pacientes com hanseníase e idosos. Entre 8% e 20% dos pacientes com LES têm resultados falso-positivos do teste de VDRL. Resultados crônicos falso-positivos do teste VDRL em pacientes do sexo feminino com 20 anos ou menos indicam um risco significativo de futuro desenvolvimento de LES, tireoidite ou outros distúrbios autoimunes. Até um terço dos usuários de drogas intravenosas tem resultados falso-positivos do teste VDRL. Mais de 1% dos indivíduos de 70 anos e 10% dos com mais de 80 também têm resultados falso-positivos do teste VDRL com baixo título. Na maioria dos casos de testes VDRL falso-positivos, o título é inferior a 1:8, embora alguns pacientes com linfoma e outras doenças apresentem resultados falso-positivos com títulos muito elevados.

Existe também um aumento na incidência de resultados falso-positivos de testes treponêmicos em doenças inflamatórias crônicas associadas à hiperglobulinemia, incluindo artrite reumatoide e cirrose biliar. Ocasionalmente, resultados positivos reprodutíveis de FTA-ABS são obtidos em pacientes sem evidência clínica ou histórica de sífilis e sem evidência de doenças geralmente associadas a resultados falso-positivos de FTA-ABS. Se o diagnóstico deixa dúvidas e se o paciente não for alérgico à penicilina, muitas vezes é prudente fazer o tratamento para uma possível sífilis.

Neurossífilis

A neurossífilis assintomática é diagnosticada quando existem anormalidades no líquido cefalorraquidiano (LCR), como a pleocitose linfocítica, elevação de proteínas ou um resultado positivo do teste de VDRL, em um paciente com sífilis, na ausência de sinais e sintomas de doença neurológica. Apesar de muitos outros processos poderem causar pleocitose ou elevação de proteínas no LCR, os resultados falso-positivos do teste de VDRL no LCR são raros, na ausência de acidente de punção lombar. Se o líquido cefalorraquidiano for normal dois ou mais anos após a infecção inicial, não é provável que o paciente desenvolva alterações liquóricas posteriormente. As punções lombares de rotina para exame do LCR não são indicadas na sífilis precoce, a menos que o paciente seja infectado pelo HIV. A punção lombar em indivíduos infectados pelo HIV com sífilis precoce é objeto de controvérsias. Embora um FTA-ABS não reagente no LCR possa ser útil para descartar o diagnóstico, nenhum diagnóstico de neurossífilis deve ser baseado unicamente no teste FTA-ABS no LCR.

Na meningite sifilítica, o LCR mostra uma pleocitose linfocítica, com aumento de

proteínas, geralmente com concentrações normais de glicose. O teste VDRL do LCR é quase sempre reagente. Raramente, a concentração de glicose no LCR está reduzida. Sem tratamento, a meningite sifilítica comumente desaparece, semelhante ao curso de outras manifestações da sífilis precoce. Essa síndrome pode simular a meningite tuberculosa ou fúngica ou ainda a meningite não purulenta de diversas causas.

Na tabes dorsalis, o teste VDRL sérico não é reagente em até 30% a 40% dos pacientes, e 10% a 20% dos pacientes (mesmo antes do advento da penicilina) apresentam resultados normais de VDRL no LCR. O teste FTA-ABS sérico é quase sempre reagente.

Na paresia geral, o LCR é quase sempre anormal, com pleocitose linfocítica e um aumento na concentração de proteínas. O teste de VDRL é geralmente reagente no LCR e no soro.

Sífilis Congênita

Como muitos neonatos com sífilis congênita podem ser clinicamente normais ao nascer, mas desenvolverem a doença grave e sintomática algumas semanas mais tarde, é importante determinar se o VDRL ou o FTA-ABS reagente do recém-nascido são resultado da transferência passiva de anticorpos maternos ou se ele está ativamente infectado. Se a mãe foi adequadamente tratada para sífilis durante a gestação e, ao nascer, o neonato é clinicamente normal, uma opção é monitorar com cuidado o recém-nascido por meio de exames seriados e títulos de VDRL. Se o VDRL reagente do neonato for resultado da transferência passiva de anticorpos maternos, o título cairá acentuadamente nos primeiros dois meses de vida; um título crescente indica doença ativa e a necessidade de tratamento. Entretanto, o risco de acompanhamento inadequado dos neonatos com VDRL positivo, mas clinicamente normais, torna a administração empírica imediata de terapia eficaz uma alternativa atraente.

Tratamento

O *T. pallidum* é inibido com menos de 0,01 μg/mL de penicilina G. Como os treponemas se dividem lentamente e a penicilina age apenas na divisão celular, é necessário manter os níveis séricos de penicilina por muitos dias (Tabela 327-4).

Tabela 327-4

Tratamento da sífilis com penicilina, como recomendado pelo serviço de saúde pública dos estados unidos

	Dosagem e Administração[†]	
INDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA SÍFILIS[*]	**PENICILINA G BENZATINA**	**BENZILPENICILINA G AQUOSA OU PENICILINA G PROCAÍNA**
Sífilis primária, secundária e latente precoce (<1 ano); tratamento epidemiológico	Total de 2,4 milhões de U; dose única IM de duas injeções de 1,2 milhões em uma única sessão	Total de 4,8 milhões de U IM em doses de 600.000 U/dia por 8 dias consecutivos
Latente tardia (>1 ano) ou quando o LCR não tiver sido examinado na “latência”; sífilis cardiovascular, benigna tardia (cutânea, óssea, goma visceral)	Total de 7,2 milhões de U IM em doses de 2,4 milhões de U em intervalos de 7 dias por um período de 21 dias	Total de 9 milhões de U IM em doses de 600.000 U/dia por um período de 15 dias consecutivos
Neurossífilis sintomática ou assintomática	2-4 milhões de U de penicilina G aquosa (cristalina) IV de 4/4h por pelo menos 10 dias	2-4 milhões de U de penicilina procaína IM diariamente e de probenecida 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, durante 10-14 dias
Congênita		
Lactentes	LCR normal: Total de 50.000 U/kg IM em dose única ou dividida em uma sessão	LCR anormal: Total de 50.000 U/kg/dia IM por 10 dias consecutivos[‡]
Crianças maiores	LCR normal: O mesmo que para a sífilis congênita, mais de 2,4 milhões de U	LCR anormal: 200.000-300.000 U/kg/dia de penicilina cristalina aquosa IV por 10-14 dias

LCR = líquido cefalorraquidiano.

[*]Na *gestação*, o tratamento depende do estágio da sífilis.

[†]Doses individuais podem ser divididas em uma injeção em cada nádega para minimizar o desconforto.

[‡]Para a penicilina aquosa, administrar em duas doses intravenosas divididas por dia; para a penicilina procaína, dar como uma dose única diária por via intramuscular.

Sífilis Precoce

A sífilis precoce (menos de um ano) pode ser tratada com uma única injeção de 2,4 milhões de U de penicilina G benzatina, que proporciona níveis séricos baixos, mas eficazes, por mais de duas semanas e cura aproximadamente 95% dos pacientes. Não é necessário analisar o LCR porque a penicilina previne o desenvolvimento tardio de neurossífilis.

Indivíduos com outras doenças sexualmente transmissíveis podem ter sido expostos à sífilis no momento em que se infectaram. O tratamento com uma dose única de antibiótico β-lactâmico (penicilina, cefalosporinas), que proporciona níveis séricos relativamente altos por um breve período, é ineficaz na sífilis precoce estabelecida, mas é curativo se a doença ainda estiver na fase de incubação. O regime de ceftriaxona usado para tratar a gonorreia (Capítulo 307) é, provavelmente, curativo para sífilis em

fase de incubação, mas é indicado um acompanhamento cuidadoso, se houver suspeita de exposição à sífilis em um paciente tratado para gonorreia com ceftriaxona. O tratamento com 2,0 g de azitromicina, em dose única, administrada oralmente foi tão eficaz quanto a terapia com penicilina benzatina em diversos estudos de sífilis precoce, mas falhas terapêuticas foram relatadas nos indivíduos coinfectados com HIV.[1] Atualmente, a azitromicina não deve ser usada para o tratamento da sífilis precoce, a não ser que um acompanhamento próximo possa ser assegurado.

Para os pacientes alérgicos à penicilina, recomenda-se 100 mg de doxiciclina por via oral, duas vezes ao dia, durante 14 dias. O acompanhamento cuidadoso é particularmente necessário nos pacientes tratados com outras drogas além da penicilina, porque eles podem não aderir totalmente a cursos prolongados de terapia oral e porque esses esquemas foram menos avaliados clinicamente. A ceftriaxona, administrada em doses de 500 mg a 1,0 g por via intramuscular, diariamente, por dez dias, pode ser eficaz, mas foi estudada apenas em um número reduzido de pacientes com sífilis. As quinolonas não têm, essencialmente, nenhum efeito sobre a sífilis.

Sífilis com Mais de Um Ano de Duração

O tratamento prolongado com injeções intramusculares de 2,4 milhões de U de penicilina G benzatina, uma vez por semana, durante três semanas é recomendado para o tratamento da sífilis latente tardia e sífilis latente de duração indeterminada. Evidências limitadas sugerem que tratar a sífilis latente com uma dose total de 7,2 milhões de U de penicilina benzatina por um período de três semanas é curativo, mesmo se o paciente tiver neurossífilis assintomática. No entanto, devido à possível falta de eficácia da penicilina G benzatina em alguns pacientes com sífilis do SNC, o exame do LCR deve ser considerado em indivíduos com sífilis latente para excluir neurossífilis assintomática, principalmente nos pacientes infectados pelo HIV, nos quais a prevalência de neurossífilis assintomática é maior. Alternativamente, uma punção lombar pode ser feita ao ser concluído o período de seguimento (dois anos); se o LCR for normal, o paciente pode ser tranquilizado que a neurossífilis não irá se desenvolver.

Doses maiores de penicilina são recomendadas para indivíduos com neurossífilis comprovada (Tabela 327-4). A paresia geral responde bem à terapia com penicilina se administrada precocemente, embora o declínio neurológico progressivo possa se desenvolver posteriormente em até um terço dos pacientes tratados. A carbamazepina em doses de 400 a 800 mg/dia trata com eficácia as dores repentinas de tabes dorsalis. Estudos publicados mostram que um total de 6,0 a 9,0 milhões de U de penicilina G resultam em uma resposta clínica satisfatória em aproximadamente 90% dos pacientes com neurossífilis, não infectados pelo HIV. Existem relatos anedóticos sobre o aumento de falhas terapêuticas em pacientes coinfectados por HIV e há uma base lógica considerável para o tratar esses pacientes com penicilina G intravenosa (20 milhões de U/dia durante pelo menos dez dias). A terapia para a neurossífilis pode resultar em um aumento da pleocitose do LCR por sete a dez dias após o início do tratamento e pode converter transitoriamente um LCR normal em anormal.

Embora não haja nenhuma evidência de que a terapia com antimicrobianos seja clinicamente benéfica em doentes com sífilis cardiovascular, o tratamento é recomendado para evitar a progressão da doença e porque aproximadamente 15% dos pacientes com sífilis cardiovascular têm neurossífilis associada. Se os pacientes são alérgicos à penicilina, é obrigatória a análise do LCR antes que seja realizada a terapia. Se o LCR estiver anormal, a dessensibilização à penicilina é geralmente recomendada. Com um LCR normal, a tetraciclina (500 mg por via oral, quatro vezes ao dia) ou a doxiciclina (100 mg por via oral, duas vezes ao dia) administrada por quatro semanas é provavelmente eficaz.

Sífilis na Gravidez

Devido ao risco para o feto, a avaliação e o tratamento de uma paciente gestante VDRL-positivo devem ser rápidos, particularmente se for atendida pela primeira vez nos últimos meses da gestação. Se o teste confirmatório FTA-ABS for positivo e a paciente não tiver sido tratada, a penicilina deverá ser administrada em doses adequadas para sífilis precoce ou tardia, conforme descrito anteriormente. No caso de pacientes alérgicas à penicilina, é preferível a dessensibilização à penicilina. Elas não devem ser tratadas com tetraciclina ou eritromicina por causa da toxicidade (tetraciclina) ou falta de eficácia (eritromicina). Para as pacientes que forem VDRL-positivo, mas FTA-ABS-negativo e não apresentarem sinais clínicos de sífilis, o tratamento poderá ser suspenso, um teste quantitativo de VDRL e outro de FTA-ABS deverão ser repetidos em quatro semanas. Se o título do VDRL tiver aumentado quatro vezes ou mais ou se os sinais clínicos de sífilis tiverem se desenvolvido, a paciente deverá ser tratada. Se, depois de repetir o exame, o diagnóstico permanecer duvidoso, a paciente deverá ser tratada para evitar uma possível doença no neonato. Após o tratamento, o título do VDRL quantitativo deverá ser monitorado mensalmente; se ele aumentar quatro vezes, a paciente deverá ser tratada novamente.

Sífilis Congênita

O tratamento adequado da mãe geralmente previne a sífilis congênita ativa no neonato. No entanto, os neonatos infectados podem ser clinicamente normais ao nascer e podem ser soronegativos se a infecção da mãe foi adquirida no final da gestação. O neonato deve ser tratado ao nascimento se a mãe não tiver recebido nenhum tratamento, ou se tiver recebido tratamento inadequado, ou ainda se tiver sido tratada com outros antimicrobianos que não a penicilina, se a mãe ainda não respondeu à terapia possivelmente eficaz, ou se o neonato não pode ser cuidadosamente monitorado por vários meses após o nascimento. O LCR do neonato deve ser analisado antes do tratamento. Se o LCR estiver normal, a criança poderá ser tratada com uma única injeção intramuscular de 50.000 U/kg (até 2,4 milhões U) de penicilina benzatina G. Se o LCR estiver alterado, o neonato deverá ser tratado com 50.000 U/kg de penicilina G aquosa administrada por via intramuscular ou intravenosa, duas vezes ao dia, durante, no mínimo, dez dias. Alternativamente, uma única dose diária intramuscular de 50.000 U/kg de penicilina procaína pode ser administrada

durante dez dias. Outros agentes antimicrobianos, sem ser a penicilina, não são recomendados para tratar a sífilis congênita.

Reações de Jarisch-Herxheimer

Mais de 60% dos pacientes com sífilis precoce e uma proporção significativa de pacientes em estágios tardios da sífilis experimentam uma reação febril transitória após o tratamento para a sífilis. A patogênese não é clara, mas pode ser causada pela liberação de antígenos das espiroquetas.

Essa reação geralmente ocorre nas primeiras horas após a terapia, faz um pico em seis a oito horas e desaparece em 12 a 14 horas. Ocasionalmente, as reações de Jarisch-Herxheimer são confundidas com reações alérgicas à terapia da sífilis. Geralmente a elevação de temperatura é de baixo grau, frequentemente ocorrendo mialgias, cefaleias e mal-estar associados. As lesões cutâneas da sífilis secundária frequentemente são exacerbadas durante a reação de Jarish- Herxheimer, e lesões cutâneas não aparentes podem se tornar visíveis. Geralmente, a reação não tem nenhum significado clínico e pode ser tratada com salicilatos na maioria dos casos. Foram usados corticosteroides para evitar os efeitos adversos da reação de Jarisch-Herxheimer, mas não existem evidências de que sejam clinicamente benéficos (além de reduzirem a febre) ou necessários. A instituição do tratamento com pequenas doses de penicilina não previne a reação de Jarish-Herxheimer.

Prevenção

Todos os pacientes com sífilis devem ser notificados às autoridades de saúde pública. Na ausência de uma vacina eficaz, o controle da sífilis depende da identificação e do tratamento de indivíduos com lesões infectantes de sífilis primária e secundária, antes que possam transmitir a doença, assim como da identificação e do tratamento de indivíduos com sífilis incubada antes de desenvolverem lesões infectantes. Todos os pacientes com sífilis precoce (primária, secundária ou latente precoce) devem ser cuidadosamente entrevistados por pessoas qualificadas para determinar a natureza dos seus contatos sexuais recentes. Constata-se que aproximadamente 16% dos contatos recentes relatados pelos pacientes com sífilis precoce têm sífilis ativa, não tratada, ao exame, e uma proporção similar de indivíduos referidos como suspeitos ou associados também tem sífilis ativa.

É recomendado o tratamento dos contatos sexuais dos pacientes com sífilis precoce com 2,4 milhões de U de penicilina G benzatina por via intramuscular, mesmo se os contatos forem clínica e sorologicamente normais no exame clínico. Isso é justificável, pois 30% dos contatos clinicamente normais que não são tratados eventualmente desenvolvem sífilis. Em geral, fornece-se um tratamento preventivo a todos os contatos sexuais dos últimos 90 dias, mesmo se quase todos os casos de sífilis nos contatos se desenvolvem nos 60 dias após a exposição.

Prognóstico

Exames de Acompanhamento

Todos os pacientes soronegativos para o HIV com sífilis precoce ou congênita devem retornar para títulos quantitativos de VDRL e exame clínico de seis a 12 meses após o tratamento. Para os pacientes infectados pelo HIV, os testes sorológicos devem ser repetidos em um, dois, três, seis, nove e 12 meses. Os pacientes com sífilis latente tardia devem ser examinados também 24 meses após a terapia.

Em aproximadamente 85% dos pacientes com sífilis precoce (*i. e.*, primária, secundária ou latente precoce), os títulos do VDRL quantitativo declinam duas ou mais diluições (quatro vezes) em seis a 12 meses após a terapia. Resultados do teste VDRL persistentemente reagente estão associados a títulos de VDRL iniciais mais elevados, infecção prolongada, estágio mais avançado (primário < secundário < latente precoce) ou infecção repetida. A reatividade crônica do VDRL com baixos títulos após a terapia é muito mais comum em casos de sífilis tardia e não é preocupante. Os testes treponêmicos podem permanecer positivos por anos, a despeito da terapêutica adequada. Uma elevação de quatro vezes ou mais do título de VDRL após a terapia é uma evidência suficiente para repetir o tratamento. Os pacientes com sífilis precoce tratada são suscetíveis à reinfecção e muitas recidivas clínicas e sorológicas após a terapia representam, provavelmente, reinfecções. Como tal, elas representam fracassos do acompanhamento epidemiológico do caso e da terapia preventiva dos contatos sexuais do paciente.

Os pacientes com neurossífilis devem ser monitorados com testes sorológicos por pelo menos três anos e com exames repetidos do LCR em intervalos de seis meses. A pleocitose do LCR é a primeira anormalidade a desaparecer, mas o número de células pode ser anormal por um a dois anos. O nível elevado de proteína do LCR diminui mais lentamente, seguido por uma modificação no VDRL positivo do LCR, que pode levar anos para se tornar negativo. Não se sabe se a terapia com altas doses de penicilina intravenosa acelera a normalização do LCR. Aumentos de celularidade, proteínas e dos títulos de VDRL no LCR, obtidos durante o acompanhamento, constituem uma indicação para a repetição do tratamento.

A antibioticoterapia deve, em última análise, curar praticamente todos os pacientes com sífilis precoce ou secundária, embora falhas terapêuticas possam ocorrer em pacientes coinfectados com HIV. No tabes dorsalis, a penicilina normalmente interrompe a progressão da doença, mas não reverte os sintomas. Geralmente, a sífilis meningovascular responde bem, exceto no caso de dano residual resultante de infartos isquêmicos.

Grau A

1. Hook, E. W., Behets, F., Van Damme, K., et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *J Infect Dis*. 2010; 201:1729–1735.

Leituras sugeridas

French, P., Gomberg, M., Janier, M., et al. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS*. 2009; 20:300–309. *Diretrizes de consenso.*

Tucker, J. D., Bu, J., Brown, L. B., et al. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:381–386. *Análise de vários testes rápidos disponíveis, com foco no melhor avaliado, teste imunocromatográfico de fita para detectar anticorpos antitreponema.*

Wolff, T., Shelton, E., Sessions, C., et al. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009; 150:710–716. *Novas evidências apoiam o rastreamento universal de gestantes para sífilis.*

Workowski, K. A., Berman, S., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *2010. MMWR Recomm Rep*. 2010; 59:1–110. *Recomendações nacionais.*

No Brasil

A sífilis congênita e a sífilis em gestantes são de notificação compulsória, no entanto a sífilis adquirida deve ser notificada de acordo com as normas estaduais e municipais. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado da gestante são fundamentais para prevenção da sífilis congênita. Em 2011 foram notificados 14.321 casos de sífilis em gestantes, um aumento importante em relação ao número de casos notificados em 2005 (1.863 casos), traduzindo o comprometimento dos serviços de pré-natal com diagnóstico precoce. No entanto, observa-se um aumento na incidência de sífilis congênita entre 1998-2011, Em 2011, foram notificados 9.374 novos casos de sífilis congênita, correspondendo a uma incidência de 3,3 casos por 1.000 nascidos vivos. No mesmo ano, foram notificados 112 óbitos por sífilis congênita, equivalendo a um coeficiente de mortalidade de 3,9 por 100.000 nascidos vivos. Em 2011, dentre as gestantes que realizaram o pré-natal, 86,6% foram diagnosticadas com sífilis durante a gestação, mas lamentavelmente apenas 11,5% tiveram seus parceiros tratados. A prevenção da sífilis congênita inclui o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da gestante com sífilis, incluindo o tratamento do parceiro. O Ministério da Saúde é signatário de acordo internacional que busca a erradicação da sífilis congênita. Para alcançar esta meta várias estratégias foram implantadas, tais como diagnóstico e tratamento adequados, aconselhamento e promoção do uso de preservativos.

Bibliografia

Boletim Epidemiológico – Sífilis, Ano I - n° 1, Ministério da Saúde 2012

Treponematoses não sifilíticas

Edward W. Hook, III

Definição

As treponematoses não sifilíticas – boubas, sífilis endêmica (antes conhecida como bejel) e pinta – são as doenças espiroquetais causadas por subespécies do *Treponema pallidum* (boubas e sífilis endêmica) ou pelo organismo intimamente relacionado *Treponema carateum* (pinta). Como a sífilis, as treponematoses não sifilíticas são normalmente transmitidas por contato direto com uma lesão da mucosa ou com uma lesão cutânea infecciosa. O histórico natural das treponematoses não sifilíticas também tem uma série de semelhanças com o da sífilis (Capítulo 327).

O Patógeno

A bouba é causada pelo *T. pallidum*, subespécie *pertenue;* pinta é causada pelo *T. carateum;* e a sífilis endêmica é causada pelo *T. pallidum*, subespécie *endemicum*. As subespécies *T. pallidum* causadoras de treponematoses não sifilíticas estão intimamente relacionadas com o *T. pallidum,* subespécie *pallidum,* que causa a sífilis venérea; existe um alto grau de homologia de DNA, e elas compartilham antígenos restritos a um único patógeno. Análises de variações na sequência genética recentemente descritas entre subespécies do *T. pallidum* prometem o eventual esclarecimento de diferenças fisiopatológicas entre as subespécies, bem como respostas para a velha questão da origem da sífilis. Como o *T. pallidum,* esses treponemas são bactérias espiroquetas com estruturas helicoidais e medem cerca de 0,2 μm de diâmetro e 10 μm de comprimento. Eles são visíveis por microscopia de campo escuro, mas não podem ser cultivados *in vitro* por períodos prolongados.

Epidemiologia

Em todo o mundo, as treponematoses não sifilíticas são raras. No entanto, as taxas parecem estar aumentando (especialmente no caso da bouba) em algumas regiões onde prévios programas coordenados de controle da Organização Mundial da Saúde (OMS) reduziram drasticamente a prevalência da doença. A bouba prevalece em áreas pluviais, úmidas, incluindo as zonas rurais da África tropical, as Américas, o Sudeste Asiático e a Oceania. A incidência mais elevada ocorre em crianças entre 2 e 5 anos de idade. A sífilis endêmica ocorre em climas mais áridos, incluindo a África, países do Leste do Mediterrâneo, a península Arábica, a Ásia central e Austrália. Pinta ocorre em áreas

rurais das Américas Central e do Sul tropicais e afeta, principalmente, crianças mais velhas e adolescentes. Os seres humanos são os únicos portadores conhecidos das treponematoses não sifilíticas. A espiroqueta entra na pele somente depois de rompida, tal como na arranhadura ou picada de inseto. Acredita-se que a transmissão ocorra por contato direto com a pele ou por contaminação indireta pelas mãos ou fômites, o que é facilitado por condições impróprias de higiene e aglomeração.

Fisiopatologia

Lesões primárias nodulares ou ulcerativas geralmente se desenvolvem nos locais de inoculação após um período de incubação de várias semanas. Lesões primárias não tratadas servem como fonte de propagação local através de arranhões ou para disseminação hematogênica, o que dá origem a uma fase secundária da infecção, que se caracteriza pelo desenvolvimento de manifestações generalizadas que envolvem a pele, nódulos linfáticos e osso ou cartilagem. Sem tratamento, as manifestações primárias e secundárias da infecção desaparecem e a infecção torna-se latente; no entanto, manifestações secundárias recorrentes periódicas podem ocorrer por vários anos. Uma parte das pessoas com infecção não tratada de longa duração está em risco de sequelas tardias, que podem incluir a deformidade óssea, destruição da cartilagem nasal ou alterações crônicas da pele. Ao contrário da sífilis, as treponematoses não sifilíticas são principalmente doenças infantis, não são transmitidas através da placenta nem invadem o sistema nervoso central.

Manifestações clínicas

Bouba, a treponematose não sifilítica mais comum, produz uma pápula cutânea no local da inoculação, após um período de incubação de 3 a 4 semanas. Os locais mais comuns são as pernas e nádegas. A pápula aumenta, ulcera e forma uma crosta serosa da qual treponemas podem ser recuperados. Linfadenite regional pode acompanhar a pápula, que cura espontaneamente em 6 meses. Um exantema secundário generalizado ocorre antes ou depois de curada a lesão inicial; esse exantema também é papular e está, muitas vezes, coberto com crostas marrons. Podem ocorrer muitas recidivas das lesões. Podem resultar papilomas, e as superfícies plantares dos pés são envolvidas com lesões hiperqueratóticas. Uma periostite dos ossos longos leva à sensibilidade, e febre pode estar presente. Lesões recorrentes de bouba anterior podem ocorrer durante um período de vários anos e resultar em ulcerações crônicas e lesões destrutivas gomosas que afetam a pele e os ossos.

A sífilis endêmica produz manchas nas mucosas da cavidade oral e na faringe e pode causar pápulas divididas na junção mucocutânea dos ângulos orais. As regiões anal, genital e outras áreas intertriginosas da pele podem ser afetadas por lesões que se assemelham à sífilis secundária. A linfadenite regional é comum e os exantemas cutâneos generalizados são raros. A cura das lesões precoces é seguida por latência, que se manifesta como soropositividade, ou por lesões tardias que se assemelham à sífilis terciária gomosa. As lesões incluem úlceras cutâneas nodulares, deformidades ósseas e lesões ulcerativas que podem perfurar o palato.

Pinta começa, da mesma forma, como uma pápula cutânea com linfadenite regional, seguida de erupção maculopapular. De um a três anos após a cura da lesão inicial, grandes máculas marrons ou azuis hiperpigmentadas se desenvolvem; posteriormente, elas perdem o seu pigmento e tornam-se brancas. O tempo necessário para as lesões passarem por esses estágios varia, de modo que o mesmo paciente pode apresentar, concomitantemente, áreas com pigmentação aumentada e perda de pigmento.

Diagnóstico

A diferenciação clínica das treponematoses não sifilíticas uma da outra e da sífilis pode ser um desafio, o que exige a integração de recursos epidemiológicos, achados clínicos e resultados de testes laboratoriais favoráveis, mas não de diagnóstico. As lesões cutâneos das treponematoses endêmicas podem se assemelhar a outros processos cutâneas, incluindo impetigo (Capítulo 447), infecções cutâneas fúngicas (Capítulo 446) e outras doenças. Por microscopia de campo escuro, as espiroquetas causadoras de lesões cutâneas precoces podem ser diretamente observadas. Não existe nenhum teste específico para qualquer uma das treponematoses não sifilíticas, mas os testes sorológicos para sífilis detectam reação cruzada de anticorpos nessas doenças. O teste de RPR (Reagina Plasmática Rápida), o teste do Laboratório de Pesquisas de Doenças Venéreas dos Estados Unidos (VDRL) e o teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS), bem como outros testes específicos treponêmicos, dão resultados positivos, se o soro é obtido, pelo menos, 2 semanas após o aparecimento inicial das lesões.

Prevenção

A prevalência dessas doenças foi reduzida na década de 1950 por meio de campanhas de tratamento em massa com penicilina em áreas onde antes prevaleciam. A OMS tratou cerca de 53 milhões de casos de bouba e 350.000 casos de pinta na década de 1950, com bons resultados. Essas campanhas, no entanto, não eram adequadas para erradicar a doença e, nos últimos anos, a prevalência de bouba aumentou, com focos de infecção agora relatados na África subsaariana, várias ilhas do Pacífico, incluindo a Indonésia e a região amazônica na América do Sul. As estimativas atuais são que cerca de 2,5 milhões de pessoas estão infectadas no mundo, 75% das quais têm menos de 15 anos. Embora a penicilina seja eficaz na prevenção da infecção em pessoas expostas, tem sido sugerido que a redução da transmissão requer melhorias de saneamento e dos padrões econômicos de pessoas que vivem em áreas endêmicas.

Tratamento e prognóstico Rx

A penicilina benzatina G, em dose única, de ação prolongada, 1,2 milhão de U por via intramuscular, é o tratamento preferido em pacientes com lesões precoces. Nos pacientes com manifestações tardias, essa terapia deve ser repetida duas vezes em intervalos de, aproximadamente, 7 dias. As lesões precoces curam rapidamente e a maioria dos casos soropositivos convergem para o status soronegativo. Lesões

destrutivas tardias levam mais tempo para apresentar melhora.

Leituras sugeridas

Fegan, D., Glennon, M. J., Thami, Y., et al. Resurgence of yaws in Tanna, Vanuatu: time for a new approach? *Trop Doct*. 2010; 40:68–69. *A doença tem prevalência de aproximadamente 30%, mas permanece sensível à penicilina benzatina intramuscular e à azitromicina.*

Mitjà, O., Hays, R., Ipai, A. S., et al. Osteoperiostitis in early yaws: case series and literature review. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:771–774. *Uma complicação que ocorre semanas após a infecção primária, mas responde ao tratamento com benzil penicilina.*

Satter, E. K., Tokarz, V. A. Secondary yaws: an endemic treponemal infection. *Pediatr Dermatol*. 2010; 27:364–367. *Esta condição endêmica em algumas localidades pode ser trazida aos EUA por viajantes.*

No Brasil

No Brasil, a framboesia era doença endêmica de alta incidência nas regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste, porém com o advento da penicilina, essa doença foi praticamente extinta, sendo hoje de ocorrência muito rara. De 1944 a 1988 foram descritos 20 casos de pinta, sendo que destes 8 eram autóctones do Rio de Janeiro. Não existem dados recentes publicados sobre as treponematoses não sifilíticas no Brasil.

Bibliografia

Padilha Gonçalves, A., Filgueiras, Danilo V. Pinta in Rio de Janeiro, Brazil. *An Bras Dermatol*. 1988; 63(supl 1):155–162.

Doença de Lyme

Gary P. Wormser

Definição

A doença de Lyme (também conhecida como borreliose de Lyme) é uma infecção zoonótica, transmitida por determinadas espécies de carrapatos *Ixodes* e causada por um grupo de espiroquetas relacionadas, designadas formalmente como *Borrelia burgdorferi lato sensu* ou, mais simplesmente, como borrélia de Lyme. A doença de Lyme foi descrita pela primeira vez em 1977 após a investigação de um grupo de casos de artrite em crianças que viviam na região de Lyme, Connecticut. Com mais de 25.000 casos notificados anualmente, ela é a infecção mais comum transmitida por vetor nos Estados Unidos; a doença de Lyme é também uma infecção de importância para a saúde pública tanto na Europa quanto na Ásia. A manifestação clínica mais comum é uma lesão cutânea característica, chamada eritema migrans. Essa lesão é o resultado de uma inflamação associada à disseminação centrífuga da espiroqueta dentro da pele a partir do local onde o carrapato inoculou o micro-organismo. A espiroqueta também pode se espalhar por via hematogênica para outros locais da pele, resultando em lesões cutâneas secundárias, como o eritema migrans, ou para outros locais, tais como as articulações, o sistema nervoso ou o coração, levando a uma variedade de manifestações clínicas extracutâneas.

O Patógeno

Nos Estados Unidos, a única espécie de borrélia de Lyme conhecida por causar infecção em humanos é a *B. burgdorferi* (também designada como *B. burgdorferi stricto sensu*). Embora a *B. burgdorferi* também cause a doença de Lyme na Europa, coletivamente outras espécies de borrélia de Lyme que podem ser diferenciadas genotipicamente são responsáveis pela maioria das infecções que ocorrem lá, especialmente a *Borrelia afzelii* e a *Borrelia garinii*. O fato de que pelo menos seis espécies de borrélia de Lyme causam a infecção na Europa criou desafios sorodiagnósticos e resultou em uma maior variedade de manifestações clínicas em comparação ao que ocorre nos Estados Unidos (ver adiante). A *B. garinii* parece ser a mais neurotrófica e a *B. burgdorferi* a mais artritogênica entre as espécies de borrélia de Lyme.

As borrélias de Lyme são espiroquetas, móveis, microaerofílicas, com três a dez espirais alongadas dispostas na forma helicoidal. As células medem de 10 a 30 μm de comprimento e 0,2 a 0,5 μm de largura e contêm, pelo menos, sete flagelos periplasmáticos que são responsáveis pela motilidade do organismo. As borrélias são

muito finas para serem vistas com a coloração de Gram, mas organismos vivos podem ser visualizados por microscopia de campo escuro ou por microscopia de contraste de fase. Nos tecidos, elas podem ser reconhecidas por microscopia óptica, após coloração pela prata ou por métodos de microscopia fluorescente. A *B. burgdorferi* foi a primeira espiroqueta cujo genoma completo foi sequenciado. Estudos genéticos sugerem a ausência quase total de vias biossintéticas, fazendo com que o micro-organismo dependa de seu ambiente para suprir necessidades nutricionais. As borrélias de Lyme podem ser cultivadas *in vitro* em um meio de cultura enriquecido.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, mais de 90% dos casos em humanos estão concentrados em apenas dez estados do Atlântico médio, do nordeste e do centro-norte. Nova York e os estados vizinhos de Connecticut, Pensilvânia e Nova Jersey têm o maior número de casos. *Ixodes scapularis* (também conhecido como carrapato dos cervos ou carrapato de patas negras) é o carrapato vetor nesses dez estados. *Ixodes pacificus* é o vetor para os casos que ocorrem no noroeste dos Estados Unidos. A doença de Lyme também ocorre em áreas restritas do Canadá. Casos de doença de Lyme ocorrem em todas as regiões temperadas da Europa e são especialmente comuns na Escandinávia e nos países da Europa Central, tais como a Eslovênia, Áustria e Alemanha. O *Ixodes ricinus* transmite a infecção na Europa e o *Ixodes persulcatus* é o vetor na Rússia asiática, na China e no Japão.

Os principais reservatórios da borrélia de Lyme (i. e., a fonte de infecção para carrapatos) nos Estados Unidos e na Eurásia são pequenos mamíferos, tais como camundongos e determinadas espécies de aves. O cervo tem papel essencial no ciclo de vida do carrapato *I. scapularis*, mas eles não são reservatórios adequados da *B. burgdorferi*.

Embora as borrélias de Lyme existam em ciclos enzoóticos no sul dos Estados Unidos, os casos da doença de Lyme de origem autóctone não têm sido bem-documentados nos estados do sul da Virgínia. Uma lesão cutânea semelhante ao eritema migrans ocorre no sul dos Estados Unidos, mas está associada à picada do carrapato *Amblyomma americanum*, uma espécie que não é um vetor competente da *B. burgdorferi*. Essa condição, cuja causa é desconhecida recebe o nome de doença exantemática associada ao carrapato do sul (STARI).

A probabilidade de adquirir a doença de Lyme está diretamente relacionada com a exposição a ambientes onde os carrapatos infectados estão presentes. Dos três estágios de desenvolvimento no ciclo de vida do *I. scapularis*, o segundo, ou estágio ninfa, é o mais importante epidemiologicamente para a transmissão da infecção para humanos. Os carrapatos no primeiro estágio, ou estágio larval, não estão infectados e não podem transmitir a infecção porque não ocorre transmissão transovariana dessa espiroqueta. Embora os carrapatos no terceiro estágio, ou adultos, tenham maior probabilidade de estarem infectados pela *B. burgdorferi* do que aqueles no estágio ninfa, eles são menos importantes em termos de transmissão para humanos por estarem presentes em menor número no ambiente e por haver menos atividade humana ao ar livre na primavera e no outono, quando os carrapatos estão em busca do repasto sanguíneo. Além disso, carrapatos adultos são maiores e as suas picadas causam mais irritação na pele do que as

picadas de carrapatos na fase ninfa, aumentando, assim, a probabilidade de serem notados e retirados pela pessoa que foi picada. Se não forem removidos, os carrapatos *Ixodes* normalmente se alimentam durante pelo menos três dias (Fig. 329-1). A transmissão da *B. burgdorferi* pelo carrapato *I. scapularis* ou *I. pacificus* ocorre geralmente após 36 horas a partir do início do repasto sanguíneo, proporcionando a possibilidade de impedir a infecção, simplesmente encontrando e removendo o carrapato. A transmissão da *B. afzelii* pelo carrapato europeu *I. ricinus* é consideravelmente mais rápida, ocorrendo, muitas vezes dentro das primeiras 24 horas do repasto sanguíneo.

FIGURA 329-1 Da esquerda para a direita, um carrapato *Ixodes scapularis* estágio ninfa em jejum, um carrapato *I. scapularis* estágio ninfa, após cerca de 48 horas de alimentação, um carrapato *I. scapularis* estágio ninfa, após cerca de 126 horas de alimentação e uma semente de gergelim. A distância entre as marcas de régua é de 1 mm. (Cortesia Kam Truhn, Fordham University.)

A maior parte dos casos de eritema migrans nos Estados Unidos ocorre de junho a agosto, o que coincide com a exposição ao carrapato no estágio de ninfa. Como a maioria das infecções transmitidas por carrapato, os casos predominam no sexo masculino. Existe uma distribuição etária bimodal, com as maiores incidências em crianças de cinco a nove anos e em adultos com idades entre 55 e 59 anos, mas indivíduos de todas as idades estão sob risco. A incidência da doença de Lyme nos Estados Unidos está aumentando, em parte como resultado de uma expansão da população de cervos e também por causa da disseminação de carrapatos infectados *I. scapularis* para novas áreas geográficas.

As manifestações extracutâneas ocorrem menos de junho a agosto do que o eritema migrans, porque o intervalo entre a infecção e o aparecimento dessas manifestações é maior. Como os carrapatos *I. scapularis* adultos podem tornar-se ativos nos dias mais quentes do inverno, casos de eritema migrans ocasionalmente ocorrem nos meses mais frios.

Fisiopatologia

A *B. burgdorferi* reside no intestino delgado do carrapato *Ixodes*, onde adere ao epitélio intestinal por meio da proteína A de superfície externa (OspA). No início do repasto sanguíneo, alterações no pH, temperatura e, provavelmente, outros fatores induzem a espiroqueta a aumentar em número e passar por uma sequência de alterações fenotípicas, incluindo diminuição na expressão da proteína OspA e aumento na expressão de outra proteína de superfície externa, a OspC. Essa série de eventos libera a espiroqueta do intestino delgado e permite a sua migração para a glândula salivar. Nesse local, a OspC se liga à Salp 15, uma proteína salivar induzida durante o repasto sanguíneo em carrapatos infectados por borrélias, o que protege a espiroqueta da morte mediada por anticorpo e ajuda na transmissão ao hospedeiro vertebrado. A saliva do carrapato *Ixodes* contém também outros componentes com efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores que servem para promover a infecção por borrélias de Lyme e outros patógenos transmitidos por carrapatos. A expressão da proteína OspC pela espiroqueta no hospedeiro mamífero é essencial para que a infecção se estabeleça; de alguma maneira, essa proteína protege o micro-organismo da eliminação imediata pelo sistema imunológico inato.

A espiroqueta é depositada pelo carrapato na pele, em vez de diretamente na corrente sanguínea. A via hematogênica parece ser responsável pela disseminação da espiroqueta para outros locais, mas ainda há muito que se aprender sobre os mecanismos precisos de interação entre micro-organismo e hospedeiro que permitem a ocorrência deste evento. Um fator importante é a cepa de borrélia de Lyme responsável pela infecção. Ao contrário dos pacientes com bacteriemia por patógenos mais convencionais, os pacientes com espiroquetemia raramente se apresentam sépticos. Em um estudo, apenas 5% dos 93 indivíduos com espiroquetemia tinham febre quando a hemocultura foi coletada e quase nenhum apresentava leucocitose. A ausência de febre e outros sinais clínicos de sepse podem ser devido à ausência de lipopolissacarídeo na parede celular da borrélia.

Infecção em humanos ou animais provoca respostas imunes inatas e adaptativas que resultam na morte da espiroqueta tanto mediada por macrófagos quanto por anticorpos. A resposta inflamatória no tecido geralmente mostra um infiltrado de linfócitos, macrófagos e células plasmáticas, embora granulócitos predominem em amostras de fluido sinovial de pacientes com artrite de Lyme. O potencial de cronificação da infecção, apesar das respostas imunes humoral e celular robustas é característico da infecção por borrélias de Lyme, como acontece com a infecção por *Treponema pallidum*. Os fatores de virulência responsáveis pela persistência da infecção incluem a capacidade da espiroqueta de regular negativamente a expressão de certas proteínas imunogênicas de superfície, incluindo a OspC, e de alterar, rápida e continuamente, por recombinação, as propriedades antigênicas de uma lipoproteína de superfície conhecida como proteína maior variável semelhante à sequência expressa (VlsE). Além disso, a capacidade da espiroqueta de se ligar avidamente aos vários componentes da matriz extracelular pode contribuir para a persistência.

Todas as manifestações clínicas objetivas da doença de Lyme podem ser atribuídas a uma resposta inflamatória a espiroquetas vivas ou aos seus antígenos não degradados.

Endarterite obliterante tem sido histologicamente observada no tecido sinovial, mas a sua importância na patogênese não é clara. As borrélias de Lyme não são conhecidas por produzir toxinas. Até agora, o único papel estabelecido por fatores genéticos do hospedeiro é o desenvolvimento de artrite de Lyme refratária aos antibióticos, o que é visto mais frequentemente em pacientes com determinados alelos DR do antígeno leucocitário humano (HLA), alguns dos quais coincidem com os associados à artrite reumatoide.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas são frequentemente classificadas da seguinte forma:

- Infecção localizada precoce, geralmente manifestada por uma única lesão cutânea do tipo eritema migrans, com ou sem sintomas semelhantes aos de uma infecção viral, mas sem manifestações extracutâneas objetivas.
- Infecção disseminada precoce, geralmente manifestada por múltiplas lesões cutâneas do tipo eritema migrans ou por uma manifestação objetiva de doença de Lyme neurológica precoce ou cardite de Lyme.
- Doença tardia, geralmente manifestada por artrite, mas possivelmente incluindo algumas raras manifestações neurológicas ou a condição cutânea conhecida como acrodermatite crônica atrófica.

Crianças e adultos têm manifestações clínicas semelhantes. A frequência esperada das várias apresentações clínicas está bem-ilustrada por um estudo de 313 casos de doença de Lyme diagnosticados em Wurzburg, Alemanha, em um período de 12 meses. Nessa série, o eritema migrans, por si só, foi observado em 89% dos casos, manifestações neurológicas precoces em 3%, manifestações cardíacas em menos de 1%, linfocitoma borrelial em 2%, artrite em 5% e acrodermatite crônica atrófica em 1%. Nenhum dos pacientes teve doença de Lyme neurológica tardia. Uma distribuição similar foi observada em uma série de casos recentes nos Estados Unidos, exceto pela ausência de linfocitoma borrelial e acrodermatite crônica atrofiante. Em estudos anteriores da década de 1980, nos Estados Unidos, uma proporção muito maior de pacientes teve manifestações neurológicas, cardíacas ou articulares. Isso pode estar associado a um viés de verificação dos estudos mais antigos, ou a uma melhoria mais recente do diagnóstico e do tratamento dos pacientes com eritema migrans, impedindo, assim, o desenvolvimento de complicações extracutâneas que ocorrem mais tarde.

Infecção Localizada Precoce

Lesão Cutânea Única do Tipo Eritema Migrans

Como indicado anteriormente, o eritema migrans é de longe a manifestação clínica mais comum da doença de Lyme. Embora a aparência da lesão cutânea seja, muitas vezes, bastante característica (Fig. 329-2), ela não é patognomônica para a doença de Lyme. O eritema migrans aparece de sete a 14 dias (variando de três a 30 dias) depois que o carrapato se desprende e caracteriza-se por uma lesão cutânea eritematosa em expansão, de plana a ligeiramente elevada, (geralmente ≥5 cm de diâmetro), cuja forma é

arredondada ou ovalada. A marca da picada de carrapato precedente pode ser, às vezes, identificada no centro da lesão ou perto dele e é chamada de ponto. Aproximadamente 80% dos pacientes, nos Estados Unidos, com eritema migrans apresentam uma única lesão na pele. Sintomas ou sinais não específicos semelhantes aos de uma infecção viral, como mal-estar, cervicalgia, odinofagia, cefaleia, fadiga, artralgias migratórias ou calafrios e febre podem estar presentes (Tabela 329-1), mas são mais comuns em pacientes infectados por *B. burgdorferi* ou *B. garinii* do que por *B. afzelii*. Sintomas respiratórios ou gastrointestinais proeminentes são altamente atípicos para a doença de Lyme. Uma doença febril aguda na ausência de uma lesão cutânea ou outra manifestação clínica objetiva tem sido atribuída à doença de Lyme precoce, mas a possibilidade de erros de diagnóstico é maior nessa situação, devido potencial de teste sorológico falso-positivo.

Tabela 329-1

Sintomas e sinais clínicos presentes em pelo menos 20% dos pacientes com eritema migrans

	Percentual que Apresenta a Característica (95% IC)	
CARACTERÍSTICA	**ESTADOS UNIDOS**	**EUROPA**
Sintomas similares aos de uma infecção viral	65 (52-76)	37 (27-49)
Fadiga	47 (37-58)	—
Cefaleia	36 (27-46)	20 (14-29)
Mialgias	35 (26-45)	—
Artralgias	35 (25-46)	—
Febre	33 (23-43)	—
Rigidez de nuca	31 (21-43)	—
Linfadenopatia	22 (13-33)	—
Disestesia	20 (12-32)	35 (25-47)

IC = Intervalo de confiança.

Modificado de Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA.* 2007;297:2617-2627.

FIGURA 329-2 Lesão cutânea do tipo eritema migrans no lado posterior da coxa direita.

A aparência das lesões cutâneas do tipo eritema migrans pode variar. Algumas lesões (especialmente aquelas de curta duração) apresentam uma cor quase uniforme, enquanto outras podem apresentar clareamento central ou serem semelhantes a um alvo. Cerca de 5% têm um centro vesiculopustuloso. O eritema migrans nas extremidades inferiores às vezes é purpúrico. As lesões tipo eritema migrans podem ser escamosas, quando são antigas e estão desvanecendo, ou se foram aplicados corticosteroides tópicos. Os locais mais frequentemente acometidos incluem coxa, dorso, ombro e panturrilha. As lesões são muitas vezes assintomáticas, mas podem ser discretamente dolorosas ou pruriginosas e uma linfadenopatia regional dolorosa pode estar presente. A maioria dos pacientes, nos Estados Unidos, com eritema migrans não se lembra de uma picada anterior de carrapato.

Alguns sinais e sintomas descritos em pequeno número de pacientes com eritema migrans em séries de casos antigas, tais como hepatomegalia, esplenomegalia, odinofagia, conjuntivite ou edema testicular, podem ter sido achados acidentais. Não houve confirmação microbiológica da infecção por borrélia nesses locais.

Linfocitoma Borrelial

O linfocitoma borrelial é uma manifestação cutânea rara da doença de Lyme que quase nunca ocorre nos Estados Unidos. Muitas vezes ocorre na picada precedente de carrapato ou perto dela, como uma lesão solitária azul-avermelhada de até poucos centímetros de diâmetro. As localizações mais comuns são o lóbulo da orelha em crianças e mamas em adultos. O exame histológico demonstra um infiltrado policlonal denso de linfócitos B, cutâneo e subcutâneo, com formação frequente de centro germinativo. A avaliação histológica pode ser necessária para excluir neoplasias em pacientes com suspeita de linfocitoma borrelial em local diferente do lóbulo da orelha.

Infecção Disseminada Precoce

Lesão Cutânea do Tipo Eritema Migrans Múltiplo

Aproximadamente 20% dos pacientes, nos Estados Unidos, com eritema migrans apresentam lesões cutâneas múltiplas como manifestação inicial. Lesões cutâneas do tipo eritema migrans secundárias podem ser menores que 5 cm, não apresentam ponto e, geralmente, não são dolorosas nem pruriginosas. Elas resultam da disseminação hematogênica para a pele e não de picadas adicionais de carrapatos.

Doença de Lyme Neurológica Precoce

De semanas a vários meses após a infecção, os pacientes podem desenvolver manifestações neurológicas, cujas mais comuns são neuropatia de par craniano, particularmente a paralisia do sétimo par, que pode ser bilateral, meningite linfocitária e radiculopatia sensorial (muitas vezes dolorosa). Manifestações menos comuns incluem mononeurite múltipla (envolvimento multifocal de nervos anatomicamente independentes) e plexopatias braquiais ou lombossacrais. Um quadro semelhante a pseudotumor cerebral tem sido ocasionalmente relatado em crianças. A presença concomitante de uma lesão eritema migrans ou a recordação, por parte do paciente, de uma lesão recente compatível com eritema migrans pode ser útil no diagnóstico. Estudos sugerem que aproximadamente 90% das crianças com meningite de Lyme, nos Estados Unidos, apresentaram pelo menos um dos três seguintes achados: eritema migrans concomitante, paralisia de pares cranianos ou papiledema.

Doença Cardíaca de Lyme

De semanas a meses após a infecção, os pacientes podem desenvolver manifestações cardíacas da doença de Lyme; na maioria das vezes, diferentes graus de bloqueio cardíaco atrioventricular ou uma miopericardite que pode provocar queixas de vertigem, palpitações, dispneia, dor torácica ou síncope. O bloqueio cardíaco está geralmente no nó atrioventricular ou acima. O eritema migrans é concomitante muitas vezes, mas não invariavelmente. Não ocorre disfunção valvar e a cardiomiopatia crônica tem sido raramente relatada na Europa.

Doença de Lyme Tardia

Artrite de Lyme

Se os pacientes com eritema migrans não forem tratados com antibióticos, aproximadamente 60% irão desenvolver uma artrite mono ou oligoarticular em um intervalo de tempo médio de seis meses, após o início da doença (variando de quatro dias a dois anos). Em pacientes não tratados, a artrite de Lyme caracteriza-se por crises intermitentes de sinovite que duram de algumas semanas a vários meses. Uma ou duas articulações estão envolvidas por vez. São afetadas principalmente as grandes articulações, mas pode haver envolvimento da articulação temporomandibular, das articulações pequenas e de regiões periarticulares. A articulação mais comumente envolvida é a do joelho. Cistos de Baker podem se formar e se romper. O edema das articulações é muitas vezes pronunciado, mas em geral a dor é relativamente modesta.

Particularmente em crianças, pode haver febre concomitante, mas no caso dos adultos, com exceção da artrite, eles são muitas vezes minimamente sintomáticos.

Em cerca de 10% dos pacientes adultos com artrite de Lyme nos Estados Unidos, pode persistir o envolvimento de uma grande articulação (quase sempre o joelho), apesar do tratamento antibiótico apropriado. A erosão da cartilagem ou do osso pode se desenvolver em tais casos.

Doença de Lyme Neurológica Tardia

De meses a anos após a infecção, podem se desenvolver manifestações neurológicas tardias. Estas incluem encefalomielite, neuropatia periférica ou encefalopatia. Como a maioria dos pacientes com doença de Lyme é atualmente diagnosticada e tratada precocemente no curso da infecção, essas formas mais indolentes de doença de Lyme neurológica são muito raras.

Em pacientes não tratados, a encefalomielite é monofásica e lentamente progressiva, envolvendo principalmente a substância branca. É a manifestação neurológica mais grave e mais comum (embora ainda infrequente) na Europa (onde afeta mais frequentemente a medula espinal) do que nos Estados Unidos. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) geralmente revela uma pleocitose linfocítica, um nível de proteína moderadamente elevado e uma glicorraquia normal, com evidência de produção intratecal de anticorpos para as borrélias. A ressonância magnética da região afetada (crânio ou medula espinal) pode demonstrar áreas de inflamação, normalmente com sinal hiperintenso nas sequências pesadas em T2 e FLAIR e realce após a administração de contraste.

Nos Estados Unidos, a neuropatia periférica normalmente é leve, difusa, com distribuição em "meia e luva". Os pacientes geralmente se queixam de parestesias intermitentes em membros e, às vezes, dor radicular. A anormalidade mais comum no exame neurológico é a sensibilidade vibratória reduzida nas extremidades distais inferiores. Estudos eletrofisiológicos mostram uma neuropatia axonal assimétrica. A biópsia de nervo revela perda axonal e pequenas coleções perivasculares de linfócitos sem espiroquetas. Resultados do LCR são muitas vezes normais, sem evidência de produção intratecal de anticorpos.

A encefalopatia é uma entidade clínica definida de forma imprecisa, caracterizada por alterações leves de memória e/ou outras funções cognitivas que são demonstráveis tanto em um cuidadoso exame do estado mental quanto em uma avaliação neuropsicológica formal. O exame do LCR pode ser completamente normal ou pode mostrar a produção intratecal de anticorpos, uma pequena elevação da proteína ou uma pleocitose leve. Estudos de imagem do crânio ocasionalmente demonstram áreas focais de inflamação parenquimatosa presumida, mas os resultados geralmente são normais.

Acrodermatite Crônica Atrófica

Acrodermatite crônica atrófica é uma manifestação cutânea tardia da doença de Lyme, que é mais comumente observada em mulheres com mais de 40 anos. Essa lesão cutânea se desenvolve insidiosamente vários anos após a infecção inicial, geralmente nas superfícies extensoras das mãos e dos pés. As lesões iniciais caracterizam-se por uma

ligeira coloração vermelho-azulada e edema mole. O exame histológico mostra linfócitos e células plasmáticas no tecido cutâneo e, por vezes, no subcutâneo, com ou sem atrofia. Inicialmente unilateral, a lesão pode tornar-se mais tarde bilateral. Ao longo do tempo, o edema desaparece e a pele sofre atrofia. Nódulos podem se desenvolver nas proeminências ósseas. Cerca de dois terços dos casos apresentam uma neuropatia periférica associada na extremidade afetada, manifestando-se inicialmente com perda de sensibilidade local.

Embora presumivelmente qualquer espécie de borrélia de Lyme possa causar acrodermatite crônica atrófica, o agente etiológico mais comum é a *B. afzelii*. Portanto, essa manifestação é raramente vista nos Estados Unidos.

Diagnóstico

Exames Laboratoriais Gerais

A contagem de leucócitos, os níveis de hemoglobina e hematócrito e a contagem de plaquetas geralmente são normais na doença de Lyme, a menos que uma coinfecção com *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti* ou vírus da encefalite transmitida por carrapatos esteja presente (ver adiante). A presença de linfopenia pode ser constatada na ausência de uma coinfecção reconhecida. Em aproximadamente 35% dos pacientes com eritema migrans, são observados testes de função hepática alterados (particularmente discretas elevações dos níveis de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase). A taxa de sedimentação de eritrócitos pode estar modestamente elevada em todos os estágios da doença de Lyme, mas os valores superiores a 80 mm/hora são incomuns.

O exame do LCR na meningite de Lyme geralmente revela uma pleocitose com mais de 90% de linfócitos, nível de proteína moderadamente elevado e nível normal de glicose. O exame do fluido sinovial na artrite de Lyme normalmente mostra cerca de 25.000 leucócitos/mm^3 (variando de 500 a 110.000/mm^3), com predomínio polimorfonuclear.

Exame Dermatológico

Lesões cutâneas do tipo eritema migrans podem passar despercebidas devido à ausência de sintomas locais proeminentes e sua ocorrência em partes do corpo que são difíceis para o paciente visualizar. Portanto, um exame completo da pele deverá ser feito em qualquer paciente suspeito de ter doença de Lyme localizada ou disseminada precoce. O eritema migrans é a única manifestação suficientemente característica para permitir um diagnóstico clínico, na ausência de uma retaguarda de teste laboratorial. O eritema migrans deve ser diagnosticado com base na aparência característica da lesão cutânea em um indivíduo que reside ou que viajou recentemente para uma área endêmica de doença de Lyme. Devido à curta duração da infecção nesse estágio, os exames sorológicos para anticorpos contra a borrélia de Lyme raramente são positivos e devem ser obtidos apenas em casos atípicos, seguidos de testes sorológicos na fase convalescente, entre duas e quatro semanas após a obtenção da amostra da fase aguda (Tabela 329-2).

Tabela 329-2

Diagnóstico da doença de Lyme

MODALIDADE DE DIAGNÓSTICO	APLICAÇÃO	COMENTÁRIO
Inspeção visual	Eritema migrans	Normalmente soronegativo no momento da apresentação
Sorologia de dois níveis com o imunoblot IgM e/ou IgG positivos	Cardite de Lyme	Procurar por eritema migrans concomitante
	Doença de Lyme neurológica precoce	Anticorpos intratecais podem ser detectáveis antes de anticorpos séricos na Europa; PCR às vezes positiva no LCR
	Linfocitoma borrelial	A biópsia pode ser necessária para excluir malignidade
Sorologia de dois níveis com o imunoblot IgG positivos	Artrite de Lyme	PCR muitas vezes positiva no fluido sinovial
	Doença de Lyme neurológica tardia	Positividade de anticorpos intratecais esperada na encefalomielite de Lyme
	Acrodermatite crônica atrófica	

LCR = líquido cefalorraquidiano; Ig = imunoglobulina; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Testes Sorológicos

Para apresentações sem eritema migrans da doença de Lyme, o pilar do diagnóstico laboratorial é o teste sorológico em dois níveis, sendo que o teste do primeiro nível é normalmente um ensaio imunoenzimático (EIA) sensível. Se o EIA for positivo ou não conclusivo, utiliza-se o método imunoblot que detecta separadamente os anticorpos IgM e IgG, na amostra original de soro. Se os sintomas tiverem persistido por pelo menos quatro semanas, o IgG do imunoblot deve ser positivo para que os resultados sejam interpretados como evidência de soropositividade. Os pacientes não tratados que permanecem soronegativos por seis a oito semanas, provavelmente não têm a doença de Lyme, então é necessário buscar outros diagnósticos.

Omitir o EIA de primeiro nível ou interpretar o imunoblot usando critérios alternativos que não são baseados em evidências pode diminuir a especificidade do teste, o que não é recomendado. Resultados falso- positivos com o IgM do imunoblot podem ser devidos à reação cruzada de anticorpos que surgem a partir da estimulação de células B policlonais. Provavelmente, a causa mais comum de resultados falso-positivos, no entanto, é a leitura errônea de bandas fracas inespecíficas. Taxas conhecidas de soropositividade, que podem ultrapassar 4% em áreas endêmicas dos Estados Unidos e podem ser ainda maiores na Europa, também podem confundir a interpretação de soropositividade. Portanto, um teste sorológico positivo não significa necessariamente que o paciente tem a doença de Lyme ativa. O valor preditivo positivo é maior quando a probabilidade do pré-teste baseado em características clínicas é de pelo menos 20%. O teste sorológico não é indicado no acompanhamento de rotina de pacientes após o tratamento, porque tanto os anticorpos antiborrélias IgM quanto IgG podem persistir por muitos anos em pacientes tratados com sucesso.

O teste para o anticorpo antiborrélia produzido localmente no sistema nervoso central (*i. e.*, o anticorpo intratecal) pode ser útil no diagnóstico da doença de Lyme neurológica e foi relatado que precede a detecção de anticorpos séricos em uma minoria de pacientes europeus. Testes positivos para anticorpos intratecais podem persistir, no entanto, por longos períodos após tratamento bem-sucedido com antibióticos.

Outras Modalidades de Diagnóstico

A cultura para a borrélia de Lyme não é realizada rotineiramente nem está disponível para o diagnóstico da doença de Lyme. Ela é desnecessária em pacientes com eritema migrans e tem baixa sensibilidade para pacientes com manifestações extracutâneas da doença de Lyme. Em contrapartida, a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção de DNA borrelial é positiva em amostras de fluido sinovial em até 80% dos indivíduos não tratados com artrite de Lyme. Além disso, um resultado positivo apoia o diagnóstico em um paciente que é IgG soropositivo. No entanto, a sensibilidade da PCR no LCR tende a ser muito menor e foi apenas de aproximadamente 5% em estudo recente de crianças nos Estados Unidos com doença de Lyme neurológica precoce. Um resultado negativo de PCR em qualquer tipo de fluido não exclui a doença de Lyme.

Diagnóstico Diferencial

Eritema Migrans

Reações de hipersensibilidade à picada de carrapato podem ser confundidas com eritema migrans, mas essas reações ocorrem em até 48 horas após a picada de carrapato, são geralmente pruriginosas e tendem a desaparecer em poucos dias. Em contrapartida, as lesões cutâneas de eritema migrans em pacientes não tratados duram cerca de quatro semanas nos Estados Unidos e ainda mais tempo na Europa. A celulite bacteriana ocorre raramente nos locais mais comuns de eritema migrans e não apresenta clareamento central ou aparência semelhante a alvo. O eritema migrans, ao contrário do eritema multiforme, não envolve mucosas, palmas ou plantas dos pés. STARI (de Southern Tick Associated Rash Illness, ou doença exantemática associada ao carrapato do sul) é o diagnóstico mais provável em pacientes com lesões cutâneas do tipo eritema migrans, que foram picados por um carrapato *A. americanum* ou que desenvolveram essa lesão no sul dos Estados Unidos. Outras condições que podem, em geral, ser facilmente diferenciadas incluem: tínea (frequentemente pruriginosa, com uma borda fina, elevada e escamosa); eczema numular (lesões pruriginosas simétricas, com tendência a formar escamas e crostas); granuloma anular (localização acral, especialmente no dorso das mãos e dos pés, de tamanho relativamente fixo e com diâmetro inferior a 5 cm); dermatite de contato (pruriginosa, com estrias ao longo da área de contato e um componente vesicular); urticárias (elevadas, pruriginosas e, geralmente, menores que 5 cm de diâmetro); eritema pigmentar fixo (geralmente na genitália, mãos, pés ou face e de tamanho fixo); pitiríase rósea (múltipla, lesões moderadamente pruriginosas com escamas periféricas e de tamanho relativamente fixo); picada de aranha (frequentemente

muito dolorosa e com uma escara necrótica central).

Doença de Lyme Extracutânea

No diagnóstico diferencial da doença de Lyme neurológica precoce está incluída a paralisia de Bell. Mesmo em áreas endêmicas dos Estados Unidos, outras causas de paralisia do sétimo par ultrapassam a doença de Lyme por uma margem de 3 para 1. A meningite viral e a radiculopatia mecânica podem ser confundidas com manifestações da doença de Lyme neurológica precoce. Causas virais ou outras causas de miopericardite podem se assemelhar à doença de Lyme cardíaca. Muitas causas de sinovite podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da artrite de Lyme, mas o padrão de envolvimento articular, como o envolvimento simétrico das pequenas articulações na artrite reumatoide, é, muitas vezes, bem diferente do encontrado na artrite de Lyme. A encefalomielite de Lyme pode ocasionalmente ser confundida com um primeiro episódio de esclerose múltipla recorrente-remitente ou esclerose múltipla progressiva primária. O teste para o anticorpo antiborrélias no soro (e no LCR, para a última condição) normalmente é suficiente para diferenciar essas condições da doença de Lyme.

Tratamento

Estudos *in vitro* demonstraram que as borrélias de Lyme são altamente suscetíveis às tetraciclinas, à maioria das penicilinas e a muitas cefalosporinas de segunda e terceira geração. A *B. burgdorferi* é resistente a algumas fluoroquinolonas, à rifampicina e às cefalosporinas de primeira geração. Os macrolídeos são ativos *in vitro* dependendo da cepa de borrélia testada e da técnica de ensaio utilizada. Embora a maioria das manifestações da doença de Lyme desapareça espontaneamente sem tratamento, a antibioticoterapia pode acelerar a resolução e evitar sua progressão.

Antibioticoterapia oral é usada para tratar pacientes com eritema migrans (Tabela 329-3). A doxiciclina, a amoxicilina e a cefuroxima axetil são todas altamente eficazes e os agentes preferidos para essa indicação. Os macrolídeos como a azitromicina são um pouco menos eficazes do que outros antibióticos orais e não são recomendados como terapia de primeira linha.

Tabela 329-3

Terapia recomendada para pacientes adultos com a doença de Lyme[*]

TERAPIA	MANIFESTAÇÃO	DURAÇÃO (DIAS)
Doxiciclina 100 mg VO duas vezes ao dia *ou* Amoxicilina 500 mg VO três vezes ao dia *ou*	Eritema migrans Linfocitoma borrelial Acrodermatite crônica atrófica	14 14 21
Cefuroxima axetil 500 mg VO duas vezes ao dia	Artrite de Lyme	28
	Cardite de Lyme leve	14
	Neuropatia craniana[†]	14
Doxiciclina 100 mg VO duas vezes ao dia	Radiculopatia ou meningite de Lyme na Europa e possivelmente nos Estados Unidos.	14
Ceftriaxona 2 g IV diariamente	Artrite de Lyme que não respondeu à terapia oral	14-28
	Doença de Lyme neurológica tardia	14-28
	Cardite de Lyme que requer internação hospitalar	14
	Radiculopatia ou meningite de Lyme nos Estados Unidos	14
Azitromicina 500 mg VO diariamente	Eritema migrans em um paciente com intolerância à doxiciclina e antibióticos β-lactâmicos	6-10

[*]Independentemente das manifestações clínicas da doença de Lyme, a resposta completa ao tratamento pode ocorrer depois do período de tratamento. Pode ocorrer recidiva com qualquer um desses esquemas; os pacientes com sinais objetivos de recidiva podem necessitar de outro curso de tratamento.

[†]Embora qualquer um dos antibióticos orais de primeira linha pareça ser efetivo em pacientes com neuropatia de par craniano, existe apenas uma experiência limitada em pacientes com neuropatia de par craniano que não paralisia do sétimo par, ou com outros agentes que não a doxiciclina.

Alterado a partir de Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1089-1134.

Entre os agentes de primeira linha, apenas a doxiciclina é eficaz contra a coinfecção com *A. phagocytophilum* e é o único agente para o qual um ensaio clínico prospectivo demonstrou que apenas dez dias de tratamento são eficazes.[1] No entanto, a doxiciclina pode causar fotossensibilidade, o que é uma preocupação, porque a doença de Lyme precoce ocorre mais comumente durante os meses de verão; além disso, esse fármaco é relativamente contraindicado em crianças com menos de oito anos e em gestantes ou lactantes. Quando o eritema migrans não pode ser totalmente diferenciado da celulite bacteriana adquirida na comunidade, tanto a cefuroxima axetil quanto a amoxicilina com clavulanato de potássio (Augmentin®) são preferíveis porque esses antimicrobianos são geralmente eficazes contra ambas as infecções.

Nas 24 horas após o início da terapêutica antimicrobiana, até 15% dos pacientes tratados para eritema migrans experimentam uma reação semelhante à de Jarisch-Herxheimer, que se caracteriza por um aumento do tamanho ou da intensidade do eritema na lesão cutânea e intensificação dos sintomas sistêmicos semelhantes aos de

uma infecção viral. Febre, se houver, deve desaparecer em 48 horas e a lesão cutânea em sete a 14 dias. Outros sintomas, tais como fadiga ou artralgia, tendem a melhorar, mas não desaparecem invariavelmente dentro desse mesmo intervalo de tempo, durando até mais de três meses em um quarto dos pacientes. Estender o curso inicial do tratamento não irá resultar em alívio mais rápido dos sintomas. A terapia com antibióticos por via oral é também utilizada como tratamento de primeira linha para as outras manifestações cutâneas da doença de Lyme e como tratamento inicial de pacientes com artrite de Lyme.

O agente parenteral preferido para a doença de Lyme é a ceftriaxona, porque é altamente ativa contra a borrélia de Lyme *in vitro*, atravessa bem a barreira hematoencefálica e tem uma meia-vida sérica longa, permitindo a conveniência de administração uma vez ao dia. Antibióticos parenterais administrados alternativamente são a cefotaxima e a penicilina. A antibioticoterapia parenteral é recomendada para pacientes com doença de Lyme neurológica tardia e aqueles com doença de Lyme cardíaca, que são admitidos no hospital para acompanhamento (Tabela 329-3). Antibióticos parenterais são geralmente administrados em pacientes com artrite de Lyme que não responderam a um ou mais ciclos de tratamento com antibiótico oral.

Nos Estados Unidos, a terapia parenteral tem sido preferida para a doença de Lyme neurológica precoce, principalmente para a meningite e a radiculite; a terapia por via oral fica reservada aos pacientes com paralisia do sétimo par craniano sem complicações. Entretanto, estudos conduzidos na Europa têm fornecido evidências convincentes de que a doxiciclina é tão eficaz quanto a ceftriaxona para qualquer uma das manifestações primárias da doença de Lyme neurológica precoce.[2] Embora o mesmo possa ser verdade nos Estados Unidos, faltam estudos. Outros antibióticos orais, como a amoxicilina, têm sido utilizados com sucesso em pacientes com paralisia do sétimo par craniano sem complicações, mas dados publicados sobre eficácia são muito mais escassos para esses agentes. Uma vez que a paralisia do sétimo par craniano desaparece com ou sem tratamento antibiótico em taxas idênticas, a principal razão para tratar tais pacientes é evitar o desenvolvimento posterior de complicações, particularmente da artrite de Lyme.

A presença de papiledema ou de paralisia do sexto par craniano pode indicar aumento da pressão intracraniana em pacientes com doença de Lyme neurológica. A pressão elevada geralmente diminui em resposta à terapia antibiótica, mas outras medidas convencionalmente utilizadas para diminuir a pressão talvez precisem ser consideradas em casos individuais.

Pacientes sintomáticos com doença de Lyme cardíaca e aqueles com importante bloqueio atrioventricular de primeiro grau (intervalo PR ≥300 m/s), ou bloqueio de segundo ou terceiro grau, devem ser hospitalizados e monitorados de perto. Marca-passo temporário pode ser necessário. Em pacientes tratados, o bloqueio atrioventricular completo geralmente desaparece em uma semana e distúrbios menores de condução desaparecem em até seis semanas.

A artrite de Lyme normalmente responde ao tratamento com antibióticos. Os

pacientes cuja artrite melhorou, mas não desapareceu após um curso inicial da terapia oral, podem ser novamente tratados com um segundo curso de antibióticos por via oral, reservando-se a antibioticoterapia parenteral àqueles sem qualquer resposta clínica significativa. Aproximadamente 10% dos pacientes adultos nos Estados Unidos não respondem clinicamente ao tratamento com antibióticos e são referidos como tendo artrite de Lyme refratária aos antibióticos. Essa condição tem sido definida como sinovite persistente por pelo menos dois meses após conclusão de um curso de ceftriaxona intravenosa (ou um mês após a conclusão de dois cursos de quatro semanas de um antibiótico oral), em conjunto com o teste de PCR negativo do fluido sinovial e do tecido sinovial, se disponível. Por se acreditar que esses pacientes não estão mais ativamente infectados, eles são habitualmente tratados com anti-inflamatórios não esteroides, injeções intra-articulares de corticosteroides ou drogas antirreumáticas modificadoras da doença. A sinovectomia artroscópica também tem sido utilizada com sucesso em pacientes com essa condição.

Gestantes com a doença de Lyme são geralmente tratadas de forma semelhante às mulheres não gestantes, exceto pelo fato de que a doxiciclina deve ser evitada por causa dos potenciais efeitos adversos sobre o feto e a mãe. Não existem dados publicados que deem suporte de forma convincente a uma síndrome da doença de Lyme congênita.

Síndrome e Sintomas Pós-Doença-de-Lyme

O resultado do tratamento, na grande maioria dos pacientes com eritema migrans, é excelente. Contudo, estudos revelam que, quando questionados seis meses ou mais após o tratamento de eritema migrans, de 5% a 15% dos pacientes relatam sintomas puramente subjetivos, tais como fadiga ou dor osteomuscular. Esses sintomas subjetivos são geralmente leves e podem aumentar e diminuir de intensidade. Os pacientes com tais queixas são referidos como tendo a síndrome ou os sintomas pós-doença de Lyme, dependendo da duração e da gravidade dos sintomas. A causa desses sintomas é atualmente desconhecida. Avaliações microbiológicas cuidadosas não conseguiram encontrar evidências tanto de infecção persistente por *B. burgdorferi* quanto de coinfecção com um segundo patógeno transmitido pelo *Ixodes*. Além disso, o retratamento não oferece nenhum benefício mensurável ou um benefício tão modesto ou ambíguo que é superado pelos riscos associados à terapia antibiótica. Portanto, recomenda-se o tratamento sintomático para tais pacientes. Dois estudos prospectivos realizados na Europa, com grupos controles de indivíduos saudáveis, desafiaram a noção de que essa síndrome de fato exista. Em cada um desses estudos, a frequência de sintomas subjetivos inexplicáveis no grupo da doença de Lyme não foi superior à do grupo controle em seis meses de seguimento.

Doença de Lyme Crônica

O termo *doença de Lyme crônica* é maldefinido, mas amplamente utilizado. Na Europa, tem sido utilizado para se referir às manifestações objetivas que a maioria dos especialistas

prefere chamar de doença de Lyme tardia. Outros usaram o termo para se referir a pacientes com queixas subjetivas pós-doença de Lyme. Na maioria das vezes, o termo *doença de Lyme crônica* é utilizado como diagnóstico de pacientes com dor persistente, queixas neurocognitivas e/ou fadiga, sem evidência sorológica ou clínica objetiva de infecção prévia ou atual por *B. burgdorferi*. Utilizado desta forma, o termo é impróprio e se tornou o mais recente de uma série de síndromes postuladas que tentam atribuir sintomas inexplicáveis do ponto de vista médico a infecções específicas.

Coinfecções

Os carrapatos do gênero *Ixodes* podem estar coinfectados com a borrélia de Lyme e transmiti-la juntamente com outros patógenos, tais como: *A. phagocytophilum; B. microti*, a principal causa da babesiose; ou vírus da encefalite transmitido por carrapatos. A probabilidade de coinfecção depende de determinadas espécies de carrapato *Ixodes* e da área geográfica. Assim, picadas de carrapatos *I. scapularis* em algumas áreas podem levar ao desenvolvimento da doença de Lyme, anaplasmose granulocítica humana ou babesiose como uma única infecção ou, menos frequentemente, como uma coinfecção. Além disso, essa espécie de carrapato pode, muito raramente, transmitir um vírus de encefalite similar ao vírus Powassan. Na Europa, a coinfecção mais comum é a doença de Lyme com infecção pelo vírus da encefalite transmitida por carrapatos.

A coinfecção deve ser considerada em pacientes oriundos de áreas geográficas endêmicas para esses patógenos, que apresentam sintomas iniciais mais graves do que comumente observados apenas na doença de Lyme. Isso é especialmente verdade para aqueles que apresentam febre alta por mais de 48 horas, apesar de antibioticoterapia adequada para a doença de Lyme, para aqueles que desenvolvem febre recorrente e para aqueles que têm leucopenia, trombocitopenia ou anemia inexplicáveis. A coinfecção também pode ser considerada quando a lesão cutânea tipo eritema migrans tiver desaparecido sem que tenha havido melhora ou tendo havido piora dos sintomas similares aos de uma infecção viral.

Reinfecção

Os pacientes tratados para doença de Lyme precoce não parecem desenvolver uma resposta imune que seja adequada para prevenir a reinfecção. Portanto, pacientes com eritema migrans podem se reinfectar em um local diferente da pele, se forem picados por outro carrapato infectado. A reinfecção tem sido bem-documentada apenas em pacientes que foram tratados para a infecção precoce (quase sempre eritema migrans), mas não depois de manifestações tardias da doença de Lyme, tais como artrite de Lyme. As manifestações clínicas da reinfecção parecem ser semelhantes às da infecção primária.

Prevenção

A doença de Lyme pode ser prevenida evitando-se ambientes infestados por carrapatos, cobrindo a pele exposta, usando repelentes de carrapatos na pele e vestimentas em tais ambientes. A densidade populacional de carrapatos no peridomicílio pode ser reduzida

com a remoção de serrapilheira, com a colocação de pedaços de madeira onde os gramados estão contíguos às florestas, com a aplicação de acaricidas no terreno e com a construção de cercas para impedir a entrada de cervos. Banhos até duas horas após a exposição ao carrapato têm demonstrado diminuir o risco de doença de Lyme. Inspeções diárias de toda a superfície cutânea (incluindo couro cabeludo) para remover carrapatos fixados são recomendáveis por causa do período de tolerância entre a fixação da carrapato e a transmissão da *B. burgdorferi.* A remoção é realizada ao segurar o carrapato o mais próximo possível de seu aparelho bucal com um fórceps (ou pinça) e retirá-lo com cuidado. Estudos clínicos demonstraram que, sem qualquer outra intervenção, mais de 96% dos indivíduos que encontram e removem um carrapato *I. scapularis* fixado não desenvolvem a doença de Lyme, mesmo em regiões geográficas com alta endemicidade. Se o carrapato não for encontrado ou removido, a probabilidade de infecção se aproxima da taxa de infecção da população local de carrapatos (geralmente >20% dos carrapatos *I. scapularis* no estágio ninfa estão infectados em áreas altamente endêmicas do nordeste e centro-oeste dos Estados Unidos).

Evidências mostram que a quimioprofilaxia com doxiciclina pode reduzir ainda mais a chance de desenvolver a doença de Lyme após remoção de um carrapato *I. scapularis*. Uma dose única de 200 mg de doxiciclina mostrou ter eficácia de 87% na prevenção de eritema migrans no local da picada do carrapato.[3] Uma dose única de doxiciclina em até 72 horas após a remoção do carrapato deve ser considerada em indivíduos que estão em áreas altamente endêmicas e que foram picados por um carrapato *I. scapularis* ninfa ou adulto, que tenha se fixado por pelo menos 36 horas. Dada a eficácia incerta de um tratamento curto com amoxicilina nessa situação, tem sido recomendada observação em vez da quimioprofilaxia nos indivíduos para os quais a doxiciclina é contraindicada. Nenhuma vacina está atualmente disponível para prevenir a doença de Lyme em humanos.

Grau A

1. Wormser, G. P., Ramanathan, R., Nowakowski, J., et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138:697–704.
2. Ljostad, U., Skogvoll, E., Eikeland, R., et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7:690–695.
3. Nadelman, R. B., Nowakowski, J., Fish, D., et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med*. 2001; 345:79–84.

Leituras sugeridas

Cerar, D., Cerar, T., Ruzic-Sabjlic, E., et al. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med*. 2010; 123:79–86. *A frequência de queixas subjetivas 6 meses depois do tratamento de eritema migrans não excedeu a observada na população saudável.*

Mygland, A., Lyostad, U., Fingerle, V., et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme

neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010; 17:8–16. *Recomendações de tratamento para doença de Lyme neurológica na Europa.*

Poland, G. A. Vaccines against Lyme disease: what happened and what lessons can we learn? *Clin Infect Dis*. 2011; 3:s253–s258. *Análise do licenciamento e suspensão da vacina para prevenir doença de Lyme.*

Smith, B. G., Cruz, A. I., Jr., Milewski, M. D., et al. Lyme disease and the orthopaedic implications of Lyme arthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19:91–100. *Análise prática.*

No Brasil

A doença de Lyme não é de notificação compulsória, é pouco relatada no Brasil e sua existência em nosso meio é controversa. De fato, alguns autores defendem que no Brasil não ocorre a doença de Lyme propriamente dita, mas uma zoonose com manifestações clínicas semelhantes, causada por outras borrélias e transmitida por outros gêneros de carrapatos, denominada, portanto, doença Lyme-símile. Apesar de já ter sido demonstrada a presença de *Borrelia* em carrapatos dos gêneros *Amblyomma* e *Rhipicephalus* no Brasil, a participação desses vetores na transmissão da doença de Lyme ainda não foi confirmada. Os primeiros casos suspeitos de doença de Lyme foram relatados em 1987 em Manaus; em seguida, foram identificados casos no Rio de Janeiro. No entanto, nesses casos o diagnóstico foi baseado em achados clínicos e sorologia positiva para *Borrelia* sp, sem identificação do agente etiológico, contribuindo, desta forma, para o conceito de doença de Lyme-símile. Em 2010, Talhari e cols. demonstraram, pela primeira vez, a presença de *Borrelia burgdorferi lato sensu* em pacientes com eritema migrans, utilizando a imuno-histoquímica com anticorpo policlonal anti-*Borrelia* e visualização pela técnica de microscopia de focagem flutuante. Com isso forneceram evidências de que o agente da doença de Lyme está presente no Brasil e mais especificamente na região Amazônica, estando associado à doença cutânea. Estudos estão sendo realizados para identificar os reservatórios potenciais, os vetores e manifestações clínicas tardias nesses casos.

Bibliografia

Manual de Vigilância Acarológica – Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde: Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN; 2004.

Talhari, S., de Souza Santos, M. N., Talhari, C., de Lima Ferreira, L. C., Silva, R. M., Jr., Zelger, B., Massone, C., Ribeiro-Rodrigues, R. Borrelia Burgdorferi "lato sensu" in Brazil: Occurrence confirmed by immunohistochemistry and focus floating microscopy. *Acta Trop*. 2010 Sep; 115(3):200–204.

Yoshinari, N. H., Mantovani, E., Nazario Bonoldi, V. L., Marangoni, R. G., Gauditano, G. A doença de Lyme-símile brasileira ou síndrome baggioyoshinari: zoonose exótica e emergente transmitida por carrapatos. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(3):363–369.

Santos, M., Haddad Júnior, V., Ribeiro-Rodrigues, R., Talhari, S. Borreliose de Lyme. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(6):930–938.

Febre recorrente e outras infecções por *Borrelia*

William A. Petri, Jr.

Definição

A febre recorrente é uma infecção por espiroqueta com bactérias do gênero *Borrelia*. Existem duas formas de transmissão: febre recorrente epidêmica transmitida por piolhos e endêmica transmitida por carrapatos. A doença caracteriza-se por episódios recorrentes de febre e espiroquetemia separados por curtos períodos sem febre.

O Patógeno

Membros do gênero *Borrelia* são espiroquetas móveis que medem 0,5 μm de diâmetro e de 5 a 40 μm de comprimento. Eles são aerofílicos e requerem ácidos graxos de cadeia longa para se desenvolverem. A febre recorrente transmitida por piolhos é causada pela *Borrelia recurrentis*. Os organismos da febre recorrente transmitida por carrapatos são nomeados de acordo com o carrapato vetor e incluem as espécies intimamente relacionadas *Borrelia duttonii* (Europa) e *Borrelia hermsii*, *Borrelia turicatae* e *Borrelia parkeri* (América do Norte).

Epidemiologia

A febre recorrente epidêmica transmitida por piolhos é causada por *B. recurrentis* e passa de pessoa para pessoa pelo piolho do corpo humano (*Pediculus humanus*). Não há animal hospedeiro. A espiroqueta vive na hemolinfa de piolhos; a infecção é transmitida aos seres humanos quando o piolho é esmagado na pele humana e as espiroquetas infectadas penetram na pele ou nas membranas mucosas. Epidemias têm ocorrido durante períodos de fome e em tempos de guerra, quando a deficiência de higiene e saneamento favorece a transmissão de piolhos. A doença transmitida pelo piolho ainda é endêmica na África Central e na África Oriental (Etiópia, Somália, Chade e Sudão) e na região dos Andes, na América do Sul (Bolívia e Peru).

A febre recorrente endêmica por carrapatos ocorre no mundo todo e é transmitida ao homem pelos carrapatos moles *Ornithodoros*. Os carrapatos são infectados ao se alimentarem do sangue de roedores silvestres (incluindo camundongos, ratos, esquilos, esquilos do gênero tâmia), que servem de reservatórios naturais para os organismos. Nos Estados Unidos, a febre recorrente está restrita a áreas úmidas e montanhosas do Oeste,

em altitudes entre 1.500 e 8.000 pés, onde o carrapato transmissor *Ornithodoros hermsii* reside em florestas de pinheiros ponderosa e abeto de Douglas. A suspeita diagnóstica deve ser feita quando há um histórico de estadia em cabanas rústicas infestadas por roedores, em parques nacionais no oeste dos Estados Unidos. Na Tanzânia, onde a infestação de uma casa por carrapatos vetores do gênero *Ornithodoros* pode ser muito alta, a febre recorrente foi identificada em 11% das crianças atendidas com febre em uma clínica.

Fisiopatologia

A infecção por *Borrelia* começa na pele no local da picada do piolho ou carrapato e é seguida por disseminação rápida das espiroquetas através da corrente sanguínea. As espiroquetas são visíveis em esfregaços sanguíneos corados pelo método de Wright durante o episódio febril inicial e a cada recaída de febre na maioria dos pacientes. A carga de espiroquetas no sangue está terminantemente correlacionada com a gravidade dos sintomas. A depuração das espiroquetas do sangue está associada à produção de soros imunes sorotipo-específicos; anticorpos anti-*Borrelia* têm sido demonstrados em modelos animais por serem o principal mecanismo de depuração imune de infecção.

As recidivas estão associadas à variação antigênica cíclica nas proteínas variáveis principais (VMPs), que são as proteínas da membrana externa abundantes da espiroqueta, que carregam os epítopos sorotipo-específicos. A variação antigênica é a consequência de eventos de recombinação que ocorrem entre os genes VMP em sítios silenciosos e de expressão em plasmídeos lineares. Uma única bactéria *B. hermsii* pode produzir até 40 sorotipos diferentes. Como as espiroquetas passam por uma ou várias fases antigênicas durante a infecção, não foi desenvolvido procedimento específico ou padrão para sorodiagnóstico de rotina de febre recorrente.

Manifestações clínicas

Febre de início abrupto (temperatura >39 °C na maioria dos pacientes), cefaleia, mialgia e calafrios caracterizam o início da doença. Tosse, náusea, vômitos e fadiga são queixas menos frequentes. Os sintomas incluem febre, taquicardia, letargia ou confusão, hiperemia conjuntival e epistaxe. Hepatoesplenomegalia, icterícia e, frequentemente, um exantema petequial do tronco são sintomas comuns de febre recorrente transmitida por piolho. Podem ocorrer complicações neurológicas, incluindo meningite, meningoencefalite e paralisia facial, embora essas entidades sejam mais comuns na febre recorrente transmitida por carrapatos. A doença transmitida por piolho não tratada dura 6 dias, e as recidivas ocorrem uma vez após um período afebril de 9 dias. O período inicial da febre recorrente por carrapatos dura cerca de 4 dias sem tratamento antibiótico, com uma média de duas recidivas (cada uma após um período afebril de 10 dias, em média) antes do diagnóstico ser feito.

A febre recorrente na gravidez pode causar dano placentário e retardo de crescimento intrauterino e resulta em aborto em um terço das pacientes. A infecção neonatal, tanto em sua forma transmitida por carrapato quanto por piolho, é acompanhada de icterícia, hepatoesplenomegalia e, muitas vezes, sepse e hemorragia. Febre e

hepatoesplenomegalia também são sintomas comuns em crianças.

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com febre que regressam de uma estadia em cabanas em áreas montanhosas e de altitude elevada do oeste dos Estados Unidos. Apenas alguns poucos pacientes vão se lembrar da exposição ao carrapato porque o *O. hermsii* se alimenta à noite, tem uma picada indolor e fica preso à pele por apenas 15 minutos. Em outras partes do mundo, a febre recorrente pode ocorrer de forma esporádica, em qualquer lugar onde as moradias estejam infectadas com carrapatos *Ornithodoros*, bem como nas epidemias da doença transmitida por piolho.

Como o número de organismos no sangue é extremamente elevado, o diagnóstico é frequentemente feito por visualização direta do organismo em um esfregaço sanguíneo (Fig. 330-1), embora o diagnóstico também possa ser feito pela reação em cadeia da polimerase e provas sorológicas. As espiroquetas podem ser demonstradas em esfregaços de sangue periférico feitos durante episódios de febre em 70% dos pacientes. Uma sensibilidade adicional pode ser obtida ao se examinar o preparo do creme leucocitário de sangue periférico. Devido à sua movimentação característica, as espiroquetas podem ser facilmente detectadas pela visualização direta de esfregaços sanguíneos espessos sob microscopia óptica. A cultura do organismo requer um meio especial e não é prática em um ambiente de laboratório clínico. A contagem de leucócitos do sangue geralmente é normal, mas a contagem de plaquetas inferior a $50.000/mm^3$ ocorre em até 90% dos casos de doenças transmitidas por piolho. O tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina ativada são muitas vezes prolongados. Na doença transmitida por piolho, as elevações nos resultados de teste de função hepática (bilirrubina e transaminases séricas) e ureia no sangue são comuns. A urinálise pode revelar proteinúria e hematúria microscópica. O exame do líquido cefalorraquidiano pode mostrar uma pleocitose linfocítica e espiroquetas podem ser diretamente visualizadas.

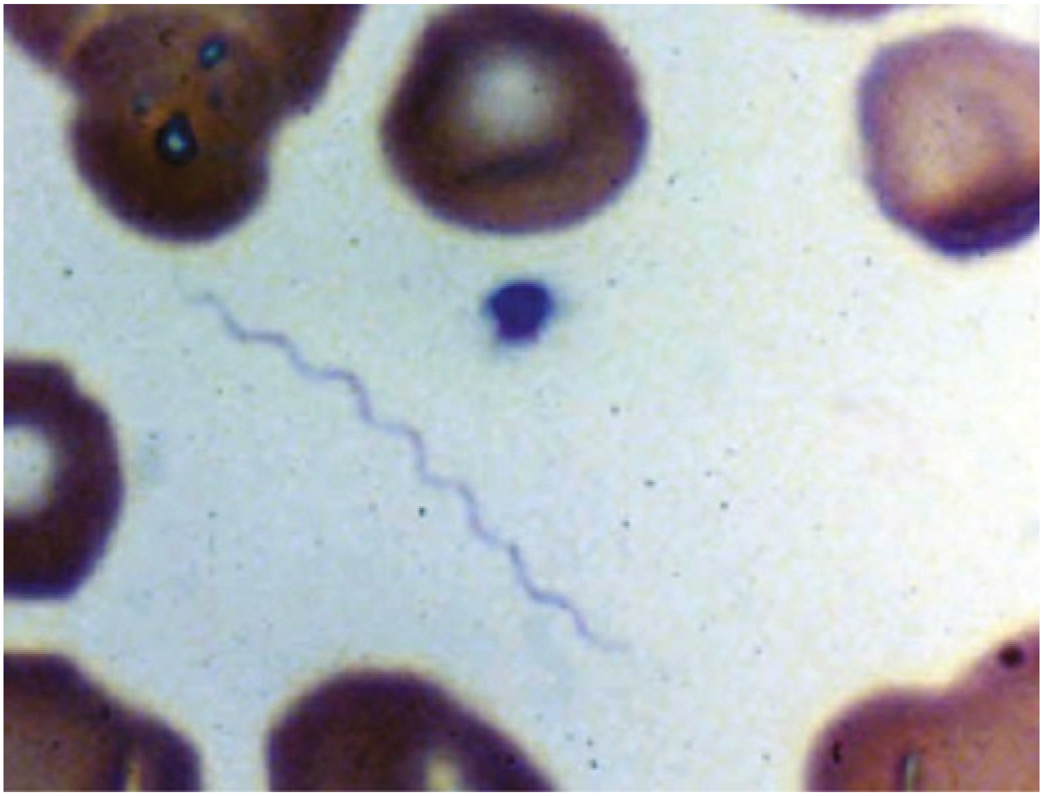

FIGURA 330-1 Uma única espiroqueta é observada em um esfregaço sanguíneo fino corado com Wright de um paciente com febre recorrente.

Tratamento

A *borrelia* é geralmente muito sensível aos antibióticos, o que levou a recomendações de tratamentos com dose única. Embora isso possa ser suficiente, especialmente nas doenças transmitidas por piolhos, relatos recentes sugerem que infecções silenciosas, residuais podem ocorrer e poderão ser tratadas mais adequadamente por tratamentos mais longos. Para a infecção transmitida por carrapatos reincidente, a duração do tratamento deve se estender por 7 dias para reduzir o risco de infecção persistente. Tetraciclina, doxiciclina e eritromicina são todos antibióticos eficazes. A eritromicina deve ser utilizada em gestantes e crianças menores de 7 anos (nas quais as tetraciclinas podem manchar os dentes permanentes). Há relatos de que o clareamento da espiroquetemia com tratamento com penicilina é mais lento do que com tetraciclina.

A reação de Jarisch-Herxheimer (caracterizada tipicamente por aumento da temperatura corporal em 1 °C, calafrios, aumento seguido de queda da pressão sanguínea e leucopenia transitória) ocorre de 2 a 3 horas após o tratamento, em muitos pacientes com doenças transmitidas por piolhos – menos comumente na doença transmitida por carrapatos – e deve ser antecipada e tratada com suporte ao paciente. O óbito como resultado de choque da reação de Jarisch-Herxheimer raramente ocorre. A reação de Jarisch-Herxheimer tem sido associada à fagocitose acelerada de espiroquetas por neutrófilos e elevações transitórias do fator de necrose tumoral α (TNF-α), interleucina-6 (IL-6), IL-8 e IL-10. Em um pequeno número de pacientes com febre recorrente transmitida por piolhos, os anticorpos anti-TNF-α têm sido eficazes na prevenção.

Prevenção

A prevenção da febre recorrente transmitida por piolhos está sujeita à melhoria das condições de higiene, à desinfecção das áreas afetadas e ao tratamento com antibióticos de pacientes e contatos íntimos. A febre recorrente transmitida por carrapato pode ser evitada pela redução do risco de contato com roedores e carrapatos, incluindo o reparo de falhas estruturais em cabanas e outras residências para que os roedores não possam nidificar nelas ou ao redor delas, como também a pulverização de ambientes fechados infestados.

Prognóstico

Têm sido relatadas epidemias de febre recorrente por piolho com taxas de mortalidade que se aproximam de 40%; até 5% da mortalidade estão relacionados com reações de Jarisch-Herxheimer ao tratamento. A mortalidade da doença transmitida por carrapatos é inferior a 5%. Autópsias de pacientes com doença transmitida por piolhos têm documentado hemorragia intracraniana, edema cerebral, broncopneumonia, necrose hepática e infartos esplênicos.

Leituras sugeridas

Balicer, R. D., Mimouni, D., Bar-Zeev, Y., et al. Post exposure prophylaxis of tick-borne relapsing fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29:253–258. *Em uma área endêmica, um curso de 5 dias de doxiciclina reduz o risco de doença de 38% para 3%.*

Larsson, C., Andersson, M., Bergstrom, S. Current issues in relapsing fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22:443–449. *Discute os avanços no diagnóstico, biologia molecular e interações patógeno- hospedeiro.*

No Brasil

No Brasil foi descrita a síndrome de Baggio-Yoshinari (SBY), transmitida por carrapatos, causada por *Borrelia burgdorfi lato sensu*. Em descrição de 19 casos identificados de SBY, 4 foram classificados como tendo a forma aguda e 15, a forma latente da doença. Sintomas inespecíficos, como febre, linfadenomegalia, foram presentes na maioria dos pacientes; 6 apresentaram lesões de pele, 6 tiveram artralgia e/ou artrite e 8 tiveram sintomas neurológicos.

Bibliografia

Gouveia, E. A., Alves, M. F., Mantovani, E., Oyafuso, L. K., Bonoldi, V. L.N., Yoshinari, N. H. Perfil dos pacientes com Síndrome Baggio-Yoshinari admitidos no "Instituto de Infectologia Emilio Ribas. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo [online]*. 2010; 52(6):297–303.

Leptospirose

Albert I. Ko

Definição

A leptospirose, que é uma zoonose importante nos países em desenvolvimento, foi agora reconhecida como uma doença infecciosa emergente em países desenvolvidos. A infecção pelas espiroquetas *Leptospira* ocorre durante o contato com reservatórios animais ou em ambiente contaminado com sua urina. O curso clínico da leptospirose varia de uma doença febril aguda leve a manifestações com risco de vida, como a doença de Weil, que consiste na tríade de icterícia, insuficiência renal aguda e hemorragia. A leptospirose também foi reconhecida como uma importante causa de síndrome hemorrágica pulmonar em todo o mundo.

O Patógeno

O agente etiológico, que pode ser identificado por microscopia de campo escuro ou por coloração pela prata, é uma espiroqueta móvel com 6 a 20 μm de comprimento e 0,1 μm de diâmetro (Fig. 331-1). As leptospiras são aeróbios obrigatórios, cujo genoma relativamente grande (dois cromossomos de aproximadamente 4,3 megabase e 350 quilobases) reflete a sua capacidade de adaptação a ambientes externos e a hospedeiros. As bactérias do gênero *Leptospira* são classificadas em 20 espécies e genomospécies, das quais 9 (*L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. noguchii*, *L. weilii*, *L. borgspetersenii*, *L. santarosai*, *L. alexanderi*, *L. alstonii* e *L. kmetyi*) são patogênicas, 5 (*L. wolffii*, *L. inadai*, *L. fanei*, *L. broomii* e *L. licerasiae*) são consideradas medianamente patogênicas. A classificação sorológica fornece informações mais úteis, porque os sorogrupos e sorovares, dos quais existem mais de 25 e 250, respectivamente, estão associados a reservatórios animais específicos e variam com respeito à sua capacidade de causar doenças graves em humanos.

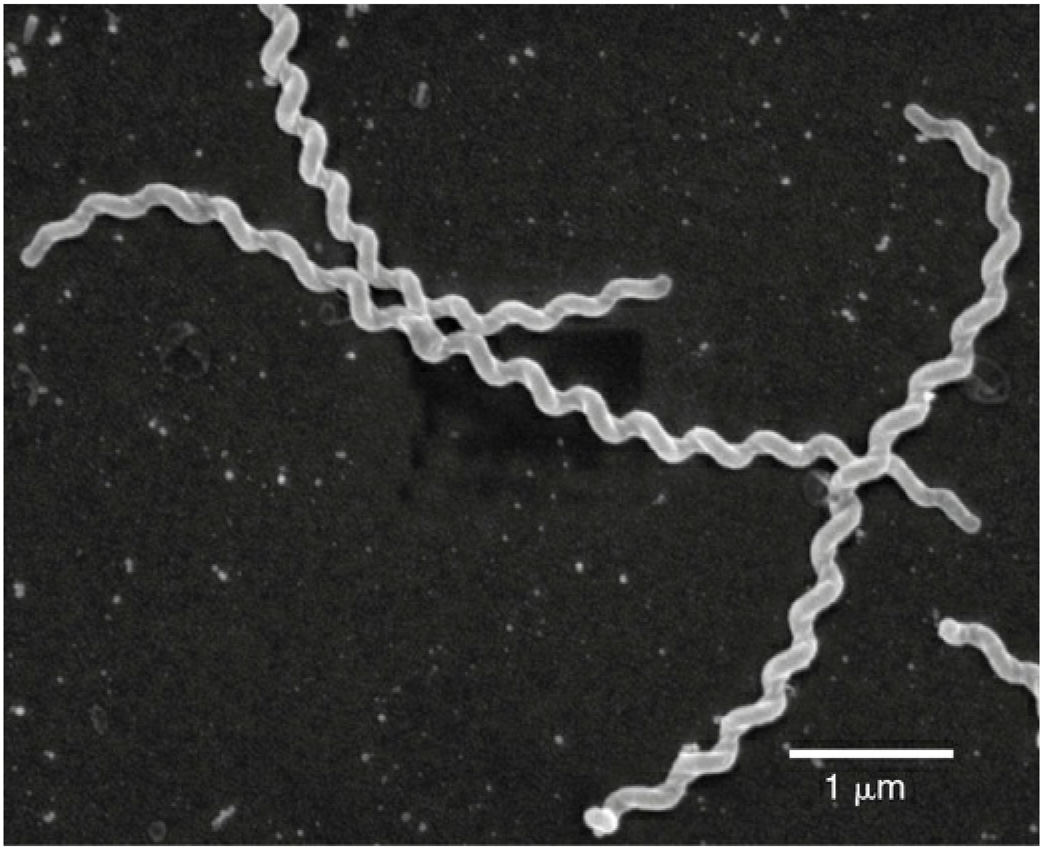

FIGURA 331-1 Micrografia eletrônica de varredura de *Leptospira interrogans* sorovar *copenhageni*. Ampliação original, 17.000; bar = 1 µm.

Epidemiologia

A leptospirose tem distribuição mundial por causa do amplo espectro de reservatórios animais que têm capacidade para fazer a excreção renal persistente de *Leptospira* spp patogênicas, inclusive roedores domésticos e silvestres, cães, porcos, gado e ovelhas. As leptospiras colonizam os túbulos renais, são excretadas na urina e sobrevivem por semanas a meses no ambiente. A transmissão para os seres humanos ocorre quando essas bactérias penetram na pele ou nas mucosas durante o contato com água contaminada, solo ou vegetação. Abrasões na pele facilitam a entrada do agente patogênico. O contato direto com a urina e tecidos é um importante modo de transmissão em grupos de risco, como os trabalhadores de matadouros e veterinários. A ingestão de alimentos contaminados, a inalação de gotículas de aerossol ou ingestão de água contaminada, como ocorreu durante um surto em 1998, entre triatletas, ocasionalmente causam infecção. Os seres humanos são hospedeiros acidentais e não servem como reservatórios, pois concentrações suficientes de organismos viáveis não são excretadas na urina. A rara transmissão de humano para humano está associada à infecção transplacentária e à amamentação.

A leptospirose é um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, especialmente em áreas tropicais, onde é uma doença endêmica entre os agricultores de subsistência, agricultores/arrendatários e pastores de gado. Além disso, é causa de grandes epidemias em favelas urbanas, onde o saneamento inadequado favorece por roedores transmissão. Embora nos países desenvolvidos a leptospirose tenha sido uma doença esporádica, tradicionalmente relacionada com determinadas ocupações, ela se

tornou um problema de saúde associado a viagens, esportes aquáticos, corridas de aventura e recreação (*rafting*, natação). Os surtos frequentemente se seguem às catástrofes naturais, chuvas intensas sazonais e inundações, como pode ser visto após os furacões no Caribe e nas monções em Mumbai. A leptospirose também pode ser um problema sub-reconhecido em cidades do interior norte-americano, na medida em que casos esporádicos têm sido relatados nestes locais.

Fisiopatologia

O desenvolvimento da leptospirose e a evolução da doença são determinados pelas características de virulência da cepa infectante, a dose do inóculo infectante e fatores de suscetibilidade do hospedeiro. As leptospiras se disseminam rapidamente em todos os tecidos, logo após a infecção, por meio de penetração direta nos tecidos e disseminação hematogênica. O agente patogênico é resistente à via alternativa da ativação do complemento e se evade da resposta imune inata do hospedeiro durante as fases iniciais da infecção. Os pacientes desenvolvem os sintomas de 5 a 14 dias após a exposição, embora o período de incubação possa variar de 2 a 30 dias. As leptospiras são eliminadas da corrente sanguínea, principalmente por anticorpos aglutinantes, cujos títulos aumentam no final da fase precoce da doença "leptospirêmica", apesar de estudos mais recentes mostrarem que a infecção também induz a uma resposta adquirida mediada por células. O processo imunopatogênico da fase tardia é responsável pelas manifestações graves da doença. Lipopolissacarídeos e lipopeptídeos das *Leptospiras* são estimuladores potentes de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral α, as quais produzem um quadro do tipo choque séptico. A leptospirose ativa a cascata de coagulação. Um estudo recente identificou a coagulação intravascular disseminada (DIC) (Capítulo 178) em aproximadamente 50% dos pacientes hospitalizados. No entanto, essa DIC é geralmente uma manifestação mais leve e menos proeminente da leptospirose do que a observada na sepse por Gram-negativo. O dano ao endotélio vascular, que é uma característica da leptospirose grave, provoca extravasamento capilar, hemorragia e, em um subconjunto de casos, vasculite. Acredita-se que os distúrbios pronunciados das funções hepática e renal se devem aos efeitos tóxicos de produtos liberados de organismos mortos, porque o exame patológico dos tecidos revela infiltrados leves de células inflamatórias e leptospiras intactas dispersas. Embora a resposta imune, ao fim, elimine o agente patogénico, as leptospiras podem persistir durante períodos prolongados em locais imunologicamente privilegiados, como a câmara anterior do olho e os túbulos renais, e elas podem ser eliminadas na urina por semanas após a resolução da doença.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da leptospirose em sua fase precoce (primeiros 3 a 7 dias de doença) são inespecíficos. O aparecimento de febre alta (temperatura de 38°C a 40°C), mialgia e cefaleia (retro-orbital e frontal) podem ser abruptos e acompanhados por náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, tosse e fotofobia. A dor muscular é pronunciada, principalmente nas panturrilhas e região lombar, e, se a dor envolver a

musculatura da parede abdominal, pode simular os sintomas de abdome agudo. O exantema, que ocorre em 10% a 20% dos pacientes, tem componentes maculares, papulares, urticariformes ou purpúricos eritematosos distribuídos em nas regiões do tronco ou pré-tibial ("febre de Fort Bragg"). Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia são achados menos comuns (<20%). A sufusão conjuntival, que é uma manifestação característica observada em cerca de 30% dos pacientes, desenvolve-se no final da doença na fase precoce e envolve hiperemia conjuntival dos vasos ao longo das fendas palpebrais e quemose (Fig. 331-2).

FIGURA 331-2 Sufusão conjuntival em um paciente com doença de Weil. Sufusão conjuntival, um sinal característico da leptospirose, é mais bem-visualizada ao longo da borda superior direita palpebral, acima da hemorragia subconjuntival. (Cortesia de Antonio Seguro e Paulo Marotto, Hospital Emílio Ribas e Universidade de São Paulo.)

A minoria (5% a 15%) dos pacientes evolui para doença grave na fase tardia. A icterícia é um sinal de mau prognóstico porque insuficiência renal aguda e hemorragia são frequentemente complicações associadas (doença de Weil). A leptospirose anictérica tende a ser um achado mais brando da fase tardia caracterizado por febre prolongada e meningite asséptica. Hemorragia, hipotensão e insuficiência renal e respiratória são complicações que podem ser fatais.

A leptospirose provoca insuficiência renal hipocalêmica, não oligúrica com reabsorção deficiente de sódio proximal, aumento do aporte distal de sódio e perda de potássio. Como a perda de volume progride, a insuficiência renal oligúrica se desenvolve como um resultado de azotemia pré-renal e necrose tubular aguda. A insuficiência renal aguda ocorre em até 40% a 60% dos pacientes com leptospirose grave.

São observadas trombocitopenia grave e anemia secundária à hemólise ou perda de sangue em até 30% dos pacientes. O tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada são normais ou ligeiramente elevados. Sangramento gastrointestinal espontâneo maciço e síndrome hemorrágica pulmonar são as principais causas de morte. A lesão pulmonar aguda é uma característica proeminente da síndrome de hemorragia pulmonar, mas pode ocorrer na ausência de sangramento documentado.

O envolvimento cardíaco na forma de alterações eletrocardiográficas (ECG) e miocardite (Capítulo 60) podem ser negligenciados porque a hemorragia pulmonar evidente e manifestações hepatorrenais tendem a dominar o quadro clínico em pacientes gravemente enfermos. No entanto, um estudo recente de autópsia de 24 pacientes que

morreram de leptospirose observou miocardite em 96%, inflamação endocárdica em 50% e inflamação e hemorragia pericárdica em 12% e 29% dos casos, respectivamente. Pequenas alterações no ECG foram observadas em mais da metade de todos os pacientes. Alterações no sistema de condução, como bloqueio atrioventricular de primeiro-grau, representam a mudança mais comum atribuível à miocardite. Tem sido relatada miocardite fatal. Outros achados de fase tardia incluem pneumonite intersticial difusa ou focal, além de pneumonia, pancreatite e rabdomiólise.

A meningite asséptica, que é a manifestação neurológica mais frequente, caracteriza-se por pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR), com predominância inicial de células neutrofílicas e tardia de células mononucleares. Também foram relatadas encefalite, hemorragia cerebral e arterite (doença de moyamoya), mielite transversa e neuropatias cranianas (paralisia de Bell) e periféricas causadas por leptospirose.

Diagnóstico

Poucos achados clínicos ou laboratoriais diferenciam a leptospirose na fase precoce de outras causas de doenças febris agudas associadas a mialgias e cefaleia. A sufusão conjuntival é um achado clínico altamente específico, mas pouco sensível. O número de leucócitos pode ser normal ou ligeiramente elevado na fase inicial da doença.

Frequentemente, a forma grave da leptospirose é reconhecida pelas manifestações clássicas da doença de Weil, mas podem ocorrer complicações graves na doença anictérica. Além disso, a meningite asséptica e a uveíte podem se desenvolver em pacientes com leptospirose ictérica, manifestações classicamente associadas à doença anictérica.

A confirmação laboratorial de leptospirose baseia-se na presença de um aumento de quatro vezes do título de anticorpos no teste de microaglutinação (MAT) ou no isolamento de leptospiras patogênicas de um sítio normalmente estéril. No entanto, esses métodos padronizados de diagnóstico oferecem apenas a confirmação retrospectiva da doença. O MAT requer soro da fase aguda e da convalescente e é realizado rotineiramente em alguns laboratórios de referência em todo o mundo. Um título positivo de MAT ≥1:100 de uma única amostra da fase aguda é sugestivo de leptospirose, mas deve ser interpretado com precaução em áreas com transmissão endêmica elevada. O isolamento da *Leptospira* requer meios específicos (meio de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris ou meio de Fletcher) e mais de 4 semanas podem ser necessárias para identificar uma cultura positiva. Os *kits* comerciais contendo ensaios enzimáticos imunoabsorventes (ELISA) ou testes rápidos para detecção de imunoglobulina M total anti-*Leptospira* são usados para fornecer confirmação presumível de leptospirose. Entretanto, a sensibilidade é baixa (39% a 72%) durante a fase aguda da doença. Os métodos de diagnóstico baseados na reação em cadeia da polimerase têm sido desenvolvidos, mas a sua utilização tem sido limitada a laboratório de referência.

Diagnóstico Diferencial

Com frequência, a leptospirose é confundida com outras causas de febre aguda. Seu diagnóstico é particularmente problemático nas regiões onde dengue (Capítulo 389) ou

malária (Capítulo 353) são doenças endêmicas. A leptospirose grave deve ser distinguida de outras causas de icterícia aguda, falência renal e respiratória e hemorragia, como a hepatite viral (Capítulo 150); a febre tifoide (Capítulo 316); riquetsiose (Capítulo 335); febre hemorrágica com síndrome renal associada ao hantavírus (Capítulo 389) e outras causas virais de febre hemorrágica, sepse por Gram-negativo, endocardite e doenças autoimunes. A leptospirose ictérica está associada a elevadas concentrações séricas de bilirrubina conjugada e se diferencia da hepatite viral pelo resultado elevado de fosfoquinase creatinina sérica e discretas elevações (<400 U/L) das transaminases. O achado de hipocalemia de moderada a grave é útil para distinguir a leptospirose de outras causas infecciosas de insuficiência renal aguda. É difícil diferenciar a síndrome hemorrágica pulmonar associada à leptospirose das manifestações pulmonares causadas por febres hemorrágicas virais. A presença de sangramento pulmonar maciço pode aumentar a suspeita de leptospirose como a cauda da doença, pois esse achado é menos frequentemente observado em pacientes com dengue hemorrágica e síndrome pulmonar por hantavírus.

Tratamento Rx

A terapêutica antimicrobiana é eficaz na leptospirose precoce e na tardia grave. A leptospirose leve é tratada com doxiciclina por via oral (100 mg duas vezes ao dia) ou ampicilina (500 mg a cada 6 horas) ou ainda amoxicilina (500 mg a cada 8 horas). A azitromicina (1 g seguido de 500 mg uma vez ao dia durante 2 dias) não é inferior à doxilina e é mais bem-tolerada do que ela, mas é mais cara e menos disponível.[1] A leptospirose severa é tratada com penicilina intravenosa (1,5 milhão deunidades a cada 6 horas). A ceftriaxona intravenosa (1 g uma vez ao dia) [2] e a cefotaxima (1 g a cada 6 horas) têm eficácia equivalente à penicilina no caso da leptospirose grave; a doxiciclina parenteral (100 mg a cada 12 horas) é uma alternativa satisfatória. [3]

Outros agentes antimicrobianos podem ter uso terapêutico potencial, embora sua eficácia não tenha sido comprovada até este momento. As *Leptospira* são suscetíveis *in vitro* ao cloranfenicol, às quinolonas e aos macrolídeos. A duração do tratamento antimicrobiano é normalmente de 7 dias. Embora os pacientes necessitem de monitoramento para as reações de Jarisch-Herxheimer no início da terapia antimicrobiana, essa complicação é menos frequentemente observada do que nas outras infecções por espiroquetas.

Reduzir a mortalidade causada pela leptospirose grave requer a triagem rápida dos pacientes de alto risco e assistência agressiva para hipotensão, lesão pulmonar e renal aguda e hemorragia. Os pacientes com insuficiência renal não oligúrica hipocalêmica têm, no geral, um prognóstico melhor e podem ser tratados por reposição de volume e de potássio. O início precoce de diálise é fundamental para prevenir a mortalidade por insuficiência renal oligúrica. A hemofiltração contínua é mais eficaz do que a diálise peritoneal no tratamento da insuficiência renal aguda associada à infecção. Até o momento não há nenhuma evidência que indique o uso de pulso glucocorticoides e desmopressina no tratamento da leptospirose grave.[4]

Prevenção

A prevenção da leptospirose é baseada no controle de reservatórios animais, interrompendo vias de transmissão e prevenindo doenças em seres humanos. As medidas de controle que visam às populações definidas de animais, como cães, porcos e bovinos, são altamente efetivas. A imunização de animais domésticos e do gado pode reduzir o estado de portador e a transmissão para os seres humanos. Os pesticidas químicos e o controle ambiental dos habitats de roedores reservatórios domésticos são importantes, mas difíceis de implementar, especialmente nas favelas urbanas. O controle de reservatórios silvestres muitas vezes não é viável. Quando possível, fontes ambientais de transmissão podem ser descontaminadas com solução de hipoclorito e isoladas. Roupas de proteção, como luvas e botas reduzem o risco de exposição ocupacional. Apesar de não ter sido documentada a infecção após exposição à urina humana, precisam ser tomados alguns cuidados quando da manipulação de secreções de indivíduos doentes.

A quimioprofilaxia da doxiciclina (200 mg por via oral semanalmente) pode ser eficaz na prevenção da doença clínica, mas não reduz a seroconversão da *Leptospira* quando utilizada seja como profilaxia pós-exposição (p. ex., em populações locais após uma inundação), seja como profilaxia pré-exposição (p. ex., em populações locais ou soldados deslocados). [5] A doxiciclina (100 mg por via oral duas vezes ao dia durante 3 a 7 dias) ou a amoxicilina são usadas como quimioprofilaxia em situações em que a exposição ao agente patogênico foi documentada (p. ex., exposições relacionadas com acidentes de laboratório); no entanto, a eficácia desses regimes não foi avaliada. Vacinas bacterianas têm sido utilizadas nos grupos de alto risco em vários países e em campanhas de imunização em massa, em Cuba e na China; no presente, no entanto, a eficácia e a segurança dessas vacinas são incertas.

Prognóstico

Embora a leptospirose seja normalmente uma doença autolimitada, a mortalidade é elevada em pacientes com manifestações graves da doença. As taxas de mortalidade em pacientes com a doença de Weil e a síndrome de hemorragia pulmonar são, respectivamente, de 5% a 40% e superiores a 50%. Entre os fatores preditores de morte estão a idade avançada (>40 anos), oligúria, insuficiência respiratória, hemorragia pulmonar, arritmias cardíacas e estado mental alterado. O acompanhamento de pacientes revela que as funções hepática e renal geralmente retornam aos níveis basais dentro de 1 mês e 6 meses, respectivamente, após a doença aguda. No entanto, uveíte unilateral ou bilateral, caracterizada por irite, iridociclite e coriorretinite, pode se desenvolver até 18 meses após a doença sistêmica e persistir por anos.

Grau A

1. Phimda, K., Hoontrakul, S., Suttinont, C., et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:3259–3263.

2. Panaphut, T., Domrongkitchaiporn, S., Vibhagool, A., et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1507–1513.
3. Suputtamongkol, Y., Niwattayakul, K., Suttinont, C., et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1417–1424.
4. Niwattayakul, K., Kaewtasi, S., Chueasuwanchai, S., et al. An open randomized controlled trial of desmopressin and pulse dexamethasone as adjunct therapy in patients with pulmonary involvement associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16:1207–1212.
5. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD007342.

Leituras sugeridas

Daher, E. F., Lima, R. S., Silva Júnior, G. B., et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14:3–10. *A idade média foi 39 anos, 80% homens, e as manifestações comuns eram febre (97%), icterícia (95%), mialgia (93%), cefaleia (75%), vômitos (72%) e desidratação (64%) com hemorragia em 36% e morte em 15%.*

Katz, A. R., Buchholz, A. E., Hinson, K., et al. Leptospirosis in Hawaii, USA, 1999-2008. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17:221–226. *Vinte casos confirmados anualmente, em média, incluindo exposição por atividades recreacionais e ocupacionais.*

Marchiori, E., Lourenço, S., Setúbal, S., et al. Clinical and imaging manifestations of hemorrhagic pulmonary leptospirosis: a state-of-the-art review. *Lung*. 2011; 189:1–9. *Análise desta severa complicação.*

Stern, E. J., Galloway, R., Shadomy, S. V., et al. Outbreak of leptospirosis among adventure race participants in Florida, 2005. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:843–849. *Estudo instrutivo de uma investigação multiestadual de um surto entre corredores de corrida de aventura.*

Toyokawa, T., Ohnishi, M., Koizumi, N. Diagnosis of acute leptospirosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9:111–121. *Enfatiza a PCR.*

No Brasil

A leptospirose é doença de notificação nacional obrigatória. De acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2011, foram confirmados 4.832 casos da doença no país, com 436 óbitos. Epidemiologicamente, o caso suspeito é definido com o indivíduo que tem febre de início súbito, mialgias, cefaleia, mal-estar e/ou prostração, associados a um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: sufusão conjuntival ou conjuntivite, náuseas e/ou vômitos, calafrios, alterações do volume urinário, icterícia, fenômeno hemorrágico e/ou alterações hepáticas, renais e vasculares compatíveis com leptospirose ictérica (síndrome de Weil) ou anictérica grave. O indivíduo também pode apresentar sinais e sintomas de processo infeccioso inespecífico com antecedentes epidemiológicos sugestivos nos últimos 30 dias anteriores à data de início dos primeiros sintomas. Consideram-se como antecedentes epidemiológicos sugestivos: exposição a enchentes, lama ou coleções hídricas potencialmente contaminadas; exposição a esgoto e fossas; atividades que envolvam risco ocupacional (coleta de lixo, limpeza de córregos, trabalho em água ou esgoto, manejo de animais e agricultura em áreas alagadas,

dentre outras); e presença de animais infectados nos locais frequentados pelo paciente. O caso confirmado é definido como todo caso suspeito com confirmação laboratorial da doença (critério clínico-laboratorial) ou com clara evidência de associação epidemiológica que, por algum motivo, não tenha realizado o diagnóstico laboratorial ou este apresente resultado sorológico não reagente com amostra única coletada antes do sétimo dia de doença (critério clínico-epidemiológico).No nosso meio, a leptospirose reflete principalmente condições precárias de saneamento básico e habitação, presença de lixo e córregos assoreados, aumentando o contato de pessoas com água ou lama de enchentes contaminadas pela urina do roedor. Ocorre nítida variação sazonal, com maior número de casos nos meses de verão.

Bibliografia

Disponível em: www.saude.gov.br, acessado em 21/11/2012.

Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª Edição. Disponível em www.saude.gov.br. Acessado em 21/11/2012.

332

Tuberculose

Jerrold J. Ellner

Definição

A tuberculose (TB) é uma doença crônica granulomatosa necrosante causada pelo bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis* ou pelas espécies intimamente relacionadas *Mycobacterium africanum* e *Mycobacterium bovis*. O local mais comum afetado pela doença é o pulmão, e os locais extrapulmonares mais comuns são os linfonodos, pleura, ossos e articulações. A TB é transmitida de indivíduo para indivíduo por meio da inalação de núcleos de gotículas infecciosas aerossolizadas pelos pacientes com TB pulmonar (TBP). A tuberculose é uma causa importante de morbidade e mortalidade ao redor do mundo, mas predomina em ambientes com recursos limitados e tem frustrado medidas de saúde pública para o seu controle. A pandemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) levou ao ressurgimento da TB, e o problema de saúde pública mundial da TB tem sido agravado pelo aumento de casos resistentes aos medicamentos.

O Patógeno

A TB é causada pela infecção com qualquer um dos três membros do complexo *M. tuberculosis* – *M. tuberculosis*, *M. africanum* ou *M. bovis*. O complexo também inclui os agentes não patogênicos *Mycobacterium microti* e *Mycobacterium canetti*. O organismo causador é um bacilo delgado, imóvel, não formador de esporos, não produtor de toxina que pode ter forma de contas de um colar e que tem aproximadamente 2 a 4 µm de extensão. É um aeróbio facultativo de crescimento lento (tempo de duplicação de 18 a 24 horas) que pode persistir intracelularmente por longos períodos de tempo. O organismo é identificado em espécimes clínicos como um "bacilo álcool-acido resistente." A base para a "resistência ao ácido" é o revestimento ceroso do organismo, que é composto de ácido micólico e outros lipopolissacarídeos complexos. O organismo absorve pouca coloração, mas pode ser corado com carbol-fucsina tanto por meio da técnica de alcalinização (Kinyoun), quanto de aquecimento (Ziehl-Neelsen). A parede celular do *M. tuberculosis* impede a descoloração do corante com uma combinação de ácido e álcool. O *M. tuberculosis* virulento pode aglutinar ou formar "cordas" em cultura líquida.

O sequenciamento do DNA do *M. tuberculosis* e outros avanços científicos proporcionaram um entendimento básico do metabolismo e virulência do organismo, seus antígenos imunodominantes e sua capacidade de sobreviver em condições adversas e persistir intracelularmente (Fig. 332-1). Estes avanços foram traduzidos em uma série

de candidatos a vacinas protetoras e alvos para o desenvolvimento de fármacos. Isolados clínicos de *M. tuberculosis* diferem em sua virulência em modelos experimentais, em seu potencial de transmissão para humanos e sua interação com o hospedeiro (imunopatologia, indução de citocinas no hospedeiro, do tipo tardia [DTH]). Na família hipervirulenta da cepa *Beijing*, estas diferenças foram atribuídas à superexpressão de um glicolipídio fenólico que inibe a imunidade inata.

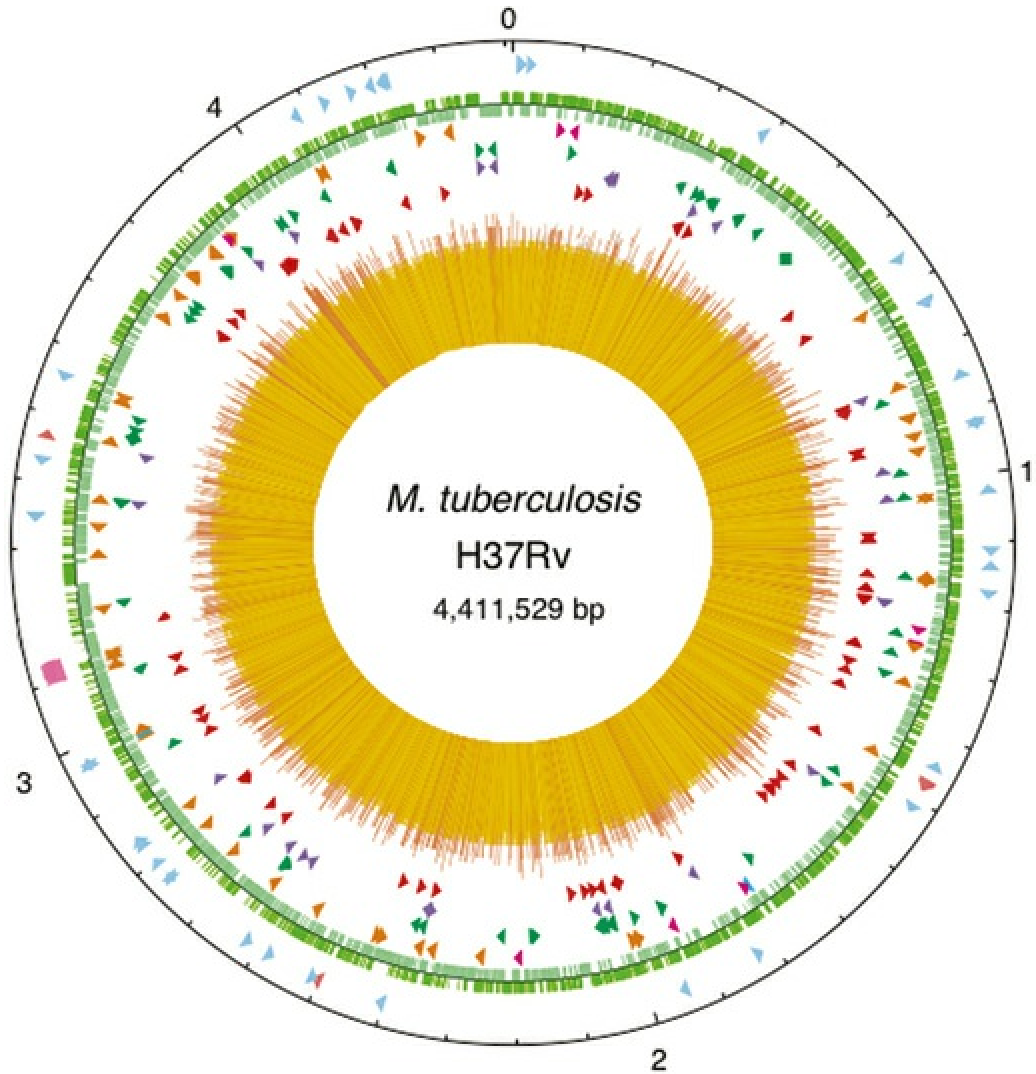

FIGURA 332-1 Mapa circular do cromossomo do *M. tuberculosis H37Rv*. O círculo externo mostra a escala em megabases, com o 0 representando a origem da replicação. O primeiro anel do exterior denota as posições de genes RNA estáveis (tRNAs são *azul;* outros são *rosa*) e a região direta de repetição *(cubo rosa)*, o segundo anel interno mostra a sequência de codificação por filamento (sentido horário, *verde-escuro;* sentido anti-horário, *verde-claro*), o terceiro anel representa DNA repetitivo (sequências de inserção, *laranja;* família 13E12 REP, *rosa-escuro;* profagos, *azul*), o quarto anel mostra as posições dos membros da família PPE *(verde)*, o quinto anel mostra os membros da família PE (*roxo,* excluindo o PGRS), e o sexto anel mostra as posições da sequências de PGRS *(vermelho-escuro).* O histograma *(centro)* representa o conteúdo G + C, com <65% G + C em *amarelo* e >65% G + C em *vermelho.* A figura foi gerada com o software da DNASTAR. (Reimpresso de Cole ST, Brosch R, Parkhill JH, et al. Deciphering the biology of mycobacteria and tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature.* 1998;393: 537-544, com permissão.)

Uma variedade de sistemas de tipagem tem sido aplicada ao estudo das linhagem de *M. tuberculosis*. A análise genômica de deleção mostra seis linhagens filogeográficas principais, cada uma associada a uma população humana específica. As famílias diferem

quanto à distribuição geográfica. Ainda não está claro se elas diferem também quanto ao seu potencial de transmissão e patogênese. A tipagem da cepa pode ser executada por meio da aplicação de diversas técnicas, como o polimorfismo de comprimentos dos fragmentos de restrição (RFLP) do elemento insercional IS 6110 ou técnica de *spoligotyping*. A determinação da impressão digital do DNA do organismo causador é particularmente útil nas investigações de surtos. A descoberta de que múltiplos casos de TB constituem um agrupamento e são causados pela mesma cepa sugere que eles podem estar epidemiologicamente relacionados. A identificação de agrupamentos de casos é importante porque ela sugere transmissão recente, possivelmente dentro do contexto de um surto.

A TB causada por *M. africanum* é clinicamente idêntica àquela causada por *M. tuberculosis* e a distinção bioquímica entre os organismos, embora possível, não é normalmente útil. O *M. bovis* apresenta homologia de DNA superior a 95% com a *M. tuberculosis* e pode causar doenças em humanos, gado, cervos, texugos e outros animais. A maioria das cepas é resistente ao agente antituberculoso pirazinamida (PZA). Portanto, a descoberta de que um isolado que parece ser de *M. tuberculosis* e é monorresistente à PZA aumenta a possibilidade de que seja, de fato, *M. bovis*, uma distinção que pode ser confirmada somente em laboratórios especializados.

A via principal de transmissão da *M. tuberculosis* é de indivíduo para indivíduo através de aerossóis respiratórios gerados pela tosse. Bacilos em aerossóis formados por gotículas pequenas (1 a 5 μm de diâmetro) permanecem suspensos no ar por longos períodos e, uma vez inalados, podem atingir as vias aéreas, onde um a cinco organismos são suficientes para causar infecção. O comprometimento laríngeo geralmente torna o paciente altamente infectante com a possibilidade de transmissão por fonação. A inoculação cutânea direta (“tuberculose verrucosa”) ocorre, mas a inoculação transcutânea direta a partir de secreções infectadas é rara. O *M. bovis* pode ser transmitido pela via gastrointestinal, geralmente através da ingestão de leite contaminado.

Epidemiologia

Em 2009, havia uma estimativa de 9,4 milhões de novos casos e 1,7 milhões de óbitos por TB; 95% dos casos e 99% dos óbitos ocorreram em ambientes onde os recursos são limitados. Cinquenta e cinco por cento de casos de TB ocorreram na Ásia e 30% na África. O maior número de casos ocorreu na Índia e China. Ao redor do mundo, a TB ocorre com mais frequência em homens do que em mulheres, e a maior prevalência da doença é em jovens adultos. A infecção pelo HIV tem um profundo efeito na epidemiologia da TB, acelerando a história natural da doença e promovendo progressão da infecção para TB ativa. Estima-se que 1,1 milhões de indivíduos infectados pelo HIV tenham TB ao redor do mundo, 80% dos quais residem na África subsaariana. Como resultado, as taxas mais elevadas de casos se encontram na África subsaariana. A TB é a principal causa de óbito em indivíduos infectados pelo HIV.

Em 2008, nos Estados Unidos, a incidência de TB foi de 4,2 para 100.000, com 12.904 casos relatados. A prevalência da TB em relação à idade, nos Estados Unidos, é maior em

adultos idosos; a taxa de casos foi de 6,4 para 100.000 em adultos com mais de 65 anos contra 3,4 a 5,1 em pessoas entre 15 a 64 anos de idade. Cinquenta e nove por cento de casos ocorreram em nativos estrangeiros, dos quais a maioria emigrou com a infecção por *M. tuberculosis* de áreas endêmicas para a TB. Asiáticos possuem a maior incidência de TB (25,6/100.000). Os países de origem com a maior prevalência foram México, Filipinas, Vietnã, Índia, e China. Califórnia, Texas, Nova York e Flórida foram responsáveis por 49% dos casos, e a prevalência é maior em áreas menos favorecidas. Aproximadamente 10% de pacientes com TB nos Estados Unidos estão infectados pelo HIV. De forma geral, a prevalência de infecção latente por tuberculose (ILTB) (definida como um teste tuberculínico cutâneo positivo [TT] ou ensaio de liberação de interferon-γ [IGRA] na ausência de doença ativa) é aproximadamente 4%, e a TB é mais comum neste grupo (12,9/1.000 pessoas por ano). Outras condições que aumentam o risco de TB estão apresentadas na Tabela 332-1. O tabagismo e o alcoolismo também conferem um aumento no risco de TB, embora menor que as condições já citadas.

Tabela 332-1

Fatores de risco para a tuberculose

FATOR DE RISCO	RISCO DE INFECÇÃO RECENTE*	RISCO DE EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PARA DOENÇA	PONTO DE CORTE DO TT	CASOS DE TB/1000 PESSOAS ANOS (TT+)	RISCO RELATIVO —TT DESCONHECIDO
Contato domiciliar com indivíduo com TBP	X		≥5 mm	12,9	
Receptor de transplante de órgãos sólidos		X	≥5 mm		20-74
Tratamento imunossupressor (anti-TNF, prednisona ≥15 mg/dia por ≥1 mês)		X	≥5 mm		8-30
Lesões fibróticas em radiografia do tórax consistentes com TB prévia		X	≥5 mm	2-13,6	
Infecção pelo HIV	X	X	≥5 mm	35-162	20-37
Estrangeiro; usuários de drogas injetáveis; crianças com TT positivo, adolescentes, jovens adultos	X		≥10mm		
Residentes ou trabalhadores de hospitais, abrigos para moradores de rua, instalações penitenciárias, casas de repouso, residências para indivíduos infectados pelo HIV	X		≥10 mm		
Baixo peso (≥15%)		X	≥10 mm	2,6	
Silicose				68	30
Diabetes melito (particularmente dependente de insulina ou incorretamente controlado)					2,0-4,1
Insuficiência renal/hemodiálise					10-25,3
Gastrectomia					2-5
Derivação jejunoileal					27-63
Carcinoma de cabeça e pescoço, câncer de pulmão, linfoma, leucemia					16
Sem fatores de risco			≥15 mm		

HIV = vírus da imunodeficiência humana; TBP = tuberculose pulmonar; TB = tuberculose; TNF = fator de necrose tumoral; TT = teste tuberculínico cutâneo.

*Infecção recente por si só aumenta o risco de evolução de infecção para doença (12,9 casos por 1.000 pessoas ano no primeiro ano *vs*. 1,6 por 1000 pessoas anos nos 7 anos subsequentes).

A TB causada por organismos resistentes a múltiplos fármacos é uma ameaça emergente e significativa à saúde pública. A TB multidroga resistente (MDR) (causada por organismos resistentes à isoniazida [INH] e à rifampina [RIF]) e a TB extensamente resistente (XDR) (MDR mais resistência às fluoroquinolonas [FQs] e a um fármaco de segunda linha injetável — canamicina, amicacina ou capreomicina) são muito mais difíceis de serem tratadas, além do alto custo, e alguns casos podem ser incuráveis. A doença resistente é mais comum nos casos de retratamento da TB. Um número estimado

de 500.000 novos casos de TB MDR ocorre anualmente, e 5 a 10% destes novos casos são XDR. Vinte e sete países são responsáveis por 85% dos casos de TB MDR, com a maioria dos casos ocorrendo na Índia, China e Rússia. Nos Estados Unidos, a TB MDR foi encontrada em 1,0% dos novos casos de TB, dos quais 76,7% eram estrangeiros, e em 4,2% dos casos de retratamento, dos quais, 88,2% eram estrangeiros.

Fisiopatologia

Tipicamente, a cadeia de transmissão de TB começa com um caso bacilífero de tuberculose pulmonar (TBP). A infecciosidade de um paciente é determinada pelo status da baciloscopia direta do escarro (3 a 4+ de BAAR), pela força e frequência da tosse, pela presença de cavitação pulmonar e pelas características do espaço físico ocupado pelo paciente fonte (ventilação e recirculação do ar). Entretanto, nem todos os pacientes com alta positividade na baciloscopia do escarro são igualmente infectantes, e pode haver grandes transmissores. Estudos recentes, de fato, mostram que somente um terço dos indivíduos com alta positividade na baciloscopia do escarro geram aerossóis que contêm organismos viáveis.

Tanto em países com baixa como com alta prevalência, a exposição geralmente ocorre dentro de casa. Mesmo neste ambiente, onde a exposição pode ser intensa e prolongada, somente metade dos contatos torna-se infectada. Ao contrário, surtos em abrigos, hospitais e presídios, infecção ou doença por *M. tuberculosis* têm sido documentados após breve exposição. Variáveis importantes que podem explicar as diferenças na transmissão incluem a virulência do organismo, a imunidade inata e a suscetibilidade das populações expostas (p.ex., infectados pelo HIV).

Ocasionalmente, a TB primária pode estar associada a manifestações clínicas menores, conforme descrito adiante. Duas a 13 semanas após a infecção primária, a imunidade adaptativa específica se desenvolve e limita a replicação bacteriana. Neste intervalo de tempo, a TB pleural também pode ocorrer. A infecção é normalmente reconhecida pela conversão do TT de negativo para positivo ou pelo desenvolvimento de um IGRA positivo. A infecção primária é acompanhada pela disseminação oculta da *M. tuberculosis*, e fatores do hospedeiro têm um grande impacto no possível desenvolvimento da TB primária progressiva, uma condição que é mais provável em crianças menores de quatro anos, que estão sob risco de meningite tuberculosa e TB miliar, e naqueles indivíduos que apresentam comorbidades. Em aproximadamente 40% dos indivíduos infectados pelo HIV expostos a casos de TB bacilífera, a TB ativa irá se desenvolver e ocorrerá em um período de tempo menor (dentro de 120 dias). Em hospedeiros, no mais, hígidos, existe um risco de aproximadamente 2 a 5% da infecção primária progredir nos primeiros dois anos para TBP. O risco pode ser maior se a exposição ao caso-índice for particularmente intensa. Granulomas são o foco da infecção e a característica principal da infecção por TB e do derrame pleural. Evidências recentes sugerem que os granulomas, por muito tempo considerados o elemento-chave da imunidade protetora, podem ser responsáveis pela disseminação local da infecção inicial. O foco primário é curado com fibrose e possivelmente calcificação. A TB pleural também irá se resolver sem tratamento, embora exista um risco maior de reativação.

Após a infecção primária, a maioria dos indivíduos infectados (>95%) entra em um período de latência clínica. Durante este período, a latência é mantida pelo sistema imunológico ativo. Evidência para tal latência é o risco elevado de reativação da TB, uma vez que sobrevenha a imunossupressão. Em indivíduos infectados pelo HIV, este risco pode se aproximar de 5 a 10% ao ano. Além disso, a replicação bacteriana ocorre durante a latência, conforme evidenciado pelo fato de que o tratamento da infecção latente com INH e outros agentes que atuam somente no bacilo em replicação diminui sensivelmente o risco de reativação. Durante o período de latência clínica, o TT e o IGRA permanecem positivos na maior parte dos casos. Em alguns, no entanto, pode haver reversão do TT para resultado negativo. Não está claro se isso representa uma diminuição da resposta imunológica ao foco tuberculoso ou um número diminuído de organismos replicantes.

A ativação tardia (denominada *reativação*) da TB pode ocorrer após um evento imunossupressor ou o desenvolvimento de comorbidades, ou ocorre sem antecedentes claros. Fatores de risco predisponentes são considerados na Tabela 332-1. A reativação da TB em um hospedeiro com imunidade preexistente leva a uma resposta inflamatória vigorosa e, no caso de doença pulmonar, ao desenvolvimento de granulomas caseosos, e, finalmente, cavitação pulmonar. Imunologicamente, a reativação da TB está associada a uma imunossupressão sistêmica transitória (e ocasionalmente à reversão do TT) causada por duas citocinas pró-inflamatórias, mas imunossupressoras, fator de crescimento transformador β e a interleucina-10. Estas citocinas são produzidas em excesso pelos monócitos circulantes ativados, por células T reguladoras, ou ambos.

O pulmão é o local onde ocorre a maioria dos casos de reativação da TB. A característica principal da patologia é a formação de granuloma com necrose caseosa e células de Langerhans gigantes multinucleadas. O material caseoso contém BAARs. O *M. tuberculosis* se multiplica exuberantemente no cáseo líquido. Imunologicamente, o escarro expectorado contém citocinas e tanto estimuladores quanto depressores das respostas imune e inflamatória, sendo predominantes os depressores. O lavado broncoalveolar mostra uma alveolite linfocítica com um influxo de macrófagos imaturos, aparentemente representando monócitos atraídos do sangue. Em resumo, existe uma resposta imune ativa, porém diminuída, concomitante à replicação bacteriana. Como consequência da inflamação, ocorre extensa apoptose, levando à depleção das células T responsivas ao *M. tuberculosis*, um fator que pode desempenhar um papel na necessidade de terapia de longa duração e nas recidivas que podem representar reinfecção por TB. Em indivíduos infectados pelo HIV com imunossupressão avançada, os granulomas podem ser formados de forma deficiente ou estar ausentes. Há uma infiltração com células epitelioides vacuolizadas, que são, na realidade, macrófagos repletos de BAARs. A caseificação pode ou não estar presente, mas pode haver inflamação e necrose extensas.

A TB extrapulmonar pode envolver qualquer órgão. A persistência de organismos em áreas relativamente bem-oxigenadas tem sido citada para explicar os locais mais frequentes de reativação, como os ápices pulmonares, córtices renais e corpos vertebrais.

Diversas formas de TB extrapulmonar apresentam uma patogênese comum: secreção de um foco tuberculoso contíguo em uma cavidade serosa, uma reação inflamatória intensa baseada em DTH prévia, febre, baciloscopia de fluido exsudativo frequentemente

negativa e ocasionalmente um TT transitoriamente negativo. O foco que libera secreção pode ser um foco de longa duração ou um foco recente que surgiu durante a disseminação da infecção primária. Este cenário básico ocorre na TB pleural, na pericardite, meningite (o foco parameníngeo é chamado de "Foco de Rich"), peritonite e artrite tuberculosas.

A TB pleural representa uma reação *in situ* de hipersensibilidade tardia com ativação de células T auxiliares T_H1, citocinas abundantes, incluindo interferon-γ e fator de necrose tumoral-α, e apoptose. Em indivíduos não infectados pelo HIV, os bacilos são escassos, o que pode explicar como a cura espontânea da TB pleural pode ocorrer. Porém, na ausência de quimioterapia para a TB, existe um alto risco de recorrência da TB, geralmente como TBP no lado contralateral ao derrame.

Além da reativação do foco latente, a reinfecção com *M. tuberculosis* pode ocorrer e evoluir para a doença. A reinfecção é mais provável se o hospedeiro é imunossuprimido ou se existe exposição frequente ou intensa.

Manifestações clínicas

Tuberculose Primária

A maioria dos casos de TB primária é assintomática e diagnosticada pela conversão do TT. Pode haver febre, dispneia, tosse não produtiva e, ocasionalmente, eritema nodoso. Crepitações e sibilos focais podem estar presentes. Radiografias do tórax mostram pequenos infiltrados heterogêneos nos campos pulmonares médios, frequentemente com linfadenopatia hilar unilateral. O colapso do lobo superior ou médio, resultando da compressão brônquica por linfonodos aumentados ou derrame pleural transitório, também pode ser observado. Isto regride sem terapia específica devido ao desenvolvimento de uma resposta imunológica adaptativa. Durante o período subsequente de latência clínica, evidência da infecção primária pode ser encontrada na forma de uma pequena cicatriz calcificada no parênquima, nos campos pulmonares médios (complexo de Ghon), ocasionalmente associada a achados similares nos linfonodos hilares satélites (complexo de Ranke) (Fig. 332-2A). Cicatrizes pequenas causadas por lesões estacionárias nos ápices do pulmão são chamadas de foco de Simon. A TB pleural pode ser uma manifestação de TB primária ou de reativação da TB e será discutida mais adiante.

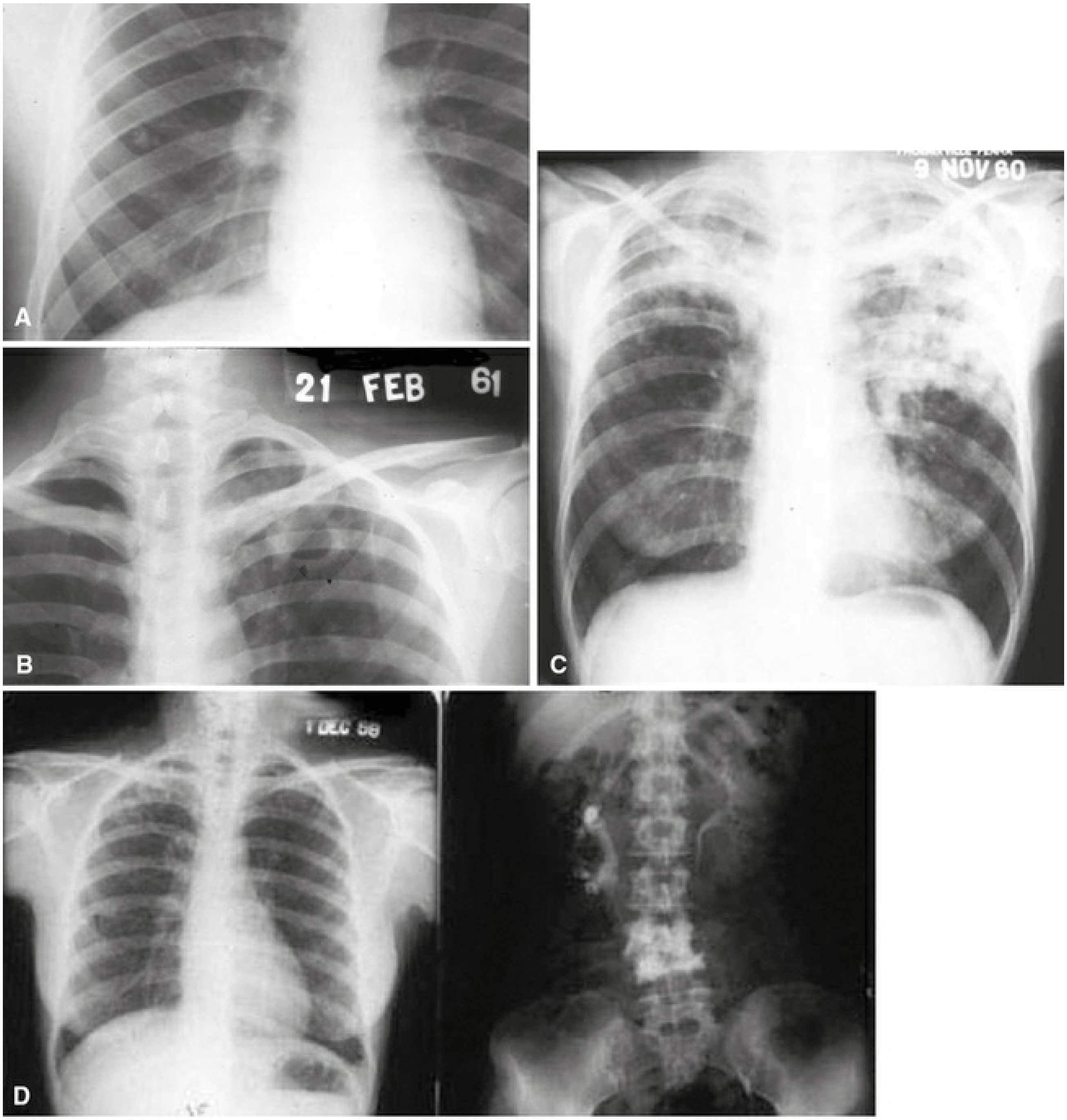

FIGURA 332-2 **A,** Complexo de Ghon. **B,** Tuberculose pulmonar moderadamente avançada. **C,** Tuberculose pulmonar muito avançada. **D,** Tuberculose pulmonar e extrapulmonar. (Radiografias fornecidas como cortesia por Thomas M. Daniel, MD.)

Tuberculose Primária Progressiva

A falha no desenvolvimento de imunidade adaptativa é mais comum em crianças pequenas, em idosos e em imunocomprometidos. A TB primária progressiva manifestada como meningite tuberculosa, TB miliar ou TBP pode se desenvolver nesta situação. Estas síndromes são clinicamente indistinguíveis, independentemente de serem uma manifestação de TB primária progressiva ou de TB de reativação tardia e são descritas a seguir.

Tuberculose de Reativação

Os termos *TB de reativação* e TB *pós-primária* são usados alternadamente para designar um quadro no qual a TB primária é seguida por um período variável de latência clínica, depois do qual a TB se desenvolve e ocorre no contexto da DTH/imunidade adaptativa, o que contribui de maneira importante para a patogênese e as manifestações clínicas.

A TBP é a forma mais comum de reativação da TB. Os achados típicos consistem em início insidioso de tosse produtiva, sudorese noturna, anorexia e perda ponderal. A febre está presente em aproximadamente metade dos indivíduos afetados. Pacientes podem ser assintomáticos, e o diagnóstico, sugerido por uma radiografia do tórax obtida por outros motivos. O escarro pode ser purulento, conter estrias de sangue ou ser francamente sanguinolento. A dor torácica pleurítica pode ocorrer quando existe inflamação subpleural. A dispneia não é uma característica da TBP, em parte porque a trombose dos vasos limita a perfusão das áreas inflamadas, de tal forma que a hipóxia não é uma característica clínica proeminente. O exame físico pode revelar macicez à percussão, sopro anfórico (sons ocos) e, ocasionalmente, crepitações que podem ocorrer depois da tosse. Com frequência, as radiografias do tórax revelam maior acometimento pela doença do que sugerido pelo exame físico (Fig. 332-2B e C). Tipicamente, as lesões são encontradas nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e no segmento superior (dorsal) do lobo inferior. Existe uma evolução dos infiltrados heterogêneos e da consolidação para cavitação, reflexo da caseificação, liquefação e ruptura para os brônquios. A disseminação endobrônquica pode levar a doença a múltiplas áreas, incluindo o outro pulmão ("broncopneumonia por TB"). Também pode haver o comprometimento da laringe e da orelha média. Cavidades iniciais apresentam uma parede fina. Dez por cento de todas as cavidades têm um nível hidroaéreo. Pode ocorrer um derrame pleural associado ou ruptura da cavidades no espaço aéreo, raramente piopneumotórax. Se a doença é mínima, ela pode ser melhor visualizada em radiografias lordóticas apicais do tórax ou em tomografia computadorizada (TC). Raramente, radiografias do tórax são normais, os sintomas associados e a baciloscopia positiva do escarro podem ser o resultado de lesões endobrônquicas ou ruptura de um linfonodo tuberculoso para os brônquios. Com a cura, a fibrose e a contração obliteram pequenas cavidades, embora grandes cavidades possam persistir e tornarem-se, até mesmo, o eventual nicho para um aspergiloma.

Em imunocomprometidos, os infiltrados podem ser localizados nos campos pulmonares médios e inferiores e podem se manifestar como pneumonite lobar ou segmentar malresolvida, atelectasia, nódulos e cavidades. Cedo na evolução da infecção pelo HIV, quando a contagem de $CD4^+$ ultrapassa 200/μL, a TBP pode ser típica na sua manifestação. Em menores contagens de $CD4^+$, as lesões no pulmão médio e inferior são mais comuns. Em contagens de $CD4^+$ abaixo de 100/μL, os achados podem ser consideravelmente atípicos, com adenopatia hilar e mediastinal proeminente, doença pleural, infiltrados miliares ou intersticiais, ou qualquer combinação dessas manifestações. Este cenário é semelhante à TB primária e, de fato, pode representar TB primária progressiva ou doença por reinfecção. Radiografias do tórax são normais em até 20% dos indivíduos com TB confirmada por cultura, às vezes na presença de baciloscopia positiva. Nestes níveis de CD4, a doença disseminada e extrapulmonar é a regra, com ou

sem TBP concomitante.

Tuberculose por Reinfecção

A TB por reinfecção é clinicamente indistinguível das outras formas de TB. Uma mudança no perfil de suscetibilidade aos medicamentos, uma alteração documentada na impressão digital do DNA, a ocorrência em um cenário de surto podem ser as únicas evidências para embasar o diagnóstico de TB por reinfecção.

Tuberculose Extrapulmonar

Aproximadamente 20% dos casos de TB em populações não infectadas pelo HIV são extrapulmonares. Em áreas endêmicas para TB, a TB extrapulmonar geralmente ocorre concomitantemente à TPB e é mais comum em crianças e jovens adultos, nos quais representa uma infecção primária progressiva. Ao contrário, em áreas de baixa prevalência da doença, a TB extrapulmonar isolada é mais comum, ocorre mais em idosos nos quais representa a TB de reativação. A infecção pelo HIV está associada a uma frequência mais alta de doença extrapulmonar, incluindo as formas mais sérias de TB disseminada e meningite tuberculosa.

Tuberculose Pleural

A TB pleural ocorre por extensão direta quando um foco caseoso subpleural libera secreção para o espaço pleural ou através da disseminação hematogênica. Pode haver TBP concomitante. O seu pico de ocorrência é de três a seis meses após a infecção primária. A manifestação típica é o início abrupto de febre, dor torácica pleurítica e tosse. Ocasionalmente, ocorre uma forma insidiosa consistindo em febre, perda ponderal e mal-estar. Se o derrame pleural for grande o suficiente, a dispneia pode ser observada. O exame físico mostra macicez à percussão e sons respiratórios diminuídos. Acima da área de macicez, pode haver egofonia. Radiografias do tórax tipicamente mostram derrame pleural unilateral, mais frequentemente no hemitórax direito. A doença bilateral ocorre em 10% dos casos. Os derrames pleurais podem ser moderados, grandes ou raramente maciços.

Tuberculose Miliar

A TB miliar geralmente se apresenta de forma insidiosa, consistindo em febre, perda ponderal, sudorese noturna e poucos sintomas ou sinais localizados. Pode haver meningite tuberculosa concomitante com sintomas associados. O exame físico pode mostrar tubérculo coroide (placa branco-amarelada elevada patognomônica, na fundoscopia, presente em 15% dos casos), linfadenopatia e hepatomegalia. Radiografias do tórax podem mostrar múltiplas opacidades bilaterais pequenas, denominadas *infiltrados miliares* devido à sua semelhança às sementes de milheto. Os achados das primeiras radiografias de tórax são geralmente sutis e podem ser evidentes apenas retrospectivamente, após três meses de acompanhamento. A realização de TC ou TC de alta resolução é útil devido a sua sensibilidade aumentada (Fig. 332-3). Uma variante da

TB miliar é a "TB disseminada arreativa", como pode ocorrer em pacientes infectados pelo HIV ou em pacientes tratados com inibidores do fator de necrose tumoral. Nesta situação, os achados radiológicos podem ser mínimos. Em indivíduos infectados pelo HIV com imunodepressão avançada, hemoculturas são positivas para *M. tuberculosis* em 20 a 40% dos pacientes e podem ser a única manifestação de TB.

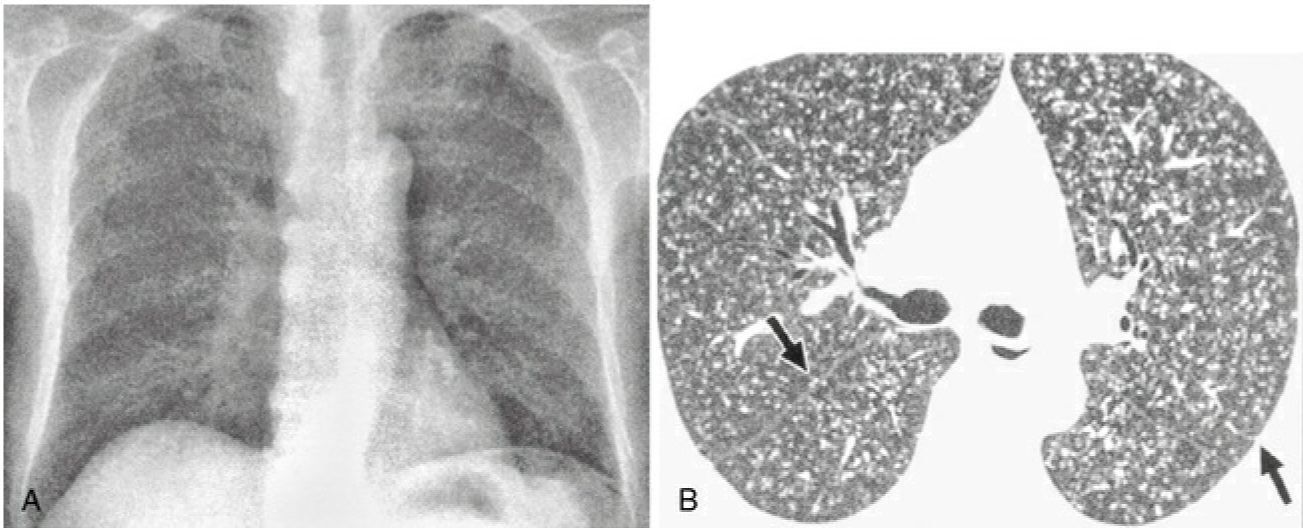

FIGURA 332-3 Tuberculose miliar em um homem de 70 anos.
A, Uma radiografia postereroanterior de tórax mostra opacidades nodulares em forma de milheto distribuídas de maneira uniforme, distintas, em ambos os pulmões. **B,** Tomografia computadorizada de alta resolução (1,0-mm de espessura da seção) no nível do brônquio lobar superior direito mostra nódulos pequenos uniformes distribuídos aleatoriamente em ambos os pulmões. Observe os nódulos subpleurais e subfissurais (*setas*). (De Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:834-844.)

Meningite Tuberculosa

A meningite TB é normalmente caracterizada por menos de duas semanas de febre, cefaleia e meningismo. Pode haver rebaixamento do nível de consciência, diplopia e, raramente, hemiparesia. O exame físico revela rigidez de nuca e, ocasionalmente, neuropatia de pares cranianos (VI, III, IV, VII em ordem de frequência) e sinais piramidais. Radiografias do tórax podem ser consistentes com a TBP ou a TB miliar. A TC de crânio evidencia realce das meninges basilares pós-contraste, áreas hipodensas compatíveis com infartos, hidrocefalia e, às vezes, lesões inflamatórias focais (tuberculomas).

Linfadenite Tuberculosa

A linfadenite pode ser a única manifestação da TB ou, com maior frequência, nos indivíduos infectados pelo HIV, pode acompanhar a TBP. Pacientes com doença isolada do linfonodo podem ser afebris. Os linfonodos cervicais posteriores e supraclaviculares são mais frequentemente envolvidos, em contraste com o que ocorre na escrófula por micobactéria atípica ou *M. bovis*, que geralmente afeta crianças, na qual predomina a adenopatia submandibular e cervical anterior alta. A linfadenite normalmente não é

dolorosa, e a aspiração do linfonodo com a pesquisa de BARR é uma abordagem excelente para se estabelecer o diagnóstico.

Pericardite Tuberculosa

A pericardite tuberculosa se manifesta tipicamente de forma crônica, mas pode ser ocasionalmente subaguda, com febre, sudorese noturna, dor torácica, dispneia, edema de extremidades inferiores e outros sinais de insuficiência cardíaca direita. O exame físico revela sinais de doença pericárdica, insuficiência cardíaca direita e tamponamento cardíaco (em cerca de 10%). A pericardiocentese e a biópsia são procedimentos diagnósticos disponíveis. Quando ocorre tamponamento, a pericardiocentese é tanto diagnóstica quanto terapêutica.

Peritonite Tuberculosa

A peritonite tuberculosa pode ser acompanhada de dores abdominais e febre, em alguns casos mimetizando um abdome agudo. Alternativamente, pode se manifestar de forma insidiosa consistindo em dor abdominal, edema, sudorese noturna e perda ponderal. A síndrome clinica é causada pela descarga de secreção dos linfonodos tuberculosos no espaço peritoneal. Ascite exsudativa está normalmente presente, exceto quando a TB ocorre na vigência de uma ascite transudativa preexistente, como na cirrose alcoólica. No exame físico, o abdome tem sido descrito como "pastoso" uma vez que alças intestinais emaranhadas podem ser palpáveis. Uma variante desta síndrome é talvez melhor denominada de *TB abdominal*. Neste caso, a dor abdominal é subaguda, os achados do exame físico são menos notáveis, e a ascite é menos proeminente ou até ausente. O melhor método para diagnóstico quando a ascite está presente é a biópsia peritoneal por laparoscopia. Em áreas endêmicas para TB e HIV, o achado de linfadenopatia intra-abdominal em ultrassons abdominais ou TCs é geralmente usado para embasar o diagnóstico da TB abdominal.

Tuberculose Gastrointestinal

Pacientes com TB gastrointestinal tem febre, dor abdominal e sangramento gastrointestinal ou obstrução. Radiografias contrastadas do intestino delgado e a TC abdominal revelam comprometimento do íleo terminal, similar à doença de Crohn. O diagnóstico é baseado na suspeição clínica em áreas endêmicas para TB e HIV ou pelo achado de TB em outro local. Ocasionalmente, a biópsia intraluminal do íleo terminal ou de outros sítios envolvidos é usada para estabelecer o diagnóstico.

Tuberculose Renal

É possível que haja poucos sintomas e sinais associados à TB renal, embora a disúria, hematúria e dor no flanco estejam ocasionalmente presentes. O diagnóstico é geralmente sugerido pelo achado de piúria estéril ou hematúria como anomalias iniciais que desencadeiam a avaliação. Geralmente, os exames físicos são pouco alterados. A pielografia intravenosa ou TC mostram cicatrizes corticais, ocasionalmente com lesões

maciças ou cavitárias, necrose papilar com dilatação calicial e ureteral, ou os ureteres em “pérolas” devido ao estreitamento ureteral (Fig. 332-2D).

Osteomielite Vertebral

O local inicial da doença é a região subcondral da porção anterior do corpo vertebral. As vértebras da coluna torácica inferior e lombar estão envolvidas com mais frequência. O espaço discal é inicialmente poupado, mas é envolvido mais tarde com a disseminação do processo para vértebras adjacentes. “Abscessos frios” paravertebrais podem dissecar através de planos teciduais. Pacientes apresentam dorsalgia e, às vezes, dor radicular. Ocasionalmente, e com maior frequência nas doenças cervicais, pode haver fraqueza das extremidades inferiores e incontinência fecal e urinária. O exame físico pode mostrar uma deformidade em giba ocasionada pelas fraturas de compressão anterior ou paraparesia. Radiografias da coluna, assim como a TC e a ressonância magnética, podem mostrar anomalias em vértebras adjacentes com compressão anterior (Fig. 332-2D). Abscessos frios também podem ser observados.

Outras formas de Tuberculose Extrapulmonar

A TB dos ossos ou articulações pode se manifestar de forma subaguda como uma combinação de sinovite e osteomielite. As articulações envolvidas podem apresentar sinais de trauma anterior. A TB do trato genital feminino pode resultar em dores pélvicas, menorragia, leucorreia, ou infertilidade. Homens podem ter um nódulo epididimal, observado às vezes em pacientes com TB miliar. A TB pode causar uveíte granulomatosa.

Diagnóstico

Infecção por *M. tuberculosis*

O diagnóstico de ILMTB é um diagnóstico de exclusão, com base no achado de DTH e na ausência de TB ativa. O TT tem sido amplamente usado e há fortes evidências epidemiológicas que apoiam sua interpretação. O derivado proteico purificado tuberculínico (PPD) de filtrados de cultura autoclavado de *M. tuberculosis* é usado para desencadear a DTH. A resposta induzida pelo PPD não é específica devido à ampla reatividade cruzada entre micobactéria tuberculosa e não tuberculosa e outros organismos também. O TT é realizado por meio da injeção intradérmica de cinco unidades tuberculínicas de PPD em 0,1 mL. A reação é aferida como endurecimento após 48 a 72 horas. Problemas com o TT são de há muito conhecidos. Ele é o único bioensaio usado em medicina clínica e não há controle de qualidade quanto à aplicação ou leitura do TT. A sensibilidade do TT é menor em pacientes imunossuprimidos, tais como aqueles com infecção pelo HIV e menor também na presença de TB ativa. O TT pode se tornar negativo com o tempo, e pode ser estimulado com a aplicação de PPD. Isto pode resultar em uma “pseudoconversão” que não representa uma infecção nova por *M. tuberculosis*. Talvez a maior limitação do TT seja sua não especificidade. Incertezas quanto à sua

interpretação têm sido comuns, particularmente nos casos de vacinação prévia com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) *M. bovis*. O BCG administrado uma vez ao nascimento tem pouco efeito no TT além do primeiro ano. Por volta dos dez anos de idade, somente 1% dos TTs positivos pode ser atribuído à administração prévia de BCG.

O TT permanece válido para o diagnóstico da ILMTB em indivíduos sob risco (Tabela 332-1) que são candidatos ao tratamento (terapia preventiva). A interpretação do TT é baseada em uma "escala variável" que considera o risco prévio de um indivíduo de infecção por *M. tuberculosis* e o risco de progressão da doença, se infectado (Tabela 332-1). Isto, de fato, modifica a sensibilidade e a especificidade do TT. Deve-se notar que testes de rotina não são recomendados para populações de baixo risco; porém, testes podem ser executados por exigência do tipo de emprego. Algumas populações devem se submeter a testes anuais, incluindo equipe ou indivíduos que vivem ou trabalham em ambientes aglomerados (encarcerados, moradores de rua, infectados pelo HIV, profissionais do sistema penitenciário), usuários de drogas intravenosas e outros indivíduos sob risco devido a fatores sociodemográficos. Para indivíduos que irão se submeter ao TT anual, uma referência verdadeira deve ser estabelecida por meio de teste cutâneo em duas etapas. Depois do TT inicial negativo, o teste é repetido em até uma a três semanas (não há necessidade de repetir o teste se o primeiro TT for positivo). Um tamanho maior de reação no segundo TT é definido como "efeito potencializador" e pode ser o resultado de infecção prévia com micobactéria não tuberculosa ou *M. tuberculosis* ou vacinação com BCG. A conversão do TT de negativo a positivo é o melhor indicador de que há uma nova infecção por *M. tuberculosis* e é definida como um aumento no tamanho da reação de 6 mm ou mais (<10mm) para 10 mm ou mais. Também pode ser útil realizar um TT de duas etapas em indivíduos com mais de 60 anos de idade e, portanto, sob risco de reversão do TT.

Na infecção pelo HIV, o TT pode ser negativo antes da administração da terapia antirretroviral (ART) e converter-se em positivo com o tratamento. Por este motivo, recomenda-se que o TT seja repetido em indivíduos infectados pelo HIV com TT negativo, quando a contagem de $CD4^+$ alcançar 200/μL e anualmente a partir de então.

A sensibilidade do TT é diminuída em indivíduos com TB e mais ainda em algumas formas de TB extrapulmonar. Embora insensível para o diagnóstico de TB ativa, o TT tem outra aplicação em áreas de baixa prevalência. Se o diagnóstico diferencial de uma condição clínica inclui a TB, determinar se houve infecção prévia por *M. tuberculosis* aumenta a probabilidade de que o achado clínico seja TB. O TT tem valor principalmente na avaliação de pacientes com baciloscopias negativas e com doença pulmonar sugestiva de TBP e de pacientes com suspeita de TB extrapulmonar. Achados confirmatórios, tais como cultura positiva ou histologia ou resposta à terapia, são necessários para se estabelecer o diagnóstico da TB.

Os IGRAs também foram aprovados para o diagnóstico de ILMTB, e o CDC os considera permutáveis com o TT. A vantagem principal dos IGRAs é a especificidade, uma vez que os antígenos utilizados para estimular a produção de interferon-γ são relativamente restritos ao *M. tuberculosis* e não estão presentes na BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas. Os IGRAs também exigem uma única visita do paciente.

As desvantagens dos IGRAs são: custo, requisitos técnicos e controvérsia sobre a sensibilidade do teste em algumas situações, tais como nos infectados pelo HIV e nos contatos domiciliares de pacientes com TBP. A indicação principal para utilização do IGRA, no entanto, é o diagnóstico da ILMTB em um indivíduo que recebeu vacina BCG após o primeiro ano de idade. Existem diversas outras situações nas quais os IGRAs podem ser úteis. Uma delas seria a confirmação de um TT positivo. Outra pode ser na infecção pelo HIV. Uma vez que o tratamento da ILMTB é eficaz em indivíduos infectados pelo HIV com TT positivo e o risco de progressão da infecção é mais alto em tais indivíduos, é importante realizar testes com alto valor preditivo negativo. Por isso, tanto o TT quanto o IGRA devem ser realizados em indivíduos infectados pelo HIV e outros indivíduos que apresentem alto risco de progressão da doença infecciosa ou desfecho desfavorável. Se ambos os testes são positivos, o indivíduo passaria a ser um candidato ao tratamento da ILMTB.

Tuberculose Ativa

Em países com um alto índice de TB, o diagnóstico da TB é normalmente baseado em sintomas clínicos e microscopia do escarro. O diagnóstico clínico sem o benefício da confirmação por cultura ou radiografia é a regra em países endêmicos, onde o acesso à ferramentas diagnósticas é limitado. O diagnóstico também é baseado unicamente na clínica quando as baciloscopias são negativas e a suspeita de TB é grande. Culturas, se disponíveis, requerem várias semanas a meses e a decisão de começar a terapia deve ser tomada rapidamente. O diagnóstico clínico é particularmente importante em indivíduos infectados pelo HIV devido ao risco de rápida progressão da TB se mantida sem tratamento e naqueles indivíduos com formas paucibacilares de TB (pediátrica, meníngea, miliar, abdominal, pleural, pericárdica). O diagnóstico de TB miliar, abdominal, pleural, e pericárdica pode ser confirmado pelo achado de BAAR em biópsias ou pela cultura. Na ausência de confirmação bacteriológica, seja porque as culturas são negativas ou porque elas não estão disponíveis, o diagnóstico final frequentemente se baseia na resposta terapêutica ou no estabelecimento de um diagnóstico alternativo. Deve-se notar que a abordagem empírica escolhida por necessidade em locais onde os recursos são limitados leva a um excesso de diagnóstico e de tratamento de TB, com elevação de gastos do programa de TB e retardando o tratamento de outras infecções. É preferível, portanto, tentar estabelecer um diagnóstico definitivo com base na demonstração de *M. tuberculosis* por baciloscopia, culturas ou testes de amplificação de ácido nucleico de secreções ou amostras de tecido.

A microscopia de escarro é a abordagem-padrão para o diagnóstico da TBP. Uma baciloscopia direta deve apresentar de 1.000 a 10.000 bacilos por mL para ser considerada positiva. Ambos os métodos de carbol-fucsina quente ou frio (Ziehl-Neelsen e Kinyoun) têm sido extensamente usados. A utilização de colorações fluorocromo, tais como auramina-rodamina permite um rastreio mais rápido da baciloscopia do escarro. Três espécimes, preferencialmente amostras coletadas pela manhã, devem ser examinados para se estabelecer o diagnóstico. O rendimento é maior na presença de doença pulmonar cavitária. Aproximadamente metade dos indivíduos com TBP não apresentam

BAAR nas baciloscopias de escarro e esta proporção é maior em pacientes infectados pelo HIV. A quantidade de AFBs presentes na baciloscopia do escarro é uma medida da infecciosidade dos pacientes com TBP, e, com base nisto, um segundo papel importante surgiu para a baciloscopia do escarro, o de ferramenta para monitorar o potencial de transmissão e a resposta terapêutica.

Indivíduos infectados pelo HIV com TBP representam um risco especial de transmissão para profissionais da saúde e têm sido documentados como fontes de surtos nosocomiais. Por isso, nos Estados Unidos, dependendo da prevalência da TB, indivíduos infectados pelo HIV com sintomas pulmonares podem ser colocados em isolamento respiratório até que a TB possa ser excluída por três baciloscopias de escarro negativas para BAAR em espécimes coletados com intervalos de pelo menos oito horas.

O diagnóstico da TB pediátrica sempre foi problemático. Crianças não produzem escarro, e a TB é geralmente não cavitária, extrapulmonar ou ambas. Amostras de escarro podem não ser obtidas com facilidade de lactentes e crianças. Opções neste caso incluem indução do escarro e aspiração gástrica. A sensibilidade da baciloscopia de aspirações gástricas e do escarro induzido é de 25 a 30%. Consequentemente, o diagnóstico geralmente se baseia em características clínicas e epidemiológicas, assim como na resposta à terapia.

A broncoscopia com lavagem broncoalveolar ou biópsia transbrônquica é outra opção para o diagnóstico da TB e é útil em todos os indivíduos gravemente doentes, nos quais o diagnóstico da TB ou de uma infecção alternativa deve ser feito rapidamente para que o tratamento tenha um impacto na evolução do paciente.

Baciloscopias diretas devem ser realizadas em fluidos normalmente estéreis obtidos dos pacientes com suspeita de TB. O rendimento de baciloscopias dos líquidos pleural, pericárdico, ascítico e cefalorraquidiano (LCR) é baixo em pacientes com TB, mas pode ser alto naqueles pacientes coinfectados pelo HIV, particularmente se a imunodeficiência for avançada. Na meningite tuberculosa, o LCR pode coagular espontaneamente e as baciloscopias do coágulo têm maior rendimento. O diagnóstico rápido de algumas formas de TB extrapulmonar pode ser feito por biópsia de tecido (pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial, ileal terminal); a presença de granulomas, particularmente se necrosantes, praticamente confirma o diagnóstico. Granulomas necrosantes são observados na TB e em doenças fúngicas (particularmente na histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose e esporotricose). Os BAARs também podem ser observados na histologia do tecido e pode ser realizada a cultura do espécime para *M. tuberculosis*.

O diagnóstico da TB miliar pode ser sugerido pela TC de tórax e confirmado por biópsia pulmonar transbrônquica (maior rendimento), assim como por biópsia hepática, por biópsia de medula óssea ou de linfadenodos com alterações. Se há suspeita de meningite tuberculosa e o paciente é imunossuprimido, é importante principalmente excluir meningite criptocócica através da execução do teste de antígenos polissacarídeos criptocócicos, assim como coloração de tinta nanquim (da China) ou sedimento do LCR.

O diagnóstico de TB a partir de amostras de fluido normalmente estéril pode ser difícil e é mais eficiente por meio de cultura de grandes volumes. Além disso, o rendimento da

biópsia e da cultura de tecido (pleura, pericárdio) é aditivo. Existem características diagnósticas específicas das várias formas de TB extrapulmonar. Na meningite tuberculosa, o LCR inicial pode mostrar predomínio de neutrófilos, mas isto evolui para uma meningite linfocítica (100 a 500 células/μL) com altos níveis de proteína e baixa concentração de glicose. A TB pleural, pericárdica e peritoneal estão associadas a um exsudato, geralmente com predomínio de linfócitos. Nas palavras de Maxwell Finland, "Quanto maior a quantidade de linfócitos, maior a probabilidade de TB." Baixa concentração de glicose pode ser encontrada em 20% dos derrames por TB, mas isso dificulta consideravelmente o diagnóstico diferencial. Por exemplo, neoplasias, empiema e artrite reumatoide são outras causas de derrame pleural com baixa concentração de glicose. O fluido pericárdico em paciente com pericardite tuberculosa pode ser sanguinolento. A meningite eosinofílica e derrames pleurais ou ascites quilosas também podem ser observados na TB.

Atualmente, o "padrão-ouro" para o diagnóstico da TB é uma cultura em meio sólido (Löwenstein-Jensen) ou líquido (sistema BACTEC MGIT 960). O sistema MGIT, que substituiu o BACTEC, é não radiométrico e baseado na extinção do oxigênio na presença de micobactérias replicantes. Quando comparada ao meio sólido, a cultura em meio líquido é mais sensível e cresce mais rápido (uma a três semanas *versus* três a oito semanas para o meio sólido). Uma vez que um isolado está disponível, o teste de suscetibilidade aos fármacos deve ser realizado para orientar a terapia. Este processo leva de duas a quatro semanas adicionais em meio sólido, embora os resultados de sensibilidade à INH e à RIF estejam disponíveis em alguns dias quando a técnica de identificação molecular por sonda, descrita adiante, é usada. O meio líquido pode ser inoculado em espécimes BAAR positivos para o teste direto de sensibilidade aos fármacos, o que também acelera o processo. Uma vez que ocorre o crescimento micobacteriano, é possível identificar a espécie em algumas horas com sondas de DNA comercialmente disponíveis. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos são aprovados e estão comercialmente disponíveis para o diagnóstico da TB. Sua sensibilidade é um pouco maior do que a da baciloscopia direta e sua especificidade é excelente. No entanto, o alto custo impede a utilização rotineira de tais testes.

Tem havido um comprometimento contínuo com o desenvolvimento de diagnósticos rápidos para a detecção de *M. tuberculosis* que possuam uma sensibilidade e especificidade maiores que os da baciloscopia direta e se aproximem da cultura. Como um exemplo, o Xpert MTB-RIF foi desenvolvido pela Cepheid e recentemente aprovado para utilização na Europa. Por meio da reação de amplificação *in situ* de DNA, este teste permite um diagnóstico específico de TB e a determinação de suscetibilidade à RIF dentro de 90 minutos. Depois de um processamento mínimo, o escarro é adicionado a um cartucho. A amplificação gênica é feita com *primers* baseados no gene *rpoB*, que codifica o alvo do RIF, e mutações que conferem resistência são detectadas. Este método é capaz de estabelecer o diagnóstico da TB em 97% de pacientes com TBP, incluindo 99% com baciloscopia positiva no escarro e 90% de indivíduos com baciloscopia negativa, competindo, assim, com a sensibilidade da cultura. Ele não exige capacitação técnica e não está sujeito à contaminação de amplicon (DNA) porque é um sistema fechado.

Existem muitos outros candidatos a novas ferramentas diagnósticas, em várias fases de desenvolvimento, a maioria baseada na amplificação gênica, detecção de constituintes bacterianos e anticorpos e respostas imune e inflamatória do hospedeiro.

O desenvolvimento de novos instrumentos para diagnóstico também tem por objetivo a determinação rápida de perfil de sensibilidade. O teste Xpert MTB-RIF descrito anteriormente é promissor neste aspecto. O ensaio de identificação molecular por sonda, comercialmente disponível (Hain Genotype MTBDR plus), tem sido aprovado na Europa e é recomendado pela Organização Mundial de Saúde. Este ensaio se baseia na eletroforese de constituintes bacterianos e no uso sondas para detecção de mutações nos alvos de INH e RIF. Este ensaio, que exige baciloscopia do escarro positiva e capacitação técnica dos profissionais em métodos moleculares, tem os resultados disponíveis em alguns dias. Conforme observado anteriormente, ele também é útil para estabelecer rapidamente o perfil de sensibilidade desde que as culturas sejam positivas.

Tratamento

Amplas revisões do tratamento da TB têm sido publicadas e fornecem informações completas sobre os medicamentos para TB, monitoramento de terapia, manejo de eventos adversos e tratamento de gestantes, crianças e outras populações especiais:

- http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm (tratamento)
- http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm (tratamento e prevenção em infectados pelo HIV)

O tratamento da TB é tanto uma questão clínica quanto de saúde pública. Os objetivos são a cura do paciente e minimizar a transmissão. Por este motivo, o médico tem a obrigação de assegurar que o tratamento seja concluído com boa adesão aos medicamentos. Devido ao número decrescente de casos de TB nos Estados Unidos, com declínio subsequente da expertise no manejo da TB, é mais provável que o tratamento ocorra em uma clínica de saúde pública do que no setor privado. A base do tratamento para TB é a terapia multimedicamentosa. Ela é necessária porque o *M. tuberculosis* sofre mutações espontâneas que conferem resistência aos fármacos em tal frequência, que a maioria dos pacientes com doença pulmonar cavitária — e portanto uma alta carga bacilar — pode abrigar mutantes resistentes.

Para o tratamento da TB causada por organismos sensíveis aos fármacos, existe uma fase intensiva de terapia durante os primeiros dois meses que visa eliminar os bacilos de crescimento e metabolismo rápidos, geralmente resultando na esterilização do escarro nos pacientes com TBP. Esta fase é seguida por uma fase de manutenção de quatro a seis meses que elimina os bacilos de metabolismo lento, persistentes. Os cinco fármacos antituberculosos de primeira linha, INH, RIF, etambutol (EMB), PZA e estreptomicina (SM), formam a fundação da quimioterapia para a TB. Os preceitos da terapia têm sido amplamente definidos por experimentos clínicos controlados. A terapia-padrão de curto prazo para a TBP requer uma fase intensiva de dois meses com quatro fármacos (INH, RIF, EMB e PZA), seguida por uma fase de manutenção de quatro meses com INH e RIF.

A utilização de esquemas com doses intermitentes aumenta a viabilidade da terapia observada diretamente, mas é controversa. Artigos recentes de Hong Kong e dos Estados Unidos têm mostrado, de fato, que esquemas intermitentes podem ser um pouco menos eficazes do que esquemas diários 5/7 (cinco dias da semana: terapia observada, dois dias do final de semana: terapia autoadministrada).[1] Para pacientes com doença cavitária extensa e gravemente imunossuprimidos, a terapia diária deve ser administrada durante todo o curso do tratamento. Para indivíduos infectados pelo HIV com TB que não estejam gravemente imunossuprimidos, o tratamento deve ser diário durante a fase intensiva e pelo menos três vezes por semana durante a fase de manutenção. Indivíduos não infectados pelo HIV sem doença cavitária extensa podem ser tratados com esquemas intermitentes durante todo o tratamento. Antigamente, o EMB era percebido como um "suporte" caso o isolado fosse comprovadamente resistente à INH e recomendava-se eliminar o EMB uma vez que os resultados do teste de sensibilidade estivessem disponíveis. Há evidências recentes de que o EMB pode ser importante devido a sua atividade sinergística ou aditiva com outros fármacos de "primeira linha", fornecendo, assim, um argumento contra sua descontinuidade prematura antes que dois meses inteiros de terapia tenham sido administrados.

O problema da falta de adesão tem levado à diretriz de fornecer terapia diretamente observada. A adição de PZA à fase intensiva permite a quimioterapia denominada de curto prazo; se a PZA não for tolerada, resultados comparáveis podem ser obtidos com nove meses de INH-RIF. O tratamento da TB sensível aos fármacos com este regime-padrão pode curar aproximadamente 90 a 95% dos casos. O monitoramento rotineiro dos testes da função hepática não é recomendado a menos que exista doença hepática preexistente. Pacientes devem retornar ao serviço de saúde rapidamente ao menor sinal de toxicidade medicamentosa, principalmente se houver sinais de hepatotoxicidade precoce (náusea, mal-estar, anorexia, desconforto abdominal superior). Consultas devem ser agendadas mensalmente e incluir avaliação clínica e exame de escarro. Para aqueles pacientes com TBP, culturas de escarro devem ser realizadas até que duas culturas consecutivas sejam negativas. Cerca de 20% de pacientes com TBP cavitária permanecem com a cultura de escarro positiva após dois meses de terapia. Na TBP sem complicações, a defervescência é esperada em até duas semanas, e deve haver ganho ponderal e diminuição da tosse e da dor torácica. Uma cultura de escarro positiva aos três meses ou a ausência de melhora radiológica sugerem não adesão à terapia, TB resistente, ou um diagnóstico alternativo ou complicador. Cultura de escarro positiva aos quatro meses é definida como falha do tratamento.

A TB extrapulmonar é normalmente associada a uma carga bacilar menor do que os casos de TBP e pode ser tratada com os esquemas-padrão de curto prazo, com seis a nove meses de duração. Porém, devido às sérias consequências da falha terapêutica, um tratamento mais prolongado de pelo menos nove a 12 meses é recomendado para TB miliar, meníngea e esquelética. Desbridamento cirúrgico adjuvante e estabilização podem ser necessários para a TB esquelética. Corticosteroides adjuvantes são indicados para a pericardite tuberculosa e para a pleurisia grave, assim como para TBP

extensa com toxicidade clínica ou insuficiência respiratória. Na meningite tuberculosa, observou-se que a dexametasona melhora a sobrevida, mas não tem um impacto na proporção de sobreviventes com sequelas neurológicas graves. A derivação ventricular pode ser necessária pra aliviar a hidrocefalia.

A coinfecção HIV-TB cria questões adicionais no manejo da doença. Felizmente, a resposta ao tratamento da TB se compara àquela dos indivíduos não infectados pelo HIV, exceto quanto à maior mortalidade precoce. Esquemas intermitentes têm a tendência a acarretar a resistência à RIF; por isso, a administração diária observada dos fármacos é recomendada na fase intensiva e a administração deve ser diretamente observada pelo menos três vezes por semana na fase de manutenção. A administração de profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol está associada à melhora da sobrevida.[2] Um estudo recente demonstrou que a integração do tratamento da TB e do HIV em vez do tratamento sequencial (primeiro a TB e depois o HIV) está associada à redução da mortalidade em 56%.[3] Os resultados de dois ensaios clínicos randomizados controlados indicam um benefício de sobrevida quando a terapia antirretroviral (TAR) é iniciada nas duas primeiras semanas se o CD4 <200/mm^3; o maior benefício parece ser para aqueles pacientes com CD4 <50 mm^3.

O início precoce do TAR também representa um risco de reação paradoxal, uma forma de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS) (Capítulo 402). A IRIS por TB tem maior probabilidade de ocorrer quando a contagem de CD4$^+$ é baixa, a carga viral é alta, e o intervalo entre o início do tratamento para TB e o início de TAR é curto. A reconstituição imunológica está associada à inflamação e à exacerbação transitória da doença, mimetizando progressão da TB. Pode ser que haja, por exemplo, febre, linfadenite e piora da doença pleural ou parenquimatosa, incluindo consolidação e infiltrados nodulares nas radiografias de tórax. Em cerca de um terço dos pacientes coinfectados, a IRIS irá se desenvolver nos primeiros dois meses de tratamento e geralmente nas primeiras duas a três semanas após o início do TAR. A IRIS por TB não é geralmente uma causa importante de morbidade ou mortalidade e pode ser manejada com tratamento de suporte. Mais problemática é a IRIS associada à insuficiência respiratória ou envolvimento neurológico. Após o início de TAR em indivíduos infectados pelo HIV também pode se manifestar uma "TB desmascarada," que ocorre em até três meses. Isso pode ser o resultado de um diagnóstico despercebido de TB inicial, do desenvolvimento de inflamação em sítios de replicação micobacteriana no tecido, ou na progressão da infecção latente consequente à TAR. A TB desmascarada é comum em países endêmicos para TB (5 a 10%, mas cerca de 25% na África do Sul) e está associada à morbidade, à mortalidade e ao risco de transmissão nosocomial.

Em geral, a TB não afeta a resposta do HIV à TAR. A questão principal, no entanto, são as interações entre rifamicinas que induzem as enzimas microssomais hepáticas CYP3A e os inibidores da protease e alguns inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos. A RIF pode ser usada com segurança em esquemas baseados em efavirenz, que são bem-tolerados e eficazes para o tratamento de indivíduos coinfectados com TB e HIV. Onde for disponível e acessível, a rifabutina pode

substituir a RIF porque ela é um indutor de enzimas microssomais menos ativo e pode ser usada com inibidores de protease.

O manejo da coinfecção TB-HIV pode ser complicado para o clínico. Por exemplo, uma febre nova pode ser causada por reação medicamentosa, por IRIS, por resistência da TB aos fármacos ou por uma infecção oportunista complicadora.

A TB resistente às drogas é mais difícil de ser curada e em alguns casos pode ser incurável. Questões genéricas envolvendo o manejo de TB resistente às drogas são apresentadas na Tabela 332-2. Um problema importante, entretanto, é a falta de informações acerca do perfil de sensibilidade no momento do início do tratamento. Em locais onde os recursos são limitados, os testes de sensibilidade às drogas podem não estar disponíveis. A resistência às drogas é mais provável em casos de retratamento, por isso esquemas padronizados de retratamento são administrados. O risco de resistência às drogas é maior se o esquema inicial não foi administrado em um programa de tratamento diretamente observado. Para pacientes recidivantes, que não receberam tratamento diretamente observado, que não foram tratados com um esquema contendo RIF, que são sabidamente ou presumidamente não aderentes ao tratamento, ou têm doença grave, um esquema expandido deve ser iniciado, por exemplo, INH, RIF e PZA mais um fármaco injetável (SM se não usado anteriormente) e uma FQ, com ou sem um agente oral adicional (etionamida, ácido para-aminossalicílico [PAS], ou cicloserina). Em sua forma ideal, o esquema de retratamento deve conter pelo menos três drogas para as quais o isolado tenha a maior probabilidade de ser sensível. Em locais onde os recursos são limitados, somente a SM é adicionada à INH, RIF, EMB e PZA. Embora a maior parte dos casos de retratamento permaneça sensível às drogas, cerca de 25% não respondem de forma adequada ao esquema-padrão. Por isso, tem ficado claro que o teste de sensibilidade às drogas deve ser realizado em todos os pacientes recebendo retratamento para assegurar o sucesso terapêutico e para prevenir a aquisição de resistência adicional.

Tabela 332-2

Orientações para o manejo da tuberculose causada por organismos resistentes a drogas

Não adicione um único fármaco a um esquema fracassado.
Ao iniciar ou modificar a terapia, adicione três drogas não utilizadas anteriormente (uma injetável) para as quais há probabilidade de sensibilidade.
Na tuberculose multirresistente a drogas (TB MDR), quando há resistência a drogas adicionais de primeira linha, tratar com 4 a 6 drogas.
Pacientes com TB MDR têm prioridade de terapia diretamente observada porque a falha ao tratamento pode estar associada a TB extensamente resistente a drogas.
A terapia intermitente não deve ser usada (exceto com fármacos injetáveis após 2-3 meses).
Não use drogas para as quais o isolado do *M. tuberculosis* seja resistente. Baixa resistência a isoniazida pode ser uma exceção.
Há resistência cruzada entre as rifamicinas, mas não entre a estreptomicina e outros aminoglicosídeos.
O teste de sensibilidade para pirazinamida é tecnicamente complexo e não é realizado pela maioria dos laboratórios. A monorresistência à pirazinamida sugere *M. bovis*.
A moxifloxacina pode ser ativa em alguns casos resistentes a fluoroquinonas de primeira geração.

A monorresistência a INH ou SM tem pouco efeito no desfecho do tratamento da TB. A TB resistente à INH pode ser tratada com RIF, PZA e EMB por seis meses. A ofloxacina pode ser adicionada para casos de doença extensa ou refratária. A TB resistente a RIF pode ser tratada com 12 a 18 meses de INH, EMB, ofloxacina e PZA (mais um fármaco injetável nos primeiros dois meses se há doença extensa). A aquisição de resistência adicional às drogas é mais provável se o isolado inicial for resistente a uma droga (6%) ou a mais de uma droga (14%) do que se for totalmente sensível (0,8%).

A TB MDR representa um problema de magnitude diferente. Não somente a cura é difícil e tem custo alto, mas a TB MDR não detectada pode também acarretar surtos nosocomiais e taxas altas de mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV rapidamente. A Organização Mundial da Saúde recomendou uma estratégia "DOTS-PLUS" para o manejo da TB MDR em locais onde os recursos são limitados. Um esquema empírico é iniciado baseado no perfil de sensibilidade predominante no local. Infelizmente, essa estratégia pode promover a aquisição de resistência adicional às drogas e até mesmo o desenvolvimento de TB XDR se o isolado MDR for resistente a um ou mais drogas do esquema empírico. Não há substituto para o teste de sensibilidade às drogas que inclua todos os fármacos de primeira linha e os fármacos de "segunda linha" disponíveis. A TB MDR não é uma entidade homogênea. Com frequência, o primeiro diagnóstico de TB MDR ocorre no contexto da sensibilidade residual à maioria das outros drogas. No entanto, após vários tratamentos, o isolado geralmente adquire resistência adicional às drogas e, independentemente se ele corresponde à definição, é essencialmente XDR.

A base do tratamento da TB MDR é a administração de pelo menos quatro drogas às quais o isolado é sensível (Tabela 332-2). Tipicamente, o esquema vai incluir fármacos de primeira linha que se mantêm ativos, uma FQ, um fármaco injetável (amicacina, canamicina ou capreomicina) e um fármaco de segunda linha, se a doença for extensa (etionamida, cicloserina, PAS). A duração do tratamento é estabelecida em 12 a 18 meses (12 a 15 meses depois da esterilização do escarro). A sensibilidade residual à FQ e à capreomicina foi demonstrada como determinante no resultado do tratamento. A ressecção cirúrgica deve ser considerada se a doença for localizada, se a cultura do escarro permanecer positiva, se a terapia não for tolerada ou se houver hemoptise maciça. Taxas de cura podem ser de até 60 a 80% se a terapia for baseada em testes de sensibilidade aos fármacos e se os bacilos MDR permanecerem sensíveis a um número suficiente de fármacos quimioterápicos para elaboração de um esquema.

A definição de TB XDR exige que um organismo seja MDR com resistência adicional a uma FQ e a pelo menos um dos três fármacos injetáveis (amicacina, canamicina ou capreomicina). O resultado do tratamento da TB XDR tem variado. Os melhores resultados registrados foram obtidos no Peru a partir de uma abordagem abrangente que incluiu esquemas terapêuticos elaborados de acordo como os testes de sensibilidade aos fármacos. Esquemas eficazes incluem cicloserina, capreomicina e PAS. A moxifloxacina pode ser ativa mesmo se o isolado for resistente a FQs de primeira geração. Cirurgia adjuvante deve ser considerada.

A emergência de resistência a drogas acentuou a necessidade de novos fármacos e novos esquemas. Um esquema terapêutico que encurtasse a duração do tratamento diminuiria o surgimento de resistência a drogas, porque a adesão aumentaria e a administração de terapia diretamente observada seria simplificada. Uma vez que a TB MDR se desenvolve e, em particular, no contexto da TB XDR, novos drogas são necessárias para melhorar a eficácia e diminuir a duração do tratamento.

Há desenvolvimentos promissores com classes de drogas existentes, assim como com novas classes de drogas que estão prestes a entrar ou já estão em ensaios clínicos. Rifapentina, uma rifamicina com uma meia-vida mais longa que a RIF, é eficaz quando administrada a pacientes com TB não infectados pelo HIV uma vez por semana na fase de manutenção. As novas FQs moxifloxacina e gatifloxacina possuem maior atividade contra o *M. tuberculosis* e estão sendo estudadas em esquemas de quatro meses. Existem evidências iniciais que isolados resistentes a FQs de primeira geração podem manter sensibilidade a moxifloxacina. A TMC 207 é uma adiarilquinolina específica para a ATP sintase do *M. tuberculosis*. Portanto, a TMC 207, não será provavelmente utilizada no tratamento de pneumonias e outras infecções e será reservada para a TB, o que deve desacelerar o surgimento da resistência à droga. Quando a TMC 207 é usada no tratamento da TB MDR, ela acelera o *clearance* de bacilos do escarro e aumenta a proporção de pacientes que esterilizam o escarro, evidência muito promissora de atividade.[4] Outra abordagem que desperta interesse é a combinação de meropenem com clavulanato, um β-lactâmico e um inibidor de β-lactamase. Esta combinação tem atividade contra bacilos de TB XDR. Considerando-se que esses fármacos estão em uso clínico para outras indicações, o tempo necessário para o seu desenvolvimento como uma indicação para a TB será consideravelmente menor. A linezolida apresenta atividade bactericida precoce promissora e pode ser útil no tratamento e na prevenção da TB resistente. A PA-824 e a OPC-67683 são derivados nitroimidazólicos que são ativos contra bacilos de replicação lenta. Também estão em desenvolvimento a SQ-109 (etilenodiamina), um derivado do etambutol, e a PNU-100480 (uma oxazolidinona mais ativa que a linezolida).

Prevenção

As questões pertinentes à prevenção são apresentadas em uma abrangente publicação de 2000, http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm, e a prevenção em indivíduos infectados pelo HIV é apresentada no website http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm.

A abordagem adotada em locais de baixa prevalência, como os Estados Unidos, é a realização de teste tuberculínico cutâneo (TT) naqueles pacientes em alto risco para infecção recente por *M. tuberculosis* e naqueles com comorbidades que predispõem à evolução da infecção para doença (Tabela 332-1). Em qualquer categoria, um TT positivo se torna a indicação para o tratamento de ILMTB.

A ILMTB pode ser tratada com INH por nove meses, diminuindo, portanto, o risco vitalício de desenvolvimento de TB em aproximadamente 75 a 90%, dependendo do nível

de adesão ao tratamento. A piridoxina deve ser administrada para prevenir a neuropatia periférica induzida pela INH. O monitoramento da função hepática é indicado em indivíduos mais velhos (o risco de hepatotoxicidade aumenta com idade maior que 35 anos) e naqueles com ingestão significativa de álcool ou que apresentam doença hepática (ou ambos). A INH deve ser interrompida se os sintomas se desenvolverem (ver Tratamento) ou se os níveis de transaminase hepática aumentarem mais de três a cinco vezes o limite superior da normalidade. Esquemas alternativos para o tratamento da ILMTB são RIF por quatro meses ou INH e RIF por três meses. Em indivíduos infectados pelo HIV, o tratamento da ILMTB confere eficácia de curto prazo (cerca de um ano), mas este período pode ser estendido se a TAR for administrada. Para indivíduos infectados pelo HIV, em locais com recursos limitados, a ausência de qualquer tosse, febre e sudorese noturna nas três a quatro semanas anteriores tem um valor preditivo negativo de 97% e pode afastar a necessidade de radiografia do tórax se esta não estiver facilmente disponível. Além disso, um relato preliminar recente sugere que o tratamento por três anos confere uma vantagem de sobrevida. A imunossupressão diminui a sensibilidade do diagnóstico de ILMTB em indivíduos infectados pelo HIV. Isto cria um dilema, uma vez que a eficácia do tratamento foi estabelecida somente para aqueles com um TT positivo. Infelizmente, o tratamento da ILMTB ainda não foi amplamente aplicado. Na realidade, estima-se que menos de 1% daqueles que poderiam se beneficiar do tratamento da ILMTB recebem a terapia apropriada. Isto se dá em parte devido à preocupação de que se a triagem for inadequada, pacientes com TB ativa serão tratados com monoterapia e, portanto, poderão adquirir resistência a droga. A INH pode ser administrada com segurança se não há histórico de tosse, febre ou sudorese noturna nas quatro semanas anteriores.

Não existem dados sobre como tratar a ILMTB causada por um isolado que seja sabidamente ou provavelmente resistente a droga. A PZA mais o EMB ou a ofloxacina têm sido utilizados após exposição à TB MDR suscetível a esta combinação, mas a intolerância gastrointestinal é muito comum. Estudos com linezolida estão planejados nesta população.

Terapia preventiva secundária após conclusão do tratamento da TB é indicada em indivíduos infectados pelo HIV, em situação de exposição intensa ao *M. tuberculosis*. Dados demonstrando a eficácia da prevenção secundária são provenientes, em grande parte, de estudos conduzidos com adultos no Congo e mineiros de ouro na África do Sul.

O rastreamento de contatos domiciliares é um elemento crítico nos programas de TB. A residência é o principal local de transmissão da TB, particularmente em uma área de baixa endemicidade, por isso o tratamento de conversores de TT é uma estratégia importante para a eliminação da TB. É fundamental que a transmissão seja limitada em hospitais e outros ambientes nos quais pacientes infectantes com TBP possam conviver com hospedeiros suscetíveis. O risco de transmissão para profissionais de saúde deve ser averiguado anualmente. A descoberta de risco excessivo de nova infecção por TB deve acarretar medidas focalizadas na redução da transmissão. Todos os suspeitos de infecção por TB devem ser colocados em isolamento respiratório em quartos com pressão negativa com pelo menos seis trocas de ar por hora e filtração de partículas do ar de alta eficiência

(HEPA) ou irradiação ultravioleta. O uso de máscaras do tipo N-95, que devem ser previamente testadas, é necessário para os indivíduos que circulam em áreas com alto risco de exposição.

A vacina BCG é amplamente usada e relativamente segura, exceto na vigência de imunossupressão. Infelizmente, a eficácia tem sido variável de acordo com a idade e a latitude. Uma meta-análise indicou uma eficácia geral de 50%. Ela é aproximadamente 80% eficaz na prevenção de formas graves de TB em crianças, TB miliar e meningite tuberculosa. No entanto, a sua falha na prevenção da TB em adultos, particularmente em baixas latitudes, o que inclui a maioria das áreas endêmicas, significa que a vacina BCG não tem um impacto no problema de saúde pública da TB. O desenvolvimento de uma vacina de maior eficácia protetora tem sido dificultado pela ausência de bons modelos animais e pela falta de correlatos da imunidade protetora em humanos. A questão é ainda mais agravada pela história natural da TB, de tal modo que ensaios clínicos maiores, mais longos e mais caros podem ser necessários para estabelecer a eficácia protetora. De qualquer modo, diversas possíveis vacinas têm sido desenvolvidas e sua eficácia potencial comprovada por estudos pré-clínicos em modelos animais. Duas das 12 atualmente em ensaios clínicos são a MVA85A, uma vacina de vírus recombinante modificado expressando o antígeno 85A, o principal componente secretado pelo *M. tuberculosis*, e a Mtb72f, uma combinação de dois antígenos imunogênicos, Mtb 32a e Mtb 39a, e de dois adjuvantes, ASO2a e ASO1B.

Prognóstico

Na era pré-quimioterapia, a TBP estabilizava em cerca de 50% dos casos no mínimo. A TB pleural também se curava espontaneamente com um risco de reativação, conforme observado anteriormente. Com o tratamento, o prognóstico de pacientes com TB depende da extensão da TBP, dos locais de TB extrapulmonar, da sensibilidade do isolado às drogas e da presença de infecção pelo HIV e outras comorbidades. A TBP extensa pode evoluir com insuficiência respiratória com um mau prognóstico. Também há um risco maior de hemoptise grave, às vezes letal, e de pneumotórax. A TB miliar está associada a uma alta taxa de mortalidade, em parte relacionada com o diagnóstico tardio. A meningite tuberculosa está associada a sequelas neurológicas graves, assim como alta taxa de mortalidade. A TB MDR e a TB XDR são acompanhadas por altas taxas de falha terapêutica, morbidade e mortalidade. A TB em indivíduos infectados pelo HIV está associada a maior taxa de mortalidade precoce malcaracterizada. Na ausência de TAR, existe um risco maior de surgimento de outras infecções oportunistas e de progressão da doença causada pelo HIV. A adição de TAR, porém, resulta nas morbidades associadas à administração concomitante de fármacos para TB e HIV e a IRIS.

Grau A

1. Chang, K. C., Leung, C. C., Wing, W. W., et al. Dosing schedules of 6-month regimens and relapses for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:1153–1158.

2. Nunn, A. J., Mwaba, P., Chintu, C., et al. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008; 337:215–217.
3. Abdool Karim, S. S., Naidoo, K., Grobler, A., et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362:697–706.
4. Diacon, A. H., Pym, A., Grobusch, M., et al. The diarylquinoline TMC 207 for multidrug resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:2397–2405.

Leituras sugeridas

Cain, K. P., McCarthy, K. D., Heilig, C. M., et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV infection. *N Engl J Med*. 2010; 361:707–716. *Triagem sintomática tem alto valor preditivo negativo para a exclusão de TB em pacientes infectados com HIV. Avanço importante que pode levar a uma larga implementação de terapia preventiva.*

Gandhi, N. R., Nunn, P., Dheda, K., et al. Multimedicamento-resistant and extensively medicamento-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*. 2010; 375:1830–1843. *Análise.*

Harari, A., Rozot, V., Enders, F. B., et al. Dominant TNF-α(+) *Mycobacterium tuberculosis*–specific CD4(+) T cell responses discriminate between latent infection and active disease. *Nat Med*. 2011; 17:372–376. *Uma nova ferramenta para TB ativa.*

Horsburgh, C. R., Jr., Rubin, E. J. Clinical practice. *Case-based review. Latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med*. 2011; 364:1441–1448. *Análise baseada em casos.*

Nathanson, E., Nunn, P., Uplekar, M., et al. MDR tuberculosis—critical steps for prevention and control. *N Engl J Med*. 2010; 363:1050–1058. *Análise*

Smith, B. M., Schwartzman, K., Bartlett, G., et al. Adverse events associated with tratamento of latent tuberculosis in the general population. *CMAJ*. 2011; 183:E173–E179. *A taxa de hospitalização por efeitos adversos foi de 0,5%.*

No Brasil

A tuberculose (TB) é uma doença de notificação compulsória em nosso meio. O Brasil faz parte dos 22 países que concentram 82% dos casos de tuberculose mundial, portanto a TB é considerada uma prioridade pelo governo federal. No Brasil, a TB afeta principalmente as periferias urbanas, os aglomerados, estando associada às más condições de moradia, à falta de saneamento básico, à desnutrição, ao abuso de álcool, tabaco e de outras drogas.

O Ministério da Saúde adota as estratégias preconizadas pela OMS no Plano Global para o Combate da Tuberculose. Este plano apresenta seis componentes, incluindo a expansão da estratégia DOTS (Tratamento Diretamente Observado), visando à coinfecção TB/HIV, à tuberculose multirresistente (TB MDR), ao suprimento das necessidades de populações vulneráveis e ao fortalecimento do sistema de saúde baseado na atenção primária, entre outros. A implementação de medidas de controle resultou em uma diminuição na incidência de tuberculose entre 2001 e 2011, de 42,8 casos para 36 casos por 100 mil habitantes, acompanhada de um declínio de 22,6% na mortalidade por tuberculose no mesmo período. Em 2006, o Brasil ocupava o 16° lugar em número de casos no mundo; em 2009 passou a ocupar o 18° lugar. Os casos predominam no sexo masculino (66%) e em ambos os sexos são mais frequentes na

faixa etária entre 25-34 anos. Em 2011, os estados do Rio de Janeiro e do Amazonas apresentaram as maiores taxas de incidência, 57,6 e 62,6 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Lamentavelmente ainda morrem anualmente 4,5 mil pessoas por tuberculose. Em 2010, a TB foi a terceira causa de morte por doença infecciosa e a primeira causa de morte em infectados pelo HIV. A doença ainda representa a 7° causa em custos com internação no SUS por doença infecciosa.

Bibliografia

Boletim Epidemiológico, volume 43, março-2012. Especial Tuberculose. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde.

Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, Ministério da Saúde, Brasília-DF.

333

Micobactérias não tuberculosas

Steven M. Holland

Definição

Micobactérias não tuberculosas geralmente incluem um número crescente de micobactérias que não são o *Mycobacterium tuberculosis* e seus parentes próximos (Capítulo 332), nem *Mycobacterium leprae* (Capítulo 334). São também designadas por outros nomes, como *micobactérias atípicas, micobactérias não tuberculosas* e *micobactérias ambientais.* O número de micobactérias não tuberculosas vem crescendo rapidamente como resultado do uso do sequenciamento do DNA para determinar os critérios para classificação de espécies. Por conseguinte, o número de espécies de micobactérias aumentou para quase 150 e continuará nesse ritmo de crescimento no futuro próximo.

Patógenos

A identificação de qualquer micobactéria exige que os testes apropriados sejam cogitados antecipadamente, pois a testagem microbiológica de rotina não identifica micobactérias. A princípio, as micobactérias não tuberculosas são normalmente detectadas em esfregaços álcool ácidorresistentes de escarro ou de outros líquidos do corpo. Quando há grande quantidade de organismos, as micobactérias podem ser vistas em coloração de Gram como bacilos Gram-positivos, mas este achado não é confiável. O primeiro passo na identificação é solicitar o esfregaço apropriado (álcool ácidorresistente ou fluorocrômico) e cultura para micobactéria. As micobactérias não tuberculosas são classificadas em formas de crescimento rápido (<7 dias) e formas de crescimento lento (>7 dias). Ao contrário, o *M. tuberculosis* leva, normalmente, duas ou mais semanas para desenvolver-se. Formação de pigmento na presença de luz (fotocromogênicos) ou no escuro (escotocromogênicos) e falta de pigmento (não cromogênicos) também têm sido fatores usados para ajudar a classificar as micobactérias não tuberculosas. Atualmente são utilizados testes bioquímicos de ácidos nucleicos ou composição da parede celular em cromatografia líquida de alta eficiência para especiação (Tabela 333-1). Para fins de diagnóstico, prognóstico e terapêutico, a identificação de micobactérias não tuberculosas deve ser realizada até o nível de espécie.

Tabela 333-1

Micobactérias não tuberculosas comuns

ORGANISMO	DOENÇA
MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DE CRESCIMENTO RÁPIDO	
M. abscessus	Pulmão, disseminada, linfonodo
M. chelonae	Pele
M. fortuitum	Infecções de cateter, pulmão
M. smegmatis	Quase nunca associada à doença
MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DE CRESCIMENTO LENTO	
Complexo *M. avium*	Pulmão, disseminada, linfonodo
M. kansasii	Pulmão
M. marinum	Pele, tendões (granuloma de aquário)
M. xenopi	Pulmão
M. simiae	Pulmão
M. szulgai	Pulmão
M. malmoense	Pulmão
M. scrofulaceum	Linfonodo
M. haemophilum	Disseminada, pele
M. genavense	Disseminada
M. ulcerans	Pele (úlcera Buruli; produtora de toxina)
M. neoarum	Disseminada
M. celatum	Disseminada
M. gordonae	Quase nunca causa doenças
Complexo *M. terrae*	Disseminada

Epidemiologia

As micobactérias não tuberculosas estão por toda parte, no solo e na água, e são frequentemente encontradas em certos animais, mas raramente causam doença em seres humanos. Não há casos conhecidos de transmissão inter-humana de micobactérias não tuberculosas. Uma vez que estas infecções não são notificadas às agências de saúde e sua identificação é às vezes problemática, existe uma carência de dados confiáveis sobre incidência e prevalência. Nos Estados Unidos, no entanto, os isolados de micobactérias não tuberculosas excederam os de *M. tuberculosis* durante muitos anos. Em pacientes com fibrose cística (Capítulo 89), por exemplo, as taxas de infecção micobacteriana não tuberculosa variam de 3% a 15%, porém é maior o número de pacientes que hospedam o organismo. Entretanto, a diferenciação entre a doença ativa e a colonização pelo organismo continua um problema. Outros grupos de pacientes, como aqueles com bronquiectasia, também têm taxas elevadas de infecção micobacteriana não tuberculosa,

mas as taxas não estão definidas. A maior parte da doença micobacteriana não tuberculosa na América do Norte se deve a *Mycobacterium kansasii, complexo Mycobacterium avium (CMA; MAC)* e *Mycobacterium abscessus.*

Fisiopatologia

Como a exposição é essencialmente universal e a doença é rara, as defesas normais do hospedeiro contra micobactérias não tuberculosas devem ser altamente eficazes. Por essa razão, os indivíduos imunocompetentes que desenvolvem doença podem ter fatores específicos de suscetibilidade, os quais permitem que esses organismos se multipliquem e causem doença.

Com o advento da infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV), os linfócitos T $CD4^+$ foram identificados como os fatores-chave contra micobactérias não tuberculosas. Grande parte da base genética da suscetibilidade à infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada em indivíduos sem HIV foi constatada por mutações específicas nas vias de síntese e resposta de interferon-γ (IFN-γ)/interleucina-12 (IL-12). Entretanto, apenas cerca de 50% dos casos disseminados não associados à infecção HIV têm um diagnóstico genético, e as causas genéticas de predisposição a doença pulmonar micobacteriana não tuberculosa ainda são raras.

As micobactérias são normalmente fagocitadas pelos macrófagos, os quais respondem com produção de IL-12, um heterodímero composto pelas frações p35 e p40, que juntas constituem o IL-12p70 (Fig. 333-1). A IL-12 ativa os linfócitos T e células *natural killer* por meio da ligação ao seu receptor (composto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R), resultando em fosforilação de STAT4 (transdutor de sinal e ativador de transcrição 4). A estimulação por IL-12 leva à secreção de IFN-γ, que ativa neutrófilos e macrófagos para produzir oxidantes reativos e aumentar os receptores ao complexo principal de histocompatibilidade e a Fc. O IFN-γ sinaliza por meio do seu receptor (composto de IFN-γR1 e IFN-γR2), levando dessa maneira à fosforilação de STAT1, que, por sua vez, regula genes responsivos à IFN-γ, tais como aqueles para a IL-12 e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α). Portanto, a alça de *feedback* positivo entre o IFN-γ e a IL-12/IL-23 é essencial na resposta imune a micobactérias e outras infecções intracelulares. Os inibidores potentes do TNF-α, como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe e etanercepte (Capítulo 35), têm a a capacidade de neutralizar esta citocina crítica, o que, ocasionalmente, resulta em infecções micobacterianas e fúngicas.

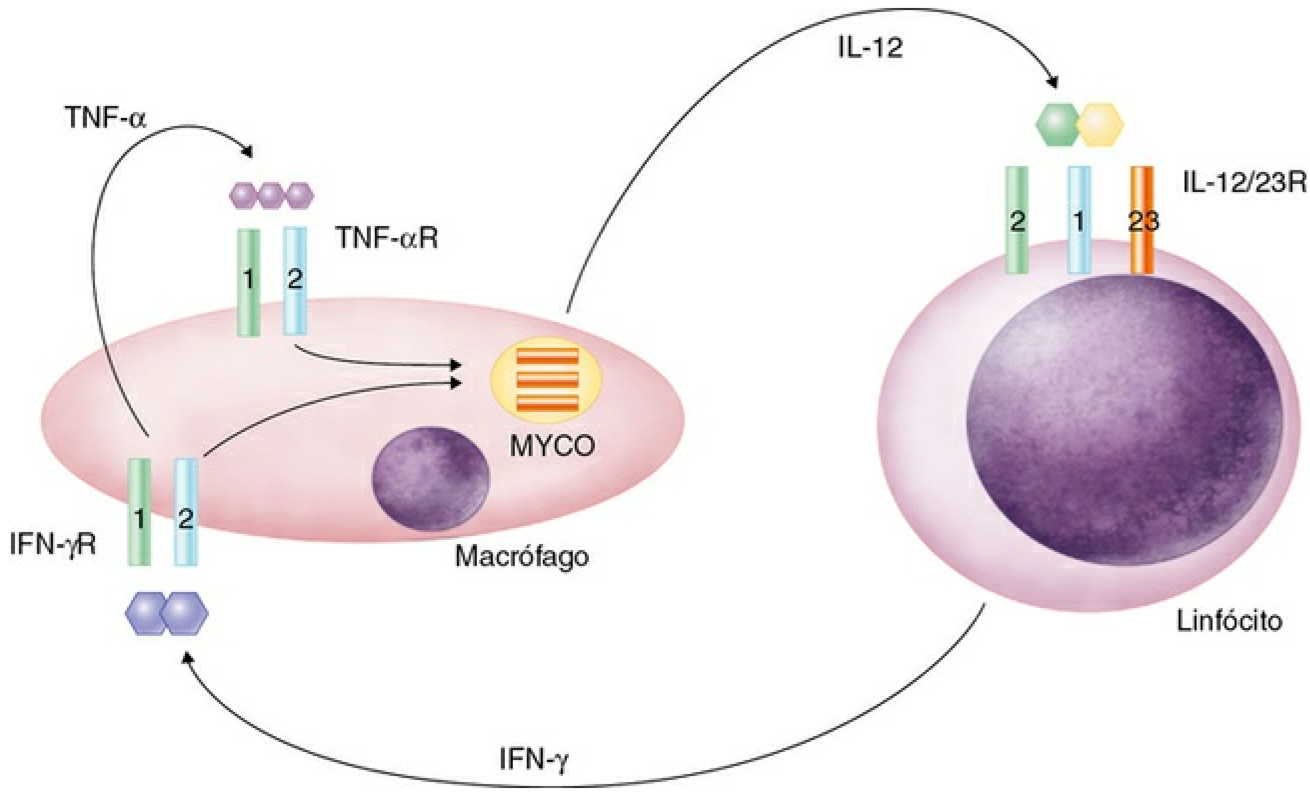

FIGURA 333-1 Esquematização de interações críticas de citocina entre macrófagos infectados e linfócitos T e *natural killer.*
Organismos (MYCO) contaminam os macrófagos, que liberam interleucina-12 heterodimérica (IL-12). Esta atua no complexo receptor de IL-12/23 e leva à produção de interferon-γ homodimérico (IFN-γ). O IFN-γ atua em seu receptor para estimular a produção do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e mata organismos intracelulares, como micobactérias, salmonelas e alguns fungos. O TNF-α homotrimérico atua em seu próprio receptor e também contribui para matar os organismos intracelulares. Ambos o IFN-γ e o TNF-α levam a regulação para cima do IL-12. Os anticorpos bloqueadores de TNF-α podem atuar bloqueando o ligante (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe) ou fornecendo receptor solúvel (etanercepte). As mutações em ambas as cadeias de IFN-γR, IL-12p40 e IL-12Rβ1 e elementos sinalizadores de IFN-γR e TNF-αR têm sido identificadas por meio de sua predisposição a infecções micobacterianas.

Manifestações clínicas

Doença Disseminada

A doença micobacteriana não tuberculosa disseminada secundária à infecção por MAC costumava ocorrer no quadro de síndrome de imunodeficiência adquirida avançada, mas agora é incomum na América do Norte, em virtude da profilaxia para MAC e do tratamento otimizado da infecção pelo HIV. A porta de entrada era o intestino, com disseminação para a medula óssea e a corrente sanguínea. Às vezes, micobactérias de crescimento rápido, como a *Mycobacterium fortuitum*, infectam os cateteres centrais. A infecção disseminada grave, que ocorre em pacientes imunodeprimidos, manifesta-se normalmente com mal-estar, febre e perda de peso, e frequentemente é acompanhada por visceromegalia e linfadenopatia. O comprometimento disseminado (dois ou mais órgãos) em crianças sem uma causa iatrogênica subjacente deve elicitar uma investigação da via do IFN-γ/IL-12. A osteomielite micobacteriana não tuberculosa é especialmente

comum nas mutações negativas dominantes no IFN-γR1. Um homem com dentes cônicos ou em cavilha, ou com um padrão anormal de cabelo e infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada, deve ser avaliado quanto a defeitos na via que ativa o fator nuclear κB. Alguns pacientes com infecções disseminadas de crescimento rápido (predominantemente *M. abscessus*) têm autoanticorpos em altos títulos a IFN-γ.

Doença Pulmonar

A doença pulmonar causada por micobactérias não tuberculosas é de longe a forma mais comum da infecção na América do Norte. Os fatores predisponentes são doença pulmonar subjacente, como bronquiectasia (Capítulo 90), pneumoconiose (Capítulo 93), doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 88), discinesia ciliar primária e fibrose cística. As manifestações da infecção por *M. kansasii* podem ser muito semelhantes às da tuberculose (Capítulo 332) e consistem em hemoptise, dor torácica e doença pulmonar cavitária. A infecção por MAC ocorre mais comumente em mulheres na sexta ou sétima década de vida que tiveram sintomas de tosse e fadiga intermitentes durante meses a anos, com ou sem produção de escarro ou dor torácica. Bronquiectasia e infecção micobacteriana não tuberculosa frequentemente coexistem e progridem em paralelo, tornando assim difícil determinar a causa. Quando comparadas com homens tabagistas com doença cavitária do lobo superior, que tendem a ser portadores da mesma cepa de MAC indefinidamente, as mulheres não fumantes com bronquiectasia nodular tendem a ser portadoras de diversas cepas simultaneamente, com mudança destas ao longo da evolução da doença. Os pacientes com proteinose alveolar pulmonar (Capítulo 91) são propensos a infecções pulmonares micobacterianas não tuberculosas e por Nocardia. Distúrbios da motilidade esofágica, como acalásia (Capítulo 140), são associados a doença pulmonar, especialmente àquelas causadas por micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido, como *M. abscessus*.

Linfonodos Cervicais

A linfadenopatia cervical isolada, mais frequentemente causada por MAC, é a forma mais comum de infecção micobacteriana não tuberculosa em crianças pequenas na América do Norte. O organismo é geralmente o MAC, mas outras micobactérias não tuberculosas também podem causar a doença. A tumoração cervical frequentemente é firme e relativamente indolor, com escassez de sinais sistêmicos. Uma vez que o diagnóstico diferencial de adenopatia indolor é a malignidade, muitas destas infecções são diagnosticadas apenas pelo exame anatomopatológico. Em geral, as fístulas locais se resolvem completamente com ressecção, antibioticoterapia ou ambas.

Doença da Pele e Tecidos Moles

O *Mycobacterium marinum* causa infecções na pele, geralmente na forma de pápulas ou úlceras, associadas a exposição à água e é conhecida como o “granuloma de aquário”. Inúmeros surtos de infecções da pele ocasionados por micobactérias de crescimento rápido (especialmente *M. abscessus*, *M. fortuitum* e *Mycobacterium chelonae*) foram

ocasionados pela contaminação da pele por instrumentos usados para procedimentos cirúrgicos (especialmente cirurgia estética), injeções e outros procedimentos. Estas infecções são normalmente acompanhadas por nódulos subcutâneos dolorosos, eritematosos, secretores, em geral sem febre associada ou sintomas sistêmicos.

Diagnóstico

Com o declínio contínuo dos casos de tuberculose, as micobactérias não tuberculosas são agora as micobactérias mais comumente isoladas de seres humanos na América do Norte. O teste cutâneo tuberculínico convencional [derivado proteico purificado (PPD)] evoca uma resposta celular aos antígenos micobacterianos secretados. Infelizmente, o teste do PPD não diferencia entre infecção micobacteriana não tuberculosa e tuberculose, embora o PPD fortemente reator (>15 mm) indique tuberculose com mais frequência. Com o declínio progressivo na tuberculose ativa nos Estados Unidos, inúmeras micobactérias não tuberculosas tendem a ser responsáveis por proporções importantes de positividade ao PPD. Ensaios recentes de liberação de IFN-γ(IGRAs) que incubam sangue com proteínas recombinantes relativamente específicas para tuberculose e suscitam a secreção de IFN-γ pelas de células T, auxiliam a esclarecer se a reatividade ao PPD se deve à tuberculose.

O isolamento de micobactérias não tuberculosas de amostras de sangue é uma evidência clara de doença. Entretanto, como as micobactérias não tuberculosas de crescimento lento normalmente não crescem bem em meios de cultura de rotina, o diagnóstico deve ser suspeitado previamente. O isolamento de micobactérias não tuberculosas de uma biópsia constitui forte evidência de infecção, mas casos de contaminação laboratorial podem ocorrer. A identificação de organismos em cortes corados de material de biópsia confirma a autenticidade da cultura. Algumas micobactérias não tuberculosas incomuns exigem temperaturas mais baixas de incubação ou aditivos especiais para crescimento.

O aspecto radiográfico pulmonar da doença micobacteriana não tuberculosa varia de normal a nódulos, bronquiectasia, doença alveolar e cavitação extensa, similar à observada na tuberculose (Fig. 333-2). O isolamento de micobactérias não tuberculosas de amostras respiratórias apresenta problemas quanto à sensibilidade e à especificidade. O *Mycobacterium gordonae* é frequentemente recuperado de amostras respiratórias e quase nunca é considerado como um patógeno. Muitos pacientes, em especial aqueles com bronquiectasia, terão ocasionalmente micobactérias não tuberculosas na cultura de escarro sem que essas micobactérias sejam vistas em esfregaço. Existem critérios específicos para diagnóstico definitivo de doença pulmonar micobacteriana não tuberculosa para MAC, *M. abscessus* e *M. kansasii*, mas eles provavelmente constituem boas diretrizes também para outras micobactérias não tuberculosas. Um diagnóstico positivo exige que haja duas das três amostras de escarro positivas com crescimento de micobactérias não tuberculosas, independentemente dos achados de esfregaço; uma amostra alveolar broncoscópica positiva, independentemente dos achados de esfregaço; ou uma biópsia de parênquima pulmonar com infiltrado granulomatoso ou micobactérias encontradas em lâmina e micobactérias não tuberculosas em cultura.

FIGURA 333-2 Tomografia computadorizada do tórax em um paciente com infecção pulmonar grave por *Mycobacterium abscessus*.
Setas indicam bronquiectasia. Note a extensa destruição do lóbulo superior esquerdo e a reação pleural difusa. Além disso, o pulmão esquerdo é menor que o direito como resultado da extensa perda de parênquima do pulmão.

Uma vez isoladas, a identificação das micobactérias não tuberculosas é importante, porque ela determinará o tipo de terapia antimicobacteriana a ser usada. Muitos laboratórios utilizam agora sondas de DNA para identificar MAC, *M. gordonae* e *M. kansasii*. A testagem da suscetibilidade a medicamentos tem valor limitado, embora o teste de suscetibilidade à claritromicina para MAC e o de suscetibilidade à rifampicina para *M. kansasii* sejam indicados. Isolados iniciais de MAC que não foram expostos a macrolídeos são quase sempre sensíveis a macrolídeos. Quaisquer micobactérias não tuberculosas que não respondem a um tratamento devem ser submetidas a teste de suscetibilidade e antibiograma.

Prevenção

A profilaxia da doença por MAC em pacientes infectados com HIV se inicia quando a contagem de linfócitos $CD4^+$ T é menor que 50 células/μL. Azitromicina, 1.200 mg por semana, claritromicina, 1.000 mg por dia, e rifabutina, 300 mg por dia, são eficazes.

Tratamento Rx

Raramente o início de um tratamento de infecções micobacterianas não tuberculosas será uma emergência; estas micobactérias geralmente são crônicas, de crescimento relativamente lento, que evoluem ao longo de um período de semanas a anos, e não de horas a dias. Por essas razões, a terapia empírica não é necessária normalmente, e a identificação da espécie é aconselhável antes de começar esquemas complexos, muitas vezes mal tolerados e potencialmente tóxicos. Tal como no caso da tuberculose, a

terapia com um só fármaco é quase sempre associada ao aparecimento de resistência antimicrobiana e é fortemente desaconselhada.

A infecção por MAC frequentemente exige terapia com múltiplos fármacos, cujo fundamento é um macrolídeo (claritromicina ou azitromicina), etambutol e uma rifamicina (rifampicina ou rifabutina). Para a doença micobacteriana não tuberculosa em pacientes infectados pelo HIV, o uso de rifamicinas apresenta problemas especiais de interações de fármacos com os inibidores de protease. Para a doença pulmonar por MAC, a administração dos fármacos três vezes por semana tem sido usada com sucesso. A duração da terapia é prolongada, em geral durante 12 meses depois da negativação da cultura, e normalmente durante um total de 18 meses, pelo menos. Outros fármacos com atividade contra MAC incluem aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e clofazimina.

A doença pulmonar por *M. kansasii* é muito semelhante à tuberculose e também é tratada de modo eficaz com isoniazida (300 mg/dia), rifampicina (600 mg/dia) e etambutol (15 mg/kg/dia). O tratamento deve continuar até que as culturas permaneçam negativas durante, pelo menos, 1 ano. Outros fármacos de alta atividade contra o *M. kansasii* incluem claritromicina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.

As micobactérias de crescimento rápido apresentam problemas terapêuticos especiais. Em geral, a doença extrapulmonar em um hospedeiro imunocompetente é decorrente da inoculação (p. ex., cirurgia, injeções, trauma) ou infecção de cateter, e é muitas vezes tratada com sucesso com um macrolídeo e outro fármaco (com base na suscetibilidade *in vitro*), junto com a remoção do foco agressor. Em comparação, a doença pulmonar, em especial aquela causada por *M. abscessus*, é extremamente difícil de curar, embora séries repetidas de tratamento normalmente sejam eficazes para reduzir a carga infecciosa e os sintomas. A terapia geralmente inclui um macrolídeo junto com um agente intravenoso, como amicacina, um carbapenêmico, cefoxima ou tigeciclina. Outros agentes orais utilizados de acordo com a testagem de suscetibilidade *in vitro* e a tolerância incluem fluoroquinolonas, doxiciclina e linezolida.

O tratamento das outras micobactérias não tuberculosas está menos bem definido, mas macrolídeos e aminoglicosídeos são normalmente eficazes, com outros agentes sendo acrescentados conforme indicado. Obter a opinião de um especialista é fortemente aconselhado nos casos de infecções micobacterianas não tuberculosas difíceis ou incomuns.

Prognóstico

O efeito da infecção micobacteriana não tuberculosa sobre a sobrevida é estreitamente associado às condições subjacentes (p. ex., defeito da via do IFN-γ/IL-12, fibrose cística). Sem tratamento ou com tratamento inadequado, os sintomas são incômodos, e as infecções podem levar a complicações fatais, inclusive infecção fulminante ou destruição pulmonar grave.

Leituras sugeridas

Al Houqani, M., Jamieson, F., Chedore, P., et al. Isolation prevalence of pulmonary nontuberculous mycobacteria in Ontario in 2007. *Can Respir J*. 2011; 18:19–24. *Documenta a prevalência crescente, predominantemente de Mycobacterium avium.*

Alvarez-Uria, G. Lung disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16:251–256. *Revisão de patogênese e tratamento do grupo heterogêneo de micobactérias não tuberculosas que envolvem os pulmões.*

Esteban, J., Ortiz-Perez, A. Current treatment of atypical mycobacteriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10:2787–2799. *Esquemas de tratamento atuais para as micobactérias atípicas mais comumente isoladas e o crescente problema da resistência.*

Kim, R. D., Greenberg, D. E., Ehrmantraut, M. E., et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:1066–1074. *Grande estudo prospectivo de infecção por MAC.*

No Brasil

No Brasil, houve um aumento da doença por micobactérias não tuberculosas (MNT) com a epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas os dados sobre a frequência das espécies e a prevalência da doença ainda não são bem conhecidos. Um estudo retrospectivo de 194 cepas de MNT correspondentes a 125 indivíduos descreveu a infecção em 73 (58,4%) HIV-negativos e 52 (41,6%) HIV-positivos. Foram identificadas 13 diferentes espécies: *Mycobacterium kansasii; complexo M. avium; M. fortuitum; M. peregrinum; M. gordonae; M. terrae; M. nonchromogenicum; M. intracellulare; M. fl avescens; M. bohemicum; M. chelonae; M. shimoidei;* e *M. lentifl avium*.

Um outro estudo com 590 culturas identificadas de MNT isolou predominantemente a *M. avium-intracellulare* (44,4%), seguida da *M. kansasii* e da *M. fortuitum*. Dentre os 431 pacientes estudados, 106 foram considerados como casos de micobacterioses, sendo a forma pulmonar a mais frequente (60,3%).

Desde 2003, vêm sendo notificados e estudados em vários estados brasileiros casos e surtos de infecção provocadas por MNT, especialmente as chamadas Micobactérias de Crescimento Rápido (*Mycobacterium abcessus/chelonae e fortuitum*), relacionados com diferentes procedimentos invasivos. Houve um surto em Belém (Pará), em que foram descritas infecções por *Mycobacterium massiliense* e *Mycobacterium bolletti* após procedimentos cirúrgicos laparoscópicos ou estéticos em 2004 e 2005.

Bibliografia

Barreto, A. M.W., Campos, C. E.D. Micobactérias “não tuberculosas” no Brasil. *Bo. Pneumo. Sanit*. 2000; 8(1):23–32.

Viana-Niero, C., Lima, C. B.V., Lopes, M. L., Rabello, M. C.S., Marsola, L. R., Brilhante, V. C.R., Durham, A. M., Leao, S. C. Molecular Characterization of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* in Isolates Collected from Outbreak Infections after Laparoscopic Surgeries and Cosmetic Procedures. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(3):850–855.

Zamarioli, L. A., Coelho, A. G.V., Pereira, C. M., Nascimento, A. C.C., Ueki, S. Y.M., Chimara, E. Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(8):590–594.

Hanseníase (lepra)

Joel D. Ernst

Definição

A hanseníase (hanseníase; doença de Hansen) é uma infecção crônica causada pelo *Mycobacterium leprae,* um bacilo álcool-ácido resistente de crescimento lento que ainda hoje não pode ser cultivado *in vitro*. A hanseníase é encontrada em todo o mundo, embora sete países de alta prevalência atualmente se responsabilizem por mais de 80% dos casos notificados. As principais manifestações da infecção por *M. leprae* ocorrem na pele e nos nervos periféricos. Normalmente, as lesões cutâneas da hanseníase são hipopigmentadas, hipostésicas ou anestésicas e não pruriginosas. Os nervos periféricos podem ser danificados pela infecção direta por *M. leprae* ou pela resposta imune à infecção; o resultado é perda de sensibilidade e função motora. A morbidade adicional é devida à disfunção de nervos periféricos, incluindo lesões traumáticas e queimaduras indolores, infecções bacterianas secundárias, além de atrofia e contraturas musculares. A hanseníase por si só não é *causa mortis*, mas a debilidade associada à hanseníase contribui para o agravamento da pobreza e a probabilidade de morte por desnutrição e outras infecções. Apesar da baixa transmissão de *M. leprae* e da eficácia da terapia multimedicamentosa na cura da hanseníase, ela permanece uma doença estigmatizada, que pode impor desafios ao diagnóstico e à terapia.

O Patógeno

M. leprae é um bacilo álcool-ácido resistente que tem uma parede celular rica em ácido micólico e membrana única. Apesar de quase 150 anos de esforço, o *M. leprae* ainda não é cultivável *in vitro*. Para caracterização bioquímica e estrutural, o *M. leprae* pode ser cultivado em grandes quantidades em *status* de nove faixas *(Dasypus novemcinctus)*, e a inoculação no coxim da pata de camundongos atímicos possibilita a semiquantificação de bacilos viáveis.

O genoma do *M. leprae* consiste de 3.268.203 pares de base (bp), comparado com o *Mycobacterium tuberculosis* genoma de 4.411.529 bp, e o número de genes expressos de *M. leprae* é aproximadamente 60% menor do que de *M. tuberculosis.* Uma vez que o *M. leprae* e o *M. tuberculosis* provavelmente evoluíram de uma origem micobacteriana comum, o *M. leprae* parece ter perdido aproximadamente 2.000 genes a partir dessa divergência, deixando-o dependente de nichos ecológicos especializados para a sua sobrevivência. Dentre os genes ausentes no *M. leprae* estão aqueles do complexo *mbt*, cujos produtos

estão envolvidos na aquisição bacteriana de ferro. *O M. leprae* também não apresenta muitos dos genes para a biossíntese e a modificação de lipídios que são característicos do *M. tuberculosis.* A sequência do genoma também permitiu uma abordagem direta para a identificação de 16 cepas de *M. leprae* de fontes geograficamente diversas.

Epidemiologia

A hanseníase é encontrada em todo o mundo, embora o tipo endêmico esteja ausente no norte da Europa, onde esteve presente em forma epidêmica até o século XIX. A prevalência global da hanseníase é cerca de 213.000 casos conhecidos, e a incidência atual é cerca de 250.000. Por definição do Plano para Eliminação da Hanseníase da Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO), um paciente recém-diagnosticado tratado com terapia multimedicamentosa é removido do registro de prevalência, o que explica a prevalência mais baixa que a incidência desta infecção crônica. Desde o início do Plano Estratégico da OMS (cujo objetivo é eliminar a hanseníase como um problema de saúde pública, isto é, uma prevalência <1 em 10.000 em todas as regiões), estima-se que 14 milhões de pessoas com hanseníase foram curadas.

Não obstante o sucesso da terapia multimedicamentosa, a hanseníase permanece um problema de saúde pública em quatro países na África, dois no sudeste asiático (Índia e Nepal) e um nas Américas (Brasil). Atualmente, a Índia e o Brasil têm o maior número de casos. Embora a transmissão doméstica da hanseníase seja bastante rara nos Estados Unidos, 137 casos de hanseníase foram diagnosticados em 2006, incluindo aqueles em imigrantes da Índia, do Brasil, das Filipinas, da República Dominicana e do México. Uma vez que a hanseníase não é altamente transmissível, ela não é considerada uma doença de viajantes em geral, a não ser imigrantes.

A incapacidade de cultivar o *M. leprae in vitro* tem sido um sério obstáculo à compreensão dos modos de transmissão e identificação dos reservatórios do organismo. Estudos observacionais revelam uma baixa frequência de hanseníase em viajantes casuais ou residentes temporários em regiões de alta incidência, assim indicando que o *M. leprae* não é altamente transmissível. Mesmo em áreas de alta incidência, conjuntos de casos de hanseníase são raros fora de famílias ou em outras aglomerações com contato direto prolongado. Acredita-se que a transmissão de *M. leprae* ocorra, basicamente, por via respiratória, porque as secreções nasais das pessoas com hanseníase lepromatosa podem conter 10^7 bacilos viáveis por mililitro. Além disso, admite-se que a transmissão de *M. leprae* ocorra por meio de contato com solo contaminado, embora não se tenha constatado que este seja um reservatório dos bacilos.

Fisiopatologia

Imunologia

Existe uma correlação inversa entre o número de linfócitos e o número de bacilos álcool-ácido resistentes presentes nas lesões da pele. As lesões “tuberculoides” têm linfócitos

abundantes, granulomas bem-formados e poucas bactérias (por isso, esta forma de hanseníase é também chamada paucibacilar). Em contraste, as lesões "lepromatosas" possuem muito poucos linfócitos, granulomas malformados ou ausentes e grande número de bactérias (também denominada hanseníase multibacilar). Entre estes extremos polares, estão formas intermediárias que representam um *continuum* dos achados histopatológicos e bacteriológicos, chamadas "*borderline* tuberculoide", "*borderline*" e "*borderline* lepromatosa" (Fig. 334-1). Além de se correlacionarem com o número de bactérias nas lesões individuais, as formas polares de hanseníase se correlacionam com o número total de lesões de pele em um paciente individual: a hanseníase tuberculoide exibe poucas (menos de cinco) lesões, enquanto que a hanseníase lepromatosa se caracteriza pela presença de múltiplas lesões (cinco ou mais, até centenas).

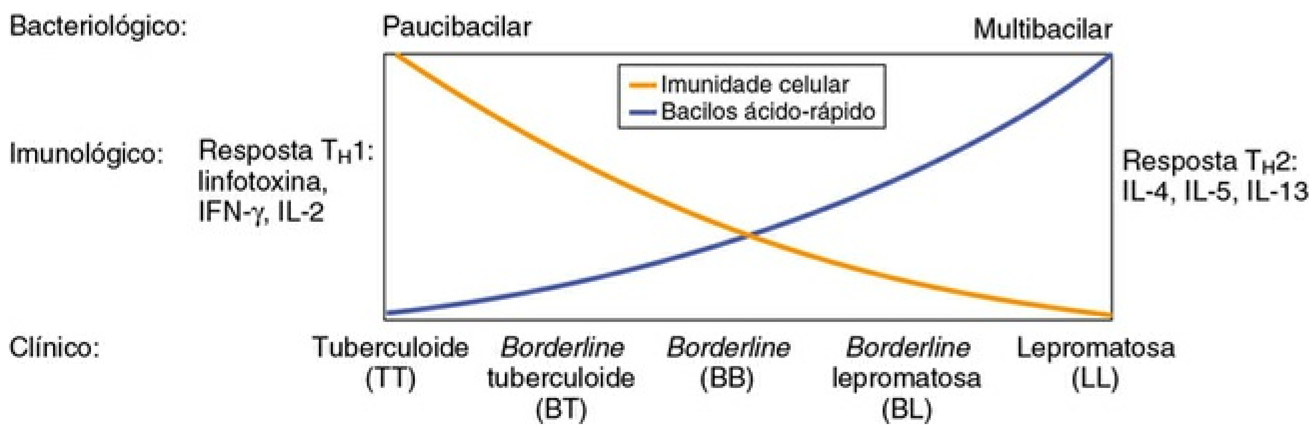

FIGURA 334-1 Espectro clínico, bacteriológico, imunológico, e clínico da hanseníase. A hanseníase tuberculoide (paucibacilar) se caracteriza pela resposta imune T_H1 e poucos ou nenhum bacilo detectável em amostras de biópsia de lesões da pele ou esfregaços da linfa cutânea. No polo oposto do espectro, a hanseníase lepromatosa (multibacilar) é acompanhada por resposta imune T_H2, numerosas lesões de pele e um grande número de bacilos álcool-ácido resistentes em biópsias ou esfregaços de pele. As formas intermediárias podem ser classificadas de acordo com a sua semelhança à hanseníase tuberculoide ou lepromatosa. IFN = interferon; IL = interleucina.

A hanseníase representa um paradigma do efeito da resposta imune celular a um patógeno bacteriano nas manifestações clínicas da infecção. Os indivíduos que apresentam resposta imune ao *M. leprae* baseada em linfócitos T auxiliares-1 (T_H1), caracterizada por células T antígeno específicas que produzem interferon-γ, linfotoxina ou interleucina-2 [IL-2] e não produzem IL-4 ou IL-5, exibem poucas lesões na pele e poucas bactérias nas lesões (hanseníase paucibacilar). Em contraste, as pessoas nas quais se desenvolve uma resposta imune de tipo T_H2 (células T que produzem pouco interferon-γ, linfotoxina ou IL-2, mas produzem IL-4, IL-5 e IL-13) têm maior número de lesões cutâneas e grande quantidade de bactérias em suas lesões (hanseníase multibacilar). O determinante principal da resposta imune diferencial ao *M. leprae* não foi completamente compreendido ainda, embora evidências substanciais indiquem que polimorfismos genéticos do hospedeiro contribuem para a probabilidade de hanseníase paucibacilar *versus* multibacilar.

Patogenia da Lesão Nervosa

A lesão de nervos periféricos, que é a consequência mais importante da infecção por *M. leprae,* ocorre em todas as formas de hanseníase e é subjacente às complicações da infecção. O *M. leprae* invade as células de Schwann, células gliais dos nervos periféricos. As células de Schwann formam uma unidade funcional com os axônios dos nervos periféricos e são rodeadas por laminina-2, uma proteína da matriz extracelular neuroespecífica. O domínio G da laminina-2 é capaz de se ligar simultaneamente ao *M. leprae* e ao receptor da laminina da célula de Schwann α-distroglican, o que promove ligação do *M. leprae* às células de Schwann usando laminina-2 como molécula-ponte. A laminina-2 interage com duas moléculas distintas na superfície do *M. leprae,* uma proteína de 21 kD e o glicolipídio fenólico-1 (PGL-1); qualquer um dos dois pode mediar internalização pelas células de Schwann. A partir da ligação e internalização do *M. leprae* pelas células de Schwann, ele pode causar desmielinização direta dos nervos periféricos, na ausência de uma resposta imune, aparentemente por meio da sinalização através do ErbB2 e Erk1/2. A desmielinização mediada por *M. leprae* ocorre sem morte nem toxicidade celular precoce, embora as células de Schwann e neurônios possam morrer por apoptose mais tarde, após a infecção. Além disso, o *M. leprae* morto ou o PGL-1 eliminado pelo *M. leprae* vivo ou morrendo é capaz de mediar a desmielinização de nervo periférico e contribuir para o dano nervoso continuado, que pode se seguir ao início da quimioterapia. Além da desmielinização mediada por PGL-1 uma lipoproteína 19-kD do *M. leprae* pode mediar a apoptose das células de Schwann *in vitro*, e células de Schwann apoptóticas podem ser encontradas nas lesões de hanseníase humana. Estes mecanismos provavelmente são responsáveis pela lesão nervosa na hanseníase multibacilar.

Além da lesão direta aos nervos periféricos pelo *M. leprae,* a resposta imune na hanseníase também contribui para o dano nervoso, em especial na hanseníase paucibacilar (tuberculoide), na qual ou as bactérias ou PGL-1, ou ambos, estão presentes em quantidade insuficiente para causar lesão nervosa, e em reações de reversão, nas quais a inflamação é particularmente proeminente. Vários mecanismos imunológicos distintos provavelmente contribuem para o dano nervoso na hanseníase. Citocinas proinflamatórias como fator de necrose tumoral-α (TNF-α), IL-1β e interferon-γ são bastante proeminentes nas lesões durante as reações de reversão, quando ocorre lesão nervosa irreversível. Uma vez que estas moléculas podem contribuir para a lesão inflamatória do tecido e podem induzir apoptose de células de Schwann *in vitro*, é provável que estes mediadores desempenhem um papel ativo na lesão nervosa. As reações de reversão também são caracterizadas por um aumento no número de linfócitos T $CD4^+$ nas lesões, e, pelo menos, algumas destas células $CD4^+$ exibem um fenótipo citotóxico e matam células de Schwann infectadas com *M. leprae* por meio da secreção do conteúdo de grânulos citotóxicos, dependente da ligação do antígeno à molécula do complexo de histocompatibilidade maior classe II. Não está estabelecido se estes mecanismos de lesão nervosa ocorrem na hanseníase tuberculoide crônica, mas citocinas e linfócitos T semelhantes são encontrados nas lesões tuberculoides.

Genética

Casos de hanseníase agrupam-se em famílias, em parte por causa do ambiente compartilhado e da exposição, mas também, provavelmente, em virtude de determinantes genéticos da suscetibilidade. Os *locus* genéticos cujos variantes alélicos são relacionados com a suscetibilidade alterada à infecção por *M. leprae* incluem *NRAMP1, TNF, TLR1, FCN2, LTA, NOD2* e *RIPK2*. O NRAMP1, NOD2, RIPK2 e o TNF são expressos pelos macrófagos, e diferenças quantitativas ou temporais na sua expressão podem contribuir para as diferenças na suscetibilidade inata à infecção. O TLR1 e a ficolina-2 são moléculas de reconhecimento-padrão que reconhecem lipopeptídeos bacterianos e polissacarídeos, respectivamente, enquanto que o NOD2 e sua quinase posterior RIPK2 estão envolvidos nas respostas ao peptidoglicano bacteriano. Genes com polimorfismos associados a uma predisposição para formas clínicas distintas de hanseníase (*i. e.*, lepromatosa *versus* tuberculoide) incluem HLA-DRB1*1501 e HLA-DRB1*1502, NRAMP1, TNF, IL-10 e TAP2.

Manifestações clínicas

As manifestações mais comuns da lepra comprometem a pele e os nervos periféricos, sendo determinadas pela polaridade da doença: paucibacilar (tuberculoide) ou multibacilar (lepromatosa). O início da hanseníase é habitualmente insidioso. Dependendo da forma de hanseníase, dormência pode ser a queixa ou o achado inicial, e lesões cutâneas podem se tornar aparentes apenas meses ou anos mais tarde. A classificação da hanseníase como tuberculoide, lepromatosa ou uma das formas *borderline* baseia-se na combinação de exame clínico, número de bactérias vistas em esfregaços de linfa cutânea ou em biopsia de pele e no aspecto histológico. Uma vez que a natureza das complicações potenciais e a quimioterapia específica são determinadas pela forma de hanseníase, diagnóstico e classificação precisos são essenciais.

Hanseníase Tuberculoide

A hanseníase tuberculoide é caracterizada pela presença de menos do que cinco lesões na pele, as quais normalmente consistem em máculas hipopigmentadas ou eritematosas com bordas eritematosas elevadas e um centro atrófico (Fig. 334-2). Em geral, as lesões cutâneas na hanseníase tuberculoide são hipoestésicas ou anestésicas; quando há lesões múltiplas, sua distribuição é simétrica. As lesões na pele podem ser grandes e são mais comuns na face, no tronco ou nas extremidades; entretanto, elas não são encontradas nas axilas, na virilha, no períneo ou no couro cabeludo, presumivelmente em virtude da preferência do *M. leprae* por temperaturas mais baixas.

FIGURA 334-2 Hanseníase tuberculoide.
Uma única lesão grande com bordas irregulares, elevadas e eritematosas e um centro deprimido, hipopigmentado é apresentado. (De Hansen's disease [leprosy]. Em: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin*, 10ª ed. Filadélfia: Elsevier; 2006.)

O comprometimento local de nervos periféricos é comum na hanseníase tuberculoide e é assimétrico. Além de hipoestesia ou anestesia das lesões da pele, o comprometimento nervoso na hanseníase tuberculoide é manifestado sob a forma de aumento ou dor à palpação (ou ambos) dos nervos periféricos correspondentes à região das lesões da pele. Nervos superficiais como os nervos ulnar, fibular superficial ou auricular maior podem estar visivelmente aumentados, dependendo da localização das lesões na pele. É possível haver complicações funcionais do comprometimento nervoso, tais como atrofia e contraturas musculares, no momento do diagnóstico da hanseníase tuberculoide. A hanseníase tuberculoide é uma forma estável; ela não se converte nas formas *borderline* ou lepromatosa.

Hanseníase Lepromatosa

A hanseníase lepromatosa caracteriza-se por múltiplas lesões na pele, que são menores que as observadas na hanseníase tuberculoide (Fig. 334-3). Embora os locais das lesões na pele sejam semelhantes àqueles da hanseníase tuberculoide, as lesões múltiplas da hanseníase lepromatosa com frequência são simetricamente distribuídas. As máculas lepromatosas podem ter bordas pouco definidas e não exibir perda de sensibilidade; o aumento local de nervos não é característico. Além das máculas, as lesões cutâneas lepromatosas podem ser nódulos ou placas, ou elas podem infiltrar difusamente a pele,

especialmente na face (o que causa a perda das sobrancelhas e a "fácies leonina").

FIGURA 334-3 Hanseníase lepromatosa.
Numerosas pápulas e nódulos são visíveis. Máculas lepromatosas têm bordas maldefinidas, geralmente com sensibilidade normal mantida. (De Hansen's disease [leprosy]. Em: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin,* 10ª ed. Filadélfia: Elsevier; 2006.)

O comprometimento nervoso na hanseníase lepromatosa é caracteristicamente simétrico e exibe uma distribuição em "meias" e "luvas", não relacionado com a localização das lesões na pele. Há a possibilidade do comprometimento de nervos periféricos se manifestar inicialmente sob a forma de perda da sensibilidade à temperatura, seguida por perda da sensibilidade ao toque leve, à dor e à pressão profunda. Além disso, é comum haver disestesia. Complicações motoras, incluindo fraqueza muscular e atrofia dos músculos das mãos, pés e face, desenvolvem-se na ausência de quimioterapia eficaz contra hanseníase. O comprometimento do nervo facial resulta, às vezes, em exposição corneana, ulceração e cegueira. As pessoas com hanseníase lepromatosa também podem ter rinorreia abundante, como resultado do comprometimento da mucosa nasal, e eliminar grandes quantidades de *M. leprae* nas secreções nasais – uma das principais fontes de bacilos para transmissão a outros indivíduos. Tal como a hanseníase tuberculoide, a hanseníase lepromatosa é estável; não ocorre a conversão em outras formas.

Formas *Borderline* de Hanseníase

A hanseníase tuberculoide *borderline* caracteriza-se por lesões de pele semelhantes às da hanseníase tuberculoide, mas elas são mais numerosas e podem ser acompanhadas por lesões satélite em torno de lesões grandes. Na hanseníase *borderline*, as lesões na pele são numerosas, porém permanecem assimétricas. Em geral, as lesões se manifestam como placas em vez de máculas e exibem lesões satélite. O comprometimento nervoso na hanseníase *borderline* manifesta-se sob a forma de espessamento ou dor à palpação de nervos locais, contudo as lesões na pele retêm a sensibilidade. A hanseníase lepromatosa *borderline* caracteriza-se por numerosas pequenas máculas, pápulas, placas e nódulos simétricos, mas a infiltração cutânea difusa encontrada na hanseníase lepromatosa não se manifesta por completo. Diferentemente das hanseníases tuberculoide e lepromatosa, as formas *borderline* são instáveis e progridem para a forma lepromatosa, a menos que seja realizado tratamento eficaz. Estados reacionais, incluindo reações de reversão e reações de piora (*downgrading*), ocorrem em pessoas com formas *borderline* de hanseníase.

Estados Reacionais

Indivíduos com hanseníase que, por alguma razão, evitam tratamento podem exibir sintomas e sinais reacionais agudos. Médicos em países desenvolvidos podem encontrar pacientes com estados reacionais em serviços de emergência.

As reações do tipo 1, que são mediadas por respostas imunes celulares a antígenos de *M. leprae* nas lesões da pele e nervos, ocorrem em pessoas com hanseníase *borderline* tuberculoide, *borderline* e *borderline* lepromatosa. As reações do tipo 1 são frequentemente acompanhadas por piora das manifestações nos nervos periféricos e podem resultar em lesão nervosa permanente; elas devem ser consideradas como emergências médicas. As reações de reversão, que são reações do tipo 1 que ocorrem após o início da quimioterapia para hanseníase ou para infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV), são associadas a respostas imunes de tipo T_H1 intensificadas que se desenvolvem em pessoas com uma grande carga de *M. leprae*; são mais graves naquelas com hanseníase *borderline* lepromatosa. As reações de piora imunológica (*downgrading*) ocorrem em associação com a transição da doença *borderline* para a forma lepromatosa. Embora os mecanismos imunes que são subjacentes às reações de reversão e de piora imunológica (*downgrading*) sejam considerados como distintos, suas manifestações clínicas são indistinguíveis. As reações do tipo 1 podem ter um início agudo ou insidioso, sendo caracterizadas por inflamação das lesões cutâneas e nervosas preexistentes. As lesões da pele, que se tornam eritematosas e edematosas, passam a ser dolorosas à palpação e, desse modo, assemelham-se à celulite, mas as reações do tipo 1 não são acompanhadas por febre ou outros sintomas ou sinais sistêmicos. A expressão aumentada de TNF foi observada nas lesões durante reações do tipo 1 e contribui para as consequências clínicas e funcionais. Além disso, reações de tipo 1 têm sido relatadas quando há suspensão da terapia com antagonista de TNF depois do diagnóstico de hanseníase *borderline* lepromatosa.

As reações do tipo 2, também conhecidas como do tipo eritema nodoso (EN), ocorrem em pessoas com hanseníase *borderline* lepromatosa e hanseníase lepromatosa e podem ser mediadas por complexos imunes mais do que por respostas imunes celulares. As reações do tipo 2, que ocorrem mais frequentemente após o início de quimioterapia anti-hanseníase ou durante gravidez, são, em geral, acompanhadas por febre e artralgias. Sinais adicionais de doença inflamatória sistêmica podem aparecer, incluindo hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, artrite, nefrite, ceratite e irite. As lesões cutâneas do tipo 2 se assemelham às do eritema nodoso clássico (Capítulo 448), com nódulos eritematosos dérmicos e subcutâneos amplamente distribuídos, cuja localização não é relacionada com as lesões de hanseníase. A biópsia das lesões de ENL mostra vasculite leucocitoclástica.

Hanseníase e Vírus de Imunodeficiência Humana

A imunidade mediada por células $CD4^+$ é essencial para o controle do *M. leprae*, e a extensão da imunidade T_H1 determina se um indivíduo terá hanseníase tuberculoide ou lepromatosa. Entretanto, a coinfecção pelo HIV e a depleção de linfócitos $CD4^+$ T não afetam a velocidade de progressão da hanseníase, nem causam a conversão de hanseníase tuberculoide para a forma lepromatosa. Em contraste, reações de reversão tipo 1 podem acompanhar a reconstituição imune subsequente ao início da terapia antirretroviral combinada efetiva para infecção HIV. As manifestações destas reações de reversão são semelhantes às observadas em pessoas que não estão infectadas por HIV.

Diagnóstico

O diagnóstico de hanseníase deve ser considerado em qualquer paciente com manifestações na pele e nos nervos periféricos, em especial em indivíduos que viveram em países onde a hanseníase é endêmica. Embora a hanseníase seja uma infecção crônica, suas complicações agudas exigem pronto diagnóstico e terapia para prevenir lesão irreversível de nervos periféricos. Também é importante classificar a doença do paciente como tuberculoide, lepromatosa ou uma das formas *borderline* específicas, porque a classificação correta é necessária para selecionar a terapia ideal e prever potenciais estados reacionais. Como o *M. leprae* não pode ser cultivado *in vitro* e atualmente não há nenhum teste sorológico confiável ou outro marcador biológico diagnóstico de hanseníase, o diagnóstico e a classificação da hanseníase dependem da combinação de exame clínico, avaliação histopatológica e da coloração álcool-ácido resistente de esfregaços de linfa cutânea ou de biópsia da pele.

Exame Clínico

O exame de um indivíduo com hanseníase possível ou confirmada deve incluir avaliação e documentação do número, localização e características das lesões da pele. Além das descrições das lesões da pele, a classificação precisa da hanseníase baseia-se na distribuição simétrica das lesões e se elas são hipoestésicas ou anestésicas. O exame também inclui a procura de nervos aumentados e dolorosos à palpação; de déficits

sensitivos (especialmente diminuição da sensibilidade à temperatura e à dor) e ulcerações cutâneas; e da natureza e distribuição de déficits motores, se houver atrofia e contraturas musculares. Como algumas medicações usadas para o tratamento da hanseníase são contraindicadas na gravidez, as mulheres em idade reprodutiva devem ser avaliadas quanto a possível gravidez.

Esfregaços e Biópsias de Pele

Nos países em desenvolvimento, a classificação de hanseníase multibacilar ou paucibacilar é feita pela combinação dos achados do exame clínico e contagem de bactérias nos esfregaços de linfa cutânea de lesões e de pele de áreas frias do corpo, como os lóbulos das orelhas, corados para bacilos álcool-ácido resistentes. Nos países desenvolvidos, geralmente são realizadas biópsias de pele em vez de esfregaço de linfa cutânea. Amostras de pele devem ser obtidas da borda ativa das lesões e devem incluir tecido subcutâneo. Na coloração com hematoxilina eosina, a hanseníase tuberculoide caracteriza-se por granulomas com células gigantes, agregados de macrófagos epitelioides que não são vacuolados nem espumosos, e linfócitos na periferia. Embora granulomas possam ser encontrados em outras doenças de pele, a destruição seletiva de troncos nervosos e a fibrose perineural são específicas da hanseníase. Na hanseníase tuberculoide os bacilos são raros ou indetectáveis na coloração álcool-ácido resistente (preferivelmente feita com o procedimento de Fite). As lesões da hanseníase lepromatosa mostram granulomas pouco organizados sem células gigantes ou linfócitos; os macrófagos são espumosos e carregados de lipídio. A coloração álcool-ácido resistente das lesões de hanseníase lepromatosa revela abundantes bacilos que aparecem normalmente em grandes aglomerados (“globias”). As formas *borderline* da hanseníase exibem granulomas menos organizados, com menos células gigantes e linfócitos, porém com mais macrófagos e bacilos álcool-ácido resistentes, à medida que o espectro varia de *borderline* tuberculoide a *borderline* lepromatoso.

Colorações especiais de imuno-histoquímica, como para linfócitos $CD4^+$ T ou expressão de citocinas, são úteis em pesquisa, mas não são usadas atualmente para diagnóstico ou classificação da hanseníase. A amplificação, por reação da polimerase em cadeia, do DNA genômico de *M. leprae* a partir de esfregaços de linfa cutânea ou biópsia de pele, embora frequentemente produtiva, ainda não contribuiu para elevar a sensibilidade ou a especificidade do diagnóstico ou classificação.

Diagnóstico de Estados Reacionais

O diagnóstico de reações do tipo 1 é baseado nos achados clínicos em pacientes com hanseníase *borderline* tuberculoide, *borderline* ou *borderline* lepromatosa e inflamação aguda de lesões preexistentes da pele, com ou sem piora de lesões nervosas. As reações do tipo 1 não são acompanhadas por achados sistêmicos como febre ou artrite. Em mais alto risco de reações do tipo 1 estão os pacientes que recentemente iniciaram quimioterapia para hanseníase, embora reações do tipo 1 possam ocorrer de modo espontâneo. O diagnóstico de uma reação do tipo 2 baseia-se também nos achados

clínicos de novos nódulos eritematosos subcutâneos ou dérmicos em pacientes com hanseníase *borderline* lepromatosa ou lepromatosa. Atualmente, não há testes diagnósticos ou marcadores biológicos da reação tipo 2, e a biópsia de pele não faz a distinção da mesma com o eritema nodoso clássico.

Tratamento Rx

Agentes para Tratamento da Hanseníase

Os agentes antimicrobianos de primeira linha para hanseníase são dapsona e rifampicina. Clofazimina, minociclina, certas fluoroquinolonas e claritromicina também são úteis em contextos específicos, incluindo intolerância ou resistência a drogas.

A dapsona é barata e bem-tolerada, tem longa meia-vida sérica (~28 horas) e é segura durante a gravidez. Os indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (Capítulo 164) são suscetíveis a meta-hemoglobinemia e hemólise induzidas pela dapsona. Assim, todos os pacientes devem ser triados para deficiência de G6PD antes de começar a utilizar dapsona. Os pacientes com deficiência branda de G6PD (o tipo africano, causado por mutações que levam à instabilidade da enzima) podem iniciar tratamento com dapsona na dose de 25 mg/dia, mas necessitam monitoramento próximo quanto à anemia. A dapsona também pode causar supressão da medula óssea e neutropenia profunda. Outros efeitos adversos raros da dapsona incluem hepatite, icterícia colestática e uma síndrome caracterizada por dermatite esfoliativa, linfadenopatia generalizada, febre e hepatoesplenomegalia.

A rifampicina, que é a droga com maior atividade bactericida contra o *M. leprae*, é bem absorvida após administração oral e tem meia-vida sérica de, aproximadamente, três horas. Ela nunca deve ser usada como monoterapia, porque pode induzir resistência com mutações pontuais isoladas no seu alvo, a RNA polimerase II. Já que a rifampicina é bactericida e a liberação rápida de componentes de bactérias mortas pode ter efeitos proinflamatórios, alguns especialistas restringem o uso da rifampicina durante as reações de reversão. Os efeitos adversos da rifampicina incluem erupção maculopapular, hepatotoxicidade, uma síndrome semelhante à influenza (mais frequente com terapia intermitente) e coloração alaranjada de lágrima, urina, saliva e suor. Ocasionalmente, ocorre trombocitopenia, mas, em geral, não é grave. A rifampicina também induz o metabolismo e diminui as concentrações séricas de outras drogas, incluindo antirretrovirais inibidores de protease e inibidores da transcritase reversa não nucleosídeos, metadona e contraceptivos orais. A rifampicina diminui as concentrações séricas de dapsona, porém este efeito não é clinicamente importante com uma dose de dapsona de 100 mg/dia.

A clofazimina é um corante lipofílico bacteriostático contra o *M. leprae*. Tem uma meia-vida muito longa (~70 dias) e parece ter atividade anti-inflamatória, bem como atividade bacteriostática direta. Em virtude de sua atividade anti-inflamatória, a clofazimina é útil no tratamento dos estados reacionais do tipo 1. A clofazimina é bem-

tolerada; seu principal efeito colateral é a coloração da pele, que ocorre em quase todos os pacientes tratados com clofazimina. A alteração de cor da pele varia de bronzeado-avermelhado a preto-azulado, podendo ocorrer manchas, mas é reversível seis a 12 meses após a suspensão da droga. Em pacientes reacionais crônicos mantidos com altas doses de clofazimina (200 a 300 mg/dia), pode-se desenvolver enteropatia com dor abdominal em cãibra, náusea ou diarreia branda (ou ambas), e mesmo obstrução intestinal.

Esquemas para Tratar Hanseníase

A quimioterapia da hanseníase envolve o uso de múltiplas drogas para otimizar a taxa de cura e para evitar a emergência de resistência a drogas. O esquema recomendado atualmente nos Estados Unidos para a hanseníase paucibacilar consiste em dapsona, 100 mg, e rifampicina, 600 mg, ambas dadas diariamente durante 12 meses. O regime recomendado para hanseníase multibacilar é dapsona, 100 mg, mais rifampicina, 600 mg, e clofazimina, 50 mg, todas dadas diariamente durante 24 meses (disponível em http://www.hrsa.gov/hansens/clinical/regimens.htm). Em países com recursos limitados, que carregam o maior ônus da hanseníase, o esquema da OMS/WHO para a hanseníase paucibacilar é dapsona, 100 mg ao dia, mais rifampicina, 600 mg uma vez por mês, durante seis meses. O esquema da OMS para a hanseníase multibacilar é dapsona, 100 mg por dia, mais rifampicina, 600 mg uma vez por mês, mais clofazimina, 50 mg ao dia, mais uma dose adicional de clofazimina, 300 mg uma vez por mês (disponível em http://www.who.int/lep/resources/pubs/en/index.html). As doses mensais de rifampicina e clofazimina devem ser administradas sob supervisão.

Resposta à Terapia

A resposta eficaz à terapia para hanseníase é vista clinicamente sob a forma de nivelamento e resolução das pápulas, nódulos ou placas, com ou sem melhora na função nervosa. A melhora clínica pode ter início nos primeiros meses de terapia, mas a resolução das lesões na pele é frequentemente retardada até um a dois anos depois do término da terapia. A quantificação da carga bacilar para avaliar a resposta ao tratamento é incômoda, semiquantitativa e não recomendável.

Pacientes que foram tratados de maneira adequada podem sofrer piora dos sintomas neurológicos ou da pele, devido a uma reação de reversão tardia ou por recidiva da hanseníase. Se as amostras de pele não revelarem bacilos álcool-ácido resistentes, uma prova terapêutica com corticosteroides, que melhorará os sintomas das reações de reversão, mas não os da recidiva de hanseníase, pode ajudar a fazer a distinção e auxiliar na escolha da terapia subsequente. Os pacientes que sofrem recidiva após tratamento de doença paucibacilar devem ser tratados como doença multibacilar, porque a causa mais provável de recaída é a doença multibacilar precedente classificada equivocadamente. Pacientes com doença multibacilar que têm recidiva devem ser novamente tratados com um esquema contendo dapsona e rifampicina, com a adição de, pelo menos, duas drogas que não foram usadas no esquema inicial de tratamento, a não ser que esteja disponível teste de suscetibilidade e que este confirme

que os organismos permanecem suscetíveis à dapsona e à rifampicina. As escolhas entre drogas adicionais incluem minociclina, moxifloxacina e claritromicina. Pacientes multibacilares com recidiva beneficiam-se com terapia de manutenção durante toda a vida, após dois anos de um regime de resgate. Uma vez que a testagem de suscetibilidade não pode ser efetuada com ensaios *in vitro*, utiliza-se o ensaio no coxim da pata do camundongo, porém este está se tornando menos disponível. A conduta alternativa para determinar a suscetibilidade, pela sequenciação dos alvos de dapsona e de rifampicina (*folP1* e *rpoB,* respectivamente) é promissora.

Tratamento de Estados Reacionais

Há a possibilidade do desenvolvimento de reações do tipo 1 antes, durante ou anos após o término da quimioterapia anti-hanseníase. As reações do tipo 1 que envolvem piora dos sintomas e sinais neurológicos constituem emergências médicas, porque pode ocorrer lesão nervosa permanente. Normalmente, as reações do tipo 1 respondem à prednisona em dose diária de 60 a 80 mg, que pode ser diminuída aos poucos, uma vez os sintomas tenham sido controlados. As reações do tipo 1 também podem responder à clofazimina em alta dose (200 a 300 mg/dia), embora as reações com piora dos sintomas neurológicos devam ser tratadas inicialmente com prednisona. Os pacientes com reações do tipo 1 que ocorrem antes ou durante a quimioterapia anti-hanseníase e cujas reações incluem comprometimento nervoso devem suspender a rifampicina até que a piora dos sintomas neurológicos se resolva, porque a liberação de componentes proinflamatórios de bactérias morrendo talvez contribua para inflamação e lesão nervosa. A dapsona e a clofazimina devem ser mantidas durante o tratamento das reações do tipo 1.

O tratamento indicado para reações do tipo 2 graves é talidomida, exceto em mulheres grávidas ou potencialmente grávidas. A talidomida requer que as pacientes e o médico que a prescreve sejam inscritos, nos EUA, no programa *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety* (STEPS), a fim de evitar os efeitos teratogênicos da droga. O mecanismo de ação da talidomida não é completamente compreendido, mas é provável que inclua inibição do TNF. A dose de talidomida varia, dependendo da gravidade da reação. Em pacientes com reação tipo 2 e febre alta, artrite franca e grandes placas subcutâneas, até 100 mg quatro vezes ao dia podem ser necessários para obter uma resposta clínica. Uma vez obtida a resposta clínica, a dose de talidomida pode ser diminuída gradualmente para uma dose de manutenção de 50 a 100 mg dada uma vez ao dia, à noite (porque a talidomida é sedativa). Para casos mais brandos de reação tipo 2, 50 a 100 mg por noite são suficientes para manter o controle. Em mulheres em idade reprodutiva e em casos que não respondam à talidomida, a reação tipo 2 pode responder aos corticosteroides. A quimioterapia anti-hanseníase, incluindo rifampicina, deve ser mantida nos pacientes com reação tipo 2.

Outras Terapias

A lesão nervosa na hanseníase, que pode resultar em atrofia muscular, contraturas e autoamputação, constitui a causa principal de debilidade. Tratamento de suporte,

cirurgia reparadora, fisioterapia, terapia ocupacional e reabilitação são extremamente valiosos para os pacientes alcançarem e manterem uma boa funcionalidade.

Prevenção

Não existe atualmente uma vacina específica eficaz contra a hanseníase, mas diversos ensaios clínicos observaram um efeito protetor parcial da vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin. É provável que uma melhor compreensão da transmissão do *M. leprae* seja possível a partir do uso da tipagem de cepa baseada no DNA, de modo que melhores medidas preventivas estejam disponíveis no futuro próximo.

Prognóstico

A quimioterapia com múltiplas drogas cura uma alta proporção das pessoas com hanseníase paucibacilar e multibacilar. Os regimes recomendados hoje em dia produzem altas taxas de resposta, com taxas de recaída de, aproximadamente, 0,1% por ano nos casos paucibacilares e até 5% por ano nos casos multibacilares. Alguns casos de hanseníase paucibacilar podem entrar em remissão ou mesmo se curar espontaneamente, mas todos os casos de hanseníase multibacilar são progressivos. Em virtude de sua eficácia e baixa toxicidade, a quimioterapia com múltiplas drogas deve ser usada em todas as pessoas nas quais a hanseníase for diagnosticada, a fim de reduzir ao mínimo a morbidade a longo prazo.

Leituras sugeridas

Awofeso, N. Leprosy control, public health paradigms and stigma. *Aust N Z J Public Health*. 2011; 35:9–11. *Breve análise.*

Modlin, R. L. The innate immune response in leprosy. *Curr Opin Immunol*. 2010; 22:48–54. *Análise incluindo alvos terapêuticos potenciais.*

Truman, R. W., Singh, P., Sharma, R., et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med*. 2011; 364:1626–1633. *Tatus selvagens no sul dos Estados Unidos hospedam a mesma cepa de M. leprae que pacientes da mesma região com hanseníase e podem estar transmitindo hanseníase na área.*

No Brasil

No Brasil, a hanseníase é uma doença de notificação obrigatória e representa um grave problema de saúde pública. Em 2011 foram detectados 33.955 casos novos da doença no país, com um coeficiente de detecção geral de 17,6/100 mil habitantes; neste mesmo ano havia 29.690 casos em tratamento, ou seja, 1,54 casos para cada 10.000 habitantes. Tem ocorrido uma diminuição contínua do coeficiente de detecção da hanseníase, resultado, entre outras causas, da desconcentração da rede de assistência. A vigilância busca principalmente alcançar os contatos dos pacientes. A taxa de cura foi de 82,7% nas formas paucibacilar e multibacilar Apesar da importante redução do coeficiente de prevalência de hanseníase no Brasil como um todo, as regiões Norte e Centro-oeste ainda têm um padrão de alta endemicidade.

Em nosso meio, o tratamento da hanseníase é normatizado pelo Ministério da Saúde, e está publicado na Portaria do Ministério da Saúde de número 3125, de 07/10/2010, que está disponível e pode ser consultada no site: www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_n_3125_hanseniase_2010.pdf.

A nomenclatura da hanseníase é objeto de debate em nosso meio. O vocábulo "lepra" foi banido por lei federal em 1995, e há autores que propõem que o termo lepromatosa seja oficialmente substituído por virchoviana, o qual já é utilizado em muitos textos e artigos.

Bibliografia

Barreto, J. A., Soares, C. T., Balone, A. F.F., Santis, J. R.P., Fleury, R. N. Manifestações de padrão tuberculoide reacional na Hanseníase Dimorfa: estudo histoquímico e imuno-histoquímico comparativo de biópsias cutâneas, em reações do tipo 1 ocorridas antes e durante poliquimioterapia. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(supl 3):S268–S274.

Opromolla, P. A., Martelli, A. C.C., A terminologia relativa à hanseníase. *An Bras Dermatol*, 2005;80(3):293–294 www.portal.saude.gov.br, consultado em 24/02/2013

335

Infecções por riquétsias

Didier Raoult

Definição

As riquetsioses são doenças infecciosas emergentes. Por causa de melhores ferramentas diagnósticas e mudanças na exposição aos carrapatos, várias novas doenças causadas por riquétsias foram descritas nos últimos 20 anos. Três famílias de doenças são agrupadas sob o mesmo nome: riquetsioses, erliquioses e anaplasmoses, e febre Q.

Patógenos

Os agentes das riquetsioses (anteriormente agrupadas na família Rickettsiales) são pequenas bactérias Gram-negativas que crescem dentro de células eucarióticas. Elas nunca foram cultivadas em meios acelulares e precisam de hospedeiros vivos para seu cultivo, como culturas celulares, ovos embrionados ou animais suscetíveis. Com exceção da *Rickettsia prowazekii*, o agente do tifo epidêmico, estas bactérias infectam os seres humanos apenas de modo incidental e são principalmente agentes de zoonoses. Com base na filogenia molecular, as bactérias que causam doenças riquetsiais foram reclassificadas em três filos (Tabela 335-1).

Tabela 335-1

Classificação genética da Rickettsiales

	GÊNERO	GRUPO	ESPÉCIES	SUBESPÉCIES	PRIMEIRO ANO DE ISOLAMENTO OU DESCOBERTA
Rickettsia	*Rickettsia*	Tifo	*R. prowazekii*		1916
			R. typhi		1920
		Febre Maculosa	*R. conorii*	*conorii*	1932
				israeli	1974
				caspia	1991
				indica	2001
			R. rickettsii		1919
			R. sibirica	*sibirica*	1946
				mongolotimonae	1996
			R. slovaca		1997
			R. honei		1991
			R. japonica		1992
			R. parkeri		2003
			R. massiliae		2006
			R. monacencis		2007
			R. heilongjiangensis		1998
			R. aeschlimannii		2001
			R. helvetica		2000
			R. australis		1950
			R. felis		2001
			R. akari		1946
			R. raoultii		2008
	Orientia	Doença de Tsutsugamu-shi	*O. tsutsugamushi*		1920
Ehrlichia	*Ehrlichia*		*E. chaffeensis*		1991
			E. ewingii		1999
			E. canis		1996
	Anaplasma		*A. phagocytophi-lum*		1992
	Neoricket-tsia		*N. sennetsu*		1957
	Wolbachia		*W. pipientis*		2001
Coxiella	*Coxiella*		*C. burnetii*		1931

Devido ao seu difícil crescimento *in vitro*, a principal ferramenta diagnóstica no caso das riquetsioses é a sorologia. A sorologia é frequentemente prejudicada pela

positividade tardia e possibilidade de reação cruzada. A coloração em esfregaços sanguíneos ou em biópsias cutâneas, assim como o desenvolvimento da técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) em amostras sanguíneas ou biópsias de espécimes ajudaram de maneira considerável na identificação das espécies e na descrição de patógenos emergentes.

Riquetsioses (doenças causadas por espécies de *Rickettsia* e *orientia tsutsugamushi*)

Definição

As *Rickettsia* spp são pequenas bactérias Gram-negativas que se multiplicam no citoplasma das suas células hospedeiras. As células-alvo em seres humanos são células endoteliais ou monócitos, e a vasculite é a manifestação clínica mais importante. Estas bactérias invadem as células por fagocitose e escapam dos vacúolos fagossômicos.

O genoma da *Rickettsia* é pequeno, entre 1,1 e 1,6 Mb; alguns possuem plasmídeos e potencial para conjugação. Estas bactérias têm uma família de proteínas de membrana externa, da família de antígeno de superfície celular (ASC); incluindo os antígenos de proteína específicos, o rOmpA (ausente no grupo do tifo) e o rOmpB. Estas proteínas são os principais antígenos que ajudam na identificação das espécies de riquétsias e seus genes de codificação são usados para amplificação e sequenciamento com propósitos diagnósticos ou taxonômicos. Entre as riquétsias, dois subgrupos, o grupo do tifo e o grupo da febre maculosa, foram identificados por meio de condições de crescimento e antigenicidade. Um antígeno específico do grupo, determinado pelos lipopolissacarídeos, foi identificado. A temperatura de crescimento ideal é 37°C para o grupo do tifo e 32°C a 35°C para o grupo da febre maculosa. O sequenciamento do genoma completo da *R. prowazekii* (do grupo do tifo) mostrou que ela é principalmente um subconjunto da *Rickettsia conorii* (um membro do grupo da febre maculosa).

Riquetsioses Transmitidas por Carrapatos

Febre maculosa das montanhas rochosas

Epidemiologia

A febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR), a mais grave das riquetsioses, é causada pela *Rickettsia rickettsii* (Tabela 335-2). É a principal riquetsiose transmitida por carrapato (Capítulo 367) reconhecida na América, com a *Rickettsia africae* no Caribe e a *Rickettsia parkeri* nos estados norte-americanos do sul e, talvez, a *Rickettsia amblyommii*. Ela foi descrita pela primeira vez no século XIX no oeste dos Estados Unidos, é prevalente em, pelo menos, 44 estados dos Estados Unidos (Fig. 335-1) e nas Américas Central e do Sul (Argentina, Brasil, Colômbia, Costa Rica, México e Panamá).

Tabela 335-2

Doença riquetsial em seres humanos

DOENÇA	ORGANISMO	HOSPEDEIRO ARTRÓPODE	ÁREA GEOGRÁFICA	*RASH*	MÁCULA NEGRA	LINFONODO REGIONAL	FE A
FEBRES MACULOSAS TRANSMITIDAS PELO CARRAPATO							
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*R. rickettsii*	*Dermacentor andersoni* *Dermacentor variabilis* *Rhipicephalus sanguineus* *Amblyomma cajennense*	América (Norte, Central e Sul)	Sim, pode ser purpúrica	Bastante rara	Não	Sim
Febre maculosa mediterrânea, febre de Astrakan, febre maculosa de Israel	*R. conorii*	*Rhipicephalus sanguineus*	Mediterrâneo, Índia, Mar Cáspio, África	Sim, papular; pode ser purpúrica	Sim	Não	Sim
Febre por picada de carrapato africano	*R. africae*	*Amblyomma hebraeum* *Amblyomma variegatum*	África Subsaariana, Caribe	Sim, metade dos casos pode ser vesicular	Sim (frequentemente múltipla)	Sim	Nã
Tifo pelo carrapato de Queensland	*R. australis*	*Ixodes holocyclus*	Leste da Austrália	Sim, pode ser vesicular	Sim	?	Sim
Tifo transmitida pelo carrapato siberiano	*R. sibirica*	*Dermacentor nuttallii*	Sibéria, China, Mongólia	Sim	Sim	Não	Sim
Escara do couro cabeludo, linfadenopatia do pescoço depois da picada do carrapato (SENLAT)	*R. slovaca ou R. raoultii*	*Dermacentor marginatus* *Dermacentor reticulatus*	Europa, Paquistão	Bastante rara	Sim, pode ser eritematosas	Sim (dolorosa)	Nã
Riquetsioses associada à linfangite (LAR)	*R. sibirica mongolotimonae*	*Hyalomma asiaticum*	Mongólia, África, Europa	Sim	Sim	Sim	Sim
Não nomeada	*R. aeschlimannii*	*Hyalomma* sp	Mediterrâneo, África	Sim	Sim	Sim	Sim
Febre Maculosa das Ilhas Flinders	*R. honei*	*Ixodes granulosus*	Ilha Flinders, Austrália ocidental	Sim	Sim	Sim	Sim
Febre Maculosa Japonesa	*R. japonica*	*Ixodes ricinus*	Japão, Coreia (China?)	Sim	Sim	Não	Sim
Não nomeada	*R. parkeri*	*Amblyomma maculatum*	América	Sim	Sim	Não	Sim

Não nomeada	*R. helvetica*	*Ixodes ricinus*	Europa, Ásia	Não	Sim	Não	Nã
	R. massiliae	*Rhipicephalus sanguineus*	Europa, Estados Unidos	Sim	Sim	Não	Sim
	R. monacencis	*Ixodes ricinus*	Europa	Sim	Sim	Não	Sim
DOENÇAS TRANSMITIDAS PELAS PULGAS							
Tifo Murino	*R. typhi*	*Xenopsylla cheopis*	No Mundo	Sim	Não	Não	Sim
		Ctenocephalides felis					
Febre Maculosa transmitida pela Pulga	*R. felis*	*Ctenocephalides felis*	No Mundo	Às vezes	Às vezes	Desconhecido	Sim
DOENÇAS TRANSMITIDAS PELO PIOLHO							
Tifo epidêmico	*R. prowazekii*	*Pediculus humanus corporis*	No Mundo	Sim	Não	Não	Sim
		Carrapatos *Amblyomma* (?)					
Tifo silvestre americano	*R. prowazekii*	Ectoparasitas do esquilo voador	Nos Estados Unidos	Sim	Não	Não	Sim
Doença de Brill-Zinsser (recidiva de tifo epidêmico)	*R. prowazekii*		No Mundo	Sim, pode faltar	Não	Não	Nã
DOENÇAS TRANSMITIDAS PELO ÁCARO							
Doença pustulosa pela Riquétsia	*R. akari*	*Liponyssoides sanguineus*	No Mundo	Sim, vesicular	Sim	Sim	Sim
Doença de Tsutsugamushi	*Orientia tsutsugamushi*	*Leptotrombidium* sp (micuins)	Ásia central e ocidental, Austrália	Sim	Sim	Sim	Sim

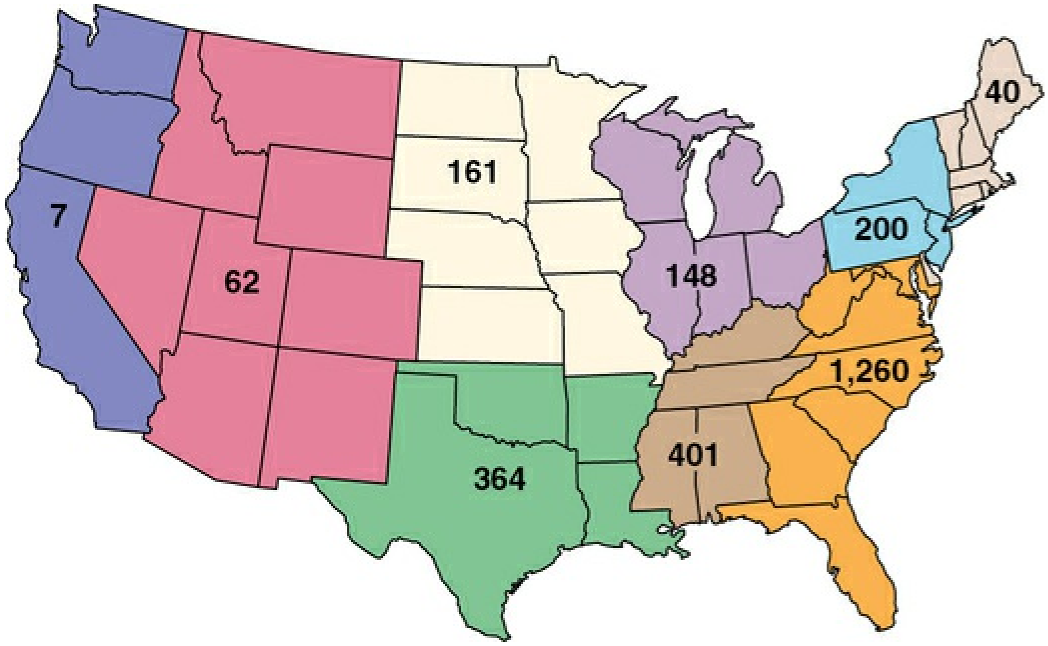

FIGURA 335-1 Número de casos relatados da febre maculosa das Montanhas Rochosas por região, 1994 a 1998.

A *Rickettsia* é transmitida via transovariana pelo carrapato de uma geração a outra. Os carrapatos infectantes são principalmente o *Dermacentor andersoni* (um carrapato da madeira) no oeste dos Estados Unidos; o *Dermacentor variabilis* (o carrapato do cão americano) no leste, no meio-oeste e no sul; e o *Rhipicephalus sanguineus* no Arizona. Na América Central e na América do Sul, o *Amblyomma cajennense* é o principal vetor. Os seres humanos são infectados, após a picada do carrapato, pela saliva infectada. A duração da fixação do carrapato na pele é crítica para qualquer riquetsiose transmitida por carrapato, e a transmissão é improvável quando ele se alimenta por menos de 20 horas. A picada do carrapato é indolor e frequentemente não notada. Raramente, observa-se uma escara no local da picada do carrapato. A epidemiologia da FMMR sofre variações anuais, em grande parte inexplicáveis. Esta repartição temporal é determinada pela atividade do carrapato e do seu encontro com seres humanos. Ocorrem mais de 500 casos por ano e mais de 90% dos casos são relatados de abril a setembro. A doença é mais prevalente em crianças menores de 10 anos. Um aumento recente foi relatado, mas as ferramentas atuais de diagnóstico não permitem a discriminação entre a RMSF e outras riquetsioses.

Manifestações clínicas

De dois a 14 dias após a picada do carrapato, surge um quadro de febre e cefaleia. A febre é alta (temperatura >38,8 °C) e associada a sintomas inespecíficos, como mal-estar, mialgia, náuseas, vômitos, anorexia e diarreéia. Neste estágio, com frequência a FMMR não é diagnosticada, entretanto, durante a “estação dos carrapatos”, pacientes com febre alta que vivem ou apresentam antecedente de viagem para uma localização endêmica e, possivelmente, um histórico de picada por carrapatos, devem ser considerados como possíveis casos de FMMR.

A principal característica clínica é o *rash*. No entanto, a tríade clássica de febre, cefaleia e *rash* está presente em apenas 44% dos casos confirmados. O *rash* é encontrado em 14%

dos casos no primeiro dia de doença e em menos de 50% nos primeiros 3 dias. O *rash* é macular; ele aparece primeiramente nos tornozelos e punhos e então se generaliza. As máculas apresentam diâmetro de 1 e 5 mm e podem evoluir de eritematosas a purpúricas. O *rash* pode correr posteriormente ou não ocorrer em momento algum; em uma série dos Centros de Controle de Doença e Prevenção (CDC), 34% dos casos confirmados de FMMR não apresentaram *rash*. O comprometimento das palmas das mãos e das plantas dos pés teoricamente diferencia os tifos (nos quais ele não se encontra) das febres maculosas.

O paciente não tratado piora de maneira progressiva. A doença apresenta diversos graus de manifestações gerais relacionadas com inflamação vascular e permeabilidade vascular aumentada, e o acometimento de vários órgãos, pode levar, nos casos mais graves, a uma síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). Nas formas graves, os pacientes apresentam edema, hipovolemia, hipoalbuminemia e hipotensão que levam ao choque. Em casos muito graves, ocorrem necrose e gangrena das extremidades. Em alguns casos, ocorre edema pulmonar não cardiogênico que pode evoluir com insuficiência respiratória e óbito. A insuficiência renal pode estar associada à hipovolemia e choque, sendo reversível, ou à necrose tubular aguda, necessitando de hemodiálise. Os sintomas neurológicos mais comuns são confusão, letargia e estupor. Em casos graves, observam-se *delirium*, convulsões e coma. A análise do líquido cefalorraquidiano é compatível com meningite em um terço dos casos; geralmente observam-se pleocitose leve (10 a 100 monócitos), proteinorraquia aumentada e níveis normais de glicose. O comprometimento cardíaco pode causar arritmias. O acometimento hepático manifesta-se com aumento das transaminases em 33% dos pacientes e icterícia em 8%. A icterícia pode refletir também uma hemólise. Já o acometimento do trato gastrointestinal manifesta-se com dor abdominal, diarreia, vômitos e hemorragia grave (hemorragia digestiva alta pode levar à morte). O comprometimento ocular consiste em conjuntivite e anormalidades retinianas, incluindo hemorragias, papiledema e oclusão arterial.

Na maioria dos casos, o hemograma apresenta uma contagem de leucócitos normal, mas frequentemente apresenta células mieloides imaturas. A trombocitopenia é observada em 30% a 50% dos casos e pode ser acentuada em casos mais graves. A anemia desenvolve-se em 30% dos pacientes. O consumo dos fatores de coagulação (inclusive fibrinogênio) e tempos de coagulação prolongados podem contribuir para o sangramento. A albuminemia pode estar reduzida e as proteínas de resposta inflamatória de fase aguda, aumentadas (proteína C reativa, ferritina, fibrinogênio). Observam-se hiponatremia e hipocalcemia, que correlacionam-se com gravidade, assim como elevação dos níveis de creatinina. Concentrações aumentadas das aminotransferases (AST e ALT), desidrogenase láctica (DHL) e creatinofosfocinase, em geral, refletem a gravidade do comprometimento de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, coração e fígado, além da rabdomiólise multifocal.

Diagnóstico

Convém basear o diagnóstico da FMMR nos achados clínicos e epidemiológicos, levando

ao uso precoce de doxiciclina. A pista mais importante é a febre sem foco em um paciente com histórico de exposição a carrapatos em uma área endêmica. Quando o *rash* estiver presente, deve-se suspeitar de FMMR e o paciente, tratado corretamente, a menos que se demonstre outra causa. O diagnóstico diferencial inclui outras riquetsioses (como a causada pela *R. parkeri* nos estados do sudeste norte-americano), meningococcemia, infecções por enterovírus, tifo, leptospirose, erliquiose, gonococcemia, síndrome do choque tóxico, sífilis, rubéola, sarampo e síndrome de Kawasaki. Reação de hipersensibilidade medicamentosa, principalmente após a utilização de antimicrobianos para doença febril, pode ser confundida com a FMMR.

O diagnóstico é baseado na sorologia, e o tratamento deve ser instituído sem confirmação diagnóstica. Os critérios para a confirmação laboratorial incluem um aumento em quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos determinados pela sorologia [medidos através do ensaio de imunofluorescência (IFA), fixação do complemento ou aglutinação pelo látex] e detecção direta das bactérias através da demostração de antígenos específicos por imunodetecção, amplificação genômica pela PCR ou cultura. Uma biópsia de lesão cutânea é a melhor amostra para este propósito. A cultura da *Rickettsia* leva de 3 a 7 dias e é restrita a laboratórios especializados. Ela é realizada em linhagens celulares como Vero, L929 ou células HEL. A imunodetecção pela imunofluorescência ou imuno-histoquímica é sensível e específica. Ela pode ser realizada em material congelado ou fixado e embebido em parafina, permitindo um diagnóstico retrospectivo. A amplificação pela PCR e identificação fornecem resultados promissores no diagnóstico das riquetsioses em geral, mas não foram avaliadas apropriadamente para o diagnóstico da FMMR. A biópsia cutânea e a detecção direta em carrapatos removidos fornecem os melhores resultados, pois o sangue contém inibidores e poucas cópias do DNA riquetsial.

Duas amostras séricas devem ser testadas (precocemente e na fase convalescente). O soro precoce geralmente é negativo, porque os pacientes soroconvertem entre o 7° e o 15° dias. A imunofluorescência é altamente sensível e específica. Um valor de corte igual a 1/64 para a imunoglobulina total e 1/32 para o anticorpo IgM são necessários para o diagnóstico. O ponto de corte para a aglutinação em látex é 1/64 ou 1/128. Reações cruzadas são observadas com infecções causadas por outras riquetioses, *Ehrlichia*, *Bartonella*, *Legionella* e *Proteus*. Os falso-positivos, incluindo IgM, podem ser observados quando há presença de fator reumatoide no soro e em pacientes com infecções virais que geram proliferação inespecífica do linfócito B (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr). A fixação do complemento (que não possui sensibilidade) e o teste de Weil-Felix (utilizando anticorpos que fazem reação cruzada com cepas de *Proteus*) não devem ser usados.

Tratamento Rx

O prognóstico da FMMR depende da instituição precoce da antibioticoterapia. A doxiciclina é capaz de salvar pacientes com FMMR. A dose recomendada é de 100 mg duas vezes ao dia, e o tratamento deve ser mantido por pelo menos três dias após a interrupção da febre. O tratamento oral é eficaz, mas em pacientes com intolerância

gástrica ou em coma, opta-se pela via de administração endovenosa. Vários antibióticos são eficazes *in vitro* contra a *R. rickettsii,* incluindo as fluoroquinolonas, a rifampicina e os novos antibióticos macrolídeos (com exceção da eritromicina), porém a ausência de experiência clínica impede seu uso na FMMR. Antimicrobianos β-lactâmicos, aminoglicosídeos e cotrimoxazol não são eficazes.

Pacientes gravemente doentes devem ser tratados em unidades de tratamento intensivo, e a administração de fluido deve ser cuidadosamente monitorada. A ventilação mecânica é usada no caso de insuficiência respiratória; a hemodiálise, em pacientes com insuficiência renal; e anticonvulsivantes, em pacientes com convulsões. A anemia e anomalias da coagulação também podem ser corrigidas. Para pacientes com gangrena das extremidades, a amputação pode ser necessária. Glucocorticoides não se mostraram úteis.

Prevenção

Evitar as picadas de carrapatos (Capítulo 367) através do uso contínuo de repelentes e de roupas com mangas longas e calças são as principais medidas preventivas. Para desencorajar a fixação do carrapato, repelentes contendo permetrina podem ser pulverizados em botas e roupas com duração de efeito por vários dias. Repelentes contendo DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamide) podem ser aplicados na pele, mas seu efeito tem duração de apenas algumas horas, necessitando de reaplicações. Também é útil checar se há carrapatos após a exposição. Um exame cuidadoso do couro cabeludo, da virilha e das axilas é recomendado. O carrapato pode ser removido com uma pinça, seguida da desinfecção da pele (Fig. 335-2).

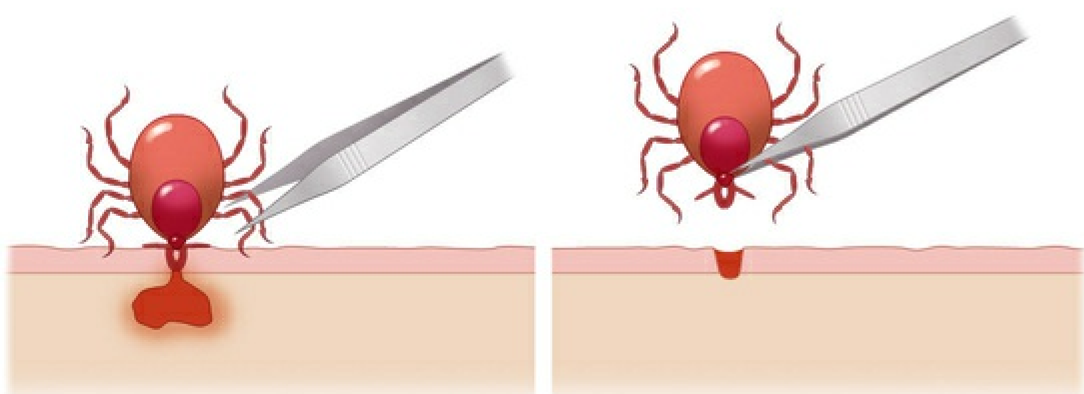

FIGURA 335-2 Técnica para a remoção de carrapato.

Prognóstico

A evolução da FMMR depende fortemente do tempo para o diagnóstico e instituição precoce do tratamento antimicrobiano. A taxa de letalidade atual é de 2,4% baseada em uma pesquisa nacional com duração de 4 anos realizada nos Estados Unidos (27 mortes foram atribuídas à FMMR durante este período). Essa taxa tem diminuído atualmente, mas isso pode ser o resultado de não identificação das doenças riquetsiais. Não houve

diferença estatisticamente significativa no desfecho entre negros e brancos, porém a taxa de letalidade foi maior entre as pessoas com idade superior a 70 anos (9%). Os pacientes com deficiência da glicose-6- fosfato desidrogenase (G6PD) foram mais suscetíveis à infecção grave. O uso do cloranfenicol esteve associado a um pior prognóstico comparado com o tratamento com doxiciclina. Geralmente, a recuperação da FMMR é completa, todavia existe o risco de sequelas neurológicas, assim como a amputação de membros após gangrena.

Outras riquetsioses transmitidas por carrapatos

Epidemiologia

Conforme ocorre com outras doenças transmitidas pelos carrapatos (Capítulo 367), as riquetsioses têm uma distribuição geográfica limitada, que é determinada principalmente pela ecologia do vetor carrapato (Fig. 335-3). A *R. parkeri* foi recentemente identificada nos Estados Unidos e na América do Sul. A *R. conorii* é encontrada no litoral dos mares Mediterrâneo e Cáspio (*subespécie caspia*); a *Rickettsia slovaca* e possivelmente a *Rickettsia helvetica*, na Europa Ocidental e na Central; e a *Rickettsia sibirica mongolotimonae*, na França e na Grécia. Em vários locais do mundo, diversos agentes específicos de riquetsioses foram identificados (Tabela 335-2).

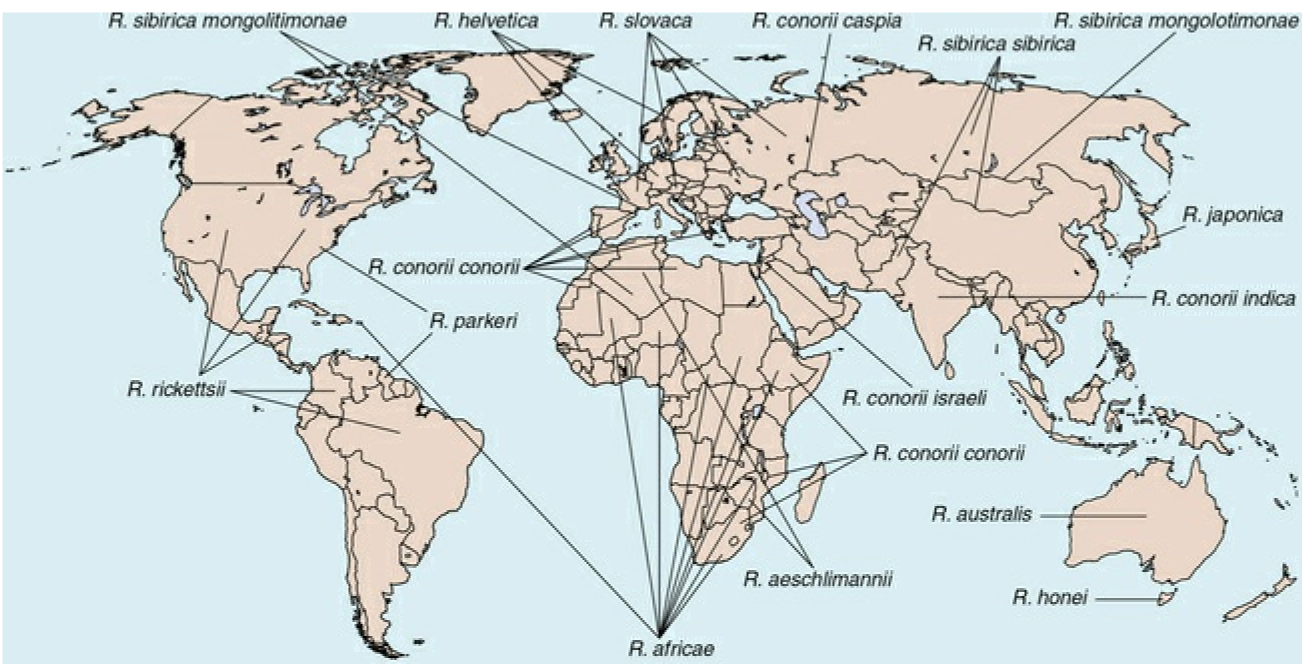

FIGURA 335-3 Distribuição geográfica da riquetsiose transmitida por carrapatos.

Manifestações clínicas

A *R. conorii* engloba diferentes subespécies, porém todas são intimamente relacionadas. Muitos nomes são atribuídos à infecção causada pela *R. conorii:* febre maculosa do Mediterrâneo (FMM), febre boutonneuse, febre de Marselha, tifo pelo carrapato do Quênia (causado pela subespécie *R. conorii conorii*), febre de Astracan (causada por *R.*

conorii caspia), febre maculosa de Israel (causada por *R. conorii israeli*) e tifo pelo carrapato Indiano (causado por *R. conorii indica*). A *R. conorii* está intimamente relacionada com a *R. rickettsii,* com a qual compartilha muitos antígenos em comum, gerando anticorpos de reatividade cruzada. A FMM assemelha-se à FMMR, porém tem várias peculiaridades. A evolução natural é mais leve, mas ainda observa-se uma taxa de letalidade de 1,5% a 2,5% nos pacientes hospitalizados. Uma forma maligna desta doença, que cursa com *rash* purpúrico, choque e disfunção de múltiplos órgãos, foi descrita em pacientes etilistas, diabéticos, pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e idosos. A apresentação clínica típica é a de um paciente com febre, *rash* e mácula negra (*i. e.*, uma escara negra no local da picada do carrapato). A mácula negra é encontrada em 50% a 80% dos casos. Várias picadas de carrapatos infectados ao mesmo tempo são incomuns, uma vez que o *R. sanguineus,* o carrapato do cão, raramente pica seres humanos. O *rash* é com frequência nitidamente papular, o que originou um dos nomes da doença (febre boutonneuse). A febre pela picada do carrapato de Israel e a febre de Astracan parecem mais brandas do que a FMM típica, e normalmente não se encontra a mácula negra.

A *R. africae,* que determina a febre pela picada do carrapato da África, pode ser responsável pela maioria das riquetsioses no mundo inteiro. É extremamente comum em viajantes que visitam o sul da África. Ela é transmitida pelos carrapatos africanos, o *Amblyomma hebraeum* e o *Amblyomma africanum.* Estes carrapatos estão geralmente infectados; e até 60% deles podem hospedar o *R. africae.* Eles geralmente se alimentam de ungulados (mamíferos que possuem cascos), mas atacam seres humanos em grupos, resultando em uma alta prevalência na África rural (60% dos pacientes testados apresentavam anticorpos). Viajantes são também acometidos; os ataques de carrapatos normalmente geram casos em grupos de turistas de safáris. A doença difere da FMM porque é muito mais branda; a febre está frequentemente ausente, e observa-se um *rash* em apenas metade dos pacientes, podendo ser vesicular (o que nunca foi observado na FMM confirmada). A maioria dos pacientes não apresenta febre. Além do mais, várias máculas negras são frequentemente observadas. Elas são encontradas principalmente nos membros inferiores e frequentemente estão associadas a uma linfadenopatia inguinal.

A febre maculosa japonesa (causada por *Rickettsia japonica*) e o tifo pelo carrapato siberiano (causado pela *R. sibirica*) assemelham-se à FMM. As infecções ocasionadas pela *R. sibirica mongolitimonae* assemelham-se à FMM mas, em alguns casos, exibem características clínicas específicas, incluindo mácula negra, linfadenopatia inguinal e linfangite unindo estas duas lesões. A doença foi recentemente nomeada riquetsiose associada à linfangite. A *Rickettsia australis* (tifo pelo carrapato de Queensland) e a *Rickettsia honei* (febre maculosa de Flinders Island) causam doenças que se assemelham à FMM, porém seu *rash* pode ser vesicular.

A *R. slovaca* e a *R. raoultii* causam uma doença aparentemente comum na Europa chamada escara do couro cabeludo e linfadenopatia cervical, transmitida por carrapatos (Hungria, Alemanha, França, Espanha). Seus vetores carrapatos, *Dermacentor marginatus* e *Dermacentor reticulatus,* preferivelmente atacam em meses frios e picam o couro cabeludo por preferirem presas peludas. Em contraste com outras riquetsioses

transmitidas pelos carrapatos, a doença é mais prevalente em crianças e mulheres. Ela raramente é exantemática; o quadro clínico típico consiste em uma lesão cutânea eritematosa no local da picada do carrapato no couro cabeludo, variando de 2 a 8 cm em diâmetro e uma linfadenopatia cervical (que pode ser dolorosa). Raramente, os pacientes cursam com febre e *rash*. Observam-se astenia pós-infecciosa e alopecia residual no local da picada do carrapato. A ocorrência desta riquetsiose sem *rash* pode estimular a pesquisa de outras novas riquetsioses com manifestações apenas localizadas.

Diagnóstico

O diagnóstico das demais riquetsioses transmitidas pelo carrapato é similar ao da FMMR, utilizando-se principalmente a sorologia (IFA; veja anteriormente). Uma exceção é a infecção pela *R. slovaca* que apresenta uma resposta sorológica fraca, possivelmente devido à ausência de infecção sistêmica; neste caso, a PCR de uma amostra de *swab* de lesão cutânea ou de um aspirado de linfonodo, é a melhor solução. Na infecção por *R. africae*, a resposta sorológica é mais tardia do que na FMMR e FMM, e recomendam-se amostras séricas tardias.

Tratamento

Doxiciclina [100 mg 2 vezes/dia para adultos ou 4,4 mg/kg de peso corporal por dia divididos em duas doses para crianças com menos de 45,4 kg (100 lb)] é o fármaco indicado para o tratamento. O tratamento com dose única é eficiente; mas em adultos com forma grave, mantém-se o tratamento até o paciente permanecer afebril por 24 horas. Nas gestantes, a josamicina, um antibiótico da classe dos macrolídeos, mostrou-se eficiente com uma dose de 3 g diários durante 7 dias na FMM; as quinolonas e os antibióticos macrolídeos mais novos fornecem resultados comparáveis aos da doxiciclina, porém com tempos de tratamento mais prolongados.

Doenças Transmitidas pelas Pulgas

As pulgas (Capítulo 367) transmitem duas espécies de riquétsias, a *Rickettsia typhi,* o agente do tifo murino, e a *Rickettsia felis,* o agente da febre maculosa transmitida pela pulga. Ambas as riquétsias podem ser transmitidas transovarianamente na pulga. Os vetores são o *Xenopsylla cheopis* e o *Pulex irritans*, mas também o *Ctenocephalides felis,* uma pulga do gato. Os ratos, gatos, gambás e cães podem propagar pulgas infectadas. Como os seus hospedeiros e os seus vetores estão distribuídos no mundo inteiro, estas doenças são prevalentes em diferentes continentes. As pulgas podem estar infectadas por ambas as espécies ao mesmo tempo.

Tifo murino

Definição

Em geral, as pulgas são infectadas com o *R. typhi* quando parasitam ratos aparentemente

saudáveis já infectados. Os seres humanos e outros mamíferos são infectados por autoinoculação, ao coçar as picadas de pulgas, contaminadas com fezes infectadas. O tifo murino, devido ao seu ciclo, é mais prevalente em áreas quentes e úmidas, locais onde ratos proliferam.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, 50 a 100 casos são relatados anualmente, principalmente no sul da Califórnia e no sul do Texas. Na Califórnia, demonstrou-se um ciclo de transmissão envolvendo pulgas de gambás e de gatos. O Tifo Murino é extremamente comum no sudeste da Ásia e norte da África e é uma causa comum de febre em viajantes.

Manifestações clínicas

O período de incubação varia de 8 a 16 dias, de acordo com estudos realizados em voluntários infectados. A doença inicia-se com febre abrupta, náuseas, vômitos, mialgia, artralgia e cefaleia. Observa-se *rash* em 40% a 50% dos pacientes, em média 6 dias após o início da doença. Este é observado com menor frequência em pacientes com pele escura. O *rash* consiste em máculas rosas que podem evoluir para maculopapulares. Normalmente, ele é discreto, começando nas axilas; generaliza-se para o tronco, mas em geral não envolve a face, as palmas das mãos e as plantas dos pés. Em casos graves, pode tornar-se purpúrico. O órgão mais frequentemente envolvido é o pulmão. Um terço dos pacientes tem tosse, e um quarto, pneumonia intersticial inespecífica, algumas vezes associada a derrame pleural. Nas formas graves, podem ocorrer insuficiência respiratória, além dos sintomas neurológicos que variam desde confusão mental e estupor até coma e convulsões. Podem ocorrer hemorragias cerebrais. O acometimento de trato gastrointestinal manifesta-se com vômitos, dores abdominais, icterícia e, em casos graves, hematêmese.

O hemograma pode exibir leucopenia e depois leucocitose. Observa- se também trombocitopenia, assim como anemia, especificamente quando se observa hemólise (frequentemente nos pacientes com deficiência de G6PD). É comum um aumento moderado das transaminases. Em pacientes com doença grave, observam-se hiponatremia e hipoalbuminemia.

Diagnóstico

O diagnóstico do tifo murino baseia-se principalmente na sorologia (IFA) com títulos similares aos da FMMR. Em avaliações serológicas, a *R. typhi* faz reação cruzada com a *R. prowazekii;* ela pode ser diferenciada ou pela comparação dos títulos (duas diluições ou mais se os títulos de IgG e de IgM forem discriminativos) ou pela adsorção cruzada. Com esta técnica, o soro é absorvido com um dos antígenos e depois novamente testado; o agente causal é o que está removendo anticorpos para ambas as bactérias. As biópsias cutâneas e as amostras de sangue para a cultura e a PCR são úteis.

Tratamento Rx

O tratamento é similar ao da FMMR.

Prognóstico

O prognóstico geralmente é favorável, mas 10% dos pacientes precisam de cuidados intensivos e 1% morre. Os pacientes mais idosos e aqueles com deficiência de G6PD (Capítulo 164) ou outras comorbidades estão sob alto risco.

Febre maculosa transmitida pela pulga causada pela *Rickettsia felis*

A *R. felis* é principalmente transmitida por via transovariana. O seu genoma compreende um ou dois plasmídeos, um deles sendo aparentemente conjugativo. Esta é uma doença nova, de definição incompleta. A bactéria é encontrada em pulgas nas Américas, na Ásia, na Europa, na África e na Nova Zelândia. Casos têm sido relatados no Texas, no México, no Brasil, na França e na Alemanha. Todos os casos relatados apresentaram febre, além de *rash* (6 dos 7 casos) e lesão de inoculação em alguns casos. O diagnóstico pode se basear na sorologia, empregando-se um antígeno específico da *R. felis*, ou na aplicação da técnica da PCR no sangue ou em biópsias cutâneas. O tratamento ainda não foi estabelecido, mas a bactéria é bastante suscetível à doxiciclina e resistente à eritromicina.

Infecções por Piolhos e Ácaros

Tifo epidêmico transmitido pelo piolho

Epidemiologia

O piolho do corpo humano (Capítulo 367) vive em roupas e multiplica-se rapidamente quando o tempo frio e a falta de higiene o permitem. O piolho transmite três doenças bacterianas: a febre das trincheiras (causada pela *Bartonella quintana*), a febre recorrente (causada pela *Borrelia recurrentis*) e o tifo exantemático (causado pela *R. prowazekii*). A palavra tifo é derivada do grego *tuphos*, que descreve a condição neurológica associada a esta doença e à tifoide. Ele é prevalente durante guerras, em países pobres e na população sem teto dos países ricos, inclusive nos Estados Unidos e na Europa. Um surto de tifo de 100.000 pessoas foi relatado na guerra civil no Burundi, em 1997, e foram relatados casos na Rússia, no Peru, nos Estados Unidos, na Algéria e na França na década de 1990. Doenças transmitidas pelo piolho mataram mais pessoas do que as armas durante as guerras na Europa central e na ocidental nos séculos XIX e XX.

A epidemiologia da *R. prowazekii* relaciona-se principalmente com os seres humanos como reservatórios e com os piolhos como vetores. Nos Estados Unidos, o esquilo voador do leste *(Glaucomys volans volans)* também é um hospedeiro, e as suas pulgas, piolhos e ácaros podem ser infectados.

A *R. prowazekii* também tem sido encontrada nos carrapatos *Amblyomma*, mas seu papel ainda não foi definido. O piolho é infectado quando se alimenta de sangue, o que faz cinco vezes por dia. A *R. prowazekii* multiplica-se no intestino do piolho e é liberada nas fezes; após alguns dias, ela destrói o epitélio intestinal, fazendo com que um sangue

vermelho-brilhante se dissemine a partir do intestino (o tifo também já foi denominado como a doença do piolho vermelho). O paciente geralmente se contamina pelas fezes infectadas (nas quais a *R. prowazekii* sobrevive por semanas), por meio de aerossóis ou pela autoinoculação na pele após se coçar. Os pacientes que se recuperam do tifo podem manter a bactéria sob forma quiescente e sofrer recrudescência em condições de estresse anos depois; esta forma recrudescente chama-se doença de Brill-Zinsser. Durante a recrudescência, ocorre bacteremia, que permite o início de um novo surto se o paciente for picado por piolhos.

Manifestações clínicas

O tifo começa abruptamente com febre, cefaleia e mialgia, que pode levar a uma postura antálgica, encolhida, denominada sutama no maior surto recente no Burundi. A tosse e sinais neurológicos (estupor, confusão ou coma) são comuns. Observa-se *rash* em 20% a 80% dos pacientes, dependendo da população estudada; e é provavelmente subobservado em pessoas de pele escura. De modo geral, ele se inicia nas axilas, e então, dissemina-se. Normalmente, é macular, mas pode ser papular ou purpúrico em casos graves. Em alguns casos, diarreia e icterícia são relatados. Não se encontra esplenomegalia com frequência. Em casos graves, ocorre choque e a taxa de letalidade é de 20% a 30%. Leucopenia, trombocitopenia e anemia podem ser observadas, assim como um aumento das enzimas hepáticas séricas.

O tifo silvestre nos Estados Unidos é causado por uma variante da *R. prowazekii* e é uma doença mais branda. As características clínicas mais proeminentes são neurológicas. Poucos casos foram descritos e quase todos ocorreram em áreas onde o esquilo voador do leste é encontrado, na região leste do Mississípi.

A doença de Brill-Zinsser é de difícil diagnóstico, pois o *rash* é raro, e a exposição recente a piolhos, pode não ser encontrada. Por meio da anamnese, pode-se descobrir uma exposição prévia a piolhos, associada ou não a um diagnóstico de tifo nos anos precedentes. A doença é branda e o prognóstico é bom.

Diagnóstico

O diagnóstico de tifo deve ser considerado em casos agrupados de febre alta com confusão mental em pacientes expostos ao piolho. O erro diagnóstico mais comum é atribuir esses achados à febre tifoide, o que pode ocasionar consequências fatais, pois os tratamentos atualmente prescritos para esta condição (β-lactâmicos, cotrimoxazol e quinolonas) são ineficazes contra o tifo. Em países tropicais, o tifo é frequentemente confundido com a malária, a febre hemorrágica e a dengue. Em indivíduos com piolhos, ele pode ser confundido com a febre das trincheiras e a febre recorrente, portanto deve ser prescrito tratamento para ambos.

O diagnóstico do tifo deve ser clínico, porque a taxa de letalidade é alta e o tratamento é seguro e eficaz. Qualquer surto de febre sem foco em ambientes sem condições higiênicas pode sugerir tifo, incluindo surtos durante guerras civis (como na Algéria, em Ruanda e no Burundi), durante colapsos sociais (como na Rússia e na Ucrânia), em penitenciárias (como em Ruanda e no Burundi) e nos países pobres e frios. O diagnóstico

baseia-se principalmente na sorologia, a qual tem reação cruzada com a *R. typhi* (ver anteriormente). Quando a investigação é realizada sob difíceis condições, uma gota de sangue aplicada ao papel-filtro e enviada a um laboratório de referência é valiosa para o teste sorológico. A cultura e a PCR são úteis e podem ser realizadas com uma amostra de biópsia cutânea ou de sangue. Os piolhos são bons instrumentos diagnósticos, pois eles podem ser testados mesmo quando secos e podem ser enviados em frascos fechados sem condições específicas de temperatura.

Tratamento

O tratamento do tifo é extremamente simples, de baixo custo e eficaz; 200 mg de doxiciclina por via oral, dividida em duas doses pode salvar vidas. Tratam-se pacientes comatosos por via endovenosa. Em pacientes alérgicos, o cloranfenicol é a única alternativa conhecida, com a dose de 2 g/dia durante 10 dias. Não existe atualmente vacina, e a luta contra os piolhos é a principal estratégia de prevenção. Como os piolhos são frágeis, a mudança e a fervura das roupas são medidas eficientes. Quando isso não for possível, o inseticida (principalmente a permetrina) ou a ivermectina oral devem ser utilizados.

Tifo do cerrado *(orientia tsutsugamushi)*

Epidemiologia

A doença de Tsutsugamushi é transmitida pela picada do ácaro trombiculídeo (Capítulo 367) infectado por larvas da *O. tsutsugamushi*. Estes ácaros, também conhecidos como micuins, são infectados verticalmente através de suas progenitoras. A distribuição do tifo do cerrado limita-se a um triângulo que se estende entre o norte do Japão, leste da Austrália e leste da Rússia incluindo o Extremo Oriente, a China e o subcontinente indiano. Conjuntamente, um bilhão de indivíduos podem estar expostos. A sazonalidade é determinada pela emergência das larvas. A doença é uma das três principais causas mais comuns de febre prolongada na Ásia rural; em zonas temperadas, ocorre principalmente no outono e com menor frequência na primavera. As espécies de *O. tsutsugamushi* apresentam uma ampla heterogenicidade, o que pode permitir a definição de várias espécies, mas, atualmente, se reconhece apenas uma única espécie com muitos sorotipos. Os mais frequentes são Kato, Karp, Gilliam e Kawasaki.

Manifestações clínicas

A doença ocorre em pacientes expostos a focos rurais ou urbanos de tifo do cerrado após 10 ou mais dias. O início geralmente é súbito e inclui febre, cefaleia e mialgia. Um exame atento pode revelar uma lesão de inoculação no local da picada do ácaro e linfonodos regionais dolorosos. Linfadenopatia generalizada e *rash* podem ser observados. Os sintomas variam de acordo com os órgãos envolvidos. Os sintomas neurológicos e meníngeos são relativamente comuns. As formas graves podem manifestar-se com choque séptico. O aborto costuma ocorrer em gestantes.

Os exames laboratoriais revelam leucopenia, trombocitopenia e aumento dos níveis das enzimas hepáticas. A evolução depende dos hospedeiros e das cepas; e a taxa de letalidade varia de 0% a 30%. O tifo do cerrado não é mais grave em pacientes infectados pelo HIV e, surpreendentemente, fatores supressivos do HIV parecem ser produzidos durante a infecção. A recrudescência pode ocorrer nesta doença.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser difícil. Como o quadro clínico é frequentemente inespecífico, os antecedentes epidemiológicos são essenciais. O diagnóstico de mononucleose infecciosa tem sido erroneamente feito em pacientes com tifo do cerrado. A bactéria pode ser detectada por meio de cultura (em células ou camundongos) ou pela PCR em amostras de sangue ou de biópsias. A técnica sorológica empregada pela primeira vez foi a aglutinação do sorotipo OXK do *Proteus mirabilis* na reação de Weil-Felix. Este teste possui sensibilidade e especificidade inadequadas e deve ser substituído pelos testes IFA ou imunoenzimático (ELISA), utilizando-se três ou quatro sorotipos principais.

Tratamento

O cloranfenicol foi utilizado durante anos como tratamento de escolha, mas atualmente a doxiciclina é recomendada. O uso de dose única (200 mg) não previne recidivas, assim como tratamentos repetidos por 2 dias com intervalo de 7 dias. Logo, preconiza-se a doxiciclina, 100 mg por via oral duas vezes ao dia durante 7 dias. Foram relatados casos de resistência à doxiciclina, e a rifampicina (600 mg via oral, diariamente) representa uma boa alternativa. Quinolonas devem ser evitadas. As medidas preventivas baseiam-se no uso de repelentes.

Doença pustulosa pela riquétsia *(Rickettsia akari)*

Epidemiologia

A doença Pustulosa pela Riquétsia foi descrita pela primeira vez na cidade de Nova York, onde ela ainda é prevalente, por um clínico geral em 1946. A *R. akari*, o agente causador, é transmitido pela picada do ácaro do camundongo *(Liponyssoides sanguineus)*. A sua prevalência é provavelmente subestimada; um inquérito revelou 13 casos em um hospital de Nova York na década de 1980. Casos têm sido relatados nos estados do Arizona, Utah e Ohio. Após os ataques terroristas do 11 de setembro de 2001, casos de lesões cutâneas negras foram investigados, devido à possibilidade da presença de antraz na cidade de Nova York, entretanto era doença pustulosa pela riquétsia. Uma alta prevalência sorológica foi relatada entre usuários de drogas intravenosas em Baltimore. Foram diagnosticados casos na Rússia, na Ucrânia, na Eslovênia e na Coreia.

Manifestações clínicas

Dez dias após a picada do ácaro, inicia-se quadro de febre, cefaleia e mialgia. Um exame

físico cuidadoso revela uma lesão de inoculação e uma linfadenopatia regional que pode ser confundida com antraz cutâneo. Após 2 a 6 dias, aparece um *rash* composto de 5 a 40 máculas que, então, se tornam papulares e, logo em seguida, vesiculares. Esta característica levou ao nome da doença. É frequentemente confundida com a varicela. Em geral, a doença é branda.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito por meio da sorologia, utilizando-se a imunofluorescência (IFA). Os antígenos específicos reagem com altos títulos, mas podem ser detectados anticorpos contra outras *Rickettsia*. O diagnóstico também pode ser feito em amostras de biópsias cutâneas por meio de cultura, imunodetecção ou PCR.

Tratamento

A doxiciclina é bastante eficiente nestes casos. A prevenção baseia-se no controle dos camundongos.

Erliquiose e anaplasmose

Definição

O caso-índice de erliquiose moderna foi relatado nos Estados Unidos em 1987. O paciente morreu de uma síndrome febril, provavelmente adquirida após a picada de um carrapato no Arkansas, apesar de ter recebido cloranfenicol. O paciente apresentou várias características diagnósticas inicialmente confusas; foram encontradas mórulas em polimorfonucleares (PMN) nos esfregaços de sangue e foram detectados anticorpos contra *Ehrlichia canis*, um patógeno canino, mas não humano. Presumiu-se que ele havia sido infectado pela *Ehrlichia chaffeensis;* no entanto, esta bactéria infecta monócitos, e, neste paciente, as mórulas foram encontradas em PMN. Um diagnóstico de infecção por *Anaplasma phagocytophilum* (ou Ehrlichia granulocítica humana, EGH) foi considerado, mas o carrapato vetor desta doença não é encontrado no Arkansas. Atualmente, supõe-se que a afecção tenha sido causada pela *Ehrlichia ewingii*, um agente transmitido pela *Amblyomma americanum* que é prevalente no Arkansas, que infecta PMN e apresenta reação cruzada com a *E. canis*, apesar de infectar tipicamente hospedeiros imunocomprometidos. Este caso ilustra a evolução dos conhecimentos sobre a erliquiose e de como é difícil basear o diagnóstico de uma infecção atípica apenas em resultados de sorologias.

Todas as *Ehrlichias* patogênicas para seres humanos, exceto a *E. ewingii*, podem crescer em cultura. A Ehrlichia foi reclassificada em quatro gêneros, principalmente com base na análise filogenética do RNA ribossomal 16S. Dois são os gêneros de *Ehrlichia* e *Anaplasma* associados ao carrapato (*A. phagocytophilum*, ou agente EGH, anteriormente nomeada *Ehrlichia phagocytophila*). Um dos gêneros está associado aos helmintos, *Neorickettsia*, incluindo a *Neorickettsia sennetsu* (anteriormente *Rickettsia sennetsu*,então

Ehrlichia sennetsu). O quarto é a *Wolbachia pipientis*, uma bactéria associada a artrópodes (insetos, crustáceos e ácaros) e vermes helmínticos (principalmente filária). Estes organismos desencadeiam reações sorológicas cruzadas. As Ehrlichias multiplicam-se exclusivamente nos vacúolos das células eucarióticas dos seus hospedeiros, onde formam agrupamentos denominados mórulas. Estes vacúolos são derivados dos fagossomas, o que permite às Ehrlichias escapar da fusão lisossomal bactericida. Nos seres humanos, as Ehrlichias estão associadas aos monócitos *(E. chaffeensis, E. canis, N. sennetsu)* ou aos PMN *(A. phagocytophilum, E. ewingii)*.

As erliquioses podem ser adquiridas pela picada do carrapato ou pela ingestão de vermes nematoides infectados através da água contaminada ou de animais contaminados (peixe, caracóis) ou em decorrência da filaríase.

Erliquiose Monocítica Americana Humana *(Ehrlichia chaffeensis)*

Epidemiologia

A Erliquiose Monocítica Humana (HME) é causada pela *E. chaffeensis*. Este organismo tem sido isolado ou identificado pela técnica da PCR apenas nos Estados Unidos, principalmente no Sudeste, Centro-Sul, estados do meio Atlântico e Califórnia (Tabela 335-3). Nos Estados Unidos, a *A. americanum* (carrapato Lone Star) é o vetor (Capítulo 367), e o cervo de cauda branca é o principal reservatório mamífero. Carrapatos imaturos são infectados pelo sangue enquanto se alimentam em hospedeiros com bacteriemia persistente. A *E. chaffeensis* é transmitida ao carrapato, que infecta seu próximo hospedeiro (cervo ou ser humano) durante seu próximo repasto sanguíneo. A epidemiologia da doença reflete o habitat e a atividade do carrapato, pois a maioria dos casos é proveniente do sul dos Estados Unidos, de áreas rurais, durante o período compreendido entre abril e setembro. Em áreas altamente endêmicas, a incidência pode atingir 100 casos por 100.000 habitantes. A gravidade dos casos depende da faixa etária, podendo explicar a menor incidência em crianças. Os homens são mais afetados do que as mulheres, em uma relação de 4:1.

Tabela 335-3

Erliquioses e anaplasmoses

DOENÇA	AGENTE	VETOR	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA
Erliquiose monocítica humana	*Ehrlichia chaffeensis*	*Amblyomma americanum*	Estados do centro-sul, sudeste e da costa do meio Atlântico
Erliquiose granulocítica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	*Ixodes ricinus*	Europa, China
		Ixodes scapularis	Nordeste, centro-norte, noroeste da Califórnia
E. ewingii	*Ehrlichia ewingii*	*Amblyomma americanum*	Estados do centro-sul, sudeste e da costa do meio Atlântico
Erliquiose monocítica japonesa	*Neorickettsia sennetsu*	Helmintos da tainha cinzenta?	Japão
E. canis	*Ehrlichia canis*	*Rhipicephalus sanguineus*	Venezuela

Manifestações clínicas

O período de incubação dura de 7 a 10 dias após uma exposição confirmada ao carrapato em 80% dos casos. Os pacientes apresentam febre, cefaleia, mal-estar, náuseas e anorexia. Os pacientes não tratados pioram e podem precisar de tratamento intensivo. O comprometimento do trato gastrointestinal é comum, cursando com náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. As manifestações neurológicas são variadas, desde confusão mental até coma. Observa-se *rash* em um terço dos casos e linfadenopatias em um quarto. As formas graves podem cursar com sepse e falência de múltiplos órgãos.

O hemograma apresenta leucopenia à custa de linfopenia e neutropenia. A trombocitopenia também é frequentemente notada; pode aparecer anemia depois. Observa-se coagulopatia nas formas graves. Aumento das enzimas séricas, incluindo-se AST, ALT e DHL podem refletir o envolvimento sistêmico dos órgãos, assim como o aumento do nível de creatinina. O exame do líquido cefalorraquidiano em pacientes com sintomas neurológicos revela pleiocitose e aumento do nível de proteínas. As células podem ser monocíticas ou PMN. O prognóstico na EMH depende da instituição precoce da antibioticoterapia, porém a taxa de letalidade ainda é alta, de aproximadamente 2,5%. Em indivíduos infectados pelo HIV, a gravidade da doença pode ser maior; em uma série de casos, 6 de um total de 13 pacientes morreram.

Diagnóstico

O diagnóstico de EMH deve ser considerado em pacientes com queixa de febre sem etiologia determinada e com histórico de exposição ao carrapato. A EMH assemelha-se à FMMR, mas o *rash* é menos frequente. Tardiamente na evolução da doença, ela pode ser diagnosticada equivocamente como qualquer condição que curse com sepse grave.

A leucopenia associada a trombocitopenia e aumento no nível das enzimas hepáticas costumam determinar a etiologia. O exame cuidadoso dos esfregaços de sangue e de líquido cefalorraquidiano pode ajudar na identificação das mórulas típicas. O tratamento

deve ser iniciado em qualquer caso suspeito. Confirma-se o diagnóstico biologicamente pela cultura em laboratórios especializados, utilizando-se uma linhagem celular canina, a DH82. No entanto, a PCR é mais prática; a utilização de um segundo gene-alvo é útil para confirmar. A maioria dos casos atuais é diagnosticada sorologicamente por um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos ou pela soroconversão. A técnica de escolha é a imunofluorescência. Um único título de 25 é indicativo do diagnóstico. Existem anticorpos de reação cruzada entre as espécies de *Ehrlichia* e com a *A. phagocytophilum*. Western blotting pode ser útil para distinguir entre essas bactérias.

Tratamento

A doxiciclina (100 mg 2 vezes/dia, para adultos) é o fármaco de escolha para pacientes com erliquiose. O tempo ideal do tratamento ainda não foi estabelecido, mas recomenda-se sua manutenção por, no máximo, três dias após interrupção da febre e evidência de melhora clínica, por um período mínimo de 5 a 7 dias. Doença grave ou complicada necessita de tratamentos mais prolongados. Como as tetraciclinas são contraindicadas durante a gestação, a rifampicina tem sido utilizada com sucesso em um número limitado de gestantes com EMH documentada.

Erliquiose Granulocítica Humana *(Anaplasma phagocytophilum)*

Epidemiologia

O primeiro caso humano de infecção por *A. phagocytophilum* foi reconhecido em 1990. A doença é encontrada na América, Ásia e Europa (Fig. 335-4). Ela é transmitida pelo *Ixodes scapularis* (leste da América do Norte), *Ixodes pacificus* (oeste da América do Norte), *Ixodes ricinus* (Europa) e *Ixodes persulcatus* (Ásia), os vetores da doença de Lyme (Capítulo 329), e suas epidemiologias são semelhantes. A coinfecção com estas duas doenças pode ocorrer. A distribuição temporal da doença é paralela à atividade da ninfa do carrapato, com dois picos sazonais, um na primavera e outro no outono. Os carrapatos nascem livres da *Ehrlichia* e são infectados enquanto se alimentam de pequenos mamíferos bacteriêmicos. O cervo exerce um papel importante como hospedeiro dos carrapatos adultos e como reservatório. Em áreas altamente endêmicas, a incidência pode atingir 50 por 100.000 habitantes por ano. A idade média dos pacientes diagnosticados é alta, e os homens são frequentemente mais infectados do que as mulheres, com uma relação de 3:1.

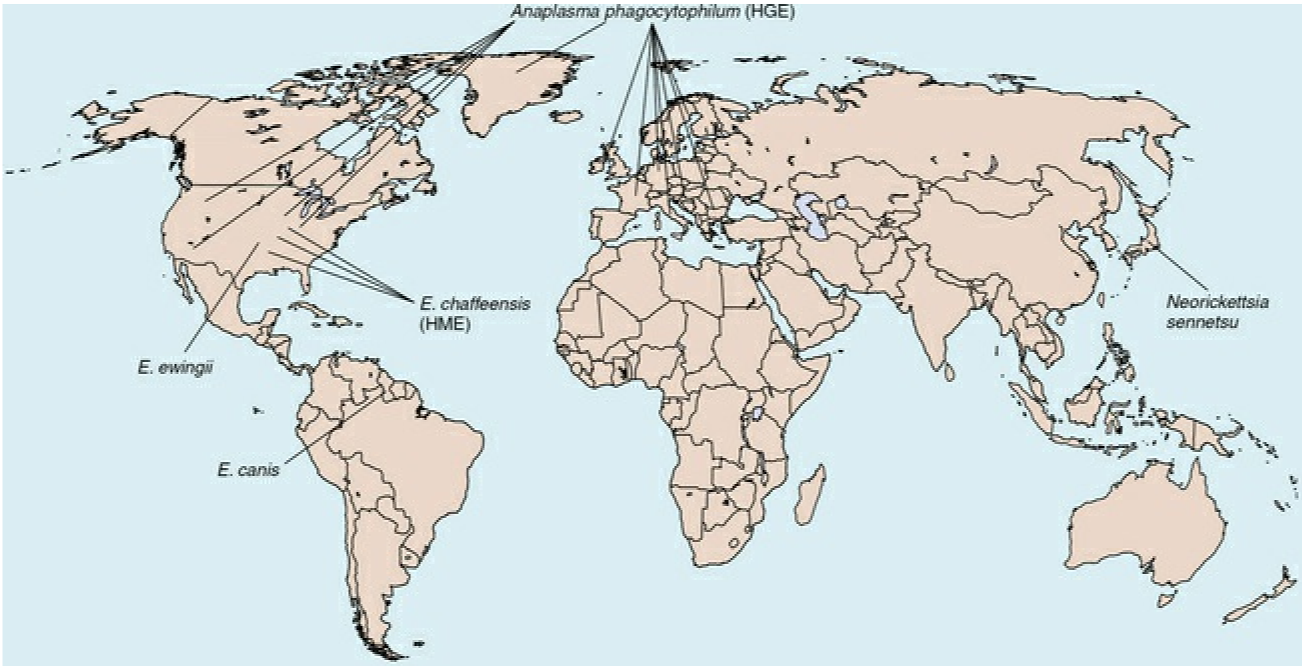

FIGURA 335-4 Distribuição geográfica da erliquioses.
HGE = Erliquiose granulocítica humana; HME = Erliquiose monocítica humana.

Manifestações clínicas

Em geral, o tempo de incubação é de 7 a 10 dias e 80% dos pacientes relatam histórico de exposição ao carrapato. Muitas infecções podem ser assintomáticas ou oligossintomáticas, não desencadeando uma investigação diagnóstica. Com frequência, a doença começa abruptamente, com febre, cefaleia, mal-estar e mialgia, que podem ser de grande intensidade. O *rash* é encontrado em menos de 10% dos casos. O envolvimento visceral pode ser observado, incluindo sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia. As manifestações neurológicas incluem confusão mental, meningite e meningoencefalite.

A evolução da doença é favorável na maioria dos casos, mesmo sem terapia específica, mas em alguns pacientes a doença pode evoluir para choque séptico. Os pacientes com comorbidades estão sob maior risco de morte. A maioria das mortes decorre da imunossupressão induzida pela *Ehrlichia*, e os pacientes podem evoluir com aspergilose invasiva, candidíase, criptococose e esofagite por herpes.

Diagnóstico

Os achados laboratoriais consistem na associação entre trombocitopenia e leucopenia (linfopenia ou neutropenia). O aumento das transaminases séricas também é frequente. O diagnóstico pode ser feito pelo exame cuidadoso dos esfregaços sanguíneos por meio da observação de mórulas dentro dos PMN. A hemocultura é possível em células apropriadas (HL-60) e a PCR é tão útil quanto para o diagnóstico da EMH. Diagnostica-se a maioria dos casos pela sorologia, utilizando-se a IFA, comparável com a da EMH (ver anteriormente).

Tratamento

O tratamento também é similar ao da EMH, exceto que a *A. phagocytophilum* é suscetível às fluoroquinolonas *in vitro*, porém não foram testadas em seres humanos.

Ehrlichia ewingii

A erliquiose granulocítica canina, relatada nos Estados Unidos em 1972, é causada pela *E. ewingii*. Estas bactérias foram caracterizadas por amplificação e sequenciamento do gene RNA ribossômico 16S. O vetor da *E. ewingii* é a *A. americanum* (Capítulo 367), que também transmite a *E. chaffeensis*. Entre os 60 casos de erliquioses diagnosticados no Missouri em 1999, quatro foram causados pela *E. ewingii;* outros quatro casos foram relatados desde então pelo CDC. Esta doença era prevalente em hospedeiros imunocomprometidos (7 e 8 pacientes), coinfectados pelo HIV ou em uso de fármacos imunossupressores. Os pacientes expostos ao carrapato apresentaram febre, trombocitopenia, leucopenia e diversos outros sintomas, inclusive meningite. As mórulas podem ser observadas nos PMN em esfregaços sanguíneos. A evolução em casos relatados foi boa; os pacientes responderam significativamente bem à doxiciclina. Os pacientes apresentam anticorpos contra *E. chaffeensis*, e os testes de PCR mostraram-se úteis ao serem aplicados às amostras sanguíneas. Este diagnóstico deve ser considerado nas suspeitas de erliquioses em pacientes imunocomprometidos expostos aos carrapatos *A. americanum*.

Ehrlichia canis

A erliquiose monocítica canina foi descrita pela primeira vez na Algéria na década de 1930. Ela é causada pela *E. canis* e transmitida pelo carrapato do cão *Rhipicephalus sanguineus* (Capítulo 367). Este carrapato é encontrado ao redor do mundo e é prevalente em áreas quentes e temperadas. Em 1996, um único caso de infecção foi relatado em um homem assintomático da Venezuela, que possuía um cão infectado. Recentemente, têm sido relatados casos em pacientes na América do Sul.

Espécies *Wolbachia*

As bactérias *Wolbachia* são endossimbiontes de artrópodes e nematoides. Sabe-se que elas se encontram nas filárias, mas posteriormente demonstrou-se que elas podem causar doença em seres humanos. Estas bactérias manipulam a fertilidade do seu hospedeiro. A erradicação da *Wolbachia* nas filárias pode levar à infertilidade destas e deter a disseminação das microfilárias. Este efeito foi demonstrado em pacientes tratados com doxiciclina para oncocercíase. Os pacientes melhoraram ao serem tratados com este fármaco, que é eficaz na *Wolbachia* e subsequentemente sobre a fertilidade do verme, mas não sobre o próprio verme. Em 2001, demonstrou-se que as reações adversas observadas após o tratamento da filariose linfática podem ser causadas pela liberação da *Wolbachia* após destruição dos vermes. Alguns autores sugeriram que erradicar a *Wolbachia* antes da prescrição anti-helmíntica evitaria estas reações. Por algum motivo, a

Loa loa (Capítulo 366) não hospeda a *Wolbachia*, e o genoma da *Wolbachia* integrado ao genoma da *Brugia malayi* a faz inacessível à terapia.

Febre Q

Definição

A febre Q é uma zoonose mundial ocasionada pela *Coxiella burnetii*. O nome febre Q é derivado de *query* (interrogação) para enfatizar o aspecto surpreendente da doença descrita pela primeira vez em Queensland, Austrália, em 1935, por Derrick. A infecção em seres humanos é variável em gravidade, expressão clínica e curso natural (*i. e.*, aguda ou crônica). Os CDCs a consideram um potencial agente de bioterrorismo. Os ungulados e os animais domésticos são as principais fontes de infecção humana.

Patógeno

A *C. burnetii* é uma bactéria Gram-negativa que infecta naturalmente os monócitos de seus hospedeiros. Ela se multiplica em um vacúolo ácido. As cepas são heterogêneas do ponto de vista genético e antigênico, e estão associadas a infecção aguda de gravidade variável. A *C. burnetii in vitro* gera um mutante deletado, não virulento também chamado de fase II. Este mutante exibe antígenos úties para o diagnóstico, pois são mais reativos durante a fase aguda.

A *C. burnetii* não é completamente eliminada após infecção aguda. Nos hospedeiros imunocomprometidos e pacientes com lesões nas válvulas cardíacas, a *C. burnetii* continua a multiplicar-se apesar dos elevados níveis de anticorpos e causa infecção crônica. O controle da doença na febre Q aguda está associado à formação de granuloma.

Epidemiologia

A *C. burnetii* infecta um amplo espectro de animais, inclusive mamíferos, pássaros e carrapatos. Os ungulados e os animais de estimação (gatos e cachorros) são a fonte mais comum da doença. Mamíferos são infectados por meio de aerossóis e podem eliminar a *Coxiella* nas fezes, urina, leite e restos placentários. Em geral, os seres humanos infectam-se pelos aerossóis ou, menos frequentemente, pelos derivados do leite. Foram relatadas infecções inter-humanas por meio de relação sexual, durante o parto ou por transfusão sanguínea. A *Coxiella* sobrevive no ambiente e pode disseminar-se pelo vento por grandes distâncias. Nos últimos anos, os principais surtos estiveram relacionados com ovelhas e cabras. A doença é parcialmente sazonal e relacionada com o tempo de nascimento das ovelhas. A distribuição geográfica atual é desconhecida. Considera-se a *C. burnetii* um potencial agente de bioterrorismo. Os homens adoecem mais, porém não são mais expostos ao patógeno; já as pessoas de meia-idade são mais frequentemente afetadas e hospitalizadas. O número de casos relatados recentemente aumentou de forma drástica na Europa e Ásia. Muitos soldados americanos foram infectados no Iraque.

Manifestações clínicas

Após a infecção pela *C. burnetii*, 60% dos pacientes apresentam soroconversão sem doença aparente, 38% apresentam uma doença autolimitada e apenas 2% precisam de investigação diagnóstica. Meses a anos após a infecção primária, uma infecção crônica se estabelece caso haja imunossupressão, lesão cardíaca valvar ou uma prótese vascular, o aneurisma se desenvolve em 0,2% a 0,5% dos pacientes

Os pacientes com infecção aguda diagnosticada podem apresentar uma variedade de sintomas (Tabela 335-4). A febre prolongada isolada foi observada em 14% de mais de 1.000 pacientes. Diagnosticou-se pneumonia em 37% dos casos, sendo o único sintoma em 17%. Esta porcentagem varia de acordo com o local do estudo e atinge 90% dos casos diagnosticados. Alguns casos podem estar associados à insuficiência respiratória. A hepatite é encontrada em 60% dos casos e é a única manifestação em 40%. A associação de febre com aumento moderado das transaminases é uma pista importante. Algumas hepatopatias, especificamente em homens de meia-idade, estão associadas à síndrome inflamatória e produção de autoanticorpos e podem ser resistentes ao tratamento com antibiótico. A biópsia hepática, quando realizada, exibe granulomas caracterizados por vacúolo lipídico e circundado por um anel fibrinoide em forma de rosca. Em 1,5% dos casos, os pacientes exibem *rash*. Os pacientes podem ter manifestações neurológicas específicas, como meningite, encefalite, meningoencefalite ou neuropatia periférica. Em 1% a 2% dos casos, os pacientes têm manifestações cardiovasculares, como a pericardite ou, mais raramente, miocardite.

Tabela 335-4

Situações que devem ser testadas serologicamente para febre Q

FEBRE Q AGUDA (ANTÍGENO FASE II E IgG ≥ 200 E IgM ≥ 50)
Febre em um paciente em contato com ungulados
Febre prolongada inexplicável (>7 dias)
Hepatite granulomatosa
Febre e trombocitopenia
Meningoencefalite
Miocardite
Eritema nodoso
Febre durante a gravidez
Febre em um paciente em contato com um animal doméstico parturiente
Pneumonia atípica inexplicável
Febre e aumento de transaminases (2-5 vezes o nível normal)
Meningite asséptica
Síndrome de Guillain-Barré
Pericardite
Aborto espontâneo
FEBRE Q CRÔNICA (ANTÍGENO FASE I E IgG ≥ 800 E IgA ≥ 100)
Endocardite com hemocultura negativa
Paciente com uma valvulopatia e
Febre
Perda de peso
Fatiga
Velocidade de hemossedimentação aumentada
Transaminases aumentadas
Trombocitopenia inexplicável
Paciente com rápida degradação incomum da valva protética
Febre em um paciente com um aneurisma vascular ou prótese
Osteomielite asséptica
Pericardite crônica
Múltiplos abortos espontâneos

Em geral, a evolução é favorável mesmo sem tratamento, exceto em hospedeiros especiais. Em gestantes, sintomáticas ou não, a febre Q compromete a gestação. Quando infectada durante o primeiro trimestre, a gestante normalmente evolui com aborto espontâneo. Quando a gestante é infectada mais tardiamente, a doença pode resultar em morte fetal ou prematuridade, ou a evolução pode ser normal. Metade das pacientes infectadas durante a gestação pode desenvolver infecções uterinas crônicas e evoluir depois com múltiplos abortos espontâneos. Cerca de 30% a 50% dos pacientes com lesões valvares cardíacas ou lesões vasculares apresentam endocardite crônica nos dois anos seguintes. Esta evolução não é prevenida pelo tratamento regular.

Os pacientes com endocardite pela febre Q têm uma infecção crônica com febre baixa, disfunção valvar e insuficiência cardíaca progressiva. A febre é intermitente, e as vegetações estão frequentemente ausentes no ecocardiograma. Portanto, não se considera a endocardite no diagnóstico diferencial. Se não for diagnosticada, a doença piora de modo progressivo, e podem ser observados êmbolos (principalmente cerebrais)

associados à insuficiência renal, esplenomegalia e hepatomegalia. Observa-se também baqueteamento digital. A principal pista para o diagnóstico em um paciente com uma valvulopatia é a queda inexplicável do estado geral (fadiga, perda de peso e febre inexplicáveis), alterações laboratoriais (leucopenia, velocidade de hemossedimentação elevada, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas) ou rápida degradação de uma prótese valvar. Alguns casos de osteomielite crônica, hepatite, aneurisma micótico e infecção de prótese vascular foram relatados.

Pode ser observada leucopenia; a trombocitopenia é frequente, assim como aumento das enzimas hepáticas. A circulação de anticorpos antifosfolipídicos é observada (Capítulo 177), assim como a de anticorpos antimúsculo liso. Durante a endocardite, os anticorpos antinucleares, a hematúria microscópica e o fator reumatoide são frequentemente encontrados.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se principalmente na sorologia (Tabela 335-4). A detecção direta pela cultura e pela PCR ou a imuno-histoquímica da valva, do fígado ou das amostras de sangue são úteis, porém a sorologia com a IFA é o melhor método. Dois antígenos (fase I e fase II) podem ser testados. Diagnostica-se a febre Q aguda quando a soroconversão ou um aumento de quatro vezes são obtidos usando-se o antígeno da fase II. Um único teste sérico exibindo títulos de anticorpos IgG iguais ou superiores a 200 e IgM iguais ou superiores a 50 contra a fase II também é diagnóstico. Durante a febre Q crônica, os anticorpos apresentam títulos maiores e são encontrados tanto contra a fase I quanto contra a II. A IgG na fase I com títulos de 800 ou 1.600 é diagnóstica de infecção crônica assim como é a IgA com títulos de 100 ou mais. A sorologia é útil para o acompanhamento dos pacientes com febre Q aguda e comorbidades e para aqueles com febre Q crônica tratada.

Tratamento Rx

O tratamento é fácil durante a febre Q aguda. A doxiciclina é o antibiótico mais eficiente e deve ser prescrito por duas semanas. Alguns pacientes com hepatite não respondem bem devido a uma resposta imune excessiva. Eles melhoram rapidamente com um período curto de glucocorticoides. Em gestantes, o uso de cotrimoxazol durante toda a gestação evitaria uma evolução desfavorável. Quanto à endocardite, um tratamento bactericida é necessário. *In vitro*, a eficácia do antibiótico é prejudicada pelo pH baixo do vacúolo no qual a *C. burnetii* se instala. A hidroxicloroquina é capaz de aumentar o pH deste vacúolo e restaurar o efeito bactericida da doxiciclina. Em pacientes com endocardite, o tratamento recomendado é uma combinação de doxiciclina (200 mg diariamente) e hidroxicloroquina (600 mg/dia, ajustados depois para se atingir uma concentração plasmática de 1 mg/mL). Este esquema é prescrito por 18 a 36 meses, de acordo com os resultados sorológicos. Recentemente, foi observado que um resultado mais favorável e rápido foi obtido com níveis éricos de doxiciclina maiores que 5 μg/mL. Algumas cepas podem ser resistentes à doxiciclina e

novos macrolídeos constituem uma alternativa. O principal problema com este tratamento é a fotossensibilidade; a exposição solar deve ser evitada. Um tratamento alternativo é a combinação de doxiciclina com ofloxacino por 3 anos ou mais.

Prevenção

A prevenção baseia-se no controle veterinário dos animais. Atualmente, já está disponível uma vacina na Austrália.

Leituras sugeridas

Openshaw, J. J., Swerdlow, D. L., Krebs, J. W., et al. Rocky mountain spotted fever in the United Satates. *2000-2007: interpreting contemporary increases in incidence. Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83:174–182. *Análise destacando taxa de letalidade de 0,3%.*

No Brasil

A Febre Maculosa das Montanhas Rochosas causada pela *Rickettsia rickettsii* é a riquetiose mais comum no Brasil, onde é conhecida como Febre Maculosa Brasileira. A maioria dos casos ocorre nos Estados de São Paulo e Minas Gerais, mas há relatos de ocorrência da doença em todos estados do sudeste e do sul. Em razão de sua relevância e alta taxa de mortalidade, a febre maculosa é doença de notificação compulsória. Apenas um caso detectado pode indicar a existência de um surto, exigindo a adoção imediata de medidas de controle. No Estado de São Paulo, dois carrapatos estão associados à transmissão de *R. rickettsii* aos seres humanos, o *Amblyomma cajennense* na parte central do estado e o *Amblyomma aureolatum*, no leste, onde a Mata Atlântica oferece condições ideais de umidade e temperatura ao longo do ano. O *Amblyomma aureolatum* se alimenta de carnívoros silvestres, como raposas e gambás na Mata Atlântica e de cães domésticos em áreas rurais. Nos municípios do sul do Estado de São Paulo, 70 casos de febre maculosa foram confirmados nos últimos 14 anos com taxa de mortalidade de 50%. Em Minas Gerais ocorreram 132 casos confirmados de febre maculosa brasileira entre 2000 e 2008 com taxa de mortalidade de 40,2%. Mais de 70% dos casos se concentraram na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Vale do Rio Doce e Zona da Mata. Os casos ocorreram principalmente entre os meses de maio e novembro, destacando a sazonalidade da doença. Entre os fatores de risco associados à mortalidade, a ausência de *rash* cutâneo foi significante ($p = 0,005$).

No Brasil, no grupo do tifo exantemático, apenas o tifo murino, foi descrito nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais.

Bibliografia

Ogrzewalska, M., Saraiva, G. D., Moraes-Filho, J., Martins, F. T., Costa, B. F., Pinter, A., Labruna, B. M. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. *Parasitology*. 2012; 139:1283–1300.

Galvão, M. A.M., Lamounier, J. A., Bonomo, E., et al. Rickettsioses Emergentes e Reemergentes numa região endêmica do Estado de Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. nov-dez, 2002; 18(6):1593–1597.

Amâncio, F. F., Dutra Amorim, V., Leal Chamone, T., Gontijo de Brito, M., Berger Calic, S., Cordeiro Leite, A., Lobato Fraga, G., Lencine Ferraz, M. Aspectos epidemiológicos dos casos de febre maculosa brasileira ocorridos em Minas Gerais, Brasil, 2000 a 2008. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*. out, 2011; 27(10):1969–1976.

Zoonoses

Stuart Levin

Definição

Zoonoses são classicamente, embora não sem controvérsias, definidas como infecções ou doenças transmitidas naturalmente entre humanos e animais vertebrados. Há, aproximadamente, 1.400 patógenos humanos de cerca dos quais 800 espécies são zoonóticas. Dos aproximados 180 patógenos emergentes ou reemergentes nas últimas três décadas, 130 são conhecidos por serem zoonóticos, com um número desproporcional das novas zoonoses sendo provocadas por vírus RNA. Como um recente editorial declara, este é um mundo microbiano em que os humanos têm permissão de habitá-lo, e nada do que os micróbios façam ou se tornem deve nos surpreender. Temos pouca habilidade em prever como um patógeno zoonótico emergente irá agir. A maioria dos patógenos zoonóticos, como a raiva, entram em um humano e provocam a doença, mas, nesses casos, os humanos são hospedeiros finais e são improváveis de transmitir a doença para outros. Menos comuns, os patógenos como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou o influenza A H1N1 suíno recombinante entram na população humana com grande dificuldade, mas são transmitidos com sucesso para provocar epidemias globais unicamente pela transferência de humano para humano. A ênfase atual sobre as infecções emergentes, que são predominantemente zoonoses, e o potencial para novas pandemias acentuadamente elevam a necessidade que a medicina humana seja integrada com a medicina veterinária e pesquisa veterinária.

Epidemiologia

Durante o curso da evolução, os humanos buscaram a companhia dos vertebrados por muitas razões, incluindo seu relacionamento como animais de estimação. Existem mais de 100 milhões de cães nos Estados Unidos, responsáveis pela transmissão de mais de 250 agentes infecciosos e mais de 1 milhão de mordeduras a cada ano.

Quase todos os agentes infecciosos adquiridos de vertebrados transmitidos por artrópodes, nos Estados Unidos, ocorrem em função de carrapatos ou mosquitos. Os carrapatos são os vilões mais comuns e a doença de Lyme é a doença infecciosa transmitida por artrópodes mais comum nos Estados Unidos. Nem todas as doenças transmitidas por artrópodes são zoonóticas. Por exemplo, as infecções transmitidas por artrópodes como a febre do oeste do Nilo, *Schistosoma japonicum*, e a *Trypanosoma rhodesiense* são zoonoses, ao passo que *Schistosoma mansoni*, *Trypanosoma gambiense*, *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus* e a malária vivax não são. Essas não zoonoses

provocam mais de um bilhão de infecções por ano, são transmitidas de humano para humano e não dependem dos reservatórios dos vertebrados. As infestações humanas com ectoparasitas não são consideradas zoonoses.

O risco de contrair uma zoonose é maior por meio de contato direto com animais (principalmente açougueiros, caçadores, pescadores ilegais, contrabandistas de animais exóticos e viajantes internacionais); exposição e inalação de partículas aéreas infectadas, picadas de insetos, contato com produtos de sangue humano previamente infectado e contato e ingestão de água contaminada por animais ou alimentos malcozidos, como carnes, ovos, laticínios, peixes e frutos do mar. Mariscos são considerados "filtros" do oceano e podem transmitir pelo menos 25 doenças ou provocar intoxicações, mas, como não são vertebrados, as doenças transmitidas não podem ser consideradas zoonoses. Os carrapatos são vetores da doença de Lyme, erliquiose e babesiose; todas podem ser transmitidas por uma simples picada. As ameaças das picadas de mosquito incluem a encefalite de St. Louis e o vírus do oeste do Nilo. Além disso, fazendeiros, pesquisadores de laboratórios, exploradores de cavernas, excursionistas e veterinários correm maior risco de contrair uma zoonose do que a população em geral. Os agentes infecciosos transmitidos por vetores a partir de fontes animais incluem todas as classes microbianas: vírus e príons, bactérias e riquétsias, fungos, helmintos e protozoários. Os hospedeiros imunocomprometidos, tais como esplenectomizados, transplantados, pacientes com síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) e mulheres gestantes e seus fetos apresentam risco aumentado de desenvolver doenças quando expostos a estes vários agentes infecciosos. A doença de Chagas, um infecção por protozoário, é uma zoonose na América do Sul, mas não é endêmica nos Estados Unidos. No entanto, a imigração da América Latina levou a uma estimativa de 300.000 pessoas portadoras de *Trypanosoma cruzi*, geralmente subclínica, nos Estados Unidos e ao potencial para a transmissão da infecção pela doação de sangue ou de órgãos. A *Leishmania donovani* é quase sempre uma zoonose com reservatório de animal pequeno, mas na Índia ela se estabeleceu como transferência por inseto de humano para humano.

Com a redução da área do planeta, o advento do aquecimento global e a permanência de territórios em conflito, novas doenças infecciosas parecem ser inevitáveis e doenças anteriormente raras estão emergindo em locais inesperados (Tabela 336-1), pela exploração de localidades consideradas inóspitas e pela ameaça crescente de terrorismo ou guerra biológica. A urbanização crescente, a convivência entre humanos e animais domésticos e a falta de saneamento adequado podem aumentar dramaticamente a incidência e a gravidade de doenças infecciosas epidêmicas.

Tabela 336-1

As mais novas zoonoses nos estados unidos (infecções emergentes)

DOENÇA[*]	AGENTE INFECCIOSO	ACHADOS CLÍNICOS	VETOR/AQUISIÇÃO
Erliquiose, monocítica	*Ehrlichia chaffeensis*	Febre, mialgia, leucopenia, inclusões de monócitos raramente vistas, erupção maculopapular em uma minoria	*Amblyomma* por picada de carrapato (estrela)
Anaplasmose granulocítica humana (AGH)	*Anaplasma phagocytophilium*	Febre, mialgia, leucopenia, inclusões de granulócitos vistas com frequência no esfregaço sanguíneo	*Ixodes* por picada do carrapato (dos cervos)
"Síndrome da gripe"	*Ehrlichia ewingii*	Hospedeiro imunocomprometido – febre, mialgia	*Amblyomma*
Doença da arranhadura do gato	*Bartonella* spp (há 8 *Bartonella* spp zoonóticas identificadas)	Linfadenopatia cervical em hospedeiros normais e angiomatose cutânea e hepática em pacientes com AIDS	Arranhadura ou mordida do gato
Diarreia hemorrágica	*Escherichia coli* entero-hemorrágica O157:H7 (outras espécies)	Sangramento retal, disenteria, síndrome urêmica-hemolítica	Carne malpassada contaminada
Síndrome pulmonar por hantavírus	Hantavírus — Sin Nombre	Edema pulmonar não cardíaco, hematócritos elevados	Fômites de roedores selvagens
Diarreia por *Cryptosporidium*	*Cryptosporidium parvum*	Diarreia aquosa prolongada	Água contamina – gado e ovelhas
Disenteria	*Campylobacter jejuni*	Disenteria, artrite reativa e síndrome de Guillain-Barré	Frango contaminado
Úlcera cutânea piogênica	*Capnocytophaga canimorsus*	Sepse, infecção cutânea	Mordidas de cachorro
Encefalite da febre do oeste do Nilo	Vírus do oeste do Nilo	Encefalite, mielite, síndrome de Guillain-Barré	Picada de mosquito, aves
SARS	Coronavírus	Infecção grave do trato respiratório inferior	Gato Civet (presumido)
Leishmaniose cutânea	*Leishmania mexicana*	Nódulos cutâneos e úlceras	Rato de madeira

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; SARS = síndrome respiratória aguda grave.

[*]Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

Manifestações clínicas

As zoonoses manifestam-se por meio de uma variedade de síndromes clínicas, incluindo doenças respiratórias (Tabela 336-2), doença do sistema nervoso central (Tabela 336-3) e erupções ou lesões cutâneas (Tabela 336-4). Outras síndromes clínicas zoonóticas podem apresentar-se como sepse, poliartrite, icterícia, insuficiência renal aguda, endocardite ou diarreia (Tabela 336-5).

Tabela 336-2

Zoonoses do trato respiratório

DOENÇA*	MICRO-ORGANISMO†	ACHADOS CLÍNICOS	RESERVATÓRIO E/OU VETOR
Psitacose‡	*Chlamydophila psittaci*	Pneumonia, frequentemente grave	Aerossóis de papagaios, patos, perus
Febre Q	*Coxiella burnetii*	Pneumonia, hepatite, miocardite	Transportado pelo ar do solo contaminado por ovelhas, cabras e gatos, sobretudo se a fêmea estiver parturiente
Tularemia	*Francisella tularensis*	Úlcera cutânea e nó regional, pneumonia e nó hilar; efusão pleural	Contato com coelho (inverno) e picadas de carrapato
Peste	*Yersinia pestis*	Nós inguinais, peste bubônica (a pneumonia basilar desenvolve-se aos 10%); ampliação do nó hilar	Pulgas de cães da pradaria, esquilos, ratos
Síndrome por Hantavírus	Hantavírus	Respiratório superior para respiratório inferior para síndrome do desconforto respiratório superior (SDRA) para morte	Fômites do rato veadeiro: urina, fezes, saliva
Pneumonia por *Rhodococcus*	*Rhodococcus equi*	A pneumonia frequentemente cavita nos indivíduos com AIDS e outros pacientes imunossuprimidos	Esterco de cavalo, solo
Pneumonia por *Mycoplasma arginini*	*Mycoplasma arginini*	Pneumonia, sepse, neutropenia	Ovelhas, cabras
Doença do pé-mão-boca	Aftovírus	Infecção do trato respiratório superior não específico, vesículas orais	Mamíferos de cascos fendidos
Coqueluche	*Bordetella bronchiseptica*	Pneumonia, bronquite, coqueluche	Cães
Histoplasmose	*Histoplasma capsulatum*	Pneumonia ou febre de origem desconhecida	Morcegos
Antraz	*Bacillus anthracis*	Ampliação mediastinal com TC; pneumonia normalmente ausente	Mamíferos herbívoros
Mormo	*Burkholderia mallei*	Pneumonia, traqueobronquite erosiva	Cavalos, mulas

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; TC = tomografia computadorizada.

*Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

†Por conta da natureza delicada de alguns organismos, o desenvolvimento rápido das ferramentas de diagnóstico e o risco que alguns agentes atribuem aos funcionários de laboratórios, um microbiologista clínico deve ser consultado caso esses agentes sejam considerados em um diagnóstico diferencial do paciente.

‡Ocorre em mais de 1.000 espécies de animais.

Tabela 336-3

Zoonoses do sistema nervoso central

DOENÇA[*]	ORGANISMO	ACHADOS CLÍNICOS	AQUISIÇÃO
Listeriose	*Listeria monocytogenes*	Meningite purulenta durante a gestação, em pacientes com mais de 65 anos, em neonatos e em imunossuprimidos	Queijo não pasteurizado e outros produtos lácteos; gado, cabra
Leptospirose	*Leptospira interrogans*	Meningite asséptica, síndrome hepatorrenal	Cães assintomáticos, gados; fonte de água comum
Encefalite da herpes B	Cercopithecine herpes-vírus (herpes-vírus B)	Encefalite difusa, progressiva	*Macaca* mordidas ou arranhões de macacos
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Meningite linfocítica, neuropatia motora-sensorial, paralisia cerebral	Picada de carrapato
Coriomeningite linfocítica	Vírus da coriomeningite linfocítica	Meningite linfocítica, ocasionalmente com pneumonia	Inalação das secreções do ratos, urina, fezes, saliva
Encefalite transmitida por mosquito (EUA)	Encefalite equina oriental, ocidental, de St. Louis, Califórnia; vírus do oeste do Nilo	Encefalite difusa, menos grave; encefalite da Califórnia, mais grave; encefalite equina oriental, mielite, meningite	Transmitida por mosquito dos cavalos, das aves
Encefalite por raiva	Raiva	Encefalite; quase sempre fatal	Mordidas de cães, gambás, morcegos, guaxinins, raposas
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*	Múltiplas massas no cérebro no paciente com AIDS	Fezes de gato ou ingestão de carne de cordeiro ou de porco malcozida
Cisticercose cerebral	*Taenia solium*	Epilepsia, cistos no SNC, meningite eosinofílica, hidrocéfalo	Fecal-oral; contaminação de alimento com ovos de larvas da carne de porco
Nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob	Príon (partícula proteinácea infecciosa)	Demência, ataxia, mioclono	Carne do gado que se alimentou de restos de carcaças de ovelhas contaminadas
Vírus Nipah	Paramixovírus	Encefalite aguda, morte	Contato com porcos
Vírus Hendra	Paramixovírus	Pneumonite, encefalite	Cavalos, morcegos da fruta

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; SNC = sistema nervoso central.

[*]Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

Tabela 336-4

Zoonoses causadoras de erupção ou nódulo-úlcera cutânea

DOENÇA[*]	MICRO-ORGANISMO[†]	ACHADOS CLÍNICOS	RESERVATÓRIO E/OU VETOR
Erliquiose (monocítica)	*Ehrlichia chaffeensis*	Erupção macular (vista em <1/3 dos pacientes) com uma distribuição central; prevalente no centro-sul dos EUA	Picada de carrapato

Leptospirose	*Leptospira interrogans*	Erupção macular central em 20%, com enantema ocasional, sufusão da conjuntiva, síndrome hepatorrenal	Água contaminada por urina; cães, gado
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Eritema migrans; 20% têm lesões múltiplas	Reservatório do rato – picada de carrapato
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii*	Distribuição acral ou periférica da erupção macropapular para a hemorrágica para as lesões gangrenosas – sem escaras	Picada de carrapato
Tifo (epidêmico)	*Rickettsia prowazekii*	Erupção macular com uma distribuição central (pode ser hemorrágica)	Pulgas ou fômites do esquilo voador
Doença da arranhadura do gato	*Bartonella* spp	Angiomatose bacilar, hepatite peliose em pacientes com HIV, adenopatia cervical, endocardite bacteriana subaguda, febre de origem desconhecida	Arranhadura ou mordida do gato
Tularemia	*Francisella tularensis*	Úlcera e nó, síndrome tifoide, pneumonia	Contato com coelho e picadas de carrapato
Antraz	*Bacillus anthracis*	Úlcera indolor, edematosa, não purulenta que fica preta e necrótica ao longo dos dias, mediastinite	Produtos de animais herbívoros, incluindo peles de animais
Doença pustulosa pela riquétsia (febre maculosa por *Rickettsia*)	*Rickettsia akari, Rickettsia conorii, Rickettsia africae* (outras 8 encontradas em todos os continentes)	Febre, erupção, escaras (múltiplas), *tache noire* (*R. africae,* frequentemente múltiplas)	Ácaro, carrapato do rato
Varíola do macaco	Ortopoxvírus	Lesões maculopustulares múltiplas com linfadenopatia	Cão da pradaria (EUA), roedores africanos
Erisipeloide	*Erysipelothrix rhusiopathiae*	Dedo, sensível, inchado; endocardite bacteriana subaguda	Pele cortada ao limpar peixes, carnes de animais domésticos
Seal finger (infecção pela mordida de foca)	?	Ponta do dedo sensível, inchada	Mordida de foca?

[*] Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

[†] Por conta da natureza delicada de alguns organismos, o desenvolvimento rápido das ferramentas de diagnóstico e o risco que alguns agentes atribuem aos funcionários de laboratórios, um microbiologista clínico deve ser consultado caso esses agentes sejam considerados em um diagnóstico diferencial do paciente.

Tabela 336-5

Outras síndromes clínicas zoonóticas

DOENÇA*	ORGANISMO
Síndrome séptica	*Streptococcus suis, Capnocytophaga canimorsus, Yersinia enterocolitica, Pasteurella multocida, Rickettsia rickettsii, Streptobacillus moniliformus, Rickettsia conorii, Leptospira icterohaemorrhagiae*
Poliartrite	*Streptobacillus moniliformus, Borrelia burgdorferi, Spirillum minus, Brucella* spp, alfa vírus — seis grupos (Ross River, Sindbis, Mayaro, chikungunya, o'nyong-nyong, igbo-ora)
Icterícia	*Coxiella burnetii, Leptospira icterohaemorrhagiae,* febre amarela (silvática), hepatite E, equinococose, *Fasciola hepatica*
Insuficiência renal (aguda)	*Leptospira,* Hantavírus, *Rickettsia rickettsii, Rickettsia conorii, Escherichia coli* O157
Endocardite	*Bartonella, Coxiella burnetii, Erysipelothrix rhusiopathiae, Brucella, Streptococcus suis, Listeria monocytogenes, Chlamydia psittaci*
Diarreia	*Salmonella, Campylobacter jejuni,* Shiga toxina–positiva *E. coli, Giardia intestinalis,* criptosporidia, *Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica*

*Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

As doenças infecciosas zoonóticas emergentes incluem a encefalite pelo vírus Nipah e pelo vírus Hendra, a pneumonia por hantavírus e a febre por hantavírus com insuficiência renal, o coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave (SARS), a encefalite do Oeste do Nilo (disseminada pelos Estados Unidos ao longo de três anos e, aparentemente, uma residente permanente agora), o surto de varíola do macaco (surto no centro-oeste que foi provocado por cães da pradaria), a *Leishmania mexicana* no Texas, e a identificação de pelo menos oito a dez novas riquetsioses transmitidas pelos carrapatos em todo o mundo, e a *Rickettsia felis*, transmitida pela pulga, na Califórnia. A gripe aviária ou "gripe do frango" (H5N1), SARS, varíola do macaco, influenza H1N1 (suína) e a febre do oeste do Nilo expuseram recentemente a fragilidade de nossa aldeia global. Entretanto, as zoonoses exóticas permanecem uma causa menos frequente de febre em viajantes do que os famosos patógenos comuns gastrointestinais e pulmonares.

Diagnóstico

As doenças ambientais não associadas a animais ou relacionadas com viagens podem ser confundidas com zoonoses. A maioria das doenças causadas por *Legionella pneumophila*, *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Chromobacterium violaceum*, *Aeromonas hydrophila* e fungos veiculados pelo ar, como *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*, é adquirida por meio da exposição ambiental e apenas relacionada com hospedeiros animais. O *Sporothrix schenckii*, patógeno normalmente adquirido no ambiente através de abrasões causadas pela vegetação, também é transmitido por meio de lesões cutâneas ulceradas de gatos para seus donos e cuidadores. A histoplasmose é adquirida por exploradores de cavernas (espeleólogos) em locais contaminados por fezes de morcego. Outras doenças causadas por toxinas adquiridas de animais e insetos, como a paralisia do carrapato e as doenças das toxinas dos peixes, não são consideradas zoonoses.

Infelizmente, os nomes de algumas doenças podem ser enganadores, interferindo no diagnóstico correto. A transmissão da febre maculosa das Montanhas Rochosas por carrapatos, na verdade, é mais comum no sudeste dos Estados Unidos do que nas Montanhas Rochosas, já tendo sido descrita na cidade de Nova York. A região urbana de Nova York continua sendo a maior fonte de doença pustulosa pela riquétsia, onde foi inicialmente descrita há 60 anos. Vegetarianos e pessoas que não se alimentam de carne suína já foram seriamente infectados pelo parasita de porcos *Taenia solium* como resultado da contaminação dos alimentos por fezes de fontes humanas infectadas.

O vírus da influenza A humano, até recentemente, não era considerado uma zoonose; entretanto, a recombinação entre as espécies dos vírus da influenza humana, suíno e aviário (H5N1) pode ocorrer em áreas singulares como o sul da China ou no México (novo vírus H1N1 de 2009), onde grandes concentrações de patos, porcos e pessoas coabitam. A incubação viral das três espécies de influenza no porco, com o rearranjo dos antígenos e subsequente disseminação para humanos de "novas" cepas de influenza virulentas, pode levar a pandemias de influenza que em números claros (bilhões) ultrapassam qualquer epidemia de varíola ou peste que tenha ocorrido no passado. Inicialmente, o HIV-1 e o HIV-2 eram transmitidos como vírus de imunodeficiência simiesca, de chimpanzés e primatas magabey, respectivamente, para humanos. Assim como a influenza, os subsequentes 33 milhões de casos de HIV não necessitam mais de um hospedeiro animal para continuar a transmissão. Como essas pandemias de AIDS e influenza agora são disseminadas de humano para humano sem a ajuda de um hospedeiro animal inicial, a Organização Mundial da Saúde não as considera mais zoonoses.

A hanseníase, uma doença de notoriedade bíblica, transmitida de humanos para humanos, é endêmica em pelo menos três espécies animais, incluindo o tatu. Este animal raramente foi implicado na transmissão desta doença para humanos nos Estados Unidos.

Apesar do grande número de zoonoses descrito, os médicos que avaliam o paciente geralmente necessita de um pequeno número de detalhes históricos para chegar a um diagnóstico diferencial apropriado:

1. Questões relacionadas com o contato direto com animais ou produtos animais, mordidas de animais, exposição a artrópodes e ingestão de alimentos oferecem pistas para a etiologia correta.
2. Deve ser considerado o histórico de viagens recentes do paciente; inúmeras zoonoses são bastante limitadas a determinadas áreas.
3. Detalhes sobre atividades ocupacionais ou recreacionais de risco devem ser levantados.
4. As manifestações clínicas do paciente (curso e envolvimento do órgão) são usadas para concentrar-se na causa mais provável (Tabelas 336-2 a 336-5).
5. Apesar de não específico e pouco sensível, o nódulo de inoculação (escara, *tache noire*, cancro, úlcera necrótica), associado à presença ou ausência de febre, exantema ou linfadenopatia local, é a única pista que alerta o médico para o diagnóstico de uma zoonose, quando o histórico não a indica.
6. A adenopatia hilar unilateral na presença da pneumonia aguda pode ser uma pista para o antraz, peste ou tularemia.

Tratamento

O tratamento das várias zoonoses encontra-se em seus respectivos capítulos.

Prevenção

Já foram publicadas as diretrizes para a prevenção da transmissão hospitalar de doenças zoonóticas. Medidas preventivas para diminuir infecções incluem imunização rotineira de animais domésticos, animais castrados, manipulação cuidadosa dos excrementos animais e práticas rigorosas de higienização das mãos, além de evitar a ingestão de alimentos não cozidos, como carnes, peixes, crustáceos e ovos.

O isolamento é recomendado para antraz, hantavirose dos Andes, infecções pelo vírus da herpes B, varíola do macaco, febre Q, praga, SARS, influenza, raiva e febres hemorrágicas pelos vírus argentino, boliviano, do Congo-Crimeia, Ebola, Lassa e Marburg.

Prognóstico

O prognóstico das zoonoses varia bastante, mas diversas delas têm altas taxas de letalidade (Tabela 336-6).

Tabela 336-6

Zoonoses altamente fatais

DOENÇA[*]	TAXA DE MORTALIDADE (%)
Doença de Creutzfeldt-Jakob (nova variante)	100
Raiva	100
Antraz, por inalação	80-90
Herpes simiae	50-75[†]
Vírus ebola	70
Encefalite equina oriental	50-70
Síndrome pulmonar por Hantavírus (USA)	60[‡]
Influenza H5N1	15-50
Febre amarela (silvática)	20-50[§]
Febre lassa	15-25[§]
Peste	50-80[†]
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	20-60[†]
Doença do sono do leste africano	20-30[†]
Antraz, cutâneo	20[†]
Tularemia, pneumônica	30-60[†]
Tularemia, cutânea	2-10
Leishmaniose visceral	5-25[†]
Febre recidivante transmitida pelo piolho	5-40[†]

[*]Consulte o índice e o índice remissivo para localizar uma discussão mais detalhada de cada doença.

[†]Caso não seja tratada.

[‡]Caso de mortalidade dos pacientes hospitalizados.

[§]Caso ocorrer por icterícia.

Leituras sugeridas

Akritidis, N. Parasitic, fungal and prion zoonoses: an expanding universe of candidates for human disease. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:331–335. *Análise.*

Altizer, S., Bartel, R., Han, B. A. Animal migration and infectious disease risk. *Science*. 2011; 331:296–302. *Análise.*

Christou, L. The global burden of bacterial and viral zoonotic infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:326–330. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, as zoonoses compreendem um extenso capítulo, desde as doenças já citadas anteriormente como mais prevalentes em nosso território, como a doença de

Chagas e a leishmaniose tegumentar americana (LTA). Vale a pena enfatizar que a transmissão da doença de Chagas através da via vetorial em nosso meio atualmente não é a mais comum (graças à intensa campanha de combate aos triatomíneos), dando espaço à congênita, transfusional, por transplante de órgãos e oral (surtos pela ingestão de caldo de cana contaminado em Santa Catarina e também pelo açaí branco – macaba – no Pará). Sua importância também é crescente nos casos de reativação da doença, em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou transplantados, relacionados com o estado imunológico do indivíduo. Na LTA, foi observada alteração das características epidemiológicas da doença, principalmente na região Sudeste, devido ao desmatamento intenso da região, que levou ao surgimento de múltiplos focos, próximos inclusive de áreas urbanas.

Bibliografia

Brod, Claudiomar Soares, et al. Evidência do cão como hospedeiro da leptospirose humana: isolamento de um sorovar, caracterização molecular e utilização em inquérito sorológico. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. Ago 2005; 38(4):294–300.

Costa, Everaldo, et al. Formas graves de leptospirose: aspectos clínicos, demográficos e ambientais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. Jun 2001; 34(3):261–267.

Dantas-Maia, Thor Oliveira, et al. Soroprevalência de tripanossomíase americana em adultos de uma área da Amazônia ocidental Brasileira. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. Ago 2007; 40(4):436–442.

Dias, João C. P. Doença de Chagas e transfusão de sangue no Brasil: vigilância e desafios. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. Jun 2006; 28(2):83–84.

Ferreira, Israel de Lucena Martins, Silva, Tiago Pessoa Tabosa. Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: um fato histórico. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. Out 2006; 39(5):507–509.

Ferreira, Marcelo Simão. Hantaviroses. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Jan*. 2003; 36(1):81–96.

Figueiredo, Luiz Tadeu Moraes. Emergent arboviruses in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. mar-abril 2007; 40(2):224–229.

Guerra, Jorge Augusto de Oliveira, et al. Aspectos clínicos e diagnósticos da leishmaniose tegumentar americana em militares simultaneamente expostos à infecção na Amazônia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. Out 2003; 36(5):587–590.

Limongi, Jean Ezequiel, et al. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005: aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Jun*. 2007; 40(3):295–299.

Pérez-Gutiérrez, Enrique, Agrelo, Roberto Salvatella, Figueroa, Ruben. Consulta técnica em epidemiologia, prevenção e manejo da transmissão da doença de Chagas como doença transmitida por alimentos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. Out 2006; 39(5):512–514.

Romero, Eliete Caló, Bernardo, Carla Cristiane da Motta, Yasuda, Paulo H. Human leptospirosis: a twenty-nine-year serological study in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. Oct 2003; 45(5):245–248.

Schmidt, Rosana Andreatta Carvalho. A construção do conhecimento do indivíduo no processo de sensibilização-conscientização – ação sobre a hantavirose e a oportunidade para o controle e a prevenção de zoonoses emergentes: a experiência da hantavirose em Santa Catarina/Brasil. *Saúde Soc*. Dez 2007; 16(3):111–124.

Silva, Lúcia Mensato Rebello da, Cunha, Paulo Rowilson. A urbanização da leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas – São Paulo (SP) e região: magnitude do problema e desafios. *An Bras Dermatol*. nov-dez 2007; 82(6):515–519.

Teixeira, Antonio R. L., Nascimento, Rubens J., Sturm, Nancy R. Evolution and pathology in Chagas disease: a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. Aug 2006; 101(5):463–491.

Actinomicose

Itzhak Brook

Definição

A actinomicose é uma infecção bacteriana crônica incomum que induz à inflamação supurativa e granulomatosa. Edema localizado com supuração, formação de abscessos, fibrose tecidual e trajetos fistulosos caracterizam esta doença. A infecção dissemina-se por contiguidade, geralmente formando abscessos que eliminam "grânulos sulfúricos" característicos, mas não patognomônicos. Infecções nas regiões orais e cervicofaciais são as mais comuns; no entanto, qualquer parte do corpo pode ser acometida. Outras áreas comumente afetadas são as regiões torácica, abdominal e pélvica, além do sistema nervoso central (SNC). É raro a doença envolver a musculatura esquelética ou assumir a forma disseminada.

O Patógeno

Actinomicetos do gênero *Actinomyces, Propionibacterium* ou *Bifidobacterium* são os principais patógenos causadores desta infecção. Contudo, cerca de 98% a 99% das actinomicoses são ocasionadas por espécies de bactérias anaeróbicas ou microaerofílicas não esporuladas, dos gêneros *Actinomyces*, família Actinomycetaceae, ordem Actinomycetales. Das 30 espécies de *Actinomyces*, oito podem provocar doenças em humanos: *A. israelii, A. gerencseriae* estritamente anaeróbica (conhecida anteriormente como *A. israelii* de sorotipo II), *A. odontolyticus, A. naeslundii, A. meyeri, A. viscosus, A. pyogenes* e *A. georgiae*. A *A. israelii* é a espécie mais comum que provoca doença em humanos. O *Propionibacterium propionicum* (conhecido anteriormente como *Arachnia propionica*) e o *Bifidobacterium dentium* (conhecido anteriormente como *Actinomyces eriksonii*) são associados a infecções clinicamente indistinguíveis. Os micro-organismos são bacilos filamentosos, ramificados, Gram-positivos, pleomórficos, não esporulados, anaeróbios, não álcool-ácido resistentes e microaerofílicos. Os *Actinomyces* são bactérias fastidiosas que requerem um meio de cultura enriquecido; um ambiente com 6% a 10% de CO_2 pode contribuir para o seu crescimento que, em geral, ocorre em três a dez dias ou mais após o início do cultivo. A maioria das infecções por Actinomyces é polimicrobiana, envolvendo outras bactérias aeróbias e anaeróbias, que variam conforme o local da infecção. Entre essas, podem ser citados: *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus, Eikenella corrodens, Bacteroides, Fusobacterium, Capnocytophaga*, estreptocócicos aeróbios e anaeróbios. *Staphylococcus* e os membros da família

Enterobacteriaceae.

Epidemiologia

As espécies dos *Actinomyces* pertencem à flora endógena da cavidade oral, do trato gastrointestinal, dos brônquios e do trato genital feminino. Não foi documentado nenhum reservatório ambiental como solo ou feno, nem a transmissão interpessoal de espécies patogênicas de *Actinomyces*. A infecção acomete todas as faixas etárias; entretanto, raramente é observada em crianças ou em pacientes com mais de 60 anos. A maior parte dos casos ocorre na quarta e na quinta décadas de vida. Uma proporção de infecção de homem para mulher de 3 : 1 é relatada na maioria dos casos. Tal proporção justifica-se pela pior higiene oral e pela maior ocorrência de trauma oral em homens. A incidência anual relatada nos Estados Unidos é inferior a 100 casos. Contudo, devido à natureza fastidiosa do micro-organismo, muitos casos não são diagnosticados e a real incidência provavelmente é maior.

Fisiopatologia

As espécies de *Actinomyces* apresentam baixa patogenicidade, causando doença somente no caso de perda da integridade da barreira mucosa. Em geral, a actinomicose ocorre em indivíduos imunocompetentes, mas pode acometer pacientes imunossuprimidos. A actinomicose em cavidade oral e região cervicofacial está habitualmente associada à presença de cáries, extrações dentárias, gengivite e trauma gengival, infecção secundária à erupção de dentição secundária, tonsilite crônica, otite ou mastoidite, diabetes melito, imunossupressão, má nutrição e dano tissular local causado por cirurgia, doença neoplásica ou irradiação. Infecções pulmonares normalmente surgem após aspiração de secreções da orofaringe ou gastrointestinais. Com frequência, a infecção gastrointestinal acompanha perda da integridade da mucosa provocada, como em casos de cirurgia, apendicite, diverticulite, trauma ou corpo estranho. O uso de dispositivos intrauterinos (DIU) foi associado ao desenvolvimento de actinomicose no trato genital feminino. Outros fatores predisponentes são o uso de corticoides, imunossupressão e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Outras espécies de bactérias, muitas vezes copatógenas, das espécies de *Actinomyces* podem facilitar a proliferação destes micro-organismos, por inibirem as defesas do hospedeiro e reduzirem a tensão local de oxigênio. Uma vez o micro-organismo estabelecendo-se em um local, ele se dissemina nos tecidos adjacentes progressivamente. A infecção tende a disseminar-se ignorando as barreiras anatômicas, incluindo os planos fasciais e canais linfáticos. Ao final, resulta em uma infecção crônica, endurada e supurativa (com frequência, apresentando trajetos fitulosos e fibrose tecidual, especialmente em infecções pélvicas e abdominais). As paredes fibrosas da massa antes da supuração são de consistência lenhosa e podem ser confundidas com neoplasia. A disseminação hematogênica pode ser fulminante, mas é rara.

Os *Actinomyces* crescem em cadeias de filamentos entrelaçados, micro ou macroscópicos, circundados por neutrófilos. Os plasmócitos e as células gigantes multinucleadas são bastante observados nas lesões, assim como grandes macrófagos com

citoplasma espumoso em torno de núcleos purulentos. Quando visíveis, essas cadeias são de cor amarelo-clara e exsudam pelo trajeto fistuloso. São chamadas de grânulos sulfúricos (originalmente, drusas). Estes grânulos (1 a 2 mm de diâmetro), constituídos por agrupamentos de organismos, contêm fosfato de cálcio. Uma loculação nuclear purulenta envolve os grânulos. Seus núcleos apresentam características basofílicas à coloração, com raios eosinofílicos terminando em "clavas" piriformes. Um a seis grânulos podem ser encontrados por loculação, e até 50 loculações podem estar presentes em uma lesão. É possível observar células gigantes multinucleadas.

Manifestações clínicas

Cervicofacial

A infecção cervicofacial é a manifestação mais comum da actinomicose (Fig. 337-1). A infecção geralmente tem origem odontogênica e evolui como uma massa ou um aumento de volume de partes moles, com ou sem dor, de curso subagudo ou crônico, acometendo a região submandibular ou paramandibular. Todavia, os espaços submentoniano e retromandibular, a articulação têmporo-mandibular e a região bucal podem ser atingidos. Há a possibilidade de a massa ter consistência lenhosa, em função da fibrose tecidual. Dependendo da composição da flora sinergista concomitante, o início da actinomicose pode ser agudo, subagudo ou crônico. Quando o *Staphylococcus aureus* ou o estreptococo β-hemolítico estiver envolvido, um abscesso doloroso agudo ou uma celulite flegmatosa podem ser a manifestação inicial. A forma crônica da doença caracteriza-se por uma infiltração indolor e uma induração que em geral progridem para a formação de múltiplos abscessos, os quais drenam o conteúdo purulento (com a presença de grânulos sulfúricos em 25% dos casos) para os seios paranasais. Infecção periapical, trismo, febre, dor e leucocitose são alguns dos sintomas. A infecção pode estender-se até artéria carótida, língua, seios paranasais, orelhas, mastoide, órbita, glândulas salivares, faringe, masseter, tireoide, laringe, traqueia ou tórax. Há a possibilidade de os ossos (normalmente a mandíbula) serem atingidos a partir das partes moles adjacentes, o que resulta em periostite e osteomielite. A infecção dos ossos do crânio ou da coluna cervical pode causar empiema subdural e invasão do SNC. O diagnóstico diferencial inclui tuberculose ganglionar (escrófula), infecções fúngicas, nocardiose, infecções supurativas provocadas por outros micro-organismos e neoplasias.

FIGURA 337-1 Actinomicose do maxilar, observada no Letterman General Hospital, São Francisco, Califórnia, em um sargento que perfurou o assoalho da boca ao palitar os dentes. (Office of Medical History, Office of the Surgeon General, U.S. Army.)

Torácica

A actinomicose torácica é uma doença lenta e progressiva que envolve o parênquima pulmonar e o espaço pleural. É responsável por 15% a 30% dos casos de actinomicose, com frequência resultando da aspiração de material infectante da orofaringe e, raramente, de perfuração esofágica, de disseminação por contiguidade para o mediastino a partir do pescoço, de disseminação a partir de um foco abdominal e pela via hematogênica para o pulmão. A partir de focos de pneumonia, a infecção normalmente se espalha por meio das fissuras do pulmão e atinge a pleura e a parede torácica, com eventual formação de fístula e drenagem de secreção contendo grânulos sulfúricos (Fig. 337-2). O mediastino, o pericárdio e o miocárdio raramente são afetados. A presença de grânulos sulfúricos no escarro é incomum. A incidência dessa complicação, assim como da destruição das vértebras torácicas e arcos costais adjacentes, declinou na era dos antibióticos.

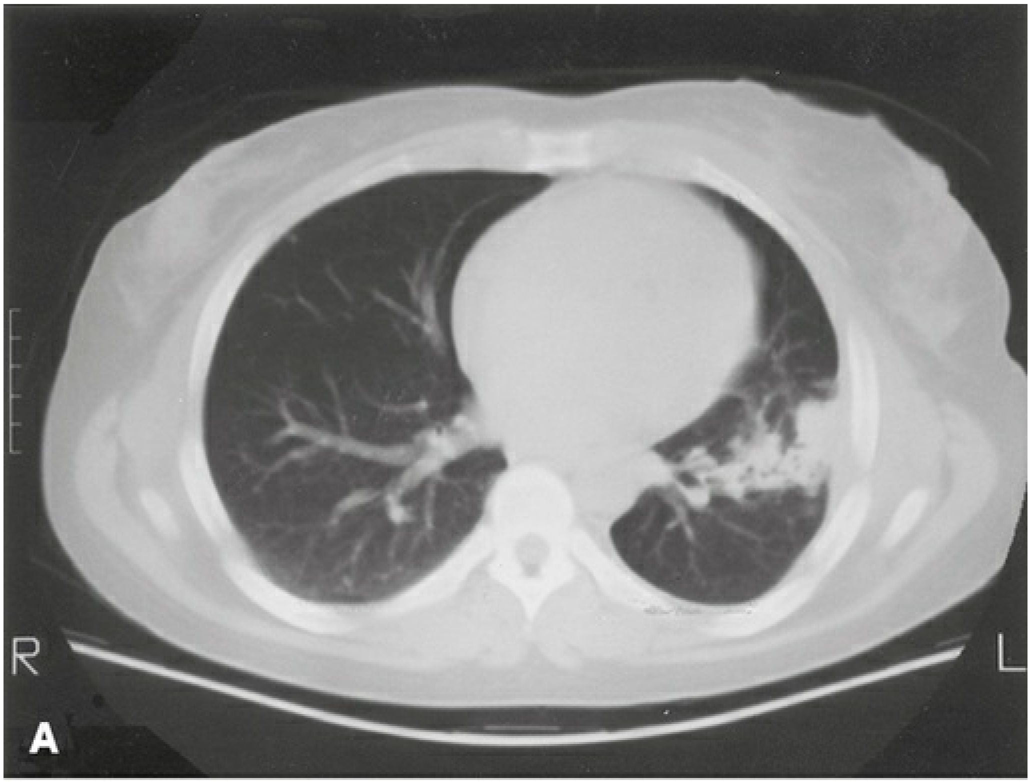

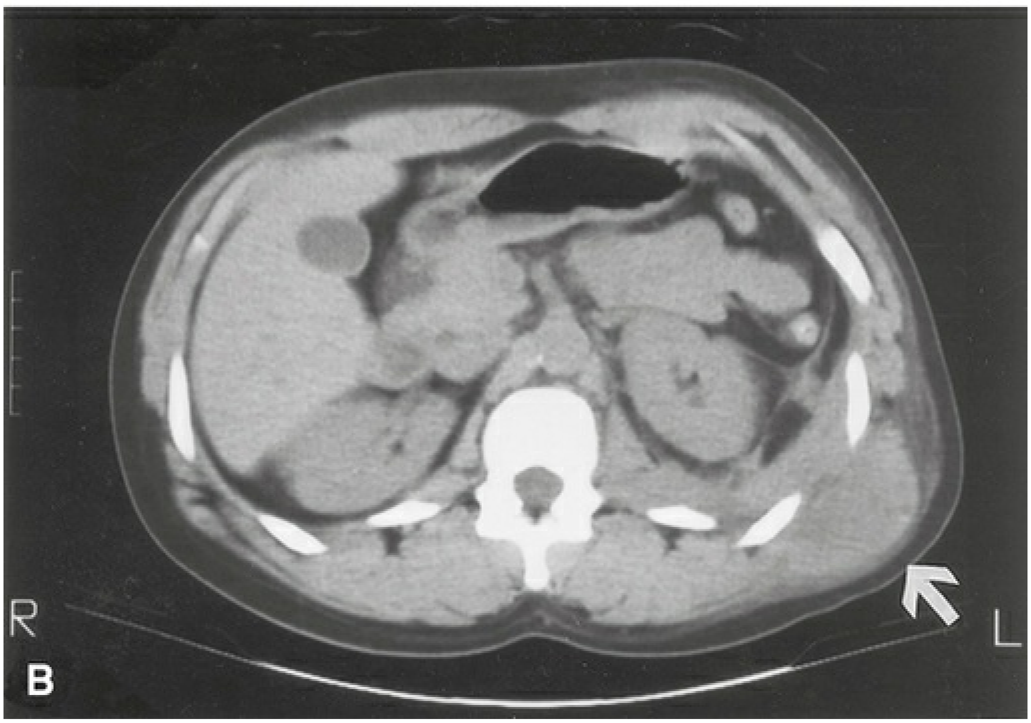

FIGURA 337-2 Tomografia computadorizada torácica de uma mulher de 43 anos com actinomicose pulmonar.
Há consolidação do pulmão com espessamento pleural adjacente para a doença parenquimatosa (**A**). Abscesso estendido no seio esquerdo e inferior ao sulco costofrênico, para o retroperíneo e para a parede abdominal lateral (**B,** *seta*).

As queixas dos pacientes com actinomicose torácica são inespecíficas. As mais recorrentes correspondem a dor torácica, tosse produtiva, dispneia, perda de peso e febre. Anemia, leucocitose moderada e velocidade de hemossedimentação elevada são relativamente comuns. Em geral, os pacientes apresentam doenças pulmonares subjacentes, e raramente são diagnosticados na fase inicial da infecção. A lesão pulmonar corresponde a uma massa ou a uma pneumonia, podendo mimetizar tuberculose, especialmente quando ocorre a formação de cavidade e blastomicose, que no futuro pode

destruir os arcos costais, mas raramente forma trajetos fistulosos. Nocardiose, carcinoma broncogênico, criptococose, pneumonia aspirativa, infecção pulmonar e linfoma também podem simular a actinomicose torácica. Espessamento pleural, derrame pleural e enfisema pulmonar são comuns.

Abdominal

A actinomicose abdominal é um processo inflamatório crônico e localizado que, em geral, ocorre semanas, meses ou anos após a perda da integridade da mucosa gastrointestinal durante um procedimento cirúrgico. Apendicite aguda supurada, diverticulite perfurada ou emergência traumática no trato intestinal inferior estão entre os fatores predisponentes. A extensão do tórax, da pélvis ou por meio da disseminação hematogenosa também pode ocorrer. A região íleo-cecal é afetada mais frequentemente (normalmente, após apendicite com perfuração), com a formação de uma massa. A infecção dissemina-se de forma lenta para órgãos contíguos, principalmente para o fígado, podendo atingir tecidos retroperitoneais, a coluna vertebral ou a parede abdominal. A disseminação hepática, renal e esplênica são complicações incomuns. Trajetos fistulosos persistentes podem estar presentes, simulando a doença de Crohn ou tuberculose (Capítulo 143) quando se apresentam na região perianal. A fibrose extensa das lesões actinomicóticas, reconhecidas pelo examinador como massas, geralmente sugere a existência de um tumor. Um achado frequente na tomografia computadorizada (TC) é a presença de uma massa infiltrativa com captação heterogênea de contraste. Os sintomas e sinais constitucionais são inespecíficos, sendo os mais comuns febre, diarreia ou constipação, perda de peso, náuseas, vômitos, dor e a sensação de uma massa na topografia acometida.

Pélvica

Essa infecção é observada em pacientes com uso prolongado de DIU, em geral por mais de dois anos. A actinomicose pélvica também pode ocorrer como extensão de uma infecção intestinal, comumente a partir de doença íleo-cecal assintomática. As manifestações da infecção variam de um corrimento vaginal crônico à doença inflamatória pélvica com abscessos tubo-ovarianos ou massas pseudomalignas. Normalmente, as pacientes apresentam sangramento ou corrimento vaginal anormal, dor abdominal ou pélvica, menorragia, febre e perda de peso.

A endometrite é a forma inicial da infecção, seguida por abscessos tubo-ovarianos. Por contiguidade, a doença pode acometer o útero, a bexiga, o reto, a parede abdominal, o peritônio, os ossos pélvicos, o tórax ou a corrente sanguínea, caracterizando disseminação hematogênica.

Sistema Nervoso Central

As infecções no SNC são muito raras e manifestam-se, de modo geral, como um ou vários abscessos cerebrais encapsulados. Na TC com contraste intravenoso, observam-se lesões com captação anelar e paredes espessadas, irregulares ou nodulares,

indistinguíveis das causadas por outros micro-organismos. Não há características que distinguam prontamente a actinomicose de outras causas de abscessos cerebrais. Raramente, encontram-se massas ou lesões nodulares sólidas denominadas actinomicetomas ou granulomas actinomicóticos. Cefaleia e sinais neurológicos focais representam os achados mais frequentes. A maioria das infecções por Actinomyces no SNC ocorre por via hematogênica a partir de um foco inicial a distância; no entanto, a extensão por contiguidade a partir da doença cervicofacial é bem conhecida. A formação de trajeto fistuloso não é característica da doença no SNC. A meningite causada por *Actinomyces* é rara, de apresentação crônica e acomete preferencialmente as meninges basais. A análise do líquido cefalorraquidiano revela pleocitose com predomínio linfocítico. Por estas características, deve ser considerado diagnóstico diferencial da meningite tuberculosa. A extensão para o espaço cranial epidural ou subdural também pode ocorrer de focos adjacentes.

Diagnóstico

Os estudos microbiológicos e patológicos adequados são essenciais para o diagnóstico. O alto índice de suspeita deve ser comunicado ao laboratório de microbiologia, para o qual deve ser encaminhado o material drenado por fístulas, aspirados profundos ou espécimes da biópsia. A aspiração por agulha na TC ou no ultrassom pode ser usada para obter um espécime da biópsia. É importante evitar a contaminação do espécime pela "flora normal" e administração da terapia antimicrobiana antes que um espécime seja obtido. A cultura deve ser feita em meio para anaeróbios, e não há meios seletivos disponíveis que restrinjam o supercrescimento ou o crescimento lento do *Actinomyces* com relação à microflora associada. A presença, no pus ou em espécimes do tecido, dos organismos Gram-positivos não álcool-ácido resistentes e ramificação filamentosa sugere o diagnóstico. Os aspectos morfológicos característicos dos grânulos sulfúricos são úteis. Nos cortes teciduais corados com hematoxilina-eosina, os grânulos de enxofre são massas basofílicas arredondadas ou ovais, com um arranjo em rosetas radiadas com filamentos terminais eosinofílicos. No entanto, as espécies *Actinomyces* raramente são vistas em cortes corados com hematoxilina-eosina; a visualização é facilitada por colorações especiais como metenamina de prata de Gomori, ácido *p*-aminosalicílico, McCallen-Goodpasture e Brown-Brenn. Cortes múltiplos de uma biópsia em níveis diferentes do tecido são recomendados para fornecer o diagnóstico histopatológico. Os grânulos precisam ser diferenciados de estruturas similares produzidas em infecções causadas por *Nocardia*, *Monosporium*, *Cephalosporium*, *Staphylococcus* (botriomicose), entre outras. Em geral, o *Actinomyces* e o *Arachnia* podem ser diferenciados de outros anaeróbios Gram-positivos pela velocidade de crescimento (lento), pela produção de catalase (negativa, exceto *A. viscosus*) e pela detecção por cromatografia gás-líquido de ácidos acético, láctico e succínico produzidos em caldo de glicose-levedura-peptona. A detecção direta de anticorpos fluorescentes conjugados e o exame de imunofluorescência podem ser empregados, mas esses testes ainda não se encontram disponíveis para os laboratórios de microbiologia clínica.

Os métodos de imagem, como radiografia convencional, TC e ressonância magnética,

não permitem um diagnóstico específico, porém permitem uma definição mais precisa das dimensões e da extensão da infecção.

Tratamento

Recomenda-se terapêutica antimicrobiana prolongada (seis a 12 meses) para pacientes com todas as formas clínicas de actinomicose, para prevenir a recrudescência da doença. Contudo, a individualização dos cursos de terapia é recomendada porque a duração do tratamento depende da gravidade da doença, do local da infecção e das respostas clínica e radiológica. Recomenda-se também, quando presentes, a drenagem dos abscessos como adjuvante à terapêutica antimicrobiana.

A penicilina G é a droga indicada no tratamento de infecção causada por qualquer espécie de *Actinomyces*. É administrada em altas doses por um período prolongado, porque a infecção tende a ser recorrente. A maior parte das infecções profundas responde à penicilina G intravenosa na dose de 18 a 24 milhões de unidades/ dia administradas por duas a seis semanas, seguida de penicilina oral 2 a 4 g/dia. O tratamento adicional com penicilina oral por quatro a seis semanas é suficiente para os casos cervicofaciais simples; casos complicados e formas pulmonares ou abdominais extensas da doença exigem tratamento com duração de 12 a 18 meses. Há poucas evidências de resistência adquirida à penicilina G pelo *Actinomyces* em terapias prolongadas. A combinação de uma penicilina (*i. e.*, amoxicilina, piperacilina) e um inibidor de β-lactamase (*i. e.*, clavulanato, tazobactam) oferece a vantagem de cobertura contra os copatógenos aeróbios e anaeróbios resistentes à penicilina. São opções de antimicrobianos de primeira linha para o tratamento da actinomicose: tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol e clindamicina. Ceftriaxona, imipenema e fluoroquinolonas também têm sido usadas com sucesso. Metronidazol, aminoglicosídeos e agentes antifúngicos não são ativos contra estes organismos. Os testes de sensibilidade *in vitro* do *Actinomyces* aos antimicrobianos são de difícil execução, e os resultados podem não predizer a atividade antimicrobiana *in vivo*.

Não foi estabelecida a necessidade de terapêutica antimicrobiana combinada visando aos micro-organismos isolados em associação aos *Actinomyces*. Entretanto, considerando que estes copatógenos são conhecidos, recomenda-se a utilização de antimicrobianos que apresentem espectro de ação contra estes micro-organismos, principalmente nas formas de actinomicose abdominal. Indica-se a remoção cirúrgica do tecido infectado em alguns casos, como na presença de tecidos necrosados extensos ou fístulas, se houver possibilidade de neoplasia maligna e na impossibilidade de drenagem de grandes abscessos por aspiração percutânea. Na presença de sintomas bem-definidos relacionados com o DIU e exame colpocitológico revelando *Actinomyces* por imunofluorescência, o DIU deve ser retirado. A administração de antibiótico por um período de duas semanas também pode ser indicada. Infecções mais graves exigem terapia prolongada.

Prognóstico

A disponibilidade de terapêutica antimicrobiana melhorou muito o prognóstico para todas as formas de actinomicose. Atualmente, as taxas de cura são altas, e a deformidade ou a morte, incomuns.

Leituras sugeridas

Choi, M. H., Hong, D. G., Seong, W. J., et al. Pelvic actinomycosis confirmed after surgery: single center experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 281:651–656. *Análise de 16 casos, 12 relacionadas com dispositivos intra-uterino.*

Song, J. U., Park, H. Y., Jeon, K., et al. Treatment of thoracic actinomycosis: a retrospective analysis of 40 patients. *Ann Thorac Med*. 2010; 5:80–85. *Análise de terapias médicas e cirúrgicas.*

Sullivan, D. C., Chapman, S. W. Bacteria that masquerade as fungi: actinomycosis/nocardia. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:216–221. *Análise de pulmão, ossos e articulações, tecidos moles, e as manifestações do sistema nervoso central.*

No Brasil

A actinomicose não é uma doença de notificação obrigatória no Brasil.

Os dados disponíveis na literatura médica nos últimos anos sobre sua ocorrência em nosso meio resultam de relatos de casos que abordam os principais aspectos desta doença, como a apresentação cervicofacial, inclusive na população pediátrica; a colonização pulmonar intracavitária; e a actinomicose intra-abdominal, com envolvimento colônico, dentre outros aspectos.

Estima-se que a actinomicose seja rara em nosso país, embora a baixa taxa de suspeição diagnóstica e as dificuldades em estabelecer um diagnóstico microbiológico definitivo possam mascarar estes dados.

Bibliografia

Bittencourt, J. A., Andreis, E. L., Lima, E. L., Dorn, D. E., Muller, V. Actinomycosis simulating malignant large bowel obstruction. *Braz J Infect Dis*. 2004; 8(2):186–189.

Bononi, F., Iazzetti, A. V., Silva, N. S. Pediatric cervicofacial actinomycosis – case report and review of the literature. *J Pediatr*. 2001; 77(1):52–54.

Coelho Filho, J. C. Pulmonary cavities colonized by actinomycetes: report of six cases. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1990; 32(1):63–66.

Ferrari, T. C., Couto, C. A., Murta-Oliveira, C., Conceição, S. A., Silva, R. G. Actinomycosis of the colon: a rare form of presentation. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35(1):108–109.

Santos, J. W., Zambenedetti, R. M., Mann, K. C., Cibin, L. F. Thoracic actinomycosis: report of a patient with advanced-stage disease. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11(1):157–159.

Nocardiose

Frederick S. Southwick

Definição

O termo nocardiose refere-se às infecções causadas por espécies de *Nocardia*. A *Nocardia* provoca, com mais frequência, a pneumonia, mas também pode infectar o sistema nervoso central (SNC) e a pele. Com menos frequência, esse organismo pode disseminar-se pelo corpo. Essas infecções normalmente ocorrem em pacientes com imunidade comprometida.

O Patógeno

As espécies de *Nocardia* são bacilos Gram-positivos, aeróbios e delgados que formam filamentos ramificados. A bactéria cora-se irregularmente e assume a forma de "colar de pérolas" na coloração de Gram. A especiação da *Nocardia* é problemática. A classificação original foi baseada na capacidade da *Nocardia* em usar nutrientes específicos e decompor substratos como adenina, caseína, ureia, gelatina e xantina. No entanto, o sequenciamento genético e a hibridização DNA-DNA possibilitam hoje em dia a definição da verdadeira taxonomia. As espécies chamadas de *Nocardia asteroides* foram previamente relatadas como sendo a razão mais comum de doença em seres humanos. Contudo, a maioria destas bactérias foi identificada de modo equivocado, considerando-se os métodos de especiação atuais. O número de espécies que provocam doença em humanos é grande e inclui: *Nocardia abscessus*, *Nocardia brevicatena/paucivorans* complexo, *Nocardia nova* complexo, *Nocardia transvalensis* complexo, *Nocardia farcinica*, *Nocardia cyriacigeorgica*, *Nocardia otitidis-caviarum*, *Nocardia veterana*, *Nocardia brasiliensis* e *Nocardia pseudobrasiliensis*.

Epidemiologia

As espécies de *Nocardia* são ubíquas e originam-se principalmente do solo. Apesar de serem encontradas por todo o ambiente, elas raramente causam infecções sintomáticas em humanos. Como a nocardiose não é uma doença de notificação obrigatória, a frequência dessa doença é desconhecida. No entanto, estima-se que a incidência anual seja de, aproximadamente, 0,4 caso para 100.000 pessoas. O risco de infecção sintomática por *Nocardia* é maior em indivíduos imunocomprometidos (incidência estimada 1.000 vezes > com relação à população geral), o que inclui pacientes que recebem agentes imunossupressores após transplante de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes com

a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os corticosteroides são os imunossupressores mais frequentes associados à nocardiose. No entanto, casos de pacientes recebendo anticorpo monoclonal antifator de necrose tumoral-α (*p. ex.*, infliximab) e outros imunossupressores também foram relatados. É importante ter em mente que a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim nem sempre protege contra a *Nocardia*. Outros grupos de risco incluem pacientes com câncer, doença de Cushing, doença granulomatosa crônica e disgamaglobulinemia. Os pacientes com distúrbios pulmonares crônicos, particularmente com proteinose alveolar, são mais suscetíveis a esta infecção. Em cerca de um terço dos pacientes com nocardiose, não é possível identificar um fator predisponente.

Fisiopatologia

A maioria das espécies de *Nocardia* infecta o hospedeiro pelo trato respiratório ou, mais raramente, pela inoculação na pele. A bactéria invasora suscita uma resposta dos neutrófilos que não elimina o organismo, mas inibe o seu crescimento. As bactérias são fagocitadas por neutrófilos e macrófagos, sendo englobadas em um fagolisossomo. Nesse ambiente fechado, os neutrófilos e os macrófagos são capazes de eliminar muitas espécies de bactérias, por sintetizarem peróxido de hidrogênio e superóxidos. No entanto, a *Nocardia* é capaz de sobreviver neste ambiente hostil e produzir a dismutase superóxido, uma enzima que inativa estes subprodutos tóxicos do oxigênio. Além disso, as espécies de *Nocardia* produzem um ácido micólico, chamado de fator corda, que inibe a fusão dos lisossomos com o compartimento fagolisossômico, impedindo que as proteases tóxicas e outros produtos antibacterianos alcancem a bactéria no meio intracelular. Além dos neutrófilos e macrófagos, a imunidade mediada por células e a imunidade humoral desempenham um importante papel na proteção do hospedeiro contra a invasão por espécies de *Nocardia*, o que pode explicar a ampla gama de pacientes imunocomprometidos com risco aumentado de infecção por estes micro-organismos.

Manifestações clínicas

A nocardiose não possui características patognomônicas e o diagnóstico tardio é comum. A falha na resposta terapêutica aos antibióticos convencionais em uma infecção pulmonar ou cutânea pode favorecer a hipótese de infecção por *Nocardia*. A nocardiose sempre deve ser considerada como uma hipótese diagnóstica em um paciente imunocomprometido apresentando quadro clínico compatível.

Nocardiose Pulmonar

A infecção pulmonar é a forma de apresentação em aproximadamente dois terços dos pacientes com nocardiose. Em geral, a doença pulmonar é subaguda e frequentemente diagnosticada de modo errôneo como tuberculose, além de mimetizar uma infecção fúngica ou micobacteriana. As queixas mais comuns incluem tosse persistente produzindo escarro purulento, febre, anorexia e perda de peso. Mais raramente, os pacientes relatam dor torácica pleurítica e dispneia. A hemoptise é incomum, mas pode

desenvolver-se em pacientes com lesões cavitárias grandes. O início agudo de uma pneumonia pode ser ocasionalmente relatado em um hospedeiro imunocomprometido.

Infecção do Sistema Nervoso Central

Aproximadamente 5% dos pacientes com uma infecção por *Nocardia* têm envolvimento do SNC. O abscesso cerebral multilocular é a manifestação mais habitual no SNC e é, geralmente, causado pela disseminação bacteriana hematogênica transitória proveniente do pulmão. As lesões podem ocorrer em qualquer região do cérebro e os sintomas dependem da localização. Cefaleia é a queixa inicial mais comum e frequentemente está localizada na topografia do abscesso. Os pacientes podem apresentar déficits neurológicos, bem como crises convulsivas. Nos pacientes com AIDS, o abscesso cerebral é normalmente acompanhado por opacidades na radiografia de tórax, enquanto em outros pacientes estas alterações podem estar ausentes. O achado de um nódulo pulmonar na radiografia torácica combinado a uma lesão anelar em SNC está muitas vezes associado de maneira equivocada a um carcinoma pulmonar metastático. Outras hipóteses diagnósticas que devem ser consideradas em pacientes imunocomprometidos com apresentação em ambos os sítios, pulmonar e SNC, são a aspergilose disseminada e a toxoplasmose. A meningite é a manifestação menos comum no SNC e está frequentemente associada ao abscesso cerebral (40% dos casos de meningite). Muitas vezes, as culturas do líquido cefalorraquidiano são negativas e os pacientes apresentam falha à terapêutica antimicrobiana empírica.

Infecção Cutânea

A infecção cutânea é causada pela *N. brasiliensis* e normalmente acompanha uma solução de continuidade na pele que é contaminada por produtos orgânicos presentes no solo. A doença cutânea está frequentemente associada a traumas, feridas pós-operatórias, picadas de insetos, arranhões em arbustos espinhosos e arranhaduras de gatos. A princípio, uma pústula ou um nódulo não flutuante, moderadamente eritematoso, desenvolve-se no local da inoculação. O eritema pode se estender ao longo do sistema linfático e estar associado à linfadenopatia discreta. Essa forma de infecção cutânea tem sido chamada de doença *linfocutânea* ou *esporotricoide*. Manifestações cutâneas semelhantes são vistas em doenças de outras etiologias, que incluem a doença da arranhadura do gato, a tularemia, a infecção por *Mycobacterium marinum* e esporotricose. Em um hospedeiro imunocomprometido, a infecção disseminada manifesta-se por meio de nódulos elevados, eritematosos, múltiplos e denota um prognóstico desfavorável. Em regiões tropicais da América Central e América do Sul, as espécies de *Nocardia* podem causar ulcerações e lesões grandes semelhantes a tumores chamados de micetomas, que geralmente acometem membros inferiores.

Diagnóstico

Radiologia

Na doença pulmonar, os achados no raios X de tórax são variáveis, sendo mais habituais os nódulos pulmonares ou as lesões em massa (Fig. 338-1). São achados menos frequentes a consolidação, as lesões cavitárias com nível líquido, os infiltrados intersticiais e as efusões pleurais. A tomografia computadorizada (TC) de tórax muitas vezes apresenta áreas de baixa rarefação dentro das consolidações, nódulos múltiplos e infecção com contiguidade para a parede torácica. Pacientes com AIDS apresentam nódulos pulmonares múltiplos, lesões cavitárias e infiltrados no lobo superior com mais frequência. Em alguns pacientes, o infiltrado pode se resolver, particularmente naqueles com função imune normal. No entanto, um abscesso cerebral pode se desenvolver meses depois, como consequência da disseminação hematogênica transitória. Na infecção do SNC, a imagem da TC ou de ressonância magnética geralmente mostra uma ou mais lesões com realces anelares ao contraste (Fig. 338-2). Os abscessos cerebrais causados por *Nocardia* são mais comumente multiloculados; por outro lado, os achados radiológicos são semelhantes a outras causas bacterianas de abscesso cerebral. A tomografia por emissão de pósitrons não auxilia na diferenciação do abscesso cerebral do tumor por *Nocardia* porque ambos demonstram uma captação elevada.

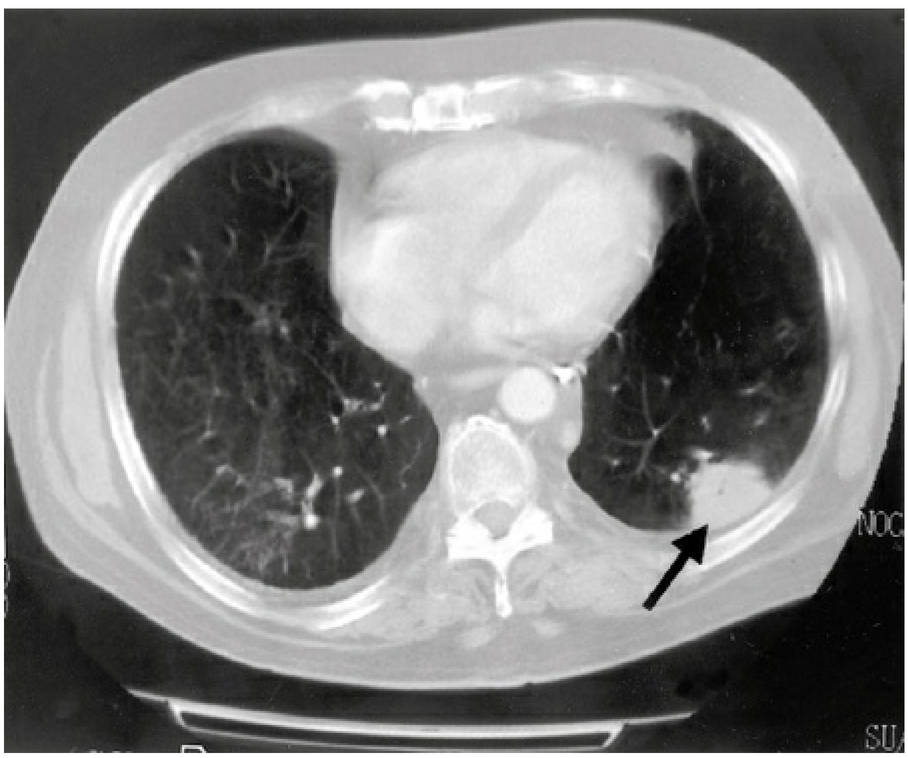

FIGURA 338-1 Tomografia computadorizada do tórax mostrando uma lesão pulmonar nodular periférica *(seta)* provocada pela infecção por *Nocardia*.

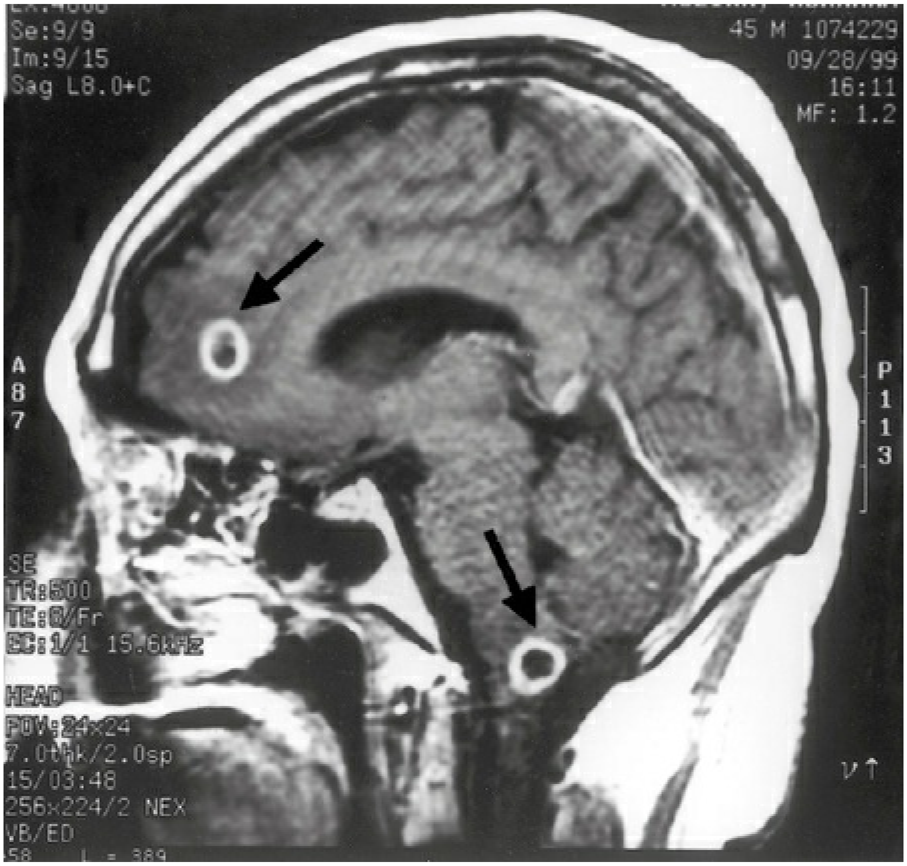

FIGURA 338-2 Múltiplas lesões cerebrais aumentadas por gadolínio *(setas)* provocadas pela infecção por *Nocardia*.

Histopatologia

Para o diagnóstico específico de infecção por *Nocardia*, recomendam-se, em geral, procedimentos invasivos. Na infecção pulmonar, por exemplo, a broncoscopia com biópsia transbrônquica ou a biópsia por agulha fina são recomendadas. Para diagnóstico de abscesso cerebral, a aspiração por agulha guiada pela TC é o método de escolha. Em geral, a histopatologia revela uma resposta inflamatória aguda com predomínio de neutrófilos. Abscessos micronodulares com uma formação capsular mínima são comumente encontrados. A coloração de Gram ou a coloração de Brown- Brenn revelam formas ramificadas, Gram-positivas em forma de "colar de contas". A morfologia é idêntica à do *Actinomyces*. No entanto, o alto conteúdo lipídico de sua parede celular frequentemente confere à *Nocardia* positividade na coloração de Kinyoun (álcool-ácido resistente modificada), enquanto os *Actinomyces* são negativos. A álcool-ácido resistência pode ser variável quando são coradas colônias de *Nocardia* obtidas em culturas e torna-se duvidosa para amostras clínicas diretas.

Cultura

O isolamento do micro-organismo em cultura permite o diagnóstico definitivo, em amostras de aspirados por agulha nos casos de abscesso cerebral, e um diagnóstico presumido quando crescem a partir de amostras respiratórias e cutâneas. As espécies de *Nocardia* crescem melhor sob condições aeróbicas com 5% a 10% de dióxido de carbono. Como os organismos crescem lentamente no ágar sanguíneo, levando de três a cinco dias

para formar as colônias, outros organismos podem crescer em excesso. Quando *Nocardia* é suspeita, o laboratório clínico deve ser notificado para garantir o uso de meios seletivos e incubação prolongada. A sequência genética 16S ribossômico RNA permite uma rápida especificação dos isolados. Os números crescentes de *Nocardia* mostraram-se resistentes às sulfonamidas. Portanto, o teste de suscetibilidade antibiótica sempre deve ser realizado para guiar a escolha do tratamento.

Tratamento

As sulfonamidas constituem o tratamento para a doença pulmonar e cutânea. O sulfametoxazol-trimetoprim administrado via oral em uma dose de 160/800 mg (um comprimido de dose dobrada) três vezes ao dia é o regime adulto mais comum. Pacientes com *Nocardia* disseminada, ou no SNC, tratados apenas com sulfonamidas, apresentam taxa de sobrevida menor que 50%. Uma das espécies mais comuns que causa a doença disseminada, *N. farcinica*, também é uma das espécies mais comumente resistente às sulfonamidas. Em casos graves, a terapia combinada é geralmente recomendada e o regime terapêutico será guiado pelo teste de suscetibilidade ao antimicrobiano. Os esquemas terapêuticos recomendados são sulfametoxazol-trimetoprim nas doses acima mencionadas ou amicacina (10 mg/kg/dia em doses fracionadas), e ceftriaxona (2 g duas vezes ao dia) ou imipenem (500 mg a cada seis horas). Em um estudo retrospectivo, os pacientes que falharam no tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim responderam à imipenem com ou sem amicacina. A linezolida, 600 mg, duas vezes ao dia, foi utilizada com sucesso em um pequeno número de infecções no SNC. No entanto, como a terapia prolongada com esse agente pode intoxicar a medula óssea, o monitoramento hematológico semanal é fundamental. Recentemente, as mais novas fluoroquinolonas, moxifloxacino e gatifloxacina (400 mg/dia, VO, para ambos os agentes) têm mostrado atividade antimicrobiana contra várias cepas de *Nocardia*, incluindo a *N. farcinica* e a *N. brasiliensis*. As novas fluoroquinolonas podem ser úteis em pacientes que não toleram sulfonamidas. Minociclina (100 mg via oral duas vezes ao dia) e amoxicilina-clavulanato (875/125 mg via oral duas vezes ao dia) são outros agentes potencialmente eficientes para o tratamento da infecção por *Nocardia*. Considerando a natureza intracelular da *Nocardia* e a velocidade de crescimento lenta, geralmente é necessário um tratamento de seis a 12 meses para um paciente imunocomprometido e de quatro a seis meses para um hospedeiro imunocompetente para prevenir a recidiva.

Além do tratamento antimicrobiano, para pacientes com abscesso cerebral ou abscesso subcutâneo, a drenagem cirúrgica é necessária para a cura.

Prognóstico

A letalidade da nocardiose é de, aproximadamente, 25%. Por outro lado, em indivíduos saudáveis, a nocardiose pulmonar possui um melhor prognóstico (15% de letalidade). A taxa de sobrevida é pior em pacientes com bacteriemia, pacientes com infecção aguda (sintomas por < 3 semanas), pacientes que recebem corticosteroides ou agentes

citotóxicos, receptores de transplantes de órgãos, pacientes com doença disseminada envolvendo dois ou mais órgãos não contíguos e pacientes com meningite.

Leituras sugeridas

Ameen, M., Arenas, R., Vasquez del Mercado, E., et al. Efficacy of imipenem therapy for *Nocardia* actinomycetomas refractory to sulfonamides. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:239–246. *Estudo retrospectivo de oito pacientes com tecido macio Nocardia e infecções ósseas refratárias a sulfonamidas que responderam ao imipenem, com ou sem amicacina.*

Decroos, F. C., Garg, P., Reddy, A. K., et al. Optimizing diagnosis and management of *Nocardia* keratitis, scleritis, and endophthalmitis: 11-year microbial and clinical overview. *Ophthalmology*. 2011. *[Epub ahead of print.] Revisão de 111 casos de ceratite, 11 casos de esclerite e 16 casos de endoftalmite, com uma taxa de resposta médica de 82% à amicacina terapia para ceratite, mas uma taxa mais baixa para esclerite e endoftalmite.*

Minero, M. V., Marin, M., Cercenado, E., et al. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88:250–261. *Série completa de casos de um único hospital que, em comparação com opiniões de relatos de casos individuais, reflete com mais precisão a distribuição de órgãos de infecção Nocardia e as manifestações clínicas comuns, tratamento e resultado.*

No Brasil

A nocardiose não é uma doença de notificação obrigatória no Brasil. Acredita-se que a infecção por estes micro-organismos seja crescente no país, vide o aumento expressivo do número de transplantes de órgãos sólidos e transplantes de células-tronco hematopoéticas realizados no país, a infecção/doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o surgimento de novas possibilidades terapêuticas imunossupressoras em doenças reumatológicas, como, por exemplo, o uso de anti-TNFα. Atualmente 548 estabelecimentos em 25 estados estão autorizados a realizar transplantes, através das Centrais Estaduais de Transplante.

Chedid et al. publicaram em 2007 uma série de 22 casos diagnosticados em Porto Alegre, entre 1977 e 1998. O estudo mostrou que a doença pulmonar é a principal forma de apresentação; a maioria dos pacientes apresentava imunodepressão, principalmente por corticoterapia sistêmica prolongada, e apontava uma taxa de letalidade de 41%, com pior prognóstico para as formas disseminadas.

A escassez do número de casos provavelmente está relacionada com a baixa taxa de suspeição diagnóstica e com as dificuldades de identificação e especiação deste micro-organismo. Neste contexto, é de suma importância a hipótese diagnóstica em casos selecionados, principalmente em pacientes com imunodepressão, o que permite uma investigação conjunta entre o clínico e o laboratório, na tentativa de obter um diagnóstico específico precoce, o que está relacionado com o prognóstico do paciente.

Bibliografia

Chedid, M. B.F., Chedid, M. F., Porto, N. S., Severo, C. B., Severo, L. C., Nocardial infections: Report of 22 cases. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 2007;49(4):239–246 Disponível em: portal.saude.gov.br. Acessado em 01/11/2012

Agentes antifúngicos sistêmicos

David A. Stevens

Métodos para teste de suscetibilidade *in vitro* estão se tornando amplamente disponíveis como ferramentas padronizadas. Uma variedade de ensaios está disponível para o monitoramento terapêutico do medicamento dos fluidos séricos e de outros fluidos corporais. À medida que as mutações mais comuns que induzem à resistência são descobertas, fica possível desenvolver métodos de triagem molecular que possam detectar os genes de resistência em isolados clínicos, antes dos resultados dos testes de suscetibilidade.

Preparações à base de anfotericina B

Mecanismo de Ação

A anfotericina B é uma molécula lipofílica que exerce seu efeito antifúngico por meio da inserção na membrana citoplasmática do fungo. A anfotericina B faz com que a permeabilidade da membrana aumente. A perda das moléculas intracelulares compromete a viabilidade fúngica. O início da sua ação é rápido. A anfotericina B também possui efeito sobre a oxidação, o que pode potencializar sua atividade fungicida.

Espectro da Atividade e Mecanismos de Resistência

A anfotericina B é ativa contra a maioria dos fungos e seu espectro de atividade não é influenciado pelo tipo de formulação. Quando ocorre resistência, esta é geralmente atribuída à redução na biossíntese do ergosterol e na síntese de esteróis alternativos que diminuem a capacidade da anfotericina-B de interagir com a membrana fúngica. A resistência primária é comum para as espécies de *Aspergillus terreus* e de *Scedosporium* e *Trichosporon*. Entre as espécies de *Candida*, a resistência primária é observada com uma frequência significativa, na maioria das vezes para *Candida lusitaniae*. O desenvolvimento de resistência em cepas de espécies suscetíveis é incomum. Em estudos, o principal indicador farmacodinâmico da resposta *in vivo* é a relação entre o pico sérico de concentração da medicação e a concentração inibitória mínima (CIM).

Formulações Disponíveis

Há quatro formulações comercialmente disponíveis de anfotericina B: anfotericina B

deoxicolato (ABD) e três formulações associadas a lipídios — dispersão coloidal da anfotericina B (ABCD), complexo lipídico da anfotericina B e anfotericina B lipossomal. Todas as fórmulas devem ser infundidas em 5% de dextrose, sem adição de eletrólitos. Os frascos de infusão não necessitam ser protegidos da luz. Na tentativa de produzir formulações lipídicas de baixo custo, alguns estudos têm defendido a mistura da ABD com emulsão lipídica parenteral. Embora em adultos uma menor nefrotoxicidade tenha sido observada com esta preparação, na dose de 1 mg/kg/dia, comparando-se a infusões de ABD em 5% de dextrose, nenhuma vantagem foi observada em crianças. As concentrações de anfotericina B alcançadas no soro também foram menores com a emulsão lipídica, aumentando assim a possibilidade de que a anfotericina B estivesse simplesmente agregando-se à emulsão lipídica, porém a turvação não pôde ser percebida no meio lipídico de aparência leitosa. O uso de tais formulações deve ser reservado para situações experimentais.

Anfotericina B Desoxicolato

Formulação

A ABD para uso intravenoso é uma suspensão coloidal. Se um filtro com poros de 0,22 μm é inserido na sonda de infusão, uma quantidade considerável de fármaco é removida pelo filtro. A adição de um eletrólito provocará agregação do coloide, assim, a solução se tornará turva. A ABD é atualmente produzida e disponibilizada por diversos fabricantes, e diferenças significativas entre as ABD de diferentes fornecedores foram relatadas, o que explica parte da variação da toxicidade observada entre os indivíduos.

Farmacologia

A maior parte do fármaco deixa a circulação logo, apenas com uma pequena porcentagem sendo excretada na urina ou na bile. A anfotericina B é armazenada no fígado e em outros órgãos; o fármaco parece entrar novamente na circulação aos poucos. Os níveis sanguíneos não são influenciados pela insuficiência hepática ou renal. A hemodiálise não altera os níveis sanguíneos, exceto nas ocasiões em que o paciente tem plasma lipêmico, o que pode ocasionar perda do fármaco por aderência à membrana da diálise. As concentrações de anfotericina B em fluidos de áreas inflamadas, tais como pleura, peritônio, articulações, humor vítreo e humor aquoso, são de aproximadamente dois terços do nadir do nível sérico. A anfotericina B tem baixa penetração nas meninges normal e inflamada, na saliva, nas secreções brônquicas, no cérebro, no pâncreas, nos músculos, nos ossos, no humor vítreo e no fluido amniótico normal. As concentrações na urina são semelhantes às concentrações do soro. O pico de concentração sérica com doses intravenosas convencionais é de 0,5 a 2,0 μg/mL, com uma queda inicialmente abrupta seguida de redução lenta até um platô de 0,2 a 0,5 μg/mL. A meia-via inicial é de aproximadamente 24 horas; a meia-vida da fase-β, 15 dias. As concentrações séricas podem ser detectadas por, pelo menos, 7 semanas após o término do tratamento, presumivelmente refletindo a liberação a partir das membranas das células. O fármaco também possui complexas propriedades imunomodulatórias, de aplicação clínica

potencial.

Nefrotoxicidade

A ABD causa declínio dose-dependente na taxa de filtração glomerular. O efeito vasoconstritor direto da anfotericina B nas arteríolas renais aferentes resulta em fluxos sanguíneos tubular e glomerular reduzidos. Outros efeitos renais incluem a perda de potássio, magnésio e bicarbonato e a diminuição da produção de eritropoetina. A perda da função deve-se à destruição das células tubulares renais, à ruptura da membrana basal tubular e à perda das unidades funcionais do néfron. A sobrecarga salina, tal como a infusão de 1 L de solução salina antes da ABD, tem sido associada à redução da nefrotoxicidade em alguns estudos. Com frequência, a diminuição intensa dos níveis séricos de potássio necessita de reposição de potássio oral ou intravenoso. A acidose tubular renal devido à perda de bicarbonato raramente requer reposição alcalina, mas outros fármacos e doenças que promovem acidose podem agir sinergicamente.

A insuficiência renal causada pela anfotericina B é, muitas vezes, pior em pacientes que fazem uso de outros fármacos nefrotóxicos. Hipotensão, depleção do volume intravascular e outras doenças renais preexistentes aumentam os problemas associados à insuficiência renal induzida pela anfotericina B. Estas toxicidades são diminuídas pelo uso de formulações lipídicas da anfotericina B.

No início do tratamento com ABD, a insuficiência renal pode piorar bem rápido; na maioria das vezes, melhora parcialmente e então estabiliza-se após vários dias. Adultos, sem outras comorbidades renais, terão um nível médio de creatinina sérica de 2 a 3 mg/dL e o tratamento não deverá ser interrompido, a menos que a insuficiência renal exceda esse nível. A tentativa de administrar ABD a um adulto sem causar elevação de creatinina geralmente leva a uma terapia inadequada.

Outras Toxicidades Crônicas

Náuseas, anorexia e vômitos são comuns. A flebite ocorre caso acessos venosos periféricos sejam usados. A anemia normocítica normocrômica ocorre aos poucos. Raramente, o hematócrito diminui para menos de 20% a 25%, a não ser que haja outras causas de anemia. Podem ser observadas em raras vezes: trombocitopenia, leucopenia discreta, arritmias, coagulopatia, enterite hemorrágica, zumbido, tontura, encefalopatia, desmaio, hemólise ou disestesia nas plantas dos pés.

Reações Agudas

Cerca de 30 a 45 minutos após o início das primeiras infusões de ABD, podem desenvolver-se calafrios, febre e taquipneia, com pico de 15 a 30 minutos e diminuição gradativa em um período de 2 a 4 horas. Pacientes que sofrem de cardiopatia ou doença pulmonar talvez desenvolvam hipoxemia. Essas reações são menos comuns em crianças ou pacientes que recebem corticosteroides. As infusões subsequentes com a mesma dosagem causam, progressivamente, reações mais leves. A pré-medicação com acetaminofeno ou a adição de hidrocortisona, de 25 a 50 mg, à solução de infusão pode diminuir as reações. A meperidina administrada logo no início de uma crise de calafrios

reduz a sua intensidade, mas parece induzir a náuseas ou vômitos. A preocupação com relação a este tipo de reação em um paciente instável levou alguns médicos a utilizarem uma dose-teste de 1 mg administrada em um período de 15 minutos, para avaliar a reação subsequente durante uma hora antes de decidir se a próxima dose poderia ser uma dose terapêutica completa. Pacientes com micoses agressivas receberão uma dose terapêutica completa em 24 horas. Essas reações não devem ser confundidas com anafilaxia e nem consideradas uma contraindicação para o uso da anfotericina B. As verdadeiras reações alérgicas são bem raras.

Administração

A ABD é administrada por infusão endovenosa em um intervalo de 2 a 4 horas. As infusões de 1 hora de duração parecem, em geral, seguras para pessoas que foram tolerantes a infusões mais lentas. A infusão rápida em pacientes que possuem a função renal gravemente comprometida pode levar ao desenvolvimento de hipercalemia grave e fibrilação ventricular.

Os pacientes que recebem doses estáveis todos os dias podem passar a receber uma dose dupla em dias alternados para reduzir a frequência da toxicidade associada à infusão, particularmente a anorexia, e também como uma conveniência posológica para o tratamento ambulatorial. Doses maiores que 1,5 mg/kg, normalmente, não são administradas neste esquema, porque a toxicidade de tais infusões não está bem descrita. A infusão contínua de ABD com doses de até 2,0 mg/kg/24 h foi descrita como outra estratégia para diminuir a toxicidade com base em dados limitados, mas essa abordagem não é condizente com a observação de que o principal indicador farmacodinâmico da eficácia da anfotericina B é o pico de concentração do fármaco.

Dosagem

Com frequência, doses diárias de ABD de 0,3 mg/kg são suficientes para candidíase esofágica. Uma dose de 0,5 mg/kg é adequada para blastomicose, histoplasmose disseminada e esporitricose extracutânea. Os pacientes com meningite criptocócica geralmente recebem doses de 0,6 a 0,8 mg/kg; aqueles com coccidioidomicose, podem precisar de doses de 1 mg/kg. Os pacientes com mucormicose ou aspergilose invasiva recebem doses diárias de 1 a 1,5 mg/kg até que a melhora esteja claramente presente. Doses de 0,5 a 1,0 mg/kg normalmente são usadas em pacientes neutropênicos recebendo anfotericina B empírica. A administração local de anfotericina B no líquido cefalorraquidiano (LCR), articulações ou pleura raramente é indicado. Uma exceção é a meningite coccidioídea, que é tratada com ABD intratecal, pois ela pode proporcionar resultados superiores ao tratamento com derivados azólicos sistêmicos, principalmente a longo prazo, ainda que com toxicidade muito elevada. A administração intraocular para endoftalmite fúngica é utilizada às vezes; doses de 10 μg parecem não provocar toxicidade retiniana. Banhos corneais com 1 mg/mL em água estéril são úteis para o tratamento da ceratite fúngica, porém são irritantes.

Formulações de Anfotericina B Associadas a Lipídios

Farmacologia e Toxicidade

As três formulações associados a lipídios possuem padrões de farmacocinética completamente diferentes. Quando comparadas com base em dosagens iguais em (mg/kg), as fórmulas associadas a lipídios produzem concentrações de anfotericina tecidual que variam de 90% menores a 500% maiores que aquelas obtidas com ABD, observando-se a redução relativa mais consistente nos rins. As fórmulas associadas a lipídios são normalmente administradas em doses de 3 a 12 vezes mais altas que aquelas utilizadas para ABD. Em geral, as três formulações necessitam ser administradas em doses mais altas em animais de experimentação, para alcançar o mesmo efeito terapêutico da ABD.

Essas doses mais altas, porém equipotentes, são mais bem toleradas que a ABD, com redução tanto na frequência quanto na gravidade das reações relacionadas com infusão aguda e nefrotoxicidade crônica. Uma exceção é a dispersão coloidal de anfotericina B, que normalmente está associada a reações agudas semelhantes àquelas da ABD.

Ensaios clínicos randomizados comparando a ABD com as formulações lipídicas para o tratamento de determinadas doenças fúngicas são limitados a demonstrações de equivalência da anfotericina B lipossômica para o tratamento da meningite criptococócica e superioridade para o tratamento da histoplasmose. Comparações randomizadas entre as formulações lipídicas e ABD para o tratamento de pacientes oncológicos febris e com neutropenia prolongada demonstram, em geral, melhor perfil de tolerância, mas há poucos dados comparativos sobre o efeito antifúngico. De modo geral, os dados de eficácia mostram semelhança entre as formulações associadas a lipídios e a ABD. Embora as LFAB tenham custo bem maior que a ABD, o custo da aquisição do composto deve ser avaliado levando em conta a morbidade e o custo financeiro do monitoramento, tratamento e manejo da nefrotoxicidade relacionada com ABD.

Flucitosina

Formulação e Farmacologia

A flucitosina (5-fluorocitosina) é um análogo fluorado de um constituinte corpóreo normal, a citosina. A flucitosina é comercializada em cápsulas de 250 ou 500 mg. A absorção a partir do trato gastrointestinal é rápida e completa, e cerca de 90% é excretado inalterado na urina. As concentrações no fluido cerebrospinal aproximam-se de 74% das concentrações séricas; a flucitosina também penetra no humor aquoso, nas articulações, nas secreções brônquicas, no fluido peritoneal, no cérebro, na bile e nos ossos.

A meia-vida da flucitosina no soro dos pacientes com função renal normal é de 3 a 5 horas, sendo maior em recém-nascidos. Alterações de função hepática não influenciam, mas a função renal diminuída prolonga a meia-vida.

Mecanismos de Ação e Resistência

Isolados das espécies de *Candida* são normalmente suscetíveis, assim como a maior parte

dos isolados de *Cryptococcus neoformans*. A flucitosina é frequentemente ativa contra isolados de *Aspergillus* e contra fungos com pigmentos de melanina causadores de cromoblastomicose. O mecanismo de ação antifúngica da flucitosina parece ser a deaminação para 5-fluorouracila, seguida da conversão por meio de várias etapas para ácido 5-fluorodesoxiuridílico monofosfato, um inibidor não competitivo da timidilato sintetase que interfere na síntese do DNA. Outro mecanismo envolvido é sua conversão para 5-fluoridina trifosfato, que causa a transcrição aberrante do RNA. Em estudos, o principal indicador farmacodinâmico da resposta foi a proporção de tempo em que o nível sanguíneo do medicamento excedia a CIM. Talvez a resistência deva-se à perda da citosina permease, que permite a passagem da flucitosina através da membrana celular fúngica, ou à perda de qualquer uma das enzimas que levam a sua conversão para as formas ativas, que interferem na síntese do DNA ou do RNA.

Administração e Dosagem

De modo geral, a flucitosina é administrada oralmente em doses de 100 a 150 mg/kg/dia divididas em quatro doses. Aproximadamente, a dose diária total deve ser reduzida à 75 mg/kg com um *clearance* de creatina de 26 a 50 mL/min e para 37 mg/kg quando o *clearance* de creatina for de 13 a 25 mL/minuto. De maneira adequada, o nível sanguíneo deve ser mensurado em pacientes azotêmicos 2 horas após a última dose e imediatamente antes da próxima dose. Esses valores devem variar entre 10 e 100 μg/mL. Os pacientes que precisam de hemodiálise podem receber uma única dose pós-diálise de 37,5 mg/kg. As futuras doses devem ser ajustadas ao nível sanguíneo.

Há métodos confiáveis para dosagens séricas da flucitosina. A flucitosina administrada isoladamente em pacientes com funções renal, hematológica e gastrointestinal normais é raramente associada a efeitos colaterais, incluindo *rash* cutâneo, diarreia e disfunção hepática. Na presença de insuficiência renal, como pode ocorrer durante a administração concomitante de anfotericina B, leucopenia, trombocitopenia e enterocolite talvez ocorram. Essas complicações parecem mais frequentes em pacientes cujos níveis séricos de flucitosina atingem ou excedem, de 100 a 125 μg/mL. Pacientes cuja função renal está alterada devem ter a concentração de flucitosina do soro medida duas vezes por semana e a contagem de leucócitos, de plaquetas e os níveis de fosfatase alcalina e aminotransferases determinados em uma frequência semelhante. Pacientes que desenvolvem repentinamente diarreia ou dor abdominal, ou que possuem evidência laboratorial consistente com toxicidade pela flucitosina devem ter os níveis sanguíneos de flucitosina aferidos, e considera-se a interrupção do tratamento até que a situação esteja esclarecida. Pacientes com toxicidade medular e gastrointestinal por flucitosina frequentemente toleram o fármaco em uma dosagem reduzida. Raramente, há relatos ainda de vômitos, perfuração intestinal, confusão, alucinações, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência e euforia. A flucitosina é contraindicada durante a gravidez.

A conversão da flucitosina para 5-fluorouracila no corpo humano ocorre em grau suficiente para justificar a toxicidade medular e do trato gastrointestinal É provável que o fármaco seja secretado no intestino, onde a flucitosina sofre deaminação pelas bactérias

intestinais, sendo reabsorvida como 5-florouracila.

A flucitosina possui um efeito benéfico em pacientes com criptococose, candidose e cromoblastomicose. Não é o fármaco indicado para qualquer uma dessas infecções, porque (1) sua eficácia clínica nas primeiras duas infecções fúngicas é inferior à da anfotericina B, (2) a resistência primária ao fármaco não é incomum na infecção por *Candida* e (3) a resistência secundária ao fármaco é frequente na criptococose e na cromoblastomicose.

A flucitosina e a anfotericina B têm efeito no mínimo aditivo *in vitro* e em camundongos. A flucitosina permite o uso de doses mais baixas de anfotericina B com o mesmo efeito terapêutico, enquanto a anfotericina B evita o surgimento de resistência secundária à flucitosina. As mesmas vantagens foram confirmadas em dois grandes estudos multicêntricos de tratamento de meningite criptocócica.

A fucitosina é mais difícil de manejar em pacientes com reserva medular diminuída. A flucitosina intravenosa não está amplamente disponível nos Estados Unidos, mas é utilizada na mesma dose que a formulação em cápsulas.

A resistência à flucitosina tem ocorrido, embora raramente, durante a terapia combinada. O uso da combinação em tais pacientes aumenta o risco de toxicidade sem evidência de que a flucitosina contribua no efeito terapêutico. Na maior parte dos laboratórios, uma CIM menor ou igual a 20 μg/mL é considerada suscetível.

Antifúngicos azólicos

Mecanismo de Ação

O anel azólico confere atividade antifúngica a uma variedade de compostos sintéticos.

A adição de um átomo de nitrigênio aos compostos imidazólicos originou uma família de fármacos chamada de triazólicos, que apresentam o mesmo mecanismo de ação dos imidazólicos, espectro de atividade semelhante ou ampliado e menor efeito sobre a síntese humana dos esteróis. Tanto os imidazólicos quanto os triazólicos inibem a C-14α-demetilação do lanosterol, o que leva a concentrações diminuídas de ergosterol, um componente essencial da membrana citoplasmática fúngica. Em estudos, o principal indicador farmacodinâmico da resposta para os agentes triazólicos foi a taxa de exposição total ao fármaco (área sob a curva de concentração) sobre a CIM. Em função de sua interação com o sistema do citocromo P-450 (CYP) e, em alguns casos, as bombas de gicoproteína P, os azólicos como uma classe têm um número significativo de interações medicamentosas, apenas algumas das quais são tratadas aqui. Em qualquer paciente que recebe a terapia com azólico, os demais fármacos da prescrição devem ser consultados para determinar quais poderiam resultar em uma interação medicamentosa.

Os triazólicos mais novos têm propriedades que os tornam preferíveis ao cetoconazol – não apenas pela menor inibição hormonal, mas também por interações medicamentosas menores, disponibilidade de formulações parenterais e orais, espectro de ação mais extenso, melhor distribuição nos fluidos corporais e menor hepatotoxicidade. Alguns possuem menos interações medicamentosas. A resistência aos azólicos em espécies já

suscetíveis é emergente. Os mecanismos de resistência incluem o efluxo aumentado do fármaco e a C-14α-demetilase alterada ou aumentada. Especula-se que algumas dessas mutações comuns nessa demetilase nos isolados de *Aspergillus* de determinadas áreas geográficas, resultando em resistência, podem ter surgido em função da propagação do uso agrícola de fungicidas azólicos. Todos os agentes desta classe possuem o potencial para teratogenicidade e devem ser evitados durante a gravidez.

Cetoconazol

Formulações e Farmacologia

O cetoconazol está disponível na forma de comprimido. É metabolizado no fígado e excretado como fármaco inativo na bile e, em pequena quantidade, na urina. O fármaco não é removido significativamente por hemodiálise ou diálise peritoneal. A função renal ou hepática diminuída não altera os níveis plasmáticos do fármaco. A meia-vida inicial é de, aproximadamente, 2 horas, com a meia-vida na fase β de 9 horas iniciando-se 8 a 10 horas após a ingestão.

A absorção oral do cetoconazol difere entre os indivíduos. Doenças gastrointestinais graves podem levar a níveis sanguíneos diminuídos do medicamento. Inibidores da secreção ácida não devem ser administrados a pacientes que fazem uso do cetoconazol, porque ocorre drástica redução dos níveis séricos desse fármaco. Sucos de frutas cítricas ou bebidas à base de cola administradas junto com cetoconazol melhoram a absorção em pacientes com hipocloridria gástrica. Os pacientes que precisam de antiácidos devem ingeri-los de 1 a 2 horas após o cetoconazol. A rifampicina causa diminuição substancial dos níveis sanguíneos de cetoconazol, devido à indução do complexo enzimático CYP. Outros fármacos coadministrados podem ter seus níveis aumentados pela inibição do complexo CYP. Os níveis séricos de ciclosporina devem ser monitorados durante o tratamento com cetoconazol, pois geralmente apresentam-se elevados. A penetração no líquido cefalorraquidiano é mínima, mesmo na presença de inflamação. Baixas concentrações são encontradas nas secreções vaginais, saliva e leite, mas a penetração nas articulações inflamadas é melhor.

Indicações

A principal vantagem do cetoconazol é seu custo mais baixo em comparação com os triazólicos. Quando usado em uma dose diária de 400 mg, o medicamento é eficaz na candidíase mucocutânea crônica, coccidioidomicose e paracoccidioidomicose, porém prefere-se o fluconazol ou o itraconazol. Alguns pacientes com cromoblastomicose, histoplasmose, blastomicose ou esporotricose cutânea respondem ao cetoconazol, da mesma maneira que os pacientes com dermatofitose, porém prefere-se o itraconazol. O tratamento é mantido por 6 a 12 meses ou mais, quando a resposta é lenta, para prevenir a recidiva. A melhora pode exigir semanas ou meses para tornar-se evidente. Embora a dose possa ser elevada para 600 ou 800 mg/dia em pacientes não responsivos à terapia, nessas doses o aumento de toxicidade foi mais evidente do que o aumento da eficácia. Na

meningite coccidioidal, o cetoconazol requer doses que excedam a 400 mg/dia e tenham eficácia limitada. A aspergilose não responde ao cetoconazol. Além disso, o uso subsequente de anfotericina B pode ser antagonizado.

Efeitos Colaterais

Os efeitos tóxicos mais frequentes são anorexia, náuseas e vômitos. Não se recomendam doses fracionadas acima de 400 mg/dia porque estão associadas à supressão hormonal prolongada. O cetoconazol causa uma redução dose-dependente nos níveis séricos de testosterona e na produção de cortisol, estimulada pelo hormônio adrenocorticotrópico. Doses de 800 a 1.200 mg/dia causam efeitos suficientemente intensos a ponto de incluir o fármaco em estudos de tratamento da síndrome de Cushing e câncer prostático. Foi observada hipertensão arterial em poucos pacientes submetidos a tratamento com doses altas, associada à elevação dos precursores mineralocorticoides. Ginecomastia, oligospermia e irregularidade menstrual podem também se desenvolver durante o tratamento prolongado. Exantema alérgico e prurido foram observados.

Talvez a complicação mais grave do tratamento com cetoconazol seja a hepatite medicamentosa. Felizmente, essa complicação é relativamente rara e seu aparecimento é estimado em 1 em 15.000 indivíduos expostos ao cetoconazol. Uma elevação discreta assintomática dos níveis de transaminases ocorre em 5% a 15% dos pacientes e, em geral, é transitória. A hepatite associada ao cetoconazol inicia-se com sintomas de anorexia, mal-estar, náuseas e vômitos. Cerca de 80% dos casos ocorre nos 3 primeiros meses de uso da medicação. A progressão pode ser rápida. Se houver suspeita de hepatotoxicidade, convém aferir os níveis de transaminases séricas e fosfatase alcalina. Alguns especialistas recomendam que a função hepática seja medida de forma periódica. Este procedimento não protege o paciente que desenvolve hepatite de início abrupto no intervalo entre os testes, mas permite que todos os pacientes com anormalidades laboratoriais sejam contatados para a investigação dos sintomas e a realização de novos testes.

Itraconazol

Formulações e Farmacologia

O itraconazol é comercializado em forma de cápsulas, como suspensão oral em ciclodextrina (um anel oligossacarídeo) e como solução em ciclodextrina para administração intravenosa. O anel retém o fármaco que é hidrofóbico e insolúvel em água; o fármaco então se torna solúvel e é liberado na membrana lipídica do enterócito após a administração oral ou diretamente nos tecidos após a administração intravenosa. A solução possibilita a administração do fármaco pelo tubo nasogástrico no paciente intubado e torna a posologia de crianças mais conveniente. A absorção oral da cápsula é potencializada significativamente pela alimentação, embora a absorção da solução seja melhor em jejum. A coadministração de bebidas à base de cola com as cápsulas de itraconazol aumenta sua absorção. O pico dos níveis séricos da medicação é alcançado em 4 a 6 horas após cada dose. Alcança-se a estabilidade apenas depois de 13 ou 15 dias,

no momento em que a meia-vida da fase β de eliminação é em torno de 19 a 22 horas. A absorção da cápsula é bastante diminuída nos transplantados de medula óssea, provavelmente devido a hipocloridria, mucosite e alterações intestinais da doença do enxerto *versus* hospedeiro. Observa-se também menor absorção da cápsula, devido à enterite, em pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

Para micoses profundas, recomenda-se uma dose inicial de itraconazol de 200 mg, três vezes ao dia, para os primeiros três dias com a finalidade de alcançar rapidamente níveis séricos e níveis teciduais altos. O hidroxitraconazol, um metabólito do itraconazol, é detectado no sangue em quantidades aproximadamente duas vezes maiores que o fármaco original, possuindo atividade antifúngica e farmacocinética semelhante.

Os bioensaios de itraconazol fornecem concentrações muito mais altas do que a cromatografia líquida de alta pressão; a diferença depende da suscetibilidade do organismo do bioensaio ao hidroxitraconazol. As concentrações de itraconazol em tecidos, secreções purulentas e secreções brônquicas são, de modo geral, maiores que as concentrações plasmáticas, porém as concentrações no líquido cefalorraquidiano normalmente são imensuráveis, mesmo em pacientes com meningite. Os níveis oculares são baixos. As concentrações na saliva persistem por até 8 horas após a administração e proporcionam um possível benefício no tratamento de doenças orais ou erradicação de colonização oral. O fármaco é metabolizado no fígado e excretado nas fezes na forma de metabólitos. Do total de ciclodextrina líquida administrada, menos de 0,5% é absorvida. Observam-se quantidades não significativas de itraconazol bioativo na urina. As concentrações plasmáticas não aumentam em pacientes com insuficiência renal ou diminuem com a hemodiálise. A meia-vida é prolongada em indivíduos com cirrose.

Efeitos Colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns do itraconazol são as náuseas e desconforto abdominal dose-dependente, mas os sintomas raramente tornam necessária a interrupção da terapia. A administração fracionada em duas vezes ao dia melhora a tolerância e aumenta os níveis sanguíneos. Hipocalemia e edema podem ocorrer com doses de 400 mg/dia ou mais. Foi observado exantema alérgico às vezes. O itraconazol raramente é hepático. Diarreia, náuseas e outras queixas gastrointestinais são mais frequentes com a formulação de solução. Raramente, observa-se um efeito inotrópico negativo.

Interações Medicamentosas

Os níveis sanguíneos de itraconazol são reduzidos para cerca de metade em pacientes que fazem uso de fármacos que diminuem a acidez gástrica. Rifampicina, rifabutina, isoniazida, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e cisaprida diminuem os níveis sanguíneos de itraconazol. O itraconazol diminui os níveis sanguíneos de rifampicina e aumenta os níveis sanguíneos dos anti-histamínicos terfenadina e astemidazol, potencialmente causando taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*). Outros medicamentos que têm seus níveis séricos elevados com uso concomitante com itraconazol são cisaprida, varfarina, benzodiazepínicos, agentes hipolipemiantes

inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (estatinas), bloqueadores de canal de cálcio di-hidropirimidínicos, digoxina, quinidina, ciclosporina, tacrolimo, metilprednisolona, inibidores da protease do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) – como ritonavir e indinavir – e alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina).

Indicações

O itraconazol é útil para o tratamento de aspergilose invasiva, aspergilose broncopulmonar alérgica,[1] blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose meníngea ou não meníngea, paracoccidioidomicose, esporotricose, feohifomicose, candidíase mucosa e infecções cutâneas, incluindo onicomicose e tinea versicolor. O itraconazol é útil também para prevenir recidivas, em pacientes com AIDS, com histoplasmose disseminada. Ele atua ainda na profilaxia contra infecções fúngicas durante a neutropenia e como tratamento empírico para episódios de neutropenia febril.

Fluconazol

Formulações e Farmacologia

Atualmente, o fluconazol está disponível em comprimidos, pó para suspensão oral e em formulação intravenosa. O fluconazol é bem-absorvido no trato gastrointestinal. Da dose oral, 60% a 75% são excretados inalterados na urina. A absorção oral não é baixa em pacientes com AIDS ou naqueles que fazem uso de agentes bloqueadores de H_2.

A concentração de fluconazol no fluido cerebrospinal é de, aproximadamente, 70% da concentração sérica simultânea, independentemente da presença de inflamação meníngea, e o fármaco tem boa penetração cerebral. A penetração na saliva, no escarro, na urina e em outros fluidos corporais também é excelente.

A meia-vida do fluconazol nos pacientes com função renal normal é de 27 a 34 horas e aumenta para 59 a 98 horas em pacientes com *clearence* de creatinina de 35 e 14 mL/min, respectivamente. A dose normal deve ser reduzida para 50% quando o *clearence* de creatinina é reduzido para 50 mL/min e para 25% quando o *clearence* de creatinina está abaixo de 20 mL/min. Recomenda-se o dobro da dose habitual para a dose de ataque. Os pacientes submetidos à hemodiálise devem receber uma dose diária após cada sessão.

Interações Medicamentosas

O fluconazol pode causar aumento significativo dos níveis sanguíneos de fentoína, glipizida, gliburida, tolbutamida, varfarina, rifabutina e ciclosporina. A rifampicina diminui os níveis sanguíneos de fluconazol em 25%, aproximadamente.

Efeitos Colaterais

Os efeitos colaterais são incomuns. Mesmo com o tratamento crônico, que pode incluir doses que excedem 400 mg/dia, dor de cabeça, perda de cabelo e anorexia foram os sintomas mais comuns, enquanto 10% dos pacientes apresentam elevação nos níveis de aspartato aminotransferase. A alopecia é reversível, mesmo em períodos de uso contínuo

do fluconazol em doses mais baixas. A neurotoxicidade foi descrita após doses bem elevadas, de 2.000 mg/dia. Após a primeira dose, raramente observaram-se anafilaxia ou síndrome de Stevens-Johnson.

Indicações

Candidíase

Em pacientes com infecções por *Candida* sem resistência ao fluconazol, esta é uma medicação eficiente para o tratamento de candidíase orofaríngea e esofagiana. Uma dose única de 150 mg é tão eficaz quanto o tratamento tópico da candiíase vulvovaginal. Os pacientes com candidemia que não estão neutropênicos ou gravemente imunocomprometidos respondem ao tratamento com fluconazol intravenoso da mesma forma que a anfotericina B. Um estudo comparando fluconazol com a combinação de fluconazol e anfotericina B para o tratamento inicial da candidemia sugeriu que a combinação pode produzir depuração sérica mais rápida do fungo. Em alguns pacientes com endocardite por *Candida*, o fluconazol a longo prazo tem sido usado para evitar a recidiva após a terapia com anfotericina B. Para os pacientes imunossuprimidos, para os com progressão rápida da doença ou gravemente doentes com candidíase profunda, prefere-se a anfotericina B ou a caspofungina.

Meningite Criptococócica

Muitos especialistas recomendam anfotericina B ou anfotericina B associada à flucitosina para o tratamento desta condição durante, pelo menos, as primeiras duas semanas. Então, a terapia pode ser mudada para fluconazol 400 mg/dia por 2 meses caso o paciente esteja clinicamente estável. A propensão dos pacientes com AIDS para a recidiva levou à terapia de manutenção ao longo da vida com fluconazol 200 mg/dia. As cápsulas de itraconazol são inferiores ao fluconazol para a terapia de manutenção. A recidiva devido à resistência ao fluconazol é rara. O fluconazol é eficaz para a erradicação dos focos geniurinários, além de ajudar pacientes sem AIDS que completaram a terapia com anfotericina B e apresentam risco elevado de recidiva.

Outras Micoses

O fluconazol é útil para a meningite coccidioidal e para a coccidioidomicose não meníngea disseminada, mas comparações diretas com o itraconazol demonstraram tendência favorável ao itraconazol, em de sua maior eficácia no tratamento de infecções ósseas. Os dois fármacos apresentaram eficácia semelhante para infecções em partes moles e infecções pulmonares. A esporotricose cutânea, a tinea, a histoplasmose e a blastomicose podem apresentar resposta, mas os resultados são menores àqueles observados com o itraconazol.

Profilaxia em Pacientes Neutropênicos

O fluconazol diminui a mortalidade por micoses profundas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. O benefício pareceu ocorrer em pacientes com candidíase

invasiva. Em um estudo de seguimento a longo prazo, os transplantados de medula óssea que receberam, pelo menos, 75 dias de profilaxia com fluconazol também tiveram melhor sobrevida. O uso de profilaxia pode resultar no surgimento de espécies menos suscetíveis ao fluconazol.

Profilaxia em Pacientes com AIDS

O uso do fluconazol provocou redução da incidência de candidíase vulvovaginal e oral e criptococose em pacientes com infecção avançada pelo HIV, mas teve efeitos insignificantes sobre a incidência de outras micoses. O custo, a indiferença sobre as taxas de mortalidade e a possibilidade de resistência ao derivado azólico têm levado o comitê da *Infectious Diseases Society of America* a não recomendar a profilaxia com fluconazol em pacientes com AIDS.

Voriconazol

Formulações e Farmacologia

Comercializa-se o voriconazol em comprimidos e como solução em sulfobutil éter β-ciclodextrina para administração intravenosa. O voriconazol é depurado por metabolismo hepático, com menos de 2% da dose excretada inalterada na urina. Ele exibe uma farmacocinética significativamente não linear, devido à saturação das vias de depuração, em situações de uso de doses mais altas. A principal enzima envolvida na depuração é a CYP2C19 hepática. Essa enzima possui polimorfismos genéticos significativos que afetam a velocidade do metabolismo do voriconazol. Independentemente dessas diferenças metabólicas, os níveis plasmáticos alcançados se superpõem e o ajuste da dose baseada no genótipo ou etnia não é recomendado. Diferentes estudos sugeriram que os resultados favoráveis correlacionam-se com as concentrações séricas maiores que 1 a 2 μg/mL, e o monitoramento terapêutico do medicamento com ajustes da dose conforme necessário é recomendado.

As doses de ataque, seguidas de doses de manutenção equivalentes a 50% do normal são recomendadas para indivíduos com cirrose hepática leve a moderada. O ajuste das dosagens não é necessário para situações de disfunção renal e o voriconazol não é significativamente depurado pela hemodiálise. Por causa da nefrotoxicidade da ciclodextrina, a formulação intravenosa não deve ser utilizada em pacientes com *clearence* de creatinina menor que 50 mL/min.

Interações Medicamentosas

O voriconazol possui muitas interações medicamentosas. Rifampicina, carbamazepina e barbitúricos de ação prolongada são indutores das enzimas responsáveis pela depuração do voriconazol, reduzindo seus níveis séricos. Rifabutina e fenitoína alteram a metabolização do voriconazol, e vice-versa. Os níveis de sirolimo são intensamente aumentados. A redução do *clearance* de pimozida, quinidina e de alguns anti-histamínicos é suficiente para colocar o paciente em risco de prolongamento de QTc. A redução na

depuração dos alcaloides do ergot pode desencadear quadros clínicos de ergotismo. Ciclosporina, tacrolimo, varfarina, cumarina oral, estatinas redutoras do colesterol, benzodiazepínicos, bloqueadores de canal de cálcio, sulfonilureias e alcaloides da vinca podem ser coadministrados, mas pode ser necessária a redução das doses destes fármacos, sendo sugerido o monitoramento clínico e o laboratorial. O voriconazol reduz significativamente a taxa de depuração do omeprazol. Outras interações medicamentosas são possíveis e qualquer inibidor, bloqueador ou indutor da CYP deve ser considerado como um possível agente de interação com o voriconazol.

Efeitos Colaterais

O efeito colateral mais frequentemente relatado é um distúrbio visual reversível que se inicia aproximadamente 30 minutos após a administração do medicamento. Nessa situação, os pacientes devem ser orientados a evitar atividades que exijam acuidade visual apurada. Alucinações e confusão, associadas a níveis sanguíneos mais altos também foram relatadas. As anormalidades enzimáticas do fígado também parecem estar correlacionadas com os níveis sanguíneos mais altos. A fotossensibilidade pode ser grave e tem sido associada a cânceres de pele em casos raros. O prolongamento do intervalo QT e das taquiarritmias foi observado em pacientes com fatores pró-arrítmicos, como as anormalidades dos eletrólitos.

Indicações

Aspergilose

O voriconazol foi liberado para o tratamento de aspergilose invasiva com base em um estudo comparativo, randomizado, aberto, em que os pacientes com aspergilose invasiva foram selecionados aleatoriamente para receber o tratamento inicial com voriconazol ou com ABD.[2] Após a randomização inicial, o tratamento pode ser trocado para outra terapia autorizada, conforme recomendado pela evolução clínica. Após 12 semanas, 53% dos pacientes randomizados para o grupo voriconazol e apenas 32% daqueles alocados para o uso de ABD apresentaram resultados favoráveis.

Outras Micoses

O voriconazol também é autorizado para a fusariose e a scedosporiose invasivas, com base em altas taxas de sucesso observadas para o tratamento destas doenças. O fármaco é eficaz na candidíase esofagiana, na invasiva e na refratária. Embora o voriconazol tenha características para o uso profilático, existe uma preocupação com o surgimento de zigomicoses com uso a longo prazo.

Posaconazol

Formulações e Farmacologia

O posaconazol está disponível apenas como suspensão oral. A absorção é maximizada

ao fracionar a dose diária em quatro administrações, cada um com alimentos gordurosos. O *clearance* ocorre, primeiramente, por excreção fecal, com apenas 13% excretado via renal. O metabolismo hepático via uridina difosfato-glicuronidação desempenha um pequeno papel no *clearance* e a oxidação mediada por CYP não ocorre. A dose é de 800 mg/dia para o tratamento de micoses profundas, embora 600 mg tenham sido usadas com sucesso para a profilaxia e 200 mg tenham sido usadas para a candidíase de mucosa. Na estabilidade, 800 mg/dia produzem $C_{máx.}$ (pico de concentração) de 4,2 μg/mL. Os níveis sanguíneos parecem ser um tanto imprevisíveis e os resultados no tratamento da aspergilose estão correlacionados com eles. O monitoramento terapêutico do medicamento é aconselhável e os níveis maiores que 0,7 μg/mL são recomendados para a profilaxia. Não são necessários ajustes na dose para os casos de insuficiência hepática, insuficiência renal ou hemodiálise.

Interações Medicamentosas

Embora o posonacozol tenha menos interações do que o itraconazol e o voriconazol, há muitas que são significativas, incluindo os níveis elevados de bloqueadores do canal de cálcio, ciclosporina, sirolimo, tacrolimo, quinidina, rifampicina e benzodiazepínicos. Os níveis de posaconazol são reduzidos pela cimetidina, carbamazepina, efravirenz e rifampina.

Efeitos Colaterais

A escassez de efeitos colaterais é semelhante à do fluconazol. Os sintomas gastrointestinais e a dor de cabeça são vistos ocasionalmente. As anormalidades dos eletrólitos devem ser retificadas antes da terapia para evitar arritmias.

Indicações

O posaconazol possui um espectro muito amplo de atividade contra fungos filamentosos, incluindo muitos zigomicetos, uma propriedade única entre os derivados azólicos. O principal interesse no medicamento tem sido como profilaxia e para a terapia de resgate das micoses refratárias. A eficácia na prevenção de micoses oportunistas é mostrada em pacientes com maiores riscos, pacientes transplantados com doença do enxerto *versus* hospedeiro e pacientes com malignidades hematológicas e neutropenia.[3,4] Os resultados impressionantes no regaste têm sido demonstrados na aspergilose e coccidioidomicose. A candidíase superficial também é responsiva.

Agentes antifúngicos equinocandinas

Características Gerais

As equinocandinas agem pela inibição da síntese do 1,3-β-D-glucan na parede celular fúngica. Em estudos, o principal indicador farmacodinâmico da resposta *in vivo* foi a relação entre o pico de concentração alcançada e a CIM. Agora, há três equinocandinas

licenciadas: caspofungina, micafungina e anidulafungina. Esses agentes são semelhantes aos outros, tendo poucas interações medicamentosas, uma taxa admiravelmente baixa de efeitos colaterais e sendo essencialmente idênticos aos espectros antifúngicos. Dos três medicamentos, a caspofungina possui a mais ampla variedade de indicações aprovadas e a maioria dos dados clínicos. A micafungina possui os dados mais detalhados sobre seu uso em neonatos e crianças. A anidulafungina parece ter um pouco menos de interações medicamentosas. Todos são lipopolipeptídeos cíclicos que devem ser administrados por via intravenosa.

As equinocandinas têm ação antifúngica contra todas as espécies de *Candida*, incluindo isolados resistentes a outros agentes. A atividade reduzida contra isolados de *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* e a observação paradoxal de crescimento *in vitro* de uma minoria de isolados de *Candida* sob efeito de altas concentrações da medicação não parecem clinicamente relevantes. Todas são ativas contra espécies de *Aspergillus*, porém a atividade é limitada aos elementos em crescimento e divisão. Sua atividade contra outros fungos é variável.

Caspofungina

Formulações e Farmacologia

Comercializa-se a caspofungina em formulação de infusão intravenosa. A metabolização da caspofungina é feita por meio da combinação entre degradação química espontânea, hidrólise e *N*-acetilação. O ajuste da dose do fármaco não é necessário para função renal alterada ou hemodiálise. O *clearance* da caspofungina é modestamente reduzido em indivíduos com insuficiência hepática moderada, sendo recomendadas dosagens mais baixas do que a habitual. A penetração nos tecidos infectados parece ser adequada.

Interações Medicamentosas

A caspofungina tem poucas interações medicamentosas significativas. A coadministração com ciclosporina aumenta os níveis séricos da caspofungina e foi associada a níveis aumentados de transaminases hepática, portanto recomenda-se precaução no uso concomitante desses fármacos. A coadministração de caspofungina reduz os níveis do tacrolimo em aproximadamente 20%, e o ajuste da dose pode ser necessário. A rifampicina reduz os níveis sanguíneos de caspofungina em cerca de 30%, e a dosagem diária da caspofungina deve ser aumentada de 50 para 70 mg se esses fármacos forem coadministrados. De forma semelhante, dados limitados a respeito da interação com outros indutores do metabolismo do fármaco (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona e carbamazepina) sugerem que níveis reduzidos de caspofungina podem ocorrer e que um aumento na dose diária, para 70 mg, deve ser considerado.

Efeitos Colaterais

As reações adversas à caspofungina são ocasionais e pouco relevantes. Foram relatados

sintomas possivelmente relacionados com a liberação de histamina durante a infusão rápida.

Indicações

A caspofungina é indicada para o tratamento da candidíase invasiva[5] e da candidíase esofágica. Ela também é indicada para o tratamento da aspergilose invasiva em pacientes refratários ou intolerantes a outros tratamentos. Diante de sua atividade contra esses dois principais patógenos oportunistas, o uso de caspofungina para o tratamento empírico em situações de alto risco é racional e apoiado por estudos clínicos.

Micafungina

A micafungina possui um espectro *in vitro* e propriedades semelhantes às da caspofungina. É igualmente efetiva para as espécies de *Candida* e não efetiva *in vitro* para o *Aspergillus*.

Formulações e Farmacologia

O medicamento é sensível à luz. Após a infusão intravenosa, a meia-vida terminal é de cerca de 15 horas. Uma dose de 50 mg produz um $C_{máx.}$ de 3,4 μg/mL. O metabolismo parece funcionar, principalmente, por meio de excreção fecal. Menos de 1% é excretado na urina. O medicamento parece penetrar especialmente bem nos pulmões, no fígado, nos rins e na mucosa gástrica. Os ajustes da dose para insuficiência hepática não são necessários.

Interações Medicamentosas

A micafungina possui menos interações medicamentosas que a caspofungina. Não se observou nenhuma interação com a ciclosporina.

Efeitos Colaterais

A micafungina tem um perfil de segurança excelente. A liberação de histamina, resultando em eritema pelo corpo, pode ser evitada pela infusão lenta da medicação.

Indicações

A eficácia é boa na candidíase invasiva, semelhante à da anfotericina ou da caspofungina.[6] Nos estudos dos achados da dose clínica contra a esofagite por *Candida*, as doses de 75 a 150 mg/dia foram particularmente eficazes. Um teste da profilaxia em pacientes neutropênicos com transplante da célula-tronco hematopoética mostrou eficácia com 50 mg/dia.[7] A experiência limitada sugere atividade comparável com a caspofungina contra a aspergilose.

Anidulafungina

Formulações e Farmacologia

A anidulafungina é lentamente degradada pela abertura química de sua estrutura em forma de anel. Uma dose de 100 mg produz um $C_{máx}$ de 8,6 μg/mL em um $T_{máx.}$ (tempo do pico da concentração) de 6 a 7 horas. A meia-vida é de 30 a 40 horas. Os ajustes da dose não são exigidos para a insuficiência renal ou hepática.

Interações Medicamentosas

A anidulafungina não possui interações enzimáticas da CYP significativas. Ela não é uma indutora, inibidora ou um substrato e não possui interação com os medicamentos limpos por essas vias ou medicamentos que induzem essas vias.

Efeitos Colaterais

Os sintomas mediados pela histamina (p. ex., erupção, urticária, rubor, prurido, dispneia, hipotensão) são notados na ocasião, mas não são frequentes quando a taxa de infusão não excede a 1,1 mg/minuto. Outras reações adversas à caspofungina são ocasionais e pouco relevantes.

Indicações

A anidulafungina é indicada para o tratamento da candidíase invasiva e da candidíase esofágica. Testes aleatórios indicam que a anidulafungina é, pelo menos, tão eficaz quanto o fluconazol.[8] A ineficácia contra o *C. parapsilosis* pode causar muita preocupação a respeito desta equinocandina.

Outros agentes

As combinações de agentes antifúngicos estão sendo cada vez mais usadas, em um esforço para melhorar a velocidade de resposta em algumas doenças e para combinar fármacos com diferentes mecanismos de ação. Embora a sinergia *in vitro* seja relativamente fácil de demonstrar, há poucos exemplos em estudos de modelo animal. Nos pacientes, os custos são altos e os efeitos colaterais podem aumentar. As vantagens clínicas da combinação anfotericina-flucitosina na criptococose ainda devem ser documentadas definitivamente em outras situações.

Os imunomoduladores, especialmente as citocinas, mantêm uma promessa, mas não há dados suficientes para determinar onde e como esses medicamentos podem ser usados. O fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos demonstrou em estudo clínico ser eficiente quando administrado profilaticamente durante a terapia de indução em pacientes leucêmicos de alto risco.

A terapia de diversas formas de tinea e de onicomicose com agentes sistêmicos é discutida no Capítulo 446. Embora o *Pneumocytis jiroveci* (antes, *Pneumocytis carinii*) seja hoje classificado como fungo, os fármacos usados para tratá-lo o são principalmente para o tratamento de infecções parasitárias (Capítulo 349).

Grau A

1. Stevens, D. A., Schwartz, H. J., Lee, J. Y., et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000; 342:756–762.
2. Herbrecht, R., Denning, D. W., Patterson, T. F., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347:408–415.
3. Ullmann, A. J., Lipton, J. H., Vesole, D. H., et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:335–347.
4. Cornely, O. A., Maertens, J., Winston, D. J., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007; 356:348–359.
5. Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, R., et al. Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002; 347:2020–2029.
6. Kuse, E. R., Chetchotisakd, P., da Cunha, C. A., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369:1519–1527.
7. van Burik, J. A., Ratanatharathorn, V., Stepan, D. E., et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1407–1416.
8. Reboli, A. C., Rotstein, C., Pappas, P. G., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356:2472–2482.

Leituras sugeridas

Almyroudis, N. G., Segal, B. H. Antifungal prophylaxis and therapy in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8:1451–1466. *Análise.*

Limper, A. H., Knox, K. S., Sarosi, G. A., et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:96–128. *Diretrizes de consenso.*

Muñoz, P., Guinea, J., Rojas, L., et al. New antifungal agents for the treatment of candidaemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 2:S63–S69. *Análise.*

Riddell, J., 4th., Comer, G. M., Kauffman, C. A. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:648–653. *Análise.*

Ziakas, P. D., Kourbeti, I. S., Voulgarelis, M., et al. Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2010; 32:2316–2336. *Profilaxia antifúngica sistêmica está associada a uma redução em infecções fúngicas provadas e mortalidade associada a estas infecções em pacientes com neutropenia, após quimioterapia.*

Histoplasmose

Carol A. Kauffman

Definição

A histoplasmose é a micose endêmica mais comum nos Estados Unidos. A maioria das infecções é autolimitada, mas o organismo tem a capacidade de causar infecção pulmonar e disseminada de apresentação aguda ou crônica.

O Patógeno

O *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* é um fungo termodimórfico. Em meio ambiente e a temperaturas inferiores a 35 °C, ele assume a forma de fungo filamentoso, produzindo macroconídios tuberculados, úteis na identificação laboratorial, e microconídios, que são provavelmente a forma infecciosa. Em tecidos e a temperaturas de 35 °C a 37 °C, *H. capsulatum* assume a forma de pequenas leveduras ovais de 2 a 4 μm, que se reproduzem por brotamento e parasitam macrófagos. A histoplasmose africana é causada por uma subespécie diferente de *H. capsulatum* var *duboisii* e apresenta diferentes manifestações clínicas.

Epidemiologia

A histoplasmose, embora encontrada mundialmente, é uma doença originária da América do Norte e da América Central. O *H. capsulatum* é endêmico nos vales dos rios Mississipi e Ohio, estendendo-se até a Bacia de São Lourenço; pequenos focos existem em áreas isoladas de diversos estados do leste dos Estados Unidos. Solo, cavernas e edifícios abandonados contendo altas concentrações de fezes de aves e morcegos permitem o acelerado crescimento do organismo. A cada ano, centenas de milhares de indivíduos que vivem em áreas endêmicas para o *H. capsulatum* são infectados. A maior parte dos casos é esporádica e a fonte exata de exposição é desconhecida. Surtos a partir de fontes pontuais que incluíram de 4 a 5 indivíduos até 100.000 pessoas foram bem documentados em associação a manipulação do solo, limpeza de sótãos, pontes ou celeiros, demolição de estruturas repletas de fezes de animais e exploração de cavernas.

Fisiopatologia

Após a inalação de microconídios do meio ambiente até os alvéolos, ocorre uma infecção pulmonar localizada. Neutrófilos e macrófagos fagocitam o organismo, agora na fase de levedura; o organismo é capaz de sobreviver e é transportado dentro dos macrófagos

para os linfonodos hilares e mediastinais e para todo o sistema reticuloendotelial por disseminação linfo-hematogênica. Esta disseminação provavelmente ocorre na maioria das pessoas infectadas e, em hospedeiros normais, é assintomática. Após algumas semanas, linfócitos T específicos sensibilizados por antígenos de *H. capsulatum* ativam macrófagos, que se tornam, então, capazes de destruir os fungos intracelulares. A histoplasmose é um clássico exemplo da importância da resposta imune celular na contenção de patógenos intracelulares.

A extensão da doença é determinada tanto pelo número de conídios inalados quanto pela resposta imunológica do hospedeiro. Um pequeno inóculo pode provocar infecção pulmonar grave ou progredir para a histoplasmose disseminada sintomática aguda em pacientes imunossuprimidos. Ao contrário, um indivíduo saudável pode desenvolver infecção pulmonar grave ao inalar um grande número de conídios, como pode ocorrer em atividades de demolição de edifícios antigos e exploração de cavernas amplamente infestadas.

A reinfecção pode ocorrer em pessoas que apresentaram histoplasmose anteriormente, quase sempre após reexposição intensa. A reativação de uma infecção latente pode ocorrer em pacientes que apresentem imunidade celular deficiente, conforme evidenciado pela ocorrência de histoplasmose em pessoas que cresceram na área endêmica mas não retornaram àquela região por muitos anos.

Manifestações clínicas

Histoplasmose Pulmonar Aguda

A infecção é assintomática na maioria das pessoas infectadas com *H. capsulatum*. Aqueles que têm infecção pulmonar sintomática geralmente apresentam uma doença autolimitada que se inicia várias semanas após a exposição e que se caracteriza por febre, calafrios, fadiga, tosse seca, desconforto precordial e mialgias. Observa-se um infiltrado nodular irregular lobar ou difuso na radiografia de tórax.

O diagnóstico diferencial da histoplasmose pulmonar aguda inclui pneumonia por *Blastomyces dermatitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* sp e *Chlamydia pneumoniae*. Quando há adenomegalia hilar ou mediastinal, a hipótese de histoplasmose deve ser bastante considerada. A blastomicose pulmonar aguda é o diagnóstico diferencial mais difícil (Capítulo 342), porque as áreas endêmicas se sobrepõem, muitas vezes é obtido um histórico similar de atividades ao ar livre e as radiografias de tórax demonstram achados semelhantes.

Em pacientes que apresentaram exposição intensa à *H. capsulatum* e nos imunossuprimidos, a histoplasmose pulmonar aguda representa risco de evolução para óbito. Elevados picos febris, calafrios, prostração, dispneia e tosse são marcantes. As radiografias de tórax demonstram infiltrados pulmonares reticulonodulares difusos, e a evolução para insuficiência respiratória pode ocorrer rapidamente.

Histoplasmose Pulmonar Crônica

A histoplasmose pulmonar cavitária crônica é uma forma progressiva e frequentemente fatal de histoplasmose que se desenvolve quase exclusivamente em pacientes mais idosos que apresentam doença pulmonar obstrutiva crônica. Os sintomas incluem febre, fadiga, anorexia, perda de peso, tosse produtiva com escarro purulento e hemoptise. Na radiografia de tórax, os achados comuns são infiltrados de lobo superior uni ou bilaterais com múltiplas cavitações e fibrose importante nos lobos inferiores. A histoplasmose pulmonar crônica se assemelha, em seus sinais, sintomas e achados radiográficos, à tuberculose, a outras pneumonias fúngicas (especialmente blastomicose e esporotricose) e a infecções micobacterianas não tuberculosas.

Complicações da Histoplasmose Pulmonar

Os linfonodos mediastinais e hilares frequentemente se calcificam à medida que a infecção se resolve; anos depois, podem erodir para o interior dos brônquios, causando hemoptise e expectoração de broncolitos. A mediastinite granulomatosa é uma síndrome incomum, caracterizada por inflamação contínua e necrose de linfonodos mediastinais. Os linfonodos aumentados são facilmente visíveis na radiografia de tórax, e a tomografia computadorizada (TC) demonstra necrose central e acometimento de estruturas adjacentes, tais como esôfago, vias respiratórias e vasos sanguíneos. Embora os sintomas geralmente se resolvam sem tratamento, as síndromes obstrutivas podem ser graves e as adenomegalias podem persistir por anos.

A mediastinite fibrosante é uma complicação rara, porém fatal, da histoplasmose, na qual o hospedeiro responde à infecção com fibrose excessiva. Há a possibilidade de ocorrer obstrução do esôfago, das vias respiratórias, da veia cava superior ou das artérias e veias pulmonares, resultando em insuficiência cardíaca direita e insuficiência respiratória. A obstrução bilateral da vasculatura pulmonar é menos comum do que o envolvimento unilateral e está associada a pior prognóstico. Observa-se alargamento mediastinal na radiografia de tórax, e a TC define a extensão da invasão e da obstrução das estruturas mediastinais.

A pericardite é a manifestação de uma reação inflamatória local à histoplasmose adjacente. Os pacientes respondem prontamente à administração de anti-inflamatórios, sem terapia antifúngica. O comprometimento hemodinâmico, embora pouco comum, requer drenagem do derrame pericárdico; raramente documentou-se progressão para pericardite constritiva.

Histoplasmose Disseminada

A histoplasmose disseminada sintomática ocorre principalmente em pacientes imunossuprimidos. Pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) com contagens de $CD4^+$ menores que 150/μl, lactentes, portadores de neoplasias hematológicas, transplantados ou pacientes que fazem uso de corticosteroides ou de inibidores de TNF apresentam maior risco de histoplasmose disseminada aguda. Os sinais e sintomas incluem calafrios, febre, anorexia, perda de peso, hipotensão, dispneia, hepatoesplenomegalia e lesões cutâneas e de mucosas. Pancitopenia, infiltrados

pulmonares difusos na radiografia de tórax, achados de coagulação intravascular disseminada e insuficiência respiratória aguda são comuns. Esta síndrome é indistinguível da sepse de etiologia bacteriana ou viral. Em pacientes com AIDS, os diagnósticos diferenciais incluem citomegalovírus, infecção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* e tuberculose.

A histoplasmose disseminada progressiva crônica é uma forma fatal de histoplasmose que acomete particularmente homens de meia-idade ou idosos sem doenças imunossupressoras identificadas. A doença se caracteriza por febre, sudorese noturna, perda de peso, anorexia e fadiga. Os pacientes aparentam ser doentes crônicos, frequentemente apresentam hepatoesplenomegalia e ulcerações mucocutâneas, e uma pequena proporção tem sinais de insuficiência adrenal. Velocidade de hemossedimentação aumentada, fosfatase alcalina elevada, pancitopenia e infiltrados reticulonodulares na radiografia de tórax são achados típicos. Os pacientes com esta forma de histoplasmose frequentemente se apresentam com febre de origem indeterminada. Tuberculose miliar, linfoma e sarcoidose devem ser excluídos.

Tem sido relatado o envolvimento de praticamente todos os sistemas na infecção disseminada. A insuficiência adrenal deve ser pesquisada em qualquer paciente que apresente hipotensão injustificada, hiponatremia e hipercalemia. A TC de abdome demonstra glândulas adrenais acentuadamente aumentadas. O envolvimento do sistema nervoso central se manifesta como meningite ou como lesões focais vistas na ressonância magnética, e é mais comum em pacientes com AIDS. Lesões cutâneas, também mais frequentes em pacientes com AIDS, podem ser papulares, pustulares ou ulceradas. Endocardite por *Histoplasma* é uma forma rara de infecção disseminada.

Diagnóstico

O teste diagnóstico definitivo para histoplasmose é o crescimento do organismo em cultura. Infelizmente, o *H. capsulatum* pode levar até seis semanas para crescer *in vitro*. Amostras de tecido, lavado broncoalveolar, escarro e sangue podem ser utilizadas para a cultura. Para pacientes com evidências de disseminação, é mais apropriado realizar hemoculturas pelo sistema de lise-centrifugação (tubo Isolator); biópsias de medula óssea e fígado frequentemente revelam *H. capsulatum* no contexto de disseminação. Se a histoplasmose pulmonar for uma hipótese diagnóstica, o laboratório deve ser informado para que um meio de cultura especial com inibidor de crescimento de fungos comensais seja utilizado para a cultura de amostras pulmonares. Tão logo detectado o crescimento de fungos, sondas de DNA altamente específicas para *H. capsulatum* permitem a rápida identificação do organismo.

Para pacientes com formas graves da doença, devem-se realizar biópsias de tecidos para pesquisar as leveduras ovais de 2 a 4 μm com brotamentos, que permitem um rápido diagnóstico presuntivo. Colorações histológicas de rotina não demonstram as diminutas leveduras; o material biopsiado deve ser corado pela prata ou pela coloração de Schiff. Em pacientes com doença disseminada, lesões mucocutâneas, de medula óssea e de fígado geralmente revelam muitos organismos. Os organismos também podem ser identificados no sangue periférico submetido à coloração de Wright em pacientes com

infecção disseminada aguda. Em pacientes com histoplasmose pulmonar crônica ou mediastinite granulomatosa, a biópsia de pulmão ou linfonodos pode revelar o organismo.

A sorologia tem um importante papel no diagnóstico de algumas formas de histoplasmose. Ensaios de fixação de complemento (FC) que utilizam dois antígenos diferentes, de fungos filamentosos e leveduras, e ensaios de imunodifusão (ID) encontram-se disponíveis. O teste de ID é mais específico do que o teste de FC, mas este é mais sensível. Com frequência, titulações de anticorpos permanecem positivas, em baixos títulos, anos após a infecção. O diagnóstico pode ser feito por meio da elevação em quatro vezes da titulação de FC, por uma titulação da FC maior que 1:32, ou pelo surgimento de uma banda M no ensaio de precipitina. Esses testes também são bastante pertinentes em formas crônicas de histoplasmose pulmonar ou disseminada, mas raramente são úteis em pacientes imunossuprimidos, que não são capazes de produzir resposta humoral. Os testes sorológicos não são conclusivos em pacientes com linfadenopatia mediastinal, devendo ser sempre confirmados por biópsia tissular. O uso de um ensaio imunoenzimático para detecção de antígeno polissacarídeo de *H. capsulatum* na urina e no soro é extremamente útil em pacientes que apresentam infecção disseminada. A sensibilidade para a detecção de antígeno é maior na urina que no soro. Quase 75% dos pacientes que tiveram uma exposição intensa e demonstram infiltrados pulmonares difusos e mais de 90% dos pacientes que tiveram histoplasmose disseminada terão um teste de antígeno urinário positivo. No entanto, o ensaio não é útil para os pacientes que têm histoplasmose cavitária crônica, mediastinite granulomatosa ou mediastinite fibrosante. As reações falso-positivas são comumente observadas com blastomicose, paracoccidioidomicose e peniciliose e, ocasionalmente, na coccidioidomicose aguda. Os níveis do antígeno geralmente ficam indetectáveis com uma terapia bem-sucedida.

Tratamento Rx

Diretrizes para o tratamento de histoplasmose foram publicadas pela Infectious Diseases Society of America (IDSA). O itraconazol é o fármaco indicado para histoplasmose leve a moderada, e a anfotericina B é utilizada para infecção grave, com risco de evolução para óbito. O fluconazol é menos ativo e deve ser considerado um agente de segunda linha – o cetoconazol tornou-se agente de segunda linha devido à sua maior toxicidade, em comparação com o itraconazol. Há apenas uma experiência limitada de relatos sobre o tratamento com voriconazol ou posaconazol, embora ambos pareçam ser eficazes. As equinocandinas não parecem eficazes para o tratamento da histoplasmose.

Para todos os pacientes tratados com itraconazol, os níveis séricos devem ser determinados quando um nível sérico estável tiver sido atingido após 2 semanas de terapia para garantir a absorção adequada. As concentrações séricas devem ser maiores que 1 μg/mL.

Histoplasmose Pulmonar

Geralmente, não se institui tratamento para a histoplasmose pulmonar aguda; muitas vezes, o diagnóstico não é estabelecido até que os sintomas tenham desaparecido. Entretanto, se o paciente permanecer sintomático após 4 semanas, pode-se administrar terapia com itraconazol 200 mg uma vez ao dia de 6 a 12 semanas. Portadores de histoplasmose grave relacionada com surtos e todos os pacientes imunossuprimidos devem ser submetidos a tratamento. A formulação lipídica da anfotericina B, de 3 a 5 mg/kg por dia, é recomendada por diversas semanas até que uma resposta seja observada, momento em que a terapia pode ser alterada para itraconazol por via oral, 200 mg três vezes ao dia por 3 dias e, em seguida, 200 mg duas vezes ao dia. Um pequeno período de uso da metilprednisolona é recomendado pelas diretrizes do IDSA para os pacientes com distúrbio respiratório desenvolvido em associação com a histoplasmose pulmonar aguda.

Convém administrar a terapia antifúngica a todos os pacientes com histoplasmose pulmonar crônica. Recomenda-se itraconazol, 200 mg duas vezes ao dia, de 12 a 24 meses. Um teste com itraconazol por 6 a 12 meses é recomendado para pacientes com mediastinite granulomatosa sintomática, embora não haja dados comprovando que este esquema seja eficaz. A ressecção cirúrgica dos nódulos associados aos sintomas obstrutivos pode ser benéfica. A terapia antifúngica provavelmente não oferece benefícios para pacientes com mediastinite fibrosante. Contudo, devido à evolução desfavorável da doença, um curso de itraconazol durante vários meses é comumente administrado. A cirurgia para esta condição está associada a uma alta taxa de mortalidade intraoperatória. *Stents* intravasculares têm sido utilizados com sucesso em alguns pacientes com obstrução vascular.

Histoplasmose Disseminada

Todos os pacientes com histoplasmose disseminada sintomática devem receber terapia antifúngica. Os pacientes que apresentam apenas sintomas leves a moderados com doença disseminada aguda e a maioria dos pacientes com histoplasmose disseminada progressiva crônica podem ser tratados com itraconazol, 200 mg duas vezes ao dia após uma dose de ataque de 200 mg três vezes ao dia por 3 dias. Em geral, 12 meses de terapia são suficientes, mas o tempo de tratamento para aqueles com doença progressiva crônica deve ser determinado pela evolução clínica do paciente.

Os pacientes com histoplasmose disseminada moderada a grave devem ser tratados com anfotericina B lipossomal, 3 mg/kg por dia.[1] A terapia pode ser alterada para o itraconazol após o paciente ter apresentado resposta ao tratamento, geralmente em algumas semanas. A terapia deve continuar por 12 meses. Para pacientes imunossuprimidos, a terapia com itraconazol, na dose de 200 mg diariamente, deve continuar até que a imunossupressão seja revertida. Para pacientes com AIDS, a terapia supressora pode ser interrompida de forma segura naqueles que têm um ano de terapia, que estão sob terapia antirretroviral e cujas contagens de $CD4^+$ são maiores do que 150 células/μL.[2]

A prevenção da histoplasmose é difícil porque a exposição pode ocorrer sem o

conhecimento da pessoa em áreas altamente endêmicas. Indivíduos imunossuprimidos devem ser aconselhados a evitar áreas de demolição, exploração de cavernas e limpeza de estabelecimentos em fazendas ou sótãos. Em um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, em pacientes com AIDS, demonstrou-se que o itraconazol, na dose de 200 mg por dia, foi eficaz na prevenção de infecção.[3] As recomendações são para que o uso de profilaxia seja feito apenas em pacientes cujas contagens de $CD4^+$ sejam menores que 150/μL e que vivem em uma área altamente endêmica com uma taxa de histoplasmose maior do que 10 casos para cada 100 pacientes por ano. Não há recomendações para profilaxia para outros pacientes imunossuprimidos.

Prognóstico

Em geral, a histoplasmose pulmonar aguda é uma doença autolimitada. Pacientes que necessitam de tratamento habitualmente respondem bem aos agentes antifúngicos. Entretanto, a resposta dos pacientes com histoplasmose pulmonar cavitária crônica é muitas vezes desfavorável, principalmente devido à sua grave doença pulmonar subjacente. A fibrose mediastinal tem um péssimo prognóstico, porém o uso de *stents* intravasculares conduziu muitos pacientes à melhora. Os pacientes com histoplasmose disseminada, mesmo aqueles com AIDS, em geral respondem prontamente à terapia antifúngica. Pacientes com idade mais avançada e histoplasmose disseminada progressiva crônica apresentam resposta mais lenta, porém normalmente completa, à terapia.

Grau A

1. Johnson, P. C., Wheat, L. J., Cloud, G. A., et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 2002; 137:105–109.
2. Goldman, M., Zackin, R., Fichtenbaum, C. J., et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1485–1489.
3. McKinsey, D. S., Wheat, L. J., Cloud, G. A., et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis*. 1999; 28:1049–1056.

Leituras sugeridas

Buitrago, M. J., Bernal-Martinez, L., Castelli, M. V., et al. Histoplasmosis and paracoccidioidomycosis in a non-endemic area: a review of cases and diagnosis. *J Travel Med*. 2011; 18:26–33. *Sensibilidade de 73% na cultura, porém maior sensibilidade e rapidez com uso de PCR.*

Hage, C. A., Bowyer, S., Tarvin, S. E., et al. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:85–92. *Discute a questão do diagnóstico e tratamento da histoplasmose em*

pacientes sob tratamento com antagonistas de fator de necrose tumoral.

Kauffman, C. A. Histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2009; 30:217–225. *Ampla revisão de aspectos clínicos e laboratoriais da histoplasmose.*

Knox, K. S., Hage, C. A. Histoplasmosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:169–172. *Revisão sobre a infecção fúngica endêmica mais prevalente na América do Norte.*

Wheat, L. J., Freifeld, A. G., Kleiman, M. J., et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:807–827. *Descreve o manejo clínico atual da histoplasmose e classifica as recomendações de tratamento conforme grau de evidência.*

No Brasil

No Brasil, a histoplasmose tem sido relatada na literatura médica por meio da descrição de surtos e relatos de casos, acometendo indivíduos imunocompetentes após exposição a ambientes infestados por fezes de morcego, ou indivíduos imunodeprimidos, principalmente pela infecção por HIV. Entretanto, não dispomos de informações sistemáticas a respeito da incidência e da mortalidade da doença no país, uma vez que sua notificação não é compulsória.

Bibliografia

Batista, M. V., Pierrotti, L. C., Abdala, E., Clemente, W. T., Girão, E. S., Rosa, D. R., Ianhez, L. E., Bonazzi, P. R., Lima, A. S., Fernandes, P. F., Pádua-Neto, M. V., Bacchella, T., Oliveira, A. P., Viana, C. F., Ferreira, M. S., Shikanai-Yasuda, M. A. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipientes. *Trop Med Int Health*. 2011; 16(9):1134–1142.

Chang, M. R., Taira, C. L., Paniago, A. M.M., Taira, D. L., Cunha, R. V., Wanke, B. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in Mato Grosso do Sul State. *Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2007; 49(1):37–39.

Cury, G. C., Diniz Filho, A., Costa e Cruz, A. G., Hobaika, A. B.S. Outbreak of histoplasmosis in Pedro Leopoldo, Minas Gerais. *Brazil. Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34(5):483–486.

Martins, E. M.L., Marchiori, E., Damato, S. D., Pozes, A. S., Silva, A. C.G., Dalston, M. Acute pulmonary histoplasmosis: report of an outbreak. *Radiol Brasil*. 2003; 36(3):147–151.

Oliveira, F. M., Unis, G., Severo, L. C. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau. *Santa Catarina. J Bras Pneumol*. 2006; 32(4):375–378.

Coccidioidomicose

John N. Galgiani

Definição

A coccidioidomicose é uma infecção fúngica sistêmica causada por espécies de *Coccidioides*, endêmicas em alguns desertos do hemisfério ocidental (Tabela 341-1).

Tabela 341-1

Coccidioidomicose: características e tratamento clínico

CARACTERÍSTICA	DESCRIÇÃO
Agentes fúngicos causais	*C. immitis* e *C. posadasii*
Distribuição geográfica primária	Baixo deserto do Sonora do hemisfério ocidental, incluindo partes do Arizona, Califórnia e Novo México; oeste do Texas; partes da América Central e do Sul
Rota primária de aquisição	Respiratória (inalação de artroconídios)
Principal local da doença	Os pulmões são os mais comuns; dissemina para a pele, ossos, meninges e outras vísceras incomuns, mas graves
Infecção oportunista em hospedeiros comprometidos	Pneumonia difusa e infecções disseminadas comuns em pacientes com defeitos em linfócitos T ou durante a terapia com altas doses de corticosteroides
Medicamento de escolha para a maioria dos pacientes	Nenhum antifúngico é necessário para a pneumonia não complicada; fluconazol ou itraconazol para as formas progressivas de infecção
Terapia alternativa	Anfotericina B (especialmente com pneumonia difusa ou infecções rapidamente progressivas), voriconazol, posaconazol

O Patógeno

Coccidioides immitis e *Coccidioides posadasii* são fungos dimórficos classificados como ascomicetos por homologia genética ribossomal. Em seu estado vegetativo, os fungos filamentosos com septos verdadeiros sofrem maturação para produzir artroconídios, células individuais de aproximadamente 2 a 5 μ de diâmetro. Após a infecção, um artroconídio aumenta de tamanho até 75 μ de diâmetro, tornando-se uma esférula, e sofre septação interna para produzir grande número de endósporos. Quando as esférulas se rompem, inúmeros endósporos são liberados, produzindo mais esférulas em tecidos infectados ou retornando à fase micelial se removidos do organismo infectado.

Epidemiologia

O *Coccidioides* pode ser recuperado do solo dos baixos desertos do Arizona, do vale central da Califórnia, de partes de outros estados norte-americanos, incluindo Novo México e Texas, e de partes da América Central e do Sul. As regiões endêmicas acompanham a zona climática do deserto de Sonoran, que é caracterizada por baixo índice pluviométrico, invernos amenos e baixa umidade. Os fungos filamentosos crescem abaixo da superfície do solo durante os períodos de chuva, e os artroconídios se desenvolvem à medida que a terra fica seca. As taxas de infecção são maiores durante os meses secos e são acentuadas quando o solo é perturbado por tempestades de vento ou equipamentos para construção. Raramente a exposição a fardos de algodão ou a outros fômites contaminados pode resultar em infecção fora das regiões endêmicas. A transmissão interpessoal da infecção pulmonar nunca foi relatada, e precauções de isolamento são desnecessárias. As espécies de *Coccidioides* são listadas pelo Centro de Controle de Doenças (CDC, de *Centers for Disease Control*) como possíveis agentes de bioterrorismo.

Incidência e Prevalência

De modo geral, o risco anual de infecção nas áreas de maior endemicidade é de 3% e resulta em cerca de 150.000 novas infecções. As infecções relatadas em áreas endêmicas estão aumentando. Por exemplo, de 2000 a 2010, as infecções relatadas aumentaram em mais de cinco vezes no Arizona. No caso de exposição excepcionalmente intensa, como em sítios arqueológicos ou durante manobras militares em regiões endêmicas, pode ocorrer infecção na maioria das pessoas expostas, mesmo que tenha sido apenas por alguns dias. Mais de 60% das novas infecções provavelmente ocorrerão no Arizona, devido ao rápido crescimento de populações nas áreas de Phoenix e de Tucson.

Fisiopatologia

A inalação de um único artroconídio até os bronquíolos terminais inicia virtualmente todas as infecções da coccidioidomicose. A proliferação fúngica produz tanto uma inflamação granulomatosa, que está associada a esférulas íntegras, como uma inflamação aguda incluindo eosinófilos, que está associada à ruptura de esférulas. O quadro de pneumonia focal geralmente está associado à adenopatia hilar ipsilateral e, com menos frequência, a infecção causa um aumento de linfonodos peritraqueais, supraclaviculares e cervicais. As lesões que ocorrem em outros sítios são resultado de disseminação hematogênica, e a maioria torna-se aparente dentro de 2 anos após a infecção inicial. Embora a disseminação progressiva ocorra em menos de 1% das infecções, até 8% das pessoas com infecção autolimitada apresentam cicatrizes coriorretinianas assintomáticas, o que sugere que a disseminação hematogênica subclínica pode ser frequente. Dentro de semanas após a infecção, a imunidade duradoura de linfócitos T normalmente impede a proliferação fúngica, permitindo a resolução da inflamação e a prevenção de reinfecções no futuro. Mutações de receptores para interferon-γ e para interleucina-12 estão associadas a infecções disseminadas. Entretanto, o controle da infecção pode ocorrer sem a esterilização das lesões, e a reativação de uma infecção latente ou reinfecções são possíveis em pacientes cuja imunidade celular se torne deficiente.

Manifestações clínicas

Pelo menos duas em cada três infecções são assintomáticas, sendo detectadas apenas pelo achado de hipersensibilidade em testes intradérmicos aos antígenos do agente. Aqueles que adoecem geralmente apresentam síndromes pulmonares autolimitadas. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem complicações ou formas progressivas de infecção, com ampla variedade de manifestações, e desenvolvem problemas difíceis de serem abordados pelo médico.

Infecções Pulmonares Primárias

Os sintomas surgem de 5 a 21 dias após a exposição. Para as pessoas que residem ou para visitantes recentes do sul do Arizona, a coccidioidomicose representa aproximadamente um terço dos casos de pneumonia adquirida na comunidade. Febre, perda de peso, fadiga, tosse seca e dor pleurítica são queixas comuns, mas não são específicas. A poliartralgia sem derrames articulares significativos também é frequente e é chamada de “reumatismo do deserto”. Ocasionalmente, surgem manifestações cutâneas, incluindo um exantema transitório não pruriginoso maculopapular, eritema multiforme ou eritema nodoso. Essas manifestações articulares e dermatológicas são mediadas por complexos imunes circulantes ou outros fenômenos imunológicos, e não pela disseminação de fungos. As radiografias de tórax podem não mostrar anormalidades ou podem demonstrar infiltrados pulmonares segmentares ou lobares. A adenopatia hilar é frequentemente um achado sugestivo. Derrames pleurais parapneumônicos podem ocorrer e costumam melhorar sem intervenção, embora culturas de biópsias pleurais geralmente produzam espécies de *Coccidioides*. A eosinofilia é, com frequência, um achado proeminente na leucometria diferencial do sangue periférico, e a velocidade de hemossedimentação, em geral, é elevada. Os sintomas podem persistir por várias semanas antes que ocorra melhora, e a doença, especialmente a astenia, pode persistir por meses.

O processo pulmonar primário produz uma variedade de sequelas. A mais frequente é o desenvolvimento de um nódulo pulmonar (Fig. 341-1), normalmente medindo de 1 a 4cm e localizado até 5 cm do hilo. Apesar de sua natureza inofensiva, os nódulos coccidioidais podem causar preocupação devido à sua semelhança com uma massa maligna. A tomografia por emissão de pósitrons normalmente é positiva. Por essas razões, o tratamento exige punção aspirativa ou ressecção por agulha percutânea. Outra consequência da coccidioidomicose pulmonar é a cavitação do infiltrado, que ocorre em cerca de 5% dos casos de pneumonia. A maioria das cavitações é solitária e de paredes finas, localizada em um lobo superior, próximo à pleura. Ocasionalmente, podem produzir dor, hemoptise ou infiltrados adjacentes. As cavitações podem adquirir micetomas tanto das espécies de *Coccidioides* como de outro fungo colonizador. Raramente, a cavitação se rompe, formando um piopneumotórax. Em geral, esse é o primeiro sintoma da infecção coccidioídea e ocorre tipicamente em homens jovens saudáveis. A presença de nível hidroaéreo no espaço pleural, detectável pela radiografia, com frequência, ajuda a diferenciar esse problema de um pneumotórax espontâneo. A

ressecção cirúrgica da cavitação é o tratamento mais indicado para essa complicação. A complicação pulmonar menos frequente é a infecção persistente fibrocavitária, que progride para o envolvimento de ambos os pulmões.

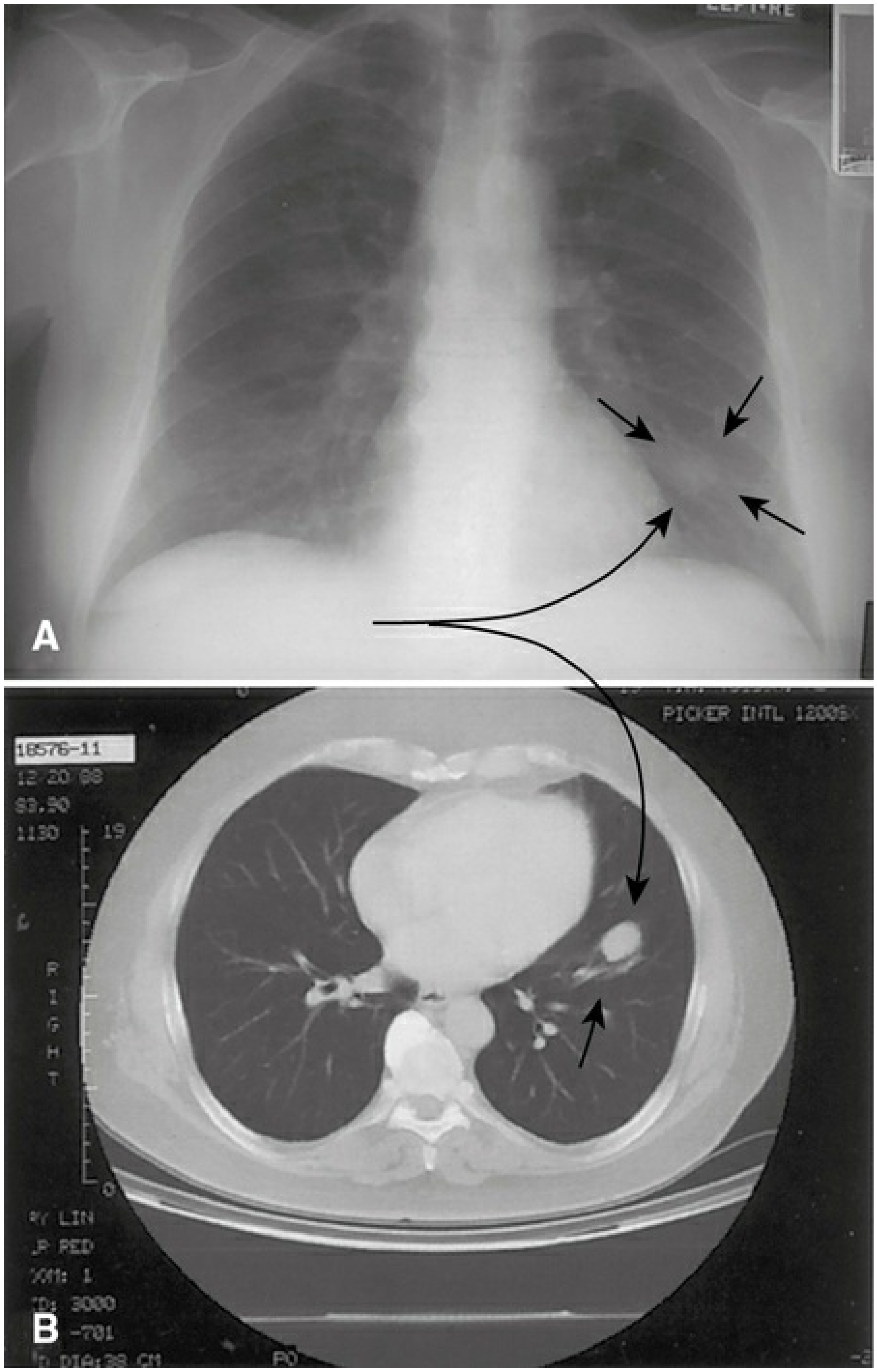

FIGURA 341-1 Coccidioidomicose.
A, Nódulo benigno secundário à coccidioidomicose *(setas)*. **B,** Tomografia computadorizada do nódulo mostrado em **A** *(setas)*.

Disseminação Extrapulmonar

A coccidioidomicose em pacientes imunossuprimidos – tais como receptores de órgãos, pessoas com AIDS ou linfoma, ou ainda em mulheres durante o terceiro trimestre da gravidez – geralmente resulta em disseminação extrapulmonar. Mutações dos genes para

os receptores gama-interferon ou IL-12 também predispõem o hospedeiro à disseminação. Entretanto, a infecção disseminada também ocorre em alguns pacientes que não apresentam doença subjacente e não manifestam suscetibilidade aumentada para outras infecções. As localizações mais comuns para lesões disseminadas são a pele (pápulas cutâneas ou abscessos subcutâneos), as articulações (especialmente o joelho), os ossos, incluindo as vértebras e as meninges basilares. Tais infecções podem produzir uma ou muitas lesões e frequentemente são subagudas ou crônicas em sua apresentação. Em pacientes profundamente imunossuprimidos, as infecções coccidióideas podem ser mais agressivas, com fungemia detectável por hemocultura e infiltrados pulmonares embólicos reticulonodulares difusos. Embora os rins e a bexiga raramente estejam envolvidos, o *Coccidioides* pode ser retirado de amostras concentradas de urina tanto devido à fungemia transitória como à disseminação focal para a próstata. Em oposição à histoplasmose, o trato gastrintestinal raramente é envolvido na coccidioidomicose.

Diagnóstico

O diagnóstico de certeza é estabelecido pela recuperação das espécies de *Coccidioides* a partir de amostras clínicas. No exame direto de amostras ou tecidos respiratórios, as esférulas podem ser vistas como grandes estruturas com paredes refringentes e organização interna; elas também são vistas em preparações histológicas coradas pela hematoxilina-eosina, prata ou ácido periódico de Schiff. A coloração de Gram não detecta as esférulas. Em cultura, o crescimento do fungo filamentoso geralmente é evidente na primeira semana de incubação, e os kits comerciais disponíveis com sondas de DNA permitem a rápida identificação da espécie. A recuperação das espécies de *Coccidioides* pode ser difícil em pacientes que apresentam apenas escassa secreção respiratória associada à pneumonia inicial, assim como no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com meningite.

O diagnóstico presuntivo de coccidioidomicose é baseado geralmente na detecção de anticorpos específicos no soro. Nas primeiras semanas da infecção inicial, detecta-se um anticorpo do tipo precipitina, em geral, por técnicas de imunodifusão. Posteriormente, anticorpos do tipo fixação de complemento (CF) costumam aparecer. Contudo, esses testes podem ser falsamente negativos em até metade dos pacientes com infecções iniciais. Quando quantificados, os anticorpos CF geralmente são mais elevados nas infecções mais extensas, e em pacientes cuja infecção esteja controlada observa-se redução de seus títulos. Um importante meio de diagnosticar a meningite por *Coccidioides* é através da detecção de anticorpos CF no LCR, junto com outras anormalidades, como aumento de celularidade, aumento da proteinorraquia ou redução da glicorraquia. Os antígenos coccidioidais são, às vezes, encontrados na urina ou no soro de pacientes com infecção disseminada.

Tratamento Rx

O papel da terapia antifúngica para a infecção primária não complicada é controverso, uma vez que não foram realizados ensaios clínicos para determinar se o

tratamento restringe o curso da doença ou diminui as chances de complicações. Entretanto, o valor do tratamento é evidente para os pacientes com doença progressiva. Visto que muitas infecções coccidióideas são de natureza crônica, o tratamento com agentes antifúngicos orais, como fluconazol e itraconazol, é geralmente usado como terapia inicial. A resposta aos dois fármacos é semelhante, mas o itraconazol é o medicamento de escolha para pacientes com infecções ósseas.[1] As doses desses derivados azólicos são de 400mg/dia ou mais, e o tratamento é mantido por pelo menos 1 ano. As respostas a esses agentes são satisfatórias em cerca de dois terços dos pacientes. O fluconazol é uma terapia efetiva para a meningite por *Coccidioides* e reduziu significativamente o número de pacientes tratados com anfotericina B intratecal. Infelizmente, a interrupção da terapia com azólicos, em especial, da terapia para a meningite, com frequência, é seguida de uma recorrência dos sintomas. Portanto, muitos pacientes podem necessitar de terapia prolongada ou mesmo por toda a vida para manter o controle sobre a atividade da doença. Os antifúngicos azólicos mais novos (voriconazol, posaconazol) também são eficazes e, às vezes, úteis para as infecções refratárias. A anfotericina B permanece como uma escolha racional nos casos em que se observa falha do tratamento com antifúngicos azólicos. As doses diárias variam de 0,4 a 1mg/kg, e a terapia cumulativa varia de 0,5 a 3g. Ocasionalmente, em um paciente no qual a progressão da doença é agressiva, a anfotericina B pode produzir uma resposta terapêutica mais rápida e, portanto, é a terapia inicial preferencial. A administração da anfotericina B em lipossomas ou complexos lipídicos é também efetiva e geralmente menos tóxica do que a anfotericina B desoxicolato. Além da seleção de agentes antifúngicos, a remoção cirúrgica de tecido necrótico é geralmente essencial para controlar o dano em lesões específicas.

Prognóstico

Após a resolução da infecção inicial, a maioria dos pacientes mantém imunidade por toda a vida, e infecções após reexposição são raras. Entretanto, o término dos sintomas geralmente é alcançado sem a erradicação completa do *Coccidioides*, e a recorrência da infecção original mesmo anos após o episódio original é um risco reconhecido em pacientes que desenvolvem imunossupressão profunda. Para os pacientes nos quais foi possível resolver a infecção inicial, a doença segue tipicamente um curso prolongado. Embora a infecção seja, com frequência, mais debilitante do que fatal, uma insuficiência respiratória fulminante pode ocorrer e, se não tratada, a meningite coccidióidea é quase sempre fatal dentro de 2 anos.

Grau A

1. Galgiani, J. N., Catanzaro, A., Cloud, G. A., et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med*. 2000; 133:676–686.

Leituras sugeridas

Adam, R. D., Elliott, S. P., Taljanovic, M. S. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med*. 2009; 122:770–777. *Análise retrospectiva de 150 casos com doença extrapulmonar e não meníngea em um único centro médico localizado em região endêmica.*

Ampel, N. M. New perspectives on coccidioidomycosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:181–185. *A maior parte dos casos é totalmente assintomática, mas aproximadamente 40% apresentam quadro que pode ser difícil de diferenciar de pneumonia adquirida na comunidade.*

Borchers, A. T., Gershwin, M. E. The immune response in coccidioidomycosis. *Autoimmun Rev*. 2010; 10:94–102. *Revisão demonstrando que mesmo os 60% de pacientes assintomáticos apresentam resposta imune.*

Galgiani, J.N., Ampel, N.M., Blair, J.E., et al. *Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis*. 2005; 41:1217–1223. *Manual de recomendações revisado sobre a terapia atual da infecção por Coccidioides, disponível em http://www.idsociety.org.*

Vinh, D. C., Masannat, F., Dzioba, R. B., et al. Refractory disseminated coccidioidomycosis and mycobacteriosis in interferon-gamma receptor 1 deficiency. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:e62–e65. *Descrição das primeiras mutações genéticas responsáveis por infecções graves por Coccidioides. Até o momento, todas estão associadas à expressão de interferon e interleucina 12.*

No Brasil

A coccidioidomicose vem sendo relatada no Brasil desde a década de 1970, ocorrendo principalmente na Região Nordeste (Piauí, Bahia, Ceará e Maranhão), com maior incidência no verão e em indivíduos do sexo masculino. Os principais fatores de risco para a doença identificados no Brasil foram a prática de atividades ao ar livre e o hábito de caçar animais silvestres, como o tatu, com isolamento do agente no solo próximo à toca desses animais. Por se tratar de agravo inusitado, a coccidioidomicose é doença de notificação compulsória no Brasil.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 320 p.

Wanke, B., Lazera, M., Monteiro, P. C., Lima, F. C., Leal, M. J., Ferreira Filho, P. L., Kaufman, L., Pinner, R. W., Ajello, L. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of Coccidioides immitis in three other Brazilian states. *Mycopathologia*. 1999; 148(2):57–67.

Colombo, A. L., Tobón, A., Restrepo, A., Queiroz-Telles, F., Nucci, M. Epidemiology of endemic systemic fungal infection in Latin America. *Med Mycol*. 2011; 49(8):785–798.

Blastomicose

Carol A. Kauffman

Definição

A blastomicose (blastomicose da América do Norte) é uma micose endêmica relacionada principalmente com a infecção pulmonar e cutânea e, de forma menos comum, a infecção dos sistemas osteoarticular e geniturinário.

O Patógeno

O *Blastomyces dermatitidis* é um fungo termodimórfico. Em meio ambiente, este micro-organismo se apresenta sob a forma micelial e produz conídios que, quando aerossolizados e inalados, causam infecção. A 37 °C em meio de cultura ou em tecidos, o micro-organismo encontra-se sob a forma de levedura, medindo de 5 a 20 μm de diâmetro, com parede celular espessa e refringente e com brotamento único de base alargada.

Epidemiologia

O *B. dermatitidis* é encontrado em diversas áreas geográficas de todo o mundo, mas a maior parte dos casos registrados de blastomicose localiza-se nas regiões centro-sul e centro-norte dos Estados Unidos e nas províncias em volta dos Grandes Lagos no Canadá. Supõe-se que o nicho natural do *B. dermatitidis* seja o solo e a vegetação em decomposição, sobretudo em áreas associadas a rios e lagos. Embora a maioria dos casos ocorra esporadicamente, diversos surtos bem documentados ocorreram em associação com atividades ao longo de vias fluviais. Classicamente, a blastomicose ocorre em homens de meia-idade que desenvolvem alguma atividade de lazer ou ocupação ao ar livre. A associação do desenvolvimento da blastomicose tanto em caçadores como em seus cães é bem-conhecida em áreas endêmicas.

Fisiopatologia

Uma vez inalados os conídios, o *B. dermatitidis* se transforma em levedura e causa infecção pulmonar. Embora muitos pacientes apresentem apenas sintomas pulmonares, outros desenvolvem lesões cutâneas na ausência de acometimento de outro órgão ou podem apresentar doença disseminada. É provável que na maioria dos pacientes ocorra disseminação hematogênica assintomática após a infecção pulmonar inicial. Logo, as lesões cutâneas devem ser vistas como manifestação da disseminação hematogênica do

micro-organismo. Com exceção de raras ocasiões, a blastomicose não pode ser adquirida por inoculação direta. A imunidade celular envolvendo os linfócitos T e macrófagos é um importante componente da resposta do hospedeiro à infecção por *B. dermatitidis*, mas os neutrófilos também parecem contribuir para a resposta imune. A maior parte dos pacientes com blastomicose são hospedeiros saudáveis. Os pacientes imunossuprimidos são mais suscetíveis à forma grave da doença. A infecção nesses pacientes pode ocorrer após uma reexposição ao *B. dermatitidis* ou por reativação de um foco latente de infecção.

Manifestações clínicas

Pulmonar

A maioria dos pacientes com blastomicose pulmonar aguda são assintomáticos ou recebem diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade. Os pacientes com pneumonia aguda apresentam febre, mal-estar, tosse seca e um infiltrado pulmonar de distribuição lobar ou multilobar na radiografia de tórax. O desenvolvimento de lesões cutâneas é uma forte evidência de blastomicose. A forma pulmonar crônica da doença deve ser diferenciada de tuberculose, de outras infecções fúngicas e da neoplasia de pulmão. Febre, sudorese noturna, perda de peso, fadiga, tosse produtiva, hemoptise e dispneia são frequentemente descritos. Na radiografia de tórax, as lesões são cavitárias, nodulares, fibróticas ou compatíveis com massas sólidas. Linfadenopatia hilar e mediastinal e derrames pleurais dificilmente são encontrados. A doença pulmonar devastadora com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ocorre raramente e possui alta taxa de mortalidade. Não se sabe se ela ocorre pela inalação de um grande número de conídios ou pela resposta exuberante do hospedeiro.

Infecção Disseminada

As lesões cutâneas são a manifestação mais comum da blastomicose disseminada. São descritas como pápulas, nódulos ou placas geralmente bem delimitados e não dolorosos que se tornam verrucosos e desenvolvem inúmeras áreas puntiformes centrais de drenagem. Em geral, as lesões cutâneas são múltiplas e acometem com maior frequência a face e extremidades, porém podem ocorrer em qualquer local. As lesões da blastomicose são clinicamente semelhantes às observadas nas micobacterioses não tuberculosas, em outras infecções fúngicas, na micose fungoide e em pacientes com histórico de uso de brometo. Uma manifestação incomum vista com maior frequência em pacientes imunossuprimidos é o surgimento de centenas de lesões pustulares que revelam prontamente o micro-organismo quando aspiradas.

Outra manifestação da forma disseminada da blastomicose é o comprometimento osteoarticular. A osteomielite pode estar associada a lesões cutâneas contíguas ou pode surgir em locais distantes das lesões de pele. O mapeamento ósseo de todos os pacientes com blastomicose disseminada deve ser realizado, pois o micro-organismo tem afinidade pelo tecido ósseo. O envolvimento geniturinário pode ser assintomático ou associado a

sintomas de prostatismo e à presença de um nódulo prostático ao toque retal. Achados incomuns incluem nódulos laríngeos ou orofaríngeos, lesões oculares, comprometimento do sistema nervoso central (SNC) com meningite ou lesão cerebral expansiva e disseminação para fígado, baço e linfonodos.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da blastomicose é feito por meio do crescimento do micro-organismo em aspirados, biópsias tissulares, escarro ou fluidos corporais. Amostras de urina coletadas antes e após massagem prostática devem ser enviadas para cultura de fungos nos casos em que houver blastomicose disseminada. A fase micelial pode demorar várias semanas para crescer à temperatura ambiente. Uma vez observado o crescimento, o micro-organismo é facilmente identificado como *B. dermatitidis* por meio do uso de sondas de DNA altamente sensíveis e específicas. O exame histopatológico das lesões cutâneas e pulmonares, exame citológico do escarro, lavado broncoalveolar ou de outros fluidos e esfregaços de escarro ou de material de lesões pustulares marcados pela coloração fluorescente calcoflúor devem ser realizados à procura das sugestivas leveduras grandes, de parede espessa com brotamento único de base alargada. A identificação do organismo característico sugere o diagnóstico de blastomicose e permite a introdução empírica do tratamento antifúngico antes que os resultados das culturas estejam disponíveis. Testes sorológicos padronizados para blastomicose não são sensíveis ou específicos. Um ensaio imunoenzimático da urina para os antígenos da parede de *Blastomyces* pode ser útil para o diagnóstico, porém é necessário mais experiência para definir o papel desse ensaio na blastomicose disseminada e pulmonar.

Tratamento

As diretrizes para o tratamento da blastomicose foram publicadas pelo Mycoses Study Group e pela Infectious Diseases Society of America (IDSA). Com exceção dos pacientes com blastomicose pulmonar aguda, que desaparece totalmente antes que o diagnóstico seja estabelecido, todos os pacientes com blastomicose devem ser tratados com um agente antifúngico. Os pacientes com manifestação pulmonar ou disseminada leve a moderada devem ser tratados com itraconazol, 200mg uma ou duas vezes ao dia. A duração do tratamento é de 6 a 12 meses, para se atingir a cura microbiológica e prevenir recaídas. O fluconazol não é tão efetivo quanto o itraconazol. No entanto, se houver contraindicação para o uso do itraconazol, o fluconazol poderá ser utilizado, na dose de 400 a 800mg diários por 6 a 12 meses. Relatos de casos anedóticos descrevem sucesso com o uso de voriconazol. Não há relatos de tratamento da blastomicose com o posaconazol. As equinocandinas não são ativas contra o *B. dermatitidis* e não devem ser utilizadas.

Os pacientes com quadro pulmonar grave ou blastomicose disseminada, todos os pacientes com infecção do SNC e a maioria dos pacientes imunossuprimidos devem ser tratados, inicialmente, com anfotericina B, de preferência, com uma formulação lipídica. A dosagem é de 3 a 5mg/kg ao dia, exceto para a infecção do SNC, para qual

deve ser usada uma dose de 5mg/kg ao dia. Alguns médicos prescrevem corticosteroides para pacientes com SDRA associada à blastomicose, mas ainda há controvérsias e eles não são recomendados nas diretrizes da IDSA. Após a melhora clínica, habitualmente após várias semanas, o tratamento pode ser mudado para o itraconazol, 200mg duas vezes ao dia durante 6 a 12 meses.

Prognóstico

O prognóstico para os pacientes com blastomicose pulmonar ou disseminada tratados com itraconazol é excelente; mais de 90% são curados. Nos casos de recaída, um segundo curso de itraconazol é geralmente eficaz. A maioria das mortes relatadas ocorre em pacientes com pneumonia grave e SDRA.

Leituras sugeridas

Bariola, J. R., Hage, C. A., Durkin, M., et al. Detection of *Blastomyces dermatitidis* antigen in patients with newly diagnosed blastomycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 69:187–191. *Uma ferramenta sensível e específica para realização de diagnóstico oportuno.*

Bariola, J. R., Perry, P., Pappas, P. G., et al. Blastomycosis of the central nervous system: a multicenter review of diagnosis and treatment in the modern era. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:797–804. *Discute os achados clínicos e, de maneira mais importante, a abordagem terapêutica dessa complicação incomum e grave da blastomicose.*

Carlos, W. G., Rose, A. S., Wheat, L. J., et al. Blastomycosis in Indiana: digging up more cases. *Chest*. 2010; 138:1377–1382. *Análise de 59 casos, incluindo 34 pacientes entre 2005 e 2008, quando estavam em curso grandes projetos de rodovias.*

Chapman, S. W., Dismukes, W. E., Proia, L. A., et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1801–1812. *Descreve o manejo clínico atual da blastomicose e fornece grau de evidência para todas as recomendações de tratamento.*

Smith, J. A., Kauffman, C. A. Blastomycosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:173–180. *Análise que enfatiza o uso do guia de recomendações de tratamento de 2008.*

Paracoccidioidomicose

Carol A. Kauffman

Definição

A paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana) é uma micose de evolução subaguda a crônica, endêmica na América Central e na América do Sul. A doença é caracterizada fundamentalmente por lesões pulmonares, cutâneas e de mucosas, mas a forma disseminada também pode ocorrer.

O Patógeno

O *Paracoccidioides brasiliensis* é um fungo termodimórfico. No meio ambiente, em temperaturas abaixo de 35 °C, o organismo é um fungo filamentoso e produz conídios, as formas infectantes. Em tecidos e a 37 °C *in vitro*, o organismo assume a forma de levedura com múltiplas células filhas de base estreita ligadas à célula-mãe.

Epidemiologia

O *P. brasiliensis* existe apenas em regiões úmidas da América Central e da América do Sul. Mais de 80% dos casos são do Brasil. O nicho ecológico presumido é o solo, mas as condições exatas que favorecem o crescimento do organismo ainda não foram elucidadas. A doença é mais prevalente em homens de meia-idade ou idosos provenientes de áreas rurais. O motivo da ocorrência desigual entre os sexos (a taxa é de 14 homens para 1 mulher) está possivelmente relacionado com efeitos inibitórios dos estrogênios sobre o crescimento do organismo, e não somente à maior exposição ambiental. Embora a doença classicamente se apresente em idades mais avançadas, é provável que a exposição inicial ocorra na infância. Todos os casos observados em áreas fora da América Central e da América do Sul foram relacionados com a residência prévia na área endêmica.

Fisiopatologia

A paracoccidioidomicose se desenvolve após a inalação de conídios aerossolizados encontrados no meio ambiente. Uma vez que nos alvéolos, a fase micelial converte-se para a fase de levedura. A infecção pode permanecer localizada nos pulmões, embora seja provável que uma disseminação hematogênica assintomática ocorra durante a maioria das infecções. Na maioria dos pacientes, as manifestações da doença não se desenvolvem no momento da infecção inicial. O mecanismo primário de defesa imunológica contra o *P. brasiliensis* parece ser a imunidade celular, mas também os

neutrófilos exercem um papel importante na defesa imunológica. O quadro histopatológico é composto por infiltrado neutrofílico e granulomatoso. Há um número crescente de relatos de paracoccidioidomicose em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e em outros pacientes imunossuprimidos; nesses pacientes, há uma ampla disseminação, e a histopatologia mostra granulomas malformados. A reativação de infecções latentes adquiridas em anos anteriores é o mecanismo patogênico presumido para a maioria dos casos da forma crônica de paracoccidioidomicose e para aqueles casos que surgem anos após o paciente ter deixado a área endêmica.

Manifestações clínicas

Paracoccidioidomicose Aguda-Subaguda (Juvenil)

A forma aguda-subaguda de paracoccidioidomicose ocorre em menos de 10% dos pacientes. Acomete o sistema reticuloendotelial com disseminação generalizada para o fígado, o baço, os linfonodos e a medula óssea. Tipicamente pacientes com menos de 30 anos de idade apresentam essa forma da paracoccidioidomicose; entretanto, adultos mais velhos, especialmente aqueles imunossuprimidos, também podem manifestar esse tipo de doença rapidamente progressiva. Em pacientes com infecção por HIV, a progressão rápida ocorre com múltiplas lesões cutâneas, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e comprometimento pulmonar grave com hipoxemia.

Paracoccidioidomicose Crônica (do Adulto)

A paracoccidioidomicose crônica é observada em mais de 90% dos pacientes, a maioria dos quais é composta por homens mais velhos. A doença progride lentamente durante anos. O envolvimento pulmonar é proeminente e mimetiza clinicamente a tuberculose e outras pneumopatias fúngicas crônicas. Radiologicamente são observadas lesões nodulares, intersticiais ou cavitárias, mas que diferem da tuberculose e da histoplasmose devido à tendência de localização dos infiltrados nos campos pulmonares médios e inferiores em vez dos ápices. A maioria dos pacientes com a forma crônica da paracoccidioidomicose também apresenta lesões mucosas ulcerativas ou pápulo-nodulares, principalmente no vestíbulo nasal (narinas) e na cavidade oral. Lesões cutâneas, particularmente na face, também são comuns e podem ser papulares, nodulares, ulcerativas ou em placa. As lesões mucocutâneas devem ser diferenciadas da leishmaniose tegumentar e do carcinoma de células escamosas. Envolvimento adrenal tem sido relatado em mais de 90% dos casos na autópsia, mas insuficiência adrenal só é observada em cerca de metade.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da paracoccidioidomicose é estabelecido pelo crescimento de *P. brasiliensis* em cultura. O organismo pode demorar até 4 semanas para crescer. Para os

pacientes gravemente enfermos, o exame direto de fluidos corporais, do escarro ou de material purulento tratado com KOH, ou coloração de calcoflúor fluorescente, ou o exame histopatológico de biópsias de tecidos pode proporcionar um diagnóstico presumível enquanto se espera o resultado das culturas. O aspecto característico de *P. brasiliensis* é constituído por células de levedura de paredes espessas que possuem várias pequenas células de levedura filhas, de brotamento de base estreita, circunferencialmente ligadas à imagem distintiva morfológica comparada ao volante de um navio.

Uma variedade de ensaios de imunodifusão, imunoensaios enzimáticos e ensaios de fixação de complemento estão disponíveis em áreas endêmicas, mas a sensibilidade e especificidade variam muito. O ensaio de imunodifusão parece ser mais útil. Um ensaio para antígenos da parede celular de *P. brasiliensis* circulantes também foi desenvolvido em áreas endêmicas, mas a sua função não foi estabelecida.

Tratamento Rx

A droga de escolha para o tratamento de paracoccidioidomicose é o itraconazol (200 mg por dia, durante 6 a 12 meses). Uma dose diária de 200 a 400 mg de ketoconazol, por 1 ano, é eficaz e certamente mais barato do que o itraconazol, mas a frequência de efeitos colaterais é maior e as recidivas ocorrem mais frequentemente do que com o itraconazol. O fluconazol é menos eficaz e não deve ser usado, a menos que nenhum outro agente esteja disponível. Em um estudo piloto randomizado aberto o voriconazol mostrou-se tão eficaz como o itraconazol e há relatos esparsos de sucesso do uso de posaconazol como terapia de resgate. Sulfonamidas têm sido utilizadas há anos para tratar paracoccidioidomicose e são claramente a forma mais barata do tratamento. Em algumas regiões do Brasil elas são o agente de escolha para a doença leve a moderada, no entanto, as taxas de recaída são mais elevadas do que com os azólicos. A anfotericina B é efetiva, mas raramente é necessária, exceto para pacientes imunossuprimidos com doença disseminada potencialmente fatal. A maioria dos pacientes infectados por HIV com paracoccidioidomicose são tratados com anfotericina B como terapia inicial, seguida de terapia supressiva por toda a vida com itraconazol ou sulfametoxazol-trimetoprim. Esta é a preferida para os pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida, uma vez que também previne infecções por *Pneumocystis jiroveci* e *Toxoplasma gondii*.

Prognóstico

Pacientes com paracoccidioidomicose apresentam uma excelente resposta ao tratamento antifúngico, embora pacientes infectados pelo HIV apresentem menor resposta. Pacientes que têm envolvimento pulmonar extenso no momento do diagnóstico estão em risco de fibrose progressiva apesar da terapêutica antifúngica.

Leituras sugeridas

de Freitas, R. M., Prado, R., do Prado, F. L., et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43:651–665. *Análise de 44 casos, metade dos quais tinha alterações radiológicas e mais provavelmente sintomas pulmonares.*

Laties, A. M., Fraunfelder, F. T., Tomaszewski, K., et al. Long-term visual safety of voriconazole in adult patients with paracoccidioidomycosis. *Clin Ther*. 2010; 32:2207–2217. *Voriconazol é seguro a longo prazo.*

Morejon, K. M., Machado, A. A., Martinez, R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80:359–366. *Mostra que os pacientes que têm paracoccidioidomicose e também estão infectados com HIV são mais jovens, mais propensos a viver em áreas urbanas e a ter a infecção progressiva rapidamente do que pacientes não infectados pelo HIV. A resposta inicial ao tratamento antifúngico foi semelhante, mas as taxas de recaída e mortalidade geral foi maior no grupo infectado pelo HIV.*

Nucci, M., Colombo, A., Queiroz-Telles, F. Paracoccidioidomycosis. *Curr Fung Infect Rep*. 2009; 3:15–20. *Análise atualizada sobre paracoccidioidomicose.*

No Brasil

O Brasil é um dos países de maior endemicidade da paracoccidioidomicose, que representa um importante problema de Saúde Pública devido ao seu alto potencial de morbidade e ao número de mortes prematuras que provoca, especialmente entre trabalhadores rurais do sexo masculino.

Uma vez que a doença não é de notificação compulsória em todos os estados, não dispomos de dados precisos sobre sua incidência no Brasil. Com base em dados estimados de inquéritos epidemiológicos e séries de casos, acredita-se que a incidência da micose em regiões endêmicas varie entre 3 a 4 casos novos por milhão até 3 a 4 casos novos por 100 mil habitantes ao ano. Entre 1980 e 1995, 3.181 casos de óbito por paracoccidioidomicose foram registrados no Brasil, caracterizando a maior mortalidade entre as micoses sistêmicas. Um estudo com 1.000 casos da doença revelou que a região de Ribeirão Preto, em São Paulo, é a de maior prevalência no Brasil, com alta proporção de jovens com formas agudas e subagudas da doença e alta taxa de coinfectados por HIV.

Bibliografia

Coutino, Z. F., Silva, D., Lazera, M., Petri, V., Oliveira, R. M., Sabroza, P. C., Wanke, B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saúde Pública (Rio de Janeiro)*. 2002; 18:1441–1454.

Shiakani-Yasuda, M. A., Telles Filho, F. D.Q., Mendes, R. P., Colombo, A. L., Moretti, M. L. Guidelines in Paracoccidioidomycosis (2006). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39(3):297–310.

Bellissimo-Rodrigues, F., Machado, A. A., Martinez, R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 85:546–550.

Criptococose

Carol A. Kauffman

Definição

A criptococose acomete principalmente indivíduos imunodeprimidos, especialmente por infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A meningite é a manifestação clínica mais comum, mas pode ocorrer também envolvimento pulmonar e de outros órgãos.

O Patógeno

O *Cryptococcus neoformans* é uma levedura tanto em meio ambiente quanto em tecidos. Em tecidos, o micro-organismo é envolvido por uma grande cápsula polissacarídica que constitui um importante fator de virulência. Em meio ambiente, as leveduras do *C. neoformans* são menores e menos encapsuladas; dessa forma, elas são mais facilmente aerossolizadas e inaladas. Há duas variedades da espécie, *C. neoformans* var *neoformans* e *C. neoformans* var *grubii*; ambas são patogênicas e causam manifestações da doença similares. A maioria dos laboratórios não diferencia estas variedades. O *C. neoformans* var. *neoformans* é responsável pela maioria dos casos de doença humana no mundo.

Cryptococcus gattii é agora uma espécie separada distinta da *C. neoformans* e com mais frequência infecta hospedeiros imunocompetentes do que os pacientes com HIV. Ele é menos frequente no ambiente e é encontrado principalmente nas áreas tropicais e subtropicais da Austrália e Sudeste Asiático, onde o nicho ecológico é o eucalipto. A epidemiologia do *C. gattii* está evoluindo com o seu surgimento na década passada na Colúmbia Britânica e na região Noroeste do Pacífico dos Estados Unidos. *C. gattii* não será discutido posteriormente.

Epidemiologia

O *C. neoformans* tem sido associado aos pombos; as aves não são infectadas, mas o organismo cresce exuberantemente em excrementos secos de pombos devido ao seu elevado teor de compostos nitrogenados.

Antes da terapia antirretroviral altamente potente (HAART), a criptococose ocorria em 5% a 10% dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os pacientes de maior risco eram aqueles com menos de 50 células $CD4^+$ /µL. Embora atualmente seja menos comum ser vista na Europa e América do Norte, a criptococose permanece extremamente comum em pacientes com Aids na África, onde se estima que

a prevalência entre os pacientes infectados pelo HIV chegue a 30%. Entre os indivíduos soronegativos para o HIV, a criptococose é uma infecção oportunista frequente nos casos de imunodepressão relacionada com transplante de órgãos, uso crônico de corticosteroides, diabetes melito, insuficiência renal, disfunção hepática ou pneumopatia crônica. Em alguns pacientes, o único fator de risco identificado parece ser a idade avançada. Em todas as séries de casos relatadas, descontando as que apresentam somente pacientes com a infecção por HIV, cerca de 20% dos pacientes não têm comorbidade conhecida.

Fisiopatologia

O micro-organismo é inalado do meio ambiente, causando inicialmente uma infecção pulmonar. Nesse momento, a principal defesa do hospedeiro é a fagocitose e a citotoxicidade dependente de complemento por macrófagos e neutrófilos. Células NK também podem eliminar o micro-organismo. Em última análise, no entanto, a imunidade celular específica (células T) é o fator do hospedeiro mais importante na limitação da replicação do *C. neoformans*. Na maioria dos hospedeiros imunocompetentes, a infecção permanece localizada nos pulmões e não provoca doença. É provável a persistência de poucos micro-organismos no interior de granulomas subpleurais em muitos indivíduos que tiveram infecção pulmonar. Se o hospedeiro se torna imunossuprimido, o organismo pode, então, reativar e se disseminar para outros sítios. *C. neoformans* é claramente neurotrópico, e a principal manifestação da doença é a meningoencefalite. Entretanto, a disseminação para vários órgãos é possível, especialmente naqueles indivíduos com imunidade celular deficiente.

Os fatores de virulência do *C. neoformans* incluem a cápsula, o que requer opsonização para uma fagocitose eficiente, e a produção de melanina, que se demonstrou ocorrer *in vivo* e permite que o organismo resista à morte intracelular. Estes dois fatores podem ajudar a explicar a virulência do agente, uma vez que tenha atingido o sistema nervoso central (SNC). Os níveis de anticorpos e complemento são baixos no cérebro, e, assim, a fagocitose do organismo é mínima. O tecido cerebral fornece altas concentrações de substratos, tais como catecolaminas, utilizadas na produção de melanina pela atividade enzimática da fenol-oxidase do *C. neo formans*, contribuindo assim para a sobrevivência do organismo.

Manifestações clínicas

Infecção do Sistema Nervoso Central

A manifestação mais comum da criptococose é a infecção do sistema nervoso central. O quadro típico é o de uma meningoencefalite subaguda a crônica. Os pacientes normalmente apresentam cefaleia progressiva intensa por várias semanas. Outros sintomas e sinais incluem rigidez da nuca, letargia, alterações comportamentais, confusão, anormalidades visuais (fotofobia, diplopia, diminuição da acuidade visual,

papiledema, oftalmoplegia), náuseas e vômitos. Mais raramente, déficit auditivo, ataxia e convulsão podem ocorrer. Apenas cerca de metade dos pacientes apresenta febre. Pacientes mais idosos com meningoencefalite criptocócica podem apresentar apenas demência, sem outros sinais neurológicos. Pacientes com Aids frequentemente têm sintomas neurológicos leves, mas normalmente apresentam febre e outros sintomas constitutivos e rapidamente manifestam sinais de disseminação.

Infecção Pulmonar

Em pacientes não infectados pelo HIV, o fator de risco mais comum subjacente para infecção criptocócica pulmonar é doença pulmonar obstrutiva crônica, seguida por uso de corticosteroide e transplante de órgão sólido. O *C. neoformans* pode ser meramente um colonizador das vias aéreas em alguns pacientes; em outros, a infecção sintomática, na maioria manifestada por febre, dispneia e tosse exige um tratamento com um agente antifúngico. A lesão típica da criptococose pulmonar é um nódulo pleural. No entanto, consolidações, múltiplas lesões nodulares, lesões cavitadas, massas e infiltrados pulmonares difusos foram observados na criptococose pulmonar. Pacientes com infecção avançada pelo HIV estão propensos a apresentar infiltrado intersticial difuso, que pode progredir rapidamente para insuficiência respiratória aguda. Todos os pacientes imunossuprimidos que têm criptococose pulmonar e todos os pacientes com sintomas do sistema nervoso central devem ser submetidos à punção lombar para descartar a possibilidade de meningite. Contudo a punção lombar é controversa em hospedeiros imunocompetentes com criptococose pulmonar isolada e testes negativos de antígeno sérico. A abordagem mais conservadora ainda é a realização de punção lombar em todos os pacientes que têm criptococose pulmonar.

Envolvimento de Outros Órgãos

Observou-se que o *C. neoformans* infecta a maior parte dos órgãos durante o curso da infecção disseminada, especialmente em pacientes com Aids. Lesões cutâneas são um sinal importante para a identificação da disseminação. Já foram descritas pápulas semelhantes às do molusco contagioso ou erupções acneiformes, nódulos, úlceras, placas, fístulas e celulite. O envolvimento focal pode ocorrer na próstata e em outros órgãos do trato geniturinário, em estruturas osteoarticulares, mamas, olhos, laringe e outras estruturas das regiões cefálica e cervical. A próstata, particularmente, se revelou uma espécie de “santuário” de onde fungos persistentes podem se disseminar tardiamente.

Diagnóstico

O diagnóstico da criptococose é estabelecido quando a levedura se desenvolve em cultura. Amostras apropriadas para a cultura são líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue, escarro, material de lesões cutâneas e outros fluidos ou tecidos aparentemente infectados. O micro-organismo demora vários dias para crescer na maioria dos meios de cultura convencionais. A maioria dos sistemas de hemocultura automatizados permite o

crescimento rápido da *C. neoformans*. A visualização da cápsula e a realização de alguns testes simples diferenciam o *C. neoformans* de outras leveduras. A biópsia de tecido mostra a levedura de 5 a 10 μm em volta pela cápsula. O diagnóstico definitivo da criptococose pode ser feito através da coloração de mucicarmina, que cora seletivamente a cápsula polissacarídica com um rosa profundo. No LCR ou em outros fluidos corpóreos, a coloração com tinta nanquim (tinta da China) permite a visualização das leveduras em brotamento circundadas pela espessa cápsula, mas atualmente não é feita por muitos laboratórios.

O exame de aglutinação em látex para o antígeno polissacarídico criptocócico (CRAG) é um teste diagnóstico altamente sensível e específico. Nos pacientes com meningoencefalite, o látex do líquido cefalorraquidiano tem positividade de quase 100%, e o do soro, de cerca de 75%. Em pacientes com Aids, o látex do soro é quase sempre positivo e é uma excelente ferramenta de rastreamento; os títulos tanto no líquido cefalorraquidiano como no soro são excepcionalmente altos, refletindo uma enorme carga de micro-organismos. Em casos de criptococose pulmonar sem acometimento meningoencefálico, em pacientes HIV negativos, o látex é positivo em apenas 25% a 50% dos casos. Resultados falso-positivos com a aglutinação em látex, geralmente em baixos títulos, são incomuns e são mais frequentes em amostras de soro do que líquido cefalorraquidiano. Os pacientes com infecção por *Trichosporon asahii* podem ter resultado falso-positivo no látex devido à reação cruzada entre antígenos compartilhados por ambos os fungos.

O LCR característico da meningite criptocócica apresenta número aumentado de leucócitos (mas raramente > 500/μL), uma predominância de células linfomonocitárias (com possível predomínio neutrofílico no início da infecção); proteinorraquia aumentada; e glicorraquia reduzida. Pacientes com Aids muitas vezes têm achados normais ou apenas levemente alterados, refletindo sua resposta imunológica deficiente. Apesar de achados normais no LCR em relação a células, proteína e glicose, todos os pacientes com Aids apresentando cefaleia devem ser investigados com teste de látex, tinta nanquim e cultura do LCR. É extremamente importante que um valor de pressão inicial seja obtido quando a punção lombar for realizada. Especialmente em pacientes com Aids, pressões intracranianas extremamente elevadas (> 350mmH_2O) foram associadas a piores prognósticos e devem ser reduzidas agressivamente.

Todos os pacientes com meningite criptocócica devem ser submetidos a exames de tomografia computadorizada (TC) ou de ressonância magnética (RM) do encéfalo à procura de lesões focais e para avaliar o tamanho dos ventrículos. A hidrocefalia obstrutiva é incomum, mas exige intervenção cirúrgica com derivação para redução pressórica. Normalmente, a hipertensão intracraniana na infecção criptocócica é associada a ventrículos de tamanho normal e é causada por um bloqueio nas vilosidades aracnoides e/ou edema cerebral, talvez relacionado com o efeito osmótico da cápsula de polissacarídeos. Podem ser usados diferentes métodos para reduzir a pressão intracraniana nessa situação.

Tratamento

Foram publicadas diretrizes para o tratamento de infecção criptocócica pela Infectious Diseases Society of America (IDSA).

Infecção do Sistema Nervoso Central

Os primeiros ensaios multicêntricos randomizados em pacientes sem Aids mostraram a superioridade da combinação de anfotericina B e fluocitosina por seis semanas em relação ao uso exclusivo de anfotericina B por 10 semanas. Ensaios randomizados subsequentes na era dos derivados azólicos foram realizados somente em populações com Aids. Eles têm confirmado o benefício de flucitosina adicionado à anfotericina B para a terapia de indução e têm mostrado que a terapia inicial com o fluconazol, sozinho ou com anfotericina B, não é tão eficaz como terapia com anfotericina B e flucitosina.[1] A combinação de anfotericina B e flucitosina demonstrou ser o regime fungicida mais rápido.[1] Esquemas com anfotericina B com fluconazol ou flucitosina com fluconazol[2] são menos eficazes, mas alternativas razoáveis quando o regime preferido de anfotericina B mais a flucitosina não está disponível.

As recomendações atuais para pacientes com Aids são administrar a terapia de indução com anfotericina B deoxicolato intravenosa, 0,7 a 1 mg/kg por dia, combinando com flucitosina oral, 100 mg/kg por dia divididos em quatro doses diárias, por ao menos duas semanas, seguida pela terapia de consolidação com fluconazol oral, 400 mg por dia, por um mínimo de 8 semanas e então terapia de manutenção com fluconazol, 200 mg por dia. Formulações lipídicas de anfotericina B, em doses diárias de 3 a 5 mg/kg, devem ser usadas em pacientes com insuficiência renal prévia e naqueles com alto risco para nefrotoxicidade, incluindo todos os receptores de transplantes. Para os pacientes que foram submetidos a 12 meses de tratamento antifúngico, que têm contagem de $CD4^+$ mais alta do que 100/μL, e cuja carga viral é indetectável na terapia antirretroviral, a terapia de manutenção pode ser interrompida.[3] Terapia de manutenção com fluconazol por receptores de transplante é recomendada durante 6 a 12 meses. As recomendações das diretrizes da IDSA para não infectados por HIV e não transplantados são administrar a terapia de indução com anfotericina B deoxicolato, 0,7 a 1,0 mg/kg por dia, combinando com flucitosina, 100 mg/kg por dia divididos em quatro doses diárias, por ao menos quatro semanas, seguida pela terapia de consolidação com fluconazol oral, 400 mg por dia, por 8 semanas, e terapia de manutenção com fluconazol, 200 mg por dia, durante 6 a 12 meses. Muitos médicos usam formulações de anfotericina B, 3 a 5 mg/kg por dia, nessa população, na sua maioria pacientes mais velhos ou com comorbidades.

Existem apenas poucos relatos de casos sobre o uso do voriconazol e posaconazol para tratamento de resgate da meningite criptocócica. As equinocandinas não são ativas contra o *C. neoformans* e não devem ser utilizadas.

Uma observação importante derivada dos ensaios terapêuticos em pacientes com AIDS foi o papel da hipertensão intracraniana como causa de morte precoce na meningite criptocócica. Uma abordagem agressiva no diagnóstico e tratamento da

hipertensão intracraniana é obrigatória tanto em pacientes com Aids quanto nos demais, e deve incluir punções lombares diárias ou a colocação de derivações temporárias ou ventriculostomia até que a pressão inicial se mantenha abaixo de 190 mm H_2O. O tratamento com corticosteroides, acetazolamida ou manitol não se provou eficaz nessas condições.

Outra questão que surgiu é o desenvolvimento da síndrome de reconstituição imune inflamatória (IRIS), que pode ocorrer em pacientes com AIDS que estão recebendo HAART com aumento da contagem de $CD4^+$ (Capítulo 402). Os sintomas da meningite reaparecem e são devidos à resposta inflamatória e não a uma recaída da doença. IRIS também pode ocorrer em receptores de transplante, nos quais a terapia imunossupressora é diminuída rapidamente. Geralmente, nenhuma terapia específica é necessária para IRIS leve, mas às vezes corticosteroides são necessários se ocorrer aumento da pressão intracraniana.

Infecções Pulmonares e Outras não Meníngeas

O tratamento da criptococose extrameníngea depende da gravidade da infecção. Muitos pacientes com infecção pulmonar isolada ou infecção em outros sítios não desenvolvem doença grave, e o fluconazol oral 400 mg por dia por 6 a 12 meses é recomendado. Para os pacientes com doença grave, a terapia é a mesma da infecção do SNC.

Prognóstico

O resultado para os dois tipos de pacientes, portadores ou não de Aids, com meningite criptocócica melhorou significativamente no mundo desenvolvido, no entanto, na África, a mortalidade de meningite criptocócica em pacientes com Aids se aproxima de 100% em algumas áreas devido à falta de acesso à terapêutica específica. A demência, que normalmente ocorre em pacientes idosos, a perda da audição e perda da visão podem ser irreversíveis mesmo com a cura micológica.

Grau A

1. Brouwer, A. E., Rajanuwong, A., Chierakul, W., et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 2004; 363:1764–1767.
2. Nussbaum, J. C., Jackson, A., Namarika, D., et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:338–344.
3. Vibhagool, A., Sungkanuparph, S., Mootsikapun, P., et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus–infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1329–1331.

Leituras sugeridas

Baddley, J. W., Schain, D. C., Gupte, A. A., et al. Transmission of *Cryptococcus neoformans* by organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e94–e98. *Três relatos de caso.*

Brizendine, K. D., Pappas, P. G. Cryptococcal meningitis: current approaches to management in patients with and without AIDS. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:299–305. *A terapia antifúngica combinada com uma formulação lipídica de anfotericina B mais flucitosina é geralmente indicada.*

Goldman, J. D., Vollmer, M. E., Luks, A. M. Cryptococcosis in the immunocompetent patient. *Respir Care*. 2010; 55:1499–1503. *Revisão.*

Pappas, P. G., Chetchotisakd, P., Larsen, R. A., et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1775–1783. *Ensaio recente sobre a eficácia do tratamento com anfotericina B e fluconazol, de maior interesse para países sem flucitosina disponível para a terapia.*

Perfect, J. R., Dismukes, W. E., Dromer, F., et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2009 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:291–322. *Delineia o manejo da criptococose e dá graus de evidência para todas as recomendações terapêuticas.*

Tunkel, A. R. Clinical trial report: treatment of cryptococcal meningitis in the developing world. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:234–236. *Breve revisão.*

No Brasil

No Brasil, o *Cryptococcus neoformans* já foi isolado em amostras de solo, vegetais em decomposição e fezes de aves e morcegos, tanto em áreas rurais quanto em áreas urbanas. A doença por *C. gattii* ocorre em até pouco mais de um terço da população nas regiões Norte e Nordeste, na sua maioria em pacientes não portadores de HIV. A doença por *C. neoformans* vem sendo descrita principalmente entre indivíduos imunodeprimidos, sendo identificada em até 6% dos pacientes com Aids no momento do diagnóstico. Em indivíduos internados em hospital de Uberlândia/MG, a maioria dos casos (mais de 80%) estava associada à presença de AIDS. Na maioria dos casos (mais de 80%), a doença se manifesta como meningoencefalite, isolada ou associada a outros acometimentos. Apesar de terapêutica adequada, a letalidade ainda é muito alta, de 45% a 72%, principalmente em pacientes portadores de Aids, com menor resposta inflamatória e sinais de disseminação da doença.

Bibliografia

Martins, L. M.S., Wanke, B., Lazéra, M. S., Trilles, L., Barbosa, G. G., Macedo, R. C.L., Cvalcanti, M. A.S., Eulálio, K. D., Castro, J. A.F., Silva, A. S., Nascimento, F. F., Gouveia, V. A., Monte, S. J.H. Genotypes of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (Northeastern Brazil). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011; 106(6):725–730.

Leal, A. L., Faganello, J., Fuentefria, A. M., Boldo, J. T., Bassanesi, M. C., Vainstein, M. H. Epidemiological profile of cryptococcal meningitis patients in Rio Grande do Sul. *Brazil. Mycopathologia*. 2008; 166(2):71–75.

Grupo do Consenso de Criptococose – 2006 (Teresina-PI março de 2006). Consenso em Criptococose – 2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008; 41(5):524–544.

Moreira, T. A., Ferreira, M. S., Ribas, R. M., Borges, A. S. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006; 39(3):255–258.

Pappalardo, M. C.S. M., Melhem, M. S.C. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2003; 45(6):299–305.

Esporotricose

Carol A. Kauffman

Definição

A esporotricose é uma infecção fúngica subaguda a crônica que se localiza geralmente em estruturas cutâneas e linfocutâneas, mas a infecção pulmonar, osteoarticular e disseminada pode ocorrer em pacientes portadores de comorbidades específicas.

O Patógeno

O *Sporothrix schenckii* é um fungo termodimórfico. No meio ambiente, em temperaturas abaixo de 35 °C a 37 °C, o organismo é um fungo filamentoso e produz conídios, as formas infectantes. Em tecidos e de 35 °C a 37 °C, o *S. schenckii* se converte à sua fase leveduriforme; as leveduras possuem diâmetro de 4 a 6 μm; com morfologia arredondada ou oval e se reproduzem por brotamento.

Epidemiologia

O *S. schenckii* é encontrado em todo o mundo em climas que variam do temperado ao tropical. O organismo ocorre em uma variedade de nichos ambientais que incluem o solo, o musgo do gênero Sphagnum, o feno, a madeira em decomposição e outras vegetações. A infecção é observada quase exclusivamente em pessoas cuja profissão, atividades de lazer ou condições de vida as coloquem em contato com o organismo no meio ambiente. Atividades ao ar livre, jardinagem, agricultura e acidentes com veículos motorizados foram associados à esporotricose. A maioria dos casos de esporotricose é esporádica, mas há relatos de surtos. A inalação de conídios de *S. schenckii* ocorre com menor frequência e resulta em doença pulmonar e, raramente, em esporotricose disseminada.

Fisiopatologia

A infecção é adquirida quase sempre por meio da inoculação direta dos conídios e permanece localizada nas estruturas cutâneas, subcutâneas e linfáticas, contíguas ao ponto de inoculação. Algumas cepas de *S. schenckii* crescem mal em temperaturas acima de 35 °C; essas cepas geralmente causam lesões cutâneas fixas, sem disseminação linfática. A resposta imunológica típica à infecção por *S. schenckii* é uma reação mista, neutrofílica e granulomatosa. Os anticorpos não são protetores; os linfócitos T são importantes para conter a infecção. Em indivíduos portadores de comorbidades, incluindo o etilismo, o diabetes melito e a doença pulmonar obstrutiva crônica, existe

maior probabilidade de acometimento osteoarticular e pulmonar pelo *S. schenckii*. Ampla disseminação pode ocorrer em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas é um evento incomum em hospedeiros imunocompetentes.

Manifestações clínicas

Linfocutâneas

Dias a semanas após a inoculação de conídios de *S. schenckii*, surge no local da inoculação uma lesão papular, que se torna nodular e frequentemente evoluiu com ulceração (Fig. 345-1). A drenagem não é francamente purulenta, e a lesão é pouco dolorosa. Lesões similares surgem ao longo dos vasos linfáticos proximalmente à lesão primária. Lesões cutâneas fixas verrucosas ou ulcerativas não apresentam extensão linfática. O diagnóstico diferencial da esporotricose linfocutânea inclui infecções por *Nocardia* (Capítulo 338), particularmente *Nocardia brasiliensis*; infecções por micobactérias atípicas (Capítulo 333), especialmente *Mycobacterium marinum*; infecções por *Leishmania brasiliensis* (Capítulo 356); e tularemia (Capítulo 319).

FIGURA 345-1 Esporotricose linfocutânea com uma lesão papular no local do inóculo, que se torna nodular e muitas vezes ulcera.
(De CID, Dr. Watanakunakorn, University of Chicago Press.)

Viscerais e Osteoarticulares

A esporotricose pulmonar ocorre mais frequentemente em homens de meia-idade portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e que abusam de álcool. Febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga, dispneia, tosse, escarro purulento e hemoptise são comuns. A radiografia do tórax mostra cavitações uni ou bilaterais dos lobos superiores, com quantidades variáveis de fibrose e nodulações. A doença imita

tuberculose de reativação em muitos aspectos. A esporotricose osteoarticular é encontrada mais frequentemente em homens de meia-idade e em etilistas. A infecção pode envolver uma ou múltiplas articulações, e as mais comumente afetadas são os joelhos, os cotovelos, os punhos e os tornozelos. Há relatos de síndromes isoladas de bursite, tenossinovite e de compressão nervosa. A infecção osteoarticular pode seguir-se à inoculação local, mas na maioria dos pacientes provavelmente ocorre disseminação hematogênica. Relatos de casos isolados documentam esporotricose envolvendo o pericárdio, os olhos, os tecidos perirretais, a laringe, as mamas, o epidídimo, o baço, o fígado, a medula óssea, os linfonodos e as meninges. A esporotricose disseminada, que se manifesta por lesões cutâneas ulceradas difusas com ou sem envolvimento visceral, é incomum; a maioria dos casos foi relatada em pacientes com infecção avançada pelo HIV.

Diagnóstico

A cultura positiva para *S. schenckii* de material aspirado de lesões cutâneas, biópsias, escarros ou fluidos corporais é o método mais efetivo para se estabelecer o diagnóstico de esporotricose. O crescimento da fase filamentosa do organismo é geralmente evidente dentro de poucos dias. O exame histopatológico da biópsia tecidual mostra um processo misto granulomatoso e piogênico; entretanto, os organismos frequentemente estão presentes em pequeno número e não são visualizados. A sorologia não tem utilidade no diagnóstico de esporotricose.

Tratamento

Visto que a esporotricose é geralmente uma infecção localizada subaguda a crônica, é preferível o uso de antifúngicos orais; a anfotericina B é reservada para as infecções viscerais graves. Diretrizes para o tratamento da esporotricose foram publicadas pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (Infectious Diseases Society of America). O itraconazol é a droga de escolha para a esporotricose linfocutânea, na dose usual é de 200 mg por dia, e o tratamento deve ser mantido por várias semanas após o desaparecimento de todas as lesões, geralmente totalizando 3 a 6 meses. Por quase um século uma solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) tem sido utilizada no tratamento da esporotricose. A dose inicial é de 5 a 10 gotas três vezes ao dia diluídas em água ou suco, aumentando-se a dose durante várias semanas até um máximo de 40 a 50 gotas três vezes ao dia. A SSKI apresenta muitos efeitos colaterais, incluindo aumento das glândulas salivares, paladar metálico, erupção cutânea e febre; sua única vantagem é o custo reduzido. O fluconazol é menos efetivo que o itraconazol, mas pode ser usado em alguns casos, na dosagem de 400 a 800 mg por dia. Voriconazol não é ativo contra o *S. schenckii*, e não há relato de experiência clínica com posaconazol. A terbinafina parece ser efetiva contra a esporotricose em uma dose de 500 mg duas vezes ao dia, mas poucos pacientes foram tratados com essa medicação até o momento. O calor local, induzido por uma variedade de diferentes dispositivos de aquecimento ou de banhos quentes, mostrou-se efetivo em alguns pacientes com lesões cutâneas fixas.

A esporotricose osteoarticular e a pulmonar são geralmente tratadas com itraconazol, 200 mg duas vezes ao dia, por 1 a 2 anos. Outros azólicos são menos efetivos, e a SSKI é ineficaz. Para pacientes com esporotricose pulmonar grave é indicado o uso de anfotericina B como terapia inicial, de 3 a 5 mg/kg por dia, de preferência em uma formulação lipídica. Após melhora inicial, pode-se mudar a terapia para o itraconazol. A anfotericina B é a droga de escolha para a esporotricose disseminada. A terapia pode ser convertida para o itraconazol, 200 mg duas vezes ao dia, quando o paciente estiver estável. Os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida e diagnóstico de esporotricose disseminada devem permanecer por toda a vida com o itraconazol, 200 mg ao dia, como dose de manutenção.

Prognóstico

O prognóstico da esporotricose cutânea e linfocutânea é excelente. Quase todos os pacientes se curam após somente um curso de terapia; recidivas ocorrem apenas em uma pequena proporção dos pacientes. Já as formas extracutâneas da esporotricose não respondem bem à terapia, em parte, devido à demora no diagnóstico e, em parte, devido a comorbidades, encontradas frequentemente em indivíduos com apresentação extracutânea da esporotricose. A evolução da esporotricose disseminada em pacientes com infecção pelo HIV é especialmente desfavorável.

Leituras sugeridas

Kauffman, C. A., Bustamante, B., Chapman, S. W., et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:1255–1265. *Delineia o manejo atual da esporotricose e determina o grau de evidência para as recomendações de tratamento.*

Quintella, L. P., Passos, S. R., do Vale, A. C., et al. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro: a series of 119 consecutive cases. *J Cutan Pathol*. 2011; 38:25–32. *Os granulomas se mostraram supurativos em cerca de 85% dos casos e caseosos em 45%.*

No Brasil

A esporotricose é a micose subcutânea mais frequente na América Latina, sendo relatada no Brasil desde 1907, principalmente nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul. Observa-se redução do número de casos nas últimas décadas, provavelmente devido à redução progressiva da população residente em áreas rurais, embora dados precisos acerca da incidência da doença não estejam disponíveis, em parte, porque não se trata de doença de notificação compulsória. Estudo realizado em região urbana do Estado do Rio de Janeiro demonstra aumento do número de casos diagnosticados da doença, com predomínio de pacientes do sexo feminino e importante associação com animais domésticos, em especial gatos; em 156 dos 178 casos confirmados, foi possível estabelecer relação com contato domiciliar ou profissional com felinos. Estudo mais recente no Rio Grande do Sul, contudo, manteve observação de predomínio em

pacientes do sexo masculino, além de redução na incidência de casos de trabalhadores rurais, com predomínio de casos (57,9%) na região metropolitana de Porto Alegre.

Bibliografia

Barros, M. B., Schubach Ade, O., do Valle, A. C., Gutierrez Galhardo, M. C., Conceição-Silva, F., Schubach, T. M., Reis, R. S., Wanke, B., Marzochi, K. B., Conceição, M. J. Cattransmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 15; 38(4):529–535.

Da Rosa, A. C.M., Scroferneker, M. L., Vettorato, R., Gervini, R. L., Vettorato, G., Weber, A. Epidemiology of sporotrichosis: A study of 304 cases in Brazil. *J am acad dermatol*. 2005; 52:451–459.

Frey, M. N., Bonamigo, R. R., Ioppi, A. E.E., Prado, G. P. Estudo sobre as características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas e micológicas de pacientes com micoses profundas em um Serviço de Dermatologia de Porto Alegre. *RS. Revista da AMRIGS*. 2011; 55(2):123–129.

Candidíase

Carol A. Kauffman

Definição

A candidíase inclui uma ampla variedade de síndromes clínicas causadas por leveduras do gênero *Candida*. Das espécies que causam infecção no homem, a *Candida albicans* é a mais comum; *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* são responsáveis pela maioria dos demais casos de infecção. Outras leveduras como *Candida krusei*, *Candida lusitaniae* e *Candida guilliermondii* são agentes menos frequentes de infecção.

O Patógeno

Todas as espécies de *Candida* são leveduriformes, medem de 2 a 6 μm e se reproduzem por brotamento. A maioria das espécies, com exceção da *C. glabrata*, forma pseudo-hifas (prolongamentos que permanecem ligados à célula-mãe) e hifas em tecidos.

As manifestações clínicas causadas pelas espécies do gênero *Candida* variam de infecção localizada de mucosas a doença disseminada potencialmente fatal. O principal determinante da extensão da infecção é a resposta imunológica do paciente. As infecções localizadas estão muitas vezes relacionadas com o supercrescimento local de *Candida* devido a alterações na flora normal. As infecções invasivas que se mantêm dentro de um sistema, como infecções do trato urinário, normalmente ocorrem em função de anormalidades anatômicas locais. Em pacientes imunodeprimidos, especialmente com neutropenia, a disseminação visceral é comum.

Epidemiologia

As várias espécies de *Candida* são parte da flora humana normal dos tratos gastrointestinal e geniturinário e da pele. Como colonizadores, espécies de *Candida* não causam infecção, a menos que haja um defeito nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou que fatores exógenos, como o uso de antibióticos, tenham perturbado a ecologia da flora normal. *C. albicans* é a espécie que coloniza humanos mais comumente encontrada; *C. glabrata* é a segunda espécie mais comum, e *C. tropicalis, C. parapsilosis* e outras são encontradas com menor frequência. As espécies de *Candida* que colonizam pacientes mudam durante a hospitalização e com o uso de agentes antifúngicos. *C. glabrata*, uma espécie que é cada vez mais resistente ao fluconazol, e *C. krusei*, que é intrinsecamente resistente ao fluconazol, estão associadas a uma maior utilização deste agente no meio hospitalar.

Ainda que incomum, a aquisição de *Candida* de profissionais de saúde ou de fontes ambientais já foi relatada. Na maior parte das vezes, a espécie de *Candida* associada à transmissão através de fluidos ou instrumentos contaminados, especialmente cateteres venosos centrais, foi a *C. parapsilosis*. Essa espécie é também a colonizadora mais comum de mãos de trabalhadores da área de saúde.

A candidíase é a infecção fúngica oportunista mais comum, relacionada tanto com a ubiquidade do fungo quanto com o número crescente de pacientes com fatores de risco para infecção por essa levedura. Classicamente, o indivíduo imunodeprimido com risco de infecção grave por *Candida* era o paciente com neoplasia hematológica, neutropenia e uso prévio de agentes citotóxicos e corticosteroides. Cada vez mais, no entanto, a candidíase é encontrada em pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI). Os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções graves por *Candida* entre pacientes em UTI são o uso de antimicrobianos de amplo espectro, cateteres intravenosos e uretrais, procedimentos cirúrgicos prévios, insuficiência renal, nutrição parenteral e escore APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) alto. Algumas populações de UTI, especialmente neonatos de peso muito baixo e vítimas de queimaduras, correm um risco ainda maior de infecção por *Candida* do que o paciente típico de UTI.

A epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) levou a um aumento notável das infecções por *Candida*. No entanto, em contraste com a candidíase em condições hospitalares, a manifestação primária de infecção por *Candida* em pacientes com Aids é a infecção mucocutânea, em especial a candidíase orofaríngea. O desenvolvimento de infecção por *Candida* mucosal é relacionada com a imunidade celular deficiente, evidenciada por uma contagem baixa de linfócitos $CD4^+$. Com a terapia antirretroviral apropriada, a candidíase orofaríngea se tornou uma infecção oportunista incomum; atualmente é vista quase exclusivamente em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana avançada (HIV) que é refratária à terapia ou não tratada.

Fisiopatologia

O modo usual de infecção por *Candida* é o deslocamento do seu nicho normal para a corrente sanguínea ou outros tecidos; normalmente a origem é o trato gastrointestinal, mas a pele e o trato geniturinário são outras fontes possíveis. A primeira defesa do hospedeiro como resposta a esse evento é a fagocitose e a destruição por neutrófilos, monócitos e macrófagos. A fagocitose é reforçada na presença de anticorpos específicos contra *Candida* do sistema complemento. Muitos mecanismos diferentes que operam no interior de neutrófilos e macrófagos permitem a destruição das leveduras. Assim, pacientes neutropênicos, especialmente aqueles com soluções de continuidade na mucosa do trato gastrointestinal induzida por quimioterapia, têm maior risco de invasão por espécies de *Candida*. Uma vez que a *Candida* tenha acesso à corrente sanguínea, ocorre normalmente a disseminação hematogênica. A biópsia de diferentes órgãos normalmente mostra múltiplos abscessos compostos de neutrófilos (no paciente que possui essas células), leveduras em brotamento, e, muitas vezes, hifas ou pseudo-hifas. Com o tempo, as lesões apresentam uma resposta mista neutrofílica e granulomatosa.

A imunidade celular é também um componente importante de defesa contra a infecção

por *Candida*. Células T são responsáveis pela imunidade contra *Candida* em superfícies mucosas. Diferentemente daqueles com neutropenia, os pacientes com imunidade celular deficiente correm o risco de candidíase mucocutânea persistente e recorrente, mas raramente desenvolvem infecção invasiva.

Manifestações clínicas

Candidíase Mucocutânea

Candidíase Orofaríngea

Lesões mucosas e cutâneas localizadas são as formas mais comuns de infecção por *Candida*. Candidíase orofaríngea, ou "sapinho" (Capítulo 433), pode ser devido a fatores tanto locais ou de disfunção das células T. Entre os fatores locais estão incluídos o uso de antimicrobianos de amplo espectro ou corticosteroides inalatórios, xerostomia e realização de radioterapia em regiões da cabeça e do pescoço. A estomatite de dentadura ocorre frequentemente em pessoas que usam dentaduras superiores completas e especialmente naquelas que não as removem durante a noite.

A candidíase causada pela disfunção das células T é vista principalmente em pacientes com infecção por HIV (Capítulo 397) e é a infecção oportunista mais comum relatada em pacientes com Aids. O surgimento de candidíase oral em indivíduo anteriormente saudável sem fatores de risco conhecidos deve levantar imediatamente a suspeita de infecção por HIV.

A candidíase oral se manifesta por placas brancas na mucosa bucal, no palato, na orofaringe ou na língua (Fig. 346-1). A remoção das lesões com um abaixador de língua revela uma mucosa eritematosa e não ulcerada sob as placas. A estomatite de dentadura manifesta-se quase sempre como um palato doloroso eritematoso sem placas. Pode ocorrer, com ou sem candidíase oral, queilite angular, que se caracteriza por rachaduras dolorosas nas comissuras labiais.

FIGURA 346-1 Candidíase oral.

Esofagite

A esofagite pode ocorrer com ou sem candidíase orofaríngea (Capítulo 140). O desenvolvimento de esofagite por *Candida* é quase sempre relacionado com disfunção imune e não somente com fatores locais. A esofagite por *Candida* ocorre em pacientes com Aids e com baixa contagem de linfócitos CD4+, pacientes com leucemia e outros sob o efeito de agentes imunossupressores. O sintoma clássico de esofagite por *Candida* é odinofagia localizada em uma área distinta subesternal. O diagnóstico diferencial inclui ulcerações devido ao herpes simples ou citomegalovírus e, em pacientes com Aids, úlceras idiopáticas.

Vulvovaginite

A vulvovaginite por *Candida* é uma infecção comum em mulheres em idade reprodutiva e é a manifestação mucocutânea mais comum de infecção por *Candida*. Os fatores de risco incluem condições associadas a altos níveis de estrogênio, como uso de contraceptivos orais e gravidez, diabetes melito, terapia com corticosteroides ou antimicrobianos de amplo espectro e infecção por HIV. Os sintomas incluem desconforto vaginal, leucorreia e prurido vulvar. A leucorreia é normalmente semelhante à nata, mas pode também ser fluida e aquosa. Os lábios tornam-se eritematosos e edemaciados, e as paredes vaginais apresentam eritema e placas brancas. Embora a maioria das mulheres tenha somente alguns poucos episódios durante a vida, uma minoria apresenta recorrências frequentes; na maioria destas pacientes nenhum fator de risco é encontrado, sendo então o quadro presumidamente atribuído a uma desregulação imune local.

Candidíase Cutânea

A infecção da pele por *Candida* (Capítulo 444) ocorre principalmente nas áreas intertriginosas, sob uma grande prega de pele ou mamas pendulares. As lesões são eritematosas, pruriginosas, muitas vezes pustulares, com borda bem delimitada e quase

sempre associadas a lesões satélites menores. A presença de lesões satélites ajuda a distinguir a candidíase da tinea cruris ou corporis. A onicomicose por *Candida* resulta em unhas friáveis, espessas e opacas. A *Candida* também causa paroníquia, especialmente em pessoas cuja ocupação envolve imersão frequente das mãos na água.

Candidíase Mucocutânea Crônica

Esta é uma síndrome pouco comum que normalmente começa na infância e se caracteriza por candidíase oral recorrente, vaginite, onicomicose e lesões cutâneas hiperqueratóticas na face, couro cabeludo e mãos. Acredita-se que ela se deva a uma deficiência específica na resposta de células T aos antígenos de *Candida*. Alguns pacientes apresentam endocrinopatias associadas, como hipoparatireoidismo, hipotireoidismo e hipoadrenalismo.

Infecções Disseminadas

Candidemia

A manifestação mais comum de infecção disseminada por *Candida* é a candidemia. No entanto, a candidemia implica meramente a presença de *Candida* no sangue; ela não define a extensão do envolvimento visceral. A *Candida* obtida de hemocultura nunca deve ser considerada um contaminante e deve sempre desencadear a busca pela fonte provável e extensão da infecção. Os fatores de risco para a candidemia incluem a terapia antimicrobiana de amplo espectro, cateteres venosos centrais, nutrição parenteral, insuficiência renal, procedimentos cirúrgicos envolvendo o trato gastrointestinal, neutropenia e terapia com corticosteroides. A mortalidade atribuível à candidemia chega a quase 40%, e a mortalidade total é maior em idosos e neonatos.

Embora a candidemia seja a manifestação mais óbvia de infecção grave por espécies de *Candida*, os pacientes também podem apresentar choque séptico e disseminação para múltiplas vísceras sem positividade em hemoculturas. O quadro clínico da candidíase disseminada é indistinguível daquele apresentado na infecção bacteriana. O quadro histológico característico da candidíase disseminada caracteriza-se por múltiplos microabscessos em diversos órgãos. Os olhos, rins, fígado, baço e cérebro são os locais mais comumente envolvidos, mas já houve relatos de microabscessos causados por *Candida* em quase todos os órgãos. Os eventos que sugerem o diagnóstico de candidemia incluem o surgimento de lesões cutâneas e retinianas. As lesões cutâneas são indolores e não pruriginosas, papulares a pustulares e cercadas por uma zona de eritema (Fig. 346-2). As lesões oculares manifestam-se como exsudatos brancos característicos na retina (Fig. 346-3); com a extensão do processo ao humor vítreo, a retina torna-se escurecida.

FIGURA 346-2 Lesões de pele na candidíase invasiva.

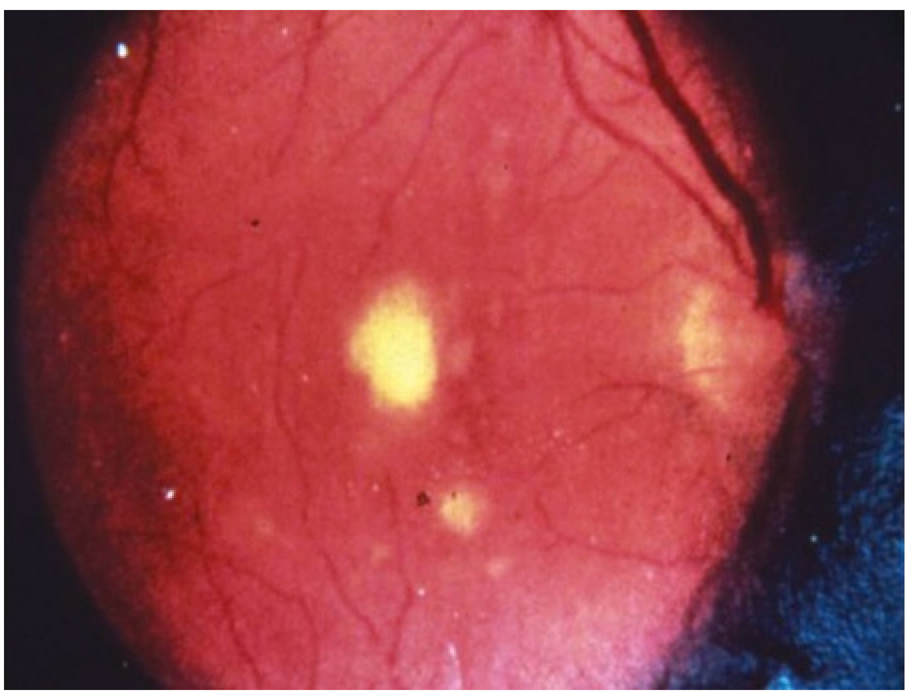

FIGURA 346-3 Envolvimento retiniano.

Endocardite

A endocardite por *Candida* é uma complicação pouco comum e muitas vezes fatal da candidemia. Ela ocorre principalmente em usuários de drogas intravenosas, pacientes

com próteses valvares cardíacas e pacientes com cateteres venosos centrais. A hemocultura é persistentemente positiva, e em geral a ecocardiografia mostra amplas vegetações, que podem prontamente embolizar para vasos importantes.

Candidíase (Hepatosplênica) Crônica Disseminada

Esta é uma síndrome específica que ocorre quase exclusivamente em pacientes leucêmicos que apresentaram um episódio de neutropenia. Depois da recuperação da contagem de neutrófilos, o paciente apresenta febre, muitas vezes alta, dor à palpação abdominal em quadrante superior direito e náuseas. O nível de fosfatase alcalina é normalmente elevado, e lesões características são encontradas no fígado, no baço e eventualmente nos rins, reveladas pela tomografia computadorizada (TC) (Fig. 346-4). A biópsia dessas lesões mostra microabscessos que contêm leveduras em brotamento.

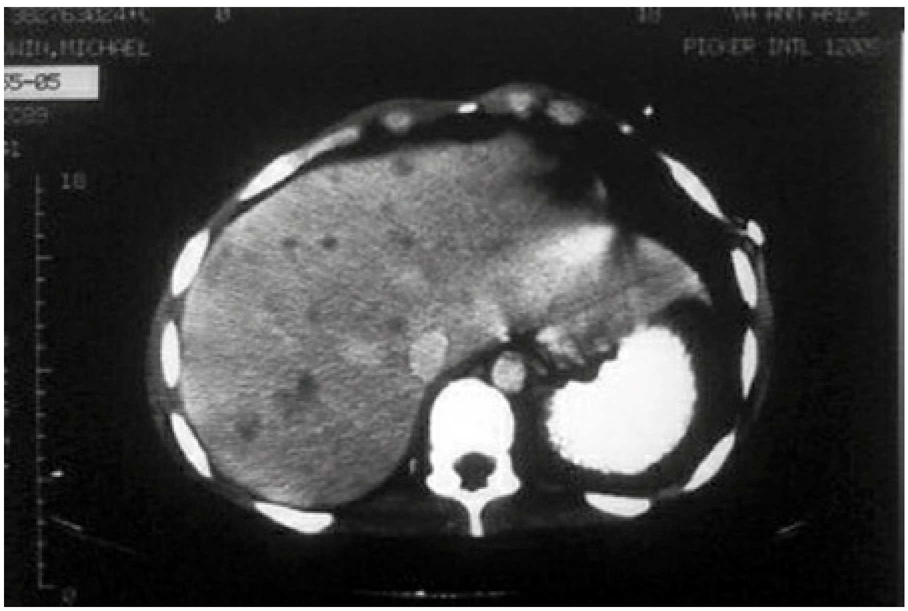

FIGURA 346-4 Tomografia computadorizada de um paciente com candidíase disseminada crônica (candidíase hepatosplênica).
Observe as lesões perfuradas distintas no fígado.

Infecções Invasivas Focais

Essas formas de candidíase resultam de inoculação local ou disseminação tanto por contiguidade como hematogênica. A disseminação hematogênica, que muitas vezes não é detectada, é provavelmente o mecanismo patogênico mais comum.

Infecções do Trato Urinário

A candidúria é um achado frequente em pacientes hospitalizados e está relacionada com fatores como diabetes melito, uso de antimicrobianos de amplo espectro, presença de cateteres urinários e anormalidades estruturais do trato geniturinário. A maioria dos pacientes com candidúria tem somente colonização vesical e não infecção. Infecção do trato urinário com espécies de *Candida* pode surgir por dois mecanismos. Pacientes com candidemia podem desenvolver vários microabscessos secundários à disseminação

hematogênica para os rins. Outros pacientes, que têm os fatores de risco descritos anteriormente, podem desenvolver cistite ou infecção ascendente com pielonefrite. Os pacientes com cistite ou pielonefrite têm sintomas indistinguíveis daqueles apresentados nas infecções bacterianas. Uma bola fúngica composta de hifas pode se desenvolver em qualquer nível do sistema coletor e levar à obstrução, com infecção subsequente.

Infecções Osteoarticulares

As infecções osteoarticulares surgem secundariamente à disseminação hematogênica ou à inoculação exógena que ocorre durante uma injeção intra-articular, um procedimento cirúrgico ou um trauma. A osteomielite vertebral é provavelmente a manifestação mais comum de candidíase osteoarticular. Os sintomas de dor lombar e febre podem ocorrer semanas após um episódio de fungemia. É relatada uma tríade singular de foliculite em face, couro cabeludo e na porção superior do tórax, endoftalmite e artrite séptica esternoclavicular ou costocondral, causada por *C. albicans*, em usuários de drogas que injetam heroína marrom por via endovenosa.

Endoftalmite

A endoftalmite exógena ocorre como complicação secundária a trauma ou a cirurgia oftálmica. Na maior parte das vezes, o procedimento envolvido é a extração da catarata com ou sem implante de lente, e a espécie mais frequentemente encontrada é a *C. parapsilosis.* A infecção primária localiza-se na câmara anterior, mas sequencialmente a câmara posterior também é envolvida. A endoftalmite endógena por *Candida* resulta da disseminação hematogênica com implantação da levedura na coroide e retina. Essa é uma das mais graves complicações da candidemia. Lesões brancas características são visíveis na retina; com a evolução da infecção, ocorre infecção vítrea; o risco de perda da visão é alto.

Peritonite

A peritonite por *Candida* pode se seguir a uma cirurgia ou perfuração intestinal. Os sintomas são semelhantes aos da peritonite bacteriana. Normalmente, este tipo de infecção é polimicrobiana, e a formação de abscessos é comum. Os pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua normalmente desenvolvem peritonite por *Candida* tardiamente após episódios anteriores de peritonite bacteriana. O dialisado é normalmente turvo e há dor abdominal e febre.

Meningite

A meningite aguda por *Candida* ocorre como parte de um quadro de infecção disseminada, especialmente em recém-nascidos com baixo peso. A meningite crônica, uma manifestação incomum de candidíase, se assemelha à meningite criptocócica ou tuberculosa em relação aos sintomas e aos achados no líquido cefalorraquidiano.

Diagnóstico

O diagnóstico da candidíase mucocutânea é quase sempre estabelecido clinicamente. A

cultura é indicada raramente. A confirmação pode ser obtida pela escarificação das lesões e aplicação de uma preparação KOH ou coloração de Gram para identificação de leveduras em brotamento e pseudo-hifas (Capítulo 444). Pseudo-hifas nem sempre são observadas e nunca são vistas em infecção por *C. glabrata*. Em circunstâncias em que a doença é recorrente ou não responde à terapia habitual, a cultura deve ser realizada para definir se uma espécie mais resistente, como a *C. glabrata* ou a *C. krusei*, é o agente causal. No caso de suspeita de esofagite, deve-se realizar uma endoscopia digestiva; a biópsia das lesões em forma de placas ou ulcerações mostra uma invasão mucosa com leveduras em brotamento e pseudo-hifas.

O diagnóstico da candidíase invasiva ou disseminada é mais difícil. A evidência da disseminação é normalmente encontrada em hemocultura ou em outros sítios estéreis do corpo. Os sistemas de cultura de sangue automatizados utilizados pela maioria dos hospitais são tão sensíveis como o sistema de lise-centrifugação para o cultivo de *Candida* do sangue. No entanto, nenhum sistema é suficientemente sensível para que os médicos possam se basear unicamente na hemocultura para estabelecer ou afastar o diagnóstico de candidíase invasiva. Ademais, são necessários de 1 a 4 dias para o crescimento; em pacientes em estado grave, esse atraso pode ser problemático.

A ponta dos cateteres intravenosos que foram removidos deve ser enviada para cultura. Nenhum estudo avaliou a quantidade de leveduras que indica infecção, e muitos médicos aceitam qualquer crescimento como indicativo de infecção que requer tratamento. Como a osteomielite e as outras formas focais de candidíase são geralmente indistinguíveis de infecção bacteriana, deve-se realizar uma biópsia para estudo histopatológico e cultura.

Para os pacientes gravemente doentes com suspeita de candidíase, o desenvolvimento de lesões cutâneas pustulares ou lesões retinianas típicas pode reforçar essa hipótese. As leveduras em brotamento típicas de espécies de *Candida* devem ser identificadas pelo esfregaço de amostras de pústulas em lâmina corada pelo método de Gram ou pela realização de biópsia das lesões, aplicando-se a coloração por prata no corte histológico. Todos os pacientes com candidemia ou com suspeita de infecção disseminada por *Candida* devem ser submetidos a um exame oftalmológico, preferencialmente por um oftalmologista, à procura de lesões retinianas típicas.

Estudos de imagem são fundamentais para o diagnóstico de algumas formas de candidíase, especialmente a candidíase crônica disseminada, e podem ser de grande auxílio para definir a extensão da doença em outros tipos de infecção por *Candida*, como infecções do trato urinário e osteoarticulares e endocardite.

O ensaio de β-D-glucan sérico, que detecta um componente da parede celular de diferentes fungos, pode se mostrar benéfico no diagnóstico de infecções fúngicas invasivas, incluindo a candidíase; entretanto, mais estudos são necessários para verificar a utilidade deste teste.

Tratamento Rx

A Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicou recentemente diretrizes para o tratamento de infecções por *Candida*. A doença mucocutânea é obviamente

tratada de uma forma muito diferente da infecção disseminada potencialmente fatal. Uma vez que os testes diagnósticos não são muito sensíveis, a terapia empírica é indicada em algumas circunstâncias, e em pacientes com grande risco de infecção por *Candida*, a profilaxia antifúngica pode diminuir esse risco.

Infecções Mucocutâneas

A maioria das infecções mucocutâneas deve ser tratada, inicialmente, com cremes de uso tópico, soluções, comprimidos ou suspensões. Para a candidíase oral, os comprimidos de clotrimazol (10 mg quatro ou cinco vezes ao dia) são preferidos à suspensão de nistatina (comumente usada para "gargarejo e deglutição" quatro vezes ao dia). Pacientes com Aids podem não responder à terapia local, especialmente quando sua contagem de linfócitos CD4+ é baixa; nesta situação, deve-se utilizar o fluconazol oral, 100 mg por dia, ou a solução de itraconazol, 200 mg por dia. O posaconazol é tão efetivo quanto o fluconazol, porém mais caro.[1] Para a vulvovaginite, uma variedade de cremes e comprimidos vaginais (miconazol, clotrimazol e outros) é eficaz, mas muitas mulheres preferem tomar uma única dose oral de 150 mg de fluconazol. A vaginite recorrente é um problema mais complicado e frequentemente requer terapia supressiva crônica com fluconazol. A esofagite deve ser sempre tratada com um agente sistemicamente absorvido; o tratamento usual consiste em doses diárias de 200 mg de fluconazol, por 14 dias.

Pacientes com Aids em estágio avançado, com baixa contagem de CD4+, que frequentemente estão tomando fluconazol para prevenção da candidíase recorrente, podem desenvolver uma doença refratária ao fluconazol. Para esses pacientes, aumentar a dosagem do fluconazol ou substituí-lo por suspensão de itraconazol ou voriconazol oral pode ser eficaz. Se a doença apresentar refratariedade também aos comprimidos orais e soluções, pode-se usar como agentes alternativos intravenosos anfotericina B, caspofungina, anidulafungina e micafungina. Pacientes com candidíase mucocutânea crônica precisam de terapia supressiva de longa duração com derivados azólicos orais.

Candidemia e Candidíase Invasiva

Todos os pacientes com candidemia devem ser tratados com um agente antifúngico; isto inclui os pacientes com apenas uma hemocultura que acuse crescimento de *Candida* e aqueles com crescimento de *Candida* em pontas de dispositivos vasculares. A razão dessa recomendação está relacionada com as altas prevalências de focos metastáticos em órgãos nobres associados à candidemia. Ensaios clínicos randomizados têm mostrado a eficácia dos seguintes agentes antifúngicos para o tratamento de candidemia: fluconazol 400 ou 800 mg/dia; as três equinocandinas—caspofungina 50 mg/dia, anidulafungina 100 mg/dia, e micafungina 100 mg/dia; voriconazol 3 mg/kg duas vezes ao dia; anfotericina B 0,7 mg/kg/dia; e uma formulação lipídica de anfotericina B 3 a 5 mg/kg/dia.[2-6] As diretrizes da IDSA recomendam o fluconazol para pacientes que não estão gravemente doentes e não tiveram exposição azol recente, e uma equinocandina para pacientes gravemente enfermos e aqueles que

tiveram exposição azol recente. Os pacientes que se estabilizaram clinicamente e mostram ter um isolado, tais como *C. albicans*, que é provável que seja suscetível ao fluconazol, podem ser transferidos ao fluconazol de uma equinocandina. O voriconazol é mais recomendado para o desescalonamento do que para |terapia inicial, e formulações de anfotericina B são utilizadas com pouca frequência, exceto para os pacientes que são neutropênicos e para recém-nascidos. Todos os cateteres vasculares devem ser removidos sempre que possível, pois demonstrou-se que isso ajuda a eliminar mais rapidamente a *Candida* da corrente sanguínea. Repetidas hemoculturas devem ser obtidas para se ter certeza de que a fungemia foi resolvida, e o tratamento deve ser mantido por duas semanas após a data da primeira hemocultura negativa.

Como os testes diagnósticos não são sensíveis o bastante, pacientes em estado grave que apresentam risco elevado de candidíase invasiva podem precisar de tratamento antes da confirmação por cultura. Esse procedimento é frequentemente utilizado em pacientes neutropênicos, nos quais o prognóstico se torna ruim se a infecção fúngica disseminada não for tratada precocemente. Vários agentes antifúngicos diferentes podem ser utilizados empiricamente, incluindo formulações lipídicas de anfotericina B, caspofungina, ou voriconazol[7-9]; estes agentes possuem atividade contra fungos filamentosos, assim como contra espécies de *Candida*. A terapia empírica também tem sido usada em pacientes de UTI. Um estudo randomizado, controlado com placebo, não conseguiu demonstrar benefício com a terapia empírica; no entanto, foram reconhecidos problemas com o desfecho escolhido, e a taxa de candidemia era demasiada baixa para permitir uma avaliação correta da terapia empírica com fluconazol.[10] As diretrizes da IDSA recomendam que a terapia empírica seja reservada para pacientes criticamente enfermos, febris, que apresentam fatores de risco para candidíase invasiva; a decisão de tratar deve ser baseada em avaliação clínica de risco, marcadores sorológicos para candidíase invasiva, e dados da cultura dos locais não estéreis. Os agentes recomendados são o fluconazol ou uma equinocandina, com as ressalvas observadas anteriormente para o tratamento de pacientes com candidemia documentada.

A endocardite deve ser tratada ou com uma formulação lipídica da anfotericina B ou com flucitosina. Equinocandinas são uma alternativa aceitável. As válvulas infectadas devem ser substituídas. Nos poucos pacientes para os quais a substituição da válvula não é possível a supressão fúngica a longo prazo com fluconazol parece ser eficaz.

A candidíase disseminada crônica geralmente requer meses de terapia para a cura. A maioria dos pacientes começa o tratamento com uma formulação lipídica de anfotericina B. Em seguida a terapia é substituída por fluconazol, sendo mantida até que as lesões desapareçam na tomografia computadorizada (TC).

Infecções Invasivas Focais

O tratamento de infecções focais depende muito do órgão envolvido. As infecções do trato urinário talvez sejam as de mais simples tratamento. A maior parte dos pacientes com candidúria não é infectada, mas apenas colonizada; a remoção da pressão seletiva dos antimicrobianos e de cateteres permanentes elimina a candidúria em muitos

desses pacientes. Para aqueles que têm infecção, recomenda-se uma dose de 200 mg/dia de fluconazol oral por duas semanas. A irrigação da bexiga com a anfotericina B não deve ser utilizada porque elimina apenas a colonização da bexiga, requer que um cateter seja colocado na bexiga e está associada a uma alta taxa de recorrência. Nenhum dos novos agentes antifúngicos tem aplicabilidade no tratamento das infecções do trato urinário.

Infecções osteoarticulares geralmente demandam meses de terapia; a anfotericina B ou uma equinocandina podem ser inicialmente administradas, seguidas de terapia prolongada com fluconazol ou voriconazol. A peritonite associada à diálise peritoneal ambulatorial crônica pode ser tratada com anfotericina B, fluconazol ou uma equinocandina, dependendo da espécie de *Candida* envolvida na infecção. A administração intraperitoneal de anfotericina B pode ser extremamente irritante e não deve ser instituída. O cateter de diálise deve ser removido. A meningite deve ser tratada inicialmente com anfotericina B e flucitosina; pacientes com doença mais crônica podem substituir a terapia para o fluconazol, para uma terapia de longa duração.

O tratamento de infecções oculares por *Candida* varia de acordo com a extensão do envolvimento ocular. Lesões diagnosticadas precocemente, no estágio de envolvimento coroidal ou retiniano, podem ser tratadas com eficácia apenas com agentes antifúngicos sistêmicos (anfotericina B, uma equinocandina, fluconazol, ou voriconazol) sozinhos, mas não há dados que comprovem isso. Muitos médicos preferem usar um agente, tal como o voriconazol ou fluconazol, que atinge concentrações mais elevadas no olho. As lesões que se estendem ao humor vítreo demandam terapia mais agressiva. Os melhores resultados têm sido obtidos com a vitrectomia, que também fornece material para a cultura; injeção de anfotericina B e voriconazol no vítreo e um agente antifúngico sistêmico, como fluconazol, voriconazol ou anfotericina B. Claramente, o tratamento deve ser individualizado e realizado em conjunto com um oftalmologista com experiência no tratamento desta infecção. O tratamento da endoftalmite associada ao implante de lente intraocular requer a remoção do implante, vitrectomia e injeções locais de anfotericina B, bem como terapia com fluconazol ou voriconazol.

Prevenção

Para algumas populações com alto risco de infecções fúngicas invasivas, o uso de agentes antifúngicos profiláticos pode prevenir infecções. As populações para quem a profilaxia é recomendada incluem recipientes de transplante de células-tronco, pacientes com leucemia aguda que se submetem à quimioterapia de indução, receptores de transplante de fígado de alto risco, e receptores de transplante do intestino delgado e de pâncreas; nestes grupos, vários agentes diferentes são eficazes. Na população de UTI, a profilaxia com o fluconazol pode ser eficaz, mas é recomendada apenas em unidades que têm uma alta taxa de candidíase invasiva, e apenas nos pacientes de maior risco para a infecção. Restringir o uso da profilaxia é essencial para evitar o uso indiscriminado de derivados

azólicos e a subsequente seleção de espécies resistentes.

Prognóstico

O prognóstico para as infecções mucocutâneas é excelente. O prognóstico para infecções invasivas focais depende do órgão envolvido e da condição imunológica do paciente. Por exemplo, apesar de a pielonefrite responder bem à terapia antifúngica, a endocardite e a meningite têm tratamento mais difícil e prognóstico sombrio. A candidíase invasiva tem um alto índice de mortalidade. O tratamento precoce com um agente antifúngico eficaz é extremamente importante para um resultado favorável.

Grau A

1. Vazquez, J. A., Skiest, D. J., Nieto, L., et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1179–1186.
2. Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002; 347:2020–2029.
3. Kuse, E. R., Chetchotisakd, P., da Cunha, C. A., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369:1519–1527.
4. Reboli, A. C., Rotstein, C., Pappas, P. G., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356:2472–2482.
5. Pappas, P. G., Rotstein, C. M., Betts, R. F., et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:883–893.
6. Kullberg, B. J., Sobel, J. D., Ruhnke, M., et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non- inferiority trial. *Lancet*. 2005; 366:1435–1442.
7. Walsh, T. J., Finberg, R. W., Arndt, C., et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 1999; 340:764–771.
8. Walsh, T. J., Teppler, H., Donowitz, G. R., et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004; 351:1391–1402.
9. Walsh, T. J., Pappas, P., Winston, D. J., et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002; 346:225–234.
10. Schuster, M. G., Edwards, J. E., Jr., Sobel, J. D., et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149:83–90.

Leituras sugeridas

Avni, T., Leibovici, L., Paul, M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011; 49:665–670. *A sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de candidemia agrupadas foram 95% e 92% respectivamente, enquanto hemoculturas mostraram sensibilidade de apenas 38%.*

Bassetti, M., Mikulska, M., Viscoli, C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010; 14:244. *Análise incluindo estratégias de profilaxia, tratamento empírico e pré-emptivo em pacientes de alto risco para candidemia.*

Muñoz, P., Guinea, J., Rojas, L., et al. New antifungal agents for the treatment of candidaemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 2:S63–S69. *Análise.*

Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:503–535. *Descrição das condutas atuais para candidíase com classificação das evidências para todas as recomendações de tratamento.*

Summers, P. R. Topical therapy for mucosal yeast infections. *Curr Probl Dermatol*. 2011; 40:48–57. *Abordagem da candidíase vulvovaginal e oral.*

No Brasil

No Brasil, a candidemia é um problema crescente, representando cerca de 4,3% das infecções de corrente sanguínea, na cidade de São Paulo. Os maiores fatores de risco para a infecção são o uso de antimicrobianos de amplo espectro, a presença de cateteres vasculares centrais e a realização de procedimentos invasivos abdominais; os principais fatores de risco para mortalidade são a idade avançada e a manutenção do dispositivo intravascular. As espécies mais frequentemente isoladas em episódios de candidemia foram *C. albicans* (37%), *C. parapsilosis* (25%) e *C. tropicalis* (24%). Até o momento, não foram observadas altas taxas de resistência das espécies isoladas ao fluconazol, possivelmente devido ao uso reduzido dessa medicação como profilaxia.

Estudo de fatores de risco associados à morte em pacientes com candidemia identificou que idosos têm maior risco, quando comparados a pacientes mais jovens, e que dentre os idosos os fatores de mau prognóstico foram doenças pulmonares e ventilação mecânica.

Bibliografia

Aquino, V. R., Lunardi, L. W., Goldani, L. Z., Barth, A. L. Fluconazole and Risk Factors for Candidemia in a Tertiary Care Hospital. *Braz J Infect Dis*. 2005; 9(5):411–418.

Colombo, A. L. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. *Braz J Infect Dis*. 2000; 4(3):113–118.

Colombo, A. L., Guimarães, T. Epidemiology of hematogenous infections due to Candida spp. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36:599–607.

Guimarães, T., Nucci, M., Mendonça, J. S., Martinez, R., Brito, L. R., Silva, N., Moretti, M. L., Salomão, R., Colombo, A. L. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(6):442–447.

Aspergilose

Thomas J. Walsh and David A. Stevens

Definição

A aspergilose é definida como uma infecção por uma ou mais espécies do gênero *Aspergillus*. Estruturas com a forma de esporos chamadas conídios são aerossolizadas do fungo em crescimento no meio ambiente. Quando os conídios alcançam o tecido, eles germinam para formar filamentos invasivos chamados hifas.

Os Patógenos

As espécies que mais frequentemente infectam humanos são *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* e *Aspergillus niger*. As espécies são geralmente identificadas na cultura pelas características microscópicas de suas hifas e das estruturas produtoras de conídios. Quando algumas espécies não são prontamente identificadas, elas podem ser descritas pelo laboratório clínico como "espécies de *Aspergillus* ou *Aspergillus* sp.". Os métodos moleculares são cada vez mais utilizados para a identificação. *A. fumigatus* pode ser descrito como "complexo das espécies de *A. fumigatus*". Algumas espécies dentro do complexo de *A. fumigatus* podem ser particularmente resistentes a drogas. *A. terreus* é frequentemente resistente à anfotericina B. Os Aspergilli no tecido aparecem como hifas septadas dicotomicamente ramificadas (em forma de Y). *Scedosporium* spp e *Fusarium* spp também podem produzir hifas septadas no tecido. A presença de septos e ramificação dicotômica diferencia o *Aspergillus* spp do Mucorales, que são os organismos causadores de mucormicose (Capítulo 348).

Epidemiologia

Aspergillus spp são organismos ubíquos no ambiente externo, incluindo solo, matéria em decomposição e ar, e podem crescer a temperaturas tão elevadas como 40° C a 50° C. Os Aspergilli são facilmente isolados de casas, especialmente dos porões, cômodos muito baixos, colchões, umidificadores, ductos de ventilação, vasos de plantas, pó, condimentos (p. ex., a pimenta), e amostras de maconha. Os Aspergilli causam abortos em bovinos e são importantes patógenos de organismos marinhos, insetos e pássaros domésticos e selvagens. Aflatoxina, que é um dos mais potentes agentes cancerígenos conhecidos, é produzida por cepas de *A. flavus* em temperatura ambiente em grãos armazenados, especiarias e nozes. A ingestão de aflatoxina pré-formada transmitida por alimentos pode

causar necrose hepática ou carcinoma hepatocelular (Capítulo 202) em animais e humanos.

O *Aspergillus* spp pode ser adquirido de conídios em suspensão no ambiente hospitalar e ambulatorial. Aspergilose hospitalar está associada à reforma do edifício, construção nova, ar não filtrado, sistemas de ventilação contaminados e materiais à prova de fogo. A água hospitalar, que pode se tornar aerossolizada durante atividades como o banho de chuveiro, foi recentemente descrita como possível fonte de aspergilli. Como patógenos humanos, *Aspergillus* spp podem causar doença invasiva aguda, infecção crônica, ou sintomas alérgicos. A classificação da aspergilose é apresentada na Tabela 347-1.

Tabela 347-1

Classificação da aspergilose

CATEGORIA	FORMAS ESPECÍFICAS DE ASPERGILOSE
Aspergilose invasiva aguda	Aspergilose pulmonar invasiva Empiema Infecção traqueobrônquica Aspergilose extrapulmonar Sinusite aguda Rinite focal Infarto cerebral, do cerebelo ou tronco cerebral Endoftalmite Osteomielite Abcesso epidural Aspergilose cardíaca Miocardite Endocardite Pericardite Aspergilose gastrointestinal Infecção renal Lesões cutâneas (nódulos, úlceras) Aspergilose disseminada
Aspergilose crônica	Aspergiloma Aspergilose crônica necrosante pulmonar Aspergilose pulmonar crônica cavitária Otomicose por *Aspergillus*
Formas alérgicas de aspergilose	Aspergilose alérgica broncopulmonar Alveolite alérgica extrínseca Sinusite alérgica por *Aspergillus*

A aspergilose invasiva aguda desenvolve-se em populações de pacientes imunocomprometidos, particularmente aqueles com doenças malignas hematológicas, transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), anemia aplástica grave, imunodeficiências primárias e transplantes de órgãos sólidos, especialmente coração, pulmão e transplante de fígado. Neutropenia persistente, uso de corticosteroides e

outros imunossupressores, doença de enxerto *versus* hospedeiro e doença por citomegalovírus são os fatores de risco mais frequentes. A mortalidade associada a aspergilose invasiva aguda varia de tão elevada quanto 100% com infecção do sistema nervoso central (SNC) a aproximadamente 65% com infecção pulmonar em receptores de transplante. O reconhecimento precoce das manifestações clínicas seguido pelo início imediato da terapia antifúngica pode melhorar o prognóstico desfavorável de pacientes com aspergilose invasiva aguda.

Manifestações clínicas

Aspergilose Invasiva

As manifestações clínicas clássicas de *aspergilose pulmonar invasiva* (API) em hospedeiros imunocomprometidos são febre e infiltrados pulmonares focais, nódulos, ou opacidades em forma de cunha semelhantes aos infartos (Tabela 347-1). Tosse, dor pleurítica e hemoptise também podem estar presentes. Infiltrados pulmonares focais podem evoluir para uma cavidade na recuperação de neutropenia. Infiltrados pulmonares podem também se manifestar como broncopneumonia em pacientes imunossuprimidos. A patologia pulmonar em todas estas entidades é infarto hemorrágico causado pela capacidade do organismo de invadir as paredes dos vasos sanguíneos (angioinvasão). Estes processos conduzem à formação de um centro necrótico rodeado por um anel de hemorragia e edema, que se correlaciona radiograficamente com o “sinal de halo” em torno da opacidade nodular. Derrame pleural concomitante pode se desenvolver e representa empiema por *Aspergillus*. Aspergilose traqueobrônquica em pacientes imunocomprometidos se manifesta como doença ulcerativa, pseudomembranosa ou nas vias aéreas de grande porte, como placa, que pode prenunciar a invasão do parênquima pulmonar.

Sinusite aguda de Aspergillus pode ocorrer concomitantemente ou de forma independente da API. Embora os sintomas possam incluir febre, pressão localizada e dor, eles podem estar ausentes em pacientes imunodeprimidos. Escaras no septo nasal e cornetos podem ser observadas por exame de espéculo ou endoscopia. A sinusite aguda por *Aspergillus* dos seios etmoidais e esfenoidais podem evoluir para trombose do seio cavernoso com sintomas atribuíveis aos nervos cranianos III, IV, V_1, V_2 e VI. *A. flavus* tem uma alta propensão para causar sinusite aguda.

Os alvos teciduais de aspergilose *extrapulmonar* e *disseminada* mais comumente incluem o SNC, onde abscessos e infartos são característicos. Os pacientes com aspergilose do SNC apresentam paralisia focal, déficits dos nervos cranianos e convulsões. O nível de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR) é geralmente normal, e culturas de LCR são negativas. Outras manifestações extrapulmonares incluem endoftalmite, infarto do miocárdio, doença gastrointestinal, infarto renal, lesões cutâneas e síndrome de Budd-Chiari. Úlceras esofagianas e trombose mesentérica podem produzir sangramento gastrointestinal. A infecção renal pode causar dor no flanco e hematúria.

A *endocardite por Aspergillus* geralmente começa como uma infecção isolada em usuários de drogas intravenosas ou após a cirurgia valvar cardíaca. A endocardite por *Aspergillus* mais comumente se manifesta como embolia arterial importante. Hemoculturas, que são raramente positivas, podem ter crescimento retardado por 14 a 21 dias. O diagnóstico é difícil, e apesar de substituição da válvula e terapia antifúngica, a mortalidade se aproxima de 100%. A *pericardite por Aspergillus* pode surgir de lesões pulmonares contíguas ou de invasão transmural de uma infecção do endocárdio.

A *aspergillose localmente invasiva* normalmente se manifesta em pacientes imunocomprometidos, como úlceras cutâneas, rinite focal, osteomielite e artrite séptica. Úlceras cutâneas têm sido associadas à utilização de esparadrapo e placas contaminadas. A infecção por via sanguínea em usuários de drogas injetáveis ilícitas pode resultar em focos de disseminação no cérebro, pulmão, rim e osso. Queratite, endoftalmite, e infecção de queimadura podem se desenvolver como resultado da inoculação traumática em pacientes imunocompetentes.

Aspergilose Pulmonar Crônica

O *aspergiloma* aparece na radiografia de tórax como uma bola em uma cavidade. A bola fungo consiste em hifas emaranhadas e resíduos em uma cavidade pré-formada de tuberculose pulmonar anterior, histoplasmose, ou sarcoidose fibrocística (Fig. 347-1). Pacientes sintomáticos apresentam tosse, hemoptise, dispneia, perda de peso, fadiga, dor torácica, ou febre. Cultura de escarro é geralmente positiva para *Aspergillus* spp. A aspergilose pleural pode complicar a ressecção cirúrgica de um aspergiloma ou se desenvolver espontaneamente, como uma fístula broncopleural ou concomitantemente com a tuberculose.

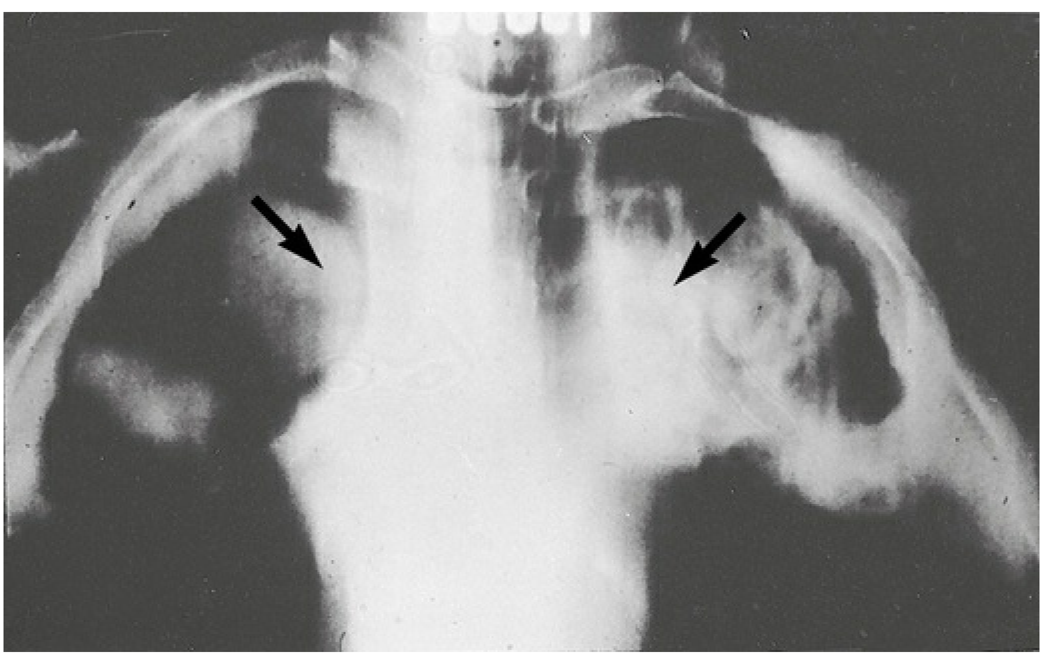

FIGURA 347-1 Tomograma de aspergilomas pulmonares *(setas)*.

Como uma etapa no processo de reparação do tecido pulmonar infartado em pacientes neutropênicos, um ou mais aparentes "aspergilomas" podem se desenvolver em lesões

consolidadas durante a recuperação da neutropenia. Estes aspergilomas aparentes não se desenvolvem em cavidades preexistentes. Em vez disso, eles criam um “sinal de ar em meia-lua”, ou sinal de Monod, radiográfico, durante sua formação.

A *aspergilose pulmonar necrotizante crônica* (APNC) e *aspergilose pulmonar crônica cavitária* (APCC) ocorrem em pacientes com doença pulmonar crônica subjacente, imunossupressão crônica, como aquela devida ao uso prolongado de corticosteroides sistêmicos, ou ambos. APNC caracteristicamente causa lenta e progressiva destruição inflamatória de tecido pulmonar sobreposto à doença pulmonar crônica. As manifestações clínicas da piora da função pulmonar, tosse, dispneia na APNC podem ser indistinguíveis de doença respiratória concomitante primária crônica.

APCC é definida como a presença de múltiplas cavidades relacionadas com *Aspergillus*, que podem ou não conter um aspergiloma. Pacientes com APCC podem ter déficits geneticamente mediados na imunidade inata. Ocorrendo em associação com sintomas de tosse, hemoptise e dispneia, as cavidades progressivas da APCC tendem a fundir-se e resultar na perda de tecido pulmonar funcional.

A *otomicose por Aspergillus* é uma infecção crônica que normalmente envolve o canal auditivo externo e causa sintomas como dor, prurido, hipoacusia e secreção ótica em pacientes com imunidade mucocutânea diminuída, tais como aqueles com eczema crônico, hipogamaglobulinemia, diabetes melito, infecção por vírus da imunodeficiência humana e com condições que exigem a administração de corticosteroides. O *Aspergillus* pode envolver o ouvido médio e se estender para o seio mastoide se a membrana timpânica tiver sido perfurada.

Formas Alérgicas de Aspergilose

A *aspergilose broncopulmonar alérgica* (ABPA) se desenvolve com maior frequência em pacientes com histórico de asma crônica ou fibrose cística. Ocorrendo em pacientes geneticamente suscetíveis expostos a antígenos específicos de *Aspergillus*, a ABPA é caracterizada por obstrução intermitente das vias aéreas, febre, eosinofilia, tampões mucosos contendo hifas, culturas de escarro positivas e presença de partículas amarronzadas facilmente visíveis no escarro (hifas); na radiografia de tórax observa-se infiltrados transitórios e lesões em linhas paralelas ou anelares, bronquiectasias proximais e retração do lobo superior e níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) total. Eosinofilia pode estar presente no sangue, na expectoração e no tecido pulmonar. Os tampões de muco contribuem para o desenvolvimento de infiltrados pulmonares, atelectasias e inflamação peribrônquica. As lesões paralelas ou em anel são causadas por brônquios espessados e ectasiados, enquanto que as alterações no lobo superior são resultado de fibrose apical progressiva. As infiltrações pulmonares em ABPA podem ser não segmentais e transitórias em associação de eosinofilia e asma; alternativamente, elas podem ser segmentais e estar associadas à obstrução brônquica por tampões de muco, caso em que a asma e eosinofilia podem estar ausentes.

A *alveolite alérgica extrínseca* é uma forma alérgica incomum de *doença pulmonar por Aspergillus* que tem sido mais frequentemente associada ao *Aspergillus clavatus* em pessoas que trabalham com malte. A pneumonite de hipersensibilidade com dispneia e

febre se desenvolve aproximadamente 4 horas após a exposição. Infiltrados intersticiais difusos reticulonodulares podem estar presentes no momento dos sintomas. Os pacientes têm precipitinas IgG e reações imunes mediadas por células contra antígenos de *Aspergillus*. Granulomas estão presentes no tecido pulmonar. Ao contrário da ABPA, a eosinofilia não é uma característica da alveolite alérgica extrínseca por *Aspergillus*.

Sinusite Alérgica por Aspergillus (SAA) é uma forma não invasiva da doença sinusal que ocorre normalmente em pacientes com asma, pólipos nasais, opacificação do seio e eosinofilia. A aspiração nasal produz material mucinoso contendo eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e elementos de hifas. SAA e ABPA podem coexistir em alguns pacientes. Formas avançadas de SAA podem ser acompanhadas de proptose e neuropatia óptica e, portanto, necessitam de intervenção cirúrgica imediata.

Diagnóstico

Aspergilose Invasiva

O diagnóstico de API e aspergilose disseminada é difícil. Nenhuma das manifestações clínicas acima mencionadas é diagnóstico de aspergilose invasiva. Avanços na tomografia computadorizada revelaram características dos nódulos, sinais de halo, infiltrados em forma de cunha e sinais de ar crescente em pacientes imunocomprometidos com API (Fig. 347-2). Entretanto, as infecções causadas por *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp, Mucorales e *Pseudomonas aeruginosa* podem ser radiograficamente distinguíveis da API. A confirmação microbiológica, quando possível, é importante para diferenciar aspergilose de outras infecções fúngicas filamentosas. O lavado broncoalveolar (LBA), a punção aspirativa, biópsia videotoracoscópica e, se necessário, biópsia aberta pulmonar são procedimentos-padrão para estabelecer um diagnóstico microbiológico de aspergilose invasiva. As amostras obtidas desses procedimentos podem demonstrar hifas ramificadas dicotomicamente septadas pela microscopia direta ou podem produzir espécies de *Aspergillus* em cultura. Cada um destes procedimentos é associado a resultados falso-negativos, bem como com complicações. Inversamente, a detecção de *Aspergillus* através de exame direto ou cultura de tecido obtida de um hospedeiro imunocomprometido com nódulos pulmonares ou infiltrados bem circunscritos tem alta probabilidade de diagnóstico de aspergilose invasiva.

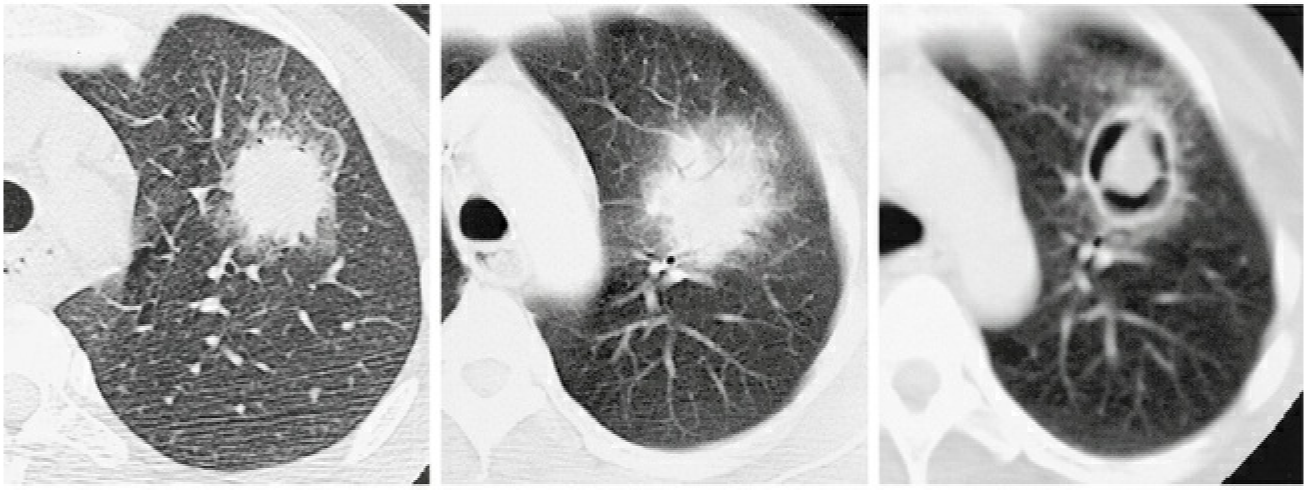

FIGURA 347-2 Evolução da imagem radiográfica da aspergilose invasiva em um hospedeiro imunocomprometido. D = dias após a lesão ser observada inicialmente.

Galactomanan, que é um heteropolissacarídeo da parede celular *Aspergillus*, é um biomarcador útil que é liberado na circulação e espaços alveolares durante a API. A detecção de galactomanan por ensaio imunoenzimático (EIE) no soro ou BAL acima de determinados limiares é uma evidência microbiológica sólida de um diagnóstico da aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, com manifestações clínicas características. No entanto, resultados falso-positivos têm sido relatados em pacientes que receberam piperacilina-tazobactam ou amoxicilina-clavulanato, nos casos em que Plasma-Lyte foi usado para BAL, e em outras micoses profundas invasivas, tais como a blastomicose e histoplasmose. Galactomanan sérico pode ser falso-negativo em pacientes que receberam a profilaxia ou terapia antifúngica empírica.

(1→3)-β-D-Glucan é outro polissacarídeo da parede celular de *Aspergillus* que é detectado no soro durante a doença invasiva. A sensibilidade do ensaio de *Limulus* espectrofotométrico para a detecção de (1→3)-β-D- glucan em pacientes com aspergilose invasiva parece ser comparável ao do EIE de Galactomanan. Entretanto, como o (1→3)-β-D-glucan também está presente na parede celular de outros fungos clinicamente importantes, incluindo *Candida* spp, a especificidade do (1→3)-β-D- glucan para *Aspergillus* spp é menor do que aquela do galactomanan.

Mesmo que ferramentas de diagnóstico molecular, tais como a reação quantitativa da polimerase em cadeia (PCR) para o diagnóstico de aspergilose invasiva, sejam promissoras, elas também permanecem em investigação para esta infecção. Em última análise, o uso combinado de imagiologia de diagnóstico melhorada, de microscopia, de cultura, de biomarcadores da parede celular e, possivelmente, de PCR em conjunto com a avaliação clínica cuidadosa dos fatores de risco e das manifestações clínicas vai melhorar o diagnóstico da aspergilose invasiva e levar a um início precoce da terapia.

O diagnóstico de aspergilose localmente invasiva extrapulmonar causando lesões mucocutâneas, osteomielite e artrite séptica é mais bem realizado com biópsia, baciloscopia direta e cultura. O diagnóstico de queratite por *Aspergillus* é estabelecido por cultura cuidadosa de lesões da córnea por um oftalmologista.

Formas Alérgicas de Aspergilose

O diagnóstico de ABPA está baseado na presença de uma combinação de critérios clínicos, biológicos e radiológicos (Fig. 347-3). Critérios de consenso para o estabelecimento de um diagnóstico da ABPA diferem dependendo da presença de fibrose cística. Para pacientes com ABPA sem fibrose cística (Capítulo 89), os critérios de ABPA incluem asma, reação cutânea imediata ao antígeno de *A. fumigatus*, concentração total de IgE sérica superior a 1.000 ng/mL, níveis séricos específicos de IgE para *A. fumigatus* elevados, precipitação de anticorpos séricos para *A. fumigatus*, bronquiectasia central, eosinofilia periférica e infiltrados pulmonares característicos. As duas últimas características (eosinofilia e infiltrados pulmonares) são consideradas não essenciais porque elas podem estar presentes apenas durante a fase aguda da ABPA.

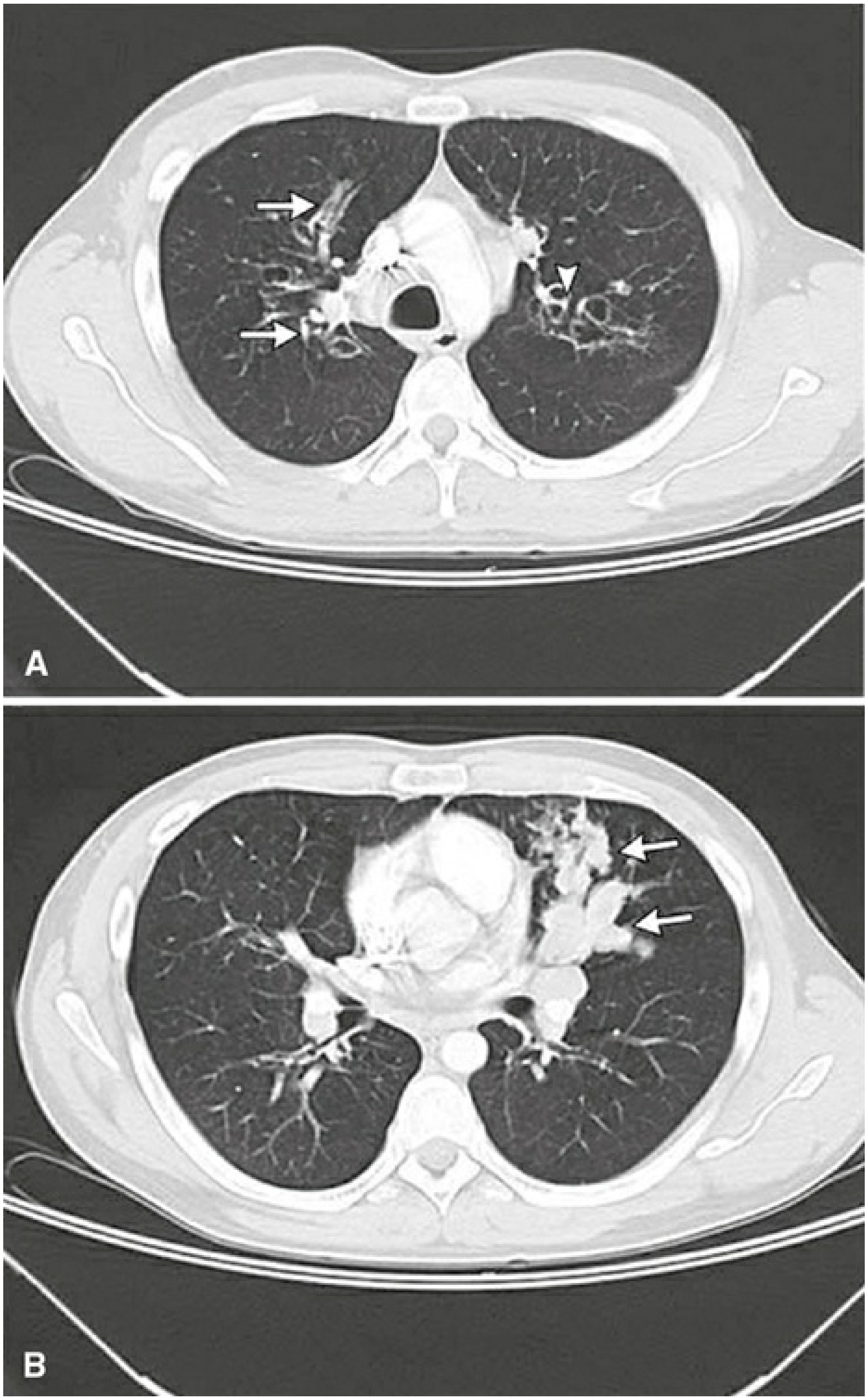

FIGURA 347-3 Aspergilose broncopulmonar alérgica em um paciente com um longo histórico de asma.
Radiografias torácicas mostraram infiltrados multilobares. TC mostra áreas de bronquiectasia tubular (**A,** *setas*) e cística (**A,** *seta*) predominantemente nos lobos superiores, tampão mucoso bilateral (**B,** *setas*) com linfadenopatia mediastinal e hilar. (Reproduzido com permissão de Chen T, Hollingsworth H. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [images in Clinical Medicine]. *N Engl J Med*. 2008;359:e7.)

Em pacientes com fibrose cística, a distinção entre ABPA e um episódio de agravamento clínico com a colonização por *Aspergillus* spp é um desafio. Os critérios atuais da Fundação da Fibrose Cística ajudam a definir a ABPA neste cenário: o agravamento clínico (tosse, sibilância, produção de escarro, intolerância ao exercício e diminuição da função pulmonar), hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus* (teste cutâneo positivo ou resposta IgE), concentração sérica total de IgE superior a 1.000 kIU/L,

precipitação de anticorpos ao *A. fumigatus*, e alterações na radiografia de tórax (infiltrado, tampões de muco, ou mudanças inexplicáveis em comparação com radiografia de tórax anterior).

Uma resposta bifásica ao teste cutâneo pode auxiliar no diagnóstico. O teste de escarificação com antígenos de *Aspergillus* produz uma reação imediata de pápula com eritema, mediada por IgE e bloqueada por anti-histamínicos, mas não por corticosteroides. O teste intradérmico com os antígenos produz uma resposta tardia (de 6 a 8 horas), mediada por anticorpos IgG e complemento, e bloqueada por corticosteroides.

Histórico de exposição ocupacional é fundamental para o diagnóstico de *alveolite alérgica extrínseca*. Um histórico típico de episódios recorrentes que se desenvolvem no prazo de 24 horas após a inalação de antígenos de conídios em um ambiente agrícola em conjunto com um teste de escarificação negativo, um teste positivo intradérmico, e granulomas com imunoglobulinas e complemento no tecido é diagnosticamente consistente com alveolite alérgica extrínseca por *Aspergillus*.

Sinusite recorrente em um paciente com asma, pólipos nasais, eosinofilia, opacificação do seio, e um aspirado de seio que produz material mucinoso contendo eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden, e elementos de hifas estabelece um diagnóstico da SAA.

Tratamento Rx

Aspergilose Invasiva

A base de tratamento da aspergilose invasiva consiste em (1) terapia antifúngica, (2) reversão de imunossupressão, e quando apropriado, (3) ressecção cirúrgica de lesões infectadas. A dosagem dos antifúngicos está listada na Tabela 347-2. O voriconazol é recomendado na maioria dos pacientes para o tratamento primário da aspergilose invasiva, incluindo pulmonar, disseminada e infecção isolada extrapulmonar. Essa recomendação é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado, em que o voriconazol foi considerado superior ao desoxicolato de anfotericina B como tratamento primário da aspergilose invasiva.[1] No entanto, nem todos os pacientes são candidatos a receber voriconazol, incluindo aqueles com transaminases hepáticas substancialmente elevadas, disfunção hepática e um histórico de hipersensibilidade ou intolerância ao voriconazol. Tais pacientes devem receber anfotericina B (L-AmB) liposomal como terapia primária. Essa recomendação é baseada em um ensaio clínico randomizado em que eficácia comparável de cerca de 70% foi demonstrada com doses de L-AmB de 3 e 10 mg/kg/dia em pacientes predominantemente com malignidades hematológicas.[2] L-AmB também é indicada como terapia primária para pacientes nos quais há suspeita ou documentação de mucormicose concomitante.

Tabela 347-2

Terapia antifúngica para aspergilose invasiva*

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA EM ADULTOS†	
Droga de escolha:	
Voriconazol	Terapia IV: 6 mg/kg cada 12 h por 2 doses, depois 4 mg/kg cada 12 h Terapia oral: 200 mg ou 4 mg/kg duas vezes ao dia
Alternativa (ver o texto para as condições):	
Anfotericina B lipossomal	3-5 mg/kg IV diariamente
TRATAMENTO DE SALVAMENTO OU DE SEGUNDA LINHA EM ADULTOS†	
Complexo lipídico de anfotericina B	5 mg/kg IV diariamente, *ou*
Caspofungina	70 mg IV diariamente para a primeira dose, depois 50 mg IV diariamente, *ou*
Posaconazol	200 mg VO quatro vezes ao dia ou 400 mg VO duas vezes ao dia, *ou*
Itraconazol	400 mg VO (cápsulas) diariamente (em uma ou duas doses) ou 2,5 mg/kg PO (solução) duas vezes ao dia

*Consulte a bula para modificação da dose de antifúngicos em pacientes com doença hepática ou renal.

†A duração da terapia antifúngica depende da resposta terapêutica das lesões documentadas, a gravidade da doença e imunocompetência do hospedeiro. Diretrizes da Infectious Diseases Society of America recomenda pelo menos 6 a 12 semanas para a aspergilose pulmonar invasiva. Pacientes imunossuprimidos continuam o tratamento durante todo o período de imunossupressão até o desaparecimento das lesões. Em pacientes com diagnóstico prévio de aspergilose invasiva, a terapia antifúngica deve ser mantida ou reiniciada durante períodos subsequentes de imunossupressão (p. ex., quimioterapia, transplante de células tronco, doença do enxerto versus hospedeiro) para evitar o agravamento. (Consulte Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-360.)

A terapia antifúngica de resgate ou de segunda linha é indicada para pacientes que são intolerantes à terapia primária ou cuja infecção não responde ao tratamento primário. Entre os agentes antifúngicos utilizados neste ambiente estão uma formulação lipídica de anfotericina B, posaconazol, itraconazol, ou uma equinocandina (caspofungina é o único agente autorizado para esta indicação). Para os pacientes que já estão recebendo voriconazol, existe a possibilidade de uma mudança de classe para uma formulação de lipídios, a adição de uma equinocandina, e o uso de outro azol. Essas decisões são complexas e exigem a consulta com especialista em doenças infecciosas, com a consideração de fatores farmacocinéticos e do hospedeiro.

A reversão da imunossupressão é um fator crítico para o êxito da conduta na aspergilose invasiva. A recuperação da neutropenia e uma diminuição na dosagem diária ou uma suspensão de corticosteroides, quando possível, são dois dos métodos mais importantes para melhorar a resposta do hospedeiro. Dependendo do protocolo utilizado, a transfusão de granulócitos pode estabilizar as lesões por *Aspergillus* até a recuperação da neutropenia. O fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) podem acelerar a recuperação da neutropenia. O papel do GM-CSF, do G-CSF, ou do interferon-γ em

pacientes não neutropênicos imunocomprometidos com aspergilose invasiva ainda continua a ser definido.

O tratamento cirúrgico de lesões infectadas é um componente coadjuvante importante do tratamento primário para várias formas de aspergilose invasiva: endocardite, pericardite, osteomielite, abscesso epidural, cateteres vasculares infectados e dispositivos protéticos, e infecção da pele e tecidos moles. O tratamento cirúrgico também é importante para várias condições associadas a API: hemoptise recorrente de uma única lesão cavitária, a invasão de uma lesão pulmonar para a parede torácica, e lesões pulmonares contíguas a grandes vasos ou pericárdio. O empiema por *Aspergillus* requer drenagem torácica fechada e, possivelmente, desbridamento da cavidade pleural infectada. O desbridamento de aspergilose sinusal, particularmente quando os seios etmoidais e frontais estão infectados, pode evitar a extensão para a órbita ou para o seio cavernoso. A ressecção cirúrgica de lesões selecionadas do SNC pode ser indicada para o estabelecimento de um diagnóstico, reduzindo o aumento da pressão intracraniana, ou para proteger os centros neurais críticos. A localização das lesões do sistema nervoso central e sequelas neurológicas após a ressecção são fatores críticos na conduta neurocirúrgica da aspergilose.

A infusão local de agentes antifúngicos, particularmente a terapia intravítrea para endoftalmite ou irrigação de nefrostomia para a doença renal, fornece altas concentrações para compartimentos que não podem ser alcançados por terapia sistêmica. Irrigação tópica com voriconazol, anfotericina B, ou se estiver disponível, pimaricin é um complemento importante para o tratamento da queratite por *Aspergillus*.

Aspergilose Crônica

O tratamento clínico mostrou benefício limitado no tratamento de aspergiloma, porém alguns pacientes podem se beneficiar do uso prolongado de um triazol fungicida. Terapia duradoura com um triazol fungicida deve ser contrabalançada com a história natural de aproximadamente 10% de aspergilomas terem solução espontânea. Em comparação, o tratamento médico com itraconazol ou voriconazol é o padrão de tratamento da APCC. Pacientes com APCC tipicamente conseguem melhora dos sintomas e estabilização ou melhoria de alterações radiológicas. Os doentes com APNC também recebem triazol antifúngico, no entanto, a avaliação da resposta é mais difícil devido à doença pulmonar crônica subjacente. O papel da ressecção cirúrgica em pacientes com um aspergiloma solitário ou APCC é limitado por causa do desenvolvimento de fístula broncopleural, infecção por *Aspergillus* do espaço pleural e, potencialmente, agravamento da já comprometida função pulmonar. No entanto, a ressecção cirúrgica pode ter um papel mais importante no tratamento de doentes com hemoptise recorrente e grave, nos quais os benefícios da remoção da cavidade geralmente compensam os riscos conhecidos. A embolização da artéria brônquica e instilação intracavitária direta transtorácica de antifúngicos para aspergiloma têm apenas benefícios transitórios, mas são de risco substancial.

Soluções de irrigação tópicas de ácido bórico ou acético ou um creme azol

antifúngico podem ser eficazes no tratamento da otomicose por *Aspergillus*. Voriconazol, posaconazol, ou itraconazol podem ser necessários para os casos refratários ou com membranas timpânicas perfuradas.

Formas Alérgicas de Aspergilose

APBA é tratada com uma combinação de corticosteroides e itraconazol. A corticoterapia é o pilar do tratamento da ABPA. No entanto, a administração crônica de corticoides provoca imunossupressão grave e alterações metabólicas multissistêmicas. A adição de itraconazol reduz a quantidade do organismo, atenua o estímulo antigênico para inflamação brônquica destrutiva, e proporciona um efeito poupador de corticosteroide. O uso intermitente de corticosteroides ou o aumento substancial da dose em pacientes que recebem terapia crônica podem produzir a resolução rápida de marcantes episódios sintomáticos ou deterioração do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1).

A alveolite alérgica extrínseca é mais bem tratada pela remoção dos pacientes do ambiente alergênico. Um histórico ocupacional preciso é fundamental para essa intervenção.

SAA é tratada por drenagem endoscópica para aliviar a obstrução persistente por mucina. Itraconazol, corticosteroides nasais e sistêmicos, isoladamente ou em combinação, podem ser benéficos em alguns pacientes com SAA. É necessária precaução com o uso crônico de corticoides sistêmicos ou nasais. O itraconazol pode ter um efeito poupador de corticosteroides.

Terapia Antifúngica Combinada

Combinações de polienos, triazólicos e equinocandinas estão sendo exploradas. A terapia deve ser mantida após a resolução das lesões, a negativação das culturas e a melhora de fatores de risco reversíveis. A reintrodução da terapia em pacientes que responderam previamente deve ser considerada se houver recorrência da imunossupressão ou da neutropenia.

Prevenção

Várias estratégias podem ser utilizadas para a prevenção de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos: a profilaxia primária, a terapia empírica e profilaxia secundária. O posaconazol é utilizado para a profilaxia de aspergilose invasiva em pacientes com malignidades hematológicas e em receptores de transplante. Voriconazol e itraconazol são também utilizados para esta indicação, mas com menos evidência. A terapia antifúngica empírica fornece tratamento precoce de pacientes imunocomprometidos persistentemente febris e profilaxia sistêmica para hospedeiros de alto risco com ou sem infiltrados pulmonares. L-AmB, caspofungina e voriconazol têm sido usados nesta estratégia. A profilaxia secundária de aspergilose invasiva com voriconazol é usada em pacientes com histórico de aspergilose anterior com ciclos subsequentes de imunossupressão programados, o que pode aumentar o risco de recorrência.

A redução da exposição a conídios no ar, como pela filtração de alta eficiência (HEPA) do ar do hospital, evitar atividades que aumentam exposição aos aerossóis de conídios (manutenção ambiente, exposição ao pó e material contaminado, p. ex., vasos de plantas), e através de sistemas de distribuição de água limpa, podem reduzir a aquisição de *Aspergillus* por pacientes imunossuprimidos ou neutropênicos.

Para os pacientes com formas alérgicas de aspergilose, o uso de corticosteroides e itraconazol, sozinhos ou em combinação, pode impedir as exacerbações debilitantes. A toxicidade associada à administração crônica de prednisona exige estratégias para a administração intermitente de prednisona ou o uso de itraconazol poupador de corticosteroide.

Prognóstico

A aspergilose invasiva não tratada está associada a morbidade severa e alta mortalidade em pacientes imunocomprometidos. O prognóstico é melhorado pelo início precoce da terapia antifúngica, a reversão da imunossupressão, e um tratamento bem-sucedido da doença subjacente primária. Para pacientes com aspergilose crônica, o atendimento especializado multidisciplinar de apoio pode melhorar os resultados e a qualidade da vida.

Grau A

1. Herbrecht, R., Denning, D. W., Patterson, T. F., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347:408–415.
2. Cornely, O. A., Maertens, J., Bresnik, M., et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007; 44:1289–1297.

Leituras sugeridas

Hage, C. A., Knox, K. S., Davis, T. E., et al. Antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of fungal pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17:167–171. *Uma abordagem recomendada para o diagnóstico de aspergilose.*

Patterson, K., Strek, M. E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:237–244. *Análise enfatizando as considerações em asma de difícil controle e fibrose cística.*

Segal, B. H. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:1870–1884. *Análise sucinta de patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.*

Sherif, R., Segal, B. H. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16:242–250. *Análise abrangente.*

No Brasil

No Brasil, a aspergilose não é doença de notificação compulsória, sendo

desconhecidos dados a respeito de sua real incidência ou mortalidade. Entretanto, podemos supor que a infecção siga as tendências mundiais de aumento significativo do número de casos nos últimos 10 anos, bem como de identificação de diferentes espécies além do *Aspergillus fumigatus*, em virtude do número crescente de indivíduos imunodeprimidos suscetíveis.

Em estudo transversal, realizado na Bahia, entre 2005 e 2005, a prevalência da aspergilose alérgica broncopulmonar em 74 pacientes com fibrose cística foi de 2,7%.

Bibliografia

Nucci, M., Marr, K. A. Emerging Fungal Diseases. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:521–526.

Carneiro, A. C.C., Lemos, A. C.M., Arruda, S. M., Santana, M. A.P. S. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis in the state of Bahia. *Brazil. J. bras. pneumol. [online]*. 2008; 34(11):900–906.

Mucormicose

Dimitrios P. Kontoyiannis

Definição

Mucormicose descreve infecções causadas por fungos que pertencem à ordem dos Mucorales. Zigomicose, um termo alternativo usado para descrever estas infecções que trazem risco de vida, tornou-se menos preciso por causa de uma reclassificação taxonômica recente (utilizando métodos moleculares), que aboliu o Zygomycetes como uma classe (e colocou a ordem Mucorales no subfilo Mucormycotina). Organismos Mucorales normalmente causam infecções angioinvasivas muitas vezes fatais de início agudo, agressivas, especialmente em hospedeiros imunossuprimidos.

Epidemiologia e fatores de risco

Fungos da ordem Mucorales estão distribuídos em todo o mundo e encontrados em substratos orgânicos em decomposição. A verdadeira incidência de mucormicose não é conhecida e provavelmente subestimada devido às dificuldades de diagnóstico *ante mortem*. Em uma recente revisão de mais de 900 casos relatados, os membros que causam infecção mais comuns microbiologicamente confirmados da ordem Mucorales foram *Rhizopus* (47%), *Mucor* (18%), *Cunninghamella bertholletiae* (7%), *Apophysomyces elegans* (5%), *Absidia* (5%), *Saksenaea* (5%) e *Rhizomucor pusillus* (4%). Alguns fungos Mucorales que causam infecção têm distribuições geográficas únicas. Os fungos termofílicos *Saksenaea vasiformis*e e *A. elegans* são normalmente isolados em regiões com climas mais quentes; a infecção clínica com estes organismos mostrou semelhante distribuição geográfica. Além disso, as infecções podem variar sazonalmente, com a maioria das infecções ocorrendo do final de agosto a novembro. Além disso, grandes desastres naturais têm sido associados a infecções por espécies raramente isoladas, tais como *Syncephalastrum racemosum* em áreas afetadas pelo furacão Katrina e infecções de ferida causadas por *A. elegans* em vítimas do tsunami no Oceano Índico em 2004.

Os fatores de risco clássicos para mucormicose incluem malignidade hematológica, transplante de células-tronco hematopoéticas ou de órgãos sólidos, diabetes melito malcontrolado, acidemia crônica, prematuridade, sobrecarga de ferro, debilitação crônica profunda, trauma, queimaduras, e uso de drogas intravenosas. Infecções cutâneas nosocomiais podem se desenvolver em feridas cirúrgicas e nos locais de inserção de cateteres intravenosos. Finalmente, a ocorrência de mucormicose tem sido cada vez mais observada em pacientes com leucemia e em receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas em uso de drogas ativas para *Aspergillus*, tais como voriconazol (que não

tem atividade anti-Mucorales). Esta associação tem sido tópico de debate.

Fisiopatologia

Espécies da ordem Mucorales são fungos que crescem rapidamente, saprofíticos. O crescimento angioinvasivo resulta em infarto e necrose do tecido circundante e é a marca de mucormicose. Os principais modos de transmissão são a inalação, a ingestão e inoculação cutânea, com a inalação de esporos provenientes do ambiente sendo o mais comum. Transmissão cutânea ou percutânea ocorre com o rompimento traumático de barreiras da pele, e é o modo mais importante de transmissão em hospedeiros imunocompetentes. Aquisição gastrointestinal, que é menos comum, tem ocorrido em pacientes que repetidamente ingerem substâncias não nutricionais contendo esporos durante a desnutrição grave e em indivíduos que ingerem ervas/medicamentos homeopáticos contaminados.

A imunidade do hospedeiro em indivíduos saudáveis impede a germinação de esporos de fungos a não ser que o inóculo seja grande. Para estabelecer infecção invasiva, os esporos devem ultrapassar tanto respostas imune inatas como adaptativas para germinar em hifas. Os defeitos de atividade fagocítica causados por números insuficientes (*i. e.*, neutropenia) e defeitos funcionais causados por glucocorticoides, hiperglicemia, ou acidose permitem a livre proliferação de fungos, devido à ausência de respostas coordenadas e eficazes do hospedeiro. Mucormicose é muitas vezes disseminada em pacientes gravemente imunossuprimidos, com altas taxas de mortalidade. No entanto, linfopenia pode não ser tão crítica em pacientes como fica evidenciado pela raridade de mucormicose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida.

Ferro livre é um componente essencial da patogênese da mucormicose, tal como sugerido pela predisposição única de pacientes com sobrecarga de ferro (Capítulo 219) para tais infecções. Esses pacientes muitas vezes recebem a deferoxamina quelante de ferro. Tanto a sobrecarga de ferro como a utilização de deferoxamina (que também é usada para tratar a sobrecarga de alumínio em receptores de diálise) são fatores de risco para mucormicose angioinvasiva. *Rhizopus oryzae* pode usar deferoxamina como um xenosideróforo para formar um complexo ferroxiamina e assim obter mais ferro para a sua utilização. Os novos agentes quelantes de ferro (p. ex., deferasirox) não estão associados a aumento do risco de mucormicose; pelo contrário, em modelos pré- clínicos, deferasirox exibiu efeitos fungicidas diretos contra Mucorales através da deficiência de ferro.

Historicamente, diabetes melito malcontrolado (tipos 1 e 2) tem sido um fator importante de predisposição (Caps. 236 e 237) que tem sido relatado em 36% a 88% de todos os casos de mucormicose. Em particular, pacientes diabéticos com cetoacidose são suscetíveis à mucormicose. Soro humano normal não pode suportar o crescimento de *R. oryzae*, enquanto que o soro de pacientes diabéticos pode. Acidose interrompe a atividade inibidora do soro pela atenuação da capacidade da transferrina para ligar o ferro do fungo. Além disso, a disfunção celular fagocítica ocorre em pacientes diabéticos com cetoacidose e pode desempenhar um papel na patogênese.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da mucormicose dependem da condição subjacente imune e médica do hospedeiro. Assim, mucormicose pulmonar é mais comum em pacientes neutropênicos ou tratados com corticosteroide (p. ex., receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas e de órgãos sólidos). Em contraste, a mucormicose rino-orbital ou rinocerebral é o achado característico em pacientes com cetoacidose diabética. Finalmente, a mucormicose cutânea em hospedeiros imunocompetentes e imunocomprometidos tanto é normalmente vista após a perda da integridade da pele ou após lesões dos tecidos subcutâneos. Síndromes infecciosas associadas a Mucorales são agrupadas de acordo com a manifestação clínica em uma das seis categorias: (1) rinocerebral, (2) pulmonar, (3) cutânea, (4) gastrointestinal, (5) disseminada e (6) manifestações não usuais.

Mucormicose Rinocerebral

A mucormicose rinocerebral descreve uma infecção proveniente dos seios paranasais após a inalação de esporos Mucorales e se estende até a órbita (sino-orbital) ou do cérebro (rinocerebral), particularmente em pacientes com cetoacidose diabética ou aqueles com neutropenia profunda. Os primeiros sinais e sintomas de invasão do seio por mucormicose rinocerebral podem ser indistinguíveis de causas comuns de sinusite. Os sintomas mais comuns incluem dor sinusal, congestão, dor de cabeça, dor na boca, sintomas otológicos e hiposmia/anosmia. Os tecidos envolvidos tornam-se vermelhos, depois violáceos e finalmente negros com trombose e necrose tecidual. Escaras necróticas da cavidade nasal e cornetos, lesões faciais e lesões exofíticas ou necrose do palato duro são sinais de infecção extensa, rapidamente progressiva. Uma escara dolorosa preta no palato ou na mucosa nasal é um “clássico” sinal ainda que tardio. A ausência deste achado não exclui infecção rinocerebral porque lesões nasais ou palatinas necróticas ocorrem em apenas 50% dos pacientes dentro de 3 dias do início da infecção. Extensão para a região periorbital não é incomum na avaliação inicial. Sinais e sintomas de envolvimento periorbital e orbital incluem edema periorbital, celulite pré-septal, orbital (ou ambos), proptose, quemose, visão turva ou oftalmoplegia externa rapidamente progressiva, diplopia, descolamento de retina, gangrena de pálpebra e endoftalmite. Além disso, pacientes com doença rino-orbital ou rinocerebral extensa podem ter paralisia do nervo trigêmeo ou outro nervo craniano, o que é consistente com os frequentes achados histológicos de invasão perineural. A infecção pode progredir rapidamente através dos seios cavernosos para o sistema nervoso central, resultando em trombose do seio cavernoso e da artéria carótida interna. A secreção nasal sanguinolenta pode ser o único sinal de que a infecção invadiu o cérebro através dos cornetos nasais. Os pacientes com infecção avançada podem ter múltiplas neuropatias cranianas, alteração da consciência, ou ambos; destruição óssea; trombose de artéria da retina, artéria carótida interna, cavernoso, e com menos frequência, a de seio sagital; necrose de lobo frontal; abscessos epidural e subdural; e aneurisma de artéria basilar.

As radiografias e exames do líquido cefalorraquidiano não têm sensibilidade para o

diagnóstico de mucormicose rinocerebral. A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são mais úteis para revelar o envolvimento de tecidos moles em torno das bainhas nervosas e destruição óssea. A TC frequentemente mostra espessamento da mucosa, níveis líquidos e erosão óssea. O espessamento orbital pode ser detectado mais cedo com RM do que com a TC. A TC e RM de órbitas podem ser normais nos estágios iniciais de mucormicose, salientando assim a importância de imagens seriadas no monitoramento da progressão da doença. O espessamento do músculo extraorbital é frequentemente o primeiro sinal de envolvimento orbital e deve levar à terapia antifúngica empírica imediata seguida de exploração cirúrgica ou biópsia.

O diagnóstico preciso e intervenção médica e cirúrgica imediata são essenciais devido à rápida progressão da infecção. O diagnóstico definitivo de lesões necróticas por biópsia e avaliação histológica rápida de cortes congelados devem ser realizados o mais cedo possível, porque têm um impacto direto no resultado. Em uma revisão de 929 pacientes com mucormicose documentada, a taxa de mortalidade foi de 62% naqueles com mucormicose rinocerebral, 24% naqueles com envolvimento sino-orbital e 16% naqueles com doença sinusal isolada. Sinusite isolada é curável através de intervenção cirúrgica oportuna e terapia antifúngica sistêmica.

Mucormicose Pulmonar

As manifestações clínicas da mucormicose pulmonar são indistinguíveis das de aspergilose pulmonar invasiva (Capítulo 347). Os pacientes podem ter febre refratária a antibióticos de amplo espectro, tosse não produtiva e dispneia progressiva. Dor torácica pleurítica, hemoptise e derrame pleural são vistos menos comumente. Se os principais vasos sanguíneos pulmonares são invadidos por hifas, hemoptise maciça, potencialmente fatal pode ocorrer. Mucormicose pulmonar pode progredir e invadir órgãos adjacentes, atravessando planos de tecido, incluindo o diafragma, parede torácica e pleura (Fig. 348-1). Pistas para distinguir mucormicose pulmonar de aspergilose pulmonar invasiva incluem a presença de pansinusite, um histórico de profilaxia com antifúngicos contra *Aspergillus* mas não Mucorales (p. ex., voriconazol, equinocandinas) e, possivelmente, ausência persistente de antígeno galactomanan de *Aspergillus* detectável no soro. Em raras circunstâncias, a mucormicose pulmonar pode se manifestar como uma lesão endobrônquica ou traqueal com um curso menos fulminante, especialmente em diabéticos. A mucormicose endobrônquica pode causar obstrução das vias aéreas ou erosão de grandes vasos sanguíneos pulmonares e hemoptise fatal. Em hospedeiros mais imunocompetentes, a mucormicose pulmonar pode ser caracterizada por formas mais atípicas, que progridem lentamente. Como nas espécies de *Aspergillus*, os fungos da ordem Mucorales podem formar micetomas em cavidades pulmonares preexistentes e causar pneumonia necrosante lentamente e síndromes de hipersensibilidade. Espécies de *Rhizopus* também estão implicadas em alveolite alérgica em trabalhadores do campo ou serrarias (doença do aparador de madeira).

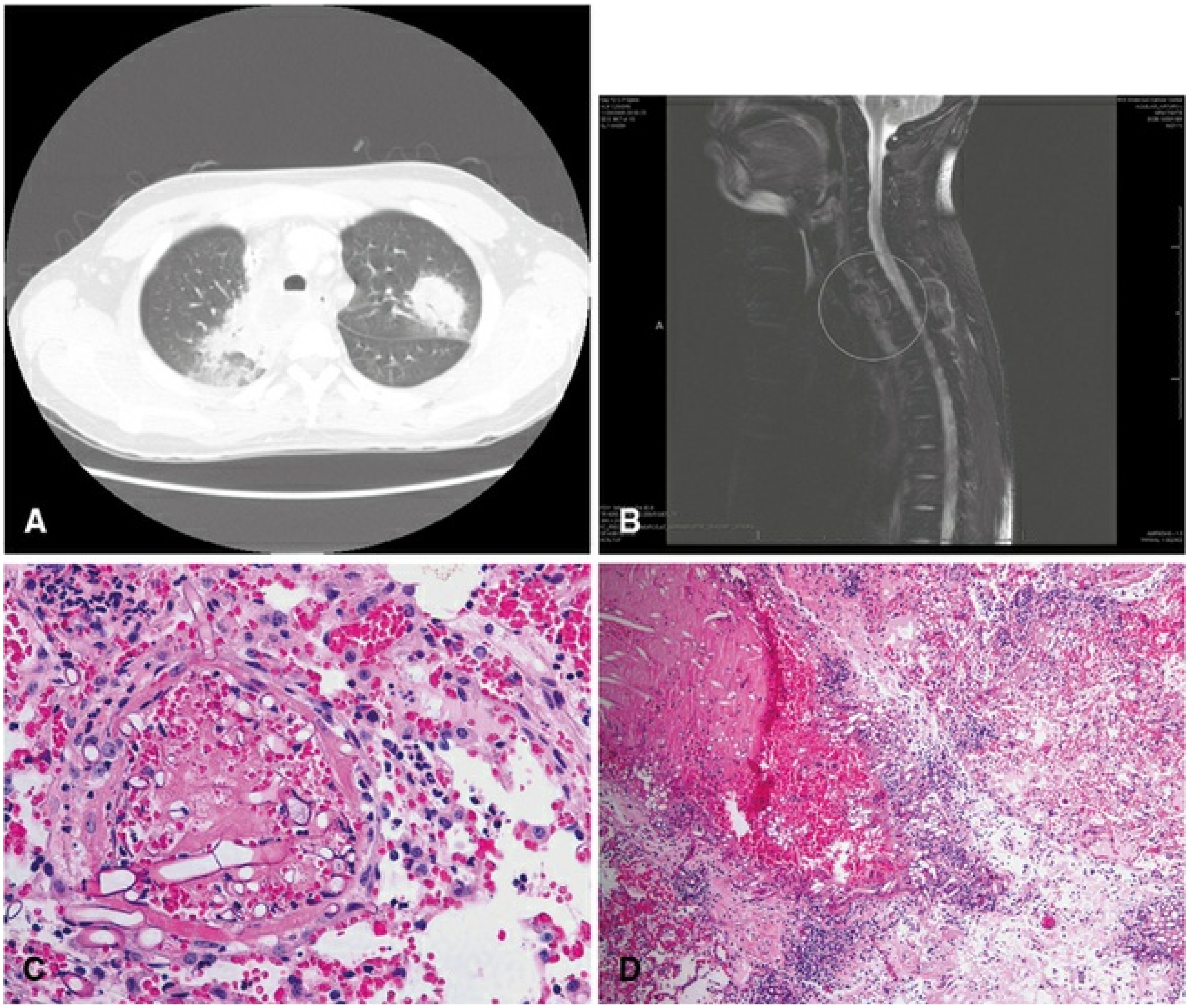

FIGURA 348-1 Mucormicose pulmonar progressiva extensa em um paciente jovem com leucemia mieloide aguda e neutropenia grave prolongada.
A pneumonia é multifocal com áreas de cavitação. Extensão característica da infecção através de planos de tecido na traqueia (produzindo uma fístula) e mediastino (**A**) e coluna torácica adjacente (**B**) são mostrados por TC e ressonância magnética, respectivamente. As características histopatológicas de necrose profunda e hemorragia (**C**) e Mucorales (**D**) tipo fita, pauciseptado, de base ampla também são mostrados.

Como o antifúngico de primeira linha normalmente utilizado para a aspergilose é o voriconazol, que não tem atividade contra Mucorales, o diagnóstico oportuno da mucormicose pulmonar é crítico; o atraso na terapêutica antifúngica apropriada (p. ex., a anfotericina B) rapidamente piora o resultado.

Mucormicose da Pele e Tecidos Moles

A mucormicose cutânea geralmente começa como eritema e endurecimento da pele em um sítio de punção, e progride para necrose com uma escara preta. Infecções cutâneas podem rapidamente se estender para a fáscia profunda e camadas musculares. Fasceíte necrosante é rara e tem um prognóstico ruim. Pacientes neutropênicos em particular são suscetíveis à invasão linfática e sanguínea, infarto e necrose com disseminação eventual. As lesões de pele em pacientes com suspeita de mucormicose devem causar preocupação sobre a doença disseminada. Como o diagnóstico diferencial de lesões cutâneas

necróticas é amplo, especialmente em pacientes neutropênicos, os espécimes de biopsia devem ser obtidos do centro de uma lesão abaixo da gordura subcutânea. A excisão e desbridamento amplo de lesões cutâneas, juntamente com terapia antifúngica sistêmica e, na ocasião, a oxigenoterapia hiperbárica, podem reduzir ainda mais as taxas de mortalidade.

Mucormicose Gastrointestinal

A mucormicose gastrointestinal primária é rara e pode se manifestar como enterocolite necrotizante e envolver qualquer parte do sistema alimentar com taxas de mortalidade superiores a 85%. Ela ocorre principalmente em pacientes desnutridos e crianças prematuras, nos quais o estômago é o local mais afetado, seguido pelo cólon e íleo. O fígado, baço e pâncreas também podem estar envolvidos. Os médicos têm descrito abscesso hepático após a ingestão de produtos à base de plantas contaminadas por *Mucor indicus*. Os fungos podem invadir a parede do intestino e dos vasos sanguíneos e resultar em perfuração intestinal, peritonite e hemorragia digestiva maciça. Em pacientes neutropênicos, a semeadura do trato gastrointestinal é provavelmente mais comum do que se pensava na medida em que 75% dos casos de mucormicose gastrointestinais são diagnosticados *post mortem*. Sintomas e sinais de mucormicose gastrointestinal incluem febre, distensão abdominal, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, melena, hematêmese, hematoquezia, lesões de massa no apêndice e íleo.

Mucormicose Disseminada

A mucormicose disseminada é raramente aparente *ante mortem*. Pacientes gravemente imunossuprimidos e aqueles que recebem deferoxamina estão em maior risco. Os sintomas variam dependendo do local de disseminação e do grau de enfarte vascular dos órgãos afetados. A fonte de disseminação mais comum é o pulmão, e o sítio mais comum de propagação é o cérebro. O diagnóstico de mucormicose disseminada é desafiador e exige um alto grau de suspeição, porque a infecção pode se manifestar como um evento vascular agudo inesperado. A biópsia de sítios suspeitos é crítica por causa do baixo rendimento das hemoculturas e de baixa taxa de recuperação do fungo de amostras respiratórias. Sem tratamento adequado em tempo útil, praticamente todos os pacientes com mucormicose disseminada morrem.

Manifestações Clínicas Raras de Mucormicose

A mucormicose tem manifestações multiformes que podem envolver qualquer órgão. Os autores relatam casos isolados de envolvimento da traqueia, ossos, mediastino, coração, rim, canal auditivo externo e córnea. A mucormicose renal pode ocorrer em pacientes com abuso de drogas por via intravenosa ou aqueles recebendo corticoides. A mucormicose cerebral, que muitas vezes se manifesta como abscesso cerebral envolvendo os gânglios da base e ocorre em conjunto com endocardite infecciosa, tem sido tipicamente observada em pacientes que usam drogas ilícitas injetáveis. Em todos os casos de mucormicose relacionada com cateteres, a remoção rápida dos mesmos e várias

semanas de terapia sistêmica antifúngica são essenciais para a resolução da infecção.

Diagnóstico

Os sinais e sintomas clínicos da mucormicose são inespecíficos. Portanto, um alto grau de suspeição em populações de pacientes suscetíveis é de suma importância. Biópsias e culturas de sítios estéreis continuam críticas. Esfregaços e culturas de tecidos, de escarro, de secreção de seios da face e de lavado broncoalveolar geralmente não fornecem diagnóstico. Contaminação por fungos de amostras clínicas e, portanto, crescimento em cultura não pode representar doença invasiva clinicamente significativa. No entanto, o valor de culturas positivas de Mucorales (especialmente culturas repetitivas) como indicação importante de infecções em pacientes imunocomprometidos é bastante elevado. O local da infecção tem um grande impacto sobre o rendimento do diagnóstico histopatológico (p. ex., a facilidade de acesso dos seios).

Histopatologia

O exame histopatológico do tecido infectado tipicamente mostra hifas caracteristicamente amplas (3 a 25 μm de diâmetro), de parede fina, principalmente asseptadas, com dilatação bulbosa focal, ramificação irregular e não dicotômica em ângulos retos ocasionais acompanhando necrose do tecido e angioinvasão fúngica (Fig. 348-1). Invasão perineural é encontrada em 90% dos tecidos que contêm nervos.

Cultura

Hemoculturas raramente são positivas para esses patógenos apesar de sua natureza angioinvasiva, mesmo quando hifas fúngicas são vistas na análise histopatológica. A recuperação de Mucorales de tecido pode ser melhorada através de amostras de tecido picado (não homogenização) e utilizando técnicas de cultura em que simulam o crescimento de fungos *in vivo*. Os dados sobre a suscetibilidade antifúngica de espécies de Mucorales são limitados, e o teste de concentração inibitória mínima (CIM) raramente está disponível fora de laboratórios de pesquisa. A correlação entre as respostas clínicas e valores de MIC é incerto. Os organismos Mucorales são resistentes a muitos antifúngicos, incluindo flucitosina, cetoconazol, fluconazol, voriconazol e as equinocandinas, ao passo que têm suscetibilidade variável para itraconazol.

A importância da diferenciação precoce de Mucorales dos fungos oportunistas mais comuns, tais como espécies de *Aspergillus*, tem gerado interesse considerável no desenvolvimento de testes de diagnóstico independentes da cultura ou histopatologia, tais como a detecção de antígenos específicos ou ácidos nucleicos com reação em cadeia da polimerase ou técnicas de hibridização *in situ*. As técnicas moleculares para detecção de Mucorales são poucas, não estão amplamente disponíveis e são de investigação. Esta é uma importante necessidade não atendida para as condutas em mucormicose.

Tratamento Rx

O sucesso do tratamento da mucormicose depende de uma abordagem multifacetada que inclui (1) tentativas agressivas de diagnóstico e início rápido da terapia antifúngica eficaz, (2) desbridamento cirúrgico de grande porte, e (3) o controle rápido de quaisquer condições clínicas subjacentes.

O diagnóstico precoce é fundamental para o resultado dos pacientes. Pequenas lesões focais devem ser ressecadas cirurgicamente antes que elas progridam envolvendo estruturas críticas ou órgãos distais. Os pacientes muitas vezes têm achados clínicos indolentes até que uma extensa invasão ou disseminação da infecção ocorra.

Terapia Antifúngica

Administração tardia de terapêutica antifúngica sistêmica aumenta o risco de morte. Nenhum estudo prospectivo controlado para o tratamento da mucormicose primária foi realizado. A maioria do conhecimento sobre a atividade de antifúngicos usados atualmente vem de pequenas séries de casos, relatos e modelos animais de infecção. Portanto, o tratamento ideal é incerto. A maior parte da experiência clínica tem sido com a anfotericina B (AMB). Anteriormente, a terapia antifúngica recomendada para mucormicose incluía desoxicolato de AMB na dose máxima tolerada, geralmente 1,0 a 1,5 mg/kg/dia. Infelizmente, a AMB regular tinha efeitos tóxicos sistêmicos e nefrotóxicos, o que levou ao desenvolvimento de formulações lipídicas da AMB (AMB lipossomal, complexo lipídico AMB, dispersão coloidal AMB). Estes agentes são menos nefrotóxicos do que a AMB regular e podem ser administrados em doses elevadas (5 a 10 mg/kg/dia). Formulações lipídicas da AMB são consideradas as drogas de escolha para mucormicose. Além disso, a utilização de AMB percutânea ou em aerossol em conjunto com a terapia sistêmica concomitante tem sido bem-sucedida em doentes selecionados com mucormicose cavitária pulmonar. A terapia tópica com AMB, bem como outros polienos (natamicina), pode ser eficaz contra mucormicose ocular e cutânea primária. O tratamento da mucormicose com combinações baseadas na AMB tem sido bem-sucedido em pequenas séries de casos retrospectivos. Em particular, foi sugerido benefício no uso de uma combinação lipossomal AMB-equinocandina em 41 pacientes diabéticos com mucormicose rino-orbital quando comparado com o uso de complexo lipídico anfotericina B ou AMB lipossômica sozinha. Esse benefício foi mais pronunciado em pacientes com envolvimento cerebral.

Embora os azóis tenham sido, tradicionalmente, inativos contra Mucorales, o novo posaconazol triazólico de amplo espectro demonstra ter atividade promissora. Em um estudo aberto avaliando a atividade de posaconazol como terapia de resgate (800 mg/dia) em 24 pacientes com mucormicose refratária, a taxa de sucesso global do agente foi de 70%. Além disso, o posaconazol foi bem tolerado. Da mesma forma, um estudo retrospectivo de posaconazol usado como terapia de resgate em 91 pacientes com mucormicose refratária indicou uma taxa de sucesso global de 61%. Determinar se posaconazol sozinho ou combinado com uma formulação lipídica da AMB ou outro agente (p. ex., deferasirox) tem valor requer estudo posterior. Posaconazol tem limitações: a absorção da suspensão oral é subótima em pacientes com mucosite,

diarreia grave, terapia de supressão ácida, ou ingestão oral deficiente. Além disso, as concentrações de equilíbrio plasmáticas de posaconazol não são atingidas até cerca de 1 semana de início da terapia.

A duração da terapia antifúngica deve ser determinada em bases individuais. Imagem radiográfica próxima da normalização, biópsias e culturas de acompanhamento do local afetado negativas, e recuperação de imunossupressão são indicadores importantes para a interrupção da terapêutica antifúngica.

Cirurgia

Desbridamento cirúrgico de lesões cutâneas é crucial e deve ser feito sem demora devido à natureza agressiva de mucormicose. Um esforço coordenado entre todas as especialidades envolvidas (cirurgia, doenças infecciosas, cabeça e pescoço, oftalmologia, patologia, microbiologia clínica e cirurgia plástica) é crucial, e o clínico geral pode desempenhar um papel vital na coordenação desse esforço.

A remoção repetida de tecido necrótico ou medidas cirúrgicas agressivas, tais como enucleação do olho, podem ser necessárias para o controle da infecção. As decisões relativas à extensão do desbridamento são muitas vezes feitas à beira do leito. TC ou RM antes da cirurgia e biópsia de congelação intraoperatória ajudam a determinar a extensão do envolvimento de tecido e o comprometimento das margens. Baixa contagem de plaquetas deve ser corrigida com transfusões antes da intervenção cirúrgica. Infelizmente, problemas de sangramento podem limitar as opções cirúrgicas. A cirurgia em conjunto com terapia antifúngica sistêmica resulta na melhora significante das taxas de sobrevivência.

Condutas Relativas às Comorbidades e Tratamentos Adjuvantes

A rápida correção das condições de base, como controle da hiperglicemia, a reversão da cetoacidose, rápida redução gradual da corticoterapia, e a interrupção do tratamento à base de deferoxamina, influencia os resultados. A oxigenoterapia hiperbárica é uma terapia adjuvante benéfica para mucormicose, particularmente em pacientes diabéticos com doença rinocerebral. Especificamente, o aumento da pressão de oxigênio parece melhorar a atividade dos neutrófilos e atividade oxidativa dos antifúngicos polienos. Além disso, as concentrações elevadas de oxigênio podem inibir o crescimento de zigomicetos *in vitro* e melhorar a taxa de cicatrização da ferida através do aumento da liberação de fatores de crescimento de tecidos. No entanto, este tratamento não foi estudado vigorosamente para determinar a sua eficácia geral e não pode ser recomendado rotineiramente. Em pacientes neutropênicos, o fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos ou transfusões de granulócitos pode ser benéfico até que ocorra a recuperação de granulócitos, mas esta abordagem ainda deve ser suficientemente estudada em pacientes com mucormicose. Finalmente, o novo quelante de ferro deferasirox poderia atuar como um agente antifúngico adjuvante baseado em estudos pré-clínicos e experiência humana muito limitada em pacientes com mucormicose refratária.

Leituras sugeridas

Dan, M. Mucormycosis of the head and neck. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13:123–131. *A taxa de mortalidade da mucormicose rinocerebral manteve-se 30% a 70%, apesar da terapia agressiva, a excisão cirúrgica do tecido necrosado e formulações lipídicas de anfotericina B.*

Mallis, A., Mastronikolis, S. N., Naxakis, S. S., et al. Rhinocerebral mucormycosis: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010; 14:987–992. *Análise.*

Spellberg, B., Ibrahim, A. S. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:423–429. *Posaconazol pode ser útil como terapia de resgate, mas não é recomendado como uma terapia primária.*

Spellberg, B., Walsh, T. J., Kontoyiannis, D. P., et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1743–1751. *Análise de avanços terapêuticos recentes que melhoram o desfecho de mucormicose.*

No Brasil

No Brasil, de forma semelhante ao que é descrito no resto do mundo, a mucormicose é uma doença rara, descrita somente em escassos relatos de casos geralmente acometendo indivíduos imunodeprimidos. Sua real incidência é desconhecida, uma vez que não é doença de notificação compulsória no território nacional e não há publicações de pesquisas extensas a respeito.

Bibliografia

Xavier, S. D., Korn, G. P., Granato, L. Rhinocerebral mucormycose: case presentation and literature. *Review. Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004; 70(5):710–714.

Pneumonia por *Pneumocystis*

Joseph A. Kovacs

Definição

Pneumocystis jirovecii é um fungo que causa pneumonia quase que exclusivamente em pacientes imunodeficientes. Durante as décadas de 1960 e 1970, a pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) foi vista com frequência crescente em pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles submetidos à quimioterapia imunossupressora. No início da década de 1980, uma epidemia de PCP em adultos previamente saudáveis marcou o início da epidemia de HIV/Aids; nos Estados Unidos e em muitas outras partes do mundo, a PCP tem sido a infecção oportunista mais comum com risco de vida nessa população. Embora a frequência de PCP tenha diminuído em pacientes infectados pelo HIV, primeiramente associado ao uso generalizado de profilaxia anti-*Pneumocystis* e mais tarde com a introdução da terapia eficaz antirretroviral combinada, ela continua a ser vista com regularidade em infectados pelo HIV e outros pacientes imunossuprimidos.

O Patógeno

Pneumocystis, que foi por muito tempo considerado um protozoário, agora foi definitivamente classificado como um fungo ascomiceto, principalmente com base em estudos moleculares que demonstram que um grande número de genes tem um nível elevado de homologia com outros fungos, em vez de protozoários. Estudos antigênicos bem como moleculares demonstraram ainda que o gênero *Pneumocystis* inclui um grupo de organismos estreitamente relacionados que parecem ser espécies únicas, cada um dos quais pode infectar apenas uma única espécie de hospedeiro. Isto levou à aplicação de nomes de novas espécies ao grupo de organismos previamente chamado de *Pneumocystis carinii*, embora esta abordagem não tenha sido universalmente aceita entre os investigadores no campo. *P. carinii* é reservado para uma espécie que infecta ratos e o organismo que infecta humanos foi renomeado *P. jirovecii*. Apesar da mudança de nome, o acrônimo PCP (do inglês) continua a ser usado para designar a doença em seres humanos.

Espécies de *Pneumocystis* mostram uma especificidade estrita de hospedeiros: tentativas de transmitir o *Pneumocystis*, por exemplo, de humanos ou ratos para camundongos têm sido infrutíferas. Estudos evolutivos moleculares sugerem que espécies de *Pneumocystis* coevoluíram com os seus hospedeiros, com *Pneumocystis* de rato e camundongo divergindo aproximadamente 33 milhões de anos atrás, semelhante ao

tempo em que espécies de rato e camundongo divergiram.

Estudos de *Pneumocystis* foram substancialmente prejudicados pela incapacidade de cultivo de qualquer espécie em cultura por um período prolongado. Assim, o ciclo de vida do *Pneumocystis* é desconhecido, embora ciclos de vida putativos com base em estudos morfológicos tenham sido propostos; existe acúmulo de evidências que apoiam uma fase sexuada no ciclo de vida. Existem duas formas facilmente reconhecidas do organismo: formas tróficas (≈2 a 6 μm de diâmetro) e cistos (≈6 a 8 μm de diâmetro), que podem conter até oito corpos intracísticos; formas adicionais intermediárias também são vistas. Estima-se que as formas tróficas, que têm uma forma amorfa, superam os cistos, que são esféricos, em aproximadamente 10:1 em um pulmão infectado. β-1,3-Glucano é encontrado apenas na forma cística, onde ele contribui para a rigidez da parede celular. O tamanho estimado do genoma é de 8 milhões de pares de bases. A proteína de superfície mais abundante do *Pneumocystis*, a glicoproteína de superfície principal, é encontrada tanto nos cistos quanto nas formas tróficas e é codificada por uma família de genes multicópia, apenas um dos quais é expresso em um dado organismo; isso proporciona ao *Pneumocystis* o potencial de variabilidade antigênica. Embora, até agora, uma única espécie de *Pneumocystis* que infecta humanos tenha sido encontrada, técnicas recentemente desenvolvidas de tipagem molecular têm demonstrado um alto nível de diversidade entre isolados de *Pneumocystis* humanos.

Epidemiologia

O *Pneumocystis* tem uma distribuição mundial. Estudos sorológicos mostram uma alta prevalência de anticorpos anti-*Pneumocystis* em todas as populações estudadas até o momento. Na América e na Europa, estudos sorológicos têm demonstrado que a maioria dos seres humanos desenvolvem anticorpos contra o *Pneumocystis* em tenra idade, sugerindo que este é um organismo ubíquo. Em apoio a isso, um estudo de autópsia em crianças com menos de um ano, sem grandes problemas médicos, identificou infecção no tecido pulmonar por *Pneumocystis*, através de reação em cadeia da polimerase (PCR), em 100% dos casos.

Estudos em animais demonstraram que o *Pneumocystis* é transmitido pela via respiratória. A infecção humana é presumivelmente transmitida pela mesma maneira. Não há evidência de que a água ou fômites desempenhem um papel na transmissão. Um pequeno número de estudos com animais e dados humanos muito limitados sugere que a transmissão pode ocorrer via transplacentária, embora a relevância clínica seja desconhecida.

Dada a especificidade estrita do hospedeiro do *Pneumocystis*, presumivelmente, a fonte de organismos que infectam humanos é outros humanos, seja por exposição direta ou indireta. Não há evidência que o *Pneumocystis* seja uma zoonose. Estudos baseados em PCR têm identificado o DNA do *Pneumocystis* em fontes ambientais, tais como pomares de maçã, no entanto, atualmente não há dados que indiquem que tais fontes desempenhem um papel importante na transmissão. infecção por *Pneumocystis* é provavelmente adquirida de seres humanos aparentemente saudáveis, nos quais a infecção subclínica (assintomática ou minimamente sintomática) deve ser bastante

comum para permitir a disseminação rápida e ampla. A elevada frequência de detecção em lactentes sugere um papel importante na transmissão.

Embora a infecção por *Pneumocystis* seja generalizada, em hospedeiros imunocompetentes não parece causar doença significativa. PCP clinicamente significativa ocorre exclusivamente em pacientes com níveis graves de imunodeficiência que são normalmente associadas a um alto risco para outros patógenos oportunistas. Populações em risco incluem aquelas com imunodeficiências congênitas (Capítulo 258), especialmente imunodeficiência combinada grave ("SCID" do inglês) e síndrome de hiper-IgM; pacientes com infecção por HIV (Capítulo 392) e linfoma associado ao vírus linfotrópico T humano tipo 1 (Capítulo 386); pacientes submetidos à quimioterapia para o tratamento de doenças malignas, especialmente linfoma; pacientes de transplante que recebem terapia imunossupressora; e pacientes em tratamento com cursos prolongados de drogas imunossupressoras (Capítulo 34), especialmente corticosteroides, para as doenças inflamatórias tais como a granulomatose de Wegener ou lúpus eritematoso sistêmico. Entre os pacientes com infecção pelo HIV, o melhor preditor do risco de desenvolvimento de PCP é a contagem de CD4: pacientes com contagem de CD4 menor do que 200 células/mm^3, e especialmente aqueles com contagem de CD4 menor do que 100 células/mm^3, estão em maior risco. Pacientes com histórico prévio de PCP e aqueles com febre inexplicada, perda de peso, ou candidíase oral também estão em maior risco. Entre outras populações de pacientes, parâmetros laboratoriais não são tão úteis na quantificação do risco, embora pacientes não infectados por HIV com contagem de células CD4 inferior a 200 células/mm^3 possam estar em maior risco. Informação adicional sobre o risco é fornecida na seção relativa à profilaxia.

Por muitos anos, o desenvolvimento de PCP era considerado resultado de uma reativação de infecção latente por organismos que permaneciam viáveis após a infecção em uma idade precoce, semelhante à tuberculose. No entanto, estudos epidemiológicos moleculares recentes baseados na detecção de mutações no gene da di-hidropteroato sintase (DHPS) do *Pneumocystis*, bem como polimorfismo de um único nucleotídeo e análise de polimorfismo do comprimento de fragmentos de restrição de isolados de surtos de PCP em pacientes renais transplantados, têm fornecido evidências convincentes de que a cepa infectante é muitas vezes adquirida recentemente. Estudos moleculares ainda documentaram que na maioria dos pacientes com PCP, mais do que uma cepa pode ser identificada em amostras respiratórias. Em pacientes que desenvolvem PCP recorrente, esta recorrência pode ser devida a recaídas, especialmente para recidivas precoces, ou à reinfecção com uma nova cepa. A PCP recorrente ocorre quase exclusivamente em pacientes infectados pelo HIV, nos quais o risco era superior a 50% no início da epidemia de Aids, antes da disponibilidade de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) e o amplo uso de profilaxia anti-*Pneumocystis*.

Fisiopatologia

Estudos em animais forneceram importantes informações sobre a patogênese da infecção por *Pneumocystis*. A exposição por apenas um dia a um animal infectado por *Pneumocystis* resulta na transmissão da infecção. Em animais saudáveis, uma resposta imune

adaptativa se desenvolve em aproximadamente 5 a 6 semanas, o que leva ao controle e clareamento antes que o organismo produza sintomas. As células CD4 são fundamentais para esse controle, embora outras populações, incluindo as células B e macrófagos, também desempenhem papéis importantes. Em modelos de animais imunodeficientes, a incapacidade de controlar a replicação do *Pneumocystis* leva à pneumonia grave em 2 a 3 meses. Dados limitados em humanos sugerem um curso de tempo similar. Respostas inflamatórias do hospedeiro parecem desempenhar um papel crítico no desenvolvimento de sintomas pulmonares. Isto pode explicar o desenvolvimento de sintomas de PCP em pacientes nos quais os corticosteroides estão sendo reduzidos, assim como a exacerbação da hipóxia que se desenvolve cerca de 4 dias após o início da terapia anti-*Pneumocystis* (na ausência de terapia corticosteroide concomitante).

A patologia pulmonar em pacientes com PCP é característica. A coloração com hematoxilina-eosina demonstra um exsudato intra-alveolar, acelular, espumoso, eosinofílico associado à inflamação intersticial leve (Fig. 349-1). Com a progressão da doença, desenvolvem-se a membrana hialina, bem como a fibrose intraluminal e intersticial. Apesar de a coloração de prata metenamina destacar os cistos espalhados por todo o exsudato eosinofílico, com base na coloração de Giemsa de cortes finos, bem como na micrografia eletrônica, esse exsudato é composto quase inteiramente por organismos de *Pneumocystis*. Patologia atípica, incluindo granulomas não caseosos e alterações císticas intrapulmonares, também pode ser vista.

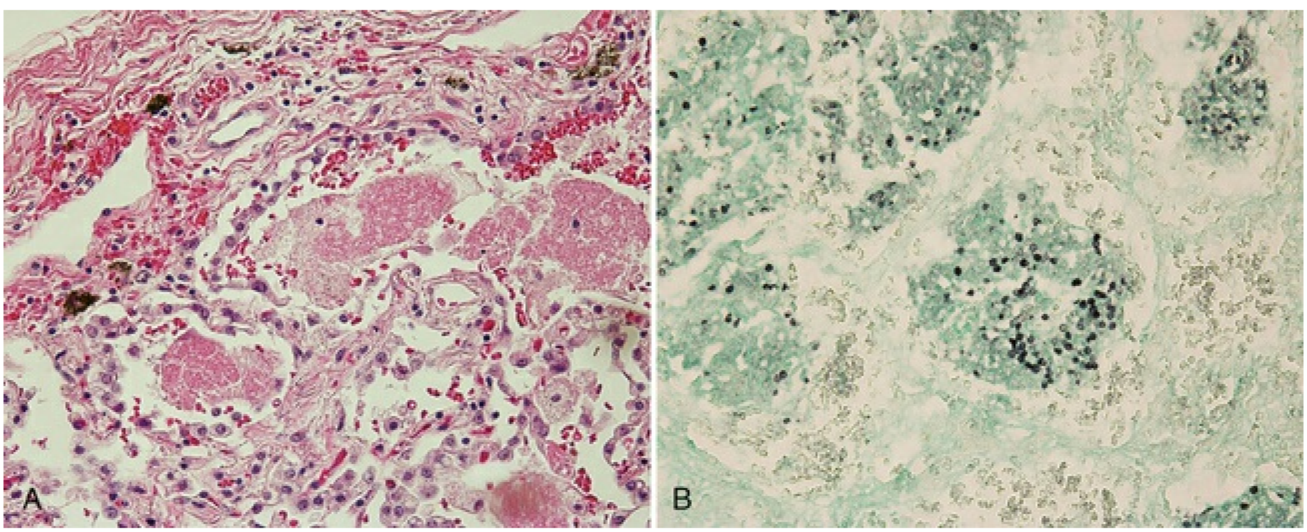

FIGURA 349-1 Histopatologia de pulmão de um paciente que morreu de pneumonia por *Pneumocystis*.
A, A seção de coloração de hematoxilina-eosina mostra o exsudato característico acelular, eosinofílico, intra-alveolar que é típico de PPP. **B,** A coloração de prata metenamina do tecido de pulmão do mesmo paciente demonstra cistos de coloração preta espalhados ao longo dos exsudados intra-alveolares.

Manifestações clínicas

Em seres humanos não imunossuprimidos, nenhuma síndrome clínica bem-definida está associada a infecção por *Pneumocystis*. O *Pneumocystis* foi identificado em lactentes por PCR e pode estar associado a uma síndrome respiratória leve, mas uma associação

postulada com síndrome de morte súbita do lactente não foi apoiada por dados de estudos bem-controlados. O *Pneumocystis* foi detectado por PCR em amostras pulmonares de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas o papel que, se houver, desempenha no desenvolvimento ou progressão da DPOC (Capítulo 88) ainda não foi esclarecido.

A pneumonia é a principal manifestação clínica de infecção por *Pneumocystis* em pacientes imunossuprimidos. A PCP normalmente se apresenta com febre, tosse não produtiva e falta de ar que, inicialmente, ocorre apenas durante o esforço, mas, sem tratamento, inevitavelmente evolui para dispneia em repouso. Somente um ou dois desses sintomas podem estar presentes inicialmente. O desenvolvimento de sintomas pode ser insidioso, ao longo de algumas semanas, como é comum em pacientes com infecção por HIV; um início mais rápido, ao longo de apenas alguns dias, é mais comum em pacientes sem Aids. Produção de expectoração purulenta é incomum, e calafrios e dor torácica ocorrem em uma minoria dos pacientes. Os pacientes com infecção pelo HIV podem apresentar outras manifestações de imunodeficiência, incluindo a perda de peso e candidíase.

Em pacientes sem Aids, os corticosteroides são um fator de risco comum. As manifestações clínicas podem desenvolver-se quando os corticosteroides estão sendo reduzidos, que presumivelmente representa o desmascaramento de uma resposta inflamatória à infecção quando a imunossupressão é diminuída.

Raramente, a doença extrapulmonar pode envolver a pele, olho (coroidite), sistema nervoso central, medula óssea, tireoide, baço, fígado, trato gastrointestinal, linfonodo, ou múltiplos órgãos na doença disseminada. Doença extrapulmonar pode ocorrer com ou sem pneumonia concomitante. A utilização de pentamidina em aerossol para a profilaxia tem sido associada a um aumento do risco de doença extrapulmonar em pacientes infectados pelo HIV, mas, mesmo nessa circunstância, continua a ser extremamente raro. Os sintomas estão relacionados com o local específico envolvido e podem ser inespecíficos, o diagnóstico é muitas vezes feito na autópsia.

Diagnóstico

Tendo em conta os sintomas inespecíficos, especialmente no início do processo da doença, os clínicos devem ter um alto índice de suspeição para a PCP, mesmo em pacientes não sabidamente imunossuprimidos; muitos pacientes com infecção pelo HIV não têm conhecimento do seu estado até que eles apresentam uma infecção oportunista. O conhecimento da contagem de CD4 mais recente é útil para avaliar pacientes infectados pelo HIV porque a PCP é rara naqueles cuja contagem de CD4 está acima de 200 células/mm^3.

O exame físico e testes laboratoriais de rotina geralmente não são úteis para fazer o diagnóstico, porque muitos processos pulmonares, tanto infecciosos como não infecciosos, podem apresentar-se de maneira semelhante. Além disso, embora os pacientes possam estar taquipneicos e pareçam estar em angústia respiratória, aqueles que se apresentam no início da doença podem ter um exame dos pulmões completamente normal. Linfopenia é comum, mas é uma manifestação da doença

subjacente à PCP. Níveis de lactato desidrogenase podem ser elevados, mas têm pouca especificidade.

A avaliação inicial deve incluir uma radiografia de tórax e avaliação da oxigenação arterial, quer por gasometria arterial quer por oximetria de pulso. A radiografia de tórax tipicamente mostra infiltrados peri-hilares ou intersticiais difusos bilaterais que evoluem para um padrão alveolar difuso (Fig. 349-2). No entanto, a PCP tem sido associada a doença unilateral, doença focal, consolidação, nódulos, cavidades, pneumotórax e, raramente, derrame pleural. Em até 30% dos pacientes com infecção pelo HIV, a radiografia de tórax aparece normal; nesta situação, uma tomografia computadorizada (TC) do tórax, especialmente TC de alta resolução, é invariavelmente anormal, geralmente mostrando um padrão irregular ou de vidro fosco (Fig. 349-2).

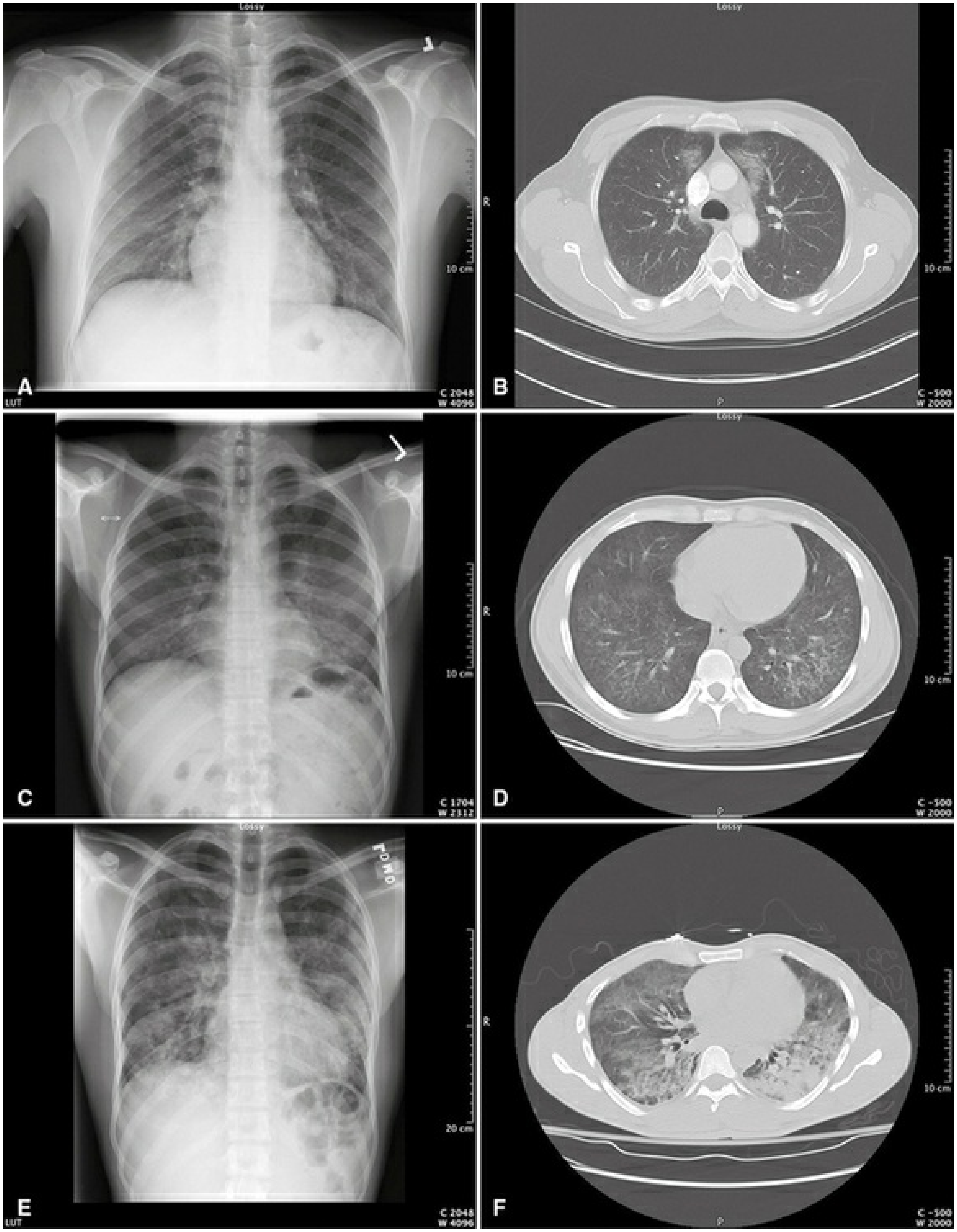

FIGURA 349-2 Radiografias de tórax (A, C, E) e tomografias computadorizadas (TC) correspondentes (B, D, F) de três pacientes com HIV diagnosticados com pneumonia por *Pneumocystis* confirmada por laboratório.
O paciente 1 apresentava-se sem sintomas; tinha anormalidades mínimas em um raio X de tórax incidental (**A**), sugerindo um processo intersticial; e tinha infiltrados focais na TC (**B**). O paciente 2 apresentava febre e perda de peso, mas não falta de ar. A oximetria de pulso demonstrava saturação de 99% em repouso, com uma diminuição para 89% com o exercício. Raio X de tórax (**C**) mostrava infiltrados bilaterais do lobo inferior, e a tomografia computadorizada (**D**) mostrava infiltrados intersticiais bilaterais do lobo inferior com manchas de atenuação em vidro fosco. O paciente 3 apresentava-se com um histórico de 2 semanas de febre, suores noturnos, falta de ar e fraqueza. Sua PaO_2 no diagnóstico foi de 67 mm Hg, e seu gradiente (A-a) O_2 era de 53 mm Hg. Raio X de tórax (**E**) mostrava infiltrados do pulmão no campo inferior e médio bilateral, e TC (**F**) mostrava infiltrados bilaterais com consolidação do pulmão inferior.

A oxigenação arterial em repouso é frequentemente anormal, embora em 30% ou mais

dos casos, esteja dentro dos limites normais. O teste de exercício induz dessaturação e um aumento no gradiente alvéolo-arterial [(A-a) O_2] na maioria dos pacientes com PCP, mesmo naqueles com oxigenação normal em repouso ou uma radiografia normal. Uma capacidade de difusão de repouso anormal também é comum. No entanto, embora muitos destes testes tenham uma alta sensibilidade para a PCP, a sua especificidade é pobre porque outros processos respiratórios mostram anormalidades semelhantes. Scans de Gálio eram frequentemente realizados no início da epidemia de Aids, mas eles não são mais utilizados devido à baixa especificidade e ao atraso de dois dias no diagnóstico inerente a este teste.

Testes sorológicos não são úteis no diagnóstico de PCP. Embora os títulos de anticorpos contra proteínas recombinantes do *Pneumocystis*, como a glicoproteína de superfície principal, possam estar elevados em pacientes com PCP, tais testes não demonstraram utilidade para o diagnóstico em pacientes individuais. Níveis diminuídos no plasma de *S*-adenosil-metionina e aumento dos níveis de β-D-glucano do soro têm sido propostos como exames de diagnóstico, mas até o momento, não existem dados suficientes de ensaios bem conduzidos para apoiar a sua utilização.

Como o *Pneumocystis* não pode ser cultivado, um diagnóstico definitivo da PCP exige a detecção do organismo em uma amostra pulmonar. Isto pode ser conseguido por qualquer número de marcações colorimétricas ou imunológicas ou por técnicas moleculares. Até o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-*Pneumocystis* na década de 1980, marcações colorimétricas foram rotineiramente usadas, e elas continuam a ser utilizadas em muitos centros, devido a considerações de custo. Tais colorações incluem prata metenamina de Gomori, azul de toluidina O, Gram-Weigert e cresil violeta, que coram a parede do cisto do *Pneumocystis*, bem como as colorações do tipo Giemsa, incluindo Diff-Quik, que podem corar tanto formas tróficas, a forma mais abundante do organismo, quanto os corpos intracísticos dentro de cistos, mas não a parede do cisto. *Pneumocystis* também pode ser detectado por calcoflúor branco, Papanicolaou, ácido periódico de Schiff, e, raramente, coloração de Gram. Nenhuma das marcações colorimétricas é específica para o *Pneumocystis*. Corantes da parede do cisto, tais como de prata metenamina de Gomori e azul de toluidina O podem corar outros fungos, e as colorações do tipo Giemsa também coram as células de fundo e restos celulares. Este último exige substancial experiência para a correta interpretação.

Testes de imunofluorescência utilizando anticorpos monoclonais anti-*Pneumocystis* fornecem um número de vantagens sobre as marcações colorimétricas. Eles são específicos para *Pneumocystis* e não apresentam reatividade cruzada com outros organismos, incluindo fungos, podendo ser realizados e interpretados rapidamente, e eles têm sensibilidade aumentada, especialmente quando da análise de amostras de escarro induzido (Fig. 349-3).

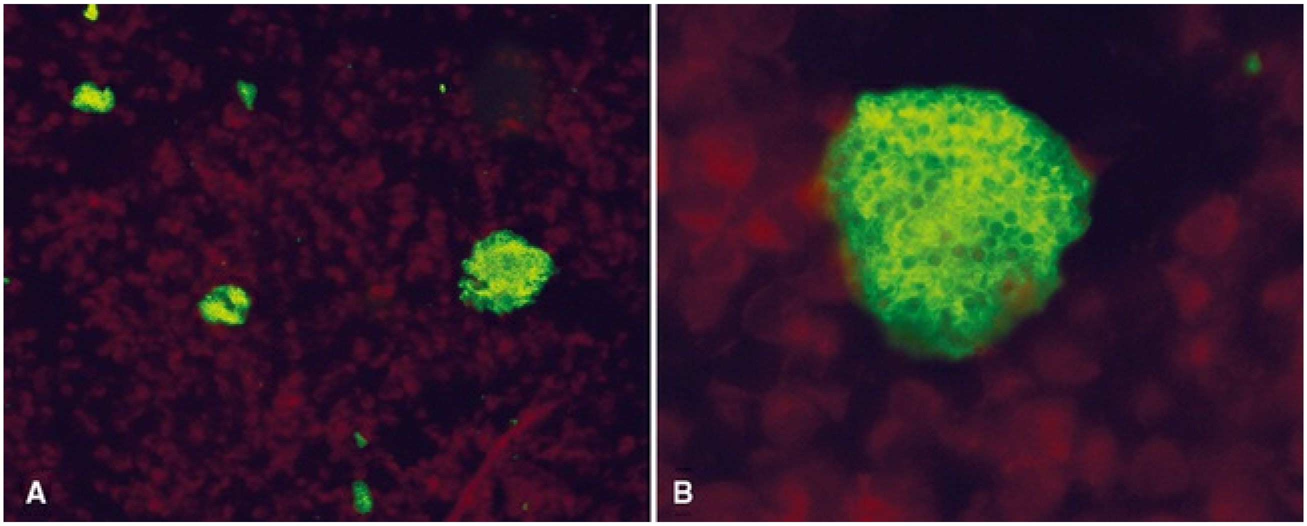

FIGURA 349-3 Detecção de imunofluorescência de *Pneumocystis* usando um teste de imunofluorescência direta para examinar uma amostra de escarro induzido. A, Potência baixa (100× original) permite a visualização de vários agrupamentos ou organismos de coloração verde brilhante. **B,** Sob alta potência (400× original), organismos individuais podem ser vistos dentro de um único agrupamento.

As técnicas moleculares, principalmente testes baseados em PCR, têm sido extensivamente estudadas para o diagnóstico de PCP. Os testes de PCR são 10 a 100 vezes mais sensíveis do que as corações para a detecção de *Pneumocystis;* isto pode permitir o diagnóstico utilizando amostras, tais como lavados orais, que têm uma menor carga do organismo do que escarro induzido ou lavado broncoalveolar (BAL). Esse aumento de sensibilidade, no entanto, está associado à especificidade diminuída, porque permite a detecção de organismos em pacientes que em última análise demonstraram não ter PCP. A última situação presumivelmente reflete colonização ou infecção subclínica que não requer terapia específica anti-*Pneumocystis*. Testes baseados em PCR atualmente não são amplamente utilizados devido à disponibilidade limitada e a falta de um produto comercial com aprovação da Food and Drug Administration.

À medida que métodos de detecção de *Pneumocystis* melhoraram, houve uma melhoria paralela na aquisição de amostra. Antes da epidemia de Aids, a biópsia pulmonar a céu aberto era necessária para o diagnóstico. Na década de 1980, a broncoscopia, inicialmente com escovados e biópsia, e subsequentemente com BAL, demonstrou ter uma sensibilidade superior a 90% para o diagnóstico de PCP; BAL continua a ser a principal modalidade de diagnóstico em muitos centros hoje. Embora o escarro tenha um baixo rendimento de diagnóstico, a expectoração induzida, especialmente quando combinada com a coloração de imunofluorescência, pode ter uma sensibilidade de cerca de 90%, embora em muitos centros o rendimento diagnóstico seja muito mais baixo, provavelmente devido, em parte, à variabilidade dos métodos utilizados para a indução e processamento. Idealmente, a indução de escarro deve ser o primeiro passo no diagnóstico, seguido por broncoscopia com BAL (Fig. 349-4). A biópsia pulmonar aberta ou broncoscópica é raramente necessária para fazer o diagnóstico.

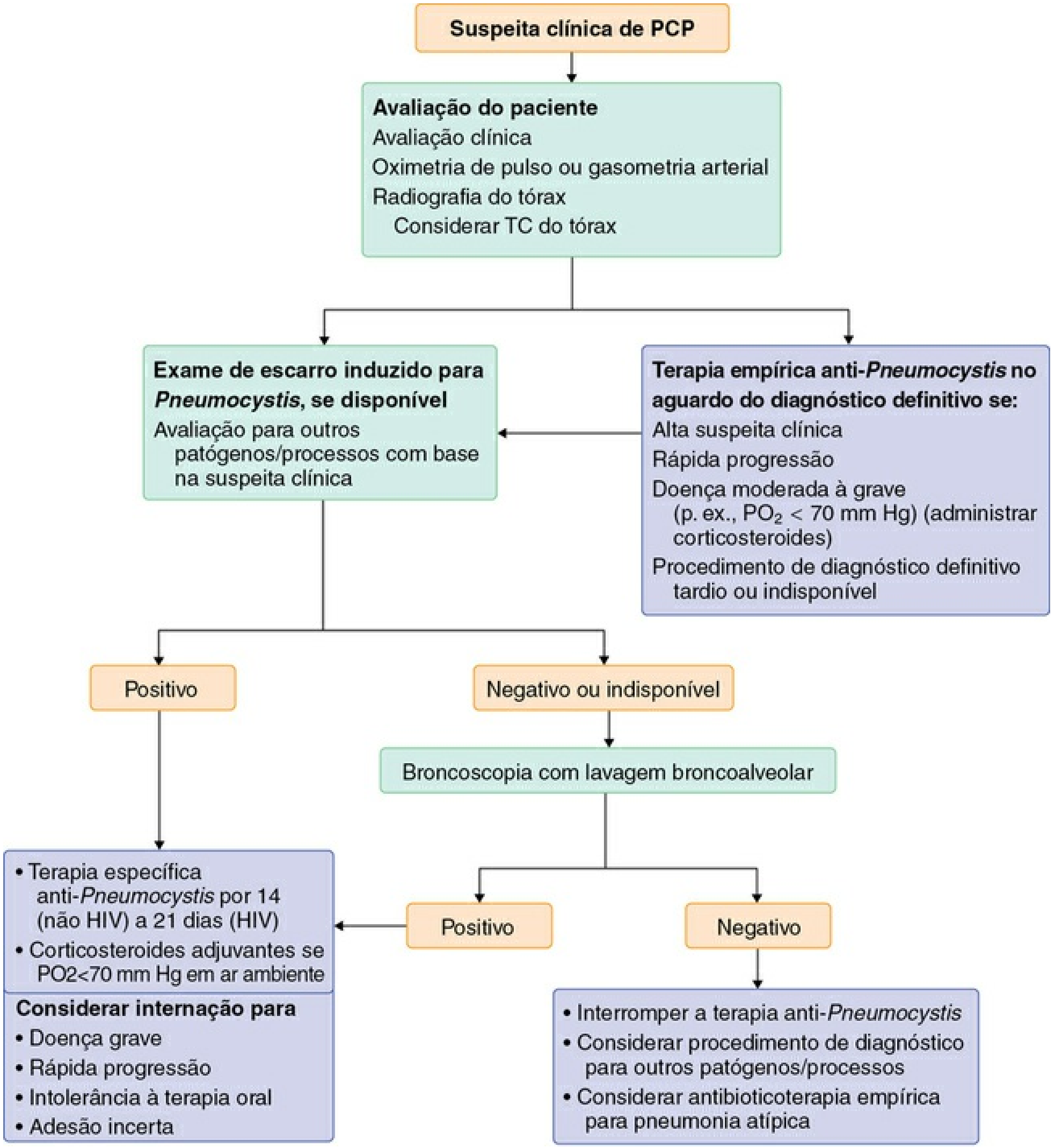

FIGURA 349-4 Algoritmo para a avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia por *Pneumocystis (PCP)*.
TC = tomografia computadorizada; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

O diagnóstico diferencial de infiltrações pulmonares em doentes imunossuprimidos é muito amplo e inclui infecções tais como adenovirus, citomegalovírus, tuberculose, criptococose, histoplasmose, aspergilose e toxoplasmose, bem como processos não infecciosos, tais como tumor, insuficiência cardíaca congestiva, embolia pulmonar, pneumonite induzida por radiação e por quimioterapia, e, especialmente em doentes infectados com HIV, pneumonite intersticial inespecífica e sarcoma de Kaposi.

Tratamento Rx

Terapia específica anti-*Pneumocystis* deve ser iniciada imediatamente quando o

diagnóstico é suspeitado em um paciente potencialmente suscetível. Regimes de dosagem com eficácia documentada estão listados na Tabela 349-1. Embora não existam estudos controlados que definam a duração ideal da terapia, pacientes infectados pelo HIV devem ser tratados durante 21 dias e pacientes sem HIV por 14 dias. Se o paciente possui doença moderada à grave (PaO_2<70 mm Hg ou gradiente A-a O_2 >35 mm Hg), terapia com corticosteroide concomitante deve ser administrada. O diagnóstico deve ser definitivamente confirmado por indução de escarro ou broncoscopia o mais rapidamente possível, no entanto, retardar tal confirmação por alguns dias após o início da terapia não irá diminuir o rendimento diagnóstico porque os organismos podem ser detectados em amostras clínicas por mais de 3 semanas após o início da terapia. Terapia empírica na ausência de um diagnóstico confirmado confere risco de retardar a terapia apropriada para uma outra infecção, administrar terapia inapropriada com toxicidades conhecidas, e realizar um procedimento definitivo como a broncoscopia, quando o paciente não estiver respondendo à terapia e, consequentemente, tiver comprometimento pulmonar mais grave.

Tabela 349-1

Esquemas de medicamentos para o tratamento de pneumonia por *pneumocystis*

INDICAÇÃO	PREFERÊNCIA DE TRATAMENTO	MEDICAMENTO	VIA	DOSE*	COMENTÁRIOS
PCP leve: PaO_2>70 mm Hg ou gradiente $(A\text{-}a)O_2$ <35 mm Hg	Preferencial	TMP-SMX	Via oral	2 comprimidos de dose dupla (160 TMP + 800 SMX) três vezes ao dia	
	Alternativo	Trimetoprim+	Via oral	5 mg/kg três vezes ao dia (15 mg/kg/dia)	
		Dapsona	Via oral	100 mg/dia	Se possível, testar para deficiência de G6PD antes do uso
	Alternativo	Clindamicin	Via oral	450 mg quatro vezes ao dia ou 600 mg três vezes ao dia	

		a +			
		Primaquina	Via oral	30 mg/dia (base)	Se possível, testar para deficiência de G6PD antes do uso
	Alternativo	Atovaquona	Via oral	750 mg duas vezes ao dia com alimento	
PCP moderada a grave: PaO_2<70 mm Hg ou gradiente (A-a) O_2 >35 mm Hg[†]	Preferencial	TMP-SMX	IV[†]	TMP 5 mg/kg cada 6-8h (15-20 mg/kg/dia) e SMX 25 mg/kg cada 6-8h (75-100 mg/kg/dia)	Pode mudar para a terapia oral após a melhora clínica
	Alternativo	Pentamidina	IV	3-4 mg/kg/dia	Infundir em mais de >60 min
	Alternativo	Clindamicina +	IV	600 mg cada 6 horas ou 900 mg cada 8 horas	Pode mudar para a terapia oral após a melhora clínica
		Primaquina	Via oral	30 mg/dia (base)	Nenhuma formulação parenteral está disponível
Terapia adjuvante para a PCP moderada a grave: PaO_2<70 mm Hg ou gradiente (A-a) O_2 >35 mm Hg	Preferencial	Prednisona	Via oral	40 mg duas vezes ao dia nos dias 1-5; 40 mg/por dia nos dias 6-10; 20 mg/por dia nos dias 11-21	Iniciar tão cedo quanto possível e dentro de 72 h; a eficácia não foi demonstrada se iniciado tardiamente
	Preferencial	Metilprednisolo	IV	30 mg duas vezes ao dia nos dias 1-5; 30 mg/por dia nos dias 6-10; 15 mg/por dia nos dias 11-21	Uso se a terapia parenteral for necessária

		n a			

Gradiente (A-a)O_2 = gradiente de oxigênio alvóolo-arterial; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; PaO_2= pressão parcial arterial do oxigênio; PCP = pneumonia por *Pneumocystis*; SMX = sulfametoxazol; TMP = trimetoprim.

[*]Pacientes infectados por HIV devem receber 21 dias de terapia; pacientes não infectados por HIV devem receber 14 dias de terapia.

[†]PCP moderada (gradiente [A-a]O_2 35-45 mm Hg) pode ser tratada com esquema oral.

O tratamento de escolha para PCP ou doença extrapulmonar, independentemente da gravidade, é trimetoprim-sulfametoxazol, que combina inibidores de duas enzimas na via sintética do folato do *Pneumocystis*: sulfametoxazol, um inibidor da DHPS, e trimetoprim, um inibidor da di- idrofolato redutase (DHFR). Trimetropim-sulfametoxazol está disponível em formulações oral e intravenosa. A terapia oral deve ser reservada para pacientes com doença leve a moderada nos quais a má absorção não é uma preocupação. A terapia ambulatorial deve ser reservada para pacientes com doença leve a moderada, que de forma confiável irão retornar para acompanhamento.

A eficácia de trimetoprim-sulfametoxazol para tratamento e prevenção da PCP foi demonstrada pela primeira vez em uma população de câncer pediátrico na década de 1970; ela tem sido a terapia de primeira linha desde então, quando a única alternativa era pentamidina. A alta incidência de PCP durante os primeiros anos da epidemia de Aids levou à identificação de uma série de novos agentes com atividade anti-*Pneumocystis*, e estes foram amplamente avaliados em ensaios clínicos randomizados, principalmente em pacientes infectados pelo HIV. Em pacientes com doença leve a moderada (gradiente A-a O_2 <45 mm Hg), trimetoprim-sulfametoxazol tem eficácia superior quando comparado com a atovaquona e eficácia similar em comparação com trimetoprim-dapsona e clindamicina-primaquina.1,2 Em pacientes com doença moderada a grave (gradiente A-a O_2 >30 mm Hg), mostrou eficácia superior ao trimetrexato, um potente inibidor de DHFR (Di-hidrofolato redutase) do *Pneumocystis*, que é aprovado para o tratamento de PCP, mas não é mais comercialmente disponível. Em estudos menores, de menor poder, o trimetoprim-sulfametoxazol e a pentamidina mostraram eficácia semelhante.3

As principais toxicidades associadas a trimetoprim-sulfametoxazol incluem febre, erupção cutânea, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos e elevação das transaminases. Hipercalemia e cristalúria também foram relatados, e a hiponatremia é vista principalmente em associação com a administração intravenosa. Toxicidades geralmente aparecem após a primeira semana de terapia. Toxicidades são muito mais comuns em pacientes infectados pelo HIV, ocorrendo em cerca de 50% a 60%; 15% a 35% desses pacientes interrompem a terapia devido a esses eventos adversos. Embora o ácido folínico possa diminuir as toxicidades associadas a alguns inibidores da DHFR como a pirimetamina, ele não deve ser administrado com trimetoprim-sulfametoxazol; em um ensaio controlado com placebo, ele não diminuiu os efeitos colatereais, mas foi associado a um aumento do risco de falha terapêutica e morte.

Esquemas alternativos para pacientes com doença leve a moderada incluem trimetoprim-dapsona, clindamicina-primaquina e atovaquona. Como o sulfametoxazol,

a dapsona é um inibidor da DHPS do *Pneumocystis*. Reações adversas a trimetoprim-dapsona incluem erupção cutânea, febre, náuseas e vômitos, aumento de transaminases, metemoglobinemia, anemia e hipercalemia leve. Cerca de 20% a 30% de pacientes com reações adversas ao trimetoprim-sulfametoxazol experimentam reações adversas ao trimetoprim-dapsona. Toxicidades associadas a clindamicina-primaquina incluem erupção cutânea, febre, diarreia, anemia, neutropenia, elevações de transaminases e metemoglobinemia. Para ambos dapsona e primaquina e, em menor extensão, sulfametoxazol, a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Capítulo 164) pode aumentar o risco de anemia hemolítica e metemoglobinemia. Em um estudo randomizado comparando trimetoprim-sulfametoxazol, trimetoprim-dapsona e clindamicina-primaquina em 181 pacientes infectados pelo HIV com doença leve a moderada, as taxas de resposta e toxicidade foram semelhantes entre os três braços, com uma taxa global de falha terapêutica de 9% no dia 21 e uma taxa de toxicidade limitante da dose de 31%. 2 Elevações de transaminases graves foram mais comuns no grupo de trimetoprim-sulfametoxazol, e toxicidades hematológicas graves foram mais comuns no grupo clindamicina-primaquina.

Atovaquona é uma hidroxinaftoquinona com atividade contra o *Toxoplasma* e malária, bem como o *Pneumocystis*. Atovaquona (comprimidos) foi menos eficaz do que trimetoprim-sulfametoxazol em um estudo randomizado em pacientes infectados pelo HIV com doença leve a moderada e mostrou uma tendência de menor eficácia quando comparado com pentamidina em outro estudo.1,4 Baixos níveis séricos de atovaquona bem como diarreia preexistente foram associados a falha terapêutica. A formulação atual é uma suspensão que tem biodisponibilidade aproximadamente 50% maior do que a formulação de comprimidos, o que pode resultar em respostas melhores. Atovaquona deve ser tomada com alimentos, porque isso aumenta a sua biodisponibilidade, e deve ser evitada em pacientes com absorção gastrointestinal potencialmente diminuída (p. ex., diarreia). Toxicidades da atovaquona incluem erupção cutânea, febre, aumento das transaminases, náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia e anemia.

Alternativas terapêuticas para trimetoprim-sulfametoxazol para pacientes com doença que requer terapia parenteral limitam-se a clindamicina-primaquina (mas só clindamicina está disponível para administração intravenosa) e pentamidina. A caspofungina e outras equinocandinas, que são inibidoras da β-1,3-glucano sintase, não podem ser recomendadas porque não houve ensaios clínicos que documentam a sua eficácia; β-1,3-glucano está presente no cisto, mas não na forma trófica do organismo.

Pentamidina foi a primeira droga que demonstrou ter atividade anti- *Pneumocystis*. Os dados disponíveis sugerem que o trimetoprim-sulfametoxazol e a pentamidina têm eficácia similar; trimetoprim-sulfametoxazol é o regime preferido, porque as toxicidades associadas a pentamidina são mais frequentes e potencialmente mais graves.3 Pentamidina intravenosa foi originalmente associada a hipotensão grave, mas uma infusão lenta (> 1 hora) é geralmente bem-tolerada. A administração intramuscular é associada a uma elevada frequência de abscessos estéreis no local da

injeção. Toxicidades associadas a pentamidina, que ocorrem em cerca de 50% a 60% dos pacientes e frequentemente resultam em suspensão da droga, incluem nefrotoxicidade, hipoglicemia, hiperglicemia, febre, neutropenia, trombocitopenia, hipotensão, hipercalemia, elevações da transaminase e pancreatite. A hipoglicemia pode ser fatal e pode preceder o desenvolvimento de hiperglicemia; a hiperglicemia pode ser irreversível. Torsades de pointes (Capítulo 65) também raramente tem sido relatado.

Terapia Corticosteroide Adjuvante

O início da terapia específica anti-*Pneumocystis* é associada a uma piora da oxigenação após aproximadamente 3 a 4 dias; isto resulta provavelmente de uma resposta inflamatória do hospedeiro aos organismos danificados pela terapia. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a adição precoce de corticosteroides à terapia específica anti-*Pneumocystis* em pacientes infectados pelo HIV pode impedir essa deterioração e melhorar a sobrevida, sem um aumento significativo de complicações oportunistas que não seja infecção localizada por herpes simples. 5 No maior estudo deste tipo, a terapia corticosteroide foi associada a uma diminuição de 50% em insuficiência respiratória e mortalidade; esse benefício foi limitado aos pacientes com doença moderada a grave (E-Fig. 349-1). Para pacientes infectados pelo HIV, corticosteroides e a terapia específica anti-*Pneumocystis* devem ser iniciados ao mesmo tempo; a adição de corticosteroides após 72 horas não mostrou nenhum benefício, embora seja razoável adicioná-los se os pacientes exibem agravamento após esse tempo. Embora o regime ideal ainda não tenha sido definido por estudos controlados, o regime de redução da dose do maior estudo é o mais comumente usado (Tabela 349-1).

Dados de ensaios clínicos controlados que verificam o benefício de corticosteroides não estão disponíveis para pacientes não HIV, que geralmente já estão tomando corticosteroides, possivelmente em doses reduzidas, no momento do diagnóstico da PCP. Uma análise retrospectiva de 31 destes pacientes sugeriu que o aumento de corticosteroides para um equivalente de prednisona 60 mg/ dia ou mais foi associado a benefício clínico. É razoável administrar corticosteroides para pacientes não HIV com doença moderada ou grave, usando o mesmo regime que é usado para pacientes infectados com HIV; para pacientes que já tomam corticosteroides em doses mais baixas, a dosagem pode ser aumentada para esses níveis.

Início da Terapia Antirretroviral

Tendo em conta que muitos pacientes com infecção pelo HIV que são diagnosticados com PCP não estão recebendo terapia antirretroviral, uma questão importante é quando começar HAART após o diagnóstico de PCP. Estudos retrospectivos e prospectivos têm sugerido que, em geral, é seguro iniciar HAART enquanto que os doentes estão sendo tratados para PCP, e HAART precoce pode ser associado a um melhor resultado. Em um estudo randomizado com 282 pacientes, que analisou a iniciação precoce *versus* tardia de HAART em pacientes com infecções oportunistas

agudas, 63% dos quais tinham PCP, o braço de início precoce (HAART começou uma média de 12 dias após o início da terapêutica para a infecção oportunista) teve uma diminuição da taxa de progressão para Aids ou morte. Achados semelhantes para a tuberculose nos países em desenvolvimento têm enfatizado os benefícios do início precoce da HAART.

Principais preocupações sobre o início da HAART incluem o risco de reações adversas a medicamentos, que podem ser confundidos com reações adversas a terapia anti-PCP; o risco de toxicidades que se sobrepõem, o que pode complicar o manejo; e o risco de reconstituição imune. Há vários relatos que descrevem síndrome de reconstituição imune aparente (Capítulo 402), que pode ser fatal, em pacientes que iniciaram HAART logo após serem diagnosticados com PCP. Assim, muitos médicos iniciam HAART durante ou imediatamente após o término da terapia anti-*Pneumocystis*, supondo que o paciente apresentou melhora clínica, é capaz de tolerar medicamentos orais e aceita o compromisso da terapia por toda a vida. No entanto, é difícil definir com precisão os parâmetros para tal abordagem. Pacientes que iniciam HAART precoce devem ser acompanhados de perto para recorrência dos sintomas que podem representar reconstituição imune.

Falha de Tratamento

A melhor abordagem para o manejo de pacientes que estão em falha terapêutica não está bem definida. Em pacientes com deterioração respiratória progressiva, é fundamental que o diagnóstico de PCP seja confirmado, em vez de presuntivo e que outros processos simultâneos (p. ex., outras infecções, insuficiência cardíaca congestiva, embolia pulmonar) tenham sido descartados; broncoscopia deve ser considerada para facilitar essas determinações. Terapia parenteral deve ser usada para eliminar as preocupações de absorção, e medicamentos corticosteroides devem ser adicionados se isso já não tiver sido feito. Como os pacientes que respondem, podem mostrar um agravamento clínico em 3 a 4 dias, como observado anteriormente, é razoável esperar 5 a 8 dias antes de considerar uma mudança na terapia medicamentosa.

Apenas trimetoprim-sulfametoxazol e a pentamidina estão disponíveis em formulações parenterais. Clindamicina parenteral está disponível, mas a primaquina só está disponível em comprimidos. Não há estudos randomizados que examinaram a eficácia relativa desses agentes em pacientes cuja terapia falhou. Para os pacientes que não receberam trimetoprim-sulfametoxazol, esta deve ser a primeira escolha como agente alternativo, supondo que o paciente não teve uma reação adversa que pôs a vida em risco anteriormente. Dessensibilização rápida (semelhante à dessensibilização à penicilina), idealmente em consulta com um especialista em alergia, pode ser considerada em pacientes com reações adversas anteriores, no entanto, pacientes com histórico de síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica não devem ser reexpostos. Embora meta-análises mostraram que a clindamicina-primaquina é superior à pentamidina em pacientes que não responderam a um regime de primeira linha, existem vieses potenciais em tais análises (p. ex., a gravidade da doença pode ter

afetado a escolha do esquema de resgate). Não existem dados para recomendar a mudança para um agente alternativo ou de adicionar um agente alternativo (se a toxicidade não é um problema), ambas as abordagens têm sido usadas.

Resistência

Embora o *Pneumocystis* não possa ser cultivado, estudos moleculares têm identificado mutações em genes que são os alvos da terapia anti-*Pneumocystis*, e estas mutações parecem representar o desenvolvimento de resistência do *Pneumocystis* contra estes agentes. As mutações mais bem caracterizadas foram identificadas no gene DHPS do *Pneumocystis*, que é o alvo do sulfametoxazol e dapsona. Duas mutações no sítio ativo desta enzima, que podem ocorrer quer individualmente quer em conjunto, foram identificadas com maior frequência em doentes recebendo trimetoprim-sulfametoxazol ou dapsona para profilaxia; estudos *in vitro* sugerem que estas mutações conferem resistência. A relevância clínica destas mutações é incerta, alguns estudos encontraram piores resultados em pacientes com essas mutações, mas outros não encontraram tal associação. A maioria dos pacientes nos quais estas mutações foram identificadas retrospectivamente foram tratados com sucesso com drogas contendo sulfa. Em contraste com a DHPS, há relatos muito limitados, sugerindo que o gene DHFR do *Pneumocystis*, que é alvo do trimetoprim e pirimetamina, desenvolveu potenciais mutações de resistência a drogas.

Atovaquona presumivelmente se liga ao complexo mitocondrial BC_1 do *Pneumocystis*e e assim inibe o transporte de elétrons. Múltiplas mutações foram identificadas no gene citocromo B do *Pneumocystis,* as quais presumivelmente representam resistência em pacientes recebendo atovaquona como profilaxia; estas mutações não têm, no entanto, sido associadas ao resultado clínico.

Como a presença destas mutações não está definitivamente associada a um pior prognóstico, decisões clínicas não devem ser baseadas na sua identificação. Métodos para detectar essas mutações não estão prontamente disponíveis e sua presença deve continuar a ser um objeto de pesquisa até que a sua relevância clínica possa ser mais bem definida.

Prevenção

Embora o *Pneumocystis* seja transmitido por via aérea, o organismo parece ser ubíquo, tornando difícil evitar a exposição. Em modelos animais, leva-se de 2 a 3 meses após a exposição para desenvolver uma infecção grave. Se o padrão de crescimento for semelhante em seres humanos, os sintomas clínicos se desenvolveriam somente meses após a exposição a uma fonte que provavelmente seja desconhecida. Atualmente, o isolamento respiratório dos pacientes com PCP ativo não é necessário, embora seja razoável evitar que um paciente suscetível divida um quarto com um paciente com PCP. Surtos recentes em pacientes de transplante renal sugerem fortemente uma fonte comum de infecção; uma melhor compreensão dos padrões de transmissão nestes cenários pode levar a melhoria das orientações para evitar a propagação da infecção.

Um grande avanço no manejo de pacientes em risco para o desenvolvimento de PCP foi a demonstração de que trimetoprim-sulfametoxazol era altamente eficaz na prevenção da doença em uma população pediátrica suscetível. Estudos posteriores, principalmente em pacientes infectados pelo HIV, demonstraram que os regimes com outras drogas foram igualmente eficazes. Isto conduziu ao amplo uso da profilaxia anti-*Pneumocystis* em uma ampla variedade de populações suscetíveis.

Duas questões importantes na administração de profilaxia são identificar populações em risco e definir o período de risco durante o qual a profilaxia deve ser fornecida. Pacientes com Aids estão em risco especialmente alto; antes do uso de profilaxia ou HAART, a incidência de PCP durante a vida nesta população foi estimada em 60% a 80%. A mais recente contagem de CD4 é um marcador validado para pacientes infectados pelo HIV: pacientes com CD4 abaixo de 200 células/mm^3 estão com um aumento de risco substancial para o desenvolvimento de PCP e a profilaxia é recomendada para este grupo. Embora 10% a 15% dos pacientes que desenvolvem PCP tenham maiores contagens de CD4, a incidência é muito baixa nesta população, dado o grande número de pacientes que se enquadram nesta categoria. Pacientes com contagem de CD4 superior a 200 células/mm^3, mas uma porcentagem de CD4 inferior a 14% ou com histórico de doença definidora de Aids também são candidatos para a profilaxia. Para os pacientes pediátricos com infecção pelo HIV, no qual a contagem das células CD4 normais muda com a idade, as orientações são baseadas na idade. A profilaxia é recomendada para crianças maiores de 6 anos com contagens CD4 abaixo de 200 células/mm^3 ou 15%, para crianças entre 1 e 5 anos, com contagens de CD4 abaixo de 500 células/mm^3 ou 15%, e para todas as crianças com menos de 12 meses.

Antes da disponibilidade da HAART, uma vez que pacientes com infecção pelo HIV iniciavam a profilaxia, eles se comprometiam a continuar por toda a vida, pois o declínio imunológico era irreversível. Com HAART, no entanto, o controle da replicação do HIV leva a um aumento na contagem de CD4, que está associada a uma diminuição concomitante no risco de desenvolvimento de PCP. Vários estudos têm mostrado que uma vez que a contagem de CD4 fica acima de 200 células/mm^3 durante pelo menos 3 meses (de preferência com a replicação do HIV controlada), a profilaxia pode ser seguramente descontinuada porque o risco de desenvolvimento de PCP não é maior do que em pacientes cujas contagens de CD4 nunca ficaram abaixo de 200 células/mm^3. Na maior parte destes estudos, a contagem média de CD4 era maior do que 300 células/mm^3, e as cargas virais de HIV ficavam abaixo dos limites de detecção na maioria dos pacientes.6 Recentes estudos não controlados têm sugerido que a profilaxia pode também ser seguramente descontinuada em pacientes com contagens de CD4 entre 100 e 200 células/mm^{3}que têm supressão virológica do HIV, mas os critérios específicos para a interrupção (p. ex., duração da supressão viral) não foram definidos nestes estudos.

Entre os pacientes não infectados pelo HIV, a contagem de CD4 não é rotineiramente medida, e não foi demonstrado ter o mesmo valor preditivo para o desenvolvimento de PCP como em pacientes infectados pelo HIV, no entanto, contagens de CD4 inferiores a 200 células /mm^3 parecem aumentar a sua suscetibilidade. Recomendações para a profilaxia de PCP nestas populações são baseadas em parâmetros clínicos, incluindo a

identificação empírica dos períodos de risco e estimativa dos níveis de imunossupressão. A profilaxia muito ampla não foi implementada por causa dos efeitos colaterais associados a estes regimes, por exemplo, existe a preocupação de que trimetoprim-sulfametoxazol possa causar supressão da medula óssea que interferiria com o enxerto ou causar nefrotoxicidade, o que prejudicaria um rim transplantado.

Fatores de risco para pacientes não infectados pelo HIV incluem doença subjacente, o uso de drogas imunossupressoras, radioterapia, doença enxerto-*versus*-hospedeiro e infecção por citomegalovírus concomitante (Capítulo 384). Os doentes com neoplasias malignas, especialmente neoplasias hematológicas, mas cada vez mais tumores sólidos também, estão em risco de PCP principalmente devido às terapias que recebem; a incidência pode variar de 1% a 43% na ausência de profilaxia e é altamente dependente da intensidade e duração da imunossupressão. Na ausência da profilaxia, o risco de desenvolvimento de PCP em pacientes transplantados, quer de células-tronco hematopoéticas quer transplantes de órgãos sólidos, é supostamente de cerca de 5% a 15%, embora os pacientes de transplante de pulmão e de coração-pulmão pareçam ter uma incidência mais elevada (até 43 %). Entre os pacientes com doença vascular do colágeno, o risco relatado é inferior a 2% sem profilaxia, embora os pacientes com granulomatose de Wegener (Capítulo 278) teriam um risco de até 12%, presumivelmente por causa da utilização de mais regimes de tratamento imunossupressor. O risco atual de desenvolvimento de PCP em populações não HIV é difícil de quantificar por causa do uso generalizado de profilaxia e porque os tratamentos com imunossupressores estão evoluindo.

Para facilitar o manejo da profilaxia em populações de risco, uma série de diretrizes foram elaboradas por grupos de especialistas que fizeram recomendações com base no poder dos dados disponíveis. Diretrizes sobre o HIV já foram resumidas. Para receptores de transplante de células-tronco alogênicas, a profilaxia é recomendada a partir do momento do enxerto até pelo menos 6 meses após o transplante, e mais tempo para doentes que continuam a receber terapia imunossupressora ou que têm doença enxerto-*versus*-hospedeiro crônica. Para receptores de transplantes autólogos de células-tronco, que têm um menor risco de PCP, a profilaxia por 3 a 6 meses deve ser considerada se o grau de imunossupressão for substancial devido à doença subjacente ou terapia (p. ex., pacientes com leucemia ou linfoma recebendo tratemento intensivo ou terapia imunossupressora).

Para os pacientes transplantados de órgãos sólidos, a profilaxia não foi universalmente adotada; ela tem sido usada principalmente em centros com uma incidência conhecida superior a 3%. Diretrizes recomendam a administração de profilaxia por 3 a 12 meses em pacientes transplantados renais e por períodos mais longos, até por toda a vida, em receptores de transplante de coração, pulmão, fígado e intestino. Como observado anteriormente, diversos surtos de PCP têm sido relatados recentemente em centros de transplante renal, e muitos desses pacientes desenvolveram a doença em mais de 1 ano após o transplante. Alterações na terapêutica imunossupressora podem ter contribuído para este aumento aparente na incidência, uma vez que alguns destes centros tinham visto muito poucos casos em anos anteriores.

Para pacientes com doença inflamatória intestinal (Capítulo 143), que parecem estar em maior risco à medida que novos agentes imunossupressores são usados, os dados são limitados; no entanto, diretrizes baseadas em consenso recomendam profilaxia para pacientes recebendo imunomoduladores triplos que incluem um inibidor da calcineurina ou um agente anti fator de necrose antitumoral. Nenhum consenso foi alcançado para tratamentos menos intensivos. Para pacientes com doenças do tecido conjuntivo ou vasculite, atualmente não há consenso.

A terapia com corticosteroide (Capítulo 34) é um fator de risco bem- descrito em pacientes não infectados pelo HIV, com cerca de 90% dos pacientes recebendo essa terapia antes de desenvolverem PCP em alguns estudos. Dose mais elevada e maior duração aumentam o risco. Nem todos os pacientes que recebem corticosteroides estão em risco, no entanto, por exemplo, os asmáticos que recebem tratamento com corticosteroides são de baixo risco. Embora não existam diretrizes de consenso sobre o uso da profilaxia para pacientes recebendo corticosteroides, uma abordagem razoável é fornecer profilaxia para pacientes com uma doença subjacente imunossupressora ou inflamatória, que recebam pelo menos 20 mg de prednisona ou equivalente por mais de 1 mês. Outros agentes imunossupressores (Capítulo 34), tais como inibidores da calcineurina, sirolimus, antagonistas do fator de necrose tumoral e rituximab, também parecem aumentar o risco de desenvolvimento de PCP, principalmente nas populações de pacientes observadas anteriormente.

Trimetoprim-sulfametoxazol é o agente de primeira linha para a profilaxia em todas as populações (Tabela 349-2). As alternativas incluem dapsona isoladamente ou em combinação com pirimetamina mais leucovorina, atovaquona e pentamidina em aerossol administrada por nebulizador Respirgard II. Em um estudo randomizado com 843 pacientes infectados pelo HIV comparando trimetoprim-sulfametoxazoltrimetoprim com dapsona e pentamidina aerosol, não foram observadas diferenças significativas baseadas na intenção de tratar, mas as menores taxas de falha foram vistas enquanto os pacientes estavam recebendo trimetoprim-sulfametoxazol.7 Por outro lado, trimetoprim-sulfametoxazol foi superior à pentamidina aerossol em outro estudo randomizado.8 Em outros grandes ensaios clínicos randomizados em pacientes infectados pelo HIV, os seguintes tratamentos mostraram eficácia similar: atovaquona suspensão e dapsona, atovaquona suspensão e pentamidina aerossol, e dapsona-pirimetamina e pentamidina aerosol.9-11 Não há estudos randomizados destes tratamentos que foram conduzidos em populações não infectadas pelo HIV, mas a experiência clínica sugere que eles são eficazes nessas populações também.

Tabela 349-2

ESQUEMAS de medicamentos para a prevenção de pneumonia por *pneumocystis*

PREFERÊNCIA DE REGIME	MEDICAMENTO	VIA	DOSE	COMENTÁRIOS
Preferencial	TMP-SMX	VO	1 comprimido de dose dupla (160 mg TMP + 800 mg SMX) ou 1 comprimido dose simples (80 mg TMP + 400 mg SMX) diariamente	Também ativo na prevenção de toxoplasmose
Alternativo	TMP-SMX	VO	1 comprimido de dose dupla (160 mg TMP + 800 mg SMX) 3 vezes por semana	Também ativo na prevenção de toxoplasmose
Alternativo	Dapsona	VO	100 mg/dia ou 50 mg duas vezes ao dia	Teste para deficiência de G6PD antes do uso
Alternativo	Dapsona +	VO	50 mg/dia	Também ativo na prevenção de toxoplasmose
	Pirimetamina +	VO	50 mg uma vez por semana	
	Leucovorina	VO	25 mg uma vez por semana	Deve ser administrado com pirimetamina para minimizar a toxicidade
Alternativo	Atovaquona	VO	1.500 mg/por dia com alimento	Provavelmente ativo na prevenção de toxoplasmose
Alternativo	Pentamidina	Aerossol	300 mg via nebulizador Respirgard II uma vez por mês	Não ativo na prevenção de toxoplasmose

Os pacientes que recebem terapia de pirimetamina-sulfadiazina e atovaquona para toxoplasmose não parecem precisar de profilaxia adicional para PCP, os pacientes que recebem terapia de clindamicina-pirimetamina para toxoplasmose necessitam de profilaxia adicional para PCP.

G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; SMX = sulfametoxazol; TMP = trimetoprim.

Embora a combinação de sulfadoxina e pirimetamina também seja eficaz, é contraindicada em pacientes com alergias à sulfonamida. Além disso, como a síndrome de Stevens-Johnson e outras reações cutâneas potencialmente fatais são mais comuns com essa combinação que com trimetoprim-trimetoprim, e porque sua longa meia-vida resulta em clareamento lento após a suspensão da droga, sulfadoxina mais pirimetamina provavelmente não devem ser usadas em pacientes sulfatolerantes se trimetoprim-sulfametoxazol estiver disponível.

Pacientes infectados pelo HIV com histórico prévio de alergia leve à sulfa (p. ex., erupções cutâneas leves, excluindo aqueles com síndrome anterior de Stevens-Johnson, ou necrólise epidérmica tóxica) muitas vezes podem voltar a tomar trimetoprim-sulfametoxazol seguramente. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que o aumento da dose ao longo de um período de 6 a 13 dias está associado a uma melhor tolerância do que a readministração direta com dose completa de trimetoprim-sulfametoxazol, e que até 75% dos pacientes podem continuar a receber trimetoprim-sulfametoxazol por pelo menos 6 meses.[1,2]

Prognóstico

A mortalidade da PCP não tratada se aproxima de 100%. Com a terapia, a taxa de sobrevivência para pacientes infectados por HIV com PCP confirmada é de 80% a 90%; uma taxa de sobrevivência pior, de 50 a 60%, tem sido relatada em pacientes sem infecção por HIV. Fatores de risco para morte em pacientes infectados pelo HIV incluem maior hipóxia, idade avançada, episódios recorrentes de PCP, hemoglobina baixa e presença de comorbidades. Embora a mortalidade de pacientes internados em unidade de terapia intensiva seja elevada, a sobrevida para pacientes infectados pelo HIV tem melhorado nos últimos anos, aproximando-se de 50%.

Acesse expertconsult.com *para capítulo eletrônico expandido*

Grau A

1. Leoung, G. S., Stanford, J. F., Giordano, M. F., et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis*. 2001; 184:992–997.
2. Para, M., Finkelstein, D., Becker, S., et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim- sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 24:337–343.

Leituras sugeridas

Beck, J. M., Cushion, M. T. *Pneumocystis* workshop: 10th anniversary summary. *Eukaryot Cell*. 2009; 8:446–460. *Fornece um resumo de pesquisa atual apresentado em uma conferência sobre Pneumocystis.*

Eitner, F., Hauser, I. A., Rettkowski, O., et al. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011. *[Epub ahead of print.] Pacientes tratados com imunossupressão intensificada então em maior risco, e a taxa total de casos fatais foi de 27%.*

Kelley, C. F., Checkley, W., Mannino, D. M., et al. Trends in hospitalizations for AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the United States (1986 to 2005). *Chest*. 2009; 136:190–197. *Informa a frequência e as evoluções de pacientes hospitalizados infectados pelo HIV com PCP.*

Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observation HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft, A., Reiss, P., et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis*. 2010; 51:611–619. *Sugere que a interrupção da profilaxia pode ser segura em pacientes com contagens de CD4 de 101 a 200 células/L e carga viral suprimida.*

Zolopa, A., Andersen, J., Powderly, W., et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009; 4:e5575. *Demonstra uma diminuição na progressão da Aids e morte em pacientes com uma infecção aguda oportunista (63% com PCP) que iniciaram a terapia HAART logo após o diagnóstico da infecção oportunista.*

No Brasil

A despeito dos avanços no tratamento de HIV/Aids em nosso meio, com o acesso universal aos antirretrovirais e às medicações profiláticas, observa-se que a PCP ainda

tem um papel de destaque na letalidade destes pacientes. Em um trabalho realizado em material de 353 autópsias de pacientes que morreram com HIV/Aids e falência respiratória aguda observou-se a presença de *P. jirovecii* em 27%. Entre 1996 e 2005, dos 8.601 óbitos de indivíduos com HIV/Aids com mais de 12 anos no Rio de Janeiro, a PCP foi responsável por 4,7% dos óbitos, atrás apenas da tuberculose. Isto se deve, provavelmente, ao fato de que, em nosso meio, elevada parcela de indivíduos vivendo com HIV/Aids desconhece sua condição. Frequentemente o diagnóstico da infecção por HIV é feito tardiamente, no momento em que o indivíduo procura uma unidade de saúde já com uma doença oportunista, e a PCP é uma das possibilidades. Estes pacientes não se beneficiam das ações do Programa Nacional de DST/Aids e apresentam a evolução natural da doença por HIV, sem a intervenção do tratamento antirretroviral. Para minimizar esta questão, faz-se necessário ampliar a parcela da população que faz o teste de HIV, o que acarretará aumento de diagnósticos precoces da infecção por HIV e acesso às ações do PNDST/Aids, com as consequentes reduções de morbimortalidade pela doença.

Em um recente estudo com 34 pacientes brasileiros com fibrose cística, foi observado uma alta taxa de colonização (38,2%) por *Pneumocystis jirovecii*, taxa mais alta do que a demonstrada em populações europeias. O papel desta colonização na evolução da história natural da fibrose cística ainda deve ser elucidado.

No quadro abaixo estão relacionados os número de óbitos por Aids em indivíduos com 13 anos ou mais, e os óbitos associados a pneumocistose. Observa-se que a PCP se manteve como importante causa de óbito nos pacientes com Aids no período. Estes dados de óbitos por AIDS no Brasil foram obtidos através de um aplicativo de tabulações na internet (Tab-Net), disponibilizado pelo Programa Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde.

Tabela: Número de óbitos no Brasil por AIDS e por AIDS + Pneumocistose, em indivíduos com 13 anos ou mais(1996-2011):

Ano do óbito	Óbitos totais	Óbito por AIDS+PCP
TOTAL	180.873	7.964
1996	14.552	694
1997	11.637	532
1998	10.394	465
1999	10.171	431
2000	10.439	443
2001	10.644	452
2002	10.778	459
2003	11.031	539
2004	10.801	479
2005	10.892	511
2006	10.860	510
2007	11.186	483
2008	11.640	506
2009	11.933	474
2010	11.988	487
2011	11.927	499

Fonte: Ministério da Saúde e Programa Nacional de DST e Aids. Disponível em http://www.aids.gov.br.

Bibliografia

Saraceni, V., King, B. S., Cavalcante, S. C., Golub, J. E., Lauria, L. M., Moulton, L. H., Chaisson, R. E., et al. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro. *Brazil. Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2008; 12(7):769–772.

Soeiro, A. M., Hovnanian, A. L.D., Parra, E. R., Canzian, M., Capelozzi, V. L. Post-mortem histological pulmonary analysis in patients with HIV/AIDS. *Clinics*. 2008; 63(4):497–502.

Pederiv, M. A., Wissmann, G., Friza, V., et al. High prevalence of Pneumocystis jirovecii colonization in Brazilian cystic fibrosis patients. *Med Mycol*. 2012; 50(5):556–560.

Micetoma

Dimitrios P. Kontoyiannis

Definição

O micetoma (um tumor produzido por fungo) foi descrito pela primeira vez em 1842, na cidade de Madurai, na Índia, o que deu origem aos termos “pé de Madurai”, “maduromicose” e “maduromicetoma”. O micetoma é uma infecção crônica, lentamente progressiva de etiologia diversa, que começa no tecido subcutâneo e se dissemina através dos planos teciduais para estruturas contíguas. Os organismos que causam a doença são inoculados nos tecidos subcutâneos por trauma que tipicamente envolve solos contaminados por patógenos. A marca característica do micetoma é a presença de “grãos”, que são formados por colônias de organismos infecciosos, drenados cronicamente por meio de trajetos fistulosos. (O termo *micetoma pulmonar* é usado inapropriadamente para descrever bolas fúngicas causadas por espécies de *Aspergillus* que colonizam uma cavidade pulmonar preexistente; o termo *aspergiloma* [Capítulo 347] é mais apropriado para esta entidade, já que a sua patogenia é diferente da patogenia do verdadeiro micetoma.)

Os Patógenos

Dois grupos de agentes patogênicos que habitam o solo, cada um dos quais é responsável por aproximadamente 50% dos casos, causam micetoma: (1) os actinomicetos aeróbicos filamentosos, (Capítulo 337), que deram origem ao termo *actinomicetoma*, e (2) uma grande variedade de fungos saprofíticos do solo e de plantas, que originaram o termo *eumicetoma*.

Várias espécies de *Nocardia* (p. ex., *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia asteroides*), de *Actinomadura* (p. ex., *Actinomadura pelletierii*, *Actinomadura madurae*) e de *Streptomyces* (p. ex., *Streptomyces somaliensis*) foram descritas como causadoras de actinomicetoma. São ainda mais numerosos os agentes que causam eumicetoma, como as espécies de *Madurella* que são provavelmente as espécies fúngicas causadoras de micetoma mais prevalentes em todo o mundo (p. ex., a *Madurella mycetomatis* causa 70% de todas as causas de eumicetoma), assim como as espécies de *Fusarium*, *Acremonium*, *Pseudallescheria boydii*, *Exophiala* e *Curvularia*. Existe controvérsia sobre o potencial de vários dermatófitos e de espécies de *Aspergillus* para causar o micetoma. O eumicetoma é frequentemente caracterizado por meio da coloração dos grãos; especificamente, os micetomas de grãos branco-amarelados (piedra branca) são causados por hialo-

hifomicetos (p. ex., *P. boydii*, espécies de *Fusarium*, espécies de *Acremonium*), e eumicetomas de grãos negros (piedra negra), são causados por espécies de *Madurella* e outros fungos menos comuns. No entanto, é variável a distribuição geográfica dos fungos que causam o eumicetoma de grãos negros.

Epidemiologia

Embora o micetoma tenha uma larga distribuição em todo o mundo, ocorre primariamente nas zonas tropicais e, em menor frequência, nas zonas temperadas. Mais especificamente, a infecção é bastante prevalente na Índia, no México, na América Central, na América do Sul, no Oriente Médio e especialmente na África subsaariana ("cinturão do micetoma"). O Sudão em particular, apresenta uma elevada taxa de micetoma. O micetoma é mais esporádico na América do Norte e na Europa. Porém, a globalização do turismo e o aumento na imigração de indivíduos vindos de países com alta endemicidade de micetoma para o Ocidente chamam a atenção para esta doença, mesmo no mundo desenvolvido.

As frequências relativas do actinomicetoma e do eumicetoma diferem entre as regiões geográficas. O eumicetoma é mais comum na Índia e na África, enquanto o actinomicetoma é mais comum na América Latina. Ademais, os agentes causadores do micetoma diferem na sua distribuição geográfica, como é mostrado na Figura 350-1. O desenvolvimento recente de procedimentos de caracterização molecular, como a reação de polimerase em cadeia e os polimorfismos longitudinais de fragmentos de restrição, promete expandir nosso conhecimento acerca das fontes ambientais e a patogênese de alguns agentes causadores de eumicetoma, como o *M. mycetomatis*.

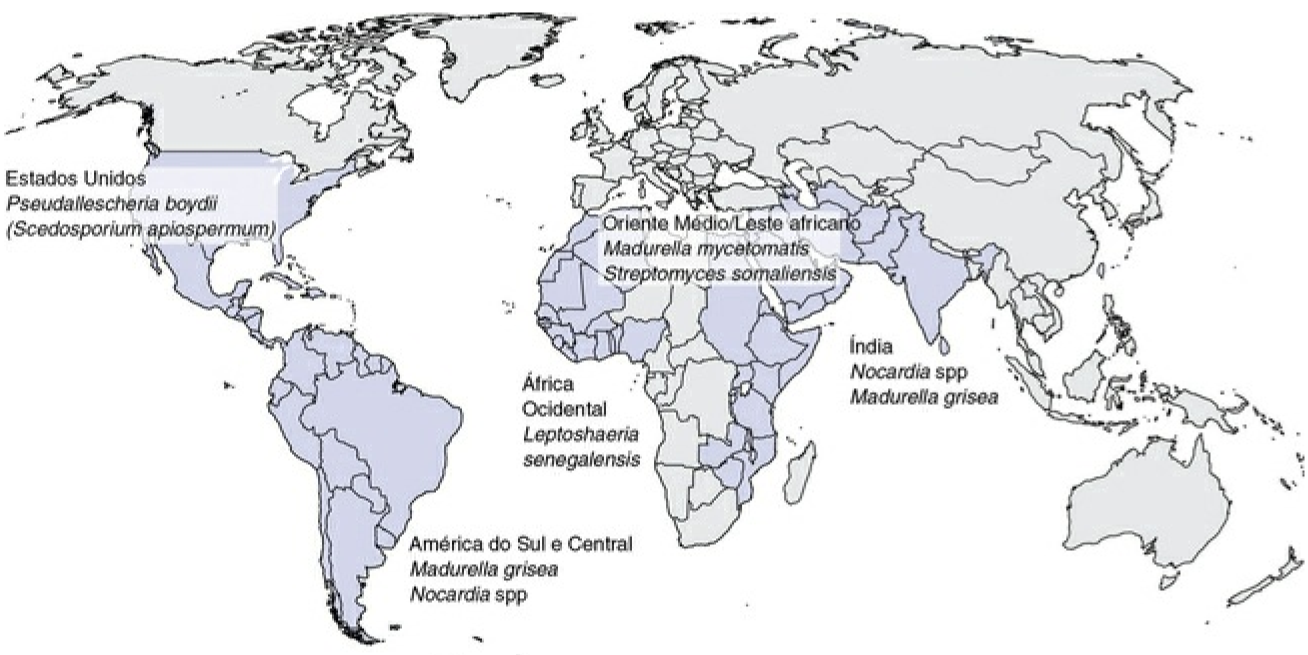

FIGURA 350-1 Agentes predominantes do micetoma de acordo com a região.

Patogênese

O trauma local (p. ex., arranhaduras em material vegetal) introduz um organismo causador do micetoma no interior da pele e nos tecidos subcutâneos e inicia uma cadeia de eventos que levam à inflamação granulomatosa supurativa crônica, tumefação, formação de múltiplas fístulas, abcessos profundos, fibrose e formação de cicatriz, além de se estender para o tecido conjuntivo adjacente através das linhas de menor resistência (fáscias) e finalmente para os ossos, músculos, nervos e bainhas de tendões, levando a alterações anatômicas grosseiras no sítio afetado. Além disso, um granuloma cronicamente supurado apresentando fibrose reativa e grãos, que são uma matriz composta de agregados vegetativos de agentes etiológicos e de elementos da resposta inflamatória do hospedeiro, é característico do micetoma em cortes histológicos. No entanto, essa infecção não é contagiosa. Pode haver diferenças na suscetibilidade do hospedeiro na medida em que algumas pessoas afetadas apresentam reações de hipersensibilidade deficientes ou retardadas. No entanto o micetoma não parece ser mais comum em hospedeiros imunocomprometidos.

Manifestações clínicas e história natural

As manifestações clínicas e a história natural do micetoma são variáveis e, em algum grau, relacionadas com o agente patogênico envolvido. Por exemplo, a progressão do eumicetoma tende a ser mais lenta do que a do actinomicetoma. Além disso, as lesões do eumicetoma tendem a ser mais confinadas e ter menos inflamação e menor quantidade de granulomas e fístulas, porém maior quantidade de fibrose quando comparadas com as lesões do actinomicetoma. Fora isso, os pacientes do sexo masculino com micetoma são predominantes sobre os pacientes do sexo feminino (5:1) e a doença é tipicamente observada em áreas rurais, em pessoas suscetíveis ao trauma local e à contaminação do solo (p. ex., espinhos). Portanto, fazendeiros, jardineiros, lenhadores, pastores e pessoas que trabalham descalças no campo são mais suscetíveis a esta infecção. Não é de se surpreender que seja o pé o local mais envolvido no micetoma (Fig. 350-2), mas qualquer outra parte do corpo pode estar envolvida, como as mãos, as coxas, o dorso e a parte posterior da cabeça. A localização é tipicamente solitária. O edema nodular, papular, ou ambos, indolor é a manifestação precoce mais comum do micetoma, seguida por uma lenta evolução para induração lenhosa indolor. Essa infecção desenvolve tipicamente um curso crônico, inexorável, algumas vezes abrangendo várias décadas. É caracterizado por ciclos recorrentes, viciosos, de supuração, fistulização, superinfecção bacteriana e formação de cicatriz. As fístulas antigas podem se fechar, mas outras novas podem ocorrer e lesões satélites podem ser encontradas. Sintomas constitucionais são surpreendentemente raros. Em particular, a presença de febre indica superinfecção bacteriana. Pode ocorrer envolvimento ósseo mimetizando clinicamente osteomielite crônica com lesões ósseas cavitárias osteolíticas, reação periosteal ou esclerose (observadas nos raios X, na tomografia computadorizada [TC] ou na ressonância nuclear magnética), osteoporose e formação de osso periostal reativo. Tal envolvimento pode ser muito importante. Entretanto, fraturas patológicas são raras. Adicionalmente, uma vez que os nervos são relativamente poupados deste envolvimento, é incomum encontrar manifestações neuropáticas. Deformidade e mau uso dos membros por causa da

destruição dos tecidos profundos podem ser vistos em casos crônicos, refratários e avançados. Finalmente, uma vez que o micetoma não se disseminahematogenicamente, a disseminação visceral não é vista. No entanto, linfadenites regionais podem se desenvolver, já que a disseminação linfática pode ocorrer (a incidência típica é de 1% a 3%, porém é mais comum com actinomicetoma, e especialmente depois de cirurgia).

FIGURA 350-2 Micetoma em pé.
Um agricultor de 40 anos de idade da Venezuela rural com um histórico de 10 anos de edema no pé e deformidade lentamente progressiva após uma lesão causada por um martelo exibe placas crostosas crônicas, múltiplos abscessos não endurecidos confluentes com fistulização e eliminação de grãos pretos. Os movimentos do tornozelo e da articulação do pé do paciente estão limitados, mas não há dor nas articulações. (Cortesia de Dr. M. Mendoza, Instituto De Biomedicina, Laboratorio de Micología, San Jose Caracas, Venezuela.)

Diagnóstico

O micetoma, principalmente nas suas formas avançadas, tem características particulares. A tríade clássica o edema indolor de tecidos moles, a fístula de drenagem e a extrusão de grãos facilita o diagnóstico com um alto grau de precisão, especialmente em áreas endêmicas. Por exemplo, a aparência macroscópica e microscópica dos grãos encontrados no pus drenado das fístulas frequentemente permite presumir um diagnóstico do patógeno agressor. Entretanto, pode ser difícil basear o diagnóstico de micetoma apenas na presença de grãos nos tecidos, pois estes podem ser compostos de organismos mortos. Além disso, os grãos podem estar contaminados por bactérias ou fungos de superfície. Portanto, uma biópsia de tecido profundo é ideal para a coloração com hematoxilina e eosina, e as culturas bacterianas e fúngicas e colorações selecionadas apropriadamente são preferíveis para a detecção primária. Alternativamente, a aspiração de grãos de lesões fechadas pode fornecer material para a cultura.

A cultura deve ser mantida por várias semanas, já que alguns agentes causadores do micetoma (p. ex., *Nocardia* e *Streptomyces* spp) apresentam um crescimento lento e podem levar de 4 a 6 semanas para crescer. A histopatologia diferencia o eumicetoma do

actinomicetoma; no entanto, a variedade de fungos causando o eumicetoma exige a identificação por cultura, pois os agentes do eumicetoma podem responder de forma diferente aos agentes antifúngicos. Da mesma forma, a reatividade cruzada, a falta de padronização e a variedade de agentes causando o eumicetoma limitam o valor prático da avaliação sorológica.

Diagnóstico Diferencial

As manifestações específicas do micetoma são algumas vezes confundidas com aquelas de outras entidades raras. Por exemplo, o micetoma deve ocasionalmente ser distinguido de infecções fúngicas cutâneas crônicas, como a esporotricose (esporotricose linfática micetomatosa) e o micetoma dermatofítico. Esta última infecção, que é tipicamente vista em africanos e muitas vezes chamada de pseudomicetoma, é um endurecimento granulomatoso indolor da pele e dos tecidos subcutâneos causados por micose que pode estar associada a grãos constituídos por fungos. Entretanto, diferentemente do micetoma, o micetoma dermatofítico está confinado à pele e aos tecidos subcutâneos e não se dissemina para a fáscia nem para o osso. De forma semelhante, a botriomicose crônica grave (causada tipicamente por cocos Gram-positivos), com exsudatos purulentos, grãos e trajetos de drenagem, pode ser confundida com micetoma; contudo, a presença da disseminação visceral sugere um diagnóstico de botriomicose (grave). A actinomicose, causada por actinomicetos microaerofílicos endógenos (parte da flora normal da mucosa), tem também uma tendência para formação de grãos e de fístulas de drenagem, mas, diferentemente do micetoma, sua localização (pescoço, tórax, pelve) é bem característica. Além disso, a diferenciação entre micetomas com envolvimento ósseo e osteomielite crônica ou tumores ósseos pode ser difícil. A ultrassonografia tem sido utilizada de forma confiável para diferenciar o micetoma de qualquer tumor ou osteomielite. Os pontos circulares observados na ressonância magnética (minúsculo foco hipodenso, que se acredita ser de grãos, dentro de lesões hiperintensas esféricas, que podem ser granulomas espalhados por áreas de fibrose) podem fornecer uma suspeita diagnóstica específica e precoce para o micetoma. Finalmente, em casos de micetoma sem fístulas de drenagem, tumores malignos ou benignos de pele, lesões granulomatosas crônicas (p. ex., granuloma espinhoso, tuberculose cutânea), cromomicose e leishmaniose tegumentar são diagnósticos que devem ser excluídos. Infelizmente, a demora de meses, até anos, para se alcançar um diagnóstico específico não é incomum, mesmo nas áreas altamente endêmicas.

Tratamento

A terapia para o micetoma deve ser individualizada. Contudo, o tratamento ideal não foi ainda bem estabelecido, porque a literatura consiste particularmente em estudos heterogêneos e não controlados. Nenhum agente isolado é eficiente contra todos os agentes causadores de micetoma. Portanto, o tratamento de sucesso necessita de um diagnóstico confiável, da diferenciação entre o actinomicetoma e o micetoma, e da identificação do agente causador. O grau de invasão tecidual, especialmente o

envolvimento ósseo (determinado por estudos radiológicos), o local afetado e a etiologia específica diagnóstica também determinam o tipo e a intensidade da terapia. Estudos recentes indicam que a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (mais sensível, em particular para o micetoma envolvendo osso) são especialmente úteis para estadiar a doença.

Em geral, tendo em vista a refratariedade de eumicetoma à terapia médica, a cirurgia desempenha um papel mais proeminente. Por outro lado, com a resposta satisfatória do actinomicetoma à terapia medicamentosa (taxa de sucesso de até 90%) e o risco reconhecido da disseminação linfática que se segue à cirurgia, a administração crônica de antibióticos é o principal pilar do tratamento do actinomicetoma.

Para o actinomicetoma, o tratamento consiste primariamente em terapia antibiótica crônica (por, no mínimo, nove a 12 meses) em conjunto com cirurgia de excisão limitada do tumor em casos selecionados; o tratamento combinado é preferido devido ao potencial sinergismo. Várias drogas (trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, dapsona, estreptomicina) têm sido usadas em diferentes sequências e combinações, de acordo com o agente específico do actinomicetoma. A estreptomicina é geralmente reservada para os pacientes que não respondem à terapia oral. Respostas a essas drogas costumam ocorrer lentamente (em pelo menos um mês). Além disso, a recaída não é incomum, e podem ser necessários múltiplos ciclos de terapia para doença recorrente cronicamente. Efeitos colaterais e questões de adesão ao tratamento, após administração prolongada de antibióticos, são problemas comuns.

Para o eumicetoma, no entanto, a terapia medicamentosa produz resultados diversos. Os melhores resultados foram obtidos com o uso prolongado (de nove a 12 meses) de imidazólicos orais (p. ex., 200 a 400 mg/dia de of cetoconazol ou itraconazol). Entretanto, a experiência com o uso dos triazólicos mais novos (p. ex., 200 mg de itraconazol, voriconazol ou posaconazol duas vezes ao dia) ou da terbinafina alilamina, embora encorajadora, não é tão extensiva. O posaconazol ou voriconazol podem revelar-se especialmente úteis para o tratamento de eumicetoma causada por *P. boydii*, um fungo que não é suscetível ao cetoconazol ou itraconazol. Além disso, anfotericina B intravenosa e suas formulações lipídicas têm sido utilizadas para os casos refratários, com resultados bastante decepcionantes. Tais resultados não são surpreendentes porque a maioria dos agentes causadores de eumicetoma (p. ex., *P. boydii*) são resistentes a anfotericina B *in vitro*.

A necessidade de cirurgia para o micetoma e a sua extensão dependem do agente etiológico e, mais importante, da extensão da lesão. A cirurgia precoce com margens alargadas, no tratamento de lesões localizadas iniciais, é curativa. As cirurgias mutilantes e desfigurantes (p. ex., amputação) são reservadas para casos muito avançados ou refratários. Além disso, depositar confiança total na cirurgia poderia resultar em recorrência ou mesmo em disseminação da doença devido à excisão incompleta da lesão.

Prognóstico

O prognóstico do micetoma depende do local da lesão e do grau de envolvimento tecidual (p. ex., é pior quando há envolvimento do dorso, por causa da cicatrização deficiente, ou na presença de destruição óssea) e, mais importante, da presteza do diagnóstico e do monitoramento da recorrência e da extensão para outros tecidos, especialmente para os ossos. A TC e a RM são exames importantes para a detecção precoce do envolvimento ósseo.

Prevenção

Finalmente, uma vez que o micetoma representa um fardo socioeconômico significativo nos países tropicais e subtropicais, embora muitas vezes ignorado, todos os esforços para evitá-lo devem ser feitos. O reconhecimento imediato para quimioterapia ou cirurgia curativa precoce (ou ambos) pode levar a um melhor resultado desta infecção crônica difícil de tratar.

Leituras sugeridas

Abd El-Bagi, M. E., Fahal, A. H. Mycetoma revisited. Incidence of various radiological signs. *Saudi Med J*. 2009; 30:529–533. *Estudo retrospectivo de 516 pacientes com micetoma no Sudão, selecionados ao acaso, para descrever os sinais radiológicos associados.*

Ameen, M., Arenas, R. Developments in the management of mycetomas. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34:1–7. *Análise.*

van de Sande, W. W., Fahal, A. H., Bakker-Woudenberg, I. A., et al. *Madurella mycetomatis* is not susceptible to the echinocandin class of antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:2738–2740. *Madurella mycetomatis, que é tipicamente tratada com cirurgia e altas doses de cetoconazol, foi resistente a caspofungina, anidulafungina e micafungian.*

No Brasil

Esta doença não é de notificação compulsória no Brasil. As informações disponíveis se referem a publicações de casos ou de séries de casos, na literatura. Duas séries de casos, publicadas com grande intervalo de tempo, relativas a pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, mostram que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, procedente de zona rural de diferentes regiões brasileiras, principalmente do Nordeste, e que as lesões normalmente atingiam os pés. Em 154 casos atendidos, de 1944 a 1978, observou-se predominância de actinomicetoma, com 73%. Enquanto na série de 27 casos, de 1990 a 2000, as proporções de actinomicetoma e eumicetoma foram semelhantes. A resposta ao tratamento foi variável.

Bibliografia

Castro, L. G., Casals, J. P. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome of 27 mycetoma patients from São Paulo. *Brazil. J. Int J. Dermatol*. 2008; 47(2):160–163.

Lacaz, C. S. Distribuição geográfica de micetomas no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1981; 56(3):167–172.

Infecções por fungos demácios (micoses cutâneas não dermatofíticas)

Peter G. Pappas

Definição

Os fungos demácios representam um grande grupo de organismos caracterizado pela presença, na parede celular, de grande quantidade de melanina, que dá origem a uma coloração marrom enegrecida em meios artificiais de cultura. Um termo relacionado, *feo-hifomicose*, refere-se genericamente à infecção por estes fungos pigmentados. Os dois termos são muitas vezes usados como sinônimos, mas quando fungos demácios são revistos, três diferentes condições clínicas são encontradas: eumicetoma (p. ex., maduromicose) (Capítulo 350), cromomicose (também conhecido como cromoblastomicose) e feo-hifomicose. Este capítulo concentra-se nas duas últimas entidades.

Os Patógenos

Mais de 100 fungos demácios causadores de colonização ou doença foram isolados em humanos. Os organismos mais comuns e suas condições relacionadas estão listados na Tabela 351-1. A taxonomia dos fungos demácios é um pouco confusa, pois esses agentes pertencem a diferentes classes, incluindo hifomicetos, ascomicetos, basidiomicetos, coelomicetos e zigomicetos. Os agentes mais comuns da feo-hifomicose incluem espécies nos seguintes gêneros: *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Cladophialophora*, *Alternaria*, *Exserohilum*, *Ochroconis*, *Wangiella*, *Phialophora*, *Scedosporium* e *Phaeoacromonium*. Estes agentes são saprófitas ubíquos do solo e materiais em decomposição e alguns são importantes patógenos de vegetais. Nos tecidos, esses organismos se apresentam como leveduras, hifas septadas ou uma combinação de leveduras e hifas. Muitos têm aspecto histológico semelhante às espécies de *Aspergillus* e *Fusarium*, mas podem ser distinguidos através da positividade para melanina pelo método Fontana-Masson.

Tabela 351-1

Fungos demiácios e condições associadas

CONDIÇÃO CLÍNICA	AGENTES ETIOLÓGICOS COMUNS
Cromomicose	*Fonsecaea pedrosoi*
	Cladophialophora carrionii
	Phialophora verrucosa
Lesão cutânea ou subcutânea	*Exophiala jeanselmei*
	Wangiella dermatitidis
	Phialophora sp.
	Bipolaris sp.
	Alternaria sp.
Sinusite	*Bipolaris* sp.
	Curvularia sp.
	Exserohilum sp.
	Alternaria sp.
Sistema nervoso central	*Cladophialophora bantiana*
	Ochroconis gallopava
	Ramichloridium mackenziei
Disseminada	*Wangiella dermatitidis*
	Exophiala jeanselmei
	Bipolaris sp.
	Ochroconis gallopava
	Phialophora sp.
	Scedosporium prolificans

Cromomicose é uma infecção crônica de pele e partes moles, mais frequentemente observada nas regiões tropicais. Praticamente todos os casos de cromomicose são causados por três organismos: *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carrionii* e *Phialophora verrucosa*. O aspecto histológico é caracterizado pela presença de corpúsculos marrom-enegrecidos de paredes espessas, conhecidos como *corpúsculos escleróticos* ou *copper pennies*, que representam organismos individuais que podem ser vistos como aglomerado de células ou como células únicas. Os agentes etiológicos são indistinguíveis no exame histológico dos tecidos.

Epidemiologia e fisiopatologia

Os agentes da cromomicose e feo-hifomicose são encontrados em todo o mundo. Apesar de não haver uma única área endêmica para a maioria das infecções, algumas observações são relevantes. Sinusites alérgicas fúngicas associadas a fungos demácios parecem ser mais comuns no sul dos Estados Unidos. As infecções crônicas de membros

inferiores são mais frequentemente vistas em homens e em áreas tropicais. A cromomicose é mais prevalente nas populações rurais das regiões tropicais e é hiperendêmica em certas áreas geográficas como Madagascar, onde a maioria das infecções é causada por *C. carrionii*.

A maioria das infecções cutâneas é decorrente de pequenos traumas da pele e inoculação direta do organismo. Em ambientes hospitalares, infecções de cateteres intravasculares contaminados e fluídos administrados por via endovenosa foram relatadas. Outros fatores de risco incluem o uso de drogas intravenosas, sinusite crônica, banhos de imersão em água natural e terapia crônica com corticosteroides.

A feo-hifomicose é uma importante infecção fúngica emergente em países desenvolvidos, particularmente entre pacientes imunocomprometidos, tais como receptores de transplante de órgãos sólidos e medula óssea, pacientes com neutropenia prolongada e outros indivíduos cronicamente imunocomprometidos. A feo-hifomicose foi relatada em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas é bem menos comum do que outras infecções fúngicas oportunistas. Doenças invasivas extracutâneas ocorrem também em pacientes sem comorbidades identificadas, mas são mais raras.

Manifestações clínicas

A cromomicose manifesta-se como uma lesão cutânea ou subcutânea cujo tamanho pode variar de uma pequena pápula até uma grande placa. Lesões únicas ou múltiplas podem ser vistas e pode ocorrer ulceração. As lesões podem permanecer inalteradas em dimensão e consistência por meses ou anos, embora na maior parte das vezes seja observada tendência à progressão das lesões na ausência de terapia específica. Lesões crônicas podem tornar-se secas e crostosas, com bordos elevados lisos ou irregulares. Múltiplas lesões podem coalescer na forma de grandes placas com desenvolvimento de uma cicatriz central. Ocasionalmente, lesões assumem aspecto verrucoso. O diagnóstico diferencial inclui outras infecções fúngicas como a blastomicose (Capítulo 342), a coccidiomicose (Capítulo 341), a esporotricose (Capítulo 345), a histoplasmose (Capítulo 340) e a paracoccidioidomicose (Capítulo 343). Nocardioses e micobacterioses cutâneas também podem simular as lesões de cromomicose. As lesões cutâneas usualmente permanecem restritas a um segmento anatômico, embora linfangite nodular e lesões por autoinoculação resultando em doença cutânea multifocal possam ocorrer. As complicações mais comuns incluem desfiguração local por causa de cicatrizes e envolvimento tecidual. A doença disseminada envolvendo órgãos viscerais pode ocorrer, mas é rara.

A feo-hifomicose é associada a várias síndromes clínicas bem descritas. A infecção *superficial* é caracterizada pela tinea nigra e piedra negra. Tinea nigra é o escurecimento da pele causado pelo crescimento de *Phaeoannellomyces werneckii* na camada córnea. Piedra negra é o processo associado ao desenvolvimento de espessamento focal na haste pilosa e resulta da colonização do folículo por *Piedraia hortae*. A feo-hifomicose *cutânea* envolve estruturas cutâneas mais profundas e resulta em dermatomicoses e onicomicoses; sendo frequentemente atribuída a espécies dos gêneros *Scytalidium* e

Phyllosticta.

A feo-hifomicose *subcutânea* é relativamente comum e pode ser confundida com a cromomicose. Os pacientes apresentam pequenos nódulos subcutâneos ou cistos que resultam da inoculação direta ou traumática percutânea. Os organismos mais comumente envolvidos são *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidis e Phialophora* spp. A *ceratite micótica* por espécies de *Curvularia*, *Exophiala* e *Exserohilum* tem sido descrita após traumatismos ou cirurgias na córnea.

Infecções relacionadas com a presença de corpos estranhos são vistas em pacientes submetidos à diálise peritoneal crônica ambulatorial com peritonite fúngica e em pacientes com cateteres vasculares de longa permanência e raramente em outros dispositivos, como implantes mamários.

Sinusite fúngica é comumente associada a fungos demácios e pode manifestar-se como sinusite alérgica fúngica, bola fúngica (eumicetoma) na cavidade sinusal e sinusite fúngica invasiva associada à extensão para ossos, partes moles e sistema nervoso central. Esta manifestação tardia é indistinguível da zigomicose rinocerebral ou sinusite invasiva por *Aspergillus*. Espécies dos gêneros *Bipolaris*, *Curvularia* e *Alternaria* são os organismos mais frequentemente associados à sinusite fúngica invasiva.

A feo-hifomicose *sistêmica* pode resultar da extensão por contiguidade da área colonizada ou da disseminação de um foco a distância. A maioria dos pacientes com doença sistêmica apresenta imunossupressão subjacente significativa, e os micro-organismos tendem a acometer o cérebro, pulmões, endocárdio e outros órgãos viscerais. Dentre os pacientes com doença do sistema nervoso central, *Cladophialophora bantiana*, *Ochroconis gallopava* e *Ramichloridium mackenziei* são os agentes etiológicos mais comuns e a maioria deles ocorrem em pacientes jovens sem imunodeficiência subjacente identificada.

Diagnóstico

O diagnóstico de feo-hifomicose é sugerido pelo exame direto do material clínico clareado com hidróxido de potássio a 10% ou submetido a colorações especiais que demonstram pigmentação na parede celular desses organismos. Para pacientes com cromomicose, o achado de corpúsculos escleróticos ou *copper pennies* na biópsia da pele é característico, e colorações especiais são usualmente desnecessárias. Para pacientes com outras formas de feo-hifomicose, a coloração de Fontana-Masson é útil na identificação de organismos com grande quantidade de melanina. A cultura permanece como padrão-ouro, permitindo o diagnóstico etiológico específico, e a identificação do micro-organismo é baseada principalmente no aspecto morfológico da colônia e na morfologia na microscopia. Estudos sorológicos e moleculares geralmente não estão disponíveis para esses organismos.

Tratamento

Em muitas situações, a excisão cirúrgica de lesões cutâneas e subcutâneas é curativa, embora a terapia antifúngica seja usualmente administrada em conjunto com a

cirurgia. Somente estudos clínicos limitados avaliaram a eficácia da terapia antifúngica nessas condições. Historicamente, a 5-flucitosina (5-FC, 150 mg/kg/dia) tem sido preconizada para o tratamento oral da cromomicose, baseado na sua moderada atividade *in vitro* e experiência clínica. Por causa da disponibilidade restrita, da necessidade de terapia prolongada e de monitoramento nos níveis séricos, a 5-FC é raramente utilizada com este propósito. A anfotericina B tem atividade apenas modesta *in vitro* contra a maioria dos fungos demácios e é geralmente reservada para pacientes com risco de evolução para óbito ou doença disseminada. Os triazólicos, incluindo itraconazol (200 mg via oral, duas vezes ao dia), voriconazol (200 mg via oral, duas vezes ao dia) e posaconazol (400 mg, via oral, duas vezes ao dia), demonstraram a melhor atividade *in vitro*, embora estudos clínicos com estes agentes sejam limitados. Dentre os triazólicos, o posaconazol apresenta o maior potencial para a abordagem clínica, baseado em relatos esparsos de pacientes com infecção no sistema nervoso central, embora dados clínicos comparativos não estejam disponíveis devido à relativa raridade dessas infecções. A terbinafina (500 mg, via oral, duas vezes ao dia) também tem sido usada com sucesso no tratamento da cromomicose e é uma alternativa efetiva à terapia com derivados azólicos. A duração do tratamento com qualquer um dos agentes antifúngicos orais para infecções por fungos demácios é incerta, mas o tratamento deve provavelmente ser mantido por pelo menos seis meses ou até um mês após a resolução de todos os sinais e sintomas da doença.

Leituras sugeridas

Derber, C., Elam, K., Bearman, G. Invasive sinonasal disease due to dematiaceous fungi in immunocompromised individuals: case report and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010; 3:e329–e332. *Desfechos bem-sucedidos foram associados a desbridamento cirúrgico, antifúngicos agressivamente utilizados e uma redução da imunossupressãoo, mas 50% dos casos foram fatais.*

Queiroz-Telles, F., Esterre, P., Perez-Blanco, M., et al. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*. 2009; 47:3–15. *Análise muito boa de cromomicose no Brasil.*

Revankar, S. G., Sutton, D. A. Melanized fungi in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23:884–928. *Espectro da doença inclui infecção local, pneumonia, abscesso cerebral e infecção disseminada.*

Taj-Aldeen, S. J., Almaslamani, M., Alkhalf, A., et al. Cerebral phaeohyphomycosis due to *Rhinocladiella mackenziei* (formerly *Ramichloridium mackenziei*): a taxonomic update and review of the literature. *Med Mycol*. 2010; 48:546–556. *Esta doença parece ser uniformemente fatal.*

No Brasil

Os principais agentes etiológicos relacionados com a cromomicose no território brasileiro são *Phialophora verrucosa* e *Fonsecaea pedrosoi*. A doença acomete principalmente homens de 41 a 70 anos de idade, trabalhadores rurais, e as lesões mais frequentes ocorrem em membros inferiores.

A feo-hifomicose é uma manifestação rara, sendo reportados cerca de vinte casos no país, no período de 1979 a 2007.

No Brasil, a infecção por fungos demácios não é uma doença de notificação

compulsória, justificando a escassez de dados a respeito da prevalência da micose no país.

Bibliografia

Fernandes, N. C., Nacif, D., Akiti, T., Cuzzi, T. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by Cladophialophora sp: a case report. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 2007; 49(2):109–112.

Lacaz, C. S., et al. Dermatite verrucosa cromoparasitaria. *Hospital (Rio de Janeiro)*. 1966; 70(9):17.

Londero, A. T., Ramos, C. D. Chromomycosis: A clinical and mycological study of thirty-five cases observed in the hinterland of Rio Grande do Sul. *Brazil. Am J Trop Med Hyg*. 1976; 25:132–135.

Silva, J. P., Souza, W., Rozental, S. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonic Region (Brazil). *Mycopathologia*. 1999; 143:171–175.

Terapia antiparasitária

Richard D. Pearson

Vários fatores, incluindo o desenvolvimento da economia global, as viagens internacionais e a imigração, chamaram a atenção para a importância das doenças parasitárias no mundo inteiro. Uma série de medicamentos eficazes está disponível para tratá-las. Este capítulo descreve uma visão geral do tratamento antiparasitário baseado em relações taxonômicas e uma abordagem que ajudará a organizar a enorme quantidade de informação. Generalizações emergem dessa abordagem e ajudam na organização de uma quantidade enorme de informações.

Ao considerar a quimioterapia, é útil classificar as infecções parasitárias entre aquelas causadas pelos helmintos (vermes multicelulares dotados de estruturas internas complexas) e pelos protozoários (organismos unicelulares que se reproduzem por meio da divisão celular). Os helmintos podem ser divididos em nematoides (vermes cilíndricos) que, por sua vez, são subdivididos entre aqueles que infectam o trato gastrointestinal e aqueles que infectam o corpo todo; platelmintos (vermes achatados), subdivididos em cestódeos (parasitas com corpo divididos em anéis ou proglotes) e trematódeos (vermes planos em forma de folha).

Os protozoários podem ser agrupados como aqueles que vivem em condições anaeróbias do trato gastrointestinal ou vagina e aqueles que vivem anaerobicamente espalhados pelo corpo. As infecções mais prevalentes por protozoários sistêmicos são atribuíveis aos membros do Apicomplexa, que causam a malária, babesiose e toxoplasmose e Kinetoplastida, que são responsáveis pela doença de Chagas, tripanossomíase africana humana (doença do sono) e leishmaniose.

Muitos dos medicamentos utilizados no tratamento de doenças parasitárias não são amplamente conhecidos pelos médicos nos Estados Unidos. Eles não serão o foco deste capítulo. Algumas drogas com atividade contra parasitas são também utilizadas para o tratamento de infecções bacterianas ou fúngicas e são discutidas em outros capítulos (Caps. 295 e 339). Descrições detalhadas de drogas antiparasitárias podem ser encontradas em tratados de doenças infecciosas e de medicina tropical. Uma compilação excelente de recomendações para doenças parasitárias está disponível em *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, “Drugs for Parasitic Infections” (disponível em www.medicalletter.org). Alguns medicamentos antiparasitários estão disponíveis nos Estados Unidos, enquanto outros podem ser obtidos com o fabricante, nas farmácias especiais, ou nos Serviços Médicos dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Muitos são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), mas alguns só

estão disponíveis para fins de pesquisa.

Tratamento anti-hemíntico

Vermes Cilíndricos Intestinais (Nematoides)

Os vermes cilíndricos gastrointestinais transmitidos pelo solo (Capítulo 365) estão entre os parasitas mais prevalentes do mundo, e há boas opções terapêuticas para eles.[1] Eles são encontrados em áreas pobres onde o saneamento é deficiente. O *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* e *Trichuris trichiura* infectam mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo. Muitos moradores dessas áreas abrigam mais de um patógeno transmitido pelo solo. Apesar de serem frequentemente subclínicas, as infecções podem causar desnutrição, anemia ferropriva e baixo aproveitamento na escola ou no trabalho. O *Strongyloides stercoralis* é menos prevalente, mas único na sua capacidade de autoinfecção e pode persistir por décadas entre os vermes cilíndricos gastrointestinais comuns. A hiperinfecção disseminada pode ocorrer em pessoas concomitantemente infectadas pelo vírus linfotrópico de células T tipo 1 (HTLV-1) ou imunocomprometidas pelo uso de corticosteroides, por neoplasias, desnutrição ou outras condições. Os *Enterobius vermicularis*, os oxiúrios, infectam crianças e, ocasionalmente, adultos em todo o mundo.

O albendazol possui amplo espectro de atividade contra vermes cilíndricos intestinais. Age contra a *A. lumbricoides*, os ancilostomídeos e o *T. trichiura*. Administrado como uma dose única de 400 mg tem sido usado com sucesso em programas de tratamento de massa em áreas de desenvolvimento. No entanto, a reinfecção é comum e muitas vezes o tratamento é repetido em intervalos de 3 a 4 meses. Doses diárias de albendazol durante 3 dias são recomendadas para aqueles com infecção maciça por *T. trichiura*. Doses de albendazol duas vezes ao dia, 400 mg durante 7 dias, são utilizadas como uma alternativa para a ivermectina para o tratamento de infecções por *S. stercoralis*. As falhas podem ocorrer com um ou outro medicamento e eles são muitas vezes utilizados em conjunto por períodos mais longos para tratar pacientes com infecção disseminada. O albendazol é eficaz contra o oxiúro *Enterobius vermicularis* em dose única, que é repetida em duas semanas. É utilizado para a larva migrans cutânea, que é causada pelos estágios migratórios do *Ancylostoma braziliense* e outros helmintos intestinais de animais. É a droga de escolha para triquinose, e é uma alternativa para o tratamento contra espécies de *Trichostrongylus* e *Capillaria philippinensis*.

O mebendazol, administrado duas vezes por dia com uma dosagem de 100 mg oralmente por 3 dias, tem um espectro de atividade similar ao albendazol contra *A. lumbricoides*, ancilostomídeos e *T. trichiura*. Neste regime, ele é mais eficaz do que uma dose única de albendazol e é considerado o tratamento de escolha para *T. trichiura*. Uma dose única de 500 mg de mebendazol tem sido utilizada em programas de tratamento em massa. Também é efetivo para o tratamento de oxiúros, na dose de 100 mg via oral, seguida de uma segunda dose duas semanas depois. É uma alternativa ao albendazol no tratamento da triquinose. O mebendazol é fracamente absorvido e não é eficaz contra *S.*

stercoralis.

O pamoato de pirantel é um medicamento relativamente seguro, fracamente absorvido e com atividade contra *A. lumbricoides*, ancilostomídeos e oxiúros, mas não é eficaz contra *T. trichiura* ou *S. stercoralis*. Quando utilizado para oxiúros, é administrado como uma suspensão oral na dose de 11 mg/kg (com um máximo de 1 g), com outra dose após duas semanas.

A ivermectina na dose de 200 μg/kg administrada via oral uma vez por dia, durante dois dias, é considerada o tratamento de escolha para *S. stercoralis*. Também é recomendada para tratar larva migrans cutânea e *A. lumbricoides*, mas não para os ancilostomídeos. É uma alternativa ao albendazol no tratamento de *T. trichiura*. O albendazol, o mebendazol, o pamoato de pirantel e a ivermectina substituíram vários anti-helmínticos mais antigos que eram mais tóxicos, tais como a piperazina e o tiabendazol, ou menos eficazes para o tratamento de vermes intestinais.

Vermes Cilíndricos Sistêmicos (Nematoides)

A dietilcarbamazina é a droga de escolha para infecções causadas pelas filárias (Capítulo 366) *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori* e *Loa loa*, e também para pessoas portadoras de eosinofilia pulmonar tropical. O fármaco promove a destruição das microfilárias destas espécies pelo organismo do próprio hospedeiro e também danificam ou destroem os vermes adultos. Efeitos inflamatórios secundários são comuns e em parte devidos à liberação de lipopolissacarídeo da bactéria endossimbiótica *Wolbachia* de dentro de filárias morrendo. A *Wolbachia* é necessária para o desenvolvimento da filária e é um alvo potencial da droga. O tratamento por longo prazo com doxiciclina resulta na sua eliminação e diminuição das microfilárias. Em infecções graves por *L. loa*, encefalopatia pode ser resultado do tratamento com dietilcarbamazina. A aférese ou tratamento com albendazol é usado primeiro para reduzir a quantidade de microfilárias naqueles com infecções intensas. A dietilcarbamazina pode ser utilizada profilaticamente para a *L. loa*. A ivermectina age contra microfilárias de espécies *W. bancrofti*, *Brugia* e *L. loa*, mas não mata os vermes adultos, não sendo então recomendada para essas doenças.

A ivermectina é o tratamento de escolha para oncocercose. [2] É administrada em dose única de 150 μg/kg. Ela não mata o *Onchocerca volvulus* adulto, mas diminui a produção de ovos e reduz as microfilárias na pele e olhos. Normalmente é necessário um intervalo de seis a 12 meses entre as administrações desta droga. Os lucros procedentes do uso de ivermectina no tratamento contra o verme cardíaco canino, *Dirofilaria immitis*, permitiram ao fabricante a distribuição gratuita da droga para moradores de áreas em desenvolvimento com oncocercose. A dietilcarbamazina não deve ser utilizada para oncocercose. Ela mata as microfilárias de *O. volvulus* rapidamente, mas pode resultar em respostas inflamatórias sistêmicas oculares graves, conhecidas como a reação de Mazzotti. A ivermectina está associada à morte menos rápida e reações menos graves.

Tênias (Cestódeos)

O praziquantel tem um amplo espectro de atividade contra vermes (Capítulo 362) e fascíolas. É o medicamento de escolha para vermes adultos no trato intestinal humano. É eficaz contra *Taenia solium* (tênia do porco), *Taenia saginata* (tênia do boi), *Diphyllobothrium latum* (tênia do peixe) e *Hymenolepis nana* (tênia anã), quando administrada em dose única. A niclosamida, que não é absorvida, é uma alternativa eficaz para o tratamento de *T. saginata* e *D. latum*. Também mata *T. solium*, adulta, mas quando ocorre a desintegração do verme e a consequente liberação de ovos viáveis no lúmen intestinal há, teoricamente, a possibilidade de autoinfecção. No caso do *H. nana*, a administração de 500 mg de nitazoxanida uma vez ao dia, por três dias, é uma alternativa ao uso de praziquantel. Também age contra a *T. saginata* e potencialmente contra outras espécies de tênia.

Neurocisticercose causada pela fase larvárial ou tecidual da *T. solium* é aprincipal causa de convulsões e outras anormalidades do sistema nervoso central (SNC) em residentes de áreas endêmicas da América Latina e de outras regiões. Os sintomas podem resultar da presença física de cisticercos, mas a inflamação induzida pela libertação de antígenos de cisticercos mortos é muitas vezes mais importante. Tanto o albendazol como o praziquantel são capazes de matar os cisticercos no cérebro; o albendazol é o medicamento de escolha por razões farmacocinéticas. Seu uso depende da síndrome clínica. Os corticosteroides são administrados concomitantemente e, por vezes, sozinhos para reduzir a resposta inflamatória e o aumento da pressão intracraniana associado a esta. O albendazol é administrado durante 8 a 30 dias em doses de 400 mg duas vezes ao dia. O praziquantel é administrado em 100 mg/kg divididos em três doses no primeiro dia seguido por 50 mg/kg divididos em três doses por 29 dias. A administração concomitante de corticosteroides aumenta a concentração sérica de albendazol, mas diminui a de praziquantel. Nem albendazol nem praziquantel devem ser usados se cisticercos estiverem presentes no olho ou na medula espinal, pois a liberação de antígenos pode desencadear uma reação inflamatória local destrutiva.

O albendazol é o medicamento de escolha para pessoas com equinococose. Administrado na dose de 400 mg duas vezes por dia para adultos, geralmente de 1 a 6 meses, o albendazol pode curar aproximadamente um terço das pessoas com cistos hepáticos por *Echinococcus granulosus* sem complicações. O albendazol é também administrado antes da aspiração-injeção-reaspiração percutânea guiada por ultrassom (PAIR) de cistos ou de abordagens cirúrgicas para prevenir a contaminação do peritônio caso vaze o conteúdo do cisto. Finalmente, o albendazol é também administrado em casos inoperáveis da doença por *E. granulosus* e *Echinococcus multilocularis*.

Vermes Planos de Aspecto Foliáceo (Trematódeos)

O praziquantel é a droga de escolha para o tratamento de todas as formas de esquistossomose (Capítulo 363), assim como para vermes planos intestinais, pulmonares e hepáticos (Capítulo 364), com exceção da *Fasciola hepatica*. No caso da esquistossomose, são administradas de duas ou três doses em um dia, dependendo da espécie. Os vermes são tratados com três doses em um ou dois dias, dependendo da espécie. A oxamniquina

é uma alternativa para o *Schistosoma mansoni*, porém, é mais tóxica e menos eficaz. As maiores doses de oxamniquina são recomendadas para infecções para *S. mansoni* adquiridas em áreas do Egito ou da África equatorial, onde o parasita é menos suscetível. Tanto o praziquantel como o albendazol podem ser utilizados para tratar infecções por *Clonorchis sinensis*. A *F. hepatica* responde ao agente veterinário triclabendazol. O bitionol, que é mais tóxico, e a nitazoxanida são alternativas.

Drogas Utilizadas Contra Infecções Helmínticas

O ***albendazol*** é pouco solúvel em água, mas é bem absorvido quando administrado junto com uma refeição gordurosa. É rapidamente transformado pelo metabolismo no fígado em sulfóxido de albendazol, que possui excelente atividade anti-helmíntica. A meia-vida sérica do sulfóxido de albendazol é de oito a nove horas. A excreção desse e de outros metabólitos é realizada primariamente através dos rins. O albendazol se liga à tubulina dos parasitas suscetíveis, inibindo a montagem de microtúbulos e diminuindo a absorção de glicose. Ele não afeta a tubulina humana. Também inibe a enzima fumarato redutase em helmintos. A administração concomitante de dexametasona, frequentemente utilizada para prevenir edema cerebral em indivíduos com a neurocisticercose, aumenta a concentração sorológica do albendazol em aproximadamente 50%. A concentração do albendazol no líquido cefalorraquidiano equivale a 40% da sérica.

Ele é geralmente bem tolerado quando administrado em dose única como tratamento de infecções intestinais por nematoides, apesar da ocorrência de desconforto gastrointestinal ou migração do verme adulto, no caso do *A. lumbricoides*, através do nariz, boca ou fezes. O albendazol é contraindicado em pessoas com cisticercos no olho ou na medula espinal e os corticosteroides são administrados concomitantemente em pacientes tratados por neurocisticercose. Altas doses e o tratamento prolongado com albendazol, como recomendado para a equinococose, podem causar complicações como alopecia, supressão da medula óssea, que é normalmente reversível após a interrupção do medicamento ou dano hepatocelular. O albendazol é embriotóxico em animais e contraindicado durante a gravidez.

O ***mebendazol*** é pouco solúvel em água e é relativamente mal absorvido pelo trato gastrointestinal. Isto é vantajoso para o tratamento de parasitas intestinais, mas limita a sua eficácia contra helmintos alojados nos tecidos. A porção absorvida da droga é metabolizada pelo fígado e excretada através da urina. O mebendazol se liga seletivamente à tubulina helmíntica, bloqueia a construção de microtúbulos e inibe a absorção de glicose, levando à depleção dos estoques de glicogênio e, por fim, à morte do parasita. É relativamente bem tolerado nas doses utilizadas para tratar helmintos gastrointestinais. Dor abdominal transitória e diarreia ocorrem em alguns pacientes tratados com a droga. O uso de mebendazol é contraindicado durante a gravidez.

A ***ivermectina*** é uma lactona macrocíclica produzida pelo *Streptomyces avermitilis*. Tem amplo espectro de ação contra helmintos e artrópodes, incluindo o *Sarcoptes scabiei*, causador da sarna. É bem absorvida após administração oral. A ivermectina possui alta

afinidade com proteínas, tem uma meia-vida sérica de 12 horas e fica acumulada no tecido adiposo e no cérebro. Sofre recirculação entero-hepática e é eliminada através das fezes. A ivermectina ativa a abertura de canais de cloro armazenado em helmintos e artrópodes suscetíveis. O resultado é um influxo de íons cloro e paralisia do mecanismo da bomba faríngea de helmintos. A ivermectina é geralmente bem tolerada em seres humanos, embora possa ocorrer reação inflamatória em resposta a antígenos liberados por parasitas mortos.

A ***dietilcarbamazina***, um derivado da piperazina, é bem absorvida oralmente e tem meia-vida de oito horas. A droga original e seus metabólitos são excretados através dos rins. Apesar de o mecanismo de ação ainda não estar claro, a molécula piperazina pode provocar paralisia em helmintos sensíveis. A dietilcarbamazina também altera as membranas de superfície de microfilárias, resultando na destruição do parasita pelo sistema imunológico do hospedeiro. Efeitos colaterais incluem os causados por medicamentos e pela liberação de antígenos parasitários e lipopolissacarídeos derivados do endossimbionte ligado às filarias, a *Wolbachia*. Efeitos adversos incluem náusea, vômitos, anorexia, dor de cabeça, mal-estar, fraqueza, dor nas articulações e, raramente, reações psicóticas agudas. Em pacientes portadores de filariose linfática, inchaço localizado e nódulos podem ocorrer ao longo do sistema linfático durante o tratamento, assim como a formação de edema linfático ou hidrocele transitórios.

O ***praziquantel*** é bem absorvido após administração oral. Sofre extensa metabolização na primeira passagem, e os metabólitos inativos são excretados através da urina. Aproximadamente 80% do praziquantel se liga a proteínas e sua meia-vida sérica varia de quatro a seis horas. É rapidamente absorvido por cestoides e trematoides suscetíveis. No caso de esquistossomos, o praziquantel danifica o tegumento, resultando em intensa vacuolização e aumento da permeabilidade ao cálcio. Esquistossomos adultos sofrem paralisia e são translocados até o fígado através da circulação portal. Antígenos sequestrados são expostos pela superfície parasitária, o que permite sua ligação a anticorpos e fagócitos e a consequente destruição imunológica. O praziquantel é uma alternativa ao albendazol no tratamento da neurocisticercose. A administração concomitante de corticosteroides, necessária para diminuir a inflamação e edema cerebral, reduz a concentração sérica de praziquantel. Sua concentração no LCR é aproximadamente 15% a 20% da concentração sérica.

O praziquantel é frequentemente associado a efeitos colaterais leves e transitórios como cefaleia, cansaço, tontura, náusea, vômitos e desconforto abdominal, mas que raramente são fortes o suficiente para que ocorra a interrupção do tratamento. Reações adversas atribuídas à liberação de antígenos parasitários foram relatadas em pacientes tratados para esquistossomose e paragonimíase. O aumento da pressão intracraniana provocada por antígenos cisticercais é uma condição potencialmente fatal em pacientes com neurocisticercose tratados com praziquantel. Corticosteroides devem ser administrados em associação. O praziquantel é contraindicado em pessoas com cisticercose ocular ou na medula espinal.

Tratamento de doenças por protozoários

Protozoários Vaginais e Intestinais

Muitos dos principais patógenos que se instalam no lúmen de órgãos, como, *Entamoeba histolytica* (Capítulo 360), *Giardia lamblia* (Capítulo 359) e *Trichomonas vaginalis* (Capítulo 361), vivem em condições anaeróbias no intestino ou na vagina e são suscetíveis ao metronidazol ou ao tinidazol. O último tem farmacodinâmica favorável e é geralmente mais bem tolerado. Uma vez que nem metronidazol nem tinidazol erradicam os cistos de *E. histolytica*, um agente luminal, como a paromomicina ou o iodoquinol, que são ativos no lúmen intestinal, deve ser administrado em associação,. Qualquer um desses medicamentos ou furoato de diloxanida podem ser utilizados isoladamente em pacientes com excreção assintomática de cistos.

A giardíase também pode ser tratada com nitazoxanida. Ela é bem tolerada e uma formulação oral está disponível para crianças. A nitazoxanida é a única droga disponível para o tratamento da criptosporidiose (Capítulo 358). É eficaz em imunocompetentes, mas normalmente não em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O sulfametoxazol-trimetoprim, que inibe etapas consecutivas da cadeia do ácido fólico, é o medicamento de escolha no tratamento contra *Cystoisospora* (*Isospora*) *belli* e *Cyclospora cayetanensis*. A ciprofloxacina, uma fluoroquinolona, é uma alternativa. A tetraciclina é o tratamento de escolha para o *Balantidium coli*; o metronidazol e o iodoquinol são alternativas. Enfim, o albendazol é eficaz no tratamento de microsporidioses intestinais, oculares e disseminadas causadas por *Encephalitozoon* (*Septata*) *intestinalis* e alguns outros microsporídios em pacientes com AIDS, mas não para todas as espécies de microsporídios que causam doença em pessoas com AIDS.

O ***metronidazol***, um nitroimidazol, é rapidamente absorvido após administração oral e possui meia-vida de oito horas. Mais da metade de cada dose é metabolizada no fígado. Os metabólitos e o restante da droga não metabolizada são excretados através da urina. O metronidazol é ativado pela redução de seu grupo 5-nitro, através de uma sequência de etapas intermediárias envolvendo proteínas microbianas de transporte de elétrons de baixo potencial redox. Fica concentrado nos organismos anaeróbios suscetíveis e serve como um reservatório de elétrons. Náusea, vômito, diarreia e gosto de metal na boca são normalmente associados a seu uso. São menos comuns quando é administrado em baixas doses como no tratamento contra giardíase, do que em altas doses como no tratamento contra amebíase. Outros efeitos adversos incluem dor de cabeça, tontura, vertigem e dormência. Potencialmente podem ocorrer reações severas semelhantes à do dissulfiram em pacientes que ingerem álcool concomitantemente como o metronidazol.

O ***tinidazol***, outro 5-nitroimidazol, tem mecanismo de ação e espectro de atividade semelhantes aos do metronidazol, porém com farmacodinâmica mais favorável e melhor tolerabilidade por parte dos pacientes. Tem sido amplamente utilizado em todo o mundo para o tratamento de giardíase, amebíase intestinal e tricomoníase. Sua meia-vida é mais longa, seu regime de dosagem é menos complicado e mais curto, e tem menos efeitos colaterais gastrointestinais do que o metronidazol. Porém, o tinidazol também pode causar reações semelhantes à do dissulfiram após ingestão alcoólica.

A ***nitazoxanida***, um derivado do 5-nitrotiazol-salicilamida, possui um amplo espectro de ação contra protozoários e helmintos. É formulado como um líquido para utilização em crianças. É bem absorvida oralmente e hidrolisada em seu metabólito ativo, a tizoxanida, que se conjuga com o glicuronídeo tizoxanida. A droga não metabolizada não é detectada no soro. A concentração máxima dos metabólitos ocorre dentro de uma a quatro horas. Esses são excretados através da bile e da urina. A tizoxanida tem alta afinidade de ligação a proteínas. Apesar de seu mecanismo de ação ainda ser incerto, a tizoxanida inibe reações de transporte de elétrons dependentes da oxirredutase piruvato ferredoxina, essenciais ao metabolismo dos organismos anaeróbios suscetíveis. É muito bem tolerada por crianças e adultos.

Malária: Profilaxia e Tratamento

Como discutido nesta seção, vários medicamentos estão disponíveis para a profilaxia e tratamento da malária. A maioria age contra os estágios do *Plasmodium* intraeritrocitários. Somente a primaquina mata os hipnozoítas de *Plasmodium vivax* e o *Plasmodium ovale* no fígado. O medicamento antimalárico de escolha depende da localização geográfica visitada e da espécie de *Plasmodium* encontrada (Capítulo 353). A resistência antimicrobiana é agora generalizada entre os *Plasmodium falciparum* isolados e bem documentada em *P. vivax* de algumas regiões. Recomendações específicas por país para profilaxia e tratamento são fornecidos pelo CDC em www.cdc.gov/travel/ e no "CDC Health Information for International Travel 2010". Grandes adições recentes para o arsenal terapêutico nos Estados Unidos incluem a combinação de medicamentos fixos como o artemeter e a lumefantrina (Coartem), que é utilizado para o tratamento oral de malária grave adquirida em áreas com *P. falciparum*, [3] resistente a cloroquina e artesunato para a administração intravenosa em pacientes com malária grave que não podem tomar medicamentos orais e para quem a quinidina é contraindicada ou não está disponível. O artesunato pode ser obtido através do CDC em situações emergenciais como uma nova droga experimental.

A ***cloroquina***, uma 4-aminoquilina, tem um gosto amargo, mas é bem absorvida pelo trato gastrointestinal. Sua meia-vida, que varia em cada indivíduo, é em média de 4 dias, permitindo administração semanal como profilaxia. A cloroquina se concentra nas vesículas digestivas dos parasitas intraeritrocíticos assexuados, que contêm hemoglobina. Ela inibe a polimerase heme dos parasitas, responsável por incorporar complexos de ferriprotoporfirina tipo IX, potencialmente tóxicos para o parasita, em hemozoína cristalina, atóxica e insolúvel. Linhagens de *P. falciparum* resistentes à cloroquina transportam-na ativamente para fora do compartimento intraparasitário. Apesar da capacidade de bloquear este transporte com a utilização de inibidores de canais de cálcio *in vitro*, a resistência à cloroquina não foi efetivamente revertida em humanos. A hidroxicloroquina (Plaquinol), utilizada em doenças reumáticas, também é efetiva contra espécies de *Plasmodium* sensíveis à cloroquina.

A cloroquina é geralmente bem tolerada quando utilizada nas doses recomendadas para a profilaxia e tratamento de malária. Seus efeitos colaterais incluem cefaleia, náusea,

vômitos, visão borrada, tontura e fadiga. Alguns africanos e afro-americanos exibem prurido, que responde a anti-histamínicos. Efeitos colaterais raros incluem despigmentação do cabelo, exacerbação de psoríase, discrasia sanguínea, convulsões, efeitos neuropsiquiátricos e reações em portadores de porfirias. Lesão da retina ocorre em pacientes com altas doses de cloroquina no tratamento de doenças reumáticas, mas este problema nunca foi documentado naqueles tratados com uma dose semanal por muitos anos para a profilaxia de malária. Colapso cardiopulmonar e morte ocorrem após a superdosagem acidental e em tentativa de suicídio por adultos. Até 5 g de cloroquina podem ser fatais, a menos que o tratamento seja iniciado com respiração mecânica, diazepam para controlar as convulsões e suporte à pressão sanguínea.

Doxiciclina tomada diariamente promove uma profilaxia efetiva contra todas as espécies de *Plasmodium*. É iniciada 1 a 2 dias antes da partida e mantida durante o tempo de exposição e por mais 4 semanas após o indivíduo deixar a área endêmica da malária. A doxiciclina ou tetraciclina também são frequentemente administradas com a quinina para o tratamento da malária resistente à cloroquina, mas nenhum dos dois medicamentos atua rápido o suficiente para ser utilizado sozinho para o tratamento. A doxiciclina é geralmente bem tolerada, embora possa causar sintomas gastrointestinais e esofagite. Para evitar problemas futuros, deve ser tomada com um copo cheio de água e o paciente deve permanecer em pé por uma hora ou mais após a ingestão. Outros efeitos adversos potenciais incluem dermatite fotossensível, vaginite por *Candida albicans* e colite associada a antibióticos. Finalmente, as tetraciclinas não devem ser utilizadas em crianças com menos de 8 anos de idade ou durante a gravidez.

Atovaquona mais ***proguanil*** (Malarone; comprimidos adulto contendo 250 mg de atovaquona e 100 mg de proguanil) é utilizado para a profilaxia em áreas com *P. falciparum* resistente à cloroquina e outras espécies *Plasmodium*. A atovaquona é um composto altamente lipofílico, com baixa solubilidade em água. Quando tomada junto com as refeições, sua absorção é duplicada. Sua concentração plasmática não é dose-dependente. A atovaquona tem alta afinidade por proteínas, e sua meia-vida excede 60 horas. Passa repetidamente pelo ciclo entero-hepático e é finalmente excretada através das fezes, sem sofrer metabolização. A atovaquona inibe seletivamente o transporte de elétrons na mitocôndria de espécies suscetíveis *de Plasmodium* ao nível do complexo citocromo bc_1, resultando no colapso do potencial de membrana mitocondrial. Ela também afeta a biossíntese de pirimidina, obrigatoriamente associada ao transporte de elétrons no *Plasmodium*. A resistência à droga é desenvolvida rapidamente quando é utilizada sem associação no tratamento contra malária. A atovaquona é geralmente bem tolerada, mas pode causar náusea, vômito e diarreia, irritação da pele e prurido.

O proguanil é lentamente absorvido após administração oral. O seu nível sérico cai para zero em 24 horas, de modo que deve ser administrado diariamente. Seu metabólito de triazina, o cicloguanil, inibe a di-hidrofolato redutase em espécies suscetíveis de *Plasmodium*. A ocorrência de resistência é bem documentada quando o proguanil é utilizado sozinho. Também age em sinergia com a atovaquona para causar a interrupção do potencial de membrana mitocondrial em espécies suscetíveis de *Plasmodium*.

A combinação de atovaquona e proguanil (Malarone) é considerada a mais bem

tolerada das opções para a prevenção da malária resistente à cloroquina, mas também é a mais cara. É iniciada 1 a 2 dias antes da partida e mantida durante o tempo de exposição e por mais 7 dias depois. Doses mais elevadas são administradas por um período de 3 dias para o tratamento da malária aguda e não complicada. Os efeitos colaterais potenciais incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, prurido e exantema. Elevações transitórias assintomáticas dos níveis de enzimas hepáticas foram observadas ncom o uso das doses de tratamento.

A ***mefloquina***, um composto quinolina-metanol derivado do quinino, já foi amplamente utilizada na profilaxia e tratamento de malária causada por *P. falciparum* resistente à cloroquina. A sua toxicidade neuropsiquiátrica e outras toxicidades e a existência de alternativas mais bem toleradas limitaram seu uso recentemente. A mefloquina está disponível para administração oral apenas. Absorvida de forma lenta e incompleta, 99% dela se liga a proteínas. Sua meia-vida pode variar de seis a 23 dias, com média de aproximadamente 14 dias. É lentamente metabolizada e excretada através da bile e das fezes.

Os efeitos adversos da mefloquina são causa de bastante atenção. É razoavelmente bem tolerada na maioria dos pacientes, mas pode causar náusea, tontura, sonhos vívidos, fadiga e fraqueza. Preocupações menos comuns, porém significativas, se dão em relação ao aparecimento de reações neuropsiquiátricas, incluindo ansiedade, depressão e psicose aguda. Também pode causar convulsões. A administração de mefloquina é, portanto, contraindicada em pessoas com histórico de epilepsia ou problemas psiquiátricos. Ela também pode deprimir a condução atrioventricular e não deve ser utilizada em pacientes em tratamento com β-bloqueadores para doenças cardíacas. Também tem ação antibacteriana e pode inativar a vacina oral tifoide viva (*Salmonella typhi* Ty21a) quando administrada concomitantemente. Efeitos colaterais raros incluem eritroderma esfoliativo, agranulocitose e parestesia. O uso da mefloquina não é aprovado pela FDA, nos Estados Unidos, durante a gravidez ou em crianças com menos de 15 kg, mas pode ser utilizada nestas situações quando houver julgamento de que os benefícios potenciais superam os riscos.

A ***primaquina***, uma 8-aminoquinolina, erradica o estágio de hipnozoíto hepático do *P. vivax* e do *P. ovale* e pode ser utilizada no final do tratamento ou para profilaxia com outras drogas para prevenir recaída em pacientes que estão ou poderão estar infectados com essas espécies de *Plasmodium*. É também eficaz quando utilizada para a profilaxia diária para todas as espécies de *Plasmodium*. É iniciada 1 ou 2 dias antes da partida, mantida durante o tempo de exposição e por mais 7 dias após o viajante deixar a área endêmica.

A primaquina é bem absorvida oralmente e rapidamente convertida em carboxiprimaquina, com meia-vida de aproximadamente sete dias. A primaquina é geralmente bem tolerada, mas pode ocorrer cólica abdominal, mal-estar epigástrico e náusea. A maior preocupação é a ocorrência de hemólise em pessoas com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (Capítulo 164). O nível de G6PD do paciente deve ser determinado previamente à administração. Raramente a primaquina causa neutropenia, meta-hemoglobinemia, hipertensão ou arritmias. Ela é contraindicada

durante a gravidez e em nutrizes porque hemólise com risco de morte pode ocorrer se o feto ou o lactente for deficiente em G6PD. Viajantes devem ser avisados a não administrarem a droga a acompanhantes que não tenham sido testados para a deficiência de G6PD.

O ***sulfato de quinino***, um alcaloide da cinchona, é o antimalárico mais antigo. Tem um gosto muito amargo. É rapidamente absorvido após administração oral e sua meia-vida varia de 16 a 18 horas em pacientes com malária. O quinino tem a pior taxa terapêutica-toxicidade entre todas as drogas antimaláricas. Os efeitos colaterais, coletivamente conhecidos como cinchonismo, incluem zumbido no ouvido, capacidade auditiva diminuída, dor de cabeça, náusea, vômitos, disforia e distúrbios visuais. Estes efeitos são dependentes da dose e reversíveis. O quinino também tem sido associado à hipoglicemia severa em pessoas com infecção massiva por *P. falciparum*, resultante da utilização de glicose pelos parasitas e liberação de insulina pelo pâncreas. A hipoglicemia pode ser prevenida ou tratada através da administração de glicose intravenosa. Complicações raras causadas pelo quinino incluem hemólise maciça em pacientes com infecção intensa por *P. falciparum*, resultando em hemoglobinúria e insuficiência renal (conhecido como febre hemoglobinúrica), reações de hipersensibilidade cutânea, agranulocitose e hepatite. Pode causar paralisia respiratória em portadores de miastenia gravis. Ela estimula contrações uterinas e pode causar abortos, mas já salvou a vida de muitas mulheres grávidas com malária por *P. falciparum*. O dicloridrato de quinina administrado por via intravenosa pode causar depressão miocárdica, colapso vascular periférico, depressão respiratória e morte.

O ***gluconato de quinidina***, o estereoisômero do quinino, é recomendado para o tratamento intravenoso de pacientes com malária aguda impossibilitados de tomar quinino ou qualquer antimalárico via oral. O gluconato de quinidina já foi largamente utilizado no tratamento de ectopia ventricular, mas foi substituído por novos agentes antiarrítmicos, o que diminuiu sua disponibilidade em muitos hospitais. Os efeitos colaterais incluem prolongamento do intervalo QT, arritmias e hipotensão, particularmente se infundido muito rapidamente. Pessoas tratadas com quinidina intravenosa devem ser monitoradas em unidades de terapia intensiva e o tratamento deve ser substituído por uma medicação antimalárica oral assim que possível.

O ***artemeter***, o ***artesunato*** e outras artemisininas são lactonas sesquiterpenas retiradas da planta *Artemisia annua*, do qual o qinghaosu, um medicamento herbal chinês para malária, também é derivado. As artemisinas são compostos que contêm endoperóxidos. Na presença de ferro intraparasitário, são convertidos em radicais livres e outros intermediários que alquilam proteínas maláricas específicas e agem rapidamente para matar parasitas intraeritrocíticos. Elas são utilizadas ao redor do mundo no tratamento da malária grave por *P. falciparum*, resistente à cloroquina, assim como outras espécies de *Plasmodium*. As artemisininas são normalmente administradas conjuntamente com um segundo antimalárico, que possui um mecanismo de ação diferente e meia-vida maior, para reduzir a ocorrência de resistência. A via de administração das artemisinas pode variar, algumas são bem absorvidas oralmente, enquanto outras são administradas por via intravenosa, intramuscular ou através de supositórios. As suas meias-vidas curtas

impedem o seu uso como profilaxia. Os efeitos adversos em humanos são raros e geralmente leves. A toxicidade neurológica e a disfunção cerebelar têm sido observadas em cães que receberam tratamento crônico com alta dose.

O ***artemeter mais lumefantrina (Coartem)***, uma combinação fixa de medicamentos, foi recentemente aprovada pela FDA para uso oral nos Estados Unidos. Além disso, o artesunato intravenoso está disponível na CDC como um novo medicamento experimental para o tratamento da malária grave em pessoas que não podem tomar gluconato de quinidina ou em situações em que esta não está disponível. Os efeitos secundários do Coartem incluem tonturas, cefaleias, anorexia e fraqueza. Reações de hipersensibilidade raras incluem urticária, angioedema e erupções bolhosas. Lumefantrina inibe o CYP206 e pode reduzir o metabolismo de medicamentos que prolongam o intervalo QT, por isso deve ser realizada uma revisão cuidadosa da lista de medicamentos dos receptores desta droga.

Toxoplasmose e Babesiose

As espécies *Toxoplasma gondii* (Capítulo 357) e *Babesia* (Capítulo 361) são outros patógenos importantes do filo Apicomplexa. A pirimetamina e a sulfadiazina são recomendadas para o tratamento de toxoplasmose. Elas inibem passos sequenciais da cadeia metabólica do ácido fólico. A pirimetamina inibe preferencialmente a diidrofolato redutase em parasitas suscetíveis. Ela é bem absorvida oralmente. O principal efeito colateral é anemia macrocítica, que pode ser prevenida através da administração concomitante de ácido folínico. As sulfonamidas reduzem a atividade da diidropteroato sintetase e sua ligação ao ácido *p*-aminobenzoico. Na toxoplasmose ocular com envolvimento macular, os corticosteroides são indicados juntamente com o tratamento antitoxoplasma para minimizar a resposta inflamatória local. A clindamicina mais pirimetamina e atovaquona mais pirimetamina são opções terapêuticas em pacientes com intolerância à sulfonamida. Como profilaxia primária para portadores de AIDS com contagem de células T $CD4^+$ inferior a 100, as opções incluem a associação diária de sulfametoxazol e trimetoprima, pirimetamina associada à dapsona e atovaquona associada ou não à pirimetamina. A espiramicina, um macrolídeo, é utilizada no tratamento de toxoplasmose durante a gravidez. Duas opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento de babesiose. A mais conhecida é a combinação de clindamicina e quinino, porém efeitos colaterais são comuns. A atovaquona associada à azitromicina é eficaz e mais bem tolerada (Capítulo 361).

Doença de chagas, tripanossomíase africana e leishmaniose

Os tripanossomos *Trypanosoma cruzi*, a causa da doença de Chagas e *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *Trypanosoma brucei gambiense*, os agentes da tripanossomíase africana humana (doença do sono), representam desafios terapêuticos complexos. O nifurtimox e benzonidazol por via oral são os únicos medicamentos disponíveis para tratar o *T. cruzi*

(Capítulo 355). O benzonidazol tem sido amplamente utilizado em áreas endêmicas da América Latina e o nifurtimox nos Estados Unidos. Eles diminuem a mortalidade e encurtam a duração da doença de Chagas aguda. O tratamento também é recomendado para crianças assintomáticas e adultos jovens com infecção recente ou de estágio indeterminado por *T. cruzi*. O percentual daqueles que estão parasitologicamente curados tem sido debatido. Nem o benzonidazol nem o nifurtimox podem reverter as manifestações da doença de Chagas crônica. Os efeitos colaterais são comuns com os dois medicamentos e aumentam sua frequência e gravidade com a idade. O benzonidazol é associado à dermatite alérgica, a neuropatia periférica, a insônia e os sintomas gastrintestinais, incluindo a anorexia e perda de peso. Nifurtimox causa anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso, dor de cabeça, tontura ou vertigem, parestesias, fraqueza e polineuropatia.

A suramina, pentamidina, eflornitina e melarsoprol são utilizados no tratamento contra a tripanossomíase africana humana (Capítulo 354). A suramina é recomendada para o estágio hemolinfático da infecção por *T. brucei rhodesiense* e o melarsoprol é utilizado naqueles pacientes com comprometimento do sistema nervoso central. Ambos os medicamentos estão associados a efeitos secundários potencialmente graves. A eflornitina, que é muito mais bem tolerada, é eficaz contra os estágios hemolinfático e de SNC da infecção por *T. brucei gambiense*. Não tem atividade contra o *T. brucei rhodesiense*. Infelizmente, a eflornitina é cara e não está disponível em muitas áreas endêmicas e os suprimentos são limitados. Quando a eflornitina não está disponível, a pentamidina, que possui efeitos colaterais substanciais, é usada para o estágio hemolinfático da infecção *T. brucei gambiense*, com a suramina sendo utilizada como uma alternativa e o melarsoprol é utilizado para doença do SNC.

A anfotericina B lipossomal (AmBisome) é a única droga aprovada para o tratamento da leishmaniose visceral (Capítulo 356) nos Estados Unidos. A anfotericina B deoxicolato é também uma alternativa. Os lipossomas fornecem anfotericina para os macrófagos e são teoricamente atraentes, pois as leishmanias residem dentro deles. A anfotericina lipossomal também é mais bem tolerada do que a convencional. Outras preparações de anfotericina B associadas a lipídeos parecem ser eficazes, mas foram menos estudadas e não são aprovadas pelo FDA para estes casos. Por muitos anos, dois medicamentos antimônias pentavalentes, o estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina, foram utilizados para tratar a leishmaniose visceral, mas a resistência é agora comum entre as *Leishmania donovani* isoladas na Índia e as falhas terapêuticas ocorrem em outras áreas. Os efeitos colaterais aumentam com a idade e incluem queixas gastrointestinais, pancreatite, mialgias, cefaleia, mal-estar, níveis elevados de enzimas hepáticas e, ocasionalmente, supressão da medula óssea. Mudanças inespecíficas nas ondas ST-T são comuns. Morte súbita foi relatada em pacientes tratados com doses maiores do que a recomendada. A miltefosina, um análogo da fosfocolina que foi desenvolvido como um antineoplásico, é utilizada eficazmente para a leishmaniose visceral resistente aos antimoniais na Índia e está sendo estudada em outras áreas. É o único medicamento leishmanicida que pode ser administrado por via oral. Existe a preocupação de que a resistência vá se desenvolver. A miltefosina é relativamente bem tolerada, mas causa

náuseas, vômitos e labirintite, particularmente com doses mais elevadas. Foram observadas elevações dos níveis de enzimas hepáticas, ureia nitrogenada e creatinina no sangue, mas são normalmente reversíveis com a interrupção do tratamento. A miltefosina é contraindicada durante a gravidez. A paromomicina administrada por via intravenosa também foi relatada como eficaz contra a leishmaniose visceral resistente ao antimônio na Índia.

O tratamento de leishmaniose cutânea depende da espécie de *Leishmania* infectante, da sua propensão para causar doença mucosa e do tamanho e da localização da lesão ou lesões cutâneas. Falta um consenso em relação ao tratamento ideal. O estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina têm sido muito utilizados. A miltefosina foi relatada como sendo eficaz em estudos limitados e tem a vantagem da administração oral. A paromomicina tem sido utilizada topicamente associada ao cloreto de metilbenzetônio em vaselina branca no tratamento de leishmaniose cutânea causada por *Leishmania major* e outras espécies não associadas à doença da mucosa. Os antifúngicos imidazólicos cetoconazol, itraconazol e fluconazol variam em sua atividade contra as diferentes espécies de *Leishmania*, mas têm sido relatados como eficazes em alguns ensaios. A anfotericina B lipossomal, a anfotericina B deoxicolato e a pentamidina são altamente eficazes, porém são alternativas mais tóxicas. Outras opções incluem a imunoterapia, a crioterapia e a aplicação local de calor. A leishmaniose mucosa é menos sensível do que a leishmaniose cutânea ao tratamento e as recaídas são comuns. As opções terapêuticas incluem o estibogluconato de sódio, o antimoniato de meglumina, a anfotericina B e miltefosina.

Grau A

1. Keiser, J., Utzinger, J. Efficacy of current drugs against soil transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008; 299:1937–1948.
2. Basanez, M. G., Pion, S. D., Boakes, E., et al. Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:310–322.
3. Saraga, I., Diallo, A., Kone, M., et al. A randomized trial of artesunate-mefloquine versus artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mali. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 79:655–661.

Leituras sugeridas

Artemether-lumefantrine (Coartem) for the treatment of malaria. *Med Lett Drugs Ther*. 2009; 51:75–76. *Eficácia e toxicidade do artemether-lumefantrine (Coartem) para o tratamento de malária aguda causada por Plasmodium falciparum e outras espécies resistentes à cloroquina revistas após aprovação pela Food and Drug Administration.*

Botros, S., El-Lakkany, N., Seif el-Din, S. H., et al. Comparative efficacy and bioavailability of different praziquantel brands. *Exp Parasitol*. 2011; 127:515–521. *A biodisponibilidade varia bastante após a dose.*

Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2012. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2011. http://www.cdc.gov/travel. *O "yellow book" é um guia para medicina de viagem e a recomendação oficial do governo americano em imunizações e profilaxias para viagens ao exterior. É uma fonte de informações abrangente para o médico e para o público em busca de esclarecimentos antes, durante e após a viagem.*

Drugs for parasitic diseases. *Med Lett Drugs Ther*. (www.medicalletter.org.) 2010. *Esta é uma excelente compilação tabular das recomendações de consenso para o tratamento de parasitoses. Artigos importantes são identificados nas notas.*

Endara, P., Vaca, M., Chico, M. E., et al. Long-term periodic anthelmintic treatments are associated with increased allergen skin reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:1669–1677. *A prevalência de reatividade aos testes alérgicos cutâneos foi duas vezes mais elevada em crianças morando em comunidades tratadas.*

No Brasil

As drogas disponíveis no Brasil para o tratamento de parasitoses como malária, leishmaniose, doença de Chagas e filariose são distribuídas através das Secretarias de Saúde e do Sistema Único de Saúde (SUS).

Recomendamos aos leitores que consultem o site do Ministério da Saúde (www.portal.saude.gov.br) para obtenção das informações mais atualizadas, sempre que necessário, uma vez que as orientações para tratamento destas doenças são periodicamente atualizadas e publicadas pelo Ministério.

As recomendações do Órgão para o tratamento da malária podem ser consultadas no documento “Guia prático de tratamento de malária no Brasil”, publicação oficial do Ministério da Saúde, de 2010, disponível no endereço: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf.

Em relação ao tratamento da doença de Chagas, as recomendações vigentes são apresentadas no Quadro 352-1. Entretanto, chamamos a atenção do leitor para a informação, disponível no site do Ministério da Saúde, de que estas recomendações estão sendo revistas; aguarda-se para breve um novo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, que provavelmente trará modificações em relação às recomendações atuais.

Quadro 352-1

Tratamento específico da doença de chagas – benzonidazol CP = 100 mg

Adultos	5 mg/kg/dia em 2 a 3 tomadas por 60 d
Crianças	5-10 mg/kg/dia em 2 a 3 tomadas por 60 d

Indicação:

1. Chagas agudo.
2. Transplante de órgão com doador soropositivo e receptor soronegativo. Tratar o doador antes do transplante e administrar ao receptor benzonidazol por 10 dias após o transplante, repetindo-se a sorologia no 20° e 40° dias. Em caso de soroconversão introduzir terapia convencional por 60 dias.
3. Receptor de transplante de órgão soropositivo e com reativação.
4. Reativação de doença de Chagas na infecção pelo HIV (benzonidazol 60 a 90 dias de acordo com as condições clínicas).
5. Infecção congênita.
6. Fase crônica recente de crianças ≤ 12 anos e sorologia positiva.

As drogas de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose são os antimoniais pentavalentes, e as doses são calculadas em mg do antimonial pentavalente (mg Sb^v/kg/dia). Antimoniato de N-metil glucamina: disponível em frascos com 5 mL contendo 1,5g do antimoniato bruto e 405 mg de antimonial pentavalente (Sb^v), ou

81 mg Sb^v/mL. Não deve ser administrado a gestantes nem a coinfectados com HIV.

O esquema terapêutico preconizado para as diversas formas clínicas de leishmaniose, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde (MS), é mostrado na Tabela 352-1.

Tabela 352-1

Esquemas terapêuticos de acordo com as formas clínicas de leishmaniose

Forma Clínica	DOSE	TEMPO DE DURAÇÃO
Leishmaniose cutânea	10-20 mg Sb^v/kg/dia, recomenda-se 15 mg Sb^v /kg/dia	20 dias
Leishmaniose difusa	20 mg Sb^v /kg/dia	20 dias
Leishmaniose mucosa	20 mg Sb^v /kg/dia	30 dias
Leishmaniose visceral	20 mg Sb^v /kg/dia	Mínimo 20 dias e máximo 40 dias
Obs: dose máxima diária no adulto 3 ampolas e crianças até 12 anos metade da dose máxima de adultos (1,5 ampola).		

A pentamidina, uma alternativa no tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral, é usada na dose de 4 mg/kg/dia em dias alternados no total de 15 doses, não devendo ultrapassar 2 g como dose total Tabela 352-2.

A anfotericina B deoxicolato é utilizada como alternativa para leishmaniose tegumentar e visceral, 1 mg/kg/dia diariamente ou em dias alternados (dose total forma cutânea 1-1,5 g, mucosa 2,5-3 g, visceral 3 g). No caso de pacientes com mais de 50 anos de idade, transplantados renais, cardíacos hepáticos e refratários a anfotericina B, sugere-se a anfotericina B lipossomal, na dose de 3 mg/kg/dia, durante 7 dias, ou 4 mg/kg/dia, durante 5 dias.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005; 38(suplemento III):1–29.

Ministério da Saúde: Disponível em: www.portal.saude.gov.br. Acessado em 03/12/2012.

Malária

Philip J. Rosenthal and Moses R. Kamya

Definição

A malária é causada por uma infecção por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium*, que são transmitidos por picada de mosquitos anofelinos infectados. A malária é tipicamente caracterizada por uma doença febril aguda, com parasitas infectando um grande número de eritrócitos e classicamente envolve episódios recorrentes de febre e calafrios. Foi descrita pela primeira vez há milhares de anos e recebeu esse nome com base na crença de que era causada pelo mau ar dos pântanos que cercavam Roma. A malária é comum e causa centenas de milhões de doenças a cada ano na maior parte dos trópicos. A doença grave pode ocorrer principalmente com a infecção por *Plasmodium falciparum*, com o desenvolvimento da disfunção orgânica aguda grave ou quando a infecção crônica e repetida leva à anemia grave. A malária falciparum mata cerca de um milhão de pessoas a cada ano, a maior parte são as crianças na África subsaariana.

O Patógeno

O *P. falciparum* é responsável pela maioria dos episódios de malária grave. É endêmica na maioria das áreas de malária e é de longe a espécie predominante na África. O *Plasmodium vivax* é tão comum quanto o *P. falciparum*, exceto na África, mas é uma causa muito menos comum da doença grave. No entanto, estudos sugerem que a doença grave associada à infecção *P. vivax* é mais comum do que se acreditava. O *Plasmodium ovale* e o *Plasmodium malariae* são causas muito menos comuns da doença e, geralmente, não causam doença grave. Recentemente, foi provado que um quinto dos casos de infecções humanas é causado pelo *Plasmodium knowlesi*, um parasita de macacos que é uma zoonose bastante comum em partes do sudeste da Ásia e tem sido responsável por malária, incluindo a doença grave, em indivíduos expostos a vetores que picaram macacos em áreas com florestas.

Epidemiologia

A Malária em Países Endêmicos

A malária é a doença parasítica mais importante dos seres humanos, causando milhares de doenças e cerca de um milhão de mortes a cada ano. A doença é endêmica na maior

parte dos trópicos, incluindo muitas partes da América do Sul e Central, África, Oriente Médio, do subcontinente indiano, sudeste Asiático e Oceania. A transmissão, a morbidade e a mortalidade são maiores na África onde predomina a infecção por *P. falciparum*. Na maioria das outras áreas endêmicas é comum a doença causada por ambos, *P. falciparum* e *P. vivax*. Em áreas altamente endêmicas, o grupo de maior risco são as crianças mais jovens, que sofrem a maioria dos episódios de doença e a maioria das mortes. Um segundo grupo de alto risco são as mulheres grávidas, com elevados riscos de morbidade materna e fetal por malária falciparum, incluindo muitas mortes secundárias por baixo peso ao nascer. Em áreas altamente endêmicas, além da extensa mortalidade, a malária exerce um peso enorme por meio dos efeitos adversos no desenvolvimento infantil, nas contribuições de absenteísmo escolar e no trabalho, e, sobretudo, bilhões de dólares em rendimento perdido entre os cidadãos mais pobres dos países mais pobres do mundo. Em áreas de países em desenvolvimento com baixos níveis de transmissão da malária, esta pode ser epidêmica, com aumentos intermitentes na transmissão que causam grande morbidade em populações relativamente não imunes.

A Malária em Viajantes

A malária também é comum em viajantes de qualquer idade a partir de áreas não endêmicas para os trópicos e se manifesta em pessoas que regressaram às áreas não endêmicas até muitos meses depois da viagem. De fato, a malária é a causa mais comum da doença febril documentada em viajantes que retornam dos trópicos para os países desenvolvidos. A malária também pode ser transmitida raramente em áreas consideradas não endêmicas, incluindo os Estados Unidos, quando parasitas importados são transmitidos por mosquitos anofelinos locais, pelos produtos derivados do sangue ou por meio da propagação da infecção congênita.

Transmissão da Malária

A malária é transmitida por várias espécies de mosquitos do gênero *Anopheles,* que variam de distribuição geográfica, preferências ecológicas e suscetibilidade às medidas de controle de mosquitos. Mosquitos anofelinos picam à noite e, por isso, as medidas pessoais para controle de mosquitos focam-se na prevenção de picadas de mosquito durante a noite. Os níveis de transmissão da malária em áreas endêmicas variam muito, de áreas onde os moradores apresentam apenas raras picadas para as regiões da África onde os indivíduos podem receber centenas de picadas a cada ano.

Mudanças Recentes na Epidemiologia da Malária

Um grande esforço para erradicar a malária após a Segunda Guerra Mundial levou à eliminação da doença em muitas áreas, incluindo os Estados Unidos e Europa, mas não foi possível controlar a doença na maioria dos trópicos. Durante as décadas seguintes, as melhorias no controle da malária eram poucas e a morbidade da malária se agravou em muitas áreas, impulsionada pela perda de entusiasmo para o controle de vetores, aumentando a resistência dos mosquitos aos inseticidas, e, particularmente, a resistência

de parasitas aos medicamentos antimaláricos comumente utilizados. Cerca de 50 anos depois, um novo grande esforço para controlar e, eventualmente, erradicar a malária foi iniciado. As principais medidas de controle incluem pulverização intradomiciliar de inseticidas, a distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticidas, o fornecimento imediato de medicamentos eficazes para pacientes com malária e o uso intermitente de medicamentos para prevenir a infecção em grupos de alto risco. Esforços recentes levaram a uma diminuição documentada nos níveis de morbidade e mortalidade da malária em algumas áreas, notadamente em partes da África, Ásia e Oceania com níveis relativamente baixos de intensidade de transmissão. É de grande interesse saber se os recentes avanços devidos aos esforços intensificados de controle podem trazer melhorias significativas para as partes do mundo mais atingidas pela malária, especialmente nas regiões endêmicas da África e da Ásia.

A Malária e o Vírus da Imunodeficiência Humana

A malária não difere de forma tão acentuadamente entre aqueles com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os sem, como é o caso com as outras típicas infecções oportunistas. No entanto, foram estabelecidas diversas interações entre a malária e a infecção por HIV. Em primeiro lugar, a infecção por HIV parece perturbar a resposta imune adquirida à malária e, consequentemente, aumenta a incidência e a gravidade da malária. Em segundo lugar, a malária grave eleva a carga viral do HIV e pode aumentar o risco de transmissão. Em terceiro lugar, a infecção por HIV pode ser associada à eficácia reduzida do tratamento antimalárico, especialmente no tratamento de pacientes com supressão imunológica grave. Em quarto lugar, terapias para cada infecção podem ter um impacto sobre a outra, levando a efeitos inesperados na eficácia dos medicamentos ou a toxicidade. Quinto, os tratamentos de rotina para a infecção por HIV podem afetar a incidência da malária; especialmente a trimetoprima-sulfametoxazol diária, um regime de rotina em pacientes infectados com HIV, oferece uma proteção parcial contra a malária. Como a infecção por HIV e a malária são comuns em muitas áreas, em particular na África Subsaariana, até mesmo associações modestas são importantes. Assim, a coinfecção da malária em indivíduos com HIV pode ser um fator importante na promoção da disseminação do HIV na África.

Fisiopatologia

Ciclo de Vida do Parasita

A malária é transmitida pela picada de mosquitos anofelinos do sexo feminino e que foram infectados. Durante a alimentação, os mosquitos injetam esporozoítos, que circulam para o fígado e infectam os hepatócitos, causando a infecção hepática assintomática (Fig. 353-1). Merozoítos são subsequentemente liberados a partir do fígado e rapidamente infectam os eritrócitos para iniciar o estádio eritrocítico assexuado da infecção que é responsável pela doença humana. Vários ciclos de desenvolvimento

eritrocítico, com a produção de merozoítos que invadem os eritrócitos adicionais, levam a um grande número de parasitas circulantes e doenças clínicas. Cada ciclo eritrocítico dura aproximadamente 24 horas para o *P. knowlesi*; 48 horas para o *P. falciparum*, *P. vivax*, e *P. ovale;* e 72 horas para o *P. malariae*. Alguns parasitas eritrocitários também se desenvolvem em gametócitos sexuais, que são absorvidos pelos mosquitos. No mosquito, os gametócitos amadurecem para gametas e depois os gametas machos e fêmeas se fundem para produzir zigotos, os parasitas se desenvolvem em oócitos, e, em seguida, em esporozoítos de glândulas salivares que são infecciosos para os seres humanos, permitindo a conclusão do ciclo de vida e infecção. O *P. vivax* e o *P. ovale* também causam uma infecção hepática crônica, na qual as hipnozoítas residem nos hepatócitos em um estado dormente e não são erradicadas pela maioria das terapias para a doença aguda e, posteriormente, podem evoluir para a infecção eritrocitária e uma recaída da doença clínica.

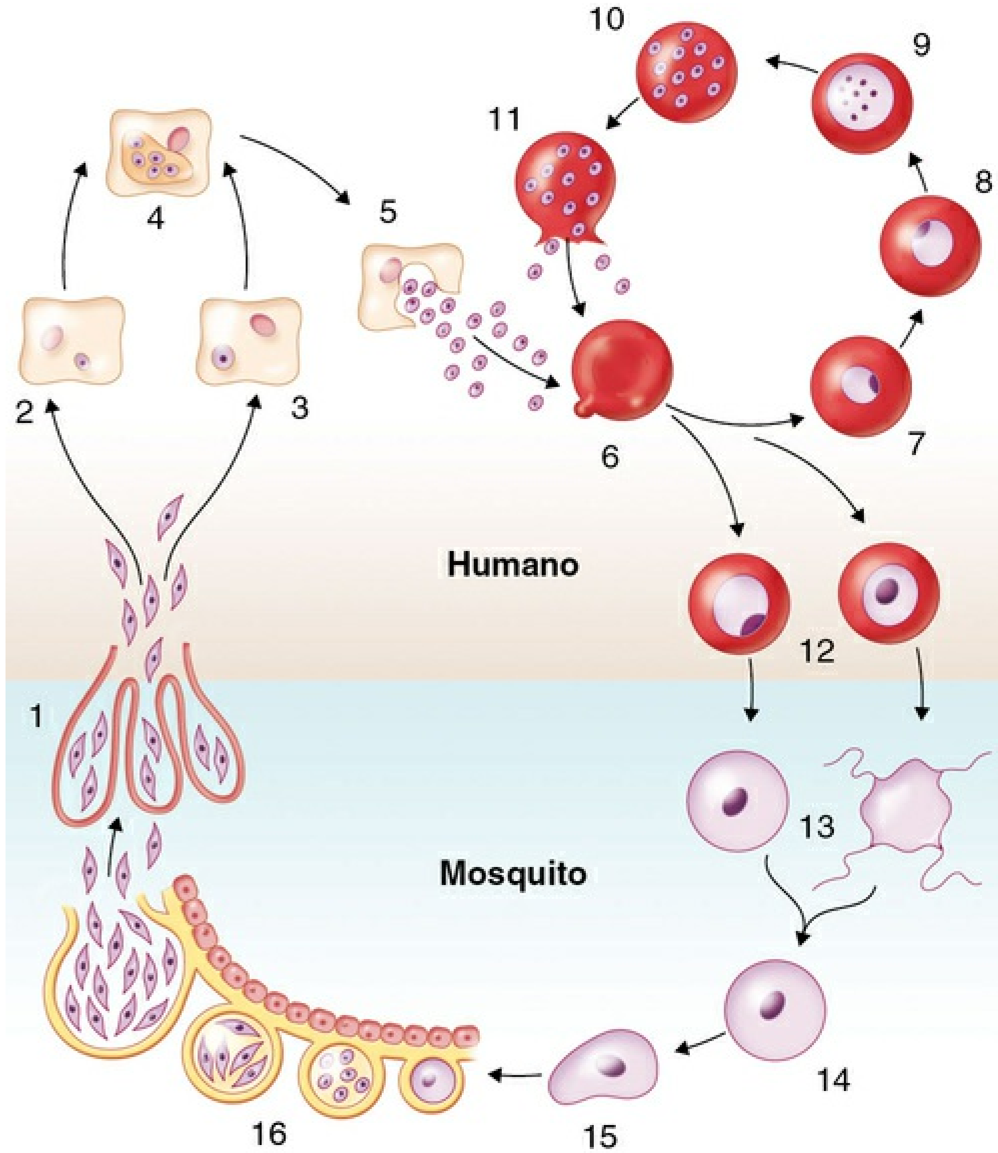

FIGURA 353-1 Ciclo de vida do parasita da malária.
A parte *superior* e *inferior* do diagrama indicam as partes do ciclo humano e do mosquito anofelino, respectivamente. Esporozoítos a partir da glândula salivar de um mosquito *Anopheles* fêmea são injetados em baixo da pele (1). Em seguida, viajam através da corrente sanguínea para o fígado (2) e maturam dentro dos hepatócitos para se tornar esquizontes teciduais (4). Até 30.000 parasitas são então liberados na corrente sanguínea como merozoítos (5) e produzem uma infecção sintomática conforme invadem e destroem as hemácias. Entretanto, na infecção por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, alguns parasitas permanecem latentes no fígado como hipnozoítas (3) e podem mais tarde se desenvolver para esquizontes teciduais e merozoítos, levando a uma recaída. Uma vez dentro da corrente sanguínea, os merozoítos (5) invadem os eritrócitos (6) e maturam para os estágios assexuados anelados (7, 8) do trofozoíto (9) e esquizonte (10). Esquizontes maduros lisam os eritrócitos hospedeiros e liberam a próxima geração de merozoítos (11), que invadem as células ainda não infectadas. Alguns parasitas eritrocitários diferenciam as formas sexuais (gametócitos masculinos e femininos) (12). Quando tomados por um mosquito, os gametócitos amadurecem em gametas masculinos e femininos (13), fundem-se para formar os zigotos (14) e depois evoluem para oócitos que invadem o intestino do mosquito (15) e se desenvolvem em oocistos (16). Oocistos maduros produzem esporozoítos, que migram para a glândula salivar do mosquito (1) para permitir outra infecção humana. (De Krogstad DJ: Blood and tissue protozoa. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI, eds. *Mechanisms of Microbial Diseases,* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:600).

Características Patogênicas dos Parasitas da Malária

A característica clínica mais comum da malária é a febre. A febre coincide com a ruptura

de grandes números de eritrócitos infectados pelo esquizonte na conclusão do ciclo eritrocítico e com níveis circulantes elevados de fator-α de necrose tumoral. A malária falciparum grave está associada a níveis muito elevados de fator-α de necrose tumoral e outras citocinas inflamatórias, mas as funções específicas das citocinas na patogênese não são bem-compreendidas. O *P. falciparum* infecta eritrócitos de todas as idades, por isso é capaz de causar parasitemias elevadas rotineiramente, com a infecção de mais de 1% de eritrócitos e mais de 10^5 eritrócitos infectados por microlitro de sangue. Os parasitas não falciparum infectam um número menor de eritrócitos, limitando a extensão da infecção e da morbidade. Os parasitas não falciparum são mais propensos a causar infecções altamente sincronizadas, levando, caso não sejam tratadas, a ciclos regulares de febre a cada 48 (*P. vivax* e *P. ovale*) ou (*P. malariae*) de 72 horas, normalmente com sintomas mínimos entre os episódios de febre.

A contribuição de determinantes de virulência do parasita para a gravidade da malária é pouco conhecida. Uma característica biológica principal da infecção por *P. falciparum* é a capacidade dos parasitas para mediar a adesão de eritrócitos infectados a um número de ligantes em células endoteliais. Por meio desse mecanismo, os eritrócitos infectados com parasitas eritrocitários em fases mais maduras não circulam, mas sim se aderem dentro dos pequenos vasos sanguíneos no cérebro e outros órgãos. Este fenômeno, denominado citoaderência, permite que os parasitas evitem passar pelo baço, onde os eritrócitos anormais são eliminados. A citoaderência provavelmente também apresenta um papel importante na mediação de manifestações graves da malária falciparum, com alterações inflamatórias locais mediadas por um grande número de parasitas aderentes que levam à disfunção de órgãos. Em particular, a malária falciparum pode evoluir para a malária cerebral, incluindo coma, edema pulmonar não cardiogênico, com comprometimento respiratório grave e insuficiência renal, anemia severa, acidose, hipoglicemia e outras síndromes de disfunção orgânica. Amostras de grávidas mostram um subconjunto de cepas de *P. falciparum* que aderem especificamente aos ligantes da placenta. As mulheres grávidas em áreas endêmicas, em especial aquelas em sua primeira gravidez que não possuem anticorpos específicos para parasitas ligados à placenta, apresentam um alto risco de morbidade, incluindo anemia, a partir de cargas parasitárias altas na placenta e dos prognósticos fetais ruins, incluindo retardo do crescimento intrauterino, aborto espontâneo e baixo peso ao nascer.

Uma causa comum de morte por malária falciparum, particularmente em crianças em áreas endêmicas, é a anemia grave. A anemia é causada pela destruição de eritrócitos infectados e não infectados, hematopoese diminuída e sangramento. Em muitas áreas endêmicas, a maioria das crianças assintomáticas está infectada com o *P. falciparum*, com a infecção crônica contribuindo para a anemia crônica. Outros fatores que contribuem para a anemia são déficits nutricionais e infecções por vermes cilíndricos intestinais. Com as frequentes infecções de malária e anemia crônica, as crianças estão malpreparadas para gerenciar um agravamento agudo da anemia devido à malária grave. Com um acesso limitado a cuidados de saúde, as crianças muitas vezes são levadas para o atendimento médico no curso final da doença, quando são levadas, o que resulta em muitas mortes.

Os parasitas *P. falciparum* utilizam a variação antigênica para fugir da resposta imune do hospedeiro. A proteína principal que medeia a citoaderência de eritrócitos infectados às células endoteliais, a proteína-1 (PfEMP-1) da membrana do eritrócito *P. falciparum*, é transportada para a superfície do eritrócito e é um alvo de respostas imunes do hospedeiro que limita a infecção. A família PfEMP-1 abrange cerca de 60 proteínas, mas apenas um PfEMP-1 variante é expressa na superfície dos eritrócitos infectados por vez. Durante o curso de uma infecção, parasitas frequentemente variam a expressão de PfEMP-1 para bloquear as respostas do hospedeiro. Este fator e a alta variabilidade na sequência de muitas moléculas PfEMP-1 apresentam um amplo repertório de antígenos e provavelmente ajudam a explicar a aquisição lenta da imunidade protetora antimalárica. A variação antigênica e outros aspectos da diversidade imunológica são malcompreendidos por parasitas não falcíparos, mas cada espécie parece ser capaz de repetir infecções.

Parasitas plasmódicos diferentes do *P. falciparum* não causam citoaderência de eritrócitos infectados, infectam um número menor de eritrócitos e são muito menos comumente responsáveis pela doença complicada e grave. No entanto, relatórios recentes sugerem que o *P. vivax* pode causar doença grave, principalmente comprometimento respiratório, mais comumente do que já havia sido verificado. O *P. vivax* é também particularmente propenso a causar ruptura esplênica, embora esta complicação possa ser vista com todas as espécies de malária. O *P. malariae* causa mais comumente uma doença febril leve, mas a infecção crônica ou repetida tem sido associada a uma glomerulonefrite mediada por complexos imunes com síndrome nefrótica (Capítulo 123). Relatos recentes indicam que a *P. knowlesi* pode causar doença severa, incluindo mortes. O ciclo eritrocítico curto (24 horas) do *P. knowlesi,* que permite uma reprodução mais rápida destes parasitas em comparação com os outros, pode explicar em parte a propensão deste parasita zoonótico para causar doença grave.

Imunidade do Hospedeiro e a Genética

A natureza das respostas imunes humanas à malária permanece pouco caracterizada, mas as respostas de proteção requerem múltiplas infecções e aparentes respostas humorais e mediadas por células. Em locais onde a malária falciparum é comum, a doença ocorre principalmente em crianças. Depois de alguma proteção durante os primeiros meses de vida, provavelmente devido aos efeitos protetores de anticorpos maternos antiplasmódicos e da hemoglobina fetal, as crianças são infectadas com frequência, sofrem repetidas doenças febris da malária e apresentam risco elevado de doença grave. Com episódios repetidos de malária, as crianças desenvolvem uma imunidade parcial. A imunidade se desenvolve gradualmente, com alguma proteção contra a malária grave depois de apenas algumas poucas infecções, aumentando a proteção contra a doença sintomática em crianças e eventualmente criando uma forte proteção contra a infecção. Assim, em áreas de alta endemicidade, as crianças experimentam episódios frequentes de malária, especialmente por volta dos seis meses aos cinco anos; os filhos mais velhos são frequentemente infectados, mas raramente são sintomáticos e os adultos raramente apresentam a parasitemia da malária identificável.

No entanto, a imunidade contra a malária não é completa, a malária pode ocorrer em indivíduos de qualquer idade. Além disso, a imunidade exige um impulso por infecções repetidas, e, por isso, os adultos possuem um risco aumentado de doença caso retornem para uma região altamente endêmica após uma estadia prolongada em uma área não endêmica.

Um número de polimorfismos genéticos humanos oferece proteção contra a malária. A melhor caracterizada é a hemoglobina falciforme (Capítulo 166). Os heterozigotos de hemoglobina S são parcialmente protegidos contra a malária falciparum grave, levando a um polimorfismo equilibrado no qual a vantagem de sobrevivência do polimorfismo permite a persistência da doença de células falciformes em homozigotos. Outros polimorfismos eritrocitários que também podem oferecer proteção contra a malária incluem a hemoglobina C e E, talassemias (Capítulo 165), deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Capítulo 164) e ovalocitose (Capítulo 164). O antígeno Duffy, um receptor de quimiocitocina nos eritrócitos tem função incerta, é o receptor principal em eritrócitos humanos para fixação e posterior invasão por *P. vivax*. A maioria dos africanos não possui o antígeno eritrocitário Duffy, explicando a ausência quase completa de malária vivax na maior parte da África.

Manifestações clínicas

Malária não Complicada

A maior parte dos episódios maláricos, mesmo os de infecção por *P. falciparum*, é descomplicada. O período de incubação após uma picada infecciosa é geralmente de dez a 14 dias para o *P. falciparum* e cerca de duas semanas para as outras espécies, mas este pode ser muito maior, especialmente na malária não falciparum e em indivíduos com imunidade prévia. A principal característica da malária é a febre, muitas vezes com uma gripe inespecífica como pródromo, incluindo dor de cabeça e fadiga, seguida por um paroxismo clássico da malária, incluindo calafrios, febre alta, e, em seguida, sudorese. Os pacientes podem ficar muito bem entre os episódios febris. A febre é geralmente irregular no início da doença, mas sem o tratamento pode tornar-se regular, com ciclos de 48 (*P. vivax* e *P. ovale*) ou 72 horas (*P. malariae*), especialmente com a doença não falciparum. Dor de cabeça, mal-estar, mialgias, artralgias, calafrios, confusão, tosse, dor torácica, dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia são comuns. As convulsões são muitas vezes simples convulsões febris, especialmente em crianças pequenas, mas elas também podem representar uma evidência de doença neurológica grave. Os achados físicos podem estar ausentes ou incluir sinais de anemia, icterícia, esplenomegalia e hepatomegalia leve. As erupções cutâneas e linfadenopatia não são típicas da malária e, assim, sugerem outra causa para a febre. Estudos laboratoriais normalmente apontam anemia, trombocitopenia e funções hepáticas e renais anormais.

Malária Falciparum Grave

A malária grave pode ser definida como uma apresentação de sinais de doença grave ou disfunção de órgãos (incluindo a prostração, consciência prejudicada, convulsões, dificuldade respiratória, choque, acidose, anemia grave, sangramento excessivo, hipoglicemia, icterícia, hemoglobinúria e insuficiência renal) ou cargas parasitárias altas (geralmente parasitemia periférica >5% ou >200.000 parasitas/μL). A malária cerebral, a complicação mais comum e grave em crianças, é geralmente definida como alteração de consciência durante a malária falciparum. As convulsões são comuns e o coma profundo, postura anormal, achados neurológicos focais e padrões respiratórios anormais podem ser observados. A taxa de mortalidade é de 15 a 25%, com cerca de uma taxa de 10% para a persistência de sequelas neurológicas, mas muitos pacientes apresentam uma melhora importante com a terapia adequada.

Anemia severa é comum, particularmente em crianças jovens. As transfusões são evitadas o máximo possível, mas desempenham um papel essencial no tratamento das pessoas seriamente comprometidas. A insuficiência respiratória é causada por edema pulmonar não cardiogênico e é mais comum em adultos do que em crianças. A ventilação mecânica pode salvar uma vida, se estiver disponível. A insuficiência renal aguda também é mais comum em adultos e geralmente ocorre devido à hipoperfusão e necrose tubular aguda; a hemofiltração e a hemodiálise são valiosas, se estiverem disponíveis. A malária hemolítica, incluindo a hemólise intravascular e a hemoglobinúria, tem uma etiologia incerta, mas pode ser causada por quinina. A disfunção hepática, incluindo a icterícia, pode ser observada; a icterícia também pode ocorrer devido à hemólise. A esplenomegalia é comum e pode ocorrer a ruptura do baço. A hipoglicemia é comum por causa do consumo de glicose pelos parasitas, aumento da demanda, gliconeogênese prejudicada, a secreção de insulina induzida por quinina; os níveis de glicose no sangue devem ser observados cuidadosamente, realizando uma reposição, caso seja necessário. A acidose metabólica devido à acidose láctica e outros fatores é comum; a eficácia de tratamentos específicos para acidose ou da reidratação agressiva é incerta. Podem ser observados distúrbios eletrolíticos. A coagulopatia, causada pelo consumo de fatores de coagulação e a trombocitopenia acentuada devido ao aumento da rotação de plaquetas, pode levar a hemorragia significativa. A infecção bacteriana e a sepse podem coexistir com a malária; a utilização presumida de antibióticos é justificada quando os sinais de sepse são observados.

Complicações da Malária não *Falciparum*

A grande parte das infecções por parasitas não falcíparos é simples, tanto em áreas endêmicas quanto em viajantes não imunes. No entanto, a infecção por *P. vivax* é comum em muitas áreas e estudos de vários locais da Ásia e Oceania mostraram que esta é causa de cerca de um quarto das crianças internadas com malária grave, com uma taxa de mortalidade de cerca de 1%. Características importantes de malária vivax grave incluem a anemia aguda e insuficiência respiratória. Todas as malárias, mas em particular a infecção por *P. vivax*, pode ser complicada pela ruptura esplênica. A infecções crônicas da malária podem ser complicadas por esplenomegalia malárica hiper-reativa, com esplenomegalia maciça e resultados de hiperesplenismo. As infecções crônicas também

podem levar à síndrome nefrótica, particularmente na infecção por *P. malariae*.

Diagnóstico

Características Clínicas

Em indivíduos com doença febril e risco de malária, é essencial realizar prontamente um diagnóstico e também distinguir as diferentes espécies que infectam os seres humanos com o tratamento diferenciado de acordo com a espécie infectante. A malária é a causa mais comum da doença febril em muitas áreas e, com os recursos limitados de diagnóstico, é frequentemente diagnosticada com base apenas na apresentação com uma doença febril. Entretanto, é preferível um diagnóstico formal. Em viajantes que retornam de áreas endêmicas de febre, históricos detalhados podem auxiliar no diagnóstico. A malária é mais comum em indivíduos que deixaram de usar medidas para prevenir a infecção e em viajantes em áreas altamente endêmicas, como a África subsaariana rural. A malária falciparum tem geralmente um período de incubação relativamente curto em indivíduos não imunes e, por isso, é apresentada dentro de um a dois meses após o retorno em mais de 90% dos viajantes. A infecção com as outras espécies da malária podem ser apresentada em alguns meses e raramente mais de um ano após a exposição.

Esfregaço Sanguíneo

O padrão-ouro de diagnóstico em áreas endêmicas de malária é por esfregaço sanguíneo. Neste procedimento, uma gota de sangue é deixada para secar sobre uma lâmina, os eritrócitos são lisados e os parasitas são então coloridos com Giemsa. Os parasitas são facilmente identificados por microscopistas treinados e a densidade do parasita pode ser estimada com base nas contagens em relação aos dos leucócitos. No entanto, esfregaços de sangue espessos não permitem a consideração da morfologia eritrocitária, que é útil no diagnóstico de espécies, e são complicados para aqueles com uma formação limitada. Esfregaços de sangue coloridos por Giemsa oferecem uma forma aperfeiçoada de caracterizar a morfologia do parasita, mas o processo é muito menos eficiente do que para os esfregaços mais espessos. Assim, o esfregaço espesso é o meio convencional de diagnóstico em áreas de endemicidade alta e esfregaços finos são preferidos onde a malária é incomum e onde os funcionários do laboratório tenham tempo suficiente para examinar vários campos microscópicos. É importante distinguir espécies infectantes de parasitas da malária. Na infecção por *P. falciparum*, geralmente apenas parasitas assexuados com a forma anelar são vistos. Os trofozoítos de *P. vivax* e *P. ovale* estão presentes em eritrócitos aumentados (e ovoides, no caso do *P. ovale*) que contêm inclusões conhecidas como pontos de Schüffner. Os trofozoítos intraeritrocíticos *P. malariae* e *P. knowlesi* normalmente apresentam uma forma alongada. Gametócitos em estágio sexual (que têm um formato alongado característico no *P. falciparum*) também são vistos em esfregaços de sangue; a maioria dos tratamentos não erradica gametócitos, assim a persistência dessas formas por algumas semanas não é um sinal de fracasso do

tratamento.

Detecção do Antígeno

Um importante novo método de diagnóstico da malária é a detecção do antígeno. Vários testes simples estão disponíveis agora, incorporando a detecção colorimétrica de um ou dois antígenos em um ensaio que exige uma formação limitada e apenas alguns minutos. Os ensaios mais utilizados na África utilizam proteína-2 rica em histidina, uma proteína que é abundante e de longa duração, mas expressa apenas por *P. falciparum*. Outros ensaios identificam a lactato desidrogenase plasmódica e aldolase, que são produzidas por todas as espécies de malária humana. Alguns testes utilizam dois antígenos para identificar separadamente o *P. falciparum* e todas as espécies de infecção plasmódica. Testes rápidos de diagnóstico recentemente se tornaram um componente-padrão de muitos programas de controle da malária. Um teste é aprovado nos Estados Unidos. No entanto, com muitos testes diferentes disponíveis em todo o mundo, a padronização não é o ideal, e o papel específico dos testes de detecção rápida de antígenos para o diagnóstico da malária em diferentes contextos epidemiológicos ainda não foi estabelecido.

Outros Testes para Diagnóstico

Os testes sorológicos estão disponíveis para identificar infecções maláricas anteriores, mas as respostas se desenvolvem lentamente e persistem por um longo período, assim estes testes têm um valor clínico limitado, a menos que seja útil para diagnosticar a causa de uma doença febril retrospectivamente em um indivíduo sem um histórico prévio de malária. Os parasitas da malária podem ser identificados facilmente com a reação em cadeia de polimerase (PCR) utilizando iniciadores de codificação de sequências de gênero e de espécies específicas. Estes testes são convenientes para fins de investigação já que podem ser realizados em DNA extraído a partir do sangue seco no papel de filtro nas configurações de campo. A PCR é mais sensível do que outras modalidades de diagnóstico. Ela não é prática para o diagnóstico de rotina devido ao tempo necessário para completar um ensaio, o significado incerto de um resultado de teste positivo em áreas endêmicas onde os níveis baixos de parasitemia podem ser comuns e clinicamente insignificantes e devido aos requisitos de custo e logística do processo em países em desenvolvimento.

Tratamento

O tratamento da malária falciparum tem sido desafiado pela resistência às drogas por muitos anos e mudou drasticamente nos últimos tempos, com recomendações para tratamentos combinados com base em artemisinina em quase todos os países endêmicos para a malária falciparum (Tabela 353-1). A malária não falciparum ainda é geralmente tratada com cloroquina, apesar da resistência a este medicamento estar crescendo no *P. vivax*.

Tabela 353-1

Tratamento da malária*

RESISTENTE À CLOROQUINA *P. FALCIPARUM*, RESISTENTE À *P. VIVAX*, OU ESPÉCIES NÃO IDENTIFICADAS	
Doenças Não Complicadas	
Coartem® (arteméter 20 mg, lumefantrina 120 mg)	4 comprimidos via oral duas vezes por dia por 3 dias
ou	
Malarone® (atovaquona 250 mg, proguanil 100 mg)	4 comprimidos por dia por 3 dias
ou	
Quinina	650 mg sulfato de quinina 3 vezes por dia durante 3-7 dias
mais	
Doxiciclina	100 mg duas vezes por dia durante 7 dias
ou mais	
Clindamicina	600 mg duas vezes por dia durante 7 dias
ou	
Mefloquina	1.250 mg (15 mg/kg) uma vez ou 750 mg seguidos por 500 mg em 6-8 horas; também pode ser administrada como uma única dose de 1.250 mg, apesar de menos bem-tolerada
Malária *P. Falciparum* Complicada ou Incapacidade de Tolerar Medicações Orais†	
Artesunato intravenoso‡	2,4 mg/kg a cada 12 hora no dia 1, depois diariamente nos 2 dias adicionais
ou	
Gluconato de quinidina intravenoso§	10 mg/kg a cada 1 a 2 horas, depois 0,02 mg/kg/min *ou* 15 mg/kg a cada 4 horas, então 7,5 mg/kg a cada 4 horas a cada 8 horas
ou	
Dicloridrato de quinina intravenoso§,¶	20 mg/kg a cada 4 horas, então 10 mg/kg a cada 8 horas
ou	
Arteméter intramuscular¶	3,2 mg/kg intramuscular, então 1,6 mg/kg/dia
P. FALCIPARUM SUSCETÍVEL A CLOROQUINA E OUTRAS ESPÉCIES	
Fosfato de cloroquina	1 g, seguido por 500 mg as 6, 24 e 48 horas *ou* 1 g a 0 e 24 horas, então 0,5 g a 48 horas
mais (somente para *P. vivax* e *P. ovale)*	
Primaquina¶	30-mg de base (52,6 mg fosfato de primaquina) diariamente por 14 dias

*Dosagens referentes a sais, a menos que indicado e para adultos. Para a dosagem pediátrica e recomendações completas do CDC, consulte http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf. Para a linha direta contra a malária do CDC, disque 770-488-7788.

†Regimes intravenosos devem ser administrados até que o paciente possa tolerar agentes orais, seguido por um curso de tratamento oral (doxiciclina, clindamicina ou um tratamento completo com outras drogas, como listado) quando os

pacientes podem tolerar isso.

[‡]Disponível nos Estados Unidos com uma função experimental através do CDC (telefone 770-488-7788 ou 770-488-7100).

[§]O monitoramento cardíaco deve ser instalado durante administração intravenosa de quinidina ou quinina.

[¶]Não está disponível nos Estados Unidos.

[¶]Utilize a primaquina apenas após verificar os níveis normais de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Cloroquina e Outras Aminoquinolinas

A cloroquina tem sido amplamente utilizada para tratar a malária há mais de 60 anos. Ela continua a ser o tratamento de escolha para a malária não falciparum e falciparum em poucas áreas onde a resistência não foi observada (principalmente na América Central e no Caribe) e é rapidamente eficaz e bem-tolerada. Para as infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, a primaquina também deve ser dada para erradicar as formas latentes hepáticas e, assim, evitar uma recaída subsequente. A cloroquina permanece eficaz como a quimioprofilaxia semanal para prevenir a malária em áreas sem resistência. A amodiaquina e a piperaquina provavelmente compartilham mecanismos de ação com a cloroquina, mas são habitualmente ativas contra parasitas resistentes à cloroquina devido a potência aumentada, em comparação com a cloroquina, e a algumas diferenças nos mecanismos de resistência. A monoterapia com qualquer uma dessas drogas é desencorajada, mas elas agora são um componente de uma terapia de combinação à base de artemisinina (Tabela 353-2). A amodiaquina é um pouco menos bem-tolerada do que outras aminoquinolonas. Ela é geralmente segura no uso em curto prazo, mas pode causar graves efeitos tóxicos raros, inclusive toxicidade hepática e da medula óssea, especialmente com o uso crônico e por isso não é recomendada para a quimioprofilaxia. A piperaquina foi bem-tolerada durante o uso extensivo na China há algumas décadas; embora a resistência tenha sido comum na China, isto não parece ser um problema atualmente.

Tabela 353-2

Recomendações para o tratamento da malária falciparum em países em desenvolvimento*

REGIME	OBSERVAÇÕES
Arteméter-lumefantrina (Coartem®, Riamet®)	Tratamento de primeira linha em muitos países, aprovado pela FDA
Artesunato-amodiaquina (ASAQ)	Tratamento de primeira linha em muitos países africanos; eficácia limitada pela resistência à amodiaquina em muitas áreas
Artesunato-mefloquina	A terapia-padrão em partes do sudeste da Ásia
Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina	Baixa eficácia em comparação com outros regimes na maioria das áreas
Di-hidroartemisina-piperaquina	Mais novo regime; altamente eficaz em estudos realizados na Ásia e na África
Amodiaquina-sulfadoxina-pirimetamina	Recomendado como uma opção provisória, quando a eficácia estabelecida e os regimes mais recentes não estão disponíveis

*Recomendações modificadas da Organização Mundial de Saúde. *Guidelines for the Treatment of Malaria.* Geneva: World Health Organization; 2010. ISBN 9789241547925.

Mefloquina, Halofantrina e Lumefantrina

A mefloquina oferece um tratamento e quimioprofilaxia eficaz para a maioria das cepas resistentes à cloroquina do *P. falciparum* e de outras espécies. A resistência à mefloquina é incomum, mas tem sido observada em partes do sudeste da Ásia. A mefloquina é utilizada agora para o tratamento da malária falciparum em combinação com artesunato e é uma das três drogas recomendadas para quimioprofilaxia contra o *P. falciparum* pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças (Disease Control and Prevention – CDC). A tolerância de doses de tratamento quimioprofiláticos e, especialmente, da mefloquina é frequentemente limitada pela toxicidade neurológica e gastrointestinal. A halofantrina é um medicamento eficaz, mas seu uso é limitado por distúrbios incomuns, porém perigosos, do ritmo cardíaco. A lumefantrina é uma droga relacionada que não partilha essa toxicidade e oferece um tratamento eficaz em combinação com um arteméter como o Coartem®.

Quinina e Quinidina

A quinina tem sido utilizada para tratar a malária durante centenas de anos. Ela oferece ação rápida contra todas as espécies, com resistência conhecida limitada, exceto no sudeste Asiático, onde falhas contra a malária falciparum são bastante comuns. A quinina pode ser utilizada para tratar a malária não complicada, mas as toxicidades gastrointestinais e outras inespecíficas levam a uma dificuldade em tolerar um tratamento completo de sete dias. Este problema é contornado pela combinação de um curso de quinina com outros agentes por três dias. Para a doença grave, a quinina intravenosa ou, nos Estados Unidos, a quinidina intravenosa tem sido o tratamento-padrão por muitos anos; a terapia deve ser acompanhada pelo monitoramento cardíaco

por causa das toxicidades cardíacas dos medicamentos.

Primaquina

A primaquina é a única droga disponível para erradicar as formas hepáticas latentes do *P. vivax* e do *P. ovale* que não são eliminadas por outros medicamentos e podem levar a recaídas após tratamento com cloroquina e outros agentes. A primaquina também é um agente alternativo para a quimioprofilaxia contra o *P. falciparum* e outras espécies. O uso da primaquina é limitado principalmente por hemólise ou meta-hemoglobinemia (Capítulo 161) em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Capítulo 164). O teste para a deficiência deve ser realizado idealmente antes da utilização do fármaco.

Inibidores do Metabolismo do Folato

Os inibidores de duas enzimas parasitas envolvidas no metabolismo do folato, di-hidrofolato redutase e di-hidropteroato, são usados em regimes de dose fixa de combinação para o tratamento e prevenção de malária. Para o tratamento, sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar®) foi muito utilizada para tratar a malária falciparum não complicada, mas a resistência tem aumentado significativamente na maioria das áreas endêmicas. O inibidor de proguanil di-hidrofolato redutase é combinado com a atovaquona em Malarone® (ver adiante). Para a quimioprofilaxia, a sulfadoxina-pirimetamina não é mais recomendada por causa da resistência às drogas e toxicidades dermatológicas raras com risco de vida. No entanto, doses menos frequentes em regimes intermitentes terapêuticos de prevenção têm sido bem-toleradas e diminuíram a malária em grupos africanos de alto risco, em particular as mulheres grávidas e crianças pequenas. O trimetoprim-sulfametoxazol diário, um profilático comum para prevenir infecções oportunistas em indivíduos com HIV, oferece alguma proteção contra a malária na África.

Artemisininas

Artemisinina, o componente ativo de um medicamento à base de erva feito na China e um número de análogos oferecem a eliminação rápida da circulação de parasitas da malária e também agem contra os gametócitos para limitar a transmissão da doença. Os medicamentos são todos de curta duração, levando a recrudescência frequente de infecção após a monoterapia de curta duração. Por esta razão e para impedir a seleção de resistência, as artemisininas são agora utilizadas em combinação com medicamentos de duração mais longa para regimes de tratamento da malária em três dias. Certo número destas combinações tornaram-se as terapias-padrão para a malária falciparum na maioria dos países endêmicos (Tabela 353-2). Os regimes principais são artemisinina-lumefantrina, artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina e di-hidroartemisina-piperaquina. [1-5] Destes, a arteméter-lumefantrina é mais amplamente preconizada e é agora aprovada nos Estados Unidos. Ela está incluída como um medicamento auxiliar que nunca esteve disponível como monoterapia, porém requer duas doses diárias. Os outros regimes oferecem tratamentos de doses diárias únicas,

porém têm problemas potenciais de resistência aos medicamentos parceiros. A resistência à artemisinina é uma preocupação recente, com evidência de tempos prolongados para a depuração parasítica no sudeste Asiático sugerindo uma responsividade diminuída do medicamento ao *P. falciparum*. [6] A artemisinina também apresenta um papel cada vez maior no tratamento da malária grave. O artesunato intravenoso tem demonstrado ser superior a quinina no tratamento da malária grave em uma população adulta, principalmente na Ásia. [7] Evidências mais recentes apoiam claramente a superioridade do artesunato parenteral sobre a quinina para o tratamento da malária grave em adultos e crianças em diferentes regiões do mundo.[8] Para ambientes com infraestrutura limitada, arteméter intramuscular e o artesunato intrarretal também apresentam uma boa eficácia. O artesunato intravenoso agora deve ser considerado o tratamento de primeira linha para a malária grave nos Estados Unidos, onde está disponível a partir do CDC. A artemisininas são geralmente muito bem-toleradas, com toxicidade mínima.

Atovaquona-Proguanil (Malarone®)

Esta combinação de dose fixa de um inibidor de di-hidrofolato redutase e atovaquona, que possui um único mecanismo antimalárico, apresenta excelente eficácia contra a maioria das infecções *P. falciparum*. Foi aprovada para o tratamento e a profilaxia de malária falciparum e outras espécies nos Estados Unidos, onde é agora amplamente utilizada para ambas as indicações. O Malarone® oferece excelente eficácia com toxicidade mínima. Os efeitos adversos podem incluir sintomas gastrointestinais, aumento das enzimas hepáticas, dor de cabeça e erupção cutânea. O uso difundido nos países em desenvolvimento é limitado pelo custo elevado e as preocupações com a resistência a cada componente do medicamento sendo prontamente selecionada.

Antibióticos

Certo número de antibacterianos são antimaláricos de ação lenta. As tetraciclinas e a clindamicina não devem ser utilizadas isoladamente para o tratamento da malária, mas são combinadas com quinina para permitir uma duração mais curta do que o tratamento com este medicamento. Além disso, a doxiciclina é eficaz na quimioprofilaxia da malária falciparum e é mais recomendada para esta finalidade pelo CDC, em especial para quem viaja para regiões do sudeste Asiático com um alto nível de resistência a outras drogas. Os macrolídeos também possuem uma atividade antimalárica e estão atualmente em estudo para o tratamento e a profilaxia.

Tratamento da Malária Grave

A malária grave é uma emergência médica e requer terapia parenteral. Com o tratamento imediato e cuidados de suporte apropriados, as recuperações rápidas podem ser observadas mesmo em indivíduos muito doentes. Como observado anteriormente, o tratamento-padrão para a malária grave tem sido a quinina ou quinidina por via intravenosa, com monitoração cardíaca contínua, se possível. No entanto, o artesunato intravenoso mostrou eficácia superior e diminuição de

toxicidade[7-9] e, embora ainda não esteja disponível na maioria das áreas endêmicas, provavelmente se tornará o padrão mundial para o tratamento da malária grave. Nos Estados Unidos, a quinidina intravenosa não está disponível em todos os hospitais e o artesunato intravenoso deve ser obtido a partir do CDC; o tratamento deve ser aquele que esteja mais rapidamente disponível. Os cuidados adequados para a malária grave incluem enfermagem domiciliar; manutenção de fluidos e eletrólitos, incluindo a glicose, suporte respiratório e hemodinâmico e consideração de transfusões de sangue, anticonvulsivantes, antibióticos para infecções bacterianas e hemodiálise ou hemofiltração. A reidratação agressiva, transfusão de sangue para anemia moderada, exsanguíneo transfusão e tratamento específico para a acidose apresentam uma eficácia incerta. Após a doença aguda, a quinina, quinidina ou o artesunato parenteral devem ser seguidos de medicamentos orais de ação prolongada, normalmente a doxiciclina, a clindamicina, o Malarone®, a mefloquina ou tratamento combinado completo à base de artemisinina.

Prevenção

Os últimos anos têm sido marcados por um aumento dramático no interesse e investimento para o controle da malária. As principais intervenções contra a malária em regiões endêmicas são o controle dos mosquitos vetores com a pulverização intradomiciliar de inseticidas; proteção contra picadas de mosquito com mosquiteiros impregnados de inseticida, uso rotineiro de tratamentos com base em artemisinina, que oferecem controle imediato da malária e atividade contra os gametócitos para limitar a transmissão para os mosquitos e uso selecionado de tratamentos preventivos intermitentes para diminuir a incidência da malária em grupos de alto risco. Nenhuma vacina para prevenir a malária está disponível atualmente, mas está em andamento uma extensa pesquisa sobre vacinas potenciais, incluindo múltiplos ensaios clínicos. Ainda não se espera para um futuro próximo uma vacina totalmente protetora contra a malária, mas as vacinas que oferecem reduções significativas na incidência da malária para crianças e outros grupos de alto risco em áreas endêmicas podem estar disponíveis em breve.

Medidas Preventivas para Viajantes em Regiões Endêmicas da Malária

É importante para os viajantes não imunes (Capítulo 294) para áreas endêmicas se protegerem contra a malária potencialmente letal. Os viajantes devem diminuir a exposição aos mosquitos anofelinos que picam à noite com o uso de repelentes e inseticidas e dormir em quartos com telas na janela ou mosquiteiros impregnados com inseticida. O conselho-padrão para os viajantes para áreas endêmicas é também o uso de doses baixas de medicamentos preventivos escolhidos com base no perfil de resistência da região em particular. A cloroquina ainda é recomendada para regiões endêmicas de malária da América Central e no Caribe. Para quase todas as outras áreas, o CDC recomenda o uso de Malarone® diário, mefloquina semanal ou doxiciclina diária; os detalhes da administração variam, mas é importante continuar o tratamento após o

regresso da viagem para eliminar os parasitas que irão surgir a partir do fígado (Tabela 353-3). Para as áreas com alto risco de malária vivax, algumas autoridades recomendam um tratamento completo com a primaquina após a viagem para eliminar o estágio dormente no fígado. Para todas as quimioprofilaxias, é importante considerar que não existem métodos para evitar os mosquitos ou regimes medicamentosos que ofereçam proteção integral e, assim, a consideração da malária como uma causa de febre em viajantes que retornaram é essencial (Capítulo 294).

Tabela 353-3
Quimioprofilaxia da malária*

ÁREAS COM *P. FALCIPARUM* RESISTENTE À CLOROQUINA	
Malarone®	1 comprimido (250 mg artesunato/100 mg proguanil) diariamente
Mefloquina	250 mg semanalmente
Doxiciclina	100 mg diariamente
Primaquina†	30 mg diariamente durante a exposição (quimioprofilaxia) ou 30 mg diariamente por 14 dias (profilaxia terminal contra *P. vivax* e *P. ovale*)
ÁREAS SEM *P. FALCIPARUM* RESISTENTE À CLOROQUINA	
Fosfato de cloroquina	500 mg semanalmente

*As recomendações podem mudar com base nos padrões de resistência aos medicamentos. Para detalhes adicionais e a dosagem pediátrica, consulte as diretrizes do CDC no (http://www.cdc.gov) ou ligue 770-488-7788 ou 770-488-7100. Início 1 a 2 semanas antes da viagem para a mefloquina e 2 dias antes para a doxiciclina, Malarone®, e primaquina; continue durante 4 semanas depois de deixar a área endêmica (1 semana para Malarone®; 2 semanas para a primaquina). Todas as doses são referentes a sais, a menos que indicado.

†Utilize a primaquina apenas após verificar os níveis normais de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Prognóstico

Pacientes com malária devido ao *P. vivax, P. ovale,* ou *P. malariae* geralmente respondem bem à cloroquina e têm uma recuperação sem sequelas. A resistência à cloroquina aumentou em muitas áreas com o *P. vivax*; falhas no tratamento inicial geralmente não são perigosas, mas devem ser seguidas por outro regime de tratamento, tal como um tratamento combinado à base de artemisinina, Malarone® ou mefloquina. A malária falciparum geralmente também responde bem ao tratamento imediato, enquanto a doença não se encontra em um estágio muito avançado. A taxa de mortalidade na malária falciparum não complicada é de cerca de 0,1%. Os principais fatores que contribuem para a maioria das mortes por malária falciparum são provavelmente o atraso entre o aparecimento dos sintomas e a apresentação para o tratamento definitivo e o uso de tratamentos subótimos. A apresentação de alto nível de parasitemia (>200.000 parasitas/μL ou >5% de parasitemia) ou sinais de malária grave são preditivos de mau prognóstico. No entanto, com o apoio agressivo, mesmo indivíduos com doença grave muitas vezes podem experimentar recuperações completas.

Grau A

1. Mutabingwa, T. K., Anthony, D., Heller, A., et al. Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine- pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. *Lancet*. 2005; 365:1474–1480.
2. Smithuis, F., Kyaw, M. K., Phe, O., et al. Efficacy and effectiveness of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in falciparum malaria: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2006; 367:2075–2085.
3. Dorsey, G., Staedke, S., Clark, T. D., et al. Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 297:2210–2219.
4. Ratcliff, A., Siswantoro, H., Kenangalem, E., et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007; 369:757–765.
5. Zongo, I., Dorsey, G., Rouamba, N., et al. Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:1453–1461.
6. Dondorp, A. M., Nosten, F., Yi, P., et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*. 2009; 361:455–467.
7. Dondorp, A., Nosten, F., Stepniewska, K., et al. Artesunate versus quinina for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 366:717–725.
8. Sinclair, D., Donegan, S., Lalloo, D. G. Artesunate versus quinina for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2011. [CD005967].
9. Dondorp, A. M., Fanello, C. I., Hendriksen, I. C., et al. Artesunate versus quinina in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010; 376:1647–1657.

Leitura sugerida

Freedman, D. O. Malaria prevention in short-term travelers. *N Engl J Med*. 2008; 359:603–612. *Uma ampla análise.*

Kappe, S. H.I., Vaughan, A. M., Boddey, J. A., Cowman, A. F. That was then but this is now: malaria research in the time of an eradication agenda. *Science*. 2010; 328:862–866. *Os recentes avanços na biologia parasitária de malária e as implicações para as metas de intervenção para a erradicação.*

Lin, J. T., Juliano, J. J., Wongsrichanalai, C. Drug-resistant malaria: the era of ACT. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:165–173. *Análise.*

Taylor, S. M., Molyneux, M. E., Simel, D. L., et al. Does this patient have malaria? *JAMA*. 2010; 304:2048–2056. *Análise baseada em casos.*

Wellems, T. E., Hayton, K., Fairhurst, R. M. The impact of malaria parasitism: from corpuscles to communities. *J Clin Invest*. 2009; 119:2496–2505. *Conhecimentos genéticos e genômicos em adaptações evolutivas de malária, os processos de transmissão de parasitas e infecções, e os desafios do controle da malária.*

No Brasil

A malária, doença de notificação compulsória em nosso meio, é um grave problema de saúde pública no Brasil. De acordo com as informações do Ministério da Saúde, na década de 1940 ocorriam cerca de 4 milhões de casos, em todas as regiões brasileiras.

O quadro epidemiológico da malária é preocupante nos dias atuais. Embora em declínio, o número absoluto de casos no ano de 2008 ainda foi superior a 300.000 pacientes em todo o país. Desses, 99,9% foram transmitidos nos estados da Amazônia Legal, sendo o *Plasmodium vivax* a espécie causadora de quase 90% dos casos. No entanto, a transmissão do *P. falciparum*, sabidamente responsável pela forma grave e letal da doença, tem apresentado redução importante nos últimos anos. Além disso, a frequência de internações por malária no Brasil também vem mostrando declínio, ficando em 1,3% no ano de 2008, enquanto em 2003 era de 2,6%.

O *Guia prático de tratamento da malária no Brasil*, com as recomendações sobre doses e esquemas de tratamento para a doença, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde versão 2010, encontra- se disponível no site www.portaldasaude.gov.br (Tabela 365-1). No mesmo site pode ser encontrado o *Manual de diagnóstico laboratorial de malária*, da série A. Normas e Manuais Técnicos.

Diagnóstico e tratamento de malária fora da área endêmica de transmissão podem ser um problema, principalmente para os profissionais de saúde pouco acostumados a esta doença. Nos pacientes que se apresentam febris e que deixaram a área endêmica de transmissão, no Brasil ou em países estrangeiros, em prazo de até 30 dias, a malária deve sempre ser suspeitada, e o exame de gota espessa para o diagnóstico deve ser solicitado. Recomenda-se fortemente aos profissionais de saúde que procurem, em seus estados e municípios, nas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, orientação sobre os locais onde o diagnóstico da doença pode ser feito e orientações sobre o tratamento mais adequado.

Bibliografia

Disponível em: www.portaldasaude.gov.br. Acessado em 21/10/2012.

Doença do sono africana

William A. Petri, Jr.

Definição

A tripanossomíase africana humana (HAT), comumente conhecida como doença do sono, é uma doença transmitida por vetores para seres humanos e animais pela picada da mosca tsé-tsé (do gênero *Glossina*). A infecção é causada por protozoários do gênero *Trypanosoma* e espécies *brucei*. Nos seres humanos, existem duas formas de doença causadas por duas subespécies distintas que são morfologicamente idênticas, mas que diferem nas suas apresentações geográfica e clínica. O *Trypanosoma brucei gambiense* normalmente é encontrado na África Ocidental e na Central e o *Trypanosoma brucei rhodesiense* no leste da África. *T. b. gambiense* tem um curso mais crônico, e a *T. b. rhodesiense* causa um curso rápido da doença; ambos têm estágios marcados por meningoencefalite, resultando em coma e morte caso não seja tratado. Existe uma terceira subespécie, *Trypanosoma brucei,* conhecido por causar a infecção crônica chamada de nagana em bovinos, no entanto, os seres humanos não são suscetíveis a este organismo.

O Patógeno

Como um micróbio extracelular, o parasita deve escapar da depuração imune para estabelecer uma infecção persistente. Na corrente sanguínea a superfície do tripanossoma é coberta por uma camada densa, homogênea de glicoproteínas de superfície de variantes (VSGs). Os VSGs são imunodominantes, enquanto os antígenos invariantes, tais como receptores de nutrientes, são protegidos do reconhecimento pelo anticorpo do hospedeiro por uma estrita localização em uma membrana escondida na base do flagelo. Cada tripanossoma expressa apenas um VSG de cada vez, mas possui mais de 1.000 diferentes cópias silenciosas do gene VSG e muda para um novo VSG com uma frequência de cerca de 1×10^{-6} parasitas. Assim, os tripanossomas que expressam uma dada VSG irão eventualmente ser eliminados pela resposta de anticorpos do hospedeiro, mas qualquer tripanossoma que tenha mudado para um novo VSG evita a depuração imune, resultando em um novo pico de parasitemia. A recombinação entre os alelos VSG assegura um repertório virtualmente ilimitado de VSGs novos, portanto, a erradicação de parasitas mediada por anticorpos é impossível.

Epidemiologia

Embora considerada uma das “doenças tropicais negligenciadas,” o HAT é um problema relativamente menor agora do que no século anterior, em parte por causa dos ciclos epidêmicos no passado, bem como os recentes aumentos nos esforços da saúde pública para o controle. No entanto, continua a ser uma ameaça iminente para cerca de 60 milhões de pessoas que vivem em áreas habitadas pela mosca tsé-tsé entre 36 países da África Subsaariana e causa morbidade significativa, representando 1,5 milhão de anos de vida ajustados por incapacidade na África como um todo.

O organismo causador foi identificado pela primeira vez durante a última metade do século 19, correspondendo aproximadamente à primeira das três epidemias ocorridas durante o século passado. A primeira epidemia ocorreu na bacia do Congo e Uganda entre 1896 e 1906, impulsionada em parte por vários desastres naturais que dizimaram populações de animais e as secas regionais, bem como por alterações na distribuição da população influenciadas pelo colonialismo. A segunda epidemia ocorreu em vários países endêmicos na década de 1920; o controle foi alcançado após grandes esforços sistemáticos para identificar e tratar os indivíduos, seguidos por programas de controle vetorial extensivos, incluindo a poda de arbustos e a pulverização de inseticidas. Estes atos foram quase bem- sucedidos em deter a transmissão pela década de 1960; no entanto, a independência de muitas nações africanas nesta mesma época impediu a sustentabilidade dos programas de prevenção e controle. A incidência começou a aumentar na década de 1970 e cresceu na década seguinte, levando à terceira epidemia deste século. No entanto, nos últimos 15 anos, o aumento do acesso das populações de risco ao diagnóstico e tratamento conduziu a uma redução de 68% na incidência dos casos relatados.

Apesar do aumento dos esforços de vigilância durante os últimos 15 anos, ainda existem áreas de risco que não possuem programas de monitoramento ativos e muitas pessoas morrem de HAT sem nunca receberem um diagnóstico preciso. A Organização Mundial de Saúde informou recentemente uma incidência anual de 12.000 casos em 2007, uma diminuição drástica da incidência estimada de 300.000 casos da década anterior. Estima-se que 300.000 a 500.000 pessoas estão infectadas, contribuindo para aproximadamente 100.000 mortes por ano. Mais de 90% dos casos relatados são decorrentes de *T. b. gambiense*, sendo a maioria da República Democrática do Congo.

A distribuição geográfica inclui as áreas onde o vetor, o parasita, o reservatório de hospedeiros e os hospedeiros humanos coabitam (Fig. 354-1). Em geral, estas incluem áreas focais do continente africano dentro da latitude 15° Norte e 15° Sul, com predileção para as zonas rurais. Os seres humanos com maior risco para a infecção são aqueles que dependem da pecuária, agricultura, pesca e caça para sua subsistência. Muitas vezes, a doença está concentrada entre os focos das zonas rurais, com impacto socioeconômico significativo sobre as vilas afetadas. Com poucas exceções, esta infecção nunca é encontrada em áreas urbanas. Houve menos de 50 casos relatados anualmente fora da África, geralmente o resultado das viagens de norte-americanos ou europeus para reservas de caça africanas.

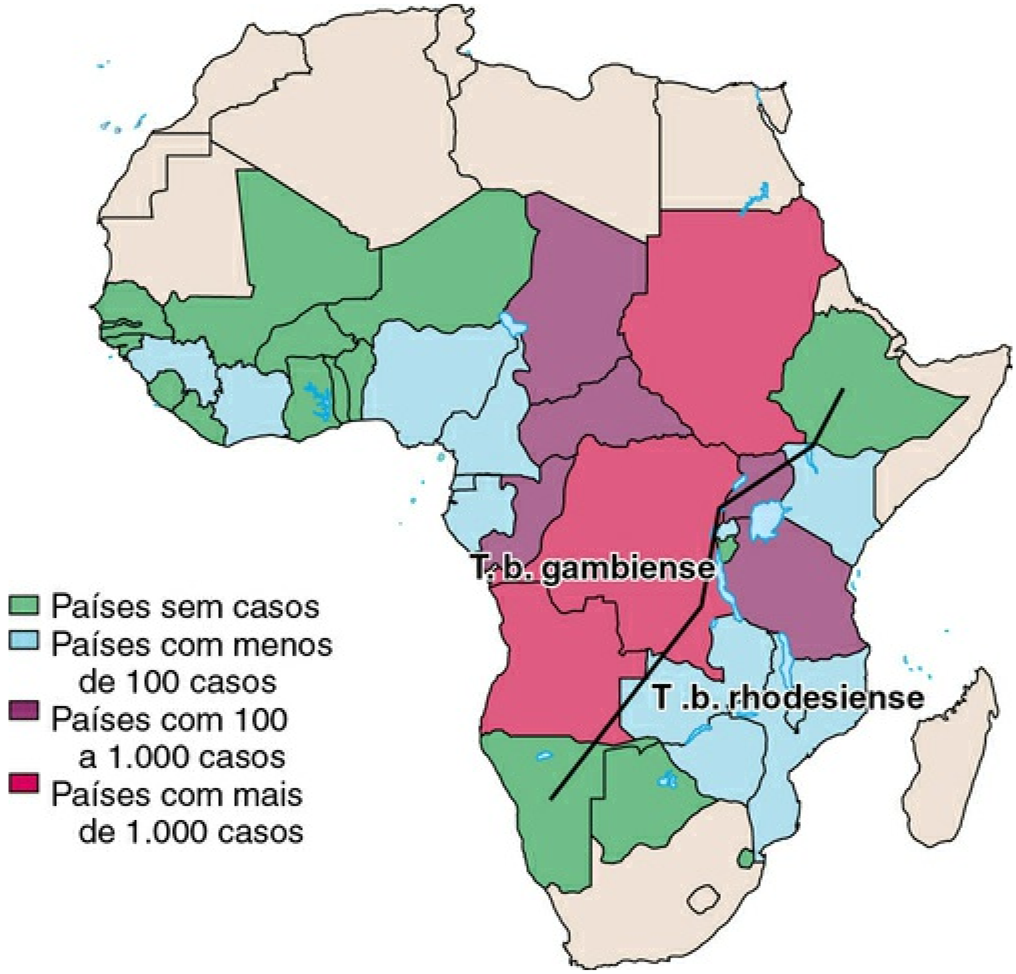

FIGURA 354-1 Mapa da tripanossomíase africana humana.
Esses 36 países da África Subsaariana são considerados endêmicos para a HAT. As áreas sombreadas representam a incidência relatada entre 1997 a 2006. A linha preta representa aproximadamente a linha divisória para os dois parasitas, embora possa ocorrer uma sobreposição.

O *T. b. gambiense* é transmitido por moscas tsé-tsé do grupo *Glossina palpalis*, que normalmente são encontradas ao longo de margens entre áreas florestais nas regiões mais tropicais das Áfricas Central e Ocidental. Os reservatórios de *T. b. gambiense* e o foco das campanhas de saúde pública são, principalmente, os seres humanos. Por causa disso, o *T. b. gambiense* geralmente não é considerado uma doença zoonótica; o papel do reservatório animal para este organismo permanece indeterminado, embora as infecções naturais tenham sido relatadas em animais domésticos, tais como cães, ovelhas, gado e porcos.

O *T. b. rhodesiense* é transmitido por moscas tsé-tsé pertencentes ao grupo *Glossina morsitans*, que são comumente encontrados entre os bosques e áreas de savana das Áfricas Oriental e Central. O *T. b. rhodesiense* é uma zoonose com inúmeras espécies selvagens e domésticas de animais que agem como reservatórios. Com esta infecção, o reservatório animal tem uma função importante no ciclo, sustentar a transmissão do parasita e as infecções humanas. As espécies domésticas, especialmente os bovinos, têm o potencial de conduzir os surtos e, não surpreendentemente, têm servido como o foco das campanhas de prevenção bem-sucedidas.

Fisiopatologia

Depois da picada de uma mosca tsé-tsé carregando tripomastigotas metacíclicos, uma

reação (cancro) pode se formar no local da inoculação. Este sintoma é observado na infecção por *T. b. rhodesiense* e é mais comum em viajantes, mas raramente ocorre na infecção por *T. b. gambiense*. Os parasitas subsequentemente disseminam-se nos sistemas sanguíneos e linfáticos naquilo que é considerado o estágio I da doença. A propagação dos parasitas no sistema nervoso central define o estágio II da doença, que é invariavelmente fatal caso não seja tratado. O parasita parece permanecer extracelular durante todo o curso da infecção.

Picos e ondas de parasitemia ocorrem durante o estágio I da doença e resultam no sintoma clássico de febre intermitente. Esses surtos de febre correspondem a uma resposta inflamatória tipo 1 (Capítulo 47), na qual macrófagos classicamente ativados produzem níveis elevados de fator de necrose tumoral e óxido nítrico. Isso ajuda no controle da parasitemia, mas também contribui para danos nos tecidos. As respostas inflamatórias do tipo 2 com a produção elevada de interleucina-10 podem ocorrer subsequentemente, o que limita o fator de necrose tumoral e a produção de óxido nítrico, uma vez que a parasitemia inicial esteja controlada. As respostas de anticorpos são dirigidas para os VSGs e outros antígenos dos tripanossomas (p. ex., os antígenos de parasitas lisados), mas autoanticorpos também são produzidos. Os episódios febris generalizados são observados juntamente com a linfadenopatia e a inflamação do miocárdio e do pericárdio. O envolvimento cardíaco é geralmente mais grave na infecção por *T. b. rhodesiense*. A anemia, a trombocitopenia, a coagulação intravascular disseminada e a doença renal também podem ser observadas.

No estágio II da doença, os parasitas atravessam a barreira hematoencefálica e invadem o sistema nervoso central. A meningoencefalite aguda se desenvolve, com uma variedade de células inflamatórias infiltrando o cérebro, incluindo macrófagos, linfócitos, células plasmáticas, células de Mott e células morulares. Estas células inflamatórias são encontradas nas meninges, que se tornam espessas, assim como nos espaços perivasculares e neurópilo. Edema, hemorragia e lesões granulomatosas estão frequentemente presentes, a trombose e a degeneração neuronal também podem ser observadas.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da HAT diferem em função do organismo infectante. O *T. b. gambiense* é mais uma doença crônica, com uma duração média estimada de 3 anos; a infecção por *T. b. rhodesiense* progride muito mais rapidamente, levando ao coma e à morte em semanas a meses. No entanto, a infecção por *T. b. gambiense* é conhecida por causar o declínio rapidamente. Outras semelhanças existem, incluindo um estágio hemolinfático inicial (estágio I) e um estágio tardio caracterizado pela doença do SNC, incluindo a meningoencefalite (estágio II).

Doença do Sono do Oeste Africano

A infecção começa após a picada de uma mosca infectada por *T. b. gambiense*. No local da inoculação, um cancro tripanossomal eritematoso pode se desenvolver em 1 a 2 semanas após a picada e se resolve espontaneamente após algumas semanas. Nesse caso, o cancro

pode ulcerar. No entanto, estas características raramente são vistas no momento da manifestação clínica às vezes não existe o conhecimento dos mesmos no histórico; assim, muitos desenvolvem a doença disseminada sem a consciência de uma infecção localizada.

O estágio hemolinfático, quando os parasitas se disseminam por todo o corpo, pode não se manifestar clinicamente até semanas ou meses após a picada inicial. Os sintomas típicos incluem picos febris intermitentes, ocasionalmente acompanhados por dores de cabeça e mal-estar. Estas características podem persistir por semanas ou meses devido à natureza cíclica da parasitemia e a produção de anticorpos contra os antígenos diferentes sequencialmente expressos pelo parasita.

A linfadenopatia (Capítulo 171) é um achado comum na doença do sono do oeste africano. Considerando que a linfadenopatia regional pode se desenvolver após a primeira picada, a linfadenopatia generalizada em torno da cabeça e pescoço é encontrada frequentemente conforme uma doença crônica se desenvolve. Linfonodomegalia no triângulo cervical posterior, comumente conhecido como sinal de Winterbottom, é o achado clássico, mas outros linfonodos cervicais e supraclaviculares também podem estar envolvidos. Os gânglios afetados são discretos, móveis, elásticos e não são macios à palpação; ao longo do tempo, podem tornar-se mais endurecidos por causa da fibrose.

Outros sintomas relatados incluem o prurido, ocasionalmente acompanhado por erupção cutânea, artralgias, inchaço periarticular e pelo edema transitório das extremidades e da face. Os sintomas menos comuns incluem características consistentes com disfunção neuroendócrina: perda de libido e impotência, amenorreia e infertilidade, calvície e ginecomastia. Os sinais da doença incluem a hepatomegalia e esplenomegalia, a disfunção cardíaca, incluindo a taquicardia, alterações eletrocardiográficas como intervalos QTc prolongados e alterações da repolarização, e, menos comumente, pericardite ou miocardite. Anemia hemolítica e distúrbios nos resultados de testes de função hepática podem ocorrer.

Meses ou mesmo anos após a infecção inicial, o estágio II da doença pode desenvolver-se, sendo caracterizado por dores de cabeça, sonolência diurna e características neuropsiquiátricas. As alterações comportamentais, incluindo irritabilidade, confusão, dificuldade de concentração e cansaço, estão entre os primeiros sinais da doença do SNC; a psicose também foi observada. Achados neurológicos são numerosos e incluem uma variedade de distúrbios sensoriais e motores, incluindo características extrapiramidais, disestesias e deficiência visual. A ruptura do ritmo circadiano normal tem permitido o nome comum da doença do sono e se manifesta pela sonolência diurna e irritabilidade noturna. O estágio final doença é marcado pelo edema cerebral e pela meningoencefalite. Progressivamente, uma perda de função neurológica pode levar a paralisia e muitos podem sucumbir a pneumonias por aspiração ou má nutrição; de outra forma, na ausência de tratamento, o coma leva à morte.

Doença do Sono do Leste Africano

Em comparação com a doença do sono gambiana, a doença do sono do leste africano é

mais rapidamente progressiva. A picada infecciosa está frequentemente associada ao desenvolvimento de um cancro, embora alguns estudos relatem a presença deste em apenas 20% dos pacientes. Um período de incubação que pode durar de dias a semanas é necessário antes que os sintomas sejam demonstrados. Os sintomas iniciais incluem graves febres intermitentes que podem se assemelhar àquelas na infecção por malária. A linfadenopatia não é tão comum neste organismo infectante e o sinal de Winterbottom normalmente não está presente. As alterações cutâneas são mais vistas e as erupções cutâneas na fase inicial da infecção são particularmente comuns em expatriados infectados. Além disso, as manifestações cardíacas são mais comuns e clinicamente relevantes; a taquicardia, arritmias, miocardite e insuficiência cardíaca congestiva foram observadas e podem ser graves o suficiente para causar a morte antes do desenvolvimento da doença grave do SNC. Anormalidades hematológicas incluem anemia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. A doença do SNC se assemelha a doença do sono do oeste africano, mas o início ocorre mais cedo e a taxa de deterioração é mais rápida. A morte pode ocorrer após semanas ou meses sem tratamento.

Diagnóstico

Indícios epidemiológicos e os achados clínicos podem juntos sugerir o diagnóstico da HAT, mas o diagnóstico definitivo depende da demonstração do parasita. Na fase inicial da doença, a microscopia de luz e a coloração Giemsa podem ser empregadas para visualizar os parasitas altamente móveis a partir de amostras frescas de fluido expressas a partir de cancros ou linfonodos aspirados. Os esfregaços de sangue periférico, incluindo os esfregaços espessos e finos aspirados de medula óssea e coloridos com Giemsa, têm apresentado sucesso. Esfregaços de sangue apresentam um aumentado da sensibilidade quando são realizados durante o estágio I da doença, quando a parasitemia é elevada (Fig. 354-2); o limiar para a visualização de parasitas por esfregaço espesso é cerca de 5.000 parasitas/mL. O desempenho é superior com a infecção por *T. b. rhodesiense*, dada a maior carga parasitária. Se a análise inicial do esfregaço é negativa, exames subsequentes devem ser realizados. Técnicas de concentração, incluindo análise da camada leucocitária devem ser empregadas quando forem tecnicamente viáveis. A cultura de qualquer um desses fluidos pode resultar em uma sensibilidade superior mais que preparações de esfregaço.

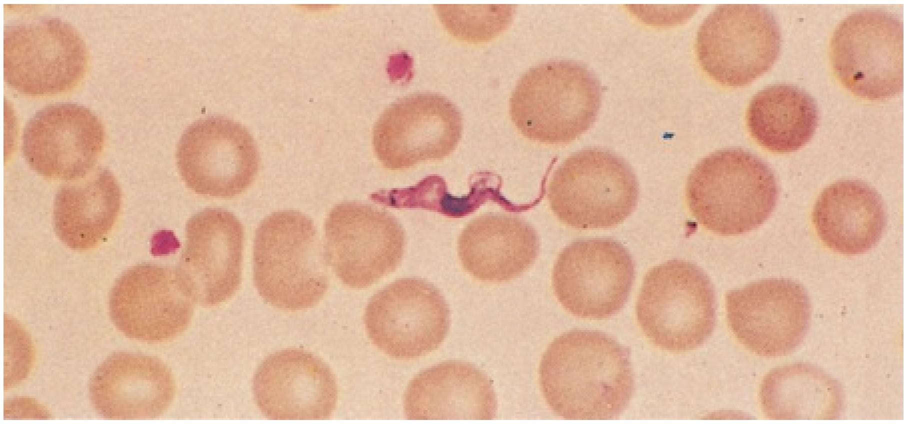

FIGURA 354-2 *Trypanosoma rhodesiense* no sangue periférico. Ele possui um núcleo, um cinetoplasto posterior, uma membrana ondulante e um flagelo (×1.500).

O líquido cefalorraquidiano (LCR) também deve ser analisado para determinar o tratamento mais adequado. As anormalidades na análise do LCR muitas vezes começam com o aumento dessas células e progridem para incluir uma pressão de abertura elevada e níveis de proteína total com um aumento policlonal da IgM. O estágio II da doença é definido pela presença de mais de 5 leucócitos/μL, pela presença de tripanossomos, ou uma contagem elevada da proteína total de (>370 mg/L) no LCR. Métodos de diagnóstico mais recentes, incluindo a análise de reação em cadeia da polimerase do LCR e um teste de aglutinação em látex para o IgM do LCR são promissores, mas exigem validação para determinar os resultados após o tratamento de pacientes com resultados positivos.

Os testes serológicos também estão disponíveis para o diagnóstico da infecção por *T. b. gambiense*. O teste de cartão de aglutinação para a tripanossomíase com *T. b. gambiense* (CATT), é normalmente utilizado por programas de triagem; a sensibilidade varia de 87% a 98%, dependendo da população em estudo, e a especificidade pode chegar a 95%. Não existem testes sorológicos disponíveis para a infecção por *T. b. rhodesiense*.

A alocação de recursos para esta doença tropical negligenciada nos últimos anos tem permitido o progresso lento, mas emocionante, no campo do diagnóstico da tripanossomíase africana humana. Os genomas das espécies *T. brucei* foram mapeados e ensaios moleculares desenvolvidos para que seja possível distinguir as espécies de HAT com um único teste de reação em cadeia de polimerase. Novos usos para a espectrometria de massa foram desenvolvidos empregando a análise de marcas proteômicas para identificar as características específicas do HAT no hospedeiro. Em contraste com estes métodos altamente técnicos e caros, outros testes apropriados para o campo ainda precisam ser validados, incluindo o teste de dot-ELISA, que seria capaz de fornecer informações sobre o estágio da doença.

Tratamento

Existem poucos medicamentos para o tratamento da HAT, e os normalmente utilizados são muito tóxicos (Tabela 354-1). O tratamento é dependente do organismo infectante e o estágio da doença. Para o estágio I da doença com infecção por *T. b. gambiense*, a pentamidina é o medicamento de escolha. O esquema-padrão consiste na administração parenteral diária durante 7 dias, no entanto, estudos estão em curso

para determinar a eficácia do encurtamento da terapia para três doses.

Tabela 354-1

Medicamentos utilizados para tratar a tripanossomíase africana humana

MEDICAMENTO	CLASSE	ESTÁGIO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE PARA ADULTOS	EFEITOS COLATERAIS
TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE					
Pentamidina	Diamidina aromática	I	Intramuscular ou intravenosa	4 mg/kg diariamente, por 7 dias	Dor, sintomas gastrointestinais, hipoglicemia ou hiperglicemia, distúrbios eletrolíticos, leucopenia, trombocitopenia
Eflornitina	Ornitina inibidora de carboxilase	II	Intravenosa	100 mg/kg a cada 6 h a por 14 dias	Sintomas gastrointestinais, toxicidade da medula óssea, convulsões
Melarsoprol (opção alternativa)	Arsênico trivalente	II	Intravenoso	2,2 mg/kg diariamente por 10 dias (dose diária máxima de 180 mg)	Síndromes encefalopáticas, neuropatia periférica, paralisia, arritmias cardíacas, sintomas gastrointestinais, erupções, tromboflebite, prurido
TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE					
Suramina	Naftilamina polisulfonata-da derivada da ureia	I	Intravenosa	1 g intravenosa nos dias 1, 3, 7, 14 e 21 (após uma dose teste de 100-200 mg)	Anafilaxia, nefrotoxicidade, febre, exantema, prurido, artralgias, neuropatia periférica reversível e toxicidade da medula óssea
Melarsoprol	Arsênico trivalente	II	Intravenosa	1,2 mg/kg a cada 8 horas por 3 dias consecutivos a cada semana por 3 semanas (dose diária máxima de 180 mg)	Síndromes encefalopáticas, neuropatia periférica, paralisia, arritmias cardíacas, sintomas gastrointestinais, erupções, tromboflebite, prurido

A suramina também é utilizada para o estágio I da doença com *T. b. rhodesiense*. Este medicamento é complexo para misturar e administrar. O medicamento deve ser administrado em uma infusão intravenosa lenta periodicamente durante 3 semanas. Embora a anafilaxia seja rara (cerca de 1: 20.000 pacientes), uma dose teste é recomendada antes de o tratamento completo ser iniciado. Há um número de efeitos colaterais que requerem um acompanhamento atento, a nefrotoxicidade sendo a principal destes. A urinálise é recomendada antes de cada dose e o medicamento deve ser descontinuado se a proteinúria persistir e resíduos forem observados no sedimento urinário.

O melarsoprol é um medicamento altamente eficaz, mas incrivelmente tóxico

utilizado para o estágio II da doença com qualquer organismo. Os efeitos secundários são numerosos, mas o mais importante é a encefalopatia com risco de vida que pode desenvolver-se a partir do arsênio (altamente fatal) ou como uma reação inflamatória. O uso concomitante de esteroides é útil na redução do risco de encefalopatia e mortalidade, sem comprometer a eficácia do melarsoprol. O aumento gradual no primeiro estágio do tratamento entre 2 e 3,6 mg/kg em doses diárias divididas em três vezes, durante três dias se mostrou igualmente eficaz para reduzir os riscos de encefalopatia. O melarsoprol foi substituído pela eflornitina para a infecção por *T. b. gambiense*, mas continua a ser o único agente disponível para o tratamento do estágio II da infecção por *T. b. rhodesiense*.

Desenvolvida há mais de 20 anos, a eflornitina é o mais novo agente e medicamento de escolha para o tratamento do estágio II da doença por *T. b. gambiense*. Infelizmente, não é eficaz como monoterapia para *T. b. rhodesiense* por causa da suscetibilidade reduzida deste organismo ao medicamento. A efornitina requer a administração intravenosa frequente e até 40% dos pacientes podem reportar alguns efeitos colaterais. O medicamento é muito mais tolerável do que o seu antecessor, o melarsoprol, e está associado a uma mortalidade reduzida.

Prevenção

Até o momento, não existe nenhuma vacina contra a HAT. As bases da prevenção incluem a busca ativa de casos com tratamento rápido e controle do vetor. Dada à natureza de cada infecção, o monitoramento do caso ativo é o mais adequado para a infecção por *T. b. gambiense*, enquanto o controle do vetor é o mais eficaz para a prevenção da infecção por *T. b. rhodesiense*. O objetivo da busca de casos ativos é a identificação de indivíduos infectados que podem ainda estar no estágio assintomático ou inicial. Esta abordagem é mais adequada para a doença por *T. b. gambiense*, consiste tipicamente em um exame de triagem para a linfadenopatia seguida de um teste CATT. Se os resultados forem positivos para ambos, o paciente deve passar por uma avaliação mais aprofundada com aspiração de linfonodos e exames de sangue. Se forem encontrados tripanossomos, o paciente deve ser tratado. Medidas de controle de vetores incluem pega-moscas para as moscas tsé-tsé e telas impregnadas com inseticida, as armadilhas são facilmente mantidas por moradores, enquanto as telas requerem o retratamento e, portanto, são mais trabalhosas e caras de manter. A pulverização em massa, considerada um método de sucesso até 1960, não é mais praticada. No entanto, se uma epidemia ocorrer, a pulverização aérea ou do solo combinada com a perturbação do habitat do reservatório animal pode ser o mais eficaz para alcançar o controle rápido de vetores.

Viajantes para áreas endêmicas devem estar cientes desta doença e utilizar medidas básicas de proteção. Roupas protetoras com um peso, no mínimo, médio devem ser utilizadas, as cores neutras são mais eficazes, já que as moscas são atraídas por cores claras e escuras. As moscas tsé-tsé são atraídas para veículos em movimento, mas descansam à sombra ou em arbustos. Embora o uso de repelente de insetos seja prudente para outros vetores de doenças que podem ser endêmicas nessas áreas, não

apresenta uma redução substancial comprovada do risco de picadas da mosca tsé-tsé. Não há quimioprofilaxia recomendada para os viajantes.

Leitura sugerida

Brun, R., Blum, J., Chappuis, F., et al. Human African trypanosomiasis. *Lancet*. 2010; 375:148–159. *Uma análise abrangente.*

Frearson, J. A., Brand, S., McElroy, S. P., et al. *N*-Myristoyltransferase inhibitors as new leads to treat sleeping sickness. *Nature*. 2010; 464:728–732. *Novel e abordagem promissora para a terapia com base na inibição da síntese de glicosilfosfatidilinositol.*

No Brasil

Não há descrição da ocorrência de tripanossomíase africana autóctone no Brasil. Entretanto, com o aumento do número de viajantes, esta doença pode acometer pessoas que se deslocam para as áreas onde há transmissão. Todos os viajantes devem ser orientados sobre as medidas de proteção para evitar contato com mosca tsé-tsé, através do uso de proteção mecânica, com roupas que deixam pouca área do corpo descoberta, e repelentes. Os médicos devem estar atentos a esta possibilidade diagnóstica em pacientes que retornam de área endêmica com sinais e sintomas compatíveis com tripanossomíase africana.

Doença de chagas

Louis V. Kirchhoff

Definição

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. Os termos *doença de Chagas*, *tripanossomíase americana* e *infecção por T. cruzi* são sinônimos.

O Patógeno

Várias espécies estão inclusas no gênero *Trypanosoma*, mas somente o tripanossoma africano *Trypanosoma brucei* [com as subespécies *T.b. gambiense* (Oeste Africano) e *T.b. rhodesiense* (Leste Africano)] (Capítulo 354) e o tripanossoma americano *T. cruzi* causam doenças em seres humanos. Muitas espécies de insetos triatomíneos, também chamados de *barbeiros*, agem como vetores para o *T. cruzi* e muitas espécies de mamíferos domésticos e selvagens, assim como os seres humanos, estão envolvidos no ciclo de vida complexo deste organismo fascinante. Os vetores são infectados ao ingerir o sangue de mamíferos que possuem o parasita em sua corrente sanguínea. Os parasitas então se multiplicam no intestino dos insetos e são finalmente liberados nas fezes do vetor. A transmissão para um novo hospedeiro mamífero ocorre quando as fezes do vetor carregando parasitas entra em contato com as superfícies vulneráveis, como mucosas da boca ou nariz, conjuntiva ou feridas da pele. Uma vez em contato com tecidos do novo hospedeiro, os parasitas entram nas células locais, se multiplicam intracelularmente e conforme as células parasitadas se rompem, os parasitas são liberados no sistema linfático e na corrente sanguínea. Os organismos que circulam introduzem novas células em locais distantes e dessa forma mantêm um processo infinito de multiplicação assíncrona. O ciclo de vida se completa quando os parasitas são levados pelo sangue sugado pelos vetores. Além da transmissão vetorial, o *T. cruzi* pode ser transmitido pelo sangue ou órgãos doados por pessoas infectadas, da mãe para feto, pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminados e em acidentes de laboratório.

Epidemiologia

Epizootiologia do *T. cruzi*

Os triatomíneos que transmitem o *T. cruzi* são encontrados nas Américas, do sul da

Argentina até a metade do sul dos Estados Unidos. O parasita foi isolado a partir de mais de 100 espécies de mamíferos domésticos e selvagens, a maior parte provavelmente infectada ao consumir vetores infectados. Tatus, ratos de madeira, guaxinins e gambás são os típicos mamíferos selvagens, reservatórios e essas e outras espécies que hospedam o *T. cruzi* podem ser encontrados em grandes números no sul e oeste dos Estados Unidos.

Tipicamente, os seres humanos são infectados pelo *T. cruzi* quando vivem em casas em áreas enzoóticas, onde o ciclo silvestre de transmissão é ativo. O processo começa quando espécies do vetor adaptadas a viver em habitações humanas fixam residência em nichos na madeira primitiva, lama e casas de pedra que são comuns em muitas regiões da América Latina. Estes vetores tornam-se domiciliares e em seguida, ingerem o sangue, principalmente à noite, dos seres humanos que ocupam as habitações, assim como de animais domésticos que dormem no local, especialmente cães. Assim, a doença de Chagas é essencialmente um problema de saúde pública entre as pessoas pobres que vivem em áreas rurais.

Epidemiologia da Doença de Chagas na América Latina

A doença de Chagas é uma zoonose endêmica no México e todos os países da América Central e do Sul. Mas não é endêmica em nenhuma das ilhas do Caribe. Em 2006, a Organização Pan-Americana de Saúde estimou 8 milhões de indivíduos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* e até 14.000 mortes por ano pela doença. Desde 1991, um importante programa internacional de controle de vetores nos países do cone sul da América do Sul (Chile, Argentina, Paraguai, Brasil, Bolívia e Uruguai) obteve uma redução acentuada na transmissão do *T. cruzi* por meio da habitação, educação de pessoas com risco de adquirir a infecção e pulverização de inseticidas residuais. Reduções substanciais nas taxas de prevalência em crianças em idade escolar e em doadores de sangue constituem a prova clara do sucesso do programa. O Uruguai, Chile e o Brasil foram certificados como livres da transmissão vetorial, em 1997, 1999 e 2006, respectivamente. Uma diminuição da transmissão também foi alcançada na Argentina. Programas similares foram iniciados na América Central e nos países andinos. Em paralelo com os programas de controle de vetores, a triagem de doadores tem sido implantada ao longo de quase toda a área endêmica e com e xceção do México, a transmissão de *T. cruzi* pela transfusão de sangue tem sido largamente eliminada.

A Epidemiologia da Doença de Chagas nos Estados Unidos

O ciclo silvestre do *T. cruzi* existe em grande parte das regiões sul e oeste dos Estados Unidos, mas apenas seis casos de transmissão autóctone foram relatados: três no Texas e um no Tennessee, Louisiana e Califórnia. A triagem de doadores de sangue em todo o país, iniciou-se em janeiro de 2007, e entre mais de 35 milhões de unidades testadas, descobriu-se apenas um pequeno número de doadores infectados por *T. cruzi*, que parecem ter adquirido a infecção de forma autóctone. Nos últimos 30 anos, foram relatados para os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) apenas cerca de 15 casos adquiridos em laboratório ou casos importados da doença de Chagas aguda.

Nenhuma das últimas infecções ocorreu em turistas que retornaram aos Estados Unidos, mas três casos foram relatados na Europa. Assim, a doença de Chagas aguda é extremamente rara nos Estados Unidos.

Os dados do censo indicam, incluindo os imigrantes legais e ilegais, que 23 milhões de pessoas nascidas em países endêmicos para a doença de Chagas vivem atualmente nos Estados Unidos. Cerca de 17 milhões dessas pessoas são procedentes do México, onde a prevalência geral de infecções por *T. cruzi* varia de 0,5% a 1,0%. Além disso, mais da metade dos imigrantes não mexicanos vieram da América Central, uma região onde a prevalência de infecções por *T. cruzi* é relativamente alta. Em uma estimativa recente o número de pessoas infectadas por *T. cruzi* vivendo atualmente nos Estados Unidos foi de 300.000 pessoas. E studos realizados antes de triagem de doadores de sangue em 2007, identificaram pessoas infectados por *T. cruzi* no conjunto de doadores e sete casos de transmissão da doença por transfusão descritos nos Estados Unidos e Canadá.

No final de 2006 o Ortho *T. cruzi* ELISA (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima) Test System (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) recebeu a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) e logo após os bancos de sangue e as autoridades governamentais adotaram a triagem quase universal. Até à data, mais de 35 milhões de unidades foram examinadas e cerca de 1.200 doadores infectados com *T. cruzi* foram identificados e permanentemente retirados da doação. A taxa confirmada de infecção por *T. cruzi* em doadores é de aproximadamente 1 em 29.000. Com o objetivo de reduzir o enorme custo da triagem universal ($100 a US$ 200 milhões por ano), um protocolo de triagem seletiva com base em resultados negativos de ensaios anteriores está em implantação em algumas regiões.

O transplante de órgãos de três pessoas com infecção crônica não diagnosticada por *T. cruzi* nos Estados Unidos resultou na doença de Chagas aguda em cinco receptores, um dos quais morreu da infecção. Até o momento, nenhum caso de transmissão congênita de *T. cruzi* foi reportado.

Fisiopatologia

Na doença de Chagas aguda, pode aparecer uma lesão inflamatória (*chagoma*) no local de entrada dos parasitas. As alterações histológicas locais incluem parasitismo intracelular de músculos e outros tecidos subcutâneos, infiltração linfocitária, edema intersticial e hiperplasia dos gânglios linfáticos que drenam a área. Os parasitas se espalham sistemicamente através dos vasos linfáticos e da corrente sanguínea, podendo invadir qualquer tecido, mas os músculos, incluindo o miocárdio, são os tecidos mais fortemente parasitados. A miocardite pode desenvolver-se em associação com áreas focais de cardiomiócitos infectados, inflamação e necrose. Os pseudocistos característicos observados em cortes de tecidos infectados por *T. cruzi* são na verdade células hospedeiras cheias de formas multiplicadoras do parasita (Fig. 355-1). Em alguns pacientes, os parasitas podem ser vistos no líquido cefalorraquidiano (LCR).

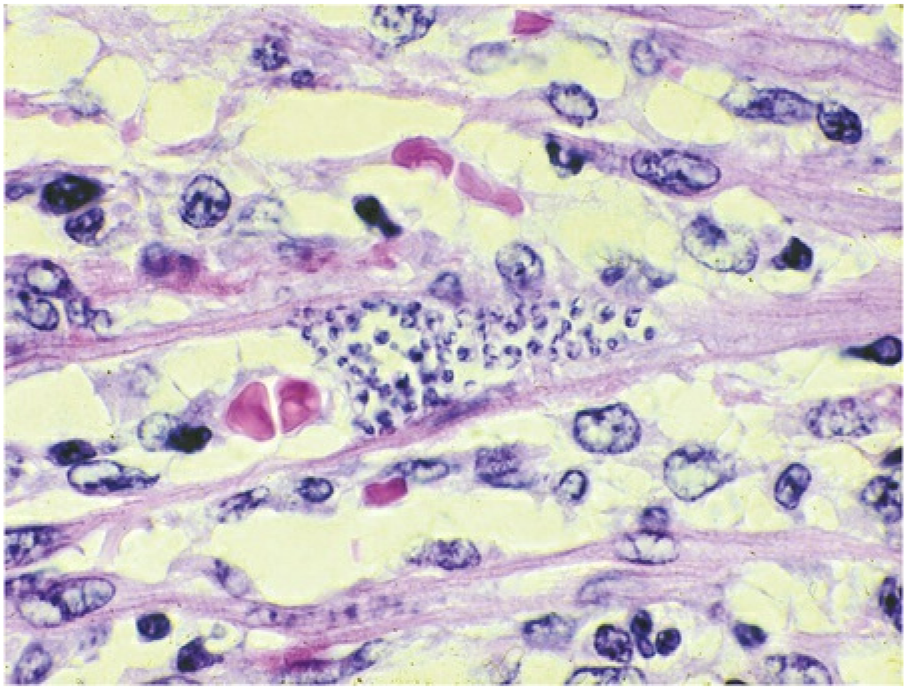

FIGURA 355-1 *O T. cruzi* no músculo cardíaco de uma criança que morreu de miocardite chagásica aguda.
Um dos miócitos infectados que contém várias dezenas de amastigotas de *T. cruzi* está no centro do campo (coloração por hematoxilina-eosina, ×900).

Na doença de Chagas crônica, o coração é o órgão mais comumente afetado. Corações obtidos de necrópsias de pacientes que morreram de miocardiopatia chagásica geralmente têm uma aparência global refletindo o aumento biventricular e o afinamento das paredes ventriculares (Fig. 355-2). A trombose mural está frequentemente presente e um aneurisma apical do ventrículo esquerdo é típico na doença avançada. No nível celular, o processo subjacente a estas anormalidades macroscópicas patológicas é uma inflamação crônica com infiltração de células mononucleares, fibrose intersticial difusa e atrofia das células miocárdicas. A inflamação crônica afeta o sistema de condução e causa uma variedade de distúrbios do ritmo, incluindo bradiarritmias e fibrilação atrial; contrações ventriculares prematuras, bloqueio de ramo (muitas vezes do direito), taquicardia ventricular e bloqueio atrioventricular de terceiro grau. Os parasitas são raramente vistos em tecidos infectados por métodos histológicos convencionais, mas vários estudos usando a reação em cadeia da polimerase (PCR) encontraram uma correlação entre a intensidade da inflamação e a presença de parasitas. A evidência acumulada até a data implica uma persistência de parasitas e da inflamação crônica resultante nos tecidos afetados – em vez de mecanismos autoimunes – como a base para a patogênese em pacientes com infecção crônica por *T. cruzi*.

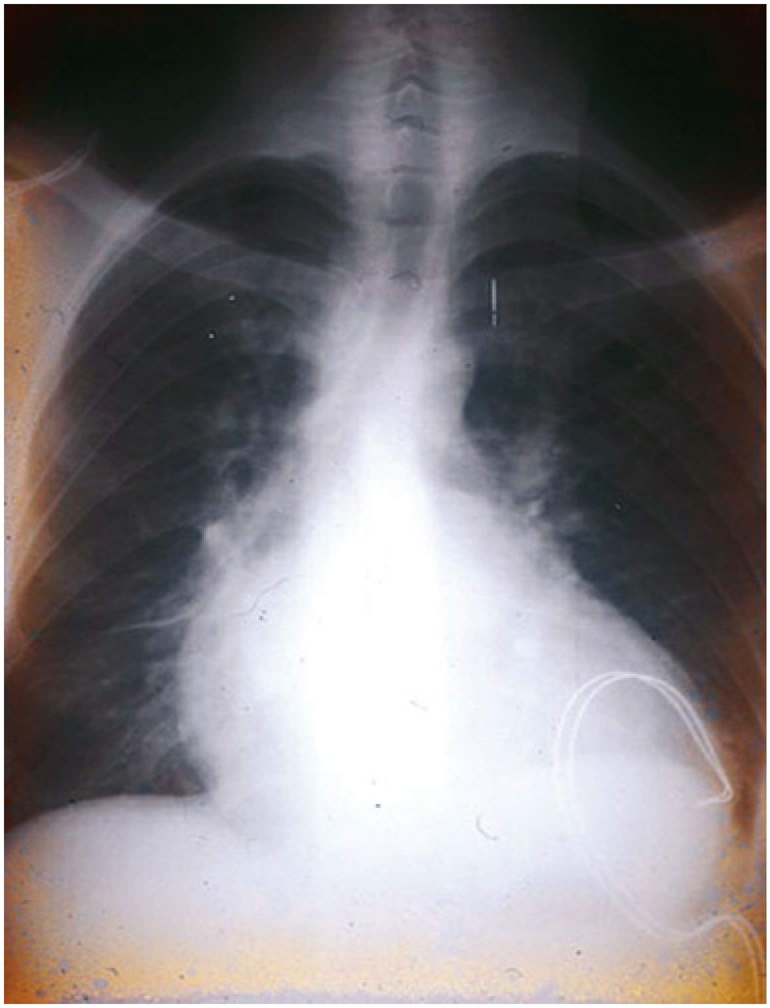

FIGURA 355-2 A radiografia de tórax de um paciente da Bolívia com infecção crônica por *T. cruzi*, perturbações do ritmo e cardiomiopatia.
Os fios do marca-passo podem ser vistos na área do ventrículo esquerdo.

A dilatação e hipertrofia observadas no exame macroscópico do esôfago ou cólon de um paciente com a doença de Chagas crônica do trato digestivo (doença megálica) foram notáveis. Lesões inflamatórias focais com infiltração linfocítica foram observadas no exame microscópico de tecidos afetados. Além disso, o número de neurônios no plexo mioentérico é reduzido e a fibrose periganglionar e a intraganglionar com a proliferação de células de Schwann e linfocitose estão presentes. Na maioria dos pacientes as consequências clínicas da denervação parassimpática são limitadas ao esôfago ou ao cólon (ou ambos), mas os ureteres, a árvore biliar e outras vísceras ocas também podem ser afetados.

Manifestações clínicas

Doença de Chagas Aguda

A doença de Chagas aguda é geralmente uma doença infantil, mas pode ocorrer em qualquer idade. Os sintomas são normalmente leves e inespecíficos. Quando o parasita entra por um corte na pele ou no local da picada do vetor, como observado, um chagoma pode aparecer com uma linfadenopatia local. O sinal de Romaña, o achado clássico da

doença de Chagas aguda, consiste de um edema indolor dos tecidos palpebral e periocular e pode aparecer quando a conjuntiva é a porta de entrada. Estes sinais locais iniciais podem ser seguidos de febre, mal-estar, anorexia e edema da face e das extremidades inferiores. A linfadenopatia generalizada e a hepatoesplenomegalia também podem estar presentes. A miocardite aguda pode então desenvolver-se e a maioria das mortes deve-se à insuficiência cardíaca congestiva resultante. A meningoencefalite é uma complicação rara. Em pacientes não tratados a doença aguda resolve-se espontaneamente ao longo de um período de 6 a 8 semanas, conforme o paciente entra no estágio indeterminado da doença de Chagas, que é caracterizada por uma parasitemia subpatente, a ausência de sinais e sintomas associados e anticorpos facilmente detectáveis para o *T. cruzi*.

Cardiopatia Chagásica Crônica

Apenas 10% a 30% das pessoas infectadas cronicamente pelo *T. cruzi* manifesta clinicamente a doença, o que muitas vezes envolve distúrbios do ritmo ou miocardiopatia. Os sintomas da forma cardíaca da doença de Chagas podem se desenvolver insidiosamente ao longo de anos, ou mesmo décadas, após a infecção inicial. Os achados clínicos incluem distúrbios do ritmo, insuficiência cardíaca congestiva e tromboembolismo que caracterizam a doença. Tonturas, síncope e até mesmo convulsões podem resultar de uma grande variedade de arritmias. A cardiomiopatia frequentemente leva à falência biventricular e a insuficiência cardíaca do lado direito pode predominar em pacientes com a doença avançada. Uma ferramenta válida para a avaliação do grau de risco foi desenvolvida para avaliar o prognóstico. A doença de Chagas crônica é um fator de risco independente para o acidente vascular encefálico.

Doença de Chagas Gastrointestinal Crônica (Doença Megálica)

O esôfago e o cólon são os segmentos do trato gastrointestinal mais comumente afetados em pessoas com infecção crônica por *T. cruzi*. Em pacientes com megaesôfago, os sintomas são semelhantes aos da acalasia idiopática (Capítulo 140) e podem incluir tosse, disfagia, odinofagia e regurgitação. A hipersalivação e a hipertrofia da glândula salivar consequente se desenvolvem em alguns pacientes com disfunção avançada do esôfago. A aspiração pode ocorrer especialmente durante o sono e em pacientes não tratados, episódios repetidos de pneumonia por aspiração são comuns. A perda de peso e mesmo a caquexia em pacientes com megaesôfago grave podem se combinar com a pneumonite para causar a morte. Os pacientes com megacólon chagásico sofrem de dor abdominal intermitente e constipação crônica e em casos avançados podem se passar várias semanas entre os movimentos intestinais. Em raros casos, a obstrução aguda ocasionalmente com volvo, pode levar à perfuração, septicemia e morte.

Imunossupressão e Transplantes em Pacientes Infectados com o *T. cruzi*

Quando as pessoas com colonização crônica por *T. cruzi* tornam-se imunossuprimidas, a reativação da infecção pode ocorrer, às vezes com uma intensidade que é atípica da

doença de Chagas aguda em pessoas imunocompetentes. A incidência global da reativação em pessoas imunossuprimidas que abrigam o parasita cronicamente não é conhecida. A reativação após o transplante renal tem sido relatada e em dois dos pacientes descritos, o sistema nervoso central foi comprometido. A opinião consensual é de que a doença de Chagas não deve ser uma contraindicação para o transplante de rim. Em pacientes infectados pelo *T. cruzi* que se submetem ao procedimento, deve ser realizada monitoração periódica para detectar sinais e sintomas da doença de Chagas aguda, incluindo avaliação neurológica cuidadosa e testes parasitológicos quando ocorrer doença aguda no pós-operatório.

A reativação da infecção por *T. cruzi* também pode ocorrer em pessoas coinfectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Dezenas de casos têm sido descritos, um dos quais em um imigrante de El Salvador vivendo nos Estados Unidos. Em muitos desses coinfectados desenvolvem-se abscessos cerebrais, o que não ocorre em pacientes imunocompetentes com a doença de Chagas crônica. Foi demonstrado que as cargas virais de HIV aumentam no contexto da doença de Chagas aguda reativada. Os cálculos baseados nos estudos epidemiológicos sobrepostos do HIV e infecções por *T. cruzi* nos países endêmicos sugerem que a incidência da reativação deste último em pessoas coinfectadas é baixa.

Diagnóstico

Doença de Chagas Aguda

A primeira consideração diagnóstica é estabelecer se a pessoa está sob risco de infecção por *T. cruzi*. Os fatores de risco incluem residência recente ou transfusão de sangue em uma área endêmica, no caso de um recém-nascido, nascimento de mãe sob risco, ou um acidente de laboratório envolvendo o parasita. O diagnóstico definitivo da doença de Chagas aguda só pode ser realizado por meio da detecção de parasitas. Testes sorológicos para o IgM específico do *T. cruzi* não são precisos o suficiente para justificar seu uso. Em imunocompetentes com suspeita da doença de Chagas aguda, a melhor abordagem é o exame a fresco de sangue anticoagulado ou do creme leucocitário para os parasitas móveis da corrente sanguínea. Eles também podem ser vistos nos esfregaços corados com Giemsa. Em pacientes imunocomprometidos infectados, os parasitas podem às vezes ser encontrados em outras amostras, como em aspirados de linfonodos, amostras de biópsias de lesões de pele, medula óssea, tecido endomiocárdico, LCR e líquido pericárdico.

Quando os métodos diretos não detectarem organismos em uma pessoa sob risco, as amostras devem ser testadas pelo PCR (ver adiante). Os exames de PCR são mais sensíveis do que os métodos diretos para detectar o *T. cruzi*. A hemocultura ou a cultura de outras amostras em meio líquido especializado, tem utilidade limitada pela baixa sensibilidade (50% a 70% para hemocultura) e tempo de positividade das culturas de no mínimo duas semanas. Em recém-nascidos, cujo sangue é negativo tanto pelo exame direto quanto por PCR logo após o nascimento, a avaliação sorológica para o IgG

específico do *T. cruzi* deve ser realizada de 6 a 9 meses depois, pois neste período os anticorpos maternos terão desaparecido.

Doença de Chagas Crônica

A infecção crônica pelo *T. cruzi* é diagnosticada pela detecção de anticorpos IgG que se ligam especificamente aos antígenos do parasita e, em quase todos os casos, não é necessário o isolamento do organismo. Mais de 30 testes sorológicos para a doença de Chagas estão atualmente disponíveis comercialmente em países endêmicos, onde são amplamente utilizados para testar as amostras clínicas e realizar a triagem de doadores de sangue. Embora esses testes costumem apresentar uma boa sensibilidade e uma especificidade razoável, reações falso-positivas podem ocorrer, tipicamente em amostras de pessoas que têm outras doenças infecciosas ou doenças autoimunes. A Organização Mundial de Saúde recomenda que o teste seja feito por dois métodos diferentes. Um certo número de ensaios baseados em antígenos recombinantes está disponível comercialmente ou em desenvolvimento e pode oferecer uma precisão melhor para o diagnóstico. Uma lei da Clinical Laboratories Improvement (CLIA) aprovou o ensaio de precipitação radioimune (Chagas RIPA) para ser utilizado como teste de confirmação se a amostra do doador é positiva durante a fase da triagem.

Desde a publicação em 1989 de dois relatórios descrevendo o uso de exames de PCR para detectar o *T. cruzi*, surgiram mais de 100 artigos sobre esta abordagem. Em estudos em seres humanos a sensibilidade dos exames de PCR variou de 44,7% a 100%, com a maior parte sendo superior a 90%. É geralmente aceito que o nível de sensibilidade destes ensaios não seja suficientemente elevado para justificar a sua utilização nos testes de confirmação de amostras sorológicas positivas dos doadores. Em contraste, os exames de PCR podem ser úteis em indivíduos com resultados sorológicos limítrofes, na doença de Chagas congênita ou aguda com parasitas indetectáveis microscopicamente e em pacientes infectados que receberam um tratamento específico. Em todas essas pessoas, devido à questão da sensibilidade, somente os resultados positivos do PCR são considerados como indicativos reais do estado da infecção.

Tratamento

Drogas Antiparasitária s (Capítulo 352)

Os dois medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da doença de Chagas são insatisfatórios e a necessidade de um regime medicamentoso parasitologicamente curativo é o desafio mais importante na pesquisa para a doença de Chagas. O nifurtimox (Lampit, Bayer 2502, Leverkusen, Alemanha) é um derivado de nitrofurano que tem sido utilizado há mais de três décadas. Ele reduz os sintomas e diminui a taxa de mortalidade em pacientes com a doença de Chagas aguda, com aproximadamente 70% de cura parasitológica. O nifurtimox também pode curar uma quantidade substancial de crianças no estágio indeterminado, mas, infelizmente, as taxas de cura podem ser inferiores a 10% em adultos com uma infecção crônica de longa duração por

T. cruzi.

As desvantagens do nifurtimox incluem seu curso de tratamento longo e efeitos colaterais às vezes incômodos, incluindo queixas gastrointestinais, como anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso e dor abdominal. Os pacientes podem apresentar sintomas neurológicos como insônia, inquietação, parestesias, espasmos, polineurite e até mesmo convulsões. Para adultos, a dose oral recomendada é de 8 a 10 mg/kg de peso corporal diariamente. Para adolescentes, a dose é de 12,5 a 15 mg/kg/dia e para crianças de 1 a 10 anos de idade é de 15 a 20 mg/kg/dia. O medicamento deve ser administrado em quatro doses fracionadas diariamente, e o tratamento deve ser continuado por 90 a 120 dias. O nifurtimox pode ser obtido a partir do serviço de medicamentos do CDC (404-639-3670).

O segundo tratamento para a infecção por *T. cruzi* é o nitroimidazol derivado do benzonidazol (Rochagan, Radinil, Roche 7-1051; LAFEPE, Pernambuco, Brasil). Os índices de cura são semelhantes ou talvez um pouco maiores do que os obtidos com o nifurtimox. Um índice de cura superior a 90% em bebês com infecção congênita foi observado com o benzonidazol. Os efeitos colaterais incluem erupções cutâneas, neuropatia periférica e granulocitopenia. O benzonidazol é o medicamento de escolha segundo a maioria dos especialistas latino-americanos. A dose oral diária recomendada de benzonidazol é de 5 a 10 mg/kg de peso corporal para crianças e 5 mg/kg de peso corporal para adultos, com uma duração de 60 dias para os dois casos.

É consenso entre especialistas de que o tratamento é indicado para todos os pacientes com infecções agudas ou congênitas, assim como em crianças infectadas cronicamente até os 18 anos de idade. Esta recomendação é apoiada por vários estudos que mostram que a maioria desses pacientes pode ser curada parasitologicamente. Além disso, é razoável tratar qualquer pessoa maior de 18 anos com infecção por *T. cruzi* adquirida nos últimos 17 anos. Há também um amplo consenso de que pessoas com infecção sintomática avançada por *T. cruzi* não devem receber um tratamento específico. A questão restante, então, é saber se os adultos em longos estágios indeterminados de infecções, que constituem, de longe, o maior grupo de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* devem ser tratados. Esta é uma questão complexa, porque o ônus do tratamento completo com um medicamento pode ser substancial e também porque os índices de cura parasitológica são muito baixos. É importante ressaltar que não há evidências claras de estudos randomizados e controlados que o tratamento com um medicamento retarda o início dos sintomas ou a progressão da patologia ou reduz a mortalidade em adultos com infecções crônicas por *T. cruzi*. Em 2006, um grupo de especialistas convocado pelo CDC recomendou que adultos de 19 a 50 anos de idade no estágio indeterminado ou com sintomas leves recebessem tratamento. Um grande ensaio clínico randomizado (o BENEFIT multicenter) destinado a avaliar a eficácia clínica e parasitológica do benzonidazol em pacientes de 18 a 75 anos com doença de Chagas e sem doença avançada foi conduzido na Colômbia, Bolívia, Brasil e Argentina. Os resultados iniciais ainda não estão disponíveis em 2012. Uma questão adicional importante é se o tratamento específico antes da gravidez irá reduzir a probabilidade de transmissão congênita subsequente. Até o momento, apenas um estudo limitado

abordou esta questão e os resultados sugeriram um efeito protetor.

Tratamento da Doença de Chagas Sintomática

Um algoritmo para a avaliação das pessoas com diagnóstico recente de doença de Chagas tem sido desenvolvido. (Fig. 355-3). Pacientes infectados pelo *T. cruzi* com o desenvolvimento de doença cardíaca ou gastrointestinal sintomática devem ser encaminhados para subespecialistas apropriados. Além do possível uso de nifurtimox ou benzonidazol, o tratamento da doença de Chagas aguda e crônica é sintomático. Em pacientes com doença de Chagas crônica sintomática cardíaca, o tratamento deve concentrar-se em tratar os sintomas com o uso de anticoagulantes, medicamentos cardiotrópicos devem ser utilizados em pacientes com miocardiopatia por outro motivo. Marca-passos são úteis em pacientes com arritmias primárias. Estudos sobre a utilidade de células autólogas de medula óssea na melhoria da função cardíaca em pacientes com cardiomiopatia chagásica estão em andamento.

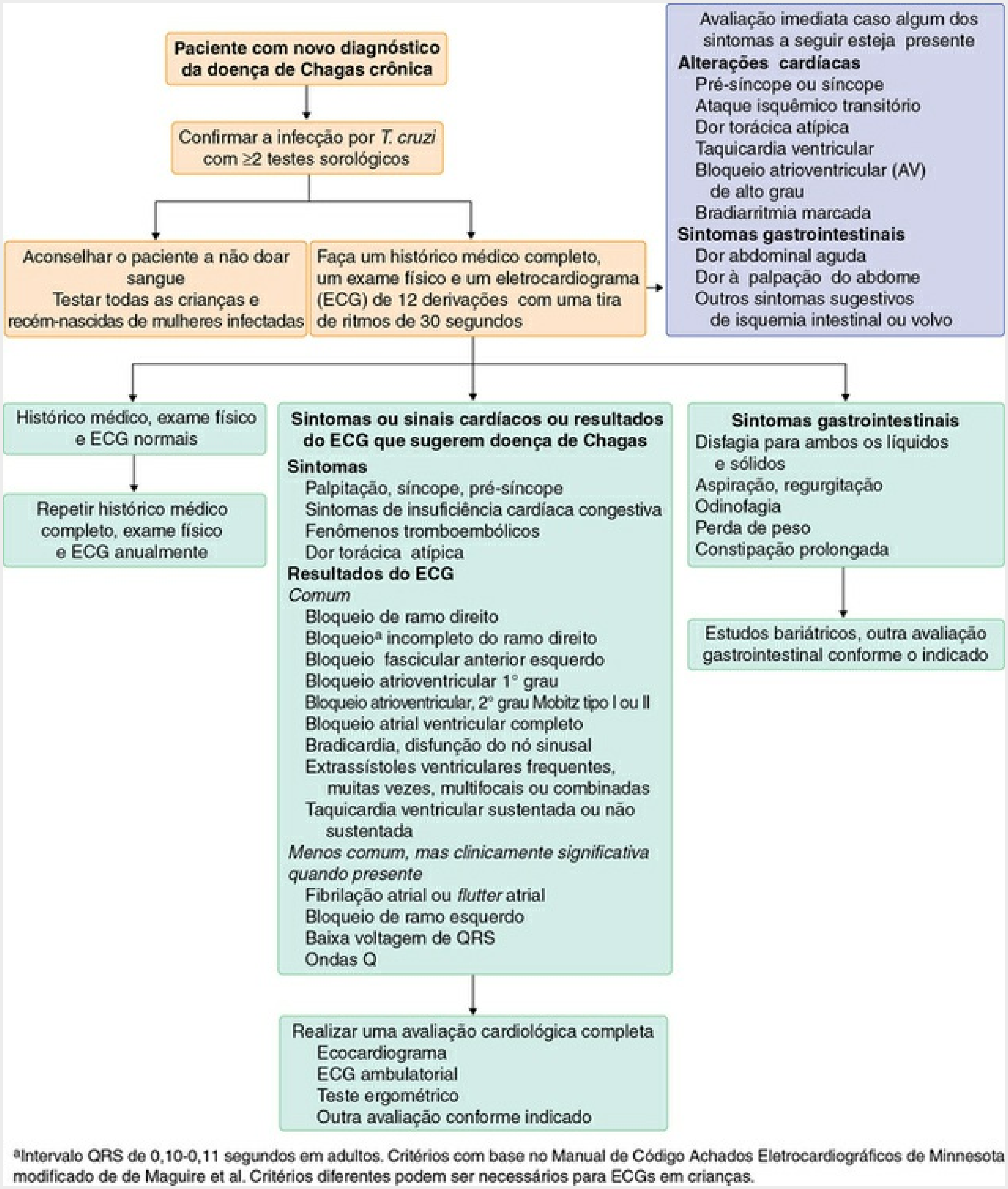

FIGURA 355-3 Algoritmo para avaliação inicial de um paciente com diagnóstico recente de infecção crônica por *T. cruzi*. (De Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298:2171-2181.)

O transplante cardíaco (Capítulo 82) é uma opção em pacientes com doença de Chagas cardíaca em fase terminal e mais de 150 desses pacientes foram submetidos ao procedimento no Brasil e nos Estados Unidos. Como é o caso com outros pacientes infectados por *T. cruzi* que são imunossuprimidos, a reativação é um risco, mas pode ser tratada. A utilidade e os efeitos colaterais da profilaxia a longo prazo para a reativação após o transplante cardíaco tanto com o benzonidazol quanto o nifurtimox em pacientes infectados por *T. cruzi* não foram avaliados. A sobrevivência a longo prazo de pacientes com doença de Chagas parece maior do que em pacientes submetidos a transplantes cardíacos por outras razões, provavelmente porque as lesões da patologia

associada ao *T. cruzi* afetam principalmente o coração.

O megaesôfago chagásico deve ser tratado como a acalasia idiopática (Capítulo 140), que normalmente responde a dilatação do esfíncter inferior do esôfago com balão quando os sintomas são leves. O tratamento cirúrgico pode ser necessário em pacientes que não respondem às repetidas tentativas de dilatação por balão. A miotomia laparoscópica está sendo utilizada com frequência crescente no tratamento do megaesôfago chagásico, como é o caso com a acalasia. A injeção de toxina botulínica no esfíncter esofágico inferior está em avaliação como uma alternativa à miotomia.

O megacólon chagásico pode ser tratado na fase inicial com uma dieta rica em fibras e laxantes ou enemas ocasionais. Pode ocorrer compactação fecal que exige uma desimpactação manual e o megacólon tóxico requer cirurgia. Em pacientes com o megacólon avançado, o volvo (Capítulo 144) pode desenvolver-se quando o cólon sigmoide alargado e alongado torce e se dobra sobre si mesmo; o volvo provoca uma variedade de sintomas e em muitos casos requer cirurgia imediata. Mesmo se os sintomas associados ao volvo forem resolvidos sem intervenção cirúrgica, o tratamento cirúrgico é geralmente necessário porque o volvo tende a reaparecer. Vários procedimentos cirúrgicos são utilizados para tratar o megacólon chagásico avançado, todos eles incluem a ressecção do sigmoide e a remoção de parte do reto.

Prevenção

Reduzir o contato humano com triatomíneos pela da conscientização de pessoas em situação de risco, a melhoria habitacional e a pulverização de inseticidas residuais nos países endêmicos resultou em uma redução ou eliminação da transmissão vetorial do *T. cruzi* na maior parte das áreas endêmicas e espera-se que o progresso continue. A triagem sorológica de doadores de sangue tem essencialmente eliminado a transmissão de parasitas relacionada com a transfusão. Os surtos de doença de Chagas aguda por transmissão oral podem ser evitados pela aplicação de melhores padrões de segurança alimentar. O tratamento medicamentoso para mulheres infectadas com o *T. cruzi* antes da gravidez pode reduzir a probabilidade de transmissão congênita, mas essa questão necessita mais estudos. Nenhuma diretriz foi definida e validada para a prevenção da reativação da infecção por *T. cruzi* em indivíduos infectados cronicamente que são imunossuprimidos iatrogenicamente ou por HIV. É necessário um esquema de tratamento que seguramente resulte na cura parasitológica para prevenir o aparecimento ou a progressão da doença de Chagas crônica sintomática.

Prognóstico

O prognóstico da doença de Chagas aguda é geralmente excelente, pois as pessoas infectadas apresentam apenas sintomas leves, que se resolvem espontaneamente, mesmo sem o tratamento específico. O paciente ocasional com miocardite chagásica aguda sintomática, geralmente melhora com um tratamento rápido. Em indivíduos com infecção crônica por *T. cruzi*, o risco de morte relacionado com o desenvolvimento de disfunção cardíaca ou gastrointestinal é de apenas 10% a 30%. Uma ferramenta válida

para a avaliação do grau de risco foi desenvolvida para avaliar o prognóstico. Não foi determinado nos ensaios clínicos randomizados, se esta taxa de progressão para doença clínica ou para a mortalidade global é significativamente afetada pelo tratamento com o nifurtimox ou o benzonidazol.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Leitura sugerida

Biolo, A., Ribeiro, A. L., Clausell, N. Chagas cardiomyopathy—where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52:300–316. *Análise dos principais aspectos clínicos da cardiomiopatia por Chagas e desafios futuros no controle, diagnóstico e manejo.*

Issa, V. S., Amaral, A. F., Cruz, F. D., et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail*. 2010; 3:82–88. *Em uma subanálise, os pacientes com Chagas tiveram pelo menos benefícios como outros pacientes com insuficiência cardíaca.*

Lescure, F. X., Le Loup, G., Freilij, H., et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:556–570. *Análise abrangente.*

Maya, J. D., Orellana, M., Ferreira, J., et al. Chagas disease: Present status of pathogenic mechanisms and chemotherapy. *Biol Res*. 2010; 43:323–331. *Análise incluindo dados sobre benefícios da aspirina em modelo com camundongos.*

Rassi, A., Jr., Rassi, A., Marin-Neto, J. A. Chagas disease. *Lancet*. 2010; 375:1388–1402. *Análise.*

No Brasil

A história natural da doença de Chagas iniciou-se há milhões de anos como infecção de animais silvestres em uma dada área geográfica (doença enzoótica), persistindo ainda em áreas como a região amazônica. Há 200 a 300 anos, quando o homem se aventurou em novos ecossistemas, o *Trypanosoma cruzi* foi transmitido acidentalmente como doença antropozoonótica.

A destruição de florestas e o crescimento da agricultura ao longo dos anos resultaram em redução de animais silvestres, e os triatomíneos vetores da doença passaram a habitar áreas peridomiciliares ou domiciliares, alimentando-se de sangue humano ou de animais domésticos.

Estima-se que cerca de 15 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* na América Latina e 75% a 90% da população estejam expostos à infecção. Entre os vetores no Brasil, são descritos o triatomíneo domiciliar (*Triatoma infestans*) e outros ubíquos, tanto silvestres quanto peridomiciliares e domiciliares (*Panstrongylus megistus*, *T. sordida*, *T. pseudomaculata*, *T. brasiliensis*).

No país, evidenciam-se duas áreas geográficas com padrões de transmissão diferenciados: endêmica na Amazônia legal (Amazonas, Acre, Amapá, Rondônia, Roraima, Tocantins, Pará e parte do Maranhão e Mato Grosso – por meio vetorial domiciliar sem colonização, vetorial extradomiciliar e oral) e focos residuais de *T. infestans* domiciliares (com transmissão vetorial em 18 estados: AL, BA, CE, DF, GO, MA, MG, MS, MT, PB, PE, PI, PR, RN, RS, SE, SP e TO).

A transmissão vertical do *T. cruzi* depende de fatores relacionados com o parasita e

com o hospedeiro e foi descrita pela primeira vez em 1911, por Carlos Chagas. As taxas de transmissão vertical têm variações regionais de 1% no Brasil e de 4% a 12% em países do Cone Sul e atualmente constituem o principal mecanismo de transmissão dado o atual controle vetorial e transfusional.

A transmissão oral vem sendo descrita com frequência crescente em nosso meio e está relacionada com a ingestão de alimentos contaminados com *T. cruzi*. Esta forma de transmissão foi implicada em vários surtos da doença, principalmente na Amazônia e está associada a elevada letalidade. Finalmente, lembramos da transmissão acidental, embora não frequente, a partir do contato de material contaminado com *T. cruzi* com pele lesionada ou mucosas, geralmente em laboratório.

Embora a reativação chagásica seja incomum, ela pode ser observada em pacientes imunossuprimidos, como transplantados e infectados pelo HIV em estágio avançado, comumente com contagens de linfócitos CD4 < 200 mm^3. A reativação da doença de Chagas (na forma de miocardite e meningoencefalite aguda), para fins de vigilância epidemiológica no Brasil, foi incluída na definição de caso de AIDS em vigor desde janeiro de 2004. A doença chagásica aguda é de notificação compulsória de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, a Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAM), com um manual prático para orientação de exames laboratoriais auxiliares no diagnóstico e manejo de casos de doença de Chagas aguda. O medicamento disponível no Brasil é o benzonidazol (Rochagan®), apresentado em comprimidos de 100 mg, para administração oral em duas tomadas diárias, na dose de 5 mg/kg/dia (adultos) ou 10 mg/kg/dia (crianças), durante 60 dias. Para o benzonidazol, será calculada a dose total para 60 dias e administrada no máximo a dose total diária de três comprimidos (300 mg). Para indivíduos com maior peso, o número de dias do tratamento será aumentado até alcançar-se a dose total previamente calculada. Por exemplo, para uma pessoa de 90 kg a dose total em 60 dias será de 5 mg × 90 kg × 60 = 27.000 mg; dividindo-se por 300 mg (dose máxima diária): 90 dias de tratamento.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2005; 38 (suplemento III):1-29.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso. 8. ed. rev Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 448p: il. (série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf. Acessado em 03/10/2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância em saúde : zoonoses / Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 224 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_saude_zoonoses_p1.pdf. Acessado em 03/10/2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 56p. il. – (Série Manuais n.° 60). Disponível em: http://www10.prefeitura.sp.gov.br/dstaids/pdf/criterios_definicoes_aids.pdf. Acessado em 03/10/2012.

Coura, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed – a background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de*

Janeiro. 2007; 102(suppl. 1):113–122.

Lindoso, J. A.L., Lindoso, A. A.B. P. Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 2009; 51(5):247–253.

Ministério da Saúde, Brasília. Doença de Chagas Aguda. Manual Prático de Subsídio à Notificação Obrigatória no SINAN. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_chagas.pdf. Acessado em 10/04/2009.

Leishmaniose

Simon L. Croft and Pierre A. Buffet

Definição

A leishmaniose é causada por protozoários parasitas do gênero *Leishmania* que são transmitidos entre hospedeiros mamíferos de mosquitos flebotomíneos do sexo feminino. A doença tem uma série de manifestações clínicas que variam em gravidade até a cura espontânea são exemplos dessas manifestações as lesões cutâneas limitadas a disseminadas e a, doença visceral potencialmente fatal. O parasita existe como uma forma extracelular flagelada, o promastigota, no intestino flebotomíneo e como uma forma intracelular, o amastigota, que sobrevive e multiplica-se em um compartimento fagolisossomal de macrófagos no hospedeiro mamífero.

Esse complexo da doença é causado por 17 espécies de *Leishmania*, que são distribuídas amplamente na Europa, Ásia, África, América do Sul e América Central. As características das principais espécies de *Leishmania* estão resumidas na Tabela 356-1. Há uma estimativa de 1,5 a 2,0 milhões de novos casos a cada ano, com até 70.000 mortes, embora esta provavelmente seja uma subestimativa porque a leishmaniose é uma doença notificada em apenas 40 dos 88 países nos quais se sabe que ela ocorre. Muitas infecções por *Leishmania* são assintomáticas ou subdiagnosticadas.

Tabela 356-1

Características da principais espécies de *leishmania*

LEISHMANIA SPP	SUBGÊNERO DE *LEISHMANIA*	DISTRIBUIÇÃO: VELHO MUNDO	DISTRIBUÇÃO: NOVO MUNDO	FORMA PRIMÁRIA	FORMAS SECUNDÁRIAS	ANTROPONÓTICO: ÁREAS DE TRANSMISSÃO	ZO RE
L. donovani	*Leishmania*	Subcontinente Indiano E. África		LV	PKDL LC, LM IOLV	Subcontinente indiano E. África	
L. infantum (L. chagasi)	*Leishmania*	Europa Ásia	América do Sul e América Central	LV	LC, LM IOLV		Car
L. major	*Leishmania*	Ásia África N. & E. Europa		LC			Roe
L. tropica	*Leishmania*	Ásia Europa		LC	Recidivante	Síria Afeganistão	Roe
L. aethiopica	*Leishmania*	Etiópia		LC	LCD		Hyr
L. mexicana	*Leishmania*		América Central	LC			Roe
L. amazonensis	*Leishmania*		América do Sul e América Central	LC	LCD		Roe
L. braziliensis	*Viannia*		América do Sul	LC LM	LCDiss Linfa		Roe
L. panamensis	*Viannia*		América do Sul e América Central	LC	LM linfa		Roe
L. guyanensis	*Viannia*		América do Sul	LC	LM linfa		Roe
L. peruviana	*Viannia*		América do Sul	LC			Car

LC = leshmaniose cutânea; LCD = leshmaniose cutânea difusa; LCDiss = leshmaniose cutânea disseminada; Linfa = linfagite nodular; LM = leshmaniose mucosa; IOLV = infecção oportunista com LV em pacientes infectados por HIV; LPKD = Leshmaniose Post–Calazar dérmica; LV =leishmaniose visceral.

Como a leishmaniose é uma doença complexa, aspectos clínicos são considerados em seções separadas para leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose cutânea (LC).

Epidemiologia

A infecção é estabelecida no hospedeiro mamífero após a picada do mosquito fêmea pertencente a espécies de *Phlebotomus* na Europa, Ásia e África, ou espécies de *Lutzomyia* nas Américas. Diferentes espécies de mosquito estão associados à transmissão de

diferentes espécies de *Leishmania*. A maioria das espécies que causam LC tem um ciclo de transmissão zoonótica (adquirida a partir de um animal vertebrado), com exceção de *Leishmania tropica*, que é por vezes antroponótica (transmitida a partir de um ser humano). LV é ou antroponótica (no caso de *Leishmania donovani)* ou zoonótica (no caso de *Leishmania infantum*). Os hospedeiros mamíferos predominantes (os reservatórios) estão associados a diferentes espécies de *Leishmania* em ecossistemas diversos (Fig. 356-1).

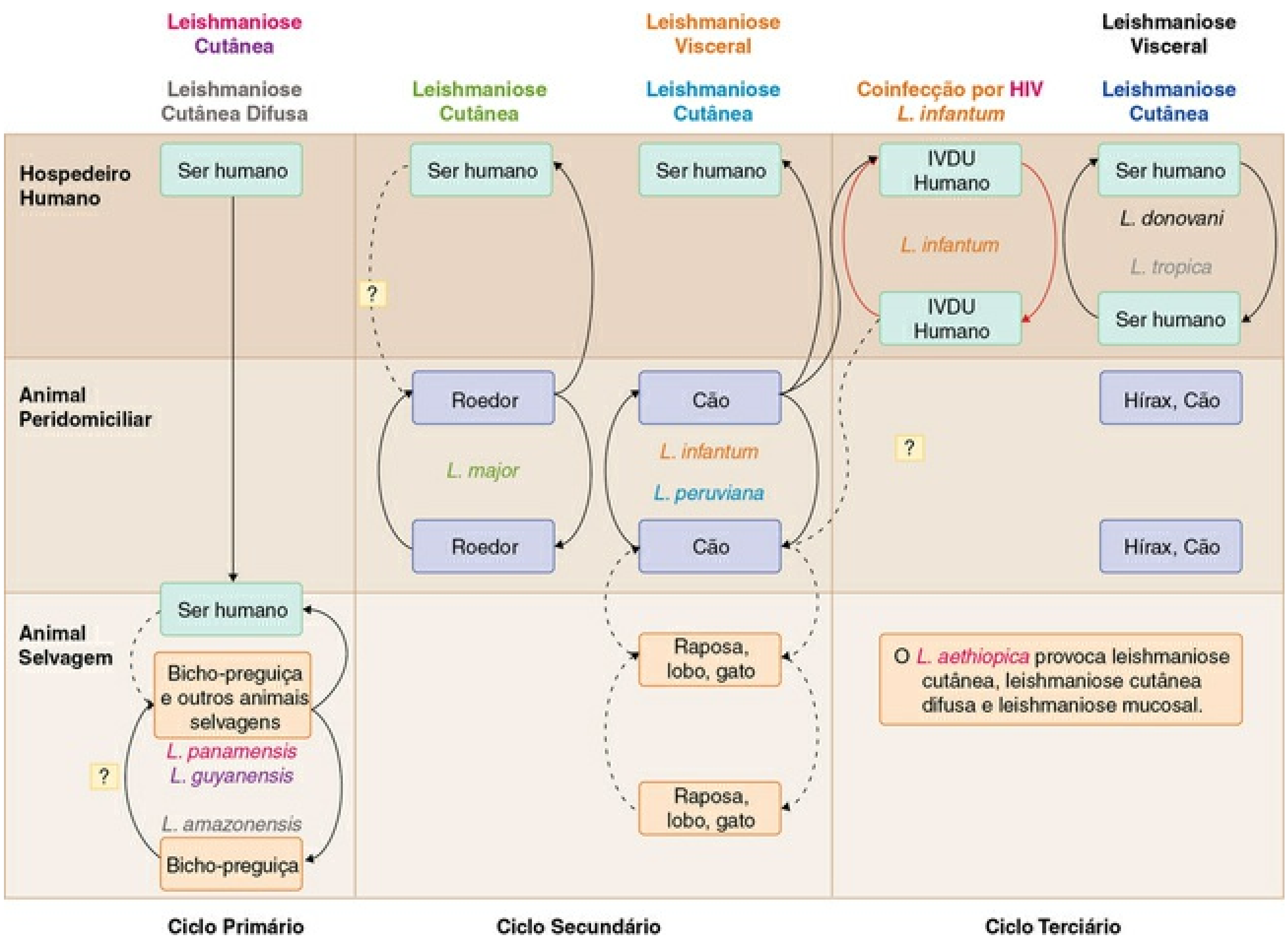

FIGURA 356-1 Ciclos de vida zoonóticos e antroponóticos do Velho Mundo e Novo Mundo das principais espécies de *Leishmania*.
A leishmaniose é muitas vezes referida como um "complexo de doença", porque diferentes formas de doença podem ser causadas pelas mesmas espécies de parasitas e formas semelhantes de doença podem ser causadas por espécies de parasitas diferentes. IVDU = Uso de fármacos intravenosos.

LV é causada por *L. donovani* ou *L. infantum* (que é idêntico ao *Leishmania chagasi* na América do Sul). Essas espécies têm diferentes distribuições geográficas, com a maior incidência encontrada nas comunidades mais pobres em seis países (Bangladesh, Nepal, Índia, Sudão, Etiópia, Brasil) e são potencialmente fatais se não tratadas. Estima-se que 1 em cada 5 a 1 em 50 infecções são assintomáticos, dependendo das espécies de parasitas e imunidade do hospedeiro. Desde 2005 existe um programa regional para eliminar LV (reduzir a incidência anual de < 1 por 10.000) no subcontinente indiano.

A LC, que está sujeita à cura espontânea em mais de 90% dos pacientes em 3 a 18 meses, é amplamente distribuída, mas é difícil estimar a sua prevalência por causa da

subnotificação. A prevalência está associada à idade, possivelmente relacionada com a aquisição de imunidade e fatores de risco, incluindo a presença de animais domésticos, em alguns casos, ou hospedeiros de roedores. Condições ecológicas de flebotomíneos, incluindo habitats sombreados e úmidos nas fendas e tocas de mamíferos, foram identificados.

A urbanização e desmatamento resultaram em mudanças nos padrões da doença, com a transmissão ocorrendo em ciclos peridomésticos. Outras formas de transmissão, como por meio de agulhas intravenosas compartilhadas por usuários de drogas, têm sido relatadas na Espanha.

Fisiopatologia

A infecção é inicialmente estabelecida na pele após a inoculação de promastigotas metacíclicos infectantes pelos flebótomos. Essas formas infectantes têm um revestimento de glicoproteína (o lipofosfoglican) que lhes permite que o complemento resista, ligando e invadindo as células hospedeiras. Os peptídios na saliva de flebotomíneos (p. ex., maxadilana) causam vasodilatação e eritema e ajudam a estabelecer a infecção na camada dérmica da pele. As respostas iniciais à infecção envolvem a infiltração de neutrófilos e invasão de macrófagos residentes. O progresso da doença depende das espécies de parasitas e respostas do hospedeiro. Para ambos, LV e LC, a progressão da doença depende da manutenção de um estado imunossupressor específico do parasita. Macrófagos de células hospedeiras ficam em um estado desativado, mas a cura segue quando os macrófagos são ativados e matam os parasitas, que são sensíveis ao óxido nítrico e radicais de oxigênio no compartimento fagolisossomal. A resolução da doença após a ativação de macrófagos é mediada pela resposta da célula T-helper T1 após a interação entre as células apresentadoras de antígenos (p. ex., células dendríticas) com células T $CD4^+$ e $CD8^+$ e secreção subsequente de citocinas pró-inflamatórias [p. ex., a interleucina-1 (IL-12), o interferon-γ, fator-α de necrose tumoral]. No entanto, em formas clínicas, tais como LV ativa ou LC difusa, uma resposta da célula T2 2 predomina na qual a redução da atividade de macrófagos acompanha a produção de citocinas, tais como IL-4, IL-10, IL-13, e fator-β de crescimento transformador. Esse perfil foi definido em modelos experimentais, principalmente ratos puros, e estudos clínicos em andamento geralmente apoiam a noção de um perfil semelhante na infecção humana.

Em pacientes com LV, a ausência de uma resposta de células-T-imune específica para antígenos de *Leishmania* está associada à progressão da infecção não controlada. Isso está relacionado com os elevados níveis de IL-10 e a diminuição da produção de interferon-γ. A suscetibilidade genética para *L. donovani* no Sudão tem sido associada a uma família de transportador de soluto (anteriormente NRAMP1) que regula a ativação de macrófagos e um polimorfismo no gene IL-4. Na LC simples localizada, os pacientes mostram uma resposta tipo T_1 e uma resposta de hipersensibilidade retardada (DTH). DTH é frequentemente medida pelo teste de pele de Montenegro, que também pode ser utilizado em estudos de prevalência epidemiológica. Infecções crônicas mostram uma resposta do tipo T2, mais predominantemente em doentes com LC difusa, na qual há a energia completa para o antígeno de *Leishmania* e nenhuma resposta DTH. Pacientes com

leishmaniose mucosa (LM) têm repostas das células T1 e T2 e uma sólida resposta de DTH.

Leishmaniose visceral

Manifestações clínicas

O aparecimento de LV, muitas vezes referida como calazar quando causada por *L. donovani*, ocorre de semanas a meses após a infecção inicial. Os sinais clínicos e sintomas não distinguem LV da esplenomegalia malarial hiper-reativa ou outras doenças infecciosas ou hematológicas. Anemia, leucopenia, trombocitopenia, inflamação sistêmica, ou hipergamaglobulinemia policlonal, isolados ou combinados, sugere, mas não confirma o diagnóstico. Testes parasitológicos são, portanto, indispensáveis antes de tomar uma decisão terapêutica.

Diagnóstico

Parasitologia

Visualização microscópica de amastigotas em amostras dos gânglios linfáticos, medula óssea, fígado, baço, ou de outros órgãos é normalmente o primeiro passo. Devido à aspiração do baço provocar complicações fatais em aproximadamente 0,1% dos doentes, ela deve ser realizada apenas em instalações treinadas e apenas se outros métodos de baixo risco não puderem ser usados. Ela ainda é usada no campo por causa do custo mais elevado, restrições de logística e menor sensibilidade do aspirado de medula óssea. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é mais sensível que o exame microscópico e tornou-se o teste de primeira linha em vários hospitais de referência e centros de pesquisa. PCR quantitativo com limiares validados permite o diagnóstico preciso com amostras de sangue venoso, evitando assim a aspiração da medula óssea.

Sorologia

Testes sorológicos com base em imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA), ou o alto desempenho de exibição de *Western blot*, requer equipamento que está mal adaptado à realidade de campo. O teste de aglutinação direta amigo do campo (DAT) e imunocromatografia usando o antígeno rK39 têm alta precisão e podem ser usados em centros de saúde periféricos. Seja qual for o teste sorológico utilizado, anticorpos específicos permanecem detectáveis por vários anos após a cura ou infecção assintomática.

Testes de Detecção do Antígeno

Um teste de aglutinação em látex que detecta um antígeno de carboidrato de baixo peso molecular termoestável na urina de pacientes com LV apresentou boa especificidade,

mas de baixa a moderada sensibilidade no leste da África e no subcontinente indiano. Uma maior otimização é esperada.

Manifestações Complexas da Leishmaniose Visceral

Leishmaniose Visceral - Coinfecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Embora as manifestações clínicas em pacientes LV infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), sem imunossupressão grave sejam semelhantes àquelas em pacientes imunocompetentes, características clínicas atípicas podem ser encontradas em pacientes com baixa contagem de células-T $CD4^+$ ($<200/\mu L$). Neste último grupo, os médicos podem pedir investigações para LV, mesmo na ausência de sinais clássicos (p. ex., a falta de esplenomegalia). Uma parte substancial de pacientes LV-HIV coinfectados pode ter outras infecções oportunistas que dificultam o diagnóstico clínico. A carga parasitária é geralmente mais elevada e parasitas podem ser encontrados em locais incomuns, especialmente em pacientes gravemente imunocomprometidos. Portanto, a sensibilidade do exame microscópico, cultura, PCR de sangue (sangue normal ou crosta inflamatória) ou aspirados de medula óssea é maior do que em pacientes LV imunocompetentes. Parasitas de *Leishmania* podem ocasionalmente ser encontrados em amostras de biópsia da pele, trato gastrointestinal, ou nos pulmões. Dados limitados também têm demonstrado alta sensibilidade do teste de aglutinação de látex na urina de pacientes coinfectados por LV-HIV. Em contraste, a sensibilidade dos testes sorológicos é reduzida em pacientes coinfectados, embora os resultados do estudo sejam equivocados e dependam de vários fatores, tais como o formato do teste, região de endemicidade e grau de imunossupressão. Por exemplo, o DAT tem mostrado alta sensibilidade na Etiópia. Aumento de sensibilidade pode ser obtido usando uma combinação sequencial de diferentes testes sorológicos.

Leishmaniose Dérmica Pós-calazar

Após o tratamento bem-sucedido de doença visceral, uma proporção de pacientes progride para a doença cutânea disseminada. Isso é relatado em até 20% dos pacientes no Sudão e 0,5% na Índia. Estudos na Índia têm demonstrado que as manchas são mais propensas a mostrar amastigotas, se tomado a partir de lesões nodulares, em vez de lesões papulosas ou maculares. Testes sorológicos, tais como o DAT, ELISA e imunocromatografia rK39 são de valor limitado, porque um resultado positivo pode ser o resultado de anticorpos persistentes após o episódio passado de LV. No entanto, a sorologia pode ser útil quando uma história prévia de LV é incerta.

Tratamento

Princípios Gerais

A resposta clínica a agentes leishmanicidas depende da forma clínica e das espécies

que infectam ou até mesmo das subespécies (zimodema). Muitos agentes leishmanicidas ou são tóxicos, caros, ou difíceis de administrar em condições de campo. Nenhuma opção única satisfatória para tratar a maioria das formas ou espécies clínicas foi validada. Embora as decisões terapêuticas e de acompanhamento tenham tornado-se relativamente simples para o tratamento de LV em países não endêmicos – com base na anfotericina B lipossomal, agente poderoso e bem tolerado, maior complexidade persiste para o tratamento da LV nos países endêmicos e para LC ou LM em todos os lugares.

Leishmaniose Visceral em pacientes Imunocompetentes

Terapias de Agente Único

Pentamidina é eficiente no tratamento da LV apenas quando altas doses (mais de 7 injeções de 4 mg/kg) são usadas. Esses são tóxicos e, pentamidina já não é utilizada para o tratamento de LV. Doses mais baixas (menos do que 4 injeções de 4 mg/kg) induzem a muito menos eventos adversos e ainda são usados para a profilaxia secundária da LV em pacientes infectados pelo HIV e naqueles com LC causada por *Leishmania guyanensis* ou *Leishmania panamensis*.

Antimoniais pentavalentes (estibogluconato de sódio, antimoniato de meglumina) ainda são prescritos como fármacos de primeira intenção em muitas áreas. No subcontinente indiano (principalmente no norte de Bihar), *L. donovani* é resistente a antimoniais pentavalentes. A sua eficácia diminuiu de 90% para menos de 40% ao longo dos últimos 40 anos. Em outros focos de LV, as taxas de falha do tratamento inicial não excedem 10%, enquanto a dosagem é respeitada (20 mg de antimônio pentavalente por quilograma por dia durante 28 dias). Em um país endêmico, a mortalidade em pacientes tratados pode exceder 10%, com toxicidade positivamente correlacionada com a idade. Antimoniais pentavalentes são contraindicados em pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal ou do fígado, idade avançada e em mulheres grávidas. Formulações genéricas têm demonstrado atividade e tolerância idêntica a do estibogluconato de sódio.

Miltefosina é uma alquil-fosfocolina. A forma oral (2,5 mg/kg/dia por 28 dias) é muito eficaz para LV na Índia. Em pacientes etíopes com LV (28% com a infecção por HIV), houve uma mortalidade significativamente maior com estibogluconato de sódio (genérico) do que com miltefosina (9,7 *versus* 2,1%), apesar da eficácia parasitológica inferior da miltefosina (92,1 *versus* 99,3%). Miltefosina é contraindicada para mulheres grávidas ou que possam engravidar. Devido a níveis persistentes do fármaco, as medidas contraceptivas devem ser observadas por meses após a terapia.

Paromomicina (sulfato de aminosidina) (15 mg/kg em forma de sulfato equivalente a 11 mg de base por kg, intramuscular por 21 dias) é altamente eficaz na Índia, onde está disponível desde 2006. Na África Oriental, sua eficácia é menor. Similar à situação com miltefosina, a longevidade do produto provavelmente seria mais bem preservada em combinação do que como uma terapia de agente único.

Anfotericina B (dose cumulativa de 7 a 15 mg/kg) cura mais do que 98% dos pacientes na Índia, enquanto o tratamento de infecção visceral por *L. infantum/chagasi* requer ao

menos 14 mg/kg.

Anfotericina B Lipossomal alcança taxas de cura muito altas na Índia, com doses cumulativas mais baixas do que o necessário com a formulação desoxicolato. Em estudos preliminares na África Oriental, as doses de anfotericina B lipossomal necessárias para curar LV (cerca de 30 mg/kg cumulativamente) são sensivelmente superiores às utilizadas na Índia. A anfotericina B lipossomal está associada a menos febre e calafrios relacionados com a perfusão, menos toxicidade renal, e uma redução no número de infusões e tempo de hospitalização. A melhor tolerância renal de anfotericina B lipossomal é especialmente benéfica em pacientes com insuficiência renal ou transplante de rim e naqueles com um aumento da creatinina sérica durante a terapia com desoxicolato de anfotericina B. Anfotericina B lipossomal é o agente leishmanicida com a melhor relação risco-benefício. É agora a opção de primeira linha na maioria dos países não endêmicos, tanto em crianças quanto em adultos. O custo muito alto de anfotericina B lipossomal tem reduzido o uso em países endêmicos, mas uma implementação mais ampla seria muito facilitada por uma redução muito mais drástica. Uma única infusão de anfotericina B lipossomal na dose de 10 mg/kg de peso corporal demonstrou não ser inferior e menos cara do que o tratamento convencional com desoxicolato de anfotericina B. Neste estudo, realizado na Índia, 304 de 304 (100%) pacientes com LV no grupo de terapia lipossomal e 106 de 108 (98%) no grupo de terapia convencional tiveram respostas de cura aparente no trigésimo dia. As taxas de cura em 6 meses foram semelhantes: 95,7% com a terapia lipossomal e 96,3% com a terapia convencional.[1]

Combinações/Coadministração

Para limitar a extensão da resistência aos antimoniais pentavalentes e prevenir o aparecimento de resistência à paromomicina ou miltefosina, cursos mais curtos de terapia estão sendo investigados. Devido à miltefosina só poder ser administrada oralmente, essa abordagem baseia-se, pelo menos parcialmente, em produtos administrados parenteralmente. Combinações de anfotericina com miltefosina oral e paramonomicina intramuscular podem atingir altas taxas de cura com 7 a 10 dias de terapia.[2] Uma única infusão de anfotericina B lipossomal seguida por miltefosina oral tem sido altamente eficaz na Índia, mas os estudos de confirmação são necessários aqui e em outros lugares.

Leishmaniose Visceral em Pacientes Imunodeficientes

Coinfecção por *Leishmania infantum*–HIV

Tal como acontece com outras infecções oportunistas graves durante a infecção pelo HIV, o tratamento pode ser subdividido em curso inicial e profilaxia secundária. Com o tratamento inicial, a eficácia do antimoniato de meglumina e a de anfotericina B são quase semelhantes. Os efeitos colaterais graves de derivados de antimônio são mais comuns neste contexto. As doses de anfotericina B lipossomal administradas a pacientes imunodeficientes são mais elevadas (30 a 40 mg/kg em dose cumulativa) do que aquelas que são administradas a pacientes imunocompetentes. Quando

imunossupressão terapêutica não pode ser reduzida ou a otimização da terapia antirretroviral altamente ativa não é possível, muitas vezes é proposta a profilaxia secundária. Complexo lipídico de anfotericina B moderadamente reduz a frequência de recidivas. Administração descontínua de anfotericina B lipossomal geralmente é usada, mas uma diminuição progressiva da sua eficácia tem sido relatada, embora aparentemente não associada à diminuição da sensibilidade parasitária *in vitro*. A miltefosina é outra opção, especialmente se a redução da carga parasitária é apoiada por PCR quantitativo com um limiar validado (a carga residual baixa provavelmente está associada a menor risco de resistência). Administração de pentamidina uma ou duas vezes por mês é outra opção potencialmente interessante, porque os níveis do fármaco persistem por semanas ou meses após uma única administração. A tolerância pancreática deve ser cuidadosamente monitorada.

Coinfecção por *Leishmania donovani* –HIV

Os pacientes devem se beneficiar do tratamento antirretroviral eficaz. A experiência de coinfecção por *L. infantum*–HIV é, em parte, transponível. O risco potencial para o surgimento de resistência aos agentes leishmanicidas é ainda mais importante, neste contexto, porque *L. donovani* (mas não o *L. infantum*) pode ser transmitido de ser humano para ser humano. Pesquisa clínica importante está em curso na África Oriental.

Leishmaniose cutânea

Manifestações clínicas

Embora os sinais e sintomas da LC variem consideravelmente (Fig. 356-2) – a partir de lesões nodulares puras para o desenvolvimento de úlceras por lesões crostosas, secas e placas escamosas – existem algumas características bastante constantes. Primeiro, a infiltração firme é quase constante (com exceção da mácula inicial de leishmaniose dérmica pós-calazar). Em segundo lugar, a evolução é subaguda, que é um critério útil na prática. Uma lesão que atinge seu tamanho máximo em menos de uma semana é mais provável que não se deva a LC. Por fim, exceto em pacientes com papulopústulas satélite muito numerosas, a lesão ou lesões são bem definidas. A colonização da ulceração da LC com as bactérias pode dar uma aparência da lesão purulenta, enquanto a superinfecção patente adiciona um anel eritematoso distintamente transbordando a margem infiltrada da ulceração, enquanto uma lesão geralmente fria e indolor torna-se quente e dolorosa. Várias condições dermatológicas, tais como infecção por estafilococos ou estreptocócica, úlcera por micobactérias, hanseníase, infecção fúngica, câncer, sarcoidose e úlcera tropical imitam lesões da LC ou da LM (Fig. 356-2). Como o tratamento é muito dispendioso, a confirmação do diagnóstico é necessária.

FIGURA 356-2 As características clínicas da leishmaniose cutânea (LC). **A,** Formas típicas de LC. **A1,** Papular-nodular. **A2,** Escamosa. **A3,** Com crostas. **A4,** Ulcerada. **A5,** Lesões superinfectadas. **B,** Formas atípicas de LC e leishmaniose mucosal. **B1,** Múltiplas pápulas na face (*L. infantum*, Ilhas Baleares). **B2,** Linfagite nodular (*L. braziliensis*, Brasil). **B3,** Múltiplas lesões com inúmeras pápulas periféricas (*L. major*, Tunísia). **B4,** Propagação inicial na mucosa nasal (septo anterior, *L. braziliensis*, Bolívia). **B5,** Infiltração e ulceração das amígdalas (*L. infantum*, França). **C,** As manifestações clínicas que não são LC. **C1,** Múltiplas pápulas (sífilis secundária tardia) (Capítulo 327). **C2,** Linfagite nodular (esporotricose) (Capítulo 345). **C3,** Ulceração com crosta única (infecção por *Mycobacterium ulcerans*) (Capítulo 333). Infecção de **C4,** aguda ulcerada por *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296). **C5,** Ceratoacantoma de nódulo ulcerado (Capítulo 210).

Diagnóstico

Parasitologia

A raspagem, aspiração por agulha fina ou biópsia das lesões fornece amostras adequadas em que amastigotas podem ser identificadas (Fig. 356-3). A raspagem deve ser realizada no centro e bordas da lesão com uma lâmina curva de bisturi. A anestesia local reduz consideravelmente o desconforto dos pacientes e aumenta a sensibilidade. Usando adrenalina contendo anestésico local (contraindicado para lesões nas extremidades) ou beliscar a lesão entre o polegar e o dedo até branqueamento parece que ajuda a obter uma raspagem sem derramamento de sangue, otimizando, assim, o exame microscópico. O fragmento de pele de 2 a 4 mm obtido por biópsia fornece material abundante, que facilita a busca de parasitas escassos e um diagnóstico alternativo por cultura (p. ex., micobactérias, fungos), bem como exame histopatológico. Cultura de uma amostra de biópsia requer homogeneização em meio salino ou cultura em condições estéreis.

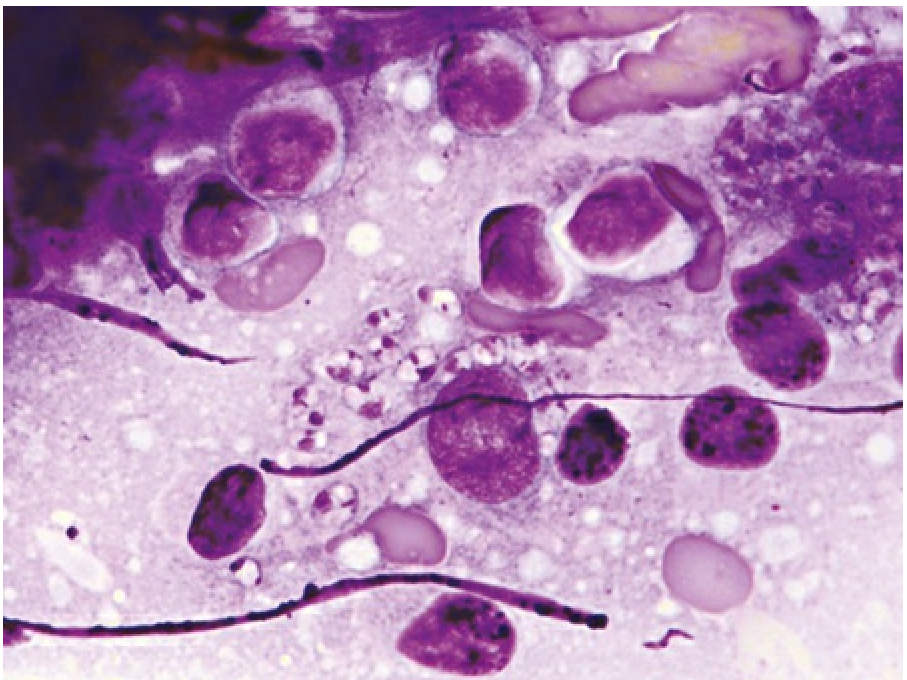

FIGURA 356-3 Amastigotas de *Leishmania major* em raspados de uma úlcera de pele.

O material obtido por qualquer um destes métodos pode ser utilizado para exame microscópico, cultura e PCR. O exame microscópico do material por coloração de Giemsa é o método mais amplamente disponível. Cultura do parasita em meios específicos (como o soro fetal bovino, suplementado Schneider ou meio Novy-Nicolle McNeal) permite a identificação, caracterização e armazenamento da amostra isolada. A detecção de ácidos nucleicos parasitários por diagnóstico molecular (principalmente PCR) aumenta a sensibilidade e permite a identificação de espécies de *Leishmania*. Isto é particularmente útil em regiões (p. ex., Novo Mundo) onde coexistem várias espécies de *Leishmania* com vários resultados clínicos e respostas ao tratamento. Tanto o diagnóstico por cultura quanto o de base molecular requerem infraestrutura laboratorial substancial e conhecimento técnico.

Sorologia

O diagnóstico sorológico é de uso limitado para LC por causa da baixa sensibilidade e especificidade variável. O teste de *Leishmania* (ou Montenegro) (LST) avalia a resposta mediada por células contra *Leishmania* spp. O LST requer cultura e fixação de preferencialmente espécies locais de *Leishmania* e, portanto, falta padronização. A produção de formulações comerciais do LST não tem sustentabilidade. Como os testes sorológicos, o LST não distingue entre infecções passadas e presentes.

MaNifestações complexas de leishmaniose cutânea

Leishmaniose Mucosa

A proporção de infecções de LC (cerca de 1% a 10% no Brasil e Peru), causada por *Leishmania braziliensis* ou *L. guyanensis* progridem para uma infecção metastática da mucosa da cavidade oral/nasal ou laringe, frequentemente 1 a 5 anos após a cura da lesão cutânea inicial simples. A imunopatologia resulta em extensa destruição de tecido local. Rinite alérgica, ou outras micoses profundas, *cancrum oris*, hanseníase e sarcoidose podem mimetizar as lesões da LM. A sorologia positiva (p. ex. IFI, ELISA) ou LST indicam possível LM. Parasitas são escassos nas lesões mucosais. Portanto, uma pesquisa de parasitas em amostras de mucosa – obtidas por raspagem ou biópsia – por exame microscópico ou pela cultura carece de sensibilidade. PCR provou ser a abordagem mais sensível para confirmar LM.

Leishmaniose Cutânea Difusa

Os pacientes com LC difusa têm uma resposta anérgica para antígenos de *Leishmania* e nódulos não ulcerativos, carregados com parasitas, se disseminam a partir do local inicial da infecção para múltiplos locais no corpo do paciente. Não existe cura espontânea e o tratamento é difícil. Esta forma da doença é encontrada na América do Sul e na África Oriental, muitas vezes associada à infecção por *Leishmania amazonensis* e *Leishmania aethiopica*.

Leishmaniose Cutânea Recidivante

A LC recidivante é caracterizada pelo desenvolvimento de lesões contendo tecido granulomatoso. Muitas vezes as lesões levam muitos anos para cicatrizar e podem surgir anos após a cura de uma lesão simples localizada. Novas úlceras e pápulas podem se formar ao longo da borda da antiga cicatriz. As infecções normalmente estão associadas a infecção por *L. tropica* e são difíceis de tratar.

Tratamento Rx

As consequências clínicas da LC são dermatológicas; comprometimento visceral concomitante é excepcional. A intensidade do desconforto, relacionado com uma ou

várias lesões de exsudação ou disformes, e o impacto das cicatrizes atróficas, hipopigmentadas ou hiperpigmentadas dependem da topografia das lesões. No Novo Mundo, comprometimento das mucosas podem afetar até 10% a 15% dos pacientes em alguns países (Bolívia, Peru). O risco de metástase (inicialmente nasal e, em seguida, afetando toda a zona otorrinolaringeal) tem influenciado fortemente as decisões terapêuticas. O tratamento sistêmico de qualquer LC do Novo Mundo tem sido recomendado, mas dados recentes indicam que uma estratégia diferente talvez possa ser considerada, pelo menos em focos onde esta complicação é rara (América Central, parte norte da bacia amazônica). A excisão cirúrgica inadequada e antimoniais pentavalentes ou pentamidina sistêmica administrados em doses excessivas ou sem seguimento suficiente podem, paradoxalmente, ser um grande risco para os pacientes com LC. As decisões devem ser baseadas em uma análise cuidadosa da relação risco-benefício de qualquer intervenção terapêutica. A análise do número, tamanho e topografia das lesões, os sinais clínicos de propagação (cutânea, mucosa, ou linfática), da cosmética previsível ou impacto funcional ajuda na estimativa da relação risco-benefício.

Terapia oral com fármacos relativamente não tóxicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, miltefosina) seria a opção mais simples, e monoterapia com miltefosina oral tem sido bem-sucedida no Brasil. [3] A terapêutica local com injeções intralesionais de antimoniais pentavalentes (com ou sem crioterapia), terapia fotodinâmica, termoterapia são, portanto, opções atrativas para evitar programações sistêmicas potencialmente tóxicas, caras ou impraticáveis. Contudo, a aplicação desses métodos é prejudicada por restrições logísticas e exige prestadores de cuidados de saúde qualificados. Uma pomada tópica eficiente resolveria a maioria desses problemas, mas nenhuma formulação eficiente está amplamente disponível. Várias formulações de paromomicina tópica foram testadas com resultados variáveis. Recentemente, uma pomada contendo paromomicina e gentamicina tem demonstrado eficácia com tolerância local aceitável em pacientes com LC causada por *L. major*. Algoritmos aproximativos para decisões terapêuticas precisas em pacientes com LC do Velho Mundo ou Novo Mundo são propostas E-Figuras 356-1 e 356-2, respectivamente.

Prevenção

Não existem vacinas modernas para doenças humanas e nenhum tratamento de medicamentos profiláticos. Leishmanização, ou pessoas inoculadas com parasitas vivos virulentos que causam uma lesão local limitada e proporcionam proteção, tem sido utilizados para LC (p. ex., no Irã) mas não é recomendado pela Organização Mundial de Saúde. Flebotomíneos são sensíveis à maioria dos inseticidas, e a transmissão tem sido controlada com campanhas de erradicação da malária e pulverização residual nas casas. Mosquiteiros impregnados com insecticida e coleiras (para prevenir a transmissão zoonótica LC) têm sido investigados.

Prognóstico

A maioria dos pacientes não tratados com doença já estabelecida por fim morre. LV tem um excelente prognóstico com uma taxa de mortalidade menor do que 2% em pacientes tratados cedo o suficiente com anfotericina B lipossomal. A mortalidade aumenta quando ocorre sangramento (principalmente do trato digestivo ou pulmonar), ou infecção bacteriana secundária, geralmente após a sua evolução sem tratamento prolongado. A recidiva pós-terapêutica é muito frequente em pacientes coinfectados por HIV com contagem de $CD4^+$ inicial baixa ou persistentemente baixa. Em pacientes imunodeprimidos, a LV raramente é a causa direta da morte, mas pode dar origem a situações terapêuticas complexas. Uma proporção de pacientes infectados por *L. donovani* tem leishmaniose pós-calazar dérmica semanas ou anos após o episódio inicial. LC causada por *L. braziliensis* pode metastisar no nariz e outras membranas mucosas com frequência variável em diferentes áreas. LC causada por *L. tropica* muitas vezes recai (LC recidivante). Uma pequena proporção de pacientes infectados com *L. amazonensis* e *L. aethiopica* tem LC difusa. Até mesmo quando tratadas, a maioria das lesões de LC deixa cicatrizes desfigurantes, hipotróficas, hipocrômicas ou hiperpigmentadas.

Grau A

1. Sundar, S., Chakravarty, J., Agarwal, D., et al. Single-dose lipossomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010; 362:504–512.
2. Sundar, S., Sinha, P. K., Rai, M., et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:477–486.
3. Chrusciak-Talhari, A., Dietze, R., Chrusciak Talhari, C., et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (Viannia) *guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84:255–260.

Leituras sugeridas

Goto, H., Lindoso, J. A. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8:419–433. *Análise abrangente.*

Van Griensven, J., Balasegaram, M., Meheus, F., et al. Combination therapy for visceral leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:184–194. *A terapia combinada em tentativas de aumentar a eficácia e tolerância do tratamento, reduz a duração do tratamento e o custo, e limita o aparecimento de resistência aos fármacos.*

No Brasil

Tanto a leishmaniose tegumentar quanto a visceral são doenças de notificação compulsória no Brasil.

O número de casos notificados de leishmaniose visceral no Brasil, de 2008 a 2010 foi

de 11.583 casos confirmados com um total de 688 óbitos. As regiões Norte e Nordeste aparecem como regiões mais afetadas por tal patologia. (http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb acessado em 13\10\2012)

O número de casos notificados de leishmaniose cutânea no Brasil, de 2008 a 2010 foi de 67.244 casos As regiões mais afetadas pela doença são as regiões Norte, Nordeste eCentro-Oeste. (http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb acessaso em 13\10\2012)

Para orientação dos profissionais de saúde, o Ministério da Saúde do Brasil elaborou os manuais *Leshmaniose Visceral Grave 2006. Normas e Condutas e Manual de Vigilância da Leishnmaniose Tegumentar Americana 2007*, disponíveis no site: http://portal.saude.gov.br/saude.

Toxoplasmose

Jose G. Montoya

Definição

O parasita intracelular *Toxoplasma gondii* é o agente etiológico da toxoplasmose. O termo *toxoplasmose* é reservado para o processo da doença em que os sinais e sintomas estão presentes, enquanto que infecção por *Toxoplasma* descreve melhor a presença assintomática do parasita. A toxoplasmose pode resultar em morbi-mortalidade significativa do feto, recém-nascido e pacientes imunocomprometidos. Além disso, o *T. gondii* também pode ser responsável por linfadenopatia, coriorretinite, miosite, miocardite e hepatite em pacientes imunocompetentes. Uma forma mais agressiva da toxoplasmose congênita e toxoplasmose no adulto parece ocorrer em determinados locais geográficos na América do Sul, onde pneumonia, febre de origem desconhecida, abscessos cerebrais e morte têm sido relatados em indivíduos soronegativos para o HIV e aparentemente saudáveis. Estudos epidemiológicos têm estabelecido o papel de novos fatores de risco para a aquisição da infecção aguda, incluindo a ingestão de água não tratada, ostras, mexilhões ou mariscos.

O Patógeno

O *T. gondii* é um parasita protozoário com uma alta capacidade de invasão da célula hospedeira devido a uma forma móvel invasiva (taquizoíto ou trofozoíto) caracterizada por um complexo apical evolutivamente único e um mecanismo de motilidade baseada na actina.

O *T. gondii* mantém uma estrutura populacional altamente clonal na América do Norte e Europa, que consiste em três linhagens principais: tipos I, II e III. Esta diversidade genética relativamente baixa é uma surpresa, dado o fato que o parasita tem a capacidade de infectar qualquer animal de sangue quente. Ele tem um ciclo de vida sexual que ocorre no intestino dos gatos. Na América do Norte e Europa, cepas do tipo II são mais comumente associadas à toxoplasmose humana, tanto em infecções congênitas como em pacientes imunocomprometidos. No entanto, parece que o tipo I tem sido relatado mais frequentemente na América do Norte do que na Europa. Na América do Sul, cepas de *Toxoplasma* parecem ser geneticamente mais diversificadas, com diversos genótipos descritos principalmente no Brasil e na Guiana Francesa. Essas cepas atípicas da América do Sul, inicialmente chamadas de cepas exóticas, pertencem a vários haplogrupos que são endêmicos da América do Sul e demonstraram estar associados a manifestações

clínicas mais graves; os médicos precisam considerar essa possibilidade em seus pacientes doentes que estão ou estiveram nestas áreas endêmicas.

O parasita existe em várias formas na natureza, incluindo o taquizoíto (Fig. 357-1A), o oocisto que contém esporozoítos (Fig. 357-1B), o cisto tecidual que contém bradizoítos (Fig. 357-1C), macrogametas e microgametas. O taquizoíto é a forma de proliferação rápida do parasita responsável pelas manifestações clínicas da toxoplasmose observadas na infecção aguda ou reativação de uma infecção latente. O cisto tecidual é a forma metabólica mais lenta do parasita, responsável pela infecção crônica e por sua transmissão através do consumo de carne por seres humanos e animais. Esses cistos teciduais persistem durante toda a vida do hospedeiro e não podem ser erradicados através do uso de drogas. Eles variam em tamanho e forma dos mais jovens, que contêm apenas alguns poucos bradizoítos, aos mais antigos, que podem conter milhares de bradizoítos e chegar a um tamanho de mais de 100 μm. O sistema nervoso central (SNC), o olho e os músculos esqueléticos, lisos e cardíacos, parecem ser os locais mais comuns para a formação de cistos teciduais (ou seja, infecção latente). Oocistos são transmitidos por animais domésticos e selvagens pertencentes à família Felidae, e eles são os principais responsáveis pela disseminação mundial e em grande escala do parasita entre as diferentes populações de outros animais e seres humanos. Os gatos excretam oocistos após ingerirem qualquer uma das formas infecciosas do parasita: taquizoítos, cistos teciduais ou oocistos. Um animal infectado pode excretar nas fezes até 10 milhões de oocistos em um único dia por períodos que variam de 7 a 20 dias. Esses oocistos podem permanecer viáveis por até 18 meses em solo úmido, o que resulta em um reservatório ambiental no qual os hospedeiros incidentais podem infectar-se.

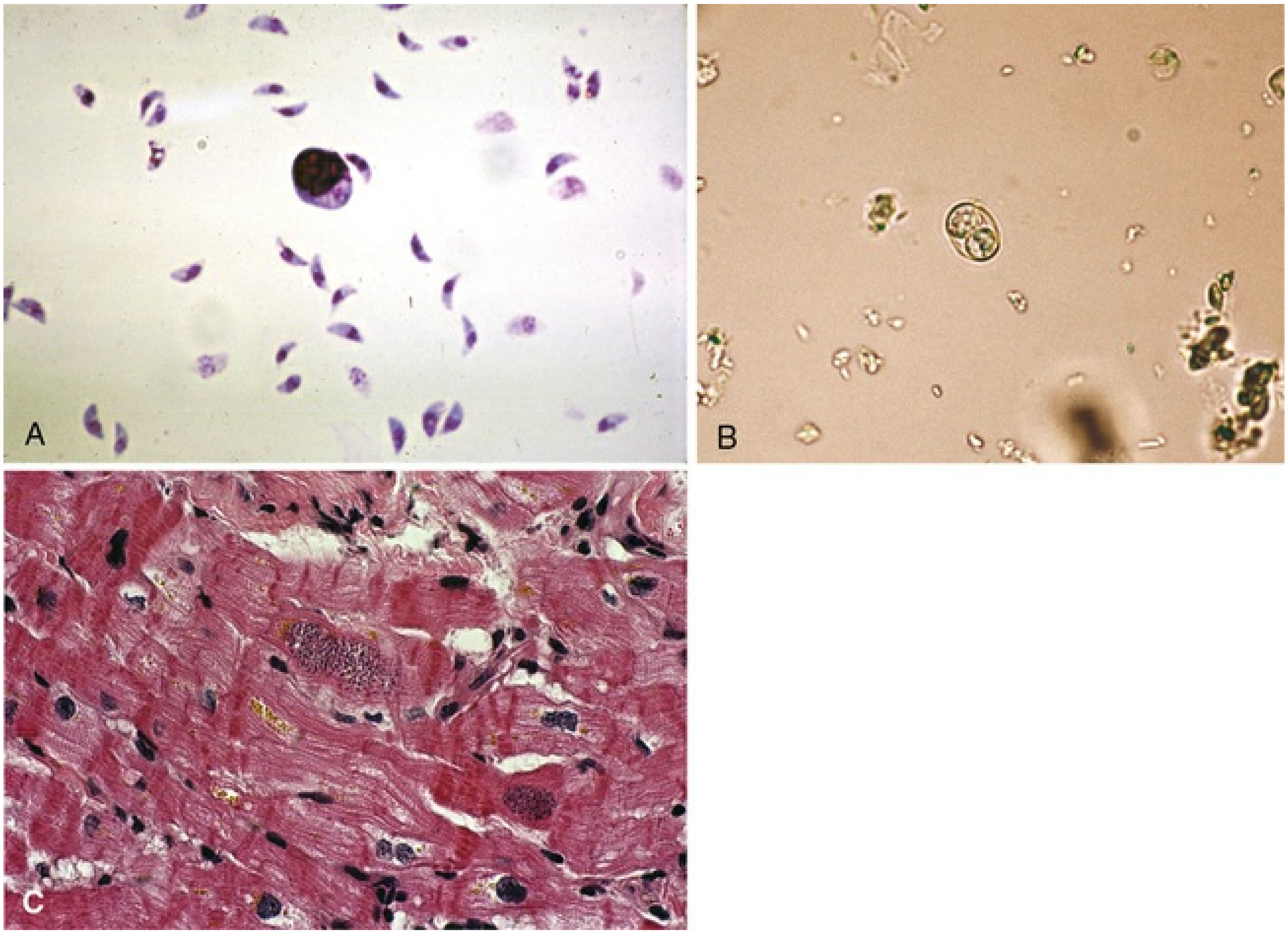

FIGURA 357-1 *Toxoplasma gondii* existe principalmente em três formas na natureza. **A**, Taquizoítos têm forma de arco ou banana, medem de 2-3 μm de largura e 5 a 7 μm de comprimento, podem ser corados com a coloração de Wright-Giemsa. **B**, Oocistos isolados das fezes de gato são subesféricos a esféricos e medem 10 × 12 μm de diâmetro. **C**, Cisto tecidual observado em miocárdio humano corado por hematoxilina e eosina. Cistos teciduais variam em forma e tamanho, podendo chegar a mais de 100 μm.

Epidemiologia

A prevalência da infecção por *T. gondii* varia significativamente de acordo com a localidade geográfica e a situação socioeconômica da população. Pode variar de 7% na Inglaterra a 80% na República Centro-Africana. A soroprevalência aumenta com a idade devido ao tempo crescente de exposição e é inversamente associada ao nível socioeconômico, devido à forte influência de hábitos alimentares e de higiene na transmissão do parasita. Nos Estados Unidos, a soroprevalência total do *T. gondii* ajustada por idade foi recentemente relatada em 11%, mas pode ser maior em determinadas áreas geográficas ou grupos socioeconômicos. A soroprevalência do parasita tem-se reduzido durante os últimos 30 anos nos Estados Unidos e em vários outros países, mas parece estar estável ou crescente em determinadas áreas, como as tropicais (p. ex., América do Sul).

Humanos e animais não felinos são hospedeiros intermediários e se tornam infectados, principalmente, pela ingestão de carne infectada contendo cistos teciduais ou de alimentos contaminados por água ou solo contendo oocistos. A transmissão vertical também pode ocorrer durante a gestação, de uma mãe infectada para sua prole. Além disso, os seres humanos podem ser infectados através de transplante de órgãos e, mais

raramente, em acidentes de laboratório. A ingestão de carne crua ou malcozida contendo cistos teciduais é provavelmente uma das principais vias de transmissão em seres humanos. A ingestão de água não tratada, alimentos ou solo contaminados com oocistos é outra via significativa de infecção. A fonte de grandes epidemias de toxoplasmose no Canadá e no Brasil foi demonstrada ser a água não tratada.

Um estudo relatou como principais fatores de risco para infecção por *T. gondii* nos Estados Unidos: comer carne moída crua; comer cordeiro malpassado; comer carne curada, produzida localmente, seca ou defumada; trabalhar com carne; beber leite de cabra não pasteurizado; ter três ou mais gatos. Nesse estudo, comer ostras cruas, moluscos ou mexilhões também foi identificado como novo fator de risco. Vários grandes estudos epidemiológicos estabeleceram a água não tratada como uma potencial via para a transmissão de *T. gondii*, com uma tendência de aumento do risco de infecção aguda nos Estados Unidos. Em até 50% dos indivíduos infectados por *T. gondii* não é possível identificar um fator de risco conhecido para a sua infecção aguda. Assim, a tentativa de estabelecer se um paciente está em risco de toxoplasmose unicamente com base na história epidemiológica é uma tarefa inútil. Os pacientes podem ter sido infectados com *T. gondii* mesmo que eles não tenham possuído ou estado em contato com gatos, não tenham comido carne malcozida ou marisco e não tenham ingerido água não tratada.

A soroprevalência de *T. gondii* em pacientes imunocomprometidos reflete a soroprevalência da população de onde eles vêm. A infecção latente pode ser reativada nesses pacientes, especialmente nos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e nos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), transplante de medula óssea (TMO) e nos receptores de transplante hepático. Nestes pacientes, é importante estabelecer se foram infectados antes de seu transplante, porque a sorologia após o transplante não é confiável. Aproximadamente 30% dos pacientes com Aids que estão infectados com *T.gondii* irão desenvolver toxoplasmose pela reativação da infecção crônica, se a sua contagem de CD4 cair abaixo de 200 células/μL e eles não estiverem em uso de profilaxia primária contra toxoplasmose. O advento da terapia antirretroviral de alta potência, em adição à utilização da profilaxia primária contra toxoplasmose, tem claramente contribuído para a diminuição da incidência da toxoplasmose em pacientes portadores de Aids. Entre os pacientes submetidos ao TCTH ou TMO, os receptores previamente soropositivos para *Toxoplasma*, que recebem um transplante alogênico e desenvolvem a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD), têm maior risco de reativação.

Para transplantes de órgãos sólidos, o maior risco de reativar a toxoplasmose é observado quando um órgão de um doador soropositivo para *Toxoplasma* (D^+) é transplantado em um receptor soronegativo (R^-). Em pacientes D^+/R^-, há um risco de 25% de desenvolver toxoplasmose potencialmente fatal se a profilaxia eficaz contra a doença não for instituída. É altamente recomendado que o *status* sorológico de *Toxoplasma* do doador e do receptor seja estabelecido antes do transplante. Os resultados dos testes sorológicos não são confiáveis no período pós-transplante, e eles podem variar significativamente, sem qualquer relevância clínica.

A transmissão do *T. gondii* para o feto pode ocorrer durante a gravidez quando a

mulher adquire a infecção primária durante a gestação. A incidência de soroconversão para as gestantes nos Estados Unidos foi estimada em 0,27%, e a taxa global de transmissão do parasita (prevalência da toxoplasmose congênita) nessas mulheres foi estimada entre 50% e 60% antes da instituição da espiramicina para diminuir a transmissão vertical, e 25% a 30% depois da espiramicina. A taxa de transmissão aumenta com a idade gestacional em que a infecção materna é adquirida. Nas mulheres tratadas para toxoplasmose durante a gestação, a taxa de transmissão chega a um mínimo de 4,5% durante o primeiro trimestre, 31,7% durante o segundo trimestre e um máximo de 63% durante o terceiro trimestre. A probabilidade de doença grave é inversamente proporcional à idade gestacional em que a infecção materna foi adquirida. Embora não existam dados objetivos acerca da prevalência de toxoplasmose congênita nos Estados Unidos, estima-se que, entre os aproximadamente 4,2 milhões de nascidos vivos por ano, a infecção congênita por *T. gondii* ocorra em 500 a 5.000 recém-nascidos.

Há raros relatos de transmissão congênita em mulheres infectadas antes da concepção em casos de pacientes imunodeprimidas, ou que tiveram infecção aguda pouco antes da concepção (ou seja, dentro de 3 meses de concepção) e naquelas que foram reinfectadas com a cepa mais virulenta.

Fisiopatologia

Patogênese

Após a infecção oral com cistos teciduais (p. ex., carne contaminada) ou oocistos (p. ex., solo ou água ou alimentos contaminados), a parede de ambas as formas infecciosas é rompida pelos sucos digestivos do trato gastrointestinal. Então, os bradizoítos (originados de cistos) e esporozoítos (de oocistos) são liberados e convertidos para a forma de taquizoítos. Esses têm a capacidade de infectar as células contíguas ou de tecidos distantes por propagação hemática ou linfática. Eles migram ativa e rapidamente através de células epiteliais e podem deslocar-se para locais distantes enquanto estão extracelulares (infecção aguda). A sua característica histológica é a necrose circundada por inflamação.

Em indivíduos imunocompetentes, o sistema imunitário controla a proliferação do taquizoíto, induzindo a sua conversão em bradizoítos e facilitando a formação final dos cistos teciduais (infecção crônica). Cistos teciduais persistem durante a vida do hospedeiro, e *T. gondii* podem ser isolados de tecidos de indivíduos que morreram sem sintomas da toxoplasmose.

Afigura-se que a ativação de uma boa resposta imune é necessária para o controle bem-sucedido do *T. gondii*. Respostas imunes inatas, humorais e celulares provavelmente envolvidas na prevenção da proliferação descontrolada de taquizoítos incluem: ativação do sistema macrocítico e macrofagocítico, ativação de células dendríticas, células NK e células T $\alpha\beta$ e $\gamma\delta$; células T $CD4^+$ e $CD8^+$ citotóxicas específicas contra o *T. gondii* ; aumento da produção e secreção de interferon γ, interleucina-12, fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina-10 e outras citocinas, fator transformador de crescimento

β (TGF β), moléculas coestimulatórias (p. ex., ligante de CD28, CD40) e, em menor grau, imunoglobulinas.

Em pacientes imunocomprometidos previamente infectados com *T. gondii*, a reduzida resposta imune mediada por células T pode facilitar a sua reativação (*i. e.*, a conversão de bradizoítos dos cistos teciduais para taquizoítos que se proliferam rapidamente). Nesse cenário, toxoplasmose é 100% letal se não tratada.

Patologia

A maioria dos dados sobre a patologia da toxoplasmose vem de estudos de recém-nascidos infectados congenitamente e de pacientes imunossuprimidos. Lesões do SNC de pacientes com toxoplasmose são caracterizadas por necrose significativa e inflamação circundante. Em casos de infecção congênita, áreas necróticas podem calcificar e levar a achados radiológicos sugestivos, mas não diagnósticos da doença. A hidrocefalia pode resultar de obstrução do aqueduto cerebral (de Sylvius) ou do forame interventricular (de Monro). Taquizoítos e cistos teciduais podem ser visualizados próximos a focos necróticos, próximos ou em nódulos gliais, nas regiões perivasculares e no tecido cerebral sem alterações inflamatórias.

A formação de abscessos cerebrais múltiplos é relativamente comum em pacientes com Aids. Nas áreas ao redor dos abscessos, edema, vasculite, hemorragia e infarto cerebral secundário ao comprometimento vascular também podem estar presentes. Importantes características associadas são arterite, infiltrados perivasculares e astrocitose. Uma "forma difusa" da encefalite foi descrita com achados histopatológicos de nódulos microgliais difusamente sem a formação de abscessos na substância cinzenta do cérebro, cerebelo e tronco cerebral.

O envolvimento pulmonar por *T. gondii* no paciente imunodeficiente pode levar a pneumonite intersticial, pneumonia necrotizante, consolidação, derrame pleural ou empiema, ou todos eles. Coriorretinite em pacientes com Aids é caracterizada por panoftalmite segmentar e áreas de necrose coagulativa associada a cistos teciduais e taquizoítos.

A linfadenite por toxoplasmose em pacientes imunocompetentes pode resultar em padrões de achados que geralmente são diagnóstico da doença: uma hiperplasia folicular reativa; agrupamentos irregulares de histiócitos epitelioides, que ultrapassam e borram as margens dos centros germinativos; e a distensão sinusal focal por células monocitoides.

Manifestações clínicas

Toxoplasmose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de várias síndromes clínicas em pacientes imunocomprometidos, imunocompetentes e com infecções congênitas (Tabela 357-1). Os sintomas resultam da infecção primária ou reativação do parasita devido à imunodeficiência mediada por células T. A infecção primária pode ser assintomática em um número significativo de indivíduos, e fatores de risco convencionais para a infecção aguda podem não estar presentes. Assim, a possibilidade de toxoplasmose aguda ou infecção por *T. gondii* não deve ser descartada por causa da

ausência de fatores de risco epidemiológicos (p. ex., a exposição a gatos ou carne malcozida) ou de sintomas em um determinado paciente. Por essa razão, se o objetivo é detectar cada caso de infecção primária por *T. gondii* em uma população de pacientes (p. ex., gestantes), apenas métodos de rastreamento sistemático e universal podem atingir esse objetivo; testar apenas pacientes sintomáticos ou aqueles com fatores de risco epidemiológicos convencionais resultará na perda de um número significativo de casos agudos.

Tabela 357-1

ManifeStações clínicas de toxoplasmose em humanos

CATEGORIAS CLÍNICAS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SÍNDROMES
Infecção Primária	
Indivíduos imunocompetentes e mulheres grávidas	A maioria dos pacientes são assintomáticos. No entanto, em ~ 10% dos pacientes, os seguintes sintomas ou síndromes, isoladamente ou em combinações diversas, já foram relatados: febre, linfadenopatia, cefaleia, mialgias, artralgias, dor de garganta, rigidez de nuca, náuseas, dor abdominal, anorexia, erupção cutânea, confusão, otalgia, dor nos olhos, mal-estar geral, fadiga.
	Coriorretinite que resulta em visão borrada, dor ocular, diminuição da acuidade visual, moscas volantes, escotomas, fotofobia ou lacrimejamento
	Hepatite; miosite; miocardite
	Doença disseminada, pneumonia e até óbito já foram observados em indivíduos imunocompetentes infectados com *T. gondii* na América Latina.
Toxoplasmose Congênita	
Feto	Morte fetal; estudo de ultrassonografia pode ser normal ou revelar hidrocefalia, calcificações cerebrais ou hepáticas, esplenomegalia, ascite, pericardite.
Recém-nascido	O recém-nascido pode ser completamente normal, ter uma doença inespecífica, ou ter um exame físico anormal incluindo coriorretinite, estrabismo, amaurose, convulsões, encefalite, perímetro cefálico anormal (microcefalia ou hidrocefalia), atraso de desenvolvimento psicomotor ou mental, hepatoesplenomegalia, pneumonite, diarreia, hipotermia, icterícia, petéquias, erupção cutânea. Calcificações intracranianas podem estar presentes em estudos de imagem cerebral.
Crianças e adultos	As crianças podem continuar a sofrer as sequelas crônicas da doença congênita. No entanto, crianças e adultos podem tornar-se sintomáticos pela primeira vez durante esta fase das suas vidas, principalmente sob a forma de reativação da coriorretinite congenitamente adquirida.
Infecção Crônica	Assintomática No entanto, alguns pesquisadores têm proposto um papel para a infecção crônica em indivíduos com acidentes de trânsito ou esquizofrenia.
	A coriorretinite pode ocorrer como uma reativação de doença congênita ou adquirida após o nascimento, mesmo em indivíduos imunocompetentes.
Reativação da infecção crônica em pacientes imunocomprometidos	Múltiplos abscessos cerebrais, encefalite difusa, coriorretinite, febre de origem indeterminada, pneumonia, miocardite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e erupção cutânea.

A gravidade da toxoplasmose, devido a infecção primária ou reativação em um determinado paciente ou população, pode ser influenciada pela cepa infectante (p. ex., cepa do tipo I), inóculo, forma infectante (p. ex., cisto ou oocisto), ou genética do

hospedeiro (p. ex., presença de HLA-DQ3). Durante a última década, tornou-se claro que os pacientes infectados em determinados locais geográficos (p. ex., América do Sul) têm apresentações clínicas mais agressivas, incluindo uma infecção primária mais grave e doença devido à reativação. Essas observações devem ser consideradas ao avaliar viajantes doentes em regresso dessas áreas endêmicas ou pacientes que nasceram nessas áreas e em quem a toxoplasmose por reativação foi incluída no seu diagnóstico diferencial.

A linfadenopatia por toxoplasmose pode ser completamente assintomática ou ser acompanhada de outros sintomas, como febre (temperaturas de até 40° C), cefaleia, mal-estar geral e fadiga. Ela pode ser localizada ou generalizada. Um único linfonodo occipital aumentado e indolor pode ser a única manifestação da toxoplasmose em uma criança, em gestantes ou em adultos. No entanto, também tem sido relatada a presença de linfadenopatia generalizada cervical, axilar e abdominal. Os linfonodos geralmente alcançam de 1 a 3 cm de tamanho, não supurativos e sem flutuações à palpação. Eles geralmente regridem em até 12 semanas, mas já foi observado retorno da linfadenopatia entre o terceiro e sexto mês. A recorrência de linfadenopatia após o sexto mês é extremamente rara.

Doença ocular devido ao *T. gondii* pode ser assintomática ou sintomática e pode ser o resultado de infecção congênita ou adquirida pós-natal. Em ambos os cenários (infecção congênita e adquirida pós- natal), a coriorretinite toxoplásmica pode ser descoberta no momento do diagnóstico da infecção ou como uma reativação da infecção latente subsequente meses a anos mais tarde. Até 17% dos pacientes com infecção aguda pelo parasita no Brasil e em um surto de toxoplasmose canadense apresentaram coriorretinite toxoplásmica sintomática no momento em que a infecção aguda foi diagnosticada. Casos similares foram descritos na Europa e nos Estados Unidos. Doença ocular sintomática consiste principalmente em uma retinocoroidite que pode resultar em visão borrada, dor ocular, diminuição da acuidade visual, moscas volantes, escotomas, fotofobia ou epífora. A morfologia das lesões da retina no exame de fundoscopia é considerada característica da toxoplasmose. Um infiltrado esbranquiçado ativo é geralmente adjacente à borda pigmentada escura de uma antiga cicatriz (Fig. 357-2). No entanto, as lesões da retina tendem a ser menos típicas em pacientes mais idosos ou imunocomprometidos.

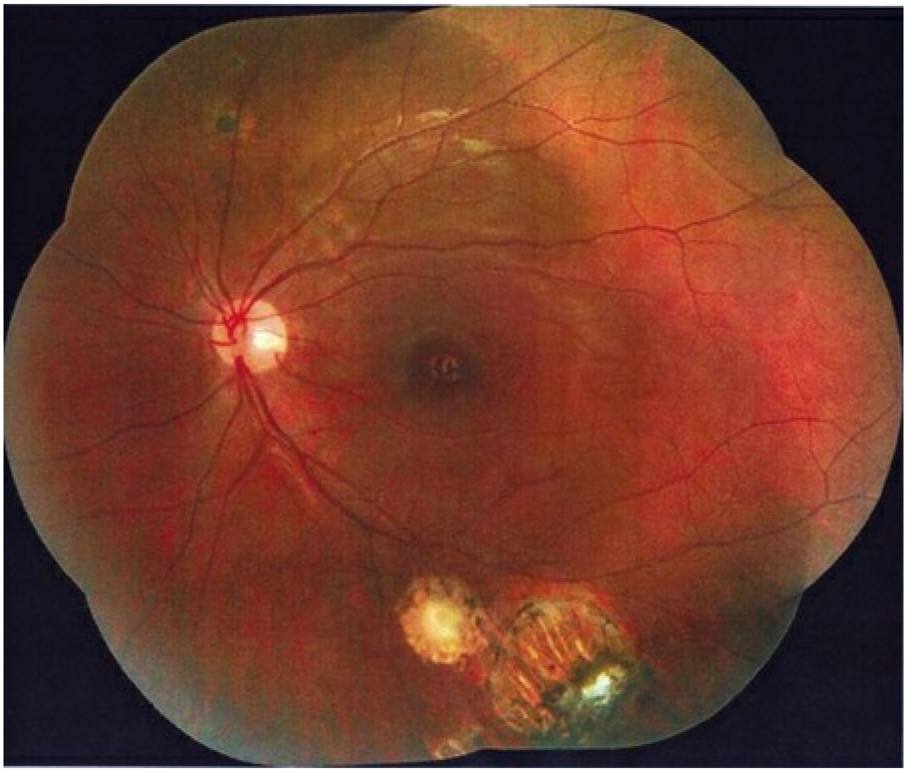

FIGURA 357-2 A morfologia das lesões retinianas no exame de fundoscopia, considerada característica da retinocoroidite toxoplásmica.
Um infiltrado esbranquiçado ativo é geralmente aderido à borda de pigmentação escura de uma antiga cicatriz.

Outras síndromes menos comuns, mas bem documentadas têm sido associadas a infecção aguda, incluindo hepatite, miosite, miocardite e lesões cutâneas. Doença mais agressiva, incluindo pneumonia, abscessos cerebrais e morte, tem sido observada em pacientes imunocompetentes na América do Sul.

A infecção primária pode ser observada em pacientes com transplante de órgão sólido quando um aloenxerto de um doador soropositivo é transplantado para um receptor soronegativo (D^+/R^-). Toxoplasmose disseminada e localizada já foi relatada neste cenário, incluindo miocardite, pneumonia e encefalite.

Doença congênita pode ser assintomática no feto, no recém-nascido, na criança ou no adulto. No entanto, a maioria da prole infectada desenvolverá sinais e sintomas de toxoplasmose (Tabela 357-1). A tríade clássica de coriorretinite, hidrocefalia (Fig. 357-3A e B) e calcificações cerebrais é altamente sugestiva de toxoplasmose e é vista principalmente em bebês cujas mães não foram tratadas contra o parasita durante a gestação. Exame oftalmológico por um oftalmologista pediátrico experiente pode revelar coriorretinite toxoplásmica ativa ou inativa. Novas lesões têm sido relatadas em até 30% das crianças infectadas congenitamente observadas até os 11 anos de idade.

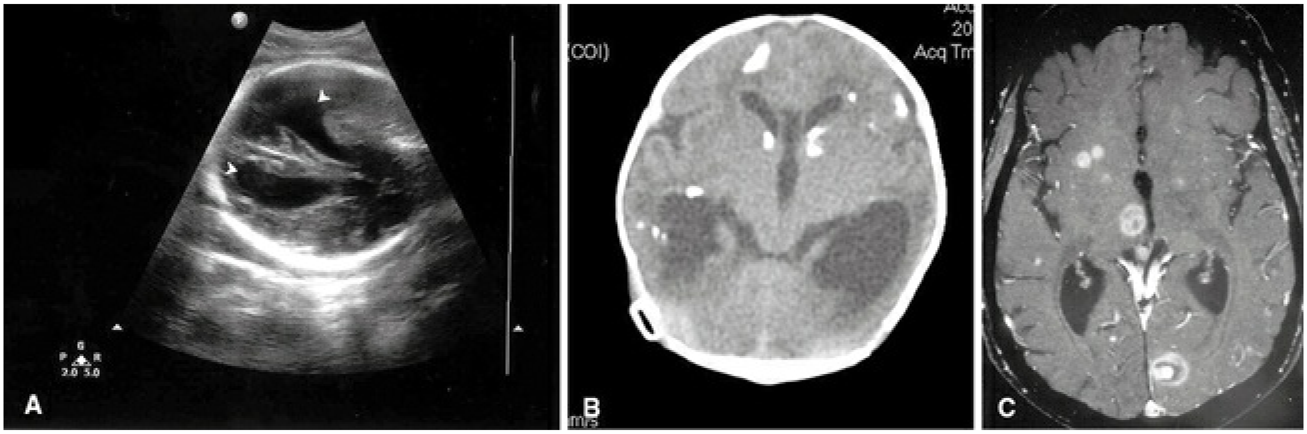

FIGURA 357-3 Manifestações radiológicas de toxoplasmose do sistema nervoso central. **A**, Ultrassonografia fetal de um feto congenitamente infectado com *T. gondii* nos Estados Unidos revelando hidrocefalia. **B**, Tomografia computadorizada do cérebro de um recém-nascido congenitamente infectado com *T. gondii* nos Estados Unidos revelando hidrocefalia e calcificações. **C**, Ressonância magnética do cérebro de um paciente portador de Aids revelando múltiplas lesões cerebrais com reforço anelar.

Acredita-se que a infecção crônica seja assintomática. Contudo, vários investigadores recentemente sugeriram a possibilidade de que a infecção crônica possa desempenhar um papel na predisposição de indivíduos infectados para ter acidentes de trânsito ou esquizofrenia com maior frequência.

A reativação da infecção crônica é geralmente observada em pacientes com deficiência significativa da sua imunidade mediada por células T. Toxoplasmose pela reativação pode causar abscessos cerebrais, encefalite difusa, coriorretinite, febre de origem indeterminada, pneumonia, miocardite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e erupção cutânea. Embora múltiplos abscessos cerebrais (Fig. 357-3C) sejam comumente descritos em pacientes com toxoplasmose cerebral, encefalite difusa sem lesões visíveis na ressonância magnética já foi relatada com uma mortalidade muito alta. Febre com pneumonia pode ser a única manifestação de toxoplasmose em pacientes imunocomprometidos, incluindo transplantes de órgãos sólidos e TCTH. A pneumonite por toxoplasmose pode apresentar-se com tosse, dispneia, hipóxia e infiltrados pulmonares difusos bilateralmente ou localizados. A presença de febre sem outras manifestações tem sido frequentemente descrita em pacientes com TCTH alogênico e pacientes receptores de transplante hepático. A reativação em tecido miocárdico, causando insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e pericardites, tem sido descrita.

Diagnóstico

Os métodos de laboratório para o diagnóstico de infecção ou doença por *T. gondii* incluem testes sorológicos, a reação em cadeia da polimerase (PCR), exame histológico e citológico de tecidos e fluidos corporais, e as tentativas de isolar o parasita (Tabela 357-2).

Tabela 357-2

Métodos laboratoriais para o diagnóstico da infecção por *t. gondii* e toxoplasmose[*] em seres humanos

MÉTODO	INTERPRETAÇÃO CLÍNICA
Testes sorológicos	
IgG	Um resultado positivo estabelece que o paciente foi infectado com *T. gondii*. No entanto, um resultado negativo pode ser visto em pacientes infectados até 4 semanas antes da coleta da amostra sorológica ou em pacientes incapazes de produzir IgG (p. ex., hospedeiros imunocomprometidos).
IgM	Um resultado de teste positivo sugere, mas não é necessariamente diagnóstico de uma infecção aguda.
	Soros com resultados de testes de IgM positivos devem ser enviados para um laboratório de referência para testes confirmatórios. Os resultados dos testes de IgM positivos podem ser vistos em pacientes cronicamente infectados por causa da persistência da resposta IgM ou resultados falsos-positivos observados em certos kits comerciais.
Testes confirmatórios para resultados de IgM positivo	Teste de avidez de IgG; aglutinação diferencial (AC/HS); IgA, IgE realizado em um laboratório de referência.[†] Na PAMF, um resultado de avidez de IgG alto[‡] ou resultado de AC/HS não agudo indica que o paciente foi infectado há mais de 4 meses (avidez) ou 12 meses (AC/HS).
Reação em cadeia de polimerase (PCR)	Os genes B1 e AF487550 são os alvos mais comumente usados para a amplificação.
	Teste de PCR pode ser realizado em qualquer fluido corporal, incluindo sangue periférico, líquido cefalorraquidiano, fluido de lavagem broncoalveolar, humor vítreo, humor aquoso, líquido peritoneal, líquido pleural e líquido ascítico. PCR também pode ser realizado em qualquer tecido.
	Um resultado de teste positivo em qualquer fluido corporal estabelece que o paciente tem toxoplasmose primária ou reativada. No entanto, um resultado de teste positivo de PCR no tecido é mais difícil de interpretar, porque não diferencia a toxoplasmose de uma infecção latente.
	Embora extração do DNA seja mais complicada, ela pode ser tentada em tecido emblocado em parafina.
Visualização direta do parasita	Identificação de taquizoítos em qualquer fluido corporal ou tecido é diagnóstico da toxoplasmose devido a infecção primária ou reativação de uma infecção crônica. Taquizoítos podem ser identificados por hematoxilina e eosina ou estudos citológicos, mas são mais bem visualizados com coloração de Wright-Giemsa e de imunoperoxidase.
	Identificação de cistos por coloração de hematoxilina e eosina ou imunoperoxidase confirma a presença de *T. gondii* no hospedeiro, mas não necessariamente determina que o paciente tem toxoplasmose.
	No entanto, uma forte resposta inflamatória em torno dos cistos é altamente sugestiva de toxoplasmose, possivelmente explicando os sintomas do paciente.
Cultura do parasita	Um resultado de cultura positiva em qualquer fluido corporal estabelece o diagnóstico da toxoplasmose.
	Isolar o *T. gondii* em culturas celulares ou cavidade peritoneal de camundongos é possível em laboratórios de referência. As culturas podem ser importantes na tentativa de estabelecer uma correlação entre a genética do parasita e as suas manifestações clínicas.
Histologia do linfonodo	A tríade clássica histológica é considerada diagnóstica: hiperplasia folicular, histiócitos epitelioides localizados às margens dos centros germinativos e células monocitoides focalmente distendendo as paredes dos seios subcapsulares.

[*]Infecção por *T. gondii* = presença assintomática do parasita. Toxoplasmose = sinais e sintomas ativos estão presentes.

[†]Por exemplo, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Califórnia; www.pamf.org/serology; +1-650-853-4828; toxolab@pamf.org.

[‡]A janela de exclusão para a infecção aguda varia para diferentes kits de avidez (normalmente entre 3 e 5 meses).

O diagnóstico da infecção aguda ou latente por *T. gondii* pode ser realizado por meio de testes sorológicos. Esses testes podem determinar se um paciente está aguda ou cronicamente infectado, independentemente da presença ou ausência de sintomas. Ferramentas sorológicas disponíveis incluem métodos para detectar IgG, IgM, IgA, IgE

específicos contra o *T. gondii*, testes de avidez baseada no IgG e aglutinação diferencial (AC/HS).

Com o uso de kits comerciais para a detecção de anticorpos IgG e IgM, a maioria dos laboratórios de hospitalares ou comerciais pode diagnosticar fielmente a ausência de *T. gondii* (IgG negativa / IgM negativa) e a infecção crônica (IgG positiva/ IgM negativa). No entanto, o diagnóstico da infecção aguda é mais desafiador. Um resultado positivo do teste de IgM é observado durante a infecção aguda, mas pode permanecer positivo durante meses ou anos em certos indivíduos sem qualquer relevância clínica aparente. Além disso, os kits comerciais foram concebidos para ser extremamente sensíveis à presença de IgM, de modo que uma infecção aguda raramente seja perdida; como consequência, a sua especificidade se reduz. Dos pacientes considerados IgM positivo em laboratórios comuns, 60% são considerados cronicamente infectados quando o soro é testado no laboratório de referência nacional para o estudo e diagnóstico da toxoplasmose nos Estados Unidos (Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory [PAMF-TSL], Palo Alto, Califórnia; www.pamf.org/serology/; 001-650-853-4828; toxolab@pamf.org). No PAMF-TSL, uma série de testes confirmatórios (avidez, aglutinação diferencial, IgA, IgE) é realizada, além do teste de coloração "padrão-ouro" para IgG e ensaio imunoenzimático (ELISA) de captura de sanduíche "duplo" para IgM. Esses testes são usados em várias combinações, dependendo do cenário clínico de cada paciente e das perguntas do médico assistente. Para uma interpretação adequada dos resultados de testes sorológicos obtidos no PAMF-TSL, é também crucial ter informações clínicas relevantes disponíveis para os consultores médicos (p. ex., baixa positividade para IgG e teste IgM positivos com um elevado resultado do teste de avidez de IgG significa nenhum risco de toxoplasmose congênita para uma mulher com 16 semanas de gestação, mas os mesmos resultados podem ser altamente favoráveis ao diagnóstico da encefalite toxoplásmica para um paciente portador de Aids com lesões múltiplas no cérebro). No PAMF-TSL, três interpretações podem ser dadas a resultados finais dos ensaios sorológicos: (1) agudo, em que os resultados são consistentes com uma infecção adquirida recentemente, (2) crônico, consistente com uma infecção adquirida no passado distante, e (3) indeterminado, em que não se pode excluir uma infecção recentemente adquirida e uma amostra anterior ou posterior é necessária para tentar estabelecer se a infecção é aguda ou crônica. Para os resultados dos testes sorológicos compatíveis com uma infecção aguda, é feita uma tentativa pelos consultores médicos da PAMF-TSL de estabelecer a data aproximada em que a infecção foi adquirida.

O diagnóstico definitivo da toxoplasmose (devido à infecção primária ou reativação de uma infecção crônica) requer a identificação de taquizoítos em tecidos ou fluidos corporais ou a amplificação do DNA do parasita em qualquer fluido corporal (Tabela 357-2). Os taquizoítos podem ser visualizados em cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina ou em preparações citológicas sem qualquer coloração específica, mas são mais bem visualizados com as colorações de Wright-Giemsa (Fig. 357-1A) e imunoperoxidase. A PCR em tempo real também se tornou um método útil para o diagnóstico da toxoplasmose, e é a ferramenta de diagnóstico de escolha para a encefalite toxoplásmica em pacientes imunocomprometidos (assumindo que a punção lombar é

considerada segura e viável) e para o diagnóstico pré-natal de toxoplasmose congênita. O isolamento do parasita em qualquer fluido corporal também é diagnóstico da toxoplasmose e pode ser experimentado em laboratórios de referência. O diagnóstico da toxoplasmose pode ser confirmado pela utilização de ferramentas sorológicas, visualização de cistos teciduais (Fig. 357-1C) cercados por uma resposta inflamatória e isolamento do parasita (Tabela 357-2); em casos de linfadenite, características histológicas podem ser diagnósticas.

Pacientes Imunocompetentes, Mulheres Grávidas e Pacientes com Linfadenopatia

O primeiro objetivo nesses pacientes é estabelecer se eles já foram infectados com *T. gondii*. Se os resultados dos testes para IgG e IgM específicos contra *T. gondii* forem negativos, o diagnóstico de toxoplasmose pode ser excluído. Durante a gravidez, estes resultados confirmam que a mãe não ficou exposta ao *T. gondii*, mas que ela está em risco, se exposta, de adquirir a infecção primária durante a gravidez e, portanto, pode potencialmente transmitir o *T. gondii* ao feto. Na tentativa de determinar se o paciente está infectado com *T. gondii*, é importante realizar os testes de IgG e IgM, porque durante as primeiras 4 semanas após a infecção aguda, o IgG ainda pode ser negativo, enquanto o IgM será positivo. Nestes casos, a soroconversão pode ser diagnosticada por ter um novo resultado de teste positivo de IgG em uma amostra de soro subsequente. Em casos raros, os doentes infectados podem ter IgG negativo por causa de sua incapacidade de produzir IgG.

Se o paciente possuir IgG positivo, o próximo objetivo é determinar se o paciente tem uma infecção aguda ou está infectado cronicamente (acima de 6 meses). Se a titulação de IgG é baixa (p. ex., um teste de coloração em PAMF-TSL ≤ 512) e o resultado do teste de IgM é negativo, o paciente foi infectado há pelo menos 6 meses. Com esses resultados, um paciente cujos sintomas ou linfadenopatia iniciaram há menos de seis meses com amostras de soro desse período, o diagnóstico de toxoplasmose será considerado improvável. Para uma mulher grávida, cujo soro foi obtido nos primeiros 6 meses de gestação, significa que a sua infecção foi adquirida antes da concepção e que o risco de toxoplasmose congênita é inexistente.

Se o paciente tem um resultado de IgM positivo, confirmado em um laboratório de referência (p. ex., PAMF-TSL) trata-se de uma infecção recentemente adquirida, e se o início dos sintomas ou linfadenopatia cair dentro do tempo previsto pelos resultados do teste sorológico para a aquisição de *T. gondii*, o paciente será diagnosticado como tendo toxoplasmose aguda. Para uma mulher grávida, se o tempo previsto para quando a infecção foi adquirida cai dentro de sua idade gestacional, ela será diagnosticada com toxoplasmose durante a gestação e em risco de transmitir o parasita para o bebê.

Em pacientes com linfadenopatia, o exame histológico do tecido linfático obtido por biópsia excisional pode ser diagnóstico ou patognomônico de linfadenite toxoplásmica (ver anteriormente em Patologia).

Diagnóstico Pré e Pós-natal da Toxoplasmose Congênita

Uma vez que o diagnóstico de toxoplasmose aguda ou infecção por *T. gondii* foi confirmado ou é altamente suspeito na mãe, o próximo passo é tentar verificar se sua prole foi infectada. Consulta com centros de referência para o estudo e diagnóstico da toxoplasmose congênita é altamente recomendada.

Anormalidades de ultrassom podem ser consistentes com ou sem sugestivas de toxoplasmose congênita (Fig. 357-3A), mas elas não são diagnósticas. O método de escolha para o diagnóstico pré-natal de toxoplasmose congênita é um PCR em líquido amniótico obtido com 18 semanas de gestação. As tentativas de diagnosticar a toxoplasmose congênita no líquido amniótico obtido antes de 18 semanas de gestação devem ser evitadas porque os estudos relatados até agora incluíram apenas mulheres grávidas com idade gestacional de 18 semanas ou mais. Além disso, resultados falso-negativos já foram relatados em mulheres cuja amniocentese foi realizada antes de 18 semanas de gestação. Segundo os estudos, a sensibilidade geral do PCR do líquido amniótico está entre 64% e 92% e é altamente dependente da idade gestacional em que a mãe adquiriu a infecção.

No recém-nascido (RN), a toxoplasmose congênita pode ser confirmada pelos resultados do teste sorológico específico para *T. gondii* ou PCR positivos. As amostras para sorologia devem ser obtidas no sangue periférico do RN. Deve-se evitar sangue do cordão umbilical devido ao alto índice de contaminação com o sangue materno. No entanto, existe ainda um pequeno grau de contaminação do sangue materno no sangue dos RN obtido por punção venosa periférica, durante os primeiros 5 dias de vida para os anticorpos IgM e os primeiros 10 dias de vida para os anticorpos IgA. Um ensaio de aglutinação imunoadsorvente para IgM positivo (após 5 dias de vida) ou ELISA para IgA (após 10 dias) é diagnóstico da doença congênita. Bebês infectados congenitamente podem ter resultados positivos para ambos; positivo para um, mas negativo para o outro teste; ou negativo para ambos. Um resultado de IgM específico para *T. gondii* positivo no líquido cefalorraquidiano (LCR) é diagnóstico de doença congênita, mas testar o PCR é mais indicado que testar somente IgM no LCR, devido à maior sensibilidade do teste de PCR. O diagnóstico pode também ser efetuado por um PCR positivo no sangue periférico, LCR, ou urina. O LCR de crianças infectadas pode apresentar níveis muito elevados de proteína (p. ex., 1.000 mg/dL), linfocitose e eosinofilia. Estudos de imagem cerebral podem revelar calcificações ou hidrocefalia; a tomografia computadorizada é superior à ultrassonografia na detecção dessas anormalidades do sistema nervoso central (Fig. 357-3B).

Doença Ocular

O teste sorológico e o PCR podem contribuir para o diagnóstico de coriorretinite por toxoplasmose. Um paciente IgG negativo/IgM negativo não deve ter doença ocular devido à toxoplasmose. No entanto, os pacientes devem ser testados em laboratórios de referência (p. ex., PAMF-TSL), porque a sua IgG específica para *T. gondii* pode estar presente, mas em níveis tão baixos que apenas um método “padrão-ouro” como o teste

de corante pode detectá-lo. Em pacientes com lesões oculares típicas de coriorretinite por toxoplasma (Fig. 357-2), um resultado de teste IgG positivo em título relativamente baixo (p. ex., um teste de corante em PAMF-TSL ≤ 512) e um resultado negativo do teste IgM é diagnóstico de doença ocular devido à reativação do parasita. Se o teste sorológico revela um resultado IgM positivo e teste confirmatório no PAMF-TSL estabelece o diagnóstico de uma infecção aguda em pacientes de um ou mais anos de idade, nesse caso, a doença ocular é provavelmente o resultado do envolvimento ocular em uma infecção adquirida no pós- natal e recentemente.

Em pacientes com lesões atípicas ou nos quais a resposta de drogas contra o *toxoplasma* é lenta ou ausente, deve ser considerada uma quantificação imune específica para o *T. gondii* (no humor aquoso) ou PCR em fluidos oculares (fluido vítreo é preferível ao humor aquoso devido a uma provável maior sensibilidade, mas é mais arriscado de se obter).

Pacientes Imunocomprometidos

Supõe-se que a infecção aguda raramente ocorra em pacientes imunocomprometidos. No entanto, a doença muito grave pode ocorrer quando a infecção latente do paciente é reativada por Aids, TCTH, ou outras doenças caracterizadas por grave deficiência de células T.

A toxoplasmose também pode se desenvolver quando *T. gondii* é transmitido de um doador soropositivo para um destinatário soronegativo através de um aloenxerto infectado (p. ex., coração). Portanto, para estabelecer o risco de toxoplasmose e por haver um alto índice de suspeita clínica se os pacientes desenvolverem sintomas sugestivos de toxoplasmose, todos os pacientes imunocomprometidos devem ser testados para IgG específica anti-*T. gondii*, logo que os mesmos tenham sido diagnosticados com a doença de base ou que tenha sido estabelecido que serão imunossuprimidos posteriormente. Além disso, testes sorológicos podem não ser confiáveis quando a imunossupressão é avançada ou grave. Resultados de testes sorológicos pós-transplante para detecção de anticorpos IgG podem manter-se positivos, podem aumentar os títulos, diminuí-los, ou mesmo tornarem-se negativos. Assim, estudos sorológicos de *Toxoplasma* pré-transplante são fundamentais para a interpretação dos resultados dos testes subsequentes e avaliação clínica. Doadores de órgãos sólidos devem também ser testados para IgG específica anti- *T. gondii* visto que o seu aloenxerto tem o potencial de transmitir o parasita ao paciente transplantado (p. ex., coração, coração-pulmão, rim, rim-pâncreas, fígado, fígado-pâncreas).

Em portadores de Aids com suspeita clínica de neurotoxoplasmose, a presença de múltiplas lesões cerebrais com efeito de massa e reforço anelar (Fig. 357-3C), uma contagem de CD4 abaixo de 200 células/μL, e um IgG positivo específico para *T. gondii*, a resposta ao tratamento específico contra *toxoplasma* é considerado um adicional indicador de “diagnóstico” da encefalite por toxoplasma. Nesses pacientes, testes diagnósticos invasivos (p. ex., punção lombar, biópsia do cérebro) são considerados desnecessários, a menos que eles não respondam ao tratamento dentro de um período de 7 a 10 dias. Este paradigma de diagnóstico não deve ser aplicado a outras populações de pacientes imunossuprimidos (p. ex., pacientes transplantados), porque seu diagnóstico

diferencial muitas vezes inclui outros agentes patogênicos, tais como infecções por fungos invasivos. Nestes pacientes, deve-se tentar logo no início da doença o exame de PCR no LCR ou biópsia do cérebro.

O diagnóstico definitivo de toxoplasmose em pacientes imunossuprimidos depende de PCR, da visualização direta do parasita e do isolamento do organismo (Tabela 357-2). O teste de PCR é o método diagnóstico de escolha para doentes imunossuprimidos com risco de toxoplasmose que desenvolvem febre inexplicável, pneumonia, lesões cerebrais ou outras síndromes compatíveis (p. ex., em sangue total, fluido de lavado broncoalveolar, LCR, ou outros fluidos como clinicamente indicado). PCR pode ser realizado em qualquer tecido ou fluido corporal. As tentativas de identificar o taquizoíto ou cisto tecidual devem ser reforçadas com a utilização da coloração de imunoperoxidase específica para *T. gondii*. Exame de PCR no LCR ou biópsia cerebral devem ser considerados inicialmente em portadores de Aids que têm uma baixa probabilidade de ter neurotoxoplasmose, como aqueles que têm uma única lesão por exame de ressonância magnética, aqueles que são soronegativos para infecção por *T. gondii*, que têm uma contagem de CD4 acima de 200 células/μL, ou que não estão respondendo a um tratamento apropriado contra o *toxoplasma*.

Tratamento Rx

Os princípios da terapia antiparasitária são discutidos no Capítulo 352. O tratamento da toxoplasmose é indicado para os pacientes imunocompetentes com infecção aguda no cenário de miocardite, miosite, hepatite, pneumonia, lesões cerebrais, ou lesões cutâneas e linfadenopatia acompanhada de sintomas graves ou persistentes. O tratamento é indicado também para pacientes com coriorretinite ativa devido a uma infecção primária ou reativação de uma infecção latente (Tabela 357-3). Em pacientes imunocompetentes, o tratamento é prescrito para 3 a 4 semanas ou até que os sintomas tenham desaparecido, o que for mais longo. Para linfadenite toxoplásmica, cotrimoxazole (48 mg/kg/dia dividido em duas doses por 1 mês) aumentou a taxa de cura a 65% em comparação com uma taxa de resolução de 13% com o placebo. [1] O tratamento também é frequentemente recomendado para todas as gestantes com suspeita ou diagnóstico de infecção primária durante a gestação (Tabela 357-4) em uma tentativa de evitar a transmissão do parasita para o feto (espiramicina) ou, se a infecção congênita tiver ocorrido, para iniciar o tratamento do feto no útero (pirimetamina, sulfadiazina, ácido folínico). Durante a gravidez, os regimes de tratamento são prescritos para a duração da gestação. Há controvérsias em todo o mundo sobre a eficácia da espiramicina para diminuir a incidência de toxoplasmose congênita. Não existem estudos definitivos que comprovem ou desaprovem a sua eficácia. No entanto, até que os resultados de tais estudos se tornem disponíveis, o uso de espiramicina ainda é recomendado nos Estados Unidos para mulheres grávidas que tenham sido diagnosticadas definitivamente de ter ou são altamente suspeitas de infecção aguda adquirida durante a gestação. Além disso, os recém-nascidos e bebês diagnosticados com ou com suspeita de toxoplasmose congênita também devem ser tratados durante

o primeiro ano de vida (Tabela 357-4).

Tabela 357-3

Esquemas terapêuticos para pacientes com toxoplasmose aguda ou primária e para pacientes imunocomprometidos com toxoplasmose por reativação*

	PACIENTES IMUNOCOMPETENTES COM INFECÇÃO AGUDA†	PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS
Pirimetamina (VO)	50 mg a cada 12 h por dois dias, seguido por 25 a 50 mg diariamente	200 mg de dose de ataque, seguido por 50 mg/dia (<60 kg) a 75 mg/dia (>60 kg)
Ácido folínico‡ (VO)	10-20 mg diariamente (durante a terapia com pirimetamina e 1 semana após)	10 a 20 mg diariamente (até 50 mg/dia)
mais		
Sulfadiazina (VO)	75 mg/kg (primeira dose), seguida por 50 mg/kg a cada 12 h (máximo de 4 g/dia)	1.000 mg (<60 kg) a 1.500 mg (>60 kg) a cada 6 h
ou		
Clindamicina (VO ou IV)	300 mg a cada 6 h	600 mg a cada 6 h (até 1.200 mg a cada 6 h)
ou		
Atovaquona (VO)	1.500 mg duas vezes ao dia	1.500 mg duas vezes ao dia
Trimetoprim-Sulfametoxazol (VO ou IV)	10 mg/kg/dia (de trimetoprim) divididos em duas ou três doses	10 mg/kg/dia (de trimetoprim) divididos em duas ou três doses (pode-se usar até 15-20 mg/kg/dia)
Pirimetamina e ácido folínico	As mesmas doses acima	As mesmas doses acima
mais		
Claritromicina (VO)	500 mg a cada 12 h	500 mg a cada 12 h
ou		
Dapsona (VO)	100 mg/dia	100 mg/dia
ou		
Azitromicina (VO)	900 a 1.200 mg/dia	900 a 1.200 mg/dia

Após o uso bem-sucedido de um esquema combinado durante a fase de terapia aguda ou primária, os mesmos agentes com metade da dose são normalmente utilizados para a manutenção ou profilaxia secundária.

*Regimes preferenciais: pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico ou trimetoprim sulfametoxazol. A assistência está disponível para o diagnóstico e manejo dos pacientes com toxoplasmose na Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Califórnia; www.pamf.org/serology; +1-650-853-4828 ; toxolab@pamf.org.

†Especialmente no cenário de miocardite, miosite, hepatite, pneumonia, lesões cerebrais ou cutâneas e linfadenopatia acompanhada de sintomas graves ou persistentes. Também indicado para aqueles com doença ocular ativa devido a infecção primária ou reativação.

‡Ácido folínico = leucovorina; ácido fólico não deve ser usado como substituto para o ácido folínico.

Tabela 357-4

Esquemas terapêuticos para gestantes que provavelmente adquiriram a infecção por *t. gondii* durante a gestação e lactentes com suspeita ou diagnóstico confirmado de ter toxoplasmose congênita

	DURANTE A GESTAÇÃO	NA DOENÇA CONGÊNITA
Espiramicina (oral)	Recomendado para mulheres grávidas com suspeita ou diagnóstico confirmado de ter adquirido a infecção antes de 18 semanas de gestação. Espiramicina deve ser administrada até o parto naquelas com resultados dos testes de PCR do líquido amniótico negativo e estudos de ultrassonografia de seguimento normais ou baixa suspeita de infecção fetal. Espiramicina não é teratogênica e está disponível nos Estados Unidos apenas através de requisição no Investigational New Drug (IND) na Food and Drug Administration (+1-301-796-1600). Consulta médica prévia é necessária.* Dosagem: 1 g (3 milhões de unidades) a cada 8 h (para um total de 3 g ou 9 milhões de unidades por dia)	Não recomendado durante a gravidez se o feto tem a infecção suspeita ou confirmada. Na definição da infecção fetal, pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico devem ser instituídos (ver abaixo)
Pirimetamina (oral) mais sulfadiazina (oral) mais ácido folínico† (oral)	Recomendado para mulheres com ≥ 18 semanas de gestação, em quem se suspeita ou se tem a confirmação de que a infecção aguda tenha sido adquirida na 18ª semana de gestação ou após, ou que tenham um resultado do teste PCR do líquido amniótico positivo ou um estudo de ultrassom anormal sugestivo de toxoplasmose congênita. Pirimetamina é teratogênica e não deve ser utilizada durante a gestação antes da 18ª semana (em alguns centros na Europa, é utilizada a partir da 14ª semana). A sulfadiazina não deve ser usada sozinha. Dosagens: Pirimetamina: 50 mg a cada 12 h por dois dias, seguido por 50 mg diariamente Sulfadiazina: 75 mg/kg (primeira dose), seguido por 50 mg/kg a cada 12 h (máximo de 4 g/dia) Ácido folínico† (leucovorina): 10-20 mg diariamente (durante a terapia com pirimetamina e por uma semana após)	**Lactentes** (o esquema de tratamento é recomendado por 1 ano): Pirimetamina: 1 mg/kg a cada 12 h por dois dias; seguido por 1 mg/kg/dia por 2 a 6 meses; seguido por 1 mg/kg/dia toda segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira Sulfadiazina: 50 mg/kg a cada 12 h Ácido folínico† (leucovorin): 10 mg três vezes por semana Prednisona (se a proteína do LCR for ≥1 g/dL ou coriorretinite grave): 0,5 mg/kg a cada 12 h (até a proteína do LCR estar <1 g/dL ou resolução da coriorretinite grave) **Crianças mais velhas com doença ativa** (normalmente 1-2 semanas além da resolução das manifestações clínicas): Pirimetamina: 1 mg/kg a cada 12 h (máximo de 50 mg) por dois dias, seguido por 1 mg/kg/dia (máximo de 25 mg) Sulfadiazina: 75 mg/kg (primeira dose), seguido por 50 mg/kg a cada 12 h Ácido folínico† (leucovorin): 10-20 mg três vezes por semana Prednisona (coriorretinite grave): 1 mg/kg/dia, dividido em duas vezes ao dia, máximo de 40 mg/dia, redução rápida.

*Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Califórnia; www.pamf.org/serology; +1-650-853-4828; toxolab@pamf.org; ou U.S. (Chicago) National Collaborative Treatment Trial Study (NCCTS), +1-773-834-4152.

[†]O ácido fólico não deve ser usado como substituto para o ácido folínico.

O tratamento, em doses mais elevadas, é urgentemente indicado para todos os pacientes imunocomprometidos com toxoplasmose devido à reativação da infecção latente ou infecção primária adquirida pela exposição natural ao parasita ou transplante de órgão sólido (Tabela 357-3). Se não for tratada, a toxoplasmose tem morbidade e mortalidade muito elevadas nestes pacientes.

Prevenção

Infecção Primária

Porque aproximadamente 50% dos pacientes podem inadvertidamente ser infectados com o parasita sem ter um fator de risco reconhecido para a infecção aguda, apenas testes sorológicos sistemáticos podem determinar se um paciente foi exposto ao *T. gondii*. Assim, cada gestante e pacientes imunocomprometidos devem ser examinados para IgG e IgM específico para *T. gondii* independentemente de sua história epidemiológica. Gestantes soronegativas e indivíduos imunocomprometidos devem ser aconselhados sobre como maximizar seus esforços de prevenção para evitar a infecção com *T. gondii* (E-Tabela 357-1). Além disso, as mulheres grávidas soronegativas devem ser testadas em série durante a gestação, na tentativa de diagnosticar soroconversão com a maior brevidade possível. Em alguns países, como França, as mulheres grávidas soronegativas são obrigadas por lei a fazer teste a cada mês para IgG e IgM específicos para *T. gondii*. Para as mulheres que soroconvertem são oferecidos espiramicina (se infectada antes de 18 semanas de gestação) ou pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico (se infectada após 18 semanas) e teste de PCR no líquido amniótico. Para as mães cujo líquido amniótico é PCR positivo ou aquelas em quem estudo de ultrassom fetal é altamente sugestivo de toxoplasmose congênita são oferecidos pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico. Embora a infecção muitas vezes ocorra na ausência de fatores de risco conhecidos para a infecção aguda, as intervenções educacionais para evitar a exposição ao parasita demonstraram ser eficazes na redução da incidência de seroconversão durante a gestação.

A maioria dos estudos epidemiológicos em todo o mundo reconheceu a carne contaminada e malcozida como um dos principais fatores de risco para a transmissão do parasita. Este parece ser o caso na Europa, América do Norte e América Latina. Cistos teciduais na carne tornam-se inviáveis por γ-irradiação (0,4 kGy), aquecimento até 67° C, ou congelamento até −20° C durante 24 horas e, em seguida, o descongelamento. A carne curada, seca ou defumada tem sido associada à infecção aguda e não deve ser considerada livre de *Toxoplasma*. Tem sido relatado que a exposição ao solo e atividades relacionadas ao solo desempenham um papel mais proeminente na transmissão em determinadas áreas geográficas, como a América Latina.

Em receptores soronegativos de um órgão sólido de um doador soropositivo, trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMZ) durante pelo menos 6 meses ou pirimetamina

durante pelo menos 6 semanas demonstraram ser eficazes na prevenção da infecção primária no paciente recém-imunossuprimido.

Reativação da Infecção Latente em Pacientes Imunocomprometidos e naqueles com Doença Ocular

Drogas usadas para prevenir a reativação da infecção latente em hospedeiros imunodeprimidos incluem TMP-SMZ (p. ex., TMP dose simples ou 80 mg e SMZ 400 mg, 1 comprimido por dia) e atovaquone (1.500 mg/ dia). Dapsona-pirimetamina e sulfadoxina-pirimetamina também se mostraram eficazes, mas a sua utilização parece ser limitada devido à potencial toxicidade hematológica.

Profilaxia contra a reativação da infecção latente foi bem-sucedida em pacientes portadores de Aids infectados com *T. gondii* (IgG soropositivo para *Toxoplasma*) e cuja contagem de células T $CD4^+$ estão abaixo de 200 células/μL. Para fins profiláticos, TMP-SMZ provavelmente não devem ser usados abaixo de uma dose mínima de 160 mg e 800 mg por via oral duas vezes por dia em um regime de três vezes por semana. Em pacientes com Aids, 100 mg de dapsona mais 50 mg de pirimetamina por via oral duas vezes por semana ou atovaquona (1.500 mg/ dia) também foi eficaz na prevenção da encefalite toxoplásmica. As conclusões destes estudos foram extrapoladas para pacientes imunodeprimidos sem Aids, devido à ausência de dados nesta população de pacientes.

Receptores soropositivos de *Toxoplasma* de um TCTH alogênico (Capítulo 181) que desenvolvem GVHD representam um desafio único. A reativação da toxoplasmose pode ser manifestada por uma doença não específica (p. ex., febre ou pneumonia), mas com risco de vida. A doença frequentemente não é reconhecida. A profilaxia com atovaquone tem sido proposta como um esquema alternativo nestes pacientes dada a potencial toxicidade da medula óssea com TMP-SMZ. Alguns pesquisadores propuseram uma estratégia preventiva em que pacientes soropositivos de *Toxoplasma* que recebem um TCTH alogênico são monitorados de forma rotineira (p. ex., semanalmente durante os primeiros 100 dias), com PCR para *T. gondii*. Aqueles que forem positivos receberiam profilaxia de preferência com TMP-SMZ ou atovaquone.

A interrupção da profilaxia contra a encefalite toxoplásmica tem se mostrado segura em pacientes portadores de Aids que recebem terapia antirretroviral altamente ativa que demonstram um aumento das suas contagem de células T $CD4^+$ para pelo menos 200 células/μL e cuja carga viral foi indetectável por pelo menos 6 meses.

Em pacientes com toxoplasmose ocular que experimentam recaídas frequentes (p. ex., mais de dois episódios por ano), TMP SMZ durante pelo menos 1 ano demonstrou ser efetivo na prevenção das suas recorrências.

Prognóstico

A infecção primária tem um amplo espectro de manifestações em seres humanos, de assintomática na maioria dos indivíduos à pneumonia ou doença com risco de vida se for adquirida em certas áreas do mundo. A infecção primária pode também ser fatal no feto e em indivíduos imunocomprometidos. O diagnóstico precoce e o tratamento podem

fazer uma diferença significativa no prognóstico desses pacientes.

Não está claro, neste momento, se a infecção crônica em indivíduos imunocompetentes é clinicamente irrelevante. Vários investigadores têm proposto que a infecção latente com o parasita pode desempenhar um papel significativo na doença mental (p. ex., a esquizofrenia) ou na propensão do indivíduo infectado para incorrer em acidentes de automóveis. Pacientes imunocompetentes podem reativar a infecção crônica na sua retina, e o prognóstico é influenciado pela proximidade das lesões à mácula, o envolvimento de um ou ambos os olhos, e o número de recidivas. Acredita-se que o tratamento pode retardar a progressão dessas lesões e acelerar a cura.

A reativação de uma infecção latente em indivíduos imunodeprimidos com deficiências significativas na sua imunidade mediada por células T, se não tratada, é 100% fatal.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Grau A

1. Alavi, S. M., Alavi, L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2010; 3:e67–e69.

Leituras sugeridas

Berrebi, A., Assouline, C., Bessieres, M.-H., et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203:552.e1–552.e6. *Um estudo prospectivo de 20 anos sobre a evolução em longo prazo de crianças com toxoplasmose.*

Magi, B., Migliorini, L. Western blotting for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *New Microbiol*. 2011; 34:93–95. *Detecta casos negativos pela sorologia.*

Neves, E. S., Bicudo, L. N., Curi, A. L., et al. Acute acquired toxoplasmosis: clinical-laboratorial aspects and ophthalmologic evaluation in a cohort of immunocompetent patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104:393–396. *As descobertas mais frequentes foram linfadenopatia (95%), cefaleia (70%), febre (68%) e perda ponderal (62%); hepatoesplenomegalia e elevação de transaminases foram observados em 20% a 30% dos casos.*

Wakefield, D., Cunningham, E. T., Jr., Pavesio, C., et al. Controversies in ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011; 19:2–9. *Análise.*

No Brasil

A toxoplasmose é altamente prevalente no Brasil, com relatos de até 71,3%. A prevalência de toxoplasmose congênita no país, uma das doenças detectadas no “teste do pezinho”, em dados coletados de 1995 a 2009 mostrou variação de 2 a 20 casos/10.000 habitantes nos diferentes estados. Relatos de surtos são frequentes e a doença pode ser transmitida por meio da ingestão de comida e de água não tratada.

De novembro de 2001 a janeiro de 2002, aconteceu o maior surto de toxoplasmose já registrado, ocorrido no município de Santa Isabel do Ivaí, Paraná. Segundo o Ministério da Saúde, foram identificadas 462 pessoas com sorologia sugestiva para toxoplasmose (IgM reagente), das quais sete eram gestantes. Seis recém-nascidos

foram infectados, um apresentou anomalia congênita grave e houve um aborto espontâneo. A investigação epidemiológica concluiu que a fonte de contaminação era um dos reservatórios de água da cidade, contaminado por fezes de um gato que estava eliminando oocistos de toxoplasma.

Em 2004, um surto de toxoplasmose aguda relacionada a ingestão direta de oocistos de gatos contaminados não relacionados à água, no município de Almeirim, Pará, foram confirmados laboratorialmente 40 casos.

Em janeiro de 2006, em um surto de toxoplasmose no município de Anápolis, Goiás, foram confirmados laboratorialmente 26 casos de toxoplasmose, que tiveram como fator em comum a presença em uma festa.

De junho a setembro de 2011, ocorreu, em três municípios de Rondônia, um surto que envolveu 141 casos de toxoplasmose aguda confirmados laboratorialmente, associado ao consumo de açaí, contaminado durante o processo de preparo. Febre, linfadenopatia e cefaleia foram as principais manifestações, mas também houve manifestações oculares em 43,8% dos casos.

Também é relatada alta taxa de comprometimento ocular por *T. gondii* no país, chegando a 5,8% entre os indivíduos com sorologia positiva. A análise genética de cepas de *T. gondii* isoladas de pacientes de diferentes localidades do país mostra elevada taxa de divergência quando comparadas a linhagens clonais previamente descritas, o que talvez explique as elevadas frequência e gravidade da doença ocular causada por *T. gondii* no Brasil.

As orientações sobre o tratamento para neurotoxoplasmose em pacientes portadores de HIV/Aids no Brasil estão disponíveis no documento Recomendações para terapia antiretroviral em adultos infectados pelo HIV – 2007/2008 (versão de 2012/2013 deve ser lançada em breve), disponível no site: www.aids.gov.br.

Bibliografia

Aleixo, A. L.Q. C., Benchimol, E. I., Neves, E. S., Silva, C. S.P., Coura, L. C., Amendoeira, M. R.R., Frequência de lesões sugestivas de toxoplasmose ocular em uma população rural do Estado do Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, 2009;42(2.) Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000200014&lng=en&nrm=iso. Acessado em 09 de dezembro de 2012

Bahia-Oliveira, L. M., Jones, J. L., Azevedo-Silva, J., Alves, C. C., Oréfice, F., Addiss, D. G. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9(1):55–62.

Belfort-Neto, R., Nussenblatt, V., Rizzo, L., Muccioli, C., Silveira, C., Nussenblatt, R., Khan, A., et al. High prevalence of unusual genotypes of Toxoplasma gondii infection in pork meat samples from Erechim, Southern Brazil. *An Acad Bras Cienc*. 2007; 79(1):111–114.

Carmo, D. L., Póvoa, M. M., Monteiro, N. S., Marinho, R. R., Nascimento, J. M., Freitas, S. N., et al, Surto de toxoplasmose humana no Distrito de Monte Dourado, Município de Almeirim, Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude [periódico na Internet]*, 2010;1(1):61–66 Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232010000100009&lng=pt. Acessado em 09 de dezembro de 2012

de Moura, L., Bahia-Oliveira, L. M., Wada, M. Y., Jones, J. L., Tuboi, S. H., Carmo, E. H., Ramalho, W. M., et al. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(2):326–329.

Dutra LH, Saad E, Wada MY, Macário E: Relatório final sobre a investigação do surto de toxoplasmose em Rondônia, Brasil, 2011. Documento do Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis (DEVIT), Coordenação Geral de Vigilância e Resposta às Emergências em Saúde Pública (CGVR) e Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS, maio de 2012. Disponível

em: http://www.agevisa.ro.gov.br/wp-content/uploads/2012/10/RELATÓRIO.pdf. Acessado em 09 de dezembro de 2012.

Garcia, J. L., Navarro, I. T. Levantamento soroepidemiológico da toxoplasmose em moradores da zona rural do município de Guaraci – Paraná – Brasil. *Semina Ci. Agr*. 1995; 16(1):63–67.

Gilbert, R. E., Freeman, K., Lago, E. G., Bahia-Oliveira, L. M., Tan, H. K., Wallon, M., Buffolano, W., et al. Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2(8):e277. [13].

Heukelbach, J., Meyer-Cirkel, V., Moura, R. C., Gomide, M., Queiroz, J. A., Saweljew, P., Liesenfeld, O. Waterborne toxoplasmosis, northeastern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(2):287–289.

Neto, E. C., Amorim, F., Lago, E. G. Estimation of the regional distribution of congenital toxoplasmosisin Brazil from the results of neonatal screening. *Scientia medica*. 2010; 20(1):64–70.

Criptosporidiose

Aldo A.M. Lima and Richard L. Guerrant

Definição

Criptosporidiose é a doença clínica causada pelos protozoários do gênero *Cryptosporidium*. Os patógenos humanos de espécie *Cryptosporidium* mais importantes são o *Cryptosporidium hominis*, o *Cryptosporidium parvum*, o *Cryptosporidium meleagridis*, o *Cryptosporidium felis*, o *Cryptosporidium canis* e o genótipo *Cryptosporidium* de coelhos. No entanto, o *C. parvum* e o *C. hominis* são os principais patógenos humanos.

O Patógeno

O *Cryptosporidium* spp pertence ao filo de protozoários Apicomplexa (esporozoários), os quais apresentam anéis polares apicais, micronemas e microtúbulos subpeliculares, estruturas responsáveis pela introdução nas células do hospedeiro; à ordem Eucoccidiorida (Eucoccidiida); e à subordem Eimeriorina (Eimeriina), de acordo com a merogonia e o desenvolvimento independente de gametócitos masculinos e femininos no hospedeiro vertebrado. A família Cryptosporidiidae tem um esporocisto oculto e passa por uma conclusão monoxênica de seu ciclo em um hospedeiro, no qual pode causar, principalmente, infecções intestinais, da cloaca e gástricas.

Epidemiologia

O ciclo de vida começa com a ingestão de oocistos de *Cryptosporidium* (2 a 5 μm) pelo hospedeiro vertebrado, com excistação dentro do lúmen do intestino para liberar quatro esporozoítos (Fig. 358-1). Os esporozoítosligam-se às células epiteliais do hospedeiro e nelas penetram para formar vacúolos parasitóforos intracelulares, mas extracitoplasmáticos, nos quais se desenvolvem em trofozoítos e, subsequentemente, em merontes tipo 1 (esquizontes). Por divisão nuclear assexuada, multiplicam-se e liberam seis a oito merozoítos tipo 1, que invadem as células vizinhas do hospedeiro e se desenvolvem em merontes tipo 2 ou trofozoítos para completar o ciclo reprodutivo assexuado. Os merontes tipo 2 sofrem duas divisões nucleares e liberam quatro merozoítos tipo 2, que podem infectar as células do hospedeiro e depois se desenvolver nas formas masculina (microgamonte) ou feminina (macrogameta). Os microgametas liberados do microgamonte podem penetrar nos macrogametas para formar zigotos. Aproximadamente 20% dos zigotos desenvolvem-se em oocistos de parede delgada autoinfecciosos; 80% tornam-se oocistos de parede espessa, os quais são excretados nas

fezes.

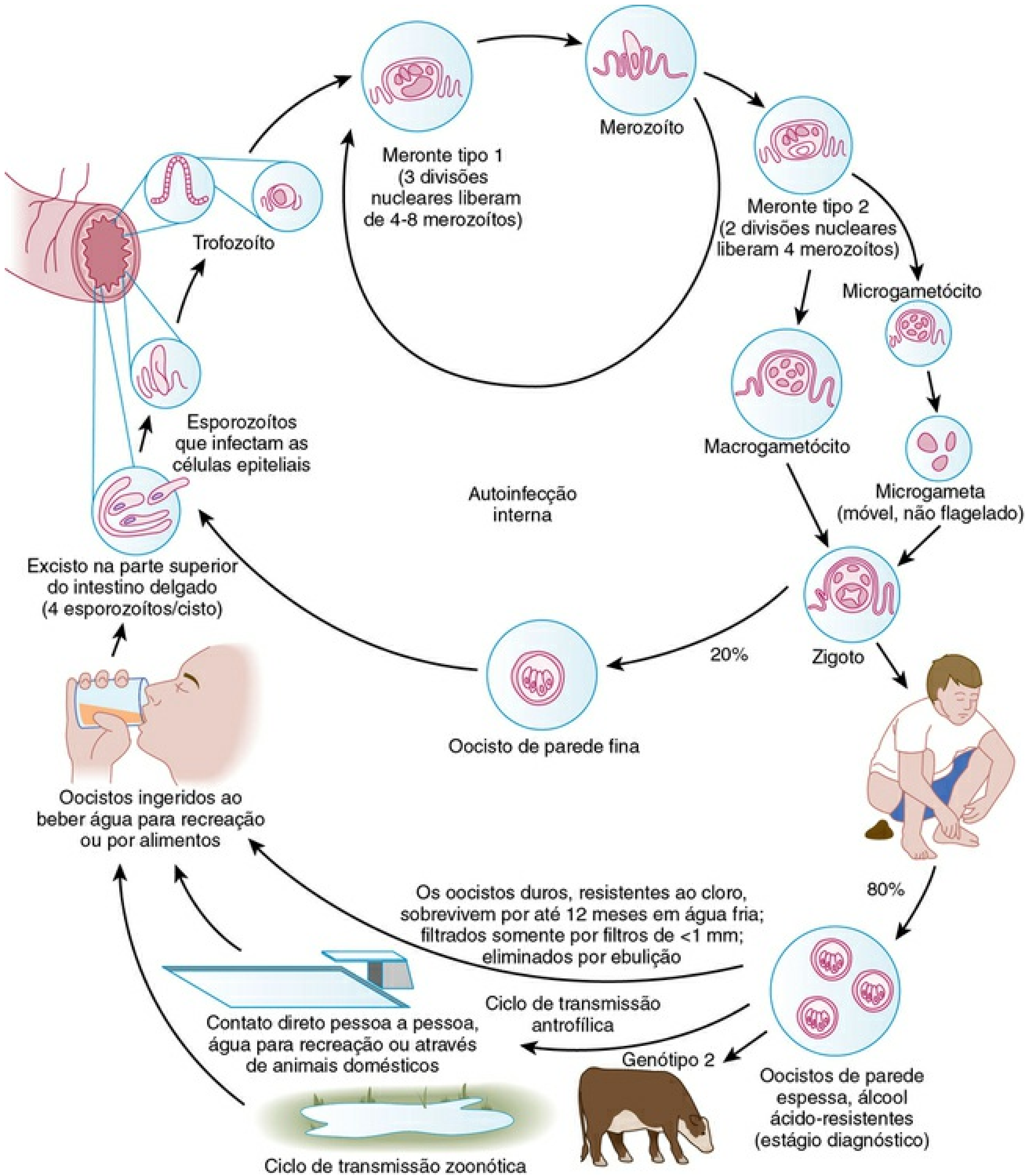

FIGURA 358-1 Ciclo de vida do *Cryptosporidium* spp. (Redesenhado com a permissão de Kosek M, Alcantara C, Lima AAM *et al*. Cryptosporidiosis: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:262-269.)

Os oocistos de *Cryptosporidium* têm, pelo menos, cinco características que fazem desses organismos problema comum e risco potencial de transmissão de uma pessoa para a outra e de surtos de doença relacionadas a alimentos e água. Primeiro, os oocistos de *Cryptosporidium* são resistentes a muitos desinfetantes químicos, como, por exemplo, ao cloro. Segundo, o organismo é altamente infeccioso, sendo a dose infecciosa média de *C. parvum* de até 132 oocistos. Terceiro, o tamanho dos oocistos, 2 a 5 μm, possibilita eles

passarem através da maioria dos filtros convencionais, mesmo aqueles capazes de remover algumas partículas menores do que 1 μm. Quarto, o ciclo de vida monoxênico torna possível que oocistos infecciosos sejam excretados em grande número nas fezes, os quais se disseminam facilmente. Quinto, o organismo está associado a diferenças geográficas, sazonais e socioeconômicas na distribuição de *Cryptosporidium* spp.

No mundo todo, a criptosporidiose é sazonal e relacionada à precipitação e às variações de temperatura. A excitação de *C. parvum* aumenta em água com temperaturas de até 46 °C (luz natural durante 12 horas). Dois surtos de transmissão pela água trouxeram a criptosporidiose à atenção da saúde pública. Em janeiro de 1989, foi observado o crescimento do número de casos de criptosporidiose em Swindon e Oxfordshire, Reino Unido, com pico alcançado em março. O mapeamento dos endereços onde ocorreram os primeiros casos apontou associação ao abastecimento de água. Ao final de fevereiro, o departamento de águas e esgotos da região detectou oocistos de *Cryptosporidium* em amostras da água que abastecia as áreas afetadas e na água tratada. Foi descoberta a contaminação da água bruta do rio Tâmisa utilizada em três usinas de tratamento de água, com evidência de poluição por efluentes de fazendas. Esse surto resultou em 516 casos e, desse modo, despertou o interesse público e levou a uma investigação oficial. O segundo surto ocorreu no início da primavera de 1993, entre março e abril, em Milwaukee, Wisconsin, e foi o maior surto documentado de doença transmitida pela água nos Estados Unidos, com uma estimativa de 403.000 pessoas com diarreia aquosa aguda e, potencialmente, 112 mortes. Achados desse surto sugeriram que oocistos de *Cryptosporidium* passaram pelo sistema de filtração de uma das usinas de tratamento de água da cidade. Além disso, revelaram que os padrões e os métodos de detecção da qualidade da água para o *Cryptosporidium* eram inadequados. Em piscinas, especialmente infantis, frequentemente problema costuma estar associado à contaminação fecal acidental. Também foram relatados surtos de origem alimentar associados a uma bebida não alcóolica feita à base de maçã (não comercializada no Brasil), leite não pasteurizado, salada de frango, vegetais, produtos crus e mariscos contaminados.

A prevalência de criptosporidiose varia conforme a região geográfica, com as maiores taxas vistas nos países em desenvolvimento. A maioria dos casos de criptosporidiose ocorre em crianças pequenas – isso sugere que a resposta imunológica do hospedeiro desempenha um papel fundamental na suscetibilidade. Além disso, a criptosporidiose em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e aqueles com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é persistente e, eventualmente, ameaça a vida, podendo envolver infecções dos tratos hepatobiliar e respiratório, além de todo o trato gastrointestinal. Apenas a terapia antirretroviral efetiva com restauração da função imunológica controla esta devastadora doença. A prevalência de criptosporidiose em pacientes com HIV/Aids varia de 23% naqueles com contagem de células $CD4^+$ maior do que 1.000/μL a 46% naqueles com contagem de células $CD4^+$ menor que 100/μL.

Fisiopatologia

Os oocistos de *Cryptosporidium* spp costumam excitar-se no intestino delgado e liberar

esporozoítos infecciosos que invadem o epitélio mucoso e, eventualmente, as células M das placas de Peyer, no íleo terminal e no cólon. Em pacientes imunocomprometidos, os organismos podem ser encontrados por todo o intestino, trato biliar, pâncreas e trato respiratório. Como apontado anteriormente, os trofozoítos sofrem reprodução assexuada por merogonia para formar merontes tipo 1 e, depois, tipo 2. Os esporozoítos e merozoítos são internalizados por meio de mecanismos de invasão semelhantes e reorganização da actina. A entrada na célula do hospedeiro ocorre em 30 segundos e depende do citoesqueleto de actina-miosina do parasito para entrar nos vacúolos parasitóforos bimembrana do hospedeiro em um nicho intracelular único, porém extracitoplasmático. Forma-se actina polimerizada densa na fusão de base das bimembranas do hospedeiro-parasito. A invasão de células do hospedeiro leva a deslocamento da borda microvilosa, atrofia das vilosidades, hiperplasia das células da cripta e infiltração acentuada por linfócitos, células plasmáticas e alguns neutrófilos na lâmina própria, com apoptose das células infectadas e alteração significativa da permeabilidade intestinal, conforme medido pelos marcadores manitol e lactulose. Esse teste funcional não invasivo mostra tanto uma área absortiva reduzida quanto a função de barreira prejudicada, que é ainda mais grave em pacientes com HIV/AIDS. A regulação positiva do fator nuclear κB e da cascata pró-inflamatória causa diarreia secretória e levemente inflamatória. A quantidade de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral-α, interleucina-1β (IL-1β), IL-8 e lactoferrina, é significativamente elevada nas infecções murinas e humanas. A IL-1β e a IL-8 regulam positivamente a ciclo-oxigenase-2, que resulta na síntese de prostaglandina nas células epiteliais e na produção de substância P pelas células inflamatórias. Tais produtos juntos reduzem a absorção líquida de sódio e aumentam a secreção líquida de cloreto, causando a diarreia secretória frequentemente apresentada nessa infecção.

Ambas as respostas imunológicas, inata e adaptativa, estão associadas à imunidade e à criptosporidiose. Duas quimiocinas, a CXCL-10 e talvez a CXCL-8, estão inicialmente implicadas à atração de células pró-inflamatórias. A ativação do sistema imunológico envolve a estimulação precoce por IL-15, a qual pode ser importante para a eliminação inicial do parasito. Células T $CD4^+$ e interferon-γ desempenham papéis relevantes na defesa imunológica final contra esta infecção, provavelmente mais que as células B ou $CD8^+$.

Manifestações clínicas

A criptosporidiose é uma infecção cosmopolita, autolimitada em hospedeiros imunocompetentes, que afeta todas as faixas etárias em ambos os sexos. Nos países em desenvolvimento, a doença costuma ocorrer mais em crianças com menos de 5 anos, por causa dos grandes períodos de exposição orofecal e do desenvolvimento parcial imunológico em crianças mais velhas e adultos. Nos países desenvolvidos, a doença ocorre em todas as idades e a maioria dos casos está associada a pequenos surtos provocados pela contaminação da água, normalmente a de atividades recreativas. Mais frequentemente, os viajantes dos países desenvolvidos são adultos. O período de incubação é de cerca de 1 semana, com uma variação de 1 a 30 dias. A diarreia pode ter

início repentino, frequentemente com fezes aquosas volumosas, náusea ou vômitos, distensão e dor abdominal, mal-estar, fadiga e perda de peso, eventual hipertermia e um impacto a longo prazo na atividade física, no desempenho escolar e na função cognitiva, especialmente nas crianças pequenas em risco nos países em desenvolvimento. Foram relatadas infecção respiratória e tosse. Nos hospedeiros normais, em geral a doença dura de 2 a 3 semanas, mas, às vezes, pode persistir por mais de um ano. Normalmente, a liberação de oocistos dura de 1 a 2 semanas, porém pode ocorrer por mais de 2 meses. Pacientes com imunodeficiência das células T, tais como os que apresentam doenças hematológicas malignas (especialmente crianças), deficiências primárias de células T (imunodeficiência combinada grave [SCID] e deficiência do ligante CD40) e com HIV/AIDS correm o risco de desenvolver doença mais grave e e maior risco de morte.

Hospedeiros Imunocompetentes

Dados sobre a história natural de criptosporidiose em hospedeiros imunocompetentes foram obtidos principalmente em países desenvolvidos e tais informações provêm a partir de casos de surtos transmitidos pela água, pacientes buscando assistência médica, viajantes, pessoas que trabalham em contato com animais, crianças em creches e as pessoas em contato com elas. A maioria dos pacientes nos surtos e viajantes é de adultos, que geralmente apresentam diarreia com duração média de 14 dias, com variação de 1 a 100 dias. A duração e a gravidade da diarreia para *C. parvum* e *C. hominis* parecem ser semelhantes. A recorrência de diarreia é comum e ocorre em 30 a 41% dos pacientes. Relatos do Reino Unido descrevem dor abdominal (96%), vômito (65%), febre (59%) e diarreia sanguinolenta (11%). As manifestações clínicas em 285 pessoas pesquisadas com diagnóstico confirmado em laboratório de infecção por *Cryptosporidium* no surto maciço de Milwaukee mostraram uma duração média de 9 dias (variação de 1 a 55 dias), com diarreia aquosa em 93%, cólicas abdominais em 84%, febre em 57% e vômitos em 48%.

Criptosporidiose da Infância nos Países em Desenvolvimento

Nos países em desenvolvimento, a criptosporidiose está associada à diarreia persistente, aumento da carga total de diarreia, risco de desnutrição e mortalidade infantil. Um estudo caso-controle aninhado em uma coorte no Brasil mostrou que crianças menores de 1 ano com criptosporidiose tiveram maiores cargas subsequentes de diarreia e déficits de crescimento. Esses achados foram estendidos para uma favela no Peru, onde a criptosporidiose está associada a oscilação de crescimento e nanismo. Isso se aplicou, até mesmo, a crianças com infecções assintomáticas, as quais são ainda bem comuns nas áreas endêmicas. O impacto a longo prazo da diarreia na infância e da criptosporidiose também foi avaliado em um estudo de coorte no Brasil, em que se mostrou que crianças com mais morbidade por diarreia ou criptosporidiose no início da vida (0 a 2 anos) tiveram aptidão física reduzida e função cognitiva prejudicada de 6 a 9 anos de idade. Vários estudos recentes relevaram que os oocistos são liberados por mais tempo e o número de oocistos é maior na infecção por *C. hominis* do que por *C. parvum*. No Brasil, um estudo de coorte de recém-nascidos demonstrou que crianças com infecção por *C.*

hominis tiveram lactoferrina fecal mais elevada e crescimento retardado em comparação com aquelas infectadas por *C. parvum*. Diarreia, náusea, vômitos e mal-estar geral foram mais frequentemente associados à infecção por *C. hominis* em um estudo longitudinal com crianças no Peru. A análise da família de subtipos de *C. hominis* (Ia, Ib, Id e Ie) também mostrou que o Ib estava mais associado a náusea, vômito e mal-estar geral.

Hospedeiros Imunocomprometidos

A baixa contagem de linfócitos $CD4^+$ nos pacientes infectados pelo HIV está associada à diarreia grave por criptosporidiose. Por exemplo, pacientes com contagens de $CD4^+$ acima de 180/mm^3 geralmente apresentam doença transitória ou autolimitada e aqueles com contagem de $CD4^+$ inferior a 50/mm^3 costumam exibir doença grave com mais de 2 L de fezes por dia. A introdução da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) reduziu as taxas de criptosporidiose em pacientes com HIV/AIDS. A HAART também pode inibir diretamente o desenvolvimento de esporozoítos e a invasão das células do hospedeiro. Pacientes com outros distúrbios imunológicos, tais como imunodeficiência de células T (SCID, deficiência de ligante CD40) ou malignidades hematológicas, especialmente em crianças, apresentam risco elevado de doença mais grave prolongada, ou extensa, com infecção ocasionalmente estendendo-se à vesícula biliar, ao ducto pancreático e até à árvore brônquica. Foram descritas várias complicações nesses pacientes, entre elas, pancreatite, colecistite, colangite esclerosante, papilite e estenose do ducto biliar terminal com cirrose biliar subsequente.

Diagnóstico

As manifestações clínicas e os achados de exames físicos em pacientes com criptosporidiose não são exclusivos e o diagnóstico diferencial deve contemplar outras causas de gastroenterite infecciosa, tais como *Giardia*, *Cyclospora*, *Isospora*, microsporidia, patótipos de *E. coli* (enteropatogênico [EPEC], enteroagregativo [EAEC], difusamente aderente [DAEC], êntero-hemorrágico [EHEC], enteroinvasivo [EIEC] e enterotoxigênico [ETEC]), *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, rotavírus e norovírus, dentre outros. O diagnóstico definitivo de infecção entérica por *Cryptosporidium* é feito pelo exame de fezes. Até três amostras fecais com fixação e concentração antes da coloração permanente podem aumentar as taxas de detecção. Os oocistos são corados com coloração álcool-ácido resistentes, coloração Ziehl-Neelsen modificada, coloração fluorescente com auramina-fenol ou colorações imunofluorescentes. Colorações álcool-ácido resistentes requerem em torno de 500.000 oocistos por grama para detecção em fezes formadas e a imunofluorescência é, pelo menos, 10 vezes mais sensível; ensaios imunoenzimáticos têm sensibilidade e especificidade próximas dos 100% para *Cryptosporidium*. Os testes de reação em cadeia da polimerase detectam 50 a 500 oocistos por milímetro de fezes líquidas e podem ser utilizados para diferenciar as espécies e genótipos de *Cryptosporidium*.

Tratamento Rx

A nitazoxanida surgiu como o único tratamento efetivo para a criptosporidiose e é autorizada nos Estados Unidos para crianças e adultos imunodeprimidos, com relatos de redução da duração da diarreia e da liberação de oocistos em vários ensaios clínicos duplo-cegos controlados por placebo. Um ensaio clínico da criptosporidiose em adultos no Egito (500 mg duas vezes ao dia por 3 dias) e crianças (200 mg dos 4 aos 11 anos de idade e 100 mg de 1 aos 3 anos, duas vezes ao dia por três dias) mostrou que 80% apresentaram redução da diarreia contra 41% do grupo recebendo placebo.[1] Um segundo ensaio clínico de 3 dias de tratamento mostrou resolução dos sintomas em 4 dias em 96% dos pacientes recebendo comprimidos de nitazoxanida (500 mg duas vezes ao dia por 3 dias) contra apenas 41% dos que receberam placebo. [2]

A prevenção e o tratamento da criptosporidiose em pacientes imunocomprometidos foram analisados recentemente e não houve evidência de redução da duração ou da frequência da diarreia com nitazoxanida. Entretanto, a nitazoxanida resultou em eliminação significativamente maior de oocistos do que o placebo em todas as crianças. Em pacientes com HIV/Aids, a HAART emergiu como a terapia mais importante para evitar e reduzir a gravidade e a frequência da criptosporidiose. A terapia de reidratação oral ou a reposição intravenosa de líquidos para doença mais grave é a chave para evitar a desidratação e o risco de morte imediata.

Prevenção

A prevenção da transmissão de uma pessoa para outra pode ser alcançada com orientações de higiene pessoal, tais como lavar frequentemente as mãos após utilizar ou limpar o banheiro, trocar fraldas e cuidar de pessoas com diarreia. Recomenda-se que as pessoas com criptosporidiose sejam afastadas do local de trabalho por até 48 horas após o último episódio de diarreia. Em fazendas, deve haver lavatórios, para facilitar a higiene pessoal. Como a maioria dos surtos de criptosporidiose está relacionada com oocistos na água de abastecimento, pesquisas de rotina desse parasito na água tratada são fundamentais para evitar uma grande disseminação da doença. A otimização das abordagens de barreiras múltiplas, como tratamento químico e filtração da água e sistemas de tratamento, é bastante recomendada. A radiação ultravioleta e o ozônio são eficazes na inativação dos cistos de *Cryptosporidium* e *Giardia* na água e podem ser úteis no controle da transmissão de protozoários.

Grau A

1. Rossignol, J. F., Ayoub, A., Ayers, M. S. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001; 184:103–106.
2. Rossignol, J. F., Kabil, S. M., Younis, A. M., et al. Double-blind placebo controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea in 90 immunocompetent adults and adolescents from the Nile delta of Egypt. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:320–324.

Leituras sugeridas

Borad, A., Ward, H. Human immune responses in cryptosporidiosis. *Future Microbiol*. 2010; 5:507–519. *Análise de avanços recentes e perspectivas futuras da compreensão das respostas imunológicas humanas à infecção por Cryptosporidium.*

Chalmers, R. M., Davies, A. P. Minireview: clinical cryptosporidiosis. *Exp Parasitol*. 2010; 124:138–146. *Uma análise abrangente.*

Jagai, J. S., Castronovo, D. A., Monchak, J., et al. Seasonality of cryptosporidiosis: a meta-analysis approach. *Environ Res*. 2009; 109:465–478. *Um estudo interessante sobre a associação da criptosporidiose à precipitação atmosférica e às variações de temperatura no mundo.*

Karanis, P., Kourenti, C., Smith, H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J Water Health*. 2007; 5:1–38. *Uma análise abrangente.*

Rossignol, J. F. Cryptosporidium and Giardia: treatment options and prospects for new drugs. *Exp Parasitol*. 2010; 124:45–53. *Uma análise abrangente.*

No Brasil

A criptosporidiose não é uma doença de notificação compulsória em nosso meio. Quando acomete pacientes com infecção por HIV e diarreia por 30 dias ou mais, preenche o critério adaptado CDC de definição de Aids, adotado no Brasil.

Antes de 1980, as principais doenças de veiculação hídrica eram provenientes de patógenos entéricos bacterianos, como febre tifoide e paratifoide e demais disenterias. A partir de então, protozoários e amebas parasitos emergiram como principais contaminantes associados à veiculação hídrica (espécies de *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis*, *Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*, *Blastocystis hominis*, *Balantidium coli*, microsporídios, *Acantamoeba* e *Naegleria fowleri*).

No estado de São Paulo, a Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (Cstesb) faz o monitoramento de alguns mananciais quanto à presença de *Cryptosporidium* e *Giardia*. Assim, ambos foram identificados em vários rios utilizados para captação de água para consumo humano e recreação.

No Brasil, a pesquisa de protozoários patogênicos no monitoramento de amostras ambientais ainda está no início. A Portaria nº 2.914/2011, do Ministério da Saúde, recomenda a avaliação da presença dos protozoários *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp. em água destinada ao consumo humano.

Desse modo, foi feito um estudo com 279 crianças (0 a 6 anos) de quatro creches municipais de Botucatu (SP), para avaliar a prevalência de enteroparasitoses. Verificou, em 53,40% das crianças parasitadas, que a *Giardia duodenalis* (26,88%), o *Cryptosporidium* sp.(15,05%), o *Blastocystis hominis* (14,34%) e o *Enterobium vermicularis* (10,04%) foram os mais frequentemente isolados em amostras. O monoparasitismo foi observado em 57,72% e o multiparasitismo, em 42,28% dos casos.

Outro estudo de soroepidemiologia para o *Cryptosporidium parvum* em população normal no estado de São Paulo evidenciou aumento gradual da soropositividade IgG com o decorrer da idade. Ela apresentou-se baixa em lactentes, alcançando 60% de positividade em crianças de 5 anos e 80% a partir de 10 anos.

Souza Júnior e Garcia-Zapata avaliaram 393 pacientes com diarreia e algum tipo de

comprometimento do sistema imunológico (HIV/Aids, neoplasias em tratamento quimioterápico e uso de imunossupressores). Foram coletadas 657 amostras fecais (com média de 1,7 amostra por paciente) e foi observado que 74 (19%) pacientes estavam infectados por enteroparasitos, sendo 11 (3%) os casos de criptosporidiose.

Um estudo retrospectivo realizado em Serviço de Referência de Aids em São José do Rio Preto, interior de São Paulo, para avaliar epidemiologia das enteroparasitoses, reuniu 500 pacientes por meio da análise dos prontuários durante um período de 10 anos (1998-2008). O protozoário mais frequente foi o *Isospora belli* (4,2%), seguido da *Giardia lamblia* (3,5%), da *Entamoeba coli* (2,8%) e do *Criptosporidium parvum* (0,3%).

Encontra-se disponível no site www.hcnet.usp.br o Guia de Utilização de Anti-infecciosos e Recomendações para Prevenção de Infecções Hospitalares 2012-2014, de autoria do Grupo e das Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Na página, há recomendações atualizadas do tratamento das parasitoses intestinais no Brasil.

Bibliografia

Brasil. Doenças infecciosas e parasitárias, Guia de Bolso, Ministério da Saúde. Brasília, 2010. p. 129. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_ infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf.

Cardoso, L. V., et al. Enteric parasites in HIV-1/AIDS-infected patients from a Northwestern São Paulo reference unit in the highly active antiretroviral therapy era. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. nov-dez*. 2011; 44(6):665–669.

Carvalho, T. B., Carvalho, L. R., Mascarini, L. M. Occurrence of enteroparasites in daycare centers in Botucatu (São Paulo State, Brazil) with emphasis on *Cryptosporidium* sp., *Giardia duodenalis* and *Enterobius vermicularis*. *Rev Inst Med Trop. Sep-Oct*. 2006; 48(5):269–273.

Cox, M. J., Elwin, K., Massad, E., Azevedo, R. S. Age-specific seroprevalence to animmunodominate Cryptosporidium sporozoite antigen in a Brazilian population. *Epidemiol Infect*. 2005; 133:951–956.

Franco, R. M.B., et al. Parasitologia ambiental: métodos de concentração e detecção de *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp. em amostras de água. *Revista de Patologia Tropical. Abr. -jun*. 2012; 41(2):119–135.

Franco, R. M.B. Protozoários de veiculação hídrica: relevância em saúde pública. *Rev Panam Infectol*. 2007; 9(4):36–43.

Souza Júnior, E. S., Garcia-Zapata, M. T.A. Diagnóstico laboratorial de enteroparasitoses oportunistas, com ênfase nas microsporidioses humanas, em Goiânia (GO). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Nov-dez*. 2006; 39(6):560–564.

Giardíase

Theodore E. Nash and David R. Hill

Definição

Giardia lamblia (Giardia duodenalis, Giardia intestinalis) é um parasita protozoário onipresente de humanos e outros mamíferos que residem no intestino delgado. É a infecção por parasita mais comum do trato gastrointestinal nos Estados Unidos e no mundo e é responsável por surtos de diarreia e doença endêmica esporádica.

O Patógeno

A *Giardia* tem um ciclo de vida simples. O trofozoíto, que tem 9 a 21 μm de comprimento, 5 a 15 μm de largura e 2 a 4 μm de espessura (Fig. 359-1), reside no intestino delgado e é responsável por manifestações de doença. Tem quatro pares de flagelos, dois núcleos funcionando de maneira igual e um disco de sucção ventral, pelo qual pode aderir às células epiteliais intestinais. A superfície dorsal tem formato de pera e simetria bilateral com dois núcleos altamente característicos mais bem-visualizados após coloração. Na parte inferior do intestino delgado o trofozoíto se desenvolve em um cisto ambientalmente resistente. A detecção de proteínas da parede do cisto solúveis nas fezes forma a base da maioria dos ensaios de antígeno nas fezes.

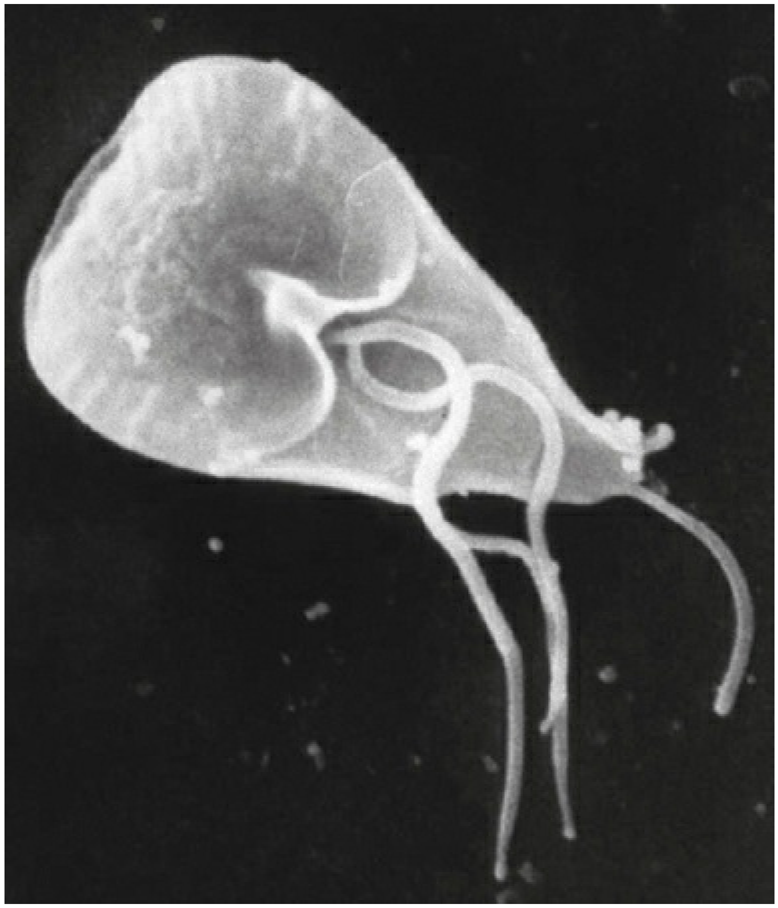

FIGURA 359-1 *Giardia lamblia.*
Esta micrografia eletrônica de varredura revela alguns dos detalhes ultraestruturais externos exibidos por um parasita protozoário *G. lamblia* flagelado.

Os cistos excretados são maduros e infecciosos. Eles são ovais e têm cerca de 8 a 12 μm de comprimento e 7 a 10 μm de largura (Fig. 359-2). Após a ingestão e exposição a ácido e proteases no estômago e intestino, eles excistam no intestino delgado, produzindo dois trofozoítos de cada cisto, que rapidamente se dividem de novo. O número de trofozoítos dobra a cada seis horas para os isolados de crescimento mais rápido.

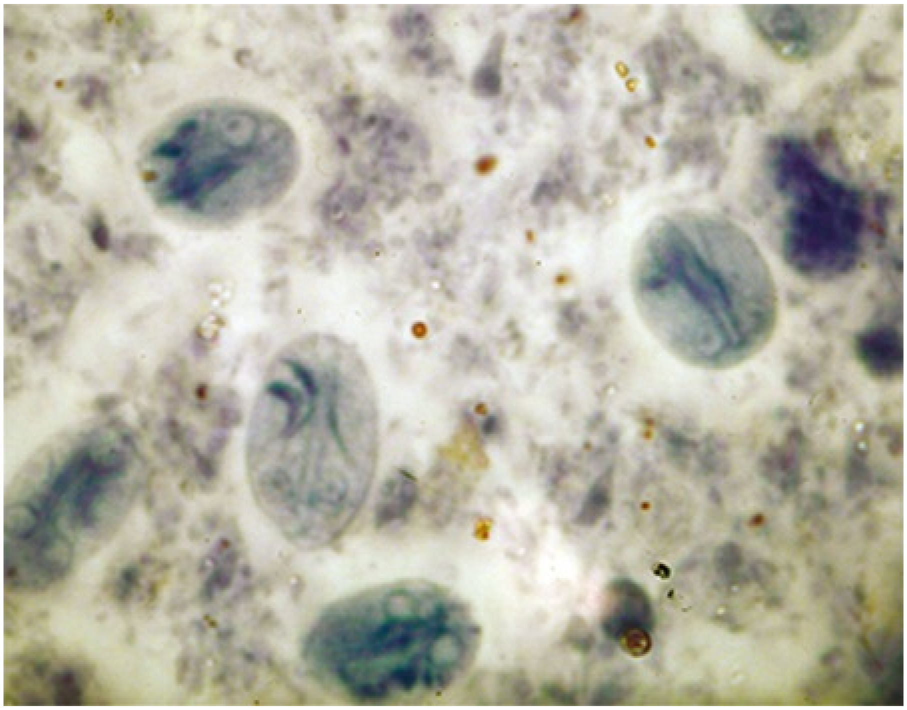

FIGURA 359-2 Coloração de hematoxilina férrica de cistos de *Giardia lamblia* das fezes.

Várias *Giardia* morfologicamente idênticas mas geneticamente distintas infectam humanos e animais. Não há consenso na nomenclatura. Inicialmente separadas em grupos, agora são nomeadas em agrupamentos ou genótipos. Humanos e alguns animais são infectados pelo agrupamento A ou B. Esses agrupamentos são genética e biologicamente divergentes e podem ser duas espécies distintas.

A *Giardia* está bem-adaptada a sua existência como parasita. Apresenta dois núcleos funcionando de maneira igual e não apresenta mitocôndrias e peroxissomos. Tem metabolismo simplificado e depende do hospedeiro para nutrientes como purinas, pirimidinas, cisteína e colesterol. O isolado WB, agrupamento A, tem um genoma compacto (11,7 Mb) com promotores geralmente curtos. O citoesqueleto rígido do parasita é composto de famílias únicas de proteínas estruturais e carboidratos.

A *Giardia* é o único parasita intestinal que sofre variação antigênica. Apenas uma de uma família de aproximadamente 250 proteínas específicas de variante (VSPs) é expressada na superfície do trofozoíto de cada vez. Tanto a seleção imune como biológica de trofozoítos quanto a expressão VSPs específicas ocorrem em humanos e animais com giardíase. As VSPs expressadas devem ser compatíveis com o ambiente intestinal do hospedeiro e não são provavelmente reconhecidas pelo sistema imunológico do hospedeiro, pois os anticorpos a VSPs são inibitórios ou citotóxicos. Os mecanismos envolvidos na variação antigênica não são completamente compreendidos, mas não envolvem movimento do gene e parecem ser controlados pós-transcricionalmente. Embora todas as VSPs sejam transcritas, todas menos uma das transcritas são eliminadas por mecanismos baseados no RNA de interferência, resultando em expressão de uma proteína de superfície VSP única. Não esta exatamente claro, como a seleção e a mudança ocorrem.

Epidemiologia

A *Giardia* está entre as infecções mais comuns por parasitas nos humanos; ela é altamente infecciosa e os cistos são frequentemente excretados em grande quantidade (tão elevada quanto 10^7 cistos por grama de fezes), especialmente em crianças pequenas. Os cistos podem sobreviver por meses em água fria, são relativamente resistentes ao cloro, mas são intolerantes ao ressecamento e calor em comparação com *Cryptosporidium* e ovos de helmintos. Entre dez e 100 cistos são suficientes para estabelecer infecção. Consequentemente, a ingestão de água ou comida que contenha pequenos níveis de contaminação pode resultar em infecção. Aproximadamente 20.000 infecções são relatadas anualmente nos Estados Unidos, mas em razão da subnotificação, o número real estimado de infecções está entre 100.000 e 2,5 milhões de casos por ano.

As infecções são mais comuns em crianças pequenas e são mais frequentes nos meses do verão e do outono. A giardíase é adquirida após ingestão de água ou alimento contaminado ou através de contato de uma pessoa para a outra. Nas décadas passadas, grandes surtos nos países ricos, como os Estados Unidos, ocorreram após ingestão de água contaminada obtida de fontes de superfície como reservatórios, lagos e rios de montanha. Entretanto, com a melhora das medidas de tratamento da água, a ingestão da água contaminada de piscinas e lagos é agora a fonte mais comum de surtos e infecção esporádica. Mochileiros que ingerem água de superfície não tratada continuam em risco de infecção.

Embora surtos por alimentos contaminados ou pessoas que manipulam alimentos infectadas sejam bem-descritos, não são documentados com frequência. Mundialmente, a transmissão de uma pessoa para a outra pode ser o modo mais frequente de infecção e é a maneira principal pela qual crianças são infectadas em creches, onde historicamente a prevalência tem sido de 50%. A transmissão pessoa a pessoa ocorre entre os membros da família com crianças infectadas e após práticas sexuais que levam ao contato fecal-oral. Em regiões de baixa renda altamente endêmicas, quase todas as crianças em torno de dois a três anos são infectadas. Embora imunidade parcial possa se desenvolver em adultos previamente expostos, a reinfecção de crianças após tratamento é comum nas regiões altamente endêmicas. Viagens de longa duração, especialmente para o sul da Ásia, aumentam o risco de giardíase. Para o viajante retornado com diarreia persistente, a giardíase deve ser excluída.

A compreensão da imunidade nos humanos baseia-se principalmente em modelos animais que têm aplicabilidade limitada à doença e infecção nos seres humanos. Além disso, alguns dos achados são conflitantes. Nas infecções experimentais humanas clássicas relatadas por Rendtorff e colegas nos anos 1950, a cura espontânea ocorreu em cerca de 84% das pessoas. Em um estudo mais recente, de infecção experimental, no qual o parasita infectante foi bem-caracterizado e o inóculo conhecido, a reestimulação com o mesmo isolado após tratamento resultou em infecções assintomáticas breves em duas pessoas, sugerindo o desenvolvimento de imunidade parcial. Humanos com hipogamaglobulinemia são suscetíveis a *Giardia* e apresentam doença mais grave que é resistente ao tratamento. Estudos em animais sustentam um papel importante dos anticorpos intestinais (especialmente IgA) na imunidade protetora e um papel essencial da imunidade de células no controle da infecção por *G. lamblia*.

As infecções por *Giardia* não são nem mais graves nem mais comuns na maioria dos estados imunodeprimidos e em pessoas com deficiência seletiva de IgA. Embora a maioria dos pacientes infectados pelo vírus HIV responda ao tratamento usual, um subconjunto desenvolve infecções recorrentes ou repetidas, que são difíceis de tratar.

Fisiopatologia

As infecções por *Giardia* envolve interações complexas entre o hospedeiro e o parasita. Os dois agrupamentos (A e B) que infectam os humanos são compostos por isolados geneticamente distinguíveis, que podem variar em infetividade, antigenicidade e virulência. Eles expressam diferentes conjuntos de VSPs. Além disso, os hospedeiros humanos variam em suscetibilidade à infecção e à doença e na resposta ou tolerância à infecção. Mecanismos patogênicos precisam explicar as manifestações clínicas variadas, bem como a situação contrastante em que há altas taxas de infecção e doença vistas em surtos de giardíase transmitidos através da água em comparação com o grande número de infecções assintomáticas em crianças de regiões mais pobres. Além disso, a infecção por *Giardia* pode causar má absorção, perda de peso e deficiências nutricionais em alguns casos e pouco efeito sobre os parâmetros nutricionais em outros.

A *Giardia* é estritamente um parasita intraluminal que adere ao epitélio por meio de um disco adesivo ou de sucção. A invasão do epitélio ou não ocorre ou é rara. O número de trofozoítos no intestino pode ser tão grande que os organismos aderentes cobrem a maior parte da superfície epitelial. Isso pode prejudicar a borda em escova epitelial e contribuir para a deficiência de dissacaridase observada em alguns pacientes. Vários estudos demonstram disfunção da barreira celular epitelial direta *in vitro* e *in vivo* nos humanos. Como isso ocorre exatamente não se sabe. Não há nenhuma evidência de produção de uma enterotoxina clássica, embora seja possível que proteínas secretadas ou de superfície possam ser danosas às células. Dos pacientes com giardíase persistente após tratamento, 47% apresentaram inflamação em espécimes de biópsia do intestino delgado, sustentando a visão de que as respostas inflamatórias crônicas contribuem para a doença pelo menos neste subconjunto.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas, a evolução e a duração das infecções por *Giardia* são variáveis. As infecções podem ser autolimitadas ou persistentes, assintomáticas ou sintomáticas. Em geral, os pacientes não ficam tão mal como aqueles que apresentam diarreias bacterianas. Manifestações agudas da doença ocorrem comumente em viajantes e em surtos e são caracterizadas por diarreia, náusea, vômito, anorexia, desidratação, flatulência, fezes fétidas, distensão, cólicas abdominais e perda de peso. Má absorção é mais comumente encontrada na infecção crônica. Febre é incomum. Sangue, muco e células polimorfonucleares nas fezes, que não são características usuais de infecções do intestino delgado, devem sugerir um diagnóstico alternativo ou adicional. Desidratação, embora incomum, pode ser grave e requer hospitalização; a hospitalização por giardíase ocorre nos Estados Unidos com uma frequência similar à da shigelose. Nesse caso, náusea e vômito predominarão e sugerirão outras causas.

Em infecções experimentais usando cistos inoculados, a presença de cistos nas fezes ocorreu de seis a 15 dias (em média, nove dias) após a inoculação. Em infecções experimentais mais recentes, o antígeno da *Giardia* foi detectado um dia antes da excreção de cisto. Em um surto de origem alimentar bem-documentado, 74% ficaram doentes, com um período de incubação de dois a 19 dias e pico de sintomas em cinco a seis dias. Os sintomas continuaram por 18 dias em média.

Os sintomas agudos podem resolver, aumentar e diminuir, ou passar para uma fase crônica, que pode ser prolongada e durar de semanas a meses. Sintomas de longa duração devem sugerir uma procura de parasitas. A deficiência de lactose é comum e pode persistir por algumas semanas após o tratamento e deve ser distinguida nos pacientes sintomáticos de recidiva ou reinfecção. Em casos extremos, má absorção e perda de peso são graves e lembram espru. Lactentes e crianças são especialmente sensíveis à infecção e à doença, o que pode resultar em déficit de crescimento, revertido com tratamento bem-sucedido.

Um caso típico é uma pessoa leve a moderadamente doente que se queixa de um número aumentado de fezes soltas urgentes, com flatulência, cólicas, anorexia e perda de peso. Pode haver períodos em que a pessoa se sente melhor apenas para ter recidiva e ficar perceptivelmente pior. Após dias a várias semanas, o indivíduo buscará ajuda médica. Semelhante a outras causas de diarreia infecciosa, os sintomas podem continuar após tratamento bem-sucedido e evoluir para síndrome do intestino irritável. Não comumente a *Giardia* é encontrada nos ductos biliares e pancreáticos e pode causar colecistite e pancreatite. Artrite, uveíte e urticária são raramente atribuídas a infecções por *Giardia*, mas não está claro se a infecção é a causa.

Doença e sintomas causados pela *Giardia* em crianças nas regiões de baixa renda estão variavelmente presentes apesar de infecção quase universal por volta dos três anos de idade e frequente reinfecção com taxas de prevalência que estão comumente acima de 20%. Embora haja estudos convincentes mostrando efeitos prejudiciais na nutrição e no crescimento, outros estudos mostram pequeno ou nenhum efeito. As razões para esses resultados divergentes podem ser devidas a diferenças nas populações, tais como, exposições anteriores, fatores maternos, dieta, ou variabilidade no organismo, incluindo a genética do isolado (p. ex., tipo de agrupamento) e propriedades da VSP expressada. Em contraste, visitantes *naïve* de *Giardia* frequentemente desenvolvem giardíase sintomática ao visitar ou trabalhar em regiões altamente endêmicas, diferentemente da população principalmente assintomática, sugerindo que a população endêmica desenvolveu uma acomodação à doença.

Diagnóstico

O diagnóstico de giardíase baseia-se na detecção de cistos, trofozoítos ou, mais recentemente, antígenos específicos do parasita em amostras fecais. A análise da reação em cadeia da polimerase para detecção de *Giardia* nas fezes é experimental, mas tem sido útil para determinar agrupamento. Como a excreção de cistos pode ser variável ou em baixas concentrações, um exame único para ovos e parasitas é só 50% a 80% sensível e dois ou três exames podem ser necessários. A detecção de antígenos por microscopia

imunofluorescência direta aumenta a sensibilidade de um exame único para mais de 90%. Os testes de antígenos nas fezes são geralmente sensíveis (>90%), específicos (perto de 100%) e relativamente baratos e não requerem um microscopista treinado. Exame de espécimes de biópsia do intestino delgado ou dos conteúdos intestinais para trofozoítos foi o “padrão-ouro” anterior para diagnóstico, mas agora é não comumente necessário para estabelecer ou confirmar ou diagnóstico. Em infecções de baixa intensidade, todos os métodos de teste podem ser falsamente negativos e precisam ser repetidos.

Os achados laboratoriais são inespecíficos. Os sinais vitais são geralmente normais ou o paciente pode ter febre baixa. Os resultados da contagem de leucócitos e teste da função hepática são geralmente normais. Distúrbios eletrolíticos podem estar presentes se a diarreia ou os vômitos forem severos. Deficiência de lactose pode ocorrer junto com outros sinais ou sintomas de disfunção do intestino delgado. Leucócitos, lactoferrina, sangue e muco não são encontrados nas fezes. Os níveis de imunoglobulina são geralmente normais, mas anormalmente baixos ou ausentes em indivíduos hipogamaglobulinêmicos suscetíveis.

Tratamento

Os detalhes da terapia antiparasítica em geral são fornecidos no Capítulo 352. Tinidazol (Tindamax®), um medicamento nitroimidazólico aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) semelhante ao metronidazol (Flagyl®), é o tratamento de escolha; outros nitroimidazólicos (p. ex., ornidazol e secnidazol) não aprovados nos Estados Unidos também são eficazes. O tinidazol é administrado como dose única e, em comparação com metronidazol, tem menos efeitos colaterais e mais eficácia. Em adultos, a dose é 2 g VO; em crianças, a dose é 50 mg/kg como dose única com um máximo de 2 g. O metronidazol tem sido utilizado para tratar giardíase por décadas, mas nunca foi aprovado pelo FDA para esta indicação; requer dosagem múltipla de 250 mg VO três vezes por dia por cinco a sete dias para adultos e 15 mg/kg/dia em três doses divididas por cinco a sete dias para crianças. Efeitos colaterais gastrointestinais do metronidazol são relativamente comuns e álcool não deve consumido concomitantemente por causa da possibilidade de uma reação de dissulfiram com ambas as drogas. Albendazol (400 mg/dia por cinco dias) é tão eficaz quanto o metronidazol e tem menos efeitos colaterais. [1] Nitazoxanida [2] é um medicamento com ampla atividade contra protozoários, helmintos e bactérias e é aprovado pelo FDA para o tratamento de giardíase. É administrado em uma dose de 100 mg VO a cada 12 horas por três dias para crianças de 12 a 47 meses, 200 mg VO a cada 12 horas por três dias para crianças de quatro a 11 anos de idade e 500 mg VO a cada 12 horas por três dias para pessoas com mais de 12 anos. Como está disponível em suspensão líquida, além de comprimidos de 500 mg, é vantajoso para o tratamento de crianças pequenas. Deve ser administrado junto com alimento. A maioria dos efeitos colaterais são sintomas gastrointestinais e dor de cabeça.

Paromomicina, um aminoglicosídeo não absorvível tem atividade contra *Giardia* e tem sido utilizado em mulheres grávidas para evitar os teóricos eventos adversos de

nitroimidazol para o feto, especialmente durante o primeiro trimestre. É administrado a adultos em 500 mg três vezes por dia por cinco a dez dias e a crianças em 25 a 35 mg/kg/dia VO em três doses divididas por cinco a dez dias. O Albendazol® não é aprovado pelo FDA, mas tem atividade contra *Giardia*. É geralmente administrado em 15 mg/kg/dia com dose máxima de 400 mg por cinco ou sete 7 dias. Quinacrina e furazolidona (aprovadas pelo FDA, mas não geralmente disponíveis) também são ativas contra *Giardia*, porém devem ser reservadas para uso em situações especiais.

Os pacientes geralmente sentem alívio dos sintomas no tratamento. A falha do tratamento é frequentemente anunciada pelo retorno dos sintomas dias ou semanas depois de cessada a terapia e requer ou retratamento com uma classe alternativa de medicamentos ou uma dosagem aumentada da terapia inicial. Casos clinicamente resistentes geralmente respondem a tratamento combinado; quinacrina e metronidazol têm-se mostrado mais eficaz, com metronidazol mais albendazol também mostrando eficácia.

Prevenção

A infecção é evitada por higiene pessoal minuciosa, descarte adequado do esgoto, remoção de cistos das fontes de abastecimento de água, ou matando os cistos em água ou alimento potencialmente contaminados. Os cistos são relativamente lábeis e são suscetíveis a aquecimento e filtração com filtros de pequeno volume de água de 0,2 a 1 μm. Aquecimento (levar a água à fervura) é preferível porque outros patógenos encontrados nas fezes são também inativados. Os cistos são suscetíveis a água sanitária (cloro) e iodo, mas a eliminação é dependente da turbidez, do pH e da temperatura da água, bem como da concentração e do estado físico do halógeno. Quatro gotas de água sanitária 5,25% em um litro por uma hora a temperatura ambiente é suficiente para a eliminação. Em baixas temperaturas, a inativação pode não ser completa.

Grau A

1. Solaymani-Mohammadi, S., Genkinger, J. M., Loffredo, C. A., et al. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4:e682.
2. Rossignol, J. F., Ayoub, A., Ayers, M. S. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar:* a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001; 184:381–384.

Leituras sugeridas

de Boer, R. F., Ott, A., Kesztyüs, B., et al. Improved detection of five major gastrointestinal pathogens by use of a molecular screening approach. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:4140–4146. *A triagem molecular melhora acentuadamente as taxas de detecção e reduz o tempo para relatar os resultados preliminares.*

Feng, Y., Xiao, L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24:110–140. *Análise detalhada.*

Lalle, M. Giardiasis in the post genomic era: treatment, drug resistance and novel therapeutic perspectives. *Infect Disord*

Drug Targets. 2010; 10:283–294. *Análise prática das limitações dos medicamentos atuais e potencial para futuras medicações.*

No Brasil

Estima-se que, no Brasil, em faixas etárias pediátricas, a prevalência de giardíase varie de 4% a 40%. Estudo em creches de uma cidade de médio porte do estado de São Paulo mostrou prevalência de 23,7%, sendo mais elevada entre as crianças de 40 a 52 meses de idade.

Estudo na faixa infantil realizado em Belo Horizonte (MG) mostrou que a maior taxa de prevalência foi observada em crianças moradoras de áreas sem abastecimento de água e sem esgotamento sanitário.

Na cidade de São Paulo observa-se, historicamente, redução de prevalência de todas as parasitoses intestinais em crianças de até cinco anos de idade. A redução de prevalência de giardíase pode não ter sido ainda mais acentuada devido à elevação da taxa de crianças que frequentam creches. Estudo da presença de cistos de *Giardia* em águas de mananciais mostrou de quatro a sete oocistos por litro de água.

Bibliografia

Ferreira, M. V., Ferreira, C. S., Monteiro, C. A. Tendência secular das parasitoses intestinais na infância na cidade de São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 2000; 34(6):73–83.

Heller, L., Bastos, R. K.X., Vieira, M. B.C. M., Bevilacqua, P. D., Brito, L. L.A., Mora, S. M.M. Oocistos de Mycrosporidium e cistos de Giardia. Circulação no ambiente e riscos à saúde humana. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2004; 13:79–93.

Mascarini, L. M., Donalisio, M. R. Giardíase e criptosporidíase em crianças institucionalizadas em creches no Estado de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Tropical*. 2006; 33(6):577–579.

Amebíase

William A. Petri, Jr. and Rashidul Haque

Definição

A amebíase é decorrente de infecção pelo protozoário parasita entérico *Entamoeba histolytica*. A amebíase pode causar colonização assintomática, diarreia, disenteria e colite, além de disseminação extraintestinal que causa abscessos no fígado e raramente no cérebro (Fig. 360-1).

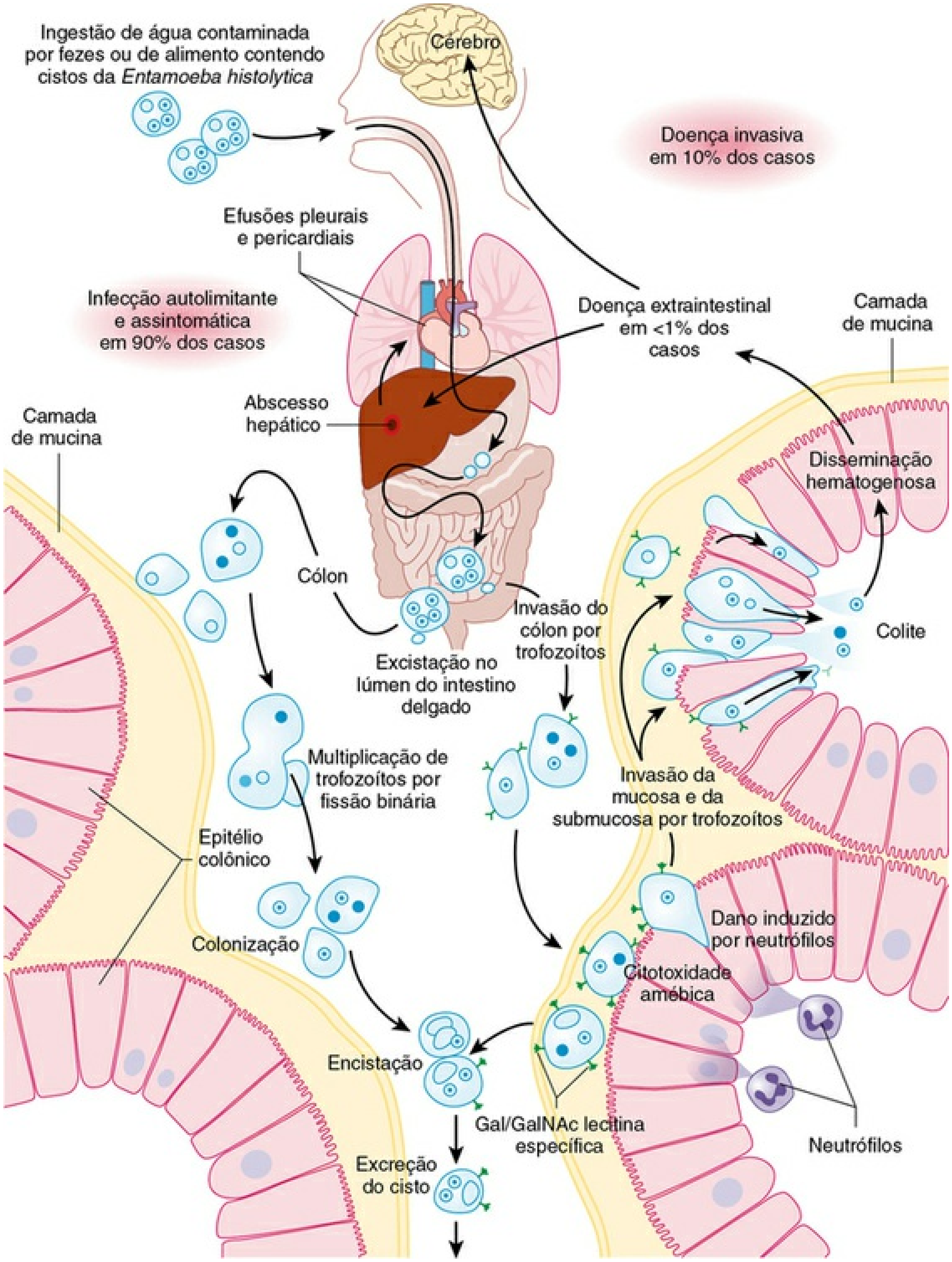

FIGURA 360-1 Ciclo de vida do *Entamoeba histolytica*.
A infecção é normalmente iniciada pela ingestão de água ou alimentos contaminados por fezes contendo cistos de *E. histolytica*. A forma de cisto infectante do parasita sobrevive à passagem pelo estômago e intestino delgado. A excistação ocorre no lúmen intestinal, onde trofozoítos móveis e potencialmente invasivos são formados. Na maioria das infecções, os trofozoítos agregam-se na camada de mucina intestinal e formam novos cistos, o que resulta em uma infecção autolimitada e assintomática. Em alguns casos, entretanto, a aderência ao epitélio colônico e a lise, mediada pela galactose e N-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc) lecitina específica, inicia a invasão do cólon pelos trofozoítos. Neutrófilos respondendo à invasão contribuem para a proteção celular no local. Quando o epitélio intestinal é invadido, a disseminação extraintestinal para o peritônio, fígado e outros locais pode ocorrer em seguida. Fatores que controlam a invasão, em oposição à encistação, provavelmente incluem "quórum sensing" parasítico sinalizado pela lecitina específica de Gal/GalNAc, interações de amebas com a flora bacteriana do intestino e respostas imunológicas natural e adquirida do hospedeiro. (Redesenhado com a permissão de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.)

O Patógeno

E. histolytica tem uma dose infecciosa baixa (<100 organismos), é resistente ao cloro e ambientalmente estável. Essas propriedades o tornam uma ameaça aos suprimentos de água e alimentos, como demonstrou o surto recente de abscessos amebianos hepáticos transmitidos pela água contaminada no município de Tbilisi, Geórgia. Suas propriedades destrutivas dos tecidos são a razão para que o parasita seja nomeado *histolytica*.

Epidemiologia

A maioria das infecções por *E. histolytica* ocorre no mundo em desenvolvimento, incluindo o subcontinente indiano, o Sudoeste Asiático, a África subsaariana e a América do Sul e Central, como resultado de transmissão fecal-oral. Um levantamento sorológico nacional no México demonstrou anticorpos contra *E. histolytica* em 8,4% da população. Em uma favela urbana de Fortaleza, Brasil, 25% da população testada apresentou anticorpo contra *E. histolytica* e a prevalência em crianças de 6 a 14 anos de idade foi de 40%. Em Dhaka, Bangladesh, onde doenças diarreicas são a principal causa de mortalidade infantil, a incidência anual de infecção por *E. histolytica* em um grupo de crianças em idade pré-escolar foi de 40%. A incidência anual de abscessos amebianos hepáticos foi de 21 casos por 100.000 habitantes em Hue City, Vietnã. A melhor estimativa atual pela Organização Mundial da Saúde é que a infecção por *E. histolytica* resulta em 34 a 50 milhões de casos sintomáticos por ano em todo o mundo e 100.000 mortes.

Nos Estados Unidos, a amebíase é a terceira infecção por parasita mais comum depois da giardíase e da criptosporidiose (1,2 caso/100.000 pessoas). A maioria dos casos nos países industrializados ocorre em viajantes e imigrantes de regiões endêmicas, além de indivíduos institucionalizados. Nos viajantes em retorno, a diarreia é a razão predominante para um paciente consultar um médico e a amebíase é a segunda causa mais comum de diarreia nesses indivíduos. As altas taxas anteriormente relatadas de infecção *E. histolytica* em homens homossexuais nos Estados Unidos na verdade refletem uma alta prevalência de infecção por *Entamoeba dispar* nessa população. Em contraste, na Ásia, a amebíase é mais frequentemente um sintoma inicial de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e da Aids por causa do risco comum de aquisição tanto de infecção por HIV como de amebíase por meio de práticas sexuais de homens que fazem sexo com homens. O paciente típico com abscessos amebianos hepáticos nos Estados Unidos é um imigrante hispânico de 20 a 40 anos do sexo masculino. Vários grupos apresentam risco aumentado para amebíase severa, incluindo muito jovens ou idosos, desnutridos, mulheres grávidas e pacientes tratados com corticoesteroides.

Fisiopatologia

A destruição das células do hospedeiro é necessária para a invasão do intestino pelo parasita. O processo de destruição das células do hospedeiro tem sido experimentalmente separado em etapas sequenciais de aderência, citotoxicidade dependente de contato, seguidas finalmente por fagocitose do corpo celular do hospedeiro. O contato inicial do parasita com o hospedeiro é mediado pela galactose do parasita e N-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc) – lecitina específica, que se liga a

determinantes de carboidratos no epitélio intestinal do hospedeiro. As células humanas morrem por apoptose induzida por *E. histolytica*, um processo que requer ligação da lecitina Gal/GalNAc a um receptor celular do hospedeiro, como também vesículas ácidas intracelulares, que podem servir como veículos de entrega para uma proteína amebiana formadora de poros. *E. histolytica* inicia apoptose nas células do hospedeiro ativando diretamente o mecanismo apoptótico distal da célula do hospedeiro: a caspase 3 é ativada em minutos da aderência da *E. histolytica*, um inibidor da caspase 3 bloqueia a destruição de *E. histolytica* e camundongos deficientes de caspase 3 ou superexpressando bcl-2 são resistentes a infecção amebiana. Reconhecimento e ingestão do corpo apoptótico do hospedeiro são necessários para infecção colônica pelo parasita e múltiplos ligantes e receptores estão envolvidos, incluindo lecitina Gal/GalNAc, um receptor de fosfatidilserina, proteína *E. histolytica* rica em serina e colectinas. Após a ingestão do corpo da célula do hospedeiro, fatores parasíticos adicionais participam da invasão da mucosa intestinal. Por exemplo, a *E. histolytica* codifica pelo menos 44 genes de cisteína proteinase implicados na degradação de glicoproteínas mucina colônica; digestão da matriz extracelular, hemoglobina e vilina; inativação de interleucina-18 (IL-18).

A resposta imunológica inata à infecção amebiana inclui ativação da via complementar alternativa, com C3a e C5a recrutando neutrófilos para o local da infecção, mas com amebas resistentes à destruição pelo complexo de ataque à membrana via lecitina Gal/GalNAc. No modelo com roedores de amebíase intestinal, resistência inata é conferida por células não hematopoéticas, sugerindo, assim, importância da produção epitelial de citocinas, tais como, fator de necrose tumoral α (TNF-α), IL-1α, IL-6, IL-8, crescimento relacionado ao oncogene alfa (GROα) e fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos. Neutrófilos são a resposta imunológica celular natural mais inicial (dentro de 1 a 2 dias) tanto para amebíase intestinal como hepática. A depleção de neutrófilos com anticorpo neutralizante anti-Gr-1 em um modelo com roedores resulta em doença amebiana hepática e intestinal exacerbada. Macrófagos e linfócitos T também são recrutados em torno do terceiro dia de uma infecção. Os macrófagos adquirem atividade amebicida após estimulação *in vitro* com interferon-γ (IFN-γ), TNF-α, ou fator estimulante de colônia 1. Células *natural killer* (NK) podem ser importantes em parte como uma fonte de IFN-γ, bem como mastócitos infiltrantes por sua capacidade de contribuir com a resposta imunológica natural por meio de produção de IL-6 e TNF-α.

A resposta imunológica adquirida reflete os papéis opostos de IL-4 e IFN-γ na persistência e na eliminação da infecção amebiana, respectivamente. Camundongos puros da cepa CBA são suscetíveis à amebíase intestinal e desenvolvem uma reposta imunológica fenotípica rápida T_H2 e essa resposta é deletéria na medida em que a inibição de IL-4 pode converter a resposta em resposta IFN-γ de cura. A imunidade adquirida efetiva em humanos está associada tanto a uma resposta IFN-γ sistêmica como a uma resposta de IgA na mucosa dirigida contra a lecitina Gal/GalNAc. Observou-se que crianças com IgA na mucosa contra lecitina Gal/GalNAc tinham 86% menos novas infecções por *E. histolytica* no ano seguinte. De maneira similar, o risco de amebíase era 50% menor em crianças que estavam no percentil 50 ou acima para a produção de IFN-γ por células mononucleares do sangue periférico estimuladas com antígeno amebiano

solúvel. Em contraste, há uma associação entre produção maior de TNF-α e diarreia por *E. histolytica*, indicando, dessa forma, que há uma linha estreita entre uma resposta imunológica celular pró-inflamatória e uma que acentua a doença.

Manifestações clínicas

Amebíase Intraluminal Assintomática

O estado de portador assintomático que transmite cistos é o tipo mais comum de infecção amebiana. Todas as infecções por *Entamoeba moshkovskii* e *E. dispar* e 80% das infecções por *E. histolytica* são assintomáticas. Indivíduos afetados assintomaticamente representam um risco à comunidade, pois são uma fonte de novas infecções e um risco para eles mesmos uma vez que 10 a 20 indivíduos colonizados progridem para infecção sintomática. O hospedeiro tem uma tolerância se a infecção é assintomática uma vez que crianças heterozigotas para o haplótipo HLA classe II DQB1*0601/DRB1*1501 foram considerados como protegidas de infecção sintomática com amebíase. Além disso, certos genótipos de *E. histolytica* parecem estar associados à propensão para colonização em oposição à invasão.

Diarreia Amebiana

Diarreia amebiana sem disenteria é a doença amebiana mais comum. Ela é definida como diarreia em um indivíduo infectado por *E. histolytica* (não há necessidade da presença de muco ou sangue visível ou microscópico nas fezes para diagnóstico de diarreia amebiana). Em um estudo baseado na comunidade de um grupo de crianças em idade pré-escolar em Bangladesh, a incidência anual de infecção amebiana, diarreia e disenteria foi de 45%, 9% e 3%, respectivamente. A duração média de diarreia amebiana foi de três dias em um estudo. Ela causa aproximadamente 2% dos casos de diarreia grave o suficiente para garantir avaliação hospitalar nos países em desenvolvimento, como Bangladesh.

Disenteria ou Colite Amebiana

Diarreia com muco ou sangue visível ou microscópico em um paciente com infecção por *E. histolytica* é a definição de disenteria ou colite amebiana. Aproximadamente 15% a 33% dos pacientes com diarreia por *E. histolytica* também apresentam disenteria amebiana. O início de sintomas é normalmente gradual por um período de 3 a 4 semanas após infecção, com sensibilidade abdominal e diarreia cada vez mais grave sendo as queixas primárias. Pacientes com causas bacterianas de disenteria geralmente têm apenas 1 a 2 dias de sintomas. Surpreendentemente, febre está presente em apenas uma minoria dos pacientes com colite amebiana. Em crianças pequenas, intussuscepção, perfuração, peritonite ou colite necrosante podem se desenvolver rapidamente (Fig. 360-2). Manifestações incomuns de colite amebiana incluem megacólon tóxico (0,5% dos casos, geralmente requerendo intervenção cirúrgica) e ameboma (tecido de granulação no

lúmen colônico cuja aparência lembra câncer de cólon).

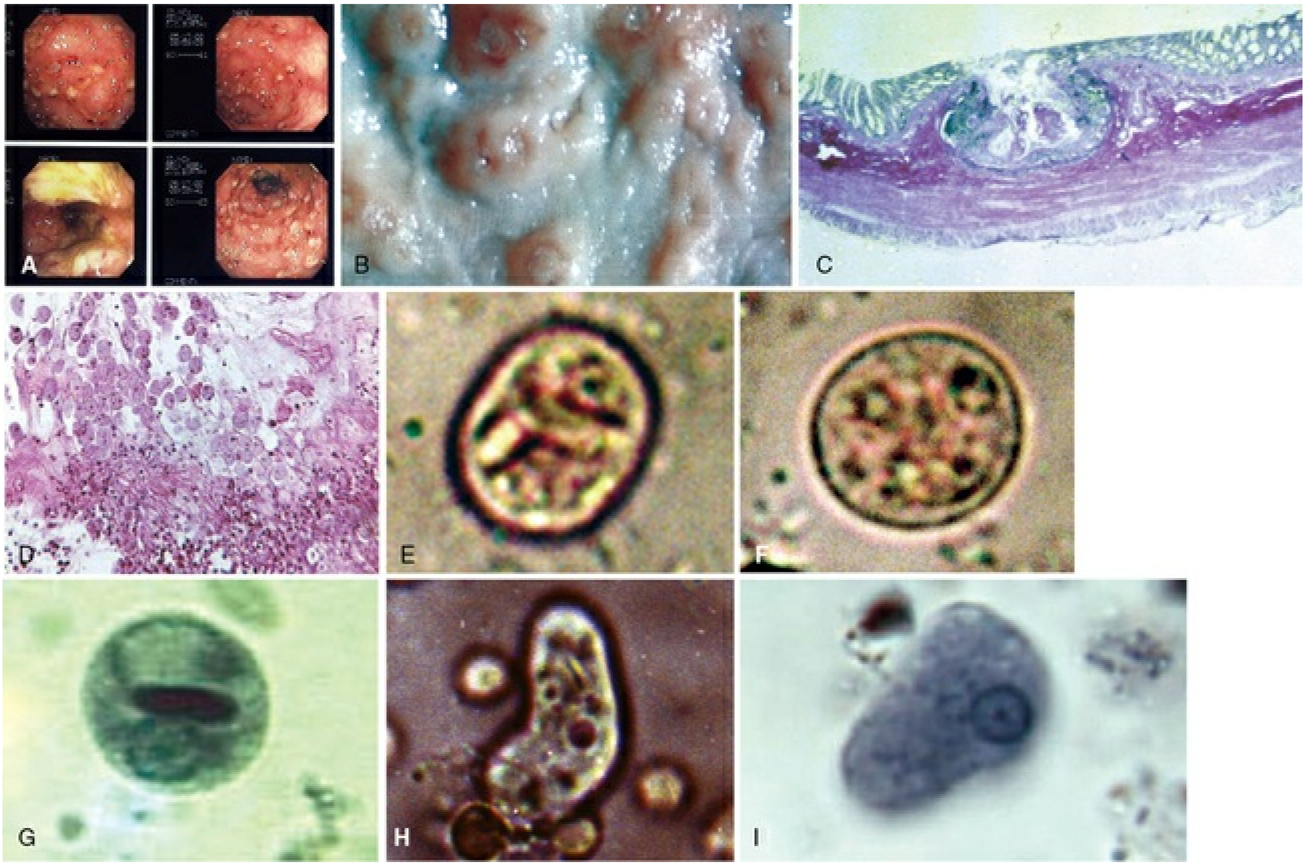

FIGURA 360-2 Características endoscópicas e patológicas da amebíase intestinal. **A,** Aparência colonoscópica da amebíase intestinal. **B,** Úlceras colônicas tendo em média 1 a 2 mm de diâmetro em exame patológico macroscópico. **C,** Seção transversal de uma úlcera colônica em forma de frasco (coloração por hematoxilina-eosina, aumento ×20). **D,** Resposta inflamatória a invasão intestinal por *Entamoeba histolytica* (coloração por hematoxilina-eosina, aumento ×100). **E** e **F,** Cistos de *E. histolytica* em preparação salina (aumento ×1.000). **G,** Cisto em fezes colorido por iodo (aumento ×1.000). **H,** Trofozoíto de *E. histolytica* com um eritrócito ingerido em uma preparação salina de fezes (aumento ×1.000). **I,** Trofozoíto de fezes colorido por tricromo (aumento ×1.000). (**B-D,** Da coleção de slides do falecido Dr. Harrison Juniper.) (De Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

Abscesso Amebiano Hepático

Abscesso amebiano hepático é 10 vezes mais comum em homens do que em mulheres e é incomum em crianças. O paciente típico com abscesso amebiano hepático nos Estados Unidos é um imigrante de uma área endêmica, um homem com idade de 20 a 40 com febre, dor no quadrante superior direito, leucocitose, níveis anormais de transaminase sérica e fosfatase alcalina e um defeito observado em de imagem hepática. A maioria dos pacientes tem inicialmente 2 a 4 semanas de febre, tosse e dor abdominal no quadrante superior direito ou epigástrio. O envolvimento da superfície diafragmática do fígado pode levar a dor pleural do lado direito ou dor referida no ombro e um hemidiafragma direito elevado vista na radiografia torácica (Fig. 360-3). Hepatomegalia com ponto de sensibilidade no fígado, abaixo das costelas ou nos espaços intercostais é um achado típico.

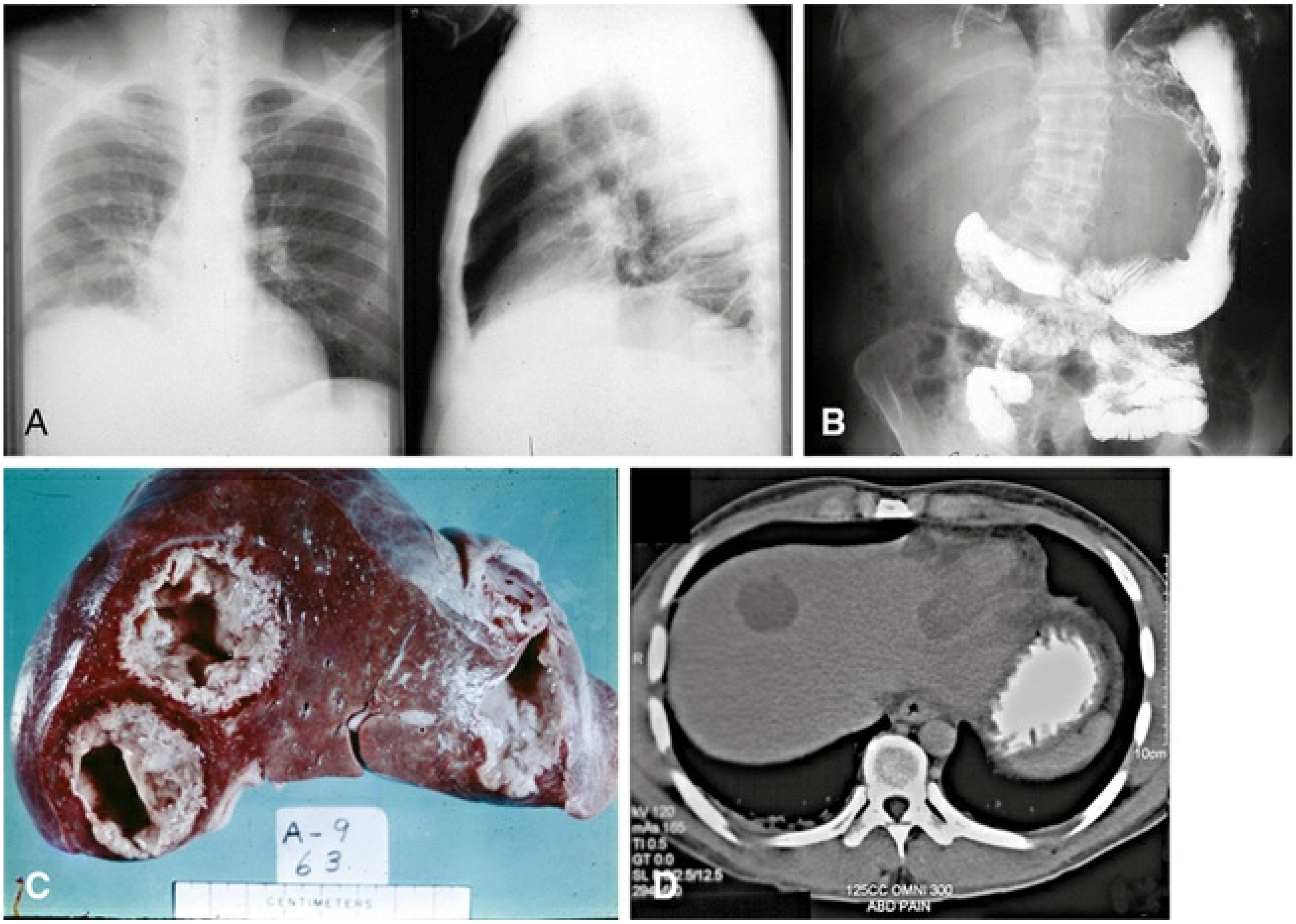

FIGURA 360-3 Características radiográficas e patológicas da amebíase extraintestinal. **A,** Radiografias torácicas posteroanterior esquerda e lateral direita de um paciente com abscesso amebiano hepático. Os achados incluem um hemidiafragma direito elevado e evidência de atelectasia. **B,** Estreitamento luminal revelado por exame enema de bário em um paciente com ameboma. **C,** Dois abscessos no lobo direito e um abscesso no lobo esquerdo de um paciente com abscessos amebianos hepáticos. **D,** Tomografia computadorizada de abdome mostrando um abscesso no lobo direito e um abscesso no lobo esquerdo em um paciente com abscessos amebianos hepáticos. (De Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

Se um defeito de preenchimento do espaço no fígado for observado, o diagnóstico diferencial inclui (1) amebíase (mais comum em homens com histórico de viagem ou residência em um país em desenvolvimento), (2) abscesso piogênico ou bacteriano (particularmente suspeitado em mulheres, pacientes com colecistite, idosos, indivíduos com diabetes e pacientes com icterícia), (3) abscessos equinocócicos (o que seria um achado acidental, pois abscessos equinocócicos não deveriam causar dor nem febre) e (4) câncer. A maioria dos pacientes com abscessos amebianos hepáticos terá antígeno circulante detectável no soro, além de anticorpos antiamebianos séricos.

Em crianças, dor abdominal é relatada infrequentemente com abscessos amebianos hepáticos. Mais comumente são notados febre alta, distensão abdominal, irritabilidade e taquipneia. Algumas dessas crianças entram no hospital com febre de origem desconhecida. Hepatomegalia ocorre frequentemente, mas a evocação de sensibilidade hepática não está bem documentada. Em um relato, quatro de cinco crianças com menos de 5 anos morreram por abscessos amebianos hepáticos porque o diagnóstico não foi suspeitado.

As manifestações incomuns da amebíase incluem extensão direta dos abscessos

hepáticos para a pleura ou pericárdio e abscessos cerebrais. A morte geralmente resulta de ruptura do abscesso hepático para o peritônio, tórax ou pericárdio, mas também pode ser causada por dano hepático extenso e insuficiência hepática.

Outras Infecções Extraintestinais

Amebíase torácica é o tipo mais comum de amebíase extra-abdominal depois dos abscessos hepáticos e ocorre em cerca de 10% dos pacientes com abscesso amebiano no fígado. Ela se desenvolve por meio da extensão direta do fígado. A amebíase pericárdica é a próxima forma mais comum de envolvimento extraintestinal e pode resultar de ruptura de um abscesso hepático no lobo esquerdo do fígado para o pericárdio ou de extensão da amebíase pleural do lado direito. Abscessos amebianos cerebrais foram encontrados em 0,5 a 5% dos pacientes com abscesso amebiano hepático. Em uma série de pacientes com amebíase cerebral comprovada, achados sobre o exame neurológico inicial foram normais em 13. Outros focos de infecção são raros e o envolvimento da faringe, coração, aorta, escápula foi reportado. Infecção cutânea pode ocorrer pelos trofozoítos que saem do reto.

Diagnóstico

O diagnóstico de amebíase é mais bem efetuado pela combinação de solorogia e identificação do parasita nas fezes ou em locais extraintestinais de invasão (tais como pus de um abscesso hepático). Exame de fezes para buscar ovos e parasitas não deve ser utilizado para diagnosticar amebíase (Tabela 360-1). A abordagem diagnóstica mais sensível é o uso combinado de detecção de antígeno específico de *E. histolytica* ou reação em cadeia da polimerase mais sorologia.

Tabela 360-1

Sensibilidade dos testes para diagnóstico de amebíase

TESTE	COLITE	ABSCESSO HEPÁTICO
Microscopia: fezes	25%-60%	10%-40%
Detecção de antígeno nas fezes	80%	≈40%
Detecção de antígeno sérico	65%	>95%
Microscopia: líquido do abscesso	N/A	≤20%
PCR em tempo real	>95%	>95%
Teste sorológico (hemaglutinação indireta)		
Aguda	70%	70%-80%
Convalescente	>90%	>90%

N/A = não disponível; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Adaptada de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.

Tratamento (ver também Capítulo 352)

A terapia para infecção invasiva difere daquela para infecção não invasiva, que pode ser tratada com paromomicina (Tabela 360-2). Infecções invasivas requerem tratamento com nitroimidazois, especialmente metronidazol, tinidazol, secnidazol e ornidazol. Para colite amebiana, o tinidazol reduz as taxas de falha do tratamento e os efeitos adversos comparados com metronidazol. [1] No caso raro de colite amebiana fulminante, é prudente acrescentar antibióticos de amplo espectro para tratar bactérias intestinais que podem se espalhar para o peritônio. Os parasitas persistem em até metade dos pacientes que são tratados com um nitroimidazol, portanto, o tratamento deve ser seguido com paromomicina ou o agente de segunda linha furoato de diloxanida para curar a infecção luminal. A drenagem de um abscesso hepático deve ser considerada em pacientes que não mostrem uma resposta clínica à terapia medicamentosa em 5 a 7 dias ou para aqueles com alto risco de ruptura do abscesso, como definido por uma cavidade com diâmetro maior do que 5 cm ou pela presença de lesões no lobo esquerdo. Aspiração percutânea com agulha ou drenagem com cateter é o procedimento de escolha para drenagem de um abscesso hepático. Intervenção cirúrgica é eventualmente necessária para drenagem de um abscesso hepático, abdome agudo, hemorragia gastrintestinal ou megacólon tóxico.

Tabela 360-2

Terapia medicamentosa para tratamento da amebíase

MEDICAMENTO	DOSAGEM ADULTOS	EFEITOS COLATERAIS
ABSCESSO AMEBIANO HEPÁTICO		
Metronidazol	750 mg VO três vezes ao dia × 10 dias	Principalmente efeitos adversos GI: anorexia, náusea, vômitos, diarreia, desconforto abdominal ou gosto metálico desagradável Reação de intolerância a bebidas alcoólicas semelhante a dissulfiram Neurotoxicidade, incluindo convulsões, neuropatia periférica, vertigem, confusão, irritabilidade
ou		
Tinidazol	2 g VO uma vez por dia × 5 dias	Principalmente efeitos adversos GI e reação de intolerância a bebidas alcoólicas semelhante a dissulfiram como para o metronidazol
Em seguida um agente luminal		
Paromomicina	30 mg/kg/dia VO em 3 doses divididas por dia × 5-10 dias	Principalmente efeitos adversos GI: diarreia, distúrbios GI
ou		
Fuorato de diloxanida	500 mg VO três vezes ao dia × 10 dias	Principalmente efeitos adversos GI: flatulência, náusea, vômitos Prurido, urticária
COLITE AMEBIANA		
Metronidazol	750 mg VO três vezes ao dia × 5-10 dias	Mesmo que para abscesso amebiano hepático
Mais um agente luminal (mesmo que para abscesso amebiano hepático)		
COLONIZAÇÃO INTESTINAL ASSINTOMÁTICA		
Tratamento com agente luminal como para abscesso amebiano hepático		

GI = gastrointestinal.

Adaptada de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.

Prevenção

A utilidade da prevenção por vacinação com lecitina Gal/GalNAc do parasita é sustentada por dados substanciais de modelo animal, humano e estudos *in vitro*. Essa vacina está nos últimos estágios de desenvolvimento pré-clínico para a prevenção de amebíase em lactentes e crianças nos países em desenvolvimento. Provisão de saneamento e água limpa e práticas sexuais seguras para evitar a transmissão fecal-oral são de grande importância, mas não universalmente eficazes por causa da baixa dose infecciosa e resistência do cisto ao cloro.

Prognóstico

O tratamento da amebíase é altamente eficaz e a resistência a medicamento não foi relatada.

Amebas de vida livre

Podem ser observadas raras infecções do sistema nervoso central por amebas de vida livre dos gêneros *Naegleria*, *Balamuthia*, *Acanthamoeba* e *Sappinia*. *Naegleria fowleri* é o agente de meningoencefalite amebiana, que ocorre em crianças anteriormente saudáveis e adultos jovens que nadaram em água doce 2 a 5 dias antes do início da doença. O líquido cefalorraquidiano (LCR) tem uma predominância polimorfonuclear e amebas móveis podem ser vistas em uma lâmina úmida do LCR. A doença é inexoravelmente progressiva até a morte na maioria dos pacientes. Em um caso de tratamento bem-sucedido, uma combinação de anfotericina B e miconazol intratecal e intravenosa e rifampina oral foi utilizada. *Acanthamoeba* pode causar ceratite em indivíduos com lesões na córnea (geralmente pela utilização de lentes de contato), além de encefalite amebiana granulomatosa nos imunocomprometidos. Encefalite amebiana granulomatosa também pode ser causada por *Balamuthia* e *Sappinia*; é geralmente associada a achados neurológicos focais e tem uma evolução subaguda (Tabela 360-3).

Tabela 360-3

Amebas de vida livre

ORGANISMO	DOENÇA	EPIDEMIOLOGIA	DIAGNÓSTICO	EVOLUÇÃO CLÍNICA	TERAPIA
Naegleria fowleri	Encefalite amebiana primária	Exposição a água doce quente	Lâmina úmida de LCR, PCR	Morte em 1-2 semanas do início	Anfotericina B
Acanthamoeba spp	Ceratite	Trauma córneo, geralmente por lentes de contato	Raspados da córnea para amebas e cistos	Subaguda	Poli-hexametilbiguanida, clorexidina, propamidina, hexamidina
Acanthamoeba spp	Encefalite amebiana granulomatosa	Imunodeficientes (transplantados, HIV/Aids)	Biópsia de abscesso do cérebro ou da pele — IFA ou PCR	Subaguda	Terapia de combinação com pentamidina, fluconazol ou itraconazol. Flucitosina, sulfadiazina
Balamuthia mandrillaris	Encefalite amebiana granulomatosa	Imunodeficientes mas também imunocompetentes	Biópsia do cérebro	Subaguda	Terapia de combinação com flucitosina, pentamidina, fluconazol e sulfadiazina mais azitromicina ou claritromicina
Sappinia	Encefalite amebiana	Paciente único não era imunodeficiente			Azitromicina, pentamidina, itraconazol, flucitosina

Aids = síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IFA = anticorpos por imunofluorescência indireta; PCR = reação em cadeia da polimerase.

Adaptada de Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp, *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;50:1-26.

Grau A

1. Gonzales, M. L., Dans, L. F., Martinez, E. G. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2009. [CD006085].

Leituras sugeridas

Duggal, P., Guo, X., Haque, R., et al. Leptin mediates mucosal immunity to *Entamoeba histolytica* infection in children. *J Clin Invest*. 2010; 121:1191–1198. *Um polimorfismo comum no receptor da lecitina tem uma influência importante na suscetibilidade das crianças à amebíase.*

Mortimer, L., Chadee, K. The immunopathogenesis of *Entamoeba histolytica*. *Exp Parasitol*. 2010; 126:366–380. *Novas percepções sobre as interações hospedeiro-parasita e os mecanismos de conversão de um organismo entérico comensal em parasita patogênico.*

Peterson, K. M., Shu, J., Duggal, P., et al. The role of TNF-α in susceptibility to amebiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 82:620–625. *Demonstração de que uma resposta imunológica excessivamente robusta para amebíase pode ser deletéria.*

Teixeira, J. E., Heron, B. T., Huston, C. D. C1q- and collectin-dependent phagocytosis of apoptotic host cells by the intestinal protozoan Entamoeba histolytica. *J Infect Dis*. 2008; 198:1062–1070. *Estudo da biologia celular de ingestão do corpo por amebas.*

No Brasil

Entre 2009 e 2010 foram registrados 6.023 internações por amebíase em todo o país, sendo a faixa etária predominante de casos entre 1 e 4 anos (1.453 internações) (1).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que os índices de prevalência como a sintomatologia da amebíase tem grande diversidade, variando de região para região. Nas regiões Sul e Sudeste, a prevalência de *E. histolytica/E. dispar* varia de 2,5% a 11%, na Região Amazônica atinge 19% e nas demais regiões cerca de 10%. Em Manaus, o índice da infecção é cerca de 21,5%, enquanto em Belém é de 25,2% (2).

Bibliografia

Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nr. Acessado em 16/11/2012.

Dourado, A., Maciel, A., Aca, I. D. Occurrence of Entamoeba histolytca/Entamoeba dispar in ambulatory patients of Recife. PE. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*. 2006 Jul-Aug; 39(4):388–389.

Babesiose e outras doenças por protozoários

Sam R. Telford, III and Peter J. Krause

Babesiose

Babesiose é uma doença originária do carrapato parecida com a malária causada por parasitas esporozoários do gênero *Babesia*.

Epidemiologia

Três padrões epidemiológicos são aparentes. O primeiro envolve o *Babesia microti* mantido por roedores, que é uma espécie complexa distribuída em toda Holártica. Mais de 1.000 casos de babesiose por *B. microti* foram relatadas do nordeste dos Estados Unidos até os estados centro-oeste, onde a doença de Lyme é endêmica. O vetor é o mesmo que para a doença de Lyme (Capítulo 329), o carrapato dos cervos (*Ixodes dammini*, também conhecido como a população do norte de *Ixodes scapularis*), e na verdade, infecção concorrente pode ser comum. Tanto indivíduos imunocomprometidos quanto imunocompetentes estão em risco. Além disso, casos de babesiose por *B. microti* foram relatados na Alemanha, Japão e Taiwan; o vetor ainda não foi definitivamente identificado. O segundo padrão é representado por menos de 40 casos de babesiose causada por *Babesia divergens* ou espécies intimamente relacionadas (p. ex., "*Babesia venatorum*" ou EU1) que foram notificados da Europa; todos ocorreram em pacientes esplenectomizados em locais onde carrapatos do carneiro europeu (*Ixodes ricinus*) e da rena são comuns. O terceiro padrão de babesiose envolve casos esporádicos causados por *Babesia* spp.

Quase todas as *Babesia* spp são transmitidas por carrapatos ixodídeos. Embora os vetores zoonóticos carrapato conhecidos (*I. dammini*, *I. ricinus*) tenham períodos sazonais acentuados de atividade (maio a agosto) e a maioria dos casos notificados são adquiridos durante esses períodos, a babesiose pode ser diagnosticada a qualquer momento do ano. Casos de transmissão perinatal têm sido às vezes notificados fora dos meses típicos de risco. Além disso, houve 70 relatos confirmados de babesiose adquirida por transfusão, mas acredita-se que o número real de casos seja muito maior. A babesiose é atualmente a infecção transmitida por transfusão mais comumente relatada nos Estados Unidos e pode ocorrer durante o ano todo. O número desses casos está aumentando, incluindo os que terminam em morte. Triagem de doações de sangue para *Babesia* spp não é realizada além de perguntas-alvo sobre o histórico de infecção anterior por *Babesia*.

Fisiopatologia

A fisiopatologia de infecção por *Babesia* está diretamente relacionada ao desenvolvimento de parasitemia. Em hamsters infectados por inoculação de uma cepa de *B. microti* derivada de humano, hemólise intravascular e extravascular se desenvolve à medida que a parasitemia aumenta e resulta em anemia profunda; o hematócrito pode cair a 20%. Durante esta fase aguda da doença, há hematopoese extramedular e hiperplasia da polpa vermelha esplênica. Fígados de hamster infectados contêm células de Kupffer hipertrofiadas, muitas com eritrócitos parasitados ingeridos, mas poucos produtos de degradação da hemoglobina. Os túbulos proximais dos rins contêm hemossiderina abundante, uma observação coerente com a ocorrência de hemólise intravascular acentuada.

A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias parece explicar melhor os sintomas mais comuns, que incluem febre, sudorese, calafrios, cefaleia, mialgia e náusea. A administração de fator de necrose tumoral (TNF) recombinante em voluntários humanos induz a maioria dos sintomas de babesiose e malária. Tais sintomas não são vistos quando a hemólise se deve a causas não infecciosas, o que sugere que a liberação de merozoítos serve como desencadeante para a cascata pró-inflamatória. Concentrações séricas elevadas de TNF, como também de interferon-γ (IFN-γ), interleucina-2 (IL-2), IL-6, selectina E, molécula de adesão celular-1 e molécula de adesão intracelular-1 são detectadas durante a fase aguda de infecção humana por *B. microti* e retornam ao valor de referência após um mês da resolução da infecção.

Doença grave causada por *Babesia* quase sempre ocorre em pessoas que são imunodeprimidas e inclui uma variedade complexa de anormalidades metabólicas e disfunção orgânica. Doença pulmonar é a complicação mais comum em pessoas apresentando infecção grave por *Babesia* com até 20% sofrendo de edema pulmonar não cardiogênico. Citocinas pró-inflamatórias parecem mediar as complicações pulmonares de infecção por *Babesia* pelo menos parcialmente. O RNA mensageiro de TNF e IFN-γ é regulado positivamente nos pulmões de camundongos infectados por *B. duncani* (“WA-1”) e camundongos com TNF desabilitado têm menos probabilidade de morrer por infecção fulminante por *B. duncani* do que aqueles com resposta TNF intacta. Também é provável que patologia pulmonar e de outro órgão-alvo seja mediada, pelo menos em parte, por estase vascular, que tem sido descrita nos pulmões de hamsters e camundongos infectados por *B. duncani*.

Manifestações clínicas

Cerca de um quarto das infecções por *B. microti* em adultos e metade das infecções de crianças são subclínicas. Essa estimativa é derivada de um estudo epidemiológico que determinou a frequência de pessoas que apresentaram soroconversão durante o período de transmissão no verão, mas não relataram doença, conjugada com uma contagem cuidadosa de casos sintomáticos. A maioria das pessoas experimenta uma doença de leve a moderada que dura por volta de uma semana. Há um início gradual de mal-estar, anorexia, fadiga, febre (temperatura tão alta quanto 40° C), sudorese profusa e mialgia. Náusea, cefaleia, calafrios, labilidade emocional, depressão, hemoglobinúria e

hiperestesia também foram relatados. Os achados no exame físico consistem em febre, palidez, esplenomegalia e hepatomegalia. As anormalidades laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia e leucopenia. Parasitemia geralmente varia de fracamente detectável em esfregaço sanguíneo a 5% em pessoas anteriormente saudáveis, mas pode atingir 85% em asplênicos e outros pacientes imunocomprometidos. Os níveis de lactato desidrogenase, bilirrubina e transaminase podem estar elevados nos casos mais graves. Doença recidivante persistente pode ocorrer em pessoas muito imunocomprometidas que não conseguem eliminar a infecção por meses ou mais de um ano durante muitos cursos de antibióticos. A taxa de letalidade de caso de babesiose por *B. microti* foi estimado em 3% a 5% mas pode alcançar até 20% em hospedeiros imunocomprometidos. Babesiose grave geralmente ocorre apenas em pessoas com asplenia, malignidade, coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tratamento imunossupressor ou com idade superior a 50 anos.

Casos de babesiose causados por espécies diferentes de *B. microti* tendem a ser severos pelo menos em parte porque eles são relatados principalmente em pacientes imunocomprometidos. Praticamente todos os pacientes europeus apresentando infecção por *B. divergens* foram esplenectomizados e cerca de um terço dos pacientes morreu. Nesses pacientes houve um início agudo de doença com hemoglobinúria, febre alta não periódica persistente (temperatura de 40 a 41 °C), calafrios, sudorese intensa, dores de cabeça e mialgia, além de dor lombar e abdominal. Vômitos e diarreia foram relatados. Insuficiência pulmonar, renal ou hepática pode se desenvolver rapidamente. Nos casos fatais, os pacientes ficam comatosos com insuficiência de múltiplos órgãos. Infecções semelhantes a *B. duncani* e *B. divergens* também foram relatadas em hospedeiros imunocomprometidos com evolução de doença semelhante.

Diagnóstico

O diagnóstico de babesiose se baseia em achados clínicos e epidemiológicos e é confirmado por testes laboratoriais. Dados achados clínicos coerentes com babesiose, o diagnóstico pode ser confirmado por exame de esfregaço sanguíneo fino corado com Giemsa para a presença de parasitas nos eritrócitos. Em um paciente imunocomprometido, parasitemias podem exceder uma célula infectada por campo de imersão em óleo e assim são detectadas rapidamente. Para babesiose por *B. microti* babesiosis (Fig. 361-1), exame de uma lâmina por 10 minutos ou tantos campos quanto necessário para contar 200 leucócitos (que não são infectados, mas servem como um marcador para esforço) e esfregaços repetidos realizados duas vezes por dia podem ser necessários. Colorações Romanowsky padrão (Giemsa, Wright) utilizando protocolos de malária são ideais. Inclusões artifactuais são limitadas principalmente a precipitados de coloração (que podem ser determinadas por sua presença nos espaços plasmáticos entre as células), corpos Howell-Jolly ou Heinz (Capítulo 160), ou plaquetas superpostas nos eritrócitos (que sempre têm um halo de coloração clara quando visualizadas dessa maneira). *Babesia* spp tem cromatina claramente definida com citoplasma de coloração mais clara (Fig. 361-2A). Eles podem ser confundidos com trofozoítos iniciais de malária. Nem os anéis de malária nem de babesiose têm hemozoína (pigmento malárico),

portanto, esse não é um bom recurso para distinguir entre as duas doenças. Parasitas piriformes emparelhados, arranjados em “v”, são muito sugestivos de *B. divergens* ou infecção semelhante a *B. divergens* (Fig. 361-2B). “Anéis” de todos os tamanhos podem ser vistos em todas as espécies. Múltiplos parasitas podem frequentemente ser vistos em eritrócitos únicos, bem como aglomerações de parasitas extracelulares. As formas tétrades (Fig. 361-2C) e as formas “cruz de Malta” (Fig. 361-2D) são diagnósticas mas são raramente vistas na babesiose por *B. microti*; elas parecem ser mais comuns com *B. duncani* ou infecções do tipo CA.

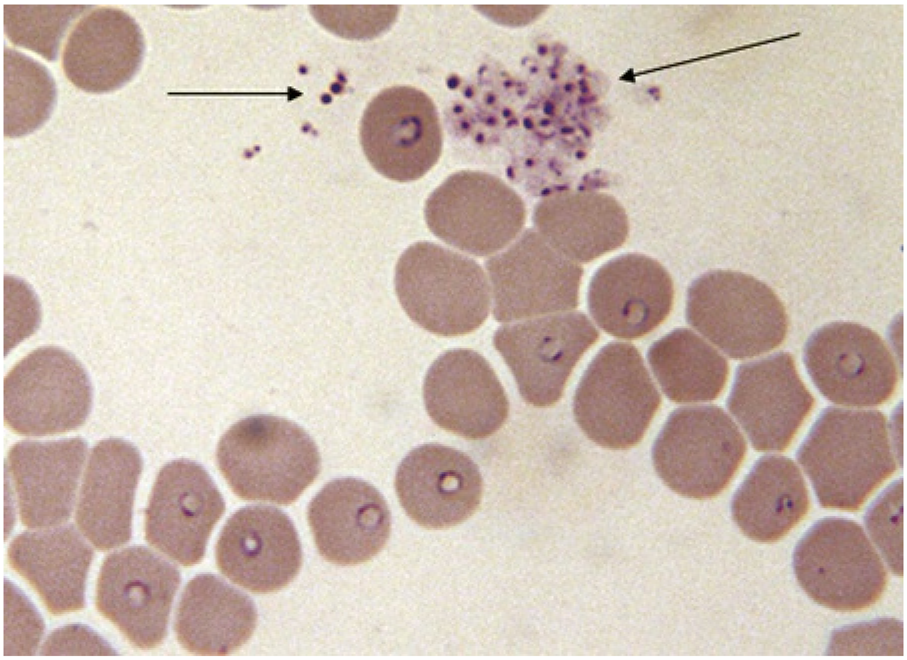

FIGURA 361-1 *Babesia microti* em humano em Nantucket Island.
Uma predominância de formas de anel com um cluster de parasitas extraeritrocíticos *(setas)*.

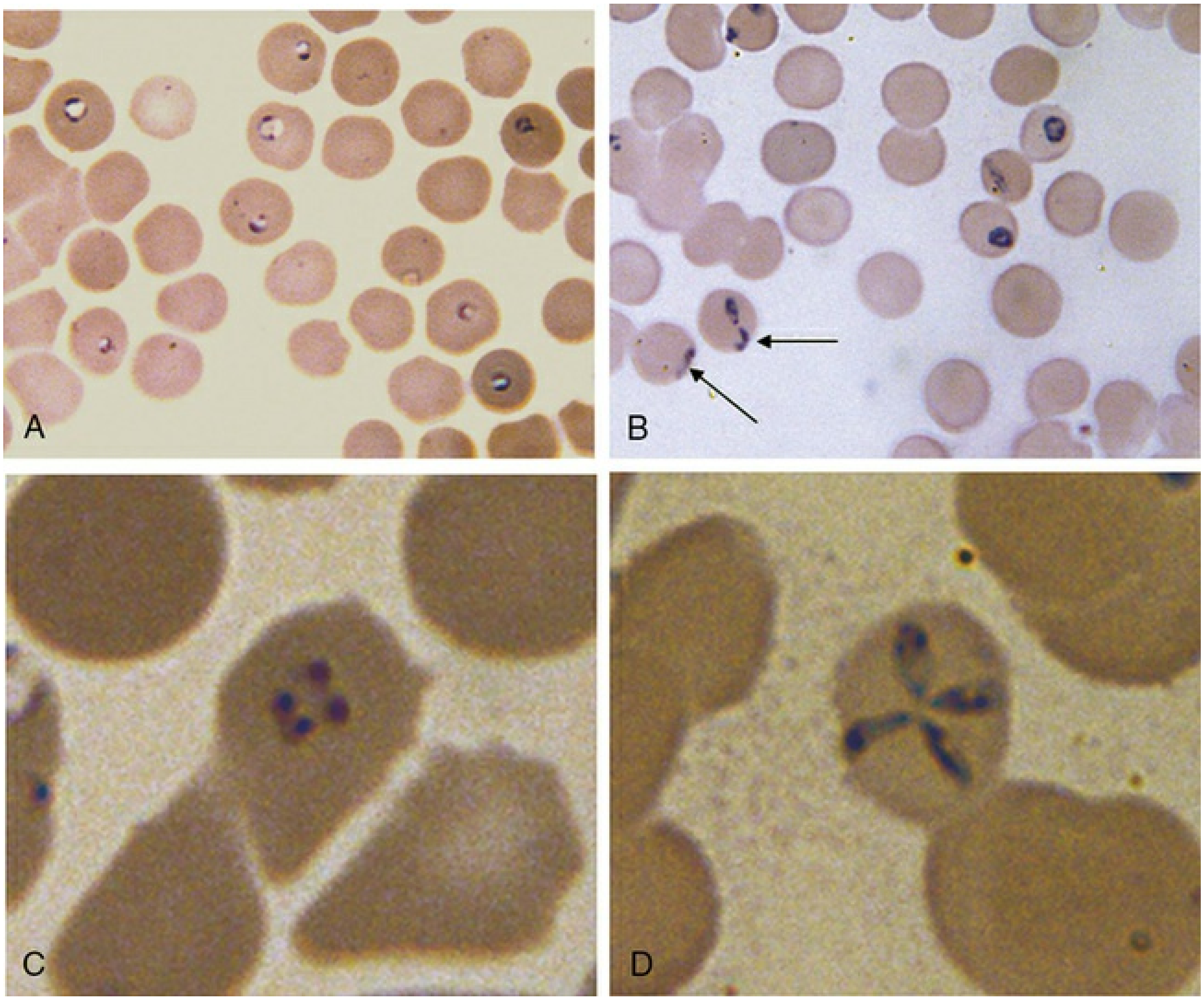

FIGURA 361-2 Diagnóstico de infecção por *Babesia*.
A, Típico campo de filme demostrando formas em anel de *Babesia microti* com um vacúolo ou citoplasma esbranquiçado demarcado por uma coloração negra. **B,** Semelhante a *Divergens* ("MO-1") com anéis robustos. A forma acole de parasitas piriformes emparelhados são marcados por *setas*. **C,** Formas tétrade de *B. microti*. **D,** Cruz de Malta clássica "MO-1". (Lâmina de microscópio de um caso humano de "MO-1" gentilmente fornecido por Dr. J. F. Beattie, Departamento de Patologia, Centro Médico, Bowling Green, KY.)

Ensaios de PCR são adjuvantes importantes de esfregaços sanguíneos em laboratórios com experiência em biologia molecular. A PCR é geralmente mais sensível do que os esfregaços sanguíneos nos casos em que parasitemias são muito esparsas. Ensaios de PCR em tempo real realizados em casa forneceriam confirmação quase tão rapidamente quanto microscopia com a vantagem agregada de sensibilidade aumentada. Como muitos exames diagnósticos moleculares, o uso de PCR para *Babesia* (ou convencional ou quantitativa em tempo real) é limitado por falso-positivos, validação de ensaios experimentais e reembolso de seguro. O sequenciamento de PCR, realizado por laboratórios de pesquisa colaborativos, é extremamente valioso na identificação retrospectiva de *Babesia* quando a identidade não está clara.

Teste sorológico é útil para confirmar infecção por *B. microti*. O teste de imunofluorescência indireta usando antígeno de hemácias de hamsters infectados é sensível e específico e atualmente é o método sorológico de escolha. Análise de amostras séricas pareadas da fase aguda e convalescente é mais útil para confirmação de infecção

por *B. microti*. A presença de IgM específico do parasita pode indicar que o paciente tem uma infecção aguda mesmo na ausência de parasitemia facilmente demonstrável. Sorologia não é geralmente útil para babesiose por *B. divergens* dado seu histórico natural fulminante. Como parasitemia ocorre antes de uma resposta de anticorpos, o tratamento precisa ser iniciado imediatamente com base na suspeita clínica e nos resultados laboratoriais iniciais.

Os vetores conhecidos de babesiose humana são carrapatos que também transmitem a doença de Lyme, anaplasmose granulocítica humana e vírus da encefalite transmitido por carrapatos. Portanto, coinfecções devem ser consideradas em todos os pacientes com babesiose. Doença aguda em pacientes coinfectados com doença de Lyme e babesiose é mais grave e mais persistente do que nos pacientes apresentando apenas doença de Lyme.

Tratamento

Terapia para infecção por *B. microti* branda a moderada deve consistir na combinação de atovaquona (750 mg VO) duas vezes ao dia por 7 a 10 dias) e azitromicina (dose inicial de 500 a 1.000 mg seguida por 250 mg VO diariamente por 7 a 10 dias; para hospedeiros imunocomprometidos, a dosagem é de 600 a 1.000 mg VO diariamente por 7 a 10 dias). Um ensaio randomizado prospectivo[1] demostrou que pacientes tratados com atovaquona e azitromicina eliminaram parasitemia tão eficazmente quanto os que receberam clindamicina e quinina com menos efeitos colaterais. Para babesiose grave, um período de 7 a 10 dias da combinação de quinina (650 mg oralmente a cada 8 horas) e clindamicina (seja 300 a 600 mg IV a cada 6 horas ou 600 mg VO a cada 8 horas) deve ser usada. O regime pediátrico é quinina, 8 mg/kg administrada VO a cada 8 horas (máximo de 650 mg por dose) e clindamicina, 7 a 10 mg/kg administrada a cada 6 a 8 horas (máximo de 600 mg por dose).

O tratamento pode eventualmente falhar em pacientes de alto risco ou naqueles que devem descontinuar a quinina por causa dos efeitos colaterais, tais como, zumbido severo e desconforto gastrointestinal. Múltiplos cursos de tratamento por um período prolongado podem ser necessários para eliminar parasitemia em pacientes imunocomprometidos; terapia combinada deve ser usada começando sequencialmente com clindamicina e quinina e depois atovaquona e azitromicina até que uma combinação eficaz seja identificada. Se elas falharem, o tratamento deve incluir dois ou mais dos seguintes antimicrobianos: artemisina, atovaquona, azitromicina, clindamicina, doxiciclina, Malarone, pentamidina, quinina e trimetoprim-sulfametoxazol. Uma vez que uma combinação eficaz é identificada, ela deve ser continuada por pelo menos 6 semanas e 2 semanas além do tempo em que *Babesia* não puder mais ser visualizada no esfregaço sanguíneo.

Exsanguineotransfusão deve ser considerada em pacientes gravemente doentes com parasitemias em excesso de 10%, evidência de hemólise grave ou insuficiência orgânica. Em casos de babesiose especialmente grave, exsanguineotransfusão parcial ou completa (2 a 3 volumes de sangue) deve ser empreendida, além do tratamento com

clindamicina e quinina.

Prevenção

A prevenção depende da redução do risco de picada de carrapato. Indivíduos imunocomprometidos devem ser especialmente cuidadosos de usar proteção pessoal e podem até mesmo evitar locais altamente endêmicos, tais como, a costa da Nova Inglaterra e Long Island durante maio a julho quando o risco é o maior. Uso de repelentes como DEET ou aplicação de permetrina à roupa reduzirá muito o ataque de carrapato. Tais produtos devem ser aplicados a sapatos, meias e barras das calças. Usar calças compridas de cores claras e enfiar as barras dentro das meias também ajudará a evitar que carrapatos acessem os lugares de ataque. Deve-se procurar diariamente por carrapatos grudados; a melhor maneira de fazer isso é sentir novas protuberâncias no corpo ensaboado durante o banho. Qualquer carrapato agarrado deve ser rapidamente removido por tração simples, que é melhor se feita com o uso de pinça. Como com o agente da doença de Lyme, os carrapatos precisam estar fixados por pelo menos 36 a 48 horas antes que uma inoculação suficiente de esporozoítos de *Babesia* seja feita.

Protozoários diversos

Diarreia e outros sinais e sintomas gastrointestinais podem ser causados por diversos protozoários. Os tratos gastrointestinal e urogenital podem conter representantes dos quatro agrupamentos principais de protozoários (amebas, esporozoários, flagelados e ciliados). Diagnóstico clínico específico não é possível; suporte de parasitologia clínica de especialista é necessário para determinar se um agente que foi detectado em uma amostra de fezes é uma espécie patogênica. A identificação é necessária, pois as opções de tratamento divergem dependendo do agente. Com exceção de infecção por *Trichomonas vaginalis* (sexualmente transmitida), todos os protozoários entéricos são adquiridos por ingestão de alimentos ou materiais contaminados por fezes humanas. Devido a esse modo de transmissão compartilhado (“fecal-oral”), demonstrar a presença de qualquer um desses protozoários em uma amostra de fezes de um paciente é justificado para busca por patógenos clinicamente significativos (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia/intestinalis*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli* e *Cryptosporidium parvum/hominis*). Outros protozoários, muitos dos quais lembram morfologicamente patógenos verdadeiros, são comumente detectados nas fezes de pacientes com distúrbios gastrointestinais menores, mas a sustentação para seu papel como agentes etiológicos é fraca.

Criptosporidiose (Capítulo 358), giardíase (Capítulo 359) e amebíase (Capítulo 360) são discutidas em capítulos separados. A tricomoníase e a enterite coccidiana são discutidas na seção a seguir porque são infecções relativamente comuns.

Tricomoníase

Epidemiologia

T. vaginalis está entre os mais prevalentes de todos os protozoários patogênicos e talvez a infecção sexualmente transmitida globalmente mais comum com exceção dos agentes virais e clamidianos. Encontrou-se em 30% das estudantes universitárias e 40% das gestantes nigerianas infectadas. As maiores incidências de infecção ocorrem em mulheres com múltiplos parceiros e naquelas com outras doenças sexualmente transmissíveis (Capítulo 293). O *T. vaginalis* também pode passar de mães infectadas para suas filhas recém-nascidas, mas raramente é sintomática em meninas antes da menarca. O parasita consegue sobreviver por algum tempo em ambientes úmidos, e a transmissão não venérea pode ocorrer, embora seja incomum. A tricomoníase, como outras doenças sexualmente transmissíveis, pode ser um cofator da transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Fisiopatologia

T. vaginalis, conhecido coloquialmente como "flagelado", está classificado no filo Metamonada e classe Parabasalia, junto com outro patógeno humano, *Dientamoeba fragilis* (anteriormente considerado como uma ameba). Os trofozoítos de 10 a 15 μm multiplicam-se por fissão binária na superfície epitelial da vagina ou uretra, bem como nas secreções vaginais e uretrais e são, portanto, transmitidos por relação sexual. Nenhuma forma de cisto é conhecida e os protozoítos são facilmente exterminados por secagem.

Manifestações clínicas

A tricomoníase é uma das três causas comuns de vaginite ou vaginose (junto com vaginose bacteriana e candidíase vulvovaginal). Ela é caracterizada por uma leucorreia espumosa cinza a verde-amarelada, eritema vulvovaginal, eritema ectocervical ou "cérvix de morango" observável principalmente por colposcopia, pH superior a 4,5, presença aumentada de leucócitos polimorfonucleares e um teste de odor, no qual um odor de peixe é intensificado com a adição de hidróxido de potássio. O período de incubação da tricomoníase é de cinco a 28 dias. Além da leucorreia, as vaginites podem ser acompanhadas por irritação vulvovaginal, dispareunia, dor abdominal e disúria. Os sintomas podem piorar na menstruação. Estudos populacionais indicam que metade das infecções por *T. vaginalis* em mulheres e a maioria em homens são assintomáticas. O *T. vaginalis* muitas vezes pode ser isolado dos parceiros das mulheres infectadas e pode produzir uretrite sintomática. A secreção uretral é geralmente em pequena quantidade. Raramente o *T. vaginalis* está associado a epididimite, ulcerações penianas superficiais, em geral sob o prepúcio, ou acomete a próstata.

Diagnóstico

Nas mulheres, as secreções vaginal e uretral devem ser examinadas. O *T. vaginalis* é observado em lâminas úmidas de secreções vaginais em aproximadamente 60% das mulheres infectadas, confirmando assim o diagnóstico. *T. vaginalis* vivo tem um movimento de contração ou cambalhota em lâminas úmidas e leucócitos

polimorfonucleares estão geralmente presentes. O exame de imunofluorescência direta, por coloração de anticorpos, é mais sensível do que o exame a fresco, mas é tecnicamente mais difícil. Cultura é um método de diagnóstico ainda mais sensível e kits comerciais para cultura estão disponíveis, mas os resultados demoram de 3 a 7 dias. O *T. vaginalis* é eventualmente identificado em esfregaços de Papanicolau; coloração Giemsa também pode ser usada (Fig. 361-3). Estudos preliminares mostraram boas sensibilidade e especificidade do PCR. Em homens, a análise a fresco de um esfregaço com material raspado da uretra anterior com uma alça de platina revela o parasita em metade dos indivíduos infectados. A massagem prostática antes da coleta de urina para a cultura de *Trichomonas* é uma abordagem diagnóstica mais sensível. *T. vaginalis* não é encontrado no trato gastrointestinal e a presença de tricomonas em lâminas úmidas de fezes ou esfregaços fecais fixados corados (hematoxilina férrica ou tricromo) mais provavelmente representa o comensal *Pentatrichomonas* (anteriormente *Trichomonas*) *hominis*. Sorologias não são específicas nem sensíveis.

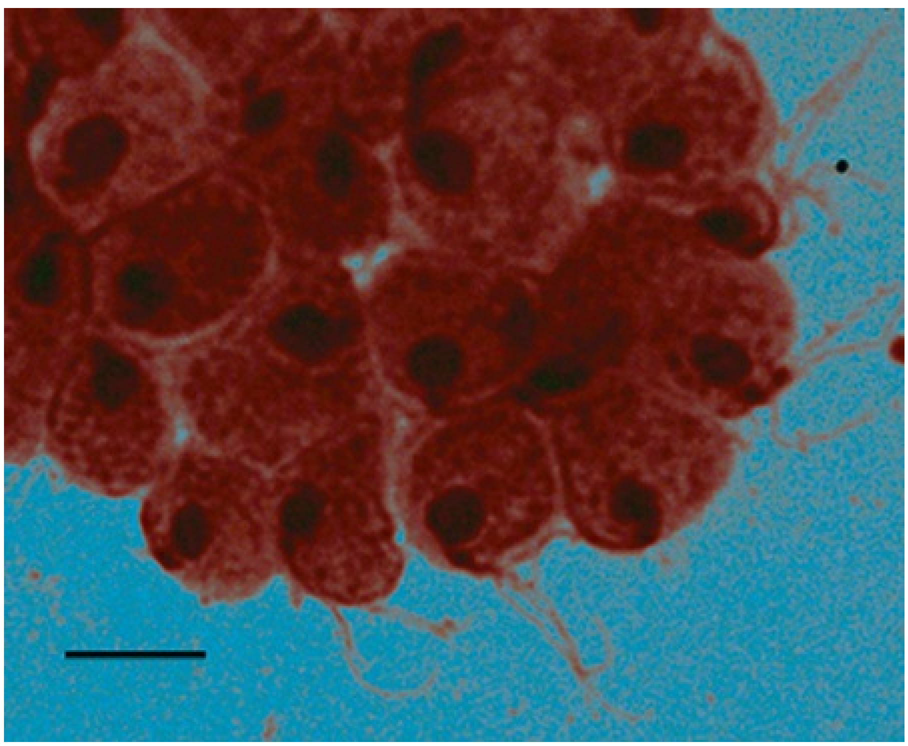

FIGURA 361-3 *Trichomonas vaginalis*.
Um esfregaço corado Giemsa de trofozoítos cultivados é visto em microscopia de campo claro (×630). A barra de escala é 15 µm.

Tratamento (Veja TambéM Capítulo 352) Rx

Tinidazol, em dose única oral de 2 g ou 500 mg/dia por sete dias em adultos, ou metronidazol, ou em dose única oral de 2 g ou 500 mg duas vezes por dia por sete dias, é o tratamento de escolha. O tinidazol é mais bem tolerado. O tratamento em dose única (metronidazol ou tinidazol) assegura a adesão do paciente ao tratamento, mas pode produzir náusea e gosto metálico na boca, particularmente com metronidazol. Tanto o tinidazol quanto o metronidazol têm um efeito semelhante ao dissulfiram, e os

pacientes que consumem álcool dentro de 24 horas de tratamento com metronidazol ou 72 horas de tratamento com tinidazol podem apresentar náusea grave, vômito e rubor. O uso do tinidazol e metronidazol é relativamente contraindicado durante a gestação devido à falta de estudos bem controlados envolvendo grávidas. As falhas do tratamento com metronidazol são incomuns, porém bem documentadas. Algumas resultam de reinfecção e outras da falta de adesão ao tratamento por parte do paciente, mas também há as causadas por parasitas resistentes ao metronidazol. Alguns resultaram de reinfecção e outros de má adesão, mas alguns foram causados por resistência do parasita ao metronidazol. Um curso repetido de metronidazol (500 mg duas vezes ao dia VO por sete dias ou 2 g VO por cinco dias) pode ser tentado. Alternativamente, tinidazol, 2 g VO por cinco dias, foi eficaz no tratamento de um subconjunto de pessoas com isolados resistentes a metronidazol. Caso os pacientes permaneçam refratários ao tratamento adequado, a sensibilidade ao metronidazol pode ser testada, nos Estados Unidos, pelos Centros de Controle e Prevenção de Doença (disponível em www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/DiagnosticProcedures.htm).

Prevenção

Preservativos (masculino ou feminino) reduzem o risco de adquirir tricomoníase. Parceiros sexuais devem ser tratados concomitantemente para evitar a reinfecção, pois aproximadamente 20% dos parceiros sexuais masculinos também se tornam infectados.

Prognóstico

As complicações raras incluem doença pélvica inflamatória. Infecção durante a gestação pode causar retardo do crescimento fetal. Não há imunidade natural ou adquirida, portanto, a reinfecção pode ser comum.

Enterite Coccidiana

Epidemiologia

Pelo menos dois dos coccídeos, *C. cayetanensis* (um eimerídeo) e *C. belli* (um sarcocistídeo), são agentes causadores de enterite nos humanos. Esses parasitas são adquiridos pela ingestão de alimento ou água contaminada com fezes. O estágio oocístico infectante é moderadamente resistente à degradação ambiental e pode permanecer viável por semanas. O *C. cayetanensis* pode ter tanto um reservatório animal como humano, mas o *C. belli* acredita-se que seja uma antroponose. Ciclosporíase é a causa de gastroenterite nas áreas tropicais e subtropicais, com Peru, México, Haiti, países de Caribe e Nepal notificando tais casos. Desde 1990, foram documentados pelo menos 11 surtos de origem alimentar, nos Estados Unidos e Canadá, acometendo aproximadamente 3.600 pessoas que haviam ingerido amoras contaminadas, manjericão fresco, ervilhas verdes em vagem ou salada de folhas verdes. A ciclosporíase de vez em quando também é diagnosticada em viajantes internacionais ao retornarem ao país.

Fisiopatologia

Os oocistos são transmitidos nas fezes e devem esporular por pelo menos um dia (*C. belli*) ou cinco a 11 dias (*C. cayetanensis*) antes de atingir infectividade (ou seja, o desenvolvimento de dois esporócitos, cada um contaminando quatro esporozoítos [*C. belli*] ou dois esporozoítos [*C. cayetanensis*]). Esporozoítos são liberados no intestino delgado e penetram nos enterócitos (para *C. cayetanensis*, principalmente o jejuno). *C. cayetanensis* parece ter um ciclo de desenvolvimento complicado, com pelo menos dois ciclos merogônico no intestino levando à formação de gametas. Os gametas fundem-se no citoplasma do enterócito e uma parede de oocisto é depositada em torno do zigoto. O ciclo sexual começa aproximadamente uma semana após a infecção, com oocistos caindo no lúmem intestinal e subsequentemente fora do corpo por meio das fezes. Amostras de biópsia de pacientes infectados demonstram infiltrados mononucleares e eosinofílicos na lamina própria, além de alterações na morfologia das vilosidades.

Manifestações clínicas

Após um período de incubação de aproximadamente uma semana, um agente produz diarreia aquosa, náusea, vômito, dor abdominal, mialgia, anorexia e fadiga. A doença é geralmente autolimitada, mas os sintomas podem ser prolongados (10 a 12 semanas) e estarem associados a esteatorreia, flatulência e perda de peso substancial em pessoas imunocomprometidas, especialmente as pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). As infecções também podem ser assintomáticas.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pela identificação de coccídeos em amostras de fezes coradas álcool-ácido modificado ou preparações de safranina modificada ou por microscopia de contraste de fase ou microscopia de campo claro (usando iodo como meio de contraste) de lâminas úmidas (Fig. 361-4). *C. cayetanensis* e *C. belli* podem ser sensivelmente detectados por microscopia fluorescente de lâminas úmidas. Ensaios de PCR são específicos e podem ser sensíveis, dependendo do modo de extração do DNA, mas estão disponíveis apenas em ambientes de pesquisa.

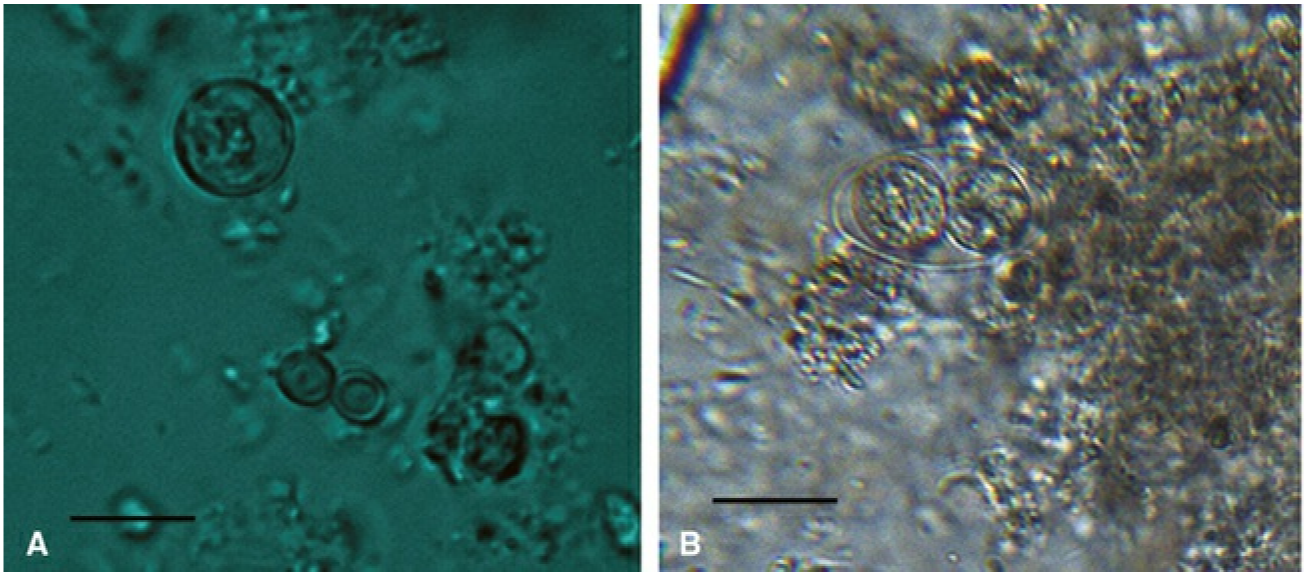

FIGURA 361-4 Diagnóstico de enterite coccidiana.
A, *Cyclospora cayetanensis* visto em fezes humanas fixada com formalina via microscopia de campo claro (×1.000) com um filtro de contraste verde. O organismo é não esporulado. Note a dupla de células de levedura na parte inferior direita da fotomicrografia. A barra de escala é 10 μm. **B,** *Cystoisospora belli* visto por microscopia de campo claro (×400) em fezes humans fixadas com formalina. O organismo é não esporulado. A barra de escala é 15 μm.

Tratamento

A reidratação é importante como é para qualquer doença diarreica grave. Ambas as infecções podem responder a tratamento com 160 mg de trimetoprim e 800 mg de sulfametoxazol tomado duas vezes por dia durante sete a dez dias. Os pacientes infectados com HIV podem necessitar de uma dosagem maior, de quatro vezes ao dia, durante dez dias. O tratamento supressivo crônico com 160 mg de trimetropim/800 mg de sulfametoxazol, três vezes por semana, frequentemente é necessário nos pacientes infectados pelo HIV. O uso disseminado de profilaxia com Bactrim para *Pneumocystis* tem reduzido a incidência de diarreia coccidiana em pacientes infectados pelo HIV.

Prevenção

Na comunidade, evitar a contaminação da água e dos alimentos (principalmente vegetais e frutas) por fezes humanas ou de animais reduz o risco de transmissão. Lavar os vegetais e as frutas em água reduzirá a inoculação potencial, mas não eliminará todos os riscos.

Prognóstico

Artrite reativa, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reiter, colecistite e colangite foram relatadas como complicações de uma forma ou outra de coccidiose, principalmente nos pacientes com Aids. Caso contrário, o tratamento parece erradicar o organismo. Se pode ocorrer reinfecção não se sabe. Relatos de infecção extraintestinal com *C. belli* e *C. cayetanensis* sugerem a possibilidade de reinvasão do intestino com recrudescência subsequente de sinais e sintomas.

Outros Protozoários Entéricos

Vários outros protozoários transmitidos por contaminação oral-fecal tem sido associados a doença entérica (Tabela 361-1). Alguns se alojam na luz do intestino, outros invadem e se multiplicam no interior dos enterócitos. Protozoários intestinais devem ser considerados no diagnóstico diferencial de pacientes com diarreia persistente e sintomas abdominais, principalmente naqueles com história de viagem internacional recente. Um diagnóstico clínico é raramente possível; testes laboratoriais, principalmente quanto a ovos e parasitas nas fezes, estabelece o diagnóstico. Microscopistas experientes são necessários por que esses parasitas podem ser confundidos com detritos fecais. Protozoários patogênicos também devem ser diferenciados de comensais, tais como, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Pentatrichomonas hominis* e *Chilomastix mesnili*. O tratamento consiste na reidratação e na administração de drogas antiparasitárias apropriadas Tabela 361-1 (ver também Capítulo 352).

Tabela 361-1

Outros protozoários entéricos

ORGANISMO	EPIDEMIOLOGIA	MANIFESTAÇÕES	TERAPIA[*]
Balantidium coli	Primariamente uma infecção de animais, especialmente porcos, mas também afeta o homem	Assintomática ou branda e com resolução espontânea; ocasionalmente mais grave com dor abdominal, sangue e muco nas fezes	Tetraciclina (500 mg quatro vezes por dia durante 10 dias). Alternativa: metronidazol (750 mg três vezes por dia por cinco dias) ou iodoquinol (650 mg três vezes/dia por 20 dias)
Blastocystis hominis	Provavelmente mundial, incluindo a América do Norte; frequentemente encontrados concomitantemente com *Giardia lamblia*	A patogenicidade é debatida	A necessidade de tratamento é debatida, mas a melhora sintomática foi relatada com metronidazol (750 mg três vezes ao dia por dez dias), iodoquinol (650 mg três vezes ao dia por 20 dias), ou trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimido com dose dobrada duas vezes ao dia por sete dias)
Dientamoeba fragilis	Distribuição mundial; frequentemente encontrado concomitantemente com oxiúros *Enterobius*	Frequentemente assintomática; diarreia	Paromomicina (25-35 mg/kg de peso corporal por dia em 3 doses por sete dias), tetraciclina (500 mg quatro vezes ao dia por 10 dias), metronidazol (500-750 mg três vezes ao dia por 10 dias, ou iodoquinol (650 mg três vezes ao dia por 20 dias)
Microsporidia[†] (*Enterocytozoon bieneusi* e *Encephalitozoon intestinalis*)	Aparente distribuição mundial	Pacientes com AIDS com diarreia persistente e aquosa; casos autolimitados em pessoas imunocompetentes	Fumagilina oral (20 mg três vezes ao dia por 14 dias) foi eficaz para *E. bieneusi*, mas tem sido associada à trombocitopenia. Albendazol (400 mg duas vezes ao dia por 21 dias) tem sido eficaz para *E. intestinalis*. Tratamento com HAART pode levar a resposta clínica em pacientes infectados pelo HIV com diarreia microsporidial
Espécies *Sarcocystis*	Patógenos comuns de animais, raro em humanos; adquirida pela ingestão de carne de boi ou de porco contaminada	Frequentemente assintomáticos; náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia podem ocorrer; enterite necrotizante esinofílica tem sido relatada	Nenhuma terapia específica

Aids = síndrome da imunodeficiência adquirida; HAART = terapia antirretroviral amplamente ativa; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

[*]As recomendações baseiam-se em “Drugs for Parasitic Infections” (*Med Lett Drugs Ther*. 2004;46:1-12. www.medicalletter.org). As dosagens e durações são para adultos.

[†]Associada à diarreia grave e persistente em pessoas com Aids.

Acesse expertconsult.com para capítulo eletrônico expandido

Grau A

1. Krause, P. J., Lepore, T., Sikand, V. K., et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med*. 2000; 343:1454–1458.

Leituras sugeridas

Leiby, D. A. Transfusion-transmitted Babesia spp: bull's-eye on *Babesia microti*. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24:14–28. *Por volta de dois a três casos ocorrem por ano com cerca de 15% a 20% de taxa de fatalidade de caso e nenhum mecanismo de triagem eficaz existe.*

Schwebke, J. R., Desmond, R. A. A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women. *Sex Transm Dis*. 2010; 37:392–396. *A notificação e o tratamento recomendado reduziram a recorrência de cerca de 12% a 15% para cerca de 6%.*

Stark, D., Barratt, J. L., van Hal, S., et al. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:634–650. *Análise abrangente de protozoários entéricos como infecções oportunísticas.*

Vannier, E., Gewurz, B. E., Krause, P. J. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22:469–488. *Análise.*

Warren, C. A. Cyclosporiasis: an update. *Curr Infect Dis Rep*. 2009; 11:108–112. *Excelente revisão recente da ciclosporíase.*

Wormser, G. P., Prasad, A., Neuhaus, E., et al. Emergence of resistance to azithromycin-atovaquone in immunocompromised patients with *Babesia microti* infection. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:381–386. *Sugere a redução do nível de imunossupressão quando possível.*

No Brasil

A babesiose, no Brasil, apresenta-se predominantemente como doença do viajante, embora já tenham sido descritos poucos casos autóctones, sendo o primeiro em 1983, em Pernambuco. Descreveu-se também a ocorrência de Babesia sp. em pequenos roedores, com prevalência de 27,3%. Destas informações conclui-se, por seu potencial, que a babesiose pode apresentar-se como doença emergente, no futuro, em nosso meio.

A tricomoníase é uma doença sexualmente transmissível altamente prevalente em nosso meio, tendo sido relatados em 4,3 milhões os casos novos em 2006. As demais protozooses apresentam-se esporadicamente, sendo maior a repercussão clínica em pacientes com HIV/AIDS.

Bibliografia

Alecrim, I., Pinto, B., Awila, T., Costa, R., Pessoa, I. Registro do primeiro caso de infecção humana por Babesia spp no Brasil. *Rev Patol Trop*. 1983; 12(1):11–29.

Gazeta, G. S., Carvalho, R. W., Avelar, R. F., Amorim, M., Aboud-Dutra, A. E. Ocorrência de Babesia sp em pequenos roedores no Brasil. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2004; 56(6):741–744.

Disponível em: http://www.portaldasaude.gov.br. Acessado em 10/04/2009.

Cestódeos

A. Clinton White, Jr. and Enrico Brunetti

Definição

Os Patógenos

Os parasitas cestódeos são integrantes do reino animal, subfilo Cestoda. Os organismos são caracterizados por várias fases do ciclo de vida, que se desenvolvem tipicamente em hospedeiros distintos. A fase adulta é a tênia, que é adquirida através da ingestão de tecidos não cozidos que abrigam as formas larvais. Após a ingestão, as larvas excistam e o escólex se fixa nos intestinos. Os segmentos, chamados *proglótides*, se desenvolvem na base do escólex e são deslocados do escólex por proglótides para formar uma cadeia, ou tênia. O hospedeiro no qual a tênia se desenvolve é chamado de *hospedeiro definitivo.* A proglótide contém órgãos sexuais femininos e masculinos e produz uma grande quantidade de ovos. A proglótide, ou seus ovos, são descartados nas fezes. Os seres humanos são os hospedeiros definitivos de vários tipos de tênias diferentes, incluindo as espécies *Taenia*, *Diphyllobothrium* e *Hymenolepis nana*. Os humanos também podem ser hospedeiros acidentais das tênias caninas e felinas do gênero *Dipylidium* (Tabela 362-1).

Tabela 362-1

Infecções comuns por tênias em humanos

ORGANISMO	HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO	NOME COMUM	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	TRATAMENTO
Diphyllobothrium spp	Peixe	Tênia do peixe	Segmentos passantes, anemia perniciosa	Praziquantel, niclosamida
Hymenolepis nana	Seres humanos	Tênia anã	Assintomática, diarreia	Praziquantel, niclosamida
Taenia saginata	Gado	Tênia da carne bovina	Assintomática, segmentos passantes	Praziquantel, niclosamida
Tênia asiatica	Porcos	Tênia asiática	Assintomática, vermes passantes	Praziquantel, niclosamida
Taenia solium	Porcos	Tênia da carne de porco	Assintomática, segmentos passantes	Praziquantel, niclosamida
Dipylidium caninum	Pulgas	Tênia canina	Segmentos passantes	Praziquantel, niclosamida

Os hospedeiros intermediários abrigam a forma larval do parasita. A infecção segue a ingestão dos ovos. Sob influência dos líquidos intestinais e gástricos, os ovos são chocados, liberando as larvas invasivas (oncosferas), que migram para os tecidos, formando a forma tecidual. As formas nos tecidos variam entre os organismos e podem incluir o cisticerco (uma vesícula contendo um único escólex invaginado), o coenurus (uma vesícula com vários escólexes), o hidátido (estrutura cística com camada germinativa, que forma inúmeros protoescólices) ou o plerocercoide (forma sólida observada nas espécies *Spirometra*). Os seres humanos podem abrigar as formas intermediárias de *Taenia solium* (cisticercose), grupo *Echinococcus granulosus* (hidatidose cística), *Echinococcus multilocularis* (hidatidose alveolar) e, mais raramente, outros organismos (Tabela 362-2). Os humanos também podem servir de hospedeiro definitivo e intermediário para duas espécies *T. solium* e *H. nana*. No caso do *T. solium*, os humanos são os hospedeiros obrigatórios da fase da tênia (tênia do porco), mas também podem abrigar a forma cística (cisticercose). No caso do *H. nana*, ambas as fases se desenvolvem tipicamente em uma única pessoa, com a forma cisticercoide na parede intestinal e a tênia no lúmen.

Tabela 362-2

Infecções por cestódeos larvais em humanos

ORGANISMO	NOME COMUM	ÓRGÃOS ENVOLVIDOS
Taenia solium	Cisticercose	Cérebro, líquido cefalorraquidiano, olho, músculo
Grupo *Echinococcus granulosus*	Hidatidose cística	Fígado, pulmão, outros
Echinococcus multilocularis	Hidatidose alveolar	Fígado
Taenia multiceps, Taenia spp	Cenurose	Cérebro, olhos
Espécie *Spirometra*	Esparganose	Tecido subcutâneo, vísceras

Infecções por tênias intestinais

As espécies *Diphyllobothrium* (Tênia do Peixe)

As tênias *Diphyllobothrium* são grandes parasitas segmentados adquiridos através da ingestão de peixes de água doce malcozidos ou em conserva (sushi, sashimi, ceviche, carpaccio, bolinho de peixe gefilte). As tênias se desenvolvem dentro de poucas semanas e podem sobreviver por mais de 10 anos.

Epidemiologia e fisiopatologia

A espécie *Diphyllobothrium* é encontrada no mundo todo, incluindo focos na Europa, América do Norte e Sul e Ásia. Considera-se que 20 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo todo. Dentre os principais focos, temos Rússia, Japão e América do Sul. Antigamente, a doença era endêmica na Escandinávia, onde, atualmente, quase não é diagnosticada.

Na maioria dos casos, a infecção traz pouco impacto no hospedeiro. No entanto, uma espécie, *Diphyllobothrium latum* contém os receptores de vitamina B_{12} na superfície da tênia, que podem concorrer com o hospedeiro, causando deficiência da vitamina B_{12} (Capítulo 167). Esta manifestação foi descrita apenas na Escandinávia.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na maioria dos infectados, a espécie *Diphyllobothrium* produz poucos, ou nenhum sintoma. Alguns podem apresentar queixas de sintomas gastrintestinais (desconforto abdominal, náusea, perda de peso). A principal manifestação clínica é a observação de proglótides sendo passada para as fezes. A anemia perniciosa com sintomas de anemia ou neuropatia periférica pode se desenvolver com a infecção por *D. latum*. O diagnóstico depende da observação dos ovos operculados característicos nas fezes.

Tratamento e prevenção Rx

Uma única dose oral de praziquantel (5 a 10 mg/kg) geralmente é adequada para a

terapia (Tabela 362-3). Niclosamida pode ser usado como alternativa (2 g [adultos] ou 50 mg/kg [crianças] em uma única dose mastigada e engolida), mas não está disponível nos Estados Unidos. Os parasitas dos peixes podem ser mortos durante o cozimento (>56° C, >5 minutos) ou congelamento (−20° C, 24 horas). O peixe infectado também pode ser identificado durante uma inspeção.

Tabela 362-3

Terapia para infecções intestinais por tênia

	PRAZIQUANTEL	NICLOSAMIDA	NITAZOXANIDA
Dosagem			
Adultos	5-10 mg/kg para todas as faixas etárias (25 mg/kg para *Hymenolepis nana*)	2 g (4 comprimidos)	500 mg
Crianças >34 kg		1,5 g (3 comprimidos)	200 mg
Crianças 11-34 kg		1 g (2 comprimidos)	100 mg
Administração	Dose única	Dose única; os comprimidos devem ser mastigados e engolidos	Duas vezes ao dia durante 3 dias
Efeitos colaterais	Leves, mas frequentes: tontura, mialgia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal	Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, sonolência, tontura, dor de cabeça, prurido	
Gravidez		Não há efeitos mutagêncios conhecidos; considerado seguro se indicado	

Hymenolepis nana

Hymenolepis nana é a tênia anã humana. *Hymenolepis diminuta*, a tênia do rato, também pode causar infecção em seres humanos.

Epidemiologia e fisiopatologia

A *H. nana* é extremamente prevalente no mundo todo, com estimativas de 50 a 75 milhões de pessoas infectadas. A infecção segue a ingestão dos ovos. As larvas são liberadas, invadem e se desenvolvem em formas cisticercoides nas vilosidades intestinais. Após alguns dias, a cisticercoide amadurece, invade o lúmen e é transformada em um escólex, formando pequenas tênias (até 5 cm de comprimento), que começam a produzir ovos em 2-3 semanas. A autoinfecção nos intestinos ou através da via fecal-oral pode causar infecção grave.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria das infecções é assintomática. Contudo, algumas crianças podem ser infectadas por centenas de milhares de vermes, que provocam dores abdominais, fezes moles, diarreia e má absorção. O diagnóstico depende da observação dos ovos característicos nas fezes. Pode ser necessário obter mais de uma amostra.

Tratamento e prevenção Rx

O praziquantel (15 a 25 mg/kg em uma única dose oral) geralmente é eficaz no tratamento da infecção por *H. nana*, mas pode ser necessário repetir o tratamento em infecções mais pesadas (Tabela 362-3). Nitazoxanida (100 mg via oral duas vezes ao dia durante 3 dias para crianças de 1-3 anos, 200 mg via oral duas vezes ao dia durante 3 dias para crianças de 4-11 anos e 500 mg via oral duas vezes ao dia durante 3 dias para crianças maiores) é uma terapia alternativa razoável. A eficácia é de 75% a 82%. A niclosamida pode ser usada como outra opção. A transmissão é através da via fecal-oral e pode ser prevenida com a melhoria da higiene. A quimioterapia em massa foi utilizada para controlar a infecção em algumas populações.

Dipylidium caninum

A *Dipylidium caninum* é uma tênia comum em cães e gatos. Os cães são infectados pela ingestão de pulgas, que transportam a forma cisticercoide nas cavidades do corpo. As tênias também podem se desenvolver em crianças que engoliram pulgas. É amplamente disseminada, mas as infecções em seres humanos são raras.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As infecções podem ser assintomáticas. Em alguns casos, as proglótides móveis podem ser observadas nas fezes. A proglótide é semelhante aos grãos de arroz quanto ao tamanho e forma. O diagnóstico depende da identificação de ovos nas fezes ou identificação da proglóride.

Tratamento e prevenção Rx

Não há estudos controlados para o tratamento de infecção por *Dipylidium*, mas é provável que esta responda aos regimes usados para outras tênias (Tabela 362-3). A principal medida de prevenção é o tratamento dos animais de estimação contra pulgas e tênias.

Taenia saginata

Teníase refere-se à infecção com a forma da tênia de uma das três espécies *Taenia*. A *Taenia solium* e a *Taenia asiatica* são adquiridas com a ingestão de carne de porco malcozida. A *Taenia saginata*, a tênia da carne vermelha, é uma infecção intestinal comum no mundo todo. O gado é o hospedeiro intermediário, abrigando os cisticercos teciduais

nos músculos. Os seres humanos são obrigatoriamente o hospedeiro definitivo, abrigando a forma da tênia.

Epidemiologia e fisiopatologia

A *T. saginata* é comum no mundo todo em áreas onde há criação de gado e o material fecal humano contamina os pastos. Acredita-se haver cerca de 45-60 milhões de pessoas infectadas. É encontrada na maioria dos continentes. Foram observados índices muito altos (>20% da população) na África, Bali e Tibet. Também é endêmica no Oriente Médio, nas Américas e Europa. A *T. saginata* também é comum em outras partes da Ásia, mas muitos dos estudos epidemiológicos não diferenciam *T. saginata* da *T. asiática*.

As tênias *T. saginata* são adquiridas através da ingestão de carne malcozida. O escólex se fixa na parede intestinal e proglótides se formam na base do escólex. As proglótides aumentam de tamanho gradualmente e são deslocadas do escólex por novas proglótides. A cadeia de proglótides pode chegar a uma extensão de 30 pés. As proglótides terminais são descartadas periodicamente nas fezes. Essas geralmente são brancas, 2 a 3 cm de comprimento, 0,5 a 1 cm de largura e 1 a 2 mm de espessura.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Sintomas leves (como náusea, desconforto abdominal, anorexia e prurido) podem ser observados. As proglótides móveis podem causar desconforto à medida que saem do ânus ou podem ser observadas nas fezes.

As ovas também podem ser vistas nas fezes. As ovas têm 40 μm de diâmetro, são envoltas por estrias radiais marrons e os embriões possuem seis ganchos. Entretanto, as ovas de três espécies de *Taenia* são morfologicamente indiferenciáveis. As proglótides da *T. solium* podem ser diferenciadas através da contagem do número de ramos uterinos (≥14 ramos sugerem *T. saginata*). Contudo, as proglótides da *T. saginata* não podem ser imediatamente diferenciadas das *T. asiática*.

Tratamento, prevenção e prognóstico Rx

A teníase pode ser tratada com praziquantel em uma única dose (Tabela 362-3). Doses únicas de niclosamida também são eficazes. A nitazoxanida também tem sido utilizada para casos de *T. saginata*. A teníase pode ser prevenida com a inspeção da carne. Além disso, o cozimento a 56° C por 5 minutos ou congelamento a −20° C por 7 ou 10 dias destrói as larvas infectantes. Apenas os sintomas mais simples são observados e, eventualmente, são autolimitados com ou sem tratamento.

Tênia asiática

A *T. asiática* é uma das causas da teníase na Ásia, denominada *teníase asiática*. A infecção é adquirida através da ingestão de carne de porco malcozida. Os porcos são infectados ao ingerir ovas de tênias transportadoras. A *T. asiatica* já foi amplamente relatada na China, Taiwan, Coreia, Indonésia e sudeste da Ásia. As manifestações clínicas, diagnóstico,

tratamento e prevenção da infecção por *T. asiatica* são semelhantes às da infecção por *T. saginata*.

Taenia solium

A *T. solium*, também conhecida como tênia do porco, pode causar tanto a infecção por tênia quanto a infecção larval, denominada *cisticercose.* As infecções pela tênia *T. solium* são causadas pela ingestão de carne de porco malcozida e infectada. O escólex evagina-se e é fixado nos intestinos, formando as proglótides. As proglótides amadurecem gradualmente e são separadas do escólex por novas proglótides. Os vermes adultos geralmente têm entre 10 a 20 pés (3,05 a 6,1 m) de comprimento. Dentro das proglótides maduras, há milhares de ovas microscópicas em desenvolvimento. As ovas podem ser excretadas nas fezes ou descartadas com a proglótide. Em contrapartida, a ingestão de ovas resulta no desenvolvimento da infecção larval, chamada cisticercose (ver adiante). Assim, a tênia transportadora traz risco de autoinfecção, bem como de infectar outras pessoas.

Epidemiologia e fisiopatologia

A *T. solium* é comum no mundo todo em áreas onde os porcos são criados e onde estes têm acesso aos restos fecais de seres humanos. Acredita-se que apenas algumas milhares de pessoas abriguem esta forma de tênia. A infecção pela tênia do porco é altamente endêmica na América Latina, África subsaariana, sul da Ásia e sudeste da Ásia.

As tênias *T. solium* são adquiridas através da ingestão de carne de porco malcozida. O escólex se fixa na parede intestinal e proglótides se formam na base do escólex. As proglótides aumentam de tamanho gradualmente e são deslocadas do escólex por novas proglótides. As proglótides terminais são descartadas periodicamente nas fezes. Essas geralmente são brancas, 2 cm de comprimento, 0,5 a 1 cm de largura e 1 a 2 mm de espessura.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Sintomas leves (como náusea, desconforto abdominal, anorexia e prurido) podem ser observados. As proglótides podem ser observadas nas fezes. O diagnóstico é feito pelo achado de ovas nas fezes. Os óvulos têm 40 μm de diâmetro, são envoltos por estrias radiais marrons e os embriões possuem seis ganchos, sendo morfologicamente indiferenciáveis dos óvulos das outras espécies de *Taenia*. As proglótides podem ser diferenciadas das da *T. saginata* e *T. asiatica* através da contagem do número de ramos uterinos (<14 ramos sugerem *T. solium*).

Tratamento e prevenção Rx

A teníase pode ser tratada com praziquantel em uma única dose. Doses únicas de niclosamida também são eficazes. A teníase pode ser prevenida com a inspeção da carne de porco. Além disso, o cozimento a 56° C por 5 minutos ou congelamento a −20°

C por 7 ou 10 dias destrói as larvas infectantes. As medidas atuais para controle incluem quimioterapia em massa para populações inteiras com uso de praziquantel. Os programas de controle mais abrangente incluem quimioterapia em massa para eliminar as tênias transportadoras, tratamento da cisticercose suína com medicamentos como oxfendazol e melhora na higiene para limitar o acesso dos porcos aos restos fecais humanos.

Infecções por cestódeos teciduais (cistos)

Taenia solium (Cisticercose)

Definição

A *T. solium* é a causa da infecção larval humana chamada cisticercose. O hospedeiro normal das formas larvais (cisticerco) são os porcos. Quando ingeridos pelos porcos, os óvulos são chocados, liberando larvas invasivas (chamadas *oncosferas*), que invadem os intestinos, migram para os tecidos (principalmente os músculos) e transformam-se em cisticercos nos tecidos. O cisticerco consiste em uma vesícula translúcida e espessa que contém um escólex invaginado, que está pronto para formar a tênia depois de ser ingerido pelo hospedeiro humano. As ovas também são infecciosas para as pessoas, incluindo a tênia transportadora. As ovas grudentas se fixam nas mãos da tênia transportadora e são transmitidas pela via oral para o transportador ou contatos próximos. Após a ingestão, as ovas podem migrar para os tecidos e formam cistos (cisticercose). A presença de cisticerco no sistema nervoso central é denominada *neurocisticercose.* A neurocisticercose inclui cisticercos no parênquima cerebral (neurocisticercose parenquimatosa) e cisticercos nos ventrículos, espaço subaracnóideo, espinha e olho (neurocisticercose extraparenquimatosa).

Epidemiologia

A cisticercose é encontrada em todas as regiões do mundo onde porcos são criados em contato com os restos fecais humanos. Estima-se que 60 milhões de pessoas estejam infectadas com os cisticercos da *T. solium*. Contudo, os dados exatos sobre a incidência e prevalência estão disponíveis apenas por um número limitado de estudos,em decorrência da exigência de estudos de neuroimagem para fazer o diagnóstico. No século XIX, a infecção foi altamente endêmica na Europa. Entretanto, com a melhoria dos padrões de vida, a transmissão local é atualmente limitada para algumas regiões rurais no sudeste e leste europeu. A cisticercose é amplamente disseminada em regiões rurais da América Latina. Foram relatadas altas taxas de prevalência em partes do México, Guatemala, Honduras, Equador, Brasil e Bolívia. Em regiões endêmicas, mais de 10% da população pode apresentar anomalias nos estudos de neuroimagem consistentes com a neurocisticercose. Estudos destacaram a importância da cisticercose na África subsaariana. A cisticercose é amplamente disseminada na Índia, Nepal, sudeste da Ásia e partes da China. Na Índia, a neurocisticercose se apresenta, mais comumente, com

lesões únicas reforçadas, que são o principal tipo de lesão associada a distúrbios convulsivos no país. Nos Estados Unidos, aproximadamente 2.000 casos são diagnosticados todos os anos. A maioria deles envolve imigrantes de regiões criadoras de porcos no México e América Latina. Contudo, há também casos importados da Ásia e algumas infecções adquiridas localmente.

Fisiopatologia

Para a cisticercose, a patogênese e fisiopatologia variam de acordo com a localização do cisticerco e a resposta inflamatória do hospedeiro. Os cisticercos do parênquima cerebral inicialmente suprimem a resposta inflamatória do hospedeiro. Após um período de incubação, estimado em alguns anos, os cisticercos perdem a capacidade de suprimir a resposta inflamatória do hospedeiro, causando uma inflamação parenquimatosa, que, tipicamente, se manifesta por convulsões. Os cisticercos induzem uma resposta granulomatosa, que gradualmente degrada os parasitas. Em alguns casos, as lesões se resolvem. Contudo, em outros, a degradação leva à formação de granulomas calcificados. Essas lesões calcificadas ficam intermitentemente inflamadas (conforme evidenciado pelo edema ou ressonância magnética com contraste) e podem provocar convulsões recorrentes durante anos. Em alguns casos, os cisticercos se desenvolvem dentro dos ventrículos cerebrais e podem, mecanicamente, causar uma obstrução do hidroencéfalo. Os cisticercos do espaço subaracnóideo podem causar aracnoidite crônica, que pode se manifestar por vasculite e derrame, ocasionando hidroencéfalo, meningite basilar e, em alguns casos, efeito em massa. Os cisticercos também podem se desenvolver na coluna (manifestado como radiculite), olho, tecido subcutâneo e músculo.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas variam de acordo com a localização dos cisticercos e respostas associadas do hospedeiro (Fig. 362-1). Todas as formas da doença podem estar associadas a dores de cabeça. No geral, os cisticercos parenquimatosos estão associados a convulsões, enquanto a cisticercose ventricular e subaracnóidea está associada ao hidroencéfalo.

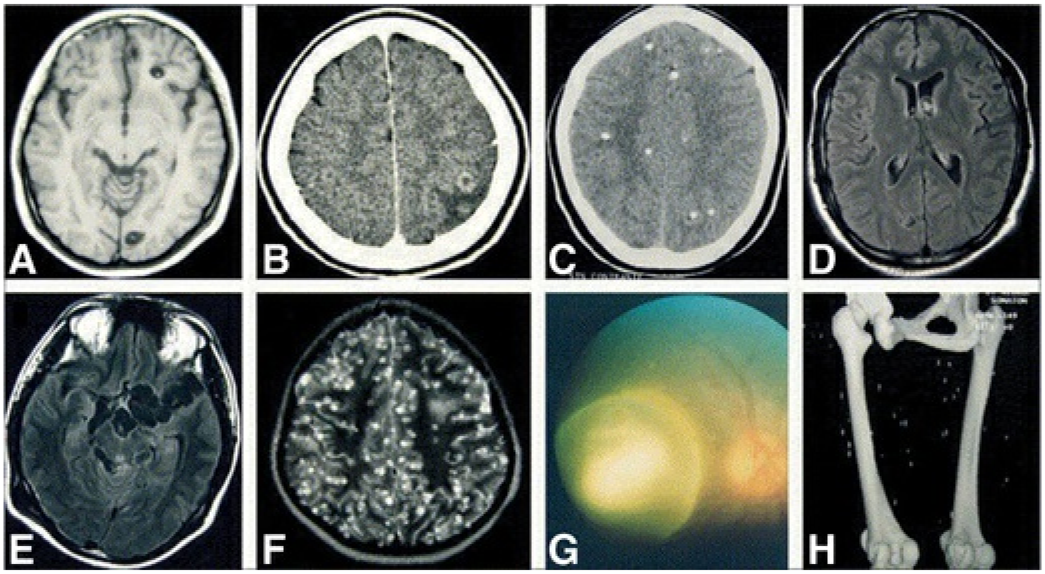

FIGURA 362-1 A neurocisticercose humana pode ser classificada com base nos estudos de neuroimagens.
A, Lesões císticas múltiplas. **B**, Lesão única reforçada. **C**, Calcificações múltiplas. **D**, Cisticercos intraventriculares. **E**, Cisticercos subaracnoides. **F**, Infecção difusa com edema cerebral, encefalite cisticercal. **G**, Cisticercos oculares. **H**, Calcificações musculares difusas. (Reimpresso de Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol.* 2005;4:653-661.)

Lesão única reforçada

Uma única lesão reforçada é a manifestação mais comum da cisticercose na Índia e Estados Unidos. Os pacientes tipicamente apresentam convulsões, que podem ser focais ou focais com generalização secundária. Muitos têm uma única crise convulsiva ou algumas crises durante o período no qual o cisticerco está se degenerando, mas finalmente é autolimitada na maioria dos casos. Contudo, alguns desenvolvem lesões calcificadas, que são um fator de risco para convulsões recorrentes.

Cisticercos parenquimatosos múltiplos

Em pacientes com lesões múltiplas, a principal apresentação envolve convulsões, associadas à inflamação parenquimatosa. Ao contrário dos que possuem lesões únicas, as convulsões têm maior probabilidade de recorrência.

Lesões calcificadas

Muitos pacientes não se apresentam até terem lesões calcificadas. Os pacientes com lesões calcificadas podem desenvolver convulsões recorrentes durante um período de anos.

Cisticercos ventriculares

Os cisticercos tipicamente se manifestam por hidroencéfalo obstrutivo. O paciente pode apresentar dor de cabeça, náusea, vômito, tontura, estado mental alterado ou papiledema com visão alterada. Esta é uma emergência médica e pode ser fatal se não for tratada.

Cisticercos subaracoides

Os cisticercos nas cisternas basilares geralmente são acompanhados por cisticercos em

outras localidades, incluindo cisticercos parenquimatosos ou calcificações, cisticercos ventriculares e cisticercos espinhal ou ocular. Os pacientes podem apresentar doença atribuível aos cisticercos nestes locais. Os cisticercos das cisternas basilares são mais propensos a causar aracnoidite. As manifestações de aracnoidite podem incluir envolvimento vascular (derrames dos vasos grandes e pequenos), sinais da meninge ou ocasionar hidroencefalia (dores de cabeça, náusea, vômito, tontura e estado mental alterado).

Diagnóstico

As principais manifestações clínicas da neurocisticercose (como convulsões e hidroencefalia) não são específicas, e é difícil identificar os parasitas. As principais ferramentas utilizadas para diagnosticar a neurocisticercose são os estudos de neuroimagens. A tomografia computadorizada (TC) é sensível para identificar calcificações parenquimatosas, que aparecem como nódulos de 2 a 5 mm. A TC também pode revelar cisticercos parenquimatosos ou hidroencefalia obstrutiva. A RM é mais sensível para identificar os cisticercos, principalmente no espaço subaracnóideo e ventrículos. Os cisticercos tipicamente são redondos, com 1 a 2 cm de diâmetro. O fluído cístico geralmente é isodenso com o líquido espinhal. Em cisticercos não inflamados, as paredes podem não estar visíveis. Contudo, a maioria dos casos demonstra realce das paredes do cisto ou tecidos circundantes e edema associado. Em alguns casos, o escólex pode ser visível como um nódulo sólido de 1 a 2 mm, cilíndrico ou espiral do lado das lesões císticas. Os testes sorológicos são úteis para confirmar o diagnóstico. Os ensaios que usam antígeno bruto, incluindo o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, estão associados à má sensibilidade e especificidade. O ensaio imunoblot usando glicoproteínas de membrana semipurificada é altamente específico para o diagnóstico. A sensibilidade é excelente nos casos de cisticercos parenquimatosos múltiplos ou extraparenquimatosos. Contudo, a sensibilidade é baixa nos indivíduos com lesões únicas reforçadas e apenas calcificações. Os ensaios de detecção do antígeno são sensíveis e mais específicos para casos viáveis, mas atualmente não estão disponíveis nos Estados Unidos.

Tratamento

O tratamento varia de acordo com as manifestações clínicas e forma de infecção. As convulsões devem ser tratadas com medicamentos antiepilépticos (Capítulo 410). Fenitoína e carbamazepina são tipicamente utilizadas e podem controlar as convulsões. Os novos medicamentos antiepilépticos podem ser mais eficazes. Não há parasitas viáveis apenas com lesões calcificadas, então, a principal medida é controlar os sintomas (p. ex., os medicamentos antiepilépticos para tais convulsões). Nos pacientes que apresentam hidroencefalia, a cirurgia para restabelecer o fluxo do líquido cefalorraquidiano é o passo inicial e crítico para o tratamento. O papel dos medicamentos antiparasitários (Capítulo 352) varia de acordo com a forma de infecção. Estudos aleatórios controlados demonstraram resolução mais rápida das lesões

parenquimatosas císticas com menor número de convulsões generalizadas nos indivíduos tratados com corticoesteroides e albendazol (15 mg/kg/dia em duas doses diárias) comparado aos indivíduos tratados com placebo.[1,2] Praziquantel (50 a 100 mg/kg/dia em três doses diárias) pode ser usado como alternativa. Vários estudos clínicos em pacientes com lesões únicas reforçadas demonstraram uma resolução radiológica ligeiramente mais rápida e menor número de convulsões em indivíduos tratados com esteroides ou medicamentos antiparasitários. Contudo, os efeitos não são drasticamente diferentes da resolução espontânea e não foram significativos em uma meta-análise.[1] Para pacientes com cisticercos nos ventrículos, o tratamento geralmente envolve a remoção dos cisticercos, que pode ser mais bem obtida com a neuroendoscopia. Contudo, a principal abordagem alternativa é a colocação de uma derivação ventriculoperitoneal. O uso crônico de esteroides e os medicamentos antiparasitários diminuem o índice de insucesso da derivação, que geralmente resulta da coagulação da derivação pelos cisticercos ou detritos proteicos. Não há estudos controlados sobre o tratamento da cisticercose em indivíduos com cisticercose subaracnoide. Contudo, a opinião de especialistas apoia o tratamento da cisticercose subaracnoide com cursos prolongados de medicamentos antiparasitários (como albendazol por >28 dias) e medicamentos anti-inflamatórios crônicos (como prednisona, 1 mg/kg/dia). Metrotexato pode ser usado como agente poupador de esteroide. Os pacientes com hidroencefalia devem ser tratados com desvio do líquido cefalorraquidiano (como a derivação ventriculoperitoneal). Antes do tratamento com medicamentos antiparasitários, os pacientes devem passar por uma análise de fundo de olho. Os parasitas intraoculares podem desenvolver respostas inflamatórias bruscas após tratamento com medicamentos antiparasitários. Como esta inflamação pode ocasionar cegueira, a maioria das autoridades recomenda a extração dos parasitas antes da terapia antiparasitária. Entretanto, também há relatos de tratamento de parasitas intraoculares com medicamentos antiparasitários.

Prognóstico

O prognóstico varia significativamente entre as diferentes formas de neurocisticercose. As lesões parenquimatosas realçadas e as lesões parenquimatosas císticas por fim se resolvem, mas isso pode levar meses ou até anos. Os pacientes com calcificações apresentam maior risco de convulsões recorrentes durante a vida. Os pacientes com doença ventricular ou subaracnóidea apresentam maior risco de morbidade e mortalidade. Contudo, uma série de casos recentes não apresentou óbito com o tratamento ideal.

Hidatidose Cística (grupo *Echinococcus granulosus*)

Definição

A equinococose cística (EC), também conhecida como hidatidose cística, é causada pelo estágio larval de cestódeos do grupo de parasitas *Echinococcus granulosus*. Inicialmente,

acreditava-se que todos esses parasitas eram causados por uma única espécie, *E. granulosus*. Contudo, estudos moleculares mostraram que *E. granulosus* compreende uma série de espécies e genótipos diferentes. Nos seres humanos, as manifestações clínicas variam de infecções assintomáticas até severas e doença potencialmente fatal.

Os cistos de Echinococcus compreendem um tecido hospedeiro periparasitário (pericisto ou adventício), que engloba o endocisto larval e o endocisto em si. O endocisto tem uma camada externa, laminada e acelular e uma camada interna, ou germinativa, que dá origem às cápsulas de cria e protoscólices. O cisto é preenchido por um líquido claro, várias cápsulas de cria e protoscólices. Alguns cistos também podem abrigar cistos irmãos de tamanhos variados. As protoscólices convertem as tênias no hospedeiro canino definitivo, mas também podem formar novos cistos quando liberadas nos tecidos de mamíferos.

Epidemiologia

A espécie *E. granulosus* está presente em todos os continentes e em áreas tropicais, subtropicais, temperadas e circumpolares. A maior prevalência deste parasita foi observada em partes da Eurásia, África, Austrália e América do Sul. Dentro das regiões endêmicas, a prevalência de parasitas varia de esporádica a alta, mas apenas alguns países podem ser considerados livres de *E. granulosus*.

É difícil determinar a verdadeira incidência da EC em decorrência da lenta taxa de crescimento e apresentação clínica variável. A maioria dos relatórios epidemiológicos é fundamentada em pesquisas cirúrgicas e feitas em hospitais, que subestimam, e muito, os índices atuais de infecção, principalmente em grupos de baixo poder socioeconômico com acesso limitado ao diagnóstico e tratamento.

Contudo, desde meados da década de 1980, as pesquisas baseadas na comunidade em massa e usando ultrassons portáteis foram conduzidas em área rurais mais remotas do mundo. A sensibilidade e especificidade do ultrassom mostraram-se superiores às da sorologia em pesquisas de prevalência. Esses estudos mostraram a carga real da doença, descobrindo índices de infecção populacional de até 6,6%.

A espécie *E. granulosus* existe como um complexo de espécies e cepas que diferem em vários aspectos, que podem causar impacto na epidemiologia, patologia e controle da EC. Atualmente, foram identificados 10 genótipos distintos (G1 a G10). Algumas espécies distintas foram identificadas (*Echinococcus equinus*, *Echinococcus ortleppi*). A grande maioria dos *E. granulosus* se isola dos pacientes humanos e, assim, aparecem no genótipo de ovelhas (G1).

Manifestações clínicas

A apresentação da EC humana é variada. Os pacientes buscam auxílio médico quando um cisto grande possui efeito mecânico sobre a função do órgão ou a ruptura de um cisto causa reações de hipersensibilidade aguda. O cisto geralmente é diagnosticado incidentalmente durante um ultrassom, radiografia do tórax ou imagens corporais realizadas por qualquer outra razão clínica. O fígado é a localidade mais frequente dos cistos equinococos, representando cerca de 70% dos casos. Os pulmões são a segunda

localidade mais comum. Entretanto, a EC pode ocorrer ocasionalmente em qualquer outro órgão.

Os sintomas comuns são desconforto e dor na parte superior do abdome, falta de apetite e massa abdominal. Os achados físicos incluem hepatomegalia, massa palpável na superfície do fígado ou outros órgãos, e distensão abdominal. Outras manifestações incluem icterícia, dores semelhantes à cólica, hipertensão portal, ascite e compressão da veia cava inferior. Se os cistos do pulmão se rompem nos brônquios, os sintomas podem incluir tosse intensa, gosto salgado na boca ou vômito de material hidátido e membranas císticas. Os pacientes podem apresentar uma massa no tórax, dor no peito, tosse crônica, pneumotórax, pneumonite eosinofílica, efusão pleural, embolismo pulmonar parasitário, hemoptise ou biliptise. Os cistos do coração podem provocar uma massa cardíaca, efusão pericárdica e embolismo. Os cistos no peito precisam ser diferenciados de neoplasias. Os cistos localizados na espinha e cérebro podem provocar graves sintomas neurológicos, incluindo paralisia e convulsões.

Diagnóstico

O diagnóstico da EC é baseado nos métodos de estudo de imagens e na sorologia, mas a sorologia possui apenas um papel confirmatório. Os testes laboratoriais de rotina não são específicos. A ruptura do cisto na árvore biliar pode causar elevação da fosfatase alcalina, às vezes associada à hiperamilasemia e eosinofilia (em até 60% dos casos). Caso contrário, a eosinofilia é de baixa classificação ou está ausente.

Exames por Imagem

As ferramentas modernas de imagens (ultrassom, TC e, em menor grau, RM) são importantes para o diagnóstico e tratamento clínico da EC. O ultrassom é a opção de procedimento para o diagnóstico da EC assintomática. Ele também é útil para realizar estudos longitudinais, como monitoramento da resposta dos cistos ao tratamento e registro da taxa de crescimento do cisto. Em 2003, o Grupo de Trabalho Informal da Equinococose da Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma classificação padronizada dos ultrassons (Fig. 362-2). Esta classificação define seis estágios do cisto que são distribuídos em três grupos clínicos. O grupo ativo engloba os cistos em desenvolvimento, que podem ser uniloculares (CE1) ou multivesiculares com cistos irmãos (CE2), sendo geralmente considerados viáveis. O grupo transicional (CE3) contém cistos que geralmente estão começando a se degenerar. Há dois tipos de CE3: o "sinal de lírio na água" para as membranas flutuantes, que atualmente é conhecido como subclasse CE3a e os cistos predominantemente sólidos com cistos irmãos, ou subclasse CE3b. Esta subdivisão é baseada na diferente resposta ao tratamento percutâneo (visto mais adiante) e albendazol, que geralmente é bom para o CE3a e ruim para o CE3b. Um estudo com o uso de espectroscopia por ressonância magnética mostrou que CE3a e CE3b possuem diferentes características metabólicas. O grupo inativo (classes CE4 e CE5) apresenta involução e sinais de solidificação do conteúdo do custo com graus crescentes de calcificação, sendo quase sempre considerado não viável.

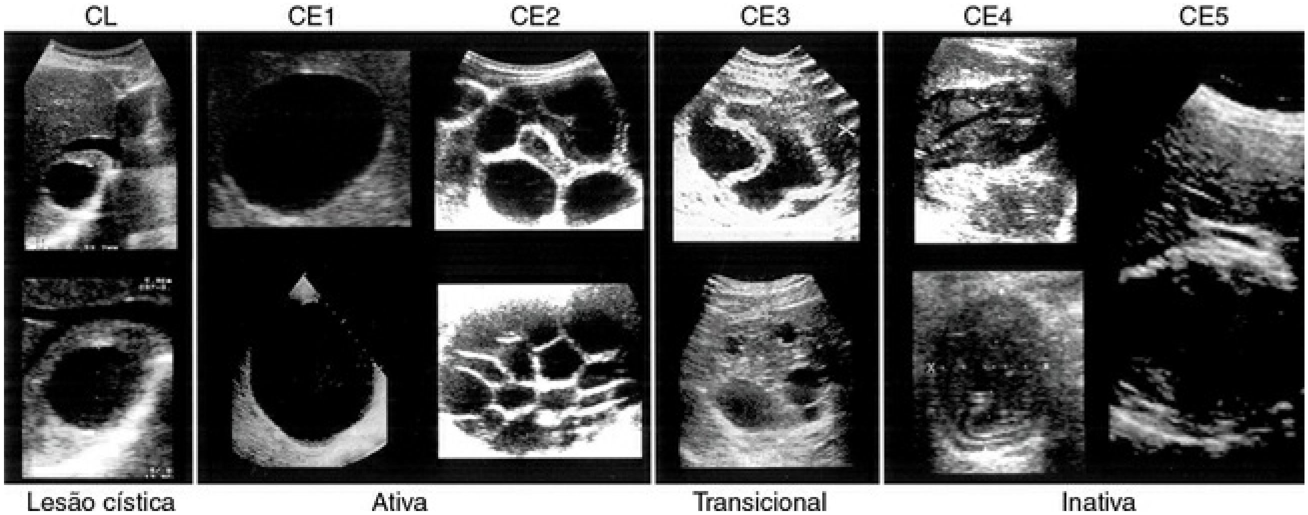

FIGURA 362-2 Grupo de Trabalho Informal sobre a Equinococose da OMS padronizou a classificação da ultrassonografia da equinococose cística.
As lesões CL são lesões císticas que não possuem parede distinta e podem apresentar outros diagnósticos. As lesões CE1 são lesões císticas com parede visível que podem apresentar protoscólices ("areia hidática"). As lesões CE2 incluem septos internos. As lesões CE3 podem ser separadas da parede ou possuir cistos irmãos com espessamento interno. As lesões CE4 são lesões heterogêneas com degeneração. As lesões CE5 apresentam calcificação espessa.

A TC tem a vantagem de investigar qualquer órgão, detectando pequenos cistos localizados fora do fígado, localizando-os precisamente e, às vezes, diferenciando os cistos parasitários dos não parasitários. A RM possui algumas vantagens sobre a TC na avaliação das lesões residuais pós-cirúrgicas, recorrências e determinadas infecções extra-hepáticas, como infecções cardíacas. As radiografias simples são usadas para cistos nos pulmões, ossos e músculos, além da detecção de cistos calcificados.

Sorologia

Os testes sorológicos são úteis para a confirmação de diagnósticos por imagem presumível. Contudo, há muitos testes disponíveis que não são padronizados. A sensibilidade varia com a localização dos cistos. Os cistos hepáticos têm maior probabilidade de produzir uma resposta imunológica do que os cistos pulmonares, cérebro ou esplênicos. Os resultados dos testes sorológicos geralmente são positivos quando o endocisto é descolado (CE3a) e nos estágios ativo (CE2) e transitório (CE3b). Os resultados dos testes sorológicos geralmente são negativos em pacientes com cistos inativos (CE4 e CE5). A titulação tende a diminuir lentamente quando o cisto fica inativo (CE4, CE5) e após cirurgias radicais. As titulações permanecem positivas após cirurgias conservadoras, nas quais a fonte de antígeno (camada germinativa) não foi totalmente removida. As titulações de anticorpos aumentam imediatamente após os tratamentos médicos e percutâneos em função da mobilização do antígeno após o rompimento da integridade do cisto.

Outros Procedimentos Diagnósticos

A biópsia por aspiração com agulha fina do cisto, realizada sob orientação ultrassonográfica, em abordagem trans-hepática, sob revestimento anti-helmíntico, é útil

para a diferenciação da EC, neoplasias malignas, abscessos e cistos não parasitários. O procedimento deve ser realizado na presença de um anestesista que esteja preparado para lidar com a reação anafilática, rara, mas possível.

Tratamento

O tratamento adequado depende de fatores individuais do paciente, das características do cisto, dos recursos terapêuticos disponíveis e da preferência do médico. Há poucos estudos clínicos aleatórios que avaliam as opções de tratamento, então, há um baixo nível de evidências que apoiam a preferência de uma determinada modalidade terapêutica.

Cirurgia

Por muito tempo, a cirurgia foi a única opção de tratamento do EC. Contudo, nas últimas duas décadas, o tratamento médico, procedimentos percutâneos e uma abordagem “observe e aguarde” foram introduzidas com eficácia e acabaram substituindo a cirurgia como opção de tratamento para casos selecionados. A cirurgia continua sendo a principal terapia nos casos de cistos complicados (ruptura, fístula biliar, compressão das estruturas vitais, superinfecção, hemorragia), cistos com grandes chances de romper ou cistos grandes com muitas vesículas irmãs que não são adequados para tratamentos percutâneos. A cirurgia pode ser realizada como procedimento aberto, tanto com técnicas conservadoras quanto radicais, ou de forma laparoscópica, mas há controversas quanto à segurança e quanto à técnica mais eficaz, e em quais casos devem ser aplicadas. Em todos os casos, a profilaxia com albendazol pré-operatório, desde uma semana antes da cirurgia até 4 semanas depois, é recomendada como medida de precaução para minimizar o risco de derramamento de líquido e consequente equinococose secundária da semeadura de protoscólices na cavidade abdominal. Algumas autoridades também tratam com praziquantel.

Tratamentos Percutâneos

As técnicas percutâneas oferecem uma alternativa para a cirurgia e derivados de benzimidazol. Essas modalidades de tratamento têm como objetivo destruir a camada germinativa com agentes escolicidas ou evacuar todo o endocisto. O método mais popular que objetivava destruir a camada germinativa é o PAIR (punção, aspiração, injeção de agenda escolicida e reaspiração). Muitas técnicas de cateterização modificadas são utilizadas para evacuar o endocisto e, geralmente, são reservadas para cistos difíceis de serem drenados ou que tendem a recorrer após o PAIR, tais como os cistos multivesiculados ou cistos com conteúdo predominantemente sólido e cistos irmãos. Cada vez mais artigos relataram a segurança no tratamento de cistos equinococos abdominais, principalmente hepáticos. Mais de 4.000 cistos já foram puncionados, tanto para fins diagnósticos quanto terapêuticos, e 16 casos de choque anafilático foram descritos (dois fatais). A administração profilática de albendazol por pelo menos 30 dias após a punção é uma medida de precaução que deve sempre

acompanhar o PAIR. O PAIR é sempre bem-sucedido em induzir solidificação permanente em cistos CE1 e CE3a. Alguns relatos com acompanhamento a longo prazo indicam que os cistos multivesiculares (p. ex., CE2 e CE3b) tendem a recorrer repetidamente após o PAIR.

Quimioterapia

O albendazol (Capítulo 352) é a opção de medicamento antiparasitário para tratamento da EC. É administrado via oral em uma dose de 10 a 15 mg/kg/dia; a administração deve ser contínua sem interrupções no tratamento. Contudo, a dosagem ideal e a duração ideal do tratamento com albendazol não foram avaliadas formalmente, e os dados de pequenos estudos clínicos não levam em conta as características dos cistos. Uma revisão sistemática recente sobre o efeito do albendazol mostrou que a eficácia do medicamente pode ter sido exagerada em estudos não aleatórios e retrospectivos anteriores. O albendazol induz a solidificação de cistos CE1 pequenos e médios e CE3a, enquanto possui pouco efeito sobre cistos gigantes CE1 e CE3a (diâmetro > 10 cm). Não possui efeitos na maioria dos casos de CE2 e CE3.

Os efeitos colaterais do benzimidazol (Capítulo 352) incluem hepatotoxicidade, leucopenia, trombocitopenia e alopecia. Aumentos nas aminotransferases podem ser devidos à eficácia relacionada ao medicamento ou a toxicidade real do medicamento. Enquanto os riscos teratogênicos são teóricos, é boa prática evitar seu uso durante a gestação, sempre que possível, e retardar o tratamento para depois do nascimento (a menos que seja absolutamente necessário).

Observar e Aguardar

Os cistos hepáticos inativos livres de complicações, como a compressão de órgãos adjacentes, estão cada vez mais sendo monitorados sem ser tratados. Estudos prospectivos precisam ser realizados para confirmar a segurança desta opção.

Acompanhamento

O acompanhamento é crucial para avaliar a eficácia do tratamento. O acompanhamento a longo prazo, geralmente mais de 5 anos, é necessário para avaliar recorrências locais, que foram relatadas em até 10 anos depois do tratamento aparentemente bem-sucedido. Quando a combinação de estudos de imagem e sorologia é inconclusiva, a aspiração com agulha fina deve ser realizada para garantir a viabilidade do conteúdo do cisto.

Hidatidose Alveolar *(Echinococcus multilocularis)*

A hidatidose alveolar é causada pelas formas teciduais do *Echinococcus multilocularis*. Nos tecidos, mais comumente no fígado, o *E. multilocularis* cresce como uma massa de brotamento em vez de uma grande lesão cística. Os tecidos assemelham-se aos tecidos pulmonares, daí o nome “alveolar”. Os hospedeiros definitivos normais são os caninos, incluindo lobos e raposas. Os hospedeiros intermediários normais são os roedores. Os

seres humanos são infectados acidentalmente através do contato com solo que contém ovos.

Epidemiologia

E. multilocularis é endêmico em regiões árticas e alpinas do Hemisfério Norte. É extremamente endêmica no oeste da China, Tibet e região central da Ásia. Nos anos recentes, o *E. multilocularis* surgiu como uma problema importante na região dos Alpes da Europa central e áreas florestais adjacentes.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A infecção por *E. multilocularis* em seres humanos quase sempre envolve o fígado, onde se manifesta como uma massa semelhante a um tumor que gradualmente se expande por décadas. Os principais sintomas no fígado são desconforto e edema. O diagnóstico é feito pela demonstração de uma massa característica nos estudos de imagens, com etiologia confirmada pelos testes sorológicos.

Tratamento Rx

A cirurgia continua sendo o principal tratamento do *E. multilocularis*. Quando viável, todos os tecidos infectados devem ser removidos. A terapia aparentemente curativa deve ser seguida por um tratamento de 2 anos com albendazol para diminuir o risco de recorrências. Em alguns casos, a ressecção é viável apenas quando acompanhada por transplante do fígado. Nos casos que não são passíveis de ressecção cirúrgica, o tratamento prolongado com albendazol pode suprimir o crescimento da lesão.

Outras Infecções por Cestódeos Larvais

Esparganose é causada pela infecção pelo estágio larval (plerocercoide) do *Spirometra mansonoides*. A infecção é adquirida através da ingestão ou aplicação de carne infectada (sapos, pássaros e peixes) ou exposição da pele à carne infectada (cataplasmas de tecidos infectados). Após a infecção, os plerocercoides se desenvolvem nos tecidos, tipicamente apresentados como nódulos subcutâneos ou do sistema nervoso central ou, ocasionalmente, como sintomas das larvas em migração. O tratamento geralmente envolve a remoção do nódulo.

Cenurose é uma infecção rara por cestódeos larvais causadas pela infecção humana com o estágio larval das tênias caninas *Taenia multiceps* e *Taenia serialis*. No tecido, a larva forma uma lesão cística que contém vários escólices (cenuros). A lesão cística geralmente é única e é mais frequentemente identificada no cérebro, olho e tecidos moles. Muitas vezes, o tratamento envolve a remoção.

Echinococcus oligarthus e *Echinococcus vogeli* estão associados à hidatidose policística na região norte da América do Sul. *Taenia crassiceps* foi identificada no olho e em tecidos de hospedeiros comprometidos. Organismos semelhantes a *Hymenolepis* também foram identificados em tecidos de pacientes com Aids.

Grau A

1. Del Brutto, O. H., Roos, K. L., Coffey, C. S., et al. Meta-analysis: cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med*. 2006; 145:43–51.
2. Garcia, H. H., Pretell, E. J., Gilman, R. H., et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med*. 2004; 350:249–258.

Leituras sugeridas

Brunetti, E., Junghanss, T. Update on cystic hydatid disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22:497–502. *Análise recente da hidatidose cística.*

Brunetti, E., Kern, P., Vuitton, D. A. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010; 114:1–16. *Consenso recente no diagnóstico e manejo da hidatidose cística e alveolar.*

Rangel-Castilla, L., Serpa, J. A., Gopinath, S. P., et al. Contemporary neurosurgical approaches to neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80:373–378. *Uma análise do manejo cirúrgico da neucisticercose.*

Serpa, J. A., Graviss, E. A., Kass, J. S., et al. Neurocysticercosis in Houston, Texas: an update. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90:81–86. *Análise de 111 pacientes, incluindo 93 imigrantes hispânicos.*

Singh, G., Rajshekhar, V., Murthy, J. M., et al. A diagnostic and therapeutic scheme for a solitary cysticercus granuloma. *Neurology*. 2010; 75:2236–2245. *Uma abordagem prática.*

No Brasil

No Brasil, as infecções por cestódeos não são doenças de notificação compulsória. Entretanto, os casos diagnosticados do complexo teníase e neurocisticercose devem ser informados aos serviços de saúde, visando a mapear as áreas afetadas, para que se possa adotar as medidas sanitárias indicadas (Portaria no 1.100, de 24 de maio de 1996). Aqui, a cisticercose tem sido diagnosticada de forma crescente, principalmente na região Sul e Sudeste. A baixa ocorrência nas regiões Norte e Nordeste pode ser explicada pela falta de notificação ou por tratamento nos grandes centros fora do local de infecção.

A literatura nacional mostra uma incidência de 1,5% de neurocisticercose nas necropsias e 3% nos estudos clínicos, correspondendo a 0,3% das admissões em hospitais gerais. Em estudos soroepidemiológicos a positividade para cisticercose foi de 2,3%.

Entre as condições que propiciam a aquisição da cisticercose podemos destacar más condições de higiene e saneamento do ambiente (fossas sanitárias em áreas rurais), criadouros animais sem controle sanitário e inspeção da carne de abate (comércio clandestino de carne).

Até o ano de 2003 não havia registro no Brasil de casos autóctones de *Diphyllobothrium latum*. No período de março de 2004 a dezembro de 2005, foi identificado um surto, no Estado de São Paulo, com 55 casos associados à ingestão de

sushis e sashimis, em restaurantes com culinária japonesa. O salmão importado foi o peixe implicado como causa do surto. Outros estados como Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Distrito Federal também relataram casos de *D. latum* no mesmo período. De 2006 a 2008 foram identificados mais 13 casos em consumidores de sushi/sashimi, que não haviam feito exames e tratamento por época da divulgação do surto.

Bibliografia

Agapejev, S. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil: análise crítica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3B):822–828.

Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Manual de doenças transmitidas por água e alimentos. Diphyllobothrium spp./Difi lobotríase. Acessado em 08/12/2012; disponível em http://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/if_diphy05.pdf.

Pfuetzenreiter, M. R., Ávila-Pires, F. D. Epidemiologia da teníase/cisticercose por Taenia solium e Taenia saginata. *Ciência Rural, Santa Maria*. 2000; 30(3):541–548.

Santo, A. H. Tendência da mortalidade relacionada à cisticercose no estado de São Paulo, Brasil 1985 a 2004. estudo usando causas múltiplas de morte. *Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro, dez*. 2007; 23(12):2917–2927.

Esquistossomose (bilharziose)

Edgar M. Carvalho and Aldo A.M. Lima

Definição

A esquistossomose é uma das mais importantes parasitoses que acometem o homem e constitui um problema de saúde pública em países em desenvolvimento. A doença é causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, e estima-se que 300 milhões de pessoas estão infectadas, outras 600 milhões estão sob alto risco de infecção e 20 milhões têm doenças debilitantes. A mortalidade pela esquistossomose foi estimada em 280.000 mortes por ano e o impacto da doença é de 1,7 milhão de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade.

O Patógeno

Cinco espécies de *Schistosoma* infectam os seres humanos: *S. mansoni, S. haematobium, S. japonicum, S. intercalatum* e *S. mekongi.* Recentemente foi apresentado a sequência do genoma *S. mansoni*. Entre outras espécies de *Schistosoma* que normalmente infectam os seres humanos, temos *S. bovis, S. mattheei* e alguns esquistossomas de aves. Entre as espécies, há diferenças quanto à biologia, à distribuição geográfica e ao tipo de doença por elas causada. Os esquistossomas são parasitas trematódeos digenéticos (Fig. 363-1). Embora morfologicamente distintas, as espécies de *Schistosoma* que infectam o homem compartilham algumas características. O macho (de 0,6 a 2,2 cm × 2 a 4 mm) possui um canal ginecóforo ventral em que a fêmea (de 1,2 a 2,6 cm × 1 a 2 mm) se abriga durante a copulação.

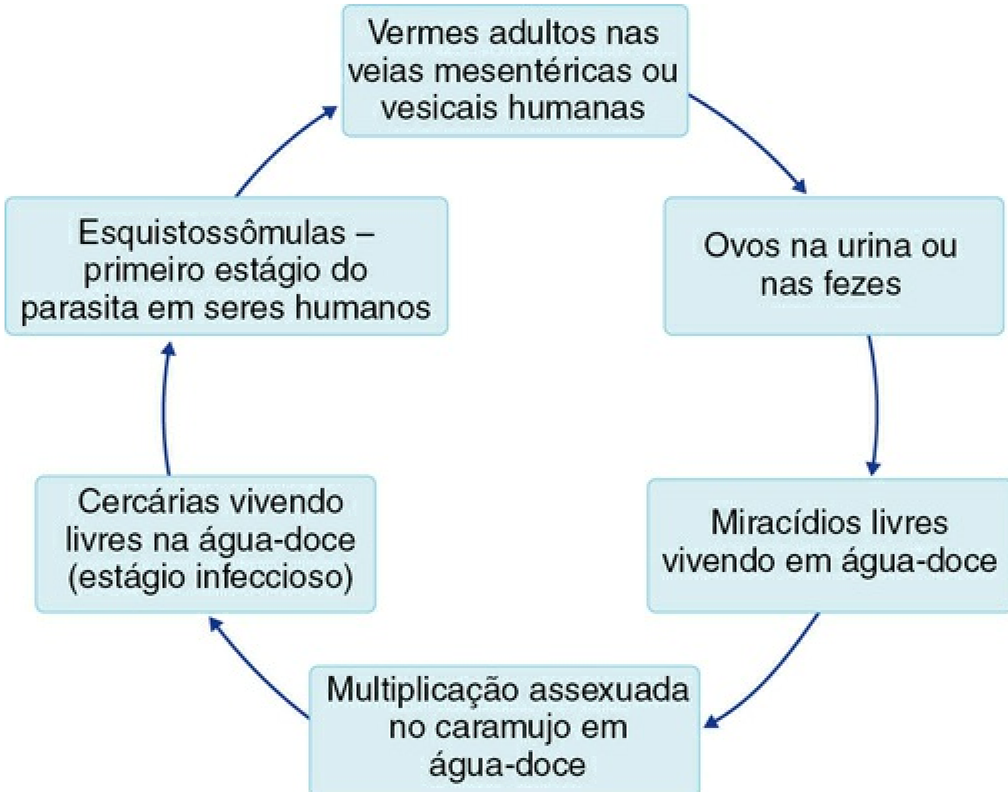

FIGURA 363-1 Ciclo de vida do esquistossoma.

Epidemiologia

A esquistossomose ocorre principalmente em áreas agriculturais rurais e periurbanas. O *S. mansoni* foi encontrado em 55 países, incluindo a península árabe, Egito, Líbia, Sudão, a maioria dos países da África Subsaariana, Brasil, Suriname e Venezuela. O *S. haematobium* é endêmico em 53 países do Oriente Médio e na maioria do continente africano, incluindo as ilhas de Madagascar e Maurício. O *S. japonicum* é endêmico na China, Indonésia e Filipinas; também foi relatado na Tailândia. O *S. intercalatum* foi relatado em 10 países da África. Já o *S. mekongi* é encontrado em Camboja e Laos.

A endemicidade da esquistossomose depende da contaminação urbana por urina *(S. haematobium)* ou fezes *(S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum, S. mekongi)*, da presença de caramujos apropriados para atuarem como hospedeiros e da exposição humana às cercárias. Os moluscos de água-doce que servem de hospedeiros intermediários são os caramujos *Biomphalaria* sp, na África, e o *Biomphalaria glabrata (Australorbis)* e o *Tropicarbis*, na América do Sul e nas Antilhas. Em alguns casos, a endemicidade da esquistossomose pode ser mantida por reservatórios animais. Esse é o caso do *S. japonicum*, que infecta cães e vacas. Já foram encontrados outros animais infectados na natureza, como roedores, macacos e babuínos, mas eles não parecem ter um papel epidemiologicamente importante.

Etiologia e Ciclo Evolutivo

Os parasitas adultos vivem nas veias mesentéricas (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* e *S. intercalatum*) ou nos plexos venosos vizinhos às extremidades inferiores dos ureteres e à bexiga *(S. haematobium)*. Nesses locais, eles iniciam sua reprodução sexuada, pondo

ovos. Esses podem permanecer nas veias mesentéricas, ficar retidos na parede intestinal, cair no lúmen intestinal ou migrar para a circulação portal no fígado *(S. mansoni e S. japonicum)*.Os ovos do *S. haematobium* podem ficar retidos no intestino ou na bexiga ou cair no lúmen destes órgãos. Após a excreção dos ovos pela urina ou fezes em água doce, nascem miracídios ciliados móveis que penetram no caramujo, o hospedeiro intermediário. Após a multiplicação assexuada no caramujo, os parasitas se transformam, em um processo que leva de 4 a 7 semanas, na forma infectante para o homem, as cercárias. Estas, depois de deixarem o caramujo, sobrevivem por até 72 horas na água-doce. Quando as cercárias penetram na pele humana, elas perdem sua cauda e se transformam em esquistossômulas. Esses migram para os pulmões e, após cerca de 6 semanas, tornam-se adultos e migram para o seu habitat final. Ovos viáveis podem ser encontrados nas fezes ou urina, dependendo da espécie, de 5 a 9 semanas após a penetração das cercárias. A vida média dos parasitas varia entre 5 e 10 anos.

Fisiopatologia

A patogenia da esquistossomose humana se relaciona principalmente com a oviposição e com a liberação de antígenos pelos parasitas adultos e pelos ovos. Uma forte resposta inflamatória caracterizada por altos níveis de citosinas inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e de imunocomplexos circulantes está implicada na patogenia da fase aguda da doença.

Na esquistossomose crônica, o dano tecidual é mediado pela formação de granulomas e subsequente fibrose induzida pela presença dos ovos. Como o habitat do *S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* e *S. intercalatum* são os vasos mesentéricos, o órgão primariamente acometido é o intestino. Por meio da embolização dos ovos, o fígado também é atingido. A genética do hospedeiro, a resposta imunológica e a carga parasitária calculada pela contagem de ovos nas fezes estão associadas a maiores chances de envolvimento hepatoesplênico. Além disso, IL-4 e IL-3 têm sido associados à formação de granulomas e à fibrose hepática. Enzimas e antígenos liberados pelos ovos sensibilizam os linfócitos do hospedeiro, que migram para áreas de oviposição e recrutam outras células, como macrófagos, eosinófilos e fibroblastos. Esses granulomas e a fibrose resultante acarretam a maioria das lesões fibróticas obstrutivas da esquistossomose. No fígado, os granulomas causam obstrução perissinusoidal do sistema porta, hipertensão portal, esplenomegalia, varizes esofagianas e circulação colateral porto-sistêmica. A perfusão dos hepatócitos não é comprometida, logo as provas de função hepática mantêm-se inalteradas por muito tempo.

Nas populações infectadas por *Schistosoma*, a intensidade da infecção cresce nas primeiras duas décadas de vida à medida que a criança vai acumulando ovos, e depois disso começa a cair. A suscetibilidade da criança à infecção é ainda mais evidente em estudos em que se avalia a intensidade da reinfecção após tratamento medicamentoso. A diminuição da exposição com o passar da idade explica em parte o fenômeno, mas também deve-se levar em conta que a resistência adquirida pelo indivíduo da área endêmica ao longo da vida contribui para infecções menos intensas. Os tipos de respostas imunológicas T_H1 (interferon-γ) quanto a T_H2, mediada por IgE, estão

implicadas na resistência à reinfecção. Na população infectada pelo *S. haematobium*, os níveis de IgE aumentam com a idade, e eles estão associados a infecções subsequentes menos intensas. Associações semelhantes entre altos níveis de IgE ou alta proporção de IgE/IgG4 e resistência à reinfecção foram observadas entre brasileiros e quenianos expostos ao *S. mansoni*. Há evidências de que a resposta T1 1 possa estar relacionada com a proteção contra a infecção pelo *S. mansoni*, evidências provenientes de estudos imunológicos em indivíduos intensamente expostos à água contaminada, mas com exames de fezes repetidamente negativos. Nesses indivíduos, há evidências de maior produção de interferon-γ em resposta à extração da membrana do *S. mansoni*. Foi demonstrada a existência de um principal gene codominante, chamado *SM1*,que controla a intensidade da infecção por *S. mansoni*. A localização do *SM1* no cromossomo 5q31-q33, próximo a vários genes envolvidos na regulação da resposta imunológica, como o do receptor do fator estimulante de colônias-1, do fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e do fator regulador imunológico-1, além de um *locus* que regula os níveis de IgE, indica que os fatores genéticos são provavelmente críticos para a suscetibilidade e resistência à infecção por *Schistosoma*.

Como a modulação da resposta imune é característica da esquistossomose crônica, a infecção por *S. mansoni* tem mudado o curso clínico das doenças inflamatórias e autoimunes em modelos experimentais e em seres humanos. A infecção por *S. mansoni* atenua as manifestações clínicas do diabetes tipo 1 e a encefalite autoimune experimental em camundongos. Em seres humanos, o *S. mansoni* atenua as manifestações clínicas da asma e está inversamente associado ao desenvolvimento da mielopatia relacionada com a infecção por vírus tipo 1 da leucemia humana de células T (HTLV-1). A infecção por *S. mansoni* pode causar deficiências na resposta imunológica às vacinas e alterar as manifestações de outras doenças infecciosas.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da esquistossomose se dividem em dermatite cercariana, esquistossomose aguda e esquistossomose crônica. A dermatite cercariana, ou prurido do nadador, ocorre sobretudo quando cercárias de aves penetram na pele humana e são destruídas. Não é comum, mas o reconhecimento desta entidade clínica está cada vez maior. A dermatite cercariana é um fenômeno dependente de sensibilização prévia, visto que só ocorre em pessoas previamente expostas. As cercárias provocam uma resposta inflamatória aguda com edema, rápida infiltração de neutrófilos e linfócitos, e invasão posterior por eosinófilos. Um exantema papular pruriginoso ocorre 24 horas após a penetração das cercárias, atingindo intensidade máxima no segundo ou terceiro dia.

A esquistossomose aguda geralmente ocorre de 20 a 50 dias após a exposição. Embora assintomática nas áreas endêmicas, a esquistossomose aguda está se tornando frequente e um problema de saúde importante em indivíduos não imunes, provenientes de regiões urbanas, que se expõem pela primeira vez a uma infecção maciça em uma área endêmica. A síndrome clínica (febre, calafrios, hepatoesplenomegalia e eosinofilia importante), originalmente descrita para a infecção pelo *S. japonicum* e ainda comum para esta espécie, é cada vez mais diagnosticada no Brasil em indivíduos infectados pelo *S. mansoni*. São

comuns nessa fase mal-estar, diarreia, perda ponderal, tosse, dispneia, dor torácica, insuficiência respiratória restritiva e pericardite. São encontrados altos níveis de TNF-α e imunocomplexos no soro do paciente nesse estágio, correlacionando-se, respectivamente, com dor abdominal, diarreia e perda ponderal, e manifestações respiratórias e pericárdicas. A doença aguda é mais comumente observada em pacientes que vivem fora das áreas endêmicas, já que a modulação da resposta imunológica por antígenos ou idiótipos transmitidos de mãe para filho colabora para diminuir a frequência desse quadro nos moradores das regiões endêmicas.

Na esquistossomose crônica os principais sintomas de acometimento intestinal são dor abdominal, irregularidade intestinal e presença de sangue nas fezes. Pode ocorrer polipose colônica, especialmente no Egito.

O envolvimento hepatoesplênico é a causa mais importante de morbidade com a infecção por *S. mansoni* e *S. japonicum*. Os pacientes podem permanecer assintomáticos até o desenvolvimento de manifestações de fibrose hepática e hipertensão portal. A fibrose hepática é causada pela reação granulomatosa aos ovos do *Schistosoma* que foram carregados para o fígado. A fibrose hepática da infecção por *S. mansoni* está associada à intensidade da infecção, ao perfil genético e à resposta imunológica do paciente. Embora a gravidade da infecção esteja claramente relacionada com a doença hepática, a resposta imunológica, a deposição de colágeno e fatores genéticos podem potencializar a doença em pessoas com infecções apenas moderadas ou inibir a doença em outras com infecção maciça.

Pode ocorrer hematêmese por sangramento de varizes esofagianas ou gástricas. Nesses casos, são observadas anemia e redução da albumina sérica. Alguns poucos pacientes apresentam uma doença hepatoesplênica grave com hepatopatia descompensada. Nesses, observam-se icterícia, ascite e insuficiência hepática. A infecção concomitante por espécies de *Salmonella* e, menos extensamente, por outras bactérias Gram-negativas com *S. mansoni* ou *S. haematobium*, leva a um quadro de febre prolongada, hepatoesplenomegalia e discreta leucocitose com eosinofilia. A coinfecção do *S. mansoni* com o vírus da hepatite C se associa a uma tendência maior à hepatite crônica. Outras complicações da esquistossomose hepatoesplênica são a glomerulonefrite, infantilismo e hiperesplenismo. O achado de hipertensão pulmonar está aumentando com o uso de tecnologias diagnósticas mais avançadas. A hipertensão pulmonar foi detectada em 10,7% dos pacientes com fibrose hepática. Nos países com endemia de *S. mansoni*, até 30% dos casos de hipertensão pulmonar são decorrentes de esquistossomose. Em adultos hospitalizados com infecção por *S. japonicum*, o cérebro é acometido em 1,7% a 4,3% dos casos. A esquistossomose cerebral pode ser precoce, até 6 semanas após a infecção, e seu sinal mais comum é a epilepsia parcial jacksoniana. Pode haver uma síndrome de encefalite generalizada. Na infecção por *S. mansoni*, é raro o envolvimento do sistema nervoso e, quando ocorre, a forma mais comum é a mielite transversa. A coinfecção por *S. mansoni* ou *S. haematobium* pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ocorre em regiões onde ambas as infecções são comuns. No entanto, não há evidências de alterações quanto ao grau de infecção ou gravidade da esquistossomose, embora a resposta imunológica do paciente seja afetada pelo HIV.

Na infecção por *S. haematobium*, o principal sistema atingido é o trato urinário. A resposta granulomatosa aguda aos ovos do parasita causa, na fase mais precoce da doença, lesões como ulceração uretral e polipose vesical. Na doença crônica, sobretudo em pacientes mais velhos, granulomas na extremidade inferior dos ureteres podem obstruir o fluxo urinário e causar hidroureter e hidronefrose. Nessa fase, também são observadas fibrose de bexiga e calcificações. Até 70% dos doentes apresentam hematúria, disúria ou polaciúria. O exame de urina tipo 1 revela proteinúria e hematúria. Os principais achados radiológicos são hidronefrose, hidroureter, dilatação, calcificação, deformação ou estreitamento ureterais, ureterolitíase, bexiga calcificada, pólipos, redução da capacidade vesical, contrações irregulares das paredes vesicais ou dilatação vesical causada por fibrose do colo vesical. Foi relatado um aumento na incidência de carcinoma de células escamosas da bexiga (Capítulo 203) em áreas endêmicas de infecção por *S. haematobium*, mas o mecanismo de carcinogênese não é conhecido. Os ovos de *S. haematobium* foram encontrados com certa frequência nos pulmões, com arterite pulmonar focal e hipertensão pulmonar subsequentes.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de esquistossomose só pode ser feito por meio do achado de ovos nas fezes, na urina ou em fragmentos de biópsia, esta geralmente do reto (Tabela 363-1). O histórico de contato com água contaminada e as manifestações clínicas são importantes no estabelecimento do diagnóstico. Como os ovos podem ser poucos, são importantes métodos de concentração. Todos os ovos da urina, fezes ou tecidos devem ser examinados sob grande aumento para que se determine sua viabilidade com base na atividade dos cílios das células flama (ou solenócitos) do sistema excretor do miracídio. Ovos mortos podem persistir por longos períodos após um tratamento bem-sucedido ou mesmo após a morte natural do parasita. A presença exclusiva de ovos mortos não necessariamente exige tratamento. Como a intensidade da infecção se correlaciona com a morbidade, são recomendados métodos quantitativos. Para o *S. mansoni* e *S. japonicum*, é utilizado o método Kato-Katz. A biópsia retal pode ser utilizada naqueles com infecção leve. Em pacientes com *S. mansoni* e *S. japonicum* causando doença hepática, o diagnóstico às vezes é feito por meio da identificação de ovos em fragmentos do fígado. A ultrassonografia permite determinar o grau de fibrose hepática. O diagnóstico das infecções por *S. mekongi* e *S. intercalatum* é feito pela presença de ovos nas fezes.

Tabela 363-1

Diagnóstico da esquistossomose

ESQUISTOSSOMA	OVOS	DIAGNÓSTICO
S. haematobium	Encontrado principalmente na urina, mas pode ser encontrado nas fezes ou espécimes de biópsia retal	Obtenha amostra de urina ao meio-dia (quando os ovos são excretados); pode ser necessária mais de uma amostra
	Ovos: 143 × 50 µm; fusiformes: parte anterior arredondada, parte posterior cônica, afunilando em uma delicada coluna	Analise a urina diretamente ou filtrando 10 ml através de uma membrana Nuclepore
		Biópsia retal em casos de suspeita com exame de urina normal
		Teste sorológico para diagnosticar infecção leve e precoce
S. mansoni	Ovos: 155 × 66 µm; oval com coluna longa e lateral	Análise de fezes para verificar existência de ovos
		Use o método da gota espessa Kato-Katz para fins de quantificação
		Biópsia retal ou teste sorológico para diagnosticar casos de fezes negativas, principalmente em pacientes com infecção leve
S. japonicum	Encontrado nas fezes; ovos 89 × 67 µm; oval ou arredondado com coluna lateral, curta e, às vezes, curva	Análise de fezes para verificar existência de ovos
		Gota espessa Kato-Katz (para avaliações quantitativas)
		Biópsia retal para indivíduos com infecção leve, principalmente os que apresentam manifestações menos comuns (como esquistossomose cerebral)
S. mekongi	Encontrado nas fezes; ovos: 60 × 32 µm; menores do que os ovos do *S. japonicum*	Análise de fezes para verificar existência de ovos
S. intercalatum	Encontrado nas fezes; ovos: 180 × 65 µm; coluna terminal	Análise de fezes para verificar existência de ovos

O exame de urina para ovos de *S. haematobium* pode ser realizado por método direto ou após concentração. As amostras devem ser coletadas por volta do meio-dia, quando a excreção dos ovos é máxima. A biópsia retal deve ser realizada somente em pacientes com infecção leve e exames de urina negativos. Feito o diagnóstico de infecção por *S. haematobium*, é recomendável uma avaliação ultrassonográfica das vias urinárias. Em razão do maior risco de câncer de bexiga, deve-se rastrear neoplasias nos pacientes com infecção por *S. haematobium* (Capítulo 203).

Existem vários exames sorológicos para detecção de anticorpos IgM, IgG e IgA contra antígenos de *Schistosoma*. As sorologias são importantes para o diagnóstico de infecção aguda, uma vez que os sintomas não são específicos e o achado de ovos nas fezes pode representar uma infecção crônica.

A quantificação dos antígenos circulantes no soro e na urina é uma alternativa para o diagnóstico da esquistossomose. Contudo, a sensibilidade desse método cai nos casos de infecções leves (< 100 ovos por grama de fezes). Esse exame também é usado para monitorar a eficácia da quimioterapia antiesquistossomose. Apenas dez dias após o tratamento já se observa uma redução significativa dos níveis antigênicos ou mesmo a

negatividade do exame.

Tratamento

A quimioterapia é o melhor método para controle e cura da esquistossomose. Há três fármacos em uso — metrifonato, oxamniquina e praziquantel — e todos incluídos na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS). O praziquantel, um derivado de pirazinoisoquinolina, é a opção de medicamento para tratamento da esquistossomose por quatro razões: alta eficácia contra todas as espécies de esquistossomos e cestódeos, ausência de efeitos colaterais importantes a curto ou a longo prazo, administração em dose única e baixo custo.

A posologia recomendada para o tratamento é uma dose única de 40 mg/kg de praziquantel para infecções por S. mansoni, S. haematobium e S. intercalatum. Para o S. japonicum, a dose total é de 60 mg/kg, divididos em duas ou três doses, que devem ser tomadas em um único dia. Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas nos índices gerais de cura entre a dose única (40 mg/kg) e o tratamento duplo (40 mg/kg com 2 semanas de intervalo) de praziquantel para infecções por S. haematobium, o efeito do tratamento duplo resultou em redução significativa na intensidade da infecção e micro-hematúria, que pode impactar a redução da morbidade súbita1. O S. mekongi pode necessitar de dois tratamentos a 60 mg/kg de peso corporal. Com essas dosagens, as taxas de cura são de 75% a 85% para o S. haematobium, de 63% a 85% para o S. mansoni, de 80% a 90% para o S. japonicum, de 89% para o S. intercalatum, e de 60% a 80% para coinfecção de S. mansoni e S. haematobium. Uma redução na eficácia do praziquantel tem sido observada em pacientes coinfectados com HTLV-1.

O praziquantel é efetivo e bem-tolerado por pacientes de todas as idades e nas diferentes formas clínicas da esquistossomose, inclusive casos hepatoesplênicos avançados *(S. mansoni)*,esquistossomose cerebral *(S. japonicum)* e síndromes neurológicas *(S. mansoni* e *S. haematobium)*, possivelmente em associação com corticoides. Entretanto, o praziquantel apresenta um baixo efeito profilático, o que reduz sua eficácia nas áreas de alta transmissão. Há vários relatos de oviposição persistente após o tratamento, o que traz à tona questões acerca da emergência de resistência medicamentosa.

Os efeitos do praziquantel na esquistossomose podem ser resumidos em três itens: contração muscular, dano tegumentar (p. ex., vacuolização e formação de vesículas) e distúrbios metabólicos (redução da captação de glicose, excreção de lactato e conteúdo de glicogênio). Os canais de íons de cálcio do esquistossoma são, por enquanto, os únicos alvos moleculares da ação identificados do praziquantel. O medicamento também pode interferir na ingestão de adenosina, que é relevante porque os esquistossomas não conseguem sintetizar as purinas novamente. Vários medicamentos (como fenitoína, rifampina, antifúngicos azóis) diminuem as concentrações plasmáticas de praziquantel, pois inibem a via 3A4 do citocromo P450. Cloroquina e cimetidina também diminuem a biodisponibilidde do praziquantel. A

atividade do praziquantel também depende do sistema imunológico. Vários estudos relataram que o praziquantel induz a exposição de antígenos de superfície do helminto, que servem de alvos para a resposta imunológica.

Os efeitos colaterais mais comuns com o praziquantel ou a oxamniquina são gastrointestinais: dor ou desconforto abdominal, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Estes sintomas podem ser observados em até metade dos pacientes, mas são em geral bem-tolerados. Outros efeitos colaterais se referem ao sistema nervoso (como cefaleia, tontura e sonolência), à pele (como prurido e erupções), ou são inespecíficos (como febre e fadiga). Em geral, a experiência acumulada com uma grande quantidade de estudos permite concluir que o praziquantel é um fármaco extremamente bem-tolerado, que exige supervisão médica mínima, sendo, portanto, particularmente adequado para programas de quimioterapia em massa. Embora a quimioterapia em massa tenha se mostrado eficaz na redução da intensidade da infecção e da morbidade, outras medidas devem ser postas em prática, como fornecimento de água limpa, uso de moluscicidas e saneamento básico.

Grau A

1. Sacko, M., Magnussen, P., Traoré, M., et al. The effect of single dose versus two doses of praziquantel on *Schistosoma haematobium* infection and pathology among school-aged children in Mali. *Parasitology*. 2009; 136:1851–1857.

Leituras sugeridas

Bergquist, R., Tanner, M. Controlling schistosomiasis in Southeast Asia: a tale of two countries. *Adv Parasitol*. 2010; 72:109–144. *Análise do progresso notável na China e um bom progresso nas Filipinas.*

Berriman, M., Haas, B. J., LoVerde, P. T. The genome of the blood fluke *Schistosoma mansoni*. *Nature*. 2009; 460:352–358. *A sequenciação do genoma do S. mansoni é um marco.*

Clerinx, J., Van Gompel, A. Schistosomiasis in travelers and migrants. *Travel Med Infect Dis*. 2011; 9:6–24. *Análise observando as diferenças entre os dois grupos.*

Danso-Appiah, A., Utzinger, J., Liu, J., et al. Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2008. [CD000053]. *A avaliação das opções de tratamento e medicamentos mais recentes para a esquistossomose urinária*

dos Santos Fernandes, C. J., Jardim, C. V., Hovnanian, A., et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:715–720. *Comparados com os pacientes com hipertensão pulmonar idiopática, os pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose-arterial são menos propensos a responder a vasodilatadores, mas têm uma sobrevida semelhante.*

Dömling, A., Khoury, K. Praziquantel and schistosomiasis. *Chem Med Chem*. 2010; 5:1420–1434. *Análise abrangente.*

King, C. H. Toward the elimination of schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2009; 360:106–109. *Por que o tratamento em massa com praziquantel não parou de transmissão.*

No Brasil

A esquistossomose é endêmica e atinge 19 estados do país, em uma faixa contínua ao longo do litoral, desde o Rio Grande do Norte até a Bahia, na Região Nordeste, alcançando o interior do Espírito Santo e Minas Gerais, no Sudeste. De forma

localizada, está presente nos estados do Ceará, Piauí e Maranhão, no Nordeste; Pará, na Região Norte; Goiás e Distrito Federal, no Centro-Oeste; São Paulo e Rio de Janeiro, no Sudeste; Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, na RegiãoS ul. Atualmente, as prevalências mais elevadas são encontradas nos estados de Alagoas, Pernambuco, Sergipe, Minas Gerais, Bahia, Paraíba e Espírito Santo.

É uma doença de notificação compulsória em áreas não endêmicas, mas devem ser observadas as normas estaduais e municipais. Foram notificados entre 2008 e 2010

54.930 casos confirmados com 97 óbitos por esta patologia neste mesmo período.

(http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb acessado em 14\10\2012)

A espécie de *Schistosoma* que ocorre no país é a mansoni e os hospedeiros intermediários são os caramujos do gênero *Biomphalaria*: *B. glabrata*, *B.tenagophila* e *B.straminea*.

As opções terapêuticas disponíveis no Brasil são o praziquantel e a oxamniquina em dose única.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica/Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6 ed. – Brasília; Ministério da Saúde, 2005. 816p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Acessado em 16/10/2012; disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/esquistossomose_gve.pdf.

Lambertucci, J. R., Silva, L. C.S., Amaral, R. S. Guidelines for the diagnosis and treatment os schistosomal myeloradiculopathy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, set-out*. 2007; 40(5):574–581.

364

Infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares

Eduardo Gotuzzo

Patógenos

Os trematódeos pertencem ao filo Platyhelminthes e classe Trematoda. Os principais trematódeos de importância clínica serão discutidos neste capítulo: eles pertencem às famílias Fasciolidae, Opisthorchiidae, Heterophyidae, Echinostomatidae e Troglotrematidae. Aproximadamente 135 milhões de pessoas no mundo todo são infectadas por esses trematódeos. Com exceção dos esquistossomos, todos os trematódeos de importância clínica são hermafroditas. Os trematódeos sanguíneos, ou esquistossomos, são discutidos no Capítulo 363. Epidemiologia, manifestações clínicas, diagnósticos e tratamentos estão resumidos na Tabela 364-1.

Tabela 364-1

Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento de infecções por trematódeos hepáticos, intestinais e pulmonares em seres humanos

TREMATÓDEO, NÚMERO DE PESSOAS INFECTADAS E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS FASES AGUDA E CRÔNICA	DIAGNÓSTICO*	TRATAMENTO†
TREMATÓDEOS HEPÁTICOS			
Fasciola spp 17 milhões Cosmopolita	‡ Hepatomegalia, eosinofilia, febre, dor abdominal, lesões semelhantes às metástases na TC do fígado § Obstrução biliar, cálculos biliares fibrose, colangite	Sorologia (Fas2 ELISA) Ovos nas fezes	TCZ
Opisthorchis spp 11,2 milhões Ásia	‡ Febre, mal-estar, artralgia, linfadenopatia e exantema § Icterícia, colangite, colangiocarcinoma	Sorologia Ovos nas fezes	PZQ
Clonorchis spp 35 milhões Ásia	‡ Febre, exantema mal-estar e desconforto no quadrante superior direito § Coledocolitíase, colangite, colecistite, abscesso hepático e possível colangiocarcinoma	Sorologia Ovos nas fezes	PZQ
TREMATÓDEOS INTESTINAIS			
Fasciolopsis buski e outros ¶ 50 milhões Ásia e norte da África	Inflamação do intestino delgado, ulceração, secreção de muco, enteropatia perdedora de proteína, má absorção	Ovos nas fezes	PZQ
TREMATÓDEOS PULMONARES			
Paragonimus spp 22 milhões Ásia, Américas, África	‡ Dor abdominal, dor pleurítica, tosse, eosinofilia § Hemoptise, tosse, derrame pleural crônico, cistos pulmonares, abscessos	Sorologia Ovos na saliva ou fezes	PZQ ou TCZ

TC = tomografia computadorizada; ELISA = ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; PZQ = praziquantel; TCZ = triclabendazol

*Para o tamanho e morfologia do ovo, consulte o texto na seção Diagnósticos.

†Para tratamentos medicamentosos, consulte o texto na seção Tratamento.

‡Aguda.

§Crônica. Para casos de infecção crônica, prefere-se a técnica de sedimentação (técnica sugerida: técnica de sedimentação rápida ou Kato-Katz).

¶Diagnóstico e tratamento também se aplicam para outros trematódeos intestinais.

Trematódeos Hepáticos

Fasciolíase

A fasciolíase é uma zoonose causada pelo *Fasciola hepatica* (adulto: 30 por 13 mm) ou

Fasciola gigantica (adulto: 75 por 20 mm). Os hospedeiros naturais mais comuns são ovelha, gado e bezerros.

Epidemiologia

A infecção é distribuída globalmente. Os planaltos do Peru, Bolívia, Equador, Egito e Vietnã são mais regiões mais comumente afetadas. Os índices de prevalência chegam a mais de 60% no Peru e Bolívia. As estimativas do número de pessoas infectadas em alguns países são de 830.000 no Egito, 742.000 no Peru, 360.000 na Bolívia, 37.000 no Iêmen, 20.000 no Equador e 10.000 no Irã. Estima-se que entre 2,4 e 17 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo todo.

O ciclo de vida começa quando os ovos do parasita nas fezes são depositados na água; os miracídios aparecem, se desenvolvem e eclodem em nove a 14 dias, invadindo muitas espécies de caramujos de água-doce (*Lymnaea* spp), nos quais se multiplicam como esporozoítos e cercárias durante um período de quatro a sete semanas. Depois, eles partem como cercárias livres que, subsequentemente, se fixam no alface, alfafa, hortelã, salsinha, agrião. A principal fonte de infecção é o consumo de legumes e verduras crus ou de água contaminada com metacercárias. As mulheres apresentam maior incidência da doença, com infecções e complicações mais graves do que as observadas nos homens.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

Após o consumo de legumes e verduras contaminadas, as larvas se desencistam no duodeno e, depois, migram pela parede intestinal até chegar ao fígado, através da cavidade peritoneal. Em quatro semanas, elas atingem o fígado, penetram na cápsula de Glisson e causam inflamação e dor. Durante a migração pelo fígado, o processo inflamatório em curso é acompanhado por uma hemorragia intensa que se manifesta como hematoma subcapsular. Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética ou ultrassonografia podem detectar essas lesões iniciais. Além disso, a migração de parasitas deixa um rastro que pode ser observado nas seções histológicas ou por imagem (TC). Às vezes, os trematódeos morrem e deixam as cavidades cheias de restos necróticos, que por fim, são substituídos por tecido cicatricial e, depois, calcificados. Depois de três a cinco meses de migração pelo fígado, as larvas juvenis finalmente atingem os ductos biliares. Durante esta fase aguda ou migratória e invasiva, as manifestações clínicas são febre prolongada, hepatomegalia, dor abdominal e eosinofilia. As lesões hipodensas múltiplas são observas na TC, semelhantes a metástases, mas mudam de posição, atenuação e forma, pois os parasitas continuam migrando. A fasciolíase aguda é clinicamente semelhante à colecistite aguda, mas com o acréscimo de eosinofilia significativa. Pode ocorrer em viajantes com hematoma subcapsular agudo ou lesões semelhantes às metastáticas observadas na TC do fígado. Hiperbilirrubinemia não está presente nesta fase. Outras manifestações são anorexia, perda de peso, náusea, vômito, tosse, diarreia, urticária, linfadenopatia e artralgias. Ocasionalmente, as larvas juvenis atingem outras localizações ectópicas e extra-hepáticas, como tecido subcutâneo, pâncreas, olhos, cérebro, parede estomacal, dentre outros. Em áreas endêmicas, a manifestação da fase aguda pode ser superimposta na infecção crônica.

A chegada do parasita nos ductos biliares marca o início da fase crônica. Os trematódeos maduros consomem os hepatócitos e o epitélio do ducto, residindo por anos nos ductos hepático e biliar comum e, às vezes, na vesícula biliar. Nesta fase crônica, o fígado contém ductos biliares dilatados, de parede espessa e calcificada, com bile marrom amarelada. Os ductos biliares possuem uma parede hiperplásica espessa com fibrose acentuada. Os sintomas geralmente refletem a obstrução biliar com dores em cólica no quadrante superior direito e na área epigástrica. A eosinofilia não é observada em metade dos casos crônicos. A superinfecção bacteriana desses cistos e consequente colangite podem se desenvolver. Outras complicações são hemobilia e fibrose hepática. A fosfatase alcalina normalmente encontra-se elevada devido à obstrução biliar que, às vezes, necessita de intervenção cirúrgica. Nas imagens, as lesões iniciais podem ser confundidas com metástase hepática. Outros achados da TC são hepatomegalia, lesões hipodensas em localização subcapsular, áreas nodulares hipodensas múltiplas (lesões semelhantes a abscessos) ou lesões ramificantes de baixa densidade, serpiginosas, tortuosa e semelhantes a um túnel, variando de 2 a 10 mm. A TC também pode mostrar hematoma subcapsular, destaque da cápsula de Glisson, granuloma necrótico e calcificações císticas. Após a maturação, os trematódeos adultos começam a botar ovos, que passam, através do esfíncter de Oddi, para os intestinos e acabam sendo evacuados para o ambiente juntamente com as fezes. Os parasitas adultos podem viver nos ductos biliares por até 13 anos. Em populações endêmicas, a infecção crônica foi relatada como ligeiramente sintomática, ao passo que nos viajantes ou residentes temporários tem sido relatada obstrução biliar, com parasitas adultos sendo observados em colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CRE).

Clonorquíase e opistorquíase

Clonorquíase é a doença causada por *Clonorchis sinensis*, também chamada de tremódeo hepático oriental ou chinês (adulto: 10 a 25 mm por 3 a 5 mm). A Opistorquíase é causada pelo *Opisthorchis viverrini* (adulto: 5 mm a 10 mm por 1 mm a 2 mm) e *Opisthorchis felineus* (adulto: 7 a 12 mm por 2 a 3 mm). Os hospedeiros naturais mais comuns são: cães, gatos, porcos e alguns mamíferos selvagens.

Epidemiologia

A estimativa global do número de pessoas infectadas é de 46,2 milhões: 35 milhões com *C. Sinensis* (15 milhões na China), 10 milhões com *O. viverrini* (8 milhões na Tailândia e 2 milhões República Democrática Popular do Laos) e 1,2 milhão com *O. felineus.* Há 601 milhões e 79,8 milhões de pessoas em risco de infecção por *Clonorchis* e *Opisthorchis*, respectivamente. Ambas as infecções são endêmicas no Extremo Oriente, sudeste da Ásia e leste da Europa. *C. sinensis* é endêmico no nordeste da China, sul da Coreia, Japão, Taiwan, norte do Vietnã e na parte mais ao leste da Rússia, enquanto *O. viverrini* é endêmico em Laos, Tailândia, Vietnã e Camboja. A infecção por *O. felineus* é mais prevalente na Rússia, Ucrânia e Cazaquistão.

O ciclo de vida começa quando o verme adulto deposita ovos totalmente

desenvolvidos, que alcançam o ambiente através das fezes. Eles eclodem na água e os miracídios infectam o primeiro hospedeiro intermediário, o caramujo de água-doce (*Bithynia* spp ou *Parafossarulus* spp), onde se transformam em esporocistos e cercárias. As cercárias são liberadas do caramujo e pentram nos peixes de água-doce, que são o segundo hospedeiro intermediário (*Cyclocheilichthys* spp, *Puntius* spp, *Hampala dispa*). As cercárias encistam as metacercárias nos músculos ou sob as escamas. Em geral, a infecção é adquirida pela ingestão de produtos de peixe ciprinoide malcozido ou cru em áreas rurais ou pratos como koi-pla. As metacercárias passam pelo estômago e atingem o intestino delgado sem sofrer danos. Então, através da ampola de Vater, elas chegam aos ductos biliares, onde amadurecem e se transformam em vermes adultos em quatro semanas, depositando ovos operculados e amarelos. Os parasitas podem sobreviver por até 45 anos no hospedeiro humano.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

Clonorquíase como infecção aguda causada por *C. sinensis* geralmente é assintomática, mas alguns pacientes podem apresentar febre, exantema, mal-estar e desconforto no quadrante superior direito do abdome. As infecções crônicas podem se manifestar como colangite piogênica recorrente, colecistite, icterícia obstrutiva, hepatomegalia, colecistite, tumores hepáticos múltiplos, colelitíase, pancreatite e colangiocarcinoma.

A Opistorquíase como infecção aguda causada por *O. viverrini* pode causar dor abdominal no quadrante superior direito, flatulências, fadiga e sensação de calor sobre o abdome. Na fase crônica, ocorre hepatomegalia leve, principalmente em pacientes altamente infectados (contagem de ovos >10.000 por grama). Icterícia e esplenomegalia não são observados. Cálculos no ducto intra-hepático e colangite supurativa recorrente são manifestações comuns da opistorquíase. Sempre que se detecta icterícia e colangite ascendente, deve haver suspeita de colangiocarcinoma relacionado aos trematódeos.

Na opistorquíase causada por *O. felineus*, a infestação geralmente acompanha o consumo de peixe congelado, ligeiramente salgado e cru (“stroganina”), e os sintomas agudos ocorrem duas a

quatro semanas depois, incluindo febre alta, náusea, vômito, dor abdominal, mal-estar, artralgias, linfadenopatia e exantema. Eosinofilia periférica é um achado comum, principalmente durante as duas a seis semanas iniciais da infecção, juntamente com a elevação dos níveis de enzimas hepáticas. Na infecção crônica, a eosinofilia geralmente é mais moderada. Os pacientes podem apresentar colangite supurativa e abscessos hepáticos devido à obstrução biliar. Ultrassonografia e TC demonstram as alterações patológicas no fígado, incluindo dilatação do ducto intra-hepático e alterações periductais.

As consequências clínicas e patológicas desses trematódeos estão relacionadas à intensidade e à duração das infestações acumuladas. Em geral, eles causam inflamação em torno da árvore biliar, hiperplasia grave de células epiteliais, metaplasia das células produtoras de mucina na mucosa e fibrose periductal progressiva. Há associações claras entre a infecção por *O. viverrini* e colangiocarcinoma. Vários compostos *N*-nitrosos e seus precursores ocorrem em níveis baixos nos alimentos fermentados, como a pasta de

conserva de peixe (*plara*), um condimento que é componente comum da culinária do nordeste da Tailândia e do Laos.

Trematódeos Intestinais

O trematódeo intestinal mais comum é o *Fasciolopsis buski* (adulto: 20 a 75 mm por 8 a 20 mm). É encontrado principalmente nas partes centrais e do sudeste da Ásia. *F. buski* é um parasita comum nos porcos. Outros são *Heterophyes heterophyes* (adulto: 1 a 2 mm de comprimento), *Metagonimus yokogawai* (adulto: 1 a 2,5 mm por 0,4 a 0,75 mm) e *Echinostoma* (adulto: 6,5 por 1 a 2 mm).

Epidemiologia

A infecção do homem por uma ou mais das 50 espécies de trematódeos intestinais já foi descrita no Extremo Oriente, no Oriente Médio e na África do Norte. *H. heterophyes* também pode ser encontrado na região do delta do rio Nilo, no Egito. Estima-se que 40 a 50 milhões de pessoas estejam infectadas por uma das várias espécies de trematódeos intestinais. Os ciclos de vida são semelhantes. O verme adulto, fixado na parede intestinal de seres humanos, produz ovos que são eliminados nas fezes. Os ovos chegam na água e os miracídios se desenvolvem e penetram no primeiro hospedeiro intermediário, os caramujos. Durante as seis a sete semanas dentro dos caramujos hospedeiros, eles se transformam em esporocistos, rédias e cercárias. As cercárias deixam os caramujos para se encistar no segundo hospedeiro intermediário, que pode ser caramujo, peixe ou girinos de água-doce, ou vegetais. Os seres humanos são infectados através da ingestão de caules crus, folhas (principalmente brotos de bambu), agrião e castanhas de água com metacercárias. No duodeno humano, as metacercárias se fixam às paredes e se tornam vermes adultos em aproximadamente três meses.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

Apesar de a maioria das infecções por trematódeos intestinais serem assintomáticas, elas podem causar inflamação, ulceração e secreção mucosa no local de fixação, principalmente no duodeno e jejuno. De fato, já foram observadas hemorragia gastrointestinal, perfuração e abscessos. Nos casos de infecção pesada, já foram relatadas obstrução intestinal, enteropatia perdedora de proteína, má absorção, deficiência de absorção de vitamina B_{12}, hipoalbuminemia e anasarca. O verme adulto causa danos obstrutivos, tóxicos e traumáticos na mucosa intestinal. Alguns casos foram diagnosticados pela visualização direta do parasita adulto através da esofagogastroduodenoscopia.

Trematódeos Pulmonares

Paragonimíase é uma zoonose comum causada pelo *Paragonimus* spp (adulto: 10 por 5 mm). Os hospedeiros reservatórios incluem felinos, caninos, viverrídeos, mustelídeos, alguns roedores e porcos. Sabe-se que pelo menos dez espécies de *Paragonimus* causam

doença em seres humanos. Dessas, a *Paragonimus westermani* é a mais comum.

Epidemiologia

Estima-se que 22 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo todo com *Paragonimus* spp e 293 milhões de pessoas correm risco de infecção. A paragonimíase humana é distribuída principalmente no sudeste da Ásia, Japão, Coreia e Filipinas, onde a principal espécie é a *P. westermani*. Em outras áreas de endemicidade menor, outras espécies foram observadas, como *Paragonimus mexicanus* na América Latina, *Paragonimus kellicotti* na América do Norte, *Paragonimus heterotremus* na Índia e *Paragonimus africanus* e *Paragonimus uterobilateralis* no oeste da África. O ciclo de vida começa quando os ovos não embrionados são excretados na saliva, ou, como alternativa, são engolidos e eliminados pelas fezes. No ambiente externo, os ovos são embrionados e os miracídios eclodem, buscam o primeiro hospedeiro intermediário, um caramujo (famílias Pleuroceridae e Thiaridae) e penetram nos tecidos moles. Dentro do caramujo, ocorre a reprodução assexuada por várias semanas, com transformação em esporocistos, rédias e cercárias; as últimas emergem do caramujo e invadem o segundo hospedeiro intermediário, um crustáceo, como a lagosta ou caranguejo, onde entram e transformam-se em metacercárias. Esta é a fase infectante para os hospedeiros mamíferos. A infecção dos seres humanos ocorre através da ingestão de lagosta ou caranguejo cozido inadequadamente ou em conserva, que contêm as metacercárias do parasita. As metacercárias se desencistam no duodeno, penetram na parede intestinal e migram para o seu hábitat final nos pulmões. Durante a migração pelo peritôneo e diafragma, o processo inflamatório provoca dor abdominal e tosse seca. Quando invadem os pulmões, eles se tornam encapsulados e se transformam em adultos. As infecções podem persistir por até 20 anos nos seres humanos.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

A paragonimíase é caracteristicamente resultante do consumo de crustáceos cozidos inadequadamente ou crus, principalmente caranguejos. Recentemente, alguns casos autóctones foram relatados no centro-oeste dos Estados Unidos em pessoas que ingeriram lagosta crua enquanto acampavam durante o verão. A maioria das pessoas infectadas é assintomática e tem doença subclínica. Durante o primeiro mês de infecção, a dor abdominal representa a migração das larvas jovens através da cavidade abdominal antes de atingir os pulmões. A irritação do diafragma ou pleura pode causar tosse seca. Febre, dor no peito, fadiga e urticária podem se seguir, bem como eosinofilia. Os derrames pleurais podem ser observados nessa fase, com eosinofilia significativa observada na análise do líquido pleural, que pode ser a primeira pista para o diagnóstico. Na verdade, as manifestações pleurais predominam no início do processo da doença, enquanto as lesões do parênquima pulmonar predominam nas fases posteriores. Além disso, pneumotórax e eosinofilia moderada podem ocorrer apenas um mês depois do início da infecção. Os vermes migratórios podem causar bronquiectasia, pneumonite intersticial, hemorragia transitória ou broncopneumonia. Novamente, as lesões pulmonares e eosinofilia levantam a possibilidade de paragonimíase. Tosse e hemoptise

recorrente são achados clínicos comuns nessa fase. A fase crônica ocorre quando os vermes são pareados em um cisto no parênquima pulmonar. Os ovos são produzidos seis semanas após a infecção e, se houver comunicação com a árvore brônquica, os ovos podem ser vistos em amostras de escarro ao microscópio, ou podem ser deglutidos e eliminados através das fezes. A coloração ferrugem do escarro é causada pela presença de ovos de *Paragonimus* de coloração amarronzada; o escarro desses pacientes foi classicamente descrita como semelhante a "limalhas de ferro". Cristais de Charcot-Leyden podem ser vistos.

A eosinofilia do sangue periférico e os níveis elevados de IgE total são observados em aproximadamente 80% dos pacientes. Achados comuns na TC são derrame pleural, hidropneumotórax, nódulos pulmonares ou consolidação dos espaços aéreos e cistos. A forma ectópica mais comum é a paragonimíase cerebral, que se manifesta como meningite eosinofílica ou meningoencefalite, tumor cerebral ou calcificações residuais de uma infecção anterior.

Tratamentos das Infecções por Trematódeos Hepáticos, Intestinais e Pulmonares

Diagnóstico

Em geral, a transmissão da trematodíase transmitida por alimentos ocorre em áreas geográficas restritas e a sua distribuição é um dos fatores mais importantes na suspeita do diagnóstico. Na presença de quadro clínico compatível, os achados de imagens e laboratoriais podem acrescentar informações para diminuir as opções de diagnóstico diferencial. As infecções agudas por trematódeos exigem um alto grau de suspeita. Testes sorológicos, visualização direta das larvas migratórias ou terapia empírica com resposta clínica significante (incluindo redução da eosinofilia) são os principais critérios para confirmação do diagnóstico. Na fase crônica, o diagnóstico geralmente é feito através da visualização dos ovos nas fezes ou, no caso do *Paragonimus*, no escarro. A técnica de sedimentação deve ser realizada em uma série de pelo menos três amostras fecais obtidas em dias ou semanas alternados. Algumas das técnicas parasitológicas de sedimentação ou concentração usadas para essas infecções são a técnica de sedimentação rápida de Lumbreras, a técnica Kato-Katz e a técnica de concentração éter-formalina. O imunodiagnóstico é uma excelente ferramenta, principalmente para pacientes que não apresentam ovos nas amostras clínicas.

Se houver forte suspeita de fasciolíase aguda, a sorologia deve ser o próximo passo. O ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) de Catepsina L-1 tem sensibilidade de 92% e especificidade de 84%. Se o resultado for negativo, o diagnóstico é improvável. Se a sorologia não estiver disponível, a TC do fígado consegue mostrar as lesões características. Contudo, como as lesões parasitárias são muito semelhantes a metástases, a biópsia do fígado pode ser necessária. Se a sorologia ou TC não estiver disponível, o teste terapêutico com triclabendazol com resolução clínica (incluindo eosinofilia) é o principal critério para o diagnóstico. Nos casos de fasciolíase crônica, a

técnica de sedimentação rápida de Lumbreras é o método de opção para detectar ovos nas fezes. Se pelo menos três amostras fecais forem negativas a sorologia pode ser útil. A ultrassonografia e TC apresentam baixa sensibilidade nessa fase. A CPRE geralmente encontra os parasitas adultos no ducto biliar quando realizada por outras razões. No entanto, a CPRE pode ser útil para eliminar os parasitas adultos que causam obstrução biliar.

Na opistorquíase, a sorologia e os exames de fezes podem ser realizados para chegar ao diagnóstico. O teste de ELISA Ov-CP-1 tem sensibilidade de 95% e especificidade de 96%. Para o *C. sinensis*, o ELISA tem sensibilidade entre 81,3% e 96% e especificidade entre 92,6% e 96,2%. Para detecção dos ovos e para avaliar a intensidade da infecção, a técnica Kato-Katz é a preferida. Os ovos dos trematódeos intestinais podem ser detectados através da técnica de sedimentação de fezes, de preferência em amostras fecais consecutivas.

Para os casos de paragonimíase, o ensaio imunoblot realizado com extrato de antígeno bruto do *P. westermani* tem sido utilizado nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças. A sensibilidade do teste é de 96% e a especificidade é de 99%. Este seria idealmente o primeiro passo para confirmar o diagnóstico. Na fase aguda, a localização precisa da larva migratória é desconhecida e a biópsia pode não necessariamente atingir o parasita. Quando a sorologia é negativa (ou não está disponível), teste terapêutico com praziquantel ou triclabendazol com resposta clínica positiva em 48-72 horas é o principal critério para diagnóstico. Na fase crônica, várias amostras de escarro devem ser examinadas pela técnica de sedimentação para aumentar a sensibilidade. As análises de fezes são complementares, pois os ovos podem ser engolidos pelo hospedeiro e, depois, eliminados pelas fezes. Se o cisto pulmonar contém parasitas adultos com ovos, mas eles não se comunicam com os brônquios principais, a sorologia é indicada para confirmar o diagnóstico. Se não estiver disponível, justifica-se fazer uma biópsia.

No microscópio de luz, as características morfológicas e o tamanho dos ovos podem ser suficientes para identificar os trematódeos específicos. Quanto à *Fasciola*, o ovo é grande, elipsoide e oval com um opérculo indistinto e uma casca fina. O ovo de *F. hepatica* mede 120 a 150 μm por 63 a 90 μm, o ovo de *F. gigantica* mede 160 a 190 μm por 70 a 90 μm e o ovo de *F. buski* mede de 130 a 159 μm por 78 a 98 μm. Os ovos de *Opisthorchis* são alongados com um opérculo na extremidade anterior e uma protuberância terminal pontuda na extremidade posterior (26 a 30 μm por 11 a 15 μm). Os ovos de *C. sinensis* (27 a 35 μm por 11 a 20 μm) são pequenos, ovoides ou alongados com uma extremidade posterior arredondada e ampla, um opérculo convexo repousando sobre as bordas e uma pequena protuberância nas extremidades posteriores. Os ovos do *H. heterophyes* e *M. yokogawai* têm tamanho semelhante, 26 a 30 μm por 15 a 17 μm. Os ovos de *Echinostoma* são amarronzados e operculados e medem 83 a 116 μm por 58 a 69 μm. *Os ovos de Paragonimus* medem 68 a 118 μm por 39 a 67 μm, são marrom-avermelhado, ovoides ou alongados e possuem casca grossa; o opérculo é ligeiramente achatado e se encaixa na área do rebordo da casca, e a extremidade posterior é espessa. O ovo normalmente é assimétrico, com um dos lados ligeiramente achatado.

Tratamento

Os princípios gerais e detalhes da terapia antiparasitária são discutidos no Capítulo 352. Para a fasciolíase, 10 mg/kg de triclabendazol uma ou duas vezes ao dia apresenta índice de cura de mais de 90%, sendo a opção de tratamento. [1] A cura é obtida se as análises de fezes permanecerem negativas por pelo menos três meses. A sorologia geralmente pode levar mais de um ano para se resolver. No tratamento da fase crônica, os parasitas mortos podem ocasionar obstrução biliar, que pode necessitar de cirurgia. Para *O. viverrini*, uma única dose de praziquantel (40 a 50 mg/kg) apresenta índice de cura de 91% a 97%. Para a clonorquíase, a dose recomendada de praziquantel é de 25 mg/kg três vezes ao dia por um dia (dose total de 75 mg/kg), apresentando índice de cura de 83% a 85%. Para os trematódeos intestinais, recomenda-se praziquantel 25 mg/kg via oral três vezes ao dia por um dia. Para os casos de paragonimíase, praziquantel 25 mg/kg via oral três vezes ao dia por três dias ou triclabendazol 10 mg/kg via oral uma ou duas vezes ao dia, é extremamente eficaz. [2] Para os casos ectópicos, a cirurgia pode ser necessária. No acompanhamento, os exames de fezes negativos nas semanas seguintes podem confirmar a cura. Contudo, como a taxa de reinfecção é alta em indivíduos de áreas endêmicas, um exame de fezes repentinamente positivo é altamente sugestivo de uma nova infecção em vez de insucesso na resposta ao tratamento.

Prevenção

A prevenção de infecções por trematódeos depende de vários fatores, incluindo o reconhecimento da distribuição geográfica e evitar o consumo de legumes, verduras, peixes, caranguejos crus e água contaminada em áreas endêmicas. Orientação médica adequada deve estar disponível para pessoas que planejam viajar ou residir em áreas endêmicas, não apenas para prevenir infecção por trematódeos, mas também para informar sobre os riscos de coinfecção com outros parasitas. O controle desses trematódeos em animais não é possível devido à existência de reservatórios animais silvestres. O controle das infecções em seres humanos é desafiador, pois envolve a mudança de hábitos sanitários, alimentares e culturais de longa data. A quimioterapia massiva em populações altamente endêmicas pode reduzir a infecção em seres humanos e alguns animais.

Grau A

1. Hien, T. T., Truong, N. T., Minh, N. H., et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78:388–392.
2. Calvopiña, M., Guderian, R. H., Paredes, W., et al. Comparison of two single-day regimens of triclabendazole for the treatment of human pulmonary paragonimiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003; 97:451–454.

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human paragonimiasis after eating raw or undercooked crayfish—Missouri, July 2006–September 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:1573–1576. *Um surto com febre, tosse, derrame pleural e eosinofilia.*

Fried, B., Abruzzi, A. Food-borne trematode infections of humans in the United States of America. *Parasitol Res*. 2010; 106:1263–1280. *Análise.*

Smout, M. J., Sripa, B., Laha, T., et al. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Mol Biosyst*. 2011; 7:1367–1375. *Análise enfatizando seu papel no colangiocarcinoma.*

Sripa, B., Kaewkes, S., Intapan, P. M., et al. Food-borne trematodiases in Southeast Asia: epidemiology, pathology, clinical manifestation and control. *Adv Parasitol*. 2010; 72:305–350. *Análise*

No Brasil

A infecção por *Fasciola hepatica* tradicionalmente tem sido de importância veterinária, sendo a doença em humanos ainda considerada secundária.

Embora o maior número de casos de fasciolíase animal ocorra na região Sul (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná), observa-se um aumento da ocorrência na região Sudeste (São Paulo, Rio de Janeiro) e há casos registrados também no Nordeste e Centro-Oeste (sul de Minas Gerais, Goiás) do país. A lesão hepática nos rebanhos bovinos e ovinos compromete a *performance* produtiva e reprodutiva com substanciais perdas econômicas.

A distribuição de casos humanos acompanha os casos animais. Entretanto, ainda são escassos os dados de fasciolíase humana na literatura nacional. O homem se infecta, sobretudo, pela ingestão de saladas de agrião ou outros vegetais aquáticos que crescem em regiões contaminadas (com adesão de metacercárias à superfície da planta).

A paragonomíase produz evolução crônica com acometimento predominantemente pulmonar, cujo principal diagnóstico diferencial é com a tuberculose. Até o momento, os casos descritos de paragonomíase no Brasil acometeram pacientes que adquiriram a enfermidade em outras localidades.

Bibliografia

Echevarria, F. Fasciolose. *Rev Bras Parasital Vet*. 2004; 13(1):100–102.

Oliveira, A. A., Nascimento, A. S., Santos, T. A.M., Carmo, G. M.I., Dimech, C. P.N., Alves, R. M.S., Malaspina, F. G., Garcia, M. H.O., Santos, D. A., Aguiar, G. P.R., Albuquerque, B. C., Carmo, E. H. Estudo da prevalência e fatores associados à fasciolose no município de Canutama, Estado do Amazonas, Brasil. *Epidemiol Serv Saúde, Brasília, outdez*. 2007; 16(4):251–259.

Tostes, R. A., Santarém, V. A., Albert, H., Sanches, O. C. Casos autóctones de *Fasciola hepatica* na região de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. *Ciência rural, Santa Maria, mai-jun*. 2004; 34(3):961–962.

Batista, R. S., Gomes, A. P., Albuquerque, V. S., Costa, A. P., Rocha-Mello, A., Pereira, E. G., Oliveira, F. R., Rubião, E. C.N. História natural da infecção por Paragonimus: abordagem clínica e ecológica. *Pulmão RJ*. 2006; 15(4):270–276.

Infecções intestinais por nematoides

David J. Diemert

Definição

Nematoides são helmintos cilíndricos não segmentados que pertencem ao filo Nematoda. A maioria das espécies tem vida livre no solo, mas algumas são parasitas em seres humanos. Essas infecções são das mais prevalentes e afetam milhares de pessoas no mundo todo. Os nematoides são organismos multicelulares complexos com órgãos especializados que incluem um revestimento externo protetor (ou cutícula), trato gastrointestinal funcional e completo, além dos sistemas muscular, nervoso e reprodutor.

Os nematoides de importância clínica podem ser classificados em duas categorias: aqueles que afetam principalmente o trato gastrointestinal, nos quais os vermes adultos se estabelecem e provocam a doença, e os que afetam os outros tecidos e órgãos. O primeiro grupo será abordado neste capítulo e engloba o helminto *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus)*, o *Enterobius vermicularis*, o verme filiforme *Trichuris trichiura* e o *Strongyloides stercoralis*. Nematoides intestinais zoonóticos, como *Trichostrongylus* e *Anisakis*, ocasionalmente infectam e causam doença no trato gastrointestinal dos seres humanos. Os nematoides que invadem e causam doenças principalmente nos tecidos fora do trato gastrointestinal incluem os que causam filarioses linfáticas (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*), *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*, verme da Guiné *Dracunculus medinensis*, *Trichinella spiralis* e *Angiostrongylus.*

Os nematoides que infectam seres humanos variam desde alguns milímetros até mais de um metro de comprimento e normalmente sobrevivem por meses ou anos no hospedeiro. Com exceção do *S. stercoralis* e *Capillaria philippinensis*, os vermes adultos não conseguem se replicar no hospedeiro. Em vez disso, os ovos e larvas são produzidos após o acasalamento de vermes adultos sexualmente maduros.

As infecções por nematoides raramente são fatais; elas normalmente resultam em morbidade crônica, como anemia por deficiência de ferro provocada por infecção por ancilostomídeo ou elefantíase causada por filariose linfática. Na maioria dos nematoides, a gravidade das manifestações clínicas da infecção é proporcional à carga parasitária no hospedeiro. Embora as infecções leves com apenas alguns vermes geralmente sejam assintomáticas, as características patológicas aparecem com cargas parasitárias maiores.

As infecções por nematoides têm alta prevalência em regiões temperadas e tropicais, como África, Ásia e América Latina. São transmitidas pela ingestão oral de ovos embrionados ou através da penetração de larvas infecciosas na pele, tanto por contato

direto com o solo contaminado quanto por vetores artrópodes que se alimentam de sangue. A prevalência das infecções por nematoides é maior em áreas com saneamento ruim, onde o ambiente é contaminado por resíduos humanos, ou onde o clima propicia a sobrevivência do inseto vetor.

Nas comunidades localizadas em áreas endêmicas, a distribuição de infecções é amplamente disseminada, de modo que a maioria dos indivíduos possui pequenas quantidades de vermes, ao passo que uma minoria apresenta carga parasitária relativamente alta e contribui, de forma despropocional, com a transmissão e morbidade.

Ascaridíase

Patógeno

A. lumbricoides, também conhecido como lombriga, é adquirido pela ingestão oral de ovos embrionados. Após a camada externa protetora do ovo ser dissolvida pelo ácido gástrico, as larvas são liberadas no intestino delgado, onde penetram na parede intestinal, migram para o fígado e, então, alcançam a vasculatura pulmonar, onde invadem os espaços alveolares. Depois, ascendem pela árvore brônquica e são deglutidas, reentrando no intestino delgado, onde se desenvolvem como vermes adultos, que botam ovos (as fêmeas) aproximadamente 9 a 11 semanas depois da ingestão do ovo. Os vermes adultos (Fig. 365-1) são os maiores nematoides intestinais e variam de 15 a 50 cm de comprimento, podendo sobreviver no hospedeiro por aproximadamente 18 meses. A fêmea adulta do *Ascaris* produz aproximadamente 240.000 ovos por dia, que são eliminados nas fezes. Os ovos não embrionados e fertilizados necessitam de solo quente, úmido e sombreado para que ocorra o embrionamento, após o qual se tornam infecciosos (Fig. 365-2). Os ovos do ambiente são extremamente duros e resistentes às temperaturas extremas e dessecação.

FIGURA 365-1 Massa dos parasitas adultos *Ascaris lumbricoides* recuperadas de uma criança após a administração de mebendazol. (Reproduzido com permissão de Dickson Despommier.)

FIGURA 365-2 Ovo não embrionado e fertilizado de *Ascaris lumbricoides.* (Reproduzido com permissão de Dickson Despommier.)

Epidemiologia

A. lumbricoides é a infecção por nematoide mais prevalente no mundo todo, com aproximadamente um bilhão de pessoas cronicamente infectadas. A infecção é comum na África Subsaariana, sul e sudeste da Ásia e América Latina, principalmente em áreas rurais de alta densidade populacional com saneamento inadequado ou mau tratamento de esgoto, onde as fezes humanas não tratadas são usadas como fertilizantes. O clima também é um determinante importante da doença, visto que a temperatura alta e a umidade adequada são requisitos para o embrionamento do ovo no solo. Em áreas endêmicas, a prevalência e intensidade da infecção por *A. lumbricoides* aumenta drasticamente durante os 2-3 primeiros anos de vida, continuando alta entre os quatro e 15 anos e, depois, diminui na vida adulta.

Manifestações clínicas

A infecção por *A. lumbricoides* normalmente é assintomática. As manifestações clínicas geralmente estão associadas a altas cargas parasitárias e podem ser classificadas ao tipo associado à migração larval através dos pulmões e nas manifestações agudas e crônicas resultantes do parasitismo do trato gastrointestinal causado por vermes adultos.

Quando migram pelos pulmões, as larvas do *Ascaris* podem induzir uma reação intensa que se deve tanto à ruptura física causada pela migração quanto à drástica resposta da hipersensibilidade inflamatória para os antígenos secretados. Esse fenômeno é mais comum em áreas nas quais a transmissão é sazonal, como na península árabe, onde os surtos de pneumonite acompanham a estação chuvosa, devido ao reinício da transmissão. Os sintomas podem durar 2-3 semanas e incluem o início repentino de sibilos, dispneia, tosse não produtiva e paroxística e febre alta. Os sintomas respiratórios podem coincidir ou vir precedidos de erupção cutânea urticariforme, angioedema, dor abdominal e vômito. Esses sintomas geralmente são autolimitados e se resolvem

espontaneamente.

Nos casos de infestações moderadas ou graves, os sinais e sintomas intestinais podem resultar da obstrução causada por uma massa de vermes no intestino delgado ou migração de vermes para locais não comuns, como a árvore biliar, ducto pancreático e apêndice. A obstrução intestinal é mais comum em crianças pequenas, devido ao pequeno lúmen, e é caracterizada por dor abdominal em cólica e vômito, que pode progredir até sinais de perfuração. A ascaridíase hepatobiliar e pancreática é mais comum em adultos, provavelmente porque a árvore biliar é grande o suficiente para acomodar o verme em migração. A infecção intestinal crônica também pode apresentar efeitos mais traiçoeiros, principalmente nas crianças, incluindo diminuição da absorção de gordura e de proteína, deficiências de vitaminas A e C e intolerância à lactose, que, em contrapartida, causa deficiência de crescimento e retardo do desenvolvimento cognitivo.

Diagnóstico

O diagnóstico da ascaridíase geralmente é feito através de exame microscópico de uma amostra de fezes para verificar a presença de ovos de *A. lumbricoides*, com casca espessa. A ascaridíase pulmonar não pode ser diagnosticada com base na identificação dos ovos em fezes, pois os vermes adultos ainda não amadureceram e começaram a produzir ovos. Em vez disso, as larvas, bem como os eosinófilos ou cristais de Charcot-Leyden (formados a partir da decomposição dos eosinófilos), podem ser visualizados no exame microscópico do escarro. A doença pulmonar geralmente é marcada por eosinofilia periférica e infiltrados transitórios nas radiografias do tórax. O diagnóstico de obstrução biliar ou intestinal causada por *A. lumbricoides* baseia-se na avaliação radiológica com ultrassom ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).

Tratamento

A ascaridíase intestinal geralmente é tratada com uma única dose oral de albendazol (Tabela 365-1). [1] As alternativas incluem mebendazol e pamoato de pirantel. Não se recomenda tratamento específico para a ascaridíase pulmonar por ser esta uma condição autolimitada. Em casos graves de obstrução biliar, como nos casos de colangite, a CPRE com ou sem ressecção da ampola de Vater mostrou-se extremamente eficaz e pode reduzir a necessidade de intervenção cirúrgica.

Tabela 365-1

Tratamento de nematoides intestinais

NEMATOIDE	TRATAMENTO
Ascaris lumbricoides	Albendazol, dose única de 400 mg. Alternativa: mebendazol, 100 mg duas vezes ao dia durante três dias
Ancilostomídeo	Albendazol, dose única de 400 mg. Alternativas: mebendazol, dose única de 500 mg ou 100 mg duas vezes ao dia durante três dias; pamoato de pirantel, 11 mg/kg durante três dias, máximo diário não deve exceder 1 g
Trichuris trichiura	Mebendazol, 100 mg duas vezes ao dia ou albendazol 400 mg diariamente, durante três dias
Enterobius vermicularis	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg em dose única, com uma segunda dose duas semanas depois; dose máxima de 1 g. Alternativas: mebendazol, dose única de 100 mg ou albendazol, dose única de 400 mg, repetida em duas semanas
Strongyloides stercoralis	Infecção não complicada: ivermectina 200 μg/kg diariamente por 2 dias.* Alternativa: albendazol, 400 mg diariamente por 7 dias
Trichostrongylus spp	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg em dose única, dose máxima de 1 g. Alternativas: albendazol com dose única de 400 mg ou mebendazol com 100 mg duas vezes ao dia durante três dias
Capillaria philippinensis	Albendazol, 400 diariamente por 10 dias. Alternativa: mebendazol 200 mg duas vezes ao dia durante 20 dias

*O tratamento pode precisar ser prolongado em pacientes imunocomprometidos com doença disseminada.

Prevenção

O principal meio de prevenção da infecção por *Ascaris* é a melhora da higiene é dispor dos resíduos humanos de forma adequada. Em comunidades endêmicas onde isto não é viável, os esforços de controle se concentram na administração em massa (pelo menos anual) de medicamento anti-helmíntico, como albendazol e mebendazol.

Ancilostomíase

Patógeno

A infecção por ancilostomídeos em seres humanos deve-se quase que exclusivamente a duas espécies: *N. americanus* e *A. duodenale*. Os humanos também podem incidentalmente sofrer infecção pelos ancilóstomas zoonóticos *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliensis*, *Bunostomum phlebotomum* e *Uncinaria stenocephala*, que podem causar lesões dermatológicas autolimitadas na forma da migração cutânea larval (Fig. 365-3). Além disso, *Ancylostoma ceylanicum*, normalmente um ancilostomídeo que

afeta gatos, também causa doença em seres humanos, principalmente na Ásia, enquanto o *A. caninum* foi implicado como causa da enterite eosinofílica na Austrália.

FIGURA 365-3 Lesão típica de larva migrans cutânea.
Um "caminho" eritematoso e serpiginoso causado por migração intradérmica de um ancilostomídeo de cão (*Ancylostoma caninum*) ou de gato (*Ancylostoma braziliense*) com larva de ancilostomídeo aparente. (Reproduzido com permissão de Gregory L. Zalar.)

A infecção ocorre quando a pele exposta entra em contato com larvas filariformes infectantes no solo ou grama contaminado. As larvas conseguem penetrar na pele, entrar na circulação aferente e migrar para a vasculatura pulmonar, onde invadem os espaços alveolares, ascendem a árvore brônquica até a traqueia e são deglutidas para o trato gastrointestinal. As larvas passam por duas transformações até se tornarem vermes adultos e maduros, aproximadamente cinco a nove semanas depois da penetração na pele. Os ancilostomídeos adultos residem no lúmen da parte superior do intestino delgado, onde se fixam à mucosa através de um dente cortante, no caso do *A. duodenale*, ou de uma placa redonda cortante, no caso do *N. americanus*. Depois de se acasalar no trato intestinal do hospedeiro, as fêmeas adultas dos vermes produzem milhares de ovos por dia, que, depois, saem do corpo pelas fezes; as fêmeas adultas de *A. duodenale* botam aproximadamente 28.000 ovos por dia, enquanto as de *N. americanus* produzem consideravelmente menos, cerca de 10.000 ao dia. Os ovos dos ancilostomídeos se desenvolvem em solo úmido e quente e dão origem às larvas que conseguem infectar outro hospedeiro. Os seres humanos são os únicos hospedeiros definitivos desses dois parasitas e não há hospedeiros intermediários ou reservatório. O *A. duodenale* sobrevive,

em média, um ano no intestino humano, enquanto o *N. americanus* geralmente vive de três a cinco anos.

Epidemiologia

Mais de 500 milhões de pessoas são infectadas por ancilostomídeos no mundo todo. *N. americanus* é o ancilostomídeo mais disseminado globalmente, enquanto o *A. duodenale* tem distribuição geograficamente mais restrita. As maiores prevalências ocorrem em áreas rurais de países tropicais menos desenvolvidos, onde as condições socioeconômicas e ambientais são favoráveis à transmissão. O clima é um fator determinante importante para a transmissão de ancilostomídeos, sendo que a temperatura alta e a umidade adequada são essenciais para o desenvolvimento da larva no solo. Um fator determinante e igualmente importante é a pobreza e o saneamento inadequado, bem como o fornecimento de água limpa. Em áreas endêmicas, a prevalência aumenta com a idade em crianças jovens e atinge o pico por volta dos 10 anos de idade, enquanto a intensidade da infecção aumenta em uma taxa menor durante a infância, chega ao seu pico por volta dos 20 anos e, depois, sobe novamente nos idosos. O quanto tal dependência da faixa etária reflete as diferenças em exposição, imunidade adquirida ou combinação de ambos ainda permanece um assunto controverso.

Embora *larva migrans* cutânea seja encontrada de forma disseminada nos trópicos, nos Estados Unidos esses casos são diagnosticados principalmente em turistas que recentemente retornaram de férias de alguma praia tropical, em especial do Caribe, Brasil, México e sudeste da Ásia. Ocasionalmente, os casos autóctones (originados onde encontrados) são relatados nos Estados Unidos, geralmente nos estados costeiros do sudeste, como Flórida e Carolina do Sul. Mais comumente, *larva migrans* cutânea ocorre quando a pele exposta entra em contato com os estágios larvais de ancilostomídeo de cães e gatos, *A. caninum* e *A. braziliense*, respectivamente, presentes no solo úmido ou na areia (principalmente das praias) contaminados com fezes de animais. Outros ancilostomídeos animais, como *U. stenocephala* e *B. phlebotomum*, são causas menos comuns.

Fisiopatologia

A principal patologia da infecção por ancilostomídeo deve-se à perda sanguínea gastrointestinal associada e à anemia por deficiência de ferro que dela resulta. Os ancilostomídeos se fixam na mucosa intestinal e secretam enzimas que lhes permitem invadir os tecidos da submucosa e ingerir tecido viloso e sangue. As hemoglobinas dentro do canal digestivo do ancilostomídeo permitem a degradação da hemoglobina humana para ser usada como uma fonte essencial de nutrientes. A quantidade de perda sanguínea está diretamente relacionada à carga parasitária total. *A. duodenale* causa maior perda sanguínea do que o *N. americanus*, sendo que cada verme *N. americanus* é responsável por uma perda diária de 0,03 a 0,1 mL e o valor correspondente do *A. duodenale* fica entre 0,15 e 0,26 mL.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da infecção por ancilóstomídeos podem ser separadas em manifestações agudas associadas à migração larval através da pele e outros tecidos, bem como manifestações agudas e crônicas resultantes do parasitismo do trato gastrointestinal por vermes adultos. A exposição repetitiva às larvas do ancilostomídeo pode resultar em uma reação de hipersensibilidade conhecida como "coceira de solo", uma erupção papular e eritematosa local que aparece mais comumente nas mãos e pés. Em contrapartida, quando as larvas do ancilostomídeo zoonótico pentram na pele para produzir a *larva migrans* cutânea, mais comumente nos pés, nas coxas e nas nádegas, elas não conseguem concluir o ciclo de vida no hospedeiro humano e, finalmente, morrem após provocar um quadro clínico típico de lesões lineares eritematosas intensamente pruríticas com aparência serpiginosa (Fig. 365-3). As lesões aparecem após o período de incubação de alguns dias, podem ser únicas ou múltiplas, e crescer de milímetros a alguns centímetros todos os dias. Lesões papulares ou vesiculobolhosas podem surgir ao longo desses "caminhos", bem como infecções bacterianas secundárias em decorrência da coceira. As lesões geralmente cicatrizam espontaneamente dentro de algumas semanas ou meses após a larva morrer na pele.

A migração das larvas de ancilostomídeos através dos pulmões pode induzir sintomas pulmonares moderados e transitórios, que envolvem tosse seca, dor de garganta, sibilo e febre baixa. A doença aguda sintomática também pode ser resultante da ingestão oral de larvas de *A. duodenale*, chamada de síndrome de Wakana, caracterizada por náusea, vômito, irritação faríngea, tosse, dispneia e rouquidão.

Os sintomas e sinais abdominais causados pela infecção por ancilostomídeos são raros. Em vez disso, as manifestações de doenças por ancilostomídeos ocorrem quando a perda de sangue através da infecção excede as reservas nutricionais do hospedeiro e resulta em anemia por deficiência de ferro. Geralmente apenas infecções de intensidade moderada e alta (≥2.000 ovos por grama de fezes) do trato gastrontestinal produzem manifestações clínicas, que se assemelham às da anemia por deficiência de ferro secundária às outras causas (Capítulo 162). Além disso, as perdas proteicas associadas à infecção grave por ancilostomídeos podem resultar em hipoproteinemia e anasarca. A anemia e subnutrição proteica resultantes do parasitismo intestinal crônico causam deficiências no longo prazo no desenvolvimento físico, intelectual e cognitivo da infância. À medida em que a anemia se desenvolve e piora, o indivíduo afetado apresenta fraqueza, palpitação, desmaios, tontura, dispneia, apatia mental e dor de cabeça. Não muito comumente pode ocorrer constipação ou diarreia com sangue oculto nas fezes ou melena, principalmente em crianças. Pode haver também uma vontade incontrolável de comer terra. As infecções mais graves por ancilostomídeos podem causar apatia, coma e até a morte, principalmente em lactentes. Como as crianças e as mulheres em idade reprodutiva apresentam reservas de ferro reduzidas, elas correm maior risco na doença por ancilostomídeo. A anemia por deficiência de ferro severa, que pode surgir em decorrência de doença por ancilostomídeo durante a gestação, pode resultar em consequências adversas para a mãe, o feto ou recém-nascido.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença por ancilostomídeo é feito principalmente através da identificação microscópica dos ovos característicos nas fezes. Os ovos do *N. americanus* e *A. duodenale* não podem ser diferenciados, pois ambos são incolores e possuem uma casca fina hialina com extremidades cegas. Variam de tamanho, de 55 a 75 μm por 36 a 40 μm. As técnicas de concentração de ovos, tal como o método de sedimentação por formalina-etil acetato, podem ser usadas para detectar até infecções leves, embora um exame a fresco seja adequado para detectar infecções graves. Além disso, a eosinofilia é um achado comum com a infecção persistente e também durante a migração larval pelo pulmão.

Tratamento Rx

Dose oral única de albendazol, de 400 mg, é o tratamento recomendado para infecção intestinal por ancilostomídeo (Tabela 365-1). [1] As alternativas incluem mebendazol e pamoato de pirantel. Quanto à migração de larvas cutânea, embora a doença seja autolimitada e se resolva espontaneamente dento de semanas ou meses, o tratamento com uma única dose de ivermectina leva à rápida resolução dos sintomas e manifestações da pele. O albendazol é um tratamento alternativo da *larva migrans* cutânea.

Prevenção

O método ideal para prevenir a infecção por ancilostomídeo é a melhoria da higiene e a disposição adequada dos resíduos humanos. Em comunidades endêmicas onde isto não é viável, os esforços de controle se concentram na administração em massa (pelo menos anual) de medicamento anti-helmíntico, como albendazol e mebendazol. Quanto à *larva migrans* cutânea, os turistas devem ser aconselhados a usar sapatos ou sandálias quando estiverem andando em praias e evitar as praias frequentadas por cães e gatos vadios.

Tricuríase

Patógeno

A infecção por *T. trichiura*, também conhecida como tricocefalíase, não tem uma fase migratória nos tecidos como o *A. lumbricoides* e ancilostomídeos, e todo o ciclo de vida do hospedeiro é limitado ao trato gastrointestinal. Após a ingestão oral dos ovos embrionados, as larvas são liberadas no intestino delgado, onde passam por uma série de transformações antes de serem transportadas passivamente para o cólon descendente e transverso. A extremidade anterior estreita dos vermes adultos fica embutida no epitélio colunar, com a parte posterior avançando para o lúmen e, assim, permitindo que os ovos sejam eliminados nas fezes, que, posteriormente, alcançam o ambiente onde são embrionados em solo úmido e quente, até concluir o ciclo. Os vermes adultos podem chegar a medir 50 mm de comprimento e podem sobreviver no hospedeiro por aproximadamente 1,5-2 anos. O período entre a ingestão dos ovos e sua detecção nas

fezes é de cerca de 90 dias.

Epidemiologia

Assim com os outros helmintos transmitidos pelo solo, a tricuríase é mais comum em áreas rurais e pobres dos trópicos e subtrópicos, onde o descarte de resíduos humanos é inadequado. Estima-se que a prevalência mundial seja de 800 milhões. As crianças são mais frequentemente infectadas do que os adultos e tendem a ter cargas parasitárias mais altas. Os seres humanos são os únicos hospedeiros deste parasita.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções por *T. trichiura* é assintomática. Grande parte das doenças são observadas em crianças, pois a maioria das infecções graves (>10.000 ovos por grama de fezes) ocorrem nesta faixa etária. As infecções pesadas podem ser acompanhadas de disenteria aguda ou colite crônica, assemelhando-se à doença intestinal inflamatória, e resultar em dor abdominal e diarreia. A inflamação crônica da mucosa e o edema do cólon e reto podem provocar tenesmo prolongado e prolapso retal. A colite crônica por *Trichuris* também pode causar desnutrição, deficiência de crescimento e anemia.

Diagnóstico

A infecção é diagnosticada pela identificação de ovos típicos em forma de barril com plugues bipolares nos esfregaços diretos ou concentrados de amostras fecais.

Tratamento

Embora o *T. trichiura* responda de forma menos eficaz que o *A. lumbricoides* (ou ancilostomídeos) ao tratamento com albendazol ou mebendazol, o tratamento de três dias com um desses dois medicamentos benzimidazólicos é a terapia recomendada, conforme listado na Tabela 365-1. O acréscimo de ivermectina (200 μg/kg) a qualquer um desses medicamentos aumenta o índice de resposta de forma significante [2].

Enterobíase

Patógeno

E. vermicularis, ou oxiúrio, é transmitido pela rota fecal-oral. Os ovos embrionados nas unhas e roupas de cama são ingeridos e se desenvolvem na parte superior do intestino delgado, onde se transformam em adultos antes de habitar o intestino grosso. Os vermes adultos medem entre 2 e 5 mm e vivem livremente no lúmen do cólon, onde se acasalam. As fêmeas grávidas migram para a região perianal ou perineal, onde depositam um grande número de ovos (11 mil por parasita). Os ovos rapidamente se tornam embrionados em até seis horas após a postura. Se ainda estiverem na pele, as larvas infecciosas são liberadas e podem migrar de volta, através do ânus até o reto (retroinfecção). Nas mulheres infectadas, as larvas também podem migrar para o trato

genital e estabelecer infecção ectópica.

Epidemiologia

E. vermicularis é a infecção por nematoide mais prevalente em áreas de clima temperado, mas também é vista no mundo todo. A transmissão é frequente principalmente em escolas primárias e creches, onde as crianças têm bastante contato umas com as outras. Estima-se que até um quarto de todas as crianças do mundo todo sejam infectadas pelo oxiúro.

Manifestações clínicas

Embora a maioria das infecções por oxiúro seja assintomática, o prurido perianal é o sintoma mais comum e é causado por uma resposta alérgica às proteínas do parasita. O prurido pode ser intenso e resultar em privação de sono crônica. O *E. vermicularis* raramente causa apendicite e, quando as larvas migram para o trato genital feminino, podem surgir vulvovaginite, salpingite e peritonite.

Diagnóstico

A infecção por oxiúro é diagnosticada com a identificação dos ovos em um pedaço de fita adesiva aplicada à região perianal imediatamente após o despertar e antes do banho. Os ovos característicos do *E. vermicularis* são ovais e ligeiramente achatados em um dos lados. Não é comum o encontro de ovos nas fezes ou de vermes adultos na região perianal. Pode ser necessário repetir os exames.

Tratamento Rx

A infecção por oxiúro é tratada com uma única dose de pamoato de pirantel, mebendazol ou albendazol, que deve ser repetida duas semanas depois, pois os medicamentos não matam os ovos ou larvas que estão se desenvolvendo (Tabela 365-1). Dada a alta taxa de transmissão, todos os residentes de um mesmo domicílio e os indivíduos em contato íntimo com o paciente (como outras crianças que estudam na mesma escola) devem ser tratados também. As roupas íntimas e roupas de cama devem ser lavadas com cuidado, usando água quente, para remover e matar os ovos.

Estrongiloidíase

Patógeno

A infecção por *S. stercoralis*, ou verme filiforme, é endêmica em regiões de clima quente, incluindo partes dos Estados Unidos. A infecção ocorre quando a pele exposta entra em contato com larvas filariformes infectantes no solo ou grama contaminados. Depois de penetrar na pele, as larvas entram na circulação aferente e deslocam-se até a vasculatura pulmonar, onde invadem os espaços alveolares, ascendem à árvore respiratória e são deglutidas para o trato gastrointestinal. O desenvolvimento dos

parasitas adultos ocorre na parte superior do intestino delgado, onde tais parasitas vivem incorporados no epitélio colunar. Diferentemente da maioria dos nematoides, o *S. stercoralis* se reproduz por partenogênese, sem verme macho aparente presente na infecção humana. Os parasitas fêmeas começam a botar ovos em 25-30 dias após a infecção. Os ovos embrionados são colocados rapidamente no lúmen do intestino delgado e liberam larvas filarioides que migram para o cólon e são eliminadas nas fezes. Como alternativa, as larvas podem penetrar diretamente na mucosa colônica ou pele perianal após sair do ânus e entrar na circulação diretamente, um mecanismo conhecido como autoinfecção. Esse fenômeno também leva à manutenção de parasitismo no hospedeiro por décadas.

As larvas filariformes infecciosas se desenvolvem no solo por transformação direta a partir de larva rabditiforme ou indireta, de ovos produzidos por parasitas adultos de vida livre que se desenvolveram de larvas filariformes em solos quentes e úmidos.

Um tipo menos comum de estrongiloidíase, chamado síndrome da barriga inchada, foi atribuído à infecção com *Strongyloides fuelleborni* em lactentes que vivem na África subsaariana e Papua Nova Guiné.

Epidemiologia

A infecção por *S. stercoralis* é endêmica em regiões tropicais e subtropicais da África subsaariana, Ásia, América Latina e áreas do leste e sul da Europa, com prevalência mundial entre 30 e 100 milhões. Nos Estados Unidos, a infecção é diagnosticada com maior frequência em imigrantes, normalmente do sudeste da Ásia, embora a estrongiloidíase ainda seja endêmica nas áreas rurais dos Apalaches.

Fisiopatologia

Em indivíduos imunologicamente competentes, a infecção geralmente é assintomática ou está associada a sintomas gastrointestinais leves. Contudo, as principais complicações decorrentes da infecção por esse parasita ocorrem em indivíduos com imunodeficiência mediada por células, tais como os que tomam corticosteroides cronicamente, os receptores de transplante renal, pacientes com doença de Hodgkin e outros linfomas, pacientes leucêmicos e os infectados pelo vírus T linfotrópico humano do tipo 1. Nesses indivíduos, o ciclo de autoinfecção por *S. stercoralis* pode ser ampliado e provocar a síndrome da hiperinfecção com grande aumento na carga parasitária total da pessoa infectada. A hiperinfecção pode levar à disseminação de larvas e parasitas adultos em locais anômalos, como cérebro, pâncreas e rins. Por razões desconhecidas, a síndrome da imunodeficiência adquirida avançada não está associada à síndrome da hiperinfecção ou à estrongiloidíase disseminada. A estrongiloidíase disseminada geralmente vem acompanhada por sepse bacteriana, provavelmente em decorrência da translocação de organismos entéricos transportados pela migração de larvas.

Manifestações clínicas

Conforme mencionado anteriormente, a maioria das infecções por *S. stercoralis*, principalmente em hospedeiros imunocompetentes, são assintomáticas ou, no máximo,

associadas a manifestações gastrointestinais leves, como dor abdominal, distensão e diarreia. O sangramento gastrointestinal, manifestado por hematoquezia ou melena, ocorre em menos de 20% das pessoas infectadas. As causas raras de morbidade relacionadas à infecção intestinal por *S. stercoralis* são: obstrução intestinal, íleo paralítico e síndrome de má absorção (principalmente em crianças).

Durante a fase migratória das larvas pelos pulmões, os sintomas são raros em pacientes imunocompetentes, embora a infecção possa vir acompanhada por eosinofilia periférica. Entretanto, os sinais e sintomas pulmonares em pacientes imunocomprometidos com síndrome de hiperinfecção podem ser graves e semelhantes aos encontrados na síndrome de angústia respiratória do adulto com início agudo de dispneia, tosse produtiva e hemoptise acompanhada de febre, taquipneia e hipoxemia.

A migração de larvas filariformes do ânus pode causar uma manifestação dermatológica conhecida como *larva currens*, caracterizada por faixas de lesões maculopapulares eritematosas e serpiginosas e, ocasionalmente, lesões urticariformes na pele das nádegas, parte superior das coxas e parte inferior do abdome.

A autoinfecção resultando em cargas parasitárias excepcionalmente altas (hiperinfecção) e a estrongiloidíase disseminada ocorre em pessoas com deficiência na imunidade celular. Como o *S. stercoralis* pode persistir e a pessoa pode permanecer assintomática por décadas após a exposição, é importante lembrar que uma alteração no estado imunológico associada a condições como administração de medicamentos imunossupressores seguida de transplante de órgãos sólidos pode resultar na síndrome da hiperinfecção, mesmo em infeções previamente assintomáticas. O aumento massivo na quantidade de larvas *Strongyloides*, devido à hiperinfecção, pode se manifestar como enterite aguda com diarreia grave e doença ulcerativa do intestino delgado e grosso. Durante a infecção disseminada, as larvas e, às vezes, os vermes adultos, penetram na mucosa intestinal, migram para locais anômalos, incluindo o sistema nervoso central, e resultam em abscessos metastáticos e meningite por Gram-negativos, em decorrência do transporte de bactérias entéricas pelos parasitas migratórios. Complicações menos comuns da doença disseminada incluem glomerulonefrite e síndrome nefrótica de alterações mínimas, síndrome da angústia respiratória aguda e hemorragia alveolar. A mortalidade decorrente da hiperinfecção e da doença disseminada podem ser elevadas, embora os diagnósticos iniciais e o início imediato do tratamento estejam associados a melhores resultados.

Os lactentes com síndrome da barriga inchada causada por *S. fuelleborni* geralmente são vistos com ascites abdominais agudas, não acompanhadas por diarreia ou febre. A ascite é causada pela perda proteica gastrointestinal. Pode ser significativa o suficiente para provocar deficiência respiratória e está associada a uma alta taxa de mortalidade.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de infecção por *S. stercoralis* baseia-se na identificação microscópica de larvas nas fezes ou outros líquidos (como a saliva) ou tecidos. A detecção de larvas filariformes nas fezes implica autoinfecção ativa. A estrongiloidíase intestinal pode ser diagnosticada através da identificação de larvas em esfregaços diretos de fezes

recentes, embora a sensibilidade de uma única amostra fecal seja de 30%. A sensibilidade pode aumentar com a análise de várias amostras fecais, através de técnicas de concentração e ao colocar as fezes em uma lâmina com ágar e verificando a existência de faixas de colônias criadas por bactérias sendo arrastadas pelas larvas migratórias. As fezes incubadas misturadas ao carvão de osso também podem melhorar a positividade (técnica de cultura de Harada-Mori).

A síndrome da hiperinfecção e estrongiloidíase disseminada podem ser diagnosticadas através da detecção de larvas filariformes no líquido duodenal obtido por endoscopia, no escarro ou amostras de lavado broncoalveolar. As larvas também foram identificadas no líquido cefalorraquidiano, urina, lavado peritoneal, pele e cérebro de indivíduos imunocomprometidos.

A eosinofilia flutuante é comum nos casos de estrongiloidíase intestinal não complicada, principalmente durante a fase de migração pulmonar da infecção inicial. Contudo, a eosinofilia pode não estar presente em pacientes com hiperinfecção e disseminação. Na verdade, os pacientes com hiperinfecção e eosinofilia parecem apresentar melhor prognóstico do que os pacientes sem eosinofilia.

O diagnóstico sorológico usando ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) que detecta anticorpos para os antígenos de larvas filariformes é sensível e específico, mesmo em hospedeiros imunocomprometidos com estrongiloidíase disseminada.

Tratamento

A estrongiloidíase intestinal descomplicada pode ser tratada de forma eficaz com ivermectina (200 μg/kg de peso corporal diariamente por dois dias), com índices de cura que ultrapassam 90%. O albendazol é um tratamento alternativo (consulte a Tabela 365-1). A diminuição da titulação de anticorpos sorológicos e eosinofilia indicam uma resposta ao tratamento na ausência de exposição contínua. Após seis meses, as titulações de anticorpos devem cair de forma significativa.

Em pacientes imunocomprometidos com hiperinfecção ou doença disseminada, o tratamento diário deve ser prolongado. Alguns especialistas recomendam continuar o tratamento por até duas semanas após os exames fecais estarem negativos (ou seja, por um ciclo autoinfeccioso). Quanto aos pacientes gravemente doentes que não conseguem suportar a terapia oral, podem ser utilizados ivermectina veterinária endovenosa ou enema de ivermectina. A combinação de terapia de ivermectina e albendazol pode ser usada para tratar estrongiloidíase disseminada, mas não se dispõem de dados com relação à melhora do prognóstico quando comparada à monoterapia.

Prevenção

Em áreas endêmicas, o risco de infecção pode ser reduzido ao minimizar o contato da pele com solo contaminado, embora a eliminação dessa infecção ocorra apenas com melhoras no saneamento e tratamento de resíduos humanos. Para prevenir a hiperinfecção em indivíduos já infectados, o diagnóstico deve ser feito antes do início da

imunossupressão, se possível, como antes do transplante de órgão ou quimioterapia. Todas as pessoas que residiram ou viajaram para alguma área endêmica devem passar por exames para verificar a presença de infecção assintomática, preferivelmente o ELISA ou, se não for possível, examinando pelo menos três amostras fecais para verificar a presença de larvas. Os pacientes com resultados de testes positivos devem ser tratados empiricamente com ivermectina. Os indivíduos com resultados de testes negativos, mas com eosinofilia inexplicada e histórico de exposição, devem ser considerados para o tratamento empírico. Nos indivíduos que estão passando por transplante hematopoético de células tronco, a documentação da cura com pelo menos três exames fecais negativos é recomendada antes de se proceder com o transplante.

Nematodíase intestinal incomum

Os seres humanos podem atuar como hospedeiros acidentais de vários nematoides que, normalmente, parasitam os intestinos de outros animais.

Tricostrôngilo

Foram relatados casos de infecção humana com várias espécies diferentes do gênero *Trichostrongylus* no Irã, Extremo Oriente e Austrália. Os seres humanos são infectados acidentalmente quando as larvas são ingeridas com folhas de vegetais que foram contaminados com solo que contém fezes de animais herbívoros. Os parasitas *Trichostrongylus* são semelhantes aos ancilostomídeos quanto à morfologia, aparência dos ovos no exame fecal e patologia que induzem. As grandes infecções podem ser acompanhadas de diarreia e anemia. Os medicamentos recomendados para tratamento são pamoato de pirantel, albendazol ou mebendazol (consulte a Tabela 365-1).

Anisaquíase

A anisaquíase resulta da ingestão de larvas de nematoides que normalmente infectam animais marinhos, como golfinhos, baleias e focas. As larvas dos gêneros *Anisakis*, *Phocanema* e *Pseudoterranova* infectam a carne de vários peixes de água salgada como hospedeiros intermediários. O consumo de peixe cru ou não cozido adequadamente, geralmente na forma de sushi ou sashimi, resulta na liberação de larvas infectantes no estômago, seguida de invasão do estômago ou parede do duodeno, que provoca dor na parte superior do abdome e que, às vezes, pode ser intensa. Os anisaquídeos não se desenvolvem além disso em seres humanos e morrem dentro de poucos dias; uma reação granulomatosa eosinofílica é provocada, podendo imitar um tumor gástrico. O diagnóstico e tratamento são acompanhados por remoção endoscópica do parasita. A infecção é prevenida pelo cozimento ou congelamento dos peixes antes do consumo. Observe que salgar, defumar ou marinar os peixes não faz com que as larvas sejam mortas.

Capillaria philippinensis

O *C. philippinensis* pode causar grave infecção intestinal, tendo sido relatado principalmente nas Filipinas e Tailândia, embora também tenha sido observado no Japão, Taiwan, Coreia e Egito. Os parasitas adultos são semelhantes ao *T. spiralis*, embora biologicamente imitem o *S. stercoralis* no sentido de que possuem um ciclo autoinfeccioso de reprodução, no qual as larvas podem se desenvolver em parasitas adultos dentro do hospedeiro. Embora o ciclo de vida não seja totalmente conhecido, este nematoides provavelmente parasita aves aquáticas que se alimentam de peixes e crustáceos, que servem de hospedeiro intermediário. Os seres humanos são infectados ao ingerir peixe ou camarão crus ou malcozidos. Os vermes adultos se deslocam até as criptas da mucosa do intestino delgado, onde depositam as larvas vivas e, às vezes, resultam em infecção grave. A doença clínica consiste em diarreia severa associada a anorexia, vômito e perda de peso. As taxas de mortalidade chegam a 10%, sendo que a morte é resultante da má absorção grave e enteropatia com perda proteica. O diagnóstico depende do encontro de ovos ou larvas nas fezes. O tratamento de escolha é o mebendazol ou o albendazol (consulte a Tabela 365-1).

Outras Infecções Intestinais por Nematoides

Vários nematoides que normalmente parasitam o intestino de primatas não humanos raramente infectam o trato gastrointestinal dos seres humanos. As infecções por *Oesophagostomum bifurcum* foram vistas na África, Ásia e América do Sul, e são resultantes da ingestão oral de larvas infectantes. Os vermes adultos podem provocar a formação de nódulos na parede intestinal, que podem se manifestar como massas abdominais. E, finalmente, mostrou-se que as infecções por *Ternidens diminutus* resultam em ulcerações colônicas e lesões nodulares em pessoas que vivem na África.

Grau A

1. Keiser, J., Utzinger, J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008; 299:1937–1948.
2. Knopp, S., Mohammed, K. A., Speich, B., et al. Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against *Trichuris trichiura*: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:1420–1428.

Leituras sugeridas

Alam, S., Mustafa, G., Rahman, S., et al. Comparative study on presentation of biliary ascariasis with dead and living worms. *Saudi J Gastroenterol*. 2010; 16:203–206. *Ascaridíase biliar com vermes mortos é mais perigosa porque é associada a coledocolitíase, hepatolitíase, abscesso hepático e cirrose.*

Dold, C., Holland, C. V. Ascaris and ascariasis. *Microbes Infect*. 2011. *[Epub ahead of print.] Análise sob a perspectiva de saúde pública.*

Marcos, L. A., Terashima, A., Canales, M., et al. Update on strongyloidiasis in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13:35–46. *Análise.*

No Brasil

A prevalência de parasitoses intestinais no Brasil não é bem estabelecida e as publicações refletem, na maioria das vezes, frequências pontuais em pequenas localidades e diferentes populações.

Campos e col. observaram um índice de positividade de 55,3% para algum tipo de enteroparasitose em um estudo multicêntrico realizado em dez estados, entre escolares de sete a 14 anos, sendo as de distribuição mais frequente ascaridíase, tricuríase e giardíase.

Um estudo de séries temporais durante o período de 1969 a 2004, verificou a prevalência de parasitoses intestinais em escolares de seis a 14 anos no município de Caxias do Sul, RS. Ao longo de 35 anos, foram realizados 9.787 exames parasitológicos, com 58% de positividade (dentre os achados 65,1% das infecções por helmintos e 34,9% por protozoários). As infecções mais prevalentes foram *Ascaris lumbricoides* (47%), *Trichuris trichiura* (36%) e *Enterobius vermiculares* (8%). Entre os protozoários, destacaram-se *Giardia lamblia* (24%) e *Entamoeba coli* (20%). Todos os demais parasitas (*Strongyloides stercoralis*, *Ancylostomatidae*, *Hymenolepis nana*, *Taenia* sp, *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar*, *Endolimax nana e Iodamoeba butschlii*) foram observados com frequências inferiores a 6%.A prevalência das parasitoses ao longo do tempo apresentou queda, variando de 89% positividade em 1969 para 37% em 2004.

A toxocaríase apresenta uma prevalência variável de 2 a 54% em nosso meio e está relacionada a múltiplos fatores, como pobreza, condições de higiene, contato com solo contaminado por ovos de toxocara e diferenças socioeconômicas e culturais da população estudada.

Em estudo realizado na ilha de Marambaia, no RJ, com 105 amostras de fezes, foram detectadas diferentes parasitoses em 81,9% das amostras, sendo a mais frequente a ancilostomíase.

Bibliografia

Basson, R. M.C., Silva-Ribeiro, R. T., Soligon, D. S., Ribackin, S. I., Callegari-Jacques, S. M., Zoppas, B. C.A. Evolução da prevalência de parasitoses intestinais em escolares em Caxias do Sul RS. *Revista da Sociedade de Medicina Tropical*. 2008; 41(3):263–268.

Campos, R., Brique, N. M., Souza, J. M., Katz, N., Salata, E., Dacal, A. R.G., Dourado, H., Castanho, R. E.P., Gurvitz, R., Pereia, G. J.M., Ferrioli Filho, F., Camilo-Coura, L., Faria, J. A.S., Cimerman, B., Siqueira Filho, J. B., Prata, A. Levantamento multicêntrico de parasitoses intestinais no Brasil. *Rhodia – Grupo Rhone – Poulenc*. 1988.

Paludo, M. L., Falavigna, D. L.M., Elefant, G. R., Gomes, M. L., Baggio, M. L.M., Amadei, L. B., Falavigna-Guilherme, A. L. Frequency of Toxocara infection in children attended by the Health Public Service of Maringá, south Brazil. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*. 2007; 49(6):343–348.

Coronato, B., Bastos, O. M., Duarte, R., Duarte, A. N., Laurentino-Silva, V., de Souza, M. B., Uchôa, C. M. Parasites in stool samples in the environment of Ilha da Marambaia, Rio de Janeiro. Brazil: an approach in public health. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012; 54(2):65–67.

Infecções teciduais por nematoides

David J. Diemert

Os nematoides encontrados nos tecidos geralmente podem ser divididos entre os que normalmente afetam animais, mas que acidentalmente podem infectar seres humanos, e os que têm nos seres humanos o principal hospedeiro (filariose). Vários nematoides animais, como *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis* e *Angiostrongylus cantonensis*, podem infectar os seres humanos através da ingestão oral acidental de ovos helmínticos ou larvas, mas não conseguem concluir seu ciclo de vida no hospedeiro. As manifestações clínicas devem-se principalmente à migração aberrante de larvas através dos vários tecidos.

Toxocaríase

Definição

A ingestão acidental de ovos embrionados do verme canino *Toxocara canis*, ou menos frequentemente do verme felino *Toxocara cati*, pode causar síndromes clínicas resultantes da *larva migrans* visceral e de larva migrans ocular. Os sintomas são causados pela migração aberrante de larvas através do corpo, invadindo órgãos, nos quais pode causar doenças sérias, até mesmo a morte.

Epidemiologia

As infecções por *Toxocara* em animais têm distribuição mundial ubíqua e são mais comuns em animais mais jovens do que em adultos. Nos seres humanos, as crianças são afetadas com maior frequência, provavelmente porque têm maior probabilidade de ingerir solo contaminado com fezes de cães e gatos, como quando brincam em parquinhos ou outros locais com areia. Embora não haja dados epidemiológicos robustos, evidências recentes sugerem que esta infecção pode ser uma das doenças helmínticas mais comuns na América do Norte e Europa, principalmente em áreas urbanas. A *larva migrans* visceral ocorre mais comumente em crianças com menos de 5 anos de idade, enquanto a *larva migrans* ocular afeta principalmente crianças mais velhas, com idades entre 5 e 10 anos.

Fisiopatologia

O ciclo de vida do *Toxocara* em seu hospedeiro animal normal assemelha-se ao do *Ascaris*

em seres humanos; as larvas penetram na parede intestinal depois de serem liberadas no lúmen dos ovos ingeridos, migram pela vasculatura dos pulmões, entram no espaço alveolar e ascendem a árvore brônquica até serem deglutidas de volta para o trato gastrintestinal, onde se desenvolvem em vermes adultos que podem produzir ovos. No entanto, quando os ovos embrionados de *Toxocara* são ingeridos por humanos, as larvas liberadas migram pelo corpo (mais comumente nos pulmões, no fígado, no sistema nervoso central [SNC] e, ocasionalmente, nos olhos), porém não podem se desenvolver em vermes adultos. Por fim, as larvas morrem, induzindo reações de hipersensibilidade do tipo imediata e do tipo tardia significativas, que resultam na formação do granuloma eosinofílico. A *larva migrans* visceral e a larva migrans ocular parecem ser mutualmente exclusivas, sugerindo que diferentes cepas do *Toxocara* possam ter diferentes tropismos do tecido. Em contraposição, a *larva migrans* visceral pode resultar de infecções repetidas, ao passo que a larva migrans ocular pode ser uma manifestação da infecção em crianças que não foram sensibilizadas anteriormente.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções por *Toxocara* em humanos é assintomática. A *larva migrans* visceral é caracterizada por febre baixa, por sintomas pulmonares incluindo tosse e espirro e por hepatosplenomegalia acompanhada por dor no quadrante superior direito. Os sintomas surgem gradualmente e desaparecem após 4 a 8 semanas. Miocardite, nefrite e doença do SNC são menos comuns. O envolvimento do SNC pode resultar em convulsões, encefalopatia, sintomas neuropsiquiátricos ou meningoencefalite eosinofílica. Uma síndrome mais sutil considerada uma toxocaríase oculta foi descrita como um possível resultado da migração menos dramática das larvas pelos órgãos. Por exemplo, o *T. canis* foi aventado como um fator de risco ambiental para asma em populações urbanas.

A *larva migrans* ocular geralmente apresenta-se como um comprometimento visual unilateral que é, às vezes, acompanhado por estrabismo. O grau da perda de visão é dependente da determinada estrutura ocular envolvida e a cegueira permanente pode ocorrer. A *larva migrans* ocular que envolve a retina pode ser difícil de distinguir das outras causas de lesões intrarretinais como o retinoblastoma ou a tuberculose.

Diagnóstico

A suspeita de toxocaríase pode ser feita com base na apresentação clínica e história de exposição a cães e gatos. Eosinofilia e hipergamaglobulinemia podem estar presentes. O diagnóstico sorológico por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) que emprega os antígenos secretados pelas larvas de segundo estágio para medir os anticorpos anti-*Toxocara* pode ser informativo. Embora o estabelecimento da sensibilidade e da especificidade seja difícil por causa da inabilidade de fazer um diagnóstico parasitológico definitivo, estima-se que quando um *cut off* do título de 1 : 32 é usado, a sensibilidade do ELISA é de 78% para larva migrans visceral, porém é inferior para a larva migrans ocular; a especificidade para ambas as síndromes é maior que 90%. A biópsia dos tecidos para documentar a presença das larvas não é recomendada por

causa de sua baixa sensibilidade.

A tomografia computadorizada e a angiografia com fluoresceína podem ser úteis no diagnóstico da *larva migrans* ocular, sobretudo para diferenciá-lo do retinoblastoma e outras causas de lesões que ocupam o espaço intraocular. Os anticorpos anti-*Toxocara* podem ser detectados no humor aquoso, no vítreo e níveis elevados em relação aos encontrados no soro são sugestivos da *larva migrans* ocular.

Tratamento Rx

Albendazol (400 mg administrado duas vezes ao dia por 5 dias) é o tratamento de escolha para a toxocaríase (Tabela 366-1). Mebendazol não é recomendado por causa de sua má biodisponibilidade oral. Os pacientes com envolvimento pulmonar, cardíaco ou neurológico grave podem receber corticosteroides para reduzir os sintomas e para diminuir a duração da enfermidade. A *larva migrans* ocular é tratada por vitrectomia, albendazol ou corticosteroides.

Tabela 366-1

Tratamento das infecções teciduais por nematoides

INFECÇÕES POR NEMATOIDES	TRATAMENTO
Toxocaríase	Albendazol, 400 mg duas vezes ao dia por 5 dias
Triquinelose	Albendazol, 400 mg duas vezes ao dia por 8-14 dias[*]
Angiostrongilíase	O tratamento com albendazol ou mebendazol é controverso, mas pode aliviar os sintomas.
Gnatostomíase	Remoção cirúrgica Alternativas: albendazol, 400 mg diariamente por 3 semanas; ivermectina, 200 μg/kg/dia por 2 dias
Filariose linfática	Dietilcarbamazina, 6 mg/kg/dia dividida em 3 doses por 12 dias[†] Alternativa: doxiciclina, 100-200 mg/dia por 4-8 semanas
Oncocercose	Ivermectina, 150 μg/kg em dose única, repetida a cada 6-12 meses até a resolução dos sintomas
Loíase	Dietilcarbamazina, 6 mg/kg/dia dividido em 3 doses para 12-21 dias[†,‡]
Mansonella perstans	Doxiciclina, 200 mg/dia por 6 semanas
Mansonella ozzardi	Ivermectina, 200 μg/kg em dose única
Mansonella streptocerca	Dietilcarbamazina, 6 mg/kg/dia divididos em 3 doses por 12 dias Alternativa: ivermectina, 150 μg/kg em dose única
Dracunculíase	Extração do verme adulto

[*]O tratamento é efetivo apenas se for iniciado durante a fase intestinal da infecção.

[†]Iniciar com dose de 50 mg no primeiro dia, 50 mg três vezes/dia no segundo, 100 mg três vezes/dia no terceiro e, em seguida, 6 mg/kg/dia do dia 4 em diante.

[‡]O tratamento repetido após 6 meses é frequentemente necessário caso os sintomas e a eosinofilia persistam.

Consulte também o Capítulo 352.

Prevenção

Larva migrans visceral e *larva migrans* ocular podem ser prevenidas pelo tratamento periódico de cães e gatos com antelmínticos, limpeza dos animais, descarte adequado das fezes dos animais, cobertura das caixas de areia, lavagem das mãos após brincar com cães e gatos e evitar que as crianças brinquem nos locais onde os animais defecaram.

Bailisascaríase

A bailisascaríase é uma zoonose rara provocada por infecção com o áscaris *Baylisascaris procyonis,* que é primariamente um parasita nematoide de guaxinins e outros carnívoros pequenos. Na América do Norte, a infecção é mais comumente associada ao contato com guaxinins ou a ambientes contaminados com suas fezes e ocorre, predominantemente, em lactentes e crianças pequenas que ingerem os ovos embrionados enquanto brincam na terra. Clinicamente, a doença se manifesta como *larva migrans* neural em função da invasão larval do SNC após a liberação dos ovos ingeridos no trato gastrointestinal. Os achados característicos incluem febre e estado mental alterado acompanhado por déficits neurológicos focais e convulsões. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) revela meningite eosinofílica. O *B. procyonis* também está associado à *larva migrans* ocular, normalmente em adultos, em geral, saudáveis. A infecção pode ser fatal ou resultar em comprometimento significativo neurológico ou visual permanente. Uma vez que a larva migrans neural está presente, a resposta ao tratamento com antelmínticos é fraca, apesar de os corticosteroides poderem ser úteis. O uso bem- sucedido da fotocoagulação na larva migrans ocular foi relatado. O albendazol profilático (25 mg/kg/dia por 20 dias) iniciado dias após uma exposição pode evitar a doença clínica.

Triquinelose

Definição

A *Trichinella* normalmente infecta uma gama de hospedeiros mamíferos, com o porco doméstico servindo como o reservatório mais importante do mundo. Os humanos são infectados ao ingerir carne de porco crua ou malpassada ou outras carnes de animais domésticos ou selvagens que estejam contaminadas com larvas encistadas no tecido muscular. Embora as larvas se desenvolvam em adultos no trato intestinal humano, com acasalamento e produção de novas larvas, a doença clínica caracteriza-se menos pela infecção intestinal e mais pelas larvas recém-nascidas que penetram através da parede intestinal e se disseminam pelo corpo.

Epidemiologia

Diferentes espécies de *Trichinella* podem provocar doença em humanos, apesar da *Trichinella spiralis* ser o agente etiológico mais importante. A *T. spiralis* é enzoótica pelo mundo nos animais selvagens, onívoros e carnívoros, incluindo ursos, javalis e ratos. A *Trichinella nativa* afeta predominantemente carnívoros (p. ex., morsas, ursos polares e

focas), que vivem no Ártico e nas regiões subárticas da América do Norte, Europa e Ásia. A *Trichinella* é introduzida nas populações de animais domésticos, geralmente porcos e cavalos, por meio de alimentos não processados contendo pedaços de carne de animais infectados, mais comumente de ratos. Em função dos regulamentos que banem esta prática nos Estados Unidos, Canadá e União Europeia, a infecção humana por consumo de produtos à base de carne de porco malpassada ou defumada ou de carne bovina contaminada com larvas encistadas foi quase eliminada, embora ainda ocorra no resto do mundo. Por sua vez, a ingestão de carne de animais de caça malcozida, sobretudo carne de urso ou de javali, agora é a fonte mais comum de infecção nestes lugares. Uma fonte importante de infecção por *T. nativa* em populações nativas do Ártico canadense e do Alasca é a carne de morsa não cozida.

Fisiopatologia

A infecção por *Trichinella* se dá pela ingestão de larvas encistadas em tecido muscular estriado. As larvas são liberadas do tecido muscular por enzimas digestivas no estômago e, depois, migram para dois terços acima do intestino delgado, onde desenvolvem-se rapidamente em adultos sexualmente maduros após apenas 2 dias. Os adultos vivem incorporados no epitélio colunar chegam a 3 mm de comprimento, as fêmeas, ou 1,5 mm de comprimento, os machos. As fêmeas começam a produzir novas larvas 5 dias após o acasalamento. Os vermes adultos permanecem viáveis por mais 3 a 5 semanas, depois do que se desenvolve a imunidade adquirida que leva à sua expulsão dos hospedeiros.

As larvas recém-nascidas possuem um estilete como uma espada em sua cavidade oral que possibilita sua penetração na lâmina própria e entrada nos vasos linfáticos e sanguíneos dos hospedeiros, permitindo que eles sejam distribuídos por todo o corpo. As larvas entram em todos os tipos de células, onde elas geralmente morrem, com a exceção do esqueleto estriado e das células musculares cardíacas. Exclusivas entre os nematoides, as larvas *Trichinella* maduras têm uma fase intracelular, desenvolvendo e transformando as células musculares em “células nurse ” que favorecem o crescimento e o desenvolvimento das larvas (Fig. 366-1). Nas “células nurse”, as larvas parasitas podem sobreviver por décadas. Embora as “células nurse” não resultem em qualquer doença na maioria dos mamíferos, elas podem induzir uma reação granulomatosa eosinofílica que pode resultar em dano e disfunção significativos do tecido.

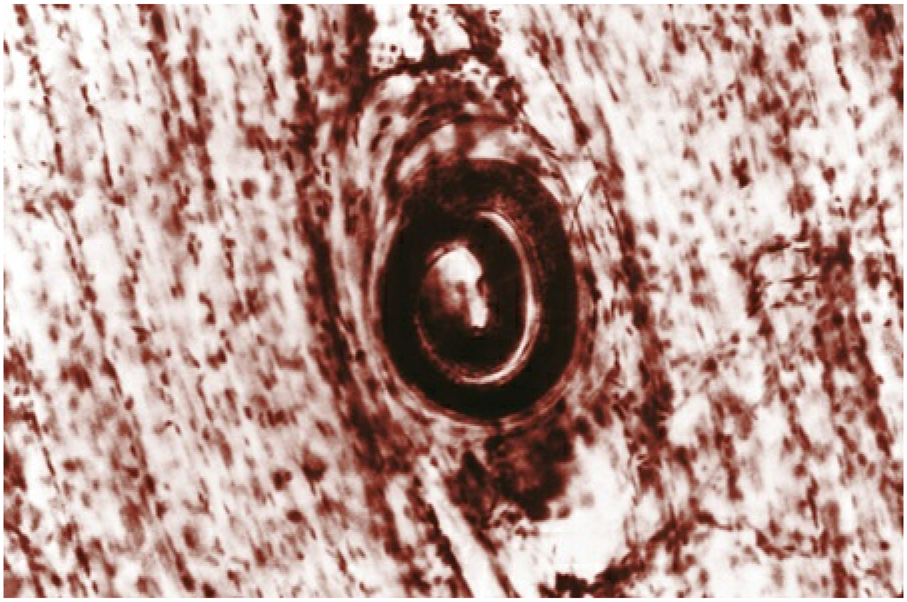

FIGURA 366-1 "Célula nurse"no tecido muscular contendo uma larva de *Trichinella spiralis*. (Cortesia de Dr. I. Kagan, Centers for Disease Control and Prevention.)

Manifestações clínicas

A doença clínica em humanos pode ser dividida em uma fase intestinal inicial seguida por uma fase sistêmica ou muscular. A fase inicial da infecção que ocorre alguns dias após a ingestão das lavas pode estar associada a sinais e sintomas gastrointestinais brandos, como diarreia, dor abdominal e vômito. Essa fase é autolimitada e normalmente cessa espontaneamente dentro de 10 dias.

A disseminação sistêmica das larvas de *Trichinella* pode resultar em dano miocárdico, infiltração pulmonar e dano neurológico focal provocado pela migração das larvas, embora apenas pessoas com alta infestação. A fase sistêmica da infecção ocorre 2 a 3 semanas após a ingestão das larvas e pode persistir por diversas semanas. As manifestações clínicas normalmente incluem febre, edema periorbital ou facial, uma miosite inflamatória difusa (Capítulo 429) caracterizada por mialgias e sensibilidade muscular e hemorragias petequiais mais facilmente observadas na pele subungual e conjuntivas. A invasão larval do miocárdio pode levar à miocardite (Capítulo 60) que pode resultar em insuficiência cardíaca ou arritmias.

Como na maioria dos nematoides, a gravidade dos sintomas está relacionada com a quantidade total de vermes. Como os vermes adultos são incapazes de se reproduzir dentro do hospedeiro, o número de larvas encistadas ingeridas é o determinante mais importante do número de larvas que invadem o músculo e outros tecidos.

Diagnóstico

Um diagnóstico da triquinelose deve ser suspeitado em indivíduos com apresentação clínica compatível, história de ingestão de carne crua ou malpassada, eosinofilia e aumento de enzimas musculares como a creatinoquinase e a desidrogenase lática. O diagnóstico definitivo depende da visualização das "células nurse" em uma biópsia muscular ou na detecção do DNA específico de *Trichinella* pela técnica da reação em cadeia de polimerase (PCR), embora esta ferramenta não esteja facilmente disponível. Os

achados na biópsia muscular podem ser normais mesmo em pacientes altamente infectados por causa de um erro de amostragem. A detecção de anticorpos anti-*Trichinella* pode ser muito útil para fazer o diagnóstico; ELISA é o método mais usado. Os anticorpos podem ser detectados em um período tão curto como 12 dias após a infecção inicial.

Tratamento

Se os pacientes se apresentarem na fase intestinal da infecção, o albendazol é recomendado na dosagem de 400 mg administrados duas vezes ao dia, por 8 a 14 dias, para eliminar os vermes adultos prevenindo, assim, a liberação de mais larvas recém-nascidas (Tabela 366-1). Embora não se saiba se o albendazol é eficaz contra as larvas recém-nascidas, a administração desse medicamento durante a fase sistêmica da infecção pode, potencialmente, piorar os sintomas pela exacerbação da resposta inflamatória do hospedeiro às larvas mortas. O tratamento da doença sistêmica grave, incluindo miocardite e doença neurológica, deve ser dirigido para a redução da inflamação, mais comumente com corticosteroides. O tratamento sintomático com antipiréticos e analgésicos também deve considerado.

Consulte também o Capítulo 352.

Prevenção

A infecção por *Trichinella* é prevenida pelo cozimento completo da carne para eliminar as larvas encistadas. Congelar a peça de carne em −20° C por pelo menos 3 dias irá eliminar o *T. spiralis*, porém nem todas as espécies de *Trichinella*. Salienta-se que as técnicas de defumação não são confiáveis para eliminar este nematoide.

Angiostrongilíase

Definição

O *Angiostrongylus cantonensis* e o *Angiostrongylus costaricensis* são nematoides que normalmente infectam roedores, especialmente ratos. Os vermes adultos de *A. cantonensis*, ou verme do pulmão do rato, habitam as artérias pulmonares dos roedores. As larvas produzidas migram para a faringe, são deglutidas e eliminadas nas fezes. Moluscos como caracóis, lesmas e camarões servem como hospedeiros intermediados até serem ingeridos por hospedeiros definitivos. As larvas liberadas migram para o cérebro, onde se desenvolvem em vermes adultos não maduros antes de migrar para a vasculatura pulmonar para se tornarem adultos sexualmente maduros. Os humanos são incidentalmente infectados após ingerir hospedeiros intermediários moluscos malcozidos ou crus. As larvas podem migrar para o SNC, mas não podem se desenvolver mais. Os legumes frescos também podem estar contaminados com larvas infectantes e servem como veículo da infecção. O ciclo de vida de *A. costaricensis* é semelhante exceto que os vermes adultos residem nas arteríolas do intestino delgado e liberam os ovos e as

larvas no tecido intestinal, provocando uma intensa reação granulomatosa eosinofílica.

Epidemiologia

As infecções humanas com *A. cantonensis* ocorrem, principalmente, no Sudeste Asiático e no Pacífico Sul, e são menos frequentes na África e no Caribe. A angiostrongilíase abdominal devido a *A. costaricensis* foi relatada na Costa Rica, especialmente em crianças pequenas.

Manifestações clínicas

Nos casos humanos de infecção por *A. cantonensis*, as larvas ingeridas invadem a parede intestinal e migram para os pequenos vasos das meninges e, menos comumente, medula espinal e olhos. Febre, dor de cabeça intensa, meningismo, náusea, vômito, convulsões e déficits neurológicos focais pode se desenvolver. Ao contrário do *A. cantonensis*, as larvas de *A. costaricensis* podem se desenvolver em vermes adultos sexualmente maduros nas arteríolas linfáticas e mesentéricas locais dos humanos após penetrar na parede intestinal. Clinicamente, a infecção por *A. costaricensis* pode imitar a apendicite com dor abdominal do lado direito, vômito e febre. O sangramento gastrointestinal pode ocorrer com menos frequência.

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção por *A. cantonensis* se fundamenta em uma história da ingestão de alimentos potencialmente contaminados, na presença da eosinofilia periférica e na detecção de eosinófilos e, raramente, de larvas no LCR. Nem na angiostrongilíase meníngea nem na intestinal as larvas ou os ovos são encontrados nas fezes, embora ambos possam ser vistos em espécimes removidos em cirurgia.

Tratamento e prevenção

A maioria dos pacientes infectados com espécies de *Angiostrongylus* recupera-se completamente após, aproximadamente, 2 semanas. O uso de anti-helmínticos (Capítulo 352) é controverso, com apenas alguns relatos de benefício com albendazol ou mebendazol, normalmente administrado em combinações com analgésicos e corticosteroides para aliviar os sintomas. A remoção periódica do LCR pode aliviar os sintomas de pressão intracraniana elevada provocada pela infecção por *A. cantonensis*. O cozimento adequado do alimento e a lavagem apropriada dos vegetais pode evitar essa infecção.

Gnatostomíase

O *Gnathostoma spinigerum* é um nematoides intestinal de cães e gatos. Os hospedeiros intermediários são pequenos crustáceos (copépodes), anfíbios, peixes e aves. A infecção acidental em humanos ocorre por todo o extremo oriente, Tailândia e partes do México por meio da ingestão de hospedeiros invertebrados crus ou malcozidos que armazenam larvas em seus tecidos. As larvas são liberadas no intestino e, subsequentemente,

migram pelo corpo, mas são incapazes de completar seu ciclo de vida normal em humanos. A apresentação clínica mais comum é presença de edemas subcutâneos migratórios, dolorosos e pruriginosos. A meningite eosinofílica e a *larva migrans* ocular também podem ocorrer, com resultados potencialmente devastadores, incluindo paralisia, hemorragia subaracnoide e perda visual permanente. A eosinofilia periférica, frequentemente alta, normalmente está presente. Com a meningite, os eosinófilos também podem estar presentes no LCR. Não existe teste sorológico comercialmente disponível para esta infecção. A remoção cirúrgica é tanto diagnóstica quanto curativa. Por outro lado, recomenda-se a administração de 3 semanas de albendazol ou de 2 dias de ivermectina (200 µg/kg/dia) (Tabela 366-1). A infecção pode ser evitada pelo cozimento completo de peixe.

Filarioses

Definição

As filarioses são um grupo de infecções por nematoides transmitidos por artrópodes, endêmicas, especialmente em áreas tropicais. Em vez de residir no intestino, as filarias adultas maduras vivem, caracteristicamente, nos linfáticos ou no tecido conjuntivo (Tabela 366-2). Oito espécies de filarias infectam humanos: *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus, Brugia timori, Loa loa, Mansonella streptocerca, Mansonella perstans* e *Mansonella ozzardi*. As primeiras três são as filarioses mais comuns do mundo. Apesar de não serem fatais, essas infecções podem resultar em deficiência significativa e desfiguração, como linfedema irreversível de membro no caso de *W. bancrofti* e *B. malayi* ou cegueira no caso de *O. volvulus*. A maioria das filarioses exige exposição prolongada para a doença se manifestar e são, portanto, incomuns em viajantes para áreas endêmicas por curto prazo. A única exceção é loíase que pode ocorrer em viajantes que retornam e em expatriados, que passaram longos períodos em regiões endêmicas.

Tabela 366-2

Filárias que parasitam humanos

			Microfilárias		
ESPÉCIE	**DISTRIBUIÇÃO**	**VETOR**	**LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA**	**PERIODICIDADE**	**PRESENÇA DE BAINHA**
Wuchereria bancrofti	Trópicos em todo o mundo	Mosquitos	Sangue	Noturno, subperiódico	+
Brugia malayi	Índia, Sudeste Asiático	Mosquitos	Sangue	Noturno, subperiódico	+
Brugia timori	Indonésia	Mosquitos	Sangue	Noturno	+
Onchocerca volvulus	África, América Central e América do Sul	Borrachudos *Simulium*	Pele, olho	Nenhuma ou mínima	−
Loa loa	Oeste africano e África central	Mosquitos *Chrysops*	Sangue	Diurna	+
Mansonella perstans	África, América do Sul, Caribe	Mosquitos-pólvora	Sangue	Nenhum	−
Mansonella ozzardi	América Central e América do Sul, Caribe	Mosquitos-pólvora, borrachudos *Simulium*	Sangue	Nenhum	−
Mansonella streptocerca	Oeste africano e África central	Mosquitos-pólvora	Pele	Nenhum	−

Para todas as filarias, a infecção começa com a picada de um artrópode vetor infectado que deposita as larvas infectantes, chamadas de *microfilárias*, na pele ou no sangue. Durante vários meses as microfilárias amadurecem até se tornarem vermes adultos capazes de se acasalar para produzir mais microfilárias, que podem ser ingeridas por outro vetor artrópode para completar o ciclo de vida. Os vermes adultos podem sobreviver entre 5 e 17 anos no hospedeiro humano. As microfilárias vivem entre 5 meses e 5 anos. Para maioria das filárias, exceto o *B. malayi* e o *M. perstans*, os humanos são o único hospedeiro definitivo.

As manifestações clínicas da infecção são variadas e são provocadas pelo verme adulto ou pelas microfilárias migrantes. A gravidade da doença é, na maioria dos casos, diretamente proporcional à quantidade de vermes albergados por um indivíduo, sendo que infecções relativamente leves são, comumente, assintomáticas. Para muitas das filarioses, a resposta inflamatória do hospedeiro à infecção fica aparente somente na morte do verme adulto ou das microfilárias. Isso pode ser desencadeado pela exposição a antígenos das filarias que estavam previamente escondidos do sistema imunológico ou pela liberação de endossimbiontes bacterianos do gênero *Wolbachia*, que vivem dentro de diversas filárias e são críticos para a viabilidade e a fertilidade do verme. As *Wolbachia* são da ordem Rickettsiales e são encontrados na hipoderme dos vermes adultos e nos oocistos, embriões e microfilárias. Elas desempenham um papel essencial na fertilidade e sobrevivência do verme.

O diagnóstico das infecções por filarias normalmente depende do exame microscópico

de amostras de sangue ou cutâneas para microfilárias características (Tabela 366-2). As microfilárias de diferentes espécies de filárias medem entre 170 e 320 μm de comprimento e podem ser diferenciadas com base na fonte tecidual do espécime, na presença ou ausência de invólucro, e na disposição dos núcleos na cauda. Para algumas espécies de filarias, as microfilárias estão presentes no sangue apenas durante certos períodos do dia para coincidir com os hábitos de picada do vetor artrópode, que devem ser levados em consideração no momento de coleta da amostra sanguínea para o diagnóstico microscópico. A sorologia não é muito útil em áreas endêmicas porque um resultado positivo não é diferencia uma infecção anterior de uma atual. Há também reatividade cruzada antigênica entre as filárias e outros nematoides. A detecção de anticorpos antifilarias por, contudo, ser útil em viajantes de longo prazo que retornam ou expatriados, que não são originários de áreas endêmicas, mas são suspeitos de ter uma infecção por filária.

Dietilcarbamazina (DEC), ivermectina e albendazol são os principais medicamentos antifilarias, embora possuam eficácias variáveis contra as diferentes espécies de filarias (Tabela 366-1). A DEC é macrofilaricida (ativa contra o verme adulto) para *W. bancrofti*, espécies de *Brugia* e *L. loa*, apesar de que períodos de administração prolongados ou repetidos sejam necessários para esse efeito. Mais comumente, o objetivo é suprimir a produção de microfilárias por fêmeas de vermes adultos, o que pode ser obtido por medicamentos antifilarias administrados em dose única ou combinados, anualmente ou a cada dois anos. A redução das microfilárias no sangue ou na pele pode, em alguns casos, melhorar os sintomas ou prevenir a progressão da doença, bem como interromper o ciclo de transmissão. Recentemente, surgiram provas de que atuar nos endossimbiontes *Wolbachia* de alguma espécies de filarias com períodos de administração estendidos de antibióticos como a doxiciclina pode ser macrofilaricida.

Filariose Linfática

Definição

Os três agentes etiológicos da filariose linfática – *W. bancrofti, B. malayi* e *B. timori* – são transmitidos aos humanos pela picada de um mosquito infectado. As microfilárias depositadas na ferida da picada migram subsequentemente, através do tecido subcutâneo, para o sistema linfático, onde os vermes adultos desenvolvem-se após aproximadamente 4-12 meses. Os vermes em espiral residem nos linfonodos e podem estender-se para os vasos linfáticos aferentes e para o tecido subcutâneo circundante. Os linfáticos das extremidades inferior e superior e da genitália masculina são mais comumente afetados. Após o acasalamento, as fêmeas, que medem entre 4 e 10 cm de comprimento, duas vezes o comprimento dos machos, liberam mais de 10.000 microfilárias por dia, que migram para dentro da corrente sanguínea até que sejam ingeridas pelos mosquitos, os hospedeiros intermediários, ao fazerem o repasto sanguíneo. Nas áreas mais endêmicas, as microfilárias estão presentes no sangue periférico apenas à noite, quando é mais provável que ocorram picadas pelos mosquitos

vetores. As filárias adultas vivem entre 5 e 8 anos no hospedeiro, apesar de relatos de infecções que duram décadas.

Epidemiologia

Estima-se que120 milhões de pessoas sejam afetadas pela filariose linfática em todo o mundo. A maioria dos casos é provocada por *W. bancrofti* e apenas cerca de 10 a 20 milhões ocorrem devido a *B. malayi*. *B. timori* é de menor importância, sendo restrita ao sudeste da Indonésia. *W. bancrofti* é amplamente distribuída nos trópicos, especialmente no Sudeste Asiático, no subcontinente indiano, na África, na América do Sul, no Caribe e no pacífico sul. Os principais vetores da filariose bancroftiana são os mosquitos *Culex* em áreas urbanas, os anofelinos nas áreas rurais da África e as espécies de *Aedes* no Pacífico. Os humanos são o único hospedeiro definitivo para o *W. bancrofti*.

B. malayi, por outro lado, pode ser zoonótica, com espécies de macacos e de felinos servindo como reservatórios. A filariose por Brugia é encontrada principalmente na Índia, Malásia e em outras áreas restritas no Sudeste Asiático. As cepas zoonóticas de *B. malayi* são transmitidas aos humanos por mosquitos *Mansonia* na Malásia e na Indonésia.

Fisiopatologia

O processo patológico devido às infecções por filarias ocorre, principalmente, em função do bloqueio da circulação linfática resultante do dano causado por vermes adultos. Embora os próprios vermes não pareçam provocar obstrução, eles induzem uma linfangite inflamatória local com componentes mediados por célula, citocina e humorais, que levam à hipertrofia das paredes dos vasos. Pensou-se, no início, que apena os vermes mortos ou que estavam morrendo induziam uma resposta inflamatória, mas evidências mais recentes sugerem que as mudanças da arquitetura linfática são induzidas até mesmo pelos vermes vivos.

A resposta inflamatória inicial leva à proliferação endotelial e do tecido conjuntivo e à dilatação do vaso, que reduz a função linfática normal e resulta no linfedema, que é inicialmente reversível. Entretanto, a morte do verme resulta em uma reação granulomatosa para liberar antígenos do verme e da *Wolbachia*. A infiltração das células gigantes, bem como de plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos, pode obstruir completamente o lúmen do vaso linfático. Ao longo do tempo, a fibrose e a obstrução do fluxo linfático resultam em um edema irreversível e na ampliação do membro ou da parte do corpo afetados. Embora a recanalização e a colateralização dos vasos linfáticos possam ocorrer, a função linfática permanece comprometida.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da filariose linfática variam dentro de um amplo espectro de infecção assintomática até obstrução linfática crônica grave acompanhada por linfedema (chamado de elefantíase). Outros achados clínicos incluem a linfadenite episódica aguda (também chamada de *febre por filária*) e a eosinofilia pulmonar tropical. A maioria dos indivíduos afetados que vivem em regiões endêmicas são clinicamente assintomáticos,

mesmo observando-se microfilárias em seu sangue. Apesar da ausência de uma resposta inflamatória significativa, esses indivíduos podem, todavia, exibir dilatação dos linfáticos afetados no ultrassom, o que se imagina seja necessário para preceder o início da doença clinicamente aparente.

Por razões desconhecidas, indivíduos recém-expostos podem desenvolver reações inflamatórias agudas que podem progredir rapidamente para alterações crônicas ou irreversíveis em comparação com aqueles nascidos em áreas endêmicas. Os episódios graves de linfadenite, muitas vezes com envolvimento genital, podem levar ao desenvolvimento relativamente rápido do linfedema e da elefantíase em um ano após a chegada. Os achados normalmente cessam rapidamente caso o indivíduo seja imediatamente removido da área endêmica. As microfilárias geralmente não são detectadas nesses pacientes.

Linfadenite Aguda

Episódios agudos de linfadenite retrógrada ocorrem com mais frequência em adolescentes de áreas endêmicas, muitas vezes em resposta a um verme adulto morto. O aumento eritematoso doloroso de um linfonodo afetado, mais comumente inguinal, precede o início da linfangite e é acompanhado por febre e calafrios. Os episódios normalmente duram 1 semana, recorrem com frequência e podem ser incapacitantes. A defervescência é abrupta e está associada à descamação da pele sobrejacente. Em homens, a linfadenite inguinal pode ser complicada por epididimite e orquite. Os pacientes com febres por filarias podem ser microfilarêmicos, mas geralmente não o são.

Elefantíase

Episódios repetidos da linfadenite por fim levam à dilatação dos vasos linfáticos, resultando no linfedema crônico após um período de meses a anos (Fig. 366-2), com a prevalência de manifestações crônicas aumentando com a idade nas comunidades afetadas. As extremidades, os seios e a genitália são mais comumente afetados, embora na infecção por *B. malayi*, normalmente apenas nas partes inferiores das pernas sejam envolvidas. O edema é inicialmente depressível, por sua natureza, mas o tecido subcutâneo finalmente perde sua elasticidade, resultando em edema lenhoso com espessamento do tecido subcutâneo e hiperceratose. Atualmente reconhece-se que infecção bacteriana secundária ou fúngica ocorre com mais frequência do que se pensava anteriormente e pode contribuir significativamente com o processo patológico crônico da elefantíase.

FIGURA 366-2 Elefantíase ou linfedema crônico devido à infecção por *Wuchereria bancrofti.* (Cortesia de Centers for Disease Control and Prevention.)

Na filariose bancroftiana, o desenvolvimento de hidrocele é uma manifestação comum da filariose crônica em homens e pode, às vezes, tornar-se maciça e debilitante. O linfedema da vulva é visto com menos frequência nas mulheres. O envolvimento dos linfáticos retroperitônios pode levar à sua ruptura e produzir quilúria ou quilocele intermitentes.

Eosinofilia Pulmonar Tropical

A eosinofilia pulmonar tropical desenvolve-se em uma pequena minoria de indivíduos com infecções por filarias. A síndrome é vista com mais frequência em homens jovens que vivem no sudeste da Índia, embora também ocorra no Paquistão, Sri Lanka, Sudeste Asiático e Brasil. Os achados clínicos característicos incluem tosse paroxística noturna, chiados e febre baixa, que é acompanhada por perda de peso e eosinofilia periférica proeminente. Os níveis de IgE e de anticorpos antifilaria são tipicamente altos. As radiografias torácicas geralmente mostram infiltrados intersticiais difusos ou opacidades irregulares nos campos centrais e inferiores do pulmão. Sem tratamento pode se desenvolver doença pulmonar restritiva crônica.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo normalmente baseia-se no exame microscópico de uma amostra de sangue corado pelo método de Giemsa para microfilárias. Embora os esfregaços sanguíneos espessos sejam relativamente pouco sensíveis, exceto em casos de alta microfilaremia, as técnicas de concentração ou de filtragem podem aumentar o rendimento diagnóstico. No último caso, o sangue é filtrado por uma membrana com poros de 3 a 5 μm de diâmetro, corado por Giemsa e examinado microscopicamente. As microfilárias características têm de 250 a 320 μm de comprimento. A coleta de sangue deve ser programada de acordo com a periodicidade conhecida das microfilárias.

O sangue também pode ser submetido a ensaio imunocromatográfico rápido

altamente sensível e disponível comercialmente em cartão de teste, que detecta o antígeno circulante de *W. bancrofti* (não há teste equivalente para as infecções por *Brugia*). Esse teste tem a vantagem de não exigir coleta sanguínea noturna porque detecta os antígenos do verme adulto e não das microfilárias. Os métodos de PCR também foram desenvolvidos para detectar os antígenos de filarias no sangue, embora não estejam amplamente disponíveis. A detecção sorológica dos anticorpos antifilarias é de valor limitado em decorrência da extensiva reatividade cruzada antigênica com outros nematoides. Além do mais, os indivíduos com infecção ativa não podem ser distinguidos dos previamente infectados, e aqueles meramente expostos, porém não infectados, também podem ter resultados sorológicos positivos.

O ultrassom dos vasos linfáticos do cordão espermático dos homens pode ser utilizado para visualizar o "sinal da dança da filária", que é patognomônico da presença de um ninho de filarias.

Os indivíduos com elefantíase podem não ter microfilaremias. Portanto, o diagnóstico depende de história clínica e de exame físico compatíveis no contexto de uma epidemiologia apropriada. Ele também pode se apoiar no resultado positivo de um teste antigênico ou, em homens, em uma ultrassonografia escrotal sugestiva.

Tratamento Rx

O tratamento da filariose linfática difere de acordo com a meta adotada, se esta é o controle da doença ou a cura individual de paciente. Em áreas endêmicas, a administração anual, em massa, de uma combinação de dois medicamentos antifilária a toda a população suscetível foi instituída com o objetivo de interromper o ciclo de transmissão reduzindo o número de microfilárias no sangue disponíveis para as picadas dos mosquitos. Esses programas utilizam diferentes combinações de DEC, ivermectina e albendazol, em dose única, administrados uma vez ao ano. A DEC é administrada com o albendazol, exceto e áreas onde a oncocercose ou a loíase também são encontradas, casos em que a ivermectina mais o albendazol são usados.

Recomenda-se que todos os indivíduos com infecção ativa por uma parasitose linfática por filária, seja sintomático ou assintomático, sejam tratados com um medicamento antifilária (Tabela 366-1). O tratamento de escolha é a DEC (6 mg/kg/dia em três doses divididas por 12 dias). Nos Estados Unidos, a DEC está disponível apenas no serviço de medicamento dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (http://www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/drug-service.html). Para pacientes com altos níveis de microfilárias no sangue, o tratamento pode ser iniciado em uma dose baixa de 50 mg por dia e aumentado durante os primeiros 3 dias para reduzir os efeitos colaterais como: febre, dor de cabeça, tontura, náusea, vômito, erupções transitórias, mialgias e artralgias. Estes normalmente cessam após alguns dias de tratamento e podem ser tratados com antipiréticos, anti-histamínicos e, se os sintomas forem graves, corticosteroides.

DEC é tanto microfilaricida como parcialmente macrofilaricida. Em indivíduos que não irão retornar para as áreas endêmicas, tratamentos repetidos com DEC são

tentados muitas vezes para eliminar os vermes adultos em vez de apenas reduzir os níveis de microfilárias no sangue. Normalmente, os períodos de administração de DEC são repetidos a cada 6 ou 12 meses. Embora a carga do verme adulto seja reduzida na maioria dos indivíduos tratados, em menos de um quarto há eliminação de todos os parasitas. Em homens com dança dos vermes adultos vivos visível por ultrassom nos linfáticos escrotais, exames seriados podem ser realizados para monitorar os efeitos da terapia.

Infelizmente, o linfedema devido à filariose linfática normalmente não é reversível com o tratamento com DEC, exceto em estágios bem iniciais. Todavia, diversas modalidades de tratamento podem ser empregadas para limitar as sequelas crônicas da filariose linfática. Dentre esses, a prevenção da infecção bacteriana e fúngica secundária por meio da higiene meticulosa e do tratamento imediato das infecções suspeitas com antimicrobianos é crítica. A elevação do membro, a fisioterapia e o uso de meias elásticas podem diminuir o agravamento do linfedema. A cirurgia não é indicada exceto para os casos de hidrocele.

Curiosamente, o tratamento direcionado para o endossimbionte *Wolbachia* recentemente mostrou-se eficaz na eliminação de vermes adultos *W. bancrofti* e *Brugia*. A doxiciclina, 100 ou 200 mg diariamente por 4 a 8 semanas, mostrou redução da fertilidade do verme-fêmea com supressão resultante da microfilaremia por mais de um ano e do número de vermes adultos vivos. [1] Dada a duração do tratamento, esses regimes obviamente não são ideais para os programas de controle da doença nos países endêmicos.

A DEC é altamente eficaz no tratamento da eosinofilia pulmonar trópica. O tratamento com 6 mg/kg/dia por 14-21 dias resulta na resolução dos sintomas dentro de uma semana, embora a recidiva possa ocorrer mesmo após um intervalo de alguns anos.

Consulte também o Capítulo 352.

Prevenção

O tratamento em massa anual com doses únicas de dois medicamentos antifilária pode reduzir significativamente a prevalência da infecção dentro da comunidade. Em algumas áreas, o sal de cozinha fortificado com DEC pode ser usado para reduzir os níveis de microfilaremia nas comunidades afetadas para interromper o ciclo de transmissão. O controle do vetor por meio do uso de mosquiteiros tratados com inseticida e da pulverização intradomiciliar de inseticidas pode ter alguma eficácia.

Oncocercose

Definição

A oncocercose, ou cegueira dos rios, provocada por *Onchocerca volvulus*, é transmitida aos humanos pelas espécies de borrachudos *Simulium*. As microfilárias infectantes desenvolvem-se em vermes adultos macho e fêmea durante vários meses e vivem por 8 a

10 enrolados em nódulos fibrosos subcutâneos (oncocercomas). As fêmeas adultas medem entre 20 e 70 cm de comprimento e permanecem confinadas nos nódulos. Os machos têm apenas de 3 a 5 cm de comprimento e migram livremente pelos tecidos subcutâneos. Os vermes-fêmea maduros produzem cerca de 700 microfilárias por dia, que deixam o nódulo para migrar primariamente pela pele e pelos tecidos oculares. As microfilárias podem sobreviver dentro dos hospedeiros por aproximadamente 3 a 5 anos, a menos que sejam ingeridas por um borrachudo fazendo um repasto sanguíneo.

Epidemiologia

A oncocercose é endêmica em 30 países, predominantemente na África equatorial, com pequenos focos em seis países da América Latina (Guatemala, sudeste do México, Venezuela, Brasil, Colômbia e Equador) e no Iêmen. Estima-se que mais de 17 milhões de pessoas estejam infectadas, 500.000 das quais têm um comprometimento visual significativo e 270.000 sejam cegas. Mais de 99% dos casos ocorrem na África subsaariana, e a Nigéria é o país de mais alta endemicidade. Como os borrachudos *Simulium* necessitam de água corrente e bem oxigenada para a deposição dos ovos e reprodução, a onconcercose está concentrada em córregos e riachos, muitas vezes nas áreas mais férteis para agricultura. Em comunidades ao redor desses córregos e riachos, em áreas endêmicas, até 50% da população pode ser afetadas.

A cegueira provocada por *O. volvulus* resulta na morbidade significativa, incapacidade a longo prazo e produtividade econômica reduzida. Além disso, a onconcercose foi associada a uma expectativa de vida reduzida em pelo menos 10 anos quando comparada à de indivíduos não infectados na mesma área, um efeito que parece ser independente da cegueira que se desenvolve.

Fisiopatologia

As mudanças patológicas da onconcercose ocorrem, primariamente, devido a uma reação inflamatória elicitada por microfilárias. A pele, os olhos e os linfonodos são os mais afetados. Os vermes adultos contidos nos nódulos são relativamente isolados da resposta imunológica do hospedeiro. O dano no tecido resulta, principalmente, da resposta imune celular à morte das microfilárias, que se torna mais pronunciada à medida que a infecção persiste. O grau do dano tecidual está diretamente relacionado à intensidade da infecção, bem como à magnitude da resposta do hospedeiro. A ceratite esclerosante, a principal causa da cegueira, é provocada por uma reação inflamatória linfocítica à morte de microfilárias intraoculares, que parece ser dependente das citocinas da célula T auxiliar tipo 2 (T_H2). Com o tempo, a neovascularização e a formação de cicatrizes na córnea levam à opacificação da córnea e cegueira eventual. Na pele, respostas imunológicas semelhantes resultam em prurido e angioedema. A inflamação de baixo grau contínua na pele acaba levando à perda da elasticidade e à atrofia. As mudanças inflamatórias crônicas e a fibrose também são vistas nos linfonodos.

Como os nematoides responsáveis pela filariose linfática, os vermes adultos, *O. volvulus* contém bactérias *Wolbachia* endossimbióticas que são obrigatórias para o desenvolvimento, sobrevivência e fertilidade desses vermes. As proteínas pró-

inflamatórias do *Wolbachia* liberadas pela morte de microfilárias podem ser responsáveis por uma quantidade significativa do processo imunopatológico associado à oncocercose. Como exemplo, um produto do *Wolbachia* semelhante à endotoxina mostrou interagir com o sistema imunológico inato por meio de um mecanismo mediado pelo receptor tipo Toll 4.

Manifestações clínicas

Oncodermatite

A oncocercose apresenta-se comumente como uma dermatite papular difusa intensamente pruriginosa. Em indivíduos altamente infectados em áreas endêmicas, o prurido é intratável, levando à coceira e escoriação até o ponto de sangramento e até mesmo suicídio. As reações de hipersensibilidade, escabiose, picadas de insetos e dermatite atópica ou de contato devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da dermatite papular aguda vista com a oncocercose. A pele das áreas afetadas torna-se edemaciada e espessa, perdendo sua elasticidade e assumindo uma textura de casca de laranja. Uma dermatite liquenificada (conhecida como *sowda*) pode ocorrer. Ela consiste em uma erupção intensamente pruriginosa limitada a uma extremidade, normalmente a perna, com pápulas hiperpigmentadas e placas acompanhadas por edema de todo o membro. Ao longo do tempo, a pele sofre atrofia e aparecem finas rugas, especialmente sobre as nádegas. O prurido é incomum nessa fase. As áreas de despigmentação podem ocorrer com mais frequência sobre as canelas, um fenômeno chamado pele de leopardo.

Nódulos Subcutâneos

Os oncocercomas subcutâneos que contêm vermes adultos são mais palpáveis sobre as proeminências ósseas. Na África, os nódulos são mais encontrados sobre os quadris e nos membros inferiores. Na América Latina, eles são localizados na cabeça e na parte superior do corpo. Os nódulos geralmente medem entre 0,5 e 3 cm de diâmetro e são móveis. Em indivíduos menos infectados, como os expatriados, os nódulos normalmente não são detectáveis.

Lesões Oculares

O envolvimento ocular inicial é caracterizado por conjuntivite, excesso de lacrimejamento e fotofobia em resposta à morte de microfilárias. Neste momento, a doença da córnea consiste na ceratite pontilhada ou em opacidades corneanas em flocos de neve. Durante 20 a 30 anos, isto leva à ceratite esclerosante, neovascularização e opacificação corneana. A câmara anterior do olho também pode estar envolvida, como irite, iridociclite e glaucoma secundário. A doença ocular posterior pode se manifestar como corioretinite, neurite ótica e atrofia ótica.

Linfadenopatia

A linfadenopatia é frequentemente encontrada nas áreas inguinais e femorais na África e na cabeça e no pescoço na América Latina. A doença avançada na região inguinal pode resultar na chamada virilha pendente, com pele atrófica alongada contendo linfonodos indolores e fibróticos.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo tem sido feito pela observação das microfilárias móveis liberadas de fragmentos superficiais de pele. As microfilárias do *O. volvulus* não têm uma bainha e medem 200 a 300 μm de comprimento. Para tirar um fragmento de pele, um pedaço fino da pele sobreposta a uma proeminência óssea, que foi levantado por um agulha, é fatiado com uma lâmina de bisturi ou com um instrumento de punção corneoescleral e usado para obter um pequeno fragmento de pele sem sangramento. Evitar a contaminação sanguínea é essencial para que não haja confusão com microfilárias transmitidas pelo sangue nos casos de pacientes que são coinfectados com outras filarioses. Normalmente, seis retalhos são tirados, um de cada escápula, crista ilíaca e área lateral de cada panturrilha, incubados com solução salina fisiológica aquecida e examinados microscopicamente para microfilárias móveis após, pelo menos, 30 minutos de incubação, embora períodos mais longos, de até 24 horas, possam ser necessários. Técnicas mais recentes, que incluem amplificação por PCR do DNA das filárias diretamente dos fragmentos da pele, são mais sensíveis do que a visualização direta. Na doença ocular, as microfilárias livres podem ser visíveis pelo exame da lâmpada da fenda na câmara anterior ou no humor aquoso.

A presença dos vermes adultos nos nódulos subcutâneos pode ser demonstrada em amostras dos mesmos ou através do exame de ultrassom. Os testes sorológicos geralmente são positivos para os anticorpos antifilarias, porém não são específicos devido à extensa reatividade cruzada antigênica com outros nematoides. A eosinofilia é um achado comum, porém inconsistente.

No passado, o teste de Mazzotti era usado para diagnosticar a oncocercose. Neste teste, uma dose de DEC era administrada em pacientes com suspeita de oncocercose. Na infecção por *O. volvulus*, uma intensa reação cutânea pruriginosa se desenvolveria após algumas horas. No entanto, em pacientes com infecções de alta intensidade, a reação de Mazzotti podia ser grave e até mesmo agravar a doença ocular, resultando em perda visual permanente. Portanto, o teste não é mais recomendado, embora alguns sugiram a aplicação de uma pequena quantidade de DEC na pele para provocar uma reação de Mazzotti localizada.

Tratamento Rx

A ivermectina é o tratamento de escolha para oncocercose (Tabela 366-1). A administração de uma única dose de ivermectina (150 μg/kg) é eficaz para a melhoria da doença ocular e dermatológica ao destruir as microfilárias e suprimir sua liberação dos vermes-fêmea. Como a ivermectina não é ativa contra os vermes adultos encapsulados, o tratamento deve ser repetido a cada 6-12 meses, provavelmente por

pelo menos 10 anos, nos indivíduos sem novas exposições. Por razões desconhecidas, o prurido nos expatriados com infecção leve pode exigir um tratamento mais agressivo e frequente nos primeiros 2 anos. Em 24 horas de tratamento com ivermectina, podem ocorrer febre e pruridos em reação à morte de microfilárias ou à liberação dos antígenos *Wolbachia*, sobretudo naqueles pacientes com altos níveis de microfilária pré-tratamento. O uso da ivermectina em áreas onde o *L. loa* (veja em seguida) é coendêmica deve ser feio com cuidado uma vez que o tratamento pode precipitar reações graves incluindo encefalopatia nos pacientes com elevada microfilaremia. A DEC nunca deve ser usada para tratamento da oncocercose por causa de frequentes reações graves à morte das microfilárias, que variam de urticária e angioedema até hipotensão e morte. Apesar de o medicamento suramina (disponível pelo serviço de medicamentos do CDC) ser ativo contra *O. volvulus* adultos, ele é usado apenas em raras situações por causa de sua toxicidade excessiva e efeitos potencialmente fatais. A remoção cirúrgica dos nódulos palpáveis tem sido bem-sucedida na resolução da infecção em algumas áreas, notavelmente na América Central.

A doxiciclina, 100 mg/dia administrada por 4-6 semanas, seguida por uma dose única de ivermectina, mostrou que é capaz de depletar os endossimbiontes *Wolbachia* dos vermes adultos e suprimir a embriogênese e a produção das microfilárias do *O. volvulus* por até 18 meses. Alguns especialistas atualmente recomendam esse regime para pacientes com oncocercose que tenham saído de uma área endêmica e não serão expostos novamente.

Consulte também o Capítulo 352.

Prevenção

A administração em massa regular de ivermectina para as comunidades afetadas é o núcleo da estratégia de erradicação da oncocercose. A implantação deste programa ficou mais fácil porque o medicamento é doado pelo fabricante. Além de beneficiar os indivíduos infectados, a administração em massa do medicamento reduz as microfilárias disponíveis para os vetores interrompendo, assim, o ciclo de transmissão. Para os viajantes para áreas endêmicas, o uso de repelentes de insetos pode ser benéfico.

Loíase

Definição

A loíase é provocada pela infecção do nematoide *Loa loa*, também conhecido como verme do olho africano. Os *L. loa* são transmitidos por mosquitos do gênero *Chrysops* durante um repasto sanguíneo. Os vermes adultos desenvolvem-se durante um período de 1 a 4 anos e vivem até 17 anos. Eles migram livremente no tecido subcutâneo, incluindo a subconjuntiva ou a esclera ocular. As fêmeas adultas medem entre 50 e 70 mm de comprimento. Os machos são menores, medindo entre 25 e 35 mm. Após o acasalamento, as fêmeas liberam microfilárias no sangue. As microfilárias *L. loa* exibem uma periodicidade diurna coincidindo com os hábitos alimentares do *Chrysops*, com a

microfilaremia chegando ao pico por volta do meio-dia.

Epidemiologia

A loíase é endêmica nas regiões de florestas tropicais da África central e do oeste da África. Embora não se disponha de números precisos, a loíase parece ser mais prevalente no Gabão, na República dos Camarões, na República Democrática do Congo, na Nigéria e na República Centro-Africana. Mais do que outras infecções filariais, a loíase parece exigir uma período menor de exposição e pode ser vista nos viajantes que retornam ou nos expatriados que passaram longos períodos na África.

Fisiopatologia

Nem os vermes adultos nem as microfilárias *L. loa* têm algum efeito patológico direto. Em um subgrupo de indivíduos infectados, uma resposta de hipersensibilidade, denominada *edema de Calabar*, desenvolve-se em resposta a secreções dos vermes adultos ou das microfilárias liberadas, resultando em angioedema localizado recorrente que, muitas vezes, precede o verme migrante. Curiosamente, essa reação é mais observada em visitantes do que em moradores nativos de áreas endêmicas. Estes pacientes têm níveis sorológicos muito altos dos anticorpos IgE e eosinofilia. Diferentemente de outras filárias, o *L. loa* não contém endossimbiontes *Wolbachia*.

Manifestações clínicas

A maioria dos indivíduos com loíase é assintomática, apesar de ser microfilarêmica. As manifestações clínicas da infecção são mais comuns em visitantes de longo prazo de áreas endêmicas do que em nativos dessas regiões. Os edemas de Calabar recorrentes são o achado mais comum nestes indivíduos que, geralmente não são microfilarêmicos. Eles são edemas não eritematosos medindo 5 a 20 cm de diâmetro que normalmente ocorrem nas extremidades e no rosto, e duram alguns dias. O início é frequentemente precedido por prurido e dor. Na ocasião, os vermes adultos podem migrar pela subconjuntiva ou pela esclera do olho em ambos os grupos de pacientes, provocando dor intensa e inflamação (Fig. 366-3). As complicações raras da infecção incluem nefropatia e encefalite, sendo que a última normalmente se desenvolve em pacientes com altos níveis de microfilárias após serem tratados com DEC ou ivermectina para outras infecções filariais. A fibrose endomiocárdica resultante da infiltração eosinofílica do miocárdio foi relatada em associação com a loíase.

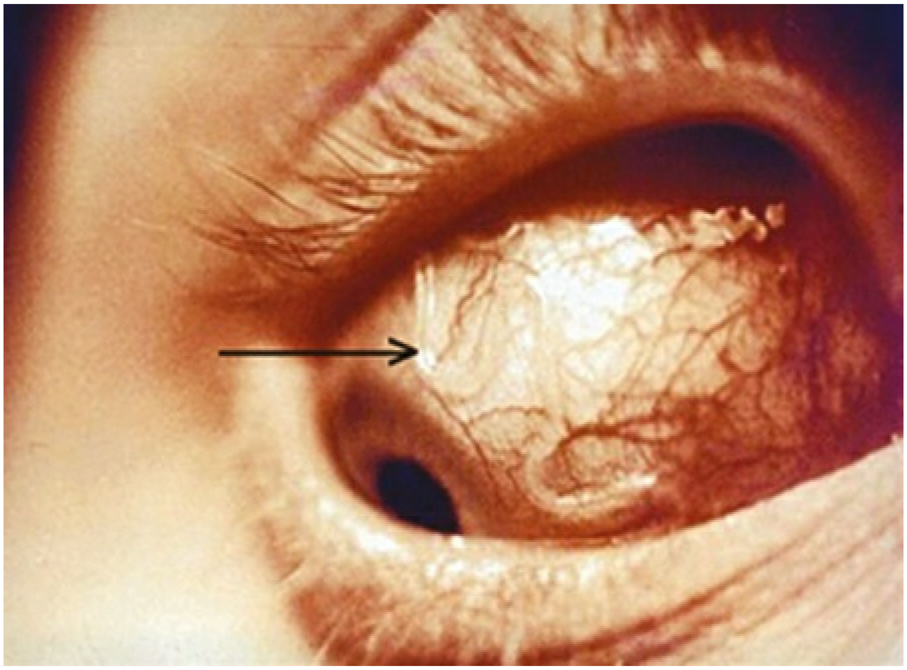

FIGURA 366-3 Verme adulto *Loa loa* migrando pelo olho *(seta)*.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo é feito através de exame microscópico de uma lâmina com sangue corado com método de Giemsa ou Wright com encontro de microfilárias com a bainha característica. O sangue deve ser coletado entre 10 h e 14 h por causa da periodicidade diurna das microfilárias. Como os indivíduos que não são nativos de áreas endêmicas não costumam ser microfilarêmicos, o diagnóstico baseia-se em uma história compatível, em achados clínicos, na eosinofilia periférica e em níveis elevados de anticorpos antifilária. Os vermes adultos podem, às vezes, ser removidos cirurgicamente enquanto migram pelo olho ou por tecidos subcutâneos. Os edemas de Calabar devem ser diferenciados dos oncocercomas e de outras causas de angioedema.

Tratamento Rx

A DEC (6 mg/kg/dia por 12-21 dias) é ativa contra o vermes adultos e as microfilárias de *L. loa* (Tabela 366-1). O tratamento é aumentado de uma dose de 50 mg/dia no primeiro dia até a dose completa no quarto dia para minimizar a possibilidade das complicações associadas ao tratamento, sendo as mais sérias a glomerulonefrite e a encefalopatia potencialmente fatal. As complicações associadas ao tratamento são mais comuns com altos níveis de microfilárias pré-tratamento e resultam das reações alérgicas dos hospedeiros às microfilárias mortas. Anti-histamínicos e corticosteroides podem ser empregados para reduzir os efeitos colaterais alérgicos. Alternativamente, a aférese pode ser usada para remover as microfilárias circulantes antes da iniciação da DEC nesses indivíduos. O albendazol, que é microfilaricida, mas não age contra os vermes adultos, também tem sido usado para reduzir os níveis das microfilárias antes do tratamento com DEC. Períodos de administração de DEC repetidos podem ser necessários em cerca da metade dos pacientes antes de as manifestações clínicas

cessarem por completo. A eosinofilia persistente ou níveis crescentes de anticorpos antifilárias 6 meses após o tratamento também devem desencadear a pronta reavaliação quanto à necessidade de retratamento. Os vermes adultos no olho devem ser cirurgicamente removidos.

A ivermectina é microfilaricida, porém não tem efeito macrofilaricida, e pode provocar encefalopatia tóxica em indivíduos com altos níveis de microfilárias. Em áreas onde a oncocercose é coendêmica, essa infecção deve ser descartada antes do início da DEC para loíase para evitar a toxicidade das microfilárias *O. Volvulus* mortas.

Consulte também o Capítulo 352.

Prevenção

A quimioprofilaxia semanal com DEC administrada na dose de 300 mg é eficaz na prevenção da loíase em moradores de áreas endêmicas por longo prazo.

Infecções por Filárias Menos Comuns

Mansonella perstans

A infecção por *M. perstans* ocorre por toda a África central, no nordeste da América do Sul e em partes do Caribe. As microfilárias são transmitidas por mosquitos-pólvora e desenvolvem-se em vermes adultos que vivem nas cavidades serosas do corpo, como os espaços pleurais, pericárdio e peritôneo, bem como os tecidos mesentéricos e retroperitoneais. A maioria das infecções é assintomática, embora nódulos indolores da conjuntiva com edema de pálpebra tenham sido relatados. O angioedema transitório e os edemas tipo Calabar, febre, dor de cabeça, artralgias e manifestações neurológicas também podem ocorrer. As microfilárias não exibem periodicidade e podem ser observadas em esfregaços sanguíneos corados. A eosinofilia é comum. O *M. perstans* abriga os endossimbiontes *Wolbachia* e o tratamento com doxiciclina, 200 mg/dia por 6 semanas, mostrou ser altamente eficaz para suprimir a microfilaremia por até 3 anos, sugerindo que o tratamento é macrofilaricida. [2]

Mansonella ozzardi

As infecções com *M. ozzardi* ocorrem somente no Canadá, na América do Sul e em partes do Caribe, especialmente no Haiti. Os vetores incluem borrachudos e os mosquitos-pólvora *Simulium*. Os vermes adultos estão localizados nas cavidades peritoneais e torácicas ou nos linfáticos. As microfilárias circulam no sangue sem periodicidade. A infecção geralmente resulta em eosinofilia assintomática, embora artrite e sintomas alérgicos como urticária e linfadenopatia possam ocorrer. Há relatos de que a administração de ivermectina em dose única de 200 μg/kg promove a supressão da microfilaremia por longo prazo e a melhora dos sintomas. Nem a DEC nem os benzoimidazólicos são eficazes.

Mansonella streptocerca

M. streptocerca é endêmica na floresta tropical do oeste e do centro da África e é transmitida pela picada de mosquitos-pólvora. Semelhantemente a *O. volvulus*, os vermes adultos vivem nos tecidos subcutâneos, assim como as microfilárias. Ao contrário da oncocercose, entretanto, as microfilárias não invadem os olhos. A infecção normalmente é assintomática, embora uma dermatite pruriginosa com despigmentação semelhante à oncodermatite possa afetar o tronco e as extremidades superiores. A adenopatia associada axilar ou inguinal é comum. As microfilárias têm caudas em forma de gancho características e podem ser visualizadas nos fragmentos de pele. Nas áreas onde a oncocercose é coendêmica, os espécimes da pele devem ser corados para diferenciar *M. streptocerca* de *O. volvulus*. A DEC é micro e macrofilaricida e é administrada na dose de 6 mg/kg/dia por 12 dias. A ivermectina é eficaz contra as microfilárias, mas não contra os vermes adultos.

Infecções por filárias zoonóticas

Infecção acidental, rara em humanos, com o verme cardíaco canino *Dirofilaria immitis* ocorre mundialmente. Transmitidas por mosquitos, as microfilárias *D. immitis* não podem chegar à maturidade em humanos, porém embolizam no pulmão após sua morte no ventrículo direito. A maioria das infecções é assintomática, porém algumas pessoas têm tosse, dor torácica e hemoptise consistentes com diagnóstico de infarto pulmonar. As radiografias torácicas demonstram lesões do tamanho de moedas que podem ser confundidas com carcinoma. Outras filárias de animais, incluindo *Dirofilaria repens* de cães e *Dirofilaria tenuis* de guaxinins, podem infectar humanos e resultar em nódulos subcutâneos que podem ser migratórios. A eosinofilia e os anticorpos antifilarias geralmente não estão presentes nas infecções zoonóticas. A remoção cirúrgica é tanto diagnóstica quanto curativa.

Dracunculíase

A dracunlíase é uma doença desfigurante provocada pelo nematoide *Dracunculus medinensis*, também conhecido como *verme da guiné*. Embora encontrada anteriormente na Índia, no Paquistão e na América Latina, atualmente é endêmica em apenas quatro países na África subsaariana (Sudão, Gana, Mali e Etiópia) devido aos esforços combinados para erradicação. Atualmente, estima-se que existam menos de 5.000 casos, concentrados principalmente no sudeste do Sudão. A transmissão para os humanos ocorre por meio da ingestão de minúsculos crustáceos, que são hospedeiros intermediários, chamados *copépodes*, que armazenam as larvas infectantes. As larvas liberadas penetram na parede intestinal e migram para os tecidos subcutâneos, onde desenvolvem-se em vermes adultos. Após aproximadamente um ano, os vermes-fêmea induzem lesões cutâneas vesiculares, normalmente nas extremidades inferiores, que acabam ulcerando. No contato direto com água doce, o verme-fêmea libera milhares de larvas móveis que podem completar o ciclo de transmissão ao infectar os copépodes na água. Os vermes adultos podem medir até um metro de comprimento. Febre e sintomas alérgicos, incluindo sibilos e urticária, podem preceder a ruptura da vesícula ou ocorrer

nas tentativas de extrair o verme. Infecção bacteriana secundária das lesões cutâneas é frequente. Apesar de não ser fatal, a dracunculíase pode resultar em significativa incapacidade.

Tradicionalmente, os vermes emergentes são extraídos ao enrolar alguns centímetros do parasita em um palito, diariamente, tomando cuidado para não quebrá-lo. A remoção cirúrgica também pode ser tentada, mas pode exacerbar os sintomas alérgicos. Não há quimioterapia eficiente para esta infecção. Os esforços para quebra do ciclo de transmissão foram altamente bem-sucedidos e têm levado à erradicação do parasita em muitos países. As estratégicas incluem filtragem da água potável por meio de tecido bem fino, orientação para que os indivíduos infectados não entrem em fontes de água doce, tratamento de fontes de água com larvicidas e provisão de água potável segura de poços.

Acesse* expertconsult.com *para capítulo eletrônico expandido

Grau A

1. Taylor, M. J., Makunde, W. H., McGarry, H. F., et al. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti:* a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365:2116–2121.
2. Coulibaly, Y. I., Dembele, B., Diallo, A. A., et al. A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *N Engl J Med*. 2009; 361:1448–1458.

Leituras sugeridas

Cupp, E. W., Sauerbrey, M., Richards, F. Elimination of human onchocerciasis: history of progress and current feasibility using ivermectin (Mectizan) monotherapy. *Acta Trop*. 2011. *[Epub ahead of print.] Documentos sobre o notável sucesso da campanha, que está em vias de eliminar a doença das Américas em 2015 e pode eliminá-la de partes da África.*

Glatz, K., Danka, J., Kucsera, I., et al. Human trichinellosis in Hungary from 1965 to 2009. *Parasite*. 2010; 17:193–198. *Porcos domésticos e javalis selvagens são as duas fontes principais.*

Padgett, J. J., Jacobsen, K. H. Loiasis: African eye worm. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008; 102:983–989. *Análise abrangente de infecção por Loa loa.*

Rubinsky-Elefant, G., Hirata, C. E., Yamamoto, J. H., et al. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010; 104:3–23. *Análise atualizada de diagnóstico laboratorial, epidemiologia e clínica.*

Taylor, M. J., Hoerauf, A., Bockarie, M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet*. 2010; 376:1175–1185. *Análise.*

No Brasil

As filárias humanas de importância médica no Brasil são *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus* e *Mansonella ozzardi*.

No Brasil, o perfil epidemiológico da filariose devido a *Wuchereria bancrofti* foi estabelecido na década de 1950, quando foram realizados diversos inquéritos hemoscópicos em todo o País.

Ao longo das últimas cinco décadas, o trabalho visando à redução da infecção

apoiou-se principalmente na eliminação das fontes humanas de infecção. Assim, milhares de exames hemoscópicos foram realizados anualmente nas populações residentes nas áreas endêmicas, e os casos de microfilaremia detectados foram tratados, intervenção principal na eliminação a longo prazo de 10 dos 11 focos.

Em determinadas áreas endêmicas (sul do País) foi introduzido o tratamento em massa, certamente contribuindo para a eliminação da doença naquelas áreas específicas. Atualmente as áreas com transmissão estão restritas à Região Metropolitana do Recife (RMR).

A oncocercose foi relatada pela primeira vez no Brasil em 1967.

A doença é endêmica na região amazônica, entre os índios Yanomami que vivem ao longo da fronteira com a Venezuela nos estados do Amazonas e Roraima.

A ocorrência de *Mansonella ozzardi* em nosso meio é relatada nos estados do Amazonas, Roraima e Mato Grosso.

Bibliografia

Filariose- Aspectos epidemiológicos. Ministério da Saúde, disponível em: www.Saude.gov.br, consultado em 05/12/2012.

Medeiros, J. F., Py-Daniel, V., Barbosa, U. C., Farias, E. S. Estudos epidemiológicos da Mansonella ozzardi (Nematoda, Onchocercidae) em comunidades indígenas do Município de Pauini, Amazonas. *Brasil. Acta Amazonica*. 2007; 37(2):241–246.

Shelley, A. J. Oncocercose humana no Brasil: uma revisão. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*. 2002; 18(5):1167–1177.

367

Artrópodes e carrapatos

Dirk M. Elston

Artrópodes

Os Patógenos

Os artrópodes são invertebrados caracterizados por um exoesqueleto e pernas articuladas. Eles agem comumente como vetores da doença ou podem causar lesão humana por meio de efeitos tóxicos diretos de seu veneno ou por uma resposta imune aos seus antígenos (Tabelas de 367-1 a 367-4). As reações imediatas às picadas podem ser relacionadas à histamina, serotonina, ácido fórmico ou quininas contidas no veneno. As reações tardias às mordidas e picadas geralmente representam uma resposta do hospedeiro aos alérgenos proteináceos contidos no veneno ou na saliva.

Tabela 367-1

Artrópodes clinicamente importantes

Arachnida Acari — ácaros, carrapatos Araneida — aranhas Scorpionida
Pentastomida — vermes da língua
Chilopoda — centopeias
Diplopoda — milípedes
Crustacea Copepoda — *Cyclops, Diaptomus* Decapoda — camarão, lagosta, camarão de água doce, caranguejo.
Insecta Anoplura — piolhos Coleoptera — besouros Diptera— mosquitos, borrachudos, mosquitos-pólvora, moscas de cavalos, moscas de cervos, moscas *Tabanus nigrovittatus*, moscas tsé-tsé, moscas de estábulos, flebotomíneos, moscas domésticas, moscas varejeiras-azuis
Hemiptera — percevejos, reduviídeos
Hymenoptera — formigas, abelhas, vespas
Lepidoptera — mariposas, lagartas
Siphonaptera — pulgas

Tabela 367-2

Artrópodes vetores

DOENÇA	VETOR
Tripanossomíase africana	Moscas tsé-tsé
Tripanossomíase americana	Triatomíneos
Arboviridae	Mosquitos *Culex*
Babesiose	*Ixodes scapularis* (carrapatos de cervos)
Bartonelose	Pulgas, piolhos, flebótomos
Dengue	Mosquitos *Aedes*
Tifo endêmico	*Ctenocephalides felis* e *Xenopsylla cheopis* (pulgas)
Filariose	Mosquitos anofelinos e *Aedes*
Anaplasmose humana	*Ixodes scapularis*
Erliquiose monocítica humana	*Amblyomma americanum* (carrapato-estrela)
Leishmaniose	Flebótomos
Doença de Lyme	*Ixodes scapularis*
Malária	Mosquitos anofelinos
Oncocercose	Simulídeos

Peste	*Xenopsylla cheopis* e *Pulex irritans* (pulga humana)
Riquetsiose variceliforme	*Liponyssoides sanguineus* (ácaro do rato doméstico)
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Dermacentor variabilis* (carrapato do cão)
	Dermacentor andersoni (carrapato da madeira)
	Amblyomma americanum
Paralisia por carrapato	*Dermacentor andersoni*
	Dermacentor variabilis
Febre recorrente transmitida pelo piolho	Gênero *Ornithodoros* (carrapato mole)
Tripanossomíase	Mosca tsé-tsé, hemipterídeos
Tularemia	*Amblyomma americanum*
	Dermacentor andersoni
	Dermacentor variabilis
	Moscas *Chrysops* do cervo
	Moscas do cavalo
Tifo	*Pediculus humanus* (piolhos)
Tifo, endêmico	Pulgas
Tifo, doença de Tsutsugamushi	Micuins
Encefalite viral	Mosquitos *Aedes*
Febre do oeste do Nilo	Mosquitos *Culex*
Febre amarela	Mosquitos *Aedes*

Tabela 367-3

Ácaros clinicamente importantes

FAMÍLIA	
Acaridae	Comumente encontrados em grãos, na farinha e em outros alimentos
Cheyletidae	Dermatite descamativa em cães, gatos e coelhos
Demodicidae	Ácaros do folículo piloso humano
Dermanyssidae	Ácaros das aves e dos roedores
Glycyphagidae	Associados a alimento, animais e restos vegetais
Psoroptidae	Ácaros da sarna
Pyemotidae	Ácaros dos grãos e da palha
Sarcoptidae	Ácaros da escabiose
Trombiculidae	Micuins ou ácaros da colheita

Tabela 367-4
Causas da lesão tóxica direta por artrópodes e sanguessugas

ORGANISMO	TIPO DE LESÃO	DISTRIBUIÇÃO E POPULAÇÃO AFETADA
Aranhas teia-de-funil da Austrália (*Hadronyche* e *Atrax*)	Neurotoxina produtora de formigamento ao redor da boca, contração muscular, náusea, vômito, sudorese abundante, coma, lesão do miocárdio	Australianos
Besouros-bolha	Reações bolhosas	Largamente distribuído, mas mais comum em climas quentes
Aranha armadeira brasileira (aranhas *Phoneutria*)	Neurotoxina que resulta em paralisia	Brasileiros
Aranhas marrons *Loxosceles*	Reações dermonecróticas	Contato em sótão e pilhas de madeira
Centopeias	Neurotoxina que pode produzir dor, parestesia, eritema, edema e sangramento abundante; raramente, isquemia coronária, rabdomiólise, proteinúria e insuficiência renal	Espécies mais tóxicas da Ásia
Himenópteros	Reações anafiláticas	Largadistribuição
Sanguessugas	Sangramento	Exposição em água doce
Lepidópteros	Erupção, oftalmia nodosa, ceratoconjuntivite	Larga distribuição
Lagartas *Lonomia*	Diátese hemorrágicafatal	Brasil
Milípedes	Queimaduras químicas	Espécies mais tóxicas na Austrália e na África
Aranha teia-de-funil do Pacífico (*Tegenaria agrestis*)	Reações dermonecróticas	Porões na região do Pacífico noroeste
Escorpiões	Sintomas sistêmicos moderados, às vezes graves em crianças; toxicidade cardíaca grave	
Centruroides sculpturatus		Sudoeste dos Estados Unidos
Escorpiões Buthidae		Ásia, África e América Latina
Tarântulas	Urticária de contato e oftalmia nodosa	Climas quentes
Aranhas viúvas-negra (*Latrodectus*)	Neurotoxina que imita a dor aguda no abdome	Contato em celeiros e pilhas de madeira

Enquanto muitas doenças são propagadas por um único vetor, outras têm diversos possíveis vetores. Por exemplo, a tularemia é frequentemente adquirida de carrapatos ou pelo manuseio de carcaças infectadas, mas também pode ser propagada por moscas de cervos e de cavalos. As riquétsias são transmitidas por carrapatos e pulgas. Os vetores podem influenciar as manifestações da doença. Por exemplo, a *Bartonella* transmitida por uma pulga pode produzir angiomatose bacilar, ao passo que o mesmo organismo transmitido por um piolho pode manifestar-se mais provavelmente como endocardite.

As manifestações da doença também podem refletir o estado imunológico subjacente do hospedeiro, sensibilização anterior ou comorbidades associadas. Por exemplo, as reações de hipersensibilidade às picadas de inseto são mais comuns naqueles indivíduos com diátese atópica e a anafilaxia pode ser uma manifestação de mastocitose subjacente. As reações exageradas à mordida (Fig. 367-1) podem ser uma manifestação de uma doença linfoproliferativa subjacente.

FIGURA 367-1 Resposta exagerada à mordida de artrópode em um paciente com leucemia linfocítica crônica.

Escabiose

Definição

A escabiose ou sarna humana é provocada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* var *hominis,* um patógeno humano obrigatório pertencente à classe Arachnida, subclasse Acari, ordem Astigmata e família Sarcoptidae. A sarna animal é provocada por ácaros *Sarcoptes* ou *Psoroptes* relacionados. Esses ácaros zoonóticos podem produzir sintomas transitórios em humanos expostos, mas raramente são capazes de produzir infestação sustentada. O *S. scabiei* var *hominis* é de formato redondo a oval com uma pequena parte anterior, espinhas dorsais e projeções como pelos nas pernas rudimentares.

Fisiopatologia

Após o acasalamento na superfície da pele, o ácaro fêmea começa a cavar e depositar os ovos em uma média de um a três por dia. Os ovos amadurecem e eclodem de 3 a 4 dias. As larvas passam por estágios de protoninfa e tritoninfa antes de se tornarem adultas. O ciclo de vida inteiro varia de 30 a 60 dias. Em todos os estágios os ácaros são capazes de penetrar no estrato córneo por meio da secreção de enzimas. Em indivíduos imunossuprimidos, as populações de ácaros podem chegar a proporções alarmantes

dentro de crostas brancas, espessas e altamente infecciosas.

Em pacientes imunocomprometidos, os ácaros da escabiose induzem uma forte resposta do hospedeiro, caracterizada por um infiltrado inflamatório perivascular superficial e profundo composto por linfócitos, histiócitos e eosinófilos. Há uma produção acentuada de interleucina (IL)–6 resultando na proliferação de queratinócitos, ativação das células $CD4^+$ T_H1 provocando a produção de IL-2, e ativação das células $CD4^+$ T_H2 provocando a produção de IL-4. As manifestações da doença relacionam-se com o equilíbrio complexo da resposta imunológica.

Manifestações clínicas

Os adultos imunocompetentes apresentam prurido intenso e uma erupção papulovesicular eritematosa simétrica. Há uma predileção para o envolvimento dos espaços da membrana interdigital, dos pulsos (Fig. 367-2), das dobras axilares anteriores, da pele periumbilical, das aréolas em mulheres e do pênis e do escroto em homens. Em lactentes, o rosto e o couro cabeludo estão comumente envolvidos. A sarna crostosa em indivíduos imunossuprimidos apresenta crostas de prata a brancas envolvendo qualquer parte do corpo, mas com uma predileção pelas mãos e pelas orelhas. Em pacientes idosos, as manifestações podem ser sutis, com prurido moderado e pápulas tipo prurigo no tronco e nas extremidades. Em pacientes com infecção por vírus linfotrópico T humano tipo 1, a sarna frequentemente apresenta lesões hiperqueratóticas no dorso das mãos e dos pés.

FIGURA 367-2 A infestação por sarna em crianças geralmente apresenta túneis (mostrados aqui entre as eminências tenar e hipotenar), papulovesículos e crostas que envolvem os pulsos e flexuras.

Os achados mais patognômicos são túneis e nódulos genitais. O túnel é uma linha curta queratótica serpiginosa de cinza a branca que mede de 1 a 4 mm de comprimento. Os túneis são mais comuns nas mãos e nos pés, especialmente nos espaços das membranas interdigitais, nas eminências tenar e hipotenar e nos pulsos. Os nódulos genitais podem envolver a glande, o escroto e os grandes lábios. Um histórico de prurido em outros membros da família ou em parceiros sexuais é altamente sugestivo do diagnóstico.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela identificação do ácaro fêmea, dos ovos ou das fezes em uma raspagem de um túnel (Fig. 367-3). Quando o diagnóstico não é feito inicialmente, ele pode ser feito pela transmissão a outros pacientes e agentes de saúde. Isso é particularmente verdadeiro no caso de sarna crostosa, quando centenas de indivíduos ficam infectados. Um alto grau de suspeição é necessário em pacientes imunossuprimidos e idosos, cujas manifestações podem ser moderadas e atípicas. A sarna pode imitar o penfigoide bolhoso e a histiocitose de células de Langerhans, tanto clínica como histologicamente.

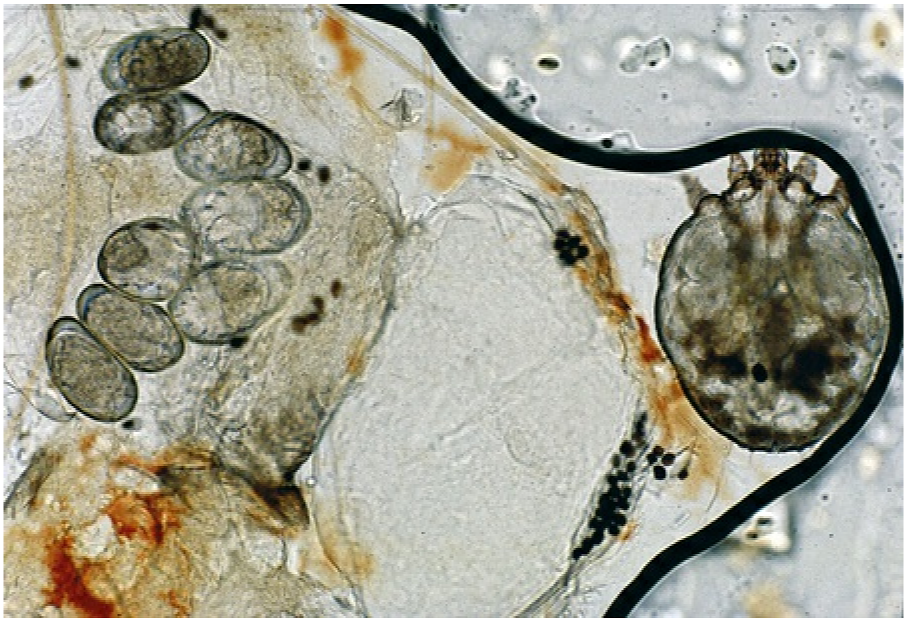

FIGURA 367-3 Preparação de sarna demonstrando um ácaro adulto, os ovos e as fezes.

Tratamento

Os agentes tópicos empregados comumente incluem permetrina 5% e enxofre precipitado de 2% a 10% em petrolato. Lindane (hexacloreto de gama-benzeno) 1% foi muito usado no passado e os agentes tópicos usados mundialmente incluem: benzoato de benzila de 10% a 25%, monosulfiram de 5% a 25%, malation 0,5% e esdepallethrin 0,63%. Crotamiton 10% tem atividade antiescabética relativamente fraca, mas, às vezes, é usado pelo efeito antiprurido. A ivermectina oral também tem sido usada em dose única de 200 μg/kg (cerca de12 mg para um adulto médio).

A aplicação adequada de qualquer tópico deve incluir umbigo, genitália, a área sob as unhas e a pele até a extremidade de todos os orifícios do corpo. Os fômites são importantes na propagação de sarna crostosa, sendo que os lençóis de hospital são de especial preocupação. Os cuidadores envolvidos em banhar ou levantar os pacientes, os parceiros sexuais e os membros da família correm alto risco de infecção e devem ser tratados ao mesmo tempo que o paciente, independentemente dos sintomas. Estima-se que sejam necessários 15 a 20 minutos de contato próximo com um indivíduo infectado para que a transferência dos ácaros seja feita de pessoa para pessoa. Roupas e roupas de cama devem ser lavadas na máquina a 60° C, seguido de secagem por aquecimento.

Outros Ácaros

Os ácaros são ubíquos no ambiente e são uma frequente causa de dermatite. Os ácaros clinicamente mais importantes estão listados na Tabela 367-3.

A maioria dos ácaros é de vida livre, porém milhares de espécies são parasitas obrigatórios de animais ou plantas. Como os carrapatos, os ácaros amadurecem por meio de diversos estágios de desenvolvimento. Tipicamente, existe um único estágio larval de seis pernas, seguido por diversos estágios de ninfa e um estágio de adulto. Tanto as

ninfas quanto os adultos possuem oito pernas. Enquanto a maioria dos ácaros depositam ovos, o ácaro espinhoso do rato *(Laelaps echidninus)* é vivíparo e o ácaro da coceira da palha *(Pyemotes tritici)* protege seus ovos por todo seu ciclo de vida até que eles se tornem adultos sexualmente maduros. As manifestações das infestações de ácaros são variáveis e incluem erupções papulares, vesiculares, urticariformes e morbiliformes. Os micuins costumam afetar as porções inferiores das pernas, as bordas da roupa íntima e os genitais. A síndrome peniana de verão é uma manifestação da infestação de micuins. Apresenta-se com pápulas sensíveis e pruriginosas na glande e no escroto e pode mimetizar a infestação da sarna. Os micuins (Trombiculidae) na Ásia são vetores da doença de Tsutsugamushi. Os ácaros do rato doméstico em Nova York transmitem riquetsiose variceliforme. A presença de uma escara ao lado da mordida sugere doença por riquétsia.

O tratamento primário é identificar e remover a fonte da infestação. Muitas erupções induzidas por ácaros representam uma lesão "morder e correr" e podem ser tratada com corticosteroides tópicos ou loção de cânfora e mentol para alívio sintomático. Outros ácaros permanecem unidos por um tubo de alimentação e podem ser removidos por raspagem ou por colocação de fita adesiva da pele afetada. A identificação do ácaro pode ser útil no estabelecimento da fonte mais provável de infestação.

Carrapatos

Os carrapatos são importantes vetores de doenças e os carrapatos *Dermacentor* podem provocar paralisia do carrapato fatal em crianças. A paralisia do carrapato apresenta-se como paralisia ascendente progressiva. À medida que o carrapato se liga ao couro cabeludo, passa frequentemente despercebido e a morte ocorre em mais de 10% das crianças afetadas. As lesões nodulares costumam ser histologicamente pseudolinfomatosas.

As riquetsioses normalmente se apresentam com febre e dor de cabeça, e o tratamento com tetraciclina nunca deve ser retardado por causa da ausência deexantema. Qualquer atraso no início da terapia antibiótica pode ser fatal e o tratamento empírico nunca deve ser retardado até que os resultados dos testes de confirmação estejam disponíveis. A doxiciclina geralmente é recomendada para adultos e em crianças.

As doenças por riquétsia, incluindo a febre maculosa das Montanhas Rochosas, continuam a ocorrer em boa parte do mundo, sobretudo na América do Sul. Riquétsia patogênica recentemente reconhecidas incluem *Rickettsia parkeri*. A maioria desses agentes produz síndromes mais moderadas semelhantes à febre maculosa das Montanhas Rochosas.

A exclusão dos hospedeiros animais de áreas recreativas pode ser útil no controle das doenças transmitidas pelo carrapato. Os agentes orais, incluindo o milho tratado com avermectina, pode ser usado para matar os carrapatos que se alimentam nos cervos. A remoção dos restos de folhas leva à redução dos números de carrapatos por meio de desidratação dos adultos e dos ovos. Permetrina, um inseticida piretroide, é bastante comercializado como um acaricida tópico para ser aplicado nas roupas. É estável por

diversos ciclos de lavagem. Alguns carrapatos *Hyalomma* norte-africanos demonstraram um alto nível de resistência e a permetrina pode produzir uma resposta de ligação como a do feromônio nestes carrapatos. A resistência dos carrapatos norte-americanos pode ser baseada na esterase ou relacionada às mutações genéticas do canal de sódio e a resistência à permetrina tem sido relacionada aos surtos de babesiose e anaplasmose bovinas.

Um veterinário deve ser consultado a respeito do controle de carrapatos em animais domésticos e de criação. A fipronila tópica é comumente usada em cães. As cleiras podem ser impregnadas com amitraz e piriproxifeno, e agentes orais também estão disponíveis.

A profilaxia antibiótica após as mordidas de carrapato é justificada apenas no caso de os vetores de doença endêmica estarem altamente ingurgitados. Em alguns casos, a relação risco benefício pode pesar a favor do tratamento profilático. Se a dose for suficiente e o antibiótico for administrado no tempo certo, a profilaxia pode evitar a doença transmitida pelo carrapato. No caso da febre maculosa das Montanhas Rochosas, a profilaxia com dose única deve ser evitada, já que pode atrasar o início dos sintomas clínicos quando é administrada muito cedo no período de incubação. Se a decisão tomada for de administrar o antibiótico profilático, uma terapia de 10 dias de duração é preferível à profilaxia com dose única. Um ensaio controlado comparando 10 dias de doxiciclina oral (com ou sem ceftriaxone intravenoso) com 20 dias de doxiciclina oral para o tratamento precoce da doença de Lyme demonstrou uma taxa de resposta semelhante em todos os três grupos de tratamento.

Aranhas

Aranha venenosas são encontradas em todo o mundo. As mais temidas incluem as aranhas teia-de-funil, da Austrália, e as armadeiras *Phoneutria*, do Brasil, que podem ser fatais. Na América do Norte, as aranhas-marrom podem produzir uma reação dermonecrótica grave, porém a maioria das picadas de aranha resulta apenas em uma reação cutânea local moderada.

As viúvas-negras e marrom são aranhas com distribuição mundial. A *Latrodectus mactans* é a viúva-negra mais comum na América do Norte. A *Latrodectus curacavienis* é comum na América do Sul e a *Latrodectus tredecimguttatus*, na Europa. Tanto a viúva-negra *(Latrodectus indistinctus)* quanto a viúva-marrom *(Latrodectus geometricus)* são encontradas na África e em Madagascar. Austrália e a Nova Zelândia têm aranhas vermelho-negras (*Latrodectus mactans hasselti*).

As viúvas-negras são facilmente encontradas em pilhas de madeiras, e suas picadas costumam atingir as mãos. As latrotoxinas agem aumentando as concentrações do cálcio intracelular, despolarizando os neurônios e estimulando a liberação descontrolada dos neurotransmissores. Os tetrâmeros dependentes do cátion divalente de α-latrotoxina produzem poros nas membranas das células dos mamíferos. Os sintomas incluem dor local e sintomas sistêmicos sugestivos de abdome agudo cirúrgico. Tanto os benzodiazepínicos quanto o gluconato de cálcio intravenoso são usados para tratar a

tetania associada. O antiveneno pode produzir um alívio rápido da tetania não responsiva e do priapismo.

As aranhas-marrom *Loxosceles* são encontradas por todo o mundo, sendo a mais famosa a aranha-marrom *Loxosceles reclusa* (Fig. 367-4). A necrose resultante pode ser grave (Fig. 367-5), porém a maioria das picadas não resulta em necrose cutânea, e as das aranhas relacionadas, incluindo *Loxosceles rufescens, Loxosceles deserta* e *Loxosceles arizonica*, são ainda mais moderadas. As aranhas-marrom são mais comuns no centro-sul dos Estados Unidos, do Tennessee e Missouri até Oklahoma e Texas. Elas são bem cautelosas e as picadas são incomuns. A maioria das reações cutâneas diagnosticadas como "picadas da aranha-marrom" representam furúnculos ou pioderma gangrenoso. O diagnóstico pode ser confirmado por um imunoensaio enzimático ou um teste de inibição da hemaglutinação passiva.

FIGURA 367-4 As aranhas-marrom são caracterizadas por um padrão dorsal com formato do violino.

FIGURA 367-5 As reações dermonecróticas às picadas das aranhas-marrom podem ser graves, mas a maioria são reações moderadas.
Os furúnculos ou pioderma gangrenoso são comumente diagnosticados de maneira errônea como mordidas das aranhas-marrom. (Imagem cortesia de Larry Becker, MD.)

A esfingomielinase D é a principal toxina no veneno da aranha-marrom e a hialuronidase permite a propagação das escaras em uma maneira dependente da gravidade. As reações sistêmicas incluem coagulação intravascular disseminada e anemia hemolítica com teste de Coombs positivo, contudo essas reações também são raras. A maioria das picadas podem ser tratadas com repouso, gelo e elevação. A injeção intradérmica de fragmentos Fab anti-*Loxosceles* policlonais ou de antiveneno pode reduzir o tamanho final da área necrótica, mas não estão disponíveis. Estudos com dapsona, colchicina, oxigênio hiperbárico e prednisona têm sido decepcionantes. A dapsona produz hemólise, sobretudo em indivíduos com deficiência hereditária de glicose-6-fosfato desidrogenase (Capítulo 164). Com base em dados limitados de estudos em animais e relatos humanos isolados, a triancinolona intralesional parece ser apropriada para pacientes com áreas de necrose rapidamente expansivas.

A *Tegenaria agrestis* é encontrada em porões no Pacífico noroeste. Na Europa, ela existe como uma aranha rural. A *Tegenaria gigantea* e a *Tegenaria domestica* são mais encontradas em casas. A maioria das reações são moderadas, embora algumas reações dermonecróticas tenham sido atribuídas a essas aranhas. As aranhas australianas *Hadronyche* e *Atrax* podem produzir dor intensa e sangramento. Lesão grave do miocárdio já foi relatada. As tarântulas podem provocar urticária de contato e oftalmia nodosa relacionadas aos pelos que ficam embutidos na córnea.

Escorpiões

Os sintomas locais e sistêmicos das picadas de escorpião normalmente são fora de proporção para os sinais cutâneos. O *Centruroides sculpturatus* produz um envenenamento um pouco mais grave no sudeste norte-americano, mas os escorpiões da família Buthidae mais perigosos não são encontrados nos Estados Unidos. A maior parte

das mortes envolve crianças com menos de 10 anos. Os escorpiões tóxicos Buthidae ocorrem na Ásia, África e América Latina. A prazosina reverte a tempestade autonômica característica do escorpião vermelho indiano *(Mesobuthus tamulus)* e é superior ao antiveneno.

Pentastomíase (Verme da Língua)

A pentastomíase é uma infestação zoonótica que, às vezes, afeta os seres humanos. Os pentastomídeos *Armillifer* e *Linguatula* são artrópodes semelhantes a vermes endêmicos na Ásia e África. Eles infestam com muita frequência os tratos respiratórios das aves, dos répteis e dos mamíferos pequenos. Nos seres humanos, inflamação grave associada à infestação pode resultar em tosse, hemoptise, lacrimejamento, coriza e edema facial. Asfixia é relatada raramente. Essa síndrome é conhecida como halzoun ou marrara, que significa sufocamento.

Centopeias e Milípedes

As centopeias possuem mandíbulas poderosas que injetam um veneno neurotóxico. As mordidas das centopeias podem produzir dor, parestesia, eritema, edema e sangramento abundante. Raramente, as mordidas foram associadas a isquemia coronária, rabdomiólise, proteinúria e insuficiência renal. Os milípedes não mordem, mas provocam queimaduras químicas em arco por uma substância cáustica que eles secretam quando ameaçados. Eles podem ser encontrados em roupas que estão secando no varal e as queimaduras resultantes podem se assemelhar a abuso infantil.

Crustáceos Como Fonte de Infecção

Os copépodes são minúsculos crustáceos aquáticos que servem como hospedeiros intermediários para os nematoides, incluindo o verme da cobaia *Dracunculus medinensis* e o verme do sushi *Gnathostoma spinigerum*. Eles também podem transmitir os cestódeos *Spirometra mansonoides* e *Diphyllobothrium latum*.

Pediculose

A pediculose é o resultado da infestação de piolhos sugadores do filo Arthropoda, classe Insecta, ordem Phthiraptera, subordem Anoplura, família Pediculidae ou família Pthiridae. Os três tipos de piolhos que infestam os humanos são: *Pediculus humanus capitis* (o piolho da cabeça), *Pediculus humanus humanus* (o piolho do corpo) e o *Pthirus pubis* (o piolho da púbis, ou chato).

Piolhos da Cabeça

Epidemiologia

Os piolhos da cabeça afetam de 6 a 12 milhões de pessoas por ano só nos Estados Unidos. Mundialmente, boa parte da população humana é afetada, com maior prevalência em crianças entre 3 e 12 anos de idade. A transmissão ocorre pelo contato direto ou próximo, através de chapéus e cachecóis.

Diagnóstico

A infestação do piolho da cabeça deve ser suspeitada em qualquer criança com prurido no couro cabeludo e adenopatia cervical. A inspeção visual pode demonstrar lêndeas, especialmente na área retroauricular. Pequenas mordidas e crostas de sangue são comuns no couro cabeludo.

Tratamento

Combinações de piretrinas e butóxido de piperonila estão disponíveis sem necessidade de prescrição médica e são comumente usadas antes de o paciente buscar tratamento médico. As piretrinas são neurotoxinas naturais derivadas de crisântemos. O butóxido de piperonila evita o catabolismo do piretroide, produzindo um efeito sinergístico.

A permetrina é um piretroide sintético que age de uma maneira semelhante ao inibir o transporte de sódio nos neurônios e provocar paralisia dos piolhos. A permetrina também está disponível sem prescrição médica. A permetrina é categoria B na gestação e, normalmente é usada em gestantes. Porém, dados recentes sugerem uma possível associação com a leucemia infantil.

O lindane é um organoclorado composto que ainda está disponível por prescrição. A toxicidade do sistema nervoso central parece ser rara, mas, junto com as preocupações ambientais, resultou na proibição do produto na Califórnia. O malation é um organofosforado disponível por prescrição que age interferindo com a acetilcolinesterase. Nos Estados Unidos, é comercializado em veículo inflamável, o que contribui substancialmente com sua eficácia. Há, relativamente, pouca resistência a esse agente, porém a tendência atual é de reduzir o uso de neurotoxinas em crianças e aumentar o de agentes que eliminam os piolhos por oclusão dos espiráculos respiratórios. Um desses agentes (Ulesfia lotion) usa o álcool benzil para aturdir o espiráculo aberto e permitir a oclusão. Um ensaio clínico multicêntrico relatado recentemente para a infestação dos piolhos da cabeça de difícil tratamento em crianças mostrou que a ivermectina oral (400 μg/kg), administrada duas vezes com um intervalo de 7 dias, teve uma eficácia superior quando comparada com a loção tópica de malation 0,5%, sugerindo que esse poderia ser um tratamento alternativo. [1]

Piolhos do Corpo

Epidemiologia

A infestação do piolho do corpo é comum nas situações de refugiado, durante guerras e entre os sem-teto nas áreas urbanas. Nessas situações, os piolhos agem como vetor para

a endocardite por *Bartonella*. Mundialmente, os piolhos do corpo são vetores importantes para tifo epidêmico, febre recorrente transmitida pelo piolho e febre das trincheiras.

Manifestações clínicas

A infestação inicial produz uma dermatite disseminada semelhante à dermatite atópica, à dermatite de contato alérgica ou ao exantema viral. Em pacientes com escoriações disseminadas, o diagnóstico diferencial mais provável é a sarna. O diagnóstico é feito pela mácula cerúlea azulada (Fig. 367-6), incitando uma busca por piolhos ou lêndeas do corpo nas costuras das roupas.

FIGURA 367-6 As máculas cerúleas são manchas vermelho-azuladas nos locais onde os piolhos se alimentaram.

Tratamento Rx

Lavar as roupas com água quente e secá-las com calor ou passando-as com ferro irá matar os piolhos. A permetrina também pode ser usada nas roupas.

Piolhos do Púbis

Fisiopatologia

A infestação de piolho do púbis é disseminada como uma doença sexualmente

transmissível. Cerca de 30% dos pacientes terão outra doença sexualmente transmissível concomitante e os adolescentes com piolhos pubianos são duas vezes mais propensos a ter clamídia ou infecção gonorreica do que os adolescentes não infectados.

Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam coceira intensa e tanto os piolhos quanto as lêndeas podem ser encontrados nos pelos púbicos, como também nos pelos do tórax, abdome e das pernas. Os piolhos pubianos podem, ocasionalmente, provocar infestação no couro cabeludo em pacientes com cabelos espessos encaracolados. Eles também podem infectar os cílios. As máculas cerúleas podem estar presentes como na infestação de piolho do corpo. Essas são máculas cinza-azuladas nos locais das mordidas do piolho. As roupas íntimas normalmente ficam manchadas por diminutas gotículas de sangue.

Tratamento Rx

O tratamento é feito com a raspagem dos pelos e com agentes tópicos usados para tratar os piolhos da cabeça. A ivermectina oral também tem sido usada para sarna em dose única de 200 μg/kg.

Dermatite Relacionada ao Besouro

Os besouros-bolha (ordem, Coleoptera) estão espalhados por todo o mundo e incluem os membros das famílias Meloidae e Staphylinidae. Os membros da família Oedemeridae são classificados como “falsos” besouros-bolha, mas podem produzir manifestações cutâneas semelhantes. A cantaradina acumula-se durante os estágios larvais do besouro e os protege de aves predadoras. Quando ameaçados, os besouros protegem-se pela exsudação de um líquido que contém cantaridina. O contato com os besouros-bolha resulta em vesículas e bolhas. O “olho de Nairobi”, um tipo de dermatite do nordeste do Quênia, é provocado pelo *Paederus eximius*. Os besouros da família Staphylinidae foram implicados em uma epidemia recente de erupção pustular dentre as forças dos Estados Unidos no Paquistão. O tratamento para todas as manifestações de besouros-bolha é principalmente sintomático.

Pulgas

As pulgas (ordem Siphonaptera) são ubíquas entre os animais domésticos e selvagens. Elas servem como vetores para tifo endêmico, peste bubônica, brucelose, melioidose e erisipeloide. A pulga mais comum em cães é a pulga do gato, *Ctenocephalides felis*. A pulga humana *Pulex irritans*, pode ser encontrada em cães e tornou-se um vetor principal da peste durante as grandes epidemias. As mordidas de pulga se agrupam na parte inferior das pernas e apresentam-se como papulovesículas intensamente pruriginosas. A tungíase é provocada pelo bicho-de-pé, *Tunga penetrans*. Normalmente apresenta-se com uma pústula necrótica adjacente à unha do 1º pododáctilo.

Um veterinário deve ser consultado a respeito dos agentes para controle de pulgas, incluindo lufenuron e fipronil. As áreas de praias devem restringir a entrada de animais domésticos para evitar a infestação.

Moscas

Os mosquitos e outras moscas pertencem à ordem Diptera e representam importantes vetores da doença. Os mosquitos *Anopheles* picam principalmente à noite e são os principais vetores da malária. Eles também transmitem filaríose. Os mosquitos *Aedes* picam durante o dia e transmitem dengue, encefalite viral, febre amarela e filaríose. Os mosquitos *Culex* picam à noite e transmitem encefalite do oeste do Nilo, filaríose e encefalite viral. Os mosquitos *Culex* também picam ao anoitecer e no começo da noite. Muitas doenças por artrópodes têm um vetor principal, mas também podem ser propagadas por vetores alternativos. Por exemplo, enquanto os mosquitos *Culex* são o principal vetor da febre do oeste do Nilo nos Estados Unidos, as espécies *Aedes* e *Anopheles* também podem transmitir a doença. Os mosquitos *Simulium* (borrachudos) transmitem oncocercíase. Os mosquitos *Lutzomyia* e *Phlebotomus* transmitem leishmaniose, *Bartonella bacilliformis* e febre de flebotomíneos. Os mosquito-pólvora, ou maruins, são pequenos o suficiente para passar por telas e provocam reações papovesiculares e nodulares em indivíduos sensíveis. As moscas tabanídeas ou mutucas são grandes e coloridas e incluem espécies dos gêneros Tabanus e Chrysops. Como um grupo, elas são grandes e coloridas e suas picadas são dolorosas. Os mosquitos dos cervos *Chrysops* transmitem loíase na África e nos Estados Unidos. As moscas tsé-tsé *Glossina* transmitem tripanossomíase.

A miíase furuncular provocada pela mosca do berne é comum na América Latina. A *Dermatobia hominis* gruda seus ovos em um mosquito, que serve como um vetor intermediário. A *Cordylobia anthropophaga*, a mosca-tumbu, é nativa da África e deposita seus ovos em roupas secas. Ela produz miíase tipo placa com muitos vermes. *Cochliomyia hominivorax*, a mosca da bicheira, deposita seus ovos em ferimentos ou mucosas. As moscas da bicheira são temidas porque deixam a carne necrótica e continuam a viajar através do tecido viável. As moscas da carne (*Sarcophaga* sp.) depositam suas larvas diretamente nos hospedeiros, onde depositam um tipo de *larva migrans*. A miíase é tratada pela remoção mecânica por pinças ou pela incisão do ferimento. Cobrir as larvas integradas com uma substância oclusiva, como lubrificante cirúrgico, petrolato ou bacon, encoraja sua movimentação para fora, o que facilita a remoção.

A prevenção das doenças transmitidas por vetor exige controle de água parada, uso de telas e mosquiteiro, e proteção pessoal com repelentes. As telas impregnadas com piretroides são mais eficazes do que as telas não tratadas. A prevenção secundária inclui quimioprofilaxia da malária e tratamento precoce da enfermidade. Outras intervenções incluem sprays inseticidas e armadilhas para mosquito com gás. A maioria dos tipos de armadilhas para mosquito geram dióxido de carbono e usam atrativos químicos, como octenol e butanona. Alguns mosquitos *Culex* são repelidos pelo octenol.

O *N*,*N*-Dietil-3-metilbenzamida (DEET) continua sendo o repelente de insetos mais

utilizado, embora a picaridina seja bastante usada na Europa e esteja ganhando mercado nos Estados Unidos. O DEET possui um longo registro de segurança, mas pode, ocasionalmente, provocar dermatite bolhosa, anafilaxia ou encefalopatia tóxica. A American Academy of Pediatrics recomenda os produtos de liberação lenta com menos de 30% de concentração. Um produto à base de óleo de soja (Bite Blocker for Kids) está disponível para aqueles que deseja evitar os repelentes químicos. Enquanto os produtos à base de óleo de neem funcionam bem contra diversos mosquitos, a citronela tem eficácia limitada.

Hemiptera: Insetos Verdadeiros

Os percevejos tornaram-se pandêmicos e são cada vez mais reconhecidos em lares suburbanos, hotéis e, sobretudo, em campus de universidades. Eles são marrom-avermelhados e têm o tamanho semelhante aos dos carrapatos pequenos (Fig. 367-7). As asas são vestigiais. O *Cimex lectularius* e o *Cimex hemipterus* (percevejos trópicos) parasitam aves e morcegos, que os introduzem nas edificações. Eles também se espalham facilmente através das bagagens. As lesões cutâneas características são uma série de picadas chamadas de café da manhã, almoço e jantar (Fig. 367-8).

FIGURA 367-7 Os percevejos são marrom-avermelhados e têm quase o mesmo tamanho de carrapatos pequenos.

FIGURA 367-8 As picadas de percevejo são dispostas em um padrão característico de “café da manhã, almoço e jantar”.

Os triatomíneos reduviídeos são vetores importantes da tripanossomíase americana (doença de Chagas). Suas asas são sobrepostas e são proximalmente escleróticas. O abdome listrado é visível, lateral às asas. O edema unilateral de pálpebra (sinal de Romaña) é provocado por uma reação da conjuntiva à picada e às fezes do triatomíneo infectadas com tripanossomos.

Picadas de Himenópteros

Os himenópteros incluem insetos alados membranosos, como vespas, abelhas e formigas lava-pés. Todos resultam em picadas dolorosas e apresentam um potencial para reações anafiláticas. Picadas inesperadas ocorrem com frequência, portanto, os indivíduos alérgicos sempre devem ter consigo uma fonte de epinefrina – como um autoinjetor EpiPen. As abelhas são evisceradas durante a ferroada e a glândula do veneno continua a injetar veneno adicional. Logo, os ferrões das abelhas devem ser removidos o mais rápido possível, sem se preocupar muito com o método de remoção. A imunoterapia com veneno pode melhorar a qualidade de vida. A imunoterapia rápida (um método para desinsetizar os pacientes rapidamente para os alérgenos) deve ser realizada naqueles com reações graves. O omalizumab tem sido usado em conjunto com a imunoterapia, porém seu papel exato ainda está por ser determinado.

Lepidópteros

As mariposas e as lagartas possuem pelos tóxicos que podem conter histamina, quininas, ativadores de plasminogênio e outras toxinas proteináceas. Geralmente, as reações são de natureza mais tóxica do que alérgica. As manifestações clínicas incluem dor, eritema, inchaço e hemorragia. As reações sistêmicas podem incluir insuficiência renal. As lagartas *Lonomia* podem provocar uma diátese hemorrágica fatal com hemorragia intracraniana. As reações oculares aos pelos incluem oftalmia nodosa, ceratoconjuntivite,

nódulos subconjuntivais e envolvimento vitreoretinal. As crianças que ingerem lagartas podem desenvolver edema dos lábios, da língua e da mucosa bucal. O envolvimento esofágico e traqueobronquial ocorre com menos frequência.

Delírios de Parasitose

Estes pacientes apresentam uma crença inabalável de que estão infestados. É difícil ajudá-los. Uma avaliação cuidadosa deve excluir os formigamentos secundários ao vício da cocaína e prurido relacionado a doenças sistêmicas, como insuficiência renal e hipertireoidismo. Enquanto os delírios de parasitose têm sido tradicionalmente tratados com primozida, os agentes antipsicóticos atípicos mais novos, como olanzapina e risperidona são mais bem tolerados e reduzem a necessidade de monitoramento eletrocardiográfico devido à cardiotoxicidade induzida pela substância.

Sanguessugas e outros anelídeos

As sanguessugas ocorrem na água doce e podem estar associadas a *Pseudomonas* ou *Aeromonas* dos ferimentos infectados. As sanguessugas contéê anticoagulantes e os sítios de ligação podem sangrar livremente quando a sanguessuga é removida. Distúrbios de coagulação mais sérios com sangramento maciço já foram relatados. As soluções saturadas de sal são usadas para facilitar a remoção do sanguessuga, mas não reduzem o risco de infecção.

Grau A

1. Chosidow, O., Giraudeau, B., Cottrell, J., et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med*. 2010; 362:896–905.

Leituras sugeridas

Graham, J., Stockley, K., Goldman, R. D. Tick-borne illnesses: a CME update. *Pediatr Emerg Care*. 2011; 27:141–147. *Análise clínica.*

Hayes, E. B. Looking the other way: preventing vector-borne disease among travelers to the United States. *Travel Med Infect Dis*. 2010; 8:277–284. *Análise.*

Růžek, D., Dobler, G., Mantke, O. D. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications. *Travel Med Infect Dis*. 2010; 8:223–232. *Análise.*

No Brasil

Ectoparasitoses

As ectoparasitoses são comuns em comunidades pobres do Brasil, principalmente em favelas e cortiços, onde são encontradas condições precárias de habitação com

superlotação e falta de saneamento básico. Em comunidades de favelas da região Nordeste do Brasil, as prevalências de pediculose da cabeça, tungíase, escabiose e larva migrans cutânea foram de 43%, 34%, 9% e 3%, respectivamente.

Doenças por carrapatos

Embora não tenha sido isolado o micro-organismo do gênero Borrelia causador da doença de Lyme símile no Brasil, a doença já foi demonstrada clinica e sorologicamente nos Estados de São Paulo, Santa Catarina, Rio Grande do Norte e Amazonas. A zoonose tem sido veiculada por carrapatos do gênero Amblyomma e outros agentes infecciosos podem estar implicados.

Araneísmo

Em 2010 houve 25.033 acidentes por aranhas, com 10 óbitos, notificados no país. No Brasil, as aranhas de importância médica são *Phoneutria* sp. (aranha armadeira, aranha-da-banana ou macaca), encontrada em várias regiões do país, com predomínio na região Sudeste e Sul, *Loxosceles* sp. (aranha marrom) muito comum no Sul, principalmente no Paraná e *Latrodectus* sp. (viúva-negra), mais encontrada no litoral do Nordeste. De menor importância médica também temos as Lycosa sp. (aranhas de jardim) e as *Vitaflus* sp. (aranha caranguejeira).

O loxoscelismo é a forma mais grave de araneísmo encontrado no Brasil, sendo descrito principalmente nos Estados do Sul. Os acidentes por *Latrodectus* sp. são relatados principalmente no Nordeste do Brasil.

Escorpionismo

Os acidentes escorpiônicos são importantes por sua frequência e potencial gravidade. Em 2010 foram notificados 50.126 acidentes, com 88 óbitos. A região com maior número de acidentes é a nordeste, mas o Estado com mais notificações é Minas Gerais, seguido por Bahia e São Paulo. Os principais escorpiões encontrados são: *T. serrulatus*, responsável por acidentes de maior gravidade, *T. bahiensis*, *T. stigmurus* e *T. obscurus*.

Bibliografia

Bassi, R. M.A., Cunha, M. C.I., Coscarón, S. Estudo do comportamento de tabanídeos (Diptera Tabanidae) do Brasil. *Acta Biol Par*. 2000; 29(1 2 3 4):101–115.

Fonseca, A. H., Salles, R. S., Salles, S. A.N., Madureira, R. C., Yoshinari, N. H. Borreliose de Lyme simile: uma doença emergente e relevante para a dermatologia no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(2):171–178.

FUNASA. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos 2ª ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001: 120p.

Lima, C. Insetos do Brasil Rio de Janeiro. *Escola Nacional de Agronomia*. 1952.

Mantovani, E., Costa, I. P., Gauditano, G., Bonoldi, V. L.N., Higuchi, M. L., Yoshinari, N. H. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil: is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(4):443–456.

Sheukelbach, J., van Haeff, E., Rump, B., Wilcke, T., Moura, R. C.S., Feldmeier, H. Parasitic skin diseases: health care-seeking in a slum in north-east Brazil. *Tropical Medicine and International Health*. 2003; 8(4):368–373.

Portal da Saúde – Ministério da Saúde. Disponível em: www.saude.gov.br. Acessado em 03/01/2013.

Terapia antiviral (não HIV)

John H. Beigel

Embora algumas infecções virais sejam autolimitadas, outras podem causar morbidade e mortalidade significativas. Existe disponível terapia eficaz para muitas destas infecções. As doenças virais emergentes como coronavírus e influenza aviária, a preocupação com agentes virais de bioterrorismo e o tratamento de doenças virais crônicas como hepatite B e C conduziram a uma procura revigorada por novos agentes antivirais. Este capítulo revê os agentes antivirais atualmente disponíveis para o tratamento de infecções causadas por outros vírus que não o vírus de imunodeficiência humana (HIV). Nem todos os agentes discutidos são atualmente licenciados em todos os países.

Mecanismo de ação

Os agentes atualmente disponíveis podem ser classificados como aqueles que inibem diretamente a replicação viral no nível celular (antivirais), os que modificam a resposta do hospedeiro à infecção (imunomoduladores) e aqueles que inativam diretamente a infectividade viral (anticorpos, virucidas ou microbicidas). Os agentes antivirais podem ser adicionalmente classificados de acordo com dois mecanismos gerais. Ao primeiro grupo – e mais numeroso – pertencem os análogos de ácidos nucleicos que inibem a síntese de DNA ou RNA virais ao competirem com ácidos nucleicos endógenos pela incorporação no genoma viral pela DNA polimerase ou RNA transcritases virais. O segundo mecanismo é a inibição das funções de outras enzimas ou proteínas virais essenciais, incluindo aquelas responsáveis pela ligação viral ou a liberação das células. Por exemplo, os principais antivirais para vírus da influenza inibem proteínas virais responsáveis pelo desnudamento (proteína M2) ou liberação e disseminação (neuraminidase).

As estratégias antivirais que não são apresentadas neste capítulo incluem medidas destrutivas locais que destroem tanto os tecidos do hospedeiro quanto o vírus simultaneamente, como crioterapia, laser, ou tratamento de verrugas com podofilina. Embora eficazes, essas medidas são úteis apenas para as infecções mucocutâneas discretas ou localizadas.

Antivirais para infecções por herpesvírus

Aciclovir e Valaciclovir

O aciclovir, que é um análogo acíclico do nucleosídeo guanosina, é convertido para sua forma ativa por meio da monofosforilação inicial por uma timidina cinase (TK) vírus-específica. Embora células humanas normais possuam TK, a afinidade do aciclovir pela TK vírus-específica é aproximadamente 200 vezes maior que pela TK humana. O monofosfato a seguir sofre duas fosforilações adicionais mediadas por enzimas da célula hospedeira, para aciclovir trifosfato, o qual inibe seletivamente a DNA polimerase viral, competitivamente e através da terminação da cadeia. As mais altas concentrações da forma ativada nas células infectadas e sua afinidade pelas polimerases virais resultam em baixa toxicidade para as células hospedeiras normais.

O valaciclovir é a pró-droga éster L-valil do aciclovir. A adição do éster L-valil promove maior absorção oral, depois do que o valaciclovir é convertido em aciclovir; a pró-droga fornece biodisponibilidade de três a cinco vezes maior que o aciclovir oral.

Usos Clínicos

O aciclovir e o valaciclovir são usados principalmente para tratar infecções causadas pelo vírus herpes simples (HSV; Capítulo 382) e o vírus varicela-zóster (VZV; Capítulo 383). Dependendo do país, o aciclovir está disponível em pomada e creme tópicos, cápsulas orais e formulações intravenosa e oftálmica. O valaciclovir está disponível apenas em cápsulas orais.

Aciclovir ou valaciclovir orais diminuem a duração dos sintomas em aproximadamente 50% e reduzem a duração da eliminação de partículas virais em cerca de 90% nos episódios iniciais de herpes genital. Dois ou três dias de terapia parecem ser suficientes para herpes genital recorrente. A supressão crônica é altamente eficaz para reduzir recorrências clínicas e virais, e o valaciclovir reduz em 48% o risco de transmitir HSV genital entre parceiros heterossexuais.[1] Para herpes labial ("feridas de frio"), 1 dia de terapia com valaciclovir oral melhora o tempo até a cura e reduz a dor, enquanto a pomada de aciclovir não traz benefício clínico consistente.

O aciclovir parenteral é indicado para o tratamento inicial da infecção por HSV mucosa ou cutânea em pacientes imunocomprometidos, infecções por HSV neonatais e infecções disseminadas ou invasivas em pacientes imunocompetentes. A troca subsequente para valaciclovir oral é possível em algumas circunstâncias. O aciclovir parenteral em altas doses constitui a terapia preferida para tratar encefalite por HSV.

O aciclovir também é tratamento eficaz para infecções por VZV, embora sejam necessárias doses mais altas do que para infecções mucosas por HSV (Tabela 368-1). O aciclovir, administrado em adultos em prazo de até 24 horas após o início do exantema por varicela, diminui a gravidade da doença e o número de lesões, mas o valaciclovir oral pode ser mais eficaz do que o aciclovir oral. O aciclovir intravenoso está justificado para tratamento inicial de varicela e de zóster em hospedeiros imunocomprometidos. A quimioprofilaxia tanto com aciclovir como com valaciclovir reduz a incidência de HSV recorrente em receptores de transplantes de células-troncos e de órgãos sólidos, mas o valaciclovir é superior para prevenção de doença por citomegalovírus (CMV).

Tabela 368-1

Antivirais para infecções por herpesvírus

INFECÇÃO VIRAL	MEDICAMENTO	ROTA	DOSAGEM COMUM PARA ADULTOS
VÍRUS HERPES SIMPLES			
Herpes Genital			
Primeiro episódio	Aciclovir	VO	400 mg três vezes ao dia ou 200 mg 5 vezes/dia por 7-10 dias
	Fanciclovir	VO	250 mg três vezes ao dia por 7-10 dias
	Valaciclovir	VO	1 g duas vezes ao dia por 7-10 dias
Recorrente	Aciclovir	VO	800 mg três vezes ao dia for 2 dias, ou 400 mg três vezes ao dia ou 200 mg 5 vezes/dia por 5 dias
	Fanciclovir	VO	1.000 mg duas vezes ao dia para 2 doses
	Valaciclovir	VO	500 mg duas vezes ao dia por 3 dias ou 1 g/dia por 5 dias
Supressão	Aciclovir	VO	400 mg duas vezes ao dia ou 200 mg três vezes ao dia
	Fanciclovir	VO	250 mg duas vezes ao dia
	Valaciclovir	VO	500 mg/dia ou 1 g/dia (10 ou mais episódios/ano)
Herpes orolabial	Penciclovir 1%	Tópica	Aplicar o creme a cada 2 horas ao despertar por 4 dias
	Aciclovir 5%	Tópica	Aplicar o creme 5 vezes/dia por 4 dias
	Docosanol 10%	Tópica	Aplicar o creme 5 vezes/dia até curar
	Valaciclovir	VO	2 g a cada 12 horas × 2 doses
	Aciclovir	VO	400 mg 5 vezes/dia por 5 dias
	Fanciclovir	VO	1.500 mg dose única
Doença mucocutânea	Aciclovir	IV	5 mg/kg/8 horas por 7-14 dias
	Aciclovir	VO	400 mg 5 vezes/dia por 7-14 dias
	Valaciclovir	VO	500 mg ou 1 g duas vezes ao dia por 7-10 dias
Encefalite	Aciclovir	IV	10 mg/kg/8 horas por 10 dias
Linfangiectasia	Aciclovir	IV	10-20 mg/kg/8 horas por 14-21 dias
Ceratoconjuntivite	Trifluridina	Tópica	1 gota de 1% da solução a cada 2 horas, até 9 gotas/dia
	Vidarabina	Tópica	1/2 polegada de fita de 3% de pomada 5 vezes ao dia
HSV resistente ao aciclovir	Foscarnet	IV	40 mg/kg a cada 8-12 horas até curar
CITOMEGALOVÍRUS			
Retinite por CMV	Ganciclovir	IV	Indução: 5 mg/kg/12 horas por 14-21 dias (manutenção: 5 mg/kg/dia)
	Valganciclovir	VO	Indução: 900 mg duas vezes ao dia por 21 dias (manutenção: 900 mg/dia)
	Cidofovir	IV	5 mg/kg uma vez por semana × 2, em seguida, a cada 15 dias (manutenção: 5 mg/kg a cada 15 dias)
	Foscarnet	IV	60 mg/kg/8 horas ou 90 mg/kg a cada 12 horas por 14-21 dias (manutenção: 90-120 mg/kg por dia)
	Fomivirsen	Intravítreo	330 µg a cada 2 semanas × 2, em seguida, uma vez ao mês

			(manutenção: 330 μg por mês)
Infecção por HIV, colite ou esofagite por CMV	Ganciclovir	IV	5 mg/kg/12 horas por 14-28 dias (até que os sintomas desapareçam)
Profilaxia (transplante)	Ganciclovir	IV	5 mg/kg/12 horas por 7-14 dias, em seguida, 5 mg/kg IV uma vez por dia
	Valganciclovir	VO	900 mg quatro vezes ao dia
Profilaxia (infecção por HIV avançada)	Ganciclovir	IV	5 mg/kg por dia
VÍRUS VARICELA-ZÓSTER			
Varicela	Aciclovir	VO	800 mg quatro vezes ao dia for 5 dias
Varicela em hospedeiros imunocomprometidos	Aciclovir	IV	10 mg/kg/8 horas por 7-10 dias
Herpes zóster em hospedeiros imunocomprometidos	Aciclovir	IV	10 mg/kg/8 horas por 7-10 dias
Herpes zóster em hospedeiros normais	Aciclovir	VO	800 mg 5 vezes ao dia por 7-10 dias
	Valaciclovir	VO	1 g três vezes ao dia por 7 dias
	Fanciclovir	VO	500 mg três vezes ao dia por 7 dias

Toxicidade

O aciclovir e o valaciclovir têm excelentes perfis de segurança e são geralmente bem tolerados. Os efeitos colaterais comuns incluem náusea, vômito e cefaleias. Os efeitos adversos importantes incluem disfunção renal e toxicidade no sistema nervoso central (SNC). Desidratação e disfunção renal preexistente predispõem ao desenvolvimento de comprometimento renal. Os efeitos colaterais neurológicos incluem tremor, mioclonia, confusão, letargia, agitação e alucinação. A disfunção renal predispõe ao desenvolvimento de neurotoxicidade. Neutropenia e outros sinais de toxicidade para a medula óssea também foram descritos raramente.

Resistência ao Antiviral

Apesar do uso generalizado do aciclovir, o desenvolvimento de resistência do HSV em indivíduos imunocompetentes é incomum (prevalência < 1%). Entretanto, a resistência antiviral é mais alta em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles com infecção por HIV (prevalência de 5%) ou transplante de medula óssea (prevalência de até 30%). Infecções pelo VZV resistente a drogas, refratária, pode ocorrer em pacientes altamente imunocomprometidos. O foscarnet ou o cidofovir intravenosos podem ser eficazes para infecções causadas por vírus resistentes ao aciclovir.

Penciclovir e Fanciclovir

O penciclovir é um análogo acíclico de guanina que, diferentemente do aciclovir, não é um terminador obrigatório da cadeia e pode ser incorporado ao DNA. O penciclovir é

fosforilado pelo TK viral para o monofosfato de penciclovir, que é convertido para o trifosfato de penciclovir. O penciclovir demonstra atividade *in vitro* contra VZV e HSV comparável a do aciclovir. A biodisponibilidade do penciclovir após administração oral é inferior a 2%. Em contraposição, o fanciclovir é uma pró-droga oral que é desacetilada e oxidada no fígado para formar penciclovir; a biodisponibilidade do penciclovir é, em média, de 77%, após administração de fanciclovir.

Usos Clínicos

O penciclovir e o fanciclovir são usados para tratar infecções por HSV e VZV. O penciclovir está disponível como creme tópico, e em alguns países como uma formulação intravenosa. O fanciclovir está disponível em cápsulas.

As aplicações frequentes do penciclovir tópico reduzem a dor e as lesões da herpes labial por aproximadamente 1 dia. O fanciclovir é aprovado para o tratamento de infecções por HSV labiais e genitais recorrentes e herpes-zóster, para as quais ele é tão eficaz quanto o valaciclovir. Além disso, ele é também tão eficaz oralmente quanto o aciclovir quando usado para tratar infecção genital inicial por HSV.

Tabela 368-2

Mecanismos de excreção e limiares para o ajuste da dose

	PRINCIPAL ROTA DE ELIMINAÇÃO	LIMIAR PARA O AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL	AJUSTE PARA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	AJUSTE PARA OBESIDADE
Aciclovir IV	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sem ajuste	Dose por peso corporal ideal
Aciclovir VO	Renal	CrCl < 25 ml/min	Sem ajuste	Dose por peso corporal ideal
Valaciclovir	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sem ajuste	Desconhecido
Famciclovir	Renal	CrCl < 60 ml/min	Sem ajuste	Desconhecido
Foscarnet	Renal	CrCl < 1,4 ml/min/kg	Sem ajuste	Desconhecido
Ganciclovir IV	Renal	CrCl < 70 ml/min	Sem ajuste	Desconhecido
Valganciclovir	Renal	CrCl < 60 ml/min	Sem ajuste	Desconhecido
Cidofovir	Renal	CrCl < 55 ml/min	Sem ajuste	Desconhecido

Toxicidade

O penciclovir é bem tolerado como creme tópico, sendo a maioria das reações adversas irritação local ou eritema brando. Os efeitos adversos do fanciclovir oral incluem cefaleia, tontura, náusea e diarreia.

Resistência ao Antiviral

Resistência ao penciclovir em infecção por HSV tem sido muito incomum em

imunocompetentes, mas, como o aciclovir, é mais frequente em hospedeiros imunocomprometidos (2,1%). A maioria dos isolados de HSV resistentes ao aciclovir apresenta resistência cruzada ao penciclovir.

Ganciclovir e Valganciclovir

O ganciclovir é um análogo acíclico de desoxiguanosina com atividade antiviral contra múltiplos herpesvírus, incluindo HSV, VZV, CMV (Capítulo 384), o vírus Epstein-Barr (EBV; Capítulo 385) e herpesvírus humano 8; ele é muito mais ativo que aciclovir contra CMV e EBV.

A biodisponibilidade do ganciclovir oral é inferior a 10%. Após administração oral de valganciclovir, que é uma pró-droga L-valil do ganciclovir, a biodisponibilidade do ganciclovir é em média de 60%.

Usos Clínicos

O ganciclovir está disponível como cápsula oral, injeção parenteral e implante ocular, enquanto o valganciclovir está disponível somente como comprimido. O ganciclovir e o valganciclovir são eficazes para tratar retinite por CMV, para a qual eles são ativos de forma equivalente. Na ausência de reconstituição imune, é necessário terapia de supressão a longo prazo.

Eles também são usados para doença por CMV potencialmente fatais em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e outras condições imunocomprometidas e para prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados. Para pacientes imunocomprometidos com infecções por CMV invasivas do órgão, o ganciclovir intravenoso proporciona taxas de resposta clínica de 70% a 90%, embora as taxas de resposta sejam menores para a pneumonite por CMV após o transplante da célula-tronco ou para a encefalite por CMV em pacientes com Aids. O valganciclovir oral proporciona resultados a longo prazo semelhantes aos do ganciclovir para o tratamento da doença por CMV.[2]

Tabela 368-3

Interações medicamentosas

	MEDICAMENTO COADMINISTRADO	RISCOS OU TOXICIDADES	MECANISMO POSSÍVEL
Aciclovir	Fosfenitoína	Concentração plasmática de fenitoína diminuída	Absorção de fenitoína diminuída
	Meperidina	Risco aumentado para estímulo e excitação do SNC	Metabólitos elevados de meperidina
	Micofenolato	Concentração plasmática elevada de aciclovir	Competição para secreção renal
	Ácido valproico	Concentração plasmática de ácido valproico diminuída	Absorção de ácido valproico diminuída
	Vacina para varicela	Eficácia diminuída da vacina para varicela	Inibição de VZV
	Zidovudina	Letargia e fadiga aumentadas	Desconhecido
Valaciclovir	Micofenolato	Risco aumentado para neutropenia	Desconhecido
Ganciclovir	Didanosina	Toxicidade aumentada da didanosina (neuropatia, diarreia, pancreatite)	Biodisponibilidade aumentada da didanosina
	Imipenem	Risco aumentado para toxicidade do SNC (convulsões)	Desconhecido
	Micofenolato	Concentração plasmática elevada de ganciclovir	Competição para secreção renal
	Probenecida	Concentração plasmática elevada de ganciclovir	Competição para secreção renal
	Tacrolimo	Risco aumentado para nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade aditiva
	Zidovudina	Risco aumentado para toxicidade hematológica (anemia, neutropenia)	Desconhecido
Valganciclovir	Probenecida	Concentração plasmática elevada de ganciclovir	Competição para secreção renal
	Zidovudina	Risco aumentado para toxicidade hematológica (anemia, neutropenia)	Desconhecido
Cidofovir	Aminoglicosídeos	Nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade aditiva
	Foscarnet	Nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade aditiva
	Pentamidina	Nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade aditiva
Foscarnet*	Medicamentos que prolongam o QRS	Torsades de pointes	Toxicidade aditiva, prolongamento do QRS
	Medicamentos tóxicos renais	Nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade aditiva
Idoxuridina	Ácido bórico	Irritação dos olhos	Formação de precipitado

*Muitas classes de medicamentos têm toxicidade adicionada quando são administrados com foscarnet. Consulte um farmacêutico se estiver com dúvidas a respeito das possíveis interações.

Tabela 368-4

Efeitos colaterais significativos (advertência da caixa preta pela U.S. FDA)

MEDICAMENTO	SINOPSE DA CAIXA PRETA
Cidofovir	Comprometimento renal incluindo insuficiência renal; pré-hidrate e use probenecida
	Neutropenia
	Pode ser carcinogênico e teratogênico e pode provocar hipospermia ou aspermia
Foscarnet	Nefrotoxicidade; pré-hidrate
	Convulsões relacionadas aos minerais e aos distúrbios e eletrólitos
Ganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia
	Pode ser carcinogênico e teratogênico e pode provocar hipospermia ou aspermia
Valganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia
	Pode ser carcinogênico e teratogênico e pode provocar hipospermia ou aspermia

A profilaxia a longo prazo com ganciclovir ou valganciclovir reduz a incidência de doença por CMV após transplante de órgão sólido e de células-tronco, mas essa terapia tem efeitos colaterais substanciais, incluindo supressão da medula óssea. Essas drogas também podem ser usadas como terapia preemptiva para pacientes que têm viremia ou antigenemia por CMV. Na prevenção da doença por CMV, a terapia preemptiva com valganciclovir pode ser igualmente eficaz a profilaxia crônica com valaciclovir.[3] O ganciclovir intravenoso é o agente recomendado para o tratamento das infecções por herpesvírus B, sobretudo aquelas que envolvem o SNC.

Toxicidade

O efeito adverso mais comum com ganciclovir e valganciclovir é supressão da medula óssea, particularmente neutropenia e trombocitopenia, que ocorrem em até 50% dos pacientes que recebem ganciclovir intravenoso. Febre, edema, flebite, cefaleia, neuropatia, desorientação, náusea, anorexia, exantema e mialgias também foram descritos com ganciclovir. Implantes intravítreos de ganciclovir podem causar hemorragia no vítreo e descolamento de retina.

Resistência ao Antiviral

A resistência ao ganciclovir secundária a mutações na CMV cinase e às vezes na DNA polimerase é relacionada à duração da exposição ao ganciclovir e ao grau de imunossupressão. A resistência pode ser associada à doença progressiva durante uso continuado de ganciclovir; foscarnet ou cidofovir são tratamentos alternativos.[4]

Cidofovir

Cidofovir, que é um derivado acíclico fosfonado de citosina, é fosforilado para sua forma ativa difosfato por enzimas celulares do hospedeiro. O difosfato de cidofovir inibe a DNA

polimerase competitivamente e a síntese de DNA viral. A despeito de sua curta meia-vida, os efeitos antivirais são prolongados devido à elevada concentração intracelular do metabólito fosforilado.

Usos Clínicos

O cidofovir está comercialmente disponível sob forma de infusão intravenosa. Os usos investigacionais incluem gel tópico e injeção intravítrea e intralesional.

O cidofovir intravenoso é indicado para o tratamento de retinite de CMV em pacientes com AIDS que não respondem à terapia com ganciclovir ou foscarnet. Dados limitados sugerem que o cidofovir intravenoso pode ser eficaz em outras infecções por CMV (pneumonite, gastrenterite), infecções por HSV resistentes a aciclovir ou foscarnet, determinadas formas de doença por papilomavírus humano, infecções adenovirais invasivas em receptores de transplante e, possivelmente, infecção por vírus BK em pacientes de transplante renal. Além disso, dados *in vivo* e em animais sugerem eficácia do cidofovir contra infecções por varíola, vacínia e *monkeypox*, embora não haja estudos do tipo ensaio clínico disponíveis.

Toxicidade

Nefrotoxicidade relacionada à dose, caracterizada por elevação da creatinina sérica, proteinúria e disfunção tubular, é o principal efeito colateral do cidofovir intravenoso. Hidratação adequada e uso de probenecida oral concomitante reduzem o risco. Outros efeitos colaterais comuns incluem diarreia, astenia, náusea, vômito, neutropenia, febre e exantema. Irite, alterações da pressão intraocular, perda de acuidade visual e uveíte foram descritas com o cidofovir intravenoso. O cidofovir intravítreo é eficaz, porém localmente tóxico.

Resistência ao Antiviral

A exposição continuada ao cidofovir não induz facilmente resistência, embora resistência tenha sido descrita sem frequência no HSV e no CMV.

Foscarnet

O foscarnet é um análogo pirofosfato que atua como um inibidor não competitivo de muitas RNA e DNA polimerases virais. Quando um nucleotídeo é incorporado à fita do DNA ou do RNA por uma polimerase, o pirofosfato é liberado. Uma vez que o foscarnet inibe diretamente polimerases virais sem metabolismo, HSV e VZV deficientes em TK resistentes ao aciclovir são suscetíveis a este agente.

Usos Clínicos

O foscarnet é tão eficaz para tratamento de retinite por CMV em pacientes com Aids quanto o ganciclovir, e a terapia combinada com ganciclovir pode ser superior à monoterapia com qualquer dos dois agentes para retinite recalcitrante. Para a doença por

CMV extrarretiniana, o foscarnet tem demonstrado eficácia semelhante a do ganciclovir. A escolha do agente pode ser ditada pelo perfil de efeitos colaterais. O foscarnet também é eficaz para o tratamento de infecções por HSV e VZV resistentes ao aciclovir.

Toxicidade

A nefrotoxicidade com azotemia e proteinúria é limitadora da dose e ocorre em mais de um terço dos pacientes. Uma velocidade lenta de infusão e hidratação com soro fisiológico reduzem o risco. Outros efeitos colaterais comuns incluem anemia (30% a 50% dos pacientes), granulocitopenia, diarreia, náusea, vômito, febre, convulsões, parestesias, cefaleia e úlceras genitais. Podem se desenvolver distúrbios eletrolíticos acentuados, incluindo hipofosfatemia, hipocalcemia, hipopotassemia e hipomagnesemia. O foscarnet pode prolongar o intervalo QT e ser associado a arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e torsades de pointes.

Resistência ao Antiviral

O desenvolvimento de resistência do CMV ao foscarnet como resultado de mutações na DNA polimerase viral é incomum, exceto após administração prolongada. Em pacientes com Aids com retinite, a resistência ao foscarnet é detectável em 13% dos pacientes aos 6 meses e em 37% após 12 meses.

Fomivirsen

O fomivirsen, que é um oligonucleotídeo antissentido que inibe a replicação do CMV, está atualmente disponível como injeção intravítrea eficaz para retinite por CMV recém-diagnosticada e que não responde às terapias usuais, embora faltem comparações diretas com outros agentes. A administração intravítrea de fomivirsen pode causar pressão intraocular aumentada, irite, vitreíte e cataratas em 10% a 20% dos pacientes.

Brivudina

A brivudina, também conhecida como bromovinildesoxiuridina, é um análogo da timidina que atualmente está licenciada para o tratamento de herpes-zóster em diversos países da União Europeia, mas não nos Estados Unidos. Sua eficácia é comparável a do aciclovir, com tempo semelhante para formação de crosta e cessação da dor. Os efeitos colaterais comuns incluem náusea, vômito, desconforto abdominal e anorexia.

Docosanol

O docosanol, que é um álcool graxo saturado de 22 carbonos que inibe penetração intracelular de vírus com invólucro lipídico, está aprovado sob a forma de creme para o tratamento do herpes labial. Aplicações tópicas frequentes mostraram redução no período até a cessação da dor e cura, mas falta comparação direta com outros agentes. Reação local, exantema e prurido são efeitos colaterais comuns.

Idoxuridina e Trifluorotimidina

A idoxuridina e a trifluorotimidina (trifluridina) são análogos da timidina que são fosforilados por TK virais e celulares para derivados trifosfatos ativos que inibem a síntese de DNA viral e celular. O resultado é atividade antiviral, mas também citotoxicidade para o hospedeiro, o que impede o uso sistêmico seguro. Entretanto, a tolerabilidade desses compostos é adequada para uso tópico. Tanto a idoxuridina quanto a trifluorotimidina estão disponíveis como formulações oftálmicas e estão licenciadas para o tratamento da ceratite herpética. Em comparação direta, a trifluridina parece ser o mais eficaz destes compostos. Além disso, a idoxuridina em dimetilsulfóxido foi usada topicamente em alguns países para tratar infecções herpéticas em mucosas. Os efeitos adversos mais frequentes com trifluridina são ardência ou dor em picada transitórias à instilação, e edema palpebral. Irritação e defeitos puntiformes corneanos foram descritos com a idoxuridina.

Vidarabina

A vidarabina, um análogo da adenosina, está atualmente disponível apenas como pomada oftálmica indicada para ceratoconjuntivite aguda e ceratite epitelial recorrente secundárias a HSV. Sua atividade clínica parece ser superior à da idoxuridina. As toxicidades da pomada incluem congestão, ardência e irritação conjuntivais.

Antivirais para infecções por vírus influenza

Adamantanos (Amantadina, Rimantadina)

Amantadina e rimantadina são aminas tricíclicas simétricas com atividade contra muitos vírus influenza A (Capítulo 372). Ao inibir a função de canal iônico da proteína M2 do vírus influenza A, elas interferem no desnudamento do vírus e na liberação do genoma viral.

Usos Clínicos

A amantadina e a rimantadina (Tabelas 368-5 a 368-7) diminuem a duração e a gravidade da infecção por influenza A não complicada, por cepas suscetíveis, se a administração for iniciada nos dois primeiros dias após o início dos sintomas, mas é incerto se elas reduzem o risco de complicações. Ambos os medicamentos são formulados para administração oral: cápsulas de amantadina e comprimidos de rimantadina, bem como xaropes pediátricos. Nos últimos anos, aumentos acentuados na resistência antiviral nos isolados de comunidades limitaram a utilidade destas drogas.

Tabela 368-5

Antivirais para infecções por vírus influenza

VÍRUS	MEDICAMENTO	ROTA	DOSAGEM COMUM PARA TRATAMENTO DE ADULTOS
Vírus influenza A e B	Oseltamivir	VO	75 mg duas vezes ao dia por 5 dias
	Zanamivir	Inalação	10 mg duas vezes ao dia por inalador por 5 dias
Vírus influenza A	Amantadina	VO	100 mg duas vezes ao dia ou 200 mg quatro vezes ao dia por 5 dias
	Rimantadina	VO	100 mg duas vezes ao dia for 5 dias

Tabela 368-6

Mecanismos de excreção e limiares para o ajuste da dose

	PRINCIPAL ROTA DE ELIMINAÇÃO	LIMIAR PARA O AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL	AJUSTE PARA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	AJUSTES ESPECIAIS PARA IDOSOS
Amantadina	Renal	CrCl < 50 mL/min	Sem ajuste	>65 anos: 100 mg por dia
Rimantadina	Hepática e renal	CrCl < 10 mL/min/1,72 m^2	100 mg diariamente	100 mg diariamente
Oseltamivir	Renal	CrCl < 30 mL/min/1,72 m^2	Sem ajuste	
Zanamivir	Renal	Sem ajuste	Sem ajuste	

Tabela 368-7

Interações medicamentosas

	MEDICAMENTO COADMINISTRADO	RISCOS OU TOXICIDADES	MECANISMO POSSÍVEL
Amantadina	Anticolinérgicos	Boca seca, constipação, urinação diminuída, sedação, visão turva	Efeito anticolinérgico aditivo
	Benztropina	Toxicidade do SNC (confusão, alucinações)	Desconhecido
	Bupropiona	Náusea, vômito, excitação, inquietação, hipotensão postural	Desconhecido
	Triamtereno	Descoordenação, agitação, alucinações visuais	Clearance diminuído de amantadina
	Trimetoprima	Toxicidade do SNC (insônia, confusão)	Clearance diminuído de amantadina

A rimantadina e a amantadina são eficazes quando usadas para profilaxia contra doença por influenza A (média global 66% da rimantadina e 74% da amantadina). Em pessoas que tomam a droga para profilaxia, infecções subclínicas podem ainda se desenvolver e evocar respostas imunes que as protegerão quando expostas a vírus antigenicamente relacionados.

A amantadina também é usada no tratamento do parkinsonismo, para reações extrapiramidais induzidas por drogas e no tratamento de múltiplos sintomas da esclerose múltipla.

Toxicidade

A amantadina causa efeitos colaterais no SNC em 10% a 30% dos adultos jovens sadios que tomam a dose adulta padrão de 200 mg/dia; a frequência é significativamente mais baixa com a rimantadina. Os efeitos colaterais neuropsiquiátricos incluem ansiedade, nervosismo, insônia, e particularmente no idoso ou naqueles com insuficiência renal, alucinações, confusão, desorientação e psicose ou coma. A amantadina ou, menos frequentemente, a rimantadina é associada a um aumento no risco de convulsões. Ambas as drogas causam efeitos colaterais gastrointestinais. Hipotensão ortostática ocorre em 1% a 5%. Efeitos colaterais anticolinérgicos, incluindo boca seca, ocorrem nos que recebem amantadina.

Resistência ao Antiviral

Mutações em um só ponto em M2 conferem alto nível de resistência a estas drogas e as tornam ineficazes. Essas variantes resistentes emergem comumente durante tratamento e são transmissíveis. Em 2005-2006, a frequência de resistência em vírus da influenza A (H3N2) alcançou até 92% nos Estados Unidos. Resistência também está presente em alguns vírus H1N1 sazonais, e muitos vírus H5N1.

Inibidores de Neuraminidase (Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir)

O zanamivir e o oseltamivir são análogos de ácido siálico que inibem neuraminidases de vírus da influenza ao interagirem competitivamente com o sítio enzimático ativo dos vírus da influenza A e B, inclusive cepas resistentes à adamantina. A neuraminidase da influenza cliva resíduos de ácido siálico terminais e destrói os receptores reconhecidos por hemaglutinina viral. Estas drogas inibem esta ação, que é essencial para a liberação de vírus das células infectadas, prevenção de agregados virais e disseminação dentro do trato respiratório.

O oseltamivir é administrado oralmente sob a forma da pró-droga fosfato, que é rapidamente absorvida e hidrolisada para a forma ativa de oseltamivir carboxilato. A biodisponibilidade oral do zanamivir é baixa, e atualmente ele está licenciado para ser administrado sob forma de pó inalado oralmente. O peramivir, um inibidor intravenoso de neuraminidase, não é licenciado, mas anteriormente estava disponível para uso sob autorização de emergência, um mecanismo pelo qual a U.S. Food and Drug Administration (FDA) permite o uso de um produto médico não aprovado durante certos tipos de emergências, como a influenza pandêmica.

Usos Clínicos

O oseltamivir e o zanamivir são eficazes para o tratamento e para a profilaxia das infecções agudas por influenza A e B. O tratamento precoce em adultos diminui a duração e a gravidade dos sintomas, reduz as complicações do trato respiratório inferior, o uso de antibióticos, e, com o oseltamivir, as hospitalizações. Em estudos de coorte, o tratamento com oseltamivir foi associado a uma redução significativa no óbito (razão de probabilidade, 0,21). O zanamivir também é eficaz para aliviar sintomas e diminuir o risco de complicações do trato respiratório inferior. Tanto o zanamivir quanto o oseltamivir são altamente eficazes para prevenção de influenza. O peramivir pode ser útil em pacientes que não estão respondendo nem ao oseltamivir nem ao zanamivir.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns com o oseltamivir são náusea e vômito. Ele também pode ser associado a cefaleia, exantema e possivelmente transaminases anormais. O zanamivir é geralmente bem tolerado, mas broncoespasmo (às vezes grave) foi descrito principalmente em pacientes com doença subjacente das vias aéreas. Os efeitos colaterais mais comuns do peramivir são náusea, diarreia e neutropenia moderada.

Resistência ao Antiviral

Resistência ao oseltamivir como resultado de mutações da neuraminidase foi detectada durante tratamento de influenza sazonal, mais frequentemente em crianças do que em adultos e recentemente em pacientes infectados com H5N1 e H1N1. No hospedeiro imunocomprometido, e possivelmente em indivíduos com H5N1 ou H1N1, o desenvolvimento de resistência é associado a falha do tratamento. O zanamivir retém a eficácia clínica contra a variante resistente ao oseltamivir mais comum. [4]

Antivirais para infecções por vírus de hepatite

Adefovir

O adefovir, que é um análogo acíclico de adenosina monofosfato, é administrado oralmente sob a forma de uma pró-droga, adefovir dipivoxil, que é rapidamente convertido enzimaticamente em adefovir no epitélio intestinal.

Usos Clínicos

Na hepatite B crônica (Capítulo 151), a administração prolongada é eficaz para melhorar a histologia hepática, diminuir os níveis de DNA de vírus hepatite B (HBV) e normalizar marcadores bioquímicos (alanina aminotransferase) em pacientes com hepatite B crônica antígeno e (HBeAg)-positivos 10 e HBeAg-negativos. (Tabelas 368-5 a 368-11). Além disso, foi demonstrada sua eficácia contra HBV crônica resistente à lamivudina. A combinação da lamivudina e do adefovir pode diminuir o surgimento do vírus resistente, porém não possui atividade antiviral aditiva ou sinergística.

Tabela 368-8

Antivirais para infecções por vírus de hepatite

INFECÇÃO VIRAL	MEDICAMENTO	ROTA	DOSAGEM COMUM PARA ADULTOS
Hepatite crônica C*	PEG-interferon alfa-2a *ou* PEG-interferon alfa-2b	SC	180 μg por semana, por 48 semanas
	mais ribavirina	SC	1,5 μg/kg por semana por 48 semanas
		VO	800-1.200 mg/dia, dependendo do peso
Hepatite crônica B	Interferon alfa-2b	SC, IM	5 MU/dia ou 10 MU 3 vezes por semana por 16-24 semanas
	PEG-interferon alfa-2a	SC	180 μg por semana, por 48 semanas
	Entecavir Vírus Naive	VO	0,5 mg por dia; a duração ideal da terapia é desconhecida
	Vírus resistente à lamivudina	VO	1 mg por dia; a duração ideal da terapia é desconhecida
	Lamivudina	VO	100 mg/dia
	Adefovir	VO	10 mg/dia
	Telbivudina	VO	600 mg/dia

*Os genótipos 2 e 3 podem tolerar um tratamento de menor duração.

Tabela 368-9

Mecanismos de excreção e limiares para o ajuste da dose

	PRINCIPAL ROTA DE ELIMINAÇÃO	LIMIAR PARA O AJUSTE NA INSUFICIÊNCIA RENAL	AJUSTE PARA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	AJUSTES ESPECIAIS PARA IDOSOS
Adefovir	Renal	CrCl < 50 mL/min	Sem ajuste	
Entecavir	Renal	CrCl < 50 mL/min	Sem ajuste	
Lamivudina	Renal	CrCl < 50 mL/min	Sem ajuste	
Tenofovir	Renal	CrCl < 50 mL/min	Sem ajuste	
Ribavirina	Renal	CrCl < 50 mL/min	Sem ajuste	
PEG-interferon alfa-2a	Renal	CrCl < 50 mL/min	Elevação progressiva na alanina transaminase	>60 anos: considere a redução
Telbivudina	Renal	CrCl < 50 mL/min	Sem ajuste	

Tabela 368-10

Interações medicamentosas

	MEDICAMENTO COADMINISTRADO	RISCOS OU TOXICIDADES	MECANISMO POSSÍVEL
Lamivudina	Ribavirina	Acidose láctica	Desconhecido
	Sulfametoxazol	Risco aumentado para os efeitos colaterais da lamivudina	Competição para secreção renal
	Trimetoprima	Risco aumentado para os efeitos colaterais da lamivudina	Competição para secreção renal
	Zalcitabina	Exposição elevada de zalcitabina e lamivudina	Inibição da fosforilação
Tenofovir	Atazanavir	Concentração diminuída de atazanavir ou níveis elevados de tenofovir	Desconhecido
	Didanosina	Concentração plasmática elevada de didanosina e risco para toxicidade	Biodisponibilidade aumentada da didanosina
	Lopinavir	Biodisponibilidade elevada de tenofovir	Desconhecido
	Ritonavir	Biodisponibilidade elevada de tenofovir	Desconhecido
Ribavirina	Análogos do nucleosídeo	Acidose láctica	Desconhecido
	Interferon alfa-2b	Agravamento da depressão mental, raiva e hostilidade	Desconhecido
Interferon alfa-2	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Anormalidades hematológicas (granulocitopenia, trombocitopenia)	Desconhecido
	Colchicina	Eficácia diminuída do interferon alfa-2a	Desconhecido
	Teofilina	Toxicidade da teofilina (náusea, vômito, palpitações, convulsões)	Desconhecido
	Ribavirina	Agravamento da depressão mental, raiva e hostilidade	Desconhecido

Tabela 368-11

Efeitos colaterais significativos (advertência da caixa preta pela U.S. FDA)

MEDICAMENTO	SINOPSE DA CAIXA PRETA
Adefovir	As exacerbações agudas graves da hepatite B podem ocorrer com a cessação da terapia
	A nefrotoxicidade pode ocorrer em pacientes em risco ou submetidos a disfunção renal
	Acidose láctica e a hepatomegalia severa com esteatose
Entecavir	Acidose láctica e a hepatomegalia severa com esteatose; exacerbações agudas graves da hepatite B podem ocorrer com a cessação da terapia
Lamivudina	As exacerbações agudas graves da hepatite B podem ocorrer com a cessação da terapia
	Acidose láctica e a hepatomegalia severa com esteatose
Ribavirina	A monoterapia para hepatite C não é eficaz
	Anemias hemolíticas
	Teratogênicas e embriocidas
Interferon alfa	Pode provocar ou agravar distúrbios neuropsiquiátricos, autoimunes, isquêmicos e infecciosos
Telbivudina	As exacerbações agudas graves da hepatite B podem ocorrer com a cessação da terapia
	A acidose láctica e a hepatomegalia severa com esteatose foram relatadas

Toxicidade

O principal efeito adverso é nefrotoxicidade, manifestada por creatinina sérica aumentada e às vezes hipofosfatemia, ambas as quais são geralmente reversíveis com a interrupção da droga. Os efeitos colaterais comuns incluem astenia, cefaleia, náusea, vômito e diarreia. Além disso, exacerbação grave de hepatite foi observada ocasionalmente após a cessação da terapia.

Resistência ao Antiviral

Resistência ao adefovir secundária a mutações pontuais na HBV polimerase desenvolve-se em cerca de 6% dos pacientes após 3 anos de terapia com adefovir. A lamivudina geralmente retém atividade contra variantes resistentes ao adefovir.

Entecavir

O entecavir, que é uma deoxiguanosina, um nucleosídeo análogo com atividade antiviral específica para hepadnavírus, é mais potente que a lamivudina e também retém alguma atividade contra variedades de HBV resistentes à lamivudina. Ele é bem-absorvido após administração oral, e a sua meia-vida prolongada (128 a 149 horas) permite administração uma vez por dia.

Usos Clínicos

O entecavir está aprovado para o tratamento de hepatite B crônica em adultos com

evidência de replicação viral ativa e elevações persistentes nas aminotransferases séricas ou doença histologicamente ativa. Quando comparado com a lamivudina, o entecavir é mais eficaz para reduzir os níveis de DNA do HBV e normalizar aminotransferases séricas, bem como para melhorar anormalidades histológicas.[5,6] Doses mais altas são indicadas para infecções resistentes à lamivudina. O entecavir não e recomendado em pacientes com coinfecção por HIV/HBV e que não estão recebendo terapia antiretroviral concomitante altamente ativa em função do risco de resistência aos inibidores de transcriptase reversa do nucleosídeo do HIV.

Toxicidade

Os efeitos adversos citados durante terapia com entecavir incluem cefaleia, fadiga, tontura, náusea, dor abdominal, rinite, febre, diarreia, tosse e mialgia. A acidose láctica e a hepatomegalia severa com esteatose foram relatadas. Além disso, exacerbação grave de hepatite foi observada ocasionalmente após a cessação da terapia.

Resistência ao Antiviral

A resistência ao entecavir, causada por mutações específicas na HBV polimerase, parece ser incomum, sem evidência depois de mais de 1 ano de exposição à droga.

Lamivudina

A lamivudina, um nucleosídeo análogo, L-deoxicitidina, é ativa contra retrovírus e hepadnavírus. O trifosfato inibe a HBV polimerase, e sua incorporação no DNA viral resulta na terminação da cadeia de DNA.

Usos Clínicos

A administração prolongada de lamivudina a pacientes com hepatite B crônica suprime a replicação viral, melhora a histologia hepática, reduz a progressão da fibrose e diminui o risco de complicações tardias, porém a monoterapia com lamivudina parece ser inferior à monoterapia com interferon para controle sustentado da replicação do HBV. A terapia combinada com lamivudina e interferon mostrou benefício inconsistente quando comparada com qualquer das duas drogas isoladamente.

Toxicidade

Os efeitos adversos da lamivudina incluem diarreia, cefaleia e elevação das enzimas hepáticas. Exacerbações graves pós-tratamento da hepatite B, incluindo fatalidades, ocorreram com a interrupção da lamivudina, mais comumente em pacientes coinfectados por HBV e HIV.

Resistência ao Antiviral

Resistência a lamivudina, causada por mutações na HBV polimerase, é comum durante tratamento prolongado de hepatite B e emerge em cerca de 20% dos pacientes tratados,

anualmente. A resistência se associa a aumentos na replicação viral e aminotransferases.

Tenofovir

Tenofovir é um análogo nucleotídeo de adenosina monofosfato. O agente comercialmente disponível, tenofovir fumarato disoproxil, é uma pró-droga éster do tenofovir e fornece uma biodisponibilidade efetiva de tenofovir de 25%.

Usos Clínicos

O tratamento com tenofovir é mais eficaz do que com adefovir na produção de melhoria histológica e supressão viral em pacientes com hepatite B crônica com HBeAg negativo ou HbeAg positivo. 7 Na coinfecção por HBV-HIV, a terapia antirretroviral combinada que inclui o tenofovir leva a níveis significativamente reduzidos de HBV DNA, em comparação com a terapia combinada com adefovir.

Toxicidade

O tenofovir é geralmente bem-tolerado, sendo os efeitos colaterais mais comuns náusea, diarreia, vômito e anorexia. Acidose láctica com esteatose hepática foi relatada, principalmente quando usado em combinação com outros análogos nucleosídicos. Exacerbações agudas de hepatite B foram descritas após interrupção do tenofovir em pacientes coinfectados por HIV e HBV.

Resistência ao Antiviral

Mutações na HBV polimerase que conferem suscetibilidade reduzida ao tenofovir ocorrem durante o uso prolongado (>12 meses), embora o significado clínico destas mutações ainda não tenha sido definido.

Telbivudina

A telbivudina é um análogo sintético do nucleosídeo timidina com atividade contra HBV, inclusive algumas variedades resistentes à lamivudina. A forma trifosfato inibe competitivamente a DNA polimerase (transcriptase reversa) do HBV.

Usos Clínicos

A telbivudina é usada para o tratamento da hepatite B crônica. Em testes comparativos com a lamivudina ou o adefovir, a telbivudina demonstrou uma maior resposta virológica na semana 52 (60% *versus* 40% dos indivíduos HBV DNA negativos pela análise da reação em cadeia de polimerase).

Toxicidade

Efeitos colaterais comuns incluem cefaleia, náusea e vômito. Exacerbações agudas graves de hepatite B foram descritas em pacientes que interromperam a terapia anti-HBV.

Miopatia, manifestada por dores e/ou fraqueza muscular com creatino quinase aumentada, foi descrita raramente.

Ribavirina

A ribavirina é um nucleosídeo purina com atividade antiviral contra alguns vírus de DNA e muitos vírus de RNA, incluído influenza A e B, parainfluenza, sarampo, vírus sincicial respiratório (VSR), retrovírus, arenavírus, como o vírus de Lassa, e alguns hantavírus.

Usos Clínicos

A monoterapia com ribavirina para hepatite C crônica (Capítulo 151) demonstrou diminuir os níveis de alanina aminotransferase sérica, mas não os de RNA do vírus da hepatite C. Entretanto, a terapia combinada com ribavirina e vários interferons, mais recentemente interferons peguilados, é superior à monoterapia com interferon, melhora a eliminação viral e respostas histológicas hepáticas, e reduz as complicações, inclusive a mortalidade. A ribavirina mais interferon peguilado tornou-se o tratamento padrão da hepatite C crônica.

A administração de ribavirina por aerossol tem sido usada para tratar bronquiolite e pneumonia de VSR em crianças e para tratar infecções por influenza A e B. Um benefício limitado foi visto com ribavirina oral em influenza não complicada. A ribavirina em aerossol combinada com imunoglobulina intravenosa, particularmente com o anticorpo monoclonal anti-VSR palivizumab, parece reduzir a mortalidade da infecção VSR em pacientes transplantados e medula óssea e outros pacientes altamente imunocomprometidos.

A ribavirina sistêmica reduz a mortalidade associada à febre de Lassa e à febre hemorrágica asiática (coreana) com síndrome renal (Capítulo 389), embora não a mortalidade em pacientes com síndrome cardiopulmonar associada ao hantavírus. Ela parece ter atividade na febre hemorrágica do Congo-Crimeia e em infecções por vírus Nipah. A ribavirina é frequentemente recomendada como tratamento de febres hemorrágicas de etiologia desconhecida ou secundárias a arenavírus ou bunyavírus no caso destes vírus serem usados como armas biológicas.

Toxicidade

A aplicação em aerossol pode causar broncoespasmo. A ribavirina sistêmica é frequentemente associada a anemia hemolítica (em até 61% em algumas séries) e às vezes a anormalidades eletrolíticas, incluindo hipocalcemia e hipomagnesemia. Arritmias, prurido, exantema, náusea e mialgia foram descritos, bem como efeitos colaterais neurológicos, incluindo insônia e irritabilidade. A ribavirina é gonadotóxica e teratogênica em muitas espécies.

Entricitabina

A entricitabina é análoga da citidina. Atualmente, ela é licenciada somente para o

tratamento da infecção por HIV. No entanto, em um grande estudo de pacientes com hepatite B crônica, a monoterapia com entricitabina levou a uma resposta histológica significativamente melhor (62% *versus* 25%) e a supressão virológica (54% *versus* 2%) em 48 semanas em comparação com o placebo.

Interferons

Os interferons são citocinas glicoproteínas com uma variedade complexa de propriedades antivirais, imunomoduladoras e antineoplásticas. Os interferons são atualmente classificados como α, β ou γ. As fontes naturais destas classes são, em geral, leucócitos, fibroblastos e linfócitos, respectivamente. Cada tipo de interferon pode agora ser produzido através de tecnologia de DNA recombinante. Embora o mecanismo completo da ação do interferon não esteja definido, os interferons geralmente induzem síntese de novo RNA e proteínas celulares que medeiam efeitos antivirais através de múltiplos mecanismos.

Os interferons geralmente necessitam de administração diária ou várias vezes por semana. Entretanto, a combinação de interferon com polietileno glicol para formar interferon peguilado prolonga significativamente a absorção, diminui a eliminação e produz concentrações plasmáticas mais altas, mais sustentadas, que possibilitam a administração uma vez por semana.

Usos Clínicos

Na hepatite B ativa crônica, o tratamento com interferon alfa leva à perda de DNA de HBV e a melhora bioquímica e histológica em cerca de 25% a 40% dos pacientes. A administração de PEG-interferon alfa-2a ou alfa-2b durante 48 semanas converte cerca de 30% dos pacientes ao estado soronegativo após 6 meses de tratamento. A terapia combinada com interferon e lamivudina não é claramente superior ao interferon isolado.

Ao contrário da hepatite B, a terapia combinada é fundamental do tratamento da hepatite C. A administração subcutânea de PEG-interferon alfa-2a mais ribavirina diária durante 48 semanas resulta em uma resposta virológica sustentada em cerca de 55% dos pacientes tratados, em comparação com uma resposta de menos de 30% à monoterapia com interferon. Os pacientes com hepatite C genótipo 1 têm níveis mais baixos de resposta do que pacientes com genótipo 2 ou 3 (46% *versus* 76%). Os pacientes com genótipos 2 e 3 podem necessitar somente de 24 semanas de terapia de combinação. A terapia de duração menor (14 semanas) tem menos resposta virológica sustentada.

Toxicidade

Efeitos colaterais comuns da administração de interferon incluem sintomas semelhantes à gripe (febre, calafrios, cefaleia e mal-estar), mas esses sintomas usualmente se tornam menos graves com tratamentos repetidos; tolerância se desenvolve na maioria dos pacientes em várias semanas. Toxicidades importantes incluem supressão da medula óssea, principalmente granulocitopenia e trombocitopenia, as quais geralmente são

reversíveis quando a terapia é suspensa. Perturbação neuropsiquiátrica pode se manifestar por depressão, ansiedade, sonolência, confusão e alteração de comportamento. Outros efeitos colaterais incluem fadiga profunda e anorexia, perda de peso, hipo ou hipertireoidismo, alopecia e cardiotoxicidade com arritmias e miocardiopatia reversível.

Outros antivirais

Imiquimod

O imiquimod e o composto correlato resiquimod são modificadores da resposta imunológica que não têm efeitos antivirais diretos. Em vez disso, esses agentes induzem ativação de células imunológicas (monócitos, macrófagos, células natural killer) para produzirem citocinas antivirais, particularmente interferon-α e fator de necrose tumoral-α.

O creme de imiquimod tópico está aprovado para tratamento de verrugas anogenitais (Capítulo 381). Em pacientes imunocompetentes, o imiquimod leva à remoção completa das verrugas em 37% a 52% dos pacientes. Ele também pode ser benéfico em pacientes com leishmaniose cutânea refratária (Capítulo 356) e com molusco contagioso (Capítulo 380). É administrado como creme tópico três vezes por semana até um máximo de 16 semanas e a área na qual foi aplicado deve ser lavada 6 a 10 horas após a aplicação.

Os efeitos colaterais são principalmente locais e incluem eritema, irritação, dor à palpação e, menos frequentemente, erosão. Os efeitos colaterais geralmente se curam com a cessação da droga.

Grau A

1. Corey, L., Wald, A., Patel, R., et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004; 350:11–20.
2. Asberg, A., Humar, A., Jardine, A. G., et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9:1205–1213.
3. Reischig, T., Jindra, P., Hes, O., et al. Valaciclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 8:69–77.
4. Kawai, N., Ikematsu, H., Hirotsu, N., et al. Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation: a Japanese, multicenter study of the 2007-2008 and 2008-2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1828–1835.
5. Shim, J. H., Suh, D. J., Kim, K. M., et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology*. 2009; 50:1064–1071.
6. Kobashi, H., Takaguchi, K., Ikeda, H., et al. Efficacy and safety of entecavir in nucleoside-naive, chronic hepatitis B patients: phase II clinical study in Japan. *J*

Gastroenterol Hepatol. 2009; 24:255–261.
7. Marcellin, P., Heathcote, E. J., Buti, M., et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008; 359:2442–2455.

Leituras sugeridas

Lange, C. M., Sarrazin, C., Zeuzem, S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C—a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32:14–28. *Análise.*

Lee, V. J., Yap, J., Maurer-Stroh, S., et al. Investigation of causes of oseltamivir chemophrophylaxis failures during influenza A (H1N1-2009) outbreaks. *J Clin Virol*. 2010; 50:104–108. *Sem evidência de resistência viral.*

Tong, M. J., Hsu, L., Chang, P. W., et al. Evaluation of current treatment recommendations for chronic hepatitis B: a 2011 update. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:829–835. *Análise abrangente.*

Resfriado comum

Ronald B. Turner

Definição

O resfriado comum é uma síndrome respiratória superior caracterizada por rinorreia e obstrução nasal, frequentemente acompanhada por garganta inflamada, espirros e tosse. Essa síndrome viral está entre as enfermidades mais comuns da humanidade.

Os Patógenos

Os rinovírus provocam pelo menos metade de todos os casos de resfriado comum. Os rinovírus, que são vírus RNA que infectam o epitélio respiratório, são há muito conhecidos como vírus do resfriado comum, mas também são causas importantes de exacerbações de bronquite crônica e de asma. Dados mais recentes sugerem que os rinovírus podem ser associados com a bronquiolite em crianças pequenas.

Coronavírus (Capítulo 374), vírus parainfluenza (Capítulo 371), vírus sincicial respiratório (Capítulo 370), metapneumovírus, adenovírus (Capítulo 373) e vírus influenza (Capítulo 372) também podem provocar o resfriado comum (Tabela 369-1). O bocavírus foi recentemente associado com o resfriado comum, mas esses vírus também são frequentemente isolados dos sujeitos de controle saudáveis, portanto seu papel como patógenos é incerto. Os patógenos bacterianos como o *Bordetella pertussis* (Capítulo 321) e os estreptococos do grupo A (Capítulo 298) são ocasionalmente associados com rinorreia, mas essas enfermidades geralmente são facilmente distinguíveis do resfriado comum.

Tabela 369-1

Vírus associados com o resfriado comum

GRUPO DO VÍRUS	TIPOS ANTIGÊNICOS	PORCENTAGEM DOS CASOS
Rinovírus	>100	40-50
Coronavírus	5	10-15
Vírus parainfluenza	5	5
Vírus sincicial respiratório	2	5
Vírus influenza	3	25-30
Adenovírus	47	5-10
Metapneumovírus	2	5
Outros vírus: enterovírus, bocavírus		

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, sétima edição, Filadélfia: Churchill Livingstone; 2010:810.

Epidemiologia

A incidência dos resfriados comuns diminui com a idade, de, pelo menos, seis episódios por ano em crianças comuns para aproximadamente dois episódios por ano em adultos. A incidência da doença é mais alta em adultos que têm exposição ocupacional ou doméstica a crianças e em crianças que frequentam creches. O resfriado comum ocorre o ano todo em climas temperados, mas tem um aumento substancial entre o início do outono e o final da primavera. Essa "temporada" de resfriado comum consiste em surtos sequenciais provocados por diferentes vírus respiratórios. Em climas tropicais, os resfriados ocorrem o ano todo sem uma época específica.

Fisiopatologia

Os patógenos respiratórios são propagados de pessoa para pessoa pelo contato direto com indivíduos ou objetos contaminados, por aerossóis de partículas grandes ou por aerossóis de partículas pequenas. Os rinovírus parecem ser propagados de maneira mais eficiente pelo contato direto. O vírus sincicial respiratório (Capítulo 370) pode ser propagado por contato direto ou aerossóis de partículas grandes e o influenza (Capítulo 372) pode ser propagado por aerossóis de partículas pequenas.

Independentemente da rota de propagação, o resfriado comum é iniciado pela infecção do epitélio. Influenza e adenovírus produzem um dano evidente no epitélio respiratório. Rinovírus e vírus sincicial respiratório, por outro lado, têm pouco ou nenhum impacto detectável no epitélio. Independentemente da fisiopatologia, todos os vírus estimulam uma resposta inflamatória não específica do hospedeiro que parece ser responsável por muitos dos sintomas associados com o resfriado comum (Fig. 369-1).

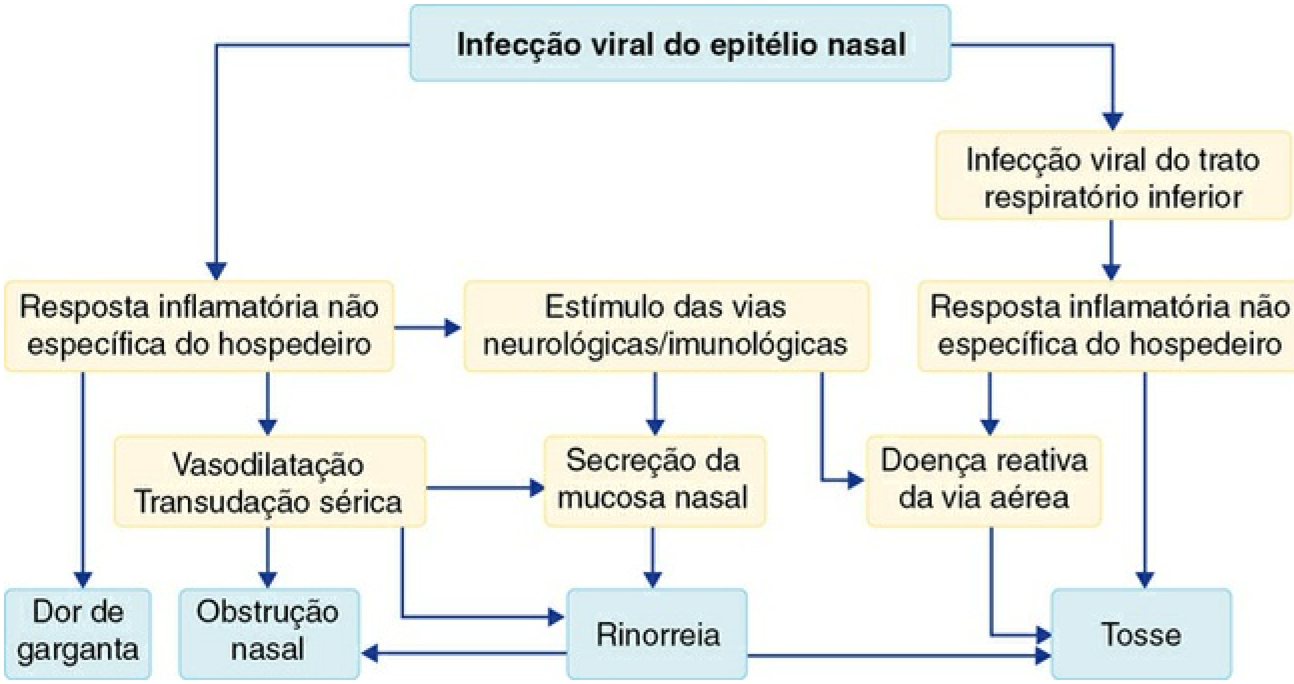

FIGURA 369-1 Patogênese proposta dos sintomas do resfriado comum. (Modificado de Richmond D, Hayden FG, Whitley R, eds. *Clinical Virology*, terceira edição, Washington, DC: ASM Press; 2009:1073.)

A obstrução nasal do resfriado comum parece resultar, principalmente, do fluxo sanguíneo nasal aumentado e o acúmulo de sangue na capacitância vascular do nariz. O aumento na secreção nasal associado com o resfriado comum também pode contribuir para a obstrução nasal. A rinorreia é resultado de permeabilidade vascular elevada com extravasamento de soro nas secreções nasais. A produção elevada de muco contribui para o aumento das secreções durante os últimos estágios da enfermidade.

Múltiplos fatores podem desempenhar um papel na patogênese da tosse. A tosse pode estar relacionada com infecção das vias respiratórias inferiores, com irritação dos receptores das vias respiratórias superiores, sendo que a reatividade da via respiratória é neurologicamente mediada, ou gotejamento pós-nasal levando à irritação faríngea.

O risco de infecção após a exposição aos vírus respiratórios é dependente, principalmente, da presença de anticorpos neutralizantes específicos. As respostas dos anticorpos para os rinovírus, adenovírus e vírus influenza são protetoras contra a infecção subsequente. A frequência de infecção com esses vírus é resultado da grande quantidade de sorotipos distintos do rinovírus e adenovírus e da capacidade dos vírus influenza de comportar-se como se houvesse múltiplos sorotipos de vírus, em virtude da mutação rápida dos antígenos apresentados na superfície do vírus. Os vírus parainfluenza, os vírus sinciciais e os metapneumovírus não produzem imunidade protetora, portanto a reinfecção é comum, embora o anticorpo preexistente modere a gravidade da doença.

A deficiência de ligação lectina-manose está associada a um aumento da incidência de resfriados comuns nas crianças pequenas. A proteção devida a essa resposta inata pode tornar-se menos importante à medida em que a criança se expõe a uma variedade de infecções e desenvolve imunidade específica. Os polimorfismos que aprimoram as respostas inflamatórias das citosinas podem estar associados à enfermidade respiratória mais grave.

Manifestações clínicas

A incubação do resfriado comum geralmente é curta, variando de dois a oito dias, embora os adenovírus possam ter uma incubação de até 13 dias. Dor ou irritação de garganta é frequentemente relatada como a primeira manifestação. O espirro também é um sintoma inicial comum. A obstrução nasal e a rinorreia desenvolvem-se rapidamente e, ao segundo ou terceiro dia após o início da enfermidade, são os sintomas mais incômodos. A tosse geralmente desenvolve-se posteriormente na enfermidade e, frequentemente é o sintoma mais inconveniente depois que o resfriado se resolve. O resfriado comum geralmente persiste por até uma semana, embora aproximadamente 25% possam durar até duas semanas.

Os achados físicos são limitados ao trato respiratório superior. O aumento da secreção nasal frequentemente é evidente para o examinador. Alteração na cor ou na consistência das secreções é comum durante o curso da doença e não é indicativa de sinusite ou superinfecção bacteriana.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial dos resfriados comuns inclui doenças não infecciosas, bem como outras infecções do trato respiratório superior. A rinite alérgica (Capítulo 259) tem um conjunto de sintomas semelhante ao do resfriado comum, embora a presença de coceira no nariz ou na conjuntiva sugira doença alérgica. A maioria dos pacientes sabe diferenciar essas enfermidades.

O envolvimento dos sínus está presente em resfriados não complicados e a sinusite bacteriana superimposta (Capítulo 434) é difícil de diferenciar do resfriado comum. Rinorreia que persiste sem melhora por mais de dez dias pode sugerir a presença de sinusite bacteriana, que irá responder a antibióticos.

Exames laboratoriais de rotina não são úteis para o diagnóstico e tratamento do resfriado comum. Embora os patógenos virais associados com o resfriado comum possam ser detectados por cultura, detecção de antígenos, reação em cadeia de polimerase ou métodos sorológicos, esses exames são de pouca utilidade, exceto se houver possibilidade de instituir tratamento com agente antiviral.

Tratamento Rx

A terapia antiviral específica geralmente não é útil para o tratamento do resfriado comum. Os inibidores de neuraminidase, oseltamivir e zanamivir (Capítulo 368), exercem um efeito modesto sobre as infecções pelo vírus influenza, porém a dificuldade em distinguir esse vírus dos outros patógenos do resfriado comum e a necessidade para iniciar o tratamento no começo da enfermidade – para um benefício máximo – são limitações práticas para o uso desses agentes em infecções respiratórias superiores. A terapia antibacteriana não é benéfica no tratamento do resfriado comum.

O tratamento do resfriado comum se baseia em medicamentos sintomáticos. Os tratamentos para obstrução nasal, rinorreia e garganta inflamada têm eficácia demonstrada nos adultos, mas não são claramente benéficos em crianças e não são

recomendados para crianças menores de quatro anos.

Congestão Nasal

Tanto os agentes adrenérgicos tópicos como os orais (Tabela 369-2) são descongestionantes nasais eficazes. Embora a comparação direta não tenha sido feita no resfriado comum, normalmente é aceito que os agentes tópicos, como a xilometazolina intranasal, são mais eficazes do que os medicamentos orais para congestão nasal.[1] No entanto, a pseudoefedrina oral, 60 mg em dose única para três a cinco dias, é superior ao placebo para alívio da congestão nasal [2,3] e é seguro. Uma dose de 30 mg, entretanto, não é superior a placebo.[4] O uso prolongado dos agentes adrenérgicos tópicos deve ser evitado para prevenir o desenvolvimento de um efeito rebote quando o medicamento é interrompido. A absorção sistêmica de oximetazolina e xilometazolina raramente está associada à bradicardia, hipotensão e coma. Os anti-histamínicos não têm efeito sobre a congestão nasal.

Tabela 369-2

Tratamentos para o resfriado comum

MEDICAMENTO	DOSE E DURAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS
Agentes adrenérgicos tópicos: oximetazolina	2-3 sprays de 0,05% solução a cada 12h conforme necessário por até 3 dias	Efeito rebote com congestão nasal após o uso prolongado Dor em ferroada ou queimação nasal
Agentes adrenérgicos orais: pseudoefedrina	60 mg a cada 4-6h até 240 mg/dia conforme necessário para a congestão nasal	Insônia Agitação
Anti-histamínicos: clorfeniramina	4 mg via oral a cada 4-6h até 24 mg/dia conforme necessário pra rinorreia ou espirros	Sedação
Anticolinérgicos: brometo de ipratrópio	2 sprays por narina de 0,06% solução a cada 6-8h conforme necessário para rinorreia	Ressecamento nasal

Rinorreia

O tratamento de rinorreia é feito, principalmente, por bloqueio do estímulo colinérgico da secreção glandular. O brometo de ipratrópio intranasal reduz a rinorreia nos resfriados em 22%-31%, quando comparado com o placebo e pode ser usado como um spray combinado com xilometazolina para aliviar a rinorreia e a congestão nasal.[1] Os efeitos colaterais mais comuns do ipratrópio intranasal são a irritação nasal e o sangramento.

Os anti-histamínicos de primeira geração (sedativos) reduzem a rinorreia em aproximadamente 25% em comparação com o placebo. Os anti-histamínicos de segunda geração ou “não sedativos” não têm efeito sobre os sintomas do resfriado comum[5] em um número limitado de estudos. Essas observações, a ausência de histamina nas secreções da maioria dos indivíduos com resfriado e a semelhança da resposta ao ipratrópio e anti-histamínicos de primeira geração sugerem que qualquer efeito dos anti-histamínicos sobre a rinorreia está relacionado com suas propriedades

anticolinérgicas, e não anti-histamínicas. Os principais efeitos colaterais associados ao uso de anti-histamínicos são sedação e ressecamento dos olhos, boca e nariz.

Tosse

A tosse durante os resfriados é produzida por diversos mecanismos diferentes e o tratamento deve ser direcionado para a causa subjacente mais provável. Se a tosse for provocada por obstrução nasal ou gotejamento pós-nasal, ela pode responder ao tratamento com um anti-histamínico ou uma combinação de anti-histamínico com descongestionante. Se tosse persistente resultar de doença da via respiratória reativa induzida por vírus ou de infecção viral das vias respiratórias inferiores, os pacientes podem beneficiar-se com terapia broncodilatadora (Capítulo 87). A tosse que persiste após a resolução de outros sintomas do resfriado ou que persiste em associação com a rinorreia não remitente pode ser resultado de sinusite e pode responder à terapia com antibióticos (Capítulo 434). A supressão da tosse inespecífica com codeína ou bromidrato de dextrometorfan não é eficaz e os expectorantes como a guaifenesina não são agentes antitussígenos eficientes.

Outros Medicamentos

Muitos pacientes têm diversos outros sintomas. Os agentes anti-inflamatórios não esteroides são eficazes para dor de cabeça, dor de ouvido, dor muscular e articular. No entanto, eles não aliviam a congestão nasal, a rinorreia nem a tosse.[6]

O zinco, que é um inibidor da protease do rinovírus 3C, essencial para a replicação do vírus, não tem um efeito antiviral significativo e não mostrou nenhum efeito ou, no máximo, efeito relativamente modesto na redução da gravidade do resfriado comum.[7] Esse benefício incerto também deve ser visto à luz dos efeitos colaterais do zinco. As pastilhas orais de zinco podem ser associadas à dor na boca e náusea ocasional, ao passo que o zinco intranasal pode provocar irritação nasal.

A equinácea não demonstrou benefícios na redução dos sintomas do resfriado comum em diversos estudos.[8] Dada a variação nos produtos de equinácea, contudo, é possível que seus preparos com diferentes perfis fitoquímicos possam ser úteis. Entretanto, o acúmulo de evidências sugere que é prudente assumir que a equinácea não é benéfica até que seja demonstrado efeito positivo no tratamento do resfriado comum.

Prevenção

A quimioprofilaxia ou imunoprofilaxia geralmente não é disponível para o resfriado comum. A imunização ou quimioprofilaxia para influenza (Capítulo 372) pode ser útil para a prevenção de resfriados causados por esse patógeno. Entretanto, os vírus influenza são responsáveis somente por uma pequena proporção dos resfriados. A vitamina C, mesmo em doses elevadas, não é benéfica. [9] Outras intervenções não farmacológicas tidas como profilaxias eficazes para o resfriado comum, porém de benefícios não comprovados, incluem zinco, vitamina E, equinácea, ginseng, probióticos, exercícios e lavagem das mãos. A lavagem das mãos e os exercícios têm benefícios

inegáveis para a saúde em geral e podem se recomendados independentemente da escassez de evidências específicas para a prevenção do resfriado comum. Outras intervenções, embora provavelmente seguras, não possuem benefícios palpáveis e simplesmente contribuem com os gastos de atendimento médico desnecessário relacionados com o resfriado comum.

Prognóstico

O resfriado comum, geralmente, não tem muito significado médico. Contudo, essas enfermidades são frequentemente complicadas por otite média (Capítulo 434) ou sinusite (Capítulo 434), que podem ser resultado direto da infecção viral ou podem ocorrer em função de uma superinfecção bacteriana. As exacerbações de asma (Capítulo 87) e de bronquite crônica (Capítulo 88) também são complicações importantes do resfriado comum.

Grau A

1. Eccles, R., Martensson, K., Chen, S. C. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with the common cold. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26:889–899.
2. Taverner, D., Latte, J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 24, 2007. [CD001953].
3. Eccles, R., Jawad, M. S., Jawad, S. S., et al. Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with the common cold. *Am J Rhinol*. 2005; 19:25–31.
4. Loose, I., Winkel, M. Clinical, double-blind, placebo-controlled study investigating the combination of acetylsalicylic acid and pseudoephedrine for the symptomatic treatment of nasal congestion associated with the common cold. *Arzneimittelforschung*. 2004; 54:513–521.
5. Sutter, A. I., Lemiengre, M., Campbell, H., et al. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2003. [CD001267].
6. Kim, S. Y., Chang, Y. J., Cho, H. M., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 8, 2009. [CD006362].
7. Marshall, I. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2006. [CD001364].
8. Turner, R. B., Bauer, R., Woelkart, K., et al. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections [see comment]. *N Engl J Med*. 2005; 353:341–348.
9. Douglas, R. M., Hemila, H., Chalker, E., et al. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 18, 2007. [CD000980].

Leituras sugeridas

Meltzer, E. O., Caballero, F., Fromer, L. M., et al. Treatment of congestion in upper respiratory diseases. *Int J Gen Med*. 2010; 3:69–91. *Análise.*

Pappas, D. E., Hendley, J. O. The common cold and decongestant therapy. *Pediatr Rev*. 2011; 32:47–55. *Análise detalhada e guia prático para a terapia.*

No Brasil

No Brasil, a imunização contra influenza é acessível a todos os indivíduos com 60 anos e mais, e a determinados grupos de pacientes, de acordo com as condições mórbidas que apresentem, através do Programa de Imunobiológicos Especiais, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs).

Estudo sobre a etiologia das doenças respiratórias em profissionais de saúde, em São Paulo, mostrou que os rinovírus eram responsáveis por 37,7% e o influenza, por 12,3% das infecções respiratórias de vias aéreas superiores. Não foi demonstrada sazonalidade nas infecções por rinovírus, e 19,3% dos profissionais haviam sido vacinados contra influenza no período de estudo.

Outro estudo, realizado em Fortaleza, Ceará, mostrou que mais de 92% dos pacientes que procuram serviços de saúde com infecções respiratórias agudas têm outras doenças respiratórias que não a pneumonia. Adicionalmente, observa-se que a incidência de doenças respiratórias é mais elevada em crianças abaixo de um ano e de um a quatro anos, com taxas de incidência de 115,7 e 516,2/1.000, respectivamente.

Em estudo de base populacional, realizado em São Paulo, entre 2008 e 2009, com 1.185 crianças e adolescentes, 7,3% da amostra relatou bronquite aguda, 22,6% rinite e 15,3% sinusite. A ocorrência destas condições esteve associada a idade, etnia e condições de moradia.

Bibliografia

Bellei, N., Carraro, E., Pedrosa, A. H.S., Benfica, D., Granato, C. F.H. Influenza and Rhinovirus infection among Health-Care Workers. *Respirology*. 2007; 12(1):100–103.

Façanha, M. C.P., Ciarlini, A. Doenças Respiratórias Agudas em Serviço de Saúde entre 1996-2001, Fortaleza. *Ceará. Rev Saúde Pública*. 2004; 38(3):346–350.

Sousa, C. A., César, C. L., Barros, M. B., Carandina, L., Goldbaum, M., Pereira, J. C. Respiratory diseases and associated factors: population-based study in São Paulo 2008-2009. *Rev Saúde Pública*. 2012; 46(1):16–25.

Vírus sincicial respiratório

Edward E. Walsh

Definição

O vírus sincicial respiratório (VSR), que provoca surtos anuais de doença no inverno, é a mais importante causa isolada de bronquiolite e pneumonia em lactentes jovens e é um agente comum de doença em crianças mais velhas e adultos jovens. O VSR pode causar doença grave em idosos, adultos com doenças cardiopulmonares e indivíduos gravemente imunocomprometidos.

O Patógeno

O VSR é um vírus envelopado de fita simples de RNA da família *Paramyxoviridae*, gênero Pneumovirus e é relacionado com o recentemente identificado metapneumovírus humano. Duas grandes glicoproteínas transmembrana (G, proteína de fixação; F, proteína de fusão) transportam epítopos neutralizantes, e duas proteínas não estruturais (NS1 e NS2) bloqueiam a atividade antiviral do interferon-α, ao passo que uma forma secretada de G contém um motivo de quimiocina CX3C que pode ser importante na modulação das respostas imunológicas à infecção. Dois grupos principais de vírus (A e B), cada um com quatro a cinco subgrupos, são distinguíveis.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, as epidemias geralmente começam nos estados do Sul no fim do outono, deslocam-se de modo regular para o Norte e chegam ao pico em fevereiro e março nos climas mais frios. O VSR causa aproximadamente 100.000 hospitalizações e é responsável por 60% dos casos de bronquiolite e 25% dos de pneumonia em lactentes nos Estados Unidos. A mortalidade entre os lactentes é relativamente baixa nos Estados Unidos, cerca de 250 mortes por ano; no entanto, essas mortes são mais comuns em países subdesenvolvidos. Cerca de 70% dos lactentes são infectados em seu primeiro inverno e os remanescentes, no ano seguinte. Os VSR são transmitidos, principalmente, pelo contato direto com fômites de grandes partículas de secreções respiratórias em vez de pela aerossolização de partículas pequenas.

Cerca de 1% a 3% das infecções primárias necessitam de hospitalização, mas prematuridade, doenças cardíacas congênitas, displasia broncopulmonar e imunossupressão aumentam de forma significativa o risco de doença grave. A doença grave é associada a polimorfismos específicos nas regiões promotoras de genes de

citocinas. A hospitalização é mais frequente em pacientes entre um e seis meses de idade, com média de idade de dois meses. A reinfecção ocorre repetidamente durante toda a vida, embora a enfermidade seja menos grave e a hospitalização, incomum, exceto em pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares de base.

Embora muitas vezes não seja uma hipótese diagnóstica considerada, a infecção pelo VSR é frequente em adultos e, em certas populações, pode ser grave. Em um estudo britânico o VSR foi responsável por 17% das doenças respiratórias que demandaram atendimento médico em pacientes acima de 45 anos. Em um estudo norte-americano sobre pneumonia adquirida na comunidade em adultos (Capítulo 97), o VSR ficou em terceiro lugar, atrás dos pneumococos e do influenza. Além disso, a infecção pelo VSR foi associada a cerca de 10% das hospitalizações por sintomas pulmonares agudos no inverno em idosos da comunidade, uma taxa similar àquela do vírus influenza.

Fisiopatologia

Em infecções adquiridas naturalmente, o vírus entra mais comumente pelo nariz ou pelo olhos e, em seguida, propaga-se do trato respiratório superior para o inferior. Os achados patológicos incluem infiltração linfocítica peribronquiolar com edema, obstrução e necrose. Bronquiolite, com diversas áreas de atelectasia, e pneumonia, com infiltração intersticial de células mononucleares e alvéolos preenchidos por edema e necrose, desenvolvem-se em pacientes infectados. A imunidade adquirida naturalmente é incompleta e não é duradoura. As infecções de repetição são comuns, mas doença grave é incomum em adultos, exceto nos imunocomprometidos.

Manifestações clínicas

Após um período de incubação de dois a oito dias, os lactentes apresentam sintomas respiratórios superiores com injeção conjuntival, secreção nasal mucopurulenta, tosse e febre de grau baixo. Otite média ocorre frequentemente e, em geral em associação com bactérias. Após vários dias, os sintomas do trato respiratório inferior se manifestam em 25% a 50% dos lactentes, com tosse, chiado, taquipneia, uso de músculos acessórios e cianose ocorrendo com a progressão da doença. Sibilos expiratórios, roncos e estertores finos são os achados mais comuns ao exame dos pulmões. Apneia súbita pode desenvolver- se nos lactentes mais jovens. A mortalidade é de cerca de 1% nos lactentes hospitalizados, desde que sejam crianças anteriormente saudáveis, mas pode atingir 37% nos lactentes com afecções cardíacas. Hiperinsuflação e pneumonite intersticial difusa são os achados radiográficos mais frequentes. A eliminação de altos títulos de vírus dura de sete a dez dias, embora os lactentes imunocomprometidos possam excretar vírus durante um mês ou mais, mesmo quando são assintomáticos. Coinfecção com outros vírus respiratórios não é incomum, mas não é clinicamente discernível.

A doença em adultos jovens geralmente dura uma semana, normalmente com sintomas respiratórios superiores. Muitos pacientes têm sintomas respiratórios inferiores, especialmente sibilos, e perdem dias de trabalho devido à procura de atendimento médico. A eliminação do vírus em títulos baixos persiste de três a cinco dias. Em pessoas idosas, a taxa de ataque do VSR chega a 5% por ano. A presença de

sibilos é mais comum do que em influenza (Capítulo 372), ao passo que a febre é menos comum. Em idosos mais frágeis ou em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica subjacente ou insuficiência cardíaca, pode ocorrer doença grave. As taxas do ataque em surtos nosocomiais em casas de repouso variam de 10% a 15%, com estertores e sibilos evidentes em um terço dos pacientes e pneumonia radiograficamente confirmada em cerca de 10%. A incidência precisa da superinfecção bacteriana é desconhecida, mas provavelmente é semelhante à que é vista com a infecção do vírus influenza.

Infecção por VSR foi documentada em até 10% dos receptores de transplante de medula óssea e naqueles com leucemia aguda durante os meses de inverno. Os sintomas respiratórios superiores frequentemente levam aos sintomas do trato respiratório inferior.

Diagnóstico

Em lactentes, o diagnóstico presumível é sugerido por sintomas típicos durante a temporada epidêmica, porém o diagnóstico frequentemente não é aventado em adultos. Em lactentes, a sensibilidade da cultura viral é cerca de 75% e os testes rápidos que dependem da detecção do antígeno viral nas secreções respiratórias, como a imunofluorescência ou o imunoensaio enzimático (EIA), têm uma sensibilidade de aproximadamente 80%. A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é consideravelmente mais sensível que a cultura. Em adultos imunocomprometidos a detecção de antígeno de VSR em *swabs* de orofaringe por EIA é positiva em apenas 15%, mas tem 90% de sensibilidade quando são usados espécimes de lavado broncoalveolar.

Em adultos,a cultura viral tem uma sensibilidade de 30%, mas os testes RT-PCR detectam a infecção em três quartos dos casos de cultura negativa que seriam soropositivos com o teste do soro agudo e convalescente. A imunofluorescência e o EIA não são úteis em adultos. Em pacientes imunocomprometidos, as radiografias de tórax demonstram infiltrados intersticiais e alveolares difusos. Um indício clínico útil da presença de VSR é a presença quase universal de sinusite comprovada radiograficamente. A presença de sintomas do trato respiratório superior é importante para o diagnóstico diferencial desta doença com a pneumonia por citomegalovírus (Capítulo 384).

Tratamento Rx

A terapia para os lactentes hospitalizados inclui hidratação, oxigênio, broncodilatadores e, ocasionalmente, medicação antiviral específica. A eficácia de nebulização com broncodilatadores é variável, mas uma parte dos lactentes responde. Glicocorticosteroides não demonstraram ser benéficos. A terapia antiviral específica é limitada à ribavirina inalada (20 mg/mL de solução administrada por aerossol, tipicamente durante seis horas, três vezes ao dia, de três a cinco dias). O tratamento com altas doses (2 g em 60 mg/mL) e de curta duração (duas horas, três vezes ao dia) é considerado equivalente. A maioria dos lactentes não necessita de terapia, porém o tratamento com ribavirina parece ser benéfico para lactentes e crianças com alto risco

para doença grave e também para aqueles que estão gravemente doentes.[1]

Nenhum estudo controlado por placebo sobre o efeito da ribavirina inalada foi realizado em adultos com doença grave por VSR, mas a evidência acumulada sugere benefício em adultos imunocomprometidos com pneumonia por VSR (2 g em 60 mg/mL por dez dias), especialmente se iniciada antes da ocorrência de insuficiência respiratória.

Os estudos que usam anticorpos monoclonais (palivizumab, 15 mg/kg uma vez) combinados com ribavirina inalada sugerem benefícios no tratamento da pneumonia por VSR em adultos imunocomprometidos, embora estudos aleatorizados conclusivos não tenham sido publicados. A superinfecção bacteriana pode ocorrer, sendo que *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297) e *Haemophilus influenzae* (Capítulo 308), são os organismos mais frequentes. Para esses pacientes, o tratamento antimicrobiano apropriado (Capítulo 97) é obrigatório.

Prevenção

Adesão aos princípios-padrão de controle de infecções (p. ex., uso de luvas, capotes e lavagem frequente das mãos) pode reduzir substancialmente a disseminação nosocomial. Não há vacina disponível. A utilização de anticorpo monoclonal humanizado a VSR (palivizumab, 15 mg/kg mensalmente durante a temporada do VSR) intramuscular demonstrou ser benéfica quando administrada profilaticamente a lactentes de alto risco com doença cardiopulmonar subjacente ou prematuridade.

Prognóstico

A infecção por VSR em adultos gravemente imunocomprometidos, como os receptores de transplante de medula óssea (Capítulo 181) e pacientes com leucemia aguda (Capítulo 189) em uso de quimioterapia citotóxica, apresenta uma taxa de mortalidade de 60% quando se desenvolve pneumonia. Os fatores de risco para um mau prognóstico incluem o grau de linfopenia e, em um estudo, o uso do sangue do cordão umbilical como fonte de células-tronco alogênicas (Capítulo 181). A associação entre ocorrência de bronquiolite grave e desenvolvimento subsequente da asma permanece sem solução. Em hospedeiros normais o resultado geralmente é bom.

Grau A

1. Ventre, K., Randolph, A. G. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2007. [CD000181].

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus activity—United States, July 2008–December 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:230–233. *Los datos estadounidenses indican que se producen unas 180.000 hospitalizaciones y 14.000 fallecimientos en adultos mayores de 65 años*

Welliver, R. C. Pharmacotherapy of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10:289–293. *Análise.*

No Brasil

As infecções por VSR não são de notificação compulsória no Brasil. Entretanto, esse vírus tem sido encontrado com grande frequência, em nosso meio, principalmente entre crianças. Em estudo prospectivo, realizado com 407 crianças com infecção respiratória aguda, em 2008, na região Nordeste do Brasil, o VSR foi identificado em 37% das amostras. Outro estudo, realizado com 47 idosos com infecção respiratória aguda entre 2002 e 2003, em Botucatu, São Paulo, mostrou prevalência menor, de 2%, de VSR e metapneumovírus.

Bibliografia

Patrícia, G. M., Bezerra, Murilo, C. A., Britto, Jailson, B., Correia, Maria do Carmo, M. B., Duarte, Angela, M., Fonceca, Katie Rose, Mark, J., Hopkins, Luis, E., Cuevas, Paul, S., McNamara, F. Viral and Atypical Bacterial Detection in Acute Respiratory Infection in Children Under Five Years. *PLoS One*. 2011; 6(4):e18928.

Watanabe, Aripuanã, Sakurada Aranha, Carraro, Emerson, Candeias, João, Manuelo Grisi, Donalísio, Maria, Rita, Leal, Élcio, Granato, Celso, Francisco Hernandes, Bellei, Nancy. Viral etiology among the elderly presenting acute respiratory infection during the influenza season/ Etiologia viral de infecção respiratória aguda entre idosos, durante a temporada de gripe. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(1):18–21.

371

Doenças do vírus da parainfluenza

Geoffrey A. Weinberg and Kathryn M. Edwards

Definição

Os vírus humanos de parainfluenza (hPIVs) são causas importantes de um largo espectro de enfermidades respiratórias. Em lactentes e crianças pequenas eles produzem infecções agudas do trato respiratório superior e inferior que variam desde o resfriado comum (Capítulo 369) e da otite média (Capítulo 434) até a crupe grave, bronquiolite e pneumonia (Capítulo 97). Em crianças mais velhas e adultos, a doença geralmente é limitada ao trato respiratório superior (Capítulo 96), embora indivíduos imunocomprometidos possam desenvolver insuficiência respiratória fatal.

O Patógeno

Os hPIVs são vírus RNA envelopados, de fita simples e não segmentados que pertencem a dois gêneros da família Paramyxoviridae. Os membros dessa família também incluem o vírus sincicial respiratório (VSR; Capítulo 370), o metapneumovírus humano (Capítulo 369), o vírus do sarampo (Capítulo 375), o vírus da caxumba (Capítulo 377), os vírus Hendra e Nipah e os vírus patogênicos animais da doença de Newcastle, da cinomose canina e da peste bovina. O genoma do hPIV codifica seis proteínas estruturais. As proteínas hemaglutinina-neuraminidase (HN) e de fusão (F), que são expostas no envelope lipídico de dupla camada que circunda o complexo helicoidal de nucleocapsídeo-RNA, medeiam a fixação às glicoproteínas do hospedeiro que contêm ácido siálico e a penetração do vírus nas células suscetíveis dos mamíferos. Essas proteínas retiveram sua estabilidade antigênica por muitos anos, ao contrário dos antígenos de variação menores e maiores (*drift and shift*) dos vírus influenza. Os quatro sorotipos do hPIV são chamados de tipos de 1 a 4, incluindo dois subgrupos (A e B) do vírus tipo 4.

Epidemiologia

Os hPIVs são ubíquos, com distribuição geográfica mundial. Sua transmissão é feita, principalmente, por fômites de partículas grandes e contato próximo entre pessoas. A atividade do vírus parainfluenza exibe padrões endêmicos e epidêmicos, com cada sorotipo favorecendo diferentes grupos etários e distintas síndromes clínicas, mas com sobreposição suficiente para impedir que seja feito diagnóstico específico com base unicamente em fundamentos clínicos e epidemiológicos.

A infecção primária por hPIV ocorre no início da infância. Dentre os vírus parainfluenza, o tipo 3 (hPIV-3) geralmente infecta inicialmente os lactentes, sendo que de 50% a 67% deles demonstram evidência sorológica de infecção no primeiro ano de vida. Os vírus parainfluenza 1 e 2 (hPIV-1 e hPIV-2, respectivamente) costumam infectar crianças entre dois e cinco anos de idade. O vírus parainfluenza 4 (hPIV-4) é causa de infecções respiratórias sintomáticas em menor frequência.

Até o início dos anos 1960, o hPIV-1 provocava doença endêmica anual nos Estados Unidos, mas, nas últimas décadas, tem sido associado a surtos que ocorrem a cada dois anos no outono de anos ímpares. As infecções por hPIV-2 seguem o mesmo padrão curioso, porém ocorrem em menor frequência que as infecções por hPIV-1. As infecções por hPIV-3 permanecem endêmicas ao longo do ano, com picos no final da primavera. O período de incubação para todos os sorotipos de hPIV é de três a seis dias em adultos infectados experimentalmente, porém parece ser de dois a quatro dias em crianças infectadas naturalmente.

Os hPIVs ficam atrás apenas do VSR como a causa das infecções do trato respiratório superior e inferior em crianças pequenas nos Estados Unidos. Em um estudo com base na população de crianças com menos de cinco anos hospitalizadas com febre ou infecção aguda no trato respiratório, 7% tinham infecção por hPIV confirmada laboratorialmente (pelas técnicas de cultura celular e amplificação molecular), comparados com 19% com infecção por VSR e 6% com infecção pelos vírus influenza A ou B. A taxa de internação por infecção por hPIV em crianças menores de cinco anos foi de 1,02 para cada 1.000 crianças por ano. Extrapolando para toda a população dos Estados Unidos, esses dados sugerem que, aproximadamente, 23.000 das internações anuais por hPIV ocorrem em crianças menores de cinco anos. As taxas de consultas nos departamentos de emergência e em ambulatórios atribuíveis às infecções por hPIV em crianças pequenas são de dez a 50 vezes maiores. Além disso, a imunidade à infecção por hPIV não é completa nem duradoura, portanto as crianças mais velhas e os adultos podem apresentar infecção sintomática que, às vezes, pode levar a consultas médicas e internação.

Manifestações clínicas

Infecção Primária

A doença associada à infecção primária por hPIV varia de acordo com a idade e o sorotipo viral. Condições médicas de base, como doenças cardiopulmonares ou imunológicas, também influenciam a gravidade da doença. Grandes estudos de coortes e estudos longitudinais de famílias mostraram que as infecções por hPIV são responsáveis por cerca de 65% de crupe, de 20% a 40% das infecções respiratórias inferiores e 20% das infecções respiratórias superiores em crianças pequenas. A maioria das crianças teve infecção primária por hPIV quando entraram na escola primária. Assim, embora o hPIV também provoque infecções respiratórias superiores em adultos, essas são reinfecções mais do que infecções primárias (ver adiante). Em geral, o hPIV-1 e o hPIV-2 são mais comumente associados ao crupe, ao passo que a infecção por hPIV-3 normalmente

apresenta-se como enfermidade febril não diferenciada, bronquiolite ou pneumonia.

A infecção inicia-se caracteristicamente com sinais e sintomas respiratórios, notadamente coriza, rinorreia, faringite sem adenopatia cervical e febre baixa. Os sintomas, que persistem de três a cinco dias, podem ser imprevisíveis e resultar em insuficiência respiratória aguda. Em aproximadamente 15% a 25% das crianças infectadas, os sinais de doença do trato respiratório inferior desenvolvem-se, normalmente apresentando-se como crupe, mas, às vezes, como bronquiolite ou pneumonia, indistinguíveis da infecção por VSR. Quando o crupe se desenvolve, a criança apresenta uma tosse áspera, em latido, com notável estridor inspiratório, dispneia e angústia respiratória. Esses sintomas, que podem ser espasmódicos, ocorrem a partir da inflamação e do edema subglóticos. Ocasionalmente um estridor grave pode ocorrer, tornando necessário que se faça o diagnóstico diferencial com epiglotite provocada pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (Capítulo 308), embora epiglotite seja muito menos frequente nos Estados Unidos desde que a vacinação universal para Hib tornou-se rotina, em 1990.

A crupe é muito rara em adultos, mas está associada com o hPIV em relatos de casos isolados. A epiglotite é mais comum em adultos, mas está mais associada às infecções estafilocócicas ou estreptocócicas. A epiglotite é uma emergência médica em pacientes de todas as idades e deve ser diferenciada da crupe para que seja instituída a terapia adequada, inclusive a entubação orotraqueal (Capítulo 437). As diferenças entre essas duas entidades são mostradas claramente em radiografias laterais do pescoço, onde o edema subglótico e um estreitamento são vistos na crupe, e o inchaço da epiglotite é visto na epiglote (Figs. 371-1 e 371-2). As crianças com bronquiolite ou pneumonia provocadas por hPIV têm tosse, estertores e sibilos associados com hipoxia e as radiografias torácicas geralmente exibem retenção de ar.

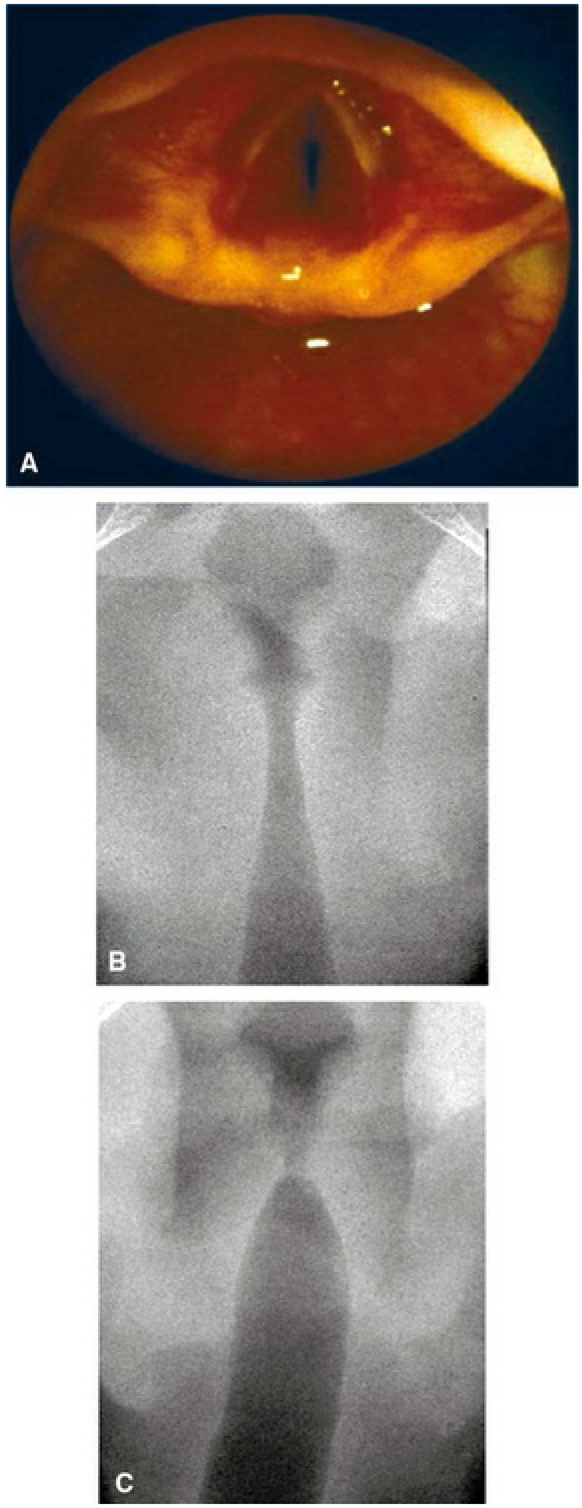

FIGURA 371-1 Edema subglótico.
Visualização endoscópica do edema subglótico no crupe viral (**A**). Apresentação radiológica do edema subglótico no crupe viral provocando estreitamento ("sinal do campanário") da sombra do ar traqueal (**B**) em comparação com uma sombra aérea normal (**C**). (De Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

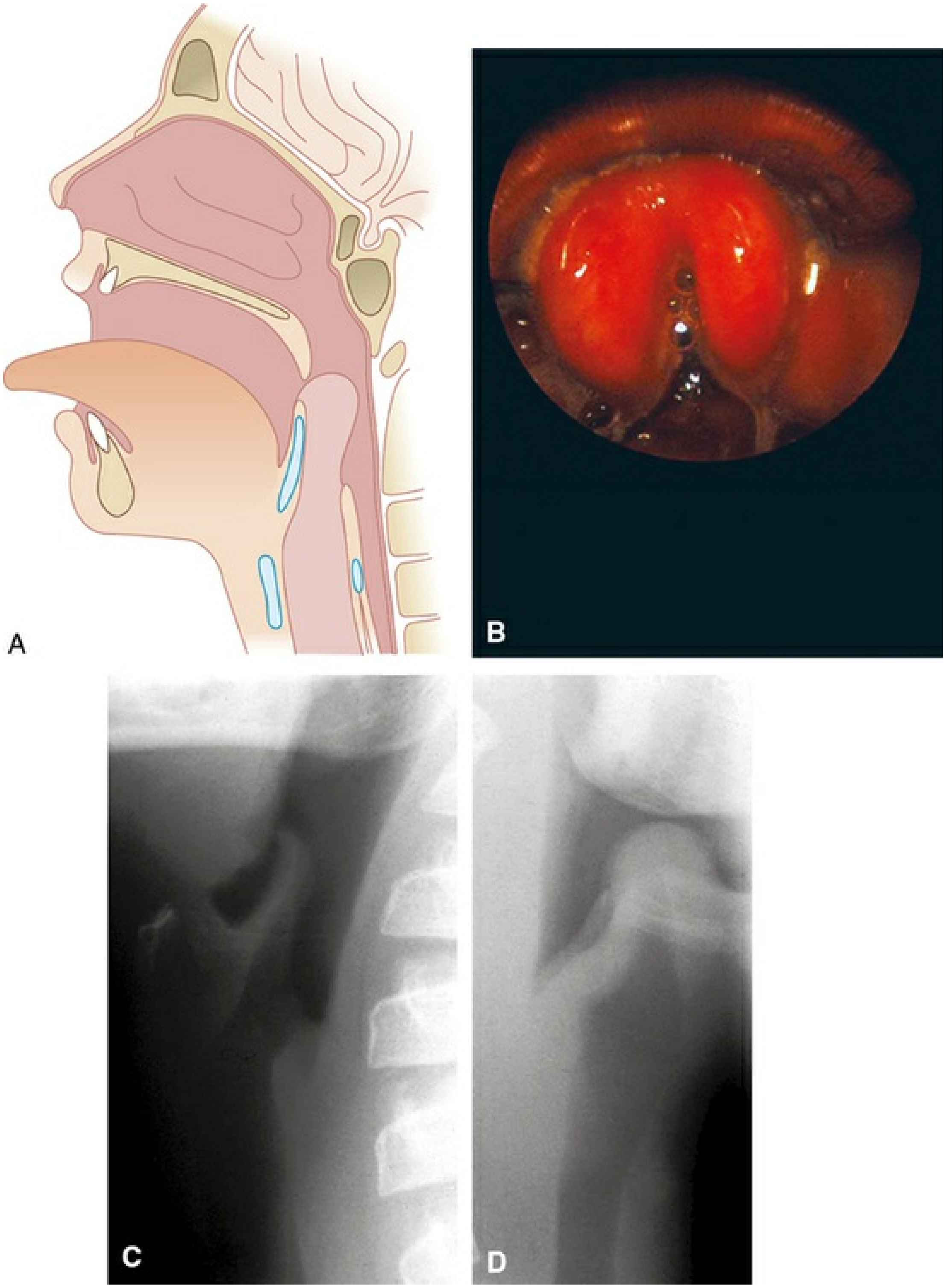

FIGURA 371-2 Epiglotite.
Visualização esquemática (**A**) e endoscópica (**B**) da epiglotite. As típicas radiografias laterais do pescoço de uma criança normal (**C**) e de uma criança com epiglotite (**D**; o “sinal do polegar” da epiglotite edemaciada) são exibidas. (De Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

Reinfecção

A reinfecção pelos vírus parainfluenza é menos grave e caracteristicamente causa sintomas de resfriado em crianças e adultos normais. Estima-se que a reinfecção com hPIV represente de 1% a 15% de todas as doenças respiratórias agudas em adultos, na maioria das vezes infecções do trato respiratório superior não complicadas. Entretanto, como no caso do VSR, alguns adultos podem desenvolver doença grave, com necessidade

de internação e suporte ventilatório. Nesses pacientes, febre, tosse, dispneia e sibilos são comuns. Alterações radiológicas, infiltrados lobares ou intersticiais são encontrados em 50% dos adultos internados com infecção por hPIV.

Idosos e Pacientes Imunocomprometidos

Os surtos de infecção por hPIV em casas de repouso podem levar a uma alta incidência de pneumonia; da mesma forma, infecções por hPIV geralmente causam pneumonia grave em crianças e adultos imunocomprometidos. Dentre os idosos saudáveis residentes em asilos, as infecções por hPIV são tão comuns quanto as infecções provocadas pelos vírus influenza A ou B, ou por VSR. Em um estudo extenso em receptores de transplante de células-tronco, 7% desenvolveram infecções por hPIV e, destes, 90% por hPIV-3. Apesar de quase 80% desses casos serem adquiridos na comunidade, os surtos nosocomiais ocorrem até mesmo nas unidades de transplante de célula-tronco.

Aproximadamente 25% dos receptores do transplante da célula-tronco infectados por hPIV desenvolvem doença respiratória inferior; a maioria nos primeiros 100 dias após o transplante, quando a linfopenia é mais pronunciada. Os fatores de risco mais identificados para qualquer infecção por hPIV e para infecção grave nesses casos são transplante alogênico de doadores não relacionados ou irmãos não compatíveis e o uso de corticosteroides, especialmente em altas doses. Febre, tosse, dispneia e expectoração são os sintomas mais comuns. A coinfecção, especialmente por *Aspergillus* (Capítulo 347), pode ocorrer nos receptores do transplante de células-tronco com pneumonia.

Diagnóstico

Embora se possa suspeitar de infecção por hPIV baseada em achados clínicos e epidemiológicos, o diagnóstico específico exige isolamento do vírus ou detecção do antígeno viral nas secreções respiratórias. As reações em cadeia de polimerase via transcrição reversa (RT-PCR) são testes altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico. Por outro lado, as culturas de células do rim do macaco ou do rim embriônico humano podem ser usadas para cultivar o vírus, com efeitos citopáticos detectados dentro de cinco a dez dias (exceto para o hPIV-4, que precisa de mais de três semanas). Os testes de imunofluorescência rápida direta ou indireta são menos sensíveis do que a cultura, mas ainda são usados em muitos laboratórios clínicos.

O diagnóstico definitivo da infecção por parainfluenza em adultos, mesmo por RT-PCR, pode ser mais difícil do que em crianças, supostamente porque menos vírus é eliminado por adultos parcialmente imunes. Contudo, normalmente o vírus pode ser recuperado de secreções nasofaríngeas ou do fluido da lavagem broncoalveolar nos receptores do transplantes de célula-tronco com pneumonia.

Tratamento

O tratamento antiviral específico da infecção por hPIV atualmente não é disponível. A ribavirina aerossolizada, aprovada para uso na infecção por VSR, tem atividade *in*

vitro contra o hPIV, todavia os estudos sobre crianças e adultos imunocomprometidos com pneumonia por hPIV grave não mostraram nenhum benefício, mesmo quando era administrada com imunoglobulina intravenosa concomitante.

Para crianças anteriormente saudáveis com crupe, o conforto geral, que geralmente significa sentar no colo dos pais ou de algum cuidador, é altamente recomendado. O ar umidificado (inalação) tem mostrado cada vez mais que não tem benefícios e que realmente está associado a efeitos colaterais, incluindo ansiedade, dificuldade com o monitoramento e contaminação bacteriana e fúngica de umidificadores de ar quente e frio. O oxigênio pode ser ofertado ao segurar a ponta do tubo próximo do nariz e da boca (oxigenação adicional).

As crianças com crupe branda a moderada (*i. e.*, sem estridor nem tiragem torácica significativa, ou com estridor e tiragem, mas sem agitação) podem receber dexametasona oral, 0,6 mg/kg do peso corporal, e ficar em observação. Se houver melhora, podem receber alta. As crianças com crupe grave (estridor, tiragem da parede torácica e agitação) podem beneficiar-se com oxigenação adicional, inalar epinefrina racêmica (0,05 mL/kg do peso corporal de uma solução de epinefrina racêmica a 2,25% para nebulização, até a dose máxima de 0,5 mL)[1]. Se não houver epinefrina racêmica disponível, efeitos equivalentes podem ser alcançados pela nebulização de 0,5 mL/kg de L-epinefrina 1:1.000 até uma dose máxima de 5 mL) e dexametasona. As crianças devem ser internadas caso não apresentem melhora significativa após várias horas de observação e terapia.

A dexametasona oral é tão eficaz quanto a dexametasona intramuscular ou a budesonida nebulizada, e mais fácil de administrar. Os corticosteroides diminuem a necessidade por internação e visitas de retorno,[2] diminuem o tempo de permanência tanto na emergência como nas enfermarias hospitalares.[2] e diminuem a necessidade de entubação para ventilação mecânica. Em geral, não há razões para instituir tratamento antibiótico ou broncodilatador de curta ação em crianças com crupe.

Prevenção

Há testes clínicos de vacinas vivas atenuadas para hPIV em andamento. Pelo menos uma vacina candidata para estudo combina hPIV-3 e VSR em uma tentativa de prevenir essas infecções comuns em crianças pequenas.

Grau A

1. Bjornson, C., Russell, K. F., Vandermeer, B., et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2011. [CD006619].
2. Russell, K. F., Liang, Y., O'Gorman, K., et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2011. [CD001955].

Leituras sugeridas

Hodson, A., Kasliwal, M., Streetly, M., et al. A parainfluenza-3 outbreak in a SCT unit: sepsis with multi-organ failure and

multiple co-pathogens are associated with increased mortaliry. *Bone Marrow Transplant*. 2011. *[Epub ahead of print.] Apesar do tratamento, a taxa de mortalidade foi de 63% em uma unidade de transplante.*

Schiffer, J. T., Kirby, K., Sandmaier, B., et al. Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009; 94:1101–1108. *Série retrospectiva Grande descreve a epidemiologia da hPIV e outras infecções virais respiratórias em receptores de transplante de células-tronco.*

Wald, E. L. Croup: common síndrome and therapy. *Pediatr Ann*. 2010; 39:15–21. *Revisão.*

No Brasil

Em nosso meio, a prevalência dos vírus parainfluenza é considerável. O Brasil conta com um Sistema de Vigilância de Influenza, através do qual são coletadas amostras de secreção em unidades-sentinela, distribuídos em 58 municípios, em todos os estados da Federação. Vide seção "No Brasil", no capítulo 372, Influenza.

Bibliografia

Ministério da Saúde. Disponível em: www.portal.saude.gov.br. Acessado em 11/09/2012.

Influenza

Frederick G. Hayden

Definição

Influenza é uma doença respiratória febril aguda que ocorre em surtos anuais de gravidade variável e causa epidemias mundiais (pandemias) imprevisíveis. O vírus causador infecta o trato respiratório, é altamente contagioso e, de forma característica, produz sintomas sistêmicos proeminentes inicialmente na doença. A infecção pelo vírus da influenza pode produzir várias síndromes clínicas em adultos, incluindo resfriados comuns, faringite, traqueobronquite e pneumonia. Em contraposição, infecções por outros vírus respiratórios, como vírus sincicial respiratório (Capítulo 370) ou adenovírus (Capítulo 373), podem produzir doença semelhante à influenza. Os vírus influenza A causaram cinco pandemias de variadas gravidades aos longo dos últimos 120 anos (Tabela 372-1). A pandemia de 1918 a 1919 provocou, pelo menos, 500.000 mortes nos Estados Unidos e mais de 40 milhões pelo mundo, ao passo que a pandemia da H1N1 de 2009 esteve associada, substancialmente, com uma mortalidade menor. As epidemias de influenza são associadas a enorme morbidade, perda econômica e substancial mortalidade. As epidemias recentes causaram em média mais de 36.000 mortes relacionadas com problemas respiratórios e circulatórios e mais de 200.000 hospitalizações apenas nos Estados Unidos.

Tabela 372-1

Subtipos antigênicos do vírus influenza a associados com a influenza pandêmica ou semelhante à pandêmica

ANO	INTERVALO (ANO)	DESIGNAÇÃO DO SUBTIPO	EXTENSÃO DA MUDANÇA ANTIGÊNICA NA PROTEÍNA DE SUPERFÍCIE INDICADA*	GRAVIDADE DA PANDEMIA (MORTALIDADE)
1889	?42-59	H3N?	H+++N?	Grave
1918	18	H1N1†	H+++N+++	Muito grave
1957	39	H2N2	H+++N+++	Grave
1968	11	H3N2	H+++N−	Moderado‡
1977	9	H1N1	H+++N+++	Insignificante§
2009	32	H1N1	H++N++	Brando- moderado§

+ = Mudança pequena; ++ = mudança moderada; +++ = mudança grande; − = sem mudança.

*Em comparação com o vírus antecedente ou cocirculante.

†Anteriormente designados H0N1 (protótipo do vírus suíno) ou Hsw1N1.

‡A população tinha alguma imunidade à neuraminidase N2.

§A população mais velha tinha boa imunidade em decorrência da infecção prévia com vírus anteriormente circulantes, antigenicamente idênticos (1977) ou relacionados (2009). Os nascidos após 1957 tiveram infecção primária. O impacto do vírus pandêmico de 2009, com base na estimativa dos anos de vida perdidos, foi comparável ao observado na pandemia de 1968 nos Estados Unidos.

O Patógeno

Os vírus influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae* e são divididos em três tipos (A, B e C), distinguidos por suas proteínas internas e externas (Tabela 372-2). O vírion (Fig. 372-1) é uma partícula de tamanho médio, envelopada e pleomórfica coberta com dois tipos de espículas da glicoproteína da superfície; a hematoglutinina trimérica (H ou HA) e tetramérica, a neurominidase em formato de cogumelo (N ou NA). O invólucro é composto de uma bicamada lipídica sobrejacente à matriz proteica (M1) que envolve o genoma viral segmentado. Os vírus influenza C possuem sete segmentos e somente uma única glicoproteína de superfície. Enquanto os vírus da influenza B e C são principalmente patógenos humanos, os vírus influenza A infectam principalmente aves aquáticas e às vezes outros hospedeiros animais, incluindo outras aves, suínos, cavalos, mamíferos marinhos, felinos e cães. Os vírus da influenza A são, adicionalmente, classificados em subtipos com base nas suas glicoproteínas HA e NA. Dezesseis subtipos de HA e nove de NA são reconhecidos na natureza, mas apenas três HAs (H1, H2 e H3) e duas NAs (N1 e N2) foram documentadas até agora nos vírus de influenza A humana epidêmica e pandêmica. Cada cepa é identificada por tipo, subtipo, local, número da amostra e ano do isolamento.

Tabela 372-2

Proteínas do vírus influenza

DESIGNAÇÃO	LOCALIZAÇÃO (NÚMERO APROXIMADO POR VÍRION)	FUNÇÃO	OUTROS
Hemaglutinina (HA)	Superfície (500)	Ligação e penetração celular; atividade de fusão	Antígenos tipo, subtipo e cepa específicos; antígeno principal na vacina inativada
Neuraminidase (NA)	Superfície (100)	Liberação e propagação do vírus; atividade enzimática	Antígenos tipo, subtipo e cepa específicos; atividade ligada ao risco para pneumonia; local de ação do zanamivir e carboxilato de oseltamivir
Membrana ou matriz M1	Interno (3.000)	Principal proteína de envelope estrutural; montagem do vírus	Antígeno tipo específico
M2	Superfície (20-60)	Perda do envelope e montagem do vírus; canal iônico	Somente influenza A; local de ação da amantadina/rimantadina
Nucleoproteína (NP)	Interno (1.000)	Associada com o RNA e as proteínas polimerase	Antígeno tipo específico
Proteínas polimerase (PB1, PB2, PA)	Interno (30-60)	Replicação e transcrição do RNA	Determinante da eficácia da replicação; local provável de ação da ribavarina
NS1	Não estrutural (células infectadas)	Regulação da replicação do vírus	Antagonista do interferon
NEP	Interno (130-200)	Fator de exportação nuclear	Anteriormente NS2
PB1-F2	Não estrutural (células infectadas)	Fator pró-apoptótico; efeitos pró-inflamatórios	Expressado a partir do formato de leitura 1+ do PB1 de determinados vírus

Modificado de Lamb RA, King RM. Orthomyxoviridae. Em: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, quarta edição, Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1487.

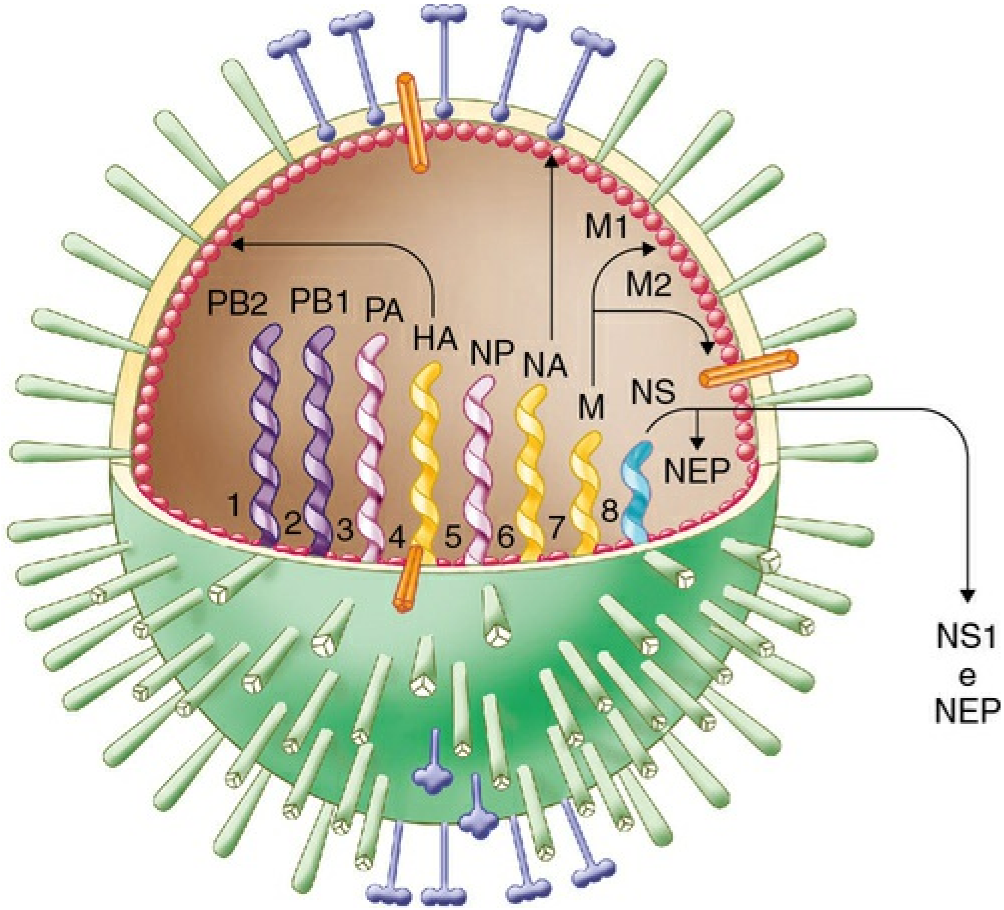

FIGURA 372-1 Diagrama da estrutura do vírus influenza.
Oito segmentos do RNA viral são contidos no envelope e na matriz viral (M1). Cada um codifica uma ou mais proteínas que formam o vírus ou que regulam sua replicação intracelular. As funções supostas de cada um são listadas na Tabela 372-2. (Cortesia de Dr. Robert G. Webster.)

Epidemiologia

Variação Antigênica e Genética

Os vírus da influenza são únicos entre os vírus respiratórios, no que concerne a extensão de variação antigênica, comportamento epidêmico e frequente associação com excesso de mortalidade durante surtos em comunidades. A antigenicidade mutável das glicoproteínas de superfície é responsável, em grande parte, pelas epidemias repetidas de influenza em humanos. Anticorpos contra a HA neutralizam a infectividade viral e são, assim, o principal determinante da imunidade. Os anticorpos à NA limitam a replicação viral e provavelmente reduzem a gravidade da infecção. A variação envolve mutações parciais menores (*drifts* antigênicos) ou maiores (*shifts* antigênicos) na antigenicidade. A variação antigênica significativa é bem menos frequente no influenza B do que no influenza A.

O *drift* antigênico resulta das mutações pontuais no segmento do RNA que codifica a HA provocando, assim, substituições dos aminoácidos em, pelo menos, um dos cinco locais antigênicos na HA. O *drift* também pode ocorrer na NA. Essas mutações ocorrem frequentemente (todos os anos ou a cada poucos anos) nos vírus influenza A e B. Por exemplo, a variante original do H3N2, A/Aichi/68, passou por diversos *drifts* resultando

em cepas epidêmicas que incluem a circulação recente de vírus como o A/Perth/16/2009. A seleção imunológica favorece a transmissão da nova variedade em relação à antiga, por causa da presença menos frequente de anticorpos contra o novo vírus na população.

O *shift* antigênico resulta no aparecimento de um vírus de influenza A com glicoproteínas HA ou HA e NA novas para os humanos, ou no possível reaparecimento de um vírus após décadas de ausência. Em virtude da falta de imunidade populacional à nova cepa, um vírus que seja transmissível de pessoa a pessoa pode causar uma pandemia (Tabela 372-1). A origem de novas cepas pandêmicas e os motivos que explicam sua aparente recirculação permanecem parcialmente desconhecidas. Vírus de influenza aviária servem como reservatório de novos genes para vírus humanos pandêmicos. O reagrupamento dos segmentos genéticos pode ocorrer quando dois vírus influenza infectam simultaneamente uma única célula; os eventos em que houve reagrupamento, nos quais os vírus humanos adquiriram os genes aviários, levaram aos vírus pandêmicos de 1957 e 1968. Como os suínos podem suportar a replicação dos vírus humanos e aviários, postulou-se que eles podem servir como um receptáculo misto para a geração de novas cepas ou como hospedeiros em que os vírus aviários podem adaptar-se aos mamíferos. O vírus pandêmico H1N1 de 2009 surgiu como um reagrupamento quádruplo, derivado de segmentos genéticos de vírus da linhagem de suínos da Ásia e da América do Norte, que hospedaram os genes derivados dos vírus suínos, aviários e humanos. O reagrupamento intrassubtípico frequente também ocorre entre os vírus influenza A humanos sazonais e, às vezes, leva a novos variantes antigênicos. O vírus pandêmico de 1918 provavelmente foi um vírus reagrupado, composto de genes de vírus humanos e suínos, inclusive vírus de origem aviária que sofreu mutações adaptativas em hospedeiro mamífero, humano ou suíno, antes de causar a pandemia.

Infecções zoonóticas ocorrem a partir de suínos, aves domésticas ou, de forma mais rara, de outros animais. Embora os vírus de influenza aviária em geral não causem infecções diretamente em humanos, a transmissão de vírus aviários subtipos H5, H7 e H9 de aves a humanos já foi documentada. Inicialmente reconhecida por uma série de casos humanos em Hong Kong em 1997, infecções epizoóticas de H5N1 aviário têm afetado muitas áreas da Ásia, do Oriente Médio, da Europa e África, causando doença humana esporádica com alta mortalidade.

Influenza Epidêmica ou Interpandêmica

Uma *epidemia* é um surto de influenza limitado a uma localização geográfica. Em climas temperados, as epidemias comunitárias de infecção pelo vírus influenza A frequentemente possuem um padrão característico, atingindo um pico intenso em duas ou três semanas após o reconhecimento inicial e persistindo por seis a dez semanas. Os números elevados de crianças em idade escolar com enfermidade respiratória febril são, muitas vezes, a primeira indicação do influenza em uma comunidade, seguida, em breve, por enfermidades em adultos e, de uma a duas semanas depois, pela admissão hospitalar de pacientes com complicações relacionadas ao influenza. As taxas de hospitalização em pessoas de alto risco aumentam duas a cinco vezes durante grandes epidemias (Tabela 372-3). O absentismo escolar e ocupacional aumenta, do mesmo modo que, com

frequência, a mortalidade por pneumonia e condições subjacentes, sobretudo em pessoas mais idosas durante epidemias de A/H3N2. As epidemias ocorrem quase exclusivamente durante os meses de inverno nas regiões temperadas, mas a atividade da influenza pode ocorrer o ano todo nos trópicos ou exibir outros padrões. Surtos ocorrem às vezes em grupos de turismo (em terra ou no mar) e em instituições durante os meses do verão, particularmente depois do aparecimento de um *drift*. Diferenças regionais no tempo e na magnitude de ocorrência de surtos de influenza são comuns. Durante epidemias, as taxas de ataque globais variam tipicamente de 5% a 20% em adultos. Taxas de ataque de 40% a 50% não são incomuns em populações de instituições fechadas, incluindo hospitais e asilos, e em certos grupos etários altamente suscetíveis. Duas cepas diferentes de um mesmo subtipo, dois subtipos diferentes de influenza A, ou ambos os vírus A e B podem circular juntos ou ocorrer em sequência. Além dos surtos simultâneos do vírus influenza A e do vírus sincicial respiratório, outros vírus respiratórios ocorrem. Cepas circulantes no fim da epidemia de uma estação são, às vezes, responsáveis pelo surto da estação seguinte (o chamado fenômeno de onda precursora).

Tabela 372-3

Taxas morbidade e mortalidade de acordo com faixas etárias, durante as epidemias urbanas de influenza

IDADE (ANOS)	VISITAS AO MÉDICO POR 100	INTERNAÇÕES POR DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA POR 10.000	MORTALIDADE RELACIONADA À PNEUMONIA E À INFLUENZA POR 100.000
<5	28	43	3
5-14	14	5	1
15-44	10	8	1
45-54	9	13	10
55-64	10	21	10
≥65	Não informado	73	104

Modificado de Glezen WP. Anatomy of an urban influenza epidemic. Em: Hannoun C, Kendal AP, Klenk HD, et al, eds. *Options for the Control of Influenza II*. Amsterdã: Elsevier; 1993:12.

As mortes relacionadas com pneumonia e influenza variam anualmente, com picos nos meses de inverno, em climas temperados. Quando essas mortes excedem o limiar esperado, normalmente a causa é o influenza A, embora o vírus influenza B ou o vírus sincicial respiratório possam ocasionalmente ser responsáveis. Embora a mortalidade seja maior durante pandemias, substancial mortalidade ocorre nas epidemias. Durante a estação de influenza, mais de 85% das mortes relacionadas com pneumonia e influenza ocorrem em pessoas com 65 anos de idade ou mais. O risco de mortalidade é especialmente alto em pessoas com 85 anos ou mais. Outras doenças cardiopulmonares e crônicas também resultam em mortalidade aumentada após epidemias de influenza, de modo que a mortalidade global associada à influenza é cerca de duas a quatro vezes mais alta que as mortes relacionadas diretamente com pneumonia e influenza.

Influenza Pandêmica

As *pandemias* de influenza A resultam do aparecimento de um novo vírus capaz de ser transmitido de forma sustentada de pessoa a pessoa e para o qual a população não tem nenhuma imunidade ou a tem limitada. O vírus espalha-se mundialmente, circulando, muitas vezes, fora da temporada do influenza e, geralmente, infecta as pessoas de todas as idades. A imunidade preexistente em função da infecção anterior com os vírus antigenicamente relacionados pode oferecer uma proteção parcial, como ocorreu em adultos mais velhos durante a pandemia de H1N1 de 2009. As pandemias são associadas a altas taxas de morbidade, especialmente em crianças e, às vezes, as taxas notavelmente elevadas de mortalidade em gestantes e adultos jovens e de meia-idade. Por exemplo, mais de 90% de mortes nas pandemias de 1918 e 2009 ocorreram em pessoas com menos de 65 anos.

As pandemias de 1957 e 1968 começaram na China continental, mas a origem geográfica do vírus pandêmico H1N1 de 2009 é incerta. O intervalo entre pandemias é variável (dez a 40 anos) e imprevisível. As pandemias mais graves foram associadas a grandes alterações antigênicas em ambos os antígenos principais de superfície. Dependendo da suscetibilidade da população e, talvez, das mudanças no vírus, uma ou mais ondas epidêmicas, às vezes com gravidade aumentada, podem ocorrer. À medida que o nível de imunidade na população aumenta, o *drift* antigênico dentro do subtipo pode provocar epidemias repetidas nos anos subsequentes e o excesso de mortalidade em adultos mais jovens pode continuar por alguns anos.

Fisiopatologia

A infecção pelo vírus influenza é transmitida de pessoa a pessoa por secreções respiratórias que contêm vírus. Aerossóis de grandes e pequenas partículas em curtas distâncias (1-2 metros) parecem contribuir, mas a transmissão por outras vias, incluindo fômites, pode ser possível. Infecção por vírus aviários também pode ocorrer após contato direto com aves infectadas ou suas excretas, por ingestão de alimento contaminado, e, às vezes, inoculação na conjuntiva. Virtualmente todas as células que revestem o trato respiratório permitem que haja replicação viral, embora os receptores para vírus aviários pareçam estar concentrados em células nos bronquíolos distais e alvéolos. Uma vez iniciada a infecção viral do epitélio do trato respiratório, ciclos sucessivos de replicação viral infectam grandes números de células e resultam na destruição do epitélio ciliado e, às vezes, de pneumócitos, através de efeitos citopáticos diretos ou apoptose. A virulência, que é uma característica multigênica com contribuições das proteínas HA, NA, NS e da polimerase (Tabela 372-2), varia entre as cepas e não é necessariamente ligada à transmissibilidade.

O período de incubação, que dura em média dois dias e varia de um a quatro dias, pode ser um pouco mais longo em infecções causadas por vírus aviários. A quantidade de vírus em espécimes do trato respiratório se correlaciona com a gravidade da doença e os níveis de respostas de citocinas-quimiocinas pró-inflamatórias do hospedeiro, achados que sustentam a importância da replicação viral continuada na produção da enfermidade. Concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias como interferon-α,

interleucina-6 e fator de necrose tumoral-α ocorrem no sangue e em secreções respiratórias, e provavelmente contribuem para sintomas sistêmicos e febre. A duração da replicação viral depende da idade, da situação imune, de doenças de base e cepa viral. A transmissão de vírus geralmente dura três a cinco dias em adultos, com frequência alcança a segunda semana em crianças, e pode persistir durante semanas a meses em hospedeiros imunocomprometidos. Replicação viral mais intensa, e mais prolongada, ocorre no trato respiratório inferior dos pacientes com pneumonia viral, e respostas excessivas de citocina-quimioquina foram encontradas em infecções graves por H5N1 e infecções por H1N1 pandêmico. Viremia ou disseminação extrapulmonar raramente é associada à influenza humana típica, porém ambas ocorrem em alguns pacientes com infecções aviárias H5N1, nos quais replicação gastrointestinal pode ocorrer.

Biópsia nasal e brônquica de pessoas com influenza não complicada revelam descamação do epitélio colunar ciliado. As células individuais mostram retração, núcleos picnóticos e perda de cílios. Além disso, os pulmões na influenza fatal podem mostrar bronquite necrotizante, edema e hemorragia alveolares, formação de membrana hialina, dano alveolar difuso, e, mais tarde, fibrose e metaplasia escamosa. Infecções bacterianas secundárias se desenvolvem como resultado de flora bacteriana alterada, lesão do epitélio brônquico com *clearance* mucociliar deprimido, diminuição da atividade de polimorfonucleares e macrófagos alveolares, acúmulo de líquido alveolar e supressão de outras respostas imunes do hospedeiro. As infecções bacterianas foram associadas a mais de 90% das pneumonias fatais em 1918 e cerca de 20% a 40% em 2009. Anticorpos séricos neutralizantes, inibidores da hemaglutinação (HAI), anti-NA, fixadores de complemento, em ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA) e anticorpos imunofluorescentes, se desenvolvem a partir da segunda semana de infecção primária pelo vírus influenza, e atingem um pico ao redor de quatro semanas. Anticorpos secretórios se desenvolvem no trato respiratório superior e consistem predominantemente em anticorpos do tipo IgA. As respostas imunes mediadas por células desenvolvem-se em uma semana após a infecção e são consideradas importantes para o término da replicação viral. Imunidade adaptativa à influenza parece ser em grande parte específica para o subtipo e duradoura para uma cepa específica. Proteção contra doença causada por vírus humanos é geralmente associada a títulos séricos de anticorpos HAI (inibidores da hemaglutinação) de 1:40 ou mais, títulos de anticorpos neutralizantes de 1:8 ou mais, ou títulos de anticorpos neutralizantes nasais de 1:4 ou mais.

Manifestações clínicas

Síndrome Gripal

Um início abrupto de doença, com sensação de febre, frio, calafrios, cefaleia, mialgia e mal-estar, embora característico de influenza, ocorre em menos de dois terços dos casos. Sintomas sistêmicos predominam inicialmente, e prostração ocorre nos casos mais graves. Em geral, mialgia e cefaleia são os sintomas iniciais mais incômodos, e a sua

gravidade é relacionada com o nível de febre. Às vezes, sintomas oculares, incluindo fotofobia, lacrimejamento, ardência e dor à movimentação dos olhos, estão presentes. Conjuntivite é característica nas infecções por vírus aviário H7. Sintomas respiratórios, particularmente tosse seca e corrimento nasal, também estão geralmente presentes desde o início, mas são superados pelos sintomas sistêmicos. Obstrução nasal, rouquidão e dor de garganta também são comuns da mesma maneira. Na influenza H1N1 pandêmica de 2009 foi observada a ocorrência de náusea, vômito e diarreia em alguns adultos. À medida que a doença sistêmica diminui, sinais e sintomas respiratórios se tornam mais evidentes. Tosse é o sintoma mais frequente e incômodo, e pode ser acompanhada por desconforto ou queimação subesternal. Tosse, lassidão e mal-estar podem persistir por várias semanas antes da recuperação completa.

Febre é o mais importante achado físico inicial. A temperatura em geral se eleva de forma rápida até 38° a 40° C no período de 12 horas iniciais, concomitantemente com sintomas sistêmicos. A febre, em geral, é contínua, mas pode ser intermitente, sobretudo se forem administrados antipiréticos. Normalmente, a duração da febre em adultos é de três dias, mas pode durar de um a cinco ou mais dias. Raramente a febre assume um comportamento bifásico. De início, no curso da doença, o paciente apresenta-se toxemiado, com *facies* ruborizada e pele quente e úmida. Os olhos são lacrimosos e avermelhados. Corrimento nasal transparente é comum. A mucosa do nariz e da garganta é hiperemiada, mas não se observa exsudato. Pequenos linfonodos cervicais dolorosos à palpação muitas vezes estão presentes. Roncos esparsos transitórios ou áreas localizadas de estertores são encontrados em menos de 20% dos casos.

O mesmo padrão de doença ocorre com qualquer cepa do vírus influenza A ou B. Entretanto, a enfermidade é mais frequente e grave em fumantes. Em crianças, as temperaturas máximas são mais altas, a adenopatia cervical pode ser mais frequente, e sintomas gastrointestinais como náusea, vômito ou dor abdominal são mais comuns. As pessoas que correm mais riscos para as complicações e internação associados à influenza (Tabela 372-4) incluem gestantes (sobretudo durante o segundo e o terceiro trimestre ou no início do período pós-parto), pacientes morbidamente obesos e pessoas imunossuprimidas. Adultos mais velhos, especialmente idosos frágeis, desenvolvem febre, dores musculares, dor de garganta e cefaleia menos frequentemente, mas têm taxas mais altas de alterações de estado mental e complicações pulmonares. Os pacientes imunocomprometidos também podem ter uma enfermidade inicial aparentemente moderada, que, geralmente, progride para o envolvimento grave do trato respiratório inferior. Em casos esporádicos atribuíveis ao vírus H5N1, queixas de trato respiratório superior são menos frequentes, diarreia é mais comum, e pneumonia viral progressiva com alta mortalidade é muito mais provável. O vírus influenza C geralmente causa doença do trato respiratório superior esporádica ou bronquite febril.

Tabela 372-4

Populações-alvo para a imunização contra influenza sazonal*

GRUPOS COM MAIOR RISCO PARA COMPLICAÇÕES
Pessoas com 50 ou mais
Residentes em asilos e outras instituições para tratamento crônico
Pacientes com doença pulmonar crônica (incluindo asma) ou cardíaca (exceto hipertensão)
Pacientes com doença metabólica crônica (incluindo diabetes), renal, hepática, hematológica (incluindo hemoglobinopatias) ou neurológica (incluindo aqueles que comprometem a função respiratória ou aumentam o risco de aspiração)
Pacientes com imunossupressão (incluindo aquela causada por medicamentos ou infecção por HIV)
Mulheres que estarão grávidas ou no puerpério durante a temporada de influenza
Pessoas morbidamente obesas (índice de massa corporal ≥ 40)
Índios americanos ou nativos do Alasca
Crianças de 6 meses a 4 anos de idade
Crianças e adolescentes que fazem uso crônico de aspirina
GRUPOS EM CONTATO COM AS PESSOAS EM ALTO RISCO
Médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, incluindo os que estão em treinamento†
Funcionários de asilos e instituições de assistência crônica e vital
Contatantes domiciliares (pais, incluindo mães que estão amamentando e irmãos) e cuidadores de pessoas em alto risco, incluindo crianças de 0-5 anos, adultos com ≥50 anos de idade, e pessoas com condições médicas associadas ao risco de complicações graves da influenza (ver anteriormente)
OUTROS GRUPOS
Viajantes (incluindo os que vão para os trópicos, grandes grupos organizados ou que vão para o hemisfério sul no inverno)
Alunos residentes de dormitórios coletivos
Qualquer um que queira reduzir os riscos para o influenza

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

*Observação: A partir da temporada de 2010-2011, a imunização anual de rotina é recomendada para todas as pessoas com seis meses de idade ou mais que não tenham contraindicações. Os grupos de risco para as complicações de influenza se expandiram devido às observações obtidas na pandemia de influenza de 2009.

†A vacina inativada trivalente é recomendada para a vacinação de membros da família, equipe de atendimento médico e outros que tenham contato próximo com pessoas gravemente imunossuprimidas (p. ex., pacientes com transplantes da células-tronco hematopoiéticas) durante os períodos em que a pessoa imunossuprimida requer cuidados com proteção ambiental.

Modificado de Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. http://www.cdc.gov/mmwr/.htm.

Complicações Respiratórias

Três síndromes pneumônicas foram descritas — pneumonia viral primária por influenza, pneumonia bacteriana secundária, e pneumonia bacteriana e viral mista —, mas as apresentações e cursos clínicos sobrepõem-se consideravelmente. Infecções pelos vírus influenza A e B frequentemente são associadas a outras complicações do trato respiratório, incluindo exacerbações de bronquite crônica, asma ou fibrose cística; laringite e bronquiolite em crianças pequenas; otite média, sinusite, e, raramente, parotidite ou traqueíte bacteriana. Influenza aparentemente não complicada causa traqueobronquite com frequência e é muitas vezes acompanhada por remoção (*clearance*) diminuída de partículas traqueobrônquicas, hiperatividade das vias aéreas e disfunção

das pequenas vias aéreas que dura semanas. Uma síndrome que mimetiza embolia pulmonar com cintigrafia de perfusão transitoriamente alterada também foi descrita.

Embora incomum em epidemias, a pneumonia viral primária por influenza pode ser responsável por 20% a 50% das pneumonias durante pandemias, e tem sido a principal manifestação de pacientes com doença pandêmica grave por H1N1 ou H5N1. Ela ocorre predominantemente em pessoas com doenças pulmonares e cardíacas subjacentes, gravidez ou imunodeficiência, embora até 40% dos casos descritos e quase todos os pacientes com H5N1 não tenham doença subjacente. Depois de um início característico de influenza, há progressão rápida de febre, tosse, dispneia e cianose. Infiltrados pulmonares bilaterais, muitas vezes compatíveis com síndrome de angústia respiratória do adulto, e hipoxia podem evoluir rapidamente. Coloração do escarro pelo método de Gram pode mostrar abundantes leucócitos polimorfonucleares, porém escassa flora bacteriana. A expectoração pode ser sanguinolenta. O escarro e os aspirados endotraqueais normalmente albergam altos títulos do vírus influenza, identificado por detecção de RNA ou cultura, porém as amostras respiratórias superiores, às vezes, são negativas.

Em pacientes com superinfecção bacteriana clássica, a melhora transitória de um a quatro dias pode ser seguida por recrudescência da febre, tosse aumentada, produção de catarro, dor torácica pleurítica e uma área localizada de consolidação. Alguns pacientes evoluem com a pneumonia fulminante. Coloração pelo Gram e cultura do escarro revelam mais frequentemente *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297), *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296), incluindo *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade, *Haemophilus influenzae* (Capítulo 308) ou o *Streptococcus pyogenes*. Esses pacientes, em geral, respondem bem à terapia antibiótica específica, embora as infecções estafilocócicas possam ser particularmente virulentas e causar lesões pulmonares destrutivas. É rara a ocorrência de aspergilose invasiva (Capítulo 347) após a influenza.

Além disso, durante um surto de influenza, muitas síndromes menos características são observadas; os pacientes podem ter traqueobronquite viral (Capítulo 96), formas mais brandas de pneumonia viral localizada, ou infecção mista viral e bacteriana. Muitos desses pacientes respondem aos antibióticos. Hospedeiros imunocomprometidos, incluindo pacientes transplantados e com leucemia aguda em quimioterapia, podem ter altas taxas de pneumonia e elevada mortalidade por influenza se não forem tratados adequadamente com medicações antivirais e antibacterianas.

Complicações não Respiratórias

A influenza grave, incluindo a doença pandêmica por H1N1 e por H5N1, pode estar associada a sepse (Capítulo 108), insuficiência renal aguda (Capítulo 122) e falência de múltiplos órgãos. A linfopenia e a trombocitopenia são comuns na influenza grave e a síndrome hemofagocítica pode ocorrer. A miosite, que se manifesta com dor nos músculos da perna e elevação dos níveis de creatina cinase sérica são incomuns, exceto em crianças. A rabdomiólise (Capítulo 115) pode ser grave, e, em casos raros, foi recuperado o vírus em músculo esquelético. Coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178) se desenvolve raramente, do mesmo modo que a insuficiência renal

relacionada com CID ou mioglobinúria. A síndrome de Reye (Capítulo 152), uma complicação hepática e do sistema nervoso central bem conhecida das infecções pelos vírus influenza A e B, que pode ocorrer em crianças e raramente em adultos, é associada ao uso de salicilato. A síndrome do choque tóxico (Capítulo 296) provocada pela infecção do trato respiratório com *S. aureus* ou *Streptococcus pyogenes* portadores de toxinas pode ocorrer, e surtos de infecção meningocócica (Capítulo 306) estão associados às infecções por vírus influenza A e B. Miocardite (Capítulo 60) ou pericardite (Capítulo 77) são incomuns. Meningite asséptica (Capítulo 420), mielite, encefalopatia (Capítulo 422), e síndrome de Guillain-Barré pós-influenza (Capítulo 428) também podem se desenvolver.

Diagnóstico

Em um caso individual, a influenza não pode ser distinguida da infecção causada por inúmeros outros vírus ou patógenos não virais que produzem manifestações clínicas semelhantes (Caps. 96 e 437). Por outro lado, quando as autoridades de saúde pública declaram que há uma epidemia de influenza A e B em uma dada comunidade e um paciente tem doença típica, é altamente provável que estes sintomas sejam causados por uma infecção pelo vírus influenza. Nessas circunstâncias, a presença de febre e tosse tem valor preditivo positivo de cerca de 80% para influenza com comprovação laboratorial em adultos. Vírus influenza são facilmente isolados de espécimes nasais, escarro ou secreção traqueal nos primeiros dois ou três dias de enfermidade. A taxa de detecção viral em amostras de orofaringe é inferior à obtida nas amostras nasais em infecções pelos vírus humanos, exceto nas infecções por H5N1. Os aspirados endotraqueais e o fluido da lavagem broncoalveolar têm taxas de detecção viral mais altas em pacientes com grave enfermidade respiratória inferior. Usualmente, o vírus infeccioso pode ser recuperado em cultura celular em 48 a 72 horas. Testes de imunofluorescência de células respiratórias ou culturas celulares inoculadas (sistema Shell Vial) podem reduzir o tempo de detecção. Ensaios imunoenzimáticos de vírus de influenza disponíveis comercialmente podem detectar rapidamente a infecção por vírus influenza, mas têm sensibilidade limitada (<20% a 70%) em adultos; alguns não diferenciam influenza A de B. A especificidade limitada de alguns ensaios torna o seu valor preditivo baixo, especialmente fora da estação da influenza. A detecção de RNA viral através de reação em cadeia de polimerase por transcrição reversa, que é mais sensível e específica do que a cultura viral, é o teste rápido, de escolha, em enfermidade grave, quando há suspeita de que o agente seja H1N1 ou H5N1 pandêmicos. Métodos sorológicos são menos úteis clinicamente porque exigem soro convalescente obtido 14 a 21 dias depois do início da infecção.

Prevenção

Vacinação

As vacinas inativadas de influenza para pessoas de seis meses de idade e mais, uma vacina inativada de dose alta para pessoas de 65 anos e mais, e uma vacina intranasal, viva

e atenuada, para pessoas saudáveis entre dois e 49 anos já estão licenciadas nos Estados Unidos. Os grupos-alvo para a vacina sazonal têm se expandido continuamente. Na temporada 2010-2011, a imunização é recomendada para todas as pessoas com seis meses de idade ou mais nos Estados Unidos. Contudo, as pessoas com maior risco para as complicações relacionadas ao influenza constituem o foco dos esforços de vacinação (Tabela 372-4) durante a transição para a imunização anual de rotina ou se houver escassez de vacinas. As disparidades raciais e étnicas nas taxas de cobertura vacinal para a influenza persistem, e as taxas para outros grupos-alvo, incluindo profissionais de saúde, permanecem abaixo do ideal. A imunização dos profissionais de saúde pode ser implementada aprimorando o acesso à vacina e através de recomendações ou requisitos do empregador.

A vacina deve ser administrada anualmente no outono, preferivelmente em outubro ou novembro, antes da temporada de influenza. A composição antigênica das vacinas é revista anualmente, de tal modo que as vacinas trivalentes contenham as cepas que circularam mais recentemente, em geral dois subtipos de vírus influenza A (H3N2, H1N1) e um influenza B. Ambas as vacinas são cultivadas em ovos, e problemas esporádicos de produção levaram a algumas situações de escassez da vacina inativada. Para a temporada de 2010-2011, o vírus pandêmico de 2009 foi incorporado como componente do H1N1. As vacinas alternativas (cultivo em cultura celular; adjuvantes óleo em água) estão disponíveis em alguns países, e diversas vacinas em investigação (produzidas em células de mamíferos ou insetos; vetorizadas e com base no DNA; e aquelas direcionadas para os antígenos conservados) estão em fase de estudo clínico. Uma vacina intradérmica foi aprovada na Europa.

As vacinas inativadas (Capítulo 17) administradas por injeção intramuscular oferecem cerca de 70% a 90% de proteção contra a enfermidade por influenza sazonal e reduzem o absentismo no trabalho, o uso de recursos de saúde e o uso de antibióticos em adultos com menos de 65 anos quando a vacina coincide com a cepa epidêmica.[1] As vacinas vivas e atenuadas são altamente protetoras contra o influenza em crianças, mas parecem menos efetivas em adultos se comparadas com as vacinas inativadas.[2] A imunogenicidade e as taxas de proteção com a vacina inativada são, muitas vezes, menores em idosos, sobretudo naqueles enfermos e residentes em asilos, e em pacientes imunossuprimidos. Por exemplo, estima-se que a eficácia da vacina de influenza para prevenção de doença respiratória aguda clinicamente tratada entre os idosos residentes em asilos seja de 20% a 40%. Em pacientes ambulatoriais de alto risco, a imunização reduz hospitalizações por pneumonia, influenza e doença cardiovascular, bem como a mortalidade por todas as causas durante a estação da influenza. As vacinas inativadas de dose mais alta (quatro vezes mais HA por cepa) e aquelas que contêm como adjuvante água em óleo são mais imunogênicas em adultos ambulatoriais mais velhos[3], e a efetividade comparada às vacinas de dose-padrão está em estudo. A imunização das crianças em idade escolar parece reduzir as enfermidades respiratórias nos contatantes domiciliares e comunitários[4], e, em um estudo japonês, foi demonstrada redução do excesso de mortes em idosos. A imunização dos profissionais de saúde reduz o risco de transmissão aos pacientes e seu próprio risco de infecção. A imunização materna imuniza tanto a mãe

quanto o filho. Pessoas com doenças malignas devem receber vacina entre as séries de quimioterapia.

As vacinas sem adjuvantes e inativadas do H1N1 pandêmico de 2009 foram altamente imunogênicas em crianças mais velhas e adultos após uma dose-padrão de 15-μg HA, talvez relacionada em parte à imunidade preexistente. Os adjuvantes óleo em água (p. ex., MF-59, AS03) são imunogênicos em doses menores de HA. Para as vacinas H5, duas doses com alto conteúdo de antígeno HA ou coadministração com o adjuvante água em óleo aparentemente são necessários para obter a imunogenicidade adequada; a última também é associada à imunogenicidade cruzada para outro subtipo viral.

Com vacina inativada, febre e sintomas sistêmicos ocorrem em índices comparáveis com os de adultos recebendo placebo, mas são mais comuns em crianças pequenas. Em adultos, 25% ou mais podem ter reações brandas no local da injeção. Os sintomas oculares e respiratórios ocasionalmente são relatados em até 24 horas após a administração, porém esses sintomas geralmente são brandos e desaparecem rapidamente sem nenhum tratamento específico. As reações no local da injeção e as queixas sistêmicas são mais frequentes após a vacina com alto conteúdo de HA[3] ou a vacina inativada adjunta de óleo em água. A vacina intranasal causa coriza e dor de garganta em adultos. As reações de hipersensibilidade às proteínas residuais do ovo ou outros componentes da vacina ocorrem raramente, e a vacina é contraindicada em pessoas com a hipersensibilidade anafilática ao ovo de galinha, a menos que o paciente tenha sido dessensibilizado. A vacina inativada não causa exacerbação de asma, mas pode, raramente, ser associada à síndrome de Guillain-Barré em adultos mais velhos.

Medicamentos

O zanamivir inalado e o oseltamivir oral parecem ser eficazes para a quimioprofilaxia das infecções por vírus influenza A e B, incluindo a profilaxia pós-exposição em domicílios (Tabela 372-5), com cada um reduzindo o risco das infecções sintomáticas por influenza em cerca de 60% a 80%.[5,6] As pessoas não imunizadas podem receber profilaxia na ocorrência de surtos e podem receber vacina inativada simultaneamente com o término da profilaxia após 14 dias. Alternativamente, se a vacina não for disponível ou sua composição não for coincidente com a cepa viral circulante, ou se o paciente for altamente imunossuprimido, a administração pode ser mantida enquanto o surto durar. Estas drogas podem ser úteis para controlar surtos nosocomiais quando administradas igualmente aos pacientes e à equipe de saúde.

Tabela 372-5

Recomendações da dose antiviral em adultos

MEDICAMENTO	VIA	TRATAMENTO	PROFILAXIA	REDUÇÕES DA DOSE	COMENTÁRIO
Amantadina	Oral	100 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia	Idade >64 anos, Cr_{cl} < 50-80 mL/min	Considerar reduções adicionais de dose em idosos <70 kg
Rimantadina	Oral	100 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia	Idade >64 anos, Cr_{cl} < 10 mL/min ou disfunção hepática grave	Risco de efeitos colaterais do SNC inferior ao de amantadina
Oseltamivir	Oral	75 mg duas vezes ao dia	75 mg uma vez ao dia	Cr_{cl} < 30 mL/min	
Zanamivir	Inalado	10 mg duas vezes ao dia	10 mg uma vez ao dia	Evite naqueles com doença subjacente das vias aéreas	O treinamento para uso do dispositivo para inalação é importante
Peramivir*	Intravenoso	600 mg uma vez ao dia	Não se aplica	Cr_{cl} < 50 mL/min	Atualmente, em investigação nos EUA
Zanamivir*	Intravenoso	600 mg duas vezes ao dia	Não se aplica	Cr_{cl} < 80 mL/min	Atualmente, em investigação nos EUA

A duração do tratamento-padrão da doença não complicada é de cinco dias; uma duração maior (p. ex., dez dias) deve ser considerada para infecções em pacientes gravemente enfermos, imunossuprimidos ou infecções provocadas por novos vírus. As doses mais altas (p. ex., 150 mg duas vezes ao dia) de oseltamivir são usadas em pacientes com doença respiratória inferior grave, imunocomprometidos ou infectados por novos vírus. A duração da profilaxia depende da situação epidemiológica; as durações de duas semanas após a imunização ou de sete a dez dias para a profilaxia de pós-exposição são apropriadas. A profilaxia antiviral pode interferir na resposta à vacina intranasal e atenuada viva, mas não à vacina intramuscular e inativada.

SNC = sistema nervoso central; Cr_{cl} = *clerance* da creatinina.

*Atualmente o oseltamivir, peramivir e zanamivir intravenosos estão em desenvolvimento clínico e estão disponíveis no uso/emergência investigativa compassivo do novo medicamento (zanamivir), com base no uso nos Estados Unidos. O peramivir é licenciado para uso no Japão.

Rimantadina e amantadina têm eficácia de 70% a 90% na prevenção da influenza A causada por cepas suscetíveis. Entretanto, a recente circulação global de cepas H3N2 e H1N1 resistentes tornou o uso destes agentes não confiável. A transmissão de vírus resistentes a partir de contatantes próximos tratados com drogas (domicílios, asilos) pode causar falha da profilaxia e foi associada à falha no controle de surtos em asilos.

Precauções

Os pacientes hospitalizados com infecção por influenza humano devem ser tratados com as precauções-padrão e de disseminação por gotículas. Máscaras aparentemente são tão eficazes quanto respiradores para proteger os trabalhadores de saúde durante a influenza sazonal.[7] Os pacientes hospitalizados por possível H5N1 ou outras novas cepas transmitidas pelo ar precisam de precauções de contato, de transmissão por via aérea e de disseminação por gotículas, incluindo proteção dos olhos. Adesão às medidas de higiene das mãos junto ao uso das máscaras também parece reduzir o risco de infecções secundárias em contatos domiciliares.[8]

Tratamento

O zanamivir inalado e o oseltamivir oral (Tabela 372-5) são ativos contra os vírus influenza A e B. O tratamento antiviral é recomendado o mais rápido possível para os pacientes com comprovação ou suspeita de influenza que manifestam enfermidade grave, complicada ou progressiva; pacientes hospitalizados; ou com condições subjacentes que aumentem o risco para complicações (Tabela 372-4), incluindo adultos com >64 anos de idade e crianças com <5 anos de idade (especialmente aquelas com <2 anos). O tratamento em prazo de dois dias após o início dos sintomas pode ser considerado em pacientes ambulatoriais com enfermidade febril não complicada. A terapia introduzida em até dois dias após o início da enfermidade febril em pacientes ambulatoriais reduz os sintomas em um-dois dias, tempo para a recuperação funcional e risco para as complicações respiratórias inferiores, como bronquite e pneumonia.[5] A terapia inicial com oseltamivir também diminui o risco de internação, e mesmo o uso adiado parece reduzir a mortalidade em pacientes internados. Durante a terapia, a resistência ao oseltamivir não é frequente, porém é mais comum em crianças e hospedeiros imunocomprometidos, e desenvolveu-se nas infecções pelas pandemias de H5N1 e de H1N1 de 2009 em função de uma mutação específica (H275Y). A circulação global dos vírus sazonais de H1N1 resistentes ao oseltamivir em 2008-2009 ressaltou a necessidade de monitoramento contínuo da suscetibilidade. O zanamivir inibe a maioria das variantes resistentes ao oseltamivir, incluindo aquelas com H275Y. O zanamivir inalado pode infrequentemente ser associado a broncoespasmo, às vezes grave, e a nebulização da forma comercial que contém lactose é contraindicada em pacientes entubados. O oseltamivir está associado a náuseas, vômitos, exantema e raramente a sintomas neuropsiquiátricos.

A rimantadina ou amantadina oral diminuem a duração da febre e dos sintomas na influenza A complicada provocada por cepas suscetíveis (Tabela 372-5). A possível efetividade desses medicamentos na prevenção ou no tratamento das complicações pulmonares da influenza é incerta. A rimantadina acarreta um risco menor de efeitos colaterais no SNC do que a amantadina, mas ambas podem causar alterações gastrointestinais. Esses agentes são ineficazes para as infecções por influenza B. A resistência antiviral surge em 30% ou mais das pessoas tratadas. Os vírus circulantes H3N2 e pandêmicos H1N1, bem como o H1N1 crescentemente sazonal e muitos vírus H5N1 mostram resistência de alto nível a essa classe antiviral, portanto, no momento, esses medicamentos não são recomendados para uso rotineiro.

Outras medidas sintomáticas incluem antipiréticos e supressores da tosse. Aspirina não deve ser usada, sobretudo em crianças com menos de 16 anos, por causa da sua associação à síndrome de Reye.

Pneumonia viral por influenza, especialmente a doença pandêmica por H1N1 e H5N1, requer monitoramento respiratório intensivo e, frequentemente, suporte ventilatório. O uso inicial de oseltamivir parece reduzir a mortalidade nesses pacientes.[5] As formulações intravenosas de zanamivir e peramivir proporcionam uma administração de altos níveis do medicamento em pessoas gravemente doentes e estão

disponíveis para uso compassivo nos Estados Unidos. A amantadina ou rimantadina oral combinadas com um inibidor de neuraminidase são opções razoáveis para as cepas suscetíveis. A ribavirina intravenosa, ribavirina aerossolizada, ribavirina nebulizada e plasma de convalescentes têm sido utilizados com benefícios incertos. Os corticosteroides sistêmicos são associados com a replicação viral prolongada, efeitos colaterais e, possivelmente, com o aumento da mortalidade. As complicações de unidade de tratamento intensivo, incluindo pneumonia associada a ventilação, são comuns. Pneumonia bacteriana secundária deve ser tratada com antibióticos apropriados. Quando os exames de escarro não indicarem claramente uma bactéria infectante, devem ser usados antibióticos que sejam eficazes contra os patógenos mais prováveis, incluindo *S. aureus* resistente á meticilina (MRSA)

Prognóstico

A taxa de mortalidade da enfermidade por influenza sazonal ou por pandemia de H1N1 de 2009 tem sido bem baixa. Contudo, apesar de 90% das mortes relacionadas com o influenza sazonal ocorrerem em pessoas com mais de 65 anos ou de alto risco por causa de comorbidades, a maioria das mortes decorrentes da pandemia de 2009 ocorreram em pessoas com menos de 65 anos. A maioria dos pacientes tem uma recuperação completa, mas precisam de muitas semanas para voltar plenamente às suas atividades. Em pacientes em que a pneumonia viral progride para insuficiência respiratória, a taxa de mortalidade chega até 50% (60% na H5N1), mas é reduzida pela terapia antiviral precoce e pelo suporte de terapia intensiva.

Grau A

1. Kwong, J. C., Maaten, S., Upshur, R. E., et al. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:750–756.
2. Monto, A. S., Ohmit, S. E., Petrie, J. G., et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2009; 361:1260–1267.
3. Falsey, A. R., Treanor, J. J., Tornieporth, N., et al. Randomized, double-blind controlled Phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis*. 2009; 200:172–180.
4. Loeb, M., Russell, M. L., Moss, L., et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 303:943–950.
5. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and Other Influenza Viruses, revised February 2010; Part I: Recommendations and Part II: Review of Evidence. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_2009
6. Khazeni, N., Bravata, D. M., Holty, J. E., et al. Systematic review: safety and efficacy of extended- duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and

seasonal influenza. *Ann Intern Med*. 2009; 151:464–473.

7. Loeb, M., Dafoe, N., Mahony, J., et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302:1865–1871.
8. Cowling, B. J., Chan, K. H., Fang, V. J., et al. Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 151:437–446.

Leituras sugeridas

Center for Infectious Diseases Research & Policy, University of Minnesota website. http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/general/index.html. *Fonte de informações atualizada diariamente para eventos atuais, novas publicações e ponderados comentários relacionados a influenza*.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5908a1.htm. *Análise atualizada anualmente sobre epidemiologia e recomendações de imunização*.

Centers for Disease Control and Prevention Influenza website. http://www.cdc.gov/cnidod/diseases/flu/weekly.htm. *Informação sobre vigilância, prevenção, detecção e controle com atualização semanal*.

Centers for Disease Control and Prevention 2009 H1N1 Influenza website. http://www.cdc.gov/h1n1flu. *Site dedicado a informação relacionada com H1N1 pandêmico*.

Centers for Disease Control and Prevention, Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep, 2011*;60(RR-1);:1–25. *Guia atualizado de antivirais com revisão de dosagens, segurança e informações sobre efetividade. http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6001.pdf.*

World Health Organization website. http://www.who.int/topics/influenza/en. *Fonte atualizada, oficial com informações globais*.

No Brasil

O Brasil conta com um sistema de vigilância epidemiológica da influenza desde 2000. A vigilância da Síndrome Gripal no Brasil é feita através de Unidades Sentinela. Em 2012 contamos com 257 unidades sentinela, distribuídas em 58 municípios. Todos os estados da Federação estão representados, ainda que de forma desigual, neste sistema; 119 unidades sentinela monitoram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e 138 a Síndrome Gripal.

Em 2012 observa-se, no Brasil, a circulação predominante dos vírus influenza pós-pandêmico A (H1N1) pdm09 e sazonal A (H3N2).

Em 2012, até a semana epidemiológica 26 (30/06), foram registrados 7.043 casos de SRAG hospitalizados; o vírus influenza foi identificado em 19% dos mesmos; 7% evoluíram para óbito; as regiões mais afetadas foram Sul e Sudeste.

Entre as amostras coletadas para investigação de SG, observa-se que na faixa de zero a quatro anos, 22% das amostras foram positivas para influenza ou outros vírus respiratórios; destes, o vírus sincicial respiratório foi detectado em 66% das amostras. Nas demais faixas etárias observou-se maior positividade para o vírus influenza A

(dados sujeitos a revisão).

Os vírus parainfluenza 1, 2 e 3 foram detectados em todas as faixas etárias, mas sua maior detecção ocorreu no grupo com até quatro anos de idade.

Em maio de 2012 foi realizada, no Brasil, a 14ª Campanha Anual de Vacinação contra Influenza. Neste ano a população-alvo foi constituída por pessoas com 60 anos e mais, profissionais da saúde, povos indígenas, crianças entre seis meses e dois anos de idade, gestantes e população prisional. A meta era atingir 30,1 milhões de pessoas em todo o território nacional, com uma taxa de cobertura de 80% ou mais.

Bibliografia

Ministério da Saúde, em www.portal.saude.gov.br, acessado em 11/09/2012.

Informe Técnico Campanha Influenza 2012, em www.portal.saude.gov.br, acessado em 11/09/2012.

Doenças causadas por adenovírus

John J. Treanor

Definição

Os adenovírus são encontrados em diferentes espécies de animais, incluindo humanos, símios, cavalos, porcos, cabras e cães. A ocorrência de doenças específicas em hospedeiros particulares está frequentemente associada aos sorotipos específicos de adenovírus (Tabela 373-1).

Tabela 373-1

Sorotipos de adenovírus e síndromes associadas

CLASSIFICAÇÃO DE HOSPEDEIROS E CATEGORIAS DA DOENÇA	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	SOROTIPOS
HOSPEDEIROS IMUNOCOMPETENTES		
Febre Faringoconjuntival	Epidemias em escolas, famílias e militares; associada a piscinas	3, 7
Ceratoconjuntivite Epidêmica	Epidemias esporádicas em escolas, famílias e instalações industriais; pode causar surtos nosocomiais; mais comum no outono e no inverno	8, 19, 37
Doença endêmica do trato respiratório superior	Vista predominantemente em crianças, famílias e creches	1, 2, 5
Doença aguda do trato respiratório inferior	Mais comum em recrutas militares, mas outros adultos saudáveis também podem ser afetados	3, 4, 7, 14, 21
Cistite hemorrágica aguda	Preponderância em homens	7, 11, 21, 35
Gastrenterite	Predominantemente em crianças <2 anos de idade	40, 41
HOSPEDEIROS IMUNOCOMPROMETIDOS		
Transplante		7, 11, 31, 34, 35
Síndrome de imunodeficiência adquirida		Múltipla, 35, 42-47

O Patógeno

O vírus não possui envelope e tem um genoma de DNA bifilamentar. Os adenovírus humanos são agrupados em seis subgêneros (A a F) com base nas diferenças do genoma, padrão de hemaglutinação e capacidade de causar tumores em animais de laboratório. Além disso, pelo menos 51 sorotipos distintos são definidos com base em testes de

neutralização. A maioria dos adenovírus, como os coxsackievírus, usa o mesmo receptor celular (Capítulo 387), chamado receptor coxsackievírus-adenovírus (CAR). O marcador de superfície da célula CD46 também foi identificado como um receptor potencial para alguns adenovírus.

Epidemiologia

Os adenovírus são capazes de infectar e causar doença em diferentes tecidos epiteliais, incluindo aqueles do olho, trato respiratório, trato gastrointestinal e bexiga urinária. Vírus podem ser excretados pelo trato gastrointestinal ou respiratório durante meses depois da infecção aguda. A maioria das infecções em indivíduos imunologicamente competentes é subclínica.

Muitos surtos de ceratoconjuntivite epidêmica têm sido atribuídos à contaminação de equipamentos oftalmológicos, como tonômetros. A esterilização de tais equipamentos entre o atendimento dos pacientes, a boa lavagem das mãos, a segregação dos pacientes e outros procedimentos de controle de infecção são críticos para eliminar surtos nosocomiais.

Fisiopatologia

Os adenovírus parecem usar múltiplos mecanismos para escapar da resposta imune do hospedeiro, incluindo inibição dos efeitos antivirais dos interferons, regulação para baixo da expressão de moléculas de antígeno leucocitário humano na superfície das células infectadas e inibição da morte celular por apoptose. Eles são capazes de estabelecer infecção persistente assintomática em alguns tecidos.

Manifestações clínicas

Doença em hospedeiros normais

Doença Ocular

Febre faringoconjuntival

A síndrome de febre faringoconjuntival é vista predominantemente em crianças e é caracterizada por conjuntivite bilateral acompanhada por faringite branda sem exsudato. Febre, mialgias e mal-estar também podem estar presentes. Os olhos coçam, mas não estão dolorosos, apresentam-se com uma conjuntiva edemaciada, hiperêmica e corrimento aquoso. Ocasionalmente, a síndrome pode ser complicada por ceratite pontilhada.

A febre faringoconjuntival é altamente contagiosa (Tabela 373-1) e pode ser disseminada pelo contato com os olhos e a boca por oito a 10 dias depois do início dos sintomas. O período de incubação é cinco a oito dias. A doença é autolimitada, com uma duração que varia de alguns dias a até três semanas. Não há terapia específica.

Ceratoconjuntivite epidêmica

Em contraste com a febre faringoconjuntival, a ceratoconjuntivite epidêmica ocorre como doença unilateral na maioria dos pacientes e geralmente não é acompanhada por dor de garganta, febre nem sintomas sistêmicos. Os pacientes podem se queixar de uma sensação branda de corpo estranho com lacrimejamento aquoso, mas não têm desconforto importante. Os achados físicos incluem pálpebra edemaciada, hiperemia conjuntival com edema e quemose, e adenopatia pré-auricular dolorosa à palpação. Ceratite se desenvolve em cerca de 80% dos pacientes e geralmente é observada por volta do oitavo dia de doença, com o início de dor, fotofobia, lacrimejamento e blefarospasmo. A acuidade visual pode ser temporariamente reduzida durante o auge da doença. Infiltrados corneanos subepiteliais podem ser detectados em cerca de um terço dos pacientes e podem levar semanas a meses para se resolver. Alguns casos de conjuntivite adenoviral podem resultar em hemorragia subconjuntival proeminente e assemelhar-se à conjuntivite hemorrágica aguda enteroviral.

Doença Respiratória

Doença do trato respiratório superior

Faringite aguda é a síndrome respiratória mais comum atribuída aos adenovírus. Os adenovírus podem causar uma tonsilite exsudativa semelhante à causada pelos estreptococos grupo A (Capítulo 298). Em crianças, síndromes associadas comuns incluem otite média, coriza e febre indiferenciada. Globalmente, os adenovírus são associados a cerca de 7% das doenças febris agudas em crianças, com a incidência máxima ocorrendo entre seis meses e dois anos de idade. Altas taxas de ataque secundário são vistas em famílias ou creches.

Doença do trato respiratório inferior

Adenovírus são implicados etiologicamente em aproximadamente 10% das pneumonias da infância. A apresentação clínica não é característica, e as radiografias de tórax são semelhantes àquelas em outras formas de pneumonia viral, com a exceção de que adenopatia hilar é mais comum em crianças com pneumonia adenoviral que com outras formas de pneumonia viral. Pneumonia mista bacteriana-viral muitas vezes está presente e pode ser sugerida por elevações nos leucócitos polimorfonucleares no sangue periférico.

Adenovírus também podem ser responsáveis por doença aguda, febril, do trato respiratório inferior em adultos sadios, sendo observada mais comumente em recrutas militares. A maior incidência em recrutas militares pode estar relacionada às condições especiais de fadiga e aglomeração no treinamento militar. Anteriormente bem controlados por vacinação, os adenovírus tipos 4 e 7 reemergiram como uma causa importante de doença respiratória aguda em recrutas depois que a produção de vacina contra adenovírus foi interrompida nos anos 1990. A doença se manifesta como uma pneumonia atípica e se assemelha clinicamente à pneumonia por *Mycoplasma*

(Capítulo 325). Sintomas prodrômicos de infecção do trato respiratório superior são relatados pela maioria dos pacientes, e faringite é muitas vezes encontrada na avaliação inicial. Superinfecção bacteriana pode ocorrer, particularmente com *Neisseria meningitidis*. Embora a doença normalmente seja branda, infecções disseminadas mais graves e mortes têm sido descritas. Os padrões radiográficos podem incluir infiltrados focais que se assemelham à pneumonia bacteriana aguda, bem como grandes derrames pleurais.

Doença aguda grave do trato respiratório inferior também foi descrita em adultos sadios de populações civis, em varias situações. Surtos nosocomiais de doença respiratória por adenovírus em adultos sadios e crianças em instituições de saúde de longa permanência, hospitais psiquiátricos e outros hospitais já foram descritos. Recentemente, surtos de doença respiratória grave em hospedeiros normais têm sido associados ao adenovírus tipo 14 nos Estados Unidos e em outros lugares.

Embora os adenovírus sejam causa relativamente rara de pneumonia em adultos civis saudáveis sob os demais aspectos, frequentemente são eliminados assintomaticamente; por esta razão, o isolamento de adenovírus em fezes ou secreções respiratórias em adultos normais com infiltrados pulmonares deve ser interpretado com cautela.

Doença Urinária: Cistite Hemorrágica

A cistite hemorrágica aguda causada por adenovírus é observada predominantemente em crianças. O paciente se queixa de hematúria macroscópica e disúria. Os achados podem ser confundidos com os de glomerulonefrite, mas os testes laboratoriais de função renal permanecem normais, e não ocorrem nem febre nem hipertensão. A cistite hemorrágica aguda geralmente é autolimitada.

Doença Gastrointestinal: Gastrenterite

Embora múltiplos sorotipos de adenovírus possam ser eliminados nas fezes, apenas os tipos 40 e 41, denominados adenovírus entéricos, foram convincentemente associados à gastrenterite aguda. Esses tipos de adenovírus pertencem ao subgrupo F e diferem dos demais adenovírus por serem ácido-estáveis e altamente restritos na sua capacidade de se multiplicar em cultura celular convencional.

Gastrenterite causada por adenovírus entérico é uma doença predominantemente de crianças com menos de dois anos. As características clínicas incluem diarreia aquosa e vômito similares ao que se vê na infecção por rotavírus grupo A (Capítulo 388). Em contraste com gastrenterite associada aos rotavírus e astrovírus, gastrenterite adenoviral não tem variabilidade sazonal importante. A frequência da enfermidade é cerca de 5 a 10% da causada por rotavírus no mesmo grupo etário. Adenovírus raramente são causa de gastrenterite aguda em adultos.

Outras Síndromes Associadas a Adenovírus

em Hospedeiros Imunocompetentes

Adenovírus frequentemente são isolados em casos de doença semelhante à coqueluche, mas não há evidência de que os adenovírus por si próprios sejam causas importantes de "tosse comprida" (Capítulo 321). Manifestação de infecção por adenovírus disseminada semelhante a choque tóxico (Capítulo 296) em hospedeiro normal já foi descrita. Adenovírus têm sido ocasionalmente isolados do líquido cefalorraquidiano em indivíduos imunocompetentes com meningite ou meningoencefalite, e foram associados à paralisia flácida aguda semelhante à pólio (Capítulo 423) em crianças. Esses vírus também foram implicados em síndrome de morte súbita do lactente. Adenovírus podem ser detectados em linfonodos mesentéricos no momento da cirurgia de intussuscepção, sendo postulado que a infecção viral causa uma linfadenite mesentérica aguda que leva ao desenvolvimento desta condição. Adenovírus também têm sido isolados de espécimes de biópsia miocárdica em adultos com miocardite aguda (Capítulo 60), sugerindo assim um papel dos adenovírus em sua patogenia.

Doença em hospedeiros imunocomprometidos

Em contraste com a infecção em hospedeiros normais, a infecção em indivíduos imunocomprometidos tende a ser disseminada, com isolamanto viral de múltiplos locais do organismo, incluindo pulmão, fígado, trato gastrointestinal e urina. O espectro de sorotipos inclui aqueles encontrados em indivíduos imunocompetentes e uma frequência acentuadamente aumentada de sorotipos de números mais altos raramente encontrados em sujeitos imunologicamente normais (Tabela 373-1). Uma vez que adenovírus frequentemente são isolados de pacientes imunocomprometidos conjuntamente com múltiplos outros patógenos oportunistas, é difícil atribuir-lhes síndromes clínicas específicas. A fonte de infecção pode ser reativação de vírus latente, mas infecção nosocomial também já foi documentada.

Infecções por adenovírus são relatadas em 3 a 47% dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea (Capítulo 181), normalmente em associação à doença respiratória, infecção gastrointestinal, hepatite ou cistite. A cistite hemorrágica é comum, e em casos pouco frequentes progride para doença disseminada. A doença disseminada, definida como envolvendo dois ou mais orgãos, geralmente, em associação à viremia, é acompanhada por alta mortalidade. A doença sintomática é mais comum em crianças e em pacientes com doença do enxerto-hospedeiro aguda.

Infecções por adenovírus, após transplante de órgão sólido, muitas vezes comprometem o órgão transplantado e podem se tornar disseminadas. A infecção pode imitar a rejeição e pode levar à perda de enxerto. Infecções são mais comuns em receptores pediátricos e podem ser recém-adquiridas ou surgir endogenamente do órgão do doador ou do receptor.

Adenovírus são também frequentemente isolados das fezes e urina de indivíduos com síndrome de imunodeficiência adquirida, particularmente em pacientes com contagens relativamente baixas de linfócitos $CD4^+$. O aspecto mais notável desta situação é o

isolamento de uma ampla variedade de sorotipos nesses pacientes (Tabela 373-1), incluindo novos sorotipos de números mais altos, isolados pela primeira vez nesses indivíduos. Além disso, já foram isolados tipos antigenicamente intermediários que possivelmente refletem eventos de recombinação possíveis pela replicação viral prolongada nestes hospedeiros.

Diagnóstico

Adenovírus podem ser cultivados eficientemente de raspados conjuntivais, secreções respiratórias, urina ou fezes, em prazos tão curtos quanto dois dias, aplicando-se sistemas de cultura em centrifugação acoplados com detecção por imunofluorescência. Outros métodos amplamente usados para detectar diretamente antígeno ou ácido nucleico viral em espécimes clínicos incluem ensaios imunoenzimáticos, testes de imunofluorescência e técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR). Os vírus podem ser detectados no sangue de indivíduos imunocomprometidos com doença disseminada e em crianças sadias com infecções primárias. A avaliação de carga viral por técnicas PCR quantitativas pode ser útil no monitoramento da evolução da doença.

Prevenção

Vacinas vivas de adenovírus administradas oralmente em cápsulas com revestimento entérico proporcionam proteção eficaz contra os sorotipos 4 e 7, mas não são mais produzidas. Há um programa ativo para reintroduzir essas vacinas para militares. Vacinas de adenovírus não foram usadas em populações civis, em parte por causa da pletora de sorotipos adicionais que causam doença grave nestas populações.

Tratamento Rx

Conjuntivite

A terapia é, em geral, de suporte. Corticosteroides devem ser evitados em pacientes com conjuntivite branda (Capítulo 431), porque os sintomas geralmente recidivam quando esses agentes são interrompidos. Em casos mais graves de ceratite, corticosteroides brandos tópicos podem ser usados com cicloplégicos conforme necessário para irite (Capítulo 431). Antibióticos tópicos podem ser administrados para prevenir superinfecção. Cidofovir tópico pode diminuir a frequência de opacidades corneanas graves, mas se associa a importante toxicidade local.

Infecções Sistêmicas

Nenhuma terapia antiviral se mostrou comprovadamente eficaz em qualquer síndrome adenoviral sistêmica. Cidofovir, que é altamente ativo na cultura celular, tem sido usado (5 mg/kg por via intravenosa semanalmente, por duas semanas, e então, a cada duas semanas até que três amostras negativas consecutivas sejam obtidas de locais previamente positivos) para tratar doença disseminada em indivíduos imunossuprimidos. O paciente deve estar bem hidratado, e probenecida (2 g,

oralmente três horas antes da dose, e 1 g, duas e oito horas após a dose) deve ser administrada a fim de reduzir o risco de toxicidade renal. Quando comparado a controles históricos, o uso de cidofovir parece estar associado à menor mortalidade, porém, não há ensaios clínicos controlados disponíveis para avaliar sua eficácia. A utilidade de imunoglobulina intravenosa para o tratamento de infecção por adenovírus é incerta.

Leituras sugeridas

Gray, G. C., Chorazy, M. L. Human adenovirus 14a: a new epidemic threat. *J Infect Dis*. 2009; 199:1413–1415. *Uma nova cepa de adenovírus surgiu nos Estados Unidos em 2007 e foi associada à doença grave em pessoas jovens saudáveis.*

Hoffman, J. A. Adenovirus infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009; 14:625–633. *Análise da epidemiologia, diagnóstico e terapia.*

Tebruegge, M., Curtis, N. Adenovirus infection in the immunocompromised host. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 659:153–174. *Análise da fisiopatologia e manifestações clínicas.*

No Brasil

No Brasil, há estudos comprovando o papel endêmico dos adenovírus como agente etiológico de doença diarreica que ocorre em surtos, especialmente entre crianças. Adicionalmente, esses agentes foram associados a epidemias de conjuntivites de elevadas proporções e quadros de síndrome gripal. O Brasil conta com um sistema de vigilância epidemiológica da influenza desde 2000. A vigilância da Síndrome Gripal no Brasil é feita através de Unidades Sentinela. Através deste sistema, é possível identificar importante papel dos adenovírus como agentes de síndrome gripal em todas as faixas etárias

Bibliografia

Ministério da Saúde, em www.portal.saude.gov.br.

Informe Técnico Campanha Influenza 2012, em www.portal.saude.gov.br. Acessado em 13/09/2012.

Filho, E. P., da Costa Faria, N. R., Fialho, A. M., de Assis, R. S., Almeida, M. M., Rocha, M., Galvão, M., dos Santos, F. B., Barreto, M. L., Leite, J. P. Adenoviruses associated with acute gastroenteritis in hospitalized and community children up to 5 years old in Rio de Janeiro and Salvador, Brazil. *J Med Microbiol*. 2007; 56(Pt 3):313–319.

Marangon, F. B., Miller, D., Alfonso, E. Laboratory results in ocular viral diseases: implications in clinical-laboratory correlation. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70(2):189–194.

Coronavírus

Larry J. Anderson and Eileen Schneider

Definição

Os coronavírus humanos eram, até 2003, reconhecidos como causas frequentes dos sintomas comuns do resfriado; às vezes, também de doenças no trato respiratório inferior, mas muito raramente como responsáveis por enfermidades graves. Em 2003, um novo coronavírus, introduzido em humanos a partir de animais, foi identificado como o agente etiológico do surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS). O surto de SARS demonstrou que os coronavírus podem ser sérios patógenos humanos e levou à descoberta de novos coronavírus humanos, bem como múltiplos coronavírus novos em morcegos, o provável reservatório para o coronavírus da SARS. Os novos coronavírus não SARS detectados em humanos têm sido normalmente associados à doença respiratória leve, similar às síndromes clínicas associadas aos coronavírus humanos 229E e OC43 descritos previamente.

Os Patógenos

Os coronavírus são membros da família *Coronaviridae*, que inclui dois gêneros, os coronavírus e os torovírus. Os coronavírus possuem RNA de fita única e sentido positivo, com genoma de cerca de 30 kD, o maior entre os vírus RNA. Estes patógenos foram denominados coronavírus, uma vez que, na microscopia eletrônica, são vistas projeções assemelhadas a clavas, que lhes conferem um formato de coroa. O genoma codifica quatro ou cinco proteínas estruturais (as proteínas de espícula [S], uma pequena proteína do envelope [E], de membrana [M], do nucleocapsídeo [N] e, às vezes, uma hemaglutinina-esterase [HE]), um número variável de quadros de leitura abertos difundidos entre os genes estruturais, e uma poliproteína que é processada em múltiplas (normalmente 16) proteínas não estruturais. Essas proteínas não estruturais participam da replicação do vírus, mas não são incorporadas ao vírion. Os coronavírus também foram isolados de diversos animais e aves e, nas suas respectivas espécies, causam uma ampla variedade de enfermidades respiratórias, gastrointestinais, neurológicas e sistêmicas. Os coronavírus são tradicionalmente divididos em três grupos antigênicos, com os vírus humanos e animais fazendo parte dos grupos I e II, e os aviários, do grupo III. Os dois primeiros coronavírus humanos, 229E e OC43, são membros dos grupos I e II, respectivamente. O coronavírus da SARS é um membro distante do grupo II; os mais recentes coronavírus humanos isolados, NL63 e HK1, são membros dos grupos I e II,

respectivamente. A detecção de novos coronavírus em morcegos expandiu consideravelmente nossa compreensão a respeito da diversidade entre os coronavírus, e sugere que grupos adicionais podem ser necessários para classificar esses vírus.

Epidemiologia

Os coronavírus, que são patógenos comuns dos humanos, parecem ser transmitidos pelo contato próximo, que provavelmente inclui a contaminação das mãos nos contatos pessoais ou por fômites; a seguir, ocorrem autoinoculações nas superfícies mucosas da boca, nariz ou olhos e inalação de grandes gotículas e, possivelmente, de aerossóis infecciosos. Os sintomas ocorrem de dois a quatro dias após a infecção. Os coronavírus não SARS são detectados em pacientes com doenças respiratórias agudas, mais frequentemente doença do trato respiratório superior branda (ou seja, o resfriado comum), e também em pacientes com doenças respiratórias mais sérias, incluindo pneumonia, bronquiolite e crupe. As infecções por coronavírus são detectadas ainda na infância, sendo que as infecções podem se repetir ao longo da vida. Cerca de 50% das crianças possuem anticorpos contra o OC43 aos três anos de idade e cerca de 70% dos adultos também os possuem. Até 75% das crianças possuem anticorpos contra NL63 e 229E aos três anos e meio de idade. Estudos de doenças similares às provocadas por 229E e OC43 sugeriram que os coronavírus estão associados a cerca de 15% dos casos de resfriado comum e a até 10% dos casos de doenças respiratórias agudas em crianças e adultos. Individualmente, 229E, OC43, HKU1 e NL63 são detectados em menos de 1 a 4% dos casos, e suas contribuições individuais variarão de acordo com a localidade e ano. Doença grave tem sido relatada em surtos entre pacientes idosos residentes em asilos. Em um surto associado à infecção OC43, por exemplo, 23 residentes e 24 funcionários relataram doenças semelhantes à gripe e três residentes morreram. Os coronavírus não SARS podem ser detectados durante todo o ano, porém, o pico da detecção ocorre geralmente durante os meses de outono e inverno em climas temperados. Um segundo patógeno viral respiratório pode ser detectado em 20 a 60% dos espécimes positivos para um coronavírus não SARS.

A maioria das infecções por coronavírus da SARS documentadas em humanos ocorreu em pessoas com uma doença semelhante à SARS durante o surto global de 2002-2003. É provável que os mercados de animais silvestres na província de Guangdong, na China, tenham tido participação importante na amplificação e na introdução do vírus em humanos, porém, a fonte original do vírus do surto não foi determinada. A detecção de múltiplos coronavírus semelhantes à SARS e outros coronavírus em morcegos sugere que eles são uma fonte rica de coronavírus e, provavelmente, a fonte de coronavírus da SARS. A origem do vírus do surto, no entanto, ainda não foi detectada. Embora os animais tenham sido a fonte original das infecções humanas, a disseminação global do coronavírus da SARS ocorreu por transmissão de pessoa a pessoa ou mediada por fômites e, em algumas situações, provavelmente por aerossóis de pequenas partículas. Muitas das transmissões ocorreram em residências, hospitais ou outros centros de saúde; apenas uma pequena parte se deu na comunidade. O fato de a maioria das transmissões que ocorrem após a doença do paciente ter tornado-se séria e exigir hospitalização explica

a importância da transmissão em centros médicos e a relativa falta de transmissão na comunidade.

Fisiopatologia

Os coronavírus caracterizados até o momento, incluindo o da SARS, infectam humanos através do trato respiratório. O local da replicação do vírus é determinado, ao menos em parte, por células que expressam os respectivos receptores. Os receptores para os coronavírus 229E e o recém-descoberto NL63, pertencentes ao grupo antigênico I, são, respectivamente, a aminopeptidase N e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Os receptores para os coronavírus humanos do grupo II já descritos, o OC43 e o recém-descoberto HK1, ainda não foram determinados, mas sabe-se que o OC43 pode usar várias moléculas da superfície celular como receptores, incluindo o ácido neuramínico 9-*O*-acetilado. O receptor primário para o coronavírus da SARS é a ACE2, mas o vírus também se liga a duas lectinas de tipo C expressas em células dendríticas, a DC-SIGN e a L-SIGN. A aminopeptidase N é expressa em várias células, incluindo as respiratórias, gastrointestinais, epiteliais renais e mieloides, mas sabe-se que o 229E infecta apenas células epiteliais do trato respiratório. A ACE2 é encontrada em vários tecidos, incluindo os pulmões, o trato gastrointestinal, o coração e os rins. O coronavírus da SARS tem sido consistentemente encontrado em pneumócitos do pulmão e enterócitos do trato gastrointestinal, sendo ocasionalmente visto em outras células, incluindo as células tubulares distais nos rins e em macrófagos de vários tecidos. Estudos em necropsia sugerem que a infecção pulmonar acarrete inicialmente um dano alveolar difuso e, mais tarde, um processo cicatricial que inclui fibrose das paredes alveolares. Não se sabe se o NL63, que também usa a ACE2 como receptor, infecta outros locais além do trato respiratório.

É possível que a enfermidade associada às infecções por coronavírus, SARS ou não, resulte dos efeitos citopáticos do vírus, bem como das respostas imunológicas e inflamatórias em resposta à infecção viral. Porém, ainda não se sabe como esta interação contribui para a doença. O curso bifásico da SARS em alguns pacientes, com agravamento do processo e diminuição no número de linfócitos na segunda semana de enfermidade, sugere que a resposta do hospedeiro e a imunossupressão induzida pelo vírus desempenham um papel no processo nosológico.

Manifestações clínicas

Infecções por coronavírus não SARS estão comumente associadas a doenças respiratórias agudas, normalmente brandas e semelhantes ao resfriado comum (Capítulo 369), mas também podem resultar na gama completa de doenças respiratórias agudas, incluindo pneumonia (Capítulo 97), crupe (Capítulo 437), bronquiolite (Capítulo 92) e bronquite (Capítulo 96). Os coronavírus humanos não SARS mais bem estudados, 229E e OC43, causam sintomas respiratórios tais como rinorreia, congestão nasal, dor de garganta e tosse, bem como sintomas sistêmicos, incluindo febre, dor de cabeça e mal-estar, quando inoculados intranasalmente em voluntários adultos. Os sintomas se desenvolvem entre dois e quatro dias após a inoculação, mas cerca de 30% dos voluntários que excretam o

vírus não apresentam nenhuma doença associada. Os sintomas geralmente persistem por cerca de uma semana, mas às vezes por até três semanas. A infecção prévia não induz altos níveis de imunidade protetora. Os humanos podem ser reinfectados pelo coronavírus respiratório ao longo da vida, e voluntários podem ser sintomaticamente reinfectados com a mesma cepa viral um ano após a primeira infecção. Assim como em outras infecções, a gravidade da doença varia entre os indivíduos durante o mesmo surto e entre grupos de pacientes durante diferentes surtos na mesma comunidade. Pacientes com comprometimento dos sistemas cardíaco, pulmonar ou imunológico correm o risco de desenvolverem doença mais séria do trato respiratório inferior, e surtos de infecções por coronavírus humano em pacientes idosos internados em instituições de saúde de longa permanência para cuidados crônicos podem causar doenças respiratórias inferiores graves e mortes.

Contrastando com a doença branda associada ao 229E e ao OC43, a infecção pelo coronavírus da SARS quase sempre provoca quadros graves que requerem hospitalização, geralmente em unidades de terapia intensiva, e têm alta taxa de letalidade. Evidências radiológicas de pneumonia foram vistas em quase todos os indivíduos infectados pelo coronavírus da SARS, e a síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) (Capítulo 104) se desenvolveu em mais de 20% dos casos, levando à necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica. Aproximadamente 10% dos pacientes associados ao surto faleceram. A taxa de letalidade foi especialmente alta, chegando a quase 50%, em pacientes idosos ou que possuíam doença de base. A manifestação clínica inicial da SARS consistiu geralmente em sintomas sistêmicos de febre, mal-estar e mialgias por dois a 10 dias (raramente por um período maior) após a exposição. Vários dias depois do aparecimento dos sintomas sistêmicos, sintomas respiratórios do trato inferior se manifestaram, como tosse e dispneia. Diferentemente dos acometidos por outras infecções respiratórias virais, grande parte dos pacientes não apresentou sintomas relacionados ao trato respiratório superior, como rinorreia, dor de garganta e congestão nasal (Tabela 374-1). Assim como em outras infecções, os sinais e sintomas esperados durante a infecção com o coronavírus da SARS ficaram obscurecidos ou não foram observados em pacientes idosos ou com doenças de base crônicas. Durante o curso do processo nosológico, a maioria dos pacientes infectados pelo coronavírus da SARS apresentou aumento nos níveis das enzimas hepáticas e linfopenia, incluindo uma queda substancial dos números de células T $CD4^+$ e $CD8^+$. Os pacientes infectados com o coronavírus da SARS que tiveram complicações graves, também frequentemente apresentaram complicações devido aos cuidados intensivos, como infecções bacterianas secundárias. Doença mais grave com infecção oportunista esteve associada à idade avançada, presença de doença de base crônica, altos níveis de enzimas hepáticas, menores contagens de linfócitos e plaquetas, e altos títulos de vírus ou RNA viral. Enfermidades assintomáticas ou brandas ocorrem, mas são incomuns. Estudos com profissionais de saúde expostos e pacientes testados para SARS revelaram que menos de 1% dos testados que não apresentaram uma enfermidade associada à SARS tinha evidência sorológica da infecção por este coronavírus (*i. e.*, resultado positivo em um ensaio de neutralização). Em geral, crianças

tiveram menos doenças graves do que os adultos.

Tabela 374-1

Porcentagem de pacientes infectados por coronavírus sars com características clínicas e laboratoriais selecionadas de infecção por coronavírus sars

	Coronavírus SARS - Pacientes Infectados com Sintomas ou Achados Laboratoriais	
ACHADO CLÍNICO OU LABORATORIAL	NA INTERNAÇÃO HOSPITALAR	EM ALGUM MOMENTO DURANTE A DOENÇA
Febre	90-100%	≈100%
Sintomas do trato respiratório superior	10-25%	Não disponível
Tosse e taquipneia	40-75%	Até 100%
Diarreia	20-30%	40-70%
Resultados de teste de função hepática elevados	35-90%	70-100%
Pneumonia na radiografia de tórax	65-90%	90-100%
Linfopenia*	50-90%	70-95%

SARS = síndrome respiratória aguda grave.

*Contagens de linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$ estão reduzidas.

Embora muitos dos sobreviventes da infecção pelo coronavírus da SARS tenham, aparentemente, se recuperado bem, quase 25% apresentaram achados pulmonares anormais, como opacidades em vidro fosco nas radiografias torácicas e resultados alterados em testes de função pulmonar (p. ex., diminuição da capacidade de difusão), seis meses ou mais após a doença.

Diagnóstico

Pelo fato de a doença ser normalmente branda e não haver tratamento eficaz, o diagnóstico de infecção por coronavírus não SARS não tem sido importante para o manejo dos pacientes. O diagnóstico de infecção por coronavírus SARS, no entanto, é essencial para o tratamento individual dos pacientes e para a saúde pública, caso haja reaparecimento da doença.

Infecção por Coronavírus não SARS

Ensaios de reação em cadeia de polimerase (PCR) de coronavírus não SARS, que podem ser desenvolvidos para a detecção de coronavírus tanto conhecidos quanto novos, são os ensaios escolhidos para o diagnóstico de infecção. A maioria dos ensaios de PCR para coronavírus é tipo específica, isto é, específica para os coronavírus SARS, 229E, OC43, HKU1, ou NL63 RNA. Ensaios diagnósticos de coronavírus geralmente não são disponíveis e podem ter de ser obtidos por solicitações especiais a um número limitado de locais que realizam diagnósticos do coronavírus humano. A presença do vírus também pode ser inferida por microscopia eletrônica e confirmada por ensaios *in situ* ou imuno-

histológicos de tecidos afetados. Estudos de hibridização imuno-histológica positiva e *in situ* documentam o local de infecção e ajudam a dar suporte à ligação entre o vírus e a doença. Uma variedade de imunoensaios enzimáticos ou fluorescentes para anticorpos tem sido usada de maneira bem-sucedida para a detecção de infecção. A maioria dos ensaios detecta anticorpos IgG, porém, ensaios de anticorpo da neutralização do vírus são mais específicos. A necessidade de detecção de um aumento diagnóstico de títulos de anticorpos entre espécimes séricos agudos e convalescentes para infecções por coronavírus não SARS significa que testes sorológicos não são úteis no cuidado agudo de pacientes individuais, embora possam ser muito úteis para estudos epidemiológicos.

SARS

Três características dos casos de SARS ajudam a orientar a abordagem para seu diagnóstico. Em primeiro lugar, a SARS ocorreu apenas em pessoas que tiveram alguma exposição potencial, isto é, a pacientes com SARS, a uma localização com transmissão de SARS, a um laboratório que trabalha com o coronavírus SARS ou a um ambiente no qual animais infectados com SARS podiam estar localizados (p. ex., sul da China). Em segundo lugar, quase 100% dos pacientes infectados desenvolveram alterações radiográficas em radiografias de tórax até o décimo dia da doença. Finalmente, a SARS quase sempre se desenvolveu em até 10 dias após a exposição. Portanto, a suspeita de SARS e uma avaliação diagnóstica podem ser limitadas a pacientes que possuem doença do trato respiratório inferior grave e alguma exposição potencial à SARS em prazo de até 10 dias antes do início da doença.

A confirmação laboratorial da SARS no início do processo nosológico é problemática, mesmo com o uso de ensaios muito sensíveis de PCR em tempo real. Diferentemente da maioria das infecções virais, os títulos mais altos de vírus, ou RNA viral, foram encontrados em amostras coletadas na segunda semana de enfermidade. Durante a primeira semana da doença, a melhor forma de detectar a infecção é através de PCR ou de ensaios imunoenzimáticos sensíveis para o antígeno proteico N em amostras respiratórias ou séricas. Durante a segunda semana, amostras respiratórias ou de fezes têm maior probabilidade de serem positivas para o RNA viral. Uma vez que a maior parte da população não possui anticorpos para a SARS, a sua detecção no soro é um indicador confiável de infecção. Os anticorpos podem ser detectados logo na segunda semana da enfermidade, mas, às vezes, não são observados até a quarta semana. Já que persistem no soro, uma amostra pode ser tardiamente coletada sem que haja prejuízo na sua detecção. Ensaios sorológicos, diferentemente de ensaios de PCR, não são confundidos por problemas com contaminação de espécime. Pelo fato de anticorpos para o coronavírus SARS estarem raramente presentes antes do surto de 2003, um único resultado de teste de anticorpos positivo de uma pessoa doente poderia ser considerado diagnóstico de uma infecção por coronavírus SARS aguda. No entanto, uma vez que a reemergência do coronavírus SARS exerceria um impacto social, econômico e na saúde pública substancial, e por causa da possibilidade de reação cruzada devido a anticorpos ocasionais induzidos por outros coronavírus, um teste de neutralização de anticorpos e testes repetidos por um laboratório de referência são requeridos para confirmação do

diagnóstico.

Tratamento

Não há tratamento específico para as infecções por coronavírus não SARS, mas essas enfermidades são brandas e geralmente se resolvem em até uma semana. Os pacientes necessitam de tratamento sintomático ou, em poucas ocasiões, de cuidados caso ocorram complicações da infecção.

A terapia da SARS é mais complexa. Até o momento, nenhum medicamento antiviral provou ser eficaz. Com a alta taxa de letalidade, o rápido alastramento do surto e a falta de dados clínicos ou *in vitro* para orientar o tratamento, uma combinação de ribavirina, esteroides e diversos regimes de ventilação mecânica e oxigenação foi frequentemente usada para tratar pacientes com SARS. Posteriormente no surto, dados *in vitro* mostraram pouco, se algum, efeito antiviral da ribavirina e sugeriram que interferon alfa, imunoglobulina da fase convalescente da SARS e lopinavir mais ritonavir podem ser úteis. Embora muitas pessoas tenham sido tratadas durante o surto, a falta de grupos controle torna impossível determinar quais terapias, se houver alguma, são benéficas. Se a SARS reemergir, espera-se que estudos *in vitro* e com animais possam fornecer orientação mais clara para o tratamento.

Prevenção

Uma variedade de vacinas candidatas foi avaliada em animais, e duas estão sendo testadas em humanos. Lavar as mãos e outras medidas de controle de infecções (Capítulo 372) provavelmente reduzem a propagação dos coronavírus em casas, centros de saúde e outros locais. Essas estratégias são focadas em incutir no paciente com doenças respiratórias o hábito de cobrir o nariz e a boca com as mãos quando espirrar ou tossir, usar lenços para conter as secreções respiratórias e lavar as mãos após o contato com essas secreções. Profissionais de saúde devem usar boas práticas de controle de infecções.

Quatro meses após o início, o surto de SARS de 2003 foi contido e a transmissão entre humanos foi interrompida sem uma vacina ou terapia antiviral eficaz, porém, com a implementação minuciosa de ferramentas de saúde pública clássicas de detecção precoce, isolamento e controle de rastreamento de contato. O baixo risco de transmissão da SARS logo no início do processo nosológico e a baixíssima taxa de infecções assintomáticas são pontos-chave para o sucesso dessas medidas preventivas.

Os casos de transmissão laboratorial da infecção pelo coronavírus da SARS e a subsequente disseminação da doença a outros indivíduos mostram a importância da atenção estrita a práticas seguras de laboratório. Uma vez que o ressurgimento da SARS pode levar a sua propagação mundial, as autoridades públicas de saúde locais, nacionais e globais, assim como as comunidades médicas, devem ser rapidamente alertadas e notificadas regularmente sobre novos casos e as condições de transmissão.

Leituras sugeridas

Peiris, J. S., Poon, L. L. Detection of SARS coronavirus. *Methods Mol Biol*. 2011; 655:369–382. *Análise de um protocolo de PCR altamente preciso*

www.cdc.gov/ncidod/sars/index.htm. *Este site contém informações fundamentais sobre a SARS e fornece orientações abrangentes para a assistência médica e comunidades de saúde pública a respeito de abordagens para o diagnóstico, contenção da SARS e controle de um surto de SARS.*

www.who.int/cxr/sars/en. *Este site contém informações sobre a SARS e o surto global de SARS, além de estratégias globais para diagnosticar e conter a SARS e para controlar um surto.*

No Brasil

No Brasil, não houve nenhum caso diagnosticado da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), mundialmente conhecida como SARS. O Ministério da Saúde elaborou um plano de vigilância para esta doença em 2003, com definição de caso suspeito. Todos os 53 casos suspeitos foram descartados através do algoritmo para investigação dos casos suspeitos elaborado na ocasião. Os laboratórios de virologia dos Institutos Adolfo Lutz (SP), Evandro Chagas e Fiocruz (RJ) estão capacitados para fazer o diagnóstico laboratorial. Em 2009 uma paciente internada com suspeita de infecção por H1N1 foi a óbito, sendo que a causa foi infecção por coronavírus NL63.

Bibliografia

Ministério da Saúde: www.portal.saude.gov.br, acessado em 13/09/2012.

Cabeça, T. K., Bellei, N. Human coronavirus NL-63 infection in a Brazilian patient suspected of H1N1 2009 influenza infection: description of a fatal case. *J Clin Virol*. 2012; 53(1):82–84.

Sarampo

Martin Weisse and Mark Papania

Definição

Sarampo (sinônimos: sarampo vermelho, sarampo de sete dias) é uma doença viral sistêmica altamente contagiosa, caracterizada por erupção cutânea maculopapular generalizada, febre, tosse, coriza (rinite) e conjuntivite. O vírus do sarampo é um vírus RNA negativo-filamentar do gênero *Morbillivirus*, família *Paramyxoviridae*, com apenas um sorotipo e 23 genótipos.

Epidemiologia

Na era antecedente à vacina, o sarampo era um rito praticamente universal da infância, afetando quase todas as crianças até os 15 anos de idade. Como resultado da alta cobertura da vacinação, o sarampo não tem sido endêmico nos Estados Unidos por mais do que uma década (incidência <1 caso/milhão de pessoas). Entretanto, um número limitado de casos de sarampo ocorre anualmente nos Estados Unidos por meio da importação internacional do vírus. Muitos outros países eliminaram o sarampo endêmico, incluindo todos os países das Américas. Infelizmente, o sarampo ainda é endêmico em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento, e estima-se que ainda cause 164.000 mortes por ano no mundo todo.

O sarampo, que é uma das doenças mais contagiosas, infecta mais de 90% das pessoas suscetíveis que entram em contato próximo com um paciente infectado. O vírus do sarampo é transmitido principalmente por meio do contato direto com grandes gotículas respiratórias; contudo, a propagação pelo ar também é possível. Pessoas com sarampo são consideradas infecciosas a partir de quatro dias antes do início da erupção até quatro dias após seu início. Pacientes imunocomprometidos podem propagar o vírus por um período prolongado e devem ser considerados infecciosos enquanto tiverem sintomas catarrais.

A infecção por sarampo confere imunidade vitalícia, assim como a vacinação contra o sarampo. Anticorpos maternos contra o sarampo, que são transferidos por meio da placenta, protegem os lactentes de mães imunes durante os primeiros meses de vida. Mais de 90 a 95% de uma população deve ser imune para manter a interrupção da transmissão do sarampo.

Fisiopatologia

A infecção por sarampo normalmente ocorre por meio da inalação de gotículas

infecciosas no epitélio respiratório ou por inoculação direta na conjuntiva. O vírus se liga às células hospedeiras por sua proteína hemaglutinina, e sua proteína de fusão permite a entrada viral e facilita a propagação entre as células. O vírus inicialmente se reproduz nos tecidos epiteliais respiratórios ou linfonodos adjacentes. Uma viremia primária dissemina o vírus para os tecidos reticuloendoteliais das tonsilas, pulmões, trato gastrointestinal, baço e linfonodos distantes. Vários dias depois, o início dos sintomas prodrômicos anuncia uma viremia secundária que resulta em propagação adicional do vírus para a pele, vísceras, rins e bexiga. Alterações histológicas na pele e nas membranas mucosas consistem em células epiteliais gigantes com infiltrações mononucleares circundantes e edema. Manchas de Koplik, que são lesões inflamatórias das glândulas submucosas bucais, possuem características histológicas semelhantes.

O desenvolvimento do anticorpo IgM coincide com o surgimento da erupção. Durante a semana seguinte, os anticorpos IgG surgem e persistem pela vida toda. A imunidade mediada por células também é fundamental para a resolução da infecção aguda. A infecção pelo vírus do sarampo causa significativa imunossupressão que predispõe pacientes infectados a infecções bacterianas e virais secundárias, o que aumenta a taxa de mortalidade pelo sarampo. Os mecanismos exatos da imunossupressão são desconhecidos.

Manifestações clínicas

O período de incubação do sarampo normalmente é de oito a 12 dias após a exposição até o aparecimento dos primeiros sintomas. A descrição conhecida do pródromo do sarampo é febre associada à tosse, coriza, conjuntivite e manchas de Koplik, geralmente acompanhadas por mal-estar, mialgia e dor de cabeça. A febre aumenta com a gravidade dos sintomas catarrais e atinge seu pico no início do exantema. Ela frequentemente atinge 40° ou 41 °C e pode persistir por seis dias. Manchas de Koplik, um enantema de pequenas manchas branco-azuladas em um fundo avermelhado na mucosa bucal lateral aos dentes molares (Fig. 375-1), são patognomônicas de sarampo. As manchas de Koplik precedem a erupção em um dia e desaparecem dois dias após a erupção.

FIGURA 375-1 Manchas de Koplik típicas.

O exantema do sarampo (Fig. 375-2) surge tipicamente de dois a seis dias após o início dos sintomas catarrais. Ela começa no rosto ou atrás das orelhas como máculas vermelhas individuais que empalidecem com pressão. Durante 12 a 24 horas, as máculas tornam-se papulares e tendem a coalescer. A erupção progride da cabeça para o tronco e para as extremidades e mantém o mesmo padrão de progressão de máculas para pápulas coalescentes. No quarto dia da erupção, normalmente todo o corpo está comprometido, embora as mãos e os pés possam ser poupados. A erupção desaparece na mesma ordem na qual surgiu, da cabeça aos pés, e geralmente ocorre uma forte descamação durante as semanas subsequentes. Em indivíduos com pigmentação escura, o eritema pode ser difícil de avaliar e o exantema pode ser mais bem sentido do que visto.

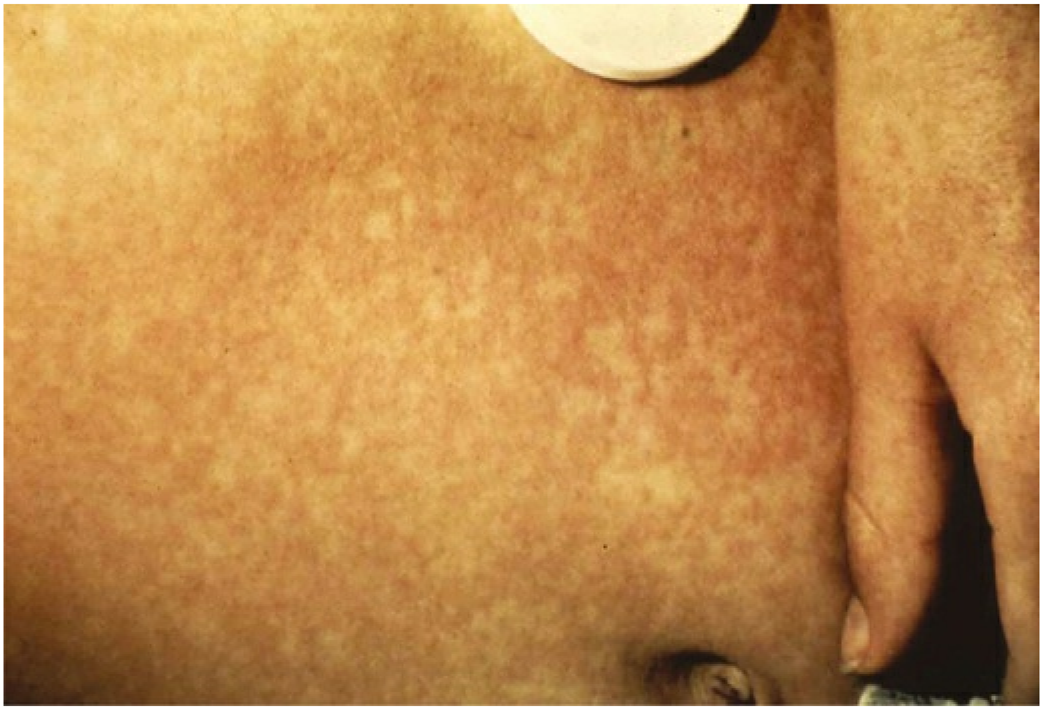

FIGURA 375-2 Erupção morbiliforme típica do sarampo, com amplas áreas de lesões maculopapulares vermelhas confluentes, intercaladas com ilhas de pele normal.

Variações importantes na apresentação clássica do sarampo incluem o "sarampo modificado" em pacientes que receberam profilaxia com imunoglobulina e "sarampo brando" em pessoas previamente vacinadas. Em ambas as variações, qualquer sintoma clássico pode ser atenuado ou ausente. Tais casos são extremamente difíceis de diagnosticar na ausência de exposição conhecida ao sarampo. Além disso, pacientes imunocomprometidos podem ter pneumonia por sarampo grave sem exantema. O sarampo deve ser considerado em qualquer paciente imunocomprometido com pneumonia de etiologia desconhecida.

Complicações

As complicações mais comuns do sarampo são diarreia, otite média e pneumonia. A diarreia ocorre na fase inicial da doença e é provavelmente o resultado de infecção intestinal pelo vírus do sarampo. A diarreia associada ao sarampo contribui significativamente para morbidade e mortalidade em pacientes desnutridos. A pneumonia é a complicação comum mais grave e é responsável pela maioria das mortes associadas ao sarampo. A pneumonia associada ao sarampo pode ser uma pneumonite de células gigantes consistente com infecção direta pelo vírus do sarampo, ou pode ser causada por um patógeno bacteriano secundário, mais frequentemente *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296) ou *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297).

Em geral, crianças com menos de cinco anos e adultos com mais de 20 anos têm as maiores taxas de complicação. As taxas de complicação não variam substancialmente de acordo com o sexo, exceto pelo fato de gestantes terem um alto risco. O sarampo é especialmente perigoso durante o primeiro trimestre, geralmente levando ao óbito fetal. Posteriormente na gravidez, a taxa de prematuridade é alta, assim como a de pneumonia materna.

A desnutrição está associada a maiores taxas de letalidade, e crianças com deficiência de vitamina A correm um alto risco de desenvolverem ceratoconjuntivite, que pode levar à cegueira. Pacientes imunocomprometidos (p. ex., aqueles com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], com câncer, em quimioterapia ou em uso de drogas imunossupressoras como esteroides) têm maior risco de desenvolverem complicações do sarampo graves. A pneumonia intersticial ocorre de uma a duas semanas após o início do sarampo e é a causa mais comum de morte relacionada a este em pacientes imunocomprometidos. A encefalite de corpos de inclusão do sarampo ocorre em pacientes imunocomprometidos de um a seis meses após o sarampo agudo e normalmente é fatal.

A encefalomielite pós-infecciosa ocorre em um em cada 1.000 casos de sarampo. No período de duas semanas após o início do exantema, os pacientes apresentam cefaleia, recorrência de febre, vômito e rigidez de nuca. Até 25% dos pacientes morrem e 33% dos sobreviventes têm sequelas neurológicas. IgG e IgM elevados podem ser encontrados no líquido cefalorraquidiano; porém, o vírus do sarampo não pode ser isolado, sugerindo, assim, um processo autoimune patológico. Uma complicação do sistema nervoso central tardia e rara do sarampo é a panencefalite esclerosante subaguda (Capítulo 378), uma doença desmielinizante degenerativa decorrente da infecção crônica. A panencefalite esclerosante subaguda ocorre anos após a infecção por sarampo aguda e é quase universalmente fatal.

Diagnóstico

Em muitos países, o sarampo tornou-se uma doença tão rara que a maioria dos médicos nunca viu um paciente com a doença. Uma chave para a realização do diagnóstico é considerar o sarampo em qualquer paciente com exantema maculopapular generalizado e febre. O índice de suspeita deve ser elevado se tosse, coriza e conjuntivite estiverem presentes, e se a transmissão do vírus do sarampo estiver ocorrendo na área, ou se o paciente tiver feito uma viagem internacional ou tiver tido qualquer associação com viajantes internacionais. Embora as manchas de Koplik sejam patognomônicas, a ausência destas não exclui o diagnóstico. A falta de vacinação deve elevar o nível de suspeita, porém o sarampo pode ocorrer apesar de duas doses documentadas de vacina contra o sarampo.

O teste de laboratório padrão para o sarampo é uma pesquisa de anticorpos do sarampo IgM em um único espécime sérico. No entanto, durante os três primeiros dias de erupção, até 25% dos casos podem não ter IgM. O teste pode ser repetido se a erupção e a febre persistirem por três dias. Testes nos soros agudo e convalescente em busca de uma elevação no título de anticorpo IgG são, por vezes, úteis. Urina, *swabs* da garganta ou espécimes de sangue podem ser enviados para cultura viral ou para detecção de RNA viral por reação em cadeia de polimerase via transcrição reversa. A análise da sequência de genótipo auxilia no rastreamento da fonte do vírus, monitorando padrões de transmissão e distinguindo um caso brando de sarampo de uma reação à vacina em pacientes que recentemente receberam vacina contra o sarampo.

Diagnóstico Diferencial (Tabela 375-1)

Outras infecções virais que podem ser confundidas com o sarampo são a rubéola (Capítulo 376), infecção por herpesvírus humano 6 e 7 (Capítulo 382), mononucleose infecciosa (Capítulo 385) e infecção por parvovírus B19 (eritema infeccioso, Capítulo 379). Em geral, essas infecções possuem um curso mais brando. Infecções bacterianas que podem mimetizar o sarampo incluem sífilis secundária (Capítulo 327), escarlatina (Capítulo 298), síndrome do choque tóxico estreptocóccico ou estafilocóccico (Capítulo 447) e leptospirose (Capítulo 331). Erupções medicamentosas (Capítulo 448) e doença de Kawasaki (Capítulo 278) também devem ser consideradas. Pode ser extremamente difícil distinguir reações à vacina contra o sarampo, que podem incluir febre e exantema, de um caso brando de sarampo. Em populações altamente vacinadas, o sarampo é raro e os sintomas clínicos podem ser atenuados. Ensaios sorológicos e virológicos são essenciais na distinção do sarampo de outras doenças e condições.

Tabela 375-1

Um guia para o diagnóstico diferencial do sarampo

	CONJUNTIVITE	RINITE	DOR DE GARGANTA	ENANTEMA	LEUCOCITOSE	TESTES DIAGNÓSTICOS DISPONÍVEIS
Sarampo	++	++	0	+	0	Sim
Rubéola	±	0	0	0	0	Sim
Exantema súbito	0	0	0	0	0	Sim
Infecção por enterovírus	0	0	±	±	0	Sim
Infecção por adenovírus	+	+	+	0	0	Sim
Escarlatina	0	0	++	+	+	Sim
Mononucleose infecciosa	0	0	++	+	±	Sim
Erupção medicamentosa	0	0	0	0	0	Não

0 = normalmente não presente ou não há teste disponível; ± = ocorrência variável; + = presente: teste disponível (cultura de vírus ou bactéria, sorologia); ++ = presente e grave.

Modificada de Brunell PA. Sarampo. Em: Ausiello D, Goldman L, eds. *Cecil Textbook of Medicine,* 23ª ed. Filadélfia: Saunders Elsevier; 2008:2477.

Tratamento

Tratamento com vitamina A (100.000 UI oralmente para crianças de seis a 12 meses de idade, 200.000 UI oralmente para crianças de um ano de idade ou mais) em dois dias consecutivos [1] é recomendado para crianças de seis meses a dois anos de idade que são hospitalizadas com sarampo e para qualquer criança com mais de seis meses

que tenha evidência de imunodeficiência, evidência clínica de deficiência de vitamina A, absorção intestinal prejudicada, desnutrição moderada à grave ou que venha de comunidades onde a deficiência de vitamina A seja comum ou taxas de fatalidade por sarampo sejam de 1% ou mais. Nesses locais, a vitamina A pode reduzir a cegueira decorrente de ceratoconjuntivite grave e diminuir a mortalidade em até 50%. Para pacientes com evidência oftalmológica de deficiência de vitamina A, a dose deve ser repetida uma vez após quatro semanas.

Nenhum antiviral específico ou outras terapias são recomendados para o sarampo. Ribavirina, isoprinosine e inteferon alfa demonstraram um modesto benefício em pequenos testes clínicos; no entanto, não foram conduzidos testes controlados. Para a maioria dos pacientes, o tratamento do sarampo consiste em terapia sintomática com antipiréticos e analgésicos e estímulos para ingestão de líquidos a fim de manter a hidratação.

Prevenção

Vacinação

Vacinas vivas do vírus do sarampo atenuado são a melhor forma de prevenir o sarampo. Embora as cepas do vírus da vacina variem de acordo com fabricantes diferentes, todas oferecem proteção equivalente. A vacina contra o sarampo é normalmente dada como um componente da combinação de vacina para sarampo-caxumba-rubéola (MMR, sigla em inglês) ou de vacina para sarampo-caxumba-rubéola-varicela (MMRV, sigla em inglês). As vacinas contendo sarampo podem ser administradas ao mesmo tempo que outras vacinas vivas ou mortas.

Lactentes com infecção por HIV, conhecida ou suspeita, também devem ser vacinados aos seis meses e, novamente, aos nove meses se estiverem em risco de exposição ao sarampo. A primeira dose da vacina é administrada aos nove meses de idade em países onde a transmissão é disseminada e a mortalidade é alta, e pode ser administrada aos seis meses de idade em crianças americanas com alto risco de exposição. Nos Estados Unidos, a primeira dose da vacina contra o sarampo é normalmente administrada dos 12 aos 15 meses de idade (Capítulo 17).

Nos Estados Unidos, uma segunda dose da vacina contra o sarampo é administrada quando a criança é matriculada na escola, dos quatro aos seis anos de idade. Muitos outros países também recomendam uma segunda dose de rotina em diversas idades ou oferecem uma segunda oportunidade para a vacinação em campanhas em massa para garantir a proteção. Contudo, uma alta taxa de cobertura da primeira dose deve sempre ser a principal prioridade.

Contraindicações à vacinação contra o sarampo incluem gravidez, imunodeficiência, leucemia e doenças imunossupressoras, administração de drogas imunossupressoras como corticosteroides ou antimetabólitos sistêmicos, e tuberculose ativa não tratada. Deve-se tomar extremo cuidado em se considerar a vacinação em pacientes com alergias

graves à gelatina, neomicina ou outros componentes da vacina, ou com histórico de púrpura trombocitopênica. Pessoas com infecção por HIV devem ser vacinadas contra o sarampo a menos que tenham sinais de imunossupressão grave.

Eventos adversos comuns após a vacinação com a vacina contra o sarampo incluem febre transitória e exantema brando, cada qual ocorrendo em cerca de 5% dos receptores da vacina. Eventos adversos mais sérios são muito raros.

Prevenção da Transmissão do Vírus do Sarampo

Para prevenir a transmissão do sarampo, o contato deve ser minimizado entre pessoas com sarampo suspeito ou confirmado e todas as pessoas que possam ser suscetíveis ao sarampo. Isolamento e precauções para evitar transmissão aérea são indicados para pacientes hospitalizados. Quando um caso de sarampo for suspeito, o departamento de saúde local deve ser contatado imediatamente a fim de atuar com medidas para a prevenção da transmissão do vírus.

Profilaxia Pós-exposição

Se pessoas suscetíveis de seis meses de idade ou mais forem identificadas dentro de 72 horas de exposição ao sarampo, a vacinação é recomendada (se não for contraindicada), já que ela pode prevenir ou alterar o curso da doença. Para contatos domiciliares suscetíveis de casos de sarampo deve ser administrada imunoglobulina dentro de seis dias da exposição, especialmente àqueles que tenham contraindicações à vacinação contra o sarampo, como no caso de gravidez ou imunodeficiência, e àqueles que não tenham sido identificados dentro de 72 horas de exposição. A imunoglobulina pode prevenir o sarampo ou resultar em um caso menos grave de sarampo.

Prognóstico

Em populações bem nutridas com acesso à assistência médica moderna, a taxa de letalidade é normalmente de uma a três mortes/1.000 casos; porém, taxas de letalidade de até 20% são vistas em alguns países em desenvolvimento como resultado da desnutrição, acesso limitado à assistência médica e imunodeficiência. A maioria das mortes por sarampo está associada à pneumonia ou encefalite. O tratamento antimicrobiano de infecções secundárias, especialmente pneumonias, pode reduzir significativamente as mortes por sarampo. A deficiência de vitamina A está associada à doença mais grave, cegueira e maior mortalidade proveniente de causas respiratórias e diarreicas; porém, a suplementação de vitamina A pode reduzir a gravidade dessas complicações. Pacientes com infecção por HIV e outras condições imunocomprometedoras geralmente têm casos mais graves com taxas de complicação e de letalidade mais elevadas.

Grau A

1. Sudfeld, C. R., Navar, A. M., Halsey, N. A. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(Suppl 1):i48–i55.

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global measles mortality, 2000-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:1321–1326. *A mortalidade global por sarampo diminuiu 78%, de uma estimativa de 733.000 mortes em 2000 para 164.000 em 2008.*

Parker Fiebelkorn, A., Redd, S. B., Gallagher, K., et al. Measles in the United States during the postelimination era. *J Infect Dis*. 2010; 202:1520–1528. *Cerca de 60 a 70 casos ocorrem anualmente nos EUA, com 42% importados de outros países e a maior parte do restante ocorrendo em moradores dos EUA que alegaram isenções de vacinação por crenças pessoais.*

Sugerman, D. E., Barskey, A. E., Delea, M. G., et al. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the intentionally undervaccinated. *Pediatrics*. 2010; 125:747–755. *Enfatiza os riscos dos indivíduos e os altos custos à saúde pública da não vacinação intencional.*

No Brasil

O sarampo é doença de notificação compulsória desde 1968. Nas décadas de 1970 a 1990 do século passado houve grandes epidemias da doença em nosso meio, sendo que em 1997 houve aproximadamente 50.000 casos notificados. Desde o Plano de Erradicação do sarampo, o número de casos autóctones se reduziu drasticamente.

No período de 2001 a 2006 ocorreram 67 casos de sarampo, em São Paulo (4), Santa Catarina (4) e Bahia (57). Atualmente, o sarampo ocorre mais como doença introduzida através de viajantes não imunes, que se contaminam fora do país e transmitem a doença internamente.

Os esquemas de imunização contra sarampo preconizados pelo Ministério da Saúde podem ser consultados no capítulo Imunizações.

Bibliografia

Ministério da Saúde. www.portal.saude.gov.br, acessado em 13/09/2012.

Rubéola (sarampo alemão)

Susan E. Reef

Definição

A rubéola, também conhecida como sarampo alemão, é uma doença viral aguda que normalmente se apresenta com um exantema maculopapular generalizado com duração de um a três dias, febre baixa ou ausente e sintomas clínicos associados, tais como linfadenopatia, artropatia e conjuntivite. No entanto, cerca de 20 a 50% das pessoas infectadas com rubéola podem não apresentar exantema nem outros sintomas.

O Patógeno

O vírus da rubéola é um membro da família *Togaviridae* e do gênero *Rubivirus*. O vírus da rubéola é um RNA envelopado de fita simples com um único tipo antigênico. Mede de 50 a 70 nm de diâmetro e possui duas proteínas do envelope (E1, E2) e uma proteína nuclear (c). A proteína nuclear é envolta por uma única camada de envelope de lipoproteína com projeções semelhantes a picos que contêm as duas glicoproteínas, E1 e E2. Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos.

Epidemiologia

Na era antecedente à vacina, a epidemia de rubéola ocorria a cada aproximadamente seis a nove anos nos Estados Unidos. A última grande epidemia norte-americana, que ocorreu em 1964-1965, resultou em estimados 12,5 milhões de casos e aproximadamente 20.000 casos de síndrome da rubéola congênita. Em 1969, vacinas vivas e atenuadas de rubéola foram licenciadas nos Estados Unidos e introduzidas no programa de imunização de rotina da infância. A estratégia inicial de vacinação contra a rubéola foi vacinar crianças de 12 meses de idade até a puberdade com uma campanha em massa de atualização vacinal. Durante os oito primeiros anos do programa de vacinação, os números relatados de casos de rubéola e de síndrome da rubéola congênita diminuíram 78 e 66%, respectivamente. Com o ressurgimento da rubéola, principalmente entre adolescentes e jovens adultos, em 1977-1978, entretanto, o programa de vacinação contra a rubéola foi modificado a fim de incluir meninas suscetíveis na pós-puberdade, militares, estudantes universitários e pessoas de certos ambientes de trabalho (p. ex., de serviços de saúde). Em 1979, a vacina do vírus RA 27/3 substituiu as outras vacinas do vírus da rubéola (HPV-77 e Cendehill). Desde 2003, 16 ou menos casos têm sido relatados anualmente nos Estados Unidos, e a rubéola não é mais endêmica no país.

Embora a rubéola e a síndrome da rubéola congênita não sejam mais endêmicas nos Estados Unidos, elas continuam a ser importantes para a saúde pública global. Para a maioria dos países, a epidemiologia da rubéola reflete a epidemiologia vista nos Estados Unidos durante a era pré-vacina, quando a rubéola ocorria principalmente entre crianças. O número de casos de rubéola relatado globalmente diminuiu de 875.000 em 1999 para cerca de 120.000 em 2009; porém, a incidência é substancialmente subestimada pelo fato de os casos de rubéola em muitos países serem identificados através da vigilância com base em casos de sarampo, que se concentra apenas na detecção de casos suspeitos de sarampo. Estima-se que o número anual de novos casos de síndrome da rubéola congênita em países em desenvolvimento seja de 110.000 durante anos não epidêmicos.

Durante as décadas de 1970 e 1980, o uso de vacina contendo rubéola (RCV, sigla em inglês) era limitado principalmente a países industrializados. O número de países membros da Organização Mundial da Saúde que utilizam a RCV em programas de imunização nacional da infância subiu de 83 (43%) em 1996 para 130 (67%) em 2008. Em 2009, o controle da rubéola e a prevenção ou metas de eliminação da síndrome da rubéola congênita foram estabelecidos em três de seis regiões da Organização Mundial da Saúde (Américas, Europa e oeste do Pacífico). Com o êxito da estratégia de vacinação nas Américas, o número de casos relatados de rubéola diminuiu de 135.947 em 1998 para um total provisório de 11 em 2009, e apenas a Argentina tinha transmissão endêmica do vírus da rubéola. As outras três regiões da Organização Mundial da Saúde (Sudeste Asiático, Leste do Mediterrâneo e África) não estabeleceram controle regional da rubéola ou metas de prevenção da síndrome da rubéola congênita.

Fisiopatologia

Rubéola

O vírus da rubéola é transmitido de pessoa a pessoa através da propagação de gotículas de secreções respiratórias de pessoas infectadas. O primeiro ponto de entrada é a nasofaringe, onde a replicação ocorre, e, então, propaga-se para os linfonodos. A viremia subsequente pode contaminar múltiplos órgãos, incluindo a placenta. A viremia ocorre entre oito e nove dias após a exposição e atinge seu pico de 10 a 17 dias, imediatamente antes do início da erupção, que normalmente ocorre de 16 a 18 dias após a exposição. Embora indivíduos com rubéola sejam considerados apenas moderadamente contagiosos, eles podem propagar o vírus de sete dias antes do início da erupção até aproximadamente cinco a sete dias ou mais após seu desaparecimento. Pessoas com infecções clínicas e subclínicas são consideradas contagiosas.

Rubéola Congênita

A viremia pelo vírus da rubéola pode infectar a placenta da gestante, e a replicação viral pode infectar todos os órgãos fetais. Em espécimes teciduais, infecções com o vírus da rubéola possuem efeitos diversos, indo desde pequenos focos de células infectadas em

tecido aparentemente normal até hipoplasia, vasculite generalizada e destruição celular. A marca da infecção fetal é a infecção crônica que persiste por toda a vida fetal, com propagação do vírus até um ano de idade.

Lactentes com síndrome da rubéola congênita podem propagar grandes quantidades de vírus a partir de secreções corporais, particularmente da garganta. O vírus da rubéola pode ser encontrado nas secreções nasofaríngeas de mais de 80% dos lactentes durante o primeiro mês de vida. O vírus da rubéola é encontrado em 11% dos lactentes infectados entre nove e 12 meses de idade e em apenas 3% no segundo ano de vida. A propagação viral por lactentes com síndrome da rubéola congênita pode resultar em surtos nosocomiais; portanto, apenas indivíduos imunes ao vírus da rubéola devem entrar em contato com lactentes com síndrome da rubéola congênita ou com infecção congênita, mesmo na ausência de sinais clínicos de síndrome da rubéola congênita.

Manifestações clínicas

Rubéola Adquirida no Período Pós-natal

A rubéola adquirida, que ocorre em 50 a 80% das pessoas infectadas com o vírus da rubéola, é caracterizada por um exantema maculopapular generalizado que normalmente persiste por um a tres dias (Fig. 376-1). A erupção normalmente se inicia no rosto e pescoço, e progride em direção descendente. O exantema é mais tênue do que o do sarampo (Capítulo 375) e não coalesce. Em função da suavidade do exantema, pode ser difícil detectá-lo em pessoas com pele escura. Crianças normalmente possuem poucos ou nenhum sintoma prodrômico; então, o exantema é geralmente o primeiro sinal da doença. No entanto, em crianças mais velhas e adultos, um pródromo de um a cinco dias de febre baixa, mal-estar e sintomas respiratórios superiores geralmente precedem a erupção. O período de incubação é de 14 dias, com uma variação de 12 a 23 dias. Linfadenopatia, particularmente occipital e pós-auricular, pode ser notada durante a segunda semana após a exposição.

FIGURA 376-1 Erupção da rubéola na pele do dorso de uma criança. A distribuição é semelhante àquela do sarampo; porém, as lesões são menos intensamente vermelhas. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 712.)

A rubéola é normalmente branda e resulta em poucas complicações. Artralgia e artrite são comumente observadas em adultos infectados, particularmente em meninas na pós-puberdade. Outras complicações menos comuns são trombocitopenia (um em 3.000 casos de rubéola) e encefalite (um em 6.000 casos de rubéola).

Síndrome da Rubéola Congênita

As consequências mais sérias da infecção pelo vírus da rubéola ocorrem quando uma mulher torna-se infectada durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre. Complicações podem incluir aborto espontâneo, morte fetal ou um nascido vivo com uma constelação de defeitos congênitos conhecidos como síndrome da rubéola congênita. Os defeitos mais comuns da síndrome da rubéola congênita afetam os olhos (p. ex., catarata, retinopatia pigmentar, microftalmia, glaucoma congênito), os ouvidos (p. ex., audição prejudicada) e o coração (p. ex., persistência do canal arterial, estenose arterial pulmonar). Outras manifestações clínicas da síndrome da rubéola congênita podem incluir microcefalia, atraso no desenvolvimento e púrpura, incluindo eritropoese dérmica (síndrome de blueberry muffin).

Entre gestantes infectadas com o vírus da rubéola durante as 10 primeiras semanas de

gestação, até 90% dos nascidos vivos podem ter a síndrome da rubéola congênita. Entre mulheres infectadas durante as primeiras 20 semanas de gravidez, a taxa de síndrome da rubéola congênita em nascidos vivos é de 20%. Recém-nascidos com infecção pelo vírus da rubéola, mas que não tenham sinais aparentes ou sintomas da síndrome da rubéola congênita, são considerados como tendo infecção por rubéola congênita apenas.

Diagnóstico

Rubéola Adquirida no Período Pós-natal

Em função de muitas doenças que apresentam exantema poderem mimetizar a infecção pelo vírus da rubéola e pelo fato de 20 a 50% das infecções pelo vírus da rubéola poderem ser subclínicas, testes laboratoriais são a única maneira de confirmar o diagnóstico. Algumas doenças com apresentação clínica semelhante à da rubéola incluem escarlatina (Capítulo 298), roséola (Capítulo 447), quinta doença (Capítulo 379) e sarampo (Capítulo 375).

Testagem sorológica é o método mais comum de diagnóstico da rubéola adquirida. O anticorpo IgM é geralmente detectável em até seis semanas após o início da erupção. Em função de os anticorpos IgM poderem não ser detectáveis antes do quinto dia de exantema, o teste sorológico não deve ser repetido antes disso. O diagnóstico também pode ser feito com base em uma elevação significativa no título do anticorpo em espécimes pareados das fases aguda e convalescente. O espécime sérico agudo deve ser coletado dentro de sete a 10 dias após o início da erupção, e o espécime sérico convalescente deve ser coletado de 14 a 21 dias após o primeiro espécime.

O vírus da rubéola pode ser isolado da nasofaringe (*i. e.*, nasal, garganta), sangue, urina e espécimes do líquido cefalorraquidiano de pessoas com rubéola e síndrome da rubéola congênita. Os resultados mais frequentemente positivos são de *swabs* da garganta. O vírus da rubéola pode ser isolado durante o período prodrômico e até duas semanas após o início da erupção. Para culturas virais, espécimes devem ser obtidos durante o tempo de secreção viral máxima – até quatro dias após o início da erupção. Durante os quatro primeiros dias após o início do exantema, a detecção do RNA do vírus da rubéola por reação em cadeia de polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) é mais sensível do que o teste de IgM para rubéola.

Diagnóstico em Gestantes

Nos Estados Unidos, todas as gestantes devem ser rastreadas em busca de anticorpos IgG para rubéola como parte do pré-natal de rotina. Gestantes com resultado de teste sorológico positivo ao anticorpo IgG para o vírus da rubéola são consideradas imunes se não tiverem um histórico de exposição recente ao vírus da rubéola. Gestantes suscetíveis devem ser vacinadas após o parto. Gestantes expostas ao vírus da rubéola devem ser avaliadas quanto à evidência de infecção aguda por meio do teste para a presença de anticorpos IgM nos soros ou uma elevação significativa de anticorpos IgG nos soros

agudo e convalescente. Gestantes com evidência de infecção aguda devem ser monitoradas clinicamente e avaliadas quanto à idade gestacional na infecção a fim de avaliar o risco de infecção fetal.

Rubéola Congênita

O diagnóstico da síndrome da rubéola congênita em lactentes pode ser confirmado por métodos sorológicos ou virológicos. Anticorpos IgM séricos podem estar presentes em um lactente com síndrome da rubéola congênita até um ano após o nascimento. Entretanto, o anticorpo IgM pode não ser detectável durante o primeiro mês de vida. Dessa maneira, lactentes com menos de um mês e com sintomas consistentes com a síndrome da rubéola congênita devem fazer novamente o teste com um mês de idade. A síndrome da rubéola congênita também pode ser confirmada por documentação de um título de IgG sérico para rubéola persistente além do tempo esperado de transferência passiva de anticorpo IgG materno (*i. e.*, um título de rubéola que não diminui na taxa esperada de uma diluição duplicada por mês).

O vírus da rubéola de lactentes infectados congenitamente pode ser isolado mais comumente de *swabs* da garganta e menos comumente da urina e espécimes de líquido cefalorraquidiano. Lactentes com rubéola congênita podem excretar o vírus por até um ano; porém, espécimes para o isolamento do vírus são mais propensos a serem positivos se forem obtidos nos seis primeiros meses após o nascimento. O vírus da rubéola em lactentes com síndrome da rubéola congênita também pode ser detectado por RT-PCR com o uso dos mesmos espécimes usados para o isolamento viral.

Tratamento

Não há tratamento específico da rubéola ou da síndrome da rubéola congênita. Para pessoas com rubéola, o tratamento sintomático pode ser justificado por manifestações clínicas como artralgias, mialgias e febre. Lactentes com síndrome da rubéola congênita podem ser avaliados e tratados por especialistas quanto a manifestações clínicas específicas.

Prevenção

Imunização Passiva

A administração de imunoglobulina após a exposição ao vírus da rubéola não prevenirá a infecção ou viremia, porém pode modificar ou suprimir sintomas. Portanto, a imunoglobulina não é recomendada para profilaxia pós-exposição de rotina da rubéola em qualquer circunstância.

Imunização Ativa

Uma dose de vacina para rubéola atenuada viva (RA 27/3, RCV) induz a soroconversão do

anticorpo IgG da rubéola em 95% ou mais das pessoas. A imunidade é considerada de longo prazo, provavelmente vitalícia. A RCV está disponível como uma formulação monovalente ou em combinação com vacinas sarampo-caxumba (MMR) e sarampo-caxumba-varicela (MMRV) (Capítulo 17).

Nos Estados Unidos, a política de vacinação de rotina contra a rubéola é imunizar crianças com a primeira dose de MMR dos 12 aos 15 meses de idade e fornecer uma segunda dose dos quatro aos seis anos de idade. A vacina MMRV também pode ser administrada a crianças até os 12 anos de idade. Pessoas nascidas em 1957 ou depois (exceto mulheres em idade fértil que estão ou poderiam ficar grávidas) e que não tenham contraindicações médicas (p. ex., gravidez) devem receber ao menos uma dose de MMR, a não ser que tenham documentação de uma dose da vacina de vírus da rubéola vivo ou evidência laboratorial de imunidade ou confirmação laboratorial da doença. Grupos de alto risco que devem ser vacinados incluem profissionais da área da saúde, pessoas que frequentam instalações educacionais pós-ensino médio, militares, viajantes internacionais e mulheres não grávidas em idade fértil.

Em estudos de acompanhamento de mais de 2.700 mulheres suscetíveis que estavam inadvertidamente grávidas e que receberam vacina para rubéola atenuada viva, nenhum recém-nascido nasceu com síndrome da rubéola congênita. Todavia, em decorrência do risco teórico de síndrome da rubéola congênita em recém-nascidos de gestantes vacinadas com RCV, a vacina não deve ser administrada a gestantes, e a gravidez deve ser evitada por, ao menos, 28 dias após tomar a vacina. Tomar a RCV durante a gravidez não é geralmente considerada uma indicação para a interrupção da gravidez.

Prognóstico

Pelo fato de a rubéola ser normalmente uma doença branda, o prognóstico é excelente, com recuperação completa em quase todas as pessoas. Mortes podem ser vistas em 0 a 50% dos pacientes que desenvolvem encefalite por rubéola. O prognóstico para lactentes com síndrome da rubéola congênita depende das manifestações clínicas e do acesso à assistência médica de qualidade.

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt14-rubella.htm. *Diretrizes dos EUA para a vigilância da rubéola, incluindo informações para a coleta em casos suspeitos, discussão de testes laboratoriais e controle de surtos.*

Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome—worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:1307–1310. *Análise.*

No Brasil

Em nosso meio, a rubéola passou a compor a relação de doenças de notificação compulsória desde 1997, ano em que foram notificados 32.825 casos de rubéola. No

período de 1999-2001, houve surtos da doença em quase todos os estados brasileiros. Os números foram diminuindo anualmente até 2005, quando foram confirmados 326 casos de rubéola. No mesmo período, foram confirmados 334 casos de síndrome da rubéola congênita. De 1998 a 2002, houve uma campanha de imunização contra a rubéola que atingiu 29 milhões de mulheres em idade fértil, com mais de 95% de cobertura. Adicionalmente, foi introduzida a vacina dupla ou tríplice viral em todo o país. Em 2006 e 2007, houve uma epidemia de rubéola que atingiu 19 estados brasileiros; 69% dos 6.885 casos ocorreram no sexo masculino e na faixa etária de 20 a 29 anos com a ocorrência de 17 casos de SRC confirmados laboratorialmente. Desde 2008 foi estabelecida uma campanha com o objetivo de interromper a circulação do vírus e eliminar a SRC do país, uma vez que as medidas adotadas até 2007 foram insuficientes para estas finalidades. Em 2009 foram notificados 11 casos de SRC em nosso meio. O acesso à vacina contra rubéola, disponível na rede pública de saúde, é universal. A vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) está presente nos esquemas de vacinação preconizados pelo Ministério da Saúde na infância, adolescência e idade adulta (Capítulo Imunizações).

Bibliografia

Ministério da Saúde. Relatório Rubéola- Eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita;. Relatório de Verificação dos Critérios de Eliminação da Transmissão dos Vírus Endêmicos do Sarampo e da Rubéola e da SRC no Brasil. Disponível em:www.portal.saude.gov.br, acessado em 14/09/2012.

Caxumba

John W. Gnann, Jr.

Definição

A caxumba é uma infecção viral sistêmica aguda que ocorre mais frequentemente em crianças, sendo geralmente autolimitada e caracterizada clinicamente por uma parotidite não supurativa.

O Patógeno

O vírus da caxumba é um membro da família *Paramyxoviridae*. Os vírions da caxumba são partículas envelopadas pleomórficas, aproximadamente esféricas, com diâmetro médio de 200 nm. Espículas de glicoproteínas se projetam a partir da superfície do envelope, que engloba um nucleocapsídeo helicoidal composto por nucleoproteínas e RNA linear, não segmentado, de filamento único e sentido negativo. O homem é o único hospedeiro natural para o vírus da caxumba, embora a infecção possa ser induzida experimentalmente em várias espécies de mamíferos. O vírus da caxumba pode crescer em culturas *in vitro* de uma série de linhagens celulares de mamíferos e em ovos embrionados de galinhas.

Epidemiologia

Nas populações urbanas não vacinadas, a caxumba é uma doença das crianças em idade escolar (de cinco a nove anos), e mais de 90% dos indivíduos apresentam anticorpos para a caxumba por volta dos 15 anos de idade. Antes da liberação de sua vacina nos Estados Unidos, em 1967, a caxumba era uma doença endêmica, com pico sazonal de atividade ocorrendo entre janeiro e maio. Em 1941 ocorreu a maior notificação de casos nos Estados Unidos, quando a incidência da caxumba foi de 250 casos por 100.000 habitantes. Quando a vacina para a caxumba passou a ser utilizada rotineiramente, em 1968, a incidência da caxumba era de 76 casos por 100.000 habitantes. Em 1985, apenas 2.982 casos de caxumba foram relatados, uma incidência de 1,1 por uma população de 100.000, que representa um declínio de 98% do número de casos relatados em 1967. Estudos epidemiológicos da epidemia de caxumba no ensino médio, universidades e unidades militares durante a década de 1980 demonstraram que os surtos foram decorrentes principalmente de falha na vacinação. Em 1989, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização dos Centros para a Prevenção e Controle de Doenças (CDC, sigla em inglês) emitiu uma recomendação de que todas as crianças recebessem uma segunda dose da

vacina sarampo-caxumba-rubéola (MMR), o que reduziu o problema da falha da vacinação primária. Em 2003, o CDC notificou somente 231 casos de caxumba nos Estados Unidos, o menor total anual já registrado. No entanto, uma série de surtos nos Estados Unidos e no Canadá em 2005-2006 voltou a enfatizar o potencial que o vírus da caxumba tem em causar epidemias, mesmo em populações altamente vacinadas. Em 2006, um total de 6.584 casos de caxumba foi relatado, com uma incidência nacional de 2,2 casos para uma população de 100.000. Em um surto no Meio Oeste Americano de 2006, o grupo de mais alto risco era composto por pessoas de 18 a 24 anos de idade (idade média, 22 anos), muitas das quais eram estudantes universitários. Sete por cento dos casos eram não vacinados, 14% tinham recebido apenas uma dose de MMR, 49% tinham recebido duas doses e 30% tinham uma situação vacinal desconhecida. Em 2009, outro surto de caxumba resultou em mais de 1.500 casos em Nova York e Nova Jersey, com a taxa mais elevada entre garotos com idades entre sete e 18 anos e que frequentavam escolas judaicas tradicionais. Entre pacientes com situação de vacinação conhecida, 88% tinham tomado ao menos uma dose e 75% tinham recebido uma segunda dose. Embora alguns casos em surtos recentes dos EUA possam ser atribuídos a falhas na vacinação, muitos representam falha de vacina primária (resposta imunológica inicial insuficiente) ou secundária (resposta imunológica declinante), sugerindo, assim, a necessidade de uma vacina para caxumba com uma duração mais longa de proteção ou de uma política de vacinação concentrada em jovens adultos.

Fisiopatologia

A caxumba é altamente contagiosa e pode ser transmitida experimentalmente pela inoculação do vírus na mucosa nasal ou oral, sugerindo que a maioria das infecções naturais resulte da dispersão de gotículas de secreções do trato respiratório superior. O período médio de incubação da caxumba é de 18 dias. A replicação viral primária ocorre nas células epiteliais do trato respiratório superior e é seguida pela disseminação dos vírus para os linfonodos regionais e, subsequentemente, pela viremia. Como o vírus pode ser isolado na saliva em um período que varia de cinco a sete dias antes até nove dias após o início dos sintomas clínicos, um indivíduo infectado é potencialmente capaz de transmitir a caxumba por um período de cerca de duas semanas. Estima-se que 30% das infecções por caxumba em crianças sejam subclínicas ou se associem somente a sintomas inespecíficos de infecções do trato respiratório superior. Uma resposta transitória com anticorpos IgM pode ser detectada precocemente no curso da infecção pela caxumba, sendo seguida pelo aparecimento de anticorpos IgG e linfócitos T citotóxicos. Os níveis séricos da IgG específica para a caxumba podem ser detectados durante a primeira semana da infecção aguda, atingem seus valores máximos em três ou quatro semanas e persistem por décadas. Após a infecção natural, a imunidade dura por toda a vida. Os pacientes que relatam mais de um episódio de caxumba provavelmente apresentaram parotidite por outra causa.

Manifestações clínicas

Parotidite

A caxumba geralmente apresenta uma fase prodrômica curta, com febre baixa, mal-estar, cefaleia e anorexia. As crianças menores podem queixar-se inicialmente de dores de ouvido. Os pacientes desenvolvem, então, aumento doloroso da parótida, característico, que eleva anteriormente o lóbulo da orelha e obscurece o ângulo da mandíbula (Fig. 377-1). As glândulas parótidas são as mais frequentemente acometidas, mas outras glândulas salivares podem ocasionalmente estar aumentadas. A parotidite pode inicialmente ser unilateral, com o edema da parótida contralateral ocorrendo após dois ou três dias; a parotidite bilateral desenvolve-se em 70% dos pacientes com comprometimento sintomático das glândulas salivares. O aumento doloroso e progressivo da glândula parótida cessa em cerca de três dias, seguido por defervescência e resolução do edema e da dor na parótida em cerca de sete dias. Não são comuns as sequelas no longo prazo da parotidite por caxumba.

FIGURA 377-1 Caxumba.
Criança com inchaço submandibular decorrente de parotidite por caxumba. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 4491.)

Meningite Asséptica

Meningite sintomática ocorre em 15% dos casos e é a segunda manifestação mais comum da caxumba. Cerca de 50% dos pacientes com parotidite por caxumba apresentam pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR), embora muitos não apresentem evidências clínicas de meningite. Os sinais e sintomas da inflamação meníngea (cefaleia, rigidez de nuca, vômitos e letargia), em associação com febre alta, geralmente se desenvolvem de quatro a cinco dias após o início da parotidite, embora a meningite ocasionalmente possa preceder a parotidite. De fato, 40 a 50% de todos os casos documentados de meningite por caxumba ocorrem em pacientes que nunca

apresentaram parotidite clínica. Por razões não conhecidas, o comprometimento sintomático do SNC pela caxumba é de duas a três vezes mais comum no sexo masculino. O exame do LCR geralmente revela uma pressão de abertura normal e uma pleocitose por células mononucleares, com uma contagem celular média de 450/mm^3. Predomínio de leucócitos polimorfonucleares no LCR pode ser encontrado precocemente em alguns pacientes durante o curso da meningite por caxumba. Os níveis de proteínas no LCR são geralmente normais ou pouco elevados (<100 mg/dL). A hipoglicorraquia, que geralmente não é encontrada em meningites virais, pode estar presente em 10 a 30% dos pacientes com meningite por caxumba. O vírus da caxumba pode ser recuperado do LCR. Enquanto os sintomas da meningite por caxumba geralmente melhoram dentro de sete a 10 dias, as alterações no LCR podem persistir por até cinco semanas. A meningite por caxumba é geralmente benigna, e as complicações neurológicas significativas são raras.

Encefalite

O espectro das doenças induzidas pela caxumba no SNC varia da meningite “asséptica” branda (que é comum) a uma encefalite grave (que é rara). Alguns casos de encefalite se desenvolvem ao mesmo tempo que a parotidite, e acredita-se que resultem da extensão direta da infecção viral através do epêndima do plexo coroide até os neurônios do parênquima. Outros casos de encefalite por caxumba ocorrem uma a duas semanas após o início da parotidite e podem representar uma encefalite desmielinizante pós-infecciosa. Os achados clínicos na encefalite por caxumba incluem obnubilação (e, menos frequentemente, delírio), convulsões generalizadas e febre alta. Outros achados neurológicos podem incluir convulsões focais, afasia, paresia e movimentos involuntários. A recuperação da encefalite por caxumba costuma ser completa, embora já tenham sido relatadas complicações como a estenose aquedutal com hidrocefalia, distúrbios convulsivos e retardo psicomotor. A mortalidade global da encefalite por caxumba é de 0,5 a 2,3%.

Orquite

A epididimorquite é rara nos meninos jovens com caxumba, mas acomete de 15 a 35% dos homens com caxumba após a puberdade. A orquite é mais frequentemente unilateral (o acontecimento bilateral ocorre em 17 a 38% dos casos) e decorre da replicação do vírus da caxumba nos túbulos seminíferos, o que resulta em uma infiltração linfocitária e edema. A orquite tipicamente se desenvolve dentro de uma semana após o início da parotidite, embora possa se desenvolver antes ou mesmo na ausência da parotidite, assim como a meningite por caxumba. A orquite por caxumba caracteriza-se por um importante edema testicular e intensa dor, acompanhados por febre, náusea e cefaleia. A dor e o edema melhoram dentro de cinco a sete dias, embora uma dor residual do testículo possa persistir por semanas. A atrofia do testículo pode seguir-se à orquite em 35 a 50% dos casos, mas a esterilidade é uma complicação pouco comum, mesmo nos homens com orquite bilateral.

Outras Manifestações

A caxumba pode causar inflamação de outros tecidos glandulares, incluindo pancreatite e tireoidite. Já foi relatada a ocorrência de ooforite e mastite em mulheres infectadas no período pós-puberal. Anormalidades transitórias da função renal são comuns na caxumba, e o vírus pode ser facilmente isolado na urina; entretanto, danos renais significativos são raros. Outras manifestações pouco comuns da caxumba incluem surdez neurossensorial (seja transitória ou permanente), artrite, miocardite e trombocitopenia. A infecção materna pela caxumba durante o primeiro trimestre da gravidez provoca o aumento da frequência de abortos espontâneos, mas ainda não foi demonstrada nenhuma associação direta entre malformações congênitas e caxumba materna.

Diagnóstico

O diagnóstico da caxumba é geralmente baseado nos achados clínicos em uma criança que se apresenta com febre e parotidite, especialmente quando se sabe que o indivíduo é suscetível e foi exposto à caxumba nas duas ou tres semanas pregressas. Uma apresentação clínica atípica (p. ex., meningite ou orquite sem parotidite) requer confirmação laboratorial. A cultura do vírus para caxumba é definitiva, mas não é disponível universalmente. Deve ser demonstrado um aumento diagnóstico de quatro vezes nos títulos de anticorpos IgG para a caxumba, quando comparados os soros da fase aguda aos da fase de convalescença. Alternativamente, o achado de anticorpos IgM para caxumba fornece boa evidência de uma infecção recente. Cerca de 30% dos pacientes apresentam uma amilase sérica elevada, que pode ser devido à parotidite ou à pancreatite.

O diagnóstico diferencial da parotidite inclui infecções causadas por outros vírus, como vírus Epstein-Barr (Capítulo 385), adenovírus (Capítulo 373), vírus influenza A (Capítulo 372), vírus parainfluenza (Capítulo 371), coxsackievírus (Capítulo 387) ou vírus da coriomeningite linfocítica. O aumento da glândula parótida também pode ocorrer em pacientes com AIDS, particularmente crianças. Bactérias, como o *Staphylococcus aureus*, também podem causar parotidite supurativa. O aumento da glândula parótida também pode estar associado à síndrome de Sjögren (Capítulo 276), sarcoidose (Capítulo 95), amiloidose (Capítulo 194), ingestão de tiazídicos, sensibilidade ao iodo, tumor ou obstrução do ducto salivar. Um exame cuidadoso deve distinguir a parotidite da linfadenopatia.

Tratamento Rx

A abordagem do paciente com caxumba consiste em medidas conservadoras para a promoção do alívio sintomático, além de uma nutrição e hidratação adequadas. O tratamento da orquite inclui repouso no leito, suporte escrotal, analgésicos e compressas de gelo. Os pacientes com comprometimento significativo do SNC necessitam de hospitalização para observação e medidas de suporte. Atualmente, não há nenhum papel estabelecido para as drogas antivirais, corticosteroides ou imunoterapia passiva no tratamento da caxumba.

Prevenção

A base da prevenção contra a caxumba é a imunização ativa pelo uso da vacina com vírus vivos atenuados. Nos Estados Unidos, a vacina contra a caxumba é administrada em conjunto com as vacinas de sarampo e rubéola (SCR) para as crianças entre 12 e 15 meses, com uma segunda dose dos quatro aos seis anos de idade. Estima-se que a eficácia da vacina contra a caxumba seja de 79 a 95% após duas doses. A vacina contra a caxumba também é indicada para adultos suscetíveis.

A cepa Jeryl-Lynn de vírus atenuado da caxumba usada nos Estados Unidos desde 1967 é uma vacina muito bem tolerada, embora já tenham sido relatados casos raros de febre, parotidite e, possivelmente, meningite asséptica após a imunização. Em anos recentes, tem sido relatada frequência aumentada de casos de meningite por caxumba relacionados à vacina em outros países. Esses casos ocorreram após a administração de uma vacina MMR que continha cepas de Urabe AM9 ou Leningrad 3 do vírus da caxumba. Esse problema não foi reconhecido nos Estados Unidos, onde a vacina para caxumba Jeryl-Lynn continua a ser usada.

Dúvidas relacionadas à prevenção geralmente surgem quando um indivíduo sem histórico de caxumba (tipicamente um homem adulto) é exposto a um paciente com caxumba em atividade. O estado imunológico do indivíduo exposto pode ser determinado por ensaios imunoabsorventes ligados à enzima. O teste cutâneo para a caxumba não é um indicador confiável do estado imunológico. A maioria dos adultos nascidos nos Estados Unidos antes de 1957 é naturalmente infectada e, portanto, imune. A vacina para caxumba pode ser administrada com segurança em um indivíduo com estado imune desconhecido, embora a vacina administrada a um indivíduo suscetível após a exposição à caxumba possa não fornecer proteção.

Para o controle da infecção, em relação aos pacientes com caxumba, devem ser adotados os cuidados habituais e evitar a disseminação de gotículas de secreções oronasais. Em ambiente externo, o paciente com suspeita de caxumba deve usar máscara e isolar-se de outras pessoas possivelmente suscetíveis. No caso de um paciente hospitalizado com caxumba, recomenda-se quarto individual e uso de máscaras pelos profissionais da saúde, bem como o uso de máscara pelo paciente quando este for transportado.

Leituras sugeridas

Choi, K. M. Reemergence of mumps. *Korean J Pediatr*. 2010; 53:623–628. *Características de um surto em um país com vacinação elevada.*

Levine, H., Ankol, O. E., Rozhavski, V., et al. Sub-optimal prevalence of mumps antibodies in a population based study of young adults in Israel after 20 years of two dose universal vaccination policy. *Vaccine*. 2011; 29:2785–2790. *A soroprevalência populacional subótima apesar de uma política de vacinação universal ajuda a explicar surtos periódicos, especialmente em ambientes lotados.*

No Brasil

Em nosso país, os surtos de caxumba são de notificação compulsória, mas não a doença. No estado de São Paulo, nos anos de 2008 a 2011 houve 3.394, 653, 415 e 151 casos, respectivamente. Os últimos óbitos por caxumba foram notificados em 2009. (Fonte: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/caxu_tab.htm, acessado em 18/09/2012). A Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo divulgou, em 2007, documento orientando a vacinação de bloqueio de todos os comunicantes suscetíveis, quando da ocorrência de surtos (Fonte: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/RESP/if_caxumba07.pdf acessado em 18/09/2012). O acesso à vacina contra caxumba, disponível na rede pública de saúde, é universal. A vacina tríplice viral, contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR), está presente nos esquemas de vacinação preconizados pelo Ministério da Saúde na infância, adolescência e idade adulta (Capítulo Imunizações).

Citomegalovírus, vírus epstein-barr e infecções virais crônicas do sistema nervoso central

Joseph R. Berger and Avindra Nath

Infecção por citomegalovírus

O citomegalovírus humano (CMV) é um herpesvírus ubíquo adquirido ao longo da vida (Capítulo 384). Em crianças, o CMV é uma causa importante e relativamente comum de defeitos neurológicos. Nos Estados Unidos, as taxas de soroprevalência são de 40% em adolescentes e 60 a 90% em adultos. A infecção primária é geralmente assintomática em adultos jovens e saudáveis, mas pode estar associada a uma síndrome transitória semelhante à mononucleose infecciosa. O CMV resulta em maiores alterações neurológicas nos imunossuprimidos, particularmente em receptores de transplante, em pessoas com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e neoplasias malignas hematológicas. Além da retina, o CMV pode comprometer as meninges, o cérebro, a medula espinal, os nervos periféricos e os músculos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Encefalite por Citomegalovírus

A encefalite por CMV apresenta manifestações diversas em pacientes com AIDS. A mais típica é a encefalopatia difusa e subaguda, que evolui por semanas e é caracterizada por cefaleia, alterações cognitivas e sensoriais, apatia e introversão. O exame neurológico revela atividade mental anormal e várias disfunções motoras, incluindo hiperreflexia, ataxia e fraqueza. A ventriculite por CMV está caracteristicamente presente e o aumento ventricular progressivo pode ser observado. Outras ocorrências podem sugerir encefalite do tronco cerebral, incluindo oftalmoplegia internuclear, nistagmo, paralisias do nervo craniano, paresia visual, ataxia e quadriparesia. Em raras ocasiões, a infecção por CMV pode se apresentar como uma lesão tumoral cerebral. Nestes pacientes, também são observados infarto cerebral decorrente de vasculite induzida pelo CMV e hemorragias subaracnoides agudas ou intracerebrais. Praticamente todos os pacientes com encefalite por CMV também apresentam infecção sistêmica. Mielite, polirradiculite e neurite polifocal podem ocorrer conjuntamente com a encefalite. Lesões distintas na retina são

comumente vistas em exames oftalmológicos (Capítulo 384).

Em pacientes com encefalite por CMV, os exames diagnósticos através de imagens cerebrais têm sensibilidade limitada e especificidade baixa. Aumentos meningeanos ou ependimais podem ser visualizados, bem como áreas de infarto focal ou necrose. Aumentos ventriculares progressivos podem sugerir ventriculite por CMV. Os achados no líquido cefalorraquidiano (LCR) são variáveis. A maioria dos pacientes possui níveis elevados de proteína e pleocitose no LCR, porém, os leucócitos podem estar ausentes e os níveis de glicose podem estar normais ou diminuídos. Uma pleocitose marcada, com preponderância de leucócitos polimorfonucleares, pode ocorrer em pacientes com ventriculoencefalopatia por CMV. Esse vírus raramente é cultivado a partir do LCR. Sua pesquisa no LCR, empregando reação da polimerase em cadeia (PCR), é o método de confirmação da infecção mais específico, mas o diagnóstico costuma ser difícil e muitas vezes é baseado em uma forte suspeita clínica.

Mielite

A mielite transversa por CMV, que pode ser vista tanto em pacientes imunocompetentes quanto imunossuprimidos, é neurologicamente indistinguível de outras formas de mielite transversa (Caps. 407 e 419). Mielite necrotizante grave por CMV pode ocorrer no hospedeiro imunossuprimido, particularmente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e está comumente associada à polirradiculite. Alguns casos de mielite necrotizante foram relatados mesmo na ausência da apresentação típica desta síndrome, sendo que os pacientes apresentaram paraplegia aguda ou progressiva e distúrbios de controle de esfíncter retal e uretral. Os reflexos estão presentes ou aumentados nos membros inferiores, a não ser que haja neuropatia concomitante. O nível sensorial pode ser demonstrado. A combinação de queixas radiculares e uma pleocitose polimorfonuclear de LCR pode servir como pista para o diagnóstico. A sorologia para CMV pode ser útil em indivíduos imunocompetentes.

Polirradiculomielite

Aproximadamente 25% dos pacientes que morrem de AIDS possuem doença neuromuscular decorrente do CMV, predominantemente localizada nas regiões peri e epineurais. A polirradiculomielite causada pelo CMV em pacientes infectados por HIV se manifesta de forma subaguda, por um período de dias a semanas. Sintomas iniciais de parestesia ou dor disestésica do períneo e das extremidades inferiores são seguidos por paraparesia de rápida progressão, acompanhada por hipotonia e ausência de reflexos nos membros inferiores. A retenção urinária é característica e, a incontinência do esfíncter retal é comum. Vários achados sensoriais são obscurecidos pela fraqueza muscular. Os sinais de Babinski e a discreta perda de sensibilidade no tronco são evidências de mielite associada. Com o tempo, esses sintomas progridem e ascendem, acometendo os membros superiores e, ocasionalmente, os nervos cranianos. O exame do LCR costuma apresentar pleocitose polimorfonuclear, elevação proeminente dos níveis proteicos e um nível de glicose baixo. A ressonância magnética (RM) costuma ser normal ou apresentar

aumento do *connus medullaris*, da cauda equina, das meninges e das raízes dos nervos. Exames eletrofisiológicos demonstram neuropatia axonal com evidência de denervação aguda. Podem ocorrer diminuições variadas na condução nervosa.

O aparecimento da síndrome da cauda equina aguda em um paciente com AIDS ou em um receptor de transplante de órgão sólido ou de medula óssea é sugestivo de CMV, quando há pleocitose polimorfonuclear no LCR, porém, essa síndrome não é patognomônica. Outras doenças que podem levar à ocorrência dessa síndrome em pacientes com AIDS incluem meningite linfomatosa, sífilis, toxoplasmose, outras infecções por herpesvírus e meningites bacterianas ou criptocóccicas. Neuropatia multifocal motora e sensorial progressiva, que evolui entre semanas e meses, também é relatada em pacientes infectados pelo CMV. A parestesia e a disestesia são rapidamente seguidas por uma grande fraqueza motora assimétrica nos membros inferiores e superiores. A atrofia neurogênica pode ser grave. Em biópsias de nervos, observa-se neurite necrótica com infiltrados de células mono e polimorfonucleares e citomegalócitos ao redor de capilares endoneurais nos corpos e raízes dos nervos. Alguns pacientes apresentam arterite necrótica. A PCR para CMV no LCR pode ser útil para o diagnóstico.

Tratamento Rx

Complicações neurológicas do CMV devem ser tratadas com ganciclovir (5 mg/kg intravenosamente a cada 12 horas) mais foscarnet (60 mg/kg intravenosamente a cada oito horas ou 90 mg/kg intravenosamente a cada 12 horas até melhora sintomática) e, então, com terapia de manutenção com valganciclovir oral (900 mg diariamente) e foscarnet intravenoso (90 a 120 mg/kg intravenosamente durante duas horas, a cada 24 horas); no entanto, evidências da eficácia nessas condições são limitadas principalmente a relatos de casos e de séries pequenas. Cidofovir é um agente de segunda linha (5 mg/kg por infusão intravenosa durante uma hora, uma vez por semana por duas semanas consecutivas, com hidratação salina e probenecida, 2 g oralmente três horas antes da dose e 1 g oralmente em duas horas e oito horas após a dose). Cepas de CMV resistentes a essas drogas têm aparecido, e a encefalite causada por este vírus desenvolve-se na presença da terapia de manutenção para a retinite empregando ganciclovir. Terapias combinadas (ganciclovir e foscarnet) ou drogas diferentes devem ser consideradas em indivíduos recebendo monoterapia supressiva ou com pleocitose persistente no LCR. A terapia de manutenção é necessária, que é o mesmo regime administrado em semanas alternadas, a não ser que o paciente passe por reconstituição imunológica, como após a terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) em pacientes com AIDS ou a suspensão dos tratamentos imunossupressores em transplantados ou pacientes com câncer.

Prognóstico

O prognóstico, em termos de sobrevida no longo prazo, principalmente em pacientes com AIDS, é ruim.

Infecção pelo vírus epstein-barr

O vírus Epstein-Barr (EBV), agente etiológico da mononucleose infecciosa (Capítulo 385), tem distribuição mundial. Indivíduos em áreas com alta densidade populacional e baixo nível social adquirem o vírus na primeira infância. No entanto, estudos soroepidemiológicos indicam que praticamente todas as pessoas com idade próxima aos 30 anos estão infectadas pelo EBV.

As manifestações neurológicas ocorrem em 1 a 5% dos pacientes com infecção primária pelo EBV e podem ser os únicos achados clínicos predominantes. O distúrbio neurológico mais comum associado à mononucleose infecciosa é a meningoencefalite, que é rara no início da infância e é mais frequentemente observada em pessoas entre as idades de 15 e 25 anos. Seu aparecimento pode ser gradual, levando vários dias, ou repentino. Febre, cefaleia, rigidez branda de nuca, confusão, letargia, convulsões e hiperreflexia são as manifestações mais comuns. Algumas vezes, manifestações neurológicas focais, incluindo hemiparesia, convulsões focais e achados cerebelares ou no tronco cerebral, podem ser detectadas. Anomalias de sinal hipertenso em RM ponderada em T2 e recuperação por inversão atenuada de fluido (FLAIR, sigla em inglês) são frequentemente observadas, porém, não são diagnósticas. PCR para EBV em LCR pode ser útil.

O tratamento com ganciclovir (10 mg/kg/dia intravenosamente por três semanas, seguido por 1.000 mg/dia oralmente por mais três semanas ou até o vírus ser eliminado) tem sido usado em alguns casos, porém, não tem valor comprovado. O prognóstico para pacientes com meningoencefalite por EBV é excelente, com resolução completa estimada em uma ou duas semanas.

Infecções virais crônicas do sistema nervoso central

Vírus Linfotrópico T Humano Tipo 1 e Vírus da Imunodeficiência Humana

Estas viroses e suas sequelas neurológicas são respectivamente descritas nos Capítulos 386 e 401.

Panencefalite Esclerosante Subaguda

Epidemiologia e fisiopatologia

A panencefalite esclerosante subaguda (PES), que é causada pelo vírus do sarampo (Capítulo 375), usualmente afeta crianças, mas pode se apresentar em adultos jovens. Os pacientes geralmente têm histórico de sarampo nos dois primeiros anos de vida, e especula-se que a exposição tão precoce leva à emergência de uma replicação viral persistente e defeituosa em função de o genoma do vírus da PES, particularmente o gene-matriz, diferir do sarampo selvagem. Como resultado das estratégias eficazes de vacinação contra o vírus do sarampo, a incidência de PES diminuiu significativamente.

Há grande envolvimento da substância cinzenta. As características patológicas da PES incluem gliose, perda de mielina e infiltrados perivasculares de linfócitos e plasmócitos nas substâncias branca e cinzenta. A perda de células neuronais é vista em estágios mais tardios da doença. Inclusões nucleares de Cowdry do tipo A, que contêm nucleocapsídeos virais, são identificadas nos neurônios e na glia.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A PES normalmente começa com alterações cognitivas e comportamentais, e cegueira cortical é geralmente uma característica inicial. A progressão está associada à disfunção motora, incluindo mioclonia proeminente, coreoatetose, distonia e rigidez. Seu curso progride durante um período de um a três anos para quadriparesia rígida e um estado vegetativo, muitas vezes acompanhado por alterações autonômicas, como hipertermia, sudorese excessiva e pulso e pressão arterial alterados. Esta doença é mais comum em áreas rurais e afeta meninos mais frequentemente do que meninas.

O eletroencefalograma revela complexos periódicos com explosões sincrônicas de duas ou três ondas lentas de alta amplitude por segundo, com recorrência a intervalos regulares de cinco a oito segundos e uma relação 1 : 1 com espasmos mioclônicos. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro revela atrofia generalizada. Os níveis proteicos, glicêmicos e celulares do LCR costumam ser normais; no líquido cefalorraquidiano há alta concentração de imunoglobulina, bandas oligoclonais e síntese intratecal de anticorpos contra antígenos do vírus do sarampo. Os títulos séricos desses anticorpos também são elevados. Esses achados são normalmente suficientemente característicos para o diagnóstico, porém, o RNA do sarampo pode ser detectado no cérebro por PCR. Raramente, a biópsia cerebral é necessária para um diagnóstico definitivo em casos atípicos. O vírus do sarampo também pode causar encefalite subaguda em hospedeiros imunocomprometidos. A gravidade das disfunções motoras e cognitivas nestes pacientes é similar à observada na PES, mas, clinicamente, o aparecimento subagudo, a evolução mais rápida e a ocorrência de convulsões generalizadas, em vez de mioclonia, são característicos. As anormalidades cerebrais incluem abundante inclusão intranuclear, mas a inflamação é mínima e, no soro e no LCR, os títulos de anticorpos contra o vírus do sarampo não são altos. Por este motivo, a biópsia cerebral costuma ser necessária para o diagnóstico.

Tratamento e prognóstico Rx

Não há tratamento estabelecido ou completamente eficaz contra a PES, mas remissão da doença foi documentada em alguns pacientes com PES após tratamento prolongado com interferon alfa intratecal ou com ribavarina intratecal. O prognóstico usual é a progressão para coma, comprometimento do tronco cerebral e morte em dois a cinco anos.

Panencefalite Progressiva por Rubéola

A panencefalite progressiva por rubéola é uma doença rara, semelhante à PES, mas causada pelo vírus da rubéola (Capítulo 376). Ocorre como uma complicação da síndrome da rubéola congênita ou, mais tipicamente, após a rubéola infantil. Com o advento da imunização difundida da rubéola, este distúrbio foi quase eliminado nos Estados Unidos.

Um hiato de anos separa a infecção precoce do início da deterioração neurológica, caracterizada por mudanças comportamentais, falhas cognitivas, ataxia cerebelar, espasticidade e, às vezes, convulsões. A mioclonia é um achado menos proeminente nesta panencefalite do que na PES. A sorologia ou o isolamento do vírus do cérebro ou dos linfócitos da circulação periférica confirma a etiologia. Não há tratamento eficaz e o prognóstico é semelhante àquele para a PES.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

Definição

Esta doença desmielinizante está associada à infecção de oligodendrócitos pelo vírus JC, um papovavírus largamente distribuído entre humanos. O vírus JC exibe um neurotropismo exclusivo para as células da glia. A leucoencefalopatia progressiva multifocal (LEMP) foi a primeira doença desmielinizante associada de forma inequívoca à infecção viral.

Epidemiologia

Estudos sorológicos indicam que aproximadamente 10% das crianças possuem anticorpos para o vírus JC aos cinco anos de idade, 40 a 60% possuem anticorpos aos 10 anos e 80% possuem anticorpos aos 20 anos. Embora haja ampla disseminação do vírus, a LEMP é raramente observada na ausência de imunossupressão celular de base, o que é incomum na infância. Até a epidemia da AIDS, a LEMP era mais comumente observada em pacientes com distúrbios linfoproliferativos (62% dos casos) e menos comumente com doenças mieloproliferativas (7%), doenças carcinomatosas (2%), estados de imunodeficiência adquirida (11%) e nenhuma doença de base (6%). Desde o início da epidemia de AIDS, esta tem sido o distúrbio subjacente mais comum associado à LEMP, que se desenvolve em até 4% dos pacientes com AIDS. A LEMP também ocorre em associação à administração de anticorpos monoclonais para doenças que não foram previamente associadas a ela, incluindo natalizumab, um inibidor de integrina 7 $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta$ usado no tratamento da esclerose múltipla (Capítulo 419) e doença de Crohn (Capítulo 143); efalizumab, um anticorpo anti-CD11a que é eficaz no tratamento da psoríase (Capítulo 446); rituximab, um anticorpo anti-CD20; e micofenolato mofetil.

Fisiopatologia

A principal característica da LEMP é a desmielinização, que é tipicamente multifocal, mas pode se apresentar de forma unifocal (Fig. 378-1). Estas lesões podem ocorrer em qualquer área da substância branca, mas apresentam predileção pelas regiões parieto-

occipitais. Seu tamanho vai de 1 mm a vários centímetros; lesões maiores podem refletir a coalescência de várias lesões menores. Outra característica histopatológica da LEMP é a presença de núcleos oligodendrogliais hipercromáticos aumentados e astrócitos aumentados, de forma bizarra, com núcleo hipercromático e lobulado. A microscopia eletrônica revela os vírions JC, que têm entre 28 e 45 nm de diâmetro e aparecem isolados ou em agrupamentos densos e cristalinos em células oligodendrogliais e, menos frequentemente, em astrócitos reativos. Infiltrações inflamatórias são normalmente ausentes, exceto em pacientes que tenham reconstituição de seu sistema imunológico, como pacientes infectados por HIV sendo tratados com HAART, nos quais macrófagos e linfócitos podem ser encontrados.

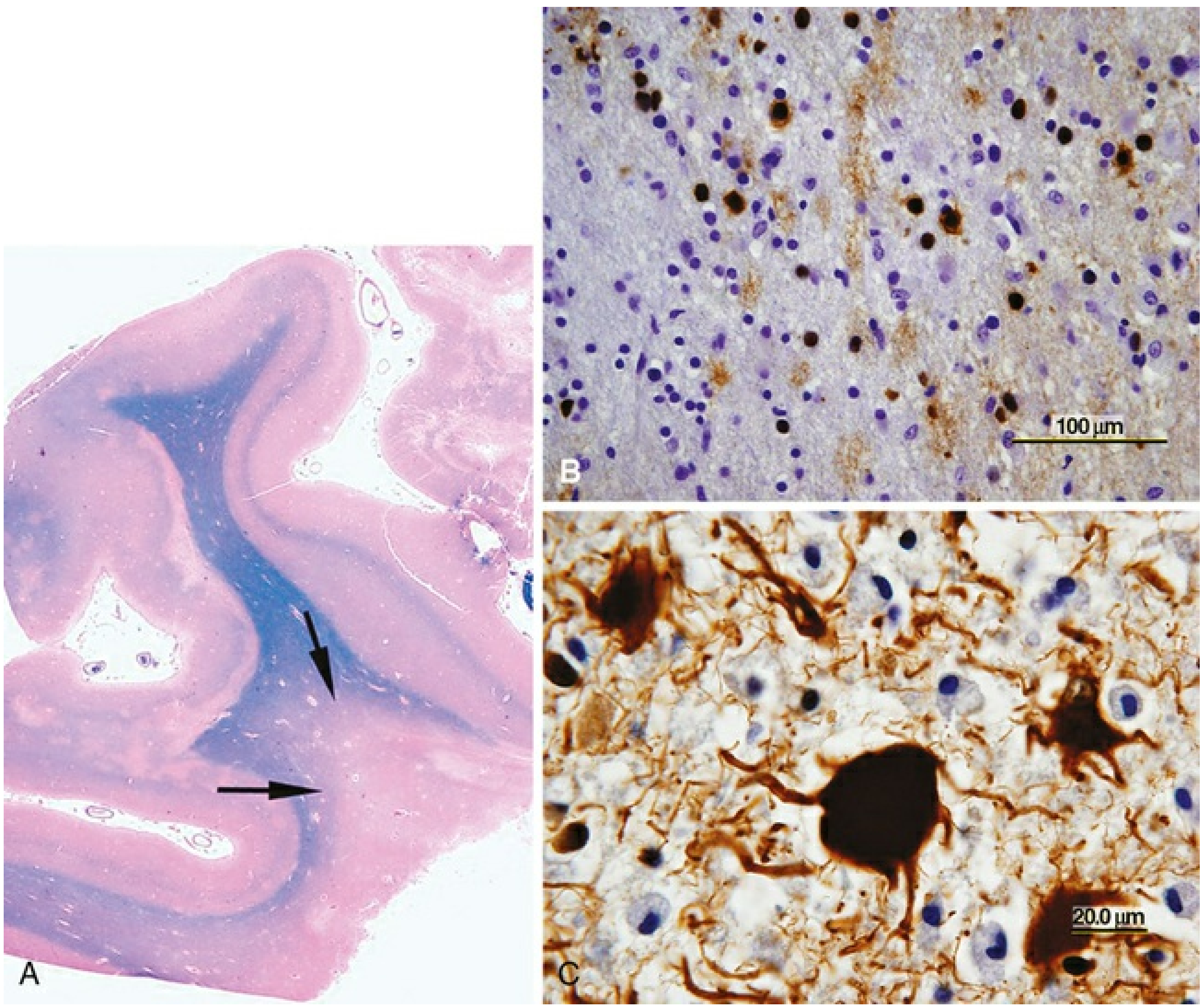

FIGURA 378-1 Patologia de leucoencefalopatia multifocal progressiva.
A, Uma área de desmielinização é vista na substância branca que não se colore com Luxol fast blue. **B**, Coloração imuno-histoquímica com anticorpo para papovavírus mostra núcleos de coloração marrom em oligodendrócitos, indicativa de infecção por vírus JC. **C**, Coloração imuno-histoquímica para proteína acídica fibrilar da glia mostra grandes astrócitos bizarros. (Cortesia do Dr. Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore.)

Manifestações clínicas

A principal característica clínica da LEMP é a presença de sintomas e sinais neurológicos

focais associados à evidência radiológica de alterações na substância branca não relacionadas a tumores. Os sintomas iniciais mais comuns incluem fraqueza, alterações da fala e distúrbios cognitivos, cada um deles observado em cerca de 40% dos pacientes. Embora rara em pacientes sem AIDS, a cefaleia pode ocorrer em um terço dos indivíduos com AIDS. Alterações na marcha, perda sensorial e deficiência visual ocorrem em 20 a 30% dos casos. Convulsões e sintomas relacionados ao tronco encefálico são menos comuns. Os sinais observados no exame físico são paralelos aos sintomas relatados, com fraqueza, tipicamente uma hemiparesia, detectada em mais da metade dos pacientes na avaliação inicial. As alterações na marcha, os problemas cognitivos e os distúrbios de linguagem (*i. e.*, disartria e disfasia) são vistos em aproximadamente 25% dos indivíduos na primeira consulta. A ataxia dos membros e do tronco, que reflete o envolvimento cerebelar, é detectada em cerca de 10% dos pacientes, mas pode, ocasionalmente, ser derivada de uma grave deficiência na propriocepção (*i. e.*, ataxia sensorial). Sintomas neuro-oftálmicos são vistos em 50% dos pacientes com LEMP e são a manifestação inicial em 30 a 45%. A deficiência visual mais comum é a hemianopsia homônima ou a quadrantanopsia secundária a lesões nos nervos ópticos. A cegueira cortical está presente em 5 a 8% dos pacientes quando é realizado o diagnóstico. Outras manifestações neuro-oftálmicas incluem agnosia óptica, alexia sem agrafia e disfunções motoras oculares. Os distúrbios sensoriais ocorrem na LEMP, mas são bem menos comuns que as alterações na força muscular ou na função visual.

Diagnóstico

O diagnóstico da LEMP pode ser fortemente suspeitado na presença de manifestações clínicas e resultados de imagens radiográficas. Quando as manifestações clínicas são acompanhadas de achado positivo de JVC na PCR de material obtido do LCR, o diagnóstico é praticamente certo. A biópsia cerebral demonstrando a tríade histopatológica característica da LEMP, juntamente com a evidência imuno-histoquímica ou de microscopia eletrônica do vírus JC, continua sendo o "padrão-ouro" para o diagnóstico.

A TC do cérebro revela lesões hipodensas na substância branca afetada, que costumam ter uma aparência estriada, devido ao envolvimento de fibras subcorticais arqueadas localizadas logo abaixo do córtex. A RM craniana mostra uma lesão hiperintensa nas imagens ponderadas em T2 ou FLAIR nas regiões afetadas (Fig. 378-2) e geralmente mostra uma lesão hipointensa nas imagens ponderadas em T1. O aumento do contraste tênue na periferia de lesões é visto em aproximadamente 5 a 10% dos casos patologicamente confirmados de LEMP com técnica de imagem cerebral; porém, aumento nodular intralesional intenso pode ser visto em pacientes com reconstituição imunológica. Em pacientes sem AIDS, as lesões da LEMP têm predileção pelos lobos parieto-occipitais, mas, nos indivíduos com AIDS, as lesões são encontradas principalmente nos lobos frontais. O envolvimento dos gânglios da base, da cápsula externa e das estruturas posteriores da fossa (cerebelo e tronco cerebral) também é observado.

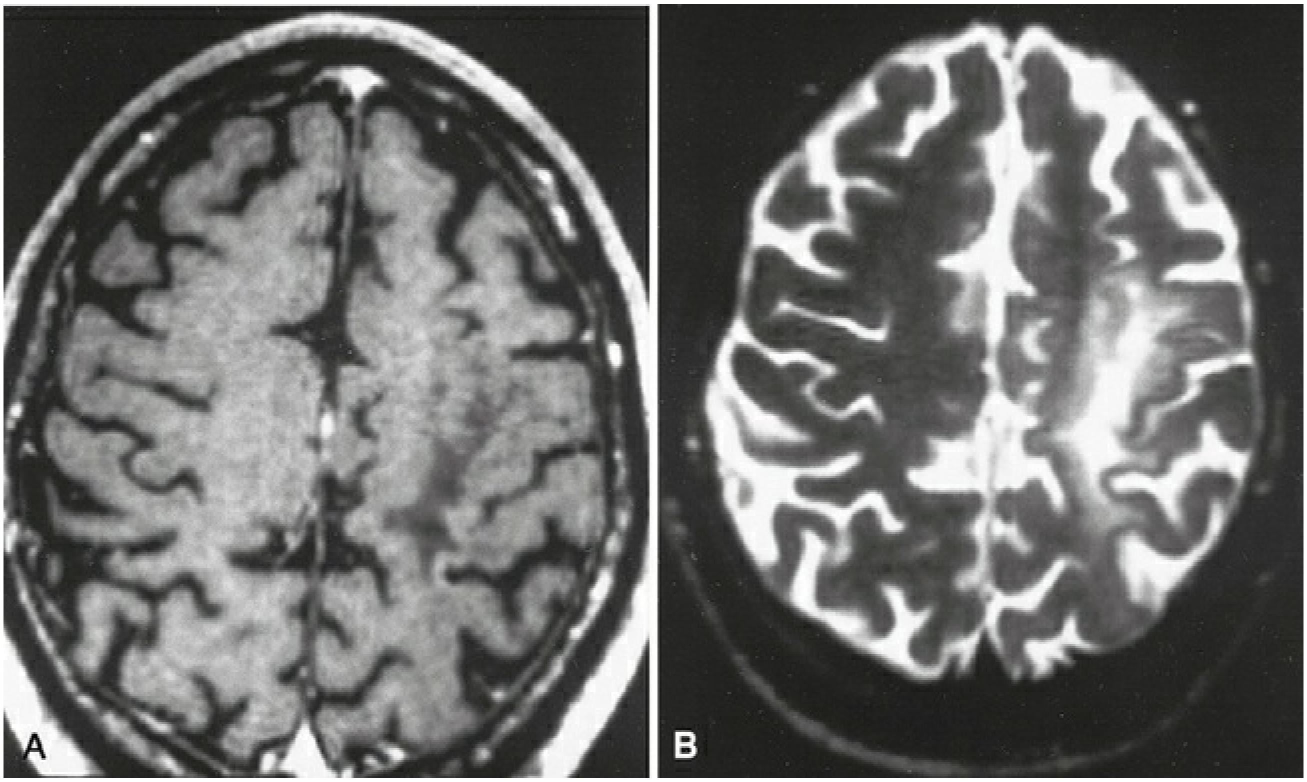

FIGURA 378-2 Imagens de ressonância magnética craniana de leucoencefalopatia multifocal progressiva.
A, Uma imagem ponderada em T1 mostra uma anomalia de sinal hipointenso da substância branca do lobo frontal esquerdo. **B**, Em imagem ponderada em T2, a lesão é hiperintensa.

Os resultados obtidos na análise rotineira do LCR não são diagnósticos, mas os níveis proteicos no fluido podem estar aumentados. A PCR para o vírus JC no LCR tem grande valor diagnóstico; embora nem sempre positiva, é altamente específica.

Tratamento Rx

Não há tratamento específico para LEMP. Embora a citosina arabinoside previna a replicação do vírus JC *in vitro*, sua administração intratecal ou intravenosa em pacientes com LEMP associada à AIDS não foi benéfica em estudo randomizado duplo-cego. Esta falta de eficácia pode ser decorrente de concentrações inadequadas da droga nos locais infectados. O agente antimalárico mefloquina tem demonstrado eficácia na supressão da replicação viral *in vitro* e está sendo investigado como terapia. A recuperação espontânea em pacientes não tratados, especialmente em pacientes com recuperação imunológica com HAART ou após a remoção de um agente imunossupressor ofensivo, torna difícil a avaliação dos resultados de tratamentos experimentais em ensaios clínicos pequenos ou não controlados.

Prognóstico

Previamente, a LEMP já foi considerada uma doença fatal, com sobrevida média de três a quatro meses no paciente típico. Após a introdução do HAART, aproximadamente 50% dos pacientes com LEMP associada à AIDS apresentam sobrevida superior a 12 meses, geralmente com recuperação clínica completa ou parcial e remissão dos achados

radiológicos. Fatores associados ao curso mais benigno incluem a presença da LEMP como a doença definidora de AIDS, contagem de linfócitos T CD4 $^{+}$ alta ou crescente, realce de contraste nas lesões em exames radiológicos e qualquer evidência clínica ou radiológica de recuperação. Acredita-se que linfócitos T específicos para o vírus JC sejam críticos para o controle da infecção.

Leituras sugeridas

Gutierrez, J., Issacson, R. S., Koppel, B. S. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52:901–907. *Análise.*

Silva, C. A., Oliveira, A. C., Vilas-Boas, L., et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2010; 52:305–310. *O CMV pode se apresentar com encefalite (62% dos casos) ou polirradiculopatia (54% dos casos), com uma mortalidade em hospitais de cerca de 40%.*

White, M. K., Khalili, K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy—revisited. *J Infect Dis*. 2011; 203:578–586. *Análise da AIDS e da LEMP como complicações de drogas imunomoduladoras.*

No Brasil

De forma semelhante aos EUA, no Brasil a doença por citomegalovírus e a LEMP frequentemente estão associadas à AIDS. No Brasil, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS normatiza o tratamento dos pacientes com HIV/AIDS, e o acesso aos medicamentos é universal. Observa-se uma redução da ocorrência destas condições nos pacientes vivendo com HIV/AIDS (PVHA) à medida que um grande contingente dos mesmos encontra-se em tratamento, com drogas altamente eficazes para o HIV. A grande redução do número de casos de sarampo como resultado do Programa Nacional de Imunizações tem como consequência a diminuição dos casos de SPE. Para maiores informações sobre o Programa Nacional de Imunizações, consultar o Capítulo Imunizações.

Parvovírus

Neal S. Young

Definição

O parvovírus B19, que foi descoberto em meados da década de 1970 por observação por microscopia eletrônica de uma reação de precipitina anômala do soro de um doador de sangue normal (ocupando a posição 19 na placa B), foi primeiramente ligado à doença humana pela observação do anticorpo IgM específico para o vírus ou do próprio vírus nos soros de pacientes com doença falciforme sofrendo de crise aplástica transitória (Capítulo 166). A moléstia comum causada pelo vírus foi identificada mais tarde, durante surtos da quinta doença (eritema infeccioso), uma enfermidade eritematosa altamente contagiosa da infância, que há muito se acreditava ser de etiologia viral. A habilidade do parvovírus de sobreviver e de se manifestar como uma síndrome hematológica isolada foi demonstrada por sua presença em fígados necropsiados de neonatos com hidropisia e em pacientes imunossuprimidos com aplasia eritrocitária pura crônica (Capítulo 168).

O Patógeno

Os parvovírus formam pequenos capsídeos icosaédricos de cerca de 25 nm. Seu genoma é pequeno e constituído de uma fita simples de DNA. Os cerca de 5.600 nucleotídeos do parvovírus B19 apresentam pouquíssima variação sequencial entre os isolados; duas variantes, V9 e A6, têm importância clínica incerta.

A família *Parvoviridae* contém muitos vírus patogênicos para animais: o vírus da panleucopenia felina, causador de uma agranulocitose fatal nos gatos; o parvovírus canino (que provavelmente se originou do vírus felino como variante de hospedeiro na década de 1970 e gerou uma pandemia global), que causa miocardite fatal em filhotes; o vírus responsável pela doença Aleutiana do visom, um modelo para a patologia dos complexos imunes; e o parvovírus suíno, responsável por morte fetal em ninhadas de porcos. O B19 é o único parvovírus conhecidamente patogênico para seres humanos.

Epidemiologia

A infecção pelo B19 é global; as taxas de infecção, inferidas através da presença de anticorpos IgG antiparvovírus no soro, são similares nos Estados Unidos, na Europa e na Ásia, e apenas populações isoladas, como tribos amazônicas e habitantes de regiões costeiras remotas da África, escapam à exposição. A infecção pelo B19 é comum na infância e metade dos adolescentes aos 15 anos de idade têm anticorpos específicos anti-

B19. A infecção persiste pela vida adulta, e a grande maioria dos idosos é soropositiva. Em climas temperados, a maior parte das infecções ocorre na primavera, e pequenas epidemias, separadas por intervalos de poucos anos, são típicas. A transmissão é respiratória, pela disseminação de gotículas; as taxas de infecção secundária em coabitantes são altas. Infecções nosocomiais podem ocorrer e o parvovírus B19 pode ser transmitido em produtos sanguíneos, especialmente em componentes de origem variada, como os concentrados de fatores VIII e IX. Atualmente, fabricantes de derivados plasmáticos testam seus produtos voluntariamente, mensurando de forma quantitativa o DNA do B19 para reduzir os riscos de transmissões iatrogênicas. A falta de envelope lipídico e o DNA genômico estável fazem com que o parvovírus seja bastante resistente à inativação por calor ou detergentes solventes.

Fisiopatologia

A biologia dos Parvoviridae faz com que sejam muito dependentes das funções auxiliares das células hospedeiras ou de outros vírus. Os parvovírus autônomos propagam-se em células em divisão ativa; a família *Parvoviridae* inclui vírus que causam doenças em animais. Vírus adeno-associados crescem em culturas de tecidos infectadas por adenovírus e herpes-vírus, e são vetores muito utilizados para transdução e terapia gênica. O B19 é o membro típico do gênero *Erythrovirus*, que inclui vírus símios bastante semelhantes; todos crescem bem em células progenitoras eritroides, responsáveis pela produção de hemácias na medula óssea. A replicação ativa do vírus pode ser detectada pela presença de formas intermediárias de fita dupla, empregando métodos simples de hibridização do DNA. O mapa de transcrição dos eritrovírus difere de forma marcante do de outros Parvoviridae. Apenas três genes produzem proteínas com função conhecida. Muitos determinantes antigênicos reconhecidos pelo sistema imunológico do hospedeiro estão localizados nas porções helicoidais que formam a superfície de cada capsômero. A maior parte do capsídeo é composta por uma proteína estrutural principal, chamada VP2, mas cerca de 5% do capsídeo é composto por outra proteína estrutural de menor importância, a VP1, que difere da VP2 por possuir mais 226 aminoácidos na porção aminoterminal; essa região VP1 única está localizada no lado externo da superfície do capsídeo e contém epítopos lineares reconhecidos por neutralizar anticorpos.

A única célula hospedeira natural conhecida do parvovírus B19 é o progenitor eritroide humano. O tropismo do vírus pela célula hospedeira eritroide resulta de seu receptor celular, o globosídeo, um glicolipídio neutro também conhecido como antígeno eritrocitário P. Raros indivíduos com o fenótipo p, que congenitamente não possuem o globosídeo em seus eritrócitos, são resistentes à infecção pelo parvovírus B19; nestas pessoas, não há evidência sorológica de infecção prévia e seus progenitores eritrocitários medulares proliferam-se normalmente na presença de altas concentrações virais. O parvovírus mata os progenitores eritrocitários pela expressão de sua proteína não estrutural, e é possível que algumas células, como os megacariócitos, possam ser lisadas pela expressão restrita de proteínas virais na ausência da propagação do vírus. O B19 pode ser propagado de forma eficaz na cultura de tecido de células hematopoéticas humanas primárias nas quais a diferenciação eritropoiética é estimulada por

eritropoietina.

A resposta imune humoral é dominante na infecção pelo parvovírus B19. A produção natural de anticorpos correlaciona-se com o desaparecimento do vírus do sangue, e a presença de IgG aparentemente confere proteção duradoura contra uma segunda infecção. A infecção por parvovírus pode persistir se a produção de imunoglobulina for imperfeita de tal modo que os anticorpos não consigam neutralizar os vírus; a reatividade dos anticorpos para a região única aminoterminal VP1 é especialmente importante.

Manifestações clínicas

Eritema Infeccioso ou Quinta Doença

A maior parte das infecções pelo parvovírus B19 é assintomática. A manifestação mais comum da infecção é o eritema infeccioso, ou quinta doença, uma enfermidade exantemática da infância caracterizada pelo aspecto de "face esbofeteada" (Fig. 379-1). Em voluntários inoculados por via intranasal com o B19, queixas inespecíficas, semelhantes às da gripe, são inicialmente observadas concomitantes à viremia; a erupção cutânea, uma semana depois, corresponde ao aparecimento dos anticorpos. Estes sintomas mais específicos da infecção pelo parvovírus B19 são secundários à formação e deposição de complexos imunes. Os exames sorológicos costumam demonstrar a soroconversão, o surgimento de anticorpos IgM ou a nova presença de anticorpos IgG antiparvovírus. O exantema da quinta doença pode ser evanescente, e reincidências podem ser provocadas pela luz solar, calor, emoção ou exercício. O eritema infeccioso pode ser confundido com a rubéola. Em adultos, o exantema é menos característico e pode ser de difícil visualização em indivíduos de pele escura.

FIGURA 379-1 Eritema infeccioso.
Nesta infecção por parvovírus B19, uma criança desenvolverá eritema proeminente nas bochechas, "bochechas esbofeteadas" **(A)** e, em seguida, eritema rendilhado nas extremidades **(B)** e nas nádegas. Isto também é conhecido como quinta doença.

Artropatia por B19

Em contraste com o curso brando em crianças com eritema infeccioso, a infecção aguda pelo parvovírus em adultos, principalmente mulheres de meia-idade, pode causar artropatia significativa. Não apenas artralgia, como também uma artrite verdadeiramente inflamatória, ocorrem em cerca de 50% dos pacientes mais velhos e por volta de 15% dos novos casos de artrite podem ser sequelas da infecção pelo parvovírus B19. Envolvimento simétrico das articulações das mãos, tornozelos, joelhos e pulsos pode mimetizar a artrite reumatoide (Capítulo 272); a pesquisa do fator reumatoide pode ser positiva. A artropatia por B19 costuma se resolver em algumas semanas; não há destruição da articulação. O parvovírus não causa a artrite reumatoide, mas relatos de casos sugerem que a infecção pelo B19 pode mimetizar, precipitar ou agravar várias doenças reumatológicas, incluindo artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico e fibromialgia.

Crise Aplástica Transitória

Em pessoas com quadros hemolíticos ou alta demanda por eritrócitos circulantes, a infecção aguda pelo parvovírus B19 causa crise aplástica transitória, uma interrupção abrupta da produção de eritrócitos que exacerba ou, em casos previamente compensados, provoca grave anemia. A eritropoiese é temporariamente suprimida em todas as infecções pelo parvovírus B19, mas os níveis de hemoglobina costumam permanecer estáveis, dada a longa vida dos eritrócitos. As crises de anemia associadas a redução ou ausência de reticulócitos em esferocitose hereditária ou anemia falciforme são praticamente sempre secundárias à infecção por B19. A parvoviremia está presente nos pacientes com crise aplástica transitória, e a produção de eritrócitos se reinicia quando os anticorpos para o vírus são produzidos e a infecção é resolvida. A crise aplástica transitória é, de forma geral, um evento único na vida de um paciente, o que sugere a indução de imunidade protetora de longa duração. Embora autolimitante, a crise aplástica geralmente requer transfusão e pode levar a uma anemia grave e, por vezes, fatal, que precipita a insuficiência cardíaca congestiva e os acidentes vasculares cerebrais. A crise aplástica transitória está associada ao surgimento de medula óssea patognomônica, ausência de precursores eritroides maduros e presença de "pronormoblastos gigantes" (Fig. 379-2) que representam o efeito citopático da infecção pelo parvovírus.

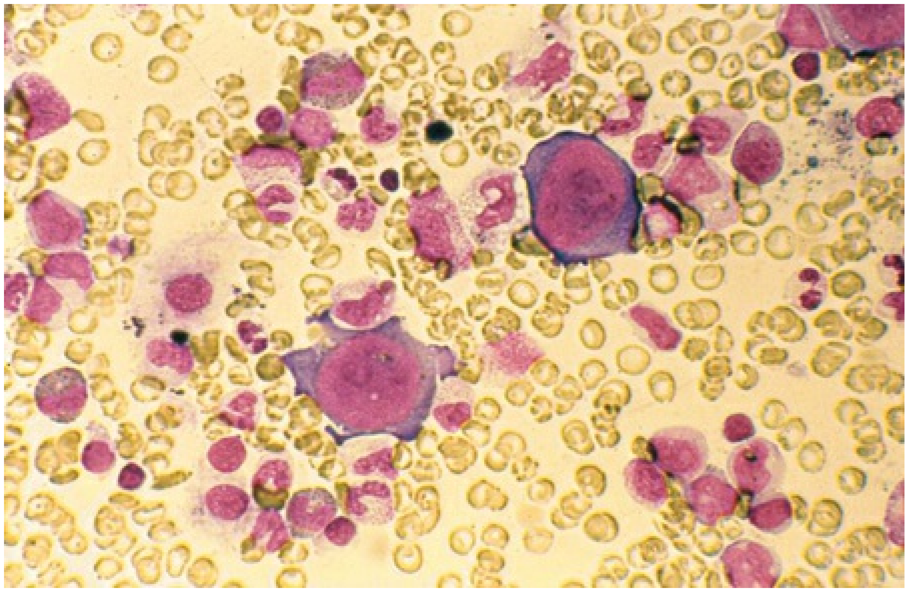

FIGURA 379-2 Aspiração da medula óssea de um paciente com aplasia secundária pura eritrocitária quanto à infecção por parvovírus B19 persistente.
Precursores eritroides maduros estão ausentes e pronormoblastos gigantes são típicos da infecção por B19.

As contagens de leucócitos e plaquetas podem cair modestamente durante a crise aplástica transitória, especialmente em pacientes com função esplênica normal. Casos ocasionais de agranulocitose podem ser devidos ao B19; já foram relatadas trombocitopenia e pancitopenia, e o patógeno pode precipitar uma síndrome hematofagocítica benigna associada ao vírus.

Infecção Persistente

O parvovírus B19 persiste na ausência de uma resposta imune humoral apropriada do hospedeiro. Na ausência de imunidade específica, não há nenhuma característica clínica de quinta doença, mas, em vez disso, uma síndrome exclusivamente hematológica de aplasia eritrocitária pura. A anemia é grave e requer transfusão; reticulócitos ficam ausentes no sangue, assim como precursores eritroides na medula. A observação de pronormoblastos gigantes na medula pode levar ao diagnóstico. Não há anticorpos antiparvovírus no sangue, mas o vírus pode ser detectado na circulação, em geral em concentrações muito elevadas (> 10^{12} cópias genômicas por mililitro). A falha na produção de anticorpos neutralizantes contra o parvovírus B19 ocorre em pacientes com imunodeficiências congênitas (síndrome de Nezelof), com imunodepressão decorrente de quimioterapia ou drogas imunossupressoras, ou naqueles que apresentam imunodeficiência adquirida secundária ao HIV-1. A aplasia eritrocitária pura secundária ao parvovírus pode ser a primeira manifestação da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Hidropisia Fetal

A infecção pelo parvovírus B19 da gestante, seguida de transmissão transplacentária para o feto, pode levar a um desfecho adverso, seja aborto ou hidropisia fetal. O parvovírus infecta o fígado fetal, o local de produção de eritrócitos durante o desenvolvimento

inicial. A hidropisia resulta da anemia grave, assim como, talvez, da miocardite, o que contribui para a insuficiência cardíaca congestiva. Estima-se, através de estudos prospectivos, em 30% o risco de infecção transplacentária e em 9% o de perda fetal em mulheres expostas ao B19 durante a gestação. A infecção no segundo trimestre leva ao maior risco de hidropisia no recém-nascido; o parvovírus B19 provavelmente responde por 10% a 20% de todos os casos de hidropisia fetal não imune. O risco de aborto espontâneo, resultante da infecção no primeiro trimestre, é mais difícil de quantificar. A probabilidade de infecção aumenta nos anos de epidemia e é correlacionada ao nível de contato da gestante com crianças. Embora a maior parte das infecções por B19 durante a gravidez não leve à perda fetal ou a anomalias congênitas, esta é uma causa relativamente comum de morte fetal. Malformações congênitas não foram associadas de maneira consistente à infecção intrauterina por parvovírus. Porém, anemia grave ao nascimento, acompanhada por histologia de medula óssea consistente com aplasia eritrocitária pura (anemia de Diamond-Blackfan) ou anemia diseritropoiética congênita, ocorre em recém-nascidos que receberam transfusões de sangue intrauterinas ou no nascimento.

Outras Síndromes

Níveis elevados de transaminases hepáticas podem acompanhar o eritema infeccioso, e a infecção pelo parvovírus está associada a uma grave, porém autolimitada, hepatite em algumas crianças. A presença de sequências genéticas do B19 em tecidos cardíacos leva ao diagnóstico de miocardite por parvovirose. Evidências sorológicas e de DNA da infecção pelo B19 implicaram a parvovirose em alguns pacientes com vasculite necrotizante, doença de Kawasaki, púrpura de Henoch-Schönlein e arterite de células gigantes. A "síndrome de luvas e meias", um exantema localizado nas mãos e nos pés, caracterizado por edema, eritema, parestesia e prurido, foi associada ao B19. A síndrome da fadiga crônica pode acompanhar a infecção por parvovírus. Meningite, encefalite e uma série de complicações neurológicas podem ocorrer na quinta doença e na infecção pelo parvovírus.

Resultados falso-positivos aparecem quando o diagnóstico da infecção baseia-se na detecção do genoma amplificado do B19 por reações de polimerase em cadeia; além disso, o B19 pode persistir em níveis baixos em indivíduos normais por muitos meses após a infecção.

Diagnóstico

Uma vez que é difícil cultivar o B19 em meios de cultura comuns, o diagnóstico laboratorial é baseado em sorologia e exames de DNA (Tabela 379-1). Anticorpos específicos para o vírus são medidos em ensaios imunoenzimáticos comerciais de fase sólida, que em geral envolvem o uso de proteínas do capsídeo gerados no sistema baculovírus. Formatos de captura são preferidos para detectar a IgM sérica, que primeiro se liga à fase sólida recoberta por anticorpos anticadeia-μ; em seguida, adiciona-se o antígeno viral e um anticorpo monoclonal antiviral. Os anticorpos IgM estão presentes, confirmando o diagnóstico em quase todos os casos de eritema infeccioso já na avaliação

inicial, e aparecem alguns dias após o início da crise aplástica transitória; a IgM pode persistir por meses após a infecção aguda. A IgG é normalmente medida por ensaios indiretos. A IgG aparece depois da IgM, geralmente ao final da primeira semana de enfermidade. Embora os títulos de IgG costumem ser altos durante um ano após uma infecção aguda, variação interindividual substancial e a sua presença em uma grande parcela da população fazem com que a mensuração dos títulos de IgG seja menos útil do que outros testes para o diagnóstico do parvovírus. Os ensaios de DNA são necessários para diagnóstico da infecção persistente por B19, na qual a síntese de anticorpos é mínima ou nula. O parvovírus também pode ser encontrado nos soros de pacientes nas fases iniciais da crise aplástica transitória. Os métodos de hibridização direta são confiáveis e detectam níveis clinicamente relevantes de títulos virais maiores que 10^6 unidades internacionais (ordens de magnitude menores estão presentes tanto na infecção aguda quanto na persistente). As metodologias de amplificação gênica são mais sensíveis, mas menos confiáveis devido à ocorrência de falso-positivos. O vírus pode ser detectado no líquido amniótico, e tanto o vírus quanto os anticorpos IgM contra o B19 são encontrados no sangue do cordão umbilical; os soros da mãe apresentarão soroconversão durante a gravidez, mas a IgM materna pode ser ausente no aparecimento da hidropisia fetal.

Tabela 379-1

Diagnóstico do parvovírus B19

DOENÇA	IgM	IgG	B19 DOT BLOT *	PCR B19
Quinta doença	+++	++	−	+
Síndrome da poliartropatia	++	+	−	+
Crise aplástica transitória	+/−	+/−	++	++
Anemia persistente	+/−	+/−	++	++
Hidropisia/infecção congênita	+/−	+	+/−	++
Infecção anterior	−	++	−	+/−

PCR = reação em cadeia de polimerase.

*Sensibilidade de cerca de 10^6 de cópias de genoma por mililitro.

Prevenção

Existem vacinas efetivas contra as parvoviroses animais, e é provável que a infecção humana pelo B19 também possa ser prevenida. Está em desenvolvimento um imunógeno recombinante para o vírus humano que não possui DNA, sendo, portanto, não infeccioso; os capsídeos vazios podem ser projetados para superexpressarem a proteína estrutural menor VP1, altamente imunogênica; uma dose única de 2,5 μg de capsídeos vazios gera excelentes respostas de anticorpos neutralizantes em voluntários saudáveis. A vacinação poderia prevenir a crise aplástica transitória em pacientes com anemia falciforme e outras anemias hemolíticas, a aplasia eritrocitária pura em alguns indivíduos

imunodeficientes, e a hidropisia se as mães soronegativas forem inoculadas no início da gestação.

Tratamento

A maior parte das infecções por parvovírus em crianças e adultos saudáveis não requer terapias específicas. O isolamento de indivíduos infectados é impraticável, à exceção dos casos hospitalizados. A aplasia eritrocitária pura e a infecção persistente pelo B19 podem ser dramaticamente interrompidas pelo fim da terapia imunossupressora ou pela instituição do tratamento antirretroviral em pacientes com AIDS. As imunoglobulinas comerciais são uma boa fonte de anticorpos contra o parvovírus; a infecção persistente pelo B19 responde ao tratamento com 0,4 g/kg de IgG por cinco a dez dias, com rápido declínio do DNA viral sérico, medido através de métodos de hibridização, acompanhado por reticulose e aumento nos níveis de hemoglobina. Este esquema terapêutico mostrou-se curativo em imunodeficiência congênita, mas, em AIDS, o parvovírus costuma persistir em baixos níveis e a recorrência da anemia pode requerer a repetição da administração de IgG. A terapia com imunoglobulina pode precipitar o eritema (quinta doença) e a artralgia. A hidropisia fetal pode se resolver espontaneamente, mas transfusões de sangue intrauterinas são usadas com aparente sucesso. A artropatia crônica pode ser tratada sintomaticamente com drogas anti-inflamatórias, e não há um papel claro para a administração de imunoglobulina. Tão importante quanto reconhecer a infecção por parvovírus é evitar a interpretação errada dos exames laboratoriais, como a sorologia positiva para IgG ou os resultados ligeiramente mais elevados do que os normais nos resultados de exames de IgM e DNA, bem como procedimentos inadequados que atrasem os tratamentos alternativos apropriados.

Leituras sugeridas

Douvoyiannis, M., Litman, N., Goldman, D. L. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1713–1723. *Análise de manifestações periféricas e do sistema nervoso central.*

Oiwa, H., Shimada, T., Hashimoto, M., et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol*. 2011; 21:24–31. *Sintomas iniciais eram semelhantes aos da gripe, porém cerca de 85% dos pacientes desenvolveram artralgias e cerca de 80% desenvolveram exantema.*

Broliden, K., Tolfvenstam, T., Norbeck, O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med*. 2006; 260:285–304. *Uma análise abrangente enfocando os aspectos clínicos do parvovírus B19.*

Chorba, T. L., Coccia, P., Holman, R. C., et al. Role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). *J Infect Dis*. 1986; 154:383–393. *O melhor estudo epidemiológico do parvovírus B19 na comunidade.*

Doyle, S. The detection of parvoviruses. *Methods Mol Biol*. 2011; 665:213–231. *Análise do teste do ácido nucleico sorológico e abordagens imunológicas.*

Eid, A. J., Brown, R. A., Patel, R., et al. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:40–48. *Uma análise da epidemiologia e espectro clínico da infecção por parvovírus pós-transplante.*

Ergaz, Z., Ornoy, A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006; 21:421–435. *Uma excelente análise da infecção por parvovírus B19 durante a gravidez.*

Lamont, R. F., Sobel, J. D., Vaisbuch, E., et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011; 118:175–186. *Análise do diagnóstico e complicações.*

Moore, T. L. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12:289–294. *Análises das complicações reumáticas da*

infecção pelo parvovírus B19.

Servey, J. T., Reamy, B. V., Hodge, J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician*. 2007; 75:373–376. *Uma excelente análise.*

Young, N. S., Brown, K. E. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004; 350:586–597. *Uma análise abrangente.*

No Brasil

A parvovirose não é uma doença de notificação compulsória no Brasil. Informações sobre sua ocorrência são escassas.

Em pesquisa realizada na região de Campinas, São Paulo, sobre etiologias de quadros febris associados a exantemas, em pacientes com menos de 40 anos, observou-se que 30 em 1.248 sujeitos (2%) tiveram infecção por parvovírus. Em outra pesquisa, realizada em São Paulo, com sujeitos que apresentavam exantema febril e vacinação recente contra sarampo, a prevalência de parvovirus B19 foi de 30%.

Em estudo realizado em sujeitos adultos com infecção por HIV, no Rio de Janeiro, a prevalência de parvovírus B19 foi de 62,8%. Estudo realizado em gestantes, no Rio de Janeiro, mostrou que 71,8% tinham anticorpos IgG para o parvovírus B19, e houve quatro casos de hidropisia atribuídos ao vírus.

Bibliografia

De Moraes, J. C., et al. Etiologies of rash and fever ilnessess in Campinas, Brazil. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 2):S627–S636.

Ciccone FH, Carvalhanas TR, Afonso AM, Flannery B, Waldman EA. Investigation of measles IgM-seropositive cases of febrile rash illnesses in the absence of documented measles virus transmission, State of São Paulo, Brazil, 2000-2004. Rev Soc Bras MedRef Brasil:

Azevedo, K. M., Setúbal, S., Camacho, L. A., Velarde, L. G., Oliveira, S. A. Seroepidemiological study of human parvovirus B19 among human immunodeficiency virus-infected patients in a medium-sized city in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(6):901–904.

Silva, A. R.A., Nogueira, S. A., Alzeguir, J. C.L., Costa, M. C.F. L., Nascimento, J. P. Prevalência de anticorpos IgG antiparvovírus B19 em gestantes durante o atendimento pré-natal e casos de hidropisia fetal não imune atribuídos ao parvovírus B19, na Cidade do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39(5):467–472.

Varíola, *monkeypox* e outras infecções por poxvírus

Inger K. Damon

Definição

A doença humana causada por poxvírus caracteriza-se por manifestações cutâneas; pode ser localizada ou sistêmica, dependendo do poxvírus envolvido e da via de introdução. Ensaios com base no DNA, incluindo sequenciação de DNA, são os métodos mais precisos para identificação e diferenciação dos gêneros, espécies, cepas e variantes de poxvírus. O conteúdo de guanosina mais citosina dos ortopoxivírus, iatapoxvírus, vírus do molusco contagioso e parapoxvírus é de cerca de 33%, 32%, 60% e 63%, respectivamente.

Os Patógenos

Todos os poxvírus descritos neste capítulo (Tabela 380-1) pertencem à família *Poxviridae*, subfamília *Chordopoxvirinae*.

Tabela 380-1

Taxonomia de poxvírus conhecidos por infectar seres humanos

GÊNERO	ESPÉCIE
Ortopoxivírus	Vírus da varíola, vírus da vaccínia, vírus da cowpox, vírus da *monkeypox*
Parapoxvírus	Vírus orf, vírus do nódulo do ordenhador, vírus da estomatite papular bovina, vírus de sealpox
Iatapoxvírus	Vírus de tanapox (vírus da doença semelhante à Yaba), vírus do tumor do macaco de Yaba
Molluscipoxvírus	Vírus do molusco contagioso

Epidemiologia

O reconhecimento das características epidemiológicas das doenças por poxvírus é valioso para avaliação do agente etiológico potencial de uma lesão particular suspeita de poxvírus. O conhecimento de hospedeiros zoonóticos, localizações geográficas e capacidade de transmissão epidêmica é fundamental para a avaliação clínica e medidas de controle. Todas as infecções humanas por poxvírus são de natureza zoonótica, com exceção do molusco contagioso e da varíola, que são patógenos exclusivamente humanos.

As infecções por parapoxvirus e molluscipoxvírus são endêmicas em todo o mundo; infecções por ortopoxivírus e iatapoxvírus são geograficamente restritas, provavelmente pela distribuição dos respectivos hospedeiros. Com exceção do vírus da varíola (o agente causador da varíola, declarada erradicada em 1980), não se exige notificação de nenhuma destas doenças aos sistemas de saúde pública; além disso, não há meios diagnósticos amplamente disponíveis, de modo que é difícil estimar com certeza a incidência e a prevalência das doenças. Além do vírus da varíola, o governo dos EUA exige que os vírus *monkeypox* e *camelpox* sejam notificados e apropriadamente manejados se descobertos, e se amostras dos mesmos forem mantidas nos Estados Unidos.

Ortopoxivírus

A epidemiologia da varíola, causada pelo ortopoxivírus varíola, foi compreendida por meio de detalhados estudos realizados no fim da campanha de erradicação. Em geral, a transmissão do vírus da varíola entre os seres humanos ocorria através da inalação de grandes gotículas respiratórias transportadas pelo ar contendo o vírus da varíola. Normalmente, a transmissão exigia contato prolongado, pessoa a pessoa ou outro contato próximo, embora a transmissão pelo ar a distâncias mais longas tenha sido descrita. Transmissão por fômites ou contato com material infeccioso a partir do exantema também ocorria. Dados adicionais, coligidos durante a campanha de erradicação da varíola, sugerem uma taxa de ataque secundário de 58,4% nos contatos próximos ou domiciliares não vacinados e de 3,8% em contatos próximos ou domiciliares anteriormente vacinados. As taxas de fatalidade dos casos de varíola (maior) variavam com o tipo de doença manifestado, mas foram registradas taxas agregadas de 10% a 30% em vários surtos. A gravidade da doença correlacionava-se com a intensidade da erupção cutânea e também era mais grave em crianças e gestantes. Varíola menor ou alastrim, uma variante de varíola com uma taxa de fatalidade de casos de menos de 1%, tem formas de transmissão de homem a homem semelhantes às descritas acima.

A *monkeypox* possui epidemiologia mais complexa. O vírus é zoonótico, e foram descritos dois subtipos virais geneticamente individualizados, com achados clínicos e epidemiológicos aparentes distintos. Infecções humanas na África Ocidental e Central foram identificadas pela primeira vez em 1970. Pesquisas na região da bacia do Congo, no Zaire, atualmente República Democrática do Congo, demonstraram que a transmissão inter-humana de *monkeypox* era menos prevalente que a da varíola. A taxa de ataque secundário em contatos não vacinados de casos de *monkeypox* foi de 9,3% *versus* 37% a 88% da varíola. A vacinação anterior de varíola (3 a 19 anos antes) apresentou 85% de proteção na prevenção da doença em contatos e também reduziu a gravidade da doença. No total, a maioria dos casos identificados adquiriu doença a partir de exposição presumida a animais; só 28% dos casos foram atribuídos à transmissão de pessoa a pessoa. Observou-se uma taxa de fatalidade de, aproximadamente, 10%, em pessoas não vacinadas, e a maioria de óbitos e manifestações mais graves da doença foram observadas em crianças com menos de 5 anos. Levantamentos sorológicos sugeriram que infecção subclínica pode ter ocorrido em até 28% dos contactantes próximos dos pacientes com *monkeypox* em algumas comunidades, taxa esta relativamente baixa, que pode contribuir

para a escassez de transmissão inter-humana sustentada por gerações, em domicílios e outras situações de contato próximo.

Entre os casos primários, o contato próximo recente – por meio de atividades como caçar, tirar a pele, matar, cozinhar ou brincar com carcaças – foi identificado em *Cercopithecus, Colobus* e *Cercocebus* (primatas); *Cricetomys* (roedor terrestre); e *Funisciurus* e *Heliosciurus* (gêneros de esquilos). Amostras de animais coletadas em áreas das Áfricas Ocidental e Central em torno de casos humanos revelaram soroprevalência específica de ortopoxvírus e, às vezes, *monkeypox* em vários membros destas espécies, mas não em espécies de *Cricetomys*. A hipótese que prevaleceu foi que esquilos eram os prováveis hospedeiros da doença.

A doença reemergiu em 1996 na República Democrática do Congo, desta vez com 88% dos casos provenientes do contato inter-humano secundário em função da interrupção da vacinação de rotina contra varíola em 1980, após sua erradicação. A mortalidade foi de apenas 1%. Estudos sorológicos ecológicos mostraram a soroprevalência do ortopoxivírus em roedores terrestres *(Cricetomys emini)* e em um porco doméstico *(Sus scrofa)*.

O vírus *monkeypox* apareceu nos Estados Unidos em 2003 por intermédio de uma remessa de animais de Gana, país da África Ocidental. O vírus foi identificado como pertencente a uma variedade distinta de *monkeypox*, com isolados anteriores de *monkeypox* da África Ocidental e isolados derivados de outros surtos em colônias de primatas. Os casos dos EUA tinham um exantema menos pronunciado e uma doença menos grave, sem mortalidade ou transmissão inter-humana. Estes dados sugerem, pelo menos, duas populações de vírus *monkeypox*.

O vírus cowpox é encontrado em roedores da Europa e da Ásia; na Grã-Bretanha, os hospedeiros são certos ratos (*bank voles*) e camundongos da floresta. A infecção humana é uma zoonose. O gato doméstico é a fonte mais comum de infecção humana, o que provavelmente explica a ocorrência de casos em crianças; 26% de 54 casos ocorrem em crianças com menos de 12 anos. A maioria dos casos em felinos e seres humanos ocorre entre julho e outubro (EUA), com apenas casos ocasionais entre janeiro e junho. Nenhum caso de cowpox bovina foi detectado desde 1976. O vírus da cowpox também é prevalente nos zoológicos europeus, onde chitas, leões, tamanduás, rinocerontes, elefantes e ocapis ocasionalmente transmitiram a infecção para os tratadores dos animais.

A vaccínia é o vírus vivo contido em preparações das vacinas de varíola usadas para erradicar esta doença. Nos Estados Unidos, a vacina é recomendada para trabalhadores de laboratórios que utilizam ortopoxivírus replicativos e para militares selecionados. Contatantes de vacinados ocasionalmente desenvolvem infecções por vaccínia. Desconhece-se a origem da vaccínia, e nenhum hospedeiro natural do vírus é conhecido. "Variantes" da vaccínia foram descritas, incluindo o bufalopox, a partir do contato com animais infectados na Índia e vírus da vacínia em tratadores de gado no Brasil.

Parapoxvírus

A infecção humana é um risco ocupacional de trabalhadores de fazendas, abatedouros, cirurgiões veterinários e estudantes. É mais comum nas estações de parto de ovelhas e

vacas e em trabalhadores com carneiros.

Os fatores responsáveis pela transmissão continuada são atribuídos à estabilidade ambiental do vírus em material de crostas e às manifestações de infecções crônicas em alguns animais. Não há estado latente conhecido deste ou qualquer outro poxvírus. A transmissão do vírus a seres humanos e a animais ocorre pelo contato direto com lesões ou por fômites.

Molluscipoxvirus

O vírus do molusco contagioso ocorre no mundo todo, e os relatos da doença têm corrido paralelamente ao número de casos notificados de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Os modos tradicionais de transmissão são associados a trauma brando da pele, como abrasões, contato direto com uma lesão e, em alguns casos, fômites (p. ex., toalhas compartilhadas). Entretanto, aparentemente a doença é sexualmente transmissível e lesões genitais são mais comuns do que lesões em outros locais do corpo. Crianças em creches ou escolas podem transmitir a doença a outras crianças. É possível ocorrer disseminação secundária das lesões por autoinoculação (escoriação de lesões primárias e disseminação a áreas de pele normal), bem como pelo ato de se barbear. Não existe hospedeiro animal conhecido.

Iatapoxvírus

O vírus tanapox é restrito à África, principalmente ao Quênia e à República Democrática do Congo, e provavelmente tem um hospedeiro símio. A transmissão direta de primatas a seres humanos por meio de uma lesão de pele tem sido raramente descrita em tratadores de animais, porém, um inseto ou artrópode intermediário pode estar envolvido na transmissão do vírus tanapox aos seres humanos. Nenhuma transmissão inter-humana foi descrita. O vírus de tumor do macaco Yaba causa infecções localizadas após contato com lesões de primatas infectados. Pouco se sabe sobre a epidemiologia deste vírus.

Fisiopatologia

A maioria das infecções por varíola iniciava-se pela inalação de gotículas respiratórias e instalação do vírus nas mucosas orofaríngea e respiratória. Nenhum local de infecção localizada primária era evidente quando a exposição era inalatória. A doença também podia ser introduzida por suspensões de vírus obtidas de crostas percutâneas de pacientes, o que constituía a prática da variolação. Nestes casos (quando realizada adequadamente), a doença costumava ser menos virulenta, com a presença de uma lesão infecciosa primária localizada e o período de incubação assintomático, truncado.

Depois da entrada, o vírus migra para os linfonodos regionais e a seguir dissemina-se para o sistema reticuloendotelial, a fim de se replicar ainda mais. A esta altura, o indivíduo está assintomático. Em 10 a 14 dias, ocorre viremia secundária, que prenuncia o pródromo da doença sintomática. Durante este tempo, o vírus é semeado na orofaringe e na epiderme. A ausência de uma estrutura ceratinizada na mucosa da orofaringe leva à

ulceração e à liberação de vírus na saliva; o vírus replica-se na epiderme causando as características erupções macular, papular e vesicular da varíola.

Em experimentos em macacos, altos níveis de interferons tipo I, interleucina-6 e interferon-γ são vistos; dímeros-D e trombocitopenia sugerem coagulação intravascular disseminada. Observa-se também apoptose com perda de células T nos órgãos linfoides. Digno de nota, os níveis do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) são mínimos nos animais infectados, com uma redução notável na expressão de genes regulados pelo fator nuclear κB e TNF-α.

Em seres humanos, a lesão viral desenvolve-se principalmente na epiderme, onde as células da camada de Malpighi sofrem edema, vacuolização e balonização. O citoplasma continua a aumentar, nota-se perda de material nuclear, e a coalescência de vacúolos por meio de ruptura celular ocasiona degeneração reticulada das camadas média e superior do estrato espinoso. Nos estágios seguintes, a vesícula é formada. Altos títulos de vírus são encontrados dentro das lesões. Em superfícies mucosas, a ausência da camada córnea possibilita que a necrose causada pela proliferação de vírus dentro do epitélio crie úlceras e leve à liberação de grandes quantidades de vírus para dentro da orofaringe. A avaliação de outros órgãos na varíola humana foi realizada apenas em casos selecionados de autópsia. Notam-se alterações patológicas brandas nos pulmões.

Manifestações clínicas

Ortopoxivírus

Varíola

A infecção pelo vírus da varíola adquirida naturalmente é caracterizada por febre e uma erupção distinta, com várias apresentações clínicas diferentes (Tabela 380-2). Quando a doença ainda existia, um período de incubação assintomático de 10 a 14 dias (varia de 7 a 17) era seguido por febre que rapidamente alcançava cerca de 103° F (38 °C a 40° C), às vezes, com petéquias dérmicas. Os sintomas constitucionais associados incluíam dores nas costas, cefaleia, vômitos e prostração. Em um dia ou dois depois da incubação, aparecia um exantema sistêmico com distribuição centrífuga característica (*i. e.*, lesões presentes mais na mucosa oral, na face e nas extremidades do que no tronco). A febre costumava regredir à medida que o exantema se desenvolvia. Comumente, apareciam lesões nas palmas das mãos e plantas dos pés. O exantema caracterizava-se por lesões inicialmente maculares, que evoluíam para pápulas, depois aumentando e progredindo para vesículas, em torno do quarto/quinto dia, e para pústulas no sétimo dia. Quando as lesões se tornavam pustulosas, a febre normalmente regredia. As pústulas tornavam-se lesões crostosas em torno do décimo quarto e, a seguir, as crostas se esfacelavam. As lesões na pele nos estágios vesicular e pustuloso são profundas e encontram-se no mesmo estágio de desenvolvimento em qualquer área do corpo (Fig. 380-1). O tipo mais comum de doença foi classificado em três categorias baseadas na extensão do exantema na face e no corpo: confluente, semiconfluente e individualizada. Na *doença confluente*

ordinária, nenhuma área de pele era visível entre as lesões do exantema vesiculopustular no tronco ou na face. Na *doença ordinária semiconfluente* e na *doença individualizada*, áreas de pele normal eram visíveis entre as lesões da erupção no tronco e na face, respectivamente. Manifestações menos graves (varíola modificada ou varíola *sine eruptione*) ocorriam tanto nos indivíduos não vacinados quanto, mais comumente, nos vacinados. A taxa de letalidade correlacionava-se com a intensidade do exantema.

Tabela 380-2

Tipos de varíola de acordo com a organização mundial de saúde

TIPO DE VARÍOLA DE ACORDO COM A OMS	DEFINIÇÃO CLÍNICA
Varíola *sine eruptione*	Febre, sem exantema
Modificada	Como a comum, com um curso acelerado
Ordinária individualizada	Febre, exantema; áreas de pústulas entre pele normal, mesmo no rosto
Ordinária semiconfluente	Febre, exantema; pústulas confluentes no rosto, individualizada em outros lugares
Ordinária confluente	Febre, exantema; pústulas confluentes no rosto e antebraços
Plana	Febre, exantema e edema da pele; vesículas macias, planas e bolhosas
Hemorrágica, inicial	Febre (persistente), hemorragias e petéquias, exantema purpúrico no início da doença
Hemorrágica, tardia	Febre (persistente), exantema, hemorragia na base das vesículas em estágio avançado da doença

FIGURA 380-1 Lesões pustulares de varíola e início da cicatrização no rosto e parte superior do torso. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 7055. Fotografia por Stan Foster.)

Quatro tipos clínicos principais de varíola podem ser subagrupados, de acordo com o esquema de classificação da OMS: *varíola ordinária* (≈ 90% dos casos) produzindo viremia, febre, prostração e exantema, com taxas de letalidade geralmente proporcionais à extensão do exantema, e variando conforme descrito anteriormente; *varíola modificada (por vacina)* (5% dos casos) produzindo pródromos brandos com poucas lesões na pele em pessoas anteriormente vacinadas e com taxa de letalidade bem abaixo de 10%; *varíola plana* (≈ 5% dos casos hospitalizados) produzindo lesões com desenvolvimento lento, difíceis de identificar porque no estádio vesicular mostram-se rentes à pele (edematosa) e quase sempre fatais; e *varíola hemorrágica* (< 1% dos casos) induzindo sangramento da pele e de membranas mucosas e sendo invariavelmente fatal. Um tipo característico da forma comum, com pródromo febril e exantema típicos, resultava da infecção conhecida por alastrim ou varíola menor. Indivíduos com esta forma de doença não ficavam tão doentes ou "toxêmicos" quanto os indivíduos com varíola maior. Vacinação prévia não necessariamente protegia contra as formas hemorrágicas da doença, mas parecia proteger contra formas planas da doença.

Na varíola plana, a doença era precedida pelo início abrupto de febre de 38,3 °C a 38,9 °C e aparecimento de exantema após 3 a 4 dias. Muitas vezes, o enantema oral era confluente, e também foi descrito esfacelamento de membrana mucosa retal. No estádio papulovesicular da doença, as lesões apareciam como pequenas indentações (dia 6) com

hemorragia na base, sendo rodeadas por um anel eritematoso. No sétimo ou oitavo dia, as lesões mostravam-se planas. Lesões bolhosas que se esfacelavam foram descritas. A febre persistia no decurso da doença e as complicações respiratórias eram, com frequência, observadas no sétimo e oitavo dias. Trombocitopenia, neutropenia e linfocitose foram descritas.

Em formas hemorrágicas da varíola, a doença começava com febre e sintomas prodrômicos típicos; a febre nunca regredia. Logo após o início agudo, petéquias e erupções purpúricas tornavam-se aparentes; hemorragias subconjuntivais, hematúria e sangramento vaginal também eram vistos. Os pacientes geralmente morriam em torno do sexto dia da doença, bem antes de ser evidente qualquer exantema vesiculopustuloso clássico. Na doença hemorrágica tardia, depois do início da febre, desenvolviam-se lesões maculopapulares típicas, mas a febre não regredia. A lesão evoluía lentamente, e áreas de hemorragia eram evidentes na base das lesões. O sangramento ocorria nas membranas mucosas, a trombocitopenia era profunda, e a morte ocorria entre o sétimo e décimo dias da doença.

Monkeypox

Depois de um período de incubação de 7 a 17 dias (média, 12 dias), começa um pródromo de febre, cefaleia, dor nas costas e fadiga. A erupção cutânea evolui do mesmo modo que a varíola. As lesões evoluem no mesmo estágio em qualquer parte do corpo, de máculas, pápulas, vesículas a pústulas, formando, a seguir, crosta e cicatriz (Fig. 380-2). Depois da resolução do exantema, a hipopigmentação é seguida por hiperpigmentação das lesões cicatrizadas. A linfadenopatia pronunciada cervical, pós-auricular, submandibular e inguinal distingue, clinicamente, *monkeypox* da varíola.

FIGURA 380-2 Exantema da *monkeypox* na cabeça (A) e extremidades (B) em uma menina de 7 anos de idade no Zaire central. (De Peters W, Pasvol G. *Tropical Medicine and Parasitology*, 5ª ed. Nova York: Mosby; 2002:238.)

Vaccínia

A infecção pelo vírus da vaccínia por meio de multipuntura com agulha bifurcada constitui o esquema atual de vacinação contra varíola usado por profissionais de laboratório que trabalham com ortopoxivírus, profissionais de saúde pública e militares dos Estados Unidos. Mais comumente, a infecção progride por meio de um curso-padrão de eventos, de vesícula a pústula. Entretanto, de todas as vacinas utilizadas hoje, a vacina de varíola, composta de vírus vaccínia vivos replicativos, tem um dos mais altos índices de eventos adversos. As complicações importantes são vaccínia progressiva, *eczema vaccinatum*, vaccínia generalizada, encefalite pós-vacinal, infecção acidental e cardite.

A *vaccínia progressiva*, uma complicação rara e geralmente fatal da vacina em pessoas com deficiências graves na imunidade celular, ocorre em cerca de 1 em cada 1 milhão de vacinados, com uma taxa de fatalidade de aproximadamente 35%. A vaccínia progressiva caracteriza-se por crescimento e disseminação frequentemente indolores do vírus da vaccínia além do local de inoculação, levando à necrose e, às vezes, a metástases em outros locais do corpo. A possibilidade de vaccínia progressiva deve ser considerada se a lesão no local da vacinação continuar a progredir e expandir-se sem cicatrização aparente por mais de 15 dias depois da vacinação.

O *eczema vaccinatum* pode ocorrer em pessoas com um histórico de dermatite atópica (eczema), independentemente de sua gravidade ou atividade, em decorrência da propagação ou disseminação local do local de vacinação primário ou do contato com o local de vacinação, sem crosta, de outra pessoa. Uma erupção papular, vesicular ou pustulosa localizada ou generalizada pode desenvolver-se em qualquer local no corpo, ou localizada em lesões eczematosas prévias. Pode ocorrer doença sistêmica com febre, mal-

estar e linfadenopatia. Na campanha nacional de vacinação contra varíola nos EUA, realizada em 1968, houve 66 casos (nenhuma morte) de *eczema vaccinatum* em 14,5 milhões de vacinados (4,6 casos/milhão) e 60 casos (uma morte) entre os seus vários milhões de contatos.

A *vaccínia generalizada* descreve o exantema vesicular que se desenvolve após a vacinação. Excluindo a disseminação associada a *eczema vaccinatum* e vaccínia progressiva, tem sido extremamente raro documentar vírus nestas lesões. Acredita-se que a vaccínia generalizada verdadeira represente o resultado final da disseminação virêmica do vírus, e nenhum fator predisponente foi identificado. Estima-se a ocorrência de vaccínia generalizada em cerca de 242 casos para cada milhão de vacinações primárias.

A *encefalomielite pós-vacinação* é uma complicação rara, porém grave, que costuma ocorrer apenas em primovacinados. Os pacientes apresentam aspectos clínicos e diagnósticos sugestivos de uma encefalomielite desmielinizante pós-vacinação, ou de invasão viral direta do sistema nervoso. Normalmente, esta reação pós-vacinação ocorre 11 a 15 dias depois da vacinação. Os sintomas incluem febre, cefaleia, vômitos, confusão, delírio, desorientação, agitação, sonolência ou letargia, convulsões e coma. O líquido cefalorraquidiano pode revelar pressão elevada, mas geralmente tem contagem celular e perfil bioquímico normais. O diagnóstico é feito por exclusão e nenhum teste específico está disponível para confirmá-lo.

A *infecção acidental* ocorre quando o vírus, a partir do local da vacinação, é transferido para outro local ou para outra pessoa, por meio do contato cutâneo íntimo. Esta complicação geralmente ocorre com primovacinados e não com revacinados. A autoinoculação acidental, que acomete mais comumente na face, boca, lábios ou genitália, não costuma ser grave e não exige tratamento específico. A inoculação no olho ou na pálpebra é mais grave e pode ameaçar a visão, se não for avaliada e tratada apropriadamente (Fig. 380-3). Entre 1963 e 1968, a vaccínia ocular foi observada em 348 pessoas, incluindo 22 que tinham evidência de envolvimento córneo e 11 que ficaram com defeitos permanentes.

FIGURA 380-3 Autoinoculação de vaccínia de um olho. (De Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 3322.)

Com os vírus do bufalopox na Índia e o vírus Cantagalo no Brasil, até 10 lesões foram encontradas nas mãos ou nos braços de tratadores humanos; febre, linfadenopatia, dor nas costas e fadiga também são sintomas associados. Acredita-se que a transmissão ocorra por contato desprotegido com lesões ativas presentes em tetas e úberes de animais. Foi descrita transmissão inter-humana de bufalopox a contactantes familiares dos casos.

Cowpox

Lesões da cowpox são geralmente restritas às mãos e ao rosto; a maioria dos pacientes (72%) possui apenas uma lesão. Múltiplas lesões podem ser causadas por múltiplas inoculações primárias, por autoinoculação, e muito raramente por disseminação linfática ou virêmica. A lesão de cowpox passa pelos estágios de mácula, pápula, vesícula e pústula, antes de formar uma crosta negra dura. Em geral, a lesão é muito dolorosa, e eritema e edema são comuns nos estágios vesicular avançado e pustuloso. Os pacientes costumam ter linfadenite, febre e mal-estar geral. Estas características geralmente são graves em crianças, e ausência na escola ou no trabalho é comum. Cerca de 30% podem ser hospitalizados. A maioria dos pacientes leva de 6 a 8 semanas para se recuperar, mas podem ser necessárias até 12 semanas. Ocasionalmente, infecção grave e morte podem ocorrer, normalmente em indivíduos imunossuprimidos. A cicatriz costuma ser permanente.

Parapoxvírus

As lesões, tais como aquelas do vírus orf, iniciam-se como pápulas eritematosas e progridem, em 1 a 2 semanas, para lesões-alvo com um centro vermelho envolto por um halo branco e um halo exterior inflamado. As lesões, então, progridem para um estágio

nodular e, em seguida, um papilomatoso, o qual muitas vezes tem uma superfície "exsudativa". Em alguns pacientes, as lesões podem aumentar e persistir por semanas antes de se resolverem por um estágio de crosta, que também pode persistir por semanas. Lesões granulomatosas muito grandes podem ocasionalmente requerer remoção cirúrgica.

A maioria dos pacientes tem apenas uma lesão, mas podem se desenvolver múltiplas lesões primárias. A reação sistêmica é relativamente incomum, e a lesão muitas vezes não é muito dolorosa. Aparece linfadenopatia em alguns pacientes e a linfangite é relativamente incomum. Eritema multiforme (Capítulo 447) pode se desenvolver em até um terço dos pacientes.

Vírus do Molusco Contagioso

A infecção ocorre quando o vírus do molusco contagioso entra em contato com a pele não intacta. A lesão característica começa como uma pequena pápula que evolui para um nódulo individualizado de 2 a 5 mm de diâmetro, liso, em forma de cúpula, perolado ou da cor da pele, muitas vezes umbilicado. Um material purulento, esbranquiçado ou amarelado, é facilmente espremido das lesões. A maioria dos pacientes possui de 1 a 20 lesões, no entanto, centenas de lesões podem ocasionalmente estar presentes. Em virtude de múltiplas infecções simultâneas ou disseminação mecânica, as lesões podem se tornar confluentes ao longo de um arranhão, e, às vezes, notam-se lesões-satélite.

Em crianças, as lesões de molusco ocorrem principalmente no tronco e nas extremidades próximas aos membros, e, em adultos, elas tendem a ocorrer no tronco, região púbica e coxas; entretanto, em todos os casos, a infecção pode ser transmitida a outras partes por autoinoculação. Em homens infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), as lesões do molusco podem ocorrer ao longo da linha da barba e resultar em envolvimento ocular.

As lesões individuais duram cerca de 2 meses, mas a doença geralmente dura de 6 a 9 meses. Indivíduos com imunidade celular prejudicada, incluindo pessoas com infecção por HIV, tendem a ter uma infecção mais grave e prolongada.

latapoxvírus

A infecção por tanapox começa com um curto período febril (38 °C a 39 °C) de 2 a 4 dias, às vezes, acompanhado por cefaleia, dor nas costas ou prostração. A erupção de uma lesão é frequentemente prenunciada por prurido no local da erupção. A lesão aparece como uma mácula hiperpigmentada, muitas vezes com elevação central e evolui para pápula com enduração palpável. Cerca de 80% possuem um nódulo solitário, mas até 10 lesões podem ocorrer. A maioria das lesões (72%) ocorre nas extremidades inferiores e, mais raramente, na face e em áreas cobertas pela roupa.

Febre e sintomas sistêmicos declinam à medida que a lesão irrompe. Então, a pápula torna-se semelhante a uma pústula, mas não contém líquido; umbilicação ou uma pseudocrosta pode desenvolver-se. Normalmente, a pápula evolui para um nódulo firme, elevado, localizado profundamente. Ao término da primeira semana, a lesão é rodeada

por eritema e pele endurecida, e linfangite regional é comum. As lesões, então, ulceram ou tornam-se nódulos maiores (com até 2 cm de diâmetro) em cerca de 2 semanas, após as quais a resposta inflamatória local diminui e as lesões começam a granular. A resolução das lesões ocorre em 6 semanas. A infecção parece conferir imunidade durante toda a vida.

Diagnóstico

Antes de sua erradicação, a varíola era relativamente fácil de reconhecer. A varicela (Capítulo 383) produz uma erupção distribuída de forma centrípeta e raramente surge nas palmas e solas; na varicela, a febre e manifestações sistêmicas prodrômicas são brandas, as lesões são superficiais, e lesões em diferentes estágios de desenvolvimento podem estar presentes na mesma região do corpo. Outras doenças e condições que poderiam ser confundidas com varíola em estádio vesicular são *monkeypox*, vaccínia generalizada, herpes-zóster disseminado, infecção disseminada pelo vírus do herpes simples (Caps. 382 e 383), reações (erupções) por drogas, eritema multiforme (Capítulo 447), infecções enterovirais (Capítulo 387), escabiose (Capítulo 367), mordidas de insetos, impetigo (Capítulo 447) e molusco contagioso. São doenças confundidas com varíola hemorrágica: leucemia aguda (Capítulo 189), meningococemia (Capítulo 306) e púrpura trombocitopênica idiopática (Capítulo 175). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC, dos EUA) desenvolveu uma planilha para avaliação de pacientes quanto à varíola (disponível em http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/diagnosis/evalposter.asp) e um algoritmo para avaliar o estágio vesiculopustuloso de uma erupção (disponível em http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/diagnosis/rashtestingprotocol.asp).

Ortopoxivírus

Cultura viral ou avaliação microscópica eletrônica de partículas viriais de espécimes clínicos de exantema tem sido a abordagem para o diagnóstico das infecções por ortopoxivírus. Testes sorológicos são específicos para o gênero, detectam IgG e normalmente não fazem diferenciação entre espécies, embora os níveis de IgM possam ajudar a diferenciar uma infecção por ortopoxivírus recente de vacinação remota. Testes de ácido nucleico e reação em cadeia de polimerase (PCR) são outras opções. Se o diagnóstico de varíola estiver sendo considerado, a cultura viral requer uma instalação de isolamento com nível 4 (BSL-4) de biossegurança que seja sancionada pela OMS para o uso do vírus da varíola.

Parapoxvírus

O diagnóstico diferencial de lesões por parapoxvírus pode incluir ectima gangrenoso resultante de uma infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 314), infecção por vaccínia ou cowpox, antraz cutâneo (Capítulo 302), erisipeloide (Capítulo 303), tularemia (Capítulo 319) e tumor. Trabalhadores rurais reconhecem a infecção e tendem a não buscar auxílio médico para casos de rotina, então, cerca de 45% dos casos relatados

podem não ter contato conhecido com animais infectados, e o diagnóstico clínico de tais casos pode ser difícil. Com a microscopia eletrônica de coloração negativa, virions com a morfologia característica de parapoxvírus costumam ser observados facilmente em extratos de lesões, oferecendo um diagnóstico rápido e correto do gênero. O vírus pode ser cultivado em cultura celular e a detecção por PCR pode ser realizada. Desenvolveram-se também diagnósticos baseados em proteínas, espécie-específicos e espécie genéricos para os parapoxvírus.

Vírus do Molusco Contagioso

Em geral, a aparência clínica das lesões de molusco é suficientemente característica para permitir um diagnóstico clínico. Virions em forma de tijolo costumam ser vistos em grandes números se o material purulento espremido da lesão for examinado por microscopia eletrônica. O vírus não foi cultivado em sistemas de cultura de tecido-padrão. A histopatologia característica destas lesões é diagnóstica, e métodos de PCR também podem identificar o molusco contagioso.

Iatapoxvírus

A distribuição geográfica limitada dos vírus de tanapox e o histórico de viagem do paciente ajudam no diagnóstico de infecção por tanapox. Características clínicas únicas que diferenciam a tanapox de outras infecções por ortopoxivírus são a natureza nodular do exantema, a escassez de lesões, o curso benigno da doença e a resolução protraída do exantema. As lesões sólidas nodulares e ulceradas são maiores e desenvolvem-se mais lentamente que as de *monkeypox*, mas são menores e desenvolvem-se mais rapidamente que as das úlceras tropicais.

O vírus de tanapox pode ser detectado por microscopia eletrônica, mas a aparência dos virions não pode excluir infecção com outros poxvírus em forma de tijolo, morfologicamente similares. Teste de ácido nucleico ou cultura celular podem fazer o diagnóstico definitivo.

Tratamento e prevenção Rx

Ortopoxivírus

A vacinação com vacina de varíola tem sido o sustentáculo da prevenção de infecção por ortopoxivírus e foi o principal método usado na erradicação da varíola. Estoques de vacina estão disponíveis caso a varíola ressurja. Nos Estados Unidos, no entanto, as recomendações para o uso de vacina de varíola são atualmente limitadas ao pessoal de laboratório que trabalha com ortopoxivírus infecciosos, determinados profissionais de saúde pública e certos militares. Eventos adversos são raros com a vacinação, porém, a miocardite ou pericardite foi documentada em 18 de 230.734 (8 por milhão) militares primovacinados norte-americanos imunizados em 2002 e 2003. Em testes recentes, uma vacina de varíola atenuada de cultura de tecido (LN16m8) e uma vacina de varíola de replicação deficiente (MVA) tiveram aproximadamente 95% de eficácia em adultos

vacinados pela primeira vez e em reforço vacinal. [1,2]

Atualmente nenhum fármaco antiviral está liberado para o tratamento de ortopoxivírus ou outras doenças por poxvírus. A administração precoce da imunoglobulina de vaccínia (VIG, na sigla em inglês) pode reduzir a mortalidade de *eczema vaccinatum* de 30% a 40% para 7%, e a VIG também pode ser útil para outras complicações (p. ex., vaccínia progressiva, vacínia generalizada grave ou infecção de contato) da administração de vacina de vaccínia (varíola) e para outras infecções por ortopoxivírus. No entanto, a VIG isoladamente não tem benefício para o tratamento da infecção por varíola em si.

Outros compostos com atividade contra poxvírus *in vitro* e *in vivo* incluem especificamente 5-iodo-2′-desoxiuridina, adenina arabinosídeo e trifluorotimidina. Em virtude da suas toxicidades sistêmicas, estes compostos têm sido usados topicamente para o tratamento de infecções oculares por ortopoxivírus. *In vitro*, o cidofovir é ativo contra a cowpox, vaccínia, *monkeypox* e varíola; *in vivo*, ele protege animais testados quando é administrado profilaticamente ou precocemente na evolução da doença. O cidofovir tem conhecida toxicidade renal e é administrado com hidratação e probenecida. O CMX-001 tem sido eficaz no tratamento de infecção por *rabbitpox* sistêmica em coelhos e foi usado como parte de um regime com múltiplos fármacos para tratar um caso de vaccínia progressiva. O agente ST-246 é eficaz em modelos de animais de infecção por ortopoxivírus sistêmico e foi usado como parte de um regime com múltiplos fármacos para tratar um caso humano de *eczema vaccinatum* e um caso de vaccínia progressiva.

Parapoxvírus

A maioria dos trabalhadores com risco de infecção por parapoxvírus torna-se infectado, e a reinfecção também ocorre. A vacina usada para controlar o orf em carneiros é bastante virulenta e, inclusive, já causou infecção humana. As opções de tratamento são limitadas; relatos episódicos descreveram o uso de cidofovir tópico, e outras opções podem ser formulações tópicas de compostos moduladores de interferon como imiquimode.

Vírus do Molusco Contagioso

A infecção pelo molusco contagioso é benigna e a recuperação geralmente é espontânea; porém, o tratamento pode ser procurado por razões estéticas, particularmente em casos de lesões faciais ou múltiplas. Opções incluem crioterapia, curetagem mecânica e tratamentos químicos como podofilina/podofilox, cantaridina, iodo e tretinoína. A irritação é o efeito colateral de muitos tratamentos químicos. A aplicação tópica de um creme ou uma suspensão antiviral de cidofovir a 3% foi descrita como benéfica, do mesmo modo que o uso de cimetidina, potencialmente imunomoduladora, ou terapia com imiquimode tópico. No entanto, nenhuma terapia é documentada como benéfica por ensaios clínicos aleatorizados e bem controlados.[3] A cobertura das lesões e a higiene adequada das mãos após contato com lesões devem prevenir a transmissão na maioria das situações. Para indivíduos com AIDS e molusco,

o uso de terapia antirretroviral altamente eficaz, com melhora resultante nas contagens de células $CD4^+$, parece eficaz.

Prognóstico

O *monkeypox* e a varíola causam doença humana, com mortalidade entre 10% e 40%; variantes de varíola menor, no entanto, tinham taxas de mortalidade inferiores a 1%. Infecções por iatapoxvírus são autolimitadas, e a doença resolve-se em algumas semanas. Infecções por parapoxvírus manifestam-se principalmente por sintomas localizados e as lesões resolvem-se ao longo de um mês ou mais em hospedeiros não imunocompetentes. A infecção por molusco contagioso é benigna, normalmente com recuperação espontânea, porém, a infecção pode persistir por meses. A varíola menor tem uma taxa de mortalidade inferior a 1%.

Grau A

1. Saito, T., Fujii, T., Kanatani, Y., et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. *JAMA*. 2009; 301:1025–1033.
2. von Krempelhuber, A., Vollmar, J., Pokorny, R., et al. A randomized, double-blind, dose-finding Phase II study to evaluate immunogenicity and safety of the third generation smallpox vaccine candidate IMVAMUNE. *Vaccine*. 2010; 28:1209–1216.
3. van der Wouden, J. C., van der Sande, R., van Suijlekom–Smit, L. W., et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD004767].

Leituras sugeridas

Moss, B. Smallpox vaccines: targets of protective immunity. *Immunol Rev*. 2011; 239:8–26. *Análise abrangente.*

Roess, A. A., Galan, A., Kitces, E., et al. Novel deer-associated parapoxvirus infection in deer hunters. *N Engl J Med*. 2010; 363:2621–2627. *Descrição de uma nova infecção humana.*

No Brasil

O molusco infeccioso atinge, com frequência, pacientes vivendo com HIV/AIDS em nosso meio. Trata-se da manifestação da doença por HIV associada à imunodepressão. Nos pacientes em tratamento antirretroviral altamente eficaz (TAR), que têm boa resposta, observa-se regressão das lesões. Não é critério clínico de definição de AIDS. O primeiro registro de epidemia de varíola no Brasil data do século 16, em 1563, na Bahia. No início do século 19, foi introduzida a vacinação jeneriana em nosso meio. A ela, seguiram-se diferentes estratégias de vacinação contra a doença. Em 1966, foi instituída a Campanha de Erradicação da Varíola, sendo que o último caso registrado da doença em nosso meio ocorreu em 1971. A varíola, embora mundialmente

erradicada desde 1977, permanece uma doença de notificação compulsória, sendo também obrigatória a notificação imediata frente ao caso suspeito da doença. O objetivo da vigilância epidemiológica da varíola é que a mesma permaneça erradicada. Devido à elevada estabilidade e transmissibilidade do agente, aliadas à facilidade de disseminação e, infelizmente, ao risco do mesmo ser usado como arma biológica, as autoridades sanitárias nacionais consideram importante estar preparado para responder a um possível ataque. Em 2004, foi publicada pesquisa sobre a caracterização de agente etiológico identificado em amostras de líquido vesicular e crostas de lesões de pele de pacientes das regiões do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo, Vale do São Patrício e Estado de Goiás. Os dados clínicos e epidemiológicos sugeriam que os surtos poderiam ser causados por *cowpox* ou *vaccínia*. A análise nucleotídica do sequenciamento revelou que esses vírus apresentam 99,9% de similaridade com o vírus *Cantagalo*, descrito como uma cepa de *vaccínia*. A análise filogenética mostrou que os isolados agruparam junto aos vírus *Cantagalo* outras cepas de *vacínia* e *rabbitpox*.

Bibliografia

Nagasse-Sugahara, T. K., Kisielius, J. J., Ueda-Ito, M., Curti, S. P., Figueiredo, C. A., Cruz, A. S., Silva, M. M.J., et al. Human Vaccinia-Like Virus Outbreaks In São Paulo And Goiás States, Brazil:Virus Detection, Isolation And Identification. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2004; 46(6):315–322.

Guia de Vigilância Epidemiológica.7a edição.2010. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Disponível em:portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_vigilancia_epidemio_2010_web.pdf. Acessado em 06/10/2012.

381

Papilomavírus

John M. Douglas, Jr.

Definição

Os papilomavírus humano (HPV) constituem um pequeno grupo de vírus DNA que causam uma variedade de lesões benignas e malignas da pele e membranas mucosas. As doenças mais comumente reconhecidas associadas ao HPV incluem verrugas (Capítulo 448) anogenitais (condiloma acuminado), em outras superfícies cutâneas (verrugas comuns ou *verruca vulgaris*), e na superfície plantar do pé (*verruca plantaris*).

Além disso, a infecção por HPV causa lesões intraepiteliais escamosas no colo do útero, também conhecidas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC – CIN, em inglês), e de outros sítios da região anogenital. Ele é considerado o agente etiológico de uma variedade de cânceres anogenitais, especialmente o câncer cervical (Capítulo 205).

O Patógeno

O HPV é membro da família *Papillomaviridae*. Como todos os papilomavírus, o HPV é desprovido de envelope, mede 55 nm de diâmetro, e tem um genoma de DNA circular de cadeia dupla com aproximadamente 7.900 pares de bases revestidos por um cápsideo icosaédrico. O genoma do HPV contém três regiões funcionais: genes precoces (E), que são expressos logo após a infecção e controlam a replicação, transcrição e proliferação celular; genes tardios (L), que são expressos nos estágios mais tardios da infecção e codificam as proteínas estruturais dos capsídeos; e uma região de controle de comprimento, que contém sequências reguladoras que controlam a replicação e a transcrição de genes precoces e tardios. Os papilomavírus completam seu ciclo vital apenas em células epiteliais terminalmente diferenciadas, e, assim, são difíceis de crescer em cultura. A taxonomia dos papilomavírus é baseada em um sistema de genotipagem que envolve o uso da proximidade da sequência de DNA do gene que codifica L1, a principal proteína do capsídeo, sendo os diferentes tipos definidos como tendo menos de 90% de homologia.

Os papilomavírus são classificados taxonomicamente por gênero (letras gregas) e espécie (numerada), cada um contendo um ou mais tipos. A maioria dos tipos de HPV está incluída em dois grandes gêneros: alfa (principalmente os tipos genitais ou de mucosas) e beta (principalmente os tipos cutâneos). Atualmente, mais de 100 tipos de HPV foram bem-caracterizados, aproximadamente 40 dos quais infectam pele e mucosa genitais. Dos tipos genitais, aproximadamente 15 são considerados de alto risco, porque

estão associados a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e cânceres cervicais e do trato genital, enquanto outros são considerados de baixo risco, porque estão amplamente associados a verrugas genitais e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau.

Epidemiologia

As infecções por HPV são transmitidas principalmente pelo contato direto da pele ou membranas mucosas com uma lesão infectada. Infecção genital por HPV é tipicamente contraída através do intercurso sexual, embora contato genital não insertivo, contato orogenital e contato manual-genital também sejam possíveis vias de transmissão. Além disso, há transmissão perinatal de HPV genital à boca e trato respiratório superior de recém-nascidos a partir de mães infectadas. Na infecção não genital por HPV, o contato pessoal de pele com pele também desempenha um papel principal, enquanto que nas verrugas plantares a transmissão por fômites a partir de superfícies úmidas provavelmente constitui uma fonte importante de infecção. Tanto a infecção genital quanto a não genital podem ser transmitidas para novos locais por autoinoculação. Estima-se que, nos Estados Unidos, mais de 6 milhões de novas infecções por HPV genital ocorrem anualmente em adolescentes e adultos sexualmente ativos e que o risco de infecção durante toda a vida é de 50% a 80%, tornando, dessa forma, o HPV genital uma das infecções mais comuns transmitidas sexualmente. A aquisição da infecção começa brevemente após o início da vida sexual, com uma incidência estimada entre 40% e 60%, de pelo menos um tipo, no período de dois anos após a iniciação sexual. Os fatores de risco de infecção incluem variáveis relacionadas à provável exposição (p. ex., idade mais jovem, maior número de parceiros recentes e ao longo da vida e o número de parceiros dos parceiros sexuais), à suscetibilidade (p. ex., ausência de circuncisão no homem), e à ausência de fatores de prevenção (p. ex., falta de uso consistente de preservativos ou imunização). A maioria das infecções é assintomática e desaparece sem tratamento. Estima-se que apenas 10% persistam por mais de dois anos. Apenas tais infecções persistentemente detectáveis por HPV estão associadas ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e câncer. Estima-se que a prevalência de infecção genital por HPV varia de 25% a 35% nas mulheres nos EUA. A prevalência de verrugas anogenitais é estimada em aproximadamente 1% na população adulta sexualmente ativa. O câncer de colo do útero tem diminuído em países desenvolvidos desde o início dos programas de rastreamento citológico, embora cerca de 11.000 casos e 4.000 mortes ainda ocorram nos Estados Unidos anualmente. Entretanto, a doença é um problema importante no mundo em desenvolvimento, onde o rastreamento é limitado, e é o segundo câncer mais comum em mulheres em todo o mundo, com uma estimativa de 490.000 casos anualmente.

A infecção por HPV não genital é mais normalmente reconhecida como verrugas comuns e plantares, especialmente em crianças e adolescentes, nos quais têm sido relatadas taxas de prevalência de 3 a 20%. Todos os tipos e manifestações de infecção HPV são mais comuns em pessoas com imunidade celular prejudicada, como aquelas com vírus de imunodeficiência humana (HIV) ou que estão recebendo terapia imunossupressora.

Fisiopatologia

As infecções por HPV causam doença ao produzirem crescimento celular aberrante. No caso dos tipos cutâneos e genitais de baixo risco, lesões como verrugas resultam da proliferação benigna das camadas epidérmicas induzidas por HPV. Quanto aos tipos genitais de alto risco, as lesões pré-cancerosas e cancerosas resultam da substituição do epitélio por células indiferenciadas como resultado da interferência, induzida por HPV, no crescimento celular normal.

A infecção começa na camada mais inferior e menos diferenciada do epitélio, as células basais, onde considera-se que a exposição é facilitada por microtraumas. A transcrição e a expressão de proteínas são altamente coordenadas com o nível de diferenciação celular. Na camada basal, o genoma viral se estabelece no núcleo sob a forma de um epissomo que se replica em sequência à replicação celular, mantendo assim um número de cópias estável de genomas virais. À medida que as células basais migram para cima e se diferenciam nas camadas superficiais do epitélio, ocorrem a completa replicação vegetativa do DNA viral e a expressão de proteínas estruturais, com a montagem de vírions infecciosos na camada mais superficial do epitélio, onde eles são liberados pelo desprendimento de células mortas durante a reposição celular normal.

Com base em muitos estudos epidemiológicos e laboratoriais, a infecção persistente com os vários tipos de alto risco de HPV genital está firmemente estabelecida como a causa do carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma do colo do útero (Capítulo 205), e o HPV 16 desempenha um papel de causalidade em outros tipos de câncer anogenital e câncer orofaríngeo de células escamosas (Caps. 147 e 196). Existem também associações de HPV do gênero beta com o câncer de células escamosas da pele (Capítulo 210). O DNA do HPV pode ser detectado em mais de 99% dos casos de câncer do colo do útero, sendo que 70% dos cânceres estão associados com os dois tipos mais comuns de alto risco, HPV 16 e 18. A patogênese do câncer induzido por HPV envolve a integração viral no genoma do hospedeiro, que tem como resultado a interrupção da transcrição pelo gene regulatório E2 e o aumento da expressão de proteínas E6 e E7. Essas proteínas têm atividade oncogênica e afetam o crescimento celular ligando-se a proteínas supressoras de tumores, E6 com p53 e E7 com a proteína supressora de tumor do retinoblastoma, interrompendo a apoptose e desregulando o ciclo celular. Embora a infecção persistente com tipos de alto risco seja “necessária” para o desenvolvimento de câncer cervical, ela não é considerada “suficiente”, porque o câncer não se desenvolve na maioria das mulheres infectadas. Os dados dão suporte a uma variedade de possíveis cofatores, como o tabagismo, o uso prolongado de contraceptivos hormonais, multiparidade, deficiência de micronutrientes e outras infecções (*i. e., Chlamydia trachomatis* e vírus herpes simples tipo 2). Além disso, uma variedade de alelos específicos HLA classe II tem sido associada tanto ao aumento (p. ex., DQB1*0301) quanto à redução (DRB1*13) do risco de câncer, ao passo que polimorfismos do gene p53 e da região promotora do fator-α de necrose tumoral têm sido associados com o aumento da suscetibilidade ao câncer.

A resposta imune após a infecção inicial é menos robusta do que a maioria das infecções virais, e estima-se que somente 60% dos indivíduos infectados desenvolvam

anticorpos mensuráveis, frequentemente de seis a 12 meses depois da infecção. A resposta imune é limitada provavelmente devido à localização superficial da infecção no epitélio e ao fato de que as proteínas do capsídeo não são expressadas exceto nas células mais diferenciadas, que são as menos acessíveis às células apresentadoras de antígeno do sistema imune. A dinâmica da resposta imune é inteiramente diferente após a administração de vacinas contendo L1, com soroconversão de quase 100% após alguns meses e níveis de anticorpo aproximadamente dez vezes mais altos do que após infecção natural. A alta eficácia dessas vacinas, que se acredita produzirem imunidade principalmente humoral, sustenta a importância da resposta de anticorpos na proteção contra a infecção. Em contrapartida, uma vez ocorrida a infecção, a imunidade celular parece ser crítica para a eliminação da infecção, com base na experiência de pessoas com imunidade celular prejudicada, nas quais a infecção persistente por HPV e as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau são mais comuns do que em hospedeiros normais.

As alterações histopatológicas das verrugas incluem papilomatose e acantose epiteliais, com hiperceratose, paraceratose e hiperplasia das células parabasais. Um aspecto característico é a presença, na epiderme superior, de coilócitos, ou grandes ceratinócitos atípicos com núcleo irregular hipercromático rodeado por um halo perinuclear. As lesões intraepiteliais escamosas caracterizam-se por hiperceratose, paraceratose e hiperplasia epidérmica, com figuras mitóticas aumentadas na metade superior da epiderme. A coilocitose é comum e frequentemente detectada citologicamente, porém, de forma menos proeminente que nas verrugas. Diversos sistemas de classificação são usados para estas lesões e o seu provável risco de progressão, baseando-se na proporção do epitélio substituído por células indiferenciadas. O sistema NIC (CIN) classifica as lesões como NIC 1 (com células indiferenciadas ocupando o terço inferior), NIC 2 (com células indiferenciadas entre o terço inferior e os dois terços inferiores) e NIC 3/carcinoma *in situ* (CIS) (com células indiferenciadas através de toda a espessura do epitélio). Uma classificação mais recente, o sistema de Bethesda, foi originalmente desenvolvida para uso em citologia, mas tem sido cada vez mais usada para classificação histológica; ela inclui apenas duas categorias, lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (NIC 1) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (NIC 2 e NIC 3/CIS).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da infecção por HPV variam conforme o local anatômico e o tipo viral. As verrugas comuns são pápulas exofíticas hiperceratóticas que geralmente ocorrem nas mãos, mas podem aparecer em qualquer área da pele, incluindo a pele genital; elas são mais comumente causadas pelo HPV dos tipos 1, 2, 4, 27 e 57. As verrugas plantares, que são causadas por tipos similares de HPV, são hiperceratóticas, endofíticas e, muitas vezes, extremamente dolorosas. Em contrapartida, as verrugas planas (*verruca plana*), que são pequenas pápulas achatadas, que ocorrem mais comumente na face, mãos e pernas, são causadas por um grupo diferente de tipos de HPV não genitais (p. ex., os tipos 3, 10, 28, 38, 42, 49, 75, 76).

A epidermodisplasia verruciforme é uma doença incomum, recessiva autossômica que

normalmente se manifesta na infância sob a forma de verrugas difusas que respondem pouco ao tratamento e, geralmente, são causadas por tipos de HPV unicamente associados a ela (p. ex., os tipos 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25). Essa síndrome, que se atribui a um defeito seletivo na imunidade mediada por células, uma vez que não ocorrem outras infecções oportunistas, está relacionada a dois tipos de lesões: verrugas planas causadas pelos mesmos tipos de HPV que acometem hospedeiros normais e lesões escamosas similares à pitiríase (tinea) versicolor causadas por um grande número de tipos incomuns. Estas últimas são associadas com o desenvolvimento de câncer de células escamosas nas áreas expostas ao sol. Lesões cutâneas semelhantes e, raramente, cânceres de pele associados podem se desenvolver em outros pacientes com deficiências adquiridas da imunidade celular. Outras lesões incomuns causadas por tipos exclusivos de HPV incluem as verrugas de açougueiro (tipo 7), que são lesões verrucosas encontradas nas mãos de manipuladores de carne, e a hiperplasia epitelial focal, que consiste em lesões mucosas planas da orofaringe (tipos 13 e 32).

A maioria das infecções genitais por HPV não produz lesões reconhecidas e permanece subclínica, detectada apenas por testes de DNA de HPV. As verrugas anogenitais são crescimentos papilomatosos que ocorrem em toda a pele e mucosa anogenital, geralmente em locais de atrito. Verrugas perianais, que são muito mais comuns em pessoas com histórico de intercurso anal, são muitas vezes associadas com verrugas intra-anais, mas podem ocorrer sem esse contato, presumivelmente por autoinoculação. As verrugas podem variar de lesões planas ou papulares ao clássico condiloma acuminado pedunculado em forma de couve-flor. Geralmente, elas são causadas por tipos de baixo risco (>90% são devidas ao HPV 6 ou 11), embora verrugas causadas por tipos de alto risco ou múltiplos tipos possam ocorrer em pacientes imunocomprometidos. As verrugas são, em geral, assintomáticas, notadas pelo paciente como uma "saliência" ou inadvertidamente durante um exame genital, embora elas possam causar prurido, ardência, dor ou, raramente, sangramento ou obstrução mecânica do canal do parto em mulheres grávidas. As verrugas causadas por tipos genitais também podem ocorrer raramente na boca e no trato respiratório superior, produzindo uma condição grave conhecida como papilomatose respiratória recorrente, que pode causar rouquidão e mesmo comprometimento das vias aéreas.

Lesões intraepiteliais escamosas são mais comumente encontradas no colo do útero como resultado de rastreamento para precursores de câncer cervical por citologia (exame de Papanicolaou) ou testes de DNA do HPV, com confirmação por colposcopia e biópsia. Como as verrugas, elas também ocorrem em outros sítios anogenitais e, como nas lesões cervicais, são classificadas como lesões intraepiteliais escamosas de alto grau ou baixo grau, ou como vários estágios de neoplasia intraepitelial (p. ex., vulva – NIV (VIN); vagina – NIVa (VaIN); ânus – NIA (AIN); pênis – NIP (PIN)). Em todos os locais, as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau podem ser causadas por tipos de baixo ou de alto risco, enquanto as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau são sempre resultantes dos tipos de alto risco. A maioria das lesões intraepiteliais escamosas não é visível nas superfícies das mucosas sem a aplicação de ácido acético, 3% a 5%, e ampliação, embora elas possam aparecer como pápulas hiperpigmentadas planas

conhecidas como papulose bowenoide na genitália externa.

Diagnóstico

Tanto as verrugas cutâneas (Fig. 381-1) quanto as genitais (Fig. 381-2) apresentam, geralmente, um quadro clínico facilmente reconhecido e podem ser diagnosticadas pela história e pelo exame físico sem testes laboratoriais. A aplicação de ácido acético a 3% a 5% causa branqueamento das lesões de HPV na mucosa genital ("acetobranqueamento") e pode ser útil com ampliação em mulheres; entretanto, como sua sensibilidade e especificidade não foram definidas, não é recomendada para uso de rotina.

FIGURA 381-1 Verruga plantar.
Uma pápula verrucosa, hiperceratótica ou uma placa sob um ponto de pressão na sola do pé é característica. Os tipos 1 (myrmecia), 2 (mosaico) e 4 de HPV são os mais comuns. Como as verrugas plantares são conduzidas para a pele pela pressão do andar ou de ficar em pé, elas são, normalmente, mais resistentes ao tratamento.

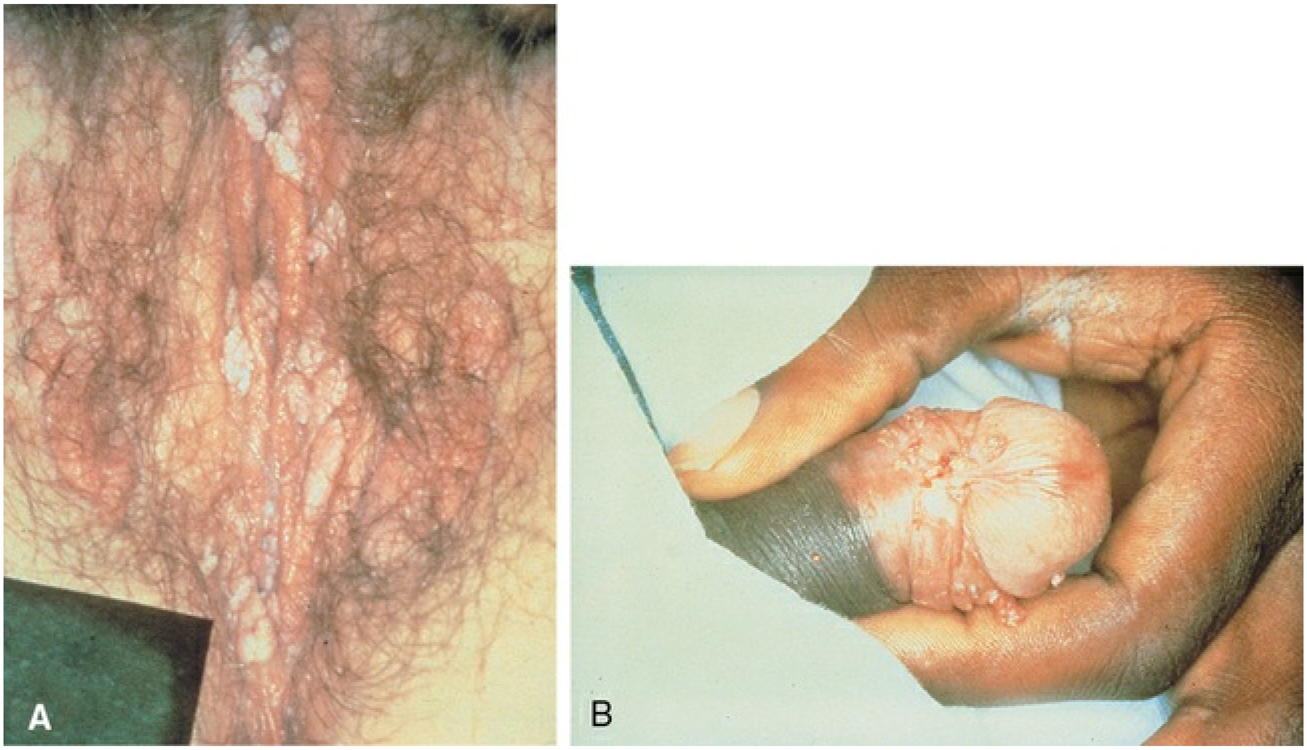

FIGURA 381-2 Infecção genital por papilomavírus humano (HPV). **A**, Infecção vulvovaginal pelo HPV. **B**, Infecção peniana pelo HPV. (De Vermund SH, Bhatta MP. Papillomavirus infections. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*, 2° edição, St Louis: Mosby; 2004.)

O diagnóstico diferencial das verrugas cutâneas inclui ceratoses seborreicas e solares, nevos, acrocórdons irritados, calos e carcinoma de células escamosas (Caps. 210 e 448); o líquen plano (Capítulo 446) pode mimetizar verrugas planas e calosidades do pé ou verrugas plantares. As verrugas genitais também devem ser diferenciadas das lesões de condiloma plano da sífilis secundária (Capítulo 327) e molusco contagioso (Caps. 380 e 448). A biópsia com exame histopatológico pode ser útil nas lesões que são atípicas ou que não respondem à terapia, naquelas sugestivas de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau ou câncer (p. ex., pigmentadas, endurecidas, fixas, hemorrágicas ou ulceradas) ou nas lesões em pacientes imunocomprometidos.

A principal abordagem para o diagnóstico das lesões intraepiteliais escamosas cervicais é o rastreamento citológico, com avaliação dos resultados anormais por colposcopia e biópsia para exame histopatológico. Nos Estados Unidos, o teste Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV (QIAGEN, Valencia, Calif) detecta todos os 13 tipos de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), ao passo que o Cervista HPV HR (Hologic, Inc., Bedford, Mass) detecta os mesmos 13 tipos, e também o tipo 66. Os resultados de ambos os testes são relatados como positivo para qualquer tipo ou negativo. Os resultados específicos de tipo não estão disponíveis com esses testes, mas outro ensaio (Cervista 16/18) pode identificar especificamente os HPV 16 e 18. Os testes de DNA do HPV são aprovados como um adjuvante para a citologia, referido como o coteste de HPV ou Papanicolau e DNA, para aumentar a sensibilidade de rastreamento em mulheres com mais de 30 anos, mas não é recomendado para mulheres mais jovens. Os testes de DNA do HPV são também recomendados para triagem de mulheres cujos resultados do teste de Papapincolau mostram células escamosas atípicas de importância indeterminada, o que é um resultado de teste ambíguo (Capítulo 205).

Prevenção Primária

A prevenção primária da infecção por HPV depende da capacidade de evitar contato com lesões infecciosas e da redução da suscetibilidade através de imunização. Por exemplo, o uso de calçado nos vestiários nas escolas pode prevenir verrugas plantares. Para infecção genital por HPV, evitar contato sexual é a medida preventiva mais confiável, mas o uso correto e constante de preservativos pode reduzir tanto o risco de infecção por HPV, quanto o de doenças associadas ao HPV, como verrugas genitais, lesões intraepiteliais escamosas cervicais e câncer de colo do útero. A circuncisão no homem reduz a prevalência tanto dos tipos de alto risco quanto dos de baixo risco de infecção genital por HPV.[1]

Da maior importância para a prevenção são as vacinas recém-licenciadas, compostas de partículas semelhantes a vírus agrupadas a partir da maior proteína do capsídeo, L1. A vacina quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18) administrada em três doses num prazo de seis meses é altamente efetiva para a prevenção de NIC (CIN) 1 e NIC (CIN) 2/3, como também de verrugas genitais e NIVa (VaIN) e NIV (VIN), causadas por qualquer um dos quatro tipos.[2] Uma vacina bivalente (tipos 16 e 18) proporciona elevado nível de proteção contra a NIC, mas não contra verrugas genitais.[3] Ambas as vacinas são recomendadas para a imunização de rotina de meninas de 11 a 12 anos, bem como de jovens de 13 a 26 anos de idade; meninas de nove a dez anos de idade também podem ser vacinadas a critério médico (Tabela 381-1). As vacinas não trazem nenhum benefício terapêutico contra infecções ou lesões existentes e são mais eficazes se administradas antes do início da atividade sexual. Uma vez que elas fornecem proteção contra apenas dois dos tipos de alto risco associados ao câncer, as mulheres imunizadas necessitam continuar o rastreamento com teste de Papanicolau. A vacina quadrivalente também é recomendada nas pessoas do sexo masculino de nove a 26 anos de idade, por reduzir o risco de verrugas genitais. Embora os homens tenham menos cânceres relacionados ao HPV do que as mulheres, é provável que a vacina seja particularmente benéfica na prevenção da NIA (AIN) em homens que fazem sexo com homens com base em sua alta incidência de câncer anal. A vacina quadrivalente também é eficaz na prevenção de infecção e doença por HPV em homens.[4]

Tabela 381-1

Comitê americano consultivo sobre práticas de imunização. recomendações de vacinas quadrivalentes (HPV 6, 11, 16, 18) e bivalentes (HPV 16, 18) contra o HPV

Vacinação de rotina com vacina quadrivalente ou bivalente recomendada em meninas com idade de 11-12 anos, com início a partir dos 9 anos.
Uma estratégia de recuperação de vacinação, ou seja, vacinação do tipo "catch-up", é indicada para pessoas do sexo feminino com idade entre 13-26 anos que não receberam previamente a série completa de vacinas.
A vacina quadrivalente contra o HPV pode ser administrada em pessoas do sexo masculino com idades entre 9 e 26 anos para reduzir o risco de verrugas genitais.
Dosagem e esquema de vacinação recomendados: 0,5 mL IM nos meses 0, 2 e 6
Alterações de esquema: em caso de alguma dose perdida, a série não precisa ser reiniciada, mas a segunda e a terceira doses devem ser administradas o mais cedo possível.
Rastreamento do câncer de colo do útero: nenhuma alteração no intervalo recomendado
Situações especiais: mulheres com verrugas genitais, resultados de testes de Papanicolau anormais ou resultados positivos para HPV provavelmente não são infectados com os quatro tipos de vacinas e devem ser imunizados por outras recomendações.
Mulheres grávidas e que estão amamentando: não é recomendado o uso durante a gravidez, com base na falta de dados; pode ser utilizada em mulheres que estão amamentando
Pessoas imunodeprimidas: não há preocupações com a segurança, pois a vacina não é infecciosa, mas a resposta imunológica e a eficácia podem ser reduzidas.
Não é indicada para pessoas do sexo feminino ou masculino com menos de 9 e acima de 26 anos.

Alterada a partir de Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR.* 2007;56:1-24

Centers for Disease Control and Prevention. Licenciamento pelo FDA da vacina humana bivalente (HPV2, Cervarix) contra o papilomavírus para o uso em mulheres e recomendações atualizadas de vacinação contra o HPV do Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:626-629.

Centers for Disease Control and Prevention FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:630-632.

Prevenção Secundária

O rastreamento mais o tratamento de lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau são uma das estratégias mais bem-sucedidas de prevenção contra o câncer. As diretrizes atuais nos Estados Unidos variam ligeiramente de acordo com as organizações que as recomendam, mas todas concordam que a triagem deve começar dentro de três anos após o início da atividade sexual ou por volta dos 21 anos e prosseguir com intervalos de um a três anos. Mulheres com idade acima de 30 anos que tiveram três testes de Papanicolau com resultado negativo podem ser rastreadas com menos frequência (p. ex., a cada dois ou três anos). Devido a uma maior sensibilidade do teste de Papanicolau e DNA, alguns grupos recomendam que mulheres que são negativas para ambos os testes sejam rastreadas com uma frequência não maior do que a cada três anos. Entre as mulheres com mais de 30 anos, o teste de DNA do HPV parece ser mais sensível que a citologia para a detecção de câncer e lesões de alto grau,[5,6] sugerindo assim uma mudança potencial em abordagens de triagem. A avaliação por colposcopia e biópsia é recomendada para a maioria dos resultados anormais, embora mulheres com células escamosas atípicas de significado indeterminado possam ser avaliadas com segurança

sem colposcopia, se um teste de DNA do HPV apresentar resultado negativo.

O valor do rastreamento citológico para lesões intraepiteliais anais em homens HIV-positivos que fazem sexo com homens é controverso, mas não recomendado atualmente, devido à escassez de dados sobre a história natural dessas lesões precursoras, à confiabilidade dos métodos de rastreamento e à segurança e eficácia de tratamento.

Tratamento Rx

O tratamento da infecção por HPV está voltado para o diagnóstico e tratamento das próprias lesões porque não existem terapias antivirais específicas. Muitas lesões se resolvem espontaneamente, de modo que o objetivo do tratamento é a melhora ou prevenção dos sintomas ou, no caso de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, prevenção da progressão para câncer. Em geral, o tratamento envolve a destruição das lesões por meio de técnicas físicas ou aplicadas topicamente ou por agentes citotóxicos injetados. Uma vez que o tratamento não erradica a infecção em tecidos circunvizinhos, lesões recorrentes são comuns.

O tratamento das verrugas depende da sua localização e tamanho, das preferências do paciente e da experiência do profissional. O tratamento de primeira linha recomendado para verrugas comuns, planas e plantares inclui a aplicação de ácido salicílico tópico e crioterapia; o tratamento de segunda linha de lesões recalcitrantes inclui Imiquimod® tópico (creme 5% aplicado uma vez ao dia, ao se deitar, três vezes por semana por até 16 semanas), bleomicina intralesional, terapia com laser de corante pulsado e excisão cirúrgica.[7] O tratamento recomendado das verrugas genitais (Tabela 381-2) inclui podofilotoxina aplicada pelo paciente (solução ou gel 0,5 ou 0,15% aplicada duas vezes ao dia durante três dias, com repetição semanal por quatro ciclos), Imiquimod®, ou sinecatequinas e crioterapia, podofilina e ácido tricloracético administrados pelo médico ou excisão cirúrgica. Os tratamentos alternativos incluem interferon intralesional e cirurgia a laser.

Tabela 381-2

Tratamento recomendado de verrugas genitais

Aplicado pelo paciente

Podofilotoxina (Podofilox®) 0,5% de solução ou gel; para ser aplicada em até 4 ciclos semanais (duas vezes ao dia durante 3 dias, seguidos de 4 dias sem tratamento).

Imiquimod® creme 5%; para ser aplicado uma vez ao deitar, 3 vezes por semana, por 6-10 horas até 16 semanas.

Sinecatequinas pomada15%; para ser aplicada 3 vezes ao dia por até 16 semanas.

Administrados pelo profissional de saúde

Crioterapia com nitrogênio líquido ou crioprobe; para ser aplicada uma vez a cada 1-2 semanas.*

Resina de podofilina 10-25% composta em tintura de benjoim; para ser aplicada uma vez por semana.

Solução de ácido tricloroacético ou bicloroacético 80-90%; para ser aplicada uma vez por semana*

Sala de cirurgia* (excisão, eletrocauterização, curetagem).

*Seguro para uso na gestação.

Alterado a partir de Workowski KA, Berman SM; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(RR-12): 70-74.

Para lesões cervicais, o tratamento depende do estadiamento histológico após colposcopia e biópsia e do contexto clínico. Como a NIC 1 geralmente regride espontaneamente, recomenda-se um tratamento conservador com acompanhamento rigoroso, tanto com teste de DNA do HPV a cada 12 meses, quanto com citologia cervical a cada seis a 12 meses. Em geral, o tratamento é recomendado em todas as lesões NIC 2/3, exceto em adolescentes e mulheres grávidas, que têm taxas mais elevadas de regressão espontânea e um maior risco de complicações do trato reprodutivo após o tratamento. As opções de tratamento incluem uma variedade de técnicas ablativas e excisionais como a criocirurgia, excisão eletrocirúrgica por alça (LEEP, do inglês *loop electrosurgical excision procedure*) e cirurgia a laser.

Prognóstico

Embora a história natural da infecção por HPV não esteja completamente caracterizada, a grande maioria das infecções e lesões pré-malignas é autolimitada na maioria dos pacientes imunocompetentes. Não está claro se as infecções não mais detectáveis foram eliminadas pelo sistema imune ou se permanecem latentes na camada basal do epitélio com o potencial de reativação, mas a prevalência mais alta de infecção detectável na infecção por HIV avançada, quando comparada com a inicial, sustenta a possibilidade de infecção a longo prazo. Muitas, senão a maioria, das lesões clínicas desaparecem espontaneamente, provavelmente como resultado do desenvolvimento da imunidade mediada por células. Estima-se que regressão espontânea ocorra em 25% das verrugas genitais e mais de 50% das verrugas comuns em crianças.

A história natural da NIC tem sido estudada mais intensamente devido à sua relação com o câncer do colo uterino, apesar de muitas perguntas permanecerem sem resposta. As estimativas da probabilidade de regressão *versus* o risco de progressão para câncer invasivo são 60% e 1% para NIC 1, 40% e 5% para NIC 2, e 32% e 12% para NIC 3. Tradicionalmente, os vários estágios de lesões precursoras têm sido vistos como um *continuum* biológico, com NIC 1 progredindo através de graus mais altos para câncer

invasivo. No entanto, dados recentes indicam que as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau e aquelas de alto grau podem ser processos distintos, nos quais as lesões de baixo grau (NIC 1) representam normalmente uma infecção produtiva transitória caracterizada pela produção da proteína do capsídeo (e provavelmente virions infecciosos) e apenas pequenas anormalidades celulares, enquanto que as lesões de alto grau (NIC 2/3) representam a proliferação de células imaturas, como resultado da atividade de proteínas oncogênicas de tipos de alto risco. Nesse modelo (Fig. 381-3), a infecção inicial frequentemente leva a uma lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e, com menos frequência, a uma infecção persistente. A infecção persistente pode, por sua vez, levar diretamente a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau vários anos após a infecção inicial e pode evoluir para um câncer invasivo por um período de várias décadas. A história natural das lesões intraepiteliais escamosas em outros sítios anogenitais está menos definida, mas elas podem ser associadas com taxas mais altas de regressão.

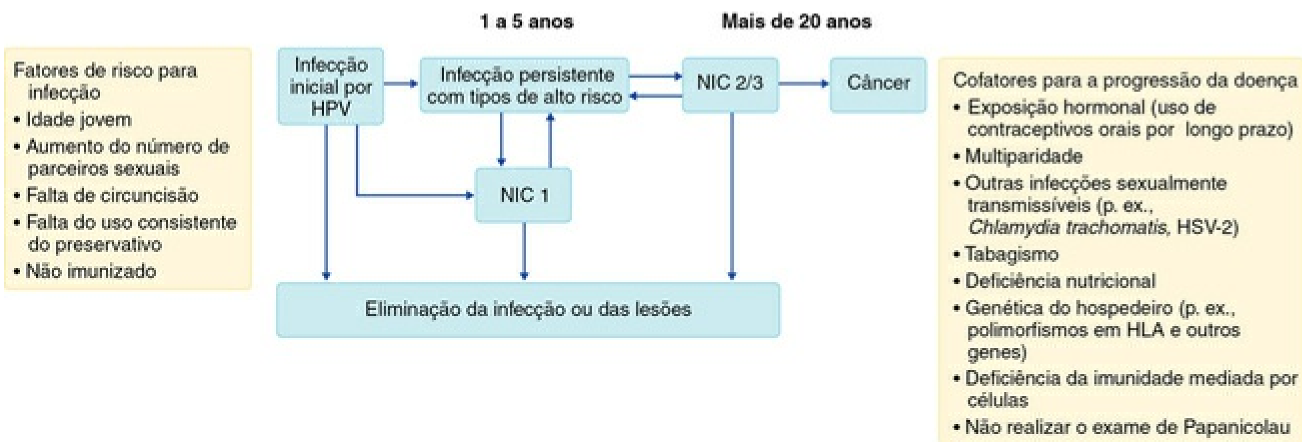

FIGURA 381-3 História natural da infecção genital por papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical.
NIC = neoplasia intraepitelial cervical; HSV = herpes simples vírus; ISTs = infecções sexualmente transmissíveis.

Pacientes imunodeficientes, como aqueles com infecção por HIV, têm uma taxa mais baixa de regressão espontânea das lesões intraepiteliais escamosas e podem ter uma taxa mais alta de progressão para câncer. Ainda não está esclarecido se a terapia antirretroviral reduz o risco de evolução das lesões associadas ao HPV em pessoas infectadas pelo HIV, mas os dados atuais indicam que esta terapia pode reduzir a incidência de verrugas genitais e a evolução da NIC, mas não o risco da NIA (AIN) ou NIV (VIN) de alto grau ou de câncer cervical ou anal.

Grau A

1. Tobian, A. A.R., Serwadda, D., Quinn, T. C., et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009; 360:1298–1309.
2. Munoz, N., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women.

J Nat Cancer Inst. 2010; 102:325–339.

3. Paavonen, J., Salmeron, J., Wheeler, C. M., et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)–16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009; 374:301–313.
4. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011; 364:401–411.
5. Mayrand, M. H., Duarte-Franco, E., Rodrigues, I., et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357:1579–1588.
6. Ronco, G., Giorgi-Rossi, P., Carozzi, F., et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:249–257.
7. Gibbs, S., Harvey, I., Sterling, J. C., et al. Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2004. [CD001781].

Leituras sugeridas

Romanowski, B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human Vaccines*. 2011; 7:161–169. *Análise da duração da proteção das vacinas de HPV quadrivalente e bivalente.*

Roteli-Martins, C. M., de Carvalho, N. S., Naud, P., et al. Prevalence of human papillomavirus infection and associated risk factors in young women in Brazil, Canada, and the United States: a multicenter cross-sectional study. *Int J Gynecol Pathol*. 2011; 30:173–184. *A prevalência de cepas oncogênicas é de aproximadamente 20% nos três países e está diretamente associada ao comportamento sexual.*

Workowski, K. A., Berman, S. M., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2010. *MMWR*. 2010; 59(RR-12):70–74. *Recomendações do CDC para tratamento de verrugas genitais.*

No Brasil

No Brasil, estudos de prevalência de HPV na população feminina em diferentes estados brasileiros mostram resultados que variam de 50% a 84%. Pesquisa entre mulheres de zona rural da região Nordeste identificou prevalência de 11,7% de HPV. Em regiões urbanas, as prevalências encontradas têm sido mais elevadas. Estima-se, para 2012, que ocorram 17.540 novos casos de câncer de colo de útero no Brasil, a partir de 20 a 29 anos de idade, sendo que o pico de incidência ocorre entre 50 e 60 anos. O risco, para o país como um todo, é de 17 casos para cada 100.000 mulheres, mas as taxas variam conforme a região: o risco na região Centro-oeste o risco é de 28, na região Norte é de 24, na Nordeste é de 18, Sudeste é de 15 e Sul é de 14 por 100.000 mulheres. Além da associação da infecção por HPV, outro fatores de risco, como o tabagismo, parecem influenciar sua ocorrência. No Brasil, o rastreamento recomendado pelo Ministério da Saúde é o exame citopatológico, prioritariamente em mulheres entre 25 e 64 anos.

Bibliografia

www.inca,gov.br, acessado em 23/10/2012;.

Oliveira, F. A., et al. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural Northeast Brazil: a population-based study. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007; 102(6):751–756.

Infecções por herpes-vírus simples

Richard J. Whitley

Definição

O Patógeno

O vírus herpes simples ou herpes simples vírus (HSV), membro da família *Herpesviridae*, tem sido implicado em infecções humanas desde descrições de lesões disseminadas na pele feitas na Grécia antiga. Os eruditos da civilização grega definiram a palavra *herpes* como “rastejar ou arrastar-se”, em referência à natureza da disseminação das lesões cutâneas observadas. Mais recentemente, a infecção tem sido definida pelo espectro de doenças causadas pelo HSV. Em 1968, diferenças antigênicas e biológicas bem definidas foram demonstradas entre HSV tipo 1 (HSV-1) e HSV tipo 2 (HSV-2). De todos os herpes-vírus, HSV-1 e HSV-2 são os mais estreitamente relacionados, com aproximadamente 60% de homologia genômica. Historicamente, o HSV-1 foi, mais frequentemente, associado a infecções não genitais e o HSV-2 a doenças genitais. Porém, essas distinções são muito menos relevantes atualmente. Esses dois vírus podem se distinguir mais fielmente pela análise enzimática de restrição do DNA, mas diferenças na expressão de antígenos e nas propriedades biológicas também servem como métodos de diferenciação.

A inclusão na família *Herpesviridae* baseia-se na estrutura do virion (Fig. 382-1). O HSV contém DNA bifilamentar no seu núcleo central, tem um peso molecular de aproximadamente 100 milhões e codifica pelo menos 80 polipeptídeos. O núcleo de DNA é rodeado por um capsídeo que consiste em 162 capsômeros dispostos em simetria icosapentaédrica. O capsídeo tem de 100 a 110 nm de diâmetro. Firmemente aderente ao capsídeo, situa-se o tegumento, que consiste em material amorfo. Circundando frouxamente o capsídeo e o tegumento existe um envelope de bicamada lipídica derivado das membranas da célula hospedeira. O envelope consiste em poliaminas, lipídios e glicoproteínas. Estas glicoproteínas conferem propriedades características ao vírus e fornecem antígenos exclusivos aos quais o hospedeiro é capaz de responder. De maneira notável, a glicoproteína G (gG) fornece especificidade antigênica para o HSV e, portanto, resulta em uma resposta de anticorpos que permite distinção entre HSV-1 (gG-1) e HSV-2 (gG-2).

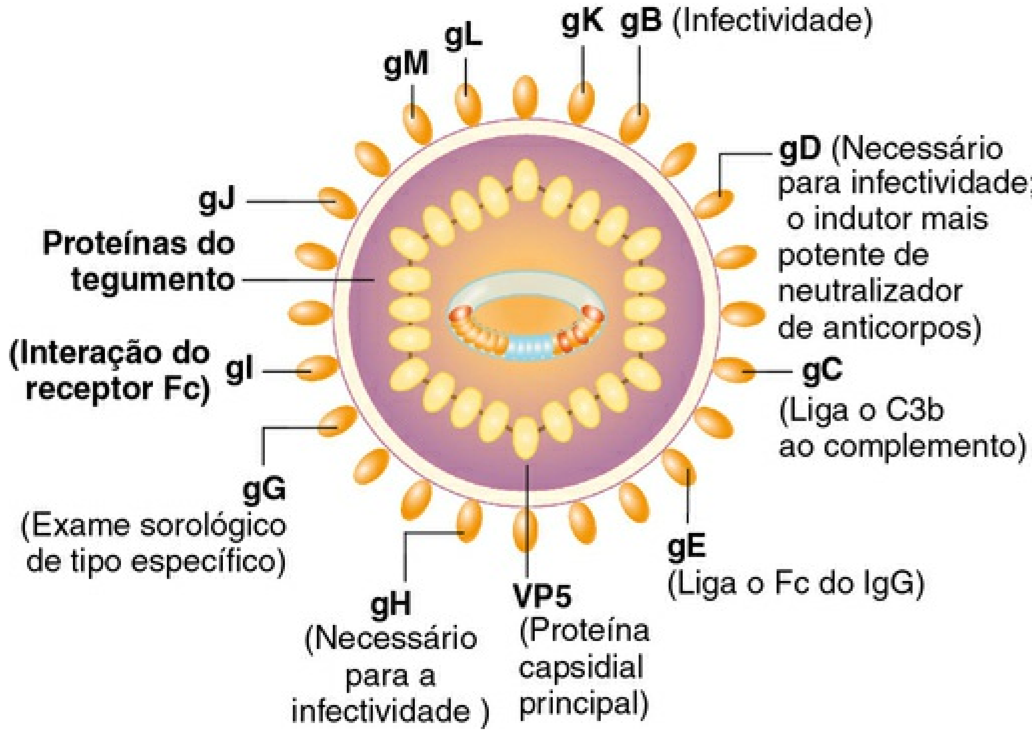

FIGURA 382-1 Diagrama esquemático do virion da herpes simples.

Epidemiologia

Infecções por HSV ocorrem mundialmente e foram descritas nos países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Não foram descritos vetores animais das infecções HSV humanas, e não há variação sazonal na incidência de infecções HSV. O HSV é transmitido de indivíduos infectados a suscetíveis durante contato pessoal próximo, e o vírus tem que entrar em contato com superfícies mucosas ou pele escoriada para que a infecção seja iniciada. Uma vez que aproximadamente um terço da população mundial tem infecções recorrentes por HSV e como a infecção raramente é fatal, existe um grande reservatório de HSV na comunidade.

Estudos de soroprevalência demonstraram que a aquisição de infecção por HSV-1 é relacionada com fatores socioeconômicos. Anticorpos que indicam infecção passada são encontrados cedo na vida em indivíduos de grupos socioeconômicos menos favorecidos, presumivelmente como consequência de condições de vida que levam à aglomeração e proporcionam maior oportunidade de contato direto com indivíduos infectados. Anticorpos desenvolvem-se em até 75% a 90% dos indivíduos das populações mais pobres pelo fim da primeira década de vida. Em contraste, só 30% a 40% das pessoas nos grupos socioeconômicos médios ou mais ricos são soropositivas pelo meio da segunda década de vida.

Uma vez que as infecções por HSV-2 são usualmente transmitidas através do contato sexual, anticorpos para este vírus raramente são encontrados até o início da atividade sexual. Há um aumento progressivo nas taxas de infecção por HSV-2 em todas as populações, começando na adolescência. Em termos gerais, cerca de 1 em cada 5 americanos tem infecção genital por HSV-2. Tal como ocorre com as infecções por HSV-1, a taxa de aquisição de infecção por HSV-2 parece estar relacionada com fatores econômicos. O número de parceiros sexuais é também um importante fator de risco para

contrair HSV-2. A infecção por herpes genital demonstrou ser um fator de risco para outro vírus sexualmente transmissível, o vírus da imunodeficiência humana (HIV; Capítulo 394).

Infecção localizada e recorrente por HSV-2 é a forma mais comum de infecção por HSV durante a gestação. A transmissão da infecção ao feto é mais frequentemente relacionada à eliminação de vírus no momento do parto. A incidência de eliminação cervical em mulheres grávidas com infecção assintomática por HSV é de aproximadamente 1%. A maioria dos lactentes nos quais se desenvolve doença neonatal é nascida de mulheres completamente assintomáticas para infecção genital por HSV no momento do parto e que não têm uma história pregressa de herpes genital nem parceiro sexual que relate erupção vesicular genital. Estas mulheres constituem 60% a 80% de todas as mulheres cujos filhos adquirem infecção por HSV neonatal.

Fisiopatologia

A replicação do HSV é um processo em múltiplas etapas (Fig. 382-2). Depois do início da infecção, o DNA é desencapado e transportado para o núcleo da célula hospedeira. Segue-se a transcrição de genes precoces imediatos, que codificam as proteínas reguladoras, seguida pela expressão das proteínas codificadas pelos genes precoces e, em seguida, pelos tardios. Estas proteínas incluem enzimas necessárias para replicação viral e proteínas estruturais.

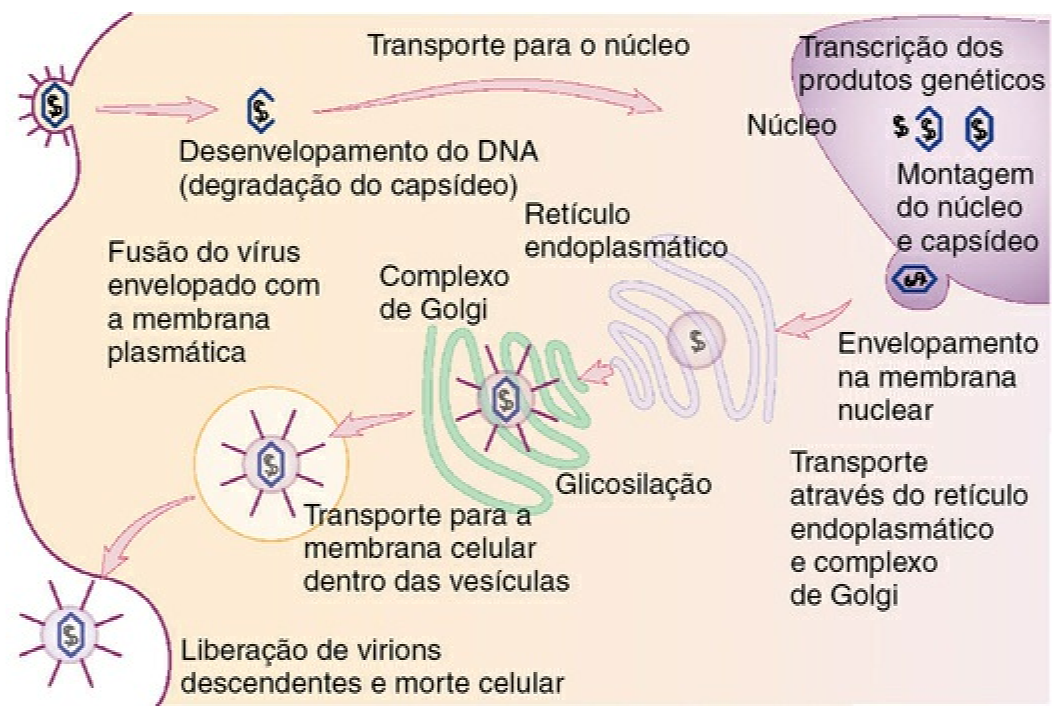

FIGURA 382-2 Diagrama esquemático da replicação do vírus da herpes simples.

A montagem do core viral e do capsídeo ocorre dentro do núcleo. A colocação do envelope na membrana nuclear e o transporte para fora do núcleo ocorrem através do retículo endoplasmático e do aparelho de Golgi. A glicosilação da membrana viral ocorre no aparelho de Golgi. Os vírions maduros são transportados para a membrana externa da célula hospedeira dentro de vesículas. A liberação da progênie viral é acompanhada pela

morte da célula. A replicação de todos os herpes-vírus é considerada ineficiente, com uma alta proporção de partículas virais não infecciosas em relação às infecciosas.

Um fator crítico para transmissão de HSV, independentemente do tipo do vírus, é o contato íntimo entre uma pessoa que está eliminando o vírus e um hospedeiro suscetível. Com inoculação na pele ou nas mucosas, o HSV se replica nas células epiteliais; o período de incubação é de 4 a 6 dias (Fig. 382-3). À medida que a replicação continua, seguem-se lise celular e inflamação, que resultam nas características vesículas sobre uma base eritematosa. Linfáticos e linfonodos regionais são envolvidos como resultado da drenagem de secreções infectadas a partir da área de replicação viral. Viremia e disseminação visceral podem desenvolver-se, dependendo da competência imunológica do hospedeiro. O vírus geralmente ascende pelos nervos sensitivos periféricos para os gânglios das raízes dorsais em todos os hospedeiros. A replicação do HSV dentro do tecido neural é seguida pela disseminação do vírus para outras superfícies mucosas e cutâneas por meio dos nervos sensitivos periféricos. O HSV se replica ainda mais nas células epiteliais e reproduz as lesões da infecção inicial, até que a infecção seja contida por meio de respostas imunes do hospedeiro.

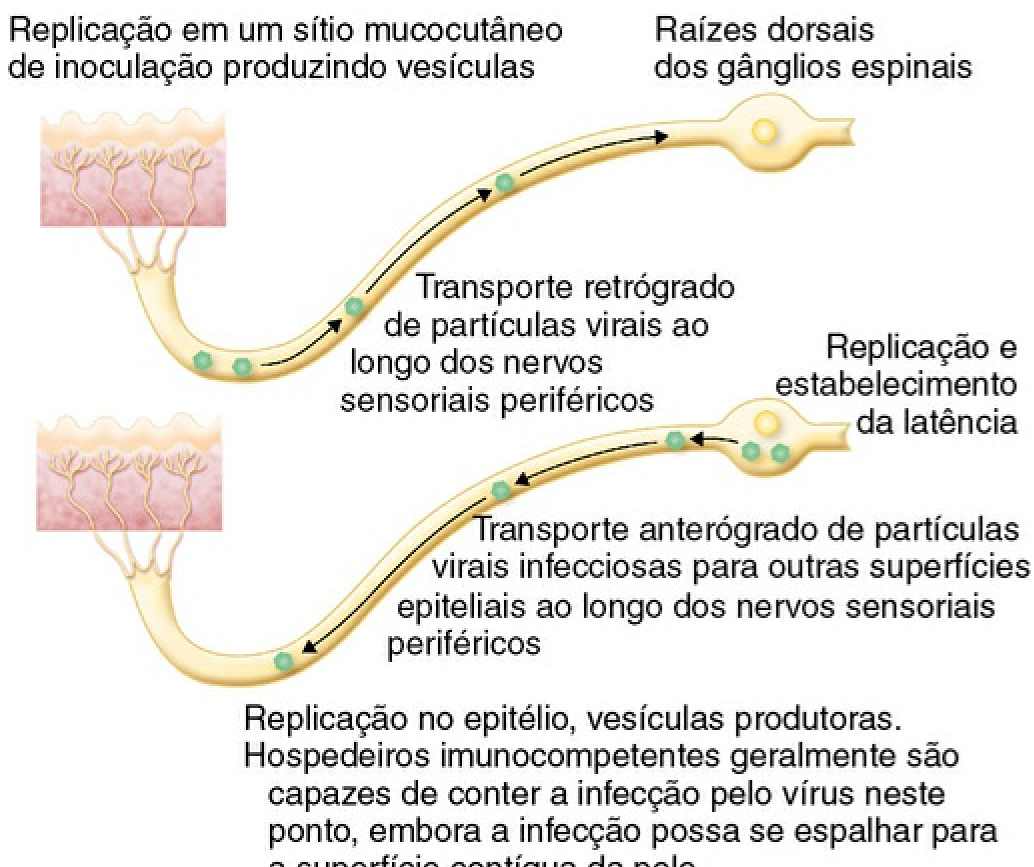

FIGURA 382-3 Diagrama esquemático da infecção primária pelo vírus da herpes simples.

As alterações histopatológicas induzidas pela replicação do HSV são semelhantes na infecção primária e na infecção recorrente. As alterações induzidas pela infecção viral incluem tumefação em balão das células infectadas e o aparecimento de cromatina condensada dentro dos núcleos das células, seguido pela degeneração subsequente dos núcleos celulares. As células perdem membranas plasmáticas intactas e formam células

gigantes multinucleadas. Elas também podem apresentar inclusões intranucleares, conhecidas como corpos de Cowdry tipo A, que são sugestivos, mas não patognomônicos de infecção por HSV. Com a lise celular, entre as camadas da epiderme e da derme, acumula-se um líquido vesicular transparente que contém grandes quantidades de vírus. A derme revela uma resposta inflamatória intensa, mais na infecção primária do que na doença recorrente. À medida que o processo de cura progride, o líquido vesicular claro se torna pustuloso com o recrutamento de células inflamatórias. A pústula a seguir forma uma crosta; é incomum a formação de cicatriz.

Alterações vasculares na área incluem manguito perivascular e necrose hemorrágica. Estas alterações são particularmente notáveis quando são comprometidos órgãos outros que não a pele, como é o caso na encefalite por herpes simples ou infecção por HSV neonatal disseminada. Os linfáticos locais podem evidenciar a infecção com intrusão de células inflamatórias em virtude da drenagem de secreções infectadas a partir da área de replicação viral. À medida que as defesas do hospedeiro são montadas, pode ser detectado um fluxo de células mononucleares para o tecido infectado.

Uma característica única de todos os herpes-vírus é sua capacidade de estabelecerem infecção latente, persistirem em um estado aparentemente inativo durante períodos variáveis de tempo e depois serem reativados (Fig. 382-4). O genoma viral latente pode ser extracromossômico ou integrado no DNA das células hospedeiras, dependendo do vírus.

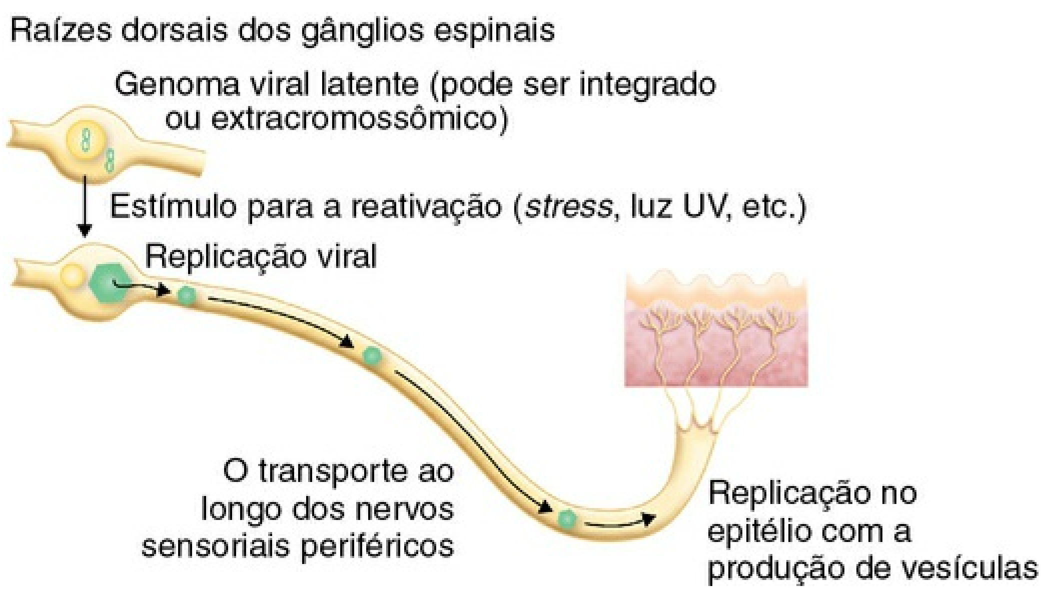

FIGURA 382-4 Diagrama esquemático da latência e reativação do vírus da herpes simples. UV = ultravioleta.

A latência é estabelecida quando HSV alcança as raízes dorsais dos gânglios, após transmissão retrógrada por meio das vias nervosas sensitivas. O vírus latente pode ser reativado e entrar em um ciclo replicativo a qualquer momento. A reativação do vírus latente é um fenômeno biológico bem reconhecido, embora não esteja compreendido do ponto de vista molecular. Estímulos associados à reativação do HSV latente incluem estresse, menstruação e exposição à luz ultravioleta. Permanece indefinido o modo como

estes fatores interagem ao nível do gânglio dorsal. A reativação pode variar clinicamente, desde assintomática até doença com risco à vida.

Manifestações clínicas

Gengivoestomatite

A gengivoestomatite (usualmente causada por HSV-1) ocorre mais frequentemente em crianças com menos de 5 anos. A doença é caracterizada por febre, dor de garganta, edema da faringe e eritema, seguidos pelo desenvolvimento de lesões vesiculares ou ulcerativas na mucosa oral ou faríngea. Infecções por HSV-1 recorrentes na orofaringe manifestam-se, mais frequentemente, como herpes simples (aftas) labial, e habitualmente aparecem na transição cutâneo mucosa do lábio superior (Fig. 382-5). As recorrências são desencadeadas por febre, estresse e exposição à luz ultravioleta, como também por outros fatores. Lesões intraorais, como manifestação de doença recorrente, são incomuns.

FIGURA 382-5 Herpes labial, vesículas agrupadas clássicas.

Herpes Genital

O herpes genital é causado com mais frequência pelo HSV-2. Contudo, uma porcentagem crescente vem sendo causada pelo HSV-1. Com efeito, entre todos os casos novos primários em jovens adultos, cerca de 50% são causados pelo HSV-1. A infecção primária em mulheres normalmente envolve a vulva, a vagina e o colo do útero. Em homens, a infecção inicial está mais frequentemente associada a lesões na glande, prepúcio ou corpo do pênis. Em indivíduos de qualquer sexo, a doença primária se associa a febre, mal-estar, anorexia e adenopatia inguinal bilateral. Mulheres frequentemente têm disúria e retenção urinária como resultado de comprometimento uretral. Desenvolve-se meningite asséptica em até 10% dos indivíduos com infecção primária. A radiculomielite sacral pode ocorrer em homens e mulheres e resulta em neuralgias, retenção urinária ou

constipação. A cura completa da infecção primária pode levar várias semanas. O primeiro episódio de infecção genital é menos grave em indivíduos que tiveram anteriormente infecções por HSV-1 em outros locais. Os anticorpos para HSV-1 parecem melhorar a expressão da doença clínica pelo HSV-2, embora esse efeito seja controverso.

Infecções genitais recorrentes em homens ou mulheres podem ser particularmente angustiantes. A frequência de recorrência varia significativamente de um indivíduo para outro. Digno de nota, DNA viral pode ser detectado pela reação em cadeia da polimerase (RCP) nas secreções genitais 3 a 4 vezes mais frequentemente do que recorrências sintomáticas. Além disso, as recorrências detectadas pela RCP podem ocorrer muitas vezes por 24 horas e persistir por breves períodos. Um terço dos indivíduos infectados não tem ou tem poucas recorrências clínicas, um terço tem aproximadamente três recorrências por ano, e outro terço tem mais de três por ano. Diversos estudos soroepidemiológicos observaram que entre 25% e 65% dos indivíduos nos Estados Unidos têm anticorpos para HSV-2 e que a soroprevalência é correlacionada com o número de parceiros sexuais.

Ceratite Herpética

A ceratite por herpes simples é usualmente causada por HSV-1 e é acompanhada por conjuntivite em muitos casos. Ela é considerada a causa infecciosa mais comum de cegueira nos Estados Unidos. As lesões características da ceratoconjuntivite por HSV são úlceras dendríticas melhor detectadas por coloração com fluoresceína. O comprometimento estromal profundo também foi descrito e pode resultar em prejuízo da visão.

Outras Manifestações Cutâneas

Infecções por HSV podem ocorrer em qualquer local da pele. São comuns, em profissionais de saúde, lesões em pele escoriada ou nos dedos das mãos, estas conhecidas como panarício herpético. De modo semelhante, em lutadores, lesões cutâneas disseminadas conhecidas como herpes *gladiatorum* podem desenvolver-se como resultado do contato físico.

Infecções por vírus herpes simples em hospedeiros imunocomprometidos

As infecções por HSV em hospedeiros imunocomprometidos, inclusive pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida, são usualmente decorrentes da reativação de infecção latente e são clinicamente mais graves, podem ser progressivas, e exigir um tempo mais longo para cura. As manifestações de infecções por HSV nessa população de pacientes incluem pneumonite, esofagite, hepatite, colite e doença cutânea disseminada. Indivíduos com infecção por HIV podem ter extensas ulcerações perineais ou orofaciais. Infecções por HSV de gravidade aumentada também são observadas em indivíduos com queimaduras extensas.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da infecção por HSV exige isolamento do vírus. *Swabs* de espécimes clínicos ou outros líquidos do corpo podem ser inoculados em linhagens celulares suscetíveis e observados quanto ao desenvolvimento de efeitos citopáticos característicos. Esta técnica é útil para o diagnóstico de infecção por HSV-1 e HSV-2 em virtude dos seus curtos ciclos replicativos.

Na ausência de laboratório para diagnóstico de virologia, o exame citológico de raspado da lesão clínica pode ser útil para fazer diagnóstico presuntivo de infecção por HSV. O material obtido por raspado da base de uma lesão deve ser espalhado sobre uma lâmina e prontamente fixado com etanol a frio. A lâmina pode ser corada de acordo com o método de Papanicolaou, Giemsa ou Wright. A presença de inclusões intranucleares e células gigantes multinucleadas é indicativa, mas não diagnóstica, de infecção por HSV. Este método tem uma sensibilidade de apenas 60% a 70% e não deve ser o único método diagnóstico usado.

A amplificação de DNA pela PCR tem sido muito aceita para diagnósticos de rotina. A amplificação do DNA tornou-se o método diagnóstico de escolha para avaliar espécimes de líquido cefalorraquidiano (LCR) como evidência de infecção por HSV no sistema nervoso central. Além disso, a PCR tem melhorado significativamente a sensibilidade para a confirmação do HSV como a causa de infecção por herpes genital e labial.

Além de novos testes para DNA viral, ensaios sorológicos tipo específicos estão comercialmente disponíveis. Estes testes são baseados nas diferenças das gG de HSV-1 e HSV-2.

Tratamento

Para pacientes *imunocomprometidos*, como pacientes com câncer ou que recebem fármacos imunossupressores, com infecções mucocutâneas ou no caso de pacientes com encefalite por herpes, o aciclovir por via intravenosa (5 mg/kg a cada 8 horas durante 5 a 7 dias) é o tratamento de escolha.[1] Deve-se tomar cuidado quando o aciclovir for usado na forma injetável, pois pode cristalizar nos túbulos renais ao ser administrado muito rapidamente ou em pacientes desidratados. O valaciclovir (de 500 a 1.000 mg 2/3 vezes/ dia) e o fanciclovir (de 250 a 500 mg 3 vezes/ dia), dependendo da gravidade, são igualmente eficazes[2] e têm melhor farmacocinética, como demonstrado pela melhor biodistribuição e pela menor frequência de doses diárias, em comparação com o aciclovir oral. Assim, eles devem ser usados, preferencialmente, para o tratamento de infecção por HSV sem risco de morte para o paciente. No caso de doença com risco de morte, devem ser administrados apenas medicamentos por via intravenosa. Os indivíduos imunocomprometidos com infecções mucocutâneas sem risco de morte podem receber, por via oral, o aciclovir (400 mg 2/3 vezes/ dia por 7 a 10 dias), o valaciclovir (de 500 a 1.000 mg 1/2 vezes/ dia durante 3 a 5 dias) ou o fanciclovir (de 250 a 500 mg 3 vezes/ dia por 7 dias ou 1.000 mg 2 vezes/ dia por 1 dia).

Em hospedeiros *imunocompetentes*, com infecções mucocutâneas, a administração de aciclovir por via oral (200 mg 5 vezes/ dia por 5 dias) reduz as lesões e acelera a

recuperação. O valaciclovir por via oral (1 g/dia por 5 dias ou 500 mg 2 vezes/ dia durante 3 dias) e o fanciclovir por via oral (1 g 2 vezes/ dia por 1 dia) são igualmente eficazes. [3-5] Em geral, episódios recorrentes não respondem tanto ao tratamento quanto os primeiros. O aciclovir de uso tópico não é tão confiável quanto o aciclovir por via oral e não é recomendável.

O HSV vem sendo usado para terapia genética experimental. Pela remoção do gene $\gamma_1$34,5, tanto a neurovirulência quanto a propensão para estabelecer latência são abolidas. Estes vírus trabalhados estão sendo testados experimentalmente em pacientes com glioblastoma multiforme e metástases colorretais no fígado.

Prevenção

Alguns pacientes com recorrências orais particularmente incapacitantes, recorrências genitais, ou meningite asséptica desencadeada por recidivas genitais, são candidatos à terapia supressiva crônica. Regimes potenciais incluem aciclovir oral 400 mg duas vezes ao dia, valaciclovir oral 1 g/dia e fanciclovir oral 250 mg duas vezes ao dia. Tais regimes são aprovados pelo Food and Drug Administration para o herpes genital, mas não para o herpes labial.

Atualmente, as vacinas experimentais para HSV-1 e HSV-2 permanecem sob investigação. Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão sendo administrados em receptores de transplantes de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoéticas no período pós-transplante imediato, em um esforço de prevenção contra a reativação de doença latente, nas doses anteriormente mencionadas. O valaciclovir (500 mg diariamente) diminui a transmissão de HSV-2 de pessoa a pessoa.

Encefalite por herpes simples

A encefalite por herpes simples é caracterizada por necrose hemorrágica do lobo temporal (Capítulo 422). A doença começa unilateralmente e se alastra para o lobo temporal contralateral (Fig. 382-6). É a causa mais comum de encefalite esporádica focal nos Estados Unidos hoje e ocorre em aproximadamente em 1 a cada 150.000 indivíduos. A maioria dos casos é causada pelo HSV-1. A patogenia real da encefalite do herpes simples carece de esclarecimento mais profundo, embora se especule que o vírus primário ou recorrente pode alcançar o lobo temporal por vias neurais ascendentes, como os tratos trigeminais ou os nervos olfatórios.

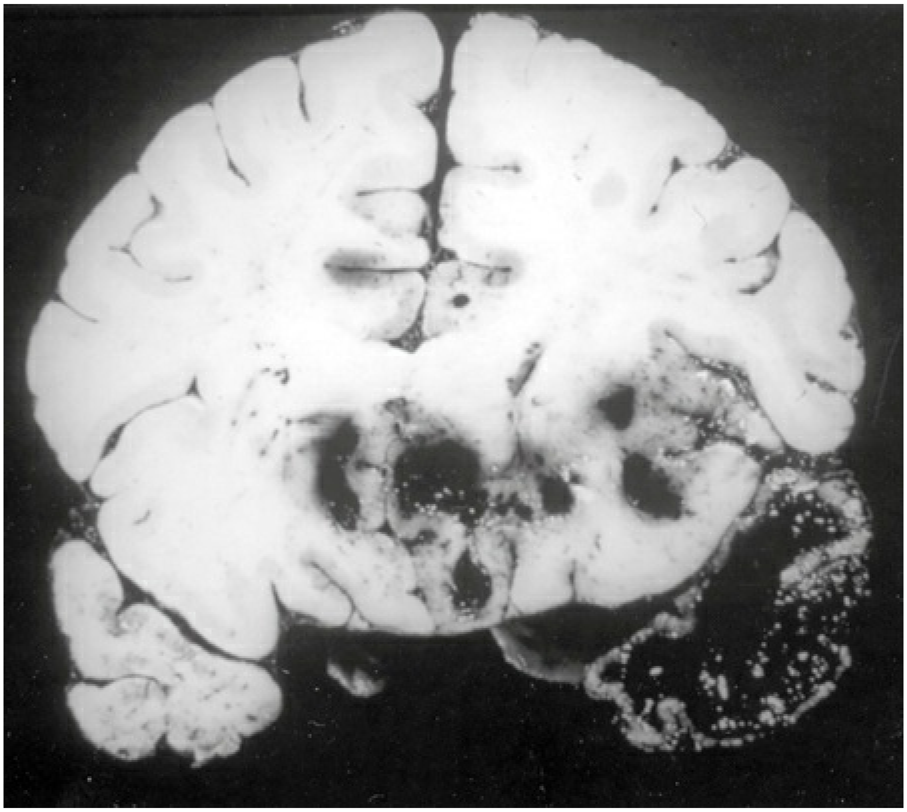

FIGURA 382-6 Necrose hemorrágica na encefalite por herpes simples.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações clínicas da encefalite por herpes simples incluem cefaleia, febre, alteração de consciência e anormalidades na fala e no comportamento, achados característicos de comprometimento do lobo temporal. Convulsões focais também podem ocorrer. Os achados no LCR nestes pacientes são variáveis, mas usualmente consistem em uma pleocitose com presença de leucócitos polimorfonucleares e monócitos. A concentração de proteína está caracteristicamente elevada, e o nível de glicose usualmente é normal. O exame de ressonância magnética pode sugerir o diagnóstico ao revelar edema de qualquer lobo temporal. O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção do DNA do HSV por PCR no liquor, por laboratórios competentes.

Tratamento e prognóstico Rx

A mortalidade e morbidade são elevadas, mesmo com terapia antiviral apropriada com aciclovir. No presente, a mortalidade é de aproximadamente 30%, 1 ano depois do tratamento. Além disso, aproximadamente 50% dos sobreviventes têm comprometimento neurológico moderado ou grave.

Infecção neonatal pelo vírus herpes simples

Estima-se que a infecção neonatal por HSV ocorra em aproximadamente 1 a cada 3.500 partos nos Estados Unidos a cada ano. Aproximadamente, 70% dos casos são causados

por HSV-2 e usualmente resultam do contato do feto com secreções genitais maternas infectadas, no momento do parto. As manifestações da infecção neonatal por HSV podem ser divididas em três categorias: doença da pele, olhos e boca; encefalite; infecção disseminada. Como o próprio nome diz, a doença da pele, olhos e boca consiste em lesões cutâneas e não compromete outros órgãos. O comprometimento do sistema nervoso central pode ocorrer com encefalite ou infecção disseminada e geralmente resulta em encefalite difusa. O exame quimiocitológico do LCR caracteristicamente revela concentrações elevadas de proteína e pleocitose mononuclear. A infecção disseminada compromete múltiplos órgãos e pode causar coagulação intravascular disseminada, pneumonite hemorrágica, encefalite e lesões cutâneas. O diagnóstico é difícil na ausência de lesões da pele, o que ocorre em até 36% dos casos. A taxa de mortalidade de cada classe de doença varia de zero na doença da pele, olho e boca, a 5% na encefalite e 25% nos recém-nascidos com infecção disseminada, mesmo com tratamento antiviral apropriado. Além da alta letalidade associada a essas infecções, a morbidade é significativa, uma vez que apenas 40% das crianças com encefalite ou doença disseminada apresentam desenvolvimento normal, mesmo com tratamento antiviral apropriado (aciclovir, 10 mg/kg a cada 8 horas por 14 dias, para infecções da pele, olhos e boca, e 21 dias para doença disseminada ou do sistema nervoso central).

Grau A

1. Watts, D. H., Brown, Z. A., Money, D., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188:836–843.
2. Glenny, A. M., Fernandez Mauleffinch, L. M., Pavitt, S., et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2009. [CD006706].
3. Cernik, C., Gallina, K., Brodell, R. T., et al. Treatment of herpes simplex infections. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1137–1144.
4. Abudalu, M., Tyring, S., Koltun, W., et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:651–658.
5. Corey, L., Wald, A., Patel, R., et al. Once daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004; 350:11–20.

Leitura sugerida

Centers for Disease Control and Prevention. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years—United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:456–459. *Soroprevalência é de 16%.*

Corey, L., Wald, A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009; 361:1376–1385. *Análise.*

Gardella, C., Brown, Z. Prevention of neonatal herpes. *BJOG*. 2011; 118:187–192. *Análise de tratamento materno e de riscos neonatais.*

Patel, R., Alderson, S., Geretti, A., et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS*. 2011; 22:1–10. *Análise com orientações de consenso.*

No Brasil

No Brasil, a infecção por HSV não é de notificação compulsória. As informações sobre a prevalência da infecção na população geral variam de acordo com a região, mas estima-se que a prevalência de HSV1 situava-se em torno de 70% no final da década de 1990. Dispomos de informações sobre prevalência em situações e populações específicas. O HSV1 foi responsabilizado por 5% das infecções virais do sistema

nervoso central na região de Ribeirão Preto, São Paulo. Entre pacientes com HIV/AIDS em Niterói, Rio de Janeiro, a prevalência de HSV 2 foi de 52%. Estudo realizado no Rio de Janeiro em homens que fazem sexo com homens soronegativos para o HIV identificou prevalência de HSV-2 de 45,2% nesta população.

Bibliografia

Mendoza, L. P., Bronzoni, R. V., Takayanagui, O. M., Aquino, V. H., Figueiredo, L. T. Viral infections of the central nervous system in Brazil. *J. Infect*. 2007; 54(6):589–596.

Santos, F. C., de Oliveira, S. A., Setúbal, S., Camacho, L. A., Faillace, T., Leite, J. P., Velarde, L. G. HSV International Seroprevalence Study Group. Seroepidemiological study of herpes simplex virus type 2 in patients with the acquired immunodefi ciency syndrome in the city of Niterói, Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101(3):315–319.

Rodrigues, et al. Seroprevalence and factors associated with herpes simplex virus type 2 among HIV-negative high-risk men who have sex with men from Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*. 2009; 9:39.

383

Vírus varicela-zóster (catapora, herpes-zóster, varicela)

Jeffrey Cohen

Definição

A infecção primária com o vírus varicela-zóster (VZV) resulta no exantema da varicela (catapora). O vírus estabelece uma infecção latente no sistema nervoso e pode reincidir mais tarde, no decorrer da vida, para causar o herpes-zóster.

O Patógeno

O VZV é um membro da família *Alphaherpesvirus* e o DNA de seu núcleo está envolvido por um nucleocapsídeo que, por sua vez, é circundado por um envelope viral repleto de glicoproteínas. Anticorpos contra as glicoproteínas virais são importantes para neutralizar a infectividade do vírus e proteger contra a infecção primária. O vírus codifica uma timidinacinase, que leva à fosforilação do aciclovir que, por sua vez, inibe a replicação do DNA viral pela inibição da polimerase do DNA do VZV.

Epidemiologia

Antes do advento de uma vacina efetiva, mais de 95% das crianças vivendo em climas temperados eram infectadas com o VZV. Por comparação, a infecção é geralmente adiada até à idade adulta em climas tropicais. A varicela normalmente ocorre em crianças com menos de 5 anos. O herpes-zóster é menos comum em áreas tropicais, provavelmente devido a um retardo na aquisição de varicela. Nos Estados Unidos, a varicela é mais comum no inverno e na primavera, enquanto o herpes-zóster não tem predileção sazonal.

A infecção primária por varicela pode ocorrer após a exposição à catapora ou ao herpes-zóster. O vírus é transmitido por gotículas e aerossóis de pacientes ou por contato com lesões vesiculares. As pessoas se tornam infectantes cerca de 2 dias antes de surgir o exantema e continuam até que tenha se formado crosta em todas as lesões. Embora de 60% a 90% dos contatantes domésticos suscetíveis desenvolvam a varicela, apenas 20% a 30% dos indivíduos suscetíveis expostos ao herpes-zóster ficam infectados. Mais de 95% das infecções primárias resultam em varicela, e os episódios recorrentes da doença são raros. A varicela é mais grave em pessoas com imunidade celular deficiente, incluindo pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e as crianças cujas mães apresentam varicela de 5 dias antes até 2 dias depois do parto.

Cerca de 30% dos indivíduos que tiveram varicela irão desenvolver herpes-zóster. O

risco de herpes-zóster aumenta com a idade (especialmente a partir dos 50 anos) e com comprometimento crescente da imunidade celular. Por exemplo, os homens com AIDS têm um risco 20 vezes maior de desenvolver herpes-zóster do que o dos controles pareados por idade. Menos de 5% das pessoas têm um segundo episódio de herpes-zóster, mas a recorrência da doença é mais comum em pessoas com imunidade celular deficiente.

Fisiopatologia

A varicela é transmitida pelas vias respiratórias. O vírus infecta as células epiteliais e os linfócitos na orofaringe e no trato respiratório superior ou na conjuntiva e, subsequentemente, os linfócitos infectados propagam o vírus pelo corpo todo. O vírus, então, penetra na pele através das células endoteliais nos vasos sanguíneos e se espalha para as células epiteliais, onde causa as erupções vesiculares da varicela. As lesões inicialmente são vesiculares, mas tornam-se pustulares após a infiltração de células inflamatórias. Mais tarde, as lesões se rompem, drenam e secam, formando crostas que geralmente se curam sem deixar cicatrizes. Durante a infecção primária,o vírus infecta, de forma latente, os neurônios dos gânglios dos nervos cranianos e da da raiz dorsal.

Quando a imunidade específica contra o VZV declina, o vírus pode ser reativado a partir de um gânglio, se deslocar ao longo do axônio e se replicar em células epiteliais, causando herpes-zóster nos dermátomos. Em pessoas com grave comprometimento imune, pode ocorrer alto grau de viremia durante a reativação, levando à disseminação do herpes-zóster.

Os anticorpos, que normalmente estão presentes no momento em que a varicela se manifesta clinicamente, persistem ao longo da vida. Os anticorpos são importantes para a proteção contra a varicela, como é evidenciado pela capacidade da imunoglobulina antivaricela de atenuar a doença. As células T citotóxicas estão presentes 2 a 3 dias após o início da varicela e limitam sua gravidade. A varicela é mais grave nos indivíduos com imunidade celular deficiente, mas não nos pacientes com hipogamaglobulinemia. A imunidade celular, e não os anticorpos, é necessária para prevenir a reativação do vírus e o zóster.

Manifestações clínicas

Varicela

A varicela tem início com febre e mal-estar seguidos, 1 ou 2 dias depois, de um exantema disseminado, pruriginosa e vesicular (Fig. 383-1). O período normal de incubação para a varicela é de 2 semanas (variando de 10 a 21 dias) após exposição a um indivíduo infectado. As lesões começam como pápulas, tornam-se vesículas, pústulas e depois crostas. As lesões surgem na cabeça e, em seguida, se espalham para o tronco e depois para os membros; a mucosa também pode estar envolvida. Há na pele normalmente de 200 a 500 lesões em diferentes estágios. Novas lesões ocorrem por até 5 dias em

hospedeiros normais, e a formação de crostas se completa em 2 semanas.

FIGURA 383-1 Criança com varicela. (Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos.)

A complicação mais comum de varicela é a superinfecção bacteriana de lesões cutâneas. As infecções por estreptococos do grupo A (Capítulo 298) ou *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296) podem causar celulite, bacteriemia e fasceiíte necrosante. Outras complicações incluem ataxia cerebelar, pneumonite viral, hepatite e trombocitopenia. Complicações menos frequentes incluem meningite viral, encefalite, doença vascular (que se apresenta como acidente vascular encefálico), coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178) e síndrome de Reye (mais comum em crianças que receberam aspirina). As complicações que envolvem os pulmões e o fígado são mais frequentes em crianças com prejuízos da imunidade celular, inclusive as que recebem esteroides sistêmicos, crianças com doença crônica pulmonar ou cutânea, adultos, bem como mulheres grávidas no terceiro trimestre de gestação. A síndrome de varicela fetal, que ocorre em fetos infectados durante o primeiro trimestre de gestação, é caracterizada por atrofia dos membros com cicatrizes na pele, coriorretinite ou catarata e alterações do sistema nervoso central. Os pacientes com AIDS e contagem de células CD4 moderadamente reduzida podem desenvolver lesões recorrentes da varicela, na falta de novas exposições. Já os pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 200/mm^3 podem desenvolver varicela progressiva, com novas lesões ocorrendo por pelo menos 1 mês ou lesões verrucosas crônicas.

Herpes-zóster

Em pessoas saudáveis, o herpes-zóster se manifesta por dor localizada, com aumento de sensibilidade por 1 a 3 dias antes do desenvolvimento de exantema vesicular nos dermátomos, e que não cruza a linha média (Fig. 383-2). O herpes-zóster se apresenta mais frequentemente nos dermátomos inervados por gânglios do trigêmeo ou torácicos. O exantema geralmente é acompanhado de prurido, dor ou formigamento. As lesões evoluem de vesículas para pústulas, e a formação de crostas geralmente ocorre em 10 dias. Em hospedeiros normais, algumas lesões podem desenvolver-se fora do dermátomo devido a viremia de baixo grau. Alguns pacientes com "*zoster sine herpete*" (zóster sem erupções) nunca desenvolvem exantema. Nos indivíduos com deficiência da imunidade celular, a reativação é, muitas vezes, associada à viremia de alto grau com disseminação para amplas áreas da pele e envolvimento de vários órgãos.

FIGURA 383-2 Herpes-zóster nos dermátomos. (Cortesia do Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos.)

Uma complicação temida do zóster é neuralgia pós-herpética (Capítulo 29) com dor persistente por pelo menos 1 mês depois que o exantema foi resolvido. Os pacientes podem ter alodinia (sensação de dor após estímulos não dolorosos), parestesias, disestesias, ou dor neuropática grave. A neuralgia pós-herpética é mais comum em pessoas com mais de 50 anos. Outras complicações do herpeszóster incluem superinfecção bacteriana; doença ocular que envolva qualquer das estruturas do olho, devido à reativação dos gânglios do ramo oftálmico do trigêmeo; paralisia facial causada pela reativação no VII nervo craniano; síndrome de Ramsay Hunt, com dor e vesículas na orelha, dormência na parte anterior da língua e paralisia facial ipsilateral devido à reativação no gânglio geniculado do VII nervo craniano; neuropatia motora; meningite. A vasculopatia por zóster, ocorrendo no momento do herpes-zóster ou alguns meses mais tarde, pode apresentar-se com acidente vascular encefálico devido à inflamação das artérias cerebrais.

A necrose progressiva da retina externa, com poucas células inflamatórias oculares, ocorre quando o VZV é reativado no olho de indivíduos gravemente imunocomprometidos, incluindo pacientes com AIDS e com baixa contagem de células CD4. Em contrapartida, a necrose aguda de retina com uma resposta inflamatória acentuada ocorre quando o vírus é reativado em indivíduos saudáveis. Os pacientes com AIDS ou receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas podem desenvolver pancreatite, hepatite e pneumonite (ou pneumonia) na ausência de – ou precedendo – erupções cutâneas.

Diagnóstico

A maioria dos casos de varicela e de herpes-zóster é diagnosticada clinicamente. Exantema vesicular disseminado com lesões em vários estágios evolutivos geralmente é suficiente para diagnosticar varicela. O diagnóstico diferencial inclui impetigo (Capítulo 449), infecções por enterovírus (Capítulo 387), herpes simples (Capítulo 382), síndrome de Stevens-Johnson (Capítulo 448) e psoríase *gutatta* (Capítulo 446). Um exantema vesicular no dermátomo que não cruza a linha mediana em paciente com histórico anterior de dor nessa região é normalmente diagnóstico de herpeszóster. O herpes simples é a doença que mais comumente se assemelha ao zóster.

Quando o diagnóstico de varicela ou herpes-zóster tem que ser confirmado de forma definitiva, a reação em cadeia da polimerase (PCR) para VZV, a partir do líquido vesicular, é o teste mais sensível e específico. A PCR para VZV no sangue pode ser útil para o diagnóstico de herpes-zóster visceral em pessoas altamente imunocomprometidas, antes do início da erupção cutânea. A PCR para VZV no líquido cefalorraquidiano e a síntese intratecal de anticorpos específicos do VZV têm utilidade para o diagnóstico dos distúrbios neurológicos causado pelo vírus. A cultura é menos sensível do que a PCR porque o vírus é muito lábil. O teste direto de anticorpos fluorescentes no líquido da vesícula é rápido e sensível. A detecção de células gigantes multinucleadas (esfregaço de Tzanck) é menos específica porque as lesões do vírus do herpes simples têm uma aparência similar. As amostras de biópsia mostram corpúsculos de inclusão intranucleares eosinofílicos e células gigantes multinucleadas.

A sorologia para o VZV é útil para determinar a necessidade de profilaxia pós-exposição em pessoas com risco elevado da doença, após a exposição ao vírus varicela ou herpes-zóster. O ensaio imunoenzimático é menos sensível que o teste de aglutinação em látex e pode não detectar anticorpos em vacinados.

Tratamento

Varicela

O tratamento sintomático inclui acetaminofen (paracetamol) para a febre, e cremes ou banhos para o prurido. Embora o aciclovir esteja liberado para o tratamento da varicela, o fármaco não é indicado para crianças saudáveis, porque diminui os sintomas de forma modesta, em cerca de 1 dia.[1] O aciclovir reduz a disseminação visceral em

indivíduos imunocomprometidos, nos quais o aciclovir por via intravenosa (500 mg/m^2 a cada 8 horas para as crianças, 10 mg/kg a cada 8 horas para adultos) é recomendado por 7 a 10 dias ou até que todas as lesões tenham se tornado crostosas. O aciclovir oral (20 mg/kg 4 vezes/ dia para crianças ou 800 mg 5 vezes/ dia para adultos) administrado nas primeiras 24 horas após o início do exantema, reduz a duração dos sintomas e é indicado para o tratamento de adolescentes, adultos, recém-nascidos cujas mães desenvolveram varicela próximo ao parto, imunocomprometidos, crianças com doença pulmonar crônica ou de pele e indivíduos com complicações causadas pela varicela. O aciclovir também deve ser considerado para os contatantes domésticos de pessoas com varicela ou para mulheres no terceiro trimestre de gestação. Esses pacientes muitas vezes desenvolvem um quadro mais grave da doença. Embora o aciclovir seja a único fármaco aprovado para o tratamento da varicela, medicamentos mais caros (p. ex., o valaciclovir oral, 1 g 3 vezes/dia ou fanciclovir, 500 mg 3 vezes/dia) resultam em níveis mais elevados do fármaco antiviral do que o aciclovir oral e podem ser utilizados em mulheres, adultas e adolescentes, não grávidas.

Herpes-zóster

Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir (durante 7 dias nas mesmas doses que para a varicela) estão liberados para o tratamento do herpes-zóster. O fanciclovir e o valaciclovir por via oral resultam em níveis mais altos da atividade antiviral do que o aciclovir oral. Embora a terapia deva ser iniciada nos 3 dias após o início do exantema, ela ainda pode ser benéfica se novas lesões continuarem a ocorrer após esse período. Como os pacientes com menos de 50 anos geralmente têm pouca dor associada ao herpes-zóster, a terapia antiviral não é usada neles, a menos que sintam dor, moderada a intensa, ou doença que envolva os olhos. Os fármacos antivirais (ver anteriormente) reduzem a duração das lesões e a dor associada ao herpes-zóster, mas não a incidência de neuralgia pós-herpética.[2] Em indivíduos gravemente imunocomprometidos, o aciclovir injetável (de 7 a 10 dias ou até que todas as lesões tenham se tornado crostosas) reduz o risco de disseminação visceral. O valaciclovir oral ou o fanciclovir pode ser usado em pessoas menos gravemente imunocomprometidas.

Os corticoides (p. ex., prednisona, 60 mg/dia com redução ao longo de 21 dias), em combinação com o aciclovir, diminuem a dor aguda e melhoram a qualidade de vida em pessoas com mais de 50 anos, mas não reduzem o risco de neuralgia pós-herpética.[3] Os pacientes com dor de moderada a grave muitas vezes necessitam de narcóticos.

O tratamento de neuralgia pós-herpética é um desafio. Além dos narcóticos de longa ação (Capítulo 29) em pessoas com dor grave, a gabapentina (iniciada com uma dose de 300 mg ao deitar e titulada até uma dose máxima de 1.200 mg 3 vezes/dia) ou a pregabalina (iniciada com uma dose de 75 mg ao deitar e titulada até uma dose máxima de 300 mg 2 vezes/dia) pode reduzir a dor.

Tratamento de Complicações por VZV e pelo VZV Resistente ao Aciclovir

O aciclovir injetável é indicado para pessoas com necrose aguda na retina. Os corticosteroides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia de 3 a 5 dias) e o aciclovir por via

intravenosa (de 10 a 15 mg/kg a cada 8 horas por 14 dias) são indicados para indivíduos não imunocomprometidos com vasculopatia por VZV. O herpes-zóster que acomete o olho deve ser examinado por um oftalmologista para que seja avaliado o valor potencial de terapia tópica ou intraocular, assim como a necessidade de reduzir a pressão intraocular para o tratamento de possível glaucoma ou o uso de midriáticos para evitar sinequias.

Infecções por VZV resistentes ao aciclovir são raras e quase que exclusivamente restritas a pacientes com AIDS ou receptores de transplantes. Foscarnet (40 mg/kg a cada 8 horas) durante 2 semanas, ou até que todas as lesões tenham formado crostas, é o tratamento de escolha para VZV resistente ao aciclovir.

Prevenção

Varicela

Os pacientes com varicela ou herpes-zóster são considerados infecciosos até que todas as lesões estejam cobertas com crostas. As precauções de transmissão por via respiratória e por contato são recomendadas para a varicela, enquanto apenas as precauções de contato são necessárias para imunocompetentes com herpes-zóster localizado.

A vacina viva atenuada contra a varicela é indicada para crianças de 1 a 12 anos e pessoas com 13 anos de idade ou mais, que não tenham imunidade ao vírus. A vacina tem 75% a 90% de eficácia protetora contra varicela sintomática e mais do que 95% na proteção contra a doença grave.[4] A vacina deve ser administrada em duas doses, por via subcutânea. A vacina contra a varicela também é administrada como parte da vacina combinada contra sarampo, caxumba, rubéola (MMRV) em crianças de 1 a 12 anos de idade nos Estados Unidos. A taxa da doença causada por varicela diminuiu 85% nos Estados Unidos nos 10 primeiros anos depois que a vacina foi liberada.

As complicações mais comuns da vacina contra a varicela são dor no local da injeção, febre e um leve exantema nas 2 semanas seguintes à vacinação. O exantema normalmente se localiza na área onde foi aplicada a vacina, frequentemente com formação de pápulas; em alguns indivíduos saudáveis, o exantema pode ser disseminado, embora haja menos lesões e os sintomas sejam muito menos graves do que com o vírus selvagem. Nas pessoas com imunidade celular gravemente comprometida, os exantemas são mais comuns, podem ser extensos e virem acompanhados de disfunção orgânica. A vacina contra a varicela estabelece latência e pode causar herpes, embora essa complicação ocorra menos frequentemente do que com o vírus selvagem. A cepa da vacina de varicela pode ser transmitida a terceiros, mas somente por indivíduos vacinados que desenvolveram exantema. A vacina contra a varicela é contraindicada para mulheres grávidas e pessoas que recebem altas doses de terapia imunossupressora (p. ex., igual ou superior a 2 mg/kg de prednisona por dia) ou com neoplasias malignas hematológicas. A vacinação deve ser considerada em crianças infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) com contagem de células T $CD4^+$ específicas para a

idade de 15% ou mais e adolescentes e adultos com contagens de células T $CD4^+$ de 200 células/mm^3 ou mais. Sorologia para verificar a imunidade não é recomendada para os profissionais de saúde que receberam duas doses de vacina, pois os testes sorológicos atualmente disponíveis comercialmente não são suficientemente sensíveis para detectar os níveis de anticorpos protetores.

Herpes-zóster

A vacina contra o herpes-zóster é recomendada para pessoas com 60 anos de idade ou mais. Essa vacina é semelhante à vacina contra a varicela, exceto que o título do vírus é quase 14 vezes maior. O nível de proteção conferido pela vacina na prevenção do herpes-zóster é de 50%, e ela tem eficácia de 66% na prevenção contra a neuralgia pós-herpética.[5] Embora a eficácia da vacina para evitar o zóster decline nas pessoas com mais de 70 anos de idade, ela não diminui na prevenção contra a neuralgia pós-herpética. Dor transitória e eritema no local da injeção não são raros, mas não foram relatadas complicações sérias atribuíveis à vacina. A vacina é contraindicada para as pessoas com neoplasias malignas hematológicas, AIDS ou infecção por HIV com contagem de CD4 de 200/mm^3 ou menos e para as pessoas que recebem doses elevadas de imunossupressores (p. ex., ≥20 mg de prednisona diariamente) ou terapia antiTNF-α (antifator de necrose tumoral-α).

Profilaxia Pós-exposição

Nas pessoas expostas à varicela, três opções estão disponíveis. A vacina contra a varicela é preferível, se a exposição tiver ocorrido até, no máximo, 3 dias após a exposição atrás, e o paciente não estiver imunocomprometido.[6] Nas pessoas saudáveis, estima-se que a eficácia seja da ordem de 70% a 90%. O VariZIG (anteriormente disponível como imunoglobulina antivaricela) previne ou atenua a varicela em 90% das pessoas suscetíveis, se for administrado em até 4 dias após de exposição. O VariZIG (administrado por via intramuscular na dose de 125 unidades/10 kg de peso corpóreo, até o máximo de 625 unidades) é indicado para pessoas suscetíveis com risco de desenvolver varicela grave (p. ex., mulheres graves, lactentes pré-termo, recém-nascidos cujas mães desenvolvem varicela entre 5 dias antes e 2 dias após o parto, pessoas imunocomprometidas) e para pessoas em contato estreito com pacientes com varicela ou herpes-zóster. O VariZIG não tem efeito no tratamento do herpes-zóster.

Estima-se que o aciclovir por via oral (de 40 a 80 mg/kg durante 1 semana, com início de 7 a 9 dias após a exposição) é 80% a 85% eficaz como profilaxia pós-exposição. Ele é frequentemente usado quando a exposição ocorreu há um tempo mais longo do que o aceitável para administração de vacina ou de VariZIG.

Prognóstico

Antes da vacinação, cerca de 100 crianças morriam de varicela anualmente nos Estados Unidos. Atualmente, foram relatadas apenas oito mortes relacionadas à doença durante um período de 18 meses, de 2003 a 2004.

Agentes adicionais, incluindo nortriptilina (iniciada a uma dose de 25 mg ao deitar e

titulada até uma dose máxima de 150 mg por dia), a carbamazepina, emplastros de lidocaína, capsaicina tópica (que por si só causa dor que não é tolerada por até um terço dos pacientes), bloqueios de nervos regionais, acupuntura e estimulação nervosa transcutânea têm sido eficazes em alguns pacientes.

Grau A

1. Klassen, T. P., Hartling, L., Wiebe, N., et al. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2005. [CD002980].
2. Li, Q., Chen, N., Yang, J., et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2009. [CD006866].
3. He, L., Zhang, D., Zhou, M. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2008. [CD005582].
4. Marin, M., Güris, D., Chaves, S. S., et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007; 56:1–40.
5. Tseng, H. F., Smith, N., Harpaz, R., et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA*. 2011; 305:160–166.
6. Macartney, K., McIntyre, P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2008. [CD001833].

Leitura sugerida

Donahue, J. G., Kieke, B. A., Gargiullo, P. M., et al. Herpes zoster and exposure to the varicella zoster virus in an era of varicella vaccination. *Am J Public Health*. 2010; 100:1116–1122. *Não encontrou relação entre exposição a varicela e ocorrência de zóster.*

Harpaz, R., Ortega-Sanchez, I. R., Seward, J. F., et al. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57:1–30. *Recomendações ao uso da vacina para zóster.*

Paster, Z., Morris, C. M. Treatment of the localized pain of postherapeutic neuralgia. *Postgrad Med*. 2010; 122:91–107. *Análise prática.*

Whitley, R. J. A 70-year-old woman with shingles: review of herpes zoster. *JAMA*. 2009; 302:73–80. *Análise baseada em casos.*

Whitley, R. J., Volpi, A., McKendrick, M., et al. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol*. 2010; 48:S20–S28. *Análise.*

No Brasil

A vacina contra varicela e a imunoglogulina contra varicela-zóster estão disponíveis, no Brasil, através da rede de Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, aos indivíduos que atenderem as seguintes condições.

Vacina contra varicela, pré-exposição:

- Leucemia linfocítica aguda e tumores sólidos em remissão há pelo menos 12 meses e desde que apresentem > 700 linfócitos/mm3; > 100.000 plaquetas/mm^3 e sem

radioterapia.

- Profissionais de saúde, familiares e pessoas suscetíveis à varicela imunocompetentes que tenham convívio domiciliar ou hospitalar com imunodeprimidos.
- Candidatos a transplante de órgãos suscetíveis, que não estejam imunodeprimidos, até 3 semanas antes do ato cirúrgico.
- Imunocompetentes suscetíveis à doença e acima de 1 ano de idade no momento da internação em enfermaria onde haja caso de varicela.
- Antes de quimioterapia, em protocolos de pesquisa.
- Nefropatias crônicas.
- Síndrome nefrótica: crianças em uso de baixas doses de corticostoide.
- Doador de medula óssea e órgão sólido.
- Receptores de transplante de medula óssea: uso restrito, sob a forma de protocolo, para pacientes transplantados há 24 meses ou mais.
- Pacientes com HIV/AIDS, se suscetíveis à varicela e assintomáticos ou oligossintomáticos (categoria A1 e N1).
- Pacientes com deficiência de imunidade humoral e imunidade celular preservada.
- Doenças dermatológicas crônicas graves.
- Uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender o uso por 6 semanas após a vacinação).
- Asplenia anatômica e/ou funcional e doenças relacionadas.
- Trissomias.

Vacina contra varicela, pós-exposição:

Para controle de surto em ambiente hospitalar, nos comunicantes suscetíveis imunocompetentes acima de 1 ano, até 120 h após o contágio.

Imunoglobulina, pós-exposição:

Quando as três condições abaixo (A, B e C) tiverem ocorrido:

A Que o comunicante seja suscetível.

B Que tenha havido contato significativo com o vírus varicela- zóster.

C Que o suscetível seja pessoa com risco especial de varicela grave, isto é:

– Crianças ou adultos imunossuprimidos.
– Grávidas.
– Recém-nascidos de mães nas quais a varicela se manifestou de 5 dias antes até 48 h após o parto.
– Recém-nascidos prematuros, com 28 semanas ou mais, cuja mãe não teve varicela.
– Recém-nascidos prematuros, com menos de 28 semanas de gestação ou menos de 1.000 g, independentemente da história de varicela da mãe.

Bibliografia

Indicações para uso dos imunobiológicos especiais nos centros de referência – Crie, disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/indicacoes_cries_21_09_2011.pdf. Acessado em 06/10/2012.

Citomegalovírus

W. Lawrence Drew

Definição

O citomegalovírus (CMV) é um membro da família dos herpes-vírus e compartilha, com os outros membros, a capacidade de estabelecer uma infecção latente de longa duração. A maior parte da doença clínica causada por este vírus resulta da reativação de vírus latente em pacientes imunocomprometidos, embora a infecção primária nesses pacientes e em fetos soronegativos também possa ser devastadora.

O Patógeno

CMV possui um genoma de DNA linear bifilamentar com cerca de 250.000 pares de bases que codificam cerca de 160 proteínas. Pelo exame microscópico, a marca característica da infecção pelo CMV é uma célula grande (citomegálica), de 25 a 35-μm, contendo uma grande inclusão intranuclear central basófila (Fig. 384-1), chamada "olho de coruja".

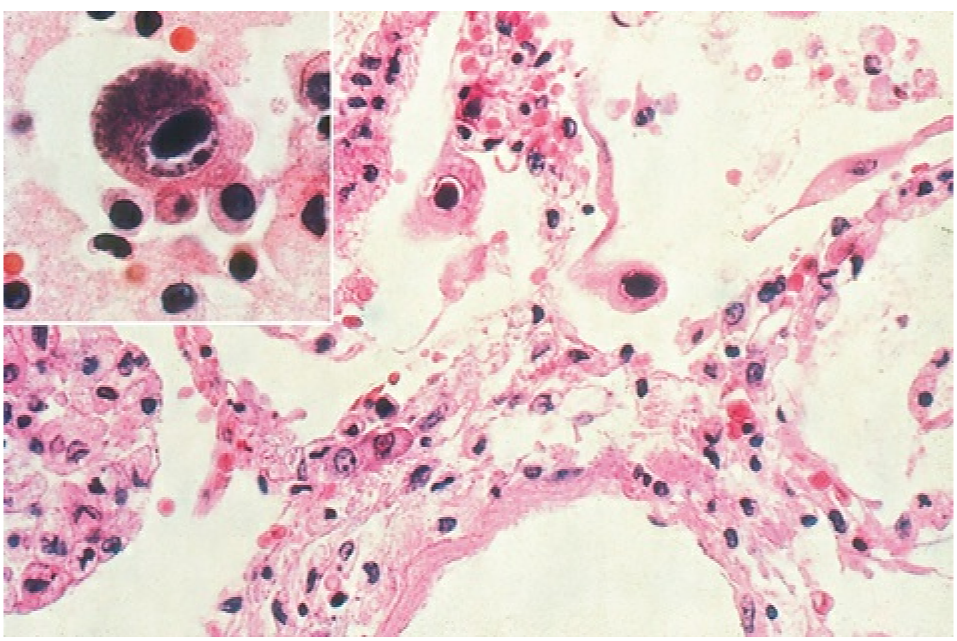

FIGURA 384-1 Pneumonia por citomegalovírus (CMV).
A amostra da biópsia de pulmão foi corada com hematoxilina e eosina e ampliada 250 vezes. A inserção mostra uma inclusão em "olho de coruja" do CMV.

Epidemiologia

Múltiplos mecanismos contribuem para a disseminação desse vírus, incluindo transmissão vertical (intraútero, durante o parto vaginal, e pelo leite materno) e horizontal (saliva, órgãos genitais, urina). Estas vias de transmissão levam, coletivamente, a uma soroprevalência de 15% a 20% aos 15 anos de idade nos países desenvolvidos, com uma soroprevalência mais alta nos países subdesenvolvidos. Dessa idade em diante, há uma firme tendência de ascensão de 1% a 2% por ano que é devida, em parte, à transmissão sexual. Como resultado, aproximadamente 50% da população geral dos Estados Unidos têm anticorpos positivos aos 35 anos de idade, e uma taxa de aumento de 1% por ano ocorre daí em diante. Nos países subdesenvolvidos, até 90% das pessoas podem ser soropositivas aos 2 anos de idade. Presumivelmente, as condições de vida em ambientes superlotados permitem a disseminação do vírus através do contato estreito com fluidos corporais. Dois mecanismos adicionais de transmissão são a transfusão de sangue e o transplante de órgãos. Um fato epidemiológico final importante é que a reinfecção por uma cepa diferente de CMV pode ocorrer em um indivíduo soropositivo para o CMV, especialmente em imunocomprometidos, gestantes ou com grande número de parcerias sexuais.

Fisiopatologia

Em indivíduos imunocompetentes, o CMV raramente causa doença de órgão final evidente. Quando os mecanismos imunes são deficientes, especialmente aqueles mediados por linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$, o vírus latente se replica e causa efeitos diretos e indiretos. Exemplos de doenças diretamente mediadas pelo vírus são a retinite e a esofagite necrosantes por CMV. Em contrapartida, pneumonite por CMV frequentemente se manifesta por alterações histológicas sutis acompanhadas de limitada replicação viral, o que sugere, assim, que a lesão imunomediada pode ser o mecanismo patológico principal. Essa lesão pode resultar da regulação positiva e da liberação de citocinas (ou citoquinas), incluindo o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), o interferon-γ e a interleucina-2. A lesão de tecido imunomediada pode também ser feita por linfócitos T citotóxicos $CD8^+$ dirigidos contra células-alvo infectadas por CMV. As manifestações clínicas da infecção por CMV, incluindo meningoencefalite, retinite, enterite, vasculite, pneumonite (ou pneumonia), miocardite, linfadenite, hepatite, adrenalite e pancreatite, refletem a variedade de tipos de células que o CMV é capaz de infectar.

A resposta imune à infecção por CMV envolve tanto a imunidade humoral quanto a imunidade mediada por células, mas a resposta de células T citotóxicas $CD8^+$ parece ser a mais importante. As glicoproteínas do envelope do CMV que participam na entrada viral são gB, gH/gL e gCII. A imunidade humoral dirigida para gB foi detectada nos soros da fase convalescente e foi demonstrado que bloqueia a entrada viral, a transmissão entre células e a formação de sincício nas células infectadas pelo CMV.

Fundamental para a patogenia do CMV é a latência, ou persistência do genoma viral nas células hospedeiras sem evidência de replicação viral produtiva. Admite-se que os monócitos e células progenitoras da medula óssea são os locais de latência do CMV no homem. A reativação a partir do estado latente tem sido classicamente associada a imunossupressão. Exposição a um meio rico em citocinas e fatores de crescimento resulta

na ativação das vias de transdução de sinal, geração de níveis mais altos de fatores de transcrição intracelulares, e produção de vírus viável.

Manifestações clínicas

Infecção Congênita e Neonatal

Nos Estados Unidos, a cada ano, aproximadamente 40.000 recém-nascidos nascem excretando CMV e cerca de 4.000 dessas crianças apresentam sinais clínicos de doença congênita, como microcefalia, calcificação intracerebral, hepatoesplenomegalia e erupção cutânea. Noventa por cento desses recém-nascidos clinicamente infectados irão sobreviver, mas a maioria sofrerá perda auditiva unilateral ou bilateral, ou retardo mental (ou ambos). As mães da maioria dos lactentes com esses estigmas teve uma infecção primária durante a gravidez.

Infecção em Imunocompetentes

Praticamente todas as infecções por CMV que ocorrem em indivíduos imunocompetentes são assintomáticas. Em alguns pacientes, uma doença clinicamente semelhante à mononucleose infecciosa pode se desenvolver (Capítulo 385), embora a faringite e a linfadenopatia sejam mínimas. A linfocitose atípica se desenvolve nesses pacientes similarmente à infecção pelo vírus de Epstein-Barr, mas o resultado do teste de anticorpos heterófilos é negativo. A reativação do CMV é comum (33%) em pacientes imunocompetentes criticamente doentes. Neles, o vírus está associado à hospitalização prolongada e à mortalidade, mas não está claro se ele provoca esses efeitos.

Infecção em Receptores de Transplante

Quando um receptor CMV-soronegativo recebe um órgão sólido de um doador CMV-soropositivo, as doenças resultantes incluem a "síndrome do CMV", caracterizada por febre, neutropenia, linfócitos atípicos, e, muitas vezes, hepatosplenomegalia. Doença por CMV também pode desenvolver-se no órgão transplantado. Por exemplo, hepatite por CMV em receptores de transplante de fígado é associada à febre, hiperbilirrubinemia e enzimas hepáticas elevadas; insuficiência hepática pode se seguir e tornar necessário o retransplante.

Pneumonia por CMV pode ocorrer após transplante de órgão sólido, mas é mais comum após transplante de células-tronco hematopoéticas. Febre, tosse improdutiva e dispneia podem progredir rapidamente. O diagnóstico é sugerido por infiltrados intersticiais ou nodulares e mais do que não por densidades alveolares nas radiografias de tórax. Em contraste com o transplante de órgão sólido, a doença por CMV, seguindo-se ao transplante de células-tronco, normalmente resulta da reativação de CMV latente em um receptor soropositivo, em vez de resultar de uma infecção nova, primária.

O CMV pode causar doença em todo o trato gastrointestinal. A colite, que é uma síndrome comum em receptores de transplante, se manifesta na forma de diarreia, perda

de peso e febre. Ela é caracterizada por hemorragias submucosas difusas e ulcerações.

Infecção em Pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

Na era que precedeu a da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a retinite por CMV ocorria em cerca de um terço dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), mais frequentemente em pessoas com CD4 abaixo de 50/mm^3. Ela geralmente começa unilateralmente com visão turva e embaçada, acuidade visual diminuída e perda do campo visual, progredindo para cegueira, se não tratada. O exame da retina revela exsudatos e hemorragias aparentes (Fig. 384-2). A colite por CMV é semelhante à vista nos receptores de transplante, mas esofagite também é comum e caracterizada por ulceração distal, que pode ser única, mas extensa. Doença neurológica por CMV ocorre sob múltiplas formas, incluindo encefalite e uma síndrome de polirradiculopatia/mielite.

FIGURA 384-2 Retinite por citomegalovírus observada por oftalmoscopia direta.

Diagnóstico

Cultura

Historicamente, a cultura tem sido considerada o "padrão-ouro" para detectar infecção por CMV, mas resultados falso-negativos de cultura podem ocorrer. Além disso, o CMV pode exigir pelo menos de 4 a 6 semanas para detecção. Resultados mais rápidos de cultura podem ser obtidos centrifugando-se os espécimes em um frasco-cápsula (*shell vial*) semeado com células diploides de fibroblastos e analisando-os depois de 1 a 2 dias

de incubação por imunofluorescência. A interpretação de culturas positivas para CMV pode ser difícil, particularmente em pacientes imunossuprimidos. Por exemplo, o CMV pode estar presente na saliva ou urina, em até 60% a 90% dos receptores de transplante ou pacientes com AIDS. A recuperação a partir destes locais, no entanto, não prova que o CMV seja a causa da pneumonia ou febre de um paciente. Anormalidades citológicas e histológicas não são medidas sensíveis da infecção por CMV, mas são específicas e mais indicativas de doença por CMV do que a cultura de vírus a partir do tecido.

Detecção de Antígeno ou Ácido Nucleico do CMV

A identificação do CMV no sangue tem mais utilidade como diagnóstico, mas deve ser utilizado teste de antigenemia ou de DNA do CMV, não cultura de sangue. Anticorpos monoclonais podem detectar e contar antígenos de CMV diretamente em leucócitos do sangue periférico – antigenemia – (Fig. 384-3) com sensibilidade elevada. Ensaios para DNA viral por reação em cadeia de polimerase ou captura híbrida também são mais sensíveis do que cultura e, pelo menos, comparáveis a ensaios de antigenemia. Esses ensaios quantitativos podem ser particularmente úteis para detecção precoce de doença por CMV e para monitoramento da terapia.

FIGURA 384-3 Leucócitos do sangue periférico corados com anticorpo monoclonal para antígeno pp65 do citomegalovírus pela técnica de imunoperoxidase (ampliação ×500).

Sorologia

Soroconversão é um excelente marcador da infecção primária por CMV, mas elevações nos títulos de IgG, mesmo de quatro títulos ou mais, não são diagnósticos de infecção recém-adquirida. Anticorpo IgM CMV específico se desenvolve durante a infecção primária, mas pode reaparecer durante reativação de CMV latente. A presença de anticorpos IgG é um marcador sensível de infecção passada e é usado para triar

receptores e doadores de transplante, bem como receptores e doadores de certos produtos de sangue.

Prevenção

Uma vacina CMV não viável, contendo o antígeno gB, diminui a infecção primária em mulheres jovens em 50%,[1] mas uma estratégia para fazer uso dessa ou de qualquer outra vacina tem ainda de ser desenvolvida.

Uma vez que o CMV é transmitido pela troca de secreções ou excreções, a infecção pode ser diminuída reduzindo-se a exposição a líquidos corporais. Por exemplo, os riscos bidirecionais de transmissão, associados ao intercurso vaginal e anal, podem ser reduzidos pela prática do “sexo seguro”. Do mesmo modo, limitar o contato de mulheres grávidas soronegativas com as secreções e excreções de crianças em idade pré-escolar pode diminuir a infecção primária e, por sua vez, a doença congênita.

O risco de adquirir doença por CMV pode ser reduzido em pacientes imunossuprimidos, soronegativos, por meio do uso de produtos de sangue ou enxertos de órgãos a partir de doadores soronegativos para CMV. O valganciclovir e o ganciclovir proporcionam profilaxia efetiva no transplante de órgãos sólidos.[2] A profilaxia é menos comum nos receptores de transplante de células-tronco; em vez disso, esses pacientes são monitorados semanalmente (do 10° ao 100° dia após o transplante) com teste de DNA do CMV ou antigenemia, e é introduzida terapia antiviral, preemptivamente, se ocorrer soroconversão. Assim, infecção ativa não é prevenida, mas doença de órgão final é evitada.

Tratamento

O valganciclovir oral, ganciclovir por via intravenosa, ganciclovir por via intravenosa seguido de valganciclovir oral, foscarnete por via intravenosa, cidofovir por via intravenosa e o implante de ganciclovir intraocular combinado com o valganciclovir são todos tratamentos eficazes da retinite por CMV. [3,4]

O ganciclovir (2-hidroxi-propóxi-metil-guanosina [DHPG], Cytovene) é administrado por via intravenosa, 5 mg/kg 2 vezes/dia durante a indução inicial (de 2 a 3 semanas); a terapia de manutenção consiste em 5 mg/kg 1 vez/dia (Capítulo 368). Na apresentação oral de ganciclovir é administrada uma dose de 3 g/dia para tratamento de manutenção, mas esse agente foi em grande parte substituído pelo valganciclovir, que atinge níveis comparáveis ao ganciclovir em 5 mg/kg quando administrado oralmente em uma dose de 900 mg. A resposta inicial na retinite (melhora ou estabilização da visão ou do aspecto oftalmoscópico) ocorre em aproximadamente 75% dos pacientes tratados unicamente com ganciclovir. A retinite por CMV também pode ser tratada localmente com a implantação de um dispositivo de liberação prolongada, mas essa abordagem deve ser acompanhada por um medicamento oral para tratar e prevenir a doença extraocular no órgão-alvo. O ganciclovir, junto com imunoglobulina hiperimune para CMV, pode reduzir a mortalidade da pneumonia por CMV após transplante de células-tronco, de aproximadamente 85% para 40%. A doença

gastrointestinal por CMV deve ser tratada com ganciclovir. Pode ocorrer resistência ao ganciclovir resultante de mutações no gene de fosforilação (*UL97*) ou no gene da DNA polimerase (*UL54*). O fator estimulador de colônias de granulócitos pode ser necessário para compensar a neutropenia.

Foscarnete, ou ácido fosfonofórmico, bloqueia o local de ligação de pirofosfato da DNA polimerase viral, impedindo desse modo a clivagem do pirofosfato do desoxiadenosina trifosfato. A terapia inicial recomendada com foscarnete é de 60 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas ou 90 mg/kg a cada 12 horas. A dose de manutenção varia de 90 a 120 mg/kg/dia. Os efeitos colaterais incluem comprometimento renal, anemia, hipocalcemia (especialmente cálcio ionizado), hipomagnesemia e hipofosfatemia. A resistência ao foscarnete pode desenvolver-se por causa de mutações na DNA polimerase. A toxicidade e a ausência de uma formulação oral normalmente fazem do foscarnete uma segunda escolha para o tratamento de CMV, mas é utilizado em combinação com ganciclovir para infecções como a doença do sistema nervoso central, ou para o tratamento de vírus resistentes ao ganciclovir.

O cidofovir, ou 3-hidróxi-2-fosfonometoxipropil citosina (HPMPC), apresenta-se à célula como um nucleotídeo e não exige fosforilação por uma enzima codificada pelo vírus. Por essa razão, ele é ativo contra a maioria das cepas de CMV resistentes ao ganciclovir, que sofrem mutações de resistência apenas em *UL97*, o gene de fosforilação. Quando mutações da polimerase, *UL54,* ocorrem nos pacientes tratados com ganciclovir, resistência cruzada ao cidofovir é frequente. Estas mutações de resistência também ocorrem em pacientes tratados com cidofovir de primeira vez. O fármaco tem uma meia-vida extremamente longa que permite administração intravenosa até a cada 2 semanas durante o tratamento de manutenção.

Cidofovir é nefrotóxico, especialmente para o túbulo renal proximal, mas este efeito colateral pode ser diminuído pela pré-hidratação e terapia concomitante com probenecida. A toxicidade do cidofovir faz dele um agente de segunda ou terceira linha para o CMV.

Prognóstico

Em pacientes imunocompetentes, a síndrome mono-*like* por CMV resolve-se espontaneamente. As infecções em pacientes imunocomprometidos são muito mais sérias e podem resultar na falência de um órgão sólido transplantado. Na pneumonia por CMV, a morte ocorre mesmo com o uso de terapia antiviral, especialmente depois de transplante de células-tronco. Em pacientes com AIDS, a infecção por CMV geralmente se resolve quando as contagens de CD4 excedem 100/mm^3, mas é sinal de um grave prognóstico se as contagens não recuperarem esses níveis.

Grau A

1. Pass, R. F., Zhang, C., Evans, A., et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2009; 360:1191–1199.

2. Hodson, E. M., Craig, J. C., Strippoli, G. F. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2008. [CD003774].
3. Martin, D. F., Sierra-Madero, J., Walmsley, S., et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002; 346:1119–1126.
4. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131:457–467.

Leitura sugerida

Boeckh, M., Geballe, A. P. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest*. 2011; 121:1673–1680. *Análise recente dos mecanismos de persistência e patogênese do CMV em várias doenças humanas.*

Cannon, M. J., Schmid, D. S., Hyde, T. B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010; 20:202–213. *A soroprevalência entre mulheres de idade reprodutiva varia de 45% a 100%.*

Eid, A. J., Razonable, R. R. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010; 70:765–781. *Análise.*

Palmer, S. M., Limaye, A. P., Banks, M., et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152:761–769. *Mostra benefício da extensão da profilaxia para 12 meses.*

Peled, Y., Yogev, Y., Oron, G., et al. Suggested algorithm for cytomegalovirus surveillance in low-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011. *[Epub ahead of print.] Descrição de um algoritmo bem-sucedido para orientar avaliação e terapia.*

No Brasil

Em estudo realizado em área urbana de São Paulo na década de 1990, observou-se que a prevalência de anticorpos contra CMV é elevada na população em geral, sendo que a infecção é precoce, elevando-se a taxa de prevalência a partir do primeiro ano de vida.

A despeito disso, há uma parcela de indivíduos em idade reprodutiva suscetíveis à infecção, com risco potencial de transmissão vertical e CMV congênita. Também no Brasil, a doença clínica por

CMV é observada frequentemente em pacientes com AIDS ou em transplantados.

Bibliografia

Almeida, L. N.B., Azevedo, R. S., Amaku, M., et al. Soroepidemiologia da citomegalovirose em comunidade urbana de São Paulo Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2001; 35(2):124–129.

Guia de Vigilância Epidemiológica. Caderno 6. Disponível em www.portal.saude.gov.br, acessado em 06/10/2012.

Departamento de DST/Aids e hepatites virais. Disponível em: http://www.aids.gov.br. Acessado em 06/10/2012.

Infecção pelo vírus epstein-barr

Robert T. Schooley

Definição

O vírus de Epstein-Barr (EBV), um membro da família dos herpes-vírus gama, é o agente etiológico da mononucleose infecciosa. Além disso, o papel etiológico do EBV na patogênese de várias síndromes neoplásicas é cada vez mais evidente.

Epidemiologia

Ubíquo na população humana, o EBV é encontrado em 90% a 95% dos adultos em todo o mundo. Assim como em outros herpes-vírus, a infecção pelo EBV persiste por toda a vida. O vírus reside em linfócitos B e é eliminado de maneira intermitente e assintomática nas secreções orofaríngeas, o que explica a maior parte de suas transmissões entre os humanos. O vírus não é altamente contagioso; de forma geral, ele é contraído na primeira infância através de fômites contaminados com saliva que são compartilhados, ou durante a adolescência pelo beijo, embora possa ser adquirido em qualquer fase da vida. Assim, por exemplo, os colegas de quarto de pacientes com mononucleose infecciosa aguda em alojamentos estudantis na faculdade, que não mantêm contato íntimo e são negativos para o EBV, não apresentam risco maior de adquirir o vírus do que o restante da população universitária. Além da disseminação orofaríngea, o vírus pode ser transmitido por transfusão sanguínea ou transplante de órgãos.

A maior parte das infecções por EBV na infância é clinicamente silente, mas a infecção de adolescentes e adultos resulta na síndrome da mononucleose infecciosa em 25% a 70% das vezes, dependendo da situação. A incidência da mononucleose infecciosa é maior em indivíduos entre os 15 e os 24 anos de idade. As taxas de incidência são iguais em homens e mulheres, mas o pico de incidência ocorre dois anos mais cedo nas mulheres. A incidência também é mais baixa nas populações de menor nível socioeconômico, onde é mais provável que a aquisição ocorra na infância do que na adolescência.

Fisiopatologia

O EBV penetra nos linfócitos B através da molécula CD21 (também conhecida como receptor de C3d) na superfície das células B ou nas células epiteliais nasofaríngeas. As moléculas de classe II do complexo de histocompatibilidade maior servem como receptores secundários nas células B. Uma vez dentro da célula, o vírus expressa uma série de proteínas nucleares (chamadas antígenos nucleares de Epstein-Barr [EBNAs])

que, em resposta, ativam as proteínas da membrana latentes codificadas de EBV e outros produtos responsáveis pela regulação do crescimento das células B. Esta sequência de acontecimentos conduz à transformação ou imortalização de células B, que é a marca fenotípica da infecção das células B. Os linfócitos B transformados pelo DNA de EBV proliferam com vigor tanto *in vivo* quanto *in vitro* e mantêm o vírus nos núcleos celulares da progênie em um estado episomal. Durante a infecção aguda pelo EBV, até 20% dos linfócitos B periféricos expressam EBNAs.

A resposta do hospedeiro à infecção aguda pelo EBV consiste em uma vigorosa e coordenada resposta imune celular e humoral. A resposta imune humoral inclui a síntese de anticorpos IgM e IgG direcionados ao antígeno capsídeo viral (VCA) e ao EBNA, bem como de anticorpos contra antígenos presentes na superfície de hemácias de carneiro. Estes últimos, denominados *anticorpos heterófilos*, são úteis no diagnóstico e estão presentes em até 90% dos pacientes, embora nem sempre sejam demonstráveis na avaliação inicial. Estes anticorpos são provavelmente epifenômenos na defesa do hospedeiro e não reagem de forma cruzada com nenhum antígeno viral conhecido.

A resposta imune celular inclui células *natural killer*, bem como linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ EBV específicos. A expansão da subpopulação $CD8^+$ de linfócitos T durante a infecção aguda pelo EBV gera células grandes, ativadas, vistas em esfregaços de sangue periférico conhecidas como linfócitos “atípicos”. A vigorosa resposta imune celular está associada à liberação de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral, a interleucina-1 e a interleucina-6, que são provavelmente responsáveis pelos sinais e sintomas da mononucleose infecciosa. Por um período de quatro a seis semanas após a avaliação inicial, na maioria dos pacientes, os mecanismos imunológicos passam a controlar a proliferação de linfócitos B determinada pelo EBV, e o vírus entra em um período duradouro de simbiose com o hospedeiro. O vírus é eliminado assintomaticamente durante cerca de 15% do tempo nas secreções orofaríngeas de adolescentes e adultos soronegativos para o vírus da imunodeficiência humana de tipo 1 (HIV-1). As taxas de eliminação aumentam de forma significativa em pacientes com defeitos na imunidade celular, como os que ocorrem na infecção pelo HIV-1 ou na imunossupressão associada ao transplante de órgãos.

Manifestações clínicas

A maioria dos casos de infecção aguda pelo EBV é clinicamente silenciosa. A síndrome da mononucleose infecciosa consiste em uma tríade clínica de febre, dor de garganta e linfadenopatia, em associação com uma linfocitose atípica e a aparição transitória de anticorpos heterófilos. Estudos epidemiológicos indicam que o período de incubação, ou seja, entre a exposição e o aparecimento dos sintomas, costuma ser de 30 a 50 dias. O aparecimento da sintomatologia pode ser abrupto ou pode ser precedido por uma fase prodrômica com febre baixa e mal-estar que dura vários dias. Embora a síndrome clássica inclua febre, dor de garganta e adenopatia, os achados podem ser dominados por apenas um ou qualquer combinação destes sintomas. Outras manifestações clínicas comuns incluem cefaleia, mal-estar e anorexia. No exame físico, os pacientes costumam se apresentar febris. Eritema faringiano, aumento tonsilar e adenopatia cervical costumam

estar presentes. Um edema periorbital brando também pode ser observado. Os achados abdominais podem incluir esplenomegalia, hepatomegalia ou ambos. Embora a maioria dos pacientes vá apresentar esplenomegalia branda em algum ponto do processo, o aumento do baço costuma atingir o ponto máximo na segunda ou terceira semana da doença e pode não ser detectado na avaliação inicial. A adenopatia pode ser observada em outras regiões que não a cervical, mas costuma ser menos proeminente do que nesta localização. Cerca de 5% dos pacientes apresentam exantema, que pode ser macular, escarlatiforme ou pruriginoso. A administração de ampicilina ou seus derivados a estes pacientes pode levar ao desenvolvimento de erupções maculopapulares em 90% a 100% dos casos. Os indivíduos que desenvolvem tais exantemas induzidos pela ampicilina administrada durante a infecção aguda pelo EBV costumam tolerar bem a droga e outros derivados da penicilina posteriormente na vida.

Diagnóstico

Uma vez que as manifestações clínicas da infecção aguda pelo EBV variam de paciente para paciente e que outros micro-organismos podem causar síndromes clínicas similares, são necessários exames laboratoriais para confirmar o diagnóstico etiológico. Os anticorpos heterófilos anti-hemácias de carneiro são classicamente utilizados para diagnosticar a mononucleose infecciosa induzida pelo EBV. Embora possam ser demonstrados em cerca de 90% dos casos de infecção sintomática pelo EBV, estes anticorpos estão presentes em apenas dois terços dos pacientes na avaliação inicial. Se a pesquisa destes anticorpos for negativa e a suspeita clínica for alta, deve-se repetir o exame na segunda ou terceira semana de enfermidade. Embora a pesquisa de anticorpos específicos anti-EBV continue sendo o melhor critério para o diagnóstico da infecção aguda pelo vírus, se anticorpos heterófilos forem observados em um caso com apresentação típica de mononucleose infecciosa, não costuma ser necessário solicitar exames sorológicos específicos. A detecção de anticorpos IgM contra o antígeno do capsídeo do EBV (VCA) é a técnica sorológica mais útil no diagnóstico da infecção aguda pelo EBV. Títulos relativamente altos de IgG anti-VCA persistem por toda a vida após a infecção inicial e, portanto, não são úteis no diagnóstico da infecção aguda. Anticorpos anti-EBNA aparecem de forma mais tardia do que aqueles direcionados aos antígenos do capsídeo; a infecção pode ser demonstrada pela soroconversão a este antígeno. Se o diagnóstico for baseado no aparecimento de anticorpos anti-EBNA, ambos os exames devem ser realizados no mesmo laboratório.

Entre os patógenos causadores de quadros clínicos que podem ser confundidos com infecção aguda pelo EBV, o citomegalovírus (Capítulo 384) é o mais frequente. Pacientes acometidos por este vírus tendem a apresentar um início menos abrupto da sintomatologia e, neles, a faringite é menos frequentemente um achado importante. A infecção pelo *Toxoplasma gondii* (Capítulo 357) pode se manifestar como uma enfermidade febril não específica, que pode ser confundida com a mononucleose infecciosa. A faringite por estreptococos (Capítulo 298) e a estomatite primária por herpes (Capítulo 382) podem causar sintomas que são confundidos com aqueles da infecção aguda pelo EBV. Nenhuma destas síndromes está associada à presença de

anticorpos heterófilos ou outra evidência sorológica da infecção aguda pelo EBV. O diagnóstico diferencial costuma ser feito por exames sorológicos direcionados a estes micro-organismos ou por cultura. Ainda assim, os médicos devem estar cientes de que micro-organismos como os estreptococos β-hemolíticos do grupo A são também comuns na população humana e podem ser identificados em pessoas cujos sintomas são devidos, no entanto, à infecção aguda pelo EBV.

Prevenção e tratamento

Uma vez que o vírus é transmitido por via oral por portadores assintomáticos e é muito comum na população humana, intervenções epidemiológicas para prevenir sua disseminação não são praticáveis. Vacinas ainda não foram desenvolvidas. O curso clínico costuma ser autolimitado e não requerer intervenção terapêutica específica, além do uso da aspirina ou do acetominofen para controlar a febre e aliviar a dor branda, exceto quando há complicações específicas, como quando a linfadenopatia comprime as vias aéreas ou em alguns casos de anemia hemolítica autoimune (Capítulo 163) ou trombocitopenia (Capítulo 175). As administrações de corticosteroides por períodos curtos são utilizadas para acelerar a recuperação sintomática em casos onde os sintomas são graves ou refratários;[1] não devem ser utilizadas rotineiramente e não devem ultrapassar uma média de dez a 14 dias de tratamento, com redução gradual de dose, e que começa com uma dose equivalente de 0,5 mg/kg de prednisona. Embora a replicação do EBV possa ser inibida *in vitro* ou *in vivo* pelo aciclovir e outros agentes antivirais relacionados, os sintomas da mononucleose infecciosa são primariamente desencadeados pela resposta imune ao vírus e persistem até o ponto de replicação viral máxima. Os agentes antivirais não demonstraram nem acelerar de forma significativa a resolução do processo nem prevenir as complicações da doença.

Prognóstico

A maioria dos pacientes se recuperará dos sinais e sintomas agudos da mononucleose infecciosa em um período de duas a três semanas, sem complicações, embora muitos ainda apresentem um período variável de febre e mal-estar que perdura por outras três a quatro semanas. Alguns pacientes, entretanto, podem sentir fadiga e dificuldade de concentração por até seis meses após o diagnóstico. Os sintomas podem aumentar ou diminuir de intensidade e ser muito problemáticos. Reafirmar a confiança destes pacientes costuma ser a melhor forma de abordagem. Há pouca evidência que os corticosteroides sejam benéficos nesta situação. A recuperação pode ser menos franca em pacientes com certas complicações específicas da infecção aguda pelo EBV (discutidas na próxima seção). A morte por mononucleose infecciosa é rara. Quando ocorre, é mais frequentemente associada a complicações neurológicas da doença, ruptura esplênica ou síndrome linfoproliferativa associada ao cromossomo X (discutidos mais à frente).

Complicações

Embora a maioria dos pacientes se recupere espontaneamente da infecção aguda pelo EBV, algumas complicações podem surgir. Em alguns pacientes, estas complicações dominam os achados clínicos, e a soroconversão para o EBV pode ser a única evidência da infecção. A hepatomegalia branda pode ocorrer na mononucleose infecciosa aguda, e evidências bioquímicas de hepatite são esperadas em quase todos os casos da doença. Complicações hepáticas mais graves são incomuns.

A complicação mais séria da infecção aguda pelo EBV desenvolve-se em indivíduos portadores da síndrome linfoproliferativa associada ao X que ocorre em homens que apresentam mutações na proteína (SAP) associada à molécula sinalizadora ativadora de linfócitos (SLAM), que regula células T e *natural killer*. Estes indivíduos, saudáveis até então, apresentam vários sintomas clínicos, grande linfocitose constituída por células B e T e hepatite grave. Se os pacientes sobreviverem à infecção aguda, a síndrome pode, nos meses seguintes, evoluir para agamaglobulinemia progressiva e linfoma.

Os pacientes com infecção aguda por EBV devem ser especificamente alertados para a possibilidade de ruptura esplênica, uma complicação atribuída à esplenomegalia (Capítulo 171) e associada à distensão da cápsula esplênica, que ocorre com maior frequência na segunda ou terceira semana da enfermidade, quando os outros sintomas da infecção estão regredindo. A ruptura costuma estar associada ao trauma, mas pode também ocorrer sem um evento antecedente óbvio. Deve-se aconselhar os pacientes a evitar atividades que possam causar traumatismo abdominal por um período de seis a oito semanas após o aparecimento da doença. Dor no quadrante superior esquerdo, principalmente a que se irradia para a região subescapular, deve levar à suspeita diagnóstica. Assim como em outras complicações da infecção aguda pelo EBV, a ruptura esplênica pode se dar em pacientes que não apresentam as manifestações típicas da doença.

Outras complicações hematológicas incluem anemia hemolítica autoimune (Capítulo 163), trombocitopenia (Capítulo 175) e neutropenia (Capítulo 170). Estas complicações costumam surgir de uma combinação de anticorpos autorreativos e hiperesplenismo e são geralmente autolimitadas, resolvendo-se com o fim do processo nosológico. Os corticosteroides podem ser benéficos em casos mais graves de anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia.

As complicações neurológicas durante a infecção aguda pelo EBV raramente podem causar manifestações clínicas que são semelhantes às observadas na encefalite por herpes simples (Capítulo 422). Embora estes pacientes tenham um prognóstico muito melhor do que os com a encefalite por herpes simples, devem receber aciclovir por via parenteral (10 mg/kg a cada 8 horas). Outras complicações neurológicas incluem meningite asséptica (Capítulo 420), cerebelite, mononeurite múltipla (Capítulo 428), paralisia de Bell (Capítulo 428), síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428) e mielite transversa (Capítulo 407). Estas complicações podem ser clinicamente graves, mas costumam ser autolimitadas e resolvem-se de forma completa em 85% dos pacientes sem que a terapia antiviral específica seja administrada. Complicações renais, cardíacas, pulmonares e na musculatura esquelética são raras.

Outras manifestações clínicas

Além da mononucleose infecciosa, o EBV também está associado a neoplasias e doenças linfoproliferativas, que são vistas mais frequentemente em pacientes com defeitos na imunidade celular, mas não são restritas a eles.

Doença Linfoproliferativa Pós-transplante

A proliferação dos linfócitos B determinada pelo EBV, quando não propriamente regulada devido a longos períodos de imunodeficiência por linfócitos T, pode resultar em uma expansão policlonal de B que, de início, é similar à observada na mononucleose infecciosa aguda. Embora ocorra com maior frequência após o transplante de órgãos, principalmente naqueles pacientes imunossuprimidos pelo uso de agentes dirigidos aos linfócitos T, como os anticorpos anti-CD3 ou a ciclosporina, esta síndrome pode ser vista em outras condições que acarretam níveis ou períodos similares de imunodeficiência, como na infecção pelo HIV-1. Os indivíduos com esta doença, chamada de *doença linfoproliferativa pós-transplante* (PTLD), costumam inicialmente apresentar febre, adenopatia e esplenomegalia. A proliferação de linfócitos B intestinais também é comum. Se a imunodeficiência persistir, há a passagem de um estágio policlonal, que pode ser revertido pela restauração da imunidade, para um estágio monoclonal ou oligoclonal que é progressivo, apesar da restauração da imunodeficiência celular. Níveis plasmáticos elevados de DNA de EBV estão associados com um risco aumentado para a PTLD, mas o seu valor preditivo não está tão bem-estabelecido após transplantes de órgãos sólidos quanto após o transplante de medula óssea. Estes tumores estão se tornando menos frequentes conforme a imunossupressão associada ao transplante é mais bem-dirigida e menos intensa.

O diagnóstico não costuma ser difícil em um ambiente clínico apropriado e pode ser realizado através de histopatologia. O sucesso do tratamento depende de quanto a condição de imunossupressão pode ser revertida antes da evolução de clonalidade restrita. O tratamento para a PTLD com o rituximab (375 mg/m^2 semanalmente por 4 semanas) é utilizado em alguns locais. A PTLD pode ser menos frequente em pacientes que receberam aciclovir ou ganciclovir após a intervenção, mas estes agentes apresentam menor eficácia após a instalação da síndrome. Radioterapia ou ressecção cirúrgica, ou ambas, são utilizadas.

Linfoma de Burkitt

O EBV é a causa do linfoma africano de Burkitt (Capítulo 191), que é composto por células B pequenas, não clivadas e, a não ser que seja tratado de forma agressiva, é rapidamente fatal. Este linfoma B agressivo com predileção pela cabeça e o pescoço é endêmico na África equatorial e está geograficamente associado à malária causada pelo *Plasmodium falciparum*. O DNA do EBV pode ser demonstrado em amostras de biópsias tumorais, e altos títulos de anticorpos contra antígenos estruturais do vírus são encontrados no plasma. Casos esporádicos de linfomas de células B abdominais com aparência histológica compatível com a do linfoma de Burkitt também são observados,

mas apenas 25% deles estão associados ao EBV. Da mesma forma, o tumor é visto em pacientes infectados pelo HIV-1, mas não está associado de forma clara à imunodeficiência avançada como outras complicações desta infecção. O tumor costuma ser bastante responsivo à quimioterapia combinada associada ou não à radioterapia (Capítulo 191).

Linfoma de Hodgkin

O EBV está associado com um subconjunto de linfomas de Hodgkin (Capítulo 192), especialmente os subtipos histológicos de depleção linfocitária e de celularidade mista. O DNA e as proteínas do EBV são detectados em células de Reed-Sternberg, características do linfoma de Hodgkin. A terapia para este linfoma associado ao vírus é dirigida para o tumor (Capítulo 192) e não ao EBV.

Linfoma do Sistema Nervoso Central

O EBV está também associado ao linfoma do sistema nervoso central (SNC) (Capítulo 191). Este tumor era mais frequentemente observado após transplantes antes da epidemia de AIDS, mas agora é a neoplasia no SNC mais comum em indivíduos infectados pelo HIV-1. O principal diagnóstico diferencial é a infecção pelo *T. gondii* (Capítulo 357). Embora o diagnóstico histológico seja definitivo, abordagens neurodiagnósticas não invasivas, combinadas à demonstração do DNA do EVB no LCR por reações em cadeia de polimerase, podem muito bem embasar o diagnóstico de linfoma e afastar a suspeita de infecção por *T. gondii*. A radioterapia pode ser utilizada, mas é geralmente apenas paliativa.

Carcinoma Nasofaríngeo

O EBV também tem sido associado a certos casos de carcinoma nasofaríngeo (Capítulo 196), um tumor raro nos países ocidentais, bem mais frequente no sul da China e entre a população Inuit do Alasca. Os casos associados ao EBV costumam ser histologicamente menos diferenciados do que outras formas esporádicas de carcinoma nasofaríngeo. O DNA do EBV pode ser observado no tecido tumoral, e altos títulos de anticorpos IgG e IgA direcionados ao capsídeo viral são encontrados no plasma. O prognóstico para este tumor é ruim, embora possa ser tratado com radioterapia (Capítulo 196).

Outras Neoplasias Associadas ao Vírus Epstein-Barr

O EBV colabora com outro herpes-vírus gama humano, o herpes-vírus humano 8, para causar linfoma com derrame, em indivíduos infectados com o HIV-1. Estes tumores agressivos ocorrem em cavidades do corpo, tais como o espaço pleural, peritoneal e pericárdico. O DNA de EBV também pode ser encontrado em tumores faciais angiocêntricos da linha média, moderada a lentamente progressivos, de fenótipos de células T e NK; esta neoplasia se manifesta clinicamente como uma síndrome conhecida previamente como granuloma letal da linha média (Capítulo 191). O EBV também

desempenha um papel fundamental na patogênese de um tumor de células B associado ao EBV angiocêntrico, que se manifesta clinicamente como uma granulomatose linfomatoide (Capítulo 278).

Leucoplasia Oral Pilosa

A infecção por EBV pode causar lesões em formato de placas onduladas ou pilosas que se estendem pelas porções laterais da língua. A leucoplasia oral pilosa é mais comumente observada em pacientes com formas crônicas de imunodeficiência celular, especialmente naqueles infectados pelo HIV-1 e com contagens de células $CD4^+$ inferiores a $200/mm^3$. É bastante confundida com a candidíase mucocutânea (Capítulo 346), mas diferencia-se desta por se distribuir pela superfície lateral da língua e, ao contrário da candidíase, não envolve a mucosa bucal, o palato e a faringe, nem é prontamente removida pela raspagem superficial. Nas biópsias, verifica-se um padrão histológico característico, bem como a presença de antígenos e de DNA do EBV em células escamosas epiteliais. Embora as lesões possam ser incômodas do ponto de vista cosmético, não costumam ser dolorosas. Na leucoplasia oral pilosa associada ao HIV-1, as lesões se resolvem com o sucesso da quimioterapia antirretroviral. Se a imunossupressão não puder ser revertida, a leucoplasia oral pilosa costuma responder ao tratamento semanal com resina de podofilina (25%), com ou sem o típico creme de aciclovir (5%),[2] e ao valaciclovir oral (1 g a cada 8 horas por 1 mês).

Infecção Crônica Ativa pelo Vírus Epstein-Barr

Alguns poucos pacientes, sem defeitos aparentes na imunidade celular, têm a infecção crônica pelo EBV associada à hepatite e/ou doença intersticial pulmonar persistente ou intermitente. Estes raros indivíduos com doença orgânica sistêmica genuína não devem ser confundidos com os portadores de síndrome da fadiga crônica. Esta síndrome clínica inespecífica, mais frequentemente vista em mulheres jovens ou de meia-idade, é caracterizada por mal-estar e dificuldade de concentração, sem achados físicos objetivos. Embora um papel etiológico ou contribuinte do EBV possa ter sido indicado no passado, não há evidências convincentes de que o vírus esteja envolvido nesta doença.

Grau A

1. Candy, B., Hotopf, M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2006. [CD004402].
2. Moura, M. D., Guimarães, T. R., Fonseca, L. M., et al. A random clinical trial study to assess the efficiency of topical applications of podophyllin resin (25%) versus podophyllin resin (25%) together with acyclovir cream (5%) in the treatment of oral hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103:64–71.

Leituras sugeridas

Dinardo, C. D., Tsai, D. E. Treatment advances in posttransplant lymphoproliferative disease. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17:368–374. *Analisa as opções de tratamento, incluindo redução de imunossupressão, rituximab e quimioterapia.*

Luzuriaga, K., Sullivan, J. L. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1993–2000. *Comprehensive review. Análise abrangente.*

Odumade, O. A., Hogquist, K. A., Balfour, H. H., Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24:193–209. *Considerações gerais.*

No Brasil

Não há muitas informações sobre a epidemiologia da infecção por EBV em nosso meio. Uma pesquisa realizada em duas localidades em Vitória, ES, mostrou elevada prevalência de anticorpos anti-EBV em crianças e adolescentes, e a maior prevalência foi associada a nível socioeconômico mais baixo. Outro estudo mostrou a variabilidade de associação entre linfoma de Burkitt e a infecção pregressa por EBV em nosso meio, sugerindo que as maiores taxas de associação estão relacionadas à infecção precoce por EBV em um contexto de baixo nível socioeconômico. Um estudo sobre as etiologias associadas a um surto de exantema que atingiu 1.248 indivíduos com menos de 40 anos, na região de Campinas, SP, entre 2003 e 2004, identificou que, entre os 519 casos que tinham diagnóstico laboratorial, 12,7% (66) eram associados ao EBV.

Bibliografia

Figueira-Silva, C. M., Pereira, F. E. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, State of Espírito Santo Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004; 37(5):409–412.

de Moraes, J. C., Toscano, C. M., de Barros, E. N., Kemp, B., Lievano, F., Jacobson, S., Afonso, A. M., Strebel, P. M., Cairns, K. L., VigiFex Group. Etiologies of rash and fever illnesses in Campinas. Brazil. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 2):S627–636.

Outros retrovírus diferentes do vírus da imunodeficiência humana

William A. Blattner

Definição

Existem atualmente quatro membros da família dos vírus linfotrópico-T humanos (HTLV): HTLV-1, descoberto em 1979; HTLV-2, descoberto em 1982; HTLV-3 e HTLV-4, descobertos em 2005. O HTLV-1 foi relacionado como a causa da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e de várias condições crônicas degenerativas, principalmente mielopatia/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) associada ao HTLV-1, ao passo que a doença associada ao HTLV-2 é rara e nenhuma associação com doença foi estabelecida com o HTLV-3 ou o HTLV-4.

O Patógeno

Pertencentes aos táxons (ou grupos) de vírus de RNA de transcrição reversa, os vírus HTLV, juntamente com o vírus da leucemia bovina, são classificados na subfamília *Retroviridae* dentro do gênero *Deltaretrovirus* (anteriormente denominado *oncovírus*). As propriedades oncogênicas desses vírus e suas estruturas moleculares os distinguem dos retrovírus da imunodeficiência humana, HIV-1 e HIV-2 (Capítulo 394), que são membros do gênero *Lentivirus*. Tanto os deltaretrovírus quanto os lentivírus são capazes de provocar uma prolongada infecção assintomática. *In vitro*, porém, o HIV-1 e o HIV-2 podem transformar as células T em linhagens celulares imortalizadas. Os HTLVs são vírus diploides de RNA de filamento único que se replicam através de cDNA, um intermediário pró-viral, por transcriptase reversa, uma enzima viral.

Epidemiologia

O HTLV-1 está amplamente disseminado pelo mundo e estima-se que entre 10 e 25 milhões de pessoas estejam infectadas por ele. A ATL maligna agressiva de células T desenvolve-se em 1% a 5% dos infectados e as doenças inflamatórias crônicas, em especial a HAM/TSP, em outros 1% a 5% ao longo da vida dos indivíduos infectados. Assim como ocorre com o HIV, a epidemiologia molecular sugere que os quatro principais subtipos de HTLV identificados em seres humanos se originaram da transmissão isolada entre espécies, de símios para humanos. A recente descoberta do HTLV-3 e do HTLV-4 foi feita em Camarões, onde vírus de primatas não humanos, estreitamente relacionados, levaram à sua descoberta em seres humanos que se

expunham porque eram caçadores de animais selvagens. Relacionadas com essa transmissão entre espécies, existem três principais linhagens de HTLV-1: Melanésio (Papua Nova Guiné, Melanésia e os aborígenes australianos), centro-africano e cosmopolita. Dentro do grupo cosmopolita existem quatro subtipos: A, transcontinental; B, japonês; C, africano ocidental; D, norte-africano. O vírus da Melanésia difere molecularmente das linhagens japonesas e africanas em 5% a 10%, como resultado da evolução independente dos vírus nas populações por dezenas de milhares de anos. A estabilidade do HTLV-1, em comparação com a do HIV-1, reflete a observação de que o HTLV favorece a expansão viral por meio da proliferação de células que abrigam o DNA pró-viral, em vez da infecção de novas células por vírions livres. Os subtipos de HTLV diferem filogeneticamente entre si por aproximadamente 30% a 40%.

O HTLV-1 não está presente de forma universal em todas as populações humanas, mas sim em agrupamentos geográficos: sul do Japão; Melanésia; Austrália (em povos aborígenes); África Ocidental e, devido ao tráfico de escravos que saía da África, o Caribe e os Estados Unidos (em afro-americanos); sul da Índia; a região de Mashhad, no Irã. Nos Estados Unidos, a infecção por HTLV-1 costuma ser encontrada em pessoas que migraram destas regiões. O HLTV-2 é encontrado nos nativos americanos nas Américas Central, do Norte e do Sul e na África Ocidental. A maior parte das infecções por HTLV-2 nos Estados Unidos e na Europa ocorre em usuários de drogas injetáveis, quando o vírus é transmitido por compartilhamento de agulhas e outras práticas relacionadas. Isolamentos iniciais de HTLV-3 e HTLV-4 foram feitos a partir de Camarões, mas ainda não se sabe qual sua extensão na África Ocidental.

Vias de Transmissão

HTLV, assim como o HIV-1, é transmitido sexualmente, por via perinatal e por transfusão ou uso de drogas injetáveis (Tabela 386-1).

Tabela 386-1

Transmissão de HTLV-1 e HTLV-2

MODO DE TRANSMISSÃO	HTLV-1	HTLV-2
MÃE PARA FILHO		
Transplacentária	Sim	Não conhecido
Leite materno	Sim	Provável
SEXUAL		
Homem-mulher	Sim	Sim
Mulher-homem	Sim	Sim
Homem-homem	Sim	Não conhecido
PARENTERAL		
Transfusão sanguínea	Sim	Sim
Uso de drogas intravenosas	Sim	Sim
COFATORES		
Úlceras genitais	Sim	Não conhecido
Produtos de transfusão celular	Sim	Sim
Compartilhamento de "material"*	Sim	Sim
CARGA ELEVADA DE VÍRUS		
Mãe-filho	Sim	Não conhecido
Heterossexual	Sim	Não conhecido

*Instrumentos para injeção intravenosa, como agulhas.

Transmissão Sexual

A transmissão sexual do HTLV-1 de homens para mulheres e de mulheres para homens, como também de homens para homens, já foi documentada. A transmissão por HTLV-1 está relacionada com a célula e parece, pelo menos, uma ordem de grandeza menos infecciosa que o HIV-1. Infecções concomitantes com outras doenças sexualmente transmissíveis, particularmente as associadas a lesões genitais ulcerativas e inflamatórias, aumentam o risco de transmissão. No HTLV-1, alta carga viral é associada a elevada transmissão. Nas regiões endêmicas para o vírus, ocorre um aumento na soroprevalência do HTLV-1 que é caracteristicamente dependente da idade. Esse primeiro aumento torna-se evidente na adolescência; é mais acentuado nas mulheres que nos homens e, nelas, continua após os 40 anos de idade, enquanto nos homens as taxas atingem um patamar por volta dos 40 anos de idade. Esse padrão reflete uma maior eficiência da transmissão de homem para mulher. No caso do HTLV-2, as taxas são iguais para ambos os sexos, o que sugere que possa haver diferenças entre os dois vírus em relação à cinética de transmissão.

Transmissão Perinatal

No HTLV-1, a transmissão pelo leite materno é mais eficaz que a transmissão *in utero* e a perinatal. Em média, 20% dos lactentes em aleitamento natural, filhos de mães HTLV-1 positivas, soroconvertem para o HTLV-1, em comparação à soroconversão de 1% a 2% dos lactentes amamentados artificialmente. Em relação a isso, o HTLV-1 difere significativamente do HIV-1; as transmissões perinatais e *in utero* são responsáveis por praticamente todas as transmissões do HIV-1 no Ocidente, enquanto o aleitamento materno corresponde a 15% a 20% das infecções de lactentes na África. Essa diferença pode refletir o fato de que os anticorpos maternos anti HTLV-1, transmitidos através da placenta, parecem neutralizar esse vírus na fase perinatal, mas não o HIV-1, que é altamente mutável. O HTLV-2 pode ser detectado no leite materno e, tal como o HTLV-1, é responsável por várias infecções na infância.

Transfusão e Uso de Drogas Injetáveis

A transmissão parenteral, seja por transfusão, seja pelo uso de drogas injetáveis, é uma importante fonte de infecção pelo HTLV. Entre os doadores de sangue nos Estados Unidos, mais da metade das infecções por HTLV são causadas pelo HTLV-2. Entre os usuários de drogas, a maioria das infecções se deve ao HTLV-2, que é transmitido de forma mais eficiente por essa via que o HTLV-1.

Tanto o HTLV-1 quanto o HTLV-2 são transmitidos em associação com componentes celulares por meio de uma “sinapse virológica”, ao contrário do HIV-1, que é transmitido por células, plasma ou produtos de plasma. Aproximadamente 50% dos receptores de sangue HTLV-1/HTLV-2 positivo apresentam soroconversão, em comparação com o HIV-1, para o qual este porcentual é acima de 95%.

A única doença com associação documentada à transmissão transfusional do HTLV-1 ou HTLV-2 é a síndrome neurológica desmielinizante associada ao HTLV, HAM/TSP. A leucemia não foi associada à transfusão de sangue com HTLV. Entre os doadores de sangue norte-americanos, que são confirmados positivos para o HTLV (pouco menos da metade é HTLV-1 positivo e o restante HTLV-2 positivo), os principais fatores de risco são o uso de drogas por via intravenosa, ter nascido em uma área endêmica para o vírus, no Caribe ou no Japão, e contato sexual com uma pessoa com essas características.

A coinfecção do HTLV-1 com o HIV-1 parece aumentar a progressão para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) através de mecanismos não explicados, possivelmente relacionados com os efeitos de proliferação celular do HTLV-1 nas células T infectadas pelo HIV-1. Essa relação não foi evidenciada para o HTLV-2. Outros modos de transmissão, envolvendo “contatos casuais” não são fonte de infecção. Os profissionais das áreas de saúde e de laboratório que sofrem acidentes com agulhas ou exposição de pele e de mucosas na ausência de barreiras de proteção apresentam pouco ou nenhum risco de infecção, mas devem ser monitorados.

Fisiopatologia

Virologia

Os vírus HTLV, que possuem RNA de fita única de genoma diploide, replicam-se através de um DNA intermediário que se integra no genoma da célula-alvo, o linfócito T, como um provírus, o que resulta em uma infecção que perdura por toda a vida. O HTLV-1 tem cerca de 100 nm de diâmetro e um envelope externo fino e eletrondenso, além de um núcleo aproximadamente esférico, também eletrondenso. O genoma total do provírus contém 9.032 nucleotídeos com duas sequências idênticas chamadas *repetições terminais longas* (LTRs) nas extremidades 5′ e 3′ do genoma, que contêm elementos reguladores que controlam a expressão viral e a produção de vírions. Os genes estruturais retrovirais (*gag* e *pol*) codificam para grandes sobreposições de poliproteínas que, mais tarde, são processadas em produtos peptídicos funcionais pela protease codificada pelo vírus e pelas proteases celulares. Os genes codificadores do vírus são: *gag* (antígeno grupo-específico), *pol* (polimerase/integrase/protease) e *env* (envelope). O vírus tem também uma série de genes reguladores (*tax* e *rex)*, além de vários produtos gênicos menores que regulam a infecção e a expressão viral. Um gene viral recentemente descoberto é o dos fatores de transcrição de zíper de leucina básica (*HBZ*), codificado pelo filamento negativo do provírus HTLV-1 e transcrito a partir de LTR da extremidade 3′. As proteínas Tax desempenham um importante papel no aumento da transcrição dos produtos gênicos virais e celulares que promovem a replicação do HTLV e a transformação dos linfócitos T humanos. Através de sua ligação com as LTRs, o Tax promove a ativação transcricional do genoma viral e, por se ligar a importantes proteínas reguladoras da célula, ele promove a ativação celular e a patogenia da doença. Através de sua ligação a reguladores da estimulação da célula e da inibição de genes supressores-chave, o Tax não apenas promove o crescimento celular, como também parece exercer impacto sobre a patogenia da doença (ver adiante). O Rex estabiliza o mRNA viral, essencial para a exportação do Gag/ Pol de extensão completa e do mRNA de Env de dobra simples do núcleo para o citoplasma. O HBZ inibe a ativação mediada pelo Tax de transcrição do gene viral por meio da LTR da extremidade 5′ e estimula a proliferação de células infectadas.

Ciclo de Vida Viral

O ciclo de vida dos HTLVs envolve a ligação, a fusão de membrana e a transcrição reversa de um RNA modelo para um DNA pró-virótico circular, que é então transportado para o núcleo celular e integrado ao genoma do hospedeiro. Tanto a transmissão livre quanto a transmissão entre células do HTLV-1 têm sido documentadas, com uma sinapse viral entre células envolvida na transmissão célula a célula. Uma vez que a célula foi infectada, a expansão viral ocorre, principalmente, por meio da proliferação de células que abrigam o DNA e não através de ciclos repetidos de infecção célula a célula. Glut-1, o mais importante transportador de glicose dos vertebrados, é o receptor celular utilizado pelo HTLV-1 para se ligar à célula. Dada à ubiquidade desse receptor, o trofismo celular de HTLV-1 para os linfócitos $CD4^{+}$ e de HTLV-2 para as células $CD8^{+}$ parece envolver mecanismos transcricionais pós-infecção. Em contrapartida, o HIV tem como alvo as células $CD4^{+}$ ao se ligar diretamente a um receptor celular específico. Depois da entrada do vírus na célula e seu desenvelopamento, o RNA viral é transcrito pela transcriptase

reversa, uma polimerase de DNA dependente de RNA, que é associada ao RNA do núcleo da partícula viral, em um DNA de dupla fita. Este DNA viral de dupla fita integra-se ao núcleo da célula hospedeira utilizando uma integrase codificada pelo vírus, o que resulta em uma infecção permanente da célula. Os elementos da LTR viral são essenciais para a integração e a regulação da expressão gênica viral com regulação, por sua vez, a partir tanto de Tax quanto de HBZ.

Patogênese da Leucemia de Células T do Adulto

O HTLV-1 está integralmente envolvido na patogênese da ATL através de um processo de múltiplos estágios, que inclui a integração clonal do vírus (às vezes incluindo sequências virais parciais das quais *tax* sempre faz parte) em sequências gênicas celulares ativas. É interessante notar que o HBZ está sempre presente em ATL e a sua quantificação pode ser um marcador útil para a monitoração da resposta ao tratamento. O padrão clonal de integração indica que a ATL é derivada de uma única célula tumoral transformada, que se originou de uma infecção viral *antes* da transformação e não após a interação com um vírus passageiro. O Tax é uma oncoproteína que interage com inúmeras proteínas celulares para reprogramar os processos celulares para alterar a transcrição, a regulação do ciclo da célula, a reparação do DNA e a apoptose, permitindo, assim, que as células com mutações carcinogênicas potenciais sobrevivam e escapem da morte celular.

Em alguns portadores sãos, desenvolvem-se proliferações policlonais e oligoclonais de células T, podendo, mais tarde, evoluir para alterações malignas ou desaparecer espontaneamente. As “células em flor” morfologicamente distintas (Fig. 386-1B), que representam as células T com núcleos profundamente lobulados que lembram células leucêmicas ATL, são observadas em esfregaços de sangue periférico de portadores sãos. É detectado um aumento do seu número em pessoas com maiores cargas virais de HTLV.

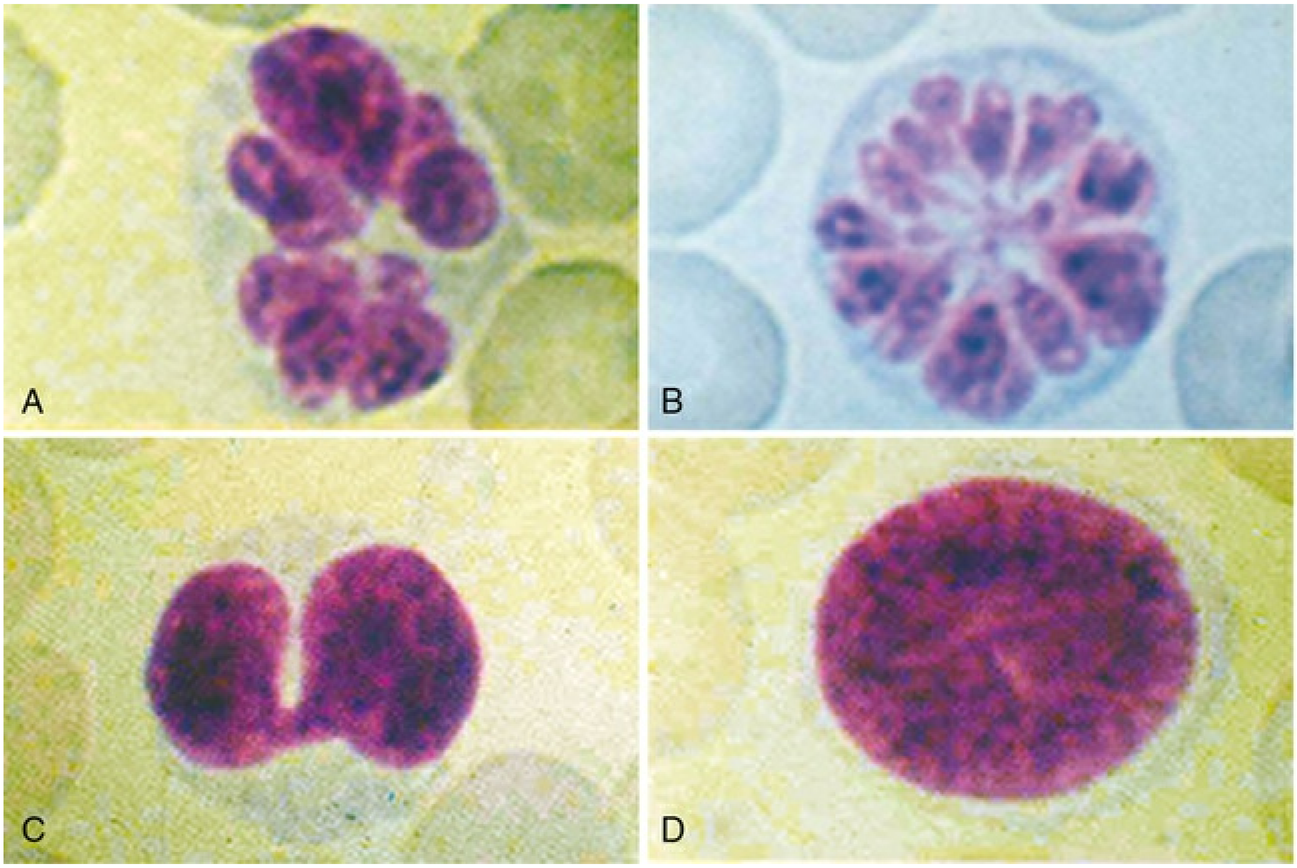

FIGURA 386-1 Fotomicrografias que mostram as características morfológicas das células leucêmicas observadas em diferentes subtipos de leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL). **A** e **B**, Morfologia polilobulada do tipo aguda, com a "célula em flor" altamente característica mostrada em **B**. **C**, Célula clivada típica observada na ATL crônica. **D**, Morfologia típica de ATL indolente. (Cortesia de K. Yamaguchi e K. Takatsuki.)

Patogenia da Mielopatia e da Paraparesia Espástica

A superprodução viral, medida como altas cargas virais, parece resultar de respostas imunológicas inapropriadas do hospedeiro, caracterizadas por altíssimos níveis de linfócitos T citotóxicos. Alterações locais patológicas no tecido neuronal podem ser o resultado de danos imunomediados causados por respostas mal direcionadas para moléculas que mimetizam proteínas virais ou por dano local devido ao dano de tecidos neuronais induzido por citocinas, uma vez que as células de HTLV-1 se infiltram no espaço perivascular e nos neurônios do sistema nervoso central (SNC), particularmente a medula espinal.

Leucemia/linfoma de células t do adulto

Epidemiologia e fisiopatologia

A incidência cumulativa de leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) ao longo da vida, em pessoas infectadas com o HTLV-1, se situa entre 2% e 6%; assim, cerca de 2.500 a 5.000 casos ocorrem, por ano, nos cerca de 10 a 25 milhões de indivíduos infectados em todo o mundo. Cerca de 30 casos se desenvolvem nos Estados Unidos anualmente. Embora as taxas de infecção por HTLV-1 em adultos seja muito mais alta nas mulheres, as

taxas iguais de ATL em homens e mulheres sugerem que a exposição no início da vida está associada a um maior risco para a doença subsequente. Em áreas onde o HTLV-1 é endêmico, como o sul do Japão e as ilhas do Caribe, a ATL é responsável por pelo menos metade das neoplasias malignas linfoides diagnosticados em adultos. Em uma série de casos pediátricos de ATL, quatro dos oito pacientes compartilhavam uma deleção homozigótica no *locus* do gene p16, e a exclusão de éxons 7 e 8 de p53 foi detectada em outra criança, sugerindo, assim, que uma predisposição genética interage com a infecção viral para acelerar a evolução da doença.

Manifestações clínicas

A doença mais comum causada pelo HTLV-1 é a ATL, um tipo de linfoma de linfócitos T ou células *natural killer*, segundo a nova classificação da Organização Mundial de Saúde (Tabela 386-2). A ATL é um linfoma de alto grau (Capítulo 191), geralmente de morfologia grande, média ou pleomórfica (ou de morfologia combinada) e estágio clínico avançado, estando ainda associada a mau prognóstico.

Tabela 386-2

Doenças associadas ao HTLV

DIAGNÓSTICO	NATUREZA DA SÍNDROME	FORÇA DE ASSOCIAÇÃO
DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1		
Leucemia/linfoma de células T do adulto	Doença linfoproliferativa agressiva maligna de linfócitos T maduros	Forte
Mielopatia e paraparesia espástica tropical associadas ao HTLV (HAM/TSP)	Síndrome desmielinizante progressiva crônica dos tratos motores longos da medula espinal	Forte
Polimiosite	Síndrome inflamatória degenerativa dos músculos esqueléticos	Provável
Miosite por corpos de inclusão esporádica	Doença muscular inflamatória recém-descoberta associada ao HTLV	Possível
Dermatite infecciosa	Eczema crônico generalizado em adultos e crianças; potencial para pré-leucemia e imunodeficiência	Forte
Uveíte	Infiltração inflamatória da úvea	Forte
Síndrome de Sjögren/ceratoconjuntivite seca	Perda da produção lacrimal e olhos secos, boca seca	Provável
Alveolite pulmonar linfocítica /alveolite fibrosante criptogênica	Infiltrado pulmonar envolvendo linfocitose T em pulmões de pacientes com HAM/TSP e uveíte por HTLV	Possível
Artrite associada ao HTLV	Poliatropatia das grandes articulações; fator reumatoide positivo, com infiltração da sinóvia por células positivas para o HTLV-1	Provável
Imunodeficiência	Associação subclínica (p. ex., redução da resposta à PPD) ou clínica (p. ex., associação à tuberculose clínica e resposta insatisfatória à terapêutica para estrongiloidíase sintomática)	Provável
Condições clínicas diversas	Relatos de casos de câncer de pulmão de pequenas células com integração de HTLV-1 monoclonal e câncer cervical invasivo	Indeterminado
DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-2		
Mielopatia associada ao HTLV	Aumento do número de casos entre os doadores de sangue	Definida, mas rara

PPD = derivado proteico purificado.

A forma aguda da ATL, responsável por cerca de 55% dos casos, é caracterizada por um linfoma de células T maduras, agressivo, que se apresenta com uma contagem elevada de leucócitos, hipercalcemia e envolvimento cutâneo. A ATL do tipo linfoma (cerca de 20% dos casos) compartilha todas as características de uma ATL aguda, exceto no envolvimento do sangue periférico. Outros casos lembram a leucemia T pró-linfocítica e são chamados de *ATL crônica* (cerca de 20% dos casos). A ATL indolente (*smoldering*) (aproximadamente 5%) pode ser clinicamente similar à micose fungoide/síndrome de Sézary, com envolvimento cutâneo manifestado como eritema, placas infiltrativas ou tumores. Um longo pródromo de sinais (p. ex., eritemas cutâneos) e sintomas (p. ex., febre) é, às vezes, observado na ATL crônica e indolente antes da transformação em uma

ATL aguda ou tipo linfoma, que é rapidamente fatal.

Diagnóstico

Deve-se considerar o diagnóstico em um adulto com linfoma de células T maduras e hipercalcemia ou envolvimento cutâneo (ou ambos), com células em flor características (Fig. 386-1B), particularmente se o indivíduo pertence a um grupo de risco conhecido ou se é proveniente de região endêmica. O diagnóstico é estabelecido por pesquisa sorológica de anticorpos anti-HTLV-1. O HTLV-1 e o HTLV-2 são detectados rotineiramente em exames de triagem em bancos de sangue e confirmados por "Western Blotting". A reação em cadeia da polimerase (PCR) pode detectar a infecção e distinguir o tipo de vírus. A "célula em flor" citologicamente distinta, uma condição "*sine qua non*" de leucemia associada ao HTLV-1 (Fig. 386-1), é também observada em portadores aparentemente saudáveis e pode indicar o risco de ATL no futuro. Em alguns casos com manifestações clínicas características, a pesquisa de anticorpos é negativa, mas a pesquisa de provírus é positiva em células sanguíneas e amostras de biópsia submetidas a PCR.

Tratamento Rx

A conduta expectante é uma opção para pacientes com ATL indolente ou crônica, mas a quimioterapia convencional (Capítulo 191), incluindo prednisona, com ou sem ciclofosfamida, às vezes é usada na forma crônica. A terapia mais agressiva está associada à imunidade alterada e altas taxas de infecção oportunista.

Os tipos agudo e linfoma da ATL são linfomas agressivos de alto grau, cujas taxas de resposta inicial a regimes padronizados (Capítulo 191) são de 66%, incluindo uma taxa de resposta completa de 32%. No entanto, as respostas são de curta duração, com recidivas que podem ocorrer em semanas a meses e, muitas vezes, envolvem o SNC. Novas terapias com denileucina diftitox (conjugado de interleucina-2 e toxina diftérica), cujo alvo é o receptor de interleucina-2 de alta afinidade nas células ATL, estão em ensaios clínicos. Relatórios recentes sugerem um papel terapêutico dos transplantes de células-tronco hematopoéticas (Capítulo 181), com uma taxa de sobrevida global de 3 anos relatada de 73% e de sobrevida sem evolução de 67%, com desaparecimento do vírus detectável na maior parte dos pacientes.

Prognóstico

A ATL indolente tem, relativamente, um bom prognóstico, com uma taxa de sobrevida de 5 anos de 70%. O subtipo crônico tem uma taxa de sobrevida de 5 anos de 20%. Para as formas agressivas de ATL aguda e tipo linfoma, a taxa média de sobrevida sem a doença é de 0,6 anos, com uma taxa de sobrevida global de 0,8 anos. Os fatores prognósticos negativos significativos incluem mau estado geral no momento do diagnóstico, idade mais avançada, estágio adiantado, hipercalcemia e níveis elevados de desidrogenase lática sérica. A morte geralmente resulta de um crescimento rápido das células tumorais, hipercalcemia, sépse bacteriana e infecções oportunistas e outras complicações

infecciosas.

Mielopatia e paraparesia espástica tropical associadas ao HTLV

Epidemiologia e fisiopatologia

O HTLV-1 causa uma síndrome neurológica inflamatória conhecida como HAM/TSP. A incidência da doença durante a vida dos indivíduos infectados é de cerca de metade daquela observada na ATL, afetando aproximadamente 1% a 2% dos portadores. A HAM/TSP é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens. A maior parte dos casos em adultos ocorre dos 30 aos 50 anos de idade, embora casos já tenham ocorrido em crianças com menos de 3 anos de idade. Estes padrões sugerem que o período de latência da HAM/TSP é menor do que o observado na ATL e que a exposição ao vírus, seja na infância ou na vida adulta, pode desencadear a doença. Mais de uma dúzia de casos de HAM/TSP associados ao HTLV-2 foram relatados, mas a ocorrência é rara em comparação com portadores HTLV-1.

A patogênese resulta do tráfico de células infectadas T nas áreas perivasculares e no parênquima da medula espinal, onde provocam astrocitose. A inflamação permanente das substâncias branca e cinzenta da coluna vertebral resulta em uma desmielinização progressiva e preferencial e em degeneração das colunas laterais e posteriores, seguidas, ao longo do tempo, da perda de mielina e axônios nas colunas anteriores.

Manifestações clínicas

Os sintomas incluem marcha rígida, espasticidade, fraqueza dos membros inferiores, dores nas costas, incontinência urinária e impotência, e (raramente) ataxia. O sintoma inicial é andar rígido, que evolui (geralmente de forma lenta) para espasticidade e fraqueza cada vez mais intensas, havendo, mais tarde, o desenvolvimento de incontinência e impotência. Diferentemente da esclerose múltipla clássica (Capítulo 419), a HAM/TSP é caracterizada por um curso geralmente lento e progressivo, sem oscilação dos sintomas e com desmielinização de neurônios motores longos, mas não do SNC. Porém, alguns casos têm progressão aguda, principalmente aqueles associados à transfusão de sangue contaminado pelo HTLV-1. Não é raro que outras manifestações de doença "autoimune" associada ao HTLV-1 coincidam com a síndrome neurológica (ver adiante).

Diagnóstico

O diagnóstico é suspeitado em pacientes com distúrbio do SNC não explicado e perda das funções do trato piramidal e é confirmado pela testagem sérica de anticorpos anti-HTLV-1. As bandas de imunoglobulina oligoclonais no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com HAM/TSP reagem a antígenos HTLV-1, e a razão LCR para soro de anticorpos antiHTLV-1 é maior que 1. A detecção por PCR de antígeno de HTLV-1 no LCR também é diagnóstica. As lesões medulares muitas vezes parecem hiperintensas na

ressonância magnética ponderada em T2.

Tratamento

Os corticosteroides (metilprednisolona intravenosa 1,5 g durante 3 dias consecutivos na primeira semana, 2 dias consecutivos na segunda semana, 1 dia na terceira semana e, depois, mensalmente durante 6 meses; uma alternativa é prednisona por via oral, 1 mg/kg/dia com redução gradual das doses por 2 a 4 meses) diminuem os sintomas em aproximadamente 40% dos casos, especialmente no início da doença ou em pacientes com progressão rápida. O interferon alfa (3 MU três vezes por semana) pode melhorar os sintomas neurológicos. A pentoxifilina (400 a 1.200 mg/dia) reduz os níveis do fator de necrose tumoral -α e de interferon-γ e tem melhorado a deficiência motora, especialmente espasticidade, em ensaios não controlados. A ciclofosfamida também auxilia alguns pacientes. A espasticidade pode ser tratada com tizanidina (de 2 a 12 mg/dia) e injeção de toxina botulínica (100 a 400 IU a cada 4 a 6 meses). A incontinência urinária é tratada com oxibutinina (de 5 a 30 mg diariamente), imipramina (de 10 a 75 mg/dia) ou mesilato de doxazosina (1 a 6 mg/dia); a retenção urinária é tratada com betanecol (10 a 50 mg/dia). O tratamento com danazol (100 a 400 mg/dia, divididos em duas doses) resulta em melhora da incontinência urinária e fecal, mas não dos déficits neurológicos de base. Os ensaios clínicos estão em andamento com Hu-Mik-(Beta)1, um anticorpo geneticamente modificado que bloqueia a ação da interleucina-15 com o objetivo de enfrequecer a resposta autoimune que resulta na HAM/TSP.

Prognóstico

O prognóstico da HAM/TSP é ruim, com progressão inexorável da deterioração neurológica.

Outras doenças associadas ao HTLV

A HAM/TSP é o protótipo de uma série de síndromes imunomediadas caracterizadas por alta carga viral, ativação imunológica e mecanismos patogênicos indiretos produzidos por alterações na função imune induzidas pelo vírus. Os exemplos incluem polimiosite do músculo esquelético, miosite por corpos de inclusão esporádica, uveíte (de 30% a 40% dos casos em áreas endêmicas para HTLV), artropatia das grandes articulações, alveolite linfocitária pulmonar/alveolite fibrosante criptogênica, síndrome de Sjögren/ceratoconjuntivite seca e dermatite infecciosa, que é uma síndrome pediátrica caracterizada pela incapacidade de eliminar infecções saprófitas da pele (Tabela 386-2). Os portadores de HTLV-1 apresentam também taxas elevadas de câncer do colo do útero invasivo, tuberculose, infestações parasitárias (p. ex., estrongiloidíase), escabiose e eczema generalizado refratário associado a dermatite infecciosa. Um estudo prospectivo com usuários de drogas infectados com HTLV-2 mostrou um excesso de mortes relacionadas com asma e maior frequência de infecções cutâneas e em tecidos moles.

Prevenção

Geralmente, os pacientes procuram ajuda médica quando confrontados com um resultado positivo para HTLV, com base na triagem de bancos de sangue. É necessário confirmar com o ”Western blot“ (imunodetecção de proteínas) ou PCR. Deve ser enfatizado aos pacientes confirmados positivos para o HTLV, que complicações relacionadas com infecção pelo HTLV-I são raras e que dificilmente o HTLV-2 é responsável por doenças clínicas. Em segundo lugar, deve ser enfatizado que os vírus não são facilmente transmissíveis. Em terceiro, o paciente deve receber um aconselhamento claro acerca da distinção entre os vírus HTLV e HIV, pois o grande medo que os pacientes apresentam é saber se são portadores do “vírus da AIDS”. Outras diretrizes para a prevenção incluem o seguinte:

- O sangue oriundo de doações deve passar por um rastreamento antes da transfusão e os doadores positivos devem ser excluídos da doação.
- As mães positivas para o HTLV-1/HTLV-2 devem ser desencorajadas a amamentar, para prevenção da transmissão de mãe para filho (exceto em situações específicas, como nos trópicos, onde a doença diarreica em lactentes não amamentados apresenta um grande risco de morbidade e mortalidade).
- Os preservativos devem ser usados por casais sorodiscordantes, mas, considerando-se a frequência relativamente baixa de transmissão sexual em cada contato sexual, os casais que desejam engravidar podem fazer coincidir as relações sexuais desprotegidas com os períodos de fertilidade máxima. Essas decisões, no entanto, requerem uma discussão cuidadosa entre médico e paciente.

A profilaxia pós-exposição com zidovudina não é recomendada, já que sua eficácia profilática na infecção por HTLV não foi estabelecida. As vacinas contendo vírus inteiros e antígenos recombinantes do envelope do HTLV-1 mostraram-se efetivas em prevenir a infecção pelo HTLV-1 em macacos e em um modelo de coelho. Todavia, é pouco provável que seja desenvolvida algum dia uma vacina para seres humanos, tendo em vista a baixa incidência da doença.

Leituras sugeridas

Bittencourt, A. L., de Oliveira Mde, F. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol*. 2010; 49:1099–1110. *Análise.*

Iwanaga, M., Watanabe, T., Utsunomiya, A., et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010; 116:1211–1219. *Entre 1.218 infectados por HTLV1 observados prospectivamente por 6 anos, 14 progrediram pata ATL, e alta carga viral na inclusão foi um fator de risco.*

Suzumiya, J., Ohshima, K., Tamura, K., et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Ann Oncol*. 2009; 20:715–721. *Atualização em fatores de risco e prognóstico no contexto da terapia atual.*

No Brasil

No Brasil, a infecção por HTLV não faz parte da relação de doenças de notificação

compulsória. Em nosso meio, a prevalência da infecção por HTLV na população geral é variável, desde 0,15%, em São Paulo, até 1,8% na Bahia. Entretanto, observa-se que em determinados grupos a prevalência é bastante elevada, como ocorre com usuários de drogas endovenosas na Bahia (35,2%), pacientes com doenças hematológicas no Rio de Janeiro (18,2%), pacientes com HIV/AIDS em São Paulo (10%), profissionais do sexo do Rio de Janeiro e Minas Gerais (4%). Adicionalmente, observou-se que índios Yanomami, populações do Mato Grosso do Sul e descendentes de japoneses também têm elevada taxa de prevalência da infecção. Estudo realizado no Pará em 2008 identificou prevavência de infecção por HTLV de 0,3% em gestantes, 95,3% das infecções por HTLV-1. Início precoce da vida sexual e ter sido amamentada por mais de 6 meses foram fatores associados à infecção. A coinfecção com sífilis e HIV esteve presente em 10,8% das gestantes com HTLV.

Bibliografia

Carneiro-Proietti, A. B., Ribas, J. G., Catalan-Soares, B. C., Martins, M. L., Brito-Melo, G. E., Martins-Filho, O. A., Pinheiro, S. R., Araujo Ade, Q., Galvao-Castro, B., de Oliveira, M. S., Guedes, A. C., Proietti, F. A. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35:499–508.

Guia do Manejo Clínico do Paciente com H.T.L.V. Ministério da Saúde. *Brasília*. 2004.

Ishak, R., Vallinoto, A. C., Azevedo, V. N., Ishak, M., de, O. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2003; 19:901–914.

Sequeira, C. G., Tamegão-Lopes, B., Santos, E. J.M., Ventura, A. M.R., Moraes-Pinto, M. I., Succi, R. C.M. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the state of Pará Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(4):453–456.

387

Enterovírus

José R. Romero

Definição

Os enterovírus pertencem ao gênero *Enterovirus* da família *Picornaviridae*. A classificação taxonômica original dos enterovírus baseou-se, inicialmente, nas manifestações da doença em humanos e em modelos animais, e, mais tarde, em padrões de replicação em cultura de células, como também em características físico-químicas. De acordo com esse esquema, a classificação tradicional reconheceu cinco espécies dentro do gênero: poliovírus, vírus Coxsackie A, vírus Coxsackie B, enterovírus e enterovírus numerados (Tabela 387-1). Com o advento da virologia molecular, a classificação passou a se basear na análise filogenética da sequência de ácido nucleico de VP1, a principal proteína do capsídeo enteroviral. Essa metodologia molecular expandiu o número de espécies reconhecidas de 64 para mais de 100.

Tabela 387-1

Classificação dos enterovírus humanos

CLASSIFICAÇÃO TRADICIONAL	
Espécies	**Sorotipos**[*]
Poliovírus (PV)	1-3
Vírus Coxsackie A (CAV)	1-22, 24
Vírus Coxsackie B (CBV)	1-6
Ecovírus (E)	1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33
Enterovírus (EV)	68-71

CLASSIFICAÇÃO REVISTA	
Espécies[†]	**Sorotipos**[‡]
Enterovírus humano A	CAV2-8, 10, 12, 14, 16
	EV71, 76, *90*, *91*
Enterovírus humano B	CAV9
	CBV1-6
	E1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33
	EV69, 73-75, 77, 78, *79-88*, *100*, *101*
Enterovírus humano C	PV1-3
	CAV1, 11, 13, 17, 19-22, 24
Enterovírus humano D	EV 68, 70

[*]CAV23, E8, E10, E22, E23, E28 e EV72 foram reclassificados.

[†]Os poliovírus foram agrupados em enterovírus humanos C.

[‡]Os sorotipos em itálico e negrito representam aqueles que ainda não foram reconhecidos pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus.

O Patógeno

Os enterovírus são vírus pequenos (30 nm de diâmetro), não envelopados, com forma icosaédrica. O capsídeo viral é composto de quatro proteínas virais (de VP1 a VP4). Os enterovírus possuem um genoma de RNA de filamento único, de sentido positivo, de aproximadamente 7,4 quilobase (kb). A extremidade 5′ do genoma é ligada covalentemente à uma proteína pequena, VPg. O genoma é organizado em uma longa região não codificante (≈740 nucleotídeos) da extremidade 5′, que precede um único quadro aberto de leitura contínua medindo cerca de 6.630 nucleotídeos. O quadro aberto de leitura, que é seguido de uma pequena região não codificante da extremidade 3′ e uma cauda poliadenilada na extremidade, produz uma única poliproteína grande que é pós-translacionalmente modificada para produzir quatro proteínas do capsídeo e sete proteínas não estruturais.

As regiões não codificantes 5′ e 3′ participam da replicação do genoma viral. Determinantes de neurovirulência foram identificadas no interior da região não codificante 5′ do poliovírus.

Epidemiologia

Em todo o mundo, cerca de 1 bilhão de infecções ou mais por enterovírus ocorrem anualmente. Nos Estados Unidos, entre 30 e 50 milhões de infecções anualmente resultam em cerca de 10 a 15 milhões de casos sintomáticos.

Os seres humanos são o único reservatório conhecido dos enterovírus. As infecções enterovirais são sazonais e a maioria delas ocorre durante o verão e no início do outono em regiões temperadas. Por exemplo, mais de 80% das infecções ocorrem nos Estados Unidos de junho a outubro. Em regiões tropicais e subtropicais, as infecções continuam durante o ano todo, com uma incidência aumentada durante a estação chuvosa.

Globalmente, os sorotipos de enterovírus circulantes dominantes podem variar anualmente por região geográfica. Nos Estados Unidos, 15 sorotipos são responsáveis por cerca de 85% de todos os casos isolados relatados (Tabela 387-2).

Tabela 387-2

Sorotipos de enterovírus mais comuns apresentados por laboratórios públicos de saúde, municipais e estaduais ao cdc, 1970-2005

SOROTIPO DE ENTEROVÍRUS	PORCENTAGEM
Ecovírus 9	11,8
Ecovírus 11	11,4
Ecovírus 30	10,1
Vírus Coxsackie B 5	8,7
Ecovírus 6	6,1
Vírus Coxsackie B 2	5,2
Vírus Coxsackie A 9	4,8
Ecovírus 4	4,6
Vírus Coxsackie B 4	4,2
Ecovírus 7	4,0
Vírus Coxsackie B 3	3,9
Ecovírus 18	2,7
Vírus Coxsackie B 1	2,3
Ecovírus 3	1,9
Ecovírus 5	1,8
Total	83,5

De Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Enterovirus surveillance — United States, 1970-2005. *MMWR Surveill Summ*. 2006;55(8):1-20.

Mais de 80% das infecções ocorrem em indivíduos com menos de 20 anos, sendo a maior incidência em recém-nascidos e crianças de quatro anos ou menos. Aproximadamente 45% de todas as infecções ocorrem em lactentes com menos de um ano de idade. Entre os membros da família de crianças infectadas, evidências clínicas ou sorológicas de infecção secundária podem ser observadas em mais de 50% dos indivíduos suscetíveis. Uma preponderância masculina é observada em pessoas com menos de 20 anos (relação masculino-feminino de 1,4), mas não em indivíduos mais velhos.

Tanto os surtos comunitários como os localizados têm sido relatados em unidades neonatais, berçários, creches, escolas, acampamentos e equipes esportivas. Ocasionalmente, os enterovírus também têm sido associados a pandemias, como ocorreu com a conjuntivite hemorrágica aguda causada pelo enterovírus 70 e vírus Coxsackie A 24.

O uso de vacinas vivas de poliovírus atenuados tem levado ao problema de poliovírus derivados de vacina (VDPVs) como resultado da excreção de linhagens da vacina reversora de doenças neurológicas (Sabin) a partir de indivíduos imunodeficientes ou como resultado da recombinação natural entre as linhagens de poliovírus Sabin e os membros da espécie C do enterovírus humano. Os VDPVs que podem circular no ambiente com evidências de transmissão pessoa para pessoa foram denominados poliovírus circulantes derivados de vacina (cVDPVs). Um terceiro grupo de VDPVs, designado como VDPVs ambíguos, são isolados clínicos a partir de indivíduos sem imunodeficiência conhecida ou em esgotos, cuja última origem é desconhecida. Similares ao poliovírus selvagem, os cVDPVs podem causar paralisia flácida aguda em indivíduos não imunizados ou imunizados incompletamente. Surtos da doença por cVDPV foram relatados no Camboja, China, República Dominicana, Egito, Haiti, Indonésia, Madagascar, Mianmar, Nigéria e Filipinas. Como resultado de programas eficazes de imunização contra a poliomielite, os poliovírus selvagens permanecem endêmicos apenas na Índia, no Afeganistão, Paquistão e Nigéria, onde são periodicamente introduzidos em países vizinhos.

Fisiopatologia

Os poliovírus e a maioria dos enterovírus não pólio são transmitidos por via fecal-oral. Exceções notáveis incluem os vírus Coxsackie A 21, que é transmitido por via respiratória, e enterovírus 70, que pode se espalhar por fômites contaminados ou secreções oculares e respiratórias. Evidências também apoiam a transmissão transplacentária.

A ingestão de enterovírus resulta em infecção de células da faringe e, como o vírus é resistente a ácidos, do trato gastrointestinal inferior. A replicação viral inicial, que ocorre na mucosa dos tratos nasofaríngeo e intestinal (*i. e.*, tonsilas e placas de Peyer), leva à semeadura nos linfonodos mesentéricos e cervicais profundos. Uma replicação adicional nesses locais resulta em uma viremia menor com a proliferação em múltiplos órgãos, incluindo o fígado, pulmões, coração e sistema nervoso central (SNC). A replicação viral nesses locais causa muitas das manifestações clínicas da infecção, sendo seguida de uma viremia maior que pode infectar o SNC, se ele foi poupado durante a viremia inicial. O vírus é eliminado por anticorpos neutralizantes tipo específicos dirigidos para as

proteínas do capsídeo sete a dez dias após a infecção. Os anticorpos IgA aparecem nos tratos respiratório e gastrointestinal de duas a quatro semanas após a infecção.

A resposta imune humoral do hospedeiro parece ser crucial na prevenção e erradicação de infecções por enterovírus. Imunodeficiência de células B, congênita ou adquirida, pode resultar em infecção prolongada ou crônica, e os interferons, células *natural killer* e células T gama ou delta podem desempenhar papéis na regulação da resposta de células T do hospedeiro.

Os achados histopatológicos em pacientes que estão morrendo de poliomielite (Capítulo 423) revelam necrose neuronal em associação com infiltrados mononucleares e polimorfonucleares que se distribuem de forma perivascular no início, mas são encontrados depois, difusamente, na substância cinzenta dos cornos anteriores da medula espinal, na formação reticular do encéfalo posterior, nos núcleos vestibulares e núcleos fastigiais do cerebelo. Nas infecções do SNC por enterovírus não pólio em hospedeiros imunocompetentes, os achados incluem edema das meninges e do parênquima cerebral, com infiltração linfocítica perivascular microscópica, aumento do número de oligodendrócitos e áreas focais de necrose e hemorragia. Em casos de miocardite enteroviral (Capítulo 60), uma inflamação de células mononucleares relaciona-se com a necrose do miocárdio generalizada seguida de fibrose, que pode ser focal, mas resulta em lesão do miocárdio.

Manifestações clínicas

O período de incubação das infecções por enterovírus geralmente é de três a seis dias. Dependendo do sorotipo e da idade do paciente, o equivalente a 90% dos indivíduos infectados podem ter infecções subclínicas. Os enterovírus são responsáveis por uma grande variedade de síndromes clínicas que afetam quase todos os sistemas de órgãos, e nenhum sorotipo de enterovírus está exclusivamente associado a uma única doença ou síndrome clínica (Tabela 387-3).

Tabela 387-3

Manifestações clínicas de infecções por enterovírus não pólio*

SÍNDROME CLÍNICA	VÍRUS COXSACKIE A†	VÍRUS COXSACKIE B	ECOVÍRUS‡	ENTEROVÍRUS
Infecção assintomática	Todos os sorotipos	Todos os sorotipos	Todos os sorotipos	Todos os sorotipos
Doença febril indiferenciada ("gripe de verão"), com ou sem sintomas respiratórios	Todos os sorotipos	Todos os sorotipos	Todos os sorotipos	68, 70, 71
Meningite asséptica (muitas vezes associada a um exantema)	1, <u>2</u>, 3, <u>4</u>, <u>5</u>, 6, <u>7</u>, 8, <u>9</u>, <u>10</u>, 11, 14, <u>16</u>, 17, 18, 22, 24	<u>1</u>, <u>2</u>, <u>3</u>, <u>4</u>, <u>5</u>, 6	1, 2, 3, <u>4</u>, 5, <u>6</u>, 7, 8, <u>9</u>, 10, <u>11</u>, 12, 14, <u>16</u>, 17, 18, 19, 20, 21, 25, <u>30</u>, 31, <u>33</u>	<u>70, 71</u>
Encefalite	2, 4, 5, 6, 7, <u>9</u>, 10, 16	1, <u>2</u>, <u>3</u>, <u>4</u>, <u>5</u>	2, 3, <u>4</u>, <u>6</u>, 7, <u>9</u>, <u>11</u>, 14, 17, 18, 19, 25, <u>30</u>, 33	70, <u>71</u>
Doença paralítica (similar à poliomielite)	<u>4</u>, 5, 6, <u>7</u>, <u>9</u>, 10, 11, 14, 16, 21, 24	1, <u>2</u>, <u>3</u>, <u>4</u>, <u>5</u>, 6	1, <u>2</u>, <u>4</u>, <u>6</u>, 7, <u>9</u>, <u>11</u>, 14, 16, 17, 18, 19, <u>30</u>	68, <u>70</u>, <u>71</u>
Miopericardite	1, 2, <u>4</u>, 5, 7, 8, <u>9</u>, 14, <u>16</u>	<u>1</u>, <u>2</u>, <u>3</u>, <u>4</u>, <u>5</u>, <u>6</u>	1, 2, 3, 4, <u>6</u>, 7, 8, <u>9</u>, <u>11</u>, 14, 16, 17, 19, 25, 30	
Pleurodinia	1, 2, 4, 6, 9, 10, 16	<u>1</u>, <u>2</u>, <u>3</u>, <u>4</u>, <u>5</u>, <u>6</u>	<u>1</u>, 2, 3, <u>6</u>, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 25, 30	
Herpangina	<u>1</u>, <u>2</u>, <u>3</u>, <u>4</u>, <u>5</u>, <u>6</u>, <u>7</u>, <u>8</u>, 9, <u>10</u>, 16, <u>22</u>	<u>1</u>, 2, 3, 4, <u>5</u>	6, 9, 11, <u>16</u>, 17, [22], <u>25</u>	71
Doença de mão, pé e boca	4, <u>5</u>, 7, <u>9</u>, <u>10</u>, <u>16</u>	2, 5	7	<u>71</u>
Exantemas	2, 4, 5, 6, 7, <u>9</u>, 10, <u>16</u>	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 5, 6, <u>9</u>, <u>11</u>, <u>16</u>, 18, 25	71
Resfriado comum	2, 10, <u>21</u>, <u>24</u>	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 8, 9, 11, 20, 25	
Infecções respiratórias inferiores (bronquiolite, pneumonia)	7, <u>9</u>, <u>16</u>	1, 2, 3, 4, 5	4, 8, 9, 11, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 30	68, 71
Conjuntivite hemorrágica aguda§	<u>24</u>			70
Doença generalizada do recém-nascido	3, 9, 16	1, <u>2</u>, <u>3</u>, <u>4</u>, <u>5</u>	3, 4, 6, 7, 9, <u>11</u>, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 30	

*Um grande número de sorotipos de enterovírus foi envolvido na maior parte dessas síndromes, pelo menos em casos esporádicos. Os sorotipos listados são aqueles que têm sido clara ou frequentemente implicados. Os sorotipos com uma forte associação estão sublinhados.

†Como o isolamento de muitos vírus Coxsackie A requer a inoculação do rato lactente, eles são provavelmente subnotificados como causas da doença.

‡A conjuntivite sem hemorragia é frequentemente observada em associação com outras manifestações em pacientes infectados com muitos vírus Coxsackie A e B e ecovírus, em especial os vírus Coxsackie A 9, A 16 e de B 1 a B5 e os ecovírus 2, 7, 9, 11, 16 e 30.

De Modlin JR. Enterovirus. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008, with minor changes.

A síndrome enteroviral mais frequente, observada em cerca de 50% a 80% dos casos, é a doença febril, que ocorre mais comumente em crianças na primeira infância (de zero a seis anos). O início da doença é súbito, com febre, falta de apetite, letargia, irritabilidade,

vômitos, diarreia e sintomas do trato respiratório alto. Os achados físicos são mínimos e consistem em edema leve na faringe e na conjuntiva e linfadenopatia. Podem estar presentes exantemas em cerca de 25% dos casos.

Diagnóstico

As técnicas de amplificação do ácido nucleico (p. ex., reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa [RT-PCR] e amplificação baseada na sequência de ácidos nucleicos) são os métodos preferidos para detectar e identificar todos os enterovírus. Diversos estudos documentaram que as técnicas de amplificação do ácido nucleico são mais sensíveis que a cultura de células para a detecção de enterovírus no líquido cefalorraquidiano (LCR). A RT-PCR pode detectar enterovírus no líquor, no sangue, nos tecidos, nas fezes e em outros fluidos corporais em poucas horas, e os resultados podem reduzir as internações, diminuir o uso de antibióticos e diminuir os custos com saúde.

Os testes sorológicos são agora de uso restrito, embora um aumento de quatro vezes no título de anticorpos para um sorotipo específico de enterovírus em soros pareados de doentes em fase aguda e convalescente possa estabelecer o diagnóstico. As culturas virais não são indicadas devido à sua sensibilidade limitada, a um caráter positivo prolongado, mesmo depois que a síndrome clínica relacionada tenha desaparecido, e aos vários dias necessários para a detecção viral.

Tratamento e prognóstico Rx

Geralmente, as infecções enterovirais febris não específicas desaparecem em menos de cinco dias sem sequelas. No entanto, devido à preocupação com uma possível infecção bacteriana oculta, um número significativo de recém-nascidos e crianças é hospitalizado para avaliação e terapia empírica. Após a infecção, o vírus pode migrar para a nasofaringe por duas a seis semanas e ser eliminado nas fezes durante vários meses.

Síndromes clínicas específicas

Infecções do Sistema Nervoso Central

Paralisia flácida aguda

Manifestações clínicas e diagnóstico

Durante epidemias de poliovírus, de 90% a 95% das infecções são subclínicas. Em outros 4% a 8% dos pacientes, a infecção resulta em febre, fadiga, cefaleia, anorexia, mialgia e dor de garganta, que desaparecem entre dois e três dias. A poliomielite paralítica (Capítulo 423) se desenvolve em menos de 1 a 2% dos indivíduos infectados.

A paralisia flácida aguda também é observada com outros enterovírus, inclusive o vírus Coxsackie A 7, enterovírus 70 e enterovírus 71. Com exceção do enterovírus 71, a paralisia associada aos enterovírus não pólio tende a ser mais leve e não ocorre febre no seu início.

As extremidades superiores e a face são as partes mais comumente envolvidas. As vias sensoriais permanecem intactas.

O exame do LCR pode revelar pleocitose linfocítica leve (<100 células/mm^3) em associação com um ligeiro aumento dos níveis de proteína e uma concentração normal de glicose. A neuroimagem geralmente não é útil, mas pode ser observado um aumento de sinal nas imagens de ressonância magnética (RM) ponderadas em T2 nas regiões do corno anterior, em pacientes com paralisia flácida aguda causada por poliovírus e enterovírus não pólio.

Tratamento e prognóstico

Não existe terapia específica. Os esforços devem se concentrar no monitoramento para o desenvolvimento de insuficiência respiratória ou comprometimento das vias aéreas, bem como no controle da dor associada a espasmos musculares.

A mortalidade associada à poliomielite da medula espinal é de aproximadamente 5%. Antes da introdução dos métodos modernos de suporte respiratório e cardiovascular, as taxas de mortalidade maiores do que 50% eram comuns em pacientes com poliomielite bulbar ou medular. O resultado final da paralisia é altamente variável e pode ir da completa resolução à persistência ao longo da vida. Os maiores ganhos na recuperação da força ocorrem durante os seis primeiros meses. Os membros paralíticos tornam-se atróficos, o que leva a deformidades esqueléticas. Os pacientes com enterovírus não pólio normalmente têm uma recuperação mais rápida e apresentam menos atrofia do que aqueles com a poliomielite clássica.

Uma síndrome de atrofia muscular pós-poliomielite, que pode ser observada em até 25% dos indivíduos duas a três décadas após a recuperação da doença paralítica, caracteriza-se pelo desenvolvimento gradual de fraqueza, dor e atrofia. Os possíveis mecanismos incluem envelhecimento e evasão neuronal em conexões neuromusculares comprometidas ou reativação/curso (continuidade) da infecção pelo poliovírus.

Meningite

Os enterovírus, em especial o ecovírus e o vírus Coxsackie B, são a causa mais importante de meningite viral (Capítulo 420) em todas as idades.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O quadro clínico varia com a idade. Os sintomas predominantes de meningite em recém-nascidos são febre não específica, irritabilidade, letargia e falta de apetite, muitas vezes com abaulamento de fontanela e exantema generalizado. Em recém-nascidos com meningoencefalite, os achados clínicos podem consistir de febre, letargia, convulsões, fontanela abaulada, e anormalidades neurológicas focais. Hepatite, miocardite e pneumonite, isoladamente ou em combinação, podem estar presentes em casos graves.

Em lactentes mais velhos e crianças, um início súbito de febre é o sintoma inicial mais

frequente. A febre pode persistir por um a cinco dias e pode exibir um padrão bifásico. É comum irritabilidade ou letargia. Outros sintomas não específicos incluem falta de apetite, vômitos, diarreia e exantema. Dor de cabeça está presente em quase todas as crianças com idade suficiente para descrevê-la. Mal-estar, exantema, dor de garganta, dor abdominal e mialgia são comuns, e pode ser relatada a fotofobia. As convulsões ocorrem em menos de 5% dos casos. O exame pode revelar um abaulamento da fontanela. Os sinais de irritação meníngea (*i. e.*, rigidez da nuca, sinais de Brudzinski e Kernig) ocorrem em menos de 10% dos lactentes com menos de três meses e aumentam com a idade.

Em adolescentes e adultos, a cefaleia está quase sempre presente e suficientemente severa para requerer analgésicos narcóticos para controle. Alguns pacientes relatam alívio temporário da dor de cabeça pós- punção lombar. A febre não é universal, mas fotofobia, sinais de irritação meníngea, náuseas, vômitos e rigidez de nuca ocorrem em mais de dois terços dos pacientes. A mialgia é relatada em 20% a 90% dos pacientes. Os sinais menos frequentes incluem exantemas e dor abdominal.

Em geral, a análise do LCR revela uma pleocitose de leve a moderada (<500 células/mm^3). Entretanto, alguns pacientes não apresentam células e outros podem ter milhares. Pode haver aumento da concentração de proteínas. Embora a concentração de glicose seja, geralmente, normal, pode ocorrer hipoglicorraquia, particularmente em associação com meningite por vírus Coxsackie B. Exames de imagem, em casos de meningite, geralmente são pouco reveladores. A amplificação de ácidos nucleicos pode detectar enterovírus no líquor. Os sorotipos identificados com mais frequência em amostras de LCR são, em ordem decrescente, enterovírus 9, enterovírus 11, enterovírus 30, vírus Coxsackie B 5, enterovírus 6, vírus Coxsackie B 2, vírus Coxsackie A 9, enterovírus 4, vírus Coxsackie B 4, enterovírus 7, enterovírus 18, enterovírus 5 e enterovírus 13.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte, com controle da febre e da dor. A hospitalização pode não ser necessária em adolescentes e adultos que pareçam bem, se uma causa bacteriana puder ser excluída com certeza. Para crianças ou lactentes, ou em adultos para os quais infecção bacteriana não possa ser excluída, são aconselháveis internação e terapia antimicrobiana inicial (Capítulo 420), enquanto se aguardam os resultados de culturas bacterianas do sangue e do líquor. Podem ser necessários fluidos intravenosos para evitar a desidratação. O controle da dor de cabeça pode requerer analgésicos narcóticos. As complicações incomuns em todas as idades incluem o coma, aumento da pressão intracraniana e secreção inadequada de hormônio antidiurético.

A esmagadora maioria dos pacientes se recupera totalmente. Em geral, a doença em lactentes e crianças dura menos de uma semana. Em adultos, a recuperação total pode levar até três semanas.

Encefalite

Os enterovírus são responsáveis por até 20% das causas identificáveis de encefalite viral (Capítulo 422). No único maior relatório sobre encefalite relacionada ao enterovírus, 73% dos casos confirmados ocorreram em indivíduos com menos de 20 anos, incluindo cerca de 40% dos casos em pacientes abaixo dos dez anos de idade.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O início dos sinais neurológicos pode ser súbito ou precedido por febre, dor de cabeça, mal-estar, mialgia, sintomas respiratórios superiores, exantema, náuseas, vômitos ou diarreia. Sonolência, letargia e alterações da consciência são comuns. Os pacientes podem apresentar irritabilidade, alterações de personalidade ou alucinações. Convulsões generalizadas ou focais ocorrem em até 30% dos pacientes e uma minoria dos indivíduos pode evoluir para o coma. A rigidez de nuca e a ataxia são sinais físicos frequentes. Os sinais neurológicos focais, tais como hemiplegia, hemicoreia e parestesias são relatados em quase 30% dos pacientes. A natureza focal das convulsões e sinais neurológicos anormais pode sugerir a encefalite viral por herpes simples (Capítulo 382).

Entre os quadros de encefalite causados por enterovírus, o enterovírus 71 está exclusivamente associado à encefalite grave do tronco cerebral (rombencefalite), principalmente em crianças. A manifestação inicial pode ser um pródromo de doença de mão, pé e boca ou herpangina, que é seguido por mioclonias que podem estar associadas a ataxia, tremores ou alterações de nervos cranianos e um início rápido de edema pulmonar neurogênico, choque, coma e apneia.

O exame do LCR revela uma pleocitose leve a moderada (<500 células/mm^3), mas a contagem de glóbulos brancos no líquor pode ser normal. Pode haver aumento da concentração de proteína e essa pode ser a única anormalidade. A concentração de glicose geralmente é normal. Os enterovírus frequentemente são detectados por testes de amplificação de ácidos nucleicos do LCR.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento é de suporte, com monitoramento do desenvolvimento de insuficiência respiratória ou comprometimento das vias aéreas. Quase 50% dos pacientes necessitam de cuidados intensivos. Em pacientes com sinais neurológicos focais, o aciclovir empírico (de 10 a 15 mg/kg a cada 8 horas) é o medicamento de escolha até que o vírus herpes simples seja excluído.

A duração média de internação é inferior a uma semana e a mortalidade está abaixo de 10%. Entretanto, no caso da rombencefalite por enterovírus 71, a taxa de mortalidade pode chegar a 70%. As sequelas em longo prazo após a rombencefalite incluem mioclonia, paralisia do nervo abducente, diplegia facial, ataxia, disartria, oftalmoplegia internuclear e apneia central.

Miopericardite

Os enterovírus — predominantemente, os vírus Coxsackie B — são responsáveis por,

aproximadamente, um terço dos casos de miocardite aguda (Capítulo 60). A maior parte dos casos ocorre em adultos jovens.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Uma infecção do trato respiratório superior pode preceder o início de sintomas cardíacos em uma ou duas semanas. Pode haver febre e os sinais comuns incluem dispneia, dor no peito e fadiga. O exame físico pode revelar um ritmo de galope ou um atrito pericárdico.

Cardiomegalia pode ser observada na radiografia de tórax. As alterações eletrocardiográficas variam e incluem complexos de QRS de baixa voltagem, depressão do segmento ST, inversão da onda T, ondas Q patológicas, arritmias ventriculares e bloqueio cardíaco. As alterações ecocardiográficas incluem fração de ejeção diminuída, dilatação ventricular ou derrame pericárdico. Os níveis de troponina no sangue estão frequentemente elevados. Uma RM cardíaca pode ajudar a localizar áreas de miocardite. A biópsia miocárdica é recomendada em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca refratária ou com suspeita de miocardite de células gigantes (Capítulo 60); o enterovírus pode ser detectado através de testes de amplificação de ácidos nucleicos.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento de suporte inclui repouso absoluto e tratamento da insuficiência cardíaca (Capítulo 59), arritmias (Caps. 64 e 65) e pericardite com ou sem derrame pericárdico (Capítulo 77). Terapia imunossupressora não é geralmente recomendada (Capítulo 60). Em aproximadamente um terço dos pacientes com miocardite aguda, há desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada crônica. Em pacientes com pericardite, podem se desenvolver futuramente derrames pericárdicos recorrentes ou pericardite constritiva crônica.

Exantemas e Enantemas

As infecções por enterovírus podem resultar em um amplo espectro de exantemas e enantemas febris, incluindo os tipos maculares, papulares, maculopapulares, morbiliformes, rubeoliformes, vesiculares, urticariformes, papulopustulosos e escarlatiniformes. Os exantemas são mais comumente observados em crianças de 15 anos ou menos. Qualquer sorotipo é capaz de causar erupções diversas. Com exceção do vírus Coxsackie A 16, nenhum sorotipo está associado a um único exantema. O ecovírus 9 e o vírus Coxsackie A 9 podem causar exantemas petequiais ou purpúricos que sugerem meningococemia (Capítulo 306).

Doença de Mão, Pé e Boca e Herpangina

A doença de mão, pé e boca está geralmente associada com o vírus Coxsackie A 16, mas outros vírus Coxsackie A e o enterovírus 71 também podem causar essa síndrome. A herpangina é mais comumente causada pelo vírus Coxsackie A, mas tem também sido

relacionada aos vírus Coxsackie B, ecovírus e enterovírus numerados.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A doença de mão, pé e boca começa com febre baixa, mal-estar, anorexia e dor oral. Entre um e dois dias, aparecem manchas na boca e, em seguida, rapidamente elas se transformam em vesículas e ulceram. As lesões orais são normalmente distribuídas na mucosa bucal e língua, mas também podem ocorrer no palato, úvula, pilares anteriores e gengivas. Em aproximadamente dois terços dos pacientes, o enantema surge acompanhado de um exantema, com vesículas de 3 a 7 mm no dorso das mãos e dos pés, e envolve, muitas vezes, a palma das mãos e a planta dos pés As lesões podem aparecer nas nádegas, mas tendem a não ser vesiculares.

A herpangina começa com febre alta, em especial em indivíduos jovens. Os sinais adicionais incluem dor de garganta, linfadenopatia cervical leve, sialorreia, anorexia, disfagia, dor abdominal e vômitos. O exame da boca e da garganta revela lesões papulovesiculares de 1 a 2 mm, branco-acinzentadas, com um halo de eritema, localizadas principalmente nos pilares anteriores das fauces tonsilares. O palato mole, a úvula e as tonsilas também podem estar envolvidos. Raramente, as superfícies bucais posteriores e a extremidade dorsal da língua podem estar envolvidas. Ao longo de um período de dois a três dias, o tamanho das lesões aumenta para 3 a 4 mm. Em média, cinco lesões estão presentes.

Tratamento e prognóstico Rx

Normalmente a doença de mão, pé e boca desaparece em menos de uma semana e a herpangina em dez dias, ambas geralmente sem intercorrências, sem a necessidade de internação hospitalar e sem sequelas. Lactentes e crianças pequenas podem necessitar de internação para administração de líquidos parenterais.

Conjuntivite Hemorrágica Aguda

A conjuntivite hemorrágica aguda está associada ao enterovírus 70 e ao vírus Coxsackie A 24. As doenças causadas pelos dois sorotipos são indistinguíveis uma da outra. No entanto, a conjuntivite hemorrágica aguda causada pelo vírus Coxsackie A 24 pode surgir mais comumente acompanhada de sintomas sistêmicos e respiratórios superiores e pode estar associada à hemorragia conjuntival menos grave. As taxas elevadas de ataques secundários dentro de casa são comuns. Outros enterovírus podem causar conjuntivite aguda ou ceratoconjuntivite, mas geralmente sem manifestações hemorrágicas.

Manifestações clínicas

Um período de incubação de um a dois dias precede o início rápido de edema da pálpebra associado à lacrimejamento, fotofobia, turvação de visão e dor ocular grave. As hemorragias subconjuntivais características variam no tamanho: de petéquias até manchas grandes. Embora a ceratite transitória ocorra com frequência, ela raramente

resulta em opacidades subepiteliais. A adenopatia pré-auricular é comum, mas a febre não. Uma secreção ocular mucopurulenta pode ocasionalmente estar presente.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento é de suporte. A doença normalmente persiste por uma a duas semanas, mas a recuperação completa geralmente ocorre. Quadros de radiculomielopatia lombar transitória e paralisia flácida aguda podem se desenvolver em alguns pacientes.

Síndromes do Aparelho Respiratório

Os enterovírus podem causar doenças das vias respiratórias superiores e inferiores, isoladamente ou acompanhando outros sintomas. Através da amplificação de ácidos nucleicos sabe-se que os enterovírus são responsáveis por até 15% das síndromes do trato respiratório superior. Eles também causam 18% das síndromes respiratórias inferiores em crianças hospitalizadas e em 25% das internações de pacientes com sibilância aguda.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O “resfriado de verão” por enterovírus (Capítulo 369) consiste em congestão nasal, coriza e espirros. Mal-estar e tosse podem estar presentes. Em geral, febre e dor de garganta estão ausentes ou são mínimos.

Faringite, tonsilite ou faringotonsilite começam abruptamente com febre e dor de garganta. A nasofaringe, as tonsilas, a úvula e o palato mole demonstram eritema e inflamação. Pode haver petéquias e é comum ocorrer a linfadenite cervical.

As pneumonias por enterovírus começam gradualmente com coriza, anorexia e febre baixa. Tosse seca, taquipneia, tiragens, inflamação do nariz e sibilos podem estar presentes. Em casos graves, pode se desenvolver cianose. A radiografia de tórax pode apresentar infiltrados peri-hilares, consolidação irregular, aprisionamento de ar e atelectasia.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento é de suporte e consiste em controle da febre e da dor. Em crianças mais velhas e adultos, geralmente não é exigida internação. A cura ocorre em sete dias ou menos.

Miosite

Pleurodinia

Os vírus Coxsackie B são a causa usual de pleurodinia esporádica e epidêmica, mas a

síndrome também pode ser causada por outros tipos de enterovírus.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O início da doença é súbito em aproximadamente 75% dos pacientes. No restante, o surgimento de dor pleurítica é precedido por um pródromo de mal-estar, cefaleias, anorexia, mialgia vaga que dura até dez dias. A dor pode se localizar nas costelas inferiores ou esterno e pode irradiar para os ombros, pescoço ou escápula. A dor é agravada por respiração profunda, tosse, espirros ou movimento. Durante os paroxismos, os pacientes tendem a apresentar taquipneia e respiração superficial. Os sinais adicionais podem incluir dor abdominal, cefaleia, tosse, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. A febre pode ser bifásica.

O exame físico geralmente não revela sensibilidade muscular, miosite evidente ou edema muscular. Atrito pleural pode estar presente em 25% dos pacientes. Em geral, a radiografia de tórax é normal.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento é de suporte, com ênfase em analgésicos não esteroides (p. ex., ibuprofeno, de 200 a 400 mg por dose a cada 4 a 6 horas) ou hidrocodona (5 a 10 mg quatro vezes ao dia) sozinho ou em combinação com acetaminofeno para controlar a dor. Os sintomas podem persistir por um a 14 dias (média de 3,5 dias) e desaparecer sem sequelas, embora os sintomas possam recorrer em 25% dos pacientes.

Miosite inflamatória

Vários sorotipos de enterovírus estão associados com miosite focal ou generalizada. Em pacientes com imunodeficiências de células B, uma síndrome semelhante à dermatomiosite pode se desenvolver.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sinais não específicos incluem febre e calafrios. Os músculos envolvidos podem se apresentar fracos, sensíveis, e edematosos. Evidências químicas de miosite podem ser comprovadas por meio da elevação dos níveis séricos de creatina quinase, mioglobinemia e mioglobinúria.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento é de suporte. Salvo no caso de pacientes com imunodeficiência de células B, a recuperação é completa e rápida.

Infecções por Enterovírus em Populações Específicas

Pacientes com imunodeficiências das células B

Os enterovírus não pólio e os poliovírus podem resultar em infecções crônicas e prolongadas em pacientes com imunodeficiências das células B congênitas ou adquiridas (Capítulo 258), tais como aqueles com agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, síndrome hiper-IgM, síndrome da imunodeficiência combinada grave, ou imunodeficiência comum variável, ou em pacientes que estão recebendo quimioterapia ou terapias imunomoduladoras ou submetidos a transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Podem ocorrer meningoencefalite, infecções pulmonares e gastroenterite grave. Os sintomas iniciais podem consistir apenas de dores de cabeça persistentes e letargia. Conforme a doença progride, outros achados neurológicos se desenvolvem e podem incluir ataxia, perda de capacidade cognitiva e de memória, demência, instabilidade emocional, parestesias, fraqueza, disartria e convulsões. As manifestações não relacionadas com o SNC incluem síndrome similar à dermatomiosite, edema, exantema e hepatite. O LCR mostra elevação persistente da concentração de proteínas e pleocitose. O enterovírus pode ser detectado no líquor via cultura ou RT-PCR.

Tratamento e prognóstico

Crianças com imunodeficiência humoral (Capítulo 258) devem receber tratamento com imunoglobulina por toda a vida, numa tentativa de prevenção contra infecção crônica. Entretanto, a meningoencefalite crônica se desenvolve em alguns pacientes e, frequentemente, é fatal.

Prevenção

Lavagem das mãos é o principal método para a prevenção de infecções por enterovírus. Apenas as infecções por poliovírus (Capítulo 423) são preveníveis por vacinação.

Leitura sugerida

Disease Control and Prevention - CDC. Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance — United States, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:1577–1580. *Coxsackievirus B1, echovirus 6, echovirus 9, echovirus 18, and coxsackievirus A9 account for more than 50% of enteroviral infections. Coxsackievírus B1, ecovírus 6, ecovírus 9, ecovírus 18, e coxsackievírus A9 respondem por mais de 50% das infecções por enterovírus.*

Rhoades, R. E., Tabor-Godwin, J. M., Tsueng, G., et al. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology*. 2011; 411:288–305. *Review of pathophysiology, clinical aspects, and treatment. Análise da fisiopatologia, aspectos clínicos e tratamento.*

No Brasil

De acordo com a legislação brasileira, os surtos de doença causados por enterovírus são de notificação compulsória. Surtos de meningite viral causados por enterovírus

têm sido descritos em todas as regiões do país, sendo que estes agentes respondem por até 15% dos casos de meningite viral em nosso meio. O Echovírus 30 foi o principal agente etiológico implicado nos surtos e em casos isolados da doença. Epidemias de conjuntivite hemorrágica associadas ao Cocksakievírus A24, em Fortaleza, Ceará e no Rio de Janeiro, acometendo grande número de pessoas, foram descritas na década passada. Estudo realizado em Curitiba, PR, com 460 amostras de LCR coletadas entre 2005 e 2006, identificou que os enterovírus estavam presentes em 49% das amostras, e a maior frequência foi observada nos sujeitos entre quatro e 17 anos.

Bibliografia

Dos Santos, G. P., Skraba, I., Oliveira, D., Lima, A. A., de Melo, M. M., Kmetzsch, C. I., da Costa, E. V., da Silva, E. E. Enterovirus meningitis in Brazil, 1998-2003. *J Med Virol*. 2006; 78(1):98–104.

Gomes, M., de, L., Ferreira, L. L., Gomes, R. H., Lamarão, L. M., da Silveira, E., Rodrigues Lda, S., da Silva, C. F., de Almeida, E. R. RT-PCR for confi rmation of echovirus 30 isolated in Belém, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11(4):403–406.

Mendoza, L. P., Bronzoni, R. V., Takayanagui, O. M., Aquino, V. H., Figueiredo, L. T. Viral infections of the central nervous system in Brazil. *J Infect*. 2007; 54(6):589–596.

Moura, F. E., Ribeiro, D. C., Gurgel, N., da Silva Mendes, A. C., Tavares, F. N., Timóteo, C. N., da Silva, E. E. Acute haemorrhagic conjunctivitis outbreak in the city of Fortaleza, northeast Brazil. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(9):1091–1093.

Tavares, F. N., Costa, E. V., Oliveira, S. S., Nicolai, C. C., Baran, M., da Silva, E. E. Acute hemorrhagic conjunctivitis and coxsackievirus A24v, Rio de Janeiro, Brazil, 2004. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(3):495–497.

Vidal, L. R.R., Almeida, S. M., Messias-Reason, I. J., Meri Bordignon Nogueira, M. B., Debur, M. C., et al. Enterovirus e família Herpesviridae como agentes etiológicos de meningites linfomonocitárias, no sul do Brasil. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2011; 69(3):475–481.

Rotavírus, norovírus e outros vírus gastrointestinais

Manuel A. Franco and Harry B. Greenberg

Definição

Os vírus são os agentes de gastroenterite infecciosa aguda, um quadro de vômito, diarreia aquosa, ou ambos, que se inicia abruptamente em pessoas saudáveis. Dois vírus distintos são responsáveis pela maior parte dos casos. Os rotavírus são os principais agentes de gastroenterite esporádica e grave em crianças pequenas e são responsáveis pela morte de cerca de 1.600 crianças por dia em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento (Fig. 388-1). Os norovírus são os principais agentes da gastroenterite infecciosa e epidêmica em crianças e adultos. Por exemplo, surtos de gastroenterite em ambientes fechados, tais como navios de cruzeiro e asilos, são uma manifestação típica de infecções por norovírus. No entanto, os norovírus são também uma causa comum de gastroenterite esporádica grave em crianças pequenas.

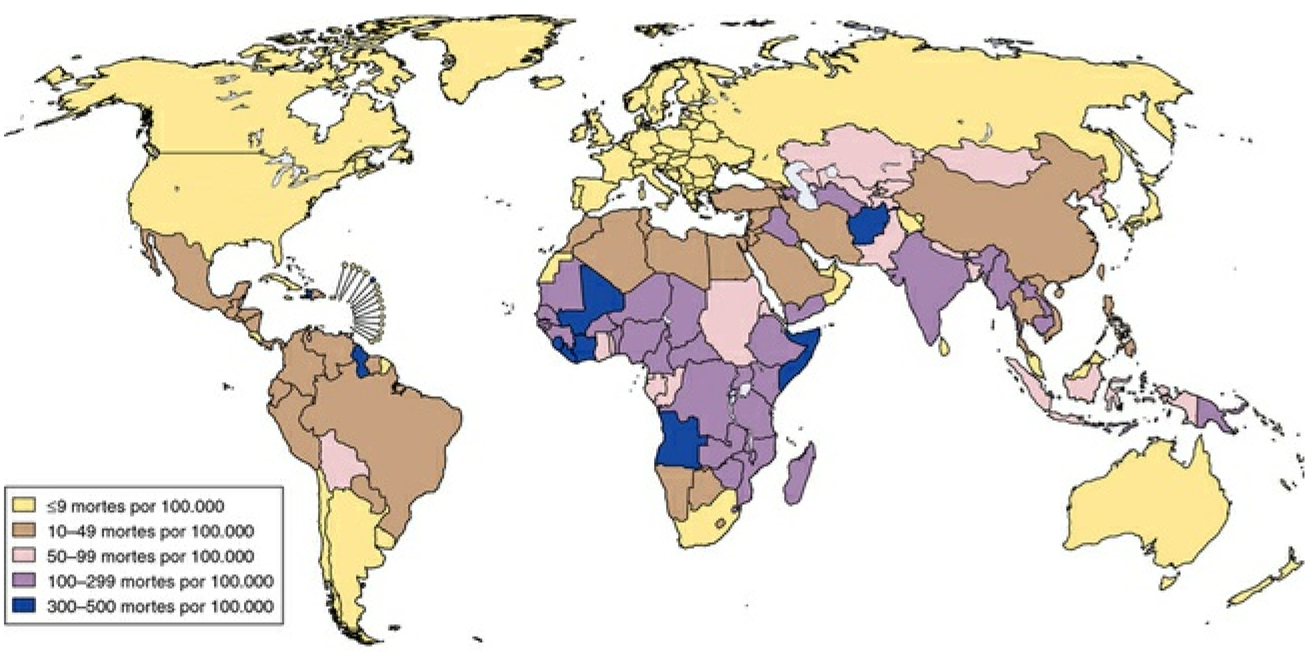

FIGURA 388-1 Taxa de mortalidade mundial associada à doença por rotavírus. (Baseada nos dados da Organização Mundial de Saúde e modificada com a permissão de Danchin MH, Bines JE. Defeating rotavirus? The global recommendation for rotavírus vaccination. *N Engl J Med.* 2009;361:1919-1921.)

O Patógeno

Norovírus

Os norovírus, que são um dos cinco gêneros da família *Caliciviridae*, são vírus não envelopados e icosaédricos com um genoma relativamente pequeno de RNA de cadeia simples e de sentido positivo. O gênero norovírus é ainda classificado em cinco genogrupos (GI a GV), dos quais apenas três (GI, GII e GIV) são conhecidos por infectar seres humanos. Os vírus GIII e GV infectam bovinos e camundongos, respectivamente, e, até o momento, estes vírus de animais não têm se mostrado capazes de infectar seres humanos. Os vírus em cada genogrupo são ainda divididos em genótipos (têm sido descritos mais de 25) e subgrupos. O vírus Norwalk é um vírus protótipo de genótipo 1 (GI.1) e do genogrupo I. O genoma do norovírus é de aproximadamente 7,7 quilobases em tamanho e consiste em três quadros abertos de leitura, o primeiro das quais codifica as proteínas não estruturais que são essenciais para a replicação do vírus. O segundo quadro aberto de leitura codifica a proteína principal da cápside, proteína viral 1 (VP1). Quando é expressada como uma proteína recombinante, 180 moléculas de VP1 se agregam automaticamente em partículas semelhantes ao vírus, e são essenciais para o estudo da epidemiologia e imunidade noroviral. Os norovírus humanos não foram ainda adaptados para cultura celular, portanto, o diagnóstico depende geralmente da amplificação de genes do vírus através da reação em cadeia da polimerase (PCR; ver adiante).

Rotavírus

Os rotavírus, que pertencem à família *Reoviridae*, são vírus grandes, icosaédricos, não envelopados com um genoma segmentado de RNA de cadeia dupla e um revestimento de proteína de três camadas. Os rotavírus são classificados em grupos A a G, com base na presença de reatividade cruzada de epitopos antigênicos e seu parentesco genético geral. Os rotavírus do grupo A são o principal agente patogênico entérico dos seres humanos e de muitas outras espécies. Os vírus do grupo B foram identificados esporadicamente em surtos de doença diarreica em adulto na China e, mais recentemente, em estudos de crianças com gastroenterite esporádica, principalmente na Índia. Os rotavírus do grupo C são menos frequentemente associados à doença diarreica em seres humanos e animais em todo o mundo. Os rotavírus dos grupos D a G foram isolados apenas de animais, principalmente em espécies de aves. Os rotavírus são partículas de 100 nm que têm três camadas concêntricas de proteínas: o núcleo é constituído por VP1, VP2, VP3 e o genoma segmentado, de RNA de cadeia dupla; a camada intermediária é formada por VP6, a proteína estrutural antigênica mais abundante do vírus; e a camada externa é composta de VP7 e VP4. O genoma é composto por 11 segmentos de RNA de cadeia dupla que, juntos, possuem aproximadamente 18 quilobases e codificam seis proteínas estruturais e seis não estruturais. Assim como ocorre em praticamente todos os outros vírus de RNA, a RNA polimerase do rotavírus é propensa a erros e, juntamente com a pressão seletiva, tal como a evolução da imunidade, conduz à diversidade viral. Para o rotavírus, rearranjo de genes, sendo a mistura de segmentos de genes a partir de diferentes vírus parentais em células coinfectadas por duas ou mais cepas, e rearranjo do genoma viral também contribuem para a diversidade genética. O rearranjo de segmentos gênicos entre cepas

de rotavírus de animais e de seres humanos também ocorre em ambientes naturais, especialmente em países menos desenvolvidos.

Outros Agentes

Outros agentes virais que causam gastroenterite infecciosa aguda em humanos, sendo difícil distinguir da doença causada por rotavírus e norovírus, incluem o sapovírus (como norovírus, um membro da família *Caliciviridae*), adenovírus entéricos (Capítulo 373) pertencentes aos tipos 40 e 41 e astrovírus (Tabela 388-1). A frequência da detecção (por ensaios de PCR) desses vírus em indivíduos com gastroenterite aguda depende do ambiente, porém eles são quase sempre detectados com menor frequência do que os rotavírus e os norovírus. Os coronavírus (Capítulo 374), torovírus, picobirnavírus, picornavírus (Capítulo 387), bocavírus, parecovírus e pestivírus também foram isolados, ocasionalmente, de pessoas com gastroenterite aguda, porém seus papéis como agentes causadores de doença entérica permanecem incertos. Entre os pacientes com gastroenterite aguda, nenhum agente etiológico é encontrado em aproximadamente 25% a 50% dos casos.

Tabela 388-1

Características epidemiológicas e clínicas de norovírus e rotavírus

	NOROVÍRUS	ROTAVÍRUS	ASTROVÍRUS
Epidemia	Ocorre durante todo o ano; surtos tendem a atingir o pico em tempos frios	Durante todo o ano em países equatoriais; pico de inverno em outros	Epidemia de inverno em crianças e endemia durante todo o ano
Fator-chave de epidemia	Variação antigênica de cepas promovida pela pressão imunológica baseada na população	Tamanho da coorte de nascidos suscetíveis	Desconhecido
Transmissão	Surtos transmitidos por via fecal-oral, água e alimentação	Fecal-oral	Fecal-oral
Gravidade da diarreia em crianças	Geralmente leve, porém pode ser grave	Mais grave	Mais leve do que o rotavírus ou os norovírus
Reservatório	Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos do norovírus que infectam humanos	Principalmente os seres humanos, embora os rotavírus de animais de fazenda e animais de estimação (especialmente nos países em desenvolvimento) infectem os seres humanos	Os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos do norovírus que infectam humanos
Prevenção	Vacina à base da proteína viral 1 em desenvolvimento	Várias vacinas disponíveis	Nenhum vacina em desenvolvimento
Predisposição por idade	Todas as idades	Crianças <5 anos; transmissão da doença em contatantes familiares mais velhos baixa (<25%)	Geralmente crianças, porém adultos também podem contrair a doença

VLP = partículas semelhantes a vírus Norwalk (VN).

Norovírus

Ao longo do tempo, os norovírus parecem sofrer variação antigênica em resposta à aquisição de imunidade na população em geral, muito parecido com o vírus da gripe. Atualmente, os casos de gastroenterite em todo o mundo são mais frequentemente causados pela cepa do norovírus GII.4, porém novas cepas geralmente evoluem a cada dois a quatro anos devido à variação antigênica. Os surtos frequentemente ocorrem em ambientes onde o contato humano é próximo, como instalações militares, navios de cruzeiro, asilos e escolas, especialmente em tempo frio e seco (Tabela 388-1). A disseminação viral é reforçada pelo nível muito elevado de infecciosidade do norovírus, já que os dados sugerem que uma a dez partículas constituem uma dose infecciosa.

Os norovírus também são responsáveis por cerca de 12% de gastroenterites esporádicas em crianças menores de cinco anos tanto em países desenvolvidos quanto países em desenvolvimento. Em geral, estima-se que os norovírus causem 900.000 consultas ambulatoriais e 64.000 internações entre crianças em países desenvolvidos por ano, bem como até 200.000 mortes de crianças menores de cinco anos em países em desenvolvimento.

Rotavírus

A incidência da doença por rotavírus é semelhante em crianças de países desenvolvidos e de países em desenvolvimento, sugerindo que medidas tais como acesso à água limpa não substituirão a necessidade de uma vacina eficaz. Antes da introdução de uma vacina eficaz, estima-se que o rotavírus foi responsável por cerca de 600.000 mortes anuais em todo o mundo. Nos países desenvolvidos, o rotavírus raramente é fatal; porém, antes da introdução das vacinas nos Estados Unidos, este era responsável pela hospitalização por gastroenterite de cerca de uma em cada 75 crianças até os cinco anos de idade.

Em zonas temperadas do mundo, a infecção por rotavírus ocorre principalmente em picos epidêmicos nos meses mais frios do ano (Tabela 388-1). No entanto, este padrão não é observado em países localizados dentro de dez graus do Equador, onde a infecção ocorre de forma endêmica durante todo o ano. Antes da introdução da vacinação contra o rotavírus, uma onda anual de doença por rotavírus se disseminava por todo os Estados Unidos e a Europa, segundo padrões espaço-temporais peculiares. Nos Estados Unidos, esse padrão de disseminação tem sido correlacionado com a variação dos índices de natalidade, o que sugere que o número de lactentes que apresentam sua primeira infecção é um dos principais impulsionadores da epidemia de rotavírus. As altas taxas de natalidade nos países em desenvolvimento também podem influenciar a distribuição epidemiológica diferencial dos rotavírus. Os anticorpos contra as proteínas de cápsides externas são a base de classificação sorotípica de rotavírus nos sorotipos G (glicoproteína, VP7) e P (protease sensível VP4). Por razões técnicas, os reagentes de serotipagem P são raramente disponíveis e a classificação baseia-se no genótipo P (fornecido entre

colchetes). Em todo o mundo, a maioria das infecções humanas são causadas por cinco tipos de rotavírus do grupo A; P[8]G1 é claramente o mais comum (aproximadamente 53% das cepas), seguido de P[8]G3, P[4]G2, P[8]G9 e P[8]G4. Em algumas áreas em desenvolvimento, como Índia, Brasil e África, são mais frequentemente encontrados os rotavírus P[6]G9, G5 e G8, respectivamente. Algumas cepas humanas de rotavírus podem ter surgido após o rearranjo com rotavírus bovino ou suíno. A alta prevalência dos vírus G12 foi recentemente observada em vários países, sugerindo que este sorotipo pode ser uma cepa de rotavírus emergente.

Fisiopatologia

Norovírus

Os antígenos do grupo do histo sangue (HBGAs) são receptores para os norovírus e determinam a suscetibilidade à doença especificamente de acordo com a cepa. Os HBGAs são oligossacarídeos de carboidratos complexos ligados a proteínas ou lipídios que são expressos em epitélios da mucosa do trato digestivo. Todas as três grandes famílias de HBGA, as famílias ABO, Lewis e secretora, estão envolvidas na ligação do norovírus. O estado secretor de uma pessoa é controlado pelo gene fucosiltransferase 2 (*FUT2*). Os indivíduos com o estado secretor negativo são especificamente resistentes à infecção com o vírus Norwalk (GI.1) e alguns vírus GII.

Embora o RNA do norovírus tenha sido detectado na corrente sanguínea de até 15% dos pacientes com gastroenterite por norovírus, o local de replicação viral primária é mais provável o trato gastrointestinal. Consistentemente com a forte associação de vômitos à doença por norovírus, o esvaziamento gástrico é retardado. As biópsias do jejuno proximal mostram atenuação das vilosidades com hiperplasia de células da cripta e vacuolização citoplasmática, às vezes com aumento da apoptose de células epiteliais. Provavelmente ocorre uma alteração funcional da barreira epitelial. Atualmente, desconhece-se a eficácia e a persistência de imunidade no contexto da infecção natural, na qual a dose infecciosa é geralmente muito baixa.

Rotavírus

Os rotavírus replicam-se nas células do topo das vilosidades do intestino delgado, onde o processo patológico inclui encurtamento e atrofia das vilosidades, infiltração mononuclear da lâmina própria e distensão das cisternas do retículo endoplasmático. No entanto, a gravidade da doença clínica não está diretamente relacionada à extensão da doença intestinal mas, sim, aos níveis de RNA viral nas fezes.

Durante as fases iniciais da doença, a secreção intestinal alterada, a motilidade e a permeabilidade contribuem para o mecanismo fisiopatológico de diarreia. Posteriormente, na evolução da doença, pode ocorrer má absorção. A NSP4 do rotavírus é uma enterotoxina viral que medeia, pelo menos em parte, os componentes secretores iniciais da diarreia. Também se postulou que a infecção viral aumenta a motilidade

intestinal, estimulando o sistema nervoso entérico, possivelmente através de NSP4. Ainda não foi determinado em que grau o efeito enterotóxico de NSP4 é clinicamente relevante em crianças ou outras espécies de animais. Os indivíduos infectados têm um período curto de viremia, porém as suas consequências clínicas não estão esclarecidas, com exceção da correlação com o nível da febre.

Os níveis séricos de IgA contra o rotavírus medidos logo após a infecção natural em crianças geralmente se correlacionam com os níveis de IgA intestinal e parecem estar relacionados com a proteção. Uma explicação para infecções recorrentes por rotavírus (e norovírus) é que a proteção contra a reinfecção é mediada por IgA intestinal, a qual não é duradoura em seres humanos. Outra explicação é que a proteção é dependente de anticorpos neutralizantes para uma ou ambas as proteínas externas altamente variáveis do rotavírus. No entanto, uma vacina monovalente P[8]G1 induz proteção significativa contra as cepas com diferentes sorotipos, apoiando, assim, a conclusão de que a imunidade protetora para a infecção por rotavírus é, em parte, heterotípica.

Manifestações clínicas

Norovírus

As manifestações clínicas da infecção por norovírus são variáveis e dependem, em parte, da idade do indivíduo infectado. Cerca de um terço das infecções é assintomático; os sintomas incluem diarreia, náusea, vômito, cólicas abdominais, febre e mal-estar que geralmente persistem por dois a três dias. Em crianças menores de 11 anos, a doença normalmente começa com vômitos súbitos e pode durar quatro a seis dias. O vírus pode ser eliminado em títulos baixos por até oito semanas dos indivíduos saudáveis sob outros aspectos e por mais de um ano em pacientes com imunodeficiência grave. Em recém-nascidos e crianças prematuras, o vômito, muitas vezes, não é um sintoma, e a infecção tem sido associada com enterocolite necrotizante. Para apoiar o diagnóstico de surtos de norovírus, foram propostos quatro critérios: (1) vômito em mais da metade das pessoas afetadas; (2) período médio (ou mediano) de incubação de 24 a 48 horas; (3) duração média (ou mediana) da doença de 12 a 60 horas; e (4) ausência de patógenos bacterianos em coproculturas.

Rotavírus

A diarreia por rotavírus e desidratação tende a ser mais grave do que a doença causada por outros patógenos entéricos infantis. A diarreia por rotavírus é aquosa, persiste por aproximadamente cinco dias, e, muitas vezes, é precedida pelo início súbito com vômitos e frequentemente é acompanhada por febre e desidratação. Estima-se o período de incubação de rotavírus em menos de 48 horas. A excreção viral nas fezes persiste por dez dias, na maioria das crianças e, raramente, pode persistir por até 57 dias. Os períodos de excreção são mais longos no exame de PCR quando comparados ao imunoensaio em fase sólida. Até os cinco anos de idade praticamente todas as crianças adquiriram imunidade

ao rotavírus, e a doença grave após essa idade é pouco frequente.

Diagnóstico

Norovírus

PCR via transcrição reversa (RT-PCR) é atualmente o procedimento de escolha para detectar o norovírus em amostras clínicas, nos alimentos e na água. Embora os ensaios imunoabsorventes ligados à enzima (ELISAs), que detectam o norovírus, estejam disponíveis na Europa, a sua sensibilidade é dependente do genótipo, e a especificidade e a sensibilidade do diagnóstico variam em função da diversidade das cepas circulantes na população. Além disso, estes imunoensaios não são facilmente adaptáveis para a detecção de novas cepas. O RNA de norovírus é detectado por RT-PCR em amostras de fezes de até 16% dos indivíduos saudáveis, um achado que complica o diagnóstico de gastroenterite por norovírus. Embora a relação entre os sintomas da doença e a carga viral não tenha sido totalmente estabelecida, foi proposta uma RT-PCR quantitativa, em tempo real, para estabelecer um limite relativo de positividade com vistas à atribuição de doença ao norovírus.

Rotavírus

Antes da introdução da vacina contra rotavírus nos países desenvolvidos, bem acima de 50% dos episódios de diarreia moderada a grave em crianças pequenas durante a "temporada" de rotavírus eram provocados pelo rotavírus. Em países tropicais, a presença de outros agentes patogênicos entéricos e a ausência de sazonalidade da doença por rotavírus torna mais difícil determinar quais episódios diarreicos são causados por rotavírus sem um ensaio diagnóstico. Estão disponíveis comercialmente numerosos ELISAs para rotavírus e, estes, geralmente, são sensíveis, específicos, e fáceis de usar na maioria das condições. A PCR aumentou a sensibilidade para a detecção de rotavírus e facilitou a tipagem dos vírus. No entanto, com métodos baseados em PCR, até 29% das crianças saudáveis com menos de um ano, podem ser positivas para rotavírus, sendo difícil associar a detecção do vírus com gastroenterite. Assim, é preferível utilizar ELISA ou RT-PCR quantitativo (usando um nível de limiar como para norovírus) para o diagnóstico de gastroenterite por rotavírus.

Prevenção

Norovírus

O desenvolvimento de uma vacina contra o norovírus para seres humanos é um desafio devido ao grau elevado de heterogeneidade antigênica entre as cepas circulantes, a propensão dos norovírus de sofrer variação antigênica, e a falta de correlatos conhecidos de proteção. Os higienizadores à base de álcool em altas porcentagens (99,5% de etanol)

e de antissépticos com iodo-povidona 10% são superiores a outros higienizadores à base de álcool na redução da contaminação por norovírus. O sabonete antimicrobiano simples e a lavagem das mãos com água da torneira também diminuem a contaminação viral.

Rotavírus

As vacinas contra o rotavírus são baseadas em duas abordagens diferentes. Um tipo de vacina usa uma mistura de vírus recombinante, parte rotavírus humano e parte rotavírus animal, para proporcionar a atenuação. [1,2] Outra abordagem usa um único vírus humano atenuado.[3,4] Nenhum tipo de vacina previne a posterior infecção por rotavírus ou doença leve, porém ambos os tipos previnem a doença grave.

A primeira vacina (Rotashield, Wyeth-Lederle), que usou um misto de rotavírus rhesus-humano, foi eficaz e licenciada para uso nos Estados Unidos, mas posteriormente foi retirada do mercado devido a sua associação com intussuscepção. Posteriormente, duas vacinas de segunda geração se mostraram seguras, sem risco detectável de intussuscepção, e eficazes em grandes estudos e de baixo custo em países desenvolvidos e em desenvolvimento. RotaTeq® (Merck) é uma vacina pentavalente modificada feita de vírus bovino e humano. Rotarix® (GlaxoSmithKline) é uma vacina de vírus monovalente humano atenuado.

Os índices de proteção em países desenvolvidos e de renda média para cada vacina são semelhantes, variando de 70% a 80% contra qualquer doença por rotavírus a até 90% a 100% contra a gastroenterite grave. [1-4] Estas duas vacinas podem ser eficazes em apenas aproximadamente 50% contra doenças graves nos países mais pobres em desenvolvimento.[5] No entanto, mesmo com a eficácia reduzida, as duas vacinas licenciadas são ainda custo-efetivas. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde recomenda o uso rotineiro destas vacinas.

Tratamento

Como tanto a doença por norovírus quanto por rotavírus se resolvem em poucos dias sem tratamento, a meta terapêutica básica é evitar a desidratação aguda. A solução de sais de reidratação recomendada por via oral, que agora tem uma osmolaridade de 331 mmol/L, é tão eficaz como as soluções de osmolaridade mais elevada.[6] Após a reidratação, recomenda-se uma rápida realimentação apropriada para idade. A doença por rotavírus induz deficiência de lactase intestinal autolimitada, porém produtos contendo lactose, principalmente leite materno, não devem ser suspensos.

A imunoterapia passiva por via oral com diversas preparações de imunoglobulinas pode encurtar a duração da infecção por rotavírus, mas provavelmente só é economicamente viável para pacientes imunodeficientes ou lactentes com baixo peso ao nascer. *Lactobacillus*, uma bactéria presente no iogurte, é seguro e, em estudos limitados, parece moderadamente eficaz para o tratamento de gastroenterite grave por rotavírus. No entanto, diferentes preparações de lactobacilos variam muito na dose de bactérias e não foi emitida uma recomendação geral sobre o seu uso. Vários estudos

realizados nos países em desenvolvimento têm mostrado que a suplementação com zinco (10 mg/dia para bebês menores de seis meses e 20 mg/dia para crianças maiores) é útil para o tratamento e prevenção da diarreia, porém estudos adicionais são necessários para determinar se o tratamento será útil em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

No momento, não se recomenda tratamento farmacológico da diarreia por rotavírus ou norovírus. Racecadotril® (4,5 mg/kg por dia), um inibidor da encefalinase que atua sobre o sistema nervoso entérico, demonstrou ser útil como adjuvante no tratamento da diarreia por rotavírus em vários estudos pequenos. Ondansetron® (0,15 mg/kg por dia), um antagonista da serotonina, é eficaz na redução da êmese da gastroenterite durante a fase de reidratação por via oral. Em vários estudos pequenos, nitazoxanida (15 mg/kg por dia) foi útil no tratamento da gastroenterite por rotavírus. São necessários mais estudos antes que qualquer destas diferentes preparações possam ser recomendadas para o tratamento de diarreia por rotavírus.

Grau A

1. Vesikari, T., Matson, D. O., Dennehy, P., et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006; 354:23–33.
2. Vesikari, T., Karvonen, A., Prymula, R., et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007; 370:1757–1763.
3. Ruiz-Palacios, G. M., Pérez-Schael, I., Velázquez, F. R., et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006; 354:11–22.
4. Linhares, A. C., Velázquez, F. R., Pérez-Schael, I., et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008; 371:1181–1189.
5. Madhi, S. A., Cunliffe, N. A., Steele, D., et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010; 362:289–298.
6. CHOICE., Study Group. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea. *Pediatrics*. 2001; 107:613–618.

Leituras sugeridas

Anderson, E. J., Rupp, A., Shulman, S. T., et al. Impact of rotavirus vaccination on hospital-acquired rotavirus gastroenteritis in children. *Pediatrics*. 2011; 127:e264–e270. *Os programas de vacinação reduziram os casos em >60%.*

Glass, R. I., Parashar, U. D., Estes, M. K. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009; 361:1776–1785. *Análise das manifestações clínicas e diagnóstico e terapia*

Managing acute gastroenteritis among children. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5216a1.htm. *Uma revisão sobre o tratamento de gastroenterites em crianças realizados por uma equipe de CDC.*

Wilhelm, C. M., Hanna, S. L., Welch, C. A., et al. Viral gastroenteritis in Charleston, West Virginia, in 2007: from birth to

99 years of age. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31:816–821. *O norovírus foi o responsável por 77% dos casos e rotavírus em 14%.*

No Brasil

No Brasil, a imunização com a Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH), de acesso universal, faz parte do Calendário Básico de Imunização. Deve ser administrada aos dois meses (1ª dose) e aos quatro meses (2ª dose). Destina-se à proteção de crianças entre seis e 24 meses de idade, período em que se observa a maior intensidade de complicações decorrentes da infecção pelo rotavírus. Em estudo de 15 anos que acompanhou 23 surtos, além de episódios isolados de gastroenterite em crianças de uma creche do Rio de Janeiro, de 1994 a 2008, vírus foram identificados em 47,7% das 539 amostras de fezes, dos quais rotavírus em 16,1%, norovírus em 33,4% e astrovírus em 6,3%. A maior parte dos casos ocorreu no outono e no inverno, mas o norovírus causou doença mais disseminada pelos meses do ano. A maior parte dos isolados virais ocorreu em amostras de crianças abaixo de 24 meses, mas o norovírus foi encontrado em todas as faixas etárias. Estes dados, anteriores à implantação da VROH no calendário básico, mostram o importante papel do norovírus na morbidade de crianças abaixo de cinco anos de idade.

Bibliografia

www.portal.saude.gov.br, consultado em 23/10/2012.

Ferreira, M. S., Xavier, M. P., Fumian, T. M., Fialho, A. M., de Assis, R. M., Carvalho Costa, F. A., Oliveira, S. A., Leite, J. P., Miagostovich, M. P. Assessment of gastroenteric viruses frequency in a children's day care center in Rio De Janeiro, Brazil: a fifteen year study (1994-2008). *PLoSOne*. 2012; 7(3):e33754.

Nakagomi, T., Correia, J. B., Nakagomi, O., Montenegro, F. M., Cuevas, L. E., Cunliffe, N. A., Hart, C. A. Norovirus infection among children with acute gastro enteritis in Recife, Brazil: disease severity is comparable to rotavirus gastroenteritis. *Arch Virol*. 2008; 153(5):957–960.

Sartori, A. M., Valentim, J., de Soares, P. C., Novaes, H. M. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 23(2):92–100.

Febres virais hemorrágicas

Daniel G. Bausch

Definição

Febre hemorrágica viral é uma doença sistêmica aguda que envolve classicamente febre, uma constelação de sinais e sintomas inicialmente inespecíficos, e uma propensão para sangramento e choque. Pode ser causada por mais de 25 tipos diferentes de vírus de quatro famílias taxonômicas – *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* e *Flaviviridae* (Tabela 389-1) –, embora nem todos os vírus nessas famílias causem a síndrome. Os vírus da febre hemorrágica viral são muitas vezes nomeados após o local do primeiro caso reconhecido. Todos são vírus de RNA de cadeia simples com genomas pequenos (10 a 19 kilobases). Os vírus individuais têm polaridades negativas, positivas ou ambisense, dependendo do vírus específico. A patogenicidade varia amplamente de acordo com o vírus específico, às vezes, entre as cepas do mesmo vírus. Muitos dos vírus de febre hemorrágica foram incluídos, pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, na relação de agentes de patógenos que representam uma ameaça potencial de bioterrorismo (Capítulo 20).

Tabela 389-1

Principais vírus que causam febre hemorrágica

VÍRUS	DOENÇA	PRINCIPAL RESERVATÓRIO/VETOR	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA DOENÇA	CASOS ANUAIS	RELAÇÃO DE DOENÇA E INFECÇÃO	TRANSMISSÃO DE PESSOA A PESSOA
FILOVIRIDAE						
Ebola	FH Ebola	Morcego frugívoro (Morcego frugívoro egípcio ou *Rousettus aegyptiacus*, talvez outros)	África subsaariana, Filipinas	—[1]	1 : 1	Alta
Marburg	FH Marburg	Morcego frugívoro (Morcego frugívoro egípcio ou *Rousettus aegyptiacus*, talvez outros)	África subsaariana	—[1]	1 : 1	Alta
ARENAVIRIDAE[3]						
Velho Mundo						

Lassa	Febre Lassa	Roedor (rato multimammate ou *Mastomys natalensis*)	África Ocidental	30.000-50.000	1 : 5-10	Moderado
Lujo[4]	FH Lujo	Desconhecido; roedor presumido	Zâmbia	Desconhecido	Desconhecido	Moderado a alto
Novo Mundo						
Junin	FH Argentina	Roedor (rato de milho ou *Calomys musculinus*)	Pampas argentinos	<50	1 : 1.5	Baixa
Machupo	FH boliviana	Roedor (rato grande vesper *Calomys callosus*)	Estado de Beni, Bolívia	<50	1 : 1,5	Moderado
Guanarito	FH venezuelana	Roedor (camundongo de cana ou *Zygodontomys brevicauda*)	Estado de Portuguesa, Venezuela	<50	1 : 1,5	Baixa
Sabiá[5]	FH brasileira	Desconhecido; roedor presumido	Área rural perto de São Paulo, Brasil?	—[5]	1 : 1,5	Baixo?
Chapare[6]	FH Chapare	Desconhecido; roedor presumido	Cochabamba, Bolívia	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
BUNYAVIRIDAE						
Hantavírus do Velho Mundo						
Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava-Belgrado, outros	FH com síndrome renal	Roedor (Hantaan: rato de campo listrado ou *Apodemus agrarius;* Seoul: rato norueguês ou *Rattus norvegicus;* Puumala: ratazana do banco ou *Clethrionomys glareolus;* Dobrava-Belgrado: rato do campo de pescoço amarelo ou *Apodemus flavicollis*)	Hantaan: nordeste da Ásia Seoul: áreas urbanas em todo o mundo Puumala e Dobrava-Belgrado: Europa	50.000-150.000	Hantaan: 1 : 1,5 Outras: 1 : 20	Nenhum
Hantavírus do Novo Mundo						
Sin nombre, Andes, Laguna negra, outros	Síndrome pulmonar por hantavírus	Roedor (sin nombre: rato-cervo ou *Peromyscus maniculatus;* Andes: rato de cauda longa ou *Oligoryzomys longicaudatus*; Laguna negra: camundongo vesper ou *Calomys laucha*)	Sin nombre: América do Norte, Andes Laguna negra: Sul da América do Sul	50.000-150.000	Sin nombre: 1 : 1 Outros até 1 : 20	Nenhum, exceto para vírus Andes
Febre do Vale Rift.	Febre do Vale Rift.	Rebanho doméstico/mosquitos (*Aedes*, entre outros)	África subsaariana, Arábia Saudita, Iêmen[7]	100-100.000[8]	1 : 100	Nenhum
FH Crimeia-Congo	FH Crimeia-Congo	Vertebrados selvagens e domésticos/carrapato (principalmente as espécies *Hyalomma*)	África, Balcãs, sul da Rússia, Oriente Médio, Índia, Paquistão,	~500	1 : 1-2	Alta

			Afeganistão, oeste da China			
FLAVIVIRIDAE						
Febre amarela	Febre amarela	Macaco/mosquito (*Aedes aegypti*, outros *Aedes* e *Haemagogus* spp)	África subsaariana, América do Sul até o Panamá	5.000-200.000[8]	1 : 2-20	Não
Dengue	FH Dengue	Humano/mosquito (*Aedes aegypti* e *albopictus*)	Regiões tropicais e subtropicais em todo o mundo	FH Dengue: 100.000-200.000[8]	1 : 10-100, dependendo da idade, da infecção anterior, do patrimônio genético e do sorotipo infectante	Nenhum
Doença da Floresta de Kyasanur	Doença da Floresta de Kyasanur	Vertebrados (roedores, morcegos, pássaros, macacos, entre outros)/carrapato (espécie de *Haemaphysalis*, entre outros)	Estado de Karnataka, Índia; província de Yunnan, China; Arábia Saudita[9]	~500	Desconhecido	Não relatado, porém ocorreram infecções laboratoriais
FH Omsk	FH Omsk	Roedores/carrapatos (principalmente as espécies *Dermacentor* e *Ixodes*)	Sibéria Ocidental	100-200	Desconhecido	Não relatado

HF = febre hemorrágica.

[1]Embora ocorra alguma transmissão endêmica dos filovírus (ebola > Marburg) e vírus da febre do vale Rift, esses vírus tem sido mais frequentemente associados a surtos. Surtos de filovírus são tipicamente inferiores a 100 casos e nunca foram superiores a 500.

[2]Cinco espécies ou subtipos de vírus Ebola associadas a diferentes proporções de fatalidades são reconhecidas: Ebola Zaire, 85; Ebola Sudão, 55%; Ebola Bundibugyo, 25%; Ebola Cote d'Ivoire, 0% (apenas um caso reconhecido); Ebola Reston, 0% (não patogénico para o homem). Todos são endêmicos para a África subsaariana, com exceção do vírus Ebola Reston, que é encontrado nas Filipinas.

[3]Além dos arenavírus listados na tabela, os vírus Flexal e Tacaribe já causaram a doença humana, como resultado de acidentes laboratoriais. Outro arenavírus, Whitewater Arroyo, foi observado em pessoas doentes na Califórnia, porém seu papel como patógeno não foi claramente estabelecido.

[4]Descoberto em 2008, em um surto de cinco casos (quatro deles fatais) na África do Sul. O caso índice chegou à África do Sul vindo da Zâmbia.

[5]Descoberto em 1990. Foram observados apenas três casos (um fatal) de infecção pelo vírus Sabiá, dois deles transmitidos por acidentes laboratoriais.

[6]Descoberto em 2003 a partir de um “pequeno surto” em Cochabamba, Bolívia. O sangue foi obtido de um caso fatal e o vírus Chapare foi isolado, porém foram relatados poucos detalhes do surto.

[7]Embora o vírus da febre do Vale Rift possa ser encontrado em toda a África subsaariana, grandes surtos ocorrem geralmente no leste da África.

[8]Com base em estimativas da Organização Mundial de Saúde. Significativa subnotificação ocorre. A incidência pode variar muito, dependendo da atividade epidêmica.

[9]Foram identificadas numerosas variantes do vírus da doença da Floresta Kyasanur, incluindo vírus Nanjianyin na província de Yunnan, na China, e vírus Alkhumra (também escrito como Alkhurma em algumas publicações) na Arábia Saudita e

Egito.

Epidemiologia

Manutenção na Natureza e Transmissão aos Seres Humanos

Com exceção do vírus da dengue, para o qual os seres humanos podem agora ser considerados como reservatórios, os vírus da febre hemorrágica são zoonóticos, mantido na natureza em mamíferos reservatórios (consulte a Tabela 389-1). Os vírus podem ser transmitidos aos seres humanos através do contato direto com o reservatório, ou, no caso dos flavivírus e a maioria dos bunyavírus, por um artrópode vetor. Embora a febre hemorrágica viral possa ser encontrada em todo o mundo, a área endêmica de qualquer vírus de febre hemorrágica é limitada pela distribuição de seu reservatório natural ou artrópode vetor. Com exceção da dengue, a infecção humana geralmente é rara e os seres humanos são hospedeiros terminais que não desempenham papel na manutenção natural dos vírus. A dose infecciosa para a maioria dos vírus da febre hemorrágica parece ser baixa, às vezes na ordem de apenas alguns poucos vírions.

Vírus Transmitidos por Morcegos

Os filovírus (do latim *filo,* "filamento," referindo-se a sua forma filamentosa), Marburg e Ebola, são possivelmente os mais temidos de todos os vírus de febre hemorrágica. Os morcegos frugívoros parecem ser o reservatório dos filovírus, com transmissão aos seres humanos suscetíveis a partir da exposição a excreções ou saliva infectadas do morcego. Os primatas não humanos, principalmente gorilas e chimpanzés, e outros animais selvagens podem ser infectados, presumivelmente a partir de exposição semelhante aos morcegos e transmitir o filovírus aos seres humanos através do contato com sangue e fluidos do corpo desses animais, geralmente em associação com a caça. Os primatas não humanos também são hospedeiros terminais que desenvolvem doença grave e geralmente fatal, semelhante à observada em humanos, e provavelmente são presas fáceis para caçadores. Devido aos vírus de febre hemorrágica serem rapidamente inativados por aquecimento, a infecção ocorre provavelmente pela exposição durante o abate e preparação. O vírus ebola-reston foi isolado em porcos nas Filipinas, presumivelmente a partir da exposição a morcegos.

Vírus Transmitidos por Roedores

Os arenavírus (do latim *arena,* "areia", referindo-se a sua aparência de areia em microscopia eletrônica) são divididos em dois grupos: complexo do Velho Mundo (ou coriomeningite linfocítica/Lassa) e complexo do Novo Mundo (ou Tacaribe). O vírus de Lassa e o vírus Lujo recém-descoberto são encontrados na África, enquanto os vírus de Junin, Machupo, Guanarito, Sabiá e Chapare são encontrados na América do Sul. Embora possa haver diferenças sutis entre as síndromes produzidas pelos arenavírus do Novo Mundo, elas geralmente são agrupadas simplesmente como febres hemorrágicas da

América do Sul.

O gênero Hantavírus da família *Bunyaviridae* é igualmente dividido em grupos do Velho e Novo Mundo. Os hantavírus do Velho Mundo, como Hantaan, Seoul e Puumala, entre muitos outros, causam febres hemorrágicas com envolvimento renal proeminente em toda a Europa e Ásia. Os hantavírus do Novo Mundo, tais como Sin Nombre e Andes, entre muitos outros, provocam uma febre hemorrágica viral chamada síndrome pulmonar por hantavírus, algumas vezes também denominada de síndrome cardiopulmonar por hantavírus, para enfatizar o componente cardiogênico significativo dessa doença.

O arenavírus e o hantavírus são mantidos na natureza por infecção assintomática crônica em roedores da família *Muridae*, com um pareamento estrito entre o vírus específico e as espécies de roedores. A transmissão entre os roedores pode ser pelas vias vertical ou horizontal, ou ambas, dependendo do vírus específico. A transmissão aos humanos ocorre através da exposição a excreções de roedores, a partir de aerossóis produzidos quando os roedores urinam ou por inoculação direta nas membranas mucosas. A importância relativa desses modos de transmissão é desconhecida. A geração secundária de aerossol é notoriamente ineficiente, portanto, manipulação de urina é um mecanismo menos provável de infecção. Na África Ocidental, o vírus Lassa é contraído, às vezes, quando os roedores são presos e preparados para o consumo ou, mais raramente, através de mordida do roedor. Os dados experimentais sugerem que os seres humanos podem ser infectados com arenavírus por via oral.

Os roedores que transmitem Lassa, Machupo e muitos dos hantavírus do Velho Mundo comumente invadem o ambiente peridomiciliar, colocando assim, donas de casa, crianças e outras pessoas que passam muito tempo em casa, em risco. Em contraste, os reservatórios para Junin, Guanarito e a maioria dos hantavírus do Novo Mundo normalmente habitam áreas agrícolas, carregamentos de madeira ou outros hábitats rurais, colocando assim trabalhadores rurais, campistas e pessoas que fazem caminhadas em risco.

Vírus Transmitidos por Mosquitos

O vírus da febre do Vale Rift é mantido em rebanhos domésticos, como bovinos, búfalos, ovelhas, cabras e camelos, nos quais muitas vezes provoca aborto espontâneo. O vírus pode ser transmitido aos seres humanos por exposição direta a esses animais, especialmente durante o parto ou por mosquitos. Os agricultores, trabalhadores de matadouros e veterinários estão em maior risco.

O vírus da febre amarela é mantido em um ciclo entre macacos e mosquitos das copas das árvores da floresta. Casos esporádicos ocorrem quando seres humanos são picados por esses mosquitos. Os surtos maiores ocorrem quando os seres humanos trazem o vírus de volta para ambientes mais estáveis, onde o mosquito urbano *Aedes aegypti* pode espalhar o vírus diretamente entre os seres humanos. *Ae. aegypti,* que normalmente coloca ovos em recipientes artificiais ao redor da casa e pica durante o dia, torna-se infectante poucas semanas após a alimentação em um macaco ou humano virêmico. As medidas de saneamento e controle de mosquitos praticamente eliminaram a febre

amarela urbana nas Américas, porém os surtos urbanos continuam a ocorrer na África.

Embora os primatas não humanos também sejam um reservatório de cepas silvestres da dengue, o vírus é atualmente mantido em grande parte nos humanos, com um ciclo de transmissão regular semelhante à febre amarela urbana. Apesar da presença do vírus da dengue em todo o mundo tropical, menos de 10% das pessoas infectadas desenvolvem a febre hemorrágica, principalmente crianças entre quatro e 12 anos.

Vírus Transmitidos por Carrapatos

A doença da Floresta de Kyasanur e a febre hemorrágica Crimeia-Congo e Omsk são mantidas em pequenos mamíferos, como roedores, lebres e ouriços, entre os quais os vírus se espalham por carrapatos. Os seres humanos são infectados por picadas de carrapatos ou por exposição a sangue contaminado ou excreções de animais reservatórios. Os carrapatos também espalham o vírus da febre hemorrágica Crimeia-Congo para grandes mamíferos, incluindo o gado e outros rebanhos domésticos, cuja viremia transitória e assintomática coloca agricultores, trabalhadores de matadouros e veterinários em risco.

Transmissão de Pessoa a Pessoa

A transmissão secundária inter-humana ocorre com vários dos vírus de febre hemorrágica, porém a transmissão terciária é rara e, geralmente, associada à doença mais leve. Os índices de ataques secundários com relação aos vírus da febre hemorrágica são geralmente baixos (15% a 20% para vírus Ebola Zaire), provavelmente porque a transmissão entre humanos ocorre através do contato direto com sangue contaminado ou com fluidos corporais. Em geral, a infecção inter-humana ocorre provavelmente através da exposição da membrana mucosa ou por via oral, mais frequentemente no contexto de prestação de cuidados a um familiar doente (comunidade) ou a um paciente (transmissão nosocomial). Os grandes surtos são quase sempre alimentados pela transmissão nosocomial, geralmente em regiões pobres em recursos. Os rituais fúnebres que implicam manipulação do cadáver antes do enterro também desempenham um papel importante na transmissão dos filovírus. Não pode ser excluída a infecção por fômites.

Com exceção do hantavírus e alguns dos flavivírus, a infectividade geralmente corre em paralelo com a gravidade do quadro clínico. As pessoas são geralmente mais infecciosas na evolução final da doença grave, especialmente quando há sangramento. A transmissão durante o período de incubação ou por pessoas assintomáticas é insignificante.

Fisiopatologia

A instabilidade microvascular e o comprometimento da hemostasia são as características da febre hemorrágica viral. Embora o mecanismo fisiopatológico varie com o vírus específico, a mortalidade geralmente não resulta diretamente do sangramento, mas sim de um processo inflamatório intenso e semelhante ao choque séptico que resulta em volume intravascular circulatório insuficiente, que leva a hipotensão, disfunção celular e

falência de múltiplos órgãos. Na verdade, o sangramento externo é visto em uma minoria dos casos. A inotropia cardíaca pode ser direta ou indiretamente inibida, especialmente na febre de Lassa.

Após a inoculação, o vírus inicialmente se replica em células dendríticas e outros tecidos locais, com migração posterior aos linfonodos regionais e, em seguida, disseminação através de linfáticos e monócitos sanguíneos para uma ampla gama de tecidos e órgãos, incluindo fígado, baço, linfonodos, glândulas suprarrenais, pulmões e endotélio. A migração dos macrófagos teciduais resulta na infecção secundária de células permissivas do parênquima.

A interação do vírus com as células imunes, especialmente macrófagos e células endoteliais, resulta na ativação celular e no desencadeamento de um processo inflamatório e vasoativo consistente com a síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Embora os linfócitos permaneçam livres da infecção, grande números deles pode ser destruído durante a evolução da doença através da apoptose, como é observado em outras formas de choque séptico. A síntese de fator tecidual da superfície celular desencadeia a via de coagulação extrínseca. A hemostasia comprometida pode ocasionar a disfunção de células endoteliais, plaquetas ou fator de coagulação. A coagulação intravascular disseminada (CID) é frequentemente observada especialmente nas infecções pelos vírus de febre hemorrágica Ebola, Marburg e Crimeia-Congo.

O dano tecidual pode ser mediado através da necrose direta de células infectadas ou indiretamente através da apoptose de células imunes. Os órgãos mais afetados variam de acordo com o vírus (Tabela 389-2). Por exemplo, a necrose tubular renal e o edema retroperitoneal são observados em febres hemorrágicas com síndrome renal, ao passo que a pneumonite intersticial e a depressão do miocárdio são as principais características da síndrome pulmonar por hantavírus. O fígado é particularmente afetado na febre amarela, com degeneração gordurosa, necrose mediozonal coagulativa de hepatócitos e a presença de corpos de Councilman. O cérebro e as meninges são particularmente afetados na doença da Floresta Kyasanur e na febre hemorrágica Omsk e, muitas vezes, nas febres hemorrágicas da América do Sul também. A proliferação reticuloendotelial é vista na doença da Floresta de Kyasanur, com eritrofagocitose marcante no baço.

Tabela 389-2

Aspectos patobiológicos e clínicos das febres hemorrágicas virais

DOENÇA	PERÍODO DE INCUBAÇÃO (DIAS)	NO LOCAL	SANGRAMENTO	EXANTEMA	ICTERÍCIA	CORAÇÃO	PULMÃO	RIM	SNC
FILOVIRIDAE									
FH Ebola	3-21	Abrupto	++	+++	+	++?	+	+	+
FH Marburg	3-21	Abrupto	++	+++	+	++?	+	+	+
ARENAVIRIDAE									
Febre de Lassa e FH Lujo[1]	5-16	Gradual	+	++	0	++	+	0	+
FHs Sulamericanas[1]	7-14	Gradual	+++	0	0	++	+	0	+++
BUNYAVIRIDAE									
FH com síndrome renal	9-35	Abrupto	+++	0	0	++	+	+++	+
Síndrome pulmonar por hantavírus	7-35	Gradual	0 (exceto para infecção pelo vírus Andes)	0	0	+++	+++	+	+
Febre do Vale Rift[2]	2-5	Abrupto	+++	+	++	+?	0	+	++
FH Crimeia-Congo	3-12	Abrupto	+++	0	++	+?	+	0	+
FLAVIVIRIDAE									
Febre amarela	3-6	Abrupto	+++	0	+++	++	+	++	++
FH Dengue	3-15	Abrupto	++	+++	+	++	+	0	+
Doença da Floresta de Kyasanur	3-8	Abrupto	++	0	0	+	++	0	+++
FH Omsk	3-8	Abrupto	++	0	0	+	++	0	+++

SNC = sistema nervoso central; FH = febre hemorrágica; 0 = sinal geralmente não observado/órgão geralmente não afetado; + = sinal ocasionalmente observado/órgão ocasionalmente afetado; ++ = sinal frequentemente observado/órgão ocasionalmente afetado; +++ = sinal característico/ envolvimento grave do órgão.

[1]Os dados são insuficientes para distinguir entre as síndromes produzidas por arenavírus do Velho e Novo Mundo.

[2]Febre hemorrágica, encefalite e retinite podem ser observados na febre do vale Rift independentemente uns dos outros.

Com exceção da doença causada por hantavírus e alguns dos flavivírus, a patogênese da febre hemorrágica viral parece ser viremia não controlada, com a maioria dos casos fatais falhando ao montar uma resposta significativa de anticorpos. Os infiltrados de células inflamatórias são geralmente leves. Em algumas febres virais hemorrágicas, como ebola, a replicação e difusão do vírus são facilitadas pela supressão induzida pelo vírus da resposta imunitária adaptativa do hospedeiro.

Em contraste com este processo, o hantavírus, o vírus da febre amarela e o vírus de dengue são geralmente eliminados do sangue antes da fase mais grave da doença. A resposta imune do hospedeiro parece desempenhar um papel prejudicial. O processo

peculiar de reforço imune mediado por anticorpos, em que a infecção secundária com um sorotipo diferente do vírus da dengue é mais grave do que o de uma infecção primária, pode desempenhar um papel na patogênese da febre hemorrágica.

Manifestações clínicas

A febre hemorrágica viral é observada em ambos os sexos e todas as faixas etárias, com um espectro de infecção desde relativamente leve ou até mesmo assintomática à permeabilidade vascular grave, resultando em choque, falência de múltiplos órgãos e morte. Embora a apresentação clínica possa diferir para cada febre hemorrágica viral à medida que evolui, os dados limitados não permitem distinções claras na maioria dos casos, especialmente nas fases iniciais da doença. Os vírus da dengue e da febre do Vale Rift causam uma série de síndromes, inclusive com envolvimento do sistema nervoso central e erupção cutânea (Caps. 390 e 391). A febre hemorrágica ocorre em uma minoria de infecções com estes vírus.

A maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas inespecíficos difíceis de distinguir de doentes com outras doenças febris (consulte a Tabela 389-2). A doença normalmente se inicia com febre e sintomas constitucionais, incluindo mal-estar geral, anorexia, cefaleia, dor torácica ou retroesternal, dor de garganta, mialgia, artralgia, lombossacralgia e tontura. Pode ser observada bradicardia relativa e hipotensão ortostática. A faringe pode ser eritematosa ou, menos frequentemente, exsudativa, especialmente na febre de Lassa, e incorretamente levar a um diagnóstico de faringite estreptocócica. Os sinais e sintomas gastrointestinais ocorrem frequentemente e incluem náusea, vômito, dor epigástrica e abdominal, sensibilidade abdominal (principalmente sobre o fígado na infecção por filovírus) e diarreia. A hemorragia, inclusive no trato gastrointestinal, pode ser profusa em algumas febres virais hemorrágicas, especialmente com vírus da febre hemorrágica Crimeia-Congo, Ebola (Fig. 389-1) e Marburg. O sangramento interno significativo no trato gastrointestinal pode ocorrer mesmo na ausência de hemorragia externa.

FIGURA 389-1 Sangramento em um paciente com febre hemorrágica Ebola. (De Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers. In: Schlossberg D, ed. *Clinical Infectious Disease*. New York: Cambridge University Press; 2008.)

A febre hemorrágica viral tem sido algumas vezes confundida com apendicite aguda (Capítulo 144) ou outras emergências abdominais. A tosse seca, às vezes acompanhada por poucos estertores esparsos à ausculta, é comum, mas sintomas pulmonares proeminentes são pouco frequentes no início da evolução da doença, exceto com síndrome pulmonar por hantavírus. A hiperemia ou hemorragia conjuntival é frequente, porém não é acompanhada de prurido, corrimento ou rinite (Fig. 389-2). Podem ser observadas diversas formas de exantema, incluindo morbiliforme, maculopapular, petequial e equimótico. Um exantema maculopapular no torso ou na face pode ser um indicador precoce e relativamente específico, embora insensível da febre hemorrágica Ebola ou Marburg. O exantema quase sempre ocorre em pessoas de pele clara com febre de Lassa, porém, por razões pouco claras, raramente ocorre em negros.

FIGURA 389-2 Hemorragia subconjuntival e inchaço facial em um menino com febre de Lassa em Serra Leoa.

Em casos graves, os pacientes evoluem para a instabilidade vascular, o que pode se manifestar por hiperemia e hemorragia conjuntival, rubor facial, edema, sangramento, hipotensão, choque e proteinúria. O edema da face e pescoço é muitas vezes observado na febre de Lassa e é relativamente específico para esta doença (Fig. 389-2). A probabilidade de hemorragia clinicamente perceptível varia com o vírus infectante, porém é observado em uma minoria de casos e quase nunca nos primeiros dias da doença. Pode desenvolver-se hematêmese, melena, hematoquezia, metrorragia, petéquias, púrpura, epistaxe e sangramento das gengivas e dos locais de punção venosa, porém a hemoptise e a hematúria são pouco frequentes. As equimoses grandes são características da febre hemorrágica Crimeia-Congo. As manifestações do sistema nervoso central, incluindo desorientação, tremor, anomalias da marcha, convulsões e soluços, podem ser observadas na fase final da doença, especialmente na doença da Floresta Kyasanur, na febre hemorrágica de Omsk e nas febres hemorrágicas da América do Sul, especialmente a febre hemorrágica argentina. No entanto, os exames de líquido cefalorraquidiano são geralmente normais, com a exceção de pacientes que têm meningoencefalite devido à doença da Floresta Kyasanur e febre hemorrágica de Omsk, nos quais é comum um nível elevado de proteínas. A insuficiência ou falência renal é comum, especialmente na febre hemorrágica com síndrome renal. As gestantes muitas vezes apresentam aborto espontâneo e sangramento vaginal. A mortalidade materna e

fetal podem chegar próximo aos 100% no terceiro trimestre. Com a exceção da febre amarela, a icterícia não é típica.

As doenças bifásicas são classicamente observadas nas febres hemorrágicas por flavivírus, em que um período quiescente de dias (febre amarela e dengue) a semanas (doença da Floresta Kyasanur e febre hemorrágica de Omsk) é seguido de manifestações mais graves, incluindo hemorragia, choque, insuficiência renal e meningoencefalite. Fases distintas de doença e recuperação são classicamente descritas com relação à febre hemorrágica com síndrome renal (pródromo, hipotensão, oligúria, diurese) e febre amarela (infecção, intoxicação, recuperação), embora não sejam observadas em todos os casos. As manifestações iniciais de síndrome pulmonar por hantavírus podem ser leves e inespecíficas, mas a doença pode evoluir com necessidade de ventilação mecânica e suporte pressórico em 24 horas; podem ocorrer bradicardia sinusal e taquicardia ou fibrilação ventricular. A encefalite e a retinite podem se desenvolver na febre do Vale Rift independentemente da presença ou ausência de febre hemorrágica viral.

Observa-se uma variedade de resultados laboratoriais clínicos (Tabela 389-3), mas são inespecíficos. Os achados radiológicos e eletrocardiográficos também são geralmente inespecíficos e geralmente se correlacionam com o exame físico. O edema pulmonar não cardiogênico, intersticial e bilateral, consistente com a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), é a principal característica da síndrome pulmonar por hantavírus, embora a radiografia torácica possa ser normal no início da doença, mesmo quando os pacientes se queixam de falta de ar. Apenas cerca de 30% dos pacientes com a síndrome pulmonar por hantavírus apresentam evidência radiográfica de edema pulmonar à avaliação inicial, embora a mesma se desenvolva em praticamente todas as pessoas dentro de 48 horas.

Tabela 389-3

Testes laboratoriais clínicos indicados e achados característicos em pacientes com febre hemorrágica viral

TESTE	ACHADOS CARACTERÍSTICOS E COMENTÁRIOS
Contagem de leucócitos	Precoce: leucopenia moderada, às vezes, com linfócitos atípicos (exceto para FHVs causadas por hantavírus, em que a leucocitose precoce é típica) Tardio: leucocitose com desvio à esquerda
Hemoglobina e hematócrito	Hemoconcentração (especialmente observado na síndrome pulmonar por hantavírus)
Contagem de plaquetas	Trombocitopenia leve a moderada
Eletrólitos	Sódio, potássio e alterações ácido-básicas, dependendo do equilíbrio de fluidos e do estágio da doença
Lactato	Um nível > 4 mmol/L (36 mg/dL) pode indicar hipoperfusão persistente e sepse
Ureia/creatinina	A insuficiência renal pode ocorrer tardiamente na doença
AST, ALT, amilase	Aumento, geralmente AST > ALT
Estudos de coagulação (TP, TTP, fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina, plaquetas de dímero D)	CID comum, exceto na síndrome pulmonar por hantavírus
Exane de da urina	Proteinúria comum
Hemocultura	Útil precocemente para excluir a FHV e tardiamente para avaliar a infecção bacteriana secundária
Coprocultura	Útil para excluir FHV (em favor da disenteria bacilar hemorrágica)
Esfregaços grossos e finos ou outro ensaio para malária	Negativo na FHV, exceto quando houver coinfecção com malária
Aglutininas febris ou outro ensaio para *Salmonella typhi*	Negativo na FHV, exceto quando houver coinfecção com *S. typhi*

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CID = coagulação intravascular disseminada; PT = tempo de protrombina; PTT = tempo de tromboplastina parcial; IFHV = febre hemorrágica viral.

Diagnóstico

A apresentação inespecífica da maioria das febres hemorrágicas virais torna extremamente difícil o diagnóstico clínico, especialmente no início da evolução da doença, quando normalmente a hemorragia está ausente. O diagnóstico diferencial inclui uma ampla gama de doenças febris que podem variar por região geográfica (Tabela 389-4). O diagnóstico de febre hemorrágica viral deve ser considerado em pacientes com uma síndrome clinicamente compatível que, em três semanas antes do início da doença, viajaram para áreas onde há conhecimento ou suspeita de ocorrência de febre hemorrágica viral endêmica; tiveram contato direto com sangue ou fluidos corporais de uma pessoa ou animal com febre hemorrágica viral durante a doença aguda; tiveram contato com animais selvagens vivos ou mortos recentemente (especialmente primatas não humanos); são recém-chegados de uma área onde uma febre hemorrágica viral é

endêmica; trabalharam em um laboratório ou instalação no qual animais com vírus de febre hemorrágica são tratados; ou tiveram relações sexuais com alguém se recuperando de uma febre hemorrágica viral nos últimos três meses. A observação de aglomerados de casos na ausência desses fatores de risco deve ser considerada ato de bioterrorismo (Capítulo 20). SARA ou outro comprometimento respiratório em uma pessoa que vive em uma área endêmica de hantavirose do Novo Mundo deve levar à consideração de síndrome pulmonar por hantavírus. Nas situações em que se suspeita de infecção do carrapato, o risco de uma febre hemorrágica transmitida por carrapato deve ser avaliado, incluindo a busca de cicatriz da picada no exame físico. No entanto, a maioria das febres hemorrágicas virais são raras, mesmo em pessoas que possuem um dos fatores de risco; portanto, diagnósticos alternativos devem ser sempre procurados agressivamente, especialmente a malária e a febre tifoide em áreas onde são endêmicas. Todos os casos confirmados de febre hemorrágica viral devem ser comunicados imediatamente ao local, estado e autoridades de saúde federais.

Tabela 389-4

Diagnóstico diferencial de febre hemorrágica viral

DOENÇA	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS E COMENTÁRIOS
PARASITAS	
Malária (Capítulo 353)	Mostra classicamente paroxismos de febre e calafrios; manifestações hemorrágicas menos comuns; esfregaços para malária ou resultado do teste rápido geralmente positivo; responde aos antimaláricos
Amebíase (Capítulo 360)	Manifestações hemorrágicas, que não sejam diarreia sanguinolenta, geralmente não observadas; trofozoítos amebianos identificados nas fezes; responde aos antiparasitários
Giardíase (Capítulo 359)	Achados diagnósticos nas fezes; responde a medicações antiparasitárias
Tripanossomíase africana (fase aguda) (Capítulo 354)	Os estágios agudos podem imitar a FHV em casos em que a síndrome neurológica não é proeminente
BACTÉRIAS	
Febre tifoide (Capítulo 316)	Manifestações hemorrágicas, que não sejam diarreia sanguinolenta, geralmente não observadas; responde aos antibióticos
Disenteria bacilar (incluíndo shigelose, campilobacteriose, salmonelose e *Escherichia coli* êntero-hemorrágica, entre outros) (Capítulo 291)	Manifestações hemorrágicas, que não sejam diarreia sanguinolenta, geralmente não observadas; responde aos antibióticos
Meningococcemia (Capítulo 306)	CID induzida por bactéria pode imitar a diátese hemorrágica da FHV; equimoses grandes típicas da meningococcemia são incomuns nas FHV, exceto na FH Crimeia-Congo; podem responder aos antibióticos
Estafilococcemia (Capítulo 296)	CID induzida por bactéria pode imitar a diátese hemorrágica da FHV; podem responder aos antibióticos
Peste septicêmica (Capítulo 320)	CID induzida por bactéria pode imitar a diátese hemorrágica da FHV; equimoses grandes típicas da peste são incomuns nas FHV, exceto na FH Crimeia-Congo; podem responder aos antibióticos
Faringite estreptocócica (Capítulo 298)	Pode imitar a faringite exsudativa às vezes observada na febre de Lassa

Tularemia (Capítulo 319)	Formas ulceroglandulares e pneumônicas mais comuns; responde aos antibióticos
Emergências abdominais agudas (Capítulo 144)	Apendicite e peritonite
Pielonefrite e glomerulonefrite pós-estreptocócica (Caps. 123 e 292)	Pode imitar a FH com síndrome renal
Antraz (Inalação ou gastrointestinal) (Capítulo 302)	Manifestações pulmonares proeminentes na forma inalatória; podem responder aos antibióticos
Psitacose (Capítulo 326)	Sintomas pulmonares muitas vezes ausentes até o final da doença; responde aos antibióticos
VÍRUS	
Influenza (Capítulo 372)	Componente respiratório proeminente à apresentação clínica; sem manifestações hemorrágicas; o resultado do teste rápido para influenza pode ser positivo; pode responder aos fármacos contra a influenza
Infecção por arbovírus (incluindo a dengue e a febre do oeste do Nilo) (Caps. 390 e 391)	Encefalite incomum, mas quando presente pode imitar as FHVs com envolvimento neurológico significativo (doença da floresta Kyasanur, FH Omsk); geralmente menos grave do que a FHV; hemorragia não relatada
Hepatite viral (incluindo a hepatite A, hepatite B, hepatite E, vírus de Epstein-Barr e citomegalovírus) (Capítulo 150)	A icterícia é atípica em FH, exceto na febre amarela; resultados do teste para antígenos positivos para a hepatite
Sarampo (Capítulo 375)	O exantema pode imitar o observado em estágios iniciais de algumas FHVs; proeminência de coriza e sintomas respiratórios superiores no sarampo devem auxiliar na diferenciação; prevenível por vacinação
Rubéola (Capítulo 376)	O exantema pode imitar o observado em estágios iniciais de algumas FHVs; geralmente uma doença leve; prevenível por vacinação
Varíola plana e hemorrágica (Capítulo 380)	Lesões hemorrágicas difusas ou maculares; em contraste com as FHVs, a erupção cutânea pode envolver a mucosa oral, palmas e planta do pé; a varíola silvestre foi erradicada
Infecção por Alphavirus (incluindo chikungunya e o'nyong-Nyong) (Capítulo 390)	Dor articular frequentemente proeminente
ESPIROQUETAS, RICKETTSIA, EHRLICHIA E COXIELLA	
Febre recidivante (Capítulo 330)	Febres recorrentes e sintomas de gripe, com envolvimento neurológico direto e esplenomegalia; espiroquetas visíveis no sangue durante a febre; responde aos antibióticos
Leptospirose (Capítulo 331)	Icterícia, insuficiência renal e miocardite, em casos graves; responde aos antibióticos
Riquetsioses do grupo de febre maculosa (incluindo febre maculosa das Montanhas Rochosas, febre escaronodular, febre da picada do carrapato africano) (Capítulo 335)	Lesão necrótica (escara) no local da picada do carrapato em algumas formas; responde a antibióticos
Riquetsioses do grupo tifo (incluindo o tifo transmitido por murinos e piolhos) (Capítulo 335)	História de exposição a piolhos; pneumonia intersticial na radiografia torácica; responde aos antibióticos
Febre Q (Capítulo 335)	A pneumonia pode ser proeminente; responde aos antibióticos
Ehrliquiose (Capítulo 335)	Responde aos antibióticos
CAUSAS NÃO INFECCIOSAS	
Púrpura trombocitopênica idiopática e trombótica	Apresentação geralmente menos aguda que a FHV; pode ter sintomas

(PTI/PTT) (Capítulo 175)	neurológicos proeminentes na TTP; fatores de coagulação normais e CID ausente; muitas vezes respondem aos corticosteroides (PTI) ou troca de plasma (PTT)
Glaucoma agudo (Capítulo 431)	Pode imitar manifestações oculares agudas da febre do Vale Rift
Leucemia (Capítulo 189)	Pode assemelhar-se à reação leucemoide observada ocasionalmente na FH com síndrome renal

CID = coagulação intravascular disseminada; FH = febre hemorrágica; FHV = febre hemorrágica viral.

Exames Laboratoriais

Ensaios comerciais não estão disponíveis, exceto para o diagnóstico sorológico da dengue e síndrome pulmonar por hantavírus. Os testes especializados podem ser obtidos através dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos (001-404-639-1115). O ensaio imunoabsorvente ligado à enzima é a base do diagnóstico, com sensibilidades e especificidades geralmente acima de 90%. Os testes de anticorpos imunofluorescentes não são rotineiramente tão sensíveis ou específicos. Diagnóstico sorológico da infecção por flavivírus é muitas vezes complicada por reações cruzadas. A reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa (RT-PCR) também é útil, embora deva ser dada muita atenção ao potencial de resultados falso-positivos devido à contaminação do laboratório. O teste mais definitivo é cultura viral, porém o tempo para o diagnóstico (dois a 10 dias para o crescimento do vírus, dependendo do vírus específico e o título na amostra em teste), a variabilidade e necessidade de instalações de alto nível de segurança tornam esta técnica mais útil como teste de confirmação e de ferramenta de pesquisa.

Tratamento Rx

Os pacientes com febre hemorrágica viral geralmente devem ser tratados em unidades de terapia intensiva ou no nível mais alto de cuidados disponível. Deve-se monitorar uma ampla gama de parâmetros laboratoriais clínicos (consulte a Tabela 389-3).

Medidas Gerais de Suporte

A instabilidade microvascular grave, muitas vezes complicada por vômito, diarreia e diminuição da ingestão de líquidos, normalmente requer a reposição agressiva de líquidos. No entanto, a reidratação mais agressiva e descontrolada pode levar a significativo edema pulmonar e do terceiro espaço, especialmente na síndrome pulmonar por hantavírus. Devido ao risco de sangramento em locais de inserção intravascular, o estado hemodinâmico deve ser monitorizado por manguito de pressão arterial e meios não invasivos.

O controle de pressão arterial e de fluidos deve ser feito como no choque séptico (Capítulo 108). Os cristaloides (solução de Ringer lactato ou solução salina normal) e, se necessário, os vasopressores (Capítulo 108) devem ser infundidos para manter a pressão venosa central entre 8 e 12 mm Hg ou a pressão arterial média acima de

65 mm Hg.[1] O uso precoce de vasopressores, especialmente dopamina e norepinefrina, pode diminuir o risco de sobrecarga de fluidos, e a dobutamina deve ser adicionada se as medidas e a transfusão sanguínea não conseguirem manter a pressão arterial alvo e perfusão adequada dos órgãos (Capítulo 108). Extrapolando a partir dos dados sobre choque séptico, transfusões, de preferência com concentrado de hemácias, devem ser usadas para manter um hematócrito superior a 30%, evitando a sobrecarga de volume.

Os valores de eletrólitos devem ser monitorados cuidadosamente. O vômito e a diarreia resultam frequentemente em hipocalemia e a suplementação do potássio pode ser necessária (Capítulo 119).

A possibilidade de CID (Capítulo 178) deve ser avaliada e o tratamento (consulte Tabela 178-2) dever ser implementado em pacientes com parâmetros laboratoriais consistentes (consulte a Tabela 389-3) *e* sangramento ativo. A transfusão de concentrado de plaquetas (uma a duas unidades/10 kg) deve ser considerada quando a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/μL em um paciente com sangramento ou inferior a 20.000/μL sem sangramento. A contagem de plaquetas deve geralmente subir pelo menos em 2000/μL por unidade de plaquetas transfundidas, embora possa ocorrer uma resposta menor se houver CID em andamento e consumo de plaquetas. A agregação plaquetária pode promover hemorragia em algumas febres hemorrágicas virais, especialmente a febre de Lassa, mesmo quando as contagens de plaquetas não estão drasticamente reduzidas. A transfusão de plasma fresco congelado (PFC; 15 a 20 mL/kg) deve ser considerada quando a hemorragia estiver presente e os níveis de fibrinogênio estiverem inferiores a 100 mg/dL. Os concentrados (dose total, 2 a 3 g) ou crioprecipitados (1 unidade/10 kg) de fibrinogênio podem ser administrados em vez de PFC, embora o PFC tenha vantagem teórica por conter todos os fatores de coagulação e inibidores deficientes em CID, porém não fatores de coagulação ativados. A vitamina K (10 mg em dois dias consecutivos) pode ser administrada, especialmente se houver desnutrição subjacente ou suspeita de doença hepática.

Com exceção da síndrome pulmonar por hantavírus, o comprometimento da troca gasosa não é tipicamente uma característica proeminente da febre hemorrágica viral, especialmente na ausência de edema pulmonar iatrogênico. A intubação e ventilação mecânica (Capítulo 105) devem ser evitadas devido ao risco de barotrauma e hemorragia pleuropulmonar, exceto na síndrome pulmonar por hantavírus, em que os pacientes devem ser imediatamente tratados com a terapia de amplo espectro antibacteriano ou antiparasitário adequado, com a consideração específica de agentes antimaláricos para a malária (Capítulo 353) e doxiciclina para doenças riquetsioses transmitidas por carrapatos, até que o diagnóstico de febre hemorrágica viral possa ser confirmado (consulte a Tabela 389-4). Se os pacientes têm febre persistente ou nova febre após cerca de duas semanas de doença, deve-se suspeitar de infecção bacteriana secundária.

Acetaminofen (500 a 1.000 mg a cada quatro a seis horas), tramadol (50 a 100 mg a cada quatro a seis horas), opiáceos (consulte a Tabela 29-4) ou outros analgésicos devem ser utilizados, conforme necessário para controlar a dor. Os salicilatos e os anti-inflamatórios não esteroides não devem ser utilizados, e as injeções intramusculares e

subcutâneas devem ser evitadas devido ao risco de hemorragia. A terapia profilática para úlceras de estresse com antagonistas de receptores H_2 (p. ex., ranitidina, 50 mg a cada oito horas por via intravenosa; consulte a Tabela 140-1) é adequada.

Convulsões ocorrem, às vezes, em febre hemorrágica viral de fase terminal, porém geralmente podem ser tratadas com benzodiazepínicos ou fenitoína (Capítulo 410). O uso de agentes sedativos e bloqueadores neuromusculares deve ser minimizado, porém pode ser usado o haloperidol (0,5 a 5 mg, duas ou três vezes ao dia) ou uma benzodiazepina (p. ex., lorazepam 1 a 10 mg uma vez ao dia por via oral em duas ou três doses divididas).

A evacuação uterina parece reduzir a mortalidade materna e deve ser seriamente considerada, embora com extremo cuidado para evitar a transmissão nosocomial do vírus da febre hemorrágica. A diálise peritoneal e hemodiálise são frequentemente utilizadas em pacientes com febre hemorrágica com síndrome renal sem maiores complicações, porém há pouca experiência publicada em outras febres hemorrágicas virais.

Terapia Antiviral

A ribavirina por via intravenosa (uma dose de ataque de 30 mg/kg, máximo de 2 g; seguido por 15 mg/kg, máximo de 1 g, a cada seis horas por quatro dias; seguido de 7,5 mg/kg, máximo de 500 mg e a cada oito horas por mais seis dias), por 10 dias, reduz a mortalidade na febre de Lassa grave de 55% a 5%, quando é iniciada dentro dos primeiros seis dias de doença[2] embora não seja aprovada pelo Food and Drug Administration para esta indicação. O fármaco deve ser diluído em 150 mL de solução salina 0,9% e infundido lentamente, com a dose reduzida em pessoas com um *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min (Capítulo 368).

A ribavirina reduz a mortalidade na febre hemorrágica com síndrome renal se for administrada dentro de quatro dias após o início.[3] Ela também parece ser eficaz nas febres hemorrágicas da América do Sul e febre hemorrágica Crimeia-Congo, embora estudos randomizados não tenham sido realizados para essas doenças. Não há dados publicados sobre a eficácia clínica de ribavirina para a febre do Vale Rift, embora o fármaco tenha uma atividade *in vitro* contra o vírus. A ribavirina não é eficaz nas febres hemorrágicas Ebola ou Marburg. Até que mais dados estejam disponíveis, a ribavirina não deve ser usada para infecções por vírus da dengue e da febre amarela.

Plasma Imune de Fase Convalescente

A transfusão de plasma de fase convalescente, apropriadamente titulado dentro dos primeiros oito dias de doença, reduz a letalidade da febre hemorrágica argentina a partir de 15% a 30% para menos de 1%.[4] No entanto, esta terapia tem sido associada a uma síndrome neurológica de fase convalescente caracterizada por febre, sinais cerebelares e paralisia de nervos cranianos em 10% dos pacientes tratados. O plasma de fase convalescente também tem sido utilizado na febre de Lassa. O plasma imune também parece ser eficaz para a febre hemorrágica Crimeia-Congo e febre do Vale Rift, embora não existam dados controlados, mas não deve ser usado para as febres

hemorrágicas Ebola e Marburg.

Imunomoduladores

Os imunomoduladores não demonstraram benefício conclusivo nas febres hemorrágicas virais. Os corticosteroides por via intravenosa (p. ex., hidrocortisona, 200 a 300 mg/dia divididos em três ou quatro doses por sete dias) não devem ser administrados, a menos que seja demonstrada insuficiência suprarrenal, a pressão arterial desejável não se mantenha apesar da adequada repleção de fluido e vasopressores, ou (em conjunto com manitol) que haja suspeita de edema cerebral.

A proteína C ativada (24 μg/kg/h de infusão constante) é eficaz para alguns pacientes com choque séptico (Capítulo 108) e reduz a mortalidade em macacos infectados com o vírus Ebola, mas é ainda experimental para a febre hemorrágica viral em seres humanos. Um inibidor recombinante experimental do fator tecidual/via de coagulação do fator VIIa (rNAPc2) também reduz a mortalidade em macacos infectados com o vírus Ebola – e um estudo de Fase I em seres humanos já foi completado.

Prevenção

O controle de infecção dos vírus da febre hemorrágica se baseia nos princípios clássicos de saúde pública de isolamento das pessoas infectadas. Todos os pacientes com uma síndrome clínica compatível devem ser presumidos como infecciosos e mantidos isolados até que seja feito o diagnóstico específico. Se estiver disponível, é prudente uma sala de fluxo de ar negativo, porém câmaras de isolamento hermeticamente fechadas não são necessárias. O acesso ao paciente deve ser limitado a um pequeno número de membros da equipe designada e aos membros da família com instruções e treinamento específicos sobre as orientações de controle de infecção e uso de equipamento de proteção pessoal. Os mosquiteiros tratados com inseticidas e telas de sala devem ser utilizados em ambiente ao ar livre para prevenir a transmissão do vírus transmitidos por artrópodes.

Proteção Pessoal e Precauções de Enfermagem

Embora precauções específicas de isolamento da febre hemorrágica viral (máscara cirúrgica, luvas duplas, vestido, avental de proteção, protetor facial e pró-pés) sejam recomendados para aumentar a segurança, as medidas de barreira estritas de rotina são o que protege na maioria dos casos. Máscaras de pressão positiva e outras precauções de aerossol de pequenas partículas devem ser utilizadas para proteção das vias respiratórias na realização de procedimentos que possam gerar aerossóis, tais como a intubação endotraqueal.

Os itens que estiveram em contato direto com um paciente com febre hemorrágica viral devem ser descontaminados com água sanitária de uso doméstico. Uma solução de 1 : 100 (1%) de hipoclorito de sódio comum a 5% deve ser utilizada para itens reutilizáveis, e uma solução 1 : 10 (10%) deve ser utilizada para desinfecção de excreções, cadáveres e itens a serem descartados.

Rastreamento de Contatos

A apresentação inespecífica inicial das febres hemorrágicas virais representa um sério desafio para a vigilância epidemiológica eficaz. Felizmente, os baixos índices de ataque secundário proporcionam uma certa confiança, mesmo quando os casos não são reconhecidos, desde que as barreiras de contato adequadas sejam mantidas. Além disso, embora os casos leves possam ser ainda mais difíceis de diagnosticar, geralmente são muito pouco infecciosos, e a falta ou atraso no diagnóstico destes pacientes dificilmente trará problemas do ponto de vista de controle de infecção.

As pessoas com contato direto desprotegido com um paciente durante a fase sintomática de um vírus transmissível da febre hemorrágica de pessoa para pessoa devem ser monitorizadas diariamente quanto à presença de doença para a duração máxima do período de incubação iniciado após o seu último contato (consulte a Tabela 389-2). Os contatos devem verificar a sua temperatura diariamente e registrar os resultados em um diário. Apesar da falta de evidência de transmissão durante o período de incubação, recomenda-se geralmente que as pessoas expostas evitem o contato próximo ou atividades com os membros da família que possam resultar em exposição a fluidos corporais, tais como sexo, beijo e compartilhamento de utensílios. Não se justifica a hospitalização ou outro confinamento de assintomáticos, porém as pessoas que desenvolverem febre ou outros sinais e sintomas sugestivos de febre hemorrágica viral devem ser isoladas imediatamente até que o diagnóstico possa ser excluído.

Controle de Reservatórios e Vetores

Evitar o contato com morcegos, principalmente evitando a entrada em cavernas e minas em áreas endêmicas, é uma medida de prevenção fundamental para os vírus Ebola e Marburg. Equipamento de proteção individual pode ser indicado para os mineiros e outras pessoas que trabalham nesses ambientes. Os seres humanos também devem evitar a exposição a sangue fresco, fluidos corporais ou carne de animais silvestres, especialmente primatas não humanos.

Para vírus transmitidos por roedores cujos reservatórios frequentemente colonizam habitações humanas, a prevenção é melhor obtida através de medidas de melhoria da "higiene da povoação", como eliminação de alimentos e lixo desprotegidos e vedação de buracos que permitam que a entrada de roedores nas casas. A prevenção dos vírus da febre hemorrágica transmitidos por mosquitos depende do controle dos mosquitos *Aedes* no domicílio e no peridomicílio, principalmente através da eliminação de recipientes permanentes que contêm água limpa, que servem como criadouros de larvas, pelo uso de janelas e portas teladas, de mosquiteiros tratados com inseticida, de vestuário de proteção, de repelente de mosquitos e de inseticida em aerossol em espaços fechados. Medidas análogas podem ajudar a proteger contra as picadas de carrapatos.

Vacinas

A única vacina amplamente licenciada, validada e disponível para uma febre hemorrágica viral é a vacina viva e atenuada da febre amarela 17D (YF-17D). A vacina é altamente

eficaz; uma única injeção de 0,5 mL confere proteção em mais de 95% dos receptores 10 dias após a aplicação. A imunidade é, provavelmente, duradoura, embora a revacinação a cada 10 anos seja recomendada e exigida pelo Regulamento Sanitário Internacional, publicado pela Organização Mundial de Saúde. Assim, a vacinação anterior confirmada com YF-17D deve sugerir fortemente um diagnóstico que não seja febre amarela, a menos que o paciente estivesse imunocomprometido no momento da vacinação (ver adiante).

A vacina 17D é indicada para pessoas com nove meses de idade e mais velhas que estiverem viajando ou vivendo em áreas com risco de transmissão da febre amarela. O perfil geral de segurança da 17D é excelente, com eventos adversos leves (febre baixa, cefaleia, mialgia) que ocorrem em 10% a 30% dos casos. No entanto, doença neurotrópica e viscerotrópica grave e fatal associada à vacina tem sido cada vez mais relatada na última década, especialmente em pessoas com mais de 60 anos, nas quais o risco real de exposição deve ser cuidadosamente ponderado. A vacina 17D está contraindicada em pessoas alérgicas ao ovo ou à galinha, mulheres que amamentam e pessoas imunodeprimidas. Aconselha-se aos médicos que consultem os departamentos estaduais e federais de saúde, quando considerarem vacinar pessoas com contraindicações relativas.

Uma vacina viva atenuada chamada Candid #1 diminui a morbidade e mortalidade de febre hemorrágica argentina e pode também proteger contra a febre hemorrágica boliviana, embora não pareça oferecer proteção cruzada contra vírus Guanarito ou Sabiá ou qualquer um dos arenavírus do Velho Mundo.[5] No entanto, a vacina não está aprovada nos Estados Unidos e os suprimentos são insuficientes até na Argentina, o único país em que a vacina é produzida.

A vacina para a febre do Vale Rift (ETI-GSD-200) inativada por formalina é eficaz em seres humanos, porém não está amplamente disponível e exige reforços anuais. Às vezes, está disponível para grupos de alto risco, como veterinários que trabalham em áreas endêmicas e trabalhadores de laboratório. Várias outras vacinas contra a febre do Vale Rift estão em desenvolvimento. As vacinas para doença da Floresta Kyasanur e para febre hemorrágica com síndrome renal estão disponíveis na Índia e nordeste da Ásia, respectivamente, porém sua eficácia não foi extensivamente avaliada, e elas geralmente não estão licenciadas ou disponíveis fora dessas regiões. A vacina para a febre hemorrágica com síndrome renal é baseada em hantavírus encontrados na Ásia, sendo improvável que confira proteção contra os vírus que normalmente causam esta doença na Europa. Uma vacina para a febre hemorrágica de Omsk obtida de cérebros de camundongos é usada em indivíduos com risco de exposição ambiental, porém não está amplamente disponível.

Várias abordagens experimentais têm se mostrado promissoras; um vetor do vírus vivo da estomatite vesicular recombinante, manipulado para expressar as principais proteínas imunogênicas dos vírus da febre hemorrágica, mostrou imunidade protetora em modelos animais para a infecção por vírus Ebola, Marburg e de Lassa. Além disso, essas vacinas também são eficazes quando administradas por via oral ou nasal. Uma vacina para febre hemorrágica Ebola de plasmídeo de DNA demonstrou ser segura e imunogênica em um

estudo Fase I, assim como uma vacina recombinante para a dengue.

Profilaxia Pós-exposição

A profilaxia pós-exposição com ribavirina oral (dose de ataque de 35 mg/kg, máximo de 2,5 g; seguido de 15 mg/kg, máximo de 1 g, três vezes ao dia durante 10 dias) pode ser considerada para pessoas com contato identificado, direto e desprotegido com sangue ou fluidos corporais de uma pessoa com uma infecção confirmada por arenavírus, vírus da febre hemorrágica Crimeia-Congo e talvez o vírus da febre do Vale Rift, embora não existam dados sobre a dose eficaz nem sobre a duração de administração do fármaco para esta finalidade. Para as pessoas expostas a um arenavírus e que desenvolvem manifestações da febre hemorrágica viral, a administração oral de ribavirina deve ser imediatamente substituída pela administração por via intravenosa. O plasma de fase convalescente tem a mesma eficácia que a profilaxia pós-exposição para a febre hemorrágica argentina. Diversas terapias experimentais têm se mostrado promissoras, como profilaxia pós-exposição para os filovírus. A profilaxia nunca deve ser administrada se a exposição ocorreu apenas durante o período de incubação.

Prognóstico

A evolução clínica de febre hemorrágica viral se desenvolve muito rapidamente. Em casos fatais, a morte ocorre geralmente dentro de sete a 10 dias após o início dos sintomas de febre hemorrágica na infecção por filovírus e em cerca de duas semanas com os arenavírus e alguns dos outros vírus. Os indicadores comuns de mau prognóstico incluem choque, sangramento, manifestações neurológicas, altos níveis de viremia, níveis elevados de aspartato aminotransferase (>150 IU/L) e gravidez, especialmente durante o terceiro trimestre. No entanto, casos leves e assintomáticos foram relatados até mesmo para as febres hemorrágicas virais consideradas como as mais virulentas. As razões para esta heterogeneidade são em grande parte desconhecidas.

A viremia desaparece rapidamente em sobreviventes de febre hemorrágica viral, que podem ter alta hospitalar sem a preocupação de transmissão subsequente em casa. No entanto, a eliminação do vírus pode ser retardada por semanas a meses em alguns locais imunologicamente protegidos, tais como rim, câmaras do olho e gônadas. A transmissão sexual pode ocorrer meses após a recuperação da doença aguda, especialmente com os vírus Ebola, Marburg e Lassa.

As pessoas que sobrevivem à febre hemorrágica viral geralmente não sofrem sequelas evidentes no longo prazo. As exceções notáveis incluem surdez em até 30% dos pacientes após a febre de Lassa e, às vezes, após a febre hemorrágica venezuelana e retinopatia ótica com perda de visão na febre do Vale Rift. A convalescença pode ser prolongada, especialmente para febres hemorrágicas Ebola e Marburg, com potencial mialgia persistente, artralgia, anorexia, perda de peso, alopecia, pancreatite, uveíte e orquite até um ano após a infecção. Os efeitos psicológicos da febre hemorrágica viral também podem ser significativos, com alguns pacientes apresentando depressão ou estresse pós-traumático.

O controle clínico durante a convalescença inclui o uso de compressas quentes,

acetaminofeno, anti-inflamatórios não esteroides, cosméticos, estimulantes de crescimento do cabelo, ansiolíticos, antidepressivos, suplementos nutricionais e aconselhamento nutricional e psicológico, conforme indicado. A uveíte em pacientes em recuperação da febre hemorrágica Ebola responde a esteroides tópicos e atropina. Devido ao risco por transmissão sexual durante a convalescença, recomenda-se abstinência ou uso de preservativo durante três meses após a doença aguda. Da mesma forma, a amamentação deve-se evitar durante a convalescença, a menos que não haja outra maneira de sustentar o bebê. A transmissão através de instalações sanitárias ou secreções oculares não foi notada, porém precauções simples para evitar o contato com estes fluidos corporais potencialmente infectados são prudentes, incluindo instalações sanitárias separadas, se possível, e higienização regular das mãos.

Grau A

1. Levy, M. M., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline–based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010; 38:367–374.
2. McCormick, J. B., King, I. J., Webb, P. A., et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*. 1986; 314:20–26.
3. Huggins, J. W., Hsiang, C. M., Cosgriff, T. M., et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo- controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991; 164:1119–1127.
4. Maiztegui, J. I., Fernández, N. J., de Damilano, A. J. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine hemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet*. 1979; 2:1216–1217.
5. Maiztegui, J. I., McKee, K. T., Jr., Barrera Oro, J. G., et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1998; 177:277–283.

Leituras sugeridas

Bausch, D. G., Hadi, C. M., Khan, S. H., et al. Review of the literature and proposed guidelines for the use of oral ribavirin as postexposure prophylaxis for Lassa fever. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:1435–1441. *Análise abrangente e diretrizes detalhadas.*

Feldmann, H., Geisbert, T. W. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011; 377:849–862. *Análise.*

Moraz, M. L., Kunz, S. Pathogenesis of arenavirus hemorrhagic fevers. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9:49–59. *Análise.*

Růžek, D., Yakimenko, V. V., Karan, L. S., et al. Omsk haemorrhagic fever. *Lancet*. 2010; 376:2014–2113. *Análise.*

Simpson, S. Q., Spikes, L., Patel, S., et al. Hantavirus pulmonary syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24:159–173. *Análise abrangente.*

No Brasil

No Brasil, registra-se a ocorrência de febre amarela silvestre. O Ministério da Saúde

monitora a evolução epidemiológica quanto às áreas com risco de transmissão de febre amarela silvestre através da morte de macacos, da ocorrência de epizootia; ou seja, quando há evidência de que a morte de macacos foi causada por infecção pelo vírus da febre amarela e de casos humanos da doença. Desde 2007 o vírus da febre amarela voltou a ser registrado na região Centro-Oeste. De 2007 a 2009 a área de ocorrência de febre amarela expandiu-se para o sul e para o leste. Como resultado desta vigilância, a área com Recomendação de Vacina (ACRV) no Brasil hoje é composta por 3.523 municípios, em todas as regiões brasileiras. Em 2010 houve dois casos da doença no Brasil, e de 1990 a 2010 houve 259 óbitos devido à febre amarela. A vacinação é considerada a medida mais importante para prevenção da doença. Os critérios para imunização contra febre amarela são apresentados no capítulo sobre Imunizações.

Em 2011 houve 10.546 casos graves de dengue em nosso meio, dos quais 2.802 foram casos de febre hemorrágica por dengue. Três sorotipos encontram-se em circulação, com predomínio do DENV-1 em 2010. Observou-se em 2010 aumento da letalidade em pacientes com comorbidades. Os estados com maiores concentrações de casos foram MG, SP e GO, e a taxa de incidência de dengue no Brasil foi de 538,4/100 mil habitantes.

Em 2010 e 2011 foram registrados 173 e 117 casos de hantavirose no Brasil, respectivamente. O reservatório da doença é constituído por roedores silvestres no nosso meio. As regiões com maiores números de casos foram Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Febre amarela, dengue e hantavirose são doenças de notificação compulsória em nosso meio. O vírus Sabiá, um novo arenavírus, foi descrito em 1994 no Brasil.

Fonte: Portal da Saúde. portal.saude.gov.br, consultado em 08/11/2012

Arbovírus causando febre e síndromes exantemáticas

Stanley J. Naides

Febre do carrapato do colorado

Definição

A febre do carrapato do Colorado (febre da montanha, febre das montanhas americanas) é umadoença aguda, tipicamente bifásica e muitas vezes autolimitada, comum nas regiões das Montanhas Rochosas, nas cordilheiras Sierra Nevada, Wasatch e nas Montanhas Negras norte-americanas. O vírus é transmitido através da picada do carrapato de casca dura *Dermacentor andersoni* (o carrapato da madeira das Montanhas Rochosas) e a abrangência da doença corresponde à abrangência do vetor. Outros coltivírus, como os vírus Salmon River, Eyach, Banna, Beijing e Gansu também foram implicados em doença humana.

O Patógeno

O agente causador, o vírus da febre do carrapato do Colorado, é um membro do gênero *Coltivirus*, família *Reoviridae*. Os coltivírus têm um genoma que consiste em 12 segmentos de RNA de fita dupla. O vírus da febre do carrapato do Colorado é o membro prototípico.

Epidemiologia

O *D. andersoni* é encontrado em altitudes de 1.200 a 3.000 metros. As temperaturas das estações do ano tendem a influenciar a distribuição, sendo o vetor encontrado em altitudes mais elevadas nas estações mais quentes e mais baixas nas estações mais frias. A exposição humana usualmente ocorre durante atividades recreacionais ao ar livre nestas áreas. A exposição ocasional ocorre em áreas não endêmicas a partir de carrapatos exportados da região endêmica em roupas, equipamento de excursão ou bagagem. As infecções usualmente ocorrem entre março e setembro, quando o carrapato adulto é mais abundante. Os carrapatos são mais abundantes nos hábitats secos e rochosos voltados para o sol, que favorecem a presença de pequenos roedores (p. ex., esquilos, marmotas, tâmias), com cobertura de vegetação rasteira, tocas e umidade para os carrapatos. O vírus da febre do carrapato do Colorado passa o inverno em ninfas e carrapatos adultos que se alimentam no hospedeiro roedor, no qual a viremia persiste durante semanas a meses. Na área endêmica, até 14% dos carrapatos *D. andersoni* portam o vírus da febre do

carrapato do Colorado. Os humanos são hospedeiros acidentais. Desde 1992, menos de 50 casos foram notificados anualmente no Colorado. O número real de casos provavelmente é significativamente maior e inclui casos subclínicos, brandos e não notificados.

A distribuição geográfica da febre de carrapato do Colorado pode ser maior que as regiões montanhosas endêmicas bem reconhecidas. Casos sorologicamente confirmados na Califórnia foram atribuídos ao vírus relacionado à febre do carrapato do Colorado S1-14-03, que é transmitido por *Dermacentor variabilis*. O vírus Salmon River causa uma enfermidade semelhante à febre de carrapato do Colorado nos praticantes de *rafting* no rio Salmon, no estado de Idaho. Outro vírus semelhante, o vírus Eyach, foi implicado em doença neurológica na França e na Alemanha e foi isolado dos carrapatos de veado *Ixodes ricinus* e *Ixodes ventalloi*.

Fisiopatologia

O vírus da febre do carrapato do Colorado replica-se nas células-tronco $CD34^+$ na medula óssea, levando à leucopenia e à trombocitopenia branda a moderada. O vírus também se replica nos precursores dos eritrócitos e pode ser detectado nos eritrócitos circulantes até quatro semanas após a infecção.

Manifestações clínicas

Cerca de 90% dos pacientes relatam picada ou exposição ao carrapato, mas não há reação local notável à picada. Depois de uma incubação média de três a quatro dias (variação entre zero a 14 dias), os pacientes desenvolvem febre de início súbito associada a mal-estar, calafrios, mialgia, fraqueza, cefaleia, fotofobia, dor retro-orbitária e hiperestesia cutânea. Podem estar presentes congestão conjuntival e orofaríngea, enantema palatal, linfadenopatia e esplenomegalia. A ausência de sintomas proeminentes respiratórios e gastrointestinais ajuda a excluir outras enfermidades febris. O exantema petequial ou maculopapular, encontrado em 15% dos pacientes, pode ser confundido com a erupção da febre maculosa das Montanhas Rochosas (Capítulo 335). A febre inicial desaparece em uma semana, porém recrudesce depois de um intervalo de dois a três dias, gerando um padrão de febre recorrente. Pode ocorrer um terceiro episódio de febre.

A leucopenia ocorre de cinco a seis dias depois do início da enfermidade. Pode haver trombocitopenia discreta e anemia.

Miocardite, pneumonite, hepatite, orquite e epididimite podem complicar a infecção em adultos, e meningite ou encefalite asséptica podem ocorrer em até 10% das infecções em crianças.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico é confirmado pela demonstração do genoma viral da febre do carrapato do Colorado ou anticorpos IgM específicos de fase aguda. O genoma viral pode ser detectado até seis semanas depois da infecção, empregando-se métodos com base em ácido nucleico, como reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa (RT-PCR) usando sangue ou eritrócitos armazenados. Vírions nos eritrócitos circulantes podem ser

detectados por marcação com anticorpo fluorescente. O anticorpo IgM antivírus da febre do carrapato do Colorado é detectado por ensaio imunoenzimático de captura de anticorpo ou fixação de complemento (ELISA). Ensaios de neutralização usando células Vero ou BHK-21 têm sido úteis.

A diferenciação entre a febre do carrapato do Colorado e a febre maculosa das Montanhas Rochosas (Capítulo 335) pode ser difícil antes do aparecimento do exantema típico da última. Entretanto, a febre maculosa das Montanhas Rochosas não tem o mesmo padrão de febre e é 20 vezes menos comum que a febre do carrapato do Colorado na área endêmica ocidental.

Tratamento

O tratamento é de suporte. Aspirina é contraindicada para evitar trombocitopenia.

Prognóstico

A fraqueza intensa e o mal-estar persistem por semanas, até meses, após o final da febre. Pacientes mais velhos apresentam maior período de recuperação. Setenta por cento dos pacientes com mais de 30 anos ainda apresentam fadiga três semanas após a febre, enquanto crianças e adolescentes recuperam-se completamente em uma semana. Raros casos de transmissão materno-fetal foram relatados. A recuperação completa ocorre eventualmente, exceto quando a evolução da doença é complicada por agressão neurológica. Os pacientes não devem doar sangue durante seis meses.

Dengue

Definição

A dengue é uma enfermidade febril aguda caracterizada por dor muscular e articular severas, exantema, mal-estar e linfadenopatia. A gravidade das queixas musculoesqueléticas deu origem ao apelido *febre quebra-ossos*. A dengue ocorre nos climas tropicais e subtropicais do Caribe, Américas Central e do Sul, Ásia e África. A distribuição do mosquito estende-se ao sudeste dos Estados Unidos, onde a dengue ressurgiu nos anos 1980. Após a Segunda Guerra Mundial, uma pandemia de extensão global foi associada à erosão dos programas de controle do mosquito, a populações humanas que se espalharam para lugares rurais, a viagens de avião que aceleraram os deslocamentos das populações e a grandes áreas que sofreram deterioração da infraestrutura de saúde pública. Aproximadamente 40% da população mundial vive em áreas endêmicas; dezenas de milhões de pessoas são infectadas por ano.

O Patógeno

O vírus da dengue é um membro da família *Flaviviridae*, que consiste em um vírus de RNA de fita simples com envelope lipídico de aproximadamente 50 nm de diâmetro. Existem quatro sorotipos de dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Não é observada

proteção cruzada entre os sorotipos; portanto, a dengue pode se desenvolver após a infecção por outro sorotipo. A infecção por um segundo sorotipo coloca o indivíduo em risco de desenvolver febre hemorrágica (Capítulo 389).

Epidemiologia

A dengue é transmitida aos humanos pela picada das fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. *A. albopictus* tornou-se o mosquito-praga dominante em muitos centros urbanos. Membros das duas espécies de mosquitos adquirem vírus de dengue picando humanos, tipicamente durante o dia. Ciclos vitais zoonóticos que envolvem primatas não humanos (p. ex., chimpanzés, gibões e macacos) e espécies de *Aedes* que habitam florestas foram demonstrados na África Ocidental e Malásia. Os mosquitos criam-se na água estagnada em torno das habitações humanas; eles não são tipicamente encontrados na floresta. O vírus da dengue pode alcançar um título acima de 10^8 de dose infectante média por mililitro no hospedeiro humano. O mosquito torna-se infectado ao fazer o repasto sanguíneo durante a viremia. O vírus mantém a replicação no epitélio do tubo digestivo médio e nas glândulas salivares do mosquito fêmea, que permanece infectante durante toda a vida. Dentro de oito a 12 dias da infecção inicial, as glândulas salivares do mosquito tornam-se infectadas e o vírus é eliminado com a saliva durante o repasto sanguíneo seguinte. Um mosquito pode infectar muitos indivíduos, especialmente em virtude da sua inquietação durante a alimentação: interrompendo sua refeição a cada leve movimento do hospedeiro e a seguir retornando ao hospedeiro original ou a outro.

O período de incubação é tipicamente de quatro a sete dias, mas pode variar de três a 14 dias. Durante surtos no sudeste dos Estados Unidos e Porto Rico, o risco de infecção chegou a 79% nos indivíduos sem imunidade anterior, com taxas de ataque clínico de até 20%. A imunidade contra o sorotipo infectante permanece provavelmente por toda a vida, mas os indivíduos permanecem suscetíveis aos sorotipos restantes. O pico de transmissão ocorre após grandes chuvas, quando a água da chuva colhida em receptáculos domiciliares permite a expansão das populações de mosquitos. Epidemias tendem a ocorrer em ciclos de três a cinco anos, mas casos interepidêmicos ocorrem regularmente.

A dengue é um risco particular para os visitantes de regiões tropicais e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil em áreas endêmicas. A globalização e as mudanças climáticas têm contribuído para a expansão da distribuição geográfica. A dengue representa aproximadamente 2% das doenças febris em viajantes que retornam aos Estados Unidos.

Fisiopatologia

A febre hemorrágica da dengue (Capítulo 389) e a síndrome do choque da dengue são formas hemorrágicas de reinfecção da dengue caracterizadas por aumento da permeabilidade capilar. A infecção prévia com um sorotipo alternativo permite que os anticorpos ao sorotipo da infecção anterior se combinem com o sorotipo recém-infectante. Embora os anticorpos da primeira exposição não sejam neutralizantes, exacerbam a captação mediada por anticorpos pelos macrófagos, levando à ativação dos

macrófagos e aumentando a replicação viral e a carga viral. A excreção de mediadores inflamatórios vasoativos pelos macrófagos resulta em extravazamento vascular, que pode resultar em choque quando grave. Pode ocorrer tumefação das células endoteliais e edema perivascular. Raramente, a síndrome do choque da dengue pode ocorrer com a infecção primária. A variação na capacidade da cepa de gerar anticorpos exarcebadores bem como diferenças de virulência pode ser responsável por diferenças no comportamento clínico.

Manifestações clínicas

A infecção por dengue muitas vezes é subclínica. Quando sintomática, a dengue pode manifestar-se sob a forma de dengue clássica, febre hemorrágica da dengue ou síndrome do choque da dengue. Os pacientes também podem apresentar uma enfermidade branda caracterizada por febre, anorexia e cefaleia inespecíficas.

A dengue clássica ocorre usualmente em adultos e crianças mais velhas não autóctones, sendo caracterizada por febre de início súbito, cefaleia frontal grave, dor retro-orbitária, mialgia e em muitos casos, náusea, vômito, exantema, linfadenopatia e artralgia. Podem ocorrer fraqueza generalizada, paladar alterado, calafrios e hiperestesia cutânea. A dengue clássica é autolimitada, porém alguns pacientes evoluem para a febre hemorrágica da dengue ou síndrome de choque da dengue, que é caracterizada por extravasamento capilar, hipotensão, estreitamento da pressão de pulso e choque. A dengue na gravidez pode ser grave.

Ao exame físico observa-se febre, bradicardia relativa, hiperemia escleral, dor à compressão ocular e congestão faríngea. Um exantema macular aparece transitoriamente no primeiro ou no segundo dia da doença. No segundo ou terceiro dia, a febre e outros sintomas podem melhorar. A febre é tipicamente, mas não constantemente, bifásica. Depois de um hiato típico de dois dias, a febre e outros sintomas recrudescem, embora menos intensamente. Pode ocorrer linfadenopatia generalizada não dolorosa nas regiões cervical posterior, epitroclear e inguinal. O exantema também recidiva e assume o aspecto de manchas de 2 a 5 mm de palidez, rodeadas por eritema e, ocasionalmente, acompanhadas de disestesia em ardência das palmas e plantas. O exantema pode descamar.

Diagnóstico

Um histórico de viagem adequado e o conhecimento da ocorrência da doença na comunidade podem possibilitar a consideração da dengue no diagnóstico diferencial. A viremia é de intensidade adequada com DEN-1, DEN-2 e DEN-3 para permitir isolamento viral. A viremia nas infecções DEN-4 é muitas vezes menos intensa e mais difícil de detectar através da inoculação de células de mosquito *in vitro*. O anticorpo IgM específico aparece três a cinco dias após a infecção. O anticorpo IgG aparece nove a 10 dias após a infecção. A reatividade cruzada com outros flavivírus impede o diagnóstico específico do sorotipo. A reação de neutralização é mais específica com inibição da hemaglutinação, e o teste de fixação de complemento para imunoglobulina G (IgG) em soros pareados é útil. Ensaios baseados em PCR estão disponíveis.

A leucopenia se inicia no segundo dia de febre, chegando a 2.000 a 4.000 células/mL pelo quarto ou quinto dia associada à granulocitopenia. Na febre hemorrágica da dengue, são característicos trombocitopenia de menos de 100.000 células/mL e um tempo de protrombina prolongado. Podem ser detectados proteinúria branda a moderada e poucos cilindros. Os níveis de aspartato transaminase podem estar elevados.

Tratamento e prognóstico Rx

A dengue se resolve abruptamente em cinco a sete dias, porém a fadiga e a depressão podem se prolongar por semanas; a sobrevida é uniforme. O prognóstico de pacientes com febre hemorrágica da dengue (Capítulo 404) e síndrome do choque da dengue depende do diagnóstico precoce e da introdução de medidas de suporte. O tratamento é de suporte e consiste em antipiréticos e analgésicos. A ressuscitação inicial de pacientes com síndrome do choque (Capítulo 108) com soluções cristaloides e coloidais é indicada em pacientes com síndrome do choque da dengue moderadamente grave. Plasma fresco congelado e sangue são utilizados conforme necessário.

Vírus da febre do Oeste do Nilo

Definição

A febre do Oeste do Nilo é uma doença febril aguda associada a mal-estar, exantema, cefaleia, mialgia e linfadenopatia. A infecção envolve um ciclo ave-mosquito-homem. Todas as variedades de aves desenvolvem viremia. Morcegos, gatos, tâmias, coelhos domésticos, cavalos, gambás, esquilos, cães, ovelhas, lhamas e alpacas podem ser infectados.

O Patógeno

O vírus da febre do Oeste do Nilo é o flavivírus mais amplamente distribuído, sendo transmitido por uma variedade de espécies de mosquitos. O mosquito vetor varia: *Culex univittatus*, *Culex pipiens* e *Culex molestus* no Oriente Médio e na África; *Mansonia metallicus* em Uganda; e *Culex tritaeniorhynchus* na Ásia. Após a introdução na área de Nova York em 1999, *C. pipiens* tornou-se o vetor mais importante nos Estados Unidos. Outras espécies de mosquitos podem transmitir o vírus.

Epidemiologia

A transmissão viral envolve mosquitos e pássaros silvestres, com mamíferos, incluindo os humanos, sendo hospedeiros finais incidentais. Nas áreas endêmicas, mais de 60% dos adultos jovens têm anticorpos, o que sugere uma alta prevalência de doenças febris inaparentes ou indiferenciadas em crianças. A doença acomete igualmente ambos os sexos.

Entre 0,5% e 1% dos indivíduos infectados desenvolve-se uma doença mais grave. A

incubação é de três a 14 dias, mas pode durar apenas um dia.

O vírus do Oeste do Nilo surgiu nos Estados Unidos, em Nova York, e se espalhou por toda a área continental dos Estados Unidos, Canadá, México, Caribe, América Central e América do Sul. Na América, aves da família Corvidae (p. ex., gralhas, corvos) são frequentemente afetadas, e o reconhecimento da morte em populações de corvos continua a servir como sentinela quanto à presença do vírus do Oeste do Nilo. Além da transmissão pelo mosquito, o vírus tem sido transmitido por transplante de órgão, através de transfusão de sangue, transplacentariamente e em laboratório.

O vírus Zika, um flavivíus relacionado à dengue e ao vírus do oeste do Nilo, surgiu na África, Ásia e Ilhas de Yap do sudoeste do Pacífico. Ele causa surtos de febre, erupção cutânea, artralgia e conjuntivite.

Fisiopatologia

O vírus do oeste do Nilo cresce em uma variedade de células *in vitro* e produz efeitos citopáticos em células de *A. albopictus*. Os indivíduos que desenvolvem encefalite mostram evidências de inflamação cerebral difusa e degeneração neuronal, com o vírus detectado no início em vários locais. O vírus provavelmente se replica nas células dendríticas da pele e, em seguida, migra para os linfonodos locais e inicia a resposta imune inata.

Manifestações clínicas

Aproximadamente 80% das infecções são assintomáticas, e a maioria das infecções restantes é leve e se manifesta por febre, mal-estar, dor de cabeça, náuseas, anorexia, linfadenopatia generalizada e mialgia. A meningite asséptica ou a encefalite (Capítulo 391) podem ocorrer em idosos e, com menor frequência, em indivíduos muito jovens. Pode se desenvolver doença neurológica grave, incluindo meningite, mielite, encefalite e paralisia flácida dos membros e músculos respiratórios. Assim como a febre do carrapato do Colorado e a dengue, a febre do Oeste do Nilo pode ser bifásica. Ocorre exantema não pruriginoso, maculopapular ou roseolar na metade dos casos, acometendo tórax, dorso e braços, com início durante ou com a resolução da febre. O exantema persiste por até uma semana e, a seguir, desaparece com descamação. Podem ocorrer vômito, diarreia, dor abdominal e faringite. Também podem ocorrer mielite anterior, meningoencefalite ou hepatite. A doença em crianças é usualmente mais branda que em adultos.

Diagnóstico

O vírus do Oeste do Nilo pode ser isolado de até 77% dos pacientes infectados no primeiro dia de doença, mas o isolamento viral é menos comum nos pacientes com encefalite (Capítulo 391). Baixos títulos de viremia podem persistir durante os primeiros cinco dias de doença. Testes de anticorpos vírus-específicos usando ELISA ou imunofluorescência são disponíveis. O RT-PCR pode detectar RNA viral em amostras humanas e em espécimes de aves e insetos.

Tratamento

O tratamento é de suporte. O valor clínico de agentes antivirais é desconhecido. A infecção é controlada pelo desenvolvimento endógeno de anticorpos neutralizantes para proteína E, a proteína do envelope viral.

Prognóstico

A doença costuma persistir por três a seis dias antes da rápida recuperação. O prognóstico é excelente, mas taxas de mortalidade de 10% ou mais são observadas em pacientes com encefalite (Capítulo 391).

Febre do flebótomo

Definição

A febre do flebótomo (em inglês, *sandfly fever*, *pappataci fever*) é uma doença febril aguda, branda, autolimitada, transmitida através da picada de mosquitos *Phlebotomus*.

O Patógeno

Os vírus da febre do flebótomo são membros do gênero *Phlebovirus*, família *Bunyaviridae*. Os últimos consistem em um grupo de vírus de RNA de fita simples que têm de 80 a 120 nm de diâmetro, possuem envelope lipídico e três segmentos no genoma. Um vírus relacionado, o vírus Toscana, transmitido pelo *Phlebotomus perniciosus*, causa uma doença semelhante na Itália central, Chipre, Espanha e Portugal. O vírus Punique, um vírus relacionado, tem sido encontrado em *pools* de sangue na Sicilia.

Epidemiologia

A distribuição do vírus é paralela à distribuição dos *Phlebotomus*, que são encontrados em toda a bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio, Índia Ocidental e Paquistão. Na América Central, espécies de mosquitos *Lutzomyia* podem transmitir o vírus. Esses mosquitos diminutos passam através dos mosquiteiros para alimentar-se ao anoitecer. O vírus é mantido por transmissão transovariana e transestadial. Durante os surtos, os humanos podem servir como reservatório. A infecção humana é mais comum nas áreas rurais durante os meses do verão. O período de incubação é de dois a seis dias. Os flebótomos deslocam-se por saltos, o que limita o seu alcance de dispersão. O uso de *sprays* contra insetos localmente é eficaz para diminuir o risco.

Manifestações clínicas

O vírus da febre do flebótomo causa uma enfermidade febril aguda associada a mal-estar, cefaleia, fotofobia, dor ocular, paladar alterado, mialgia e artralgia. As mialgias podem ser localizadas em regiões específicas (p. ex., tórax) e simular síndromes como pleurodinia. Pode aparecer exantema macular ou urticarial. O exame pode mostrar bradicardia relativa depois do primeiro dia, congestão conjuntival, papiledema brando ou

pequenas vesículas palatais. A febre dura de dois a quatro dias e, a seguir, regride. Podem persistir fraqueza e mal-estar durante a convalescença. Cerca de 15% dos pacientes experimentam recrudescência em duas a 12 semanas. Pode ocorrer meningite asséptica com pleocitose branda no líquido cefalorraquidiano. Inicialmente, podem ocorrer leucopenia e linfopenia periféricas. Entretanto, a leucopenia pode ser retardada em alguns pacientes até o terceiro dia de doença e pode ser encontrada linfocitose relativa de rebote.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pelo isolamento viral após inoculação intracerebral em camundongos lactentes, pela detecção de genoma viral por RT-PCR ou pela detecção da presença de anticorpo IgM específico com ELISA.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte e a recuperação é completa. A ribavirina (Capítulo 368) foi proposta como opção terapêutica.

Febre do Vale Rift

A febre do Vale Rift é uma doença febril de início agudo que, muitas vezes, é associada a surtos epizoóticos de aborto espontâneo no gado.

Definição

O vírus da febre do Vale Rift é um membro da família *Bunyaviridae*, gênero *Phlebovirus*, mas, diversamente de outros membros do gênero, é transmitido por mosquitos *Aedes*.

Epidemiologia

A febre do Vale Rift ocorre na maior parte da África, com a maioria dos surtos epizoóticos ocorrendo no leste e no sul da África. A febre do Vale Rift foi documentada na Arábia Saudita e no Iêmen em 2000. Os principais vetores iniciais são provavelmente as espécies do *Aedes* associadas a inundações. As áreas alagadas rasas ao longo dos rios e cursos d'água desempenham um papel importante como criadouros de mosquitos. A alimentação no gado próximo permite um surto epizoótico local e amplificação do vírus nas populações locais de mosquitos, inclusive *C. pipiens* no Egito e *Culex theileri* na África Oriental.

A febre hemorrágica em humanos é vista caracteristicamente uma a duas semanas depois de uma onda de aborto em gado. Os casos humanos iniciais ocorrem usualmente entre pessoas com contato direto com o gado. O vírus é altamente transmissível através de aerossolização. Embora o risco de infecções humanas graves seja inferior a 1%, as exposições extensas associadas a surtos podem levar a importante morbimortalidade. Por exemplo, no surto egípcio de 1977–1978, associado ao movimento de camelos vindos do Sudão, estima-se que 200.000 pessoas foram infectadas, com 600 mortes. O vírus Zinga,

isolado na África Central e Madagascar e identificado como responsável por doença humana, é uma cepa do vírus da febre do Vale Rift.

Fisiopatologia

O vírus da febre do Vale Rift cresce bem em uma variedade de culturas de células e tem efeitos citopáticos. Depois da infecção pela picada do mosquito, o vírus é transportado através dos linfáticos para os linfonodos regionais, onde a replicação permite a amplificação do inóculo de entrada e desenvolvimento de viremia com disseminação sistêmica. A replicação viral no fígado, baço, linfonodos, suprarrenais, pulmão e rim é altamente citopática. Nos casos graves, pode ocorrer necrose hepática e raramente necrose cerebral focal. Encefalite não é associada à viremia, sugerindo que esta sequela é imunomediada e não resultado de efeito viral direto. Infiltração por células inflamatórias associa-se à necrose focal no cérebro. Embora o aborto espontâneo seja comum no gado, a perda fetal em humanos não é claramente correlacionada com a infecção viral.

Manifestações clínicas

A maioria das infecções humanas é branda, com um início abrupto de febre, calafrios, mal-estar e artralgia após a incubação de dois a seis dias. Apesar do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, no entanto, cerca de 1 a 2% das infecções evoluem para uma doença mais grave, incluindo a febre hemorrágica grave associada à necrose hepática e à coagulopatia intravascular disseminada. A recuperação pode ser complicada por vasculite retiniana ou encefalite, que ocorre em menos de 0,5% dos pacientes, de uma a quatro semanas após a recuperação, sendo associada à febre recorrente. Nos casos graves, necrose cerebral focal e encefalite podem ser associadas a alucinações, estupor, coma e morte.

Diagnóstico

A viremia intensa permite a detecção de vírus por RT-PCR quantitativa em tempo real. IgM e IgG específicas são detectáveis por ELISA usando soros de fases aguda e convalescente (depois de uma a duas semanas) pareados.

Tratamento, prevenção e prognóstico Rx

O tratamento é de suporte. A ribavirina (Capítulo 368) tem sido proposta como uma opção terapêutica, porém apresenta penetração limitada da barreira sangue-cérebro. Nas regiões endêmicas, a vacinação do gado é a medida preventiva mais eficaz.

O prognóstico é bom na ausência de retinite ou encefalite. Uma alta carga viral no momento da avaliação inicial é um indicador de mau prognóstico.

Febre Chikungunya

Definição

A febre Chikungunya é uma artrite febril que ocorre como casos esporádicos e em epidemias.

O Patógeno

Chikungunya, um vírus envelopado de RNA de fita simples de 60 a 70 nm de diâmetro, é um membro da família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*. O vírus chikungunya é transmitido por mosquitos, principalmente *Aedes* sp., mas também por *Mansonia africana* e outros gêneros. Os reservatórios animais conhecidos são macacos, babuínos e, no Senegal, espécies de morcego *Scotophilus*. Durante surtos epidêmicos, os humanos são o principal reservatório.

Epidemiologia

Chikungunya, que é endêmica na África subsaariana, Índia, Filipinas e Sudeste da Ásia, se espalhou em 2005, para as Ilhas Seychelles, Maurícias e de Mayotte com um genótipo mais bem adaptado para *A. albopictus*. Este genótipo então se disseminou para Índia, onde o surto continua com milhões sendo afetados. Em 2007, um surto ocorreu na Itália. Os surtos se desenvolvem tipicamente depois de chuvas fortes. Em áreas urbanas, os surtos são explosivos. Em áreas endêmicas, as taxas de soroprevalência podem ser de até 90%, sugerindo que o tempo requerido para perda da imunidade de rebanho é a razão para a ausência prolongada de casos após um surto regional. A globalização pode contribuir para aumentar o risco de disseminação. Um surto na Malásia de 1998 a 1999 foi atribuído à migração de trabalhadores de áreas endêmicas. Depois da inoculação, o período de incubação geralmente é de dois a três dias, mas pode variar entre um a 12 dias.

Fisiopatologia

Ocorre viremia intensa dentro de 48 horas da picada do mosquito, desaparecendo dois a três dias mais tarde. O início da inibição da hemaglutinação e dos anticorpos neutralizadores elimina a viremia. Os capilares superficiais na pele afetada por exantema apresentam extravasamento e espessamento perivasculares. O vírus adsorve-se às plaquetas humanas, causando agregação plaquetária. Sinovite provavelmente resulta da infecção direta da sinovial pelo vírus Chikungunya.

Manifestações clínicas

A febre Chikungunya é caracterizada por início súbito de febre e artralgia grave. São comuns sintomas constitucionais, febre de 40 °C, calafrios, cefaleia, fotofobia, dor retro-orbitária, congestão conjuntival, faringite, anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, linfadenopatia tensa e mialgia. Um exantema maculopapular localizado no tronco, nas extremidades e ocasionalmente na face, palmas e plantas ocorre na maioria dos pacientes um a 10 dias depois do início da doença. O aparecimento do exantema é muitas vezes associado temporalmente à defervescência inicial, e a erupção cutânea pode recidivar com febre e ser pruriginosa. Podem ocorrer petéquias isoladas e sangramento de

mucosas, mas hemorragia importante é rara. Pode ocorrer descamação com a resolução do exantema. A doença aguda inicial pode durar de dois a três dias (variando de um a sete dias). A febre pode recrudescer depois de um intervalo de um a dois dias. A poliartralgia é migratória e afeta predominantemente as pequenas articulações das mãos, punhos, pés e tornozelos, com comprometimento menos proeminente das grandes articulações. Articulações previamente lesadas podem ser afetadas mais gravemente. Podem ocorrer rigidez e edema, mas grandes derrames são incomuns. O líquido sinovial mostra viscosidade diminuída, com coágulo de mucina pobre e 2.000 a 5.000 leucócitos por mililitro. Os sintomas, incluindo artralgia, artrite e tenossinovite, podem persistir por meses. A transmissão maternofetal pode resultar em infecção neonatal grave.

Diagnóstico

A febre Chikungunya deve ser diferenciada da febre da dengue e da febre O'nyong-nyong. O vírus Chikungunya pode ser isolado do sangue durante os dois a quatro dias iniciais de enfermidade. Em alguns pacientes, o antígeno viral pode ser detectado nos soros na fase aguda por hemaglutinação devido à intensidade da viremia. Os ensaios de RT-PCR em tempo real comercialmente disponíveis podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico no soro de fase aguda. Anticorpos IgM específicos podem ser detectados durante seis meses ou mais. A inibição da hemaglutinação e anticorpos neutralizantes desenvolvem-se à medida que a viremia desaparece. Anticorpos fixadores de complemento são positivos pela terceira semana e diminuem lentamente ao longo do ano seguinte.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte. Anti-inflamatórios não esteroides são úteis. Durante a artrite aguda, exercícios de amplitude de movimento diminuem a rigidez. Em muitos casos, os sintomas articulares leves podem persistir por meses. A artropatia destrutiva é rara e pode ser associada à presença de baixos títulos de fator reumatoide, sugerindo uma artrite inflamatória subjacente não relacionada. Aproximadamente 10% dos pacientes têm sintomas articulares um ano depois da infecção. Em crianças, a artralgia e a artrite são mais leves e de duração mais breve.

Febre o'nyong-nyong

Definição

O'nyong-nyong significa "quebrador de articulações" no dialeto Acholi do noroeste da Uganda, onde a febre O'nyong-nyong apareceu pela primeira vez em fevereiro de 1959.

O Patógeno

A febre O'nyong-nyong é clinicamente semelhante à febre Chikungunya e os vírus compartilham similaridade antigênica. O vírus O'nyong-nyong é também um membro da

família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*.

Epidemiologia

Dois anos após seu aparecimento em 1959, o vírus da febre O'nyong-nyong espalhou-se por Uganda e no leste da África, afetando dois milhões de pessoas. As taxas de ataque determinadas sorologicamente variaram de 50 a 60%, com taxas de casos de 9 a 78%. A doença alastrou-se a uma velocidade de dois a três quilômetros diariamente. Depois da epidemia, o vírus não foi detectado novamente até ser isolado de mosquitos *Anopheles funestus* no Quênia, em 1978. *Anopheles gambiae* também serve como vetor. Inquéritos sorológicos sugeriram que o vírus O'nyong-nyong é endógeno, mas não foram detectados casos novamente até 1996-1997, durante um surto na região sul-central de Uganda. Ocorreu um surto no oeste da Costa do Marfim em 2003. O reservatório vertebrado não humano para o vírus O'nyong-Nyong não é conhecido. O período de incubação dura pelo menos oito dias. Os vetores do vírus da febre O'nyong-Nyong incluem *A. funestus*, *A. gambiae* e outras espécies.

O vírus Igbo-ora (significando "a doença que quebra suas asas") é um variante do O'nyong-nyong; sendo a homologia genômica entre eles de 98,5%. O Igbo-ora é sorologicamente semelhante aos vírus Chikungunya e O'nyong-nyong. Em 1984, ocorreu uma epidemia de febre, erupção cutânea, artralgia e mialgia em quatro vilas na Costa do Marfim. O vírus foi isolado dos mosquitos *A. funestus* e *A. gambiae* e de indivíduos afetados.

Fisiopatologia

Pouco se sabe sobre a fisiopatologia da febre O'nyong-nyong.

Manifestações clínicas

A doença começa subitamente com poliartralgia e poliartrite. Quatro a sete dias após tem início o exantema com melhora nos sintomas das articulações. O exantema é uniforme, começa na face e, a seguir, se dissemina para o tronco, as extremidades e ocasionalmente para as palmas. Dura de quatro a sete dias antes de desaparecer. A febre não é importante, mas a linfadenopatia cervical posterior pode ser acentuada. A artralgia é incapacitante na maioria dos pacientes durante até uma semana, mas a dor articular residual pode persistir durante meses.

Diagnóstico

A febre O'nyong-nyong é difícil de diferenciar da febre Chikungunya e pode ser confundida com o sarampo. Estão disponíveis testes específicos de inibição da hemaglutinação e fixação de complemento. Antissoros murinos suscitados contra vírus Chikungunya reagem igualmente bem com vírus O'nyong-nyong, mas antissoros O'nyong-o'nyong não reagem bem com vírus Chikungunya. O RT-PCR específico para o O'nyong-nyong está disponível em laboratórios de referência.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é sintomático. Embora dor articular residual persista muitas vezes, parece não haver sequelas a longo prazo.

Febre Mayaro

Definição

A febre Mayaro é uma enfermidade febril aguda caracterizada por febre, erupção, artralgia e artrite. O vírus Mayaro foi reconhecido pela primeira vez em Trinidad, em 1954. Foi causa de surtos registrados na Bolívia e no Brasil e sua endemicidade na região de florestas úmidas tropicais fronteiriças entre Bolívia, Brasil e Peru foi reconhecida. O vírus Mayaro tem no macaco um reservatório e é transmitido aos humanos por mosquitos *Haemogogus* que habitam a floresta úmida tropical.

O Patógeno

O vírus Mayaro é um membro da família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*.

Epidemiologia

O vírus Mayaro foi responsável por um surto em Belterra, Brasil, em 1988. Oitocentos de 4.000 seringueiros expostos foram infectados, com uma taxa de ataque clínico de 80%. Casos de infecção pelo vírus Mayaro importado foram documentados nos Estados Unidos após viagem na região fronteiriça entre Brasil-Bolívia-Peru. O vírus Mayaro foi isolado de uma ave na Louisiana, levantando o espectro do seu aparecimento na América do Norte.

Fisiopatologia

Ocorre viremia durante os primeiros um a dois dias de enfermidade.

Manifestações clínicas

A doença é caracterizada pelo início súbito de febre, cefaleia, tontura, calafrios e artralgia nas pequenas articulações das mãos e dos pés. Cerca de 20% dos pacientes têm edema das articulações. Linfadenopatia inguinal unilateral é observada ocasionalmente. A leucopenia é comum. Depois de dois a cinco dias, a febre regride, mas aparece um exantema maculopapular no tronco e nas extremidades de cerca de dois terços dos pacientes, durando cerca de três dias.

Diagnóstico

O vírus Mayaro pode ser isolado do sangue por crescimento em células Vero ou C6/36. Está disponível RT-PCR com ELISA. Também está disponível um IgM específico como um ELISA de captura de anticorpo.

Tratamento e prognóstico

A recuperação é completa, embora alguns pacientes tenham artralgia persistente até dois meses após a doença.

Vírus da febre do Rio Ross (poliartrite febril epidêmica)

O vírus da febre do Rio Ross causa uma doença febril de início agudo caracterizada por exantema e artralgia. O vírus do Rio Ross é um membro da família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*.

Epidemiologia

Epidemias de febre e exantema têm sido observadas na Austrália desde 1928. O isolamento do vírus do Rio Ross de mosquitos, sua associação sorológica com poliartrite epidêmica e o isolamento do vírus de pacientes com poliartrite epidêmica na Austrália confirmaram o vírus como o agente etiológico da poliartrite epidêmica. A soroprevalência foi observada em populações endógenas em Papua Nova Guiné, Nova Guiné Ocidental, arquipélago Bismarck, ilha Rossel e ilhas Salomão. Um surto nas Ilhas Fiji afetou mais de 40.000 indivíduos em 1979 até 1980. Uma epidemia semelhante ocorreu nas Ilhas Cook no início de 1980. Os anticorpos para o vírus do Rio Ross não são encontrados em indivíduos a oeste da linha de Weber, uma linha hipotética que separa a zona geográfica australiana da zona asiática. Casos endêmicos e epidemias ocorrem nas regiões tropicais e temperadas na Austrália. Queensland e Nova Gales do Sul têm incidências anuais particularmente altas associadas a uma maior precipitação pluvial. A forte precipitação usualmente precede os períodos epidêmicos, com casos subsequentemente ocorrendo da primavera até o outono. A soroprevalência pode atingir de 6% a 15% nas zonas litorâneas, elevando-se a 27% a 39% nas planícies do vale do rio Murray. Em Queensland, as taxas anuais de doença variam de 31,5 a 288,3 por 100.000 pessoas-ano. De 1992 a 2006, foram registrados 55.000 casos de infecção pelo vírus do Rio Ross na Austrália.

O *Aedes vigilax* é o principal vetor na costa oriental da Austrália e o *Aedes camptorhynchus*, nos pântanos salgados do sul da Austrália. *Culex annulirostris* é um vetor que prolifera em água-doce. Outras espécies australianas de *Aedes* e *Mansonia uniformis* também podem servir como vetores. Em surtos nas ilhas do Pacífico, *Aedes polynesiensis*, *A. aegypti*, *A. vigilax* e *C. annulirostris* podem contribuir para a transmissão. Animais domésticos, roedores e marsupiais podem ser hospedeiros intermediários. O vírus pode persistir em mosquitos *Aedes*.

A maioria dos infectados é sintomática. Embora as taxas de infecção de homens e mulheres sejam semelhantes, há uma predominância de mulheres entre os indivíduos infectados. Entre as crianças, a proporção de casos por taxa de ataque é mais baixa que em adultos. O período de incubação varia de sete a 11 dias.

O vírus da Floresta de Barmah, outro alfavírus encontrado na Austrália em 1986, pode manifestar-se de maneira semelhante à poliartrite febril epidêmica. O número de casos notificados anualmente tem se elevado desde a sua descoberta inicial.

Fisiopatologia

O antígeno do vírus do Rio Ross pode ser detectado precocemente no curso da infecção em monócitos e macrófagos, mas o vírus intacto não é identificável por microscopia eletrônica ou cultura celular. Os vasos da derme mostram infiltrados perivasculares discretos de células mononucleares, principalmente linfócitos T, em áreas eritematosas e purpúricas. Os vasos nas áreas purpúricas também mostram extravasamento de eritrócitos. O antígeno pode ser demonstrado nas células epiteliais na pele eritematosa e purpúrica e na zona perivascular na pele eritematosa. Entretanto, antígenos virais não são encontrados na pele normal. A sinovial sofre hipertrofia das células de revestimento e proliferação vascular sub-revestimento com infiltração de células mononucleares. O RNA viral pode ser identificado por RT-PCR. As contagens de células no líquido sinovial variam de 1.500 a 13.800 células/mL, consistindo em monócitos, macrófagos vacuolizados e alguns neutrófilos. Modelos animais de infecção indicam que o vírus do Rio Ross tem como alvo ossos, articulações e musculatura esquelética e desencadeia uma resposta inflamatória mediada através do sistema imune inato.

Manifestações clínicas

A artralgia, em geral, se inicia abruptamente, seguida em um a dois dias por exantema macular, papular ou maculopapular que pode ser pruriginoso. Três quartos dos pacientes têm artralgia grave e incapacitante em uma distribuição assimétrica e migratória. As articulações comumente afetadas são as articulações metacarpofalangeanas, articulações interfalangeanas dos dedos, pulsos, joelhos e tornozelos. Ombros, cotovelos, dedos dos pés, coluna vertebral, quadris e articulação temporomandibular também podem ser afetados. As artralgias são piores pela manhã e após períodos de inatividade. Um terço dos pacientes tem sinovite. São comuns o edema poliarticular e a tenossinovite. Até um terço dos pacientes tem parestesias ou dor nas palmas ou plantas. Pode ocorrer síndrome do túnel do carpo clássica.

Em alguns indivíduos, o exantema pode preceder ou seguir-se aos sintomas articulares por 11 ou 15 dias, respectivamente. Ocasionalmente, são observadas vesículas, pápulas ou petéquias. O tronco e as extremidades são comumente afetados, mas as palmas, as plantas e a face também podem estar afetadas. O exantema resolve-se por esvaecimento, adquirindo uma coloração acastanhada ou por descamação. A febre tende a ser branda a moderada e dura de um a três dias. Cefaleia, náusea e mialgia são comuns. Fotofobia branda, sintomas respiratórios e linfadenopatia podem ocorrer.

Diagnóstico

Nas epidemias australianas antes de 1979, os pacientes tinham anticorpos positivos no momento da avaliação inicial. Entretanto, nas epidemias das ilhas do Pacífico de 1979 a 1980, os pacientes permaneceram virêmicos e sorologicamente negativos durante até uma semana depois do início dos sintomas. O vírus no soro é estável por até um mês em temperaturas de zero a −10 °C. Atualmente, na Austrália, os testes são feitos por ELISA indireto. A presença de IgM específico ou a evidência de soroconversão para a positividade para IgG indicam a infecção recente.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte. Anti-inflamatórios não esteroides fornecem alívio da dor articular. Metade dos pacientes retorna às suas atividades normais em quatro semanas, apesar da poliartralgia residual. Os sintomas articulares podem aparecer novamente, mas, gradualmente, os episódios se resolvem. Em alguns pacientes, esses sintomas podem persistir por até três anos. O exercício físico brando tende a melhorar os sintomas articulares.

Sindbis

O vírus Sindbis causa uma enfermidade febril, de início súbito, associada à artralgia e ao exantema. É conhecido como doença de Ockelbo na Suécia, doença de Pogosta na Finlândia e febre da Carélia no istmo da Carélia, na Rússia. Mosquitos *Aedes*, *Culex* e *Culiseta* transmitem o vírus aos humanos através de aves que servem como hospedeiros intermediários. O vírus Sindbis é o protótipo de alfavírus usado para estudos de virologia molecular do seu gênero.

Epidemiologia

O vírus foi isolado pela primeira vez de mosquitos *Culex* no povoado egípcio de Sindbis, em 1952. Surtos ocorrem frequentemente nas áreas de florestas da Suécia, Finlândia e istmo da Carélia, mas casos esporádicos e pequenos surtos já ocorreram em Uganda, África do Sul, Zimbábue, África Central e Austrália. Os indivíduos envolvidos em atividades ou ocupações ao ar livre estão em maior risco.

Fisiopatologia

As lesões da pele mostram hemorragia perivascular, infiltrados linfocíticos, edema e áreas de necrose. O vírus tem sido isolado de vesículas de pele na ausência de viremia. O IgM antiviral pode persistir durante anos, sugerindo a possibilidade de que a artrite pelo vírus Sindbis seja associada à persistência viral e a um efeito viral direto sobre a sinovial. A autofagia, um mecanismo intracelular evolucionariamente conservado de reciclagem do material citoplasmático por lisozimas, utilizado para a degradação durante os períodos de estresse, pode ser interrompida nos neurônios pela infecção pelo vírus Sindbis, levando assim à morte celular programada ou apoptose.

Manifestações clínicas

Artralgia e exantema são os sintomas iniciais, embora uma possa preceder a outra em alguns dias. Artralgia e artrite comprometem as pequenas articulações das mãos e dos pés, punhos, cotovelos, tornozelos e joelhos. Ocasionalmente, a artralgia afeta a coluna vertebral. A tendinite é comum e compromete muitas vezes os tendões de Aquiles e os extensores das mãos. Pode haver febre, mas esta tende a ser branda ou moderada. Sintomas constitucionais, cefaleia, fadiga, mal-estar, náusea, vômito, faringite e parestesias podem estar presentes, mas geralmente não são graves. O exantema macular

começa caracteristicamente no tronco e a seguir se dissemina para braços, pernas, palmas, plantas e, ocasionalmente, cabeça. As máculas evoluem para pápulas, que têm uma tendência a formar vesículas. A vesiculação é proeminente nos pontos de pressão, incluindo as palmas e plantas. À medida que o exantema regride, toma uma coloração acastanhada. Vesículas nas palmas e plantas podem tornar-se hemorrágicas. O exantema pode recidivar durante a convalescença.

Diagnóstico

A detecção de IgM específica por ensaios imunoenzimáticos confirma o diagnóstico de infecção pelo vírus Sindbis. Os títulos destes anticorpos podem persistir por um período de três a quatro anos.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte. A artropatia crônica não erosiva é comum na Suécia e Finlândia, com até metade de todos os pacientes tendo sintomas 2,5 anos depois da infecção. Em alguns, os sintomas podem persistir por períodos de até seis anos.

Leituras sugeridas

Gibney, K. B., Fischer, M., Prince, H. E., et al. Chikungunya fever in the United States: a fifteen year review of cases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e121–e126. *Análise de 109 casos de adultos viajantes americanos.*

Weaver, S. C., Reisen, W. K. Present and future arboviral threats. *Antiviral Res*. 2010; 85:328–345. *Análise, incluindo a mudança epidemiológica devido ao aquecimento global.*

No Brasil

O Brasil tem sofrido repetidas epidemias de dengue desde a década de 1980. Em 2011 foram notificados 764.032 casos da doença no Brasil. Três sorotipos encontram-se em circulação, com predomínio do DENV-1 em 2010. As regiões Norte e Sudeste apresentaram as maiores taxas de incidência em 2011. Observa-se um padrão sazonal da doença em nosso meio: as taxas de incidência aumentam no verão após os períodos de chuva. As populações dos centros urbanos são mais acometidas, com destaque para a elevada incidência em jovens.

Em 1978, uma epidemia de febre pelo vírus Mayaro foi descrita em Belterra, Pará, com 55 casos diagnosticados clinicamente, sendo que o agente foi isolado em 43 pacientes. Casos de febre pelo vírus Mayaro transmitidos no Brasil, em populações autóctones das áreas de transmissão e como doença de viajantes que se deslocam para essas áreas, vêm sendo descritos na literatura especializada.

Bibliografia

Coimbra, T. L., Santos, C. L., Suzuki, A., Petrella, S. M., Bisordi, I., Nagamori, A. H., et al. Mayaro virus: imported cases of human infection in São Paulo State Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007; 49(4):221–224.

www.Saude.gov.br-Dengue, acessado em 12/11/2012.

Pinheiro, F. P., Freitas, R. B., Travassos da Rosa, J. F., Gabbay, Y. B., Mello, W. A., LeDuc, J. W. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra Brazil. I. Clinical and virological findings. *Am J Trop Med Hyg*. 1981 May; 30(3):674–681.

Arbovírus que afetam o sistema nervoso central

Thomas P. Bleck

Os arbovírus, que também são denominados *vírus transmitidos por vetores artrópodes*, podem afetar o sistema nervoso central (SNC). Estes vírus compartilham várias similaridades clínicas e epidemiológicas e possuem um genoma de RNA, porém eles não formam um grupo taxonômico e virológico formal. O arbovírus geralmente tem reservatórios que são aves ou pequenos mamíferos e são transmitidos aos seres humanos e a outros grandes mamíferos incidentalmente, quando um mosquito infectado ou outro artrópode faz uma refeição de sangue.

Epidemiologia

A maioria das doenças humanas é subclínica; alguns pacientes têm uma breve enfermidade febril que se assemelha à gripe, e uma pequena porcentagem, geralmente nos extremos de idade, sofre meningite ou encefalite. As doenças (Tabela 391-1) refletem as características cotidianas e sazonais de seus insetos vetores. Outros vírus do mesmo gênero causam febre hemorrágica (Capítulo 389) e outros arbovírus encontrados com menor frequência também são capazes de produzir encefalite.

Tabela 391-1

Vírus transmitidos por artrópodes associados a encefalite humana

VÍRUS	INSETO VETOR	HOSPEDEIROS VERTEBRADOS COMUNS	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA
TOGAVIRIDAE			
Alfavírus	Mosquitos		
Encefalite equina oriental	*Culiseta* spp, *Aedes* spp, *Coquillettidia* spp		Leste dos Estados Unidos e Costa do Golfo, Caribe, América do Sul
Encefalite equina ocidental	*Culiseta* spp, *Culex* spp		Oeste dos Estados Unidos, Canadá
Encefalite equina venezuelana	*Aedes* spp, *Culex* spp, *Psorophora* spp e *Mansonia* spp		América do Sul, América Central, Flórida e sudoeste dos Estados Unidos
FLAVIVIRIDAE			
Serocluster japonês	Mosquitos		
Encefalite japonesa	*Culex* e *Aedes* spp		Leste e sudeste da Ásia, Índia, Austrália
Encefalite do oeste do Nilo	*Aedes* spp, *Culex* spp, entre outros		África, Oriente Médio, América do Norte
Encefalite de St. Louis	*Culex* spp		Hemisfério Ocidental
Encefalite do Murray Valley	*Culex* spp		Austrália
Complexo de encefalite transmitida por carrapato			
Encefalite da Europa Central	*Ixodes* spp	Caprinos, ovinos	Europa, Rússia
Encefalite russa da primavera-verão	*Ixodes* spp		Europa, norte e centro da Ásia
Doença da Floresta de Kyasanur	*Haemaphysalis spinigera*	Roedores, insetívoros	Índia
Febre hemorrágica de Omsk	*Dermacentor reticulatus*	Roedores	Ásia Central
Powassan	*Ixodes* spp	Esquilos, marmotas	América do Norte, Rússia
Encefalomielite ovina	*Ixodes ricinus*	Pequenos mamíferos, ovinos, aves	Ilhas Britânicas
Langat	*Ixodes* spp	Roedores	Malásia, Tailândia, partes da antiga União Soviética
BUNYAVIRIDAE			
Encefalite da Califórnia	*Aedes melanimon, Aedes dorsalis*	Roedores, coelhos	Califórnia
Encefalite de La Crosse	*Aedes triseriatus*	Tâmias, esquilos	Leste e Centro-Oeste dos Estados Unidos

Muitos destes agentes causam doenças de notificação compulsória nos Estados Unidos: St. Louis, Oeste do Nilo, de Powassan, equina oriental, equina ocidental e da Califórnia. As definições e informações adicionais de casos estão disponíveis em http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/index.htm.

As doenças aqui descritas são zoonoses (Capítulo 336), ou seja, enfermidades causadas por vírus e transmitidas de animais a seres humanos. Elas são mais prevalentes nos trópicos e regiões subtropicais e são usualmente localizadas em virtude das restrições ecológicas à sua transmissão.

Fisiopatologia

Dois processos patológicos são comuns às encefalites arbovirais: lesão neuronal e glial mediada por infecção viral intracelular; e migração de células imunologicamente ativas para dentro do espaço perivascular e parênquima cerebral. Tumefação e proliferação das células endoteliais, destruição de bainhas de mielina em áreas profundas da substância branca e vasculite estão presentes em algumas encefalites arbovirais.

Depois da picada de um artrópode infectado, ocorre a replicação viral nos tecidos locais e nos linfonodos regionais. Ocorre viremia, que se dissemina aos tecidos extraneurais e persiste, dependendo da replicação citada, da taxa de eliminação viral pelo sistema reticuloendotelial e do aparecimento de anticorpos humorais. Os locais de infecção extraneural variam entre os vírus. Muitos alfavírus e flavivírus comprometem o músculo estriado e o endotélio, enquanto o vírus da encefalite venezuelana é associado à invasão de tecidos mieloide e linfoide. Durante a viremia, o parênquima neural pode ser invadido, mas o modo de penetração de vírus através da barreira hematoencefálica não está completamente esclarecido. Os possíveis mecanismos incluem movimento passivo do vírus através de membranas vasculares e replicação viral no endotélio capilar cerebral. Fatores que aumentam a permeabilidade vascular promovem a invasão do sistema nervoso central. Na infecção animal experimental, os flavivírus penetram no SNC pelo epitélio olfatório.

O cérebro imaturo é mais suscetível à lesão pelos vírus das encefalites dos sorogrupos da encefalite equina ocidental, equina venezuelana e da Califórnia (Tabela 391-2). A encefalite de St. Louis e a encefalite do Oeste do Nilo afetam principalmente os idosos, enquanto a encefalite japonesa e a encefalite equina oriental têm uma incidência bimodal, atingindo crianças e idosos. Nas áreas endêmicas, a imunidade acumulada com o aumento da idade pode reduzir a incidência de doença em pessoas mais velhas em relação a alguns vírus; entretanto, as razões para a maior gravidade da doença por outros vírus permanecem desconhecidas.

Tabela 391-2

Características das encefalites por arbovírus de importância nos estados unidos

	ENCEFALITE EQUINA ORIENTAL	ENCEFALITE EQUINA OCIDENTAL	ENCEFALITE EQUINA VENEZUELANA	ENCEFALITE DO OESTE DO NILO	ENCEF
Casos anuais de doença sintomática nos E.U.A.	10	0-2 casos, principalmente lactentes e crianças	Raros, principalmente crianças	Até 3.000, principalmente >40 anos	0-2.000, >50 a
Época do ano	Fim do verão, início do outono	Início e meados do verão	Verão	Verão, outono	Meados verã
Taxa de letalidade	50%-70%, mais elevada em crianças <15 anos e adultos >55 anos	3%-5% em crianças	35% em crianças, <10% em pessoas mais velhas	14%-19%, 30% em adultos >70 anos	9% em g <20 a >65 a
Dano residual	30%-50%, especialmente em crianças	33% em lactentes	Frequente em crianças	50%, mais frequente em idosos	Frequen
Achados no líquido cefalorraquidiano (células/μL)	500-2.000 células, predominantemente neutrófilos	<500 células, predominantemente linfócitos	<500 células, predominantemente linfócitos	<500 células, predominantemente linfócitos	<500 cél pred linfó

Manifestações clínicas

Os sintomas e sinais clínicos variam conforme os agentes etiológicos (ver adiante), embora todos compartilhem uma sintomatologia similar de encefalite (Capítulo 422).

Diagnóstico

O diagnóstico depende de uma história clínica detalhada que inclui a exposição a animais vertebrados e artrópodes vetores, idade, estação do ano e viagem, incluindo o local geográfico de exposição. A confirmação laboratorial de infecção é essencial. Os vírus podem ser isolados de soro de fase aguda ou de sangue total, em animais de laboratório ou em cultura de tecido. Testes de neutralização, fixação de complemento (FC), inibição da hemaglutinação (IH), anticorpos fluorescentes e ensaio imunoenzimático (ELISA) de soros agudos e convalescentes de 3 semanas também podem levar ao diagnóstico correto. Detecção de antígeno e ELISA de captura de IgM permitem muitas vezes o diagnóstico à apresentação inicial ou em 1 semana do início da doença na maioria dos casos. Ensaios sensíveis de amplificação de ácidos nucleicos utilizando reações em cadeia de polimerase via transcrição reversa (RT- PCR) estão em desenvolvimento para uma série de arbovírus e podem levar ao diagnóstico precoce.

Diagnóstico Diferencial

A consideração inicial mais importante é diferenciar as encefalites arbovirais de outras infecções agudas do SNC, incluindo infecções que não a encefalite (Caps. 420 e 421) e

causas tratáveis desta enfermidade (Capítulo 422) e encefalite paraneoplásica e autoimune (Caps. 420 e 422). O pródromo inicial parece com gripe (Capítulo 372). Meningite bacteriana (Capítulo 420; especialmente na fase inicial ou parcialmente tratada), endocardite bacteriana infecciosa (Capítulo 76), abscesso cerebral (Capítulo 421), empiema subdural (Capítulo 421) e tromboflebite cerebral podem simular encefalite viral, e o perfil do líquido cefalorraquidiano (LCR) é às vezes semelhante. Outras infecções que ocasionalmente causam meningoencefalite assemelhando-se à encefalite viral transmitida por artrópode incluem tuberculose (Capítulo 332), criptococose (Capítulo 344), histoplasmose (Capítulo 340), coccidioidomicose (Capítulo 341), febre maculosa das Montanhas Rochosas (Capítulo 335), leptospirose (Capítulo 331), malária falciparum (Capítulo 353), triquinose (Capítulo 365), meningite por *Naegleria* (Capítulo 420), febre tifoide (Capítulo 316), doença de Lyme (Capítulo 329) e pneumonia por *Mycoplasma* (Capítulo 325).

Meningoencefalite aguda pode resultar de infecções por outros vírus, incluindo herpesvírus (Caítulo 382), vírus de imunodeficiência humana (HIV) (Capítulo 394), vírus de caxumba (Capítulo 377), enterovírus (Capítulo 387), vírus da coriomeningite linfocítica (Capítulo 420), raiva (Capítulo 422), influenza (Capítulo 372), e as infecções virais exantematosas da infância (Caps. 375 e 376). A história de exposição, a presença de doença semelhante na comunidade e ocorrência no verão-outono são indícios principais de uma etiologia arboviral. Os enterovírus (Capítulo 387) também causam surtos no verão-outono, mas a síndrome predominante é meningite asséptica, e a ocorrência concomitante de exantema ou pleurodinia são indícios úteis. A encefalite por herpes simples (Capítulo 422) apresenta um desafio diagnóstico importante porque está disponível terapia efetiva e deve ser iniciada rapidamente. A presença de sinais neurológicos localizados, achados localizadores na tomografia computadorizada (TC) ou na imagem de ressonância magnética (IRM), e a detecção de DNA de herpes simples no LCR pela reação em cadeia da polimerase (PCR) ajudam a distinguir a encefalite de herpes simples das encefalites arbovirais.

Doenças não infecciosas do SNC, como acidente vascular cerebral (Capítulo 414), podem raramente ser confundidas com encefalite viral. Hemorragia subaracnoidea (Capítulo 415) produz meningismo, febre, cefaleia e sinais neurológicos que mimetizam uma etiologia infecciosa. As encefalopatias metabólicas ocasionalmente apresentam aspectos que sugerem encefalite infecciosa. Doenças neoplásicas ou granulomatosas comprometendo o SNC e uma variedade de doenças de etiologia incerta (p. ex., doença de Behçet [Capítulo 278], síndrome de Reye, esclerose múltipla aguda [Capítulo 419] e lúpus eritematoso sistêmico [Capítulo 274]) também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Prevenção

O controle pode ser obtido através da interrupção do ciclo, incluindo vacinação dos reservatórios animais, controle de vetores e educação para evitar exposição aos vetores. Medidas práticas incluem o uso de roupas de mangas longas e repelentes, a limitação das atividades externas durante o pico da estação de mosquitos e a eliminação de

reservatórios de água estagnada. Atualmente há vacinas disponíveis para encefalite japonesa.

Tratamento

O tratamento é sintomático e pode incluir repouso no leito, antipiréticos e analgésicos. O tratamento empírico precoce para a encefalite por herpes simples (Capítulo 382) pode ser apropriado enquanto o diagnóstico de encefalite por arbovírus não for definitivo.

Encefalite equina oriental

Epidemiologia

A doença humana é relativamente rara, com menos de 10 casos ocorrendo a cada ano na Costa do Golfo e nos estados atlânticos dos EUA, usualmente em associação a uma epizootia equina envolvendo 100 a 300 animais. Os surtos geralmente ocorrem durante o final do verão e começo do outono. A ocorrência de casos equinos ou surtos de encefalite fatal em pássaros exóticos cativos precedem o aparecimento de casos humanos por várias semanas ou mais. Epizootias de encefalite equina oriental foram descritas no Caribe (Hispaniola) e na América do Sul.

Nas regiões temperadas, o vírus da encefalite equina oriental circula entre aves selvagens e mosquitos *Culiseta melanura* em um hábitat de pântanos de água doce. Epizootias equinas e casos humanos associados resultam da extensão do ciclo de transmissão para envolver mosquitos *Aedes* e *Coquillettidia*, os quais se alimentam em cavalos e em seres humanos.

Fisiopatologia

O cérebro se apresenta macroscopicamente edemaciado e congesto, e a resposta inflamatória é predominantemente polimorfonuclear. As áreas mais afetadas são os gânglios da base, tálamo, hipocampo e córtices frontais e occipitais. Vasculite focal, tumefação celular endotelial, formação de trombos endovenosos e arteriolares, desmielinização, necrose, lise dos neurônios e neuronofagia são proeminentes.

Manifestações clínicas

O início é abrupto, com febre alta, vômito e sonolência. Estupor, coma, mioclônus e convulsões generalizadas aparecem em prazo de 24 horas até 10 dias. Alterações autonômicas (sialorreia) podem ser proeminentes, e dificuldade respiratória e cianose são frequentes. Em crianças, edema facial, periorbitário ou generalizado podem estar presentes.

Uma notável leucocitose periférica com neutrófilos imaturos ocorre frequentemente nos pacientes com encefalite equina oriental. O exame do LCR revela 500 a 2.000 leucócitos/μL (predominantemente neutrófilos). À medida que a contagem celular

total cai, os neutrófilos persistem como uma fração importante. Eritrócitos podem estar presentes, a concentração de proteína está elevada, e a concentração de glicose é normal.

Diagnóstico

TC e RM cerebrais frequentemente são anormais, revelando lesões nos gânglios de base, tálamo e tronco cerebral. O vírus raramente pode ser isolado do sangue ou do LCR. O diagnóstico sorológico pela demonstração de uma elevação no título de anticorpos, usando soros pareados colhidos com intervalo de tempo apropriado, constitui o teste mais prático e disponível. Em virtude do curso rápido da doença clínica, os soros devem ser obtidos a intervalos de 2 a 3 dias durante a fase aguda da doença.

Prevenção

Uma vacina de cultura de células de embrião de galinha inativada por formalina é usada para proteger profissionais de laboratório e de campo. A redução das populações de mosquitos pelo uso apropriado de inseticidas pode ser efetiva em ameaças de surtos ou surtos estabelecidos.

Tratamento

O tratamento é de suporte. O controle de febre, pressão intracraniana, convulsões, distúrbios hidroeletrolíticos e das vias aéreas é essencial. Embora tentativas de terapia imunológica tenham sido relatadas, dados controlados não estão disponíveis.

Prognóstico

A taxa de letalidade de casos é de 50% a 70%. A incidência e a mortalidade são mais altas em crianças com menos de 15 anos de idade e em pessoas com mais de 55 anos, sem predileção de sexo. A morte usualmente ocorre durante a primeira semana; nos pacientes que sobrevivem, a recuperação começa durante a segunda semana e pode progredir rapidamente. Boa recuperação funcional é associada a uma evolução prodrômica longa e ausência de coma. Sequelas, encontradas em 30% a 50% dos pacientes, muitas vezes são graves, especialmente em crianças, sendo caracterizadas por retardo mental, paralisias espásticas e evidência radiográfica de atrofia cerebral.

Encefalite equina ocidental

Epidemiologia

Foram relatados poucos casos de encefalite equina ocidental na última década; a epidemia mais recente ocorreu no Colorado em 1987. As epidemias ocorrem no início ou no meio do verão e podem se seguir ao derretimento pesado da neve ou inundações, condições favoráveis para a reprodução de mosquitos. Casos de encefalite em equinos muitas vezes precedem o aparecimento de doença humana. A enfermidade acomete principalmente residentes de comunidades rurais, e a incidência é mais alta em homens

do que em mulheres.

A proporção de infecção inaparente para aparente é dependente da idade, variando de 1 : 1 em lactentes com menos de 1 ano de idade, a 58 : 1 em crianças de 1 a 4 anos, e a mais de 1.000 : 1 em pessoas com mais de 14 anos de idade. O vírus da encefalite equina ocidental também ocorre na América do Sul. Epizootias equinas na Argentina foram associadas a casos humanos.

O vírus da encefalite equina ocidental circula entre aves selvagens e mosquitos *Culex tarsalis*. *C. tarsalis* é responsável pela infecção em seres humanos e equinos, os quais desenvolvem viremia baixa ou indetectável e não perpetuam a cadeia de transmissão. Em áreas temperadas, a transmissão cessa durante os meses de inverno.

Fisiopatologia

O exame patológico de cérebros de lactentes revela destruição parenquimatosa maciça; crianças que morrem meses ou anos após a lesão aguda têm muitas vezes grandes lesões císticas em muitas áreas do cérebro. Em crianças mais velhas e adultos, a encefalite equina ocidental aguda é caracterizada por necrose focal e manguito perivascular, predominantemente nos gânglios de base e tálamos, mas também na substância branca cerebral profunda.

Manifestações clínicas

A doença geralmente começa com uma enfermidade semelhante à gripe, com febre, cefaleia, mal-estar e mialgia durando de 1 a 4 dias. Sonolência, letargia, fotofobia, vômito e rigidez de nuca podem se seguir; o comprometimento neurológico pode progredir rapidamente para estupor, coma e convulsões. Paresias, déficits de nervos cranianos, tremores e reflexos anormais podem estar presentes. Nos casos fatais, os pacientes morrem 1 a 2 dias após o desenvolvimento de coma. Infecções congênitas estão documentadas e resultam em deterioração neurológica progressiva grave.

Leucocitose e desvio para a esquerda são comuns. O LCR contém menos de 500 leucócitos/μL (primeiro polimorfonucleares, depois mononucleares) e concentração elevada de proteína (usualmente 90 a 110 mg/dL).

Diagnóstico

O isolamento do vírus no sangue ou LCR quase nunca tem sucesso. O diagnóstico é realizado pela demonstração de uma elevação nos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação, fluorescentes, FC, ELISA ou anticorpos neutralizantes em soros pareados adequadamente (10 a 14 dias de separação). Anticorpos IgM demonstrados no soro ou LCR por ELISA fornecem um diagnóstico presuntivo.

Prevenção

Uma vacina experimental cultivada em culturas de células de embrião de galinha inativada por formalina tem sido usada para proteger trabalhadores de laboratório, mas não é indicada para outras pessoas. Em situações de risco de epidemias ou quando elas estão instaladas, os residentes devem ser aconselhados a usar roupa protetora,

repelentes de insetos e telas nas janelas, e a restringir as atividades ao ar livre de manhã cedo, no fim da tarde e à noite (horas de atividade máxima dos mosquitos). As medidas de saúde pública incluem aspersão de inseticidas visando o vetor C. *tarsalis* adulto.

Tratamento

Não há tratamento específico para a encefalite equina ocidental. O tratamento de suporte é semelhante ao discutido anteriormente para a encefalite equina oriental.

Prognóstico

A encefalite equina ocidental é mais grave em lactentes e crianças pequenas. A taxa de letalidade é de 3% a 5%. Os sobreviventes geralmente experimentam uma recuperação súbita e rápida. Entretanto, cerca de um terço dos lactentes que sobrevivem evoluem com retardo mental, lesão cerebelar, coreoatetose e paralisia espástica. As crianças com doença protraída que desenvolvem convulsões durante a fase aguda têm maior tendência a sofrer sequelas neurológicas a longo prazo. Os adultos podem ter uma convalescência prolongada, mas sequelas residuais são raras.

Encefalite equina venezuelana

Seis subtipos antigênicos do vírus da encefalite equina venezuelana (I a VI) com diversas variedades antigênicas dos subtipos I e III são reconhecidos sorologicamente. Os subtipos IAB e IC são responsáveis por epidemias envolvendo seres humanos e equinos. Na Flórida, o subtipo II é enzoótico e produz doença humana esporádica. Métodos de transmissão do vírus da encefalite equina venezuelana para utilização como agente de guerra biológica foram desenvolvidos na década de 1960; uma epidemia de encefalite equina venezuelana, especialmente se seres humanos e cavalos adoecerem simultaneamente, poderia representar um ataque, mais do que doença de ocorrência natural.

Epidemiologia

Antes de 1973, grandes epizootias equinas ocorriam a intervalos de 5 a 10 anos na Venezuela, Colômbia, Equador e Peru, envolvendo milhares de animais e acarretando taxas de mortalidade de até 40%. A morbidade humana associada também era elevada (até 32.000 casos clínicos). A doença ficou quiescente por vários anos, porém ressurgiu na década passada. O último grande surto ocorreu na Venezuela e na Colômbia em 1995, com mais de 85.000 casos humanos. Infecções em laboratório são comuns em pessoas não vacinadas que trabalham com o vírus ou animais infectados.

Uma grande variedade de mosquitos vetores, incluindo espécies dos gêneros *Aedes*, *Psorophora* e *Mansonia*, transmite os subtipos IAB e IC durante epidemias epizoóticas. Equinos são os principais hospedeiros virêmicos. O vírus pode estar presente nas excreções faríngeas dos pacientes humanos; disseminação de pessoa a pessoa por contato ou aerossol, embora possível, não tem importância epidemiológica.

Os outros membros do complexo viral da encefalite equina venezuelana, incluindo o subtipo II na Flórida, têm ciclos de transmissão enzoótica envolvendo espécies de mosquitos *Culex* e pequenos roedores e marsupiais das florestas. A doença humana é esporádica e relativamente incomum.

Fisiopatologia

As alterações patológicas no SNC incluem edema, congestão, inflamação meníngea e perivascular, hemorragia intracerebral, degeneração neuronal e vasculite. Além disso, são frequentes degeneração e necrose hepatocelular, depleção linfoide e necrose folicular muito disseminadas, e pneumonite intersticial. O feto congenitamente infectado demonstra necrose maciça e disseminada do tecido cerebral, hemorragia e reabsorção do material cerebral, resultando em hidroencefalia.

Manifestações clínicas

A síndrome predominante é uma enfermidade autolimitada semelhante à gripe; apenas cerca de 4% das pessoas infectadas, principalmente crianças com menos de 15 anos de idade, desenvolvem encefalite. Infecções subclínicas são raras.

Depois de um período de incubação de 2 a 5 dias, ocorre o início súbito de febre, calafrios, mal-estar e cefaleia, seguidos por mialgias, náusea, vômito e ocasionalmente diarreia. O exame físico revela febre, taquicardia, sufusão conjuntival e, em alguns casos, faringite não exsudativa. A doença aguda geralmente regride em 4 a 6 dias, e a convalescença pode durar até 3 semanas. Uma evolução bifásica foi observada às vezes; sintomas agudos reaparecem após uma breve remissão, uma semana após o primeiro início.

Quando ocorre, a encefalite grave é caracterizada por sinais meníngeos, convulsões, tremor, estupor, coma, paralisia espástica, reflexos anormais, paralisias de nervos cranianos e insuficiência respiratória central. Lesão neurológica residual ocorre nos casos graves. Infecções em mulheres grávidas adquiridas durante o primeiro e segundo trimestres podem resultar em encefalite fetal e morte.

A contagem de leucócitos periféricos é muitas vezes baixa, com diminuição nos linfócitos e neutrófilos, ou normal com linfopenia relativa. Nos pacientes com sinais de comprometimento do SNC, o LCR contém até 500 células/μL, predominantemente linfócitos. As concentrações séricas de lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase podem estar elevadas.

Diagnóstico

Ao contrário das outras encefalites arbovirais, o vírus da encefalite equina venezuelana pode ser isolado do sangue ou de swabs ou lavados de garganta nos 3 ou 4 primeiros dias de doença. O sorodiagnóstico é usualmente mais prático e é realizado testando-se soros pareados com cronologia apropriada para ensaios de IH, FC, ELISA, neutralização ou imunoensaio de IgM.

Prevenção

Uma vacina viva atenuada experimental feita do subtipo IAB é usada para os profissionais de laboratório. Ela proporciona sólida imunidade aos subtipos IAB e IC, mas proteção incompleta contra os vírus de encefalite equina venezuelana heterólogos. Epidemias e epizootias podem ser prevenidas pela vacinação efetiva dos equinos. A aspersão de inseticidas para reduzir as populações de mosquitos adultos (infectantes) constitui o único meio de controle imediato em face de uma epidemia em evolução. Aconselha-se proteção individual contra mosquitos.

Tratamento Rx

Não há terapia específica disponível, e o tratamento dos casos de encefalite é de suporte.

Prognóstico

A taxa de casos fatais em crianças com 5 anos de idade ou menos com encefalite é de aproximadamente 35%, mas em pessoas mais velhas é de menos de 10%.

Encefalite japonesa

Epidemiologia

O vírus da encefalite japonesa causa epizootias de encefalite clínica em equinos. A doença ocorre em toda a Ásia, incluindo Japão, península coreana, Taiwan, República Popular da China, Okinawa, Vietnã, Filipinas, Burma, Malásia, Bangladesh, leste e sul da Índia, Sri Lanka, Tailândia e Indonésia. Mais de 30.000 casos clínicos ocorrem por ano, cerca de um terço dos quais são fatais. A encefalite japonesa é uma doença do verão nas regiões de clima temperado, mas ocorre esporadicamente o ano todo nos trópicos. Epidemias são mais frequentes na fronteira ao norte da zona tropical. A encefalite japonesa é uma doença predominantemente rural, e a incidência em homens é mais alta do que em mulheres. Nas áreas hiperendêmicas, mais de 70% das populações adultas pesquisadas têm anticorpos, e as crianças com menos de 15 anos de idade são as mais afetadas pela doença. Nas áreas sem uma alta prevalência de imunidade estabelecida (p. ex., norte da Índia), no entanto, todos os grupos etários são afetados. No Japão, onde as crianças em idade escolar vêm sendo protegidas por campanhas de vacinação contra a doença, a encefalite tornou-se proeminente nos idosos. A proporção de infecção clinicamente inaparente para aparente é acima de 500 : 1 nas crianças e diminui com a idade; na Coreia, a proporção entre militares americanos foi estimada em 25 : 1.

Fisiopatologia

As alterações neuropatológicas e a distribuição das lesões são semelhantes às descritas na encefalite de St. Louis (ver adiante).

Manifestações clínicas

As manifestações da encefalite japonesa incluem febre de início abrupto, cefaleia e sintomas gastrointestinais. Irritação meníngea desenvolve-se em 24 horas e é seguida, no segundo ou terceiro dias, pelo aparecimento de irritabilidade, comprometimento da consciência, convulsões (especialmente em crianças), rigidez muscular, sintomas parkinsonianos, ataxia, tremor grosseiro, movimentos involuntários, déficits de nervos cranianos, paresia, hiperatividade de reflexos tendinosos profundos e reflexos patológicos. Perda de peso e desidratação são muitas vezes achados notáveis. Em casos brandos, a febre regride após a primeira semana, e os sinais neurológicos, pelo fim da segunda semana depois da instalação. Em casos graves, hiperpirexia, disfunção neurológica progressiva e coma resultam em morte, geralmente entre o sétimo e o décimo dia. Cerca de 25% dos pacientes sofrem uma recuperação prolongada, muitas vezes com sequelas permanentes. A ocorrência de sequelas correlaciona-se com a gravidade da fase aguda da doença, e as crianças pequenas são mais suscetíveis. Complicações cardiorrespiratórias são frequentes durante a fase aguda nestes pacientes. Um prognóstico ruim associa-se a febre alta protraída, convulsões frequentes ou prolongadas, alto conteúdo de proteína no LCR, sinais de Babinski e depressão respiratória precoce. Foi descrita morte fetal em decorrência de infecção transplacentária pela encefalite japonesa.

Diagnóstico

Leucocitose e neutrofilia periféricas moderadas ocorrem cedo na doença. Pleocitose, elevação de proteína e concentração de glicose normal no LCR são achados usuais.

A RM na encefalite japonesa revela edema nos gânglios de base, tálamos e áreas focais no córtex cerebral; também pode haver evidência de hemorragia nestas áreas. Podem ser notados aumentos de volume nas meninges, no tronco encefálico e na medula espinal.

O isolamento do vírus no sangue é incomum. O vírus pode ser recuperado do LCR de um terço daqueles que evoluem para morte, mas raramente nos pacientes que sobrevivem. Anticorpos IH e neutralizadores aparecem durante a primeira semana, e anticorpos FC durante a segunda semana de doença. Reações cruzadas com outros flavivírus tornam difícil o sorodiagnóstico. Anticorpos IgM específicos no soro ou no LCR são detectáveis por imunoensaio em mais de três quartos dos pacientes no momento da admissão hospitalar.

Prevenção

Vacinas de cérebro de camundongo inativadas, parcialmente purificadas, produzidas no Japão, são seguras e efetivas em crianças pré-escolares e escolares.[1] Uma vacina produzida no Japão está disponível para os cidadãos dos Estados Unidos que viajam a áreas de alto risco. Porém, urticária generalizada e angioedema podem ocorrer em 0,3% dos vacinados e alguns casos de encefalite foram relatados; por este motivo, indicações precisas de vacinação de viajantes não são claras. Uma vez que são necessárias duas ou três doses de vacina inativada, administradas em prazo aproximado de 1 mês, para que seja conferida proteção contra a doença, a vacinação não é uma medida prática em face de uma epidemia em evolução. São licenciadas duas vacinas contra a encefalite japonesa

(EJ) nos Estados Unidos. Uma vacina inativada derivada do cérebro de camundongo (JE-MB) foi licenciada para prevenir encefalite japonesa em pessoas acima de 1 ano de idade, porém atualmente não está em produção. As reservas restantes de JE-MB são reservadas para crianças. Uma nova vacina inativada derivada de cultura de células Vero (JE-VC; ICS1 ou IXIARO) está licenciada para uso em pessoas acima de 17 anos de idade[2] e foi recentemente demonstrada sua segurança em crianças. A redução das populações de mosquitos vetores pela aplicação de inseticidas pode ajudar a abortar surtos. A imunização dos suínos é uma estratégia complementar de controle.

Tratamento Rx

O tratamento é de suporte (consulte encefalite equina oriental). Um ensaio clínico randomizado com uso de interferon-alfa não mostrou benefício.

Prognóstico

A taxa de letalidade é de cerca de 25%. Sequelas como comprometimento mental, labilidade emocional, coreoatetose, tremor, parkinsonismo, alterações autonômicas, paralisia e perturbações psiquiátricas foram descritas em até 75% dos pacientes.

Febre e encefalite do Oeste do Nilo

Antes de 1996, a manifestação clínica predominante do vírus do Oeste do Nilo era uma enfermidade breve semelhante à gripe, às vezes com um exantema (Capítulo 390), mas com infrequentes manifestações neurológicas. As epidemias desde então na Romênia, Israel e América do Norte acrescentaram meningite, meningoencefalite e mielite à lista de distúrbios atribuíveis ao vírus. As análises sequenciais de vários isolados do vírus indicam duas linhagens. A primeira inclui vírus da América do Norte, Europa, Israel, África ocidental, Índia, Rússia e Austrália, e a segunda aqueles da África subsaariana e Madagascar.

Epidemiologia

Consulte o Capítulo 390. A incidência de doença do oeste do Nilo neuroinvasiva varia em diferentes partes dos Estados Unidos, porém pode ser observada em quase toda parte (Fig. 391-1).

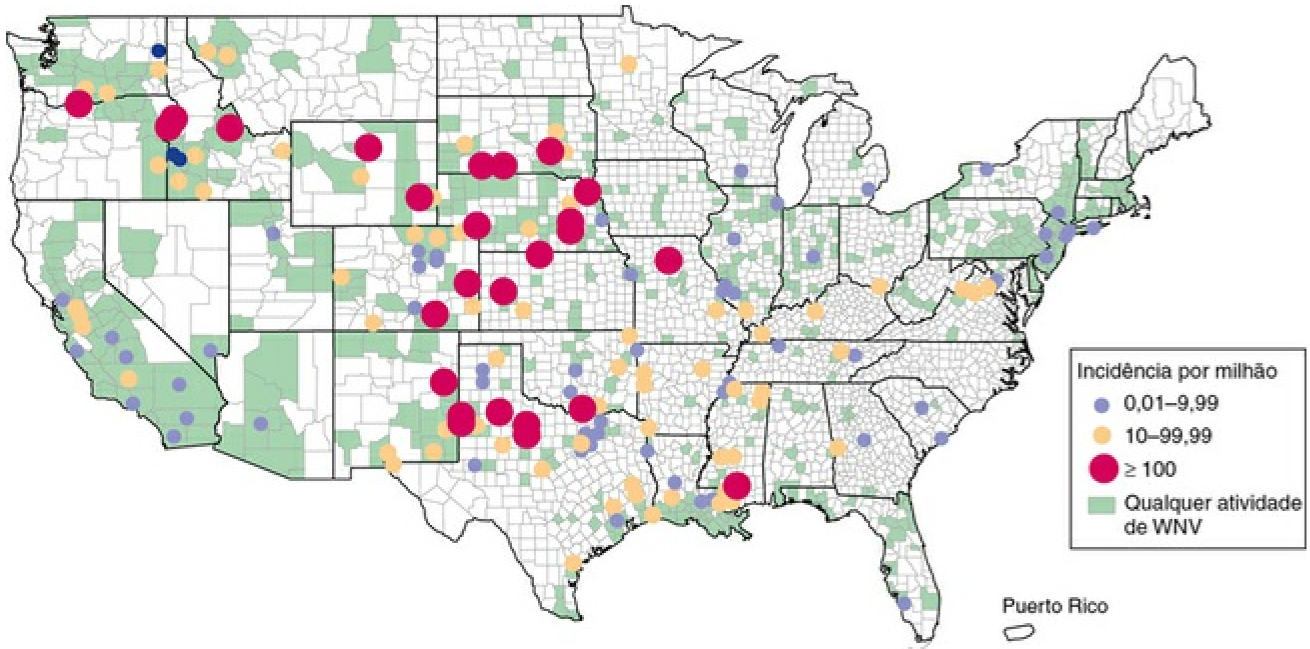

FIGURA 391-1 Incidência de doença neuroinvasiva humana do Nilo Ocidental em 2009. (Disponível em http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/images/2009BL_300410.jpg. Acessado em 27 de maio de 2010.)

Manifestações clínicas

A infecção é assintomática na maioria das pessoas infectadas. A febre se desenvolve em cerca de 20%, e manifestações do SNC são vistas em menos de 1%, embora esta percentagem seja mais alta em idosos (Capítulo 390). Nos indivíduos que apresentam manifestações clínicas, um período de incubação de 1 a 6 dias é seguido pelo aparecimento abrupto de sintomas, geralmente sem pródromos. A temperatura eleva-se rapidamente para 38,3 °C a 40,0 °C, com calafrios em um terço dos pacientes. Os sintomas incluem sonolência, cefaleia frontal intensa, dor ocular, mialgia e dor no abdome e nas costas. Um pequeno número de pacientes tem secura da garganta, anorexia e náusea. Tosse é comum. O exame mostra rubor facial, sufusão conjuntival e língua saburrosa. Linfadenopatia generalizada foi um aspecto proeminente em epidemias passadas, mas não é mais comumente descrita. O baço e o fígado às vezes estão ligeiramente aumentados. A curva de temperatura pode ser bifásica. Um exantema maculopapular roseolar claro, predominantemente no tronco e nos braços, pode aparecer do segundo ao quinto dia, mas isto atualmente também é menos comum; ele pode ser evanescente (várias horas) ou persistir até a defervescência; não descama. Lesões vasculares ocorrem raramente. A doença dura de 3 a 5 dias em 80% dos pacientes.

Na década passada, a incidência de doença do SNC aumentou em várias epidemias; aparentemente devido a um verdadeiro aumento da invasividade e da neurovirulência do vírus. O vírus causa uma síndrome semelhante à poliomielite (Capítulo 423), com disfunção proeminente de neurônio motor inferior (paralisia aguda flácida com fraqueza assimétrica e diminuição dos reflexos de tendões profundos, mas com função sensorial preservada), a qual pode ser vista independentemente ou com sinais de meningoencefalite. Alguns destes pacientes evoluem com insuficiência ventilatória prolongada, possivelmente permanente, com necessidade de ventilação mecânica. Uma síndrome parkinsoniana também foi observada, que geralmente regride após meses.

Alguns pacientes podem apresentar convulsões, envolvimento de nervos cranianos, ataxia, tremores ou mioclonia. Polineuropatia inflamatória aguda (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, Capítulo 428) também foi descrita. Outras complicações raras incluem miocardite, pancreatite e hepatite. A convalescença muitas vezes é prolongada, durando várias semanas com sintomas proeminentes de fadiga. O aumento dos linfonodos regride após várias semanas. Os achados laboratoriais incluem muitas vezes leucocitose; entretanto, 10% a 15% dos pacientes têm leucopenia.

Diagnóstico

O exame do LCR pode revelar pleocitose linfocítica (< 1.800 células/μL), com algum aumento nos níveis de proteínas, mas concentrações normais de glicose. Embora o vírus do Oeste do Nilo possa ser isolado do sangue de três quartos dos pacientes com a doença no primeiro dia (Capítulo 390), os pacientes com encefalite do Oeste do Nilo parecem ter menor tendência a serem virêmicos, e o isolamento do vírus do LCR é infrequente. RNA viral é detectado no LCR por RT-PCR em cerca da metade dos casos (Fig. 391-2). Imunoensaios de captura de anticorpos IgM, que são os exames de escolha, são mais sensíveis do que a RT-PCR. Anticorpos IgM podem permanecer detectáveis por até 500 dias após a infecção; desta forma, sua presença pode sugerir infecção aguda apenas com manifestações clínicas compatíveis. Em algumas situações, reações cruzadas com outros flavivírus, particularmente os vírus da encefalite de St. Louis, podem complicar a interpretação do imunoensaio de IgM.

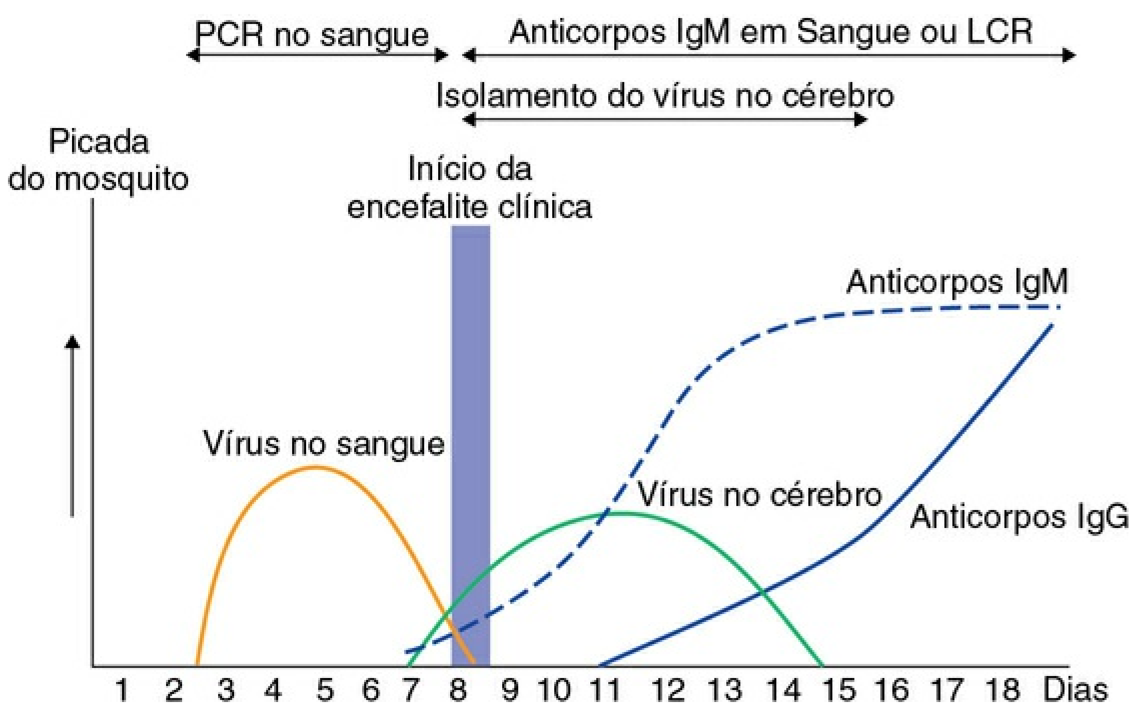

FIGURA 391-2 Evolução temporal típica do desenvolvimento do vírus do oeste do Nilo no sangue e no cérebro e de anticorpos IgG e IgM em humanos após infecção pelo vírus do oeste do Nilo. LCR = líquido cefalorraquidiano; PCR = reação em cadeia da polimerase. (Reproduzido de Davis LE, Beckham JD, Tyler KL. North American encephalitic arboviruses. *Neurol Clin.* 2008;26: 727-757.)

Tratamento

O tratamento é sintomático e é semelhante ao descrito para encefalite equina oriental. Os pacientes podem necessitar de ventilação mecânica prolongada tanto para a síndrome tipo pólio quanto para a síndrome de Guillain-Barré. A síndrome de Guillain- Barré vista em pacientes infectados pelo vírus do Oeste do Nilo parece não responder à plasmaférese. Está sendo realizado um grande estudo sobre a administração de imunoglobulinas por via intravenosa. A ribavirina tem atividade contra o vírus da febre do Oeste do Nilo, mas sua utilidade clínica é desconhecida.

Prognóstico

A taxa de mortalidade global é de 4% a 14%, mas é mais alta em idosos. Fatores de risco para morte incluem fraqueza mais pronunciada ou coma, imunocomprometimento ou falha na produção de anticorpos IgM específicos para o vírus. O prognóstico para a recuperação neurológica é geralmente bom; a maioria dos pacientes norte-americanos recupera a função física e mental em 1 ano, mas cerca de metade dos pacientes em algumas séries ainda relatam dificuldades 1 ano após a doença.

Encefalite de St. Louis

Etiologia

O vírus da encefalite de St. Louis, um membro da família *Flaviviridae*, é antigenicamente próximo dos vírus da encefalite japonesa, encefalite do vale do Murray e do Oeste do Nilo, e é relacionado com os vírus da febre amarela (Capítulo 389) e dengue (Capítulo 390). As cepas associadas a epidemias transmitidas por *C. pipiens* no leste dos Estados Unidos são distintas das cepas endêmicas transmitidas por *C. tarsalis* nos estados ocidentais.

Epidemiologia

O vírus está presente em todas as partes do Hemisfério Ocidental, mas epidemias ocorrem apenas na América do Norte e em algumas ilhas do Caribe. Durante os anos epidêmicos, o vírus tem sido responsável por até 80% de todos os casos relatados de encefalite de etiologia conhecida nos Estados Unidos. Epidemias de até 2.000 casos ocorreram, principalmente em localidades urbano-suburbanas da bacia dos rios Ohio-Mississipi, no Texas oriental e central e na Flórida. Pequenos surtos também ocorreram no oeste dos Estados Unidos. As epidemias geralmente transcorrem entre julho e setembro, mas podem originar-se mais tarde em regiões quentes, como a Flórida. Exposição prévia e imunidade à dengue podem fornecer certo grau de proteção cruzada contra a encefalite de St. Louis clínica. A proporção de infecção inaparente para aparente é de 800 : 1 em crianças até a idade de 9 anos, de 400 : 1 em pessoas com idade de 10 a 49 anos, e de 85 : 1 em pessoas acima de 60 anos.

Principalmente no leste dos Estados Unidos, o vírus da encefalite de St. Louis circula

entre aves selvagens e mosquitos *C. pipiens*, os quais se reproduzem em água poluída. Na Flórida e em partes do Caribe, *C. nigripalpus* é o vetor principal. O ciclo no oeste dos Estados Unidos também envolve aves selvagens, mas o vetor é o *C. tarsalis*, que também é da encefalite equina ocidental. Em virtude da ecologia semelhante dos vírus encefalite de St. Louis e da encefalite equina ocidental no oeste, ocorrem surtos mistos, principalmente em áreas rurais, de agricultura.

Temperaturas de verão acima da média e condições como precipitação deficiente de chuva, que criam acúmulos de águas estagnadas adequadas para reprodução de *C. pipiens*, são associadas a epidemias no leste dos Estados Unidos. A encefalite de St. Louis nos estados do oeste é favorecida por temperaturas quentes na primavera, fusão de neve e inundação.

Fisiopatologia

As alterações patológicas nos casos fatais são limitadas a achados microscópicos. A leptomeningite é caracterizada por inflamação linfocítica. As alterações parenquimatosas consistem em formação de manguitos perivasculares linfocíticos, formação de nódulos celulares e degeneração neuronal.

Manifestações clínicas

Três síndromes clínicas são reconhecidas: cefaleia febril, meningite asséptica e encefalite. Após um período de incubação de 4 a 21 dias, há um período variável de sintomas inespecíficos, incluindo febre (temperatura de 38° a 41 °C), cefaleia, mal-estar, sonolência, mialgia e dor de garganta. Isto pode ser seguido pelo início agudo ou subagudo de sinais meníngeos, encefalíticos, ou ambos. Náusea, vômito e fotofobia são comuns.

Anormalidades neurológicas ocorrem em até 25% dos pacientes. Distúrbios extrapiramidais e alteração de consciência são os achados mais importantes. Outros incluem meningismo, déficits de nervos cranianos (particularmente o nervo facial), reflexos anormais, tremores, contrações mioclônicas, nistagmo e ataxia. Anormalidades motoras são infrequentes, e alterações sensitivas são extremamente incomuns. Convulsões ocorrem em 10% dos pacientes e são um sinal de mau prognóstico, do mesmo modo que temperatura alta persistente de 40° a 41 °C. Sinais de pressão intracraniana muito aumentada são incomuns. Uma síndrome semelhante à de Guillain-Barré (Capítulo 428) foi ocasionalmente associada à encefalite de St. Louis, tanto na fase aguda quanto no período de convalescença.

Em casos não complicados de ESL, observa-se uma leucocitose neutrofílica moderada e desvio para a esquerda. Ao exame de LCR observa-se que a pressão do LCR está aumentada, com nível de proteína discretamente elevado e concentração de glicose normal. Há pleocitose de até 500 células/μL, com predominância inicial de neutrófilos mudando para linfócitos em dias. As concentrações séricas de creatino quinase, aspartato aminotransferase e aldolase estão frequentemente elevadas. O eletroencefalograma tipicamente mostra atividade delta polimórfica, mais proeminente nas regiões frontais e temporais; convulsões eletrográficas são comuns. As TC são normais, mas a RM pode

mostrar edema comprometendo estruturas profundas como a substância nigra. Hiposmolalidade, presumivelmente em decorrência da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (Capítulo 232), é observada em um terço dos pacientes.

Sintomas do trato geniturinário (urgência, frequência, incontinência e retenção), hematúria, piúria, proteinúria e ureia sanguínea elevada são frequentes. O antígeno viral da encefalite de St. Louis em células do sedimento urinário foi detectado por técnicas fluorescentes e as partículas semelhantes ao vírus foram detectadas na urina por microscopia imunoelectrónica.

Diagnóstico

O vírus da encefalite de St. Louis raramente é isolado do sangue ou do LCR obtidos durante a fase aguda da doença. O diagnóstico sorológico é realizado pela demonstração de mudança nos títulos de anticorpos; os testes de IH, fluorescência, ELISA e neutralização demonstram a presença de anticorpos na primeira semana após o início da doença, e os títulos aumentam durante as 2 semanas seguintes. Anticorpos fixadores de complemento (FC) aparecem 10 a 20 dias após o início. O diagnóstico precoce e rápido é possível pela detecção de anticorpos IgM por ELISA no soro e no LCR. Reações cruzadas sorológicas podem ocorrer em pessoas com exposições prévias à dengue, ao vírus do Oeste do Nilo e a outros flavivírus correlatos. RT-PCR provê um diagnóstico mais específico, mas sua sensibilidade é incerta.

Prevenção

Não há vacina disponível para a encefalite de St. Louis. A vigilância da atividade viral em vetores e aves hospedeiras é usada para definir o risco de infecção humana e iniciar medidas de controle de vetores. Em um surto estabelecido, evitar picadas de mosquitos e desinsetização para reduzir a população de mosquitos adultos infectados são os únicos meios efetivos de controle.

Tratamento Rx

O tratamento é de suporte.

Prognóstico

Uma síndrome convalescente caracterizada por fraqueza, fadiga, nervosismo, tremor, insônia, irritabilidade, depressão, dificuldade de concentração e cefaleias ocorre em 30% a 50% das pessoas mais velhas e desaparece em 80% destas em 3 anos. A taxa de fatalidade global de casos é de aproximadamente 9%. A mortalidade é desprezível em pessoas com menos de 20 anos de idade, mas eleva-se agudamente depois dos 55 anos, atingindo aproximadamente 30% nos pacientes com mais de 65 anos de idade. Aproximadamente metade dos óbitos ocorre na primeira semana e 80% nas 2 semanas iniciais de doença.

Encefalite do Vale do rio Murray e encefalite do rocio

A encefalite do Vale do Murray e a encefalite do Rocio são semelhantes à encefalite japonesa na patogênese e nas características clínicas e são causadas por flavivírus estreitamente relacionados. A encefalite do Vale do Murray tem ocorrido em pequenas epidemias nos vales dos rios Murray e Darling nos estados de Victoria e Nova Wales do Sul, Austrália. O vírus é endêmico no norte da Austrália e na Nova Guiné, onde é mantido em um ciclo ave-mosquito. A encefalite do Rocio causou epidemias com 1.000 casos ou mais no estado de São Paulo, Brasil.

Encefalite transmitida por carrapato

Patógenos

Um complexo de seis flavivírus antigenicamente relacionados, transmitidos por carrapatos, causa encefalite: os vírus de Powassan, da encefalite transmitida por carrapato, da encefalite viral ovina (Louping ill), da doença da Floresta de Kyasanur, da febre hemorrágica de Omsk e de Langat. A síndrome predominante é a febre hemorrágica (Capítulo 389), mas meningoencefalite pode ser um componente do espectro da doença. Dois subtipos de vírus da encefalite transmitida por carrapato (encefalite centro-europeia e encefalite russa de primavera-verão) podem ser diferenciados por testes sorológicos, são ecologicamente distintos e diferem na virulência para os humanos. Os vírus de Powassan e da encefalite viral ovina (Louping ill) são causas raras de encefalite na América do Norte e Ilhas Britânicas, respectivamente. Estes vírus são sorologicamente distintos dos flavivírus transmitidos por mosquitos, mas induzem reações cruzadas dentro do complexo.

Epidemiologia

A encefalite transmitida por carrapato ocorre na Europa (inclusive Europa Oriental e Ucrânia), sul da Escandinávia e na região extremo-oriental da Rússia durante os meses de verão, período que corresponde à maior densidade populacional de carrapatos vetores. São relatados anualmente de centenas a mais de 2.000 casos, com taxas de morbidade de até 20 por 100.000 habitantes. Adultos com mais de 20 anos de idade são os mais afetados, e pessoas que frequentam áreas de florestas densamente infestadas por carrapatos têm maior risco. Na Europa, a doença é relativamente branda (taxa de letalidade de casos de 1% a 2%), mas no Extremo Oriente ela é grave (20% a 25%).

Na Europa, o vetor da encefalite transmitida por carrapato é o *Ixodes ricinus,* e no Extremo Oriente, o *Ixodes persulcatus*. O carrapato vetor serve também como reservatório do vírus. As larvas de carrapatos parasitam pequenos roedores, que servem como hospedeiros amplificadores virêmicos durante a primavera e o verão. Grandes vertebrados (cabra, carneiro, boi) são infestados por ninfas e carrapatos adultos. Surtos em famílias ou grupos são associados à ingestão de leite ou queijo não pasteurizado de cabras ou ovelhas.

Manifestações clínicas

Infecções inaparentes são comuns. A encefalite transmitida por carrapato na Europa, tipicamente (mas não invariavelmente), tem um curso bifásico, que começa 7 a 14 dias após a exposição, com uma enfermidade semelhante à gripe que dura 1 semana, seguida por um período de remissão clínica durante vários dias e, a seguir, há o início abrupto de meningite ou meningoencefalite asséptica. A menigoencefalite é geralmente benigna, embora enfermidade paralítica grave, mielite, mielorradiculite e formas bulbares possam ocorrer.

No Extremo Oriente, a encefalite transmitida por carrapato começa subitamente com febre, cefaleia e sintomas gastrointestinais, seguida rapidamente por depressão sensorial, convulsões, coma e paralisia. Paralisia bulbar e mielite cervical são achados frequentes. Nos casos fatais, a morte ocorre na primeira semana após o início do quadro. Meningite asséptica e formas mais brandas de encefalite também ocorrem. Formas crônicas de encefalite transmitida por carrapato foram descritas, com alterações clínicas e patológicas 1 ano ou mais depois do início.

Diagnóstico

A RM cerebral dos pacientes com encefalite transmitida por carrapato mostra evidências de edema nos gânglios de base, tálamos e tronco cerebral em cerca de 20% dos casos. A RM da medula espinal pode mostrar lesões nas células do corno anterior que correspondem à fraqueza associada ao neurônio motor inferior ao exame.

O isolamento do vírus no sangue também é possível durante a fase inicial da enfermidade. O diagnóstico sorológico é realizado por técnicas de IH, FC, neutralização ou ELISA.

Prevenção

Na Europa oriental e antiga União das Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS), vacinas são usadas nos grupos de alto risco (trabalhadores em florestas e agricultura, pessoal militar). Na Áustria, a imunização da população geral resultou em um acentuado declínio na incidência. Evitar exposição aos carrapatos pelo uso de roupas protetoras e uso de repelentes pode ser recomendado nas áreas de alta atividade de encefalite transmitida pelo carrapato.

Tratamento Rx

O tratamento é de suporte (consulte encefalite equina oriental).

Prognóstico

Na encefalite europeia transmitida por carrapatos, o período de convalescença costuma ser prolongado, e paralisia residual ocorre em pacientes que apresentaram casos graves. No Oriente, os sobreviventes frequentemente manifestam paralisias residuais, especialmente paralisia de neurônio motor inferior dos membros superiores ou cintura

escapular, refletindo comprometimento da medula espinal.

Encefalite Viral Ovina (Louping Ill)

O vírus da encefalite viral ovina (Louping ill) causa encefalite no carneiro (raramente no boi, no cavalo e no porco) na Escócia e no norte da Inglaterra e Irlanda. Casos humanos esporádicos foram reconhecidos. O vírus da encefalite viral ovina é mantido na natureza pelos carrapatos *I. ricinus* e uma variedade de hospedeiros, incluindo pequenos mamíferos, aves que habitam o solo (tetraz, uma ave galiforme) e provavelmente o carneiro. As características clínicas da encefalite viral ovina assemelham-se à forma europeia da encefalite transmitida por carrapato.

Encefalite pelo Vírus de Powassan

A encefalite pelo vírus de Powassan foi documentada em um pequeno número de casos no nordeste dos Estados Unidos e leste do Canadá. O vírus não é associado a doença animal. O ciclo de transmissão do vírus de Powassan envolve *Ixodes cookei*, *Ixodes marxi* e, possivelmente, outras espécies de carrapatos, juntamente com mamíferos, particularmente roedores e carnívoros. A encefalite de Powassan é caracterizada por febre e sintomas inespecíficos, seguidos por sinais de encefalite, que frequentemente são graves. Pode ocorrer paralisia residual. Alterações no sangue periférico e no LCR são semelhantes às descritas em outras formas de encefalite por flavivírus. A taxa de letalidade é de cerca de 50% e paralisia residual pode ser observada nos sobreviventes.

Encefalite pelo sorogrupo Califórnia

Pelo menos quatro membros do sorogrupo Califórnia da família *Bunyaviridae* (gênero *Bunyavirus*) – os vírus La Crosse, da encefalite da Califórnia, Jamestown Canyon e Snowshoe hare – causam encefalite. O vírus da encefalite da Califórnia ocorre na região oeste dos Estados Unidos (Califórnia, Novo México, Utah, Texas) e foi implicado em apenas três casos humanos. Em contrapartida, o vírus La Crosse, distribuído mais amplamente na metade leste dos Estados Unidos e sul do Canadá, é um patógeno humano importante. Os vírus Jamestown Canyon e Snowshoe hare também foram implicados em casos esporádicos de encefalite humana, nos estados da região central-norte dos Estados Unidos e no Canadá. Vírus do sorogrupo Califórnia foram implicados em doença humana na República Popular da China e na antiga URSS.

Epidemiologia

A encefalite pelo sorogrupo Califórnia ocorre mais como doença endêmica do que epidêmica, com casos individuais ou pequenos aglomerados de casos espalhados pelas áreas afetadas. Setenta a 115 casos são notificados a cada ano, geralmente entre julho e setembro, com pico de incidência em agosto. O vírus afeta principalmente pessoas com menos de 15 anos de idade que vivem em áreas rurais e suburbanas caracterizadas como

florestas decíduas de madeira de lei. Ele é mais prevalente nos estados norte-centrais dos Estados Unidos, onde é responsável por até 20% dos casos de infecção aguda do SNC em crianças. São reconhecidas áreas (comunidades ou mesmo quintais) de atividade viral recorrente no verão. A relação infecção inaparente/aparente foi estimada variavelmente entre 26 : 1 e 157 : 1.

O vetor do vírus La Crosse é o *Aedes triseriatus*, que prolifera em ocos de árvores nas florestas e em recipientes artificiais, especialmente pneus descartados. O vetor também serve como um reservatório do vírus La Crosse. Roedores silvestres (esquilos, tâmias ou chipmunks) contribuem para o ciclo de transmissão como hospedeiros virêmicos. Os seres humanos adquirem a doença ao serem picados por um mosquito infectado. *Aedes communis, Aedes stimulans, A. triseriatus* e, possivelmente, anofelinos estão envolvidos na transmissão do vírus de Jamestown Canyon, e veados são os principais hospedeiros vertebrados.

Fisiopatologia

Os aspectos histopatológicos no SNC são qualitativamente semelhantes àqueles de outras encefalites virais. Entretanto, a ausência de lesões inflamatórias em cerebelo, bulbo e medula espinal pode ser um aspecto distinto da infecção por La Crosse.

Manifestações clínicas

O espectro clínico da infecção pelo sorogrupo Califórnia inclui doença febril inespecífica, meningite asséptica e meningoencefalite. A doença se inicia com febre, cefaleia, dor de garganta e sintomas gastrointestinais. Nos casos brandos, sinais do SNC aparecem no terceiro dia após o início e regridem em 7 a 8 dias. Na forma mais grave, sinais neurológicos aparecem 24 a 48 horas após o início, usualmente na forma de convulsões generalizadas, pressão intracraniana elevada e alteração de nível de consciência, e persistem durante mais tempo. A encefalite pode ser grave na fase aguda, mas a doença é quase sempre autolimitada; a morte é extremamente rara.

A contagem de leucócitos periféricos é elevada, com uma predominância de células polimorfonucleares e desvio para a esquerda. O LCR tem até 500 linfócitos/μL; o nível de proteína é normal ou discretamente elevado, e a concentração de glicose é normal. O eletroencefalograma revela retardo generalizado nas faixas delta e teta. Atividade focal de ondas delta relacionada à destruição cortical ou convulsões focais também são achados comuns.

Diagnóstico

Ao contrário das outras encefalites arbovirais, a RM cerebral de pacientes com encefalites pelo sorogrupo Califórnia pode mostrar lesões comprometendo o lobo temporal com padrão semelhante à encefalite pelo herpes simples. O vírus não pode ser recuperado do sangue ou LCR obtido durante a fase aguda. O diagnóstico pode ser realizado por pesquisas de anticorpos em soros pareados nas fases aguda e convalescente, através dos testes de contraimunoeletroforese, IH, FC, fluorescentes, ELISA e de neutralização. Os métodos mais práticos, sensíveis e confiáveis são o teste de IH usando o antígeno viral La

Crosse e ELISA de captura de anticorpo IgM. O RNA viral pode ser detectado no LCR ou tecido cerebral por RT-PCR, embora a sensibilidade do teste ainda esteja por ser determinada.

Prevenção

Não há vacina para encefalite da Califórnia, embora a pesquisa de vacinas baseadas no DNA pareça promissora. Métodos de controle de vetores são de utilidade incerta nesta doença. Nas áreas de atividade viral recorrente, os locais e a proliferação de *A. triseriatus* devem ser eliminados, particularmente pela drenagem de água estagnada (p. ex., pneus velhos ou chafarizes de banho de pássaros) e oclusão de furos em árvores. Os pais devem proteger as crianças limitando sua exposição e usando repelentes de mosquitos.

Tratamento Rx

O tratamento é de suporte.

Prognóstico

A taxa de letalidade de casos é menor que 1%. O risco de sequelas neuropsiquiátricas é incerto, mas já foram documentadas hemiparesia e alterações convulsivas persistentes.

Grau A

1. Schiøler, K. L., Samuel, M., Wai, K. L., et al. Vaccines for preventing Japanese encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2007. [CD004263].
2. Tauber, E., Kollaritsch, H., Von Sonnenburg, F., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of the safety and tolerability of IC 51, an inactivated Japanese encephalitis vaccine. *J Infect Dis*. 2008; 198:493–499.

Leituras sugeridas

Fischer, M., Lindsey, N., Staples, J. E., et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59(RR-1):1–27. *Discussão atual de opções para imunização para encefalite japonesa.*

Gao, X., Nasci, R., Liang, G. The neglected arboviral infections in mainland China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4:e624. *Análise de infecções que podem afetar os viajantes.*

Lindsey, N. P., Staples, J. E., Lehman, J. A., et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for human West Nile virus disease—United States, 1999-2008. *MMWR Surveill Summ*. 2010; 59:1–17. *Resumo da epidemiologia.*

Murray, K. O., Walker, C., Gould, E. The virology, epidemiology, and clinical impact of West Nile virus: a decade of advancements in research since its introduction into the Western Hemisphere. *Epidemiol Infect*. 2011; 139:807–817. *Revisão de virologia, história, epidemiologia, características clínicas e sequela.*

No Brasil

O Brasil, com sua vasta extensão territorial da qual grande parte ainda é recoberta por florestas tropicais, apresenta muitas condições para a ocorrência de arboviroses humanas. Muitas arboviroses se mantêm em ciclos zoonóticos.

O vírus Rocio foi isolado de um caso de encefalite fatal em 1975. Foi responsável por epidemia que se estendeu de 1973 a 1980 no vale do Ribeira, situado na região sul do estado de São Paulo, em área de mata atlântica. Na ocasião, foram diagnosticados aproximadamente 1.000 casos de encefalite, a taxa de letalidade foi de 10% e elevada parcela de pacientes sobreviveu com sequelas neurológicas.

O vírus da encefalite equina venezuelana foi descrito na região Sudeste, em indivíduos que visitaram a mata atlântica, causando doença febril e diarreia, e na região amazônica.

Em nosso meio, epizootias em equinos causadas pelo vírus da encefalite equina oriental foram descritas nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste.

Adicionalmente, lembramos que estas doenças podem se apresentar como doenças dos viajantes. Assim, há necessidade de investigação detalhada de viagens dos pacientes que se apresentam com sintomas sugestivos de infecções por arbovírus.

A vacina contra encefalite japonesa não está disponível no Brasil. Aos viajantes com risco de exposição, sugere-se a vacinação em países onde ela esteja disponível.

Bibliografia

Figueiredo, L. T.M. Emergent arboviroses in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40(2):224–229.

SEÇÃO XXIV

HIV e a síndrome da imunodeficiência adquirida

OUTLINE

Capítulo 392: Epidemiologia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 393: Imunopatogenia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 394: Biologia do vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 395: Prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 396: Tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 397: Manifestações gastrointestinais do vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 398: Manifestações pulmonares da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 399: Manifestações cutâneas nos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 400: Hematologia e oncologia em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 401: Complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 402: Síndrome da reconstituição inflamatória imune

Epidemiologia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Thomas C. Quinn

Perspectiva histórica

Vinte e cinco anos após a identificação inicial nos Estados Unidos da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a doença tornou-se uma epidemia em todo o mundo. Inicialmente descrita como uma doença que afetava principalmente homossexuais do sexo masculino, foi rapidamente identificada em muitos outros grupos de risco e tornou-se evidente que era causada por um agente infeccioso transmitido por atividades sexuais, por via parenteral através de transfusões de sangue e uso de drogas injetáveis, bem como de forma perinatal de mãe para filho. Investigações iniciais da década de 1980 demonstraram que o agente etiológico da AIDS era o vírus da imunodeficiência humana (HIV), do qual existem dois tipos, HIV-1 e HIV-2. Após o desenvolvimento de testes diagnósticos para os anticorpos contra o HIV, tornou-se possível rastrear e monitorar o aumento de sua transmissão no mundo inteiro, evidenciar de forma definitiva as formas e as probabilidades de transmissão e estudar a história natural da infecção pelo HIV. Poucos anos após o seu reconhecimento, o HIV disseminou-se rapidamente pelo mundo todo, causando uma epidemia maciça e tornando-se uma das principais causas de morte no mundo. Os esforços de prevenção e os tratamentos com agentes antirretrovirais têm adiado o aumento do número de casos e diminuído as taxas de letalidade em alguns países, mas em países em desenvolvimento, em que o impacto social, demográfico, cultural e econômico da epidemia da AIDS tem sido maior, esses ganhos são muito limitados e lentos para levar à reversão da tendência de aumento progressivo da epidemia. Mais recentemente, com o aumento da disponibilidade de medicamentos antirretrovirais em muitos países, a taxa anual de aumento de infecções por HIV pode ter atingido o pico e a mortalidade tem diminuído.

Estatísticas globais

Em janeiro de 2010, aproximadamente 75 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o começo da epidemia em 1981. Desses indivíduos, mais de 40 milhões já morreram devido à AIDS, e esta se tornou uma das principais causas de morte no

mundo. De acordo com estimativas feitas pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), 33,4 milhões de pessoas viviam com HIV até dezembro de 2008 (Fig. 392-1; Tabela 392-1). Em 2008, isoladamente, 2,7 milhões de pessoas foram infectadas, metade delas jovens entre 15 e 24 anos. O aumento contínuo de pessoas vivendo com infecção pelo HIV reflete os efeitos combinados de continuadas altas taxas de infecção pelo HIV e o impacto benéfico da terapia antirretroviral (TAR), resultando em menor número de mortes.

Tabela 392-1

EStatística regional de HIV e AIDS e características no final de 2008

REGIÃO	ADULTOS E CRIANÇAS VIVENDO COM HIV/AIDS	ADULTOS E CRIANÇAS RECENTEMENTE INFECTADOS POR HIV	TAXA DE PREVALÊNCIA DE ADULTOS *	PRINCIPAIS MODOS DE TRANSMISSÃO EM ADULTOS COM HIV/AIDS
África Subsaariana	22.400.000	1.900.000	5,2%	Hetero
Norte da África e Oriente Médio	310.000	35.000	0,2%	Hetero, UDI
Índia e sudeste asiático	3.800.000	280.000	0,3%	Hetero, UDI
Leste da Ásia e Pacífico	850.000	75.000	0,1%	UDI, Hetero, HSH
Oceania	59.000	3.900	0,3%	HSH, Hetero
América Latina	2.000.000	170.000	0,6%	HSH, UDI, Hetero
Caribe	240.000	20.000	1,0%	Hetero, HSH
Leste Europeu e Ásia Central	1.500.000	110.000	0,7%	UDI, Hetero, HSH
Europa Ocidental	850.000	30.000	0,3%	HSH, UDI, Hetero
América do Norte	1.400.000	55.600	0,4%	HSH, UDI, Hetero
Total	33.400.000	2.700.000	0,8%	

Hetero = transmissão heterossexual; UDI = transmissão por uso de drogas injetáveis, HSH = transmissão sexual entre homens que fazem sexo com homens.

*A proporção de adultos (15 a 49 anos de idade) que vivem com a infecção por HIV ou AIDS em 2008 usando números populacionais de 2008.

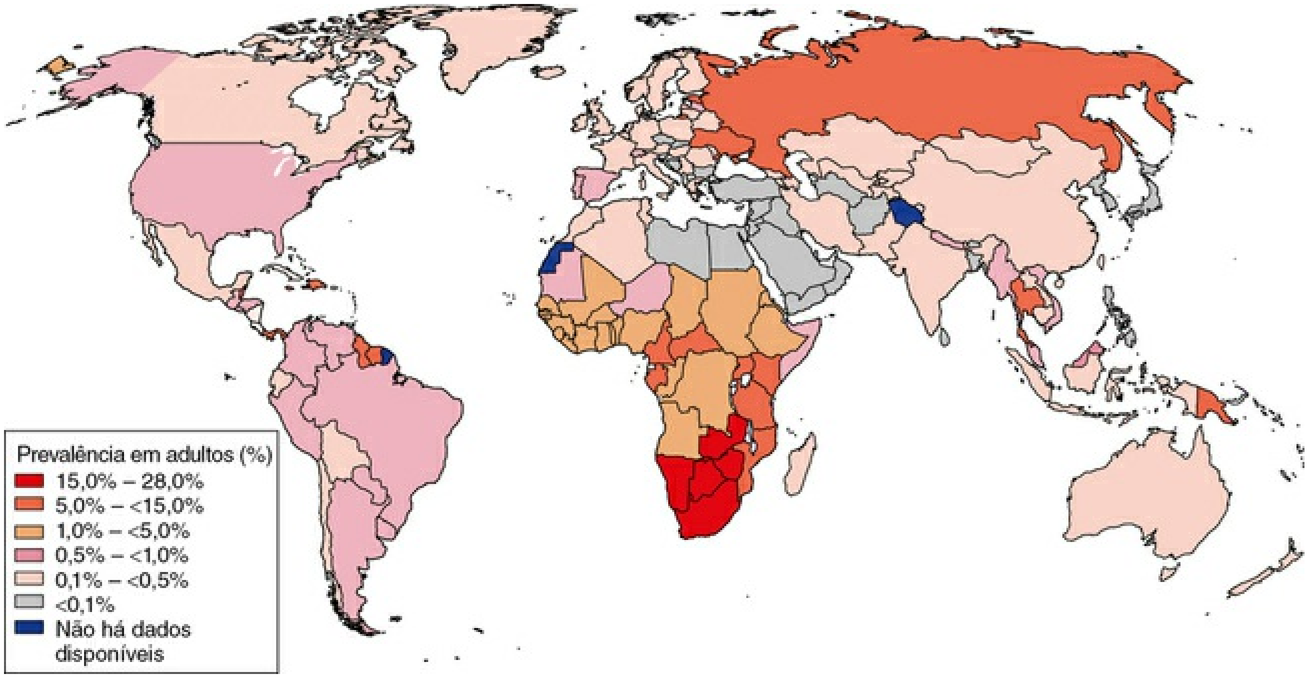

FIGURA 392-1 Um total de 33,4 milhões de pessoas (31,1 a 38,5 milhões) estavam vivendo com infecção por HIV em 2008.
A prevalência da infecção pelo HIV em adultos é mostrada por país (dados de UNAIDS).

Os últimos dados epidemiológicos indicam que globalmente a disseminação do HIV parece ter alcançado o pico em 1996, quando ocorreram 3,5 milhões de novas infecções por HIV. Em 2008, o número estimado de novas infecções por HIV era aproximadamente 30% menor do que no pico da epidemia, 12 anos antes. A epidemia parece ter se estabilizado na maioria das regiões, embora a prevalência continue a aumentar na Europa Ocidental, na Ásia Central e em outras partes da Ásia devido às altas taxas de infecção pelo HIV. A África Subsaariana é a região mais intensamente afetada, e foi responsável por 71% das novas infecções por HIV em 2008.

Aproximadamente 90% dos casos ocorreram em países em desenvolvimento; 50% em mulheres; e o principal modo de transmissão foi a heterossexual, embora as infecções continuem a aumentar em altas taxas entre homens que fazem sexo com homens (HSH). O ressurgimento da epidemia entre HSH nos países desenvolvidos é cada vez mais bem documentada. Diferenças são aparentes em todas as regiões, com algumas epidemias nacionais continuando a se expandir mesmo que a incidência regional geral de infecção pelo HIV se estabilize. Padrões epidêmicos têm mudado com o passar do tempo. No leste da Ásia e na Ásia Central, as epidemias que primariamente eram caracterizadas pela transmissão entre usuários de drogas injetáveis (UDI) estão cada vez mais sendo caracterizadas por transmissão sexual significativa, enquanto em partes da Ásia as epidemias estão se tornando cada vez mais caracterizadas por transmissão entre casais heterossexuais. A transmissão perinatal também continua a ocorrer em países em desenvolvimento, onde o acesso aos medicamentos antirretrovirais para prevenção da transmissão de mãe para filho é limitado. Em 2008, 430.000 crianças foram infectadas, e 25 milhões de crianças ficaram órfãs pela morte prematura de seus pais causada pela AIDS. Em 2008, 2 milhões de pessoas morreram por causa da AIDS, incluindo 280.000 crianças.

A partir dessas tendências epidemiológicas, projeta-se que, nos próximos oito anos, um

adicional de 25 milhões de pessoas poderão ser infectadas pelo HIV em 126 países de renda baixa e média, que apresentam as epidemias mais concentradas ou generalizadas, a menos que o mundo tenha sucesso em montar um grande esforço global para prevenção e tratamento. Prevê-se que mais de 40% dessas novas infecções ocorram na Ásia, Pacífico e Leste Europeu, embora seja aparente que a epidemia continuará a devastar quase todos os países do continente africano. Na próxima década, sem o acesso a cuidados e tratamento em muitos países, milhões de indivíduos irão se juntar aos mais de 35 milhões de pessoas que já morreram por AIDS.

Impacto demográfico, social e econômico do HIV e da AIDS

A AIDS é a principal causa de morte na África Subsaariana e a quarta maior causa de morte no mundo. A expectativa média de vida na África Subsaariana é atualmente de 47 anos; poderia ser de 62 anos sem a AIDS (Fig. 392-2). A expectativa de vida ao nascer em Botsuana caiu para um nível jamais visto nesse país desde a década de 1950. Mesmo no Haiti, a expectativa de vida é perto de seis anos menor do que poderia ser na ausência da AIDS. Na Ásia, o Camboja apresentou uma redução de quatro anos na expectativa de vida. Os níveis atuais de prevalência de HIV apenas sugerem uma maior probabilidade de desenvolver a AIDS ao longo da vida. Em Lesoto, a estimativa é de que uma pessoa de 15 anos tem 74% de chance de ser infectada com HIV até os 50 anos de idade.

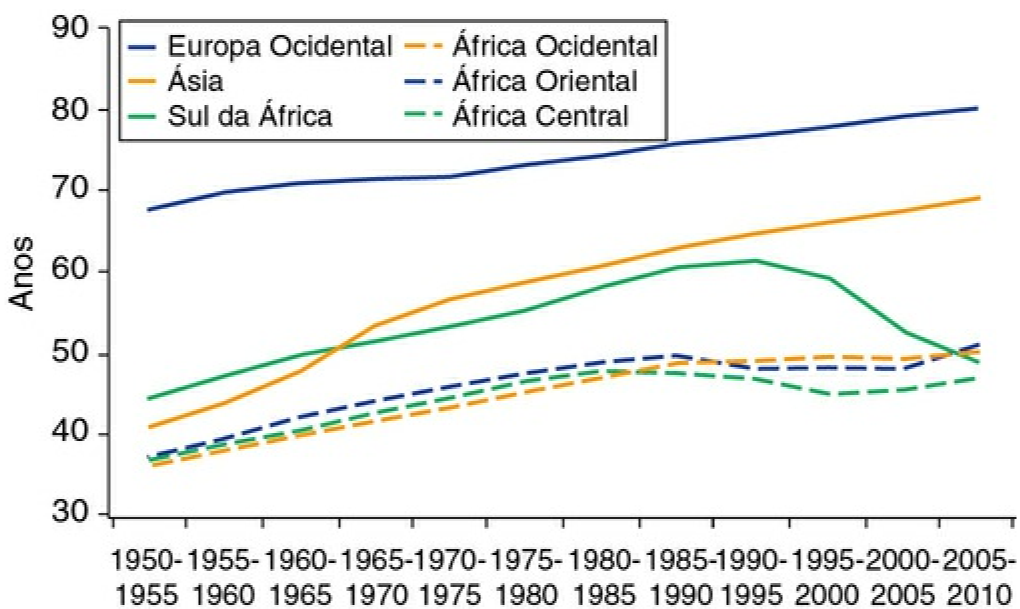

FIGURA 392-2 Impacto da AIDS na expectativa de vida em seis regiões entre 1950 e projetada para 2010. (Extraído de United Nations Population Division, 2004. World Population Prospects: the 2004 Revision Database.)

De acordo com um relatório, espera-se que a AIDS seja responsável por um declínio na expectativa de vida em 51 países no decorrer dos próximos 20 anos. Sete nações na África Subsaariana possuem uma expectativa de vida menor que 40 anos, e esse número irá aumentar em 11 países no decorrer dos próximos sete anos. O declínio da expectativa de vida logo alcançará níveis jamais vistos desde o século XIX. No Zimbábue e na África do

Sul, a taxa de mortalidade infantil é maior do que em 1990. Cinco nações africanas terão mais mortes que nascimentos em 2010, com o resultante decréscimo de suas populações. A expectativa de vida cairá para apenas 27 anos em Botsuana e Moçambique nos próximos oito anos, e na Suazilândia a expectativa de vida está estimada em 33 anos. No Zimbábue, Zâmbia e Namíbia, a expectativa de vida será de 34 anos. Por outro lado, a expectativa de vida geral em uma nação africana sem AIDS será de 70 anos em 2010.

A resposta Global

Em 2001, em uma sessão especial da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre a AIDS, 189 nações concordaram que a AIDS era uma questão de segurança nacional e internacional da mais alta prioridade. O Fundo Global para a AIDS, Tuberculose e Malária levantou fundos provenientes de doações particulares e de países industrializados para ajudar e apoiar o acesso a cuidados e tratamento nos países em desenvolvimento. Esta iniciativa foi complementada pelo Plano de Emergência para Assistência à AIDS (PEPFAR) do governo americano, comprometido por um período de 10 anos entre as administrações de Bush e Obama para fornecer tratamento e cuidado para indivíduos infectados pelo HIV, além de recursos adicionais para melhorar os esforços de prevenção para prevenir transmissões futuras. A partir de dezembro de 2008, aproximadamente 4 milhões de pessoas em países de baixa e média renda estão recebendo TAR – um aumento de dez vezes em um período de 5 anos (Fig. 392-3). A cobertura de TAR aumentou de 7% em 2003 para 42% em 2008, com cobertura especialmente alta alcançada no leste e sul da África (48%). Embora a rápida expansão de acesso à ART esteja ajudando a reduzir as taxas de morte relacionadas com AIDS em vários países e regiões, também está contribuindo para o aumento na prevalência do HIV. A progressão na África Subsaariana foi a mais impressionante, passando de 100.000 pessoas que recebiam tratamento em 2003 para mais de 3 milhões em dezembro de 2008. Cerca de 63% das pessoas que agora recebem tratamento em países de renda baixa e média estão vivendo na África Subsaariana, em comparação com 25% no final de 2003.

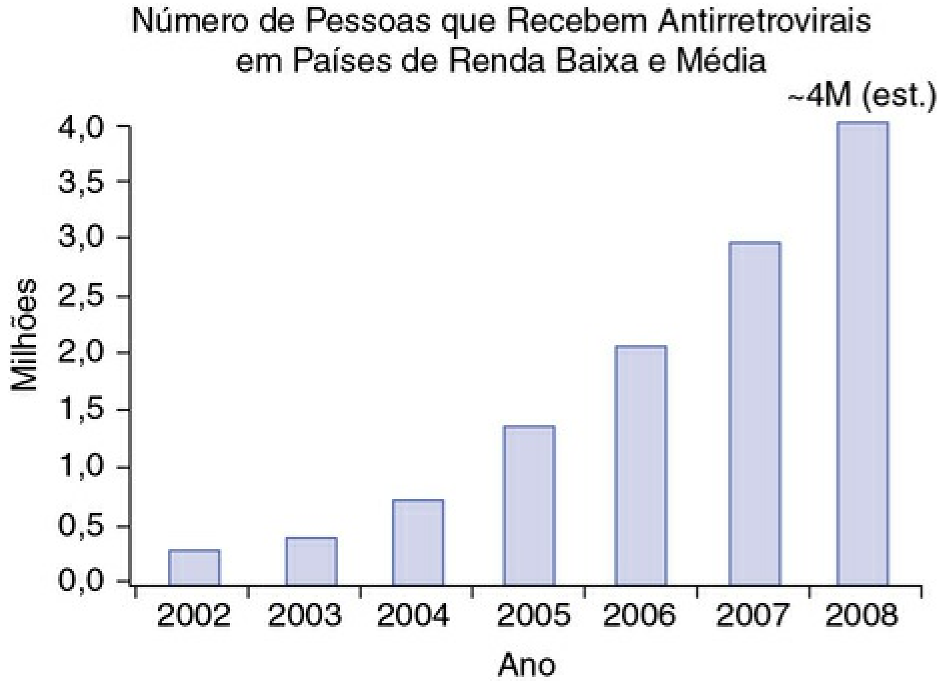

FIGURA 392-3 Número estimado de pessoas em países de renda baixa e média recebendo terapia antirretroviral de 2002 até 2008. (Dados da Organização Mundial de Saúde e UNAIDS.)

Eficácia na prevenção da transmissão materno-infantil depende do suporte simultâneo de várias estratégias que agem sinergicamente para reduzir as chances de que um lactente se torne infectado como consequência da exposição ao vírus da mãe. Em condições ideais, a provisão de profilaxia antirretroviral e a substituição do aleitamento materno ou continuação do tratamento antirretroviral com a manutenção do aleitamento materno podem reduzir a transmissão de estimados 30 a 35% com nenhuma intervenção para entre 1 a 2%. Infelizmente, a maioria dos países ainda não alcançou todas as mulheres grávidas com estes serviços, com estimativas de que apenas 30 a 50% de mães infectadas pelo HIV estejam recebendo cuidados e profilaxia para HIV adequados para reduzir a transmissão vertical do HIV. Apesar destas limitações, estima-se que quase 200.000 novas infecções por HIV foram evitadas na última década por causa da provisão de profilaxia antirretroviral durante a gravidez e para recém-nascidos.

Infelizmente, nem todos têm o mesmo acesso à terapia, mesmo entre os países com média e alta prevalência. Por exemplo, estima-se que cerca de 800.000 crianças com menos de 15 anos atualmente necessitam de TAR, mas apenas 200.000 estão recebendo tratamento. As crianças respondem por cerca de 14% das mortes relacionadas com a AIDS. Quase 90% das crianças infectadas com o HIV são africanas. A proporção média de crianças infectadas por HIV recebendo tratamento é de somente 25% na África Subsaariana. Da mesma maneira, menos de 40% das mulheres grávidas infectadas pelo HIV em países de renda baixa e média se beneficiam da profilaxia antirretroviral apesar do sucesso de alguns países, como Botsuana, Brasil e Tailândia, e a quase eliminação da doença pediátrica do HIV no mundo industrializado. Do mesmo modo, na Europa Oriental e Ásia Central, o uso de drogas injetáveis é responsável por mais de 70% das pessoas positivas para HIV. No entanto, apenas 25% das pessoas que têm acesso ao tratamento nestas regiões são usuários de drogas injetáveis. Nos próximos anos, serão necessários recursos adicionais para atender os milhões de pessoas adicionais infectadas

pelo HIV que necessitam de tratamento com fármacos antirretrovirais, especialmente em face das recentes recomendações para expandir o acesso a todos os adultos infectados pelo HIV que têm uma contagem de CD4+ menor que 350 células/mm^3 com base nos achados que o início precoce (*versus* padrão) da TAR reduz a mortalidade e a tuberculose incidente.[1]

Epidemias regionais

O HIV e a AIDS na África Subsaariana

A África Subsaariana representa o epicentro da pandemia global de HIV/AIDS (Tabela 392-1). Estudos do final da década de 1990 e do início da década de 2000 sustentam a teoria de que o HIV é oriundo da África, e que os seres humanos provavelmente teriam se contaminado em algum momento no meio do século XX com um retrovírus semelhante ao relacionado com os chimpanzés e macacos *sooty mangabey*. Durante anos, a infecção ficou limitada às remotas regiões rurais da África, mas, com a urbanização, indivíduos infectados migraram para grandes centros urbanos, onde a transmissão foi amplificada e espalhou-se para milhares de indivíduos em curto espaço de tempo.

A maior parte das transmissões de HIV na África Subsaariana é sexual, com a transmissão por meio de transfusões de sangue sem segurança e uso de drogas injetáveis em menor proporção. Embora o comportamento sexual seja o fator mais importante influenciando a disseminação do HIV na África, esse comportamento varia muito de acordo com a cultura, idade, classe socioeconômica e sexo. A interação desses múltiplos fatores, biológicos e comportamentais, determina a disseminação do HIV. Um estudo em quatro cidades africanas (Cotonou, Kisumu, Ndola e Yaounde) revelou que os comportamentos e fatores biológicos mais comuns naquelas cidades com alto grau de prevalência do HIV eram idade jovem de início de atividade sexual das mulheres, idade jovem do primeiro casamento, diferença de idade entre cônjuges, a presença de infecção por herpes simples tipo 2 e tricomoníase e a falta de circuncisão em homens. Existem evidências substanciais de que as doenças sexualmente transmissíveis (DST) aumentam o risco da transmissão sexual do HIV, que o nível da carga viral do HIV em um indivíduo aumenta a probabilidade de infecção, e que a circuncisão masculina pode ser associada a um risco reduzido de transmissão. Embora uma complexa interação de fatores possa tornar difícil a estimativa do provável crescimento da epidemia dentro da região, evidências dos últimos 25 anos demonstram que o HIV pode disseminar-se de forma rápida e a partir de níveis muito baixos de soropositivos.

A África Subsaariana é de longe a região mais afetada pela AIDS no mundo. Pouco mais de um décimo da população mundial vive na África Subsaariana, mas lá se encontram 64% de todas as pessoas infectadas com o HIV no mundo. Em 2008, a estimativa era que 1,9 milhão de pessoas que viviam na África Subsaariana se tornariam infectadas com HIV, aumentando assim o número total de pessoas infectadas com HIV para 22,4 milhões. A África Subsaariana foi responsável por 72% de todas as mortes

relacionadas com a AIDS no mundo em 2008. Embora a taxa de novas infecções por HIV na África Subsaariana tenha lentamente diminuído, com o número de novas infecções em 2008 sendo aproximadamente 25% mais baixo que o pico da epidemia na região em 1995, o número de pessoas infectadas por HIV aumentou ligeiramente em 2008, em parte por causa do aumento da longevidade resultante de um melhor acesso ao tratamento.

Cerca de 75% de todas as mulheres infectadas por HIV vivem na África Subsaariana. Na Costa do Marfim, onde ocorreu a mais grave epidemia do oeste da África, a prevalência de HIV em mulheres (6,4%) foi mais do que o dobro da prevalência em homens (2,9%). Na África Subsaariana como um todo, as mulheres representam 60% das infecções por HIV estimadas. O risco de se tornarem infectadas é especialmente desproporcional para meninas e mulheres jovens. No Quênia, mulheres jovens entre 15 e 19 anos têm três vezes mais probabilidade de serem infectadas do que homens jovens na mesma faixa etária, enquanto mulheres de 20 a 24 anos são 5,5 vezes mais propensas que os homens em sua faixa etária a viverem com infecção pelo HIV. Entre pessoas com idade entre 15 a 24 anos na Tanzânia, as mulheres são quatro vezes mais propensas que os homens a viver com o HIV. Nos nove países do sul da África mais afetados pelo HIV, a prevalência em mulheres jovens entre 15 e 24 anos foi em média três vezes maior do que entre homens da mesma idade.

A vulnerabilidade das mulheres ao HIV na África Subsaariana está não só na sua maior suscetibilidade fisiológica para a transmissão heterossexual, mas também por graves desvantagens legais, sociais e econômicas que geralmente enfrentam. A prevalência do HIV em geral tende a ter um pico em uma idade mais jovem para mulheres do que para os homens. Os muito jovens estão frequentemente em alto risco para infecção devido à transmissão materno-infantil.

Um terço de todas as mortes globais por AIDS ocorreu na África Subsaariana em 2008. Como dito anteriormente, o acesso à terapia antirretroviral aumentou mais de dez vezes desde o final de 2003, e mais de 1 milhão de pessoas agora recebem tratamento. Infelizmente, o progresso é desigual, com a cobertura alcançando ou excedendo 50% em alguns países (Botsuana, Namíbia e Uganda), mas permanecendo abaixo de 20% na maioria dos outros países.

Apesar de alguns países da África Subsaariana, tais como Quênia, Uganda e Zimbábue, terem mostrado, recentemente, declínio na prevalência do HIV, não há evidência de declínio no sul da África, incluindo a África do Sul, Botsuana, Namíbia e Suazilândia, onde os níveis de infecção continuam excepcionalmente altos. O sul da África continua sendo a área mais fortemente afetada pela epidemia. Os nove países com a maior prevalência de HIV em todo o mundo estão localizados nesta sub-região, com cada um deles apresentando prevalência de HIV em adultos de mais de 10%; a prevalência de HIV em adultos chega a ser de 26% na Suazilândia, 24% em Botsuana e 23% em Lesoto. O sul da África é o lugar com o maior número de pessoas contaminadas com HIV (5,7 milhões). Na Suazilândia, a prevalência nacional de HIV em adultos é estimada em 33,4%. A prevalência de HIV em gestantes atendidas em clínicas de pré-natal subiu de 4% em 1992 para 43% em 2004. Na África do Sul, estima-se em 5,5 milhões o número de pessoas que viviam com HIV em 2005. E estimava-se que 18,8% dos adultos

(15 a 49 anos) vivessem com HIV em 2005. Cerca de uma entre três mulheres grávidas atendidas em clínicas públicas de pré-natal estava infectada com HIV. Embora os esforços da África do Sul para prevenir o HIV não tenham provocado um impacto significativo na redução da epidemia, ocorreu um progresso considerável no tratamento, como mencionado. A África do Sul é responsável por uma grande porcentagem do aumento da cobertura de tratamento na região da África Subsaariana, mas até 2006 quase 80% dos 1 milhão de sul-africanos que necessitavam de TAR ainda estavam sem tratamento.

Em Botsuana, a prevalência nacional de HIV em adultos era de 24,1% em 2005. Mais de um terço das mulheres grávidas atendidas em clínicas pré-natais e perto de 50% das mulheres entre 30 e 34 anos de idade estavam infectadas por HIV. A prevalência em gestantes, de modo geral, permaneceu em 34 a 37% desde 2001. Do mesmo modo, Lesoto tem uma prevalência de HIV em adultos de 23,2%, com 27% documentados em mulheres atendidas em clínicas de pré-natal. Cerca de 33% das mulheres grávidas entre 25 e 34 anos de idade estavam infectadas. Na Namíbia, a prevalência da infecção por HIV é de 19,6% entre todos os adultos, com uma prevalência de 42% do HIV em clínicas pré-natais nas áreas selecionadas. Nas vizinhas Moçambique, Malaui e Zâmbia, a prevalência de HIV tem sido documentada entre 16% e 17%. No entanto, existe grande variação geográfica, com taxas de infecção pelo HIV em gestantes variando entre menos de 10% em alguns locais a até 30% em outros.

Nos países do leste da África, a prevalência do HIV diminuiu ou permaneceu estável nos últimos anos. Em Uganda, que presenciou um declínio acentuado na prevalência do HIV durante a metade e final da década de 1990, a prevalência de adultos com HIV foi estimada como sendo de 6,7% em 2005. Entretanto, as tendências de 2006 sugerem que a prevalência do HIV pode estar aumentando em áreas selecionadas, em parte por causa de uma redução na mortalidade com o acesso à TAR, mas potencialmente também devido ao aumento das taxas de incidência como resultado da diminuição do uso de preservativos e aumento da porcentagem de múltiplos parceiros. Nos vizinhos Quênia, Eritreia, Tanzânia, Burundi e Ruanda, a epidemia de HIV tem mantido-se estável nos últimos anos, com taxas de prevalência variando de 2% na Eritreia a 7% no Quênia, Tanzânia, Burundi e Ruanda. Na Etiópia, a prevalência do HIV está estabilizada nas zonas urbanas, mas parece estar aumentando nas áreas rurais mais distantes, nas quais o acesso ao tratamento e aos cuidados é mais limitado.

A África Ocidental é menos gravemente afetada quando comparada com outras partes da África Subsaariana, com taxas de prevalência de HIV em adultos de 2% em vários países. A maior taxa da região está na Costa do Marfim: 7,1%. Na Nigéria, os níveis de infecção variam radicalmente em todo o país, a partir de 2,6% no sudoeste para até 6,1% na zona centro-norte. O HIV continua a se propagar rapidamente entre as mulheres profissionais do sexo e seus clientes, bem como na população em geral. Em algumas populações urbanas, mais de 10% dos adultos estão infectados e a incidência anual chega a 3%.

Em dezembro de 2008, estimou-se que 44% dos adultos e crianças que precisavam de TAR na região estavam recebendo esses serviços. A cobertura de TAR é notadamente maior no leste e no sul da África (48%) do que nas África Ocidental e Central (30%). A

cobertura de tratamento em adultos (44%) permanece mais alta do que em crianças (35%). O acesso das crianças à TAR é especialmente limitado nas Áfricas Ocidental e Central.

As mortes relacionadas com a AIDS caíram 29% no Quênia, e um estudo em Uganda revelou que o início oportuno da TAR e da profilaxia com cotrimoxazol reduziu a mortalidade em 95% e produziu uma redução de 93% no número de órfãos relacionados com o HIV. Em Botsuana, onde a cobertura de TAR excede 80%, o número estimado anual de mortes relacionadas com a AIDS diminuiu em mais da metade. Mais de 50% de todas as pessoas com necessidade de tratamento ainda não estão recebendo estes serviços.

Na década passada, a AIDS tornou-se a principal causa de morte e de anos de vida produtiva perdidos em todo o continente. O excesso de mortes atribuíveis ao HIV é mais elevado no grupo de pessoas entre 25 e 34 anos, geralmente um grupo com baixa mortalidade. O excesso de mortes atribuíveis ao HIV é de cerca de 90%, em relação aos níveis de base, nessa faixa etária. Uma vez que as mortes por AIDS estão concentradas na infância e em grupos de adultos jovens, seus efeitos são substanciais, reduzindo a expectativa de vida em mais de 20 anos em muitos países. As projeções demográficas estimam que o crescimento populacional diminuirá mais rapidamente do que esperado e que o tamanho da população africana em 2015 será menor do que seria na ausência da AIDS. Os casos de HIV ou AIDS irão sobrecarregar os sistemas de saúde, que já se encontram sobrecarregados, e as famílias individualmente, que estão tentando administrar essa situação com poucos recursos econômicos. Cuidados e apoio para crianças órfãs por causa da AIDS serão uma preocupação crescente em toda a região.

HIV e AIDS na Ásia e no Pacífico

Após a África Subsaariana, a Ásia e o Pacífico, onde se encontram 60% da população mundial, possuem o segundo maior número de infectados por HIV do mundo, estimado em 4,7 milhões. Em 2008, 360.000 adultos e crianças foram infectados, em parte por causa do crescimento da epidemia de HIV na China, Índia e vários outros países do sudeste da Ásia. Com exceção da Tailândia, os níveis de prevalência de HIV nacionais continuam comparativamente baixos na maioria dos países da Ásia e do Pacífico, com a prevalência de HIV sendo menor que 1%, em parte por causa da grande base populacional. Assim, em virtude da grande população na região, a prevalência comparativamente baixa de HIV na Ásia se traduz em uma porção substancial do ônus global de HIV. A taxa de 0,3% de prevalência de HIV em adultos na Índia oferece pouca indicação da séria situação que o país está encarando. Estima-se que 2,4 milhões de pessoas viviam com HIV no final de 2008 – uma das maiores estimativas do mundo depois da África do Sul.

Por toda a região, o uso de drogas injetáveis continua sendo uma das formas mais importantes de transmissão do HIV. Mais de 50% dos usuários de drogas injetáveis (UDI) já estão contaminados com HIV na Malásia, Mianmar, Nepal, Tailândia, Indonésia, Manipur e no sul da China. Taxas muito altas de compartilhamento de agulhas foram documentadas entre usuários em Bangladesh e no Vietnã, junto com evidências de que uma considerável proporção de profissionais do sexo no Vietnã também usem drogas

injetáveis. Mais recentemente, a epidemia em muitas partes da Ásia está se expandindo de modo constante em populações de menor risco através do contato sexual com parceiros de maior risco. Na China, onde a epidemia foi previamente impulsionada pela transmissão por uso de drogas injetáveis, a transmissão heterossexual se tornou o modo predominante de transmissão do HIV.

A China, com um quinto da população mundial, também testemunhou uma drástica escalada da epidemia de HIV na década passada. Estima-se que um total de 700.000 de chineses vivam com HIV. A epidemia de HIV é particularmente grave entre os usuários de drogas injetáveis, que representam quase a metade (44%) de todas as infecções por HIV. Para compor a tragédia da epidemia na China, relatórios da Província de Henan, na China Central, demonstram que dezenas de milhares e possivelmente mais moradores de vilarejos rurais tornaram-se infectados ao vender seu sangue a centros de coleta que não seguiam procedimentos básicos de segurança para a doação de sangue. Estima-se que 150.000 pessoas foram infectadas através dessas práticas. Existem novas evidências de epidemia de HIV por transmissão heterossexual em pelo menos três províncias – Guangdong, Guangxi e Yunnan. Diversos outros fatores têm indicado a repentina escalada do HIV na China. As DSTs quadruplicaram entre 1997 e 2002, sugerindo que sexo sem proteção com parceiros não monogâmicos está aumentando na China. Há uma maciça mobilidade da população. Aproximadamente 100 milhões de chineses estão temporária e/ou permanentemente longe de seu endereço registrado, e o crescimento da disparidade socioeconômica contribui para a probabilidade de aumento do HIV.

A Indonésia, o quarto país mais populoso do mundo, é outro exemplo de como a epidemia da AIDS pode emergir rapidamente. Após mais de 10 anos de uma baixa prevalência do HIV, a taxa da infecção entre UDI, profissionais do sexo e doadores de sangue em algumas regiões estão aumentando rapidamente. Papua Nova Guiné também tem registrado taxas mais elevadas de infecção por HIV entre países e territórios do Pacífico insular. Embora as Filipinas tenham mantido uma baixa prevalência de HIV, as elevadas taxas de DSTs entre profissionais do sexo, seus clientes e homens que fazem sexo com homens (HSH) indicam reduzido uso de preservativos e um potencial para a rápida disseminação do HIV.

Em alguns países do sudeste da Ásia, onde o HIV cresceu rapidamente na década de 1990, fortes programas de prevenção têm limitado o seu crescimento, mais notadamente na Tailândia, no Camboja e em Mianmar. Além disso, o aumento do acesso à TAR coincidiu com uma queda drástica de mortes relacionadas com a AIDS. Apesar desses avanços, a AIDS ainda é a principal causa de morte na Tailândia, e 1,4% dos 63,6 milhões de pessoas desse país está infectado por HIV. Embora as DSTs e a transmissão heterossexual tenham diminuído como resultado dos programas de prevenção do governo, o HIV continua a disseminar-se rapidamente entre UDI e HSH.

O aumento do tratamento na Ásia tem sido misto. Em dezembro de 2008, 37% dos indivíduos na Ásia que necessitavam de TAR estavam recebendo-a, uma taxa menor que a média global (42%) para os países de renda baixa e média. Isso, porém, representa um aumento de sete vezes no acesso ao tratamento em 5 anos.

HIV e AIDS no Leste Europeu e na Ásia Central

A epidemia de HIV aumentou mais rapidamente no leste Europeu e na Ásia Central entre 2000 e 2009 do que em qualquer outra região do mundo (Fig. 392-4). Em 2008, existia aproximadamente 1,5 milhão de pessoas vivendo com HIV, um aumento de 20 vezes em menos de uma década. Nos últimos anos, a Federação Russa tem experimentado um excepcional aumento de notificações de infecções por HIV, 90% das quais foram atribuídas ao uso de drogas injetáveis. Estima-se que aproximadamente 1% dos jovens no leste Europeu e na Ásia Central faz uso de drogas injetáveis, o que coloca esses indivíduos e seus parceiros sexuais em risco de serem infectados com HIV. Em países como Azerbaijão, Geórgia, Tajiquistão e Uzbequistão, as taxas de HIV têm apresentado um crescimento exponencial. Os mesmos crescimentos exponenciais de HIV estão sendo documentados em UDIs e heterossexuais em risco para DSTs em outros países da Comunidade dos Estados Independentes, nos países Bálticos e na Romênia.

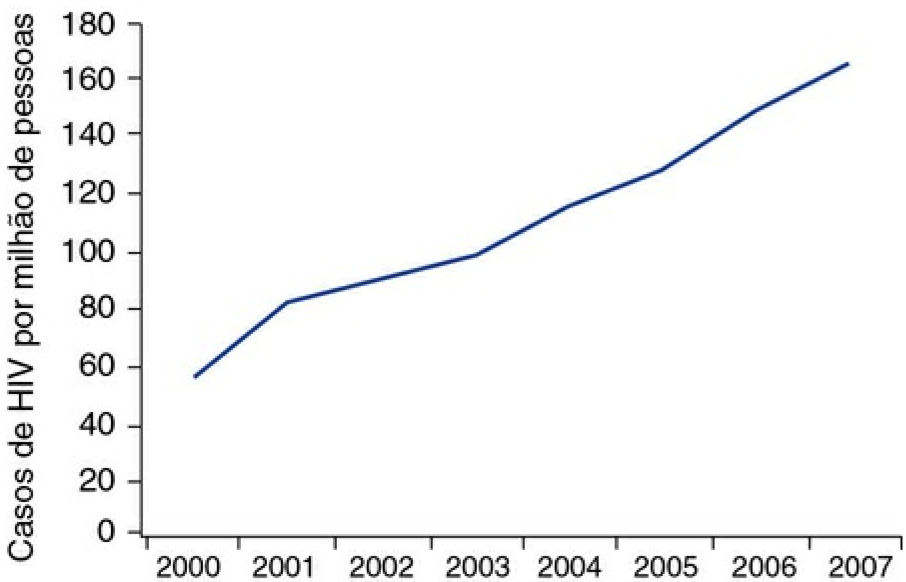

FIGURA 392-4 Casos de HIV na Europa Oriental por milhão de pessoas por ano de notificação, 2000 a 2007.
Nota: Dados de Federação Russa não estão incluídos. (Dados de UNAIDS 2008.)

Na Estônia, Letônia e Lituânia, grandes surtos de HIV também estão se dando em determinados grupos, tais como na população carcerária. Em uma prisão na Lituânia, 15% dos presos eram HIV-positivos, confirmando o papel das prisões na disseminação do HIV em muitos países da região. A concentração de grandes números de jovens em prisões superlotadas ou em reformatórios juvenis, frequentemente marcadas pela abundância de drogas e pela falta de informação sobre o HIV, agulhas descartáveis ou uso de preservativos, gera um campo fértil para a rápida disseminação do HIV entre prisioneiros e, quando soltos, na eventual disseminação entre a população em geral.

Inicialmente impulsionada pelo uso de drogas injetáveis entre jovens, a transmissão heterossexual do HIV tornou-se um modo proeminente da disseminação da infecção na Bielorússia e na Ucrânia. Com uma taxa de prevalência de HIV em adultos estimada em 1,6%, a Ucrânia é um dos países mais gravemente afetados da região. Três quartos das

infecções por HIV na Ucrânia estão associados ao uso de drogas injetáveis, com uma prevalência variando de 38,5 a 50,3% em UDI, mas a proporção de infecções por transmissão sexual está aumentando. Apesar de muitas dessas infecções poderem ocorrer em parceiros sexuais de UDI, a tendência também pode indicar uma disseminação mais ampla na população desses países. Na Federação Russa na Ucrânia, até 30% das mulheres usuárias de drogas injetáveis estão envolvidas em sexo comercial. Em Odessa, 67% das profissionais do sexo usuárias de drogas injetáveis são HIV-positivas. Os esforços da saúde pública para conter a epidemia nestes países são limitados, e em alguns casos, não existem. Em contrapartida, a prevalência do HIV mantém-se baixa na Polônia, República Tcheca, Hungria e Eslovênia, onde programas nacionais de HIV/AIDS bem projetados estão em operação.

Vários países da região tem expandido o acesso à TAR, embora a cobertura do tratamento permaneça relativamente baixa. Até dezembro de 2008, apenas 22% dos adultos com necessidade de tratamento estavam sendo tratados — um nível muito menor que a média global. Os usuários de drogas injetáveis, a população em maior risco de HIV na Europa Oriental e Ásia Central, têm frequentemente menor probabilidade de receber TAR mesmo quando são clinicamente elegíveis. Se intervenções efetivas não forem implantadas nos países mais gravemente afetados, é provável que a situação piore de forma dramática nos próximos 5 anos.

O HIV e a AIDS na América Latina e no Caribe

Estima-se que haja 2,25 milhões de adultos e crianças vivendo com o HIV na América Latina e no Caribe. Doze países nesta região possuem uma prevalência estimada de HIV de 1% ou maior entre gestantes. Em muitos países do Caribe, as taxas de prevalência do HIV em adultos são superadas apenas por taxas encontradas na África Subsaariana, fazendo do Caribe a segunda região mais afetada pelo HIV no mundo. O Haiti e as Bahamas permanecem os mais afetados, com uma prevalência nacional estimada de mais de 2,2% no Haiti e uma prevalência de 3,3% nas Bahamas. No Haiti, Bahamas e Guiana, o número de mortes de pessoas entre 15 e 34 anos de idade é 2,5 vezes maior do que seria na ausência da AIDS.

A transmissão homossexual e heterossexual ainda é uma das principais formas de transmissão na região, embora haja evidências de que a disseminação do HIV esteja aumentando devido ao compartilhamento de seringas infectadas para uso de drogas. A mobilidade populacional, estimulada pelas altas taxas de desemprego e pobreza, está emergindo como um fator significativo no crescimento da epidemia nessa região. A posição geográfica da América Central também faz desta uma importante zona de transição para pessoas se movimentando de toda a região para países da América do Norte. Adequadamente, a proteção das populações vulneráveis nessa movimentação, incluindo meninas adolescentes e mulheres jovens, é agora o foco de um programa regional de prevenção na América Central. No México, a prevalência de adultos com HIV em toda a população ainda está abaixo de 1%, mas as taxas de prevalência são maiores em alguns grupos específicos – 6% entre UDI e 15% entre HSH. Há significativa

superposição entre UDI e HSH, especialmente no Brasil e em países do sul da América Latina, onde o uso de drogas injetáveis é um fenômeno social crescente. O uso de drogas injetáveis também é uma das principais vias de transmissão do HIV na Argentina, Chile e Uruguai.

Apesar das muitas dificuldades, a região tem feito progressos na provisão de tratamentos e prevenção. Ao reduzir a morbidade relacionada com o HIV através de tratamento, estima-se que o programa de tratamento e cuidado do Brasil tenha evitado 234.000 internações em um período de 4 anos, demonstrando uma abordagem custo-efetiva de assistência. Argentina, Costa Rica, Uruguai e Cuba agora garantem acesso gratuito e universal aos medicamentos através do setor público, e foram observadas reduções nítidas em Honduras e no Panamá recentemente. A cobertura do tratamento aumentou de 10% dos pacientes necessitando TAR em 2004 para 54% em 2008. Da mesma forma, a cobertura antirretroviral pediátrica no Caribe foi alta (55%) em comparação com a média global para crianças, de 38%. De acordo com a evolução das diretrizes para tratamento de HIV, um número crescente de pessoas vivendo com HIV na América Latina está iniciando tratamento mais precocemente, quando a contagem de células CD4+ está em torno de 350 ou inferior, em vez de esperar até que a contagem caia abaixo de 200. O início precoce da terapia traz a possibilidade de que os resultados do tratamento na região melhorem ainda mais e reduzam a carga viral em nível populacional, o que pode resultar em menores taxas de transmissão.

O HIV e a AIDS na Europa Ocidental

Mais de 850.000 indivíduos infectados por HIV vivem na Europa Ocidental, com tendências semelhantes às observadas nos Estados Unidos, na Austrália e na Nova Zelândia. A maior sobrevida de pessoas infectadas com HIV levou a um constante aumento do número de pessoas vivendo com o vírus em países de renda alta. Em um estudo multicêntrico em países na Europa, Austrália e Canadá, a taxa de mortalidade em pessoas vivendo com o HIV nos primeiros 5 anos após a infecção agora chega próximo da taxa das populações não infectadas por HIV, embora um excesso de mortalidade em pessoas infectadas pelo HIV tenha aumentado com a duração da infecção. No Reino Unido, metade das pessoas vivendo com o HIV estão recebendo TAR, sem um aumento apreciável do número de pacientes com falha virológica ou resistência às drogas.

A epidemia de HIV na Europa Ocidental é resultado de uma multiplicidade de epidemias que diferem em sua distribuição, escala e efeitos na população. Uma maior proporção de novos diagnósticos de HIV em países da Europa Ocidental ocorre por meio de relações heterossexuais. Mais da metade dos pacientes recém-infectados por HIV no Reino Unido em 2008 teve exposição heterossexual, em comparação com 33% em 1998. Na Irlanda, é perceptível uma tendência semelhante, com o número de infecções por HIV transmitidas por exposição heterossexual aumentando quatro vezes entre 1998 e 2001. A prática de sexo desprotegido entre homens ainda é um dos principais meios de transmissão no Reino Unido, Alemanha, Holanda e Espanha. O uso de drogas injetáveis continua sendo um dos principais modos de transmissão na Espanha, França e Portugal,

mas, como outros países da Europa, cerca de um quarto de todas as infecções por HIV hoje são transmitidas heterossexualmente. A maioria das informações dos países desenvolvidos mostra que a epidemia está se concentrando nas camadas mais pobres e marginalizadas da sociedade. Enfatizando a necessidade de renovação dos esforços de prevenção, especialmente em jovens, estão os achados de aumentos em comportamentos de alto risco, menor frequência do uso de preservativos e maiores taxas de DST em muitos países. No Reino Unido, por exemplo, taxas de gonorreia, sífilis e infecções por clamídia tiveram um aumento maior que o dobro desde 1995, verificando-se aumentos também em outros países da Europa Ocidental.

O HIV e a AIDS nos Estados Unidos

Em 2009, os Estados Unidos tiveram o maior número de pessoas vivendo com HIV, 1,2 milhão (Tabela 392-1). Nacionalmente, a prevalência de HIV em adultos foi estimada em 0,6%. Este aumento reflete os resultados dos esforços dos EUA em combater esta epidemia. Devido à terapia antirretroviral, mais pessoas infectadas com HIV estão vivendo mais, mas, infelizmente, os ganhos iniciais relativos à prevenção não foram mantidos (Fig. 392-5). O número de novos casos de HIV notificados em 33 estados com relatórios nominais confidenciais variou discretamente desde o final da década de 1990. Em 2006, a incidência anual de infecção pelo HIV foi estimada em 56.300, aproximadamente 40% mais alta que se estimava previamente. Metade de todas as infecções por HIV diagnosticadas em homens, mulheres e crianças em 2008 foram em HSH, um aumento quando comparado aos anos anteriores.

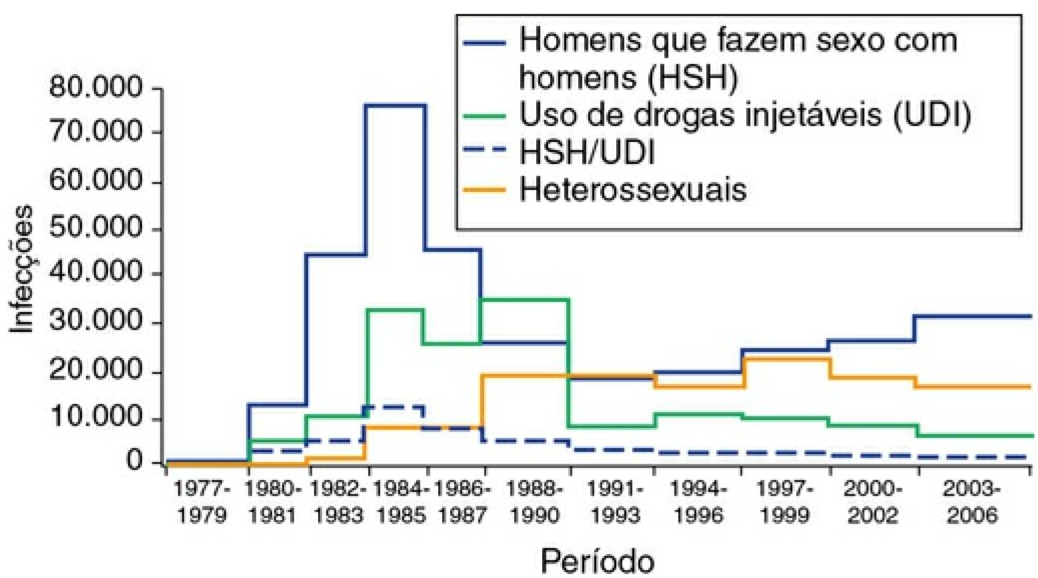

FIGURA 392-5 Estimativa de novas infecções por HIV por categoria de transmissão para os Estados Unidos, 1977 a 2006.
Marcas retas indicam o começo e o fim de um ano. O modelo especifica períodos em que o número de infecções por HIV foi presumido como sendo aproximadamente constante. (Dados dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças e Hall HI, Song R, Rhodes P, et al., Estimation of HIV incidence in the United States. *JAMA.* 2008;300:520-529.)

Outro aspecto da epidemia nos Estados Unidos é que mais mulheres estão sendo

infectadas por HIV por exposição heterossexual desprotegida e uso de drogas injetáveis. Em geral, cerca de 20% das novas infecções por HIV são atribuídas ao uso de drogas injetáveis. O principal fator de risco para mulheres que adquirem HIV sexualmente é o comportamento dos seus parceiros masculinos, como o uso de drogas injetáveis, a prática do sexo comercial ou de sexo com outros homens. Como na América Latina, mulheres vivendo em condições de pobreza e marginalizadas parecem ter um risco desproporcional de infecção por HIV. Na Carolina do Norte, as mulheres HIV-positivas têm maior probabilidade de estarem desempregadas, solicitando assistência pública, ou praticando sexo por dinheiro e presentes.

À medida que a epidemia nos EUA evolui, está se tornando mais uma epidemia de afro-americanos e de outras minorias. Afro-americanos representam 12% da população dos EUA, mas somam 45% dos novos casos diagnosticados de HIV. Os hispânicos constituem 14% da população, mas somam 18% dos novos diagnósticos de HIV. Entre afro-americanos e hispânicos, a maioria dos homens infectados por HIV foi exposta ao HIV através de sexo com outro homem (49% e 59%, respectivamente), enquanto a maioria das mulheres com HIV foi infectada de forma heterossexual (78% e 73%, respectivamente). Mulheres afro-americanas têm uma probabilidade dez vezes maior de se infectarem com HIV do que as mulheres brancas. A AIDS continua a ser a maior causa de morte entre mulheres afro-americanas entre 25 e 34 anos e é a terceira maior causa de morte entre homens afro-americanos entre 25 e 54 anos de idade. Afro-americanos têm 50% menos chance de receberem TAR, quando comparados a outros grupos populacionais, e duas vezes mais afro-americanos do que brancos morrem por AIDS. Nos Estados Unidos, o desafio de reduzir a taxa de novas infecções por HIV se sobrepõe à necessidade de fornecer diagnóstico, tratamento e assistência com mais equidade. O número de mortes relacionadas com a AIDS foi 69% menor do que em 1994. No entanto, diminuir ainda mais a mortalidade necessita de maior sucesso para incentivar o diagnóstico oportuno da infecção por HIV. Uma estimativa indica que 21% dos infectados não têm conhecimento sobre sua infecção por HIV. Além disso, em 36% das pessoas diagnosticadas com HIV, a AIDS foi diagnosticada em um período de 12 meses. Com o objetivo de aumentar a porcentagem de pessoas que recebem um diagnóstico oportuno do HIV, o *Centers for Disease Control and Prevention* recomenda o teste de HIV voluntário de rotina em todos os serviços de saúde, a menos que o paciente opte por não realizar o teste.

Com uma epidemia que está praticamente na sua terceira década, a complacência tem aumentado e as medidas de prevenção têm diminuído como resultado da redução da mortalidade. Múltiplos estudos demonstram que as medidas de prevenção não alcançam um grande número de indivíduos em situação de risco que praticam sexo desprotegido. O aumento das taxas de infecções sexualmente transmitidas entre HSH têm sido documentadas nos Estados Unidos, Austrália, Grã-Bretanha, Canadá e em outros países desenvolvidos. As taxas de gonorreia, sífilis e clamídia mais do que dobraram nos últimos cinco anos entre HSH em cidades selecionadas dos Estados Unidos e da Europa. Novos esforços com o objetivo de aumentar medidas de prevenção, particularmente em clínicas de tratamento de HIV, estão sendo difundidos de norte a sul dos referidos países.

Grau A

1. Severe, P., Juste, M. A.J., Ambroise, A., et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV- infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010; 363:257–265.

Leituras sugeridas

Cambiano, V., Rodger, A. J., Phillips, A. N. Test-and-treat”: the end of the HIV epidemic? *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24:19–26. *Discute o impacto da estratégia de teste-e-trate no risco de transmissão de HIV no futuro.*

El-Sadr, W. M., Mayer, K. H., Hodder, S. L. AIDS in America—forgotten but not gone. *N Engl J Med*. 2010; 362:967–970. *A prevalência da infecção pelo HIV em algumas populações dos Estados Unidos atualmente rivaliza com o de alguns países da África Subsaariana.*

Hall, H. I., Song, R., Rhodes, P., et al. Estimation of HIV incidence in the United States. *JAMA*. 2008; 300:520–529. *Revisão do número de pessoas infectadas recentemente nos Estados Unidos para um nível mais alto que se estimava previamente.*

Lawn, S. D., Harries, A. D., Wood, R. Strategies to reduce early morbidity and mortality in adults receiving antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5:18–26. *As estratégias para reduzir a morbidade e a letalidade precoces em adultos em TAR em locais com poucos recursos.*

WHO, UN Children's Fund, UNAIDS. Towards Universal Access: Scaling Up Priority HIV/AIDS Interventions in the Health Sector. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. *Um extenso relato sobre a progressão dos fármacos antirretrovirais e iniciativas de prevenção em todo o mundo.*

No Brasil

No Brasil, a AIDS é uma doença de notificação compulsória. Devido às suas características clínicas, o Ministério da Saúde adotou critérios de definição da doença, para fins de notificação. Atualmente, utilizam-se, para definição de AIDS em indivíduos com 13 anos ou mais, os seguintes critérios:

CDC adaptado: diagnóstico sorológico da infecção por HIV (de acordo com a portaria do Ministério da Saúde) mais uma doença indicativa de AIDS e/ou contagem de linfócitos CD4 <350 mm3; Rio de Janeiro/Caracas: trata-se de um critério introduzido em 1992, baseado em sinais, sintomas clínicos e doenças; Critério Excepcional Óbito. A prevalência da doença no Brasil é de 0,6%. Desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2011, o Brasil tem 608.230 **casos registrados** de *AIDS*. Em 2010, foram notificados 34.218 casos da doença e a **taxa de incidência** de AIDS no Brasil foi de 17,9 casos por 100 mil habitantes. Observando-se a **epidemia por região** entre 2000 e 2010, a taxa de incidência caiu no Sudeste de 24,5 para 17,6 casos por 100 mil habitantes. Nas outras regiões, cresceu: 27,1 para 28,8 no Sul; 7,0 para 20,6 no Norte; 13,9 para 15,7 no Centro-Oeste; e 7,1 para 12,6 no Nordeste. Salienta-se que o maior número de casos acumulados está concentrado na Região Sudeste (56%).Observa-se uma predominância de casos notificados em homens, embora a razão de sexos venha se reduzindo. A **faixa etária** em que a AIDS é mais incidente, em ambos os sexos, é a de 25 a 49 anos de idade. Jovens de 13 a 19 anos representam a única faixa etária em que o número de casos de AIDS é maior entre as mulheres. Em relação à transmissão vertical, observa-se um aumento da cobertura do teste para diagnóstico do HIV entre as gestantes e da adoção de medidas de profilaxia dessa

forma de transmissão. Como resultado, observa-se a expressiva redução de casos de AIDS em **menores de 5 anos**: em números absolutos passou de 863 para 482 casos entre 2000 e 2010, uma redução de 55%. A taxa de **mortalidade** está em queda, tendo se reduzido de 7,6 para 6,3 a cada 100 mil pessoas em 12 anos. Atualmente, as principais características da epidemia no Brasil são: heterossexualização, envelhecimento, empobrecimento e interiorização.

O Programa Nacional de DST/AIDS e Hepatites Virais é exemplar pela forma como desenvolve ações articuladas de prevenção e tratamento da doença. No Brasil, o acesso ao TAR é universal e gratuito. Estimulamos os leitores a visitarem o *site* do PNDST/AIDS, no qual podem ser encontradas informações epidemiológicas e, inclusive, orientações para tratamento da doença, periodicamente atualizadas.

Bibliografia

"Critérios de Definição de AIDS", série Manuais no 60, 2004.

"AIDS no Brasil", disponível em: http://www.aids.gov.br. Acessado em: 16/01/2013.

393

Imunopatogenia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Joel N. Blankson and Robert F. Siliciano

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) resulta em um estado progressivo de desregulação do sistema imune que, por fim, leva à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uma síndrome caracterizada por uma profunda depleção de linfócitos T CD4$^+$ e pela incapacidade de controlar as infecções por patógenos oportunistas, que não causam doença em indivíduos com um sistema imune normal. Apesar de quase 30 anos de pesquisa sobre esta condição, os mecanismos patogênicos básicos ainda não são completamente compreendidos. Este capítulo revisa a compreensão atual dos mecanismos envolvidos na imunopatogenia do HIV-1.

Infecção primária

A história natural da infecção pelo HIV-1 é ilustrada na Figura 393-1. Durante a infecção aguda pelo HIV-1, ocorre a replicação viral maciça nos linfócitos T CD4$^+$ na ausência de uma resposta imune adaptativa. As células T CD4$^+$ no tecido linfoide associado ao intestino e outros sítios mucosos expressam altos níveis do correceptor de HIV CCR5 e, portanto, são particularmente propensas à infecção e depleção pelas variantes R5 do HIV-1, que são comumente transmitidas. Em modelos animais foi demonstrado que aproximadamente 30% das células T CD4 de memória são infectadas e depletadas em 4 dias após a infecção. Isso está em contraste com a infecção crônica, em que menos de 1% de todas as células T CD4$^+$ são infectadas em qualquer momento. Como resultado dessa infecção inicial maciça, geralmente são vistos níveis de mais de 1 milhão de cópias/mLde RNA do HIV associado ao virion no plasma no prazo de 2 semanas após a infecção, e os pacientes tendem a apresentar uma série de sinais e sintomas, conhecidos como *síndrome retroviral aguda*. Pode haver declínios importantes na contagem de células T CD4$^+$ periféricas na infecção primária, resultando em infecções oportunistas. Em várias semanas, o desenvolvimento de uma resposta de linfócitos T citolíticos específicos para o HIV-1 resulta em controle parcial da replicação viral, e o pico de carga viral cai e atinge um estado de equilíbrio, conhecido como *set point*. A magnitude do *set point* da carga viral durante a segunda fase assintomática da infecção reflete um equilíbrio dinâmico entre a replicação viral e a resposta imune específica ao HIV-1. Este *set point* determina a taxa de progressão para a fase clínica final da AIDS. O *set point* médio é de cerca de 30.000 cópias

de RNA de HIV-1 por mililitro, e a maioria dos pacientes que têm este nível de viremia desenvolverá a AIDS em um período de 5 a 10 anos, se não tratados. Pacientes com *set point* de carga viral muito mais altos tendem a ser progressores rápidos que desenvolvem AIDS muito mais rapidamente; pacientes com cargas virais muito menores tendem a ser não progressores a longo prazo (*long-term nonprogressors*).

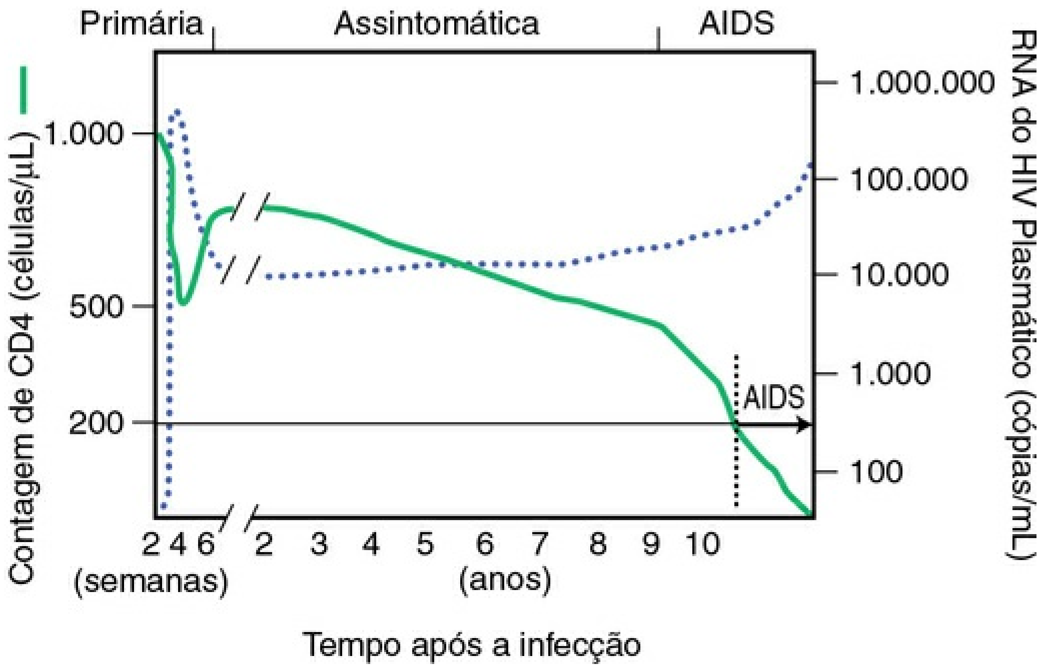

FIGURA 393-1 A história natural da infecção por HIV-1. Contagens de CD4 e carga viral são mostradas em três fases da infecção.

Imunidade específica para o HIV-1

O hospedeiro monta uma vigorosa resposta imune após a infecção pelo HIV-1. Acredita-se que o vírus ative as células dendríticas plasmacitoides através de receptores do tipo *toll*, resultando na secreção de interferons tipo I e outras citocinas inflamatórias. Enquanto os interferons tipo I têm propriedades antivirais diretas e aumentam a resposta imune específica para HIV-1, a secreção excessiva pode desempenhar um papel fundamental na ativação imune patogênica de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ (Fig. 393-2). Células exterminadoras naturais (*Natural kill*ers, NK) são importantes células efetoras da resposta imune inata que se tornam ativadas quando a infecção de células-alvo por HIV-1 ou por outros vírus levam à infrarregulação (*downregulation*) de moléculas do HLA. Pacientes que expressam determinados alelos do receptor NK são mais propensos a se tornarem não progressores a longo prazo, sugerindo que essas células podem desempenhar um papel protetor possivelmente por controlar a replicação precoce do HIV-1, levando ao desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa eficaz. As células dendríticas mieloides desempenham um papel importante na apresentação de antígenos do HIV-1 para células T $CD4^+$ e $CD8^+$ específicas para o HIV-1, resultando na iniciação da resposta imune adaptativa. Elas expressam as moléculas de CD4 e foi demonstrado que se ligam ao HIV-1. Acredita-se que, no processo de apresentação de antígeno, essas

células podem inadvertidamente transmitir o HIV-1 para grupos de células T CD4$^+$ ativadas.

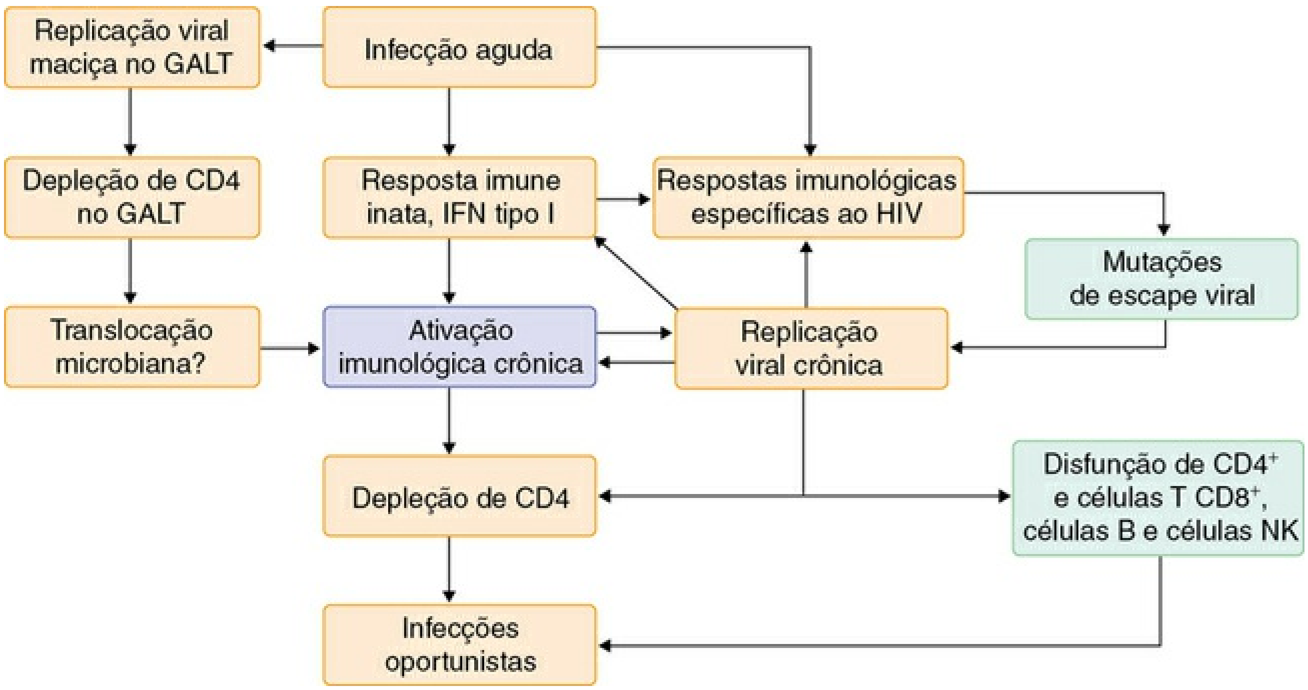

FIGURA 393-2 Parâmetros envolvidos na ativação imune crônica e depleção de células T CD4$^+$. GALT = tecido linfoide associado ao intestino; IFN = interferons; NK = *natural killer.*

O papel da resposta humoral na infecção pelo HIV-1 não está claro. Anticorpos específicos para o HIV-1, que são utilizados para diagnosticar a infecção pelo HIV-1, não se desenvolvem até que ocorra o pico da viremia. Há, desse modo, um período de janela na infecção primária pelo HIV-1, durante o qual a viremia está presente na ausência de anticorpos detectáveis. Um subconjunto de anticorpos que finalmente aparece é capaz de prevenir a infecção bloqueando a interação da proteína gp120 do envelope do HIV-1 com o CD4 e com proteínas do correceptor na superfície das células-alvo. Estes assim chamados anticorpos neutralizantes estão presentes em títulos relativamente baixos e têm acesso limitado às regiões críticas da gp120. Apesar de poderem exercer uma pressão seletiva significativa sobre o vírus, o escape imunológico é comum, e a maioria das evidências sugere que esses anticorpos não desempenham um papel importante no controle da replicação viral na maioria dos não progressores a longo prazo.

A depleção seletiva de células T CD4$^+$ é a principal razão para a infecção por HIV-1 resultar em uma imunossupressão tão profunda; as chamadas células T auxiliares (T *helpers*) desempenham um papel importante em todos os aspectos da resposta imune adaptativa. A capacidade de proliferação específica das células T CD4$^+$ e de secreção de citocinas-chave, tal como a interleucina-2, é perdida logo após a infecção primária, de modo que toda a resposta específica para HIV-1 se torna falha.

As células T CD8$^+$ contribuem para o controle da infecção pelo HIV-1 pela lise direta das células infectadas e pela secreção de fatores solúveis como a proteína inflamatória do macrófago 1β que se ligam aos receptores de quimiocina, impedindo a entrada do HIV-1 em células-alvo. No entanto, a resposta da célula T CD8$^+$ específica de HIV-1, que controla

parcialmente a replicação do HIV-1 após o pico da viremia na infecção primária, não leva à imunidade esterilizada ra, em parte devido ao reservatório de vírus latentes em células T CD4$^+$ de memória em repouso, que se estabelece logo após a infecção. Essas células quiescentes provavelmente não fazem proteínas do HIV-1 e, portanto, não são reconhecidas por linfócitos T citolíticos. Além disso, a resposta de linfócitos T citolíticos em pacientes com doença progressiva é de má qualidade, com capacidade proliferativa limitada. Mais importante, a baixa fidelidade da transcriptase reversa do HIV-1 resulta no aparecimento de mutações a cada rodada de replicação. As mutações que levam ao escape de respostas de linfócitos T citolíticos têm uma vantagem e, portanto, são rapidamente selecionadas para isso.

O efeito da replicação de HIV-1 no sistema imunológico

Enquanto a resposta imune específica do HIV-1 ajuda a limitar a taxa de replicação viral, a esterilização imune nunca é alcançada e o vírus tem um impacto negativo sobre o sistema imune. A replicação viral contínua resulta na imune ativação crônica (Fig. 393-2). O mecanismo não é compreendido. A resposta imune crônica ao vírus pode levar à inflamação inespecífica e a translocação microbiana, resultante de depleção de células T CD4$^+$ no tecido linfoide associado ao intestino, também pode ser importante. Seja qual for o mecanismo, a ativação imune parece estimular a depleção de células T CD4$^+$. O nível dos marcadores de ativação imune nas células T CD4$^+$ e CD8$^+$ se correlaciona melhor com a taxa de diminuição de CD4 do que a magnitude da carga viral nos pacientes não tratados.

Níveis aumentados de marcadores de ativação são vistos nas células NK, células B, células T CD4$^+$ e células T CD8$^+$. A ativação é acompanhada por um aumento nas taxas de reposição dessas células. A função das células NK é comprometida, o que pode predispor ao mau controle de outros vírus. Defeitos das células B resultam em hipergamaglobulinemia e a produção de autoanticorpos. Redução das respostas de anticorpos às vacinas também é vista conforme as células T CD4$^+$ diminuem.

Estudos da dinâmica viral tornam claro que a maioria das células produtivamente infectadas vivem somente um curto período de tempo (~1 dia) antes de sucumbir aos efeitos citopáticos virais ou aos linfócitos T citolíticos ou às células NK do hospedeiro. Embora a perda de células T CD4$^+$ infectadas contribua para a depleção de CD4, há uma grande depleção de células T CD4$^+$ mesmo que a qualquer momento durante a infecção crônica apenas 1% ou menos destas células estejam infectadas. Assim, acredita-se atualmente que a ativação imune crônica levando à morte de células T CD4+ não infectadas é o principal mecanismo para a depleção de CD4$^+$. O suporte para essa ideia vem de estudos do vírus da imunodeficiência de símios, intimamente relacionado com o HIV, que se replica em hospedeiros símios naturais sem causar a ativação imune ou depleção de CD4. Além da perda quantitativa de células T CD4$^+$ na infecção pelo HIV-1, observa-se uma distorção acentuada do repertório de células T CD4, e há uma diminuição da resposta qualitativa de memória a antígenos de *recall* muito antes da contagem de células T CD4$^+$ cair para 200 células/μL. A ativação crônica e a alta taxa de renovação

dessas células finalmente resulta na progressiva diminuição da contagem de CD4, característica da infecção pelo HIV-1.

Há evidências de exaustão imune tanto das células T CD4$^+$ quanto das CD8$^+$, e há um declínio nas respostas qualitativas características das células T CD8$^+$ para outros vírus crônicos, tais como o citomegalovírus e o vírus de Epstein-Barr. Isso pode ser resultado da anergia ou da depleção de células T CD4$^+$ que são necessárias para manter as respostas das células T CD8$^+$ funcionais.

Consequências clínicas da infecção por HIV

A imunodeficiência clínica é associada aos estágios tardios da infecção pelo HIV-1, quando a intensa depleção de células T CD4$^+$ já ocorreu. Entretanto, certo nível de imunodeficiência pode estar presente logo após a infecção devido às alterações qualitativas na resposta imune relacionada com a replicação viral continuada. Como resultado, os pacientes são mais suscetíveis a infecções como *Mycobacterium tuberculosis* antes que a contagem de CD4 atinja o limiar de 200 células/μL que define AIDS. Os pacientes também são muito mais suscetíveis a neoplasias malignas, tais como linfoma não Hodgkin, em qualquer contagem de células T CD4$^+$. Outras infecções oportunistas ocorrem em contagens de células T CD4$^+$ previsíveis. Infecções por *Pneumocystis jiroveci* ocorrem em contagens de CD4 inferiores a 200 células/μL, infecções por *Cryptococcus neoformans* e *Toxoplasma gondii* ocorrem em contagens de CD4 inferiores a 100 células/μL, e infecções por *Mycobacterium avium* e *citomegalovírus* ocorrem em contagens de CD4 abaixo de 50 células/μL. Enquanto essas infecções são uma consequência da diminuição da imunidade celular, há também um aumento acentuado em infecções pneumocócicas invasivas em pacientes infectados pelo HIV-1, possivelmente devido a defeitos na imunidade humoral.

Resposta à Terapia Antirretroviral

O tratamento com determinadas combinações de fármacos antirretrovirais, conhecido como terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, na sigla em inglês), suprime a replicação viral para níveis abaixo dos limites de detecção dos ensaios comerciais disponíveis atualmente (50 cópias de RNA HIV-1 por mililitro de plasma). Evidências atuais sugerem que a HAART produza uma completa ou quase completa interrupção da replicação viral em pacientes aderentes, mas quantidades vestigiais de viremia persistem devido aos reservatórios virais, incluindo o reservatório latente em células T CD4$^+$ em repouso. Essa supressão da replicação viral é geralmente acompanhada por um aumento substancial na contagem de células T CD4$^+$. O aumento na contagem de células T CD4$^+$ ocorre principalmente como consequência de migração destas células dos linfonodos (onde 98% de todas as células T CD4 residem) para o sangue periférico conforme diminui a inflamação no tecido linfoide. Subsequentemente, há um aumento na produção de células T CD4$^+$ da memória na maioria dos indivíduos. A produção de células T naive às vezes também é vista em níveis mais baixos. Estudos clínicos mostraram que os

pacientes que apresentam reconstituição imune significativa podem interromper a terapia profilática para infecções oportunistas com segurança. Entretanto, não está claro se os pacientes que mantêm a carga viral indetectável enquanto recebem HAART, e que ainda não alcançaram significativa reconstituição imune de células T CD4, ainda estão em risco para infecções oportunistas. Dois grandes estudos mostraram que, embora o uso de interleucina-2 em conjunto com HAART cause um aumento significativo na contagem de células T $CD4^+$ nesses pacientes, o aumento da reconstituição imune não está associado a qualquer benefício clínico.

Assim como é visto um declínio na resposta funcional de células T $CD4^+$ logo após a infecção primária, há uma melhora qualitativo nos testes funcionais de células T $CD4^+$ logo após o início da HAART. Em alguns casos, há uma resposta imunológica exagerada a infecções oportunistas, levando à síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI; Capítulo 402), particularmente quando o controle da replicação viral após o início da HAART é rápido. A SIRI geralmente se apresenta como uma piora paradoxal da evolução da doença poucas semanas após o início da HAART e pode ocorrer antes mesmo de alterações significativas na contagem absoluta de células T $CD4^+$ para praticamente todas as infecções oportunistas. A SIRI tem sido relatada para praticamente todas as infecções oportunistas, e, em alguns casos, pode ocorrer em resposta a infecções não reconhecidas previamente. Não houve ensaios clínicos para o tratamento desta condição, mas antiinflamatórios não esteroides e corticosteroides têm sido utilizados rotineiramente com graus variáveis de sucesso (Capítulo 402).

Leituras sugeridas

Hersperger, A. R., Migueles, S. A., Betts, M. R., et al. Qualitative features of the HIV-specific CD8+ T-cell response associated with immunologic control. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011; 6:169–173. *Análise detalhada do papel de células T CD8 específicas para HIV em não progressores a longo prazo.*

Moir, S., Fauci, A. S. B cells in HIV-1 infection and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 4:235–245. *Uma análise da disfunção da célula B na infecção pelo HIV-1.*

Muller, M., Wandel, S., Colebunders, R., et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:251–261. *Síndrome da reconstituição imune inflamatória.*

O'Connell, K. A., Bailey, J. R., Blankson, J. N. Elucidating the elite: mechanisms of control on HIV-1 infection. *Trends Pharmacol Sci*. 2009; 12:631–637. *Uma análise dos mecanismos imunológicos observados em pacientes que mantêm a carga viral indetectável sem terapia antirretroviral.*

Biologia do vírus da imunodeficiência humana

George M. Shaw

A descoberta do vírus da imunodeficiência humana

A identificação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) como agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em apenas três anos após a síndrome clínica ser inicialmente conhecida representa uma notável descoberta científica que teve suas origens nas primeiras descobertas de retrovírus de animais e de seres humanos (Capítulo 401). A perda seletiva de linfócitos T auxiliares CD4+ em pacientes com AIDS implicaria em um agente com tropismo por linfócitos T. O HIV-1 tinha essa propriedade, e como esperado para um agente etiológico, o vírus esteve invariavelmente presente em indivíduos com AIDS e, em cultura de tecido, reproduziu a marca registrada da doença: a destruição de linfócitos T.

Vírus da imunodeficiência humana tipo 1

Propriedades Biológicas Gerais

Logo após sua descoberta, o HIV-1 mostrou ser distinto dos vírus T-linfotrópicos humanos tipo 1 (HTLV-1) e tipo 2 (HTLV-2) de forma biológica, estrutural e genética e mais semelhante aos membros da subfamília lentivírus dos retrovírus. Ao contrário dos vírus da leucemia, que imortalizam linfócitos *in vitro* e *in vivo,* o HIV-1 exibe pronunciadas propriedades citopáticas para linfócitos, causando formação de sincício e morte celular. Morfologicamente, o HIV-1 difere do HTLV-1 e de outros retrovírus oncogênicos tipo C por exibir um denso núcleo cilíndrico envolto por um envelope lipídico característico dos lentivírus (Fig. 394-1).

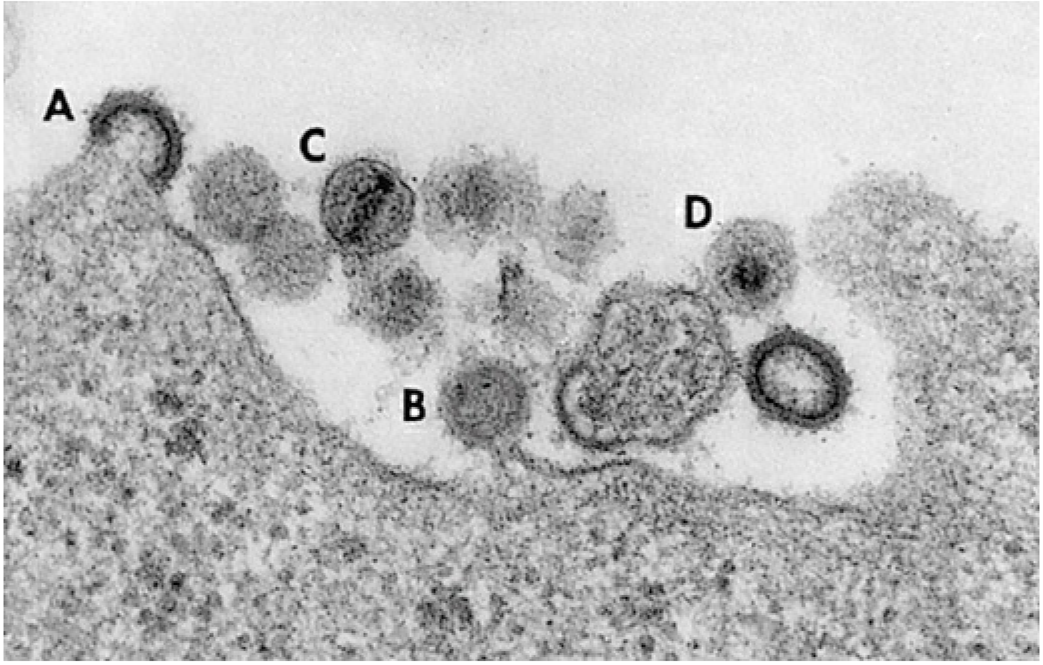

FIGURA 394-1 Micrografia eletrônica de transmissão do HIV-1. Vírions são mostradas em todos os estágios da morfogênese: brotamento precoce *(A)* e tardio *(B)* de vírions maduros livres *(C* e *D)* com núcleos centrais condensados. O diâmetro do vírion é de cerca de 110 nm.

A organização estrutural do HIV-1 é mostrada esquematicamente na Figura 394-2. Como todos os retrovírus, o HIV-1 é um vírus RNA de fita simples e polaridade positiva. A DNA polimerase dependente do RNA, ou transcriptase reversa, é empacotada junto com o núcleo do vírion e é responsável pela replicação do genoma de fita simples de RNA por meio de um intermediário de fita dupla de DNA, que serve como molécula precursora para a integração proviral com o genoma da célula hospedeira. As principais proteínas estruturais do núcleo do HIV-1 são a proteína de capsídeo p24 e a proteína da matriz p18. Envolvendo as estruturas proteicas do núcleo viral, encontra-se um envelope lipídico de duas camadas, que é derivado da membrana limitante externa da célula hospedeira quando o vírus brota da superfície da célula durante a sua replicação. Cobrindo essa membrana viral externa, estão as glicoproteínas do envelope gp120 e gp41, que são codificadas por genes virais específicos e são responsáveis pela fusão e penetração na célula.

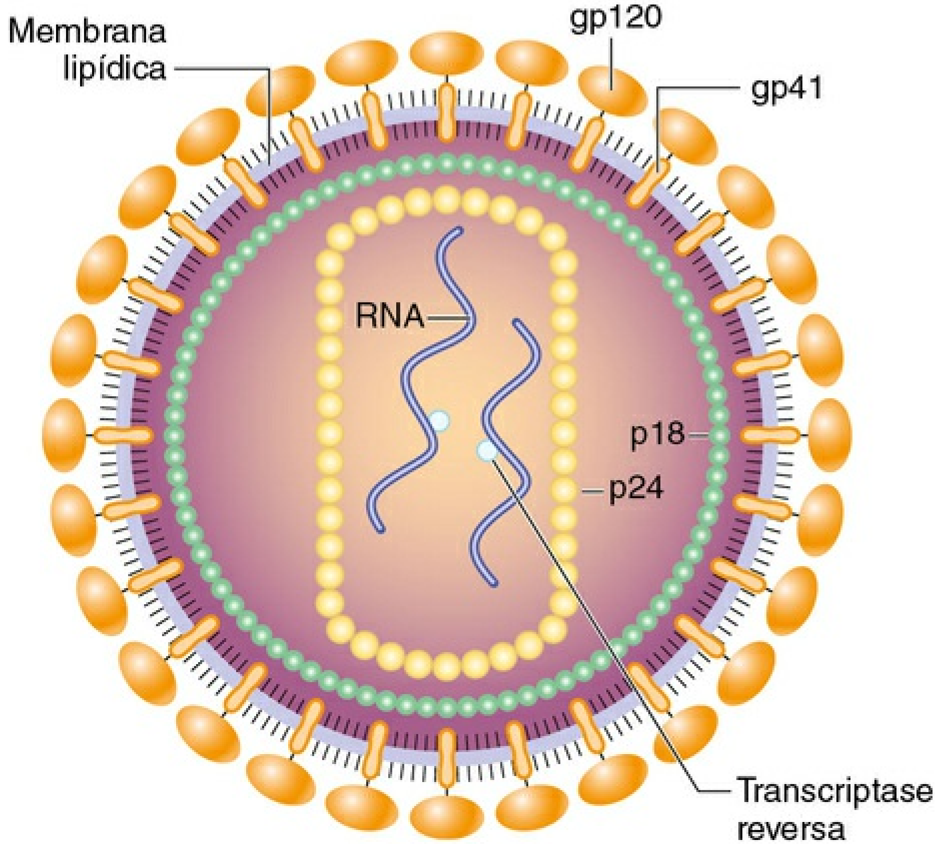

FIGURA 394-2 Estrutura do HIV-1. (Adaptado de Gallo RC. O vírus da AIDS. *sci Am. 1987;256:46-56.* Copyright © 1987 por Scientific American, Inc., e George V. Klein.)

O ciclo de vida do HIV-1 é mostrado de forma esquemática na Figura 394-3. As características desse ciclo vital distinguem os retrovírus de outros vírus. O vírion livre da célula primeiro se liga à célula-alvo pela interação específica entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira. A especificidade dessa interação entre vírus e célula resulta de uma interação de alta afinidade entre a glicoproteína viral gp120 e a molécula CD4 da célula-alvo, levando a uma mudança conformacional na gp120 e a uma interação subsequente com um membro da família de receptores celulares de quimiocinas (CCR5 ou CXCR4). Essas interações altamente específicas entre gp120, CD4 e CCR5/CXCR4 levam à fusão das membranas viral e celular e à internalização do complexo da nucleoproteína viral. A transcrição reversa catalisada pela transcriptase reversa viral gera uma cópia de fita dupla de DNA do RNA viral no interior do complexo nucleoproteico e esta migra para o núcleo onde a integração covalente do DNA viral dentro dos cromossomos hospedeiros leva à formação do provírus. A expressão subsequente do DNA viral é controlada pelas proteínas virais e célula hospedeira, que interagem com o DNA viral e os elementos RNA reguladores. O RNAm viral transcrito é traduzido para proteínas virais, e novos vírions são agrupados na superfície celular, na qual o RNA viral genômico, a transcriptase reversa, as proteínas estruturais e regulatórias e as glicoproteínas do envelope são agrupados. Atualmente a maior parte dos passos do ciclo de vida do HIV-1 pode ser inibida por antirretrovirais que, quando usados de forma combinada, resultam em benefício clínico sustentado. Entretanto, em virtude do provírus HIV-1 estar integrado de forma covalente ao cromossomo da célula hospedeira, o vírus pode persistir em um estado transcricional silencioso ou latente em linfócitos T $CD4^+$ de memória não ativados durante anos, voltando a se replicar de forma produtiva quando a

terapia é interrompida. Assim, a latência do HIV-1 é uma característica viral que tem permanecido no caminho da terapia curativa.

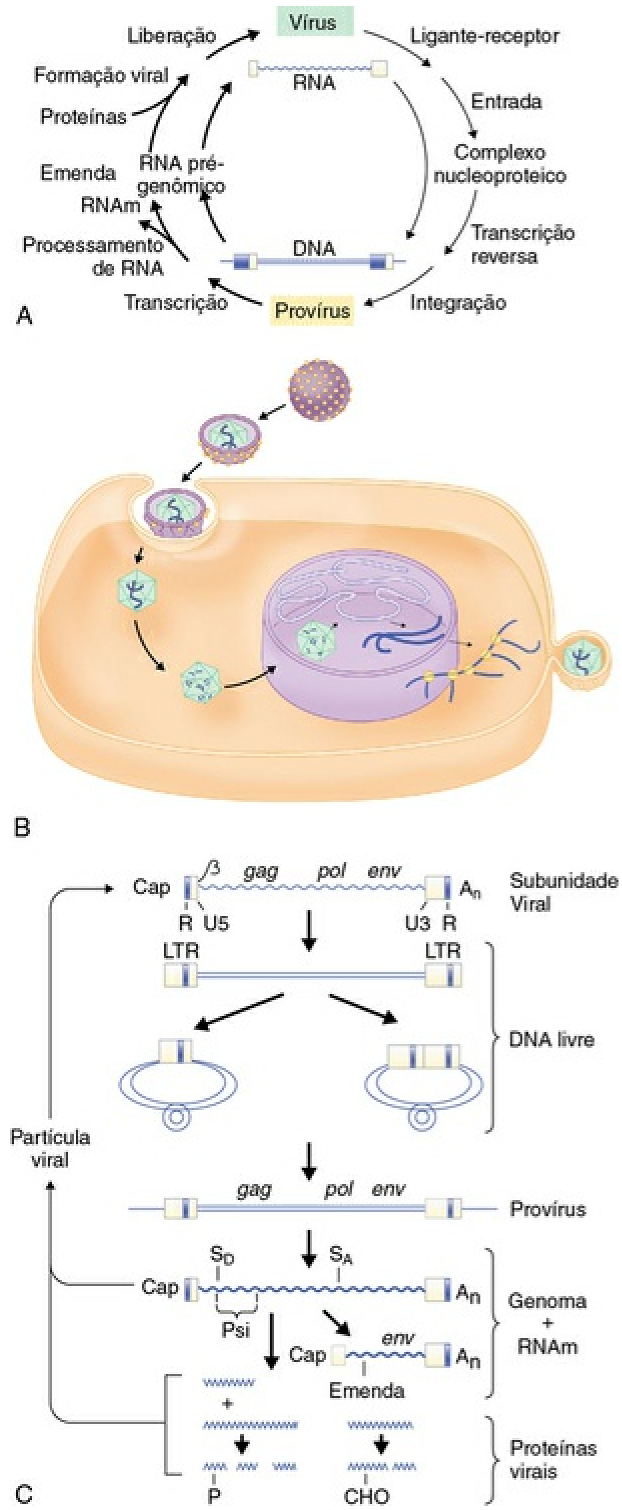

FIGURA 394-3 Diferentes representações do ciclo de vida do HIV-1. A, As *setas grossas* denotam a amplificação dos produtos virais que podem ocorrer na metade tardia do ciclo de replicação. **B,** Uma ilustração panorâmica do ciclo de vida do vírus esboçado em **A**. **C,** As principais transformações da informação genética retroviral durante o ciclo de vida. A_n = extensão poli(A); Cap = nucleotídeo 5-metil-G; CHO = sítio de glicosilação; LTR = terminal longo de repetição; P = sítio de fosforilação; Psi = sequência de sinalização para o empacotamento viral; S_A = sítio aceptor de emenda; S_D = sítio doador de emenda. (De Varmus H, Brown P: Retroviruses. *In* Berg DE, Howe MM [eds]: Móbile DNA. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1989, p.53.)

Estrutura Molecular e Função do HIV-1

A organização genômica do HIV-1 é mostrada esquematicamente na Figura 394-4. O genoma do HIV-1, como outros genomas de retrovírus, é diploide, consistindo em duas moléculas idênticas de RNA viral agrupadas em um complexo 70S com ligações de hidrogênio. Essas subunidades genômicas são fitas de polaridade positiva do RNA viral, uma vez que têm a mesma polaridade química que o RNAm, do qual os produtos virais são traduzidos. Como os RNAm dos eucariontes, o RNA viral genômico contém um nucleotídeo 5′-metil-G, um aparelho poli(A) de 100 a 200 nucleotídeos no seu terminal 3′ e muitos resíduos metilados (A). O RNAt derivado da célula hospedeira incorporado dentro de um vírion é base-pareado, sobre um trecho de 18 nucleotídeos, ao sítio de ligação do primer do RNA do genoma viral próximo do seu terminal 5′ e serve para iniciar a síntese da fita negativa do DNA durante os estágios iniciais da replicação viral depois da infecção.

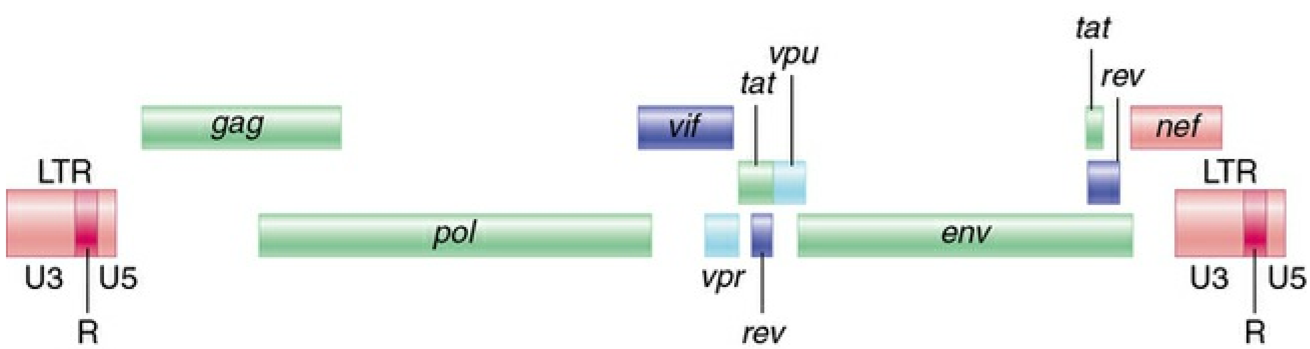

FIGURA 394-4 A organização genômica do HIV-1. LTR = terminais longos de repetição.

O genoma do HIV-1 é ligado por elementos de terminais longos de repetição (LTRs) e contém genes que codificam proteínas estruturais e enzimáticas (gag., pol. e env.) encontradas em todos os retrovírus capazes de fazer replicação. Além desses genes, o HIV-1 contém genes que codificam outras funções virais, características dessa família de vírus e que são responsáveis por seu comportamento biológico. As sequências dos LTRs do HIV-1 dirigem e regulam a expressão do genoma viral (Fig. 394-5).

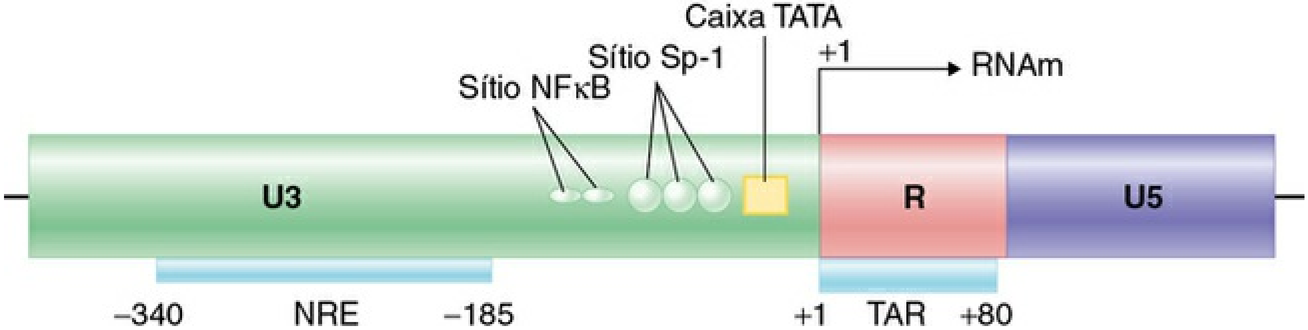

FIGURA 394-5 Regiões reguladoras no terminal longo de repetição (LTR) do HIV-1. Estudos com mutantes de supressão do LTR têm identificado pelo menos cinco regiões para a expressão do gene, incluindo a caixa TATA e o promotor, no qual a RNA polimerase se liga e é iniciada a transcrição (+1); um elemento regulador negativo (NRE) localizado entre os nucleotídeos –340 e –185, uma supressão que aumenta o nível de expressão do gene dirigida pelo LTR viral; elementos potenciadores (NFκB e Sp-1) localizados entre os nucleotídeos –137 e –17; e a região responsiva *trans* atuante (TAR) localizada entre os nucleotídeos +1 e +80, que representa a região de ligação real para os fatores reguladores responsáveis pela ativação da transcrição mediada por tat.

O gene *gag* codifica uma proteína precursora (p55) de 55 kD, que é clivada em quatro produtos menores com a ordem linear NH2-p18--p24-p9-p7-COOH. Essas proteínas constituem a estrutura proteica do núcleo viral e desempenham funções de ácido nucleico e de ligação da membrana lipídica. As proteínas gag do HIV-1, como aquelas de outros retrovírus, são sintetizadas como poliproteína precursora, que subsequentemente é clivada durante o processo de maturação viral. Isso facilita o agrupamento dos diferentes componentes da estrutura do núcleo viral em uma configuração tridimensional que, quando clivada por uma protease específica derivada do vírus, adquire as funções especializadas características do vírion maduro. Os produtos do gene da polimerase são traduzidos a partir da mesma mensagem do RNA genômico, como as proteínas gag, mas em uma diferente fase de leitura superposta como resultado da troca ou substituição da fase ribossomal. O gene *pol* codifica três proteínas que são clivadas a partir de um polipeptídeo precursor maior. Esses genes incluem NH_2-protease (p13)-transcriptase reversa (p66/p51)-integrase (p31)-COOH. A protease do HIV-1 desempenha um papel crítico na biologia do vírus, agindo especificamente para clivar polipeptídios precursores gag e pol em proteínas funcionalmente ativas. A transcriptase reversa do HIV-1 é uma DNA polimerase dependente de RNA que necessita da presença do magnésio e é responsável por replicar o RNA genômico viral. A proteína integrase é necessária para a integração proviral no genoma da célula hospedeira.

O gene do envelope (*env*) codifica um precursor polipeptídico glicosilado (gp160), que é processado para formar a glicoproteína exterior do envelope (gp120) e a glicoproteína transmembrana (gp41), que ancora o complexo do envelope na superfície viral. O heterodímero gp120/gp41 existe como um complexo trimérico encravado sobre a superfície do vírion e deve desempenhar duas funções separadas, mas essenciais: (1) mediação da ligação viral e a entrada nas células e (2) prevenção de neutralização de anticorpos específicos para o vírus. A primeira função é executada pela ligação sequencial da gp120 ao CD4 e a um receptor de quimiocinas, que desencadeia um evento de fusão mediado pela gp41. A outra função resulta de uma combinação de cobertura de

carboidratos da superfície viral exposta env, mutação dos epítopos env e mascaramento das superfícies conservadas do receptor env pelas barreiras conformacionais ou energéticas aos anticorpos de ligação.

Dentro do genoma do HIV-1, genes adicionais desempenham funções virais importantes e distinguem o HIV-1 dos retrovírus oncogênicos. Eles incluem os genes *vif*, *vpr* e *vpu* localizados entre *pol* e *env*; o gene *nef* de localização 3′ em relação ao *env* e se estendendo dentro da região U3 da LTR viral; e os genes *tat* e *rev*, que existem como éxons de codificação bipartidos no centro e na região 3′ terminal do vírus. O gene *tat* codifica uma proteína de 14 kD que é essencial para a replicação do HIV-1, suprarregulando a expressão do HIV-1 em níveis transcricionais e pós-transcricionais. A sequência-alvo para a suprarregulação da expressão do HIV-1 mediada pelo *tat* é a região responsiva *trans* atuante (TAR) do LTR, que interage com fatores celulares para ligar e ativar TAR (Fig. 394-5). O gene *rev* codifica uma proteína de 20 kD que é necessária para o transporte do RNAm viral ligado e não ligado do núcleo para o citoplasma. O gene *vif* codifica um produto proteico de 23 kD, que suprime a subunidade polipeptídica 3G da enzima catalítica de síntese do RNAm da enzima celular antirretroviral APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme-catalytic polypeptide-like 3G), necessária para a produção de vírions infectantes. O gene *vpr* codifica uma proteína de 15 kD que bloqueia a divisão na fase G_2/M do ciclo celular, aumentando a produção viral. O gene *vpu* codifica uma proteína de 16 kD que está envolvida no agrupamento e na liberação do vírus. O gene *nef* codifica uma proteína de 27 kD que facilita a patogênese por infrarregulação da ligação da molécula CD4 na superfície celular e altera a ativação das células T e interfere na apresentação do antígeno no complexo de histocompatibilidade maior (MHC).

Em resumo, o HIV-1 codifica proteínas estruturais e enzimáticas típicas de outros retrovírus replicantes competentes, incluindo gag, pol e env, mas também codifica um grupo de pelo menos seis proteínas reguladoras ou auxiliares (vif, vpr, vpu, tat, rev e nef), cujas atividades são criticamente importantes na regulação do ciclo de vida e patogênese do vírus.

Tropismo Celular

A marca registrada da AIDS é uma depleção seletiva de linfócitos T CD4+ auxiliares indutores. Acredita-se que esse defeito resulte principalmente do tropismo seletivo do HIV-1 por essa população de células baseado na alta afinidade da proteína do envelope viral gp120 pela molécula CD4. A molécula de CD4 normalmente serve como um ligante para interação com complexo principal de histocompatibilidade tipo II (MHC II), mas na infecção pelo HIV-1 é usada como molécula receptora primária, alvo do HIV-1. Isso foi mostrado conclusivamente por estudos demonstrando (1) formação direta de complexo entre gp120 e CD4 durante a infecção viral; (2) inibição da fusão viral e da infecção através de anticorpos monoclonais anti-CD4, que previnem a ligação de gp120; e (3) a habilidade do CD4 recombinante em conferir suscetibilidade à infecção por HIV-1 transfectando células humanas que normalmente não expressam CD4.

A expressão do CD4 apenas não é suficiente para mediar a entrada do HIV-1. Correceptores essenciais para a entrada do vírus incluem membros da família de receptores das quimiocinas, que são receptores acoplados a proteínas G para quimiocinas pró-inflamatórias. Eles incluem o CCR5, que normalmente responde às quimiocinas RANTES, MIP-1α, MIP-1β, e CXCR4, que normalmente se ligam ao SDF-1. O CCR5 e CXCR4 são expressos diferenciadamente em células humanas normais que servem como alvos da infecção pelo HIV-1 e estão envolvidos de maneira importante no tropismo celular e tecidual do HIV-1 e na transmissão e patogênese viral.

O HIV-1 pode se replicar em outras células, além dos linfócitos T auxiliadores, que expressam CD4 em sua superfície. Tais células incluem macrófagos teciduais, células de Langerhans da pele, células microgliais e células multinucleadas gigantes do sistema nervoso central (SNC). Essas células geralmente expressam quantidades menores de CD4 em suas superfícies, mas, em cada caso, elas expressam uma ou mais moléculas correceptoras. Outros tipos celulares — incluindo neurônios, células gliais, células do epitélio gastrintestinal e do epitélio renal — podem suportar a infecção pelo HIV-1, mas o significado fisiopatológico de tais achados acerca da patogênese viral *in vivo* ainda é incerto.

Patogênese Viral

As doenças retrovirais são tipicamente caracterizadas por restrição da expressão do gene viral, latência e longa persistência do vírus diante da resposta imunológica significativa do hospedeiro. A partir de estudos de coorte de indivíduos infectados pelo HIV-1 antes da era da terapia antirretroviral de alta eficiência (HAART, de *highly active antiretroviral therapy*), estimava-se que entre 26 e 36% dos indivíduos infectados pelo HIV-1 desenvolviam AIDS após sete anos de infecção e que, adicionalmente, 40% desenvolviam sinais menores de disfunção imunológica. Esse curso clínico protraído sugere que a expressão do genoma do HIV-1 *in vivo* é infrarregulada (*downregulated*) quando comparada com a infecção *in vitro* de linfócitos pelo HIV-1, que é caracterizada pela infecção viral lítica explosiva.

No entanto, a quiescência clínica pode ser enganosa, e a Figura 394-6 descreve a história natural da infecção pelo HIV-1 em seres humanos como um contínuo de replicação viral e progressiva destruição de linfócitos. A infecção inicial pelo HIV-1, com frequência, causa uma síndrome viral aguda, com manifestações multiformes tipicamente caracterizadas por febre, linfadenopatia, faringite e exantema. Outros sintomas e sinais que podem ocorrer com a infecção aguda pelo HIV-1 incluem mialgias e artralgias, leucopenia, trombocitopenia, náusea, diarreia, cefaleia e encefalopatia. Durante essa fase primária da infecção, a contagem de linfócitos $CD4^+$ no sangue pode ser normal ou ligeiramente diminuída, mas os linfócitos $CD4^+$ no tecido linforreticular associado ao intestino e nos linfonodos são amplamente infectados e rapidamente depletados, causando uma grande perda das funções de células T $CD4^+$ auxiliares, perda esta que é permanente, quantitativa e qualitativa. Independentemente da presença ou ausência de sintomas discerníveis durante a infecção primária, o surgimento de

marcadores imunes do hospedeiro e virais de infecção ocorre em um processo ordenado (Fig. 394-7). Imediatamente após a transmissão viral, ocorre uma fase de eclipse, durante a qual o vírus se replica nos tecidos mucosos, nos gânglios linfáticos e no tecido linfoide associado ao intestino, mas nem os vírus nem os anticorpos virais específicos são detectados no plasma. Isso é seguido por uma elevação exponencial do RNA viral (estágio Fiebig I) e do RNA viral e antígeno p24 (estágio Fiebig II) no plasma, enquanto os anticorpos virais ainda não são detectáveis. No pico de viremia plasmática, os títulos tipicamente atingem 10^6 a 10^8 vírions/mL. Clinicamente, os estágios Fiebig I e II são importantes porque os pacientes estão altamente infecciosos, muitas vezes, sintomáticos, e, com frequência, buscam atenção médica, mas os testes de anticorpos rápidos são negativos. Para diagnosticar a infecção aguda pelo HIV-1, os clínicos devem ter um alto índice de suspeita clínica e solicitar testes de RNA para HIV-1, além de testes de anticorpos. A típica "janela" de período durante o qual um paciente é negativo para anticorpos contra o HIV-1, mas positivo para o vírus, é de cerca de 12 dias, mas varia de 9 a 18 dias. Esse período anticorpo-negativo e vírus-positivo dura geralmente de 7 a 21 dias, contados a partir da exposição inicial (e infecção), persistindo por até duas semanas antes de os anticorpos específicos para HIV-1 serem detectáveis por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) com proteínas recombinantes de alta sensibilidade. A confirmação do HIV-1 baseada no aparecimento dos anticorpos para múltiplas proteínas virais, no Western immunoblot, geralmente ocorre dentro de 1 semana ou 2. Em raros casos, a soroconversão de anticorpos ocorre em até 3 ou até 6 meses após a data presumida da infecção. Depois de um pico de viremia, a replicação do HIV-1 é de alguma forma infrarregulada por mecanismos de defesa do hospedeiro e da resolução do estado infeccioso pró-inflamatório agudo, embora a replicação viral não seja contida. Mesmo durante os estágios clinicamente latentes da infecção, mantém-se uma replicação viral substancial, levando à progressiva destruição de células $CD4^+$. Isso serve como fundamento lógico para estudos clínicos que avaliam a utilidade e o risco-benefício de terapias antivirais iniciadas nos estágios iniciais da infecção, uma questão que ainda não foi bem respondida.

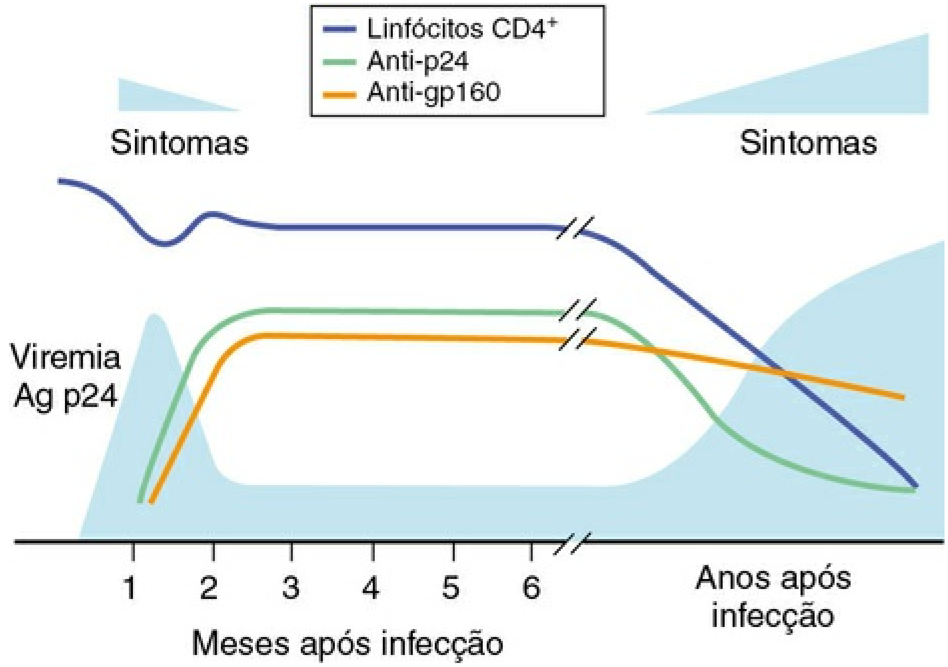

FIGURA 394-6 Modelo de história natural para a infecção por HIV-1.
A viremia denota vírus livre no plasma, Ag p24 g denota antígeno p24 viral circulante no plasma, e anti-p24 e anti-gp160 correspondem a anticorpos contra as proteínas do núcleo e do envelope.

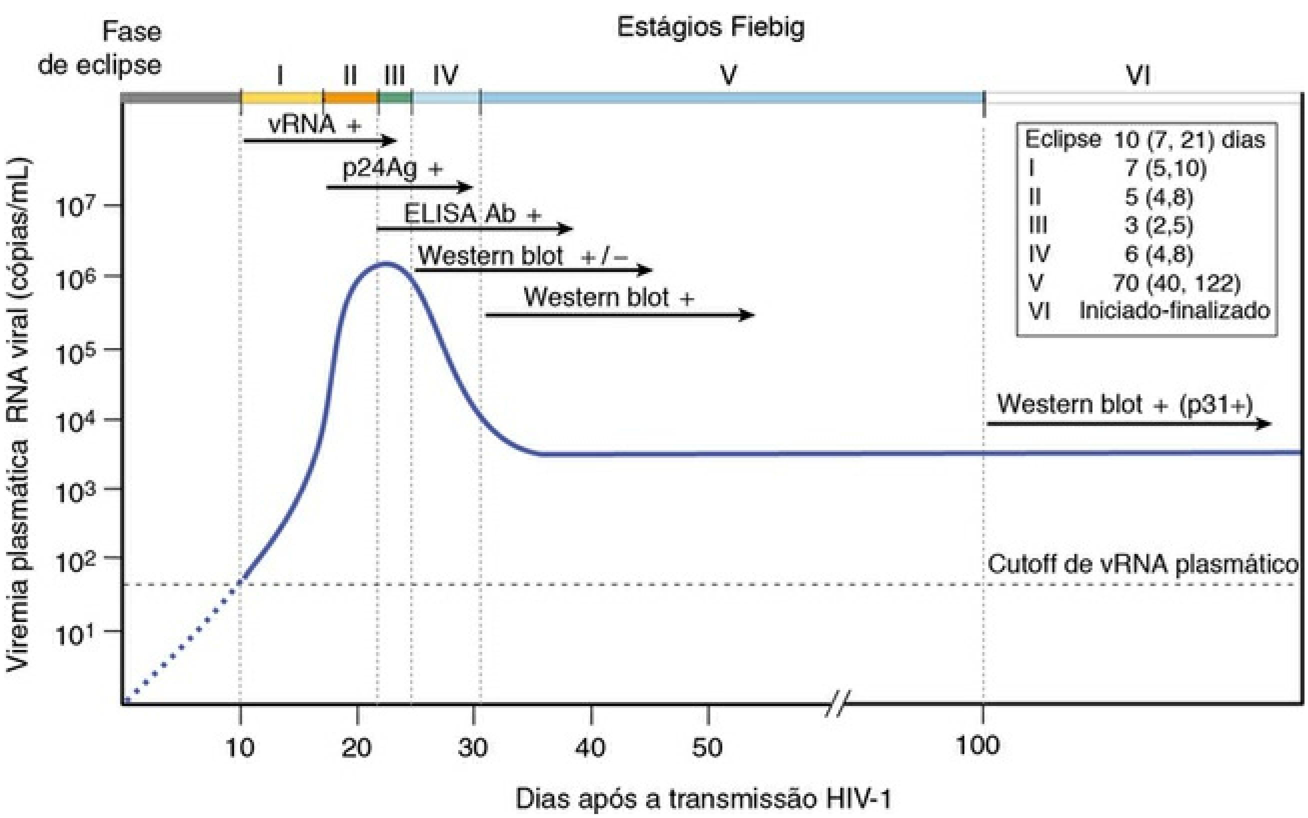

FIGURA 394-7 Marcadores laboratoriais e estadiamento clínico agudo e precoce na infecção pelo HIV-1.
A transmissão do HIV-1 é seguida por um aparecimento sequencial de marcadores virais e anticorpos do hospedeiro no plasma. A duração média (com os intervalos de confiança de 95% em parênteses) de cada estágio clinicopatológico é descrito em detalhe *interno.* (Adaptado de Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS. 2003;17:1871-1879.)

Os mecanismos biológicos precisos responsáveis pelos efeitos citopáticos e pelas

propriedades imunossupressivas do HIV-1 *in vivo* ainda não são conhecidos. O DNA proviral do HIV-1 clonado por técnicas moleculares, transfectado em células humanas, mostrou conter todas as informações necessárias para gerar o vírus infectante e citopatogênico em culturas de células. A expressão de proteínas de HIV-1 em linfócitos ativados levou ao bloqueio do ciclo celular em G_2 e à morte celular em aproximadamente 2 dias. O HIV-1 por si só apresenta efeito citopático direto contra os linfócitos $CD4^+$ *in vitro* e *in vivo*. A expressão apenas do envelope do HIV-1 nos linfócitos já é suficiente para induzir a fusão de células com células $CD4^+$ normais não infectadas, sugerindo que a formação de sincício mediada pela interação gp120-CD4 pode contribuir para a perda celular *in vivo*. Outros mecanismos de perda de células $CD4^+$ também podem ocorrer. A proteína gp120 do envelope do HIV-1 livre de células adsorve as células $CD4^+$ e pode servir como um antígeno para mediar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos e para constituir um alvo para a citotoxicidade direta de células T, quando processadas por células apresentadoras de antígenos. No SNC de indivíduos infectados, nos quais predomina a infecção das células da linhagem monocítica-macrofágica, mecanismos adicionais de disfunção celular e orgânica estão presentes. Acredita-se que esses mecanismos incluam a produção de fatores citotóxicos por parte das células infectadas e interferência nos fatores neurotrópicos, levando ao clinicamente reconhecido complexo demência-AIDS (Capítulo 401).

Apesar do desconhecimento sobre os mecanismos precisos responsáveis pela destruição dos linfócitos $CD4^+$ e da disfunção imunológica, a magnitude da replicação continuada do HIV-1 na ausência de terapia antirretroviral efetiva e sua relação com a evolução da doença são claras. Desfechos como morte ou doença definidora de AIDS estão relacionados à carga viral plasmática cerca de 6 meses após a infecção, no chamado *set point*, e a terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART), que reduz a carga viral e melhora a evolução clínica da doença. A introdução do HAART esclareceu a extraordinária dinâmica da replicação viral contínua e o elevado *turnover* de células infectadas por HIV-1 na fase crônica, que são responsáveis pela patogênese da doença e que justificam a introdução precoce da terapia antirretroviral. Essa terapia, combinada com a análise cinética das curvas de decaimento da carga viral plasmática, revelou que o tempo de vida do HIV-1 no plasma é de menos de 6 horas, o dos linfócitos $CD4^+$ ativados do tecido linforreticular produzindo vírus é de menos de 1,2 dia e uma taxa de produção de vírus tão alta quanto 10 bilhões de partículas de HIV-1 por dia liberadas na circulação. As medidas de carga viral plasmática refletem esse equilíbrio dinâmico, essa reiteração extraordinária, incessante do ciclo de vida do HIV-1: infecção celular, produção viral, morte celular, infecção de novas células por novos vírus liberados e assim por diante. Não é surpreendente que a evolução clínica medida pelo tempo até o diagnóstico de AIDS ou até a morte por AIDS se relacione, de forma significativa, com a carga viral plasmática, apesar de outros fatores, incluindo níveis de células T ativadas, serem também importantes para o prognóstico. Com o advento da HAART, a replicação viral *in vivo* pode ser praticamente eliminada por períodos prolongados de meses ou anos. Contudo, a toxicidade da terapia é cumulativa, e a população residual de linfócitos T $CD4^+$ de memória latentemente infectados (com um tempo de vida medido em anos)

ainda é o maior obstáculo para a cura da infecção.

Fatores imunes e imunogenéticos do hospedeiro contribuem para a contenção parcial da replicação do HIV-1 *in vivo*. Os anticorpos neutralizantes, a citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos, a citotoxicidade dependente de anticorpos mediados pelo complemento, a citotoxicidade mediada por linfócitos T citotóxicos específicos para vírus restrita ao MHC e a citotoxicidade mediada por células *natural killer* (NK) apresentam atividade contra o HIV-1 *in vitro* e podem desempenhar um importante papel na infrarregulação da replicação viral. A evidência mais convincente sobre o papel de destaque das células T citotóxicas na contenção viral vem de estudos em seres humanos em que o escape de mutantes virais têm sido detectados e de estudos em primatas em que a carga viral plasmática aumentou drasticamente após a eliminação de células $CD8^+$ pela administração de anticorpos monoclonais. Contudo, as células T $CD8^+$, ou *killer*, perdem sua habilidade de combater a infecção por HIV-1 com o tempo, devido à persistência do vírus em grande número no corpo do paciente infectado. Essa "exaustão das células T" pode ser causada pela atividade aumentada de uma proteína receptora de células T, de morte programada 1 (PD-1), cujo ligante (PD-L1) está localizado nas células apresentadoras de antígeno. Essa interação diminui a capacidade de ativação das células T, refletindo uma via normal de redução das respostas imunes para prevenir as consequências de uma citotoxicidade descontrolada.

A variabilidade genética é uma característica marcante do HIV-1. A variabilidade do genoma do HIV-1 é característica dos retrovírus em geral, porque a transcrição reversa do RNA viral em DNA proviral e a transcrição do DNA proviral no RNA genômico viral não são submetidas aos mecanismos celulares de revisão de leitura. A taxa de erro na incorporação de nucleotídeos pela transcriptase reversa viral é da ordem de 10^{-4} nucleotídeo/ciclo de replicação. Como o genoma do HIV-1 apresenta cerca de 10^4 nucleotídeos, essa elevada taxa de erro na incorporação de nucleotídeos significa que as cepas que infectam ou que são isoladas dos pacientes devem ser descritas como "quase-espécies", compostas por populações virais intimamente relacionadas, porém com genomas virais distintos. Tais mutações no genoma do HIV-1 levam à resistência viral aos inibidores da transcriptase reversa, aos inibidores da protease e aos inibidores de fusão, possibilitando a evasão dos mecanismos adaptativos humorais e celulares do sistema imunológico. A variabilidade genética também pode promover outras mudanças biológicas no vírus ao longo do tempo, incluindo tropismo celular alterado. Os pacientes que desenvolvem linhagens virais predominantes que utilizam o correceptor CXCR4, por exemplo, geralmente têm um declínio acelerado da contagem de células CD4+ e apresentam um prognóstico clínico menos favorável. Em termos de população global, a variabilidade no HIV-1 pode ser reconhecida nos relacionamentos filogenéticos entre linhagens virais (Fig. 394-8). Os vírus HIV-1 são compostos de quatro grupos distintos: M, N, O e P. O grupo M é responsável por 99% das infecções disseminadas pelo mundo. Os grupos N, O e P são restritos ao centro-oeste da África. Acredita-se que os grupos de HIV-1 M, N, O e P representem introduções distintas do vírus na população humana a partir de primatas africanos no início do século XX, provavelmente como consequência de exposição sanguínea direta. Os vírus do grupo M podem ser ainda mais subdivididos

pela filogenia em subtipos de A a K. Apesar de essas distinções filogenéticas permitirem a realização de rastreamento, através de epidemiologia molecular, na população, existem poucas evidências sugerindo que os diferentes grupos virais e subtipos diferem clinicamente de maneira significativa. Todos são patogênicos em seres humanos.

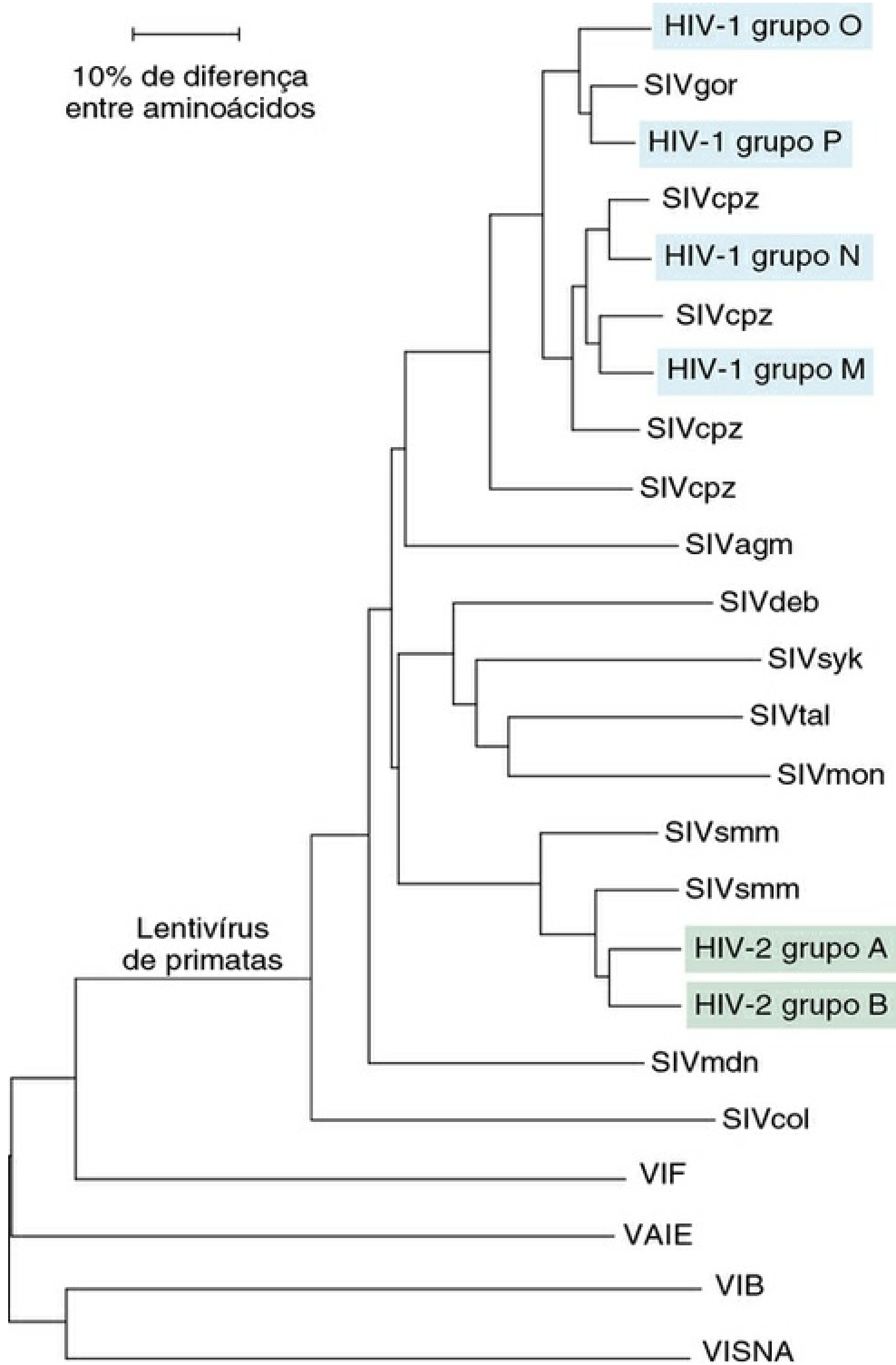

FIGURA 394-8 Relações filogenéticas entre HIV-1, o HIV-2 e outros lentivírus inferidas a partir de sequências da proteína pol.
Sequências do HIV-1 pandêmico grupo M (grupo "principal") e do HIV-1 grupo N menos amplamente distribuído com vírus de chimpanzé SIVcpz. O conjunto de grupos de HIV-1 O e P com vírus de gorila SIVgor. Conjunto de grupos de HIV-2 A e B com vírus de sooty mangabeys SIVsmm. Lentivírus de primatas mais divergentes (SIVagm = macaco verde africano; SIVdeb = macaco De Brazza's; SIVsyk = macaco Sykes; SIVtal = macaco Talapoin; SIVmon = macaco Mona; SIVmnd = macaco Mandrill; SIVcol = macaco Colobus) e lentivírus de vertebrados inferiores (VIF = vírus da imunodeficiência felina); VAIE = vírus da anemia infecciosa equina; VIB: vírus da imunodeficiência bovina; VISNA = vírus visna de ovinos) também são representados. O comprimento dos ramos horizontais são desenhados em escala e podem ser usados para inferir o percentual de diferença entre as sequências de proteína pol em diferentes linhagens virais.

Vírus da imunodeficiência humana tipo 2

Após a descoberta do HIV-1 como a causa da pandemia global de AIDS, foram identificados pacientes na África Ocidental com sintomas semelhantes aos da AIDS, cujos anticorpos não reagiam com o HIV-1, mas sim com um lentivírus relacionado, isolado de macacos rhesus mantidos em cativeiro nos Estados Unidos, em centros de primatologia, e de macacos sooty mangabey de vida selvagem no oeste da África. Estes últimos dois vírus símios são geneticamente indistinguíveis, e isso tornou claro que uma nova doença semelhante à AIDS foi identificada no oeste da África, originada a partir da transmissão zoonótica de um vírus de macacos sooty mangabeys (SIVsmm). O novo vírus humano foi designado como o HIV-2 para distingui-lo do HIV-1. Uma extensa investigação sobre lentivírus levou à identificação de espécies de lentivírus filogeneticamente distintos, porém relacionados a aproximadamente 40 espécies de primatas africanos (Fig. 394-8).

Apesar de originalmente estar restrito geograficamente à África Ocidental, o HIV-2 tem sido identificado em pacientes na Europa, nos Estados Unidos, na América do Sul e na Índia. O HIV-2 tem 40 a 50% de similaridade com o HIV-1 na homologia da sequência global de nucleotídeos. Existem duas diferenças principais na organização genômica do HIV-1 e HIV-2. O gene *vpu* do HIV-1 não está presente no HIV-2, e o HIV-2 contém um gene adicional, *vpx*, na sua região central que não está presente no HIV-1. O vpx é uma proteína de 18 kD que está envolvida no transporte nuclear do complexo de pré-integração do HIV-2 em células que não estão em divisão. Em relação aos antígenos, HIV-2 e HIV-1 são distintos, com máxima reatividade cruzada em proteínas estruturais e mínima em proteínas do envelope. Testes licenciados do ELISA para detecção de infecção por HIV-1 também incluem antígenos para HIV-2.

Da mesma maneira que o HIV-1, o HIV-2 infecta células $CD4^+$ de forma seletiva. Embora o HIV-2 seja capaz de causar imunodeficiência profunda e uma síndrome de AIDS indistinguível daquela causada pelo HIV-1, as evidências sugerem que o HIV-2 pode ser menos virulento do que o HIV-1 e que cause a doença em uma pequena parcela de indivíduos e após um período mais prolongado. Além disso, a transmissão de HIV-2 é menor do que a do HIV-1 e, como consequência, a prevalência de HIV-2 está diminuindo.

A descoberta de dois tipos distintos de vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2), intimamente relacionados aos primatas africanos (SIVcpz em chimpanzés e SIVsmm em sooty mangabeys), sugeriu uma origem interespécies (zoonótica) do HIV-1 e do HIV-2. Essa conclusão foi confirmada por estudos de epidemiologia molecular que identificaram inequivocamente, na região centro-oeste da África, chimpanzés da subespécie *Pan troglodytes troglodytes* como a fonte do HIV-1 pandêmico (HIV-1 do grupo M) e o sooty mangabeys (*Cercocebus atys*) na África Ocidental como a fonte de HIV-2. Um recente achado intrigante é que os grupos de HIV-1 mais próximos, O e P, são vírus que infectam naturalmente gorilas, levantando a possibilidade de que essa segunda grande espécie de símios superiores representa um reservatório natural do HIV-1.

Leituras sugeridas

Coiras, N., Lopez-Huertas, Perez-Olmeda, M., et al. Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7:798–812. *Revisão dos mecanismos moleculares envolvidos no estabelecimento da latência do HIV-1, reservatórios celulares e futuras perspectivas para alvos de persistência viral.*

Haase, A. T. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature*. 2010; 464:217–223. *Vulnerabilidades potenciais virais no portal da mucosa de entrada nos estágios iniciais da infecção.*

International H.I.V. Controllers Study. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science*. 2010; 330:1551–1557. *Revisão dos polimorfismos que aumentam ou reduzem a possibilidade de controle prolongado da infecção por HIV.*

McMichael, A. J., Borrow, P., Tomaras, G. D., et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10:11–23. *Revisão das características dos hospedeiro e virais que determinam o desfecho da infecção por HIV.*

395

Prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Carlos Del Rio

A prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) exige uma profunda compreensão da epidemiologia da infecção pelo HIV e conhecimento científico sobre o comportamento humano. Só assim estratégias de prevenção com bases científicas podem ser concebidas e implementadas. O HIV foi identificado em praticamente todos os corpos líquidos e tecidos, incluindo sangue, sêmen, secreções vaginais, saliva, lágrima, leite materno, líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico, urina e líquidos obtidos a partir de lavado broncoalveolar. No entanto, a transmissão do HIV ocorre principalmente por meio da exposição a sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno. O HIV também tem sido transmitido através de órgãos transplantados, incluindo os rins, fígado, coração, pâncreas e osso.

O advento da terapia antirretroviral tem resultado em novos desafios no campo da prevenção contra o HIV, e a preocupação com os relatos de aumento de infecções sexualmente transmissíveis entre indivíduos infectados por HIV tem resultado em novas orientações de prevenção da transmissão do HIV nos cuidados médicos de pessoas infectadas pelo HIV.

Modos de transmissão e prevenção do HIV

Transmissão Sexual

O contato sexual é o modo predominante de transmissão do HIV no mundo todo. No entanto, a distribuição geográfica dos casos atribuíveis à transmissão homossexual ou heterossexual varia acentuadamente. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos sexualmente transmissíveis relatados tem ocorrido pela atividade homossexual masculina, e a transmissão heterossexual contribui apenas com uma pequena, embora crescente, proporção de casos. Em contrapartida, a transmissão heterossexual é o principal modo de transmissão no mundo e é o principal modo de transmissão da doença na África. Tal como em outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) (Capítulo 293), o HIV se dissemina bidirecionalmente e parece mais eficientemente transmitido de homem para mulher. A transmissão sexual do HIV é relativamente ineficiente, mas fatores comportamentais e biológicos influenciam o risco de transmissão do HIV em uma determinada relação sexual. Em particular, a coexistência de uma DST (mais

notavelmente a presença de doença genital ulcerativa) aumenta muito a infectividade, bem como a suscetibilidade do indivíduo. Em um estudo realizado em Rakai, Uganda, não houve casos de transmissão entre casais heterossexuais sorodiscordantes quando os parceiros infectados tinham um nível sérico de RNA de HIV inferior a 1.500 cópias/mL. O risco de aquisição de HIV por relação foi estimado como sendo de 5 a cada 10.000 relações insertivas vaginais desprotegidas até 50 a cada 10.000 relações receptivas anais desprotegidas. No entanto, o risco não é estável e varia dependendo do estágio da infecção é maior no início da infecção pelo HIV e na infecção avançada, sugerindo, assim, que a carga viral do parceiro é o mais forte preditor do risco de transmissão, com o risco sendo maior quando a carga viral é maior.

Prevenção

A abstinência é a única forma absoluta de impedir a aquisição da infecção pelo HIV pela via sexual. As pessoas que mantiveram uma relação monogâmica recíproca desde meados da década de 1970 têm risco extremamente baixo de adquirir a doença; contudo, a garantia de que ambos os parceiros tenham permanecido "fiéis" às vezes é difícil de confirmar. Estratégias para a prevenção da transmissão sexual do HIV têm se concentrado na redução do comportamento sexual inseguro, incentivando o uso de preservativo e tratando as infecções sexualmente transmissíveis.

Em situações em que a decisão de se envolver em uma atividade sexual é tomada e o estado de HIV do parceiro é positivo, desconhecido ou duvidoso, devem ser adotadas práticas sexuais seguras ("sexo seguro") (Tabela 395-1). A masturbação mútua é considerada "segura", partindo-se do princípio de que não seja traumática nem seguida pela ingestão de líquidos corporais, como sêmen ou secreções vaginais. A probabilidade de transmissão do HIV pela saliva durante contato oral-oral e oral-genital é extremamente baixo, mas não zero. Usar preservativo é o meio mais eficaz de prevenção da infecção pelo HIV entre os indivíduos que praticam sexo oral, vaginal ou anal. O uso consistente de preservativos de látex demonstrou ser efetivo na prevenção da transmissão do HIV em nível individual e populacional. Múltiplos estudos epidemiológicos de casais heterossexuais nos quais um parceiro é HIV-positivo e o outro é HIV-negativo indicam que o uso correto e consistente de preservativos pode reduzir significativamente a transmissão do HIV e de outras doenças sexualmente transmissíveis.

Tabela 395-1
Garantias de segurança em ordem de imunização sexual

SEGUROs
Abstinência Relação monogâmica com um parceiro sexual Sexo manual (masturbação manual) Beijo Relação com preservativo de látex
INSEGUROS
Intercurso sexual com preservativo de "pele natural" Intercurso com preservativo lubrificado com produtos à base de petróleo Sexo orogenital desprotegido Intercurso vaginal desprotegido Intercurso anal desprotegido

Para ser efetivo, no entanto, o preservativo deve ser feito de látex e utilizado de forma adequada. Preservativos de pele natural não devem ser utilizados porque não impedem a transmissão do HIV. Lubrificantes à base de petróleo aumentam o risco de ruptura dos preservativos de látex e devem ser evitados.

Se necessários, lubrificantes aquosos, tais como K-Y gel, devem ser utilizados

Ambos os parceiros devem ser bem informados sobre o uso correto do preservativo. Discussões sobre o uso devem ocorrer antes que surja a necessidade e, idealmente, a colocação do preservativo deve ser praticada com antecedência. Um novo preservativo deve ser usado para cada ato sexual, e cada preservativo deve ser utilizado apenas uma vez. A eficácia dos preservativos em impedir a transmissão heterossexual do HIV foi estimada em 87%, mas pode variar de 60 a 96%. Muitos fatores podem afetar a eficácia dos preservativos na redução do risco de transmissão do HIV, como ruptura, saídas e deslizamentos do preservativo. A eficácia dos preservativos durante o sexo anal é provavelmente mais baixa porque a ruptura e o deslizamento do preservativo podem ser consideravelmente mais frequentes do que no sexo vaginal. Assim, embora seu uso durante a relação seja considerado sexo mais "seguro", não é totalmente seguro.

Três ensaios clínicos randomizados demonstraram benefício protetor da circuncisão masculina, com redução do risco de aquisição de infecção pelo HIV por meio de relações heterossexuais de aproximadamente 60%.[1-3] Este benefício não foi confirmado para homens que fazem sexo com homens.

A terapia antirretroviral pode influenciar a infectividade e o risco subsequente de transmissão por contato sexual. Dados recentes parecem sugerir que o risco para a transmissão do HIV de um paciente recebendo terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) com carga viral abaixo do limite de detecção dos ensaios atuais (<50 cópias/mL) é extremamente baixa. No entanto, mesmo com a utilização de terapêutica antirretroviral combinada e na presença de supressão do RNA do HIV no plasma, o DNA proviral foi detectado nas células seminais de homens e nas secreções genitais de mulheres infectadas. Assim, qualquer efeito protetor dos antirretrovirais sobre a transmissão

sexual do HIV pode ser parcial e não tornar uma pessoa completamente não transmissora da infecção. Estudos em andamento também estão avaliando a possibilidade de uso de antirretrovirais para prevenção do HIV, quando administrados profilaticamente para não infectados pelo HIV, mas indivíduos em risco (profilaxia pré-exposição). Em um estudo clínico randomizado, a administração diária de tenofovir mais entricitabina coformulada para homens que têm relações sexuais com outros homens diminuiu o risco de infecção pelo HIV em 44%.[4] Da mesma forma, um gel vaginal de tenofovir levou a uma de redução no risco de infecção por HIV de 39% entre as mulheres.[5] Além disso, antirretrovirais podem ser administrados após a exposição para prevenir a aquisição do HIV (profilaxia pós-exposição). Em 2005 os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) publicaram diretrizes para a profilaxia com antirretrovirais pós-exposição, ou seja, após exposição sexual, uso de drogas injetáveis, e outras exposições não ocupacionais ao HIV (Leituras Sugeridas). Nessas diretrizes recomenda-se que pessoas que procuram assistência em até 72 horas após a exposição não ocupacional a sangue, secreções genitais, ou outros fluidos corporais potencialmente infectados de uma pessoa com infecção por HIV conhecida seja oferecida terapia antirretroviral por um período de 28 dias. Em contraste, o aciclovir não efetividade na prevenção da transmissão do HIV.[6]

Transmissão do HIV em Usuários de Drogas Intravenosas

O principal modo de transmissão do HIV em usuários de drogas intravenosas (UDIV) é o compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas. O compartilhamento da parafernália de injeção ("seringas, agulhas etc.") é usual entre UDIV e é reforçado pelo ambiente cultural, econômico e legal na comunidade dos UDIV. O risco de transmissão do HIV é maior entre os UDIV que compartilham seringas e agulhas e usam drogas que são injetadas com mais frequência, como a cocaína. O HIV é transmitido frequentemente de um UDIV aos seus parceiros sexuais heterossexuais e homossexuais através da relação sexual e, por fim, o vírus pode ser transmitido aos seus filhos através da exposição perinatal. Muitos casos de transmissão heterossexual, incluindo a transmissão a partir de profissionais do sexo, estão associados ao uso de drogas intravenosas.

Prevenção

O principal modo de prevenção da transmissão do HIV em UDIV é, em primeiro lugar, interromper o uso de drogas intravenosas. Programas educacionais que são culturalmente sensíveis e orientados para públicos jovens têm maior chance de evitar o uso de drogas. O acesso aos centros de tratamento é a melhor abordagem para os indivíduos que já utilizam drogas intravenosas. No entanto, cerca de 80% dos usuários de drogas ativos nos Estados Unidos não estão em tratamento contra o uso abusivo de substância por escolha própria ou pela indisponibilidade dos centros de tratamento. Para os UDIV que não desejam buscar tratamento ou que não têm acesso ao tratamento, a forma mais eficaz de prevenir a infecção pelo HIV é evitar o compartilhamento de agulhas e equipamentos de injeção de drogas. Onde há redução do suprimento de

equipamentos de injeção de drogas, as agulhas e seringas devem ser limpas após cada utilização, de preferência com solventes viricidas facilmente acessíveis, como hipoclorito de sódio (diluído 1:10). Algumas comunidades têm adotado programas de redução de danos que fornecem gratuitamente agulhas e seringas para UDIV e há fortes indícios de que esses programas, quando implementados corretamente, são eficientes em reduzir a transmissão do HIV, não resultando em aumento do uso da droga entre os participantes. Como com a transmissão sexual, os dados preliminares de Vancouver, no Canadá, sugerem que o teste voluntário de HIV, seguido pela terapia antirretroviral pode diminuir a transmissão do HIV em usuários da droga. Entretanto, a eficácia de muitos programas na comunidade é limitada por barreiras culturais, incluindo a falta de confiança, o medo de perseguição, equívocos quanto à prevalência da infecção pelo HIV na população local usuária de drogas, bem como o uso de linguagem ineficaz na transmissão de mensagens anti-HIV pela equipe do programa. Quando combinada com a relativa escassez de recursos para o tratamento de adição a drogas endovenosas, a educação anti-HIV entre os UDIV que, em última análise, resulta em mudanças comportamentais, continua a ser uma meta desafiadora de prevenção do HIV.

Transmissão do HIV por Produtos do Sangue e de Outros Tecidos

O HIV pode ser transmitido por transfusão de sangue e de produtos do sangue de um único doador, incluindo sangue total, plasma fresco congelado, de eritrócitos, crioprecipitado, fatores de coagulação e plaquetas. A exclusão confidencial de doador, bem como a instituição da testagem de anticorpos anti-HIV em 1985, seguida de testes adicionais para anticorpos contra o HIV-2 e o antígeno p24 em 1996 e a testagem de ácidos nucleicos em 2002 reduziram o risco de infecção pelo HIV por transfusão de sangue ou de produtos sanguíneos para cerca de 1 em cada 2.135.000.

A transmissão do HIV por transplante de fígado, coração, rins, pâncreas, ossos e, possivelmente, pele tem sido relatada. Em contrapartida, tecidos relativamente avasculares, como córneas e tecidos processados, não foram associados à transmissão.

Prevenção

A adoção dos testes de anticorpos anti-HIV de sangue e de produtos sanguíneos doados em 1985 teve o efeito mais drástico sobre a redução da incidência de transmissão relacionada com a transfusão. Quando combinada com autoexclusão voluntária e testes de ácidos nucleicos, a oferta de sangue tornou-se relativamente livre do HIV. A eficácia da autoexclusão é limitada, no entanto, por pressões sociais. Os programas de autoexclusão são mais eficazes quando os doadores se sentem livres, quando há centros de testagem voluntárias facilmente disponíveis em outros locais da comunidade e quando os programas encorajam potenciais doadores de sangue para que busquem os centros de doação por si mesmos e não em grupos. Processos de inativação térmica para concentrados de crioprecipitado e de fator de coagulação praticamente eliminaram a

transmissão de HIV pela utilização desses produtos. Outros produtos, como preparações de imunoglobulina e vacinas contra hepatite B, são produzidos por métodos que inativam o HIV e nunca foram associados à sua transmissão.

Além disso, as doações de sêmen e ossos de doador vivo devem ser colocadas de quarentena até que testes posteriores excluam definitivamente a possibilidade de retardo na soroconversão do doador.

Transmissão de HIV aos Profissionais de Saúde

A transmissão do HIV na prestação de cuidados de saúde foi objeto de intensa investigação ao longo de todo o curso da epidemia. A porcentagem de profissionais da saúde com AIDS para os quais "não se identificou o risco" de infecção por HIV manteve-se baixa (<10%) e não aumentou ao longo do tempo, apesar do aumento extraordinário do número de casos de AIDS e concomitante exposição dos profissionais de saúde aos doentes com infecção por HIV. Mais importante ainda, estudos detalhados que analisaram o risco de exposições específicas, como perfurações com agulha e exposição de mucosas, têm demonstrado risco muito baixo de aquisição da doença no local de trabalho. Mais de 3.628 profissionais da saúde foram prospectivamente examinados em estudos de vigilância meticulosamente desenhados em s 10 unidades de saúde de alta incidência. O risco global de soroconversão após uma perfuração percutânea com agulha contaminada por uma fonte sabidamente HIV-positiva é de 0,3% por exposição. Em um estudo retrospectivo conduzido pelos Centros para Controle e Prevenção de Doença dos EUA (CDC), verificou-se que o risco de transmissão do HIV para os profissionais de saúde é mais elevado quando o dispositivo que provocou a lesão estava visivelmente contaminado com sangue, quando foi utilizado para a inserção em uma veia ou artéria, quando causou um ferimento profundo, ou quando o paciente-fonte morreu até 2 meses após a exposição. Embora exposição de mucosas ao sangue HIV-positivo tenha resultado em soroconversão em pelo menos cinco profissionais de saúde, o risco de transmissão estimado é de 0,09%. Nenhuma transmissão ocorreu após a exposição a líquidos corporais, exceto com sangue ou líquidos visivelmente contaminados com sangue. Embora o potencial de transmissão de HIV a profissionais de saúde exista claramente, o risco de infecção é inerentemente baixo e pode ser ainda mais reduzido seguindo-se as precauções de rotina para evitar a transmissão.

Prevenção

Em agosto de 1987, o CDC publicou orientações destinadas a minimizar a exposição de profissionaia de saúde a sangue e líquidos corporais que podem estar infectados com agentes patogênicos transmitidos por sangue como o HIV. As orientações, atualizadas em junho de 2001 e junho de 2005 (disponível em: http://www.aidsinfo.nih.gov/) ainda são o principal modo de prevenção contra o HIV entre os profissionais de saúde. As denominadas "precauções universais? são baseadas na premissa de que qualquer paciente pode estar infectado com agentes infecciosos sanguíneos e pode ser difícil, se não impossível, diferenciar as pessoas com infecção das não infectadas. Todas as

amostras contendo sangue ou líquido contendo sangue obtido de qualquer paciente devem ser consideradas de risco e tratadas como tal (Tabela 395-2). O uso das precauções universais ajuda a minimizar a transmissão de muitas doenças transmissíveis, além do HIV.

Tabela 395-2

Resumo de precauções universais

Amostras, incluindo sangue, produtos do sangue e líquidos corporais, obtidas a partir de qualquer paciente devem ser consideradas de risco e potencialmente infectadas com agentes transmissíveis.
A lavagem das mãos deve ser realizada antes e depois de contato com o paciente, após a remoção das luvas e imediatamente se as mãos estiverem visivelmente contaminadas com sangue.
As luvas devem ser usadas quando houver chance de as mãos entrarem em contato com sangue ou fluidos corporais.
Aventais, óculos de proteção e máscaras devem ser usados sempre que houver risco de ocorrência de respingos, espirramento ou aerossolização de sangue ou fluidos corporais.
Objetos perfurocortantes (afiados) devem ser manuseados com grande cuidado e eliminados nos recipientes impermeáveis.
As agulhas utilizadas nunca devem ser manipuladas, dobradas, quebradas, ou reencapadas.
Sangue extravasado deve ser manuseado inicialmente por absorção com toalhas descartáveis e limpeza da área com água e sabão, seguida por desinfecção com solução 1:10 de hipoclorito sódio de uso doméstico.
Os equipamentos reutilizáveis devem ser descontaminados pelo calor ou, quando o calor é impraticável, com um agente de limpeza micobactericida.
Máscaras ou aparelhos de ventilação mecânica devem estar disponíveis em áreas onde procedimentos de ressuscitação cardiopulmonar são prováveis.
Os profissionais de saúde com pele descoberta, lesões abertas ou dermatites ativas devem evitar contato direto com o paciente e não devem manusear equipamentos ou materiais contaminados.
Quartos isolados não são necessários para cuidados de rotina; em circunstâncias selecionadas, entretanto, tais como a presença de uma doença oportunista transmissível concomitante, podem justificar isolamento respiratório, entérico ou de contato.

A lavagem das mãos é a pedra angular das precauções universais, como o é para todas as práticas de controle de infecção. As luvas devem ser usadas quando há possibilidade de derramamento de sangue ou líquidos orgânicos. As luvas nunca devem ser lavadas e devem ser trocadas depois de sujas ou após contaminação grosseira, com lavagem das mãos imediatamente após a remoção das luvas. A lavagem das mãos pode ser realizada com água e sabão ou com géis de limpeza à base de álcool disponíveis comercialmente. Roupas, óculos de proteção e máscaras normalmente não são necessários, exceto em circunstâncias em que há risco de ocorrer espirros ou respingos de líquidos contendo sangue. As máscaras devem sempre ser usadas nas situações em que os óculos de proteção forem exigidos. Os equipamentos reutilizáveis devem ser limpos de material orgânico visível, colocados em um saco não perfurável, e retornar à central de abastecimento para descontaminação. Embora o calor seja o único e melhor método de descontaminação, agentes químicos que possuem atividade micobactericida são eficazes contra a hepatite B e o HIV e são alternativas aceitáveis quando a inativação pelo calor é impraticável. Deve-se limpar o sangue derramado com a devida cautela. Depois de colocar as luvas e usando outras barreiras de precaução adequadas, o excesso de sangue deve ser removido com material absorvente (p. ex., papel toalha) e, em seguida, a área deve ser limpa com água e sabão e desinfetada com uma solução de 1:10 de hipoclorito de sódio (*i. e.*, água sanitária caseira) e água. Os profissionais da saúde com pele

descoberta, lesões abertas ou dermatites ativas devem evitar contato direto com o paciente e não devem manusear equipamentos ou materiais contaminados. Geralmente não é exigido isolamento para os pacientes com HIV, a menos que eles tenham uma doença oportunista que exija isolamento respiratório, entérico ou de contato. A alimentação pode ser fornecida em pratos reutilizáveis, como é habitual.

Como *todo* sangue e líquidos corporais devem ser manipulados como sendo potencialmente perigosos e presume-se que todos os pacientes estejam infectados, faz pouco sentido identificar os pacientes infectados ou suas amostras com rótulos de "sangue e líquido corporal". A utilização de tais símbolos identificando doentes infectados implica que as amostras não marcadas ou amostras de pacientes de situação desconhecida são menos perigosas e podem ser tratadas com menos cuidado. Estudos mostraram que mais de metade das amostras contendo anticorpos contra a hepatite B ou antígeno de superfície para HIV chega ao laboratório sem identificação.

A manipulação de instrumentos perfurocortantes ("afiados") representa o maior risco de transmissão do HIV para os profissionais da saúde. Embora lesões por instrumentos perfurocortantes não possam ser totalmente eliminadas, o número de exposições pode ser substancialmente reduzido por meio da adesão às diretrizes das precauções universais. Recipientes não perfuráveis devem estar disponíveis em todas as áreas e ser identificados pelo profissional da saúde antes da utilização do instrumento perfurocortante. Esses recipientes devem ser verificados com frequência e não se deve permitir o transbordamento. As agulhas utilizadas nunca devem ser manipuladas, dobradas, quebradas, ou reencapadas. Reencapar a agulha é a atividade mais comum que resulta em lesões por perfuração de agulha. Os instrumentos mais modernos que não contam com a adesão do profissional da saúde, como o estojo automático para descarte de agulhas, também têm sido importantes na diminuição do risco de lesão por perfuração de agulha.

Mesmo nas melhores condições, ocorrem exposições acidentais de mucosas e percutâneas ao sangue de doentes infectados por HIV. Cada instituição e serviço de saúde devem adotar os procedimentos de manejo dessas exposições com base nas orientações publicadas pelo CDC (Leituras Sugeridas). Os elementos essenciais do manejo após perfuração com agulha ou exposição de membrana mucosa incluem a definição do tipo de exposição, a avaliação adequada da fonte (paciente) e do receptor (profissional da saúde) no momento da exposição, bem como o provimento de acompanhamento da saúde do profissional por pelo menos 1 ano após a exposição.

Propostas de definições dos tipos de exposição estão resumidas na Tabela 395-3. Profissionais de saúde com qualquer tipo de exposição parenteral devem ser aconselhados e avaliados para possível aquisição de HIV e devem receber profilaxia de rotina contra o vírus da hepatite B. O paciente-fonte (doador) deve ser avaliado para infecção por HIV; se o seu *status* em relação ao HIV for desconhecido, o doador deve ser informado sobre o acidente e encorajado a permitir a testagem para o HIV e para o HBV voluntária e confidencial. Caso o paciente-fonte se recuse ou não possa dar consentimento, deve ser considerado como infectado. Nos casos em que a exposição ao HIV é documentada ou presumida, o profissional de saúde deve ser avaliado

sorologicamente para a infecção por HIV o mais rapidamente possível após a exposição (inicial) e novamente em 6, 12 e 24 semanas e 1 ano após a exposição para determinar se ocorreu a transmissão do HIV. O profissional de saúde deve comunicar quaisquer doenças agudas que ocorram durante o período subsequente, especialmente durante as primeiras 6 a 12 semanas após a exposição. Os profissionais expostos devem seguir as orientações recomendadas para prevenção de transmissão de HIV, incluindo a utilização de práticas sexuais seguras; abster-se da doação de sangue, sêmen e órgãos, assim como da amamentação. Se o paciente-fonte for soronegativo para o HIV e não tiver manifestações clínicas da doença por HIV, não é necessário o acompanhamento dos profissionais da saúde expostos, embora alguns prefiram manter o acompanhamento para a sua própria tranquilidade. Testes sorológicos devem estar disponíveis para todos os profissionais de saúde que estejam preocupados com potenciais exposições no trabalho.

Tabela 395-3

Cdc recomendações para profilaxia de pós-exposição (ppe) para intervenções e da membrana mucosa em exposição ao HIV

TIPO DE EXPOSIÇÃO	FONTE HIV POSITIVA, CLASSE 1[*]	FONTE HIV POSITIVA, CLASSE 2[†]	SITUAÇÃO SOROLÓGICA OU FONTE SOROLÓGICA DESCONHECIDA	HIV NEGATIVO
Exposição percutânea: menos graves (p. ex., perfuração com agulha sem lúmen)	Recomendar PPE com esquema básico de dois fármacos (PPE)[‡]	Recomendar PPE expandido com ≥3-fármaco	Não fazer PPE, considerar PPE com dois fármacos se a fonte tiver fator de risco para o HIV	Não fazer PPE
Exposição percutânea: mais severa (p. ex., perfuração com agulha com lúmen, de grosso calibre)	Recomendar PPE expandido com 3 drogas [‡]	Recomendar expandido ≥3-fármaco PPE	Não fazer PPE, mas considerar PPE com dois fármacos de fonte tem fator de risco para o HIV	Não fazer PPE
Exposição de mucosa: pequeno volume (p. ex., algumas gotículas)[§]	Considerar PPE básica, com dois fármacos	Recomendar a PPE básica com dois fármacos	Geralmente não há justificativa para PPE	Não fazer PPE
Exposição de membrana mucosa: grande volume (p. ex., grandes respingos de sangue ou contato prolongado)	Recomendar PPE básica com dois fármacos	Recomendar PPE expandida ≥3-fármaco PPE	Geralmente não há justificativa para PPE, mas considerar PPE com dois fármacos, se fonte tem fator de risco para o HIV	Não fazer PPE

Considerar a PPE indica que a PPE é opcional e deve ser individualizada para cada situação com base na natureza da exposição e nas opiniões do profissional de saúde exposto e do clínico que o está tratando.

[*]Paciente assintomático com infecção por HIV, a carga viral baixa (<1.500 cópias/mL). Se houver suspeita de resistência medicamentosa, encaminhar para especialista para escolha do regime antirretroviral. A PPE não deve ser adiada enquanto se aguarda a consulta

[†]Paciente sintomático com HIV, com uma carga viral alta (>1.500 cópias/mL), AIDS, ou síndrome de soroconversão aguda.

[‡]PPE básica se refere a esquema com 2 nucleosídeos (p. ex., zidovudina + lamivudina); PPE expandida inclue 2 nucleosídeos e um inibidor da protease potente (tal como lopinavir + ritonavir). PPE deve ser interrompida so o paciente-fonte for HIV negativo.

[§]líquidos considerados potencialmente infectantes incluem sangue, produtos do sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico, líquido menstrual, os exsudatos inflamatórios, líquido pleural, fluido pericardial, fluido peritoneal e qualquer fluido visivelmente contaminado com sangue. Todos os outros líquidos são considerados não infecciosos.

Adaptado de Henderson D, Gerberding J. Ocupacional e exposição nonoccupational. em: Dolin R, Masur H, Saag M tratamento, eds. *AIDS* Therapy, 2nd. ed. Nova York, NY: Churchill-Livingstone; 2003; e Panlilo AL:327-346 Cardo Grohskopf LA, et al., DM, U.S. Public Health Service atualizadas diretrizes para o tratamento da exposição ocupacional ao HIV e recomendações para a profilaxia pós-exposição. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-9):1-17.

Para a exposição ocupacional ao HIV em profissionais de saúde, o CDC recomendava, em 1990, o uso da zidovudina para a profilaxia pós-exposição. Esta recomendação foi ainda apoiada por um estudo de tipo caso-controle em que se mostrou que o risco de soroconversão após exposição ocupacional ao HIV diminuiu em cerca de 81% com o uso da zidovudina. Recomendações subsequentes têm incorporado os novos fármacos antirretrovirais, bem como a estratificação de risco para o tipo de exposição, ao manejo

da exposição ocupacional ao HIV. As recomendações atuais do CDC são diferentes, consoante o tipo de exposição e o estado clínico do paciente-fonte. Para as exposições menos graves (p. ex., uma agulha sem lúmen ou um ferimento superficial), dois nucleosídeos/nucleotídeos são recomendados (p. ex., tenofovir e entricitabina). Para exposições mais graves (p. ex., perfuração com agulha com lúmen e larga, punção profunda, sangue visível no dispositivo, ou uma agulha utilizada em uma artéria ou veia do paciente), recomenda-se um esquema que inclui três antirretrovirais (p. ex., zidovudina, lamivudina e lopinavir/ritonavir). A profilaxia pós-exposição deve ser iniciada o mais rapidamente possível, de preferência em horas de exposição, e administrada por 4 semanas.

O Serviço de Saúde Pública dos EUA criou uma Linha-direta Nacional de Clínicos para Profilaxia Pós-Exposição (*PEPline*) para fornecer orientação especializada sobre o manejo nas situações de exposição potencial dos profissionais de saúde ao HIV. A PEPline pode ser acessada no 1-888-448-4911 ou pela Internet, no Elsevier 2012/Cecil - Seções/www.ucsf.edu/hivcntr/Hotlines/PEPline\sectd\ltrsect\linex0\sectdefaultcl\sftnbj

Transmissão do HIV dos Profissionais da Saúde Infectados para seus Pacientes

A transmissão do HIV de um profissional de saúde para os pacientes foi documentada em duas situações: em um consultório odontológico na Flórida e de um cirurgião ortopedista na França. Uma série de casos na Flórida foi relatada em julho de 1990. Acredita-se que seis pacientes tenham contraído a infecção do dentista com base na ausência de outros fatores de risco nos pacientes e no alto grau de homologia entre o vírus isolado do dentista e os isolados dos pacientes. Embora cada doente tenha se submetido a um procedimento invasivo no consultório odontológico, o modo de transmissão exato ainda é desconhecido. Além destes dois casos, a investigação de 22.759 pacientes de outros 53 profissionais da saúde infectados por HIV não identificou outros episódios de transmissão do HIV do profissional da saúde para o paciente.

Intervenções de prevenção para indivíduos HIV-positivos

O aumento das práticas sexuais de alto risco e de DST entre indivíduos infectados pelo HIV tem trazido uma grande preocupação sobre o aumento do risco de transmissão da infecção por HIV e levado a iniciativas para aumentar o rastreamento de DST e as medidas de redução dos riscos na população de infectados por HIV. As evidências disponíveis indicam que o aconselhamento é eficaz para a redução do risco, e é necessário aumentar o aconselhamento para a redução do risco como parte dos cuidados clínicos dos pacientes com HIV. O Manual de Orientações para o Tratamento das DST do CDC 2006 (Leituras Sugeridas) recomenda que todos os pacientes com diagnóstico recente de infecção por HIV façam rastreamento e triagem para gonorreia, infecção por clamídia, vírus das hepatites B e C e sífilis. A triagem para doenças sexualmente transmissíveis tratáveis (gonorreia, infecção por clamidia e sífilis) deve ser realizada pelo

menos anualmente nos pacientes sexualmente ativos. O CDC, a Administração e Recursos e Serviços de Saúde, os Institutos Nacionais de Saúde e a Sociedade Americana das Doenças Infecciosas também publicaram recomendações conjuntas para integrar a prevenção do HIV ao ambiente de cuidados clínicos do HIV. Estas recomendações refletem quatro prioridades básicas: (1) triagem para identificar comportamentos de risco e DST; (2) fornecimento de orientações gerais para redução de risco e adaptadas para os pacientes; (3), quando indicado, encaminhamento dos pacientes para serviços de redução de riscos adicionais e outros serviços que possam influenciar a redução do risco (p. ex., tratamento de abuso de substância); e (4) garantia de que os pacientes tenham acesso ao aconselhamento dos parceiros e aos serviços de encaminhamento

Desenvolvimento da vacina

Educação e mudança de comportamento são os únicos meios de prevenção do HIV disponíveis atualmente. Nos últimos anos, têm sido realizados esforços significativos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV. Embora tenham ocorrido progressos substanciais, ainda existem vários obstáculos. Apesar dos enormes avanços na compreensão da imunopatogênese da infecção pelo HIV, o mecanismo preciso da imunidade protetora ainda é desconhecido. Sem esse conhecimento, é difícil desenvolver vacinas que ajam adequadamente no sistema imunológico, conferindo imunidade protetora a longo prazo. Outro obstáculo é a ausência de correlação dos dados obtidos de modelos animais sobre os potenciais efeitos protetores das vacinas em seres humanos. Embora pesquisas de vacina venham ocorrendo há muitos anos, os resultados da fase IIB e ensaios clínicos de fase III têm sido decepcionantes e, portanto, apenas recentemente os resultados de um estudo clínico de fase III demonstraram uma modesta proteção de 30%. Nos próximos anos, novos estudos clínicos com novos candidatos a vacina contra o HIV terão lugar em todo o mundo.

Grau A

1. Auvert, B., Taljaard, D., Lagarde, E., et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 trial. *PLoS Med*. 2005; 2:1–11.
2. Bailey, R. C., Moses, S., Parker, C. B., et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu Kenya: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:643–656.
3. Gray, R. H., Kigozi, G., Serwadda, D., et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai Uganda: a randomised trial. *Lancet*. 2007; 369:657–666.
4. Grant, R. M., Lama, J. R., Anderson, P. L., et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010; 363:2587–2599.
5. Abdool Karim, Q., Abdool Karim, S. S., Frohlich, J. A., et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV

infection in women. *Science*. 2010; 329:1168–1174.

6. Celum, C., Wald, A., Lingappa, J. R., et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med*. 2010; 362:427–439.

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control Prevention (CDC). Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60:65–68. *Revisão de benefícios potenciais.*

Dieffenbach, C. W., Fauci, A. S. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *JAMA*. 2009; 301:2380–2382. *Importante editorial que sugere a expansão da testagem e tratamento de todos os HIV+ como estratégia de prevenção.*

Doherty, T., Sanders, D., Goga, A., et al. Implications of the new WHO guidelines on HIV and infant feeding for child survival in South Africa. *Bull World Health Organ*. 2011; 89:62–67. *Revisão de orientações e chamado para a ação para a implementação de programas nacionais e subnacionais.*

Donnell, D., Baeten, J. M., Kiarie, J., et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010; 375:2092–2098. *Provisão de TARV para HIV+ pode ser efetiva para reduzir a transmissão populacional de HIV.*

Long, E. F., Brandeau, M. L., Owens, D. K. The cost-effectiveness and population outcomes of expanded HIV screening and antiretroviral treatment in the United States. *Ann Intern Med*. 2010; 153:778–789. *Expansão de testagem e tratamento é custo-efetiva mas não suficiente, por si só, para reduzir a epidemia de HIV nos EUA.*

Pirrone, V., Thakkar-Rivera, N., Jacobson, J. M., et al. Combinatorial approaches to the prevention and treatment of HIV-1 infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:1831–1842. *Revisão.*

No Brasil

No Brasil, são de notificação compulsória casos de AIDS e a infecção por HIV em grupos específicos, como gestantes, mas não a infecção por HIV em geral. A prevalência atual é de 0,6% da população geral, de 0,8% da população masculina e de 0,4 % da população feminina. Ainda se observa predominância da infecção entre homens, porém a velocidade de transmissão do HIV para mulheres é mais elevada. A epidemia no início atingiu predominantemente homens que fazem sexo com homens (HSH) e usuários de drogas intravenosas (UDIV). Hoje, porém, a transmissão heterossexual é a forma de propagação mais importante em nosso meio. Para preveni-la, o PNDST/AIDS preconiza o uso de preservativos em todas as relações sexuais. Adicionalmente, está prevista a profilaxia pós- -exposição (PEP) sexual. A exposição sexual pode ser decorrência tanto de situações que envolvam violência sexual, como estupro e outras agressões, quanto acidental, na qual a fonte é sabidamente HIV-positiva, ocorrência relativamente frequente em casais sorodiscordantes. Nas duas situações, de acordo com o Ministério da Saúde, a profilaxia deve ser iniciada preferencialmente em 72 horas. Situações em que a exposição sexual ocorre com parceiro(a) cuja sorologia para o HIV é desconhecida devem ser avaliadas cuidadosamente antes da instituição da profilaxia. Em situações de exposição sexual não violenta, devem ser reforçadas as orientações de práticas de redução de risco. Para a profilaxia são recomendados esquemas com três fármacos, com duração de 28 dias. A transmissão através de transfusão de sangue e hemoderivados, de grande importância

em meados da década de 1980, foi controlada por meio das medidas adotadas para garantir de qualidade de estoques de sangue. A transmissão por uso de drogas intravenosas (UDIV), mais intensa nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste do país, tem sido uma forma eficaz para atingir as mulheres, através das relações heterossexuais. Para reduzir a transmissão vertical preconiza-se ampliar a cobertura de diagnóstico de infecção por HIV nas gestantes e adotar as medidas de profilaxia da transmissão vertical e de tratamento, quando indicadas, de acesso universal em nosso meio. Como consequência espera-se que a redução da infecção por HIV em crianças obtida até hoje seja ainda mais intensa nos próximos anos.

A exposição ocupacional ao HIV é uma emergência médica e a profilaxia deve ser iniciada mais rapidamente possível, preferencialmente até 72 horas após a exposição. Uma vez indicada, a profilaxia deve ser mantida por 28 dias. O profissional exposto deve realizar sorologia para diagnóstico da infecção por HIV prontamente, com o objetivo de conhecer sua situação de base. Nos casos negativos, a sorologia deve ser repetida em 6, 12 e 24 semanas. A sorologia do paciente-fonte deve ser realizada sempre que possível, mesmo após o início da profilaxia, para suspendê-la nas situações em que a sorologia da fonte seja negativa. As condutas na exposição ocupacional ao HIV não diferem das que são preconizadas nos EUA, conforme texto anaterior. O acesso à PEP é universal em nosso meio, e em todos os estados o Programa Nacional de DST/AIDS e Hepatites Virais disponibiliza os exames e medicamentos antirretrovirais para estas situações, na rede especializada de atendimento. Cada serviço de saúde deve organizar o fluxo de atendimento aos profissionais vítimas de exposição a material biológico. Os esquemas de medicamentos para as situações anteriormente descritas podem ser consultados no documento “Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV_2008-Suplemento III-Tratamento e Prevenção, do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais – Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Disponível em: www.aids.gov.br. Acesso em; 06/10/1012.

Tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Henry Masur, Letha Healey and Colleen Hadigan

Quando os primeiros casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram reconhecidos nos EUA no fim da década de 1970, as estratégias de atendimento ao paciente eram focadas no diagnóstico imediato e no tratamento das infecções oportunistas. Os médicos reconheciam que essa estratégia aumentava apenas um pouco a sobrevida, mas, até o vírus causador ser descoberto e se desenvolverem medicamentos antirretrovirais, essa foi a melhor opção. Na época, o tempo médio até o óbito, após a primeira doença oportunista que determinava a AIDS, era de cerca de 9 meses. Além disso, poucos pacientes sobreviviam por mais de 2 anos após a doença oportunista inicial.

Em meados da década de 1980, os médicos começaram a reconhecer que a quimioprofilaxia contra as infecções oportunistas mais graves e comuns poderia ser benéfica. O sulfametoxazol trimetoprim (TMP- SMX), para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e a toxoplasmose, e a rifabutina, a claritromicina ou a azitromicina, para prevenir a doença pelo complexo *Mycobacterium avium*, tornaram-se condutas-padrão no tratamento e proporcionaram um benefício modesto em termos de sobrevida prolongada livre de AIDS.

Com o licenciamento da zidovudina em 1987, o tratamento da causa retroviral subjacente da imunossupressão tornou-se possível pela primeira vez. Naquela época, a monoterapia com nucleosídeos (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina e lamivudina) tornava mais lento o declínio imunológico causado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), reduzia o número de infecções oportunistas relacionadas com o HIV e prolongava a sobrevida por alguns meses ou anos. O desenvolvimento de agentes antirretrovirais mais potentes em meados da década de 1990, bem como a oportunidade de usar combinações de medicamentos com diferentes mecanismos de ação, levou a regimes que proporcionaram efeitos virológicos e imunológicos mais potentes e prolongados, além de um benefício clínico melhor. Esses regimes foram um grande avanço no controle de pacientes infectados com o HIV que tinham acesso ao atendimento médico e estavam aptos e dispostos a tomar esses medicamentos.

O estudo das várias categorias de medicamentos antirretrovirais é uma das melhores

maneiras de a ciência biomédica reconhecer uma nova síndrome, identificar o novo agente causador e desenvolver antirretrovirais ativos, além de rapidamente executar ensaios clínicos que demonstrem os benefícios e a toxicidade desses novos regimes de medicamentos. A evolução do tratamento também demonstrou como é difícil operacionalizar a terapia, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. Desse modo, destaca-se a importância da colaboração entre a ciência básica, a medicina clínica e a ciência social, a fim de todas as pessoas infectadas poderem se beneficiar.

Enquanto algumas terapias antirretrovirais combinadas atuais são realizadas com comprimidos únicos ou regimes de 1x ou 2x/dia, o uso desses medicamentos não é fácil para pacientes de todos as classes sociais e econômicas. No entanto, muitos pacientes conseguem tolerar e acompanhar esses regimes, que melhoram bastante a qualidade e a duração da sobrevida. Cabe aos pacientes e médicos, porém, reconhecerem que cada regime tem seus efeitos adversos. À medida que esses medicamentos são avaliados em populações cada vez maiores, em grupos diversificados de pacientes e durante maiores períodos, define-se melhor essa toxicidade. Embora algumas dessas toxicidades possam ser reduzidas pela triagem para fenótipos ou genótipos virais ou de hospedeiro predisponentes, elas talvez limitem o tratamento e, ocasionalmente, são fatais.

Conforme os pacientes com acesso a cuidado que conseguiram acompanhar os regimes de tratamento foram sobrevivendo por mais tempo com antirretrovirais potentes e combinados, as causas de morbimortalidade evoluíram. Doenças renais, hepáticas, cardiovasculares e metabólicas tornaram-se as causas mais proeminentes de morbimortalidade, em comparação com as infecções oportunistas típicas da AIDS e das neoplasias malignas. Evidências atuais sugerem que a inflamação crônica, induzida pela replicação persistente do HIV, contribui bastante nos danos ao órgão final. Isso sugere que o conceito de processos "associados ao HIV" precisa ser reconsiderado.

No mundo todo, as diretrizes de várias sociedades profissionais revisam os dados atuais e fazem recomendações.[1,2] Quando se realizam ensaios clínicos prospectivos, randomizados e com poder adequado de teste, as recomendações podem ser feitas com mais certeza do que quando os dados são derivados de estudos de coorte não randomizados ou de outros bancos de dados observacionais. As recomendações evoluíram durante os últimos 20 anos, conforme mais medicamentos foram desenvolvidos e mais estudos, publicados. Para algumas populações, como os portadores de contagens de CD4 abaixo de 200 células/mm^3, existe o conceito de que o tratamento é indicado porque todos os ensaios clínicos apoiam essa intervenção. Para os pacientes com contagens de CD4 acima de 200 células/mm^3, existe mais debate porque os ensaios randomizados prospectivos não foram realizados ou não são tão convincentes.[3]

Há um argumento plausível para se iniciar a terapia antirretroviral quando se reconhece logo a infecção por HIV, independentemente da contagem de linfócitos-T CD4 + , que é manter o tratamento durante a vida toda,[3,4] mesmo nos países em desenvolvimento.[5] Essa abordagem proporciona um benefício clínico para o paciente, reduz a transmissão por via sexual para parceiros não infectados pelo HIV e traz vantagens econômicas a longo prazo. Os defensores dessa abordagem consideram que os

benefícios da intervenção precoce superam as toxicidades conhecidas, e também as desconhecidas, da terapia antirretroviral por longo prazo. Também existe o argumento de que, dada essa falta de conhecimento das consequências de longo prazo da terapia antirretroviral crônica e a incerteza dos benefícios nas contagens de linfócitos-T $CD4^+$ acima de 350 células/mm^3, os regimes medicamentosos não devem ser iniciados até o paciente alcançar o limiar de linfócitos-T $CD4^+$no qual haja demonstração, por estudos prospectivos randomizados, de que a intervenção terapêutica está associada ao aumento na sobrevida e a uma toxicidade tolerável.

Até que existam ensaios clínicos randomizados e prospectivos para analisar os benefícios a longo prazo da terapia precoce *versus* tardia em pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$acima de 350 células/ mm^3 e acima de 500 células/mm^3, continuará a incerteza sobre as melhores estratégias. Isso porque os estudos de coorte observacionais publicados não são tão convincentes cientificamente quanto os ensaios clínicos prospectivos randomizados.

Em 2011, havia mais de 25 fármacos antirretrovirais licenciados em seis categorias, de acordo com o mecanismo de ação. O desafio para os médicos e as autoridades da saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento é definir as melhores estratégias para otimizar o desfecho clínico em cada área geográfica e determinar qual a melhor operacionalização dessas estratégias, dados os recursos disponíveis.

O tratamento do HIV e da AIDS pode ser organizado em quatro áreas principais: terapia antirretroviral; profilaxia de infecções oportunistas; tratamento das infecções relacionadas com o HIV; e controle das complicações não infecciosas relacionadas à infecção por HIV ou terapia antirretroviral. Esses tratamentos são usados com o objetivo de reduzir ou prevenir as complicações relacionadas com o HIV, além de produzir o mínimo de perturbação ao estilo de vida do paciente. Com os tratamentos atualmente disponíveis, o paciente com acesso ao cuidado e que consegue acompanhar os regimes recomendados pode viver por períodos cada vez mais longos, com um risco muito baixo de complicações relacionadas com o HIV.

Terapia antirretroviral

Médicos e pacientes devem ter clareza quanto aos objetivos da terapia antirretroviral. As terapias atuais não erradicam o vírus, pois os reservatórios de linfócitos-T $CD4^+$ latentemente infectados são estabelecidos logo depois da infecção aguda e têm uma meia-vida longa. Quando os pacientes infectados com HIV interrompem a terapia antirretroviral, mesmo depois de muitos anos de regimes de fármacos combinados e cargas virais abaixo de 50 cópias/mL, sua viremia invariavelmente sofre uma recidiva para os níveis pré-tratamento dentro de dias ou semanas após a retirada dos medicamentos. Portanto, um nível de RNA viral no plasma medido e não detectado não indica que o vírus foi eliminado do corpo. O vírus pode estar presente no plasma em níveis abaixo da capacidade de detecção do ensaio do laboratório e em compartimentos do corpo diferentes do sangue, como o tecido linfoide ou o sistema nervoso central (SNC). O pró-vírus pode estar presente em uma variedade de células que agem como reservatórios para

o HIV, como as células T de memória. Portanto, uma vez iniciada a terapia, ela deve ser continuada sem interrupção, exceto em casos de toxicidade grave ou condições concomitantes que impeçam a terapia oral.

O objetivo realista da terapia antirretroviral é reduzir a morbidade associada ao HIV e prolongar a sobrevida. Atualmente, o sucesso dos regimes é monitorado por marcadores alternativos; provavelmente, a redução na carga viral no plasma para níveis abaixo de 50 cópias/mL e o aumento nas contagens de linfócitos-T $CD4^+$para níveis dentro do intervalo normal são considerados correlacionados com a sobrevida de longo prazo isenta de doença.

Para a maioria dos pacientes, a terapia antirretroviral pode reduzir, de modo confiável, as cargas virais para níveis abaixo de 50 cópias/mL, quando o vírus circulante for suscetível aos medicamentos disponíveis. Quando as cargas virais são reduzidas para níveis inferiores, o declínio imune posterior costuma ser impedido, e a função imune geralmente melhora substancialmente logo após o início da terapia e, depois, mais lentamente, durante os próximos meses ou anos. Embora a maioria dos pacientes com supressão virológica eficiente demonstre um aumento na contagem de CD4, alguns não apresentam esse benefício, por motivos ainda não muito claros.

Os pacientes podem ser identificados durante a infecção aguda (de alguns dias até 6 meses após a aquisição da infecção) ou quando as contagens de CD4 são relativamente altas, antes de serem altamente suscetíveis às complicações típicas da AIDS (>200 células/mm^3). Podem ser identificados também ao alcançarem os níveis para definição de AIDS (contagens de CD4 <200 células/mm^3), quando são altamente suscetíveis às condições típicas da AIDS. É possível defender o tratamento para cada um desses grupos de pacientes com terapia antirretroviral, embora exista um acordo universal e duradouro com base em dados sólidos apenas para os grupos com contagens de CD4 abaixo de 200 células/mm^3 ou que tenham uma condição que defina a AIDS.

Conforme as iniciativas de saúde pública expandem os testes para os pacientes envolvidos em atividades de alto risco e os oferecem com opção de desistência em instituições de saúde e outras, cada vez mais indivíduos são identificados logo no início da infecção por HIV, quando são assintomáticos e suas contagens das células relativamente altas. O consenso quanto aos benefícios da terapia antirretroviral para esses pacientes irá se desenvolver à medida que mais dados prospectivos forem acumulados sobre os resultados desta abordagem.

Um número substancial de pacientes ainda procura o médico apenas quando desenvolve infecções oportunistas como PCP (pneumocistose), toxoplasmose, meningite criptocócica ou retinite por citomegalovírus (CMV), ocasiões em que as contagens de células linfócitos-T $CD4^+$ são caracteristicamente baixas. Esses pacientes ignoraram a possibilidade de infecção por HIV decorrente de atividades de alto risco ou não fizeram precocemente testes voluntários. Na prática, existe um acordo universal de que esses pacientes devem receber a terapia antirretroviral, embora exista um debate quanto ao momento preciso desta terapia com relação ao tratamento do processo oportunista.

À medida que os regimes antirretrovirais se tornaram menos tóxicos e mais convenientes, aumentou o entusiasmo pelo início da terapia antirretroviral logo ao

reconhecer a infecção por HIV. No entanto, é pouco provável que a terapia antirretroviral seja eficiente, a menos que o paciente esteja comprometido e seja capaz de aderir ao regime antirretroviral e o médico lide bem com as condutas. Evidentemente, a probabilidade de alcançar uma resposta virológica sustentável (*i.e.*, a carga viral do plasma abaixo do limite de detecção do teste usado) depende da adesão à terapia. Existe uma relação direta entre as doses não tomadas do regime antirretroviral e o desenvolvimento da resistência ao medicamento contra o HIV. Se o paciente não estiver totalmente comprometido com a tomada de medicamentos regularmente, ou se for incapaz de fazer isso por questões psiquiátricas, sociais, econômicas ou médicas, não se recomenda o início da terapia antirretroviral. Abuso de drogas ilícitas e de álcool, doença mental (inclusive depressão), problemas clínicos concomitantes, relação ruim entre o médico e o paciente, histórico de toxicidade de medicamento e medo de toxicidade podem ser fortes fatores para uma baixa adesão. A terapia diretamente observada pode ser uma estratégia de sucesso para melhorar a adesão, mas essa abordagem não é prática na maioria das situações.

O controle bem-sucedido do tratamento para o HIV requer um médico experiente. Na década de 1980, havia uma ênfase considerável em "integrar" os indivíduos infectados (*i.e.*, incentivar os clínicos gerais, médicos de família e diversos outros profissionais da saúde a cuidar dos pacientes com HIV). A partir daí, o tratamento tornou-se bem mais complexo. Estudos mostram que os médicos experientes (independentemente de treinamento formal ou certificação) têm maior probabilidade de seguir as normas e diretrizes atuais do que os menos experientes. Quando possível, o paciente deve ser tratado por médicos com uma experiência considerável e com a capacidade de se manterem atualizados neste campo, que evolui rapidamente.

O HIV tem um índice de mutação extremamente alto. A resistência aos agentes terapêuticos pode surgir rapidamente, principalmente quando as cargas virais são altas, a adesão não é ideal ou existe uma resistência de base a um ou mais agentes usados na terapia. A resistência aos inibidores da transcriptase reversa é associada às substituições de aminoácidos na enzima da transcriptase reversa. A resistência aos inibidores de protease é associada às substituições de aminoácidos na enzima protease. Ocasionalmente, há uma resistência clinicamente importante nos pacientes não tratados, como resultado de mutações espontâneas. Com alguns fármacos, uma única mutação pode produzir uma resistência clinicamente importante. Em outros, surge resistência significativa apenas se várias mutações ocorrerem. A maioria das resistências clinicamente importantes, no entanto, resulta de uma pressão seletiva da terapia antirretroviral. Avalia-se essa resistência por ensaios genotípicos e fenotípicos.

A resistência pode emergir rapidamente. Por exemplo, com a monoterapia de nevirapina, a resistência pode surgir em alguns dias. Ela também pode surgir depois de uma única dose de nevirapina, por causa da meia-vida longa desta substância, que costuma expor o paciente a muitos dias de monoterapia. A experiência inicial com a zidovudina mostrou que a resistência a ela surge durante os primeiros 6 a 12 meses de terapia. As recomendações atuais para a terapia enfatizam o uso de regimes de medicamentos combinados com, pelo menos, dois (idealmente três) agentes potentes

para que a replicação viral seja inibida ao máximo e os índices de mutação que conferem resistência sejam raros. A melhor medida para avaliar a adequação da terapia são os valores de RNA do HIV do plasma (carga viral) consistentemente abaixo do nível de detecção dos ensaios comercialmente disponíveis.

Portanto, a objetivo da terapia antirretroviral é a redução da morbimortalidade associadas à infecção por HIV, melhor alcançada pela inibição máxima da replicação do HIV. A inibição da replicação viral deve impedir o declínio imunológico relacionado com o HIV e promover a reconstituição imune, além de provocar uma redução na inflamação associada e suas complicações. A terapia efetiva também deve reduzir a transmissão do HIV do paciente para os parceiros sexuais. O desenvolvimento de um programa efetivo para pacientes, individualmente, requer conhecimento e comprometimento consideráveis do profissional de saúde e do paciente.

Quando Iniciar a Terapia Antirretroviral

Todos os pacientes para os quais está sendo considerada a introdução de terapia antirretroviral precisam de uma avaliação cuidadosa por meio de histórico, exame físico e análise laboratorial, com estado virológico e imunológico (carga viral do HIV e contagem dos linfócitos-T $CD4^+$), estado clínico (existência de infecções oportunistas relacionadas com AIDS ou tumores) e presença de comorbidade. O padrão de resistência do vírus deve ser medido, pois tal resistência aos medicamentos é cada vez mais prevalecente na maioria das comunidades. Mais ensaios estão sendo desenvolvidos para ajudar a prever a eficácia e a segurança fármacos específicos, como na presença do alelo HLA B*5701 no paciente, caso estejam sendo considerados a terapia com o abacavir e a situação do correceptor CCR5 do vírus com o uso de maraviroc.

As diretrizes atuais para o início da terapia são resumidas nas Tabelas 396-1 a 396-3. Deve-se considerar a introdução de terapia precoce para os pacientes com infecção aguda por HIV (*i.e.,* aqueles no processo de soroconversão) e para os indivíduos que soroconverteram nos últimos 6 meses. Aproximadamente 40 a 90% dos pacientes com infecção aguda apresentam doença sintomática. Além disso, se o paciente ou o profissional de saúde considerarem a possibilidade de que os sintomas estão relacionados com comportamento de alto risco, a infecção por HIV pode ser identificada por testes sorológicos e virológicos. Em teoria, a terapia precoce deve reduzir a carga viral no tecido linfoide no período anterior ao início da resposta imune efetiva do hospedeiro, levando subsequentemente a cargas virais menores e contagens mais altas de linfócitos-T $CD4^+$. O benefício clínico a longo prazo do tratamento da infecção aguda ou precoce por HIV não foi demonstrado de maneira conclusiva, no entanto, e os possíveis benefícios de tratar a infecção aguda por HIV devem ser pesados contra as desvantagens, como toxicidade, custo e inconveniência. Diversos médicos estabelecem, pelo menos, 2 a 6 meses dessa terapia, no esforço de reduzir a replicação viral no tecido linfoide e produzir uma menor carga viral de HIV no plasma. Costuma ser difícil interromper essa terapia quando o paciente e o médico testemunham uma queda rápida na carga viral no plasma e há repercussão na contagem de linfócitos-T $CD4^+$. Não existe um consenso sobre os

benefícios de continuar tal terapia durante toda a vida.

Tabela 396-1

Condições que favorecem o início mais rápido da terapia antirretroviral

Gravidez
Condições definidoras de AIDS
Infecções oportunistas agudas
Contagens baixas de CD4 (p. ex., <200 células/mm^3)
Declínio rápido nas contagens de CD4 (p. ex., redução >100 células/mm^3 por ano)
Cargas virais mais altas (p. ex., >100.000 cópias/mL)
Nefropatia associada ao HIV
Coinfecção por vírus da hepatite B (HBV) quando o tratamento do HBV for indicado

Adaptada do Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV-1–infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Jan. 10, 2011. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

Tabela 396-2

Quando iniciar a terapia antirretroviral em pacientes que nunca fizeram tratamento

Deve-se iniciar o TARV em todos os pacientes com histórico de doença definidora de AIDS ou com uma contagem de CD4 <350 células/mm^3.
Recomenda-se também TARV para pacientes com contagens de CD4 entre 300 e 500 células/mm^3.
Deve-se iniciar o TARV, independentemente da contagem de CD4, em pacientes com HIVAN e coinfecção por HBV, quando o tratamento do HBV for indicado.
Um regime combinado de ARV também é recomendado para mulheres grávidas que não atendem aos critérios para tratamento, com o objetivo de impedir a transmissão perinatal.
Para pacientes com contagens de CD4 >500 células/mm^3, 50% dos membros do Painel defendem o início do TARV; os outros 50% consideram o tratamento opcional nesse cenário.
Os pacientes que iniciam o TARV devem estar dispostos e ser capazes de se comprometer com o tratamento vitalício, entendendo os riscos e benefícios do tratamento e a importância da adesão.
Os pacientes podem optar por adiar o tratamento, e os profissionais de saúde, numa avaliação caso a caso, podem optar por adiar o tratamento com base em fatores clínicos e/ou psicossociais.

HIVAN = Nefropatia associada ao HIV.

Adaptada do Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV-1–infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Jan. 10, 2011. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

Tabela 396-3

Qual regime antirretroviral escolher para a terapia inicial

REGIMES PREFERENCIAIS	COMENTÁRIOS
Regime com base em NNRTI EFV/TDF/FTC	O EFV não deve ser usado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que estejam tentando ter filhos ou não usem contracepção eficiente e consistente.
Regimes com base em IP (em ordem alfabética) ATV/r +TDF/FTC DRV/r (1x/dia) + TDF/FTC Regime com base em INSTI RAL +TDF/FTC Regime preferencial para mulheres grávidas LPV/r (2x/dia) + ZDV/3TC	O ATV/r não deve ser usado em pacientes que precisam de >20 mg de omeprazol por dia.

REGIMES ALTERNATIVOS	COMENTÁRIOS
Regimes com base em NNRTI (em ordem alfabética) EFV + (ABC ou ZDV)/3TC NVP + ZDV/3TC Regimes com base em IP (em ordem alfabética) ATV/r + (ABC ou ZDV)/3TC FPV/r (1x ou 2x/dia) + [(ABC ou ZDV)/3TC] ou TDF/FTC LPV/r (1x ou 2x/dia) + [(ABC ou ZDV)/3TC] ou TDF/FTC	NVP Não deve ser usado em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (Child-Pugh B ou C). Não deve ser usado em mulheres com CD4 pré-ARV >250 células/mm^3 ou homens com CD4 pré-ARV >400 células/mm^3. ABC. Não deve ser usado em pacientes com teste positivo para HLA-B*5701. Usar com cuidado em pacientes com alto risco de doença cardiovascular ou RNA do HIV pré-tratamento >100.000 cópias/mL. Não se recomenda o LPV/r 1x/dia para mulheres grávidas.
REGIMES ACEITÁVEIS	
SQV/r +TDF/FTC NVP	

ABC = abacavir; ATV = atazanavir; 3TC = lamivudina; ddI = didanosina; DRV = darunavir; EFV = efavirenz; FPV = fosamprenavir; FTC = entricitabine; LPV = lopinavir; NVP = nevirapina; RAL = raltegravir; r = ritonavir de dose baixa; SQV = saquinavir; TDF = tenofovir; ZDV = zidovudina. As combinações a seguir, na lista recomendada, estão disponíveis como formulações de combinação de dose fixa: ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, LPV/r, TDF/FTC e ZDV/3TC.

INSTI = inibidor de integrase; NNRTI = inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; NRTI = inibidor da transcriptase reversa nucleos(t)ídeo; IP = inibidor da protease.

Adaptada do Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1–infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Jan. 10, 2011;1-161. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

Para os pacientes com infecção crônica por HIV, a decisão de iniciar a terapia é influenciada por dados que demonstram os benefícios para os pacientes com achados clínicos e laboratoriais comparáveis. Os estudos observacionais fornecem algumas pistas importantes do risco de progressão dos pacientes para as complicações típicas da AIDS. A Figura 396-1 demonstra a história natural da interação entre a infecção por HIV e a contagem de linfócitos-T CD4$^+$ e o seu efeito sobre o desfecho clínico do paciente,

durante um período de acompanhamento de três anos, em indivíduos não tratados no Estudo de Coorte Multicêntrico da AIDS. Essa figura indica que a contagem de linfócitos-T CD4^{++}e a carga viral do HIV no plasma influenciam o risco de progressão para AIDS nesses três anos.

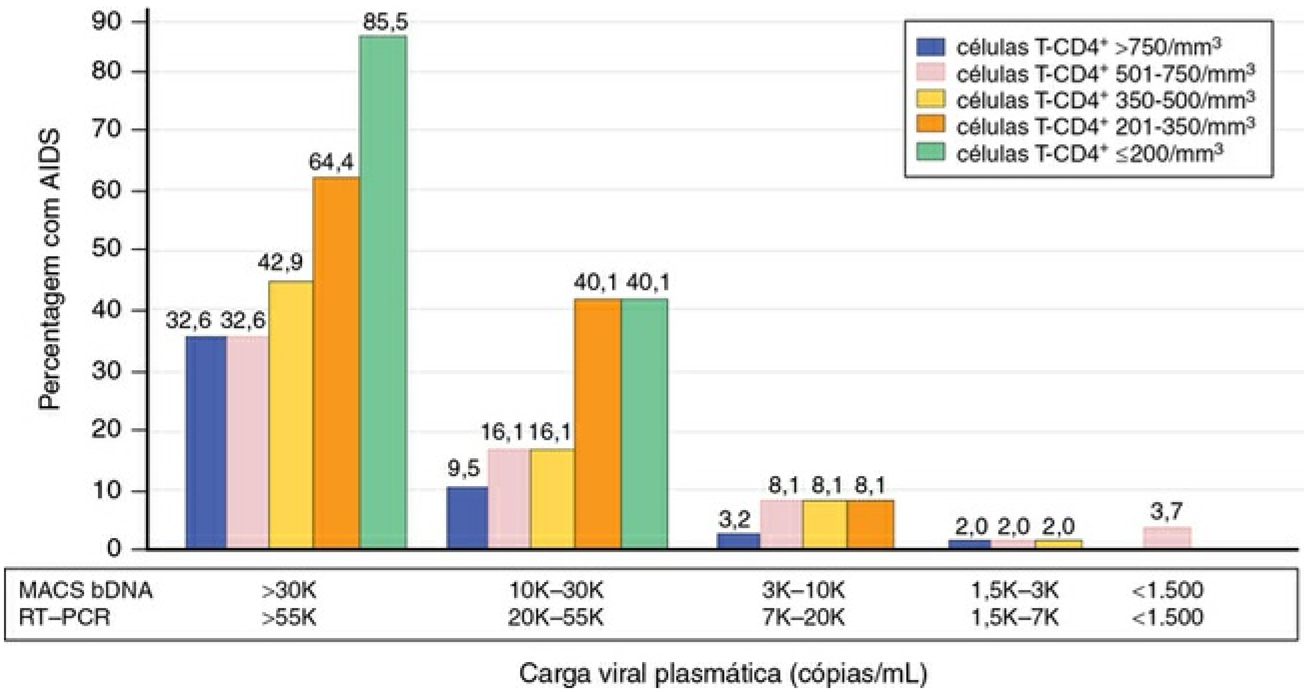

FIGURA 396-1 Probabilidade do desenvolvimento de AIDS dentro de 3 anos. MACS = Estudo de Coorte Multicêntrico da AIDS; RT-PCR = Reação da cadeia de polimerase de transcrição reversa.

Por si só, esses dados não provam quais pacientes irão responder à terapia ou quais responderão melhor. Os dados fornecem informações sobre a magnitude do possível benefício em termos dos eventos típicos da AIDS. O entendimento contemporâneo da patogênese da infecção para HIV enfatiza a importância de eventos desvinculados da AIDS e que não foram medidos nesse estudo, além de não levar em conta possíveis benefícios, como a redução da transmissão de HIV.

Em termos da análise de pacientes em faixas de contagens específicas de linfócitos-T CD4^{+}, os indivíduos cronicamente infectados com contagens s de linfócitos-T CD4^{+} abaixo de 200 células/mm^{3} estão em risco mais alto de desenvolver doenças oportunistas e doenças desvinculadas da AIDS, além de morte. Estudos com desfechos clínicos mostraram que esses pacientes são beneficiados pela terapia antirretroviral em termos de sobrevida mais longa e de atraso na progressão da doença. Para pacientes com contagens de linfócitos-T CD4^{+} acima de 200 células/mm^{3}, houve poucos estudos prospectivos clínicos com desfechos clínicos mostrando, de maneira conclusiva, quando a terapia deve ser iniciada. Um ensaio clínico randomizado no Haiti avaliou pacientes randomizados para receber a terapia quando as contagens de linfócitos-T CD4^{+} fossem de 200 a 350 células/mm^{3} ou abaixo de 200 células/mm^{3}. Os pacientes que adiaram a terapia apresentaram mortalidade e índice de tuberculose mais altos. Outros estudos observacionais sustentam o tratamento desses pacientes com a terapia antirretroviral.

Devido ao acúmulo de dados, a maioria dos médicos está convencida de que todos os pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$ abaixo de 350 células/mm^3 devem ser tratados.

Para os pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$ entre 300 e 500 células/mm^3, não existem ensaios clínicos randomizados usando os regimes atuais, para dar uma orientação de quando iniciar a terapia. Os dados de dois estudos de coorte sugerem que há um declínio no risco de AIDS ou de morte para as pessoas que começaram a terapia antirretroviral em contagens de linfócitos-T $CD4^{++}$acima de 350 células/mm^3, em comparação com quem começa o tratamento mais tarde. Embora esses estudos tenham relativamente poucos desfechos clínicos e os estudos de coorte possam apresentar vieses não reconhecidos, o peso desses ensaios e a preocupação com o dano ao órgão final por causa da replicação continuada do HIV levaram às diretrizes atuais, segundo a qual os pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$ de 350 a 500 células/mm^3 devem ser tratados.

Para pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$ acima de 500 células/mm^3, não existem ensaios randomizados prospectivos. Os dados de um estudo de coorte sugerem que o adiamento da terapia, até a contagem de linfócitos-T $CD4^+$ ficar abaixo de 500 células/mm^3, é associado ao aumento na mortalidade. Esses dados não foram confirmados em outro estudo de coorte. Uma vez que nenhum dano pode ser identificado com a intervenção precoce, pelo menos até a data, alguns especialistas defendem o tratamento de todos os pacientes infectados por HIV, independentemente da contagem de linfócitos-T $CD4^+$. Outros especialistas, no entanto, não defendem o tratamento para pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$ acima de 500 células/mm^3.

Além da contagem de linfócitos-T $CD4^+$, existem várias condições que favorecem o início rápido da terapia. São a infecção oportunista, aguda, o declínio rápido na contagem de linfócitos-T $CD4^+$ (>100 células/ano) e a carga viral alta (>100.000 cópias/mL) (Tabela 396-1).

As diretrizes atuais também recomendam que a terapia seja iniciada independentemente das contagens de linfócitos-T $CD4^+$ em pacientes com doenças relacionadas com AIDS, nefropatia associada ao HIV, gravidez ou hepatite B, para a qual se preconiza tratamento (Tabelas 396-1 e 396-2). Alguns especialistas defendem iniciar o tratamento em todos os pacientes com coinfecção por vírus da hepatite C para tornar mais lenta a progressão da doença hepática ou da doença cardiovascular. Embora alguns agentes antirretrovirais possam aumentar o risco de doença cardiovascular, frequentemente produzindo um perfil lipídico aterogênico, alguns clínicos incentivam o início do tratamento com medicamentos que pareçam produzir menos efeitos cardiovasculares. A replicação descontrolada do HIV também foi associada ao declínio neurocognitivo. Além disso, alguns estudos mostraram uma melhora neurocognitiva com o início da terapia antirretroviral. Portanto, pode haver alguma vantagem neurocognitiva em iniciar a terapia antirretroviral como prevenção ou para o tratamento do processo do SNC. Também existem dados indicando que a idade é ligada à reconstituição imune relacionada ao tratamento. Portanto, o início do tratamento em uma idade “precoce” pode ser associado a uma resposta imune mais favorável do que

quando tardia. Portanto, a idade seria um dos fatores para se decidir quando iniciar a terapia.

Os pacientes infectados por HIV com infecções oportunistas agudas merecem um enfoque especial em termos de quando iniciar a terapia antirretroviral. Quando os pacientes que nunca fizeram a terapia antirretroviral desenvolvem uma infecção oportunista, existe um debate considerável sobre o momento correto de iniciar o tratamento. As vantagens do início imediato da terapia antirretroviral são o aumento da resposta imune e a redução na probabilidade de ocorrer outras complicações associadas à infecção por HIV. No entanto, existem casos bem publicados em que a maior resposta imune causou exacerbação do processo oportunista com risco de vida, ou a um processo previamente não reconhecido (síndrome da reconstituição imune [Capítulo 402]), embora a frequência desses casos não seja clara. Um argumento importante contra o início da terapia é que os pacientes podem não aderir ao tratamento quando saem do hospital. Também há a preocupação de a toxicidade dos agentes antir- -retrovirais poder ser confundida com a dos medicamentos usados para tratar a infecção aguda, além de as interações medicamentosas talvez interfirirem na eficácia ou na segurança dos fármacos utilizados para a infecção oportunista ou empregados na terapia antirretroviral. Embora seja difícil generalizar, pois nem todas as infecções oportunistas se comportam de maneira uniforme durante a reconstituição imune, os estudos retrospectivos e prospectivos apoiam os benefícios do início precoce da terapia antirretroviral *versus* o tardio. Ainda é necessário determinar qual é o cronograma do início do tratamento (*i.e.*, após quantos dias de tratamento da infecção oportunista ou depois de qual nível de melhora clínica) e quais são as exceções que devem ser feitas para as infecções oportunistas e áreas geográficas específicas.

Qual Regime Antiviral Deve ser Iniciado

Mais de 20 medicamentos antirretrovirais cônicos, em seis classes, de acordo com o mecanismo de ação, são atualmente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para venda nos Estados Unidos. Alguns deles estão disponíveis nos Estados Unidos em formulações combinadas de dois ou três agentes (p. ex., zidovudina mais lamivudina, lamivudina mais abacavir, zidovudina mais lamivudina mais abacavir, emtricitabina mais tenofovir, emtricitabina mais tenofovir mais efavirenz e lopinavir mais ritonavir). Alguns desses medicamentos também estão disponíveis em formulações líquidas.

O regime iniciado deve ser potente o suficiente para suprimir a carga viral abaixo do nível de detecção do ensaio por um período prolongado. Atualmente, esse objetivo requer um regime combinado, que costuma ter dois inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos mais o efavirenz ou um inibidor da protease potencializado pelo ritonavir.

A Tabela 396-3 mostra os regimes recomendados pelas diretrizes do Ministério da Saúde e de Serviços Humanos dos EUA. Essas recomendações são atualizadas regularmente, à medida que novos dados se tornam disponíveis.

Vale lembrar que a lista de regimes preferíveis mudou nos últimos anos, conforme mais medicamentos foram desenvolvidos e estudos foram publicados demonstrando eficácia ou segurança mais altas nos novos regimes. Medicamentos que eram populares uma década atrás, como nelfinavir, indinavir, didanosina e estavudina, raramente são usados hoje, e a zalcitabina e a delavirdina não são mais comercializadas nos Estados Unidos. Até mesmo medicamentos como a zidovudina, a lamivudina e o lopinavir, que beneficiaram tantos pacientes, deixaram de ser agentes preferíveis, embora continuem tendo uma atuação em certos pacientes. Esse campo continua evoluindo rapidamente conforme os ensaios clínicos são concluídos e analisados.

O regime que o profissional de saúde deve escolher para um paciente individual depende de uma série de fatores. Convém ele ser compatível com o estilo de vida do paciente. É mais provável a adesão a regimes de 1x ou 2x/dia, e não aqueles com maior número de tomadas diárias. As comorbidades, como doença cardiovascular, dependência química, doença física, psiquiátrica e renal e tuberculose, são relevantes, assim como a gravidez ou o potencial para engravidar. Por exemplo, os regimes com base no ritonavir que pioram os perfis de lipídeos aterogênicos podem ser pouco indicado para pacientes com doença cardiovascular. Do mesmo modo, o tenofovir pode ser pouco recomendado para pacientes com doença renal ou óssea metabólica. As interações medicamentosas são questões importantes que devem ser consideradas com cuidado. O ritonavir tem várias interações que o tornam uma opção ruim para os pacientes que recebem rifampina para a tuberculose, por exemplo, ou certos regimes anticonvulsivantes. A gravidez impede o uso do efavirenz durante, pelo menos, o primeiro trimestre, por causa da evidência de teratogenicidade desse medicamento. Os resultados do HLA B*5701 e do tropismo do correceptor influenciam a segurança ou a eficácia do abacavir e do maraviroc, respectivamente.

Os medicamentos devem ser aceitáveis para o paciente. Se ele não conseguir engolir o comprimido por causa do tamanho, se o sabor for ruim ou se estiver convencido de que o medicamento produz uma toxicidade inaceitável, provavelmente não irá aderir nem obterá os resultados virológicos que levariam a uma sobrevida longa e isenta de doença.

As interrupções planejadas (estruturadas ou estratégicas) da terapia antirretroviral foram consideradas por alguns pacientes e profissionais de saúde, para reduzir o ônus de precisar tomar medicamentos, a toxicidade relacionada com o medicamento e o custo ou para melhorar o controle imune da infecção por HIV. Essas abordagens não são mais recomendadas, por causa dos eventos imunológicos e clínicos adversos após a interrupção do tratamento.

As terapias imunes foram investigadas como uma tentativa de melhorar a imunidade contra as infecções e os tumores associados ao HIV. Foi demonstrado que a interleucina-2, administrada por via subcutânea 5 dias a cada 2 meses por vários ciclos, aumenta as contagens de linfócitos-T $CD4^{+}$em uma fração substancial de pacientes. No entanto, em estudos randomizados e controlados de longo prazo, esses aumentos nas contagens de linfócitos-T $CD4^{+}$ não se correlacionaram com a melhora no prognóstico em conjunção com a terapia antirretroviral padrão.

Alteração de um Regime Antirretroviral Malsucedido

O regime de terapia antirretroviral inicial pode precisar ser alterado em razão de toxicidade, disponibilidade do medicamento, custo, preferência do paciente, falta de eficicácia ou comorbidades. A decisão inicial de começar a terapia e as considerações para alterar o regime são importantes, por causa do número limitado de agentes antirretrovirais que podem ser usados nos regimes subsequentes. É necessário desenvolver uma estratégia de longo prazo para cada paciente, com o enfoque na abordagem disponível se o regime atual falhar. Se não for provável o paciente seguir o novo regime, a melhor estratégia de longo prazo é um descanso do medicamento. Assim, adia-se o novo regime até o paciente estar pronto para aderir a ele. Da mesma maneira, se a carga viral do paciente for detectável, porém inferior a 5.000 cópias/mL e a contagem s de linfócitos-T CD4$^+$ for estável e superior a 200 a 350 células/mm^3, talvez seja bom manter o regime atual em vez de trocar por outro mais complexo. Este mais complexo deixaria o paciente exposto a classes de medicamentos ainda não experimentados, embora muitos especialistas relutem em permitir, até mesmo, esse grau de replicação viral.

A ineficácia pode ocorrer de várias maneiras: não cumprimento dos marcos virológicos (em um paciente que nunca fez tratamento, o nível de RNA do HIV deve estar abaixo de 400 cópias/mL após 24 semanas e abaixo de 50 cópias/mL 48 semanas depois do início da terapia); contagens de linfócitos-T CD4$^+$ que não aumentam ou diminuem; e deterioração do quadro clínico. Nenhum desses resultados teria benefícios com alterações no tratamento. A alteração no regime pode não mudar o resultado em pacientes que sofreram deterioração clínica ou nos quais não houve aumento da contagem de linfócitos-T CD4$^+$, apesar da supressão virológica. Além disso, é necessário definir com cuidado a supressão virológica. Cargas virais pequenas e intermitentes de 50 a 200 cópias/mL não levam necessariamente a alterações de regime, isto é, não são necessariamente um sinal de uma resposta imunológica ou de uma clínica ruim.

Quanto às implicações para a terapia, cada um dos fatores de insucesso deve ser interpretado dentro de seu contexto. Um paciente com uma carga viral inicial alta (p. ex., >1 milhão de cópias/mL) e que está diminuindo pode continuar o regime se a carga viral ainda se reduzir aos 6 meses. Do mesmo modo, um paciente que começou um regime quando a contagem de linfócitos-T CD4$^+$ era baixa e no qual uma infecção oportunista se desenvolveu no momento em que a carga viral do HIV estava abaixo do nível da detecção do ensaio, provavelmente, não terá benefícios com uma mudança de terapia antirretroviral. As decisões sobre as mudanças na terapia também devem considerar quais opções de tratamento são possíveis em vista da exposição prévia aos medicamentos, da resistência viral e da tolerabilidade e da disponibilidade do medicamento.

Existem muitos motivos para a falha de tratamento. Provavelmente, a falta de adesão do paciente é a causa mais comum, e os médicos talvez achem particularmente difícil identificar esse fator. A farmacocinética alterada do medicamento, resultante de absorção ou metabolismo anormal, também pode ser um fator. As interações com medicamentos

licenciados e “alternativos” podem ser relevantes. O paciente pode ter adquirido um vírus resistente na infecção inicial, ou o vírus se tornou resistente durante o tratamento. Essas causas de falha devem ser investigadas com cuidado, para maximizar a probabilidade de sucesso no próximo regime.

Após um regime falhar, o novo deve ter pelo menos dois e, idealmente, três agentes. Esses são comprovados como ativos mediante os resultados de testes de resistência obtidos enquanto o paciente estava seguindo o regime que falhou. Os ensaios de resistência fenotípicos e genotípicos podem fornecer informações úteis, se realizados enquanto o paciente está seguindo o regime que falhou. Não existe uma diretriz definitiva sobre qual ensaio é mais útil. Alguns agentes (*i.e.*, os inibidores de nucleosídeos lamivudina e emtricitabina) conferem atividade antiviral parcial para outros medicamentos (p. ex., zidovudina), apesar da resistência prevista nos testes fenotípico e genotípico. Em geral, não se recomenda adicionar um único agente a um regime que está falhando, por causa do risco de se desenvolver uma resistência rápida. Agentes mais novos demonstraram uma atividade potente contra um vírus que se revelou resistente a múltiplos agentes e podem ser considerados em um novo regime, em um paciente com resultados malsucedidos em regimes anteriores. Tipranavir, darunavir, maraviroc, etravirina, enfuvirtida e raltegravir são exemplos de agentes mais novos que se mostraram promissores em regimes combinados para pacientes com vírus altamente resistentes.

Possíveis Complicações dos Regimes Antirretrovirais

Como qualquer medicamento, cada agente antirretroviral é associado a toxicidades. Algumas são específicas da classe, como as toxicidades mitocondriais de análogos do nucleosídeo ou o exantema e a disfunção do SNC com os inibidores da transcriptase reserva não nucleosídeos. Outras são específicas do medicamento, como urolitíase e nefrite intersticial com indinavir, diarreia com nelfinavir ou uma reação característica de hipersensibilidade no uso do abacavir.

Certas toxicidades merecem uma atenção especial. A hiperlactatemia compensada crônica ocorre durante o tratamento com inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou de nucleotídeo (NRTI). Como poucos pacientes estão recebendo ddI, d4T ou ddC, provavelmente essa complicação se tornará menos comum. Em casos raros, pode ocorrer acidose láctica descompensada (Capítulo 120) acompanhada por esteatose hepática e hepatomegalia e associada a uma alta mortalidade. Os fatores de risco para essa síndrome potencialmente fatal são sexo feminino, obesidade, gravidez em fase avançada ou período pós-parto, além de uso de didanosina e estavudina. A síndrome de acidose láctica costuma se apresentar com sintomas gastrointestinais inespecíficos, como náusea, dor abdominal, vômito, diarreia, fraqueza, mialgias, parestesia e hepatomegalia. As enzimas hepáticas podem ser normais ou apenas ligeiramente elevadas. Os níveis elevados de lactato são associados a lacuna aniônica (*anion gap*), creatinina cinase e lactato desidrogenase elevadas, e um fígado gorduroso e aumentado na tomografia computadorizada. A terapia consiste em medidas de suporte e na interrupção de todos os

medicamentos análogos de nucleosídeos. As infusões de bicarbonato e a hemodiálise podem ajudar. Existem evidências crescentes de que a maioria dos pacientes pode iniciar com sucesso um novo regime de terapia antirretroviral.

A disfunção mitocondrial associada aos NRTI pode vir acompanhada por diversas complicações, como neuropatia periférica, cardiomiopatia, miopatia, pancreatite e lipoatrofia. Embora a toxicidade do medicamento antirretroviral contribua com essas condições, é possível que o próprio HIV ou as infecções oportunistas, ou ambos, também cumpram uma função etiológica. Conforme o tenofovir e a emtricitabina substituam os nucleosídeos, que têm um risco mais alto de toxicidade mitocondrial, espera-se que complicações mitocondriais se tornem menos frequentes.

A infecção por HIV e as terapias antirretrovirais foram associadas a alterações da gordura corporal ou lipodistrofia. A perda de gordura periférica ou lipoatrofia, mais observada na face e nas extremidades, e o acúmulo anormal de gordura abdominal e dorsocervical podem ser observados isoladamente ou em combinação. A lipoatrofia tem sido estreitamente vinculada aos NRTI em associação à toxicidade mitocondrial. Embora a causalidade não tenha sido estabelecida, o acúmulo de lipídeos talvez seja uma consequência dos inibidores da protease, ainda mais que dos NRTI. Até agora não se sabe se as alterações na distribuição da gordura representam várias manifestações de um único processo patológico, porém cada vez mais elas parecem indicar entidades ou toxicidades distintas da terapia antirretroviral. Quando ocorre má distribuição da gordura, isso pode ser algo desagradável. Existem evidências crescentes de que trocar a terapia antirretroviral por regimes com menos toxicidade mitocondrial (*i.e.*, trocar regimes com estavudina, didanosina ou zidovudina por outros com tenofovir ou que não contenham análogos de nucleosídeo) pode melhorar a lipoatrofia durante muitos meses ou até anos. As estratégias para restaurar os níveis fisiológicos do hormônio de crescimento podem reduzir a gordura visceral abdominal e melhorar o perfil de lipídeos, mas esses benefícios não parecem persistir após a retirada das terapias com o hormônio de crescimento.

Antes do advento da terapia antirretroviral, a infecção por HIV era associada a níveis reduzidos de colesterol de lipoproteína de alta densidade e elevados de triglicerídeos. A terapia antirretroviral, particularmente a maioria dos inibidores da protease, é associada a aumentos nos níveis de colesterol total no soro e de triglicerídeos em jejum (Capítulo 213). Existem várias evidências de que esses perfis de lipídeos aterogênicos são fatores importantes. Eles contribuem para acelerar a aterosclerose que se manifesta com um risco elevado de doenças cardio e cerebrovasculares, independentemente de outros fatores reconhecidos, como idade, tabagismo ou histórico familiar. A maioria dos médicos monitora e trata essas anormalidades dos lipídeos como controlaria as de um paciente não infectado por HIV. Quando os programas de controle dos lipídeos (Capítulo 213) são implementados, no entanto, é necessário considerar com cuidado as interações medicamentosas, principalmente entre os inibidores de protease e os inibidores da β-hidroxi-β-metiglutaril-coenzima A redutase (estatinas). A substituição do agente causador do perfil lipídico aterogênico por antirretroviral alternativo (usando o atazanavir em lugar dos inibidores de protease alternativos, ou nevirapina em vez do

efavirenz) pode ser eficiente para reduzir as elevações dos lipídeos.

Apenas as elevações dos lipídeos não parecem explicar todo o risco excessivo de doença cardiovascular observado nos pacientes infectados por HIV. Outros fatores, possivelmente relacionados com a toxicidade dos medicamentos ou a inflamação crônica, provavelmente estão implicados. Por exemplo, a resistência à insulina e o diabetes são cada vez mais identificados em pacientes infectados por HIV, particularmente nos tratados com terapia antirretroviral. Como ocorre na hiperlipidemia, o uso de certos inibidores da protease é vinculado a um comprometimento da sensibilidade à insulina. No entanto, o risco de diabetes foi associado a alguns NRTI. A combinação entre resistência à insulina, hiperlipidemia e distribuição anormal da gordura representa muitos dos componentes da síndrome metabólica (Capítulo 237), uma condição associada a um risco elevado de diabetes e doença cardiovascular. Portanto, a aterosclerose acelerada pode ser decorrer em parte dessa combinação de fatores e também dos fatores de risco tradicionais indicados anteriormente.

A hepatotoxicidade é uma complicação importante da terapia antirretroviral. As elevações nas transaminases séricas foram relatadas com todos os inibidores da proteína licenciados e com os não NRTI, assim como com os análogos dos nucleosídeos. Em alguns pacientes, as elevações de transaminases são brandas e não estão associadas a sintomas. Em outros casos, a hepatite sintomática ou a esteatose hepática associada, com ou sem acidose láctica, exigem a interrupção do medicamento. Entre os não NRTI, a nevirapina tem maior potencial de causar hepatite sintomática. As manifestações costumam envolver febre, exantema e eosinofilia e normalmente ocorrem dentro de 12 semanas após o início da terapia. As alterações das enzimas hepáticas associadas a um inibidor da protease podem ocorrer em qualquer momento da terapia. Os regimes contendo ritonavir têm maior probabilidade de serem associados à toxicidade hepática. Hepatite C, hepatite B, álcool, exames de função hepática de base elevados e outros medicamentos hepatotóxicos são fatores de risco para a toxicidade hepática associada aos inibidores da protease. Os resultados preliminares do uso dos inibidores da integrase e os antagonistas CCR5 sugerem que a hepatotoxicidade é relativamente incomum com esses agentes.

A redução da densidade mineral óssea e a necrose avascular são complicações da infecção por HIV que parecem estar associadas ao HIV e à terapia antirretroviral. As evidências indicam que as fraturas podem ser frequentes nos pacientes infectados com o HIV. A necrose avascular dos quadris e de outras articulações parece ser uma síndrome separada e distinta, possivelmente associada ao uso prévio de esteroides. Existem poucos dados para orientar o desenvolvimento de estratégias preventivas ou terapêuticas para esses distúrbios ósseos. A nefrotoxicidade é uma preocupação relevante para os pacientes que recebem tratamento de longo prazo com tenofovir.

Prevenção de infecções oportunistas associadas ao HIV

Os pacientes com infecção por HIV e imunodeficiência grave desenvolvem infecções oportunistas características e previsíveis. Como o período de suscetibilidade às infecções

oportunistas, nos pacientes com infecção por HIV, pode ser medido pelas contagens de linfócitos-T $CD4^+$, uma estratégia de quimioprofilaxia é particularmente atraente para os pacientes cuja imunidade não foi restaurada com as terapias antirretroviral ou imunomodeladora.

Os regimes de quimioprofilaxia estão disponíveis para a maioria das infecções oportunistas tratáveis associadas ao HIV. A Tabela 396-4 e a E-Tabela 396-1 resumem os regimes recomendados para as quimioprofilaxias primária e secundária. A Tabela 396-4 e a E-Tabela 396-1 resumem as contagens de linfócitos-T $CD4^+$ que devem ser implementadas na quimioprofilaxia. A quimioprofilaxia para vários patógenos deve ser iniciada quando a contagem de linfócitos-T $CD4^+$declina para níveis específicos (dependendo do patógeno), para evitar um episódio inicial de doença (profilaxia primária). Essa profilaxia pode ser interrompida se a imunidade for aumentada pela terapia antirretroviral (Tabela 396-5), mas deve ser iniciada se a imunidade diminuir novamente abaixo dos limites designados. Da mesma maneira, se uma infecção oportunista se desenvolver, indica-se a terapia supressora (profilaxia secundária) durante toda a vida para a maioria das infecções oportunistas, a menos que a imunidade seja restaurada pela terapia antirretroviral.

Tabela 396-4

Profilaxia para evitar o primeiro episódio de doença oportunista relacionada com o HIV

PATÓGENO	INDICAÇÃO	PRIMEIRA OPÇÃO	ALTERNATIVA
Pneumonia por *Pneumocystis* (PCP)	Contagem de $CD4^+$ <200 células/mm^3 ou candidíase orofaríngea $CD4^+$ <14% ou histórico de doença que define a AIDS Contagem de $CD4^+$ >200, mas <250 células/mm^3 se monitoramento do da contagem de $CD4^+$ a cada 1-3 meses não for possível	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) 1 comprimido de concentração dupla VO/dia; ou 1 concentração única diariamente	TMP-SMX comprimido de concentração dupla VO 3x/sem; *ou* Dapsona 50 mg VO 2x/dia ou 100 mg VO/dia; *ou* Dapsona 50 mg VO/dia$^+$ pirimetamina 50 mg VO/sem$^+$ leucovorina 25 mg VO/sem; *ou* Pentamidina aerossolizada 300 mg, via nebulizador Respirgard II 1x/por mês; *ou* Atovaquona 1.500 mg VO/dia; *ou* Atovaquona 1.500 mg +pirimetamina 25 mg +leucovorina 10 mg VO/dia
Encefalite por *Toxoplasma gondii*	Pacientes positivos para IgG do *Toxoplasma* com contagem de $CD4^+$ <100 células/mm^3 Pacientes soronegativos recebendo profilaxia de PCP não ativa contra toxoplasmose devem fazer nova sorologia para *Toxoplasma* se a contagem de $CD4^+$declinar para	TMP-SMX, 1 comprimido de concentração dupla VO/dia	TMP-SMX 1 comprimido de concentração dupla VO 3 vezes por semana; *ou* TMP-SMX, 1 comprimido de concentração dupla VO/dia; Dapsona 50 mg VO/dia $^+$pirimetamina 50 mg VO/sem $^+$leucovorina 25 mg

	<100 células/mm^3 Profilaxia deve ser iniciada se a soroconversão ocorreu		VO/sem; *ou* (Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 25 mg) VO/sem; (Atovaquona 1.500 mg ± pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg) VO/dia
Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (TB) (tratamento da infecção latente de TB ou LTBI)	Teste diagnóstico (+) de LTBI, nenhuma evidência de TB ativa e nenhum histórico prévio de tratamento para TB ativa ou latente. Teste diagnóstico (-) de LTBI, mas contato estreito com uma pessoa TB pulmonar infecciosa e nenhuma evidência de TB ativa. Histórico de TB curada, não tratada ou tratada (*i.e.*, antigas lesões fibróticas), independentemente dos testes diagnósticos de LTBI e nenhuma evidência de TB ativa	Isoniazida (INH) 300 mg VO/dia ou 900 mg VO 2x/sem, por 9 meses – mais piridoxina 50 mg VO/dia-; *ou* Para as pessoas expostas à TB resistente, seleção dos medicamentos após a consulta com às autoridades da saúde pública	Rifampina (RIF) 600 mg VO/dia por 4 meses; *ou* Rifabutina (RFB) (dose ajustada com base na terapia antirretroviral concomitante) por 4 meses
Doença disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC)	Contagem de CD4$^+$ <50 células/mm^3 – depois de descartar a infecção ativa por MAC	Azitromicina 1.200 mg VO 1x/sem; *ou* Claritromicina 500 mg VO 2x/d; *ou* Azitromicina 600 mg VO 2x/sem	RFB 300 mg VO/dia (ajuste da dosagem com base em interações medicamentosas com a terapia antirretroviral); descartar TB ativa antes de se iniciar a RFB
Infecção por *Streptococcus pneumoniae*	Contagem de CD4$^+$ >200 células/mm^3 e nenhum histórico de vacina pneumocócica nos últimos 5 anos Contagem de CD4$^+$ <200 células/mm^3 – vacinação pode ser oferecida Nos pacientes que receberam a vacinação pneumocócica de polissacarídeos (PPV) quando a contagem de CD4$^+$<200 células/mm^3, mas aumentou para >200 células/mm^3 em resposta à terapia antirretroviral	PPV 23-valente 0,5 mL IM x 1. Revacinação a cada 5 anos pode ser considerada	
Infecção por vírus influenza A e B	Todos os pacientes infectados por HIV.	Vacina inativada para influenza 0,5 mL IM anualmente	
Infecção por *Histoplasma capsulatum*	Contagem de CD4$^+$≤150 células/mm^3 e alto risco por causa da exposição ocupacional ou moradia em comunidade com índice hiperendêmico de histoplasmose (>10 casos/100 paciente-anos)	Itraconazol 200 mg VO/dia	
Coccidioidomicose	Resultado positivo do teste sorológico de IgM ou IgG em um paciente em uma área de endêmica da doença; contagem de CD4$^+$ <250 células/mm^3	Fluconazol 400 mg VO/dia Itraconazol 200 mg VO 2x/dia	
Infecção pelo vírus varicela-zóster	*Prevenção pré-exposição*: Pacientes com contagem de CD4$^+$≥	*Prevenção pré-exposição:* Vacinação primária da	Os contatos suscetíveis ao VZV que moram na mesma

(VZV)	200 células/mm^3 que não foram vacinados, não têm histórico de varicela ou herpes-zóster ou são soronegativos para VZV. Nota: Não se recomenda o teste sorológico de rotina do VZV em adultos infectados por HIV. *Pós-exposição – contato estreito com uma pessoa que tem varicela ou herpes-zóster ativo:* Para pacientes suscetíveis (que não têm histórico de vacinação de uma dessas condições, ou são soronegativos confirmados de VZV).	varicela (Varivax), 2 doses (0,5 mL SC) administrada com 3 meses de intervalo. Se a vacinação resultar na doença por causa do vírus, recomenda-se o tratamento com aciclovir. *Terapia pós-exposição:* Imunoeglobulina específica do varicela-zóster (VariZIG) 125 IU por 10 kg (máximo de 625 IU) IM, administrada dentro de 96 horas após a exposição a uma pessoa com varicela ou herpes-zóster ativo. Nota: A partir de junho de 2007, o VariZIG pode ser obtido apenas com um IND de tratamento (1-800-843-7477, FFF Enterprises).	casa que pessoas infectadas pelo HIV devem ser vacinados, para impedir o risco potencial de transmissão do VZV para os infectados pelo HIV. *Terapia alternativa pós-exposição:* Vacina da varicela (Varivax) 0,5 mL SC em 2 doses, 3 meses de intervalo se contagem de CD4$^+$>200 células/mm^3 pós-exposição; *ou* Aciclovir preemptivo 800 mg VO 5x/diapor 5 dias Essas duas alternativas não foram estudadas na população com HIV.
Infecção por papilomavírus humano (HPV)	Mulheres de 15 a 26 anos	Vacina quadrivalente para o HPV: 0,5 mL IM – em 0 e 6-12 meses.	
Infecção por vírus da hepatite A (HAV)	Pacientes suscetíveis ao HAV com doença hepática crônica, usuários de drogas ilícitas injetáveis, ou homens que fazem sexo com homens. Certos especialistas recomendam atrasar a vacinação até que a contagem de CD4$^+$>200 células/mm^3.	Vacina para hepatite A 1 mL IM x 2 doses – em 0 e 6-12 meses. A resposta de anticorpos IgG deve ser avaliada 1 mês após a vacinação; os indivíduos que não respondem não devem ser revacinados.	
Infecção por vírus da hepatite B (HBV)	Todos os pacientes com HIV sem evidência de exposição prévia ao HBV devem receber a vacina do HBV, inclusive pacientes com contagem de CD4$^+$<200 células/mm^3. *Pacientes com anti-HBc isolado:* (considerar triagem do DNA do HBV antes da vacinação, para descartar a infecção crônica por HBV oculta).	Vacina da hepatite B IM (Engerix-B 20 μg/mL ou Recombivax HB 10 μg/mL) em 0, 1 e 6 meses. Anti-HBs deve ser obtido 1 mês após a conclusão da série de vacinas.	Alguns especialistas recomendam aplicar doses de 40-μg de uma dessas vacinas.
	Para quem não responde à vacina: Definidos como anti-HBs <10 IU/mL 1 mês após a série da vacinação. Para pacientes com contagem baixa de CD4$^+$no momento da primeira série da vacinação, alguns especialistas podem adiar a revacinação até um aumento sustentado da contagem de CD4$^+$ com a terapia antirretroviral.	Revacinar com uma segunda série de vacina.	Alguns especialistas recomendam revacinar com doses de 40-μg de uma dessas vacinas.

Adaptada dos Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and treatment of opportunistic

infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(RR-4).

Tabela 396-5

Critérios para interromper e reiniciar a profilaxia de infecções oportunistas para adultos e adolescentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

INFECÇÃO OPORTUNISTA	CRITÉRIOS PARA INTERROMPER A PROFILAXIA PRIMÁRIA	CRITÉRIOS PARA REINICIAR A PROFILAXIA PRIMÁRIA	CRITÉRIOS PARA INTERROMPER A PROFILAXIA SECUNDÁRIA/TERAPIA DE MANUTENÇÃO CRÔNICA	CRITÉRIOS PARA REINICIAR A PROFILAXIA SECUNDÁRIA/MANUTENÇÃO CRÔNICA
Pneumonia por *Pneumocystis* (PCP)	Contagem de CD4$^+$ >200 células/mm^3 por >3 meses em resposta à terapia antirretroviral (TARV)	Contagem de CD4$^+$<200 células/mm^3	Contagem de CD4$^+$aumentou de <200 células/mm^3 para >200 células/mm^3 por ≥ 3 meses em resposta ao TAR. Se a PCP for diagnosticada quando a contagem de CD4$^+$ era >200 células/mm^3, a profilaxia deve continuar por toda a vida, independentemente do aumento na contagem de CD4$^+$em resposta ao TAR.	Contagem de CD4$^+$ <200 células/mm^3, ou se a PCP recorreu com contagem de CD4$^+$ >200 células/mm^3.
Encefalite por *Toxoplasma gondii* (TE)	Contagem de CD4$^+$>200 células/mm^3 por >3 meses em resposta ao TAR	Contagem de CD4$^+$<100-200 células/mm^3	Terapia inicial concluída com sucesso; permanece sem sinais e sintomas de TE e contagem de CD4$^+$>200 células/mm^3 por >6 meses em resposta ao TAR.	Contagem de CD4$^+$<200 células/mm^3
Microsporidiose	Não aplicável	Não aplicável	Nenhum sinal ou sintoma de microsporidiose não ocular e contagem de CD4$^+$ >200 células/mm^3 por >6 meses em resposta ao TAR. Pacientes com microsporidiose ocular devem fazer a terapia indefinidamente, independentemente da contagem do CD4$^+$.	Nenhuma recomendação
Doença disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC)	Contagem de CD4$^+$>100 células/mm^3 por ≥3 meses em resposta ao TAR.	Contagem de CD4$^+$<50 células/mm^3	Se cumprir os critérios a seguir Completou ≥12 meses de terapia, e Nenhum sinal e sintoma de MAC, e Manteve (≥6 meses) contagem de CD4$^+$>100 células/mm^3 em resposta ao TAR.	Contagem de CD4$^+$<100 células/mm^3
Bartonelose	Não aplicável	Não aplicável	Se cumprir os critérios a seguir:	Nenhuma recomendação.

			Recebeu 3-4 meses de tratamento. Contagem de CD4⁺ >200 células/mm³ por ≥6 meses. Alguns especialistas interrompem a terapia apenas se os títulos de *Bartonella* também diminuírem 4 vezes.	
Candidíase de mucosa	Não aplicável	Não aplicável	Se usado, é razoável interromper quando a contagem de CD4⁺> 200 células/mm³	Nenhuma recomendação.
Meningite criptocócica	Não aplicável	Não aplicável	Se cumprir os critérios a seguir: Curso concluído da terapia inicial. Permanece sem sintomas de criptococcose. Contagem de CD4⁺≥200 células/mm³ por >6 meses em resposta ao TAR. Alguns especialistas realizam punção lombar para determinar se o líquido cefalorraquidiano é negativo para a cultura e para o antígeno antes de interromper a terapia.	Contagem de CD4⁺<200 células/mm³
Infecção por *Histoplasma capsulatum*	Se for utilizado, contagem de CD4⁺>150 células/mm³ durante >6 meses de TAR.	Para pacientes em alto risco de adquirir histoplasmose, reiniciar na contagem de CD4⁺≤150 células/mm³.	Se cumprir os critérios a seguir: Recebeu itraconazol por ≥1 ano. Culturas de sangue negativas. Contagem de CD4⁺>150 células/mm³ por ≥6 meses em resposta ao TAR. Antígeno de *Histoplasma* no soro <2 unidades.	Contagem de CD4⁺≤150 células/mm³
Coccidioidomicose	Se for utilizado, contagem de⁺durante por ≥6 meses	Se for utilizado, reiniciar na contagem de CD4⁺ <250 células/mm³	**Apenas para pacientes com pneumonia coccidioidal focal:** Responderam clinicamente a ≥12 meses de terapia antifúngica. Contagem de CD4⁺>250 células/mm³ Recebendo TAR Terapia supressora deve ser continuada indefinidamente, mesmo com aumento na contagem de CD4⁺no TAR para pacientes com doença pulmonar difusa, disseminada ou meníngea.	Nenhuma recomendação

Retinite por citomagalovírus	Não aplicável	Não aplicável	Contagem de CD4$^+$≥200 células/mm^3 por >6 meses em resposta ao TAR. Terapia deve ser interrompida apenas após uma consulta a num oftalmologista, levando-se em consideração a magnitude e a duração do aumento na contagem de CD4$^+$, localização anatômica das lesões, visão do olho contralateral e possibilidade de um monitoramento oftalmológico regular. O acompanhamento oftalmológico de rotina (a cada 3 meses) é recomendado para a detecção precoce da recidiva de uveíte de restauração imune.	Contagem de CD4$^+$<100 células/mm^3
Infecção por *Isospora belli*	Não aplicável	Não aplicável	Aumento continuado na contagem de CD4$^+$ >200 células/mm^3 por >6 meses em resposta ao TAR e sem evidência de infecção por *I. belli*.	Nenhuma recomendação.

Adaptada a partir dos Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(RR-4).

Foi demonstrado que todos os regimes recomendados na Tabela 396-4 e na E-Tabela 396-1 previnem a ocorrência primária e a ocorrência subsequente da doença. O uso desses regimes melhora a sobrevida do paciente em vários casos (PCP, doença pelo complexo *M. avium* e infecção por *M. tuberculosis*) e diminui a morbidade.

No entanto, é importante observar diversas desvantagens do uso da quimioprofilaxia. Em primeiro lugar, algumas infecções oportunistas ocorrem em contagens de linfócitos-T CD4$^+$ acima dos limiares recomendados para iniciar a quimioprofilaxia. Entre os casos de PCP, 5 a 10% ocorrem em contagens de linfócitos-T CD4$^+$ acima de 200 células/mm^3. Em alguns casos, dados clínicos, como o desenvolvimento da candidíase oral ou a perda de peso subsequente, podem fornecer dicas adicionais de que o paciente é mais imunossuprimido do que o indicado pelos parâmetros laboratoriais. Uma carga viral alta (p. ex., >100.000 cópias/mL) também sugere que é necessária a instituição precoce da quimioprofilaxia. Em segundo lugar, os pacientes podem não tolerar certos agentes quimioprofiláticos. O TMP-SMX costuma ser associado a um prurido ou a um exantema intratável e não pode ser usado por muitos pacientes com infecção por HIV.

Em terceiro lugar, nenhuma quimioprofilaxia é completamente eficaz. Algumas falham por causa da baixa adesão, mas outras falham pela resposta imune ruim do hospedeiro ou da resistência do patógeno. A prescrição de um regime quimioprofilático não garante

que a doença-alvo nunca irá se desenvolver.

Por fim, a decisão de usar um agente quimioprofilático depende da relação entre seu benefício em termos de eficácia e suas desvantagens quanto a toxicidade, inconveniência, interações medicamentosas, efeitos ecológicos (p. ex., efeitos da resistência em organismos do paciente e de portadores) e custo. Geralmente, não se recomendam alguns medicamentos eficientes, como o fluconazol para *Candida* e *Cryptococcus*, e o valganciclovir para CMV, pois suas desvantagens foram consideradas superiores aos benefícios.

O TMP-SMX é o agente de escolha para a prevenção de PCP. Esse medicamento deve ser iniciado quando a contagem de linfócitos-T $CD4^+$ diminuir para 200 células/mm^3, quando ocorre candidíase oral (independentemente da contagem do $CD4^+$) ou quando o paciente teve um episódio prévio de PCP. A profilaxia deve continuar até que a contagem de linfócitos-T $CD4^+$ aumentar acima de 200 células/mm^3 por um período de no mínimo 3 meses, como resultado da terapia antirretroviral. Vários regimes de TMP-SMX são eficientes; um comprimido de concentração dupla por dia, um comprimido de concentração simples por dia e um comprimido de concentração dupla 3 vezes por semana são recomendados. Os regimes diários são comprovadamente moderadamente mais eficientes do que o regime de três vezes por semana. O TMP-SMX pode ser associado a uma variedade de toxicidades, incluindo exantema, febre, prurido, náusea, vômito, nefrite, hipercalemia e meningite asséptica. Por motivos que ainda não foram bem identificados, o exantema ocorre com uma frequência incomumente alta nos pacientes infectados por HIV que tomam TMP-SMX. Os regimes de dose inferior (p. ex., concentração única, em vez de dupla ou três vezes ao dia em vez de diariamente) parecem mais bem tolerados. O aumento gradual da dose também pode melhorar a tolerabilidade à profilaxia com TMP-SMX. A evidência de mutações de enzimas dos *Pneumocystis* que, provavelmente, conferem resistência à sulfonamida, aumenta a terrível possibilidade de que esse útil agente profilático e terapêutico perca a enorme eficácia da qual desfrutou até a data. A relevância clínica dessa mutação não está estabelecida.

As alternativas ao TMP-SMX para a quimioprofilaxia de PCP são dapsona, dapsona-pirimetamina, sulfadiazina-pirimetamina, atovaquona e pentamidina aerossolizada. Esses regimes não são tão eficientes quanto o TMP-SMX para prevenir a PCP. Além disso, o TMP-SMX oferece proteção contra toxoplasmose, pneumonia bacteriana e infecções entéricas. Nenhum dos regimes alternativos protege contra todos esses patógenos. Além disso, todos têm toxicidades associadas.

Convém aplicar a quimioprofilaxia contra a toxoplasmose em pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$abaixo de 100 células/mm^3 com sorologia positiva para o *Toxoplasma* (IgG) e continuá-la até que a contagem de $CD4^+$aumente acima de 200 células/mm^3, pelo menos, por 3 meses após o tratamento antirretroviral. O tratamento preferencial é o TMP-SMX (um comprimido de concentração dupla por dia), mas existem os regimes alternativos com dapsona mais pirimetamina (com ou sem ácido folínico) diariamente ou atovaquona administrada, também diariamente. Para pacientes intolerantes à terapia com TMP-SMX, as alternativas recomendadas para PCP e profilaxia da toxoplasmose são dapsona mais pirimetamina e leucovorin ou atovaquona com ou sem leucovorin mais

pirimetamina.

A claritromicina ou a azitromicina são os agentes quimioprofiláticos de escolha para a doença por complexo *M. avium* em pacientes infectados por HIV, com contagens de linfócitos-T $CD4^+$abaixo de 50 células/mm^3. Cada um desses agentes é mais eficiente que o placebo, e cada um deles é preferível à rifabutina, pois esta é menos eficiente e associada a interações medicamentosas múltiplas e complexas. A claritromicina e a azitromicina não dão proteção adicional contra a pneumonia bacteriana. Esses medicamentos são relativamente bem tolerados; no entanto, o regime semanal de azitromicina pode ser associado a uma considerável náusea. A azitromicina causa menos interações medicamentosas que a claritromicina e é preferida por alguns médicos, quando vários outros medicamentos metabolizados pelo sistema do citocromo P-450 são usados.

A profilaxia para a infecção por *M. tuberculosis* é um aspecto importante do controle de pacientes infectados com o HIV, principalmente nas comunidades em que a tuberculose é comum. A triagem com o derivado da proteína purificada (PPD) ou o ensaio de liberação de interferon-γ para todos os pacientes com infecção por HIV recém-diagnosticada e a triagem regular, a partir de então, são importantes para identificar os indivíduos com infecção subclínica, pois as pessoas infectadas por HIV têm uma probabilidade muito alta de reativação da tuberculose latente. Os pacientes latentemente infectados (definidos como uma reação de PPD ≥5 mm para essa população), ou expostos recentemente à tuberculose ativa, devem ser tratados como um dos regimes recomendados, com atenção cuidadosa às toxicidades e interações do regime escolhido.

A imunização é um componente importante da terapia preventiva para os pacientes infectados por HIV. Geralmente, a aplicação de vacina pneumocócica é recomendada para todos os pacientes infectados com HIV com contagem de linfócitos-T $CD4^+$acima de 200 células/mm^3, a menos que tenham recebido uma dose prévia nos últimos 5 anos, porque os ensaios clínicos demonstraram um menor risco de bacteremia pneumocócica após a vacinação. A revacinação pode ser considerada nos pacientes que receberam a imunização inicial quando sua contagem de linfócitos-T $CD4^+$estava abaixo de 200 células/mm^3, mas que apresentaram um aumento acima de 200 após a terapia antirretroviral. Os pacientes infectados com HIV sem evidências de exposição prévia à hepatite A ou B, ou com alto risco de adquirir essas infecções ou a hepatite C concomitante, devem receber a vacina adequada contra a hepatite A ou B. Geralmente, recomenda-se que o teste de presença do anticorpo de superfície da hepatite B seja realizado um mês após a terceira e a última doses administradas da vacina, para ter uma resposta adequada. Alguns especialistas recomendam repetir toda a série de vacinação da hepatite B (doses únicas ou duplas) ou administrar uma única dose de reforço em pacientes que não desenvolvem o anticorpo da superfície da hepatite B após a conclusão da série usual de 3 doses.

Atualmente, a quimioprofilaxia primária para doenças por fungos ou herpesvírus não é recomendada nos Estados Unidos. A profilaxia primária pode ser eficaz, mas os benefícios estão sendo ponderados nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, de acordo com os efeitos da profilaxia quanto a resistência dos patógenos e com a toxicidade e o

custo dos medicamentos para doenças que costumam ser prontamente tratáveis.

Controle de infecções oportunistas associadas ao HIV

A redução do efeito das infecções oportunistas agudas no estilo de vida e na sobrevida dos pacientes depende do reconhecimento imediato dessas doenças e da instituição rápida da terapia adequada. Os pacientes e profissionais de saúde precisam estar familiarizados com os sinais e sintomas das infecções oportunistas e neoplasias associadas ao HIV, para que essas doenças possam ser tratadas logo, antes de seu agravamento.

As manifestações das infecções oportunistas relacionadas com o HIV normalmente diferem das daquelas em outras populações de pacientes. Por exemplo, a PCP costuma ser muito menos aguda nos pacientes com infecção por HIV do que naqueles que recebem corticosteroides de dose alta ou quimioterapia antineoplásica. A doença por CMV é associada à retinite ou colite à com mais frequência nos pacientes com doença por HIV e apenas raramente com pneumonite. Por outro lado, os receptores de transplantes de órgãos quase sempre manifestam a pneumonite, e a retinite raramente se desenvolve. A doença pelo complexo *M. avium* é comum em pacientes com infecção por HIV, mas rara em portadores da maioria das outras causas de imunossupressão. Da mesma maneira, a terapia para as diferentes infecções oportunistas também pode variar. Certos medicamentos podem não ser tão bem tolerados pelos pacientes infectados por HIV como por outros pacientes imunossuprimidos; a incidência anormalmente alta de exantema associada ao TMP-SMX é um bom exemplo desse fenômeno. Os medicamentos precisam ser continuados por períodos mais longos. Amenos que a competência imune seja substancialmente aumentada pela terapia antirretroviral, a probabilidade de recorrência da maioria das infecções associadas ao HIV é tão alta que a terapia supressora ou de manutenção por toda a vida (p. ex., profilaxia secundária) deve ser mantida. As interações medicamentosas costumam ser considerações importantes, principalmente se os pacientes recebem a terapia antirretroviral. A rifampina, a rifabutina e o fluconazol são exemplos de fármacos que podem ter interações clinicamente importantes com os agentes antirretrovirais, exigindo modificação na dose do agente antirretroviral ou do medicamento usado para tratar a infecção oportunista. Com frequência, os pacientes infectados por HIV apresentam diversas infecções oportunistas concomitantes. Frequentemente, eles são tratados ou recebem profilaxia para várias infecções simultaneamente, abrindo, assim, o potencial para toxicidades e interações medicamentosas cumulativas. Por fim, os pacientes infectados por HIV recebem diversos cursos de agentes antimicrobianos, frequentemente por períodos prolongados. Esses pacientes podem desenvolver patógenos resistentes ao medicamento, sendo expostos a estes em clínicas, hospitais e outros ambientes de grupo. Eles correm alto risco de doença causada por patógenos resistentes aos medicamentos, como *M. tuberculosis*, *P. jirovecii*, *Streptococcus pneumoniae* e *Candida*. Todas essas questões sustentam o conceito de que o controle ideal deve enfatizar a identificação do organismo específico que causa a síndrome, por causa da ampla variedade de agentes etiológicos

possíveis e porque as consequências adversas dos medicamentos desnecessários são maiores em pacientes com infecção por HIV, se comparados com outras populações.

As manifestações e os tratamentos de patógenos oportunistas e não oportunistas específicos são discutidos em outros capítulos. Outros capítulos detalham doença pulmonar (Capítulo 398), distúrbios da pele (Capítulo 399), problemas hematológicos (Capítulo 400), doença gastrointestinal (Capítulo 397) e transtornos neurológicos (Capítulo 401). Diversas outras síndromes merecem ser mencionadas.

A febre é um achado comum em pacientes com infecção por HIV. Conforme já observado, os pacientes com infecção por HIV são suscetíveis a uma série de processos que podem causar febre, como infecções oportunistas e não oportunistas, neoplasias e toxicidades advindas de medicamentos. A contagem de linfócitos-T $CD4^+$é um indicador valioso da probabilidade de patógenos oportunistas. Em contagens altas (p. ex., >300 células/mm^3), a avaliação costuma ser semelhante à de indivíduos saudáveis e não infectados pelo HIV, embora os pacientes tenham uma predisposição elevada a certos processos, principalmente doença pneumocócica, tuberculose e neoplasmas específicos, como o linfoma e como o sarcoma de Kaposi.

Febre e Perda de Peso

No início da epidemia de HIV, os pacientes procuravam o médico por causa da febre que durava várias semanas ou meses, associada a uma perda de peso considerável. Isso é menos comum na era da terapia antiviral efetiva, porém ainda ocorre nos Estados Unidos, na Europa Ocidental e é bem comum nos países emergentes. Muitas das infecções oportunistas associadas à infecção por HIV podem causar esta síndrome. Em alguns pacientes, tosse e diarreia crônica, resultados alterados dos testes de função hepática e outros achados locais podem levar a uma avaliação direcionada. Alguns pacientes não têm achados focais ou localizadores. Nesses pacientes, necessita-se de uma avaliação metódica, com atenção específica para as possibilidades de tuberculose pulmonar ou disseminada, doença fúngica, doença disseminada pelo complexo *M. avium*, linfoma e alterações endócrinas, como insuficiência adrenal. São importantes os exames diagnósticos com culturas de sangue para micobactérias e pesquisa de antígeno sérico para criptococos e *Histoplasma*. Já os exames de extensivos de imagens devem ser considerados antes do início da terapia empírica.

Retinite

As manifestações oculares são algumas das complicações mais comuns na infecção por HIV. Quando os pacientes têm queixas visuais, é importante determinar a localização anatômica da lesão (p. ex., córnea, coroide, retina, nervo craniano ou lobo occipital) para estabelecer o diagnóstico e a abordagem terapêutica adequados.

A retinite por CMV é a lesão mais comum que ameaça a visão. Quase universalmente, os pacientes apresentam níveis positivos de IgG anti-CMV no soro e contagens de linfócitos-T $CD4^+$ abaixo de 50 células/mm^3. O CMV causa a necrose irreversível da retina,

embora o tratamento restaure parte da visão quando o edema da retina diminui. A retinite não tratada por CMV causa a perda visual progressiva nos dois olhos.

O diagnóstico de retinite por CMV pode ser estabelecido durante um exame rotineiro da retina (oftalmoscopia indireta dilatada), realizado por um oftalmologista experiente. O exame com um oftalmoscópio direto avalia apenas 10% da área total da retina; a doença só pode ser descartada por uma avaliação fundoscópica completa. A reação em cadeia de polimerase (PCR) do humor aquoso ou vítreo pode ser usada para identificar o CMV, assim como a biópsia da retina, mas esses procedimentos quase nunca são usados, dados os achados clínicos característicos. Nos pacientes com retinite por CMV, também pode haver ou se desenvolver futuramente a doença por CMV em outros locais anatômicos, como o cólon ou o SNC.

O objetivo do tratamento da retinite por CMV é interromper a progressão da doença, impedir a disseminação adicional da infecção e preservar a visão. A terapia com um dos tratamentos recomendados (p. ex., valganciclovir oral, foscarnet ou ganciclovir intravenoso ou um implante ocular mais valganciclovir oral) costuma ser eficiente; a terapia de manutenção é obrigatória por toda a vida, a menos que a terapia antirretroviral leve a uma reconstituição imunológica substancial. Se essa reconstituição ocorrer, a síndrome da reconstituição imune (Capítulo 402) pode causar uma doença ocular substancial.

Outros patógenos também causam retinite. O vírus varicela-zóster (VZV) pode causar necrose aguda da retina (contagem de linfócitos-T $CD4^{+}$>50 células/mm^3) ou necrose externa da retina (contagem <50 células/mm^3). A primeira costuma responder ao aciclovir, mas a última não. A toxoplasmose também pode causar retinite. Oftalmologistas experientes geralmente conseguem distinguir a retinocoroidite por *Toxoplasma* da doença por CMV ou VZV, ou causada por vírus do herpes simples, micobactérias ou fungos. No entanto, é difícil estabelecer esses diagnósticos apenas com base no exame fundoscópico.

Lesões de Massa no Sistema Nervoso Central

Na era anterior à terapia antirretroviral, as lesões cerebrais focais desenvolviam-se em 10% dos pacientes, e a maioria deles procurava o médico quando suas contagens de linfócitos-T $CD4^{+}$estavam abaixo de 100 células/mm^3. Os sinais e sintomas iniciais variam desde déficits focais (hemiparesia, afasia, diplopia, convulsões) até fraqueza generalizada ou estado mental alterado. As imagens neurológicas são importantes para confirmar o diagnóstico clínico de uma lesão de massa e distinguir entre as várias categorias diagnósticas (p. ex., abscesso cerebral bacteriano, tumor, infecção oportunista ou leucoencefalopatia multifocal progressiva). No entanto, a imagem neurológica não oferece um diagnóstico microbiológico. A tomografia por emissão de pósitrons, com glicólise radiorrotulada para medir o metabolismo do tecido, ou a tomografia computadorizada, com emissão de fóton único para medir o fluxo sanguíneo cerebral metabolicamente relacionado, parecem úteis para distinguir tumores (p. ex., linfoma) das infecções (p. ex., toxoplasmose).

A maioria das lesões cerebrais focais realçadas por contraste, nos pacientes infectados

por HIV, é causada pela toxoplasmose cerebral ou por um linfoma primário do SNC. Nas imagens por ressonância magnética ou tomografia computadorizada, essas lesões costumam ser associadas a um edema circunjacente. Embora normalmente um linfoma primário do SNC envolva lesões cerebrais únicas e a toxoplasmose cerebral seja mais comumente associada a múltiplas lesões, esses diagnósticos não podem ser diferenciados apenas pelos parâmetros neurorradiográficos.

Quase sempre a toxoplasmose resulta da reativação de uma doença adquirida antes em pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$ abaixo de 50 células/mm^3. Quase todos os pacientes têm anticorpos IgG séricos positivos contra o *Toxoplasma*, se a sorologia for realizada por um laboratório de referência. Normalmente, o diagnóstico de toxoplasmose é estabelecido conforme há uma resposta à terapia empírica ou à biópsia cerebral. O exame do liquor raramente é útil para estabelecer o diagnóstico de toxoplasmose.

A maioria dos pacientes com toxoplasmose cerebral (65 a 90%) responde rapidamente à terapia padrão anti-*Toxoplasma* de dois medicamentos com pirimetamina (200 mg 1x/VO, seguidos por 50 a 75 mg diariamente) mais sulfadiazina (1 a 1,5 g VO, a cada 6 horas) ou clindamicina (600 mg VO ou IV, a cada 6 horas). Em geral, observa-se melhora clínica dentro de alguns dias. Já a melhora neurorradiográfica ocorre dentro de 2 a 3 semanas. Quando o paciente não alcança esses marcos, isso sugere outros diagnósticos, como o linfoma. Os pacientes responsivos devem ser tratados, no mínimo, por 6 semanas após a resolução ou a estabilização das anormalidades clínicas e radiológicas. A terapia supressora vitalícia é necessária para impedir as recidivas (80% recorriam na era pré-terapia antirretroviral sem profilaxia secundária), a menos que o paciente responda imunologicamente à terapia antirretroviral.

O linfoma primário do SNC e o linfoma generalizado ocorrem em pacientes que nunca usaram a terapia antirretroviral e têm menos de 100 células/mm^3. As duas doenças progridem rapidamente, com alta morbimortalidade. O linfoma primário do SNC associado ao HIV ocorre frequentemente em pacientes com contagens de linfócitos-T $CD4^+$de 100 células/mm^3 ou menos. O DNA do vírus Epstein-Barr pode ser detectado pela PCR no liquor da maioria dos pacientes, mas não de todos.

A maioria dos especialistas recomenda o tratamento do linfoma primário do SNC com a quimioterapia combinada. As lesões respondem bem à irradiação, mas a radioterapia é associada a uma morbidade considerável e a um prognóstico desanimador a longo prazo.

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) envolve as lesões na substância branca e, em geral, é clinicamente distinta das manifestações de toxoplasmose ou linfoma. Normalmente, os pacientes apresentam fraqueza subaguda das extremidades, perda sensorial, dificuldades para caminhar, comprometimento cognitivo ou qualquer combinação entre esses achados. As imagens de ressonância magnética mostram predominantemente as lesões da substância branca sem realce com contraste ou efeito de massa. O DNA do vírus JC pode ser demonstrado pelo exame de PCR do liquor.

O prognóstico para a LMP é desanimador. Amaioria dos pacientes morre dentro de 4 meses, a não ser que ocorra uma considerável resposta imunológica à terapia antirretroviral. Nenhuma terapia específica mostrou ser efetiva para essa doença.

Diarreia

A diarreia crônica é um problema comum em pacientes com infecção por HIV e contagens de linfócitos-T CD4$^+$abaixo de 100 a 200 células/mm^3. Bactérias, vírus e protozoários são frequentemente identificados, assim como colite por *Clostridium difficile*. Veja mais informações no Capítulo 397.

Infecções por Fungos e Parasitos Adquiridas Fora dos Estados Unidos

Nos pacientes que moram nos países emergentes ou que viajaram para essas regiões, as infecções latentes podem ser reativadas assim que eles voltam aos Estados Unidos ou emigram para lá. Leishmaniose, doença de Chagas e malária são exemplos de doenças parasíticas que podem ser mais frequentes e graves em pacientes com infecção por HIV. A *leishmania*, por exemplo, pode ser reativada anos após se residir em uma área endêmica como a bacia do Mediterrâneo ou o Brasil, associada a febre, citopenia e hepatoesplenomegalia. A terapia com a anfotericina B lipossomal e antimonial pentavalente é efetiva, embora o tratamento possa precisar ser vitalício, a menos que a imunidade seja reconstruída com terapia antirretroviral altamente ativa. Da mesma maneira, o *Trypanosoma cruzi* pode se manifestar como uma ou várias lesões focais cerebrais de massa anos depois de se morar em uma área endêmica. O tratamento com benznidazol ou nifurtimox tem sido usado com sucesso.

Síndromes de reconstituição imune

Quando os pacientes com infecção por HIV iniciam a terapia antirretroviral, sua maior resposta imune pode produzir síndromes clínicas que parecem simular reações imunológicas ou inflamatórias, e não a progressão da doença a partir da proliferação dos organismos. Dentro de dias, semanas ou meses após o início da terapia antirretroviral, e às vezes antes de um aumento na contagem de linfócitos-T CD4 + , os pacientes podem manifestar tal síndrome. A síndrome inflamatória da reconstituição imune no HIV/AIDS é discutida em detalhes no Capítulo 402.

Controle das neoplasias associadas ao HIV

A terapia para linfoma associado a HIV, sarcoma de Kaposi, neoplasias associadas ao papilomavírus humano (HPV) e outros processos malignos como o linfoma da célula de efusão primária e a doença multicêntrica de Castleman é detalhada no Capítulo 400. No início da epidemia de HIV, não se tinha muita crença de que esses processos neoplásicos pudessem ser tratados com sucesso. Estudos mais recentes, no entanto, sugerem que, até mesmo para o linfoma associado ao HIV, os índices de remissão e sobrevida a longo prazo estão melhorando. No tratamento das neoplasias associadas ao HIV, exige-se atenção específica a regimes antirretrovirais, toxicidades e interações entre

medicamentos e quimioprofilaxia para as infecções oportunistas associadas ao HIV, para otimizar o prognóstico.

Para os pacientes tratados com sucesso com terapia antirretroviral por longo prazo, existem evidências crescentes de que outros tumores (*i.e.*, os que não definem a AIDS) estão se tornando cada vez mais frequentes. Câncer de pulmão, hepatocarcinoma, doença de Hodgkin e carcinoma retal são exemplos de tumores que estão ocorrendo com frequência elevada. Tal frequência pode ser relacionada com a imunossupressão associada ao HIV e outros fatores, como tabagismo, álcool e HPV.

Gravidez e infecção por HIV

Convém oferecer terapia antirretroviral a todas as mulheres grávidas após o primeiro trimestre, a fim de reduzir a transmissão do vírus para o feto. A escolha dos medicamentos e o cronograma do início da terapia devem ser influenciados pela gravidez.

A maioria dos medicamentos antirretrovirais é segura para as grávidas, até o ponto em que foram estudados. Muitas das toxicidades causadas pelos agentes antirretrovirais podem contribuir com complicações paralelas da gravidez, no entanto (p. ex., a hiperglicemia associada aos inibidores da protease pode exacerbar o diabetes ligado à gravidez). Existem preocupações com o uso de análogos de nucleosídeos específicos durante a gravidez, principalmente didanosina e estavudina, em vista de sua associação à esteatose hepática e à acidose láctica em várias mulheres grávidas. Também existe uma preocupação específica com o uso do efavirenz, por causa dos estudos da teratogenicidade em animais e relatos isolados em humanos. Os regimes antirretrovirais devem ser escolhidos com cuidado e monitorados.

Grau A

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1–infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Services. Jan 10, 2011. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
2. Centers for Disease Control Prevention. Guidelines for Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 58(RR–4), 2009.
3. When To Start Consortium, Sterne, J. A., May, M., Costagliola, D., et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1–infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009; 373:1314–1316.
4. Kitahata, M. M., Gange, S. J., Abraham, A. G., et al. Effect of early versus deferred antirretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009; 360:1815–1826.
5. Severe, P., Juste, M. A., Ambroise, A., et al. Early versus standard antirretroviral

therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010; 363:257–265.

Leituras sugeridas

Abdool Karim, S. S., Naidoo, K., Grobler, A., et al. Timing of initiation of antirretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362:697–706. *Um estudo importante relacionado com o momento de introdução de TARV em pacientes da África do Sul com TB e HIV.*

Deeks, S. G., Gange, S. J., Kitahata, M. M., et al. Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy–experienced patients with HIV infection in North America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1582–1590. *Estudo com os desfechos de pacientes tratados com TARV a despeito de falências anteriores.*

Li, J. Z., Paredes, R., Ribaudo, H. J., et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA*. 2011; 305:1327–1335. *Análise.*

Pirrone, V., Thakkar-Rivera, N., Jacobson, J. M., et al. Combinatorial approaches to the prevention and treatment of HIV-1 infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:1831–1842. *Revisão das terapias combinadas existentes e em desenvolvimento.*

Rerks-Ngarm, S., Pitisuttithum, P., Nitayaphan, S., et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009; 361:2209–2220. *O primeiro grande ensaio que sustenta o conceito de que vacinas podem ter um efeito benéfico na redução da transmissão do HIV. No entanto,isso é claramente uma hipótese. Né, ainda, uma ferramenta para uso disseminado.*

The HIV-CAUSAL., Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011; 154:509–515. *O tempo de vida livre de AIDS, mas não da mortalidade geral, melhora quando se inicia o TARV numa contagem de CD4 superior a* $200/mm^3$.

Thompson, M. A., Aberg, J. A., Cahn, P., et al. Antirretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010; 304:321–333. *Diretrizes de consenso.*

Volberding, P. A., Deeks, S. G. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010; 376:49–62. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, o tratamento da infecção por HIV, da AIDS e das infecções oportunistas e a quimioprofilaxia para estas são normatizados pelo Programa Nacional de DST/AIDS e hepatites virais, do Ministério da Saúde, em documentos que são atualizados periodicamente.

Também estão disponíveis orientações quanto à profilaxia da transmissão vertical do HIV e da transmissão para os indivíduos que sofrem exposição ao material biológico potencialmente contaminado por HIV através de acidente com material biológico, por uso compartilhado de seringas e agulhas e relacionamento sexual consensual ou envolvendo violência sexual.

De modo geral, as orientações para tratamento e profilaxias são bastante semelhantes às que foram apresentadas na literatura internacional. Os medicamentos para tratamento e quimioprofilaxia, assim como os exames para acompanhar a evolução dos pacientes, estão disponíveis na rede pública de saúde, com acesso universal. Alertamos os leitores, entretanto, que as recomendações atuais em uso nos EUA e no Brasil já sofreram atualização com relação às que foram expostas aqui neste livro.

No Brasil, hoje, recomenda-se iniciar o TARV, independentemente da contagem de $CD4^+$em: PVHA sintomáticos, gestantes e coinfectados com HBV que tenham indicação

de tratamento da hepatite B. Para as pessoas com alto risco cardiovascular e para as que têm neoplasias que necessitam de tratamento imunossupressor, a recomendação é considerar o TARV. Para as PVHA que vivem com parceiros discordantes (HIV negativos), deve ser dado o TARV, para reduzir a transmissão. Para todos os pacientes assintomáticos com $CD4^+$<500, a recomendação é iniciar o TARV. Para os assintomáticos sem contagem de $CD4^+$, não se recomenda o início do TARV.

Os esquemas de tratamento, doses e exames recomendados também estão disponíveis no documento identificado a seguir. No Brasil, quanto à conduta para a vacinação contra a hepatite B, salientamos que se recomenda: dose dobrada com relação àquela indicada pelo fabricante, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 ou 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo, anti-HBs negativo).

Bibliografia

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas em adultos vivendo com HIV e AIDS. Ministério da Saúde. Disponível em: http://www.aids.gov.br. Acessado em 07/04/2013 para.

397

Manifestações gastrointestinais do vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Tamsin A. Knox and Christine Wanke

Introdução

Doenças gastrointestinais (GI) estiveram entre as principais causas de morbidade e mortalidade em pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) antes do advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em 1996. Síndrome consumptiva e diarreia crônica ainda são manifestações de fase terminal da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em pessoas que não receberam ou que são resistentes à terapia antirretroviral (TAR). Entretanto, os problemas gastrointestinais comuns encontrados hoje em pessoas que recebem TAR eficaz se distanciaram das infecções entéricas e hepatobiliares associadas a baixa contagem de $CD4^+$. Problemas GI atuais são principalmente devidos a efeitos colaterais dos medicamentos antirretrovirais, nutricionais e distúrbios metabólicos associados a doença crônica por HIV e sua terapia, e doença hepática devido à coinfecção com os vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV).

O grau de imunossupressão, medido pela contagem de $CD4^+$, é o determinante mais importante do risco de doença gastrointestinal (GI), do tipo de doença e de sua gravidade. Quanto mais profunda a supressão da contagem de $CD4^+$, tanto mais provável a presença de uma doença GI.

A via de transmissão do HIV pode afetar a função GI; os homens que fazem sexo com homens (HSH) têm taxas mais altas de diarreia e de sarcoma de Kaposi do que aqueles que adquiriram HIV pelo uso de drogas intravenosas (UDIV). Abuso de álcool ou UDIV predispõem à doença hepática. Exposições regionais podem aumentar o risco de doença. Em ambientes onde os recursos são limitados, falta de TAR, aumento de exposição a patógenos, falta de água limpa, pobreza e fome estão associados a maior prevalência e gravidade da doença GI. Em contraste, doenças metabólicas e nutricionais, como obesidade, síndrome metabólica, e fígado gorduroso são vistos em populações de portadores de HIV com alta ingestão de gordura e de calorias e falta de exercícios. Todas as recomendações de tratamento estão resumidas na Tabela 397-1.

Tabela 397-1

Doenças gastrointestinais de acordo com contagem de CD4+ em pacientes infectados por HIV

CONTAGEM DE CD4+	SISTEMA	SINTOMAS E DOENÇAS	TRATAMENTO
>200-500 células/μL	Gastrointestinal e pâncreas	**Náusea, vômito, dor abdominal**	
		Efeitos colaterais de medicamentos	Mudanças no regime antirretroviral
		Pancreatite	Agentes hipolipemiantes, dieta com baixo teor de gordura, suspender álcool
		Diarreia	Tratar patógenos específicos, se presentes
			Agentes antimotilidade e fibras
	Alterações nutricionais e metabólicas	**Acidose láctica**	Suspender inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
		Estavudina, didanosina, zidovudina	
		Alterações na estrutura do corpo	
		Obesidade	Dieta, exercício
		Síndrome metabólica	Dieta, exercício, agentes hipolipemiantes, agentes sensibilizadores de insulina
		Obesidade visceral	hHG e GHGR em testes clínicos
	Fígado	**Alterações da função hepática, cirrose**	
		Hepatite crônica pelo VHC	Interferon peguilado e ribavirina
		Hepatite crônica pelo VHB	Nucleosídeos/nucleotídeos para infecção por VHB
		Hepatotoxicidade	Suspender antirretrovirais implicados
	Lesões orais (aproximadamente 400- 500 células/μL)	**Placas, dor**	
		Monilíase oral	Pastilhas de cotrimazol, nistatina, azóis orais
		Leucoplasia pilosa	Aciclovir
		Herpes simples tipo 1	Aciclovir, valaciclovir, famciclovir
		Úlceras idiopáticas	Corticosteroides, talidomida (homens)
		Gengivite	Clorexidina tópica, metronidazol oral
		Sarcoma de Kaposi	Radiação, injeção intralesional quimioterapia sistêmica
	Lesões anorretais	**Dor anorretal alta, massa, corrimento, tenesmo**	
		Fissura anal, fístula, ou abscesso perirretal	Cuidados locais, cirurgia
		Corpo estranho no reto	Remoção endoscópica ou cirúrgica
		Doenças sexualmente transmitidas	
		Gonorreia, *Chlamydia trachomatis*, sífilis	Antibioticoterapia específica

		Infecção por herpes simples	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir
		Condiloma	Podofilina, excisão cirúrgica ou ablação
		Câncer anal	Cirurgia, quimiorradioterapia
<200 células/μL	Esôfago	**Disfagia, odinofagia**	
	<200 células/μL	*Candida*	Fluconazol, itraconazol (voriconazol)
	<50 células/μL	CMV	Ganciclovir
		Úlceras idiopáticas	Corticosteroides orais, talidomida (homens)
		HSV	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir
<100 células/μL	Intestino	**Diarreia**	
		Infecção bacteriana, viral ou por protozoário	Tratar os patógenos específicos
		Enteropatia por AIDS	Agentes antimotilidade, suporte nutricional, TAR
		Dor abdominal	
		CMV	Tratar os patógenos específicos
		Mycobacterium tuberculosis, MAC, *Histoplasma*	Cirurgia se houver perfuração intestinal ou necrose intestinal
		Cryptosporidium	
	Malignidade	**sangramento GI, perda de peso ou dor abdominal**	
		Sarcoma de Kaposi	Conforme acima
		Linfoma	Quimioterapia sistêmica
<50 células/μL	Síndrome consumptiva	**Perda de peso**	
		Demanda metabólica aumentada (infecção, HIV)	Tratamento do HIV e infecções subjacentes
		Diminuição da ingestão	Estimulantes de apetite
		Má absorção	Esteroides anabólicos, hGH
	Hepatobiliar	**Hepatomegalia, aumento dos resultados dos testes de função hepática**	
		Infecções oportunistas –MAC, fúngicas	Considerar biópsia hepática
		Linfoma	
		Icterícia, dor no QSD, aumento dos resultados dos testes de função hepática elevados	
		Colangiopatia da AIDS	CPRE e esfincterotomia
		Colecistite acalculosa aguda	Colecistectomia laparoscópica

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; TAR = terapia antirretroviral; CMV = citomegalovírus; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; GHRH = hormônio de liberação do hormônio do crescimento; GI = gastrointestinal; HBV = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; (hGH) = hormônio de crescimento humano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSV = vírus herpes simples; MAC = *complexo Mycobacterium avium*; QSP = quadrante superior direito.

Doenças gastrointestinais encontradas com contagens de CD4+ superiores a 200 a 500 células/μl

As doenças GI discutidas nesta seção podem, também, ser vistas na infecção pelo HIV mais avançada.

Efeitos Colaterais de Medicamentos

Efeitos adversos de medicamentos são frequentemente vistos no curso de tratamento do HIV e podem ser devidos à TAR ou a medicamentos necessários para o tratamento ou a prevenção das infecções oportunistas. Efeitos gástricos, incluindo náusea, vômito, perda de apetite e dispepsia, podem ocorrer como um sintoma da própria infecção pelo HIV, ou em resposta aos esquemas de TAR, particularmente aqueles com zidovudina, didanosina, ritonavir, amprenavir e indinavir. Reações de hipersensibilidade à TAR, como ocorrem em pessoas com o haplótipo HLA-B5701 que tomam abacavir, também podem se manifestar como febre, dor abdominal e exantema. Didanosina, estavudina e a pentamidina podem causar pancreatite aguda.

Acidose lática é uma condição que traz risco à vida, causada pela toxicidade mitocondrial de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs), principalmente a estavudina, a zidovudina e a didanosina. Interrupção precoce de NRTIs e cuidados de suporte são fundamentais para a recuperação, mas a síndrome pode ser de difícil diagnóstico devido a achados inespecíficos, tais como fadiga, náuseas, dores musculares, perda de peso ou dor abdominal. Os níveis de lactato sanguíneo são geralmente maiores que 5 mmol/mL. A nevirapina tem sido associada a toxicidade hepática, quando usada em indivíduos com contagens de $CD4^+$ maiores que 400 células/μL. Um dos efeitos adversos mais comuns de atazanavir tem sido elevação assintomática de bilirrubina indireta. Alguns antirretrovirais também têm sido as sociados a elevações significativas de triglicerídeos, a níveis acima de 1.000 mg/dL, e o desenvolvimento de pancreatite.

Embora todos os antirretrovirais tenham sido associados a diarreia, nelfinavir é particularmente conhecido por causar uma forma secretória de diarreia. Patógenos intestinais devem ser procurados em exames de fezes, a despeito da contagem de $CD4^+$ normal e da baixa carga de HIV.

Doenças Nutricionais e Metabólicas

Com o advento da TAR altamente eficaz e a conversão do HIV em uma doença tratável, crônica, supernutrição e obesidade se tornaram frequentes complicações da infecção pelo HIV. Fatores como estilo de vida e escolhas alimentares equivocadas podem ajudar a promover o desenvolvimento de sobrepeso/obesidade, mas algum ganho de peso e aumento na gordura visceral podem estar relacionados ao uso de antirretrovirais específicos. A síndrome lipodistrófica associada ao HIV, que foi reconhecida após a introdução de esquemas triplos de TAR efetivos, é um complexo de quatro componentes

distintos: acúmulo de gordura visceral, atrofia da gordura subcutânea, perfil lipídico aterogênico e intolerância à glicose. A patogenia continua obscura, mas provavelmente a ingestão nutricional contribui para todos os componentes, exceto para a atrofia adiposa. A inflamação crônica causada pela infecção por HIV e algumas drogas antirretrovirais a longo prazo também têm sido implicadas, particularmente os inibidores da protease. Fatores do hospedeiro (genéticos) provavelmente também desempenham um papel na produção dessas síndromes. A concomitância de acúmulo de gordura visceral, perfil lipídico aterogênico e intolerância à glicose define o diagnóstico de síndrome metabólica, que requer três dos seguintes fatores: altos níveis de triglicerídeos, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade, hipertensão, elevação da circunferência da cintura e intolerância à glicose. A prevalência da síndrome metabólica tem aumentado dramaticamente em indivíduos infectados pelo HIV, e existe a preocupação de que ela possa contribuir para o elevado risco de doença cardiovascular em pessoas infectadas com HIV.

Doença Hepática

Atualmente, a doença hepática é a segunda principal causa de morte em pacientes com infecção por HIV, em virtude da prevalência da coinfecção com hepatite viral crônica (Capítulo 151). A coinfecção com VHC está presente em aproximadamente 25%, dependendo da categoria de transmissão do HIV: 50 a 90% de UDIV e hemofílicos, 10 a 20% de heterossexuais, e 5 a 10% de HSH. Infecção crônica por VHB, definida pela presença de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), é encontrada em aproximadamente 10% das pessoas com HIV, e alguns têm mais do que uma coinfecção viral. A fibrose hepática evolui mais rapidamente em indivíduos infectados pelo HIV e leva à cirrose, doença hepática descompensada, ou insuficiência hepática (Capítulo 157). Seu curso pode ainda ser acelerado pelo uso de álcool, esteatose, ou fígado gorduroso e por hepatotoxicidade causada pela TAR. A coinfecção com VHC ou VHB eleva o risco de morte em quatro a seis vezes quando comparado ao risco dos que têm somente HIV. A mortalidade por doença hepática aumenta com o declínio das células $CD4^+$, mais notadamente com contagem de $CD4^+$ inferiores a 100 células/μL. O diagnóstico precoce e o tratamento de VHB e VHC podem deter ou retardar a progressão da fibrose hepática e reduzir a hepatotoxicidade associada ao tratamento antirretroviral.

Todas as pessoas com infecção por HIV devem ser rastreadas para coinfecção com VHB e VHC. Um teste sorológico positivo para HBsAg indica infecção crônica por VHB e deve ser seguido por testes para DNA do VHB e antígeno e da hepatite B. Aqueles sem infecção crônica por VHB e sem anticorpos protetores para antígeno de superfície do HBV (anti-HBs negativos) devem ser vacinados contra o VHB. Se o tratamento da hepatite B for iniciado na ausência do TAR, um regime duplo com telbivudina e o adefovir é apropriado, porque estes agentes não irão selecionar HIV resistentes. Um teste positivo para anticorpo do VHC deve desencadear a testagem para a detecção do RNA do HCV, que determina se a infecção crônica pelo VHC está presente. Marcadores não invasivos de fibrose hepática, biomarcadores séricos e elastografia hepática (para medir a rigidez

hepática) estão sendo desenvolvidos para substituir a biópsia hepática. A prevalência de carcinoma hepatocelular (CHC) (Capítulo 202) é maior naqueles pacientes com coinfecção por HIV; ele é encontrado em uma idade mais jovem e é mais agressivo em pacientes infectados pelo HIV. A triagem regular para CHC a cada seis meses com α-fetoproteína sérica e ultrassonografia de fígado em pacientes com cirrose pode ajudar a identificar lesões precocemente.

Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a terapia anti-VHC pode induzir uma resposta virológica sustentada (RVS), isto é, níveis indetectáveis de RNA do VHC medidos 6 meses após o término do tratamento. No entanto, as taxas de RVS são aproximadamente 60 a 80% daquelas obtidas em pessoas monoinfectadas por VHC. Interferon peguilado alfa dado durante 48 semanas com ribavirina[1] é associado a efeitos colaterais significativos, incluindo anemia, supressão da medula óssea, perda de peso, sintomas de gripe e depressão. Para evitar interações medicamentosas, nem a didanosina (acidose láctica) nem zidovudina (anemia) devem ser administradas com ribavirina.

A hepatotoxicidade da TAR ocorre em até 12% dos pacientes tratados com um novo esquema de TAR. Os fatores de risco para hepatotoxicidade incluem infecção crônica por VHC ou VHB, sexo feminino, e o uso de ritonavir ou nevirapina no regime. TAR eficaz tem sido associada à redução da inflamação hepática, menor progressão da fibrose hepática e redução da mortalidade devido a doença hepática.

Lesões Orais

Novas lesões orais devem levantar a suspeita de doença pelo HIV. As lesões podem ser desagradáveis à visão mas assintomáticas ou causar desconforto e dificuldade para comer. Candidíase aparece, geralmente como placas brancas na mucosa bucal. Leucoplasia pilosa oral, que é associada ao vírus Epstein-Barr, consiste em elevações fibrilares irregulares, manchas brancas irregulares nas laterais da língua, e não é pré-maligna.

Úlceras orais são causadas pela infecção por vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) e tendem a ser mais graves e persistentes do que as úlceras em hospedeiros imunocompetentes. Úlceras idiopáticas, similares àquelas encontradas no esôfago, são encontradas em pacientes com doença avançada pelo HIV. Essas úlceras necróticas profundas são mais comumente encontradas na mucosa bucal e na mucosa faríngea. Eles respondem aos corticosteroides sistêmicos ou à talidomida. Gengivite e doença periodontal aparecem como eritemas lineares ou difusos da gengiva. Com o declínio da contagem de $CD4^+$, pode progredir para gengivite necrotizante com dor e hemorragia. Há uma preocupação crescente de que essas doenças bacterianas possam contribuir para a inflamação sistêmica e a progressão mais rápida da doença por HIV.

Sarcoma de Kaposi (Capítulo 400), uma neoplasia maligna multicêntrica de células endoteliais causada por infecção pelo herpes-vírus humano 8, é mais comum entre os HSH com infecção pelo HIV, nos Estados Unidos, mas também é prevalente na África. As lesões orais são encontradas em metade das pessoas com sarcoma de Kaposi em outros locais e aparecem no palato ou nas gengivas como nódulos elevados avermelhados ou

azulados.

Doenças Anorretais

Doenças anorretais em indivíduos infectados pelo HIV são mais prevalentes em HSH. Fissuras anais, fístulas, abscessos e corpos estranhos podem ser encontrados no exame anal como consequência de intercurso sexual anal receptivo ou manipulação. A proctite causada por *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia) (Capítulo 307) é caracterizada por corrimento mucopurulento anal, tenesmo e sangramento. Infecção por *Chlamydia trachomatis* (Capítulo 326) também causa proctite e linfadenopatia inguinal. Culturas e esfregaços de secreção são diagnósticos.

Sífilis primária (Capítulo 327) se manifesta como cancro anal ou úlcera, que podem ser dolorosos devido à sua localização. Sífilis secundária surge de dois a seis meses após, como condiloma lata ou massas verrucosas ao redor do ânus. Úlceras perianais superficiais e dolorosas, causadas pelo VHS (Capítulo 382) surgem a partir da ruptura inicial das vesículas. O VHS pode ser cultivado a partir de material obtido destas lesões, ou raspados mostrarão as inclusões virais. Os pacientes podem apresentar proctite por herpes concomitante.

Condiloma ou verrugas anais são causadas pela infecção por papilomavírus humano (HPV) (Capítulo 381) e aparecem como lesões indolores, brancas, rosas ou cinza ao redor do ânus e no canal anal. Os tipos de HPV 16 e 18 são associados ao desenvolvimento de displasia e câncer de células escamosas do ânus, que se manifesta como sangramento ou uma massa. A prevalência de displasia anal pode ser tão alta quanto 50% em HSH HIV-positivos, e a incidência de câncer anal aumentou mais de seis vezes nas últimas duas décadas. Rastreamento através de citologia anal está sendo proposto para indivíduos de alto risco.

Doenças gastrointestinais mais comumente vistas com contagens de CD4+ inferiores a 200 células/µl

A prevalência e a gravidade das doenças GI aumentam com o declínio da contagem de $CD4^+$. Com imunossupressão acentuada, pode haver múltiplas infecções concomitantes. Embora o tratamento antimicrobiano específico possa controlar a infecção, HAART é o tratamento mais eficaz.

Doenças Esofágicas

Esofagite por cândida (Capítulo 346) é a infecção esofágica mais comum em indivíduos infectados pelo HIV. A combinação de candidíase oral e disfagia tem um valor preditivo positivo de 90% para candidíase esofagiana. Se os sintomas não desaparecem com o tratamento em sete dias, a endoscopia está indicada. Citomegalovírus (CMV) (Capítulo 384) e úlceras esofágicas idiopáticas podem aparecer quando a contagem de CD4+ cai abaixo de 50 células/µL. Odinofagia, ou dor intensa na deglutição, é o sintoma

inicial. A endoscopia mostra grandes ulcerações com margens elevadas e inclusões por CMV são vistas em amostras de biópsia. As infecções por HSV são muito menos comuns e aparecem como ulcerações superficiais confluentes; na ulceração é diagnosticada pela ausência de inclusões virais idiopáticas do esôfago em espécimes de biópsia.

Diarreia

A diarreia continua a ser uma doença comum em indivíduos infectados pelo HIV, mesmo na era da TAR altamente eficaz. Infecções do intestino delgado são acompanhados por diarreia aquosa de grande volume. Doença colônica pode ser manifestada como diarreia inflamatória sanguinolenta ou de pequeno volume, e tenesmo. Patógenos bacterianos, incluindo *Salmonella*, *Campylobacter* e *Shigella*, têm sido documentados como causa de diarreia de rotina em pacientes infectados pelo HIV. *Escherichia coli* enteroagregativa tem sido identificada como causa de diarreia persistente em indivíduos infectados pelo HIV. O uso de múltiplos antibióticos em pacientes infectados pelo HIV tem levado à ocorrência frequente de colite por *Clostridium difficile*. Infecções micobacterianas por *Mycobacterium tuberculosis* ou micobactérias atípicas, mais comumente *o complexo Mycobacterium avium* (MAC), podem infiltrar o intestino delgado em pacientes infectados pelo HIV. Embora a *infecção por M. tuberculosis* ocorra em indivíduos com moderada depleção de células CD4+ com exposição, a doença por MAC disseminada ocorre apenas em indivíduos com contagens de CD4+ menores que 50 células/μL.

Mais frequentemente, a diarreia viral se manifesta de forma semelhante a da população geral, os patógenos não são rotineiramente identificados no contexto clínico, e a doença é autolimitada. No entanto, o CMV pode causar doença em todo a extensão do trato gastrointestinal (GI) em pacientes infectados pelo HIV com contagens de CD4+ menores que 50 células/μL. No intestino delgado, o CMV pode causar uma diarreia aquosa e, no cólon, uma colite com sangue e sinais de inflamação, vistos na endoscopia. Biópsia, com identificação do vírus no tecido, é necessária para fazer o diagnóstico de doença entérica por CMV.

Causas de diarreia parasitárias são comuns em indivíduos infectados pelo HIV. Patógenos parasitas oportunistas incluem *Cryptosporidium parvum*, os organismos microsporídios *Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon intestinalis* e *Cyclospora cayetanensis*. Diarreia persistente causada pela criptosporidiose (Capítulo 358) ocorre quando a contagem de CD4+ é menor que 200 células/μL, e o controle mais eficaz deste patógeno é o tratamento do HIV.

Patógenos não são encontrados em até metade dos casos de diarreia em pacientes infectados pelo HIV, mesmo depois de uma avaliação diagnóstica completa. Essa condição tem sido chamada de *enteropatia da AIDS* e está associada a diarreia crônica, desnutrição, e emagrecimento. É possível que algumas diarreias crônicas sejam causadas por patógenos que ainda não são reconhecidos ou por causas não infecciosas, como linfoma. Também é provável que algumas dessas diarreias sem patógenos sejam causadas pelo próprio HIV, que pode infectar os enterócitos bem como o tecido linfoide do próprio intestino.

Malignidades

Sarcoma de Kaposi (Capítulo 400) pode se desenvolver em qualquer localização no trato GI. Endoscopicamente as lesões de Kaposi aparecem como nódulos avermelhados elevados que sangram espontaneamente. Linfomas não Hodgkin podem acometer qualquer parte do trato GI, assim como o fígado, e se manifestam por sangramento, obstrução, perda de peso ou dor abdominal.

Caquexia

A síndrome consumptiva nos indivíduos infectados pelo HIV é definida pela Organização Mundial de Saúde como um índice de massa corporal menor que 18,5 kg/m^2. Perda de peso e caquexia ainda são vistas em pacientes tratados com infecção pelo HIV, e mesmo uma modesta perda de peso de 3% ou mais aumenta a mortalidade.

Na infecção pelo HIV não controlada, múltiplos fatores contribuem para a emaciação. As necessidades calóricas são aumentadas pelas demandas metabólicas da replicação do HIV, infecções oportunistas concomitantes e febre. A ingestão oral pode ser precária devido a náusea, anorexia, disfagia, odinofagia, ou diarreia crônica ou como um resultado da insegurança alimentar, depressão ou demência. A perda de peso é exacerbada pela má absorção de nutrientes a partir do intestino delgado ou por doença pancreática. Indivíduos infectados pelo HIV podem não ser capazes de aumentar a ingestão calórica para compensar a perda de nutrientes nas fezes e satisfazer as demandas metabólicas de sua doença. Abordagens para o tratamento da caquexia e perda de peso incluem tratamento do HIV ou das infecções oportunistas, pequenas refeições frequentes e o uso de estimulantes de apetite (acetato de megestrol, dronabinol), testosterona, ou esteroides anabólicos (testosterona, oxandrolona, nandrolona) hormônio do crescimento humano recombinante, como indicado. Com o controle da replicação do HIV, o estado nutricional e o peso geralmente melhoram, embora eles possam não voltar para níveis anteriores à doença se a caquexia for grave.

Doença Hepatobiliar

A doença hepatobiliar é associada a contagens de CD4+ muito baixas, geralmente menores do que 20 células/μL. Avaliação de alterações na função hepática devem inicialmente excluir infecção pelo VHB e VHC e hepatotoxicidade induzida por drogas, particularmente antirretrovirais ou medicamentos contendo sulfa. A presença de hepatomegalia sugere um processo infiltrativo como MAC ou infecção fúngica ou linfoma. A fosfatase alcalina é desproporcionalmente elevada. Exames de imagem do fígado frequentemente não mostram uma lesão localizada, mas determinam se dilatação biliar está presente, um achado sugestivo de doença extra-hepática. A biópsia hepática com colorações especiais e as culturas podem ser definitivas.

Em contraste, a presença de dor no quadrante superior direito com ou sem icterícia indica doença do trato biliar (Capítulo 158). Colangiopatia na AIDS inclui um processo similar à colangite esclerosante e estenoses e dilatações biliares difusas e estenose

papilar com estreitamento distal do ducto biliar comum na entrada do duodeno. Na estenose papilar, o ducto biliar comum está dilatado na região proximal à estenose. Colecistite acalculosa pode ser vista. Estas alterações são causadas por infecção da árvore biliar por *Cryptosporidium*, microsporídia, *Isospora belli* ou CMV em situações de imunossupressão profunda. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica pode ser realizada para estabelecer o diagnóstico, obter escovados para exame e tratar a estenose papilar por esfincterotomia. O tratamento do micro-organismo específico raramente erradica a infecção em virtude do grau de imunossupressão. No entanto, o tratamento com TAR pode resultar em acentuada melhora dos achados biliares.

Abordagem das doenças gastrointestinais

O trato GI é uma miríade de infecções e doenças infiltrativas em pessoas infectadas pelo HIV. Mesmo assim, doenças GI de rotina, como a diverticulite, coledocolitíase, ou úlcera péptica devem ser consideradas, particularmente naqueles pacientes em TAR. O médico é guiado pelo complexo de sintomas, como apresentado na Tabela 397-1, para identificar os organismos prováveis ou tumores com base nos achados clínicos. A contagem de CD4+ influencia o risco de cada tipo de infecção gastrointestinal (GI). É importante lembrar que doenças múltiplas podem ocorrer simultaneamente na infecção por HIV e que o diagnóstico de uma causa de uma queixa ou sintoma pode não ser suficiente.

Na diarreia, cuidadosa avaliação das fezes deve incluir culturas *para Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*; ensaio para a toxina de *Clostridium difficile*; e pelo menos três exames para parasitas, incluindo as colorações álcool-ácido-resistentes para MAC e o *Cryptosporidium*. Caso estas medidas sejam suficientes para revelar o diagnóstico, endoscopia GI alta com biópsia do intestino delgado é indicada para diagnosticar infecções por protozoários como *Cryptosporidium, Isospora belli* ou microsporídios. Sinais de colite são melhor avaliados pela sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia com biópsia e cultura. O exame e a biópsia de íleo terminal com coloração álcool-ácido-resistente são necessários para confirmar o diagnóstico de patógenos, tais como o *M. tuberculosis* ou MAC.

Todas as pessoas com HIV devem ser testadas para coinfecção com VHB e VHC e vacinadas contra a hepatite A e B se não forem imunes. Finalmente, uma avaliação das variações de peso, com medidas seriadas de peso e o cálculo do índice de massa corporal, é fundamental para identificar aqueles que podem ter desfechos desfavoráveis como resultado da perda ou ganho excessivo de peso.

Grau A

1. Núñez, M., Miralles, C., Berdún, M. A., et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23:972–982.

Leituras sugeridas

Cello, J. P., Day, L. W. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology*. 2009; 136:1952–1965. *Abordagem da avaliação e tratamento das diarreias em HIV+ na era HAART.*

Huppmann, A. R., Orenstein, J. M. Opportunistic disorders of the gastrointestinal tract in the age of highly active antiretroviral therapy. *Hum Pathol*. 2010; 41:1777–1787. *Os mais comuns eram Candida (esôfago); H. pylori (estômago) e Cytomegalovirus, Mycobacterium avium complex, e Cryptosporidium (intestinos delgado e grosso).*

Silva, R. C., Benati, F. J., Pena, G. P., et al. Molecular characterization of viruses associated with gastrointestinal infection in HIV-positive patients. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14:549–552. *Em pacientes HIV+ com diarreia no Brasil infecções virais (principalmente CMV) eram mais comuns do que infecções parasitárias.*

Stensvold, C. R., Nielsen, S. D., Badsberg, J. H., et al. The prevalence and clinical significance of instestinal parasites in HIV-infected patients in Denmark. *Scand J Infect Dis*. 2011; 43:129–135. *Revisão mostrando que. Entamoeba era mais frequente do que Isospora e Cryptosporidium*

Manifestações pulmonares da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e da síndrome da imunodeficiência adquirida

Laurence Huang

Definição

Os sintomas respiratórios são comuns em pessoas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e as pessoas infectadas pelo HIV estão sujeitas a um amplo espectro de doenças pulmonares, associadas ou não ao HIV (Tabela 398-1). O espectro das doenças pulmonares associadas ao HIV compreende infecções oportunistas, neoplasias e outras doenças. A Tabela 398-1 relaciona as doenças pulmonares mais frequentemente vistas em pacientes infectados pelo HIV nos Estados Unidos. Em outras partes do mundo, essas frequências podem ser bastante diferentes. Embora cada doença pulmonar tenha uma apresentação clínica e radiológica característica, as apresentações podem variar e frequentemente se sobrepor.

Tabela 398-1

Doenças pulmonares associadas ao HIV

Infecções oportunísticas			
BACTERIANAS	**MICOBACTERIANAS**	**FÚNGICAS**	**PARASITÁRIAS**
Streptococcus pneumoniae	*Mycobacterium tuberculosis*	*Pneumocystis jirovecii*[*]	Citomegalovírus
Espécies de *Haemophilus*	*Mycobacterium kansasii*	*Cryptococcus neoformans*	Influenza
Pseudomonas aeruginosa	Complexo *Mycobacterium avium*	*Histoplasma capsulatum*	*Toxoplasma gondii*
Staphylococcus aureus		*Coccidioides immitis*	
Klebsiella pneumoniae		Espécies de Aspergillus (esp. *fumigatus*)	

Neoplasias e Doenças não Infecciosas Selecionadas		
NEOPLASMA	**DESORDENS LINFOPROLIFERATIVAS**	**OUTRAS DOENÇAS**
Sarcoma de Kaposi Linfoma não Hodgkin Câncer de pulmão	Pneumonite intersticial inespecífica Pneumonia intersticial linfocítica	Hipertensão arterial pulmonar, Doença pulmonar obstrutiva crônica Sarcoidose Síndromes de reconstituição imune

[*] A forma de *Pneumocystis* que infecta humanos é o *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*).

Diagnóstico

Abordagem Diagnóstica Inicial

A frequência das infecções oportunistas associadas ao HIV e a necessidade de terapia imediata para essas infecções muitas vezes focalizam a abordagem do diagnóstico inicial e do manejo para a identificação e o tratamento das possíveis etiologias infecciosas. No entanto, indivíduos infectados pelo HIV podem apresentar-se com neoplasias associadas ao HIV ou outras doenças, e a prevalência dessas condições não infecciosas pode estar aumentando. Além disso, fatores de risco para infecção pelo HIV, como o uso de drogas injetáveis (UDI), podem também contribuir para a instalação de afecções pulmonares (p. ex., embolia pulmonar séptica decorrente de endocardite). Por fim, indivíduos infectados pelo HIV podem apresentar afecções pulmonares preexistentes (p. ex., asma) ou podem desenvolver doenças pulmonares não relacionadas com a infecção pelo HIV (p. ex., embolia pulmonar) que serão a causa dos sintomas apresentados. Portanto, no contexto clínico adequado, os médicos devem também considerar a possibilidade de afecções pulmonares não infecciosas associadas ao HIV e doenças pulmonares não associadas ao HIV antes de se envolver em uma busca exaustiva por infecções oportunistas associadas a esse vírus. Isto é especialmente importante em pacientes

infectados pelo HIV que recebem terapia antirretroviral combinada, e que estão vivendo mais, e com as mais novas associações com doenças tradicionalmente não relacionadas ao HIV que são cada vez mais encontradas.

Contexto Clínico

O contexto clínico no qual o paciente se encontra e é avaliado tem impacto sobre a frequência relativa das afecções pulmonares observadas (Tabela 398-2). O Estudo de Complicações Pulmonares da Infecção pelo HIV identificou que pacientes ambulatoriais com doença respiratória mais comumente apresentavam infecções do trato respiratório superior e bronquites agudas do que pneumonias causadas por bactérias ou por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*). Entretanto, nenhuma das primeiras condições tipicamente necessita de hospitalização, enquanto um número significativo de pacientes com as últimas patologias a requeira. As afecções pulmonares mais comuns entre os pacientes infectados pelo HIV hospitalizados são as pneumonias bacterianas, seguidas pelas pneumonias causadas por *Pneumocystis*, ambas significativamente mais recorrentes que os próximos diagnósticos mais comuns: tuberculose, sarcoma de Kaposi pulmonar (SK) e pneumonia por *Cryptococcus neoformans*. No Estudo de Complicações Pulmonares da Infecção pelo HIV observou-se que a afecção pulmonar que mais comumente requeria cuidados críticos era a pneumonia por *Pneumocystis*, seguida pela pneumonia bacteriana. Atualmente, condições não associadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) são mais frequentemente motivo de internação para acesso a cuidados críticos de que condições associadas à AIDS, em pessoas infectadas pelo HIV.

Tabela 398-2

Abordagem diagnóstica para doença pulmonar em pessoas infectadas por hiv: indícios

SITUAÇÃO CLÍNICA
Ambulatorial: ITRS > bronquite aguda > pneumonia bacteriana > pneumonia *por Pneumocystis* Hospitalar: pneumonia bacteriana > pneumonia por *Pneumocystis* > TB > SK pulmonar Unidade de Tratamento Intensivo: pneumonia por *Pneumocystis* > pneumonia bacteriana; Condições não associadas a AIDS > condições associadas a AIDS
CONTAGEM DE CÉLULAS T CD4+ (Tabela 398-3)
ANTECEDENTES PESSOAIS E CLÍNICOS
Categoria de transmissão do HIV: HSH – aumento da incidência do SK; UDI – aumento de incidência de pneumonia bacteriana, TB Hábitos: cigarros – incidência aumentada de bronquite bacteriana, pneumonia bacteriana, DPOC, BR-DIP, carcinoma broncogênico Viagens e residência: avaliar o risco para doenças fúngicas endêmicas, TB
ANTECEDENTES CLÍNICOS E USO DE PROFILAXIA
Doença prévia: aumento da incidência de pneumonia bacteriana recorrente, Pneumonia por *Pneumocystis*, pneumonias fúngicas Profilaxia/manutenção: redução da incidência da doença – pneumonia por *Pneumocystis*, pneumonias fúngicas, TB (se PPD positivo ou positivo teste de liberação de interferon-γ)
SINTOMAS E SINAIS
Os sintomas respiratórios: especialmente tosse (produtiva ou não produtiva) e a duração dos sintomas Sintomas sugestivos de doença extrapulmonar ou disseminada Exame físico do tórax: achados focais ou não focais Sinais sugestivos de doença disseminada ou extrapulmonar
EXAMES LABORATORIAIS
Contagem de leucócitos: elevados ou se normais, elevação em relação aos exames de base: pneumonia bacteriana LDH sérico: elevado – inespecífico, mas classicamente observado na pneumonia por *Pneumocystis* Gasometria de sangue arterial: inespecífica, mas útil para o prognóstico, decisões de tratamento (p. ex., internação e se os corticosteroides são indicados para pneumonia por *Pneumocystis*)
Radiografia TORÁCICA (Figs. 398-9 e 398-10)

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV = vírus da imunodeficiência humana; UDI = usuários de drogas injetáveis; SK = sarcoma de Kaposi; LDH = desidrogenase lática; HSH = homens que fazem sexo com homens; PPD = Derivada da Proteína Purificada (em paciente infectado pelo HIV, o PPD é considerado positivo se induração ≥5 mm); BR -DIP = bronquiolite respiratória – doença intersticial pulmonar; TB = tuberculose; ITRS = infecção do trato respiratório superior.

A localização geográfica também pode influenciar a frequência dos diagnósticos. Em populações específicas ou regiões geográficas particulares, pneumonias por micobactérias ou por fungos endêmicos são importantes hipóteses diagnósticas a serem consideradas. A tuberculose é a doença mundial dominante. Em áreas endêmicas, doenças causadas por *Histoplasma capsulatum* ou *Coccidioides immitis* estão entre as infecções mais frequentemente observadas.

Achados Laboratoriais

Contagem de Linfócitos

A contagem de células CD4+ é um excelente indicador de risco do paciente infectado pelo HIV vir a desenvolver uma infecção oportunista específica ou uma neoplasia em particular. Muitas das doenças pulmonares associadas ao HIV se manifestam com a queda da contagem de células CD4+ abaixo de um determinado limite, e essas patologias apenas ocasionalmente ocorrem em pacientes nos quais a contagem de células CD4+ está acima desse limite (Tabela 398-3). As exceções são patologias que ocorrem em indivíduos sem imunodeficiência subjacente, como pneumonias bacterianas, tuberculose e linfomas não Hodgkin. Essas doenças podem ocorrer em qualquer contagem de células CD4+ em pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, suas incidências aumentam conforme diminui a contagem das células CD4$^+$. Um estudo observou que o risco de pneumonia bacteriana entre os indivíduos infectados pelo HIV com uma contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL era mais que 5,5 vezes maior que para os indivíduos em que a contagem de CD4+ era superior a 500 células/μL. Junto a isso, conforme a contagem de célula CD4+ declina, a incidência de pneumonia bacteriana acompanhada de bacteriemia (especialmente por *Streptococcus pneumoniae*) e a incidência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* acompanhada por doença extrapulmonar ou disseminada aumentam, características que apresentam importantes implicações para o diagnóstico.

Tabela 398-3

Doenças pulmonares associadas ao HIV de acordo com contagem de linfócitos CD4+

QUALQUER CONTAGEM DE CD4+
Pneumonia bacteriana (com mais frequência *S. pneumoniae,* espécies *Haemophylus*) *M. tuberculosis* Influenza Linfoma não Hodgkin Câncer de pulmão Pneumonite intersticial inespecífica Pneumonite intersticial linfocítica Hipertensão arterial pulmonar Doença pulmonar obstrutiva crônica
CONTAGEM DE CD4+ ABAIXO DE 200 CÉLULAS/μL
Pneumonia por *Pneumocystis* Pneumonia por *Cryptococcus neoformans*
CONTAGEM DE CD4+ <100 CÉLULAS/μL
Pneumonia bacteriana causada *por Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia por *Toxoplasma gondii* Sarcoma de Kaposi pulmonar
CONTAGEM DE CD4+ <50 CÉLULAS/μL
Complexo *Mycobacterium avium* — geralmente associado a doença disseminada *Histoplasma capsulatum* — geralmente associada a doença disseminada *Coccidioides immitis* — geralmente associada a doença disseminada Pneumonia por espécies de *Aspergillus* (mais frequentemente *Aspergillus fumigatus*) — Pneumonia por Citomegalovírus — *geralmente associada a doença disseminada*

Em contagens de células CD4+ inferiores a 200 células/μL, tanto pneumonias por *Pneumocystis* quanto por *C. neoformans* tornam-se importantes diagnósticos a serem considerados. Uma revisão do Clinical Center do National Institutes of Health concluiu que 46 de 49 pacientes (94%) nos quais a pneumonia por *Pneumocystis* foi diagnosticada tinham uma contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL. O Estudo de Coorte Multicêntrico da AIDS demonstrou que indivíduos infectados pelo HIV com uma contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL na entrada do estudo apresentavam, aproximadamente, uma elevação de cinco vezes do risco de desenvolver pneumonia por *Pneumocystis* quando comparados a indivíduos que entraram no estudo com uma contagem de células CD4+ superior a 200 células/μL. Por fim, no Estudo de Complicações Pulmonares da Infecção pelo HIV 95% dos 145 casos de pneumonia por *Pneumocystis* ocorreram em indivíduos que apresentavam contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL (contagem média de células $CD4^{+}$, 29 células/μL).

Em pacientes com contagens de células CD4+ inferiores a 100 células/μL, pneumonias decorrentes de *Pseudomonas aeruginosas* e *Toxoplasma gondii* e comprometimento pulmonar por SK são diagnosticados de forma crescente. Em estudo de 64 pacientes infectados pelo HIV com toxoplasmose pulmonar diagnosticada por lavado broncoalveolar (LBA), a contagem média de células CD4+ foi de 40 células/μL; 82% apresentaram contagem de CD4+ inferior a 50 células/μL, e somente 4% apresentaram CD4+ superior a 200 células/μL. Em uma série de 168 pacientes consecutivos infectados pelo HIV com diagnóstico de SK pulmonar feito através de broncoscopia, a contagem média de células CD4+ foi de 19 células/μL; 68% apresentaram CD4+ inferior a 50 células/μL, e somente 4% apresentaram CD4+ superior a 200 células/μL.

Finalmente, em contagens de células CD4+ inferiores a 50 células/μL, as micobactérias não tuberculosas (complexo *Mycobacterium avium*), fungos endêmicos (H. *capsulatum, C. immitis)* e não endêmicos (espécie *Aspergillus)* e citomegalovírus são causas etiológicas de importância crescente que devem ser levadas em consideração. Essas doenças frequentemente se apresentam acompanhadas de manifestações extrapulmonares ou disseminadas, que podem dominar o quadro clínico. Em muitos desses casos, o paciente pode ter queixa respiratória mínima ou ausente, e os achados na radiografia de tórax são frequentemente normais. Uma revisão constatou queixas respiratórias em 53% dos pacientes infectados pelo HIV com histoplasmose disseminada e radiografia de tórax normal em 43%.

Histórico

Antecedentes Pessoais e Clínicos

Alguns importantes indícios diagnósticos, contidos nos antecedentes pessoais e clínicos do paciente podem sugerir diagnósticos específicos (Tabela 398-2).

Hábitos de Saúde e Modo de Transmissão do HIV

O modo de transmissão do HIV e os hábitos do paciente relacionados à saúde influenciam a frequência relativa de várias doenças pulmonares quem tem a ver com HIV

ou não. Nos Estados Unidos, o SK associado ao HIV é observado quase exclusivamente em homens que relatam ter relações sexuais com outros homens. Pneumonia bacteriana e tuberculose são mais comuns em pacientes infectados pelo HIV que são usuários de drogas injetáveis do que em pacientes infectados pelo HIV sem uma história de uso de drogas injetáveis (UDI). Além disso, injeção ou uso de outras drogas ilícitas pode causar várias doenças pulmonares não relacionadas ao HIV, como embolia pulmonar séptica relacionada a endocardite, talcose pulmonar (doença intersticial pulmonar), pneumonia por aspiração secundária à depressão respiratória e edema pulmonar induzido por droga.

Os pacientes infectados por HIV que são tabagistas apresentam risco aumentado de várias de doenças respiratórias relacionadas ao fumo. Tanto a bronquite bacteriana quanto a pneumonia bacteriana são mais comuns em fumantes infectados pelo HIV do que em não fumantes infectados por HIV ou ex-fumantes. Este é especialmente o caso de pessoas com CD4+ inferior a 200 células/μL. Além disso, pacientes infectados pelo HIV que relatam uma longa história de consumo de cigarro podem apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou bronquiolite respiratória/doença intersticial pulmonar como a causa de seus sintomas. Evidências emergentes sugerem a associação da própria infecção por HIV com maior risco de carcinoma pulmonar.

Viagens e Residência

Viagem ou residência em região geográfica endêmica para fungos como *C. immitis*, *H. capsulatum* ou *Penicillium marneffei* são um forte fator de risco para exposição, infecção e, por fim, adoecimento. Os pacientes infectados pelo HIV que não apresentam tal história têm baixa probabilidade de terem sido expostos e infectados e, por esse motivo, é improvável que desenvolvam essas doenças. Entretanto, no cuidado clínico de pacientes em áreas não endêmicas, é prudente inquirir os pacientes sobre detalhes a respeito de suas residências e histórias de viagens, se a apresentação for sugestiva de uma infecção fúngica endêmica.

A tuberculose é mais comum em certas áreas geográficas e em determinadas populações. Pacientes infectados pelo HIV que tenham nascido ou viajado para um país com elevada prevalência de tuberculose, e pacientes moradores de rua ou previamente encarcerados, estão sob maior risco de exposição ao *M. tuberculosis*. Pacientes com um resultado de teste cutâneo tuberculínico positivo (PPD) derivado proteico purificado (definido como induração ≥5 mm em indivíduos infectados pelo HIV), especialmente com conversão recente, e aqueles com um resultado positivo em um ensaio de liberação de interferon-γ têm risco aumentado para o desenvolvimento de tuberculose.

Antecedentes Clínicos e Uso de Profilaxia

Muitas das infecções oportunistas relacionadas ao HIV recidivam, e a apresentação em curso pode ser devida a recorrência ou recaída de uma doença pulmonar anterior (Tabela 398-2). As infecções bacterianas muitas vezes são recorrentes, e os pacientes com episódios recidivantes de pneumonia bacteriana podem desenvolver dano às vias aéreas ou bronquiectasias, o que, por sua vez, os predispõe a infecções bacterianas adicionais. Pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* anterior estão sob risco elevado de recidiva,

especialmente se o CD4+ permanecer inferior a 200 células/μL, Se a contagem aumentar para mais de 200 células/μL. com terapia antirretroviral, a profilaxia contra *Pneumocystis* pode ser interrompida de forma segura. Analogamente, pacientes com criptococose, coccidioidomicose ou histoplasmose prévias estão sob elevado risco de recidiva. Pacientes com PPD positivo, resultado positivo em teste de liberação de interferon-γ, ou uma radiografia de tórax com lesões fibróticas, consistente com tuberculose e nenhuma evidência de tuberculose ativa e sem história prévia de tratamento de infecção latente por *M. tuberculosis* (ILMTB) devem receber terapia para ILMTB; a não realização deste tratamento coloca o paciente em elevado risco de desenvolver tuberculose. Em pacientes infectados pelo HIV, a adesão ao regime profilático prescrito diminui a probabilidade de doença, enquanto a não adesão ao esquema frequentemente resulta em recorrência ou recidiva da doença.

Avaliação Diagnóstica (Tabela 398-2)

Sintomas

Todas as afecções respiratórias associadas ao HIV podem apresentar-se com tosse, dispneia ou, menos comumente, dor torácica tipo pleurítica, ou uma combinação destes sintomas. Entretanto, cada doença pulmonar possui apresentação característica, e aspectos particulares desses sintomas podem ser úteis em sugerir um diagnóstico específico. Por exemplo, a maioria dos pacientes com pneumonia bacteriana apresenta-se com tosse produtiva com secreção purulenta, enquanto a maioria dos pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* apresenta tosse não produtiva. As pneumonias bacterianas decorrentes de *S. pneumoniae* e de *Haemophilu*s apresentam-se, caracteristicamente, com início agudo e os sintomas duram de três a cinco dias. Em contraste, pneumonia por *Pneumocystis* normalmente tem um início subagudo com sintomas com duas a quatro semanas de duração. Desta maneira, em paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL. (e, portanto, com risco para ambas as pneumonias), a presença de tosse produtiva com secreção purulenta e a duração dos sintomas de alguns dias favorecem o diagnóstico de pneumonia bacteriana.

Sintomas constitucionais como febre, sudorese noturna e perda ponderal podem sugerir a presença de doença sistêmica ou disseminada. Febre e perda ponderal podem ser as únicas queixas associadas à doença sistêmica decorrente de micobactéria ou fungo, ou podem, ainda, ser sintomas "B" associados a linfoma não Hodgkin.

Sintomas extrapulmonares, quando presentes, frequentemente são úteis em sugerir um diagnóstico específico. Embora os pacientes infectados pelo HIV possam apresentar-se com múltiplas patologias simultaneamente, muitas das doenças pulmonares associadas ao HIV têm importantes manifestações extrapulmonares, que são responsáveis por seus sintomas não pulmonares. Por exemplo, a presença de sintomas respiratórios e cefaleia em um paciente com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL deve sugerir a possibilidade de pneumonia e meningite por *C. neoformans*. De fato, embora os pulmões sejam a porta de entrada para o *Cryptococcus*, muitos pacientes apresentam-se assintomáticos ou com doença pulmonar minimamente

sintomática e o diagnóstico é sugerido apenas pela presença de sintomas extrapulmonares.

Sinais

Geralmente, os pacientes infectados pelo HIV com pneumonia podem apresentar-se febris, taquicárdicos e taquipneicos. A presença de hipotensão sistêmica quase sempre sugere um processo patológico fulminante (p. ex., septicemia bacteriana). Ao oximetria de pulso frequentemente revela uma queda na saturação de oxigênio e provê uma estimativa da gravidade da doença. A presença de dessaturação de oxigênio induzida por exercício é um indicador sensível de pneumonia por *Pneumocystis*.

O exame dos pulmões pode sugerir a etiologia dos sintomas respiratórios. Pacientes com pneumonia bacteriana frequentemente têm achados pulmonares sugestivos de consolidação ou derrame pleural. Em contrapartida, os pacientes com pneumonia por *Pneumocystis*, em sua maioria, frequentemente revelam um exame pulmonar normal e apenas a minoria apresenta crepitações à inspiração (geralmente bilaterais). Achados anormais no exame pulmonar podem ser o resultado de uma patologia não pulmonar. Por exemplo, estertores associados a um ritmo cardíaco em galope S_3 e uma elevação da pressão venosa jugular sugerem uma etiologia cardíaca.

O restante do exame físico pode também sugerir uma etiologia para os sintomas respiratórios. Estado mental alterado em paciente infectado pelo HIV com doença pulmonar, cuja contagem de células CD4+ é inferior a 200 células/μL, sugere *C. neoformans* com envolvimento neurológico. O paciente com alteração neurológica focal e afecção pulmonar pode apresentar concomitantemente encefalite por *T. gondii* e pneumonite. A presença de lesões mucocutâneas por SK pode apontar para SK pulmonar. Entretanto, a ausência de lesões por SK na pele e nas mucosas não afasta a possibilidade de doença visceral significativa, incluindo o pulmão. Um exame abdominal revelando hepatoesplenomegalia sugere tanto patologia micobacteriana ou fúngica disseminada quanto linfoma não Hodgkin.

Exames Laboratoriais

Exames laboratoriais podem prover pistas importantes para o diagnóstico de doença pulmonar. Entretanto, os pacientes infectados pelo HIV em geral apresentam um grande número de anormalidades laboratoriais que são inespecíficas ou decorrentes de condições não relacionadas à doença pulmonar. Testes laboratoriais que podem ser úteis incluem hemograma completo com leucometria (LEU) e contagem diferencial, desidrogenase lática sérica (LDH) e gasometria arterial (GA). Esses testes são empregados também como marcadores de prognóstico e valores de base para mensurações subsequentes. Medições frequentes em série são úteis em alguns pacientes que não apresentam melhora clínica ou que pioram apesar da terapia apropriada.

A DHL sérica está comumente elevada em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis*. Entretanto, ela pode estar elevada em outras doenças pulmonares (incluindo pneumonia bacteriana e tuberculose) e não pulmonares. Apesar das limitações diagnósticas, o grau de elevação da DHL tem sido correlacionado com o prognóstico e com a resposta à

terapia. Pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* e uma DHL sérica inicial marcadamente elevada ou uma DHL sérica crescente, apesar do tratamento para pneumonia por *Pneumocystis*, apresentam um prognóstico ruim. O exame de GA é útil para o prognóstico, assim como para as decisões clínicas a respeito da internação hospitalar ou não do paciente e para a indicação de corticoesteroides adjuvantes para os pacientes com pneumonia por *Pneumocystis*.

Exames por Imagem

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax é a pedra angular da avaliação das afecções pulmonares em pacientes infectados pelo HIV. Em virtude de cada uma dessas patologias possuir uma apresentação radiográfica característica, a radiografia pode restringir as possibilidades diagnósticas e sugerir a abordagem diagnóstica

A pneumonia bacteriana é atualmente a afecção pulmonar mais comumente observada em indivíduos infectados pelo HIV em diversas instituições nos Estados Unidos. Os patógenos mais frequentemente identificados são *S. pneumoniae*, espécies de *Haemophylus*, *Staphylococcus aureus* e *P. aeruginosa*. Classicamente, a radiografia de tórax na pneumonia bacteriana em pacientes infectados pelo HIV demonstra consolidação focal, segmentar ou lobar, semelhante à observada em indivíduos não infectados pelo HIV (Fig. 398-1). Entretanto, essa apresentação pode ser mais frequente em pneumonias causadas por *S. pneumoniae* e, em menor extensão, por *Haemophilus* do que por *P. aeruginosa* adquirida na comunidade. Dessa maneira, a presença de pneumonia cavitária pode ser mais sugestiva de *Pseudomonas* do que de *Streptococcus* ou *Haemophilus*.

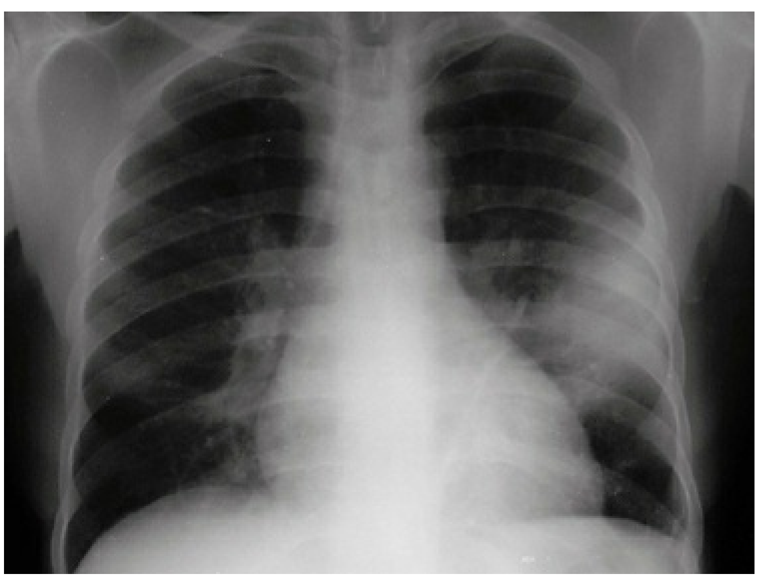

FIGURA 398-1 Radiografia do tórax de um paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ superior a 200 células/μL, revelando consolidação lingular esquerda.
Escarro e culturas de sangue foram positivas para *Streptococcus pneumoniae.* (Cortesia de Huang, MD, e Chin Tang Huang, MD.)

A tuberculose pode apresentar-se com uma variedade de achados na radiografia de tórax, incluindo infiltrados no ápice, muitas vezes com cavitação (Fig. 398-2), consolidações em terço médio e/ou base mimetizando pneumonia bacteriana (Fig. 398-3), doença miliar ou nodular e derrame pleural e/ou adenopatia intratorácica. A frequência com que cada um desses achados específicos é encontrado é influenciada pela contagem de células CD4+ do paciente. Geralmente, pacientes com contagem de células CD4+ bem acima de 200 células/μL são mais propensos a apresentarem radiografia com infiltrado e cavitação no ápice que os pacientes com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL. Neste último grupo, os pacientes estão tão ou mais propensos a apresentar radiografia com comprometimento de terço médio e de bases pulmonares (ou ambos) ou envolvimento difuso e são mais propensos a apresentar adenopatia intratorácica associada. Em estudo de alterações radiográficas em pacientes infectados pelo HIV com tuberculose observou-se que a proporção de pacientes com infiltrado cavitário declinou significativamente conforme a contagem de células CD4+ decaía de 400 células/μL ou mais para um valor inferior a 200 células/μL, enquanto a proporção de pacientes com infiltrados não cavitários e com adenopatia intratorácica aumentou significativamente com o declínio da contagem de CD4 + . Dessa maneira, a chave radiográfica para o diagnóstico da tuberculose é o conhecimento da contagem de células CD4+ do paciente e o entendimento de quais padrões são mais comuns nesta contagem de CD4 + .

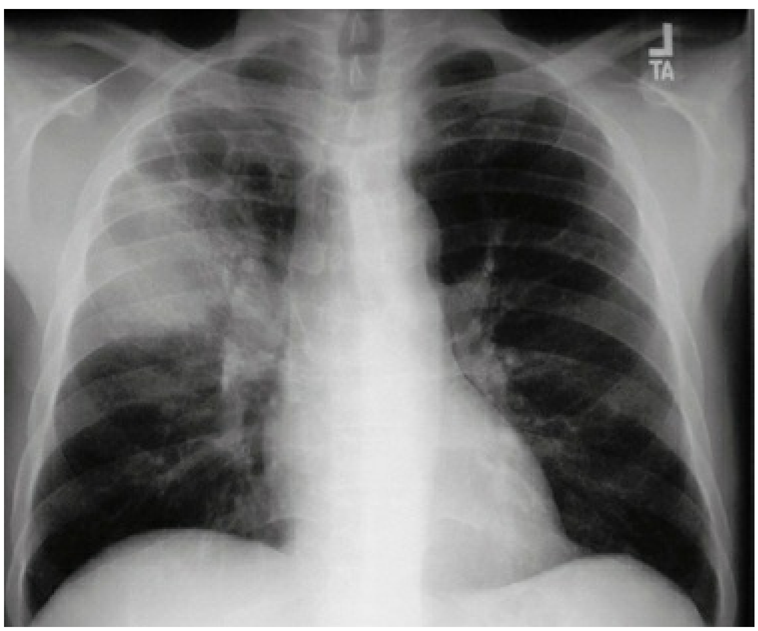

FIGURA 398-2 Radiografia do tórax de um paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ superior a 200 células/μL, demonstrando um infiltrado no lobo superior direito, com áreas de cavitação.
A pesquisa de bacilo álcool-ácido-resistente no escarro foi positiva e *Mycobacterium tuberculosis* cresceu em múltiplas culturas de escarro.

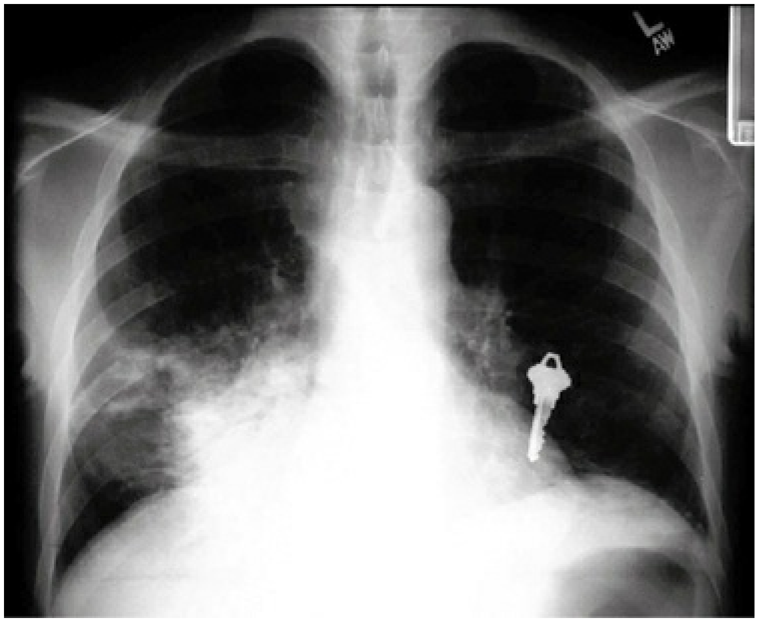

FIGURA 398-3 Radiografia do tórax de um paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL, revelando zona consolidação do pulmão inferior direito com broncogramas aéreos.
Na cultura de escarro cresceu *Mycobacterium tuberculosis* que foi resistente à rifampicina. Nesse caso, a chave para o diagnóstico da tuberculose foi a informação sobre contagem de células CD4+ do paciente e o conhecimento de que a tuberculose pode apresentar-se desta maneira.

Classicamente, a pneumonia por *Pneumocystis* apresenta-se com opacidades bilaterais intersticiais-reticulares ou granulares (Fig. 398-4). Frequentemente, as opacidades são simétricas e difusas quando a doença é grave. Um grande estudo de pacientes infectados por HIV com pneumonia por *Pneumocystis* revelou que 7% possuíam cistos de paredes delgadas (pneumatoceles) (Fig. 398-5) e 4% apresentavam lesões em favo de mel. Os infiltrados eram bilaterais em 95% e envolviam o pulmão inteiro em 48%. Diversos relatos descreveram os achados radiográficos de pacientes recebendo profilaxia com pentamidina aerossolizada; essas radiografias caracteristicamente revelam a predominância de comprometimento do ápice pulmonar mimetizando doença micobacteriana. Entretanto, essa predominância de ápice pulmonar pode também ser vista em pacientes que nunca receberam pentamidina aerossolizada, e o padrão observado (reticular, granular) é mais importante que a distribuição para sugerir o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*.

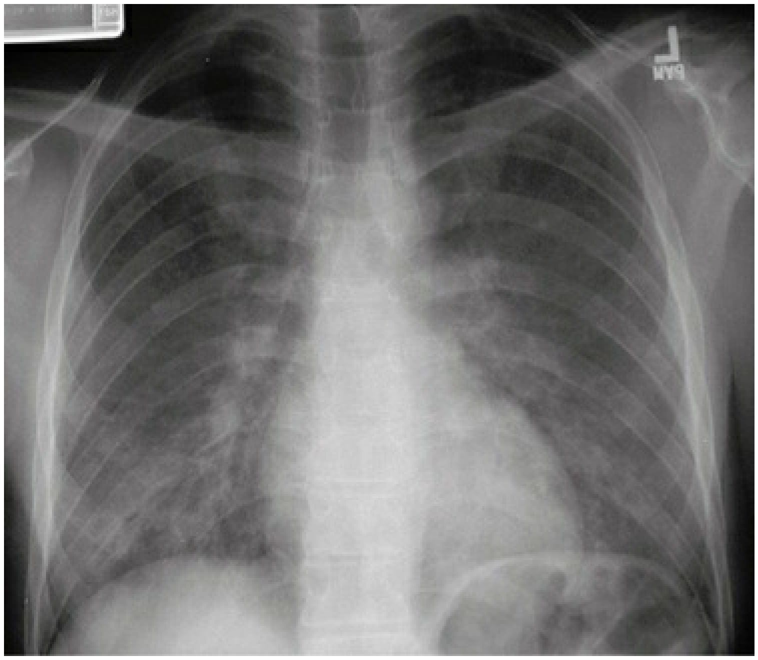

FIGURA 398-4 Radiografia do tórax de um paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL, demonstrando as características opacidades bilaterais retículo granulares de *pneumonia por Pneumocystis.*
A broncoscopia com o exame do líquido do lavado broncoalveolar revelou *Pneumocystis jirovecii.*

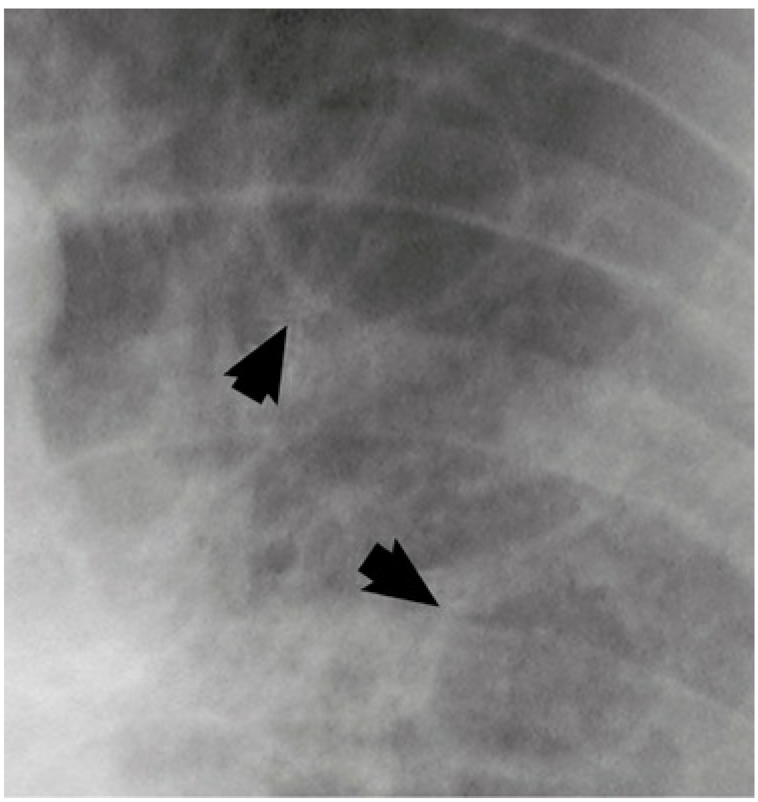

FIGURA 398-5 *Close-up* do pulmão esquerdo de uma radiografia de tórax de um paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL.
Dois cistos de paredes delgadas (*setas*) estão presentes como resultado de pneumonia por *Pneumocystis.*

Apesar de infiltrados intersticiais-reticulares bilaterais aparentarem ser a apresentação radiográfica mais comum (mimetizando pneumonia por *Pneumocystis*), o envolvimento pulmonar decorrente de *Cryptococcus* pode também apresentar-se com um padrão

alveolar ou nodular, cistos de paredes delgadas ou cavidades, nódulos, massas (Fig. 398-6A e B), adenopatia intratorácica e derrame pleural.

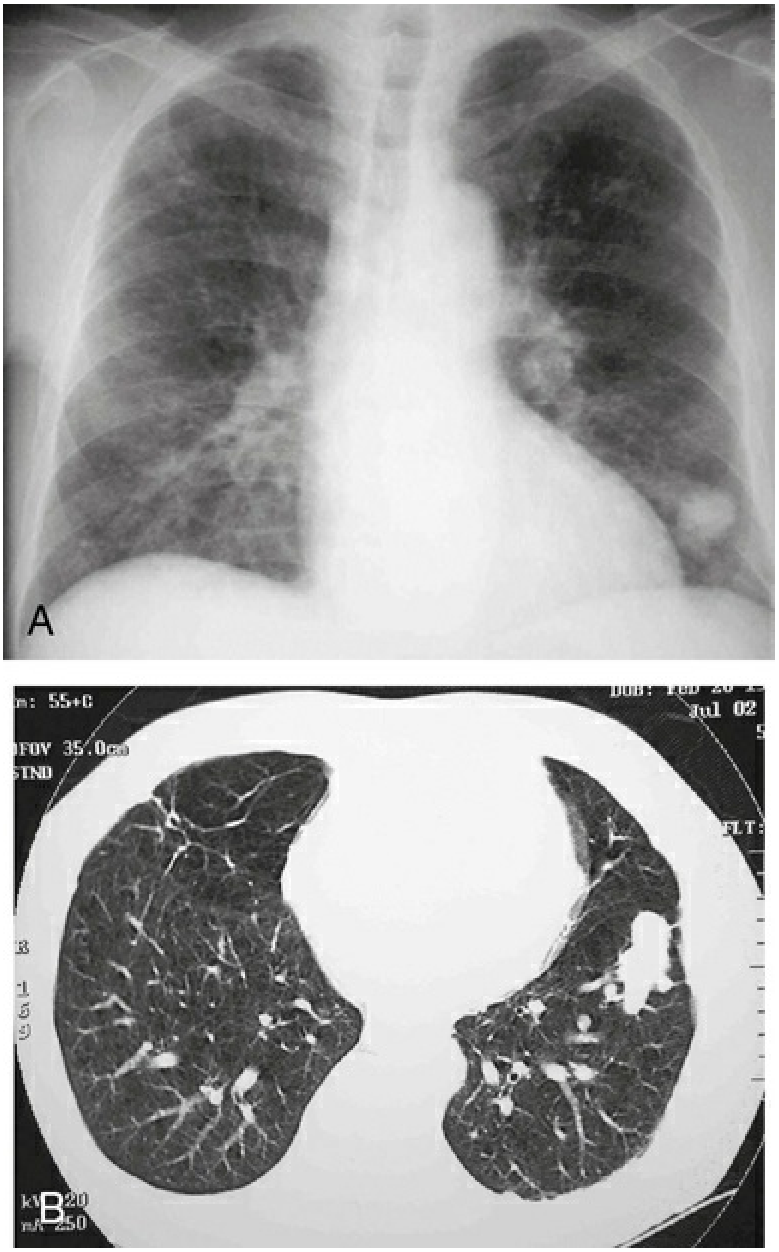

FIGURA 398-6 A e B, Radiografia do tórax e tomografia computadorizada (TC) de um paciente infectado pelo HIV com a contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL. Uma massa não calcificada multilobulada medindo 4,6 × 2,4 cm está presente no lobo inferior esquerdo com múltiplos nódulos satélites adjacentes. Cultura de material obtido por aspiração por agulha transtorácica guiada por TC revelou *Cryptococcus neoformans.*

O SK pulmonar caracteristicamente apresenta-se com opacidades bilaterais com uma distribuição central ou peri-hilar (Fig. 398-7). Um estudo de pacientes infectados pelo HIV com SK pulmonar diagnosticado por broncoscopia (na qual o LBA foi negativo para micro-organismos infecciosos) observou que 95% das radiografias de tórax apresentaram revestimento peribrônquico e opacidades lineares paralelas, em “trilho de trem” com (45%) ou sem (50%) opacidades peri-hilares coalescentes mais extensas. Pequenos nódulos (50%) ou opacidades nodulares (28%) foram vistos em 78%, linhas B de Kerley em 71% e derrame pleural em 53% das radiografias.

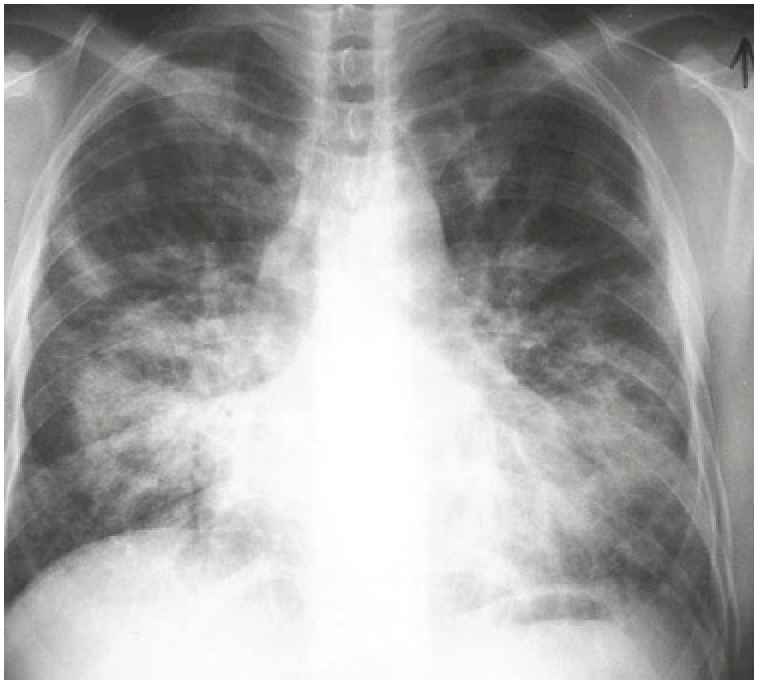

FIGURA 398-7 Radiografia do tórax de um paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ menor que 100 células/μL, com sarcoma de Kaposi pulmonar, mostrando as alterações caracteristicamente distribuídas de forma bilateral nas zonas média, inferior e predominantemente central dos pulmões.
O paciente não apresentavam evidência de SK mucocutâneo e o diagnóstico de doença pulmonar foi feito por broncoscopia com a visualização das lesões de sarcoma de Kaposi características, de coloração eritematosa-violácea em todas as vias aéreas visíveis (Fig. 398-11).

Tomografia Computadorizada do Tórax

Os exames de TC do tórax são mais sensíveis que as radiografias de tórax para detectar a presença e definir as características e extensão de uma doença pulmonar. O exame de TC é desnecessário em muitas avaliações, porque a clínica e a radiografia de tórax frequentemente sugerem um diagnóstico único ou alguns diagnósticos a serem considerados primariamente. Existem inúmeras situações clínicas específicas nas quais a TC de tórax pode ser usada, particularmente em pacientes infectados por HIV. A TC de alta resolução (TCAR) é extremamente útil em pacientes com suspeita clínica de pneumonia por *Pneumocystis,* com radiografia de tórax normal ou inalterada. A TCAR é um exame adequado a estas situações, pois pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* e uma radiografia de tórax normal apresentam áreas infiltradas de opacidade em vidro fosco (OVF) na TCAR (Fig. 398-8). Embora a presença de OVF não seja específica e possa ser vista em diversas alterações pulmonares, sua ausência fala fortemente contra o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*.

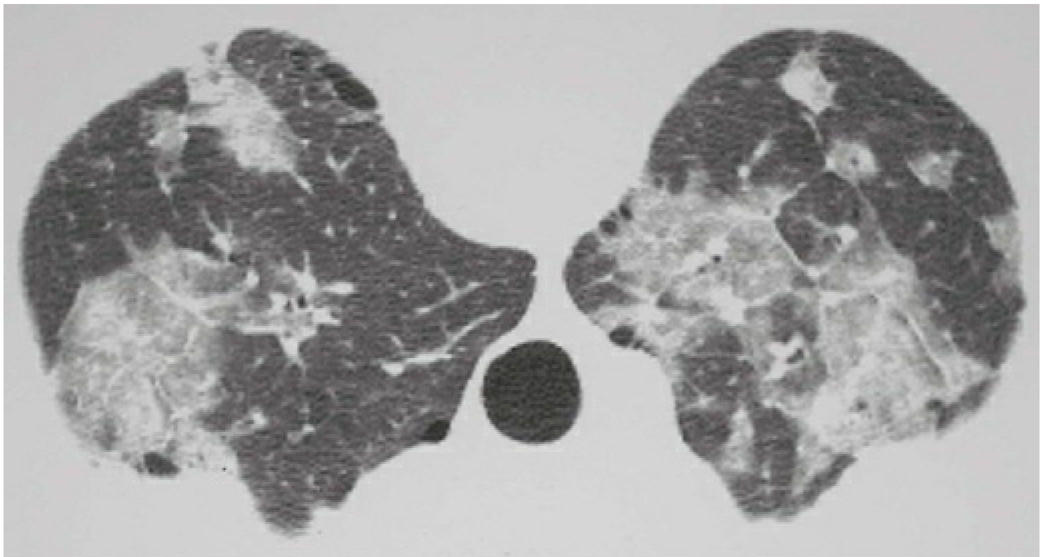

FIGURA 398-8 Tórax tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de um paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL, cuja radiografia de tórax era normal.
Por causa de suspeita clínica de pneumonia por *Pneumocystis* (PCP), o paciente se submeteu a TCAR, que demonstrou as características opacidades em vidro fosco irregulares de PCP. O exame de escarro induzido revelou *Pneumocystis jirovecii.*

A TC de tórax também pode ser útil para sugerir hipóteses diagnósticas nos casos em que a radiografia de tórax mostra múltiplos nódulos pulmonares. O achado de nódulos predominantemente menores que 1 cm de diâmetro com distribuição centrolobular sugere fortemente a presença de uma infecção oportunista, enquanto a predominância de nódulos maiores que 1 cm de diâmetro é sugestiva de neoplasia. Quando os nódulos são predominantemente menores que 1 cm de diâmetro, a presença de adenopatia intratorácica, especialmente com baixa atenuação (outro uso para TC), indica a probabilidade de doença micobacteriana (ou fúngica). Quando os nódulos são, em sua maioria, maiores que 1 cm de diâmetro, a presença de espessamento peribroncovascular inevitavelmente resulta em diagnóstico de SK pulmonar.

Em pacientes com suspeita de doença micobacteriana ou fúngica disseminada, a radiografia de tórax pode revelar pouco ou nenhum envolvimento do parênquima pulmonar. Entretanto, a TC de tórax pode revelar adenopatia intratorácica, a qual, em baixa atenuação, sugere fortemente essas infecções. Por fim, exames de TC de tórax são úteis para guiar procedimentos diagnósticos, como broncoscopia, biópsia por aspiração por agulha transtorácica guiada por TC (Fig. 398-6B), e os procedimentos cirúrgicos.

Provas de Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar podem ser úteis na avaliação das queixas respiratórias do paciente infectado pelo HIV. Em pacientes com tosse seca e/ou dispneia que apresentam radiografia de tórax normal, a espirometria pode diagnosticar obstrução do fluxo aéreo, que é frequentemente responsiva a broncodilatadores. Ela também pode revelar um padrão sugestivo de DPOC, que é cada vez mais reconhecida como uma complicação não infecciosas da infecção pelo HIV. O teste de função pulmonar em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* frequentemente mostra um padrão ventilatório restritivo com diminuição dos volumes pulmonares e aumento do fluxo de ar. Adicionalmente, a

capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco) é um indicador sensível, mas não específico, de pneumonia por *Pneumocystis*, e um DLco normal torna o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis* extremamente improvável.

Testes Diagnósticos Selecionados

A abordagem na avaliação de pacientes infectados por HIV com suspeita de doença pulmonar inicia-se com a consideração do espectro de patologias pulmonares esquematizado na Tabela 398-1. Após uma história detalhada e um exame físico suplementado por testes laboratoriais selecionados e radiografia de tórax, o objetivo é alcançar o diagnóstico provável (ou no máximo alguns diagnósticos) no qual o teste diagnóstico específico pode ser pedido e o tratamento apropriado iniciado (Figs. 398-9 e 398-10). A próxima seção provê uma discussão resumida dos testes diagnósticos selecionados (Tabela E-398-1).

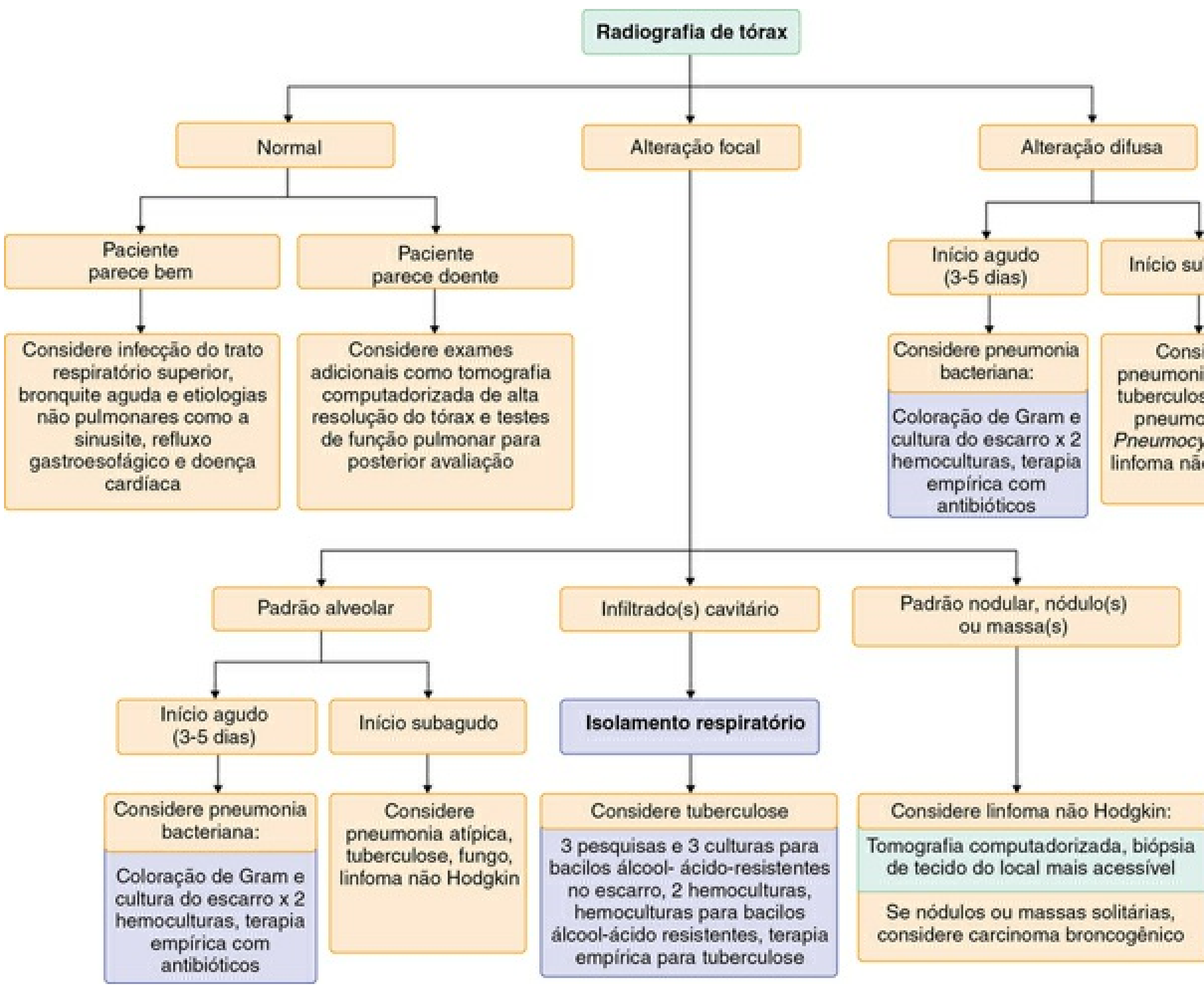

FIGURA 398-9 Abordagem diagnóstica para pacientes infectados pelo HIV com suspeita de doença pulmonar, contagem de células CD4+ superior a 200 células/μL, de acordo com os achados predominantes na radiografia de tórax.

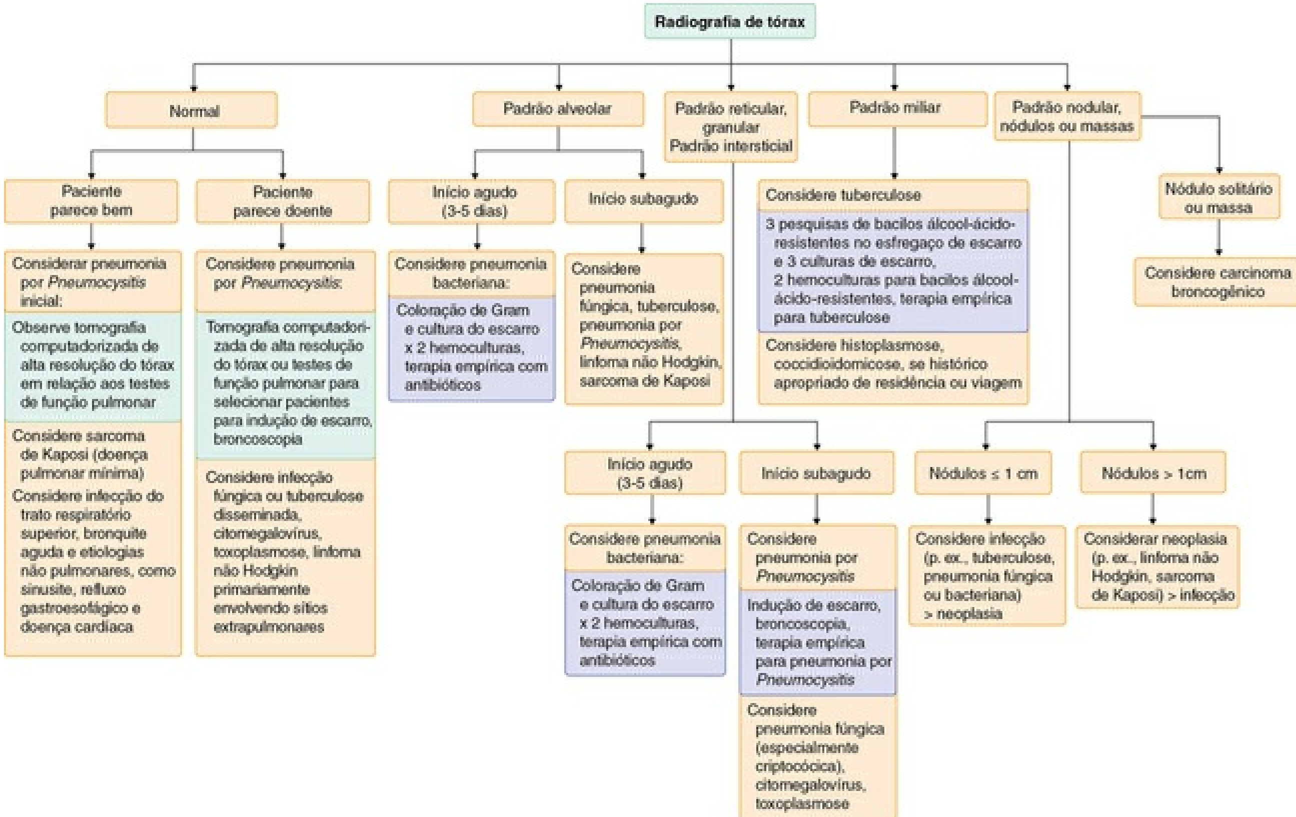

FIGURA 398-10 Abordagem diagnóstica para paciente infectado pelo HIV com suspeita de doença pulmonar, contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL, de acordo com os achados predominantes na radiografia de tórax.
Alguns dos diagnósticos listados geralmente ocorrem quando a contagem de células CD4+ está abaixo de 100 células/μL ou mesmo abaixo de 50 células/μL (Tabela 398-3).

Hemocultura

Pode-se obter hemoculturas para bactérias, fungos e micobactérias. Como *S. pneumoniae* é a causa mais frequente de pneumonia bacteriana, e como a pneumonia pneumocócica frequentemente se acompanha de bacteriemia em pacientes infectados pelo HIV (especialmente quando a contagem de células CD4+ é inferior a 200 células/μL), a hemocultura deve sempre ser realizada em casos de suspeita de pneumonia bacteriana. Quando positivas, as hemoculturas são específicas para o diagnóstico e, em uma era de aumento da resistência bacteriana a antibióticos, a utilidade do teste de sensibilidade à droga não pode ser subvalorizada. A tuberculose e muitas das pneumonias fúngicas podem apresentar-se com doença extrapulmonar ou disseminada, nas quais as queixas respiratórias podem ser mínimas ou ausentes e a radiografia de tórax pode ser normal. Por essa razão, a hemocultura para micobactéria e fungo deve ser realizada em casos de suspeita de tuberculose ou infecção fúngica, especialmente se a contagem de células CD4+ for inferior a 200 células/μL.

Sorologia

O antígeno criptocócico sérico (AGCRs) é um teste extremamente sensível para a presença de criptococemia e meningite criptocócica, e um AGCRs negativo praticamente exclui o diagnóstico de meningite criptocócica. Entretanto, o AGCRs pode ser negativo em pacientes infectados pelo HIV que apresentam pneumonia criptocócica isolada. O

AGCRs é extremamente específico para infecção criptocócica; testes falso-positivos são raros. Portanto, um AGCRs deve ser solicitado para todos os pacientes com suspeita de infecção criptocócica; os pacientes com AGCRs positivo devem ser avaliados para determinar a extensão da doença (ou seja, punção lombar para possível meningite), enquanto aqueles com AGCRs negativo, mas com queixas respiratórias ou alterações à radiografia de tórax, devem passar por avaliação pulmonar mais extensa (ou seja, broncoscopia com LBA). Em pacientes com doença criptocócica, a mensuração seriada dos títulos de AGCRs tem pouca ou nenhuma utilidade.

Semelhante ao AGCRs, o antígeno polissacarídico do *Histoplasma capsulatum* (HPA) é um teste sensível para a presença de histoplasmose disseminada. Entretanto, o HPA pode ser negativo em pacientes com doença branda ou localizada. O antígeno, que pode ser mensurado no sangue ou em outros líquidos (incluindo LBA) mas é mais comumente demonstrado na urina, deve ser obtido em pacientes com suspeita de histoplasmose. No contexto clínico apropriado, um resultado positivo indica infecção por *H. capsulatum*. Entretanto, pacientes com HPA positivo devem fazer cultura de fungo de material adequado (ou seja, sangue), pois patógenos fúngicos como *P. marneffei*, *Blastomyces dermatitidis* e *Paracoccidioides braziliensis* podem ser a causa de um resultado falso-positivo. Um benefício final importante do HPA seriado é seu emprego no diagnóstico de doença reincidente, na qual o aumento de duas unidades está associado a doença recidivante.

Em estudos sobre toxoplasmose do sistema nervoso central, acima de 97% dos pacientes apresentavam IgG positiva para toxoplasmose e uma pequena porcentagem apresentava IgM positiva para toxoplasmose. Dessa maneira, enquanto uma IgG para toxoplasmose positiva indica meramente infecção anterior e não pode ser tida como prova de toxoplasmose aguda, uma IgG negativa para *Toxoplasma*, especialmente se acompanhada por uma IgM negativa, torna o diagnóstico de toxoplasmose improvável.

Escarro

A maioria dos pacientes com pneumonia bacteriana apresenta tosse produtiva. As atuais diretrizes dos EUA recomendam que a coloração de Gram do escarro e culturas sejam realizadas em pacientes hospitalizados com suspeita de pneumonia bacteriana e sempre que a presença de patógenos identificados possa alterar a terapia empírica.

Pesquisa e cultura de escarro para bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR) são fundamentais s para o diagnóstico de tuberculose pulmonar e de outras pneumonias micobacterianas não tuberculosas. Amostras de escarro para pesquisa e cultura de BAAR — tanto espontâneo quanto induzido – devem, idealmente, ser obtidas em três dias consecutivos, preferencialmente pela manhã. Muitos estudos relatam que a sensibilidade da pesquisa e da cultura de escarro para BAAR para tuberculose em pacientes infectados pelo HIV é semelhante àquela vista na população global; outros, relatam que a sensibilidade é menor. A sensibilidade da pesquisa de BAAR no escarro para diagnóstico de *M. tuberculosis* variou de 50 a 60% em dois grandes estudos; em pessoas infectadas pelo HIV com doença disseminada, a sensibilidade foi significativamente maior (90%). Em um desses estudos, a proporção de pacientes que apresentavam escarro positivo para

BAAR não variou, quando foram comparados aos pacientes com radiografia de tórax normal e com aqueles com achados anormais. Desta maneira, todos os pacientes com suspeita de tuberculose, mesmo quando as queixas respiratórias e os achados à radiografia de tórax estão ausentes, devem realizar três pesquisas e culturas de BAAR, em amostras diferentes de escarro. Os pacientes com uma pesquisa positiva para BAAR devem ser considerados como tendo tuberculose ativa, e medidas apropriadas devem ser instituídas enquanto os resultados tanto da cultura quanto de amplificação do DNA são aguardados. Pacientes com três resultados negativos de pesquisas de BAAR em escarro podem ainda ter a tuberculose detectada na cultura ou determinada pela resposta clínica e radiográfica, mas têm probabilidade razoavelmente baixa de transmissão, e então a interrupção do isolamento respiratório (se hospitalizado) pode ocorrer. Uma única cultura de escarro positiva para *M. tuberculosis* faz o diagnóstico de tuberculose, mas o mesmo não pode ser dito para uma cultura positiva de escarro para uma micobactéria não tuberculosa (ou seja, *Mycobacterium kansasii,* complexo *M. avium)*. Nestes pacientes, uma cultura de escarro positiva pode ser decorrente de colonização, e a determinação de quando essas micobactérias estão causando doença pulmonar deve levar em conta uma série de critérios clínicos, radiográficos e microbiológicos.

A maioria dos pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* apresenta tosse seca e não produtiva e o escarro deve ser induzido. A indução de escarro deve ser executada em um espaço apropriado, de forma a minimizar o risco de transmissão de micro-organismos infecciosos. Escarro induzido é um teste diagnóstico sensível para pneumonia por *Pneumocystis*, com a sensibilidade relatada variando de 55% em estudos recentes até 95% com teste de anticorpos fluorescentes. Nas instituições em que se realiza o escarro induzido a necessidade de broncoscopia é significativamente reduzida. Adicionalmente, o escarro induzido faz o diagnóstico de determinadas bactérias, micobactérias, fungos e pneumonias parasitárias e sugere a presença de bronquite/broncopneumonia bacteriana. Testes baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) aplicados às amostras respiratórias não invasivas (ou seja, lavado de orofaringe ou gargarejo) têm apresentado resultados encorajadores, mas encontram-se disponíveis apenas em situações de pesquisas. Dessa maneira, o escarro induzido deve ser o exame diagnóstico inicial para pacientes com suspeita de pneumonia por *Pneumocystis* nas instituições onde o mesmo se encontra disponível.

Embora a experiência seja limitada se comparada com aquela para tuberculose e pneumonia por *Pneumocystis,* a pesquisa e/ou a cultura de escarro podem diagnosticar ocasionalmente pneumonias fúngicas, incluindo *C. neoformans*, *H. capsulatum* e *C. immitis*, mas não a doença invasiva por *Aspergillus*.

Broncoscopia

Broncoscopia é o sustentáculo no diagnóstico de doenças pulmonares associadas ao HIV. De forma geral, a broncoscopia deve ser considerada para qualquer paciente com doença pulmonar cuja gravidade justifique o pronto e acurado diagnóstico, para pacientes com suspeita de SK pulmonar, para pacientes nos quais o diagnóstico é desconhecido a despeito de testes diagnósticos menos invasivos (p. ex., escarro) e para pacientes que

apresentam falência do tratamento empírico para um patógeno presumido.

A broncoscopia com o LBA é o exame "ideal" para diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis.* Vários estudos relatam que a sensibilidade do LBA isolado para pneumonia por *Pneumocystis* é de 95% ou mais. A broncoscopia com LBA pode ser indicada para pacientes com suspeita de pneumonia por *Pneumocystis* cujo exame de escarro induzido é negativo. No entanto, a sensibilidade do LBA pode variar em diferentes instituições, e tanto o LBA quanto a TBBX se justificam naquelas instituições onde os resultados dos dois procedimentos são complementares.

A broncoscopia é um importante procedimento para diagnóstico da pneumonia criptocócica, especialmente se a doença for limitada aos pulmões. A cultura do líquido do LBA tem tido positividade relatada de mais de 80% em pacientes infectados por HIV com pneumonia criptocócica.

A broncoscopia com inspeção visual das vias aéreas é o procedimento de escolha para o diagnóstico de SK pulmonar. Nesses pacientes, nem a biópsia endobrônquica nem a TBBX elevam a taxa de sensibilidade diagnóstica quando as lesões características do SK são observadas (Fig. 398-11). Contudo, a ausência de lesões visíveis de SK não exclui a sua presença nas vias aéreas mais distais e nem a possibilidade do envolvimento parenquimatoso por Kaposi.

FIGURA 398-11 Lesões características de sarcoma de Kaposi localizado na traqueia em paciente infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ menor que 100 células/μL. Lavagem broncoalveolar concomitante revelou também pneumonia por *Pneumocystis.*

A broncoscopia com LBA pode diagnosticar doença pulmonar por *M. tuberculosis* (embora a sensibilidade diagnóstica melhore com a TBBX adicional), *H. capsulatum*, *C. immitis* e *T. gondii*. A broncoscopia com TBBX (ou outra amostra de biópsia) é necessária para estabelecer o diagnóstico definitivo de pneumonia por *Aspergillus* e

citomegalovírus. De forma semelhante, a biópsia é um instrumento importante no diagnóstico da doença pulmonar por linfoma não Hodgkin.

Outros Procedimentos

A toracocentese diagnóstica deve ser considerada para qualquer paciente infectado pelo HIV com evidências de derrame pleural no qual outros exames não fecharam o diagnóstico ou há suspeita de empiema. Na maioria dos casos, a cultura do líquido pleural ou a citologia, nos casos de linfoma não Hodgkin ou câncer de pulmão, pode estabelecer o diagnóstico. No entanto, nos pacientes com derrame pleural e suspeita de tuberculose, a abordagem diagnóstica pode ser aprimorada com a adição de biópsia pleural.

A aspiração por agulha transtorácica guiada por TC é um procedimento diagnóstico importante e útil para pacientes selecionados. Os pacientes infectados por HIV com lesão parenquimatosa focal, mais frequentemente nódulos ou massas pulmonares periféricos, que podem estar além do alcance do broncoscópio, são candidatos ideais para aspiração guiada por TC. A mediastinoscopia deve ser considerada para pacientes com massa mediastinal e/ou adenopatia, ou ambos. A cirurgia por videotoracoscopia pode ser um importante procedimento em pacientes selecionados.

Ocasionalmente, a despeito de todos esses esforços, não se chega a um diagnóstico definitivo em pacientes infectados pelo HIV com doença pulmonar. Geralmente, a biópsia pulmonar a céu aberto fornece novas informações importantes. Contudo, frequentemente os pacientes que se submetem a esse procedimento já estão tão enfermos que esta nova informação não se traduz em aumento de sobrevida.

Complicações

Complicações não Infecciosas

O foco da avaliação e do manejo dos sintomas respiratórios em pacientes infectados pelo HIV frequentemente é direcionado para as infecções oportunistas e seu pronto diagnóstico e tratamento. No entanto, há várias complicações não infecciosas associadas ao HIV que justificam a discussão.

Sarcoma de Kaposi

A maioria esmagadora de pacientes infectados pelo HIV com SK nos Estados Unidos é HSH (Capítulo 400). O SK pulmonar clinicamente sintomático apresenta-se com baixas contagens de células CD4 + , mas podem ser vistas lesões traqueobrônquicas em pacientes com contagem de células CD4+ elevada, que estão sendo submetidos a broncoscopia por outras razões. A maioria dos pacientes com SK pulmonar apresenta doença mucocutânea.

O SK pulmonar caracteristicamente apresenta-se com tosse não produtiva, dispneia e, ocasionalmente, febre. Dor torácica e hemoptise são menos frequentemente observadas. Os sintomas normalmente estão presentes por semanas ou meses, mas podem também progredir rapidamente de uma maneira indistinguível de infecções oportunistas. Como

previamente descrito, o SK pulmonar caracteristicamente apresenta-se com zonas de opacidades em terços pulmonares médios e inferiores, bilateralmente, com distribuição central ou peri-hilar. Os achados típicos da radiografia de tórax incluem densidades lineares (espessamento da parede brônquica), nódulos ou opacidades nodulares de tamanhos variados, linhas B de Kerley, derrame pleural e adenopatias intratorácicas. A TC de tórax frequentemente demonstra uma distribuição peribroncovascular característica com nódulos associados.

O diagnóstico de SK pulmonar é estabelecido frequentemente por broncoscopia. Os achados característicos de lesões eritematopurpúricas friáveis elevadas ou planas endobrônquicas são suficientes para diagnosticar doença pulmonar no contexto clínico apropriado (Fig. 398-11). A maioria dos pacientes com achados na radiografia de tórax sugestivos de SK pulmonar apresenta lesões endobrônquicas de SK vistas abaixo do nível da carina. Entretanto, a ausência de lesões nas vias aéreas observadas não exclui doença nas vias aéreas mais distais ou envolvimento parenquimatoso, pleural, ou nodal. Quando existe uma forte suspeita clínica de SK pulmonar, porém não são visualizadas lesões endobrônquicas, a TBBX deve ser considerada para estabelecer o diagnóstico. Uma proporção significativa dos pacientes com SK pulmonar apresenta infecção oportunista simultânea, e pacientes submetidos à avaliação para SK pulmonar devem apresentar avaliação para infecção oportunista concomitante.

Linfoma não Hodgkin

A maioria dos pacientes infectados pelo HIV com linfoma não Hodgkin apresenta-se com doença altamente disseminada e envolvimento extranodal (Capítulo 400). O acometimento extranodal frequentemente inclui fígado, baço, medula óssea, meninges e trato gastrointestinal, enquanto o envolvimento intratorácico é observado em menor proporção. Ocasionalmente, o pulmão é o único local envolvido. O linfoma não Hodgkin pode ocorrer em uma grande faixa de variação de contagem de células CD4 + .

Quando os pulmões estão envolvidos, os sintomas comuns, na maior parte, são tosse e dispneia, com dor torácica do tipo pleurítica; hemoptise ocorre menos frequentemente. Os sintomas B clássicos, como febre, sudorese e perda ponderal, também são achados comuns. Os achados parenquimatosos mais comuns na radiografia de tórax são massas ou opacidades nodulares múltiplas, infiltrados lobares e infiltrados intersticiais difusos. Ocasionalmente, observa-se massa ou nódulo solitário. Os derrames pleurais são as alterações radiográficas mais comuns, ocorrendo em 40 a 70% dos casos e também na ausência de doença parenquimatosa. Adenopatia hilar e mediastinal é observada em mais de 60% desses pacientes.

O diagnóstico de linfoma não Hodgkin exige a demonstração dos linfócitos malignos nas amostras de citologia ou biópsia. Os pacientes com envolvimento intratorácico isolado devem ser submetidos a broncoscopia com biópsia ou aspiração por agulha fina guiada por TC. Outras opções incluem mediastinoscopia, toracoscopia e biópsia pulmonar a céu aberto. Para pacientes com derrames, a citologia do líquido pleural e/ou biópsias são frequentemente diagnósticas.

Câncer de Pulmão

A incidência de câncer de pulmão é maior em pessoas infectadas pelo HIV do que em não infectados pelo HIV. Se esta incidência aumentada é devida à infecção pelo HIV por si mesmo ou a potenciais confundidores como maior taxa de tabagismo em pessoas soropositivas, permanece de certa forma controverso. A maioria das pessoas infectadas pelo HIV, nas quais o câncer de pulmão se desenvolve, é tabagista. O adenocarcinoma é o tipo mais frequentemente relatado. A clínica e a radiografia de tórax, o diagnóstico e o tratamento de câncer de pulmão em pacientes infectados por HIV são idênticos aos dos pacientes imunocompetentes (Capítulo 197). É importante ressaltar que infecção pelo HIV não deve ser considerada uma contraindicação à ressecção, mas, em vez disso, deve ser considerada um importante problema clínico subjacente concomitante, da mesma forma que as doenças cardíacas ou pulmonares subjacentes. A média de sobrevida de pacientes infectados pelo HIV com câncer de pulmão é semelhante àquela de dos pacientes com câncer de pulmão da mesma faixa etária não infectados pelo HIV.

Pneumonite Intersticial não Específica

A frequência da pneumonite intersticial não específica (PINE) em pacientes infectados por HIV varia nos diferentes relatos. Por ser este um diagnóstico histológico, a sua incidência depende da frequência com que a biópsia é executada durante a avaliação diagnóstica. Os sintomas de PINE incluem dispneia, tosse não produtiva e febre. Estas características clínicas são indistinguíveis das da pneumonia por *Pneumocystis*. Entretanto, a PINE pode ocorrer em contagens de células CD4+ superiores a 200 células/μL, enquanto a pneumonia por *Pneumocystis* raramente ocorre nessa contagem. A apresentação da radiografia de tórax na PINE é inespecífica e usualmente indistinguível da pneumonia por *Pneumocystis* e, assim como a pneumonia por *Pneumocystis*, na PINE, a radiografia pode ser normal. A alteração radiográfica mais comumente observada é um padrão intersticial difuso. Outras alterações incluem derrame pleural, infiltrados alveolares e nódulos. Testes de função pulmonar frequentemente revelam a capacidade de difusão um pouco diminuída. O diagnóstico de PINE exige confirmação histológica e exclusão de outras etiologias.

Pneumonia Intersticial Linfocítica

A característica mais marcante da pneumonia intersticial linfocitica (PIL) associada ao HIV é o efeito da idade na sua incidência. A PIL tem sido frequentemente um diagnóstico definidor de AIDS em crianças, mas é rara em adultos. Os sintomas de PIL incluem dispneia lentamente progressiva, tosse não produtiva e febre indistinguível de infecções oportunistas. A radiografia de tórax na PIL é inespecífica e caracteristicamente apresenta infiltrado reticulonodular intersticial bilateral predominando nas bases pulmonares. Adenopatias hilares ou mediastinais ocasionalmente são observadas e potencialmente podem ser usadas para distinguir a PIL de pneumonia por *Pneumocystis*. Testes de função pulmonar frequentemente revelam padrão ventilatório restritivo e diminuição da capacidade de difusão. A TC de tórax pode revelar pequenos nódulos (2 a 4 mm) frequentemente distribuídos na região peribroncovascular ou áreas difusas de

opacidades em vidro fosco (OVF) (Fig. 398-12). O diagnóstico de PIL exige confirmação histológica por biópsia.

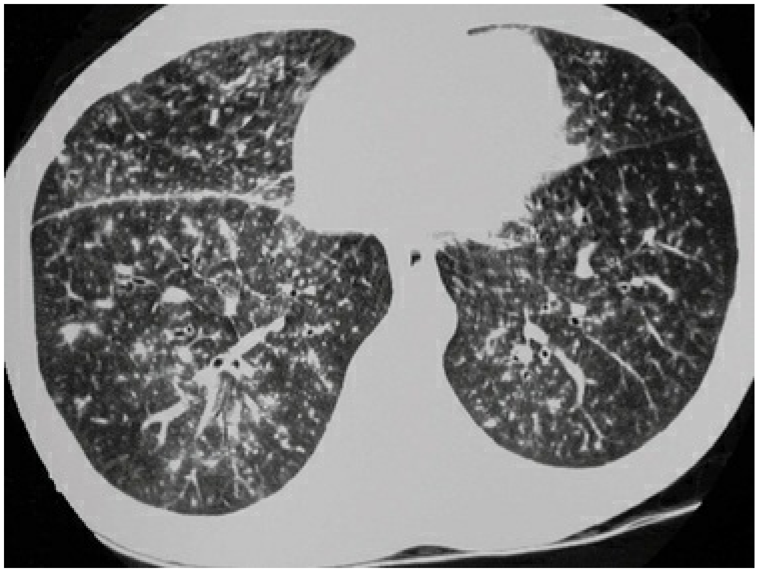

FIGURA 398-12 A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em paciente infectado pelo HIV, a contagem de células CD4+ inferior a 200 células/μL.
Pneumonite intersticial linfocítica foi diagnosticada por biópsia transbrônquica.

Hipertensão Arterial Pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (Capítulo 68) está sendo reconhecida de forma crescente como uma condição associada ao HIV, embora muitas pessoas infectadas pelo HIV com esta condição apresentem fatores de risco para a hipertensão pulmonar (p. ex., tabagismo resultando em DPOC e doença hepática em fase terminal, causando hipertensão portal). A apresentação clínica característica é dispneia progressiva, com tosse não produtiva, dor torácica, síncope e lipotimia observada em uma minoria. Os achados na radiografia de tórax incluem cardiomegalia e proeminência das artérias pulmonares. Mais frequentemente, a radiografia de tórax ou o eletrocardiograma com evidências de hipertrofia ventricular direita são as primeiras sugestões do diagnóstico de hipertensão pulmonar. Os pacientes com hipertensão pulmonar devem ser submetidos a uma avaliação para causas secundárias, incluindo causa cardíaca subjacente e doenças pulmonares (p. ex., DPOC, embolia pulmonar recidivante). Em geral, o tratamento da hipertensão arterial pulmonar associada ao HIV é semelhante ao dos pacientes não infectados pelo HIV (Capítulo 68), exceto pelo fato de que a terapia antirretroviral tem sido usada concomitantemente com sucesso variável.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DPOC (Capítulo 88) está emergindo como uma condição associada à infecção pelo HIV. Os registros iniciais sugeriam que tabagistas infectados pelo HIV apresentavam maior risco para o desenvolvimento de enfisema do que pacientes HIV+ não tabagistas e do que tabagistas não imunocomprometidos, e grandes estudos de coorte sustentaram esta associação. Além do tabagismo, infecções oportunistas pulmonares repetidas podem

eventualmente resultar no desenvolvimento de bronquite crônica e bronquiectasias. A apresentação clínica e radiográfica, o diagnóstico e o manejo das doenças pulmonares obstrutivas em pacientes infectados por HIV são idênticos aos de pacientes imunocompetentes, incluindo o uso de corticoides inalatórios, quando indicado.

Sarcoidose

Vários casos de sarcoidose em pacientes infectados por HIV têm sido relatados. Nestes casos, a apresentação clínica e radiográfica, o diagnóstico e a evolução clínica com corticoterapia foram semelhantes aos casos de sarcoidose em pacientes não infectados pelo HIV (Capítulo 95).

Manifestações Pulmonares das Síndromes da Reconstituição Inflamatória Imune

O início do uso de medicamentos antirretrovirais combinados altamente potentes e a subsequente melhora da função imunológica têm também resultado em inúmeras síndromes que apresentam importantes implicações clínicas (Capítulo 402). De forma interessante, em alguns dos relatos, o uso de terapia antirretroviral exacerbou transitoriamente a doença, enquanto que, em outros, seu uso foi aparentemente responsável apenas pela melhora relatada. Por fim, em alguns casos, o uso de terapia antirretroviral tem sido associado ao desenvolvimento de doença pulmonar mediada pelo hospedeiro.

Piora transitória dos sinais e sintomas clínicos e dos achados à radiografia de tórax de pacientes com tuberculose, após o início da terapia antituberculosa apropriada, têm sido frequentemente descrita. Essas reações paradoxais são entendidas como uma exacerbação da resposta imune antituberculosa e geralmente são resolvidas apenas com a manutenção da terapia. Os pacientes infectados pelo HIV que desenvolvem tuberculose e recebem terapia antirretroviral e antituberculosa aparentemente têm uma incidência aumentada de reação paradoxal e síndrome de reconstituição inflamatória imune. Os achados radiográficos incluem doença parenquimatosa nova ou agravada, linfadenopatia intratorácica nova ou agravada e derrame pleural novo ou agravado. Os pacientes com tuberculose infectados pelo HIV com suspeita de reação paradoxal devem também ser meticulosamente avaliados para tuberculose progressiva resultante de resistência às drogas antituberculose ou não adesão ao tratamento, e presença de infecção oportunista concomitante.

Similarmente à tuberculose, a reação paradoxal em pacientes infectados pelo HIV tem sido relatada em pacientes recebendo terapia para HIV e para infecções oportunistas simultaneamente, incluindo importantes patógenos pulmonares como *Pneumocystis* e *Cryptococcus*. Em alguns casos as manifestações de reconstituição imune são severas e os pacientes necessitam de ventilação mecânica para falência respiratória.

O uso da terapia antirretroviral, mesmo na ausência de quimioterapia específica, tem resultado em regressão clínica e, ocasionalmente, resolução completa das lesões por SK (incluindo SK pulmonar). No entanto, relatos de casos indicam que pacientes com SK pulmonar também podem experimentar uma piora paradoxal como resultado da síndrome de reconstituição imune inflamatória.

A melhora da função imunológica também pode desempenhar um papel no desenvolvimento de doença pulmonar mediada pelo hospedeiro. Há vários relatos de sarcoidose ou doença do tipo sarcoidose que se desenvolveu após o início da terapia antirretroviral. Adicionalmente, tem sido descrita a pneumonia por hipersensibilidade ao antígeno aviário, que se desenvolve após a melhora da resposta imunológica obtida com a terapia antirretroviral. Pode-se esperar que doenças nas quais a resposta imunológica do hospedeiro desempenha um importante papel na patogênese tornem-se mais prevalentes conforme mais pacientes infectados pelo HIV recebam terapia antirretroviral potente.

Leituras sugeridas

Almodovar, S., Cicalini, S., Petrosillo, N., et al. Pulmonary hypertension associated with HIV infection: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010; 137(6 Suppl):6S–12S. *Revisão de procedimentos de rastreamento para hipertensão pulmonar associada a HIV e perspectivas mecânicas.*

Calligaro, G., Meintjes, G., Mendelson, M. Pulmonary manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17:180–188. *Tuberculose, micobacterias não tuberculosas e infecções por Pneumocystis ocorrem dias a semanas após o início da terapia antirretroviral, enquanto infecçãoo criptocócica ocorre bem mais tarde e com letalidade muito mais elevada.*

Kaplan, J. E., Benson, C., Holmes, K. H., et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR–4):1–207. *Recomendações atuais dos EUA para o tratamento e prevenção das doenças oportunísticas.*

Kovacs, J. A., Masur, H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2009; 301:2578–2585. *Excelente revisão reconhecendo os 100 anos desde a descoberta do Pneumocystis e resumindo nosso conhecimento atual.*

Morris, A., Crothers, K., Beck, J. M., et al. An official ATS workshop report: emerging issues and current controversies in HIV-associated pulmonary diseases. *Proc Am Thorac Soc*. 2011; 8:17–26. *Análise das doenças pulmonares não infecciosas em pacientes HIV+.*

Manifestações cutâneas nos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Toby Maurer

Desde o início da epidemia, doenças de pele têm sido frequentemente a manifestação inicial da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As manifestações cutâneas geralmente podem predizer o estágio de imunossupressão e o prognóstico a longo prazo. A morbidade das doenças de pele, particularmente por causa de infecções oportunistas, diminuiu com o advento da terapia antirretroviral (TAR), embora ainda existam problemas dermatológicos significativos para os pacientes na era pós-TAR. As manifestações cutâneas observadas em pacientes com HIV podem ser categorizadas como infecciosas, neoplásicas, inflamatórias ou relacionadas à TAR.

Manifestações infecciosas

Exantema de Soroconversão do HIV

Frequentemente observado na infecção aguda pelo HIV, que é uma das doenças que compõem a síndrome da mononucleose infecciosa e que precede a soroconversão por duas a seis semanas. O exantema é caracterizado por máculas e pápulas eritematosas variando de 2 mm a poucos centímetros, particularmente na parte superior do tronco e face com pouca disseminação para as regiões periféricas. Existem evidências de que, logo após a infecção, o HIV vai para as células dendríticas na pele e causa uma resposta inflamatória, que pode explicar a erupção cutânea. Neste estágio a carga viral pode ser muito alta e sugere a soroconversão aguda do HIV, embora o teste para anticorpos provavelmente permaneça negativo.

Vírus

Herpes-Zóster

O herpes-zóster (Capítulo 383) é frequentemente observado mesmo em contagens de CD4+ relativamente normais e pode, desta forma, ser a primeira manifestação de infecção por HIV. Em qualquer paciente com menos de 50 anos com zóster, os fatores de risco para o HIV devem ser explorados e deve-se considerar o teste para HIV. A infecção

por zóster pode ser multidermatomial ou disseminada e, se envolver os olhos, o tratamento intravenoso com aciclovir deve ser considerado. O tratamento antiviral deve ser iniciado em qualquer momento do curso da doença (não apenas nas primeiras 48 horas, como ocorre com zóster não associado a HIV). Uma doença menos severa normalmente responde ao tratamento-padrão. Existem poucos relatos da verrucose crônica por zóster em pacientes mais gravemente imunossuprimidos; esta forma de zóster geralmente está associada a resistência ao aciclovir. Herpes-zóster tem sido uma das doenças mais comumente relatadas em pacientes com síndrome de reconstituição imune inflamatória (IRIS) (Capítulo 402) e foi observado seu aparecimento na segunda fase de IRIS, isto é, após os três meses iniciais de TAR.

Vírus Herpes Simples

A infecção com o vírus herpes simples (HSV) (Capítulo 382) deve sempre ser considerada em pacientes com HIV que apresentam ulcerações mucocutâneas (Fig. 399-1), particularmente na área anogenital. Os pacientes com contagens de CD4+ abaixo de 200 podem necessitar de altas doses de aciclovir para tratar a infecção (Tabela 399-1 para manifestações de pele que ocorrem em contagens de CD4+ inferior a 200 células/μL em pacientes que não recebem TAR). Os pacientes que não respondem podem resistir ao aciclovir, e agentes alternativos como o foscarnet ou cidofovir podem ser necessários. A presença de HSV clínica ou subclinicamente aumenta a probabilidade de transmissão do HIV. Também parece haver um efeito sinérgico entre HSV e HIV, que pode significar uma progressão mais rápida da doença pelo HIV. Recentemente foi identificado que a terapia diária com aciclovir para suprimir a coinfecção com HSV-2 não reduz o risco de transmissão do HIV.[1]

Tabela 399-1

Manifestações dermatológicas comuns em pacientes com contagens de cd4+ inferiores a 200 células/μl e que não recebem terapia antirretroviral

Fotodermatite
Psoríase, de difícil controle ou envolvendo mais de 50% do corpo
Erupção papular pruriginosa associada a infecção por HIV
Prurigo nodular
Leucoplasia pilosa oral
Molusco contagioso
Foliculite eosinofílica

FIGURA 399-1 Infecção crônica por herpes simples.

Papilomavírus Humano

A infecção por papilomavírus humano (Capítulo 381) é muito comum em todos os estágios da infecção pelo HIV. Verrugas comuns, planas, genitais e plantares são observadas com frequência aumentada. Os pacientes com imunossupressão significativa podem apresentar lesões particularmente extensas que são resistentes ao tratamento-padrão. A maioria dos pacientes que iniciam a TAR frequentemente relatam melhora considerável ou resolução das verrugas. Entretanto, alguns pacientes que recebem TAR não experimentam o desaparecimento das lesões, apesar do aumento da contagem de células CD4 + , da supressão da carga viral e da resolução de todas as outras infecções oportunistas. As razões para este comportamento ainda são obscuras. As modalidades de tratamento incluem crioterapia, cirurgia, laser, preparados tópicos de ácido salicílico, podofilina, bleomicina intralesional e imunoterapia de sensibilização por contato. Imiquimod teve seu valor comprovado no tratamento de verrugas genitais mas parece ser menos efetivo na presença de infecção por HIV. Carcinoma anal e neoplasia intraepitelial anal são frequentes em pacientes infectados pelo HIV (homens e mulheres), e o rastreamento com Papanicolaou anal pode ser útil na identificação de displasia anal.

Molusco Contagioso

Molusco contagioso é um poxvírus (Capítulo 380) que causa uma erupção umbilicada papular autolimitada comumente observada em crianças. É mais raro em adultos e, quando ocorre na face, é persistente ou grave, sugere a possibilidade de coinfecção pelo HIV. Ele tende a ocorrer quando a contagem de CD4+ cai abaixo de 200 células/μL. O tratamento inicial é TAR, porque o *molluscum contagiosum* invariavelmente desaparece com a elevação da contagem de CD4 + . Tratamentos ablativos como a crioterapia ou curetagem irão tratar lesões individuais mais rapidamente, mas podem deixar cicatrizes;

entretanto, sem a TAR, as lesões podem recorrer.

Vírus Epstein-Barr (Leucoplasia Pilosa Oral)

A leucoplasia pilosa oral (LPO) é caracterizada por placas brancas indolores cujos limites têm aspecto de pluma, particularmente na borda lateral da língua. É associada ao vírus de Epstein-Barr (Capítulo 385) e é muito rara em hospedeiros imunocompetentes. A LPO pode ocorrer em qualquer contagem de CD4+ e, por isso, pode ser uma manifestação inicial da infecção pelo HIV. (Tabela 399-2 para manifestações cutâneas não afetadas pela contagem de $CD4^+$). O aparecimento da LPO era um indicador de prognóstico desfavorável antes da TAR. Não há tratamento específico para a LPO, embora a doença tenda a se resolver em pacientes que estão recebendo TAR. Superinfecção por *Candida* spp deve ser considerada quando as lesões são dolorosas.

Tabela 399-2

Manifestações cutâneas que podem ocorrer em qualquer contagem de linfócitos CD4+

Eczema
Xerose
Tínea/onicomicose
Sarcoma de Kaposi
Verrugas
Sífilis

Bactérias

Staphylococcus aureus

Infecções por *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296) são comuns na doença pelo HIV. A foliculite estafilocócica (Fig. 399-2) tende a ser mais grave ou refratária ao tratamento em pacientes que têm infecção por HIV quando comparados aos HIV negativos. Outras manifestações cutâneas da infecção estafilocócica incluem celulite, ectima (placas necróticas) ou, raramente, botriomicose. O tratamento da foliculite inclui lavagem antisséptica com solução de clorexidina, erradicação do estado de portador nasal com pomada de mupirocina e, ocasionalmente, antibióticos sistêmicos. As infecções mais graves podem exigir antibióticos intravenosos. Há uma preocupação de que pacientes com HIV tenham um alto risco para o desenvolvimento de infecções por *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). A rifampicina frequentemente é utilizada para tratar MRSA, mas deve-se ter cautela com pacientes recebendo TAR porque a rifampicina é um potente indutor do citocromo P-450 e irá, portanto, interferir nos inibidores de protease. Os fatores de risco para a infecção, incluindo a colonização com *S. aureus,* estão sendo explorados.

FIGURA 399-2 Foliculite estafilocócica.

Bartonella

A angiomatose bacilar é causada por espécies de *Bartonella* (mais comumente *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*) (Capítulo 323). Infecções ocultas por *Bartonella* devem ser consideradas em qualquer paciente infectado pelo HIV que apresente febre de origem desconhecida. Em indivíduos HIV positivos, as lesões cutâneas aparecem como pápulas púrpuras, nódulos, ou úlceras. Clinicamente, elas podem se assemelhar a lesões do sarcoma de Kaposi (SK) e também podem ser confundidas com granuloma piogênico ou linfoma cutâneo. Estas lesões sempre devem ser biopsiadas e o tecido enviado para cultura. A angiomatose bacilar responde a antibióticos como macrolídeos, e o tratamento deve ser realizado por pelo menos dois meses. A angiomatose bacilar pode ser associada a doença visceral; em particular, o fígado e o baço podem ser afetados.

Sífilis

Sífilis (Capítulo 327) é vista frequentemente em pacientes com infecção por HIV. Pode se manifestar sob múltiplas apresentações, e, assim, a sífilis deve ser considerada em qualquer paciente infectado pelo HIV que tenha uma nova erupção cutânea. Um exemplo de exantema de sífilis secundária é mostrado na Figura 399-3. A sífilis primária, secundária e terciária pode se manifestar clinicamente de forma semelhante à que acomete os indivíduos HIV negativos, embora apresentações atípicas não sejam

incomuns. A sorologia não é tão confiável na infecção pelo HIV, e a biópsia de pele pode ser útil para estabelecer o diagnóstico. A primeira linha de tratamento ainda é a penicilina. A resistência a azotromicina tem sido descrita. Deve ser realizado o acompanhamento da titulação sorológica da sífilis para assegurar que o tratamento foi adequado e houve a depuração (*clearance*) do sistema nervoso central.

FIGURA 399-3 Sífilis secundária.

Fungos

Candida

A candidíase oral (Capítulo 346) é comumente observada em pacientes com imunodeficiência, incluindo a infecção pelo HIV. Ela é caracterizada por placas brancas com aspecto de queijo e pápulas frouxamente aderidas à língua e orofaringe. As terapias tópicas incluem pastilhas de clotrimazol e suspensão oral de nistatina. O tratamento oral de primeira linha é com fluconazol, embora exista uma resistência emergente a esta droga nas espécies de *Candida*, incluindo *Candida albicans*, que é a espécie mais comumente associada à candidíase oral. Uma alternativa a este tratamento é o itraconazol oral, embora não esteja claro se pulsoterapia seria preferível.

Dermatófitos

A prevalência de infecção por dermatófitos não é mais frequente em pacientes infectados pelo HIV do que em grupos controle. Entretanto, observa-se maior gravidade e variabilidade da infecção por dermatófitos no paciente com HIV. A tínea corporal e a tínea crural podem ocorrer em todos os estágios da imunossupressão e podem ser tratadas com sucesso por antidermatófitos tópicos como cetoconazol e terbinafina. O tratamento da onicomicose é feito com terapia sistêmica com antifúngicos orais, embora

as taxas de recorrência da onicomicose ainda não tenham sido estudadas.

Outros Fungos

O *Cryptococcus neoformans* é uma levedura que tende a causar manifestações clínicas em pacientes profundamente imunossuprimidos (contagem de CD4+ <100 células/μL). Comumente afeta o sistema nervoso central e causa meningite, mas pode afetar a pele e dar origem a pápulas indistinguíveis de *molluscum contagiosum*. O *Histoplasma capsulatum* e o *Penicillium marneffei* podem se assemelhar morfologicamente ao *molluscum*. Os pacientes que tiveram essas doenças precisam de doses supressivas de medicações antifúngicas por longo prazo.

Infestações

Sarna

Escabiose (Capítulo 367) é causada pela infestação com o ácaro *Sarcoptes scabiei* e é comumente observada em indivíduos infectados pelo HIV. Pode se manifestar como uma erupção cutânea clássica da sarna, com túneis afetando os dedos das mãos e as membranas interdigitais dos pés, e pápulas escoriadas espalhadas preferencialmente nas axilas, mamilos e genitália. Também pode se manifestar como sarna crostosa com placas hiperqueratóticas que tendem a não ser pruriginosas. O tratamento combinado de um agente tópico como a permetrina ou o benzoato de benzoíla com um agente sistêmico com comprimidos de ivermectina é recomendado para sarna crostosa. Agentes tópicos podem ser suficientes para a sarna clássica. A solução de lindano frequentemente é utilizada para tratar sarna, mas têm ocorrido relatos de sarna resistente a lindano e de efeitos colaterais neurológicos atribuídos a este tratamento.

Tumores

Sarcoma de Kaposi

O SK é a neoplasia maligna mais comumente associada à infecção pelo HIV (Capítulo 400), mas, desde a introdução da TAR, tem ocorrido um decréscimo significativo de sua incidência. Caracteriza-se pela presença de nódulos e placas escuras e roxas, com predileção por extremidades e pela mucosa oral (Fig. 399-4). Os fatores de mau prognóstico incluem linfedema e envolvimento de órgãos internos. É causado pelo herpes-vírus humano 8, também conhecido como vírus associado ao sarcoma de Kaposi. O vírus pode ser transmitido verticalmente, sexualmente ou casualmente, e sua presença é necessária para o desenvolvimento do SK. O tratamento inicial consiste em TAR, com a adição de quimioterapia para os casos de SK agressivos ou não responsivos.

FIGURA 399-4 Sarcoma de Kaposi.

Melanoma Maligno e Câncer de Pele não Melanoma

O melanoma maligno (Capítulo 210) pode ter uma incidência aumentada em pacientes HIV positivos. O comportamento do melanoma na era da TAR não está esclarecido. Os pacientes com HIV aparentemente têm um risco três vezes maior de desenvolvimento de câncer de pele não melanoma do que indivíduos sem HIV. As manifestações clínicas do carcinoma de células escamosas (CCE) e do carcinoma basocelular (CBC) não parecem ter qualquer diferença em relação à população não infectada. Entretanto, na infecção pelo HIV, o CCE se comporta mais agressivamente e é associado a redução da sobrevida. O tratamento do CCE é excisão cirúrgica, enquanto a curetagem e a eletrodissecção podem ser apropriadas para as lesões do CBC nas extremidades ou no tronco. A excisão cirúrgica deve ser o tratamento de escolha para CBC na face.

Manifestações inflamatórias

Síndrome da Reconstituição Inflamatória Imune

Após o início da TAR, um subgrupo de pacientes apresenta desmascaramento de uma nova doença de pele ou piora paradoxal da condições dermatológicas, atribuíveis a IRIS (Capítulo 402). A lista de manifestações cutâneas de IRIS continua a crescer, com a

literatura atual destacando o surgimento de doenças cutâneas tropicais, tais como a leishmaniose e hanseníase, que se manifestam em situações de uma recuperação imunológica. Está ocorrendo um reconhecimento crescente de que erupções cutâneas comuns, tais como a da acne podem ser associadas a IRIS. A infecção por *Mycobacterium avium* pode ser associada a ulceração cutânea e uma erupção do tipo epidermodisplasia verruciforme.

Certas doenças cutâneas, como herpes-zóster, são mais comuns na IRIS precoce *versus* tardia. O SK cutâneo pode se manifestar com o acometimento de órgãos durante a IRIS. Foliculite eosinofílica é uma das manifestações mais comuns de IRIS e pode ser vista dentro das primeiras 16 semanas de TAR. Embora possa ser confundida com reação a droga, a distribuição de pápulas na face, couro cabeludo, pescoço, partes superiores do tórax e das costas é um fator que a distingue. Doença por HVS pode ser vista de três a quatro meses após o tratamento e acredita-se que apareça nos estágios mais tardios da reconstituição imune.

Dermatite Seborreica

A dermatite seborreica é uma dermatose comum na população em geral, mas sua prevalência é muito aumentada em pacientes infectados pelo HIV, e sua frequência aumenta nos graus mais avançados de imunossupressão. Apresenta-se como lesões irregulares, descamativas e alaranjadas, no couro cabeludo, sobrancelhas, nariz e bochechas. Dermatite seborreica também pode afetar a região central do tórax e genitais. Responde bem a uma combinação de antifúngicos tópicos como econazol ou cetoconazol e corticoesteroides de baixa potência. A condição também tende a melhorar com TAR.

Dermatite Atópica

Dermatite atópica é comum em pacientes infectados pelo HIV. Assim como outras dermatoses, melhora com TAR, mas, em pacientes com nadir de CD4+ inferior a 200 células/µL, tende a ser mais persistente, mesmo com TAR. O tratamento é realizado com esteroides tópicos e emolientes, da mesma forma que na população não infectada pelo HIV. O pimecrolimus e o tacrolimus tópicos são licenciados para o tratamento de dermatite atópica, mas sua segurança não foi demonstrada nas infecções pelo HIV.

Psoríase

A infecção pelo HIV pode ser associada a psoríase grave (Capítulo 446) quando a contagem de CD4+ cai. Esta observação é paradoxal porque a psoríase parece ser uma doença mediada por células T, mas pode ser explicada pela desregulação imune. Tratamentos tópicos, retinoides sistêmicos e fototerapia ultravioleta são opções de tratamentos aceitáveis. Agentes imunossupressores como metotrexato e ciclosporina devem ser evitados se possível. A TAR invariavelmente reduz a severidade da psoríase.

Erupção Papular Prurítica Associada ao HIV

A erupção papular prurítica é comum na África e na Ásia, em associação com HIV. Deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer dermatose pruriginosa difusa, mas parece ser uma entidade separada. A erupção papular prurítica possui uma aparência particularmente indefinida de pápulas vermelhas com escoriações no tronco e membros. Outras doenças de pele pruriginosas como eczema ou foliculite eosinofílica devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Evidências recentes têm sugerido que reações exageradas a picadas de insetos podem ser a causa predominante. Corticoesteroides potentes e, anedoticamente, a TAR têm sido benéficos.

Foliculite Eosinofilica

A foliculite eosinofílica é caracterizada por pápulas e pústulas edematosas na face e na parte superior do tronco (Fig. 399-5). Estas lesões são intensamente pruriginosas, e a biópsia de pele pode auxiliar na exclusão de outras causas de foliculite. A foliculite eosinofílica tende a ser observada quando a contagem de CD4+ é inferior a 200 células/μL e pode melhorar com TAR. Também pode ser vista como uma manifestação de IRIS dentro das primeiras 16 semanas de TAR. Tratamentos como o itraconazol, permetrina, retinoides e fototerapia são todos efetivos.

FIGURA 399-5 Foliculite eosinofílica.

Prurigo Nodular

Em pacientes com prurigo nodular, pápulas e nódulos simetricamente distribuídos se desenvolvem nos membros e no tronco poupando a porção mediana das costas (por causa da inacessibilidade para coçar). É comumente observado em infecções pelo HIV e algumas vezes associa-se a coinfecção pelo vírus da hepatite C, e pode ser exacerbado

pela luz. As opções de tratamento-padrão incluem emolientes, esteroides tópicos potentes e sedativos anti-histamínicos como clorfeniramina ou hidroxizina. A talidomida geralmente é eficiente nos casos resistentes, mas demanda monitoramento cauteloso para neuropatia periférica, e mulheres com potencial reprodutivo necessitam contracepção eficiente.

Manifestações metabólicas

Síndrome Lipodistrófica do HIV

A síndrome lipodistrófica consiste em lipoatrofia periférica, lipo-hipertrofia central, anormalidades lipídicas e resistência à insulina. É provável que seja causada por vários fatores, inclusive o TAR (Capítulo 396) (Tabela 399-3), embora não pareça provável que um único agente seja responsável. A lipoatrofia facial cutânea tende a ser a alteração dermatológica mais problemática, com significativa morbidade psicológica associada (Fig. 399-6). Atualmente, não existem tratamentos eficazes para a síndrome lipodistrófica, embora a correção cirúrgica com preenchimento facial possa melhorar a aparência de forma cosmética.

Tabela 399-3

Doenças da pele mais comuns desde o advento de antirretrovirais

Acne
Infecções estafilocócicas dos tecidos moles e da pele
Eritema nodoso
Foliculite eosinofílica
Lipodistrofia

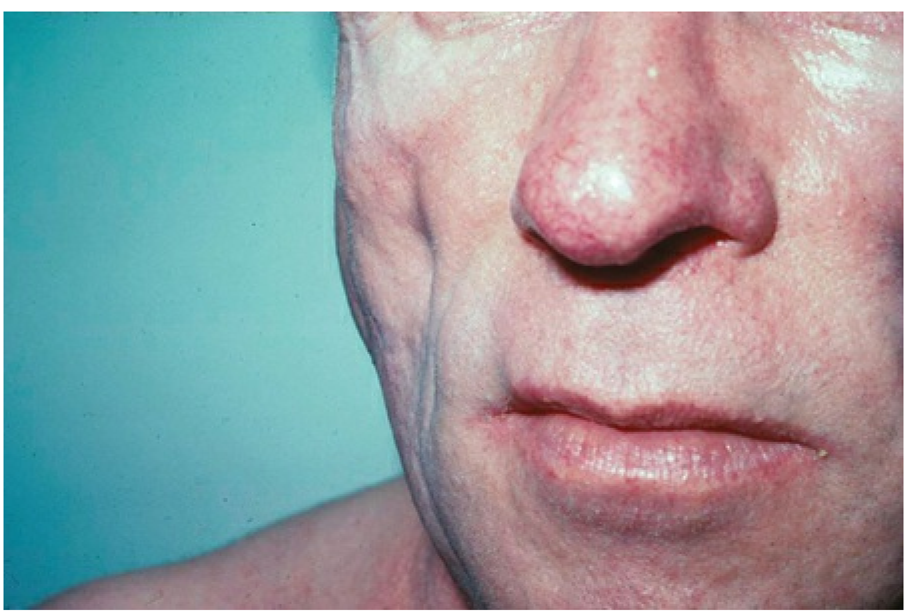

FIGURA 399-6 Lipoatrofia facial associada ao HIV.

Grau A

1. Celum, C., Wald, A., Lingappa, J. R., et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from person infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med*. 2010; 362:427–439.

Leituras sugeridas

Huang, X. J., Li, H. Y., Chen, D. X., et al. Clinical analysis of skin lesions in 796 Chinese HIV-positive patients. *Acta Derm Venereol*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Com HAART a prevalência de lesões de pele declinou de mais de 80%, principalmente por etiologias infecciosas, para 30%, com aproximadamente metade causada por reação a drogas.*

Menon, K., Van Voorhees, A. S., Bebo, B. F., Jr., et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:291–299. *São discutidos problemas e tratamentos para a psoríase associada ao HIV.*

Rodgers, S., Leslie, K. S. Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24:124–129. *Revisão incluindo herpes, sífilis, sarcoma de Kaposi e infecções por MRSA.*

Hematologia e oncologia em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Paul A. Volberding

Uma ampla variedade de cânceres e distúrbios hematológicos continuam sendo importantes complicações clínicas da infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a despeito dos avanços na supressão do HIV com regimes de drogas antirretrovirais (ARV). Alterações hematológicas podem ser provocadas pela própria infecção pelo HIV, ser uma consequência de deficiência imunológica e relacionada com as infecções oportunistas, ou resultar de efeitos colaterais dos medicamentos usados para tratar a doença pelo HIV. Cânceres definidores de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (ADCs) geralmente ocorrem em pacientes com imunodeficiência avançada e uma segunda infecção em adição ao HIV. Recentemente, tem sido relatado um aumento da incidência de um largo espectro de outros cânceres que não são definidores de AIDS (NADCs), possivelmente causados pela ativação/inflamação imunológica continuada, mesmo na vigência de TAR aparentemente efetiva. Cânceres e doenças hematológicas mudaram com advento da TAR eficaz. O estudo destes problemas clínicos fornece evidências sobre as consequências da deficiência imunológica e sua reversão e ressalta os benefícios e as limitações da TAR.

Hematologia

Desde o início da epidemia de HIV foram observadas alterações em todas as principais linhagens de células sanguíneas. A biologia subjacente da doença hematológica associada ao HIV é complexa, envolvendo, frequentemente, múltiplas linhagens e mecanismos de patogênese. O HIV, por si só, infecta células envolvidas na hematopoese ou altera o microambiente da medula óssea. A infecção por HIV também provoca tanto ativação quanto deficiência imunológica. A primeira, análoga à inflamação, pode causar anemia relacionada à doença crônica (também chamada de *anemia da inflamação*, Capítulo 161), enquanto a desregulação de grupos de linfócitos pode romper o equilíbrio das citocinas e de outros fatores necessários a mielopoiese normal. A combinação da ativação e desregulação imunológica também pode contribuir para a hipergamaglobulinemia e ativação reticuloendotelial, com a consequente aceleração da destruição celular. O efeito da TAR sobre a doença hematológica associada ao HIV

também é complexo. As drogas ARV apresentam efeitos tóxicos hematológicos diretos bem conhecidos, ao mesmo tempo que sua capacidade de reverter a deficiência imunológica estabelecida e de controlar a infecção pelo HIV dentro da medula óssea reduz a incidência e a gravidade de muitas alterações hematológicas associadas ao HIV.

Distúrbios das Hemácias e Anemia

A prevalência de anemia nos casos de infecção pelo HIV varia de acordo com a definição dos valores mínimos e com a demografia dos pacientes. Antes do advento da TAR eficaz, este índice chegava até 75%.

Epidemiologia

A anemia nos pacientes infectados por HIV pode ser causada por muitos fatores (Tabela 400-1). Aqueles não relacionados à infecção pelo HIV, como hemoglobinopatias, sempre devem ser considerados no diagnóstico diferencial, assim como os fatores associados ao modo de exposição ao HIV, particularmente o uso de drogas injetáveis.

Tabela 400-1

Causas de anemia em pacientes infectados por HIV

PROVOCADOS PREDOMINANTEMENTE PELA REDUÇÃO DA PRODUÇÃO DE CÉLULAS VERMELHAS
Anemia de doença crônica (anemia de inflamação)
Hipogonadismo e diminuição do efeito eritropoiético
Infecções e cânceres da medula
Mycobacterium avium intracellulare
Mycobacterium tuberculosis
Parvovírus B-19
Bartonella henselae
Bartonella quintana
Linfoma não Hodgkin
Linfoma Hodgkin
Deficiência nutricional
Deficiência de ferro
Efeitos de medicamentos
Zidovudina
Trimetoprima-sulfametoxazol
Ganciclovir
Anfotericina
Quimioterápicos citotóxicos
Outros medicamentos
DEFICIÊNCIAS CAUSADAS PREDOMINANTEMENTE POR PERDA ACELERADA DE CÉLULAS VERMELHAS
Hiperesplenismo
HIV
Hipertensão portal da hepatite C, hepatite B com cirrose
Hemólise
Microangiopatia – púrpura trombocitopênica trombótica
Outros
Hemólise intravascular secundária ao estresse oxidativo na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e exposição à dapsona e outras drogas

A anemia associada ao HIV geralmente é causada pela diminuição na produção de células vermelhas (eritrócitos). Perda de eritrócitos por hemorragia ou hemólise intravascular pode ocorrer, mas é menos comum. Observa-se redução da produção de eritrócitos na inflamação crônica, deficiências nutricionais, defeitos eritropoiéticos e supressão de medula óssea resultante de infecção ou drogas.

A anemia da doença crônica (anemia de inflamação crônica) é consequência da utilização ineficaz do ferro no quadro de um processo inflamatório crônico subjacente (Capítulo 161). Os estudos de ferro geralmente mostram reduções nas concentrações de ferro sérico e de transferrina. As hemácias são tipicamente normocrômicas e normocíticas. Nos pacientes infectados por HIV esta anemia presumivelmente reflete a infecção crônica de linfócitos e a ativação imune e desregulação das citocinas. A infecção direta dos precursores das células hematopoéticas pelo HIV também pode ocorrer. A frequência e a gravidade desta anemia geralmente são reduzidas com o uso de TAR

eficaz.

O hipogonadismo relativo ou absoluto é comum nos casos de infecção por HIV e provavelmente contribui para a redução da eritropoiese. Esta anemia pode responder à reposição de testosterona. Deve-se avaliar os níveis séricos de testosterona total e livre nos homens HIV positivos com anemia. O papel, se existir, da deficiência de testosterona nas mulheres HIV positivas com anemia não está bem-estabelecido.

Fisiopatologia

Infecções e Neoplasias Malignas da Medula Óssea

A medula óssea pode ser infectada por vários patógenos oportunistas, especialmente o *Mycobacterium avium intracellulare* e o *Mycobacterium tuberculosis*. A relação causal de tais infecções com a anemia é complicada pela doença avançada por HIV que muitos destes pacientes apresentam, o que pode, por si só, levar à insuficiência medular. Felizmente, estas graves infecções oportunistas são muito menos comuns na era da TAR eficaz, mas ainda ocorrem em pacientes sem acesso a assistência especializados para o HIV. Os efeitos hematológicos dessas infecções são revertidos com o início da TAR e o tratamento específico de infecção. A infecção crônica pelo parvovírus B19 no paciente infectado por HIV pode provocar anemia normocítica, como resultado da aplasia pura de células vermelhas (Caps. 168 e 379). Esta causa pouco comum de anemia associada ao HIV raramente é observada com TAR eficaz. Ela responde à imunoglobulina intravenosa que contém anticorpos contra o parvovírus B19. A angiomatose bacilar, vista nos casos de infecção por *Bartonella henselae* ou *Bartonela quintana*, (Capítulo 323) também pode resultar em anemia. Esta doença pode provocar lesões de pele que se assemelham às do SK e que respondem à antibioticoterapia. Os cânceres associados ao HIV, particularmente o linfoma não Hodgkin (LNH), podem acometer a medula óssea. Substituição extensa da medula por linfoma pode resultar em anemia ou em outras citopenias, mas é incomum.

Deficiências Nutricionais

A presença de grave e complexas deficiências nutricionais com caquexia extrema é uma característica de infecção por HIV não tratada. Foi comum nos Estados Unidos antes do advento da TAR eficaz, mas atualmente é rara. Globalmente, a síndrome consumptiva permanece frequente especialmente quando a infecção por HIV ocorre num cenário de déficit nutricional social (Capítulo 222). Embora caquexia grave seja menos comum, muitos pacientes têm dietas pobres ou outras condições, e deficiências de vitaminas como o folato e a B_{12} devem ser consideradas, embora sejam menos comuns do que a deficiência de ferro como causa de anemia em indivíduos infectados com HIV.

Deficiência de Ferro

Deficiência de ferro não é uma causa incomum de anemia em pessoas soropositivas. É

observada mais frequentemente em mulheres e usuários de drogas injetáveis. As lesões de submucosa do SK são vistas frequentemente no trato gastrointestinal, nos estágios avançados, embora raramente causem uma perda intestinal de sangue suficiente para provocar deficiência de ferro.

Toxicidade de Drogas

No início do desenvolvimento da TAR, a anemia era frequentemente vista como uma toxicidade por medicamento, particularmente com zidovudina (ou como a azidotimidina [AZT]). Estavudina (d4T) também pode causar anemia, mas é mais frequentemente associada a macrocitose. Estavudina raramente é utilizada fora de ambientes onde os recursos são limitados devido às toxicidades graves, e o AZT também é raramente usado, uma vez que atualmente há drogas menos tóxicas disponíveis. Novas drogas ARV raramente causam anemia.

Várias drogas utilizadas para tratar as condições associadas ao HIV podem provocar supressão da medula óssea que resulta em anemia, neutropenia, ou trombocitopenia ou qualquer combinação destas doenças. Tais drogas incluem a combinação sulfametoxazol-trimetropin, o ganciclovir, a anfotericina e muitos agentes quimioterápicos citotóxicos. Esses efeitos colaterais são muito comuns, especialmente devido ao fato de que as infecções para os quais são prescritos ocorrem em estágios avançados da infecção pelo HIV, o que é, por si só, é uma causa de anemia e de outras doenças hematológicas.

Anticorpos Contra Eritrócitos

A infecção pelo HIV está associada a hipergamaglobulinemia policlonal resultante de desregulação e desequilíbrio das populações de linfócitos T CD4+ e CD8+ e da função das células B correspondentes. Os anticorpos antieritrócitos não são raros na infecção pelo HIV e levam à positividade do teste de Coombs. Geralmente isto não está associado a hemólise e não exige nenhum tratamento específico.

Manifestações clínicas

A anemia por perda acelerada de hemácias na infecção por HIV é incomum. É rara a hemorragia espontânea nos pacientes infectados por HIV, exceto naqueles com outras doenças concomitantes, como hipertensão portal devido à cirrose associada ao vírus da hepatite B (HBV) ou da hepatite C (HCV). O hiperesplenismo, frequentemente visto na hipertensão portal, pode levar a anemia e outros tipos de citopenia. Por fim, a anemia hemolítica (bem como meta-hemoglobinemia) pode ocorrer na doença microangiopática ou como consequência de estresse oxidativo provocado por algumas drogas, particularmente a dapsona, quando utilizada em pacientes com deficiência subjacente da glicose-6--fosfato desidrogenase (G6PD).

Anemia em pessoas infectadas por HIV está associada a progressão acelerada da doença e diminuição da sobrevida. Esta associação é observada mesmo após o ajuste das contagens basais de células CD4+ e de carga de HIV no plasma.

A avaliação clínica da anemia na infecção pelo HIV é semelhante à de outras doenças

(Capítulo 161) e deve explorar tanto as causas relacionadas quanto as não relacionadas ao HIV. É particularmente importante que se identifiquem as causas reversíveis. Deve ser feita a contagem de células periféricas, incluindo os reticulócitos, bem como uma cuidadosa avaliação do esfregaço de sangue periférico. Os estudos referentes ao ferro podem auxiliar na diferenciação entre a anemia por doença crônica e por deficiência de ferro. Neoplasias malignas subjacentes e infecções oportunistas devem ser consideradas, bem como exposição a drogas que podem potencialmente suprimir a medula óssea, especialmente o AZT. Raramente indica-se biópsia da medula óssea especificamente para a anemia.

Tratamento Rx

A TAR potente mudou a frequência e a gravidade da anemia nos casos de infecção pelo HIV, embora não tenha eliminado este problema.

A anemia nos casos de HIV é tratada de acordo com a sua etiologia. As causas reversíveis, como deficiência de ferro ou exposição desnecessária a droga tóxica, devem ser investigadas, bem como infecções ou neoplasias malignas da medula óssea. A TAR deve ser iniciada caso existam outras indicações. Deve-se considerar a terapia de reposição com testosterona nos casos de hipogonadismo. A transfusão de hemácias é indicada para os casos de aparecimento súbito de anemia grave, especialmente em pacientes com doença cardiovascular subjacente. Transfusão implica um conjunto próprio de riscos e deve ser realizada apenas quando as outras opções são limitadas.

O uso da eritropoietina nos pacientes infectados por HIV está aprovado nos Estados Unidos apenas para anemia associada ao AZT. Não foi demonstrado que prolongue a sobrevida e raramente é necessário, pois atualmente as diretrizes de tratamento do HIV dão grande preferência aos ARV que não associados à anemia e que estão largamente disponíveis.

Distúrbios dos Glóbulos Brancos

Com exceção dos linfócitos, alvo primário da infecção pelo HIV, a população de células brancas é relativamente poupada na doença por HIV, quando comparada a outras linhagens celulares. Os neutrófilos são acometidos até certo grau, enquanto os eosinófilos e os monócitos geralmente se mantêm em número normal.

Embora a neutropenia não seja incomum, raramente é grave. A neutropenia na infecção pelo HIV é, mais comumente, uma manifestação de toxicidade à droga, embora a infecção da medula óssea pelo HIV possa contribuir para a redução da mielopoiese. As drogas utilizadas para tratar ou prevenir infecções oportunistas (como o trimetoprim-sulfametoxazol) ou neoplasias malignas são agressores comuns. A função dos neutrófilos é bem-preservada na infecção pelo HIV, especialmente em estágios iniciais. Embora as infecções mucocutâneas por cândida sejam muito comuns nos casos de HIV, a disseminação é extremamente rara, mesmo com intensa depleção de $CD4^+$. Presumivelmente, a preservação da função dos neutrófilos impede estas e outras

infecções relacionadas.

O exame das subpopulações de linfócitos, desde a fase inicial da epidemia de HIV, destaca a forte depleção de CD4+ associada à infecção pelo HIV, embora o mecanismo desta perda ainda seja, surpreendentemente, uma questão não totalmente esclarecida. A contagem total de linfócitos pode estar diminuída nos casos avançados de HIV, mas não é um marcador substituto confiável para a contagem de $CD4^+$. Isto é ruim porque o custo do exame de contagem de CD4+ ainda é uma importante barreira para a utilização da TAR em muitos países; espera-se que novos dispositivos que facilitam a realização destes exames em campo possam superar este obstáculo.

Os linfócitos CD8+ são ativados, não destruídos, na infecção pelo HIV. O número de células CD8+ é relativamente preservado até o estágio mais avançado da doença. Esta população celular, entretanto, tem interesse na pesquisa porque a ativação de CD8+ pode acelerar a progressão da doença.

Trombocitopenia Imune

A infecção pelo HIV está associada a trombocitopenia. A púrpura trombocitopênica imune (TPI), embora não seja comum, foi mais frequentemente observada no começo da epidemia — em até 8,7% dos indivíduos com AIDS avançada. Sua gravidade varia, mas como na púrpura trombocitopênica idiopática ou autoimune não associada ao HIV, o sangramento com risco de vida é incomum (Capítulo 175).

O aumento da depuração esplênica de plaquetas (algumas vezes associado ao hiperesplenismo) é um fator importante de trombocitopenia nestes pacientes infectados por HIV, mas não se sabe se as plaquetas são recobertas com anticorpos inespecíficos devidos à ativação imunológica e hipergamaglobulinemia policlonal ou por autoanticorpos antiplaquetas específicos. Embora o HIV possa infectar diretamente os megacariócitos, a perda acelerada de plaquetas parece ser mais importante do que a redução da produção. Uma evidência adicional, que apoia a hipótese de depuração acelerada, é a observação de que a contagem de plaquetas tende a se normalizar na fase tardia da doença pelo HIV, presumivelmente devido à redução da função reticuloendotelial e consequente diminuição da depuração plaquetária.

Tratamento Rx

O tratamento da TPI associada ao HIV (HIV-TPI) se assemelha ao da TPI não relacionada à infecção pelo HIV (Capítulo 175), mas a supressão eficaz do HIV deve ser estabelecida sempre que possível antes de tratar a trombocitopenia *per se*. Em muitos casos a esplenectomia é bem- sucedida. A esplenectomia também promove aumento na contagem de células $CD4^+$. Os corticosteroides são igualmente eficazes nos casos de HIV-TPI, embora muitos temam utilizar imunossupressores em pacientes com uma imunodeficiência adquirida. Outros tratamentos com algum sucesso relatado nos casos de HIV-TPI incluem o interferon alfa, danazol, IgG/RhoGAM intravenoso e plasmaférese.

O advento de esquemas de TAR eficazes reduziu a incidência de HIV- TPI grave. Em outras situações, a HIV-TPI deve ser tratada essencialmente como em pessoas não infectadas pelo HIV, com corticosteroides com redução gradual da dose como estratégia de tratamento inicial.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica

Tem sido descrito que a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), frequentemente envolvendo a combinação de microangiopatia, doença renal e alterações neurológicas, apresenta maior incidência em pacientes com infecção pelo HIV. A maioria destas séries, contudo, é muito pequena, com uma relação com o HIV duvidosa. Presumivelmente, o HIV desencadeia PTT, assim como muitas outras doenças infecciosas (Capítulo 175). O tratamento e o desfecho nestes relatos se assemelham aos de PTT em pacientes sem infecção pelo HIV. A resposta à plasmaférese é tipicamente rápida. O efeito da TAR sobre esta condição — seja na sua incidência ou no curso da doença — é desconhecido.

Trombose

Os relatos de aumento de trombose venosa profunda nos casos de infecção pelo HIV são relativamente raros, o que, de certa forma, é surpreendente para uma infecção viral crônica e elevação persistente de marcadores de imune ativação e inflamação. Os relatos podem refletir a sobreposição entre duas doenças relativamente comuns. A trombose venosa profunda em pacientes infectados pelo HIV deve ser avaliada e tratada da mesma forma que em pacientes não infectados.

A Medula Óssea na Infecção pelo HIV

Vários relatos do início da epidemia de HIV identificaram alterações na morfologia da medula óssea e sugeriram situações nas quais a biópsia de medula óssea poderia influenciar o tratamento. Estas conclusões podem necessitar de uma adaptação na era do tratamento ARV eficaz (TAR). Na ausência de infecções oportunistas ou de neoplasias malignas, a medula não é surpreendentemente anormal. A aplasia relativa de série vermelha pode ser vista em pacientes com anemia e o número de plasmócitos frequentemente está elevado, mas geralmente não em nível exagerado. Os achados do exame da medula podem se assemelhar aos casos leves de mielodisplasia. A medula tem sido considerada um sítio para diagnóstico de infecções oportunistas, porém tem pouca utilidade adicional sobre a hemocultura. A medula pode ser acometida por neoplasias malignas relacionadas ao HIV e comumente a biópsia da medula é realizada para estadiar linfomas relacionados ao HIV. A biópsia de medula óssea não é necessária para a avaliação do SK.

Oncologia do HIV

HIV está fortemente associado a câncer, mas mesmo após 25 anos de investigação não foi estabelecida uma relação causal direta. Muitos cânceres definidores de AIDS (CDAs) parecem resultar da interação do HIV com uma segunda coinfecção viral, especialmente o herpes-vírus humano 8 (HHV-8). Outros fatores causais podem incluir defeitos na "vigilância imunológica" ou de ativação do sistema imune.

Em adição aos CDAs, pessoas infectadas pelo HIV estão sujeitas a maior risco de desenvolvimento de um largo espectro de outras neoplasias que não são consideradas definidoras de AIDS (CNDA). Tais CNDAs podem incluir neoplasia anal, câncer colorretal, o linfoma Hodgkin, câncer de fígado e de pulmão, melanoma, câncer orofaríngeo, leucemia e carcinoma renal. A associação de infecção pelo HIV com CNDAs é um campo de interesse porque esse risco parece aumentar com a duração da infecção por HIV. Além disso, há muito interesse sobre o papel de uma segunda infecção — geralmente viral — na patogênese de CNDAs. Esses incluem os tumores associados ao papilomavírus humano (HPV), vírus de Epstein-Barr (EBV), HBV, HCV e o recém-descoberto vírus da célula de Merkel. Homens infectados pelo HIV têm risco reduzido de pelo menos um câncer, o da próstata, ele mesmo possivelmente relacionado a vírus.

Os CDAs têm sido profundamente afetados pelo uso de TAR efetiva. A incidência de alguns tem se reduzido de forma abrupta, e mesmo SK em estádio avançado tem regredido após o início do tratamento ARV. Alguns cânceres são menos afetados do que outros, como o câncer cervical — talvez refletindo um período mais longo de desenvolvimento — e têm sido menos imediatamente afetado pelo tratamento do HIV.

Sarcoma de Kaposi

Os relatos de SK em homens jovens previamente saudáveis sinalizaram o aparecimento da epidemia de AIDS. A novidade impressionante que era a ocorrência deste câncer nesta população, junto com relatos simultâneos de infecções que antes eram consideradas raras, permitiu o quase imediato reconhecimento do comprometimento imunológico subjacente.

Antes da epidemia de HIV, o SK era incomum nos Estados Unidos. Eram caracteristicamente afetados homens muito idosos ou receptores de transplantes de órgãos sólidos. Na África, o SK era comum em uma região sobreposta a uma área com uma alta incidência de linfoma de Burkitt. Especulava-se que o SK originava-se a partir de uma deficiência imunológica, juntamente com fatores hormonais, ambientais e genéticos não esclarecidos que explicariam a predominância do acometimento de homens em todas as situações.

Epidemiologia

Nos casos de HIV, especialmente antes da utilização de TAR eficaz, o SK acometia uma subpopulação muito específica do mundo ocidental. Mulheres e crianças eram quase sempre poupadas, e homens com SK caracteristicamente referiam contato sexual com outros homens como a forma provável de exposição ao HIV. Estas e outras observações alimentaram a especulação anterior de que um agente sexualmente transmitido entre

homens poderia estar envolvido na patogênese do SK. Estas previsões se mostraram verdadeiras com a identificação de um novo herpes-vírus humano, o HHV-8, como agente causal do SK e de outras neoplasias malignas.

No início da epidemia de HIV, o SK era uma manifestação inicial comum da AIDS e foi incluído como uma condição definidora de AIDS. Na população de homens que fazem sexo com homens (HSH), o SK ocorria em quase 50% dos novos casos de AIDS, antes do uso de TAR efetiva. Em contrapartida, o SK era observado em apenas 2% dos novos casos de AIDS em mulheres, e a maioria delas referia contato sexual com HSH. O SK raramente acomete crianças infectadas por HIV nos Estados Unidos.

Fisiopatologia

A etiologia viral do SK, a qual mais tarde revelou-se consequente à infecção pelo HHV-8, foi sugerida por sua epidemiologia distinta. O HHV-8, um gama herpes-vírus, foi descoberto depois que sequências genéticas virais características desta família de vírus foram encontradas nas lesões do SK, mas não no tecido adjacente normal. O HHV-8 infecta linfócitos B, macrófagos e células endoteliais. Formas líticas e latentes são observadas nas lesões do SK. O mecanismo exato da oncogênese ainda não está claro, mas esta é acelerada, de maneira extraordinária, nos casos de coinfecção por HIV.

A infecção por HHV-8 é comum, embora o diagnóstico sorológico permaneça não padronizado, com ampla variação de um estudo a outro. Em um estudo multicêntrico, sua prevalência em todos os doadores de sangue dos EUA foi estimada em 3,5%. Em áreas endêmicas de HHV-8 da África subsaariana, as crianças são infectadas na puberdade, provavelmente a partir de transmissão salivar. Em São Francisco, a prevalência do HHV-8 já era alta em HSH antes da epidemia de HIV. Nos Estados Unidos, a prevalência mais alta em HSH sugere transmissão sexual.

A infecção ativa pelo HHV-8, em oposição à simples soropositividade, é necessária para o desenvolvimento do SK, e os títulos sorológicos para HHV-8 se correlacionam com a incidência de SK e as taxas de progressão da doença. Juntas, estas observações sugerem uma justificativa para o tratamento do HHV-8, para prevenir ou tratar o SK. A incidência de SK foi reduzida em vários ensaios clínicos de tratamento anti-herpes em adultos infectados com HIV. Estes estudos, porém, são pequenos e não possuem poder para detectar este efeito, e os gama herpes-vírus, incluindo o HHV-8, são relativamente resistentes ao controle antiviral. São necessárias mais pesquisas para saber se estas abordagens são promissoras para a prevenção e o tratamento do SK.

O SK resulta da proliferação das células endoteliais. Pelo menos em estágios tardios, é uma neoplasia maligna verdadeira, apresentando monoclonalidade e crescimento independente. Histologicamente, o SK é caracterizado por proliferação de células fusiformes e canais vasculares malformados, frequentemente com extravasamento extenso de hemácias.

Manifestações clínicas

As lesões do SK típicas envolvem a superfície visível da pele, embora lesões internas também possam ser vistas em praticamente todos os órgãos (Fig. 400-1). As lesões

cutâneas geralmente são violáceas, ocasionalmente com equimoses ao redor. Elas são nodulares e variam de vários milímetros até 2 cm de diâmetro, embora lesões múltiplas possam coalescer em grandes placas tumorais. As lesões são não pruriginosas e indolores, exceto em estágios avançados. As lesões do SK aparecem simultaneamente em regiões bastante afastadas mais frequentemente do que em um único local primário com disseminação metastática. As lesões podem aparecer em grupos, podem ser simétricas e parecerem um pouco lineares, e como que acompanhando as dobras da pele. As lesões do SK podem aparecer sobre cicatrizes e outros locais de trauma prévio. As lesões também são comuns na cavidade oral, na qual se correlacionam com o acometimento gastrointestinal.

FIGURA 400-1 Sarcoma de Kaposi.

O SK no trato gastrointestinal é comum, e uma doença volumosa pode causar obstrução intestinal. Hemorragia franca é incomum. O envolvimento pulmonar nos casos de SK é evidenciado caracteristicamente por infiltrados reticulonodulares difusos nas radiografias torácicas. Derrames pleurais, quando presentes, são geralmente hemorrágicos e citologicamente "benignos". O SK avançado pode levar a linfedema intratável, especialmente comum nos membros inferiores, bem como na cabeça e no pescoço.

Tratamento Rx

Geralmente as lesões do SK têm aparência muito característica, mas é essencial que se confirme o diagnóstico com biópsia. O HHV-8 está invariavelmente presente. A angiomatose bacilar pode se assemelhar ao SK, mas é histologicamente distinta.

TAR é hoje considerada como o tratamento preferido para o SK associado ao HIV, pois é notavelmente ativa. A incidência do SK tem se reduzido de forma acelerada (cinco a dez vezes) com a utilização ampla da TAR. Além disso, o SK com frequência responde rapidamente após o início da TAR. Em uma série 90% de 18 em 20 pacientes

responderam com resolução completa e duradoura. A TAR pode reduzir a viremia por HHV-8. Vários relatos preliminares sugerem uma resposta especialmente ativa do SK com o uso dos inibidores da protease do HIV. Esta possibilidade está sendo explorada em ensaios clínicos em andamento. Tem sido relatada uma resposta com síndrome de reconstituição imune inflamatória nos casos de SK após o início da TAR.

Antes do uso de TAR eficaz, o SK era tratado com vários agentes citotóxicos. A vinblastina, administrada sistemicamente ou intralesionalmente, foi posteriormente substituída por paclitaxel, antraciclinas e etoposide. Geralmente prefere-se a monoterapia às combinações de drogas mais agressivas. Os agentes biológicos, incluindo o interferon alfa, os retinoides, os inibidores do fator de necrose tumoral, também são eficazes para o SK. A radioterapia pode ser útil para o controle sistemático de placas volumosas do SK que causam dor ou obstrução linfática. Apesar da proliferação vascular das lesões do SK, histologicamente, os inibidores experimentais da angiogêneses não têm se mostrado ativos no tratamento do SK.

Linfoma não Hodgkin

O linfoma não Hodgkin (LNH) (Capítulo 191) é o segundo CDA cuja incidência é claramente elevada na infecção pelo HIV. O LNH ocorre como duas formas distintas nos pacientes infectados por HIV: de origem periférica ou do sistema nervoso central (SNC).

Epidemiologia

Linfoma não Hodgkin Periférico

O LNH periférico associado ao HIV (HIV-LNH) é um tumor de células B. A neoplasia maligna é classificada como de grau moderado a alto. As variantes histológicas mais comuns são os linfomas imunoblásticos de alto grau e de células grandes de grau intermediário. O subtipo mais comum é o linfoma difuso de grandes células B; a segunda mais comum é o linfoma de Burkitt. O HIV-LNH frequentemente é avançado na avaliação inicial. Localizações extranodais, incluindo o trato gastrointestinal, pulmões e fígado, são mais comuns com HIV-LNH do que na ausência de infecção por HIV. Tem sido descrito LNH originário do ducto biliar, do apêndice ou como um nódulo solitário do parênquima pulmonar. LNH intravascular também tem sido visto, ocasionalmente, em vasos do SNC.

A epidemiologia do HIV-LNH periférico é mais simples do que a do SK. Ambos os sexos são igualmente acometidos, bem como crianças e adolescentes infectados por HIV. A contagem de células CD4+ no momento do diagnóstico, embora variável, está apenas moderadamente reduzida nos casos de HIV-LNH, e a TAR diminuiu sua incidência em apenas duas vezes.

A causa do HIV-LNH periférico é desconhecida. Muitos dos pacientes afetados, mas não todos, são EBV positivos e os tumores são negativos para o HHV-8 exceto nos linfomas de efusão primária (PELs).

LNH- HIV do Sistema Nervoso Central

O LNH de células B de alto grau pode se originar no SNC em pacientes infectados por HIV. Ele ocorre em proporção muito maior e é considerado como diagnóstico de AIDS. Linfomas do SNC associados ao HIV frequentemente exibem envolvimento leptomeníngeo ou estão associados a múltiplas lesões parenquimatosas, ambos fatos incomuns na ausência de infecção por HIV. Além disso, o linfoma do SNC em indivíduos infectados por HIV é quase sempre visto em pacientes em estágios surpreendentemente avançados de deficiência imunológica. Em um estudo, a mediana de contagem de células CD4+ foi 12 células/μL. Dada a estreita relação entre deficiência imunológica e o risco para LNH de SNC não é surpreendente que o uso rotineiro de TAR efetiva tenha levado a uma redução na sua incidência da ordem de 100 vezes.

Manifestações clínicas

A despeito da frequente ocorrência em regiões extranodais, o LNH-HIV se assemelha muito à doença em indivíduos não infectados pelo HIV. Os nódulos geralmente se caracterizam por seu formato assimétrico e possuem uma consistência firme e elástica à palpação. Qualquer massa anormal ou linfoadenopatia assimétrica em paciente HIV+ deve ser submetida a biópsia. Os sintomas "B" (febre, sudorese, perda de peso) podem estar presentes, mas não são sensíveis e nem específicos para LNH-HIV.

O LNH-HIV periférico é tipicamente uma neoplasia maligna agressiva, o que não surpreende, em função do alto grau histológico, do estágio avançado ao diagnóstico e da deficiência imunológica subjacente. A despeito do risco inerente de infecções oportunistas nestes casos, o curso da doença não é especificamente influenciado pela infecção por HIV. A progressão pode ocorrer localmente ou em regiões distantes, e comumente observa-se o envolvimento do SNC (diferente do LNH –HIV do SNC primário).

O LNH do SNC está tipicamente associado a sinais e sintomas provocados por efeito de massa que ocupa espaço. Embora as manifestações especificas dependam da localização exata, bem como do tamanho e da velocidade do crescimento do tumor, os déficits sensitivos e motores são comuns, bem como as convulsões. Cefaleia, febre e alterações na personalidade são menos comuns do que na toxoplasmose do SNC ou meningite criptococócica, doenças que entram no diagnóstico diferencial desta afecção. LNH do SNC, envolve, preferencialmente, as regiões periventricular e da base do crânio.

Diagnóstico

O LNH-HIV periférico é diagnosticado e classificado da mesma forma que quando o HIV não está presente (Capítulo 191). A biópsia da medula óssea, os exames de imagem abdominal e torácica e o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) são utilizados rotineiramente. Exame histológico convencional e imunoensaios são utilizados para avaliar as amostras de biópsia e os marcadores de superfície celular são determinados por análise de citometria de fluxo.

O LNH do SNC é diagnosticado por meio de métodos de imagem do cérebro e biópsia tecidual. Embora comumente haja a presença de uma massa solitária, é possível

visualizar várias massas, especialmente com o uso de ressonância magnética, que é mais sensível do que a tomografia computadorizada. A tomografia por emissão de pósitron também é útil. A localização mais comum é profunda, dentro da substância branca, e as regiões periventriculares são acometidas de forma desproporcional. Tipicamente, a toxoplasmose do SNC é multicêntrica, mas apenas a imagem não pode diferenciar, de forma confiável, a maioria dos casos. A suspeita de LNH do SNC é muito maior se o paciente não apresentar anticorpos séricos contra o toxoplasma, embora muitos pacientes com LNH do SNC também sejam positivos para toxoplasmose. Essencialmente todos os casos de LNH do SNC em pacientes com HIV são EBV positivos. O achado do EBV no LCR no teste de reação em cadeia da polimerase (PCR), no paciente em estágio avançado de HIV e com exames de imagem do SNC típicos de LNH em SNC, tem sido considerado suficiente por alguns para o estabelecimento do diagnóstico, mas muitos ainda solicitam confirmação tecidual, geralmente obtida por biópsia cerebral estereotáxica. A citologia do SNC é de baixa sensibilidade, uma vez que em 80% dos casos não há demonstração de células malignas. A análise por citometria de fluxo das células malignas é característica no LNH; essencialmente todas as células malignas são $CD20^{+}$.

Tratamento e prognóstico Rx

O LNH-HIV, seja o linfoma difuso de grandes células B ou linfoma de Burkitt, geralmente demanda quimioterapia combinada sistêmica. Raramente é localizado, de forma a se beneficiar de radioterapia local, e não responde, por si só, à TAR como ocorre com o SK. Vários esquemas têm sido comumente utilizados. O CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, oncovin [vincristina] e prednisona) geralmente é considerado o esquema de primeira linha em doses-padrão. A adição do rituximab não eleva de forma significativa as taxas de resposta ou sobrevida e está associada a maior risco de infecção bacteriana.[1] Um esquema mais agressivo (R-EPOCH e outros) baseado em infusão prolongada de quimioterapia tem sido usado com sucesso e é considerado o esquema-padrão por muitos especialistas. Este esquema inclui rituximab, etoposide, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida e prednisona.

Devido ao alto risco de recidiva no SNC, recomenda-se o tratamento profilático com metotrexato ou citocina arabinosídeo.

O uso de TAR em pacientes com LNH-HIV melhora a sobrevida. A maioria dos médicos iniciariam TAR com a quimioterapia, porque os problemas anteriores, causados pelo uso de AZT, podem agora ser evitados com combinações não associadas à toxicidade hematológica. Em um estudo, pacientes com LNH-HIV submetidos a TAR apresentaram uma mediana de sobrevida de 30 meses, comparada a apenas 6,1 meses do grupo que não recebeu TAR.

A utilização rotineira de TAR reduziu a incidência do LNH-HIV para menos da metade. É uma redução menor do que a que ocorreu com o SK, e o HIV-LNH se tornou a neoplasia maligna relacionada ao HIV mais comum, embora sua prevalência tenha se reduzido em comparação com o período em que a TAR eficaz não estava disponível.

A natureza agressiva do LNH do SNC, o isolamento relativo do compartimento corporal acometido com relação à quimioterapia sistêmica e a deficiência imunológica subjacente grave se combinam para limitar a sobrevida. Antes do uso disseminado da TAR, a duração mediana da sobrevida era medida em semanas. O uso de TAR efetiva tem melhorado esta expectativa e permite a implementação de um tratamento sistêmico mais agressivo para LNH do SNC, mas este ainda é uma doença grave. Em um estudo, a sobrevida mediana sem radiação ou TAR foi de 29 dias, enquanto que seis de sete pacientes tratados com TAR estavam vivos 667 dias após o diagnóstico.

Em função da grave deficiência imunológica subjacente e da alta taxa de mortalidade pelas infecções oportunistas nos trabalhos anteriores, a TAR deve ser iniciada o mais cedo possível. Pode-se tratar paliativamente as lesões de massa, combinando-se quimioterapia e radiação cerebral, embora alterações neurológicas sejam comuns em sobreviventes a longo prazo. O uso da TAR pode permitir o emprego isolado de quimioterapia sistêmica em alta dose, particularmente uma dosagem alta de metotrexato com resgate com leucovorin. A radioterapia pode ser utilizada para controlar doença recidivante, que, infelizmente, é esperada no curso da doença provocada por este tumor.

Doenças linfoproliferativas relacionadas ao HHV-8

Linfoma Efusivo Primário

O linfoma efusivo primário (LEP) é uma interessante neoplasia maligna relacionada ao HIV; é frequentemente agrupada com o LNH periférico, mas difere em alguns aspectos. O LEP foi inicialmente relatado em pacientes infectados por HIV. Estes linfomas surgem como uma efusão exsudativa e maligna em praticamente qualquer cavidade corporal e, por isso, têm sido denominados *linfomas de cavidade corporal*. Estes cânceres são bastante raros. Ainda mais raros são variantes sólidos do tumor, com apenas alguns casos relatados.

Tipicamente, o LEP ocorre em casos avançados de doença por HIV. Como o SK, o LEP está fortemente associado à infecção pelo HHV-8. O HHV-8 infecta os linfócitos B, mas o mecanismo exato da transformação maligna ainda não foi estabelecido.

Manifestações clínicas

O LEP tem sido observado em muitas cavidades corporais. Doenças pericárdica e pleural são as mais frequentes, mas localizações sinoviais e peritoneais também são relatadas. Febre e outros sintomas “B” estão presentes em muitos pacientes. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer caso de efusão localizada em paciente infectado pelo HIV, e o diagnóstico de LEP deve incitar a realização do teste do HIV desde que não se saiba se o paciente é infectado.

A efusão é exsudativa com predomínio de linfócitos. O DNA do HHV-8 é encontrado por PCR em praticamente todos os casos.

Tratamento e prognóstico

Mesmo que se espere uma resposta à quimioterapia, a resolução completa é rara. O LEP é tratado com quimioterapia sistêmica. Embora não existam relatos de grandes estudos ou ensaios controlados, as doses-padrão dos esquemas CHOP são frequentemente utilizadas. Algumas pessoas defendem uma abordagem quimioterápica mais agressiva, mas a raridade desses tumores não tem permitido ensaios clínicos prospectivos comparativos com essa estratégia. Normalmente a TAR é iniciada também, como nos casos de LNH do SNC, mas o LEP não responde à TAR por si só. A TAR efetiva tem diminuído a incidência de LEP e prolongado a sobrevida, mas este linfoma continua sendo uma neoplasia maligna agressiva, com uma duração mediana de sobrevida curta. A sobrevida mediana em um estudo foi de 6,2 meses.

Doença Multicêntrica de Castleman

Doença multicêntrica de Castleman (DMC) é uma doença linfoproliferativa associada à expressão elevada da interleucina-6. A DMC na população infectada pelo HIV está associada à infecção por HHV-8. Embora "benigna", a proliferação é frequentemente extensa, com aumento nodal difuso, esplenomegalia e sintomas "B" observados na maioria dos casos. A DMC pode ter um fenótipo maligno e pode estar associada a SK, LNH-HIV ou LEP.

Manifestações clínicas

A DMC é comumente acompanhada por linfoadenopatia difusa, hepato e esplenomegalia, e vários sinais e sintomas sistêmicos. A biópsia de linfonodo é essencial para o diagnóstico. Os padrões histológicos variam, mas as células B predominam. Os testes para EBV não são positivos, de forma consistente enquanto o DNA do HHV-8 normalmente é detectado. Na evolução podem ocorrer remissões e recidivas, mas em alguns indivíduos é uma doença altamente agressiva, que responde mal ao tratamento.

Tratamento e prognóstico

A DMC implica alto risco de desenvolvimento subsequente ou simultâneo de uma neoplasia maligna relacionada ao HIV. Dependendo em parte do padrão histológico da DMC à biópsia, a progressão pode ser na direção do LNH-HIV ou do LEP/SK. A DMC, por si só, responde a quimioterapia de baixa dose, como a vinblastina, que pode prolongar a sobrevida mas raramente resulta em remissão prolongada. Em adição à quimioterapia, outros agentes, como corticosteroides e drogas contra herpes-vírus, têm fornecido benefício adicional. Resultados mais promissores têm sido observados com o uso do rituximab, que tem sido associado a resposta duradoura em alguns pacientes. O efeito da TAR na DMC tem sido examinado de forma incompleta, mas ela deve ser iniciada.

Linfoma Plasmablástico

Essa doença linfoproliferativa, frequentemente associada ao HHV-8, tem sido reconhecida com frequência crescente. São tumores altamente agressivos, com alta fração de crescimento cujos fenótipos se localizam no espectro entre o LNH de células B e o de células plasmáticas malignas. São vistos com frequência na cavidade oral. Não há relatos de estudos prospectivos de tratamento. Esquemas de tratamento agressivos, como os que são utilizados para linfoma de Burkitt são recomendados frequentemente.

Doença Anal-Cervical Associada ao Papilomavírus Humano

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é sexualmente transmitida, e, não surpreendentemente, é observada frequentemente junto com o HIV, que também é transmitido sexualmente. Cânceres relacionados com o HPV são menos claramente ligados à infecção pelo HIV, devido à sua ocorrência frequente em populações demograficamente semelhantes, mas em pessoas não infectadas pelo HIV e ao seu período prolongado de desenvolvimento. Tanto a atipia celular anal como a cervical são comuns em pacientes duplamente infectados por HIV e HPV, e vários relatos observaram uma frequência maior de atipia pré-maligna ou de alto grau nestas populações duplamente infectadas. Da mesma forma, tanto o câncer cervical quanto o anal têm sido diagnosticados em pessoas infectadas por HIV. Estes cânceres têm sido observados mais frequentemente como resultado da infecção pelo HIV. A infecção pelo HPV é comum nas populações de HSH (com ou sem infecção pelo HIV), e o câncer anal é claramente mais frequente na comunidade de HSH. O câncer cervical também é observado em mulheres infectadas pelo HIV, em frequência um pouco maior do que nas não infectadas. A TAR mais efetiva, no entanto, não levou a uma redução da incidência destes cânceres, ao contrário daqueles mais diretamente associados à infecção pelo HIV, possivelmente como reflexo do tempo muito prolongado que estes cânceres levam para se desenvolver a partir de baixos graus de atipia celular.

A associação entre as infecções por HPV, HIV, e o câncer cervical e anal pode se tornar mais evidente conforme haja o prolongamento da sobrevida com o uso de TAR efetiva. Além disso, a despeito de qualquer relação causa e efeito, está claro que alterações proliferativas, com potencial para transformação maligna, ocorrem com frequência em pessoas infectadas pelo HIV. Estas observações levaram às recomendações cada vez mais fortes para realização rotineira de exame físico e citológico de tecido cervical e anal em pacientes infectados por HIV. O exame de Papanicolaou (PAP) padrão foi adaptado para exame anal e é cada vez mais usado na rotina. Uma citologia de PAP anormal deve sugerir abordagens terapêuticas e diagnósticas adicionais, embora ainda não haja provas definitivas de que condutas orientadas por algoritmos específicos levem a um desfecho melhor. A detecção de HPV por técnicas moleculares também é um meio promissor para estabelecer o risco para doença e pode ser aplicada globalmente nas situações onde PAP estiver indisponível. O papel e o efeito profilático da vacina para o HPV ainda não foram completamente avaliados em pessoas infectadas por HIV, mas a previsão geral é de que

irá desempenhar um papel importante na prevenção de câncer cervical e anal, quando estiver disponível internacionalmente.

Hepatite C, Hepatite B e Carcinoma Hepatocelular

A infecção pelo HIV acelera o curso da doença tanto na hepatite B quanto na hepatite C. Ambas estão associadas a um risco elevado de carcinoma hepatocelular (CHC) (Capítulo 202). No caso da hepatite C este risco está relacionado ao desenvolvimento de cirrose de base. CHC em pacientes com hepatite B pode se desenvolver sem cirrose. Não está esclarecido se a triagem para CHC seria afetada pela infecção pelo HIV devido ao fato de que todas as técnicas atuais apresentam sensibilidade e especificidade relativamente baixas. Talvez esta associação devesse aumentar o interesse em assegurar ampla vacinação para VHB em idade precoce e no desenvolvimento de antivirais eficazes contra as infecções por VHB e VHC. Se eficazes, tais antivirais seriam úteis para a redução do risco de neoplasia maligna, particularmente devido ao potencial de cura de cada infecção.

Cânceres em Pessoas Infectadas pelo HIV sem Relação Causal Comprovada com o Mesmo (CNDAs)

Uma ampla variedade de cânceres tem sido diagnosticada em pessoas infectadas pelo HIV. Obviamente, isto pode representar a coincidência de doenças comuns. Tais cânceres podem, de fato, aumentar em frequência conforme um maior número de pessoas sobreviva à infecção pelo HIV por períodos mais prolongados, em consequência de TAR efetiva. Além disso, as pessoas infectadas pelo HIV podem ter maior exposição ao câncer através de tabagismo ou outros comportamentos de risco para câncer. Pode existir alguma relação causal, embora seja difícil de provar, e a história natural dos cânceres pode ser alterada pela infecção por HIV.

Linfoma de Hodgkin (Capítulo 192) tem sido mais intimamente relacionado à infecção pelo HIV, e a maioria destes tumores são EBV positivos. Vários estudos epidemiológicos têm mostrado sua maior incidência em pessoas infectadas pelo HIV. Outros relatos sugerem uma histologia alterada com menos subtipos favoráveis, incluindo celularidade mista e depleção de linfócitos, vistos com maior frequência e com impacto no desfecho. Contudo, nem todos os relatos mostram uma relação causal, e o tratamento de pacientes individuais provavelmente não é especificamente alterado quando há infecção por HIV.

As questões envolvendo CNDAs têm gerado substancial interesse de pesquisa, particularmente devido ao fato de que a população de pacientes tratados que vivem com HIV aumenta com a duração da infecção. Parece claro, a partir de dados de vários estudos de coorte, que a incidência e a variedade de NADCs estão aumentando em pessoas infectadas pelo HIV. Uma sugestão frequente é que isto pode resultar de inflamação contínua e ativação imune nesses pacientes, mesmo com o uso de TAR potente, em oposição aos não infectados por HIV. Além disso, muitos cânceres observados em pessoas infectadas pelo HIV, mas que não são estritamente definidores de AIDS estão

associados a uma segunda infecção além do HIV. Exemplos incluem linfoma Hodgkin e EBV, câncer esofágico e câncer anal com HPV, e carcinoma de células de Merkel com o vírus de Merkel. Pesquisas podem ser capazes de esclarecer a natureza dessas associações, particularmente através das grandes coortes de pacientes bem-caracterizadas que atualmente vêm sendo monitorados em muitos países. Enquanto se aguarda este esclarecimento, os médicos responsáveis pelo tratamento de pacientes com HIV devem estar crescentemente atentos para prevenir, rastrear e tratar um largo espectro de cânceres e evitar o excesso de confiança de que essas doenças são prevenidas simplesmente pelo uso de TAR.

Perspectivas futuras

As doenças malignas e hematológicas relacionadas ao HIV foram indicadores muito importantes da epidemia de AIDS. Ainda hoje são problemas clínicos importantes, embora sua gravidade e frequência tenham mudado, em alguns casos dramaticamente, depois do uso disseminado de TAR efetiva. As pesquisas continuarão a investigar a relação causal entre a infecção pelo HIV e estes problemas. Esta pesquisa também será capaz de elucidar a relação entre inflamação, ativação imunológica e deficiência imunológica e oncogênese. Pelo fato de muitos cânceres relacionados ao HIV necessitarem da participação de um segundo vírus, estas investigações também fornecerão uma forte motivação para o desenvolvimento de vacinas e antivirais dirigidos para estas viroses. Tal pesquisa, se positiva, poderia beneficiar uma população ainda maior.

Grau A

1. Kaplan, L. D., Lee, J. Y., Ambinder, R. F., et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab with HIV-associated non- Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005; 106:1538–1543.

Leituras sugeridas

Bower, M., Francis, N., Newsom-Davis, T., et al. The effects of HAART in 254 consecutive patients with AIDS related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2009; 23:1701–1706. *Análise dos desfechos clínicos de pacientes com SK comprovado por histologia desde a introdução de HAART.*

Castillo, J. J., Beltran, B. E., Bibas, M., et al. Prognostic factors in patients with HIV-associated peripheral T-cell lymphoma: a multicenter study. *Am J Hematol*. 2011; 86:256–261. *LCTP associado ao HIV apresenta-se predominantemente em homens jovens com baixas contagens de CD4⁺e altas cargas virais para o HIV.*

Collaboration of Observational HIV. Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23:2029–2037. *Análise da sobrevida e de fatores prognósticos em pacientes nos quais LNH-HIV desenvolveu-se na era da terapia combinada.*

Patel, M., Philip, V., Fazel, F. Human immunodeficiency virus infection and Hodgkin's lymphoma in South Africa: an emerging problem. *Adv Hematol*. 2011; 2011:578163. *Análise numa região onde o HAART está mudando rapidamente a história natural do HIV.*

Shiels, M., Cole, S., Kirk, G., et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV- infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52:611–622. *Análise do sumário das incidências padronizadas de cânceres não AIDS em comparação com as*

taxas na população geral e estratificados por gênero.

Uldrick, T. S., Whitby, D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi sarcoma. *Cancer Lett*. 2011; 305:150–162. *Análise abrangente da patogênese e tratamento para o mundo desenvolvido e em desenvolvimento.*

401

Complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Joseph R. Berger and Avindra Nath

As complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem acometer qualquer parte do eixo neural. Podem ser divididas em dois grandes grupos: as que são consequentes ao próprio HIV e aquelas que são secundárias e ocorrem como resultado da imunossupressão associada (Tabela 401-1). Com relação ao primeiro grupo, algumas destas doenças, como a meningite aguda por HIV, são relativamente raras, enquanto outras, como os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND) e a neuropatia periférica causada pelo HIV, são muito comuns. A meningite causada pelo HIV geralmente ocorre no momento da soroconversão, mas outras doenças como a HAND, a mielopatia e a neuropatia periférica causada pelo ao HIV normalmente são observadas em estágios avançados de imunossupressão.

Tabela 401-1

Classificação das complicações neurológicas da infecção por HIV

DIRETA	INDIRETA
Meningite aguda	Infecções oportunísticas
Meningite crônica	Neoplasias
Encefalopatia	Tóxica/metabólica
Mielopatia	Efeitos dos medicamentos
Neuropatia periférica	Doença cerebrovascular
Miosite/miopatia	

As complicações neurológicas mais comuns que ocorrem secundariamente ao vírus são as infecções oportunistas. As mais frequentes são a toxoplasmose do sistema nervoso central (SNC) (Capítulo 357), a criptococose (Capítulo 344), a tuberculose (Capítulo 332), o citomegalovírus (Capítulo 384) e o vírus JC, que resulta em leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) (Capítulo 378) e encefalite ou mielite por vírus varicela-zóster (Capítulo 383). Porém, muitas complicações não infecciosas também ocorrem. A incidência do linfoma primário do SNC é notavelmente elevada. Ao contrário do linfoma primário do SNC não associado à AIDS, no qual se pode observar o vírus Epstein-Barr

(EBV) em apenas 50% dos tumores (Capítulo 191), todos os linfomas primários do SNC relacionados à AIDS têm sido associados à infecção pelo EBV (Capítulo 400). Uma ampla variedade de complicações tóxicas e metabólicas tem sido observada em pacientes infectados pelo HIV, incluindo a encefalopatia de Wernicke e a deficiência de vitamina B12. As drogas, particularmente os agentes antirretrovirais, também foram associadas a complicações neurológicas. Certos análogos nucleosídeos (p. ex., as drogas "d" didanosina [ddI], dideoxicitidina [ddC], e estavudina [d4T]; Tabela 401-5) são frequentemente associados a neuropatia periférica. Por fim, uma grande variedade de doenças cerebrovasculares tem sido associada à infecção pelo HIV. O acidente vascular isquêmico trombótico nesta população tem sido atribuído a uma tendência pró-coagulante ainda indefinida. Determinadas infecções observadas com maior frequência em pacientes HIV-positivos, como a sífilis, a tuberculose e a criptococose, podem estar associadas a acidente vascular encefálico. Além disso, a vasculite SNC foi ocasionalmente observada com infecção de HIV, ou pelo HIV ou pela infecção de varicela-zóster.

Nos últimos anos, é cada vez mais reconhecido que, em poucas semanas ou meses após o início da terapia antirretroviral combinada (ART), alguns pacientes irão deteriorar clinicamente mesmo quando há uma forte queda na carga viral plasmática e a recuperação da contagem de células CD4. Nesses pacientes, a recuperação da função imunológica pode resultar em síndrome inflamatória denominada síndrome de reconstituição inflamatória imune (IRIS; Capítulo 402). Esta ocorre mais frequentemente quando o paciente tem uma infecção oportunista subjacente, caso em que a inflamação é dirigida para o local da infecção. Ocasionalmente, a IRIS pode ocorrer no cérebro sem qualquer infecção oportunista identificável.

Poucos indivíduos infectados pelo HIV sairão ilesos de apresentar uma ou mais dessas complicações durante sua vida. Elas são responsáveis por morbidade e mortalidade significativas. Frequentemente, mais de uma condição neurológica coexiste no mesmo paciente, o que geralmente causa confusão, visto que uma das doenças pode ser diagnosticada e tratada adequadamente e, ainda assim, o estado do paciente continuar a se deteriorar. Além disso, também se deve considerar que quaisquer anormalidades neurológicas observadas podem ser transtornos de pedestres, mais triviais, como radiculopatia secundária à hérnia de disco, e não estarem relacionadas à infecção pelo HIV.

Distúrbios neurocognitivos associadas ao HIV

Definição

A demência pelo HIV recebeu vários nomes, incluindo encefalite subaguda, *encefalite de células gigantes multinucleadas*, *complexo de demência pela AIDS*, *distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (HAND)*.

Tem sido descrito um espectro crescente de anormalidades cognitivas associadas à infecção pelo HIV. Uma alteração adquirida na função cognitiva envolvendo dois domínios, com uma capacidade de desempenho, pelo menos, 1 DP abaixo da média para

os em testes neuropsicológicos padronizados, mas sem comprometimento cognitivo em função diária, tem sido referida como comprometimento *neurocognitivo menor.* Pacientes com distúrbio neurocognitivo leve têm uma alteração similar em testes neuropsicológicos, mas exibem problemas com as funções diárias. Aqueles com demência pelo HIV têm comprometimento acentuado (≥2 DP) em pelo menos dois domínios em testes neuropsicológicos e acentuada interferência nas atividades do dia a dia por causa de comprometimento cognitivo. Por definição, o diagnóstico de HAND exige que não haja delírio ou outra etiologia que justifique a deficiência.

Epidemiologia

Na era pré-ART, a demência pelo HIV era observada de forma mais frequente. Estudos anteriores sugeriram que ocorria em mais de 50% dos pacientes pré-terminais. O estudo de Coorte Multicêntrico sobre a AIDS encontrou uma incidência de 4% simultaneamente ao diagnóstico de AIDS, de 7% no primeiro ano da doença e de 14% em dois anos. Outros estudos encontraram taxas ligeiramente maiores. Após a introdução da terapia antirretroviral combinada, em 1996, a incidência de demência pelo HIV diminuiu substancialmente, mas a prevalência do distúrbio aumentou; esse achado pode ser o resultado da sobrevida prolongada dos pacientes afetados. Estudos sugerem que a incidência da HAND pode ser estimada em até 50% dos pacientes com infecção pelo HIV, mas a maioria dos pacientes tem formas mais brandas de comprometimento cognitivo. Fatores de risco para HAND incluem baixa contagem de células CD4, anemia, extremos de idade e histórico de abuso ou dependência de drogas. Depressão também é uma comorbidade comum. Crianças infectadas congenitamente podem apresentar retardo de desenvolvimento. Cofatores como APOE4 e polimorfismos da proteína-1 quimiotática de monócitos e do receptor do fator de necrose tumoral têm sido identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de HAND.

Fisiopatologia

Provavelmente, o vírus entra no cérebro no interior de células mononucleares infectadas, embora seja possível que esta invasão também ocorra por vírus presentes fora das células. O HIV pode ser demonstrado no cérebro em aproximadamente duas semanas após a infecção. A infecção viral no cérebro invade predominantemente macrófagos, células microgliais e células gigantes multinucleadas, geralmente em áreas perivasculares. O HIV também pode infectar astrócitos, e estudos sugerem que em pacientes com comprometimento cognitivo, 16 a 19% dos astrócitos podem estar infectados. O HIV pode permanecer latente por períodos extensos. A infecção de outros tipos celulares é um evento raro. Assim, o cérebro pode ser um importante reservatório para o HIV. Tem-se demonstrado que certas proteínas do vírus, como Tat e gp120, apresentam um efeito pernicioso significativo sobre a função e viabilidade neuronais, seja por meio de efeitos tóxicos diretos sobre os neurônicos ou pela estimulação de células gliais, as quais, por sua vez, produzem metabólitos neurotóxicos — citocinas e quimiocinas. De forma semelhante, as células inflamatórias perivasculares infectadas pelo HIV produzem uma ampla variedade de quimiocinas e citocinas que também têm

demonstrado efeitos deletérios similares. Portanto, parece que existem vias paralelas, ou seja, neurotoxicidade viral direta e toxicidade originária de produtos inflamatórios, que levam ao desenvolvimento de HAND. Abuso de drogas, tais como opiáceos, cocaína e metanfetamina, podem estimular a replicação do HIV em células gliais e agem em sinergia com proteínas do HIV, causando neurotoxicidade e ativação de células gliais

No exame macroscópico, o cérebro caracteristicamente exibe atrofia cortical, alargamento de sulcos e dilatação ventricular. O exame histopatológico demonstra células gigantes multinucleadas, nódulos microgliais, palidez da substância branca, astrogliose e inflamação perivascular (Fig. 401-1). As células gigantes multinucleadas, que são sincícios de macrófagos, têm sido consideradas como a marca da infecção, mas podem estar ausentes nos casos de HAND. As alterações patológicas são mais proeminentes nos gânglios da base, córtex pré-frontal e hipocampo. Observa-se mielopatia vacuolar concomitante em até 40% dos pacientes, embora tenha se tornado menos comum desde a introdução do ART.

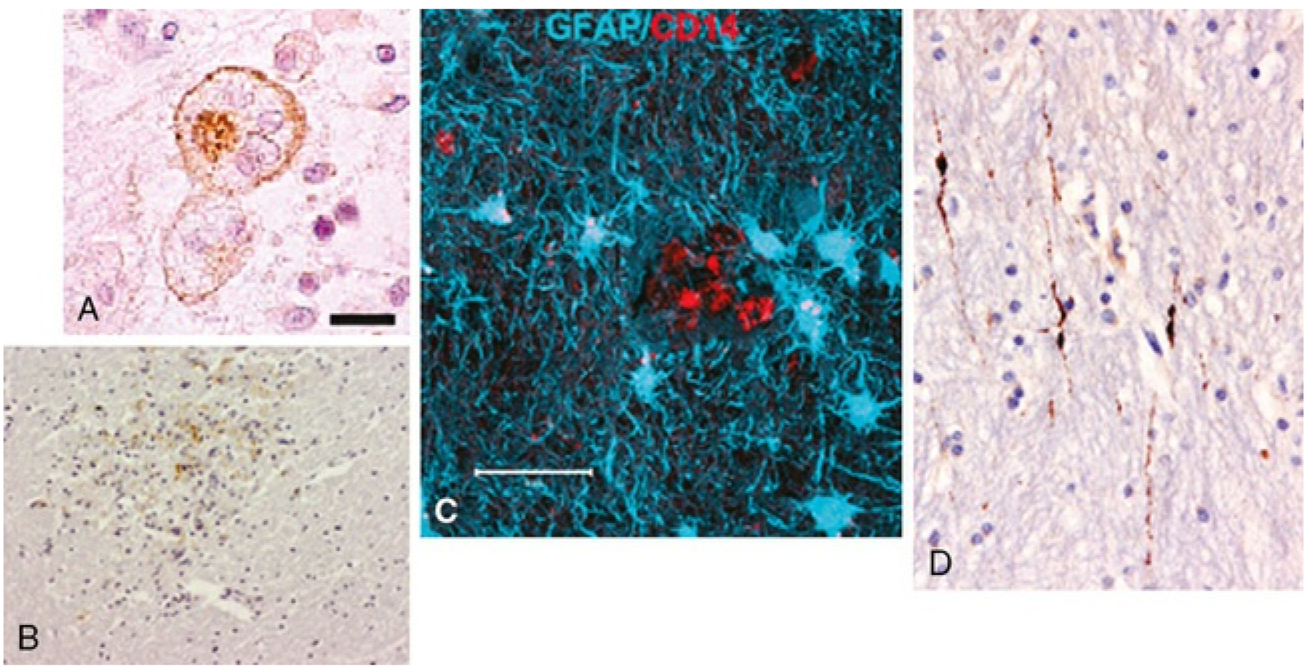

FIGURA 401-1 A histopatologia da demência pelo HIV. A, células gigantes multinucleadas coradas por imuno-histoquímica para o antígeno de HIV. B,
Um nódulo de microglia mostra um grupo de células inflamatórias. As células infectadas pelo HIV são coradas por imuno-histoquímica para HIV antígeno e são marrons. **C,** A imagem confocal mostra astrocitose. Os astrócitos são corados em azul com anticorpos para a proteína glial fibrilar acídica (PFAG). Os macrófagos são corados por imuno-histoquímica com anticorpo para CD14 (vermelho). (Cortesia do Dr. Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore.) **D,** Nos neurônios corados por imuno-histoquímica com anticorpos para a proteína precursora de amiloide, o formato globuloso dos neurônios sugere a interrupção do fluxo axonal. (Cortesia do Dr. Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore.)

Manifestações clínicas

Mais comumente, os pacientes relatam alterações de memória, baixa concentração e dificuldade de leitura. Muitas vezes, acham difícil relembrar um trecho lido recentemente. Outros sintomas frequentes incluem problemas de locomoção, depressão,

tremores, e os pacientes podem parecer apáticos e lentos ou se tornam arredios socialmente. Cefaleia, fadiga e disfunção sexual são frequentes. Os achados físicos mais comumente observados são retardamento psicomotor com bradifrenia e alteração de movimentos alternantes e repetitivos rápidos, hiper-reflexia, tônus elevado, contração facial e sinais de liberação frontal (*snout* e *grasping*), e motilidade ocular anormal. A demência tem características de demência subcortical compatíveis aos achados patológicos relativamente importantes observados em gânglios basais dopaminérgicos. Têm sido propostas ferramentas para o diagnóstico de HAND (Tabela 401-2) e tem-se utilizado uma bateria de testes neuropsicológicos específicos (Tabela 401-3). O estadiamento da doença em escala contínua tem sido amplamente adotado (Tabela 401-4).

Tabela 401-2

Teste de triagem para distúrbios neurocognitivos associados ao HIV

PONTUAÇÃO MÁXIMA		PONTUAÇÃO
REGISTRO DE MEMÓRIA		
		Dar quatro palavras para recordar (cão, chapéu, verde, pêssego), um segundo para dizer cada uma. Em seguida, peça ao paciente para repetir todas as quatro após você ter dito.
4	()	**ATENÇÃO**
		Os movimentos oculares antissacádicos: 20 comandos
		__________ erros de 20 testes
		≤3 erros = 4; 4 erros = 3; 5 erros = 2; 6 erros = 1; >6 erros = 0
6	()	**VELOCIDADE PSICOMOTORA**
		Peça ao paciente para escrever a alfabeto em letras maiúsculas horizontalmente através da página (use a parte de trás deste formulário) e registre o tempo: __________s
		≤21 s = 6; 21,1-24 s = 5; 24,1-27 s = 4; 27,1-30 s = 3; 30,1-33 s = 2; 33,1-36 s = 1; >36 s = 0
4	()	**RECUPERAÇÃO DE MEMÓRIA**
		Pergunte as quatro palavras registradas anteriormente. Atribua 1 ponto a cada palavra correta.
		Para palavras não lembradas, dê uma pista semântica, tal como: animal (cão), pedaço de roupa (chapéu), cor (verde), frutas (pêssego). Atribua ½ ponto para cada correta.
2	()	**RECONSTRUÇÃO**
		Copie o cubo a seguir; registre o tempo:__________s
		<25 s = 2; 25-35 s = 1; 35 s = 0
		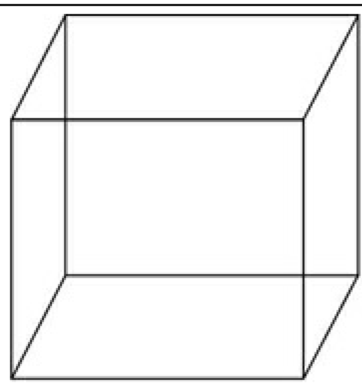
Pontuação total: _________/16		

De Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV dementia scale: a rapid screening test. *J Acquir Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;8:273-278.

Tabela 401-3

Proposta de bateria neuropsicológica para avaliação dos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV

Controle motor fino Teste da prancha de pinos Dedilhamento
Solução de problema sequencial rápido Teste de trilhas A e B Digitação de símbolo
Solução visual espacial de problema Desenho de cubo
Espontaneidade Fluência verbal
Memória visual Reprodução visual

Tabela 401-4

Escala memorial de sloan- kettering para distúrbios neurocognitivos associados ao HIV

ESTÁGIO 0 (NORMAL)	FUNÇÕES MOTORA E MENTAL NORMAIS
Estágio 0,5 (equívocos ou subclínica)	Sintomas ausentes, mínimos ou ambíguos sem comprometimento da capacidade de trabalho ou para realizar as atividades da vida diária
Estágio 1 (leve)	Capaz de executar tudo, exceto as tarefas mais elaboradas do trabalho ou das atividades rotineiras.
Estágio 2 (moderado)	Capaz de executar todas as atividades básicas de cuidados pessoais, mas não de trabalhar ou de manter os aspectos mais trabalhosos da vida diária
Estágio 3 (grave)	Incapacidade intelectual importante ou a inabilidade a motora com retardamento
Estágio 4 (estágio final)	Estado quase vegetativo

De Price RW, brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis.* 1988;158:1079-1083.

Diagnóstico

A tomografia computadorizada de crânio tipicamente mostra atrofia cerebral, mas os achados podem ser normais. Geralmente a atrofia central é mais pronunciada do que a cortical. Em crianças, a calcificação dos gânglios basais é observada com frequência. Achados semelhantes são vistos na ressonância magnética (RM). A hiperintensidade dos gânglios basais raramente é observada nas imagens em T2 e pode se resolver durante o curso do ART. As hiperintensidades da substância branca também são comumente detectadas nas imagens em T2 e sequências de recuperação de inversão atenuadas por líquido (FLAIR) (Fig. 401-2). Estas lesões podem ser discretas e focais ou grandes e confluentes. Geralmente são distribuídas simetricamente e podem ser confundidas com lesões de leucoencefalopatia multifocal progressiva (Capítulo 378). Ao contrário das

lesões de leucoencefalopatia multifocal progressiva, normalmente elas não são hipointensas em sequências T1.

FIGURA 401-2 Ressonância magnética do cérebro em demência pelo HIV. A imagem FLAIR mostra áreas confluentes de hiperintensidade de sinal adjacentes aos ventrículos.

Tratamento Rx

Permanece incerto se há necessidade do ART atravessar a barreira hematoencefálica para melhores resultados neurocognitivos. Maior capacidade de penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é associada a baixos níveis de RNA do HIV no LCR. A prudência determina que se use ART com grande capacidade de penetração no SNC, embora outros fatores devam ser considerados (p. ex., a farmacocinética da droga, da ligação de proteína e IC_{95}). Os novos antagonistas do CCR5, Maraviroc e Vicriviroc, demonstraram uma boa penetração no LCR e podem ser particularmente adequados para o tratamento de HAND. A Tabela 401-5 fornece uma lista de ART com suas respectivas relações líquido cefalorraquidiano/plasma, que indicam a capacidade de penetração no SNC. Têm sido propostos outros tratamentos para a HAND direcionados, principalmente, para a suposta via inflamatória da patogênese da doença. Até o momento, nenhum demonstrou, comprovadamente, ser eficaz. Na Figura 401-3 é fornecido um algoritmo para o tratamento de HAND. A atenção cuidadosa ao tratamento de comorbidades também é essencial.

Tabela 401-5

Relação líquido cefalorraquidiano–plasma para terapias antirretrovirais

	RELAÇÃO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO– PLASMA
NUCLEOSÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA	
Zidovudina (AZT)	0,3-1,35
Estavudina (d4T)	0,16-0,97
Abacavir (ABC)	0,3-0,42
Didanosina (ddI)	0,16-0,19
Lamivudina [3TC)	0,11
Zalcitabina (DDC)	0,09-0,37
Entricitabina	0,04
NUCLEOSÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA	
Tenofovir	0,05
INIBIDORES DE FUSÃO	
Enfuvirtida	NA
NÃO NUCLEOSÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA	
Nevirapina (NVP)	0,28-0,45
Delavirdine	0,02
Efavirenz	0,01
INIBIDORES DA PROTEASE	
Indinavir	0,02-0,76
Saquinavir	<0,05
Nelfinavir	<0,05
Ritonavir	<0,05
Amprenavir	<0,05
Lopinavir	<0,05
Atazanavir	0,0021-0,0226
Fosamprenavir	<0,05

Adaptado de McArthur JC, Haughey N, de Gartner S, et al. Human immunodeficiency vírus-associated dementia: na evolving disease. *J Neurovirol.* 2003;9:205-221.

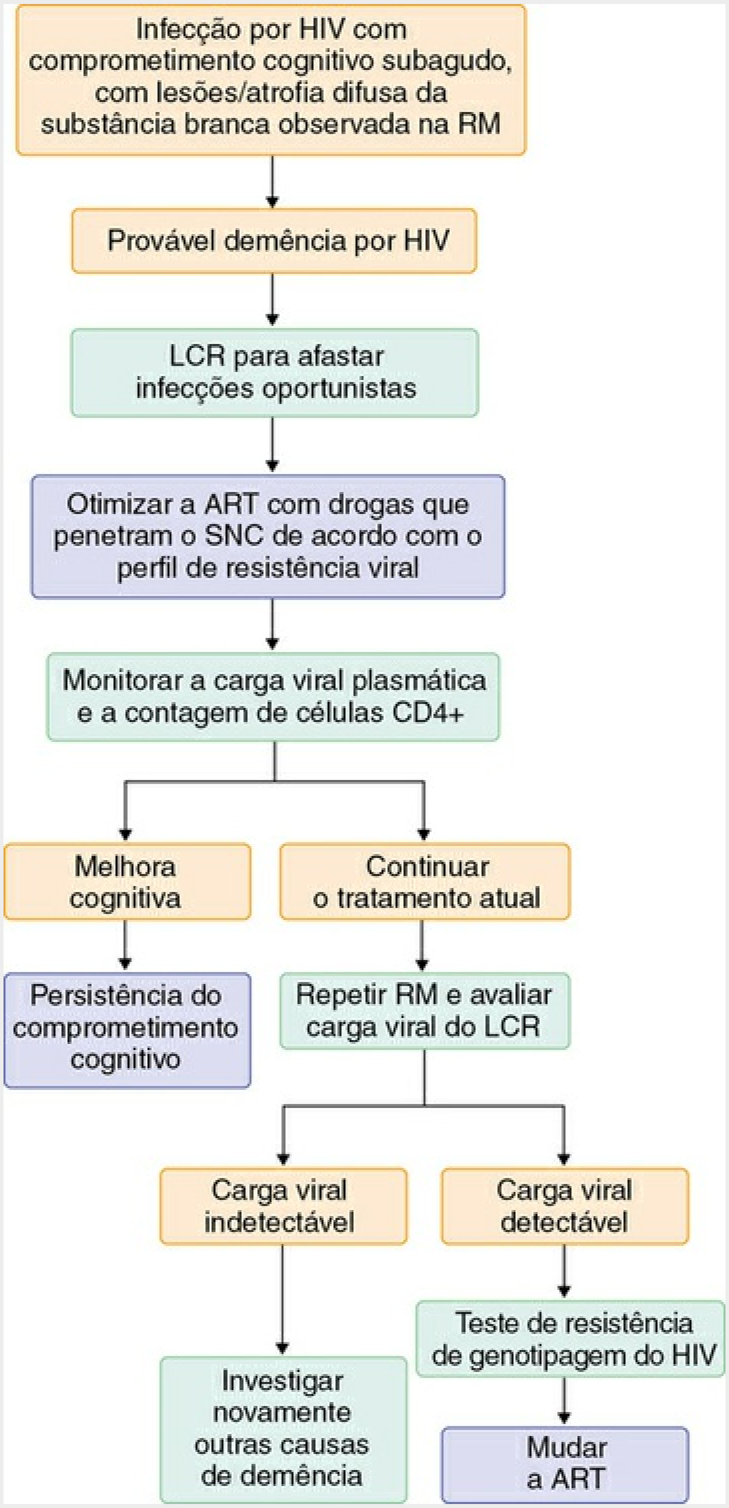

FIGURA 401-3 Fluxograma para o tratamento da demência pelo HIV. ART = terapia antirretroviral; SNC = sistema nervoso central; LCR = líquido cefalorraquidiano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RM = ressonância magnética.

Prognóstico

No período pré-ART, a expectativa de vida dos pacientes com demência pelo HIV era inferior a seis meses. A instituição de ART eficaz aumentou de forma considerável a expectativa de vida dos pacientes acometidos, e pode-se observar uma recuperação parcial das deficiências neurocognitivas.

Mielopatia por HIV

Um amplo espectro de mielopatias ocorre na infecção pelo HIV (Tabela 401-6). O HIV causa uma mielopatia característica denominada mielopatia vacuolar do HIV. Evidenciada em 20 a 55% das autópsias, essa mielopatia é pouco reconhecida clinicamente. É caracterizada pelo aparecimento insidioso de fraqueza das pernas e alterações de marcha, que geralmente ocorrem na fase avançada da infecção pelo HIV. Queixas sensoriais incluem um vago desconforto nas pernas e parestesia distal. Frequentemente observa-se disfunção do intestino e da bexiga. O exame físico revela paraparesia espástica com hiper-reflexia das extremidades inferiores, marcha espástica-atáxica, sensibilidade alterada, com a percepção de posição e de vibração desproporcionalmente alteradas. A perda sensorial pode ser assimétrica, mas a presença de um nível sensorial discreto sugere uma causa alternativa de mielopatia. A RM da medula espinal geralmente é normal, mas pode demonstrar atrofia da medula ou hiperintensidade de sinal nas imagens em T2. O valor da RM da medula espinal está na exclusão de outras hipóteses diagnósticas, particularmente anormalidades estruturais da mesma. Geralmente, os potenciais somatossensoriais evocados têm condução retardada. Embora os achados do exame macroscópico da medula e da dura-máter sejam geralmente normais, o exame histopatológico geralmente revela perda de mielina com degeneração espongiforme, preservação de axônios, nódulos microgliais e células gigantes multinucleadas envolvendo as colunas lateral e posterior da medula espinal. A patogênese desta doença permanece obscura. As características clínicas e patológicas são sugestivas de deficiência de vitamina B12, mas não se encontraram anormalidades consistentes nos níveis séricos de vitamina B12 ou de seus metabólitos, e não se provou que o tratamento de reposição com cianocobalamina ou S-metil-L-metionina seja benéfico. O tratamento mais eficaz parece ser a ART combinada com fisioterapia.

Tabela 401-6

Espectro das mielopatias na infecção por HIV

ASSOCIADAS AO HIV
Mielopatia vacuolar Mielite aguda Encefalomielite remitente recidivante Mioclonia espinal
VIRAIS
Citomegalovírus HTLV-1 e HTLV-2 Vírus varicella-zóster Vírus do sarampo Leucoencefalopatia multifocal progressiva
BACTERIANAS
Mycobacterium tuberculosis *Treponema pallidum* *Pseudomonas cepacia*
FÚNGICAS
Cryptococcus immitis *Aspergillus* sp *Nocardia*
PARASITÁRIAS
Toxoplasma gondii *Schistosoma*
MALIGNIDADES
Linfoma primário do SNC Tumores metastáticos do SNC Outros tumores (p. ex., glioma)
VASCULARES
Vasculite necrotizante Coagulação Intravascular Disseminada
TÓXICAS/METABÓLICAS
Deficiência de vitamina B12 Lipomatose epidural por inibidor de protease

SNC = sistema nervoso central; HTLV = vírus linfotrópico T humano.

Neuropatia periférica do HIV

Embora um grande número de neuropatias periféricas tenha sido descrito em associação com a infecção por HIV, a mais comumente observada é a neuropatia periférica sensitivo-motora simétrica distal, que acomete pelo menos um terço dos infectados pelo HIV. Essa neuropatia é mais frequente na fase avançada da doença. Normalmente, o paciente se queixa de "ardência nos pés". São relatadas parestesias distais e anestesias, e a dor pode

ser debilitante. A percepção sensorial de temperatura, picadas e vibração na região distal é reduzida e muitas vezes observa-se positividade no teste de Romberg. Há hiporreflexia ou arreflexia do Aquileu, e frequentemente nota-se uma leve fraqueza dos dedos associada à atrofia dos músculos intrínsecos dos pés. Os estudos de condução nervosa demonstram redução dos potenciais de ação sensoriais e de velocidade de condução. As amplitudes de condução nervosa são desproporcionalmente reduzidas, em relação à diminuição da velocidade de condução. A eletromiografia pode ter características consistentes com denervação aguda ou crônica. A biópsia de pele demonstra uma redução nas fibras nervosas cutâneas.

Pode-se observar uma neuropatia clinicamente indistinguível associada ao uso de alguns agentes antirretrovirais, particularmente o ddI, o ddC e o d4T. A neuropatia associada a esses agentes parece ser dependente da dose. Outras drogas utilizadas no tratamento da AIDS ou de suas complicações, como a hidroxiureia, isoniazida, vincristina e talidomida, também podem levar a uma neuropatia periférica semelhante. A interrupção do uso dessas drogas deveria resultar na melhora das características neuropáticas; porém, em um período de meses pode ocorrer um fenômeno conhecido como “coasting”, no qual se observa piora progressiva da neuropatia após a interrupção do uso do agente agressor.

Logo após a soroconversão pode-se observar uma neuropatia periférica desmielinizante idêntica à síndrome de Guillain-Barré ou polirradiculoneuropatia inflamatória crônica (Capítulo 428) se a progressão for de três semanas ou mais. A patogênese provável do processo é autoimune, e essas neuropatias respondem à terapia rotineiramente utilizada no tratamento destas condições. Raramente pode ser observada mononeurite múltipla em infecção por HIV.

Miopatia do HIV

Ocorrem várias formas de doença muscular associadas à infecção pelo HIV que, como em outras doenças neurológicas, podem ser decorrentes do HIV ou secundárias a outros processos. Dentre as últimas estão as miopatias associadas a drogas como a zidovudina e agentes redutores do colesterol, infecções oportunistas, infiltrados neoplásicos e vasculopatias. A miopatia associada ao HIV reflete os achados laboratoriais e clínicos da polimiosite clássica (Capítulo 277). Caracteriza-se por uma fraqueza simétrica progressiva muscular das cinturas e dos flexores do pescoço. Observa-se fadiga, mialgias e caquexia em até 50% das pessoas acometidas. As enzimas musculares, a creatinafosfoquinase e a aldolase estão elevadas e a eletromiografia mostra potenciais de ação polifásicos, breves e curtos. A biópsia muscular revela necrose miofibrilar, fagocitose, variação no tamanho das fibras e regeneração e degeneração, normalmente com infiltrados inflamatórios endomisiais. Esta miopatia é rara, com incidência inferior a 1%, e tem sido observada em qualquer fase da infecção pelo HIV. Todos os pacientes com fraqueza que recebem nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITR) devem ter os níveis de lactato sanguíneo dosados devido à associação entre uma síndrome de fraqueza neuromuscular recentemente descrita e a acidose lática em pacientes que

recebem NITR. A contribuição da zidovudina à gênese da miopatia associada ao HIV ainda é controversa. Como na polimiosite não associada ao HIV, o tratamento com corticosteroides é benéfico e pode ser administrado, com efeitos colaterais toleráveis.

Leituras sugeridas

McArthur, J. C., Steiner, J., Sacktor, N., et al. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: mind the gap. *Ann Neurol*. 2010; 67:699–714. *Uma análise abrangente.*

Robinson-Papp, J., Simpson, D. M. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve*. 2009; 40:1043–1053. *Análise abrangente das manifestações clínicas e condutas das neuropatias associadas ao HIV.*

Schouten, J., Cinque, P., Gisslen, M., et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*. 2011; 25:561–575. *Perda cognitiva continua a ocorrer em 15 a 50% dos pacientes.*

Singer, E. J., Valdes-Sueiras, M., Commins, D., et al. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin*. 2010; 28:253–275. *Análise das síndromes neurológicas associadas ao HIV.*

Sonneville, R., Ferrand, H., Tubach, F., et al. Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: clinical features and outcomes. *J Infect*. 2011; 62:301–308. *Análise de 210 pacientes, 20% dos quais não se sabia estarem infectados na admissão.*

402

Síndrome da reconstituição inflamatória imune

Robert Colebunders and Martyn A. French

Definição

O tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com terapia antirretroviral combinada (TAR) resulta na restauração de respostas imunes patógeno-específicas e na regressão ou na prevenção das infecções oportunistas (IOs) e cânceres (Capítulo 396). Entretanto, a restauração de uma resposta imune contra o patógeno pode também resultar em imunopatologia em locais do corpo infectados pelo patógeno. Isto tem sido referido como *doença restauração imune* (DRI) para diferenciar de imunodeficiência, mas agora é comumente conhecida como *síndrome de reconstituição imune inflamatória* (IRIS), porque uma doença inflamatória é a sua característica clínica mais comum.

Essencialmente, qualquer patógeno que causa uma infecção como resultado de imunodeficiência celular induzida pelo HIV pode ser associado a IRIS após o início da TAR. Entretanto, as características clínicas e a gravidade da IRIS relacionada com cada tipo de patógeno podem variar consideravelmente (Tabela 402-1). Por exemplo, a IRIS relacionada a *M. tuberculosis*, *criptococose*, ou vírus JC (JCV) se manifesta diferentemente da IO causada por esses patógenos, e a doença frequentemente é grave e pode resultar em morte. Em contrapartida, o herpes-zóster após a TAR é usualmente indistinguível do que ocorre antes da TAR, e apenas o momento de início é que sugere que resulta de IRIS.

Tabela 402-1

Exemplos de síndrome inflamatória de reconstituição imune

PATÓGENO	NOMENCLATURA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA
Mycobacterium tuberculosis	TB-IRIS	Exacerbação paradoxal de TB
Micobactérias não tuberculosas (MNT)	MNT Síndrome de Reconstituição Imune	Principalmente linfadenite e também doença pulmonar e hepatite
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	BCG-IRIS	(Linfadenite regional necrotisante)
Mycobacterium leprae	IRIS relacionada à lepra	Estado reacional tipo 1 e bordelline
Cryptococcus neoformans	IRIS relacionada ao criptococo	Principalmente meningite, também linfadenite
Pneumocystis jirovecii	IRIS relacionada ao *Pneumocystis*	Exacerbação paradoxal da pneumonite
Citomegalovírus (CMV)	Retinite por CMV após a TAR ou uveíte por recuperação imune	Retinite aguda após iniciar a TAR ou uveíte
Poliomavírus JC	LEMP Inflamatória	Leucoencefalopatia multifocal com características inflamatórias
Herpes-vírus humano 8	IRIS relacionada a SK	Progressão rápida de lesões existentes do SK e/ou novas
Hepatite por vírus B ou C	Alguns casos de hepatotoxicidade associados a ART	Exacerbação da hepatite e/ou elevação de enzimas hepáticas
Vírus Herpes-zóster		Principalmente em um dermátomo ou em múltiplos dermátomos zóster, mielite ocasionalmente
Vírus do *Molluscum contagiosum*	Molusco contagioso inflamatório	Lesões de molusco inflamadas
Pityrosporon sp.	Dermatite seborreica inflamatória	Dermatite seborreica anormalmente inflamada

TAR = terapia antirretroviral; IRIS = síndrome de reconstituição imune inflamatória; SK = sarcoma de Kaposi; LEMP = leucoencefalopatia multifocal progressiva; TB = tuberculose.

IRIS se desenvolve principalmente durante os primeiros três meses de terapia antirretroviral, mas ocasionalmente pode ocorrer mais tarde. Dois padrões são reconhecidos. *IRIS paradoxal* refere-se à piora ou à manifestação atípica (ou ambas) da IO estabelecida após o início da TAR. Na maioria dos casos, a infecção tinha sido tratada antes da TAR ser iniciada, e a resposta imune parece ser contra antígenos residuais do patógeno. *IRIS desvendada ou desmascarada* refere-se à doença que ocorre pela primeira vez após a TAR ser iniciada e parece resultar de uma resposta imunológica contra uma infecção subclínica por um patógeno oportunista.

Epidemiologia

A incidência relatada de IRIS varia de 8% até mais de 40% em diferentes estudos. Até certo ponto, a grande variação reflete a falta de critérios diagnósticos universalmente aceitos. Ela provavelmente também reflete as diferenças em fatores de risco nas populações de pacientes estudados. Os fatores de risco mais importantes para IRIS são uma baixa contagem de células T CD4+ quando a TAR é iniciada e, em pacientes nos quais se desenvolve a IRIS paradoxal, infecção disseminada e um curto intervalo de

tempo entre o tratamento da infecção e o início da TAR.

Fisiopatologia

Informações sobre a patogênese de IRIS têm sido obtidas principalmente por estudos em pacientes que apresentam doença relacionada com infecção por micobactéria. Estudos clinico-patológicos e imunológicos têm mostrado uma associação a uma resposta imune celular contra antígenos micobacterianos do tipo de TH1, que tem sido demonstrada através respostas de testes cutâneos de hipersensibilidade tardia ou da frequência de células T antígeno específicas que produzem interferon-γ (IFN-γ) circulantes. A imunopatogênese da IRIS relacionada com outros patógenos é menos bem-compreendida e parece variar dependendo do patógeno causador. Por exemplo, a IRIS relacionada com a infecção por vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva [LMP]) é caracterizada por um infiltrado de células inflamatórias nas áreas afetadas do cérebro, que é dominado por células T $CD8^+$.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de IRIS são diferentes para cada patógeno associado e, portanto, estarão descritas para cada agente patogênico. Apenas doenças que representam um problema significativo para o tratamento dos pacientes serão discutidas.

Mycobacterium tuberculosis

A tuberculose é o patógeno mais comumente envolvido em IRIS, com estimativas da incidência variando de 7 a 43% dos pacientes com infecção pelo HIV e tratados para tuberculose (TB). A maior parte dos casos de IRIS relacionada a TB se desenvolve dentro de três primeiros meses após o início da TAR. Pacientes que desenvolvem IRIS paradoxal relacionada a TB tipicamente têm um histórico de melhora com o tratamento da TB antes do início da TAR. Depois do início da TAR, manifestações recorrentes, piora das manifestações anteriores, ou aparecimento de novas manifestações clínicas ou radiológicas da TB se desenvolvem. Manifestações comuns incluem febre, aumento dos linfonodos e piora radiológica dos infiltrados pulmonares Compressão traqueal por linfonodos intratorácicos ou derrames pleurais maciços podem causar dispneia. Insuficiência respiratória, como resultado de agravamento dos infiltrados pulmonares, e síndrome da angústia respiratória aguda têm sido relatadas ocasionalmente. Em um estudo prospectivo da África do Sul, IRIS neurológica relacionada a TB foi responsável por 12% dos casos de IRIS paradoxal relacionada a TB. Meningite, tuberculoma, ou ambas foram as manifestações mais comuns. A IRIS relacionada a TB deve ser considerada como uma potencial causa da hepatite, especialmente em pacientes com TB disseminada que estão sendo tratados com uma combinação de terapia antituberculosa e TAR. Perfuração intestinal e peritonite secundária à ruptura esplênica são outros achados incomuns. Embora geralmente negativas, as culturas para micobactérias podem ser positivas, particularmente se a IRIS ocorre precocemente durante a terapia

antituberculosa e em pacientes com TB resistente a múltiplas drogas. O exame histológico revela muitas vezes granulomas necrosantes.

Altas taxas de TB têm sido relatadas durante a TAR, especialmente nos meses iniciais de tratamento, em situações de escassez de recursos. Esse tipo de TB tem sido referido como Tb relacionada à TAR porque os mecanismos subjacentes às manifestações da TB após o início da TAR provavelmente são heterogêneos. O diagnóstico de TB ativa antes do início da TAR pode não ser realizado devido à baixa sensibilidade inerente aos testes para diagnóstico da TB neste grupo de pacientes e, apenas posteriormente, será diagnosticada durante a TAR. Uma vez que a recuperação imune induzida pela TAR é um processo dependente do tempo e que alguns pacientes não conseguem responder imunologicamente, uma parte dos casos pode desenvolver TB como resultado da persistência da imunodeficiência. Outros pacientes podem ter doença subclínica ativa no momento em que é iniciada a TAR e a progressão para doença sintomática pode ser acelerada pela restauração da resposta imune celular contra *antígenos M. tuberculosis* induzida pela TAR. Dos pacientes deste último grupo, alguns têm manifestações inflamatórias clínicas exuberantes características, que são consistentes com o diagnóstico de IRIS relacionada a TB.

Micobactérias não Tuberculosas

Manifestações atípicas de doença pelo *complexo Mycobacterium avium* (MAC) em pacientes que tinham iniciado monoterapia com zidovudina foi a primeira indicação de que a IRIS pode ser uma complicação da TAR. MAC e outras micobactérias não tuberculosas têm sido associados a IRIS em 3 a 4% dos pacientes que iniciam a TAR com uma contagem de células T CD4+ menor que 100/µL. A doença é geralmente localizadas, em oposição à doença micobacteriana não tuberculosa disseminada dos pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), e é mais comumente manifestada como febre, sudorese noturna e linfadenite. O desvelamento da doença é o mais comum. A linfadenite periférica pode supurar, às vezes, causando fistulização crônica para a pele. A doença frequentemente causa dor abdominal, que é geralmente associada à linfadenite e ocasionalmente a massas no omento, hepatite e inflamação do baço (Fig. 402-1). Doença pulmonar e torácica geralmente provocam tosse que, algumas vezes, é associada com dor torácica. A broncoscopia pode revelar uma lesão endobrônquica. O exame microscópico do material de biópsia ou aspirados de tecidos afetados frequentemente revela micobactérias, mas estas não podem ser cultivadas.

FIGURA 402-1 Síndrome de reconstituição imune inflamatória relacionada ao complexo *Mycobacterium avium*, manifestada como uma inflamação necrosante no baço e linfonodos abdominais.

Em crianças HIV soropositivas vacinadas com o bacilo Calmette-Guérin (BCG), uma linfadenite e abscessos associados à BCG podem se desenvolver após o início da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) (Fig. 402-2).

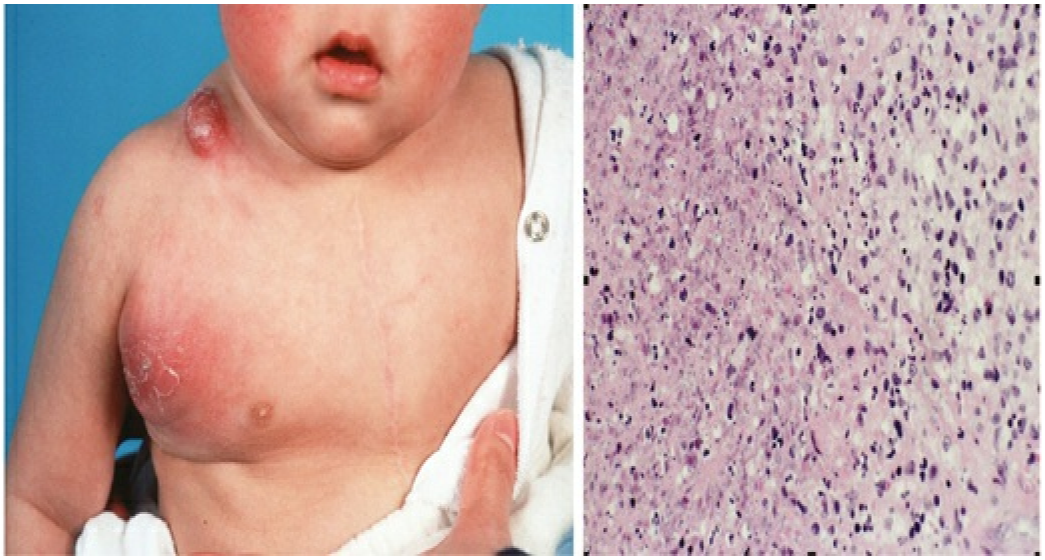

FIGURA 402-2 Síndrome inflamatória de reconstituição imune relacionada à vacinação com o bacilo Calmette-Guérin (BCG) após terapia antirretroviral para infecção por HIV em uma criança que recebeu a vacinação com BCG logo após o nascimento.
Uma biópsia da maior lesão demonstrou inflamação com necrose granulomatosa.

IRIS relacionada à lepra geralmente se manifesta como desmascaramento de uma infecção por *Mycobacterium leprae* prévia, subclínica, do tipo "borderline" e reacional tipo I.

Criptococose

A proporção de pacientes com infecção por HIV e criptococose tratada nos quais se desenvolve IRIS varia de 8 a 42%. A maioria representa uma recorrência de meningite criptocócica previamente tratada. Reações inflamatórias à infecção meníngea quiescente durante as primeiras semanas da TAR também foram relatadas. O momento do início da IRIS relacionada a criptococose varia de quatro dias até três anos após o início da TAR. Manifestações características do sistema nervoso central (SNC) na IRIS relacionada a criptococose incluem criptococomas ou abscessos intracranianos, abscessos de medula espinal, elevação recalcitrante da pressão intracraniana, edema do disco óptico, disartria, lesões de nervos cranianos, hemiparesia e paraparesia. As manifestações extracranianas de IRIS relacionada a criptococose incluem linfadenite, doença ocular, lesões supuradas de tecidos moles e doença pulmonar, que pode incluir cavitação ou lesões nodulares.

O líquido cefalorraquidiano (LCR) em IRIS relacionada a criptococose paradoxal pode mostrar um aumento da contagem de leucócitos e um aumento da pressão de abertura acima de 25 cm H_2O, mas estas características se sobrepõem, de forma significativa, às observadas em pacientes com recidivas de meningite criptocócica não relacionadas à IRIS. O valor da pesquisa de antígeno criptocócico em soro e em LCR de pacientes com IRIS relacionada a criptococose não está claro. O exame direto de amostras de tecidos ou de líquidos obtidos no momento da IRIS pode ser negativo. Em contraste com a forma de desmascaramento da criptococose, as formas de IRIS paradoxais apresentam frequentemente cultura negativa.

Pneumocystis jirovecii

Pacientes que foram tratados para pneumonia por *P. jirovecii* (PCP) podem apresentar inflamação pulmonar após o início da TAR. Esta é geralmente caracterizada por febre, tosse, dispneia, desconforto torácico e infiltrados alveolares focais na radiografia de tórax (Fig. 402-3). Alguns pacientes desenvolvem pneumonia de organização.

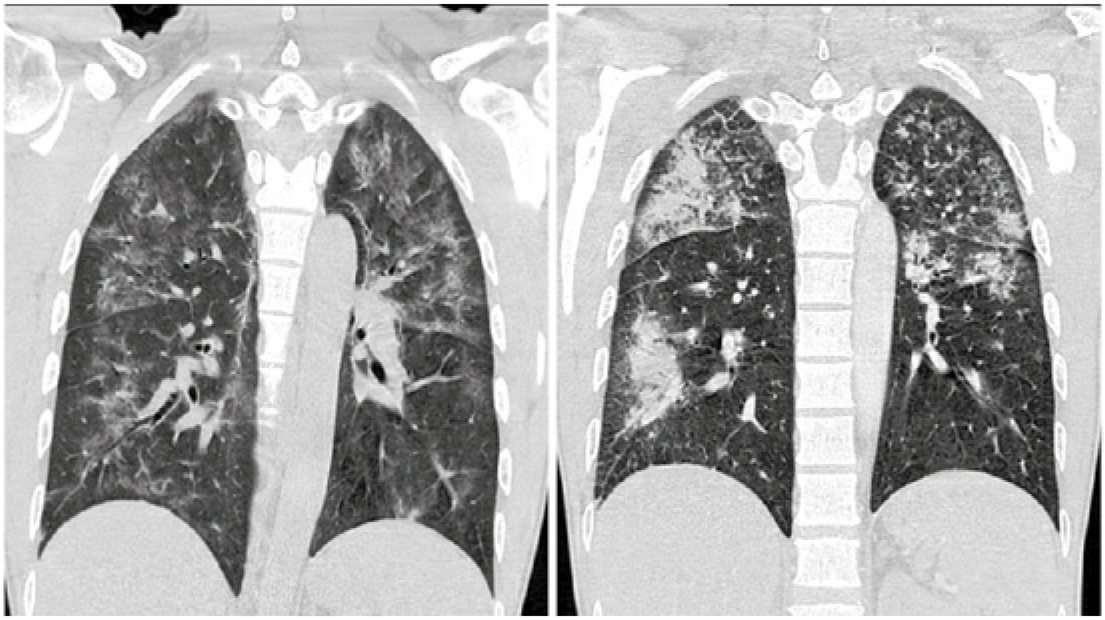

FIGURA 402-3 Síndrome inflamatória de reconstituição imune relacionada à *Pneumocystis jirovecii.*
Esquerdo, antes do tratamento da infecção pelo *P. jirovecii*. Direita, após o tratamento da infecção por *P. jirovecii* e início da terapia antirretroviral.

Poliomavírus JC

A LEMP progressiva do cérebro ocorre quando a resposta imune celular não consegue controlar a infecção de oligodendrócitos e astrócitos por vírus JC (JCV). Ela é caracterizada por uma escassez de células inflamatórias nas lesões cerebrais. A TAR é o único tratamento eficaz, presumivelmente porque aumenta a resposta imune celular contra os antígenos do JCV. No entanto, a TAR pode também resultar em uma piora paradoxal da LEMP ou no desmascaramento de infecção por JVC subclínica e manifestação da LEMP pela primeira vez. Essas manifestações da LEMP são frequentemente atípicas uma vez que os estudos por imagem do cérebro demonstram alterações associadas a inflamação e em espécimes de biópsia cerebral se demonstram infiltrados de células inflamatórias, com proeminência de células T $CD8^+$. Entre 19 e 23% dos casos de LEMP em pacientes infectados pelo HIV são devidos a IRIS paradoxal ou por desmascaramento. O tempo médio de início é de sete semanas, e a maioria dos casos ocorre dentro dos primeiros três meses de terapia antirretroviral e, muito raramente, em até 26 meses após o começo da TAR. Preditores de IRIS relacionada a LEMP não foram identificados.

Herpes-vírus Humano 8

Um estudo prospectivo de sarcoma de Kaposi (SK) em pacientes em Moçambique que

iniciaram TAR identificou que 31% dos pacientes com SK pré-TAR evoluíram com IRIS paradoxal relacionada ao SK e que IRIS com desmascaramento de SK após a introdução da TAR ocorreu em 7% dos pacientes sem SK pré-TAR. As manifestações clínicas incluíram aumento do número de lesões preexistentes na pele que, às vezes, exibiram nodularidade aumentada e ulceração, novas lesões da pele ou de mucosa e linfedema. Fatores de risco independentes para o desenvolvimento do IRIS relacionada ao SK foram herpes-vírus humano 8 DNA detectável no plasma antes da TAR, hematócrito menor que 30%, e um nível plasmático de RNA do HIV maior que 5 $\log_{10}$ cópias/mL.

Alguns casos de IRIS relacionada ao SK se resolverão sem tratamento, mas a quimioterapia geralmente é necessária. Doxorrubicina tem sido usada mais frequentemente.

Citomegalovírus

A doença ocular é a manifestação mais comum de IRIS relacionada com a infecção por citomegalovírus (CMV). A retinite geralmente se desenvolve durante as primeiras semanas da TAR como uma piora "paradoxal" de retinite ou como uma nova manifestação de retinite por CMV. Infecção por CMV previamente tratada é a causa mais comum de uveíte por recuperação imune (URI), que provavelmente resulta da restauração de uma resposta imune contra antígenos de CMV residuais no olho. O risco para o desenvolvimento de URI associado ao CMV é maior em pacientes que tiveram uma grande proporção de retina afetada pela infecção por CMV. Ela pode se desenvolver até 21 meses após início da TAR, e as manifestações clínicas variam em gravidade, de uma uveíte persistente a vitreíte transitória, papilite, edema macular cistoide e membranas epirretinianas.

Hepatites Virais B e C

Hepatotoxicidade que se manifesta como níveis séricos elevados de enzimas hepáticas ocorre em até 18% dos pacientes após início da TAR. Várias causas foram definidas, mas o fator de risco mais importante é a infecção concomitante com o vírus da hepatite B (HBV) ou o vírus da hepatite C (HCV). Em um estudo prospectivo dos pacientes com infecção por HIV e HBV que iniciaram TAR que foi eficaz contra ambos os vírus, 8 de 36 (22%) pacientes apresentaram uma exacerbação (*flare*) da hepatite, que foi associada a níveis plasmáticos elevados de vários mediadores imunológicos, sugerindo que era uma manifestação de DRI no fígado. Pacientes que apresentaram "*flare*" tinham maiores níveis plasmáticos de DNA de HBV e da transaminase alanina aminotransferase sérica antes do início da TAR. Também existem dados de estudos retrospectivos sugerindo que níveis séricos elevados de enzima após o início da TAR em pacientes com infecção por HIV e VHC também refletem a DRI no fígado. Hepatoxicidade grave após TAR em pacientes com infecção pelo HIV e coinfectados por VHB e VHC é incomum, mas pode, ocasionalmente, resultar em descompensação hepática e morte.

Vírus Herpes Simples

Exacerbação de doença mucocutânea por vírus herpes simples (HSV) pode ocorrer após o início da TAR. Às vezes, as lesões se tornam hemorrágicas e exibem necrose tecidual. Raramente, a infecção por HSV do cérebro pode ser desmascarada pelo início da TAR e se manifestar como encefalite.

Diagnóstico

Testes imunológicos para diagnosticar IRIS não são atualmente disponível para uso de rotina, embora existam dados sugerindo que ensaios de liberação de IFN-γ em sangue total podem ter valor na predição e diagnóstico de IRIS relacionada a Tb. Na ausência de exames diagnósticos, o diagnóstico de IRIS pode ser estabelecido com os critérios que levam em consideração o tempo, as características clínicas e a patologia da doença, bem como a resposta virológica para a TAR.

Tratamento

A abordagem geral para o tratamento de IRIS é continuar a TAR e fornecer a terapia antimicrobiana para a causa da infecção quando esta é ativa (geralmente na IRIS de desmascaramento). A cessação da TAR deve ser considerada apenas em pacientes com doença potencialmente fatal quando todas as outras medidas falharem. Terapia anti-inflamatória não deve ser administrada de forma rotineira, mas deve ser reservada para pacientes com inflamação grave, particularmente quando esta traz risco de vida. A terapia com corticosteroide é usada mais frequentemente, mas sua eficácia pode variar de um tipo de IRIS para outro. Assim, um ensaio clínico aleatório e controlado na África do Sul demonstrou que os corticosteroides (prednisona 1,5 mg/kg/dia por duas semanas, a seguir 0,75 mg/kg/dia por duas semanas) são uma opção de tratamento segura e eficaz para a TB-IRIS paradoxal.[1] Em contraste, em uma análise de dados de casos previamente relatados de IRIS relacionada a LEMP, foi sugerido que a terapia com corticosteroides não é eficaz, embora tenha sido indicado que provavelmente apenas o uso precoce de terapia com corticosteroide é eficaz. Há evidências, em relatos de casos, sugerindo que a terapia com corticosteroide pode ser eficaz em outros tipos de IRIS, mas existem riscos potenciais no uso de terapia com corticosteroide em pacientes com HIV com imunodeficiência profunda, e esta terapia deve ser usada apenas depois de pesar todos os riscos e benefícios, e baseada em evidências procedentes de ensaios clínicos se disponíveis. Terapia com corticosteroide para IRIS que afeta o olho deve ser supervisionada por um oftalmologista.

Prevenção

Dado que uma baixa contagem de células T CD4+ é um importante fator de risco para o desenvolvimento de IRIS, iniciar a TAR com uma contagem de células T CD4+ acima de 350/µL, como recomendado por muitas das diretrizes de tratamento, irá prevenir a maioria dos casos. Entretanto, isto não é possível em pacientes que são atendidos pela primeira vez com IO ou em muitos pacientes de países com recursos limitados. Outras estratégias para prevenir IRIS paradoxal, portanto, estão sob investigação.

Observações de que as IOs disseminadas e de que uma menor duração do tratamento da IO são fatores de risco para IRIS sugerem que a carga do patógeno é um fator importante. Portanto, retardar a introdução da TAR, de modo que a IO possa ser completamente tratada poderia ser benéfico. Entretanto, isso pode aumentar o risco para o desenvolvimento de outras IOs ou cânceres. Os resultados do estudo clínico A5164 realizado pelo AIDS Clinical Trial Group forneceram evidências que sustentam a introdução da TAR ao mesmo tempo que a terapia antimicrobiana, particularmente em pacientes com PCP.[2] Além disso, estudos aleatórios em pacientes com TB têm fornecido evidências de que a sobrevida é maior em pacientes que iniciam a TAR ao mesmo tempo que o tratamento da TB (Iniciando a Terapia Antirretroviral no estudo “Três Pontos em Tuberculose” [SAPIT]).[3] Em contraste, foi demonstrado que iniciar a TAR ao mesmo tempo que se inicia o tratamento de meningite criptocócica reduz a sobrevida, quando comparado com o adiamento da TAR até que o tratamento da meningite tenha sido concluído. É provável que IRIS que afetam o SNC tenham maior morbidade e mortalidade do que outros tipos de IRIS. Portanto, uma única abordagem para este problema pode não ser possível, e a conduta para iniciar a terapia antimicrobiana e a TAR pode ter que ser determinada para cada agente patogênico ou para infecções do SNC.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes que desenvolvem IRIS é altamente variável, devido às diferenças na extensão da infecção pelo patógeno causador, às característica imunopatológicas da resposta imune restaurada e ao local do corpo afetado. A maioria dos casos de IRIS é autolimitada e os desfechos são, usualmente, bons. No entanto, as taxas de mortalidade de até 66% foram relatadas para IRIS relacionada a criptococose. A taxa de mortalidade para a IRIS relacionada a TB é muito mais baixa, de cerca de 1%, mas as internações hospitalares são comuns. As taxas de hospitalização e mortalidade são particularmente altas quando IRIS relacionada a TB ou a criptococose afeta o sistema nervoso central. De fato, o envolvimento do SNC por qualquer tipo de IRIS pode resultar em morte ou incapacidade neurológica permanente. Por exemplo, taxas de mortalidade de 53% foram relatados para IRIS paradoxal relacionada a LEMP e de 31% para –IRIS por desmascaramento relacionada a LEMP. Além disso, os pacientes que sobrevivem a IRIS relacionada a LEMP podem ter sequelas neurológicas, tais como hemiparesia ou convulsões. Pacientes com linfadenite resultante de TB-IRIS e aqueles com meningite resultante de IRIS relacionada a criptococose ocasionalmente sofrem recidivas recorrentes e podem se tornar dependentes de esteroides.

Doença Autoimune e Sarcoidose

Os pacientes com infecção por HIV que estão recebendo TAR têm uma suscetibilidade aumentada para algumas doenças autoimunes, principalmente doença de Graves e sarcoidose. Embora algumas vezes referidas como tipos de IRIS, elas parecem ter uma imunopatogenia diferente.

Grau A

1. Meintjes, G., Wilkinson, R. J., Morroni, C., et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010; 24:2381–2390.
2. Zolopa, A., Andersen, J., Powderly, W., et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009; 4:e5575.
3. Abdool Karim, S. S., Naidoo, K., Grobler, A., et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362:697–706.

Leituras sugeridas

Calligaro, G., Meintjes, G., Mendelson, M. Pulmonary manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17:180–188. *Tuberculose, infecções por micobactérias não tuberculosas e Pneumocystis ocorrem de dias a semanas após o início do tratamento antirretroviral, enquanto as infecções criptocócicas ocorrem posteriormente, mas com mortalidade muito mais alta.*

French, M. A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:101–107. *Uma revisão contemporânea de IRIS, incluindo doença autoimune relacionada a reconstituição imune e discussão de sarcoidose.*

Martin-Blondel, G., Delobel, P., Blancher, A., et al. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. *Brain*. 2011; 134(Pt 4):928–946. *Revisão incluindo a natureza dos patógenos causadores e a composição e especificidade de respostas imunes evocadas.*

Müller, M., Wandel, S., Colebunders, R., et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:251–261. *IRIS se desenvolveu em 16% de todos os pacientes, incluindo 38% dos pacientes com retinite por citomegalovírus, 20% dos pacientes com meningite criptocócica, 16% dos pacientes com tuberculose e 17% dos pacientes com LEMP; a mortalidade global foi de 4,5%.*

Sereti, I., Rodger, A. J., French, M. A. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5:504–510. *Marcadores como proteína C-reativa podem ser úteis.*

Smith, K., Kuhn, L., Coovadia, A., et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV- infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23:1097–1107. *Estudo descrevendo a incidência, manifestações clínicas, e os fatores de risco para IRIS em crianças jovens iniciando HAART.*

SEÇÃO XXV
Neurologia

OUTLINE

Capítulo 403: Abordagem do paciente com doença neurológica

Capítulo 404: Os transtornos psiquiátricos na prática clínica

Capítulo 405: Cefaleias e outras dores de cabeça

Capítulo 406: Traumatismos cranioencefálico e raquimedular

Capítulo 407: Lesões mecânicas e outras lesões da coluna, raízes nervosas e medula espinal

Capítulo 408: Disfunção cerebral focal: funções nervosas superiores

Capítulo 409: Doença de alzheimer e outras demências

Capítulo 410: As epilepsias

Capítulo 411: Coma, estado vegetativo e morte encefálica

Capítulo 412: Transtornos do sono

Capítulo 413: Abordagem das doenças cerebrovasculares

Capítulo 414: Doença vascular cerebral isquêmica

Capítulo 415: Doença vascular cerebral hemorrágica

Capítulo 416: Parkinsonismo

Capítulo 417: Outros distúrbios do movimento

Capítulo 418: Esclerose lateral amiotrófica e outras doenças dos neurônios motores

Capítulo 419: Esclerose múltipla e doenças dismielinizantes do sistema nervoso central

Capítulo 420: Meningites: bacteriana, viral e outras

Capítulo 421: Abscesso cerebral e infecções parameníngeas

Capítulo 422: Encefalite viral aguda

Capítulo 423: Poliomielite

Capítulo 424: Doenças priônicas

Capítulo 425: Transtornos neurológicos relacionados com a nutrição e o álcool

Capítulo 426: Distúrbios congênitos, do desenvolvimento e neurocutâneos

Capítulo 427: Transtornos autonômicos e seu tratamento

Capítulo 428: Neuropatias periféricas

Capítulo 429: Doenças musculares

Capítulo 430: Distúrbios da transmissão neuromuscular

Abordagem do paciente com doença neurológica

Robert C. Griggs, Ralph F. Józefowicz and Michael J. Aminoff

Manifestações clínicas

Os sintomas das doenças do sistema nervoso são parte da experiência diária da maioria das pessoas normais. Falseada da língua, cefaleias, dores lombares e outras dores, tontura, euforia, dormência, contrações musculares, espasmos, cãibras e tremores ocorrem em pessoas normais. Mudanças do humor com sensação de excitação e depressão, paranoia e manifestações de raiva são igualmente parte do comportamento de pessoas completamente normais. O rápido aumento das informações sobre doenças neurológicas, juntamente com o interesse das pessoas em todos os aspectos dos assuntos médicos, chamou a atenção do público tanto para alterações neurológicas comuns quanto para raras.

A maioria das pessoas mais velhas se preocupa se elas ou seus cônjuges têm ou estão desenvolvendo doença de Alzheimer ou acidentes vasculares encefálicos. O tremor quase universal dos idosos levanta imediatamente preocupação com a doença de Parkinson. Muitos pacientes mais jovens se preocupam com a esclerose múltipla ou com tumores cerebrais, e poucas pessoas normais não têm um ou mais sintomas sugerindo o diagnóstico de uma doença neurológica grave. Para a maioria dessas doenças e para outros diagnósticos comuns, os resultados dos exames de imagem e de outros testes são tipicamente normais quando os sintomas aparecem inicialmente, e tais testes não deviam ser realizados para tranquilizar o paciente ou o médico. Além do mais, a disponibilidade generalizada do neurodiagnóstico por imagem e dos testes eletrofisiológicos, bioquímicos e genéticos leva à detecção de “anormalidades” em muitas pessoas jovens e na maioria das pessoas idosas. Ao avaliar os sintomas do paciente, é imperativo que se alcance um diagnóstico clínico sem referir-se a um achado laboratorial neurodiagnóstico. Pacientes com distúrbios como cefaleias, ansiedade e depressão, não apresentam, usualmente, estudos laboratoriais anormais. As anormalidades detectadas em vários estudos neurodiagnósticos são frequentemente achados incidentais nos quais o tratamento pode ser justificado e necessário, porém eles não melhoram os sintomas do paciente. As anormalidades detectadas incidentalmente que não mostram sinais ou sintomas podem, nos distúrbios como a hipertensão, necessitar de avaliação e tratamento agressivos, porém, em geral, o adágio de que é difícil melhorar um paciente assintomático deve ser mantido em mente. Assim, nos pacientes idosos, poucos estudos

com imagem ou eletrofisiológicos são interpretados como "normais", porém na ausência de queixas específicas consistentes com os achados, o tratamento e a avaliação mais aprofundada devem refletir uma estimativa da especificidade e da sensibilidade do teste, bem como a probabilidade de que o paciente vá necessitar e se beneficiar do tratamento. É uma boa regra de conduta que não se deve pedir (ou considerar o resultado) de um procedimento neurodiagnóstico sem um diagnóstico clínico específico ou pelo menos um diagnóstico diferencial em mente.

É importante permitir que o paciente descreva quaisquer sintomas com suas próprias palavras. Perguntas diretas são frequentemente necessárias para completar a caracterização do problema do paciente, porém os termos sugeridos ou as descrições dos sintomas são normalmente apreendidos pelo paciente não familiarizado com a terminologia médica e repetidos nas entrevistas subsequentes. Os termos do paciente devem sempre ser usados ao registrar os sintomas. Termos como *manco, fraqueza, dormência, pesado, cãibra* e *cansaço* podem significar dor, fraqueza ou alteração da sensibilidade para alguns pacientes.

Diagnóstico

Histórico Clínico

No diagnóstico neurológico, o histórico geralmente indica a natureza da doença ou do diagnóstico, enquanto o exame neurológico localiza e quantifica sua gravidade. Para muitas doenças, o histórico é quase o único caminho para explorar. Os exemplos desses distúrbios incluem cefaleias, convulsões, distúrbios do desenvolvimento, distúrbios da memória e as doenças comportamentais. Para se chegar ao diagnóstico, os seguintes pontos são úteis. Considere toda o histórico médico do paciente. Eventos na fase precoce da vida ou problemas crônicos como trauma craniano ou raquidiano, perda unilateral da audição ou da visão, um desempenho ruim nos esportes, mau desempenho na escola, curvaturas na coluna e anomalias ósseas passam facilmente despercebidas, porém podem apontar para o processo de doença subjacente.

Considere o tempo e a duração dos sintomas. Os sintomas foram progressivos e sem remissão, ou houve platôs e períodos de retorno à normalidade? Lesões expansivas cerebrais (tumor, hematoma subdural) tendem a um curso progressivo, porém flutuante; as convulsões e a enxaqueca, a um curso episódico; os acidentes vasculares encefálicos, a um início abrupto, em icto, com piora por 3 a 5 dias seguida por recuperação parcial ou completa.

Uma doença pode responder por todos os sinais e sintomas? O clínico deve formular um diagnóstico em termos anatômicos. A história é sugestiva de um único local (p. ex., acidente vascular ou tumor) ou de envolvimento de múltiplos locais do sistema nervoso (p. ex., esclerose múltipla), ou o processo é uma doença de um sistema (deficiência de vitamina B_{12}, miopatia ou polineuropatia)?

A história neurológica é o componente mais importante do diagnóstico neurológico.

Uma história cuidadosa frequentemente determina a causa e permite que se comece a localizar as lesões, ajudando a determinar se a doença é difusa ou focal. Os sintomas de início agudo sugerem uma causa vascular ou uma crise epiléptica; os sintomas com início subagudo sugerem uma lesão expansiva como um tumor ou um abscesso; os sintomas que têm curso intermitente com exacerbações e remissões sugerem uma causa desmielinizante; os sintomas que são crônicos e progressivos sugerem um distúrbio degenerativo.

A história é frequentemente a única forma de diagnosticar doenças neurológicas que apresentam tipicamente achados normais ou não focais ao exame neurológico. Estas doenças incluem muitos distúrbios epilépticos, narcolepsia, enxaqueca e a maioria de outras síndromes com cefaleia, as várias causas de tontura e a maioria dos tipos de demência. A história neurológica pode frequentemente fornecer as primeiras pistas de que um sintoma tem origem psicológica. Os seguintes são pontos a considerar quando se obtém uma história neurológica:

- *Identifique cuidadosamente a queixa ou problema principal*. A queixa principal é importante não apenas para fornecer a primeira pista para o médico a respeito do diagnóstico diferencial, ela também é a razão pela qual o paciente está buscando orientação médica e tratamento. Se a queixa principal não for identificada e abordada adequadamente, o diagnóstico correto pode ser perdido e pode-se fazer um exercício diagnóstico inadequado. Estabelecer um diagnóstico que não incorpore a queixa principal frequentemente focaliza a atenção em um processo coincidente, irrelevante para as preocupações do paciente.
- *Ouça cuidadosamente o paciente pelo período que for necessário.* A boa regra de conduta é ouvir inicialmente por pelo menos 5 minutos sem interromper o paciente. Ele frequentemente oferece voluntariamente as informações mais importantes no início da história. Durante esse tempo, o examinador pode também avaliar o estado mental, incluindo a fala, a linguagem, a base de conhecimento e de afeto e observar o paciente quanto à assimetria facial, anormalidades nos movimentos oculares e o aumento ou a escassez de movimentos espontâneos, como se vê nos distúrbios do movimento.
- *Dirija o paciente para longe de uma discussão sobre os resultados dos testes diagnósticos anteriores e da opinião de especialistas anteriores.* Os resultados anormais dos estudos laboratoriais podem ser incidentais ao problema primário do paciente ou representar simplesmente uma variante normal.
- *Obtenha uma cuidadosa história médica, histórico de medicação em uso, histórico psiquiátrico, histórico familiar e histórico social e ocupacional*. Muitas doenças neurológicas são complicações de distúrbios médicos subjacentes ou são causadas pelos efeitos colaterais de fármacos. Por exemplo, o parkinsonismo é uma complicação frequente do uso de metoclopramida e da maioria dos agentes neurolépticos. Um grande número de distúrbios neurológicos é hereditário, e um histórico familiar positivo pode estabelecer o diagnóstico em muitos casos. A ocupação desempenha um papel importante em vários distúrbios neurológicos, como a síndrome do túnel do carpo (em operadores de máquinas e pessoas que usam teclados de computadores) e neuropatia periférica (causada por exposição ao chumbo ou outras toxinas).

- *Entreviste o acompanhante, como parte da história.* Os pacientes com demência ou com estado mental alterado estão usualmente incapacitados de fornecer detalhes exatos do histórico, e um membro da família pode contribuir com detalhes-chave necessários para se fazer um diagnóstico acurado. Este problema é particularmente verdadeiro para pacientes que têm demência e certas lesões no hemisfério direito com várias agnosias (falta de percepção da doença) que podem interferir com suas habilidades em fornecer um histórico racional e convincente. A história coletada com outras pessoas pode também fornecer detalhes que faltam ao paciente com perda episódica da consciência, como a síncope e a epilepsia.
- *Resuma o histórico para o paciente.* Resumir o histórico é uma maneira efetiva de assegurar que todos os detalhes foram suficientemente cobertos para uma tentativa de diagnóstico. O resumo permite também que o médico preencha as falhas no histórico que podem não ter ficado aparentes quando ele foi inicialmente coletado. Além disso, o paciente ou seu acompanhante podem, neste momento, corrigir qualquer erro de informação.
- *Termine perguntando ao paciente o que ele acha que está errado.* Esta pergunta permite ao médico avaliar as preocupações e ideias do paciente sobre sua situação. Alguns pacientes têm diagnósticos específicos em mente que os induzem a procurar atenção médica. Esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer e tumores cerebrais são doenças que os pacientes com frequência suspeitam ser a causa de seus sintomas neurológicos.

Desafios Diagnósticos

Duas situações comuns representam desafios especiais para as habilidades diagnósticas do médico.

Abuso Físico como uma Causa de Sintomas Neurológicos

As lesões traumáticas infligidas por familiares ou outros são usualmente difíceis de serem detectadas pela história médica e pelo exame. Bebês agredidos fisicamente, crianças vítimas de abusos, mulheres espancadas e idosos traumatizados são frequentemente incapazes ou relutam em se queixar de que isso cause ou contribua para os sintomas. O único método para evitar a negligência dessa causa frequente de problemas comuns é a consideração sistemática da possibilidade em cada paciente e a conscientização dos sinais muitas vezes sutis que sugerem trauma físico: equimoses ou fraturas (muitas vezes atribuídas a uma causa lógica), a negação dos sintomas esperados, falta em consultas agendadas, e intensificação inexplicável de sintomas neurológicos (cefaleias, tonturas, zumbido nos ouvidos, desmaios).

Alcoolismo e Uso Abusivo de Drogas

Consulte os Capítulos 32 e 33. Um grande número de distúrbios neurológicos pode ser o resultado da ingestão intencional de toxinas (Capítulo 110). Os pacientes não fornecem um relato acurado de que usam esses agentes. Consequentemente, os sinais físicos e os

resultados dos testes laboratoriais de triagem que evidenciam anormalidades hepáticas relacionadas com drogas e outras anormalidades metabólicas podem apontar para um grave problema subjacente.

Distúrbios neurológicos agudos que exigem diagnóstico e tratamento imediatos

Chega-se à maioria dos diagnósticos neurológicos com uma história cuidadosa e detalhada e com um exame apropriado e completo. Entretanto, o tempo da doença e a disponibilidade de tratamento para salvar a vida, que só são efetivos se administrados em alguns minutos após a primeira avaliação do paciente, ditam uma rápida intervenção em várias circunstâncias específicas. Coma (Capítulo 411), convulsões repetidas (Capítulo 410), acidente vascular encefálico agudo (Caps. 414 e 415), suspeita de meningite e de encefalite (Caps. 420 e 422), traumas craniano e raquidiano (Capítulo 406) e compressão medular aguda são diagnosticados pelas avaliações clínica e laboratorial e o tratamento urgente tem que ser instituído tão logo a ventilação e a situação cardíaca estejam estabilizadas.

Exame neurológico

O exame neurológico é sempre elaborado conforme a situação do paciente. O exame neurológico completo da criança é muito diferente daquele de um paciente adulto idoso, e o exame de um paciente com queixas específicas se focaliza nos achados pertinentes àquele paciente. Assim, o teste mais detalhado da cognição está indicado em pacientes com distúrbios comportamentais ou da memória, e os testes mais detalhados da sensibilidade devem ser realizados nos pacientes com queixas de dor, dormência ou fraqueza.

Entretanto, muitos testes da função neurológica estão rotineiramente indicados para todos os pacientes, porque eles fornecem a linha de base para um futuro exame e são frequentemente úteis na detecção de doença neurológica não suspeitada em pessoas aparentemente normais ou em pacientes cujos sintomas inicialmente sugerem doença fora do sistema nervoso. É particularmente importante realizar todos os testes de rotina nos pacientes com anormalidades em uma esfera de disfunção neurológica; de outra maneira, é provável a localização errônea de uma lesão ou de um processo patológico. Para reconhecer e quantificar os desvios da normalidade, é essencial que o médico tenha uma experiência extensiva na avaliação rotineira de pacientes normais.

O Exame Geral

Os sinais ou sintomas neurológicos específicos devem mencionar a atenção para a avaliação dos achados gerais. A circunferência craniana deve ser medida nos pacientes com doença do sistema nervoso central (SNC) ou da medula (normalmente 55 ± 5 cm nos adultos). O aumento da cabeça é ocasionalmente uma variante normal, frequentemente

hereditária, porém deve sugerir uma anomalia crônica do cérebro ou da medula. A pele deve ser examinada para manchas *cafe au lait*, adenomas sebáceos, malformações vasculares, lipomas, neurofibromas e outras lesões (Capítulo 426). A amplitude do movimento do pescoço, a elevação da perna estendida e a curvatura da coluna (escoliose) devem ser avaliadas. A ausculta da carótida para sopros está indicada nos adultos mais velhos; a palpação da carótida raramente é informativa. Nos pacientes com sintomas na bexiga, no intestino ou na perna, está usualmente indicado um exame do tônus do esfíncter retal para avaliar a habilidade de sua contração voluntária. A limitação da amplitude de movimento ou o edema indolor de uma articulação são frequentes sinais de lesão neurológica não suspeitada.

Exame Neurológico

Os vários aspectos do exame neurológico detalhado serão considerados mais adiante, nas seções sobre sintomas e doenças específicos. As cinco divisões mais importantes do exame devem ser avaliadas em todos os pacientes. Durante uma história médica cuidadosa, o estado mental é muitas vezes adequadamente avaliado: nível de consciência, orientação, memória, função da linguagem, afeto e julgamento. Se qualquer uma destas funções estiver anormal, são necessários testes mais detalhados. A função dos nervos cranianos que deve ser testada em todos os pacientes inclui a acuidade visual (com e sem correção de refração); o fundo de olho; os campos visuais; as pupilas (tamanho e reatividade ao estímulo luminoso direto e consensual); a movimentação ocular; da mandíbula, faciais, palatais, do pescoço e da língua; e a audição.

O exame do sistema motor (Capítulo 429) é essencial em todos os pacientes porque a fraqueza incipiente passa usualmente despercebida pelo paciente. O tônus muscular (flácido, espástico ou rígido), o tamanho do músculo (atrofia ou hipertrofia) e a força muscular podem ser avaliados rapidamente. Os testes da força muscular devem sempre avaliar atividades funcionais específicas, incluindo a habilidade de andar nos calcanhares e na ponta dos pés, sentar a partir da posição supina, levantar-se depois de dobrar bem os joelhos ou de sentar-se em uma cadeira funda, elevar os braços acima da cabeça e cerrar o punho firmemente. A marcha, a postura e a coordenação são avaliadas. Deve-se observar no paciente tremores e outros movimentos anormais, e os músculos devem ser inspecionados para fasciculações.

Os testes da sensibilidade (Capítulo 428) não precisam ser detalhados, a menos que existam sintomas sensitivos ou quando necessários à localização de sintomas motores. Entretanto, a percepção vibratória nos dedos dos pés, bem como a normalidade da percepção da dor, térmica e toque leve nas mãos e nos pés, deve ser avaliada.

Os reflexos musculares ao estiramento e as respostas plantares devem sempre ser avaliados, considerando-se a simetria direita-esquerda e a disparidade entre os reflexos proximais ou distais ou os reflexos dos braços e das pernas. Os reflexos bicipital, triceptal, braquiorradial, quadricipital e aquileu devem ser quantificados de 1 a 4 (4 = exaltados ou marcadamente hiperativos; 3 = aumentados; 2 = normal; 1 = presentes, mas diminuídos).

O Paciente Comatoso

O rápido exame exigido para um paciente com estado alterado da consciência é muito diferente do realizado no indivíduo alerta, perceptivo (Capítulo 411). Muitos aspectos do exame neurológico não podem ser testados: função cognitiva; sutilezas da percepção sensorial; funções motoras específicas, coordenação, marcha, postura. Além do mais, é provável que os reflexos musculares flutuem de um momento para o outro e que pequenas assimetrias sejam muito menos importantes do que no paciente desperto. Em vez disso, a atenção deve estar focalizada ao exame do nível de consciência, padrão respiratório, posição das pálpebras e movimentos oculares, pupilas, reflexos corneanos, fundo de olho e respostas motoras. Determinados elementos de um exame geral também devem ser avaliados rapidamente: evidência de trauma craniano ou raquidiano, sensibilidade do crânio à percussão, rigidez de nuca (porém não em pacientes com trauma craniano ou cervical) e evidência de abuso físico.

Queixas comuns de possível origem neurológica

Fraqueza

É axiomático que os pacientes apresentem tipicamente sinais motores antes dos sintomas motores e, inversamente, sintomas sensitivos antes dos sinais sensitivos. Assim, pacientes com fraqueza grave podem não relatar sintomas de fraqueza. De forma paradoxal, os pacientes que se queixam de "fraqueza" frequentemente não têm achados confirmatórios que documentem a presença da fraqueza.

A fraqueza, quando é de fato um sintoma de doença neurológica, quase sempre é causada por doenças da unidade motora (Caps. 418, 429 e 430) e é usualmente relatada pelo paciente em termos de perda de uma função específica, como dificuldades em tarefas como subir degraus, levantar de uma cadeira, sentar, levantar objetos até uma estante alta ou abrir potes. Os sintomas podem também refletir as consequências da fraqueza, assim como quedas frequentes ou tropeções. Estes sintomas podem ser marcantemente quantitativos. Um paciente com fraqueza dos músculos da perna que esteja caindo, mesmo infrequentemente como uma vez por mês, apresenta quase que invariavelmente uma fraqueza grave dos músculos extensores do joelho, e ao exame pode ser demonstrado que ele apresenta uma falha na extensão do joelho, uma incapacidade de levantar totalmente a perna contra a gravidade e de travar o joelho.

O sintoma "fraqueza" sem os achados de fraqueza ao exame não é usualmente o resultado de doença neuromuscular, porém pode ser um sinal de doença neurológica fora da unidade motora ou, mais comumente, um sinal de doença fora do sistema nervoso (Tabela 403-1).

Tabela 403-1

Distúrbios comumente acopanhados por fraqueza

Distúrbios da unidade motora
Lesões do neurônio motor superior– espasticidade
Distúrbios dos gânglios da base – rigidez
Condições médicas gerais
Insuficiência cardíaca
Insuficiência respiratória
Doenças renais, hepáticas e outras doenças metabólicas
Alcoolismo e outras doenças relacionadas com toxinas
Distúrbios psiquiátricos e comportamentais
Depressão
Simulação de doença

Fadiga

As queixas de "fadiga", "cansaço" e "falta de energia" refletem, menos provavelmente que o sintoma fraqueza, é uma doença neurológica definível. Com exceção dos distúrbios da junção neuromuscular como a miastenia grave, a fadiga é raramente uma queixa de doenças da unidade motora. A fadiga pode ser um sinal de doença do neurônio motor superior (vias corticospinais) e é uma queixa comum da esclerose múltipla estabelecida e outras doenças multifocais do SNC. Da mesma forma, qualquer processo que provoque doença extrapiramidal ou corticospinal bilateral pode causar fadiga. Os exemplos incluem doença do neurônio motor (Capítulo 418), doença da medula na região cervical (Capítulo 407) e doença de Parkinson (Capítulo 416). Além disso, os distúrbios que prejudicam o sono (Capítulo 412) podem incluir a fadiga como queixa.

Fadiga é então, assim como fraqueza, muito mais frequente do que nenhum sinal de doença fora dos sistemas nervosos central e periférico. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos e comportamentais (Capítulo 404), bem como as doenças médicas associadas à uma queixa de fraqueza, são também causas frequentes de fadiga.

A síndrome da fadiga crônica, como muitos casos de fibromialgia (Capítulo 282), tem a fadiga como sintoma dominante e incapacitante. Estes distúrbios são definidos em parte pela ausência de achados neurológicos consistentes e pela ausência de doença demonstrável no sistema nervoso.

Movimentos Espontâneos

Tremores musculares, abalos, contrações, cãibras e espasmos (Capítulo 417) são sintomas frequentes. A causa dos movimentos espontâneos pode residir em qualquer nível do sistema nervoso. Geralmente, os movimentos que ocorrem em um membro inteiro ou em mais de um grupo muscular concomitantemente são causados por doença do SNC. Os movimentos confinados a um só músculo estão provavelmente a refletir doença da unidade motora (incluindo os neurônios motores do tronco cerebral e da medula). Quando os movimentos espontâneos de um músculo estão associados à dor intensa, os

pacientes usam com frequência o termo *cãibra*. A cãibra é um distúrbio definido clinicamente que reflete a intensa contração de um grande grupo de unidades motoras. Cãibras na perna são ocasionalmente um sinal de doença subjacente do motoneurônio do corno anterior, das raízes nervosas, ou do nervo periférico; entretanto, as cãibras são frequentes nas pessoas normais e particularmente comuns nos pacientes mais velhos, e são usualmente benignas. Quando graves, as cãibras podem provocar uma contração muscular tão intensa que causa lesão muscular com elevação dos níveis de enzima muscular no sangue (p. ex., creatina o cinase).

As raras doenças musculares nas quais uma deficiência enzimática interfere no uso do substrato como combustível para o exercício (p. ex., doença de McArdle), estão quase sempre associadas à *contraturas musculares graves provocadas pelo exercício.* Estas contraturas são silenciosas eletricamente na eletromiografia, ao contrário da intensa atividade da unidade motora vista na cãibra. As contraturas não podem ser confundidas com a limitação da amplitude de movimento da articulação resultante de doença articular crônica ou de fraqueza crônica – também denominada contratura.

As intensas contrações musculares da *tetania* são dolorosas. Embora a tetania seja usualmente um reflexo da hipocalcemia (Capítulo 253), ela pode ocasionalmente ser observada sem distúrbios eletrolíticos demonstráveis. A tetania resulta da hiperexcitabilidade dos nervos periféricos. De forma semelhante, na síndrome do *tétano*, produzida por uma toxina clostrídica (Capítulo 304), contrações musculares intensamente dolorosas e potencialmente fatais originam-se de nervos periféricos hiperexcitáveis. Um número de distúrbios tóxicos, como o envenenamento por estricnina e pela toxina da aranha viúva-negra, produz espasmos neurogênicos semelhantes.

Dor Muscular

A dor muscular aguda, na ausência de contrações musculares anormais, é um sintoma extremamente comum. Quando esta dor ocorre depois de exercícios extenuantes ou no contexto de uma doença viral aguda (p. ex., gripe), ela reflete provavelmente lesão muscular. Nestes pacientes, o nível sérico da creatina cinase está frequentemente elevado. É incomum que este sinal frequente e essencialmente normal de lesão muscular esteja associado à fraqueza ou a doença muscular concomitante demonstrável. A dor muscular *crônica* é um sintoma comum, porém, raramente relacionado com uma doença muscular definível.

Fraqueza Episódica e Intermitente

A queixa de ataques de fraqueza grave ou paralisia ocorrendo em um paciente com uma força normal de linha de base é um sintoma incomum. Este sintoma é típico das paralisias periódicas e pode também ser visto nas ataxias episódicas e nos distúrbios miotônicos (Capítulo 429). Todos esses distúrbios são canalopatias de íons. Essas canalopatias (p. ex., canalopatia de cálcio na paralisia periódica hipocalêmica) são distúrbios raros, porém tratáveis (Capítulo 429). A fraqueza episódica é vista também em

pacientes com distúrbios da junção neuromuscular, como a miastenia grave e a síndrome miastênica (Capítulo 430). De vez em quando, pacientes com narcolepsia se queixam de paralisia intermitente como um reflexo da *paralisia do sono* (Capítulo 412).

Perda do Equilíbrio

A instabilidade da marcha é um sintoma comum. Quando está associada a queixas de tontura ou vertigem (Capítulo 436), a causa provável é a doença do labirinto, do nervo vestibular, do tronco cerebral ou do cerebelo. Quando a instabilidade à marcha e a perda do equilíbrio não estão associadas à tontura, particularmente quando a instabilidade parece estar fora de proporção aos outros sintomas do paciente, é provável um distúrbio difuso da sensibilidade ou da função motora.

Marcha e Postura Anormais

A habilidade para ficar de pé e andar de uma forma bem coordenada e sem esforço exige a integridade de todo o sistema nervoso. Déficits relativamente sutis localizados em uma parte do sistema nervoso central ou periférico produzem anormalidades características (Tabela 403-2).

Tabela 403-2

Distúrbios de marcha característicos

DISTÚRBIO ESPECÍFICO	LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	CARACTERÍSTICAS
Marcha espástica	Vias corticospinhais bilaterais dentro da medula cervical ou torácica ou no cérebro	Pernas rígidas, os pés giram para dentro, "marcha em tesoura"
Marcha hemiparética	Sistema nervoso central unilateral, medula cervical, ou cérebro	Perna afetada com circundução, pé estendido, braço fletido
Ataxia sensorial	Colunas posteriores da medula espinal ou nervos periféricos	Passos altos, de base alargada; apresentam sinal de Romberg
Ataxia cerebelar	Tronco encefálico ou no cerebelo	Passos de base alargada; sinal de Romberg ausente
Marcha parkinsoniana	Gânglios da base	Arrastar os pés, pequenos passos
Marcha distônica	Gânglios da base; também vias corticospinais	Postura anormal dos braços, cabeça, pescoço
Distúrbio da marcha dos idosos	Multifatorial: doença bi-hemisférica, doença da medula espinal, propriocepção prejudicada, fraqueza muscular	Postura curvada, passos de base alargada; muitas vezes retropulsão
Marcha escarvante	Fraqueza muscular distal	Passos altos ("escarvar")
Marcha ondulante	Fraqueza muscular proximal	Ambas as pernas circunductas para permitir o bloqueio dos joelhos
Marcha antálgica	Não neurológica; reflete doença de articulações, ossos ou do partes moles	Minimiza a dor no quadril, coluna, perna
Marcha histérica	Distúrbio psiquiátrico ou comportamental	Cambalear de um lado para outro, movimentos bizarros de braço e tronco, associados à astasia-abasia

Sintomas Sensoriais

Os sintomas sensoriais podem ser negativos ou positivos. Os sintomas negativos representam uma perda da sensibilidade, como a sensação de dormência. Os sintomas positivos, pelo contrário, consistem em fenômenos sensoriais que ocorrem sem a estimulação normal dos receptores e incluem as parestesias e as disestesias. As *parestesias* podem incluir uma sensação de pontada, formigamento, prurido, compressão, aperto, frialdade ou quentura que estão às vezes associadas a uma sensação de peso. O termo *disestesias* é usado corretamente para se referir a sensibilidades anormais, geralmente em pontada, dolorosas ou desconfortáveis, que ocorrem depois de estímulos inócuos, enquanto *alodinia* se refere à percepção dolorosa de um estímulo que não é normalmente doloroso. Para alguns pacientes, pode ser difícil distinguir parestesias e disestesias de dor. *Hipoestesia* e *hipoalgesia* denotam a perda ou comprometimento da sensibilidade tátil ou dolorosa, respectivamente. Por comparação, *hiperestesia* e *hiperalgesia* indicam uma diminuição dos limites aos estímulos táteis e dolorosos,

respectivamente, de maneira que há um aumento da sensibilidade a tais estímulos.

Com o uso de um algodão, um alfinete e um diapasão, são examinados o tronco e as extremidades em busca de regiões com sensibilidade anormal ou ausente. Alguns instrumentos estão disponíveis para quantificar a função sensorial, tais como o exame da sensibilidade assistido pelo computador, que é fundamentado na detecção dos limiares das sensibilidades tátil, pressórica, vibratória e térmica.

As alterações nas sensibilidades dolorosa e tátil podem geralmente ser detectadas pelo exame clínico. É importante localizar a distribuição de qualquer perda sensorial a fim de se distinguir entre uma disfunção do nervo, radicular e central. Da mesma forma, anormalidades da propriocepção podem ser detectadas pelo exame clínico, quando os pacientes são incapazes de detectar para que direção uma articulação é movimentada. Nos casos graves, pode haver movimentos pseudoatetoides das mãos estendidas, ataxia sensitiva e, às vezes, tremores posturais e de ação.

Os distúrbios dos nervos periféricos levam comumente a distúrbios sensitivos que dependem da população das fibras nervosas afetadas (Capítulo 428). Algumas neuropatias são predominantemente neuropatias de fibras grossas. A consciência do movimento e da posição está comprometida e as parestesias são comuns. O exame revela que as sensibilidades vibratória, posicional e de movimento estão comprometidas e o movimento se torna desajeitado e atáxico. As apreciações da dor e da temperatura estão relativamente preservadas. Os reflexos tendinosos são perdidos precocemente. Em outras neuropatias, são as fibras finas as especialmente comprometidas; a dor espontânea é comum e pode ter qualidade em queimação, lancinante ou surda. A sensação da dor e da temperatura está desproporcionalmente comprometida nestas neuropatias e uma disfunção autônoma pode estar presente. Os exemplos das neuropatias de fibras finas incluem certos distúrbios hereditários, doença de Tangier e diabetes. A maioria das neuropatias sensitivas é caracterizada pela distribuição distal da perda da sensibilidade, enquanto as neuronopatias sensitivas são caracterizadas pela perda sensorial que pode também envolver o tronco e a face e que tende a ser particularmente grave. As alterações sensitivas em uma radiculopatia correlacionam-se com o território radicular. Na síndrome da cauda equina, os déficits sensoriais envolvem múltiplas raízes e podem levar à anestesia em sela e perda da sensibilidade normal associada a passagem da urina ou fezes.

As lesões nas *colunas posterolaterais* da medula, como as que ocorrem na esclerose múltipla (Capítulo 419), deficiência de vitamina B_{12} (Capítulo 425) e espondilose cervical (Capítulo 407), levam com frequência a uma sensação de compressão na região afetada e ao sinal de Lhermitte (parestesias irradiando-se para baixo nas costas e nas pernas com a flexão do pescoço). O exame revela um comprometimento ipsilateral da sensibilidade vibratória e da noção de posição segmentar, com preservação da sensação dolorosa e térmica. Pelo contrário, as lesões da *região anterolateral* da medula (como na cordotomia) ou as lesões *centrais* que interrompem as fibras que cruzam para se juntar às vias espinotalâmicas (como na siringomielia; Capítulo 426) levam a comprometimento da sensibilidade dolorosa e térmica com preservação relativa da sensibilidade vibratória, da noção de posição segmentar e do tato superficial. Os déficits motores podem também

estar presentes e ajudam a localizar a lesão. A disfunção do neurônio motor superior (Capítulo 407) por lesões cervicais leva à quadriplegia, enquanto as lesões mais caudais levam à paraplegia. As lesões abaixo do nível da primeira vértebra lombar podem simplesmente comprimir a cauda equina, levando ao déficit do neurônio motor inferior por uma polirradiculopatia, bem como ao comprometimento das funções esfincterianas e sexuais.

Procedimentos diagnósticos neurológicos

Punção Lombar

A coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) pela punção lombar é crucial para o diagnóstico acurado das infecções e carcinomatoses meníngeas (Fig. 403-1) A análise do LCR também é útil na avaliação de pacientes com distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico e com hemorragia intracraniana, particularmente quando os estudos com imagem são inconclusivos.

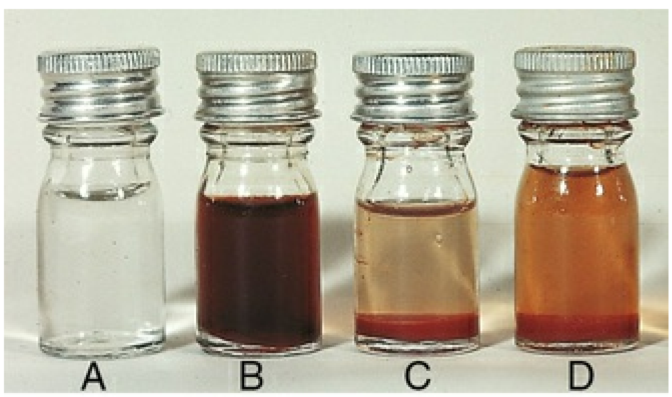

FIGURA 403-1 Exame do líquido cefalorraquidiano.
A, Normal água de rocha LCR. **B**, Sangue no LCR, o que pode resultar de uma punção traumática (sangrenta) ou de hemorragia subaracnóidea. Em um acidente de punção, tubos subsequentes de LCR são geralmente menos sanguinolentos. **C**, LCR centrifugado em uma punção traumática. O sobrenadante é próximo ao claro. **D**, LCR de um paciente com hemorragia subaracnóidea. Há sangue na parte inferior do tubo e o sobrenadante é amarelo (xantocrômico,) como resultado da quebra das células sanguíneas no LCR antes da punção lombar. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003, com permissão.)

A análise da fórmula do LCR fornece frequentemente uma pista importante para o processo patológico envolvido (Tabela 403-3). Uma elevação no número de leucócitos é vista nas infecções e em outras doenças inflamatórias, como na carcinomatose. O diferencial no número de leucócitos pode apontar para uma classe específica de patógeno; os leucócitos polimorfonucleares sugerem um processo bacteriano, enquanto as células mononucleares sugerem uma causa viral, fúngica ou imunológica. A concentração de glicose no LCR está tipicamente reduzida nas infecções bacterianas e fúngicas, como em certas infecções virais (p. ex., vírus da caxumba) e na sarcoidose. A concentração de proteína no LCR está elevada em uma variedade de distúrbios, incluindo a maioria das infecções e das neuropatias desmielinizantes.

Tabela 403-3

Fórmulas fluido cerebrospinal características

	TURBIDEZ E COR	PRESSÃO DE ABERTURA	CONTAGEM DE LEUCÓCITOS	CÉLULAS DIFERENCIAIS	CONTAGEM DOS GLÓBULOS VERMELHOS	PROTEÍNA	GLICOSE
Normal	Límpida, incolor	70-180 mm H_2O	0-5 células/μL^3	Mononuclear	0	<60 mg/dL	>⅔ da glicemia
Meningite bacteriana	Turva, cor de palha	↑	↑↑	PMNs	0	↑↑	↓
Meningite viral	Clara ou turva, incolor	↑	↑	Linfócitos	0	↑	Normal
Meningite tuberculosa e fúngica	Turva, cor de palha	↑	↑	Linfócitos	0	↑↑	↓↓
Encefalite viral	Límpida ou turva, cor de palha	Normal até ↑	↑	Linfócitos	0 (herpes ↑)	Normal até ↑	Normal
Hemorragia Subaracnóidea	Turva, rosa	↑	↑	PMNs e linfócitos	↑↑	↑	Normal (precoce) ↓ (tardia)
Síndrome de Guillain-Barré	Claro, amarelo	Normal até ↑	0-5 células/μL^3	Mononuclear	0	↑	Normal

PMN = leucócito polimorfonuclear; RBC = HEM = células vermelhas do sangue; WBC = células brancas do sangue.

Os testes especializados que podem ser efetuados no LCR incluem pesquisa de bandas oligoclonais, um padrão patológico de bandas na eletroforese do LCR que é visto em até 90% dos pacientes com esclerose múltipla. As bandas, que representam imunoglobulinas monoclonais que são sintetizadas localmente no SNC, não são específicas de esclerose múltipla e podem ser vistas com outras condições inflamatórias e não inflamatórias, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, infecção pelo vírus de imunodeficiência humana e acidente vascular encefálico.

Reação em cadeia de polimerase no LCR é um teste rápido, sensível e específico para o diagnóstico de encefalite por herpes simples (Capítulo 422), que substituiu a biópsia cerebral como procedimento diagnóstico de escolha. O teste do VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) no LCR é um teste específico embora insensível para neurossífilis (Capítulo 327)

Uma punção lombar não deve ser realizada nos pacientes que tenham hidrocefalia obstrutiva não comunicante ou uma lesão expansiva focal no SNC causando aumento da pressão intracraniana, porque a redução aguda da pressão do LCR nestas situações por intermédio da punção lombar pode resultar em herniação cerebral ou cerebelar. A punção lombar pode ser feita com segurança em pacientes com hidrocefalia *comunicante*, como a hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral), e pode até mesmo

ser um tratamento efetivo para pacientes selecionados com esta condição.

Eletroencefalografia

O eletroencefalograma (EEG) é o registro e a medida dos potenciais elétricos do couro cabeludo para avaliar a linha de base do funcionamento cerebral e a atividade elétrica cerebral paroxística sugestiva de um distúrbio epiléptico.

Um EEG é realizado fixando-se 20 eletrodos no couro cabeludo em locais predeterminados, com base em um sistema internacional que usa percentuais padronizados da circunferência craniana, o “sistema 10-20”. Cada eletrodo é rotulado usando-se uma letra e um número, a letra identificando a região craniana (Fp = frontopolar; F = frontal; P = parietal; C = central; T = temporal; O = occipital) e o número identificando a localização específica, com os números ímpares representando os eletrodos do lado esquerdo e os números pares, os eletrodos do lado direito. Estes eletrodos são então conectados em várias combinações de pares para gerar diferenças de potenciais de voltagem, e os potenciais são registrados em uma folha de registro.

Para delinear a distribuição espacial da troca dos campos elétricos em um EEG, usa-se um arranjo ordenado de pares de eletrodos, e cada arranjo específico é conhecido como uma montagem. Montagens são geralmente de dois tipos: *referencial*, na qual cada eletrodo está conectado a um único eletrodo de referência, como o da orelha; e *bipolar*, na qual os eletrodos estão conectados sequencialmente um ao outro, formando uma corrente. Um EEG padrão registra geralmente cerca de 30 minutos de atividade cerebral para cada um dos estágios: tanto no estado de vigília quanto nos primeiros dois estágios do sono. Vários procedimentos de ativação são usados durante o registro do EEG, incluindo a hiperventilação e a fotoestimulação. Estes procedimentos de ativação podem precipitar descargas epilépticas em alguns pacientes com distúrbios epilépticos, aumentando a sensibilidade do teste.

As amplitudes dos potenciais elétricos do couro cabeludo são muito baixas, em média de 30 a 100 μV. Elas representam a soma dos potenciais pós-sinápticos excitatórios e potenciais pós-sinápticos inibitórios, que são, na maior parte, gerados pelas células piramidais na camada 4 do córtex cerebral. Os potenciais de ação têm uma duração muito breve para terem um efeito no EEG.

O EEG é analisado em relação à simetria entre cada hemisfério, frequência e amplitude de onda, e a presença de espículas (20 a 70 ms) e ondas *sharp* (70 a 200 ms), que podem indicar um foco epiléptico. As frequências do EEG são divididas em quatro categorias, como se segue: delta: <4 Hz; teta: 4-7 Hz; alfa: 8-13 Hz; beta: >13 Hz.

O EEG normal (Fig. 403-2A) em um paciente vigíl com olhos fechados contém ritmos de frequência alfa nos eletrodos occipitais e frequência beta nos eletrodos frontais. O sono normal causa uma lentificação generalizada nas frequências do EEG e um aumento na amplitude em cada estágio do sono, de tal forma que o estágio 4 do sono consiste em ritmo delta com amplitude maior que 50%. Anormalidades eletroencefalográficas são de dois tipos: anormalidades no ritmo de fundo e anormalidades de natureza paroxística (Tabela 403-4).

Tabela 403-4

Anormalidades electroencefalográficas

ANORMALIDADE ELECTROENCEFALOGRÁFICA	CORRELATO CLÍNICO
ANORMALIDADES DE CONTEXTO RÍTMICO	
Desaceleração generalizada	A maioria encefalopatias metabólicas
Ondas trifásicas	Doenças hepáticas, renais e outras encefalopatias metabólicas
Alentecimento focal	Grandes lesões de massa (acidente vascular encefálico grande, tumor)
Inatividade eletrocerebral com a falta de resposta para todos os estímulos	Morte encefálica
ANORMALIDADES PAROXÍSTICAS	
De complexos de ponta-onda 3-Hz, aumentada por hiperventilação	Epilepsia de ausência
Complexos de ponta-onda de 3 a 4-Hz em sono leve, ou com estimulação fótica	Epilepsia primária generalizada
Espículas centrais a médio-temporais	Epilepsia rolândica benigna, outras epilepsias parciais
Espículas temporais anteriores ou ondas agudas	Convulsões parciais simples ou complexas de origem temporal mesial
Hipsarritmia (alentecimento caótico de alta voltagem com espículas multifocais)	Espasmos infantis (síndrome de West)
Surto supressão	Lesão cerebral anóxica grave, coma, barbitúrico

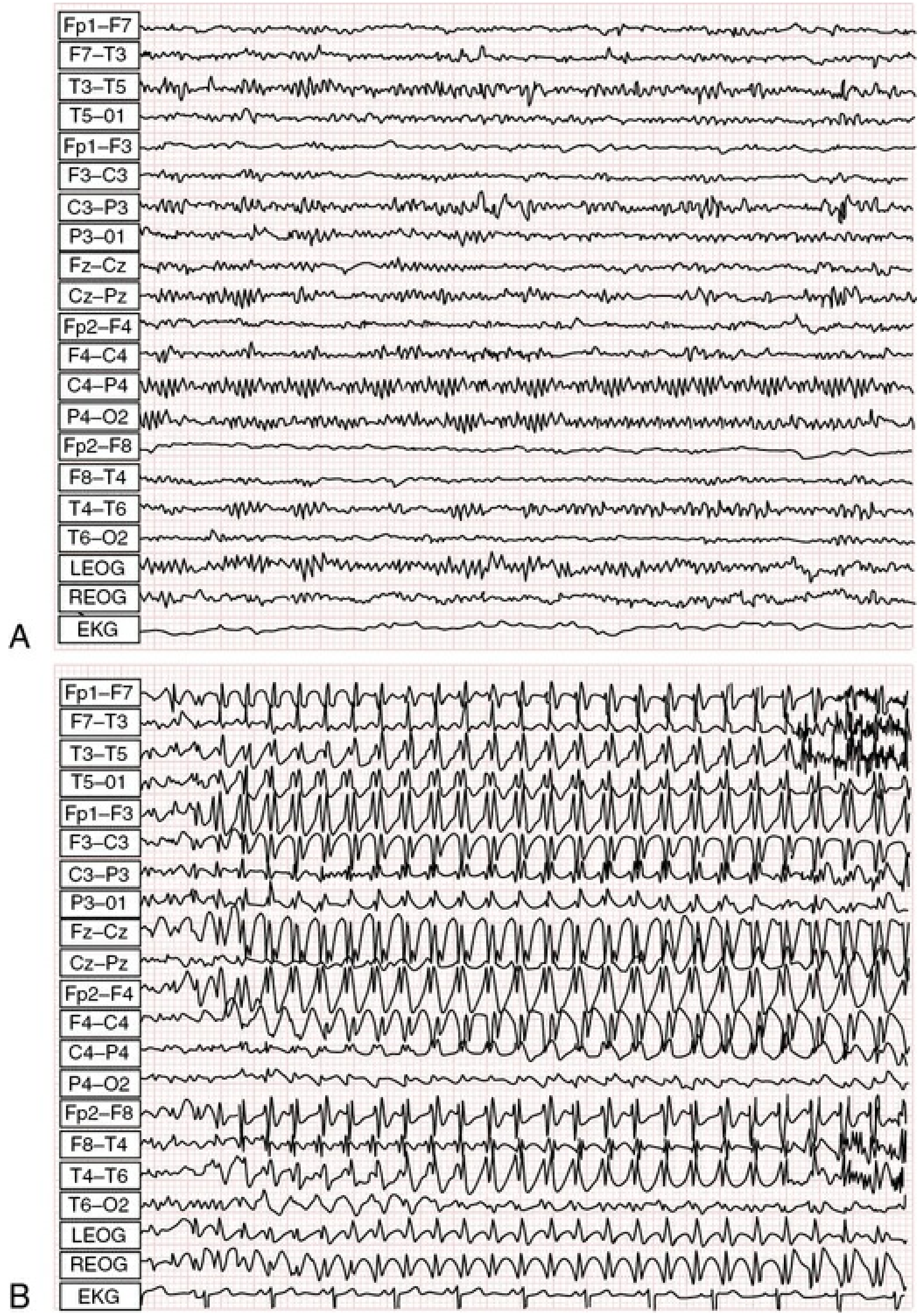
A
Fp1–F7
F7–T3
T3–T5
T5–01
Fp1–F3
F3–C3
C3–P3
P3–01
Fz–Cz
Cz–Pz
Fp2–F4
F4–C4
C4–P4
P4–O2
Fp2–F8
F8–T4
T4–T6
T6–O2
LEOG
REOG
EKG
B
Fp1–F7
F7–T3
T3–T5
T5–01
Fp1–F3
F3–C3
C3–P3
P3–01
Fz–Cz
Cz–Pz
Fp2–F4
F4–C4
C4–P4
P4–O2
Fp2–F8
F8–T4
T4–T6
T6–O2
LEOG
REOG
EKG

FIGURA 403-2 Eletroencefalogramas normais e anormais. **A**, EEG de um adulto normal desperto. **B**, A 3-Hz atividade de complexos ponta-onda, um padrão visto na ausência de epilepsia. Em cada registro, canais de 1 a 8 e 11 a 18 representam a colocação de eletrodos bipolares do lado esquerdo e do lado direito, respectivamente. Os canais 9 e 10 representam posicionamentos de eletrodos bipolares linha média, e os canais 19 e 20 representam os eletro-oculogramas da esquerda e direita (movimentos oculares). Cada divisão principal horizontal representa 1 segundo. **C**, Ondas lentas trifásicas, um padrão visto em hepáticos ou outras encefalopatias metabólicas.

A maior utilidade do EEG é no diagnóstico e na categorização de um distúrbio epiléptico (Fig. 403-2B). Os EEG não são nem altamente sensíveis nem completamente específicos para o diagnóstico das epilepsias. Como as epilepsiassão eventos paroxísticos, não é incomum que um EEG seja normal, ou apenas minimamente anormal em um paciente com epilepsia, se for registrada durante uma fase interictal (o período entre crises epilépticas). Apenas cerca de 50% dos pacientes com epilepsia mostram atividade epileptiforme no primeiro EEG. A repetição do EEG com manobras provocativas, tais como a privação do sono, a hiperventilação e a fotoestimulação pode aumentar esta porcentagem para 90%. Pelo contrário, cerca de 1% dos adultos e 3,5% das crianças que são neurologicamente normais e que nunca apresentaram uma convulsão têm atividade epileptiforme em um EEG.

O EEG pode oferecer pistas no diagnóstico de certas condições neurológicas, incluindo a encefalite viral, os distúrbios com príons e algumas formas de coma. Em cada uma destas situações, o EEG pode ter padrões específicos que sugerem um diagnóstico neurológico específico. Na encefalite pelo herpes simples, descargas epileptiformes lateralizadas periódicas emanando dos lobos temporais estão frequentemente presentes. Ondas lentas trifásicas são comuns na encefalopatia hepática, porém são um achado inespecífico (Fig. 403-2C). A doença de Creutzfeldt-Jakob é caracterizada pela presença de ondas agudas repetitivas sincrônicas bilaterais. O EEG também é útil na avaliação de pacientes comatosos, confirmando a morte cerebral quando um teste de apneia não

puder ser realizado por causa da instabilidade cardíaca, ou para o estagiamento do sono na polissonografia.

No passado, o EEG era frequentemente usado para a localização de lesões neurológicas como acidente vascular, tumor cerebral e abscesso. Com o advento da neuroimaginologia, o EEG quase nunca é usado com estes propósitos.

Estudo da Condução Nervosa

Um estudo da condução nervosa (ECN) é o registro e a medida dos potenciais de ação compostos musculares e nervosos desencadeados em resposta a um estímulo elétrico.

Para realizar um ECN motor, um eletrodo de registro de superfície (ativo) é colocado no ventre de um músculo distal que é inervado pelo nervo em questão. Um eletrodo de referência é colocado distalmente sobre o tendão. O nervo é então estimulado supramaximamente em uma distância predeterminada proximal ao eletrodo ativo e o potencial de ação motor composto (PAMC) é registrado. A latência terminal, a amplitude e a duração do potencial evocado são medidas diretamente, e a velocidade de condução é calculada pelas latências dos potenciais evocados com estimulação em dois pontos diferentes: a distância entre os dois pontos (distância de condução) é dividida pela diferença entre as latências correspondentes (tempo de condução) para derivar uma velocidade calculada (velocidade de condução = distância ÷ tempo).

Para realizar um ECN sensorial, o eletrodo de registro ativo é colocado sobre a porção da pele inervada pelo nervo em questão, e um potencial de ação do nervo sensorial é registrado em seguida à estimulação elétrica do nervo, de maneira similar à utilizada para o ECN motor. As anormalidades no ECN incluem as amplitudes reduzidas, as latências terminais prolongadas, os bloqueios de condução e as velocidades de condução lentificadas (Tabela 403-5).

Tabela 403-5

Anormalidades do estudo da condução de nervos

ANORMALIDADE	CORRELATO CLÍNICO
Redução da amplitude do CMAP	Neuropatia axonal
Latência terminal prolongada	Neuropatia desmielinizante
	Neuropatia compressiva distal
Bloqueio de condução	Neuropatia compressiva focal grave
	Neuropatia desmielinizante grave
Velocidade de condução reduzida	Neuropatia desmielinizante

CMAP = composto do potencial de ação do músculo.

O ECN é útil na documentação da existência de uma neuropatia, quantificando sua gravidade e observando sua distribuição (*i. e.*, se é distal, proximal ou difusa). Além disso, o ECN pode oferecer informações sobre a modalidade envolvida (*i. e.*, motora ou

sensorial) e pode sugerir se a lesão é axonal ou desmielinizante. O ECN também é útil no diagnóstico das mononeuropatias compressivas, tais como a síndrome do túnel do carpo, a paralisia ulnar, a paralisia do nervo fibular e a síndrome do túnel do tarso.

Onda F e Reflexo H

A onda F e o reflexo H são maneiras de se observar as características da condução nas porções proximais dos nervos, incluindo as raízes nervosas. A onda F é um PAMC tardio evocado intermitentemente em um músculo por um estímulo elétrico *supramáximo* do nervo, e é causada pela ativação antidrômica (estimulação reversa) dos motoneurônios α. As ondas F podem ser obtidas de praticamente todos os nervos motores distais. O reflexo H é um PAMC tardio que é evocado regularmente em um músculo por um estímulo *submáximo* de um nervo, e é provocado pela estimulação das fibras aferentes Ia (um reflexo medular). O reflexo H só pode ser obtido rotineiramente dos músculos da panturrilha com estimulação do nervo tibial na fossa poplítea.

As ondas F são úteis no diagnóstico da síndrome de Guillain-Barré, na qual a desmielinização está frequentemente confinada às porções proximais dos nervos, precocemente no curso da doença. O reflexo H está frequentemente ausente nos pacientes com radiculopatia S1 aguda.

Estudo da Estimulação Repetitiva

O estudo da estimulação repetitiva é um método de medir as propriedades da condução elétrica na junção neuromuscular. Para realizar um estudo da estimulação repetitiva, um eletrodo de registro de superfície é colocado sobre o ventre de um músculo, e o nervo que inerva aquele músculo é estimulado eletricamente com um estímulo supramáximo a uma certa frequência. Uma série de potenciais elétricos é então registrada, cuja amplitude é grosseiramente proporcional ao número de fibras musculares que estão sendo ativadas.

O estudo da estimulação repetitiva é útil no diagnóstico dos distúrbios da junção neuromuscular, como a miastenia grave e a síndrome miastênica (síndrome de Lambert-Eaton). Na miastenia grave, as amplitudes dos potenciais evocados se tornam progressivamente menores com a estimulação repetitiva dos músculos clinicamente envolvidos. Os músculos não envolvidos clinicamente frequentemente não demonstram este decréscimo. Na síndrome miastênica, vê-se um *incremento* nas amplitudes dos potenciais evocados com a estimulação elétrica repetitiva rápida.

Eletromiografia

A eletromiografia (EMG) é o registro e o estudo da atividade elétrica insercional, espontânea e voluntária do músculo. Este teste permite a avaliação fisiológica da unidade motora, incluindo a célula do corno anterior, o nervo periférico e o músculo.

Uma EMG é realizada pela inserção de um eletrodo-agulha no músculo em questão e avaliação dos potenciais de ação da unidade motora tanto visualmente (na tela do

osciloscópio) quanto auditiva (pelo alto-falante). Os músculos são estudados tipicamente em repouso e durante a contração voluntária. Durante a EMG, a atividade elétrica do músculo é estudada em quatro configurações (Tabela 403-6): *atividade insercional* (ocorrendo durante o primeiro segundo da inserção da agulha), *atividade espontânea* (atividade elétrica em repouso), *atividade voluntária* (atividade elétrica com a contração muscular) e *padrão de recrutamento* (alteração na atividade elétrica com a contração máxima).

Tabela 403-6

Anormalidades eletromiográficas

ANORMALIDADE	CORRELATO CLÍNICO
ATIVIDADE INSERCIONAL	
Prolongada	Denervação aguda Miopatia ativa (normalmente inflamatória)
ATIVIDADE ESPONTÂNEA	
Fibrilações e ondas positivas	Denervação aguda Miopatia ativa (normalmente inflamatória)
Fasciculações	Neuropatias crônicas Doença do neurônio motor (fasciculações raras podem ser normais)
Descargas miotônicas	Distúrbios miotônicos Deficiência de maltase ácida
ATIVIDADE VOLUNTÁRIA	
Potenciais neuropáticos: potenciais polifásicos, de grande amplitude, de longa duração	Neuropatias crônicas e doenças da célula do corno anterior
Potenciais miopáticos: potenciais polifásicos de curta duração, pequena amplitude	Miopatias crônicas Distúrbios da junção neuromuscular
RECRUTAMENTO	
Reduzido	Distúrbios neuropáticos crônicos
Rápido	Miopatias crônicas

A EMG é útil na avaliação de pacientes com fraqueza, uma vez que pode ajudar a determinar se a fraqueza é decorrente da doença da célula do corno anterior, da doença da raiz nervosa, neuropatia periférica ou de uma doença intrínseca do próprio músculo (miopatia). A EMG pode diferenciar a denervação aguda da denervação crônica e pode, assim, dar uma indicação sobre o tempo de evolução da lesão que causa a neuropatia. Além disso, com base em quais músculos têm um padrão de EMG anormal, é possível determinar se a neuropatia é causada por uma lesão da raiz nervosa (radiculopatia), do plexo braquial ou lombossacra (plexopatia), de um nervo periférico individual (mononeuropatia) ou de nervos periféricos múltiplos (polineuropatia).

A EMG também é útil na diferenciação das miopatias ativas (inflamatórias) e das miopatias crônicas. As miopatias ativas incluem a dermatomiosite, polimiosite, miosite

por corpúsculo de inclusão e algumas formas de distrofia muscular, como a distrofia de Duchenne. As miopatias crônicas incluem outras distrofias musculares, as miopatias congênitas e algumas miopatias metabólicas. A distrofia miotônica e a miotonia congênita produzem descargas miotônicas características.

Pode levar algumas semanas até que um músculo desenvolva os sinais de denervação aguda na EMG após uma transecção nervosa. Por esta razão, uma EMG realizada na situação aguda pós-lesão nervosa deve ser interpretada com cuidado e pode ser necessário repeti-la em data posterior.

Potenciais Evocados

Os potenciais evocados são formas de se medir as velocidades de condução das vias sensitivas no SNC com técnicas de determinação da média por computador. Três tipos de potenciais evocados são realizados rotineiramente: visual, auditivo do tronco cerebral e somatossensorial.

Respostas Visuais Evocadas de Padrão Reverso

A resposta visual evocada de padrão reverso (RVER) avalia a função das vias visuais centrais, em particular dos nervos ópticos. Para realizar este teste, são colocados eletrodos de EEG nas regiões occipitais do couro cabeludo e pede-se ao paciente que olhe para o centro de um tabuleiro com casas pretas e brancas, com um olho vendado. A cor das casas se alterna cerca de duas vezes por segundo, um processo conhecido como padrão reverso. Os potenciais de couro cabeludo deflagrados por aproximadamente 100 destes padrões reversos são então registrados e a média dos sinais é determinada pelo computador. Esta determinação da média dos sinais cancela a atividade aleatória do EEG e amplifica diferencialmente o potencial evocado. Uma forma de onda isolada (P 100) é registrada para cada olho e sua latência é medida. A latência normal para a forma de onda P 100 é aproximadamente de 100 ms. A latência prolongada de P 100 em um olho, na ausência de doença ocular, implica lentificação da velocidade de condução no nervo óptico e sugere desmielinização daquele nervo. A RVER é útil quando se suspeita clinicamente de esclerose múltipla, e é necessário documentar-se a presença de uma segunda lesão desmielinizante no SNC que pode ocorrer sem estar clinicamente evidente (Fig. 403-3).

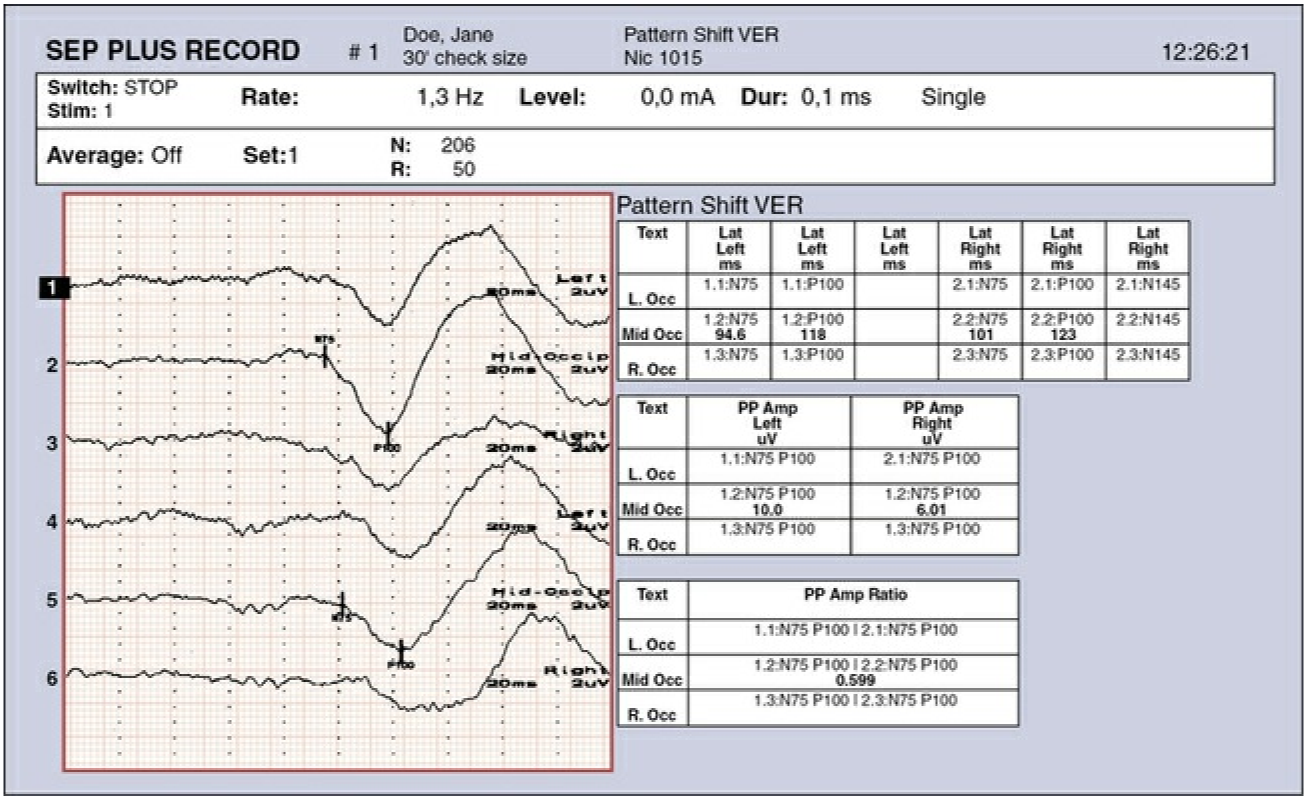

FIGURA 403-3 Padrão anormal de resposta evocada visual reversa em um paciente com esclerose múltipla.
A latência da onda prolongada P 100 com estimulação do olho esquerdo sugere um defeito de condução no nervo óptico esquerdo. Os três principais canais representam estimulação olho direito, e os últimos três canais representam estimulação do olho esquerdo. Cada divisão horizontal representa 20 ms.

Respostas Evocadas Auditivas de Tronco Cerebral

A resposta evocada auditiva de tronco cerebral (REAT) avalia a função das vias auditivas centrais no tronco cerebral. Os eletrodos de EEG são colocados sobre o vértex e sobre a mastoide, e uma série de cliques com uma frequência de 5 Hz é apresentada a cada ouvido separadamente por 3 minutos. Os potenciais de couro cabeludo desencadeados pelos cliques são então registrados e a média dos sinais é calculada pelo computador. Esta determinação da média dos sinais cancela a atividade aleatória do EEG e amplifica diferencialmente o potencial evocado. Uma série de cinco ondas é registrada para cada ouvido, e cada onda corresponde a um ponto diferente na via auditiva central (Tabela 403-7). As latências de onda dos ouvidos direito e esquerdo são comparadas e um retardo em qualquer das latências sugere uma lesão naquele ponto da via auditiva do tronco cerebral. A REAT é útil no diagnóstico do schwannoma do acústico e em outros tumores do ângulo pontocerebelar.

Tabela 403-7

Geradores de ondas de resposta evocada tronco-encefálica

ONDA	LOCALIZAÇÃO
I	Nervo auditivo
II	Núcleo coclear
III	Núcleo olivar superior
IV	Lemnisco lateral
V	Colículo inferior

Respostas Evocadas Somatossensitivas

A resposta evocada somatossensitiva (RES) avalia a condução nas vias somatossensitivas centrais da medula, tronco cerebral, tálamo e córtex sensorial primário nos lobos parietais. Para realizar a RES, os eletrodos de registro são colocados sobre o ponto de Erb e na coluna cervical (para estimulação do nervo mediano ou ulnar); sobre a fossa poplítea e a coluna lombar (para estimulação do nervo peroneiro ou tibial); e sobre o couro cabeludo. Uma série de 1.000 a 2.000 choques elétricos com uma frequência de 5 Hz são aplicados ao nervo mediano ou ulnar (para a RES da extremidade superior) ou ao nervo fibular ou tibial (para a RES da extremidade inferior). Os potenciais de couro cabeludo desencadeados pelos choques elétricos são então registrados e a média dos sinais é determinada pelo computador. Esta determinação da média dos sinais cancela a atividade aleatória do EEG e amplifica diferencialmente o potencial evocado. Uma série de ondas é registrada para cada nervo estimulado, com cada onda correspondendo a um ponto diferente nas vias somatossensitivas na medula, no tronco cerebral e no córtex cerebral. As latências das ondas dos membros direitos e dos membros esquerdos são comparadas, e um retardo em qualquer uma destas latências sugere uma lesão naquele ponto da via somatossensitiva.

O teste de RES, como o RVER, é útil quando se suspeita clinicamente de esclerose múltipla, e é necessário documentar-se a presença de uma segunda lesão desmielinizante no SNC que pode ocorrer sem estar clinicamente evidente. A RES também é útil no monitoramento da função da medula intraoperatoriamente nos pacientes que estão sendo submetidos à cirurgia raquidiana.

Eletronistagmografia

A eletronistagmografia registra acuradamente os movimentos oculares e o nistagmo após certas manobras provocativas. Para realizar este teste, eletrodos em disco são colocados sobre a ponte do nariz e lateralmente a cada canto externo dos olhos, e as terminações elétricas destes discos são conectadas a um osciloscópio. Como a córnea é eletropositiva e a retina é eletronegativa, estes eletrodos registram acuradamente os movimentos oculares laterais. Observa-se inicialmente o paciente quanto ao nistagmo espontâneo

com os olhos abertos e fechados e, em seguida, para o nistagmo evocado pela mirada lateral, para o nistagmo induzido pelo ar quente e frio instilado nas orelhas externas (indução calórica) e para nistagmo posicional. Este último é realizado rodando-se o paciente em uma cadeira especializada. O nistagmo espontâneo sugere uma lesão patológica vestibular, assim como o desequilíbrio no nistagmo evocado pelas manobras nas orelhas direita e esquerda.

Imagem

Com base nas vantagens e desvantagens relativas da tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e outras modalidades de avaliação por neuroimagem, diferentes entidades clínicas podem e devem ser avaliadas diferentemente (Tabela 403-8). No acidente vascular encefálico isquêmico agudo (Capítulo 414) sem hemorragia, anormalidades em TC geralmente aparecem em 4 a 12 horas e são vistas ainda mais cedo com infartos maiores e infartos embólicos. A TC detecta AVC hemorrágico (Capítulo 415) agudamente e pode estimar a sua idade. A TC também é a modalidade de imagem de eleição para detecção de hemorragia intraparenquimatosa e hemorragia subaracnóidea, e frequentemente sugere-se um aneurisma como causa provável. Angiografia, TC ou angioRM podem exibir anatomia tridimensional dos aneurismas com detalhe suficiente para planejar a terapia, mas o tratamento cirúrgico geralmente exige uma arteriografia com cateter pré-procedimento. TC é o método de primeira linha para avaliação do trauma cerebral e diagnóstico de um hematoma subdural ou peridural (Capítulo 406), geralmente sem a necessidade de material de contraste intravenoso. Entretanto, a RM é melhor que a TC para delinear a anatomia de um hematoma subdural e para estimar a idade da lesão. Muitos tumores cerebrais inicialmente são reconhecidos na tomografia computadorizada, mas a ressonância magnética, é a modalidade preferida para a detecção e caracterização de todos os tumores cerebrais (Capítulo 195).

Tabela 403-8

Pontos fortes e fracos das modalidades de imagens selecionadas

MODALIDADE	PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
Tomografia computadorizada (TC)	Rápido; melhor teste para hemorragia intraparenquimatosa ou hemorragia subaracnóidea aguda e calcificação; fácil de monitorar pacientes; excelente para os ossos	Menos sensível para lesões parenquimatosas do que a RM; potencial para a reação significativa ao material de contraste; exposição à radiação
Angiografia convencional	Melhor método de imagem para malformações vasculares, aneurismas e vasculite	Invasivos e frequentemente longos; risco de AVE e outras complicações
Mielografia convencional	Boas imagens de raízes nervosas e pequenas lesões osteofíticas; precisas para estenose óssea; útil em pacientes com contraindicações para RM	Invasivo, com o risco de complicações de punção lombar e a instilação de material de contraste; não reflete bem as imagens de lesões intramedulares

Mielografia de TC	Excelente para imagens de raízes nervosas e detecção da compressão de raízes de processos degenerativos	Invasivo, com o risco de complicações de punção lombar e a instilação de material de contraste
Imagem por ressonância magnética	Não invasivo; sem radiação; multiplanar; agente de contraste seguro, extremamente sensível	Menos sensível do que a TC para a detecção de hemorragia subaracnóidea e calcificação; menos sensível para as fraturas cranianas ósseas; contraindicado em pacientes com dispositivos metálicos implantados ou corpos estranhos; o paciente deve ser capaz de cooperar e tolerar espaço confinado; demorado em relação à TC
Angiografia por ressonância magnética (ARM)	Não invasiva; boa para triagem de doença vascular intracraniana e extracraniana; pode ser realizada com ou sem agente de contraste	Necessita de paciente cooperativo; tecnicamente exigente; pode superestimar o grau de estenose vascular (ARM sem contraste); não pode refletir otimamente a imagem de vasos distais sem agente de contraste; pode deixar passar pequenas lesões (p. ex., aneurismas)
Tomografia por emissão de pósitrons (TEP)	Papel limitado para ajudar a distinguir necrose de radiação de tumor; às vezes, útil no diagnóstico da doença de Alzheimer e epilepsia	Requer um ciclotron para gerar radioisótopos com uma meia-vida curta; resolução inferior e menos disponível do que a RM ou TC
Tomografia computadorizada com emissão de fóton único (TCEFU)	Ocasionalmente útil na epilepsia; sensível para processos patológicos difusos; mais fáceis de usar do que o TEP	A resolução é mais baixa do que o TEP, RM ou TC
Espectroscopia por ressonância magnética com prótons	Localização do foco de crise; pode ajudar a diagnosticar e classificar a demência, tais como doença de Alzheimer; pode distinguir os tumores cerebrais de outras lesões de massa; pode distinguir necrose de radiação de tumor recorrente.	A especificidade ainda não foi determinada; não está rotineiramente disponível; mais baixa resolução; demorada
Ultrassonografia	Rápido; fácil de usar; pode ser realizado à beira do leito para avaliar a permeabilidade vascular	Não avalia as artérias vertebrais; menos sensível e específica do que a ARM; não é capaz de visualizar vasos na parte superior do pescoço e base cranial
Doppler transcraniano (DTC)	Rápido; fácil de usar; avalia as velocidades vasculares quantitativamente; pode avaliar o vasoespasmo cerebral e vasos ocluídos	Não fornece imagem dos vasos

Reproduzido e modificado dos procedimentos de imagem de Hackney D. Radiologic. Em: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*, 23a. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2623-2627.

Leituras sugeridas

De Luigi, A. J., Fitzpatrick, K. F. Physical examination in radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011; 22:7–40. *Análise.*

Loder, E., Cardona, L. Evaluation for secondary causes of headache: the role of blood and urine testing. *Dor de cabeça*. 2011; 51:338–345. *Análise.*

No Brasil

Em nosso meio é importante perguntar, na fase de identificação, sobre a escolaridade do paciente tanto para interpretar o resultado de testes neuropsicológicos quanto para saber a capacidade do paciente compreender seu diagnóstico e suas implicações, como serão realizados os exames e como o paciente deve medicar-se.

Na fase de coleta de histórico, é recomendável perguntar ao paciente qual sua maior preocupação, qual a doença que ele pensa ter e o que o paciente espera da consulta. É frequente pacientes não seguirem as orientações dos médicos por não se sentirem ouvidos ou por não acreditarem que o diagnóstico que lhes foi atribuído corresponde de fato à sua doença.

Em relação à descrição dos reflexos de estiramento muscular, em nosso meio, costumamos usar uma classificação mais descritiva, correspondente à quantitativa americana: não obtido, diminuído, normal, vivo, e exaltado. O reflexo não obtido é aquele que mesmo com manobras facilitatórias não é eliciado. O reflexo está diminuído quando só aparece com as manobras facilitatórias e o movimento articular é limitado e fraco. O reflexo normal varia bastante de pessoa para pessoa e vai depender da experiência prévia do examinador e, portanto, deve ser interpretado no contexto dos outros achados semiológicos. Reflexos vivos são aqueles que o

movimento articular é amplo e brusco. O reflexo exaltado, além de amplo e brusco, é obtido ao se percutir fora da área reflexógena e é policinético, isto é, com uma percussão o músculo contrai-se 2 ou 3 vezes (como no clônus).

Bibliografia

Mutarelli, E. G. *Propedêutica neurológica: do sintoma ao diagnóstico*. São Paulo: Sarvier; 2000.

404

Os transtornos psiquiátricos na prática clínica

Jeffrey M. Lyness

Considerações Gerais

Transtornos Psiquiátricos

Transtornos psiquiátricos, também conhecidos como transtornos mentais, são extremamente comuns e têm um impacto profundo sobre o bem-estar e o estado funcional. Coletivamente, os transtornos psiquiátricos são mais responsáveis por agregar incapacidade do que os transtornos que envolvem qualquer outro sistema orgânico, com a depressão, isoladamente, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares.

Os transtornos psiquiátricos são definidos como *transtornos da psique*, ou seja, como as condições que afetam *pensamentos*, *sentimentos* ou *comportamentos*. Por definição, tais transtornos mentais devem ser suficientes para produzir *angústia* significativa no paciente ou *deficiência no papel ou outras funções*. Como a causa e a patogênese da maioria dos transtornos psiquiátricos não é completamente compreendida, a classificação atual é baseada em síndromes clínicas, que são definidas por critérios diagnósticos que têm alta confiabilidade interexaminadoras porque enfatizam sintomas discretos e sinais reportáveis ou observáveis.

Síndromes Específicas

Devido a muitos *transtornos psiquiátricos* resultarem da influência direta de condições neurológicas, doenças sistêmicas ou drogas sobre o funcionamento do cérebro, a avaliação de qualquer condição psiquiátrica nova ou agravada deve incluir avaliação das suas contribuições potenciais (Tabela 404-1). Delirium (Capítulo 27) e demência (Capítulo 409), os quais são *transtornos cognitivos*, que são sempre o resultado de uma ou mais causas neurológicas, sistêmicas ou de drogas, são definidos por distúrbio em funções intelectuais como da atenção, da memória ou linguagem. Embora o comprometimento cognitivo seja a marca característica de transtornos cognitivos, essas condições também podem se manifestar como alterações em outros aspectos do estado mental, incluindo o humor, o conteúdo do pensamento, o processo de pensamento e comportamento. Se uma síndrome psiquiátrica não cognitiva é causada por uma condição subjacente identificável, é conhecida como um *distúrbio psiquiátrico secundário*

(p. ex., depressão secundária ao hipotireoidismo).

Tabela 404-1

Causas importantes de síndromes psiquiátricas

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Trauma
Tumor
Toxinas
Convulsões
Vascular
Infecções
Malformações genéticas/congênitas
Doenças desmielinizantes
Doenças neurodegenerativas
Hidrocefalia
DOENÇAS SISTÊMICAS
Cardiovasculares
Pulmonares
Endócrinas
Metabólicas
Nutricionais
Infecções
Câncer
MEDICAMENTOS (p. ex., drogas recreativas, por prescrição, ou de venda livre)
Intoxicação por drogas
Retirada do medicamento

As principais síndromes psiquiátricas não secundárias e não cognitivas (Tabela 404-2) podem coexistir com síndromes múltiplas; por exemplo, um paciente com depressão grave pode ter síndromes depressiva, de ansiedade e psicótica simultaneamente. Transtornos por abuso ou dependência de substâncias são considerados nos Capítulos 32 e 33.

Tabela 404-2

Síndromes e transtornos psiquiátricos importantes

	PODE OCORRER

SÍNDROME	PRINCIPAIS SINTOMAS E SINAIS	COMO PARTE DESSES TRANSTORNOS
Cognitiva	Déficits nas funções intelectuais, por exemplo, nível de consciência, orientação, atenção, memória, linguagem, práxis, visuoespaciais, pragmatismo	Transtornos cognitivos Retardo mental (se inicia na infância)
Humor	Depressivo: humor polarizado para a depressão, anedonia, pensamentos negativistas, sintomas neurovegetativos *ou* Maníaco: humor elevado ou irritável, grandiosidade, hiperatividade direcionada ao objetivo com aumento da energia, verborragia, diminuição da necessidade de sono	Transtornos cognitivos Transtornos de humor (primário ou secundário) Transtornos psicóticos (transtorno esquizoafetivo)
Ansiedade	Todos incluem humor ansioso e sintomas fisiológicos associados (p. ex., palpitações, tremores, sudorese). Pode incluir vários tipos de pensamentos disfuncionais (p. ex., medos catastróficos, obsessões, *flashbacks*) e comportamento (p. ex., compulsões, comportamento de esquiva)	Transtornos cognitivos Transtornos de humor (primário ou secundário) Transtornos psicóticos (primário ou secundário) Transtornos de ansiedade (primário ou secundário)
Psicótica	Deficiências no contato com a realidade: alucinações, delírios, pensamento desagregado	Transtornos cognitivos Transtornos de humor (primário ou secundário) Transtornos psicóticos
Somatoforme	Sintomas somatoformes: sintomas físicos resultantes de causas psicogênicas inconscientes	Transtornos de humor (primário ou secundário) Transtornos da ansiedade (primário ou secundário) Transtornos somatoformes
Patologia de personalidade	Padrões duradouros de regulação emocional disfuncional, padrões de pensamento, comportamento interpessoal, regulação do impulso	Transtornos cognitivos (demência) Mudança de personalidade por causa da condição médica geral

		Transtornos de personalidade

Baseado nas categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Condições de Comorbidade na Psiquiatria

É comum que indivíduos que sofrem de transtornos mentais atendam a critérios diagnósticos para mais de um transtorno. Embora tal comorbidade possa refletir as limitações de abordagens atuais de diagnóstico, a comorbidade psiquiátrica influencia as escolhas ou a sequência de tratamentos indicados e podem piorar o prognóstico geral. Comorbidade com condições médicas gerais, provavelmente refletindo as relações causais bidirecionais complexas entre doenças mentais e físicas, também é comum, e tal comorbidade geralmente piora o prognóstico geral para ambas as condições.

Tratamentos na Psiquiatria

Tratamentos na psiquiatria são destinados a reduzir ou eliminar os sintomas, melhorando assim o desconforto do paciente e a disfunção e evitando o comportamento suicida. A farmacoterapia permanece um pilar do tratamento com base em evidências de muitas condições psiquiátricas apesar dos efeitos colaterais previamente subestimados de alguns fármacos. A evidência para várias formas de psicoterapia administrada em contextos individual, familiar ou grupal apoia o seu uso como tratamento primário ou como cotratamento de muitas condições. Outras intervenções psicossociais, variando de grupos de autoajuda para o uso de tratamento estruturado ou programas residenciais, muitas vezes são adjuntos importantes ao tratamento. Terapias com base em evidências não farmacológicas incluem terapia eletroconvulsiva ou terapia de luz para formas particulares de depressão maior, e dados encorajadores estão surgindo para apoiar a estimulação cerebral profunda para depressão grave ou transtornos obsessivo-compulsivos.

Transtornos de Humor

Transtornos de humor são categorizados como *unipolar*, caracterizados por episódios depressivos apenas, ou *bipolar*, caracterizado por episódios maníacos ou hipomaníacos, mas normalmente também incluindo episódios depressivos.

Transtorno depressivo maior

Definição

O transtorno depressivo maior é caracterizado por um ou mais episódios de síndrome depressiva maior idiopática (Tabela 404-3).

Tabela 404-3

Sintomas/sinais de um episódio de síndrome depressiva maior

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO (*CADA UM DEVE ESTAR PRESENTE PROEMINENTEMENTE, A MAIOR PARTE DO DIA E QUASE TODOS OS DIAS POR UM MÍNIMO DE 2 SEMANAS CONSECUTIVAS)*

Humor depressivo (pode ser humor irritável em crianças e adolescentes) *ou*

Interesse ou prazer diminuído *e*

Perda de peso ou alteração do apetite (redução ou aumento)

Mudança no sono (insônia ou hipersonia)

Agitação ou retardo psicomotor

Fatiga ou apatia

Sentimento de inutilidade ou culpa

Concentração e capacidade de tomar decisões diminuídas

Pensamentos de morte ou ideação suicida, tentativa de suicídio ou um plano específico de suicídio

MNEMÔNICO PARA AUXILIAR A CHAMADA DE CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

SIG E CAPS (*i.e., prescrever cápsulas de energia*) para humor depressivo

Mudança no sono **(S)**

Interesses (I)

Culpa (G)

Energia (E)

Concentração (C)

Apetite/peso **(A)**

Alterações psicomotoras **(P)**

Suicídio (S)

SINTOMAS/SINAIS DEPRESSIVOS AGRUPADOS CONCEITUALMENTE, COM FENÔMENOS ADICIONAIS COMUNS

Emocionais

Humor depressivo, tristeza, choro

Irritabilidade (*visto em todas as idades, talvez mais comumente em crianças/adolescentes e idosos*)

Ansiedade

Perda de interesses ou prazer (anedonia)

Ideacional

Inutilidade/baixa autoestima

Culpa

Desesperança/niilismo

Desamparo

Pensamentos de morte, suicídio

Somático/Neurovegetativo

Alteração de apetite/peso
Alteração no sono
Apatia
Diminuição da libido
Prejuízo da concentração
Variação diurna dos sintomas (*manhãs – o pior padrão é mais característico*)
Outros
Pensamento ruminante (*tendência de enfatizar um tema [negativista]*)
Sintomas somatoformes ou preocupação somática
Sintomas psicóticos (*delírios negativistas característicos*) – define o subtipo "Depressão Maior com Características Psicóticas"

Baseado nos critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a depressão maior tem um ponto de prevalência de aproximadamente 3% a 5% em homens e de 8% a 10% em mulheres. A prevalência ao longo da vida é de até 10% em homens e de 20% a 25% em mulheres É difícil determinar a verdadeira taxa de incidência de um novo transtorno depressivo, mas novos episódios têm uma incidência anual de aproximadamente 3%. Apesar de pequenas variações, taxas semelhantes são encontradas na maioria dos países industrializados. A depressão é responsável pela incapacidade na meia-idade duas vezes mais que qualquer outra condição médica, e seu ônus cumulativo total é maior que o de todos os distúrbios cardiovasculares. O impacto econômico também é enorme nos EUA, com estimativas de custo anual para depressão superior a 12 bilhões de dólares para o tratamento, 8 bilhões de dólares para a morbidade associada, e 33 bilhões de dólares para os ganhos e produtividade de trabalho perdidos.

Fisiopatologia

A depressão maior provavelmente não é uma entidade de doença única, mas sim um grupo heterogêneo de condições com mecanismos patogênicos múltiplos. Ela é multifatorial e poligênica: fatores genéticos são responsáveis por até 50% do risco de depressão, mas vários *locus* de genes, a maioria dos quais são atualmente desconhecidos, provavelmente estão envolvidos em uma interação complexa com influências ambientais e de desenvolvimento. Alterações nos sistemas serotonérgicos e noradrenérgicos do cérebro estão presentes e estão mais provavelmente relacionadas com a eficácia dos medicamentos antidepressivos atuais. O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal é hiperativo na depressão, como evidenciado por uma resposta não suprimida ao teste de supressão com dexametasona, embora esse teste seja muito insensível e não específico para uso clínico como uma ferramenta de diagnóstico. Os estudos de neuroimagem em

indivíduos com depressão mostram uma gama de achados, incluindo menores volumes do hipocampo, que parecem ser o resultado da exposição aos níveis elevados de cortisol e atividade metabólica cerebral regional alterada do circuito frontoestriatal e córtex cingulado anterior. Estudos de psicologia cognitiva demonstraram os padrões disfuncionais de pensamento negativo, com distorção de pensamentos sobre si mesmo, o futuro e o ambiente. Má qualidade ou ausência de relações sociais e eventos de vida estressantes, particularmente eventos como mortes, separações ou comprometimento funcional estão fortemente associados à depressão.

Manifestações clínicas

Os sintomas da depressão (Tabela 404-3) podem ser conceitualmente agrupados como alterações de humor, ideação (*i. e.*, conteúdo do pensamento) e funcionamento somático/neurovegetativo. É importante ressaltar que pacientes com doença depressiva podem ser vistos sem um humor deprimido, embora, por definição, eles devem ter perda de interesse ou prazer em suas atividades geralmente desejadas. Eles também podem exibir proeminente irritabilidade, ansiedade ou somatização. Embora as formas brandas de depressão na comunidade frequentemente desaparecem espontaneamente dentro de alguns meses sem assistência médica, os pacientes já podem ter tido sintomas persistentes por meses ou anos antes de procurar tratamento.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito clinicamente por elicitação dos achados de histórico e exame do estado mental, para determinar a presença da síndrome depressiva maior. O diagnóstico diferencial inclui outros transtornos idiopáticos com episódios de depressão maior, tais como o transtorno bipolar (distinguido por um histórico de episódios maníacos) e transtorno esquizoafetivo (distinguido por um histórico de episódios psicóticos na ausência de depressão). A depressão maior pode acompanhar delirium ou demência, e depressão secundária também comumente acompanha doenças médicas graves; essas condições de comorbidade necessitam de atenção e cuidados bem-coordenados.

Tratamento Rx

As três fases de tratamento incluem (1) tratamento *agudo*, no qual o tratamento é fornecido para resolver o episódio depressivo maior; (2) *a continuação*, em que o tratamento agudo é mantido por pelo menos 4 a 8 meses para prevenir a recidiva; e (3) *a manutenção*, para aqueles com dois a três ou mais episódios de depressão recorrente, para os quais o tratamento é mantido por tempo indeterminado para reduzir a frequência e a gravidade de futuras recorrências. As combinações de psicoterapia e medicamentos são utilizadas para condições clínicas mais graves ou complexas.

O tratamento agudo da depressão inclui psicoterapias focadas (Tabela 404-4), que são mais eficazes do que o tratamento habitual e equivalente a medicações quando usadas para pacientes em ambientes de cuidados primários.[1] Com base na preferência do paciente, a psicoterapia em vez de medicamentos pode ser o tratamento inicial de

depressão leve a moderada com predomínio de estressores psicossociais. O envolvimento dos membros da família para a orientação e apoio e, às vezes, para terapia familiar formal pode ser um adjuvante importante ou abordagem terapêutica primária. Estas terapias podem ser administradas com menor frequência durante a fase de manutenção ou de continuação do tratamento. Entretanto, as psicoterapias podem ser difíceis de implementar e provavelmente não ajudam os pacientes com formas mais graves de depressão, incluindo depressão maior com características psicóticas.

Tabela 404-4

Tratamentos da depressão

NOME DA PSICOTERAPIA	ABORDAGEM
Psicoterapia cognitiva	Identifica e corrige padrões negativistas de pensamento
Psicoterapia interpessoal	Identificar e trabalhar a situação interpessoal do paciente em quatro áreas-problema: transições de papéis, luto, déficits interpessoais e disputa de papéis
Terapia de solução de problemas	Identificar e priorizar os problemas situacionais; planejar e implementar estratégias para lidar com problemas de alta prioridade
Psicoterapia psicodinâmica	Utilize a relação terapêutica para maximizar o uso dos mecanismos saudáveis de defesa e estratégias de enfrentamento

Medicamentos devem ser usados como tratamento inicial para a maioria dos pacientes com formas mais graves de depressão. Medicamentos antidepressivos (Tabela 404-5) também são eficazes para a terapia aguda, de continuação e de manutenção. Uma recente metanálise observou que sertralina e escitalopram têm o melhor perfil de eficácia e tolerabilidade enquanto mirtazapina e venlafaxina também apresentam forte eficácia em comparações diretas com outros antidepressivos.[2] Como os medicamentos antidepressivos tipicamente não começam melhorar os sintomas por pelo menos 1 a 2 semanas, com o benefício máximo acumulado em até pelo menos 6 a 8 semanas, é crucial ver os pacientes regularmente (a cada 1 a 2 semanas inicialmente) para monitorar sua condição clínica, para oferecer apoio e educação, e para promover a adesão. Medicamentos antidepressivos parecem aumentar o risco relativo para o comportamento suicida em adolescentes e adultos jovens, de modo que as avaliações de risco/benefício devem ser feitas em tais pacientes. O risco relativo para o comportamento suicida não é aumentado com o tratamento medicamentoso em indivíduos com mais de 25 anos de idade e é substancialmente reduzido em adultos mais velhos. A terapia eletroconvulsiva é preferível para as formas mais graves de depressão maior, incluindo depressão maior com características psicóticas, e também é utilizada para depressão que é refratária a outras formas de tratamento.

Tabela 404-5

Medicamentos antidepressivos comumente usados

NOME DO MEDICAMENTO ESPECÍFICO/CLASSE	MECANISMO IMEDIATO DE AÇÃO	DOSE INICIAL	FAIXA DA DOSE-ALVO*	EFEITOS COLATERAIS	COMENTÁRIOS
ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina)	Inibição pré-sináptica da recaptação de serotonina			Náusea, diarreia, disfunção sexual, síndrome serotoninérgica	
Citalopram		20 mg por dia	20-60 mg por dia		Poucas interações medicamentosas
Escitalopram		10 mg por dia	10-20 mg por dia		Isômero do citalopram
Fluoxetina		20 mg por dia	20-40 mg por dia (depressão), até 80 mg por dia (TOC)		Meia-vida longa; tende a ter efeito estimulante
Paroxetina		20 mg por dia	20-50 mg por dia	Efeitos anticolinérgicos	Tende a ser sedativo
Sertralina		25-50 mg por dia	50-200 mg por dia		Poucas interações medicamentosas
IRSNs (inibidores de recaptação da serotonina e noradrenalina)	Inibição pré-sináptica da recaptação de serotonina e norepinefrina			Náusea, diarreia, síndrome serotoninérgica, taquicardia sinusal, discreta elevação da pressão arterial, tremores	
Duloxetina		30-60 mg po	30-60 mg por dia em uma frequência de duas vezes por		

		r dia	dia, máximo de 120 mg/dia		
Venlafaxina		37,5 mg/dia, dividido em duas vezes	150-375 mg/dia, dividido em duas vezes		Forma XR permite dose única diária, até o máximo de 225 mg
Desvenlafaxina		50 mg por dia	50 mg por dia, máximo de 100 mg por dia		Metabólito da venlafaxina
ATCs (Antidepressivos tricíclicos)	Inibição de recaptação pré-sináptica de serotonina e norepinefrina (em proporções variáveis, dependendo do ATC específico)			Efeitos anticolinérgicos, sedação, hipotensão ortostática, tremores, atrasos de condução cardíaca, arritmias ventriculares	
Amitriptilina		25-75 mg na hora de dormir	150-300 mg na hora de dormir		Fortemente anticolinérgico e sedativo; realizar dosagem sérica: amitriptilina/nortriptilina de 120-250 ng/mL
Desipramina		25-75 mg por dia	150-300 mg por dia		Realizar dosagem sérica: 115-250 ng/mL
Doxepina		25-75 mg na hora de dormir	150-300 mg na hora de dormir		Fortemente sedativo
Imipramina		25-75 mg por r	150-300 mg por dia		Fortemente anticolinérgico; realizar dosagem sérica: combinado imipramina/desipr

		dia			amina de 180-350 ng/mL
Nortriptilina		25-50 mg na hora de dormir	50-150 mg na hora de dormir		Realizar dosagem sérica: 50-150 ng/mL; o menor efeito anticolinérgico entre os ATCs
IMAOs (Inibidores da Monoamina Oxidase)	Inibição de monoamina oxidase, a enzima que catalisa o metabolismo oxidativo dos neurotransmissores de monoamina			Necessidade de dieta livre de tiramina para evitar crise hipertensiva simpatomimética; sedação, efeitos anticolinérgicos, tremor, hipotensão ortostática	
Isocarboxazida		10 mg/dia, dividido em duas vezes	20-60 mg/dia, dividido de duas a quatro vezes		
Fenelzina		15 mg/dia, dividido em três vezes	45-90 mg/dia, dividido de três a quatro vezes		
Selegilina	(Inibidor da MAO-B seletivo)	5 mg/dia, dividido em duas vezes	5 mg/dia, dividido em duas vezes	Dieta livre de tiramina não exigida nessa dosagem	Tomar com as refeições
Tranilcipromina		10 mg/dia	30-60 mg/dia, dividido em		

		, dividido em três vezes	três vezes		
Outros					
Bupropiona	Desconhecido, embora seja um fraco inibidor de recaptação pré-sináptica de norepinefrina e dopamina	75-150 mg/dia	450 mg/dia	Efeito estimulante; risco de convulsões reduzidas por doses divididas e titulação de dosagem cuidadosa	Dosagem dividida em duas vezes, a menos que se use a forma XL, utilizada em dose única
Mirtazapina	Antagonista dos receptores α_2 e 5-HT_2	15 mg na hora de dormir	30-45 mg na hora de dormir; máximo de 45 mg na hora de dormir	Sedação, hiperfagia	A sedação tende a dimiuir após a adaptação inicial à medicação
Trazodona	Inibe a recaptação pré-sináptica de serotonina; antagonista nos receptores 5-HT_2 e 5-HT_3	25-50 mg na hora de dormir	300-600 mg na hora de dormir para depressão, 25-100 mg na hora de dormir para insônia	Sedação, priapismo	Poucos efeitos colaterais sexuais

LP= liberação prolongada; 5-HT_2 = 5-hidroxitriptamina; TOC = transtorno obsessivo-compulsivo; XL = liberação prolongada.

[*]Doses-alvo em idosos podem ser menores.

O tratamento ideal para depressão em ambientes de cuidados primários pode ser ampliado pelo uso de modelos de assistência colaborativa à saúde mental no local. Entretanto, apesar de evidências que apoiam tais modelos,[3] a falta de mecanismos de reembolso tem limitado seu emprego na maioria das comunidades e ambientes clínicos.

Prognóstico

O tratamento baseado em orientação ideal para depressão maior resulta em remissão completa em pelo menos 80% dos pacientes, e a expectativa é que os pacientes com depressão retornarão ao funcionamento inicial da linha de base após a resolução dos episódios depressivos. No entanto, pelo menos 50% a 70% dos pacientes sofrem

episódios recorrentes, até 20% podem apresentar depressão crônica, e muitos mais estarão em remissão incompleta com sintomas persistentes de nível mais baixo por causa de uma variedade de fatores, incluindo o acesso limitado a cuidados, a não adesão, ou tratamentos insuficientemente assertivos.

Transtorno bipolar

Definição e epidemiologia

O transtorno bipolar é caracterizado por episódios recorrentes de mania idiopática. A maioria das pessoas com transtorno bipolar também têm episódios recorrentes de depressão maior.

A prevalência do transtorno bipolar é de aproximadamente 1%. Homens e mulheres são igualmente afetados. A idade média do primeiro início é o final da adolescência ou início da idade adulta. O início na infância é possível, mas o diagnóstico pode ser difícil por causa da sobreposição sintomática com outras condições da infância, incluindo transtorno de atenção/hiperatividade. O início na meia-idade para o fim da vida também é possível, embora a maioria das pessoas em quem a mania se desenvolve mais tarde na vida tem mania secundária a condições médicas ou medicamentos, em vez de transtorno bipolar idiopático.

Fisiopatologia

Mesmo que a patogênese da doença bipolar permaneça incerta, fatores genéticos desempenham um papel maior do que em quadros depressivos unipolares. A herdabilidade foi atribuída a vários *locus* específicos de famílias raras, mas a triagem genética não é clinicamente útil e as associações de genes, até à data, não revelaram os temas fisiopatológicos unificadores. A maioria dos casos de transtorno bipolar são poligênicos e multifatoriais, com fatores não genéticos que representam aproximadamente 50% do risco para o transtorno. A desregulação dos sistemas frontoestriatais está provavelmente envolvida nas manifestações da doença. Apesar de não ser específico o suficiente para ser de diagnóstico, estudos de neuroimagem estrutural mostram aumento da proporção cérebro-ventricular sugestivo de atrofia do parênquima. O avanço da fase dos ritmos circadianos centrais pode precipitar episódios de mania, de modo que o sono reduzido de pessoas com mania incipiente pode produzir um círculo vicioso no qual ciclos circadianos de fase avançada levam a uma posterior diminuição da necessidade de sono, resultando em posterior avanço de fase. Estressores psicossociais também costumam desempenhar um papel no desencadeamento de episódios de mania e depressão.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas de mania incluem um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado (eufórico) ou irritável; hiperatividade metadirigida, muitas vezes por atividades prazerosas com mau julgamento que leva a consequências

financeiras, psicossociais ou médicas adversas de longa duração, tais como ondas de gastos, atividade sexual, ou jogos de azar; diminuição da necessidade de sono; discurso pressionado; e distração.

Tal como acontece com a depressão maior, o diagnóstico se baseia em achados do histórico e exame que revelam um padrão de episódios maníacos recorrentes (Tabela 404-6), que geralmente são intercalados com episódios de depressão maior e não podem ser explicados pelas condições médicas gerais, medicamentos ou outras substâncias. Embora as pessoas com transtorno bipolar possam tornar-se psicóticas, enquanto em estados maníacos ou depressivos, um histórico de sintomas psicóticos na ausência de mania ou depressão indica um diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, em vez de transtorno bipolar. Episódios maníacos e depressivos também podem ser vistos no decurso de delirium (Capítulo 27) e demência (Capítulo 409), caso em que os sintomas psiquiátricos são acompanhados pela disfunção cognitiva que é a marca registrada das últimas condições.

Tabela 404-6

Sintomas/sinais de um episódio de mania

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO
Um período distinto de humor de forma anormal, persistentemente elevado, expansivo ou irritável que dura ≥1 semana *e*
3 ou mais dos seguintes sintomas/sinais (4 ou mais se a anormalidade de humor for somente irritabilidade):
Autoestima inflada/grandiosidade
Necessidade de sono diminuída
Mais falante ou pressão para falar
Experiência subjetiva de pensamentos acelerados ou fuga de ideias observadas no exame
Prejuízo da capacidade de concentração
Aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora
Envolvimento excessivo em atividades prazerosas com alto potencial para consequências dolorosas
SINTOMAS/SINAIS MANÍACOS AGRUPADOS CONCEITUALMENTE, COM FENÔMENOS ADICIONAIS COMUNS
Emocionais
Euforia
Irritabilidade
Afeto lábil
Ideacional
Grandiosidade
Somático/Neurovegetativo

Agitação psicomotora
Necessidade de sono diminuída
Prejuízo da capacidade de concentração
Outro
Hiperatividade dirigida ao objetivo
Discurso pressionado
Julgamento comprometido
Fuga de ideias
Sintomas psicóticos (pode incluir delírios, alucinações, ou alterações do pensamento como fuga de ideias) – define o subtipo "mania com características psicóticas"

Com base nos critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Tratamento Rx

A base do tratamento do transtorno bipolar consiste em medicações estabilizadoras do humor para reduzir a frequência e a gravidade dos episódios maníacos e depressivos recorrentes. Estabilizadores de humor tradicionais, com base em evidência substancial que apoiam o seu uso incluem lítio (dose típica de 600 a 1.500 mg/dia ou dose maior administrada em duas ou três doses divididas conforme necessário para adquirir os níveis de plasma de 0,6 a 1,2 mEq/L [até 1,4 mEq/L na mania aguda]), ácido valproico (dose típica de 500 a 1.500 mg/dia ou maior conforme tolerado para adquirir os níveis de plasma de 50 a 100 μg/mL), e carbamazepina (dose típica de 400 a 1.200 mg/dia conforme tolerado para adquirir os níveis de plasma de 4 a 12 μg/mL). A combinação de lítio mais valproato é superior ao valproato sozinho para a prevenção de recaídas.[4] Uma série de outros anticonvulsivantes foram testados, mas em geral com menos suporte empírico para a sua utilização, apesar de a lamotrigina (a partir de 25 mg/dia, dose máxima de 200 mg/dia, titulada lentamente para minimizar o risco de síndrome de Stevens-Johnson) poder ser utilizada para a profilaxia contra episódios depressivos. Embora vários medicamentos antipsicóticos de segunda geração tenham recebido a aprovação da Food and Drug Administration para as suas propriedades estabilizadoras de humor, o seu potencial para precipitar a síndrome metabólica e, em menor extensão, discinesia tardia deve limitar a sua utilização como medicamento de *manutenção* para pacientes aos quais os verdadeiros estabilizadores do humor são ineficazes ou maltolerados. Para episódios *agudos* de mania, antipsicóticos de segunda ou de primeira geração são mais rapidamente eficazes do que os estabilizadores do humor, com doses semelhantes à sua utilização para a psicose aguda (Tabela 404-12). Para o tratamento agudo de episódios depressivos, os antidepressivos podem ser necessários, mas podem precipitar mania. Portanto, em primeiro lugar, os pacientes

devem receber doses terapêuticas de estabilizador de humor, e a exposição à medicação antidepressiva deve ter a dose mínima e a duração necessária para alcançar a eutimia. A eletroconvulsoterapia é útil para mania ou depressão refratária e para pacientes com contraindicações relativas a medicamentos, tais como mulheres grávidas. Abordagens psicoterapêuticas padrão para a depressão unipolar também podem ser utilizadas para pacientes bipolares durante episódios depressivos. A psicoterapia contínua pode ser importante para incentivar o cumprimento das terapias de manutenção e para ajudar pacientes a controlar os estressores psicossociais, a fim de minimizar seu impacto sobre a precipitação de mania aguda ou descompensações depressivas.

Prognóstico

Embora o curso classicamente descrito de transtorno bipolar inclua retorno ao funcionamento basal entre os episódios, alguns pacientes podem apresentar episódios debilitantes frequentes (conhecidos como “ciclo rápido”, definido como quatro ou mais episódios por ano), enquanto outros podem experimentar uma deterioração no funcionamento geral ao longo do tempo.

Outros transtornos do humor

Embora a depressão maior crônica deva ser o diagnóstico em pacientes com episódios depressivos maiores de longa duração, outros podem ter os sintomas depressivos crônicos de nível inferior (≥2 anos), conhecido como *transtorno distímico*, que podem ser tratados com uma combinação de medicamentos antidepressivos e psicoterapia. Uma minoria significativa (talvez 20% a 40%) de tais pacientes irá melhorar substancialmente com o tratamento agressivo. Outros pacientes podem ter “menos do que depressão maior” de curta duração, cada vez mais referida como depressão “subsindrômica” ou “subliminar”. A evidência crescente sugere que grandes intervenções psicossociais (p. ex., biblioterapia, ativação social) podem melhorar os resultados nesses pacientes.

Transtornos bipolares de espectros menos graves incluem *transtorno bipolar II*, que é caracterizado por episódios de hipomania (ou seja, sintomas maníacos mais leves, sem prejuízo funcional significativo e sem psicose) e episódios de depressão maior. Esses pacientes tipicamente procuram atendimento durante os episódios depressivos e não durante a hipomania, mas a medicação antidepressiva pode agravar os sintomas maníacos. Portanto, é indispensável perguntar sobre um histórico de sintomas maníacos ou hipomaníacos na avaliação de todos os pacientes com depressão. *Transtorno ciclotímico*, que inclui episódios de hipomania e episódios depressivos leves, pode ser difícil de distinguir da instabilidade de humor vista nos transtornos de personalidade do “grupo B” (ver adiante).

Transtornos de ansiedade

Definição

Os transtornos de ansiedade (Tabela 404-7) são um grupo de condições cuja marca registrada é a ansiedade idiopática, geralmente acompanhada de sintomas psicológicos (*i. e.*, conteúdo do pensamento) e somáticos. A ansiedade é um sintoma comum de acompanhamento em muitos outros transtornos psiquiátricos, mas nos transtornos de ansiedade primários não há déficits cognitivos, sintomas depressivos ou maníacos, ou psicose vistos nestes outros transtornos.

Tabela 404-7

Tipos de transtornos de ansiedade

TRANSTORNO DE ANSIEDADE	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Transtorno do pânico	Ataques de pânico recorrentes inesperados, normalmente com ansiedade antecipatória e comportamento de esquiva
Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)	Obsessões recorrentes (pensamentos angustiantes vividos como ego-distônicos) e compulsões (ações físicas ou mentais, na tentativa de neutralizar as obsessões ou em resposta a regras rígidas)
Transtorno de estresse agudo e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)	Respostas a um evento traumático grave, incluindo revivência do trauma, comportamento de esquiva e hiperestimulação
Transtorno de ansiedade generalizada	Ansiedade excessiva e preocupação, que não satisfaçam os critérios para outros transtornos de ansiedade, com duração ≥6 meses
Fobias	
Agorafobia	Ansiedade sobre ou evitação de lugares ou situações das quais escapar poderia ser difícil ou embaraçoso ou em que a ajuda pode não estar disponível em caso de sintomas de pânico
Fobia social	Ansiedade provocada pela exposição a situações sociais, tipicamente com subsequente comportamento de esquiva; pode ser generalizada (*i. e.*, em resposta a muitas situações interpessoais) ou específica em resposta a uma situação social particular (p. ex., usar um banheiro público, falar em público)
Fobia específica	Ansiedade provocada pela exposição a um objeto ou situação específica ou temida (não social), normalmente com consequente comportamento de esquiva

Com base nas categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Epidemiologia

A síndrome do pânico e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) têm, cada um, taxas de prevalência de aproximadamente 1% a 2%. A prevalência do transtorno de estresse agudo e do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) varia amplamente por população. Transtorno de ansiedade generalizada tem uma prevalência de cerca de 2% a 3%, enquanto que as fobias em conjunto têm uma prevalência de 10% na população adulta. Dados claros sobre as taxas de incidência não estão disponíveis. A maioria dos transtornos de ansiedade primários tem início no final da adolescência até meados dos trinta anos de idade. A maioria dos sintomas de ansiedade com o início na vida adulta é

devida a transtornos de humor ou cognitivos ou são secundários a doenças médicas ou drogas; verdadeiros transtornos de ansiedade primários de início tardio são frequentemente desencadeados por eventos de vida traumáticos ou estressantes.

Fisiopatologia

A maioria dos transtornos de ansiedade pode ser entendida como o acionamento inadequado do sistema de resposta ao estresse, que é comumente referido como resposta de “luta ou fuga”. No entanto, é importante reconhecer que as respostas envolvem uma grande variedade de sistemas cognitivos, motores, neuroendócrinos e autonômicos e, portanto, não estão limitados a manifestações de atividade do sistema nervoso simpático. Acredita-se que o núcleo central da tonsila desempenha um papel crucial na coordenação da resposta da ansiedade. A tonsila recebe a entrada glutamatérgica excitatória de várias áreas corticais e do tálamo, assim permitindo responder a uma grande variedade de estímulos, incluindo informações sensoriais do mundo exterior, bem como estressores que são processados e reconhecidos por áreas de associação corticais. A tonsila, por sua vez, se projeta para muitas regiões do cérebro que subservem as manifestações clínicas da resposta de ansiedade, em parte por meio de suas projeções diretas para os centros importantes dos sistemas monoaminérgicos: neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral do mesencéfalo, neurônios noradrenérgicos no *locus* ceruleus e neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe.

De uma perspectiva da psicologia cognitiva, a patogênese de muitos transtornos de ansiedade, particularmente de pânico, pode ser entendida como interpretações equivocadas catastróficas das sensações somáticas normais. Um indivíduo vulnerável pode tornar-se consciente de uma sensação do corpo normal ou minimamente anormal, que é interpretado como algo preocupante, levando assim à excitação simpática e outra excitação autonômica, que por sua vez leva a outras sensações somáticas (p. ex., taquicardia, sudorese) em que se torna um ciclo vicioso de pensamentos e sintomas somáticos. A patogênese do transtorno de estresse agudo e TEPT pode ser entendida de perspectivas psicodinâmicas como tentativas psicológicas para lidar com ou dominar um acontecimento traumático que é difícil ou impossível de lidar e integrar no sentido que se tem de si mesmo e do mundo.

O TOC parece ter uma patogênese distinta da dos outros transtornos de ansiedade. É muito provável que envolva o funcionamento alterado dos sistemas frontoestriatais, bem como um papel proeminente dos sistemas serotonérgicos. As obsessões e compulsões do TOC podem representar o desencadeamento inadequado de “roteiros” neurais que envolvem pensamentos e comportamentos que são uma analogia para os roteiros envolvidos na limpeza animal e outro comportamento complexo. Padrões de herdabilidade e comorbidade sintomáticos sugerem fortemente que a patogênese do TOC é mais intimamente relacionada com a dos transtornos do movimento, tais como transtornos de tiques (Capítulo 417), do que com os outros transtornos de ansiedade primária.

Manifestações clínicas

A maioria dos indivíduos experimenta um ou mais sintomas somáticos (Tabela 404-8) que acompanham a ansiedade psíquica, independentemente da ansiedade ser normal ou parte de uma condição patológica. Tais sintomas somáticos podem ser relativos a praticamente todos os órgãos do sistema do corpo.

Tabela 404-8

Manifestações somáticas comuns de ansiedade

CARDIORRESPIRATÓRIA
Palpitações
Dor no peito
Dispneia ou sensação de estar sufocado
GASTROINTESTINAL
Dispepsia
Náusea
Diarreia
Inchaço ou dor abdominal
GENITURINÁRIO
Frequência ou urgência urinária
NEUROLÓGICO/AUTONÔMICO
Sudorese
Ondas quentes ou frias
Tonturas ou pré-síncope
Parestesias
Tremor
Dor de cabeça

Transtornos de ansiedade incluem muitos períodos discretos de sintomas agudos, conhecidos como *ataques de pânico*. Em um ataque de pânico, o paciente experimenta uma rápida elevação da ansiedade, pensamentos relacionados com medo e sintomas somáticos no espaço de alguns minutos, conhecido como um início crescente. Os sintomas agudos resolvem-se rapidamente, tipicamente dentro de uma hora ou menos.

Transtorno do Pânico

O transtorno de pânico consiste em *ataques de pânico recorrentes*. Embora alguns ataques de pânico possam ser precipitados por situações conhecidas como sendo estressantes, pelo menos alguns ataques devem ser *inesperados* ("imprevistos"). Os pacientes também apresentam *ansiedade antecipatória*, em que experimentam sofrimento psíquico contínuo por se preocupar com seu próximo ataque de pânico ou os efeitos do ataque (p. ex., a

humilhação se o ataque viesse a acontecer em público). Além disso, os pacientes manifestam um *comportamento de esquiva*, ficando longe de conhecidos fatores desencadeantes ou de situações em que ter um ataque de pânico pode ser perigoso (p. ex., dirigir) ou particularmente preocupante (p. ex., em espaços públicos). Para muitos pacientes, o comportamento de ansiedade antecipatória e esquiva pode ser mais incapacitante do que os ataques de pânico em si. O comportamento de esquiva pode sobrepor-se com *agorafobia*, que é definida como um medo angustiante e incapacitante de lugares ou situações das quais escapar poderia ser difícil ou embaraçoso ou da qual a ajuda pode não estar disponível na eventualidade de um ataque de pânico. Focos agorafóbicos comuns incluem estar sozinho fora de casa, ficar em pontes ou em túneis, viajar de carro, ou estar em multidões ou filas. Até 40% a 50% dos pacientes com transtorno do pânico têm agorafobia (denominado *transtorno do pânico com agorafobia*), enquanto os outros têm agorafobia sem transtorno do pânico (denominado *agorafobia sem histórico de transtorno de pânico*).

Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Os pacientes com TOC têm *obsessões* e *compulsões* recorrentes (Tabela 404-9); a grande maioria dos pacientes têm ambos. O TOC não deve ser confundido com traços ou transtornos de personalidade obsessivo-compulsivo, descritos mais adiante como Transtornos da Personalidade. *Obsessões*, que não devem ser confundidas com ser obcecado (ruminação) sobre um assunto, são pensamentos angustiantes recorrentes (ego-distônicos) que em algum momento durante o curso do transtorno são experimentados como invasivoss e inadequados (ego-alien). Os pacientes podem descrever as suas obsessões na linguagem, como "Eu não sei de onde vem esse pensamento" ou "Eu não sei por que eu tenho esse pensamento, eu nunca iria realmente fazer uma coisa dessas!". No entanto, é importante reconhecer que as qualidades ego- -alien das obsessões não podem ser relatadas por crianças com TOC ou por aqueles com sintomas crônicos de TOC; para esses pacientes o pensamento é apenas sentido como angustiante. *Compulsões* são ações físicas ou mentais recorrentes, geralmente relacionadas com o conteúdo das obsessões ou com regras rígidas que devem ser obedecidas, por exemplo, lavar as mãos compulsivamente pode estar relacionado com pensamentos obsessivos sobre germes ou contaminação. Novamente, a maioria dos adultos, pelo menos no início do curso da doença, detecta as compulsões como intrusivas e inadequadas ou excessivas. Os pacientes com TOC geralmente tentam ignorar, suprimir ou neutralizar as suas obsessões e compulsões, mas isso causa grande sofrimento psíquico, incluindo ansiedade, até "ceder" e experimentar o pensamento desagradável ou executar a ação. Pacientes com TOC podem passar muitas horas por dia envolvidos, ou tentando resistir a suas obsessões e compulsões.

Tabela 404-9

Tipos comuns de obsessões e compulsões no transtorno obsessivo-compulsivo

OBSESSÕES

Agressivo (teme prejudicar a si ou aos outros, proferir obscenidades ou outros atos agressivos indesejáveis; imagens violentas ou horríveis indesejadas)

Contaminação (preocupações com a sujeira, germes, resíduos ou secreções do corpo, contaminantes ambientais, ou animais/insetos)

Sexual (preocupações com imagens ou impulsos sexuais indesejados)

Colecionismo/poupança

Religioso (*escrupulosidade*) (preocupações excessivas com sacrilégio, blasfêmia, certo/errado, moralidade)

Necessidade de simetria/exatidão

Somático (preocupação excessiva com doença, parte do corpo ou aparência)

COMPULSÕES

Limpeza/lavagem (lavagem das mãos excessiva ou ritualizada, tomar banho, ou outra preparação)

Verificação (verificação de fechaduras, fogão, aparelhos domésticos; verificação do corpo em relação a obsessões somáticas; verificar se não machuca ou não irá machucar a si ou aos outros)

Rituais repetitivos (reler ou reescrever; atividades de rotina como passar por uma porta ou levantar de uma cadeira)

Contar

Ordenar/arrumar

Colecionismo/poupança

Adaptado de Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Complusive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-1011.

Transtorno de Estresse Agudo e Transtorno de Estresse Pós-traumático

O transtorno de estresse agudo e o Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) são manifestações específicas de sintomas atribuíveis a um evento extremamente traumático. O evento, por definição, deve envolver exposição à morte ou ameaça, lesão grave, ou destruição da integridade física do paciente ou outros tais que a reação imediata do paciente inclua medo intenso, impotência ou horror. Anteriormente, as definições do evento traumático envolviam descrições como “além da experiência humana comum”. É importante reconhecer que o transtorno de estresse agudo ou TEPT não se desenvolve em todos os indivíduos expostos a um evento traumático comum (p. ex., um desastre natural ou provocado pelo ser humano) – a depressão maior pode se desenvolver em alguns indivíduos; outros transtornos de ansiedade podem se desenvolver em outros indivíduos; condições de psicose, mania, ou outro pode se desenvolver em poucos; e

psicopatologia diagnosticável nunca se desenvolve por completo em alguns ou muitos indivíduos. No transtorno de estresse agudo, o paciente desenvolve um sentimento de desapego entorpecente ou emocional, uma redução na percepção do ambiente ("em transe"), e sintomas dissociativos tais como desrealização, despersonalização ou amnésia dissociativa, bem como sintomas semelhantes aos observados no TEPT. Entretanto, os sintomas do TEPT, por definição, persistem por mais de 1 mês após o evento traumático e incluem três tipos de fenômenos clínicos: (1) reexperimentar o trauma (p. ex., memórias intrusivas, sonhos ou *flashbacks* ou respostas angustiantes intensas, psicológicas ou fisiológicas às lembranças do trauma), (2) esquiva (p. ex., evitar lembranças específicas do trauma; afastamento social mais generalizado, distanciamento emocional, ou embotamento, ou uma sensação de futuro abreviado), e (3) hipervigilância (p. ex., irritabilidade, insônia, dificuldade de concentração, ou resposta de sobressalto exagerada). Vários sintomas de TEPT sobrepõem-se consideravelmente com os de depressão maior, que é comumente uma comorbidade e também deve ser diagnosticada quando os critérios diagnósticos são cumpridos.

Transtorno de Ansiedade Generalizada

Este termo engloba um grupo de diagnóstico mais heterogêneo de condições, definido pela presença de ansiedade clinicamente significativa e sintomas somáticos associados durante 6 meses ou mais. Transtorno de ansiedade generalizada não é diagnosticado se a ansiedade é parte de uma ansiedade diagnosticável, humor, ou outro transtorno psiquiátrico, isto é, se for substituído na hierarquia de diagnóstico por outras condições que produzem a ansiedade.

Fobias

As fobias são um grupo de condições definidas pela capacidade consistente de um estímulo ambiental específico de provocar uma resposta de ansiedade patológica. A exposição a tal estímulo quase sempre produz essa resposta, assim o paciente evita o estímulo sempre que possível ou suporta o estímulo com considerável angústia. Além da agorafobia, os outros principais tipos de fobias são *fobia social* e *fobias específicas* (Tabela 404-7).

Diagnóstico

O diagnóstico dos transtornos de ansiedade deve assentar sobre a consideração das perspectivas tanto sindrômica como etiológica. De uma perspectiva sindrômica um histórico cuidadoso e exame do estado mental são necessários para determinar o padrão de ansiedade e sintomas associados e para determinar se a fenomenologia se encaixa no padrão para qualquer um dos transtornos de ansiedade, como descrito anteriormente. Histórico e o exame do estado mental deve também avaliar a presença de qualquer outro transtorno psiquiátrico que pode verdadeiramente ser comorbidade com o transtorno de ansiedade, mas também pode substituir o transtorno de ansiedade na hierarquia de diagnóstico. Por exemplo, a ansiedade generalizada pode ser vista como parte de

transtornos cognitivos (delirium ou demência), transtornos de humor (fases de depressão ou mania) e transtornos psicóticos; se a ansiedade generalizada só está presente durante o transtorno cognitivo, de humor, ou psicótico, um diagnóstico separado de transtorno de ansiedade generalizada não se justifica. Como outro exemplo, no entanto, a depressão maior pode desenvolver-se em um paciente com uma longa TEPT ou sintomas de TOC, talvez, em parte, como uma consequência da incapacidade social e outras incapacidades conferidas pela TEPT ou TOC; em tais casos, ambos, transtorno da ansiedade e depressão maior seriam diagnosticados.

Do ponto de vista etiológico, é importante determinar se o transtorno de ansiedade é primário (idiopático) ou secundário a uma condição sistêmica ou neurológica (Tabela 404-1), intoxicação medicamentosa, ou estado de abstinência. A avaliação deverá incluir testes de laboratório, tais como uma triagem de drogas tóxicas, quando orientado pelo diagnóstico diferencial que é gerado da avaliação clínica.

Tratamento

Evidências empíricas consideráveis de ensaios clínicos controlados demonstram a eficácia das psicoterapias cognitivo-comportamentais para a maioria dos transtornos de ansiedade.[5] Tais terapias, que usam os princípios da teoria de aprendizagem, extinguem o comportamento inútil e reforçam o comportamento mais funcional, ajudam o paciente a aprender a identificar e corrigir os padrões disfuncionais do pensamento ("pensamentos automáticos"), que são subjacentes ou desencadeiam uma cascata fisiológica-cognitiva de respostas de ansiedade patológica. A terapia cognitiva comportamental pode ser utilizada como terapia única, particularmente para fobias específicas, ou em combinação com farmacoterapia. Frequentemente, a terapia cognitivo-comportamental pode ser administrada como parte da terapia de família (p. ex., para ajudar os membros da família a evitar comportamentos que, inadvertidamente, reforçam obsessões e compulsões do paciente) ou em contextos de terapia de grupo.

Embora os medicamentos ansiolíticos, como os benzodiazepínicos (Tabela 404-10), normalmente aliviarão os sintomas agudos de ansiedade, preocupações sobre a sua eficácia a longo prazo e os efeitos colaterais (p. ex., o risco para o abuso, risco de comprometimento cognitivo ou quedas) tornam as medicações antidepressivas os agentes farmacológicos mais atraentes para a maioria dos transtornos de ansiedade (Tabela 404-5). A maioria das classes de antidepressivos, provavelmente com exceção da bupropiona, são úteis para o transtorno do pânico, TEPT, transtorno de ansiedade generalizada e fobia social. Para o TOC, os únicos antidepressivos eficazes são aqueles com forte atividade no sistema serotoninérgico, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina e também a clomipramina, composto tricíclico.

Tabela 404-10

Medicamentos para ansiedade e pânico

MEDICAMENTO	DOSE INICIAL	FAIXA DA DOSEALVO*	EFEITOS COLATERAIS	COMENTÁRIOS
Benzodiazepinas			Sedação, ataxia, risco de quedas	Potencial para abuso/dependência
Lorazepam	0,5 mg/dia, dividido de duas a quatro vezes	2-6 mg/dia, dividido de três a quatro vezes		Absorção IM confiável
Diazepam	2-5 mg/dia, dividido de duas a três vezes	10-40 mg/dia, dividido de duas a três vezes		Meia-vida longa de medicamento e metabólitos ativos
Triazolam	0,125 mg na hora de dormir	0,125-0,25 mg na hora de dormir	Insônia rebote	Usado como hipnótico
Clordiazepóxido	5 mg/dia, dividido de duas a três vezes	10-40 mg/dia, dividido de duas a três vezes		Meia-vida longa de medicamento e metabólitos ativos
Temazepam	7,5 mg na hora de dormir	7,5-30 mg na hora de dormir		Usado como hipnótico
Alprazolam	0,25 mg/dia, dividido de três a quatro vezes	2-8 mg/dia, dividido de três a quatro vezes	Potencial viciante possivelmente maior	
Clorazepato	7,5-15 mg/dia, dividido de duas a três vezes	15-60 mg/dia, dividido de duas a três vezes		
Flurazepam	15-30 mg na hora de dormir	15-30 mg na hora de dormir	Sonolência durante o dia	Usado como hipnótico
Oxazepam	10-15 mg/dia, dividido de três a quatro vezes	10-30 mg/dia, dividido de três a quatro vezes		
Clonazepam	0,5 mg/dia, dividido de duas a três vezes	0,5-5 mg/dia, dividido de duas a três vezes		Longa duração de ação
Zaleplona	5-10 mg ao deitar	5-20 mg ao deitar		Hipnótico “Não benzodiazepínico”
Zolpidem	5-10 mg ao deitar	5-10 mg ao deitar		Hipnótico “Não benzodiazepínico”
Eszopiclona	1-2 mg ao deitar	1-3 mg ao deitar		Hipnótico “Não benzodiazepínico”
β-Bloqueadores				

Propranolol	20 mg/dia, dividido em duas vezes	Individualizar, 40-120 mg/dia	Hipotensão, bradicardia, potencial para a lentidão mental	Só ajuda com sintomas somáticos simpaticamente mediados da ansiedade

[*]Doses-alvo para idosos podem ser menores.

Prognóstico

Em geral, a maioria das pessoas com transtornos de ansiedade, além do transtorno de estresse agudo transitório ou outros estados de ansiedade dependentes da situação, tendem a ter uma evolução crônica de sintomas oscilantes. Em um extremo, uma pequena minoria de pacientes (≈ 5%) com TOC tem episódios intermitentes alternados com períodos de remissão completa. No outro extremo, até 15% dos pacientes com TOC podem ter um agravamento contínuo e progressivo ao longo do tempo. Terapias de manutenção devem ser usadas frequentemente para pacientes com mais transtornos de ansiedade crônica, embora a evidência para apoiar tratamentos de longo prazo não seja tão robusta como para transtornos de humor.

Transtornos psicóticos

Sintomas psicóticos, definidos como uma perda do teste de realidade, incluem delírios (crenças falsas fixas), alucinações (falsas percepções sensoriais) e alterações na forma do pensamento (p. ex.,desagregação). Os sintomas psicóticos podem ser vistos no curso de transtornos cognitivos, secundários e do humor. Os transtornos psicóticos são definidos pela presença de sintomas psicóticos na ausência de perturbação do humor proeminente ou déficits cognitivos no nível observado em delírio ou demência. Em geral, o diagnóstico e tratamento da maioria dos pacientes com transtornos psicóticos devem ser realizados em ambientes especializados de saúde mental, mas os ambientes de cuidados primários são pontos comuns de entrada (e reentrada) para cuidar.

Esquizofrenia

Definição e epidemiologia

A esquizofrenia, que é o transtorno psicótico prototípico, inclui episódios agudos de psicose (sintomas “positivos”), muitas vezes acompanhados por um declínio no funcionamento geral ao longo do tempo por causa de “sintomas negativos”, como achatamento afetivo, abulia, apatia e isolamento social. A prevalência da esquizofrenia é de aproximadamente 1%, e seu curso crônico debilitante tem um peso considerável sobre os pacientes, famílias e sociedade. O início do pico é no final da adolescência para a idade adulta jovem, um pouco mais jovem para os homens do que para as mulheres. A incidência anual é de aproximadamente 15 a cada 100.000 pessoas, mas com acentuada variabilidade entre as amostras do estudo e das populações. Dados recentes sugerem que a condição é um pouco mais comum em homens do que em mulheres.

Fisiopatologia

A patogênese da esquizofrenia ainda é desconhecida. Estudos com gêmeos mostram que a doença é multifatorial. Os fatores genéticos respondem por cerca de 50% do risco, e vários *locus* de genes parecem estar envolvidos. Estudos de cérebros *post-mortem* indicam um processo neuropatológico não gliótico com rupturas sutis da citoarquitetura cortical. É provável que fatores psicossociais e neurodesenvolvimento interajam com uma "lesão" cerebral não localizável que está presente no nascimento ou é adquirida no início da vida. As vias mesocorticais dopaminérgicas e mesolímbicas são importantes na produção de sintomas psicóticos.

Diagnóstico

O diagnóstico da esquizofrenia baseia-se na presença de delírios, de fala e comportamento desorganizados e importante prejuízo no funcionamento social durante pelo menos 6 meses (Tabela 404-11). Em pacientes com episódios psicóticos de breve duração como esquizofrenia única, com posterior retorno para o funcionamento inicial assintomático, o *transtorno psicótico breve* (<1 mês) ou *transtorno esquizofreniforme* (1 a 6 meses) pode ser diagnosticado.

Tabela 404-11

Sintomas/sinais dos principais transtornos psicóticos

ESQUIZOFRENIA
Delírios
Alucinações
Discurso desorganizado (*i.e.,* desagregação do processo de pensamento)
Comportamento catatônico ou rudemente desorganizado
Sintomas negativos: achatamento afetivo, prejuízo da volição
Importante prejuízo no funcionamento social ou ocupacional
Duração de no mínimo seis meses
TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO
Durante o curso da doença, pelo menos um episódio de sintomas psicóticos como esquizofrenia, *mais* uma síndrome de humor (seja depressão, mania, ou episódio misto) *e*
Durante o curso da doença, pelo menos 2 semanas de sintomas psicóticos como esquizofrenia *na ausência de* síndrome de humor
TRANSTORNO DELIRANTE
Delírios que são não bizarros (*i.e.,* potencialmente plausível, tais como delírios de estar sendo seguido, envenenado, infectado, amado à distância, enganado por um cônjuge ou amante, ou ter uma doença)
Não atender todos os critérios para um episódio agudo da esquizofrenia
Funcionamento *não* prejudicado acentuadamente, que não os relacionados

com o impacto da ilusão (ou delírios) e suas ramificações

Com base nos critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Tratamento

As medicações antipsicóticas (Tabela 404-12), muitas vezes com benzodiazepínicos adjuntos, são usadas para tratar episódios psicóticos agudos, geralmente em regime de internação para que o paciente possa ser tratado de forma segura até que os sintomas agudos melhorem. Embora os medicamentos antipsicóticos de manutenção ajudem a reduzir a severidade e a frequência de episódios psicóticos agudos, amplos programas de reabilitação psicossocial são necessários para ajudar pacientes a controlar estressores interpessoais e outros estressores e para melhorar os resultados clínicos gerais. Na década passada, medicamentos antipsicóticos de segunda geração ("atípicas") substituíram os antipsicóticos de primeira geração devido à sua maior tolerabilidade a curto prazo e taxas mais baixas de efeitos colaterais extrapiramidais, incluindo discinesia tardia, embora sua eficácia geralmente não seja melhor do que a de fármacos de primeira geração.[6] Entretanto, os fármacos de segunda geração contribuem para o aumento da obesidade e síndrome metabólica em pacientes com a esquizofrenia crônica (Capítulo 442). Um estudo descobriu que os ácidos graxos poli-insaturados ω-3 de cadeia longa oral reduziram a taxa de início da psicose por mais de quatro quintos durante 1 ano de acompanhamento de adolescentes e adultos jovens com perfis de risco especialmente alto para psicose incipiente, mas a utilidade desta abordagem em populações mais amplas, continua sem ser determinada.

Tabela 404-12

Medicamentos antipsicóticos comumente usados

NOME DO MEDICAMENTO	DOSE INICIAL PARA PSICOSE NA ESQUIZOFRENIA[*]	DOSE-ALVO PARA PSICOSE NA ESQUIZOFRENIA[†]	EFEITOS COLATERAIS	DOSAGEM EQUIVALÊNCIA DE CLORPROMAZINA (FÁRMACOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO APENAS)/OUTROS COMENTÁRIOS
Fármacos de primeira geraçã			Medicamentos de potência baixa: efeitos anticolinérgicos, hipotensão ortostática, prolongamento do intervalo QT, icterícia colestática Fármacos de alta potência: efeitos colaterais extrapiramidais (distonia, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna),	

o			hiperprolactinemia com galactorreia	
Clorpromazina	100 mg por dia	300-1000 mg/dia, dividido em duas vezes		100 mg
Tioridazina	50-100 mg por dia	300-800 mg/dia, dividido em duas vezes	Retinopatia pigmentar em doses mais elevadas	100 mg
Tiotixeno	2-5 mg por dia	5-60 mg/dia, dividido em duas vezes		5 mg
Trifluoperazina	2-5 mg por dia	5-40 mg/dia, dividido em duas vezes		5 mg
Perfenazina	4-8 mg por dia	8-64 mg/dia, dividido em três vezes		8 mg
Haloperidol	0,5-2 mg por dia	2-10 mg/dia (até 40 mg/dia ou maior em casos refratários), dividido em duas vezes		2 mg; disponível em forma de depósito IM
Flufenazina	1-2,5 mg por dia	2,5-10 mg/dia (até 40 mg/dia em casos refratários), dividido em duas vezes		2 mg; disponível em forma de depósito IM

Fármacos de segunda geração			Síndrome metabólica, risco para AVC e mortalidade em pacientes idosos com demência, prolongamento do intervalo QT	
Risperidona	0,5-1 mg/dia, dividido em duas vezes	2-4 mg/dia, dividido em duas vezes	Efeitos colaterais extrapiramidais com doses mais elevadas	Disponível em forma de depósito IM
Olanzapina	5 mg por dia	5-10 mg por dia (até 20 mg/dia em casos refratários)		
Ziprasidona	20 mg/dia, dividido em duas vezes	20-80 mg/dia, dividido em duas vezes		
Quetiapina	25-50 mg/dia, dividido de duas a três vezes	300-800 mg/dia, dividido de duas a três vezes		Forma de liberação prolongada para administração uma vez ao dia
Asenapina	5 mg/dia, dividido em duas vezes	5-10 mg/dia, dividido em duas vezes		Forma sublingual apenas
Paliperidona	3-6 mg por dia	6-12 mg por dia		
Iloperidona	1 mg/dia, dividido em duas vezes	2-12 mg/dia, dividido em duas vezes		
Aripiprazol	10-15 mg por dia	10-30 mg/dia, dividido em duas vezes		Agonista/antagonista parcial em receptores de D_2
Clozapina	12,5 mg/dia dividido em duas vezes	300-900 mg/dia, dividido em duas vezes (dose de titulação lentamente por 25-	Risco de agranulocitose, requer monitoramento contínuo de hemograma completo	Eficácia superior ao de outros antipsicóticos, mas os riscos hematológicos e necessidade de monitoramento limitam

		50 mg/dia cada 3-7 dias)		seu uso

[*]As doses para outras indicações, tais como agitação no delírio ou demência, podem ser muito menores.

[†]Doses-alvo em idosos podem ser menores.

Prognóstico

O prognóstico dos indivíduos com esquizofrenia pode muitas vezes ser ruim, com episódios recorrentes de exacerbações psicóticas superpostas a deterioração progressiva da linha de base de funcionamento. Entretanto, alguns pacientes podem ter preservação do funcionamento basal relativamente alta e alguns apresentam períodos de remissão prolongada ou melhora no funcionamento. Sintomas negativos proeminentes, pouca idade no início e estressores psicossociais duradouros e discórdias na família predizem piores resultados. Embora muitos pacientes com esquizofrenia sobrevivam em fases posteriores da vida, em geral a expectativa de vida é curta por pelo menos 10 a 15 anos devido ao comportamento não saudável e maus autocuidados, taxas mais altas de transtornos, incluindo síndrome metabólica, e uma vida com risco de suicídio de aproximadamente 10%.

Transtorno Esquizoafetivo

O transtorno esquizoafetivo é um distúrbio recorrente crônico com uma prevalência ligeiramente menor do que a esquizofrenia. Ele é caracterizado por episódios de humor (maníaco ou depressivo) com características psicóticas. Como resultado, o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo não pode se basear em achados clínicos do paciente em qualquer ponto no tempo, mas, em vez disso, exige conhecimento do curso geral. O tratamento é sintomático e inclui o uso de medicamentos antipsicóticos (Tabela 404-12), estabilizadores de humor (consulte a seção sobre o tratamento de transtornos bipolares) e medicamentos antidepressivos (Tabela 404-5) para visar sintomas psicóticos específicos e de humor. Os resultados do transtorno esquizoafetivo são heterogêneos, mas em média intermediários entre os de esquizofrenia e transtornos do humor.

Transtorno Delirante

Os transtornos delirantes são caracterizados por delírios potencialmente plausíveis ("não bizarros"), como aqueles com relação à infidelidade conjugal, na ausência de um distúrbio do processo de pensamento, alucinações proeminentes, ou sintomas negativos vistos na esquizofrenia. O transtorno delirante tem uma prevalência de aproximadamente 0,03% e a prevalência da vida de 0,05 a 0,1%. A patogênese do transtorno delirante, como os outros transtornos psicóticos primários não esquizofrênicos, permanece em grande parte desconhecida. Muitas vezes, respondem apenas parcialmente a medicações antipsicóticas (Tabela 404-12), mas o funcionamento dos pacientes pode ser em grande parte preservado se eles são capazes de, com o auxílio de antipsicóticos e a psicoterapia, evitar falar publicamente sobre seus delírios ou agir

sobre eles.

Transtornos somatoformes

Os sintomas somatoformes (Tabela 404-13), muitas vezes, de um modo geral, referidos como "somatização", assemelham-se aos sintomas causados por doenças sistêmicas ou neurológicas, mas acredita-se que surgem de causas psicogênicas inconscientes, em vez de causas físicas identificáveis. A somatização pode variar de experiências humanas normais (p. ex., cólicas abdominais em resposta a um agente de estresse agudo), a episódios de tempo limitado, a condições crônicas, incapacitantes.

Tabela 404-13

Tipos de transtornos somatoformes

TIPO	PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Transtornos caracterizados por sintomas somatoformes (*i. e.*, sintomas físicos devido a fatores psicológicos inconscientes)	
Transtorno de somatização	Também conhecido como síndrome de Briquet: transtorno recorrente crônico com múltiplos sintomas somatoformes por meio de vários sistemas de órgãos, incluindo dor, sintomas neurológicos, sexuais e outros, começando antes dos 30 anos
Transtorno conversivo	Os sintomas somatoformes neurológicos (diferentes da dor), por exemplo, paralisia, cegueira, descoordenação, fenômenos tipo convulsão, memória ou outras queixas cognitivas
Transtorno doloroso	Dor (pode ou não estar associada a um distúrbio físico)
Transtorno somatoforme não diferenciado	Outros sintomas somatoformes não atingem os critérios para os transtornos acima
Outros tipos de transtornos somatoformes	
Hipocondria	Preocupação inapropriada sobre a doença e busca de ajuda (na ausência de sintomas somatoformes por si só)
Transtorno dismórfico corporal	Preocupação com um defeito ou deformação do corpo percebido ("feiura imaginada"); pode ter mais em comum com as obsessões de transtorno obsessivo- compulsivo do que com outros transtornos somáticos

Com base nas categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

A prevalência de transtornos somáticos varia amplamente entre diferentes populações, em parte baseada na avaliação diagnóstica. O transtorno de somatização completo pode ter uma prevalência durante a vida de 0,2 a 2% em mulheres e menos de 0,2% em homens. As estimativas de prevalência para o transtorno de conversão são tão baixas quanto 0,01% na população geral, mas podem ser muito mais altas (1% a 14%) em pacientes hospitalizados médicos/cirúrgicos e até mesmo maior em ambientes de tratamento neurológicos.

Embora os sintomas de doenças somatoformes não sejam devido à doença física identificável, mesmo assim eles são "reais" e são tão angustiantes e desconcertantes para pacientes como seriam sintomas semelhantes produzidos por doença física. Os sintomas

e transtornos somatoformes devem ser distinguidos de outras condições nas quais os fatores psicológicos levam a manifestações que se assemelham a doenças físicas. *Transtorno factício* (também conhecido como síndrome de Munchausen) é um distúrbio mental no qual os pacientes produzem conscientemente estigmas de doença (p. ex., febre ou hipoglicemia artificialmente induzida ou simulada) para o ganho inconsciente de assumir o papel de doente. *Simulação de doença* é o fingimento consciente da doença para o ganho consciente e, portanto, não é um transtorno mental.

Tratamento

O tratamento dos pacientes com transtornos somáticos é muitas vezes difícil porque os médicos devem simultaneamente manter um nível apropriado de vigilância para enfermidade física não diagnosticada, evitando ferramentas e terapias desnecessárias. Chaves para um tratamento continuado incluem a manutenção de uma aliança terapêutica contínua, preparando consultas regulares, transmitindo empatia para o paciente com muito sofrimento real sem conluio com a crença do paciente em um distúrbio físico identificável, e tratar assertivamente a depressão, ansiedade, ou outra psicopatologia de comorbidade. Medicamentos antidepressivos podem beneficiar determinados pacientes (p. ex., algumas síndromes de dor crônica), mesmo na ausência de transtornos psiquiátricos comórbidos.

Transtornos de personalidade

A personalidade é definida como o repertório total de suportar padrões de pensamento, sentimento e comportamento, incluindo a regulação do afeto e impulso, mecanismos de defesa e enfrentamento e relacionamento interpessoal. Personalidade e transtorno de personalidade são o resultado de interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e de desenvolvimento. A prevalência pontual cumulativa de todos os transtornos da personalidade na população adulta geral é de aproximadamente 10% a 15%, com taxas de até 50% em pacientes que recebem tratamento em ambientes para tratamento psiquiátrico.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Um transtorno *de personalidade* é diagnosticado quando repertórios de traços de personalidade levam a (se variável) sofrimento subjetivo duradouro ou disfunção no desempenho de papéis sociais (Tabela 404-14). No diagnóstico de transtornos de personalidade, é preciso ter cuidado para distinguir *traços* de personalidade, que por definição são duradouros, de *estados* de tempo limitado. A maioria das pessoas pode regredir para estilos de personalidade mais primitivos, não característicos de seus traços de personalidade básica, sob a influência de fatores estressores psicossociais significativos, incluindo aqueles representados por doenças médicas significativas. Por exemplo, um paciente que apresenta características dependentes apenas enquanto está agudamente doente não tem um transtorno de personalidade dependente. Da mesma

forma, os pacientes com transtorno de personalidade são propensos a transtornos de humor, de ansiedade, de alimentação, e de abuso de substâncias, que devem ser diagnosticados e tratados assertivamente.

Tabela 404-14

Transtornos de personalidade

TIPO DE TRANSTORNO DE PERSONALIDADE	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE IDENTIFICAÇÃO
GRUPO A: ESQUISITO/EXCÊNTRICO	
Transtorno de personalidade esquizoide	Desapego das relações sociais, expressão emocional restrita
Transtorno da personalidade esquizotípica	Desconforto com relações estreitas, distorções cognitivas ou da percepção, comportamento excêntrico
Transtorno de personalidade paranoide	Desconfiança invasiva e suspeita das razões de outros como malevolentes
GRUPO B: DRAMÁTICO/EMOCIONAL	
Transtorno de personalidade limítrofe	Instabilidade das relações interpessoais, prejuízo da autoimagem, descontrole emocional e forte impulsividade
Transtorno de personalidade narcisista	Autoestima inflada, necessidade de admiração dos outros e falta de empatia com os outros
Transtorno de personalidade antissocial	Descaso invasivo por violar os direitos dos outros, falta de consciência
Transtorno de personalidade histriônica	Teatralidade e busca de atenção
GRUPO C: ANSIOSO/TEMEROSO	
Transtorno da personalidade esquiva	Inibição social por causa de sentimentos de inadequação e sensibilidade às opiniões negativas dos outros
Transtorno da personalidade dependente	Comportamento submisso e aderente por causa da necessidade excessiva de ser cuidado
Transtorno da personalidade obsessivo-compulsiva	Preocupação com ordem, perfeccionismo e controle

Com base nas categorias e critérios da American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Tratamento

Na maioria das circunstâncias, o objetivo não é alterar a estrutura fundamental da personalidade, mas, em vez disso, ajudar o paciente a maximizar o uso de pontos fortes da personalidade (p. ex., defesa ideal e mecanismos de enfrentamento), minimizando os efeitos nocivos da desregulação emocional, defesas disfuncionais e comportamento destrutivo. A terapia comportamental dialética é uma psicoterapia com foco, que se baseia em evidências, fundamentada em técnicas cognitivas-comportamentais, e demonstrou reduzir o comportamento autoagressivo e indícios de suicídio em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe.

Embora a farmacoterapia não seja a base do tratamento da maioria dos transtornos da personalidade, drogas podem ser úteis em pacientes selecionados. Os fármacos

antipsicóticos podem ser usados para atingir a paranoia crescente no transtorno da personalidade paranoide ou para a redução de curto prazo na regulação emocional e no impulso com uma ampla gama de (frequentemente grupo B, consulte a Tabela 404-14) transtornos de personalidade durante os períodos de crise. Para o tratamento de longo prazo da desregulação emocional em outros transtornos de personalidade do grupo B e limítrofes, estabilizadores de humor ou os antidepressivos podem ser usados.

Suicídio e avaliação de risco de suicídio

O suicídio é a principal causa de morte no mundo. O índice de suicídio nos Estados Unidos, em média, é de cerca de 11 por 100.000 por ano, com uma variabilidade geográfica e demográfica considerável. De todos os grupos demográficos baseados na raça, idade, gênero, o índice de suicídio mais alto ocorre em homens brancos. O suicídio é a terceira principal causa de morte em adolescentes e adultos jovens e a 11ª principal causa de morte na população em geral. Tentativas de suicídio, que superam os suicídios consumados por um fator de, pelo menos, 3:1, levam à morbidade considerável e à utilização de recursos de assistência médica. Pessoas que tentam o suicídio representam uma população sobreposta, mas distinta daqueles que morrem por suicídio. Não obstante, um histórico prévio de uma tentativa de suicídio é um risco poderoso para subsequente morte por suicídio. Tentativas de suicídio e ameaças verbais devem ser sempre avaliadas cuidadosamente e nunca vistas como “gestos” ou comportamento para “chamar a atenção”.

O suicídio é uma causa potencialmente prevenível de morte, mas a despeito de consideráveis pesquisas sobre os riscos de comportamento suicida, as predições específicas acerca do comportamento de um indivíduo não podem ser feitas com certeza. No entanto, o pivô da avaliação clínica é uma avaliação metódica dos riscos de suicídio (Tabela 404-15), juntamente com o questionamento direto do paciente sobre pensamentos de morte, morrer e suicídio, planos específicos (na ideação ou ação) para o suicídio, e detalhes sobre as tentativas de suicídio. Os pacientes em risco significativamente aumentado para suicídio devem ser imediatamente encaminhados para uma avaliação psiquiátrica, com referência de emergência, se o risco é tido como iminente ou está aumentando.

Tabela 404-15

Alguns riscos importantes para o suicídio e tentativas de suicídio

Alguns riscos importantes para o suicídio e tentativas de suicídio
Transtorno mental, particularmente o humor, uso de drogas, transtornos psicóticos, transtornos da personalidade
Outros sintomas de desconforto psíquico agudo, particularmente falta de esperança e ataques de pânico

Histórico anterior de tentativa de suicídio
Histórico familiar de suicídio e tentativa de suicídio (e, em menor grau, de qualquer transtorno mental)
Violência familiar, incluindo abuso físico ou sexual
Acesso a armas de fogo ou outros métodos letais
Exposição a comportamento suicida de outros (família, colegas, figuras públicas)
Isolamento social
Discórdia interpessoal ou outros estressores psicossociais
Fatores demográficos, incluindo sexo masculino, raça de brancos não hispânicos ou índios americanos/nativos do Alasca, idade avançada

Quando encaminhar um paciente para avaliação psiquiátrica

As decisões clínicas para encaminhar o paciente para uma avaliação psiquiátrica especial devem ser feitas em uma base individual, levando em consideração tanto achados clínicos do paciente, incluindo qualquer histórico prévio e necessidades imediatas e a própria experiência e conhecimento do médico para avaliar e tratar o transtorno (Tabela 404-16).

Tabela 404-16

Considerações gerais ao decidir remeter um paciente para tratamento psiquiátrico especializado

Diagnóstico ou tratamento contínuo de transtornos mentais graves, incluindo o transtorno bipolar, transtornos psicóticos/crônicos, tais como esquizofrenia, e sintomas psicóticos em outros transtornos
Manejo de formas mais graves de outros transtornos mentais (assim como aqueles refratários ao tratamento), incluindo depressão, transtorno de ansiedade e transtornos por abuso de substâncias
Necessidade de avaliação de segurança ou tratamento, incluindo indícios de suicídio, homicídio ou outras agressividades, ou incapacidade de cuidar de si mesmo
Incerteza de diagnóstico
Condições psiquiátricas de comorbidade complicando o diagnóstico ou tratamento, incluindo transtornos de personalidade e uso de drogas com outras doenças psiquiátricas coexistentes
Condições médico-psiquiátricas de comorbidade complicando o diagnóstico

ou tratamento, incluindo o tratamento de transtornos psiquiátricos durante a gravidez
Necessidade de experiência em tratamento psicofarmacológico
Necessidade de experiência em outras terapias somáticas, por exemplo, terapia eletroconvulsiva
Necessidade de experiência em psicoterapia ou outras intervenções psicossociais

Grau A

1. Bortolotti, B., Menchetti, M., Bellini, F., et al. Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30:293–302.
2. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new- generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373:746–758.
3. Katon, W. J., Lin, E. H., Von Korff, M., et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med*. 2010; 363:2611–2620.
4. BALANCE investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet*. 2010; 375:385–395.
5. Hofmann, S. G., Smits, J. A. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69:621–632.
6. Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008; 371:1085–1097.

Leituras sugeridas

Abramowtiz, J. S., Taylor, S., McKay, D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2009; 374:491–499. *Análise.*

Frye, M. A. Clinical practice. Bipolar disorder – a focus on depression. *N Engl J Med*. 2011; 364:51–59. *Análise.*

Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., et al. Borderline personality disorder. *Lancet*. 2011; 377:74–84. *Análise.*

O’Connor, E. A., Whitlock, E. P., Beil, T. L., et al. Screening for depression in adult patients in primary care settings: a systematic evidence review. *Ann Intern Med*. 2009; 151:793–803. *Análise.*

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151:784–792. *Análise.*

van Os, J., Kapur, S. Esquizofrenia. *Lancet*. 2009; 374:635–645. *Análise.*

Weissman, M. M., Neria, Y., Gameroff, M. J., et al. Positive screens for psychiatric disorders in primary care: a long-term follow-up of patients who were not in treatment. *Psychiatr Serv*. 2010; 61:151–159. *Enfatiza a alta taxa de sintomas de resistência e uso de serviços psiquiátricos de emergência para pacientes não tratados com triagem positiva.*

No Brasil

Os estudos epidemiológicos de transtornos psiquiátricos no Brasil são recentes, tendo sido realizados principalmente a partir da década de 1990. Os resultados obtidos até o momento mostram que, quanto aos transtornos de humor, a prevalência ao longo da vida foi de 16,8% para o transtorno depressivo, 4,3% para distimia e 1% para o transtorno afetivo bipolar (TAB) tipo I. As mulheres apresentaram duas vezes mais depressão do que os homens e, em ambos os casos, a idade de início foi de 24 anos. Por sua vez, a prevalência do TAB tipo I é a mesma para homens e mulheres e o início tende a ser mais precoce (entre 15 e 24 anos).

O Brasil é um dos países com menor coeficiente de suicídio do mundo (4/100.000 habitantes/ano), com um risco três vezes maior para os homens. Essa proporção se inverte nas tentativas de suicídio. A prevalência de transtorno de pânico em um ano foi de 1% e ao longo da vida de 1,6% (três vezes maior nas mulheres), enquanto que para a fobia social foi de 3,5%. Um estudo realizado na cidade de São Paulo encontrou uma prevalência ao longo da vida de 1,9% de psicoses não afetivas (entre as quais se inclui a esquizofrenia).

Bibliografia

Louzã Neto, M. R., Elkis, H. *Psiquiatria Básica*, 2° ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Cefaleias e outras dores de cabeça

Kathleen B. Digre

Definição

Dor de cabeça, um sintoma muito comum, pode ser causada por uma anormalidade grave subjacente, mas geralmente é devida a transtornos denominados cefaleias primárias, tais como enxaqueca, cefaleia do tipo tensional, cefaleia em salvas e hemicrania paroxística.

Epidemiologia

Cerca de 90% dos adultos apresentam dor de cabeça em algum momento de sua vida, e mais de 75% das crianças relatam cefaleias significativas por volta dos 15 anos de idade. Nos Estados Unidos, o custo associado à enxaqueca é quase de 17 bilhões de dólares por ano em custos diretos e indiretos. Os pacientes em maior risco para perda de dias de trabalho são aqueles com a enxaqueca transformada e cefaleia diária.

Em grandes estudos de base populacional, o risco relativo de ter enxaqueca, cefaleia do tipo tensional ou cefaleia em salvas aumenta até quatro vezes se um parente de primeiro grau tiver o mesmo tipo de dor de cabeça. Estudos em gêmeos, especialmente idênticos, também mostram dados semelhantes.

Fisiopatologia

A sensibilidade dolorosa da cabeça é veiculada pelos aferentes trigeminais primários que inervam vasos sanguíneos, mucosas, músculos e tecidos. Fibras nervosas, a partir dessas fontes, atingem o gânglio trigeminal, especialmente através da primeira divisão do nervo trigêmeo (nervo oftálmico). Os aferentes trigeminais terminam no núcleo sensitivo principal do V nervo craniano e seu núcleo da raiz espinal, que tem vários pequenos subnúcleos, dos quais o mais importante é o subnúcleo caudalis. Esse subnúcleo recebe aferentes de vasos meníngeos, regiões sensíveis da dura-máter e mesmo da medula cervical superior que então projetam-se para o tálamo medial e lateral através do trato espinotalâmico e para regiões do diencéfalo e do tronco encefálico envolvidas na regulação de funções autonômicas. Informação nociceptiva talâmica ascende para o córtex sensorial, bem como para outras áreas do cérebro.

Embora dores de cabeça secundárias estimulem a via nociceptiva por meio de processos como inflamação e compressão, as cefaleias primárias ocorrem espontaneamente e mediadores químicos estão envolvidos neste processo. A sequência de eventos começa com ativação periférica causada pelo extravasamento neurogênico do

plasma ativado espontaneamente ou pela depressão alastrante cortical. O complexo trigeminocervical, especialmente o subnúcleo caudalis, é então ativado, e os pacientes podem experimentar alodinia, uma condição em que um estímulo não nocivo é percebido como doloroso.

Aura é definida como um distúrbio focal neurológico visual, sensorial ou motor, que pode ocorrer com ou sem dor de cabeça. A aura parece ocorrer quando a depressão alastrante cortical causa a despolarização das membranas neuronais. Tanto neurônios como células da glia podem causar constrição e dilatação dos vasos sanguíneos.

A enxaqueca claramente tem um componente genético. A enxaqueca hemiplégica familiar tipo 1 (FHM1) pode ser causada por mutações no gene *CACNA1A*, que está localizado no cromossomo 19p13.2-p13.1 e é responsável pela codificação dos canais de cálcio neuronais dependentes de voltagem. Muitas mutações são encontradas no gene *CACNA1A*, e envolvem outros fenótipos como ataxia episódica e epilepsia. A enxaqueca hemiplégica familiar tipo 2 (FHM2) é devida a mutação no gene *ATP1A2* que está localizado no cromossomo 1q21-q23 e codifica a subunidade catalítica alfa-2 da enzima ATPase sódio-potássio. Um terceiro *locus* genético é o gene *SCN1A* no cromossomo 2q24.3, que é um canal de sódio controlado pela voltagem. Apesar de existirem ligações com muitos *loci* genéticos para as formas mais comuns de enxaqueca, provavelmente, ocorrem múltiplas interações de genes com fatores ambientais.

Manifestações clínicas

Pacientes com dor de cabeça podem descrever a dor como latejante, como uma faixa ou contínua, mas ela pode ser moderada a grave, interferindo nas atividades. A dor muitas vezes é unilateral, mas pode ser bilateral. A enxaqueca frequentemente é associada a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Outras manifestações autonômicas que podem acompanhar a enxaqueca, cefaleia em salvas e outras variantes de dor de cabeça incluem semiptose, rinorreia, síndrome de Horner e edema facial. As dores de cabeça secundárias podem ser semelhantes às do tipo tensional ou enxaqueca, mas pode haver sinais de alerta que sugerem uma dor de cabeça secundária e não uma cefaleia primária (Tabela 405-1).

Tabela 405-1

Razões para avaliação adicional para pesquisar cefaleias secundárias

Razões para avaliação adicional para pesquisar cefaleias secundárias
Início de dor de cabeça em uma idade mais avançada sem um histórico prévio ou um histórico familiar positivo
Piora inexplicável e anormal de enxaquecas previamente existentes
Alteração dramática ou incomum no caráter do pródromo ou da dor de cabeça anteriormente presentes
Cefaleias que acordam o paciente no meio da noite (exceto no caso de cefaleia em salvas)

Dores de cabeça muito piores quando em decúbito ou com tosse, espirros, ou manobra de Valsalva
Cefaleia intensa incomum, de início súbito ("pior dor de cabeça da minha vida"),
Déficits focais que não desaparecem após a dor de cabeça passar
Qualquer achado neurológico anormal no exame
Uma cefaleia nova em um paciente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, neoplasia maligna ou gravidez

Diagnóstico

A avaliação da dor de cabeça de um indivíduo é quase totalmente baseada em cinco elementos do histórico. O histórico familiar ajuda a determinar se uma pessoa tem uma predisposição genética para dor de cabeça. Histórico de vida da dor de cabeça determina se a dor de cabeça é nova ou evoluiu ao longo de toda a vida. O histórico da crise fornece as características clínicas da dor de cabeça ou dores de cabeça. O histórico médico e psiquiátrico determina se existem comorbidades que podem causar ou piorar a dor de cabeça. A medicação e o histórico da droga determinam se a dor de cabeça pode ser causada por ou agravada por medicamentos ou drogas que a pessoa tenha ingerido.

O diagnóstico do tipo de dor de cabeça é baseado no tipo de dor, na duração da dor de cabeça, e nas características que acompanham (Tabela 405-2). Dores de cabeça secundárias são geralmente devido a uma condição subjacente, tal como um tumor cerebral (Capítulo 195), aumento da pressão intracraniana, doença sinusal (Capítulo 434) ou má formação vascular (Capítulo 415); ao remover a causa, a dor de cabeça geralmente melhora. Dores de cabeça que ocorrem com frequência inferior a 15 dias por mês são denominadas episódicas, ao passo que as cefaleias que ocorrem mais de 15 dias por mês são consideradas crônicas.

Tabela 405-2

Diagnóstico diferencial das dores de cabeça primárias

TIPO DE DOR DE CABEÇA	ASPECTOS GENÉTICOS	EPIDEMIOLOGIA	ASPECTOS CARACTERÍSTICOS	DURAÇÃO	SINTOMAS ACOMPANHANTES
Enxaqueca	Genética complexa, mas geralmente um histórico familiar	Mais frequente em mulheres	Unilateral, bilateral; latejante; moderada a intensa; piora com atividade	Horas a dias	Fotofobia, fonofobia, náuseas e/ou vômitos
Cefaleia do tipo tensional	Normalmente um histórico familiar	Frequência igual em homens e mulheres	Dor semelhante a uma faixa apertada; bilateral; dor pode ser leve a moderada, melhora com a atividade	Horas a dias	Sem náuseas ou vômitos; discreta sensibilidade à luz ou ao som, mas não a ambos
Cefaleia em salvas	Pode ter histórico familiar	Mais frequente em homens	Unilateral, dor intensa na face	Minutos a horas	Ptose ipsilateral, miose, rinorreia, edema palpebral, lacrimejamento
Hemicrania paroxística	Normalmente sem histórico familiar	Mais frequente em mulheres	Dor unilateral na face	Minutos	Ptose ipsilateral, miose, rinorreia, edema palpebral, lacrimejamento; responde à indometacina
Hemicrania contínua	Sem histórico familiar	Mais frequente em mulheres	Dor de cabeça contínua, unilateral com dores em facada episódicas	Contínua	Características autonômicas ipsilaterais: ptose, miose, rinorreia, edema palpebral, lacrimejamento

A avaliação diagnóstica para dor de cabeça depende de achados clínicos. Se houver um histórico típico sem qualquer razão para posterior avaliação e se os achados no exame neurológico são completamente normais, nenhuma avaliação adicional é necessária. As características do histórico que são mais prováveis de prever a enxaqueca sem um distúrbio secundário incluem uma qualidade pulsátil, duração de quatro a 72 horas, dor de cabeça unilateral, náusea e cefaleia incapacitante. No entanto, se existem características atípicas no histórico ou qualquer anormalidade no exame neurológico, uma avaliação mais aprofundada é indicada. Pacientes com cefaleia em salvas e dores de cabeça de causa indeterminada necessitam de imagens para excluir as causas secundárias.

Em pacientes com dor de cabeça aguda, a tomografia computadorizada (TC) é melhor para avaliar hemorragia aguda como a causa da dor de cabeça, enquanto a ressonância magnética (RM) é melhor para avaliar a maioria das dores de cabeça persistentes à procura de lesões focais, evidências de hipertensão ou hipotensão intracraniana, hemossiderina (hemorragia antiga) e anormalidades congênitas (p. ex., malformação de Chiari). Em indivíduos com mais de

60 anos de idade com uma dor de cabeça nova inexplicada ou incomum, a velocidade de hemossedimentação (VHS) precisa ser determinada para detecção de arterite de células gigantes (Capítulo 78). Análise de líquido cefalorraquidiano (LCR), incluindo a pressão de abertura, proteína, glicose, celularidade e análise citológica e cultura, é indicada em pacientes com suspeita de hipertensão intracraniana ou meningite.

Tratamento

O tratamento de dor de cabeça aguda depende do tipo e a gravidade da dor de cabeça. Para dores de cabeça leves, analgésicos simples como acetaminofeno[1] (500 a 1.000 mg), ácido acetilsalicílico (250 a 1.000 mg)[2] e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais[3] (NSAIDs) (p. ex., ibuprofeno, 400 a 800 mg; naproxeno sódico, 220 a 500 mg) serão suficientes. Caso estejamos tratando crises de enxaqueca moderadas a graves, os pacientes se beneficiam de terapias específicas para enxaquecas (Tabela 405-3) como as triptanas (sumatriptana, zolmitriptana, rizatriptana, almotriptana, naratriptana, frovatriptana e eletriptana), ergóticos (diidroergotamina, tartarato de ergotamina), isometepteno[3] e a combinação de naproxeno com a sumatriptana[4].

Tabela 405-3

Enxaqueca aguda-medicamentos de triptano específicos para o tratamento da enxaqueca

	SUMATRIPTANA	ZOLMITRIPTANA	NARATRIPTANA	RIZATRIPTANA	ALMOTRIPTANA	FROVATRIPTANA	ELETRIPTANA
Nome comercial	Imitrex Imigran Sumax	Zomig	Amerge Naramig	Maxalt	Axert	Frova	Relpax
Formas	SC, nasal (NS), oral	Oral: comprimido/ZMT, NS	Oral	Oral: comprimido/MLT	Oral	Oral	Oral
Dose	Oral: 50-100 mg (200 mg/24 h máx)	2,5-5 mg (10 mg/ 24 h máx)	1-2,5 mg (5 mg/ 24 h máx	5-10 mg (30 mg/ 24 h máx)	6,25-12,5 mg (25 mg/ 24 h máx)	2,5 mg (7,5 mg/ 24 h máx)	20-40 mg (80 mg/24 h máx)
	SC: 4-6 mg (12 mg/24 h máx.)						
	NS: 5-20 mg (40 mg/24 h máx)	5 mg (10 mg/ 24 h máx)					

Meia-vida	2-3 h	3-4 h	6-8 h	2-3 h	3-4 h	26 h	4-6 h
Atravessa a barreira hematoencefálica	−	+	+	+	+	+	+
Uso com inibidor da monoamina oxidase(MAOI)	−	−	+	−	+	+	−
Bom para as recorrências	−	−	+	−	−	+	−
Resposta rápida	SC, 10-15 min NS, 15-20 min Oral, 30 min	30 min	1-4 h	30 min	60 min	1-4 h	20-30 min
Enxaqueca menstrual	+	+	+	+	+	+	+
Outro	Agora em combinação com naproxeno (Treximet)			Reduzir a dose à ½ com propranolol			Não use com drogas de CYP3A4 (cetoconazol e alguns antibióticos macrolídeos)

NS = *spray* nasal; SC = subcutâneo.

Prevenção

Medicações preventivas são recomendadas quando as dores de cabeça são frequentes ou graves o suficiente para interferir na qualidade de vida. A escolha de medicamentos deve ser baseada no tipo de dor de cabeça (enxaqueca, cefaleia do tipo tensional), seus perfis de efeitos colaterais e as comorbidades do paciente (Tabela 405-4).[5]

Tabela 405-4

Medicação preventiva para dor de cabeça

MEDICAMENTO	USO RACIONAL	DOSAGEM	EFEITOS COLATERAIS	CONTRAINDICAÇÕES/ CUIDADOS	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
β-Bloqueadores: por ex., propranolol, nadolol, timolol	Enxaqueca, alguém com hipertensão arterial	20-80 mg; pode ser aumentada	Letargia, depressão	Asma, hipotensão arterial	A
Antagonistas de canais de cálcio: verapamil, anlodipino	Cefaleia em salvas, hipertensão arterial	Verapamil, 120 a 480 mg/dia	Hipotensão Arterial		B
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais: naproxeno sódico, ibuprofeno	Enxaqueca, cefaleia do tipo tensional, e enxaqueca menstrual	Naproxeno, 200-600 mg/dia; ibuprofeno, 600-800 mg duas vezes ao dia-três vezes ao dia	Gastrointestinal	Úlceras, sensibilidade, alergia	A
Indometacina	Hemicrania paroxística, hemicrania contínua	25 mg três vezes ao dia	Gastrointestinal	Úlceras	A
Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina	Enxaqueca, cefaleia do tipo tensional, qualquer pessoa com sono de má qualidade	10-25 mg na hora de dormir	Boca seca, Hipotensão ortostática	Sensibilidade	A—amitriptilina
Anticonvulsivantes: topiramato valproato	Enxaqueca, cefaleia em salvas	Topiramato, 25-50 mg duas vezes ao dia; valproato, 250-500 mg duas vezes ao dia	Topiramato: perda de peso, cálculos renais, hipertensão intraocular Valproato: ganho de peso	Gestação	A

Prognóstico

O histórico natural da dor de cabeça depende de muitos fatores, como tipo de dor de cabeça, as condições de comorbidade que acompanham a dor de cabeça e o sucesso do tratamento. Os fatores de risco para dor de cabeça crônica incluem o sexo feminino, dor do tipo enxaqueca, dores de cabeça frequentes, obesidade, baixo nível socioeconômico e educacional, uso excessivo de medicamentos, eventos estressantes e apneia do sono.

Enxaqueca

Definição

Enxaqueca é uma modalidade de cefaleia primária herdada que é tipicamente unilateral, mas, às vezes, bilateral, intensidade moderada a intensa, agravada pela atividade física de rotina, associada a náuseas e vômitos, e acompanhada de fotofobia e fonofobia. A dor de cabeça ocorre a qualquer momento e persiste por quatro a 72 horas; pode ocorrer com aura (sintoma neurológico focal que pode ser visual, sensorial ou motor) ou sem aura. As auras visuais podem ter características positivas (fotopsias) e negativas (escotomas).

Epidemiologia

A prevalência da enxaqueca é de 15 a 20% em mulheres e 4 a 7% em homens. Em crianças a prevalência pode ser de até 17% e é igual em meninos e meninas. Na puberdade, a prevalência aumenta em meninas e continua sendo maior durante toda sua vida. A maior prevalência ocorre entre 25 e 55 anos de idade. Enxaqueca com aura afeta 5% da população adulta, e 90% são de auras visuais. A enxaqueca é mais prevalente em brancos e naqueles com um estado socioeconômico ou renda mais baixa. Estudo recente no Brasil, em base populacional, mostrou que a prevalência em um ano da enxaqueca foi de 15,2%. Ela foi mais frequente em mulheres (2,2 vezes mais frequente), indivíduos mais escolarizados (1,5 vez mais frequente), com menor nível sócio econômico (1,59 vez mais frequente) e sedentários (1,43 vez mais frequente) independentemente de seu índice de massa corporal.

Condições de comorbidade que podem ser associadas à enxaqueca incluem epilepsia, acidente vascular cerebral, depressão, ansiedade, infarto do miocárdio, forame oval patente, síndrome de Raynaud, síndrome do intestino irritável e fibromialgia. A menstruação e a ovulação podem aumentar a frequência de dor de cabeça.

Fisiopatologia

Acredita-se que a aura de enxaqueca é devida em parte à depressão alastrante cortical, que é associada a uma breve redução no fluxo seguida por hiperemia. Essas alterações não parecem se correlacionar com a fase da dor de cabeça. A dor ocorre quando os aferentes trigeminais da dura são estimulados.

Manifestações clínicas

A enxaqueca geralmente começa com um pródromo, que pode persistir durante horas a dias, quando os pacientes observam dificuldade de concentração ou fadiga, sem dor de cabeça. Uma aura pode ou não ocorrer, mas é geralmente presente antes da dor de cabeça começar. A dor de cabeça pode ser unilateral ou bilateral, latejante, moderada a grave, e piora com a atividade. Características clínicas que acompanham incluem náuseas, vômitos, sensibilidade à luz e som. Outras características clínicas incluem dor no pescoço, ocasionalmente tontura, osmofobia e dificuldade para pensar.

A enxaqueca com aura é geralmente visual, mas pode ser sensitiva ou pode incluir afasia ou vertigem. Aura de enxaqueca sem dor de cabeça começa com um distúrbio neurológico, como um fenômeno visual, mas sem dor de cabeça subsequente.

Diagnóstico

O diagnóstico da enxaqueca é baseado no histórico. O diagnóstico diferencial inclui dor de cabeça tensional, mas a maioria das dores de cabeça de moderada a grave é enxaqueca. Em pacientes com um histórico sugestivo de uma dor de cabeça secundária, uma avaliação mais aprofundada com a RM deve ser considerada (Tabela 405-2). No entanto, se a dor de cabeça é típica da enxaqueca e os achados no exame neurológico são normais, nenhum estudo adicional é necessário.

Tratamento

O tratamento da enxaqueca é dividido em tratamento da dor de cabeça aguda e prevenção de crises de enxaqueca subsequentes.[5] O tratamento agudo é mais efetivamente realizado passo a passo: um agente analgésico não específico, combinação de terapia analgésica, opioides e terapia específica e agressiva para enxaqueca (Tabela 405-3). Por exemplo, *ataques leves* geralmente podem ser tratados com sucesso com analgésicos de venda livre como acetaminofeno (dose sugerida, 650 a 1.000 mg[1]) ou NSAIDs (aspirina, 900 a 1000 mg;[2] ibuprofeno, 1.000 a 1.200 mg; naproxeno, 500 a 825 mg; ou cetoprofeno, 75 mg). Durante a gravidez, ataques leves a moderados podem ser tratados com acetaminofeno. Cefaleias moderadas podem responder à combinação de acetaminofeno, mucato de isometepteno (um vasoconstritor leve, 65 mg) e dicloralfenazona (um sedativo leve, 100 mg). Agentes antináusea incluem proclorperazina (10 a 25 mg) e metoclopramida (2,5 a 10 mg).

Tratamento estratificado, incluindo opção do tratamento de acordo com o tipo de dor de cabeça, resulta em menos dias de incapacidade e uso de medicamentos.[6] Qual medicamento específico para enxaqueca funcionará para qualquer paciente individual depende do paciente. É importante evitar o uso excessivo de analgésicos e outros medicamentos, pois o uso excessivo pode causar dor de cabeça crônica diária em indivíduos suscetíveis. O tratamento rápido melhora o resultado da dor de cabeça, quando comparado ao tratamento tardio. As contraindicações ao uso das triptanas (Tabela 405-3) incluem hipertensão descontrolada, evidência clínica de doença cardíaca isquêmica e angina de Prinzmetal.

Opioides como *N*-acetil-*p*-aminofenol (APAP) com codeína, ou butorfanol, beneficiam alguns pacientes, mas a meperidina não é eficaz. Opiáceos orais não devem ser usados para dores de cabeça primárias, recorrentes e crônicas, embora algumas vezes opiáceos (p. ex., acetaminofeno, 325 mg, com codeína, 30 mg) são a única opção durante a gravidez ou em pacientes com grave doença vascular. Quando os opiáceos são usados, cuidado é necessário, e os riscos associados de dor de cabeça de rebote e dependência devem ser reconhecidos tanto pelo paciente quanto pelo médico. Barbitúricos (p. ex., APAP, cafeína, e butalbital ou aspirina) não foram eficazes em estudos controlados, mas podem ser úteis em pacientes em que outras drogas específicas para enxaqueca não podem ser usadas.

Para *ataques moderados a intensos*, opções incluem diidroergotamina (1 a 2 mg intranasal); administração oral, intranasal, ou subcutânea de sumatriptana (25 a

100 mg oralmente, 20 mg intranasalmente, ou 4 a 6 mg subcutâneo); ou outras medicações do grupo das triptanas (e.g., naratriptana, 2,5 mg; zolmitriptana, 5 mg; rizatriptana, 10 mg; eletriptana, 40 mg; frovatriptana, 2,5 mg; ou almotriptana, 12,5 mg).[7] Ergotamina (2 mg sublingual ou 1 a 2 mg oralmente), quando administrada no início da crise de enxaqueca, pode ser eficaz se náusea associada e vasoconstrição periférica são toleráveis. Telcagepant (300 mg), um antagonista do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina pode ser tão eficaz quanto o zolmitriptano (5 mg), com menos efeitos colaterais.[8]

Para *ataques muito intensos*, diidroergotamina (1 mg por via subcutânea ou 0,5 a 1 mg intravenoso) é eficaz, mas geralmente requer um antiemético (p. ex. prometazina, 25 mg) antes do uso intravenoso. Injeções intramusculares de cetorolaco (60 mg) ou proclorperazina (10 a 25 mg) podem ser úteis. Para os pacientes que não são responsivos ou têm contraindicações para o uso de agentes abortivos vasoativos, 10 mg de proclorperazina intravenosa (10 mg administrada ao longo de um período de cinco minutos) é outra alternativa.[9]

Prevenção

O tratamento preventivo (Tabela 405-4) é frequentemente recomendado quando as dores de cabeça interferem nas atividades em três ou mais dias por mês, as dores de cabeça são graves ou prolongadas, ou a enxaqueca é complicada por eventos tais como infarto cerebral. Opções profiláticas incluem bloqueadores β-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, NSAIDs, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes. Outras alternativas incluem as drogas serotonérgicas ciproheptadina (4 a 20 mg) ou o inibidor da monoamina oxidase fenelzina (30 a 60 mg). Acupuntura e *biofeedback* têm sido utilizados com êxito.[10] Injeção de onabotulinotoxina A também é eficaz para a profilaxia.[11]

Prognóstico

O prognóstico para os pacientes com enxaqueca é variável. Em muitos pacientes, as dores de cabeça diminuem em gravidade com a idade, mas a aura de enxaqueca sem dor de cabeça se torna mais frequente com a idade mais avançada. Modificação de fatores provocadores como evitar desencadeadores alimentares (tiramina, feniletilamina, etanol), melhorar ou prevenir insônia, e evitar desencadeadores ambientais (luz, som, odor) pode melhorar o resultado. As enxaquecas podem se tornar crônicas, definidas como mais de 15 dias por mês, especialmente quando associadas à obesidade e *status* socioeconômico baixo.

Cefaleia do tipo tensional

Definição

A cefaleia do tipo tensional é definida como uma dor de cabeça bilateral, não pulsátil, sem náuseas ou vômitos. Os pacientes podem ter fotofobia ou fonofobia, mas não ambos, e a dor de cabeça não piora com a atividade.

Epidemiologia

A prevalência é de 14 a 93 para 100.000 indivíduos por ano para cefaleia tensional episódica e 8,1 por 100.000 para cefaleia tensional crônica. As dores de cabeça tensionais são mais comuns em mulheres do que em homens, independentemente de idade, raça e nível educacional. As dores de cabeça tensionais são mais comuns nos países ocidentais e menos frequentes em países asiáticos, e elas são mais comuns em brancos do que em afro-americanos.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da cefaleia do tipo tensional é menos compreendida do que a de outros tipos de dor de cabeça. A sensibilidade miofascial é aumentada, especialmente na cefaleia do tipo tensional crônica. Os fatores genéticos são incertos. Enxaqueca e cefaleia do tipo tensional muitas vezes coexistem. Embora as dores de cabeça tensionais não sejam devidas à emoção ou à contração muscular, os desencadeamentos de uma dor de cabeça do tipo tensional são semelhantes àqueles associados à enxaqueca: estresse, fadiga e falta de sono. Comorbidades em pacientes com dor de cabeça do tipo tensional incluem depressão e ansiedade em mais de 50% dos indivíduos.

Manifestações clínicas

Dores de cabeça do tipo tensional geralmente são de intensidade leve a moderada, e a maioria dos indivíduos não procura atendimento. Dores de cabeça tensionais podem ser episódicas, ocorrendo com menos de 15 dias por mês, ou crônicas, ocorrendo em mais de 15 dias por mês. Em muitos pacientes as dores de cabeça permanecem episódicas, mas cerca de 25% progridem para dor de cabeça crônica. Dos pacientes com dor de cabeça do tipo tensional crônica, cerca de um quarto a um terço continua como crônica, a metade pode melhorar para episódica, e em cerca de um quarto o uso excessivo de medicamentos pode piorar a dor de cabeça. As dores de cabeça tensionais episódicas podem durar minutos, horas ou dias.

Diagnóstico

Dores de cabeça que podem ser equivocadamente diagnosticadas como cefaleia do tipo tensional incluem enxaqueca, hemicrânia contínua, cefaleia persistente e diária de início súbito e dores de cabeça causadas por tumores cerebrais, pressão intracraniana elevada ou baixa, ou arterite de células gigantes. Um histórico cuidadoso é a melhor maneira de distinguir de outros tipos de dores de cabeça.

Tratamento

Dores de cabeça do tipo tensional episódico geralmente são tratadas com sucesso[12] com acetaminofeno (650 a 1.000 mg) ou NSAIDs (aspirina, 900 a 1.000 mg; naproxeno, 250 a 500 mg; ibuprofeno, 200 a 800 mg; ou cetoprofeno, 12,5 a 75 mg). A combinação do acetaminofeno com cafeína pode ser particularmente útil. No entanto, o uso de analgésico por mais de três dias por semana pode piorar as dores de cabeça.

Prevenção

A cefaleia do tipo tensional crônica pode se beneficiar com o tratamento profilático com amitriptilina (começando com 10 mg na hora de dormir e aumentada lentamente até 100 mg, até que o paciente melhore ou se desenvolvam sintomas colaterais intoleráveis), nortriptilina (25 a 100 mg à noite), doxepina (25 a 75 /dia), maprotilina (10 a 25/mg/dia), ou a fluoxetina (10 a 20 mg/dia). Relaxantes musculares, fisioterapia e a acupuntura também são úteis.[13]

Prognóstico

Cefaleias tensionais têm um prognóstico variável. Adolescentes com cefaleias do tipo tensional e dois ou mais fatores psiquiátricos (p. ex., depressão e ansiedade) possuem um pior prognóstico.

Cefaleia em salvas e outras cefalalgias trigêmino-autonômicas

Definição

Cefalalgias trigêmino-autonômicas, incluindo a cefaleia em salvas, são dores de cabeça unilaterais associadas a sinais autonômicos ipsilaterais. Outras cefalalgias trigêmino-autonômicas incluem hemicrania paroxística, caracterizada por ataques de dor de cabeça que persistem durante cinco a 30 minutos, geralmente unilaterais e ocorrendo mais frequentemente em mulheres; as hemicranias paroxísticas normalmente respondem à indometacina. A hemicrania contínua, outra dor de cabeça que responde à indometacina, observada em homens e mulheres, é caracterizada por dor contínua, unilateral e características autonômicas leves associadas; é uma forma de cefaleia crônica diária. Dor de cabeça neuralgiforme, de curta duração, unilateral, com injeção conjuntival e lacrimejamento é uma rara cefalalgia trigêmino-autonômica, que ocorre em homens, e o ataque de dor de cabeça no indivíduo persiste por apenas um pequeno espaço de tempo (síndrome SUNCT).

Epidemiologia

A cefaleia em salvas ocorre em 56 a 401 para 100.000 pessoas e é mais frequente em homens (3:1 a 7:1). Os ataques geralmente iniciam entre os 20 e 30 anos de idade. A hemicrania paroxística ocorre em 56 a 381 por 100.000 pessoas, afeta mais frequentemente as mulheres (2:1) e pode começar em qualquer idade, mas geralmente começa dos 34 aos 41 anos. Dor de cabeça neuralgiforme, de curta duração, unilateral, com injeção conjuntival e lacrimejamento é rara, com uma ligeira preponderância do sexo masculino (2:1).

Fisiopatologia

Parece haver uma predisposição genética para a cefaleia em salvas. Estudos de imagem,

como tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional mostram ativação do hipotálamo posterior inferior no início da cefaleia em salvas e outras cefalalgias trigêmino-autonômicas.cAlém disso, o complexo trigêmino-vascular e o sistema craniano autonômico são ativados. A fisiopatologia de hemicrania contínua é desconhecida, e há um debate se ela está associada a envolvimento do hipotálamo ou se assemelha à enxaqueca.

Manifestações clínicas

As crises de dor na cefaleia em salvas são quase sempre unilaterais, raramente bilaterais e acompanham-se de sinais autonômicos ipsilaterais, comumente incluindo lacrimejamento e hiperemia conjuntival e às vezes congestão nasal, rinorreia, semiptose, miose, rubor e edema palpebral (Tabela 405-5). A localização da dor normalmente é atrás ou acima do olho ou na têmpora, mas outras áreas podem incluir dor na testa, bochecha, dentes ou maxilar. A dor atinge o seu máximo de intensidade em cerca de nove minutos e tende a terminar abruptamente. Os ataques ocorrem uma a oito vezes por dia e são geralmente descritos como dor excruciante ou “em punhaladas” que persiste por 15 minutos a três horas. Sintomas similares à enxaqueca podem coexistir, incluindo fotofobia unilateral, fonofobia e raramente, uma aura. Diferentemente dos pacientes de enxaqueca, que geralmente tentam repouso, pacientes com cefaleias em salvas andam e são incapazes de sentar ou deitar. Cefaleias em salvas, quando precipitados por histamina, álcool ou nitroglicerina têm uma periodicidade diária e podem também ter uma periodicidade sazonal. Por exemplo, a cefaleia em salvas episódica pode ocorrer anualmente ou a cada dois anos, muitas vezes na mesma estação do ano a cada vez. A cefaleia em salvas crônica pode ocorrer sem remissão.

Tabela 405-5

Características distintivas das cefalalgias trigêmino-autonômicas

CARACTERÍSTICA	CEFALEIA EM SALVAS	HEMICRANIA PAROXÍSTICA	HEMICRANIA CONTÍNUA	CEFALEIA DE CURTA DURAÇÃO, NEURALGIFORME, UNILATERAL COM HIPEREMIA CONJUNTIVAL E LACRIMEJAMENTO
Sexo—F:M	1:3-7	2:1	2:1	1:2
Unilateral	+	+	+	+
Frequência do ataque	1-8/dia	1-40/dia		3-200/dia
Duração do ataque	15-180 min	2-30 min	Contínuo com exacerbação episódica	5-240 s
Características autonômicas	+	+	+ com exacerbações	+
Efeito da indometacina	–	+++	+++	–
Tratamento agudo no início	Oxigênio, sumatriptana SC, DHE *spray* nasal; sumatriptana ou zolmitriptana *spray* nasal (Evidência de nível A)	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Medicamentos preventivos	Verapamil, lítio, corticosteroides, anticonvulsivantes (Nível A)	Indometacina (Nível A)	Indometacina (Nível A)	Lamotrigina, topiramato, gabapentina (Nível B)

DHE = diidroergotamina.

Na hemicrania paroxística a dor é de curta duração, geralmente de dois a 30 minutos, e ocorre unilateralmente ao redor dos olhos, têmpora ou região maxilar, algumas vezes precipitada por movimentos da cabeça. Características autonômicas semelhantes à cefaleia em salvas podem ocorrer. A taxa de ataque usual é de até 40 episódios cada dia. Crises de dor podem ser episódicas, separados por remissões, mas a maioria dos pacientes tem hemicrania paroxística crônica diária sem remissão.

Cefaleia de curta duração, neuralgiforme, unilateral, com hiperemia conjuntival e lacrimejamento são ataques unilaterais (síndrome SUNCT) e consistentemente no mesmo lado Embora a dor seja insuportável, o ataque é breve, geralmente segundos, e a maioria dos pacientes está livre de dor entre os ataques, embora uma dor surda possa estar presente. Características autonômicas associadas incluem hiperemia conjuntival ipsilateral e lacrimejamento.

Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para *cefaleia em salvas* incluem dor forte unilateral orbitária, supraorbitária ou temporal, que persiste por 15 a 180 minutos com pelo menos um dos seguintes: hiperemia conjuntival ipsilateral ou lacrimejamento; congestão nasal ou

rinorreia; edema palpebral; transpiração facial e na testa; miose com ou sem semiptose; inquietação ou agitação. As crises ocorrem entre uma e oito vezes por dia. Não existe outra causa do distúrbio.

A *hemicrania paroxística* é definida por dor unilateral persistente por dois a 30 minutos, cerca de cinco vezes por dia, com uma ou mais características autonômicas, como hiperemia conjuntival, congestão nasal, edema palpebral, sudorese facial e na testa, e ptose ou miose (ou ambos). A prevenção completa pode ser conseguida com indometacina.

Hemicrania contínua é uma dor de cabeça unilateral que ocorre diária e continuamente, sem períodos livres de dor, com intensidade moderada e com exacerbações de dor intensa. Durante as exacerbações, pelo menos uma característica autonômica está presente e é ipsilateral à dor: hiperemia conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, semiptose ou miose.

Cefaleia de curta duração, neuralgiforme, unilateral, com hiperemia conjuntival e lacrimejamento é diagnosticada por dor temporal unilateral "em punhaladas", orbitária, supraorbitária, persistindo por cinco a 240 segundos a uma frequência de três a 200 por dia. Está associada à congestão conjuntival e lacrimejamento (síndrome SUNCT).

Procedimentos de imagem como ressonância magnética, são indicados para todos os pacientes com cefaleias em salvas ou outras cefalalgias trigêmino-autonômicas, pois essas formas de cefaleia podem ser secundárias a outras lesões, como uma infecção (Caps. 420 a 422), malformação vascular (Capítulo 415) ou neoplasia, especialmente tumor pituitário (Capítulo 195). Outras possibilidades do diagnóstico diferencial incluem enxaqueca, cefaleia hípnica (dores de cabeça raras, de curta duração exclusivamente durante o sono, ocorrendo em idosos) e neuralgia trigeminal.

Tratamento Rx

Como o curso da dor de cabeça é breve, medicamentos orais levam muito tempo para funcionar para serem eficazes. O uso de inalação de oxigênio 100%, com máscara, 7 a 10 L/min por 15 a 30 minutos beneficia alguns paciente.[14] Estudos recentes mostram que fluxos maiores, em torno de 12 L/min são bastante eficientes. Sumatriptana ou zolmitriptana nasal *spray* ou sumatriptana subcutânea (4 a 6 mg) podem ser úteis. Diidroergotamina pode ser útil quando administrada por via nasal, intramuscular ou mesmo intravenosa. Casos refratários podem responder à estimulação do nervo grande occipital. As crises de dor de cabeça neuralgiforme curta unilateral com hiperemia conjuntival e lacrimejamento são tão curtas que não há medicamentos para tratá-las de forma aguda.

Prevenção

Medicações preventivas devem ser iniciadas no início de uma salva. Verapamil, 240 a 480 mg, é o medicamento de escolha. Lítio (300 mg duas vezes ao dia) é outra alternativa. Corticosteroides (p.ex., prednisona, 40 mg/dia, ou dexametasona, 4 mg duas vezes ao dia por duas semanas) agem rapidamente para evitar a cefaleia em salvas e podem ser

usados de forma aguda, enquanto outros medicamentos preventivos são iniciados. Ácido valproico (500 a 1.500 mg/dia em doses fracionadas), topiramato (50 a 100 mg/dia), melatonina (4 mg na hora de dormir) e gabapentina (300 mg três vezes ao dia) algumas vezes são benéficos. Abordagens cirúrgicas, incluindo estimuladores do nervo grande occipital, estimulação hipotalâmica e procedimentos ablativos, algumas vezes são necessários para esta dor de cabeça incapacitante.

Hemicrania paroxística e hemicrania contínua respondem à indometacina diária (25 a 50 mg três vezes ao dia). Se o paciente não conseguir tolerar a indometacina, os bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., verapamil, 240 a 480 mg/dia) podem ser úteis. O tratamento preventivo da cefaleia neuralgiforme curta unilateral com hiperemia conjuntival e lacrimejamento inclui a lamotrigina (100 a 400 mg/ dia), topiramato (50 a 100 mg), gabapentina (300 a 900 mg) ou lidocaína intravenosa (iniciando com 2 mg/min, com monitorização cardíaca).

Prognóstico

Cefaleia em salvas muitas vezes é um problema ao longo da vida, mas remissões podem persistir por períodos mais longos conforme o paciente envelhece. Outras cefalalgias trigêmino-autonômicas são provavelmente persistentes por toda a vida, todavia, o tratamento sintomático combinado com medicamentos preventivos é útil.

Cefaleia crônica diária

Definição

Embora não seja um transtorno específico, a cefaleia crônica diária, definida como uma dor de cabeça que está presente em mais de 15 dias por mês, é desafiadora tanto para os pacientes como para os médicos. Essas dores de cabeça podem ser enxaqueca crônica, cefaleia do tipo tensional crônica, cefaleia persistente e diária de início súbito, hemicrania contínua e cefaleia em salvas crônica, com ou sem o uso excessivo de medicamentos.

Epidemiologia

Cerca de 4 a 5% da população sofre de cefaleia crônica diária, mais comumente do tipo tensional crônico. Fatores desencadeadores, como infecção prévia, traumatismo craniano leve ou evento estressante da vida podem estar presentes em 40 a 60% dos pacientes com cefaleia persistente e diária de início súbito. Fatores de risco para cefaleia crônica diária incluem uso excessivo de medicação, histórico de enxaqueca, depressão, sexo feminino, obesidade, ronco, eventos estressantes da vida e baixo nível educacional.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da cefaleia crônica diária provavelmente está relacionada à enxaqueca, com anormalidades centrais e periféricas. Uma vez que as crises de enxaqueca têm se prolongado e cefaleia ocorre diariamente, a alodinia, uma sensação de que um estímulo

não doloroso é percebido como doloroso, muitas vezes se desenvolve. A sensibilização central associada a estruturas dolorosas em torno da cabeça aumenta.

Manifestações clínicas

Cefaleia diária persistente é caracterizada pela ocorrência diária e um curso implacável. É geralmente bilateral, não pulsátil, leve a moderada, e associada a não mais do que um dos seguintes: fotofobia, fonofobia ou náuseas. Náusea grave ou vômito são raros. Cefaleia diária persistente pode ser incapacitante.

Cefaleia crônica diária é frequentemente associada à comorbidade psiquiátrica, especialmente depressão e ansiedade, e comorbidade psiquiátrica severa prevê intratabilidade.

A utilização de um opiáceo por mais de oito dias por mês, especialmente nos homens, o uso de barbitúricos por mais de cinco dias por mês, especialmente em mulheres, ou a utilização de triptanos por mais de 10 a 14 dias por mês podem levar frequentemente à enxaqueca crônica, ou pelo menos ao agravamento das dores de cabeça.

Diagnóstico

O diagnóstico de cefaleia crônica diária é baseado no histórico. É importante identificar o tipo subjacente de cefaleia crônica diária primária: enxaqueca crônica, cefaleia do tipo tensional crônica, cefaleia diária persistente ou hemicrania contínua. Digno de nota é que cefaleias de duração inferior a quatro horas também podem ser crônicas e diárias: cefaleia em salvas crônica, hemicrania paroxística crônica, cefaleias hípnicas ocorrendo todas as noites, geralmente em idosos, e cefaleia idiopática em facada. É importante excluir cefaleias secundárias, incluindo cefaleia pós-traumática, dores de cabeça associadas a doenças vasculares (p. ex., arterite de células gigantes, malformações arteriovenosas, dissecções da artéria vertebral e carótida), e dores de cabeça associadas a distúrbios não vasculares (p. ex., hipertensão intracraniana, hipotensão intracraniana, infecções). A RM e os exames laboratoriais (p. ex., VHS em um indivíduo idoso) são comumente recomendados. Punção lombar para avaliar a pressão intracraniana também pode ser indicada em determinados pacientes

Tratamento Rx

A causa mais comum da cefaleia crônica diária é o uso excessivo de medicamentos, de modo que os pacientes devem ser advertidos quanto ao uso de medicações sintomáticas em demasia. O tratamento da depressão subjacente, da ansiedade e da dor também pode ser útil. Ocasionalmente, a internação hospitalar é necessária para quebrar o ciclo da cefaleia. Tratamentos específicos para enxaqueca aguda (anteriormente neste capítulo), especialmente diidroergotamina intravenosa (0,5 a 2 mg), são úteis para encerrar crises de enxaqueca.

Prevenção

Os medicamentos que são úteis na prevenção da cefaleia crônica diária incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina se os pacientes estiverem deprimidos, anticonvulsivantes, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio (Tabelas 405-3 e 405-4). Para hemicrania contínua, a indometacina (25 a 50 mg três vezes por dia) é o tratamento de eleição.

Prognóstico

O prognóstico depende do diagnóstico da dor de cabeça subjacente. Se uso excessivo de medicação é a causa, mas o paciente é desintoxicado com sucesso, cerca de 75% dos pacientes melhoram quando tratados com medicamentos preventivos. O tratamento pode falhar se o diagnóstico está incorreto ou pela persistência de fatores como uso excessivo e contínuo de medicamentos, uso excessivo de cafeína, privação de sono, deflagradores alimentares, fatores hormonais ou fatores psiquiátricos.

Cefaleia relacionada aos seios da face

Rinossinusite (Capítulo 434) é caracterizada por inflamação ou infecção da mucosa nasal e dos seios paranasais. Os próprios seios são relativamente insensíveis, mas os ductos, cornetos e óstios são estruturas dolorosas.

Dores de cabeça atribuídas à rinossinusite são dores de cabeça frontais, dores faciais, auriculares e mesmo na região dos dentes. O início da dor é simultâneo a rinossinusite, e a dor de cabeça e dor facial desaparecem dentro de sete dias após o tratamento bem-sucedido. O diagnóstico exige estudos de imagem (Fig. 434-4) e evidência clínica que sustente o diagnóstico de rinossinusite aguda ou crônica A maioria das dores de cabeça inicialmente supostas como resultado da doença sinusal são consideradas enxaqueca ou cefaleia do tipo tensional.

O tratamento da sinusite aguda (Capítulo 434) deve solucionar a dor de cabeça. Se isso não acontecer, uma cefaleia primária subjacente é provável.

Causas secundárias de cefaleia

Arterite Temporal (Arterite de Células Gigantes)

A arterite temporal (Capítulo 279) é um processo inflamatório visto principalmente em indivíduos idosos. Cefaleia é uma das características mais comuns. A sua incidência é de aproximadamente 12 por 100.000 e aumenta com a idade chegando a 51 por 100.000 em indivíduos com mais de 80 anos de idade. Ela afeta mulheres com mais frequência do que os homens (3:1) e é mais comum em indivíduos brancos, especialmente aqueles de descendência escandinava e britânica. Ela está associada à polimialgia reumática.

A dor de cabeça não tem nenhum achado específico, mas a dor em geral é contínua, generalizada e ocasionalmente latejante. Têmporas são geralmente dolorosas, e os pacientes se queixam de dor ao realizar certas atividades da vida diária, como mastigar alimentos ou pentear o cabelo. Cegueira monocular transitória e diplopia podem ocorrer.

Elevação do VHS e proteína C reativa ocorre quase invariavelmente. O diagnóstico é feito com a detecção de células gigantes em uma amostra de biópsia da artéria temporal. O tratamento imediato com corticosteroides, algumas vezes antes do resultado da biópsia estar disponível, é necessário em doses entre 40 e 80 mg ao dia, com a dose, então, titulada para baixo, enquanto monitora-se a VHS. Os corticosteroides geralmente previnem complicações da arterite temporal, inclusive a cegueira. O transtorno pode ser de longa duração.

Hipertensão Intracraniana

A hipertensão intracraniana idiopática pode ser primária e em mulheres obesas em idade fértil. Hipertensão intracraniana secundária pode ser vista com trombose venosa cerebral (Caps. 414 e 421), processos expansivos intracranianos (Capítulo 195), hidrocefalia ou outros processos intracranianos.

O aumento da pressão intracraniana idiopática ocorre em 20 por 100.000 indivíduos (15 a 55 anos de idade) que são obesos. Mulheres são acometidas mais frequentemente que homens. O início é normalmente na idade adulta jovem. A causa do aumento da pressão intracraniana pode ser má absorção do LCR como pode ser problema na hipertensão intracraniana idiopática, hipertensão venosa como é visto na trombose venosa ou uma massa expansiva intracraniana.

Manifestações clínicas

A hipertensão intracraniana idiopática é caracterizada por cefaleia em mais de 90% dos indivíduos, cerca de 90% dos quais são obesos. Outros sintomas incluem zumbido pulsátil, obscurecimentos visuais transitórios e visão dupla.

No exame, papiledema (Fig. 431-27) pode ser encontrado. O restante do exame geral e neurológico é geralmente normal em pacientes com hipertensão intracraniana idiopática, mas anormalidades no exame podem apontar para uma causa secundária subjacente, como a trombose de seio venoso (Capítulo 414), acidente vascular isquêmico, infecção do sistema nervoso central (Capítulo 420) ou tumor cerebral (Capítulo 195). Embora alguns indivíduos tenham hipertensão intracraniana idiopática por anos, a doença pode ser autolimitada. Em cerca de um terço dos pacientes, sequelas visuais permanentes relacionadas ao efeito do papiledema se desenvolvem.

Diagnóstico

O diagnóstico da pressão intracraniana é feito pela presença de características clínicas, bem como através de sinais, tais como papiledema (Fig. 431-27). A RM é necessária para excluir causas secundárias de aumento da pressão intracraniana. A venografia por TC ou RM é muitas vezes necessária para excluir trombose de seio venoso (Capítulo 414). A punção lombar deve ser realizada, a menos que os pacientes tenham contraindicação como uma lesão expansiva intracraniana e a pressão do LCR deve ser medida. O diagnóstico pode ser feito se a pressão está elevada (LCR > 200 mm H_2O), mas o exame do mesmo é normal. Campos visuais devem ser examinados formalmente porque a acuidade

visual não é afetada até tardiamente na evolução do distúrbio.

Tratamento e prognóstico

Embora nenhum ensaio clínico controlado de tratamento de hipertensão intracraniana tenha sido realizado, a acetazolamida em doses de 500 a 1.000 mg/dia parece ser útil para o tratamento de hipertensão intracraniana idiopática. Qualquer causa secundária subjacente deve ser tratada. A perda de peso é benéfica em indivíduos obesos. O prognóstico de pacientes com hipertensão intracraniana idiopática é bom com o tratamento, mas até um terço dos pacientes tratados de maneira inadequada podem apresentar perda permanente do campo visual ou acuidade visual.

Hipotensão Intracraniana

A hipotensão intracraniana causa dor de cabeça que fica caracteristicamente melhor quando o paciente está em decúbito dorsal e pior quando o paciente está em posição ereta. Ela pode ser primária (espontânea) ou secundária a outra causa subjacente, mais comumente uma punção lombar.

A hipotensão intracraniana era outrora considerada rara, mas as técnicas modernas de imagens sugerem uma incidência de cerca de cinco a cada 100.000 por ano.

Fisiopatologia

A causa mais importante da hipotensão intracraniana é a perda liquórica geralmente por laceração da dura-máter, geralmente na região lombar em torno de estruturas císticas chamada de cistos de Tarlov. Evidentemente qualquer fístula, em qualquer ponto dos envoltórios do sistema nervoso central, pode determinar a síndrome de hipotensão liquórica. A causa de hipotensão intracraniana pode não ser a própria fístula em si, mas baixa pressão venosa epidural, que auxilia no desenvolvimento da hipotensão liquórica e, portanto, da fístula.

Manifestações clínicas

A hipotensão intracraniana é caracterizada clinicamente por uma cefaleia de caráter postural. A localização da dor é variável e a característica mais frequente é a alteração ortostática da dor. Visão dupla pode se desenvolver se a herniação do rombencéfalo ocorre. Podem ocorrer também zumbidos, náuseas e vômitos.

Diagnóstico

O diagnóstico de hipotensão intracraniana é feito por RM mostrando o realce dural com injeção do contraste gadolínio, com espessamento da dura-máter. Alem disso pode haver descida das tonsilas cerebelares. A punção lombar também pode mostrar baixa pressão do LCR (<50 mm H_2O). O diagnóstico diferencial inclui cefaleia crônica diária primária, enxaqueca ou outras causas secundárias de dor de cabeça. O diagnóstico é confirmado se

fístula liquórica é demonstrada por estudos utilizando isótopos radioativos intratecais, mielografia por ressonância nuclear magnética ou mielotomografia de TC.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento de vazamento de LCR inclui repouso no leito, cafeína e líquidos. Para pacientes com cefaleia pós-punção um tampão sanguíneo (*blood patch*) melhora os sintomas.[15] Raramente existe necessidade de reparo cirúrgico. Com o tratamento, os sintomas e achados de RM devem ser completamente resolvidos.

Neuralgia Trigeminal

Neuralgia do trigêmeo é uma condição distinta, terrivelmente dolorosa provocada por estímulos sensoriais na distribuição do nervo trigêmeo. Neuralgia do trigêmeo ocorre em quatro por 100.000 indivíduos, mais comumente em pessoas entre 50 e 70 anos de idade e em mulheres levemente mais do que em homens (1,5:1).

Nos indivíduos mais jovens, esclerose múltipla (Capítulo 419) pode estar associada à condição. Em indivíduos mais velhos, um dobra vascular no sistema vertebrobasilar pode causar a síndrome, comprimindo o nervo trigêmeo. A zona de entrada da raiz do nervo trigêmeo parece ser o local da patologia. Desmielinização ou compressão da região determina desmielinização de aferentes trigeminais. Quando uma causa específica pode ser definida, o termo “neuralgia trigeminal sintomática” é usado com frequência.

Manifestações clínicas

A dor da neuralgia do trigêmeo é caracteristicamente aguda, penetrante e semelhante a choque elétrico na distribuição do nervo trigêmeo: ao redor do olho e testa (V1), bochecha (V2), queixo ou dentes inferiores (V3). Quando mais de um ramo é afetado, a associação de V2 e V3 é a mais comum. Os paroxismos são curtos, com duração de segundos até dois minutos. Alguns pacientes têm uma dor surda e interictal contínua, porém na maioria das vezes a dor é exclusivamente paroxística. A dor é geralmente desencadeada por estímulos como tocar a face, escovar os dentes, estimulação por corrente de ar sobre a face, ou mastigar alimentos. Uma vez que um evento da dor é desencadeado, há um período refratário no qual a dor não irá ocorrer.

Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico incluem crises paroxísticas de dor persistente por um segundo a dois minutos e afetam uma ou mais divisões do nervo trigêmeo. Para fazer o diagnóstico, a dor precisa ser intensamente aguda, “em punhaladas”, ou precipitada por um evento desencadeador. Cada ataque é estereotipado, e geralmente não existem outros defeitos neurológicos. A neuralgia idiopática do trigêmeo por definição não tem nenhuma lesão causadora, enquanto a neuralgia trigeminal sintomática tem uma causa, tais como compressão vascular da zona de saída da raiz do nervo trigêmeo. O diagnóstico diferencial inclui cefalalgia trigêmino-autonômica, que apresenta acompanhamentos

autonômicos que não estão associados à neuralgia do trigêmeo. Dor facial atípica e a síndrome de Tolosa-Hunt, uma síndrome inflamatória do seio cavernoso anterior, também são incluídas no diferencial.

Tratamento Rx

Neuralgia trigeminal é tratada com medicamentos ou cirurgia. Carbamazepina (400 a 1.200 mg) é considerada o agente de primeira linha para a neuralgia.[16] Fenitoína (200 a 300 mg), baclofeno (40 a 80 mg), clonazepam (2 a 6 mg), ácido valproico (500 a 1.500 mg), lamotrigina (100 a 400 mg), gabapentina (900 a 1.800 mg), oxcarbazepina (300 a 1.800 mg) e topiramato (50 a 200 mg) também são usados. Tratamentos cirúrgicos incluem descompressão microvascular, que pode aliviar os sintomas e preservar função sensorial. Outros tratamentos incluem destruição parcial do nervo trigêmeo com o calor (lesões de radiofrequência) ou com glicerol (destruição química).

Prognóstico

Pacientes com neuralgia do trigêmeo podem ter remissão espontânea ou induzida por medicação. A descompressão microvascular muitas vezes é curativa.

Neuralgia Glossofaríngea

Menos comum do que a neuralgia trigeminal, a neuralgia glossofaríngea é dor unilateral na distribuição dos nervos vago e glossofaríngeo, com dores no ouvido, mandíbula, língua e garganta. Acredita-se que a causa seja a compressão do nervo glossofaríngeo por vasos sanguíneos, tumor, aneurisma ou infecção. As dores são paroxísticas e persistem por menos de segundos a dois minutos, mas os pacientes podem apresentar 30 a 40 crises em um dia. Como a neuralgia trigeminal, a dor é desencadeada por mastigação, deglutição e fala. A terapia farmacológica é semelhante àquela para a neuralgia do trigêmeo. Raramente, terapia cirúrgica e descompressão microvascular são necessárias.

Grau A

1. Prior, M. J., Codispoti, J. R., Fu, M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache*. 2010; 5:819–833.
2. Kirthi V, Derry S, Moore RA, et al. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD008041.
3. Evers, S., Afra, J., Frese, A., et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16:968–981.
4. Brandes, J. L., Kudrow, D., Stark, S. R., et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 297:1443–1454.
5. Silberstein, S. D. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin*. 2009; 27:429–443.
6. Lipton, R. B., Stewart, W. F., Stone, A. M., et al. Disability in Strategies of Care Study Group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in

Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA*. 2000; 284:2599–2605.
7. Bigal, M. E., Krymchantowsky, A. V., Ho, T. Migraine in the triptan era: progresses achieved, lessons learned and future developments. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(2B):559–569.
8. Ho, T. W., Ferrari, M. D., Dodick, D. W., et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene–related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomized, controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008; 372:2115–2123.
9. Kostic, M. A., Gutierrez, F. J., Rieg, T. S., et al. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2010; 56:1–6.
10. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD001218.
11. Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50:921–936.
12. Fumal, A., Schoenen, J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008; 7:70–83.
13. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD007587.
14. Bennett MH, French C, Schnabel A, et al. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD005219.
15. Boonmak P, Boonmak S. Epidural blood patching for preventing and treating post–dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD001791.
16. Gronseth, G., Cruccu, G., Alksne, J., et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008; 71:1183–1190.

Leituras sugeridas

Garza, I., Schwedt, T. J. Diagnosis and management of chronic daily headache. *Semin Neurol*. 2010; 30:154–166. *Análise.*

Halker, R. B., Hastriter, E. V., Dodick, D. W. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem. *Neurology*. 2011; 76:S37–S43. *Análise.*

Ju, Y. E., Schwedt, T. J. Abrupt-onset severe headaches. *Semin Neurol*. 2010; 30:192–200. *Enfatiza causas graves, incluindo hemorragia subaracnoide, aneurisma intracraniano, dissecção da artéria cervical e trombose do seio venoso cerebral.*

Leone, M., Bussone, G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*. 2009; 8:755–764. *Análise.*

Mathew, P. G., Garza, I. Headache. *Semin Neurol*. 2011; 31:5–17. *Análise.*

Traumatismos cranioencefálico e raquimedular

Geoffrey S.F. Ling

Epidemiologia

Os traumatismos cranioencefálico e raquimedular são doenças evitáveis mas demasiado comuns. O traumatismo cranioencefálico é a principal causa de morte e incapacidade por traumatismo (Capítulo 112). Aproximadamente 1,4 milhão de casos por ano resultam diretamente em cerca de 52.000 mortes nos Estados Unidos anualmente – quase um terço de todas as mortes relacionadas com traumatismo. A maioria das lesões cerebrais traumáticas é decorrente de quedas (Capítulo 24), acidentes de veículo a motor e agressões. Aproximadamente 11.000 casos adicionais de lesão grave da medula espinal ocorrem a cada ano nos Estados Unidos, principalmente como resultado de acidentes de veículo a motor, quedas, lesões relacionadas com esportes, e acidentes de trabalho (Capítulo 112). A maioria dos pacientes com lesões traumáticas cerebrais e da medula espinal é de homens adultos jovens.

Nos últimos 20 anos, a acentuada melhora do índice na mortalidade global associada a lesões traumáticas cerebrais e da medula espinal pode, em grande parte, ser atribuída ao tratamento aperfeiçoado nas unidades de terapia intensiva, intervenção neurocirúrgica agressiva precoce e prevenção de condições a longo prazo, como trombose venosa profunda e úlceras de decúbito. Os quase 5,5 milhões de sobreviventes de lesões traumáticas cerebrais e da medula espinal nos Estados Unidos frequentemente necessitam de reabilitação prolongada. Uma vez que a maioria desses pacientes é de jovens e sob outros aspectos está em boa saúde física no momento da lesão, muitos necessitam de tratamento crônico durante décadas. Mesmo uma pequena lesão pode levar à incapacidade importante, aproximadamente 75% dos pacientes que são classificados como tendo traumatismo cranioencefálico brando a moderado continuam a ter sintomas residuais meses mais tarde, e muitos destes pacientes são incapazes de retornar a um emprego que lhes permita ganhar a vida.

Fisiopatologia

A lesão traumática do sistema nervoso central tem duas fases. A primeira, uma lesão neuronal, ocorre como resultado direto do evento traumático inicial. A segunda, ou fase tardia, que é causada por múltiplos processos neuropatológicos, pode continuar por dias a semanas depois do lesão inicial.

Fase da Lesão Primária

A fase da lesão primária é imediata, e o seu dano, que pode causar a morte quase instantaneamente, muitas vezes já está completo no momento em que o tratamento médico pode ser instituído. Na lesão de compartimento fechado da cabeça ou coluna, o impacto direto do tecido neuronal contra a abóbada óssea e o cisalhamento das estruturas neurovasculares resultam em ferimento. Como as estruturas neuronais residem em um compartimento cheio de líquido, estas estruturas muitas vezes se atrasam em relação à estrutura óssea quando ela se move durante a parada súbita do corpo em movimento. Assim, as estruturas vão colidir anterior e posteriormente contra a tábua óssea interna, resultando em uma lesão de contragolpe. Se estiver presente um componente rotacional, as estruturas vão se torcer e cisalhar, causando lesão axonal difusa. Acidentes de veículo a motor são particularmente lesivos por causa da desaceleração súbita. Com lesões penetrantes, o projétil em movimento vai lacerar estruturas neurais, vasculares e de suporte ao atravessar o encéfalo ou a medula espinal. Se o projétil estiver se movendo com alta velocidade, como uma bala, o vácuo criado na sua esteira dará origem a cavitação tecidual. A cavidade temporária, que afinal vai se colapsar, pode ser muitas vezes maior que a do próprio projétil; a expansão transitória do tecido circundante será suficiente para causar dano irreversível substancial.

Fase da Lesão Secundária

A fase secundária, tardia da lesão, que começa rapidamente depois da fase primária e pode continuar por um período prolongado, compromete os neurônios e a glia. A maior parte da lesão neurológica é considerada relacionada com esta lesão secundária, quando a apoptose é causada por processos como hipóxia, isquemia, inflamação e os efeitos de radicais livres, aminoácidos excitatórios, e certos íons (p. ex., cálcio).

O cérebro lesionado é mais suscetível a estados hipóxico-isquêmicos. As áreas mais comumente afetadas são o hipocampo e as áreas de irrigação sanguínea crítica. Foi colocada a hipótese de que o comprometimento neurológico retardado pode ser atribuído à isquemia tardia.

Dano difuso microvascular é decorrente da perda precoce da autorregulação vascular cerebral e perda de integridade da barreira hematoencefálica, com consequentes alterações endoteliais, como a formação de microvilos intraluminares. Embora o significado clínico desta lesão esteja incerto, ela pode desempenhar um papel no desenvolvimento de edema cerebral.

A lesão axonal difusa, que consiste no cisalhamento dos axônios na substância branca cerebral, causa déficits neurológicos como encefalopatia não focal. As consequências deste tipo de lesão podem ser retardadas em até 12 horas após o traumatismo inicial.

Manifestações clínicas

Traumatismo Cranioencefálico

Os sinais e sintomas do traumatismo cranioencefálico variam com a sua gravidade. Pacientes que sofreram lesão cerebral traumática branda experimentam muitas vezes cefaleia, dificuldade de concentração, ansiedade e sono perturbado; os achados ao exame clínico são normais, porém a avaliação neuropsicológica detalhada pode revelar anormalidades cognitivas brandas. No caso de traumatismo cranioencefálico moderado, os pacientes podem ter comprometimento cognitivo, comprometimentos motor e sensitivo, e fala prejudicada; os resultados do exame neurológico serão anormais. No traumatismo cranioencefálico muito grave, os pacientes estão em coma. Na melhor hipótese podem exibir alguma abertura dos olhos e postura de decorticação ou postura de descerebração aos estímulos.

Lesões focais causam déficits neurológicos relacionados com o local do impacto. Os lobos orbitofrontais e temporais anteriores são mais comumente afetados. Extrema vigilância é necessária para reconhecer o desenvolvimento de hematomas e edema retardados, que podem se manifestar dias mais tarde.

A lesão cerebral traumática pode ser acompanhada por um aumento transitório na pressão arterial sistêmica. Apneia ou disfunção cerebral podem desenvolver-se. Dependendo do grau de lesão, a resolução espontânea pode ser retardada, e a laceração da microvasculatura exacerbará esta lesão.

Traumatismo Raquimedular

Síndromes da Medula Espinal

Existem três principais síndromes medulares: Brown-Séquard, medula central e síndrome da medula anterior. Na síndrome de Brown-Séquard, os déficits são atribuídos a uma lesão de uma metade lateral da medula. Os achados consistem em perda motora e da sensibilidade tátil, proprioceptiva e da vibração ipsilaterais, bem como sensibilidade à dor e temperatura contralaterais. A síndrome medular central ou "do homem em um barril" é manifestada sob forma de perda da função motora bilateral comprometendo as extremidades superiores mas poupando as extremidades inferiores. A fraqueza proximal é maior que a fraqueza distal. A sensibilidade à dor e temperatura está geralmente reduzida, enquanto a propriocepção e vibração geralmente são poupadas. A síndrome da artéria espinal anterior se manifesta por déficits atribuíveis às colunas ou funículos anteriores e laterais bilaterais da medula espinal. Há perda da sensibilidade tátil à dor e à temperatura, e da função motora abaixo do nível da lesão, mas as funções das colunas posteriores de propriocepção e sensibilidade vibratória permanecem intactas.

Choque Medular

Depois de lesão traumática aguda da medula espinal, os pacientes podem sofrer de choque medular, ou perda temporária dos reflexos espinais abaixo do nível da lesão. Clinicamente, há perda dos reflexos tendinosos profundos, do reflexo bulbocavernoso e do reflexo anal. Em lesões cervicais altas, os reflexos inferiores (bulbocavernoso e reflexo anal) podem estar preservados. Alguns pacientes demonstram o fenômeno de Schiff-Sherrington, no qual os reflexos estão afetados acima do nível de lesão. A perda de

reflexos autônomos pode levar a choque neurogênico, íleo e retenção urinária.

Diagnóstico

Traumatismo Cranioencefálico

A graduação da Escala de Coma de Glasgow (Tabela 406-1) deve ser prontamente realizada, e um exame neurológico detalhado deve ser feito para determinar a extensão da lesão e a gravidade do comprometimento. Sinais clínicos importantes de lesão oculta podem ser revelados em um exame físico geral. Por exemplo, uma laceração do couro cabeludo deve ser palpada quanto à evidência de uma fratura do crânio subjacente. Equimose periorbitária ("olhos de guaxinim") e equimose pós-auricular ("sinal de Battle") podem ser sinais indiretos de fratura da base do crânio. Um corrimento aquoso claro ou tingido de sangue do nariz ou orelha pode ser um vazamento de líquido cefalorraquidiano.

Tabela 406-1

Escore da escala de coma de Glasgow

MELHOR RESPOSTA DOS OLHOS	MELHOR RESPOSTA VERBAL	MELHOR RESPOSTA MOTORA
1 = Sem abertura dos olhos	1 = Sem reposta verbal	1 = Sem resposta motora
2 = Abertura dos olhos para a dor	2 = Sons incompreensíveis	2 = Extensão à dor
3 = Abertura dos olhos para comando verbal	3 = Palavras inapropriadas	3 = Flexão à dor
4 = Os olhos abrem espontaneamente	4 = Confuso 5 = Orientado	4 = Retirada da dor 5 = Localizar a dor 6 = Obedece aos comandos

Para calcular a pontuação, somar os números de cada uma das três colunas.

Sangramento intracraniano causado por traumatismo cranioencefálico inclui hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia intraparenquimatosa, contusão e hemorragia subaracnóidea traumática (Capítulo 415). O mais comum é o hematoma subdural, que é a base de aproximadamente 50% das admissões de traumatismo craniano. O hematoma epidural é responsável por cerca de 3%. Uma fratura de crânio associada, especialmente na junção temporoparietal, aumenta a incidência de hematoma epidural, usualmente por ruptura da artéria meníngea média.

Imagem

Uma tomografia computadorizada (TC) sem contraste deve ser obtida tão logo seja possível depois da avaliação clínica inicial. A necessidade do exame de imagem é determinada usando-se o escore da Escala de Coma de Glasgow e um instrumento validado de predição clínica como a Regra Canadense de TC do Crânio (Tabela 406-2). Em qualquer paciente suspeito de ter sofrido traumatismo cranioencefálico a gravidade da

concussão deve ser avaliada (Tabela 406-3). O hematoma subdural (Fig. 406-1) é sangue que se acumula acima do cérebro mas abaixo da dura-máter, na imagem de TC ele aparece como uma opacidade côncava sobrejacente ao cérebro. O hematoma epidural (Fig. 406-2) é sangue que se acumula abaixo do crânio mas acima da dura-máter, aparece como uma opacidade biconvexa ou lenticular na imagem da TC. Fraturas de crânio são mais bem diagnosticadas com o uso de janelas ósseas de TC.

Tabela 406-2

Regras de decisão para determinar as indicações para tc em pacientes com traumatismo craniano menor

ESTUDO	POPULAÇÃO DE PACIENTES	INDICAÇÕES PARA TC	*Validade reportada (%)*[*]	
			SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
Regra para TC Canadense[†]	Pontuação de ECG 13-15, perda de consciência, sem déficit neurológico, idade ≥16 anos	Pacientes de alto risco: Pontuação de ECG <15 em 2 h após a lesão, suspeita de fratura craniana, qualquer sinal de fratura craniana basal, vômitos (≥2 horas), idade ≥65 anos[‡] Pacientes de risco médio: amnésia retrógrada >30 min, mecanismo perigoso (pedestre *vs.* veículo motor, ejeção do veículo motor, queda de altura >1 m ou 5 escadas)[§]	100	24,5
Critérios de New Orleans[¶]	Pontuação de ECG 15, perda de consciência, sem déficit neurológico, sem convulsão, sem anticoagulação, idade >3 anos	Dor de cabeça, vômitos, convulsões, intoxicação, déficit de memória de curto prazo, idade ≥ 60 anos, ou lesão acima das clavículas	98,4	49,6

TC = tomografia computadorizada; GCS = Escala de Coma de Glasgow.

[*]Validity for identification of patients with traumatic CT findings.

[†]Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet.* 2001;357:1391-1396.

[‡]Pacientes de alto risco nos quais a tomografia computadorizada é obrigatória.

[§]Pacientes de risco médio nos quais a tomografia computadorizada é recomendada, mas a observação clínica é uma alternativa.

[¶]Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, et al. Indicações para tomografia computadorizada em pacientes com traumatismo craniano menor. *N Engl J Med.* 2000;343:100-105.

Tabela 406-3

Academia americana de neurolOgia: diagnóstico e tratamento da concussão

GRAU 1 (LEVE)*	GRAU 2 (MODERADA)†	GRAU 3 (GRAVE)‡
Retirar da função/trabalho/atividade	Retirar da função para o resto do dia	Levar para o departamento de emergência
Examine imediatamente e em intervalos de 5 minutos	Examinar com frequência para sinais de deterioração do SNC Exame neurológico do médico o mais rapidamente possível (em 24 horas)	Avaliação neurológica, incluindo neuroimagem apropriada
Pode retornar à função/trabalho se desaparecer em 15 minutos	Retornar à função após uma semana inteira assintomática (após ser autorizado pelo médico)	Considerar internação hospitalar

GRAU DE CONCUSSÃO	RETORNO À ATIVIDADE/TRABALHO
Grau 1 (primeiro)	15 minutos
Grau 1 (segundo)	1 semana
Grau 2 (primeiro)	1 semana
Grau 2 (segundo)	2 semanas
Grau 3 (primeiro) (breve perda da consciência)	1 semana
Grau 3 (primeiro) (longa perda de consciência)	2 semanas
Grau 3 (segundo)	1 mês
Grau 3 (terceiro)	Consulte um neurologista

*Leve: confusão transitória, não há perda de consciência, sintomas associados a concussão (tais como amnésia) ou alterações do estado mental que dura menos de 15 minutos.

†Moderado: confusão transitória, não há perda de consciência, sintomas duram mais de 15 minutos.

‡Grave: qualquer perda de consciência.

FIGURA 406-1 Hematoma subdural.

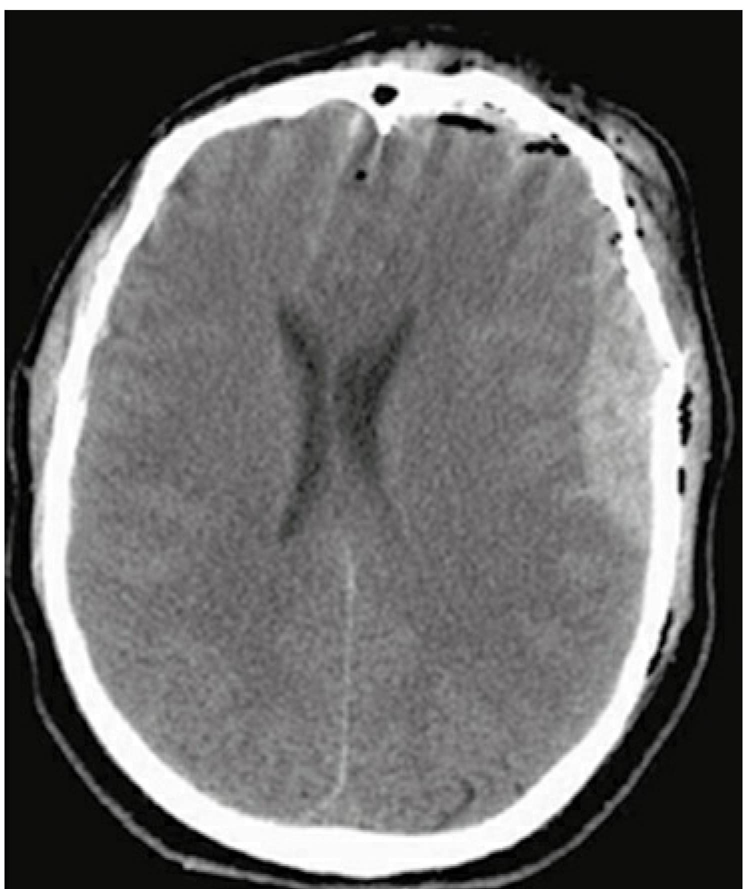

FIGURA 406-2 Hematoma epidural.

Traumatismo Raquimedular

Um exame neurológico detalhado é necessário para identificar o nível da lesão, constatar alterações sensitiva e motora, bem como para documentar o grau de disfunção neurológica no momento mais precoce possível. O nível da lesão é o segmento mais baixo da medula espinal com funções motora e sensitiva intactas. Achados neurológicos normais em pacientes com condições de informar corretamente evitam a necessidade de estudos por imagem. Entretanto, quaisquer queixas de dor na coluna, formigamento ou fraqueza dos membros devem provocar suspeita de lesão da medula espinal. Em particular, uma queixa de "mãos ardentes", sugere lesão medular traumática.

O momento da lesão deve ser registrado tão precisamente quanto possível. O prognóstico de melhora neurológica é melhor se a lesão for incompleta, em oposição à completa. Durante o período agudo, exames neurológicos seriados devem ser realizados frequentemente.

Quando há suspeita de lesão da medula espinal, o paciente deve ser apropriadamente imobilizado, com um colar rígido e prancha dorsal. Em pacientes que são capazes de cooperar com o exame neurológico, que não estão intoxicados e não têm lesões dolorosas causando distração (como uma fratura femoral, que interferiria com os exames motor e sensitivo dos membros inferiores), o exame neurológico normal exclui efetivamente doença da coluna cervical.

Imagem

Em pacientes nos quais uma lesão cervical não possa ser excluída, a avaliação radiológica deve começar com radiografias simples da coluna óssea, com adicionais exames de imagem para melhor esclarecimento de anormalidades que forem encontradas. Em pacientes que estão alerta e estáveis, a Regra Canadense da Coluna Vertebral (Fig. 406-3) pode ser usada para reduzir a imagem desnecessária, sem qualquer efeito adverso nos resultados dos pacientes.[1] Vértebras ósseas devem ser examinadas com tomografia computadorizada e ressonância magnética da medula espinal. Também os tecidos moles intervertebrais e paravertebrais são mais bem estudados com RM. Uma radiografia de tórax usualmente está indicada nas lesões das vértebras cervicais inferiores e torácicas para avaliar a presença de um derrame pleural.

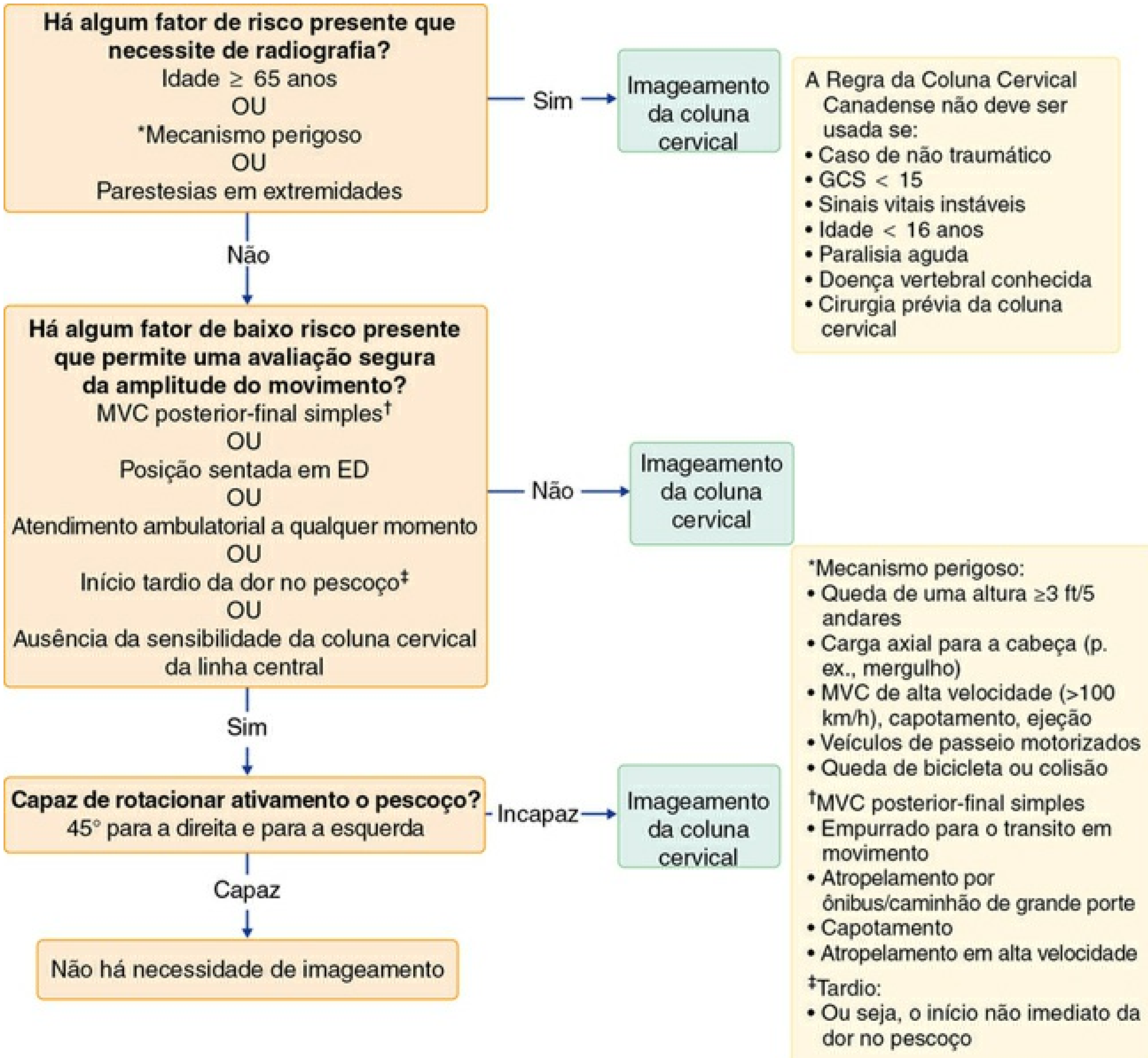

FIGURA 406-3 Regra Canadense da Coluna Vertebral.
Para alerta (Escala de Coma de Glasgow ≥ 15) e pacientes com trauma estável nos quais a lesão na coluna cervical é uma preocupação. DE = Departamento de emergência; ECG = Escala de Coma de Glasgow (Tabela 406-1); CVM = colisão de veículo motor. (Modificado de Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al. Comparative validation of the Canadian C-Spine Rule and the NEXUS low-risk criteria in alert and stable patients. *N Engl J Med*. 2003;349:2510-2518; and Stiell IG, Wells GA, Vandemheen KL, et al. The Canadian C-Spine Rule for radiography in alert and stable trauma patients. *JAMA*. 2001; 286:1841-1848).

Lesão Ligamentar *Versus* Lesão da Medula Espinal

Se radiografias simples da coluna cervical forem normais mas o paciente ainda se queixar de dor cervical, uma lesão ligamentar deve ser considerada. Lesão ligamentar pode ser avaliada por radiografias em flexão-extensão da coluna cervical. Se a dor impedir um estudo adequado, os pacientes devem ser mantidos em um colar cervical rígido durante 3 a 5 dias até que a dor e o espasmo muscular se resolvam. Se os estudos nesse momento forem normais, o paciente não necessitará mais do colar. Em contraposição, resultados anormais justificam avaliação cirúrgica para determinar se é necessária imobilização adicional ou correção cirúrgica.

Tratamento

Os objetivos imediatos da terapia são deter uma lesão em andamento, preservar e, se possível, restaurar a função neurológica, e evitar complicações médicas secundárias. Para alcançar esse objetivo, é essencial uma conduta organizada da equipe. Apesar de importantes esforços de pesquisa, o tratamento clínico atual é restrito a medidas de suporte: manter a pressão de perfusão, minimizar hipertensão intracompartimental [p. ex., pressão intracraniana (PIC) aumentada] e, indiretamente, tratar edema.

Traumatismo Cranioencefálico

Tratamento Inicial

É crucial que os prestadores pré-hospitalares otimizem a perfusão e oxigenação, porque a duração e a gravidade da hipóxia e hipotensão neste inicio crítico têm consequências dramáticas sobre o resultado clínico. O tratamento começa com atenção imediata às vias respiratórias e função cardiopulmonar, identificação precoce do potencial de lesão cerebral traumática e minimização de insultos secundários, como hipóxia e isquemia.

Pacientes com traumatismo cranioencefálico brando ou moderado muitas vezes retornam ao normal ou estão se recuperando rapidamente no momento em que atingem uma emergência. O elemento crítico é a duração da amnésia ou perda de consciência (Tabela 406-3). Períodos mais longos de comprometimento do nível de consciência estão associados a graus mais altos de concussão, exigindo períodos mais longos de observação.

Traumatismo Cranioencefálico Grave

Pacientes com escores na Escala de Coma de Glasgow de 8 ou mais baixos são considerados como tendo traumatismo cranioencefálico grave. Com este nível de comprometimento da consciência, mesmo com um reflexo faríngeo intacto, os pacientes são incapazes de proteger adequadamente a via respiratória. A intubação deve ser realizada com um tubo endo ou nasotraqueal, dependendo das circunstâncias clínicas. O paciente deve usar um colar cervical rígido com a cabeça elevada a 30°. O colar cervical é usado não apenas para proteger a coluna cervical até que os exames de imagem apropriados sejam efetuados, mas também para manter a cabeça na linha mediana evitando comprometimento da drenagem venosa.

Se existe suspeita de hipertensão intracraniana, uma dose de 30 mL por via intravenosa, de 23% de solução salina hipertônica através de um cateter venoso central[2] pode ser melhor do que o manitol (intravenoso em uma dose de 0,5 a 1,0 g/kg) para reduzi-la. Uma infusão contínua de solução de cloreto de sódio hipertônico a 3% através de um cateter venoso central pode ser iniciada a uma velocidade de 75 a 100 mL/h, objetivando uma concentração sérica de sódio de 150 a 155 mM/L para manter a PIC abaixo de 20 mmHg. Esteroides intravenosos não têm benefício na fase aguda e aumentam a mortalidade em 2 semanas após a lesão.[3] Hiperventilação pode também ser realizada, mas tem o potencial para exacerbar a isquemia; se for usada, o objetivo deve ser hiperventilação para um PCO_2 de 34 a 36 mmHg. Hipotermia

induzida reduz ICP em pacientes com lesão cerebral traumática. Entretanto, o seu uso atualmente não é recomendado,[4] e um grande estudo não encontrou nenhum benefício e dano potencial em crianças.[5]

Além do controle da PIC, a perfusão cerebral deve ser mantida. O objetivo é manter a pressão de perfusão cerebral, que é a diferença entre a pressão arterial média e a PIC, mais alta que 60 mmHg. Reidratação é a primeira intervenção terapêutica, com o objetivo de obter volemia normal ou apenas leve hipervolemia com pressão venosa central (PVC) entre 4 a 6 mmHg. Para reposição de fluído, a salina é preferida à albumina.[6] Além disso, para tratar PIC elevada, é necessário um gradiente osmolar entre o sangue sistêmico e o cérebro. Assim, podem ser usadas soluções hiperosmolares intravenosas, incluindo soro fisiológico, solução de cloreto de sódio hipertônica (p. ex., soluções com sódio a 3%). O objetivo inicial é 310 mOsm ou um nível de sódio sérico de 150 a 155 mM/L. Se uma pressão de perfusão cerebral maior que 60 mmHg não puder ser obtida com líquidos intravenosos unicamente, podem ser necessários agentes farmacológicos vasoativos como norepinefrina (começando a 2 μg/min por infusão intravenosa contínua) e fenilefrina (100 μg/min) pode ser necessário. Pode ser necessário monitoramento hemodinâmico invasivo com um cateter de pressão arterial e cateter de PVC.

Tipos de Lesão

Certas lesões exigem intervenção cirúrgica rápida, enquanto outras não. Feridas penetrantes, hemorragia intracerebral com um efeito de massa (incluindo sangue subdural e epidural) e lesão óssea (como uma fratura com desvio e subluxação vertebral) necessitam de intervenção cirúrgica de emergência. Entretanto, lesões focais, hipóxico-anóxicas, axonais difusas e microvasculares difusas não justificam uma intervenção cirúrgica; o tratamento permanece principalmente com o clínico intensivista. Fraturas de crânio e hemorragias intracranianas exigem avaliação neurocirúrgica. Em geral, se uma fratura tiver afundamento maior que a espessura do crânio, necessita ser corrigida cirurgicamente.

Se não for identificada uma lesão cirúrgica, o paciente deve ser admitido em uma unidade de terapia intensiva. Se o paciente ainda estiver com escore na Escala de Coma de Glasgow de 8 ou mais baixo, deve ser usado um aparelho de monitoramento da PIC. Um cateter intraventricular fornece os dados mais confiáveis. Também é uma opção de tratamento porque permite a drenagem de líquido cefalorraquidiano. Entretanto, um parafuso subdural e um cateter de fibra óptica são alternativas menos invasivas.

Coma Farmacológico e Descompressão Cirúrgica

Se a PIC permanecer mal controlada depois dos esforços precitados, é considerado induzir o coma farmacológico ou realizar a descompressão cirúrgica. O efeito postulado do coma farmacológico sobre a PIC se dá por meio da redução do metabolismo cerebral. Se for tomada decisão de usar coma farmacológico, pentobarbital pode ser administrado a uma dose de carga de 5 mg/kg intravenosamente, seguida por uma infusão de 1 a 3 mg/kg/hora. Outra opção é o propofol (dose de carga 2 mg/kg intravenoso, seguido por uma infusão de até

100 μg/kg/hora). O monitoramento eletroencefalográfico contínuo é útil porque a resposta-alvo é a supressão de atividade elétrica cerebral. Barbitúricos e propofol são depressores miocárdicos, de modo que muitas vezes é necessário um tratamento cardiovascular agressivo para obter a pressão de perfusão cerebral desejada. PIC elevada recalcitrante apesar destas intervenções constitui um sinal nefasto; deve ser considerada a descompressão de lobos frontais ou temporais.

Complicações

Se o paciente estiver agitado, deve ser feita uma avaliação para determinar se o paciente está com dor ou tolerando mal a ventilação mecânica. Se a dor for uma preocupação, um analgésico narcótico como fentanil (50 a 100 μg intravenosamente) ou morfina (1 a 2 mg intravenosamente) deve ser administrado. Como estes agentes são facilmente revertidos pela naloxona, deve-se realizar uma reavaliação periódica do estado neurológico. Se a agitação não for por dor ou desconforto respiratório, pode ser utilizado haloperidol (0,5 a 2 mg intravenosamente), que é um agente não sedativo permitindo efetuar um exame neurológico se necessário.

O nível da PO_2 deve ser mantido em aproximadamente 100 mmHg. Fenitoína (dose de carga de 1.000 mg intravenosamente seguida por uma dose de manutenção de 300 mg/dia intravenosamente) com o objetivo de evitar convulsões durante a primeira semana após traumatismo cranioencefálico, mas sua utilidade por um período mais prolongado não está clara. A febre aumenta grandemente o metabolismo cerebral, e intervenções antipiréticas como acetaminofeno e cobertores de resfriamento devem ser usadas conforme necessário. Úlceras de estresse gástricas podem ser prevenidas com antagonistas H_2, como ranitidina (50 mg intravenosamente 3 vezes/dia) ou inibidores da bomba de prótons, como omeprazol (20 mg/dia oralmente). Heparina em baixa dose (5,000 unidades subcutaneamente 2 vezes/dia) ou uma heparina de baixo peso molecular, como enoxaparina (40 mg/dia subcutaneamente), e meias pneumáticas devem ser instituídas para evitar trombose venosa profunda. Um tubo nasogástrico ou orogástrico deve ser colocado para nutrição. A alimentação deve ser iniciada logo que possível, usualmente no segundo dia depois da lesão. Uma vez que o edema cerebral é uma preocupação, deve ser instituída alimentação hiperosmótica. Se o íleo estiver presente, deve ser dada nutrição parenteral total (NPT; Capítulo 224).

Depois das primeiras 6 a 12 horas, deve-se fazer esforço para reduzir a hiperventilação. Caso contrário, a compensação metabólica da hiperventilação crônica anula os efeitos benéficos da alcalose respiratória.

Exames neurológicos regulares e monitoramento da PIC e da pressão de perfusão cerebral são úteis para guiar a terapia continuada. Em geral, o período máximo de edema cerebral é de 48 a 96 horas após traumatismo cranioencefálico. Daí em diante, o edema cerebral se resolve espontaneamente, muitas vezes em associação com melhora clínica.

Recuperação

Pacientes em recuperação podem sofrer "síndrome pós-concussiva", que é manifestada principalmente como cefaleia. Outros sintomas podem incluir dificuldade de

concentração, alterações no apetite, anormalidades do sono e irritabilidade. Geralmente, a síndrome pós-concussiva dura algumas semanas depois da lesão, mas pode persistir por 1 ano ou mais. As terapias são baseadas nos sintomas do paciente. Para cefaleia, agentes anti-inflamatórios não esteroidais (como ibuprofeno em dose oral de 400 a 600 mg), fármacos para enxaqueca (como sumatriptano em dose oral de 25 a 50 mg) e *biofeedback* podem ser considerados. Para disfunção cognitiva, testes neuropsicológicos podem ser úteis para determinar a intervenção apropriada.

Traumatismo Raquimedular

Tratamento Inicial

O tratamento de emergência da lesão traumática da medula espinal começa com o básico da via respiratória, respiração e circulação. Uma via respiratória garantida é essencial. Nos pacientes que sofrem lesões cervicais altas, a ventilação espontânea pode estar comprometida. Lesões cervicais abaixo de C5 também podem estar associadas à capacidade ventilatória prejudicada. Se houver alguma suspeita de que a via respiratória ou a capacidade ventilatória estão comprometidas, é necessária intubação de emergência. Em um paciente no qual a coluna cervical não foi avaliada por exames de imagem, o método preferido é intubação nasotraqueal com auxílio de fibroscópio. Outras condutas são intubação nasotraqueal (cega) ou orotraqueal, desde que seja aplicada tração em linha.

Outras preocupações imediatas são hemorragia. Hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) pode ser devido a qualquer choque neurogênico ou hipovolemia e deve ser evitada. Para choque neurogênico, agentes farmacológicos vasopressores como fenilefrina (começando como uma infusão intravenosa contínua a 100 μg/min com titulação até o efeito clínico) podem ser necessários. Se estiver presente taquicardia, hipovolemia é mais provável, de modo que a reidratação seria mais apropriada.

Terapia Direcionada

Se for identificado traumatismo raquimedular de compartimento fechado, a terapia farmacológica imediata com metilprednisolona deve ser instituída,[7] mas o tratamento deve ser iniciado em 8 horas após a lesão. A dose inicial é um *bolus* intravenoso de 30 mg/kg administrados durante 15 minutos, seguido de 45 minutos mais tarde por uma infusão contínua de 5,4 mg/kg/hora durante 23 horas; períodos mais longos de terapia são significativamente mais tóxicos. A utilidade de metilprednisolona em lesões da medula espinal penetrante traumática não foi demonstrada e não deve ser usada.

Neste momento, a decisão quanto a intervenção cirúrgica deve ser baseada na estabilidade das colunas vertebrais anterior, média e posterior. A coluna anterior consiste na metade anterior do corpo vertebral e o disco vertebral. A coluna central é a metade posterior do corpo e do disco. A coluna posterior é composta do arco, facetas e ligamentos. Em geral, se duas das três colunas estiverem danificadas, é necessária estabilização cirúrgica. Se uma cirurgia imediata não for indicada, o paciente deve ser admitido na unidade de terapia intensiva para tratamento adicional.

Tratamento Agudo e Subagudo

Os pacientes com lesões graves da medula espinal necessitam de tratamento cardiovascular e ventilatório, tratamento de suporte das funções vesical e intestinal, condutas para evitar úlceras de pressão (Capítulo 24) e medidas gerais semelhantes às usadas para pacientes com traumatismo cranioencefálico.

Choque Neurogênico e Disautonomia

Após traumatismo raquimedular, os pacientes estão em risco de choque neurogênico e disautonomia. As lesões das colunas cervical e torácica lesam as vias simpáticas descendentes para o trato intermediolateral da medula espinal toracolombar, desse modo levando à vasodilatação periférica e hipotensão. Se a lesão for em T3 ou acima, o tônus simpático para o coração é comprometido. Nesse contexto, hipotensão é acompanhada por bradicardia, produzindo a tríade do choque neurogênico de bradicardia, hipotensão e vasodilatação periférica.

A terapia inicial para disautonomia deve ser hidratação para restaurar um volume circulante adequado com uma PVC-alvo de 4 a 6 mmHg. Um hematócrito de 30 é ótimo para perfusão do sistema nervoso central, de modo que sangue pode ser usado se o paciente estiver anêmico. Se sangue não for necessário, pode ser usado coloide (p. ex., soluções de albumina) ou cristaloide (p. ex., soro fisiológico). Se houver suspeita de doença cardíaca ou pulmonar, um cateter de artéria pulmonar pode ser necessário durante breve tempo para avaliar o estado de hidratação e a relação entre pressão pulmonar e PVC.

Caso o volume circulante adequado tenha sido obtido, a hipotensão deve ser tratada com agentes vasopressores como fenilefrina (ver anteriormente), norepinefrina (ver anteriormente) ou dopamina (começando em 1 μg/kg/min por infusão intravenosa contínua) (Capítulo 106), objetivando uma pressão arterial média de 85 a 90 mmHg que deve ser mantido por 7 dias após a lesão. Bradicardia sintomática pode ser tratada com atropina (1 mg intravenosamente).

Comprometimento Ventilatório

Uma lesão em C5 ou acima resulta em denervação diafragmática e exige assistência ventilatória completa. O tratamento adequado requer intubação endotraqueal ou nasotraqueal e ventilação mecânica, com um volume corrente apropriado (6 a 10 mL/kg), um FIO_2 para obter uma PO_2 entre 80 e 100 mmHg, e uma frequência para dar uma PCO_2 de 40 mmHg. Deve ser aplicada pressão positiva expiratória final para minimizar a atelectasia (Capítulo 105) Se o paciente não apresentar sinais de recuperação ventilatória em 2 semanas de intubação, deve ser considerada uma traqueostomia.

Lesões abaixo de C5 também podem ser associadas a ventilação espontânea inadequada. Lesões cervicais médias podem ser associadas a função intacta, porém comprometida, do diafragma. Se houver suspeita, pode ser realizado estudo com fluoroscopia do diafragma (*sniff test*) para determinar se ambos os hemidiafragmas estão funcionando adequadamente. Caso contrário, intubação/traqueostomia com ventilação controlada pelo volume podem ser necessárias. Se intactos, ventilação com

suporte de pressão pode ser suficiente (Capítulo 105) para obter um volume corrente apropriado.

Lesões cervicais em C6 e abaixo poupam os nervos frênicos, mas podem comprometer a inervação dos músculos intercostais. O achado principal é tosse diminuída e uma incapacidade de aumentar a ventilação quando necessário, levando, desse modo, a atelectasia e pneumonia; eliminação assistida das secreções traqueais é essencial.

Doenças Tromboembólicas

Doença tromboembólica (Caps. 81 e 98) é causa frequente de morbidade e mortalidade após traumatismo raquimedular. A imobilidade prolongada das extremidades inferiores conduz à trombose venosa profunda em até 70% dos pacientes com lesão da medula espinal. Os pacientes devem receber profilaxia com heparina sozinha ou em combinação com aparelhos de compressão intermitentes (p. ex., meias pneumáticas) ou meias de compressão graduada. A terapia anticoagulante com varfarina, com objetivo terapêutico de uma razão normalizada internacional de 2 a 3, deve começar durante a reabilitação. Um filtro na veia cava inferior pode ser colocado se as terapias anticoagulante e mecânica forem contraindicadas.

Função Visceral

A musculatura da parede abdominal é inervada por T7 a T12. O estômago, intestino delgado, fígado, pâncreas e dois terços proximais do cólon recebem inervação de T5 a L2. Lesão da medula espinal nestes níveis ou acima pode prejudicar a função visceral. Para íleo paralítico, um tubo nasogástrico deve ser colocado para descomprimir o estômago. Nutrição parenteral deve ser iniciada tão logo seja possível. Alimentação enteral deve ser retardada até que a motilidade gastrointestinal retorne, usualmente em 2 a 3 semanas. Em comparação com a gestão do intestino conservador, irrigação transanal melhora a constipação, incontinência fecal e qualidade de vida relacionada com os sintomas em pacientes com lesão medular.[8]

Doença ulcerosa péptica induzida por estresse ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes sem profilaxia. Antagonistas dos receptores H_2-, como ranitidina (50 mg intravenosamente 3 vezes/dia), ou um inibidor da bomba de prótons, como omeprazol (20 mg/dia oralmente), reduzem a incidência de úlceras.

O tônus da bexiga urinária pode ser perdido por causa do choque espinal. Um cateter de Foley deve ser colocado no mínimo de 5 a 7 dias para drenar a bexiga e avaliar o volume e o estado renal. Depois que o choque espinal se resolver, pode ocorrer disreflexia autônoma como resultado de distensão vesical. Sinais clínicos como sudorese, rubor da pele e hipertensão podem estar presentes. Exame clínico com palpação e percussão revelará uma bexiga distendida, a qual pode ser tratada por treinamento vesical ou cateterismo intermitente.

Nutrição

Até ser iniciada a alimentação enteral, deve ser usada nutrição parenteral. Idealmente, deve ser iniciada NPT. Entretanto, se NPT não for possível, deve ser usada nutrição parenteral periférica até que a NPT (Capítulo 224) possa começar. Foram descritos

gastos de energia de 19 kcal/kg/dia com lesões cervicais altas a 35,8 kcal/kg/dia com lesões em T10 e abaixo. Um nível calórico de 80% da predição de Harris-Benedict deve ser usado para os pacientes tetraplégicos. A quantidade total predita por Harris-Benedict deve ser usada em pacientes com lesões da medula torácica e abaixo.

Outras Terapias

Pacientes com traumatismo raquimedular têm propensão a desenvolver úlceras de decúbito e feridas de pressão (Capítulo 24). Leitos cinéticos mecânicos, rolar como um tronco regularmente

(a cada 2 horas) e órteses acolchoadas são úteis para minimizar esta complicação. Órteses, fisioterapia e terapia ocupacional (para lesão da medula cervical) também são importantes para minimizar contraturas e começar o processo de reabilitação.

Prognóstico

Traumatismo Cranioencefálico

O mais útil indicador prognóstico após traumatismo cranioencefálico é o exame neurológico na avaliação inicial. Nos pacientes com traumatismo cranioencefálico grave, o escore inicial na Escala de Coma de Glasgow é o indicador prognóstico mais confiável. Quanto mais baixo o escore inicial na Escala de Coma de Glasgow, menos provável é que um paciente venha a ter recuperação neurológica ou funcional significativa. Após lesão cerebral traumática, 40% dos pacientes com um escore de 8 têm uma boa recuperação, *versus* apenas 7% quando o escore é de 3. Além disso, somente 27% dos pacientes com um escore de 3 sobrevivem, *versus* 88% dos pacientes com um escore de 8. Os pacientes nos quais o escore na Escala de Coma de Glasgow permanece o mesmo ou piora durante um período de 6 horas evoluem clinicamente pior do que aqueles cujo escore melhora. Estratificação prognóstica adicional após 24 horas pode ser baseada nas respostas pupilares, respostas motoras e idade (Capítulo 411).

Um traumatismo cranioencefálico subsequente antes da recuperação completa de um traumatismo cranioencefálico ainda que brando pode resultar na "síndrome de segundo impacto", que pode piorar o desfecho clínico. Quando observado (principalmente em crianças e adolescentes), o coma se desenvolve rapidamente depois da segunda lesão, muitas vezes em minutos. Há autorregulação diminuída, edema cerebral difuso e hipertensão intracraniana. A síndrome de segundo impacto é associada a alta mortalidade.

Traumatismo Raquimedular

No traumatismo raquimedular, o fato de a lesão ser completa ou incompleta é o preditor mais útil (Tabela 406-4). Um grau "A" ou déficit motor e sensitivo completo abaixo da lesão tem mau prognóstico. Se essa lesão persistir por 24 horas, há pouca probabilidade de recuperação significativa. Por outro lado, lesões parciais mesmo graves têm probabilidade mais alta de recuperação.

Tabela 406-4

Escala de deficiência da american spinal injury

GRAU	TIPO DE LESÃO	DEFINIÇÃO	PROBABILIDADE DE RECUPERAÇÃO*
A	Completo	Sem função sensorial ou motora abaixo da lesão	15,5% (cervical) e 7% (torácica)
B	Incompleto	Sensorial, mas sem função motora	47%
C	Incompleto	Alguma força motora (< 3)	84%
D	Incompleto	Força motora > 3	84%
E	Nenhum	Funções sensorial e motora normais	100%

*Dados a partir de Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J.* 2004;4:373-378.

Grau A

1. Stiell, I. G., Clement, C. M., Grimshaw, J., et al. Implementation of the Canadian C-Spine Rule: prospective 12 centre cluster randomised trial. *BMJ*. 2009; 339:b4146.
2. Wakai A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD001049.
3. CRASH Trial Collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at six months. *Lancet*. 2005; 365:1957–1959.
4. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD001048.
5. Hutchison, J. S., Ward, R. E., Lacroix, J., et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med*. 2008; 358:2447–2456.
6. SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007; 357:874–884.
7. Bracken, M. B., Shepard, M. J., Holford, T. R., et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA*. 1997; 277:1597–1604.
8. Christensen, P., Bazzocchi, G., Coggrave, M., et al. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord–injured patients. *Gastroenterology*. 2006; 131:738–747.

Leituras sugeridas

Gupta, R., Bathen, M. E., Smith, J. S., et al. Advances in the management of spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18:210–222. *Análise.*

Husson, E. C., Ribbers, G. M., Willemse-van Son, A. H., et al. Prognosis of six-month functioning after moderate to

severe traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *J Rehabil Med*. 2010; 42:425–436. *Escala de Coma de Glasgow, desvio da linha média e hematoma subdural previram os resultados.*

van Middendorp, J. J., Hosman, A. J., Donders, A. R., et al. A clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011; 377:1004–1010. *Idade, escores motores do quadríceps femoral (L3) e músculos gastrocsoleus (S1), e sensação de toque leve de dermátomos L3 e S1 caminhantes idependentes com uma precisão de previsão excelente.*

407

Lesões mecânicas e outras lesões da coluna, raízes nervosas e medula espinal

Richard L. Barbano

Definição

Distúrbios da coluna vertebral, raízes nervosas e medula espinal são motivos frequentes para o paciente visitar o médico. Muitos desses distúrbios inicialmente ou, eventualmente, envolvem mais de um elemento da coluna vertebral, raízes nervosas e medula espinal, podendo existir sobreposição nas manifestações fisiopatológicas e clínicas destas doenças.

A coluna é constituída por 30 vértebras: 7 cervicais (C), 12 torácicas (T), 5 lombares (L), 5 sacrais (S), e o cóccix (Fig. 407-1). A forma de cilindro ósseo das vértebras forma um círculo de proteção em torno da medula espinal, deixando espaço suficiente para permitir que a medula se mova dentro deste canal durante a flexão e extensão da coluna. Corpos vertebrais ajudam a sustentar o peso do corpo e fornecer a área de superfície para apoiar os discos intervertebrais, que amortecem a força axial ao longo da coluna. As articulações que se sobrepõem e vários conjuntos de ligamentos longitudinais dão a estabilidade da coluna vertebral nos seus vários graus de movimento. O forame posteriormente colocado permite a saída dos nervos espinais.

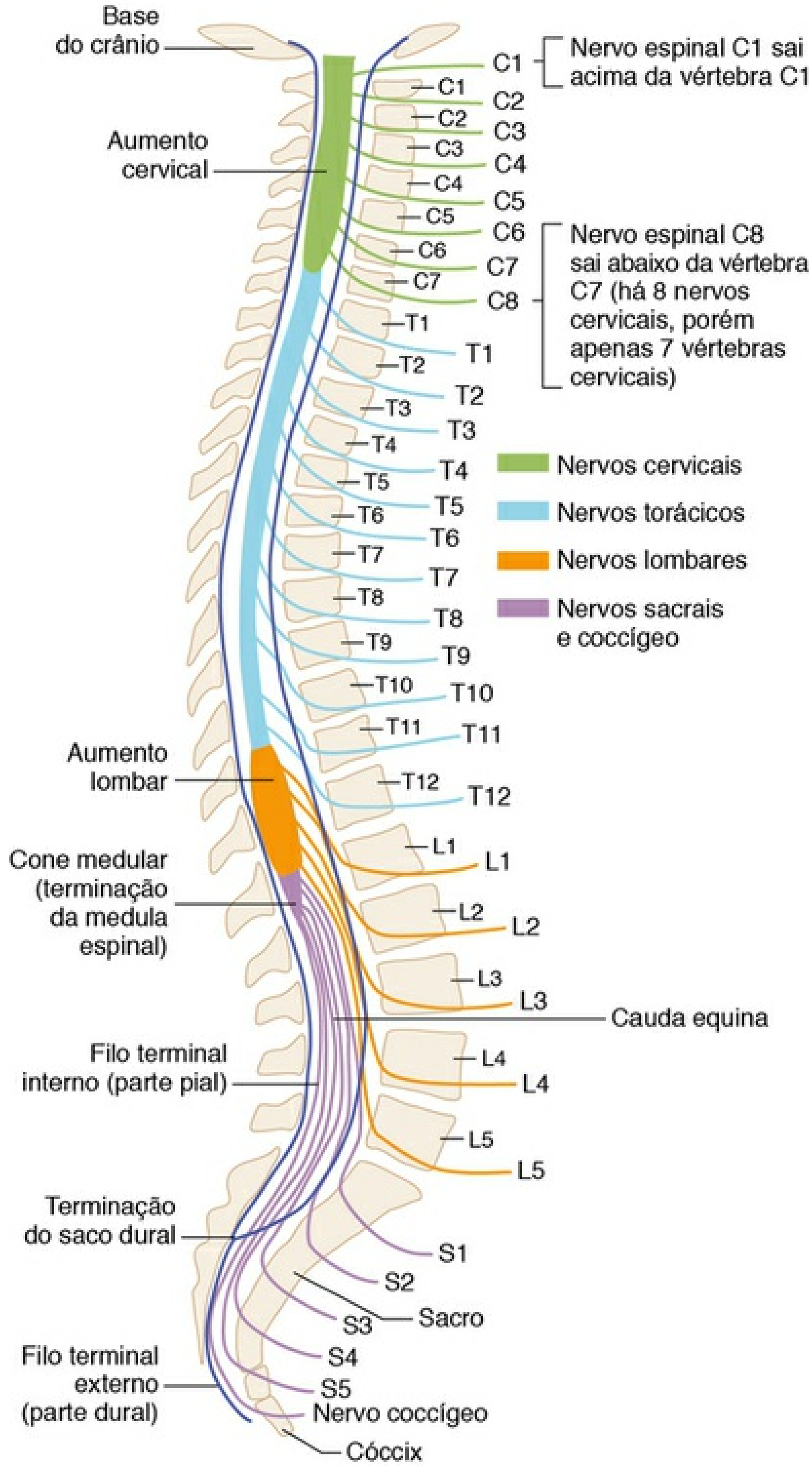

FIGURA 407-1 Anatomia da medula espinhal.

A medula espinal consiste de 31 segmentos da coluna vertebral, com mais um segmento de medula cervical (8) do que as vértebras, e cada um dá origem a um par bilateral de nervos espinais. Nervos espinais C1 a C7 saem do canal acima de seu correspondente corpo vertebral, o nervo C8 sai abaixo da vértebra C7, e subsequentes nervos inferiores também saem abaixo das vértebras numeradas. Os segmentos da própria coluna, no entanto, encontram-se progressivamente superiores às vértebras, de modo que a extremidade da medula espinal, o cone medular, em adultos é aproximadamente adjacente à vértebra L1. Os nervos espinais mais caudais formam a cauda equina no espaço subaracnoide dentro do canal espinal antes de saírem dos seus respectivos forames. A medula espinal não tem um diâmetro uniforme, os segmentos

cervical e lombar são mais largos em comparação com as áreas torácica e sacral inferior porque há aumento no número dos neurônios motores e sensoriais correspondentes aos membros superiores e inferiores ampliando o diâmetro da medula espinal nesses segmentos.

Os nervos espinais são formados pela união das raízes anteriores e posteriores da coluna vertebral, que, saem diretamente e entram na medula espinal. A raiz anterior origina-se das células do corno anterior da medula espinal suprindo as vias eferentes autonômicas e motoras. A raiz posterior principalmente deriva do gânglio da raiz dorsal e transmite sinais sensoriais aferentes (Fig. 407-2). A raiz sensorial é duas vezes a espessura da raiz motora e encontra-se em uma posição mais anterior e inferior ao passar pelo forame.

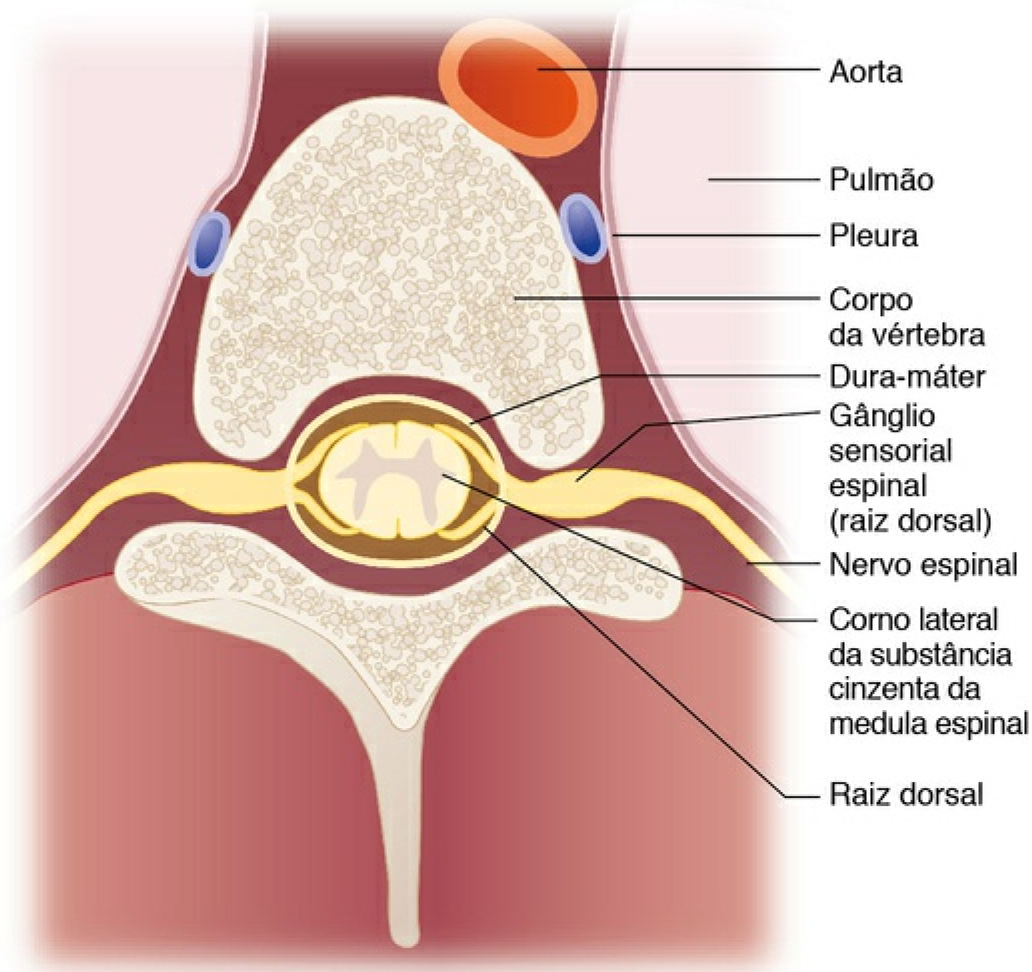

FIGURA 407-2 Anatomia da medula espinal: seção através de uma vértebra torácica.

Manifestações clínicas

Distúrbios da raiz nervosa espinal produzem sinais e sintomas do dermátomo correspondente ou miótomo. De longe, a queixa mais frequente é dor localizada no pescoço ou nas costas, mas o comprometimento das raízes nervosas ou da medula espinal pode causar sintomas, tais como sensações anormais ou de dor (parestesias ou disestesias), perda da sensibilidade, fraqueza e disfunção autonômica (mais comumente

incontinência fecal ou urinária).

Quando isso afeta um miótomo (o grupo dos músculos servidos por neurônios motores de um segmento da medula espinal; Fig. 407-3), o déficit motor associado a um distúrbio da raiz espinal é do tipo de *neurônio motor inferior*. Os achados típicos são fraqueza, hipotonia, reflexos diminuídos ou ausência de reflexos e, se a síndrome tem se mostrado persistente por pelo menos algumas semanas, atrofia com ou sem fasciculações. A sensação no nível da raiz é diminuída ou ausente em todas as modalidades, mas a sensação abaixo do nível da raiz afetada é intacta.

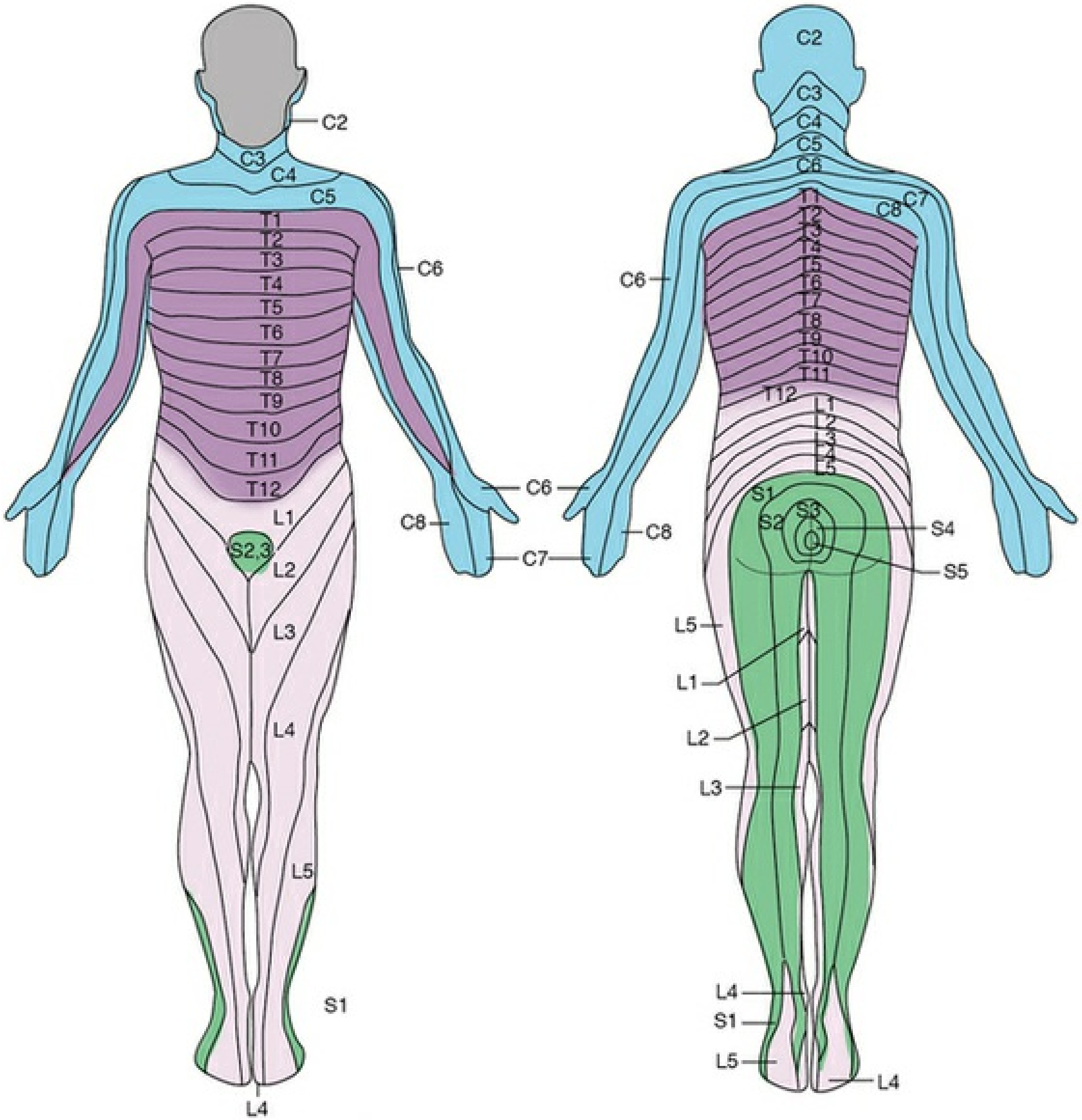

Níveis dos principais dermátomos

C5	Clavículas
C5,6,7	Parte laterais dos membros superiores
C8, T1	Lados mediais dos membros superiores
C6	Polegar
C6,7,8	Mão
C8	Anelar e dedos mínimos
T4	Nível dos mamilos
T10	Nível do umbigo
T12	Região inguinal ou da virilha
L1,2,3,4	Superfícies anterior e interna dos membros inferiores
L4,5 S1	Pé
L4	Lado medial do dedão do pé
S1,2, L5	Superfícies superior e externa dos membros inferiores
S1	Margem lateral do pé e dedo mínimo
S2,3,4	Períneo

FIGURA 407-3 Demarcação esquemática de níveis de dermátomos principais mostrados como segmentos distintos.
Há realmente uma considerável sobreposição entre quaisquer dois dermátomos adjacentes.

Por outro lado, distúrbios da medula espinal produzem um “nível” de alteração da sensibilidade abaixo do qual a sensibilidade é anormal e os déficts motores são do tipo do *neurônio motor superior*, com fraqueza sem atrofia (a não ser complicada por desuso), hipertonia e hiper-reflexia. No nível de uma lesão da medula espinal, os déficts motores podem ser do tipo neurônio motor inferior como os corpos de células do corno anterior ou fibras que saem são afetados; abaixo desse nível, uma síndrome do neurônio motor superior irá predominar. Como no AVE (Capítulo 414) e outras doenças do sistema nervoso central (Capítulo 195), a síndrome do neurônio motor superior pode não estar

presente na fase aguda da lesão da espinal e pode levar tempo para aparecer.

Diagnóstico

A história clínica pode ajudar a localizar os sintomas do paciente, especialmente queixas de dor e alterações sensoriais que podem existir na ausência de perda sensorial objetiva no exame da sensibilidade com leve toque, picada de agulha e estímulos de vibração. O exame neurológico deve incluir avaliação das funções sensoriais, motoras (Tabela 407-1) e dos reflexos (Tabela 407-2). As comparações cuidadosas de lado a lado podem ajudar a avaliar déficits sutis. Por exemplo, pacientes idosos frequentemente têm diminuição ou ausência de reflexos aquileus, de modo que a comparação contralateral é necessária. No entanto, todos os músculos recebem inervação de mais de uma raiz/nível da medula espinal, e todas as raízes enviam fibras para múltiplos músculos. O significado clínico desse padrão anatômico é que músculos individuais raramente são profundamente fracos, e os pacientes raramente relatam fraqueza muscular isolada em síndromes de envolvimento de uma única raiz. Da mesma forma, a sobreposição de dermátomos sensoriais (Fig. 407-3) explica por que demarcações agudas no exame sensorial raramente ocorrem.

Tabela 407-1

Teste do músculo essencial

RAIZ	MÚSCULOS	AÇÃO/TESTE
BRAÇO		
C5	Deltoide Infraspinatus	Abduz o braço Externamente gira o braço com o cotovelo flexionado
C6	Braquiorradial	Flexiona o cotovelo [juntamente com bíceps(C5-6)]
C7	Tríceps Extensor dos dedos	Estende o cotovelo Estende os dedos
C8	Flexor dos dedos Flexor longo do polegar	Flexiona os dedos (superficiais e profundos) Flexiona a falange distal do polegar
T1	Interósseos	Dedos abertos
PERNA		
L1-2	Ilíaco	Flexiona o quadril
L2-3	Adutor magno	Adutores de coxa (como parte do grupo adutor)
L3-4	Quadríceps	Estende o joelho
L4	Tibial anterior	Dorsiflexão do pé
L5	Extensor longo do hálux Extensor longo dos dedos	Extensão do dedão Extensão dos dedos
S1	Isquiotibiais Flexor longo do hálux	Flexiona o joelho Flexiona o dedão do pé (juntamente com a S2)

Tabela 407-2

Exame de reflexo essencial

REFLEXO	EFEITO	RAIZ/IMPLICAÇÃO
Reflexo mandibular	A mandíbula se fecha com toque na mandíbula levemente aberta	Nervo cranial V; implica lesão acima da coluna cervical
Bíceps	Toque do tendão: flexão do cotovelo	C5-6; nervo músculo- cutâneo
Braquiorradial	Toque do tendão sobre rádio distal com o cotovelo flexionado e pronação média: flexão de cotovelo	C5-6; nervo radial
Tríceps	Toque do tendão: extensão do cotovelo	C6 < C7
Flexão do dedo	Toque em dedos parcialmente flexionados: flexão dos dedos	C6-T1; quando hiperativo, pode implicar lesão acima da medula espinal cervical média
Patela	Toque da patela: contração do quadríceps (extensão do joelho)	L2-4
Aquiles	Toque no tendão de Aquiles: flexão plantar do pé	S1-2
Babinski	Arranhar a sola: flexão do dedão do pé	Extensão do dedão implica lesão da medula (ou cérebro) acima da L4
Reflexo anal	Arranhar o períneo: contração do esfíncter anal externo	Ausência de contração implica lesão da S2-4

Distúrbios da coluna

Dor Cervical e Lombar

Definição

A maioria das dores de pescoço e nas costas é *mecânica*, isto é, teoricamente tem origem em elementos estruturais da coluna, que são as vértebras, discos, ligamentos, tendões e músculos. A localização da dor é *axial*, o que significa que está localizado ao longo da coluna, ou *referida;* o termo *dor relatada pelo paciente* é por vezes utilizado quando a dor de uma lesão espinal é sentida pelo paciente em outro lugar, enquanto *dor referida* é muitas vezes usado para descrever a dor provocada por estruturas não espinais experimentada pelo paciente na área espinal. Se a dor segue uma distribuição dermatomal (raiz nervosa), ela é denominada *dor radicular*, que provavelmente envolve a raiz nervosa.

Epidemiologia

Dor no pescoço e nas costas é uma causa frequente de visitas ao médico de cuidados primários. Dor lombar é mais comum do que a dor no pescoço, mas ambas são comuns à coluna torácica, possivelmente devido à presença das costelas que limitam o movimento dessa região, é um local incomum de dor.

Na população geral, a incidência de dor no pescoço autorreferida é 213 a cada 1.000. A prevalência de aproximadamente 12 meses de qualquer dor é tipicamente entre 30% e 50%, e a dor grave o suficiente para limitar a atividade é entre 1,7% e 11,5%. A prevalência

é maior entre as mulheres. Os fatores de risco para dor no pescoço incluem fatores herdados, má saúde psicológica, e o uso de tabaco; a presença de degeneração do disco não é um fator significativo.

Mais de 70% das pessoas sentem dor lombar significativa o suficiente para inibir sua participação em atividades diárias em algum momento de sua vida. A mais alta prevalência está no grupo etário de 45 a 64 anos. Há menos relação com o sexo do que com o tabagismo com a dor no pescoço, mostrando que o tabagismo é um fator de risco associado. Fatores relacionados com o trabalho físico, tais como levantamento de peso, ficar por muito tempo sentado, torção repetitiva, aumentam o risco; estudos prospectivos mostram que as questões psicossociais, tais como a monotonia do trabalho e insatisfação no emprego também são os principais fatores predisponentes.

Fisiopatologia

Embora a impressão popular seja a de que o disco é a fonte da maioria das dores na coluna, estima-se que a doença de disco, como a protrusão, é responsável por apenas 5% de todos os problemas lombares. Alterações degenerativas são uma causa muito mais comum de dor na coluna aguda e crônica. Há uma predisposição genética para a degeneração do disco intervertebral, com estimativas de hereditariedade na faixa de 34% a 61%.

As alterações degenerativas podem resultar em *espondilose*, uma condição que inclui doença degenerativa do disco com abaulamento e ocasionalmente herniação. A condição é muitas vezes acompanhada pela formação de osteófitos, hipertrofia ligamentar e, às vezes, fratura de faceta e subluxação vertebral. Espondilose, uma consequência de doença do disco relacionada com a idade, é exemplificada pelo fato de que quase todos têm pelo menos osteófitos anteriores por volta dos 40 anos de idade, que não são necessariamente dolorosos. A espondilose provavelmente começa com a desidratação do disco relacionada com a idade e perda de elasticidade do anel fibroso. A tensão dos ligamentos longitudinais resulta na formação de osteófitos hipertróficos. O compromisso de fornecimento microvascular pode também contribuir. Eventualmente, as articulações podem montar uma sobre a outra, levando assim à instabilidade, à formação de mais osteófitos e inflamação das articulações sinoviais. Se houver fratura dos pares interarticulares, o termo *espondilose* é usado. A instabilidade adicional entre os segmentos intervertebrais leva à *espondilolistese,* em que um corpo vertebral se desloca sagitalmente em relação à sua vértebra adjacente. A espondilolistese é classificada pela quantidade de deslocamento, medida com filmes da coluna vertebral lateral de flexão e extensão.

A lesão em chicote, uma lesão de flexo-extensão aguda da coluna cervical, é comum após acidentes com veículos motorizados e outras situações de rápida desaceleração. Embora as manifestações específicas agudas e crônicas sejam controversas, a síndrome aguda é geralmente aceita como o resultado de uma irritação mecânica das estruturas sensíveis à dor na coluna cervical com ou sem lesão da raiz nervosa. Trauma mais grave pode causar fratura e instabilidade vertebral, que exigem uma avaliação cirúrgica rápida.

Manifestações clínicas

Dor aguda no pescoço e dor lombar são comumente limitadas à região axial, embora os sinais e sintomas radiculares possam ocorrer na presença de irritação da raiz. A dor radicular mais comum ocorre na distribuição de um dermátomo. Outros sinais radiculares e sintomas podem incluir disestesias ou perda sensorial do dermátomo afetado, diminuição da força nos músculos do miótomo afetado e diminuição dos reflexos. Achados de nervos cranianos, fraqueza difusa ao longo de um membro ou em mais de um membro, sintomas hemissensoriais, sintomas autonômicos e reflexos aumentados não são manifestações da doença de coluna e devem desencadear uma avaliação mais extensa para outras condições que afetam o cérebro ou tronco cerebral. Sintomas intestinais e da bexiga devem desencadear uma avaliação urgente de uma síndrome da cauda equina ou mielopatia (ver adiante).

Problemas de coluna agudos também podem causar dor reflexa ou relatada pelo paciente em outros locais de sua origem anatômica. Por exemplo, lombalgia mecânica pode incluir dor nas nádegas ou coxas, na maioria das vezes posteriormente e, ocasionalmente, na região do quadril, mas raramente abaixo do joelho. Mais comumente, entretanto, o termo *dor referida* denota a situação em que as outras estruturas, normalmente órgãos internos, enviam a dor para a coluna ou lombar. Áreas de dor referida normalmente compartilham a mesma origem embriológica e, durante o desenvolvimento, as mesmas vias sensoriais. A diferenciação de dor referida de dor localizada nas costas depende do histórico e do exame. Dor mecânica é muitas vezes agravada pelo movimento, tais como torção, inclinação da cabeça, extensão ou flexão, enquanto a dor referida tende a ser independente de tais atividades.

Distúrbios crônicos da coluna podem provocar dor crônica nas costas como complicação secundária. Por exemplo, a artropatia degenerativa crônica pode levar à escoliose lombar degenerativa com envolvimento secundário de estruturas neurais. Dor nas costas e radiculopatia são os sintomas mais evidentes, presentes em mais de 80% dos pacientes, mas os sintomas de claudicação neurogênica também se desenvolvem em cerca de 50% dos pacientes.

Diagnóstico

História e Exame Clínico

A história e o exame são essenciais para a avaliação inicial e a triagem dos pacientes com dor no pescoço e nas costas Os pacientes com os chamados sinais vermelhos (Tabela 407-3) merecem atenção especial, assim como qualquer paciente que desperta do sono por causa de dor ou apresenta dor constante ou sem relação com a posição, é progressiva e não remitente, ou é acompanhada por sinais ou sintomas de lesão sistêmica.

Tabela 407-3

"Bandeiras vermelhas" na avaliação da dor da coluna

Trauma significante recente ou trauma menor na idade de >50 anos
Perda de peso inexplicada
Febre inexplicada
Imunossupressão
Historia de câncer
Historia de cirurgia local anterior
Distúrbio sistêmico, distúrbio artrítico ou ósseo
Uso de drogas intravenosas
Uso prolongado de corticosteroides ou osteoporose
Idade >70 anos
Déficit focal neurológico com sintomas progressivos
Duração >6 semanas
Dor na espinha torácica

Modificado de Davis PC, Wippold FJ, Brunberg JA, et al. ACR Appropriateness Criteria on low back pain. *J Am Coll Radiol*. 2009;6:401-407.

Como parte da história de trauma do pescoço agudo, os protocolos de rastreamento bem estabelecidos, como a *Canadian C-spine Rule* e os Critérios NEXUS de baixo risco (Fig. 407-4) são formas validadas para detectar fratura da coluna cervical e para orientar a avaliação radiológica apropriada. Em tais casos, uma tomografia computadorizada (TC) da coluna cervical deve ser o teste de imagem de escolha.

O Algoritmo dos Critérios de Baixo Risco NEXUS (NLC) para triagem de lesões no pescoço

- Nenhuma sensibilidade na linha mediana posterior da coluna cervical – A sensibilidade na linha média óssea posterior da coluna espinal está presente se o paciente relatar dor à palpação da linha mediana posterior do pescoço desde a crista nucal até a proeminência das primeiras vértebras torácicas, ou se o paciente demonstrar dor com palpação direta de qualquer processo espinhoso cervical.
- Nenhuma evidência de intoxicação – Os pacientes devem ser considerados intoxicados se tiverem um dos seguintes itens: um histórico recente fornecido pelo paciente, ou uma observação de intoxicação ou ingestão de substância intoxicante, ou evidência de intoxicação no exame físico, tais como odor de álcool, fala arrastada, ataxia, dismetria ou outros achados cerebelares, ou qualquer comportamento compatível com a intoxicação. Os pacientes também devem ser considerados intoxicados se os testes das secreções corporais forem positivos para álcool e drogas que afetam os níveis de atenção.
- Um nível de alerta normal – Um nível de alerta alterado pode incluir os seguintes itens: escore de 14 ou menos na escala de coma de Glasgow; desorientação quanto à pessoa, lugar, tempo, ou eventos; incapacidade de recordar três objetos em cinco minutos; resposta tardia ou inapropriada a um estímulo externo; ou outros achados.
- Nenhum déficit neurológico focal – Um déficit neurológico focal é qualquer achado neurológico focal no exame motor ou sensorial.
- Não há lesões por distração dolorosas – Nenhuma definição precisa de lesão por distração dolorosa possível. Essa categoria inclui qualquer condição cogitada pelo médico que esteja produzindo dor suficiente para distrair o paciente de uma lesão secundária (pescoço). Tais lesões podem incluir, mas não estão limitadas a, qualquer fratura dos ossos longos; lesão visceral necessitando de consulta cirúrgica; uma grande laceração, lesão de desluvamento, ou lesão de esmagamento, queimaduras grandes, ou qualquer outra lesão que cause comprometimento funcional grave. Os médicos devem ainda classificar qualquer lesão como lesão por distração se cogitarem que ela tenha o potencial para comprometer a capacidade do paciente de perceber outras lesões.

FIGURA 407-4 Os critérios de baixo risco NEXUS (NLC) algoritmo para o rastreamento de lesões no pescoço. (Reproduzido de Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB, et al. Validade de um conjunto de critérios clínicos para afastar lesão da coluna cervical em pacientes com trauma contuso. Grupo de Estudos de Utilização de Radiografia -X de Emergência Nacional *N Engl J Med.* 2000;343:94-99.)

No exame clínico, a inspeção deve avaliar a evidência de trauma, perda muscular, fasciculações, eritema, erupções cutâneas e cicatrizes. Palpação é direcionada para áreas de um ponto de sensibilidade para regiões mais difusamente sensíveis, espasmo muscular e massas. Se a percussão leve do processo espinhoso provoca dor significativa, um processo focal, como fratura, neoplasia maligna (Capítulo 195), ou infecção (Capítulo 421), deve ser considerado, pois esse achado é incomum na dor de coluna típica mecânica. Finalmente, a amplitude ativa e a passiva dos movimentos de flexão, extensão, rotação e inclinação devem ser observadas. Muitos testes provocativos foram descritos para a avaliação de dor no pescoço e nas costas, mas poucos passaram por avaliação formal de sua precisão diagnóstica. Para dor no pescoço, a rotação contralateral do pescoço, com a extensão do braço e dedos (Vídeo 407-1) sugere envolvimento da raiz cervical, particularmente em combinação com outros testes provocativos, tais como a manobra Spurling, na qual a cabeça do paciente rotacionada em 45 graus para o lado

contralateral, com o pescoço em ligeira extensão para minimizar a abertura foraminal. Pressão descendente sobre a parte superior da cabeça pelo examinador irá reproduzir disestesias do braço (Vídeo 407-2). Testes provocativos também podem diminuir os sintomas. Por exemplo, no teste de distração cervical, as mãos do examinador são colocadas sob a mandíbula e occipital, puxar a cabeça suavemente para cima vai reduzir temporariamente ou aliviar os sintomas (Vídeo 407-3).

Para dor lombar, a elevação da perna estendida (Vídeo 407-4) tem sensibilidade de 0,85 para 0,91, mas uma especificidade de apenas 0,26 para 0,52 para o diagnóstico de ciática em função da hérnia de disco. O teste de levantamento reto da perna contralateral ao membro com sintoma (Vídeo 407-5) tem uma sensibilidade mais baixa de 0,23 a 0,34, mas uma especificidade muito mais alta de 0,86 a 0,90. A elevação da perna estendida sentada (Vídeo 407-6) pode ser usada para confirmação de irritação da raiz quando o ângulo perna-coluna vertebral é aumentado em 90 graus. Um resultado negativo da elevação da perna estendida na avaliação da elevação da perna estendida sugere a possibilidade de um componente não orgânico, embora uma alteração mecânica da zona de saída da raiz nesta posição deve também ser considerada.

Testes Auxiliares

Para dor no pescoço (Fig. 407-5), a radiografia simples e TC, que são as bases de imagem da coluna cervical, permitem uma visão adequada das estruturas ósseas. A ressonância magnética (RM) substituiu em grande parte a mielografia, que ainda é usada ocasionalmente para fornecer informações sobre a medula espinal e raízes nervosas. No entanto, a ressonância magnética com anormalidades é comum e pode ter uma alta taxa de falso-positivos; por exemplo, de 12% a 17% dos pacientes com menos de 30 anos e 86% a 89% dos pacientes de 60 anos de idade têm degeneração de disco, evidenciado pela perda de intensidade de sinal, protrusão de disco, estreitamento do espaço do disco, ou estenose foraminal. A discografia cervical também tem uma alta taxa de falso-positivos e não pode ser recomendada como exame diagnóstico na avaliação de dor no pescoço.

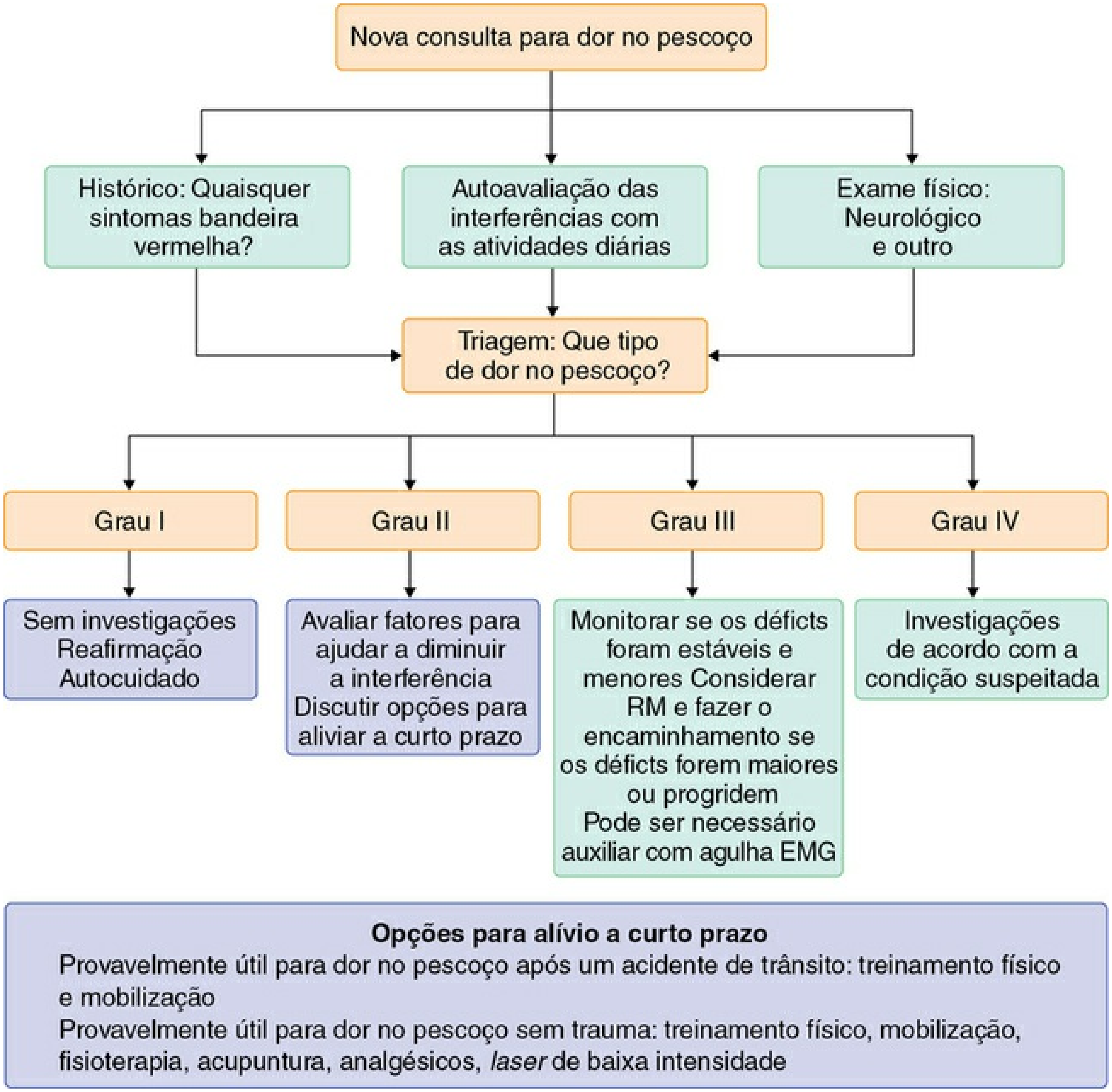

FIGURA 407-5 Abordagem do surgimento de dores no pescoço. (Modificado de Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, et al. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Dos conceitos e achados a recomendações. *Espinha*. 2008;33:S199-S213.)

Dor lombar aguda não complicada, com ou sem radiculopatia, geralmente é autolimitada, e estudos de imagem são desnecessários, a menos que qualquer dos sinais vermelhos (Tabela 407-3) estejam presentes.[1] Para trauma, osteoporose, ou em pacientes com mais de

70 anos de idade, a radiografia simples *pode* ser suficiente se os resultados forem normais e nenhuma outra anormalidade esteja presente. Caso contrário, com poucas exceções, a RM é o teste de escolha dada a sua superioridade na avaliação de estruturas de tecido mole e sua ausência de exposição à radiação. Cuidados devem ser tomados, no entanto, para assegurar a correlação com a síndrome clínica porque 28% dos voluntários assintomáticos com uma média de idade de 42 anos têm discos herniados, 52% têm discos abaulados e 14% têm lesões anulares. A porcentagem de anormalidades de imagem aumenta ainda mais em voluntários assintomáticos com mais de

60 anos de idade; 57% apresentam *scans* significativamente anormais, com 36%

mostrando discos herniados e perto de 98% apresentam degeneração do disco. Anormalidades da placa terminal Modic, anterolistese e extrusão do disco são mais fortemente associadas à dor lombar do que é a degeneração de disco, sem alterações na placa terminal. Situações em que o uso de imagem alternativa deve ser considerada incluem a espondilose e fratura de estresse, para os quais a cintilografia óssea com tomografia computadorizada com emissão de fóton único é mais sensível do que a RM. A TC também pode ser útil quando a RM é contraindicada ou para avaliar a escoliose, integridade do enxerto ósseo, fusão cirúrgica e implante. Para dor nas costas e pescoço que persiste por 6 semanas, os testes eletrodiagnósticos podem demonstrar comprometimento da função da raiz espinal, mas geralmente não são úteis na dor da coluna axial sem sintomas neurológicos

Diagnóstico Diferencial

A dor mecânica ou idiopática explica até 97% dos casos de dor no pescoço (Tabela 407-4) e dor lombar (Tabela 407-5); o restante, 3%, é de origem não mecânica e inclui dor referida e outras condições. Dor no pescoço mecânica aguda é mais frequentemente causada por uma tensão do pescoço, um núcleo pulposo herniado, ou lesão em chicote; dor de início insidioso, osteoartrite e mielopatia são a principal causa. Para dor nas costas, distensão muscular e um núcleo pulposo herniado são causas agudas; causas insidiosas incluem osteoartrite, estenose espinal, espondilolistese e escoliose. Questões sobre os sinais vermelhos irão identificar causas graves e não mecânicas de dor cervical e dorsalgia (Tabela 407-6).

Tabela 407-4

Dor mecânica do pescoço

	TENSÃO NO PESCOÇO	NÚCLEO PULPOSO HERNIADO	OSTEOARTRITE	MIELOPATIA	EM CHICOTE
Idade (anos)	20-40	30-50	>50	>60	30-40
Local da dor	Pescoço	Braço	Pescoço	Braço/perna	Pescoço
Início	Aguda	Aguda	Insidiosa	Insidiosa	Aguda
Flexão	+	+	−	−	+
Extensão	−	+/−	+	+	+
Radiografia simples	−	−	+	+	−

+ = presente; − = ausente.

De Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Dor no Pescoço: Diagnóstico Médico e Tratamento Abrangente.* Philadelphia: WB Saunders; 1996.

Tabela 407-5

Dor lombar mecânica

	TENSÃO MUSCULAR	NÚCLEO PULPOSO HERNIADO	OSTEO-ARTRITE	ESTENOSE ESPINAL	ESPONDI-LOLISTESE	ESCOLIOSE
Idade (anos)	20-40	30-50	>50	>60	20	30
Local-padrão da dor	Costas (unilateral)	Costas (unilateral)	Costas (unilateral)	Perna (bilateral)	Dorso	Dorso
Início	Aguda	Aguda (episódios anteriores)	Insidiosa	Insidiosa	Insidiosa	Insidiosa
Em pé	↑	↓	↑	↑	↑	↑
Sentado	↓	↑	↓	↓	↓	↓
Curvado	↑	↑	↓	↓	↑	↑
Perna reta	−	+	−	+ (estresse)	−	−
Radiografia simples	−	−	+	+	+	+

De Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Low Back Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management,* 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders; 1995.

Tabela 407-6

Diagnóstico diferencial de causas orgânicas da dor lombar[*]

DOR LOMBAR MECÂNICA OU NA PERNA (97%)[†]	CONDIÇÕES ESPINAIS NÃO MECÂNICAS (~1%)[‡]	DOENÇA VISCERAL (2%)
Tensão lombar, entorse (70%)[§] Processos degenerativos dos discos e facetas, geralmente relacionados com a idade (10%) *Disco herniado* (4%) *Estenose espinal* (3%) Fratura de compressão osteoporótica (4%) Espondilolistese (2%) Fratura traumática (<1%) Doença congênita (<1%) Cifose grave Escoliose grave Vértebras de transição Espondilólise[‖] Ruptura interna do disco ou dor nas costas discogênica baixa[¶] Instabilidade presumida[**] Outras anomalias estruturais	Neoplasia (0,7%) Mieloma múltiplo Carcinoma Metastático Linfoma e leucemia Tumores da Coluna Tumores retroperitoniais Tumores vertebrais primários Infecção (0,1%) Osteomielite Discite séptica Abscesso paraespinal Abscesso epidural ou subdural Herpes-zóster Artrite inflamatória (frequentemente associada a HLA-B27) (0,3%) Espondilite anquilosante Artrite reumatoide Espondilite psoriática Síndrome de Reiter Doença inflamatória intestinal Aracnoidite Doença de Scheuermann (osteocondrose)	Doença dos órgãos pélvicos Prostatite Endometriose Doença inflamatória pélvica crônica Doença Renal Nefrolitíase Pielonefrite Abcesso perinéfrico Aneurisma aórtico Doença gastrointestinal Pancreatite Colecistite Úlcera penetrante Doença pericárdica ou cardíaca Doença pulmonar ou pleural

[*]Os valores entre parênteses indicam os percentuais estimados de pacientes com estas condições entre todos os pacientes adultos com lombalgia na atenção primária, excluindo causas não orgânicas, tais como reação de conversão, psicose, distúrbios relacionados com o litígio, simulação e abuso de substâncias. Os diagnósticos em itálico frequentemente são associados a dor na perna neurogênica. Porcentagens podem variar substancialmente de acordo com características demográficas ou padrões de referência em prática. Por exemplo, estenose do canal vertebral e osteoporose vão ser mais comuns em pacientes geriátricos, infecções da coluna vertebral em usuários de drogas injetáveis, e assim por diante.

[†]O termo *mecânico* é utilizado para designar uma anormalidade anatômica ou funcional sem uma doença subjacente maligna, neoplásica ou inflamatória. Aproximadamente 2% dos casos de lombalgia mecânica ou dor nas pernas são responsáveis pela espondilólise, ruptura de disco interna, ou dor nas costas discogênica baixa e instabilidade presumida.

[‡]Doença de Scheuermann e doença óssea de Paget provavelmente representam menos de 0,1% de condições da coluna vertebral não mecânicas.

[§]Estiramento e entorse são termos inespecíficos sem confirmação pato anatômica. Dor lombar idiopática pode ser um termo preferível.

[||]Espondilólise é tão comum em pessoas assintomáticas como naqueles com dor lombar, e seu papel em causar a dor lombar permanece ambíguo.

[¶]Ruptura interna do disco é diagnosticada por discografia provocativa (injeção de contraste em um disco degenerado, com avaliação da dor no momento da injeção). No entanto, muitas vezes a discografia provoca dor em adultos sintomáticos, e a condição de muitos pacientes com discogramas positivos melhora espontaneamente. A importância clínica e manejo adequado dessa condição ainda não estão claros. Dor nas costas discogênica baixa é usado mais ou menos como sinônimo de ruptura interna do disco.

[**]Instabilidade presumida é vagamente definida como mais de 10 graus de angulação ou 4 mm de deslocamento vertical em flexão lateral e radiografias de extensão. No entanto, os critérios diagnósticos, história natural e indicações cirúrgicas permanecem controversos.

De Deyo RA, Weinstein JN. Dor lombar. *N Engl J Med.* 2001;344:363-370.

Estruturas abdominal e pélvica podem provocar dor *na* a parte baixa das costas (dor referida). Os aneurismas da aorta abdominal (Capítulo 78) podem se apresentar com uma dor lombar do meio para baixo que pode se irradiar para os quadris eface anterior das coxas. Colecistite (Capítulo 158) pode causar dor na região torácica média; doença pancreática (Capítulo 146) pode causar dor na região L1; e diverticulites (Capítulo 144) no quadrante inferior esquerdo pode causar dor lombar difusa. Distúrbios geniturinários (Capítulo 128) podem causar dor referida em cólica para flancos e ângulo costovertebral. Distúrbios da bexiga (Capítulo 125) podem ocasionalmente enviar dor para a área sacral, assim como problemas de próstata (Capítulo 131). Doenças pélvicas em mulheres que podem causar dor lombar referida incluem endometriose (Capítulo 244), gravidez ectópica e doença inflamatória pélvica (Caps. 307 e 326). A maioria desses distúrbios tem sinais e sintomas adicionais para auxiliar no diagnóstico.

Isquemia miocárdica (Capítulo 71) pode estar associada a dor no pescoço anterior, embora menos comumente do que com braço esquerdo ou dor no maxilar. Dissecções arteriais (Capítulo 78) são mais comumente associadas a dor no pescoço, por exemplo, até 20% dos pacientes com dissecções da carótida se queixam de dor anterolateral, e cerca de 80% dos pacientes com dissecções vertebrais apresentam dor posterior ou occipital. Pacientes com dissecções arteriais frequentemente, mas não necessariamente apresentam sinais e sintomas de acidente vascular encefálico (Capítulo 414). Doenças do esôfago (Capítulo 140) e lesões de massa de garganta (Caps. 196 e 437) também podem

apresentar-se como dor no pescoço.

A dor aguda da coluna pode preceder o exantema em herpes-zóster (Capítulo 383) ou pode ser vista nas crises vaso-oclusivas da anemia falciforme (Capítulo 166). As infecções de disco (Capítulo 421) causam dor lombar aguda que piora com o movimento. Aracnoidite (Capítulo 420), um processo inflamatório do espaço aracnoide, podem causar dor lombar crônica, difusa, frequentemente após a introdução de substâncias estranhas ou manipulação do espaço intratecal. Finalmente, 20% a 50% dos pacientes com depressão (Capítulo 404) irão se queixar de dor lombar que geralmente é difusa e descrita em termos emocionalmente carregados. Queixas de dor lombar também são comuns em pacientes que simulam doença.

Tratamento Rx

As opções de tratamento variam de acordo com a gravidade da dor, presença de sinais ou sintomas radiculares e qualquer doença subjacente. *A dor cervical aguda não traumática* é comum e normalmente benigna. Os tratamentos incluem anti-inflamatórios não hormonais (AINHs, por exemplo, ibuprofeno 600 mg 3 vezes/dia durante duas semanas), atividade física e fisioterapia.[2] O baixo risco de infarto do miocárdio ou sangramento gastrointestinal superior, de AINHs deve ser pesado contra o alívio da dor e a relativa benignidade da condição. Quiropraxia é benéfica, mas tem a complicação rara de AVE de circulação posterior de dissecção arterial, especialmente em pacientes com menos de 45 anos de idade. Terapia com *laser* de baixo nível[3] e acupuntura[4] também são benéficos a curto prazo. Colares cervicais e tração não têm benefício estabelecido. Mesmo na ausência de dor radicular, a intervenção cirúrgica para dor no pescoço é indicada em casos de instabilidade vertebral, tais como a causada pela fratura ou luxação. A cirurgia, incluindo a fusão, pode ser necessária para a estabilização após a cirurgia para lesões, tais como tumores, infecções ou hemorragias. Para dor no pescoço que é acompanhada por sinais ou sintomas de radiculopatia, a cirurgia deve ser considerada, mas geralmente não é a terapia inicial (ver adiante). Se uma lesão da coluna cervical está causando compressão da medula espinal, a avaliação para uma possível cirurgia de emergência é indicada (ver adiante).

Como *dor lombar aguda* é geralmente benigna, a terapia invasiva deve ser evitada nos primeiros 3 meses. O tratamento conservador inclui AINHs (p. ex., ibuprofeno 600 mg 3 vezes/dia, se necessário) e atividade física controlada; o repouso restrito ao leito por mais de 2 dias não é melhor do que a restrição da atividade física.[5] Outras opções incluem calor local e massagem. A manipulação espinal, terapia de exercícios, yoga, acupuntura, e a terapia cognitivo-comportamental são moderadamente eficazes.[6]

Para *dor lombar persistente, não radicular* exercícios e a terapia cognitivo-comportamental são recomendados. Proloterapia, em que um irritante leve é injetado em um tendão ou ligamento para aumentar o fluxo sanguíneo e para promover a cicatrização, e injeções na articulação facetária podem ser úteis, mas injeções intradiscais de esteroides e termocoagulação por radiofrequência intradiscal percutânea não são eficazes.[7] Quando a dor lombar não radicular persistente é

acompanhada por alterações degenerativas associadas da coluna, fusão cirúrgica é benéfica, mas não superior à reabilitação interdisciplinar.

A cirurgia é indicada para instabilidade da coluna, déficits neurológicos progressivos, ou dor radicular grave que persiste por mais de 3 meses apesar de terapia conservadora,[8] especialmente em pacientes com estenose canal vertebral e discos herniados. Quando alterações degenerativas levam à escoliose lombar com ou sem sinais neurológicos, cirurgia descompressiva, com ou sem fusão, parece eficaz para pelo menos 5 anos para a maioria dos pacientes. Na maioria dos distúrbios focais, a cirurgia para remover a pressão do material do disco de estruturas sensíveis à dor pode ser considerada; técnicas incluem cirurgia aberta, a *laser*, e abordagens de microdiscectomia, com poucas evidências que favoreçam uma opção ou outra.

Prognóstico

Entre 50% e 85% dos pacientes que apresentam dor no pescoço que persiste por mais de 1 dia relatam a recorrência dos sintomas no acompanhamento de 1a 5 anos. Pacientes com menos de

45 anos têm menos recorrência, e os pacientes com idade de 45 a 59 anos têm maior risco. Lesão ou dor cervical, dor lombar coexistente, e mau estado geral de saúde são fatores de risco para a recorrência.

Dor na coluna mecânica, mesmo com sintomas radiculares, resolve sem intervenção específica no prazo de 30 dias em muitos pacientes e em 3 meses em 90% dos pacientes. A recorrência é frequente, no entanto, especialmente em pacientes com espondilose, porque o processo subjacente persiste e a degeneração futura dos elementos espinais pode ser esperada.

A incapacidade a longo prazo é mais comum com a obesidade, baixa escolaridade, tabagismo, altos níveis de dor no início, tendência à somatização, insatisfação no trabalho, falta de disponibilidade de emprego de função leve, e a necessidade de realizar esforço físico significativo no trabalho. Os fatores mais fortes que afetam o resultado são psicológicos, especialmente preocupação, esquiva por medo, raiva e frustração.

Estenose do Canal Vertebral

Definição

Estenose do canal vertebral, que é o estreitamento do canal vertebral, resulta na compressão das estruturas neurais nas regiões cervical, onde o diâmetro da medula espinal é maior, e lombar. Os sinais e sintomas de estenose espinal são relacionados com esses níveis. Na região lombar, L4-5 é o nível mais comum de estenose, seguido por L3-4 e L5-S1.

Epidemiologia

A incidência anual de estenose espinal nos Estados Unidos é de cerca de 1 a 2 por 100.000 para a região cervical e 5 por 100.000 para a região lombar. Estenose espinal costuma

coexistir nas regiões cervical e lombar, e a incidência é mais alta em pacientes que apresentam maior alteração degenerativa da anatomia.

Fisiopatologia

Estenose primária do canal vertebral é decorrente de um estreitamento congênito do mesmo. As causas de estenose secundária incluem condições crônicas degenerativas, como espondilose e espessamento do ligamento amarelo e neoplasia longitudinal posterior, osteomielite e artrite reumatoide. Em pacientes que recebem corticosteroides a longo prazo, a lipomatose epidural é uma causa predominantemente no nível torácico.

Na estenose do canal vertebral cervical, pode ocorrer mielopatia consequente da compressão das veias que drenam o canal, levando à estase capilar e edema, que resultam em comprometimento adicional da medula espinal. Se a artéria espinal também é ocluída intermitentemente ou cronicamente, desenvolve-se gliose isquêmica. A própria coluna pode ser compressiva e uma lesão dinâmica pode ocorrer durante a flexão e extensão, especialmente em doenças degenerativas crônicas associadas com espessamento e desvio do ligamento amarelo. Trauma superposto, como em flexão-extensão grave de lesão em chicote ou quedas, pode causar a síndrome da medula central (ver adiante, Distúrbios da Medula Espinal).

Manifestações clínicas

Estenose cervical, que geralmente resulta de espondilose (mielopatia cervical espondilótica) e alterações degenerativas da coluna vertebral superposta a estenose congênita, pode se manifestar em uma série de maneiras. No nível C5-8, tanto a medula quanto as raízes estão envolvidos, e os pacientes desenvolvem achados do neurônio motor inferior nos membros superiores e sinais do neurônio motor superior nas pernas; o resultado é o início lento da atrofia indolor dos músculos das mãos enfraquecidos, acompanhada por anormalidades da marcha. Acima do nível de C5, os braços podem se tornar insensíveis e desordenados, mas há pouca atrofia. Problemas de marcha são frequentemente descritos como rigidez da perna, peso, ou falta de coordenação, e os pacientes podem se queixar de quedas e medo de queda, dificuldade de deambulação em superfícies irregulares, e a necessidade de cuidar por onde estão andando. Em geral, a dor no pescoço não é uma queixa tão proeminente como uma dor lombar na estenose do canal lombar, mas a dor radicular ocorre em cerca de um terço dos pacientes. No exame, um sinal de Lhermitte, que é um formigamento semelhante a um choque que viaja pela coluna com a flexão do pescoço ou menos comumente com a extensão, pode ser obtido. A sensibilidade ao exame neurológico, muitas vezes, é diminuída nas mãos, mas este achado pode ser desigual e não bem demarcado. O aumento do tônus muscular vai predominar nas pernas, e os reflexos provavelmente serão aumentados; o sinal de Babinski frequentemente está presente. A postura e marcha podem ser de base ampla, com passos lentos, curtos. O sinal de Romberg pode estar presente.

A estenose do canal lombar pode se apresentar com sinais intermitentes ou persistentes e sintomas referentes à medula e raízes; dor axial no pescoço ou nas costas está quase sempre presente. A dor pode se irradiar em um padrão pseudoradicular da

região lombar para a região glútea, virilha, na porção proximal de um ou ambos os membros inferiores, mas a dor raramente irradia distal ao joelho, a menos que ocorra o envolvimento da raiz espinal. A claudicação neurogênica lombar é talvez a mais específica; os sintomas são precipitados por efeitos compressivos na cauda equina e raízes na saída da coluna vertebral, sendo caracterizados por aumento da parestesia da perna e fraqueza quando o paciente permanece de pé e a gravidade aumenta a compressão no segmento do canal vertebral estreitado. Em oposição à claudicação vascular (Capítulo 79), os sintomas ocorrem mesmo em repouso e podem ser aliviados apenas flexionando anteriormente o tronco ou sentado; o paciente caracteristicamente irá relatar uma melhor capacidade de andar se ficar com o tronco fletido. Outras características que sugerem a claudicação neurogênica, em vez de claudicação vascular incluem dor nas costas, parestesias, torpor, fraqueza, e maior presença de sintomas após a mudança de posição (de segundos a 1 a 2 minutos em claudicação vascular mas 2 a 20 minutos em claudicação neurogênica).

Diagnóstico

A RM pode localizar e quantificar a gravidade da estenose. O diâmetro normal do canal lombar é de aproximadamente 22 a 25 mm, estenose lombar relativa é de 10 a 12 mm de diâmetro, e um diâmetro de menos de 10 mm é considerado estenose absoluta. A RM também pode identificar qualquer comorbidade da doença da coluna vertebral, como alterações degenerativas e espondilolistese. No entanto, a mielotomografia, que fornece os detalhes necessários para o tratamento cirúrgico, é outra alternativa. A eletromiografia (EMG) geralmente não é útil no diagnóstico de estenose espinal, exceto na avaliação de comorbidades, como a radiculopatia localizada, que pode ser importante para o planejamento cirúrgico, bem como para a detecção de outros distúrbios potencialmente significativos, tais como polineuropatia.

O diagnóstico diferencial de estenose espinal lombar inclui a claudicação vascular de doença vascular periférica (Capítulo 79) e aneurisma da aorta abdominal (Capítulo 78). Os sintomas de claudicação vascular são dependentes de atividade, diferentemente da dependência de posicionamento da estenose canal vertebral. Outras condições que podem simular estenose lombar incluem radiculopatia ou prolapso do disco, polineuropatia, medula presa e espinha bífida. Pelo fato de que a estenose cervical pode causar ambos, sintomas de braços e pernas, o diagnóstico diferencial também inclui a esclerose múltipla (Capítulo 419), siringomielia (Capítulo 426), malformação de Arnold-Chiari (Capítulo 426), doença cerebrovascular (Caps. 414 e 415), hidrocefalia de pressão normal (Capítulo 195) e distúrbios neuromotores (Capítulo 418).

Tratamento Rx

A estenose do canal vretebral não é necessariamente uma indicação para cirurgia. Terapia conservadora com AINHs (p. ex., ibuprofeno ou acetaminofeno 600 mg 3 vezes/dia ou acetaminofeno 650 mg a cada 6 horas conforme a necessidade), relaxantes musculares, fisioterapia e um colar cervical duro podem ajudar a muitos

pacientes. No entanto, a cirurgia deve ser considerada em pacientes com sintomas graves e sinais de mielopatia progressiva. Laminectomia descompressiva, com ou sem fusão, é superior à terapia não cirúrgica para a melhora da dor e função, por no mínimo um ano, em pacientes com estenose do canal lombar.[9]

Prognóstico

Porque a estenose do canal vertebral é geralmente degenerativa, ela é uma condição lentamente progressiva. Após os sintomas se desenvolverem e a condição afetar a qualidade de vida, a cirurgia descompressiva deve ser considerada. Por ser uma doença progressiva, a cirurgia não promove a cura permanente, e os sintomas costumam recidivar.

Distúrbios das raizes nervosas

Definição

Distúrbios da raiz nervosa, denominado radiculopatia, levam a sintomas atribuíveis a um dermátomo ou miótomo. Tanto a raiz ventral (anterior, motor) quanto a raiz posterior, (dorsal, sensorial) podem estar envolvidas de forma independente ou após elas se unirem para formar o nervo espinal. Os sintomas seguirão a localização anatômica. Devido a raiz ter que atravessar o forame vertebral, ela é propensa a distúrbios da coluna nesses locais. *A ciática,* que é um termo comumente usado e mal definido, frequentemente tem conotação de dor lombar com radiação para dentro do membro ipsilateral, assim, o que significa dor que irradia ao longo do nervo ciático, que anatomicamente contém fibras que se originam nas raízes L4-S2. A *síndrome da cauda equina* resulta de doença que envolve as raízes dos níveis das colunas vertebrais lombar e sacral, enquanto atravessam no interior do canal vertebral em seu caminho para sair abaixo de seus respectivos corpos vertebrais.

Fisiopatologia

Irritação da raiz nervosa sensorial espinal ou gânglio da raiz dorsal causa sintomas referentes à dermátomo. Disestesias espontâneas são a hipótese de que resultam de tecido ectópico do nervo lesionado; a sensibilização do nervo lesionado leva a disestesias evocadas táteis na mesma distribuição. A compressão mecânica do nervo contribui para a síndrome. Além disso, citocinas inflamatórias vazam do núcleo pulposo para o espaço epidural, onde resultam em edema endoneural e dor. As citocinas pró-inflamatórias, fator-α de necrose tumoral é um provável contribuinte principal. A ruptura do núcleo pulposo libera fosfolipase A_2, que desempenha também um papel importante no processo inflamatório. O processo inflamatório pode causar dor, mesmo na ausência de compressão da raiz franca.

Raiz nervosa sai através do forame intervertebral, onde está sujeita à compressão e lesão. A porção proximal da raiz nervosa tem uma pequena região da diminuição do suprimento vascular, onde é especialmente propensa a edema, o qual pode exacerbar o

efeito da lesão original O tratamento desse edema é um dos potenciais efeitos terapêuticos de infiltrações com corticoides. A raiz S1 é a mais suscetível à lesão no forame porque ela é o nervo espinal de maior diâmetro e sai através do forame lombar mais estreito. Além disso, porque ela se desloca inferiormente a partir do nível da medula espinal S1 para passar para fora do forame sob o corpo vertebral S1, ela passa através da parte superior, mais estreita do forame. A localização superior da raiz sensorial sobre estes nervos pode ser responsável pela predominância inicial de sintomas sensoriais *versus* os sintomas motores.

Manifestações clínicas

Os sintomas de radiculopatia dependem da raiz afetada. O envolvimento da raiz é provável se a dor se irradia além do ombro ou joelho Na região torácica, o envolvimento da raiz geralmente produz sintomas que "envolvem" o tronco. Dor radicular é muitas vezes agravada por atividades que aumentam a pressão na coluna, tais como tosse, espirros, esforço e outras manobras de Valsalva. As características da dor variam, mas, quando elas são exacerbadas por tais provocações, são frequentemente descritas como agudas, penetrantes, elétricas e formigamento. Quando relatam os sintomas, os pacientes podem apontar ou massagear o dermátomo distal, onde eles estão enfrentando o desconforto (dor relatada pelo paciente). Os pacientes também podem relatar posições específicas que aumentam ou diminuem a dor, como, por exemplo, sentar muitas vezes piora a dor lombar aguda da herniação de disco, e extensão do pescoço pode produzir dor que irradia na herniação de disco cervical ou outros processos que estreitam o forame.

É raro que os pacientes de forma espontânea observem anestesia, mas muitas vezes notam disestesia na radiculopatia, mesmo na ausência de dor na coluna. A localização dessas disestesias frequentemente segue o dermátomo, mas também podem ser descritas difusamente pelo paciente. Da mesma forma, as queixas de fraqueza podem ser difíceis de isolar para um músculo particular, no entanto, existem exceções, como quando o paciente se queixa de fraqueza em pegar objetos ou queda do pé.

No exame, o teste comparando a força lado a lado dos músculos específicos (Tabela 401-1) pode ajudar a identificar uma leve fraqueza. Fraqueza leve também pode ser identificada através da avaliação da variação para pronador nos braços ou pedindo-se aos pacientes para caminhar sobre os dedos dos pés, caminhar sobre os calcanhares e fazer curvas rasas dos joelhos em cada perna de forma independente. Exame da sensibilidade deve testar todas as distribuições das raízes pontencialmente comprometidas; o estímulo doloroso é muitas vezes suficiente, e é útil pedir ao paciente para comunicar anormalidades, não apenas hipoestesia franca. Hiper-reflexia nos braços não é esperada em um distúrbio do nervo espinal e, se sem explicação, deve ser investigada mais atentamente para uma lesão da medula espinal ou cérebro (Capítulo 406). Os pacientes que têm mais de 65 anos de idade ou que têm uma neuropatia periférica (Capítulo 428) podem ter reduzido ou mesmo ausência de reflexos aquileus.

A síndrome da cauda equina se manifesta como unilateral ou bilateral, fraqueza nas

pernas, anestesia em sela, disfunção urinária com hesitação ou retenção, e, menos comumente, disfunção intestinal. Dependendo da causa, frequentemente acompanhado por dor lombar. A síndrome pode ser acompanhada por intensa dor ciática, que pode ser unilateral ou bilateral, mas também envolvem dor perineal. A fraqueza dos membros inferiores, que pode ser assimétrica, é do tipo de neurônio motor inferior. As principais causas da síndrome da cauda equina incluem hérnia de disco lombar, neoplasia e a estenose canal lombar.

Diagnóstico

A história e o exame físico são semelhantes para a avaliação de dor cervical e dorsalgia (ver anteriormente), com especial ênfase na procura de evidências de envolvimento da raiz nervosa.

O paciente deve ser questionado sobre disfunção do intestino e da bexiga. Incontinência franca precisa ser investigada para a síndrome da cauda equina ou mielopatia. Se o paciente tem qualquer perda de sensação perineal, como pode ser observado durante ou após a micção ou movimento do intestino, o exame deve testar sensação perianal, o tônus do esfíncter anal e reflexo anal. Porque a síndrome da cauda equina envolve as raízes nervosas, os reflexos devem ser normais ou diminuídos; reflexos hiperativos ou um sinal de Babinski indicaria mielopatia (ver adiante).

Testes Auxiliares

Os exames de imagem para avaliar uma potencial radiculopatia são semelhantes à avaliação de dor cervical e dorsalgia (ver anteriormente). A EMG pode localizar anormalidades radiculares e sua gravidade, bem como avaliar possíveis doenças neurológicas por outras comorbidades, como neuropatias periféricas difusas ou de compressão. A localização eletrodiagnóstica da EMG pode ser extremamente útil para determinar se um achado na RM está associado a comprometimento neurológico, e ela tem uma alta sensibilidade e especificidade para a identificação de desnervação aguda e crônica quando o aspecto motor (anterior) da raiz está envolvido. No entanto, a EMG é menos sensível (cerca de 30% a 70%) se apenas o ramo sensorial (posterior) da raiz for envolvido pela lesão. A RM com sua alta sensibilidade e EMG com sua alta especificidade devem ser considerados testes complementares

Diagnóstico Diferencial

Muitos processos mecânicos podem lesionar a raiz de um nervo espinal (ver anteriormente, Dor no Pescoço e nas Costas), e a maioria das causas de dor na coluna pode causar distúrbios da raiz. A compressão da medula espinal pode acompanhar radiculopatia.

Além das condições que podem afetar a raiz nervosa quando ela deixa a coluna vertebral, anormalidades intrarraqueanas abaixo do nível do cone medular podem afetar as raízes lombar e sacral antes de saírem, resultando, assim, na síndrome da cauda equina. Mais comumente, a síndrome da cauda equina é causada pela compressão

extrínseca do saco dural por uma massa, tais como uma grande hérnia de disco, central tumor metastático, abscesso ou hematoma epidural, mas aracnoidite ou meningite crônica devem ser considerados.

Distúrbios dos plexos braquiais ou lombossacrais podem causar dor que irradia para o membro em um padrão radicular ou poliradicular. Neuropatias periféricas dolorosas (Capítulo 428) também podem se assemelhar a uma radiculopatia. Distúrbios não neurológicos, como a fibromialgia (Capítulo 282) e polimialgia reumática (Capítulo 279), podem causar dor axial que imita uma radiculopatia. Radiculopatia cervical também pode ser imitada pela artropatia de articulação acromioclavicular, bursite de ombro e síndrome de impacto no ombro; radiculopatia lombar pode ser imitada por artrite do quadril, bursite trocantérica, síndrome da banda iliotibial, e tendinite posterior da coxa (Capítulo 264).

Tratamento Rx

Dor aguda no pescoço e nas costas, mesmo com sintomas radiculares, é geralmente autolimitada e se resolve. Se a radiculopatia estiver associada a uma lesão não estrutural subjacente, como infecção ou tumor, o tratamento deve ser direcionado para a lesão subjacente (consulte também mais tarde, Compressão da Medula Espinal Metastática). Se os sintomas ou a disfunção neurológica progride ou persiste por mais de 6 semanas, as opções de intervenção devem ser consideradas.

Na *radiculopatia cervical*, a injeção de corticoides epidural ou foraminal pode ser benéfica.[10] Uma série de injeções, geralmente entre uma e três, fornece alívio a curto prazo dos sintomas radiculares, com um perfil de eventos adversos aceitável. Embora complicações menores, tais como aumento de dor no pescoço, dor de cabeça e reações vasovagais, sejam relativamente frequentes (5% a 20%), complicações graves, tais como hematoma epidural ou abscesso, são incomuns (<1%). Na espondilopatia cervical com radiculopatia, a cirurgia fornece alívio da dor mais rápido do que a fisioterapia, mas com pouco benefício adicional a longo prazo.[11] Discectomia cervical anterior, com ou sem fusão, é benéfica.[3] Discectomia cervical anterior e artroplastia resultam em um risco mais baixo de disfagia pós-operatória comparado com discectomia e fusão,[12] mas cirurgias mais complexas não têm benefício estabelecido.

Na *radiculopatia lombar*, injeções de esteroides epidurais transforaminal fornecem alívio dos sintomas a curto prazo,[13] mas não há diretrizes claras sobre quantas injeções ou sobre as indicações para a série contínua. Quimionucleólise de um disco lombar é moderadamente superior ao placebo, mas inferior à cirurgia.

Para radiculopatia sintomática associada a uma hérnia de disco, quer discectomia cirúrgica aberta ou microdiscectomia é superior ao tratamento não cirúrgico durante pelo menos 3 meses.[8] Se a condição for isolada para um único disco e nenhuma alteração significativa degenerativa estiver presente, períodos mais longos de benefício são mais prováveis. Revisões sistemáticas sugerem que a discectomia conservadora permite um rápido retorno ao trabalho e tem menos dor lombar a longo prazo do que a cirurgia mais agressiva, mas com a desvantagem de um aumento do risco de

recorrência da hernia de disco. O Vídeo 407-7 demonstra uma hemilaminectomia direita L4-5 com remoção de um fragmento de disco herniado. As imagens pré-cirúrgicas de ressonância magnética mostram a posição e a extensão da hérnia de disco.

Doenças da medula espinal

Definição e visão geral

Um distúrbio da medula espinal em si é chamado de mielopatia. Mielopatia pode ser intramedular, como o resultado de uma doença intrínseca à medula, ou extramedular, como o resultado de uma anormalidade que é extrínseca à medula mas a comprime.

Epidemiologia e fisiopatologia

Distúrbios da medula espinal podem ser causados por uma ampla variedade de condições (Tabela 407-7).

Tabela 407-7

Causas de mielopatia

Trauma/compressão	Neoplástico
Direta ± doença da coluna vertebral	Compressão da medula metastática
Mielopatia/estenose espondilótica	Tumores espinais
Siringe pós-traumática	Paraneoplástico
Cisto aracnoide	Infeccioso
Vascular	Abscesso epidural
Infarto da medula	Sífilis
Malformação arteriovenosa dural	Doença de Lyme
Inflamatória/autoimune	Tuberculose
Esclerose múltipla	Infecção por HIV
Doença de Devic	Paraparesia tropical espástica
Encefalomielite aguda disseminante	Herpes-zóster
Adrenomieloneuropatia	Tóxico/metabólico
Lúpus eritematoso sistêmico	Mielopatia pós-radiação
Síndrome de Sjögren	Deficiência de vitamina B_{12}
Doença do tecido conectivo mista	Deficiência de vitamina E
Pós-infecciosa/pós-vacinação	Heroína
Aracnoidite	Lipomatose epidural
	Congênita/hereditária
	Malformação de Chiari
	Siringomielia

Os elementos funcionais da medula espinal (Fig. 407-6) incluem os tratos descendentes em grande parte para os neurônios autonômicos e motores, neurônios motores, e tratos ascendentessensitivos. O neurônio motor das células do corno anterior é o corpo celular para o axônio que se tornará a raiz nervosa anterior e continua diretamente a inervar o músculo. Os corpos celulares dos neurônios sensoriais primários residem nos gânglios da raiz dorsal fora da própria medula espinal.

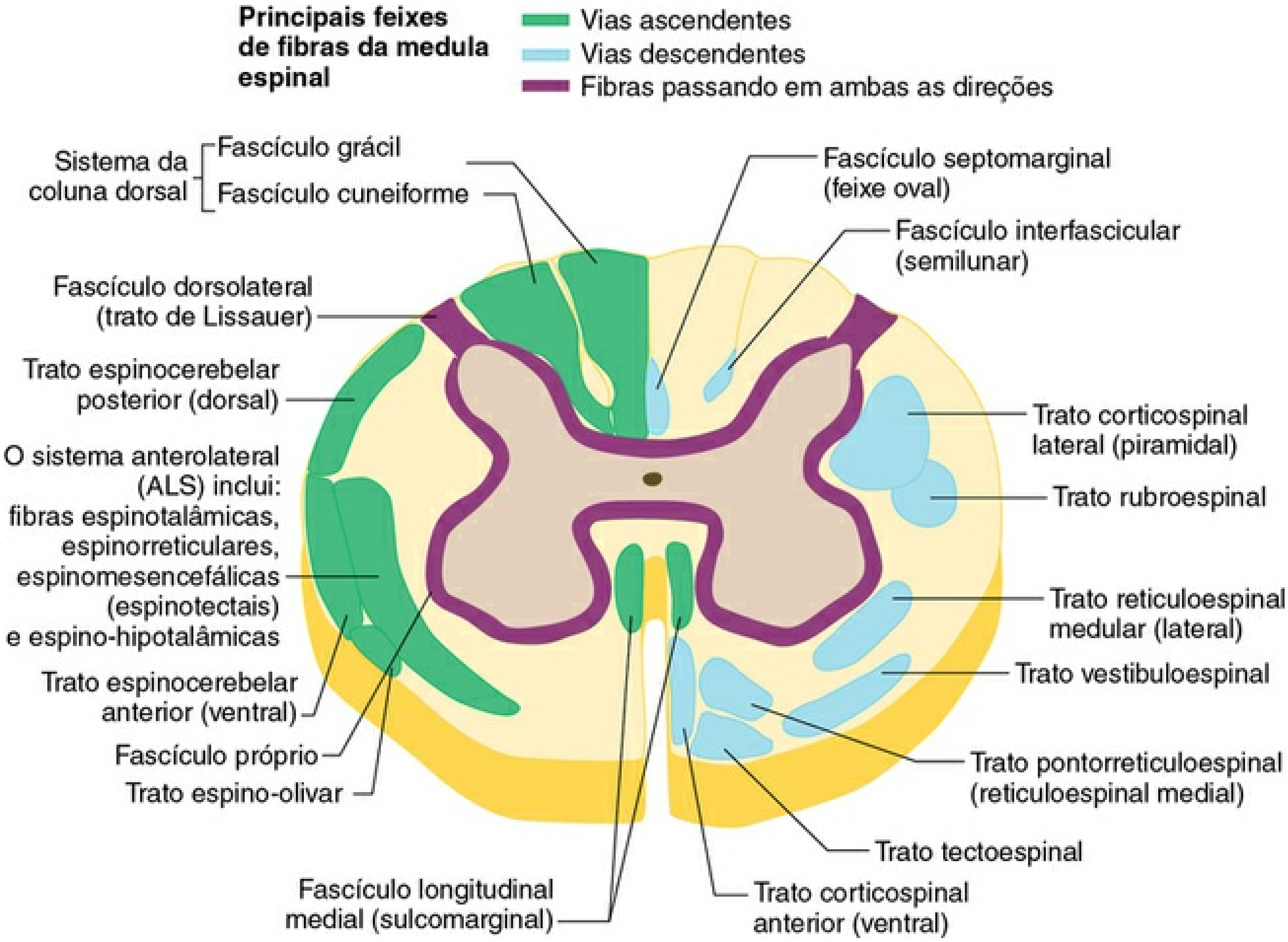

FIGURA 407-6 Principais feixes de fibras da medula espinal.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de mielopatia resultam do nível da lesão espinal. A maioria dos sinais pode ser bilateral, mas a assimetria, ou mesmo unilateralidade, não exclui uma lesão da medula espinal.

Em geral, as três principais funções afetadas são motora, sensorial, autonômica e, especialmente, da bexiga e do intestino e função erétil. Se as células do corno anterior estão envolvidas no nível da lesão, o miótomo correspondente exibirá função do neurônio motor inferior (fraqueza hipotônica), e os reflexos podem ser diminuídos naquele nível. Abaixo da lesão, no entanto, os pacientes apresentam fraqueza hipertônica que pode progredir para paralisia espástica, hiper-reflexão e sinal de Babinski. A sensibilidade estará diminuída distalmente do nível da lesão. Como aumento do tônus e espasticidade frequentemente se desenvolvem ao longo do tempo, eles podem não ser evidentes na apresentação clínica inicial. Se colunas posteriores forem comprometidas, os pacientes podem perder a sensibilidade da posição da articulação e desenvolvem ataxia, especialmente de marcha. Se colunas posteriores da medula cervical são danificadas, os pacientes podem ter *pseudoatetose* dos dedos das mãos, manifestada como movimentos atetóticos inconscientes dos dedos à manobra dos braços estendidos com os olhos fechados.

A *síndrome da medula anterior* se manifesta como fraqueza do neurônio motor inferior no nível da lesão (corno anterior); fraqueza do neurônio motor superior e espasticidade

abaixo da lesão (tratos corticospinais); disfunção autônoma abaixo do nível da lesão (corno lateral), mais frequentemente disfunção do intestino e da bexiga e perda da sensibilidade térmica e dolorosa abaixo do nível da lesão (trato espinotalâmico). Vibração e sensibilidade proprioceptiva permanecem intactas (colunas posteriores). As principais causas dessa síndrome são vasculares, tais como uma artéria espinal anterior, ou uma lesão compressiva que incide anteriormente, tais como disco ou processo expansivo do corpo vertebral.

A *síndrome da medula central* é manifestada como sinais do neurônio motor inferior e sintomas no nível da lesão (células do corno anterior) e sinais do neurônio motor superior e sintomas abaixo da lesão (tratos corticospinais), retenção urinária, e uma faixa de perda da sensibilidade dolorosa e térmica no nível da lesão (decussação dessas fibras na comissura branca anterior). No nível cervical, esta síndrome é típica de siringomielia (Capítulo 426). Outras causas principais incluem tumores intramedulares (Capítulo 195) e lesão cervical pós-traumática (Capítulo 406) em pacientes com herniação de disco ou espondilose cervical preexistente.

A *síndrome da medula posterior* se manifesta com queixas de desequilíbrio, especialmente no escuro ou com os olhos fechados, e por ataxia constatado ao exame neurológico, presença de sinal de Romberg e perda da sensibilidade vibratória, propriocepção abaixo do nível da lesão (colunas posteriores), com preservação da sensibilidade térmica e dolorosa. Os pacientes raramente têm déficit motor. Compressão posterior pode ser causada por doença espondilótica, mas outras principais causas incluem deficiência de vitamina B_{12} ou vitamina E (Caps. 225 e 425), sífilis (Capítulo 327), mielopatia vacuolar associada a AIDS (Capítulo 401), e inalação de óxido nitroso (Capítulo 425).

A *síndrome de Brown-Séquard* (hemissecção medular) combina sinais e sintomas clínicos característicos. No nível da lesão, os pacientes apresentam fraqueza motora inferior *ipsilateral* (corno anterior) e perda de todas as sensações (zona de entrada da raiz posterior). Abaixo do nível da lesão, os pacientes apresentam fraqueza motora superior *ipsilateral* e espasticidade (trato corticospinal) e perda *ipsilateral* da sensação de vibração, propriocepção (colunas posteriores), com perda *contralateral* da dor e temperatura (trato espinotalâmico, as fibras dos quais têm atravessado do lado oposto através da comissura branca anterior). A síndrome Brown-Séquard frequentemente é causada por trauma (Capítulo 406) ou compressão excêntrica.

A síndrome do *cone medular* se refere à disfunção da porção reduzida mais distante da medula espinal, que anatomicamente fica aproximadamente na coluna vertebral T12-L1. Os braços são normais, fraqueza nos membros inferiores é variável, mas frequentemente simétrica quando ela está presente. Os principais sinais e sintomas são disfunção sexual, perda de controle da bexiga e do intestino e anestesia perianal com perda do reflexo anal. As principais causas são herniação de disco, estenose canal lombar e neoplasia.

Diagnóstico

Sintomas de envolvimento bilateral dos braços e pernas sugerem uma mielopatia, embora o envolvimento bilateral da perna possa ser visto na estenose do canal lombar e a

síndrome da cauda equina. Queixas de rigidez da perna ou falta de coordenação sugerem espasticidade de mielopatia. Outros sintomas incluem uma mudança recente da função intestinal ou da bexiga, disfunção erétil, desequilíbrio (especialmente no escuro ou com os olhos fechados), e dificuldade da movimentação dos pés quando caminhamos. Esses sintomas centrais também podem refletir os relacionados ao tronco encefálico e cortical (p. ex., a função cognitiva, visão, força facial, sensibilidade na face e deglutição). Dor localizada nas costas sustenta mielopatia.

Um exame para potencial mielopatia deve incluir uma avaliação da sensação do tônus anal e do perineal. O paciente deve ser examinado em um avental para permitir a inspeção da coluna, assim como a pele sobrejacente. O *nível sensitivo*, que representa um ponto onde a (inferior) sensibilidade distal está alterada, também deve ser procurado, mas uma lesão da medula espinal, raramente, causa uma nítida linha de demarcação sensitiva. O sentido de posição da articulação pode ser diminuído se as colunas posteriores estiverem envolvidas. Uma marcha espástica avalia possível ataxia de marcha. Finalmente, o paciente deve ser examinado para avaliar hipertonicidade distal, mesmo que não apresente espasticidade franca, pesquisando hiper-reflexia e sinais de Babinski. *Nas lesões espinais agudas, entretanto um estado de "choque medular" pode causar hiporreflexia ou até mesmo uma paralisia flácida.*

Testes Auxiliares

A RM é o teste de escolha, pois fornece detalhes anatômicos da coluna vertebral e do espaço subaracnoide, assim como da medula espinal. A RM pode também demonstrar evidência de doença metastática ou desmielinizante. Radiografias simples não são adequadas para avaliar a medula espinal. Se a RM for normal, a punção lombar é, algumas vezes, útil para a avaliação de situações que se assemelham a mielopatia: síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428), meningite infecciosa ou carcinomatose (Capítulo 420), aracnoidite e mielite transversa.

Diagnóstico Diferencial

As muitas causas de mielopatia (Tabela 407-7) geralmente podem ocorrer em qualquer nível vertebral, mas certas condições são predominantes em níveis espinais específicos.

Qualquer lesão que tem uma localização *cervical* superior deve ser avaliada para distúrbios da junção craniocervical, especialmente os distúrbios que podem produzir instabilidade atlantoaxial, tais como a artrite reumatoide (Capítulo 272); fratura cervical ou de odontoide após traumismo deve ser excluída. Distúrbios na base do crânio, tais como de Chiari I e outras malformações congênitas (Capítulo 426), podem, algumas vezes, afetar a medula cervical superior. Siringomielia (Capítulo 426), que pode não estar associada à malformação de Chiari, também tem uma predileção para a medula cervical.

A medula *torácica* é relativamente protegida de tudo, exceto de trauma direto, mas é o local mais comum de compressão medular metastática. A mielite transversa é mais comumente torácica e a medula torácica também é particularmente vulnerável à mielopatia isquêmica em zona de fronteira devido à hipotensão arterial grave.

Lipomatose epidural geralmente é mais sintomática em nível torácico.

A região *lumbar-conus* é o local mais comum para a herniação de disco. Além disso, os ependimomas são relativamente mais comuns nesta região, como é metástase de localização mais caudal e de compressão por aracnoidite.

A rapidez do início do quadro ajuda no diagnóstico. *A mielopatia aguda ou relativamente aguda* sugere causa vascular, trauma, lesões desmielinizantes, ou descompensação súbita de uma lesão preexistente, tais como uma fratura patológica. Em uma pessoa jovem, sem outras comorbidades, uma doença desmielinizante, como a esclerose múltipla (Capítulo 419), ou encefalomielite aguda disseminada (Capítulo 422), é sugerida; outras lesões do sistema nervoso central, separadas no espaço com substância branca marcam anomalias na RM devem aumentar a probabilidade deste diagnóstico. Em pessoas mais velhas ou pacientes com fatores de risco vascular, hipotensão, ou com início no período pós- operatório imediato, um infarto da medula espinal é possível. Dor aguda, súbita, lombar sugere distúrbios mecânicos (p. ex., fratura patológica, piora súbita de espondilolistese) ou infarto da medula espinal, enquanto as lesões desmielinantes são frequentemente indolores.

Mielopatia que se desenvolve de forma *subaguda*, especialmente acompanhada por dor lombar, pode ser causada por doença metastática (Capítulo 195) e abscessos (Capítulo 421). Essas duas condições devem ser avaliadas e tratadas como emergência para prevenir paralisia permanente. Mielopatias *subagudas* ou *crônicas* incluem deficiência de vitamina B_{12} (Capítulo 425), embora a inalação de óxido nitroso possa ter uma evolução aguda da doença; a siringomielia (Capítulo 426); e tumores,tais como os meningiomas (Capítulo 195), lipomas e neurofibromas (Capítulo 426) têm evolução mais lenta.

No contexto de doença maligna conhecida ou perda de peso inexplicada, compressão medular metastática (Capítulo 195) deve ser considerada. Perda de peso, dor lombar e febre podem ser vistas em infecção (Capítulo 421) e, ocasionalmente, espondiloartropatia (Capítulo 273). Causas infecciosas também incluem paraparesia espástica tropical (HTLV-1, Capítulo 386). Sífilis (Capítulo 327) é a causa da *tabes dorsalis*. Os pacientes podem ter outros sinais e sintomas, como dores lancinantes, ataxia, reflexos dos membros inferiores diminuídos e alterações pupilares de Argyll Robertson. As mielopatias consequentes da doença infecciosa incluem encefalomielite aguda disseminada e mielopatia necrosante progressiva. Mielite transversa pode ser consequente a infecções virais, como herpes-zóster (Capítulo 383). Mielopatia acompanhada por evidências de disfunção corticais multifocais provavelmente deve ser esclerose múltipla ou encefalomielite aguda disseminada (Capítulo 419). Uma neuropatia periférica pode acompanhar a mielopatia de deficiência de vitamina B_{12} (Capítulo 425), que tende a causar ataxia de marcha. Artrite reumatoide (Capítulo 272) causa perda progressiva de cartilagem e destruição óssea, levando potencialmente à instabilidade atlantoaxial e subluxação cervical. Outras doenças sistêmicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), síndrome de Behçet (Capítulo 278) e sarcoidose (Capítulo 95), também podem causar mielopatias. Em pacientes com hipercortisolemia exógena ou endógena (Capítulo 234), a deposição epidural de gordura não encapsulada pode causar a lipomatose epidural que comprime a

coluna vertebral. Os pacientes com uma história distante de trauma podem ser avaliados para siringomielia pós- traumática. Os pacientes com um histórico de punção lombar, cirurgia, ou injeções intratecais podem desenvolver aracnoidite.

Os pacientes mais jovens têm mais probabilidade de ser sintomáticos de distúrbios congênitos, espondilite anquilosante ou esclerose múltipla. Em pacientes com mais de 55 anos de idade, a mielopatia espondilótica cervical é a causa mais comum de sintomas mielopáticos.

Tratamento e prognóstico

Lesões da medula espinal traumáticas agudas são tratadas com altas doses de esteroides (Capítulo 34). Esteroides também devem ser usados em compressão medular decorrente de tumores metastáticos (Capítulo 195). Os esteroides também são usados em mielite transversa, apesar de estudos controlados ainda não terem sido realizados.

Os pacientes com lesões da medula espinal devem ser avaliados em caráter de emergência devido às complicações em potencial. Com lesões da coluna cervical alta, paresia ou paralisia do diafragma e depressão respiratória podem ocorrer. Embora não emergenciais, extensão de mielopatias inflamatórias de medula ou cervical maior pode causar soluços angustiantes e náuseas. Em lesões no nível torácico ou acima, a interrupção das vias autônomas da coluna lateral pode levar à instabilidade autonômica, incluindo a alteração de respostas da pressão arterial. Em quase qualquer nível, mas principalmente no cone medular e cauda equina, a retenção urinária aguda pode necessitar de cateterização. Complicações a longo prazo da lesão da medula espinal incluem osteoporose (Capítulo 251), hipotensão ortostática (Caps. 50 e 62), e dor neuropática crônica (Capítulo 428), todas as quais podem necessitar de terapia específica. Outros aspectos do tratamento e prognóstico dependem da causa específica.

Causas Específicas de Mielopatia

Mielopatias vasculares

O tecido do sistema nervoso central da medula espinal é tão intolerante à isquemia quanto o do encéfalo. Mielopatia vascular ocorre quando há perda do fluxo sanguíneo para a medula espinal, pode ser aguda ou crônica e de etiologia é isquêmica ou hemorrágica.

O fornecimento de sangue para a medula espinal vem das artérias anterior e posterior da coluna vertebral que corre longitudinalmente ao longo do comprimento da medula espinal (Fig. 407-7). Os pares de artérias espinais posteriores são derivados de sua origem mais rostral como ramos das artérias vertebrais, no nível da medula e, em seguida, passam inferiormente ao longo da superfície posterolateral da medula espinal. Ao longo do seu trajeto, eles são alimentados por uma série de pequenas artérias que penetram o

canal espinal através dos orifícios intervertebrais. Dentro do canal, eles se anastomosam extensivamente para fornecer redundância. A artéria espinal anterior é formada superiormente quando os ramos da artéria vertebral se unem para formar uma única artéria espinal anterior, que, então, corre ao longo da linha média da superfície anterior da medula espinal. Ela também recebe ramos arteriais ao longo de sua extensão, mas não na mesma quantidade, como os ramos segmentares posteriores. Uma grande artéria radicular anterior ao C5-6 supre a dilatação cervical. O principal suprimento sanguíneo anterior caudal, no entanto, vem da grande artéria de Adamkiewicz que entra no canal vertebral entre os níveis de T9 e L2 medula e serve como o suprimento sanguíneo para a principal artéria espinal anterior, que supre o aumento lombar, a medula torácica inferior e o cone medular.

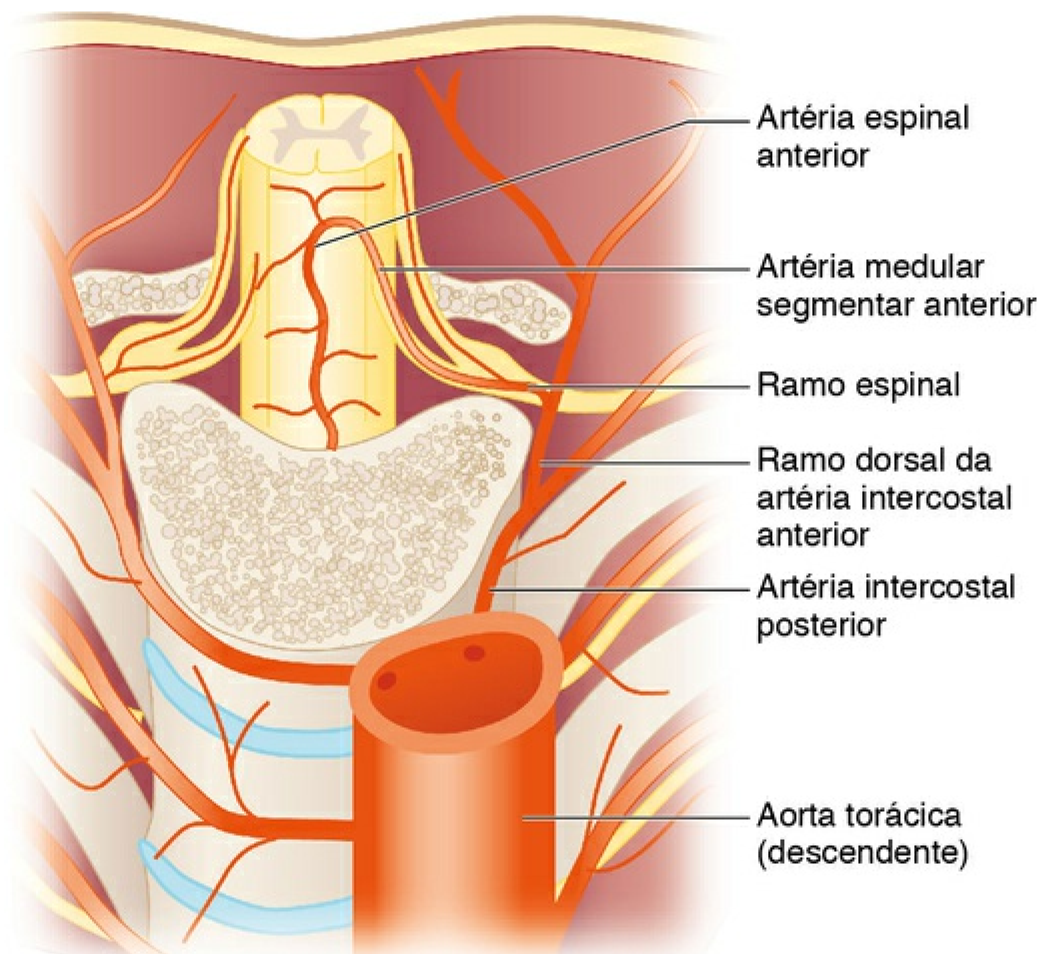

FIGURA 407-7 Suprimento de sangue da medula espinal: corte através de nível torácico, vista anterossuperior.

O comprometimento do suprimento microvascular para a medula é subjacente às alterações glióticas em muitas mielopatias lentamente progressivas, tais como a mielopatia isquêmica espondilótica. Causas isquêmicas incluem hipotensão geral, doença aterosclerótica, eventos embólicos, vasculite e roubo vascular; eventos hemorrágicos geralmente resultam da ruptura de malformações vasculares anormais.

Hipotensão global grave ou dissecção aórtica ou cirurgia pode causar mielopatia isquêmica, especialmente em áreas de fluxo arterial crítico da medula espinal,

notadamente a região torácica. Aterosclerose, especialmente da artéria de Adamkiewicz, pode levar a infarto isquêmico da medula por diminuição da perfusão ou eventos tromboembólicos. A isquemia também tem sido relatada como resultado da compressão da artéria espinal anterior por um disco T12-L1 herniado centralmente.

Eventos embólicos e trombose local podem ocorrer em gestantes e doença falciforme (Capítulo 166). Durante a doença de descompressão brusca (Capítulo 94), as bolhas de nitrogênio causam êmbolos microvasculares e isquemia. Vasculite que a medula espinal é rara, mas a angiite granulomatosa do sistema nervoso central e poliarterite nodosa (Capítulo 278) podem levar ao infarto.

As fístulas arteriovenosas durais espinais são o tipo mais comum de malformações vasculares da medula espinal. Malformações arteriovenosas são mais comuns na medula torácica, especialmente em pacientes com mais de 30 anos de idade. Malformações vasculares podem causar mielopatia ou por efeito de massa comprimindo estruturas locais interferindo na drenagem venosa normal, ou por meio de desvio do sangue como parte de um roubo vascular, ou por hemorragia.

Hemorragia da medula espinal, que é rara, pode ocorrer na própria medula espinal intramedular ou locais subaracnoides, subdurais ou epidurais. A hemorragia intramedular é mais frequentemente causada por trauma, embora o sangramento possa também ocorrer em um tumor ou de uma malformação vascular intramedular. O sangramento de uma malformação que entra no espaço subaracnóideo pode causar dor nas costas e dor de cabeça. Os hematomas epidurais, que causam compressão de medula, podem ocorrer como complicação pós-cirurgica, após mielografia ou após punção lombar, particularmente em pacientes com distúrbios hemorrágicos.

Manifestações clínicas

Oclusão da artéria da Adamkiewicz geralmente se apresenta com sinais de isquemia — da região torácica com paraplegia e preservação relativa das raízes sacrais. O infarto na distribuição da artéria espinal anterior resulta em disfunção dos dois terços anteriores da medula, incluindo cornos anteriores, tratos espinotalâmicos e tratos corticospinais; os pacientes geralmente apresentam paraparesia aguda e comprometimento da função intestinal e da bexiga. Dor aguda e às vezes circunferencial no nível do infarto é frequentemente descrita. Abaixo do nível da lesão, temperatura e sensação de dor são perdidos, mas sensibilidade vibratória e propriocepção (colunas posteriores) são preservados.

O infarto devido às artérias posteriores é menos comum, por sua maior circulação colateral. As manifestações clínicas, que são menos intensas, incluem perda da propriocepção, da sensibilidade vibratória, e ataxia, promovendo problemas de coordenação na marcha e sinal de Romberg; os reflexos podem ser hipoativos no nível do infarto.

A síndrome da vasculatura da medula central é clinicamente semelhante à síndrome da medula central traumática (Capítulo 406). Ela pode ocorrer como uma lesão em zona de fronteira entre territórios da circulação espinal anterior e posterior e é mais comum na medula cervical em pacientes mais velhos com doença espondilótica cervical.

Malformações vasculares mais frequentemente apresentam um curso clínico progressivo crônico. A dor é comum. As fístulas arteriovenosas, comumente na medula torácica se apresentam como paraplegia progressiva. Os pacientes podem ter exacerbações de sintomas com exercícios e certas posturas, e piora súbita geralmente indica hemorragia.

Diagnóstico

As malformações vasculares são inicialmente avaliadas por ressonância magnética, a qual também pode avaliar a saúde do tecido circundante. Quando a malformação vascular é conectada à dura-máter (fístula arteriovenosa), a mielografia ocasionalmente pode detectar lesões que não são observadas ou são mal definidas pela RM. Se a embolização ou cirurgia estiver sendo considerada, angiografia espinal é necessária para identificar a alimentação e vasos de drenagem, embora o teste apresente um pequeno risco de infarto. As malformações arteriovenosas intramedulares são mais comumente encontradas nos níveis cervical e torácico e podem exigir angiografia para serem visualizadas.

Tratamento e prognóstico

O prognóstico para a maioria dos casos de infarto da medula espinal é ruim, a menos que o fluxo sanguíneo seja restaurado rapidamente. As opções de tratamento são limitadas e incluem a reversão da causa da isquemia, como, por exemplo, por correção de hipotensão arterial (Capítulo 106) ou para tratar a crise falciforme de emergência (Capítulo 166).

As fístulas arteriovenosas são tratadas por oclusão do desvio com embolização ou cirurgia. O sucesso do tratamento pode interromper e ocasionalmente melhorar os sintomas. Os pacientes com suspeita de hematomas epidurais (Capítulo 406) necessitam de tratamento cirúrgico de emergência se houver disfunção neurológica progressiva.

Mielopatias inflamatórias e metabólicas

Mielite transversa, esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes são consideradas no Capítulo 419. As mielopatias metabólicas podem ser causadas pela deficiência de vitamina B_{12}, vitamina E e cobre (Capítulo 225).

Encefalomielite aguda disseminada é principalmente um distúrbio monofásico de desmielinização da medula espinal e do cérebro. Se ela é isolada para a medula espinal, ela pode ser mais bem denominada mielite transversa. Causas parainfecciosas ou pós-vacinação são responsáveis por pelo menos 75% dos casos. Encefalomielite aguda disseminada pós-vacinação é associada à vacina de sarampo-rubéola-caxumba e vacinações de difteria-tétano-pólio, bem como com vacinação contra *influenza*, hepatite B, coqueluche e encefalite japonesa B.

Doenças do tecido conectivo podem raramente ser uma causa de mielopatia. O lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), com ou sem anticorpos antifosfolípides, pode

incluir mielite em 1% a 3% dos pacientes. Síndrome de Sjögren (Capítulo 276), síndrome de Behçet (Capítulo 278), sarcoidose (Capítulo 95), espondilite anquilosante (Capítulo 273), doença do tecido conjuntivo misto (Capítulo 278), e esclerose sistêmica (Capítulo 275) podem ser associados a mielite inflamatória.

A mielopatia/paraparesia tropical espástica associada ao vírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) (Capítulo 386) é uma mielopatia progressiva crônica que causa fraqueza nas pernas, espasticidade, perda da sensibilidade vibratória e disfunção da bexiga. Mais de 90% dos indivíduos infectados permanecem assintomáticos, com possível transformação sintomática que parece estar relacionada com a resposta inflamatória do hospedeiro. Outras disfunções neurológicas associadas à infecção por HTLV-1 incluem comprometimento cognitivo leve, neuropatia sensorial e disfunção erétil. Não há terapia efetiva.

Diagnóstico

Em geral, o diagnóstico de mielopatias inflamatórias é baseado no exame clínico. A RM costuma mostrar um alto aumento do sinal focal da T2 da medula espinal.

Tratamento e prevenção secundária

Infusões de corticosteroides intravenosos (p. ex., metilprednisolona, 1 g por via intravenosa diariamente durante 5 dias) são usualmente a base para o tratamento de crises agudas de mielopatias inflamatórias.

Em pacientes que não respondem aos corticosteroides, a plasmaférese é eficaz para o tratamento agudo de distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central[14]; cerca de 60% dos pacientes mostram melhora aos 6 meses. Fatores que predizem a melhora são o tratamento precoce em 15 dias do início dos sintomas e evidência de melhora inicial.

Compressão da medula espinal metastática

Quando câncer metastático invade o espaço da coluna vertebral ou epidural, a destruição resultante e crescimento comprimem a medula espinal e levam à mielopatia. A prevalência de compressão medular metastática pode ser de até 5% em pacientes com câncer, dependendo do tipo de neoplasia maligna e sua tendência a se metastatizar para os ossos. Cânceres de próstata (Capítulo 207), mama (Capítulo 204) e de pulmão (Capítulo 197) são responsáveis por aproximadamente 15% a 20% dos casos, e linfoma não Hodgkin (Capítulo 191), carcinoma de células renais (Capítulo 203) e mieloma múltiplo (Capítulo 193) são responsáveis por cerca de 5% a 10% cada.

A maioria das doenças metastáticas causa compressão como resultado de uma lesão extradural, embora um número menor de lesões metastáticas possa ter localização intradural-extramedular. As metástases intramedulares são raras. Os sintomas podem ser causados por compressão direta da medula e raízes no espaço epidural, como resultado da extensão direta da metástase ou disseminação hematogênica para o corpo vertebral. No entanto, alguns tumores, como os linfomas, podem crescer através do

forame intervertebral sem causar destruição óssea significante; o edema que acompanha pode comprometer a irrigação vascular local e causar lesões isquêmicas em adição à compressão direta. Destruição vertebral pode tornar a coluna instável e causar fraturas patológicas, que podem levar dano à medula espinal e raiz.

Manifestações clínicas

Cerca de 90% dos pacientes se apresentam com dor que classicamente piora em posição supina e aumenta com a manobra de Valsalva. Se a raiz nervosa está envolvida, a dor terá um componente radicular; se houver colapso ósseo, a dor pode ter componente mecânico que piora com o movimento. A fraqueza muscular está presente em 35% a 75% dos pacientes no momento do diagnóstico; déficits sensitivos estão presentes em 50% a 70% dos pacientes e disfunção autonômica em 50% a 60% dos pacientes. A variação de sinais vai depender do nível de compressão.

Diagnóstico

Compressão da medula espinal, que deve ser suspeitada em qualquer paciente com câncer que reclama de dor na coluna, mesmo na ausência de sinais ou sintomas neurológicos, é uma emergência neurológica. A RM é o exame de escolha porque radiografias simples, que podem reconhecer metástases ósseas e colapso vertebral, mas irão desconsiderar tumores de tecido mole que estão no espaço epidural e não dão nenhuma informação sobre a medula espinal em si. Mielografia convencional deve ser usada se a RM não pode ser realizada por causa da disponibilidade ou da presença de implantes metálicos no paciente. Como até 35% dos pacientes têm mais de um local de metástase, os cuidados devem ser tomados para se obter imagem de toda a coluna por RM, mielografia, ou cintilografia óssea de isótopo.

Diagnóstico Diferencial

Para lesões extradurais, o diagnóstico diferencial inclui lipomas, fibromas, os meningiomas e cordomas, bem como as malformações vasculares e abscessos. As lesões intradural-extramedulares incluem neurofibromas (Capítulo 426), neurinomas, meningiomas, malformações vasculares, e, menos frequentemente, as metástases. Cistos aracnoides, embora benignos, podem causar compressão através de efeito de pressão. Finalmente, as lesões intramedulares que podem se apresentar como mielopatia e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de compressão medular metastática incluem malformações vasculares intramedulares, astrocitomas, ependimomas e siringomielia.

Tratamento Rx

O início imediato de corticosteroides (p. ex., a dexametasona, dose de ataque de 10 a 16 mg seguida de redução gradual ao longo de 10 a 14 dias) e a radioterapia são os fundamentos da terapia inicial. A cirurgia descompressiva mais radioterapia, é mais eficiente que a radioterapia isolada para manter a deambulação[15] em pacientes que têm um tumor radioinsensível, que provocam desvio da medula espinal visto na RM, têm

um único local da compressão da medula espinal, e não ficaram totalmente paraplégicos por mais de 48 horas.

Prognóstico

Compressão medular metastática geralmente ocorre no contexto de metástases para múltiplos locais, e o prognóstico estimado de sobrevida é geralmente menos de 6 meses. O prognóstico é melhor em pacientes com neoplasias malignas que são sensíveis à corticoterapia (especialmente linfoma e leucemia) ou são radiossensíveis (p. ex., mieloma múltiplo, câncer de pulmão de pequenas células). Pacientes que são ambulatoriais no momento do diagnóstico, apresentam um único local da compressão, e têm progressão lenta dos sintomas geralmente também têm um prognóstico melhor.

Grau A

1. Chou, R., Fu, R., Carrino, J. A., et al. Imaging strategies for low-back pain: systemic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373:463–472.
2. Gross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Manipulation or mobilization for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD004249.
3. Chow, R. T., Johnson, M. I., Lopes-Martins, R. A., et al. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet*. 2009; 374:1897–1908.
4. Vas, J., Perea-Milla, E., Mendez, C., et al. Efficacy and safety of acupuncture for chronic uncomplicated neck pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2006; 126:245–255.
5. Hagen, K. B., Jamtvedt, G., Hilde, G., et al. The updated Cochrane review of bed rest for low back pain and sciatica. *Spine*. 2005; 30:542–546.
6. Chou, R., Huffman, L. H., American Pain Society, American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007; 147:492–504.
7. Chou, R., Atlas, S. J., Stanos, S. P., et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain. A review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *Spine*. 2009; 34:1078–1093.
8. Peul, W. C., van Houwelingen, H. C., van den Hout, W. B., et al. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med*. 2007; 356:2245–2256.
9. Weinstein, J. N., Tosteson, T. D., Lurie, J. D., et al. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2008; 358:794–810.
10. Benyamin, R., Singh, V., Parr, A. T., et al. Systemic review of the effectiveness of cervical epidurals in the management of chronic neck pain. *Pain Physician*. 2009; 12:137–157.
11. Nikolaidis I, Fouyas IP, Sandercock PA, et al. Surgery for cervical radiculopathy or myelopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD001466.

12. McAfee, P., Cappuccino, A., Cunningham, B., et al. Lower incidence of dysphagia with cervical arthroplasty compared with ACDF in a prospective randomized clinical trial. *J Spinal Disord Tech*. 2010; 23:1–8.
13. Roberts, S. T., Willick, S. E., Rho, M. E., et al. Efficacy of lumbar transforaminal epidural steroid injections: a systematic review. *Phys Med Rehabil*. 2009; 1:657–658.
14. Weinshenker, B. G., O'Brien, P. C., Patterson, T. M., et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999; 46:878–886.
15. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet*. 2005; 366:643–648.

Leituras sugeridas

Chou, R., Qaseem, A., Owens, D. K., for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, et al. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011; 154:181–189. *Diretrizes clínicas.*

Chou, R., Shekelle, P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA*. 2010; 303:1295–1302. *Análise dos fatores de risco associados com o desenvolvimento de dor crônica.*

Deyo, R. A., Mirza, S. K., Martin, B. I., et al. Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA*. 2010; 303:1259–1265. *Complicações aumentam com a cirurgia invasiva.*

Graber, J., Nolan, C. Myelopathies in patients with cancer. *Arch Neurol*. 2010; 67:298–304. *Análise de diagnóstico e tratamento.*

Klineberg, E. Cervical spondylitis myelopathy: a review of the evidence. *Orthop Clin North Am*. 2010; 41:193–202. *Uma análise de dados de ensaios clínicos, incluindo controvérsias atuais.*

Disfunção cerebral focal: funções nervosas superiores

David S. Knopman

Definição

A atividade nervosa superior é determinante em conferir ao indivíduo a condição de ser humano competente e independente. O comprometimento da função mental superior pode ser classificado, de modo geral, em quatro categorias. Retardo mental é um distúrbio cognitivo presente desde a tenra infância. As formas adquiridas de alteração cognitiva são o *delirium*, a demência e os déficits cognitivos focais. *Delirium* (Capítulo 27) é definido por seu início agudo ou subagudo e redução da atenção como principal manifestação cognitiva. Demência (Capítulo 409) é conceituada como um comprometimento cognitivo adquirido, de início usualmente gradual, e não associado a alterações do nível de consciência. Os déficits cognitivos focais envolvem apenas um aspecto particular da cognição: memória, linguagem, habilidade visuoespacial, ou função executiva, cada um deles relacionado com diferentes regiões cerebrais.

Para a maioria dos pacientes, na prática não neurológica, o uso de termos genéricos, como "função mental normal" ou "cognitivamente prejudicado", é suficiente. "Distúrbio cognitivo" é um diagnóstico abrangente para todas as formas de alteração da função mental superior, independentemente de que domínios estejam afetados, ou de quão gravemente estejam comprometidos.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A conversa informal com o paciente não possui sensibilidade suficiente para detectar comprometimento cognitivo. Se houver suspeita de alteração cognitiva, a partir do histórico do paciente, testes específicos, como o Teste Mini-Cog (Tabela 26-4), devem ser realizados. O exame à beira do leito da orientação, memória, linguagem, raciocínio e função visuoespacial fornece uma visão global da função cognitiva, mas não se traduz automaticamente no diagnóstico de disfunção cognitiva, porque o estado de alerta, grau de cooperação, escolaridade, língua nativa, função sensório-motora e humor devem ser levados em conta. Embora os escores em exames de estado mental à beira do leito se correlacionem fortemente com a gravidade da afecção e o prognóstico, eles são apenas sinalizadores grosseiros da capacidade cognitiva; este tipo de avaliação não é suficiente para localizar anatomicamente a lesão no cérebro. Se disfunção cognitiva for encontrada durante o exame cognitivo preliminar do paciente, investigação adicional dos domínios

cognitivos deve ser realizada.

Memória e transtornos amnésicos

Definição

A memória humana opera em uma larga faixa de tempo, de segundos a décadas, e com quantidades de informação que variam de uma única palavra à experiência de toda uma vida. Esta monumental dinâmica está subordinada a sistemas neurais e possui sua própria localização cerebral (Tabela 408-1).

Tabela 408-1

Descrição de sistemas de memória

TIPO DE MEMÓRIA	LOCALIZAÇÃO	EFICIÊNCIA DE APRENDIZAGEM	ABRANGÊNCIA DE TEMPO PARA RECUPERAÇÃO EFETIVA	CAPACIDADE	TESTES DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	EXEMPLOS NO COTIDIANO
Memória declarativa episódica	Hipocampo, tálamo mesial	Exposição única	Décadas	Muito grande, com evocações e elaboração	Lembrança de 3 a 4 palavras após 5 minutos	Lembrança de eventos e conversas recentes
Memória declarativa semântica	Córtices de associação temporoparietal	Possível exposição única; melhora com repetição	Décadas	Muito grande, talvez ilimitada	Nomeação por confrontação, conhecimentos gerais	Vocabulário, conhecimen de fatos passados
Atenção, "memória imediata"	Córtex primário auditivo ou visual	Somente exposição única	Segundos	Muito pequena: 7 ± 2 dígitos (auditiva)	Sequência de números na ordem direta	Ligar para um número de telefone apó ouvi-lo ou l lo
Memória de trabalho	Córtex frontal lateral	Somente exposição única	Segundos	Pequena	Sequência de números na ordem inversa	Necessária par várias atividades mentais, como cálcul mental e raciocínio abstrato
Memória procedural	Gânglios da base, provavelmente neocórtices de associação	Requer treinamento	Décadas	Moderada	Somente métodos laboratoriais experimentais	Habilidades motoras, como, por exemplo, andar de bicicleta ou digitar

A memória declarativa se relaciona com o aprendizado e evocação conscientes de fatos

e informações; exemplos incluem lembrar-se de conversas, eventos e intenções. A memória declarativa se classifica em semântica e episódica. A memória semântica se refere ao "conhecimento do mundo", ao estoque cerebral dos conhecimentos adquiridos, de fatos e do significado das palavras. A memória episódica refere-se ao registro e lembrança de eventos específicos. A retenção da informação durante mais que alguns segundos, no decurso da exposição a novos fatos, detalhes ou eventos, requer a memória declarativa para armazenar e organizar a informação de maneira adequada, visando a evocação posterior. A memória episódica é o sistema de memória declarativa particularmente referido como "memória" no contexto clínico. Amnésia anterógrada refere-se à falha em reter informações novas, com prejuízo da evocação; é a manifestação clínica dos distúrbios da memória declarativa. Muitos transtornos da memória também apresentam amnésia retrógrada, ou seja, dificuldade em recuperar informações do passado.

A lembrança imediata de uma informação é função da memória de curto prazo. A memória imediata é capaz de armazenar uma mensagem auditiva na sua forma exata, mas apenas se for curta e durante um pequeno período de tempo. A fidelidade da lembrança da memória imediata cai dramaticamente em segundos, particularmente se houver a interferência de estímulos sensoriais que atraiam a atenção. Um sistema comparável existe na modalidade visual, em que a memória atua como uma fotografia que se apaga rapidamente. Do ponto de vista clínico, a memória imediata é distinta da memória declarativa. A memória imediata é geralmente utilizada como um marcador da atenção e alerta, e não da memória. Perda de lembrança imediata não é usualmente indicativa de perda de memória.

Fisiopatologia

As formações hipocampais são as estruturas anatômicas importantes para o sistema da memória declarativa. As formações hipocampais são visualizadas pelo exame de ressonância magnética (RM) (Fig. 408-1). A principal aferência para o hipocampo provém de áreas de associação multimodal dos neocórtices frontal, parietal e temporal, via córtex entorrinal. A segunda aferência importante é a via colinérgica que se origina na área septal da região frontal orbitária mesial. Existem dois principais circuitos de saída das formações hipocampais: um se faz pelo subículo, de volta para áreas de associação multimodal; o outro via eferente hipocampal se projeta, via fórnix, nos corpos mamilares. A projeção a partir dos corpos mamilares passa pelo tálamo mesial e se dirige aos núcleos ventral-anteriores do tálamo,de onde parte para a região posterior do giro do cíngulo, e a seguir retorna ao córtex entorrinal. Acredita-se que o circuito hipocampal promova a construção da memória nos neocórtices de associação. O hipocampo não armazena um fato particular aprendido, mas possibilita que a região apropriada do córtex de associação multimodal o faça.

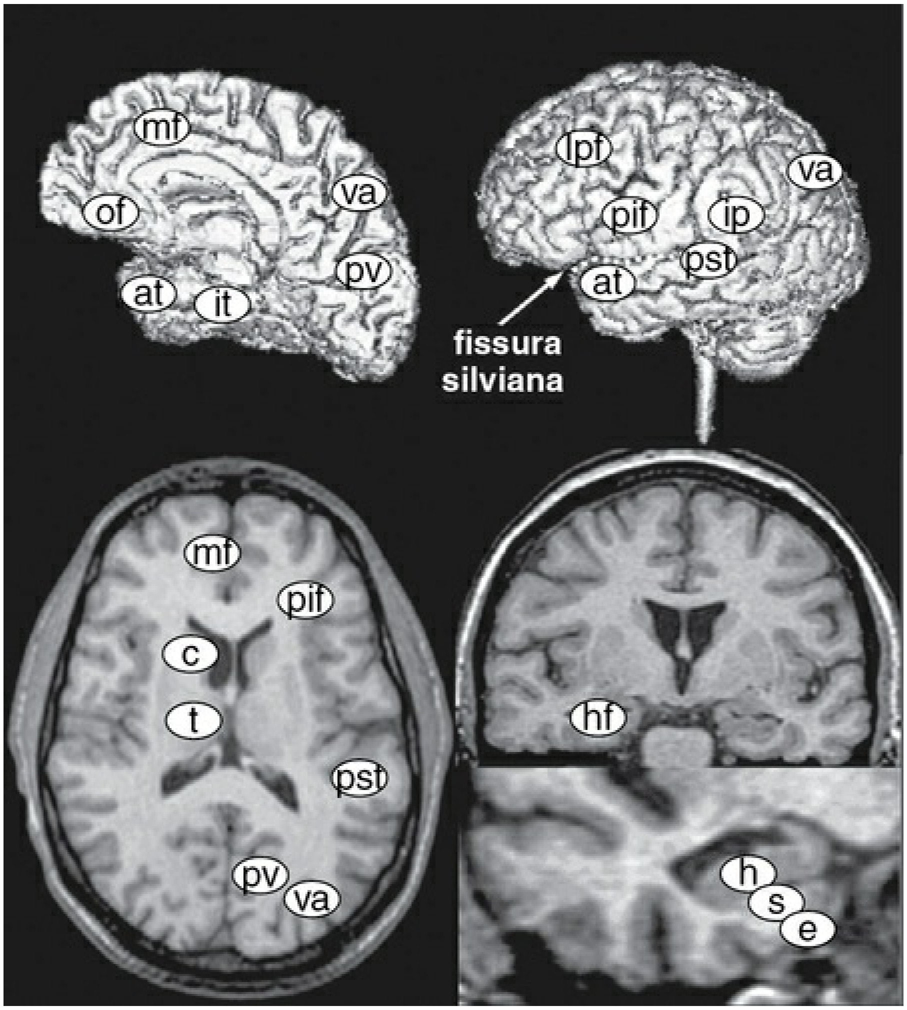

FIGURA 408-1 Imagens de ressonância magnética de cérebro normal. **Em cima, à esquerda**, vista sagital mediana; **em cima, à direita**, vista lateral esquerda; **embaixo à esquerda**, corte axial através da cabeça do núcleo caudado e do corpo do tálamo; **embaixo à direita**, corte coronal através dos corpos mamilares, com uma ampliação da região temporal mesial. at = temporal anterior; c = núcleo caudado; e = córtex entorrinal; h = hipocampo; hf = formação hipocampal; ip = córtex parietal inferior; it = temporal inferior; lpf = córtex pré-frontal lateral; mf = córtex frontal mesial; of = córtex frontal orbitário ; pif = córtex frontal posteroinferior (área de Broca); pst = temporal posterosuperior ; pv = córtex visual primário (área 17); s = subículo; t = temporal; va = córtex de associação visual (áreas 18 e 19). (Cortesia de Maria Shiung e Clifford Jack, MD.)

Lesões unilaterais da formação hipocampal geralmente não acarretam um impacto tão devastador sobre a memória declarativa quanto o produzido pelas lesões bilaterais. Entretanto, em idosos que podem ter patologia hipocampal bilateral subclínica, uma lesão unilateral, particularmente no hemisfério dominante, pode ocasionar grave amnésia anterógrada. Lesões nas colunas do fórnix, em corpos mamilares e tálamo mesial também têm sido relacionadas com amnésia anterógrada.

Manifestações clínicas

Os pacientes com amnésia anterógrada têm pouca ou nenhuma lembrança de eventos, conversas ou observações. Os familiares relatam que os pacientes são repetitivos durante a conversação ou fazem as mesmas perguntas no decurso de poucos minutos ou horas. Os pacientes geralmente esquecem eventos e conversas importantes, mesmo quando participam deles ativamente. Perdem a noção da data e da hora do dia. Esquecem compromissos, mesmo com lembretes. Geralmente os pacientes com amnésia

anterógrada falham em reter na memória a maioria dos eventos e acontecimentos que ocorrem em torno deles. Este déficit de memória é geralmente mais evidente para a família e conhecidos dos pacientes do que para os próprios pacientes. Anosognosia (falta de percepção) para a amnésia anterógrada é muito comum, embora não universal. Os pacientes que mais veementemente se queixam de perda de memória com frequência sofrem de depressão, e não de verdadeira disfunção cognitiva focal.

Uma vez que algum grau de esquecimento é inerente à experiência humana, é um desafio distinguir entre o esquecimento "cotidiano" e o esquecimento patológico. Todos os adultos ocasionalmente não lembram onde guardaram itens importantes, faltam a algum compromisso ou esquecem parte de uma conversa. Em indivíduos cognitivamente normais, distração, preocupação, cansaço, privação de sono ou outros fatores de estresse indubitavelmente produzem exemplos de esquecimento excessivo. O esquecimento patológico resultante de lesão cerebral acarreta um grau muito maior de esquecimento do que o observado na vida diária normal, mas são imprecisos os limites onde termina o esquecimento normal e começa o esquecimento patológico.

Diagnóstico

O diagnóstico de amnésia anterógrada começa com uma queixa de prejuízo da memória pelo paciente ou por alguém próximo a ele. A avaliação da memória pode ser realizada "à beira do leito" em pacientes alertas. O paciente é solicitado a aprender três ou quatro palavras e lembrá-las depois de 1 ou 2 minutos. Um paciente com amnésia anterógrada grave lembrará nenhuma ou no máximo uma das palavras, enquanto os indivíduos com memória normal são capazes de lembrar todas as palavras ou todas menos uma.

Em pacientes com dificuldades questionáveis da memória, a avaliação por neuropsicólogo experiente é frequentemente necessária. Testes padronizados de memória têm maior precisão e confiabilidade e envolvem a utilização de material mais longo para ser lembrado e um intervalo maior entre o aprendizado e a evocação.

Etiologia

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de amnésia anterógrada (Capítulo 409). Na doença de Alzheimer, amnésia anterógrada é usualmente o sintoma cognitivo predominante, particularmente no início da doença. Atrofia hipocampal é comum (Fig. 409-3). Amnésia anterógrada também ocorre em outras doenças que cursam com demência, como a demência vascular e a demência com corpos de Lewy.

Acidentes vasculares encefálicos podem lesionar regiões relacionadas com a memória. Oclusão do ramo temporal mesial da artéria cerebral posterior causa infarto do hipocampo. Isquemia no território dos ramos penetrantes do topo da artéria basilar causa infartos talâmicos mesiais bilaterais.

Amnésia anterógrada pode ser a principal sequela da encefalite por herpes simples (Capítulo 382). Na encefalite herpética são preferencialmente acometidas as estruturas situadas na base dos hemisférios cerebrais; frequentemente os lobos temporais são gravemente afetados. A síndrome de Korsakoff resultante da encefalopatia por deficiência de tiamina (Capítulo 425) se caracteriza por profunda amnésia anterógrada.

Necrose hemorrágica dos corpos mamilares ocorre na síndrome de Korsakoff. Sobreviventes de traumatismo cranioencefálico fechado (Capítulo 406) podem ter amnésia anterógrada porque a porção mesial dos lobos temporais é vulnerável ao trauma por sua estreita proximidade com o osso temporal. Pessoas que sofreram encefalopatia anóxico-isquêmica também podem ter amnésia anterógrada grave. Os neurônios piramidais da região CA1 do hipocampo são particularmente vulneráveis ao dano hipóxico.

A síndrome da amnésia global transitória acarreta amnésia anterógrada, cuja duração envolve um intervalo de 6 a 12 horas, ou pouco mais, em vez do período de semanas ou meses observado na amnésia pós-traumática ou dos déficits permanentes que ocorrem na doença de Alzheimer ou na síndrome de Korsakoff. A amnésia global transitória geralmente afeta indivíduos de meia-idade ou idosos. Sua causa não é conhecida, embora não seja usualmente decorrente de doença cerebrovascular clássica ou da epilepsia. A eletrencefalografia tipicamente não apresenta grafoelementos anormais específicos, mas a RM com técnica de difusão frequentemente mostra anormalidades em hipocampo um dia ou mais depois do início da amnésia.

As afasias

Definição

Afasia é um transtorno da linguagem. Os afásicos podem ter dificuldade na formulação da linguagem, na compreensão da linguagem ou em ambas.

Fisiopatologia

Em mais de 99% dos indivíduos destros, a função da linguagem se relaciona com o hemisfério cerebral esquerdo. Nos indivíduos canhotos, a linguagem também está predominantemente localizada no hemisfério esquerdo, embora graus variados de dominância bilateral ou raramente dominância hemisférica direita possam ser vistos. O hemisfério envolvido na linguagem é chamado de hemisfério dominante. Diferenças anatômicas nos lobos temporal e parietal do hemisfério dominante em comparação com o outro hemisfério refletem sua especialização para a linguagem.

Na prática clínica, lesões nas áreas de associação auditiva do hemisfério dominante causam distúrbios na compreensão da linguagem. As regiões críticas se localizam no lobo temporal superior adjacente ao córtex auditivo primário e nos giros supramarginal e angular do lobo parietal inferior, e constituem a área de Wernicke. Lesões da porção posteroinferor lateral do lobo frontal do hemisfério dominante, a área de Broca, resultam em dificuldades na expressão da linguagem. Déficits na compreensão e expressão da linguagem oral resultam de lesões perissilvianas do hemisfério dominante, incluindo as regiões frontal posteroinferior lateral, parietal inferior, e os giros temporais superior e médio. A RM em cortes coronais e axiais fornece uma visão detalhada das áreas críticas para a linguagem (Fig. 408-1).

Manifestações clínicas

Os distúrbios de compreensão da linguagem em pessoas com afasia devem ser diferenciados de transtornos da audição (Capítulo 436), e as alterações da fala na afasia devem ser distinguidas de disartria. Os erros na expressão verbal em pessoas afásicas refletem a seleção alterada da palavra quanto ao seu significado e/ou dos fonemas que constituem a palavra a ser dita. Na afasia, a pronúncia errada de um fonema dentro de uma palavra pode ser seguida pela pronúncia perfeita do mesmo fonema em uma palavra diferente. Na disartria, os erros de articulação ou fonação são consistentes.

Os três principais elementos que caracterizam a afasia são a compreensão verbal prejudicada, o distúrbio da expressão verbal e a dificuldade da nomeação. Transtornos da leitura, escrita e da repetição de palavras e sentenças são elementos adicionais da síndrome afásica. A dificuldade da compreensão verbal pode variar de profunda a leve. Quando intensa, os pacientes são incapazes de apreender o significado de palavras isoladas. Nas formas mais leves, os pacientes podem ser capazes de obedecer a comandos simples, mas não a comandos mais extensos. Usualmente, a dificuldade de compreensão envolve tanto a linguagem oral quanto a escrita, mas cada uma pode ser afetada separadamente. Anomia, que é a incapacidade de dizer os nomes de pessoas ou objetos, é comum em quase todas as síndromes afásicas.

Nas síndromes afásicas expressivas, a escrita e a fala são frequentemente afetadas de modo similar. Nas afasias de expressão, a fala é laboriosa e não possui a melodia normal e variação de entonação que caracterizam a fala normal. A melodia e entonação são denominadas prosódia da fala. A fala com frequência é gramaticalmente empobrecida. O número de palavras por emissão é grandemente reduzido, conferindo à fala um caráter interrompido. Pode haver associação com apraxia da fala, um distúrbio na programação dos movimentos relacionados com a fala, o que piora a fluência. Afasia não fluente é o termo que traduz o número reduzido de palavras e a concisão da emissão verbal. Em algumas síndromes afásicas, a fala está frequentemente degradada por anomia e erros parafásicos (substituições de palavras ou sílabas), mesmo quando a fluência, melodia e entonação estão preservadas.

Síndromes Afásicas Específicas

Síndromes afásicas específicas exibem várias combinações de dificuldades receptiva e expressiva (Tabela 408-2).

Tabela 408-2

Principais síndromes afásicas

SÍNDROME AFÁSICA	LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	FALA ESPONTÂNEA	COMPREENSÃO AUDITIVA	NOMEAÇÃO POR CONFRONTAÇÃO	REPETIÇÃO DE SENTENÇAS
Afasia de Broca	Lobo frontal inferior lateral	Não fluente, laboriosa, agramática	Preservada	Alterada	Alterada
Afasia de Wernicke	Temporal superoposterior - Giro supramarginal parietal	Fluente, muitos erros parafásicos, muito pouco conteúdo de informação	Muito alterada	Alterada	Alterada
Afasia global	Áreas extensas do opérculo frontoparietal e superotemporal	Não fluente ou virtualmente ausente	Muito alterada	Alterada	Alterada
Afasia anômica	Pequena lesão na região perissilviana	Fluente, pode haver algumas parafasias	Normal ou levemente alterada	Alterada	Alterada

Afasia de Wernicke

Na afasia de Wernicke, a compreensão da linguagem escrita e oral está sensivelmente prejudicada. Os pacientes com afasia de Wernicke têm dificuldade para compreender o significado de palavras isoladas e podem não ser capazes de obedecer a ordens mais extensas. Sua fala é fluente, mas prejudicada por parafasias e anomia. Os afásicos de Wernicke tendem a não ter percepção do grau das suas dificuldades de comunicação e frequentemente não notam que as palavras que estão emitindo são incompreensíveis. A lesão que tipicamente causa afasia de Wernicke se localiza no lobo temporal posterosuperior com extensão para o giro supramarginal inferior, do hemisfério dominante (Fig. 408-1).

Afasia de Broca

A afasia de Broca é uma síndrome na qual a linguagem expressiva está proeminentemente afetada. Os pacientes com afasia de Broca têm fala não fluente e hesitante. A localização da lesão que tipicamente causa afasia de Broca é o lobo frontal poateroinferior dominante (Fig. 408-1). Os pacientes com afasia de Broca têm compreensão fundamentalmente preservada, percepção das suas dificuldades e ficam frustrados com elas. Depressão é comum nos afásicos de Broca.

Afasia global

Na afasia global, déficits na compreensão e na produção da linguagem estão presentes. Afasia global ocorre muitas vezes agudamente após infarto extenso, hemorragia ou lesão cerebral traumática envolvendo o hemisfério dominante.

Anomia

A afasia anômica situa-se no extremo mais brando do espectro de transtornos da linguagem. A afasia de condução se caracteriza por fala relativamente fluente com presença de parafasias, compreensão bastante preservada e desproporcional dificuldade na repetição de palavras e sentenças. Existe controvérsia se a afasia de condução é secundária a uma desconexão entre os centros perissilvianos de compreensão e expressão verbais, ou se representa uma lesão em áreas corticais envolvidas com a memória auditiva imediata.

Apraxia ideomotora

Apraxia ideomotora é a dificuldade na execução de movimentos orofaciais ou em membros decorrente da disfunção na programação motora dos mesmos. Os pacientes com apraxia ideomotora não apresentam déficits motores, como paresia, pois o transtorno se situa na elaboração do programa do movimento. São capazes de executar tarefas simples, mas há dificuldade em tarefas ou comandos mais complexos. Por exemplo, em uma mulher que é capaz de nomear um pente e usar sua mão direita para apontar partes do seu corpo, apraxia ideomotora pode ser demonstrada se ela for incapaz de indicar, por meio de suas ações, como usar o pente.

Diagnóstico

O diagnóstico de afasia é realizado pela análise da fala espontânea do paciente e da compreensão, nomeação, repetição, leitura e escrita, por meio de testes padronizados. Muitas vezes, o diagnóstico de afasia é feito durante a obtenção do histórico do paciente. É útil solicitar aos pacientes que falem sobre um tópico neutro, tal como o que comeram na última refeição ou o que fizeram no dia anterior. A fala espontânea permite ao examinador caracterizar sua fluência, o uso de formas gramaticais, articulação, melodia e entonação, bem como dificuldade no encontro de palavras, a presença de parafasias e o conteúdo global da informação.

A compreensão deve ser avaliada solicitando ao paciente para executar tarefas; o enunciado da tarefa deve conter de um até pelo menos três comandos ditos em sequência. A nomeação pode ser testada pedindo ao paciente para dizer os nomes de objetos comuns, como caneta e relógio, ou de partes do corpo (p. ex., polegar, punho, cotovelo). Em geral, é mais fácil a nomeação de palavras de uso mais frequente, sendo as palavras infrequentes mais difíceis para o afásico. A leitura e escrita também devem ser testadas.

O córtex cerebral perissilviano dominante pode ser lesionado por infarto (Caps. 414 e 415), hemorragia, ou lesões expansivas, como tumores (Capítulo 195) e abscessos (Capítulo 421). Afasia secundária a acidente vascular encefálico (AVE) tem início abrupto, com diferentes graus de melhora posterior. Recuperação da afasia após um AVE pode ocorrer à medida em que zonas isquemiadas em torno do infarto eventualmente retomam sua função. Na fase aguda do AVE, regiões distantes da área do infarto também podem ser sinapticamente deprimidas ("diasquise") e recuperarem posteriormente a

função. Finalmente, regiões no hemisfério não dominante podem tornar-se mais ativas ao longo da recuperação. Afasia de início gradual e lentamente progressiva ocorre nas síndromes de demência degenerativa da afasia progressiva primária não fluente e da demência semântica (Capítulo 409).

Tratamento Rx

Terapia fonológica pode ser útil aos pacientes nos primeiros meses depois de uma lesão cerebral que causa afasia.

Distúrbios corticais da função visual e negligência hemiespacial

Definições

Distúrbios corticais visuoespaciais são causados por lesões nas regiões occipitotemporais inferiores ou occipitoparietais posteriores. As principais alterações da função visual cortical são alexia (dificuldade de leitura), agnosia de objetos (reconhecimento prejudicado de formas visuais), e prosopagnosia (dificuldade no reconhecimento de faces). Os principais transtornos espaciais são simultagnosia (integração prejudicada de cenas visuais complexas), apraxia do vestir-se e negligência hemiespacial (perda da percepção do hemiespaço pessoal ou extrapessoal). O diagnóstico de distúrbio visual cortical exige a integridade das vias ópticas desde a córnea até os corpos geniculados laterais.

Fisiopatologia

As habilidades visuoespaciais dependem de uma rede neuronal centrada no lobo occipital e incluem as regiões temporal inferior e parietal posterior (Fig. 408-1). A partir da área visual primária (área17), a informação visual é processada nas áreas de associação visual 18 e 19, de onde prossegue por duas vias, a via ventral e a via dorsal. A via ventral se dirige à região temporal mesial e liga a informação visual ao significado ("O que é o objeto?"). A via dorsal de processamento visual, que liga os centros visuais aos lobos parietais, está envolvida com a localização dos objetos no espaço e suas relações espaciais, o que permite apreender uma cena visual como um todo ("Onde está o objeto?"). O controle cortical dos movimentos oculares pelos lobos parietais é parte integrante do processo pelo qual os olhos são dirigidos para os vários elementos de uma cena visual de tal modo que os itens individuais são sintetizados em um conjunto coerente.

Alexia ocorre como resultado de lesões na via ventral do hemisfério dominante. Agnosia de objetos pode ocorrer por lesões, usualmente bilaterais, na via ventral. Simultagnosia, apraxia do vestir-se e apraxia construtiva e negligência hemiespacial são síndromes relacionadas com lesões na via dorsal. Simultagnosia geralmente exige a presença de lesões parietais posteriores bilaterais. Apraxia do vestir-se e negligência

hemiespacial são consequentes a lesões unilaterais, mais frequentemente no hemisfério não dominante. Cegueira cortical decorre de dano occipitoparietal bilateral.

Manifestações clínicas

Alexia pode ocorrer como um déficit isolado, ou no contexto de outras evidências de afasia. Os pacientes podem ser capazes de reconhecer letras individuais, mas não a sequência de letras de uma palavra. Na alexia pura, a compreensão auditiva de palavras e sentenças está preservada. Os pacientes com agnosia visual de objetos podem não identificar objetos visualmente, mas podem reconhecê-los pelo tato ou pelo som que eles produzem. Na simultagnosia, os pacientes podem ser capazes de identificar um pequeno detalhe, se ele se situar dentro da estreita área de visão no centro do seu campo visual, mas não conseguem apreender a cena visual completa. Eles podem parecer funcionalmente cegos. Este quadro clínico é denominado síndrome de Balint.

Pacientes com distúrbios corticais geralmente apresentam dificuldades com tarefas visuoconstrutivas tais como a cópia de figuras ou desenho de objetos simples, como uma flor, uma casa ou um relógio. Apraxia do vestir-se representa uma dificuldade de importância prática, em que os pacientes são incapazes de perceber as características espaciais de peças do vestuário, como uma camisa ou uma blusa, e daí manuseá-las adequadamente.

A forma mais grave de transtorno cortical do processamento visuoespacial é a cegueira cortical. Nesta condição, as vias visuais anteriores podem ser consideradas intactas, mas os pacientes são funcionalmente cegos. Ocasionalmente, eles também exibem anosognosia para a cegueira e afirmam que podem ver. Esta última condição é denominada síndrome de Anton.

Negligência hemiespacial ocorre no contexto de AVEs agudos que acometem a região parietal posterior não dominante. Mesmo quando não há hemianopia pelo exame com estímulos visuais isolados, a apresentação de estímulos duplos e simultâneos revela ausência de percepção no hemiespaço contralateral. A negligência hemiespacial pode ser demonstrada à beira do leito por um desenho, como um relógio. O paciente com negligência hemiespacial deixa de colocar os números do lado esquerdo do relógio. Os pacientes com negligência hemiespacial podem por vezes negar que o seu membro parético lhes pertença.

Diagnóstico

Informação sobre a função visuoespacial pode ser obtida na anamnese. O paciente ou o familiar pode referir que o paciente não consegue ler, ver as horas ou encontrar objetos quando solicitado a pegar alguma coisa de uma mesa ou de um guarda-louça. Muitas vezes há o relato de um acidente de carro, no qual o paciente não se localizou adequadamente em relação a outro veículo, o meio-fio ou o lado da garagem. Os pacientes podem relatar dificuldade para reconhecer faces de pessoas, ainda que sejam capazes de identificá-las pelas suas vozes ou por outras indicações.

Testes informais para rastrear déficits visuoespaciais incluem copiar um desenho geométrico simples ou desenhar um objeto. Clinicamente se utiliza um pentágono

entrelaçado com um cubo. O desenho do relógio é um teste simples, mas informativo. A leitura de palavras ou de comandos e a nomeação de objetos, também podem ser realizadas. O reconhecimento de faces é mais difícil de avaliar, mas pode ser utilizada uma revista com fotos de personalidades conhecidas. O exame formal da função visuoespacial é feita por neuropsicólogo, através de baterias e instrumentos específicos de avaliação.

A etiologia das lesões que causam distúrbios visuoespaciais inclui doença cerebrovascular focal, tumores, processos infecciosos, traumatismo cranioencefálico e doenças neurodegenerativas. Quando um AVE é a causa do déficit visuoespacial, o início dos sintomas é geralmente abrupto. No caso de lesões cerebrais expansivas, como tumores ou abscessos cerebrais, os distúrbios visuoespaciais se apresentam de forma subaguda. Curso insidioso das manifestações visuoespaciais é observado nas doenças degenerativas corticais posteriores.

Disfunção executiva e do controle do comportamento

Definições

O conjunto de habilidades denominadas função executiva inclui a agilidade mental, o raciocínio abstrato e a resolução de problemas. A função executiva encontra-se na base dos processos que conferem a flexibilidade cognitiva, a adaptabilidade, a seleção do foco de interesse ou de atuação, e a manutenção do objetivo ou conduta escolhidos. O controle das ações pessoais e a regulação das relações interpessoais são partes integrantes da função executiva. O termo “comportamento” denota como a pessoa se comporta, particularmente em relação às outras pessoas.

Fisiopatologia

As bases anatômicas da função executiva e do comportamento compreendem circuitos cerebrais ancorados nos neocórtices pré-frontal e temporal anterior (Fig. 408-1). Estas regiões recebem aferências de múltiplas regiões corticais e subcorticais. O núcleo caudado é o principal destino das vias eferentes que deixam o lobo frontal. O tálamo mesial é a principal origem das aferências que chegam aos lobos frontais. As regiões temporais anteriores se integram a esta circuitaria. Os lobos frontal e temporal anterior são importantes na modulação do comportamento pessoal e interpessoal. Lesões nas regiões pré-frontais laterais se acompanham de lentificação do processamento cognitivo, perseveração (dificuldade em mudar de uma ideia ou tarefa para outra), déficits de iniciativa e perda da flexibilidade cognitiva. Os pacientes com lesões pré-frontais mesiais são frequentemente apáticos e desprovidos de iniciativa. Os pacientes com lesões nas porções orbitárias do lobo frontal ou no temporal anterior podem apresentar desinibição, impulsividade e uma notável perda de capacidade para interpretar ou presumir os sentimentos de outrem.

Traumatismo cranioencefálico (Capítulo 406) é causa comum de dano em lobo frontal e temporal anterior. As regiões frontal orbitária, frontal polar e temporal anterior são

particularmente vulneráveis a contusões em virtude de sua proximidade com os ossos do crânio. Lesões cerebrais traumáticas também podem acarretar dano difuso da substância branca por mecanismo de cisalhamento. A desconexão dos lobos frontais e temporais anteriores de outras partes do cérebro pode produzir disfunção executiva e alteração do controle do comportamento pessoal.

Manifestações clínicas

As funções executivas e o controle e regulação do comportamento são usualmente afetados concomitantemente. Os pacientes com disfunção executiva apresentam dificuldade em direcionar seu comportamento para um objetivo e perdem a capacidade de prever as consequências de seus atos ou palavras. Exibem pobre agilidade mental e rigidez de pensamento e atitudes. Ocorre déficit de atenção e distratibilidade. Há tendência a perseveração motora e verbal, pela qual, por exemplo, a resposta a uma pergunta é repetida em resposta a perguntas subsequentes. Os pacientes com disfunção executiva podem se mostrar desinibidos ou apáticos. Quando solicitados a lembrarem de um evento específico, podem enxertar dados coerentes, porém irreais, fenômeno denominado confabulação.

Os pacientes com lesão pré-frontal lateral apresentam mau desempenho em testes de raciocínio abstrato e agilidade mental. Em testes do tipo de semelhanças, em que, por exemplo, o paciente deve indicar qual a similaridade entre cão e gato, suas respostas tendem a ser concretas, não conseguindo estabelecer conceitos. Distraem-se facilmente e têm dificuldade para executar tarefas que exigem atenção sustentada. Devido à falta de flexibilidade cognitiva, saem-se mal em testes que requerem a capacidade de variar as estratégias para a resposta, como os testes de fluência verbal.

Os pacientes com lesões frontais mesiais são muitas vezes profundamente apáticos e desprovidos de iniciativa e motivação. Sua fala espontânea é reduzida, dependente da estimulação externa e limitada a respostas curtas e monossilábicas. A expressão emocional, seja ela de ira, tristeza ou alegria, é inexistente. Os pacientes tendem a ser indiferentes ao meio, condição conhecida como "abulia". A maioria dos pacientes com dano extenso pré-frontal ou no lobo temporal anterior é desprovida de percepção do seu comportamento inapropriado.

Em contraste, outros pacientes exibem alterações diferentes das atitudes pessoais e do comportamento interpessoal. Estas manifestações podem incluir dificuldade no controle da impulsividade, inadequação social caracterizada por comportamento rude ou por comentários jocosos ou cáusticos, menosprezo pelos sentimentos dos outros (perda da empatia), e um comprometimento geral do que se considera um comportamento aceitável em um contexto social particular. Se a doença subjacente for progressiva, são afetadas as boas maneiras à mesa e a manutenção da higiene pessoal. Hipersexualidade e comportamento sexual inapropriado podem ocorrer. Os pacientes com lesão frontal também podem exibir hiperoralidade, que é a compulsão em levar objetos à boca. Hiperoralidade pode pôr a vida em risco, dependendo da substância ingerida.

Diagnóstico

A anamnese é essencial para documentar as características alterações na personalidade, comportamento e relações interpessoais. O histórico deve sempre ser obtida de um informante que conheça bem o paciente, pois este pode afirmar não haver nenhum problema com ele.

O exame do estado mental é parte integrante do diagnóstico de disfunção executiva. A simples interação com o paciente pode ser bastante reveladora. O paciente pode exibir abulia, desinibição, comportamento socialmente inadequado ou distratibilidade. Podem ser utilizados testes da função executiva como o teste verbal de semelhanças e diferenças, a repetição de uma série de números ou dos meses do ano na ordem inversa, ou a soletração de uma palavra de trás para diante. O teste de fluência verbal, útil em avaliar a flexibilidade mental e as estratégias de busca de dados, consiste em solicitar ao paciente que fale o maior número possível de palavras que se iniciem por uma determinada letra, durante 60 segundos. Frequentemente, o paciente com lesão frontal diz rapidamente duas ou três palavras e persevera nas mesmas, não ampliando o repertório.

Esses testes da função executiva fornecem uma informação preliminar deste domínio cognitivo. A avaliação neuropsicológica refina o exame e quantifica o grau de disfunção executiva.

Lesões expansivas nos lobos frontais, como tumores ou abscessos, podem produzir as síndromes cognitiva e comportamental da disfunção do lobo frontal. Nestes casos, a disfunção executiva e alteração do comportamento pessoal se desenvolvem em um período de semanas.

Doenças neurodegenerativas, como a degeneração lobar frontotemporal (Capítulo 409), estão associadas a alterações neuropatológicas nas regiões pré-frontais (Fig. 409-4) e temporais anteriores. Estas afecções podem produzir o espectro inteiro da disfunção executiva e das alterações do comportamento, ao longo de um período de um ano ou mais.

Algumas doenças não causam dano diretamente no neocórtex frontal ou temporal anterior, mas podem ocasionar disfunção executiva e alteração do comportamento por afetarem as interconexões entre os lobos frontais e temporais anteriores e outras regiões corticais e subcorticais. A esclerose múltipla (Capítulo 419), doença que compromete as vias da substância branca, pode causar uma síndrome cognitiva e comportamental do tipo frontal. Similarmente, a doença de Huntington (Capítulo 417) e a paralisia supranuclear progressiva, que afetam os núcleos caudados e podem produzir quadro clínico semelhante.

Tratamento

As terapias cognitivo-comportamentais oferecem benefício limitado, embora definido, aos pacientes com afasia e àqueles com déficits menos intensos de atenção e de memória, secundários a lesão cerebral.

Leituras sugeridas

Bartsch, T., Deuschl, G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2010; 9:205–214. *Revisão.*

Budson, A. E. Understanding memory dysfunction. *Neurologist*. 2009; 15:71–79. *Revisão com enfoque clínico dos distúrbios de memória.*

Mahoney, C. J., Rohrer, J. D., Omar, R., et al. Neuroanatomical profiles of personality change in frontotemporal lobar degeneration. *Br J Psychiatry*. 2011; 198:365–372. *Relação entre alteração de personalidade e localização da lesão na degeneração lobar frontotemporal.*

No Brasil

A avaliação das funções cognitivas vem apresentando enorme refinamento, decorrente do crescente conhecimento na área. Surgiram instrumentos de avaliação para doenças específicas, como demência, epilepsia, traumatismo cranioencefálico, entre outras. Em paralelo, observou-se a necessidade de testes que visam detectar alterações sutis ou específicas, como déficits de atenção, demência incipiente e impulsividade. A linguagem é estudada além de seus aspectos linguísticos e verbais, mas no contexto da comunicação humana, o que envolve a participação de várias funções e de ambos os hemisférios cerebrais. A qualidade de vida do paciente é uma prioridade, o que demanda a existência de medidas padronizadas de funcionalidade.

Variáveis culturais, o nível de escolaridade, o sexo e outros fatores inerentes a cada população, influenciam o desempenho nos testes neuropsicológicos. Este aspecto é particularmente relevante quando se considera a diversidade do povo brasileiro. Muitos profissionais brasileiros têm se dedicado a importante tarefa de normatizar os diversos e recentes instrumentos de avaliação para as características da população brasileira.

Bibliografia

Coutinho, G., Mattos, P., Araujo, C., et al. Standartization of the normative group for the third version of the test of visual attention – TAVIS. *Dementia & Neuropsychologia*. 2008; 2(1):20–25.

Fonseca, R. P., Salles, J. F., Parente, M. A.M. P., et al. *Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve Neupsilin*. São Paulo: Vetor; 2009.

Malloy-Diniz, L. F., Leite, W. B., Moraes, P. H.P., et al. Brazilian Portuguese version of the Iowa Gambling Task: Transcultural adaptation and discriminant validity. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2008; 30(2):144–148.

Parente, M. A.M. P., Ortiz, K. Z., Soares-Ishigaki, E. C.S., et al. *Bateria MTL-Brasil*. São Paulo: Vetor; 2012.

Porto, C. S., Charchat-Fichman, H., Caramelli, P., et al. Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale. Diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(2-B):339–345.

Doença de alzheimer e outras demências

David S. Knopman

Demência

Definição

Demência é um transtorno da cognição que interfere com o funcionamento diário e resulta na perda da independência (Tabela 409-1). A maioria das demências é de início gradual, de natureza progressiva, e ocorre em pessoas com cognição normal prévia. Entretanto, nenhuma destas características necessariamente é definida como demência. Algumas demências, como as causadas por uma doença neurológica aguda secundária a um acidente vascular encefálico, encefalite ou traumatismo cranioencefálico podem começar abruptamente e permanecer estáveis durante longos períodos. Em contraposição, um pequeno subconjunto de demências, como a doença de Creutzfeldt-Jakob (Capítulo 424), tem início rápido e uma evolução que pode durar menos de um ano. Demência também pode ocorrer em pessoas com transtornos do desenvolvimento e déficits cognitivos de longa duração.

Tabela 409-1

Definição de demência

Com base em evidências da história e exame do estado mental, um distúrbio aracterizado pela presença de no mínimo dois dos seguintes: Comprometimento no aprendizado e retenção de informações novas ou adquiridas recentemente (comprometimento na memória declarativa episódica) Comprometimento ao lidar com tarefas complexas e habilidades de raciocínio (comprometimento nas funções cognitivas executivas) Comprometimento da habilidade visuoespacial e orientação geográfica Comprometimento das funções de linguagem
O distúrbio cognitivo interfere significativamente com o trabalho, atividades sociais comuns ou relacionamentos com terceiros
O distúrbio cognitivo e as consequências para o funcionamento cotidiano representam um declínio significante do nível anterior de funcionamento
O distúrbio cognitivo não ocorre exclusivamente durante o curso de *delirium* (que inclui a reversibilidade como critério)
O distúrbio não é melhor explicado por um diagnóstico psiquiátrico principal

Epidemiologia

A prevalência e incidência de demência aumentam com o avançar da idade. Demência é muito incomum antes dos 50 anos de idade. Em indivíduos com mais de 65 anos, a prevalência de demência de todos os tipos é de cerca de 7%. Na faixa etária de 65 a 69 anos, a prevalência de demência é de apenas 1% a 2%, mas aumenta para 20% a 25% na faixa etária de 85 a 89 anos e continua a se elevar constantemente daí em diante. A incidência de novos casos de demência é de 1 a cada 100 por ano aos 70 anos e se eleva para cerca de 2 a 3 novos casos a cada 100 por ano aos 80 anos. As taxas de incidência continuam subindo na nona e décima décadas de vida. Com o aumento drástico na longevidade na América do Norte, o ônus da demência para a sociedade tem se elevado substancialmente.

Em números absolutos, muito mais mulheres do que homens têm demência, porque as mulheres vivem mais tempo. Entretanto, homens e mulheres têm um risco igual, ajustado por idade, de desenvolvimento de demência. Não há diferenças raciais ou étnicas no risco de demência.

Fisiopatologia

A demência é o ápice da disfunção nos hemisférios cerebrais, especialmente nos córtices de associação, formações hipocampais, suas estruturas nucleares subcorticais de suporte como os núcleos caudados e tálamos, e suas interconexões da substância branca (Fig. 408-1). Doenças específicas que causam demência são aquelas que afetam partes do córtex cerebral, núcleos subcorticais, ou vias da substância branca subjacente que ligam diferentes regiões corticais.

Manifestações clínicas

Qualquer um dos principais domínios da cognição – memória episódica declarativa, funcionamento cognitivo executivo, função visuoespacial ou linguagem – pode ser afetado na demência (Capítulo 408). Uma vez que a doença de Alzheimer é a demência mais comum, a amnésia anterógrada está tipicamente presente no início e é mais intensamente afetada na maioria dos pacientes com demência. Em outras enfermidades demenciantes, déficits em outros domínios cognitivos podem ser dominantes. O aspecto quase invariavelmente presente em todas as formas de demência é a perda da percepção (anosognosia) quanto à extensão das suas próprias perdas cognitivas e funcionais.

Sintomas neuropsiquiátricos são também comuns na demência. Apatia e perda de iniciativa estão quase sempre presentes. Depressão e ansiedade são frequentes, bem como irritabilidade, paranoia, pensamento delirante e alucinações. A funcionalidade no dia a dia dos pacientes com demência está comprometida. No início da doença há dificuldade em lidar com finanças, medicações, viagem independente, preparação de refeições, e cumprimento de compromissos tende a estar presente. Na doença mais avançada, torna-se evidente a dificuldade para atividades básicas da vida diária como tomar banho, vestir-se, fazer higiene e alimentar-se. Demências secundárias à doença cerebrovascular ou com corpos de Lewy são frequentemente associadas a anormalidades específicas na força muscular, coordenação, marcha ou equilíbrio. A doença de Alzheimer, a demência mais comum, não tem anormalidades motoras associadas.

Exame Clínico

Demência é estritamente um diagnóstico clínico baseado em evidência de disfunção cognitiva tanto na história quanto no exame do estado mental. Os elementos principais da história procedem da definição de demência: Qual é a evidência para a disfunção em um ou mais domínios da cognição? Qual é a evidência de que o funcionamento diário está afetado? O exame do estado mental é necessário para estabelecer que o alerta está preservado (p. ex., o paciente não tem *delirium*; Capítulo 27) e para determinar quais áreas específicas da cognição exibem comprometimento diretamente observável. Para diagnosticar a síndrome de demência, nenhum teste de laboratório supera a história clínica e o exame do estado mental. Entretanto, o teste laboratorial é crítico para determinar a causa da demência.

A testagem do estado mental à beira do leito é baseada nos princípios da neurologia cognitiva (Caps. 27 e 408). Para distinguir demência moderada ou grave de estados cognitivos normais, um exame do estado mental à beira do leito como o teste Mini-Cog (Tabela 26-4) é acurado. Entretanto, para demência leve, falta sensibilidade aos exames de estado mental de rastreio (*i. e.*, deixam de diagnosticar alguns casos de demência leve). Em pacientes com suspeita de demência leve, o teste neuropsicológico é um complemento útil ao exame à beira do leito. O exame neurológico também é importante na avaliação de sinais de causas específicas de demência, incluindo doença cerebrovascular (p. ex., hemiparesia; Capítulo 413) e doença extrapiramidal (p. ex., rigidez, bradicinesia, tremor de repouso; Capítulo 416).

Diagnóstico Diferencial

Demência deve ser distinguida de outros transtornos da cognição (Fig. 409-1). *Delirium* ou estado confusional agudo (Capítulo 27) também afeta a cognição diretamente; as características-chave que o distinguem da demência incluem vigília e atenção prejudicadas. *Delirium* é quase sempre de início abrupto, enquanto a maioria dos casos de demência é de início gradual.

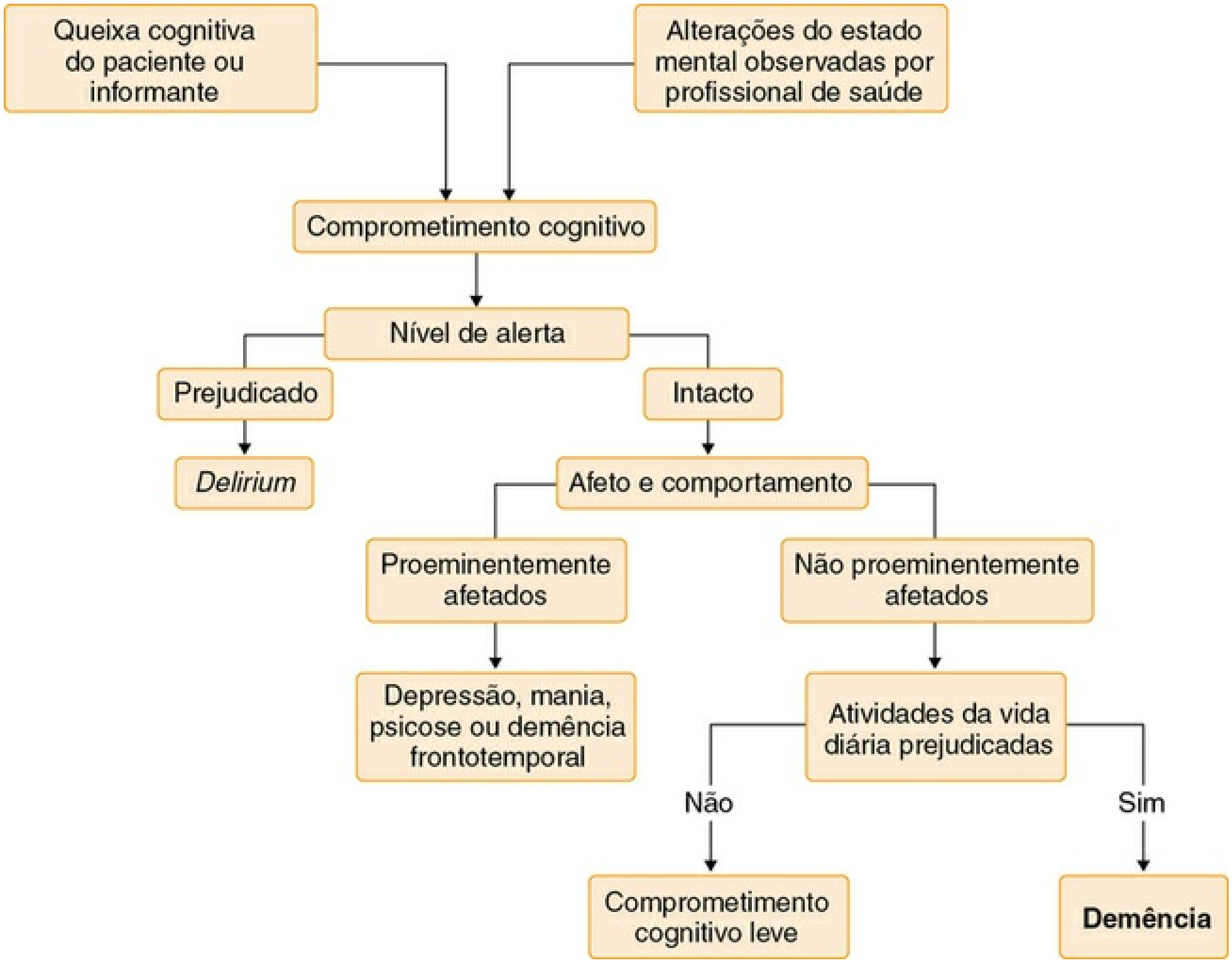

FIGURA 409-1 Fluxograma para estabelecer o diagnóstico de demência.

Doenças psiquiátricas primárias (Capítulo 404) como depressão maior, transtorno bipolar e esquizofrenia também podem prejudicar a cognição. Na demência, no entanto, o comprometimento na cognição é tipicamente equivalente ou mais grave que as alterações no humor e comportamento.

São três as principais doenças que causam demência neurodegenerativa — doença de Alzheimer, demência com corpúsculos de Lewy e degeneração lobar frontotemporal — e a doença cerebrovascular (Fig. 409-2). As doenças neurodegenerativas que causam demência são tipicamente lentas e insidiosas no início e inexoravelmente progressivas. Demência secundária à doença vascular cerebral pode ser de início súbito ou gradual.

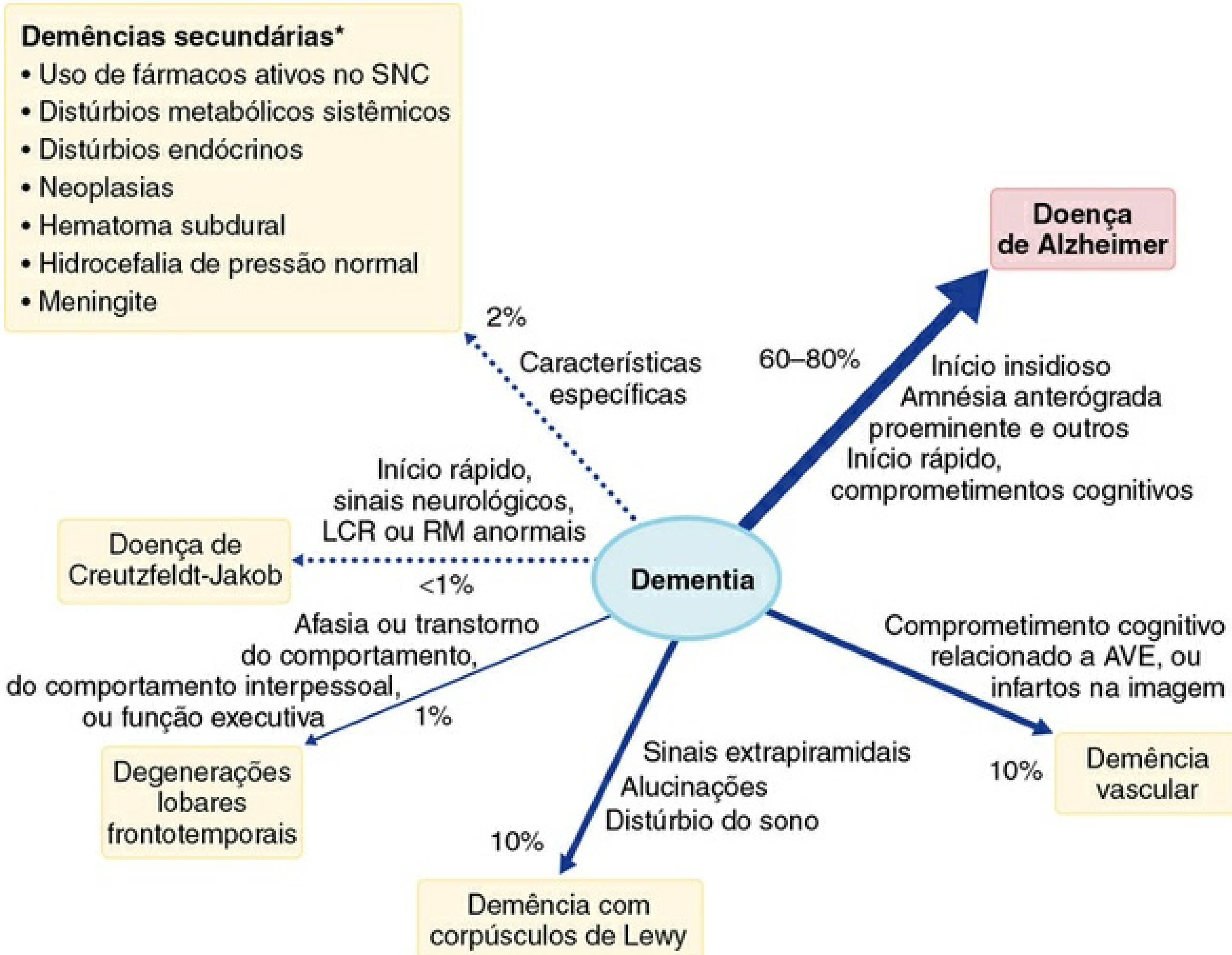

FIGURA 409-2 Fluxograma para o diagnóstico diferencial de demência. A porcentagem de contribuições de vários diagnósticos são aproximadas. *A lista de causas secundárias de demência não é longa. SNC = sistema nervoso central; LCR = líquido encefalorraquidiano; RM = ressonância magnética.

Causas secundárias são muito menos comuns e são responsáveis por menos de 2% de todas as demências. Intoxicação por droga (Capítulo 33), distúrbios metabólicos (Capítulo 425), infecções do sistema nervoso central (Caps. 420 e 422), e lesões estruturais cerebrais (Capítulo 195) são tipicamente de início subagudo; se diagnosticados e tratados precocemente, os déficits cognitivos melhoram ou se resolvem completamente. Várias medicações como sedativos, medicações para dor, corticosteroides, digoxina e outras causam confusão mental, particularmente, mas nem sempre, em níveis tóxicos (Capítulo 110). Transtornos metabólicos que também podem causar confusão subaguda e produzir um transtorno cognitivo incluem hipotireoidismo ou hipertireoidismo (Capítulo 233), deficiência de vitamina B_{12} (Capítulo 425), hepatopatia crônica (Capítulo 156), insuficiência renal crônica (Capítulo 132) e hipocalcemia ou hipercalcemia (Capítulo 253). Infecções virais crônicas do cérebro, especialmente infecção por vírus de imunodeficiência humana, frequentemente causam demência (Capítulo 401). As meningites crônicas no diagnóstico diferencial de demência incluem meningite criptocócica (Capítulo 344), meningite tuberculosa (Capítulo 332) e sífilis terciária (Capítulo 327). Finalmente, lesões estruturais do cérebro, incluindo tumores primários e metastáticos (Capítulo 195), hematomas subdurais crônicos (Capítulo 406) e hidrocefalia de pressão normal (Capítulo 195), podem causar uma síndrome que se assemelha à

demência e consiste em um declínio subagudo ou lentamente progressivo na cognição com pouco ou nenhum sintoma ou sinal neurológico.

Prognóstico

Exceto pelas causas secundárias de demência e a demência raramente causada por um único episódio de lesão cerebral como trauma cranioencefálico grave ou encefalopatia anóxica, a demência é uma condição que invariavelmente leva à piora da cognição e funçionalidade. Quase todos os pacientes com demência progridem a partir de estádios leves para demência grave durante o curso de vários anos, se não morrerem prematuramente. A velocidade de declínio cognitivo é variável entre os indivíduos e, evidentemente, também varia com a doença específica. Em geral, pode-se dizer que a demência diminui a expectativa de vida pela metade quando comparada com indivíduos não dementados.

Cuidado no Fim da Vida

A fase terminal e questões de cuidado no fim da vida (Capítulo 3) associadas às demências comuns são usualmente bastante semelhantes. A própria demência não causa diretamente a morte, mas é fortemente ligada à sobrevivência reduzida. Os pacientes com demência morrem tipicamente das mesmas doenças que afetam os indivíduos debilitados, como sepse, pneumonia, embolia pulmonar ou doença cardíaca.

A maioria dos pacientes com demência sofre sua doença terminal em hospitais ou instituições especializadas. Dada a natureza inexoravelmente progressiva da maioria das doenças demenciantes e sua probabilidade de produzir comprometimento cognitivo e funcional grave e completamente incapacitante, é amplamente aceito que os pacientes com demência em estádio terminal devem receber cuidado conservador. Sondas para alimentação e suporte ventilatório não devem geralmente ser considerados.

Comprometimento cognitivo leve

Definição

Comprometimento cognitivo leve representa a transição entre o estado de cognição normal e demência. Os pacientes com comprometimento cognitivo leve têm anormalidades em um aspecto específico da cognição em extensão tal que ela é claramente diferente de desempenho normal, mas não interfere com o funcionamento diário em um grau apreciável. Mais de um domínio da cognição pode ser afetado. A forma amnésica do comprometimento cognitivo leve, na qual a memória episódica declarativa está prejudicada, é a mais comum. Alterações na atenção, concentração e agilidade mental também podem ser vistas (Tabela 409-2). A expressão “cognitivamente prejudicado, não demenciado” inclui pacientes cujo comprometimento cognitivo leve pode progredir para demência mas também abrange qualquer um que não é nem cognitivamente normal nem demenciado, como os indivíduos com comprometimento cognitivo estável durante toda a vida.

Tabela 409-2

Critérios de diagnóstico para o comprometimento cognitivo leve amnésico

A presença de uma nova reclamação de memória, preferivelmente corroborada por um informante
Evidências objetivas de um comprometimento na memória declarativa episódica (para a idade)
Funções cognitivas gerais normais
Nenhuma interferência substancial no trabalho, atividades sociais comuns, ou outras atividades rotineiras
Sem demência

Epidemiologia

A prevalência e incidência de comprometimento cognitivo leve são aproximadamente as mesmas daquelas de demência. Ambas aumentam com o avançar da idade.

Fisiopatologia

Comprometimento cognitivo leve é um estado de risco para o desenvolvimento subsequente de demência. A doença de Alzheimer, seguida por doença cerebrovascular e demência com corpúsculos de Lewy, constitui a causa subjacente mais comum.

Manifestações clínicas

Os pacientes com comprometimento cognitivo leve podem ter mais percepção das suas dificuldades cognitivas que estão emergindo do que os pacientes com demência. Por isso, alguns pacientes com comprometimento cognitivo leve podem procurar consulta médica em virtude da preocupação com a sua memória ou com o seu pensamento. Eles ou seus familiares podem relatar uma extensão mais leve de muitos dos sintomas de demência. Pacientes com comprometimento cognitivo leve esquecem eventos e conversas recentes ou têm dificuldade de flexibilidade mental, multitarefas, resolução de problemas, ou para completar atividades mentalmente desafiadoras com a velocidade com que o faziam antes. A avaliação do estado mental algumas vezes corroborará as queixas, mas pode ser necessária testagem neuropsicométrica para documentar o comprometimento. Outros pacientes com comprometimento cognitivo leve podem não ter virtualmente nenhuma percepção da sua perda de memória, mas o comprometimento é diagnosticado depois que membros da família sugerem que ele se submeta a uma avaliação.

Diagnóstico

Quando há suspeita de comprometimento cognitivo leve, o principal diagnóstico alternativo é de que a pessoa é intacta cognitivamente ou que a pessoa tem demência. O diagnóstico de função normal deve ser simples quando o paciente e a família não têm

queixas de comprometimento cognitivo e o paciente obtém escore normal no teste cognitivo breve. Entretanto, diversas circunstâncias podem turvar a questão, incluindo níveis de escolaridade ou de atividade profissional muito baixos ou muito altos, casos nos quais o inglês (ou qualquer que seja a linguagem dominante) for uma segunda língua, perda auditiva grave ou cegueira, ou alteração importante no humor e incapacidades motoras significativas que interfeiram no funcionamento diário. Nessas circunstâncias, a história da dificuldade cognitiva e o exame do estado cognitivo podem ser tão confundidos por estes outros fenômenos que é um desafio distinguir entre função cognitiva normal e comprometimento cognitivo leve. Em contraposição, distinguir entre comprometimento cognitivo leve e demência pode ser simples quando o funcionamento cotidiano está obviamente prejudicado. Em outras circunstâncias, pode ser difícil averiguar se uma pessoa está funcionando de modo completamente independente ou não. Por exemplo, muitas pessoas idosas residem em instituições como casas de repouso que proporcionam serviços como cozinha e tarefas domésticas. Nesses indivíduos com poucas responsabilidades diárias, é difícil determinar se eles estão funcionalmente comprometidos.

Tratamento

Desde 2011, nenhum tratamento foi aprovado para o comprometimento cognitivo leve, embora um ensaio clínico tenha demonstrado que o tratamento com donepezila, 10 mg/dia, reduziu significativamente a taxa de desenvolvimento de demência secundária à doença de Alzheimer no primeiro ano, mas não em três anos.[1] A atividade física parece fornecer um modesto alentecimento do declínio cognitivo.[2]

Prognóstico

Comprometimento cognitivo leve deve ser visto como um estado de risco para o desenvolvimento subsequente de demência. Usando a definição de comprometimento cognitivo leve amnésico da Tabela 409-2, a taxa de evolução de comprometimento cognitivo leve para demência é de 15% por ano.

Doença de Alzheimer

Definição

A doença de Alzheimer é definida como uma doença dementante na qual a amnésia anterógrada é o sintoma dominante (Tabela 409-3). O diagnóstico clínico implica que o processo patológico causador é do tipo Alzheimer, enquanto o diagnóstico patológico repousa sobre os achados histopatológicos característicos.

Tabela 409-3

Critérios de diagnóstico para a síndrome amnésica anterógrada da doença de Alzheimer

Demência (Tabela 409-1) com: Grande comprometimento do aprendizado e retenção de novas informações e no mínimo um outro domínio de comprometimento cognitivo: Comprometimento ao lidar com tarefas complexas e habilidades de raciocínio (comprometimento de funções cognitivas executivas) Comprometimento da habilidade visuoespacial e orientação geográfica Comprometimento das funções de linguagem
O distúrbio cognitivo é de início insidioso e progressivo, com base em evidências da história ou exames cognitivos seriados
O distúrbio cognitivo não é melhor explicado por uma doença sistêmica ou outra doença encefálica

Epidemiologia

Entre 60 e 80% das demências são decorrentes da doença de Alzheimer. Entre todos os indivíduos com mais de 65 anos, a prevalência de doença de Alzheimer é estimada em cerca de 5%. Como na demência em geral, a prevalência duplica a cada intervalo de 5 anos após os 65 anos de idade, e a incidência continua a se elevar na 10ª e 11ª décadas de vida. Homens e mulheres podem ser igualmente afetados, embora em termos absolutos, mais mulheres tenham doença de Alzheimer prevalente, por viverem mais tempo que os homens. Não há diferenças étnicas ou raciais na predileção da doença de Alzheimer.

Fatores de Risco

Os fatores de risco estabelecidos para doença de Alzheimer incluem idade avançada e histórico familiar. Fatores de risco putativos incluem diabetes melito, hipertensão, doença cardiovascular e traumatismo craniano; evidência a favor e contra cada uma destas quatro condições é inconclusiva, mas o consenso é que pelo menos diabetes e hipertensão podem desempenhar um papel na patogenia da doença de Alzheimer. A baixa escolaridade é também um fator de risco consistente, mas a maioria dos especialistas acredita que o nível educacional é um representante de algum outro fator, como condição socioeconômica ou o ambiente médico e psicossocial na infância precoce. Fatores protetores foram também propostos, mas sua situação ainda é muito debatida.

Fisiopatologia

O diagnóstico histopatológico de doença de Alzheimer é baseado na presença conjunta de uma quantidade substancial de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares. Placas neuríticas consistem de um núcleo de peptídeo β-amiloide agregados circundados por neuritos em degeneração, os quaissão fragmentos de axônios e dendritos. A β-amiloide contém 39 a 42 aminoácidos e é proteoliticamente derivada de uma grande proteína, a proteína precursora de amiloide. Os emaranhados neurofibrilares são agregados intracelulares de uma forma excessivamente fosforilada da proteína tau associada aos microtúbulos. Acredita-se que os emaranhados neurofibrilares, que são

autoagregados de tau, representem uma resposta não específica à lesão celular, que na doença de Alzheimer é desencadeada por β-amiloide. A proteína tau alterada se autoagrega e forma emaranhados neurofibrilares. Em um corte microscópico com pequeno aumento de córtex frontal, temporal ou parietal, pelo menos seis placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares devem ser visíveis para que o diagnóstico de doença de Alzheimer seja feito.

Fisiopatologia

A progressão das alterações da β-amiloidose obedece a um padrão aproximadamente previsível na doença de Alzheimer. A imagem tomográfica por emissão de pósitrons com ligantes que se ligam ao β-amiloide mostram que β-amiloide começa a se acumular no neocórtex em até 20 anos antes da demência ocorrer. Os agregados solúveis de β-amiloide em formas oligoméricas (consistindo de um pequeno número de monômeros) podem ser as principais moléculas patogênicas que eventualmente induzem a lesão neuronal. Quando a demência clínica devido à doença de Alzheimer está presente, grandes números de depósitos contendo peptídeos β-amiloide são invariavelmente encontrados nas placas neuríticas no neocórtex. As placas neuríticas representam o estágio final no processo de Alzheimer. Como a β-amiloidose inicia muito antes dos sintomas clínicos aparecerem e provavelmente atinge um platô em termos de abundância, a quantidade de β-amiloidose não reflete muito a gravidade da demência na doença de Alzheimer.

A extensão regional dos emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer também segue um padrão muito previsível. A localização do acúmulo inicial de emaranhados neurofibrilares está no córtex entorrinal e hipocampo. No momento em que os sintomas clínicos se desenvolvem, os emaranhados neurofibrilares são encontrados no neocórtex de associação dos lobos frontal, parietal e temporal. É somente nos estágios finais e mais graves que os emaranhados neurofibrilares são encontrados nos lobos occipitais e córtices motor e sensitivo primários. A localização dos emaranhados neurofibrilares corresponde fielmente à evolução clínica de sintomas específicos e gravidade da doença de Alzheimer. No comprometimento cognitivo leve, a manifestação clínica mais precoce da doença de Alzheimer, a carga mais intensa de emaranhados neurofibrilares é no córtex entorrinal e nos hipocampos, precisamente as regiões que estão envolvidas com a memória episódica declarativa. A atrofia hipocampal é característica, e reduções nos volumes hipocampais podem ser observadas na ressonância magnética (RM) (Fig. 409-3). O envolvimento dos neocórtices associativos com emaranhados neurofibrilares representa o correlato histopatológico da progressão para demência. A RM quantitativa em pacientes com comprometimento cognitivo leve que posteriormente progride para demência mostra aumento da atrofia de áreas de associação corticais-chave, tais como os lobos temporais laterais, lobos parietais inferiores, córtex cingulado posterior e lobos frontais laterais. Refletindo a disseminação ao neocórtex de associação, as funções da linguagem, funções visuoespaciais e funções cognitivas executivas tipicamente se tornam comprometidas algum tempo depois que ocorre a disfunção da memória declarativa episódica.

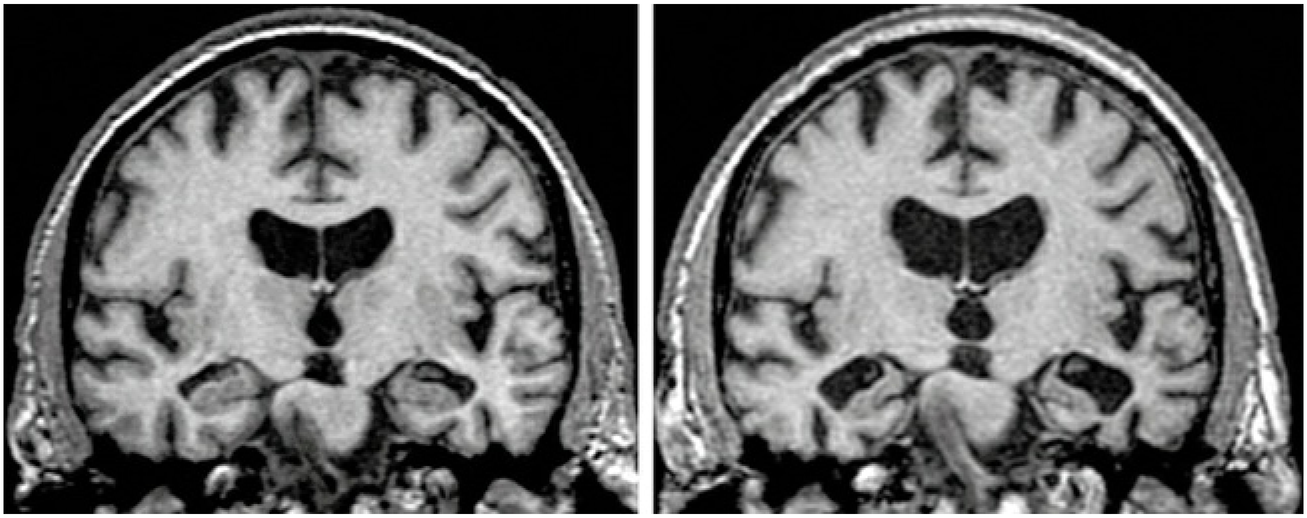

FIGURA 409-3 Imagens coronais em série de uma RM de um paciente com Alzheimer. A tomografia da *esquerda* foi realizada quando o paciente estava clinicamente normal. A tomografia da *direita* foi realizada 11 anos mais tarde, quando o paciente estava com demência. A atrofia hipocampal aumentou drasticamente da primeira para as tomografias subsequentes. (Cortesia de Maria Shiung and Clifford Jack.)

O mais constante déficit de neurotransmissor na doença de Alzheimer é na neurotransmissão colinérgica. As células de origem das projeções colinérgicas hipocampais e neocorticais estão localizadas no septo, banda diagonal e *nucleus basalis*. Emaranhados neurofibrilares acumulam-se nos neurônios nestas regiões à medida que a doença de Alzheimer se desenvolve, mas há também evidência neuroquímica de que estes neurônios são estressados muito mais precocemente na doença.

Fatores Genéticos

A maioria dos casos de doença de Alzheimer é decorrente da doença esporádica (não genética). Entretanto, em um número muito pequeno de casos, a doença de Alzheimer ocorre como doença autossômica dominante. Os três genes conhecidos envolvidos na doença de Alzheimer autossômica dominante estão todos diretamente envolvidos na produção de peptídeo β-amiloide. O primeiro é o gene da proteína precursora amiloide (*APP*), localizado no cromossomo 21q21.3. Dezoito mutações conhecidas neste gene levam à produção excessiva de β-amiloide e são confiavelmente associadas a um início muito precoce (20 a 50 anos de idade) de doença de Alzheimer. Outra linha de evidência que implica o gene da *APP* na doença de Alzheimer é o aparecimento invariável do processo patológico da doença de Alzheimer nos indivíduos com síndrome de Down (trissomia 21; Capítulo 40), que possuem uma cópia extra do gene *APP* como resultado da trissomia.

Os outros dois genes associados a doença de Alzheimer autossômica dominante são os genes da pré-senilina 1 e 2, localizados nos cromossomos 14q24.3 e 1q31.42. Um grande número de mutações da pré-senilina 1 é responsável pela maioria da doença de Alzheimer autossômica dominante. Ambos os genes codificam uma proteína semelhante conhecida como pré-senilina. A pré-senilina está envolvida na degradação da molécula da APP no local de clivagem gama. Admite-se que as mutações na pré-senilina 1 e 2 causadoras de doença de Alzheimer levam a um "ganho de função tóxica" que produz

excesso de peptídeo β-amiloide. As mutações na pré-senilina também são associadas a doença de Alzheimer de início precoce (40 a 60 anos de idade).

Estudos da agregação familial da doença de Alzheimer mostraram que a doença de início mais tardio também exibe riscos genéticos, mas apenas um gene foi definitivamente ligado à doença de Alzheimer de início tardio. Esse gene, localizado no cromossomo 19q13.2, codifica a apolipoproteína E (apo E), uma proteína envolvida no transporte de lipídios. Nos humanos, três variantes alélicas do gene da apolipoproteína (*APOE*) são determinadas por diferenças nos aminoácidos cisteína e arginina nas posições 112 e 158 da proteína de 299 aminoácidos. Uma das variedades alélicas, com arginina em ambas as posições, designada variante ε4, é fortemente associada a um risco aumentado em 14 vezes de doença de Alzheimer em homozigotos e um aumento de 3 vezes nos heterozigotos. Em muitas séries, quase 50% dos pacientes com Alzheimer, mas somente 25% dos controles sem demência, têm no mínimo uma cópia do alelo *APOE* ε4. A presença de um alelo *APOE* ε4 nem sempre causa a doença de Alzheimer em que a doença nunca se desenvolve em alguns carreadores do genótipo. O mecanismo pelo qual o alelo *APOE* ε4 predispõe à doença de Alzheimer não está estabelecido, mas a estrutura terciária da proteína APOE com arginina nas posições 112 e 158 pode levar à ligação prejudicada ao β-amiloide, o que por sua vez reduz a remoção de β-amiloide das células.

Manifestações clínicas

A evolução inicial da doença de Alzheimer é dominada pela presença de amnésia anterógrada. Algumas queixas usuais incluem esquecimento de eventos e conversas recentes, colocação errada de objetos, problemas com o acompanhamento da data, perder-se em vizinhanças familiares, e problemas para se lembrar de completar tarefas. A frequência e gravidade dos lapsos de memória progridem de dificuldade ocasional para falhas mais pervasiva e consistente.

Na doença de Alzheimer leve, a função da memória episódica declarativa pode ser perdida. A familiaridade e acesso ao conhecimento anterior podem permitir aos pacientes funcionar nas suas rotinas diárias usuais, contanto que, nada além do ordinário seja deles exigido. Podem ainda reter a capacidade de preparar refeições simples e fazer caminhadas na vizinhança sem se perderem. Entretanto, mesmo na doença de Alzheimer leve, erros de tomada de medicação e dificuldade para lidar com dinheiro ou contabilizar um talão de cheques tendem a ocorrer. Viajar para lugares não familiares acentua frequentemente a confusão. Mudanças na personalidade comumente acompanham as perdas cognitivas. Apatia, perda de iniciativa, e perda de interesse por hobbies e passatempos são onipresentes na doença de Alzheimer inicial.

À medida que a doença progride, a capacidade de efetuar tarefas diárias necessárias se torna cada vez mais difícil, a ponto de o paciente necessitar auxílio para preparar refeições, pagar contas, viajar e cuidar da casa. Quando a doença entra nas fases mais graves, torna-se necessário auxílio e supervisão em atividades básicas como tomar banho, vestir-se, fazer a higiene e comer.

Nos estádios terminais da doença, todas as capacidades de comunicação podem ser perdidas. A mobilidade pode ainda estar preservada até tardiamente na doença. Os

pacientes com doença de Alzheimer comumente morrem de doenças que atingem outros indivíduos idosos debilitados, como sepse, pneumonia e insuficiência cardíaca congestiva.

A duração da evolução da doença de Alzheimer clínica é longa, mas variável. O tempo desde a demência leve até a morte pode ser tão curto quanto 2 a 3 anos ou pode ser além de uma década. Nos pacientes em quem é diagnosticada demência leve, cerca de 10% por ano atingem o estádio de demência grave.

Raramente, a doença de Alzheimer é associada a sintomas proeminentes em outros domínios cognitivos que não a memória. A mais comum das síndromes atípicas é uma na qual ocorrem déficits visuoespaciais profundos sem a típica amnésia anterógrada grave. Esta síndrome é denominada atrofia cortical posterior.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença de Alzheimer, como o da própria demência é em grande parte clínico, baseado na história e exame. Os elementos-chave no histórico são um início gradual e progressão insidiosa de comprometimento cognitivo, especialmente amnésia anterógrada. O exame do estado mental deve demonstrar comprometimento na memória de curto prazo e outros déficits cognitivos. A doença de Alzheimer deve ser considerada como um diagnóstico de inclusão: se a história e o exame forem compatíveis com doença de Alzheimer e se certas exclusões puderem ser verificadas, o diagnóstico será feito com confiança.

Nenhum teste de laboratório pode confirmar o diagnóstico de doença de Alzheimer com suficiente sensibilidade e especificidade. Por exemplo, a presença do alelo *APOE* ε4 aumenta a precisão diagnóstica apenas marginalmente depois de considerados a história e exame físico. Achados de RM, como volume diminuído do hipocampo, são úteis quando está presente atrofia, mas atrofia hipocampal não é nem sensível nem específica o suficiente para ser útil no diagnóstico. Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose ou com novos agentes ligadores de amiloide ainda precisa fornecer a necessária precisão ou capacidade preditiva para justificar o uso na prática de rotina.

Diagnóstico Diferencial

Várias outras condições que apresentam similaridade à doença de Alzheimer devem ser excluídas em bases clínicas ou laboratoriais (Fig. 409-2). Uma é a demência com corpúsculos de Lewy, que é sugerida pela presença de parkinsonismo, alucinações visuais proeminentes e um distúrbio específico do sono. Na autópsia, frequentemente coexistem os processos patológicos da doença de corpúsculos de Lewy e a doença de Alzheimer, assim sugerindo que os diagnósticos se superpõem. Degeneração lobar frontotemporal é sugerida por alterações proeminentes do comportamento e personalidade ou por dificuldades proeminentes da linguagem, precocemente na evolução. A esclerose hipocampal tem achados neuropatológicos únicos, mas é virtualmente impossível distinguir de doença de Alzheimer por características clínicas. Outras condições neurodegenerativas no diagnóstico diferencial de doença de Alzheimer incluem : doença de Huntington (Capítulo 417), paralisia supranuclear progressiva, degeneração

corticobasal, esclerose lateral amiotrófica (Capítulo 418) e doença de Wilson (Capítulo 218). Entretanto, estas doenças invariavelmente têm manifestações motoras proeminentes precocemente na sua evolução.

É particularmente desafiador distinguir a demência causada por doença vascular encefálica da doença de Alzheimer (ver adiante). O fato de a doença de Alzheimer e doença vascular encefálica frequentemente coexistirem exige que os clínicos considerem ambas simultaneamente.

Prevenção e tratamento Rx

Não há terapias preventivas estabelecidas. Embora uma dieta saudável, exercícios físicos e atividades de lazer cognitivamente estimulantes sejam sensatas, não foi demonstrado que protejam contra a doença de Alzheimer. Exceto em pacientes que apresentam deficiência de folato ou vitamina B_{12}, a suplementação de vitamina B não é eficiente em alentecer o declínio cognitivo.[3] O tratamento do diabetes (Caps. 236 e 237) e da hipertensão (Capítulo 67) é benéfico por outras razões, mas não é claro que tais tratamentos alteram o curso da doença de Alzheimer.

Uma vez que a doença de Alzheimer se torne sintomática, suporte para os cuidadores da família é uma intervenção crítica que nunca será exagerada. Grupos de apoio através da *Alzheimer's Association* (disponível em www.alz.org) podem ajudar as famílias que confrontam a doença.

Questões importantes de segurança incluem supervisão de medicações, supervisão de finanças e escrutínio estreito na direção de veículo a motor. O uso de outras ferramentas, armas de fogo, aparelhos e equipamentos potencialmente perigosos deve ser cuidadosamente monitorado ou evitado. Os pacientes com doença de Alzheimer muitas vezes vagueiam e podem se perder e distanciar-se muito de sua casa. A identificação de pacientes pode prevenir ocorrências trágicas (www.alz.org/Media/newsreleases/2003/033003wandering.asp).

Tratamentos Baseados em Evidências

Duas categorias de medicamentos são aprovadas para o tratamento da doença de Alzheimer: inibidores das colinesterases e memantina, um antagonista do receptor de glutamato. O fundamento para o uso de fármacos colinomiméticos (donepezila, 5 ou 10 mg/dia; galantamina, 16 ou 24 mg/dia, ou rivastigmina, 6 a 12 mg/dia) são os níveis reduzidos de marcadores colinérgicos no neocórtex de pacientes que morrem de doença de Alzheimer. Todos os três agentes retardam a progressão dos sintomas a um nível estatisticamente significante mas clinicamente marginal aos 6 a 12 meses em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada, mas não aos 3 anos.[1,4,5] Além disso, não há evidência forte de que eles alterem a sua progressão biológica. Pacientes individuais muitas vezes não mostram qualquer benefício claro do tratamento.

A memantina, que é um antagonista de receptor *N*-metil-D-aspartato não competitivo e de afinidade baixa a moderada, que age na neurotransmissão do glutamato, também retarda a progressão do declínio funcional em uma dose de 10 mg

duas vezes ao dia.[6] Ainda não é claro porque a modulação da neurotransmissão do glutamato é benéfica na doença de Alzheimer, e estudos de memantina em pacientes com Alzheimer leve a moderado ainda não foram publicados.

Um estudo de pacientes com Alzheimer moderadamente grave mostrou que a vitamina E foi eficiente em retardar a progressão, mas estudos recentes não mostraram benefícios em pacientes com comprometimento cognitivo leve.[1] Em comparação, a donepezila parece benéfica para doença grave bem como para a leve,[7] embora não tenha sido comprovada sua utilidade para a agitação que pode acompanhar a doença de Alzheimer.[8]

Prognóstico

A doença de Alzheimer é inevitavelmente progressiva, e comprometimento cognitivo grave e dependência completa de outros se desenvolvem em virtualmente todos os pacientes, a não ser que morram prematuramente. A doença de Alzheimer também contribui para a morte prematura; a taxa de mortalidade nos pacientes é de cerca de 10% por ano. Em pacientes com demência avançada, a mortalidade de 6 meses é de cerca de 55%; pneumonia, febre e problemas alimentares são associados ao prognóstico ruim.

Perspectivas futuras

Pesquisa intensiva sobre a patogenia da doença de Alzheimer está elucidando informações sobre a produção e degradação da molécula de β-amiloide e mecanismos de indução da agregação da proteína tau. A pesquisa também está focalizando o desenvolvimento de biomarcadores, marcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), e técnicas de imageamento para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Vários agentes terapêuticos também estão sendo estudados.

Demência vascular

Definição

A demência vascular é uma doença demenciante na qual a causa subjacente é infarto cerebral. Para que um transtorno cognitivo seja atribuído à doença cerebrovascular a partir de uma perspectiva neuropatológica, deve haver infarto cerebral suficiente em localizações sabidamente responsáveis pelos déficits cognitivos, na ausência de outras alterações neuropatológicas neurodegenerativas (Tabela 409-4). Quando a doença vascular cerebral produz comprometimento cognitivo que não é suficientemente grave para satisfazer os critérios de demência, ele é denominado comprometimento cognitivo vascular.

Tabela 409-4

Critérios de diagnóstico para a síndrome de demência causada por doença cerebrovascular (demência vascular)

Demência como definida na Tabela 409-1
Doença cerebrovascular clinicamente importante é demonstrável por *qualquer* dos seguintes: Início do transtorno cognitivo *ou* piora drástica de um transtorno existente que ocorreu em até 3 meses de um AVE, onde o AVE é definido como um déficit neurológico focal de início agudo no qual os sinais e sintomas persistem por mais de 24 horas Evidências de neuroimagens de infartos cerebrais bilaterais rostrais incluindo o tálamo

Epidemiologia

Em estudos clínicos, até 20% dos pacientes de demência têm doença vascular cerebral. Tal como a doença de Alzheimer, ela é menos comum em pacientes com menos de 65 anos de idade e aumenta firmemente daí em diante. Em estudos neuropatológicos, cerca de 25% de todos os casos de demência têm algum componente vascular. Aproximadamente metade desse número é demência vascular relativamente pura; o restante consiste em doença vascular misturada com a doença de Alzheimer. Homens e mulheres são igualmente afetados.

Fatores de Risco

Os fatores de risco de demência vascular incluem doença cardiovascular, diabetes e hipertensão. Não há fatores protetores conhecidos que não o tratamento destes fatores de risco. As populações com altas taxas de doença vascular generalizada devem ter taxas mais altas de demência vascular, mas a mortalidade competidora pela doença cardiovascular pode ocultar parte da relação. No primeiro ano depois de um AVE, o risco de desenvolvimento de demência é cerca de 9 vezes mais alto que a taxa em pessoas sem um derrame cerebral, e permanece cerca de 2 vezes maior nos anos subsequentes.

Patologia

A maioria dos casos de doença vascular que causa comprometimento cognitivo é decorrente da aterosclerose. Um mecanismo decorre de grandes infartos, como aqueles secundários à doença oclusiva em grandes vasos cerebrais, incluindo as artérias carótidas e as artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores (Capítulo 413). Um segundo mecanismo de infarto ocorre no nível arteriolar, com infartos lacunares no tálamo, gânglios da base e substância branca subcortical. Ambos os processos podem ser detectados por RM cerebral. Infartos nas formações hipocampais, tálamo medial, núcleos caudados e áreas parietais de associação são altamente relacionadas a produzir comprometimento cognitivo, mas não necessariamente demência. Microinfartos, que são pequenas zonas de infarto que não são visíveis a olho nu, mas podem ser observados por microscopia óptica, também podem contribuir para a demência. A presença simultânea de doença de Alzheimer é comum na demência vascular.

Há outras causas incomuns de demência vascular. A arteriopatia dominante

autossômica cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL*) é uma doença hereditária muito rara que, usualmente, se torna clinicamente evidente entre as idades de 30 e 50 anos e causa doença grave da substância branca, cefaleias e demência. A causa da CADASIL são mutações no gene *notch3* no cromossomo 19q12. A angiopatia amiloide cerebral, uma β-amiloidose na qual o peptídeo β-amiloide se acumula na média de artérias de pequeno a médio calibres nas leptomeninges e córtex superficial, causa hemorragias cerebrais que, se ocorrer em número suficiente e em localizações críticas, podem levar à demência. Angiopatia amiloide cerebral também é vista na doença de Alzheimer, mas suas manifestações hemorrágicas podem ocorrer em indivíduos com pouca evidência clínica de doença de Alzheimer e modesta evidência patológica. Vasculite cerebral (Capítulo 278) é uma causa muito rara de demência.

Manifestações clínicas

O espectro das alterações cognitivas nos pacientes com doença vascular cerebral é amplo. As síndromes cognitivas mais comuns em doença cerebrovascular incluem comprometimento cognitivo leve, uma demência com amnésia anterógrada proeminente e uma demência com alterações proeminentes na personalidade e função executiva. Alguns pacientes com comprometimento cognitivo vascular sem demência podem ter déficits em apenas um domínio (Capítulo 408). Várias síndromes de afasia são um resultado de infarto ou hemorragia cerebral nas regiões perisilvianas do hemisfério dominante. Infarto ou hemorragia nas regiões occipitotemporal ou occipitoparietal pode produzir um dos transtornos da cognição visual, como alexia ou agnosia visual. Infartos nos núcleos caudados, particularmente se forem bilaterais, podem produzir uma síndrome cognitiva que inclui amnésia e função executiva alterada, assim mimetizando demência. Grandes infartos no lobo parietal direito também podem produzir demência. Infartos nos tálamos mediais ou nas formações hipocampais podem produzir amnésia isolada.

A evolução dos sintomas na demência vascular não obedece a um padrão estereotipado. Em alguns, a síndrome demencial pode permanecer estacionária. Em outros, novos AVEs podem conduzir a declínios substanciais na cognição e funcionalida. de Alguns pacientes com demência vascular podem experimentar uma enfermidade de declínio gradual. Pacientes com comprometimento cognitivo vascular sem demência, ou demência vascular, podem também ter outros sinais neurológicos típicos de pacientes com doença vascular cerebral, como hemiparesia, hemianopsia, alterações hemissenssitivas ou anormalidades de nervos cranianos.

Diagnóstico

O diagnóstico de demência vascular é baseado no histórico e exame neurológico. Imageamento cerebral, preferivelmente com RM, é essencial para estabelecer a presença de infartos. As características diagnósticas cardeais da demência vascular são que (1) o transtorno cognitivo deve ter início em 3 meses de um evento clínico de AVE e (2) deve haver múltiplos infartos bilaterais nos hemisférios cerebrais visíveis em estudos de imageamento cerebral. Uma ligação temporal entre o início ou piora do

comprometimento cognitivo e um AVE são importantes para demonstrar que a doença cerebrovascular é etiologicamente relevante para o comprometimento cognitivo. O imageamento cerebral de infartos no córtex cerebral, gânglios da base, tálamo e substância branca cerebral tem valor óbvio para estabelecer a doença vascular cerebral. Em contraste com infartos reais no imageamento, a presença de hiperintensidades na substância branca sem infartos na RM cerebral é muito menos específica.

A precisão do diagnóstico clínico de demência vascular é geralmente mais baixa que a de doença de Alzheimer. A combinação de (1) relação temporal entre demência e um AVE e (2) evidência no imageamento de infartos bilaterais é específica para o diagnóstico de demência vascular, mas é insensível. Critérios diagnósticos mais amplos (Tabela 409-4) são mais sensíveis, porém menos específicos. O diagnóstico alternativo usual é doença de Alzheimer, e tipicamente não há maneira de ter certeza de se, e quanto da doença de Alzheimer está presente simultaneamente.

Prevenção e tratamento Rx

Alguns casos de demência vascular devem ser evitáveis. Com tratamento agressivo precoce e durante toda a vida do diabetes (Caps. 236 e 237), hipertensão (Capítulo 67) e hiperlipidemia (Capítulo 213), o número de infartos cerebrais deve ser reduzido, com uma redução correspondente no número de casos de demência vascular. Evidência desta ligação vem de estudos em grande escala nos quais o tratamento da hipertensão reduziu a frequência de AVEs e incidência de demência. Uma vez desenvolvida a demência vascular, inibidores da colinesterase mostraram algum benefício em pacientes,[9] mas o principal objetivo é prevenir AVEs futuros.

Prognóstico

Pode-se esperar muitas vezes que os pacientes com demência vascular tenham doença cardiovascular grave e uma maior probabilidade de futuros AVEs e eventos isquêmicos cardíacos. A sobrevida dos pacientes com demência vascular é pior que a dos pacientes com a doença de Alzheimer.

Demência com corpúsculos de Lewy

Definição

A demência com corpúsculos de Lewy é uma doença demenciante multifacetada na qual o processo patológico subjacente inclui a presença de corpúsculos de Lewy nas estruturas límbicas e corticais (Tabela 409-5). Alguns clínicos fazem distinção entre pacientes nos quais o parkinsonismo precedeu o transtorno cognitivo e aqueles nos quais o transtorno cognitivo ocorreu simultaneamente, ou antes, do transtorno do movimento. Esta distinção pode ser útil na prática clínica, mas há poucas diferenças clínicas ou neuropatológicas baseadas em sequências diferentes de sinais e sintomas. O diagnóstico de demência com corpúsculos de Lewy é semelhante, em princípio, a diagnosticar ao

mesmo tempo demência e doença de Parkinson (Capítulo 416) no mesmo indivíduo, mas demência com corpúsculos de Lewy é um termo com conotações mais amplas, por causa de outras características (alucinações, flutuações e transtorno do sono) que podem ser mais evidentes do que o transtorno do movimento.

Tabela 409-5

Critério de diagnóstico para a síndrome de demência associada à patologia de corpúsculos de Lewy

Critério
Demência como definida na Tabela 409-1
O distúrbio cognitivo é de início insidioso e progressivo, com base em evidências da história ou exames cognitivos seriados
A presença de no mínimo dois dos seguintes: Parkinsonismo (rigidez, tremor em descanso, bradicinesia, instabilidade postural, distúrbio da marcha parkinsoniano) Alucinações visuais proeminentes totalmente formadas Flutuações substanciais em vigília ou cognição Transtorno de comportamento de sono de movimento ocular rápido (Capítulo 412) Grave piora do parkinsonismo por medicamentos antipsicóticos
O distúrbio não é melhor explicado por uma doença sistêmica ou outra doença encefálica

Epidemiologia

A demência com corpúsculos de Lewy tem cerca de um quarto da frequência da doença de Alzheimer. A doença de corpúsculos de Lewy se torna mais comum com o avanço da idade, e a prevalência de demência com corpúsculos de Lewy também aumenta com o avanço da idade. Tal como em outras demências, não há diferenças étnicas ou raciais conhecidas, mas demência com corpúsculos de Lewy pode ser mais comum em homens. Não há fatores de risco conhecidos para demência com corpúsculos de Lewy. Demência se desenvolve em até 30% dos pacientes com doença de Parkinson, e o avanço da idade constitui o principal fator de risco.

Fisiopatologia

A patologia da demência com corpúsculos de Lewy é uma mistura da doença de corpúsculos de Lewy e doença de Alzheimer. De maneira geral, quanto mais intensa a doença de corpúsculos de Lewy, menos abundante é a doença de Alzheimer. Os corpúsculos de Lewy, que são inclusões intraneuronais que contêm α-sinucleína, são encontrados no *nucleus basalis*, *pars* compacta da substância nigra, *locus caeruleus*, outras estruturas do tronco cerebral, amígdala, giro cingulado e neocórtex. As localizações mais iniciais de corpúsculos de Lewy são no tronco cerebral, onde afetam núcleos envolvidos no sono e no despertar, e a substantia nigra, o *locus caeruleus*, e os núcleos dos nervos cranianos IX e X. Tipicamente, o *nucleus basalis*, córtex transentorrinal, giro cingulado e neocórtex são comprometidos mais tardiamente.

Na doença de corpúsculos de Lewy, a proteína α-sinucleína se torna erradamente dobrada e se agrega intraneuronalmente. Mutações no gene da α-sinucleína foram vistas em algumas poucas famílias com doença de Parkinson dominante autossômica, mas a

maioria dos casos de demência com corpúsculos de Lewy é esporádica.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de demência com corpúsculos de Lewy incluem quatro anormalidades principais: o distúrbio cognitivo, o distúrbio neuropsiquiátrico, o distúrbio motor e o distúrbio de sono-vigília. O transtorno cognitivo pode diferir da doença de Alzheimer, embora haja considerável superposição. Em um paciente típico com demência com corpúsculos de Lewy, déficits visuoespaciais, comprometimento da concentração e da atenção dominam o quadro. Em alguns pacientes, os déficits nas funções executivas podem ser semelhantes ao que é visto na degeneração lobar frontotemporal. Amnésia anterógrada está usualmente presente, porém, mais leve que na doença de Alzheimer. Déficits de linguagem não são proeminentes. As manifestações neuropsiquiátricas da demência com corpúsculos de Lewy, incluindo proeminente apatia, perda de iniciativa e depressão podem ser mais incapacitantes que os sintomas cognitivos. As manifestações motoras incluem bradicinesia, perturbações da marcha, perturbações posturais e rigidez. Tremor em repouso é menos comum na demência com corpúsculos de Lewy em pacientes nos quais o transtorno cognitivo aparece antes do parkinsonismo. Alucinações visuais, flutuações do alerta, e transtornos do sono REM fazem parte de um transtorno mais amplo da regulação do sono e vigília. Alucinações visuais são frequentemente muito gráficas, detalhadas e bizarras, talvez porque o fenômeno do sonho se intrometa na vigília. Os pacientes com demência com corpúsculos de Lewy têm grandes flutuações no seu alerta de dia para dia.

Transtorno de comportamento do sono REM (Capítulo 412) é uma parassonia na qual os pacientes exibem comportamento de encenação no sonho, muitas vezes com insinuações violentas, ameaçadoras. Os pacientes tipicamente relatam que se sentem como se estivessem sendo caçados por alguma coisa ou alguém. Seu comportamento, enquanto adormecidos, consiste em falar, chamar ou gritar excessivamente, e debater-se, muitas vezes a ponto de lançar fora um parceiro da cama ou cair da cama. O transtorno de comportamento do sono REM pode preceder o desenvolvimento da doença de Parkinson e a demência com corpúsculos de Lewy por anos.

Diagnóstico

O diagnóstico da demência com corpúsculos de Lewy é baseado em informação clínica que corrobora a presença de anormalidades na cognição, função motora, comportamento neuropsiquiátrico e regulação do sono e vigília. A testagem neuropsicológica formal é muitas vezes útil para avaliação da memória, função executiva e função visuoespacial de uma maneira detalhada. A neuroimagem tem apenas um papel limitado no diagnóstico da doença com corpúsculos de Lewy.

Diagnóstico Diferencial

Outros transtornos que devem ser considerados nos pacientes com demência e transtorno do movimento incluem paralisia supranuclear progressiva (Capítulo 417), que

pode assemelhar-se à demência com corpúsculos de Lewy, em termos da demência e do distúrbio motor. Na paralisia supranuclear progressiva, os pacientes tendem a ter muito menos transtornos do acordar, e tipicamente têm outros sinais e sintomas distintivos, incluindo a característica paralisia supranuclear do olhar e outros achados do tronco cerebral. As degenerações corticobasais, que são membros da família das demências lobares frontotemporais (ver adiante), também podem produzir um distúrbio do movimento e demência. A doença de Huntington (Capítulo 417) é associada a demência e transtorno do movimento, mas o distúrbio do movimento na doença de Huntington inclui coreia e atetose proeminentes, nenhuma das quais está presente na demência com corpúsculos de Lewy.

Hidrocefalia de pressão normal (Capítulo 195) é uma doença rara caracterizada tipicamente pela tríade de um distúrbio da marcha, demência e incontinência urinária. Hidrocefalia de pressão normal pode ser suspeita quando a tomografia computadorizada ou a RM mostra aumento ventricular que é fora de proporção à quantidade de alargamento dos sulcos. Prever uma resposta favorável à derivação ventriculoperitonial na suspeita de hidrocefalia de pressão normal tem se comprovado difícil. Estudos de imagem que medem o fluxo de LCR através do aqueduto de Sylvius ou que medem o fluxo de LCR marcado com radioisótopos por meio da cisternocintilografia, não foram úteis. A resposta clínica à remoção de um grande volume (p. ex., 30 mL) de LCR através de punção lombar é às vezes usada para selecionar pacientes para cirurgia, embora seu valor preditivo positivo e negativo não esteja claro. Hidrocefalia de pressão normal é muito rara em relação à demência com corpúsculos de Lewy e à doença de Alzheimer.

Tratamento Rx

O tratamento dos pacientes com demência com corpúsculos de Lewy é um desafio por causa do aparecimento simultâneo de um transtorno cognitivo, um transtorno neuropsiquiátrico, um transtorno motor e um transtorno do sono-vigília. O tratamento do distúrbio motor é realizado com fármacos antiparkinsonianos como levodopa ou agonistas dopaminérgicos (Capítulo 416). O tratamento com estes agentes deve ser instituído para demência com corpúsculos de Lewy se houver problemas proeminentes da marcha ou do equilíbrio que ameacem a segurança e interfiram com a independência. Estas medicações podem piorar as alucinações e exacerbar estados confusionais, mas esta preocupação não deve impedir uma experiência de tratamento, se os sintomas motores impuserem riscos à segurança ou interferirem com a independência. Inibidores das colinesterases, que não exacerbam sintomas parkinsonianos, têm um efeito benéfico sobre os sintomas neuropsiquiátricos, mas não claramente sobre o distúrbio cognitivo.[10]

Alucinações e agitação prejudicam a qualidade de vida do paciente e sua família e muitas vezes necessitam tratamento. Alguns agentes antipsicóticos que de outro modo poderiam controlar estes sintomas exacerbam intensamente o parkinsonismo na demência com corpúsculos de Lewy. Antipsicóticos atípicos são recomendados usualmente, mas há insuficiente experiência a partir de experiências clínicas

controladas. Muitos especialistas em transtornos do movimento preferem usar quetiapina em doses de 25 a 200 mg/dia ou clozapina 6,25 a 50 mg/dia, porque estes agentes parecem ter o mais baixo índice de efeitos colaterais extrapiramidais. Entretanto, não é possível fazer qualquer declaração forte sobre a eficácia relativa dos antipsicóticos atípicos no tratamento das alucinações na demência com corpúsculos de Lewy, especialmente com possibilidade de que os agentes antipsicóticos atípicos possam estar associados a mortalidade mais alta que o esperado.

O transtorno de comportamento do sono REM (Capítulo 412) pode ser incapacitante, mas não há experiências clínicas controladas para informar o tratamento. Alguns especialistas em doenças do sono tipicamente usam melatonina, 3 a 12 mg, ou clonazepam, 0,5 a 2 mg, ao deitar-se.

O tratamento dos sintomas depressivos pode melhorar substancialmente o funcionamento do paciente. O uso de um dos antidepressivos da mais recente geração, como sertralina em dose de 25 a 100 mg/dia ou citalopram em dose de 10 a 20 mg/dia, pode ser benéfico e não interfere necessariamente no tratamento dos outros sintomas (Capítulo 404).

Prognóstico

Em oposição aos pacientes com doença de Alzheimer, alguns estudos mostraram que os pacientes com demência com corpúsculos de Lewy têm uma evolução mais rapidamente progressiva e sobrevida mais pobre. Como resultado da combinação de manifestações, os pacientes com demência com corpúsculos de Lewy podem ficar incapacitados mais cedo na sua evolução.

Perspectivas futuras

Como o distúrbio de comportamento do sono REM frequentemente precede o desenvolvimento da demência com corpúsculos de Lewy, o diagnóstico precoce oferece uma oportunidade para intervenção precoce. O progresso na compreensão da produção e degradação da α-sinucleína pode levar a terapias mais específicas.

Degeneração lobar frontotemporal

Definição

As degenerações lobares frontotemporais são um grupo de transtornos neurodegenerativos com manifestações clínicas características e predileção pelos neocórtices pré-frontais e temporais anteriores. A síndrome clínica mais comum é um distúrbio do comportamento e das relações interpessoais com uma perda de funções executivas (Tabela 409-6). Esta síndrome é chamada de variante comportamental da demência frontotemporal. Outras síndromes no espectro clínico da degeneração lobar frontotemporal envolvem diferentes aspectos da linguagem ou disfunção motora dos membros.

Tabela 409-6
Critérios de diagnóstico para demência frontotemporal

Com base em evidência da história e exame de estado mental, um distúrbio caracterizado pela presença precoce *e* predominante de *qualquer* dos seguintes: Declínio na regulagem de conduta interpessoal social ou pessoal (como caracterizado por perda de empatia para os sentimentos de outros; comportamento socialmente inadequado que é rude, cáustico, irresponsável ou sexualmente explícito; rigidez mental; impulsividade típica com mau julgamento; inflexibilidade nos relacionamentos interpessoais ou atenuação emocional; apatia; desconsideração pela higiene pessoal; desvios em preferências ou hábitos dietários anteriores; compulsão alimentar) Comprometimento na agilidade mental, raciocínio ou lidar com tarefas complexas fora de proporção ao comprometimento nos domínios de memória episódica declarativa ou habilidades visuoespaciais
O distúrbio cognitivo ou comportamental é de início gradual e progressivo, com base em evidências da história ou exames cognitivos seriados
O distúrbio cognitivo interfere significativamente com o trabalho, atividades sociais comuns ou relacionamentos com terceiros
O distúrbio cognitivo e as mudanças no funcionamento cotidiano representam um declínio significativo do nível anterior de funcionamento
Não ocorrem exclusivamente durante o curso de *delirium*
O distúrbio não é melhor explicado por um diagnóstico psiquiátrico, uma doença sistêmica ou outra doença encefálica

Epidemiologia

Diferentemente da doença de Alzheimer, as degenerações lobares frontotemporais têm um pico de idade de início na faixa de 50 a 70 anos, e a incidência declina depois dos 70 anos. Nos pacientes com demência que têm menos de 70 anos de idade, degeneração lobar frontotemporal constitui 10% a 20% dos casos. Entretanto, através de todo o espectro de idade, as degenerações lobares frontotemporais são muito menos comuns que a doença de Alzheimer, demência com corpúsculos de Lewy ou demência vascular. Homens e mulheres são igualmente afetados. Não há fatores de risco conhecidos de degeneração lobar frontotemporal, exceto história familial.

Fisiopatologia

A síndrome clínica na degeneração lobar frontotemporal é determinada pela localização lobar do processo patológico. A doença pré-frontal ou temporal anterior direita e atrofia cerebral produzem síndromes comportamentais semelhantes à demência frontotemporal. Comprometimento frontal esquerdo tende a produzir afasia progressiva não fluente. Comprometimento temporal anterior esquerdo predominante pode dar origem à demência semântica.

Em bases histopatológicas, pacientes com degenerações lobares frontotemporais podem ser divididos em três grupos: aqueles que têm inclusões contendo a proteína tau associada aos microtúbulos; aqueles cujas inclusões contêm a proteína 43 ligando o DNA TAR (TDP-43); e aqueles cujas inclusões contém a proteína fundida em sarcoma (FUS), outra proteína de ligação de ácido nucleico. Cada tipo inclui tanto as formas geneticamente determinadas quanto as esporádicas.

Entre as variedades tau positivas estão a doença de Pick, na qual são vistas inclusões

intracelulares tau positivas conhecidas como corpos de Pick. Diversos outros subtipos tau-positivos ocorrem, incluindo a paralisia supranuclear progressiva, a degeneração corticobasal e o distúrbio associado com mutações no gene da tau. Quase 50 mutações no gene da tau no cromossomo 17q21 são associadas a síndromes de degeneração lobar frontotemporal autossômica dominant, e cada uma com um fenótipo neuropatológico e clínico levemente diferente. A mais comum é a mutação de prolina para leucina no códon 301, localizado no éxon 10. O gene da tau sofre encaixe alternativo que resulta em seis isoformas da proteína tau. Mutações patológicas parecem romper o encaixe de isoformas alternativas da proteína tau, o que por sua vez afeta adversamente a ligação de tau aos microtúbulos nos neurônios. A ligação reduzida de tau aos microtúbulos é deletéria para a função dos microtúbulos e a integridade neuronal.

As degenerações lobares frontotemporais positivas para TDP-43 são quase igualmente comuns. A imunocoloração mostra que há distintas inclusões contendo TDP-43. Mutações no gene da granulina (*GRN*), também localizado no cromossomo 17q21, causa formas autossômicas dominantes, familiais de degeneração lobar frontotemporal com inclusões positivas de TDP-43. Quase 70 mutações diferentes no gene da granulina são ligadas às degenerações lobares frontotemporais. Todas as mutações levam à degradação prematura do RNA mensageiro, um processo chamado de haploinsuficiência. Os carreadores de mutação da granulina têm uma quantidade anormalmente baixa da proteína progranulina. A função normal da granulina no cérebro é desconhecida, e a base fisiopatológica para a demência em pessoas com mutações no gene da granulina é desconhecida. A ligação entre as alterações nas mutações TDP-43 e *GRN* também é desconhecida no momento.

Degenerações lobares frontotemporais que são positivas para FUS são muito menos comuns. Neste momento, todos os casos positivos de FUS têm apresentado a variante comportamental da demência frontotemporal.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da síndrome de demência frontotemporal começam insidiosamente. Apatia, perda de iniciativa e embotamento do afeto são sintomas iniciais comuns. À medida que a doença progride, aparece o espectro inteiro das alterações comportamentais associadas a disfunção dos lobos frontal e temporal anteriores. Em avaliações cognitivas, os pacientes podem ter funções de memória preservadas, mas tipicamente têm dificuldade com testes de função cognitiva executiva. Quando a demência frontotemporal progride para estádios moderados ou graves, as alterações comportamentais permanecem proeminentes, mas a doença se torna mais difícil de distinguir de outras demências como a doença de Alzheimer. A neuropatologia da demência frontotemporal de variante comportamental pode ser decorrente da tau positiva ou da TDP-43 positiva.

Em alguns pacientes com degeneração lobar frontotemporal, desenvolvem-se sinais de doença de neurônio motor inferior, como fraqueza, atrofia e fasciculação nos membros ou na musculatura bulbar (Capítulo 418). Em outros pacientes com degeneração lobar frontotemporal, desenvolve-se apraxia assimétrica dos membros que faz parte da

síndrome corticobasal. Características da paralisia supranuclear também podem aparecer em pacientes que demonstram ter síndrome de demência frontotemporal variante comportamental.

Degeneração lobar frontotemporal pode ser manifestada sob a forma de uma afasia progressiva não fluente na qual os pacientes experimentam uma sensação de hesitação em selecionar palavras na sua fala, um problema que pode ser difícil de ser percebido por outros a princípio. Anomia é um sinal inicial. Gradualmente, a fala do paciente se torna lacônica e trabalhosa. Eventualmente, desenvolve-se uma fala não fluente, apráxica, agramatical. Em outros domínios cognitivos, os afásicos progressivos não fluentes, bem como afásicos progressivos anômicos, muitas vezes não têm déficits. À medida que a doença progride, no entanto, desenvolve-se em alguns pacientes um distúrbio cognitivo pervasivo. Outros afásicos não fluentes progressivos podem eventualmente se tornar quase mudos, ainda que possam parecer ter as funções de memória e visuoespaciais preservadas. Os pacientes com afasia não fluente progressiva muitas vezes apresentam achados neuropatológicos de tau positivo.

Demência semântica é um transtorno que envolve a dissolução do significado das palavras ou objetos. Um paciente com demência semântica pode também se tornar incapaz de acessar conhecimento sobre objetos (agnosia de objetos) e faces de pessoas (prosopagnosia). A demonstração mais notável do déficit na demência semântica é quando um paciente é capaz de produzir o nome de um objeto, um relógio, por exemplo, mas não sabe dizer para que serve o relógio, quando perguntado. Frequentemente, os pacientes com demência semântica têm preservação da capacidade de aprender uma lista de palavras, ainda que o seu conhecimento do significado das palavras esteja diminuído. Pacientes com demência semântica geralmente têm achados neuropatológicos positivos para TDP-43.

Diagnóstico

Degeneração lobar frontotemporal deve primeiro ser suspeitada em bases clínicas, com base no aparecimento de uma das síndromes clínicas típicas como demência frontotemporal (Tabela 409-6) ou um dos subtipos afásicos. Testagem neuropsicológica também pode ajudar no diagnóstico detectando anormalidades na função executiva e verificando que a função da memória está preservada, como frequentemente está. Para todas as síndromes de degeneração lobar frontotemporal, RM mostrando atrofia focal dos lobos frontais (Fig. 409-4) ou temporais é altamente tendente a ser diagnóstica. Imageamento com tomografia de emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose também pode ser útil quando o diagnóstico clínico é incerto e a RM não é diagnóstica.

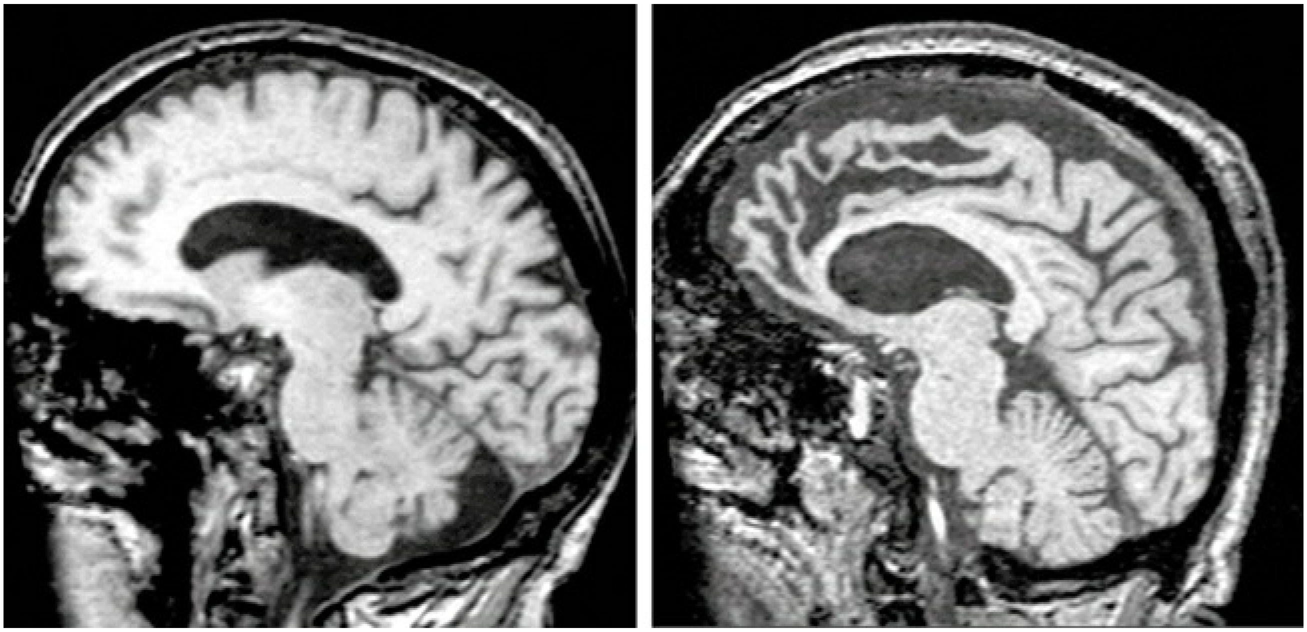

FIGURA 409-4 Imagem parassagital de RM de um paciente com demência frontotemporal *(esquerda)*.
Atrofia dos lobos frontais é drástica quando comparada com o cérebro de um indivíduo normal *(direita)*. (Cortesia de Maria Shiung and Clifford Jack.)

Tratamento Rx

Não há terapia sintomática especificamente para degeneração lobar frontotemporal. Nos pacientes com agitação, paranoia, delírios, ou comportamento obsessivo, antipsicóticos típicos (p. ex., quetiapina, 25 a 200 mg/dia) são usados, mas não são disponíveis experiências clínicas controladas. Não há tratamentos preventivos da degeneração lobar frontotemporal.

Prognóstico

As síndromes específicas de degeneração lobar frontotemporal têm diferenças drásticas na sua evolução clínica e desfecho. Em pacientes com sinais e sintomas de neurônio motor, o prognóstico usualmente é ruim, com sobrevida de apenas cerca de 2 anos desde o momento do diagnóstico. Pacientes com demência semântica e afasia não fluente progressiva têm trajetórias muito mais protraídas e graduais; sobrevida de mais de 10 anos não é incomum. A própria demência frontotemporal também pode exibir uma evolução mais protraída.

Perspectivas futuras

Fármacos que retardassem ou prevenissem as consequências patológicas da disfunção da proteína tau poderiam ser de grande valor para muitos pacientes com degeneração lobar frontotemporal.

Grau A

1. Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., et al. Vitamin E and donepezil for

the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005; 352:2379–2388.

2. Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300:1027–1037.
3. Aisen, P. S., Schneider, L. S., Sano, M., et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300:1774–1783.
4. Courtney, C., Farrell, D., Gray, R., AD2000 Collaborative Group, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004; 363:2105–2115.
5. Raina, P., Santaguida, P., Ismaila, A., et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008; 148:379–397.
6. Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A., et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348:1333–1341.
7. Winblad, B., Kilander, L., Eriksson, S., et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006; 367:1057–1065.
8. Howard, R. J., Juszczak, E., Ballard, C. G., et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:1382–1389.
9. Erkinjuntti, T., Kurz, A., Gauthier, S., et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:1283–1290.
10. McKeith, I. G., Del Ser, T., Spano, P., et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000; 356:2031–2036.

Leituras sugeridas

Arvanitakis, Z. Update on frontotemporal dementia. *Neurologist*. 2010; 16:16–22. *Revisão.*

Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011; 377:1019–1031. *Análise.*

Mayeux, R. Prática clínica. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:2194–2201. *Análise.*

Plassman, B. L., Williams, J. W., Jr., Burke, J. R., et al. Fatores associados com o risco e possível prevenção de declínio cognitivo mais tarde na vida. *Ann Intern Med*. 2010; 153:182–193. *Análise.*

Querfurth, H. W., LaFerla, F. M. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:329–344. *Análise.*

Yaffe, K., Weston, A., Graff-Radford, N. R., et al. Association of plasma beta-amyloid level and cognitive reserve with subsequent cognitive decline. *JAMA*. 2011; 305:261–266. *Um nível baixo de plasma beta amiloide é associado a um maior declínio cognitivo em idosos não dementes, especialmente naqueles com baixas reservas cognitivas.*

No Brasil

A população idosa está aumentando, como em outros países em desenvolvimento. A expectativa de vida aumentou na última metade do século de 40 anos para 73.3 anos,

em média. A prevalência de demência no Brasil varia de 5,1 a 19% entre os estudos. Avaliando-se um conjunto de estudos epidemiológicos realizados na América Latina temos prevalência de 7,1% de demência entre indivíduos com idade superior a 65 anos. Em um estudo realizado na cidade de São Paulo a taxa de demência foi maior entre analfabetos, indivíduos com ocupações manuais e ganhos financeiros baixos.

A principal causa de demência no Brasil é a doença de Alzheimer, sendo responsável por aproximadamente 55 % dos casos. Critérios diagnósticos recentes observaram que o comprometimento da memória não é mais exigência absoluta para o diagnóstico, início não amnéstico pode ser considerado. A avaliação cognitiva deve ser realizada por testes padronizados e com escores de corte para o nosso meio. Deve ser realizada uma ampla avaliação de possíveis causas de comprometimento cognitivo, potencialmente tratáveis. São preconizados pelo Departamento de Neurologia Cognitiva e do Comportamento os seguintes exames: hemograma completo, avaliação de funções hepática e renal, dosagens séricas de cálcio, fósforo, hormônios tireoidianos, TSH, vitamina B12 e sorologia para sífilis. Para pacientes com idade inferior a 60 anos, pode-se incorporar sorologia para o virus da imunodeficiência adquirida exame de líquido cefalorraquidiano. Exames de neuroimagem devem ser realizados objetivando afastar causas vasculares, processos expansivos, infecciosos, entre outros. Preferencialmente, se possível, a ressonância magnética deve ser realizada. Outros exames como a dosagem de proteína tau, fosfo-tau e beta-amiloide no LCR, o SPECT ou PET, podem auxiliar no diagnóstico diferencial das demências em casos que geram dúvidas.

Bibliografia

Nitrini, R., Caramelli, P., Bottino, C. M.C., Damasceno, B. P., Brucki, S. M.D., Anghinah, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatry*. 2005; 63:720–727. [Arq Neuropsiquiatria 2005;63:713-719].

Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações para diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer e demência vascular. http://www.demneuropsy.com.br/default.asp?ed=23.

As epilepsias

Samuel Wiebe

Definição

Uma *crise epiléptica* é definida por sinais ou sintomas transitórios, generalizados ou focais devido à atividade neuronal anormal, síncrona ou excessiva. *Crises focais*, que se originam nas redes neuronais limitadas a um hemisfério cerebral, produzem sinais e sintomas correspondentes à região específica do cérebro que é afetada pela crise. *Crises generalizadas* rapidamente afetam extensas redes neuronais em ambos os hemisférios cerebrais, e seus sinais e sintomas são consistentes com envolvimento substancial de ambos os lados do cérebro.

Crises epilépticas não são sinônimo de epilepsia. As epilepsias devem ser distinguidas de situações nas quais ataques cerebrais agudos (p. ex. infecções, trauma, intoxicação, distúrbios metabólicos) causam uma ou mais crises sem resultar em uma tendência crônica a ocorrência de crises. *Crises sintomáticas agudas*, ou *crises provocadas*, constituem cerca de 40% de todos os casos incidentes de crises não febris, tipicamente respondendo a tratamento do fator desencadeante, e não requerem tratamento a longo prazo com fármacos antiepiléticos.

As *epilepsias* são um grupo de condições nas quais um distúrbio neurológico subjacente resulta em uma tendência crônica a ocorrência de crises recorrentes não provocadas. Sob estas circunstâncias, *a ocorrência de duas ou mais crises estabelece o diagnóstico de epilepsia*. As causas, tipos e expressão clínica das epilepsias são inúmeras e variadas. No entanto, algumas epilepsias podem constituir *síndromes epilépticas* específicas, que estabelecem grupos com características clínicas e eletroencefalográficas (EEG) com etiologias específicas, que respondem a determinados tratamentos e podem ter implicações prognósticas bem definidas.

Epidemiologia

Incidência e Prevalência

Crises são comuns na população em geral, e cerca de 1 a cada 10 pessoas irá experimentar uma crise durante sua vida. A maioria destas crises é provocada por eventos agudos e não são relacionadas com epilepsia. A incidência anual geral de crises sintomáticas agudas, excluindo crises febris, em países desenvolvidos, é de cerca de 39 a cada 100.000

pessoas. A incidência é maior em homens e segue uma distribuição etária bimodal. A incidência tem seu maior pico no primeiro ano de vida (até 300 a cada 100.000), atinge um nadir de 15 a cada 100.000 na terceira ou quarta década de vida, e aumenta novamente para 123 em cada 100.000 após os 75 anos de idade. Essas diferenças são atribuídas à alta incidência de crises sintomáticas agudas associadas a causas metabólicas, infecciosas e encefalopáticas durante o período neonatal e a doenças degenerativas e cerebrovasculares em idosos.

As *epilepsias* são comuns e afetam indivíduos de qualquer idade. Depois das cefaleias, as epilepsias são a condição neurológica crônica mais frequentemente vista em consultórios clínicos, em todo o mundo. Em países desenvolvidos, a prevalência de epilepsia ativa varia de 5 a 7 em cada 1.000 pessoas e a incidência anual varia de 35 a 52 em cada 100.000, variando conforme a idade. A incidência de de epilepsia em crianças menores de 5 anos atinge seu pico de 60 a 70 em cada 100.000, diminui durante a adolescência até o início da fase adulta para 30 por 100.000, e aumenta novamente após a sexta década, atingindo um pico de 150 a 200 por 100.000 pessoas acima de 75 anos de idade. Em geral, a incidência e prevalência de epilepsias são maiores em países em desenvolvimento, principalmente devido a maior frequência de ataques perinatais, trauma e doenças infecciosas cerebrais e ainda tratamento não ideal. Nestes países, a prevalência média de epilepsia ativa é de 12,5 a cada 1.000 (varia entre 5 a 57 por 1.000) e a incidência anual varia de 78 a 190 a cada 100.000. Além disso, os padrões de incidência específicos de idade são muito diferentes em países em desenvolvimento, onde a incidência tem o pico em adultos jovens, e não em idosos.

Fatores de Risco

Entre todos os grupos etários, os cinco principais fatores de risco para ocorrência de *crises sintomáticas agudas* são traumatismo craniano (16%), AVE (16%), doenças infecciosas (15%), distúrbios tóxicos-metabólicos (15%) e abstinência de drogas e álcool (14%) (Tabela 410-1).

Tabela 410-1

Causas comuns de crises sintomáticas (provocadas) agudas

METABÓLICA
Hipernatremia, hiponatremia, hipocalcemia, hipóxia, hipoglicemia, hiperglicemia hiperosmolar não cetótica, insuficiência renal
INDUZIDA POR MEDICAMENTOS
Teofilina, meperidina, antidepressivos tricíclicos, éfedra, gingko, fenotiazinas, quinolonas, β-lactâmicos, isoniazida, anti-histamínicos, ciclosporina, tacrolimo, interferons, lítio, cocaína, anfetaminas
ABSTINÊNCIA
Álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos

ENDÓCRINO
Hipertireoidismo, hipotireoidismo, periparto
OUTRAS CONDIÇÕES SISTÊMICAS
Crise de células falciformes, encefalopatia hipertensiva, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite, eclâmpsia, febre alta
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Trauma, acidente vascular encefálico, hemorragia intracerebral, encefalite, abscesso, meningite bacteriana

Os fatores de risco para desenvolver *epilepsia* diferem em adultos e crianças. Na infância, com exceção das epilepsias hereditárias, os fatores de risco são crises febris, traumatismo craniano, infecções cerebrais, retardo mental, paralisia cerebral e transtorno de hiperatividade e déficit de atenção. Ataques perinatais não aumentam o risco para epilepsia a menos que sejam acompanhados por retardo mental ou paralisia cerebral.

Em adultos, os fatores de risco para o desenvolvimento de *epilepsia* podem ser identificados somente em um terço dos pacientes, sendo traumatismo craniano, infecções cerebrais, AVE e doença de Alzheimer os mais comuns. O risco de desenvolver epilepsia é aumentado em mais de 500 vezes por história de lesão craniana militar, 30 vezes por lesão craniana civil grave (Capítulo 406), em 20 vezes por AVE (Capítulo 414) e 20 vezes por infecções cerebrais (Caps. 420 e 422), e em 10 vezes por doença de Alzheimer (Cap. 409), 10 vezes por enxaquecas (Capítulo 405) e 10 vezes por hipertensão. Na América Latina, o fator de risco mais frequentemente identificado é a infecção cerebral. Em áreas endêmicas, a neurocisticercose (Capítulo 362) é responsável por cerca de 10% de todos os casos novos de epilepsia.

Fisiopatologia

Patogênese

Os substratos patológicos e mecanismos subjacentes de início e propagação diferem entre crises focais e generalizadas. Em crises focais, um agregado de neurônios corticais ou subcorticais desenvolve surtos de potenciais de ação de alta frequência sódio-dependentes causados por mudança na condutância de cálcio, que resulta na descarga típica de espícula no EEG (Fig. 410-1). A propagação do surto de despolarização a outros neurônios é normalmente prevenida pelos mecanismos inibitórios circundantes, tais como hiperpolarização e interneurônios inibitórios. Quando um número suficiente de neurônios está comprometido com a sustentação da despolarização, mais fenômenos excitatórios ocorrem, incluindo o aumento da liberação de neurotransmissores excitatórios devido ao acúmulo pré- sináptico de Ca^{2+}, despolarização de neurônios circundantes devido ao aumento extracelular de K^+ e maior ativação neuronal causada pela despolarização induzindo a ativação dos receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Conforme a excitação aumenta e a inibição diminui, neurônios adicionais são

recrutados regional e distantemente, resultando na propagação da crise. Os mecanismos pelos quais os neurônios desenvolvem tendência a despolarização anômala incluem alterações nos neurotransmissores, receptores de membrana, canais iônicos, sistemas de segundos mensageiros e expressão gênica de várias proteínas.

FIGURA 410-1 Canais de eletroencefalograma selecionados mostrando uma típica espícula temporal anterior direita, a impressão interictal arquetípica de epilepsia do lobo temporal. O paciente tinha esclerose hipocampal direita.

Sabe-se bem menos sobre os mecanismos básicos subjacentes de crises generalizadas, que dependem proeminentemente de circuitos tálamo-corticais. Em crises de ausência, as descargas generalizadas clássicas de complexos de espícula-onda registradas no EEG (Fig. 410-2) estão relacionadas com alterações nos ritmos oscilatórios gerados por circuitos que conectam o tálamo e o córtex e que envolvem canais Ca^{2+} do tipo T, que estão localizados no núcleo reticular do tálamo. Em crises generalizadas, os neurônios corticais exibem despolarização prolongada durante a fase tônica, seguidos de despolarização e repolarização rítmicas durante a fase clônica. A ativação dos receptores de NMDA aumenta a entrada de cálcio Ca^{2+}, levando assim a uma maior excitação neuronal. A iniciação e modulação de crises convulsivas generalizadas envolvem aferentes colinérgicos, noradrenérgicos, serotonérgicos e histaminérgicos do tronco cerebral e de estruturas do prosencéfalo basal, que modulam a excitabilidade dos mecanismos motores hemisféricos.

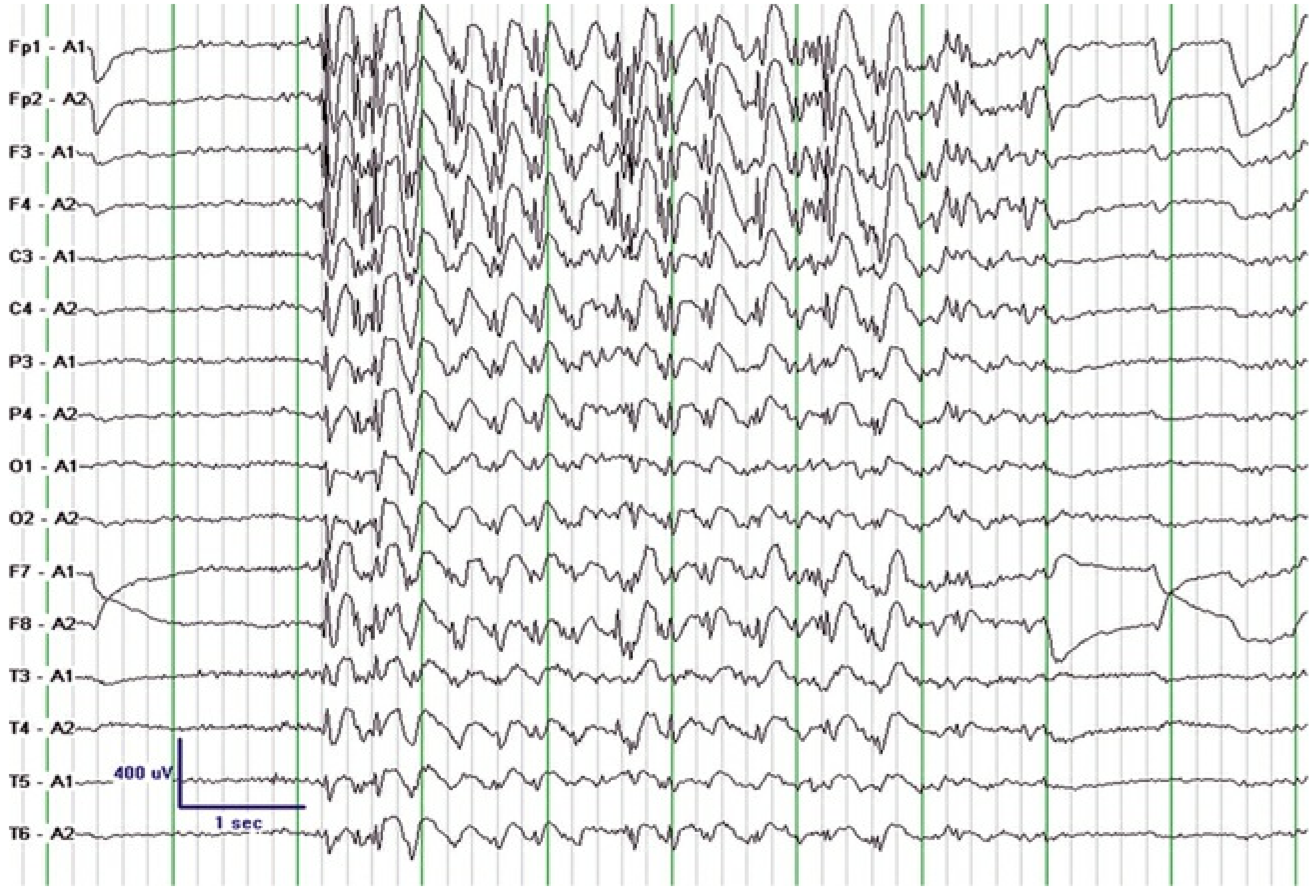

FIGURA 410-2 Padrão de eletroencefalograma de complexo de espícula-onda generalizado a 3 Hz, o correlato característico de crises de ausência generalizadas.
Este episódio com duração de 6 segundos não apresentou manifestações clínicas identificáveis.

Fatores Genéticos

Somente 15% dos pacientes têm um ou mais familiares de primeiro grau que também sofre de epilepsia, e destes, cerca de 75% têm somente um parente afetado. Entretanto, o risco ainda é maior em parentes de primeiro grau de pacientes com epilepsia do que na população em geral. Em um grande estudo de base populacional, a incidência cumulativa de epilepsia aos 20 anos foi de 2,5 vezes maior em irmãos e 3,4 vezes maior nos filhos de pacientes com epilepsia.

Os aspectos genéticos da epilepsia podem ser categorizados em três grandes grupos: *Condições nas quais a epilepsia faz parte de um transtorno mendeliano* incluem cerca de 200 condições raras, que englobam doenças neurocutâneas (Capítulo 426), distúrbios neurodegenerativos, má-formações hereditárias de desenvolvimento cortical (Capítulo 426) e erros inatos de metabolismo hereditários. Por exemplo, genes têm sido identificados em epilepsias mioclônicas progressivas (p. ex., doença de Unverricht-Lundborg, doença de Lafora e a lipofuscinose ceroide neuronal), epilepsia mioclônica ligada ao X com retardo mental e síndromes de má-formação cortical, tais como polimicrogiria e heterotopia nodular periventricular.

Epilepsias que podem ser diretamente explicadas por herança mendeliana simples são raras e são responsáveis por somente cerca de 1% de todos os casos de epilepsia. Mais de uma dúzia de genes foram identificados nas seguintes oito síndromes epilépticas dominantes autossômicas, das quais todas, com exceção de duas, codificam canais iônicos que se

abrem através de voltagem ou por ligantes. Crises neonatais familiais benignas são associadas a mutações nos genes dos canais de potássio *KCNQ2* e *KCNQ3*. Crises infantis-neonatais familiais benignas são associadas a mutações no canal de sódio *SCN2A*. Epilepsia generalizada com crise febril-plus é associada a mutações nos genes das subunidades de canais de sódio *SCN1A*, *SCN1B* e *SCN2A* e a subunidade *GABRG2* do receptor de $GABA_A$. Epilepsia de ausência da infância com crises febris está associada a mutações na subunidade *GABRG2* do receptor $GABA_A$. Epilepsia mioclônica juvenil autossômica dominante está sendo associada a uma mutação na subunidade *GABRA1* do receptor $GABA_A$ e no *EFHC1*, que regula as correntes de cálcio. Epilepsia generalizada idiopática autossômica dominante é associada a mutações no gene do canal de cloro *CLCN2*. Na epilepsia autossômica dominante noturna do lobo frontal, mutações foram encontradas em genes codificando subunidades dos receptores nicotínicos de acetilcolina *CHRNA4* e *CHRNB2*. Na epilepsia parcial autossômica dominante com sintomas auditivos, as mutações foram encontradas no gene *LGI1*, que parece estar envolvido no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC).

Em alguns pacientes, a epilepsia está associada a doenças genéticas *"complexas"*. Neste grande grupo, que constitui cerca de 50% de todos os pacientes com epilepsia, genes múltiplos cada um com, individualmente, efeitos pequenos, mas aditivos, agem em conjunto com fatores ambientais produzindo aumento de risco para epilepsia.

Manifestações clínicas

A expressão clínica das crises varia amplamente dependendo do tipo de crise e das áreas cerebrais envolvidas pela atividade epiléptica. A identificação precisa dos tipos específicos de crises determina a síndrome e o tipo de medicamento que o paciente deve receber.

Crises Focais

Crises focais originam-se nas redes neuronais limitadas a uma área de um hemisfério cerebral e produzem sinais e sintomas equivalentes à função correspondente da área do córtex cerebral envolvida pela crise (Tabela 410-2). Crises focais são agora subclassificadas de acordo com sua expressão clínica, se a consciência ou estado de alerta for predominantemente comprometido, são chamadas de crises discognitivas. Por exemplo, pacientes que anteriormente eram classificados como tendo crises parciais simples agora são classificados como tendo crises focais com consciência preservada.

Tabela 410-2

Manifestações clínicas dos diferentes tipos de crises focais e áreas cerebrais envolvidas

TIPO DE CRISE	ÁREAS CEREBRAIS ENVOLVIDAS	EXPRESSÃO CLÍNICA
Somatossensorial	Rolândica pós-central;	Formigamento prolongado ou intermitente contralateral, dormência, sensação de

	parietal Parietal Área sensitiva secundária; Área sensorial-motora suplementar Sensorial	movimento, desejo de mover, calor, frio, choque elétrico. Sensação pode se espalhar para outros segmentos do corpo Agnosia contralateral do membro, membro fantasma, distorção de tamanho ou posição de parte do corpo Formigamento de membro ou tronco, ipsilateral ou facial bilateral, dormência, ou dor. Muitas vezes envolve membros, língua, ponta dos dedos, pés
Motora	Rolândica pré-central Área sensorial-motora suplementar Frontal	Contrações clônicas regionais contralaterais, geralmente rítmicas, podem se disseminar a outros segmentos do corpo na marcha motora jacksoniana. Muitas vezes acompanhados por sintomas sensoriais na mesma área Contração tônica bilateral de membros, causando mudanças posturais, podem exibir postura de esgrima clássica, pode ter vocalização ouinterrupção da fala Versão contralateral da cabeça e olhos, salivação, vocalização ou interrupção da fala; pode ser combinado com outros sinais motores (ver anteriormente) dependendo da disseminação da crise
Auditória	Giro de Heschl—córtex auditivo no lobo temporal superior	Zumbido bilateral ou contralateral, tamborilamento, tons únicos, sons abafados
Olfatória	Órbito-frontal; córtex temporal mesial	Muitas vezes descrito como odor desagradável
Gustatório	Parietal; opérculo rolândico; insula; lobo temporal	Muitas vezes gosto desagradável, acídico, metálico, salgado, doce ou defumado
Vertiginosa	Junção occipitotemporal-parietal; lobo frontal	Sensação de deslocação do corpo em várias direções
Visual	Occipital Temporal; junção occipitotemporal-parietal	Luzes, formas ou pontos coloridos ou sem cores piscantes, em movimento ou estáticas contralaterais. Perda da visão completa ou parcial, contralateral ou bilateral Formação de cenas visuais, rostos, pessoas, objetos, animais
Límbico	Estruturas límbicas: amídala, hipocampo, cíngulo, córtex olfatório, hipotálamo	Autonômico: sensação abdominal ascendente, náuseas, borborigmo, ruborização, palidez, ereção de pelos, transpiração, mudanças no batimento cardíaco, dor peitoral, falta de ar, sensação cefálica, sensação genital, orgasmo Psíquico: *déjà vu*, *jamais vu*, despersonalização, desrealização, estado de sonho, memória forçada ou pensamento forçado, medo, alegria, tristeza, prazer sexual, alucinações ou ilusões de natureza visual, auditória ou olfatória
Discognitiva	Geralmente envolvimento bilateral de estruturas límbicas (ver anteriormente)	Anteriormente conhecida como "crises parciais complexas", caracterizada por uma alteração predominante de consciência ou vigília. A definição atual requer o envolvimento de no mínimo dois de cinco componentes de cognição: percepção, atenção, emoção, memória e função executiva

Nota: Crises focais podem evoluir para crises convulsivas bilaterais.

Uma *aura* consiste de sintomas sensoriais, autonômicos ou psíquicos que são experimentados no início de uma crise clínica. Aura já é uma crise focal, e, muitas vezes, é despercebida, pois os pacientes e médicos focam nas crises convulsivas e discognitivas que se seguem e são mais evidentes e intensas. Interrogação cuidadosa sobre a ocorrência de aura é de crucial importância por três razões. Primeiro, a aura aponta para o início focal da crise e não generalizado, o que implica alteração cerebral funcional ou anormalidade estrutural focal subjacente (p. ex., um tumor), o que requer maior

investigação. Segundo, crises focais têm implicações importantes para o tratamento e prognóstico (ver adiante). Terceiro, a natureza dos sintomas aponta para a área do cérebro que origina a crise e que pode ser a área específica para um tratamento cirúrgico.

A descarga neuronal que origina a crise focal pode permanecer limitada à região onde ela começou (como uma "aura" ou evento focal mais objetivo), ou pode propagar-se envolvendo áreas cerebrais adicionais. Assim, uma crise focal originária na área cortical que representa a sensação da mão (área rolândica) pode começar com um formigamento contralateral da mão e então progredir para envolver regiões corticais adicionais ipsilateralmente, produzindo sintomas sensoriais mais extensos além de sinais motores clônicos. Crises de origem na região rolândica em particular exibem um tipo peculiar de propagação, na qual a atividade da crise "marcha" da mão para o braço e para a perna ipsilateralmente, um processo chamado de marcha jacksoniana. Depois que a atividade motora clônica termina, os pacientes frequentemente apresentam déficit motor denominado paralisia pós-ictal ou paralisia de Todd, que pode durar horas ou mesmo um ou dois dias, com resolução gradual. A crise também pode se propagar para regiões ipsilaterais ou contralaterais distantes ao longo de vias anatômicas conhecidas.

Em crises discognitivas, a propagação da crise envolve as estruturas límbicas bilateralmente, o suficiente para causar alteração da consciência. As crises focais originárias de qualquer região podem se tornar crises discognitivas, e crises focais unilaterais podem propagar-se e envolverem áreas cerebrais bilaterais causando uma crise convulsiva. Estas crises, entre os diversos tipos de crises generalizadas, frequentemente, são do tipo tônico-clônicas generalizadas (Tabela 410-3).

Tabela 410-3

Crises generalizadas: classificação e expressão clínica

TIPO DE CRISE	SUBTIPO	EXPRESSÃO CLÍNICA
Ausência	Típica Atípica Com mioclonias	Cessação abrupta de atividades, com olhar vago e imóvel e perda de consciência durando cerca de 10 segundos. O ataque termina subitamente, e o paciente retorna às suas atividades normais imediatamente Duração maior do que a ausência típica, muitas vezes acompanhada de características autônomicas, atônicas, tônicas e mioclônicas além de automatismos Ausência com componentes mioclônicos de intensidade variável
Mioclônico	Mioclônico Mioclônico Atônico Mioclônico Tônico	Contrações repentinas, breves (<100 m/s), semelhantes a choques, involuntárias, únicas ou de múltiplos grupos musculares em várias localizações Uma sequência consistindo de uma fase mioclônica seguida de uma atônica Uma sequência consistindo de uma fase mioclônica seguida de uma tônica
Tônica		Aumento sustentado da concentração muscular durando alguns segundos a minutos
Clônica		Contrações prolongadas repetidas regularmente envolvendo os mesmos grupos musculares na razão de 2-3 ciclos por segundo
Atônica		Perda repentina ou diminuição do tônus muscular durando entre 1-2 segundos, envolvendo cabeça, tronco, mandíbula ou musculatura dos membros
Tônica-clônica		Uma sequência consistindo de uma fase tônica seguida de uma clônica

A evolução da crise clínica focal reflete a evolução das mudanças no EEG, que por sua vez refletem a fisiopatologia do processo. Uma descarga rítmica, localizada e simultânea comumente na faixa de 4 a 7 Hz) evolui com aumento de amplitude e diminuição de frequência conforme a crise persiste (Fig. 410-3). Algumas crises que iniciam no córtex de associação (p. ex., lobo frontal ou parietal) têm manifestações clínicas bizarras ou extremamente breves, sem déficit pós-ictal, sendo desafios de diagnóstico. A natureza estereotipada dos eventos clínicos, com a identificação de alterações no EEG, se presentes, pode ser a única forma de fazer um diagnóstico apropriado. O diagnóstico pode ser ainda mais desafiador se a crise se propagar para diferentes regiões corticais em diferentes crises, produzindo desse modo variáveis constelações de achados clínicos em momentos diferentes.

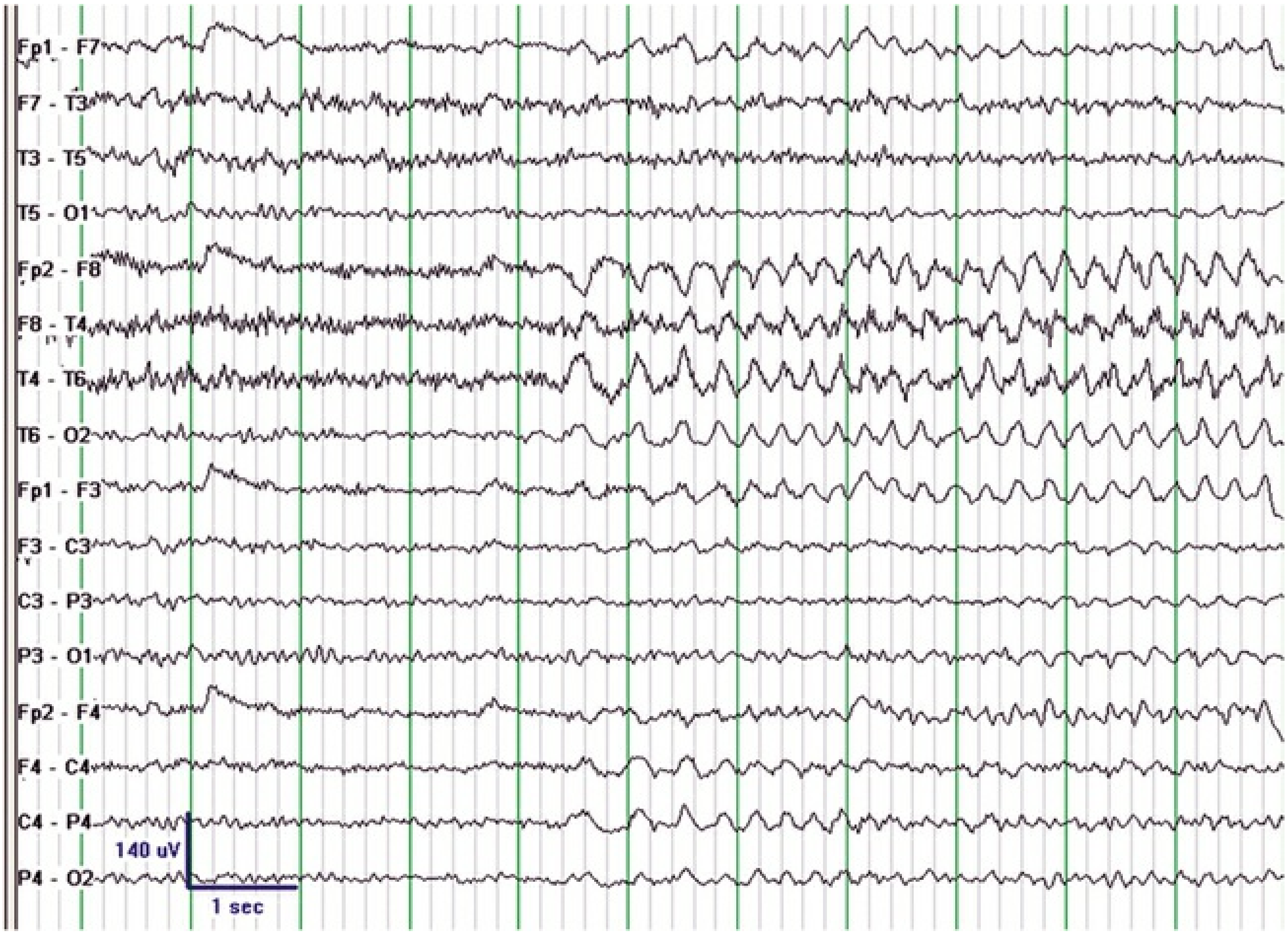

FIGURA 410-3 Crise discognitiva do lobo temporal direito em um paciente com esclerose hipocampal direita.
O início focal é característico, com ondas rítmicas de 4 Hz na região temporal anterior direita.

Crises focais com ou sem características discognitivas também podem ocorrer em uma sequência de eventos isolados sem a presença de comportamento normal, entre os eventos, e assim resultar no estado de mal epiléptico focal. O estado epiléptico focal com crises discognitivas é caracterizado por confusão mental de duração prolongada. Achados de EEG podem ser normais em uma crise focal sem alteração da consciência, mesmo em pacientes em estado de mal epiléptico, mas o diagnóstico é geralmente evidente com base nas características clínicas. No estado de mal epiléptico com crises discognitivas focais, os registros do EEG mostram anormalidades contínuas que não são da mesma natureza como aquelas presentes nas crises isoladas do mesmo indivíduo. As alterações mais comuns são atividade de base lentificada superposta a ondas agudas de alta amplitude, rítmicas, ou descargas epileptiformes rítmicas e repetitivas (Fig. 410-4). Este tipo de estado de mal epiléptico é mais frequente nas crises do lobo frontal, mas pode ocorrer também nas crises do lobo temporal. Os fatores que precipitam o estado epilético não estão bem definidos, assim como as implicações quanto ao tratamento ou prognóstico.

FIGURA 410-4 Estado de mal epiléptico não convulsivo focal do hemisfério direito, em um paciente comatoso com um grande infarto do hemisfério direito.

O estado de mal epiléptico não convulsivo consiste em um estado de confusão ou estado mental comprometido em pacientes com diagnósticos neurológicos que podem ser variados (p. ex., trauma, AVE) em unidade de terapia intensiva. Também denota uma condição que pode ocorrer pela primeira vez em idosos, sem uma causa precipitante, sendo caracterizado por episódios de estados confusionais prolongados, que são causados por descargas epileptiformes generalizadas e contínuas de onda aguda-onda lenta. Havendo suspeita clínica deve-se obter um registro de EEG, o qual é essencial para o diagnóstico (Fig. 410-5).

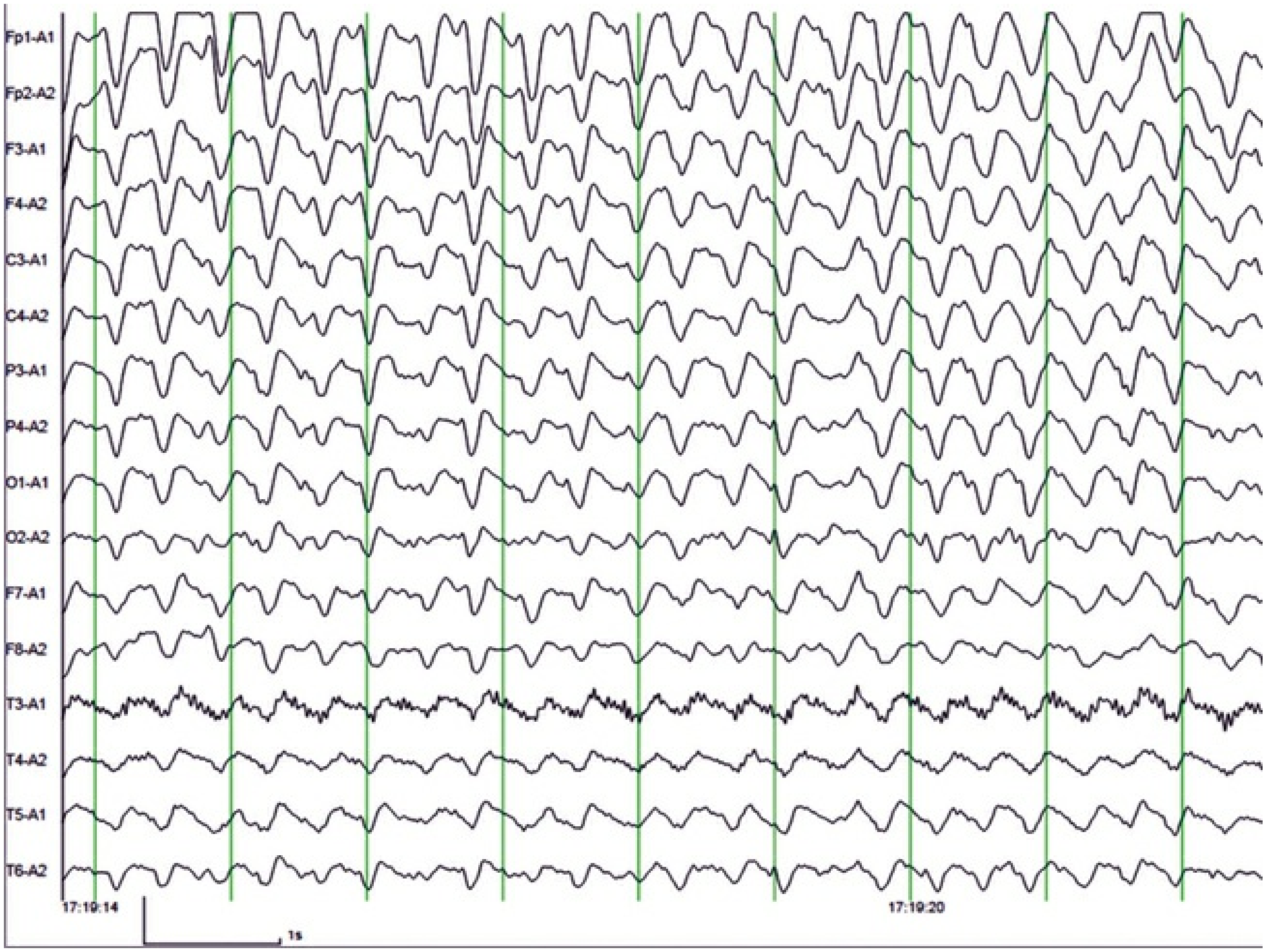

FIGURA 410-5 Estado de mal epiléptico não convulsivo generalizado em um adulto mais velho apresentando um episódio prolongado de crise e comportamento catatônico.

Crises Generalizadas

Crises generalizadas rapidamente afetam ambos os hemisférios cerebrais, e sua expressão clínica é consistente com envolvimento substancial de ambos os lados do cérebro (Tabela 410-3). *Crises convulsivas,* que também são referidas como crises de grande mal, consistem em contrações musculares anormais excessivas que podem ser sustentadas ou interrompidas, sendo geralmente uma combinação das fases tônica e clônica (crises tônico-clônicas generalizadas). Este tipo de crise pode envolver os dois hemisférios desde o início ou pode resultar da propagação de uma crise focal. Estas crises intensas muitas vezes assustam as testemunhas e causam disrupções graves na interação e desenvolvimento social. Elas podem começar com um "grito" como resultado do movimento abrupto de ar através da glote por causa da contração muscular tônica súbita. O paciente se torna rígido, usualmente com extensão de membros e corpo. Pode haver pausa respiratória, cianose, sendo comum a incontinência urinária. Depois de 15 a 45 segundos, a contração tônica é substituída por contrações clônicas rítmicas, algumas vezes assimétricas, dos quatro membros. As contrações rítmicas gradualmente se tornam mais lentas em frequência até que o evento para o paciente está apneico, comatoso e diaforético, mas respirando com estridor e arquejos começando em 60 segundos. Os pacientes que têm crises tônico-clônicas generalizadas em público muitas vezes suscitam esforços de ressuscitação dos circunstantes, embora esses pacientes comecem a

respiração espontânea mais ou menos em 1 minuto. O estupor pós-ictal persiste por uma extensão variável de tempo. O paciente geralmente dorme por 2 a 8 horas e a seguir se queixa de cefaleia intensa, dor muscular, língua mordida e incapacidade de se concentrar que pode durar um dia ou mais. Depois de crises tônico-clônicas generalizadas, alguns indivíduos têm alteração acentuada de memória que melhora gradualmente, às vezes ao longo de de semanas. Crises tônico-clônicas generalizadas são uma expressão comum de muitos ataques metabólicos, tóxicos, traumáticos ou isquêmicos (Tabela 410-1), maso diagnóstico de epilepsia não é feito com crises provocadas.

Crises de ausência, ou crises de pequeno mal, são o segundo tipo mais comum de crise generalizada. Pacientes experimentam um lapso momentâneo de consciência, de início e término abruptos. Eles não têm nenhuma percepção de qualquer aspecto do evento e podem ou não perceber que certo tempo decorreu, embora os indivíduos muitas vezes percam sua sequência de pensamento. Como a consciência é perdida abruptamente e imediatamente recuperada, não há sintomas de aura ou sintomas pós-ictais residuais. Estas crises se iniciam na infância e os professores, muitas vezes, são os primeiros a observá-las. As crises de ausência podem ser acompanhadas por breves piscamentos ou movimentos mioclônicos das pálpebras (Tabela 410-3), particularmente se o evento avaliado com registros de EEG se estender além de 10 segundos. Estas crises podem ocorrer muitas vezes por dia, mas não são associadas a doença neurológica progressiva. Elas também podem ocorrer de forma mais contínua, com resultante confusão mental, sendo outra causa de estado de mal epiléptico não convulsivo (Fig. 410-5).

Alguns pacientes com doença cerebral bilateral extensa têm uma variação destas crises de ausência denominadas *ausência atípica*. O evento é semelhante em termos de perda de contato, mas há mais atividade motora, autonômica ou automática, e o EEG demonstra descargas que são mais lentas do que os complexos de espícula-onda a 3 Hz, típicos das crises de ausência.

Crises mioclônicas consistem de episódios breves de contração motora súbita (Tabela 410-3), que pode ser focal, envolvendo apenas um braço, ou bilateral e maciço, com envolvimento do tronco e dos membros superiores bilateralmente. A consciência é preservada mas pode ser difícil de avaliar devido à brevidade destas crises. As crises mioclônicas fazem parte de três principais constelações clínicas: epilepsia mioclônica juvenil, que se inicia na infância ou adolescência e geralmente persiste até a idade adulta; epilepsia com combinações variadas de crise de ausência e crises mioclônicas; e epilepsia no cenário de síndromes degenerativas ou hereditárias com envolvimento cerebral bilateral e função cerebral anormal. Crises mioclônicas ocorrem mais comumente pela manhã, imediatamente após o despertar, e aumentam em frequência culminando em uma crise tônico-clônica generalizada.

Crises tônicas e atônicas são eventos motores breves mas extremamente desabilitantes, caracterizados por aumento ou diminuição súbita do tônus muscular. O resultado são quedas e lesões com comprometimento variável da consciência. Tais crises frequentemente se iniciam em crianças com doenças difusas do SNC e tipos múltiplos de crises, mas persistem até a idade adulta.

Diagnóstico

O diagnóstico básico de crises é estabelecido pela história clínica. Embora o EEG, imagens e estudos laboratoriais sejam comumente necessários para determinar o tipo de epilepsia, síndrome epiléptica, local de origem das crises focais, e a ocorrência de crises não epilépticas, a resposta para a questão básica referente aos episódios dos pacientes se são ou não crises se encontra quase que inteiramente em uma história clínica cuidadosa. Como a epilepsia é definida como a ocorrência de duas ou mais crises não provocadas, este diagnóstico é também estabelecido pela história.

Diagnóstico Diferencial

A primeira questão dos médicos é se os episódios descritos são realmente crises. A variada expressão clínica de crises implica em um grande número de diagnósticos diferenciais entre as condições que produzem disfunção neurológica episódica (Tabela 410-4). Condições comuns lembrando crises incluem síncope (Caps. 50 e 62), ataques isquêmicos transitórios (Capítulo 414), enxaqueca (Capítulo 405), transtornos de movimento (Capítulo 417) e crises não epilépticas psicogênicas (Tabela 410-4).

Tabela 410-4

Transtornos parecidos com crise

TRANSTORNOS VASCULARES E DE PERFUSÃO
Enxaqueca, síncope, ataque isquêmico transitório, amnésia global transitória, arritmia/hipoperfusão
TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS
Crises não epilépticas psicogênicas, transtorno de dor, distúrbio dissociativo
DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO
Tiques, distonia paroxística, coreoatetose paroxística, ataxia paroxística
TRANSTORNOS DO SONO
Terrores noturnos, sonambulismo, mioclonia do sono, narcolepsia/cataplexia, interrupções do sono de movimento ocular rápido
TRANSTORNOS METABÓLICOS
Desmaios alcoólicos, *delirium tremens*, hipoglicemia, drogas alucinógenas
OUTROS
Crises de perda de fôlego, vertigem paroxística, enxaqueca com dor abdominal recorrente e vômitos cíclicos

Vários elementos fornecidos pela história clínica podem mudar drasticamente a probabilidade do diagnóstico de crises epilépticas. Três elementos essenciais ajudam a determinar se um episódio é uma crise (Tabela 410-5) e distinguir crises de outras causas

de perda temporária de consciência, especialmente síncope (Caps. 50 e 62):

Tabela 410-5

Características clínicas que ajudam a distinguir uma crise tônico-clônica generalizada de uma síncope

	CRISE	SÍNCOPE
Contexto clínico e circunstâncias	Condições neurológica ou sistêmica que predispõem a crises, histórico familiar de crises. Fadiga mental, privação de sono, uso de álcool ou abstinência, doença sistêmica	Distúrbios cardiovasculares, desidratação, anemia. Histórico familiar de síncope
Desencadeadores	Geralmente nenhum (a menos que para a epilepsiareflexa)	Hipotensão ortostática, punção venosa, estímulos dolorosos e nocivos, estresse emocional, micção, manobra de Valsalva
Características clínicas		
Início	Sem aviso prévio, a menos que haja aura. Perda abrupta de consciência, enrijecimento generalizada e queda. Ocorre em qualquer posição	Cansaço, náuseas, diaforese, tunelização da visão. Perda de consciência por poucos segundos e queda. Geralmente ocorre quando em pé
Curso	Fase tônica proeminente, movimentos clônicos que duram cerca de 1 minuto, cianose, dispneia, pode morder língua ou bochechas, às vezes incontinência urinária	Geralmente perda de tônus, palidez, abalos mioclônicos multifocais que dura menos de 15 segundos, às vezes incontinência urinária, geralmente sem mordedura da língua ou bochecha
Compensação	Sonolência pós-ictal e confusão durando horas, dor de cabeça, mialgia	Recuperação rápida em segundos a menos de alguns minutos, sem confusão, dor de cabeça ou mialgia. Pode haver fadiga

1. O contexto clínico, incluindo histórias médica e familiar, e circunstâncias sob as quais o episódio ocorreu.
2. Fatores provocadores ou desencadeadores específicos.
3. Descrição clínica detalhada que compreende quatro questões:
   - Qual é o primeiro sinal ou sintoma (presença e tipo de aura, evidência de crise focal no início)?
   - Como evolui após o início (o que acontece durante a própria crise, quais são os sinais ou sintomas, quanto tempo dura)?
   - Como termina (gradualmente ou abruptamente)?
   - Há algum déficit neurológico após o término da crise?

Como os pacientes têm limitada ou nenhuma lembrança dos eventos, a história clínica relatada a partir dos acompanhantes é crucial. Observadores podem contribuir com informações importantes sobre a atividade do paciente, respostas e sua aparência, inclusive mudanças de cor, diaforese, respiração, vocalização e tônus muscular. Estas informações são geralmente essenciais para caracterizar o tipo de crise e diferenciar as crises de condições semelhantes a crises.

Enxaquecas (Capítulo 405) e crises focais não somente se parecem mas também coexistem como condições comórbidas. Características que favorecem o diagnóstico de

crises sobre enxaquecas clássicas incluem ocorrência inconsistente de dor de cabeça durante o evento, duração breve, e a ocorrência de crises mais graves. Mioclonus (Capítulo 417) ocorre em uma variedade de patologias (p. ex., encefalopatias metabólicas) sem qualquer associação com epilepsia ou mudanças no EEG vistas em epilepsia mioclônica.

Crises do lobo frontal ocorrem predominantemente durante o sono e podem ter expressão motora acentuada. Podem ser confundidas com crises psicogênicas não epilépticas, distúrbios de sono (Capítulo 412), ou transtornos de movimento (Caps. 416 e 417). Monitoramento com vídeo-EEG pode ser necessário para o diagnóstico.

Pacientes com ataques de pânico (Capítulo 404) podem experimentar eventos que imitam crises focais com características autonômicas e psíquicas. No entanto, ataques de pânico geralmente têm uma duração maior, não progridem para crises mais graves e podem estar ligados a circunstâncias específicas. Por isso, crises focais com sintomas límbicos são muitas vezes diagnosticadas erroneamente como ataques de pânico.

Crises não epilépticas psicogênicas são comportamentos que lembram crises e são frequentemente parte de uma reação de conversão (Capítulo 404) precipitados por desconforto psicológico subjacente. Crises psicogênicas podem ser difíceis de diagnosticar pois podem simular quase qualquer tipo de crise, e muitas vezes, coexistem com epilepsia no mesmo paciente. Um diagnóstico errôneo de crises não epilépticas impõe um risco de descontinuação inapropriada de medicação, e como consequência, pode ocorrer estado de mal epiléptico. Inversamente, um diagnóstico errôneo de crises pode resultar em doença iatrogênica devido a uma terapia desnecessária, sedação excessiva e depressão cardiorrespiratória. Manifestações sugerindo crises não epilépticas incluem manifestações clínicas variáveis dos episódios, episódios frequentes e prolongados, falta de resposta a medicação antiepiléptica, movimentos dos membros superiores e inferiores fora de fase, movimento pélvico proeminente e falta de rigidez. Ganho secundário é geralmente evidente, e há frequentemente história de abuso sexual. No entanto, as peculiaridades destes ataques podem requerer monitoramento com vídeo-EEG contínuo para o diagnóstico.

Investigações Diagnósticas

Uma história detalhada, registros de EEG e ressonância magnética (RM) podem levar a um diagnóstico definitivo de epilepsia e sua causa em até 50% dos pacientes. Em outros pacientes, a informação é insuficiente ou inconsistente, mas as anormalidades fisiológicas e do SNC ao lado do evento real permitem que ele seja posto provisoriamente em uma categoria diagnóstica específica em aproximadamente cerca de 30% dos pacientes. O monitoramento contínuo por vídeo-EEG em uma unidade de internação de epilepsia pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico.

Crises Únicas

Crises sintomáticas agudas (Tabela 410-1) são causadas por uma condição aguda conhecida, e investigações devem ser direcionadas para a possível causa destas crises. Quando

nenhuma causa conhecida é prontamente determinada, as crises são consideradas como *não provocadas*. A avaliação de pacientes que se apresentam com uma primeira crise não provocada inclui tomografia computadorizada do crânio (TC) ou ressonância magnética (RM), os quais podem demonstrar a possível causa em cerca de 10% dos pacientes. Um EEG obtido após a crise irá demonstrar anormalidades com significado prognóstico em 20% a 25% dos pacientes. Testes sanguíneos (incluindo níveis de eletrólitos séricos, glicose, cálcio e magnésio; testes de funções renal e hepática; hemograma completo; e triagem para intoxicações suspeitas) irão revelar anormalidades em até 15% dos pacientes, mas muitas vezes não são específicos. A punção lombar é indicada se infecções do SNC são suspeitas e em todos os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), mesmo na ausência de achados clínicos sugestivos de infecção.

Epilepsia

Eletroencefalograma

O EEG é a investigação principal em todos os pacientes com crises e epilepsia. Entre as crises, o EEG pode avaliar a função cerebral geral e o tipo, localização e quantidade de descargas epileptiformes (espículas). O EEG é crucial para determinar a síndrome epiléptica e a escolha dos medicamentos antiepilépticos adequados. Nas epilepsias focais, o EEG muitas vezes demonstra a alentencimento focal e descargas de espículas na área de anormalidades.

O EEG pode estabelecer o diagnóstico definitivo de epilepsia se as descargas elétricas consistentes com a crise forem registradas durante uma crise clínica. No entanto, o EEG pode falhar em demonstrar mudanças elétricas durante uma crise clínica típica se o foco da crise for pequeno demais (no mínimo 6 cm^2 de envolvimento cortical são necessários para criar uma mudança epileptiforme no EEG), o foco da crise é profundo ou nas superfícies mesial ou inferior do cérebro, ou o evento em questão pode não ser uma crise epilética. O EEG é sempre anormal durante crises de ausência e crises convulsivas generalizadas.

O EEG inicial é normal em até 60% das pessoas com epilepsia diagnosticada. No entanto, as anormalidades epileptiformes ocorrem em mais de 80% dos indivíduos com epilepsia focal se três ou mais estudos de EEG interictais forem realizados. Em epilepsias generalizadas, as descargas epileptiformes interictais são mais comuns e mais fáceis de se registrar no EEG (Fig. 410-2).

O tipo de anormalidade sugere a síndrome epiléptica. Por exemplo, o EEG pode mostrar hipsarritmia na síndrome de West (ver adiante) ou a clássica espícula-onda generalizada a 3 Hz nas epilepsias generalizadas com crises de ausência (Tabela 410-3; Fig. 410-2).

Em algumas circunstâncias, é essencial registrar as crises, tais como na avaliação de pacientes para cirurgia de epilepsia e quando se suspeita do diagnóstico de crise. O monitoramento com vídeo-EEG contínuo durante períodos prolongados tornou possível registrar esses eventos. O EEG contínuo é também usado em pacientes comatosos nas

unidades de cuidados intensivos quando houver suspeita de crises não convulsivas ou estado de mal epiléptico.

Magnetoencefalografia

A magnetoencefalografia mede os pequenos campos magnéticos gerados pela atividade elétrica do cérebro e aproxima sua localização usando modelos matemáticos. Seu uso é restrito para a avaliação de pacientes candidatos para a cirurgia de epilepsia, nos quais são usados para mapear as descargas intericitais e a localização da função cerebral, sendo as imagens sobrepostas na RM de crânio.

Estudo de Imagens

RM de crânio, que pode demonstrar lesões na maioria dos pacientes cuja epilepsia está associada a uma causa estrutural, deve ser realizada essencialmente em todos os pacientes com crises de início recente. O uso de sequências fluido-atenuadas de recuperação inversa (FLAIR), aumenta a sensibilidade para detectar anormalidades do desenvolvimento cortical além de esclerose hipocampal, que apontam para a necessidade de terapia anticonvulsivante crônica ou possível tratamento cirúrgico. Procedimentos de imagens funcionais, tais como tomografia por emissão de pósitrons (PET) para análise de metabolismo e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) para determinar o fluxo sanguíneo são também usados para ajudar a localizar áreas do cérebro a serem focadas na cirurgia de epilepsia.

Síndromes Epilépticas e Constelações

Síndromes Epilépticas incluem 27 síndromes relacionadas com a idade, das quais todas, exceto seis, se iniciam ou ocorrem durante a infância (Tabela 410-6). Além disso, constelações clinicas específicas representam formas de epilepsia, que o diagnóstico apresenta implicações específicas para tratamento, especialmente cirurgia, além de determinar epilepsias de causas estruturais-metabólicas, epilepsias de causa desconhecida e condições caracterizadas por crises que não são consideradas epilepsias (p. ex., crises febris). O diagnóstico da síndrome epiléptica e constelações está baseado nos tipos de crises, no contexto em que as crises ocorrem, no estado neurológico e cognitivo do paciente, idade de início, história familiar e resultados dos estudos diagnósticos, inclusive EEG e RM. A seleção do tratamento medicamentoso e do cirúrgico específico depende dos tipos de crises presentes (Tabela 410-5, ver adiante). A necessidade de tratamento durante toda a vida, o risco de transmissão genética, a probabilidade de doenças neurológicas concomitantes, o risco de condições comórbidas e o prognóstico a longo prazo são fatores críticos que só podem ser manejados com conhecimento da síndrome epiléptica específica ou constelação.

Tabela 410-6

Síndromes epiléticas e constelações de acordo com a nova classificação internacional

POR IDADE NO INÍCIO
Período Neonatal
Epilepsia neonatais familiares benignas
Encefalopatia mioclônica precoce
Síndrome de Ohtahara
Primeira Infância
Epilepsia na infância com crises migratórias parciais
Síndrome de West
Epilepsia mioclônicas no lactente
Epilepsia infantil benigna
Epilepsia infantil familiar benigna
Síndrome de Dravet
Encefalopatias mioclônicas em distúrbios não progressivos
Infância
Crises febris plus (podem começar na infância)
Síndrome de Panayiotopoulos
Epilepsia com crises mioclônicas atônicas (previamente astáticas)
Epilepsia benigna com pontas centro-temporais
Epilepsia noturna do lobo frontal autossômica dominante
Epilepsia occipital infantil de início tardio
Epilepsia com ausências mioclônicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatia epiléptica com ponta-onda contínua durante o sono
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia de ausência na infância
Adolescência-Adulto
Epilepsia de ausência juvenil
Epilepsia mioclônica juvenil
Epilepsia com somente crises generalizadas tônico-clônicas
Epilepsias mioclônicas progressivas
Epilepsia parcial dominante autossômica com características auditivas
Outras epilepsias familiares do lobo temporal
MENOR RELAÇÃO IDADE ESPECÍFICA
Epilepsia focal familiar com focos variáveis (infância até a fase adulta)
Epilepsias reflexas
CONSTELAÇÕES DISTINTAS
Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal
Síndrome de Rasmussen
Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico
Epilepsia com hemiplegia-hemiconvulsão

Algumas Síndromes Epilépticas Específicas e Constelações

Síndromes Epilépticas da Infância e do Período Neonatal

Crises neonatais benignas ocorrem em recém-nascidos previamente sadios por volta do 5° dia de vida, sendo as crises do tipo tônicas generalizadas ou focais. Mutações em dois genes de canais de potássio (*KCNQ2, KCNQ3)* foram associadas a esta síndrome. A regulação dos canais de potássio pode ser dependente da idade e desse modo é importante para a ocorrência das crises idade-relacionadas. O registro de EEG mostra atividade rítmica de ondas lentas ou espículas concomitantes às crises. As crises são refratárias ao tratamento, são recorrentes a breves intervalos, e desaparecem em um mês. Cerca de 90% desses lactentes, subsequentemente, têm desenvolvimento normal, enquanto 10% têm crises subsequentes.

Epilepsia generalizada com crise febril-plus é uma síndrome que consiste em crises febris em combinação com outros tipos de crises afebris, incluindo crises mioclônicas, de ausência, atônicas, tônico-clônicas e focais. Mutações em pelo menos quatro diferentes genes de canais iônicos voltagem-dependentes e receptores do GABA foram identificados.

A *síndrome de Dravet (epilepsia mioclônica grave da infância)* se inicia no primeiro ano de vida com crises mioclônicas além de outros tipos de crises, incluindo crises de ausência, atônica e focal. Nesta síndrome devastadora, as crises são resistentes ao tratamento e acompanhadas por declínio cognitivo. Mutações no canal de sódio *SCN1A* foram identificadas.

A *síndrome de West* compreende uma tríade composta de espasmos epilépticos, interrupção do desenvolvimento normal e um padrão no EEG chamado de hipsarritmia (um padrão de EEG acentuadamente anormal com ondas lentas de elevada amplitude superpostas a espículas, poliespículas e complexos de espícula-onda lenta multifocais). Aparece antes de 12 meses de idade e cessa aos 5 anos, muitas vezes para ser substituído por outras síndromes de epilepsia, tais como síndrome de Lennox-Gastaut. Esclerose tuberosa (Cap. 426) e hipóxia estão entre as causas comuns, mas a causa pode não ser encontrada. Anormalidades associadas incluem frequentemente retardo do desenvolvimento, porencefalia, lesões atróficas, calcificações e agenesia do corpo caloso.

Síndromes Epilépticas da Infância

Epilepsia de ausência na infância começa antes dos 12 anos de idade, e seu pico de idade de início é entre 5 e 7 anos, com uma forte tendência genética. Ela é mais comum em meninas do que em meninos e é caracterizada por crises muito frequentes de ausência, diárias (até centenas por dia), raramente com outros tipos de crises generalizadas. Ocorre no contexto de estrutura e função cerebrais normais sob os demais aspectos e é autolimitada em cerca de 40% dos casos. As crises são acompanhadas por uma descarga no EEG que é característica, e do complexo de espícula-onda a 3 Hz, que aparece em curtos surtos entre as crises e em sequências contínuas durante as crises. A remissão geralmente ocorre antes da idade de 12 anos, mas crises tônico-clônicas generalizadas, ocasionalmente, podem se desenvolver na adolescência.

A *síndrome de Lennox-Gastaut* é uma das epilepsias mais graves. Ela começa antes dos 8 anos de idade (pico entre 3 e 5 anos de idade) e é caracterizada por uma tríade de retardo mental, múltiplos tipos de crises generalizadas (ausência atípica, crise tônico-clônica, tônica e atônica), crises focais que são de difícil controle com o tratamento clínico, e um padrão típico de EEG de complexos de ponta-onda lenta (complexos mais lentos do que os típicos de 3Hz associados a crises de ausência) e trechos de ritmo rápido, de 10 a 12Hz durante o sono. Esta síndrome geralmente é uma evolução da síndrome de West.

Epilepsia benigna com paroxismoscentro-temporais (*epilepsia rolândica benigna*) começa entre 3 e 13 anos de idade e é caracterizada por crises quase exclusivamente noturnas ou crises motoras focais sensoriais que têm um início oral ou facial e frequentemente evolui para crises convulsivas. Quase 50% dos casos têm uma história familiar de epilepsia, mas a maioria dos pacientes não tem anormalidade cerebral. O EEG mostra ondas agudas na região centro-temporal. Em alguns casos, não é necessário tratamento porque geralmente regride espontaneamente.

Síndromes Epilépticas da Adolescência e da Fase Adulta e Constelações

Epilepsia mioclônica juvenil geralmente começa na segunda década com crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas. Podem ser encontradas mutações nos receptores GABA, incluindo *GABRG1*. As crises ocorrem tipicamente pela manhã, imediatamente após o despertar. As crises são especialmente relacionadas com a privação de sono e tendem a aparecer em estudantes universitários. Uma proporção destes pacientes tem também crises de ausência. O EEG geralmente mostra paroxismos generalizados de complexos de espícula-onda e de frequência maior do que 3 por segundo (4 a 6Hz). Geralmente é necessário tratamento durante toda a vida.

Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal é a epilepsia mais comum em adultos causando crises focais discognitivas. É caracterizada por crises focais límbicas recorrentes (Tabela 410-2), com e sem comprometimento da consciência, que se originam em estruturas temporal mesial e límbica. Até 70% dos pacientes têm um fator de risco, como crises prolongadas e complicadas antes dos 4 anos de idade, frequentemente associadas a febre ou encefalite, meningite ou trauma. Entretanto, as crises características geralmente começam alguns anos mais tarde. A maioria dos casos é esporádica, mas há formas familiares de epilepsia do lobo temporal mesial.

Vários componentes da rede temporal mesial límbica (incluindo o hipocampo, córtex entorrinal, amígdala, áreas neocorticais dos lobos frontal e temporal e tálamo medial dorsal) estão provavelmente envolvidos na patogenia destas crises. A esclerose temporal mesial, também chamada esclerose hipocampal, é caracterizada por perda neuronal e gliose, predominantemente nas regiões CA1 e CA3 do hipocampo, com reorganização de fibras musgosas que são vistas como brotamento de interneurônios-neuropeptídeo Y e interneurôniso-dinorfina localizados dentro do terço interno da camada molecular do giro denteado. Não se sabe se a esclerose hipocampal é a causa ou o resultado de crises (ou ambos). As crises epilépticas do lobo temporal mesial muitas vezes iniciam entre 5 e 15 anos de idade. As crises são geralmente discognitivas com sintomas límbicos; se iniciam com uma aura do tipo sensação epigástrica ascendente, ou uma sensação de *déjà*

vu, seguida por automatismos orais e alimentares e na sequência por distonia do membro superior contralateral e automatismos do membro superior ipsilateral. As crises são longas (duração de vários minutos), raramente se generalizam, e tipicamente ocorrem 3 a 5 vezes por mês. Auras sem crises subsequentes são comuns. Atrofia hipocampal e aumento de sinal no hipocampo são melhor evidenciados em sequências FLAIR de RM em cortes coronais e sequências pesadas em T2, e no PET há hipometabolismo interictal difuso no lobo temporal. Comprometimento da memória material-específico (verbal ou visual) corresponde ao comprometimento principal do hipocampo dominante (verbal) ou não dominante (visual). Registros do EEG interictal mostram espículas, bem como descargas rítmicas de 4 a 7 Hz sobre a região temporal acometida durante as crises.

Crises com menor Relação às Faixas Etárias Específicas

Crises reflexas são desencadeadas por um estímulo específico, simples (p. ex., luzes piscantes) ou elaborado (p. ex., leitura). Os mecanismos são diversos e podem envolver vias corticais do tronco cerebral, alteração cortical de concentrações de cálcio extracelular e um desequilíbrio entre os neurotransmissores inibitórios e excitatórios. Crises visuais (desencadeadas pela luz ou padrões visuais) são o tipo mais comum de crises reflexas. Ocorrem mais comumente em mulheres, e têm seu pico de incidência na puberdade, quando representam até 10% de todos os novos casos de epilepsia. Outros fatores desencadeantes de crises reflexas incluem pensamentos específicos, ações, leitura, estímulos táteis, adotar certas posições corporais, alimentação, ouvir música, estímulos sonoros e o contato com água quente. As crises desencadeadas podem ser mioclônicas, convulsivas, atônicas ou focais, dependendo do estímulo desencadeante. Evitar o estímulo é crucial para evitar as crises, enfatizando a importância de um questionamento cuidadoso sobre a presença de fatores desencadeantes das crises em pacientes com epilepsia.

Tratamento

O tratamento de crises e epilepsia é guiado pelo conhecimento preciso do tipo de crise e síndrome epiléptica, a probabilidade de crises recorrentes, a incidência e a gravidade de consequências físicas ou psicossociais com a ocorrência de crises adicionais, e se o benefício do tratamento substancialmente supera o risco de efeitos colaterais. É importante identificar e corrigir quaisquer fatores ambientais, fisiológicos ou de estilo de vida, como a privação de sono e hábitos irregulares de sono, que podem diminuir o limiar de ataques e desencadear crises em pacientes com epilepsia.

Crises Únicas não Provocadas

A decisão de tratar crises únicas não provocadas depende da probabilidade de recorrência de acordo com as variáveis que afetam o prognóstico (ver Prognóstico) e o perfil e preferência do paciente. Um estudo de meta-análise demonstrou que o tratamento com fármacos antiepilépticos depois de uma primeira crise reduz o risco

em 33% de ter uma segunda crise a curto prazo, correspondendo ao número necessário para tratar (NNT) de 3.[1] No entanto, pelo menos dois ensaios clínicos randomizados demonstraram que o tratamento da primeira crise com fármacos antiepilépticas não impede o desenvolvimento de epilepsia a longo prazo.[1,2] Portanto, a decisão de tratar a primeira crise deve ser individualizada de acordo com a preferência do paciente, o risco e o impacto de crises recorrentes (p. ex., dirigir e trabalhar) e o risco de efeitos colaterais da medicação.

Crises Sintomáticas Agudas (Provocadas)

Crises provocadas por fatores específicos são em geral autolimitadas e não se associam a tendência de crise recorrente, de modo que a consideração terapêutica primária deve ser a identificação e o tratamento do distúrbio subjacente (Tabela 410-1). Se medicamentos antiepilépticos são necessários para tratar crises agudamente, eles geralmente podem ser descontinuados após o paciente se recuperar da doença primária. Algumas condições agudas, como acidente vascular encefálico (Cap. 414), infecções cerebrais (Caps. 420 e 422) e trauma (Cap. 406) podem produzir crises sintomáticas agudas e tendência de ocorrência de crises recorrentes, de modo que parece lógico o uso de tratamento a longo prazo com fármacos antiepilépticos. Até agora, no entanto, estudos clínicos randomizados não foram capazes de demonstrar que medicamentos antiepilépticos previnem o desenvolvimento de epilepsia nessas condições, de modo que a terapia a longo prazo não é recomendada, a menos que a epilepsia se desenvolva.

Síndromes Epilépticas com Curso Favorável

Em síndromes como a epilepsia benigna da infância com parxismos centro-temporais e em alguns tipos de epilepsia occipital da infância, as crises são leves, infrequentes ou exclusivamente noturnas, e desaparecem espontaneamente, tornando o tratamento geralmente desnecessário. Em alguns casos, o tratamento pode ser desejável para evitar recorrências e para ajudar a aliviar preocupações dos pais. Em tais casos, o tratamento medicamentoso é geralmente limitado em 1 a 2 anos, independentemente de anomalias no EEG interictal, que pode persistir por muito tempo após as crises terem se estabilizado. Os medicamentos antiepilépticos são aqueles usados na epilepsia focal em crianças, incluindo oxcarbazepina, carbamazepina, valproato, gabapentina, lamotrigina e topiramato (Tabela 410-7). Alguns pacientes com crises reflexas podem precisar de medicamentos anticonvulsivantes, que devem ser escolhidos de acordo com o tipo de crise (Tabela 410-8).

Tabela 410-7

Características dos principais medicamentos antiepiléticos

NOME	MILIGRAMAS TOTAIS POR DIA (DOSAGEM RECOMENDADA)	FAIXA TERAPÊUTICA (µg/mL)	EFEITOS COLATERAIS PROEMINENTES	OUTROS EFEITOS	OUTRAS QUESTÕES

Carbamazepina	400-1.600 (2 vezes/dia)	4-12	Diplopia, fadiga, hiponatremia	Estabilizante de humor	Indutor enzimático
Etossuximida	750-1.250 (4 vezes/dia, 2 vezes/dia)	40-100	Ataxia, letargia	Irritação cutânea, supressão da medula óssea	
Gabapentina	600-6.000 (3 vezes/dia, a 4 vezes/dia)	2-12	Fadiga	Tratamento da dor	Nenhuma interação medicamentosa
Lamotrigina	100-600 (2 vezes/dia)	4-18	Insônia, dor de cabeça, tremor, ansiedade	Estabilizante de humor	Risco de síndrome de Stevens-Johnson; início lento
Levetirace-tam	500-3.000 (2 vezes/dia)	3-63	Mudança de humor, irritabilidade, letargia		Nenhuma interação medicamentosa
Oxcarbaze-pina	300-2.400 (3 vezes/dia)	6-40	Diplopia, hiponatremia, sedação	Estabilizante de humor	
Fenobarbital	60-240 (h)	15-40	Fadiga, depressão, sedação	Dor nas articulações	Indutor enzimático

Fenitoína	200-600 (2 vezes/dia)	10-20	Fadiga, hirsutismo, hipertrofia gengival	Tratamento de certas dores	Indutor enzimático
Topiramato	50-600 (2 vezes/dia)	2-12	Anorexia, perda de peso, cálculos renais, distúrbios de fala, parestesia distal	Profilaxia de dor de cabeça, estabilizante de humor	Indutor enzimático
Valproato	500-6.000 (2 vezes/dia)	50-100	Ganho de peso, perda de cabelo, tremor	Profilaxia de dor de cabeça, estabilizante de humor	Inibidor enzimático, efeitos parkinsonianos em pacientes mais velhos
Zonisamida	100-600 (h)	10-40	Anorexia, cálculos renais, tontura, parestesia distal	Estabilizante de humor	

Tabela 410-8

Seleção de medicamentos antiepilépticos por tipo de crise

TIPO DE CRISE	USO COMUM (ORDEM ALFABÉTICA)	USO MENOS COMUM (ORDEM ALFABÉTICA)	*Eficiência (Recomendação de Grau A)**	
			CRISES DE INÍCIO NOVO	CRISES REFRATÁRIAS
Crises focais com ou sem características discognitivas ou evolução para convulsões	Carbamazepina (CBZ)	Acetazolamida (ACZ)	CBZ*	CBZ†
	Gabapentina (GBP)	Clonazepam (CLN)	GBP*	GBP*
	Lamotrigina (LTG)	Clorazepato (CLZ)	LTG*	LAM*
	Levetiracetam (LEV)	Fenobarbital (PB)	OXC*	LEV*
	Oxcarbazepina (OXC)	Primidona (PRM)	PB*	OXC*
	Fenitoína (PHT)	Felbamato (FBM)	PHT*	PB†
	Tiagabina (TIAG)			
	Topiramato (TPM)		TPM*	PHT†
	Valproato (VPA)		VPA*	TIAG*
	Zonisamida (ZNS)			TPM*
				VPA†
				ZNS*
Crises convulsivas generalizadas (crises tônico-clônicas, crises tônicas, crises	Carbamazepina	Acetazolamida	CBZ†	CBZ†

atônicas)	Lamotrigina	Clonazepam	LEV[*]	LAM[*]
	Levetiracetam	Clorazepato	LTG[*]	LEV[*]
	Oxcarbazepina	Felbamato	PHT[†]	PHT[†]
	Fenitoína	Fenobarbital	VPA[*]	TPM[*]
	Topiramato	Primidona		VPA[*]
	Valproato			
	Zonisamida			
Crises de ausência	Etossuximida (ETH)	Acetazolamida	ETH[*]	
	Lamotrigina	Clonazepam	LTG[*]	
	Valproato	Fenobarbital	VPA[*]	
	Topiramato	Primidona		
Crises mioclônicas	Clonazepam	Fenobarbital	VPA[†]	LEV
	Valproato			
	Zonisamida			
	Levetiracetam			

[*]Apoiado por evidência de classe I (American Academy of Neurology).

[†]Muitas vezes o "padrão" de comparação, sem evidência de eficácia em ensaios controladosrandomizados.

Escolha de Fármacos s Antiepilépticos

O objetivo final do tratamento é obter controle completo das crises sem efeitos colaterais. Alguns dos novos medicamentos antiepilépticos (Tabela 410-7) são melhor tolerados e têm melhor farmacocinética do que os fármacos mais antigos, mas não há forte evidência para apoiar que a eficácia seja superior em relação aos fármacos convencionais.[3,4] A escolha dos medicamentos depende do tipo de crise, sendo crucial o diagnóstico correto, o conhecimento dos efeitos colaterais da medicação, o custo e a facilidade do uso. Fármacos específicos são eficazes para tipos específicos de crises, e alguns fármacos podem piorar outros tipos de crise. Conhecimento dos fármacos individuais e suas relações com a idade, sexo, comorbidades presentes, interações com outros fármacos, sedação, tolerância, humor e abstinência é crítico no processo de seleção do fármaco para o tratamento (Tabela 410-8).[5,6] Por exemplo, a etossuximida e o ácido valproico são mais eficazes do que a lamotrigina para o tratamento da epilepsia de ausência na infância.[7]

Fármacos que causam indução (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, topiramato) ou inibição enzimática (p. ex., ácido valproico) podem ser difíceis de manejar quando medicações adicionais são usadas para condições independentes, como anticoncepcionais orais. Para estas condições e em pacientes idosos, gabapentina e levetiracetam são particularmente úteis porque não têm interações significativas com outros fármacos.

Em pacientes com diagnóstico recente de epilepsia focal, a causa subjacente pode influenciar a resposta aos medicamentos antiepilépticos. A probabilidade de controle satisfatório das crises é maior em pacientes com AVE, malformações vasculares e

tumores (63% a 78%) e menor para pacientes com esclerose hipocampal e malformações do desenvolvimento cortical (40% a 50%). Entre os pacientes que se apresentam com um novo diagnóstico de epilepsia, cerca de 65% atingem remissão das crises no tratamento com fármacos antiepilépticos. Destes pacientes, cerca de 45% a 50% chegam à remissão das crises com o primeiro fármaco antiepiléptico, 10% a 15% com a segunda, 1% com a terceira, e 3% com uma combinação de dois ou mais fármacos antiepilépticos. Como a probabilidade de obter remissão das crises é pequena quando dois tratamentos clínicos com medicamentosfalham, os cerca de 35% dos pacientes que não responderam adequadamente ao uso de dois fármacos antiepilépticos em monoterapia são considerados *resistentesao tratamento clínico*. Nesses pacientes, outras formas de tratamento, incluindo cirurgia, devem ser consideradas. A primeira possibilidade em pacientes aparentemente resistentes a fármacos é assegurar que o diagnóstico esteja correto e que o fármaco antiepiléptico seja apropriado. Outros problemas comuns incluem a baixa adesão aos medicamentos antiepilépticos, privação de sono, uso de álcool, fadiga, estresse emocional, doenças sistêmicas, uso de medicamentos concomitantes e crises não epilépticas. Após abordar esses fatores, os pacientes que continuam resistentes aos fármacos devem ser considerados como potenciais candidatos a tratamento cirúrgico.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico envolve a ressecção ou desconexão da região cerebral que contém o foco da crise. A remoção de uma região epileptogênica exige identificação precisa desta região, bem como documentação da ausência de déficits funcionais depois da sua remoção. Monitoramento com vídeo-EEG com registro de crise com eletrodos de couro cabeludo, protocolos de RM com atenção especial a áreas comumente associadas a crises refratárias (p. ex., os lobos temporal e frontal mesiais), e neuroimagem funcional, incluindo PET (metabolismo) e SPECT (perfusão), são usados para a avaliação. Na epilepsia do lobo temporal, a avaliação neuropsicológica é essencial para localizar a disfunção e estabelecer o nível de função na região considerada para a ressecção. A localização por EEG da região do início da crise e o mapeamento da função cerebral podem necessitar de implante cirúrgico de eletrodos intracranianos para registrar e estimular o tecido cortical. Esses procedimentos são realizados por equipes multidisciplinares nos centros especializados em epilepsia.

As intervenções cirúrgicas para epilepsia que foram submetidas a ensaios randomizados rigorosos incluem ressecção do lobo temporal comparada com o tratamento clínico para epilepsia do lobo temporal mesial, comparação de diferentes porções de ressecção do lobo temporal, intensidades diferentes de estimulação do nervo vago e estimulação talâmica e terapia medicamentosa. O efeito cirúrgico mais drástico é encontrado na ressecção do lobo temporal comparado com a terapia medicamentosa. Em uma série, 58% dos pacientes cirúrgicos e somente 8% dos pacientes clínicos se tornam livres de crises (NNT de 2 em 1 ano).[8] Como resultado, os pacientes com epilepsia do lobo temporal resistente aos fármacos devem ser avaliados para cirurgia de epilepsia. Estudos não randomizados demonstram prolongada

ausência de crises por 10 anos ou mais após a desconexão hemisférica (61%), ressecção do lobo temporal (64%), ressecção occipitoparietal (46%) e ressecção do lobo frontal (27%). Procedimentos cirúrgicos paliativos, tais como calosotomia e transecção subpial múltipla têm porcentagens de sucesso menores e são usadas quando a ressecção cirúrgica do foco da crise não é possível. Promissoras terapias cirúrgicas incluem radiocirurgia para epilepsia e vários tipos de estimulação elétrica do cérebro.

Estado de Mal Epiléptico

Estado de mal epiléptico é uma emergência médica na qual crises ocorrem de forma contínua ou repetidamente sem recuperação da consciência por 30 minutos. No entanto, mesmo 5 minutos de crises tônico-clônicas generalizadas causam hipóxia, acidose láctica, lesão muscular e dano neuronal. A maioria dos episódios de estado de mal epiléptico é causada por um ataque cerebral agudo em pessoas sem epilepsia subjacente, de modo que uma causa deve ser imediatamente procurada. Após assegurar a respiração e estabilizar a função cardiovascular, uma intervenção imediata com fármacos parenterais é necessária para interromper as crises. Lorazepam intravenoso (0,1 mg/kg dado em velocidade de infusão de 2mg por minuto) é o tratamento de escolha, seguido por fenitoína intravenosa (15 mg/kg na velocidade de infusão de de 50 mg por minuto) ou fosfenitoína (15 a 20 mg/kg infundidos a 150 mg por minuto) para um efeito de maior duração. Se as crises continuarem por 10 a 15 minutos, outras opções incluem fenobarbital (20 mg/kg intravenoso) ou midazolam intravenoso contínuo (0,1 a 2 mg/kg/hora), pentobarbital (0,5 a 3 mg/kg/hora) ou propofol (2 a 4 mg/kg/hora), mais adequadamente na unidade de cuidados intensivos. Em casos refratários, a anestesia geral durante 24 horas é utilizada.

Considerações em Mulheres

Alterações nos níveis hormonais durante o ciclo menstrual podem agravar as crises peri-menstruais em algumas mulheres (p. ex., epilepsias catameniais). A administração de contraceptivos orais (Cap. 246), Depo-Provera, ou acetazolamida (250 a 500 mg/dia) pode reduzir as crises do período perimenstrual. Fármacos antiepilépticos que são indutores enzimáticos (Tabela 410-7) reduzem os níveis de estrogênio aumentando seu metabolismo e exigem que as pacientes sejam tratadas com doses maiores de estrogênio ou métodos alternativos de contracepção.

A gestação traz desafios com relação ao controle das crises, teratogênese e resultados da gravidez. No entanto, a própria gravidez não tem nenhum efeito sobre a frequência de crises, e mais de 90% das gestações em mulheres com epilepsia são seguras e bem-sucedidas. A ausência de crises por pelo menos 9 meses anteriores à gestação está associada a uma alta probabilidade de permanecer livre de crises durante a gravidez. Os níveis séricos de fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina podem mudar durante a gestação e devem ser monitorados. Para reduzir o risco de malformações congênitas graves, o uso de valproato deve ser evitado se o controle das crises permitir. Da mesma forma, a politerapia e altas doses de medicamentos antiepilépticos devem ser evitados, se possível, mas medicamentos

antiepilépticos não devem ser descontinuados. Não há maior risco de parto cesáreo ou trabalho de parto prematuro, e a epilepsia em si não aumenta o risco de comprometimento cognitivo na criança. A suplementação com pelo menos 0,4 mg de ácido fólico por dia deve ser administrada antes da concepção e durante a gravidez para reduzir o risco de defeitos do tubo neural.

Descontinuidade de Medicamentos Antiepiléticos

Cerca de 60% dos pacientes têm crises que são fáceis de controlar com fármacos antiepilépticos. Medicações podem ser reduzidas lentamente ao longo de 4 a 6 meses em pacientes que ficaram livres de crises por 2 anos ou mais, que tiveram apenas algumas crises antes de iniciar o tratamento e com exame neurológico e EEG normais. No entanto, o maior risco absoluto de crises recorrentes após a suspensão da medicação é de cerca de 20% (número necessário de dano de 5). As consequências de uma crise recorrente, o custo e os efeitos colaterais de medicamentos, e os aspectos como preferências pessoais influenciam a decisão de retirar medicamentos antiepilépticos em pacientes que estão livres de crises.

Prognóstico

O prognóstico é favorável na maioria dos pacientes que apresentam crises não provocadas ou uma das epilepsias.

Prognóstico após Crises Febris

Crises febris são comuns e geralmente consistem em crises tônico-clônicas generalizadas. São provocadas por febre e, portanto, não são consideradas epilepsia. As crises começam após 6 meses de idade e param antes dos 6 anos de idade. Geralmente, crises febris não são tratadas porque o prognóstico é benigno. Quando crises febris ocorrem no contexto de uma anormalidade neurológica ou se são prolongadas ou complicadas, o risco de epilepsia posterior é maior.

Prognóstico após Crise Única não Provocada

O risco de ter crises recorrentes após uma primeira crise não provocada varia de 21% a 69% aos 2 anos de idade e de 34% a 70% aos 5 anos. O risco é menor na população em geral do que em estudos de base hospitalar (36% em 1 ano e 45% aos 2 anos de idade). A probabilidade de recorrência diminui com o tempo; cerca de 50% das recidivas ocorrem em 6 meses da crise inicial, e 76% a 96% ocorrem em 2 anos. Os dois preditores mais consistentes de recorrência são a presença de uma causa neurológica para a crise, que geralmente é descoberta na RM cerebral ou pelo exame neurológico e história clínica, e um EEG anormal, com lentificação ou alterações epileptiformes. O risco de recorrência em 2 anos é menor para os pacientes sem uma causa neurológica identificada e um EEG normal (aproximadamente 25%), intermediária para pacientes com uma causa neurológica ou sem uma causa identificada, mas com um EEG anormal (48%), e mais alta para aqueles com uma causa neurológica e um EEG anormal (cerca de 65%). O risco

aumenta drasticamente se mais de uma crise ocorreu; após uma segunda crise não provocada, o risco de uma terceira crise é de 73%, e após uma terceira crise, o risco de uma quarta crise é de 76%.

Prognóstico da Epilepsia

A história natural da epilepsia não tratada, principalmente em países em desenvolvimento, mostra que 30% a 40% dos pacientes obtêm remissões de 5 a 10 anos sem tratamento. Em países desenvolvidos, onde o tratamento geralmente é iniciado após duas crises não provocadas ocorrerem, a probabilidade de remissão em 5 anos é de cerca de 60% quando os pacientes são acompanhados por 10 anos, e de cerca de 70% quando os pacientes são acompanhados por 20 anos. A taxa de remissão de 5 anos em crianças é de cerca de 75%.

Por outro lado, a duração da epilepsia ativa antes de alcançar esse controle é um dos mais poderosos preditores de remissão. Se as crises permanecerem não controladas durante o primeiro ano após o diagnóstico, a chance de alcançar esse controle definitivo é de apenas 60%. Se o período de crises não controladas se estender por 4 anos, a chance de alcançar esse controle definitivo é de apenas 10%. A presença de múltiplos tipos de crises e frequentes crises tônico-clônicas generalizadas está associada a uma menor probabilidade de remissão. Menos de 40% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial recém-diagnosticada serão controlados com medicações, embora casos familiares sejam mais facilmente tratados clinicamente.

Os pacientes com epilepsia têm risco de evoluir de forma não satisfatória nos aspectos psicossociais, depressão e maior mortalidade. O risco de morte é de duas a três vezes maior em epilepsia do que na população em geral, e pode ser até seis vezes maior em pacientes com frequentes crises generalizadas e epilepsia resistente aos medicamentos. As principais causas de morte são condições subjacentes, tais como acidente vascular encefálico e pneumonia. A morte súbita inesperada na epilepsia ocorre em 1 em cada 1.000 pacientes-ano e é particularmente devastadora pois afeta indivíduos jovens com crises frequentes sem controle.

Grau A

1. Wiebe, S., Téllez-Zenteno, J. F., Shapiro, M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia*. 2008; 49(suppl 1):50–57.
2. Marson, A., Jacoby, A., Johnson, A., et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365:2007–2013.
3. Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaidh, M., et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:1000–1015.
4. Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaidh, M., et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and

unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:1016–1026.
5. French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62:1252–1260.
6. French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62:1261–1273.
7. Glauser, T. A., Cnaan, A., Shinnar, S., et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010; 362:790–799.
8. Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345:311–318.

Leituras sugeridas

Chong, D. J., Bazil, C. W. Update on anticonvulsant drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010; 10:308–318. *Revisão.*

Christensen, J., Pedersen, M. G., Pedersen, C. B., et al. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort-study. *Lancet*. 2009; 373:1105–1110. *O risco de epilepsia é significantemente aumentado após fratura cranial (2 vezes), lesão cerebral traumática leve (2,2 vezes) ou lesão cerebral grave (7,4 vezes).*

Geerts, A., Arts, W. F., Stroink, H., et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010; 51:1189–1197. *Epilepsia continua ativa em cerca de 30% dos pacientes e se torna intratável em aproximadamente 10%.*

Kahane, P., Depaulis, A. Deep brain stimulation in epilepsy: what is next? *Curr Opin Neurol*. 2010; 23:177–182. *Revisão.*

Martindale, J. L., Goldstein, J. N., Pallin, D. J. Emergency department seizure epidemiology. *Emerg Med Clin North Am*. 2011; 29:15–27. *Revisão.*

Noe, K. H. Seizures: diagnosis and management in the outpatient setting. *Semin Neurol*. 2011; 31:54–64. *Revisão prática.*

No Brasil

No Brasil, pesquisa realizada no Rio de Janeiro através de questionário com 982 indívíduos da população urbana demonstrou que a prevalência acumulada de epilepsia é de 16,3/1.000 e de 5,1/1.000 para epilepsia ativa. Na região urbana de São José do Rio Preto, interior de São Paulo, com população de 336.000 habitantes, em amostra aleatória de 172.293 indivíduos, a prevalência foi de 18,6/1.000, sendo 8,2 para a forma ativa (no mínimo uma crise nos últimos dois anos). A estratificação por faixas etárias demonstrou que de 0 a 4 anos prevalência de 4,9, de 5 a 14 anos de 11,7, de 15 a 64 anos de 20,3 e acima dos 65 anos de 32,8/1.000.

No Brasil, analisando todos os grupos etários, a neurocisticercose é a segunda causa mais comum de epilepsia (8,8%), após o acidente vascular encefálico isquêmico

(17,3%). Na faixa etária abaixo de 15 anos, a neurocisticercose é a causa mais frequente de epilepsia (10,3%), seguida por malformação vascular (5,1%) e acidente vascular encefálico isquêmico (5,1%). Entre os adultos jovens a causa mais comum é a neurocisticercose (11,6%), seguida por traumatismo cranioencefálico (10,7%), acidente vascular encefálico isquêmico (4,5%) e tumores (3,6%). Em pacientes com mais de 45 anos a causa vascular é a mais frequente.

Bibliografia

Borges, M. A., Min, L. L., Guerreiro, A. M., et al. Urban prevalence of epilepsy. Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiat*. 2004; 62:199–205.

Engel, J., Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsy*. 2001; 42:796–803.

Gomes, M. M., Zeitoune, R. G., Kropf, L. A.L., et al. A house-tohouse survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Neuropsiquiat*. 2002; 60:708–711.

Luders H, Acharya J, Baumgartner C, et al.: Semiological seizure classification. 1998;39:1006-1013.

Valença, M. M., Valença, L. P.A. A. Etiologia das crises epilépticas na cidade de Recife, Brasil. Estudo de 249 pacientes. *Arq Neuropsiquiat*. 2000; 58:1064–1072.

411

Coma, estado vegetativo e morte encefálica

James L. Bernat

A avaliação e tratamento de um paciente comatoso estão entre as atividades mais desafiadoras e críticas na medicina clínica. Os médicos devem sistemática e rapidamente identificar a causa do coma enquanto simultaneamente suportam os sistemas vitais e revertem o processo patológico. Por exemplo, a ressuscitação de uma parada cardíaca (Capítulo 63) somente será bem-sucedida se o cérebro não for danificado de modo irreversível por uma lesão hipóxica-isquêmica que pode causar um estado vegetativo ou morte encefálica.

Coma, estupor, estado vegetativo e o estado minimamente consciente são transtornos de consciência (Tabela 411-1) que devem ser diferenciados de morte encefálica e estado deeferentado (síndrome do enclausuramento). A consciência humana tem duas dimensões clínicas mensuráveis que correspondem a dois sistemas neurais encefálicos distintos: (1) nível de consciência, que é o alerta comportamental e prontidão do organismo para responder a estímulos internos e externos e que é fornecido pelo sistema reticular ativador ascendente e suas projeções talâmicas e frontais, e (2) conteúdo de consciência de si e do ambiente, que é fornecido por uma rede paralela difusa de circuitos talamocorticais e corticocorticais. A vigília é um pré-requisito para o conteúdo da consciência, mas como mostrado por pacientes em estado vegetativo, o conteúdo da consciência pode ser perdido apesar da vigília mantida.

Tabela 411-1

Comparação dos distúrbios de consciência*

	CONSCIÊNCIA	ALERTA	TRONCO ENCEFÁLICO/RESPIRATÓRIO	PADRÃO MOTOR	EEG	POTENCIAI EVOCADC
Morte encefálica	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	ECS	Ausente
Coma	Ausente	Ausente	Depressão da atividade, variável	Reflexo ou de postura	Delta polimórfico, padrão surto-supressão	BAER variáv ERPs corticais muitas vezes ausentes
Estado vegetativo	Ausente	Presente, ciclos de sono-vigília intactos	Intacto	Reflexo, não intencional	Delta, teta ou ECS	BAER preservac ERPs corticais variáveis
Estado minimamente consciente	Intacto mas com pouca resposta	Intacto	Intacto	Variável com movimentos intencionais	Lentificação não específica	BAER preservac ERPs corticais muitas vezes preservac
Síndrome do cativeiro	Intacto mas com dificuldade de comunicação	Intacto	Respiração intacta; frequentes sinais de tronco encefálico	Quadriplegia, paralisia pseudobulbar	Geralmente normal	BAER variáv ERPs corticais normais

BAER = potencial evocado auditivo de tronco encefálico; ECS = silêncio elétrico cerebral; EEG = eletroencefalografia; ERP = potencial relacionado ao evento; fMRI = imagem por ressonância magnética funcional; PET = tomografia por emissão de pósitrons.

*A tabela lista os achados típicos, que não estão necessariamente presentes em todos os pacientes.

De Bernat JL. *Ethical Issues in Neurology*, 3a. ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:292.

A consciência é geralmente considerada uma função cerebral global. Lesões hemisféricas cerebrais focais (Caps. 403 e 413) podem perturbar fragmentos de consciência e produzir distúrbios como afasia, apraxia ou agnosia. Embora linguagem, praxia e gnosia sejam elementos da consciência normal, sua perda seletiva geralmente não resulta na diminuição do nível de consciência, de modo que essas síndromes focais não são classificadas como transtornos de consciência.

Coma

Coma é um estado patológico de não resposta, no qual o paciente não tem alerta comportamental nem reconhecimento, mantendo-se com olhos fechados, e do qual o paciente não pode ser acordado para a vigília ou consciência por estímulos vigorosos. O estupor é um transtorno semelhante no qual os estímulos podem temporariamente despertar o paciente com respostas limitadas, mas, na ausência de estímulo, o paciente retorna a um estado de não resposta. O sono, por outro lado, é um estado normal de inconsciência cíclica ativa da qual os indivíduos podem ser total e persistentemente despertos para consciência normal total.

Coma não é um estado unívoco; tem níveis de profundidade dependendo do grau de resposta reflexa a estímulos. Transtornos de consciência compreendem um contínuo do estado mais leve de letargia ao mais profundo estado de coma. Obnubilação é um termo não específico que descreve qualquer grau de consciência alterada sem estipular sua profundidade.

Epidemiologia

As frequências das várias causas de coma variam muito, dependendo do contexto. Em sua maioria, no entanto, causas pós-traumáticas, metabólicas, anóxicas e tóxicas são as mais comuns (Tabela 411-2).

Tabela 411-2

Causas de estupor e coma

Lesão cerebral traumática*
Contusão
Hemorragia intracerebral, epidural, subdural ou subaracnoide
Hipertensão intracraniana
Neoplasmas e outras lesões expansivas
Infecções
Meningite
Encefalite
Abscessos cerebrais ou empiema
Sepse ou outra infecção, especialmente em pacientes idosos ou dementes*
Doença cerebrovascular
Hemorragia subaracnoide
Infarto no tronco encefálico ou infarto hemisférico extenso
Hemorragia no tronco encefálico ou cerebelo ou hemorragia hemisférica extensa
Vasculite, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica
Crises convulsivas
Estado de mal epiléptico
Torpor ponta-onda
Estado pós-ictal
Encefalopatias metabólicas*
Hipoglicemia, hiperglicemia
Hipercalcemia
Hiponatremia, hipernatremia
Hipoxemia, incluindo anóxia após ataque cardíaco
Acidose
Insuficência de órgãos não endócrinos: hepático, renal, pulmonar, cardíaco
Insuficência de órgão endócrinos: coma mixedematoso
Encefalopatias tóxicas
Intoxicações por drogas*: álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides, estimulantes, salicilatos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos, drogas psicotrópicas ou outras
Envenenamento: monóxido de carbono, toxinas industriais
Outras encefalopatias
Encefalopatia hipertensiva
Hidrocéfalo agudo
Apoplexia pituitária
Outros
Transtornos conversivos, simulação, catatonia

*Causas mais comuns.

Fisiopatologia

A vigília é fornecida por uma rede de neurônios e suas conexões no tegmento central da ponte e mesencéfalo (sistema reticular) que recebe aferências em cada nível conforme ascende para o prosencéfalo basal central, tálamo e córtex cerebral. O dano a esta rede neuronal por trauma, isquemia, hipóxia, edema ou ataques metabólicos ou tóxicos leva ao coma quando o sistema ativador ascendente é perturbado.

O reconhecimento de si mesmo e do ambiente requer não somente a vigília, mas também o funcionamento normal de maciços circuitos neuronais reverberantes paralelos entre o tálamo e múltiplas regiões corticais para fornecer uma experiência integral e

unificada. Essas estruturas e suas conexões podem ser danificadas pelas mesmas condições patológicas que afetam o sistema de alerta, mas os neurônios corticais e talâmicos são mais suscetíveis a danos devido à sua maior demanda metabólica. Um certo ataque encefálico global, tal como hipóxia e isquemia sistêmica sofrida durante uma parada cardíaca, pode seletivamente danificar os neurônios corticais e talâmicos necessários para a vigília enquanto poupa os neurônios filogeneticamente mais velhos e menos exigentes metabolicamente do sistema ativador ascendente reticular. Este dano seletivo pode resultar em um estado vegetativo, caracterizado pela vigília sem conteúdo da consciência.

O coma pode ser causado por (1) dano estrutural como resultado de trauma cerebral, edema, inflamação, isquemia ou lesões expansivas ou (2) efeitos tóxicos e metabólicos difusos em neurônios cerebrais. Lesões estruturais podem afetar a rede neuronal de vigília do tronco cerebral e prosencéfalo basal diretamente através de dano neuronal local ou indiretamente por herniação lateral ou central, que causa isquemia local. Encefalopatias metabólicas e tóxicas difusamente afetam os neurônios cerebrais, particularmente os neurônios talâmicos e corticais metabolicamente sensíveis.

Lesões estruturais que causam coma tipicamente produzem síndromes clinicamente reconhecíveis de ”herniação“ cerebral, nas quais mudanças na pressão intracrania produzem deslocamentos caudais e isquemia do mesencéfalo e lobo temporal medial através da incisura tentorial e induz a disfunção dos nervos craniais, respiração e sistemas motores. A herniação transtentorial central de lesões axiais expandindo lentamente é incomum; a herniação lateral é mais comum a partir de lesões localizadas lateralmente de rápida expansão que aprisionam o nervo oculomotor ipsilateral contra o úncus do lobo temporal. O deslocamento lateral de estruturas cerebrais pode suplementar ou exceder o deslocamento para baixo. O sistema reticular ativador ascendente pode também ser diretamente danificado por lesões primárias no tronco encefálico, tais como hemorragia ou infarto pontomesencefálica, ou indiretamente pelas ondas de pressão descendentes ocasionadas por lesões expansivas hemisféricas, tais como trauma encefálico (Capítulo 406) ou neoplasmas supratentoriais (Capítulo 195), abscessos (Capítulo 421), hemorragias (Capítulo 415) ou grandes infartos (Capítulo 414).

As encefalopatias metabólicas perturbam o microambiente neural ao alterar as condições metabólicas precisas necessárias para a excitabilidade neuronal normal. Distúrbios no ambiente neuronal podem ser causados pela alteração no fluxo sanguíneo, oferta de oxigênio, concentração de glicose, temperatura, concentrações de eletrólitos e pressão intracranial, além de meningite, convulsões e falência de órgãos. A intensidade da alteração resultante da consciência depende da gravidade do distúrbio metabólico: encefalopatias metabólicas leves podem causar lentidão ou letargia, enquanto encefalopatias metabólicas graves podem produzir coma profundo. A rapidez do início é muito importante. Uma queda repentina na concentração de sódio sérico (Capítulo 118) pode resultar em coma e convulsões, enquanto um declínio lento para um nível equivalente pode não resultar nessas consequências. Encefalopatias tóxicas podem ser causadas por envenenamento com agentes exógenos, tais como medicamentos depressores do sistema nervoso central ou por toxinas endógenas resultantes, por

exemplo, de falência renal ou hepática, produzindo o mesmo contínuo de gravidade. Inflamação meníngea aguda, causada mais comumente por meningite bacteriana, induz ao coma por uma combinação de alterações vasculares e inflamatórias.

Manifestações clínicas

Um paciente comatoso não responde e não pode ser despertado, melhorando seu nível de consciência e conteúdo de consciência. O nível de consciência pode ser avaliado chamando-o pelo nome em voz alta diretamente em seu ouvido. Deve-se pedir que os pacientes olhem para cima e para baixo para testar a síndrome de enclausuramento, no qual movimentos oculares verticais podem ser o único movimento voluntário remanescente. Estímulos nociceptivos podem ser aplicados para obter respostas. Fazer cócegas nos pelos nasais com um cotonete é muito útil, pois provoca mecanismos reflexos primitivos para proteger a via respiratória. Muitos estímulos dolorosos devem ser evitados por serem desnecessários e cruéis, mas esfregar o esterno com os dedos ou articulações dos dedos é aceitável. Respostas podem ser graduadas como movimento voluntário, retirada, postura reflexa e nenhuma.

As escalas de avaliação do coma são úteis para descrever a profundidade do coma, avaliar mudanças seriadas do estado de consciência e pela correlação com resultados, fornecendo um prognóstico. A amplamente usada Escala de Coma Glasgow (Tabela 406-1) foi elaborada para avaliar pacientes com lesões cerebrais traumáticas. A escala de avaliação de coma Escore FOUR (“FOUR SCORE”) é mais útil para todas as causas do coma pois avalia com mais precisão a função do tronco encefálico e quantifica a consciência (Tabela 411-3).

Tabela 411-3

Escala de avaliação de coma escore quatro (“four score”)[*]

RESPOSTA OCULAR
E4 = Pálpebras abertas espontaneamente ou pelo examinador, procurando ou piscando ao comando
E3 = Pálpebras abertas mas não procurando
E2 = Pálpebras fechadas mas abertas aos estímulos sonoros fortes
E1 = Pálpebras fechadas mas abertas aos estímulos dolorosos
E0 = Pálpebras permanecem fechadas com estímulos dolorosos
RESPOSTA MOTORA
M4 = Polegar elevado, punhos fechados ou sinal de paz
M3 = Localiza estímulos deflagrados pela dor
M2 = Resposta flexora à dor
M1 = Resposta extensora à dor
M0 = Nenhuma resposta à dor ou estado mioclônico epiléptico generalizado
REFLEXOS DO TRONCO ENCEFÁLICO

B4 = Reflexos pupilares e corneanos presentes
B3 = Uma pupila dilatada e não reativa à luz
B2 = Reflexos pupilares ou corneanos ausentes
B1 = Reflexos pupilares e corneanos ausentes
B0 = Reflexos pupilares, corneanos e de tosse ausentes
RESPIRAÇÃO
R4 = Não intubado, padrão respiratório regular
R3 = Não intubado, padrão respiratório de Cheyne-Stokes
R2 = Não intubado, padrão respiratório irregular
R1 = Frequência respiratória acima da taxa do ventilador
R0 = Frequência na taxa do ventilador ou apneia

*Para coma não traumático e outros distúrbios de consciência.

De Wijdicks EFM. *The Comatose Patient*. Nova York: Oxford University Press; 2008:72a.

Diagnóstico

O diagnóstico do coma requer história, exame físico e neurológico rápidos (Tabela 411-4), testes laboratoriais e estudos de neuroimagem, durante o qual as funções vitais do paciente devem ser mantidas. A atenção imediata deve ser tomada para verificar se o paciente apresenta sinais de meningite (p. ex., febre, rigidez da nuca) ou traumatismo craniano (Capítulo 406) ou achados focais sugestivos de massas expansivas, lesão, sangramento ou lesão isquêmica. Se os sinais de meningite estiverem presentes, uma punção lombar deve ser realizada sem a demora de obter imagens cerebrais se nenhum sinal focal importante (p. ex., hemiparesia) estiver presente. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro deve ser realizada com urgência em quase todo paciente em coma.

Tabela 411-4

Alguns sinais clínicos iniciais para o diagnóstico de estupor e coma

CAUSAS ESTRUTURAIS
História
Início abrupto da inconsciência
Cefaleia súbita
Vômitos
Exame neurológico
Sinais neurológicos focais (hemiparesia, posturas, reflexos assimétricos)
Reflexos de luz pupilar anormais
CAUSAS METABÓLICAS OU TÓXICAS
História
Início gradual da inconsciência
Estado de confusão precedente
Crises epilépticas
Distúrbio cognitivo conhecido
Uso de insulina ou drogas ilícitas
Exame neurológico
Ausência de sinais neurológicos focais
Presença de sinais de liberação frontal
Reflexos pupilares intactos
Tremor, asterixis ou mioclonia multifocal
Evidências de infecção sistêmica
Marcas de agulha
MENINGITE
História
Cefaleia progressiva
Rigidez de nuca e dor
Febre, calafrios
Estupor progressivo e coma
Exames clínico e neurológico
Febre, calafrios
Rigidez da nuca e sinais de inflamação meníngea

A história relevante inclui relatos de testemunhas de qualquer antecedente de dor de cabeça, vômitos, estado confusional, uso de drogas ilícitas ou prescritas, consumo de álcool, diabetes, febre, traumatismo craiano, atividade epiléptica, doenças médicas, especialmente fibrilação atrial. A velocidade na qual a função neurológica diminui pode ser especialmente útil. No exame físico geral, a avaliação de sinais vitais, otoscopia, fundoscopia e inspeção de traumatismos cranianos, rigidez da nuca e marcas de agulha podem fornecer achados importantes. A oximetria e avaliação de nível de glicose do sangue por punção no dedo devem ser realizadas imediatamente. Testes de laboratório de emergência devem geralmente incluir um hemograma completo, eletrólitos séricos, glicemia, testes para funções renal e hepática, testes de coagulação, testes de funções de tiroide, gasometria arterial, alcoolemia, exame toxicológico na urina e um eletrocardiograma.

O exame neurológico foca em cinco sistemas, permitindo diferenciar as causas

metabólicas de estruturais do coma e delinear um nível de função cerebral causado por um processo patológico: a taxa e padrão de respiração; o tamanho, formato e reatividade das pupilas; movimento ocular e reflexos ocular-vestíbulo; e respostas motoras a estímulos (Tabela 411-5).

Tabela 411-5

Níveis de função encefálica determinados por achados nos cinco sistemas clínicos

NÍVEL FUNCIONAL	CONSCIÊNCIA	RESPIRAÇÃO	PUPILAS	REFLEXOS ÓCULO-VESTIBULARES	RESPOSTA MOTORA
HERNIAÇÃO TRANSTENTORIAL CENTRAL					
Diencefálico alto	Estupor leve	Eupneia, bocejos, apneia pós-hiperventilatória	Mióticas, fotorreagentes	Perda da fase rápida do nistagmo	Paratonia, reflexo de preensão (*grasp reflex*)
Diencefálico baixo	Estupor profundo	Cheyne-Stokes	Mióticas, fotorreagentes	Perda da fase rápida do nistagmo	Postura em decorticação
Mesencéfalo	Coma	Hiperventilação neurogênica central	Médias e fixas	Perda da função do reto medial	Postura em descerebração
Ponte superior	Coma	Hiperventilação neurogênica central	Médias e fixas	Perda da função do reto medial	Postura em descerebração
Ponte inferior	Coma	Atáxica	Médias e fixas	Ausente	Flácida
Medula	Coma	Apneia	Médias e fixas	Ausente	Flácida
HERNIAÇÃO TRANSTENTORIAL LATERAL					
Terceiro nervo precoce	Duvidoso	Normal	Ipsilateral dilatada, fixa	Normal	Hemiparesia contralateral
Terceiro nervo tardio	Coma	Cheyne-Stokes ou hiperventilação neurogênica central	Ipsilateral dilatada, fixa; contralateral dilatada, fixa	Perda de função do reto medial	Hemiparesia ipsilateral e postura descerebrada contralateral
Fase mesencefálica-pontina	Coma	Hiperventilação neurogênica central ou atáxica	Médias e fixas	Ausente	Postura descerebrada bilateral

A frequência e padrão respiratório devem ser observados por 30 a 60 segundos. As primeiras anomalias vistas em pacientes com consciência alterada são bocejos, suspiros e apneia de pós-hiperventilação, que ocorrem especialmente em pacientes com encefalopatias metabólicas. Devemos solicitar que pacientes em estupor façam cinco respirações profundas e então devem ser observados na duração da apneia sub-sequente, que é normalmente menor que 5 segundos. A respiração Cheyne-Stokes (Capítulo 86) é uma forma periódica de respiração cuja amplitude forma uma onda senoidal, com períodos de 5 a 45 segundos de apneia alternando com períodos de hiperpneia, é vista em encefalopatias metabólicas especialmente aquelas causadas por insuficiência cardíaca, e durante o sono. A hiperventilação neurogênica central, que é a hiperpneia e

taquipneia contínua que produz uma alcalose respiratória pura, ocorre com lesões do tegmento da parte rostral do tronco cerebral em nível mesencefálico; respiração rápida e profunda (Kussmaul) que é compensatória para uma acidose metabólica grave (Capítulo 236) pode assemelhar-se a ela. Respiração apneustica, caracterizada por uma pausa inspiratória prolongada, é vista em lesões pontinas. Respiração atáxica é um sinal irregular e agônico de falência da medula oblonga.

O tamanho e reatividade pupilar a um estímulo de luz clara pode ser avaliado para a verificação da integridade dos nervos ópticos e oculomotores, o mesencéfalo e nervos simpáticos. A reatividade das pupilas à luz é um sinal importante que discrimina o coma estrutural do coma tóxico-metabólico. As pupilas permanecem reativas através de profundidades variáveis dos comas tóxico-metabólicos, muitas vezes até o aparecimento da apneia, enquanto os reflexos pupilares são perdidos mais precocemente no coma estrutural causado por herniação transtentorial. As pupilas são mióticas, isocóricas e reativas em pacientes com encefalopatias metabólicas. Quando o nervo oculomotor ou o mesencéfalo está envolvido, a pupila ipsilateral não reage à luz devido aos danos aos pupiloconstritores parassimpáticos e dilatam devido aos pupilodilatadores simpáticos não opostos. Quando a herniação se aprofunda, os tratos simpáticos do tronco encefálico também estão danificados, então a pupila retorna ao tamanho médio, e se torna não reativa à luz ou escuridão. Lesões que afetam somente a ponte e não o mesencéfalo, tais como a hemorragia pontina ou infarto, podem causar pupilas mióticas cuja reação intacta à luz pode ser vista com uma lupa. Doenças preexistentes (p. ex., diabetes) ou medicamentos oculares aplicados localmente também podem prejudicar os reflexos pupilares.

Movimentos oculares espontâneos podem ter valor de localização. O desvio ocular conjugado horizontal aponta para lesões cerebrais rostrais ao tronco encefálico (geralmente no hemisfério cerebral) mas para lado oposto nas lesões do tronco encefálico. O desvio ocular tônico para baixo sugere lesões agudas do tálamo ou mesencéfalo dorsal. Desvio ocular tônico para cima é incomum, mas é visto em pacientes com lesões hipóxico-isquêmicas. O assim chamado *bobbing* ocular com movimento rápido para baixo seguido de um retorno lento para cima sugere uma lesão pontina. O *bobbing* ocular reverso com um movimento lento para baixo e um rápido movimento para cima (*dipping ocular*) tem pobre valor de localização. mas pode ser visto após insultos hipóxico-isquêmicos e transtornos metabólicos. O olhar de "ping-pong" com movimentos oculares horizontais conjugados alternantes é inespecífico, mas um transtorno mais lento e semelhante, chamado de movimento ocular alternante periódico, é visto em pacientes com encefalopatia portossistêmica (Capítulo 157). O desvio ocular *skew* (desvio ocular oblíquo), onde um olho está em posição mais elevada que o outro no olhar primário, sugere lesão no tronco encefálico.

O reflexo vestíbulo-ocular avalia o tronco encefálico e a função hemisférica cerebral ao induzir movimentos oculares reflexos. Primeiro, o conduto auditivo externo deve ser inspecionado para excluir a perfuração da membrana timpânica e obstrução por cerume. Água gelada é então injetada no canal (10 mL para avaliação geral mas 50 mL para avaliação de morte encefálica), e os movimentos oculares reflexos induzidos são

observados (Tabela 411-5). Em pacientes com consciência normal, tais como em coma psicogênico, marcado nistagmo horizontal é produzido. Naqueles com estupor com disfunção no nível diencefálico, como em encefalopatias metabólicas, o componente rápido do nistagmo é suprimido, de modo que o paciente responde com movimentos oculares conjugados tônicos completos em direção ao ouvido irrigado. Com lesões do nervo oculomotor ou abducente ou lesões do mesencéfalo ou ponte, a oftalmoplegia de valor de localização é observada. Na morte encefálica ou falência total do tronco encefálico, nenhuma resposta é observada. Os reflexos vestíbulo-oculares podem ser abolidos após o tratamento com antibióticos ototóxicos.

As respostas motoras são observadas após estímulos nociceptivos, especialmente cócegas nasais, compressão do esterno e irrigação com água gelada no conduto auditivo externo. No coma leve de uma encefalopatia metabólica, paratonia simétrica e reflexos de preensão (*grasp reflex*) podem estar presentes. Em níveis funcionais inferiores de comas estruturais, a postura dos membros é observada. Posturas dos membros são movimentos reflexos tônicos do tronco encefálico, estereotipados, unilaterais ou bilaterais, induzidos por estímulos, especialmente estímulos nociceptivos. A postura decorticada, na qual o braço é flexionado e a perna ipsilateral é estendida, sugere um nível funcional mesencefálico. A postura descerebrada, na qual tanto o braço quanto a perna ipsilateral estão estendidos, sugere um nível funcional pontino. Quando todo o tronco cerebral é destruído, como na morte encefálica, todos os membros permanecem flácidos durante o estímulo. Encefalopatias tóxico-metabólicas geralmente produzem sinais motores simétricos, enquanto causas estruturais de coma frequentemente produzem sinais motores assimétricos. A hipoglicemia e hiponatremia aguda são exceções nas quais a afasia, paresia do olhar e hemiparesia podem ser vistas. Crises mioclônicas com movimentos clônicos rítmicos intermitentes ou contínuos frequentemente se desenvolvem em pacientes que sofreram danos neurais hipóxicos-isquêmicos durante uma parada cardiopulmonar. A progressão a um estado mioclônico epiléptico é um mau sinal prognóstico.

Após o exame neurológico, testes de triagem laboratoriais, TC do crânio e punção lombar, um diagnóstico presuntivo pode ser feito na maioria dos pacientes. Se sinais focais estiverem presentes apesar de achados normais na TC, deve-se considerar um AVE agudo envolvendo a circulação posterior (Capítulo 414). Uma angiografia por TC do cérebro ou ressonância magnética (RM) pode esclarecer o diagnóstico. Se sinais lateralizados estiverem ausentes, causas metabólicas e tóxicas são mais prováveis. Um eletroencefalograma (EEG) é útil em pacientes cuja atividade de crise epiléptica não convulsiva pode estar causando estupor ou coma.

Tratamento Rx

O tratamento do coma requer medidas simultâneas de diagnóstico, suporte e terapêutica (Tabela 411-6). Tratamentos específicos, que dependem do diagnóstico de causa, incluem atenção urgente a qualquer traumatismo craniano (Capítulo 406). Estabilização emergencial da respiração e circulação, além do controle das crises

convulsivas, são críticos para todos os pacientes. Em pacientes sem achados focais ou meningite óbvia, glicose a 50% (25 g intravenoso), tiamina (50 mg intravenoso), naloxona (0,4 a 2,0 mg intravenoso) e flumazenil (0,2 mg intravenoso) devem ser administrados durante a avaliação diagnóstica. Se febre, rigidez da nuca ou leucocitose estiverem presentes, o paciente deve ser tratado como para meningite bacteriana (Capítulo 420) com antibióticos intravenosos antes de neuroimagens e punção lombar.

Tabela 411-6

Tratamento de emergência de pacientes comatosos

1. Garantir a oxigenação
2. Manter a circulação
3. Administrar glicose a 50%, 25 g IV, e controlar a glicemia
4. Diminuir a pressão intracraniana elevada
5. Parar as convulsões com lorazepam, 1,0-2,0 mg IV
6. Procurar e tratar infecções
7. Restaurar o equilíbrio ácido-base e eletrolítico
8. Normalizar a temperatura corporal
9. Administrar tiamina, 50 mg IV, e multivitamínicos
10. Considerar a administração de antagonistas opioides (naloxona, 0,4-2,0 mg IV)
11. Considerar a administração de antagonistas benzodiazepínicos (flumazenil, 0,2 mg IV)
12. Controlar a agitação
13. Proteger os olhos
14. Considerar a indução de hipotermia terapêutica para causas hipóxicas-isquêmicas

Modificado de Posner JB, Saper CB, Schiff ND, et al. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007:311.

Hipertensão intracraniana elevada deve ser reduzida com urgência. Os tratamentos incluem hiperventilação por ambu ou ventilador, agentes hiperosmolares intravenosos (Capítulo 112) tais como manitol e medicamentos glucocorticoides intravenosos para pacientes com edema vasogênico de tumores cerebrais (Capítulo 195), abscessos (Capítulo 421) ou meningite bacteriana (Capítulo 420). Terapia intravenosa com benzodiazepínicos ou barbitúricos permanece incerta quanto ao seu benefício. Hipotermia induzida terapeuticamente por vários dias melhora o resultado em pacientes que estão em coma após dano neural hipóxico-isquêmico causado por parada cardíaca.[1]

Prognóstico

O prognóstico é altamente variável e depende da causa, estágio, grau de dano cerebral estrutural e reversibilidade potencial. As regras de previsibilidade para recuperação somente se aplicam a uma causa específica. O prognóstico após lesão traumática cerebral é feito pelo Escore de Coma Glasgow (Tabela 406-1). Em pacientes que sobreviveram a uma parada cardiorrespiratória e ressuscitação e em quem fatores tóxicos e metabólicos (p. ex., sedação, bloqueio neuromuscular, hipotermia, falência dos órgãos e choque) não são problema, a probabilidade de recuperação da consciência é de menos de 1% se os seguintes estiverem presentes:

Dia 1: presença de estado mioclônico epiléptico.
Dias 1 a 3: ausência bilateral de resposta N20 do potencial evocado somatossensitivo.
Dias 1 a 3: concentração de enolase específica neuronal sérica maior que 33 µg/L.
Dia 3: ausência de reflexos pupilares ou corneanos; resposta motora extensora ou ausente.

Se o paciente continua comatoso no dia 3 sem esses achados e sem a contribuição de uma encefalopatia tóxica ou metabólica potencialmente reversível, a probabilidade de recuperação de consciência é menor que 10% se não houver resposta de retirada a estímulos dolorosos e abaixo de 40% se o paciente reagir a estímulos dolorosos sem abrir os olhos espontaneamente.

O estado vegetativo

O estado vegetativo é um distúrbio de consciência no qual a vigília é mantida mas a consciência de si mesmo e do ambiente está totalmente ausente pelo que pode ser clinicamente testado. O estado vegetativo pode ser um estado transitório durante a recuperação espontânea do coma para a consciência, ou pode ser um estado crônico e imutável. Adjetivos como “persistente” ou “permanente” devem ser evitados pois geram confusão ao confundir o diagnóstico e o prognóstico.

Epidemiologia e fisiopatologia

O estado vegetativo é causado por lesões cerebrais difusas ou multifocais que desconectam os córtices cerebrais polimodais do tálamo, mas poupam o tronco encefálico e hipotálamo. A prevalência de um estado vegetativo transitório após lesão cerebral é desconhecida. A prevalência do estado vegetativo crônico é de 19:1.000.000.

Lesões causativas podem ser localizadas bilateralmente no tálamo, difusamente no córtex cerebral, ou difusamente na matéria branca que conecta o tálamo ao córtex. Dois distúrbios clínicos são geralmente responsáveis: dano neuronal hipóxico-isquêmico difuso no tálamo e córtex sofrido durante parada cardíaca e lesão axonal difusa de uma lesão traumática causada por uma força de torção. Esses dois distúrbios possuem patologias diferentes: a lesão hipóxica-isquêmica afeta os neurônios corticais, talâmicos e cerebelares, enquanto a lesão axonal difusa causa o cisalhamento dos axônios na junção das substâncias branca e cinzenta no córtex.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As características clínicas do estado vegetativo (Tabela 411-7) são dominadas pelo que os pacientes fazem. Um exame neurológico cuidadoso deve ser realizado para buscar qualquer evidência de consciência pois cerca de 40% dos pacientes cujo estado vegetativo é inicialmente diagnosticado estão na verdade em um estado minimamente consciente (ver adiante).

Tabela 411-7

Diagnóstico do estado vegetativo

I. Ausência de: Consciência de si mesmo ou do ambiente Resposta intencional ou comportamento voluntário a todos os estímulos Compreensão ou expressão de linguagem
II. Presença de: Vigília intermitente manifestada pela presença de ciclos de sono-vigília Funções autonômicas Reflexos dos nervos cranianos e espinais
III. Repertório comportamental potencial: Respira espontaneamente Movimentos oculares errantes espontâneos Emite sons mas não palavras Mímica facial de dor, faz expressões faciais Boceja, faz movimentos de mastigação com a mandíbula, engole saliva Move os membros sem intenção, arqueia as costas, postura decorticada de membros Retirada em flexão aos estímulos nocivos Move a cabeça ou olhos brevemente em direção ao som ou movimento Sobressalto aos estímulos auditivos

O estado vegetativo é uma síndrome clinica com um espectro de gravidade. O paciente típico tem atividade de ondas lentas difusas no EEG, mas os pacientes afetados mais gravemente apresentam EEGs isoelétricos. Conforme determinado por estudos de neuroimagem, ocasionalmente um paciente diagnosticado com um estado vegetativo pode realizar tarefas ideacionais sob comando, com evidência em RM funcional de que possuem consciência. Tais testes de neuroimagem funcionais ainda não são parte da prática clínica rotineira, mas podem se tornar ferramentas de avaliação clínica-padrão para pacientes com suspeita de estar em um estado vegetativo.

Tratamento e prognóstico Rx

Nenhum tratamento reverte ou melhora o estado vegetativo. A agressividade do tratamento médico de pacientes em estado vegetativo deve idealmente ser guiada pelos desejos anteriormente declarados dos mesmos. Pacientes requerem os mesmos cuidados médicos e de enfermagem, fisioterapia e necessidades nutricionais que um paciente em coma. Os pacientes devem ser encaminhados a unidades de neurorreabilitação especializadas sempre que possível. Os pacientes em estado vegetativo por causas não traumáticas e que não retomam a consciência em e 3 meses têm menos de 1% de chance de experimentar recuperação neurológica significativa. Após uma lesão cerebral traumática, o prognóstico não pode ser estimado com um grau semelhante de certeza até após 1 ano, embora a neuroimagem funcional seja uma abordagem promissora para identificar pacientes que estão destinados a recuperar a consciência.

O estado minimamente consciente

O estado minimamente consciente (Tabela 411-8) é um distúrbio de consciência caracterizado por uma profunda falta de resposta, mas evidência parcial ou intermitente de consciência de si e do ambiente. Os pacientes podem tipicamente ter sofrido lesões menos graves que pacientes em estado vegetativo. O estado minimamente consciente é muito mais comum que o estado vegetativo, do qual deve ser distinguido. Quando comparado com pacientes em estado vegetativo, os pacientes no estado minimamente consciente são muito mais propensos a responder a estímulos ambientais e sensoriais, medicamentos estimulantes como levodopa ou agonistas de dopamina (que estimulam os neurônios dopaminérgicos talâmicos e são prescritos nas mesmas faixas de dose do tratamento de doença de Parkinson, Capítulo 416) e talvez para estimulação elétrica encefálica profunda do núcleo talâmico intralaminar. Pacientes no estado minimamente consciente requerem os mesmos serviços de neurorreabilitação especializado que aqueles no estado vegetativo. Não existem dados prognósticos adequados para o estado minimamente consciente, além dos relacionados com a recuperação após lesão cerebral traumática (Capítulo 406).

Tabela 411-8

Diagnóstico do estado minimamente consciente

Responsividade globalmente prejudicada
Evidências limitadas mas discerníveis de consciência de si e do ambiente como demonstrado pela presença de um ou mais dos comportamentos a seguir que ocorrem em um relacionamento contingente a estímulos ambientais relevantes e não são simplesmente movimentos reflexos: Segue comandos simples Gesticula respostas sim/não Faz vocalizações inteligíveis ou gestos em resposta direta a um conteúdo linguístico de uma pergunta Alcança objetos demonstrando um relacionamento claro entre a localização do objeto e a direção da procura Toca e segura objetos de maneira a acomodar o tamanho e forma do objeto Mantém busca visual a um estimulo móvel Sorri ou chora adequadamente a conteúdo visual ou linguístico de tópicos e estímulos emocionais mas não a outros afetivamente neutros

A síndrome do cativeiro (locked-in)

A síndrome do cativeiro, um estado de paralisia profunda, não é um distúrbio de consciência mas pode ser confundido com o mesmo. Em sua forma clássica, é produzida quando um grande infarto ou hemorragia na base e tegmento pontinho produzem quadriplegia, paralisia pseudobulbar e paralisia dos movimentos oculares horizontais. Uma vez que a encefalopatia aguda se resolve, os pacientes em cativeiro geralmente permanecem acordados e alertas, respiram espontaneamente e têm consciência e cognição normais, pelo que pode ser testado com precisão. Examinadores inexperientes podem erroneamente diagnosticar pacientes em cativeiro como estando em coma devido à sua paralisia profunda, pupilas mióticas e aparente falta de resposta. Um estado

semelhante de paralisia profunda e global, com cognição intacta, pode ser produzido através de esclerose lateral amiotrófica avançada (Capítulo 418), síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428) ou polineuropatia do doente crítico (Capítulo 428).

Pacientes em cativeiro podem ser ensinados a se comunicarem com movimentos oculares verticais e movimentos de pálpebra voluntários, que são tipicamente seus únicos movimentos retidos, pois são controlados rostralmente à ponte. A maioria dos pacientes afetados morrem em alguns meses, mas alguns pacientes jovens e saudáveis que sofrem de cativeiro como resultado de oclusão arterial basilar sobreviveram por muitos anos; ocasionalmente os pacientes podem recuperar as funções e se tornarem independentes. Sistemas computadorizados podem ajudar os pacientes a se comunicarem.

Morte encefálica

A morte encefálica é o termo popularmente aplicado para a determinação da morte humana com base em testes que mostram a cessação irreversível de todas as funções encefálicas clinicas. Uma vez que a doença ou lesão tenha destruído o cérebro ou feito com que suas funções clínicas tenham sido irreversivelmente perdidas, o ser humano está morto. A morte encefálica é uma determinação medicamente e legalmente aceita da morte humana em toda a América do Norte, Europa, Austrália, na maioria do mundo desenvolvido e em muitas partes do mundo em desenvolvimento. Pacientes com morte encefálica servem de doadores ideais de múltiplos órgãos.

Epidemiologia e fisiopatologia

A maioria dos casos de morte encefálica resulta de grandes lesões cerebrais traumáticas (Capítulo 406), hemorragia intracraniana (Capítulo 415), meningite (Capítulo 420) ou dano neuronal hipóxico-isquêmico difuso após parada cardíaca (Capítulo 63) ou asfixia. Edema cerebral acentuado da lesão primária ou doença produz hipertensão intracraniana grave. Quando a pressão intracraniana excede a pressão arterial média (ou pressão sistólica em alguns casos), o fluxo sanguíneo intracraniano cessa e morte isquêmica generalizada de neurônios encefálicos ocorre. Síndromes de herniação transtentorial geralmente ocorrem.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Pacientes com morte encefálica não apresentam funções encefálicas mensuráveis no leito. O diagnóstico deve ser suspeito em qualquer paciente que estiver profundamente comatoso, não responder a estímulos, apresente ausência de reflexos pupilares à luz e está completamente dependente de ventilação. O diagnóstico requer uma avaliação abrangente (Tabela 411-9) que demonstra tanto a total perda de funções cerebrais quanto sua irreversibilidade, documentado por no mínimo dois exames sequenciais realizados por um médico experiente ou um exame seguido de um teste de neuroimagem para confirmar a ausência completa do fluxo sanguíneo intracraniano.

Tabela 411-9

Testes para morte encefálica

I. Pré-condições mostrando irreversibilidade: todos necessários • Presença de uma lesão encefálica estrutural suficiente para produzir todos os sinais clínicos • Ausência de encefalopatia tóxica ou metabólica significativamente reversível: Nenhuma intoxicação por fármaco depressivo Nenhum bloqueio neuromuscular (usar eletroneurografia, se incerto) Nenhuma hipotermia grave Nenhuma hipotensão grave • Testes sequenciais repetidos ou um teste seguido de um teste de fluxo sanguíneo confirmatório
II. Sinais mostrando a completa cessação de todas as funções encefálicas clinicas: todos necessários • Coma: Nenhum movimento espontâneo, nenhuma resposta a qualquer estímulo, e nenhum movimento reflexo integrado pelo cérebro • Apneia: Sem respiração ou esforço respiratório quando $PACO_2$ ≥60 mmHg enquanto protegendo o PaO_2 • Arreflexia do tronco cerebral: todos os necessários Ausência de reflexos pupilares à luz ou escuridão Ausência de reflexos corneanos Ausência de movimento facial quando estimulado nocivamente Ausência de reflexos vestíbulo-oculares testados por irrigação calórica do conduto auditivo externo com 50 mL de água gelada Ausência de reflexos faríngeos e de traqueia à sucção do tubo endotraqueal
III. Testes confirmatórios: opcional mas desejável; preferência por neuroimagens • Neuroimagens que mostram a completa ausência de fluxo sanguíneo intracraniano: um teste Angiografia por radioisótopos intravenosa Exame de Doppler transcraniano Angiografia tomográfica computadorizada Angiografia por ressonância magnética ou difusão Tomografia computadorizada por emissão de fóton único • Teste eletrofisiológico (usar somente se a pressão intracraniana não estiver elevada) Eletroencefalografia + potenciais evocados do tronco encefálico + respostas somatossensoriais evocadas: todos os isoelétricos

Tratamento Rx

Não existe tratamento. Uma vez que o diagnóstico foi feito, o paciente é declarado morto. Se a família concordar em permitir que o paciente sirva como doador de órgãos, o ventilador é reconectado após o teste de apneia e o paciente é transferido para o centro cirúrgico. Se o paciente não é um doador de órgãos, o ventilador não é reconectado, e todos os cabos e monitores são desligados. Os médicos devem ter conhecimento sobre a legislação local que pode restringir que o diagnóstico seja feito em pacientes de certos grupos religiosos que não aceitam a morte encefálica como a morte humana.

No Brasil

O protocolo brasileiro para determinação de morte encefálica apresenta

peculiaridades como o tempo de observação, sendo necessários dois exames clínicos, feitos por diferentes profissionais:

a. menos de 7 dias e prematuros - não há consenso adequado quanto a esta situação;
b. de 7 dias a 2 meses incompletos - 48 horas;
c. de 2 meses a 1 ano incompleto - 24 horas;
d. de 1 ano a 2 anos incompletos - 12 horas;
e. acima de 2 anos - 6 horas.

Além disso, faz-se necessária a realização de exames auxiliares ao diagnóstico de morte encefálica. Estes exames são de duas modalidades:

1. Exames que demonstram falta de atividade encefálica: eletroencefalograma, potenciais evocados, dosagem de neuro-hormônios como vasopressina;
2. Exames que demonstram ausência de fluxo vascular encefálico: angiografia encefálica, por cateterismo de ambas as artérias carótidas e vertebrais, angiografia com isótopo radioativo, tomografia computadorizada com substância de contraste, cintilografia de perfusão cerebral (SPECT), Doppler transcraniano.

Grau A

1. Holzer, M., Bernard, S. A., Hachimi-Idrissi, S., et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005; 33:414–418.

Leituras sugeridas

Bernat, J. L. Chronic consciousness disorders. *Annu Rev Med*. 2009; 60:381–392. *Revisão de estados vegetativos e minimamente conscientes.*

Holzer, M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2010; 363:1256–1264. *Revisão de técnica, resultados e efeitos colaterais de hipotermia terapeutica para proteger o cérebro em sobreviventes de paradas cardíacas.*

Wijdicks, E. F.M., Varelas, P. N., Gronset, G. S., et al. Practice parameter update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74:1911–1918. *Abordagem clínica e laboratorial para diagnosticar morte encefálica.*

Wu, O., Batista, L. M., Lima, F. O., et al. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke*. 2011; 42:985–992. *Unidades Hounsfield médias no cérebro todo e a razão no putâmen comparadas com o membro posterior da cápsula interna preveem resultado ruim.*

Transtornos do sono

Mark W. Mahowald

Definição

Queixas de transtornos de sono-vigília só perdem em frequência para queixas de dor como a razão que leva os pacientes a buscar cuidados médicos. As queixas dos transtornos de sono-vigília não diagnosticadas e não tratadas representam um ônus em termos de sofrimento pessoal e social, com consequências socioeconômicas. O conhecimento a respeito do sono e seus transtornos expandiu-se rapidamente na segunda metade do último século, particularmente com a descoberta de que o sono é bem mais do que a ausência passiva do estado de vigília. O sono é um processo cerebral ativo que inclui dois estados divergentes: sono sem movimentos oculares rápidos (NREM) e sono com movimentos oculares rápidos (REM).

Uma série complexa de neurotransmissores, neuropeptídios e fatores humorais circulantes promotores do sono interagem com múltiplas áreas do sistema nervoso central para determinar vigília, sono REM e sono NREM.

Fisiopatologia

O estado de vigília está sob o controle do sistema reticular ativador ascendente da parte rostral do tronco cerebral que se projeta no tálamo e no córtex. A inibição desses sistemas de projeção, modulada por neurônios localizados na ponte e no mesencéfalo, resulta no sono. O sono REM, no qual a maioria dos sonhos ocorre, é gerado no tegumento pontino com modulação de neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos do *locus coeruleus* e núcleo dorsal da rafe respectivamente. Eventos elétricos gerados na formação reticular pontina (*i.e.*, ondas ponto-genículo-occipitais [PGO]) são propagados pelos sistemas oculomotor e visual durante o sono REM, simultaneamente com os movimentos oculares rápidos. As ondas PGO são suprimidas pela norepinefrina e os sistemas neuronais serotonérgicos suprimem as ondas PGO e o sono REM; os neurônios colinérgicos são excitatórios. As ondas PGO podem induzir um potencial de ação nos neurônios abaixo do seu habitual limiar. Esta atividade no sistema visual facilitada pelas PGO pode desempenhar um papel nas imagens aleatórias do sonho. As hipocretinas (orexinas), são neuroptídeos moduladores do sono, sendo sintetizadas na parte lateral do hipotálamo com projeções para o *locus coeruleus* e rafe dorsal, bem como para o tálamo, onde modulam a liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato) e inibitórios (ácido γ-aminobutírico [GABA]). Disfunção deste sistema causa narcolepsia em modelos animais e a neurotransmissão de hipocretina é deficiente em muitos pacientes

narcolépticos.

Estágios do Sono

Os estágios do sono nos seres humanos são definidos eletroencefalográfica e comportamentalmente (Tabela 412-1). O sono inclui o sono NREM e REM. O sono NREM pode ser dividido em três estágios: no *estágio I do sono NREM (N1)*, os pacientes estão sonolentos e podem manter algum grau de alerta. O eletroencefalograma (EEG) perde seu ritmo alfa (8 a 13 Hz), dando lugar à presença de atividade teta (3 a 7 Hz). Há ondas agudas do vértex (*i. e.*, deflexões negativas registradas na linha média do escalpo), especialmente em resposta a estímulos sensoriais. Ocorrem movimentos oculares lentos e a atividade motora espontânea determinada pela eletromiografia está diminuída. O estágio I representa cerca de 5% do tempo de sono normal.

Tabela 412-1

Estágios do sono

ESTÁGIO DO SONO	EEG	MOVIMENTOS OCULARES	ATIVIDADE DA EMG	IMAGEM
Vigília	Atividade alfa e beta (baixa voltagem e rápida)	Aleatórios, rápidos	Ativa, espontânea	Vívida, externa
Sono Não REM (NREM)				
Estágio I (sonolência)	Atividade teta	Lentos, rotatórios	Atenuada, episódica	Mal definidas
Estágio II (sono leve)	Fusos do sono, complexos K	Lentos ou ausentes	Atenuada	Não vívidas
Estágio III (sono de onda lenta)	Atividade delta	Ausentes	Atenuada	
Sono REM	Baixa amplitude, irregular	Movimentos oculares rápidos, abruptos	Ausente	Vívidas, bizarras

EEG = eletroencefalograma; EMG = eletromiograma; REM = movimento ocular rápido.

O *estágio II do sono NREM (N2)* é caracterizado pelos fusos do sono (12 a 14 Hz), ondas agudas do vértex o e complexos K (ondas lentas bifásicas de alta voltagem, seguidas frequentemente por fuso do sono). Os movimentos oculares lentos podem persistir durante a fase inicial do estágio II do sono NREM. A atividade eletromiográfica está ainda mais reduzida. O estágio II do sono representa 50 a 60% do sono e aumenta com a idade.

O estágio III do sono NREM (N3) caracteriza-se por ondas lentas delta (< 4 Hz) e é chamado de sono de ondas lentas ou sono profundo. Se pelo menos 20% do EEG for composto por ondas lentas, o paciente está no estágio N3 do sono. O sono profundo constitui 10 a 20% do tempo total do sono (com o avanço da idade esta porcentagem diminui). A atividade eletromiográfica está ainda mais diminuída. Não são registrados movimentos oculares e a respiração é regular.

No sono REM, o EEG é semelhante ao de vigília, com registro de frequências mistas de

baixa voltagem. Os movimentos oculares rápidos são característicos. O ritmo respiratório é irregular com oscilações da frequência respiratória, como da frequência cardíaca. Ocorrem ereções penianas e a atividade eletromiográfica está diminuída devido à supressão da atividade da musculatura somática, exceto do difragma. O sono REM ocupa 20 a 25% do tempo total de sono. Os sonhos ocorrem principalmente no sono REM.

Há evidências científicas de que a consolidação das memórias de procedimento (*i. e.*, aprendizado motor, como digitação) e memória declarativa (*i. e.*, aprendizado episódico, como lembrança de lugares ou eventos) ocorre durante o sono REM. A duração do sono REM aumenta após tarefas de treinamento. Depois de um aprendizado episódico, a consolidação da memória é concluída durante o sono de ondas lentas por uma rápida reativação dos neurônios hipocampais previamente ativados pelo local ou evento a ser lembrado. Alternativamente, tem sido hipotetizado que o sono com sonhos funciona como um estimulador aleatório do córtex para remover memórias fracas, permitindo que apenas elementos mais fortes de memória sejam mantidos.

Manifestações clínicas

A maior parte das queixas de sono se encaixa em quatro categorias: hipersônias (sonolência excessiva diurna), insônias (dificuldade em adormecer e/ou permanecer dormindo), transtornos do ritmo circadiano (relógio biológico) e parassonias (comportamentos complexos que ocorrem durante o período de sono).

A hipersônia manifesta-se tipicamente como a tendência de adormecer em contextos inadequados ou indesejáveis, como no trabalho, durante uma conversa ou dirigindo um veículo. Sonolência de qualquer causa pode resultar no comprometimento da atenção sustentada, com consequências socioeconômicas adversas e por vezes desastrosas na sala de aula, no trabalho e nas rodovias. A causa mais comum de hipersônia é a privação voluntária de sono por razões sociais ou econômicas. A privação voluntária do sono geralmente pode ser diagnosticada pelo histórico ou por um diário do sono. A sonolência associada à privação involuntária do sono quase sempre é decorrente de um transtorno subjacente do sono, mais comumente apneia obstrutiva ou narcolepsia (Tabela 412-2).

Tabela 412-2

Causas de hipersônia (sonolência diurna excessiva[*])

Causas
Privação de sono
Apneia obstrutiva do sono (Capítulo 100)
Narcolepsia
Transtornos do ritmo circadiano Transtornos do sono de trabalho em turno *Jet lag* Síndrome do atraso e do avanço da fase do sono
Síndrome das pernas inquietas (pode estar associada à sonolência diurna extrema, mas é sempre manifestada como insônia)
Uso de drogas
Síndromes associadas à sonolência subjetiva, mas geralmente sem sonolência verdadeira em teste objetivo Depressão Dor crônica Insônia

[*]Sonolência diurna excessiva é geralmente confirmada com testes objetivos.

Diagnóstico

Avaliações Subjetivas

Diários do Sono e Escalas de Sonolência

Diários do sono preenchidos por um período de duas a três semanas podem dar informações valiosas a respeito da percepção subjetiva do paciente, sobre seu padrão de vigília e sono. Uma escala útil é a Escala de Sonolência de Epworth (Epworth Sleepiness Scale –Tabela 412-3), frequentemente usada como ferramenta de triagem para identificar sonolência excessiva diurna e que geralmente se correlaciona com outras medidas de propensão ao sono. Uma contagem acima de 11 pontos sugere grande probabilidade de haver um problema de sono. A utilidade dessa escala pode estar limitada pela sua baixa sensibilidade, no sentido de que pode haver uma enorme discrepância entre sonolência subjetiva e sonolência fisiológica que pode ser documentada por estudos objetivos do sono.

Tabela 412-3

Escala de sonolência de Epworth

Qual é a probabilidade de você cochilar ou dormir nas situações a seguir, comparado a somente se sentir cansado(a)? Isso se refere ao seu modo de vida normal nos últimos tempos. Mesmo se você não tiver feito algumas dessas atividades recentemente, tente pensar em como elas afetariam você. Use a escala a seguir para escolher o número mais adequado para cada situação.	
0 = nenhuma chance de cochilar	
1 = pequena chance de cochilar	
2 = moderada chance de cochilar	
3 = grande chance de cochilar	
SITUAÇÃO	**POSSIBILIDADE DE COCHILAR**
Sentado e lendo	________________
Assistindo à TV	________________
Sentado e inativo em um lugar público (p. ex., teatro ou reunião)	________________
Como passageiro em um carro andando uma hora sem parar	________________
Deitado para descansar à tarde, quando as condições permitem	________________
Sentado conversando com alguém	________________
Sentado calmamente após o almoço (sem a ingestão de álcool)	________________
Em um carro, parado por alguns minutos no trânsito	________________
Total	________________

De Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.

Avaliações Objetivas

Polissonografia

A polissonografia (Capítulo 100) determina de forma objetiva os estados de sono e vigília através do registro dos movimentos oculares, atividade EMG submentoniana e EEG. Na suspeita de pausas respiratórias durante o sono, utiliza-se uma monitoração adicional, como fluxo de ar oral/nasal, movimentos torácicos/abdominais, sensor da saturação arterial de hemoglobina e CO_2 transcutâneo ou expirado. Uma montagem completa de EEG ajuda a avaliar transtornos do despertar (parassonias NREM), transtorno comportamental do sono REM e convulsões noturnas.

Teste das Latências Múltiplas do Sono

O teste das latências múltiplas do sono, que avalia a tendência para adormecer durante as horas normais de vigília, consiste em cinco oportunidades de cochilos de 20 minutos de duração, obtidas a um intervalo de cada duas horas. Uma polissonografia de noite inteira geralmente é feita na noite anterior para determinar a qualidade e a quantidade do sono noturno na noite precedente. Adultos em estado normal de descanso geralmente

não adormecem em menos de 10 minutos e é incomum exibirem sono REM durante os cochilos diurnos. Pacientes com narcolepsia tipicamente adormecem em cinco minutos ou menos e frequentemente exibem sono REM durante pelo menos dois cochilos diurnos. Esse teste geralmente não é realizado em pacientes com apneia obstrutiva do sono, pois uma explicação para a hipersônia deve ser identificada pela polissonografia de noite toda realizada anteriormente.

Actigrafia

A análise dos diários do sono pode não ser suficiente para se diagnosticar pacientes com relatos de insônia ou suspeita de anormalidades do ritmo do ciclo sono-vigília. Nesses casos, é possível obter dados objetivos por actigrafia, no qual um pequeno sensor preso ao punho registra atividade motora ao longo do tempo – geralmente durante uma a três semanas. Existe uma correlação direta entre o ciclo de atividade/repouso registrado pelo actígrafo e o padrão de vigília-sono determinado pela polissonografia.

Transtornos específicos do sono

Apneia Obstrutiva do Sono

A apneia obstrutiva do sono (Capítulo 100) é o transtorno clínico mais comum que causa sonolência excessiva diurna, e acomete mais de 2% das mulheres adultas e 4% dos homens adultos. É um transtorno que acomete principalmente indivíduos obesos que são grandes roncadores, mas também pode ocorrer em crianças e indivíduos magros.

A apneia obstrutiva do sono é caracterizada pelo colapso da via aérea superior durante o sono. Esse colapso pode estar associado a uma queda no nível sanguíneo de oxigênio, resultando em despertares repetidos (até 100 por hora de sono) que visam restabelecer o fluxo de ar na via aérea superior. Esses breves despertares não são percebidos pelo indivíduo, mas resultam em sonolência excessiva diurna. A apneia obstrutiva do sono está descrita em detalhes no Capítulo 100.

Narcolepsia

Epidemiologia e fisiopatologia

A narcolepsia acomete um em cada 2.000 indivíduos. Possui um componente genético evidente, sendo que mais de 90% dos indivíduos acometidos são portadores do gene HLA-DR2/DQ1 (de acordo com a nomenclatura atual, HLA-DR15 e HLA-DQ6), encontrado em menos de 30% da população geral. Apesar de um componente genético, o risco em um parente em primeiro grau é de apenas 1 a 2%, mas tal risco representa um aumento de 10 a 40 vezes em relação à população em geral. Assim, o componente genético não é nem necessário, nem suficiente para causar narcolepsia.

A hipocretina-1 é um neuropeptídio excitatório encontrado em um grupo muito restrito de neurônios confinados à região hipotalâmica. Pacientes com narcolepsia sofrem perda de células de hipocretina, possivelmente por um fenômeno autoimune.

Manifestações clínicas

A narcolepsia é caracterizada pela tendência inadequada de adormecer durante o dia, particularmente durante atividades sedentárias ou não estimulantes, apesar do indivíduo ter obtido uma quantidade adequada de sono na noite anterior. Outros sintomas de narcolepsia incluem (1) cataplexia (surtos súbitos e breves de fraqueza muscular da musculatura esquelética), geralmente desencadeada por eventos emocionalmente intensos; (2) alucinações hipnagógicas (que ocorrem no início do sono) ou hipnopômpicas (que ocorrem na transição do sono para a vigília); (3) paralisia do sono (despertar e perceber o corpo inteiro paralisado – com exceção de ser capaz de respirar e de movimentar os olhos); (4) comportamento automático; e (5) sono noturno fragmentado.

Pacientes com narcolepsia não dormem mais tempo ao longo das 24 horas do dia do que indivíduos não narcolépticos, ao contrário, eles são incapazes de manter os limites normais de vigília, sono NREM e sono REM. O comportamento automático (dirigir além da saída desejada na rodovia; colocar as roupas na geladeira) representa uma combinação de vigília e sono NREM, com vigília o suficiente para que o indivíduo realize comportamentos complexos, mas não o suficiente para estar plenamente consciente do comportamento. Paralisia do sono e cataplexia representam a ocorrência simultânea de atonia muscular relacionada ao sono REM e de vigília. Se a atonia muscular ocorre durante a vigília, o resultado é cataplexia; se persiste na vigília a partir de um período de sono REM, o resultado é paralisia do sono. As alucinações na vigília representam a intrusão dos sonhos na transição da vigília para o sono, e o sono noturno fragmentado é uma manifestação deste "estado de descontrole de limites" observado na narcolepsia. A paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas/hipnopômpicas, mas não a cataplexia, podem ser observadas em pessoas que não sofrem de narcolepsia – particularmente no contexto da privação de sono.

Diagnóstico

A avaliação no laboratório do sono de pacientes com narcolepsia inclui polissonografia e o teste das latências múltiplas do sono. Os resultados da polissonografia de uma noite inteira geralmente não são relevantes. O teste das latências múltiplas do sono demonstrará hipersonolência objetiva, e o sono REM pode estar presente durante os cochilos diurnos.

Os níveis de hipocretina-1 são indetectáveis no líquido cefalorraquidiano (LCR) da maioria dos pacientes com narcolepsia que sofrem de cataplexia e que são HLA-DQB1*0602-positivos. A ausência de níveis de hipocretina-1 no LCR não é observada em outras condições que possam ser confundidas clinicamente com narcolepsia, sugerindo-se assim, que avaliação de hipocretina no LCR teria valor no diagnóstico de narcolepsia em casos difíceis.

Tratamento Rx

Medicamentos estimulantes tais como metilfenidato (p. ex., 10 a 60 mg/dia),

metanfetamina (p. ex., 20 a 60 mg/dia), dextroanfetamina (p. ex., 5 a 60 mg/dia) e modafinila (p. ex., 100 a 400 mg/dia) são geralmente eficientes e bem tolerados. Oxibato de sódio (20 a 40 mg/kg por noite em doses divididas), isoladamente ou em combinação com modafinila, pode reduzir significativamente a fragmentação do sono noturno. Entretanto, a resposta a esses medicamentos é variável entre indivíduos, e é necessário um julgamento clínico para fazer a titulação para uma dose efetiva. Dependência, tolerância ou abuso de medicamentos estimulantes são incomuns em pacientes com narcolepsia, e não há indicação para "férias do medicamento." A cataplexia geralmente é controlada com antidepressivos tricíclicos (p. ex., imipramina, 25 a 50 ao deitar), inibidores seletivos da recaptura de serotonina (p. ex. fluoxetina, 10 a 20 mg/dia), ou inibidores seletivos da recaptura de noradrenalina (p. ex., venlafaxina, 25 a 37,5 mg/dia). γ-Hidroxibutirato (20 a 40 mg/kg por noite em doses divididas) tem sido usado em casos difíceis.

Insônia

Insônia (Tabela 412-4) é definida não simplesmente pelo tempo de sono total, mas sim pela dificuldade com a iniciação e a manutenção do sono, sono de má qualidade e de duração insuficiente do sono, levando a um comprometimento das funções diurnas.

Tabela 412-4

Classificação da insônia no adulto

INSÔNIA PRIMÁRIA

Insônia idiopática – Insônia originada na infância com curso persistente, sem remissão ao longo dos anos

Insônia psicofisiológica – Insônia causada por uma resposta condicionada mal adaptada na qual o paciente aprende a associar o ambiente da cama a um aumento de vigília em vez sono; seu início é geralmente associado a um evento que causa insônia aguda, com o transtorno do sono persistindo apesar da solução do fator precipitante

Insônia paradoxal (má percepção do sono) – Insônia caracterizada por uma disparidade acentuada entre a descrição da duração do sono do paciente e os achados polissonográficos objetivos

INSÔNIA SECUNDÁRIA

Insônia de ajuste – Insônia associada a eventos estressores psicossociais

Higiene do sono inadequada – Insônia associada a hábitos rotineiros que prejudicam o sono

Insônia causada por um transtorno psiquiátrico – Insônia secundária a um transtorno psiquiátrico, tal como ansiedade ou depressão

Insônia causada por uma condição médica – Insônia secundária a uma

condição tal como síndrome das pernas inquietas, dor crônica, tosse noturna ou dispneia, ou ondas de calor
Insônia causada por um medicamento ou substância – Insônia secundária ao consumo ou interrupção de medicamentos, drogas de abuso, álcool ou cafeína

Reproduzido com permissão do *The New England Journal of Medicine*. Silber M. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med*. 2005;353:803-810.

Epidemiologia

A insônia é a queixa de problema de sono mais comum, afeta até 10 a 20% da população adulta e só perde para a queixa de dor como uma razão para buscar ajuda médica.

Fisiopatologia

Há cada vez mais evidências de que alguns insones se encontram em um estado de hiperalerta fisiológico constante, pois geralmente estão menos sonolentos durante o dia do que indivíduos normais, conforme medidas de estudos objetivos de cochilos diurnos e alguns apresentam aumento da atividade metabólica nas 24 horas.

Muitas pessoas com insônia têm sintomas psiquiátricos ou psicológicos identificáveis, e a insônia não tratada é um fator de risco para o desenvolvimento futuro de transtornos psiquiátricos como depressão (Capítulo 404) ou abuso de substâncias (Capítulo 33). O importante é que a relação entre insônia e afecções psiquiátricas é bidirecional: a depressão pode causar insônia e a insônia pode causar depressão.

Manifestações clínicas

Pacientes com insônia queixam-se de incapacidade de ter uma quantidade ou qualidade de sono suficientes para acordarem se sentindo descansados ou recuperados, a despeito de terem uma quantidade de tempo adequada para dormir. Privação do sono decorrente de tempo inadequado para o período de sono não é insônia. Muitos pacientes com insônia queixam-se de sono não restaurador. As consequências diurnas da insônia incluem sentir-se cansado ou fatigado, ou ter dificuldades de concentração. Sonolência diurna excessiva verdadeira (episódios de sono impróprios ou incontroláveis durante o dia) é extremamente rara nos insones.

Diagnóstico

Insônia é um diagnóstico clínico. Diários de sono e actigrafia podem ser muito úteis nos casos difíceis. Estudos formais do sono são raramente indicados, a menos que haja razão para suspeitar de um transtorno de sono coexistente, como a apneia obstrutiva do sono.

Tratamento Rx

A terapia comportamental para insônia (Tabela 412-5) pode ser bastante eficiente

mas pode também levar muito tempo para ser realizada.[1] Remédios vendidos sem necessidade de receita para auxiliar o sono não apresentam muitos benefícios.

Tabela 412-5

Terapia comportamental cognitiva para insônia

TERAPIA DE CONTROLE DO ESTÍMULO
Ir para a cama somente quando estiver com sono
Usar o quarto somente para dormir e ter relações sexuais
Ir para outro cômodo quando incapaz de dormir em 15 a 20 minutos, ler ou iniciar outras atividades relaxantes, e voltar para a cama somente quando estiver com sono; repetir o mesmo processo se necessário
Manter um horário regular para acordar, independentemente da duração do sono
Evitar cochilos durante o dia
TERAPIA DE RESTRIÇÃO DE SONO
Reduzir o tempo na cama para o tempo total de sono estimado (mínimo de cinco horas)
Aumentar o tempo na cama em 15 minutos toda semana quando a eficiência do sono estimada (porcentagem do tempo dormindo pelo tempo na cama) for no mínimo 90%
TERAPIA DE RELAXAMENTO
Componente físico: relaxamento muscular progressivo, *biofeedback*
Componente mental: treino imaginário, meditação, hipnose
TERAPIA COGNITIVA
Educação para alterar crenças e atitudes falhas sobre o sono, tais como que um mínimo de oito horas de sono por noite é necessário para a saúde
EDUCAÇÃO DE HIGIENE DE SONO
Corrigir fatores extrínsicos que afetam o sono, tais como fatores ambientais (animais de estimação ou companheiro que ronca); temperatura do quarto; fixação no relógio do quarto; uso de álcool, nicotina ou cafeína; falta de exercícios ou se exercitar muito perto da hora de dormir

Reproduzido com permissão do *The New England Journal of Medicine*. Silber M. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med*. 2005;353:803-810.

Embora algumas medicações usadas para tratar depressão sejam muitas vezes prescritas para tratar insônia, há muito poucas evidências científicas de que sejam efetivas no tratamento da insônia associada à depressão. No entanto, se pacientes com

insônia estão fisiologicamente hiperdespertos, pode ser indicada administração crônica de agentes sedativos-hipnóticos.[2] Três classes de medicamento são aprovadas para o tratamento de insônia: os benzodiazepínicos (p. ex., temazepam, 15 a 30 mg ao deitar; triazolam, 1,25 a 2,5 mg ao deitar; ou estazolam, 1 a 2 mg ao deitar), os novos não benzodiazepínicos (p. ex., zolpidem, 5 a 10 mg ao deitar; zolpidem de liberação controlada, 6,25 a 12,5 mg ao deitar; zaleplona, 5 a 10 mg ao deitar; ou eszopiclona, 1 a 3 mg ao deitar), e um agonista de melatonina (ramelteon, 8 mg ao deitar). A combinação de tratamentos comportamentais e farmacológicos com frequência é efetiva. Os benzodiazepínicos podem ser administrados com segurança e efetividade por mais de três semanas. Tolerância, abuso e dependência podem estar associados ao uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos do sono bem documentados, mas a incidência dessas complicações é relativamente baixa. A melatonina é normalmente secretada pela glândula pineal (Capítulo 230) em sincronização com o ciclo claro-escuro. Seu efeito sobre o sono é variável, e sua eficácia para tratar a insônia tem sido decepcionante.

Síndrome das Pernas Inquietas

A síndrome das pernas inquietas, uma causa de insônia grave, é um distúrbio neurológico sensorial/cinético que afeta 5 a 15% da população em geral. Está descrita em detalhes no Capítulo 417.

Transtornos do Ritmo Circadiano

Definição

A maioria dos seres vivos segue um ritmo contínuo e diário de atividade e repouso que basicamente está ligado ao ciclo geofísico de claro-escuro. Plantas, animais e até mesmo organismos unicelulares mostram variações diárias e rítmicas da atividade metabólica, locomoção, alimentação e muitas outras funções. A importância do ciclo claro-escuro no relógio biológico humano é ressaltada pelo fato de que apenas um terço dos seres humanos totalmente cegos seguirá o ritmo ambiental, um terço terá um ciclo de 24 horas fora de fase com o ambiente e o restante dos pacientes terá um padrão livre maior que 24 horas de duração.

Epidemiologia

Na ausência de cegueira, a etiologia dos trasnstornos circadianos primários é desconhecida. Há evidências de que fatores genéticos contribuem em alguns casos.

Fisiopatologia

A função do relógio biológico é promover a vigília. Normalmente, níveis máximos de vigília ocorrem durante as horas com a luz do dia. Por razões ainda não entendidas, os relógios biológicos de pessoas com transtornos circadianos estão fora de sincronia com o

ambiente, dificultando ou impossibilitando ajustar-se às demandas do ambiente.

A exposição à luz clara tem um potente efeito sincronizador no relógio biológico, e a exposição à luz em períodos estratégicos do ciclo vigília-sono produz uma mudança neste ritmo. Por exemplo, a exposição à luz no final da tarde/começo da noite pode atrasar o relógio, enquanto a exposição à luz na manhã pode avançá-lo.

Manifestações clínicas e diagnóstico

O sintoma primário dos transtornos do ritmo circadiano é uma incapacidade de dormir no horário desejado de sono. Uma vez que o sono é iniciado, não há uma anormalidade primária do sono em si, apenas uma anormalidade do horário do sono. O resultado é com frequência uma queixa de insônia no caso de se tentar dormir durante a "fase de vigília" do relógio biológico ou uma queixa de sonolência se tentar permanecer em vigília durante a fase de sono do relógio biológico. Transtornos do ciclo circadiano são divididos em duas categorias: (1) mau funcionamento primário do relógio biológico e (2) mau funcionamento secundário em consequência de efeitos ambientais no relógio biológico. Os transtornos circadianos primários podem ser difíceis de diagnosticar, pois podem se apresentar como outros transtornos do sono, clínicos ou psiquiátricos, como hipersônia, insônia, abuso de substâncias (sedativos-hipnóticos ou estimulantes), ou condições psiquiátricas.

O diagnóstico é feito pelo histórico clínico. A maioria das pessoas saudáveis, se perguntadas qual seria seu padrão de sono-vigília se tirassem três semanas de férias sem quaisquer limitações em suas atividades de sono-vigília (refeições, trabalho, escola, atividades familiares), consegue dar uma estimativa precisa de seu padrão inato de sono-vigília. Diários de sono e actigrafia podem ser úteis em casos difíceis. Os transtornos secundários (como transtorno do sono relacionado àmudança rápida de fusos horários – "*jet lag*" – e transtorno do sono do trabalhador em turnos) normalmente ficam logo aparentes ao simples questionamento do paciente.

Tratamento

Os pilares do tratamento dos transtornos circadianos primários são a cronoterapia, a fototerapia e a terapia farmacológica.

Cronoterapia

Na cronoterapia, o tempo total de sono desejado é determinado por registros de sono durante um período "livre" sem restrições. O paciente então atrasa ou adianta o início do sono em umas poucas horas todos os dias e só dorme o número de horas predeterminado até o sono ocorrer na hora desejada, quando então o paciente tenta manter os horários. Esse método requer muitos dias de tempo livre e pode ser difícil se o local para dormir não puder ser mantido escuro e silencioso durante os vários dias necessários para a abordagem.

Fototerapia

O tempo e a duração da fototerapia dependem do diagnóstico e da resposta individual. O paciente deve sentar-se a uma determinada distância de uma fonte de luz clara que forneça iluminação acima de 2.500 lux àquela distância. O efeito da fototerapia nos ritmos circadianos humanos varia com a intensidade, o comprimento da onda de luz, o tempo e a duração da exposição. Esta intervenção pode ser feita em casa, com o momento de exposição à luz individualizado de acordo com a queixa de cada paciente. A exposição à luz da manhã avançará o relógio biológico, ao passo que a exposição no final da tarde ou começo da noite atrasará o relógio biológico. Quando se tiver conseguido o período de sono desejado, é preciso manter uma exposição contínua à luz.

Terapia Farmacológica

A administração de melatonina, 3 mg, quatro a cinco horas antes do horário desejado do início do sono, pode auxiliar no avanço do tempo do relógio biológico.

Jet lag, trabalho em turnos e transtornos circadianos primários persistentes

A melhor forma de manejar o transtorno do sono relacionado à mudança rápida de fusos horários é assumir imediatamente o padrão de sono-vigília do local de destino. Medicações sedativo-hipnóticas podem reduzir a insônia inicial associada à mudança rápida de fusos horários. Os sintomas decorrentes desta mudança rápida de fusos horários geralmente se resolvem com uma frequência de um dia por cada mudança do fuso horário.

O manejo do transtorno do sono do trabalhador em turnos pode ser difícil; as opções incluem medicações estimulantes e exposição à luz clara à noite ou uso de medicação sedativo-hipnótica e isolamento do ambiente de sono durante o dia (ou ambos). O relógio biológico do trabalhador em turno noturno quase nunca se adequa completamente aos seus horários de trabalho porque, ao voltar para casa pela manhã, ele reajusta seu relógio diariamente pela exposição à luz solar e, durante as noites de folga, tende a dormir nos horários convencionais.

O tratamento medicamentoso é justificado em pacientes com sintomas persistentes após serem submetidos à cronoterapia e à fototerapia. Por exemplo, modafinila, 100 a 200 mg durante o turno da noite é eficiente para sonolência excessiva e perda de atenção associadas ao transtorno do sono decorrente do trabalho em turno. A cafeína tem benefícios modestos,[3] mas não é mais eficaz do que cochilar, exposição à luz clara ou modafinila.[3] O uso de 3 mg de melatonina quatro a cinco horas antes do início desejado do sono pode ser benéfico, especialmente em indivíduos que viajam através de cinco ou mais fusos horários, especialmente em direção ao leste.[4]

Síndrome do atraso da fase do sono

Na síndrome do atraso da fase do sono, o paciente adormece tarde e acorda tarde. Há uma incapacidade marcante de adormecer mais cedo, em horário mais desejável. Essa

síndrome pode manifestar-se como insônia inicial ou hipersônia diurna, particularmente pela manhã. A síndrome do atraso da fase do sono é o mais comum dos transtornos circadianos primários e pode, em parte, ser consequência do aumento nas oportunidades de atividades noturnas que a sociedade moderna oferece. Combinações de cronoterapia, fototerapia e medicações podem ser efetivas para "reajustar" o relógio, assim como para outros transtornos circadianos. Infelizmente, é preciso manter o esquema de tratamento, ou o relógio novamente ficará atrasado.

Síndrome do avanço da fase do sono

Indivíduos que sofrem da síndrome do avanço da fase do sono adormecem e acordam mais cedo do que o desejado. Não conseguem permanecer acordados até a hora desejada; adormecem cedo à noite e despertam nas primeiras horas da manhã. Esta síndrome pode manifestar-se como hipersônia, particularmente à noite, ou insônia de manutenção. Os pacientes se queixam de interrupção das atividades noturnas pela sonolência. Podem evitar atividades sociais à noite por medo da sonolência inoportuna. O despertar indesejável que ocorre mais cedo nesta condição pode levar ao diagnóstico equivocado de depressão. A exposição à luz brilhante no final da tarde ou começo da noite pode atrasar o relógio para um padrão mais aceitável.

Outras anomalias do ritmo circadiano

Outros transtornos circadianos menos comuns incluem um "padrão de sono-vigília não de 24-horas" no qual o período de sono-vigília é maior que 24 horas e o sono começa mais tarde a cada dia, bem como um "padrão de sono-vigília irregular" caracterizado por um padrão de sono-vigília completamente caótico e imprevisível.

Parassonias

Parassonias são definidas como fenômenos sensoriais ou comportamentais desagradáveis ou indesejáveis que ocorrem predominante ou exclusivamente durante o sono. Inicialmente atribuídas a uma doença psiquiátrica, hoje está claro que as parassonias são a manifestação de uma grande variedade de condições completamente diferentes, muitas das quais diagnosticáveis e tratáveis. As parassonias mais comuns são exemplos de "estados dissociados do sono", que representam uma intersecção de vigília com sono NREM (transtornos do alerta como despertar confusional, sonambulismo ou terror noturno) ou com sono REM (transtorno comportamental do sono REM). As parassonias, assim como a narcolepsia, corroboram o conceito de que sono e vigília não são estados mutuamente exclusivos e que o sono não é necessariamente um fenômeno global do cérebro.

Eventos isolados relacionados ao sono e geralmente bizarros podem ocorrer em indivíduos perfeitamente normais, e a maioria não necessita de avaliações mais profundas ou dispendiosas. Entretanto, deve-se ter mais atenção a queixas de um comportamento que seja potencialmente violento ou prejudicial. Nesses casos, estudos

formais do sono com uma montagem para EEG e monitoração audiovisual contínuam indicados para estabelecer um diagnóstico e um plano de tratamento corretos.

Transtornos do despertar

Os transtornos do despertar tendem a surgir do sono NREM e geralmente ocorrem no primeiro terço da noite de sono e são mais raros durante os cochilos. São comuns na infância e geralmente diminuem de frequência com a idade.

Os transtornos do despertar podem ser desencadeados por doenças febris, privação anterior de sono, atividade física, estresse emocional ou medicações. Não são causados por problemas psiquiátricos subjacentes significativos.

As manifestações clínicas variam em um espectro amplo que vai desde o despertar confusional até sonambulismo (andar dormindo) e terror noturno. Alguns pacientes têm um comportamento mais elaborado, como comer dormindo e manter atividade sexual durante o sono, sem alerta consciente. Tal comportamento pode ter implicações forenses.

Tratamento Rx

A maioria dos transtornos do despertar, tais como o sonambulismo simples ou terror noturno, não precisa de tratamento além de se manter a calma e garantia de que os eventos são de natureza benigna. Se o comportamento for problemático ou potencialmente prejudicial, o tratamento clínico com benzodiazepínicos (p. ex., clonazepam, 0,5 a 1,0 mg 30 minutos antes de dormir), antidepressivos tricíclicos (p. ex., imipramina, 25 a 50 mg 30 minutos antes de dormir) ou tratamento comportamental na forma de exercícios de relaxamento geralmente são efetivos.

Transtorno comportamental do sono REM

A parassonia do sono REM mais comum e mais bem estudada é o transtorno comportamental do sono REM.

Epidemiologia e fisiopatologia

O transtorno comportamental do sono REM afeta predominantemente homens (cerca de 90%) e geralmente começa depois dos 50 anos de idade. O transtorno comportamental do sono REM agudo com freqência geralmente é decorrente de efeitos colaterais indesejáveis de medicações, mais comumente antidepressivos e particularmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina. O transtorno comportamental do sono REM crônico, que pode ser precedido por um pródromo prolongado, pode ser idiopático ou estar associado a doenças neurodegenerativas, particularmente sinucleinopatias (doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas ou demência dos corpúsculos de Lewy), nas quais o transtorno comportamental do sono REM pode ser o primeiro sintoma e preceder outras manifestações do processo subjacente por mais de 10 anos (Capítulo 416). Há também uma maior incidência do transtorno comportamental do sono REM em pacientes com narcolepsia, nos quais esta tendência pode ser agravada pelo uso

de antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos de recaptação de serotonina prescritos para tratar cataplexia.

Manifestações clínicas

Nesses pacientes, a atonia muscular somática – um dos aspectos que define o sono REM – está ausente, levando a uma "encenação" do sonho, geralmente com resultados violentos ou danosos. A queixa inicial é um comportamento agitado durante o sono, geralmente acompanhado de sonhos vívidos. Tal comportamento pode resultar em lesão repetida, incluindo equimoses, lascerações e fraturas.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser levantado pelo histórico clínico, mas estudos formais do sono são indicados. Pacientes com transtorno comportamental do sono REM demonstrarão maior atividade do EMG durante o sono REM, confirmando, assim, a suspeita clínica.

Tratamento

Clonazepam (0,5 a 2,0 mg 30 minutos antes de dormir) é um tratamento altamente efetivo do transtorno comportamental do sono REM, com uma taxa de resposta mantida perto de 90%, embora seu mecanismo de ação seja desconhecido. Melatonina, 6 a 12 mg ao deitar, também pode ser eficaz.

Grau A

1. Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4:487–504.
2. Drugs for insomnia. *Med Lett*. 2009; 7:23–26.
3. Ker K, Edwards PJ, Felix LM, et al. Caffeine for the prevention of injuries and errors in shift workers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD008508.
4. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2:CD001520.

Leituras sugeridas

Cao, M. Advances in narcolepsy. *Med Clin North Am*. 2010; 94:541–555. *Análise.*

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Unhealthy sleep-related behaviors—12 States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60:233–238. *Nos últimos 30 dias, cerca de 48% das pessoas roncaram, 38% adormeceram de maneira não intencional durante o dia e cerca de 5% cochilaram ou dormiram enquanto dirigiam.*

Sack, R. L. Clinical practice. Jet lag. *N Engl J Med*. 2010; 362:440–744. *Revisão com base em casos recomendando medicamentos de curta duração para sono e tecendo consideração sobre melatonina oral.*

Sullivan, S. S. Insomnia pharmacology. *Med Clin North Am*. 2010; 94:563–580. *Análise.*

Trenkwalder, C., Paulus, W. Restless leg syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6:337–346. *Revisão enfatizando o uso de agentes dopaminérgicos.*

No Brasil

Em 2007, foi realizado um estudo epidemiológico na cidade de São Paulo com avaliação polissonográfica em mais de 1.000 voluntários. Neste estudo, os autores compararam a prevalência das queixas de sono atuais aos dados obtidos com pesquisas de 1987 e 1995, também conduzidas em São Paulo, e constataram que queixas de insônia vêm aumentado significativamente na população adulta, principalmente nas mulheres. Além disso, a avaliação polissonográfica dos voluntários demonstrou uma alta prevalência da síndrome da apneia do sono, acometendo 32,8% dos participantes, sendo mais comum em homens (4:1).

Estes achados demonstram como são comuns as queixas de sono na população geral. Os transtornos de sono frequentemente são mal diagnosticados ou tratados como um problema menor, embora tenham um impacto relevante na saúde e na qualidade de vida. Portanto, é necessário uma conscientização por parte dos profissionais de saúde para uma abordagem correta deste problema tão comum em nossa população.

Bibliografia

Santos-Silva, R., Bittencourt, L. R., Pires, M. L., de Mello, M. T., Taddei, J. A., Benedito-Silva, A. A., Pompeia, C., Tufik, S. Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo, Brazil. *Sleep Med*. 2010; 11:520–524.

Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A., Bittencourt, L. R. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 11:441–446.

413

Abordagem das doenças cerebrovasculares

Justin A. Zivin

Definição

O *acidente vascular encefálico* é o termo geralmente preferido para um grupo de doenças que apresentam início abrupto e provocam danos neurológicos (Fig. 413-1). Aproximadamente 85% dos acidentes vasculares encefálicos são causados pelo início súbito de inadequação de fluxo sanguíneo em alguma parte ou em todo o cérebro (Capítulo 414). Os acidentes vasculares encefálicos restantes são divididos em hemorragia (Capítulo 415) no interior do tecido cerebral (hemorragia parenquimatosa) e hemorragia nos espaços que circundam o cérebro, mais frequentemente o espaço subaracnóideo. Um sinônimo muito usado nos Estados Unidos para o termo "*Stroke*" era *cerebrovascular accident*, mas lá o termo perdeu a preferência porque os acidentes vasculares encefálicos não são realmente acidentes. Hoje, estão disponíveis tratamentos profiláticos e de fase aguda bem estabelecidos, e as ferramentas para o diagnóstico melhoraram bastante. O tratamento do acidente vascular encefálico se tornou muito mais racional e bem-sucedido.

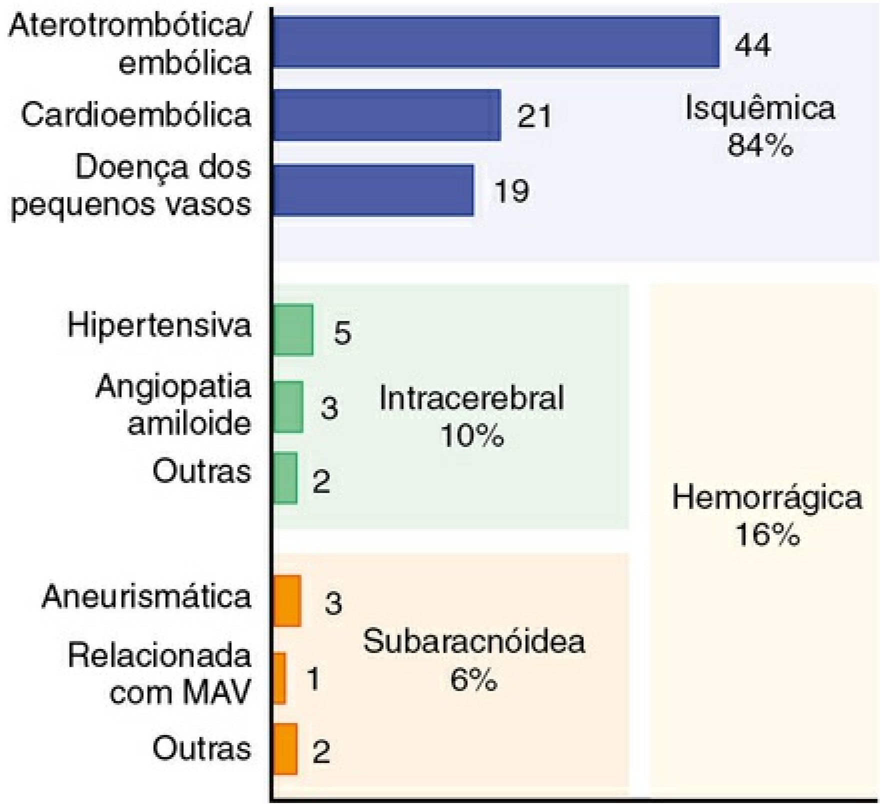

FIGURA 413-1 Classificação das doenças cerebrovasculares. AVM = malformação arteriovenosa.

Epidemiologia

Os acidentes vasculares encefálicos são a segunda maior causa de mortalidade mundial e a terceira causa mais comum de morte no mundo industrializado (depois das doenças cardíacas e de todos os tipos de câncer combinados). São a causa mais comum de invalidez adulta nos EUA. Na China e no Japão, os acidentes vasculares encefálicos são a maior causa de morte.

Nos EUA, a incidência anual e a taxa de mortalidade dos acidentes vasculares encefálicos diminuíram constantemente ao longo da maior parte do século XX. Recentemente, entretanto, a taxa de declínio tem diminuído, e a incidência dos acidentes vasculares encefálicos pode estar aumentando. Cerca de 750.000 novos casos de acidentes vasculares encefálicos chegam para atendimento médico por ano nos EUA, e os acidentes vasculares encefálicos causam aproximadamente 150.000 mortes por ano. Em qualquer momento analisado, existem em torno de 3 milhões de sobreviventes de acidentes vasculares encefálicos nos EUA. As taxas de incidência na Europa Ocidental são um pouco maiores que aquelas nos Estados Unidos, e vários países da Europa Oriental, China e Japão têm taxas muito maiores baseadas pelo menos em parte no tabagismo e em fatores ambientais e de dieta.

A taxa de acidentes vasculares encefálicos praticamente duplica a cada década após os 55 anos. Afro-descendentes e hispânicos têm cerca de duas vezes risco maior do que os brancos, e os homens apresentam aproximadamente 40% maior incidência de AVE do que as mulheres. Hipertensão aumenta o risco em quatro vezes, o fumo quase duplica o risco, e diabetes aumenta o risco de 2 a 6 vezes. A estenose carotídea e a fibrilação atrial são talvez os fatores de risco mais fortes. Outros fatores que aumentam o risco incluem

obesidade, hipercolesterolemia, inatividade física, uso abusivo de álcool, hiper-homocisteinemia, uso abusivo de drogas e uso de agentes contraceptivos orais.

Fisiopatologia

Anatomia Cerebrovascular

Os acidentes vasculares encefálicos são usualmente causados por anormalidades na circulação cerebral. No entanto, as variações anatômicas são frequentes, e o território que recebe o suprimento de sangue de uma certa artéria não é de todo previsível; como resultado, as síndromes dos acidentes vasculares encefálicos podem não se correlacionar bem com a localização da lesão vascular. Estudos apropriados por imagem são necessários para fornecerem informações detalhadas sobre cada paciente individualmente. Em muitas situações, o estudo imaginológico não invasivo é adequado. Para anomalias vasculares como estenoses, malformações e aneurismas, a angiografia é crucial para o diagnóstico, porque um entendimento da anatomia é necessário para a elaboração dos planos de tratamento.

Quatro grandes artérias abastecem o cérebro: as artérias carótidas internas e vertebrais, pareadas bilateralmente (Fig. 413-2). A artéria carótida comum esquerda se origina diretamente do arco aórtico, mas a direita se origina de ramos da aorta. A artéria carótida comum direita é um ramo da artéria inominada, e as artérias vertebrais esquerda e direita se originam das artérias subclávias.

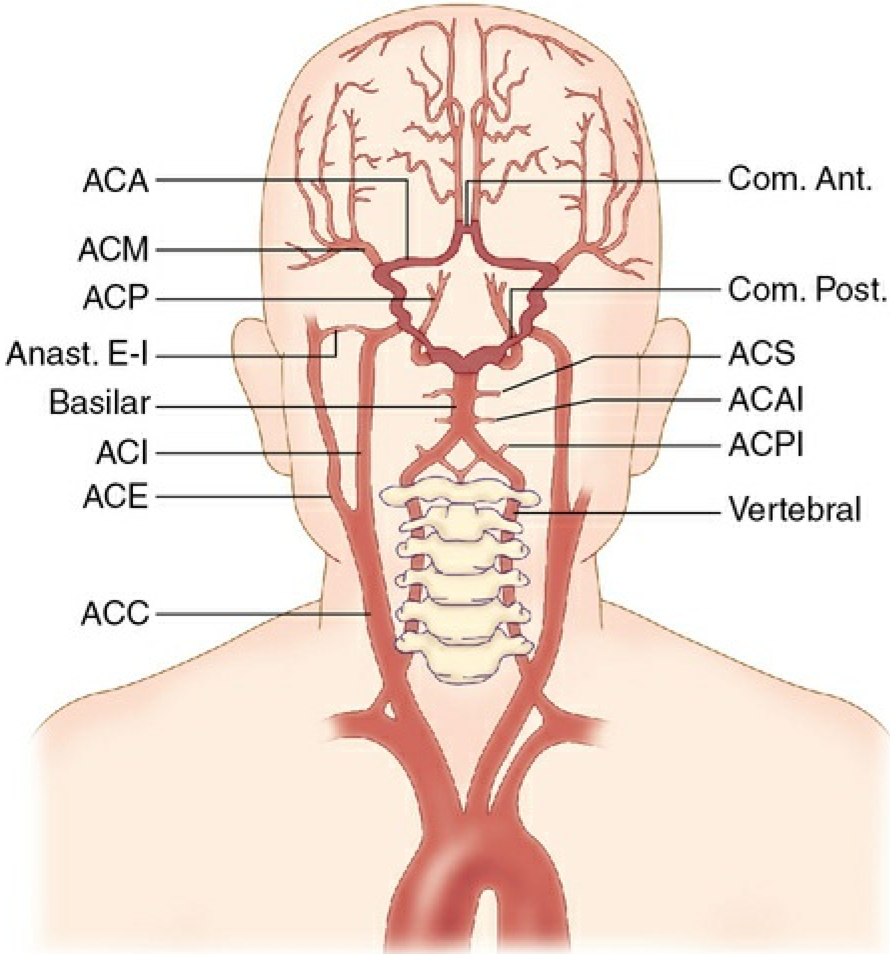

FIGURA 413-2 Fornecimento arterial extra e intracraniano para o cérebro. Vasos formando o círculo de Willis estão destacados. ACA = artéria cerebral anterior; AICA = artéria cerebelar anteroinferior; Ant. Comm. = artéria comunicante anterior; CCA = artéria carótida comum; ECA = artéria carótida externa; E-I anast. = anastomose extracraniana; - ICA = artéria carótida interna; MCA = artéria cerebral média; PCA = artéria cerebral posterior; PICA = artéria cerebelar posteroinferior; Post. Comm. = artéria comunicante posterior; SCA = artéria cerebelar superior. (Modificado de Lord R. *Surgery of Occlusive Cerebrovascular Disease*. St. Louis, MO: CV Mosby; 1986.)

Artérias Carótidas Internas

Na maioria dos indivíduos, cada artéria carótida comum se bifurca em uma artéria carótida interna e externa logo abaixo do ângulo da mandíbula e aproximadamente no nível da cartilagem tireoideana. A artéria carótida interna (ACI) entra no crânio pelo forame lacerado e percorre uma curta distância dentro da porção petrosa do osso temporal. Ela então entra no seio cavernoso antes de penetrar a dura e ascende acima do processo clinóideo para se dividir nas artérias cerebrais anterior e média (ACA e ACM, respectivamente). A porção da ACI que se situa entre o seio cavernoso e o processo supraclinóideo assume uma forma em “S” e, algumas vezes, é chamada *sifão carotídeo*. A ACI fornece seus primeiros ramos importantes no nível supraclinoide: as artérias oftálmica, comunicante posterior e coróidea anterior, normalmente nesta ordem. Em alguns casos, a artéria oftálmica se origina da ACI no interior do seio cavernoso.

Artérias Carótidas Externas

Os ramos da artéria carótida externa algumas vezes formam anastomoses que fornecem circulação colateral para a ACI. Esses ramos incluem a artéria facial e a artéria temporal

superficial. Ambos os vasos podem se anastomosar com os ramos supratrocleares da artéria oftálmica. Nos casos de obstrução da ACI abaixo do nível do ramo oftálmico, as artérias facial e temporal superficial algumas vezes fornecem o suprimento de sangue para a parte distal da ACI, através do ramo oftálmico.

Artérias Vertebral e Basilar

A variação anatômica é muito mais comum no sistema arterial vertebral que na ACI. As artérias vertebrais pareadas normalmente se originam das artérias subclávias, mas suas origens podem ser mais proximais no arco aórtico, ou elas podem formar um ramo comum do tronco tireocervical. As artérias vertebrais normalmente entram no forame da sexta vértebra cervical ou, muito menos comumente, nos forames das quarta, quinta ou sétima vértebras. As artérias vertebrais ascendem através dos forames transversos e saem em C1, onde elas giram quase 90 graus posteriormente para passar por trás da articulação atlantoaxial antes de penetrar a dura e entrar na cavidade cranial através do forame magno. A porção da artéria vertebral, que contorna por trás da articulação atlantoaxial, pode sofrer deformações mecânicas, e a rotação excessiva da cabeça pode causar estreitamento arterial e redução do fluxo sanguíneo para a artéria vertebral ipsilateral.

Intracranialmente, as artérias são laterais ao bulbo, então seguem ventral e medialmente, onde se juntam rostralmente na junção bulbopontina para formar a artéria basilar. A artéria basilar finalmente se bifurca na junção pontomesencefálica para formar as artérias cerebrais posteriores (ACP).

Em alguns indivíduos, as artérias vertebrais esquerda ou direita terminam antes de alcançar a artéria basilar, que é, por consequência, suprida proximalmente por uma única artéria vertebral. As artérias vertebrais em geral apresentam ramos mediais, que se curvam caudalmente e se unem para formar a artéria espinal anterior, e ramos laterais que respondem pelo suprimento da parte dorsolateral do bulbo e parte posterior do cerebelo, chamados *artérias cerebelares posteroinferiores*.

Polígono de Willis

O polígono de Willis, que se situa na base do cérebro, é formado pela união das artérias cerebrais anteriores (ACA) direita e esquerda por intermédio da artéria comunicante anterior, as artérias cerebrais médias (ACM), e as ACP por intermédio das artérias comunicantes posteriores. As anomalias do polígono de Willis ocorrem frequentemente; em grandes séries de autópsias de indivíduos normais, mais da metade mostra um polígono de Willis incompleto. Os lugares mais frequentes para a ocorrência dessas anormalidades, que geralmente se apresentam como hipoplasia ou ausência, são as artérias comunicantes posteriores e as ACA.

Artérias Cerebrais Anteriores

As ACA têm um trajeto medial acima do quiasma óptico e passam rostralmente em direção à fissura inter-hemisférica, onde se curvam caudalmente para se situar imediatamente dorsal ao corpo caloso. Em uma pequena parcela de indivíduos normais,

o segmento A1 da ACA (a porção entre a origem da ACM e o primeiro grande ramo, a artéria comunicante anterior) é hipoplásico ou ausente, deixando sua porção distal ser suprida pela ACA oposta por intermédio da artéria comunicante anterior. Os ramos da ACA normalmente suprem os polos frontais, as superfícies superiores dos hemisférios cerebrais onde seus ramos distais se anastomosam com os da ACM, e todas as superfícies mediais de ambos os hemisférios cerebrais, com exceção do córtex calcarino (Figs. 413-3 e 413-4). As áreas corticais servidas pela ACA incluem os córtices motor e sensitivo das pernas e dos pés, o córtex motor suplementar e o lóbulo paracentral.

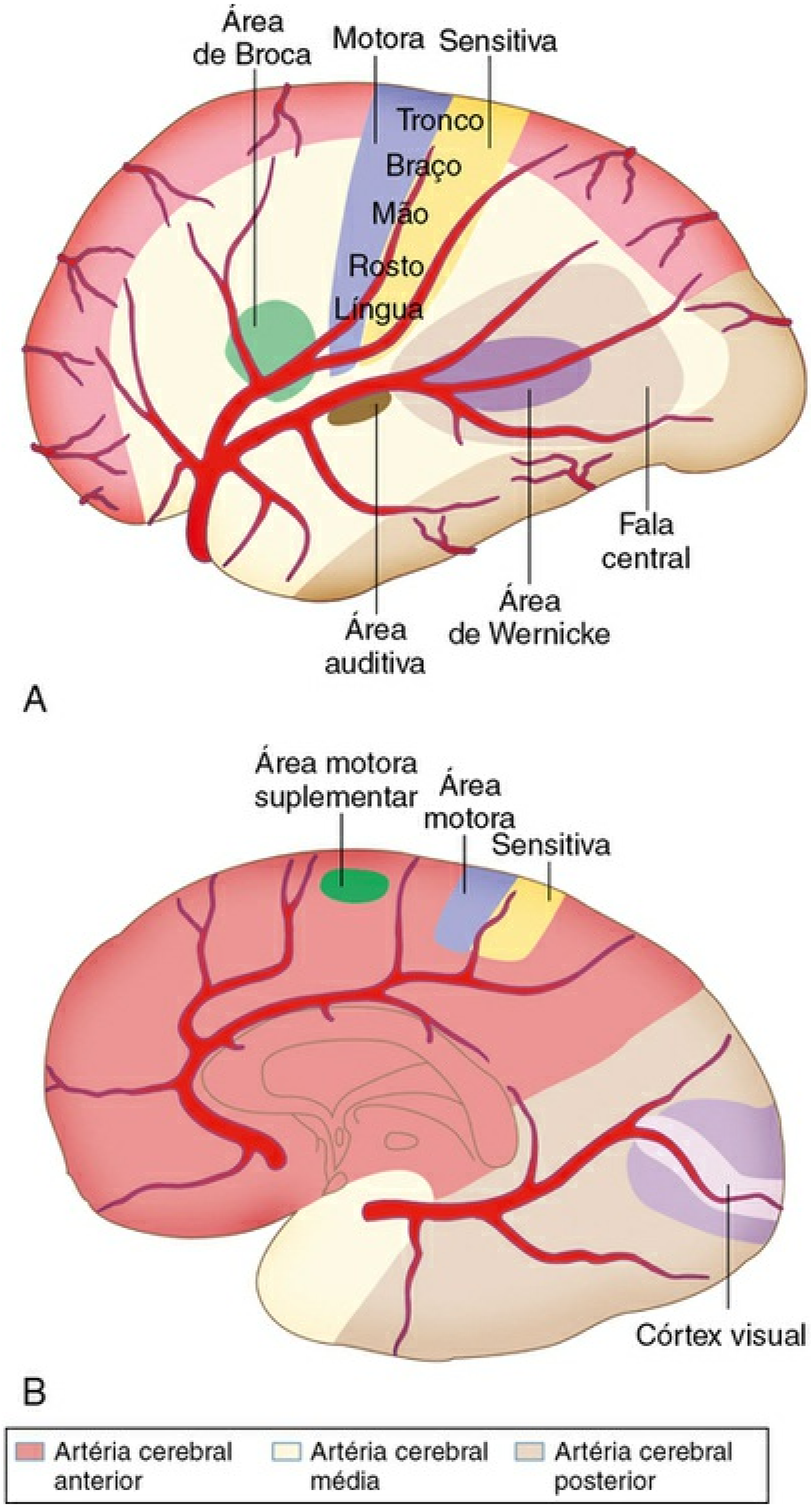

FIGURA 413-3 Anatomia arterial cerebral de superfície.
Visões lateral (**A**) e medial (**B**) do hemisfério cerebral mostram as distribuições superficiais das artérias cerebrais anterior e média e posterior.

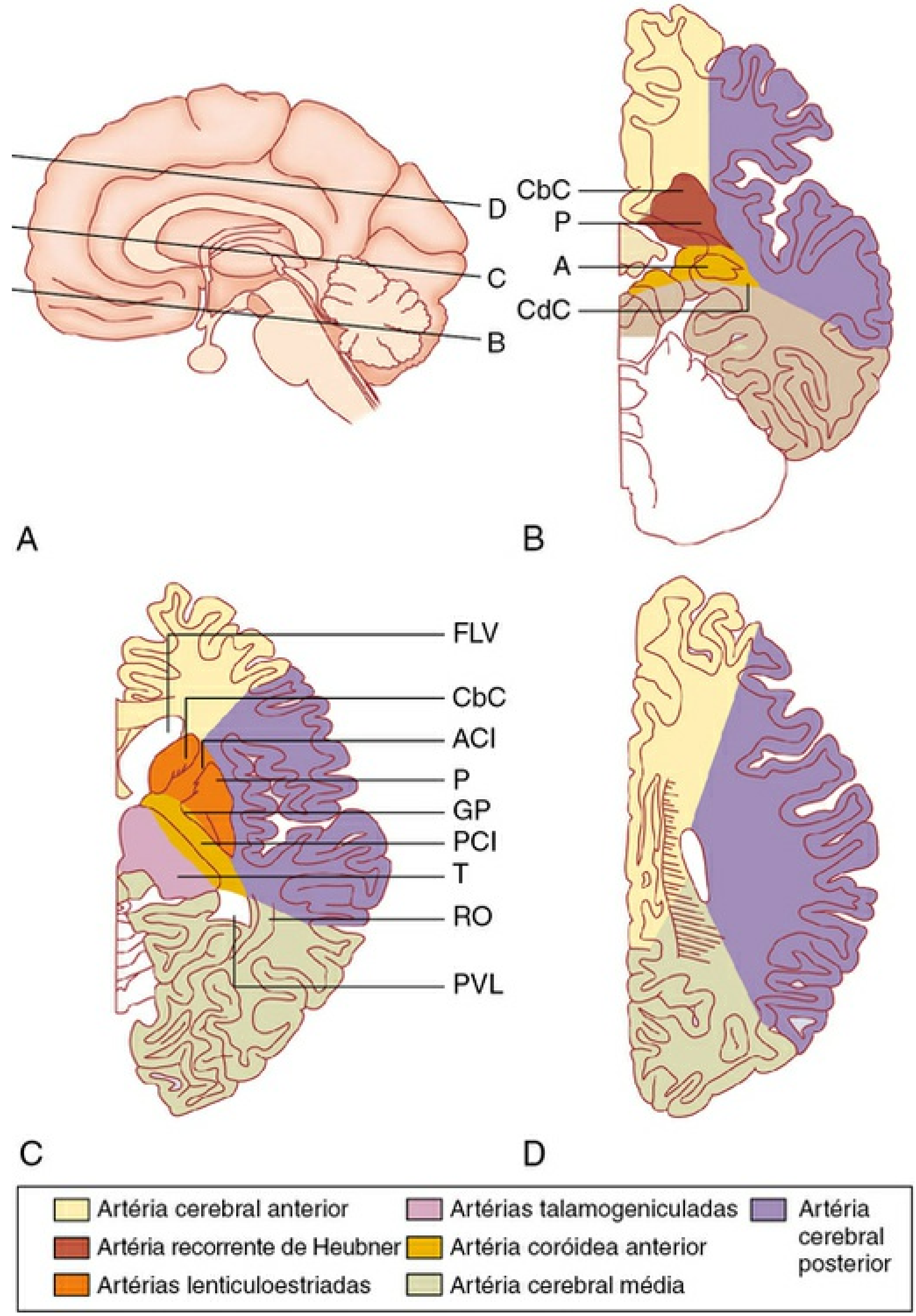

FIGURA 413-4 Abastecimento arterial das estruturas cerebrais profundas. **A**, Vista sagital do cérebro mostrando planos de tomografia computadorizada (TC) através dos quais as vistas **B**, **C** e **D** foram tomadas. **B**, Plano da TC através da cabeça do núcleo caudado (CNC), putâmen (P), amíggdala (A), cauda do núcleo caudado (CaNC), hipotálamo, lóbulo temporal, mesencéfalo e cerebelo. **C**, Plano de TC através do corno frontal do ventrículo lateral (FVL), cabeça do núcleo caudado (CNC), membros anteriores e posteriores da cápsula interna (ACI, PCI), putâmen (P), globo pálido (GP), tálamos (T), radiações óticas (RO) e corno posterior do ventrículo lateral (PVL). **D**, plano de TC através do centro semioval. (Modificado de De Armond S, Fusco MM, Dewey MM. *Structure of the Human Brain, a Photographic Atlas,* 3ª ed. Nova York: Oxford University Press; 1989, com permissão.)

Os segmentos A1 e A2 (as porções entre a artéria comunicante anterior e o joelho do corpo caloso) dão origem a vários pequenos ramos que penetram na substância perfurada anterior do cérebro. Estes pequenos ramos penetrantes incluem todas as

artérias lenticuloestriadas anteriores e algumas das artérias letinculoestriadas mediais. Geralmente, existe um vaso estriado medial dominante chamado de *artéria recorrente de Heubner*, que em geral se origina do segmento A1 da ACA. Essa artéria penetra na substância perfurada anterior do cérebro e, com outras pequenas perfurantes, supre as porções anterior e inferior do braço anterior da cápsula interna, as partes anterior e inferior da cabeça do núcleo caudado, a parte anterior do globo pálido e do putâmen, a parte anterior do hipotálamo, o bulbo e o tratoolfatório, e o fascículo uncinado.

Artéria Coróidea Anterior

A artéria coróidea anterior se origina da porção supraclinoide da ACI na maioria das pessoas. Ela trafega caudal e medialmente sobre o trato óptico, para o qual fornece alguns pequenos ramos, e entra no cérebro através da fissura coróidea. Muitas estruturas cerebrais importantes recebem fluxo sanguíneo da artéria coróidea anterior, incluindo porções da parte anterior do hipocampo, uncus, amígdala, globo pálido, cauda do núcleo caudado, parte lateral do tálamo, corpo geniculado e uma grande porção da parte mais inferior do braço posterior da cápsula interna.

Artéria Cerebral Média

A ACM fornece fluxo para a maior parte da superfície lateral dos hemisférios cerebrais e é o vaso mais frequentemente envolvido nos acidentes vasculares encefálicos isquêmicos. À medida que o tronco principal da ACM passa lateralmente em direção à fissura silviana, ele dá origem a algumas artérias lenticuloestriadas mediais e a todas as artérias lenticuloestriadas laterais. Essas artérias suprem o putâmen, a cabeça e o corpo do núcleo caudado, a parte lateral do globo pálido, o braço anterior da cápsula interna e a porção superior do braço posterior da cápsula interna. A ACM se estende para a fissura silviana, onde se ramifica em várias artérias menores agrupadas em uma divisão superior, que nutre a superfície cortical acima da fissura, e uma divisão inferior, que supre a superfície cortical do lobo temporal. O território da ACM inclui as principais áreas motoras e sensitivas do córtex; as áreas para os movimentos contraversivos dos olhos e da cabeça; as radiações ópticas; o córtex auditivo sensitivo; e, no hemisfério dominante, as áreas motoras e sensitivas para a linguagem.

Artérias Cerebrais Posteriores

O fluxo sanguíneo para ambas ACP é derivado, na maioria das pessoas, da artéria basilar e raramente da ACI. Algumas vezes a ACI é a origem de uma ACP, e a outra ACP se origina da artéria basilar. As ACPs passam dorsalmente ao terceiro nervo craniano, cruzando os pedúnculos cerebrais, e depois sobem ao longo da borda medial do tentório, onde se ramificam nas divisões anterior e posterior. A divisão anterior nutre a superfície inferior do lobo temporal, onde seus ramos terminais anastomosam-se com ramos da ACM. A divisão posterior supre o lobo occipital, onde seus ramos terminais anastomosam-se com a ACA e a ACM. Na parte mais proximal de seu trajeto ao longo da base do cérebro, a ACP dá origem a vários grupos de artérias penetrantes comumente chamadas de artérias *talamogeniculadas*, *talamoperfurantes* e *coróideas posteriores*. O núcleo

rubro, a substância negra, as partes mediais dos pedúnculos cerebrais, os núcleos do tálamo, o hipocampo e a parte posterior do hipotálamo recebem sangue destes ramos penetrantes.

Suprimento Sanguíneo do Tronco Cerebral

A porção ventral medial do tronco cerebral recebe seu suprimento de sangue pelos vasos paramedianos curtos, a região ventral lateral o recebe pelos ramos circunferenciais curtos das artérias vertebrais ou basilar, e os ramos circunferenciais longos nutrem a parte dorsolateral do tronco cerebral e o cerebelo (Fig. 413-5). Estes ramos incluem as artérias cerebelares posteroinferiores, que se originam das artérias vertebrais, e as artérias cerebelares anteroinferiores e cerebelares superiores, que se originam da artéria basilar.

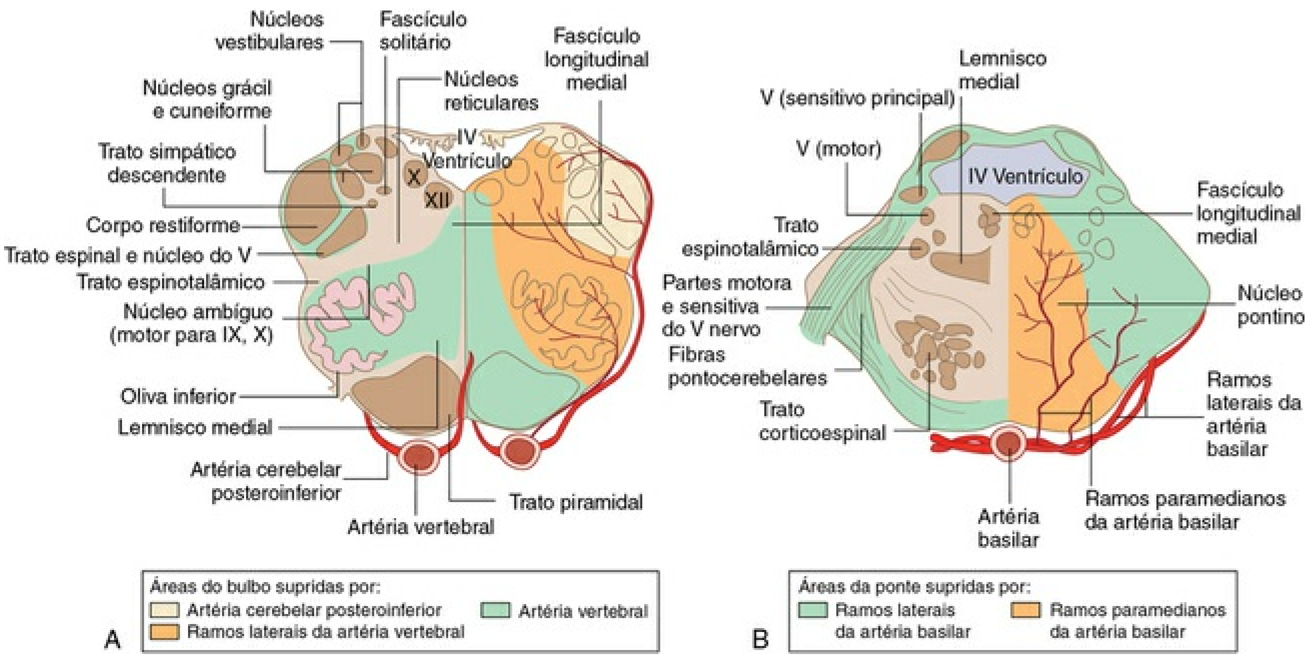

FIGURA 413-5 Suprimento sanguíneo do tronco cerebral.
A, Secção transversal do bulbo na altura do núcleo do hipoglosso (nervo craniano XII). Ramos curtos de artérias espinhais anterior e vertebral abastecendo o bulbo. Ramos circunferenciais longos, incluindo a artéria cerebelar posteroinferior, abastecem as porções laterais do bulbo. **B**, Secção transversal da região de porção média da ponte. A porção medial recebe o fornecimento do sangue de ramos perfurante curtos da artéria basilar. Mais lateralmente, o fornecimento de sangue se origina de ramos laterais da artéria basilar.

As pirâmides, a parte inferior das olivas e dos lemniscos mediais, os fascículos longitudinais mediais, e as fibras emergentes do nervo hipoglosso recebem sangue das artérias vertebrais. Os ramos mais longos das artérias vertebrais e as artérias cerebelares posteroinferiores suprem os tratos espinotalâmicos, os núcleos vestibulares, o núcleo sensitivo do quinto nervo craniano, as fibras descendentes do sistema nervoso simpático, o corpo restiforme e as fibras emergentes dos nervos vago e glossofaríngeo. O segmento mais cefálico e dorsal do bulbo inclui os núcleos vestibular e coclear que, juntamente com a porção posterior do cerebelo, recebem fluxo da artéria cerebelar posteroinferior.

A artéria basilar dá origem a ramos perfurantes conforme abrange a linha média ventral da ponte e do mesencéfalo. Estes ramos perpendiculares curtos distribuem

sangue para as estruturas paramedianas, incluindo os tratos corticoespinais, os núcleos reticulares pontinos, o lemnisco medial e os fascículos longitudinais mediais. A artéria cerebelar anteroinferior fornece sangue para a parte lateral da ponte, incluindo o sétimo e o oitavo nervos cranianos emergentes, a raiz do nervo trigêmeo, os núcleos vestibulares e cocleares e os tratos espinotalâmicos. Ela também se ramifica para as partes mais dorsais e laterais destas estruturas no seu trajeto dorsal em direção ao cerebelo.

No nível do mesencéfalo, a artéria basilar se situa na linha média na fossa interpeduncular. Os ramos curtos passam lateral e dorsalmente em ambos os lados para suprirem os pedúnculos cerebrais, as fibras emergentes do terceiro nervo, as porções mediais dos núcleos rubros, o fascículo longitudinal medial, os núcleos oculomotores e o retículo do mesencéfalo. As artérias celebelares superiores contribuem para o suprimento da parte dorsal do mesencéfalo, incluindo o suprimento dos colículos e da porção superior do cerebelo de cada lado.

Drenagem Venosa

As veias do cérebro, em contraste com aquelas de muitas outras partes do corpo, frequentemente não acompanham as artérias. As veias corticais drenam para o seio sagital superior, que corre entre os hemisférios cerebrais. As estruturas mais profundas drenam para o seio sagital inferior e para a grande veia cerebral (de Galeno), que se juntam no seio reto (Fig. 413-6). O seio reto corre ao longo das fixações da foice do cérebro e do tentório para se juntar ao seio sagital superior na torcular de Herophili, de onde se originam os dois seios transversos. Cada seio transverso passa lateralmente em direção ao osso petroso para se tornar o seio sigmoide, que deixa o crânio penetrando na veia jugular interna. Cada seio cavernoso se comunica com seu gêmeo contralateral e circunda a artéria carótida ipsilateral. Ambos drenam para o seio petroso, que drena para o seio sigmoide.

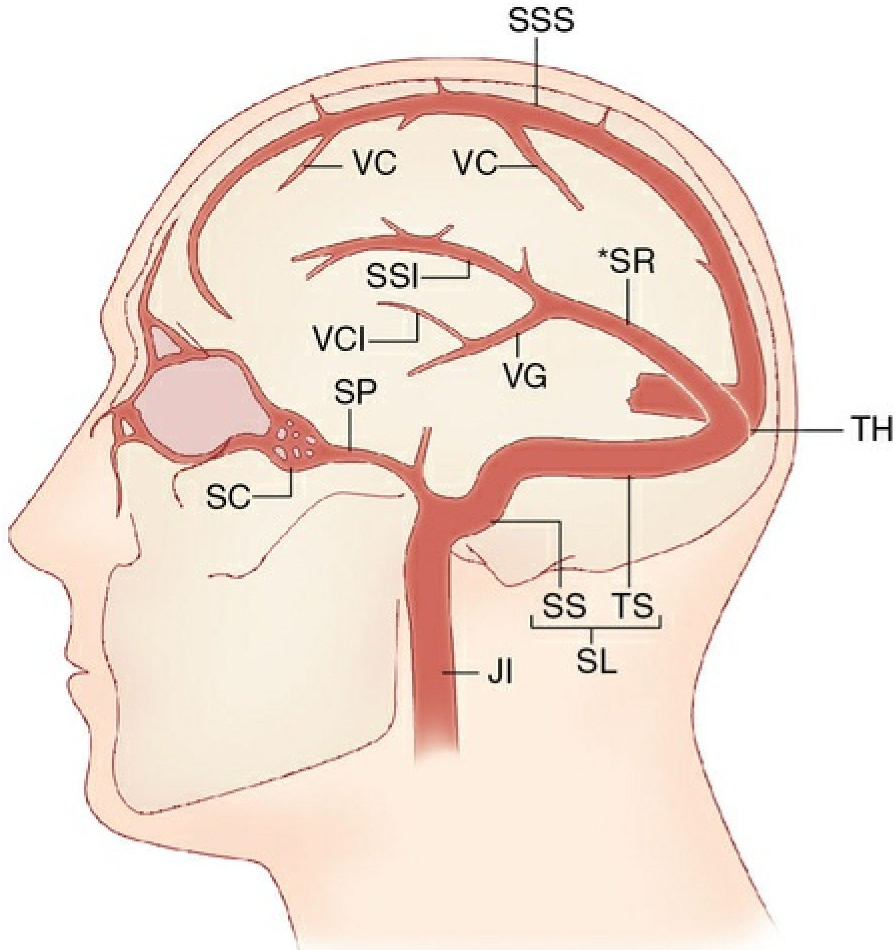

FIGURA 413-6 Drenagem venosa das estruturas intracranianas.
SC = seio cavernoso; VC = veias corticais; VG = grande veia de Galen; VCI = veia cerebral interna; JI = veia jugular interna; SSI = seio sagital inferior; SL = seio lateral; SP = seio petroso; SS = seio sigmoide; SR = seio reto; SSS = seio sagital superior; TH = torcular de Herophili; ST = seio transverso. (Extraído de Gates P, Barnett HJ, Mohr JP, et al, eds. Stroke: *Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Nova York, NY: Churchill Livingstone; 1986.)

Fisiologia Normal

Metabolismo e Fluxo Sanguíneo Cerebrais

Embora o cérebro represente normalmente cerca 2% do peso corporal nos seres humanos, ele é suprido com aproximadamente 14% do débito cardíaco de repouso. As demandas energéticas para sustentar a atividade cerebral normal em seres humanos conscientes são iguais, tendo por base o peso, às demandas dos tecidos mais metabolicamente ativos, como o coração e os rins. O metabolismo aeróbico da glicose no cérebro normal no ser humano consciente consome uma média de 140 μmol de oxigênio e 24 μmol de glicose por 100 g de tecido cerebral a cada minuto. As atividades cerebrais normais, como o pensamento ou o sono, não alteram o fluxo sanguíneo total, o uso de glicose ou captação de oxigênio no cérebro, mas alteram os padrões de suprimento de sangue e o uso de energia em áreas cerebrais específicas.

O cérebro extrai aproximadamente 10% da glicose disponível no sangue em uma única passagem, contudo apenas 80% dessa glicose é usada para gerar energia. Aproximadamente 10% a 15% da glicose é metabolizada em lactato, que pode ser perdido

para a circulação, o restante é utilizado para a síntese de neurotransmissores, gorduras e, em pequeno grau, proteínas. Cada mol de glicose metabolizada pelo cérebro por meio da glicólise e da cadeia respiratória mitocondrial fornece aproximadamente 30 moles de trifosfato de adenosina (ATP), em vez do máximo teórico de 38 moles.

Em contraste com a maioria dos outros tecidos, o cérebro armazena pouca glicose, glicogênio, ou fosfatos de alta energia (ATP, fosfocreatina), em vez disso depende de um fluxo sanguíneo contínuo e bem regulado para satisfazer suas necessidades de energia. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é em média 50 mL/100 g de cérebro por minuto em um ser humano normal e consciente. Na ausência desse fluxo, o cérebro possui reservas de alta energia suficientes para sustentar suas demandas metabólicas por apenas alguns minutos. As reservas vasculares de oxigênio e glicose são pequenas, como ilustrado pelo fato de que todas as mudanças da atividade sináptica, tanto relacionadas com o pensamento, a fala, ou dirigindo atividade muscular, são fortemente acopladas, temporal e anatomicamente, a um aumento quase instantâneo no FSC local. Os mecanismos responsáveis por este acoplamento do fluxo sanguíneo à atividade metabólica não foram totalmente elucidados, mas a relação está bem estabelecida, sob condições normais, e fornece uma base para o uso dos métodos imaginológicos para avaliar a atividade cerebral regional. O FSC regional pode ser quantificado precisamente usando-se a tomografia por emissão de pósitrons. Outras técnicas menos invasivas, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada com emissão de fóton único, fornecem medidas qualitativas do FSC local. As atividades funcionais do cérebro resultam em uma mudança de padrão frequente e rápida do metabolismo regional e dos valores do fluxo sanguíneo que refletem mudanças momento a momento na atividade. Em uma escala maior, os pequenos estoques e a alta taxa metabólica do cérebro são responsáveis pela rápida perda de consciência e dano irreversível subsequente que acompanham a perda de fontes de energia crítica do cérebro, glicose e oxigênio.

O acoplamento do FSC às atividades sinápticas regionais e metabólicas é apenas um dos vários mecanismos conhecidos para a regulação do FSC normal. Outro, é a alteração de dióxido de carbono. A hipercapnia dilata e a hipocapnia faz constrição de vasos cerebrais de resistência, de forma que o FSC apresenta uma relação linear com $PaCO_2$, dentro da variação normal. Esta resposta fisiológica à $PaCO_2$ pode ser explorada clinicamente para tratar a herniação cerebral. Aumentos na pressão intracraniana (PIC) na ausência de volume intracraniano adequado pode forçar os hemisférios através do tentório ou o cerebelo através do forame magno. Hiperventilação mecânica a uma $PaCO_2$ de 20 a 25 mmHg reduz o FSC em aproximadamente 40% a 45%, e o volume sanguíneo cerebral de um adulto normal, de 50 mL para aproximadamente 35 mL. Embora aparentemente pequena, esta redução algumas vezes é suficiente para retardar a progressão da herniação e é o caminho mais rápido para reduzir a PIC. Entretanto, a resposta é de curta duração e os íons $HCO3^-$ e H+ do cérebro e do sangue que controlam o tônus dos vasos sanguíneos se reequilibram em 30 a 60 minutos. Um tratamento mais definitivo deve ser iniciado rapidamente.

Um complexo sistema de vias neurais também ajuda a controlar o FSC. Algumas dessas vias participam da autorregulação, um processo que mantém o FSC em um nível

constante, apesar das flutuações na pressão sanguínea arterial em uma faixa bem ampla (Fig. 413-7). A autorregulação tem limites superiores e inferiores; em pressões arteriais médias maiores que 150 mmHg, o fluxo sanguíneo aumenta e a pressão capilar se eleva, enquanto em pressões arteriais médias abaixo de 50 mmHg, o FSC cai. Em pacientes com hipertensão crônica, os limites autorregulatórios superiores e inferiores estão desviados em direção a pressões sistêmicas maiores. Consequentemente, uma rápida redução terapêutica de pressão sanguínea, para níveis que seriam normais na maioria das pessoas, carrega o risco de diminuição mais acentuada do FSC nos pacientes hipertensos que apresentem isquemia cerebral. Os tratamentos de longo prazo com agentes anti-hipertensivos reajustam a curva autorregulatória em direção aos valores normais. Por outro lado, a redução excessiva da pressão sanguínea, em pacientes previamente normais, para uma pressão arterial média abaixo de 50 mmHg, aproximadamente, inevitavelmente leva à perda da autorregulação, à possível expansão da zona isquêmica, ou à produção de isquemia cerebral global. Estas lesões são vistas nos pacientes que são tratados muito agressivamente com agentes anti-hipertensivos no período imediatamente após um acidente vascular encefálico e nos pacientes que são anestesiados durante procedimentos cirúrgicos.

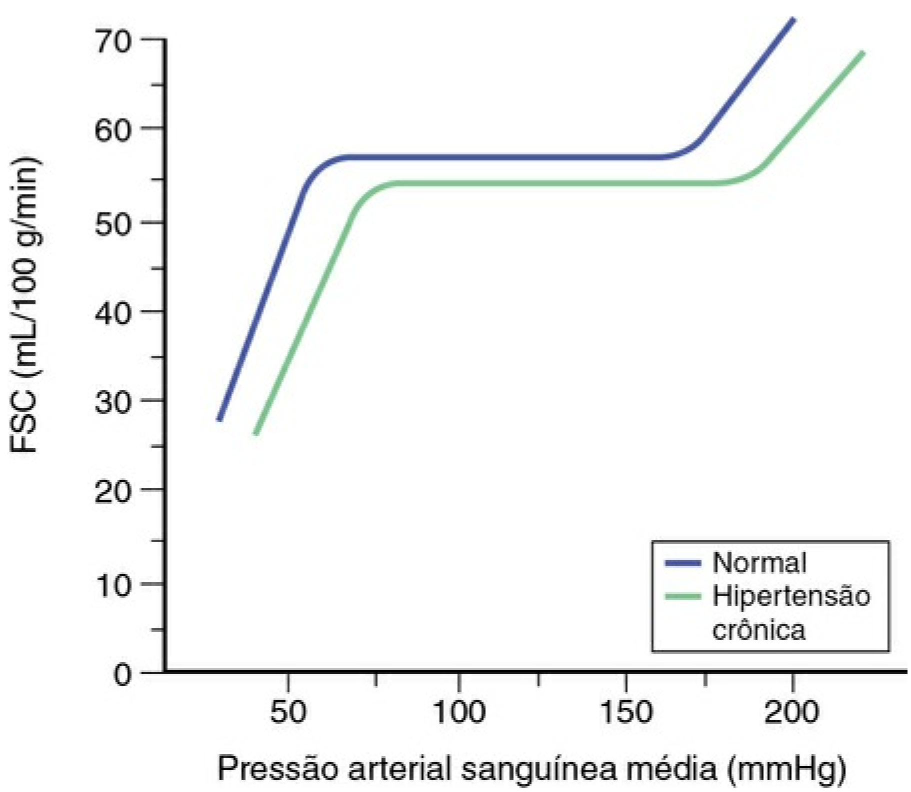

FIGURA 413-7 Resposta autorregulatória do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) a mudanças na pressão arterial média em pessoas normotensas e cronicamente hipertensas. Observe a mudança da curva em direção a uma maior pressão média com a hipertensão crônica.

Barreira Hematoencefálica

O meio extracelular iônico e molecular do cérebro é rigorosamente regulado. Pequenas mudanças nas concentrações extracelulares dos íons Na^+, K^+ e Ca^{2+} ou dos neurotransmissores, incluindo glutamato, acetilcolina e norepinefrina, alteram a função

neuronal. A comunicação intracelular dentro do cérebro, que talvez seja a função básica mais importante, depende de um espaço extracelular cuidadosamente controlado. A barreira hematoencefálica (BHE), que evoluiu para proteger este meio, é composta de células endoteliais únicas que não possuem os canais transendoteliais usuais e se ligam muito proximamente entre si nas junções estreitas (*tight junctions*). Essa anatomia protege o cérebro contra a composição flutuante do sangue e reduz a entrada de componentes potencialmente tóxicos. Uma consequência negativa é que a BHE impede a entrada de moléculas polares no cérebro, limitando a utilidade de muitos fármacos, pequenas moléculas e proteínas, que não conseguem entrar no cérebro pelas vias oral ou intravenosa.

A entrada de nutrientes e a saída de resíduos metabólicos através da BHE podem ocorrer por difusão simples, transporte facilitado, ou transporte ativo. Os compostos lipossolúveis podem se difundir rapidamente através das membranas celulares endoteliais, enquanto alguns componentes polares podem ser transportados por moléculas carreadoras especiais, que são movimentadas tanto pelos gradientes de concentração (transporte facilitado) quanto pelo dispêndio de energia (transporte ativo). As moléculas gasosas, como o oxigênio e o dióxido de carbono, se difundem livremente através das membranas plasmáticas e rapidamente se equilibram entre o sangue e o cérebro. A glicose, uma molécula altamente polar, entra no cérebro em um transportador de glicose especial. A taxa de transporte de glicose para o cérebro é normalmente duas ou três vezes mais rápida que o metabolismo da glicose, porém como a captação da glicose depende muito de sua concentração no sangue, uma redução do nível de glicose sanguínea para um terço do normal, causada tanto por isquemia quanto por hipoglicemia, pode comprometer o metabolismo energético cerebral normal.

Isquemia cerebral

A oferta inadequada de oxigênio ou de glicose para o cérebro inicia uma cascata de eventos que resulta em infarto. A gravidade do insulto, definida pelo grau e pela duração do fluxo sanguíneo reduzido, hipoxia ou hipoglicemia, determina se o cérebro apresenta apenas uma disfunção temporária, como um ataque isquêmico transitório; lesão irreversível de apenas alguns poucos neurônios mais vulneráveis (necrose seletiva); ou infarto cerebral, no qual o dano ocorre em áreas extensas envolvendo todos os tipos de células (pan-necrose).

Tipos de Isquemia e Hipoxia Cerebrais

A hipoxia e a isquemia cerebrais podem ser divididas em isquemia focal, causada por oclusão vascular; isquemia global, como resultado da insuficiência cardiovascular completa; e hipoxia-hipoperfusão difusa, produzida por doença respiratória ou por pressão sanguínea gravemente reduzida.

Isquemia Focal

A isquemia cerebral focal resulta, muito frequentemente, da oclusão embólica ou trombótica dos vasos sanguíneos extra ou intracranianos e da redução resultante do fluxo sanguíneo dentro do território vascular relacionado. O fluxo sanguíneo para a zona central do leito vascular isquêmico está em geral gravemente reduzido, porém é raro atingir zero por causa do suprimento parcial pelos vasos sanguíneos colaterais. A melhor opção de tratamento para esta região intensamente isquêmica é a restauração aguda do fluxo sanguíneo. Uma zona de transição pode estar presente entre o tecido normalmente perfundido e o núcleo central mais isquêmico. Esta margem de tecido moderadamente desprovido tem sido chamada de *penumbra isquêmica*. Acredita-se que células cerebrais na penumbra permaneçam viáveis por um tempo maior que as células no núcleo isquêmico. Esse tecido, marginalmente viável, pode morrer se um fluxo sanguíneo inadequado persistir, mas pode ser salvo pela restauração do fluxo ou, possivelmente, por agentes terapêuticos neuroprotetores. O tamanho e a duração da penumbra são desconhecidos em qualquer paciente individual e pouco definidos pelas técnicas de diagnóstico atuais. Em anos mais recentes, as tentativas de salvamento da penumbra com agentes neuroprotetores têm sido assunto de intensa pesquisa básica e clínica.

A isquemia cerebral suficiente para causar sinais ou sintomas clínicos, se for grave, pode produzir lesões irreversíveis nos neurônios altamente vulneráveis em 5 minutos. Durações progressivamente mais longas da isquemia aumentam a probabilidade de dano permanente. Se a isquemia cerebral persistir por mais de 6 horas, o infarto de parte ou de todo o território vascular envolvido é completo, e as únicas estratégias de tratamento são necessariamente de reabilitação, como tratamento com fatores neurotróficos ou transplante neural. A possibilidade de evidência clínica detectável da lesão cerebral permanente pela isquemia depende da localização do tecido cerebral envolvido.

Isquemia Global

A isquemia cerebral global resulta de uma assistolia cardíaca ou de fibrilação ventricular que reduz a taxa do fluxo sanguíneo a zero por todo o cérebro e todo o corpo. A isquemia global por mais de 5 a 10 minutos é usualmente incompatível com a recuperação total da consciência nos seres humanos normotérmicos. Se o fluxo sanguíneo for restaurado a tempo de evitar a morte cardíaca, a necrose seletiva isquêmica usualmente envolve os neurônios mais vulneráveis entre os neurônios piramidais da região CA1 do hipocampo; as células cerebelares de Purkinje; e os neurônios piramidais nas camadas neocorticais 3, 5 e 6. Qualquer coisa que impeça o suprimento adequado de oxigênio ou glicose para o cérebro, como hipoxemia, envenenamento por monóxido de carbono e hipoglicemia grave e prolongada, também pode produzir tal lesão. A ressuscitação cardíaca ou outras causas de hipotensão prolongada podem causar infarto cerebral, particularmente nas zonas limítrofes que se encontram entre os ramos terminais das principais artérias nutridoras, com frequência chamadas de *zonas de fronteira vascular*.

Hipoxia Difusa

A hipoxia cerebral difusa inicialmente causa disfunção cerebral, porém não lesão cerebral irreversível. Os indivíduos com hipoxia cerebral das altas altitudes, doença pulmonar, ou anemia grave podem apresentar confusão, comprometimento cognitivo e letargia. O início do coma indica dano cerebral permanente. Com mudanças agudas na PaO_2 de normal para menos que 40 mmHg ou um decréscimo de concentração de hemoglobina para menos que 7 g/dl, os aumentos compensatórios do FSC se tornam inadequados e os sinais e sintomas clínicos de hipoxia cerebral se desenvolvem. Um início mais lento na redução da oxigenação, como o causado pela subida a altas altitudes ou pelo desenvolvimento gradual de anemia, permite a compensação por uma variedade de mecanismos; contudo, se a hipoxia aumentar, a compensação por fim falha.

Neuropatologia da Isquemia Cerebral

Quatro classes gerais de danos histopatológicos podem ocorrer. O infarto cerebral causado por oclusão vascular focal é caracterizado pela destruição de todos os elementos celulares: neurônios, glia e células endoteliais (pan-necrose). Os infartos cerebrais são, inicialmente, macroscopicamente pálidos (anêmicos) ou hemorrágicos (mostrando sangramento petequial macroscópico). Mais tarde, o tecido necrótico é removido e substituído por uma cicatriz glial ou por uma cavidade. A parada transitória da circulação cerebral (isquemia global) pode causar *necrose isquêmica* seletiva dos neurônios altamente vulneráveis. Usando os métodos de coloração convencionais, a mudança histológica começa a demarcar as margens entre neurônios e glia vivos e mortos em poucas horas, embora a plena extensão do dano possa não ser evidente por vários dias. A funcionalidade neurológica das células está irreversivelmente perdida nas 6 primeiras horas. As novas técnicas imaginológicas podem revelar função celular anormal muito mais rapidamente que a histologia convencional.

A *autólise* cerebral é observada com mais frequência em pacientes com morte cerebral que são preservados em ventiladores mecânicos por mais que alguns dias; ela reflete a autodigestão enzimática do tecido cerebral. A *desmielinização* da substância branca hemisférica central é usualmente a consequência do envenenamento por monóxido de carbono ou de períodos prolongados de hipoxemia moderadamente grave ou de hipoperfusão cerebral. O desenvolvimento dessas lesões pode levar vários dias, e o início da disfunção neurológica pode ser retardado. Os pacientes podem ter um intervalo lúcido depois de tais lesões e subsequentemente desenvolver sintomas neurológicos. Dentro dessas lesões, os axônios das células nervosas estão desmielinizados, e células olingodendrogliais morrem.

Cascata Isquêmica

Na isquemia grave, os compostos ricos em energia esgotam-se em minutos. À medida que as bombas de membrana dependentes de energia falham, as membranas das células neuronais e gliais se despolarizam e permitem o influxo de íons Ca^{2+}. O Ca^{2+} intracelular elevado e outros segundos mensageiros ativam lipases e proteases, que liberam ácidos graxos livres ligados à membrana que desnaturam as proteínas. A despolarização dos

terminais pré-sinápticos libera, de forma anormal, altas concentrações de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, que podem elevar a demanda metabólica em um momento quando os suprimentos de energia são inadequados, exacerbando a lesão. Se o fluxo sanguíneo for restaurado em 5 minutos e não houver outros fatores complicantes, como hiperglicemia, estes eventos são completamente reversíveis. À medida que a duração da isquemia aumenta, os neurônios seletivamente vulneráveis morrem primeiro; se a isquemia persistir por horas ou mais, um infarto cerebral se desenvolve. A restauração imediata do fluxo sanguíneo permite uma recuperação funcional completa e a manutenção da integridade do tecido. Os tecidos com escassez parcial de ATP e com comprometimento da homeostase de cálcio podem se beneficiar de tratamentos farmacológicos que reduzam o movimento de cálcio através dos canais iônicos dependentes de voltagem e de neurotransmissores. Muitas outras estratégias neuroprotetoras também se mostraram efetivas em modelos animais, incluindo a prevenção das ações detrimentais dos neurotransmissores excitatórios, a inibição de muitas vias bioquímicas que levam à morte celular, e as terapias que podem adiar a desnaturação de proteínas. Até agora, contudo, nenhuma dessas terapias provou ser útil em ensaios clínicos em pacientes com acidentes vasculares encefálicos.

Leucócitos

Mais recentemente, o papel dos leucócitos no dano isquêmico foi reconhecido. Os dois mecanismos propostos para a lesão são: (1) oclusão microvascular pela obstrução mecânica direta e pelo dano ao endotélio e (2) infiltração tecidual do sistema nervoso central e lesão celular citotóxica. A lesão mediada pelas células brancas sanguíneas pode ser irreversível mesmo se o fluxo sanguíneo for restaurado.

Os glóbulos brancos necessitam de uma considerável deformação para passar através dos capilares. Quando ativados por substâncias quimiotáticas durante a isquemia, sua rigidez citoplasmática aumenta, e eles aderem ao endotélio capilar. Em condições de pressão de perfusão reduzida, os glóbulos brancos do sangue podem obstruir a microcirculação. Este entupimento capilar leucocitário pode ser a principal causa do *fenômeno do não refluxo (no-reflow),* que é definido como a restauração incompleta do fluxo sanguíneo normal após um período de isquemia. As áreas de parênquima que poderiam ser viáveis quando o fluxo sanguíneo retorna são inadequadamente reperfundidas. Este fenômeno era uma curiosidade de laboratório até o advento da terapia trombolítica; ele agora pode ser uma causa aparente de um acidente vascular encefálico em progressão ou do desenvolvimento de maior déficit neurológico após uma trombólise aparentemente bem-sucedida.

Leucócitos podem potencializar as lesões por dano tóxico ao endotélio vascular e pela migração transendotelial para o parênquima. A liberação do conteúdo dos grânulos leucocitários, que inclui metabólitos reativos do oxigênio e fosfolipases de membrana, pode lesar o endotélio e usualmente é responsável pela remoção dos tecidos necróticos após o dano irreversível. Os efeitos resultantes incluem permeabilidade endotelial aumentada, edema intersticial, expansão e lesão de células individuais (endoteliais, gliais e neuronais), vasoconstrição e geração de substâncias que induzem a uma adesão

leucocitária ainda mais acentuada.

Encefalopatia Anóxica

Em países industrializados, a parada cardíaca fora do hospital (Capítulo 63) ocorre em 0,04% a 0,13% da população total por ano. Somente uma minoria desses pacientes sobreviverá à parada cardíaca e terá alta com um bom desfecho neurológico, em parte devido ao risco da encefalopatia anóxica. Se a função do tronco encefálico for preservada, mas os hemisférios cerebrais forem destruídos, o paciente entra em um estado vegetativo persistente (Capítulo 411).

Hemorragia cerebral

O sangramento no espaço subaracnóideo proveniente de um aneurisma roto ou de outra malformação vascular produz uma meningite química (estéril) e pode induzir a vasoespasmo, particularmente nos vasos que constituem o polígono de Willis. Se o vasoespasmo for suficientemente grave, ele pode resultar em infarto cerebral e morte.

A hemorragia intraparenquimatosa pode ser relativamente benigna. O sangramento na região de um infarto prévio, chamada de *transformação hemorrágica*, não causa perda funcional adicional. No entanto, a hemorragia parenquimatosa primária lesiona o tecido de várias formas. Se um grande vaso se rompe, a quantidade de sangramento no cérebro pode ser grande. A porção da distribuição vascular distal ao local da ruptura não é mais suprida com sangue, resultando em infarto. No ponto da ruptura, o sangramento no cérebro pode causar lesão traumática ao tecido exposto, e o sangue ou seus produtos de degradação no parênquima lesionam o tecido cerebral. Além disso, o sangue extravascular no parênquima cerebral aumenta o volume total do cérebro, e o edema, que rapidamente se forma dentro e ao redor do ponto de sangramento, aumenta o conteúdo intracraniano. Como a capacidade craniana é fixa, a PIC aumenta rapidamente, e uma herniação cerebral pode ocorrer.

A patologia bioquímica causada pela exposição dos tecidos cerebrais ao sangue não foi estabelecida. A hipertensão está intimamente associada à hemorragia intracerebral. As pesquisas sugerem que metaloproteinases da matriz nas paredes vasculares são ativadas, levando então à degradação do tecido vascular, com sangramento subsequente.

Edema cerebral

Um aumento patológico no conteúdo de água do tecido cerebral (edema) eventualmente se desenvolve em todos os tipos de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos e hemorrágicos. O inchaço cerebral e a PIC elevada se relacionam proporcionalmente com o volume da água acumulada; em alguns casos, o edema pode causar deterioração neurológica e morte pelas síndromes de herniação.

O espaço intracraniano contém o cérebro, que pesa aproximadamente 1.400 g, em torno de 75 mL de sangue, e aproximadamente 75 mL de líquido cefalorraquidiano (LCR).

Um aumento no volume de qualquer um destes componentes deve ser acompanhado por uma diminuição de volume de outro componente, porque a cavidade intracraniana possui um tamanho relativamente fixo e é cercada por ossos. Normalmente o volume do tecido cerebral é constante, enquanto o sangue intracraniano e o LCR variam reciprocamente para manter uma PIC normal. Uma variedade de mecanismos pode compensar o aumento de volume dos componentes intracranianos até um certo limite, incluindo o deslocamento do LCR para outros compartimentos cranianos, a redução do volume sanguíneo venoso, a redução do líquido intersticial cerebral normal e a atrofia cerebral crônica. Se hover um rápido aumento no sangue extravascular, redução na drenagem venosa, bloqueio da reabsorção do LCR, ou edema cerebral, ocorre um considerável aumento na PIC.

O edema cerebral é categorizado com base nos critérios fisiopatológicos e anatômicos como intracelular ou intersticial. O edema intracelular, também chamado de *edema citotóxico*, se desenvolve à medida que as bombas iônicas dependentes de energia da membrana falham; como resultado, Na^+ e outros osmóis entram na célula e retiram água dos compartimentos intersticial e vascular. Esse processo pode começar poucas horas após o início da isquemia. O inchaço celular ocorre predominantemente nos astrócitos, porém os neurônios, as células olingodendrogliais e as células endoteliais também estão envolvidos.

O edema intersticial, também chamado de *edema vasogênico*, ocorre mais tardiamente que a forma intracelular. A lesão nas células endoteliais da BHE permite que macromoléculas, como as proteínas plasmáticas, entrem no espaço intersticial cerebral, acompanhadas por água ligada osmoticamente. O edema intersticial depois do infarto cerebral piora progressivamente por cerca de 3 dias após um acidente vascular encefálico. O acúmulo de fluido na vizinhança das células endoteliais lesionadas e na zona do infarto pode aumentar o conteúdo de água local do cérebro em 10%. A osmolalidade do cérebro isquêmico aumenta de 310 mOsm para aproximadamente 350 mOsm. O acúmulo intracelular de água aumenta de um valor normal de aproximadamente 79% para 81% do peso cerebral.

Se a circulação cerebral for restabelecida antes que se desenvolva uma lesão cerebral permanente, o edema intracelular desaparece sem sequelas permanentes. Um grande aumento no volume do cérebro pode levar, contudo, à herniação transtentorial dos hemisférios cerebrais ou à herniação do cerebelo. Estas síndromes podem resultar em isquemia global irreversível dos hemisférios ou esmagamento do tronco cerebral, perda do controle cerebral da circulação, e morte devido à parada respiratória. O aumento na PIC induzido pelo edema usualmente alcança um máximo em torno de 3 dias após o início do acidente vascular encefálico. Se um paciente sofre um grande acidente vascular encefálico e sobrevive após o terceiro dia, é improvável que morra como resultado deste acidente vascular encefálico.

Leituras sugeridas

Butcher, K., Emery, D. Acute stroke imaging. Part I: fundamentals. *Can J Neurol Sci*. 2010; 37:4–16. *Análise.*

Gorelick, P. B., Ruland, S. Cerebral vascular disease. *Dis Mon*. 2010; 56:39–100. *Análise.*

Thompson, A. M., Hu, T., Eshelbrenner, C. L., et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305:913–922. *Medicamentos anti-hipertensivos diminuem o risco de AVE mesmo em pessoas sem hipertensão.*

No Brasil

A doença cardiovascular é responsável por 40% dos óbitos no Brasil. Ela se manifesta na forma da doença isquêmica coronariana e da doença cerebrovascular ou acidente vascular encefálico. Nas regiões mais ricas do país predomina a mortalidade por doença isquêmica coronariana e nas regiões mais pobres predomina o acidente vascular encefálico. Embora sejam muitos os fatores de risco para a doença cardiovascular, em relação ao acidente vascular encefálico o peso da hipertensão é muito maior do que o dos outros fatores de risco. No Brasil, a alimentação com uma quantidade elevada de sal faz com que a hipertensão arterial seja um fator de risco com um peso diferenciado na gênese do acidente vascular encefálico em nossa população.

O Brasil é um dos países do mundo com maior taxa de mortalidade por acidente vascular encefálico (AVE). Na década de 1980, um estudo que avaliou a mortalidade por doença cardiovascular nas grandes capitais do país, comparando com as taxas de mortalidade em outros países, colocou a cidade do Rio de Janeiro com a maior taxa de mortalidade por AVE, de 252,3 por 100.000 homens na faixa dos 45 a 64 anos seguida por países como a Hungria (151,5/100.000), as cidades de Recife 208,6/100.000), Porto Alegre (191,9/100.000), São Paulo (191,8/100.000), Finlândia (83,2/100.000), países como Inglaterra (60,7/100.000) e Estados Unidos (41,1/100.000). Entre as mulheres na mesma faixa etária, a cidade do Rio de Janeiro apareceu novamente em primeiro lugar com uma taxa de mortalidade por 100.000 mulheres dos 45 a 64 anos de 157,6/100.000, seguida por Recife (142,8/100.000), Hungria (112,1/100.000), São Paulo (109,3/100.000), Porto Alegre (109,6/100.000), Finlândia (46,0/100.000), Inglaterra (45,6/100000) e Estados Unidos (32,5/100.000). Ou seja, nossos índices superavam o de países do leste Europeu que apresentavam as piores estatísticas em relação ao acidente vascular encefálico.

O acidente vascular encefálico é uma doença da pobreza associada ao não controle da hipertensão arterial. Dados da cidade de São Paulo mostram que, dividindo-se a população em 4 faixas de acordo com o grau de exclusão social, o acidente vascular encefálico predomina nas regiões com maior grau de exclusão social.

Estudo realizado na região oeste da cidade de São Paulo mostrou que, além de ser responsável por elevado número de óbitos, o acidente vascular encefálico se associa a um elevado grau de sequelas. O EMMA (Estudo de Morbi-mortalidade em Acidente Vascular Encefálico), projeto que em um de seus braços avaliou todos os atendimentos por acidente vascular encefálico em hospital comunitário, mostrou que, após um episódio de AVE, 29,6% dos sobreviventes apresentam queixas sintomáticas mesmo que não apresentem nenhum grau de incapacidade, 18,4% apresentam algum grau de incapacidade leve, 7,2% apresentam incapacidade moderada embora ainda consigam

andar, 4,6% apresentam incapacidade moderada e também não conseguem andar sozinhos e 5,3% apresentam incapacidade grave estando acamados, incontinentes e necessitando cuidados de enfermagem diários.

Em relação à raça, estudo de 2007 mostrou para todos os tipos de AVE combinados um coeficiente de mortalidade ajustado por idade de 150,2 por 100.000 para indivíduos da raça negra, de 124,2/100.000 em mulatos e de 104,5/100.000 em indivíduos de raça branca para homens e mulheres.

Uma outra questão importante é que no Brasil, o AVE acontece em uma faixa etária muito mais precoce que nos Estados Unidos e Europa, ou seja, parte dessa mortalidade acontece em pessoas jovens abaixo dos 65 anos, fase em que a pessoa é economicamente ativa. A morte ou incapacidade nessa faixa etária tem um custo social extremamente elevado. Além disso, a relação homem/mulher que em outros países do mundo estão na faixa de 6/1, no Brasil é de 2/1, mostrando uma proporção maior de mulheres com AVE em relação aos homens.

Em termos de custos para o sistema de saúde no Brasil, o acidente vascular encefálco só e superado pelo custo das internações por insuficiência cardíaca e pela doença pulmonar obstrutiva crônica, ultrapassando os custos da doença coronariana, e praticamente empatado com os custos das internações por fratura de fêmur.

Bibliografia

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003) – A description using the Tenth Revision of the International Classifi cation of Diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:1008–1011.

Aikawa, V. N., Bambirra, A. P., Seoane, L. A., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. An autopsy-based study in São Paulo, Brazil. *Neuroepidemiology*. 2005; 24:209–213.

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Lancet. Improving WHO STEPS Stroke in Brazil. *Neurology*. 2007; 6:387–388.

Lotufo, P. A., Goulart, A. C., Benseñor, I. M. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65:752–757.

Doença vascular cerebral isquêmica

Justin A. Zivin

Definição

O acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico é causado por fluxo sanguíneo insuficiente em parte ou em todo o cérebro. O *acidente vascular encefálico focal* é definido como um infarto em uma parte do cérebro como o resultado de redução do fluxo sanguíneo na artéria que abastece essa parte do cérebro. Durante as fases iniciais de um AVE, quando a terapia aguda é potencialmente benéfica, é impossível predizer se um paciente individual irá se recuperar, porque o tratamento é eficaz somente se ministrado antes que se saiba se os sintomas serão resolvidos de modo espontâneo.

A distinção importante entre um ataque isquêmico transitório (AIT) e um AVE é se a isquemia causou infarto cerebral, diferença que pode ser impossível fazer nas primeiras horas após o início dos sintomas, mas que em geral se torna aparente retrospectivamente. Com um acidente vascular encefálico, os sintomas geralmente persistem por mais de 24 horas, porém os déficits clínicos que persistem por mais de 1 a 2 horas normalmente se associam a dano cerebral permanente, muitas vezes demonstrável por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), apesar de recuperação clínica completa. Muitos eventos que foram definidos como AITs na era antes da neuroimagem eram realmente infartos. Por comparação, os sintomas de AITs geralmente não persistem por mais de 1 a 2 horas e não causam danos permanentes em estudos de neuroimagem. Os pacientes com AIT estão em risco consideravelmente maior de ter um AVE em horas a dias após um AIT.

Os AVEs isquêmicos são diferenciados dos hemorrágicos (Capítulo 415) pela falta de extravasamento de sangue no parênquima cerebral. Há duas classificações principais para os AVEs isquêmicos: *trombose* e *embolia*, que são causadas por oclusão arterial por um trombo que se forma localmente numa placa aterosclerótica ou um coágulo embólico, respectivamente, e representam 65% de todos os AVEs. Embolias são produzidas quando um pedaço de um trombo maior se separa de um trombo mural no coração ou em uma artéria mais proximal e se aloja distalmente em um ponto onde o diâmetro do vaso tenha tamanho diminuído, de modo que o trombo já não consiga prosseguir pelo lúmen arterial. É frequentemente impossível distinguir trombo de êmbolo por meio de métodos por imagens ou por material histopatológico e, então, ambos os processos são classificados juntos. *AVEs de pequenos vasos*, comumente chamados de *lacunas*, são causados por oclusões de pequenas arteríolas e representam cerca de 20% dos AVEs. A lesão histológica nos vasos nestes AVEs classicamente é chamada lipo-hialinose, o que

não ajuda a identificar a causa desses AVEs. Alguns são ocasionados por anormalidades vasculares locais, mas outros quase certamente são originados por pequenos êmbolos. Os AVEs restantes (cerca de 15%) são causados por hemorragia (Capítulo 415).

Epidemiologia

A hipertensão é o fator de risco mais importante no acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico (Capítulo 67). A incidência do acidente vascular encefálico aumenta diretamente em relação ao grau de elevação da pressão sanguínea arterial sistólica e diastólica acima dos valores de base. Mais importante, há evidência conclusiva por mais de 30 anos que o controle da hipertensão previne os acidentes vasculares cerebrais. As meta-análises dos ensaios randomizados controlados confirmam uma redução aproximada de 30% a 40% no risco de acidente vascular cerebral com a redução da pressão arterial.

Aproximadamente 7% a 10% dos homens e 5% a 7% das mulheres maiores de 65 anos apresentam estenose assintomática da carótida superior a 50%. Estudos epidemiológicos sugerem que a taxa de acidente vascular encefálico ipsilateral não anunciado para uma estenose é cerca de 1% a 2% anualmente.

A fibrilação atrial não valvar (Capítulo 64) carrega um risco anual de 3% a 5% de acidente vascular encefálico, com possibilidade de tornar-se maior na presença de idade avançada, AIT ou acidente vascular encefálico prévios, hipertensão, função ventricular esquerda alterada e diabetes melito.

Em estudos epidemiológicos, o risco para o acidente vascular encefálico em fumantes é quase o dobro do que nos não fumantes, mas o risco se torna essencialmente idêntico ao dos não fumantes em 2 a 5 anos após o ato de parar de fumar. O risco relativo para o acidente vascular encefálico é 2 a 6 vezes maior nos pacientes com diabetes insulinodependente (Capítulo 236) Os pacientes com anemia falciforme (Capítulo 166) têm um risco notadamente elevado de sofrerem um acidente vascular encefálico. A hiperlipidemia também aumenta o risco de acidente vascular encefálico, e a redução dos níveis do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) com uso de estatinas diminui este risco. Há evidência sugerindo que a obesidade abdominal em homens e a obesidade e o ganho de peso em mulheres são fatores de risco independentes para o acidente vascular encefálico. A redução de peso nas pessoas com sobrepeso é recomendada, mas a perda de peso não demonstrou reduzir o risco do acidente vascular encefálico.

Estudos epidemiológicos concluíram que o consumo de frutas e vegetais está associado a um menor risco de acidente vascular encefálico, mas nenhum ensaio randomizado provou que a mudança de hábitos dietéticos tem valor. O consumo abusivo de álcool pode ser um fator de risco para o acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico.

A terapia de reposição hormonal na pós-menopausa demonstrou aumento do risco de acidente vascular encefálico. Contudo, o risco absoluto de acidente vascular encefálico permanece baixo, nos pacientes saudáveis de baixo risco. As meta-análises sugerem um aumento no risco relativo de acidente vascular encefálico em mulheres que usam anticoncepcionais orais, mas o risco absoluto é pequeno. As mulheres fumantes, as que

são hipertensas ou diabéticas, têm enxaquecas ou sofreram previamente eventos tromboembólicos podem ter risco aumentado de acidente vascular encefálico quando fazem uso de anticoncepcionais orais.

Fisiopatologia

Os sinais e sintomas precisos do AVE isquêmico dependem primariamente da região privada de fluxo sanguíneo. O ritmo com que os déficits se desenvolvem tem importantes implicações clínicas.

Padrão de Desenvolvimento de AVEs

Após o início da oclusão vascular, é comum os sinais e sintomas flutuarem, e melhorarem ou piorarem, muitas vezes rapidamente. Alguns pacientes podem estar em estado de negação e antecipar que seus sintomas se resolverão, resultando em uma demora na busca do atendimento médico até que tenha decorrido tempo suficiente para que a terapia aguda seja inútil.

Se os sintomas passarem completamente em 1 ou 2 horas, o paciente teve um AIT. A base para esta resolução ainda não está clara. As possibilidades incluem dissolução de um êmbolo com restauração subsequente do fluxo sanguíneo regional, diminuição do vasoespasmo, e melhora da perfusão, secundariamente ao aumento do fluxo colateral.

Episódios isquêmicos que afinal evoluem para infarto costumam flutuar por várias horas após o início. No princípio, é impossível predizer o que acontecerá. A recuperação pode parar subitamente, e os déficits podem chegar a um platô ou aumentar. A persistência de qualquer déficit neurológico além de 2 horas, mesmo que o paciente depois se recupere inteiramente, é quase sempre acompanhada por um certo grau de destruição tecidual.

Horas a dias depois que a anormalidade se torna estável, o paciente pode desenvolver um aumento dos déficits neurológicos, uma deterioração denominada *AVE em progressão*. As prováveis razões incluem lesão por reperfusão, extensão do trombo, ou um novo AVE na mesma distribuição vascular. O débito cardíaco comprometido e a hipotensão sistêmica decorrente de isquemia do miocárdio, de arritmias cardíacas ou de insuficiência cardíaca também contribuem em alguns casos. Os pacientes podem parecer ter AVE em progressão devido a distúrbios sistêmicos, como desequilíbrios eletrolíticos ou anormalidades da glicose, que inicialmente parecem ser exacerbações de um AVE, mas que, na verdade, são problemas comórbidos que não causam extensão do infarto. O edema cerebral pode aumentar a deterioração neurológica em grandes AVEs por causar síndromes de herniação. Pode ocorrer hemorragia secundária em um infarto; ordinariamente, este processo não aumenta os déficits neurológicos, a menos que o sangue se estenda a uma área fora dos limites iniciais do infarto ou cause um efeito de massa e hipertensão intracraniana. O termo *AVE em progressão* descreve um quadro clínico, não um processo patológico específico.

Causas Comuns e Patogênese do AVE

Aterosclerose

A aterosclerose (Capítulo 70) é o distúrbio mais comum que leva ao AVE. É consenso que as placas ateroscleróticas causem AVEs de três modos: (1) forma-se trombose mural no local de uma lesão aterosclerótica, e o coágulo obstrui a artéria naquele local; (2) ulceração ou ruptura de uma placa leva à formação de um coágulo e embolização distal; e (3) hemorragia em uma placa obstrui a artéria. As manifestações clínicas de um AVE dependem da velocidade de oclusão. Se ocorrer lentamente, pode haver tempo para o desenvolvimento de circulação colateral, se evitando o AVE. Se a oclusão for abrupta, segue-se um AVE, e o grau de dano dependerá da extensão de irrigação colateral disponível para o território cerebral irrigado pelo vaso ocluído. Se a irrigação colateral for marginal, poderá passar sangue através da região estenótica suficiente apenas para manter o fluxo sanguíneo minimamente adequado. Nestas circunstâncias, a função neurológica pode tornar-se criticamente dependente de alterações da pressão arterial, e pequenas diminuições podem causar um AVE ou AITs recorrentes.

Mais frequentemente, forma-se um trombo com plaquetas e fibrina na superfície áspera de uma placa aterosclerótica. O trombo pode se separar e flutuar distalmente na corrente sanguínea, finalmente se alojando em um ramo distal menor; este processo é denominado embolização arterio-arterial. Estas oclusões embólicas têm mais probabilidade de serem sintomáticas porque os vasos terminais mais distais não têm irrigação colateral. Entretanto, a quantidade de território privado de sangue é menor, e os sintomas geralmente são menos graves do que com a oclusão do tronco principal de um vaso. As localizações mais comuns para a formação de um trombo intravascular são a base da aorta, a bifurcação da artéria carótida comum ou o ponto onde as artérias vertebrais se originam das subclávias.

Embolia de Origem Cardíaca

Os êmbolos originados no coração podem alojar-se em qualquer parte do corpo. No entanto, já que cerca de 20% do débito cardíaco normal vão para o cérebro, este é um lugar comum de embolia cardíaca. A formação de um trombo e a liberação de êmbolos do coração são promovidos por arritmias e por anormalidades estruturais das valvas e câmaras. A frequência de vários tipos de AVEs produzidos por embolia cardíaca pode ser apenas estimada. Embora alguns AVEs claramente tenham origem embólica, e outros sejam inquestionavelmente trombóticos, geralmente é impossível distingui-los patologicamente. Não há exame diagnóstico para comprovar se um trombo ou êmbolo é de origem cardíaca.

Trombos Murais

O infarto do miocárdio pode produzir uma região de miocárdio discinético que predispõe à formação de trombos murais (Capítulo 73). Um infarto do miocárdio na parede anterior se associa à mais alta frequência de AVE tromboembólico. As miocardiopatias (Capítulo 60), como as causadas por uso abusivo de álcool ou infecções virais, também produzem discinesia que promove trombos murais, e podem resultar em

embolização cerebral, o mesmo podendo ocorrer com qualquer causa de insuficiência cardíaca grave (Capítulo 59). Em alguns casos, um trombo mural cardíaco pode liberar vários pedaços, que produzem uma chuva de êmbolos e causam vários AVEs simultâneos em várias localizações no cérebro.

Cardiopatia Valvar

A cardiopatia reumática (Capítulo 298), que agora é rara nos países industrializados, associa-se à embolia sistêmica, especialmente nos pacientes que tenham estenose mitral (Capítulo 75). Endocardite infecciosa aguda ou subaguda (Capítulo 76) produz vegetações nas valvas cardíacas, e estas vegetações podem embolizar para a circulação cerebral. A endocardite causada por estafilococos, fungos ou leveduras costuma ser extensa o suficiente para ocluir grandes artérias intracranianas. A endocardite infecciosa associa-se a outras formas de doença vascular encefálica, incluindo hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóidea e aneurisma micótico (Capítulo 415). Os AVEs podem ocorrer durante as fases agudas da doença, e a combinação de febre, um sopro novo e petéquias deve apressar a coleta de hemoculturas e a consideração de tratamento empírico com o uso de antibióticos. Os anticoagulantes podem aumentar o risco de hemorragia intracerebral nos pacientes com endocardite bacteriana.

A endocardite não bacteriana (Capítulo 60), que geralmente se associa a vários tipos de câncer, também pode causar vegetações que produzem embolização cerebral e causam AVEs focais ou encefalopatia difusa, algumas vezes sob forma de coagulopatia intravascular disseminada. O lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) associa-se a endocardite verrucosa atípica (Libman-Sacks), na qual vegetações friáveis se formam nas cúspides das valvas e raramente podem produzir embolização cerebral.

Em pacientes com próteses valvares, a incidência de AVEs é de 1% a 5% por ano, apesar de anticoagulação oral (Capítulo 75). As valvas mecânicas têm um risco mais alto do que as biológicas. Muitos estudos sugerem que os anticoagulantes reduzem, mas não eliminam completamente, a embolização cerebral nestes pacientes.

Arritmias

A fibrilação atrial, independentemente da presença ou ausência de valvulopatia, é causa comprovada de AVE embólico e aumento do risco relativo, em comparação com controles correspondentes para a idade, em cerca de 5% ao ano (Capítulo 64). Cerca de 15% de todos os AVEs isquêmicos se associam à fibrilação atrial não valvar. A maioria dos pacientes com fibrilação atrial jamais tem um AVE. Os AVEs costumam ser grandes e incapacitantes, mas podem ocorrer AVEs menores, AVEs Csilenciosos e AITs. A maioria dos AVEs s isquêmicos em pacientes com fibrilação atrial se deve à embolia por trombos murais do átrio esquerdo. O risco de AVEs associados à fibrilação atrial aumenta nos pacientes que têm hipertensão crônica. O risco de AVE embólico é mais alto logo depois do desenvolvimento de fibrilação atrial, mas a embolia também pode acompanhar a cardioversão para ritmo sinusal normal, independentemente de a conversão ser espontânea, induzida por medicação ou elétrica.

Embolia Paradoxal

A oclusão embólica de vasos intracranianos pode ser de origem venosa. O material embólico tem acesso à circulação arterial através de vários defeitos cardíacos, como forame oval patente e comunicação interatrial (Capítulo 69), ou por malformação arteriovenosa. Quando os êmbolos venosos entram no coração, um *shunt* da direita para a esquerda permite que os êmbolos entrem na circulação arterial. Um forame oval patente é detectado em 40% dos pacientes com AVE isquêmico agudo de origem indeterminada e supõem-se que a embolização paradoxal seja a causa do AVE. Os pacientes com aneurisma do septo atrial e um forame oval patente têm risco mais alto.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas estão resumidas na Tabela 414-1.

Tabela 414-1

Manifestações clínicas do ave isquêmico

VASO SANGUÍNEO OCLUÍDO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
ACI	Cegueira ipsilateral (variável) síndrome de ACM (ver abaixo)
ACM	Hemiparesia contralateral, perda sensorial (membro superior, pior na face) Afasia expressiva (dominante) ou anosognosia e desorientação espacial (não dominante) Quadrantanopsia inferior contralateral
ACA	Hemiparesia contralateral, perda sensorial (pior no membro inferior)
ACP	Hemianopsia homônima contralateral ou quadrantopsia superior Comprometimento da memória
Topo da artéria basilar	Cegueira bilateral Amnésia
Artéria basilar	Hemiparesia contralateral, perda sensorial Sinais bulbares ou cerebelares ipsilaterais
Artéria vertebral ou ACPI	Perda ipsilateral da sensibilidade facial, ataxia, hemiparesia contralateral, perda sensorial
Artéria cerebelar superior	Ataxia de marcha, náuseas, tontura, cefaleia progredindo para hemiataxia ipsilateral, disartria, paresia do olhar, hemiparesia contralateral, sonolência

ACA = artéria cerebral anterior; ACI = artéria carótida interna; ACM = artéria cerebral média; ACP = artéria cerebral posterior; ACPI = artéria cerebelar posterior inferior.

Artéria Carótida Interna

A bifurcação da artéria carótida comum na origem da artéria carótida interna (ACI) é o local mais frequente para lesões ateroscleróticas da vasculatura cerebral. A oclusão da ACI em geral é clinicamente silenciosa se o polígono de Willis estiver completo. Costuma ser impossível distinguir a oclusão da ACI de dano semelhante à artéria cerebral média (ACM) com o exame clínico (a seguir). Como a artéria oftálmica se origina da ACI, os

AITs da ACI podem apresentar-se como cegueira monocular transitória (também chamada de *amaurose fugaz*). A estenose grave da ACI, se bilateral, pode causar hipoperfusão dos hemisférios cerebrais e sintomas nas zonas limítrofes entre os territórios vasculares da ACM e de outros grandes vasos (zona de fronteira vascular), especialmente se sobreposta a uma hipoperfusão generalizada secundária a uma hipotensão grave.

Artéria Cerebral Anterior

A oclusão isolada da artéria cerebral anterior (ACA), relativamente rara em comparação com os AVEs em outros grandes ramos do polígono de Willis, é responsável por cerca de 2% de todos os infartos cerebrais. Os principais sintomas associados à oclusão da ACA distalmente à artéria comunicante anterior são fraqueza do neurônio motor superior e déficits sensitivos corticais (negligência) no membro inferior contralateral. Outras manifestações de oclusão da ACA podem incluir incontinência urinária, depressão generalizada da atividade psicomotora (abulia) e afasia motora transcortical, manifestada como perda da fluência verbal com preservação da capacidade de repetir. Pode ocorrer oclusão bilateral pelo fato das origens das duas ACAs estarem separadas apenas por um curto prolongamento da artéria comunicante anterior, e há anomalias frequentes nas quais ambas as ACAs se originam de uma fonte em comum. O dano bilateral geralmente faz com que o paciente fique mudo, com graves distúrbios do humor e incontinência duradoura por lesão bilateral dos lobos frontais.

Artéria Cerebral Média

AVEs na distribuição da ACM são o tipo mais comum de AVC focal, causando aproximadamente dois terços de todos os infartos. A oclusão do tronco da ACM costuma causar infarto maciço e devastador de grande parte do hemisfério. Edema durante os primeiros 3 a 4 dias pode levar a um aumento acentuado da pressão intracraniana e herniação. O quadro clássico da oclusão do tronco da ACM é fraqueza e perda sensitiva na face e no membro superior (poupando relativamente o membro inferior) contralateral e hemianopsia homônima no lado da fraqueza; inicialmente, pode haver depressão da consciência e desvio do olhar para o lado da lesão. Há pouca chance de recuperação substancial. Nos destros, a oclusão da ACM esquerda produz afasia global, na qual o paciente não consegue entender a fala de outros nem produzir fala com sentido. No hemisfério não dominante ocorrem: negligência unilateral, anosognosia (falta de consciência sobre o déficit) e desorientação espacial.

A oclusão dos ramos da ACM produz síndromes parciais. Um êmbolo na ACM costuma alojar-se em uma de suas divisões principais. A oclusão da divisão superior pode causar extensos déficits sensitivomotores na face e no membro superior contralateral sem comprometimento inicial do alerta. Mais tarde, uma parte da função neurológica pode se recuperar, e a afasia pode diminuir. Os AVEs da divisão inferior no hemisfério dominante caracteristicamente produzem afasia de recepção ou do tipo Wernicke (grave perda da compreensão da fala com preservação da linguagem falada e

escrita). A lesão de qualquer dos hemisférios pode causar perda contralateral da estímulos sensoriais integrados, como a percepção de formas (estereognosia). A oclusão de ramos mais distais ocasiona menos dano clínico.

Artéria Cerebral Posterior

Em cerca de 75% das pessoas, ambas as artérias cerebrais posteriores (ACPs) se originam na artéria basilar; na maioria das outras, uma ACP se origina na artéria basilar, e a outra se origina nas ACIs. Em poucos indivíduos, ambas as APCs se originam das ACIs. Como consequência, as síndromes associadas à oclusão da ACP são altamente variáveis. Os AVEs dos ramos perfurantes causam mais frequentemente hemianestesia contralateral completa com perda de toda a sensibilidade e hemianopsia completa naquele lado. A visão macular (central) pode ficar poupada devido à irrigação contralateral pela ACM. Pode ocorrer dificuldade para ler (dislexia) e realizar cálculos (discalculia). A recuperação costuma ser boa, mas a hipoestesia inicial pode ser substituída por parestesias ou dor lancinante; esta síndrome de Dejerine-Roussy é causada por dano ao tálamo. O envolvimento do núcleo subtalâmico pode produzir hemibalismo, com movimentos de arremesso dos membros em um lado do corpo. As oclusões de ramos distais da ACP causam síndromes parciais; a oclusão do ramo terminal pode produzir vários déficits incompletos do campo visual, embora a perda seja caracteristicamente congruente (superponível) em ambos os campos visuais.

Artérias Vertebral e Basilar

A característica da oclusão da irrigação do tronco cerebral são "síndromes cruzadas" (*i. e.*, perda contralateral da força e sintomas sensitivos contralaterais e ipsilaterais selecionados abaixo do nível da lesão mais déficits motores e sensitivos ipsilaterais localizados no nível da lesão). A síndrome de Weber é causada por uma lesão mesencefálica que produz paralisia ipsilateral do terceiro nervo craniano, decorrente da lesão do nervo oculomotor, mais paresia contralateral.

As artérias vertebrais são a irrigação principal para o bulbo. A artéria cerebelar posteroinferior geralmente é um ramo da artéria vertebral. As consequências da oclusão de uma artéria cerebelar posteroinferior são variáveis, mas se produz classicamente o infarto bulbar lateral (síndrome de Wallenberg). Em cerca de 80% dos casos, uma oclusão da artéria vertebral causa a síndrome bulbar lateral, que consiste em vertigem, náuseas, vômitos, nistagmo, ataxia ipsilateral (do tipo cerebelar) e síndrome de Horner ipsilateral (ptose, miose e diminuição da sudorese). A síndrome também inclui uma perda ipsilateral de dor facial e sensibilidade térmica e uma perda contralateral destas modalidades sensitivas no tronco e nos membros. As síndromes parciais são a regra; uma síndrome bulbar lateral completa é rara e, portanto, costuma ser mal diagnosticada.

A artéria basilar irriga a maior parte do tronco cerebral, e sua oclusão produz uma variedade de síndromes. A obstrução do tronco habitualmente é fatal porque as vias motoras e sensitivas principais entre os hemisférios cerebrais e o restante do corpo são compactas e trafegam pelo tronco cerebral. Os achados de oclusão da artéria basilar

consistem em uma combinação de sinais motores de trato longo e sensoriais bilaterais, disfunção cerebelar e anomalias de nervos cranianos: paralisia ou fraqueza de todas as extremidades e músculos bulbares, visão comprometida com diversos defeitos no campo visual, ataxia cerebelar bilateral e uma variedade de distúrbios sensoriais que variam de normal a anestesia total. Pode ocorrer coma ou os pacientes podem desenvolver a síndrome do cativeiro, na qual a consciência é preservada, mas as vítimas não são capazes de movimentar nada voluntariamente, exceto os olhos ou as pálpebras. É possível comunicar-se com estes pacientes e eles demonstrarem estado mental normal por códigos envolvendo os movimentos oculares.

A oclusão de ramos variados da artéria basilar produz grande variedade de síndromes. Como as vias estão proximamente dispostas no tronco cerebral, até mesmo pequenos volumes de infarto podem causar déficits motores e sensitivos substanciais. Os achados característicos são as síndromes cruzadas com dissociação motora e sensitiva, a menos que os achados sejam bilaterais. Ocasionalmente é difícil distinguir isquemia vertebrobasilar leve das causas comuns de tonturas (Caps. 50 e 62), mas a isquemia raramente é causa de vertigem isolada na ausência de outros sinais ou sintomas do tronco cerebral.

Diagnóstico

A história dá indícios iniciais quanto ao local e à gravidade de um AVE, e o exame físico ajuda a elaborar uma hipótese quanto à localização da lesão. Com base nestas informações, os exames complementares definitivos podem prosseguir eficientemente.

História

O acidente vascular encefálico em geral se inicia em um momento claramente identificável. O aspecto mais importante da história, que deve ser obtido do paciente ou dos observadores acompanhantes, se houver suspeita de AVE, é o momento do início dos sintomas. Se as anormalidades tiverem iniciado nas 3 horas precedentes, o paciente deverá ser tratado como emergência aguda, podendo estar indicada terapia trombolítica. Os pacientes podem estar confusos, ansiosos ou afásicos e não se lembrar da duração dos sintomas. Pode ser necessário tentar associar o início dos sintomas a eventos que o paciente ou os acompanhantes possam identificar com precisão. O paciente acordou com sintomas? Neste caso os sintomas devem ser presumidos, considerando o tratamento agudo, como tendo sido iniciado no momento em que o paciente foi visto em seu estado pré-mórbido pela última vez — geralmente no momento de ir dormir. O paciente estava assistindo à televisão e, se assim tiver sido, que programa estava passando? Deve-se até consultar um guia de programação para designar um tempo de início. Foi chamada uma ambulância e, caso tenha ocorrido assim, a que horas o paciente foi examinado pela primeira vez pelos paramédicos? Estas informações geralmente estão disponíveis nos registros da ambulância.

Os AITs podem não ser distinguíveis de um AVE durante as fases iniciais, mas os AITs geralmente se resolvem na primeira hora ou nas primeiras 2 horas. Em pacientes com hemorragia intracerebral ocorre, mais frequentemente, progressão rápida dos déficits ou

a presença de cefaleia (Capítulo 415). Embora a hemorragia intracerebral seja responsável por apenas cerca de 15% dos AVE, as hemorragias geralmente produzem sintomas mais graves que não podem ser subestimados. Comparativamente, os pacientes com pequenos AVEs ou sintomas predominantemente sensitivos costumam apresentar um estado de negação e só comparecem ao atendimento médico muito tempo após a oclusão do vaso. Como os AVEs isquêmicos são quase sempre indolores, não acordam os pacientes do sono e, muitas vezes, são descobertos na hora em que o paciente normalmente acorda pela manhã. Há uma certa variação durante o dia para o início do AVE, havendo um pico no final da manhã.

Exame Físico

O exame neurológico (Capítulo 403) é um método custo-efetivo para se iniciar uma avaliação diagnóstica e costuma ajudar a localizar o ponto da lesão. O exame cardiovascular (Capítulo 50) deve enfocar a medida da pressão arterial, incluindo a medida em ambos os membros superiores, para avaliar a possibilidade de dissecção aórtica (Capítulo 78) ou anormalidades vasculares que resultem na redução do fluxo sanguíneo para o cérebro quando os membros superiores forem exercitados (roubo da subclávia). O maior fator de risco para AVE é a hipertensão preexistente. Em muitos pacientes, no entanto, desenvolve-se hipertensão transitória como consequência imediata de um AVE, de modo que é importante determinar se o paciente já apresentava hipertensão sustentada (Capítulo 67). Pressão arterial extremamente elevada no momento da apresentação pode levar à insuficiência cardíaca que requeira tratamento urgente. Se a hipertensão for uma manifestação transitória do AVE agudo, a redução agressiva poderá causar hipotensão e aumentar o volume do infarto. O pulso pode revelar arritmias, como a fibrilação atrial, que podem causar embolia cerebral. Os sopros cardíacos são sugestivos de lesões valvulares (Capítulo 75) que, em alguns casos, ocasionam embolia cerebral. Sopros das artérias carótidas podem ser produzidos por doença aterosclerótica, a qual está associada a AVCs embólicos e trombóticos. É possível que a evidência de doença vascular periférica (Capítulo 79) seja um reflexo de aterosclerose generalizada.

A visualização oftalmoscópica de êmbolos retinianos de colesterol ou fibrino-plaquetários sugere doença aterosclerótica mais proximal. O exame dos vasos da retina também pode revelar sinais de hipertensão crônica ou diabetes (cruzamentos arteriovenosos patológicos ou hemorragias retinianas; Capítulo 431).

O exame neurológico em geral indica a localização e o tamanho do AVE. Se o nível de consciência do paciente estiver rebaixado, sugerem-se lesões cerebrais bilaterais ou lesão do tronco cerebral. Múltiplos AVEs menores podem levar à demência. A fala comumente é afetada, com padrões afásicos variados sugerindo o local da lesão. Os testes de força, sensibilidade e os reflexos profundos dão informações sobre os padrões dos déficits e sugerem o local da lesão vascular. A estimulação plantar (sinal de Babinski), achado clássico na lesão dos tratos longos, indica lesão do neurônio motor superior causada pelo AVE. No entanto, durante as primeiras fases de um grande AVE, os reflexos podem estar hipoativos, e não hiperativos.

Exames Complementares

Testes Hematológicos

É essencial um hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, para pesquisar policitemia (Capítulo 169), trombocitose, endocardite bacteriana (Capítulo 76) e anemia grave. A velocidade de hemossedimentação também é um teste de triagem útil, porque pode estar elevada em pacientes com estados hipercoaguláveis (Capítulo 179) e se eleva acentuadamente em pacientes com arterite de células gigantes (Capítulo 279). A glicemia deve ser verificada porque hiperglicemia e hipoglicemia podem produzir déficits neurológicos focais e globais, algumas vezes simulando AVE. O diabetes (Capítulo 236) aumenta o risco de AVE, que pode ser o sintoma de apresentação do diabetes. O tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial devem ser medidos em pacientes que possam ter sido anticoagulados antes do início do AVE para determinar se estavam tomando suas medicações ou se estão excessivamente anticoagulados.

Embora a hiperlipidemia moderada não seja um fator de risco comprovado, níveis de lipídios extremamente altos se associam fortemente a AVEs. Os anticorpos antifosfolipídios estão elevados em alguns pacientes com doenças imunorrelacionadas. As dosagens de proteína C, de proteína S, de antitrombina III, da viscosidade do sangue e da função plaquetária (Capítulo 179) e testes para homocisteinúria, doenças vasculares do colágeno (Capítulo 264), amiloidose (Capítulo 194) e sífilis (Capítulo 327) devem ser realizados em casos selecionados.

Testes Cardiovasculares

Os pacientes com infarto agudo do miocárdio ou com arritmia atrial nova ou crônica podem ter sofrido um AVE embólico. Devem ser pedidos eletrocardiograma-padrão e um segmento longo de uma derivação para avaliação do ritmo na admissão, para determinar se estão presentes isquemia aguda do miocárdio ou arritmias. A ecocardiografia está indicada com urgência apenas nos pacientes com antecedentes de doença cardíaca e eletrocardiograma anormal; se não for definida alguma causa para AVE, contudo, particularmente se o paciente for relativamente jovem, em geral está indicado um ecocardiograma.

Imagens Cerebrais não Invasivas

As imagens cerebrais (Capítulo 403), essenciais para identificar as causas de disfunção neurológica focal, geralmente podem distinguir o AVE isquêmico de outras doenças. Os distúrbios mais importantes que se diferenciam de AVE isquêmico agudo são a hemorragia intracerebral (Capítulo 415), a hemorragia subaracnóidea (Capítulo 415) e os tumores cerebrais (Capítulo 195).

A TC é o estudo por imagem-padrão inicial (Fig. 414-1). A imagem sem contraste em geral detecta hemorragia intracerebral. Sinais indicando hipodensidade tecidual, particularmente na região do cérebro condizente com os déficits neurológicos, e a perda da distinção entre substância cinzenta e branca são frequentemente observados 3 a 24 horas depois do início do AVE. Não obstante, estes achados podem não predizer o

tamanho do infarto, e a TC sem contraste pode ser normal por 3 a 24 horas depois de um AVE isquêmico. A hipodensidade tipicamente se torna cada vez mais aparente nas primeiras 3 a 24 horas e geralmente é detectada com facilidade após 24 horas nos grandes infartos. Pequenos AVEs isquêmicos no tronco cerebral podem produzir grande disfunção neurológica e nem sempre são detectados pela TC. A TC contrastada quase nunca melhora a detecção de AVE agudo, mas pode distinguir lesões isquêmicas de alguns tipos de neoplasia.

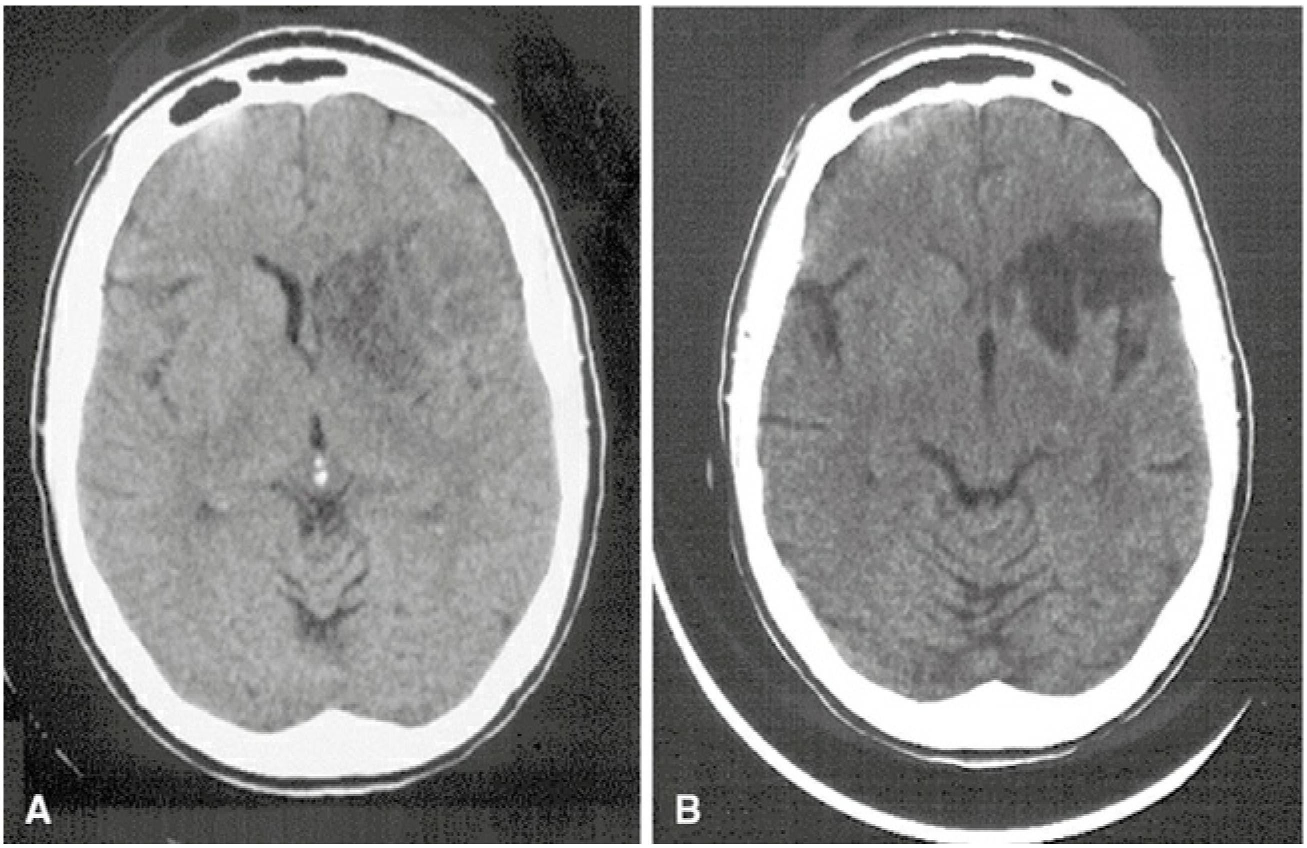

FIGURA 414-1 Imagem por tomografia computadorizada. **A**, Uma tomografia computadorizada (TC) de um paciente com um infarto cerebral do hemisfério esquerdo 6 a 24 horas após o início dos sintomas mostra uma área hipodensa na região dos gânglios da base e compressão do corno frontal do ventrículo lateral. **B**, Uma tomografia computadorizada mostra o infarto crônico 1 ano mais tarde; são visíveis a atrofia e a perda de volume tecidual. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

A TC atualmente é o único método por imagem útil para decidir se a terapia trombolítica deve ser administrada ou não. A detecção de hemorragia em áreas de infarto é importante porque impossibilita a terapia trombolítica. Pequenas hemorragias podem ser detectadas por TC durante as primeiras horas, mas podem não ter importância clínica. As hemorragias se tornam mais evidentes com o passar do tempo, aparecendo em exames repetidos horas a semanas após o infarto. Não se sabe se este aparente aumento na detecção da hemorragia se deve a um aumento progressivo no tamanho da hemorragia inicial ou a alterações no sangue extravasado.

A RM é mais sensível do que a TC para detectar isquemia precoce (Fig. 414-2). As sequências de RM podem identificar anormalidades do tecido ou do fluxo sanguíneo em minutos depois do início da isquemia (Fig. 414-3). Estes indicadores precoces de lesão

tecidual são qualitativos e ainda não demonstraram que são capazes de predizer o volume final da lesão ou se o dano ao tecido é irreversível. A RM não pode ser utilizada nos pacientes que tenham materiais ferromagnéticos em seu corpo, é quase impossível usá-la nos pacientes em estado crítico e torna os pacientes inacessíveis por vários minutos. Nenhuma das sequências de RM distingue com sucesso a isquemia da hemorragia, especialmente durante as fases iniciais da lesão, quando as decisões sobre a administração de trombolítico são necessárias. A TC continua sendo o procedimento por imagem de escolha para o tratamento agudo de pacientes.

FIGURA 414-2 Imagem por ressonância magnética mostrando alterações isquêmicas iniciais obtidas 6 horas após o início de fraqueza do lado direito em um paciente com uma artéria carótida interna esquerda ocluída. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

FIGURA 414-3 Imagem por ressonância magnética (RM) mostrando as possíveis vantagens de imagem ponderada em difusão (DWI) em relação à RM convencional em momentos iniciais após a oclusão vascular.
Parte superior, RM convencionais ponderada em T2 4 horas após o início dos sintomas que parece normal. *Meio,* Ao mesmo tempo, uma DWI mostra anormalidades no hemisfério esquerdo. *Parte inferior,* A repetição da RM ponderada em T2 1 mês mais tarde mostrou um infarto no mesmo local que a DWI inicial. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

Punção Lombar

A punção lombar já não é realizada de forma rotineira na avaliação do paciente com AVE, porque a TC detecta hemorragia intracerebral mais confiavelmente (Capítulo 403). A TC, em geral, pode identificar sangue no espaço subaracnóideo, embora a punção lombar seja mais sensível para esta finalidade e possa dar alguma indicação com relação ao período em que o sangramento ocorreu (Capítulo 415). Depois da hemorragia subaracnóidea, as hemácias hemolisam. Quando a hemoglobina é metabolizada, o líquido cefalorraquidiano se torna xantocrômico. É necessária punção lombar para determinar se um paciente tem neurossífilis (Capítulo 327), embora os testes de triagem no sangue devam ser conduzidos primeiro. A punção lombar ocasionalmente também está indicada se houver preocupação de que um paciente possa ter meningite bacteriana (Capítulo 437).

Exame Vascular Cerebral não Invasivo

A ultrassonografia proporciona uma estimativa do diâmetro luminal e da direção e velocidade do fluxo sanguíneo. A ultrassonografia em modo B, que produz imagens em tempo real dos vasos carotídeos, e o Doppler de pulso dependente da faixa de frequência, que é orientado visualmente pela imagem em modo B, podem detectar aumento da velocidade sanguínea através de um lúmen vascular estenótico. A combinação da localização do sinal de frequência Doppler e a imagem em modo B proporciona um método não invasivo para analisar as condições da circulação extracraniana. As limitações da técnica incluem (1) acesso apenas à porção da circulação carotídea que se situa entre as clavículas e a mandíbula (em aproximadamente 10% dos pacientes, a bifurcação da carótida se situa acima do ângulo da mandíbula, tornando a ultrassonografia difícil ou impossível); (2) absorção das ondas sonoras por cálcio no interior de uma placa mural; e um processo que pode “sombrear” e obscurecer uma placa na parede de um vaso distal; e (3) ecoluscência de trombos agudos, que podem ser indistinguíveis do sangue em fluxo. A direção e a velocidade do fluxo sanguíneo nos vasos intracranianos originados no polígono de Willis podem ser examinadas com Doppler transcraniano pulsado de baixa frequência. Embora estes métodos sejam técnicas de triagem úteis e essencialmente sem risco para o paciente, o padrão-ouro para definir as condições da vasculatura cerebral continua a ser a angiografia cerebral. Além do mais, a técnica de ultrassonografia é criticamente dependente do treino e da habilidade do técnico; há considerável variação entre diferentes laboratórios, e o clínico deve confirmar achados novos ou suspeitos com exames repetidos ou outros testes.

Angiotomografia e angiografia por ressonância magnética (aRM) podem visualizar os vasos cerebrais maiores e detectar anormalidades, como estenoses, aneurismas ou malformações arteriovenosas. Contudo estes métodos não têm sensibilidade para pequenas lesões, e o grau de estenose tende a ser exagerado.

Angiografia Cerebral

A angiografia cerebral fica reservada para pacientes com suspeita de uma lesão cirurgicamente corrigível. No início os vasos arteriais são exibidos, e as imagens tardias podem salientar o sistema venoso. Os pacientes em geral são anticoagulados durante o procedimento. As imagens dão resolução de alta qualidade dos vasos, mas não fornecem informações quantitativas sobre o fluxo sanguíneo. Este método é o único que demonstrou ser comprovadamente útil para selecionar pacientes que possam se beneficiar da endarterectomia carotídea.

A própria angiografia, particularmente nos pacientes com vasculatura anormal, pode causar AVE e resultar em déficits neurológicos permanentes ou morte. A taxa de lesão varia em diferentes pesquisas, mas fica em torno de 0,5% nos bons serviços. A angiografia requer exposição à radiação ionizante, pode associar-se a reações adversas ao contraste e causa uma sobrecarga hídrica que pode descompensar pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Outras Técnicas

A tomografia computadorizada com emissão de fóton único fornece apenas taxas

qualitativas do fluxo sanguíneo. A tomografia por emissão de pósitrons mede quantitativamente o fluxo sanguíneo ou o metabolismo do cérebro. Estão em desenvolvimento métodos com TC e RM para medir o fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebrais. Contudo, nenhuma destas técnicas demonstrou, ainda, ser útil para a conduta em pacientes com AVE (Capítulo 403).

Diagnóstico Diferencial

A apresentação característica do AVE isquêmico é o início indolor e abrupto de um déficit neurológico. Perde-se a irrigação na distribuição de um vaso terminal, e a perda de função começa em segundos. O cérebro não tem receptores para dor em seu parênquima, de modo que os sintomas são indolores, a menos que a dura-máter, que tem fibras dolorosas, seja distendida ou irritada. Um tipo de AVE que pode evoluir lentamente é o hematoma subdural (Capítulo 415), que pode ser distinguível do AVE isquêmico porque um hematoma produz déficits mais lentamente. Sinais e sintomas focais de tumores (Capítulo 195) de variados tipos evoluem tipicamente durante semanas ou mais, exceto em casos incomuns, nos quais um tumor causa erosão em um vaso, fazendo com que sangre, ou o esmaga até causar infarto. Os AITs inicialmente não podem ser distinguidos dos AVEs, mas em geral se resolvem dentro das primeiras 2 horas.

Outros distúrbios neurológicos podem se apresentar com um início abrupto de anormalidades neurológicas. A enxaqueca (Capítulo 405) com ou sem aura pode simular AVE ou AIT devido a uma hemiparesia ou a outros déficits focais associados. A enxaqueca é, primariamente, uma cefaleia unilateral, latejante e sensivelmente incômoda que, algumas vezes, tem aura (sintomas que precedem a cefaleia) de escotomas cintilantes (luzes que piscam). A enxaqueca complicada (acompanhada por déficits focais) pode raramente evoluir para um verdadeiro AVE isquêmico, provavelmente devido à diminuição do fluxo sanguíneo que costuma acompanhar a cefaleia.

Crises convulsivas (Capítulo 410) podem ser confundidas com AITs. Muitas crises produzem atividade motora tônica (mantida) ou clônica (movimentos rápidos) ou fenômenos sensitivos positivos. AVEs e AITs produzem paresia e hipoestesia sem atividade motora involuntária. As crises convulsivas, algumas vezes, podem produzir estes sintomas negativos, particularmente no estado pós-ictal depois de crises não observadas. O paciente, em geral, retorna ao estado pré-mórbido depois de uma crise. Observações seriadas habitualmente permitem a diferenciação entre AVE e crise convulsiva, mas pode ser difícil fazer uma diferenciação preliminar, e exames complementares, particularmente um eletroencefalograma, podem ser necessários. Em alguns pacientes com AVE, especialmente nas embolias, ocorre uma crise convulsiva no início do AVE.

Hiperglicemia e hipoglicemia podem causar déficits neurológicos focais. A maioria dos pacientes tem histórico de diabetes, e a anormalidade da glicose é substancial no momento dos déficits neurológicos focais.

O AVE hemorrágico (Capítulo 415) em geral não pode ser distinguido definitivamente do AVE isquêmico com base na história ou no exame clínico. As hemorragias primárias costumam ser graves de início e podem apresentar-se com cefaleia e déficits de evolução

rápida. Os AVEs isquêmicos normalmente são indolores e se apresentam como déficit fixo ou com início vacilante, seguido por flutuações de pioras e melhoras. Contudo, pod e ocorrer cefaleia em muitos AVEs isquêmicos, e o único modo de distinguir infarto de hemorragia definitivamente é por TC.

A anóxia global por um breve período causa síncope sem sequelas permanentes. A isquemia difusa prolongada, pelo contrário, pode ter consequências arrasadoras. As causas mais comuns são assistolia cardíaca ou outras formas refratárias de insuficiência cardiorrespiratória. A dissecção aórtica (Capítulo 78), hipoxia global ou envenenamento por monóxido de carbono (Capítulo 94) pode causar quadro semelhante. Clinicamente, estes distúrbios resultam em perda da consciência. Se a isquemia persiste por mais de 4 a 5 minutos, os pacientes costumam ficar em coma, algumas vezes evoluindo para estado vegetativo, no qual as funções do tronco cerebral são preservadas, mas o paciente não tem função cortical superior (Capítulo 411). Se os pacientes não readquirem a consciência em 2 ou 3 dias, o prognóstico de retorno a uma função independente é pobre. Esforços imediatos e agressivos para restaurar a função cardiovascular são o mais importante. Estudos clínicos mostraram que a hipotermia induzida em minutos a horas melhora o prognóstico em adultos que permanecem em estado comatoso depois da reanimação inicial a partir de uma parada cardíaca por fibrilação ventricular ocorrida fora do ambiente hospitalar.[1].

Nos pacientes jovens, a hipoxia causada por um quase-afogamento em água fria pode resultar em resistência ao dano isquêmico prolongado. A hipotermia terapêutica ainda não comprovou ser útil em adultos com AVE.

Tratamento Rx

AVE Agudo

A terapia trombolítica é o único método seguro e eficaz para controle agudo do AVE isquêmico de causa típica (ou seja, aterosclerótico e embólico). As meta-análises dão respaldo sobre a eficácia e a segurança da trombólise se os pacientes forem tratados até 4,5 horas depois do início dos sintomas,[2,3] com cerca de um terço de aumento na probabilidade de ocorrência de um prognóstico neurológico favorável, diretamente atribuível ao fármaco, apesar do risco mínimo de hemorragia. Os obstáculos para tratamento trombolítico incluem a necessidade de reestruturar e implementar sistemas de assistência ao AVE agudo, demora dos pacientes em chegar aos serviços médicos e experiência insuficiente no uso de trombólise por muitos médicos. As abordagens através de telemedicina, pelo qual os médicos podem se comunicar através de áudio, vídeo e imagem digital, com consultores em instituições de referência, podem melhorar o uso baseado em evidências da terapia trombolítica aguda.[4]

A terapia recomendada com o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) por via intravenosa requer adesão aos critérios, relativamente rígidos, de elegibilidade (Tabela 414-2 e Fig. 414-4). A terapia deve ser iniciada em até 4,5 horas após o começo do AVE. Antes que se inicie o tratamento, uma TC sem contraste deve ser pedida para

excluir os pacientes com hemorragia intracraniana. Os limites da pressão arterial são, no máximo, uma sistólica de 185 mmHg ou uma diastólica de 110 mm. Se a pressão arterial exceder estes limites, esta deve ser reduzida com um medicamento anti-hipertensivo, tal como o labetalol, antes de se iniciar o t-PA. Além disso, os pacientes que passaram por uma grande cirurgia ou trauma grave nas duas semanas anteriores ou apresentam evidência de sangramento gastrointestinal não devem ser tratados. A dose de t-PA intravenoso recomendada é de 0,9 mg/kg até um máximo de 90 mg, administrados 10% como *bolus* inicial e o restante durante 60 minutos.

Tabela 414-2

Terapia com ativador de plasminogênio tecidual para ave isquêmico agudo

Terapia com ativador de plasminogênio tecidual
Manifestação clínica - déficits neurológicos focais
Seleção dos pacientes
A terapia deve ser iniciada em 4,5 h do início dos sintomas do AVE isquêmico agudo
Uma TC basal deve ser obtida antes do início da terapia
Contraindicações
Evidência de hemorragia intracraniana na avaliação pré-tratamento
Suspeita de hemorragia subaracnóidea
Cirurgia intracraniana, traumatismo craniano grave, ou acidente vascular encefálico prévio recente
Histórico de hemorragia intracraniana
Hipertensão não controlada no momento do tratamento—≥185 mmHg (sistólica) ou 110 diastólica—que não pode ser reduzida com a terapia anti-hipertensiva aguda
Crise convulsiva no início do AVE
Sangramento interno ativo
Neoplasia intracraniana, MAV ou aneurisma
Diátese hemorrágica conhecida, incluindo, mas não se limitando a
Anticoagulação oral com um tempo de protrombina >15 s
Administração de heparina em 48 h anteriores e um tempo de tromboplastina parcial ativada elevado na avaliação inicial
Contagem de plaquetas <100.000/mm^3
Advertências
Pacientes com um déficit neurológico grave (Escala de AVC NIH > 22) na avaliação inicial tem um risco elevado de HIC
Pacientes com sinais iniciais de infarto extenso na TC (edema ou efeito de massa) provavelmente estão com mais de 3 h desde a oclusão do vaso
Informações de dosagem para AVE isquêmico agudo
0,9 mg/kg para uma dose máxima de ≤90 mg
10% da dose total administrada como um *bolus* por via intravenosa durante um período de 1 min
90% do restante infundido continuamente ao longo de um período de 60 min
Acompanhamento
Monitorar os sinais vitais e o estado neurológico
Manter a pressão arterial em ≤185/≤110 mmHg
Sem terapia anticoagulante ou antiplaquetária por 24 h

MAV = malformação arteriovenosa; TC = tomografia computadorizada; HIC = hemorragia intracraniana; NIH = Institutos Nacionais de Saúde.

Modificado da bula para Activase, Genentech, Inc., South San Francisco, Calif.

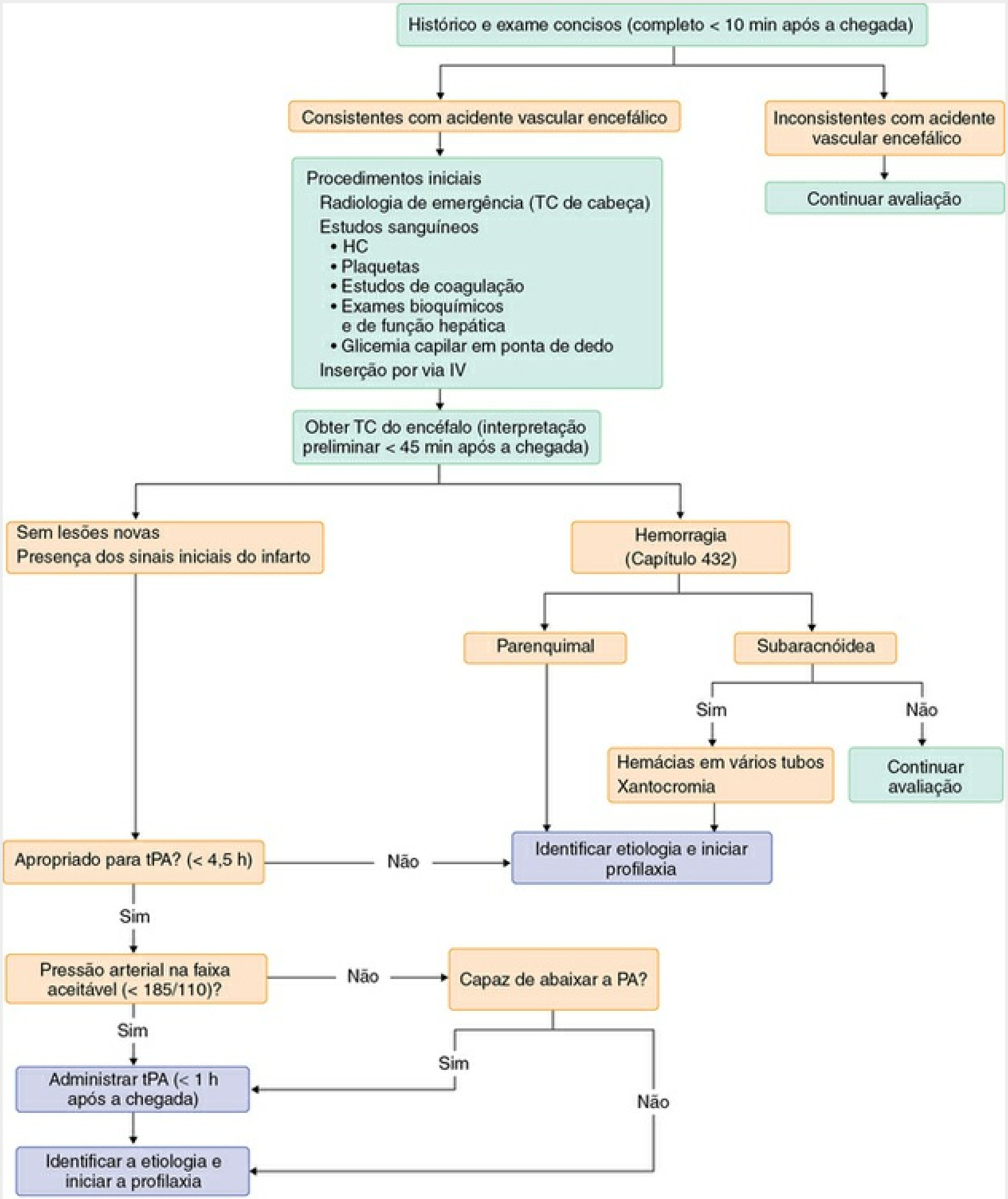

FIGURA 414-4 Algoritmo para a avaliação de emergência de um paciente com suspeita de acidente vascular encefálico.
PA = pressão arterial; Hb/Ht = hemograma e hematócrito; TC = tomografía computadorizada; GV = eritrócitos; tPA = ativador de plasminogênio tecidual.

O tratamento deve começar assim que possível, e até os pacientes com AVEs leves ou com déficits em rápida melhora provavelmente merecem tratamento. Os pacientes com AVEs graves, o que é evidenciado por grandes déficits clínicos ou sinais iniciais de um grande infarto na TC, não se saem bem, independentemente de serem tratados ou não. Atualmente, não se recomenda tratamento entre 3 a 6 horas depois do início de AVE isquêmico, embora um estudo com pró-uroquinase intra-arterial dada 3 a 6 horas depois do início do AVE isquêmico tenha mostrado benefício com a terapia. A estreptoquinase não traz benefício. O t-PA intra-arterial tem sido usado para pacientes

que não são candidatos ao t-PA intravenoso, mas não há estudos controlados sobre esta forma de tratamento.

A anticoagulação aguda com formas variadas de heparina ou varfarina, não é benéfica em pacientes com AVE isquêmico. Os pacientes com AVE em evolução, nos quais os déficits aumentam no decorrer do primeiro dia depois do início do AVE, comumente recebem anticoagulantes, mas não há evidências fortes de que este tratamento seja eficaz. Os sinais vitais e as condições neurológicas devem ser monitorados. Depois de um AVE agudo ter se estabilizado e começar a melhorar, a hipertensão deve ser tratada.

Frequentemente a pressão sanguínea está transitoriamente elevada nas horas iniciais após um AVE e não deve ser rapidamente reduzida, exceto como um preparo para o tratamento com t-PA (ver anteriormente). Muitos pacientes com acidente vascular encefálico apresentam pressões arteriais acentuadamente elevadas, mesmo na ausência de uma história de hipertensão. Até que vários estudos em andamento sejam concluídos, uma meta razoável de pressão arterial na fase aguda é uma PA sistólica abaixo de 180 mmHg em pacientes que apresentam uma hemorragia intracerebral ou são elegíveis para trombólise (<220 mmHg em outras situações) seguida de uma meta de 160/100 mmHg após 24 horas.

Se um paciente tiver um infarto agudo do miocárdio, o tratamento preferido é a angioplastia primária (Capítulo 74). Não há certeza sobre a dose de t-PA que deve ser administrada se um paciente tiver simultaneamente AVE e infarto do miocárdio. Se um paciente for candidato à revascularização cirúrgica do miocárdio e for verificada estenose carotídea cirurgicamente corrigível, o procedimento mais urgente deverá ser realizado primeiro.

Há aumento do risco de embolia pulmonar e trombose venosa profunda em pacientes com AVE isquêmico, particularmente naqueles com déficits neurológicos que produzam imobilidade. Nestes pacientes, recomenda-se a heparina subcutânea profilática em dose baixa ou as heparinas com baixo peso molecular (Capítulo 37), a menos que haja outras contraindicações à anticoagulação. O uso de meias elásticas de compressão gradual não reduz significativamente a trombose venosa profunda após o acidente vascular encefálico, mas resulta em efeitos colaterais cutâneos.[5]

Causas incomuns de AVE

Mixoma Atrial

Os mixomas atriais (Capítulo 60) são o tipo mais comum de tumor cardíaco primário, ocorrendo em cerca de 0,05% das autópsias de adultos jovens com AVEs isquêmicos ou AITs. Os sintomas constitucionais inespecíficos são frequentes, e menos da metade dos mixomas produz êmbolos. Quando estes tumores realmente produzem êmbolos, o período de perigo geralmente dura de dias a semanas. As metástases raramente podem causar aneurismas cerebrais. Outros tumores cardíacos primários e metastáticos podem embolizar tecido neoplásico ou trombo.

Vasculite

Vasculite (Caps. 274, 278 e 279) pode produzir isquemia cerebral focal ou multifocal por meio de inflamação e necrose de vasos extra ou intracranianos. A inflamação segmentar dos vasos cerebrais associa-se à isquemia cerebral agudamente no local de envolvimento.

A vasculite do sistema nervoso central (SNC) costuma apresentar-se como distúrbios cognitivos, cefaleia e crises convulsivas. Como a lesão vascular comumente é difusa, estas anormalidades neurológicas não focais ocorrem mais frequentemente com vasculite do que com distúrbios isquêmicos focais. O diagnóstico geralmente é difícil porque os sinais e sintomas costumam ser inespecíficos. O aspecto angiográfico de um estreitamento segmentar em forma de colar de rosário nos vasos cerebrais, quando presente, virtualmente dá o diagnóstico, mas os angiogramas cerebrais muitas vezes são normais em casos comprovados histologicamente. O diagnóstico definitivo requer demonstração de histopatologia inflamatória característica em material de biópsias leptomeníngeas ou corticais. Devido à natureza segmentar e altamente focal do processo inflamatório, a histopatologia pode não ser detectada na biópsia, apesar de uma angiografia positiva.

A vasculite primária do SNC, a doença de Behçet (Capítulo 278), a arterite de Takayasu (Caps. 78 e 278) e a arterite temporal (Capítulo 279) são notáveis por seu envolvimento infrequente do sistema nervoso periférico. Em contraste, vasculites de hipersensibilidade necrosantes sistêmicas produzem polineuropatias. A arterite primária do SNC (Capítulo 278), a arterite de células gigantes (Capítulo 279) e as vasculites associadas a certas infecções do SNC podem apresentar-se inicial ou unicamente como anormalidades neurológicas.

A arterite primária do SNC causa cefaleia e outros sintomas semelhantes aos de uma encefalopatia em indivíduos jovens ou de meia idade. A evolução geralmente é insidiosa e progressiva, mas pode haver melhoras e pioras por um período de vários meses. Alguns desses pacientes se apresentam com episódio semelhante a um AVE.

A arterite de células gigantes (Capítulo 279) pode afetar qualquer artéria de médio ou grande calibre no corpo. Quando está presente na vasculatura cerebral, é chamada de *arterite temporal* e se caracteriza por pan-arterite, incluindo proliferação da íntima, destruição da lâmina elástica interna e espessamento da média. A obstrução luminal é causada por edema, espessamento da íntima e trombose. Um infiltrado inflamatório proeminente consistindo em células mononucleares, células gigantes e eosinófilos com formação de granuloma, está presente com a doença ativa. A arterite de células gigantes é a angeíte causadora de AVE isquêmico mais comum. A arterite temporal afeta predominantemente pacientes com mais de 55 anos. Os sintomas incluem febre, mal-estar, perda de peso e cefaleia. Em muitos pacientes, podem coexistir sintomas constitucionais compatíveis com polimialgia reumática, incluindo rigidez matinal e dor na mandíbula, no pescoço e na face. A dor sobre as artérias temporais e uma velocidade de hemossedimentação acima de 50 mm/h estão frequentemente presentes. A biópsia da artéria temporal superficial dá o diagnóstico definitivo; contudo, devido à natureza segmentar da vasculite, devem ser examinados cortes seriados, caso contrário a histologia característica poderá não ser percebida. É importante estabelecer o diagnóstico porque o

início precoce do tratamento com corticosteroides (p. ex., prednisona, 60 mg/dia) pode diminuir o risco de cegueira isquêmica aguda ou AVE (Capítulo 279). Este tratamento pode ser iniciado pouco tempo antes de se realizar a biópsia.

A arterite de Takayasu, também chamada de *doença sem pulso* (Caps. 78 e 278), é um distúrbio inflamatório crônico e idiopático, primariamente de mulheres jovens. Afeta principalmente o arco aórtico, as grandes artérias braquiocefálicas e a aorta abdominal. Infiltrados mononucleares e proliferação fibrosa produzem estreitamento progressivo do lúmen desses vasos, causando redução do fluxo para as extremidades superiores e isquemia cerebral. Embora inicialmente diagnosticada em famílias japonesas, tem sido reconhecida em países ocidentais.

A displasia fibromuscular é uma vasculopatia segmentar de etiologia desconhecida (Caps.78 e 127). Sua frequência em grandes séries angiográficas é menor que 1%. É comum o envolvimento extracraniano bilateral da ACI, mas são raras as anormalidades da carótida intracraniana ou da artéria vertebrobasilar. A displasia da parede arterial pode envolver a íntima, a média ou a adventícia. Este distúrbio, que também pode afetar as artérias renais e estar associado a hipertensão, pode levar à formação de aneurisma e à dissecção arterial cervicocefálica. O diagnóstico é feito por angiografia cerebral. Existem poucas informações sobre o tratamento; angioplastia e colocação de *stent* para abrir o lúmen estreitado são procedimentos experimentais não comprovados.

Outros tipos de vasculite são causas incomuns de AVE. Estas doenças incluem a granulomatose de Wegener (Capítulo 278); a sarcoidose (Capítulo 95); as infecções bacterianas, fúngicas e virais; a sífilis meningovascular (Capítulo 327) e a angioendoteliomatose linfomatoide.

Hemoglobinopatias

Na anemia falciforme (Capítulo 166), ocorre falcização irreversível, levando a aumento da viscosidade do sangue, deposição microvascular de substâncias viscosas e infarto cerebral. A doença falciforme também causa hiperplasia de tecido fibroso e de células musculares da íntima vascular, levando à estenose e à oclusão de algumas artérias cerebrais médias e grandes.

As estimativas da incidência de AVE variam, mas, em geral, relata-se que são de 8% a 17% dos pacientes com hemoglobina SS e cerca de 2% dos indivíduos com hemoglobina AS. A média de idade do primeiro AVE é de cerca de 8 anos em pessoas com hemoglobina SS. Ocorre AVE isquêmico mais frequentemente em crianças. Nos adultos, são mais comuns os AVEs hemorrágicos.

Síndrome de hiperviscosidade

O fluxo sanguíneo cerebral diminui com o aumento da viscosidade sanguínea. A viscosidade sanguínea aumenta com a elevação dos níveis de hemácias e leucócitos, plaquetas e proteínas plasmáticas. Pode ocorrer uma síndrome de hiperviscosidade quando qualquer destes componentes do sangue aumenta acentuadamente e produz

disfunção neurológica focal ou multifocal, incluindo cefaleia, encefalopatia e crises convulsivas. As causas comuns de hiperviscosidade incluem policitemia vera (Capítulo 169) e paraproteinemias (Capítulo 193) causadas por macroglobulinemia ou mieloma múltiplo.

Distúrbios de Coagulação

Hereditários

As quatro proteínas circulantes que inibem a coagulação são a proteína C, a proteína S, a antitrombina III e o fator V (Caps. 81 e 179). As deficiências destas proteínas raramente causam AVEs arteriais, porém, mais frequentemente, causam trombose venosa. Deficiências das proteínas C e S são herdadas de maneira dominante. Os homozigotos desenvolvem graves anormalidades de coagulação ao nascimento, muitas vezes fatais, enquanto os heterozigotos podem não mostrar sinais de hipercoagulabilidade. Devido à penetrância incompleta, a ocorrência de trombose e AVE em adultos é extremamente rara; os testes para estas anormalidades devem ser realizados somente em casos incomuns. A antitrombina III é independente da vitamina K e é sintetizada no fígado. Deve-se suspeitar desta deficiência em pacientes jovens com antecedentes de trombose venosa profunda recorrente ou embolia pulmonar, especialmente se houver antecedentes familiares semelhantes. A herança é autossômica dominante com penetrância incompleta. O AVE arterial é raro.

Adquiridos

Câncer e gravidez, inclusive o período pós-parto, associam-se a estados hipercoaguláveis que predispõem a trombose arterial e venosa (Caps. 81, 179 e 187). Embora várias anormalidades de coagulação possam estar presentes, não foram elaborados testes para detectar pacientes com risco de AVE. Nenhum tratamento comprovou ser útil para AVEs associados a essas patologias.

Anticorpos Antifosfolipídios

A síndrome do anticorpo antifosfolipídios associa-se a infarto arterial e venoso, particularmente em adultos jovens (Capítulo 179). Não há relação clara entre os níveis destes anticorpos e o risco de AVE. Outras anormalidades de laboratório incluem tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, VDRL falso-positivo biológico, trombocitopenia e FAN positivo. Há associação com enxaqueca atípica, AIT e encefalopatia isquêmica. A razão para a relação entre os anticorpos e a trombose cerebral é desconhecida.

Causas de AVE Relacionadas com Fármacos

Inúmeros fármacos e drogas ilícitas se associam a AVE (Capítulo 33). Até mesmo o processo de administração do fármaco pode causar AVEs. O uso abusivo de drogas

intravenosas pode levar à septicemia e a doenças que causam AVE, como a endocardite bacteriana e os aneurismas micóticos. As partículas dos adulterantes podem ser aprisionadas pelas arteríolas pulmonares, causando arterite local e, mais tarde, *shunts* arteriovenosos que se pensa permitirem que microêmbolos cheguem ao cérebro. Também é possível a embolização paradoxal através de defeitos cardíacos estruturais ou malformações arteriovenosas.

Alguns dos fármacos que se associam a AVE são potentes vasoconstritores e podem iniciar vasoespasmo cerebral. Em outras circunstâncias, a vasculite cerebral está associada a respostas imunes ao fármaco primário ou hipersensibilidade aos adulterantes contaminantes.

Medicamentos comuns de venda livre para resfriados e descongestionantes nasais contendo aminas simpatomiméticas, como a efedrina, a fenilpropanolamina e a fenoxazolina, associam-se a AVE isquêmico, embora sejam mais comuns as hemorragias (Capítulo 415). Estes fármacos costumam ser usados em altas doses como supressores do apetite, e relatos de casos sugerem que as doses altas estejam especialmente relacionadas com AVEs, muitas vezes depois do primeiro uso desses produtos. Ervas populares tomadas como suplementos da dieta também podem incluir simpatomiméticos (p. ex., efedra, também conhecida *como ma huang*) que têm sido associados a AVE (Capítulo 38).

Dissecção de Artéria Cervical

A dissecção espontânea das artérias cervicais ou cerebrais é produzida por dissecção de sangue na região subintimal, com subsequente extensão longitudinal do hematoma intramural entre suas camadas por distâncias variáveis. A hemorragia na íntima pode causar estenose luminal e obstrução, enquanto hemorragia na média ou adventícia produz um pseudoaneurisma que pode se romper. A maioria das dissecções é espontânea, mas este processo também se associa a trauma, incluindo lesões em chicote e outras lesões de estiramento do pescoço, bem como manipulações cervicais quiropráticas. Alguns casos se associam a displasia fibromuscular e outros a uma variedade de patologias congênitas, incluindo as síndromes de Ehlers-Danlos e de Marfan (Capítulo 268) e esclerose tuberosa (Capítulo 426). O reconhecimento da dissecção algumas vezes é difícil, e o médico deve sondar com cautela lesões recentes do pescoço. A angiografia cerebral ocasionalmente pode mostrar um duplo lumen, embora seja mais comum um lúmen afilado, levando a uma obstrução. A RM focada no corte transversal vascular pode mostrar massa hiperintensa em forma de crescente adjacente a um vazio de fluxo. Alguns pacientes com esta patologia são tratados com trombólise ou anticoagulação e correção cirúrgica, mas nenhuma terapia demonstrou ser útil em ensaios randomizados.

Homocistinúria

A homocistinúria (Capítulo 216) se associa a vários distúrbios, incluindo luxação do cristalino, deformidades ósseas, retardo mental e aterosclerose acelerada das grandes e

médias artérias. Os AVEs Ccomumente ocorrem antes dos 20 anos. A detecção de homocistina na urina é o teste de escolha para diagnóstico. Os indivíduos com aumentos modestos dos níveis sanguíneos de homocistina também podem ter um aumento de risco para AVE. O tratamento com uma dieta pobre em metionina e suplementos de cisteína e piridoxina (vitamina B_6) pode diminuir o nível plasmático de metionina. A administração de folato também pode ser útil porque esta é necessária para a metilação da homocistina. O tratamento com vitaminas, entretanto, ainda não comprovou reduzir o risco de AVE em pacientes com homocistinúria.

Embolia Gordurosa

A embolia gordurosa (Capítulo 98) é principalmente uma complicação do trauma de ossos longos (Capítulo 112), da manipulação intramedular durante procedimentos ortopédicos, das contusões de partes moles e do trauma grave de grandes depósitos de gordura. Os AVEs ocorrem tipicamente vários dias depois do trauma. O quadro clínico de embolização cerebral depende dos locais afetados no cérebro. A embolização difusa pode produzir encefalopatia ou crises convulsivas, porém lesões mais discretas podem causar déficits neurológicos focais. É provável que a condição seja subdiagnosticada, clinicamente e na autópsia. As características periféricas que sugerem o diagnóstico incluem petéquias e êmbolos de gordura visíveis ao exame oftalmológico. As anormalidades laboratoriais incluem hipoxemia, anemia, lipúria e distúrbios da coagulação sanguínea. A radiografia de tórax comumente mostra infiltrados bilaterais algodonosos.

Embolia Gasosa

A embolia gasosa pode ocorrer com vários procedimentos cirúrgicos, particularmente com a cirurgia cardíaca e como complicação de procedimentos neurocirúrgicos realizados com o paciente na posição sentada. O trauma pode produzir pneumotórax, e o ar pode entrar na veia pulmonar e, subsequentemente, alojar-se no cérebro. Mergulhos prolongados e subida à superfície rápida demais podem fazer com que o ar no sangue deixe de ser solúvel e forme bolhas que podem ser bombeadas para a circulação cerebral (doença da descompressão). A embolia gasosa arterial pode causar distúrbios da função cortical, incluindo crises convulsivas ou déficits focais. Áreas segmentares de palidez podem ser observadas na língua, assim como o aspecto marmóreo da pele, e a embolia gasosa pode ser detectada no exame fundoscópico. Quando causado por descompressão rápida, o barotrauma é tratado em uma câmara de descompressão.

Moyamoya

A doença de Moyamoya é uma vasculopatia oclusiva não inflamatória crônica de etiologia desconhecida. É uma doença rara, mais comum entre os japoneses. Tem distribuição etária bimodal, com picos na primeira e quarta décadas. Os critérios para diagnóstico

incluem estenose ou oclusão envolvendo a bifurcação da ACI e partes proximais da ACA e ACM, presença de artérias colaterais incomuns em rede ("baforada de fumaça") originando-se no polígono de Willis, com ocorrência bilateral. Nos adultos, a manifestação clínica geralmente se faz através de hemorragias. Moyamoya é diagnosticado por angiografia cerebral. Nenhum tratamento comprovou ser eficaz.

Trombose de Seio Venoso Cerebral

A trombose de um seio venoso cerebral pode apresentar-se como cefaleia, déficits neurológicos focais, crises convulsivas, alteração do estado mental e papiledema. Com a obstrução do seio sagital superior, as veias que drenam para o seio a partir das superfícies superior e medial de ambas as convexidades cerebrais são comumente obstruídas; em seus primeiros estágios, a patologia pode resultar em paresia bilateral e alterações sensitivas nos membros inferiores. A presença de paresia bilateral nos membros inferiores deve alertar o clínico para a possibilidade de trombose de seio venoso. Ocorrem crises convulsivas mais frequentemente com oclusão venosa do que arterial. A forma mais perigosa de doença venosa origina-se quando o seio sagital superior é ocluído, mas a obstrução de um seio transverso ou de uma das grandes veias na convexidade cerebral também pode produzir grande dano. Estas oclusões venosas ocorrem mais comumente em associação com coagulopatias, muitas vezes no período puerperal, ou em pacientes com câncer disseminado. O seio transverso pode ser ocluído em consequência de infecções do ouvido interno, uma patologia chamada de *hidrocefalia otítica*.

O diagnóstico diferencial de obstrução venosa pode incluir um AVE arterial, mas a apresentação sugere mais frequentemente um processo difuso, como a encefalopatia por herpes simples ou meningite. O diagnóstico depende do reconhecimento do comprometimento do fluxo venoso, cuja suspeita pode vir após uma TC ou RM de rotina, sendo confirmado por uma angiografia por TC ou RM; a angiografia convencional raramente é necessária. A heparina não fracionada (Tabela 81-4, Capítulo 81), e talvez a heparina com baixo peso molecular, podem ser seguras e eficazes para trombose dos seios venosos cerebrais durante a fase aguda, mesmo na presença de infarto hemorrágico causado por trombose de seio. A anticoagulação oral com varfarina deve continuar por 3 a 6 meses com o alvo usual, o índice normalizado internacional, de 2,0 a 3,0.

Causas Genéticas Raras

Mais de 50 distúrbios genéticos apresentam acidente vascular encefálico como pelo menos uma de suas características, mas a prevalência dessas anormalidades é baixa, assim os acidentes vasculares encefálicos produzidos por anomalias monogenéticas são relativamente raros. A arteriopatia cerebral autossômica dominante com pequenos infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) é caracterizada pelos acidentes vasculares encefálicos recorrentes resultando em múltiplos infartos profundos e demência, sem os fatores de risco comuns para o acidente vascular encefálico. Ela possui

um padrão autossômico dominante de herança. A idade média de início é aproximadamente 40 anos e a demência ocorre em 10 a 15 anos. Enxaqueca com aura frequentemente precede os acidentes vasculares encefálicos por vários anos. O gene responsável no cromossomo 19 resulta em mutações da proteína do receptor Notch3. Na verdade, todas essas causas genéticas de acidente vascular encefálico requerem um tratamento sintomático. O diagnóstico pré-natal é possível nesses distúrbios.

A doença de Fabry (angioqueratoma corporal difuso) (Capítulo 215, Capítulo 223) é uma doença ligada ao cromossomo X que causa uma redução na atividade da enzima α-galactosidase A. Os pacientes têm doenças de pele, olhos e rins, bem como complicações neurológicas frequentes que emanam da oclusão vascular ou, raramente, de hemorragia intracerebral relacionada com o acúmulo de glicolipídios nas artérias de tamanho pequeno e médio. O gene codificador dessa enzima é localizado na região Xq22. A terapia de reposição enzimática é benéfica (Capítulo 215).

A neurofibromatose (Capítulo 426) está associada aos acidentes vasculares encefálicos como resultado da oclusão de artérias carótidas internas ou da parte proximal da circulação cerebral anterior. Histologicamente, as lesões arteriais consistem em hiperplasia da camada íntima com fragmentação e reduplicação da camada elástica. Aneurismas cerebrais também podem ocorrer. O diagnóstico da neurofibromatose tipo I é geralmente baseado nos achados clínicos. O *teste baseado no DNA* do *gene NF1* está disponível clinicamente, mas raramente é necessário para o diagnóstico.

A síndrome de Marfan (Capítulo 268), que é um distúrbio autossômico dominante do gene de fibrilina no cromossomo 15, afeta os sistemas esquelético, ocular, cardiovascular e nervoso central. A expressão é altamente variável e apenas um sistema pode estar envolvido. O envolvimento das grandes artérias, como a aorta e as artérias carótidas, é comum e pode causar a morte. O problema mais ameaçador à vida é a dissecção dessas artérias. Patologicamente, a doença se origina de fibrilina defeituosa, que é um componente importante do tecido conjuntivo.

Prevenção e tratamento de ave e de ataque isquêmico transitório

Prevenção Primária

Os fatores de risco para AVE caem em duas categorias gerais, os não modificáveis e os modificáveis (Tabela 414-3). Dentro do grupo dos modificáveis estão fatores de risco bem documentados e outros não. O controle da pressão arterial (Capítulo 66) é a estratégia de prevenção primária mais importante. É especialmente importante em pacientes com diabetes, nos quais o controle rígido da hipertensão com inibidores da enzima conversora de angiotensina substancialmente reduz a incidência de acidente vascular encefálico. As estatinas são recomendadas em pacientes que preenchem os critérios para tratar a hiperlipidemia (Capítulo 213), em quem reduzem o risco de acidente vascular encefálico proporcionalmente às reduções dos níveis de colesterol LDL.[6] As estatinas também reduzem o risco de AVE em pacientes com um nível

elevado de proteína C reativa, mesmo quando o nível de LDL é menor que 130 mg/dL.[7] A cessação do hábito de fumar (Capítulo 31) é recomendada na rotina, porém não existem estudos prospectivos randomizados para provar que a cessação do hábito de fumar reduz o risco de acidente vascular encefálico. A anticoagulação reduz acentuadamente o risco de acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial (Capítulo 64), e a transfusão sanguínea é o tratamento usual para prevenir esses acidentes em pacientes com anemia falciforme (Capítulo 166).

Tabela 414-3

Fatores de risco modificáveis bem documentados para AVE

FATOR	PREVALÊNCIA (%)	RISCO RELATIVO	REDUÇÃO DO RISCO COM TRATAMENTO
Hipertensão (por faixa etária)			38%
50 anos	20	4	
60 anos	30	3	
70 anos	40	2	
80 anos	55	1,4	
90 anos	60	1	
Tabagismo	25	1,8	50% em 1 ano, retorno ao basal após 5 anos
Diabetes	20	1,8-6	Redução do risco de AVE em pacientes diabéticos hipertensos com controle da pressão arterial Nenhum benefício demonstrado na redução do AVE com o controle glicêmico rigoroso
Estenose carotídea assintomática	2-8	2	50%
Hiperlipidemia			20-30% com estatinas em pacientes com doença coronariana conhecida
Adultos <35 anos	8-9	1,8	
Homens >55 anos	25	2,6	
Mulheres >65 anos	40		
Fibrilação atrial (não valvar)			68% de varfarina 21% de aspirina
50-59 anos	0,5	4	
60-69 anos	1,8	2,6	
70-79 anos	4,8	3,3	
80-89 anos	8,8	4,5	

Modificado de Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32:280-299.

Intervenções Profiláticas nas Carótidas

Em pacientes assintomáticos, a endarterectomia ipsilateral da carótida beneficia

pacientes que possuem uma redução de 60% ou mais no diâmetro da artéria sem ulceração, desde que a taxa de complicação perioperatória seja menor que 3%,[8] uma taxa que requer um cirurgião qualificado. A angioplastia das artérias carótidas e a colocação de *stent* não são tão eficazes quanto a endarterectomia operatória, principalmente devido ao seu maior risco de acidente vascular encefálico.[9]

Prevenção Secundária em Pacientes com AVE ou Ataque Isquêmico Transitório Prévio

Todas as reduções de fatores de risco recomendadas para a prevenção primária também são recomendadas para os pacientes que tiveram AvE ou AIT prévio e sem contraindicações. Além disso, devem ser considerados os tratamentos clínicos e cirúrgicos específicos.

Medicamentos

Ácido acetilsalicílico e outros antiplaquetários reduzem as chances de AVE não fatal em 31%, quando usados em pacientes com doença vascular conhecida (Capítulo 37). Todos os pacientes que tiveram AVE e não apresentam contraindicações devem receber um antiplaquetário para reduzir o risco de AVE recorrente. A dose ideal de ácido acetilsalicílico ainda não foi estabelecida e têm sido usadas doses de 50 a 1.300 mg/dia. O clopidogrel (75 mg/dia), em vez de, ouadicionado à aspirina parece não ser melhor que o uso de apenas aspirina,[10] mas é substancialmente mais caro. A adição de dipiridamol à aspirina pode favorecer os pacientes de alto risco com isquemia cerebral prévia.[11] A anticoagulação com varfarina não é superior aos agentes antiplaquetários na prevenção de acidentes vasculares encefálicos recorrentes, exceto em pacientes com fibrilação atrial ou outra fonte cardíaca de êmbolos, devido ao seus riscos de hemorragia cerebral.[12] Em pacientes com doença cerebrovascular prévia ou condições de alto risco, a redução agressiva do colesterol com 40 mg de sinvastatina ou 80 mg de atorvastatina diminui a taxa de AVE em 25% ou mais.[13]

Cirurgia

A endarterectomia carotídea reduz o risco cumulativo de qualquer AVE ipsilateral em 2 anos de 26% para 9% em pacientes sintomáticos com estenose da carótida interna de 70% a 99% (*i. e.,* AIT ou AVE não incapacitante prévio) e de 22% a 16% em 5 anos em pacientes com 50% a 70% de estenose sintomática. Os pacientes com estenose sintomática inferior a 50% se saíram melhor com o tratamento clínico apenas. Em pacientes com doença oclusiva avançada do sistema arterial da carótida, o *bypass* extracraniano-intracraniano não é melhor do que a terapia médica.[14]

Dispositivos

Os *stents* da artéria carótida podem restaurar a patência das artérias estenóticas com eficácia e segurança comparáveis àquelas da endarterectomia nos centros especializados. Os coágulos intra-arteriais podem também ser extraídos sob orientação radiológica com um dispositivo parecido com um saca-rolhas inserido na artéria carótida comum ou interna, para oclusão da circulação anterior, ou na artéria subclávia, para oclusão da circulação posterior e então avançado para remover o

coágulo localizado nos médios ou grandes vasos intracranianos (ACI, ACM, artéria vertebral, artéria basilar, ACP ou ACA). Usando-se oclusão proximal por balão para reter o fluxo, o dispositivo tipo saca-rolhas pode agarrar e envolver o coágulo à medida que este é extirpado da artéria do paciente. Atualmente, no entanto, os desfechos parecem ser melhores com endarterectomia do que com o uso de *stents*, sugerindo que estes devem ser reservados para situações selecionadas.[9,15]

Prognóstico e reabilitação

Os pacientes que recebem cuidados em unidades especializadas no atendimento de AVEs agudos têm menos probabilidade de morrer, mais probabilidade de ir para casa e mais probabilidade de estar independentes 3 meses mais tarde. Na maioria dos ensaios clínicos, cerca de 15% dos pacientes com AVE isquêmico morrem nos primeiros 3 meses. As causas imediatas de morte incluem herniação devido a edema cerebral ou disfunção neurológica diretamente relacionada com AVE. Os óbitos que ocorrem dias depois do AVE e que não estão diretamente relacionados com disfunções neurológicas comumente são produzidos por embolia pulmonar ou pneumonia. A maioria dos grandes estudos populacionais relata que cerca de 20% dos pacientes que sobrevivem a um AVE precisam de institucionalização a longo prazo, e 33% a 50% dos outros ficam com uma deficiência substancial. O AVE é a causa mais comum de incapacidade em adultos nos EUA. A maior parte das recuperações funcionais tem lugar durante o primeiro mês, mas é possível uma melhora lenta e contínua por 1 ano. A causa de morte mais comum a longo prazo em pacientes com AVE é o infarto do miocárdio.

Grau A

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002; 346:549–556.
2. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317–1329.
3. Lees, K. R., Bluhmki, E., von Kummer, R., et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695–1703.
4. Schwamm, L. H., Holloway, R. G., Amarenco, P., et al. A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009; 40:2616–2634.
5. Dennis, M., Sandercock, P. A., Reid, J., et al. for the CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:1958–1965.
6. De Caterina, R., Scarano, M., Marfisi, R., et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am*

Coll Cardiol. 2010; 55:198–211.

7. Everett, B. M., Glynn, R. J., MacFadyen, J. G., et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein. Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation*. 2010; 121:143–150.
8. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363:1491–1502.
9. Murad, M. H., Shahrour, A., Shah, N. D., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials of carotid endarterectomy vs stenting. *J Vasc Surg*. 2011; 53:792–797.
10. Bhatt, D. L., Fox, K. A., Hacke, W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706–1717.
11. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367:1665–1673.
12. Chimowitz, M. I., Lynn, M. J., Howlett-Smith, H., et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005; 352:1305–1316.
13. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355:549–559.
14. Fluri F, Engelter S, Lyrer P. Extracranial-intracranial arterial bypass surgery for occlusive carotid artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2:CD005953.
15. International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:985–997.

Leituras sugeridas

Gorelick, P. B., Ruland, S. Cerebral vascular disease. *Dis Mon*. 2010; 56:39–100. *Análise detalhada.*

Ifejika-Jones, N. L., Harun, N., Mohammed-Rajput, N. A., et al. Thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator predicts a favorable discharge disposition in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011; 42:700–704. *Pacientes que recebem ativadores plasminogênicos de tecido recombinante intravenoso têm maior probabilidade de serem liberados diretamente para casa.*

O'Kelly, C. J., Butcher, K. S., Marchak, B. E., et al. Carotid revascularization: an update. *Can J Neurol Sci*. 2010; 37:320–335. *Análise de indicações, métodos e tempo de intervenções.*

Xian, Y., Holloway, R. G., Chan, P. S., et al. Association between stroke center hospitalization for acute ischemic stroke and mortality. *JAMA*. 2011; 305:373–380. *Admissão para um centro de atendimento para derrames é associado com mortalidade modestamente menor e usos mais frequentes de terapia trombolítica.*

No Brasil

Estudo realizado em 2004 avaliou a mortalidade por acidente vascular encefálico na cidade de São Paulo por faixa etária e sexo. Em relação à mortalidade proporcional, a proporção de óbitos em mulheres foi superior à dos homens, mostrando a importância da mortalidade por doença cerebrovascular em mulheres, entre as mais elevadas do mundo. O coeficiente de mortalidade por 100.000, ajustado por idade, foi de 18,5/100.000 homens e de 11,5/100.000 mulheres para o acidente vascular encefálico isquêmico.

O Estudo de Morbi-Mortalidade do Acidente Vascular Cerebral avaliou em hospital comunitário na cidade de São Paulo 672 casos confirmados de AVE. Desses, 71,6% foram casos de acidente vascular encefálico isquêmico e 47,3% do total eram casos incidentes de AVCI. A média de idade nos casos incidentes de AVEI foi de 67,1 anos semelhante à dos casos de acidente vascular encefálico hemorrágico. Entretanto, somente 51,6% dos casos ocorreram em homens, comparados a 69,1% dos acidentes vasculares hemorrágicos, diferença estatisticamente significativa.

Segundo esse estudo, a média de internação dos AVEI foi menor do que nos hemorrágicos (4,6 dias *vs.* 9,6 dias, $P < 0,0001$). Houve uma dificuldade dos pacientes em referir quando começaram os sintomas, o que dificulta, por exemplo, o uso da rtPA na emergência, que deve ser administrado ao paciente com menos de 4,5 horas de sintomas. A maior parte dos casos foi trazida ao hospital por parentes no final de semana. Isso sugere que o familiar que cuida do idoso só percebe ou só tem tempo para transportar o paciente para o hospital nos finais de semana, o que dificultaria a implantação de Unidades de Tratamento Intensivo para o Acidente Vascular Encefálico - Stroke Units - nos mesmos moldes das Unidades Coronarianas. Entre todos esses casos, o fator de risco mais importante foi a hipertensão arterial presente em 80,3% dos pacientes com AVEI e 92,2% dos pacientes com AVEH, diferenças essa que foi estatisticamente significativa ($P = 0,04$). Em relação à mortalidade aos 10, 28 e 180 dias, os pacientes com AVEI apresentavam uma sobrevida de 95,3% comparados a 86,3% dos pacientes com AVEH. A sobrevida em 28 dias continuava favorável aos pacientes com AVEI (92,1% comparados aos 83,3%, $P = 0,005$). Entretanto, ao se comparar a mortalidade em 180 dias, embora a sobrevida fosse de 80,5% nos AVEI e de 70,3% nos AVEH, ela não era estatisticamente significativa ($P = 0,16$).

De fato, o reconhecimento dos sintomas do AVE e qual a atitude a ser tomada diante dessa suspeita, são aspectos ainda pouco conhecidos pela população geral de nosso país. Um estudo recente, realizado simultaneamente em 4 cidades, revelou que uma parcela significativa dos entrevistados não sabia reconhecer sequer um sintoma de AVE ou qual o número de telefone nacional e gratuito a ser chamado em uma suspeita de AVE.

Esforços conjuntos de organizações governamentais, não governamentais, e sociedades médicas, têm contribuído para a mudança do cenário nacional com respeito ao diagnóstico do AVE e seu tratamento. Diretrizes nacionais e normais operacionais oficiais têm, recentemente, promovido a padronização da conduta médica no atendimento do AVE no âmbito nacional

Bibliografia

Aikawa, V. N., Bambirra, A. P., Seoane, L. A., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. An autopsy-based study in São Paulo, Brazil. *Neuroepidemiology*. 2005; 24:209–213.

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Lancet. Improving WHO STEPS Stroke in Brazil. *Neurology*. 2007; 6:387–388.

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003) – A description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:1008–1011.

Lotufo, P. A., Goulart, A. C., Benseñor, I. M. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65:752–757.

Pontes-Neto, O. M., Silva, G. S., Feitosa, M. R., et al. Stroke Awareness in Brazil: Alarming Results in a Community-Based Study. *Stroke*. 2008; 39:292–296.

Oliveira-Filho Jamary, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70:621–629.

Martins SCO and Executive Committee from the Brazilian Stroke Society and the scientific department in cerebrovascular diseases of the Brazilian Academy of Neurology. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70:885–893.

Doença vascular cerebral hemorrágica

Justin A. Zivin

Aproximadamente 15% de todos os acidentes vasculares encefálicos (AVEs) são hemorragias intracranianas. O AVE hemorrágico pode ser difuso (*i. e.*, sangramento para o espaço subaracnóideo ou intraventricular) ou focal (*i. e.*, hemorragia intraparenquimatosa). Cerca de dois terços dos casos de hemorragia intracraniana são predominantemente hemorragias subaracnóideas, enquanto cerca de 33% são hemorragias intracerebrais. A hemorragia subaracnóidea geralmente é causada por ruptura de vasos na superfície ou nas proximidades do cérebro ou dos ventrículos (p. ex., aneurismas, malformações vasculares), com sangramento predominantemente para os espaços do líquido cefalorraquidiano (LCR). A hemorragia intracerebral é causada com mais frequência pela ruptura de artérias no interior da substância cerebral (p. ex., hemorragia hipertensiva, malformações vasculares), mas não se estende aos espaços do LCR. Ambos os tipos de AVEs hemorrágicos têm taxas de mortalidade altas, dependendo do subtipo e da localização. A prevenção é o pilar da conduta porque não há tratamentos suficientemente eficazes para a lesão cerebral induzida por hemorragia.

Hemorragia subaracnóidea

Epidemiologia

Nos EUA, ocorrem cerca de 30.000 novos casos de hemorragia subaracnóidea a cada ano, afetando predominantemente adultos jovens. Ambos os sexos são igualmente afetados, e a taxa pode ser o dobro entre os afro-americanos, com relação aos brancos. A ruptura de aneurismas é, de longe, a causa mais comum de hemorragia subaracnóidea não traumática. Avanços no diagnóstico por imagens têm melhorado a detecção dos aneurismas intracranianos, porém a maioria dos casos não é descoberta até depois da ruptura.

Os fatores de risco incluem tabagismo, uso abusivo de álcool, drogas ilícitas, fenilpropanolamina e outros simpatomiméticos. Embora a hipertensão tenha sido bem estabelecida como fator de risco para AVE isquêmico, a relação da hipertensão não maligna com hemorragia subaracnóidea está menos documentada; o declínio da hipertensão na população geral não foi acompanhado por diminuição na taxa de incidência de hemorragia subaracnóidea.

Fisiopatologia

As principais causas de hemorragia subaracnóidea são aneurismas e malformações arteriovenosas (MAVs), mas traumas também podem causar hemorragia subaracnóidea (Capítulo 406). Causas raras de hemorragia subaracnóidea incluem vasculite, neoplasias do sistema nervoso central (Capítulo 195) e distúrbios hematológicos, como hemofilia, coagulopatia intravascular disseminada e púrpura trombocitopênica.

Manifestações clínicas

O sintoma clássico de uma hemorragia subaracnóidea é uma cefaleia grave de desenvolvimento muito rápido, tipicamente chamada de "a pior dor de cabeça da minha vida" e algumas vezes acompanhada por rigidez de nuca. Os aneurismas podem gerar sinais e sintomas prodrômicos, à medida que se expandem gradualmente ou causam hemorragias sentinela (de aviso) que produzem cefaleia focal ou generalizada. Tais cefaleias sentinela são frequentemente graves e podem ser acompanhadas por náuseas ou vômitos e causar irritação meníngea.

A pressão arterial costuma estar elevada, e a temperatura corporal geralmente aumenta, particularmente durante os primeiros dias depois do sangramento, pois os produtos do sangue subaracnóideo causam meningite química. Ocorre alteração transitória do estado mental em quase metade dos pacientes, particularmente se a pressão intracraniana exceder a pressão arterial média cerebral. Os pacientes podem continuar em coma por vários dias, dependendo da localização do aneurisma e da quantidade de sangramento.

A hemorragia subaracnóidea aguda causa irritação meníngea, rigidez de nuca e fotofobia, que podem requerer várias horas para se desenvolver. A observação oftalmoscópica revela hemorragias pré-retinianas bem circunscritas e de cor vermelho-vivo, conhecidas como hemorragias sub-hialoides e que se pensa resultarem de hipertensão intracraniana, elevação da pressão venosa da retina e dissecção do sangue ao longo da bainha do nervo óptico. Disfunção neurológica focal geralmente não é uma característica proeminente, a menos que um aneurisma comprima as estruturas cerebrais em volta, um jato de sangue disseque diretamente uma região cerebral clinicamente eloquente, ou subsequentemente, se desenvolva um vasoespasmo.

Diagnóstico

Achados Laboratoriais

O hemograma completo, incluindo plaquetas, deve ser pedido, e os tempos de coagulação devem ser determinados para avaliar se o paciente tem infecção ou anormalidades de coagulação. O sangue deve ser mandado para análise de eletrólitos para servir de base para a detecção de complicações mais tardias.

Exames por Imagem

O paciente deve ser enviado imediatamente para fazer uma tomografia computadorizada

(TC) de emergência. Um exame realizado 24 horas após o início geralmente revela uma área de alta atenuação do sinal compatível com hemorragia; se houver presença de sangue no espaço subaracnóideo, será detectado dentro das cisternas basais em mais de 90% dos pacientes. Após 48 horas do início, a sensibilidade da TC declina para cerca de 75%. As sequências convencionais (exames ponderados em T1 ou T2) de ressonância magnética (RM) são menos sensíveis que a TC.

A localização da hemorragia subaracnóidea por TC sugere o foco de sangramento. Alta atenuação do sinal nas cisternas basais, na fissura de Sylvius, ou na fissura intra-hemisférica costuma indicar ruptura de um aneurisma sacular, enquanto concentrações mais altas de sangue sobre as convexidades ou no interior do parênquima superficial do cérebro são mais compatíveis com a ruptura de MAV ou de um aneurisma micótico. Grande quantidade de sangue no espaço subaracnóideo aumenta a probabilidade de vasoespasmo subsequente. A TC contrastada pode auxiliar na identificação de MAV e de alguns grandes aneurismas.

Deve ser realizado um eletrocardiograma para detectar ondas T em picos ou invertidas e aumento das ondas U. Estas anormalidades e subsequentes arritmias têm sido atribuídas à necrose multifocal do miocárdio causada por níveis elevados de catecolaminas circulantes.

Se a TC for normal, mas o índice de suspeita continuar alto para hemorragia subaracnóidea, uma punção lombar geralmente fará o diagnóstico. Um acidente de punção (*i. e.*, penetração da agulha em um pequeno vaso do plexo venoso na parede anterior do canal espinal) produz um número decrescente de hemácias em tubos subsequentes, enquanto a hemorragia subaracnóidea produz um número relativamente constante de hemácias em cada tubo. Na presença de líquido hemorrágico, uma das amostras do LCR deve ser centrifugada imediatamente, e o sobrenadante deve ser examinado para pesquisa da presença de hematina ou xantocromia por inspeção visual. As hemácias no LCR começam a sofrer lise em algumas horas, e o sobrenadante centrifugado então aparece róseo. Mais tarde (cerca de 10 horas), como a hemoglobina é convertida em bilirrubina, o líquido se torna discretamente amarelo. A pressão inicial do LCR costuma estar elevada e pode permanecer assim por muitos dias. As amostras de LCR obtidas no primeiro dia podem exibir uma contagem de leucócitos compatível com a proporção normal de leucócitos para hemácias circulantes (cerca de 1:1.000). A meningite química é produzida pela presença de sangue ou produtos de degradação no interior do espaço subaracnóideo, e as amostras de LCR contêm aumento do número de células polimorfonucleares e mononucleares, com relação às hemácias. A glicorraquia geralmente é normal logo após o início do sangramento, mas, à medida que se desenvolve meningite química, o nível de glicose pode declinar, raramente para menos que 40 mg/dL. Após uma hemorragia subaracnóidea, a proteinorraquia geralmente está elevada, compatível com contaminação por sangue (a proporção habitual é de 1 mg/dL de proteína para cada 1.000 hemácias).

A angiografia cerebral continua sendo o estudo definitivo para identificar o foco de hemorragia subaracnóidea. Quando o diagnóstico de hemorragia subaracnóidea aneurismática parecer altamente provável, deverão ser determinados o momento e a

necessidade de uma angiografia cerebral para considerações cirúrgicas. Se existir dúvida, a angiografia deverá ser realizada com atraso mínimo. Como muitos pacientes têm múltiplos aneurismas cerebrais, os sistemas arteriais carotídeo e vertebral devem ser examinados angiograficamente. A angiografia cerebral inicial não consegue detectar o foco de sangramento em cerca de 20% dos pacientes; pensa-se que tais pacientes têm um prognóstico razoavelmente bom, com um risco anual de hemorragia recorrente de apenas 1% a 2%. A falha em detectar o foco de sangramento pode decorrer de um aneurisma que esteja obliterado por coágulo ou devido ao pequeno tamanho do aneurisma roto. Um angioma venoso superficial, um aneurisma da medula espinal, ou uma MAV medular também não serão vistos em um angiograma cerebral. A presença de dor nas costas ou de sinais neurológicos localizados na medula espinal no início deve apressar a pesquisa de um foco de hemorragia medular. Se a angiografia inicial for negativa e não houver outros indícios do ponto de sangramento, geralmente se repete a angiografia cerebral em algumas semanas; a RM ou a TC com e sem contraste também podem ser úteis.

Tratamento

Complicações Clínicas

Se um paciente não morrer imediatamente depois de uma hemorragia subaracnóidea, poderão ocorrer várias complicações neurológicas. Algumas resultam de sangue no espaço subaracnóideo, e outras preocupações incluem ressangramento do mesmo aneurisma, vasoespasmo cerebral e suas consequências isquêmicas, hidrocefalia causada por bloqueio das vias de fluxo do LCR e crises convulsivas. As complicações não neurológicas incluem anormalidades cardíacas e eletrolíticas.

Ressangramento

Se um aneurisma não for reparado prontamente, poderá romper-se novamente. Uma nova cefaleia ou piora neurológica sugere repetição da ruptura, o que pode ser diagnosticado somente se uma repetição da TC ou da punção lombar mostrar a presença de sangue novo no espaço subaracnóideo. Aproximadamente 30% dos pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática sangram novamente durante o primeiro mês, e a incidência é mais alta durante as primeiras duas semanas depois do sangramento inicial. Os pacientes com aneurismas sem reparo que sobrevivem ao sangramento inicial por mais de 1 mês têm risco anual de 2% a 3% de um novo sangramento. A infusão de fator VII pode reduzir o crescimento da hemorragia, mas não melhora o prognóstico.[1]

Vasoespasmo

Uma causa comum de morte e invalidez nos pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática é o vasoespasmo cerebral. Os vasos na base do cérebro tornam-se estreitados, reduzindo, assim, o fluxo sanguíneo; se o vasoespasmo for grave, poderá produzir infarto do cérebro distalmente ao ponto do espasmo. Os vasos que entram

em espasmo costumam ser diferentes da artéria que foi responsável pelo sangramento inicial. Relata-se vasoespasmo em até 75% dos pacientes depois de hemorragia subaracnóidea, e até 30% dos pacientes com vasoespasmo desenvolvem déficits neurológicos tardios. O início do vasoespasmo é tipicamente entre o 3° e o 14° dia depois do sangramento, mas esta complicação pode desenvolver-se até três semanas após a hemorragia subaracnóidea. As artérias do polígono de Willis e seus ramos principais são habitualmente o ponto inicial de espasmo, sendo as artérias distais envolvidas mais tarde. A quantidade e a localização do sangue detectado dentro das cisternas basais na TC se correlacionam com a incidência e a localização do vasoespasmo. A patogênese do vasoespasmo cerebral é desconhecida.

A angiografia cerebral, que é o melhor método estabelecido para diagnosticar vasoespasmo, mostra estreitamento da coluna de contraste. No entanto, outros métodos, como o Doppler transcraniano (DTC) e a angiorressonância magnética, estão sendo cada vez mais usados. A DTC tem alta especificidade, mas sua sensibilidade não é tão boa quanto a da angiografia.

Hidrocefalia

A hidrocefalia aguda ocorre em até dois terços dos pacientes após 3 dias da hemorragia subaracnóidea. A hidrocefalia é causada por obstrução das vias de saída do LCR no nível do quarto ventrículo e das granulações de Pacchioni que revestem os seios venosos. O risco de desenvolver hidrocefalia se associa a: aumento da idade, história de hipertensão, hemorragia intraventricular, achados neurológicos focais, diminuição do nível de consciência e hiponatremia. Dilatação ventricular crônica ocorre em até 60% dos pacientes 1 mês após a hemorragia subaracnóidea, o que costuma ser assintomático. São preconizadas várias formas de tratamento para controle da hidrocefalia, incluindo repetidas punções lombares e colocação de derivação, mas seu valor ainda não foi comprovado.

Crises Convulsivas

As crises convulsivas podem ocorrer logo depois de hemorragia subaracnóidea em 15% a 90% dos pacientes. Pensa-se que elas resultem de dano cortical por sangramento no neocórtex ou de necrose isquêmica relacionada com o vasoespasmo. O desenvolvimento de epilepsia persistente é incomum. O uso profilático de anticonvulsivantes não tem sido útil.

Complicações não Neurológicas

Ocorrem complicações cardíacas como consequência de hemorragia subaracnóidea. Nas fases agudas da hemorragia subaracnóidea, os padrões eletrocardiográficos podem simular infarto agudo do miocárdio (Capítulo 73). É clássico o padrão de ondas T profundas invertidas ao longo de todo o pericárdio. São necessários ensaios apropriados com biomarcadores e eletrocardiogramas seriados para documentar verdadeiro dano ao miocárdio.

A hiponatremia (Capítulo 118) é a anormalidade eletrolítica mais comum depois da hemorragia subaracnóidea. A perda de sódio, que é tipicamente leve, pode ocorrer em até 25% dos pacientes. A natriurese tem sido atribuída a níveis inadequados de

hormônio antidiurético (Capítulo 232), mas esta hipótese não foi comprovada. A hiponatremia pode resultar em diminuição do nível de consciência e crises convulsivas, mas muitas vezes é impossível distinguir os efeitos da hiponatremia das outras possíveis causas destas anormalidades neurológicas.

Causas específicas e seu tratamento e prognóstico

Aneurismas Saculares

Definição e epidemiologia

Os aneurismas saculares ou em "bago", responsáveis por 80% a 90% de todos os aneurismas intracranianos, são bolsas de paredes finas que protruem das artérias do polígono de Willis ou de seus principais ramos; 85% se localizam em bifurcações (Fig. 415-1). Devido à fraqueza local e degeneração da média, a íntima sofre abaulamento para fora e é coberta apenas pela adventícia. Um aneurisma sacular pode ser um achado incidental em um exame ou pode ser detectado em uma necrópsia em pacientes que morrem de outras doenças; em casos sintomáticos, contudo, o saco aneurismático aumenta gradualmente de volume e finalmente se rompe.

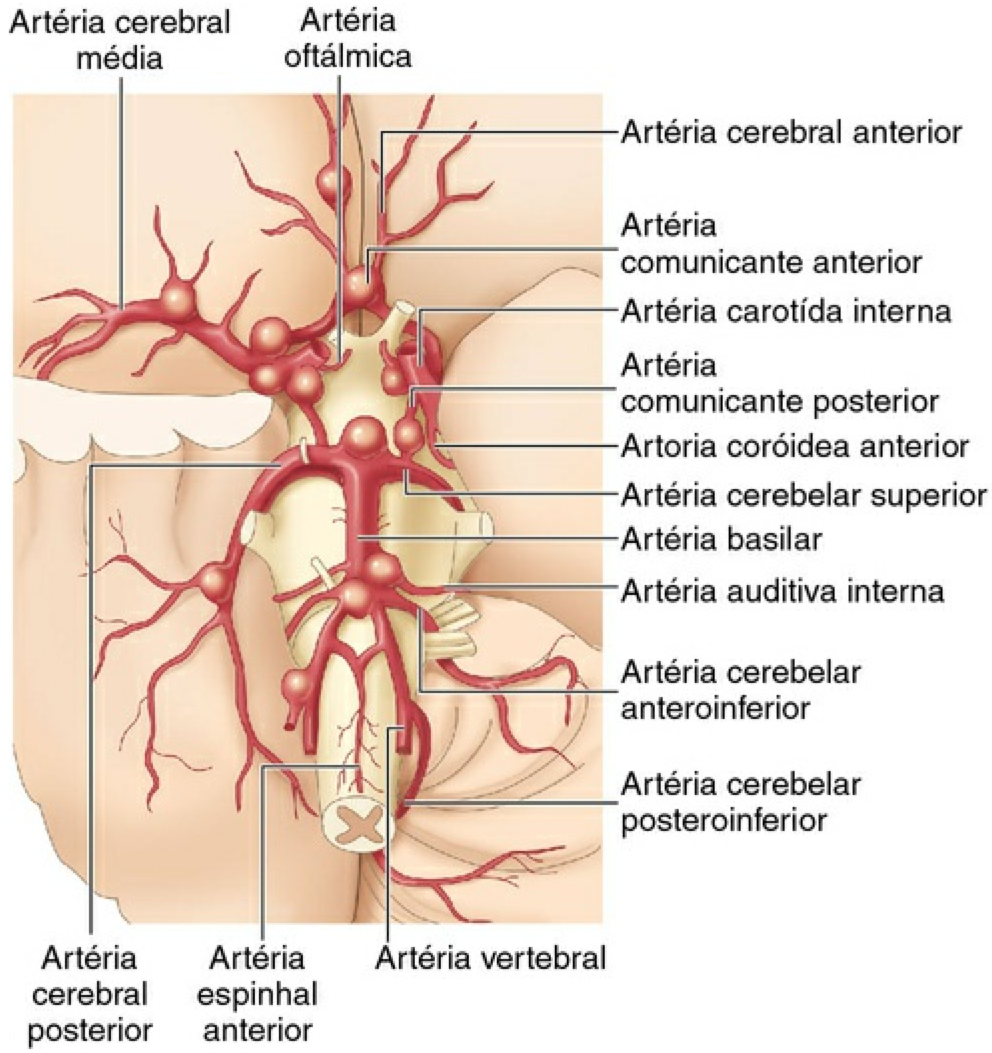

FIGURA415-1 Aneurismas saculares.
Os aneurismas saculares ou em bago geralmente se desenvolvem nas bifurcações das artérias sobre a superfície inferior do cérebro.

Os aneurismas saculares raramente são detectados em crianças, e a incidência de hemorragia subaracnóidea aumenta com a idade; portanto, parece claro que os defeitos congênitos da parede se desenvolvem em aneurismas somente depois de algum tempo. Os defeitos congênitos nos tecidos muscular e elástico da média arterial são observados em necrópsia em até 80% dos vasos normais do polígono de Willis. Postula-se que estes defeitos gradualmente se degenerem com o passar do tempo, ao serem expostos ao pulso de pressão arterial. São encontrados múltiplos aneurismas em cerca de 15% das pessoas com pelo menos um aneurisma. Como a incidência de hemorragia subaracnóidea aneurismática é de aproximadamente 1 em 10.000, fica evidente que a maioria dos aneurismas saculares não se rompe.

Fisiopatologia

Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com aneurismas conhecidos têm antecedentes familiares. Doenças que se associam a aneurismas saculares intracranianos incluem a doença dos rins policísticos (Capítulo 129), as síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos (Capítulo 268), a displasia fibromuscular (Capítulo 78), o pseudoxantoma elástico (Capítulo 268), o lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) e a anemia falciforme (Capítulo 166). A triagem de outros familiares costuma ser recomendada

quando dois ou mais membros de uma família têm aneurismas.

Tratamento Rx

Prevenção Primária do Sangramento

Como a história natural dos aneurismas pode ser altamente variável, e a relação risco-benefício para as várias técnicas invasivas é desconhecida, adotar a conduta expectante pode, em algumas vezes, ser a melhor opção. No entanto, um aneurisma pode romper-se sem aviso, e a incerteza é inaceitável para alguns pacientes e médicos. As terapias clínicas podem adiar o momento da ruptura, mas não podem reparar a lesão.

Tratamento de Aneurismas que Sangram

Tratamento Clínico

O controle clínico de um aneurisma roto visa reduzir os riscos de ressangramento e de vasoespasmo cerebral, e prevenir outras complicações clínicas antes e depois da intervenção cirúrgica. A única forma de tratamento clínico que tem sido útil no tratamento de hemorragia subaracnóidea é a nimodipina, um antagonista dos canais de cálcio regulados por voltagem. Embora não reduza a frequência do vasoespasmo, a nimodipina (60 mg VO 4/4 h por 21 dias) reduz a incidência de infarto cerebral em quase um terço.

Dá-se suporte geral para acalmar o paciente usando repouso no leito, analgésicos para cefaleia e sedação leve, conforme necessário. Os emolientes fecais podem minimizar o esforço para defecação. A hipertensão deve ser tratada apropriada mas não agressivamente (Capítulo 67) porque uma pressão arterial elevada pode representar um mecanismo compensatório normal, particularmente em um hipertenso crônico, e a redução excessiva pode causar extensão do infarto. Não há evidências conclusivas de que a modificação da pressão arterial na hemorragia subaracnóidea aguda traz algum benefício. Os antifibrinolíticos, incluindo o ácido tranexâmico e o ácido ε-aminocaproico, podem reduzir ressangramento, mas qualquer benefício é sobrepujado pela incidência aumentada de infarto.

Terapias com Intervenção

Os objetivos dos procedimentos intervencionistas são excluir o aneurisma da circulação ou aliviar a pressão sobre o tecido cerebral adjacente causada pela expansão do saco aneurismático. O tempo ideal para a realização desse tratamento. é incerto, mas muitos cirurgiões recomendam tratamento assim que possível depois da hemorragia subaracnóidea.

Uma corrente elétrica aplicada a uma mola destacável inserida dentro de um aneurisma por meio da angiografia percutânea faz com que o sangue em volta coagule. A mola é destacada e deixada no local, e o cateter é então removido. Essa abordagem é mais eficaz do que a oclusão cirúrgica para alcançar a sobrevida livre de incapacidade em pacientes que tiveram aneurismas rompidos.[2] Em aneurismas muito grandes, para os quais seja impossível isolar o saco aneurismático do vaso parental, algumas vezes se

envolve o saco aneurismático com vários tipos de materiais para impedi-lo de romper-se ou de crescer. Os procedimentos indiretos incluem variados métodos para ocluir a artéria que o alimenta; se houver irrigação colateral suficiente, o risco de infarto poderá ser menor do que o da ruptura espontânea do aneurisma com subsequente hemorragia subaracnóidea extensa.

Prognóstico

As taxas de mortalidade e morbidade diferem entre os estudos. Cerca de 12% das vítimas de hemorragia subaracnóidea morrem antes de chegar ao atendimento médico. Após 30 dias, aproximadamente 50% morrem, mas os sobreviventes dos 30 dias geralmente sobrevivem por pelo menos 1 ano. Uma taxa de mortalidade igualmente alta acompanha cada episódio de novo sangramento. Aproximadamente 25% dos sobreviventes têm déficits neurológicos persistentes.

Aneurismas Fusiformes

Os aneurismas fusiformes são assim denominados porque são dilatações alongadas (*i. e.*, ectasia) das grandes artérias associadas à aterosclerose. Estes aneurismas tipicamente se desenvolvem na artéria basilar, mas também podem afetar as artérias carótida interna, cerebral média e anterior dos indivíduos com arteriosclerose generalizada e hipertensão. Estes aneurismas podem dilatar-se progressivamente e tornar-se tortuosos, produzindo disfunção neurológica, com mais frequência por compressão de estruturas circunjacentes. Podem formar-se trombos no seu interior que podem embolizar distalmente, causando AVEs isquêmicos. Tipicamente, os aneurismas ectásicos da artéria basilar comprimem os nervos cranianos e causam dor facial (V), espasmo hemifacial (VII) e surdez com vertigem (VIII). Os aneurismas fusiformes podem simular processos expansivos hipofisários e suprasselares ou tumores do ângulo pontocerebelar. Os aneurismas fusiformes raramente se rompem; se isso acontecer, será difícil tratá-los cirurgicamente porque sua forma e as paredes rígidas geralmente impossibilitam a fácil colocação cirúrgica de clipe, sendo geralmente necessária a oclusão total.

Aneurismas Micóticos

Êmbolos infectados, em geral originados em uma valva cardíaca infectada (Capítulo 76), podem alojar-se em um ramo distal de uma artéria cerebral, causando pequenas áreas de infarto ou de microabscessos. As artérias que não se rompem imediatamente podem desenvolver arterite focal e aneurismas micóticos, também conhecidos como aneurismas sépticos. Os aneurismas micóticos com frequência são múltiplos e podem ser encontrados distalmente nas artérias cerebrais. As taxas de ruptura desses aneurismas podem chegar a 10%. Essas lesões podem ser detectadas por estudos não invasivos por imagens, mas o teste definitivo é a angiografia cerebral digital, cujas indicações são controversas. Exceto pelo tratamento da infecção subjacente, não foram estabelecidos outros tratamentos.

Malformações Vasculares

Epidemiologia

Cerca de 1% de todos os AVEs e 10% das hemorragias intracerebrais são causados por malformações vasculares. A prevalência da MAV é de aproximadamente 0,5%, e a incidência anual de hemorragia fica entre 1 e 3 casos por 100.000 pessoas. Ocorrem casos familiares, mas são raros.

Fisiopatologia

As definições convencionais de malformações vasculares cerebrais se baseiam no aspecto histológico dos vasos e no parênquima neural interposto. O tipo mais frequente de malformação vascular é a malformação arteriovenosa (MAV), que tem um centro de vasos displásicos (*i. e.*, nidus), artérias de alimentação e veias para drenagem. No nidus, as artérias se conectam diretamente com as veias, sem intervenção de capilares, para produzir um *shunt* de baixa resistência e alto fluxo, que finalmente dilata as artérias de alimentação e espessa as paredes das veias de drenagem. O clássico aspecto arteriográfico inclui uma veia com drenagem precoce. Habitualmente, não há tecido neural interposto no ninho. Este é o local habitual de hemorragia em MAV.

As lesões mais comuns a seguir são as malformações cavernosas (*i. e.*, angiomas ou hemangiomas cavernosos), que são compostas por canais vasculares sinusoidais de pequeno calibre que comumente são trombosados. O baixo fluxo através desses vasos torna difícil detectá-los com angiografia, e eles têm pouca probabilidade de levar à hemorragia; essas malformações não contêm tecido neural. As MAVs cavernosas costumam associar-se a malformações venosas, que são compostas por pequenas veias, separadas por parênquima normal. Canais venosos menores drenam para um tronco venoso dilatado que finalmente drena para uma grande veia e um seio venoso cerebral. O clássico aspecto angiográfico é uma cabeça de medusa na fase venosa tardia. Estas anomalias são prontamente detectadas por TC, mas raramente sangram.

Uma varize cerebral é uma veia dilatada única que raramente causa sintomas clínicos. As telangectasias, também chamadas de malformações capilares, são um aglomerado de capilares aumentados de volume cercados por parênquima normal. Estas lesões são pequenas demais para serem detectadas por métodos imagenológicos convencionais e em geral são observadas como petéquias incidentalmente encontradas em autópsias; estas lesões benignas quase nunca sangram.

Manifestações clínicas

Embora um número cada vez maior de malformações vasculares provavelmente assintomáticas esteja sendo diagnosticado por exames de imagem cerebral, como parte da avaliação de cefaleias inespecíficas, cerca de 50% das MAVs se manifestam como hemorragia intracraniana: uma proporção mais baixa inicialmente manifesta crises convulsivas, e o restante causa deficiência neurológica progressiva como primeiro sintoma. A hemorragia, que é a complicação mais temida de MAV, tem uma taxa de

mortalidade associada de 10% a 15%. As taxas de mortalidade e de morbidade associadas às MAVs são um tanto menores do que para os aneurismas. A hemorragia inicial tende a ocorrer durante a segunda até a quarta décadas, ehipertensão antes da hemorragia é incomum. O risco de ressangramento agudo é, em média, de aproximadamente 6% a 7%. Nos 5 anos seguintes, a taxa é de cerca de 2% por ano e de 1% a 2% por ano daí em diante. Se a taxa de ressangramento for mantida durante toda a vida, um indivíduo jovem que tenha uma MAV hemorrágica enfrenta uma chance de 50% a 60% de hemorragia subsequente incapacitante ou fatal durante um tempo normal de vida.

As MAVs podem sangrar para o espaço subaracnóideo, o parênquima cerebral ou o sistema ventricular. Anormalidades neurológicas focais dependem da gravidade do sangramento e da localização do parênquima cerebral que tenha sido afetado. A frequência de vasoespasmo cerebral depois do sangramento de uma MAV é inferior a de um sangramento aneurismático.

Aproximadamente 30% dos pacientes que têm MAV são avaliados inicialmente por crises convulsivas, que frequentemente têm início focal. Pode haver déficits neurológicos focais independentemente das crises convulsivas. É possível que eles sejam causados por trombose vascular e talvez por desvio do sangue através de fístulas arteriovenosas para longe do tecido cerebral normal.

Diagnóstico

Se ocorrer hemorragia, poderá haver evidências, na TC sem contraste, de sangramento em uma localização incomum para hemorragia intracerebral primária ou aneurisma roto. As TCs contrastadas podem demonstrar acentuado realce das artérias de alimentação e das veias de drenagem. A RM com vácuo de sinal em imagens ponderadas em T1 ou T2 também pode estabelecer o diagnóstico. A angiografia continua a ser o exame definitivo para identificar a MAV e delinear o seu tamanho, a sua morfologia macroscópica, as artérias de alimentação e as veias de drenagem. Como as MAVs ocasionalmente são múltiplas e podem associar-se a aneurismas saculares, a angiografia dos quatro vasos está indicada mesmo se for encontrada MAV por injeção unilateral na carótida. Artérias extracranianas ou contralaterais ocasionalmente irrigam as MAVs intracranianas e devem ser consideradas na avaliação angiográfica.

Tratamento Rx

Há incerteza com relação ao prognóstico de MAVs não rotas devido às suas variadas localizações, tamanhos e morfologia. Como não foram estabelecidas a segurança e a eficácia dos vários procedimentos para tratar MAVs, não há princípios terapêuticos de orientação.

O tratamento conservador costuma ser recomendado para as MAVs que não se romperam e que se manifestam com crises convulsivas ou cefaleia, especialmente em pacientes com mais de 55 a 60 anos. Esta abordagem enfatiza o controle da hipertensão, evitar anticoagulantes, e o uso de anticonvulsivantes para controlar as crises convulsivas.

Se uma MAV estiver rota e o paciente estiver recuperado da hemorragia inicial, os dois objetivos da terapia intervencionista são remover a MAV completamente e evitar uma piora da disfunção neurológica. A remoção pode ser curativa, mas é importante eliminar os vasos anormais residuais, o que pode produzir hemorragias, especialmente se a redução da drenagem aumenta a pressão de perfusão dentro da vasculatura anômala restante. No entanto, é particularmente perigoso realizar estes procedimentos em áreas neurológicas críticas, como nos centros da fala ou próximo a eles.

As opções terapêuticas incluem ressecção cirúrgica da MAV, embolização das artérias nutridoras e trombose induzida por radiação. Em alguns casos, são usadas combinações desses tratamentos. A embolização seletiva da lesão, através da abordagem angiográfica transfemoral, comumente é o procedimento inicial, com o objetivo de reduzir o fluxo sanguíneo através da MAV. A embolização pode ser feita em estágios, para reduzir o tamanho da lesão sequencialmente, mas o tratamento endovascular quase nunca oblitera a MAV. Um risco da embolização é que o material embólico pode escapar da MAV e ocluir os vasos normais.

A radiocirurgia estereotáxica pode eliminar a MAV, mas é satisfatória somente para pequenas lesões. O efeito terapêutico desta técnica é tardio porque os vasos anormais encolhem gradualmente depois do procedimento.

A intervenção cirúrgica direta usa técnicas microcirúrgicas. Se a MAV for grande, os procedimentos serão em geral feitos em estágios, para reduzir o fluxo sanguíneo em uma região adjacente e tornar a cirurgia subsequente mais fácil. A cirurgia é considerada bem-sucedida se a angiografia pós-operatória não mostrar MAV residual. No entanto, as taxas de oclusão a longo prazo são desconhecidas, sendo possível a recanalização com hemorragia recorrente.

Hemorragia intracerebral primária

Definição

A hemorragia intracerebral não traumática primária (*i. e.*, hemorragia que não resulta de lesão isquêmica) ocorre predominantemente como consequência de hipertensão crônica mal controlada (Capítulo 67). Com menos frequência, a responsabilidade fica por conta de uma malformação vascular rota ou angiopatia amiloide. A hemorragia intracerebral também pode ser causada por uma diátese hemorrágica e/ou certas drogas de uso abusivo (Tabela 415-1).

Tabela 415-1

Causas, meios de diagnósticos e características das hemorragias intracerebrais

CAUSAS	MEIOS PRIMÁRIOS DE DIAGNÓSTICOS	CARACTERÍSTICAS
Hipertensão	História clínica	A ruptura de pequenas arteríolas relacionadas com alterações degenerativas induzidas pela hipertensão não controlada
Angiopatia amiloide	História clínica	Ruptura das artérias de pequeno e médio portes com deposição da proteína β-amiloide; manifesta-se como hemorragias lobares em pessoas com mais de 70 anos
Malformação arteriovenosa	RM ou angiografia	Ruptura de pequenos vasos anormais que ligam artérias e veias
Aneurisma intracraniano	RM ou angiografia	Ruptura de uma dilatação sacular de uma artéria de médio porte; geralmente associada a hemorragia subaracnoide
Angioma cavernoso	RM ou angiografia	Ruptura de vasos capilares anormais com tecido conjuntivo entremeado
Angioma venoso	RM ou angiografia	Ruptura de uma dilatação anormal de vênulas
Trombose venosa sinusal	RM ou angiografia	Resultado de infarto venoso hemorrágico
Neoplasia intracraniana	RM ou angiografia	Resultado da necrose e sangramento em neoplasias hipervasculares
Coagulopatia	História clínica	Mais frequentemente associada ao uso de anticoagulantes ou trombolíticos
Vasculite	Marcadores sorológicos e de líquido cefalorraquidiano, biópsia do cérebro	Ruptura das artérias de pequeno e médio portes com inflamação e degeneração
Cocaína ou uso abusivo de álcool	História clínica	Podem estar presentes anormalidades vasculares subjacentes
Transformação hemorrágica	TC	Hemorragia na região do infarto cerebral, como resultado de dano isquêmico para a barreira sangue-cérebro

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

Modificado de Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-1460.

Epidemiologia

Nos EUA, a hemorragia intracerebral primária é responsável por 10% a 15% dos AVEs e cerca de 80% de todas as hemorragias intracranianas. A incidência anual média nos EUA é de aproximadamente 50.000. A hemorragia intracerebral tem a taxa de mortalidade mais alta de todos os subtipos de AVE, e quase 60% dos pacientes afetados morrem no primeiro ano. O risco de hemorragia intracerebral primária entre afrodescendentes é quase 40% mais alto do que entre os brancos. No mundo todo, a incidência de hemorragia intracerebral varia de 10 a 40 por um milhão de pessoas, sendo a taxa, no Japão, a mais alta dessa faixa. As taxas ajustadas para a idade para homens são cerca de 50% mais altas do que para as mulheres. Como com o AVE isquêmico, a incidência parece

estar declinando no mundo industrializado, concomitantemente com o declínio da hipertensão.

Fisiopatologia

A hemorragia intracerebral primária tipicamente consiste em uma grande área confluente de sangue que coagula (Fig. 415-2). A maior parte do sangramento ocorre nas bifurcações de artérias ou próximo delas, com proeminente degeneração das camadas média e muscular lisa. Várias semanas mais tarde, o sangue é lentamente removido por fagocitose, e depois de vários meses, resta somente uma pequena cavidade colabada revestida por macrófagos contendo hemossiderina. A ruptura para dentro dos ventrículos, com sangramento no espaço subaracnóideo, costuma ocorrer com grandes hemorragias. O parênquima edemaciado se desenvolve com rapidez em torno do coágulo. Embora as hemorragias possam destruir o tecido cerebral localmente, o exame histológico sugere que o deslocamento de tecido cerebral normal e a dissecção de sangue ao longo dos tratos de fibras sejam responsáveis por grande parte da patologia. Pode existir tecido neural viável e recuperável nas proximidades do hematoma.

FIGURA 415-2 Peça de anatomia patológica mostrando uma grande hemorragia parenquimatosa dos gânglios da base no hemisfério esquerdo. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

O fator de risco mais importante para hemorragia intracerebral é a hipertensão, particularmente em pessoas com menos de 55 anos, tabagistas e que têm pouca adesão ao tratamento com anti-hipertensivos. O consumo crônico excessivo de álcool também aumenta o risco de hemorragia intracerebral. Um fator de risco menos bem estabelecido é uma concentração sanguínea baixa de colesterol (< 160 mg/dL).

A hipertensão se associa a hemorragia em várias localizações no cérebro, especialmente na cápsula externa-putâmen, cápsula interna-tálamo, parte central da ponte e cerebelo (Fig. 415-3). Ocorre um número menor de hemorragias na substância

branca subcortical, especialmente nos lobos frontal, temporal e occipital.

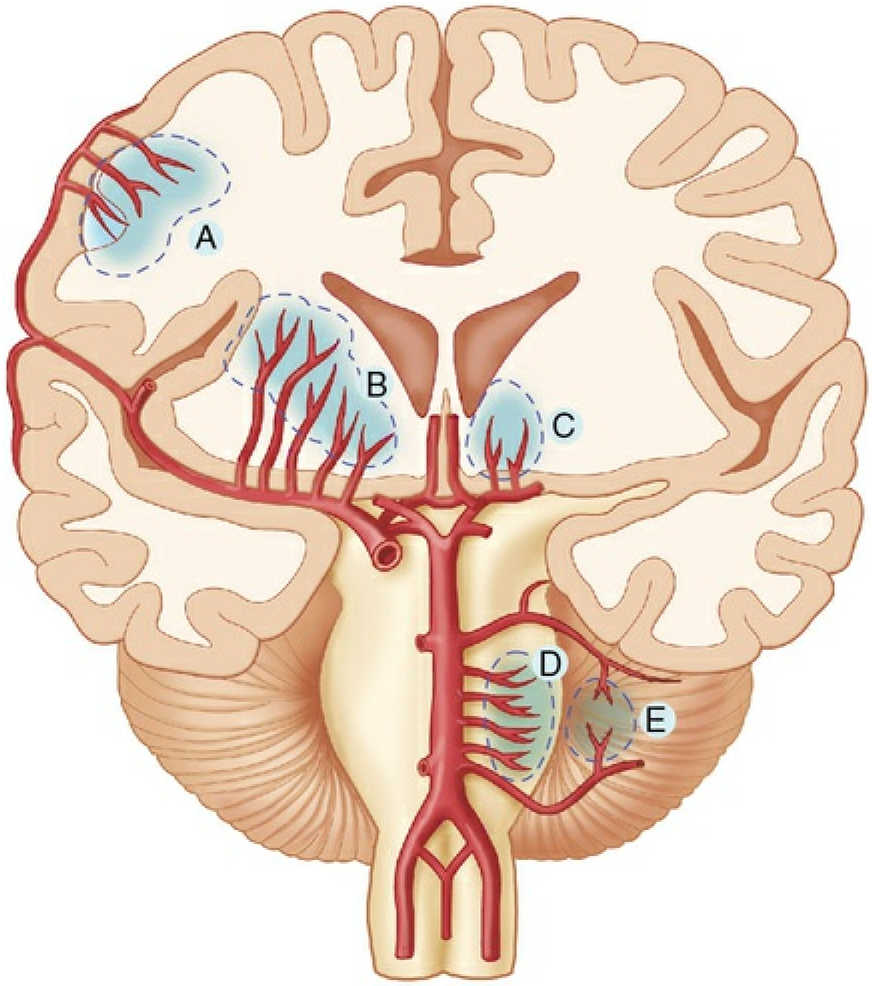

FIGURA 415-3 Locais típicos e fontes de hemorragia intracerebral. As hemorragias intracerebrais envolvem com mais frequência os lobos cerebrais e se originam da penetração dos ramos corticais perfurantes das artérias cerebrais anteriores, médias ou posteriores (A); gânglios da base e origem dos ramos lenticuloestriados ascendentes da artéria cerebral média (B); tálamo e origem dos ramos talamogeniculados ascendentes da artéria cerebral posterior (C); ponte e origem dos ramos paramedianos da artéria basilar (D); e cerebelo e origem dos ramos penetrantes das artérias cerebelares posteriores inferiores, anteriores inferiores ou superiores (E). (De Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-1460.)

As evidências, especialmente de TCs sequenciais, mostram que os hematomas se expandem por muitas horas depois do início do sangramento em muitos pacientes. O sangramento pode cessar quando a lesão atinge um tamanho suficiente para produzir aumento da pressão tecidual e consequente tamponamento.

A angiopatia amiloide (congofílica) é um diagnóstico patológico feito com mais frequência em pessoas com mais de 55 anos. Esta patologia, não relacionada com amiloidose generalizada e às vezes hereditária, comumente produz múltiplas pequenas hemorragias. Costuma aparecer no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer (Capítulo 409) e se associa a hemorragias não hipertensivas em localizações lobares incomuns nos hemisférios cerebrais. Depósitos de amiloide, quimicamente semelhantes aos das placas de Alzheimer, são vistos na média e na adventícia de artérias de médio e pequeno calibres.

Anticoagulação, trombólise e várias anormalidades hematológicas (Caps. 175 a 178) associam-se a hemorragias intracerebrais. A anticoagulação com varfarina em intensidades convencionais (*i. e.*, coeficiente internacional normatizado de 2,0 a 3,0) associou-se a um risco de hemorragia intracraniana de aproximadamente 1% por ano em muitos pacientes com tendência a AVEs (Capítulo 37). Esta taxa é cerca de 7 a 10 vezes maior do que o risco em pacientes semelhantes que não receberam anticoagulação. Em média, quando ocorrem tais hemorragias, a taxa de fatalidade é de cerca de 60%. Os preditores são idade avançada, AVE isquêmico prévio, hipertensão e intensidade de anticoagulação.

A complicação mais temida na terapia trombolítica para infarto agudo do miocárdio (Capítulo 73) ou AVE (Capítulo 414) é a hemorragia intracerebral. Quando o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) é administrado até 3 horas depois do início dos sintomas de AVE, a taxa de hemorragia intracerebral é de 6,5%, em comparação com 0,5% nos pacientes com placebo; 50% dos pacientes que sofrem estas hemorragias morrem. No entanto, o benefício global da terapia com t-PA em pacientes apropriados persiste porque o aumento do risco de hemorragia é mais do que compensado pela melhora nos AVEs isquêmicos (Capítulo 414).

Também ocorrem hemorragias cerebrais em pacientes com leucemia (Capítulo 189), policitemia vera (Capítulo 169), trombocitopenia (Capítulo 175), hemofilia (Capítulo 177) e outras anormalidades da coagulação, vasculite infecciosa e não infecciosa, neoplasias intracranianas e trombose venosa. Também pode ocorrer hemorragia intracerebral em pacientes que abusam de vários simpatomiméticos e de cocaína (Capítulo 33).

Manifestações clínicas

Os eventos de rigidez de nuca, convulsões, pressão arterial diastólica >110 mm Hg, vômitos,e cefaleia aumentam a probabilidade de um acidente vascular encefálico hemorrágico em vez de um acidente vascular encefálico isquêmico. Por outro lado, no entanto, as anormalidades neurológicas causadas por hemorragia intracerebral não diferem daquelas causadas por AVEs isquêmicos (Capítulo 414), porque a destruição de tecido neural é a base da disfunção neurológica causada por ambas as entidades. Os sinais e sintomas estão relacionados com a localização da lesão. Como o local de hemorragia intracerebral costuma diferir daquele dos AVEs isquêmicos, os padrões característicos de perda neurológica podem associar-se mais frequentemente à hemorragia intracerebral do que com AVEs isquêmicos (Tabela 415-2). As hemorragias podem crescer à medida que o sangramento continua, enquanto as lesões isquêmicas geralmente não mudam de tamanho depois da oclusão vascular; em decorrência disso, as hemorragias caracteristicamente determinam perda cada vez maior da função neurológica até que seja atingido um platô, enquanto os AVEs isquêmicos podem flutuar ou permanecer estáticos depois das primeiras fases do AVE. A deterioração subsequente do nível de consciência depois de uma hemorragia intracerebral ocorre em cerca de um quarto dos pacientes que inicialmente estão conscientes.

Tabela 415-2

Características clínicas de hemorragias hipertensivas comuns

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	*Locais de Hemorragia*			
	PUTAMINAL	TALÂMICO	PONTINO	CEREBELAR
Inconsciência	Tardio	Tardio	Precoce	Tardio
Hemiparesia	Sim	Sim	Te-traparesia	Tardio
Alteração sensorial	Sim	Sim	Sim	Tardio
Hemianopsia	Sim	Sim	Não	Não
Pupilas				
Tamanho	Normal	Pequeno	Pequeno	Normal
Reação	Sim	Sim ou não	Sim ou não	Sim
Paresia de olhar conjugado	Contralateral, às vezes ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Ipsilateral
Resposta ao estímulo calórico	Sim	Sim	Não	Sim ou não
Desvio dos olhos para baixo	Sim	Não	Não	
Bobbing ocular	Não	Não	Às vezes	Às vezes
Perda de marcha	Não	Não	Sim	Sim
Vômito	Ocasionalmente	Ocasionalmente	Frequentemente	Grave

As hemorragias intracranianas em cada uma das quatro localizações típicas produzem achados característicos. Os pacientes com *hemorragias maciças no putâmen* ficam letárgicos ou comatosos em minutos a horas depois do início e, concomitantemente, apresentam paresia contralateral (inclusive da face) com hemianopsia contralateral e paresia do olhar (*i. e.*, desvio do olhar para o lado da hemorragia). *Hemorragias cerebelares* inicialmente poupam o tronco cerebral, e a consciência em geral é preservada nos primeiros estágios. A cefaleia occipital pode ser o primeiro sintoma. Os achados habituais são marcha instável, ataxia, náuseas e vômitos, que costumam ser graves e repetitivos. Podem estar presentes várias anormalidades dos movimentos oculares. A paresia não é proeminente no início, mas, com a progressão e a compressão do tronco cerebral, desenvolvem-se paresia focal ou bilateral e coma, muitas vezes rapidamente. Pode ocorrer deterioração ainda maior por herniação do tecido cerebelar em direção caudal através do forame magno ou em direção cranial através do tentório; hidrocefalia pode ser causada por obstrução do fluxo do LCR. Com a continuação do sangramento ou do edema tecidual, segue-se um grave dano do tronco cerebral, causando rápida piora do paciente. São menos frequentes as *hemorragias talâmicas*, que fazem os pacientes perderem a consciência de maneira relativamente rápida; aqueles que sobrevivem costumam apresentar hemiparesia contralateral, déficits sensitivos e hemianopsia homônima. A *hemorragia pontina* antigamente acreditava-se produz coma invariavelmente, mas as imagens modernas detectam hemorragias menores que não são fatais. Nas hemorragias pontinas graves, os pacientes ficam comatosos, geralmente com pupilas muito pequenas, porém detectavelmente reativas. As respostas oculovestibulares costumam ser perdidas

cedo, podem ocorrer vômitos no início e estes pacientes geralmente têm tetraplegia e postura extensora bilateral. Os pacientes podem apresentar a síndrome do cativeiro (Capítulo 411).

As hemorragias lobares, que são mais características da angiopatia amiloide do que de hipertensão, geralmente se originam nas junções entre as substâncias cinzenta e branca nos hemisférios cerebrais. Tais hemorragias são responsáveis por cerca de um terço das hemorragias intracerebrais e são quase tão comuns quanto as hemorragias do putâmen. A apresentação clínica depende da localização da hemorragia. A maioria dos pacientes é idosa porque a angiopatia amiloide e a hipertensão são relativamente frequentes nesta faixa etária. Sintomas inespecíficos, como cefaleia, náuseas e vômitos, ocorrem provavelmente com quase a mesma frequência, mas com menos intensidade do que nas hemorragias hipertensivas profundas. Coma e crises convulsivas são incomuns, possivelmente porque a maioria destas hemorragias é comparativamente pequena e se localiza na substância branca subcortical.

Diagnóstico

A hemorragia intracerebral não costuma ser distinguida de outros tipos de AVE com base em achados clínicos apenas. O exame de escolha para fazer o diagnóstico é a TC sem contraste (Fig. 415-4), que mostra áreas de hemorragias como zonas de aumento da densidade, que podem ou não ter regiões associadas de diminuição da densidade, indicando infarto. As hemorragias parenquimatosas primárias tipicamente exibem áreas homogêneas de aumento da densidade e um efeito de massa (*i. e.,* desvio do tecido normal de sua localização habitual), enquanto os infartos hemorrágicos são caracterizados por áreas de aumento da densidade (*i. e.,* sangue) entremeadas com áreas de diminuição da densidade (*i. e.,* infarto).

FIGURA 415-4 Hemorragia intracerebral.
Uma tomografia computadorizada mostra uma hemorragia parenquimatosa envolvendo o tálamo esquerdo e a cápsula interna posterior. (Cortesia de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, CA.)

Os achados de RM dependem da sequência precisa de imagens e da idade da hemorragia. A sensibilidade e a especificidade da RM para o diagnóstico de hemorragia, particularmente na presença de infarto, são desconhecidas. A RM é capaz de detectar pequenas lesões, particularmente na fossa posterior, melhor do que a TC, mas não se tem certeza de quanto da lesão é hemorragia ou hipoperfusão. A angiografia cerebral não é necessária para a avaliação aguda de hemorragias, mas em geral é usada mais tarde para identificar suspeita de aneurisma ou MAV que possa ser considerada para intervenção.

Tratamento Rx

Medidas Gerais

A conduta clínica habitual para hemorragia parenquimatosa aguda é de suporte, sendo os cuidados iniciais direcionados à manutenção das vias respiratórias, oxigenação, nutrição e prevenção e tratamento de complicações secundárias. O tratamento ideal da pressão arterial é incerto, embora as diretrizes gerais para hipertensão excessiva e redução da perfusão cerebral se apliquem como para AVEs isquêmicos (Capítulo 414). Não há protocolo aceito para o controle de hipertensão intracraniana; osmoterapia, hiperventilação e paralisia neuromuscular raramente são benéficas. A hidratação deve manter a euvolemia; a restrição de líquidos ou a expansão de volume não tem valor comprovado. As crises convulsivas são particularmente prejudiciais para pacientes em

estado crítico e devem ser tratadas, apesar da falta de dados de ensaios randomizados. A manutenção da temperatura corporal normal é teoricamente desejável porque a febre pode acelerar a destruição tecidual.

Tratamento Clínico

A administração intravenosa do fator VIIa recombinante 4 horas após o início reduz o volume de hemorragia e o edema cerebral circundante, como medido pela TC, porém não melhora os resultados clínicos.[1] Grandes ensaios dessa terapia promissora estão em andamento. Pequenos ensaios clínicos de corticosteroides, glicerol e hemodiluição não demonstraram benefício, e os corticosteroides podem aumentar o risco para complicações infecciosas.

Terapia Cirúrgica

O objetivo do tratamento cirúrgico da hemorragia intracerebral é remover o que for possível do coágulo no prazo mais rápido. De maneira ideal, a cirurgia deve remover a causa subjacente, como MAV, e prevenir hidrocefalia. A intervenção cirúrgica precoce para remover os hematomas intracerebrais 24 horas não é melhor que a terapia clínica.[3] No entanto, pacientes que têm hemorragias cerebelares e estão se deteriorando por causa da compressão do tronco encefálico e da hidrocefalia causada pela obstrução ventricular, podem beneficiar-se da remoção do coágulo ou da amputação da parte do cerebelo, embora não exista nenhuma evidência para sustentar essa abordagem.

Prognóstico

Em séries recentes, a taxa de fatalidade de casos em 30 dias foi, em média, de 30% a 50%. A maioria dos óbitos precoces decorreu das consequências neurológicas diretas da hemorragia; a gravidade do sangramento (p. ex., tamanho, extensão aos ventrículos) e o nível de função neurológica são os melhores preditores de maus resultados. As hemorragias supratentoriais menores do que 30 mL raramente produzem morte, a menos que estejam localizadas no tálamo. O prognóstico a longo prazo para vários graus de recuperação é semelhante ou melhor do que o dos infartos cerebrais de gravidade comparável. O risco de hemorragia intracerebral recorrente não foi bem estudado, mas o risco de pelo menos um novo sangramento pode chegar a 25% nos anos seguintes. O risco de hemorragia intracerebral pode ser reduzido por um tratamento apropriado. O controle da hipertensão leve a moderada diminui o risco de AVE hemorrágico de 33% a 50% (Capítulo 67).

Encefalopatia hipertensiva

Definição

A encefalopatia hipertensiva geralmente é definida como hipertensão maligna associada a anormalidades no sistema nervoso central (Capítulo 67). A hipertensão maligna

comumente é definida como pressão arterial mantida elevada, com níveis diastólicos de 130 mmHg ou mais e pressão sistólica excedendo 200 mmHg. Os achados fundoscópicos anormais incluem papiledema, hemorragias lineares na retina ou exsudatos algodonosos extravasculares. A encefalopatia hipertensiva classicamente se caracteriza por hipertensão grave de evolução rápida associada a cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais, crises convulsivas, confusão, estupor e, finalmente, coma. Não são comuns os sinais neurológicos focais.

Fisiopatologia

A patogênese da encefalopatia hipertensiva continua obscura. Os achados patológicos incluem púrpura no cérebro, hemorragias retinianas, papiledema e lesões arteriolares fibrinoides dos glomérulos. Necrose fibrinoide difusa e oclusão trombótica das arteríolas causam microinfartos e hemorragias petequiais, e estas alterações levam à isquemia distal. A hemorragia em anel em torno de um pré-capilar trombosado é a lesão microscópica característica de encefalopatia hipertensiva. Múltiplas petéquias compactadas podem assemelhar-se a um hematoma.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A encefalopatia hipertensiva está associada à hipertensão de qualquer causa e pode ocorrer em pacientes de todas as idades. Cefaleia grave é a manifestação mais frequente. Náuseas, vômitos, comprometimento da visão e tonturas são comuns. Podem desenvolver-se confusão, estupor e coma com crises convulsivas generalizadas. São comuns as alterações retinianas características de hipertensão grave e costumam incluir hemorragias ou papiledema, mas o estreitamento arteriolar pode ser a única anormalidade. Como não há achados patognomônicos neste distúrbio, esse é um diagnóstico de exclusão.

A encefalopatia urêmica também ocorre em pacientes com insuficiência renal (Capítulo 132). A uremia pode causar alterações do estado mental e crises convulsivas, e a diferenciação de encefalopatia hipertensiva pode ser difícil. No entanto, a uremia geralmente é acompanhada por acidose metabólica ou intoxicação hídrica, o que pode diferenciá-la da encefalopatia hipertensiva, e a correção da uremia por diálise pode ajudar a esclarecer a situação.

Outras complicações da hipertensão a ser consideradas no diagnóstico diferencial de encefalopatia hipertensiva incluem AVEs hemorrágicos e isquêmicos. Os sinais neurológicos focais predominam nestas outras patologias, enquanto as alterações do estado mental são características da encefalopatia hipertensiva. Uma hipertensão intracraniana por hidrocefalia obstrutiva (Capítulo 195), tumor cerebral (Capítulo 195) ou hematoma subdural (Capítulo 406) pode elevar a pressão arterial e tornar o pulso lento, mas estão ausentes encefalopatia e pressão arterial acentuadamente elevadas.

Tratamento Rx

O tratamento deve ser iniciado imediatamente, mas a taxa de diminuição da pressão

arterial deve ser controlada para evitar hipotensão (Capítulo 67). As crises convulsivas geralmente são interrompidas com diazepam intravenoso (10 mg); em pacientes com eclâmpsia (Capítulo 247), costumam ser usados fosfenitoína (equivalente à fenitoína de 15 a 20 mg por quilograma via intravenosa) ou sulfato de magnésio (4 g por via intramuscular a cada 4 horas quando necessário), particularmente porque eles podem não deprimir o impulso respiratório do feto tanto quanto outros fármacos. Pode ser muito útil realizar o parto prontamente.

Grau A

1. Mayer, S. A., Brun, N. C., Begtrup, K., et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008; 358:2127–2137.
2. Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Birks, J., et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009; 8:427–433.
3. Mendelow, A. D., Gregson, B. A., Fernandes, H. M., et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365:387–397.

Leituras sugeridas

Runchey, S., McGee, S. Does this patient have a hemorrhagic stroke? Clinical findings distinguishing hemorrhagic stroke from ischemic stroke. *JAMA*. 2010; 303:2280–2286. *Rigidez nucal, convulsões, pressão arterial diastólica > 110 mmHg, vômitos e cefaleia aumentam a probabilidade de ser um AVE hemorrágico em comparação a um AVE isquêmico, mas neuroimagem é necessária para a definição diagnóstica.*

Smith, S. D., Eskey, C. J. Hemorrhagic stroke. *Radiol Clin North Am*. 2011; 49:27–45. *Revisão sobre alternativas de exames de imagem.*

No Brasil

Estudo de autópsias na cidade de São Paulo, publicado em 2005, avaliou as mortes por doença cerebrovascular em 970 autópsias realizadas em casos de morte não violenta, sendo identificados 448 casos de morte súbita, 296 casos indeterminados e 226 casos não classificados como morte súbita em indivíduos de 30 a 69 anos. O total de mortes por doença cardiovascular foi responsável por 69% das mortes súbitas e todos os tipos de acidente vascular encefálico foram responsáveis por 14% das mortes súbitas. Não houve uma diferença por sexo em relação aos casos de acidente vascular encefálico isquêmico. Entretanto, em relação à morte súbita para o acidente vascular encefálico hemorrágico houve uma diferenciação importante por sexo sendo de 15,6% nas mulheres e de 7,9% nos homens, e a causa mais frequente foi hemorragia

subaracnóidea, identificada em 5,6% das mulheres e 1,0% dos homens (P = 0,011). Esses dados mostram que as mortes por acidente vascular hemorrágico nas mulheres se apresentam clinicamente como morte súbita.

Outro estudo que avaliou a mortalidade por AVE na cidade de São Paulo de 1996 a 2003 mostrou uma taxa de mortalidade ajustada por idade de acidente vascular encefálico hemorrágico de 31,6/100.000 para os homens e de 20,7/100.000 para as mulheres.

Outro estudo de 2004, também realizado na cidade de São Paulo, mostrou que a relação entre acidente vascular isquêmico e hemorrágico foi de 0,59 para os homens e de 0,56 para as mulheres, evidenciando a alta incidência de acidente vascular encefálico hemorrágico em homens e mulheres no Brasil.

Estudo populacional realizado em área de uma unidade básica de saúde da cidade de São Paulo, batendo de casa em casa e aplicando questionário para triagem de AVE, e nos casos positivos, aplicando um segundo questionário mais específico, mostrou prevalência de AVE confirmado por médico de 1,1% na faixa etária de 35 a 44 anos chegando a 11,2% na faixa etária acima de 75 anos. Essas porcentagens caíam respectivamente para 0,6% a 7,1% nos casos de acidente vascular encefálico confirmados por médico e por exame tomográfico. Esse estudo deu uma dimensão em termos de São Paulo do número de casos existentes na população não fatais, mas que demandam serviços de acompanhamento e reabilitação. Baseado nesses dados é possível calcular o número de profissionais médicos, de enfermagem e reabilitação necessários para a recuperação e tratamento desses pacientes.

Bibliografia

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003) – A description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:1008–1011.

Aikawa, V. N., Bambirra, A. P., Seoane, L. A., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A. Higher burden of hemorrhagic stroke among women. An autopsy-based study in São Paulo, Brazil. *Neuroepidemiology*. 2005; 24:209–213.

Lotufo, P. A., Benseñor, I. M. Lancet. Improving WHO STEPS Stroke in Brazil. *Neurology*. 2007; 6:387–388.

Lotufo, P. A., Goulart, A. C., Benseñor, I. M. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65:752–757.

416

Parkinsonismo

Anthony E. Lang

Parkinsonismo é uma síndrome clínica que consiste em quatro sinais cardinais: tremor, rigidez, acinesia e distúrbios posturais (TRAP). A doença de Parkinson é uma causa comum da síndrome TRAP, mas há numerosas outras causas (Tabela 416-1).

Tabela 416-1

Diagnóstico diferencial do parkinsonismo

DOENÇA DE PARKINSON
Esporádica Genética Autossômica dominante (p. ex., mutações genéticas da α-sinucleína, duplicações, triplicações; mutações da *LRRK2*) Autossômica recessiva (p. ex., *parkin*, *DJ-1*, *PINK-1*)
PARKINSONISMO SECUNDÁRIO
Doenças neurodegenerativas (esporádica ou genética) Paralisia supranuclear progressiva* (Vídeos 416-3 a 416-6) Atrofia de múltiplos sistemas* (Vídeos 416-7 a 416-9) Degeneração corticobasal* (Vídeos 416-10 e 416-11) Demência com corpos de Lewy* Doença de Alzheimer* Complexo de ALS-parkinsonismo-demência de Guam Doença de Huntington Parkinsonismo de distonia de início rápido Degeneração pálido-piramidal (incluindo PARK9 e PARK15) Neuroacantocitose Ataxias espinocerebelares (p. ex., SCA-3, SCA-2) Doença de Wilson Neurodegeneração associada a Pantotenato quinase (Síndrome de Hallervorden-Spatz) Neuroferritinopatia Calcificação dos gânglios basais (doença de Fahr) Distonia dopa-responsiva (não um distúrbio degenerativo) Medicamentos* Neurolépticos, metoclopramida, proclorperazina, tetrabenazina, reserpina, cinarizina, flunarizina, α-metildopa, lítio Tóxicos MPTP, manganês (incluindo uso ilícito de efedrona), monóxido de carbono, mercúrio Infecciosos Encefalite letárgica Outras encefalites, incluindo associados a HIV Panencefalite esclerosante subaguda Doença de Creutzfeldt-Jakob Vascular* Aterosclerose Angiopatia amiloide Neoplásicas Tumor cerebral Outras lesões de massa Hidrocefalia de pressão normal* Traumatismo craniano Esclerose múltipla

ALS = esclerose lateral amiotrófica; HIV = vírus da imunodeficiência humana; MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina.

*Ver a Tabela 416-4 para detalhes adicionais.

Adaptado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Doença de parkinson

Epidemiologia

A doença de Parkinson, que representa o segundo distúrbio (a segunda doença) neurodegenerativo(a) mais comum após a doença de Alzheimer, ocorre em aproximadamente 1 em 1.000 na população geral e em 1% de pessoas maiores do que 65 anos. Os homens são afetados ligeiramente com mais frequência do que as mulheres (3:2).

Fisiopatologia

Acredita-se que a causa da doença de Parkinson seja uma combinação de fatores genéticos e ambientais pouco compreendidos. Tanto genes autossômicos dominantes como recessivos podem causar a clássica doença de Parkinson. A proteína α-sinucleína, que é o principal componente da inclusão citoplasmática específica, o corpo de Lewy (Capítulo 409), é crucial na patogênese da doença de Parkinson. A agregação anormal da proteína, que ocorre em virtude de mutações no gene da α-sinucleína ou como resultado de produção excessiva da proteína normal por causa de duplicações ou triplicações gênicas, está associada a fenótipos mutantes da doença. Outras anormalidades genéticas definidas podem estar associadas à doença clássica de Parkinson de início tardio, incluindo o gene *LRRK2*, que é atualmente a causa mais comum da doença de Parkinson de herança autossômica dominante, ou ao parkinsonismo de início precoce, geralmente encontrado nas formas recessivas autossômicas associadas aos genes *parkin (parkina)*, *DJ-1* e *PINK1.* Há outros genes nos quais as mutações podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença de Parkinson. Um exemplo é o gene glicocerebrosidase (*GBA*).

Formas monogenéticas da doença de Parkinson são incomuns, mas sabendo-se que o gene parkin representa uma ligase da proteína E-3 ubiquitina, o sistema ubiquitina-proteassoma foi implicado na patogênese da doença de Parkinson. Os inibidores do proteassoma, que podem estar presentes no ambiente, estão sendo estudados por seu potencial de causar parkinsonismo em animais experimentais. Tais achados apoiam a "hipótese ambiental" da doença de Parkinson esporádica, similar à descoberta segundo a qual a neurotoxina seletiva 1-metil-4-fenil-1,2, 3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) é oxidada pela toxina ativa MPP^+, que é um inibidor seletivo do complexo I da cadeia transportadora de elétrons nas mitocôndrias. Esse achado, combinado com o reconhecimento da importância da dopamina (ver adiante), sugeriu o envolvimento do estresse oxidativo na patogênese da doença de Parkinson. Outros fatores patogênicos propostos incluem disfunção mitocondrial, enovelamento ou agregação de proteínas, excitotoxicidade e inflamação.

Patologia

Muitas das características da doença de Parkinson ocorrem por causa da perda de dopamina no neoestriado (especialmente o putâmen) secundária à perda dos neurônios

pigmentados dopaminérgicos da parte compacta da substância negra (SNc) do mesencéfalo. Aproximadamente 60% desses neurônios dopaminérgicos estarão degenerados antes de as características clínicas da doença se desenvolverem.

Além das alterações degenerativas proeminentes na SNc (perda celular, gliose, depósito anormal de α-sinucleína agregada como os corpos e os neuritos de Lewy), as mudanças patológicas são também evidentes em outros núcleos do tronco encefálico, nas regiões corticais e nos neurônios autônomos periféricos. Na verdade, foi sugerido que a doença de Parkinson pode começar na parte inferior do tronco encefálico e no sistema olfatório, onde ela causa perda precoce da olfação e apenas tardiamente envolve a substância negra. Independentemente da ordem do envolvimento, é provável que as frequentes alterações neurodegenerativas extranigrais sejam responsáveis por muitos sintomas que não respondem à reposição de dopamina e que se tornam cada vez mais problemáticos com a progressão da doença.

Manifestações clínicas

Geralmente, os sintomas começam em um membro. Essa assimetria com frequência persiste até os últimos estágios da doença.

Sintomas Motores

Tremor

O clássico "tremor de repouso" da doença de Parkinson tem características clínicas típicas. O tremor manifesta-se com uma frequência de quatro a seis ciclos por segundo, tipicamente com uma aparência de "rolar pílulas" quando ele envolve a mão. Ele está geralmente presente quando o membro está em repouso completo e frequentemente reduz-se quando o membro se move e ocupa uma nova posição, embora possa surgir de novo ("tremor reemergente") em um tempo curto após a manutenção da nova posição (Vídeo 416-1). Uma vez que o tremor de repouso diminui ou se abranda com a ação, ele pode não ser incapacitante, mas pode ser constrangedor e estar associado à sensação de dor ou fadiga do membro afetado. O tremor de repouso é habitualmente acentuado pelo estresse (p. ex., pedir ao paciente para realizar cálculos mentais). Ele está também presente, de forma característica, nos membros superiores durante a marcha. Um tremor postural e cinético de alta frequência (p. ex., 7 a 10 Hz) também é comum em pacientes que têm diversas causas de parkinsonismo.

Rigidez

A rigidez é uma forma de aumento no tônus muscular, observada melhor nos movimentos passivos lentos. Ela pode ser caracterizada como rigidez em "roda denteada", quando um tremor está sobreposto, ou como rigidez de "cano de chumbo", quando da ausência do tremor. A rigidez é "ativada" ou acentuada na avaliação clínica quando se pede ao paciente para mover o membro oposto àquele que está sendo examinado. Os pacientes podem queixar-se de dureza, entretanto a rigidez geralmente não é incapacitante.

Acinesia

A acinesia ou bradicinesia constitui uma variedade de distúrbios no movimento, incluindo lentidão, amplitude reduzida, cansaço e interrupções no movimento em curso. Esse aspecto incapacitante do parkinsonismo interfere em todas as atividades voluntárias e explica muitas das características bem conhecidas do parkinsonismo: falta de expressão facial com o ato de piscar reduzido (hipomimia ou fácies em máscara – o "olhar reptiliano"), fala baixa e monótona (hipofonia), deglutição alterada resultando em baba (sialorreia), caligrafia apresentando letra pequena (micrografia), redução da movimentação do braço durante a marcha, passos curtos e o andar com arrastar dos pés, dificuldade de se levantar de uma cadeira baixa e dificuldades de rolar na cama. A interrupção no movimento em curso ("bloqueio motor") pode interferir em diversas atividades, mas é mais comum sob a forma de "freezing" da marcha (Vídeo 416-2). A bradicinesia é evidente no exame clínico e é obtida testando-se os movimentos repetitivos rápidos e alternados: movimentos repetidos e rápidos dos dedos da mão, abertura e fechamento do punho, pronação e supinação do punho, movimentos repetidos e rápidos dos dedos do pé e do calcanhar.

Distúrbios Posturais

Os distúrbios posturais incluem postura flexionada nos membros e no tronco (postura símia, abaixada), bem como instabilidade postural resultando em desequilíbrio e quedas. Os pacientes podem queixar-se da incapacidade de parar por si próprios, de ir para frente (propulsão) ou para trás (retropulsão). A avaliação clínica da instabilidade postural inclui o "teste do puxão", em que o examinador abruptamente puxa o paciente por trás enquanto está pronto para segurá-lo em caso de uma queda.

Outros Sintomas

Além das características motoras do parkinsonismo, uma variedade de características relacionadas não motoras é extremamente comum e inclui dor e outros distúrbios (sensitivos); problemas disautonômicos, tais como urgência e frequência urinárias; tonteira ortostática; obstipação intestinal; disfunção erétil; anormalidades do sono, incluindo distúrbio comportamental do sono REM (Capítulo 412); ansiedade; cansaço; depressão e transtornos cognitivos, incluindo demência. À medida que a doença progride, mais características se desenvolvem, incluindo transtornos motores "axiais" (anormalidades da fala e da deglutição, "freezing" (bloqueio motor) e instabilidade postural), bem como disfunções neurocomportamentais e cognitivas.

Complicações

Além das manifestações da própria doença, as complicações da terapêutica farmacológica incluem flutuações relacionadas com as características motoras e não motoras, e transtornos psiquiátricos e comportamentais. Assim, nos estágios tardios da doença, o estado clínico frequentemente flutua de hora em hora e até mesmo de minuto em minuto; por conseguinte, os pacientes exibem uma mistura das características

clássicas do parkinsonismo, as quais podem melhorar bastante em resposta à medicação, sintomas que persistem a despeito do grande benefício da medicação e sintomas que ocorrem como complicação da medicação dopaminérgica (Tabela 416-2).

Tabela 416-2

Problemas na doença de parkinson em estágio avançado

PROBLEMA	SINTOMAS
SINTOMAS TARDIOS RESISTENTES AO TRATAMENTO	
Motoras	Disartria Disfagia Bloqueio motor (congelamento do período de ativação) Instabilidade postural com quedas
Não relacionadas aos sintomas motores*	Disautonomia, perda de peso Sintomas sensitivos, incluindo dor (alguns podem ser responsivos à levodopa) Alterações no humor ou comportamento (depressão, ansiedade), distúrbios do sono (sonolência diurna excessiva frequentemente causada por ou agravada pelas drogas dopaminérgicas) Distúrbio comportamental do sono REM (com movimento rápido dos olhos) (pode se desenvolver antes do parkinsonismo) Fadiga Disfunção cognitiva e demência
RELACIONADO AO TRATAMENTO DOPAMINÉRGICO E À DOENÇA	
Flutuações motoras	Desgaste de efeito da droga (deterioração previsível do final da dose, acinesia matutina), aumento da latência ao benefício ("retardo de ativação"), falhas de dose ("sem ativação") Fenômeno de "liga-desliga" flutuações mais rápidas e imprevisíveis Flutuações concomitantes de sintomas não motores relacionados que podem ser tão incapacitantes quanto sintomas motores (ou mais)
Discinesias (movimentos involuntários anormais)	Discinesias de dose máxima: coreia, atetose e, menos frequentemente, distonia mais prolongada, geralmente pior no lado inicialmente afetado (Vídeo 416-12) Discinesia bifásica (discinesias de "início da dose" e "final da dose"): misturas de coreoatetose, balismo, distonia, movimentos alternados (especialmente nas pernas) Distonia em período de desativação: na maioria das vezes envolvendo as pernas e pés (incluindo distonia matutina nos pés)
Distúrbios psiquiátricos	Sonhos vívidos e pesadelos Alucinações visuais com um sensório claro Alucinações com confusão Mania, hipersexualidade, vício em jogos de azar, vício em utilizar compulsivamente os medicamentos dopaminérgicos Psicose paranoica

Adaptado de Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease—second of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1130-1143.

Diagnóstico

O exame das formas monogenéticas da doença de Parkinson (p. ex., o gene parkin) está se tornando disponível, mas as diretrizes para o seu uso ainda não foram desenvolvidas. Dadas as manifestações clínicas clássicas, a avaliação diagnóstica baseia-se em grande parte em excluir outras causas de parkinsonismo (Tabela 416-3). Os pacientes com doença de Parkinson de início na juventude devem ter a doença de Wilson excluída por

determinação da ceruloplasmina sérica e do cobre na urina de 24 horas e pelo exame com lâmpada de fenda (Capítulo 218). Os achados na imagem de ressonância magnética estão em geral normais na doença de Parkinson, mas esse exame é indicado para excluir outros diagnósticos (Tabela 416-4). A tomografia por emissão de pósitron, que pode avaliar as porções pré e pós-sinápticas do sistema dopaminérgico nigroestriatal, é útil para a pesquisa, mas o ligante mais comumente usado, a fluorodopa [^{18}F], não diferencia, de forma fidedigna, a doença de Parkinson de muitas outras doenças neurodegenerativas que a imitam. As mesmas limitações se aplicam à avaliação do transportador de dopamina na tomografia computadorizada por emissão de fóton único. O achado de ecogenicidade aumentada na SNc do mesencéfalo ao ultrassom transcraniano pode ser mais específico no diagnóstico da doença de Parkinson, porém os dados não são conclusivos.

Tabela 416-3

Pistas clínicas para uma causa alternativa (parkinsonismo atípico) dos sinais e sintomas parkinsonianos

Movimentos extraoculares — p. ex., nistagmo, limitação do olhar vertical, especialmente com a diminuição dos movimentos oculares sacádicos para baixo (Vídeo 416-4)
Disartria/disfagia precoce e proeminente
Posturas anormais do pescoço proeminentes ou precoces: flexão ou extensão (Vídeo 416-8)
Ataxia — membro, marcha (marcha prejudicada em tandem)
Distribuição da parte inferior do corpo com preservação relativa da função do membro superior
Instabilidade postural precoce/quedas/bloqueio motor (Vídeo 416-3)
Disautonomia (precoce/proeminente), resposta hipotensiva proeminente aos agentes dopaminérgicos
Sinais piramidais, reflexos muito ativos, clônus, resposta plantar extensora
Disfunção do nervo periférico — perda de reflexos, perda sensitiva distal, fraqueza muscular
Apraxia/alterações corticais sensitivas
Demência precoce grave
Resposta insuficiente à levodopa

Tabela 416-4

Doenças que devem ser distinguidas da doença de parkinson

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS IMPORTANTES DE DISTINÇÃO	RESPOSTA À LEVODOPA/OBSERVAÇÕES (INCLUINDO IMAGEM)
Atrofia de múltiplos sistemas (AMS) (inclui degeneração estriatonigral, atrofia olivopontocerebelar esporádica e síndrome de Shy-Drager)	Disautonomia precoce (incluindo hipotensão ortostática e impotência sexual) e disfunção da bexiga (com componentes autonômicos e não autonômicos) Disfunção cerebelar	Boa resposta inicialmente evidente em 20% e resposta parcial sustentada em ≈15%
		Discinesias ou flutuações motoras possíveis; distonia cranial pode ser proeminente (Vídeo 416-7)
		O paciente está em cadeira de rodas, apesar de resposta à levodopa (perda precoce de reflexos posturais, com ou sem ataxia)
MSA-P = uma manifestação parkinsoniana predominante	Sinais piramidais do trato Mioclonias sensíveis ao estímulo das mãos e rosto	RM (incluindo imagem ponderada por difusão e sequências de gradiente-eco) muitas vezes mostra alterações diagnósticas no estriado em MSA-P e sinal de "hot cross bun" na ponte e hiperintensidade em pedúnculos cerebelares médios em MSA-C
MSA-C = uma manifestação cerebelar predominante (características mistas são comuns)	Flexão extrema para frente do pescoço (anterocolo) Mãos frias e cianóticas Estridor inspiratório (Vídeo 416-9) Disartria proeminente	
Paralisia supranuclear progressiva	Oftalmoplegia supranuclear vertical (Vídeo 416-4) Outros distúrbios oculomotores e palpebrais (Vídeo 416-6) Rigidez axial maior do que a rigidez do membro Quedas precoces, distúrbios da fala e deglutição Extensão da nuca Alterações cognitivas ou comportamentais Possivelmente uma maior incidência de hipertensão do que na doença de Parkinson e outras causas neurodegenerativas de parkinsonismo	Boa resposta raramente evidente; benefício apenas para as características parkinsonianas clássicas, como rigidez dos membros, bradicinesia e raros exemplos de tremor em repouso A RM muitas vezes demonstra atrofia do mesencéfalo profundo ("sinal de beija-flor" em uma visão sagital mediana)
Degeneração corticobasal (ganglionar corticobasal)	Apraxia, perda sensitiva l cortical, fenômeno do membro alienígena (Vídeo 416-10) Rigidez assimétrica pronunciada Distonia no membro Mioclonia sensível ao estímulo (Vídeo 416-11) Afasia (afasia progressiva não fluente) Disfunção cognitiva (demência frontotemporal)	Normalmente insignificante RM pode mostrar atrofia cortical assimétrica pronunciada
Parkinsonismo vascular	Parkinsonismo da "metade inferior" com distúrbios da marcha	Geralmente insuficiente, porém alguns respondem bem A imagem mostra múltiplos infartos envolvendo os

	predominantes, muitas vezes com envolvimento da parte superior do corpo mínimo ou mais leve Déficits neurológicos adicionais (p. ex., sinais piramidais do trato, paralisia pseudobulbar)	gânglios basais e substância branca subcortical
Demência com corpos de Lewy	Demência precoce (perfil cognitivo um pouco diferente da doença de Alzheimer) Alucinações espontâneas, disfunção cognitiva flutuante, quedas, hipotensão ortostática, distúrbio comportamental do sono REM Sensibilidade pronunciada para os efeitos colaterais extrapiramidais dos neurolépticos O parkinsonismo pode ser semelhante à doença de Parkinson típica, embora a rigidez possa ser mais importante do que bradicinesia ou tremor	As características motoras podem responder bem; os efeitos colaterais psiquiátricos dos dopaminérgicos são geralmente limitantes de dose
Doença de Alzheimer	Demência precoce (perda de memória, apraxia, afasia) Tremor incomum Alucinações espontâneas menos comuns do que na demência com corpos de Lewy	Ruim
Hidrocefalia de pressão normal	Parkinsonismo da "metade inferior" ("apraxia de marcha") Queixas urinárias (frequência, urgência, incontinência) Distúrbios cognitivos	Geralmente insuficiente Imagem mostra ventriculomegalia fora de proporção com atrofia cortical
Parkinsonismo induzido por drogas	Todas as características clássicas do parkinsonismo (tremor pode ser menos comum do que na doença de Parkinson) Sinais e sintomas geralmente simétricos Outros distúrbios do movimento induzidos por drogas (p. ex., discinesia tardia com neurolépticos)	Geralmente insuficiente devido ao bloqueio contínuo do receptor de dopamina; pode agravar os movimentos de discinesia tardia

RM = ressonância magnética; RBD = distúrbio comportamental do sono REM.

Adaptado de Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease—first of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1044-1053.

Para recomendações baseadas em evidências sobre a investigação do parkinsonismo, consulte o artigo de Suchowersky e colegas nas Leituras Sugeridas Adicionais.

Tratamento Rx

O tratamento da doença de Parkinson é direcionado para retardar a progressão

(tratamentos “neuroprotetores” ou “modificadores da doença”); melhorar os sintomas, tipicamente pela restauração farmacológica do tônus dopaminérgico ou pela correção cirúrgica da neurofisiologia dos núcleos da base (“sintomático”); ou tentar restabelecer ou regenerar os neurônios danificados (terapia “neurorrestauradora” ou “neurorregenerativa”).

Tratamento Clínico

Até hoje, nenhum tratamento clínico (Tabela 425-5) revelou-se útil na modificação do curso progressivo da doença de Parkinson. Os inibidores seletivos da monoamina-oxidase B (MAO-B) selegilina e rasagilina[1] podem exercer efeitos modificadores da doença e os efeitos potenciais de agentes, tais como a coenzima Q_{10}, creatina, o bloqueador do canal de cálcio isradipina, o agente pró-urato inosina e o agonista de dopamina pramipexol estão atualmente em estudo.

O tratamento precoce em um paciente com pequena ou nenhuma incapacidade pode envolver apenas educação, apoio psicológico, encorajamento a permanecer ativo, envolvimento com um programa de exercício e acompanhamento contínuo. Há algumas evidências de que o tratamento precoce, mesmo quando os pacientes são apenas levemente sintomáticos, pode preservar a qualidade de vida. Uma filosofia de tratamento, que ainda requer suporte baseado em evidências, envolve o início precoce da terapia sintomática para apoiar os mecanismos compensatórios do cérebro que têm começado a falhar já que os sintomas físicos do parkinsonismo se manifestam.

Quando os sintomas começam a interferir na função, os fármacos levemente efetivos, tais como um inibidor da MAO-B, amantadina e anticolinérgicos (estes últimos são indicados predominantemente para o tremor em pacientes jovens) podem ser adequados (Tabela 425-5). Quando os sintomas estão mais pronunciados ou inadequadamente controlados com essas abordagens, a terapia dopaminérgica deve ser introduzida. Em pacientes com menos de 65 anos, os quais estão cognitivamente intactos e desprovidos de outros problemas médicos significativos, a terapia inicial com um agonista dopaminérgico pode retardar o desenvolvimento de complicações motoras.[2] No entanto, esses fármacos, mais do que a levodopa, podem produzir sonolência excessiva, edema nas pernas, “distúrbios do controle de impulsos” (tais como jogo patológico, hipersexualidade, alimentação excessiva e compras compulsivas) e alucinações. Se uma dose máxima de um agonista dopaminérgico não proporcionar benefício clínico adequado ou apresentar efeitos colaterais intoleráveis, a levodopa deverá ser iniciada. Em pacientes mais idosos, naqueles com disfunção cognitiva (com propensão a alucinações com agonistas dopaminérgicos), e em circunstâncias que requerem uma melhora mais rápida de incapacidade pronunciada, a levodopa deve ser o fármaco inicial a ser usado.

Aliviando os Sintomas

A levodopa é o tratamento mais efetivo da doença de Parkinson, mas ela está associada a uma variedade de efeitos colaterais (Tabela 416-2). No primeiro ano ou depois, o benefício da levodopa prolonga-se durante todo o dia com pequena flutuação

sintomática. No entanto, com o tempo, a duração do benefício reduz-se, com piora dos sintomas logo cedo de manhã (acinesia matinal) ou por um tempo variável antes da próxima dose diurna prescrita (acinesia do término/fim da dose). No intervalo de dois a cinco anos após o início do tratamento, até 50% dos pacientes podem também experimentar movimentos involuntários (coreia, atetose, distonia), mais frequentemente durante o efeito máximo da medicação. Essas complicações, geralmente mais proeminentes e mais precoces em pacientes com início da doença em uma idade mais jovem, refletem a meia-vida curta da levodopa combinada com a perda progressiva subjacente dos neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos. Isso resulta na estimulação "pulsátil" não fisiológica dos receptores dopaminérgicos estriatais, que induzem alterações "neuroplásticas" nos neurônios estriatais pós-sinápticos. Inicialmente, essas complicações raramente causam incapacidade importante.

Apesar de a terapia inicial com um agonista dopaminérgico em vez da levodopa poder estar associada a retardo no início desses problemas motores, o benefício clínico é geralmente menor do que com a levodopa no que diz respeito ao controle dos sintomas e todos os pacientes finalmente vão requerer a adição de levodopa para controle dos sintomas motores. Não há dados que apoiem a utilização de levodopa no tratamento mais tardiamente, e alguns estudos sugerem que a levodopa deve ter um efeito neuroprotetor.[3] Assim, com a progressão da doença de Parkinson, a maioria dos sinais clínicos motores clássicos continuam a responder depois de 20 anos ou mais de tratamento.

Não há nenhuma vantagem em começar uma preparação de levodopa de liberação controlada em vez da imediata ou a combinação de levodopa com um inibidor de catecol-*O*-metiltransferase [COMT]. As flutuações motoras que se desenvolvem durante a terapia com levodopa são manejadas por uma variedade de abordagens (Tabela 416-5), incluindo aumento da frequência da dose, uso de uma preparação de liberação controlada, prolongamento da ação bloqueando o metabolismo (inibição da MAO-B ou COMT), ou adição de um agonista dopaminérgico. Por exemplo, adicionar a rasagilina ou a entacapona à levodopa fornece vantagens incrementais significativas. Discinesias melhoram quando doses de medicamentos dopaminérgicos são reduzidas, porém o parkinsonismo muitas vezes aumenta a um nível intolerável. A amantadina pode melhorar a discinesias sem piorar o parkinsonismo.

Tabela 416-5

Medicamentos para a doença de parkinson

CLASSE	MEDICAMENTO	DOSE INICIAL HABITUAL	DOSE FINAL HABITUAL	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES	COMENTÁRIOS	INDICAÇÕES
Anticol	Muitos (p. ex., benztr	Benztropina,	Variados	Efeitos periféricos, p. ex., boca seca, visão turva,	Relativamente contraindi	Tratamento precoce do tremor

inérgicos	opina, triexifenidila)	triexifenidila, 1-2 mg 2-3 vezes ao dia		constipação, dificuldade em urinarEfeitos centrais, p. ex., confusão, problemas de memória, alucinações	cada em pessoas idosas e contraindicado em pacientes com distúrbios cognitivos	
Diversos	Amantadina	100 mg uma vez ao dia	100 mg 2 ou 3 vezes ao dia	Confusão, alucinações visuais, livedo reticular, inchaço dos tornozelos, a redução da dose ou retirada do medicamento necessária em pacientes com insuficiência renal	Anteriormente considerado um dopaminérgico, agora pensa-se agir principalmente através de efeitos antagonistas de receptores do glutamato (NMDA)	Tratamento precoce; tardio para discinesias
	Memantina	5 mg uma vez ao dia	10 mg duas vezes ao dia	Confusão, fadiga, tontura, cefaleia	Antagonista de NMDA	Possivelmente eficaz para disfunção cognitiva em PDD
Precursor de dopamina	Levodopa administrada com inibidor da dopa descarboxilase periférica (DDCI) (carbidopa [em razões de 4:1 e 10:1] ou benserazida	50 (levodopa)/12,5 (DDCI) mg (preparação de 4:1) 3 vezes ao dia (com refeições para redu	Variada; começar com o programa de 3 vezes ao dia (levodopa-carbidopa de liberação controlada pode ser administrada duas vezes ao dia em primeiro lugar); posteriormente, os pacientes com a doença podem necessitar de doses múltiplas por dia (às vezes > 2 g/dia). Inicialmente, administrar com refeições para reduzir o desconforto GI; posteriormente, evitar refeições para melhorar a absorção e confiabilidade da resposta	Efeitos colaterais periféricos e centrais de dopaminérgicos Periféricos: náusea, vômito e hipotensão ortostática Centrais: flutuações motoras, discinesias, distúrbios psiquiátricos	Efeitos colaterais periféricos, muitas vezes, por carbidopa adicional ou bloqueador do receptor da dopamina periférica domperidona * Formulações de liberação controlada, muitas vezes,	Formulações: liberação imediata - para tratamento precoce e tardioLiberação controlada (com carbidopa [4:1] ou benserazida [4:1]*) — para flutuações motoras previsíveis (desgaste) e acinesia noturnaStalevo (com carbidopa e entacapona) — para desgaste da Parcopa (comprimidos com desintegração oral para absorção mais rápida) —

	[4:1][*])	zir náusea e vômito)			menos biodisponíveis com a absorção menos confiável (mais “falhas de dose”, posteriormente)	para pacientes com longa latência problemática para se beneficiar com doses individuais Duodopa[*] (usado com uma bomba para infusões duodenais) — para flutuações motoras problemáticas
Agonistas dopaminérgicos						
Derivados de ergot	Bromocriptina	1,25 mg 3 vezes ao dia com refeições	30-40 mg/dia	Efeitos colaterais periféricos e centrais de dopaminérgicos, edema pedal, sonolência diurna excessiva Reação pleuropulmonar, fibrose retroperitoneal, eritromelalgia Distúrbios de controle do impulso provável e igualmente comuns com todos os agonistas dopaminérgicos	Efeitos colaterais periféricos, muitas vezes bem controlados com domperidona[*] Efeitos pulmonares, retroperitoneais (fibrose) e cutâneos raros, possivelmente causados por derivação de ergot (retirada do medicamento geralmente	Terapia precoce e adjuvante

					obrigatório)	
	Pergolida	0,05 mg uma vez ao dia × 2 dias, aumentando lentamente por conseguinte	3-5 mg/dia	Quanto a bromocriptina; valvulopatia cardíaca	Quanto a bromocriptina	Não é o primeiro agonista, pois causa a valvulopatia cardíaca restritiva
	Cabergolina*	0,5-1 mg uma vez ao dia	2-6 mg/dia	Quanto a pergolida	Quanto a pergolida	Quanto a pergolida, embora a vantagem de uma meia-vida longa possa compensar esta preocupação
					Meia-vida longa permite uma dose vez ao dia	
	Lisurida*	0,1-0,2 mg 1-3 vezes ao dia	2-5 mg/dia	Quanto a bromocriptina	Quanto a bromocriptina	Incerto se ocorrerem anormalidades da valva cardíaca
						Formulações parenterais permitem terapia crônica de infusão (bomba)
Não derivados der	Ropinirol	0,25 mg 3 vezes ao dia	Até 24 mg/dia em 3 doses divididas Formulação de liberação estendida/prolongada uma vez ao dia disponível	Efeitos colaterais periféricos e centrais de dopaminérgicos semelhantes aos dos agonistas dopaminérgicos derivados do ergot, com as exceções prováveis de	Eficaz como terapia de primeira linha e adjuvante; efeitos dos agonistas dopaminérgicos D_3 podem contribuir	Terapia da fase precoce se mostra associada a menores complicações motoras do que com levodopa Implicações da menor perda da função terminal de dopamina na

got				reação pleuropulmonar, fibrose retroperitoneal, eritromelalgia e valvulopatia cardíaca	para a eficácia	imagem são incertas
	Pramipexol	0,125 mg 3 vezes ao dia	Até 4,5 mg/dia em 3 doses divididas Formulação de liberação estendida/prolongada uma vez ao dia disponível	Quanto ao ropinirol	Quanto ao ropinirol, efeitos “preferente de D_3” possivelmente maior — pode ser responsável pelo efeito antidepressivo	Quanto ao ropinirol
	Rotigotina*	4,5 mg/dia (10 cm^2)	Adesivo transdérmico (4,5-27,0 mg/dia; 10-60 cm^2)	Quanto ao ropinirol	Pode ser eficaz para a terapia de primeira linha e adjuvante	Disponibilidade limitada devido aos problemas com formulação adesiva
				Efeitos adversos adicionais relacionados com a aplicação do adesivo na pele (dermatite)		
	Apomorfina	3-5 mg por injeção SC	Agente parentérico administrado conforme necessário ou como infusão contínua	Efeitos colaterais periféricos e centrais de dopaminérgicos	Antieméticos concomitantes (p. ex., domperidona,* trimetobenzamida) necessário	Flutuações motoras problemáticas de estágio terminal
				Reações cutâneas no local, incluindo formação de nódulos		Uso a longo prazo de infusões pode reduzir discinesias, bem como flutuações motoras
Inibidores d	Selegilina	5 mg uma vez ao dia	5 mg 2 vezes ao dia	Efeitos dopaminérgicos de outras drogas, possivelmente acentuados, insônia, confusão	Última dose administrada ao meio-dia para evitar a	Doença leve precoce Algumas evidências controversas sugerindo efeitos modificadores

amonoaminaoxidase B					insônia	da doença
						Flutuações motoras previsíveis (desgaste)
	Selegilina Zydis	1,25 mg uma vez ao dia	1,25 ou 2,5 mg/dia (formulação de wafer)	Quanto a selegilina	Quanto a selegilina	Quanto a selegilina
					Absorvido pela mucosa bucal, evitando assim metabolismo de primeira passagem hepática e metabólito de metanfetamina da selegilina	
	Rasagilina	1 mg uma vez ao dia	1-2 mg uma vez ao dia	Quanto a selegilina		Possíveis efeitos modificadores da doença
						Quanto a selegilina
Inibidores de cat	Tolcapona	100 mg 3 vezes ao dia	100 ou 200 mg 3 vezes ao dia (em intervalos de 6 h)	Efeitos da levodopa intensificados Diarreia em aproximadamente 5% dos pacientes Hepatotoxicidade	Dose de levodopa pode ter que ser reduzida em 25%; diarreia (às vezes explosiva)	Flutuações motoras, especialmente o “encurtamento de efeito” (provavelmente mais eficaz do que a entacapona)

ecol *O*-metiltransferase (COMT)					geralmente obriga a descontinuação	
					Monitoramento contínuo de testes de função hepática necessários (inibidor da COMT de segunda linha)	
	Entacapona	200 mg com cada dose de levodopa	200 mg 4-10 vezes ao dia (administrado com dose de levodopa)	Efeitos da levodopa são intensificados	Efeitos semelhantes a tolcapona; diarreia, possivelmente, menos frequente Monitoração da função hepática desnecessária	Quanto a tolcapona Disponível em comprimido de combinação com levodopa/carbidopa (Stalevo)
Neurolépticos at	Clozapina	12,5 mg hs	Vasta gama (6,25-150 mg/dia), geralmente <75 mg/dia	Agranulocitose, sedação, hipotensão, sialorreia	Risco muito baixo da piora do parkinsonismo; agranulocitose rara (<1%) e reversível	Psicose induzida por drogas Outras indicações "não aprovadas" incluem tremor resistente à droga e, possivelmente, discinesias induzidas pela

ípicos					se descoberta precocemente (requer uma monitoração regular de hemograma completo)	levodopa Psicose induzida por drogas
	Quetiapina	12,5-25 mg hs	25-150 mg/dia	Sedação	Provavelmente menos eficaz do que a clozapina	
				Pode piorar o parkinsonismo		
Inibidores da acetilcolinesterase	Donepezil	5 mg uma vez ao dia	5-10 mg/dia	Efeitos colaterais periféricos de colinérgicos: náusea, vômito, diarreia Aumento do tremor, piora de outras características de Parkinson		Demência Possivelmente eficaz para os sintomas psicóticos
	Rivastigmina	1,5 mg duas vezes ao dia	3-12 mg/dia	Semelhante ao donepezil	A formulação do adesivo disponível para a administração transdérmica — tolerabilidade pode ser melhorada — ao longo formulação oral	Semelhante ao donepezil

GI = gastrointestinal; NMDA = *N*-metil-D-aspartato, PDD = demência da doença de Parkinson.

[*] Não disponível nos Estados Unidos.

Para recomendações de tratamento baseadas em evidências, ver Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:976-982; Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:983-995; e Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality

Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:996-1002.

O tratamento clínico da doença de Parkinson geralmente inclui uma variedade de outros agentes, p. ex., fármacos direcionados ao tratamento da hipotensão ortostática, à depressão (Capítulo 404), à ansiedade (Capítulo 404), à frequência e urgência urinárias (Capítulos 25 e 125) e à disfunção erétil masculina (Capítulo 242). O manejo da doença de Parkinson no estágio final requer habilidade na polifarmácia e uma compreensão das relações risco-benefício complicadas de muitos fármacos.

Tratamento Cirúrgico

A terapia cirúrgica, que envolve estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico, melhora os sintomas da doença de Parkinson[5] e permite baixar as doses de medicações antiparkinsonianas a serem usadas, enquanto a estimulação cerebral profunda do segmento interno do globo pálido pode fornecer uma resposta menos consistente e durável. No entanto, um estudo randomizado que compara essas duas abordagens não encontrou diferenças no resultado após 24 meses.[6] O estímulo cerebral profundo bilateral do núcleo subtalâmico ou globo pálido é o mais eficaz (71%) do que a terapia clínica (32%); ele também melhora a qualidade de vida autorrelatada, apesar dos eventos adversos associados ao procedimento.[5,7] A estimulação cerebral profunda talâmica é de utilidade limitada, já que ela é eficaz apenas para o tremor. O melhor prognóstico de uma ótima resposta para a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico é a contínua resposta clínica do paciente à levodopa. Com exceção do tremor, que pode ser resistente a altas doses de levodopa, os sintomas que são resistentes ao efeito máximo da levodopa (p. ex., disartria, instabilidade postural com quedas) também não respondem à estimulação cerebral profunda. O melhor candidato à estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico é um paciente sob outros aspectos sadio, relativamente jovem, intacto cognitivamente e psiquiatricamente estável, que ainda responde bem à levodopa, mas sofre de flutuações motoras incapacitantes e discinesias.

Estudos randomizados duplos-cegos de transplante da substância negra fetal no estriado não mostraram eficácia significativa e também foram associados aos efeitos colaterais de discinesias induzidas pelo transplante mesmo sem o uso de medicação antiparkinsoniana. As avaliações post-mortem em um pequeno número de pacientes que sobreviveram por mais de 10 anos após transplantes fetais têm mostrado corpos de Lewy nos neurônios transplantados contendo dopamina, sugerindo que a patologia pode ser "transmitida" aos neurônios colocados no hospedeiro doente. Os ensaios randomizados, duplo-cego de infusão do fator neurotrófico derivado da glia no putâmen e terapia gênica com AAV-neurturina não confirmaram as vantagens encontradas nos estudos abertos.

Prognóstico

A doença de Parkinson progride inexoravelmente através de um período de muitos anos; a rapidez e o curso da progressão variam consideravelmente de um paciente a outro.

Alguns pacientes mantêm uma resposta excelente ao tratamento e parecem mudar muito pouco durante o acompanhamento prolongado, mas na maioria dos pacientes observa-se aumento da incapacidade, com o desenvolvimento de muitos sintomas que são pouco responsivos às medicações. Os fatores tais como má estabilidade postural, quedas, disartria, disfagia, disautonomia, sonolência diurna excessiva e demência contribuem para a incapacidade e aumento da mortalidade.

Perspectivas Futuras

As terapias gênicas dirigidas para modificar a função neurotransmissora ou induzir a neurorregeneração e outras terapias baseadas em células estão sendo desenvolvidas. Os tratamentos futuros devem também tratar a ampla natureza multissistêmica da doença, especialmente os sintomas que não estão relacionados com a deficiência de dopamina nigroestriatal e que não respondem às terapias atuais.

Outras causas de parkinsonismo

O grande número de causas do parkinsonismo (Tabela 416-1) é, às vezes, denominado "síndrome rígido-acinética", "síndrome de Parkinson", "parkinsonismo atípico" ou até mesmo "síndrome Parkinson-plus", para enfatizar que esses pacientes demonstram comumente características clínicas adicionais indicativas do mais amplo e, particularmente, do mais intenso envolvimento patológico das áreas além da SNc dopaminérgica. Essas outras condições de parkinsonismo estão geralmente associadas a alterações pós-sinápticas que resultam em uma resposta ruim ou não sustentada pela levodopa, e essa não responsividade serve como um dos mais importantes dos vários indícios de que as características do parkinsonismo são causadas por condições outras que a doença de Parkinson (Tabela 416-4) (*i.e.*, "parkinsonismo minus" em resposta à levodopa; Tabela 416-3).

Grau A

1. Olanow, C. W., Rascol, O., Hauser, R., et al. A double-blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:1268–1278.
2. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009; 66:563–570.
3. Fahn, S., Shoulson, I., Kieburtz, K., et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351:2498–2508.
4. Katzenschlager, R., Head, J., Schrag, A., et al. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008; 71:474–480.
5. Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006; 355:896–908.
6. Follett, K. A., Weaver, F. M., Stern, M., et al. Pallidal versus subthalamic deep

brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:2077–2091.

7. Weaver, F. M., Follett, K., Stern, M., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301:63–73.

Leituras sugeridas

Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009; 8:67–81. *Uma excelente análise.*

Brooks, D. J. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med*. 2010; 51:596–609. *Visão geral da tomografia pro emissão de pósitrons e da tomografia computacional por emissão de fóton único.*

International Parkinson Disease Genomics Consortium. Imputation of sequence variants for indentification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet*. 2011; 377:641–649. *Onze locos foram associados com risco de doença de Parkinson.*

Lang, A. E. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology*. 2009; 72:S39–S43. *Uma visão geral prática.*

Lees, A. J., Hardy, J., Revesz, T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009; 13:2055–2066. *Análise.*

No Brasil

Os medicamentos parcopa, rotigotina, apomorfina, Zydis selegilina, DuodopaR (usado com bomba de infusão duodenal) e rasagilina não estão disponíveis no país. A pergolida e o ropinirol foram retirados do mercado nacional. A cabergolina e a lisurida não têm uso como antiparkinsonianos aprovado no Brasil. No Brasil a levodopa existe nas formulações levodopa-benserazida 200/50 mg, 100/25 mg BD, 100/25 mg HBS, 100/25 mg dispersível; levodopa-carbidopa 250/25 mg. O pramipexol existe nas doses de 0,125 mg, 0,25 mg, 1 mg, além de fórmulas de liberação lenta, com 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg e 3,0 mg. A selegelina é disponível em comprimidos de 5 mg; a amamtadina em comprimidos de 100 mg e existem as drogas anticolinérgicas tri-hexifenidila, em doses de 5 mg e biperideno com 2 mg e 4 mg. Dentre os inibidores da COMT, a entacapona tem comprimidos de 200 mg e o tolcapone de 100 mg.

Barbosa e colaboradores realizaram estudo na cidade de Bambuí, com a finalidade de estabelecer a prevalência de parkinsonismo e de suas causas em pessoas com mais de 63 anos. Foi observada a presença de parkinsonismo em 7,2% das pessoas examinadas. As causas mais frequentes foram doença de Parkinson idiopática (3,3% das pessoas) e parkinsonismo induzido por medicamentos (2,7% das pessoas). A prevalência de parkinsonismo vascular foi de 1,1%. Os autores observaram uma prevalência de parkinsonismo mais elevada em pessoas idosas do que o observado em estudos realizados em outros países e atribuíram essa diferença ao elevado número de idosos com parkinsonismo induzido por drogas ou vascular. Por outro lado, a prevalência da doença de Parkinson foi similar à observada em estudos realizados em outros países da América e Europa.

Já Munhoz e colaboradores em estudo realizado em 2008 avaliaram 1528 pacientes

com parkinsonismo, e encontraram em 74,74% o diagnóstico de doença de Parkinson, sendo que parkinsonismo por medicamentos foi detectado em 7,86 %, seguido por parkinsonismo vascular em 3,92%. No grupo de pacientes com parkinsonismo induzido por drogas, foi encontrado como causa mais comum o uso de flunarizina e cinarizina e os neurolépticos (haloperidol, entre outros). O parkinsonismo induzido por flunarizina/cinarizina, conhecido no Brasil como síndrome de Melo-Souza, é caracterizado pela presença de parkinsonismo simétrico, associado à presença de depressão, acatisia, por vezes discinesias de face, acometendo particularmente mulheres idosas, e com melhora após a retirada da droga. Outras formas de parkinsonismos (raros) representaram 3,47% da casuística, enquanto todas as formas de parkinsonismo atípico ocorreram em 10,01% dos casos.

No Brasil vários estudos têm sido publicados avaliando a presença de mutações genéticas em pacientes com parkinsonismo de início precoce, bem como com doença de Parkinson clássica. Bertucci Filho e colaboradores avaliaram a presença das mutações da parkina (Parkin ou Park2) e LRRK2 em pacientes com parkinsonismo de início precoce, a maior parte dos casos sem história familiar, e encontraram 7,24% dos casos com presença da mutação da parkina e em apenas 1,45% com a mutação LRRK2. Já os estudos de Camargos e colaboradores e Aguiar e colaboradores encontraram frequência de mutações da parkina em 11,1% e 12,5% dos casos respectivamente, o que foi observado também nos estudos de Chien e colaboradores e de Barsottini e colaboradores. Em relação à frequência da mutação LRRK2 em outros estudos publicados no Brasil, encontramos, nos estudos do grupo de Abdalla-Carvalho e colaboradores e de Pimentel e colaboradores uma frequência ao redor de 3,5%.

Bibliografia

Abdalla-Carvalho, C. B., Santos-Rebouças, C. B., Guimarães, B. C., Campos, M., Pereira, J. S., de Rosso, A. L., Nicaretta, D. H., Marinho e Silva, M., dos Santos, M. J., Pimentel, M. M. Genetic analysis of LRRK2 functional domains in Brazilian patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:1479–1481.

Aguiar, P., de, C., Lessa, P. S., Godeiro, C., Jr., Barsottini, O., Felício, A. C., Borges, V., Silva, S. M., Saba, R. A., Ferraz, H. B., Moreira-Filho, C. A., Andrade, L. A. Genetic and Environmental Findings in Early-onset Parkinson's Disease Brazilian Patients. *Mov Disord*. 2008; 23:1228–1233.

Barsottini, O. G., Felício, A. C., Aguiar Pde, C., Godeiro-Junior, C., Shih, M. C., Hoexter, M. Q., Bressan, R. A., Ferraz, H. B., Andrade, L. A. Clinical and molecular neuroimaging characteristics of Brazilian patients with Parkinson's disease and mutations in PARK2 or PARK8 genes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67:7–11.

Bertucci Filho, D., Munhoz, R. P., Raskin, S., Lessage, S., Brice, A., Teive, H. A.G. Prevalence and phenotype of patients with PARK2 and LRRK@ gene mutations in a early-onset parkinsonism Brazilian cohort. *Clinics*. 2012. [(Submitted)].

Camargos, S. T., Dornas, L. O., Momeni, P., Lees, A., Hardy, J., Singleton, A., Cardoso, F. Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations. *Mov Disord*. 2009; 24:662–666.

Chien, H. F., Rohé, C. F., Costa, M. D., Breedveld, G. J., Oostra, B. A., Barbosa, E. R., Bonifati, V. Early- onset Parkinson's disease caused by a novel parkin mutation in a genetic isolate from north-eastern Brazil. *Neurogenetics*. 2006; 7:13–19.

Munhoz, R. P., Wakutani, Y., Marras, C., Teive, H. A., Raskin, S., Werneck, L. C., Moreno, D., Sato, C., Lang, A. E., Rogaeva, E. The G2019S LRRK2 mutation in Brazilian patients with Parkinson's disease: phenotype in monozygotic twins. *Mov Disord*. 2008; 23:290–294.

Pimentel, M. M., Moura, K. C., Abdalla, C. B., Pereira, J. S., de Rosso, A. L., Nicaretta, D. H., Campos, M., Jr., de Almeida, R. M., dos Santos, J. M., Bastos, I. C., Mendes, M. F., Maultasch, H., Costa, F. H., Werneck, A. L., Santos-Rebouças, C. B. A study of LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Brazil. *Neurosci Lett*. 2008; 433:17–21.

417

Outros distúrbios do movimento

Anthony E. Lang

Definição

Os distúrbios do movimento são primeiramente divididos em categorias hipocinética e hipercinética. Os *distúrbios hipocinéticos*, que são caracterizados por acinesia, bradicinesia e rigidez, são síndromes parkinsonianas e são discutidas em outra parte (Capítulo 416). Os distúrbios do *movimento hipercinéticos* comuns (Tabela 417-1) são definidos por seus fenômenos clínicos específicos.

Tabela 417-1

Distúrbios do movimento hipercinéticos

Tremor
Coreia
Balismo
Distonia
Atetose
Tiques
Mioclonia
Startle
Estereotipias
Miscelânea

Manifestações clínicas e abordagem diagnóstica

A abordagem tradicional de um sintoma neurológico trata primeiramente da localização no sistema nervoso (*i. e.* "Onde está a lesão?"), seguida por uma avaliação da origem etiológica ("Qual é a lesão?"). O exame neurológico é crítico para determinar a localização da lesão, e geralmenteo histórico, incluindo a natureza do início e a progressão dos sintomas, determina o diagnóstico mais provável. Entretanto, quando um distúrbio do movimento é o problema predominante, a abordagem é um pouco diferente. A fisiopatologia da maioria dos distúrbios de movimento é complexa e

frequentemente pouco compreendida. Muitos desses distúrbios representam o resultado da disfunção de diferentes circuitos no encéfalo e, com frequência, é impossível determinar uma localização anatômica específica. Assim, uma apreciação apurada dos fenômenos clínicos é o primeiro passo importante na avaliação desses pacientes. O médico deve observar e examinar o paciente para definir o tipo de distúrbio do movimento que melhor descreve o quadro clínico. Essa caracterização precisa permite a geração de um diagnóstico diferencial para o distúrbio do movimento específico. A idade e a natureza do início, a distribuição, a progressão dos sintomas, a história familiar de sintomas semelhantes ou relacionados e a presença de sinais sistêmicos ajudam a determinar a explicação mais provável para esse distúrbio do movimento.

Tremor

O *tremor*, que é um movimento rítmico, sinusoidal, de uma parte do corpo, é causado por contrações regulares, síncronas ou alternantes, de músculos reciprocamente inervados. Os tremores são classificados de acordo com sua ocorrência em repouso (peso totalmente sustentado contra a gravidade) ou na ação. Tremores de repouso são tipicamente vistos na doença de Parkinson e em outras síndromes parkinsonianas (Tabela 416-1 no Capítulo 416). Tremores de ação são ainda divididos em posturais, cinéticos ou tremores de intenção. Um *tremor postural* é visto com a manutenção de uma postura contra a gravidade (p. ex., quando os braços estão estendidos diante do corpo). Um *tremor cinético* é visto com um movimento voluntário do membro (p. ex., um tremor em um membro superior durante a realização do teste índex-nariz). Um *tremor de intenção* aumenta em amplitude na aproximação de um alvo.

Manifestações clínicas

A maioria dos tremores de ação (Tabela 417-2) combina o componente postural e cinético. Todos os tremores pioram com estresse, incluindo o desempenho de uma atividade em público. Inicialmente, um tremor pode ser evidente apenas quando alguém tenta realizar tarefas delicadas e que exigem habilidade como enfiar uma linha em uma agulha, soldar ou usar uma chave de fenda. Tremores mais graves interferem em atividades como caligrafia, fechar botões, fazer a própria barba, tomar sopa com uma colher ou beber de uma taça. Os pacientes com frequência se adaptam ou usam medidas compensatórias, como transferir a atividade para a mão menos afetada (p. ex., barbear-se com a mão não dominante), usar duas mãos para beber, beber somente de um copo meio cheio, ou evitar completamente as atividades alimentares mais desafiantes em público. Os tremores graves de ação e intenção podem fazer com que a caligrafia se torne totalmente ilegível e podem resultar na dependência de terceiros para atividades da vida diária.

Tabela 417-2

Diagnóstico diferencial de tremor e distúrbios do movimento rítmicos

TREMOR FISIOLÓGICO EXACERBADO

Distúrbios metabólicos
Hipertireoidismo
Hiperparatireoidismo
Hipoglicemia
Feocromocitoma
Medicamentos
Cafeína
Teofilina
Anfetaminas
Lítio
Ácido valproico
Antidepressivos
Amiodarona
(β-Agonistas
Outros
Abstinência de medicamentos
Benzodiazepínicos
Álcool
Outros
Febre, sepse
Ansiedade, estresse, fadiga
TREMOR PRIMÁRIO OU IDIOPÁTICO
Tremor essencial
Tremor tarefa-específico
Tremor ortostático
Tremor palatal idiopático
TREMOR ASSOCIADO A DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Tremor nas síndromes parkinsonianas
Doença de Parkinson idiopática
Atrofia de múltiplos sistemas
Paralisia supranuclear progressiva
Degeneração Córtico-basal
Parkinsonismo induzido por neurolépticos
Doença de Wilson
Esclerose múltipla
Síndrome de Tremor/Ataxia ligada à pré-mutação associada ao X Frágil
Acidente vascular encefálico
Malformação arteriovenosa
Tumor
Traumatismo craniano
Tremor mesencefálico (tremor de Holmes)
TREMOR ASSOCIADO A NEUROPATIAS PERIFÉRICAS
TREMOR PSICOGÊNICO
OUTROS DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO RÍTMICOS
Movimento rítmico na distonia (“tremor distônico”)
Mioclonias rítmicas (incluindo “tremor mioclônico”)
Asterixis
Clônus
Epilepsia parcial contínua
Queixo trêmulo hereditário
Spasmus nutans

Bobbing da cabeça associado à hidrocefalia
Nistagmo

Os tremores da cabeça, que podem ser de um lado para o outro, de cima e para baixo, ou variados, raramente são incapacitantes, mas representam frequentemente uma fonte de constrangimento. O tremor da laringe, que provoca uma voz entrecortada, é mais bem apreciado solicitando-se ao paciente que sustente uma letra. O tremor de ação dos membros inferiores é avaliado pedindo-se ao paciente que levante o pé até um alvo (p. ex., a mão do examinador) e então realize um teste de calcanhar-joelho.

A maioria dos tremores de ação dos membros superiores afeta muitas atividades em igual proporção. Menos comumente, os tremores podem afetar uma única tarefa isoladamente (*tremores tarefa-específicos*), sendo o mais comum um tremor primário da escrita. O *tremor ortostático* é aparente nas pernas e nos músculos antigravitários quando o paciente está em pé e parado e desaparece durante a marcha ou apoiando-se contra uma parede; esses pacientes comumente se queixam de uma enorme sensação de insegurança quando estão em pé e medo de cair. A avaliação eletrofisiológica demonstra um tremor muito característico de alta frequência (14 a 16 Hz).

Tremor Fisiológico Exacerbado

Um tremor de 7 a 12 Hz é encontrado em todas as pessoas nos registros eletrofisiológicos. Esse tremor fisiológico é intensificado e pode tornar-se sintomático em uma variedade de circunstâncias, incluindo fadiga, ansiedade e emoção. Esse mesmo tremor pode ser acentuado por fármacos e processos sistêmicos.

Tremor Essencial

O tremor essencial afeta mais de 5% da população geral após os 60 anos de idade. O tremor essencial é frequentemente herdado de forma autossômica dominante, com o fenótipo mostrando heterogeneidade genética de pelo menos três diferentes genes, mais recentemente *LINGO1*, bem como influências ambientais. Recentes estudos de patologia demonstraram anormalidades microscópicas das células de Purkinje no cerebelo. A idade do início pode ser tão precoce quanto primeira ou segunda década de vida, mas o tremor senil pode ser retardado até cerca dos 60 anos de idade. Os pacientes percebem primeiramente um leve tremor postural e de ação nas mãos, que é indistinguível de um tremor fisiológico exacerbado e pode resultar em dano funcional muito pequeno durante muitos anos até que gradativamente interfira nas atividades. Os pacientes mais idosos, com tremores de maior amplitude e menor frequência, podem ter um componente de repouso que é frequentemente diagnosticado de maneira equivocada como doença de Parkinson (Tabela 416-1 no Capítulo 416) (Vídeo 417-1).

Tratamento Rx

O tratamento do tremor essencial não influencia o curso da doença e, portanto, é

justificado apenas quando o tremor acarreta dano funcional. Pelo menos 50% dos pacientes observam melhora ou desaparecimento completo do tremor após a ingestão de uma pequena quantidade de etanol.

O tratamento de primeira linha inclui ensaios de um bloqueador β-adrenérgico não cardiosseletivo (p. ex., propranolol, ≤320 mg/dia) ou primidona (a partir de uma dose baixa de 25 a 62,5 mg à noite e aumentando para 500-750 mg/dia).[1] Outros medicamentos que se mostraram eficazes em estudos duplos-cegos incluem gabapentina (1.200 a 1.800 mg/dia), topiramato (≤400 mg/dia) e alprazolam (0,125 a 3 mg/dia),[1] mas muitos pacientes permanecem resistentes a todos os fármacos. Se a incapacidade for substancial, a estimulação cerebral profunda talâmica ou talamotomia pode representar um grande benefício, porém um pequeno número de pacientes sofre sequelas neurológicas permanentes devido à hemorragia intracraniana ou outras complicações pós-operatórias.

Coreia

A *coreia* (Tabela 417-3) consiste em movimentos involuntários, irregulares, aleatórios, rápidos e migratórios, que muitas vezes passam rapidamente de uma parte do corpo para outra em uma sequência imprevisível e sem propósito. Os pacientes podem incorporar movimentos coreiformes em um movimento voluntário para mascará-los. A gravidade varia de um estado levemente irrequieto ou agitado até movimentos bizarros e contínuos envolvendo o corpo todo. Muitos pacientes com coreia parecem não ter ciência de seus movimentos, enquanto outros podem estar muito perturbados e incapacitados.

Tabela 417-3

Diagnóstico diferencial de coreia

DISTÚRBIOS GENÉTICOS
Coreia hereditária benigna
Doença de Huntington
Síndromes Huntington-like
Neuroferritinopatia
Neuroacantocitose, incluindo síndrome de McLeod
Atrofia dentato-rubro-palido-luisiana
Doença de Wilson
Neurodegeneração com Acúmulo Cerebral de Ferro 1 (NBIA 1, na sigla em inglês) (anteriormente doença de Hallervorden-Spatz)
Ataxias espinocerebelares
Ataxia-telangiectasia
Ataxia-Apraxia oculomotora tipo 1
Esclerose tuberosa

INFECÇÕES/CAUSAS PARAINFECCIOSAS
Coreia de Sydenham
Síndrome da imunodeficiência adquirida (incluindo complicações)
Encefalite e distúrbios pós-encefalíticos
Doença de Creutzfeldt-Jakob
FÁRMACOS
Levodopa
Agonistas dopaminérgicos usados para a doença de Parkinson
Anfetaminas
Anticolinérgicos
Anticonvulsivantes (especialmente fenitoína)
Neurolépticos
Antidepressivos tricíclicos
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ocasionalmente)
Contraceptivos orais (geralmente em pacientes com história prévia de coreia de Sydenham)
Anti-histamínicos
CONDIÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS /METABÓLICAS
Hipertireoidismo
Hipoparatireoidismo
Coreia gravídica
Degeneração hepatolenticular adquirida
DISTÚRBIOS IMUNOLÓGICOS
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome antifosfolípide
Púrpura de Henoch-Schönlein
DISTÚRBIOS VASCULARES
Acidente vascular encefálico
Hemorragia
Malformação arteriovenosa
Policitemia rubra vera
OUTRAS CONDIÇÕES
Paralisia cerebral
Kernicterus
Traumatismo craniano
Bypass cardiopulmonar com hipotermia
Síndromes neoplásicas e paraneoplásicas
Discinesias paroxísticas

Adaptado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Doença de Huntington

Definição e epidemiologia

A doença de Huntington é uma desordem neurodegenerativa autossômica dominante com penetrância completa causada por uma expansão da repetição de trinucleotídeos (CAG) no gene da proteína *huntingtina.* A prevalência é de aproximadamente 10 por 100.000.

Fisiopatologia

A doença de Huntington é caracterizada neuropatologicamente por perda neuronal acompanhada de inclusões intraneuronais e gliose, especialmente no núcleo caudado e putâmen (Striatum) e córtex cerebral. Compreender como essas mudanças originam-se do trato expandido de poliglutamina da proteína huntingtina mutante representa o objetivo da pesquisa atual.

Manifestações clínicas

Os sintomas tipicamente começam entre 30 e 55 anos de idade, mas em 5% a 10% dos pacientes têm início antes dos 20 anos de idade (doença de Huntington juvenil), e alguns pacientes começam a apresentar os sintomas bastante tardiamente na vida. Os sintomas incluem uma combinação de distúrbios do movimento, transtornos psiquiátricos e disfunção cognitiva. Precocemente, o distúrbio do movimento é predominantemente a coreia, mas parkinsonismo e distonia se desenvolvem mais tarde (Vídeo 417-2). Alguns pacientes, especialmente aqueles com início juvenil, têm uma forma rígido-acinética e distônica, mais rapidamente progressiva (variante de Wesphal). As manifestações psiquiátricas, que são universais, mas amplamente variáveis, incluem mudanças de personalidade, impulsividade, comportamento agressivo, depressão e psicose paranoide. Esses sintomas psiquiátricos podem preceder as manifestações motoras, e a terapia psicotrópica pode ser incorretamente culpada pelo desenvolvimento subsequente do distúrbio do movimento. As alterações cognitivas resultam em “demência subcortical” progressiva com atenção, concentração, julgamento e a resolução de problemas prejudicados, o que difere da “demência cortical” típica da doença de Alzheimer. A disfunção oculomotora, mais frequentemente manifestada por dificuldade de fixar novamente o olhar e uma resultante tendência em piscar e mover a cabeça, é outra característica comum.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pelo exame genético. Os alelos normais do gene *IT15* têm menos de 30 repetições CAG, enquanto 40 ou mais repetições invariavelmente resultam em doença clínica. Uma idade de início mais precoce correlaciona-se com maior número de repetições CAG.

Tratamento e prognóstico

Os cuidados atuais dos pacientes com doença de Huntington envolvem uma equipe multidisciplinar de geneticistas clínicos, neurologistas, psiquiatras, psicólogos, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas e enfermeiros. O aconselhamento genético para os pacientes e os membros da família é crítico. Coreia pode ser extremamente responsiva aos fármacos que reduzem a atividade central da dopamina, especialmente tetrabenazina (não disponível no Brasil), começando em 12,5 mg duas ou três vezes ao dia e aumentando gradualmente até à 200 mg ao dia.[2] Outros agentes potenciais incluem haloperidol (3 a 30 mg/dia), pimozida (0,5 a 10 mg/dia), flufenazina (0,5 a 20 mg/dia), e reserpina (0,75 a 5 mg/dia). Esses agentes devem ser reservados para pacientes com coreia incapacitante porque podem associar-se a agravamento do parkinsonismo, instabilidade postural, depressão, sedação e outros efeitos colaterais. Infelizmente, a função física pode não melhorar de maneira significativa mesmo quando a coreia está controlada. Os sintomas psiquiátricos (p. ex., ansiedade, psicose, depressão) podem ser manejados eficazmente com as mesmas estratégias usadas em outras doenças psiquiátricas (Capítulo 404). A doença progride para a institucionalização e morte no decorrer de aproximadamente 15 anos.

Outras Coreias

A maioria das causas não neurodegenerativas da coreia (Tabela 417-3) pode ser excluída a partir de um histórico cuidadoso (incluindo um histórico medicamentoso detalhado) e um cenário focalizado de investigações incluindo, em circunstâncias apropriadas, preparação fresca de sangue periférico para pesquisa de acantócitos, estudos imunológicos (incluindo anticorpos anticardiolipina), avaliação endócrina (hipertireodismo, gravidez) e neuroimagem. A coreia de *Sydenham,* que é um componente tardio da febre reumática (Capítulo 298) é, presumivelmente, o resultado da reatividade imunológica cruzada entre os estreptococos β-hemolíticos do grupo A e os gânglios da base. Essa desordem raramente é vista na América do Norte, mas é mais comum nos países em desenvolvimento. A coreia de Sydenham habitualmente acomete crianças e adultos jovens e é mais comum em meninas antes da puberdade. As mulheres adultas com história pregressa de coreia de Sydenham na infância podem desenvolver a coreia durante a gestação ou em resposta à ingestão oral dos agentes anticoncepcionais ou preparações de estrogênio. Os medicamentos que podem causar coreia devem ser retirados, se possível.

Balismo

O *balismo,* que é considerado uma forma extrema de coreia, envolve movimentos de grande amplitude, aleatórios, das porções proximais dos membros frequentemente em chute ou arremesso violento (Tabela 417-4). Ele é mais frequentemente consequência de um ataque cerebral agudo, como um acidente vascular encefálico (AVE) e envolve geralmente um lado do corpo, particularmente o braço, daí o termo *hemibalismo* (Vídeo

417-3). Quando uma lesão causadora pode ser demonstrada, ela envolve tipicamente a região do núcleo subtalâmico ou o striatum. Quando a condição é causada por um AVE, os movimentos habitualmente abrandam-se espontaneamente em dias ou semanas, embora possam persistir indefinidamente em alguns pacientes. O tratamento frequentemente exige o uso de medicação que antagoniza os efeitos da dopamina no cérebro, incluindo os bloqueadores dos receptores dopaminérgicos (neurolépticos como haloperidol, 3 a 30 mg/dia) ou depletores de dopamina (p. ex., tetrabenazina, 50 a 200 mg/dia). A neurocirurgia funcional (p. ex., palidotomia, estimulação cerebral profunda) pode ser considerada em pacientes com sintomas refratários e persistentes.

Tabela 417-4

Diagnóstico diferencial de Balismo

Lesões focais dos gânglios basais Vasculares: acidente vascular encefálico (incluindo infarto e hemorragia), angioma cavernoso, complicações pós-operatórias Neoplásicas: metástases; tumores primários do sistema nervoso central Infecções: criptococose; toxoplasmose; tuberculoma Inflamatórias: esclerose múltipla Iatrogênicas: subtalamotomia; talamotomia
Imunológicas: lúpus eritematoso sistêmico; esclerodermia; doença de Behçet
Hiperglicemia não cetótica (lesões hiperintensas em estriado em T1 na RM)
Hipoglicemia
Coreia de Sydenham
Trauma cranioencefálico
Medicamentos Anticonvulsivantes Contraceptivos orais Levodopa

Adaptado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Distonia

Definição e fisiopatologia

Na *distonia*, contrações musculares sustentadas resultam em movimentos de torção repetitivos e posturas anormais. A distonia pode ser classificada de acordo com sua etiologia (Tabela 417-5). A *distonia primária* inclui síndromes nas quais as únicas expressões fenotípicas são distonia e tremor. Essas doenças podem ser hereditárias ou esporádicas. A *distonia-plus* é caracterizada por uma combinação de distonia com outros sinais neurológicos resultando de um defeito genético conhecido ou pressuposto sem um processo neurodegenerativo progressivo subjacente; a *distonia dopa-responsiva* e a *distonia mioclônica* são exemplos de tais doenças. As *distonias secundárias* são o resultado de lesão adquirida no sistema nervoso central. As *distonias heredodegenerativas* incluem um grande

número de doenças neurodegenerativas genéticas bem como idiopáticas.

Tabela 417-5

Classificação e causas de distonia

DISTONIAS PRIMÁRIAS (DISTONIA PRIMÁRIA DE TORÇÃO)
Familiar (várias causas genéticas e tipos) Início esporádico, geralmente no adulto, focal ou segmentar
DISTONIA-PLUS
Distonia com parkinsonismo Distonia dopa-responsiva Distonia responsiva aos agonistas dopaminérgicos (p. ex., deficiência de descarboxilase dos ácidos aromáticos) Distonia- mioclônica
DISTONIAS SECUNDÁRIAS
Lesão cerebral perinatal Paralisia cerebral atetoide Distonia de início retardado Paquigiria Kernicterus Encefalite Síndrome de Reye Leucoencefalopatia esclerosante subaguda Picada de vespa Doença de Creutzfeldt-Jakob Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana Traumatismo craniano Talamotomia Lesão no tronco encefálico Síndrome antifosfolípide primária Acidente vascular encefálico Malformação arteriovenosa Hipóxia Tumor cerebral Esclerose múltipla Mielinólise pontina central Lesão da medula cervical Lesão periférica Medicamentos Toxinas Hipoparatireoidismo Condições psicogênicas
DISTONIAS HEREDODEGENERATIVAS
Ligadas ao X Lubag Síndrome de surdez-distonia-atrofia ótica (Mohr-Tranebjaerg) Doença de Pelizaeus-Merzbacher Síndrome de Lesch-Nyhan Autossômicas dominantes Distonia-parkinsonismo de início rápido

Parkinsonismo juvenil (p. ex., mutações no gene Parkin)
Doença de Huntington
Doença de Machado-Joseph (SCA3) e outras SCAs
Atrofia dentato-rubro-palido-luisiana
Autossômicas recessivas
Doença de Wilson
Doença de Niemann-Pick tipo C
Gangliosidose GM1
Gangliosidose GM2
Leucodistrofia metacromática
Homocistinúria
Acidemia glutárica
Deficiência de triose-fosfato isomerase
Doença de Hartnup
Ataxia-telangiectasia
Neurodegeneração com Acúmulo Cerebral de Ferro (NBIA 1) (anteriormente doença de Hallervorden-Spatz)
Lipofuscinose ceroide neuronal juvenil
Neuroacantocitose
Doença de inclusão hialina intranuclear
Paraplegia espástica hereditária com distonia
Provavelmente autossômicas recessivas
Calcificações familiares dos gânglios da base (também de herança dominante)
Degeneração palidal progressiva
Síndrome de Rett
Mitocondriais
Doença de Leigh
Doença de Leber
Outras citopatias mitocondriais
Esporádicas, com parkinsonismo
Doença de Parkinson
Paralisia supranuclear progressiva
Atrofia de múltiplos sistemas
Degeneração corticobasal

Adaptado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Manifestações clínicas

Formas comuns de distonia incluem fechamento da pálpebra (blefaroespasmo), abertura ou fechamento da mandíbula (distonia oromandibular), distensão ou torção do pescoço em qualquer direção ou combinação de direções (distonia cervical: torcicolo rotatório, laterocolo, retrocolo, anterocolo), hiperadução e, menos frequentemente, abdução excessiva das cordas vocais (distonia laríngea ou disfonia espasmódica), postura anormal e tensão na mão enquanto se escreve ou se usa a mão para outras tarefas (cãibra do escrivão, distonia manual), postura anormal do tronco ou pélvis (distonia axial), ou postura anormal do membro inferior, incluindo flexão plantar e inversão do pé (Vídeos 417-4 até 417-7). Os movimentos são muitas vezes lentos e sustentados, embora eles possam ser também rápidos (*espasmos distônicos*). Movimentos distônicos de contorção lentos e sinuosos, particularmente presentes nas porções distais dos membros, são referidos como *atetose*. A distonia frequentemente piora pela atividade (*distonia de ação*) e um aspecto singular de algumas formas de distonia é que apenas atos selecionados podem ser afetados, com preservação completa de todas as outras atividades no mesmo

membro (*distonia tarefa-específica,* incluindo *cãibra do escrivão* e *cãibra do músico)* (Vídeo 417-8). Em alguns pacientes, a distonia permanece isolada e de ação específica durante muitos anos, enquanto em outros ela progride até envolver músculos adjacentes (*distonia crescente ou transbordante*) e pode acabar apresentando-se em repouso, podendo resultar em contraturas articulares. Outra característica comum da distonia é sua melhora transitória com o uso de um truque sensorial (*geste antagoniste*), como tocar levemente o queixo para aliviar a distonia cervical grave ou a pálpebra para aliviar o blefaroespasmo incapacitante (Vídeo 417-9). Os pacientes com distonia, independentemente da causa, com frequência têm tremores postural e de ação adicionais, parecidos fenotipicamente com tremor essencial. Alguns pacientes também demonstram movimentos mais irregulares, grosseiros, rítmicos de baixa frequência chamados *tremor distônico*.

A distonia com frequência é classificada de acordo com o local de envolvimento: focal, somente uma parte do corpo (p. ex., blefaroespasmo, distonia cervical, cãibra do escrivão); segmentar, duas ou mais partes do corpo contíguas; multifocal, duas ou mais partes do corpo não contíguas; generalizada, pernas e outras áreas do corpo; e hemidistonia, unilateral (geralmente uma lesão encefálica focal causativa é encontrada mais frequentemente envolvendo o putâmen).

Diagnóstico e prognóstico

Para propósitos diagnósticos e prognósticos, a distonia também pode ser distinguida pela idade de início, como distonia de início na infância, início na adolescência ou início na idade adulta. Quanto mais jovem a idade de início, mais provável que uma causa possa ser definida. Por outro lado, o início de distonia isolada na vida adulta é mais frequentemente uma desordem idiopática; investigações adicionais não são tipicamente gratificantes e não são geralmente indicadas. Da mesma forma, independentemente da causa, a distonia iniciada na infância comumente progride para envolvimento segmentar ou generalizado, enquanto a distonia de início no adulto geralmente permanece focal ou segmentar.

Distonias Específicas

Distonias primárias (Idiopáticas)

A distonia primária representa acima de 90% dos pacientes com uma síndrome distônica pura. Até hoje, nenhuma alteração neuropatológica consistente foi encontrada nos pequenos números de encéfalos afetados pela distonia primária que foram estudados.

Quando os sintomas começam na *infância*, uma causa genética definível é frequentemente identificada, sendo a mais comum a DYT1 resultante da herança autossômica dominante de uma deleção GAG no gene da *torsina A* (*distonia de Oppenheim*). Essa desordem é mais comum em pessoas descendentes de judeus Ashkenazi. A distonia frequentemente começa na primeira década de vida e pode progredir para incapacidade grave, embora o espectro da doença, mesmo dentro da mesma família, possa ser bastante variado e a penetrância é relativamente baixa (~40%)

(Vídeo 417-10). O exame genético está disponível, mas é recomendado apenas quando a idade de início no paciente ou outro membro da família acometido é inferior a 26 anos. Números crescentes de outras formas genéticas de distonia primária, mais recentemente *THAP1* para DYT6, estão sendo definidos, mas o exame genético ainda não está disponível para a maioria destas distonias.

Distonia idiopática de início na vida adulta

A *distonia idiopática de início na vida adulta* é o tipo mais comum de distonia vista na prática neurológica geral. A distonia tipicamente começa na face, pescoço, ou braço e pode permanecer focal e não progressiva ou se espalhar apenas aos músculos contíguos após muitos anos. A causa dessa desordem não é conhecida, embora uma história familiar positiva possa ser observada se vários membros da família puderem ser examinados.

Distonia-plus

A *distonia dopa-responsiva*, que geralmente resulta em distonia começando na primeira década de vida, mais frequentemente nos membros inferiores, às vezes pode ser confundida com paraplegia espástica hereditária ou paralisia cerebral. A maioria dos pacientes com distonia dopa-responsiva possui uma mutação no gene *GCH1*, o que resulta na produção reduzida de dopamina. Aproximadamente 75% dos pacientes têm piora notável de distonia conforme o dia passa (*flutuação diurna*). O exercício muitas vezes agrava a distonia. Os pacientes comumente demonstram algum grau de bradicinesia (especialmente nas pernas) e instabilidade postural. A doença de início na vida adulta é rara e pode resultar em um fenótipo parkinsoniano puro. A distonia dopa-responsiva deve ser considerada em todas as crianças com distonia. Os sintomas são extremamente sensíveis a doses baixas de levodopa (geralmente tão pequena quanto 50 mg/dia de levodopa), e esse tratamento permite aos pacientes viver uma vida normal sem as complicações comuns observadas na doença de Parkinson (Capítulo 416).

A *distonia mioclônica*, que habitualmente começa na primeira década de vida, combina distonia com abalos mioclônicos multifocais distintos. A distonia mioclônica é geneticamente heterogênea; a causa definível mais comum é uma mutação no gene ε-*sarcoglicana*. A distonia nesses pacientes envolve mais frequentemente o pescoço ou os membros superiores, é leve, e é muitas vezes negligenciada. A desordem pode também incluir psicopatologia, como comportamento obsessivo-compulsivo. Uma característica típica desse distúrbio é o efeito de melhora acentuada que o etanol tem sobre a distonia e a mioclonia, uma característica que às vezes resulta em abuso do álcool.

Outras distonias

A distonia pode ser um sintoma de muitas doenças. A natureza e a extensão das investigações dependem de fatores como idade de início, indícios fornecidos na história e características neurológicas ou sistêmicas adicionais no exame médico. A *doença de Wilson* (Capítulo 218) é uma importante consideração no diagnóstico de distonia começando em

crianças e adultos jovens.

Alguns pacientes com distonia, coreia ou uma mistura dos dois ("coreoatetose") têm sintomas intermitentes (*discinesias paroxísticas*) e podem ser normais entre os episódios. A duração dos sintomas pode ser tão breve quanto alguns segundos a alguns minutos ou persistir por várias horas. Os sintomas desencadeados por movimentos repentinos, os quais são denominados *cinesiogênicos*, são geralmente breves; os episódios prolongados são geralmente desencadeados pelo exercício, estresse, fadiga, cafeína ou álcool. Estas discinesias paroxísticas podem ser geneticamente determinadas, idiopáticas, manifestação de outro transtorno (p. ex., traumatismo craniano, tumor cerebral ou acidente vascular encefálico) ou até mesmo de origem psicogênica.

Tratamento

Idealmente, o tratamento é dirigido à causa subjacente, tal como distonia dopa-responsiva, que é tratada com levodopa (geralmente até 300 mg/dia) ou doença de Wilson (Capítulo 218). Infelizmente, o tratamento causa-específico geralmente não é possível, de modo que uma variedade de tratamentos sintomáticos pode ser tentada, muitas vezes sem sucesso, em uma tentativa de reduzir a incapacidade.

As injeções focais de toxina botulínica representam agora geralmente a primeira escolha para o tratamento das distonias focal e segmentar.[3] Essa abordagem pode melhorar a condição dos pacientes com distonias craniana (blefaroespasmo, distonia oromandibular) e cervical. Os pacientes com distonia tarefa-específica dos membros (p. ex., cãibra do escrivão) muitas vezes se beneficiam pouco, porque a fraqueza dos músculos tratados, que é o efeito colateral mais comum dessa terapia, pode alterar outras funções importantes dos membros superiores.

Os pacientes jovens em particular podem tolerar e beneficiar-se de altas doses de anticolinérgicos como triexifenidil* (6 a 40 mg/dia, mas às vezes mais que 100 mg/dia). Relaxantes musculares, incluindo benzodiazepínicos (diazepam, de 5 mg a tanto quanto 100 mg/dia) e baclofeno (40 a 120 mg/dia), podem fornecer algum benefício. Agentes depletores de dopamina (p. ex., tetrabenazina, 50 a 200 mg/dia) e bloqueadores de dopamina (p. ex., haloperidol, 3 a 30 mg/dia) são ocasionalmente úteis (mais frequentemente eficazes na distonia tardia do que em outros tipos). Tratamentos neurocirúrgicos, particularmente a estimulação cerebral profunda do segmento interno do globo pálido,[4] podem ser considerados na distonia incapacitante refratária à medicação, especialmente em pacientes com distonia idiopática (p. ex., DYT1, distonia cervical de início na vida adulta).

Tiques

Epidemiologia e fisiopatologia

Os *tiques* são movimentos repetitivos, estereotipados (tiques motores) ou vocalizações (tiques vocais ou fônicos). Tiques transitórios são extremamente comuns na infância e

tiques simples podem começar na infância e persistir por toda a vida adulta. A maioria dos tiques (Tabela 417-6) é primária ou idiopática e não tem causa identificável. Os tiques secundários são causados por uma doença cerebral subjacente definida ou fator ambiental.

Tabela 417-6

Classificação etiológica de tiques

TIQUES PRIMÁRIOS OU IDIOPÁTICOS
Tiques motores ou fônicos transitórios Tiques motores ou fônicos crônicos Tiques de início na idade adulta Síndrome de Tourette
TIQUES SECUNDÁRIOS
Doenças genéticas Neuroacantocitose Doença de Huntington Neurodegeneração com Acúmulo Cerebral de Ferro 1 (NBIA 1) (anteriormente doença de Hallervorden-Spatz) Distonia idiopática* Esclerose tuberosa* Distúrbios cromossômicos Infecções Coreia de Sydenham PANDAS† Encefalite e distúrbios pós-encefalíticos Doença de Creutzfeldt-Jakob Neurossífilis Medicamentos Metilfenidato Anfetaminas Cocaína Levodopa Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Lamotrigina Neurolépticos Distúrbios do desenvolvimento Retardo mental Transtornos pervasivos do desenvolvimento/autismo Outras causas Traumatismo craniano Acidente vascular encefálico Envenenamento por monóxido de carbono *Bypass* cardiopulmonar com hipotermia
DISTÚRBIOS RELACIONADOS
Maneirismos, estereotipias Compulsões Comportamento Automutilatório

*Tiques têm sido descritos com estas condições, mas pode ser simplesmente uma coincidência.

†Distúrbios neuropsiquiátricos pediátricos autoimunes associados a infecções estreptocócicas. A existência deste distúrbio permanece controversa.

Adaptado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Manifestações clínicas

Os tiques variam em termos de complexidade, desde movimentos abruptos, rápidos, sem sentido ou sons (*tiques motores simples* como piscar o olho, franzir o nariz ou sacudir a cabeça; *tiques vocais-fônicos simples* como cheirar, pigarrear ou grunhir) até gestos ou expressões quase significativos, mais sustentados, mais intencionais, [*tiques motores complexos* como tocar, apertar a mão e pular; *tiques vocais complexos* como ecolalia (repetindo os outros), palilalia (repetindo a si próprio) e coprolalia (pronunciando obscenidades)]. A frequência dos tiques em um paciente individual varia acentuadamente ao longo de minutos, horas, dias, semanas e anos.

Diagnóstico

Várias características ajudam a diferenciar os tiques de outros movimentos anormais. Os tiques são frequentemente descritos pelos pacientes como sendo "semi-involuntários" em resposta a um impulso interno e irresistível. Sintomas sensoriais premonitórios ocasionalmente precedem o tique, geralmente na mesma área anatômica geral que o próprio tique. O alívio é com frequência associado à produção do tique. Os tiques podem ser parcial ou completamente suprimidos voluntariamente por vários períodos, mas frequentemente à custa da tensão interna intensificada e desconforto psicológico. A realização do tique ou às vezes sua substituição por outro comportamento mais aceitável que o tique socialmente inapropriado em geral alivia a tensão. Muitos pacientes relatam que certos tiques ocorrem em resposta a um impulso típico, enquanto os mesmos ou diferentes tiques podem ser inesperados e totalmente involuntários.

Síndrome de Tourette

Epidemiologia e fisiopatologia

A relação exata entre os tiques da infância e a síndrome de Gilles de la Tourette permanece incerta. A síndrome de Tourette é um distúrbio comum, com uma estimativa de prevalência variando de 10 a 700 por 100.000. Há uma preponderância masculina de 3:1 para a síndrome clássica, mas as mulheres manifestam características obsessivo-compulsivas mais frequentemente que tiques. Uma mutação funcional no gene *HDC* que codifica L-histidina descarboxilase pode resultar na síndrome de Tourette, sugerindo assim um papel para a neurotransmissão histamínica na sua patogênese (Vídeo 417-11).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os critérios para esse distúrbio incluem a presença de múltiplos tiques motores e pelo menos um tique vocal, começando antes da idade dos 21 anos (tipicamente entre as idades de 2 e 10 anos) e durando mais de 1 ano, e tipicamente flutuando no tempo, desaparecendo ou recrudescendo os sintomas ao longo dos anos (novos tiques substituindo os antigos; tiques anteriores às vezes são recorrentes anos após sua resolução), e a ausência de outras condições clínicas explicativas. Os insultos involuntários (coprolalia), uma característica altamente divulgada da síndrome, estão

presentes em menos que 10% dos pacientes e são geralmente manifestados por formas abreviadas como “vai” e “filho”. Os pacientes comumente exibem uma variedade de comorbidades, incluindo distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de déficit de atenção (com ou sem hiperatividade), problemas de controle de impulso e outros distúrbios comportamentais.

Tratamento Rx

A maioria dos pacientes que preenchem os critérios diagnósticos para a síndrome de Tourette apresenta sintomas leves que não exigem tratamento; educação, reafirmação, terapia comportamental[5] e acompanhamento são frequentemente suficientes. Quando os tiques (isolados ou como parte da síndrome de Tourette) interferem na função social e física, o clonazepam em baixa dose (0,5 a 4 mg/dia) pode ser eficaz. A clonidina (0,05 a 0,5 mg/dia) é variavelmente efetiva em controlar os tiques e pode ser útil para o controle do impulso e sintomas do distúrbio de hiperatividade/déficit de atenção (THDA); alternativamente, a guanfacina (0,5 a 4 mg/dia) pode ser usada (não disponível no Brasil). Os tratamentos mais eficazes para os tiques incapacitantes são os bloqueadores dos receptores dopaminérgicos como risperidona (0,5 a 16 mg/dia), haloperidol (0,5 a 20 mg/dia), pimozida (0,5 a 10 mg/dia), flufenazina (0,5 a 20 mg/dia) e aripiprazol (5 a 15 mg/dia), mas é necessário advertir sobre a importância dos efeitos colaterais potenciais, incluindo discinesia tardia, com uso a longo prazo. Uma alternativa sem essa complicação é o depletor de dopamina tetrabenazina (50 a 200 mg/dia - não disponível no Brasil). Injeções de toxina botulínica podem ser eficazes para os tiques motores simples da face e do pescoço e podem também reduzir o impulso que desencadeia o tique. ADHD comórbida pode ser tratada com segurança com a terapia estimulante (p. ex., metilfenidato, 2,5 a 60 mg/dia) sem um risco significativo de aumento da gravidade dos tiques. Sintomas obsessivos-compulsivos podem responder bem aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (p. ex., clomipramina, 25 a 250 mg/dia; paroxetina, 10 a 60 mg/dia; ou citalopram, 10 a 40 mg/dia). Os distúrbios comportamentais, que ainda são um desafio terapêutico importante, podem exigir uma variedade de abordagens psicoterapêuticas ou de modificação comportamental. Os relatos preliminares promissores da estimulação cerebral profunda necessitam ser confirmados em ensaios clínicos controlados.

Prognóstico

A história natural da síndrome de Tourette é a estabilização e frequentemente a melhora na adolescência. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam uma remissão completa ou parcial nessa época.

Mioclonia

Definição

A *mioclonia* (ou abalos mioclônicos) consiste em movimentos involuntários súbitos, curtos, parecidos com choques, que provêm tanto da contração muscular ativa (abalos mioclônicos positivos) quanto da inibição breve da atividade muscular em curso (abalos mioclônicos negativos). A forma mais comum do abalo mioclônico negativo é o *asterixis.*

Fisiopatologia

A mioclonia geralmente se origina no sistema nervoso central, embora causas periféricas raras sejam descritas, e ela se distingue da atividade muscular anormal associada às doenças do sistema nervoso periférico, como as fasciculações ou miocimias. A mioclonia pode ser classificada de acordo com sua origem (Tabela 417-7), incluindo formas fisiológicas, essenciais, epiléticas e sintomáticas. A mioclonia fisiológica, como abalos hipnogênicos do sono e soluços, ocorre nos indivíduos sadios normais. Os pacientes com mioclonia essencial, que pode ser esporádica ou herdada, frequentemente possuem tremor postural adicional ou distonia, e esse distúrbio é provavelmente o mesmo que a referida agora como *distonia mioclônica* (Distonias, anteriormente). A mioclonia epilética se origina no contexto das convulsões (Capítulo 410), incluindo muitas síndromes epiléticas generalizadas herdadas e as epilepsias mioclônicas progressivas. A mioclonia sintomática ocorre em associação a um grande número de estados encefalopáticos.

Tabela 417-7

Classificação e causas de mioclonia

MIOCLONIA FISIOLÓGICA
Mioclonia do sono Mioclonia induzida por ansiedade Mioclonia induzida pelo exercício Soluços Mioclonia infantil benigna durante a alimentação
MIOCLONIA ESSENCIAL
Mioclonia essencial* Hereditária Esporádica Distonia - mioclônica*
MIOCLONIA EPILÉPTICA
Fragmentos de epilepsia Abalos mioclônicos epilépticos isolados Mioclonia fotossensível Ausências mioclônicas Epilepsia parcial contínua Mioclonia idiopática sensível ao estímulo Epilepsias mioclônicas da infância Espasmos infantis Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia mioclônica criptogênica Epilepsia mioclônica juvenil de Janz

Epilepsia mioclônica benigna familiar
Mioclonia báltica (Unverricht-Lundborg)

MIOCLONIA SINTOMÁTICA

Citopatias mitocondriais
Demências
Doença de Alzheimer
Doença de Creutzfeldt-Jakob
Demência com corpos de Lewy
Encefalopatias virais
Pan-encefalite esclerosante subaguda
Encefalite letárgica
Encefalite por herpes simples
Encefalite por arbovírus
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
Encefalite pós-infecciosa
Distúrbios metabólicos
Insuficiência hepática
Insuficiência renal
Síndrome do desequilíbrio dialítico
Hiponatremia
Hipoglicemia
Hiperglicemia não cetótica
Encefalopatia mioclônica infantil
Deficiência múltipla de carboxilase
Deficiência de biotina
Toxinas
Bismuto
Envenenamento por metais pesados
Brometo de metila, diclorodifeniltricloroetano (DDT)
Medicamentos (diversas)
Encefalopatias físicas
Mioclonia pós-hipóxica (Lance-Adams)
Condição pós-traumática
Insolação
Choque elétrico
Lesão por descompressão
Dano focal ao sistema nervoso central
Acidente vascular encefálico
Condição pós-talamotomia
Tumor
Trauma
Lesões da medula espinal

Síndromes paraneoplásicas
Mioclonia psicogênica

*Provavelmente representam a mesma entidade.

Adaptado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os abalos mioclônicos são muito curtos, tipicamente durando menos de 150 milissegundos. As mioclonias podem ser espontâneas, induzidas por ação ou reflexas

(induzidas por vários estímulos sensoriais) ou uma combinação. Mioclonias espontâneas ocorrem em repouso, sem nenhuma provocação. Mioclonias de ação ocorrem durante o movimento intencional e são,com frequência, muito incapacitantes devido a sua interferência na atividade voluntária. As mioclonias reflexas podem ser desencadeadas por estímulos visuais, auditivos ou somestésicos. A distribuição da mioclonia pode ser focal, segmentar, multifocal ou generalizada. Quando a mioclonia envolve mais de uma área do corpo, os movimentos podem ser síncronos ou assíncronos. As mioclonias podem ser intermitentes ou repetitivas e às vezes rítmicas (p. ex., naquelas habitualmente originando-se do tronco encefálico ou medula espinal). A *mioclonia palatal*, recentemente designada como *tremor palatal*, é um distúrbio rítmico do movimento originando-se no tronco encefálico e envolvendo o palato mole bem como os olhos, os músculos faciais, pescoço e membros; é comumente o resultado de uma lesão focal (p. ex., AVE, desmielinização) nas conexões entre o núcleo denteado do cerebelo e as olivas inferiores do bulbo (*tremor palatal sintomático*).

Diagnóstico

A mioclonia pode ser classificada de acordo com o seu local anatômico de origem, geralmente com auxílio de avaliações eletrofisiológicas detalhadas. Esses locais podem ser corticais, subcorticais [p. ex., tálamo, tronco encefálico inferior (mioclonia reticular)], ou espinal (dois tipos: espinal segmentar e proprioespinal).

Tratamento

O manejo da mioclonia, quando possível, deve ser direcionado especificamente à causa subjacente. O tratamento farmacológico inclui uma variedade de medicações anticonvulsivantes, mais notavelmente o clonazepam (1,5 a 15 mg/dia), ácido valproico (10 a 15 mg/kg/dia), carbamazepina (600 a 1.200 mg/dia) e levotiracetam (1.000 a 4.000 mg/dia) (não disponível no Brasil). A mioclonia de ação pós-anóxica (síndrome de Lance-Adams) em alguns pacientes que sobrevivem à anóxia cerebral grave, pode também responder a 5-hidroxitriptofano (400 a 2.800 mg/dia) administrado com carbidopa (75 a 300 mg/dia). Acetazolamida (250 a 1.000 mg/dia) pode ser útil para pacientes com mioclonia de ação.

Hiperexplexia

Uma desordem relacionada com a mioclonia, conhecida como *hiperexplexia*, manifesta-se como resposta excessiva ao *startle* ("susto"). Ela pode ser herdada ("doença do startle", mais frequentemente causada por uma mutação na subunidade α_1 do gene do receptor de glicina). Alguns pacientes demonstram apenas abalamento generalizado do corpo ou uma resposta exagerada ao *startle*, e pouco se habituam após estímulos repetidos. Outros também vivenciam enrijecimento incapacitante em resposta a estímulos inesperados como som alto. O distúrbio responde bem à terapia com clonazepam (1,5 a 15 mg/dia).

Outros distúrbios do movimento

Distúrbios do Movimento Induzidos por Drogas

Todos os movimentos relacionados na Tabela 417-1 podem ser induzidos por medicações. Os neurolépticos, que bloqueiam os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, particularmente o subtipo D2, podem resultar em uma variedade de síndromes de distúrbios do movimento, incluindo reações distônicas agudas, acatisia, parkinsonismo induzido por fármacos (incluindo a "Rabbit síndrome" com tremor de repouso perinasal e perioral), a síndrome neuroléptica maligna e uma variedade de movimentos involuntários de início tardio, muitas vezes persistentes, referidos como *discinesias tardias*.

Reações distônicas agudas

*Reações distônicas aguda*s são mais frequentemente vistas em pacientes jovens que estão recebendo potentes agentes antipsicóticos (p. ex., homens jovens recebendo altas doses de haloperidol para psicose aguda), mas elas também ocorrem em pacientes que estão usando bloqueadores dos receptores de dopamina, incluindo metoclopramida como terapia antiemética. Os sintomas variam de posturas distônicas localizadas na face e pescoço, desvio prolongado involuntário dos olhos (crises oculógiras), até simples gaguejamento ao falar e dificuldade para coordenar a língua. Os sintomas frequentemente variam de hora em hora e podem aumentar com a ansiedade, e melhorar com relaxamento ou reforço positivo. As reações distônicas agudas são autolimitadas e respondem rapidamente a uma injeção parenteral de um fármaco anticolinérgico como benzotropina ou biperideno (2 mg por via intravenosa seguido de 2 mg 3 vezes/dia oralmente por um período variável dependendo do uso do neuroléptico) ou um agente anti-histamínico como difenidramina (50 mg por via endovenosa seguida por benzotropina ou biperideno via oral).

Acatisia

Acatisia se refere a uma sensação de inquietude e uma necessidade de mover-se. Tipicamente, o paciente realiza uma variedade de movimentos intencionais ou semi-intencionais, muitas vezes complexos, em resposta a uma inquietude subjetiva desconfortável, incluindo medir o passo quando em pé, andar no mesmo lugar, balançar-se, deslocar o peso das pernas, mover as pernas quando sentado, pegar nas roupas ou no cabelo, esfregar partes do corpo com as mãos e outros movimentos semelhantes. A acatisia é mais frequentemente um efeito colateral de medicações, especialmente os neurolépticos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (Capítulo 404). Os sintomas ocorrem de forma dose-relacionada e geralmente se curam com a retirada do fármaco. A acatisia é uma razão comum para os pacientes psiquiátricos não aderirem ao tratamento; o manejo inclui ajustamento da dose ou tipo de agente antipsicótico e tentativas de uso β-bloqueadores (p. ex., propranolol, 80 mg/dia) ou agentes antiparkinsonianos, como os anticolinérgicos (p. ex., benzotropina, 6 mg/dia) ou

amantadina (200 a 300 mg/dia). Raros pacientes experimentam uma forma muito incapacitante e persistente referida como *acatisia tardia*. A acatisia às vezes também é vista em pacientes com doença de Parkinson.

Síndrome neuroléptica maligna

A *Síndrome neuroléptica maligna* (Caps. 440 e 442) é uma complicação incomum da terapia neuroléptica, mas grave e às vezes fatal. Os pacientes geralmente manifestam uma combinação de características incluindo febre, rigidez acentuada, alterações no nível de consciência e instabilidade autonômica. As anormalidades laboratoriais incluem um aumento acentuado no nível sérico da creatina cinase (CPK) e leucocitose. O manejo envolve reconhecimento precoce, retirada do agente causal, terapia sistêmica de suporte, um agonista dopaminérgico (a maioria das experiências foram feitas com bromocriptina ≤60 mg/dia), e, quando necessário, dantrolene sódico (50 a 600 mg/dia oralmente ou ≤10mg/ kg/dia por via intravenosa) para reduzir a contração muscular.

Discinesia tardia

Epidemiologia e fisiopatologia

O termo *discinesia tardia* engloba uma ampla variedade de movimentos anormais causados pelo uso crônico de neurolépticos. A taxa de incidência cumulativa em 5 anos nos pacientes em uso de neurolépticos clássicos é de aproximadamente 25%, e a incidência pode continuar aumentado quase linearmente. A tendência de desenvolver discinesia tardia com os novos neurolépticos atípicos parece ser muito mais baixa (Vídeo 417-12).

Manifestações clínicas

Discinesia tardia geralmente começa após um mínimo de 6 semanas de tratamento. Uma das formas mais comuns envolve os músculos faciais inferiores e é conhecida por uma variedade de nomes, incluindo *discinesia orobucolinguomastigatória*. Os movimentos geralmente incluem atos repetitivos de mascar e de dar estalos com a língua, ou de protruí-la entre os lábios (movimentos de "pegar moscas") ou empurrar a bochecha com a língua (sinal do bombom). Embora os movimentos sejam um tanto coreiformes, eles não são tão aleatórios como uma verdadeira coreia. A natureza dos movimentos mais estereotipada, envolvendo não somente a face, mas também os membros (p. ex., movimentos dos dedos como se estivesse tocando piano, balanço da pelve ou báscula do quadril), encorajou o termo mais recente *estereotipias tardias*. Muitos pacientes com discinesia tardia orofacial clássica parecem não ter noção da presença dos movimentos e não são incapacitados por eles, mas outros são constrangidos e prejudicados por eles.

Acatisia e distonia tardias são menos comuns, mas representam particularmente subtipos incapacitantes de discinesia tardia. Formas mais raras incluem tiques tardios (tourettismo), tremor tardio, mioclonia tardia e até dor oral ou genital tardia.

Tratamento e prognóstico Rx

O tratamento é muitas vezes insatisfatório, porém o depletor de dopamina tetrabenazina (50 a 200 mg/dia) é frequentemente muito eficaz (não disponível no Brasil). Prevenção é a consideração mais importante. O médico deve regularmente reavaliar a necessidade da terapia neuroléptica em curso, considerar a troca de um agente quando possível (particularmente para quetiapina e clozapina; Cap. 404) e avaliar rotineiramente o paciente com relação à presença de características clínicas precoces sutis, como franzimento leve dos lábios ou movimentos de rolamento da língua na boca. Infelizmente, a discinesia tardia pode persistir por muitos anos, a despeito da retirada do tratamento neuroléptico, em até 50% dos pacientes. Vários neurolépticos atípicos, tais como a risperidona e olanzapina, no entanto, também bloqueiam os receptores de dopamina D2 suficientemente para causar parkinsonismo induzido por fármacos e discinesias tardias.

Síndrome das Pernas Inquietas

Epidemiologia

A síndrome das pernas inquietas (Capítulo 412) é atualmente reconhecida como uma desordem extremamente comum acometendo entre 3% e 29% da população em geral. Mulheres são acometidas mais frequentemente que homens. Embora a incidência aumente com a idade, ela também pode acometer crianças, nas quais pode ser confundida com "dores do crescimento" ou THDA.

Fisiopatologia

A síndrome das pernas inquietas é mais frequentemente primária ou idiopática, muitas vezes herdada de forma autossômica dominante. Cinco *locus* genéticos associados à síndrome das pernas inquietas pelos estudos genômicos recentes são variantes em MEIS1, BTBD9, MAP2K5/LBXCOR1 e PTPRD. A síndrome das pernas inquietas também pode ser secundária a outras causas, incluindo neuropatia periférica, uremia, gravidez e deficiência de ferro, e ela pode ocorrer mais frequentemente em alguns distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Parkinson. A fisiopatologia da síndrome das pernas inquietas é incerta, mas a desregulação central de ferro pode alterar de alguma forma as vias dopaminérgicas no sistema nervoso central. Os níveis séricos de ferritina estão frequentemente baixos, mesmo na presença de valores normais de hemoglobina, hematócrito, ferro e capacidade da ligação de ferro.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na síndrome das pernas inquietas, assim como na acatisia, os movimentos ocorrem por causa da necessidade subjetiva de se mover. No entanto, ao contrário da acatisia, o paciente tipicamente se queixa de uma variedade de transtornos sensoriais nas pernas, incluindo formigamento, sensações de algo rastejando ou andando nas pernas, dor,

coceira, pontadas, sensação de peso, tensão, queimação ou sensação de frio. Ocasionalmente, sintomas semelhantes são vistos nos membros superiores. Esses sintomas são geralmente experimentados durante períodos de inatividade prolongada, especialmente ao deitar à noite e são frequentemente associados à insônia (Capítulo 412). O desconforto aparece particularmente durante a transição da vigília ao sono, à noite, e geralmente acompanha um padrão circadiano, atingindo seu ponto máximo entre meia-noite e 4 da manhã. Os sintomas são tipicamente aliviados apenas pelo movimento ou estimulação das pernas; embora essas manobras sejam efetivas enquanto realizadas, o desconforto habitualmente volta assim que o indivíduo se torne inativo ou volte à cama para tentar dormir. Os pacientes frequentemente têm problemas significativos com imobilidade durante longas viagens de automóvel ou de avião.

Em aproximadamente 80% dos pacientes, essa condição está associada a outro distúrbio do movimento, os movimentos periódicos das pernas durante o sono, às vezes inapropriadamente chamados de mioclonia noturna. Esses movimentos periódicos, lentos, sustentados (1 a 2 segundos) variam de dorsiflexão sincrônica ou assincrônica dos artelhos e dos pés até tríplice flexão de uma ou ambas as pernas. Em 15% dos pacientes, movimentos mioclônicos mais rápidos ou movimentos prolongados mais lentos parecidos com a distonia dos pés e pernas estão presentes enquanto os pacientes estão acordados. Na ausência de evidência de uma causa secundária de síndrome das pernas inquietas, o único teste rotineiro útil é um nível sérico de ferritina.

Tratamento

Os agonistas dopaminérgicos (p. ex., pramipexol, 0,125 a 1,5 mg na hora de dormir) e ropinirol (1 a 4 mg na hora de dormir), são os tratamentos de escolha na síndrome das pernas inquietas moderada a grave e podem ser muito eficazes.[6] As preparações de levodopa (100 a 300 mg de levodopa na hora de dormir; considerar preparação de liberação controlada) também são eficazes, porém são muitas vezes associadas a sintomas incapacitantes rebote no início da manhã ou durante o dia (*aumentação*). Um novo agente não dopaminérgico, XP13512, também é eficaz, porém ainda não está aprovado nos Estados Unidos.[7] Os pacientes com sintomas mais leves podem responder a gabapentina (300 a 2.400 mg/dia). Os agonistas opiáceos (p. ex., oxicodona, 5 mg na hora de dormir; codeína, 30 mg na hora de dormir; propoxifeno, 65 mg na hora de dormir) e, menos frequentemente, os benzodiazepínicos (p. ex., clonazepam, 0,5 a 2 mg na hora de dormir) podem também ser eficazes. A tolerância ou perda do benefício original pode ocorrer com todos esses tratamentos. A reposição de ferro é indicada em pacientes com níveis séricos de ferritina diminuídos (325 mg de sulfato ferroso 2 a 3 vezes/dia durante 3 a 4 meses até que os níveis de ferritina excedam 50 mg/L e as saturações de ferro superem 20%).

Pernas Doloridas e Artelhos Moventes

Outro distúrbio do movimento incomum, mas bem definido dos membros inferiores foi

denominado *pernas doloridas e artelhos moventes.* Os pacientes tipicamente se queixam de uma dor profunda de distensão ou queimação nos membros inferiores, associada à agitação ou contorção dos artelhos de maneira involuntária contínua. Ocasionalmente o tornozelo e menos comumente os músculos mais proximais das pernas estão envolvidos. Raramente, um problema parecido é visto nos membros superiores também. Vários tratamentos foram tentados sem muito benefício para a dor, que é geralmente a principal queixa do paciente.

Outros Movimentos Anormais

Inúmeros movimentos anormais são causados pela disfunção dos nervos periféricos (p. ex., fasciculações, miocimias); esses movimentos são geralmente distinguidos com facilidade dos distúrbios de movimento descritos anteriormente. *Espasmo hemifacial* é um distúrbio comum em que movimentos clônicos e tônicos irregulares envolvem os músculos inervados pelo nervo facial, geralmente devido à compressão do sétimo nervo quando ele sai do tronco encefálico, mais frequentemente por uma pequena artéria ou veia normais e menos frequentemente por uma lesão com efeito de massa ou processo inflamatório. O espasmo da pálpebra é geralmente o primeiro sintoma, seguido em intervalos variáveis pelo envolvimento da musculatura facial inferior. Uma imagem de ressonância magnética com avaliação cuidadosa da fossa posterior é necessária para excluir causas secundárias. O tratamento geralmente envolve injeções de toxina botulínica nos músculos faciais selecionados, embora a descompressão cirúrgica possa ser curativa (Vídeo 417-13).

Ataxias Cerebelares Hereditárias e Paraplegias Espásticas

Ataxias cerebelares

As ataxias cerebelares hereditárias, que podem se iniciar na infância ou na idade adulta, progridem em taxas amplamente variáveis. Estas ataxias são divididas em ataxias de início precoce, que geralmente são herdadas como distúrbios autossômicos recessivos, e ataxias de início na idade adulta, que geralmente são autossômicos dominantes. Um pequeno número está ligado ao X. Como a maioria destas ataxias é impossível de tratar, é importante reconhecer as causas raras de ataxias progressivas tratáveis ou evitáveis.

Ataxia de Friedreich

Epidemiologia e fisiopatologia

A ataxia progressiva hereditária mais comum em crianças é a ataxia de Friedreich. A ataxia de Friedreich é um distúrbio de repetição de trinucleotídeos, que afeta os sistemas nervosos central e periférico, o coração, e muitos outros órgãos. A ataxia de Friedreich é uma doença autossômica recessiva sem antecipação. Tem uma estimativa de frequência de portador na população de cerca de 1 em 100 e uma prevalência de doença resultante

de cerca de 1 por 50.000.

O comprimento normal da repetição GAA no braço longo do cromossomo 9 (9q13-q21) é de 10 a 21 cópias, porém a expansão em indivíduos com a ataxia de Friedreich resulta em 200 a 900 cópias e prejudica a expressão da proteína frataxina. A expansão instável de GAA, que ocorre em um íntron, leva ao silenciamento gênico em vez da produção de uma proteína anormal. Quanto maior número de cópias, mais graves os déficits neurológicos. A frataxina parece ser fundamental para a exportação de ferro e função mitocondrial. Visto que o acúmulo de ferro mitocondrial afeta a produção de radicais de oxigênio, a perda de frataxina pode levar à lesão mitocondrial oxidativa. A patologia da ataxia de Friedreich inclui a atrofia da medula espinal, que muitas vezes é evidente na ressonância magnética, com perda de neurônios nas colunas de Clarke e gânglios da raiz dorsal. A degeneração ocorre nos tratos espinocerebelares, tratos piramidais, tratos da coluna dorsal e nervos periféricos, com perda de células menores importantes no tronco encefálico e cerebelo. Miocardiopatia é associada a hipertrofia ventricular e fibrose miocárdica intersticial crônica.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A ataxia de Friedreich típica apresenta-se clinicamente pela primeira vez durante a puberdade com ataxia progressiva, perda de reflexos tendinosos profundos da extremidade inferior e resposta em extensão dos reflexos cutâneo-plantares (*i. e.*, sinal de Babinski). Outras características clínicas comuns incluem nistagmo, disartria, perda sensorial em bota e luva e fraqueza das extremidades inferiores. Os pacientes frequentemente têm cifose, escoliose e pés cavos. Doença intersticial do miocárdio pode causar uma miocardiopatia hipertrófica típica (Capítulo 60). Um pequeno número de pacientes tem um início mais tardio e evolução menos gravemente progressiva.

O diagnóstico é feito através de testes genéticos para a expansão da repetição de trinucleotídeos, a qual geralmente está presente em, pelo menos, um alelo. As mutações pontuais estão, às vezes, presentes no outro alelo e são mais difíceis de detectar. As condições potencialmente tratáveis com manifestações clínicas semelhantes incluem a deficiência de vitamina B_{12} (Capítulo 225), abetalipoproteinemia (Capítulo 142) e um defeito seletivo da absorção da vitamina E (Capítulo 225).

Tratamento e prognóstico

O tratamento consiste em medidas de suporte. Um estudo randomizado utilizando idebenona não mostrou benefício. O distúrbio é progressivo e os pacientes normalmente estão confinados à cadeira de rodas por volta dos 20 anos. A média de idade na morte é de 37 anos e a principal causa de morte é a miocardiopatia hipertrófica (Capítulo 60).

Outras Ataxias Espinocerebelares

As ataxias espinocerebelares hereditárias são rotineiramente classificadas por seu

diagnóstico molecular específico. Foram identificadas, pelo menos, 10 ataxias cerebelares autossômicas recessivas e cerca de 30 autossômicas dominantes. As características clínicas, origem étnica e histórico familiar podem sugerir um distúrbio autossômico recessivo, autossômico dominante ou herança ligada ao X e muitas vezes reduzir a pesquisa da mutação genética. Já que a patogênese molecular de muitas das ataxias hereditárias não é revelada, a classificação numérica atual, o que reflete, em grande parte, a cronologia da identificação de mutações causadoras, é provável que seja substituída por uma abordagem mais fisiopatológica. As ataxias espinocerebelares 1, 2, 3, 6, 7 e 17 são causadas por expansões do trinucleotídeo dentro ou adjacentes a uma região codificadora da proteína de um gene. Essas expansões resultam em expansões de poliglutamina na produção de proteína, que provavelmente resulta em um aumento tóxico de função de uma maneira análoga à patogênese de doença de Huntington.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As características clínicas predominantes das ataxias espinocerebelares são ataxia e disartria. Outros sinais cerebelares incluem disdiadococinesia e dismetria. Com o aumento da ataxia, os pacientes podem ficar em cadeira de rodas. Os sinais clínicos adicionais incluem oftalmoplegia, demência, atrofia óptica, degeneração pigmentar da retina, surdez, disfagia e neuropatia periférica. As características extrapiramidais incluem rostos hipomímicos, rigidez com roda dentada, distonia, atetose e coreia. O parkinsonismo responsivo a levodopa (Capítulo 416) pode ser observado em alguns pacientes, particularmente na ataxia espinocerebelar tipo 2 e ataxia espinocerebelar tipo 3. A disfunção piramidal inclui membros espásticos, especialmente pernas; hiper-reflexia; e sinal de Babinski. O diagnóstico é baseado em testes genéticos.

Tratamento e prognóstico

Não existe tratamento disponível atualmente. As ataxias espinocerebelares são progressivas, com piora da marcha, coordenação das mãos, fala e movimentos oculares, mas com função mental preservada. A pneumonia é uma causa comum de morte.

Paraplegias espásticas hereditárias

A paraplegia espástica hereditária, também conhecida como doença de Strümpell, pode ser um distúrbio autossômico dominante (70% a 80%), um distúrbio autossômico recessivo ou um distúrbio ligado ao X. A prevalência de paraplegia espástica hereditária é de cerca de 1 por 10.000 na população. Foram identificados pelo menos 14 *locus* para paraplegias espásticas hereditárias autossômicas dominantes; 15 *locus* para paraplegias espásticas hereditárias autossômicas recessivas; e 3 *locus* para paraplegias espásticas hereditárias ligado ao X. Os genes da marcha espástica autossômica dominante incluem *SPG4*, o que codifica a espastina e os genes menos comuns *SPG3A* (atlastina) e *SPG31* (*REEP1*).

Na necropsia, os pacientes com paraplegia espástica hereditária têm degeneração axonal dos tratos piramidais e tratos da coluna dorsal com menor envolvimento dos tratos espinocerebelares na medula. Os neurônios de origem estão intactos. O sistema nervoso periférico não é afetado.

Manifestações clínicas

Os pacientes com paraplegia espástica hereditária progressiva têm um distúrbio da marcha progressivo com espasticidade das extremidades inferiores, hiper-reflexia e clônus e respostas plantares em extensão. Nervos cranianos, fala, deglutição e extremidades superiores permanecem normais. Embora os pacientes possam apresentar fraqueza de suas extremidades inferiores, a espasticidade geralmente é o componente incapacitante. A espasticidade da perna aumenta progressivamente e resulta em incapacidade de correr. A força é geralmente preservada e a dor é rara. A sensibilidade é normal. A paraplegia espástica hereditária pura é limitada aos sintomas e sinais de espasticidade, enquanto paraplegia espástica hereditária complexa ou complicada inclui alterações neurológicas adicionais ou outras anormalidades. Outras características clínicas incluem pé cavo (30% a 50%), sensação vibratória diminuída e urgência miccional.

Diagnóstico

A paraplegia espástica hereditária é diagnosticada quando os pacientes possuem critérios clínicos e quando são excluídas outras causas de espasticidade. A imagem por ressonância magnética pode mostrar atrofia da medula espinal, porém a análise do líquido cefalorraquidiano e os estudos de condução nervosa são normais. O diagnóstico diferencial inclui outras condições genéticas, doença da medula espinal por lesões estruturais, esclerose múltipla e deficiências de vitaminas ou infecções retrovirais (Tabela 417-8). Mesmo uma história familiar positiva não evita a necessidade de excluir diagnósticos alternativos potencialmente tratáveis.

Tabela 417-8

Diagnóstico diferencial das paraplegias espásticas hereditárias

Hereditárias
  Distonia dopa-responsiva
  Ataxias espinocerebelares
  Adrenoleucodistrofia de início na idade adulta

Lesões estruturais da medula espinal   Espondilose cervical
Tumor   Malformação arteriovenosa
Siringomielia   Esclerose múltipla
Esclerose lateral primária   Deficiência de Vitamina B_{12}
Deficiência de cobre

Infecções
  Vírus da imunodeficiência humana
  Vírus T-linfotrópico humano tipo 1
  Sífilis terciária

Tratamento e prognóstico Rx

Nenhum tratamento específico está disponível. A terapia sintomática é direcionada para a diminuição da incapacidade e prevenção das complicações, como as contraturas. Os agentes antispásticos, tais como o baclofeno por via oral (geralmente de 10 a 20 mg 3 vezes/dia), melhoram a espasticidade, mas devem ser usados com cautela, pois podem piorar a fraqueza. Alguns relatos sugeriram melhor resposta terapêutica para o baclofeno intratecal, porém nenhum estudo clínico controlado avaliou esta questão. Os dados preliminares também aumentam a possível utilidade de injeções de toxina botulínica tipo A para melhorar a espasticidade. A maioria dos pacientes se torna incapaz de caminhar entre 60 e 70 anos de idade. Os pacientes com paraplegia espástica hereditária complicada, frequentemente, apresentam outras características incapacitantes.

Grau A

1. Zesiewicz, T. A., Elble, R., Louis, E. D., et al. Practice parameter: therapies for essential tremor— report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005; 64:2008–2020.
2. Mestre, T., Ferreira, J., Coelho, M. M., et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 8(3):CD006456.

3. Jankovic, J., Esquenazi, A., Fehlings, D., et al. Evidence-based review of patient-reported outcomes with botulinum toxin type A. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27:234–244.
4. Mueller, J., Skogseid, I. M., Benecke, R., et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord*. 2008; 23:131–134.
5. Piacentini, J., Woods, D. W., Scahill, L., et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303:1929–1937.
6. Trenkwalder, C., Hening, W. A., Montagna, P., et al. Treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2008; 23:2267–2302.
7. Kushida, C. A., Becker, P. M., Ellenbogen, A. L., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology*. 2009; 72:439–446.

Leituras sugeridas

Abdo, W. F., van de Warrenburg, B. P., Burn, D. J., et al. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6:29–37. *Análise.*

Gasser, T., Finsterer, J., Baets, J., et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol*. 2010; 17:179–188. *Abordagem atual para identificação da mutação específica.*

Kurlan, R. Tourette's Syndrome. *N Engl J Med*. 2010; 363:2332–2338. *Análise.*

Müller, U. The monogenic primary dystonias. *Brain*. 2009; 132:2005–2025. *Análise detalhada.*

Ostrem, J. L., Racine, C. A., Glass, G. A., et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology*. 2011; 76:870–878. *Distonia melhorada de estimulação cerebral profunda.*

Poon, L. H., Kang, G. A., Lee, A. J. Role of tetrabenazine for Huntington's disease-associated chorea. *Ann Pharmacother*. 2010; 44:1080–1089. *Análise de benefícios e efeitos colaterais.*

Thevathasan, W., Gregory, R. Deep brain stimulation for movement disorders. *Pract Neurol*. 2010; 10:16–26. *Análise.*

No Brasil

No Brasil, a coreia de Syndenhan ainda é a causa mais comum de coreia na infância.

Esclerose lateral amiotrófica e outras doenças dos neurônios motores

Pamela J. Shaw

Definição

Doenças do neurônio motor (Tabela 418-1) são um grupo heterogêneo de distúrbios nos quais a perda seletiva de função dos neurônios motores superiores, neurônios motores inferiores, ou ambos, resulta em comprometimento do movimento voluntário. A doença adquirida mais comum dos neurônios motores, a esclerose lateral amiotrófica (ELA), é uma combinação de distúrbio dos neurônios motores superiores e inferiores. As características do envolvimento do neurônio motor inferior são perda de massa muscular (atrofia) fasciculações, e paresia flácida com reflexos tendíneos normais ou diminuídos. A disfunção do neurônio motor superior pode provocar aumento do tônus muscular, clônus, fraqueza na distribuição piramidal, com reflexos tendinosos aumentados, e respostas plantares em extensão (sinal de Babinski). Avanços recentes na genética molecular de doenças do neurônio motor hereditária têm melhorado sua classificação e reforçado o diagnóstico cuidadoso, que é fundamental para a orientação, aconselhamento genético, tratamento e orientação dos pacientes e familiares sobre o prognóstico.

Tabela 418-1

Classificação dAS principais doenças dOS neurônios motores

COMBINAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DOS NEURÔNIOS MOTORES SUPERIORES E INFERIORES

Esclerose lateral amiotrófica
  Com início na idade adulta familiar
  Com início juvenil familiar
  Esporádico
  Síndromes com ELA
 	
    Com demência frontotemporal
    Complexo de ELA do Pacífico Ocidental–parkinsonismo-demência

DISTÚRBIOS DOS NEURÔNIOS MOTORES SUPERIORES

Esclerose lateral primária
  Paraplegias espásticas hereditária
  Neurolatirismo
  Konzo

DISTÚRBIOS DOS NEURÔNIOS MOTORES INFERIORES

Hereditários Atrofias musculares espinais (AMEs) AME autossômica recessiva proximal (associado a mutações de *SMN*) tipos I a IV Outras formas de AME não associadas às mutações de *SMN* Atrofias musculares espinais Distais /neuronopatias hereditárias motoras Doença de Kennedy (neuronopatia espinobulbar ligada ao X) Deficiência de hexosaminidase (gangliosidose GM2) Adquiridos Atrofias musculares espinais monomélicas focais e segmentares Neuropatias motoras multifocais Neuropatia axonal motora aguda (NAMA) Síndrome Pós-pólio Síndrome pós-irradiação Distúrbios infecciosos Poliomielite aguda Febre do Nilo Ocidental Outras infecções virais, p. ex., enterovírus 71 e vírus da raiva Distúrbio do neurônio motor associado ao vírus da imunodeficiência humana Doença de Lyme Doença de Creutzfeldt-Jacob (formas amiotróficas)
DISTÚRBIOS DO SISTEMA MOTOR BULBAR
Doença de Kennedy (Neuronopatia bulboespinhal ligada ao X) Síndrome Brown-Vialetto-Van Laere Doença de Fazio-Londe
DISTÚRBIOS TÓXICOS DO NEURÔNIO MOTOR
Neurolatirismo Konzo Toxicidade do metal pesado (chumbo, mercúrio) Complexo de ELA do Pacífico Ocidental–parkinsonismo-demência Lesão pós-radiação do neurônio motor
DISTÚRBIOS DE HIPERATIVIDADE DO NEURÔNIO MOTOR
Neuromiotonia Síndrome da pessoa rígida
DIVERSOS DISTÚRBIOS DO NEURÔNIO MOTOR
Endocrinopatias, como, por exemplo hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hipoglicemia Síndrome da deficiência de cobre Síndrome de fasciculação-cãibra benigna

Esclerose lateral amiotrófica

Epidemiologia

A ELA é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que causa lesão e morte celular dos neurônios motores inferiores no tronco encefálico e medula espinal, bem como os neurônios motores superiores no córtex motor. ELA tem uma incidência de aproximadamente 2 por 100.000 e a prevalência de 6 a 8 por 100.000. A incidência global é relativamente uniforme, com exceção de alguns focos de alta incidência, tais como as ilhas de Guam, no Pacífico Ocidental. A doença afeta predominantemente pessoas de

meia-idade e idosos, com uma média de idade de 55 a 60 anos no aparecimento, embora indivíduos mais jovens também possam ser afetados. O aumento de idade, o sexo masculino (relação masculino-feminino ≈1.6:1), e a suscetibilidade genética são os únicos fatores de risco comprovados, embora as pesquisas em andamento estejam avaliando os efeitos de atletismo/exercícios físicos e outros fatores ambientais de potencial risco. Aproximadamente 90% dos casos de ELA ocorrem esporadicamente, porém de 5% a 10% são familiares, geralmente com uma forma de herança autossômica dominante.

Fisiopatologia

O processo de degeneração neuronal na ELA é complexo. O subtipo da doença causada por mutações da superóxido dismutase (*SOD1)* é responsável por 20% dos casos ELA familiar e 2% de ELA em geral. *SOD1* mutante parece desencadear uma interação complexa de vários processos patogênicos, incluindo o estresse oxidativo, agregação proteica, disfunção mitocondrial e comprometimento do transporte axonal. Células não neuronais nas proximidades dos neurônios motores podem contribuir para a lesão neuronal. Modelos de camundongos geneticamente modificados de ELA relacionada com *SOD1* têm mostrado que os astrócitos normais podem proteger os neurônios motores que expressam *SOD1* mutante e a remoção de expressão de *SOD1* mutante da microglia ou astrócitos tem um efeito significativo para retardar a progressão da doença nesses modelos murinos. Os astrócitos que expressam *SOD1* mutante exercem efeitos tóxicos nos neurônios motores vizinhos através de mecanismos ainda indefinidos.

Doença do neurônio motor familiar foi ligada a mutações em *SOD1,* alsina, senataxina, angiogenina, VAPB, dinactina, TDP-43 e FUS/TLS, com uma hipótese de que o processamento do RNA defeituoso pode desempenhar um papel na patogênese da ELA. Na doença esporádica, as associações foram relatadas com alterações em pelo menos outros oito genes.

Patologia

Na necropsia, as características patológicas macroscópicas da ELA consistem na atrofia do giro precentral cerebral, bem como esclerose e palidez dos tratos corticoespinais da medula espinal. O adelgaçamento do nervo hipoglosso e das raízes nervosas ventrais pode ser observado e a atrofia muscular é óbvia. Microscopicamente, os pacientes com ELA apresentam tipicamente a perda de mais de 50% de seus neurônios motores espinais e têm gliose astrocítica difusa na substância cinzenta da medula espinal. Por comparação, os neurônios motores no núcleo de Onuf da medula espinal sacral, que inervam os músculos do assoalho pélvico, e os núcleos motores dos nervos cranianos III, IV e VI, que controlam os movimentos oculares, são relativamente preservados. A característica cardinal em neurônios motores residual é a presença de inclusões proteináceas ubiquitinadas, que podem ser compactas ou sob forma de fios dobrados e partidos. TDP-43 foi recentemente reconhecida como a principal proteína constituinte desses agregados. No córtex motor, há perda variável dos neurônios motores superiores e gliose astrocitária. Nos tratos corticoespinais descendentes, são observadas perda axonal, palidez da mielina e gliose. O músculo esquelético atrofiado mostra fibras atróficas

angulares e agrupamento de fibra, resultantes de processo de denervação, seguido de reinervação. A seletividade do processo da doença do sistema motor agora é reconhecida por ser relativa, e o envolvimento das partes extramotoras do sistema nervoso central podem ser encontradas, especialmente nas vias espinocerebelares e sensoriais, nos neurônios da substância negra e células granulares dentadas no hipocampo.

Manifestações clínicas

ELA é caracterizada por uma combinação de degeneração do neurônio motor superior e do inferior. A degeneração do neurônio motor inferior provoca fraqueza, atrofia e fasciculação nos membros e na musculatura bulbar. As características de disfunção do neurônio motor superior incluem a presença de reflexos tendíneos vivos ou exaltados em um membro atrofiado, aumento do tônus muscular e, às vezes, presença do sinal de Babinski. A doença bulbar do neurônio motor superior causa paralisia pseudobulbar com labilidade emocional, reflexo vivo na mandíbula, redução dos movimentos repetitivos da língua, fala cansada e que requer esforço. A fadiga e a perda de peso também são sintomas frequentes. Com a doença em estágio terminal, a maioria dos pacientes irá apresentar características de disfunção do neurônio motor superior e do inferior que afetem os quatro membros e a musculatura bulbar.

Em aproximadamente 75% dos pacientes, a doença começa distal, focal e assimetricamente no membro superior e membro no inferior (Vídeo 418-1) ou territórios bulbar, seguido pela disseminação progressiva da lesão em uma progressão anatomicamente lógica para grupos contíguos dos neurônios motores. Os indivíduos afetados podem notar fraqueza, atrofia e descoordenação motora de uma mão ou comprometimento da dorsiflexão unilateral do pé. Cãibras musculares podem preceder outras características clínicas, e as fasciculações são mais evidentes nos grandes músculos proximais dos membros. Nos membros superiores, os músculos tenares e músculos intrínsecos da mão tendem a ser gravemente afetados, enquanto o tríceps e flexores dos dedos são relativamente poupados até a doença avançada. Nos membros inferiores, o padrão de fraqueza assume, muitas vezes, uma distribuição piramidal (flexores mais fracos do que os extensores), com fraqueza precoce de flexão do quadril e dorsiflexão do tornozelo e grave comprometimento dos músculos distais.

Os sintomas bulbares, que são a característica inicial em aproximadamente 25% dos pacientes, são especialmente comuns em mulheres idosas com ELA (Vídeo 418-2). O primeiro problema é geralmente a fala arrastada, inicialmente aparente apenas quando o indivíduo está cansado. Os pacientes muitas vezes têm um misto de disartria espástica/flácida, nos quais se desenvolve uma fala firme e estrangulada em função do componente do neurônio motor superior, com uma qualidade nasal superposta como um resultado da paresia flácida do neurônio motor inferior do palato e da nasofaringe. Em pacientes com doença bulbar, o exame revela frequentemente a fraqueza dos músculos faciais; uma língua espástica, fraca, atrofiada e fasciculada; e uma contração da musculatura mandibular viva. A disfagia, inicialmente mais pronunciada para líquidos do que para sólidos, geralmente segue a disartria em algumas semanas ou meses (Vídeo 418-3). As complicações incluem perda de peso e refeições prolongadas e árduas com episódios

frequentes de tosse, sialorreia e pneumonia por aspiração.

A fraqueza dos músculos respiratórios raramente é a característica inicial da ELA. Mais comumente, a fraqueza dos músculos respiratórios se desenvolve insidiosamente, causando dispneia e ortopneia. Presença de movimento paradoxal da parede abdominal durante a inspiração e declínio acentuado na capacidade vital forçada na posição supina são sinais indicativos de fraqueza diafragmática. Cefaleia matutina, anorexia e sonolência diurna são sintomas de retenção noturna de dióxido de carbono.

A fraqueza muscular do pescoço, que é frequente durante o curso da doença, causa dificuldade em manter a cabeça ereta (síndrome da cabeça caída). Os movimentos dos olhos tendem a ser poupados, mesmo na doença avançada, o que permite comunicação através dos movimentos dos olhos. Da mesma forma, a força dos músculos do assoalho pélvico é relativamente preservada, de modo que os pacientes com ELA geralmente permanecem continentes durante todo o curso da doença.

As características evidentes da demência frontotemporal (Capítulo 409), com deterioração progressiva da personalidade e comportamento, se desenvolvem em aproximadamente 5% dos pacientes com ELA. A disfunção cognitiva pode preceder, seguir ou coincidir com as características de disfunção motora. Até 50% dos pacientes com ELA sem demência evidente podem mostrar características mais sutis de disfunção do lobo frontal.

Cerca de 5% a 10% dos pacientes com doença do neurônio motor têm a forma variante denominada atrofia muscular progressiva (AMP) com características clínicas que refletem apenas a degeneração dos grupos de neurônios motores inferiores na medula espinal. Os pacientes com a forma denominada esclerose lateral primária (ELP) apresentam degeneração pura dos neurônios motores superiores. Embora a paresia espástica espinobulbar grave se desenvolva nesses pacientes, a duração da sobrevida é de comumente 10 a 15 anos após o início dos sintomas. Na variante de paralisia bulbar progressiva (PBP), com comprometimento bulbar inicial, geralmente progride envolvendo os membros, embora os sinais clínicos possam não estar presentes inicialmente nessas regiões.

Várias variantes de ELA seguem um padrão mais segmentar do que é típico na ELA. Até 10% dos pacientes com ELA têm síndrome do braço mangual (comprido e fino), que é mais comum em homens e está associada a uma média de sobrevida mais longa do que naqueles com ELA típica. Uma manifestação focal semelhante nos membros inferiores, síndrome da perna mangual, é outra variante reconhecida.

Diagnóstico

O diagnóstico da ELA é essencialmente clínico e não há teste diagnóstico específico. O diagnóstico requer evidência da *degeneração de neurônios motores inferiores* por meio do exame clínico (Capítulo 403), ou neuropatológico; a degeneração do neurônio motor superior por meio do exame clínico; e a disseminação progressiva dos sintomas ou sinais dentro de uma região ou a outras regiões, conforme determinado pela histórico ou exame. O diagnóstico também requer a ausência de outros processos da doença, conforme determinado por meio de teste eletrofisiológico, neuroimagem, e se realizada,

biópsia. Critérios geralmente aceitos (Tabela 418-2) classificam os pacientes com ELA forma definida, provável ou possível. No entanto, uma série de outras condições pode simular ELA (Tabela 418-3). Cerca de 8% dos pacientes nos quais ELA é inicialmente diagnosticada têm outras síndromes de neurônio motor inferior, como neuropatia multifocal motora com bloqueio de condução, doença de Kennedy ou compressão mista de medula espinal e raiz nervosa. Por outro lado, 10% a 15% dos pacientes cuja ELA é finalmente diagnosticada podem se submeter primeiro a cirurgia inapropriada para as supostas anormalidades da compressão de medula espinal ou raiz nervosa.

Tabela 418-2

Critérios revistos de diagnósticos el escorial para esclerose lateral amiotrófica

O diagnóstico de ELA requer:
[A:1] Evidências da degeneração do NMI por exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico
[A:2] Evidências da degeneração do NMS por exame clínico e
[A:3] Dispersão progressiva de sinais ou sintomas dentro de uma região ou para outras regiões, conforme determinado pelo histórico ou exame
Juntamente com a ausência de:
[B:1] Evidências eletrofisiológicas e patológicas de outra doença que poderia explicar os sinais de degeneração do NMI e/ou NMS e
[B:2] A evidência de neuroimagem de outros processos patológicos que poderiam explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos observados
Níveis de certeza diagnóstica:
ELA definida
• Sinais de NMS e sinais de NMI em três regiões
ELA provável
• Sinais de NMS e sinais de NMI em duas regiões com sinais de NMS rostrais aos sinais de NMI
ELA provável—laboratório suportado
• Sinais de NMS em uma ou mais regiões *e* sinais de NMI definidos por EMG em, no mínimo, duas regiões
ELA provável
• Sinais de NMS e sinais de NMI em uma região (junto) ou
• Sinais de NMS em duas ou mais regiões
• Sinais de NMS e NMI em duas regiões *sem* sinais de NMS rostrais aos sinais de NMI

Sinais de NMS: clônus, sinal de Babinski, ausência de reflexos abdominais, hipertonia, perda de destreza.

Sinais de NMI: atrofia, fraqueza. Se apenas fasciculação, pesquisar com EMG para denervação ativa.

As regiões refletem *pool* de neurônios motores segmentares: bulbar, cervical, torácico e lombossacral.

EMG = eletromiografia; NMI = neurônio motor inferior; NMS = neurônio motor superior.

Tabela 418-3

Distúrbios que podem imitar a esclerose lateral amiotrófica/doença do neurônio motor

FORMA DA DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR	SÍNDROMES IMITATIVAS	DICAS CLÍNICAS
Atrofia muscular progressiva	Neuropatia motora multifocal	Fraqueza desproporcional à atrofia muscular. Presença de bloqueio de condução na ENMG

(AMP)/fenótipo predominante de NMI		Os anticorpos anti-GM1 podem estar elevados
	Doença de Kennedy	Ginecomastia, alterações sensitivas distais, fasciculação perioral, progressão indolente
	Atrofia muscular espinal	AME pode ter início na idade adulta. Síndrome de NMI puro. Progressão mais lenta do que a AMP. Provavelmente sem história familiar
	Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica	A ENMG com diminuição na velocidade de condução elétrica indicativo de desmielinização
	Síndrome de fasciculação-cãibra benigna	Predominantemente homens de meia-idade. Em grande parte envolvimento da panturrilha. Falha de progresso. Sem desnervação ativa na EMG
	Síndrome Pós-pólio	Síndrome de NMI puro. Antecedentes de uma doença compatível com a poliomielite. Progressão indolente
	Intoxicação por chumbo	Características clínicas extramotoras, como, por .exemplo, constipação, sinais inquinais e bucais
	Neuropatia axonal motora aguda (NAMA- uma variante da síndrome de Guillain-Barré)	Início agudo, com a progressão que cessa após algumas semanas ENMG mostra alterações de axonopatia motora
	Neuropatias motoras hereditárias	Síndrome de NMI puro. História familiar, sinais clínicos que indicam a cronicidade, velocidade mais lenta de progressão
	Porfiria	Características clínicas extramotoras, história familiar, exacerbações episódicas
	Neuropatias motoras compressivas focais	Os distúrbios motores puros podem resultar da compressão do ramo palmar profundo do nervo ulnar e do ramo interósseo posterior do nervo radial. Falha em estender além do território de um nervo. Eletrofisiologia com ou sem imagem útil
Esclerose lateral amiotrófica	Compressão multinível da medula espinal e da raiz por discos, osteófitos ou tumor	Os sintomas sensitivos e dor são comuns. Sinais de NMS muitas vezes caudal aos sinais de NMI
	Tireotoxicose	Sinais e sintomas sistêmicos
	Combinação da neuropatia periférica e mielopatia cervical	RM da coluna vertebral e eletrofisiologia irá diferenciar
	Miosite de corpos de inclusão	Mais raros do que a ELA. Padrão característico de fraqueza com o envolvimento precoce dos flexores longos dos dedos e quadríceps
	Síndromes paraneoplásicas, especialmente linfoma	História de malignidade ou características sistêmicas
	Síndrome de Sjögren	Sintomas não motores relacionados
	Mielopatia por radiação	História de radioterapia
	Lesões estruturais da região bulbar, como, por exemplo, .tumor da base da língua	Dor, falha das características para estender fora do território bulbar
Esclerose lateral primária	Paraplegia espástica hereditária	História familiar. Os sintomas raramente se estendem além do território dos membros inferiores. Disfunção proeminente da bexiga
	Esclerose múltipla	Sinais e sintomas não motores relacionados, como, por exemplo, envolvimento

		ocular, da bexiga, cerebelar e sensorial
	Compressão da medula espinal por disco ou tumor	Dor e envolvimento sensitivo geralmente presentes

ELA = esclerose lateral amiotrófica; ENMG = eletroneuromiografia; NMI = neurônio motor inferior; RM = ressonância magnética; AME = atrofia muscular espinal; UMN = neurônio motor superior.

Os testes sanguíneos que podem ser úteis em distinguir a ELA de síndromes semelhantes (Tabela 418-3) incluem hemograma e níveis séricos de cálcio, testes de função tireoideana, eletroforese de proteínas séricas, teste para sífilis (*Venereal Disease Research Laboratory*), creatina cinase, marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa), e anticorpos antigangliosídeos GM1 e antiglicoproteína associada à mielina (MAG). Os testes adicionais guiados por achados clínicos do paciente poderiam incluir anticorpo contra o receptor de acetilcolina; detecção de mutação em pacientes com suspeitas de doença familiar, doença de Kennedy ou atrofia muscular espinal (AME); detecção de metais pesados; porfirinas urinárias; níveis séricos de hexosaminidase A e B; teste para *Borrelia* (doença de Lyme) e teste para vírus da imunodeficiência humana.

As características típicas da ELA na eletroneuromiografia (ENMG) incluem evidências de denervação ativa (ou seja, ondas agudas positivas, fibrilação e fasciculações) e de denervação/reinervação crônica, resultando em rarefação dos potenciais (perda de unidades motoras) e presença de potenciais de amplitude e duração aumentadas (reinervação das fibras musculares por neurônios vizinhos, levando a um maior número de fibras musculares por neurônio), processo que não podem ser explicado por um único nervo, raiz ou lesão do plexo. Para confirmação do diagnóstico de ELA há necessidade de alteração em três ou mais segmentos (cranial, cervical, torácico ou lombar). Exames de neuroimagens do cérebro e da medula espinal são, muitas vezes, necessários para excluir patologia estrutural.

Os testes basais de função respiratória devem ser realizados em todos os pacientes. A biópsia muscular é indicada apenas em casos atípicos ou raros, quando persistir a incerteza diagnóstica.

Tratamento e prognóstico Rx

A ELA é mais bem controlada em centros especializados que oferecem tratamento multidisciplinar. As equipes incluem geralmente um neurologista, enfermeira, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, fonoaudiólogo e nutricionista. Durante o curso da doença, os pacientes frequentemente necessitam de encaminhamento para a colocação de uma sonda de gastrostomia e para fornecer suporte respiratório.

Atualmente, nenhuma terapia tem um efeito drástico em desacelerar a progressão da ELA. O riluzol, um bloqueador de canais de sódio cujo principal mecanismo de ação é reduzir a excitotoxicidade por meio da inibição pré-sináptica da liberação de glutamato, prolonga a sobrevida em aproximadamente 3 meses quando administrada em 50 mg duas vezes ao dia.[1] Pode causar fadiga, náuseas e tontura, porém esses

efeitos são frequentemente transitórios. Devem ser realizados testes de função hepática na visita inicial e, mensalmente, durante os primeiros 3 meses de terapia.

O tratamento deve enfocar os sintomas e a preservação de independência e qualidade de vida. Em pacientes com problemas bulbares progressivos, o posicionamento adequado, a atenção para alimentos e consistência de líquidos e as técnicas protetoras de deglutição são úteis. Se a perda de peso continuar, suplementos nutricionais de altas calorias serão adicionados entre as refeições. A colocação de uma sonda de gastrostomia por via endoscópica ou sob orientação radiológica é recomendada em pacientes que apresentam desidratação, perda de peso de 10% a 15% e episódios frequentes de sufocamento angustiante, prolongado e cansaço nos horários das refeições ou desenvolvam pneumonia por aspiração. A colocação da sonda apresenta risco mais elevado em pacientes com insuficiência respiratória. As sonda devem idealmente ser colocadas antes que a capacidade vital forçada (CVF) do paciente caia abaixo de 50% do esperado.

A fraqueza dos músculos respiratórios, que pode se desenvolver insidiosamente durante a evolução da ELA, causa falta de ar, ortopneia, sonolência diurna, cefaleias matinais e sono interrompido. O tratamento deve enfatizar a detecção e prevenção da pneumonia por aspiração, auxílio na eliminação de secreções com aparelho de sucção e auxílio de tosse (*Cough Assist*), uso de agente mucolítico como carbocisteína (em uma dose de até 750 mg 3 vezes/dia), adoção de posição semiereta para dormir, e antibioticoterapia agressiva para bronquite (Capítulo 96) ou pneumonia (Capítulo 97). Pode ser útil uma pequena dose de lorazepam por via sublingual (0,5 a 1 mg) se a dispneia for acompanhada por ansiedade extrema; a terapia com opiáceos (como morfina, diamorfina ou fentanil; consulte a Tabela 29-4) pode ser administrada por via oral, transdérmica ou por infusão subcutânea para aliviar a angústia respiratória durante os estágios mais avançados da doença.

À medida que a função respiratória piorar, a ventilação não invasiva pode aliviar os sintomas da hipoventilação crônica, melhorar significativamente a qualidade de vida e prolongar a sobrevida,[2] especialmente em pacientes com ortopneia, hipercapnia diurna e dessaturação noturna de oxigênio. A ventilação mecânica durante 24 horas sem interrupção por meio de traqueostomia é uma opção escolhida raramente por pacientes totalmente informados. As equipes de tratamento paliativo e unidades especiais podem contribuir substancialmente para o tratamento de pacientes com ELA em estágios mais avançados da doença. Na ausência de suporte ventilatório, os pacientes com ELA quase sempre irão falecer de coma hipercápnico. Em estágios terminais (Capítulo 3), o objetivo do tratamento é fornecer conforto, prescrevendo opiáceos e medicamentos ansiolíticos conforme necessário para aliviar o desconforto ou a angústia.

Prognóstico

As características clínicas associadas ao pior prognóstico incluem idade avançada no início dos sintomas, comprometimento precoce da função respiratória, sintomas

bulbares e mais rápida necessidade de atenção médica. A duração média a partir do início dos sintomas até a morte em pacientes com ELA esporádica varia de 27 a 43 meses. A taxa média de sobrevida de 5 anos é de 25%, e aproximadamente 5% dos pacientes irão sobreviver por mais de 10 anos. A causa comum de óbito é insuficiência respiratória, que pode ser acompanhada pela broncopneumonia.

Atrofia muscular espinal

Definição

O termo de *atrofia muscular espinhal (AME)* abrange um grupo de distúrbios de neurônio motor inferior puro que causam fraqueza muscular progressiva e simétrica e atrofia. Pelo fato de a musculatura bulbar ser afetada, um termo alternativo proposto foi de "neuronopatia motora hereditária". O tempo de aparecimento é variável, ocorrendo desde a fase intrauterina até a vida adulta.

Epidemiologia e fisiopatologia

O tipo mais comum de AME é causado por mutações nos genes de sobrevivência do neurônio motor (*survival motor neuron - SMN*), sendo herdado como um distúrbio autossômico recessivo. Estima-se que a frequência de portadores de uma mutação *SMN* é de 1 em 50. AME tipo I (doença de Werdnig-Hoffmann) tem uma incidência de 1 em 8.000 nascidos. AME é dividido em subtipos de I a IV de acordo com a idade de início e a gravidade do fenótipo.

O gene *SMN* humano no cromossomo 5q13 existe em duas formas com diferenças de 5 pares de bases entre *SMN1* e seu homólogo centromérico *SMN2*. Uma alteração no éxon 7 de *SMN2* leva a pular o éxon 7 e, como resultado, 80% da proteína codificada por *SMN2, mesmo com comprimento completo,* é truncada e não funcional. A maioria dos pacientes com AME tem ausência homozigota de *SMN1* no éxon 7, porém *SMN1* pode ser substituído por uma cópia de *SMN2* durante a replicação do DNA por um processo conhecido como conversão gênica. Um indivíduo pode ter 1 a 4 cópias de *SMN2*, com um aumento proporcional na quantidade de proteína SMN de comprimento completo. Uma base molecular para a ampla variação na gravidade fenotípica da AME, a qual pode variar do aparecimento no útero (AME tipo I) para adultos (AME tipo IV), é o número de cópias de *SMN2* e os níveis de proteína SMN, embora outros fatores moduladores também estivessem implicados.

A proteína SMN oligomeriza e se associa a outras proteínas para formar o complexo SMN que, por sua vez, tem um papel importante na interação das ribonucleoproteínas nucleares espliceossomais pequenas que têm uma função no sítio de corte do pré-mRNA no núcleo. Esses processos celulares são ubíquos, de modo que as características clínicas de AME podem ser causadas por uma suscetibilidade particular dos neurônios motores inferiores para defeitos no processamento de RNA ou o SMN pode ter funções que são específicas para o neurônio motor, incluindo transporte axonal de moléculas de mRNA essenciais para a saúde do axônio distal.

Na necropsia, os pacientes com AME apresentam medulas espinais atróficas com perda de motoneurônios α e evidências de degeneração dos neurônios motores e gliose. As raízes ventrais são atróficas e a atrofia muscular está aparente com evidência microscópica de desenervação e reinervação.

Manifestações clínicas

AME tipo I (doença de Werdnig-Hoffmann) é caracterizada por fraqueza muscular generalizada grave e hipotonia ao nascimento ou em 6 meses; as crianças afetadas nunca sentam ou andam. O tipo II é uma forma intermediária com um início de fraqueza muscular antes dos 18 meses; os pacientes podem se sentar, porém não são capazes de andar sozinhos. AME tipo III (doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander) surge após 18 meses de idade; os pacientes adquirem a habilidade de ficar em pé e caminhar, mas muitas vezes se tornam dependentes de cadeira de rodas na adolescência ou na vida adulta. Os pacientes com AME tipo IV têm início de fraqueza muscular na vida adulta.

Diagnóstico

O diagnóstico de AME causada por alterações na *SMN* é feito por exames genéticos em um paciente com sinais e sintomas clínicos apropriados. Cerca de 95% dos indivíduos afetados têm deleções de *SMN*. É possível o diagnóstico pré-natal. A eletrofisiologia e biópsia muscular revelam evidência de desenervação.

Outros distúrbios que podem manifestar-se na infância como hipotonia e um padrão de fraqueza semelhante a AME relacionado com *SMN* podem ser distinguidos por características clínicas associadas, tais como o desconforto respiratório precoce ou paralisia das cordas vocais ou uma distribuição atípica de características motoras, tais como envolvimento escapuloperoneal ou predominante do membro superior e membro inferior. A relação etiológica desses distúrbios para AME clássica pode ser esclarecida por testes para mutações do *SMN*.

É importante distinguir a AME tipo I do botulismo infantil, que pode apresentar-se com um quadro clínico semelhante. ENMG com estimulação nervosa repetitiva de alta frequência realizada em músculos mais comprometidos incremento da amplitude dos potenciais de ação no botulismo e os testes para a presença de toxina botulínica pode confirmar o diagnóstico. A AME II e a AME III podem ser distinguidas da polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (Capítulo 428) pela presença de proteína normal no LCR e estudos de condução nervosa normais na AME. Os pacientes com AME III podem ter características clínicas que são semelhantes às de neuropatias sensitivas e motoras hereditárias, porém podem ser diferenciados pela avaliação neurofisiológica e teste genético.

Tratamento e prognóstico Rx

Nenhum tratamento modificador da doença de AME está atualmente disponível,[3] embora as abordagens experimentais para regular ascendentemente a expressão da proteína SMN estejam sendo exploradas. Nas AMEs II e III, as crianças podem se

beneficiar de fisioterapia passiva e ativa, órteses leves, correção cirúrgica da escoliose e medidas de suporte respiratório.

Os pacientes com AME tipo I geralmente morrem por volta dos 18 meses, os pacientes com o tipo II geralmente sobrevivem até a adolescência e os pacientes com tipo III e tipo IV apresentam uma expectativa de vida normal.

Atrofia muscular espinobulbar/doença de Kennedy

Epidemiologia

A doença de Kennedy, ou atrofia muscular espinobulbar (AMEB), é um distúrbio degenerativo ligado ao X, com comprometimento dos neurônios motores inferiores. Apesar de rara, é importante realizar o diagnóstico, em função das implicações genéticas para a família e uma evolução mais benigna do que ocorre com ELA. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente do sexo masculino com um distúrbio do neurônio motor inferior puro, particularmente quando a evolução da doença for relativamente indolente, a ginecomastia estiver presente ou haja evidência de uma neuropatia sensitiva leve acompanhante.

Fisiopatologia

AMEB é um distúrbio de repetição de trinucleotídeo onde a expansão de CAG codifica um trato de poliglutamina do primeiro éxon do gene do receptor androgênico no cromossomo Xq11-12. O receptor androgênico, que contém três domínios funcionais, é transportado para o núcleo, onde se liga ao DNA e atua como um fator de transcrição. A expansão do trato de poliglutamina resulta na redução da transativação gênica alvo e a neurodegeneração ocorre quando o trato de poliglutamina atinge um comprimento crítico de aproximadamente 40 repetições. A neurodegeneração em pacientes com AMEB é considerada resultante do ganho tóxico e dependente ao ligante da função da proteína do receptor androgênico mutante. A perda completa de sua função, conforme observada na síndrome de feminilização testicular (Capítulo 241), não leva à degeneração do neurônio motor. A toxicidade não foi completamente caracterizada, porém pode contribuir para a agregação proteica, o comprometimento das vias de degradação proteica, o rompimento da transcrição gênica, o comprometimento do transporte axonal e a sinalização do fator neurotrófico.

O exame patológico revela atrofia leve da medula espinal com atrofia e gliose no corno ventral, com diminuição de neurônios α-motores. O enovelamento da proteína expandida por poliglutamina (Q) leva à formação de inclusões nucleares que contêm os epítopos amino-terminais do receptor androgênico mutante dentro dos neurônios motores e certos tecidos não neuronais.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A média de idade do início de AMEB é de 30 anos, com uma faixa etária de 15 a 60 anos e a gravidade da doença e sua idade no início se correlacionam com o tamanho da

expansão repetida. Os sintomas iniciais consistem em tremores nas mãos, fasciculações e espasmos musculares, seguido por fraqueza progressiva e atrofia do membro e músculos bulbares. A fraqueza muscular dos membros tende a ser proximal e envolve predominantemente os membros inferiores. Não há sinais clínicos de disfunção do neurônio motor superior. A fraqueza dos músculos faciais inferiores e da língua causa disartria, e a fraqueza mandibular pode causar a abertura da boca. A presença de fasciculações periorais com queixo trêmulo é uma característica. O envolvimento da faringe pode causar disfagia, e a fraqueza dos músculos respiratórios causa falta de ar. Alteração sensitiva distal leve está frequentemente presente nos membros inferiores. As características de insensibilidade leve aos andrógenos com ginecomastia, atrofia testicular e disfunção erétil serão, muitas vezes, aparentes. Os portadores heterozigotos do sexo feminino de AMEB podem apresentar manifestações clínicas discretas da doença.

A ENMG e a biópsia muscular, que são frequentemente realizadas em função do nível de creatino cinase, tendem a ser elevadas e revelar evidência de desnervação crônica. O rastreamento genético para a expansão de repetições CAG no éxon 1 do gene do receptor androgênico é diagnóstico.

Tratamento e prognóstico

O tratamento consiste em assistência de suporte. A evolução da doença é lentamente progressiva, em comparação com ELA, sendo compatível com a expectativa de vida normal, embora uma proporção de pacientes possa morrer de insuficiência respiratória. Os pacientes podem se tornar dependentes de cadeira de rodas durante um período de 2 a 3 décadas, porém alguns continuam capazes de andar até o final da vida.

Grau A

1. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ELA)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24:CD001447.
2. Bourke, S. C., Tomlinson, M., Williams, T. L., et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006; 5:140–147.
3. Bosboom WM, Vrancken AF, van den Berg LH, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD006282.

Leituras sugeridas

Bede, P., Oliver, D., Stodart, J., et al. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: a review of current international guidelines and initiatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82:413–418. *Destaca a importância do tratamento paliativo precoce para pacientes de ELA e diferenças nacionais existentes na disponibilidade desse tratamento.*

Douglass, C. P., Kandler, R. H., Shaw, P. J., et al. An evaluation of the neurophysiological criteria used in the diagnosis of

motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:646–649. *Destaca a utilidadde dos novos critérios neurofisiológicos de Awaji-shima ao permitir diagnóstico precoce in allowing earlier diagnosis of ELA.*

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011; 377:942–955. *Análise abrangente.*

No Brasil

Síndrome Pós-Poliomielite (SPP)

A poliomielite é uma doença infectocontagiosa viral aguda descrita desde a antiguidade, porém reconhecida como problema de saúde pública somente no final do século XIX, quando epidemias começaram a ser registradas em vários países do mundo. Sua etiologia infecciosa foi descoberta em 1908.

De 1% a 2% das pessoas infectadas pelo vírus selvagem com invasão do sistema nervoso central terão comprometimento neurológico e funcional, principalmente nas células do corno anterior da medula, e, assim, as fibras musculares inervadas por estas ficarão desenervadas. A recuperação neurológica se inicia em semanas até alcançar um platô em 6 a 8 meses. A extensão da recuperação neurológica e funcional é determinada por três fatores: 1) número de motoneurônios que recuperaram e retornaram com suas funções normais; 2) número de motoneurônios que desenvolveram brotamentos de axônios terminais para a reinervação das fibras musculares órfãs pela morte do seu motoneurônio e 3) hipertrofia muscular.

Após anos de estabilidade da sequela motora, uma parcela considerável de indivíduos desenvolve outras manifestações clínicas, caracterizando-se uma nova situação clínica denominada Síndrome Pós-Poliomielite (SPP). O principal aspecto clínico é a nova fraqueza muscular, que pode afetar músculos que foram previamente afetados ou até mesmo músculos que, anteriormente, não foram afetados.

A SPP foi considerada pela Organização Mundial de Saúde, em 2009, como uma entidade clínica decorrente de um efeito tardio da poliomielite, sendo classificada como neuronopatia motora, em virtude dos quadros clínicos e histológicos estarem intimamente relacionados com disfunção dos neurônios motores inferiores, recebendo um código próprio na Classificação Internacional de Doença (CID): G 14.

As causas desses novos sintomas permanecem desconhecidas, entretanto, parecem estar relacionadas com uma disfunção da unidade motora pela deterioração axonal periférica e da junção neuromuscular, tendo o “overuse” muscular como o principal fator implicado.

Os fatores de risco potenciais para a SPP incluem idade mais avançada da poliomielite aguda, maior gravidade da poliomielite aguda inicial, recuperação maior da força muscular, sequelas permanentes após recuperação, sexo feminino, maior período de tempo desde o quadro agudo da poliomielite e um possível aumento recente da atividade física.

Dentre outros sintomas mais descritos destacam-se: fadiga; dor muscular e articular; transtorno de sono (apneia e movimentos periódicos dos membros); intolerância ao frio; diminuição no tom de voz; disfagia; diminuição da capacidade ventilatória.

Quanto ao tratamento, recomenda-se: conservação de energia; atividade física moderada; terapia ocupacional; terapia fonoaudiológica; mudança no estilo de vida. Para alívio da dor, preconiza-se uso de analgésicos e anti-inflamatórios (aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno). Amitriptilina e outros antidepressivos podem ser bons coadjuvantes. A apneia do sono é tratada com uso de ventilador mecânico não invasivo, dando-se preferência para o Bi-level (Bi-PAP). Os movimentos periódicos dos membros são tratados com pramipexol (0,125 a 0,25 mg/dia).

Bibliografia

CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica. Síndrome pós-poliomielite. [Orientações para profissionais de saúde]. São Paulo: SES/SP; 2008. In:ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/doc/SPP08_manual.pdf

Oliveira, A. S.B., Pereira, R. D.B., Esclerose lateral amiotrófica (ELA): três letras que mudam a vida de uma pessoa. Para sempre. *Arq Neuropsiquiatria* 2009; 67:750–782 http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000400040

419

Esclerose múltipla e doenças dismielinizantes do sistema nervoso central

Peter A. Calabresi

As afecções da mielina abrangem uma ampla variedade de doenças, nas quais a mielina não é formada de maneira normal (doenças dismielinizantes) ou a mielina normal é destruída ou a manutenção dela é inapropriada (doenças dismielinizantes) (Tabela 419-1). As doenças dismielinizantes são incomuns e incluem uma variedade de leucodistrofias que possuem uma base genética. As doenças dismielinizantes são muito mais comuns e incluem a esclerose múltipla (EM), que representa mais de 95% de todos os tipos de afecções da mielina do sistema nervoso central (SNC).

Tabela 419-1

Doenças de mielina

IDIOPÁTICAS
Dismielinização progressiva recorrente ou crônica (esclerose múltipla e suas variantes)
Dismielinização monofásica (pode ser o primeiro episódio clínico de esclerose múltipla)
Neurite óptica
Mielite transversa aguda
Encefalomielite disseminada aguda; leucoencefalopatia hemorrágica aguda
INFECÇÕES VIRAIS
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Panencefalite esclerosante subaguda (Caps. 375 e 378)
DISTÚRBIOS NUTRICIONAIS E METABÓLICOS (Capítulo 425)
Doença de sistemas combinados (deficiência de vitamina B_{12})
Deficiência de cobre (coluna dorsal e neuropatia óptica subaguda)
Dismielinização do corpo caloso (doença de Marchiafava-Bignami)
Mielinólise pontina central
SEQUELAS DE ANÓXIA-ISQUEMIA (Capítulo 411)
Retardo da dismielinização cerebral pós-anóxia

Encefalopatia subcortical isquêmica progressiva
LEUCODISTROFIAS QUE AFETAM PRINCIPALMENTE A MIELINA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Adrenoleucodistrofia (doença de Schilder)
Doença de Pelizaeus-Merzbacher (leucodistrofias sudanofílicas)
Degeneração esponjosa
Doença da substância branca evanescente
Outras (doença de Alexander, doença de Canavan)
Leucodistrofias do sistema nervoso central e periférico
Leucodistrofia metacromática
Leucodistrofia de células globoides (doença de Krabbe)

Algumas doenças da mielina têm na realidade uma patogênese distinta, na qual a destruição da mielina é secundária. Além disso, em muitas das doenças da mielina, o axônio degenera como resultado da perda de suporte trófico, por causa da perda da mielina ou por causa da suscetibilidade aumentada à lesão na ausência de mielina. Esta observação conduziu à recente hipótese de que a perda axonal constitui o substrato subjacente à incapacidade permanente na EM, adrenoleucodistrofia e talvez outras doenças da mielina.

Esclerose múltipla

Definição

A EM é uma doença caracterizada por áreas multifocais de desmielinização no encéfalo e na medula espinal, com infiltrados de células inflamatórias, gliose reativa e degeneração axonal. Apresenta-se geralmente em adultos jovens com disfunção neurológica episódica. Embora a etiologia da EM permaneça incerta, as evidências sugerem que ela é uma agressão imunomediada contra a mielina, com destruição secundária dos axônios acarretando a incapacidade progressiva na maioria dos pacientes afetados.

Epidemiologia

A incidência anual da EM varia conforme a localização geográfica e varia entre 1,5 e 11 por 100.000 habitantes. A EM situa-se em segundo lugar como causa mais comum de incapacidade neurológica em adultos jovens, após as causas traumáticas cranioencefálicas. Os estudos mais recentes sugerem que a taxa de incidência aumentou, em parte por causa do melhor reconhecimento de mais casos em um estágio mais inicial. A prevalência é estimada entre 350.000 e 400.000 nos Estados Unidos, e mundialmente mais de 1.000.000, mas esses números podem estar subestimados, por causa do reconhecimento incompleto da doença mesmo nos países desenvolvidos.

A EM ocorre 2 a 2,5 vezes mais frequentemente em mulheres que em homens, uma

predileção que é comum para as doenças autoimunes. A doença se apresenta mais frequentemente na terceira e quarta décadas de vida, mas com uma faixa etária de incidência desde adolescentes pós- púberes até pessoas ao redor de 50 anos de idade. Raros casos ocorrem em lactentes ou em pacientes ao redor de 60 anos de idade, mas deve-se ter extrema cautela nestas situações, a fim de excluir outras doenças alternativas. Em muitos casos de início tardio, os sintomas estavam presentes desde a juventude e foram atribuídos a outras causas.

A EM é mais comum em pessoas brancas, de descendência do norte da Europa, que desenvolvem EM com quase o dobro da frequência dos afro-americanos nos Estados Unidos. Em muitas áreas do mundo, a EM é mais prevalente em latitudes temperadas (aproximadamente 1 em 500 habitantes em algumas regiões geográficas) e se torna menos comum em direção ao equador (1 em 20.000 habitantes ou raros relatos de casos em algumas regiões), talvez explicado, em parte, pela migração de pessoas com os mesmos padrões genéticos. Entretanto, a ausência de penetrância genética completa em estudos de gêmeos monozigóticos sugere fatores ambientais para a doença. De fato, o aparecimento de novos casos de EM foi documentado nas ilhas Faroé após a II Guerra Mundial, e outros relatos semelhantes foram descritos, embora um gatilho ambiental não tenha sido definido.

Vários estudos associaram o tabagismo ao risco de EM. Os altos níveis de vitamina D e exposição precoce excessiva à luz solar (queimaduras solares) associaram-se ao menor risco de EM, possivelmente relacionada com os efeitos benéficos de colecalciferol na regulação das respostas das células imunes.

Fisiopatologia e genética

Os gêmeos monozigóticos com EM mostram uma taxa de concordância entre 15% a 50%, em comparação com 3% a 5% de concordância em gêmeos dizigóticos, o que é compatível com um papel forte, mas incompleto dos genes na determinação da EM. O risco de desenvolver EM ao longo da vida aumenta para 2% a 4% nos indivíduos com um parente de primeiro grau com EM, em comparação com o risco na população geral que é de 0,1%. Além disso, 10% a 20% dos pacientes com EM possuem um parente de primeiro grau com outra doença autoimune, tais como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença tireóidea autoimune. Doença de Hashimoto e doença de Crohn também podem ser mais comuns em pacientes com EM. O modelo genético da doença aponta fortemente contra um gene único determinante da EM, e sugere que muitos genes diferentes predispõem à EM e definem diferentes fenótipos. Estudos de *linkage* e associação identificaram a região do antígeno leucocitário humano (HLA) ou complexo principal de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6 como um dos determinantes genéticos da EM. A região do MHC classe II, envolvida na apresentação de antígeno às células $CD4^+$, é o *locus* mais fortemente associado. O alelo HLA-DR2 e, mais especificamente, o alelo do haplótipo molecular HLA- DRB*1501 foram repetidamente implicados. Dois polimorfismos de um único nucleotídeo no gene do receptor de interleucina-2 (IL-2) α e o gene do receptor de IL-7 também parecem estar associados a um risco mais elevado para a EM. Outros *locus* de interesse em outros cromossomos, incluindo o cromossomo 1,

continuam a ser investigados, mas as associações parecem ser menos fortes.

Patologia

A maioria dos casos está caracterizada patologicamente por áreas multifocais de desmielinização e cicatriz gliótica macroscópica no cérebro e na medula espinal. As lesões clássicas, chamadas de *placas desmielinizantes*, estão localizadas nos nervos ópticos, substância branca periventricular, substância branca profunda, substância branca justacortical, corpo caloso, pedúnculos cerebelares e medula espinal dorsolateral. Entretanto, existe um viés de reconhecimento das lesões na substância branca por causa da maior sensibilidade de detecção da dismielinização e inflamação na substância branca, em comparação com a cinzenta. De fato, estudos de patologia mais recentes confirmaram dismielinização, dano neurítico e atrofia no córtex e substância cinzenta profunda. Em nível microscópico, geralmente são vistas múltiplas áreas de infiltrados de células inflamatórias perivenulares com extravasamento para o parênquima circundante. Na placa aguda em atividade, as células T CD4 auxiliadoras (T_H) são proeminentes nas áreas perivenulares. As citocinas pró-inflamatórias liberadas das células T_H1 [interferon-γ (IFN-γ)] e T_H17 (IL-17) parecem mediar os danos. Foi documentado um número cada vez maior de células T CD8 citotóxicas no tecido cerebral, especialmente no parênquima, e essas células podem mediar danos diretos aos axônios através da liberação de proteases, como a granzima B. A maioria das células inflamatórias e parenquimatosas é de macrófagos $CD68^+$ e micróglia. Além da entrada de células imunes circulantes, a ativação proeminente da astroglia e mesmo a proliferação de células precursoras de oligodendrócitos ocorrem em resposta à lesão. Com o passar do tempo, a inflamação se torna menos proeminente no centro da placa, mas um anel de inflamação crônica ativa com células microgliais ativadas subsiste em uma fronteira bem demarcada entre a mielina normal e a anormal. Esta característica da EM raramente é vista em outras doenças da mielina. Embora os oligodendrócitos possam sobreviver, se proliferar e resultar em remielinização parcial ("placas de sombra") em casos precoces, este processo é completado com dificuldade na EM. Com o passar do tempo, a remielinização é menos bem-sucedida, e as células progenitoras de oligodendrócitos parecem incapazes de se diferenciar em oligodendrócitos maduros.

O número de axônios lesionados se correlaciona com a intensidade da inflamação. Além disso, observam-se no córtex dano axonal e apoptose neuronal. A atrofia encefálica e da medula espinal ocorre mais rapidamente na EM que no envelhecimento normal, refletindo a perda de mielina e axônios.

Em exames microbiológicos cuidadosos de tecidos de pacientes com EM, não foram identificados patógenos infecciosos conhecidos. O herpes-vírus humano tipo 6, que é adquirido pela maioria das pessoas na infância, foi observado nos oligodendrócitos de pacientes com EM, mas permanece incerto se este vírus é um cofator na desmielinização ou apenas um acaso. A evidência sugere a possibilidade de que o evento inicial na EM possa ser uma agressão aos oligodendrócitos, com subsequente ativação de células imunes residentes e recrutamento secundário de outras células imunes em estágios

tardios.

Alguns patologistas acreditam que existem quatro subtipos histopatológicos distintos de lesões de EM, nos quais as características são mantidas em cada lesão, permitindo a classificação delas em diferentes categorias patológicas em vez de apenas descrever a evolução das lesões com o passar do tempo. As lesões tipo I são caracterizadas por infiltrados inflamatórios perivenulares típicos consistindo principalmente em células T, com preservação inicial dos oligodendrócitos. As lesões tipo II são similares ao tipo I, mas têm um componente humoral adicional com deposição de imunoglobulina G (IgG) e ativação de complemento. As lesões tipo III são distintas por não se localizarem ao redor de vênulas e apresentarem perda proeminente da glicoproteína associada à mielina e evidência de apoptose dos oligodendrócitos. As lesões tipo IV possuem infiltrados inflamatórios mais semelhantes aos tipos I e II, mas também apresentam perda de oligodendrócitos como no tipo III. Estes aspectos patológicos variados podem explicar os diferentes subtipos clínicos da doença.

Patogênese

É possível que a hipótese autoimune esteja errada e que a inflamação observada na EM seja secundária a um processo degenerativo primário ainda não caracterizado. Os proponentes desta teoria citam evidência das características patológicas dos casos hiperagudos, nos quais os oligodendrócitos parecem morrer antes de ocorrer qualquer resposta imunológica, bem como dados recentes revelando morte neuronal e axonal ou dismielinização na ausência de inflamação.

Os macrófagos e micróglia, que compõem a maioria das células ativadas dentro do infiltrado parenquimatoso na placa crônica de EM, são potentes células apresentadoras de antígeno e expressam HLA e moléculas coestimuladoras. Os macrófagos e micróglia ativados também possuem funções efetoras que incluem liberação de citocinas que são distintas parcialmente (IL-6, fator de necrose tumoral-α) ou completamente das células T (IL-1β, IL- 12 e IL-23). Em altas concentrações, estas citocinas podem danificar os oligodendrócitos e neurônios, e ativar as células T.

Manifestações clínicas

Sintomas de Apresentação

A EM pode apresentar-se por muitas formas clínicas em uma ampla faixa de idade e pode inicialmente simular uma grande variedade de doenças (Tabelas 419-2 e 419-1). Na apresentação clássica, identifica-se uma mulher jovem, branca, com sintomas de início agudo ou subagudo com alteração da visão ou sensibilidade. Fadiga, depressão, urgência miccional, fraqueza, equilíbrio e coordenação prejudicados são também sintomas comuns. A intensidade muitas vezes branda dos primeiros sintomas frequentemente não incentiva o paciente a procurar atenção médica ou é insuficientemente valorizada pelo médico para solicitar exames diagnósticos. Além disso, os pacientes podem inicialmente

ter poucos sinais neurológicos objetivos, especialmente entre os surtos.

Tabela 419-2

Condições que podem ser confundidas com esclerose múltipla e outras doenças de mielina

DOENÇA VASCULAR
Doença cerebrovascular de pequenos vasos
Vasculites
Malformação arteriovenosa
CADASIL
Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo
LESÕES ESTRUTURAIS
Junção craniocervical, fossa posterior ou tumores medulares
Espondilose cervical ou hérnia de disco
Malformação de Chiari ou siringomielia
DOENÇAS DEGENERATIVAS
Mielopatia hereditária
Degeneração espinocerebelar
INFECÇÕES
Infecção por HTLV-1
Mielopatia por HIV ou cerebrite relacionada com o HIV
Neuroborreliose (p. ex., doença de Lyme)
Vírus JC/leucoencefalopatia multifocal progressiva
Neurossífilis
OUTRAS CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Sjögren
Sarcoidose
SÍNDROMES DISMIELINIZANTES MONOFOCAIS E MONOFÁSICAS
Mielite transversa
Neurite óptica
Neuromielite óptica/doença de Devic*
Encefalomielite disseminada aguda
OUTRAS CONDIÇÕES
Tireoidite de Hashimoto com ou sem encefalopatia
Anormalidades não específicas por RM relacionadas com enxaqueca, envelhecimento ou trauma

CADASIL = arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTLV = vírus linfotrópico de células T humanas; RM = ressonância magnética.

*A recente descoberta do anticorpo sérico contra a aquaporina 4 e o melhor entendimento da fisiopatologia

da neuromielite óptica demonstraram que cerca de 70% dos casos da doença são na verdade recorrentes e não monofásicos.

Tabela 419-3

Revisão de 2010 dos critérios de mcdonald para o diagnóstico de esclerose múltipla

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA
Dois ou mais ataques; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões; ou uma lesão com um ataque prévio	Nenhum[*]
Dois ou mais ataques; evidência clínica objetiva de uma lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por: (1) RM (Tabela 419-4), ou (2) Duas ou mais lesões detectadas por RM compatíveis com EM e LCR positivo, ou (3) Aguardar mais ataque clínico que implique em um local diferente
Um ataque; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por: (1) RM (Tabela 419-4), ou (2) Segundo ataque clínico
Um ataque; evidência clínica objetiva de uma lesão (apresentação monossintomática; síndrome clinicamente isolada)	(1) Disseminação no espaço, demonstrada por: (a) RM (Tabela 419-4), ou (b) Duas ou mais lesões detectadas por RM compatíveis com EM e LCR positivo, e (2) Disseminação no tempo, demonstrada por: (a) RM (Tabela 419-4), ou (b) Segundo ataque clínico

LCR = líquido cefalorraquidiano; RM = ressonância magnética; EM = esclerose múltipla.

[*]Outras causas deverão ser descartadas (p. ex., Tabela 419-2).

Adaptada com permissão de Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.

Parestesias completas de um segmento circunferencial apendicular que não seguem um dermátomo sugerem uma lesão na medula espinal; estes sintomas muitas vezes se manifestam distalmente e em seguida ascendem para comprometer partes proximais do membro e podem se estender para o membro contralateral, ou progredor de uma perna para um braço. Similarmente, sensações em forma de faixa em torno de um membro ou do tronco também sugerem um processo localizado na medula.

Mielite transversa incompleta é uma síndrome focal (parcial) da medula espinal que geralmente é inflamatória e não obedece a territórios vasculares. Ela é uma apresentação comum de EM.

O sinal de Lhermitte, uma sensação de choque movendo-se distalmente pela coluna para os membros com a flexão do pescoço, é característico de mielopatia cervical de qualquer causa, inclusive EM. A perda franca da sensibilidade é menos comum como

sintoma ou sinal inicial, mas é vista em casos mais avançados. Formigamento, sensação de choque ou dor também são comuns na EM.

Alterações Sensitivas

No exame, os achados sensitivos mais comuns são a perda da percepção de vibração, mais proeminentes nos pés, e níveis incompletos na medula espinal à estimulação com alfinete ou vibratória, os quais são frequentemente mais observados como algo mal definido do que em um nível nítido. Esses níveis sensitivos podem ser assimétricos e diferir por modalidade sensitiva em virtude da desmielinização isolada nas colunas dorsais em comparação com os tratos espinotalâmicos. Áreas focais irregulares ou aparentemente não anatômicas de sensibilidade prejudicada podem ocorrer, e alguns pacientes descrevem sensações bizarras como água pingando ou insetos andando sobre uma área do corpo.

Efeitos Visuais

A neurite óptica (Capítulo 432) é uma síndrome de apresentação clássica, tipicamente com diminuição da acuidade visual em um olho. Na neurite óptica, os pacientes muitas vezes se queixam de dor ocular que piora com o movimento de lateralização do olho. O comprometimento visual pode ser descrito como olhar através de vidro fosco ou uma cortina. O escotoma ou área de maior perda visual está frequentemente mapeado com uma distribuição centrocecal (ponto focal central da visão lateralmente ao ponto cego), o que em casos brandos pode ser evidenciado apenas sob a forma de redução da percepção à luz vermelha. Os casos mais graves resultam em perda total da percepção luminosa (SPL – Sem Percepção Luminosa). Na maioria dos casos agudos de neurite óptica, a inflamação é retrobulbar (atrás do disco óptico), de modo que nenhuma alteração imediata é visível no disco óptico, levando, assim, ao aforismo "o paciente não vê nada e o médico nada vê". Entretanto, deve haver um defeito aferente pupilar relativo (pupila de Marcus-Gunn; Capítulo 432) com dilatação paradoxal do olho afetado à luz direta balançando-se uma lanterna a partir do olho não afetado no qual a constrição consensual foi induzida. Nos casos de neurite óptica bilateral (aguda ou crônica), esta anormalidade pode não ser observada. A maioria dos pacientes recupera espontaneamente a visão de forma substancial após semanas ou meses. Tardiamente, o disco óptico pode se tornar pálido, especialmente na região temporal, um achado que reflete o dano axonal subsequente à inflamação e dismielinização, mesmo com recuperação da acuidade visual. Os pacientes muitas vezes têm comprometimento visual crônico mais sutil para cores com diminuição da sensibilidade visual ao contraste. O teste de acuidade visual, utilizando gráficos de letras de baixo contraste frequentemente revela perda visual substancial após a neurite óptica clínica.

O comprometimento visual decorrente das alterações do seguimento ocular por causa de lesão no tronco cerebral ou no cerebelo ocorre mais comumente no contexto de uma lesão aguda comprometendo o fascículo longitudinal medial, que é a via neurológica que mantém o movimento conjugado dos olhos em movimentos de seguimento laterais. Os

pacientes apresentam diplopia franca ou apenas visão turva, especialmente quando olham para um lado rapidamente, como ao olhar por cima do ombro ao dirigir um veículo. O sinal neurológico é chamado *oftalmoplegia internuclear* (Capítulo 432) e se manifesta como adução retardada ou ausente de um olho, com nistagmo de abdução do olho contralateral. Pode ocorrer bilateralmente ou pode existir em formas mais leves, onde o retardo da adução é pouco perceptível ao exame, mas observa-se nistagmo no olho abduzido. Visão turva por dano cerebelar com nistagmo é muito comum na EM e frequentemente é pior ao olhar extremo lateral ou vertical. *Oscilopsia*, a sensação de que o ambiente está se movendo quando na realidade não está, é outro sintoma de coordenação cerebelar prejudicada nos olhos. Na EM, também é comum observar o movimento sacádico dos olhos ou a perda do seguimento lento, mas também pode ser observado em inúmeras condições neurológicas ou com envelhecimento.

Sintomas Motores

Os sintomas motores mais comuns na EM são fraqueza e coordenação prejudicada em um membro, com comprometimento ascendente de distal a proximal e comumente se alastrando ao membro contralateral ou ipsilateral. A lesão que causa estes sintomas é mais comumente sediada na medula espinal cervical que na medula espinal torácica, mesmo quando o primeiro sinal é a queda parcial do pé. É provável que os axônios que têm que conduzir impulsos por uma distância maior (o comprimento inteiro da medula espinal) desde um local de dismielinização inflamatória se tornem sintomáticos antes dos axônios que distribuem sinais a sinapses mais próximas (células do corno anterior adjacentes na medula cervical). Clinicamente, a fraqueza pode ser grave e pode resultar em uma paralisia óbvia ou ser tão sutil a ponto de ser indetectável. Fadiga e fraqueza induzidas pelo calor, como manifestado por sintomas focais (batida de um pé ou arrastar de uma perna) ocorrendo depois de 15 a 20 minutos de exercício e se resolvendo com repouso, são características de doença dismielinizante inicial. A ausência inicial de hiperreflexia e resposta extensora plantar (sinal de Babinski) associadas pode tornar difícil documentar comprometimento de trato corticoespinal. Na EM instalada há vários anos, os sinais clássicos de tratos corticoespinais são muitas vezes evidentes e se manifestam clinicamente com marcha espástica (hemiparética ou paraparética), espasmos musculares, e clônus, às vezes ocorrendo com alterações de posição e considerados erroneamente como tremor cerebelar.

Ataxia pode ocorrer como resultado da transmissão prejudicada de informação sensitiva pela medula espinal para vias ascendentes ou por desmielinização de vias cerebelares no tronco cerebral ou cerebelo. Frequentemente, as duas estão associadas e podem ser confundidas com prejuízo da capacidade de compensar por fixação no ambiente pela baixa visual; esta combinação comumente causa tontura no meio de uma multidão, na qual a fixação pode ser ainda mais prejudicada. Dismetria apendicular resultando em tremor para alcançar um objeto é uma causa comum de incoordenação e destreza prejudicadas. A ataxia dos membros inferiores e tronco pode resultar em uma marcha de base larga (marcha ebriosa). Outros distúrbios do movimento, tais como o tremor postural e titubeação (tremor da cabeça), são muito menos frequentes na EM.

Mioquimia (movimentos musculares vermiformes) sob a pele, especialmente em torno da face, no entanto, é bastante comum. Pseudoatetose e distonia podem ser vistas em casos em que predomina a lesão medular.

Disfunção Autonômica

Os sintomas vesicais são extremamente comuns, mas frequentemente não são relatados espontaneamente, de modo que é preciso fazer perguntas específicas. Uma anamnese cuidadosa pode revelar padrões isolados ou mistos de disfunção urinária, urgência, incontinência ou retenção. A exploração cuidadosa de uma bexiga neurogênica (com disfunção do músculo detrusor), que pode provocar incontinência decorrente de uma bexiga atônica ou espasmo do esfíncter externo (os dois últimos são causas de retenção), acarretando a incontinência por transbordamento, pode ser importante para esquematizar uma estratégia terapêutica apropriada (Capítulo 25). As infecções do trato urinário (Capítulo 292), que são comumente resultado da disfunção vesical, podem agravar os sintomas associados à EM.

A disfunção intestinal comumente se manifesta sob forma de obstipação (Capítulo 138), que pode ser primária (relacionada com o comprometimento da medula espinal) ou secundária (relacionada com a desidratação autoinduzida para reduzir o número de micções ou efeitos colaterais dos fármacos anticolinérgicos). Incontinência intestinal secundária a um esfíncter anal incompetente é incomum e ocorre mais frequentemente como um episódio isolado de urgência fecal, às vezes relacionado com mudança na dieta ou diarreia aguda.

Disfunção sexual é também comum e pouco discutida na EM. Em homens, a disfunção erétil é frequente. Em mulheres e homens, a perda de libido e a incapacidade de obter orgasmo podem ocorrer como resultado de medicação, perda de sensibilidade, piora dos sintomas induzida pelo calor, barreiras físicas ao intercurso (lubrificação vaginal reduzida, espasticidade e dor), depressão e distúrbios de autoestima.

Sintomas Sistêmicos

A fadiga, comum na EM, pode estar ligada à depressão, mas frequentemente ocorre independentemente dela e pode ser o sintoma mais incapacitante da doença. A identificação de distúrbios de sono é importante para excluir fadiga diurna resultante de sono interrompido secundário à dor, espasmos, frequência miccional, apneia de sono, movimentos periódicos dos membros, depressão ou ciclo sono-vigília desorganizado. A fadiga diurna mesmo depois de uma boa noite de sono pode ocorrer no meio da tarde e pode ser descrita como estando “aéreo” ou completamente esgotado. Muitos pacientes obtêm benefício com um cochilo diurno curto.

A sensibilidade ao calor, que é um sintoma clássico da EM, ocorre só em alguns pacientes. A elevação, ainda que mínima da temperatura corporal pode piorar drasticamente os sintomas. Os sintomas usualmente (mas nem sempre) melhoram com o resfriamento. Aparelhos de resfriamento podem prevenir esse fenômeno, mas não há benefício persistente de resfriar abaixo da temperatura corporal normal. Alguns

pacientes se queixam que os sintomas pioram com o tempo frio, provavelmente relacionados com a disfunção dos músculos com espasmos dolorosos.

Gravidez

Muitas mulheres com EM conseguem gerar vários filhos, e a atividade da EM diminui durante o curso da gravidez, especialmente no terceiro trimestre, quando a frequência de exacerbações é reduzida em aproximadamente dois terços. As recidivas são mais frequentes nos primeiros seis meses do puerpério, mas não há evidência que indique que a gravidez modifique a história natural da doença. Se a amamentação altera ou não a evolução da EM é algo discutido, mas é contraindicada em pacientes que retomam medicamentos modificadores da doença após o parto.

Tipos de Esclerose Múltipla

Os três principais tipos clínicos de EM são recorrenteremitente, secundariamente progressiva e primariamente progressiva. Aproximadamente 85% a 90% dos pacientes se apresentam com EM recorrenteremitente, caracterizada por episódios agudos ou subagudos de sintomas neurológicos novos ou antigos piorando que aumentam em gravidade, permanecem estáveis e podem regredir parcial ou completamente. Os pacientes podem evoluir com déficit indetectável, ou acumular, por causa de um surto, incapacidade permanente. A maioria dos pacientes com EM recorrenteremitente evolui para EM secundariamente progressiva em média após 20 anos de doença. Este estágio da doença, que é caracterizada por, no mínimo, 6 meses de piora progressiva sem evidência de recidiva, pode ser diagnosticado apenas com confiança de forma retrospectiva. Alguns pacientes com EM secundariamente progressiva também podem evoluir com surtos durante o período de piora progressiva, embora estes episódios se tornem muito menos frequentes com o tempo. A EM primariamente progressiva caracteriza-se por uma evolução progressiva desde o início pelo menos durante um ano sem um histórico de surtos bem definidos e ocorre em torno de 10% a 15% dos pacientes. Ela é mais comum em homens de meia-idade e há um comprometimento da medula espinal e um número menor de lesões inflamatórias cerebrais.

Outros tipos incomuns de EM também são descritos. A EM recorrenteprogressiva designa uma variedade pouco comum de EM (6%), na qual uma recaída se segue depois de uma evolução inicial primariamente progressiva. A dismielinização progressiva aguda (doença de Marburg) causa piora neurológica aguda ou subaguda de forma progressiva levando à incapacidade grave em dias a meses em um paciente sem histórico prévio de EM. Esta forma rara da doença pode progredir para um estado de coma com tetraplegia e morte como resultado de infecção, broncoaspiração ou insuficiência respiratória por lesão do tronco cerebral.

Diagnóstico

O diagnóstico de EM repousa sobre a demonstração de evidência de pelo menos duas lesões dismielinizantes inflamatórias em diferentes localizações no SNC, ocorrendo em

momentos diferentes (obrigatoriamente ≥ 1 mês de intervalo), e para as quais não existe outra etiologia. Os critérios diagnósticos permitem que o diagnóstico seja feito em bases clínicas, unicamente, desde que seja realizada uma exclusão de diagnósticos diferenciais (Tabela 419-3). A evidência clínica de uma lesão exige a presença de sinais neurológicos objetivos ao exame, não apenas o relato de um sintoma. Além disso, episódios repetidos de disfunção neurológica que poderiam ser explicados com base em uma lesão (p. ex., uma lesão na junção cervicobulbar causando disfunção do tronco cerebral, cerebelar e de tratos corticoespinais) não constituem evidência suficiente para diagnosticar EM.

Achados Laboratoriais

Ressonância Magnética

Não existe nenhum teste laboratorial que confirme o diagnóstico definitivo de EM, mas a imagem por ressonância magnética (RM) do cérebro é extremamente útil e deve ser realizada em todos os pacientes nos quais a EM for uma consideração diagnóstica. Mais de 95% dos pacientes com EM clinicamente definida têm RM cerebral anormal e, portanto, a ausência de lesões hiperintensas (brilhantes) em T2 ou FLAIR, que são características da EM, sugere outro diagnóstico. Anormalidades na RM cerebral no momento de uma síndrome dismielinizante clinicamente isolada indicam um maior risco de conversão para EM. Os achados específicos de RM permitem a confirmação de doença disseminada no tempo e no espaço (diferentes partes do cérebro ou medula espinal), bem como satisfazer evidências para a disseminação no tempo (Tabela 419-4). As placas de EM aparecem como áreas hiperintensas (brilhantes) em imagens ponderadas em T2 ou em recuperação de inversão de atenuação líquida (FLAIR), as quais permitem a melhor discriminação destas lesões ao suprimirem sinal alto do líquido cefalorraquidiano (LCR) nos ventrículos (Fig. 419-1). As lesões variam de 2 mm a 2 cm em tamanho; eventualmente, placas maiores podem se assemelhar a um tumor. As lesões sugestivas de EM na RM apresentam-se na forma ovalada, com limites nítidos, ausência de efeito de massa, e podem contrastar com gadolínio (Gd+) na aquisição T1. As localizações típicas distribuem-se na região periventricular (perpendicular às paredes dos ventrículos) (Fig. 419-2), no corpo caloso, nos pedúnculos cerebelares, no tronco cerebral, na área justacortical e na medula espinal dorsolateral (Fig. 419-3). As lesões na substância cinzenta cortical também podem ocorrer, mas são menos observadas na RM convencional. As lesões que captam contraste (Gd+) sugerem aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, e estão correlacionadas com uma inflamação recente e ativa (Fig. 419-4). As lesões que são Gd+ em uma sequência ponderada em T1 usualmente têm uma lesão concomitante na mesma localização em uma imagem ponderada em T2. Entretanto, as lesões novas em T2 podem se formar sem a correlação com uma imagem Gd+. As lesões Gd+ podem persistir durante 2 a 8 semanas e podem desaparecer em RM realizadas em intervalos maiores. As áreas de hipossinal ponderadas em T1 sem contraste ("*black holes*") se correlacionam com evidência histopatológica de perda axonal (Fig. 419-5).

Tabela 419-4

Critérios de ressonância magnética na esclerose múltipla (recomendações internacionais do painel, 2010)

DISSEMINAÇÃO NO TEMPO
Detecção de uma nova lesão em T2 ou contrastada com gadolínio se aparecer em qualquer momento, em comparação com um exame de referência*   Presença simultânea de lesões assintomáticas contrastadas com gadolínio e não contrastadas, em qualquer momento
DISSEMINAÇÃO NO ESPAÇO
Pelo menos uma lesão contrastada com gadolínio em pelo menos 2 de 4 áreas: Periventricular   Justacortical   Infratentorial   Medula espinal
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA
Um ano de progressão da doença (retrospectivamente ou prospectivamente determinada) e dois dos seguintes: a. Ressonância magnética cerebral positiva (≥1 lesão em T2 em pelo uma área característica: periventricular, justacortical ou infratentorial)   b. Ressonância magnética da medula espinal positiva (Duas lesões focais em T2)   c. Líquido cefalorraquidiano positivo (evidência de bandas oligoclonais IgG por isofocalização elétrica ou aumento dos índices de imunoglobulina G ou ambos)

*Atenção: Determinação de que uma lesão em T2 é, de fato, nova pode ser um desafio. Uma nova lesão em T2 deve ser de tamanho e local suficiente para refletir que não poderia ter sido vista anteriormente por motivos técnicos de orientação de corte, espessura ou espaçamento, contração tecidual, movimento do paciente ou outros artefatos. Este julgamento requer procedimentos padronizados de análise, com ênfase no reposicionamento cuidadoso, bem como a entrada de avaliadores qualificados com experiência em imagem de esclerose múltipla.

De Polman Ch, Reingold SC, Banwell G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;49:292-302.

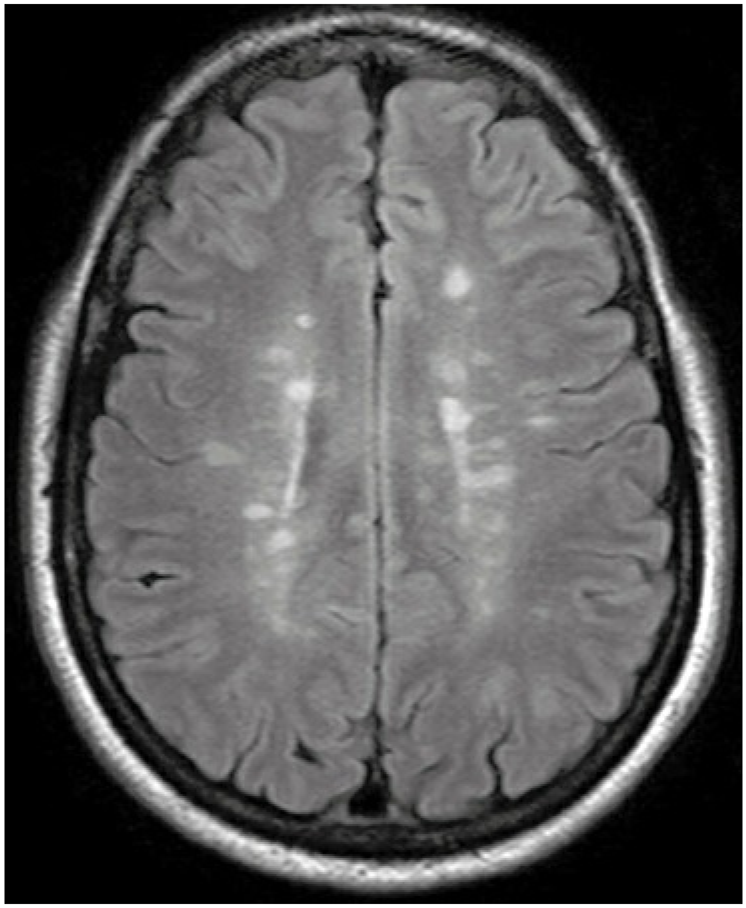

FIGURA 419-1 Imagem axial de recuperação de inversão da atenuação de fluidos do cérebro de um paciente com esclerose múltipla que revela clássicas múltiplas lesões periventriculares e na substância branca profunda de alto sinal.

FIGURA 419-2 Imagem sagital de recuperação de inversão da atenuação de fluidos do cérebro de um paciente com esclerose múltipla que revela múltiplas lesões periventriculares clássicas irradiando para fora dos ventrículos *(setas)*.

FIGURA 419-3 Imagem sagital ponderada em T2 do cérebro e coluna cervical de um paciente com esclerose múltipla.
A imagem mostra uma placa de alto sinal de C3-C5 na medula espinal.

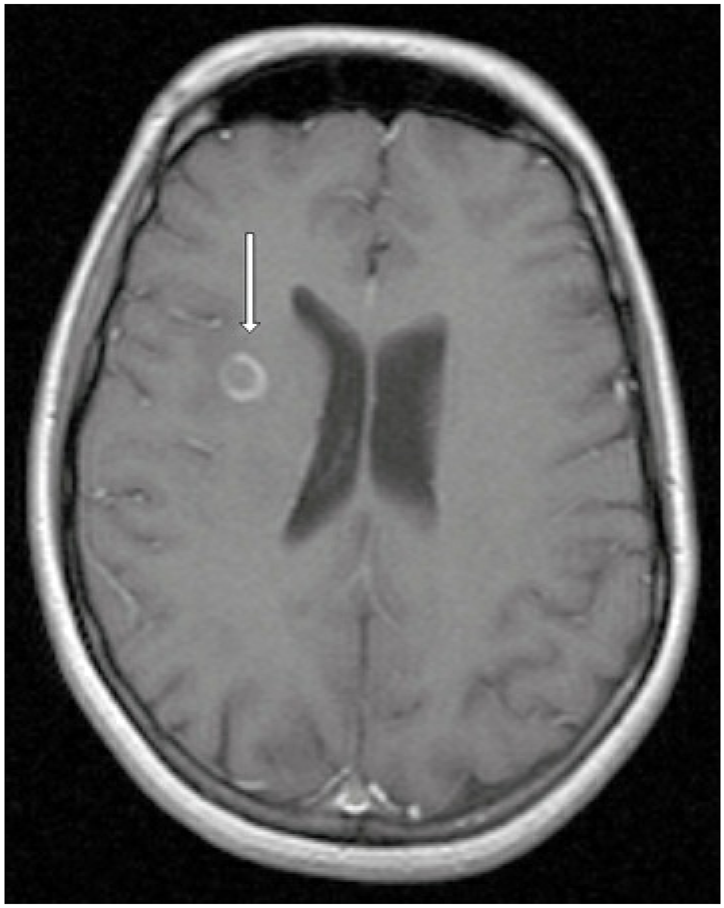

FIGURA 419-4 Imagem axial ponderada em T1 após o contraste com gadolínio mostrando uma lesão contrastada ativamente inflamatória em anel em um paciente com esclerose múltipla.

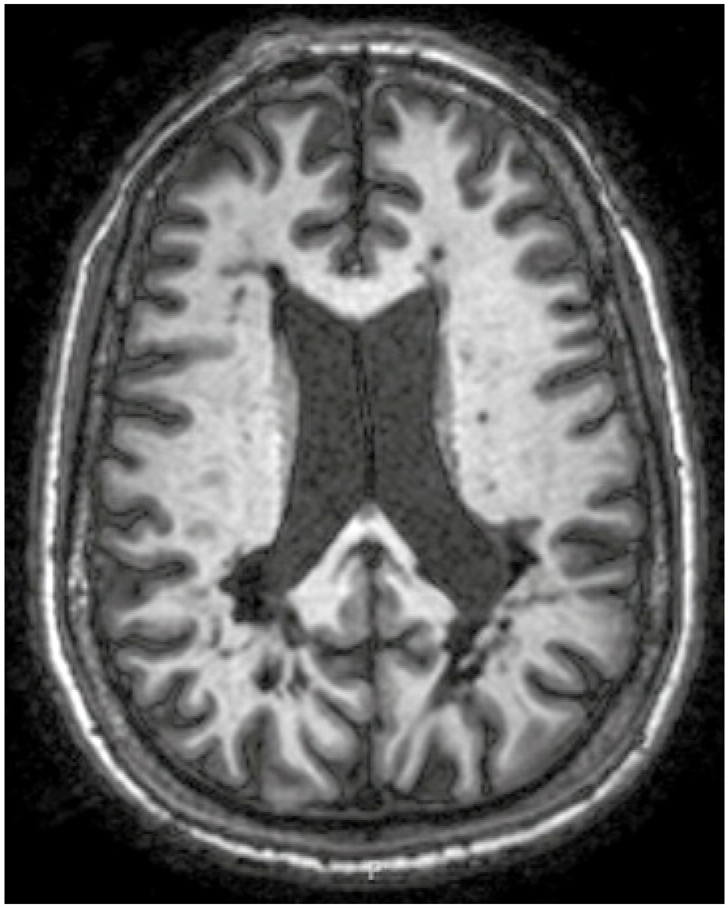

FIGURA 419-5 Imagem axial ponderada em T1 mostrando inúmeras áreas de baixo sinal de T1 ("buracos negros"), alargamento ventricular e atrofia difusa.

Líquido Cefalorraquidiano

O exame do LCR é útil em muitos casos, mas não é obrigatório em pacientes com uma apresentação clínica típica e evidência de doença disseminada na RM. A avaliação do LCR inclui contagem de células com diferencial, dosagem de proteína total, glicose, pesquisa de bandas oligoclonais pareada com uma amostra de soro do mesmo paciente e a determinação do índice de IgG. A presença de proteína básica de mielina não é específica de EM porque ela pode estar elevada secundariamente a qualquer lesão do SNC. As bandas oligoclonais no LCR ou um índice elevado de IgG fornecem evidência de produção intratecal de imunoglobulinas, e as bandas oligoclonais, que são comuns na EM, podem ocorrer em infecções ou outros processos imunomediados; o teste não tem especificidade para EM e tem uma sensibilidade em torno de 85% a 90% dos pacientes com EM clinicamente definida. Em síndromes dismielinizantes clinicamente isoladas (ver adiante), a sensibilidade é mais baixa (~50%).

A realização do LCR é geralmente recomendada se for considerado um diagnóstico alternativo, especialmente se houver suspeita de um processo infeccioso (p. ex., febre, sudorese, histórico de viagens, contato com carrapato, ou erupção cutânea). Análise do LCR também pode ser útil se os critérios clínicos ou de RM forem incompletos para fornecer um diagnóstico preciso.

Potenciais Evocados

Os potenciais evocados (Capítulo 403) também podem ser úteis em algumas situações

para documentar uma evidência objetiva de condução nervosa alentecida por causa da dismielinização em localizações diferentes daquelas observadas clinicamente. Entretanto, os potenciais evocados visuais (PEVs), os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral e os potenciais evocados somatossensitivos são menos específicos para EM do que a RM de alta resolução. Os PEVs multifocais podem ser mais sensíveis do que os PEVs globais na revelação das áreas focais de condução anormal ao longo do nervo óptico.

Tomografia de Coerência Óptica

A tomografia de coerência óptica é um dispositivo de consultório que usa o reflexo da luz infravermelha (a partir de fontes exógenas direcionadas através da pupila) ao longo da parte posterior do olho para quantificar a espessura de tecidos retinianos, incluindo a camada de fibras nervosas da retina e da mácula. Esse teste, que tem sido amplamente utilizado no glaucoma, pode monitorar a lesão axonal, tanto na condição de neurite óptica aguda quanto na detecção de lesão axonal subclínica (Fig. 419-6). O adelgaçamento da camada de fibras nervosas da retina se correlaciona com a atrofia cerebral, podendo ser útil como um marcador substituto da neurodegeneração mais global na EM.

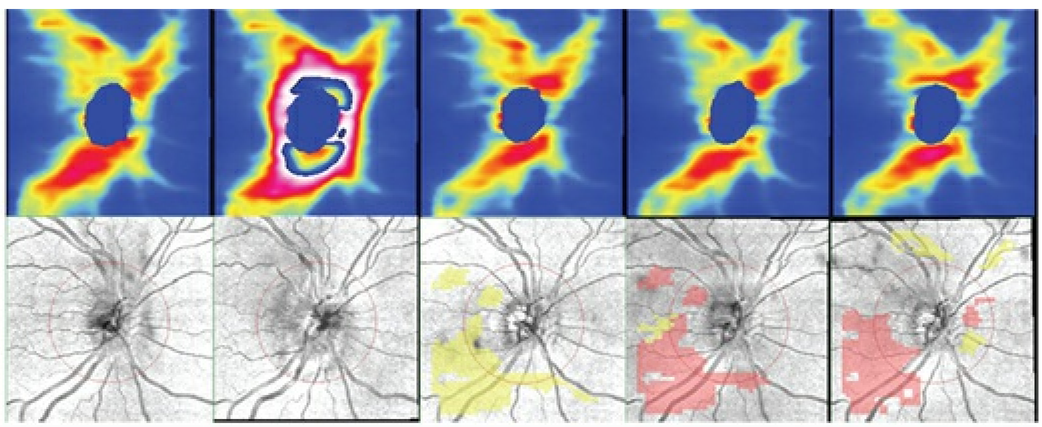

Tempo desde o início da NOA	− 3 meses	+ 2 semanas	+ 3,5 meses	+ 8 meses	+ 10 meses
Média CFNR (microns)	108	164	98	99	97
Superior	131	197	131	123	125
Nasal	78	126	74	75	74
Inferior	141	246	118	130	126
Temporal	79	84	69	66	65

FIGURA 419-6 A tomografia de coerência óptica (OCT) em série em um paciente que desenvolveu neurite óptica unilateral.
Edema imediato e aumento da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) pode ser observado seguido por adelgaçamento focal, especialmente nos quadrantes temporais, conforme representado pelas regiões *amarela* e *vermelha*. NOA = neurite óptica aguda.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico da EM pode ser tão claro que é reconhecido pelo paciente e é facilmente confirmado pelo médico clínico geral, ou tão obscuro que mesmo especialistas experientes discordam sobre o diagnóstico. Muitas doenças (Tabela 419-2) podem simular os achados clínicos, radiológicos e do LCR associados à EM, e não existe um teste diagnóstico para a doença que seja 100% sensível e específico.

As doenças que imitam a EM incluem lesões estruturais, especialmente na fossa posterior e na medula espinal, em que uma lesão pode causar sintomas atribuíveis a muitos tratos diferentes e em diferentes localizações percebidas no corpo. Malformações de Chiari com ou sem siringomielia (Capítulo 426), hérnia de disco (Capítulo 407), espondilose cervical e tumores de baixo grau (Capítulo 195) podem produzir sintomas de EM em pacientes recentemente diagnosticados e em pacientes que já possuem o diagnóstico de EM mas que também têm uma doença associada.

Várias doenças infecciosas podem imitar EM. Exemplos incluem vírus linfotrópico para células T humanas tipos I e II (mielopatia associada a vírus ou paraparesia espástica tropical; Capítulo 386), vírus de imunodeficiência humana (neuropatia, mielopatia, comprometimento cognitivo, alterações na substância branca do SNC; Capítulo 401), neuroborreliose (doença de Lyme; Capítulo 329), neurossífilis (Capítulo 327), vírus de Epstein-Barr (Capítulo 385), citomegalovírus (Capítulo 384), vírus herpes simples (Capítulo 382), mielite por varicela-zóster (Capítulo 383), e vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva; Capítulo 378).

Outras doenças inflamatórias que usualmente comprometem outras partes do corpo podem afetar concomitantemente o SNC ou raramente se apresentar no SNC. Exemplos incluem a sarcoidose (Capítulo 95), lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), síndrome de Sjögren (Capítulo 276) e vasculites (Capítulo 278). As doenças vasculares isquêmicas secundárias a qualquer causa também podem se assemelhar à EM. Os transtornos metabólicos e nutricionais que podem simular EM incluem deficiência de vitamina B_{12} e acidemia metilmalônica (em alguns casos distintos da deficiência de cianocobalamina). A mielinólise pontina central (Caps. 118 e 425) secundária à correção excessivamente rápida de sódio é raramente confundida com EM. A doença da tireoide (Capítulo 233) pode imitar a fadiga da EM e pode causar disestesias e distúrbios do nervo óptico e de músculos. A deficiência nutricional (Capítulo 222) e a má absorção têm sido associadas à desmielinização, podendo imitar a EM. A deficiência de cobre pode causar doença da coluna dorsal, neuropatia, anemia e neuropatia óptica A deficiência de vitamina D (Capítulo 252), que está se tornando cada vez mais comum, pode causar fraqueza proximal, fadiga e astenia, além da perda óssea.

As síndromes desmielinizantes monofásicas com múltiplos sistemas acometidos com ou sem múltiplas lesões podem (ou não) progredir para EM (ver adiante). Atrofia espinocerebelar e mielopatia hereditária causam doença lentamente progressiva, mas não provocam anormalidades sensitivas e visuais.

Tratamento

O tratamento da EM pode ser dividido em fármacos destinados a reduzir o impacto dos surtos, fármacos destinados a modificar o curso da doença e medidas de reabilitação. Além disso, inúmeros fármacos sintomáticos podem visar aspectos específicos da EM: depressão, fadiga, espasticidade muscular, dor, insônia e bexiga, intestino e disfunção sexual. Antes de considerar uma terapia sintomática, o paciente deve ser educado a respeito da finalidade do fármaco e seu perfil de efeitos colaterais.

Ao aprenderem que estes fármacos não têm impacto a longo prazo sobre a atividade da doença, os pacientes podem preferir não as usar só para aliviar sintomas. As terapias sintomáticas devem ser iniciadas com baixas doses e necessitam ser tituladas para obter o equilíbrio ótimo em entre a eficácia e os efeitos colaterais.

Tratamento de Sintomas Específicos

A depressão e a labilidade emocional são sintomas comuns na EM. Além de tratamento de apoio apropriado e aconselhamento, as terapias antidepressivas com um dos fármacos serotonérgicos ou noradrenérgicos "ativadores" (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina ou bupropiona) podem ser úteis (Tabela 404-5 no Capítulo 404). Se ansiedade e sintomas de pânico predominarem, pode ser preferível um fármaco menos ativador como a paroxetina. Pacientes com dor ou insônia concomitante podem se beneficiar mais com um antidepressivo sedativo (amitriptilina, nortriptilina ou trazodona) dado ao deitar.

A espasticidade pode ser tratada com fisioterapia, alongamento e instituição de baclofeno (5 a 160 mg em doses fracionadas) ou tizanidina (2 a 32 mg em doses fracionadas). Qualquer dos fármacos deve ser iniciado em monoterapia, baixa dose, geralmente três a quatro vezes ao dia, mas uma dose maior ao deitar é frequentemente bem tolerada e pode melhorar os sintomas noturnos. As medicações podem provocar diminuição do tônus muscular, resultando em fraqueza. O baclofeno nunca deve ser suspenso abruptamente, por causa do potencial de desencadear uma síndrome de abstinência.

A urgência vesical resultante do espasmo do músculo detrusor pode ser tratada eficazmente com anticolinérgicos como a oxibutinina (5 a 20 mg em doses fracionadas) ou a tolterodina (1 a 4 mg), mas estes agentes podem causar retenção urinária temporária. A ultrassonografia da bexiga permite avaliação do volume residual pós-miccional para determinar se um paciente está com retenção urinária. A retenção urinária pode ser melhorada removendo-se os fármacos que podem induzi-la. A retenção urinária primária, isto é, provocada pela doença, é de difícil manejo medicamentoso, mas o espasmo do esfíncter externo pode responder com bloqueadores dos receptores α_{1a}-adrenérgicos como tansulosina (0,4 a 0,8 mg) e doxasozina (1 a 8 mg). Betanecol (10 a 150 mg em doses fracionadas) pode ser utilizado para uma bexiga atônica, mas o cateterismo intermitente é por vezes necessário. As causas alternativas de sintomas vesicais como infecções do trato urinário, hipertrofia da próstata ou alterações anatômicas subsequentes à gravidez devem ser consideradas e tratadas separadamente.

As disestesias dolorosas e os espasmos tônicos paroxísticos podem ser controlados eficazmente com fármacos antiepilépticos (gabapentina, 300 a 5.400 mg/dia em doses fracionadas; pregabalina, 75 a 600 mg/dia em doses fracionadas; ou carbamazepina, 100 a 2.400 mg/dia em doses fracionadas) ou antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, 10 a 150 mg; ou nortriptilina, 10 a 50 mg). Pacientes com neuralgia do trigêmeo (Capítulo 405) podem responder a estes fármacos ou a baclofeno, misoprostol, toxina botulínica ou cirurgia descompressiva.

A disfunção sexual na EM é muitas vezes multifatorial. Os pacientes com disfunção erétil usualmente respondem bem aos inibidores de fosfodiesterase, os quais aumentam a vasodilatação peniana (Capítulo 242). A educação a respeito do uso de lubrificação, estimulação sensitiva alternativa e uma temperatura adequada podem melhorar a função sexual.

Tratamentos Específicos

Os corticosteroides (p. ex., metilprednisolona intravenosa, 1 g/dia por 3 a 5 dias) encurtam a duração e a gravidade dos sintomas de um surto, mas não têm nenhum efeito comprovado sobre a incapacidade a longo prazo. Os corticosteroides orais usados em posologia equivalente podem ser igualmente eficazes e seguros. A imunoglobulina intravenosa e plasmaférese foram descritas como eficientes para pacientes refratários a esteroides, mas experiências randomizadas controladas com placebo não mostraram benefícios constantes, talvez porque apenas pacientes com doença tipo II (componente humoral) tendem a responder.

Sete agentes modificadores da doença foram aprovados pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA): IFN-β1b (Betaferon e Extavia), IFN-β1a (Avonex), IFN-β1a (Rebif), acetato de glatirâmer (Copaxone), natalizumabe (Tysabri) e mitoxantrona (Novantrone). Os primeiros seis agentes foram aprovados para EM recorrente-remitente, e a mitoxantrona é indicada para formas de EM recorrente-remitente com surtos graves e para EM secundariamente progressiva.

Os três fármacos IFN-β[1-3] e o acetato de glatirâmer[4] reduzem a frequência de surtos em aproximadamente um terço. IFN-β1b [8 milhões UI, por via subcutânea em dias alternados (Betaferon e Extavia)] e IFN-β1a [30 µg por via intramuscular por semana (Avonex)] ou 22 a 44 µg por via subcutânea três vezes por semana (Rebif) parecem ter um início mais rápido de ação, talvez com base em sua posologia semanal, em comparação com IFN-β1a (30 µg por via intramuscular por semana). Entretanto, IFN-β Avonex semanal é menos imunogênico, provocando uma incidência de 3% de anticorpos neutralizantes, os quais reduzem a eficácia, em comparação com outras preparações de IFN-β que provocam a incidência de anticorpos em 20% a 30% dos pacientes. Os principais efeitos colaterais do IFN-β são uma reação tipo gripal (febre de baixo grau, calafrios e mialgias, 6 a 24 horas depois da injeção), reações no local da injeção (dor, eritema e raramente necrose), e níveis elevados de aminotransferases (raramente hepatite grave). Estes efeitos colaterais podem ser controlados iniciando-se o fármaco lentamente e com profilaxia por meio de acetaminofeno e agentes anti-inflamatórios não-esteroides; os efeitos melhoram na maioria dos pacientes após 3 a 6 meses.

O acetato de glatirâmer é um copolímero de quatro aminoácidos destinado a simular a proteína básica de mielina; administrado na dose de 20 mg/dia por via SC, ele também reduz os surtos em cerca de um terço e é bem tolerado pela maioria dos pacientes.[4] Os principais efeitos colaterais são: reações no local de injeção, edema, urticária e uma rara reação sistêmica autolimitada (15 a 20 minutos) que consiste em dor torácica, palpitações e ansiedade. Nenhum monitoramento de testes sanguíneos é

necessário para esta medicação. O efeito do acetato de glatirâmer sobre lesões que aparecem na RM ponderada em T2 e são Gd+ é menos intenso que o dos IFNs (30% de redução), talvez porque o seu efeito principal não seja na barreira hematoencefálica.

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra a cadeia de α_4-integrina da molécula de adesão leucocitária VLA-4. Em um estudo de fase III, esse medicamento na dose de 300 mg por via intravenosa a cada 4 semanas, reduziu as recidivas em 68%, em comparação com o placebo, e reduziu as lesões contrastadas com gadolínio em 92%.[5] No entanto, cerca de 1 em 500 pacientes desenvolvem infecção cerebral por vírus JC (Capítulo 378) após 24 meses de exposição, que causa a leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Em um estudo randomizado, a administração anual de alemtuzumabe (12 ou 24 mg ao dia por 5 dias consecutivos em 1 ano e por 3 dias em 2 e 3 anos), um anticorpo monoclonal cujo alvo é o CD52 em linfócitos e monócitos, reduziu as taxas de recidivas e a incapacidade em até 75%, em comparação com IFN-β1a administrado três vezes por semana.[6] Os efeitos colaterais sérios associados ao alemtuzumabe incluem um aumento na taxa de tireoidite autoimune e púrpura trombocitopênica.

A mitoxantrona, que é um agente antineoplástico antracenediona com potente atividade imunossupressora, foi aprovado para retardar a progressão da incapacidade neurológica e para reduzir a taxa de surtos em pacientes com EM recorrente-remitente e EM secundariamente progressiva.[7] A dose recomendada é uma infusão intravenosa de 5 a 12 mg/m^2 a cada 3 meses. Em um estudo fase III multicêntrico, randomizado, controlado com placebo, em 188 pacientes, o número de surtos foi reduzido em 67%. Os efeitos colaterais da mitoxantrona incluem náuseas e alopecia. O uso deste fármaco é limitado a 2 a 3 anos (ou uma dose cumulativa de 120 a 140 mg/ m^2) em virtude da sua cardiotoxicidade. A insuficiência cardíaca ou reduções assintomáticas na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) podem ocorrer nas fases iniciais do tratamento, tornando obrigatório o monitoramento cardíaco cuidadoso da FEVE após cada dose. O risco para a leucemia é elevado, podendo ser tão elevado quanto 0,8%. Hemograma completo, incluindo plaquetas, deve ser feito antes de cada ciclo da terapia com mitoxantrona, e as mulheres em idade reprodutiva devem fazer teste de gravidez e receber o resultado antes de cada dose, independentemente de estarem ou não usando anticoncepcional. Os pacientes devem ser avisados de que a mitoxantrona pode conferir uma cor verde-azulada à urina durante 24 horas após a administração. Também pode causar coloração azulada na esclera. O rituximabe (1.000 mg por via intravenosa com intervalo de 2 semanas a cada 6 meses), sendo um anticorpo monoclonal que depleta os linfócitos B, pode reduzir significativamente as lesões inflamatórias cerebrais e a recidiva por cerca de 50% durante até 48 semanas em pacientes com EM remitente-recorrente,[8] mas não foi eficaz na EM primariamente progressiva. Um estudo de rituximabe na EM primariamente progressiva não demonstrou um efeito sobre a progressão, embora uma análise *post hoc* tenha sugerido que os pacientes mais jovens com lesões contrastadas na RM tiveram progressão reduzida após o tratamento, em comparação com os controles.

O fingolimode é um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato e é

administrado por via oral uma vez ao dia em 0,5 mg. O fingolimode reduz as taxas de recidiva e a progressão da doença, em comparação com o placebo[9] e em comparação com a terapia IFN.[10] Os efeitos colaterais do fingolimode incluem bradicardia durante a primeira dose, edema macular e infecções respiratórias. A cladribina (2-clorodesoxiadenosina, 3,5 ou 5,25 mg/kg/dia) administrada em curso curto de uma vez por ano reduziu a taxa anual de recidiva em 55% e a progressão da doença por um terço, em comparação com o placebo em um estudo de fase III.[11] Ambos os medicamentos podem ter um papel no tratamento da EM, porém também possuem efeitos imunossupressores globais que aumentam o risco de infecções graves e possivelmente outras complicações sistêmicas.

Em um estudo de fase 2, o tratamento com 0,6 mg/dia de laquinimode, um novo agente imunomodulador oral, resultou em uma diminuição de 40% nas lesões de RM na esclerose múltipla remitente-recorrente em 36 semanas. [12] Em outro estudo de fase II, o fumarato oral, que também possui efeitos anti-inflamatórios, reduziu as novas lesões contrastadas por gadolínio em 69%. [13] Em um estudo randomizado, a fampridina de liberação contínua, um bloqueador de canais de potássio em 10 mg duas vezes ao dia, melhorou a marcha em 35% dos pacientes, em comparação com apenas 8% dos pacientes que receberam placebo, levando a sua recente aprovação pela FDA.[14] A teriflunomida oral é um inibidor da dihidro-orotato desidrogenase que reduziu a atividade da doença de acordo com a RM em um estudo clínico de fase II. Outras formas de imunossupressão incluindo metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida também parecem ter alguma eficácia na EM, embora não haja resultados finais de estudos clínicos com estes agentes, e nenhum deles ainda foi aprovado para EM pela FDA.

Os pacientes com EM estão em risco elevado de desenvolver osteopenia ou osteoporose, de modo que se deve considerar a profilaxia com vitamina D e cálcio e o tratamento com bifosfonatos ou outras abordagens de comprovada eficácia. Os pacientes com níveis insuficientes de vitamina D 25-OH (<30 ng/mL) em tratamento-padrão de reposição com 1.000 UI/dia de colecalciferol devem aumentar para 2.000 a 4.000 UI/dia ou 50.000 UI de ergocalciferol a cada duas semanas ou, em alguns casos, por semana, com uma monitoração adequada dos níveis de vitamina D e cálcio. Se a osteoporose já foi diagnosticada é indicado a terapia com bifosfonatos, como alendronato (10 mg ao dia ou 70 mg por semana) ou com outro medicamento semelhante.

Abordagens não Medicamentosas

O tratamento não medicamentoso da EM é uma parte crítica do manejo da doença. Os pacientes obtêm benefício com uma abordagem conduzida por uma equipe de saúde constituída por um médico experiente em EM, enfermeira, assistente social, terapeuta e conselheiro, com encaminhamento apropriado a outras subespecialidades conforme necessário. Terapias alternativas e complementares (Capítulo 38) são comumente usadas pelos pacientes com EM, e os riscos e benefícios destas condutas devem ser discutidos com o paciente.

Prognóstico

A longevidade dos pacientes com EM é cerca de oito anos menor que a de uma pessoa sadia, um achado que reflete uma distribuição bimodal, na qual muitos pacientes apresentam uma longevidade normal e alguns morrem em idade significativamente mais jovem em função da agressividade da doença, incapacidade grave, infecção ou suicídio. A maioria dos pacientes que apresentam EM recorrenteremitente evolui para a forma secundariamente progressiva em torno de 20 anos. Só um terço dos pacientes necessitará usar cadeira de rodas, mas 50% podem necessitar de órteses para deambulação, e aproximadamente dois terços terão incapacidade que os impedirá de trabalhar. Os afro-americanos e homens de todas as raças tendem a ter uma evolução mais agressiva e a desenvolver incapacidades mais precocemente. A instituição de terapia imunomoduladora precoce no curso da doença pode retardar a progressão da incapacidade, mas não há dados de acompanhamento a longo prazo disponíveis para quantificar este benefício.

Outras doenças da mielina

Processos Desmielinizantes Monofocais e Monofásicos

Neurite óptica e mielite transversa

A neurite óptica (Capítulo 432) e a mielite transversa são processos inflamatórios que podem ocorrer como entidades distintas da EM ou como parte da EM (descrição anterior). Além disso, a neurite óptica e a mielite transversa podem ocorrer juntas na síndrome chamada *neuromielite óptica* (doença de Devic).

Neurite Óptica

A neurite óptica (Capítulo 432) é uma doença inflamatória que usualmente compromete a porção retrobulbar do nervo óptico e, às vezes, partes do quiasma óptico. Embora a neurite óptica seja mais frequentemente associada à EM (50% a 75%), ela também pode ser vista como uma doença idiopática isolada (25% a 50%), como parte da neuromielite óptica, ou associada a outras doenças inflamatórias e infecciosas como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, sarcoidose, doença de Lyme, sífilis e infecção pelo vírus de imunodeficiência humana. As características biopatológicas são consideradas semelhantes às da EM e são caracterizadas por desmielinização inflamatória idiopática seguida por lesão axonal secundária.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A apresentação clínica, que é tipicamente caracterizada por perda visual monocular com dor frontal periorbitária que piora com o movimento ocular lateral, é semelhante e independente de se apresentar ou não como parte da EM (veja o texto anterior sobre as alterações visuais na EM). Quando compromete a disco do nervo óptico, é chamada papilite e, nos casos bilaterais, pode ser impossível diferenciá-la do papiledema. A neurite óptica pode mimetizar doenças do segmento anterior do globo ocular,

coroidais ou retinianas. A neurite óptica é distinta da neuropatia óptica, que é uma condição crônica, geralmente não inflamatória, do nervo óptico causada por tabaco ou ambliopia nutricional, isquemia, doença de Leber ou outras doenças hereditárias raras (Capítulo 432).

Tratamento

Entre os pacientes com neurite óptica, o risco de 15 anos no desenvolvimento da EM é de 25% em pacientes sem lesões em sua RM cerebral basal, porém 72% em pacientes com uma ou mais lesões por RM basal. O tratamento com metilprednisolona intravenosa pode encurtar a duração e gravidade do quadro, mas nenhuma evidência definitiva indica que ela altere o desfecho a longo prazo. O uso da prednisona oral isolada, sem tratamento prévio com metilprednisolona intravenosa, pode aumentar o risco de neurite óptica recorrente e deve ser evitado. Os dados sustentam o uso de fármacos IFN-β e acetato de glatirâmer nos pacientes cuja neurite óptica está em alto risco de conversão para EM (uma ou mais lesões típicas na RM cerebral).

Mielite Transversa

A mielite transversa é uma rara (~1 em 100.000 habitantes) afecção inflamatória monofásica da medula espinal que geralmente é diferenciada da EM porque compromete toda a secção transversal medular ou se estende ao longo de três segmentos de corpos vertebrais rostrocaudalmente. A mielite transversa pode ser idiopática ou associada a doenças inflamatórias (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, vasculite ou EM), doenças infecciosas ou doenças vasculares (síndrome de anticorpo antifosfolipídico ou fístula venosa dural).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Na sua forma fulminante, a mielite transversa causa perda completa da função motora e sensitiva abaixo do nível afetado da medula espinal e provoca disfunção intestinal, vesical e sexual. O comprometimento autonômico pode ser visto nos casos de lesão na coluna cervical e torácica alta. A mielite transversa também pode manifestar-se em uma forma incompleta ou parcial, que é mais comumente observada na EM.

Tratamento e prognóstico

No tratamento, usualmente, utiliza-se metilprednisolona (1 g por via intravenosa durante 3 a 5 dias), seguida por tratamento específico de qualquer doença subjacente identificável. O prognóstico é grave e tende a ser pior do que na EM, porque a recuperação acentuada é vista em menos de 50% dos pacientes e muitos pacientes permanecem completamente paralisados depois do surto inicial. A plasmaférese ou a ciclofosfamida podem ser consideradas nos casos refratários aos esteroides.

Neuromielite óptica

A neuromielite óptica é agora reconhecida como uma entidade distinta da EM, sendo caracterizada por uma neurite óptica, geralmente bilateral e temporalmente associada a uma mielite transversa multinível fulminante. A presença do anticorpo da classe IgG específico e direcionado contra a aquaporina 4 aumenta o valor preditor para a ocorrência desse processo. As lesões cerebrais podem ser observadas na RM e apresentam uma predileção para o tronco encefálico. A neuromielite óptica pode ser semelhante ao que é chamado *EM opticoespinal* no Japão. Não há tratamento eficaz comprovado, mas os pacientes usualmente recebem medicações anti-inflamatórias e imunossupressoras. As terapias direcionadas contra as células B ou fatores humorais estão sendo exploradas. O prognóstico geralmente é grave; a maioria dos pacientes desenvolve perda visual sustentada associada à incapacidade locomotora importante.

Encefalomielite disseminada aguda

A encefalomielite disseminada aguda e sua forma hiperaguda, a encefalopatia hemorrágica necrosante aguda, são consideradas formas de desmielinização inflamatória imunomediada monofásica. Elas diferem da EM pelo fato de serem tipicamente monofásicas, enquanto a EM é por definição multifásica ou crônica. Entretanto, não há critérios clínicos ou histopatológicos confiáveis para diferenciar os dois processos, os quais podem representar um *continuum*. Os pacientes podem s apresentar-se com febre, cefaleia, sinais meníngeos e alteração de consciência, os quais são extremamente raros na EM. Não há tratamento eficaz conhecido. Um grande número de pacientes, especialmente crianças, apresenta recuperações notáveis, mas a forma necrosante pode ser gravemente incapacitante ou fatal.

Leucodistrofias

As leucodistrofias representam uma variedade de doenças previamente caracterizadas pelo quadro clínico e lesões da substância branca presumivelmente na bainha de mielina. Atualmente, muitas destas doenças possuem uma base bioquímica e genética definida, e algumas (p. ex., a doença de Alexander) não são mais consideradas doenças dismielinizantes.

Adrenoleucodistrofia e adrenomieloneuropatia

A adrenoleucodistrofia e a adrenomieloneuropatia, causadas pela capacidade prejudicada dos peroxissomos de metabolizar ácidos graxos de cadeia muito longa, representam fenótipos diferentes que resultam do mesmo defeito genético ligado ao X, incompletamente recessivo. A oxidação prejudicada dos ácidos graxos de cadeia muito longa é resultado da disfunção da enzima lignocerol-coenzima A ligase. O gene defeituoso é mapeado no Xq28 e codifica uma proteína da membrana peroxissômica (ALDP), a qual é membro de uma grande família de proteínas chamadas transportadoras da ligação do trifosfato de adenosina (ABC), especificamente *ABCD1*.

A adrenoleucodistrofia cerebral infantil, que é a forma mais comum do distúrbio, representa 45% de todos os casos; ela é vista só em pacientes do sexo masculino, com início nas idades de 4 a 11 anos. As formas cerebrais adolescente (5%) e adulta (3%) progridem a uma velocidade semelhante ou mais lenta em comparação com a forma infantil.

Manifestações clínicas

A adrenomieloneuropatia começa em homens jovens sob forma de paraparesia lentamente progressiva, hipogonadismo, impotência, perturbações esfinctéricas, insuficiência suprarrenal variável e neuropatia axonal afetando principalmente os membros inferiores. Existem raras descrições da doença na forma inflamatória aguda com progressão rápida e demência. Distúrbios semelhantes, mas usualmente mais brandos, podem ser visto em até 20% das mulheres que são heterozigotas para a doença.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido nos pacientes do sexo masculine pela constatação de níveis elevados de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma. O diagnóstico baseado no DNA em portadores é confiável e é recomendado em mulheres em virtude de resultados falso-negativos usando o teste do plasma.

Tratamento Rx

O tratamento é insatisfatório. Mistura na proporção 4 : 1 de trioleato de glicerol e trierucato de glicerol (*i. e.*, o "óleo de Lorenzo") normaliza os ácidos graxos de cadeia muito longa plasmáticos em quatro semanas e tem poucos efeitos colaterais. Embora experiências clínicas tenham sugerido que o tratamento em pacientes pré-sintomáticos retardava ou evitava o início da doença, este tratamento é ineficaz depois que os sintomas surgem e a doença progride inexoravelmente.

Doença de Pelizaeus-Merzbacher

A doença de Pelizaeus-Merzbacher é uma leucodistrofia familial crônica extremamente rara causada por um defeito genético no gene da proteína proteolipídica da mielina (PLP; lipofilina). A doença de Pelizaeus-Merzbacher clássica inicia-se entre 3 meses e 9 anos, e o óbito ocorre entre 6 e 25 anos de idade, e a duração mais longa da doença é de aproximadamente 24 anos. A doença se manifesta como uma mielopatia lentamente progressiva, frequentemente com comprometimento cerebelar e cognitivo. O diagnóstico é feito pelo estudo genético para mutações no gene *PLP*. Não existe tratamento específico para a doença de Pelizaeus- Merzbacher.

Leucodistrofia metacromática

A leucodistrofia metacromática usualmente resulta de um defeito herdado recessivamente na enzima arilsulfatase A lisossômica. A ausência de arilsulfatase A

resulta no acúmulo de sulfatídeo na mielina do SNC e periférica e nas células formadoras de mielina; a instabilidade das membranas de mielina resulta na decomposição precoce da mielina. A leucodistrofia metacromática é geralmente dividida em quatro subtipos: congênita, infantil tardia (mais comum), juvenil e adulta. Ela aparece em todos os grupos étnicos e tem uma frequência global de 1 em 40.000 habitantes.

As manifestações clínicas são variáveis e podem incluir paraparesia espástica progressiva, sinais extrapiramidais, convulsões e neuropatia periférica. A RM cerebral usualmente mostra grandes áreas simétricas confluentes de hipersinal na substância branca cerebral, tronco cerebral e cerebelo, mas uma aparência mais em focos assemelhando-se à EM é vista ocasionalmente nos casos adultos. Atualmente, não existe tratamento satisfatório eficaz. O transplante de medula óssea pode retardar o início da doença em pacientes pré-sintomáticos e pode retardar a progressão da doença.

Leucodistrofia de células globoides

A leucodistrofia de células globoides é caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo de galactocerebrosídeo na substância branca cerebral como resultado de deficiência de atividade de galactocerebrosídeo β-galactosidase. A doença é transmitida como caráter recessivo autossômico e afeta lactentes nos primeiros 2 a 3 meses de vida, inicialmente se manifestando com alterações de comportamento e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Raros casos de início tardio apresentam comprometimento motor progressivo e, menos frequentemente, insuficiência visual. O exame neuropatológico revela acentuada perda de mielina em todo o cérebro, com a presença de macrófagos redondos ou ovais e grandes células multinucleadas irregulares chamadas *células globoides*, as quais estão cheias de galactocerebrosídeo. Admite-se que o acúmulo de galactosilesfingosina (psicosina) causa a destruição dos oligodendróticos e uma redução acentuada da formação de mielina.

Doença de canavan

A doença de Canavan é uma leucodistrofia progressiva fatal de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene da aspartoacilase, uma enzima que hidrolisa *N*-acetilaspartato para L-aspartato e acetato. A deficiência de aspartoacilase resulta em concentrações elevadas da molécula que é o seu substrato, o *N*-acetilaspartato, provocando edema cerebral e dismielinização. Clinicamente, a doença se manifesta por retardo mental, convulsões e degeneração difusa simétrica da substância branca nas áreas subcorticais, com comprometimento dos globos pálidos vistos na RM. Não existe tratamento disponível.

Grau A

1. The IFN-β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43:656–661.
2. Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., et al. Intramuscular interferon beta-1a

for disease progression in relapsing multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996; 39:285–294.

3. PRISMS Study Group (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998; 352:1498–1504.
4. Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebocontrolled trial. *Neurology*. 1995; 45:1268–1276.
5. Polman, C., O'Connor, P. W., Havrdovra, E., et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354:899–910.
6. Coles, A. J., Compston, D. A., Selmaj, K. W., for the CAMMS223 Trial Investigators, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 359:1786–1801.
7. Hartung, H.-P., Gonsette, R., Konig, N., et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebocontrolled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet*. 2002; 360:2018–2025.
8. Hauser, S. L., Waubant, E., Arnold, D. L., et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 358:676–688.
9. Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:402–416.
10. Kappos, L., Radue, E. W., O'Connor, P., et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:387–401.
11. Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:416–426.
12. Comi, G., Pulizzi, A., Rovaris, M., et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008; 371:2085–2092.
13. Kappos, L., Gold, R., Miller, D. H., et al. Efficacy and safety of oral fumarate (240 mg thrice daily but not lower doses) in patients with relapsing-remitting acute multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008; 372:1463–1472.
14. Goodman, A. D., Brown, T. R., Krupp, L. G., et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:732–738.

Leituras sugeridas

Fancy, S. P., Kotter, M. R., Harrington, E. P., et al. Overcoming remyelination failure in multiple sclerosis and other myelin disorders. *Exp Neurol*. 2010; 225:18–23. *Overview of pathobiology.*

Frohman, E. M., Wingerchuk, D. M. Transverse myelitis. *N Engl J Med*. 2010; 363:564–572. *Análise clínica.*

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69:292–302. *Análise.*

Tremlett, H., Zhao, Y., Rieckmann, P., et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74:2004–2015. *Análise.*

No Brasil

Em nosso meio, doença meningocócica e meningites fazem parte da lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória. A incidência da meningite por *Haemophilus influenzae* b, que era a segunda mais frequente entre as meningites bacterianas, atingindo crianças menores de 1 ano até 5 anos de idade, apresentou acentuado declínio após a introdução da vacina conjugada contra este agente no programa de imunização da infância, no Brasil, a partir de 1999.

A vacinação apresentou impacto positivo mais acentuado na queda da morbimortalidade do que na letalidade da doença. Atualmente, a meningite pneumocócica é a segunda causa mais frequente de meningite bacteriana. O Sistema de Vigilância de Meningites (SVE/ Meningites), implantado desde 1975, que era destinado inicialmente à meningite meningocócica, foi posteriormente ampliado, incorporando a vigilância de outras meningites de interesse de saúde pública. De 2001 a 2006 foram confirmados 167.832 casos de meningites no Brasil. As etiologias bacterianas mais importantes foram *N. meningitidis*, responsável por 21.409 (13%) casos, *S. pneumoniae*, com 8.009 (5%) casos e *M. tuberculosis*, com 2.546 (2%) casos. Outras bactérias respondem por 24% do total de casos. As etiologias virais foram responsáveis por 71.794 casos (43%). Os agentes etiológicos das meningites virais têm sido identificados esporadicamente, em geral quando da ocorrência de surtos da doença.

No Brasil, a presença de eosinófilos no LCR sugere particularmente o diagnóstico de neurocisticercose ou neuroesquistossomose mansônica. Nestes pacientes são encontrados percentuais variáveis de eosinófilos, juntamente com neutrófilos e células mononucleadas. O diagnóstico é facilitado pela presença de anticorpos específicos destas doenças no LCR.

Percentuais elevados de eosinófilos, especialmente na vigência de quadro de meningoencefalite grave, tornam necessária a pesquisa de amebas de vida livre, detectáveis apenas na câmara de contagem global do LCR, uma vez que o processo de centrifugação destrói esses micro-organismos.

Bibliografia

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e Instituto Adolfo Lutz (Laboratório de Vírus Entéricos). Meningites virais. Rev. Saúde Pública 2006. 40 (4): 748-750.

Meningites. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde 2005. Disponível em www.saude.gov.br/bvs.

Miranzi, S. S.C., Moraes, S., Freitas, I. C.M. Impacto do programa de vacinação contra meningites causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23(7):1689–1695.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, disponível em www.saude.gov.br. Acessado em 23/04/2009.

Meningites: bacteriana, viral e outras

Morton N. Swartz and Avindra Nath

Meningite bacteriana

Definição

Meningite é uma inflamação da membrana aracnoide, da pia-máter e do líquido cefalorraquidiano (LCR). O processo inflamatório se estende por todo o espaço subaracnóideo em torno do cérebro e da medula espinal e compromete os ventrículos. A meningite piogênica é usualmente uma infecção bacteriana aguda, que provoca uma resposta polimorfonuclear no LCR. Em comparação, a meningite tuberculosa (Capítulo 332) é frequentemente subaguda e caracterizada inicialmente por uma discreta pleocitose polimorfonuclear que rapidamente evolui para predominância linfocítica

Epidemiologia

A incidência de meningite bacteriana caiu drasticamente nos países desenvolvidos desde a introdução de vacinas contra os patógenos bacterianos como o *Haemophilus influenzae* tipo b (Capítulo 308), *Streptococcus pneumoniae* (Capítulo 297) e *Neisseria meningitidis* (Capítulo 306). Em todo o mundo, no entanto, a meningite bacteriana é uma das principais causas de mortalidade e morbidade. Embora todos os micro-organismos tenham o potencial de causar meningite, apenas alguns agentes são responsáveis pela maioria dos casos de meningite bacteriana.

O contexto clínico no qual a meningite se desenvolve pode fornecer um indício da causa bacteriana específica. *H. influenzae* (Capítulo 308) afeta principalmente crianças, ao passo que *S. pneumoniae* (Capítulo 297) causa meningite em adultos, especialmente aqueles com mais de 50 anos de idade em condições de comorbidade. A meningite meningocócica (Capítulo 306) ocorre mais frequentemente em surtos. Em países desenvolvidos, a *Listeria monocytogenes* (Capítulo 301) está emergindo como a causa mais frequente de meningite bacteriana, com pico no período neonatal e em pessoas com 60 anos de idade ou mais. A meningite bacteriana mista simultânea é rara, e pode ocorrer em procedimentos neurocirúrgicos, traumatismo craniano penetrante, traumatismo craniano com fratura da lâmina crivosa, erosão do crânio ou de vértebras por neoplasia adjacente, extensão da osteomielite ou ruptura intraventricular de um abscesso cerebral; o isolamento de germes anaeróbios deve sugerir fortemente as duas últimas dessas situações. Meningites que envolvem anaeróbios podem também ocorrer, muito raramente, como resultado de uma fístula intestino-meníngea, após cirurgia e

radioterapia para câncer colorretal. Em aproximadamente 10% dos pacientes com meningite piogênica, a causa bacteriana não chega a ser definida.

Durante as últimas décadas, a meningite causada por bacilos Gram-negativos duplicou em frequência nos adultos, uma alteração que reflete procedimentos neurocirúrgicos mais frequentes e extensos, bem como outros fatores hospitalares. *L. monocytogenes* aumentou de oito a 10 vezes como causa de meningite bacteriana em grandes hospitais gerais urbanos. As infecções por *Listeria* são na maioria das vezes de origem alimentar por produtos lácteos, carnes processadas, vegetais crus e saladas pré-cortadas. Embora a meningite por *Listeria* possa ocorrer em indivíduos imunocompetentes, ela ocorre principalmente nos seguintes grupos de pacientes: receptores de transplantes de órgãos; submetidos à hemodiálise; que recebem corticosteroides ou drogas citotóxicas no tratamento do câncer ou doenças autoimunes; com doença hepática; alcoólatras; mulheres grávidas; recém-nascidos. A meningite causada por estafilococos coagulase-negativos, que representa aproximadamente 3% dos casos em grandes hospitais urbanos, ocorre como uma complicação de procedimentos neurocirúrgicos e é muitas vezes causada por cepas resistentes à meticilina. *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas* e outras bactérias Gram-negativas são os agentes mais frequentemente associados à meningite que complica a mielografia de diagnóstico e rizotomia trigêmea percutânea.

Nos grandes hospitais de tratamento terciário, aproximadamente 40% dos casos de meningite bacteriana em adultos são de origem hospitalar. As principais causas são bacilos Gram-negativos (principalmente *Escherichia coli* e *Klebsiella*), os quais são responsáveis por aproximadamente 40% dos episódios em ambiente hospitalar; fato semelhante ocorre com vários estreptococos, *Staphylococcus aureus* e estafilococos negativos para a coagulase, sendo cada um deles responsável por aproximadamente 10% desses casos hospitalares.

A doença meningocócica, incluindo meningite, pode ocorrer esporadicamente ou em surtos cíclicos. Os grupos de alto risco incluem indivíduos que vivem em ambientes fechados, como em salas de aula, alojamentos universitários, barracas militares ou prisões. A vacina meningocócica confere cerca de 85% de proteção. Nos países industrializados, os sorogrupos B e C são responsáveis pela maioria das infecções. Nos países em desenvolvimento, os sorogrupos A e, em menor extensão, os sorogrupos C são os dominantes. Na África subsaariana, o chamado cinturão da meningite, podem ocorrer surtos recorrentes anualmente de infecções meningocócicas pelo sorogrupo A.

Os fatores predisponentes para o desenvolvimento de meningite pneumocócica incluem otite média aguda (Caps. 297 e 434), com ou sem mastoidite, que está presente em aproximadamente 20% dos pacientes adultos. A pneumonia ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com meningite pneumocócica, uma frequência muito mais alta do que aquela observada na meningite causada por *H. influenzae* ou *N. meningitidis*. Sinusite pneumocócica aguda (Capítulo 434) é ocasionalmente o foco inicial a partir do qual a infecção se dissemina para as meninges. Um traumatismo cranioencefálico importante, recente ou remoto, (Capítulo 406) precede aproximadamente 10% dos episódios de meningite pneumocócica, e a rinorreia do LCR (normalmente causada por um defeito ou fratura na lâmina cribriforme) está presente

em aproximadamente 5% dos pacientes. Implantes cocleares, particularmente aqueles que incluem uma posicionador, foram implicados em casos de meningite bacteriana da infância, especialmente os episódios resultantes de *S. pneumoniae.* Ocasionalmente, a meningite causada por *S. pneumoniae* se desenvolve em pacientes com derivações do fluxo de LCR no sistema nervoso central (SNC). A esplenectomia ou a disfunção esplênica, como se verifica na anemia falciforme (Capítulo 166) ou na cirrose (Capítulo 156) com hipertensão portal assim como outros defeitos na imunidade humoral também predispõem os pacientes para a meningite pneumocócica. Alcoolismo (Capítulo 32) é um problema encontrado em 10% a 25% dos adultos com meningite pneumocócica em hospitais urbanos. A incidência anual estimada de meningite bacteriana (predominantemente pneumocócica) em pacientes infectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV) é 150 vezes mais alta que na população geral.

A meningite por *S. aureus* é vista mais frequentemente como uma complicação de procedimento neurocirúrgico, após traumatismo penetrante do crânio ou ocasionalmente secundária a bacteriemia e endocardite estafilocócicas. A meningite atribuível a bacilos Gram-negativos assume uma destas três formas: meningite neonatal, meningite após traumatismo ou neurocirurgia ou meningite espontânea em adultos (p. ex., meningite bacterêmica por *Klebsiella* em paciente com diabetes melito). As causas mais frequentes de meningite bacilar Gram-negativa em adultos são *E. coli* (aproximadamente 30%) e *Klebsiella-Enterobacter* (aproximadamente 40%). A meningite causada por estreptococos do grupo A é incomum, mas ocorre ocasionalmente após otite média aguda, mais frequentemente em crianças do que em adultos. A meningite por *H. influenzae* tipo b em adulto deve levantar a questão da presença de defeito imunológico ou anatômico subjacente.

Os pacientes com defeitos na imunidade mediada por células são suscetíveis ao desenvolvimento de infecções do SNC com organismos intracelulares como *L. monocytogenes*. Pacientes com defeitos da imunidade humoral e resposta inadequada a anticorpos são particularmente vulneráveis à meningite por *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Os pacientes com neutropenia apresentam maior risco de meningite por *Pseudomonas aeruginosa* e por membros da família Enterobacteriaceae.

Fisiopatologia

Patologia

No exame macroscópico, o exsudato purulento no espaço subaracnoide é mais abundante nas cisternas na base do encéfalo e ao longo das convexidades do sulco de Sylvius e rolândicas, que são expansões do espaço subaracnoide. Embora nem o organismo infectante nem o exsudato inflamatório invadam diretamente o tecido cerebral, o cérebro subjacente se torna congestionado e edematoso. A eficácia da barreira pial geralmente impede a meningite bacteriana de causar abscesso cerebral; quando esses dois processos coexistem, a sequência geralmente é que um abscesso inicial vaze seu conteúdo para o sistema ventricular e produza meningite secundária.

O exsudato inflamatório pode se estender para estruturas adjacentes em torno de espaços perivasculares, especialmente das artérias e veias que carregam uma camada de pia-máter e membrana aracnoide à medida que entram no cérebro a partir da superfície cortical. A *tromboflebite cortical* resulta da estase venosa e da inflamação meníngea adjacente. Pode se seguir infarto do tecido cerebral. *Comprometimento das artérias corticais e piais* com formação de aneurismas periféricos e oclusão ou estreitamento vascular (relacionado a espasmo e/ou arterite) da porção supraclinóidea da artéria carótida interna na base do cérebro ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com meningite. As artérias cerebrais anterior e média podem ter velocidades de fluxo sanguíneo intracerebral acentuadamente aumentadas (um índice de estenose ou espasmo arterial) em ultrassonografia Doppler, um achado que corresponde a sinais cerebrais focais. Em casos fulminantes, particularmente meningite meningocócica, o *edema cerebral* pode ser acentuado mesmo que a pleocitose seja apenas moderada. Raramente, pode ocorrer herniação do lobo temporal através do tentório, comprimindo o mesencéfalo e levando à paralisia do terceiro nervo ipsilateral e à hemiparesia contralateral. Fato semelhante pode ocorrer em relação à herniação cerebelar através do forame magno com compressão da medula, que resulta em apneia, instabilidade hemodinâmica e coma. A *lesão de nervos cranianos* ocorre em áreas onde se acumula exsudato denso; o terceiro e sexto nervos cranianos são também vulneráveis à lesão pela pressão intracraniana aumentada. *Ventriculite*, que provavelmente ocorre na maioria dos casos de meningite bacteriana, progride raramente para *empiema ventricular*. À medida que os exsudatos continuam a se acumular, a obstrução do fluxo de LCR pode resultar em *hidrocefalia*. A obstrução dos forames de Luschka e Magendie, na base do quarto ventrículo, resulta em hidrocefalia obstrutiva ou não comunicante, ao passo que a obstrução das granulações aracnoides nos seios venosos resulta em hidrocefalia comunicante. *Coleções subdurais* são exsudatos estéreis que se desenvolvem no córtex cerebral e podem ser demonstradas facilmente por tomografia computadorizada (TC) como áreas de baixa densidade em torno do cérebro; raramente, essas coleções se tornam infectadas e produzem empiema subdural.

Patogênese

As bactérias podem ter acesso às meninges por diversas vias: (1) disseminação hematogênica a partir de um local distante; (2) ingresso direto a partir do trato respiratório superior ou da pele através de um defeito anatômico (p. ex., fratura de crânio, sequestro erosivo, meningocele); (3) passagem para o interior do crânio através de vênulas na nasofaringe; (4) disseminação a partir de um foco contíguo de infecção (infecção dos seios paranasais, vazamento de um abscesso cerebral). Bacteremia por *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* é provavelmente a via mais frequente de infecção. Bacteremia é usualmente iniciada por adesão de germes de uma cepa infectante à faringe e sua colonização no local. A adesão dessas cepas, incluindo o *S. pneumoniae*, às superfícies mucosas é ampliada pela sua capacidade de produzir proteases que clivam a imunoglobulina A, inativando assim essa defesa de anticorpos locais. A adesão de *N. meningitidis* às células nasofaríngeas é efetuada por fímbrias ou pili e promovida por danos precedentes às células ciliadas, tais como aqueles causados por tabagismo ou

infecções virais. Meningococos invadem as células da mucosa nasofaríngea por meio de endocitose e são transportados para o lado abluminal em vacúolos ligados à membrana. O *H. influenzae*, por outro lado, utiliza os espaços intercelulares ao causar separação das junções de oclusão apicais entre as células epiteliais colunares. Quando estes patógenos meníngeos ganham acesso à corrente sanguínea, sua sobrevida intravascular é favorecida pela presença de cápsulas polissacarídicas que inibem a fagocitose e conferem resistência à atividade bactericida mediada por complemento.

O mecanismo pelo qual as bactérias conseguem acesso aos espaços subaracnóideos do sangue parece estar relacionado a determinadas moléculas de adesão nas células endoteliais cerebrais. Uma vez estabelecida em qualquer parte das meninges, a infecção rapidamente se estende por todo o espaço subaracnóideo. A replicação bacteriana prossegue relativamente sem obstáculos porque os baixos níveis de imunoglobulinas e de complemento no LCR no início da inflamação meníngea resultam em pouca ou nenhuma atividade opsônica ou bactericida. De fato, a fagocitose de superfície dos micro-organismos não opsonizados é escassa nesse ambiente líquido. Durante a meningite, as concentrações de imunoglobulinas no LCR aumentam, mas ainda permanecem relativamente baixas. Bacteriemia secundária pode se seguir à infecção meníngea e pode, por si própria, contribuir ainda mais para a inoculação contínua desses agentes no LCR.

A meningite bacteriana que acompanha o traumatismo craniano ocorre por causa de uma fístula dural da cavidade nasal, dos seios paranasais ou do ouvido médio para o espaço subaracnoide. O local mais frequente é a placa cribriforme, onde o osso é muito fino e a dura-máter está firmemente aderida ao osso. O vazamento de LCR resulta em rinorreia do LCR e perda do olfato.

Componentes bacterianos (p. ex., paredes celulares ou ácido lipoteicoico pneumocócicos, lipopolissacarídeo de *H. influenzae*) são agentes importantes de inflamação meníngea, causando liberação para dentro do espaço subaracnoide de várias citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 e o fator de necrose tumoral a partir das células endoteliais e meníngeas, macrófagos e microglia. As citocinas parecem aumentar a passagem de leucócitos ao ativarem várias famílias de moléculas de adesão que interagem com os receptores correspondentes nos leucócitos. As citocinas também podem aumentar a afinidade de ligação de uma selectina leucocitária, molécula de adesão do leucócito, para o seu receptor na célula endotelial, e podem, desse modo, contribuir ainda mais para o trânsito de neutrófilos para dentro do espaço subaracnoide.

Na meningite bacteriana, os neutrófilos se movem para dentro do espaço subaracnoide, mas não são capazes de controlar a infecção bacteriana porque suas propriedades fagocíticas são ineficazes como resultado de uma falta de atividade opsônica e bactericida. Dentro do espaço subaracnoide, os neutrófilos liberam produtos como prostaglandinas, metaloproteinases da matriz e radicais livres que rompem as junções ocludentes intercelulares endoteliais e a lâmina basal subendotelial. O aumento da permeabilidade vascular local da barreira hematoencefálica pode causar edema cerebral que pode ser causado também pelo aumento da pressão do LCR como resultado da obstrução do fluxo de líquido cefalorraquidiano por causa da inflamação intersticial

nas vilosidades aracnoides.

O fluxo sanguíneo cerebral, que depende da pressão arterial média, parece estar aumentado nas fases iniciais da meningite, mas subsequentemente pode diminuir substancialmente em alguns pacientes, podendo ser responsável por lesão neurológica. Podem ocorrer regiões de pronunciada hipoperfusão localizada, atribuível à inflamação ou à trombose vascular focal, em pacientes com fluxo sanguíneo normal. O comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, conforme avaliado por ultrassonografia com Doppler transcraniano da artéria cerebral média, ocorre na fase inicial da meningite bacteriana aguda, fazendo o fluxo sanguíneo cerebral corresponder diretamente à pressão arterial média, ocasionando hiperperfusão ou hipoperfusão do tecido cerebral. Com a recuperação da autorregulação, é restaurada.a capacidade da vasculatura cerebral de manter um nível constante de perfusão apesar de variações na pressão arterial média.

Manifestações clínicas

Histórico Clínico

Febre de início agudo, cefaleia generalizada, vômitos e rigidez da nuca são comuns a muitos tipos de meningite (Tabela 420-1). A maioria dos pacientes com meningite piogênica adquirida na comunidade teve infecção do trato respiratório superior ou doença febril inespecífica, otite média aguda (ou mastoidite), ou pneumonia. Mialgia, particularmente em pacientes com doença meningocócica, dor nas costas e fraqueza generalizada são sintomas frequentes. A doença costuma progredir rapidamente para confusão, obnubilação e perda de consciência. Ocasionalmente, o início pode ser menos agudo, com sinais meníngeos presentes desde alguns dias até uma semana.

Tabela 420-1

Características da população em estudo[*]

CARACTERÍSTICA	EPISÓDIOS DE MENINGITE (*N* = 696)
A duração dos sintomas <24 horas	48%
Condições predisponentes	
Otite ou sinusite Pneumonia Comprometimento Imunológico[†]	25% 12% 16%
Sintomas e avaliação inicial	
Dor de cabeça Náusea Rigidez da nuca	87% 74% 83%
Tríade de febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental	44%
Déficits neurológicos focais	33%

Afasia	23%
Hemiparesia	7%
Índices de inflamação do LCR	
Pressão de abertura (mm H_2O)[‡] Contagem de glóbulos brancos[§] Média (células/mm^3) <100/mm^3 100-999/mm^3 >999/mm^3	370 ± 130 7753 ± 14,736 7% 14% 78%
Proteína (g/L)	4,9 ± 4,5
Proporção glicose no sangue/LCR	0,2 ± 0,2
Cultura sanguínea positiva[||]	66%
Exames de sangue ESR (mm/h)[¶] Proteína C reativa (g/l)[**] Contagem de plaquetas (plaquetas/mm^3)[††]	46 ± 37 225 ± 132 198.000 ± 100.000

LCR = líquido cefalorraquidiano; ESR = taxa de sedimentação de eritrócitos.

[*]O estudo incluía 671 pacientes que tiveram um total de 696 episódios de meningite adquirida na comunidade. Os valores mais-menos significam ± desvio-padrão.

[†]O comprometimento imunológico foi definido pelo uso de drogas imunossupressoras, por um histórico de esplenectomia ou pela presença de diabetes melito ou alcoolismo, como também pelos pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana

[‡]A pressão do LCR foi medida em 216 pacientes.

[§]A contagem de leucócitos no LCR foi determinada em 659 pacientes; espécimes de LCR de 14 pacientes tiveram leucócitos em demasia para uma contagem exata para ser realizada.

[||]Foi realizada coleta de sangue em 611 pacientes.

[¶]O ESR foi determinado em 549 pacientes.

[**]Os níveis de proteína C reativa foram determinados em 394 pacientes.

[††]A contagem de tromboplastídeos foi determinada em 653 pacientes.

Dados de 696 casos relatados em van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849-1859.

Achados Físicos Gerais

Normalmente são observados sinais de irritação meníngea, com rigidez da nuca, sinal de Kernig e sinal de Brudzinski. Embora a tríade clássica – febre, rigidez da nuca e alteração de consciência – esteja presente em apenas 44% dos episódios, uma combinação de dois entre quatro sintomas (cefaleia e a tríade clássica) pode ser encontrada em 95% dos pacientes. Os achados de meningite podem passar facilmente despercebidos em: lactentes; pacientes obnubilados ou idosos com insuficiência cardíaca ou pneumonia; e indivíduos imunossuprimidos. Esses pacientes podem ter meningite sem sinais meníngeos proeminentes. Em pessoas com essas características, a letargia deve ser investigada cuidadosamente, devem ser procurados sinais meníngeos e é recomendável realizar o exame do LCR, se houver alguma dúvida. Em pacientes idosos, a rigidez da nuca pode ser difícil de avaliar por causa da osteoartrite no pescoço ou da rigidez dos

músculos do pescoço relacionada a distúrbios extrapiramidais. Quando a rigidez do pescoço é causada por meningite, o pescoço resiste à flexão mas pode ser rodado passivamente de um lado ao outro; com doença da coluna cervical, no entanto, a resistência é observada em todas as direções do movimento do pescoço. A rigidez da nuca desaparece durante o coma.

A presença de erupção cutânea de tipo petequial ou equimótica (Fig. 306-3; Capítulo 306) em um paciente com sinais meníngeos indica quase sempre infecção meningocócica e requer pronto tratamento em virtude da rapidez com que essa infecção pode evoluir (Capítulo 306). Raramente ocorrem lesões petequiais ou equimóticas extensas na meningite causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou ecovírus tipo 9. Muito raramente, lesões cutâneas quase sempre indistinguíveis daquelas da bacteremia meningogócica podem ocorrer em pacientes com endocardite aguda por *S. aureus* (Fig. 76-1). Esses pacientes podem apresentar também sinais meníngeos e pleocitose no LCR, secundários a meningite estafilocócica ou a infarto cerebral embólico. Habitualmente, ao menos uma ou duas das lesões desses pacientes apresentam características de púrpura purulenta, sendo possível reconhecer estafilococos à coloração pelo Gram. No verão, a meningite asséptica viral pode produzir sinais meníngeos, lesões maculosas e petequiais e pleocitose de várias centenas de células no LCR, às vezes com neutrófilos predominando na fase inicial.

Septicemia meningocócica fulminante pode causar hemorragia nas glândulas suprarrenais ocasionando a síndrome de Waterhouse-Friderichsen (Capítulo 234), condição caracterizada por início súbito de uma doença febril, grandes hemorragias petequiais nas mucosas e na pele, colapso cardiovascular e coagulação intravascular disseminada. Por outro lado, hiponatremia e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético podem se desenvolver em pacientes com meningite pelo *H. influenzae*. Infecção concomitante do trato respiratório ou otite média aguda podem estar presentes em etiologias por *H. influenzae* ou *S. pneumoniae*.

Em pacientes com fraturas da base do crânio, presença de rinorreia do LCR, equimoses periorbitais, hematomas atrás da orelha (sinal de Battle), hemotímpano, ou sangue no canal auditivo externo são fatores de risco para o desenvolvimento de uma fístula dural e meningite bacteriana. A meningite complicando procedimentos neurocirúrgicos pode ter início insidioso e ser difícil de distinguir das alterações de consciência e dos sinais de irritação meníngea esperados no período pós-operatório. Entretanto, febre ou obnubilação prolongadas são critérios de indicação de exame de LCR.

Achados Neurológicos e Complicações

As complicações neurológicas em pacientes com meningite bacteriana tratada de forma inadequada podem ser graves e incapacitantes. Alterações dos nervos cranianos, que afetam principalmente o terceiro, quarto, sexto ou sétimo nervos ocorrem em 5% a 10% dos adultos com meningite adquirida na comunidade e costumam desaparecer rapidamente depois da recuperação. Perda auditiva neurossensorial persistente ocorre em 10% das crianças com meningite bacteriana; outros 16% têm perda auditiva condutiva transitória. Os locais mais prováveis de comprometimento em pacientes com surdez

neurossensorial persistente parecem ser o ouvido interno (infecção ou produtos tóxicos com possível disseminação pelo espaço subaracnoide ao longo do aqueduto coclear) e o nervo acústico. Em crianças, o comprometimento auditivo permanente é mais frequente após meningite causada por *S. pneumoniae* do que por *H. influenzae* ou *N. meningitidis*.

Convulsões (focais ou generalizadas; Capítulo 410) ocorrem em 20% a 30% dos pacientes e podem resultar de causas reversíveis (febre alta ou hipoglicemia em lactentes; neurotoxicidade da penicilina quando em grandes doses administradas por via intravenosa em pacientes com insuficiência renal) ou, mais frequentemente, de lesão cerebral focal relacionada a infarto e hipoperfusão arterial, trombose venosa cortical ou edema e cerebrite focais. Podem ocorrer convulsões durante os primeiros dias ou, alguns dias depois do início da meningite, déficits neurológicos focais causados por inflamação vascular. Em adultos, o *S. pneumoniae* é a causa mais frequente de convulsões que acompanham a meningite. Entretanto, a abstinência de álcool pode ser um fator de confusão diagnóstica.

O aumento da pressão do LCR, que pode ser causado por edema cerebral ou hidrocefalia, está associado a: convulsões; vômitos; disfunção do sexto e do terceiro nervos; reflexos alterados; rebaixamento do nível de consciência ou coma; pupilas dilatadas e pouco reativas; a resposta de Cushing de postura descerebrada, hipertensão, bradicardia e respiração irregular. Em aproximadamente um quarto dos casos fatais de meningite adquirida na comunidade em adultos, é observado, à autópsia, edema cerebral acompanhado de herniação do lobo temporal.

Ocorre papiledema (Fig. 431-27; Capítulo 431) em menos de 1% dos pacientes com meningite bacteriana, mesmo com pressão elevada do LCR, provavelmente porque o diagnóstico é feito precocemente, antes que ocorram alterações na papila do nervo óptico. A presença desse sinal deve indicar a possibilidade de outro processo intracraniano supurativo associado ou independente, como empiema subdural ou abscesso cerebral. Pode ocorrer hiperpneia central acentuada em pacientes com meningite bacteriana grave. A acidose do LCR, causada principalmente por um aumento dos níveis de ácido láctico, é responsável por grande parte do estímulo respiratório anormal nesses pacientes.

Sinais cerebrais focais (principalmente hemiparesia, disfasia, deficiência no campo visual e desvio do olhar conjugado) ocorrem em aproximadamente um terço dos adultos com meningite bacteriana adquirida na comunidade. Esses sinais podem se desenvolver por oclusão arterial ou venosa. Além disso, a velocidade do fluxo sanguíneo no cérebro pode estar diminuída em pacientes com aumento de pressão intracraniana, o que pode acarretar disfunção neurológica temporária ou duradoura. É importante distinguir esses efeitos vasculares das alterações pós-ictais (paralisia de Todd) em pacientes com convulsões. Habitualmente, a paralisia de Todd dura menos de um dia. A meningite também pode causar a síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Diagnóstico

A meningite bacteriana é uma emergência médica que exige diagnóstico imediato e instituição rápida de terapia antimicrobiana. Atraso no tratamento é o fator mais

importante na determinação da morbidade e da mortalidade de pacientes com meningite bacteriana. O diagnóstico de meningite bacteriana não é difícil em um paciente febril com sintomas e sinais meníngeos desenvolvendo-se no contexto de uma doença predisponente. O diagnóstico pode ser menos evidente num paciente idoso, obnubilado, com pneumonia ou então num paciente confuso, com alcoolismo, em iminência de *delirium tremens*.

Quando se suspeita do diagnóstico de meningite bacteriana, devem ser realizadas hemoculturas em paralelo ao exame e cultura do LCR, devendo ser prontamente instituída terapia antimicrobiana. Se houver suspeita de lesão com efeito de massa (abscesso cerebral, empiema subdural) a partir de informações da história, dos dados clínicos ou dos achados do exame físico (papiledema, sinais cerebrais focais), devem ser realizados primeiramente exames de imagem, antes do LCR, incluindo TC com ou sem realce por contraste, ou ressonância magnética (RM), por causa do risco de herniação cerebral ao se fazer a punção lombar. Os antibióticos podem e devem ser iniciados imediatamente, mesmo antes de realizar a punção lombar, pois são necessárias aproximadamente duas horas para que os antibióticos afetem as culturas de LCR. Punção lombar diagnóstica não deve ser adiada para realizar a TC ou a RM, exceto em pacientes com alterações neurológicas focais sugestivas de coleções ou outras lesões intracranianas com efeito de massa. Nesses pacientes, é fundamental iniciar a terapia antimicrobiana para meningite de origem desconhecida ou abscesso cerebral antes de realizar TC ou RM. Pacientes com meningite adquirida na comunidade raramente apresentam anormalidades significativas detectadas na TC, na ausência de alterações neurológicas focais.

Testes Laboratoriais

Exame do Líquido Cefalorraquidiano

A pressão inicial do LCR em geral está moderadamente elevada (de 200 a 300 mm H_2O em adultos). Elevações importantes (≥450 mm H_2O) ocorrem em pacientes com edema cerebral agudo complicando a meningite, mesmo na ausência de lesão com efeito de massa. As variáveis analisadas pelo exame de LCR costumam estar francamente alteradas em pacientes com meningite e tais achados podem ajudar a sugerir a causa, mesmo antes que os resultados da cultura estejam disponíveis (Tabela 420-2). Em pacientes com fraturas do crânio, LCR escoado por rinorreia pode se distinguir de secreções nasais pela presença de glicose no LCR e não na secreção nasal.

Tabela 420-2

Descobertas comuns no líquido cefalorraquidiano em pacientes com meningite

MICRO-ORGANISMO	PRESSÃO DE ABERTURA DO LCR (cm H_2O)	CONTAGEM CELULAR (CÉLULAS/mm^3)	PROTEÍNA (mg/dL)	GLICOSE (mg/dL)
Bactérias*	>20	>1.000	>100	<10
Mycobacterium tuberculosis	>20	100-500	>100	10-45
Borrelia burgdorferi	<20	100-500	50-150	10-45
Treponema pallidum	<20	5-500	50-150	10-45
Fungos	<20	5-500	>100	10-45
Vírus	<20	5-500	50-150	Normal

LCR = líquido cefalorraquidiano.

*Estreptococos do grupo B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*, and *Haemophilus influenzae* tipo b.

Adaptado de Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:32-42.

Bacterioscopia com Gram

No momento da hospitalização, a maioria dos pacientes com meningite piogênica apresenta grande quantidade (≥10^5/mL) de bactérias no LCR. Exame cuidadoso do esfregaço do centrifugado do LCR corado pelo Gram pode revelar o agente etiológico em 60% a 80% dos casos. Na maioria dos casos, quando são observados diplococos Gram-positivos (ou cocos de cadeias curtas) em um esfregaço corado do LCR, trata-se de pneumococos. Em certos contextos clínicos, é importante distinguir os pneumococos dos *Enterococcus*, causa eventual de meningite hospitalar, pelo teste de aglutinação de látex. Raramente, três espécies podem simular morfologicamente *Neisseria* no LCR ou podem sugerir uma infecção mista com bacilos Gram-negativos curtos e meningococos: *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella* sp, e *Pasteurella multocida*. A cultura do LCR revela o agente etiológico em 80% a 90% dos pacientes com meningite bacteriana, se a amostra do LCR for obtida antes ou dentro de uma a duas horas a partir do início da antibioticoterapia.

Procedimentos Especiais de Tipagem

A reação em cadeia da polimerase (PCR) de largo alcance, que pode ser realizada no LCR em uma hora e meia, pode diagnosticar a meningite bacteriana em pacientes nos quais a terapia antimicrobiana tenha começado antes de punção lombar ou quando as culturas forem negativas ou ainda quando houver suspeita de infecção de origem bacteriana. No entanto, PCR em tempo real específica para diagnóstico de meningite pneumocócica e meningocócica está disponível atualmente, somente em contexto de pesquisa. A sensibilidade e a especificidade da tipagem rápida de antígenos pela aglutinação do látex são mais altas (>90%) para *H. influenzae*, mais baixas para *S. pneumoniae* e

consideravelmente mais baixas para *N. meningitidis*. Quando os esfregaços corados pelo Gram mostram o micro-organismo causador, o resultado do teste de aglutinação do látex costuma ser positivo, de modo que esse teste não é essencial, nestes casos, para o diagnóstico de meningite bacteriana. Contudo, o teste de aglutinação do látex pode ser muito útil quando a contagem de células no LCR é anormal, o esfregaço pelo Gram é negativo e as culturas de sangue e LCR não são positivas em 48 horas (momento em que uma amostra armazenada do espécime inicial de LCR pode ser testada). Ocasionalmente, quando são vistos apenas raros organismos de morfologia menos precisa ou com propriedades tintoriais pelo Gram menos nítidas, a aglutinação pelo látex pode ser útil para fornecer um diagnóstico mais específico. Outras novas técnicas promissoras incluem uma técnica de amplificação de ácidos nucleicos, que pode ser útil em locais com poucos recursos, e um rápido teste imunocromatográfico para *S. pneumoniae*.

Contagem de Células

A contagem de células deve ser feita imediatamente porque essas células começam a degenerar em 90 minutos. A contagem normal de leucócitos no LCR é menos de 5/mm^3 (todos mononucleares). A contagem celular na meningite não tratada normalmente varia entre 100 e 10.000/mm^3, predominando inicialmente leucócitos polimorfonucleares (>80%), aparecendo subsequentemente o perfil linfomononuclear.

A contagem celular na meningite por *L. monocytogenes* tende a ser mais baixa (média de 585/mm^3) do que em outros tipos de meningite piogênica adquirida na comunidade. Contagens celulares extremamente altas (>50.000/mm^3) devem levantar a possibilidade de ruptura intraventricular de abscesso cerebral. Contagens celulares tão baixas quanto 10 a 20/mm^3 podem ser observadas inicialmente na meningite bacteriana, particularmente aquela causada por *N. meningitidis* e *H. influenzae*. Ocasionalmente, em pacientes granulocitopênicos ou em pessoas idosas com meningite pneumocócica devastadora, o LCR pode conter muito poucos leucócitos e ainda assim parecer macroscopicamente turvo em virtude da presença de uma miríade de micro-organismos e de um nível de proteína elevado. A meningite causada por diversas espécies de bactérias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Leptospira* sp, *Francisella tularensis*, *Brucella* sp) está caracteristicamente associada à pleocitose linfomononuclear. Na meningite por *L. monocytogenes* no adulto, existe geralmente uma resposta polimorfonuclear, mas podem predominar linfócitos em casos raros.

Glicose

A glicose no LCR está reduzida a valores de 40 mg/dL ou menos (ou <50% do nível de glicemia simultânea) em 50% dos pacientes com meningite bacteriana; esse achado pode ser valioso para distinguir a meningite bacteriana da maioria das meningites virais ou infecções paramenídeas. Entretanto, um valor normal da glicose no LCR não exclui o diagnóstico de meningite bacteriana. O nível de glicose no sangue deve ser determinado simultaneamente porque os pacientes com diabetes melito (ou os que estão recebendo infusões intravenosas de glicose) têm uma concentração elevada de glicose no LCR que só pode ser apreciada em comparação com a concentração sanguínea simultânea;

entretanto, pode levar de 90 a 120 minutos para ocorrer o equilíbrio depois de grandes mudanças no nível de glicose na circulação. A hipoglicorraquia característica da meningite piogênica parece resultar da interferência na difusão normal da glicose (facilitada por transportador) e da utilização aumentada de glicose pelas células polimorfonucleares do hospedeiro durante a fagocitose.

Proteínas

O nível de proteínas no LCR lombar é geralmente elevado (mais de 100 mg/dL), mas valores mais altos são mais frequentemente observados na meningite pneumocócica. Elevações extremas, 1000 mg/dL ou mais, podem indicar bloqueio subaracnoide com obstrução do fluxo de LCR. Valores acima de 15 mg/dL no LCR ventricular são considerados anormais. Se a punção lombar for traumática, o nível de proteína no LCR pode ser corrigido subtraindo-se 1 mg/dL para cada 1.000 hemácias.

Outras Anormalidades

Concentrações elevadas de ácido láctico ocorrem na meningite piogênica, mas outras condições (isquemia cerebral, metabolismo dos neutrófilos no LCR, hipóxia) também podem aumentar as concentrações de lactato no LCR. Embora os níveis de lactato desidrogenase sejam mais altos em pacientes com meningite bacteriana do que em pacientes com infecções virais do SNC, essas alterações não são úteis para determinar o agente etiológico específico.

Hemoculturas e Culturas do Trato Respiratório

A bacteremia é demonstrável em aproximadamente 80% dos pacientes com meningite por *H. influenzae*, em 50% dos pacientes com meningite pneumocócica e em 30% a 40% dos pacientes com meningite meningocócica. Portanto, as hemoculturas devem ser realizadas rotineiramente em pacientes com suspeita de meningite bacteriana. Culturas do trato respiratório superior não são úteis para estabelecer um diagnóstico etiológico.

A determinação dos níveis de creatinina e eletrólitos no soro é importante em virtude da gravidade da doença, da ocorrência de anormalidades específicas secundárias à meningite (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) e de problemas com o tratamento em pacientes com disfunção renal (convulsões e hipercalemia com penicilinoterapia em altas doses). Em pacientes com lesões petequiais e purpúricas extensas da pele, é indicada a avaliação de coagulopatia. Concentrações séricas elevadas de procalcitonina foram usadas para distinguir meningite bacteriana daquela de origem viral, mas o exame do LCR geralmente fornece informação mais direta e específica.

Exames Radiológicos

Devem ser feitas radiografias do tórax, dos seios paranasais ou das mastoides no momento apropriado quando clinicamente indicado, depois de iniciada a terapia antimicrobiana, uma vez que a meningite piogênica é associada com frequência a focos

primários de infecção desses locais. TC ou RM inicial do crânio não são indicadas na maioria dos pacientes com meningite bacteriana. Por exemplo, apenas aproximadamente 5% dos pacientes que se submetem a uma TC ou RM do crânio antes da punção lombar por suspeita de meningite têm um efeito de massa identificado por esse exame. As características clínicas de referência associadas a achados anormais na TC incluem idade acima de 60 anos, histórico de doença do SNC, convulsão na semana precedente, nível anormal de consciência, campos visuais anormais, deficiência motora nos membros e afasia. Na ausência de qualquer um desses achados clínicos, apenas em aproximadamente 1% pode ser identificado efeito de massa na TC ou na RM que pudesse suscitar alguma preocupação em relação à punção lombar.

Alterações específicas que podem ser observadas na TC ou na RM durante a meningite incluem edema cerebral e aumento do espaço subaracnoide, intensificação de contraste das leptomeninges e epêndima ou áreas focais de densidade diminuída por causa de cerebrite e necrose associadas. Em pacientes com meningite, cujo quadro clínico se deteriora ou não apresenta melhora, tanto a TC quanto a RM podem ajudar a demonstrar suspeita de complicações: empiema ou coleções subdurais estéreis; aumento ventricular posterior à hidrocefalia comunicante ou obstrutiva; meningite proeminente da base do crânio; áreas extensas de infarto cerebral resultantes da oclusão de importantes artérias, veias ou seios venosos cerebrais; contraste acentuado da parede ventricular, sugerindo ventriculite ou empiema ventricular. A RM é superior à TC para visualização dessas anormalidades. Raramente, uma hemorragia cerebral identificável à TC pode complicar a meningite bacteriana aguda em adultos. Em aproximadamente 10% dos adultos com meningite bacteriana, achados na TC de crânio (alterações na mastoide ou na parede dos seios da face, massa retrobulbar erosiva, pneumocefalia) são indicadores de ruptura da barreira da dura-máter.

Raramente, paraparesia ou tetraparesia resultante de mielite podem complicar as meningites bacterianas. Nessa situação, sequências ponderadas em T2 ou recuperação curta da inversão de tau (STIR) em RM podem ser úteis para excluir compressão da medula espinal por massa extramedular.

Diagnóstico Diferencial

Cefaleia, febre, rigidez da nuca, confusão mental, vômito e pleocitose são características de inflamação meníngea e são comuns a muitos tipos de meningite (p. ex., bacteriana, fúngica, viral, química) e também a alguns processos parameníngeos. Os sinais no LCR são mais úteis para distinguir entre esses processos (Caps. 421 e 422). Embora a pleocitose com predominância de linfócitos sem hipoglicorraquia seja característica de meningite viral (geralmente enteroviral ou por vírus do herpes simples tipo 2 [HSV-2]) ou meningoencefalite viral (HSV-1), o resultado inicial do LCR pode exibir uma resposta polimorfonuclear (de ≤60%) que rapidamente se torna mononuclear. Encefalite por HSV-1 é sugerida por alterações ao exame neurológico (disfasia, hemiparesia, alucinações olfatórias, outros sinais de acometimento do lobo temporal, convulsões), anormalidades na RM dos lobos orbitofrontal e temporal medial, e alterações eletroencefalográficas sugestivas no lobo ou lobos temporais. Erupção cutânea, febre e cefaleia da febre

maculosa das Montanhas Rochosas (Capítulo 335) podem sugerir infecção meningocócica, mas as preferências geográficas e sazonais da primeira podem fornecer indícios importantes. Aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados com febre maculosa das Montanhas Rochosas têm contagens celulares no LCR mais altas que 100/mm^3 (>70% polimorfonucleares), e, por isso, essa condição pode inicialmente ser confundida com meningite bacteriana. A erupção cutânea associada a infecções por enterovírus geralmente consiste em máculas e pápulas eritematosas na face, no pescoço e no tronco. Hemorragia subaracnóidea aguda (Capítulo 415) pode ser confundida com meningite bacteriana em virtude de cefaleia, rigidez de nuca e vômito. Entretanto, a hemorragia subaracnóidea normalmente tem um início mais abrupto, não tem febre prodrômica e evidencia sangue no espaço subaracnoide aos exames de TC ou do LCR. Em pacientes com a síndrome neuroléptica maligna (Caps. 417 e 427), podem se desenvolver febre, rigidez generalizada e um nível de consciência flutuante com instabilidade autonômica e leucocitose. A maioria das anormalidades laboratoriais específicas nesses pacientes é um nível acentuadamente elevado de creatina quinase.

Num paciente com meningite, mas cujo LCR não revela o agente etiológico em esfregaço corado pelo Gram, particularmente quando o nível de glicose no LCR é normal e a pleocitose polimorfonuclear é atípica, devem ser considerados, no diagnóstico diferencial, certos processos tratáveis que podem simular meningite bacteriana:

1. *Infecções parameníngeas.* A presença de infecções nas proximidades das meninges (infecções crônicas de ouvido ou dos seios paranasais, abscesso pulmonar) pode predispor à ocorrência de abscesso cerebral, abscesso epidural (cerebral ou espinhal), empiema subdural ou flebite piogênica de seio venoso (Capítulo 421). Podem surgir sintomas neurológicos associados a esses tipos de lesão no curso da meningite bacteriana primária. A possibilidade de sua presença deve manter o médico alerta para a necessidade de pesquisar cuidadosamente a presença de um processo infeccioso ocupando espaço no SNC. O isolamento de um organismo anaeróbico deve sugerir a possibilidade de ruptura intraventricular de um abscesso cerebral.
2. *Endocardite bacteriana.* Meningite bacteriana pode ocorrer durante endocardite bacteriana (Capítulo 76) causada por organismos piogênicos como o *S. aureus* e enterococos. Na endocardite bacteriana subaguda, infartos embólicos estéreis do cérebro podem produzir sinais meníngeos e uma pleocitose com até várias centenas de células, inclusive leucócitos polimorfonucleares. Neste caso, devem ser procurados histórico de manipulação dentária, febre e anorexia precedendo a meningite. Está indicada a pesquisa cuidadosa de sopros cardíacos e sinais periféricos de endocardite.
3. Meningite *"química"*. Os achados clínicos e do LCR (pleocitose polimorfonuclear e mesmo nível reduzido de glicose) da meningite bacteriana podem ser produzidos por inflamação induzida quimicamente. Meningite aguda após punção lombar diagnóstica ou anestesia espinhal pode resultar da contaminação bacteriana ou química do equipamento ou agente anestésico. Meningite química, caracterizada por pleocitose polimorfonuclear, hipoglicorraquia e um período latente de três a 24 horas ocorre após 1% dos mielogramas com metrizamida. Meningite química endógena resultando de material de um tumor epidermoide ou um craniofaringioma que libera material para o

interior do espaço subaracnoide pode causar pleocitose polimorfonuclear e hipoglicorraquia; nesses casos, pode ser visto material birrefringente à microscopia polarizada do sedimento do LCR.

Complicações

Complicações não Neurológicas

Choque

Quando ocorre em pacientes com meningite piogênica, o choque é geralmente uma manifestação da bacteremia intensa, como na meningococcemia fulminante, e não uma manifestação da própria meningite. O tratamento deve ser norteado pelos princípios da terapia do choque séptico (Capítulo 108), com as modificações relacionadas à insuficiência cardíaca (Capítulo 59).

Distúrbios de Coagulação

Coagulopatias (Capítulo 177) são muitas vezes associadas às bacteremias intensa (habitualmente meningocócica, eventualmente pneumocócica) e à hipotensão que pode acompanhar a meningite. As alterações podem ser leves, como trombocitopenia (com ou sem aumento dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial), ou mais pronunciadas, com evidência clínica de coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178).

Complicações Sépticas

Endocardite

Pacientes com meningite pneumocócica, particularmente aqueles com bacteremia e pneumonia concomitantes, podem desenvolver endocardite aguda (Capítulo 76), mais frequentemente na valva aórtica. Nesses pacientes, podem aparecer recaída febril e um novo sopro cardíaco logo depois do término da terapia antimicrobiana para meningite.

Artrite Piogênica

Artrite séptica pode resultar da bacteremia associada à meningite causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ou *H. influenzae*.

Febre Prolongada

Com um tratamento antimicrobiano apropriado da meningite bacteriana adquirida na comunidade, os pacientes costumam ficar afebris em dois a cinco dias. Às vezes, porém, há recorrência ou persistência de febre após um período afebril. Num paciente com cefaleia persistente, obnubilação e alterações ao exame neurológico, é necessário considerar a possibilidade de terapia medicamentosa inadequada ou sequelas neurológicas (tromboflebite cortical, ventriculite, coleções subdurais). É essencial nessas circunstâncias a reavaliação do LCR, particularmente do esfregaço corado pelo Gram e

das culturas. Deve haver suspeita de febre medicamentosa (Caps. 262 e 288) em pacientes que continuam a apresentar melhora clínica em todos os outros aspectos. Infecção metastática (artrite séptica, pericardite purulenta, empiema torácico, endocardite) pode ser a causa da febre continuada ou recorrente. Ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes uma síndrome, provavelmente imunológica, que consiste em febre, artrite e pericardite, três a seis dias após a iniciação da terapia antimicrobiana eficaz de meningite meningocócica (Capítulo 306).

Meningite Recorrente

Episódios repetidos de meningite bacteriana geralmente indicam um defeito estrutural do hospedeiro, seja na anatomia local, seja nas defesas antibacterianas e imunológicas (p. ex., infecções por *N. meningitidis* recorrente em pacientes com deficiências congênitas ou adquiridas do complemento, particularmente os componentes de atuação tardia). Aproximadamente 10% dos episódios de meningite pneumocócica em adultos são de natureza recorrente, mas só 0,5% dos pacientes com meningite adquirida na comunidade, causada por outros micro-organismos têm ataques recorrentes. *S. pneumoniae* é a causa de um terço dos episódios de meningite recorrente adquirida na comunidade; vários estreptococos, *H. influenzae* e *N. meningitidis* são as causas de outro terço dos episódios. Em contrapartida, na meningite recorrente hospitalar, bacilos Gram-negativos e *S. aureus* são a causa de aproximadamente 60% dos episódios. Um histórico de traumatismo craniano é muito mais frequente em pacientes com meningite recorrente. Micro-organismos podem entrar no espaço subaracnoide diretamente, através de: defeito na lâmina cribriforme (o local mais comum); associação com a síndrome da sela vazia; fratura da base do crânio; sequestro erosivo da mastoide; defeitos dérmicos congênitos ao longo do eixo cranioespinhal (usualmente evidentes antes da vida adulta); traumatismo penetrante do crânio; ou procedimentos neurocirúrgicos. Defeito anatômico pode produzir um vazamento franco de LCR (rinorreia ou, menos frequentemente, otorreia) ou pode aprisionar um manguito vascular de meninges que pode subsequentemente servir como via direta para os micro-organismos alcançarem as meninges. A rinorreia de LCR pode ser intermitente, e a meningite pode ocorrer meses ou anos após traumatismo craniano.

Qualquer paciente com meningite bacteriana, particularmente se a meningite for recorrente, deve ser avaliado cuidadosamente quanto a defeitos congênitos ou pós-traumáticos. A presença de rinorreia de LCR deve ser procurada na admissão e também posteriormente (a rinorreia pode desaparecer durante a meningite ativa apenas para recidivar quando a inflamação tiver regredido). Indícios clínicos que sugerem a presença de uma fístula de LCR através da lâmina cribriforme, seios aéreos pericranianos ou osso temporal incluem (1) gosto de sal na garganta, (2) rinorreia dependente de posição (rinorreia apenas na posição deitada lateral ou pronada sugere origem ótica ou esfenoidal), (3) anosmia (vazamento na lâmina cribriforme) e (4) perda auditiva ou sensação de repleção no ouvido, muitas vezes com a percepção de presença de líquidos ou bolhas atrás da membrana timpânica (vazamento para o ouvido médio). A determinação quantitativa do conteúdo de glicose e cloreto nas secreções nasais e a

detecção por eletroforese de proteínas de uma banda de transferrina exclusiva do LCR podem estabelecer definitivamente a presença de rinorreia de LCR.

Meningite pneumocócica recorrente pode se desenvolver sem circunstâncias predisponentes aparentes. Vazamentos ocultos de LCR devem ser procurados ativamente nesses pacientes por TC das regiões frontal e mastóidea e por técnicas de radioisótopos. Albumina marcada com radioisótopos é introduzida por via intratecal, e tampões de algodão previamente colocados nas narinas são subsequentemente examinados quanto à presença do radioisótopo. De modo semelhante, introdução intratecal de fluoresceína como marcador visual (sob luz ultravioleta) pode ser usada para detectar vazamentos ativos. Deve ser efetuado o fechamento cirúrgico das fístulas de LCR a fim de prevenir episódios adicionais de meningite. Vias de acesso extracranianas através dos seios etmoidais podem ser usadas para reparar defeitos durais na lâmina cribriforme ou seio esfenoidal e podem evitar a morbidade mais alta associada à craniotomia.

Na maioria dos pacientes com otorreia e rinorreia de LCR após um traumatismo agudo do crânio, a drenagem cessa em uma ou duas semanas. *Rinorreia persistente durante mais de quatro a seis semanas constitui uma indicação para reparação cirúrgica.* Administração prolongada de penicilina não previne meningite pneumocócica e pode facilitar a infecção por espécies mais resistentes a drogas.

Tratamento Rx

Agentes Antimicrobianos

A terapia antimicrobiana deve ser iniciada imediatamente, uma vez que, nas meningites bacterianas, existe ameaça à vida. O tratamento subsequente deve ser empreendido com monitoramento rigoroso, muitas vezes em unidade de terapia intensiva. O tratamento deve atacar as causas mais prováveis baseando-se em indícios clínicos, como a idade do paciente, a presença de erupção petequial ou purpúrica, procedimento neurocirúrgico recente e rinorreia de LCR. No entanto, é difícil distinguir entre as várias causas de meningite bacteriana apenas em bases clínicas. Os pacientes com meningite pneumocócica têm frequentemente alteração do estado mental e evoluem rapidamente para coma, muitas vezes com convulsões recorrentes e desenvolvimento rápido de déficits neurológicos focais. Se o micro-organismo infectante for observado no exame do esfregaço com coloração de Gram do sedimento do LCR, é iniciada terapia específica. Se o agente etiológico não for visto no esfregaço de um paciente com suspeita de meningite bacteriana ou se a punção lombar for retardada porque é necessária uma TC, deve ser iniciada terapia antibiótica empírica (Tabela 420-3).

Tabela 420-3

Terapia empírica inicial para meningite purulenta hospitalar e adquirida pela comunidade com base na idade e no quadro clínico

PREDISPOSIÇÕES	PROBABILIDADE DO PATÓGENO	ANTIMICROBIANOS PREFERIDOS	ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
Idade			
< 1 mês	Estreptococos do grupo B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Klebsiella* sp	Ampicilina mais cefotaxima	Ampicilina mais aminoglicosídeo
1-23 meses	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*, estreptococos do grupo B, *Haemophilus influenzae, Escherichia coli*	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima	Meropenem (? mais vancomicina*)
2-50 anos	*Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima	Meropenem (? mais vancomicina*)
> 50 anos	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes*	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima mais ampicilina	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima mais trimetoprim-sulfametoxazol
Imunidade comprometida	*Listeria monocytogenes*, bacilos Gram-negativos, *Streptococcus pneumoniae*	Ampicilina mais ceftazidima mais vancomicina*	Prejuízo da imunidade celular mais meropenem
Vazamento do líquido cefalorraquidiano ou fratura basilar de crânio	*Streptococcus pneumoniae*, estreptococos variados, *Haemophilus influenzae*	Vancomicina* mais ceftriaxona ou cefotaxima	Vancomicina* mais meropenem
Após neurocirurgia ou trauma penetrante	*Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos para a coagulase, bacilos aeróbicos Gram-negativos (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*)	Vancomicina* mais cefepima	Vancomicina* mais ceftazidima ou vancomicina* mais meropenem
Desvios (internos ou externos) do líquido cefalorraquidiano	Estafilococos negativos para a coagulase, *Staphylococcus aureus*, bacilos aeróbicos Gram-negativos (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*), *Propionibacterium acnes*	Vancomicina* mais cefepima	Vancomicina* mais ceftazidima ou vancomicina* mais meropenem

*Se a dexametasona também for administrada, deve-se considerar a adição de rifampicina.

Adaptado de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. IDSA practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.

Uma atividade bactericida adequada do LCR, que é crítica para curar a meningite, depende da capacidade do antibiótico de penetrar o LCR e de manter sua atividade no exsudato purulento, como também sobre seu metabolismo e a taxa de depuração do LCR. A capacidade que o antibiótico tem de penetrar o LCR depende da sua solubilidade lipídica, da ligação de proteínas no soro, do tamanho molecular e do estado da barreira hematoencefálica. Por exemplo, o cloranfenicol tem solubilidade muito elevada, ao passo que os antibióticos β-lactâmico têm pouca solubilidade. Com exceção da rifampicina e do cloranfenicol, os agentes antimicrobianos habitualmente

usados não penetram facilmente a barreira hematoencefálica normal, mas a passagem da penicilina e de outros agentes antimicrobianos é aumentada na presença de inflamação meníngea (Tabela 420-4). Drogas antimicrobianas devem ser administradas por via intravenosa durante todo o período de tratamento; a dose não deve ser reduzida à medida que o paciente melhorar, porque a normalização da barreira hematoencefálica durante a recuperação reduz as concentrações de droga detectável no LCR. Drogas bactericidas (penicilina, ampicilina, cefalosporinas de terceira geração) são preferidas sempre que possível e concentrações de antibióticos no LCR de pelo menos 10 a 20 vezes a concentração bactericida mínima são necessárias para terapia ótima. Alguns antibióticos são removidos do LCR por transporte ativo no sangue através do epitélio do plexo coroide; por outro lado, cefalosporinas de terceira geração persistem no LCR por períodos maiores. Algumas drogas antimicrobianas (cefalosporinas de primeira ou segunda geração, clindamicina) não atingem níveis eficazes no LCR e não devem ser usadas.

Tabela 420-4

Permeabilidade de antibióticos no LCR

BOAS CONCENTRAÇÕES NO LCR COM OU SEM MENINGITE	CONCENTRAÇÕES ADEQUADAS NO LCR QUANDO HOUVER MENINGITE	CONCENTRAÇÕES DE REGULARES A PEQUENAS NO LCR QUANDO HOUVER MENINGITE
Cloranfenicol	Penicilina	Cefalosporinas precoces
Sulfonamidas	Ampicilina	Cefalotina
Cefalosporinas	Meticilina	Cefoxitina
Cefotaxima	Oxacilina	Aminoglicosídeos
Ceftriaxona	Nafcilina	Gentamicina
Ceftazidima	Carbenicilina	Tobramicina
Moxalactam	Ticarcilina	Amicacina
Cefepima	Tetraciclina	Clindamicina
Metronidazol	Eritromicina	Penicilina benzatina
Trimetoprim-sulfametoxazol	Etambutol	
Isoniazida	Rifampina	
	Vancomicina	
	Meropenem	

LCR = Líquido cefalorraquidiano.

Cortesia de Allen Aksamit, Mayo Clinic, Rochester, Minn.

Tratamento Empírico

O tratamento inicial de uma meningite presumidamente bacteriana, quando o agente etiológico não pode ser identificado em esfregaço corado pelo Gram no LCR, baseia-se nos indícios clínicos disponíveis. Em crianças maiores e em adultos, é indicada terapia com vancomicina e uma cefalosporina de terceira geração, como a cefotaxima ou a ceftriaxona (Tabela 420-3). Em adultos com mais de 50 anos de idade e em grupos de alto risco, à vancomicina também é acrescentada ampicilina, por causa dos pneumococos resistentes à penicilina, do aumento da frequência de bacilos aeróbicos

Gram-negativos na meningite hospitalar e na meningite em pacientes imunocomprometidos e da possível ocorrência de *L. monocytogenes*, que é suscetível à ampicilina, mas não a cefalosporinas de terceira geração. Num indivíduo alérgico à penicilina, trimetoprim-sulfametoxazol pode ser uma alternativa adequada na meningite por *Listeria*. Em contextos especiais, como na meningite hospitalar associada a procedimentos neurocirúrgicos ou traumatismo craniano penetrante, espécies mais resistentes, como o *S. aureus* resistente à meticilina, estafilococos negativos para a coagulase e *P. aeruginosa* podem ser os responsáveis pela infecção. Nessas situações, é indicado o uso de vancomicina em adição à cefepima como terapia inicial.

Meningite de Causa Bacteriana Específica

Meningite Pneumocócica

O tratamento de escolha para meningite pneumocócica em adultos tem sido historicamente a penicilina, sendo a vancomicina (ou o cloranfenicol) uma alternativa razoável em pacientes alérgicos à penicilina (mais adiante). Entretanto, cepas pneumocócicas resistentes à penicilina são encontradas mundialmente, constituindo cerca de 25% dos pneumococos isolados nos Estados Unidos. Assim, as suscetibilidades antimicrobianas devem ser determinadas para todos os isolados pneumocócicos de LCR, sangue ou líquidos corporais estéreis (Tabela 420-4). Aproximadamente 9% dos isolados pneumocócicos de pacientes com meningite nos Estados Unidos são resistentes a cefalosporinas de terceira geração, com uma concentração inibitória mínima de 2 μg/mL ou maior. Se a concentração inibitória mínima para cefotaxima ou ceftriaxona (≤1,0 μg/mL) indicar um isolado suscetível, cefotaxima ou ceftriaxona deverá ser a droga de escolha. Se o isolado for altamente resistente à penicilina ou resistente a 1,0 μg/mL de ceftriaxona ou cefotaxima, é indicada terapia alternativa (vancomicina com ou sem rifampicina por via intravenosa). Em virtude da distribuição cada vez mais frequente de cepas altamente resistentes, é recomendada terapia inicial intravenosa (após teste de sensibilidade) com cefotaxima (ou ceftriaxona) em adição à vancomicina por via intravenosa. Quando for usada terapia adjuvante inicial com dexametasona (mais adiante) junto com a vancomicina, deve-se ter em mente que os níveis de vancomicina no LCR podem ser reduzidos pelo uso concomitante de corticosteroide.

Embora a resistência ao cloranfenicol seja rara em isolados pneumocócicos nos Estados Unidos, o cloranfenicol tem pouca atividade bactericida contra isolados resistentes à penicilina de crianças com meningite na África do Sul. A relativa resistência dessas cepas ao cloranfenicol pode não ser percebida nos testes laboratoriais usuais, mas é revelada quando se determina a concentração bactericida mínima. Por essa razão, a vancomicina é preferida ao cloranfenicol para o tratamento inicial de meningite pneumocócica em pacientes altamente alérgicos à penicilina.

O antibiótico β-lactâmico meropenem é tão eficaz quanto à cefotaxima para meningite causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae* em adultos e em crianças. A cefepima também é semelhante à ceftriaxona e à cefotaxima para infecção

por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae* e tem maior atividade que esses antibióticos contra a *Enterobacter* spp e *P. aeruginosa* (Tabela 420-5).

Tabela 420-5

Terapia antimicrobiana contra meningite bacteriana adquirida na comunidade, de causa conhecida, em adultos e crianças

ORGANISMO	TERAPIA COM ANTIMICROBIANOS PREFERIDOS	TERAPIA COM ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
Streptococcus pneumoniae		
Penicilina CIM <0,1 μg/mL	Penicilina G ou ampicilina	Cefotaxima, ou ceftriaxona, ou vancomicina, ou cloranfenicol
Penicilina CIM 0,1-1 μg/mL	Ceftriaxona ou cefotaxima	Vancomicina,* ou meropenem, ou cefepima
Penicilina CIM ≥2,0 μg/mL	Vancomicina* (mais cefotaxima ou ceftriaxona)	Moxifloxacino ou gatifloxacino
Cefotaxima ou ceftriaxona CIM ≥1,0 μg/mL	Vancomicina* (mais cefotaxima ou ceftriaxona)	Moxifloxacino ou gatifloxacino
Neisseria meningitidis		
Penicilina CIM <0,1 μg/mL	Penicilina G ou ampicilina	Ceftriaxona, ou cefotaxima ou cloranfenicol
Penicilina CIM 0,1-1,0 μg/mL	Ceftriaxona ou cefotaxima	Cloranfenicol, ou meropenem, ou gatifloxacino, ou moxifloxacino
Haemophilus influenzae		
Negativa para a β-lactamase	Ampicilina	Ceftriaxona, ou cefotaxima, ou cefepima, ou cloranfenicol
Positiva para a β-lactamase	Ceftriaxona ou cefotaxima	Cefepima, ou cloranfenicol, ou gatifloxacino, ou moxifloxacino
Listeria monocytogenes	Ampicilina† ou penicilina G†	Trimetoprim-sulfametoxazol ou meropenem
Streptococcus agalactiae (estreptococos do grupo B)	Ampicilina† ou penicilina G†	Cefotaxima ou ceftriaxona

CIM = concentração inibidora mínima.

*Deve-se considerar a adição de rifampina. Considerar intratecal (ou vancomicina intraventricular, de 5 a 20 mg/dia), se não houver resposta à terapia intravenosa.

†Deve-se considerar a adição de gentamicina por via intravenosa.

De Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. IDSA practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.

Meningite Meningocócica

A administração intravenosa de penicilina G e ampicilina, em doses usadas para tratar meningite causada por pneumococos suscetíveis à penicilina, trata também com êxito a meningite por *N. meningitidis* resultante de cepas suscetíveis. Meningococos resistentes à penicilina foram ocasionalmente isolados na Espanha (≤50% das cepas), África do Sul e Canadá, mas raramente nos Estados Unidos. A maioria desses isolados tem sido apenas intermediariamente resistente à penicilina (concentração inibidora

mínima de 0,1 a 1,0 μg/mL), embora raras cepas tenham tido resistência de alto nível relacionada à produção de β-lactamase e exijam cefalosporinas de terceira geração como ceftriaxona, que é tão eficaz quanto o cloranfenicol, potencialmente mais tóxico.[1] No entanto, "doses de meningite", de penicilina ou ampicilina podem fornecer níveis de LCR que são suficientes para infecções com algumas estirpes de *N. meningitidis* intermediariamente resistentes à penicilina. Normalmente, um curso de sete dias de antibióticos é suficiente.

Meningite por *Haemophilus influenzae*

Atualmente, de 25% a 35% dos isolados de *H. influenzae* tipo b nos Estados Unidos são produtores de β-lactamase e são resistentes à ampicilina; tanto a cefotaxima quanto a ceftriaxona são a terapia inicial de escolha (Tabela 420-5). As alternativas incluem cefepima ou a combinação de cloranfenicol e ampicilina; se o isolado se revelar suscetível à ampicilina, o cloranfenicol pode ser descontinuado. Embora mais de 50% dos isolados sejam resistentes ao cloranfenicol em algumas áreas da Espanha, considera- se que menos de 1% desses isolados sejam resistentes nos Estados Unidos. Normalmente, um curso de dez dias de antibióticos é suficiente.

Meningite Estafilocócica

Para o tratamento de meningite adulta causada por *S. aureus* suscetível à meticilina ou nos pacientes alérgicos à penicilina, a alternativa de escolha é a vancomicina (Tabelas 420-6 e 420-7). Uma vez que a penetração da vancomicina no LCR é limitada, terapia adjuntiva intratecal (ou intraventricular) com vancomicina (sem conservante) pode ser usada ocasionalmente quando as culturas do LCR permanecerem positivas após 48 horas de terapia intravenosa isolada e os níveis no LCR possam ser monitorados. Para meningite em adultos causada por *S. aureus* resistente à meticilina, o tratamento de escolha é a vancomicina intravenosa (com vancomicina intratecal adjuvante, se necessário). Em casos graves ou refratários, está justificada a adição de rifampicina.

Tabela 420-6

Terapia para meningite hospitalar de causa bacteriana em adultos

ORGANISMO	TERAPIA DE ESCOLHA	TERAPIA ALTERNATIVA
Staphylococcus aureus		
Suscetibilidade à meticilina	Nafcilina ou oxacilina; em casos difíceis pode ser adicionada rifampina	Vancomicina ou meropenem
Resistente à meticilina	Vancomicina; em casos difíceis pode ser adicionada rifampina	Linezolida ou trimetoprim-sulfametoxazol
Negativa para a coagulase	Vancomicina; pode ser considerada a adição de rifampina	Linezolida
Enterococcus sp		
Suscetibilidade à meticilina	Ampicilina mais gentamicina	Vancomicina mais gentamicina
Resistente à ampicilina	Vancomicina mais gentamicina	Linezolida
Resistente à ampicilina e à vancomicina	Linezolida	
Escherichia coli e outros	Cefotaxima ou ceftazidima	Meropenem, ou aztreonam, ou ampicilina, ou trimetoprim-sulfametoxazol
Enterobacteriaceae*		
*Pseudomonas aeruginosa**	Ceftriaxona ou ceftazidima	Meropenem, ou aztreonam, ou ciprofloxacina

*A seleção de drogas antimicrobianas específicas deve ser feita com base nos resultados de suscetibilidade *in vitro*, sendo considerada a adição de um aminoglicosídeo (p. ex., tobramicina, gentamicina ou amicacina).

De Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. IDSA practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.

Tabela 420-7

Doses de medicamentos antimicrobianos para tratamento de meningite bacteriana*

ANTIMICROBIANOS	ADULTOS (DOSE 24 H)	LACTENTES E CRIANÇAS (DOSE 24 H)
(β-LACTÂMICOS		
Penicilina G	24 milhões de UI, em intervalos divididos a cada 4 horas	300.000 UI/kg, em intervalos divididos a cada 4 horas
Ampicilina	12 g, em intervalos divididos a cada 4 horas	300 mg/kg, em intervalos divididos a cada 4 horas
Nafcilina	10-12 g, em intervalos divididos a cada 4 horas	200 mg/kg, em intervalos divididos a cada 4 horas
Oxacilina	10-12 g, em intervalos divididos a cada 4 horas	200 mg/kg, em intervalos divididos a cada 4 horas
Aztreonam (um monobactam)	6-8 g, em intervalos divididos a cada 6-8 horas	
Meropenem (um carbapenem†)	6 g, em intervalos divididos a cada 8 horas	120 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas
CEFALOSPORINAS		

Cefotaxima	12 g, em intervalos divididos a cada 4 horas	200-300 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 horas
Ceftriaxona[‡]	4 g, em intervalos divididos a cada 12 horas	80-100 mg/kg, em intervalos divididos a cada 12 horas
Ceftazidima	6 g, em intervalos divididos a cada 8 horas	150 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas
Cefepima	6 g, em intervalos divididos a cada 6-8 horas	150 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas
AMINOGLICOSÍDEOS		
Gentamicina[§]	5 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas	7,5 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas
Tobramicina[§]	5 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas	7,5 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas
Amicacina[§]	15 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas	20-25 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas
FLUOROQUINOLONAS		
Ciprofloxacina	800-1.200 mg, em intervalos divididos a cada 8-12 horas	—
Gatifloxacina[||]	400 mg, em doses divididas a cada 24 horas	—
Moxifloxacina[||]	400 mg, em doses divididas a cada 24 horas	—
OUTROS		
Cloranfenicol	4-6 g, em intervalos divididos a cada 6 horas	75-100 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 horas
Vancomicina[¶]	2-3 g, em intervalos divididos a cada 6-8 horas	50-60 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 horas
Rifampina	600 mg, em doses divididas a cada 24 horas	10-20 mg/kg, em intervalos divididos a cada 12-24 horas
Trimetoprim-Sulfametoxazol[**]	20 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 horas	20 mg/kg, em intervalos divididos a cada 6 horas
Linezolida	1200 mg, em intervalos divididos a cada 12 horas	30 mg/kg, em intervalos divididos a cada 8 horas

[*]As dosagens são por via intravenosa e administradas em pacientes com função renal normal e hepática.

[†]O uso pode estar relacionado às convulsões, mas muito menos que o imipenem.

[‡]Dose máxima diária de quatro gramas.

[§]Os níveis séricos máximos (de pico) e mínimos (residuais) devem ser monitorados.

[||]Não existem dados disponíveis sobre a dosagem ideal necessária para meningite bacteriana.

[¶]É aconselhável o monitoramento dos níveis séricos mínimos; eles devem ser mantidos em concentrações de 15 a 20 µg/mL. Se o paciente não responder bem, pode ser necessário monitorar os níveis de líquido cefalorraquidiano e, consequentemente, se baixos, aumentar temporariamente a dose diária ou adicionar vancomicina intratecal adjuvante (5 a 20 mg), tal como no tratamento de meningite por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

[**]Dosagem baseada no componente de trimetoprim da combinação.

Meningite por *Listeria*

A ampicilina é a droga de escolha para meningite por *Listeria*. Quando combinada com gentamicina, ela pode ter um efeito bactericida sinérgico. Cefalosporinas de terceira geração e vancomicina não são eficazes. Em pacientes alérgicos à ampicilina, pode ser utilizado o trimetoprim- sulfametoxazol intravenoso, seguido de trimetoprim oral isoladamente.

Meningite por Bacilos Gram-negativos

A cefotaxima ou ceftriaxona (Tabelas 420-6 e 420-7) são usadas para tratar meningite sabidamente causada por bacilos Gram-negativos suscetíveis (p. ex., *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*), mas nenhuma delas deve ser usada para tratar meningite causada por espécies menos suscetíveis, tais como *P. aeruginosa* e *Acinetobacter*. Depois de identificar o patógeno específico e de determinar sua suscetibilidade medicamentosa, podem ser indicadas alterações na terapia antimicrobiana. Embora a experiência seja limitada, também podem ser usadas fluoroquinolonas. Se o organismo for *P. aeruginosa*, são recomendadas a ceftazidima ou a cefepima, podendo ser combinadas com vancomicina (Tabelas 426-6 e 420-7).

Meningite Asséptica

Infecções zoonóticas sistêmicas ou bacterêmicas raramente são complicadas por meningite bacteriana. A meningite por *F. tularensis* (Capítulo 319), uma complicação rara da tularemia, se desenvolve cerca de uma semana após o início da infecção. A doença é adquirida pelo contato direto (ou através do ar) com coelhos selvagens ou esquilos, com animais domésticos ou através de mordida de carrapato. Tularemia ocorre em todos os Estados Unidos, particularmente no sudeste e meio-oeste. O LCR exibe normalmente uma pleocitose linfocítica (desde várias centenas até 2.000 células/mm^3), hipoglicorraquia e aumento da concentração de proteína. O tratamento em adultos consiste em cloranfenicol (4 g/dia por via intravenosa, a cada seis horas) em adição à gentamicina (de 3 a 5 mg/kg/dia por via intravenosa, a cada oito horas) ou estreptomicina (15 mg/kg por via intramuscular a cada 12 horas durante três dias, seguida de 7,5 mg/kg a cada 12 horas durante o resto do tratamento). A duração da terapia é 14 dias ou mais.

Meningite por *Brucella* (Capítulo 318) é um processo subagudo ou crônico que, muitas vezes, é acompanhado por outras manifestações de neurobrucelose (encefalite, polirradiculite, mielite). A infecção é transmitida para os seres humanos em áreas endêmicas (América Central e do Sul, litoral mediterrâneo, península Arábica) pela ingestão de leite e queijo não pasteurizados ou pelo contato direto com animais domésticos. Neurobrucelose ocorre em 2% a 5% dos pacientes com brucelose. Os achados no LCR consistem em pleocitose linfocítica (<500 células/mm^3), hipoglicorraquia e nível elevado de proteínas, dados que poderiam sugerir erroneamente meningite tuberculosa. O diagnóstico baseia-se na demonstração de anticorpos no soro e no LCR ou pelo isolamento de *Brucella* a partir do sangue; o micro-organismo é isolado do LCR apenas na minoria dos casos. O tratamento em adultos envolve a combinação de três drogas: doxiciclina (200 mg/dia), rifampina ou rifampicina (600 mg/dia) e trimetoprim-sulfametoxazol (20 mg/kg/dia do componente trimetoprim a cada seis horas) por via intravenosa durante vários meses, dependendo das respostas clínica e do LCR.

O *Streptococcus suis* é causa incomum de meningite observada em criadores de porcos, açougueiros e funcionários de abatedouros, na Europa, no Canadá e na China. A meningite por *S. suis*, que é enfermidade aguda com uma pleocitose neutrofílica

intensa, é muitas vezes confundida inicialmente com a meningite pneumocócica com base na coloração de Gram do LCR. O tratamento em adultos consiste em penicilina (12 a 24 milhões UI/dia, a cada quatro horas) ou ampicilina (12 g/dia, a cada quatro horas) por via intravenosa durante 10 a 14 dias.

O *Bacillus anthracis* (Capítulo 302) é uma causa rara de meningite, que se desenvolve mais frequentemente como uma complicação pela inalação de antraz, após exposição a aerossóis de esporos desse agente, quando do processamento em larga escala de lãs e couros, ou relacionada a um ataque de bioterrorismo (Capítulo 20). A meningite por antraz é um processo agudo que se caracteriza por LCR hemorrágico ou sero-hemorrágico com predominância neutrofílica (vários milhares de células por milímetro cúbico), hipoglicorraquia, nível elevado de proteínas e grandes e proeminentes bacilos Gram-positivos no esfregaço corado. O tratamento em adultos inclui, inicialmente, ciprofloxacina (400 mg em intervalos de 12 horas) em adição à penicilina (24 milhões UI/dia, a cada quatro horas) e cloranfenicol (4 g/dia, a cada seis horas) por via intravenosa. A manutenção de todas as drogas (ou a restrição do tratamento a um ou dois agentes antimicrobianos) e a duração do tratamento irão depender da origem do processo infeccioso: se há suspeita de uma origem bioterrorista da meningite (Capítulo 20) ou se ela é causada por antraz cutâneo resultante da exposição a animal (ou produto animal) (Capítulo 302). Deve ser procurada assessoria de autoridades em doenças infecciosas e de saúde pública.

Duração da Terapia

A frequência de exame do LCR depende da evolução clínica, mas sua repetição deve ser feita em 24 a 48 horas se não tiver havido melhora satisfatória ou se o micro-organismo causador for um bacilo Gram-negativo mais resistente ou uma cepa de *S. pneumoniae* altamente resistente à penicilina (ou resistente à cefalosporina), especialmente em pacientes que recebem terapia concomitante com dexametasona. Exame do LCR de "fim de tratamento" é desnecessário na maioria dos pacientes com os tipos comuns de meningite bacteriana adquirida na comunidade. Os meningococos são rapidamente eliminados da circulação e do LCR com terapia antimicrobiana apropriada, a qual deve ser estendida por quatro a sete dias depois que o paciente se tornar afebril. Se o paciente tiver respondido bem, não é necessária punção lombar de acompanhamento. A meningite por *H. influenzae* deve ser tratada por sete a 10 dias. Exame do LCR de acompanhamento pode ser omitido nos pacientes que responderam com resolução clínica rápida da meningite. Na meningite pneumocócica, o tratamento antimicrobiano deve ser mantido por 10 a 14 dias e o exame de acompanhamento do LCR deve ser efetuado, particularmente, quando o paciente tiver mastoidite. Terapia mais prolongada está indicada no caso de infecção parameníngea concomitante. A meningite causada por *L. monocytogenes* deve ser tratada por 21 dias. O tratamento da meningite por bacilos Gram-negativos com antimicrobianos parenterais é prolongado, geralmente por um mínimo de três semanas (particularmente em pacientes com procedimento neurocirúrgico recente), para evitar recidiva. Exames repetidos do LCR são necessários durante o tratamento e ao término dele, para determinar se foi obtida

cura bacteriológica. Ao tratar meningite causada por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, deve ser utilizada a linezolida, um antibiótico bacteriostático, durante aproximadamente quatro semanas.

Outros Aspectos do Tratamento

Tratamento Adjuvante com Corticosteroides

Em crianças, o uso rotineiro de dexametasona administrada por via intravenosa (0,15 mg/kg a cada seis horas durante quatro dias ou 0,4 mg/kg a cada 12 horas durante dois dias), simultaneamente ou de 10 a 20 minutos antes de iniciar a terapia antimicrobiana (cefalosporina de terceira geração), não tem efeito sobre a mortalidade, mas reduz a incidência de sequelas neurológicas (principalmente perda auditiva neurossensorial bilateral). Entretanto, os benefícios são vistos predominantemente na meningite por *H. influenzae* tipo b, cuja incidência foi agudamente reduzida pelo uso de vacinas conjugadas à proteína. Em um estudo randomizado duplo-cego em adultos com meningite bacteriana adquirida na comunidade, a terapia adjuvante com dexametasona (10 mg a cada seis horas por via intravenosa por quatro dias) reduziu significativamente a proporção de pacientes com desfecho neurológico desfavorável de 25% para 15%, ou com resultado fatal de 15% para 7%.[2] Eventos adversos não aumentaram naqueles que receberam dexametasona. Contrariamente ao que se poderia esperar, o risco de sangramento gastrointestinal não aumentou no grupo tratado com dexametasona. O efeito benéfico da dexametasona foi mais evidente no subgrupo de pacientes com meningite pneumocócica, nos quais a taxa de resultados desfavoráveis foi reduzida de 52% para 26% e as mortes de 34% para 14%. Nesse estudo clínico, a dexametasona adjuvante não foi benéfica nos pacientes com meningite meningocócica, mas o número de pacientes neste subgrupo foi pequeno. Em estudo com adolescentes e adultos com meningite bacteriana, no Vietnã, a dexametasona reduziu significativamente, em seis meses, a morte e a incapacidade em aproximadamente 54% dos pacientes comprovadamente doentes, mas não em pacientes apenas com suspeita de doença.[3] Entretanto, a terapia adjuvante com corticosteroides não foi efetiva no tratamento de meningite bacteriana num amplo estudo clínico de pacientes predominantemente HIV positivos na África Subsaariana.[4] Com base nesses dados, a dexametasona como tratamento adjuvante (0,15 mg/kg a cada seis horas por dois a quatro dias, sendo a dose inicial administrada de 10 a 20 minutos antes do início da antibioticoterapia, ou simultaneamente a ela) é recomendada em adultos com suspeita de meningite pneumocócica (ou comprovadamente doentes) e talvez, rotineiramente, em todos os casos de meningite bacteriana,[5] ao menos para os pacientes não infectados com HIV em países desenvolvidos.[6] A continuação da administração de dexametasona requer a demonstração de diplococos Gram-positivos na coloração de Gram do LCR ou culturas positivas do sangue ou LCR por *S. pneumoniae*. Quando é usada vancomicina no tratamento da meningite por *S. pneumoniae* altamente resistente a cefalosporinas, como é recomendado nos Estados Unidos, deve ser considerada a adição de rifampicina, porque a dexametasona pode reduzir a concentração de vancomicina no

LCR (Tabela 420-4).

Pressão Elevada do Líquido Cefalorraquidiano por Edema Cerebral

Ocasionalmente, pacientes com meningite bacteriana aguda experimentam acentuado edema cerebral (pressão do LCR >450 mm H_2O), o que pode levar à herniação do lobo temporal ou da tonsila cerebelar após punção lombar. Para diminuir a possibilidade dessa complicação nesses casos, deve ser retirado para análise apenas um pequeno volume de LCR (a quantidade contida no sistema que acopla o manômetro à agulha), e deve ser injetada uma solução intravenosa de manitol 20% (de 0,25 a 0,5 g/kg) por um período de 20 a 30 minutos enquanto se monitora (se possível) o declínio da pressão do LCR para um nível inferior, antes de ser removida a agulha espinhal. O controle contínuo do aumento da pressão intracraniana, se necessário posteriormente, pode ser efetuado com manitol adicional; dexametasona (10 mg intravenosamente, seguidos por 0,15 mg/kg a cada seis horas) deve ser usada nos pacientes com edema cerebral, independentemente do possível agente etiológico envolvido.

Em pacientes torporosos ou naqueles com insuficiência respiratória e pressão intracraniana acentuadamente aumentada, é razoável o uso de um respirador para reduzir a pressão de dióxido de carbono arterial para níveis entre 25 e 32 mm Hg, permanecendo a cabeça do paciente elevada de 30° a 45°. Intubação deve ser realizada com mínima estimulação, a fim de se evitar elevação adicional considerável na pressão; para isso, é recomendado o uso de medicamentos, como succinilcolina e opioides, com ou sem lidocaína intravenosa associada. Subsequentemente, aumentos transitórios na pressão intracraniana associados a reflexos hiperativos das vias aéreas podem ser mitigados pela instilação intratraqueal de lidocaína antes de aspiração vigorosa. Sendo mantidas elevações acentuadas e flutuantes da pressão intracraniana, pode ser necessário o uso de um aparelho de monitoramento intracraniano contínuo.

Hipotensão

Hipovolemia ou hipotensão arterial inicial, se presente, deve ser tratada com líquidos para evitar diminuição significativa do fluxo sanguíneo cerebral. Ao longo das 24 a 48 horas seguintes, a secreção inapropriada de hormônio antidiurético pode contribuir para aumentar ainda mais o edema cerebral; nesses casos, a quantidade de líquido deve ser restringida, se possível, a quantidades entre 1.200 e 1.500 mL por dia em adultos, embora um estudo em crianças sugira que a restrição hídrica de rotina não traga melhora e que a diminuição na água do compartimento extracelular possa aumentar a probabilidade de hipovolemia, com resultado final adverso.

Tratamento de Suporte

Os pacientes com meningite bacteriana aguda devem receber atenção constante de enfermagem em unidade de terapia intensiva a fim de assegurar pronto reconhecimento de convulsões e evitar aspiração. Se ocorrerem convulsões em adultos, elas devem ser tratadas rapidamente com diazepam (administrado lentamente por via intravenosa em dose de 5 a 10 mg) ou lorazepam (de 4 a 8 mg). Terapia anticonvulsiva de manutenção pode ser mantida daí em diante com fenitoína intravenosa

(Capítulo 410) até que a medicação possa ser administrada por via oral. Sedação deve ser evitada por causa do perigo de depressão respiratória e aspiração.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico de um foco piogênico concomitante tal como mastoidite deve ser feito quando a recuperação da meningite estiver tão avançada quanto possível, mas sob administração continuada de antibiótico. Raramente, a infecção da mastoide (p. ex., abscesso de Bezold) pode ser tão grave que seja necessária drenagem precoce logo após o início da antibioticoterapia (cerca de 48 horas).

Prognóstico

O pronto tratamento da meningite bacteriana geralmente resulta em recuperação rápida da função neurológica. Obnubilação persistente ou de início tardio e coma sem achados focais sugerem edema cerebral, coleção subdural, hidrocefalia, ventriculite loculada, tromboflebite cortical ou trombose do seio sagital. As últimas três condições são frequentemente associadas à febre e a pleocitose persistente.

A taxa de mortalidade da meningite bacteriana adquirida na comunidade em adultos varia com o agente etiológico e com as circunstâncias clínicas. Com a terapia antimicrobiana atual, a taxa de mortalidade da meningite por *H. influenzae* é menor que 5% e a da meningite meningocócica é aproximadamente de 10%. A mortalidade mais alta é observada na meningite pneumocócica e aquela por *L. monocytogenes*, cujas taxas são aproximadamente 20% e de 20% a 30%, respectivamente.

A taxa de mortalidade da meningite por bacilos Gram-negativos, frequentemente de origem hospitalar, já foi de 20% a 30% em adultos, mas parece estar decaindo. A taxa de mortalidade da meningite recorrente adquirida na comunidade, em adultos (aproximadamente 5%), é mais baixa que a taxa de 20% dos episódios não recorrentes. Os fatores prognósticos incluem idade avançada, presença de outros focos de infecção, doenças subjacentes (leucemia, alcoolismo), obnubilação, convulsões nas primeiras 24 horas e demora para instituir terapia apropriada.

Dano neurológico residual é observado em 10% a 20% dos pacientes que se recuperam de meningite bacteriana. Aproximadamente 25% dos adultos considerados clinicamente bem recuperados (com capacidade de viver de modo independente e de reassumir as atividades da vida diária, inclusive o trabalho) de meningite pneumocócica apresentam anormalidades neuropsicológicas, principalmente perda de rapidez de raciocínio, quando são examinados de seis a 24 meses depois da alta hospitalar. Retardo do desenvolvimento e defeitos da fala são, cada um, observados em aproximadamente 5% das crianças. Em lactentes que sobrevivem à meningite neonatal, sequelas importantes são muito mais frequentes (15% a 50%).

Prevenção

Vacinação

Há, atualmente, vacinas eficazes para muitos subtipos de *H. influenzae* tipo b (Capítulo 308) e muitas das infecções meningocócicas (Capítulo 306) que causam meningite. A adesão à vacinação recomendada (Capítulo 17) reduz substancialmente a meningite por cada um desses micro-organismos.

Quimioprofilaxia

A pronta profilaxia dos contatos próximos (indivíduos que frequentemente dormiram e comeram na mesma casa com o paciente, namorada ou namorado) é justificada porque até um terço dos casos secundários de doença meningocócica se desenvolve de dois a cinco dias após o contato com o caso inicial. Somente o pessoal hospitalar que esteve em contato estreito com um paciente (ressuscitação boca a boca, exame inicial antes da instituição de precauções respiratórias) está em risco especial. Frequentemente, é usada rifampicina por via oral para profilaxia em adultos (a não ser em mulheres grávidas), na dose de 600 mg, duas vezes ao dia durante dois dias; para crianças, 10 mg/kg, duas vezes ao dia durante dois dias. Como alternativa, para adultos, pode ser usada ciprofloxacina (500 mg), ofloxacina (400 mg) ou azitromicina (500 mg), cada qual administrada por via oral, em dose única. Outra opção é ceftriaxona por via intramuscular em dose única em adultos (250 mg) ou crianças (125 mg).

O uso generalizado de vacina conjugada com proteína de polissacarídeo de *H. influenzae* tipo b nos países desenvolvidos eliminou em grande parte a necessidade de quimioprofilaxia dos contatos próximos em crianças nos casos de meningite ou infecção invasiva por *H. influenzae*. Entretanto, a profilaxia estaria indicada para contatos domiciliares não imunizados, próximos de um caso índice (p. ex., imigrantes recentes) com menos de seis anos. Se dois ou mais casos de doença invasiva por *H. influenzae* tipo b ocorrerem em crianças numa creche, é justificada a profilaxia nas outras crianças não imunizadas. Rifampicina (20 mg/kg por via oral) uma vez ao dia durante quatro dias é recomendada para essas crianças.

Meningite viral

Definição

O termo inespecífico *meningite asséptica* descreve um processo inflamatório que compromete as meninges, em geral acompanhado de pleocitose mononuclear, sem evidência de infecção bacteriana piogênica na cultura ou coloração pelo Gram. A definição abrange vários processos que produzem quadros clínicos semelhantes e respostas inflamatórias: *meningite viral*, *meningite bacteriana e fúngica atípica e não piogênica*, *meningite quimicamente induzida*, *meningite induzida por fármacos*, *meningite neoplásica*, *inflamação meníngea causada por infecções piogênicas adjacentes* e *meningite associada a doenças de hipersensibilidade autoimune*. A meningite asséptica, que é geralmente um processo agudo ou subagudo, pode ser ainda dividida em subtipos conforme a duração da doença (*crônica versus crônico-intermitente*) e conforme as respostas celulares características no LCR (p. ex., *meningite eosinofílica*).

Muitos dos vírus que causam meningite também podem causar infecção do parênquima cerebral (encefalite; Capítulo 422) ou da medula espinal. Às vezes, comprometimento parenquimatoso e comprometimento meníngeo ocorrem simultaneamente no mesmo paciente e são chamados meningoencefalite e meningomielite, respectivamente.

Epidemiologia

A maioria dos casos de meningite asséptica adquirida na comunidade é causada por vírus, principalmente enterovírus, os quais são responsáveis por mais de 60% das meningites virais e por 90% daquelas em que é identificado um agente etiológico (Tabela 420-8). Os enterovírus são membros da família dos Picornaviridae (RNA), que consiste em mais de 60 sorotipos: 28 ecovírus, 23 coxsackievírus A e seis coxsackievírus B, quatro enterovírus numerados (de 68 para 71) e três poliovírus. Os sorotipos mais frequentes implicados em meningite viral, a cada ano, têm sido os echovírus 4, 6, 9, 11, 16 e 30 (mais recentemente 13 e 33) e os sorotipos Coxsackie B de 2 a 5. Atualmente, as infecções por poliovírus (Capítulo 423) estão limitadas a regiões da Ásia e da África, embora ocorram casos raros de forma secundária a vacinas com cepas de vírus atenuados.

Tabela 420-8

Agentes da meningite viral

COMUNS
Vírus não Artrópodes
Picornavírus (RNA) Enterovírus Ecovírus Coxsackie A Coxsackie B Enterovírus 70, 71 Poliovírus Vírus do herpes simples tipo 2 (HSV-2) (DNA)
Vírus Transmitidos por Artrópodes (Arbovírus)
Togavírus (alfavírus, RNA) Encefalite equina oriental (EEE) Encefalite equina ocidental (WEE) Encefalite equina venezuelana (VEE) Flavivírus (RNA) Encefalite de St. Louis (SLE) Vírus do Nilo Ocidental (WNV) Buniavírus (RNA) Encefalite da Califórnia
INCOMUNS
Arenavírus (RNA) Coriomeningite linfocítica (LCM) Paramixovírus (RNA) Caxumba Retrovírus (RNA) Vírus da imunodeficiência humana (HIV-1)
RAROS
Herpesvírus (DNA) Vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) Vírus de Epstein-Barr (EBV) Citomegalovírus (CMV) Vírus varicela zóster (VZV) Herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6) Adenovírus (DNA) Coltivírus (RNA) Febre do carrapato do Colorado Buniavírus (RNA) Vírus Toscana (do gênero Phlebovirus)

Muitos vírus responsáveis pelo quadro clínico de meningite asséptica, como vírus transmitidos por artrópodes, HSV-1, enterovírus 71, coriomeningite linfocitária, caxumba, HIV-1, citomegalovírus e vírus de Epstein-Barr também podem causar meningoencefalite ou encefalite (Capítulo 422). Além disso, alguns vírus também comprometem a medula espinal, inclusive células do corno anterior (poliovírus, vírus do Nilo Ocidental) ou os

gânglios da raiz dorsal (HSV-2).

Enterovírus

Estima-se que de 10 a 15 milhões de infecções clínicas por enterovírus (Capítulo 387) ocorram anualmente nos Estados Unidos, incluindo casos de meningite viral, estimados entre 50.000 e 75.000 casos. Nos climas temperados, a meningite por enterovírus tem seu pico máximo de frequência durante o verão e o outono, especialmente em crianças. Os sorotipos tendem a se comportar de modo cíclico com periodicidade variável e os surtos estão relacionados à falta de exposição prévia a um sorotipo particular. Anticorpos protetores sorotipo específicos se desenvolvem em seguida à infecção, de modo que episódios subsequentes de meningite enteroviral são infrequentes e são causados por vírus de um sorotipo diferente.

Os seres humanos são o único reservatório conhecido de enterovírus. A infecção enteroviral é disseminada predominantemente pela via fecal-oral e ocasionalmente pela via respiratória.

Vírus do Herpes Simples

O HSV (Capítulo 382) é responsável por 1% a 3% de todos os episódios de meningite asséptica e ocorre mais frequentemente em adultos ou adolescentes sexualmente ativos. Em indivíduos com infecção por herpes genital primário (HSV-2), até 36% das mulheres e 13% dos homens têm sintomas de meningite asséptica. Recorrências de herpes genital são comuns e podem ser acompanhadas por meningite asséptica. Mais de 80% dos casos de meningite asséptica recorrente benigna são causados por HSV-2. Em contrapartida, infecção do SNC por HSV-1 quase sempre se apresenta como encefalite em vez de meningite asséptica. Os herpesvírus também podem ser reativados em pacientes que fazem uso de drogas imunomoduladoras, que são frequentemente utilizadas para tratar doenças autoimunes.

Arbovírus

Embora a forma mais frequente de infecção do SNC causada por arbovírus (Caps. 406 e 407) seja a encefalite, também pode ocorrer meningite asséptica. Esses vírus, transmitidos por vetor, são introduzidos subcutaneamente por um mosquito (p. ex., vírus do Nilo Ocidental), carrapato (p. ex., febre do carrapato do Colorado) ou mosquito-pólvora (p. ex., vírus Toscana). As aves, que são vetores de arbovírus transmitidos por mosquitos, podem não ser manifestamente doentes, embora o vírus do Nilo Ocidental possa causar mortandade proeminente de espécies de corvídeos, especialmente corvos e gaios azuis, que podem fornecer indícios de um surto que possa afetar seres humanos.

A disseminação geográfica das infecções por alfavírus (encefalite equina oriental, encefalite equina ocidental, encefalite equina venezuelana) nos Estados Unidos é determinada pelo alcance dos seus vetores (mosquitos) individuais. A encefalite equina oriental ocorre esporadicamente ou em surtos focais no verão nas costas oriental e do Golfo, mais frequentemente em crianças e pessoas idosas. A encefalite equina ocidental

ocorre predominantemente nos estados ocidentais, e a encefalite equina venezuelana é encontrada na Flórida. As infecções da encefalite de St. Louis foram originalmente reconhecidas no meio-oeste americano, mas surtos e casos esporádicos ocorreram mais recentemente na maioria das regiões dos Estados Unidos; ele é o arbovírus que causa meningite asséptica mais frequente nos Estados Unidos. Infecções pelo vírus do Nilo Ocidental apareceram pela primeira vez nos Estados Unidos em 1999 e agora são responsáveis por aproximadamente 3.000 casos de meningite e outros 3.000 casos de encefalite anualmente.

Caxumba

O vírus da caxumba (Capítulo 377) foi a principal causa identificável de meningite viral antes da imunização generalizada nos anos 1960. Episódios ocorriam mais frequentemente no inverno e primavera. Ela é atualmente uma forma infrequente de meningite viral nos Estados Unidos.

Coriomeningite Linfocítica

O vírus da coriomeningite linfocitária é transmitido aos seres humanos por roedores através de contato direto, através da ingestão de alimento contaminado por aerossol ou por mordida de animal. Os casos tendem a ocorrer no começo do inverno, quando os camundongos buscam abrigo nas casas. Surtos ocorreram após exposição a hamsters de estimação ou em laboratório. Atualmente, a coriomeningite linfocitária é causa cada vez menos frequente de meningite asséptica.

Fisiopatologia

As duas vias básicas para vírus ganharem acesso ao SNC são hematogênica (infecção enteroviral) ou neuronal (infecção por HSV). Os enterovírus passam através do estômago, onde resistem ao pH ácido, e prosseguem para o trato gastrointestinal inferior. Alguns vírus também têm replicação na nasofaringe e se disseminam nos gânglios linfáticos regionais. Depois de presumivelmente se ligar a receptores específicos nos enterócitos, o vírus rompe o revestimento epitelial e tem replicação primária em uma célula suscetível. Daí, o vírus progride para as placas de Peyer, onde ocorre mais replicação. Uma pequena viremia de enterovírus então atinge o SNC, coração, fígado e sistema reticuloendotelial. Após extensa replicação nesses últimos locais, segue-se uma grande viremia, muitas vezes acompanhando a instalação da doença clínica. Presume-se que o mecanismo pelo qual o enterovírus entra no SNC envolva atravessar as junções íntimas endoteliais da barreira hematoencefálica e em seguida entrar no LCR, provavelmente através do plexo coroide.

Por outro lado, as infecções por HSV podem atingir o SNC por via neuronal: na encefalite por HSV-1, a partir de locais orais via nervo trigêmeo e olfatório; na meningite asséptica por HSV-2 (e rara no caso de HSV-1), por disseminação a partir de uma lesão genital primária e ascensão ao longo das raízes nervosas sacras para as meninges. Depois da regressão da infecção primária, o HSV-1 pode permanecer em forma latente nos

gânglios das raízes do trigêmeo ou do olfatório apenas para se reativar posteriormente, entrar no lobo temporal e produzir encefalite. De modo semelhante, o HSV-2 pode permanecer latente nos gânglios das raízes sacras até que a reativação subsequente provoque episódios mais tardios de meningite asséptica.

Manifestações clínicas

Meningite Enteroviral

As características clínicas da meningite por enterovírus (Capítulo 387) em crianças maiores e em adultos começam muitas vezes abruptamente com cefaleia (de 85% a 100%), febre (de 80% a 100%) e rigidez de nuca (de 50% a 80%). Em alguns pacientes, a evolução é bifásica, com a fase prodrômica inicial caracterizando-se por febre de baixo grau e sintomas inespecíficos (mal-estar, dor de garganta, diarreia), seguida de uma segunda fase em que as meninges são acometidas, com desenvolvimento de febre mais alta, náuseas, vômitos, mialgia, fotofobia e rigidez da nuca. Podem coexistir outras síndromes enterovirais, particularmente pleurodinia ou pericardite resultante de coxsackievírus. Erupção cutânea pode ser uma manifestação de infecções causadas por ecovírus, particularmente ecovírus tipo 9, coxsackievírus A9 e A16, e enterovírus 71; os três últimos causam a doença de mão-pé-boca, que pode ocorrer isoladamente ou acompanhar meningite asséptica. Epidemias de ecovírus 9 frequentemente produzem síndromes de exantema, enantema (pequenas lesões brancas acinzentadas semelhantes a manchas de Koplik na mucosa bucal) e meningite asséptica, isoladamente ou em combinação; erupção macular e petequial na presença de síndrome meningítica não deve ser confundida com a meningite meningocócica.

Anormalidades neurológicas que afetam o cérebro são observadas raramente, porque esses casos seriam definidos como encefalite ou meningoencefalite em vez de meningite enteroviral. Em indivíduos agamaglobulinêmicos nos quais se desenvolve infecção enteroviral do SNC, a meningite pode evoluir para meningoencefalite crônica com múltiplas características neurológicas, incluindo cefaleia, convulsões, ataxia, fraqueza, perda auditiva, obnubilação e coma.

A evolução clínica da meningite enteroviral é benigna, mesmo na minoria dos pacientes nos quais o início é agudo ou mesmo fulminante. Os sintomas costumam regredir em uma semana em crianças, mas podem continuar durante várias semanas nos adultos.

Meningite por Vírus do Herpes Simples Tipo 2

A meningite asséptica é uma complicação frequente da infecção genital primária por HSV-2 (Capítulo 382); até 36% das mulheres e 13% dos homens têm cefaleia (desenvolvendo-se ao longo de dois a três dias), rigidez da nuca e fotofobia. Características clínicas de meningite ocorrem de três a 12 dias após o aparecimento das lesões genitais e normalmente duram de quatro a sete dias. Complicações neurológicas

ocorrem em até 37% dos pacientes, e incluem disestesia ou parestesia no períneo ou região sacra, retenção urinária e constipação; eventualmente, ocorre evidência de mielite transversa com fraqueza motora nos membros inferiores, hiporreflexia e paraparesia. Episódios recorrentes de meningite por HSV-2 podem ocorrer a intervalos de meses ou anos em 20% dos pacientes. Na meningite recorrente por HSV-2, pode ocorrer febre, mas não é tão proeminente quanto na meningite bacteriana ou enteroviral aguda. Lesões vesiculares recorrentes, parestesias ou disestesias em áreas de herpes genital prévio podem ou não preceder recorrências individuais de meningite. Nos casos em que há recorrência, os achados no LCR e as manifestações clínicas retornam ao normal. Em pacientes que tiveram complicações neurológicas com um primeiro episódio de meningite HSV-2, os achados costumam regredir em até seis meses.

Meningite por Caxumba

Doença sintomática do SNC, principalmente meningite ou meningoencefalite, ocorre em 1% a 10% dos pacientes com parotidite por caxumba (Capítulo 377). Mas ocorre pleocitose em mais de 50% dos pacientes com caxumba, a maioria dos quais não apresenta sintomas do SNC. Quando ocorre meningite em pacientes com caxumba, ela normalmente aparece em quatro a 10 dias após a parotidite, mas pode precedê-la em até uma semana. As características típicas da meningite viral (cefaleia, febre, vômitos) estão, cada uma delas, presentes em 50% a 100% dos pacientes. É frequente rigidez da nuca (de 40% a 90%) e pode haver dor abdominal (talvez como complicação de pancreatite ou ooforite) ou orquite (em ≤20% dos homens com caxumba). Outras complicações da caxumba podem afetar o sistema nervoso (lesão do VIII nervo, paralisia transitória do nervo facial e, raramente, paralisia do V nervo), porém, geralmente independem da meningite ou da meningoencefalite da caxumba. O período de incubação da caxumba é de 18 a 21 dias. Quando ocorre meningite da caxumba na ausência de parotidite clínica, é difícil distingui-la de outras formas de meningite viral.

Quando a meningite complica a caxumba, a febre, que tinha sido de baixo grau, eleva-se a 39,5° C ou mais e persiste nesse nível por três ou quatro dias. A maioria dos casos não é complicada, sendo a duração da doença de aproximadamente 10 dias, com recuperação completa. Entretanto, meningite sintomática de caxumba pode persistir durante mais de 14 dias em alguns pacientes.

Meningite pelo Vírus da Coriomeningite Linfocitária

Infecções pelo vírus da coriomeningite linfocítica são infrequentes, com a enfermidade clínica ocorrendo após um período de incubação de uma a três semanas. A doença começa com uma síndrome semelhante à gripe, com febre, calafrios, mal-estar, mialgia, anorexia e fotofobia. Dor de garganta e artralgia ou artrite dos dedos são notadas por alguns pacientes. Orquite ou parotidite ocorrem raramente. Essa doença semelhante à gripe dura de uma a três semanas em seres humanos, porém, 15% dos pacientes têm uma enfermidade bifásica que consiste em melhora transitória e depois recrudescência, de um a dois dias mais tarde, com febre, fotofobia e cefaleia mais proeminente. Sinais

meníngeos são observados durante a segunda fase. A duração da meningite causada pelo vírus da coriomeningite linfocítica, como a da meningite da caxumba, tende a ser mais longa que os sete a 10 dias de meningite enteroviral.

Meningite pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

A infecção inicial por HIV-1 (Capítulo 392) é sintomática em 40% a 90% dos pacientes, mas frequentemente é desconsiderada. O intervalo entre a exposição e o início dos sintomas é de dois a quatro semanas. Essa enfermidade aguda assemelha-se à mononucleose, com febre, mal-estar, linfadenopatia, artralgia, mialgia, anorexia, náusea, cefaleia e erupção morbiliforme. Alguns pacientes com esta síndrome inicial têm manifestações de meningite asséptica (cefaleia, fotofobia, náusea, vômitos e rigidez de nuca). Ocasionalmente, desenvolvem-se encefalopatia ou paralisias de nervos cranianos (VII, VIII e V). Os sintomas da síndrome meningítica asséptica por HIV-1 inicial duram várias semanas e então regridem. Ocasionalmente, manifestações semelhantes àquelas da infecção inicial podem aparecer mais tarde na evolução da infecção não tratada.

Diagnóstico

Exame do Líquido Cefalorraquidiano

Os resultados do LCR em todos os tipos de meningite viral são semelhantes e consistem em: pleocitose predominantemente linfocítica, normalmente de 50 a 1000/mm^3, mas, ocasionalmente, até vários milhares por milímetro cúbico; concentração normal de glicose; e nível de proteínas ligeiramente elevado, em geral, menos de 150 mg/dL. Durante as primeiras 24 a 48 horas de meningite enteroviral, é observada predominância de neutrófilos (de 55% a ≤90%) em aproximadamente 50% dos pacientes; subsequentemente, as principais células no LCR passam a ser os linfócitos. Ocasionalmente, não ocorre pleocitose em pacientes com diagnóstico de meningite enteroviral inicial feito por cultura ou PCR. Raramente, ocorre hipoglicorraquia em pacientes com meningite resultante de caxumba ou coriomeningite linfocítica ou em lactentes com enterovírus.

Reação em Cadeia por Polimerase *versus* Detecção por Cultura ou Pesquisa de Anticorpo

O desenvolvimento recente da PCR de transcrição reversa para enterovírus pode reduzir o tempo de detecção a tão pouco quanto cinco horas, encurtando, desse modo, o tempo das hospitalizações e minimizando o uso desnecessário de agentes antimicrobianos. Sua sensibilidade no LCR é de 85% a 100%, com especificidade de 90% a 100%, dependendo do laboratório. É um teste disponível em contextos de pesquisa, grandes hospitais e laboratórios comerciais. Em comparação, a cultura de enterovírus a partir do LCR tem sensibilidade de apenas 65 a 75% e leva quatro a oito dias.

HSV-2 pode ser cultivado a partir do LCR em aproximadamente 75% dos pacientes com

meningite asséptica durante episódio inicial de infecção por HSV-2 genital, mas ele raramente é isolado do LCR durante meningite associada a herpes genital recorrente. A PCR para DNA de HSV-2 normalmente é positiva no LCR de pacientes com episódios iniciais de meningite e é positiva em aproximadamente 80% dos pacientes com meningite linfocitária recorrente benigna causada pelo vírus da coriomeningite linfocítica.

O diagnóstico pode ser feito retrospectivamente pela demonstração de soroconversão em anticorpo para antígeno gG-2 na meningite por HSV-2. Um aumento de quatro vezes no título de caxumba ou vírus da coriomeningite linfocítica entre soros agudos e convalescentes tem também valor diagnóstico. Sorodiagnóstico não é exequível para meningite enteroviral esporádica em virtude da especificidade dos anticorpos aos sorotipos individuais.

Diagnóstico Diferencial

O processo mais importante a distinguir da meningite viral é a meningite bacteriana. Uma predominância de neutrófilos no LCR, hipoglicorraquia e bactérias no esfregaço corado pelo Gram ou cultura indicam meningite bacteriana. Uma predominância neutrofílica inicial no LCR combinada com uma erupção macular e petequial na meningite enteroviral pode simular meningococcemia com meningite. Bactérias e fungos ocasionais causam meningite com uma pleocitose predominantemente linfocítica semelhante à da maioria das meningites virais (Tabela 420-9). Considerações epidemiológicas e resultados clínicos ajudam a distinguir a meningite por leptospirose, a *Borrelia* (ou borreliose ou doença) de Lyme e a meningite sifilítica, ao passo que a hipoglicorraquia sugere meningite tuberculosa ou criptocócica.

Tabela 420-9

Causas infecciosas não virais da meningite asséptica

INCOMUNS	RARAS
Bacterianas	
Leptospira interrogans sorovares *Borrelia burgdorferi* *Treponema pallidum* *Mycobacterium tuberculosis* *Brucella* spp Infecções parameníngeas Endocardite bacteriana subaguda Meningite bacteriana (piogênica) parcialmente tratada	*Mycoplasma pneumoniae* *Ehrlichia chaffeensis* *Listeria monocytogenes* *Borrelia recurrentis* e *Borrelia hermsii* *Chlamydia psittaci* Enterotoxina estafilocócica ou TSST-1 *Rickettsia rickettsii* e *Rickettsia prowazekii*
Fúngicas	
Cryptococcus neoformans *Coccidioides immitis* *Histoplasma capsulatum*	*Blastomyces dermatitidis* *Sporothrix schenckii* *Candida* spp
Por protozoários	
	Trypanosoma brucei spp *Toxoplasma gondii* *Acanthamoeba* spp

TSST-1 = toxina 1 da síndrome do choque tóxico.

Prevenção e tratamento Rx

A introdução da vacina de caxumba viva atenuada nos Estados Unidos reduziu a caxumba de causa principal de meningite e meningoencefalite assépticas para a situação atual, em que ocorre raramente. Meningite e meningoencefalite enterovirais crônicas em pacientes agamaglobulinêmicos podem ser controladas pela administração de imunoglobulina.

Não há disponível nenhuma quimioterapia antiviral aprovada para tratamento de meningite enteroviral. Pleconaril, uma droga que evita fixação viral às células hospedeiras, pode produzir melhora clínica em pacientes agamaglobulinêmicos com meningoencefalite enteroviral crônica.

Aciclovir intravenoso (5 a 10 mg/kg a cada oito horas) é usado para tratar pacientes sintomáticos, hospitalizados, com meningite por HSV-2, particularmente quando a doença está associada a herpes genital primário, embora essa conduta não tenha mostrado, em estudos clínicos, alterar o curso da doença. Em pacientes com recorrências frequentes de meningite por HSV, convém tentar profilaxias com antivirais orais: valaciclovir (500 mg uma vez ao dia), fanciclovir (250 mg duas vezes ao dia) ou aciclovir (400 mg duas vezes ao dia).

Prognóstico

A evolução e o prognóstico em pacientes com meningite enteroviral são quase sempre benignos, embora aproximadamente 1% dos pacientes tenham anormalidades subsequentes, que provavelmente refletem a ocorrência de processo meningoencefalítico. A maioria das meningites virais é autolimitada, mas algumas causam enfermidade crônica ou recorrente. Meningite ou meningoencefalite persistente, às vezes fatal, pode ocorrer em indivíduos com deficiências hereditárias na função das células B (usualmente agamaglobulinemia ligada ao X ou imunodeficiência variável comum). O HIV-1 pode produzir uma inflamação meníngea prolongada. Infecção por HSV-2 é a causa mais frequente de episódios recorrentes de meningite asséptica viral.

Outras meningites

Causas Infecciosas não Virais de Meningite Asséptica

Outras categorias de meningite asséptica que não as meningites virais incluem processos infecciosos não virais (Tabela 420-9), processos não infecciosos (Tabela 420-10), meningites crônicas (Tabela 420-11), meningite recorrente (Tabela 420-12) e meningite eosinofílica (Tabela 420-13). As causas infecciosas não virais são infrequentes ou raras, em comparação com meningite viral ou supurativa aguda. Algumas das causas bacterianas (p. ex., *Leptospira serovars*, *B. burgdorferi*, *Brucella* spp, *T. pallidum*) causam pleocitose linfocítica; outras (meningite bacteriana parcialmente tratada, endocardite bacteriana subaguda com infartos cerebrais embólicos), apresentam-se com pleocitose mista neutrofílica-mononuclear. *M. tuberculosis*, embora causando uma resposta linfocítica com desenvolvimento de hipoglicorraquia, pode mostrar uma resposta predominantemente neutrofílica numa minoria de pacientes na fase inicial da doença. Embora os pacientes com infecção por *L. monocytogenes* geralmente tenham pleocitose neutrofílica, essa infecção pode sugerir meningite asséptica, em virtude do seu início às vezes indolente e, ocasionalmente, uma resposta inicial predominantemente linfocítica em crianças pequenas. As meningites fúngicas (p. ex., por *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*) são associadas a uma resposta predominantemente mononuclear, às vezes com uma pequena porcentagem de eosinófilos, particularmente na meningite fúngica por Coccidioides (Capítulo 341). Os pacientes com febre maculosa das Montanhas Rochosas (Capítulo 335), uma doença aguda com uma erupção macular e petequial, podem exibir quadro confusional. O LCR mostra, em aproximadamente 20% desses pacientes, pleocitose de 10 a 100 ou mais células/mm^3, com uma predominância neutrofílica ou linfocítica. O quadro clínico pode sugerir doença enteroviral ou meningocócica.

Tabela 420-10

Causas não infecciosas da meningite asséptica

Hipersensibilidade a medicamentos
Doença sistêmica Lúpus eritematoso sistêmico Febre familiar do Mediterrâneo Síndrome de Behçet Granulomatose de Wegener Síndrome de Cogan Sarcoidose Doença de Still Doença ou mal de Kawasaki Envenenamento por chumbo
Neoplasia Meningite carcinomatosa metastática Tumores do sistema nervoso central (gliomatose meníngea, disgerminomas, ependimomas) Tumores que vazam material inflamatório para o líquido cefalorraquidiano (células escamosas em tumores epidermoides da fossa posterior, colesteatomas) Processos inflamatórios envolvendo principalmente estruturas do sistema nervoso central Meningite química posterior à mielografia (material de contraste não iônico solúvel em água) Anestesia raquidiana (ou espinhal) e peridural (ou epidural) contínua, inflamação após neurocirurgia Vasculite cerebral granulomatosa Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Tabela 420-11

Causas infecciosas de meningite linfocítica crônica (persistente)

CONDIÇÕES CAUSADORAS	OUTROS RESULTADOS DO LCR
Bacterianas	
Mycobacterium tuberculosis	Em geral <500 glóbulos brancos/mm^3, baixo nível de glicose, nível elevado de proteína
Borrelia burgdorferi (doença de Lyme)	Concentração normal de glicose, níveis elevados de proteína
Treponema pallidum (meningite sifilítica secundária, sífilis meningovascular terciária)	Proteína elevada; teste do Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) positivo no LCR e no soro
Brucella spp (incomum)	Frequentemente, baixa concentração de glicose; níveis elevados de proteína
Tropheryma whippelii (raro)	Células positivas para o ácido periódico de Schiff na biópsia meníngea
Meningite bacteriana parcialmente tratada	Mistura de PMNs e linfócitos, bactéria na cultura e coloração de Gram
Infecções parameníngeas	Linfócitos ou resposta linfocitária-PMN mista, glicose normal
Fúngicas	
Cryptococcus neoformans	Baixa concentração de glicose, proteína elevada, levedura em brotamento com tinta nanquim ou montagem úmida fúngica, antígeno detectável
Coccidioides immitis	Frequentemente, baixa concentração de glicose, pode apresentar de 10% a 20% de eosinófilos, nível elevado de proteína, presença de anticorpo fixador de complemento
Histoplasma capsulatum	Baixa concentração de glicose; anticorpos fixadores de complemento no LCR; antígeno detectável no LCR, na urina e no soro
Blastomyces dermatitidis	Baixo nível de glicose
Candida spp	Baixa concentração de glicose, podem ter predominância de PMN ou linfocitária, a coloração dos fungos pode ser positiva
Aspergillus spp	Os linfócitos ou PMN predominam.
Sporothrix schenckii (esporotricose)	Baixa concentração de glicose; proteína, 200-800 mg/dL
Por protozoários	
Toxoplasma gondii	Normalmente, o quadro é o de uma encefalite; frequentemente, em pacientes com AIDS; a pleocitose é leve (<60 células/mm^3) e o nível de proteína é ligeiramente elevado
Trypanosoma gambiense ou *Trypanosoma rhodesiense*	A meningoencefalite é o estágio II da doença, proteína e imunoglobulina M elevadas, tripanossomas no esfregaço corado pelo Giemsa
Virais	
Caxumba	Raramente, baixo nível de glicose
Coriomeningite linfocítica	Raramente, baixo nível de glicose
Ecovírus (em pacientes com agamaglobulinemia congênita)	Ocasionalmente, baixa concentração de glicose
HIV-1	Contagem de células menor (de 10 a 20/mm^3) que na meningite aguda autolimitada na manifestação clínica da infecção por HIV ou pode se desenvolver durante o curso da AIDS

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; LCR = líquido cefalorraquidiano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PMN = leucócitos polimorfonucleares

Tabela 420-12

Causas de meningite crônica (recorrente)

Causas
Infecções pelo
Vírus do herpes simplex tipo 2
Vazamento de conteúdo de tumores do sistema nervoso central (meningite química)
Tumores epidermoides
Craniofaringiomas
Colesteatomas
Hipersensibilidade medicamentosa com o uso repetido de agente
Processos inflamatórios
Síndrome de Behçet
Lúpus eritematoso sistêmico
Meningite de Mollaret
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Tabela 420-13

Causas de meningite eosinófila*

CONDIÇÕES CAUSADORAS	FONTES
Doenças Parasitárias	
Angiostrongylus cantonensis	Ingestão de frutos do mar crus; Pacífico
Taenia solium (cisticercose)	Transmissão fecal-oral de ovos de *T. solium*
Gnathostoma spinigerum	Ingestão de peixe cru; Japão, sudeste asiático
Baylisascaris procyonis	Ingestão acidental de ovos de *B. procyonis* proveniente das fezes de guaxinim
Trichinella spiralis (triquinose)	Ingestão de carne de porco mal cozida
Schistosoma spp	Exposição da pele à água fresca, África, Oriente Médio
Echinococcus granulosus	Contato com cães infectados que transmitem os ovos nas fezes
Toxoplasma gondii	A ingestão de carne contendo cistos ou alimentos contaminados com oocistos de fezes de gato
Toxocara canis (larva visceral migratória)	Ingestão de ovos infectados provenientes das fezes de cães
Infecções Fúngicas	
Coccidioides immitis	Sudoeste dos Estados Unidos
Doença Neoplásica	
Linfoma, leucemia, carcinoma metastático Síndrome hipereosinofílica (distúrbio mieloproliferativo)	
Processos Inflamatórios	
Sarcoide Hipersensibilidade a medicamentos Presença de corpo estranho no sistema nervoso central	

*A porcentagem de eosinófilos varia de apenas 6% para a maioria das células.

Fatores epidemiológicos são importantes para levantar suspeita de meningite asséptica não viral. Leptospirose (Capítulo 331) pode ser sugerida por um histórico de exposição recente direta ou indireta a animais (p. ex., cães, roedores, gado de leite) e sua urina. Neurobrucelose (Capítulo 318) é sugerida pela ingestão recente de queijo não pasteurizado do litoral mediterrâneo, Oriente Médio ou México ou pelo trabalho como veterinário ou em abatedouros. Micoses endêmicas específicas podem ser uma hipótese diagnóstica plausível no sudoeste dos Estados Unidos (coccidioidomicose; Capítulo 341) e no vale do rio Mississippi (histoplasmose; Capítulo 340). O contexto de imunossupressão por drogas ou doença, tal como a síndrome de imunodeficiência adquirida, levantaria à possibilidade de *C. neoformans* (Capítulo 344) ou *L. monocytogenes* (Capítulo 301). Promiscuidade sexual e a erupção maculosa da sífilis secundária poderiam sugerir *T. pallidum* (Capítulo 327) como agente etiológico num paciente com meningite linfocítica.

Causas não Infecciosas de Meningite Asséptica

As causas não infecciosas são classificadas em quatro categorias principais (Tabela 420-10): hipersensibilidade a drogas; processos sistêmicos como lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças colágeno-vasculares; doença neoplásica, primária ou metastática, que infiltram as leptomeninges; e processos inflamatórios que comprometem principalmente o SNC. Embora uma predominância de células mononucleares seja encontrada no LCR na maioria das meningites assépticas não infecciosas, há várias exceções importantes. Meningite por hipersensibilidade a droga usualmente causa uma resposta neutrofílica, embora ocasionalmente predominem células mononucleares ou eosinófilos. No lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), a pleocitose pode ser predominantemente linfocítica ou neutrofílica (às vezes, vários milhares por milímetro cúbico) com um nível normal de glicose no LCR. Hipoglicorraquia é uma característica de poucas meningites assépticas não infecciosas e sugere doença maligna ou sarcoidose. Várias drogas, mais frequentemente as drogas anti-inflamatórias não esteroides, também podem estar implicadas em meningite asséptica.

Meningite Crônica (Persistente)

A meningite crônica é definida pela síndrome clínica de cefaleia, rigidez da nuca, estado mental alterado, náuseas e vômitos, com ou sem paralisias de nervos cranianos (p. ex., III, IV, VI, VII, VIII) e evidência de mielopatia ou radiculopatia, além de resposta inflamatória no LCR durante pelo menos quatro semanas. Obstrução do fluxo de LCR pode resultar em hidrocefalia e papiledema.

Causas Infecciosas

Entre as causas bacterianas mais frequentes da meningite crônica, aquela causada por *M. tuberculosis* (Capítulo 332) é a mais importante a ser identificada porque, se não tratada, é quase sempre fatal em quatro a oito semanas (Tabela 420-11). De modo semelhante, as infecções parameníngeas (Capítulo 421) precisam ser reconhecidas e tratadas prontamente porque, muitas vezes, é necessária cirurgia dos focos infecciosos para fornecer um diagnóstico bacteriológico específico e prevenir sequelas neurológicas. Deve ser feita suspeita de tuberculose em pacientes com histórico pregresso de doença tuberculosa, histórico de exposição recente, infecção por HIV ou outro estado de imunossupressão, febre e suores noturnos, paralisia do VI nervo craniano, AVC relacionado à arterite, ou lesões à radiografia de tórax. O teste cutâneo com derivado proteico purificado pode ser negativo em pacientes com doença recentemente adquirida ou em formas devastadoras. Esfregaço com bacilos ácido-álcool-resistentes e cultura do concentrado de LCR podem dar o diagnóstico. A PCR pode ser muito útil. Quando descobertas clínicas e no LCR sugerirem o diagnóstico, o tratamento (Capítulo 332) deverá ser iniciado precocemente, enquanto são aguardados os resultados de cultura.

Deve ser feita suspeita de infecções parameníngeas (Capítulo 421) quando se desenvolver meningite crônica com sinais neurológicos focais na vigência de otite média

crônica ou sinusite, infecção pleuropulmonar ou desvio cardiopulmonar da direita para a esquerda. Imagens de TC ou RM do crânio com contraste são importantes para diagnosticar abscesso cerebral, infecção sinusal e infecções epidurais ou subdurais.

A meningite pode acompanhar sinais de sífilis secundária na pele, membranas mucosas e linfonodos (Capítulo 327) ou pode ocorrer isoladamente. Nervos cranianos individuais (II ao VII) podem ser comprometidos; anormalidades visuais, perda auditiva e paralisia facial são as alterações mais frequentes. O teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente ou os estudos sorológicos de micro-hemaglutinação do *T. pallidum* são úteis para distinguir o processo de resultados falsos positivos biológicos do VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ou RPR (reagina plasmática rápida) no soro.

Deve ser feita suspeita de meningite por doença de Lyme (Capítulo 329) pelos dados epidemiológicos (localização geográfica, estação, exposição a carrapato) e pelos aspectos clínicos associados (eritema crônico migratório, paralisia de Bell, radiculopatia). O diagnóstico é feito por ensaio imunoenzimático (ELISA) com confirmação por Western Blot.

Causas não Infecciosas

As causas não infecciosas de meningite incluem doença maligna, meningite química e condições inflamatórias primárias (Tabela 420-14). Doença maligna pode ser diagnosticada por exame citológico do LCR, de preferência utilizando grandes volumes na amostra analisada. RM com contraste pode revelar espessamento das meninges e raízes nervosas, mas pode ser necessária biópsia meníngea para diagnóstico. Meningite química por injeção subaracnóidea prévia pode persistir, com xantocromia observada no LCR; inflamação meníngea pode ser identificada em imagens de TC ou RM com realce de contraste.

Tabela 420-14

Causas não infecciosas de meningite linfocítica crônica (persistente)

CONDIÇÕES CAUSADORAS	OUTROS ACHADOS NO LCR
Neoplasias	
Metastático: pulmão, mamas, estômago, pâncreas, linfoma, melanoma, leucemia Sistema nervoso central: gliomatose meníngea, sarcoma meníngeo, disgerminoma cerebral; tumores/cistos epidermoides	Baixo nível de glicose; proteína elevada, exame citológico; microscopia polarizante; marcadores de linfócitos monoclonais
Inflamação Química	
Endógena: tumor epidermoides, craniofaringioma	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Exógena: injeção recente dentro do espaço subaracnoide	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Processos Inflamatórios Primários	
Sarcoide do Sistema Nervoso Central	Frequentemente, baixa concentração de glicose, níveis elevados de proteína, níveis elevados de enzima conversora de angiotensina no LCR (e no soro)
Granulomatose de Wegener	Níveis elevados de proteína
Síndrome de Behçet	Níveis elevados de proteína
Angiíte granulomatosa isolada do sistema nervoso central	Níveis elevados de proteína
Lúpus eritematoso sistêmico	Níveis elevados de proteína
Meningite benigna crônica idiopática	Níveis elevados de proteína

LCR = Líquido cefalorraquiano.

Sarcoidose meníngea ou do SNC (Capítulo 95) pode ocorrer isolada ou com comprometimento de outro órgão, como granulomas pulmonares, linfadenopatia ou miopatia. Os achados neurológicos podem incluir diabetes insípido e paralisia de nervos cranianos. Granulomatose de Wegener (Capítulo 278) pode causar inflamação meníngea e paralisia de nervos cranianos, muitas vezes em associação à doença dos seios paranasais. O diagnóstico é sugerido por lesões na radiografia de tórax, hematúria microscópica, lesões na pele, neuropatia periférica e autoanticorpos séricos anticitoplasma dos neutrófilos. A meningite asséptica do lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) pode ser acompanhada por outras manifestações neurológicas (convulsões, encefalopatia, AVC e mielopatia transversa), manifestações sistêmicas (erupção, artrite) e anticorpos anti-DNA.

Meningite Crônica (Intermitente)

Na meningite intermitente crônica, todas as anormalidades clínicas e do LCR se resolvem completamente entre os episódios, sem terapia antimicrobiana (Tabela 420-11). De modo pouco frequente, um paciente pode ter vários episódios resultantes de diferentes agentes virais. As principais causas de meningite asséptica recorrente são infecções (quase sempre virais e causadas pelo HSV-2), meningite química endógena, hipersensibilidade a

droga, com o quadro de meningite seguindo-se a cada uso, e doenças inflamatórias e autoimunes.

Na meningite recorrente por HSV-2, predominam linfócitos, com os números de células aproximadamente 40% mais altos no episódio inicial que nas recorrências. Extravasamento de material de cisto epidermoide intracraniano pode produzir reação inflamatória com até 1.000 a 5.000 células/mm^3 (aproximadamente 80% de leucócitos polimorfonucleares) inicialmente, com subsequente predominância de células mononucleares. Ocasionalmente, microscopia polarizada pode demonstrar cristais de ceratina e colesterol no LCR de pacientes com meningite química endógena. Na síndrome de Behçet (Capítulo 278), o LCR pode ter, predominantemente, células mononucleares ou leucócitos polimorfonucleares. A meningite de Mollaret, uma síndrome de meningite recorrente benigna causada por HSV-2, inicialmente é associada a neutrófilos e monócitos no LCR sem hipoglicorraquia, mas subsequentemente passa para uma pleocitose predominantemente linfocítica. A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uma rara uveomeningoencefalite, consiste em meningite/meningoencefalite e uveíte anterior ou posterior recorrentes, seguidas por vitiligo, poliose, alopecia e disacusia; a resposta celular do LCR é mononuclear. Foi sugerida uma origem autoimune dirigida contra um antígeno dos melanócitos.

Meningite Crônica com Pleocitose Predominantemente Neutrofílica

Meningite neutrofílica persistente crônica (Tabela 420-15) é definida pela seguinte combinação: (1) características clínicas compatíveis com meningite; (2) exame inicial do LCR mostrando neutrófilos em percentuais superiores a 50%, hipoglicorraquia e concentração elevada de proteínas; (3) terapia antimicrobiana que seria apropriada para as causas usuais de meningite bacteriana; (4) esfregaços e culturas negativos para bactérias na amostra inicial do LCR; (5) repetição de exame do LCR sete dias ou mais após análise inicial mostrando 50% ou mais de neutrófilos, hipoglicorraquia e concentração elevada de proteínas.

Tabela 420-15

Causas de meningite crônica (persistente) com predominância de neutrófilos

RARA	OUTROS ACHADOS NO LCR
Bacteriana	
Nocardia asteroides	Baixo nível de glicose, proteínas acentuadamente elevadas, com cultura positiva
Actinomyces israelii	Baixa concentração de glicose, níveis elevados de proteína, cultura positiva anaeróbica
Arachnia propionica	Baixa concentração de glicose, níveis elevados de proteína, cultura positiva anaeróbica
Fúngica	
Candida spp	Baixa concentração de glicose, níveis elevados de proteína, cultura positiva
Aspergillus spp	Baixo nível de glicose, proteína elevada, imunoensaio enzimático ou ensaio imunoabsorvente enzimático para *Aspergillus* galactomannan
Zygomycetes	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Dematiaceous fungi	Baixa concentração de glicose, a proteína pode ser nitidamente elevada
Não infecciosas	
Lúpus eritematoso sistêmico	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Meningite química	Baixa concentração de glicose, a proteína pode ser nitidamente elevada

MUITO RARA	
Bacteriana	
Brucella spp	Baixa concentração de glicose, proteína elevada
Mycobacterium tuberculosis	Baixo nível de glicose, proteína elevada, reação em cadeia da polimerase positiva para o DNA de *M. tuberculosis*
Fúngica	
Pseudoallescheria boydii	Baixa concentração de glicose, a proteína pode ser nitidamente elevada
Coccidioides immitis	Baixa concentração de glicose, nível elevado de proteína, presença de anticorpo fixador de complemento
Blastomyces dermatitidis	Baixa concentração de glicose, nível de proteína elevado, possível detecção de antígeno no LCR e na urina
Histoplasma capsulatum	Baixa concentração de glicose, proteína ligeiramente elevada; anticorpos fixadores de complemento no LCR; antígeno detectável no LCR, na urina e no soro

LCR = Líquido cefalorraquidiano.

Entre as causas bacterianas (Tabela 420-15) estão organismos (*Actinomyces israelii* e *Arachnia propionica* [Capítulo 337]) que podem ser isolados por cultura somente sob condições anaeróbicas. Lesões pulmonares concomitantes podem sugerir *Nocardia* (Capítulo 338) ou *M. tuberculosis* (Capítulo 332) como a causa, embora a pleocitose polimorfonuclear inicial presente em alguns casos persista muito além de uma semana antes de mudar para uma predominância linfocítica. *Brucella* (Capítulo 318) e infecções micóticas invasivas endêmicas seriam sugeridas por considerações epidemiológicas.

Outras infecções fúngicas podem ser diagnosticadas, particularmente em pacientes imunocomprometidos, testando-se antígeno com o ELISA, ensaio imunoenzimático, (incluindo o teste de galactomanano de *Aspergillus* spp; Capítulo 347) ou pode ser necessária biópsia meníngea.

Ocasionalmente, meningite química exógena secundária a injeção intratecal de antimicrobianos, agentes quimioterápicos ou meios de contraste pode produzir pleocitose persistente e hipoglicorraquia resultantes de aracnoidite esclerosante bem depois que a medicação que desencadeou o processo já foi retirada. Lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) pode produzir uma variedade de meningites, incluindo a meningite asséptica linfocítica ou a neutrofílica aguda, bem como respostas linfocíticas ou neutrofílicas persistentes crônicas do LCR.

Meningite Eosinofílica

A presença de 5% ou mais eosinófilos no LCR é incomum e sugere doença parasitária, certas infecções fúngicas, como a meningite da coccidioidomicose ou da candidíase, doenças neoplásicas ou alguns processos inflamatórios (Tabela 420-13). Na maioria dos casos, os eosinófilos estão associados a linfócitos, que predominam; a porcentagem mais alta de eosinófilos é observada com a meningite causada pela larva migratória do ascarídeo do guaxinim *Baylisascaris procyonis* (Capítulo 365) e do verme do pulmão do rato *Angiostrongylus cantonensis* (Capítulo 365). Nas meningites fúngicas, particularmente as resultantes de *C. immitis* (Capítulo 341), a resposta do LCR é principalmente mononuclear com 6% a 20% de eosinófilos; a hipoglicorraquia pode ser uma característica da meningite por *C. immitis* e *Candida* (Capítulo 346) e de processos neoplásicos e de sarcoidose.

A maioria dos pacientes com meningite eosinofílica, exceto aqueles casos que resultam de triquinose (Capítulo 365) ou hipersensibilidade à droga, apresenta sintomas prolongados que sugerem meningite crônica. A maioria dos pacientes com meningite de origem parasitária ou neoplásica tem evidência também de comprometimento cerebral.

Grau A

1. Nathan, N., Borel, T., Djibo, A., et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in shortcourse treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*. 2005; 366:308–313.
2. van de Beek, D., Farrar, J. J., de Gans, J., et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2010; 9:254–263.
3. Nguyen, T. H., Tran, T. H., Thwaites, G., et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2007; 357:2431–2440.
4. Scarborough, M., Gordon, S. B., Whitty, C. J., et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2007; 357:2441–2450.

5. Vardakas, K. Z., Matthaiou, D. K., Falagas, M. E. Adjunctive dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol*. 2009; 16:662–673.
6. Assiri, A. M., Alasmari, F. A., Zimmerman, V. A., et al. Corticosteroid administration and outcome of adolescents and adults with acute bacterial meningitis: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:403–409.

Leituras sugeridas

Edmond, K., Clark, A., Korcczak, V. S., et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:317–328. *Análise.*

Kallio-Laine, K., Seppanen, M., Kautiainen, H., et al. Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15:1119–1122. *Descreve a epidemiologia, manifestações clínicas, gerenciamento e resultados do HSV-2 associado à meningite.*

Sinner, S. W. Approach to the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:291–298. *Análise abrangente.*

van de Beek, D., Drake, J. M., Tunkel, A. R. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:146–154. *Análise da fisiopatologia e tratamento.*

No Brasil

Em nosso meio, doença meningocócica e meningites fazem parte da lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória. A incidência da meningite por *Haemophilus influenzae* b, que era a segunda mais frequente entre as meningites bacterianas, atingindo crianças menores de um ano até cinco anos de idade, apresentou acentuado declínio após a introdução da vacina conjugada contra este agente no programa de imunização da infância, no Brasil, a partir de 1999. A vacinação apresentou impacto positivo mais acentuado na queda da morbimortalidade do que na letalidade da doença. Atualmente, a meningite pneumocócica é a segunda causa mais frequente de meningite bacteriana. O Sistema de Vigilância de Meningites (SVE/Meningites), implantado desde 1975, que era destinado inicialmente à meningite meningocócica, foi posteriormente ampliado, incorporando a vigilância de outras meningites de interesse de saúde pública. De 2001 a 2006 foram confirmados 167.832 casos de meningites no Brasil. As etiologias bacterianas mais importantes foram *N. meningitidis*, responsável por 21.409 (13%) casos, *S. pneumoniae*, com 8.009 (5%) casos e *M. tuberculosis*, com 2.546 (2%) casos. Outras bactérias respondem por 24% do total de casos. As etiologias virais foram responsáveis por 71.794 casos (43%). Os agentes etiológicos das meningites virais têm sido identificados esporadicamente, em geral quando da ocorrência de surtos da doença.

No Brasil, a presença de eosinófilos no LCR sugere particularmente o diagnóstico de neurocisticercose ou neuroesquistossomose mansônica. Nestes pacientes são encontrados percentuais variáveis de eosinófilos, juntamente com neutrófilos e células mononucleadas. O diagnóstico é facilitado pela presença de anticorpos específicos

destas doenças no LCR.

Percentuais elevados de eosinófilos, especialmente na vigência de quadro de meningoencefalite grave, tornam necessária a pesquisa de amebas de vida livre, detectáveis apenas na câmara de contagem global do LCR, uma vez que o processo de centrifugação destrói esses micro-organismos.

Bibliografia

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e Instituto Adolfo Lutz. (Laboratório de Vírus Entéricos).

Meningites virais. Rev. Saúde Pública 2006. 40 (4): 748-750. Meningites. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde 2005. Disponível em www.saude.gov.br/bvs.

Miranzi, S. S.C., Moraes, S., Freitas, I. C.M. Impacto do programa de vacinação contra meningites causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23(7):1689–1695.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, disponível em www.saude.gov.br.

421

Abscesso cerebral e infecções parameníngeas

Avindra Nath and Joseph Berger

O abscesso cerebral afeta o parênquima cerebral diretamente, enquanto as infecções parameníngeas produzem supuração em espaços virtuais do cérebro e da medula espinal (abscesso epidural e empiema subdural) ou produzem oclusão dos seios venosos e veias cerebrais contíguos (trombose de seios venosos cerebrais).

Abscesso cerebral

Epidemiologia

A frequência de várias causas de abscesso cerebral (Tabela 421-1) na população tem sido difícil de averiguar em virtude das amplas variações entre as séries de casos, em parte como resultado dos padrões de referência. Além disso, séries de crianças com abscesso cerebral contêm um apreciável contingente de casos relacionados à cardiopatia congênita cianótica ou infecção otogênica. Abscessos criptogênicos são responsáveis por maior porcentagem de casos nas séries mais recentes, talvez relacionados à presença de forame oval patente. Em média, 90% dos abscessos cerebrais ocorrem como consequência de um foco de supuração em outras partes do corpo, com os 10% restantes sendo devidos à inoculação da infecção a partir de feridas na cabeça ou de procedimentos neurocirúrgicos. Os homens predominam em praticamente todas as séries de abscesso cerebral. Pacientes terminais, nos quais o tratamento médico pode ser suspenso, podem demonstrar abscessos na autópsia, mas esses abscessos tipicamente têm pouca importância clínica.

Tabela 421-1

Condições que predispõem ao desenvolvimento do abscesso cerebral

Otogênica
    Otite média
    Mastoidite

Dentária

Cardíaca
    Cardiopatia cianótica
    Tetralogia de Fallot
    Forame oval patente
    Endocardite infecciosa

Pulmonar
    Fístula arteriovenosa pulmonar
    Infeccção pulmonar
      Abscesso pulmonar
      Bronquiectasia

Estenose esofágica
Tumores e infartos cerebrais
Traumatismos cranianos penetrantes e não penetrantes
Procedimento neurocirúrgico pós-operatório (trauma e não trauma relacionados)
Tratos sinusais dérmicos
Sepse
Imunossupressão
Mecanismo desconhecido

Fisiopatologia

Os abscessos cerebrais são coleções de material purulento (neutrófilos e tecido necrótico) causadas pela infecção por uma variedade de organismos bacterianos, fúngicos e parasitários. A infecção decorrente de outros locais geralmente prolifera no cérebro por via hematogênica. Quando contígua ao cérebro, a infecção entra nele por extensão direta ou caminhando ao longo de vasos com tromboflebite, sobretudo de veias piais e seios intracranianos. Dentro do cérebro, a infecção começa como uma cerebrite com infiltrados perivasculares e infiltração de neutrófilos para dentro do parênquima cerebral. Com o tempo, o abscesso em desenvolvimento é caracterizado por um exsudato purulento que inclui tecido cerebral necrótico, bem como neutrófilos viáveis e necróticos. Tecido de granulação se desenvolve na interface entre o tecido necrótico e o viável; eventualmente, o abscesso é murado e bloqueado por uma cápsula fibrosa. A formação da cápsula depende da virulência do organismo e do estado de imunidade do indivíduo. Os organismos mais virulentos são associados a lesões maiores, mais necrose, ependimite mais precoce e áreas mais frequentes de escape inflamatório para fora da cápsula de colágeno. Os pacientes imunocomprometidos, como os pacientes infectados pelo vírus

da imunodeficiência humana (HIV) com abscessos por espécies de *Toxoplasma*, são incapazes de armar uma resposta imune para formar uma cápsula e, por isso, respondem bem somente à terapia antibiótica.

Manifestações clínicas

O quadro clínico reflete uma tríade caracterizada pela natureza infecciosa da lesão, comprometimento cerebral focal e efeito de massa intracraniana progressivo (Tabela 421-2). Um ou dois elementos podem estar ausentes em um determinado caso, particularmente na fase precoce da evolução. Entre os sintomas infecciosos, a febre está presente no início ou precocemente em apenas cerca de 60% dos casos. Rigidez de nuca é uma queixa infrequente, e sinais meníngeos são constatados em cerca de 30% dos casos.

Tabela 421-2

Abscesso cerebral: características iniciais em 123 casos

Dor de cabeça	55%
Alterações da consciência	48%
Febre	58%
Rigidez da nuca	29%
Náusea, vômitos	32%
Crises convulsivas	19%
Distúrbios visuais	15%
Disartria	20%
Hemiparesia	48%
Sepse	17%

Os déficits neurológicos focais dependem do local da lesão, que por sua vez será determinado pela condição causal ou pela predisposição do paciente. Em alguns pacientes, convulsões precedem o diagnóstico. Os déficits iniciais em pacientes com lesões do lobo temporal, que são tipicamente causadas pela disseminação de um abscesso otogênico, são defeitos de campos visuais nos quadrantes superiores homônimos contralaterais e, no hemisfério dominante, afasia. Déficits motores ocorrem eventualmente em 40 a 50% dos abscessos supratentoriais. Abscessos cerebelares, que são muitas vezes causados por infecções otomastóideas, são caracterizados por ataxia ipsilateral dos membros; pode haver também posicionamento anormal da cabeça, para a frente e para longe do lado da lesão, e nistagmo com componente lento e grosseiro ao olhar para o lado do abscesso e rápido ao olhar para o outro lado. Pacientes com abscessos cerebrais múltiplos podem apresentar sinais multifocais ou encefalopatia. Pacientes com abscessos cerebrais por *Toxoplasma* (Capítulo 357) muitas vezes têm transtornos de movimento porque esses abscessos frequentemente se localizam nos núcleos da base. De fato, quase todos os pacientes com infecção pelo HIV que apresentam hemibalismo ou hemicoreia têm abscessos cerebrais por alguma das

espécies de *Toxoplasma*.

A cefaleia é um sintoma inicial importante em 80 a 90% dos pacientes com abscesso bacteriano, mas é menos frequente (aproximadamente 20%) em pacientes com abscessos fúngicos. Sintomas de pressão intracraniana aumentada, como náuseas, diminuição do nível de consciência e papiledema ocorrem menos frequentemente. O desenvolvimento de cefaleia em um paciente com infecção anaeróbica crônica, tal como supuração otomastóidea, do seio paranasal ou pulmonar sugere a possibilidade de abscesso cerebral. De modo semelhante, o desenvolvimento de cefaleia em uma criança com cardiopatia congênita cianótica muitas vezes é relacionado a um abscesso cerebral. A tetralogia de Fallot (Capítulo 69) é a anomalia cardíaca congênita mais frequente associada ao abscesso cerebral.

Diagnóstico

O exame do crânio, ouvidos, seios paranasais, cavidade oral, coração e pulmões pode fornecer indícios importantes quanto à etiologia, do mesmo modo que sinais claros de infecção em outros locais. Culturas de sangue e escarro podem identificar o organismo e sua sensibilidade aos antibióticos. Em pacientes com sinais de hipertensão intracraniana, está contraindicada a punção lombar.

A ressonância magnética (RM) pode detectar alterações iniciais, como edema cerebral, sendo preferível à tomografia computadorizada (TC). Na fase inicial de cerebrite, a RM ponderada em T2 pode mostrar intensidade de sinal anormalmente elevada correspondendo à baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1. A sequência de restrição de difusão líquida (FLAIR) permite melhor visualização do edema cerebral. Em imagens ponderadas em T1, a área de cerebrite que é vista inicialmente como uma área pouco definida de baixa intensidade de sinal evolui mais tarde para uma cavidade central com intensidade de sinal ligeiramente mais alta que o líquido cefalorraquidiano (LCR), circundada por edema que é ligeiramente hipointenso em comparação ao parênquima cerebral. Fases mais tardias da infecção mostram necrose central e formação de uma orla de intensidade de sinal levemente aumentada em imagens ponderadas em T1 (Fig. 421-1). Administração de gadolínio mostra uma lesão com contraste em forma de anel. Imagens ponderadas em difusão ajudam a diferenciar abscessos de tumores cerebrais; a cavidade de um abscesso mostra intensidade de sinal elevado, com valores do coeficiente de difusão aparente diminuídos, enquanto as cavidades de um tumor necrótico demonstram o contrário.

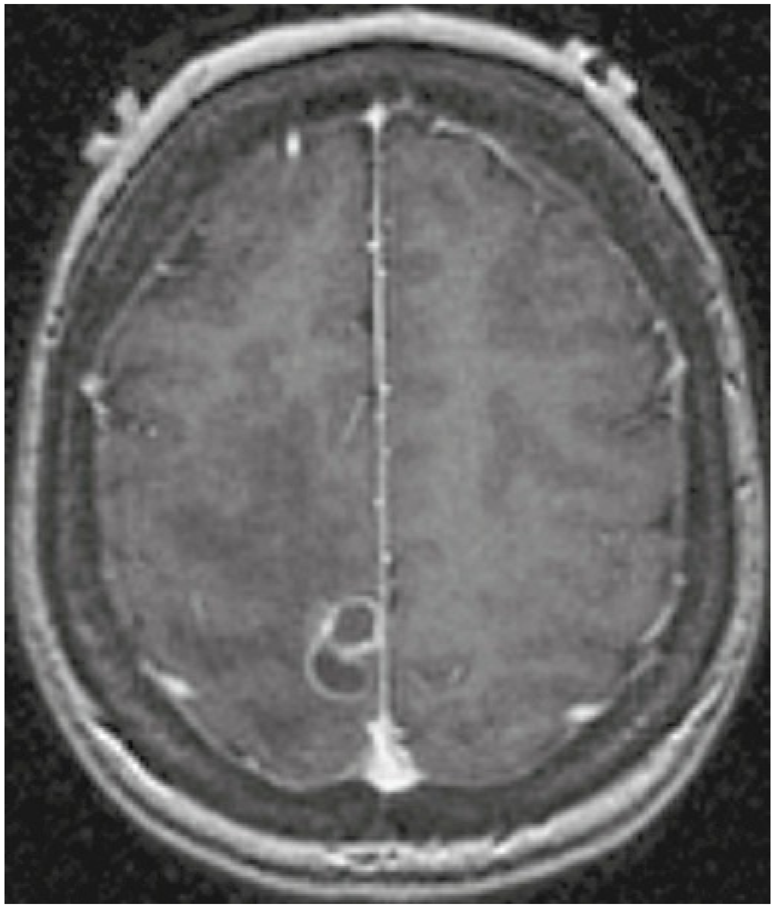

FIGURA 421-1 Abscesso cerebral.
A ressonância magnética com gadolínio mostra uma lesão do anel de reforço multiloculado devido à infecção causada por espécies de *Nocardia*.

Aspiração cirúrgica ou exérese da lesão pode ser necessária para estabelecer um diagnóstico microbiológico. Coloração pelo Gram e cultura do líquido do abscesso, com manipulação adequada, podem apresentar bons resultados, com ou sem terapia antibiótica prévia. Se for planejada cirurgia imediata, o uso de antibióticos pode ser adiado até que tenha sido obtido material para cultura. Testes múltiplos através de reação em cadeia por polimerase (PCR) estão sendo desenvolvidos para identificação rápida de organismos bacterianos e detecção de genes de resistência antibiótica.

Tratamento Rx

O abscesso cerebral exige intervenção urgente. Em virtude do risco de herniação cerebral com grandes lesões, pode ser necessário o tratamento do edema cerebral (dexametasona intravenosa, 16 a 24 mg/dia dividida em quatro doses) mesmo enquanto se inicia a intervenção cirúrgica. Corticosteroides frequentemente diminuem o edema em oito horas, mas podem retardar a formação de uma cápsula em torno do abscesso cerebral, suprimir a resposta imune à infecção e diminuir a penetração dos antibióticos; portanto, devem ser usados por períodos curtos, usualmente apenas até que seja possível a descompressão por drenagem com agulha ou remoção cirúrgica. Opção de tratamento não cirúrgico pode ser considerada em pacientes com (1) lesão de pequeno tamanho; (2) patógeno já identificado; (3) ausência de sintomas ou sinais de hipertensão intracraniana exigindo intervenção neurocirúrgica; (4) lesão profunda ou

inacessível; (5) abscessos múltiplos; (6) contraindicação cirúrgica (p. ex., por diátese hemorrágica); (7) curta duração dos sintomas, sugerindo que a lesão está no estádio de cerebrite; e (8) disponibilidade de monitoramento pela RM. Os pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e suspeita de toxoplasmose cerebral (Capítulo 357) devem inicialmente receber terapia antimicrobiana. Em pacientes com suspeita de abscesso do tronco cerebral, deve ser considerada a possibilidade de infecção por *Listeria* (Capítulo 301) (Fig. 421-2), mesmo na ausência de imunodeficiência clara. Nesse caso, devem ser utilizados antibióticos parenterais empíricos para cobertura de *Listeria* (Capítulo 301).

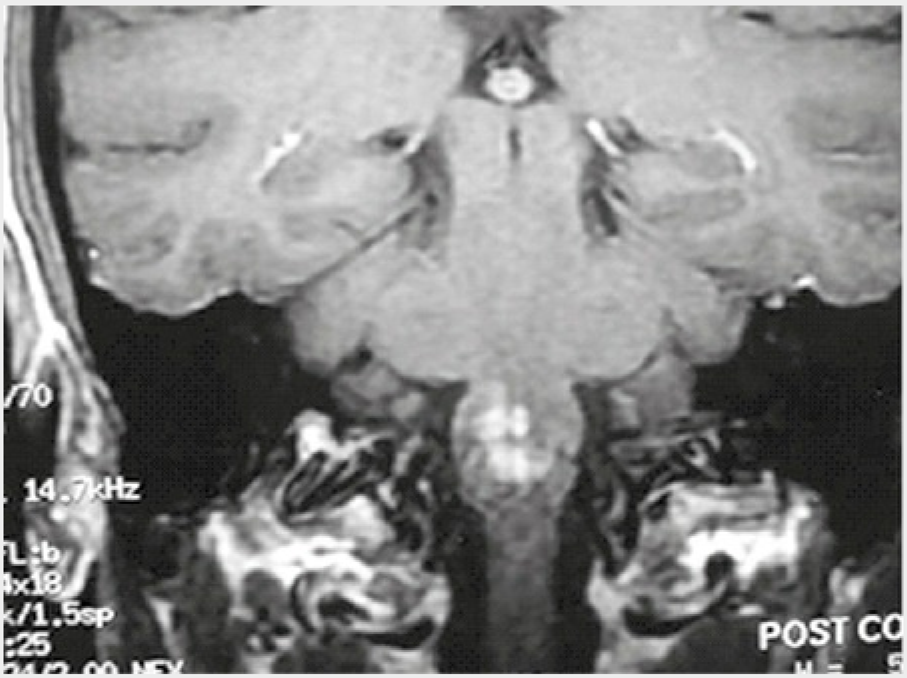

FIGURA 421-2 Abscesso do tronco cerebral.
A ressonância magnética com gadolínio mostra uma lesão do anel de reforço multiloculado devido à infecção causada por espécies de *Listeria*.

O tratamento antibiótico bem-sucedido do abscesso cerebral baseia-se no conhecimento de patógenos prováveis ou suspeitados, bem como na familiaridade com o espectro de atividade e penetração de uma droga para dentro do sistema nervoso central. Quando não puder ser realizada cirurgia, deve ser iniciada antibioticoterapia empírica, mesmo se o organismo do abscesso não puder ser isolado (Tabela 421-3).

Tabela 421-3

Patógenos comuns e terapia empírica para abscessos cerebrais

CONDIÇÕES PREDISPONENTES	PATÓGENOS COMUNS	ANTIMICROBIANOS
Abscessos dentários	Estreptococos, *Bacteroides fragilis*	Penicilina + metronidazol
Otite crônica	*Bacteroides fragilis; Pseudomonas, Proteus, Klebsiella* spp	Cefotaxima ou ceftriaxona + metronidazol; ceftazidima ou cefepima para *Pseudomonas* spp
Sinusite	Estreptococos; *Haemophilus, Staphylococcus* spp	Cefotaxima, ceftriaxona ou nafcilina + metronidazol
Trauma penetrante ou pós-cirúrgico	*Staphylococcus, Pseudomonas, Enterobacter* spp; estreptococos	Nafcilina ou vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima + metronidazol
Endocardite bacteriana ou uso de fármacos	Flora mista, estreptococos, *Staphylococcus* spp	Nafcilina ou vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima + metronidazol
Doença cardíaca congênita	Estreptococos	Cefotaxima ou ceftriaxona
Infecção pulmonar	*Nocardia* spp, *Bacteroides fragilis*, estreptococos, flora mista	Penicilina + metronidazol + trimetoprim- sulfametoxazol
Infecção por HIV	*Toxoplasma gondii*	Pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico

Prognóstico

Antes da era da TC, a mortalidade de abscessos cerebrais variava de 40 a 60% e, mesmo com a redução drástica da mortalidade na era da neuroimagem moderna, a taxa de mortalidade permanece em cerca de 15%. Em pacientes pós-transplante e naqueles com abscessos hemisféricos profundos ou no tronco cerebral, as taxas de mortalidade podem passar de 80%. Outros fatores associados ao mau prognóstico incluem extremos de idade, abscessos múltiplos e retardo diagnóstico na ausência de sinais sistêmicos de infecção. Nível de consciência prejudicado é um sinal de mau prognóstico mesmo com hospitalização precoce e diagnóstico rápido. Organismos anaeróbicos e Gram-negativos e casos com culturas negativas também têm mau prognóstico. Crises convulsivas (Capítulo 410) constituem elevado risco no longo prazo, desenvolvendo- se em até 50% dos pacientes, por vezes depois de períodos de latência de até cinco anos.

Abscesso epidural espinhal

Definição

Infecção dentro do espaço epidural em torno da medula espinal embora facilmente tratável é uma causa potencial infrequente de paralisia e morte. O espaço epidural rodeia o saco dural e é limitado anteriormente pelo ligamento longitudinal posterior, posteriormente pelos ligamentos amarelos e pelo periósteo das lâminas vertebrais, e lateralmente pelos pedículos da coluna vertebral e pelos forames intervertebrais contendo os seus elementos neurais. O espaço se comunica com o espaço paravertebral

através dos forames intervertebrais. Superiormente, o espaço é fechado no forame magno. Caudalmente, o espaço é fechado pelo ligamento sacrococcígeo. O espaço epidural contém tecido conjuntivo areolar frouxo, gordura semilíquida, linfáticos, artérias, um extenso plexo de veias e as raízes dos nervos espinhais.

Epidemiologia

Os abscessos epidurais espinhais podem resultar da disseminação hematogênica de infecção; os fatores de risco incluem uso de drogas intravenosas, transplantes de órgãos, uso crônico de esteroides, lesões malignas e diabetes. Infecção local após acupuntura para lombalgia ou analgesia epidural também podem causar abscessos epidurais. Locais cutâneos de infecção são as causas distantes mais comuns, especialmente em usuários de drogas intravenosas. Fontes abdominais, do trato respiratório e urinário também são frequentes. Osteomielite pode ser uma causa de extensão direta ou disseminação hematogênica, particularmente quando associada à sepse. Disseminação contígua pode ocorrer a partir de cateter epidural, abscesso do psoas, úlcera de decúbito, abscesso perinéfrico e retrofaríngeo ou locais cirúrgicos. Pequenos traumatismos nas costas podem ser implicados como causa de hematoma paraespinhal, que pode subsequentemente sofrer disseminação hematogênica. *Staphylococcus aureus* é o organismo mais habitualmente isolado de abscessos epidurais espinhais.

Fisiopatologia

Uma vez que a dura-máter em torno da medula adere à coluna vertebral anteriormente, abscessos epidurais ocorrem mais posteriormente e, como nenhuma barreira anatômica separa os segmentos espinhais no espaço epidural posterior, esses abscessos normalmente se estendem por vários segmentos vertebrais. A disfunção da medula espinal provavelmente reflete processos tóxicos secundários à inflamação, bem como trombose venosa, tromboflebite, isquemia secundária à compressão das artérias espinhais e edema.

Manifestações clínicas

A presença de um fator de risco (>80% dos pacientes) no contexto de déficits neurológicos ou dor nas costas ou radicular deve sugerir um abscesso epidural espinhal. As manifestações clínicas podem ser divididas em quatro estágios (Tabela 421-4). Dor nas costas (71%), febre (66%), dor à palpação da coluna com percussão focal (17%), irritação meníngea (20%) e cefaleia (3%) são frequentes. Dor radicular pode ser erroneamente tomada por ciática, processo abdominal visceral, dor da parede torácica ou doença discal cervical. Os sinais clínicos são muitas vezes mais intensos do que se esperaria da extensão anatômica da coleção purulenta ou do tecido de granulação.

Tabela 421-4

Características iniciais de 915 abscessos epidurais espinhais

ESTÁGIO 1	
Dor na coluna	71%
Febre	66%
ESTÁGIO 2	
Dor Radicular	20%
ESTÁGIO 3	
Fraqueza muscular	26%
Incontinência esfincteriana	24%
Déficits sensoriais	13%
ESTÁGIO 4	
Paralisia	31%
Quadriplegia	3%

De Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev*. 2000;23:175-204.

Infelizmente, o diagnóstico muitas vezes não é feito logo de início. Se a condição continuar não reconhecida em um estágio precoce, os sintomas podem evoluir, ao longo de um período de horas ou dias, para paralisia abaixo do nível de infecção espinhal.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial inclui processos de compressão e inflamatórios que envolvem a medula espinal: mielite transversa (Capítulo 419), hérnia de disco intervertebral (Capítulo 407), hemorragia epidural (Capítulo 407) ou tumor metastático (Capítulo 195), não sendo nenhum deles associado à evidência de infecção sistêmica. Pode não estar haver leucocitose sanguínea, mas a velocidade de hemossedimentação muitas vezes está elevada. Outros processos infecciosos que podem produzir dolorimento ou dor nas costas, ou no pescoço, devem ser excluídos: meningite bacteriana (Capítulo 420), abscesso perinéfrico, discite (Capítulo 407) e endocardite bacteriana (Capítulo 76).

Punção lombar deve ser evitada em pacientes com suspeita de abscesso epidural espinhal, pelo risco de disseminar a infecção para o espaço subaracnóideo, causando meningite. O método de escolha para diagnóstico é a RM contrastada com gadolínio (Fig. 421-3), mas os achados de RM em pacientes submetidos à analgesia epidural podem se assemelhar àqueles de abscesso espinhal epidural, mesmo quando não há nenhuma infecção.

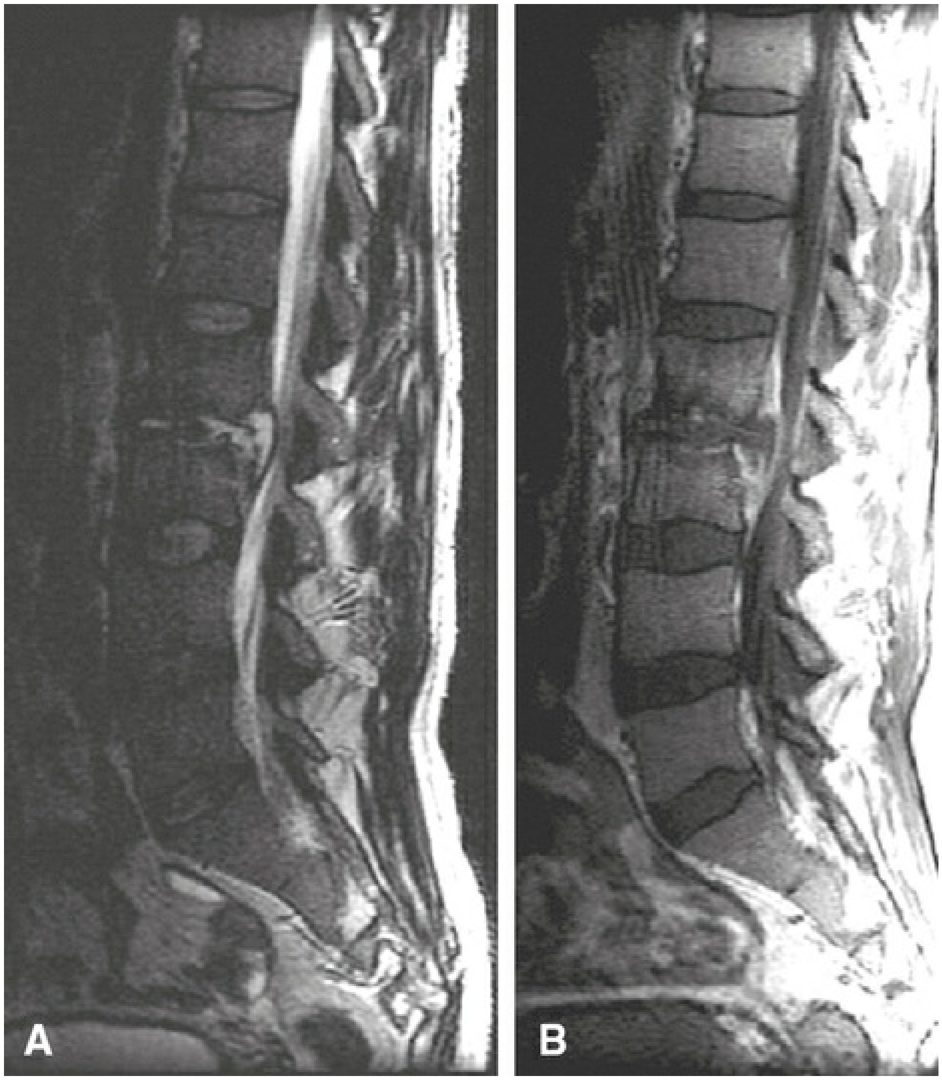

FIGURA 421-3 Abscesso epidural.
A e **B**, Imagens por ressonância magnética da coluna lombossacral mostram uma lesão no espaço epidural comprimindo o saco tecal. (Cortesia dos Drs. Martin Pomper e Dima Hammoud, Johns Hopkins University.)

Tratamento

Os pacientes com déficit neurológico progressivo devem ser submetidos à drenagem cirúrgica urgente. Aspiração guiada por TC pode ser útil, e antibióticos mais aspiração por agulha guiada percutaneamente podem ser terapeuticamente tão eficazes quanto antibióticos mais cirurgia. A não ser que os resultados de cultura e a sensibilidade microbiana sejam diferentes, a terapia empírica deve abranger *S. aureus* (nafcilina, 2 g a cada seis horas; vancomicina, 1 g a cada 12 horas para cepas resistentes à meticilina). Cobertura Gram-negativa adicional com uma cefalosporina de terceira geração (p. ex., cefotaxima, 2 g a cada seis horas; ou ceftriaxona, 2 g a cada 12 horas) ou uma quinolona (p. ex., ciprofloxacina, 400 mg a cada 12 horas) devem ser consideradas para casos de doença grave. Rifampina (300 mg a cada 12 horas) pode ser adicionada em virtude da sua capacidade de penetrar na cavidade do abscesso. A terapia intravenosa deve ser mantida durante três a quatro semanas, exceto na presença de osteomielite (seis a oito semanas).

Prognóstico

A taxa de mortalidade associada a abscesso epidural espinhal é de cerca de 15%. Aproximadamente 50% dos sobreviventes têm déficits neurológicos residuais. Déficits neurológicos pré-operatórios mais graves e déficits de duração mais longa estão associados a prognóstico pior. Em geral, os pacientes que desenvolvem paralisia que persiste por mais de 36 horas não recuperam a função.

Empiema subdural

O empiema subdural é uma infecção no espaço entre a dura-máter e a aracnoide. Resulta usualmente de infecção de seios paranasais e raramente de seios mastóideos infectados, por extensão de tromboflebite dos seios para o espaço subdural. A infecção é mais frequentemente unilateral porque a disseminação bilateral é impedida pela foice. O empiema pode evoluir para trombose venosa cortical, abscessos cerebrais ou meningite purulenta.

Características clínicas e diagnósticos

Os sintomas mais frequentes são cefaleia, febre, déficit neurológico e rigidez de nuca. Entretanto, o empiema subdural pode progredir e causar sinais de hipertensão intracraniana, como vômitos, alterações do nível de consciência, convulsões e papiledema. O diagnóstico precoce depende de um alto grau de suspeição da doença. Em pacientes com sinusite complicada, (Capítulo 434), os sintomas do empiema subdural podem ser incorretamente atribuídos à sinusite.

A RM com contraste de gadolínio e imagens ponderadas para difusão é particularmente útil para visualizar a infecção subdural sob a forma de uma massa em forma de crescente com margem contrastada sobre as convexidades cerebrais e embaixo da tábua interna do crânio. Avaliação do LCR é útil apenas se houver meningite concomitante. Em pacientes com sinais de hipertensão intracraniana, deve ser evitada a punção lombar por causa do risco de herniação.

Tratamento

Drenagem cirúrgica do empiema é obrigatória. Antibioticoterapia intravenosa também é necessária e é baseada nos organismos isolados no momento da cirurgia.

Prognóstico

As taxas de mortalidade na maioria das séries são de aproximadamente 25%, ocorrendo sequelas neurológicas graves em 20% dos sobreviventes. Trombose de seio venoso ou abscesso cerebral concomitante implica mau prognóstico.

Trombose de seio venoso secundária à infecção

O sistema dos seios venosos não possui válvulas, permitindo, desse modo, a propagação

retrógrada de coágulos ou infecções que emanam de estruturas localizadas na porção central da face ou no ouvido médio.

Trombose Séptica do Seio Cavernoso

Definição

Os seios cavernosos são as câmaras venosas durais mais caudais na base do crânio. Essas estruturas paralelas residem em cada lado da fossa hipofisária, imediatamente acima do seio esfenoidal mediano. O seio cavernoso encerra a "porção cavernosa" da artéria carótida interna, bem como o III, IV e o VI nervos cranianos em direção ao ápice da órbita.

Epidemiologia e fisiopatologia

A infecção usualmente se alastra a partir dos seios paranasais, abscessos dentários ou outras infecções que afetam a órbita ou o terço médio da face. *S. aureus* é o organismo mais frequente. Estreptococos, pneumococos e bacilos Gram-negativos são menos comuns; infecção anaeróbica também foi descrita. Muitos casos de hipertensão intracraniana idiopática (Capítulo 195) ocorrem em função de trombose nos seios laterais.

Manifestações clínicas

A trombose de seio cavernoso pode manifestar-se como doença aguda, fulminante, ou ter uma manifestação subaguda, indolente. Pode haver febre e outros sintomas sistêmicos de sepse. Sintomas e sinais clínicos estão relacionados a estruturas anatômicas dentro dos seios cavernosos ou drenados por eles: edema periorbitário unilateral, cefaleia, fotofobia, proptose, oftalmoplegia, dilatação pupilar, reflexo corneano diminuído e perda sensitiva periorbitária. A obstrução da drenagem venosa da retina pode resultar em papiledema, hemorragias retinianas e perda visual. A infecção pode se alastrar rapidamente (de 24 a 48 horas) através dos seios intercavernosos para o seio cavernoso contralateral. O trombo pode se estender a outros seios venosos durais, a estruturas vasculares adjacentes ou ao parênquima cerebral.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e confirmado por estudos radiográficos. A avaliação radiológica inclui exames de imagem sinusais, particularmente dos seios esfenoidais e etmoidais. A RM, usando parâmetros de fluxo e um venograma por RM, é muito sensível e pode revelar deformidade da porção cavernosa da artéria carótida interna, um sinal heterogêneo do seio cavernoso anormal e um sinal hiperintenso óbvio dos seios vasculares trombosados. RM com gadolínio intravenoso pode demonstrar trombose venosa ao evidenciar uma falha no "vazio de fluxo" normal dentro das estruturas vasculares. Imagens de TC do crânio são menos úteis, mas podem mostrar um aumento sutil no tamanho e contraste do seio trombosado. Angiorressonância pode demonstrar

estreitamento extrínseco da porção intracavernosa da artéria carótida interna.

Tratamento e prognóstico

Hemoculturas são muitas vezes negativas, de modo que são frequentes os retardos no diagnóstico. Mesmo quando o diagnóstico está estabelecido, o tratamento antimicrobiano empírico pode não prover cobertura completa.

O tratamento consiste na pronta drenagem dos seios paranasais infectados ou outra fonte identificável de infecção, bem como agentes antiestafilocócicos específicos (Capítulo 296). A anticoagulação com heparina sem dose de carga é algumas vezes iniciada para reduzir a morbidade por isquemia cerebral associada, mas há escassa experiência em trombose venosa séptica, em comparação ao uso mais frequente de anticoagulação em tromboses venosas não sépticas. Hemorragia causada por anticoagulação é rara neste contexto. Apesar da terapia moderna, a taxa de mortalidade permanece alta, chegando a 44%.

Trombose do Seio Lateral

Trombose séptica do seio lateral resulta de infecções agudas ou crônicas do ouvido médio.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas consistem em dor auricular e febre seguidas por cefaleia, náuseas, vômitos, perda de audição e vertigem, usualmente evoluindo ao longo de um período de várias semanas. Podem ser observados sintomas ou sinais sugestivos de otite média (Capítulo 434), inclusive edema mastóideo. Podem ocorrer paralisias de VI nervo craniano, mas sinais neurológicos focais são raros. Em alguns pacientes com trombose não séptica de seio lateral, a cefaleia pode ser o único sintoma. Papiledema ocorre em 50% dos casos e hipertensão do LCR está presente na maioria, especialmente com oclusão do seio lateral direito, que é o principal conduto venoso do seio sagital superior (Fig. 421-4).

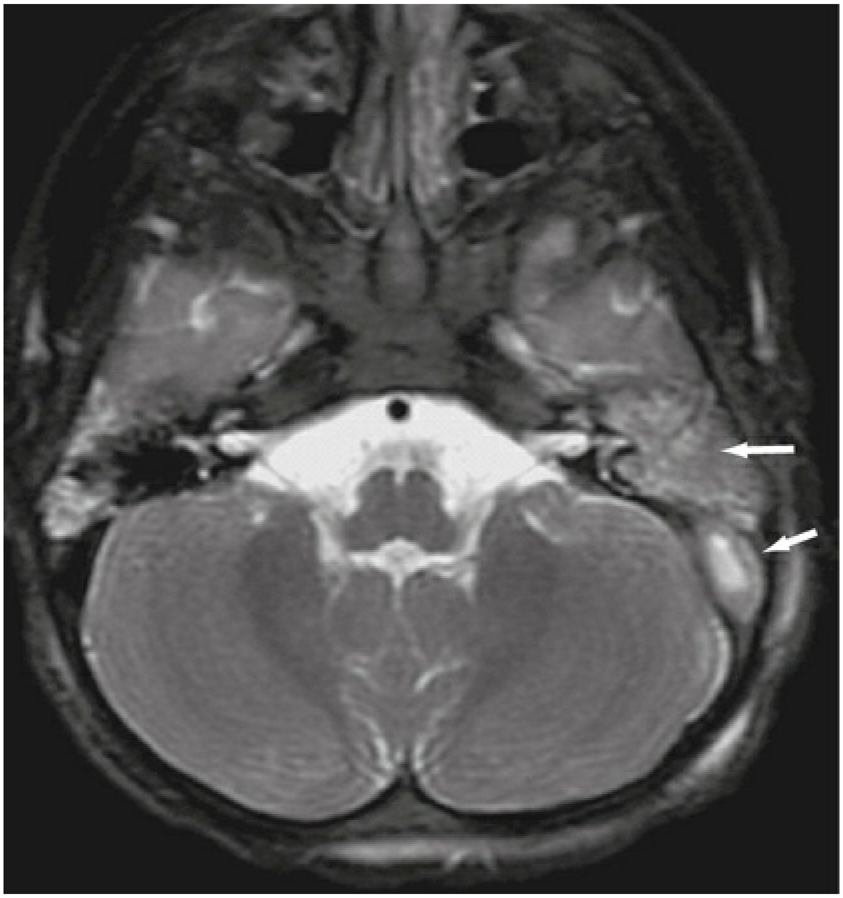

FIGURA 421-4 Trombose do Seio Lateral.
A ressonância magnética mostra um trombo no seio lateral *(seta curta)* com mastoidite concomitante *(seta longa)*. (Cortesia dos Drs. Martin Pomper e Dima Hammoud, Johns Hopkins University.)

O LCR usualmente está normal, embora um possa ser encontrado um perfil inflamatório parameníngeo (pleocitose branda, leve elevação no nível de proteína e um nível normal de glicose). O diagnóstico é confirmado pela venografia por RM.

Tratamento Rx

O tratamento inclui antibióticos intravenosos para cobrir estafilococos, anaeróbicos e bacilos Gram-negativos, como *Proteus* spp e *Escherichia coli* (nafcilina, 2 g a cada seis horas, ou vancomicina, 1 g a cada 12 horas; mais cefotaxima, 2 g a cada seis horas, ou ceftriaxona, 2 g a cada 12 horas; mais metronidazol, 7,5 mg/kg mg/kg a cada seis horas, ou clindamicina, 300 mg a cada seis horas; mais ciprofloxacina, 400 mg a cada 12 horas). Drenagem cirúrgica (mastoidectomia ou timpanoplastia) pode ser necessária para erradicar o ninho de infecção e determinar a sensibilidade antibiótica do organismo. Se o seio contiver pus, deve ser aberto para que possa ser removido o trombo séptico. A não ser que a visão esteja comprometida, raramente a hipertensão intracraniana necessita de tratamento específico, como drenagem ou colocação de um *shunt*.

Prognóstico

Cobertura antibiótica intravenosa ampla e erradicação da infecção perissinusal, que pode exigir drenagem cirúrgica, logo no início da doença, são acompanhados de bom

prognóstico. Sequelas neurológicas podem incluir paralisia do VI nervo, ataxia e perda auditiva.

Trombose Séptica do Seio Sagital

Embora a trombose do seio sagital superior seja a forma mais frequente de trombose do seio venoso e seja muias vezes associada a uso de contraceptivos orais, a trombose séptica do seio sagital é uma condição infrequente que ocorre como consequência de meningite purulenta, infecções dos seios etmoidais ou maxilares alastrando-se através de canais venosos, fraturas abertas infectadas do crânio ou, raramente, infecções de feridas neurocirúrgicas.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas estão principalmente relacionados à hipertensão intracraniana e podem evoluir rapidamente para estupor e coma. Convulsões e hemiparesia podem resultar de infarto cortical. São necessários reconhecimento e tratamento precoces porque a trombose séptica do seio sagital acarreta alta taxa de mortalidade. A velocidade de progressão, a gravidade dos sintomas e o prognóstico estão todos relacionados à localização da trombose. Obstrução do terço anterior do seio produz sintomas menos intensos e progride mais lentamente.

Anormalidades do LCR são frequentes, incluindo a presença de hemácias a ponto de o LCR poder, às vezes, ser erradamente tomado por uma hemorragia subaracnóidea; a pressão de abertura é aumentada proporcionalmente à extensão do comprometimento do seio sagital. Um seio sagital séptico é mais bem visualizado durante a fase venosa de uma angiografia cerebral ou angio-RM. O diagnóstico também pode ser feito por RM, a qual demonstra um aumento anormal na intensidade do sinal (ausência de vazio de fluxo) dentro do seio venoso afetado. TC com contraste pode revelar um vazio de contraste localizado na confluência dos seios transversos e o sagital (a região da tórcula de Herófilo); este assim chamado sinal do delta é um coágulo intraluminal circundado por material de contraste.

Tratamento

Antibióticos intravenosos devem ser dirigidos para organismos recuperados a partir do processo meníngeo ou do local meníngeo. *S. aureus* (Capítulo 296), estreptococos β-hemolíticos (Capítulo 298), pneumococos (Capítulo 297) e aeróbios Gram-negativos, tais como espécies de *Klebsiella* (Capítulo 314) são os organismos mais frequentes. Sinusite paranasal associada deve ser drenada cirurgicamente.

Prognóstico

Se a trombose progredir para comprometer os terços médio e anterior do seio, a deterioração evolui rapidamente. O prognóstico é ruim, com uma taxa de mortalidade perto de 30%.

Complicações neurológicas da endocardite infecciosa

Complicações neurológicas se desenvolvem em aproximadamente um terço dos pacientes com endocardite infecciosa (Capítulo 76); as manifestações neurológicas constituem o sintoma inicial em 20% dos pacientes com endocardite infecciosa. Em aproximadamente 30% dos pacientes, as complicações neurológicas ocorrem em duas semanas depois do início do tratamento. O AVC é a manifestação mais comum; a maioria dos AVCs se deve a êmbolos cerebrais e outros decorrem de hemorragia intracerebral. A endocardite infecciosa deve sempre ser considerada em pacientes com febre e AVC.

Fisiopatologia

A embolização cerebral ocorre como resultado de deslocamento ou ruptura das vegetações cardíacas que frequentemente causam oclusão de vasos sanguíneos cerebrais. Êmbolos que ocorrem antes do início ou do fim do tratamento com antibióticos podem conter micro-organismos capazes de causar infecções metastáticas tais como abscessos, arterite, meningite ou aneurismas micóticos. A maioria dos êmbolos cerebrais compromete vasos de tamanho pequeno ou médio, e são comuns múltiplos êmbolos cerebrais. A hemorragia intracraniana decorre geralmente da ruptura de um aneurisma micótico (Capítulo 415), erosão séptica da parede arterial sem formação de aneurisma ou transformação hemorrágica de um grande infarto cerebral. Cerca de 20% dos pacientes com aneurismas micóticos têm múltiplos aneurismas; o comprometimento da artéria cerebral média e seus ramos ocorre em mais de 75% dos pacientes, diversamente dos aneurismas congênitos, os quais ocorrem predominantemente no círculo de Willis. Os aneurismas micóticos se desenvolvem como resultado da embolização séptica para dentro dos vasa vasorum ou da penetração direta do micro-organismo na parede arterial. Estreptococos e estafilococos são responsáveis por aproximadamente 90% de todos os aneurismas micóticos.

Manifestações clínicas

A natureza das manifestações clínicas depende da fisiopatologia subjacente. O derrame embólico geralmente causa o início agudo de um déficit neurológico focal. Também podem ocorrer convulsões. Pacientes com microêmbolos resultam em um nível de consciência alterado ou flutuante não adequadamente explicado por outras anormalidades.

A maioria dos pacientes com aneurismas micóticos tem uma hemorragia subaracnóidea ou intracerebral súbita, muitas vezes fatal, sem sinais de aviso. Sinais de aviso, se presentes, incluem cefaleia localizada grave, eventos isquêmicos, convulsões e anormalidades de nervos cranianos. Em alguns pacientes, aneurismas micóticos podem ser assintomáticos e tratados com antibioticoterapia. As características clínicas de abscessos cerebrais e meningite (Capítulo 420) também podem ser observadas no contexto de endocardite bacteriana.

Diagnóstico

A RM é a modalidade de escolha para o diagnóstico de infartos e abscessos cerebrais relacionados à endocardite, a TC é o melhor exame para hemorragia intracraniana e a ângio-RM (angiorressonância) é a preferida para diagnosticar um aneurisma. A avaliação do LCR é útil se houver suspeita de meningite concomitante ou um extravasamento lento de um aneurisma suspeitado, mas não visualizado com esses testes de imagem.

Tratamento Rx

O tratamento de pacientes com endocardite infecciosa e êmbolos cerebrais exige prevenção da embolização com antibioticoterapia apropriada e, às vezes, cirurgia cardíaca (Capítulo 76). A anticoagulação é contraindicada em pacientes com infartos cerebrais e êmbolos sépticos por causa do alto risco de complicações por sangramento intracerebral.

Os pacientes com aneurismas não rotos com menos de 7 mm de diâmetro, aneurismas proximais, aneurismas múltiplos, aneurismas rotos sem hematoma intracerebral e aneurismas cuja excisão tenderá a causar déficit, podem ser monitorados conservadoramente com RM e angiorressonância seriadas. Todos os outros aneurismas exigem exérese cirúrgica do aneurisma e da parede vascular séptica adjacente. Pacientes que não possam se submeter à cirurgia podem ser candidatos à embolização endovascular do vaso aneurismático.

Prognóstico

A taxa de mortalidade em pacientes com endocardite infecciosa e êmbolos cerebrais varia de 30 a 80%. A mortalidade é mais alta se houver transformação hemorrágica do infarto. A mortalidade em pacientes com aneurismas micóticos rotos é de 80%, e mesmo os pacientes com aneurismas não rotos têm uma taxa de mortalidade de 30%.

Leituras sugeridas

Arlotti, M., Grossi, P., Pea, F., et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis*. 2010; 14:S79–S92. *Uma análise detalhada com diretrizes consensuais.*

Johnson, M. D., Johnson, C. D. Neurologic presentations of infective endocarditis. *Neurol Clin*. 2010; 28:311–321. *Análise.*

Tsou, T. P., Lee, P. I., Lu, C. Y., et al. Microbiology and epidemiology of brain abscess and subdural empyema in a medical center: a 10 year experience. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009; 42:405–412. *Análise de 151 abscessos cerebrais e 10 empiemas subdurais.*

Encefalite viral aguda

Allen J. Aksamit, Jr.

Definição

A encefalite é um processo inflamatório que afeta o parênquima do cérebro, geralmente de forma difusa. O termo *encefalite* indica que a síndrome clínica predominante surge da infecção e reação inflamatória no parênquima cerebral e não nas leptomeninges. Quando tanto as leptomeninges quanto o parênquima cerebral estão envolvidos, o termo usado é *meningoencefalite*.

Epidemiologia

A encefalite viral tem uma incidência estimada de sete em 100.000 por ano. Em geral, uma causa específica é identificada em apenas 10 a 20% dos pacientes nos Estados Unidos. Muitos vírus (Tabela 422-1) podem estar implicados e o teste imunológico ou a identificação de sequências de ácido nucleico (pela reação em cadeia por polimerase [PCR]) são necessários para identificar o vírus específico. A epidemiologia de cada vírus responsável pela infecção do sistema nervoso central (SNC) é única no que diz respeito aos tipos de pacientes que estão em maior risco, à distribuição geográfica e à ocorrência sazonal, especialmente os arbovírus e os enterovírus, que são discutidos em capítulos separados (respectivamente, Capítulo 391 e Capítulo 387).

Tabela 422-1

Causas comuns de encefalite nos estados unidos

I Causas de encefalite viral

A Não sazonais

Vírus do Herpes simples tipo 1 (encefalite por Herpes simples)
Vírus do Herpes simples tipo 2 (encefalite neonatal)

B Sazonais (verão e outono): arbovírus (transmitidos por artrópodes)

Vírus do Nilo Ocidental
Vírus da encefalite de St. Louis
Vírus da encefalite equina oriental
Vírus da encefalite equina ocidental
Vírus da encefalite de La Crosse/da Califórnia

C Sazonal (transmitidos por não artrópodes

— verão e outono): enterovírus (incluindo coxsackievírus, vírus ECHO, poliovírus e enterovírus 71)
Inverno: vírus influenza

D Pacientes imunossuprimidos

Vírus da imunodeficiência humana (encefalite crônica por HIV)
Vírus varicela-zóster (encefalite subaguda)
vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva)
Citomegalovírus (ventriculite e encefalite)
Herpesvírus humano 6 (possível encefalite subaguda)
Vírus de Epstein-Barr

II Causas incomuns nos Estados Unidos

Vírus linfotrópico da coriomeningite
Raiva
Sarampo (panencefalite esclerosante subaguda)
Caxumba
Adenovírus
Vírus do Herpes B (de macacos)
Rubéola (panencefalite progressiva por rubéola)

III Causas fora dos Estados Unidos

Vírus da encefalite transmitida por carrapato (Rússia, Ásia)
Vírus da encefalite japonesa (Japão, sudeste asiático, Malásia)
Vírus da encefalite equina venezuelana (América Central e América do Sul)
Vírus da dengue (sudeste asiático, África, América do Sul)
Vírus da febre do vale do Rift (África Central oriental)
Vírus da encefalite do Vale Murray (Austrália)
Vírus da encefalite de Powassan (Canadá)
Vírus Nipah (Malásia, Bangladesh)

Nos Estados Unidos, a causa mais frequente de encefalite não epidêmica é a encefalite por Herpes simples, que é causada pelo vírus do Herpes simples tipo 1 (Capítulo 382). O vírus epidêmico mais comum nos Estados Unidos é atualmente o vírus do Oeste do Nilo – ou vírus do Nilo Ocidental – (Capítulo 391), que é um flavivírus relacionado ao vírus da encefalite de St. Louis e à sua contraparte asiática, o vírus da encefalite japonesa. Pode haver reação cruzada entre a encefalite de St. Louis, a encefalite japonesa e o vírus do

Oeste do Nilo.

Fisiopatologia

Em geral, a avaliação patológica macroscópica de um cérebro com encefalite não revela aspecto purulento visível a olho nu. Se houver pus, o termo mais correto é *cerebrite*. Se houver necrose franca e pus, o termo patológico correto é *abscesso cerebral* (Capítulo 421). A encefalite, no entanto, pode estar associada a necrose importante. Pacientes com encefalite viral aguda grave muitas vezes apresentam evidência microscópica de necrose. Algumas encefalites virais, tais como a encefalite por Herpes simples, podem ser francamente hemorrágicas. Os vírus que causam encefalite aguda podem, muitas vezes, causar meningite (Capítulo 420). De fato, os pacientes com encefalite quase sempre têm algumas alterações inflamatórias microscópicas nas leptomeninges. Por outro lado, os pacientes com meningite viral irão, inevitavelmente, ter algum componente de encefalite microscópica. O grau de alteração inflamatória presente no cérebro é determinado pelo patógeno viral individual e por fatores imunes do hospedeiro, que são responsáveis pela reação aos vírus invasores.

Manifestações clínicas

Os achados clínicos em pacientes com encefalite viral aguda começam com um pródromo de febre, mal-estar, mialgia e sintomas inespecíficos. Náuseas, vômitos, diarreia, tosse, dor de garganta e *rash* cutâneo podem preceder os sintomas neurológicos. A invasão do sistema nervoso é geralmente acompanhada de cefaleia, fotofobia e alterações de consciência, com sintomas evoluindo por um período de vários dias. Convulsões também são sintoma precursor comum. Sinais meníngeos podem estar presentes e constituem um achado não confiável em encefalite.

Disfunção cerebral focal é observada na encefalite por alguns vírus. Por exemplo, o vírus do Nilo Ocidental (Capítulo 391) pode causar encefalite do tronco cerebral e evolução precoce para o coma. O vírus do Herpes simples (Capítulo 382) tende a causar déficits neurológicos focais corticais, incluindo hemiparesia, afasia e convulsões. O envolvimento do sistema límbico na encefalite por Herpes simples ou pela raiva pode levar a alterações comportamentais proeminentes no início da doença, antes que o nível de consciência do paciente esteja deprimido. Convulsões focais ou generalizadas, que sugerem o envolvimento cortical, são particularmente frequentes quando a encefalite por Herpes simples afeta o hipocampo e o sistema límbico. A raiva é geralmente associada a laringoespasmo, hidrofobia e consciência deprimida. Devido ao envolvimento da medula espinal, as infecções por vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite de St. Louis, poliovírus e vírus da raiva podem causar fraqueza focal ou assimétrica do tipo de neurônio motor inferior com arreflexia.

Diagnóstico

Em pacientes com déficits focais ou em coma, a tomografia computadorizada (TC) do crânio geralmente é realizada antes da análise do líquido cefalorraquidiano para evitar a ocorrência de efeito de massa e o risco de herniação durante a punção lombar. Em

pacientes sem achados focais, no entanto, a punção lombar deve ser realizada imediatamente para estabelecer o diagnóstico e permitir o tratamento precoce. As pressões de abertura devem ser medidas porque o aumento da pressão intracraniana pode ocorrer em todas as formas de encefalite viral.

A análise do líquido cefalorraquidiano, essencial em casos de suspeita de encefalite viral, geralmente revela um nível elevado de proteínas, que normalmente é menor do que 120 mg/dL. Em geral, o nível de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR) é normal e maior do que 40% do valor sérico simultâneo, mas alguns pacientes podem, raramente, apresentar um baixo nível de glicose no LCR sugestivo de infecção bacteriana (Capítulo 420). A contagem de células brancas do sangue é em geral elevada, normalmente na faixa de 10 a 500 células/mm^3 e, geralmente, com predominância linfocítica. No entanto, predominância polimorfonuclear é observada em alguns casos de encefalite do Nilo Ocidental e de ventriculite por citomegalovírus.

O teste imunológico ou de PCR no líquido cefalorraquidiano é frequentemente útil (Tabela 422-2). Os testes de PCR têm a vantagem adicional de demonstrar a infecção viral direta dentro do sistema nervoso central, mas os testes imonológicos são mais apropriados para a encefalite por vírus do Nilo Ocidental, que é melhor confirmada por uma resposta de anticorpos IgM no líquido cefalorraquidiano.

Tabela 422-2

Testes selecionados para encefalite viral

ORGANISMO/ SÍNDROME	TESTE	COMENTÁRIO
VÍRUS DO NILO OCIDENTAL		
Encefalite do Nilo Ocidental.	IgM no LCR	Diagnóstico de doença invasiva do SNC ou paralisia flácida aguda
VÍRUS DO HERPES SIMPLES TIPO 1		
Encefalite por Herpes simples	PCR no LCR	Sensível e específico na fase aguda
	Proporção LCR – soro de anticorpos	Útil de duas semanas a três meses após o início
VÍRUS DO HERPES SIMPLES TIPO 2		
Encefalite neonatal	PCR no LCR	Confirmatório, alta sensibilidade
Meningite recorrente	PCR no LCR	Sensível e específico nos três primeiros dias da doença
VÍRUS VARICELA-ZÓSTER		
Meningoencefalite	PCR no LCR	Confirmatório quando usado com resultados clínicos e do líquido cefalorraquidiano; sensibilidade incerta
VÍRUS DE EPSTEIN-BARR		
Encefalite por vírus de Epstein-Barr	PCR no LCR	Sugere a invasão do SNC por vírus
VÍRUS JC		
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	PCR no LCR	Diagnóstico, mas não totalmente (70%) sensível
CITOMEGALOVÍRUS		
Ventriculite por CMV	PCR no LCR	Sensível e específico

SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = líquido cefalorraquidiano; PCR = reação em cadeia da polimerase.

A ressonância magnética (RM) do cérebro é a técnica mais sensível para evidenciar anormalidades em pacientes com encefalite viral. No entanto, encefalites virais francas podem ocorrer com RM normal. Padrões específicos podem sugerir o vírus responsável: o melhor exemplo é a encefalite por Herpes simples, que tem um padrão característico envolvendo o córtex temporal médio, o frontal inferior ou o insular, geralmente unilaterais ou bilaterais assimetricamente.

Diagnóstico Diferencial

Diversos patógenos não virais podem causar encefalites clínica e patologicamente indistinguíveis da encefalite viral. Exemplos: *Rickettsia* (Capítulo 335), *Borrelia* (Capítulo 329), doença de Whipple (Capítulo 142), *Toxoplasma* (Capítulo 357) e *Acanthamoeba* (Capítulo 360). Além disso, encefalites autoimunes, que simulam a encefalite viral, incluem a encefalite paraneoplásica límbica, a encefalopatia de Hashimoto associada à tireoidite autoimune (Capítulo 233) e a encefalite relacionada a anticorpos receptores de anti–*N*-metil-D-aspartato (NMDA). Na encefalite

parainfecciosa, uma infecção viral sistêmica está associada a uma encefalopatia febril, algumas vezes com líquido cefalorraquidiano inflamatório, mas sem evidência direta de invasão cerebral pelo organismo. Os exemplos de encefalite parainfecciosa incluem infecção e encefalopatia associada ao vírus da influenza (Capítulo 372), ao vírus da varicela (Capítulo 383) e ao vírus de Epstein-Barr (Capítulo 385). Além disso, as manifestações de efeitos parainfecciosos por vírus podem incluir inflamação grave da substância branca cerebral ou desmielinização, referida como encefalomielite aguda disseminada.

Vírus específicos selecionados

Encefalite por Herpes Simples

Epidemiologia

A encefalite por Herpes simples (Capítulo 382), que é superada apenas pela encefalite do Nilo Ocidental como a forma mais comum de encefalite não epidêmica nos Estados Unidos, tem uma incidência anual de dois a quatro casos em cada um milhão de pessoas. Não há predisposição sazonal ou de gênero. A encefalite pode atacar tanto crianças mais velhas quanto adultos, embora seja mais frequentemente uma doença de adultos.

Fisiopatologia

A encefalite por Herpes simples pode ocorrer em pacientes imunossuprimidos ou imunocompetentes. Pacientes deficientes em receptor toll-like 3 do sistema imune podem ser seletivamente vulneráveis à encefalite por Herpes simples.

O vírus do Herpes simples tipo 1 infecta e estabelece latência na maioria da população. Ainda há alguma incerteza quanto à encefalite por Herpes simples surgir apenas da reativação de uma infecção viral latente no gânglio trigeminal ou ser uma infecção nasofaríngea primária que ascende para o sistema nervoso olfatório.

A patologia da encefalite por Herpes simples é uma encefalite necrosante, hemorrágica e inflamatória no córtex temporal médio, no frontal inferior ou no insular, sendo a substância cinzenta mais afetada do que a branca. Quando o cérebro é afetado bilateralmente, as características patológicas geralmente são assimétricas, um padrão que ajuda a distinguir o Herpes simples de outras formas de encefalite límbica.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da encefalite por Herpes simples geralmente começam com um pródromo febril não específico, que é acompanhado, de horas a dias, por sintomas de dor de cabeça, mal-estar, náuseas e vômitos. Nível reduzido de consciência pode ocorrer precocemente. As convulsões podem ser a primeira manifestação dessa encefalite. Déficits focais, especialmente hemiparesia ou afasia, são frequentes. Manifestações mais específicas de encefalite por Herpes simples são os sintomas de alterações comportamentais associadas ao sistema límbico, tais como labilidade e inadequação comportamentais ou emocionais. A memória é afetada precocemente, se estiver

preservada a consciência. À medida que a encefalite evolui, são frequentes sintomas de hipertensão intracraniana, letargia e coma. Alterações focais isoladas no contexto de encefalite não são suficientes para confirmar o diagnóstico de encefalite por Herpes simples.

Diagnóstico

A análise do líquido ccefalorraquidiano (LCR) é a base para o diagnóstico de encefalite por Herpes simples. Num paciente com encefalite focal ou em coma, no entanto, a TC do cérebro deve ser realizada antes da análise do líquido cefalorraquidiano para evitar o risco de herniação. A elevação do nível de proteína e aumento da contagem de leucócitos, com predominância de linfócitos, é o padrão mais frequente; hemácias também podem ser encontradas devido ao caráter necro-hemorrágico da lesão. O nível de glicose no LCR é geralmente normal, mas pode estar abaixo de 50% do nível de glicose no sangue em cerca de 5% dos pacientes.

O melhor e mais preciso exame para a comprovação de encefalite por Herpes simples é a presença do DNA do vírus do Herpes simples tipo 1, amplificado por PCR no líquido cefalorraquidiano. O vírus do Herpes simples tipo 1 pode ser distinguido do vírus do Herpes simples tipo 2 pela amplificação de *primer* específico, aplicado como parte da análise de PCR. Como o Herpes simples tipo 2 pode provocar encefalite em recém-nascidos e meningite em adultos, essa distinção pode afetar a terapia.

A RM, que é a técnica de imagem de escolha para essa forma de encefalite, geralmente mostra envolvimento focal característico, com aumento de sinal em *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) em T2, nos lobos temporais mesiais (incluindo hipocampo, amígdala e úncus), nos lobos frontais inferiores (giro cingulado e córtex frontal orbital) e no córtex insular. As anormalidades observadas à RM são muitas vezes unilaterais, mas podem ser bilaterais e simétricas. As anormalidades focais devem ser distinguidas de abscesso cerebral (Capítulo 421), infarto cerebral (Capítulo 414), hemorragia cerebral (Capítulo 415), tumores cerebrais (Capítulo 195) e encefalite límbica paraneoplásica (Capítulo 197). A detecção por imagem do envolvimento da área temporal média e não da área temporal lateral, bem como o envolvimento da massa cinzenta e não da substância branca, sugere o diagnóstico de encefalite por Herpes simples. No início, pode ocorrer realce com gadolínio, mas nem sempre.

A TC da cabeça é menos sensível do que a RM para detecção de casos leves de encefalite por Herpes. Entretanto, como a encefalite por Herpes simples pode ser hemorrágica, a TC, algumas vezes, pode identificar a hemorragia com mais precisão do que a RM.

O eletroencefalograma é um exame adjunto que pode mostrar descargas epileptiformes lateralizadas periódicas ipsilaterais ao lobo temporal envolvido. No entanto, os resultados não são específicos para a encefalite por Herpes simples, muitas vezes ocorrendo em pacientes com infarto cerebral (Capítulo 414) e, ocasionalmente, outras formas de encefalite.

Tratamento

Estudos clínicos prospectivos multicêntricos enfatizam que o tratamento precoce afeta o resultado. Quando houver suspeita de encefalite por Herpes simples num quadro agudo, devido à presença de sinais ou sintomas focais, é recomendável tratamento empírico precoce, mesmo quando a avaliação diagnóstica ainda estiver em andamento.

Aciclovir intravenoso (30 mg/kg por dia, administrado três vezes ao dia em doses divididas em 14 a 21 dias) é o tratamento de escolha.[1] Alguns especialistas têm sugerido o tratamento utilizando-se as mesmas doses por 21 dias, mas nenhum dado prospectivo mostra que a terapia de maior duração ou com doses mais elevadas do medicamento afeta os resultados neurológicos.

Raiva

A raiva humana, que é uma doença encefalítica causada pelo vírus da raiva, é geralmente transmitida por mordida animal. Ela produz uma encefalite fatal, embora o período de latência entre a exposição à mordida animal e a ocorrência de sintomas neurológicos possa tornar o diagnóstico não suspeitado.

Epidemiologia e fisiopatologia

A raiva é uma doença rara nos Estados Unidos e no mundo desenvolvido. Contudo, casos inicialmente não suspeitos têm ocorrido através de mordidas triviais de morcegos infectados, que são amplamente distribuídos em cada estado dos Estados Unidos, exceto Havaí. Variantes do vírus da raiva em morcegos são atualmente responsáveis pela maioria dos casos humanos recentes nos Estados Unidos e no Canadá. A raiva em guaxinins tem se estendido da Flórida para a Geórgia, o Alabama e a Carolina do Sul.

A raiva canina ainda é endêmica em muitas partes do mundo em desenvolvimento, inclusive África, América Latina, Leste Europeu e Ásia. A maioria dos casos de raiva humana ocorre como resultado de mordidas não tratadas de cães provenientes de áreas endêmicas. A raiva canina esteve sob controle nos Estados Unidos na década de 1950 e se associou a uma redução acentuada do número de casos humanos transmitidos por cães. Grande parte da raiva clínica relacionada a cães observada nos Estados Unidos é resultado de mordidas de cachorros que ocorreram em países em desenvolvimento, antes de o paciente ir para os Estados Unidos. Casos raros de transmissão de raiva em receptores de órgãos transplantados ocorreram recentemente nos Estados Unidos.

A presença de corpos de Negri (inclusões virais intracitoplasmáticas) em neurônios do tronco encefálico, cerebelo (especialmente as células de Purkinje) ou hipocampo define patologicamente a raiva. Essas inclusões estão muitas vezes ausentes, mas a detecção de antígeno por meio de imuno-histoquímica pode auxiliar no diagnóstico patológico. Uma vez que a doença tende a ser uma encefalite do tronco cerebral, os centros cardiovasculares, bulbares e respiratórios podem ser afetados.

Manifestações clínicas

Clinicamente, a raiva humana se desenvolve geralmente de 20 a 90 dias após uma mordida, embora raramente a doença ocorra após apenas alguns dias ou um ano ou mais depois da exposição à mordida. Várias mordidas, inclusive no rosto, estão associadas a períodos de incubação mais curtos.

Sintomas prodômicos não específicos incluem febre, calafrios, mal- estar, fadiga, insônia, anorexia, cefaleia e irritabilidade. Na maioria dos pacientes, acontecem dor ou parestesias no membro afetado pela mordida. Após a doença prodrômica, desenvolve-se uma forma encefalítica em cerca de 80% dos pacientes, com evolução que varia desde episódios de excitação agitado à letargia silenciosa. A febre é frequente, mas não universal nessa fase. A liberação de reflexos do tronco cerebral leva à hidrofobia com laringoespasmo e à incapacidade de lidar com salivação, ingestão de água ou outra ingestão oral. Quando a encefalite do tronco cerebral afeta os centros bulbares, cardiovasculares e respiratórios, podem ocorrer disfunção autonômica, complicações cardiopulmonares e insuficiência respiratória.

Outra forma de raiva, que afeta até um terço dos pacientes, é conhecida como raiva paralítica. Essa forma de raiva é manifestada como paralisia flácida aguda, que pode ser multifocal e afeta os membros, bem como a musculatura bulbar. A fraqueza pode mimetizar poliomielite (Capítulo 423) por ser multifocal, podendo ser confundida com a síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428). Raiva paralítica ocorre normalmente em associação com encefalite.

Diagnóstico

O resultado da análise do líquido cefalorraquidiano pode ser anormal na raiva humana. Uma pleocitose, geralmente menor do que 100 leucócitos/μL, é encontrada em mais de 50% dos pacientes na primeira semana da doença; os leucócitos são predominantemente mononucleares. A concentração de proteínas pode estar ligeiramente elevada e o nível de glicose é geralmente normal.

Os exames de imagem dos pacientes com raiva podem ser úteis. A RM pode mostrar envolvimento da substância cinzenta e envolvimento do tronco cerebral em particular, com aumento do sinal em T2, frequentemente sem realce. A RM da medula espinal em pacientes com raiva paralítica pode mostrar aumento do sinal em T2 que mimetiza encefalomielite aguda disseminada. O envolvimento da massa cinzenta do cérebro, incluindo o hipocampo e estruturas dos gânglios da base, indica a predileção pela substância cinzenta e muitas vezes o envolvimento bilateral de estruturas supratentoriais. No entanto, a imagem não pode ser confiável para excluir a raiva.

Os anticorpos séricos contra o vírus da raiva não estão normalmente presentes em pacientes não imunizados até à segunda semana da doença. Além disso, os pacientes podem morrer antes de ter um nível detectável de anticorpos no soro. Os anticorpos séricos podem também estar presentes no líquido cefalorraquidiano, mas sua ausência não é confiável para excluir o diagnóstico. Classicamente, a coloração de uma amostra de biópsia de pele retirada de uma área perto da nuca para o antígeno rábico nos nervos sensoriais pode confirmar o diagnóstico de raiva. Alternativamente, pequenas

quantidades de RNA da raiva podem ser detectadas por exame de PCR. As amostras para detectar o vírus incluem saliva, tecido cerebral ou líquido cefalorraquidiano. Um resultado positivo confirma o diagnóstico, mas o valor excludente de resultados negativos é desconhecido.

Tratamento Rx

Depois de uma mordedura de animal, são geralmente oferecidos tratamento local com imunoglobulina antirrábica e tratamento sistêmico com vacinação. A profilaxia pós-exposição à raiva inclui a limpeza do local da ferida, a imunização passiva com imunoglobulina e a imunização ativa com vacina antirrábica. As vacinas antirrábicas para cultura celular inativada são usadas para imunização ativa e o risco de encefalomielite disseminada aguda induzida por vacinação diminuiu acentuadamente com o uso dessas vacinas. No entanto, uma vez que já haja manifestações clínicas, não está claro se a vacinação, embora regularmente utilizada, tem qualquer papel na melhoria resultado. A terapia antiviral e uma variedade de imunoterapias como a ribavirina e o interferon alfa têm sido tentadas no tratamento da raiva, geralmente sem sucesso. Embora tenha sido relatado caso isolado de sucesso de um paciente com o uso de coma terapêutico sem vacinação, relatos subsequentes de pacientes tratados de forma similar têm sido associados a resultado fatal.

Causas Raras de Encefalite

O vírus da coriomeningite linfocítica (Capítulo 420) é uma infecção humana adquirida de camundongos. Em geral, os seres humanos adquirem a infecção pelo contato com poeira ou alimento contaminado pelos excrementos do camundongo doméstico. Mais frequentemente, a doença humana ocorre no inverno, quando os hospedeiros naturais tendem a se deslocar para dentro de casa. Ela também pode ser adquirida como consequência de exposição laboratorial humana por cuidadores.

O vírus da caxumba (Capítulo 377) é geralmente adquirido por via respiratória. A infecção pode ocorrer durante todo o ano, mas a incidência é maior durante a primavera. Embora o vírus da caxumba infecte ambos os gêneros igualmente, a meningoencefalite se desenvolve em homens três vezes mais frequentemente que em mulheres. Os programas de vacinação nos Estados Unidos tornaram rara a encefalite por caxumba.

Tratamento Rx

Não existe terapia antiviral efetiva para a encefalite viral, exceto para a encefalite por Herpes simples. Entretanto, devido ao atraso habitual para estabelecer ou excluir o diagnóstico de encefalite por Herpes simples, os pacientes com suspeita de encefalite devem iniciar a terapia com aciclovir (10 mg/kg por via intravenosa a cada oito horas por duas semanas), mesmo quando as análises imunológica e do líquido cefalorraquidiano ainda não permitirem fazer um diagnóstico específico.

Medidas de suporte para os pacientes com encefalite geralmente incluem monitoramento e tratamento em unidade de terapia intensiva nas fases iniciais da doença. As convulsões são frequentes e muitas vezes refratárias aos medicamentos antiepilépticos. No entanto, as crises em si podem aumentar a morbidade e a mortalidade, de modo que são necessárias vigorosas tentativas de tratamento (Capítulo 410).

Nos pacientes imunossuprimidos (Tabela 422-1), o espectro de possíveis infecções é mais amplo e potencialmente mais tratável. Como exemplos, podem ser citados o vírus varicela-zóster (Capítulo 383), com aciclovir administrado em doses semelhantes às usadas para o vírus do Herpes simples e o citomegalovírus (Capítulo 384), com ganciclovir administrado em doses de 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por duas semanas ou o cidofovir administrado em doses de 5 mg/kg por via intravenosa semanalmente por duas semanas, embora alguns pacientes necessitem de valganciclovir oral no longo prazo (900 mg a cada 24 horas) ou de cidofovir intravenoso (5 mg/kg a cada duas semanas). Por outro lado, não existem tratamentos específicos atualmente eficazes para o vírus Epstein-Barr (Capítulo 385) e o vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva, Capítulo 378).

Prognóstico

O prognóstico da encefalite depende da causa. A encefalite por Herpes simples, mesmo com tratamento adequado, tem uma taxa de mortalidade de 20%, e a probabilidade de maior morbidade persistente com convulsões ou defeitos de memória e comportamento é de 35 a 40%. Cada um dos arbovírus tem uma taxa de mortalidade diferente, com o vírus da encefalite equina oriental estando associado à maior mortalidade. O vírus da encefalite de La Crosse tem a menor mortalidade e é a mais benigna. Algumas formas de encefalite apresentam sequelas específicas, tais como surdez neurossensorial ou hidrocefalia associada à encefalite por caxumba.

Grau A

1. Whitley, R. J., Alford, C. A., Hirsch, M. S., et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in Herpes simples encephalitis. *N Engl J Med*. 1986; 314:144–149.

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for human West Nile virus disease—United States, 1999-2008. *MMWR Surveill Summ*. 2010; 59(SS-2):1–17. *Análise.*

Long, S. S. Encephalitis diagnosis and management in the real world. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 697:153–173. *Análise de causas virais, infecciosas e não infecciosas.*

No Brasil

No Brasil, várias doenças cuja principal manifestação é a encefalite, ou nas quais esta pode ocorrer durante a evolução, são de notificação compulsória. São elas raiva, AIDS, dengue, poliomielite, febre do Nilo Ocidental, além de surto ou agregação de casos ou óbitos.

A raiva é endêmica no país, atinge as regiões brasileiras de forma variável e há ocorrência de formas epizoóticas. De 1980 a 2003, a região Nordeste respondeu por mais de 50% dos casos notificados, seguida pelas regiões Norte (17,5%), Sudeste (10,8%), Centro- Oeste (10,4%) e Sul (0,4%). Desde 1987 não há registro de casos nos estados do Sul. De 1991 a 2003, cães e gatos foram responsáveis por 80% dos casos humanos de raiva e morcegos por 10,6%. No Brasil, o morcego é o principal responsável pela manutenção do ciclo silvestre da raiva, mas outros animais tais como macacos, raposas, coiotes, chacais, gatos-do-mato também têm papel na transmissão. O coeficiente de morbimortalidade de raiva humana vem diminuindo de 0,05/105 em 1990, para 0,01/105 habitantes em 2003. A sorovacinação pós-exposição é de acesso universal no Brasil, e a vacinação pré-exposição está disponível para grupos com risco previsível de exposição ao vírus.

Em 1989 ocorreu o último caso de poliomielite no país. Em 1994, o poliovírus selvagem foi considerado erradicado do Brasil e das Américas. Como ainda há circulação de vírus em países da África e da Ásia, as medidas de vigilância se mantêm em nosso meio.

Não há, até o momento, descrição da ocorrência de febre do vírus Nilo Ocidental (FVNO) no Brasil. Entretanto, por causa das características epidemiológicas da doença e ao fato de que, em 2006, foram diagnosticados quatro casos na Argentina, há recomendações específicas do Ministério da Saúde destinadas ao diagnóstico precoce da doença nos estados de Mato Grosso do Sul, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

Em 2006, foram diagnosticados seis casos de encefalite Saint Louis em São José do Rio Preto, SP, confirmados por meio de biologia molecular. Não havia, até aquele momento, histórico conhecido de infecção por este vírus na região.

Mais informações sobre encefalites no Brasil são descritas no Capítulo 406.

Bibliografia

Raiva. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª ed. Serie A. Normas e manuais técnicos. Ministério da Saúde. Brasília, DF. 2005.

Vigilância da Febre do Vírus do Nilo Ocidental, disponível em www.portaldasaude.gov.br/portal/arquivos/vigilancia_febre_do_virus_nilo.pdf. "Investigação de surto de doença febril aguda, envolvendo casos de encefalite, de provável etiologia viral (Saint Louis), São José do Rio Preto – SP, setembro de 2006", disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tecnico_stlouis_03_101.pdf. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guia de Bolso. 6ª ed. 2006. Disponível em: www.portaldasaude.gov.br.

423

Poliomielite

Allen J. Aksamit, Jr.

Definição

A poliomielite é uma doença viral aguda que está associada a características de encefalite e paralisia flácida aguda. O enterovírus 71 (Capítulo 387) e o vírus do Oeste do Nilo (Capítulo 391) podem causar o mesmo quadro clínico.

Epidemiologia

A causa da poliomielite é o poliovírus, pertencente ao gênero *Enterovirus* da família *Picornaviridae,* que compõe 3 sorotipos (1, 2 e 3). A maioria das manifestações clínicas é causada pela cepa tipo 1. As epidemias de poliomielite foram eliminadas com a vacinação nos Estados Unidos e na Europa na década de 1960. A última grande epidemia de poliomielite nos Estados Unidos ocorreu em 1960, havendo, posteriormente, um declínio contínuo de casos. O último caso de infecção por vírus selvagem da poliomielite, nos Estados Unidos, foi relatado em 1979. No entanto, a pólio continua a ter uma incômoda presença em áreas do mundo sem vacinação, particularmente na Nigéria, no Paquistão e no Afeganistão. Em climas temperados, a infecção por poliovírus ocorre mais frequentemente nos meses de verão e outono, mas a infecção ocorre durante todo o ano em áreas tropicais.

Por causa de sua transmissão fecal-oral de hospedeiro para hospedeiro, a infecção pelo poliovírus é influenciada por padrões de higiene. O maior risco de transmissão ocorre em membros da mesma família e pessoas que tenham contato direto, especialmente em aglomerados. O período de incubação do vírus é de cerca de 3 a 6 dias, após o que o vírus pode ser eliminado tanto pela nasofaringe, por 2 a 6 semanas, quanto pelas fezes durante vários meses.

Embora o poliovírus infecte muitos indivíduos expostos, a paralisia flácida aguda da poliomielite ocorre em apenas 1% a 2% das pessoas infectadas. Os fatores específicos que levam à disseminação do vírus para o sistema nervoso central e a suscetibilidade à doença paralítica são desconhecidos. A paralisia ocorre mais comumente em crianças e adultos jovens.

Historicamente, nos Estados Unidos, houve casos de poliomielite decorrentes da vacina de poliovírus atenuados. O risco de *poliomielite associada à vacina* foi de cerca de 1 caso em 2,4 milhões de doses, sendo a maior parte do risco relacionada com a primeira dose. Cerca de 75% dos casos foram relacionados a receptores imunocompetentes da vacina; destes, a metade ocorreu em pessoas vacinadas, a maior parte do restante ocorreu

pelo contato direto com pessoas que haviam tomado a vacina, mas aproximadamente 5% dos casos ocorreram pelo contato entre pessoas saudáveis da comunidade, que não haviam sido vacinados recentemente nem entrado em contato direto com receptores da vacina. Os 25% restantes dos casos ocorreram em pacientes imunocomprometidos, nos quais a doença tem cerca de 5.000 vezes mais probabilidade de se desenvolver do que em pessoas imunocompetentes. O vírus vivo atenuado na vacina pode se modificar para causar *poliomielite derivada da vacina*, que pode infectar pessoas não vacinadas e levar à poliomielite com uma gravidade e incidência semelhantes ao poliovírus selvagem. A vacina inativada contra pólio, que é a única vacina atualmente em uso nos Estados Unidos desde o ano 2000, não causa poliomielite induzida pela vacina.

Fisiopatologia

Os poliovírus são pequenas partículas (cerca de 27 nm), esféricas com um núcleo de RNA de filamento simples circundado por um capsídeo proteico. O poliovírus é um enterovírus ingerido oralmente e replica-se, inicialmente, no sistema linfático do trato gastrointestinal, especialmente nas placas de Peyer no intestino delgado. A disseminação para os canais linfáticos gastrointestinais locais é seguida por viremia sistêmica, que se propaga no sistema nervoso, embora o mecanismo exato de entrada no sistema nervoso não esteja bem estabelecido. O vírus replica-se no tecido musculoesquelético, onde pode causar as mialgias que, frequentemente, precedem fraqueza. Uma hipótese é a de que o vírus seja disseminado via motoneurônios para a medula espinal por transporte retrógrado, onde replica-se nas células do corno anterior. A patologia indica um padrão assimétrico disseminado de infecção de células do corno anterior da medula espinal. A morte de células do corno anterior leva à paralisia permanente, mas uma compensação pelo crescimento colateral de células não infectadas no mesmo segmento da medula pode permitir melhora no estado funcional e na recuperação motora destes pacientes.

Manifestações clínicas

A poliomielite aguda tem duas fases. Uma fase inicial coincide com a viremia e está associada a febre e cefaleia e, às vezes, a dor de garganta; ela se resolve em 1 a 4 dias. A segunda fase da doença, que geralmente ocorre de 7 a 21 dias (intervalo de quatro a 30 dias) após a infecção inicial, está associada a febre de início súbito, cefaleia, vômitos e meningismo, provavelmente como resultado de infecção viral no sistema nervoso central. Os sintomas meníngeos de cefaleia e rigidez cervical resolvem-se, mas são rapidamente seguidos por fraqueza muscular multifocal, assimétrica, característica das doenças do neurônio motor inferior. Pode ocorrer mialgia grave.

O exame clínico evidencia fraqueza muscular assimétrica e multifocal, com redução correspondente dos reflexos de estiramento. A sensibilidade é normal, atestando, desse modo, o envolvimento seletivo do corno anterior da medula espinal. Atrofia muscular neurogênica acontece rapidamente nos músculos afetados. A dimensão do envolvimento motor geralmente se completa em 1 semana.

Os músculos respiratórios, do tronco e dos membros superiores e inferiores podem ser afetados. Os músculos inervados pelos nervos cranianos 9º., 10º., 11º. ou 12º. são muitas

vezes envolvidos. O nervo facial pode ser envolvido, mas a musculatura ocular extrínseca geralmente é poupada. O raro comprometimento da formação reticular do tronco encefálico pode cursar com coma ou morte por falta de controle cardiovascular e respiratório.

Diagnóstico

Além dos sinais e sintomas típicos, o diagnóstico de poliomielite é auxiliado pela análise do líquido cefalorraquidiano. O líquido cefalorraquidiano geralmente mostra uma pleocitose com predominância linfocítica. O nível de proteína do líquido cefalorraquidiano é elevado, mas a concentração de glicose é normal. Os enterovírus podem ser cultivados a partir do líquido cefalorraquidiano, mas estudos virais específicos que identificam os poliovírus e outros enterovírus são melhor realizados pela reação em cadeia da polimerase (PCR). A caracterização mais específica pode ser realizada pelo sequenciamento nucleotídico direto do genoma do poliovirus isolado.

Diagnóstico Diferencial

Outras causas virais de encefalite podem mimetizar a poliomielite. O enterovírus 71 (Capítulo 387) pode causar epidemias de febre e paralisia flácida aguda. O Coxsackievirus 7 e o enterovírus 70 podem causar síndromes paralíticas mais leves, normalmente sem febre. A infecção pelo vírus do Nilo ocidental (Capítulo 391) no sistema nervoso central também está associada a febre e paralisia flácida aguda. O vírus da encefalite transmitida por carrapato (Capítulo 391), nativa da Rússia, pode se comportar de maneira semelhante. Uma forma paralítica de encefalite causada pelo vírus da raiva (Capítulo 422) pode levar à paralisia flácida aguda assimétrica. Testes sorológicos e virológicos podem diferenciar esses outros agentes. Teste para o vírus do Oeste do Nilo detecta anticorpos IgM contra o vírus no líquido cefalorraquidiano. O vírus da raiva pode ser investigado por sorologia ou teste de PCR (Capítulo 422).

Paralisia ascendente ou descendente pode também ser observada em uma variedade de doenças não infecciosas ou pós-infecciosas, tais como a síndrome de Guillain-Barré (Capítulo 428) e a mielopatia inflamatória aguda (Capítulo 407). A difteria (Capítulo 300) pode estar associada a síndromes paralíticas focais.

Prevenção

A poliomielite pode ser evitada por meio de imunidade vitalícia induzida pelas vacinas de vírus vivos atenuados (orais) ou de vírus inativado (morto), que são rotineiramente administradas a crianças. A vacina oral contra a poliomielite é relativamente barata, cerca de U$0,08 a dose, nos Estados Unidos. A eliminação a curto prazo do vírus da vacina nas fezes de crianças recentemente imunizadas leva à imunização passiva de contatos próximos, fornecendo, assim, um amplo alcance para interromper a transmissão do poliovírus selvagem. No entanto, cerca de 1 em cada 2,5 milhões de doses da vacina pode causar poliomielite *associada à vacina* com paralisia na criança vacinada, ou em alguém que tenha um contato próximo ou mesmo em outra pessoa sem contato direto.

Raramente, uma cepa do poliovírus na vacina oral contra a pólio pode mudar geneticamente e circular para causar poliomielite *derivada da vacina*. Em países endêmicos, esse baixo risco de aparecimento do poliovirus derivado vacinal e da poliomielite associada à vacina é preferível ao risco muito maior do causado pelo poliovírus selvagem, onde não haja vacinação.

Em países onde o risco de doença causada pelo poliovírus selvagem é zero, os programas voltaram-se para o uso de vacina inativada contra pólio. A vacina inativada contra a poliomielite é cerca de cinco vezes mais cara que a vacina oral. Ela produz anticorpos protetores que impedem que o poliovírus se espalhe do trato intestinal para o sistema nervoso central. Ao contrário da vacina oral contra a pólio, ela não impede a disseminação de poliovírus selvagem nem pode conter uma epidemia, porque o vírus pode ainda se multiplicar no interior do intestino e ser eliminado nas fezes.

Nos Estados Unidos, o debate sobre a eficácia e os riscos atribuídos à vacina com vírus vivos atenuados *versus* vírus inativados terminou em 2000 com uma política que, determina o uso exclusivo da vacina inativada contra a pólio, que não leva à poliomielite associada à vacina ou derivada dela. Estratégias para erradicação global que utilizam a vacina viva atenuada estão atual e especialmente concentradas na Nigéria, Índia, Afeganistão e Paquistão, países em que a doença permanece endêmica.

Tratamento e prognóstico

Não existe tratamento específico disponível para pacientes afetados por poliomielite causada por poliovírus. No entanto, a terapia de suporte, incluindo tratamento em unidade de terapia intensiva para manter a função respiratória e cardiovascular, pode estabilizar o paciente e permitir a reabilitação.

A morte de pacientes com poliomielite é, habitualmente, o resultado da falência respiratória e cardiovascular. Com o tratamento intensivo da insuficiência respiratória, os pacientes podem sobreviver à doença paralítica aguda. Em geral, os ganhos motores começam um mês após o início da doença. No seguimento, muitos pacientes mantêm graves déficits neurológicos; outros podem retornar completamente às suas atividades diárias, mas usualmente com sequelas neurológicas evidenciadas no exame clínico ou eletrofisiológico.

Síndromes Pós-pólio

Em pacientes que tiveram poliomielite paralítica, podem desenvolver-se atrofia progressiva e fraqueza depois de mais de 10 a 15 anos de estabilização do déficit neurológico. Postula-se que essa síndrome, que é conhecida como atrofia muscular progressiva pós-pólio, resulte da perda usual dos neurônios motores relacionada com o envelhecimento, a partir de um conjunto de neurônios motores já esgotados pela doença viral. Um segundo grupo de sintomas em sobreviventes de poliomielite paralítica é caracterizado por dor muscular progressiva, fraqueza e fadiga; essa "síndrome pós-pólio", que pode afetar até 60% dos pacientes que foram infectados durante uma

epidemia de poliomielite, não está relacionada com a infecção viral persistente e é de causa desconhecida.

Leituras sugeridas

Jenkins, H. E., Aylward, R. B., Gasasira, A., et al. Implications of a circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria. *N Engl J Med*. 2010; 362:2360–2369. *A taxa de ataque e gravidade da doença com derivado da vacina de poliovírus na Nigéria era semelhante ao do tipo de vírus selvagem.*

Koopman, F. S., Uegaki, K., Gilhus, N. E., et al. Treatment for postpolio syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2011. [CD007818]. *Análise de tratamentos farmacológicos e de reabilitação.*

Zangwill, K. M., Yeh, S. H., Wong, E. J., et al. Paralytic syndromes in children: epidemiology and relationship to vaccination. *Pediatr Neurol*. 2010; 42:206–212. *A incidência foi de 1,4 por 100 mil crianças por ano na Califórnia, mas nenhum caso foi relacionado à vacinação contra a poliomielite.*

Doenças priônicas

Patrick J. Bosque

Definição

As doenças priônicas, que são um grupo de doenças neurodegenerativas de seres humanos e outros mamíferos intimamente relacionados, são causadas pelo acúmulo de formas agregadas da proteína priônica (PrP) no sistema nervoso central (SNC). Essas condições podem ser transmitidas por um agente infeccioso, o príon, que é composto por PrP de conformação anômala e agregada. O príon não contém ácidos nucleicos específicos. O nome doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é aplicado à maioria das formas de doenças priônicas, embora outros nomes sejam usados para diferentes formas.

Epidemiologia

As doenças priônicas ocorrem em todo o mundo, com uma incidência de cerca de um caso para um milhão anualmente, na maioria das populações. Essas condições podem ser adquiridas de forma esporádica, genética ou infecciosa. A doença esporádica é responsável por cerca de 90% dos casos e as formas genéticas são responsáveis por quase todos os casos restantes. Quanto aos casos adquiridos por infecção, esses são extremamente raros no homem e são responsáveis por menos de 1% dos casos na maioria das populações. Tanto a exposição dietética quanto iatrogênica transmitiram a doença priônica a seres humanos.

O kuru, a primeira doença priônica humana reconhecida como transmissível, foi causada por canibalismo cerimonial em tribos do grupo linguístico Fore nas terras altas da Nova Guiné. Acredita-se que os últimos episódios de exposição tenham ocorrido no final da década de 1950, mas os poucos casos que ocorreram durante a última década indicam um período de incubação que pode se aproximar de 50 anos.

A variante da DCJ é causada pela exposição, presumivelmente por via alimentar, aos príons de gado com encefalopatia espongiforme bovina. Foi descrita primeiro na Grã-Bretanha, em 1994, cerca de 10 anos depois que os primeiros casos de encefalopatia espongiforme bovina ocorreram nesta região. Apesar da exposição de milhões de pessoas à carne contaminada por príons da encefalopatia espongiforme bovina, menos de 200 pessoas no mundo todo contraíram a variante da DCJ. A incidência da variante da DCJ tem diminuído nos últimos anos, à medida que o surto de encefalopatia espongiforme bovina no gado tem sido contido e a entrada de carne contaminada no suprimento alimentar, restrita.

A maioria dos casos de transmissão iatrogênica da DCJ envolveu aloenxertos

contaminados de dura-máter de cadáveres, e esses aloenxertos foram quase todos de um único produto, Lyodura, produzido antes de maio de 1987. O outro grande grupo de casos iatrogênicos ocorreu em receptores de hormônio do crescimento derivado de hipófise de cadáveres, antes da disponibilidade de hormônio do crescimento recombinante. Sangue e hemoderivados provenientes de doadores com a variante da DCJ podem transmitir a doença, mas surpreendentemente, a DCJ não parece ser transmissível a partir do sangue de indivíduos com a forma esporádica da doença. Instrumentos cirúrgicos contaminados são documentados, de maneira persuasiva, como transmissores da DCJ em apenas quatro ocasiões.

Fisiopatologia

A Prp é uma glicoproteína de superfície celular normalmente produzida no cérebro e em vários outros tecidos em mamíferos. Sua função normal é desconhecida, mas ela pode desempenhar um papel no metabolismo do cobre. Nas doenças priônicas, há acúmulo de uma isoforma anormal de PrP enovelada incorretamente e agregada, denominada PrP^{Sc}.Notavelmente, a PrP^{Sc} é capaz de recrutar a forma normal de PrP para dentro do agregado patológico. A estrutura precisa dos agregados do PrP^{Sc} e o mecanismo de propagação do príon é compreendido de forma incompleta, mas um modelo conceitual básico propõe que as regiões normalmente α-helicoidais do PrP interagem diretamente com folhas β de PrP^{Sc}, perdem sua estrutura normal e então se unem para se agregar. Em algum ponto, o agregado em crescimento fratura, criando, assim, partículas adicionais do agregado. Dessa forma, agregados de PrP^{Sc} podem se propagar como agentes infecciosos.

O que precisamente inicia as doenças priônicas esporádicas ou genéticas não é conhecido. Em formas infecciosas da doença priônica que são transmitidas por via alimentar, os príons primeiramente replicam-se no sistema linfático entérico, incluindo as placas de Peyer. A partir do sistema linfático, os príons se disseminam para o SNC através dos nervos simpáticos no tecido linfático. Uma vez no SNC, os príons parecem se disseminar de forma transináptica. Como ocorre em outras doenças neurodegenerativas associadas ao acúmulo de proteínas agregadas (p. ex., proteína β-amiloide na doença de Alzheimer), o mecanismo pelo qual a formação de PrP^{Sc} causa disfunção e morte neuronal é desconhecido.

Patologia

Tradicionalmente, as doenças priônicas são reconhecidas pela combinação de vacuolização ou “espongiose” da substância cinzenta, gliose astrocítica e perda de neurônios. Na prática moderna, a presença de PrP^{Sc}, demonstrada por técnicas imunohistoquímicas ou bioquímicas, é o marcador patológico dessas condições. Em algumas formas de doença priônica, a PrP^{Sc} formará placas amiloides, que são agregados densos de proteínas ligadas por folhas β intermoleculares que se ligam ao vermelho-Congo. Entretanto, mais comumente, os agregados de PrP^{Sc} são menores e mais difusos.

Fatores Genéticos

Todas as formas hereditárias de doença priônica são causadas por mutações na sequência codificadora da PrP no gene *PRNP*. As mutações associadas às formas familiares das doenças priônicas incluem mais de 20 mutações do tipo *missense*, duas mutações *nonsense* e uma série de inserções que codificam para uma série adicional de oito aminoácidos em uma região onde cinco dessas repetições de octapeptídeos normalmente ocorrem. As formas genéticas das doenças priônicas são transmitidas por padrão autossômico dominante, geralmente com penetrância alta, mas incompleta. Certos genótipos afetam a suscetibilidade a doenças priônicas. O códon 129 do *PRNP* é polimórfico na maioria das populações, com alelos que codificam valina ou metionina. Os indivíduos que são homozigotos (129VV ou 129MM) estão excessivamente representados no grupo de pacientes com DCJ esporádica, e todos os pacientes com a variante da DCJ (ver adiante) carregam 129M em ambos os alelos do gene *PRNP*.

Três formas distintas das doenças priônicas estão associadas a determinadas mutações do gene *PRNP*: síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, insônia fatal familiar e formas lentamente progressivas de DCJ. A síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker é causada por algumas das várias mutações no *PRNP*, sendo que a mais comum delas codifica para uma substituição de prolina por leucina no códon 102 (P102L). Patologicamente, há acúmulo de placas de PrP amiloide no cérebro, especialmente no cerebelo.

A insônia fatal familiar é causada pela mutação D178N no mesmo alelo com metionina no códon 129 polimórfico do *PRNP*. Patologicamente, há perda neuronal e acúmulo de PrP^{Sc} no tálamo. Em contrapartida, a mutação D178N no alelo com valina no códon 129 causa uma doença que é indistinguível da DCJ esporádica.

Algumas mutações no *PRNP* causam demência lentamente progressiva. As mais comuns entre essas mutações são grandes expansões da região de repetição do octapeptídeo.

Manifestações clínicas

Esporádica

A forma mais comum de doença priônica no ser humano é a DCJ esporádica. O início ocorre geralmente na meia-idade, com idade média de cerca de 60 anos, embora tenha sido relatado início em indivíduos aos 17 anos de idade e acima dos 80 anos. Em cerca de 25% dos casos, os pacientes ou familiares relatam pródromo com distúrbios psiquiátricos, como ansiedade, depressão ou alteração do sono. A disfunção cognitiva é geralmente o sinal neurológico mais proeminente. Ao contrário da doença de Alzheimer, no entanto, a doença priônica em geral envolve outros sistemas cerebrais e causa sinais motores (tais como ataxia, bradicinesia ou espasticidade), distúrbios sensoriais somáticos inespecíficos ou alterações na percepção visual. A mioclonia é uma característica clínica, mas não um sinal patognomônico. Talvez a característica mais distintiva da doença priônica seja o ritmo de sua evolução. Em geral, podem ser observadas reduções claras da função neurológica em semanas.

Genética

As principais formas genéticas das doenças priônicas são acompanhadas de sintomas indistinguíveis daqueles da síndrome esporádica usual que acabamos de descrever. No entanto, a idade média de início pode ser um pouco mais jovem.

Na síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, os sinais clínicos são ataxia proeminente, uma taxa de evolução menor em relação ao que ocorre com a DCJ esporádica (em geral de 5 a 6 anos, do início até a morte) e demência tardia. A insônia fatal familiar começa com ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Ataxia ou outros sinais motores também podem se desenvolver precocemente no curso da doença. Demência ocorre relativamente tarde nesta doença. Muito raramente, uma forma esporádica de DCJ se manifesta clinicamente como a síndrome de insônia fatal esporádica que é indistinguível da insônia fatal familiar.

Formas lentamente progressivas da DCJ podem apresentar manifestações clínicas semelhantes às da doença de Alzheimer familiar (Capítulo 409) ou se assemelhar à doença de Huntington (Capítulo 417).

Adquirida por Infecção

As formas extremamente raras de doença priônica adquirida infecciosamente têm características que são diferentes da manifestação esporádica usual. As três formas transmitidas por infecção de doença priônica são a variante da DCJ, o kuru e a DCJ iatrogênica.

A variante da DCJ se distingue clinicamente da DCJ esporádica por início com média de idade muito menor (cerca de 26 anos, variando de 12 a 74 anos), proeminência de sinais sensoriais e psiquiátricos que se iniciam precocemente e surgimento tardio de demência e sinais motores, em geral, mais de 6 meses após os primeiros sintomas. A DCJ iatrogênica é normalmente semelhante à DCJ esporádica, mas um subgrupo de pacientes pode apresentar uma forma atáxica que compartilha clínica e patologicamente algumas características com a síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker.

O kuru começa com dor nos membros, seguida de tremor e ataxia cerebelar ("kuru" significa "tremer" na língua fore). Demência franca ocorre tardiamente no curso da doença.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença priônica deve ser considerado em pacientes com demência rapidamente progressiva, especialmente quando doenças estruturais, inflamatórias e, mais comumente, metabólicas, endócrinas e carenciais tiverem sido excluídas (Tabela 424-1). Se a avaliação inicial falhar em fornecer um diagnóstico alternativo, diversos testes adicionais podem corroborar o diagnóstico de doença priônica. No entanto, as doenças priônicas são raras, e testes auxiliares apresentam especificidade e sensibilidade longe de serem satisfatórias; e se aplicados indiscriminadamente, esses testes irão produzir resultados falsos positivos frequentemente. A presença de níveis elevados no líquido cefalorraquidiano de uma proteína denominada 14-3-3 é

relativamente específica para DCJ, se forem excluídas causas inflamatórias e isquêmicas de demência. Hiperintensidade incomum da substância cinzenta profunda (núcleos da base e tálamos) e, às vezes, da substância cinzenta do córtex em determinadas sequências de ressonância magnética (difusão, com maior sensibilidade, e FLAIR) ocorre em cerca de dois terços dos casos DCJ. O eletroencefalograma em pacientes com DCJ pode apresentar um padrão periódico de complexos trifásicos de grande amplitude.

Tabela 424-1

Avaliação de demência rapidamente progressiva

Triagem inicial	**Testes sorológicos:** glicose, sódio, cálcio, ureia, creatinina, aminotransferases hepáticas, albumina, tempo de protrombina, TSH, FAN, vitamina B^{12}, HIV e sorologia para sífilis **Imagem**: RM cerebral **LCR:** glicose, proteína, contagem de células, VDRL
Resultados de testes que corroboram diagnóstico de doença priônica	**RM:** hiperintensidade à difusão nos núcleos da base e/ou no córtex **Proteína 14-3-3 no LCR:** níveis elevados razoavelmente específicos para DCJ **EEG:** Complexos ponta-onda periódicos

DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob; LCR = líquido cefalorraquidiano; EEG = eletroencefalograma; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RM = ressonância magnética; TSH = hormônio estimulador da tireoide; VDRL = teste do *Venereal Disease Research Laboratory* (Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas dos EUA).

A maioria das doenças que causam demência rapidamente progressiva é, como as doenças priônicas, intratável e inexoravelmente progressiva; como, por exemplo, doença de Alzheimer atípica e a demência com corpos de Lewy (Tabela 424-2). Entretanto, é importante excluir entidades raras e parcialmente tratáveis, que podem simular doença priônica, incluindo causas autoimunes, infecciosas, tóxicas, neoplásicas e estruturais.

Tabela 424-2

Diagnóstico diferencial de demência rapidamente progressiva

Doenças neurodegenerativas que podem simular DCJ	Doença de Alzheimer, doença por corpos de Lewy, demência frontotemporal, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva
Algumas doenças tratáveis menos comuns que simulam DCJ	**Autoimune:** vasculite do sistema nervoso central, encefalite límbica, encefalopatia de Hashimoto, encefalopatia associada a anticorpos anticanal de potássio voltagem-dependente **Infecções:** encefalite viral, meningite crônica **Toxicidades:** lítio, bismuto, metotrexato **Neoplasias:** linfoma primário do sistema nervoso central, linfoma intravascular **Estrutural:** Hidrocefalia de pressão normal

DCJ = Doença de Creutzfeldt-Jakob.

Alguns diagnósticos de doença priônica podem ser feitos por biópsia cerebral. O tecido é examinado por técnica de imuno-histoquímica para a presença de agregados anormais de PrP. Centros nacionais ou regionais especializados em doenças priônicas, como o *National Prion Disorders Pathology Service Center* (http://www.cjdsurveillance.com) nos Estados Unidos, podem auxiliar os patologistas na análise tecidual. Mesmo na ausência de histórico familiar consistente com doença priônica, a determinação da

sequência da região de codificação do gene da proteína priônica pode realizar o diagnóstico da doença, caso alguma mutação seja encontrada.

Tratamento e prognóstico

As doenças priônicas são incuráveis e nenhum tratamento melhora o curso da doença significativamente. A maioria dos pacientes com DCJ esporádica morre no primeiro ano após o início dos sintomas. Os pacientes com síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker e algumas outras formas genéticas ou variantes de doença priônica podem viver por mais tempo. Existem excelentes modelos animais de doença priônica e algumas novas abordagens terapêuticas estão sob investigação ativa. Vale a pena considerar a inscrição em estudos clínicos experimentais se estiverem disponíveis (http://clinicaltrials.gov).

Prevenção

A maioria dos casos de doença priônica ocorre esporadicamente e não pode ser prevenida. Os casos genéticos podem ser potencialmente prevenidos com o aconselhamento genético e teste pré-natal, embora isso seja uma questão eticamente complexa, uma vez que a doença pode não se manifestar até a meia-idade ou mais tardiamente. Os casos transmitidos de forma infecciosa são passíveis de medidas preventivas atualmente, incluindo a prevenção de transmissão cirúrgica secundária ao uso de instrumentos ou enxertos teciduais contaminados e proteção do suprimento alimentar humano em relação aos produtos derivados de carne contaminada com encefalopatia espongiforme bovina ou outros príons de ruminantes. A doença debilitante crônica é epidêmica entre cervos e alces em certas regiões dos Estados Unidos e o *scrapie* (paraplexia enzoótica dos ovinos), que afeta ovinos e caprinos, é endêmico em níveis baixos nos Estados Unidos e em muitos outros países. Nenhuma dessas doenças priônicas tem sido associada de maneira convincente à doença humana, mas a prudência determina que os seres humanos devem evitar consumir qualquer animal infectado por príon.

Leituras sugeridas

Frost, B., Diamond, M. I. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2010; 11:155–159. *Propagação de proteína anormalmente configurada pode ser um mecanismo patogênico comum em doenças neurodegenerativas.*

Geschwind, M. D., Shu, H., Haman, A., et al. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol*. 2008; 64:97–108. *Resume diagnósticos alternativos encontrados em pacientes encaminhados para um grande centro, com diagnóstico inicial de CJD.*

Mastrianni, J. A. The genetics of prion diseases. *Genet Med*. 2010; 12:187–195. *Análise.*

Samson, A. O., Levitt, M. Normal modes of prion proteins: from native to infectious particle. *Biochemistry*. 2011; 50:2243–2248. *Revisão da biologia conformacional.*

No Brasil

No Brasil, não há caso identificado da variante da DCJ, e desde 2005 as doenças priônicas são de notificação compulsória. A Ficha de Notificação pode ser obtida no *site* da Academia Brasileira de Neurologia (www.abneuro.org).

425

Transtornos neurológicos relacionados com a nutrição e o álcool

Barbara S. Koppel

O suprimento adequado de vitaminas e minerais é necessário para o desenvolvimento e função metabólica, tanto do sistema nervoso central quanto do periférico. As deficiências de vitaminas e minerais podem causar uma variedade de síndromes neurológicas (Tabela 425-1).

Tabela 425-1

Resumo das deficiências vitamínicas e minerais

DEFICIÊNCIAS VITAMÍNICAS E MINERAIS	SÍNDROMES NEUROLÓGICAS OU SÍNDROMES	DOS TESTES DE APOIO	TRATAMENTO	CAUSAS (OUTRAS QUE NÃO DA MÁ NUTRIÇÃO)
A (Retinol)	Cegueira do dano da retina ou da córnea	Campos visuais, acuidade visual Nível sérico <30-65 μg/dL	30.000 UI vitamina A por dia × 1 semana	Hipotireoidismo, diabetes, insuficiência renal ou hepática
B_1 (tiamina)	Encefalopatia de Wernicke, ataxia, nistagmo, oftalmoparese, confusão, delírio Síndrome de Korsakoff: amnésia, confabulação Beribéri: neuropatia axonal	RM: lesões simétricas do mesencéfalo (área peroaqueductal), ponte, hipotálamo, tálamo, cerebelo RM: necrose dos corpos mamilares, tálamo dorsomedial e anterior Testes de condução nervosa Nível de tiamina sérica <20 ng/dL Transcetolase de eritrócitos	Prevenir em 100 mg VO por dia antes e 1 ano após a cirurgia bariátrica, 100 mg IV antes da administração de glicose ou realimentação Tratar a encefalopatia de Wernickecom 5 dias de tiamina, 100-500 mg IV ou IM por dia, em seguida VO 100 mg por dia Antioxidantes (*N*-acetilcisteína)	Alcoolismo, cirurgia GI bariátrica ou outra maior, vômitos prolongados, hemodiálise, tratamento diurético da insuficiência cardíaca, caquexia, 5-fluorouracil, outros bloqueadores da produção de tiamina fosfato
B_3 (niacina)	Pelagra: confusão, demência, fraqueza, ataxia, espasticidade,	NAD de eritrócitos, niacina plasmática, N1-metilnicotinamida	Ácido nicotínico, 50 mg VO 3 vezes/dia ou 25 mg IV 3 vezes/dia; nicotinamide, 50-100 mg IM ou VO 2 vezes/dia	Alcoolismo, dieta à base de milho ou cereais, síndrome de Hartnup, síndrome carcinoide

	mioclono, glossite, dermatite, fotosensibilidade	urinário		
B_5 (ácido pantotênico)	Disestesias, parestesias do pé	Deficiência de coenzima A	5 mg VO por dia	Má nutrição grave
B_6 (piridoxina)	Neuropatia, ataxia sensorial, depressão Epilepsia infantil deficiente de piridoxina	PLP plasmático <27 nmol/l; ácido 4-piridóxico, <3 nmol ↑ Homocisteína após desafio do carregamento de metionina ↑ α-AASA na urina, plasma, LCR	50-100 mg VO por dia para neuropatia (uso preventivo se tomar o antagonista B_6) 100-200 mg/dia para epilepsia em adultos	Diverticulose, isoniazida, cicloserina, outros antagonistas Defeitos genéticos na anquitina (aldeído desidrogenase), síntese piridoxal
B_{12} (cobalamina)	Mielopatia com paraparese espástica e ataxia sensorial, neuropatia periférica, neuropatia óptica, perda de memória, demência, contribuidor indireto ao AVE	Nível sanguíneo <200 pg/mL ↑ Ácido metilmalônico >145 nmol/L Anticorpos de fator intrínseco Testes de Schilling, anemia megaloblástica Potenciais evocados somatossensoriais tardios ↑ Homocisteína, total >12,5 μmol/L	IM B_{12}, 1.000 μg/dia por 1 semana, em seguida semanalmente por 1 mês, em seguida mensalmente ou B_{12} oral, 1.000 μg/dia, ou B_{12} nasal, 500 μg semanalmente pelo resto da vida se a absorção for anormal, 50-100 μg/dia se a absorção for normal	Acloridria, ressecção gástrica ou ília, síndrome da alça cega, espru, HIV, infecção, anestesia com óxido nitroso (sobretudo abuso), tênia do peixe, dieta vegetariana
D (calciferol)	Miopatia proximal, muitas vezes dolorosa; comprometimento cognitivo Compressão secundária da medula espinal, plexo ou nervos periféricos do raquitismo ou da osteomalacia	25-(OH) Nível de vitamina D_3 <10 ng/mL na urina Cálcio sérico ↑ PTH >54 pg/mL Osteopenia/porose na densitometria óssea	Suplementação diária com 400 UI, >50.000 UI 3 vezes/semana se houver a absorção; usar o nível sanguíneo ou a excreção do cálcio como guia >100 mg/dia)	Falta de exposição à luz do sol, incluindo uso de protetor solar; uso de medicamento epiléptico crônico
E (tocoferol)	Ataxia espinal e cerebelar, sinal de Babinski, oftalmoplegia, neuropatia periférica, retinite pigmentosa	Nível de vitamina E <2,5 mg/L (normal, 6-15 com nível lipídico normal) ↑ Nível de A-β-lipoproteína, anticorpos de antigliadina Análise genética para eliminar outras ataxias	Suplementar com 6-800 UI, 5-10 mg/kg 2 vezes/dia, para ataxia de causas genéticas, solúvel 200 mg/kg/dia ou IM α-tocoferol para má absorção	Atresia biliar, espru celíaco, Genético: ↓proteína de transporta do α-tocoferol (8q13), proteína de transferência do triglicéride microssômico

		espinocerebelares como a ataxia de Friedreich		
Folato	Demência, deficiência de B_{12}, AVE	↑ Homocisteína, nível plasmático <2,5 µg/L	1 mg 3 vezes/dia até o nível normal, em seguida fazer a manutenção de 1 mg/dia Gestação: adicional de 0,4 mg/dia se estiver tomando um folato antagonista	Má absorção ou uso de antagonista (metotrexato) ou medicamento antiepiléptico
K (fitonadiona)	Hemorragia intracraniana	INR ou elevação PT	IM fitonadiona no nascimento, vitamina K materna pra o último mês de gestação	Uso de medicação que aumenta o metabolismo, como a fenitoína
Cobre	Mielopatia, neuropatia	Cu sérico < 75 µg/dL, ↓ Cu urinário, ceruloplasmina <23 mg/dL MRI: ↑ sinal T2 na medula cervical, coluna dorsal Mutação no gene *ATP7A* (doença de Menkes)	Cu elementar, 8 mg/dia VO na semana 1, 6 mg/dia na semana 2, 4 mg/dia na semana 3, 2 mg/dia para a má absorção contínua doença de Menkes: 250 mg SC 2 vezes/dia	Doença de Wilson, doença de Menkes, alcoolismo, *bypass* gástrico, toxicidade do zinco
Magnésio	Convulsões, encefalopatia	Magnésio sérico <1,5 mg/dL, corrigir para baixo nível de albumina	Sulfato de magnésio IV ou VO Evitar os medicamentos que desperdiçam magnésio	Alcoolismo, sobretudo cerveja
Potássio	Fraqueza muscular, crônica, aguda	Potássio sérico <3,5 mEq/L, ECG	IV ou VO até normalizar o KCl	Uso direto, bulimia

AASA = aminoadípico semialdeído; LCR = líquido cefalorraquidiano; ECG, electrocardiografia; GI = gastrointestinal; INR = índice internacional normalizado; RM = ressonância magnética; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; PLP = piridoxal-5-fosfato (coenzima ativa de pirdozina); TP = temoo de protrombina; PTH = hormônio paratireoide

A deficiência vitamínica (Capítulo 225) pode ser causada por desnutrição (Capítulo 222) ou má absorção (Capítulo 142). Na desnutrição pode ser difícil determinar a vitamina específica responsável por sintomas e sinais neurológicos, em particular porque as deficiências múltiplas podem coexistir. A desnutrição é a causa mais comum de deficiência vitamínica nos países economicamente carentes. Por outro lado, quando o estoque adequado de alimentos está prontamente disponível, a desnutrição pode ser causada por cirurgia para obesidade, dietas não balanceadas ("da moda"), vômitos prolongados ou anorexia, o consumo excessivo de álcool, nutrição parenteral incompleta ou uma predisposição genética à má absorção ou disfunção de proteínas de transporte.

Deficiência de vitaminas solúveis em água

Deficiência de Tiamina (Vitamina B_1)

A tiamina é convertida em tiamina pirofosfato, que exerce o papel de coenzima no metabolismo de glicose e lipídios e na síntese de neurotransmissores de aminoácidos de

cadeia ramificada. Para evitar a sua deficiência, a tiamina deve ser consumida regularmente em quantidades adequadas.

Beribéri

Em países em desenvolvimento, a manifestação mais comum da deficiência de tiamina é o beribéri, o que resulta em uma neuropatia periférica sensorial motora dolorosa e insuficiência cardíaca ("beribéri úmido"). Outras causas de deficiência de tiamina incluem o consumo de alimentos nos quais a vitamina foi inativada pelo processamento ou cozimento em demasia ou ainda por alimentos que contêm bactérias produtoras de tiaminase (p. ex., peixe cru). Dor de cabeça, vômitos, convulsões e disfunção de nervos cranianos podem se desenvolver em bebês nascidos de mães desnutridas ou alimentados com fórmula com deficiência de tiamina.

Encefalopatia de Wernicke

Uma grave deficiência de curto prazo de tiamina resulta em encefalopatia de Wernicke, uma síndrome caracterizada por confusão e outras alterações no estado mental, movimentos oculares anormais e ataxia. A encefalopatia de Wernicke ocorre mais comumente no contexto de abuso crônico de álcool, mas ela também pode ser observada após cirurgia bariátrica, realimentação após um período de jejum (ou fome) ou após a administração intravenosa de glicose sem tiamina. Os sinais e sintomas de encefalopatia de Wernicke refletem disfunção das regiões do cérebro que são dependentes de tiamina ou têm altas taxas de metabolismo energético, onde a produção de lactato do metabolismo anaeróbico causa danos aos astrócitos ou à barreira hematoencefálica. Essas regiões compreendem a substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, ponte e bulbo, assim como o cerebelo, parte anterior do tálamo, corpos mamilares e, raramente, o córtex cerebral e o hipotálamo.

A tríade clássica de alterações do estado mental, anormalidades oculares e ataxia estão presentes em menos de 50% dos pacientes. As alterações no estado mental variam de discreta perda de memória ou falta de atenção a *delirium*. As anormalidades dos movimentos oculares incluem nistagmo, olhar desconjugado e paralisias do olhar. A ataxia pode afetar os membros, o tronco e a marcha. Os pacientes com encefalopatia de Wernicke também podem ter disfunção autônoma e hipotalâmica, tais como bradicardia e hipotermia, assim como papiledema, neuropatia óptica, convulsões e mioclonia. Em pacientes sintomáticos, a ressonância magnética (RM) ponderada em T2 mostra aumento de sinal por edema ou hemorragia em áreas afetadas, mais frequentemente no tálamo.

Síndrome de Korsakoff

A síndrome de Korsakoff torna-se aparente em 80% dos pacientes com encefalopatia de Wernicke à medida que a ataxia e as anormalidades do movimento ocular melhoram. A síndrome de Korsakoff é caracterizada por amnésia episódica retrógrada e anterógrada desproporcional, confabulação ou alucinações e, às vezes, apatia. Os achados patológicos primários ocorrem no sistema límbico, especialmente nos corpos mamilares, amígdala e

tálamo anterior.

O déficit de memória, que impede a aprendizagem de novas informações ou a aquisição de novas memórias, é desproporcionalmente grave em relação a outros aspectos da função cognitiva. Por exemplo, agilidade, atenção, interações sociais e aprendizagem motora são geralmente bem preservadas. Pode haver uma ligeira desorientação com relação ao tempo e ao espaço, além de estarem presentes, às vezes, apatia e outras alterações emocionais. A confabulação, em que a intrusão de erros não intencionais ocorre como resposta a perguntas, está muitas vezes presente espontaneamente nas primeiras semanas. A confabulação pode ser um mecanismo compensatório e, geralmente, diminui ao longo do tempo. A avaliação neuropsicológica frequentemente demonstra alterações emocionais e problemas leves em função executiva, que são sugestivos de comprometimento do lobo frontal.

Tratamento Rx

O tratamento com tiamina (Tabela 425-1) pode prevenir ou tratar o beribéri e a encefalopatia de Wernicke. A síndrome de Korsakoff, no entanto, não responde à reposição de tiamina e deve ser prevenida pelo reconhecimento oportuno e tratamento da encefalopatia de Wernicke.

Deficiência de Cobalamina (Vitamina B_{12})

A deficiência de cobalamina resulta em doença de sistemas combinados ou degeneração combinada subaguda, que é uma síndrome da medula espinal (mielopatia) na qual a lesão dos tratos dorsais (sensorial) e laterais (motor) resulta, respectivamente, em alterações da propriocepção e sensibilidade vibratória e paraparesia espástica.

Epidemiologia e fisiopatologia

A deficiência de cobalamina (Caps. 167 e 225) é mais comum em indivíduos com mais de 60 anos-, porque a incidência de gastrite atrófica (Capítulo 141) e acloridria aumenta em indivíduos mais velhos que não produzem o fator intrínseco gástrico necessário para absorção de vitamina B_{12}. A deficiência de cobalamina raramente é causada por uma ingestão dietética inadequada (p. ex., uma dieta vegetariana por vários anos). A toxicidade do óxido nitroso, de uso ilícito, porém não da administração para anestesia, pode causar deficiência de cobalamina por inativação da enzima metionina sintase dependente de cobalamina, de modo que este anestésico deve ser evitado em pessoas com suspeita ou conhecimento da deficiência de cobalamina. Níveis baixos de vitamina B_{12} têm sido associados ao aumento das concentrações de homocisteína, mas uma relação com doença vascular ou demência vascular não foi estabelecida.

Manifestações clínicas

A perda da propriocepção resulta em ataxia sensitiva com sinal de Romberg (falha em

manter o equilíbrio com os olhos fechados). Uma neuropatia periférica com dormência e formigamentos nas mãos e nos pés quase sempre está presente. O envolvimento cerebral inclui perda de memória, alterações na personalidade e psicose ocasional. Os sintomas geralmente progridem lentamente, mas podem aparecer logo após a exposição à anestesia com óxido nitroso por indivíduos com deficiência de cobalamina subclínica.

Diagnóstico

Os níveis séricos de vitamina B_{12} são quase sempre baixos, mas raramente podem ser normais em pacientes sintomáticos. Nestes casos, os níveis séricos do ácido metilmalônico e homocisteína são testes auxiliares úteis, pois esses níveis são elevados em pessoas com deficiência de vitamina B_{12-}, como resultado do comprometimento das reações dependentes de cobalamina (Capítulo 167). A anemia perniciosa (Capítulo 167) é grave em cerca de 20% dos pacientes. No entanto, tanto o hematócrito quanto o volume corpuscular médio podem ser normais porque os efeitos hematológicos da deficiência de cobalamina podem ser parcialmente mascarados pela suplementação de folato.

Os baixos níveis de cobalamina também podem estar presentes em muitas pessoas normais, especialmente em idosos. Em função do aumento da frequência de demência, da polineuropatia periférica e da mielopatia com a idade, um baixo nível de cobalamina não necessariamente indica a causa e efeito. Todavia, a tríade de demência, polineuropatia e mielopatia é rara. A definição definitiva da causalidade é a melhora clínica após a reposição de cobalamina.

Tratamento Rx

O tratamento geralmente começa com uma injeção subcutânea ou intramuscular de 500 a 1.000 μg de cobalamina ao dia por 1 semana e, então, semanalamente por 1 mês. Após esse tempo, a suplementação oral[1] com 50 a 100 μg/ dia de cianocobalamina geralmente é suficiente em pacientes com acloridria ou outras causas de má absorção; 1.000 μg ao dia devem ser usadas em pacientes com anticorpos contra o fator intrínseco. Uma forma de gel nasal (500 μg semanalmente) também pode ser eficaz.

Prognóstico

Os sintomas neurológicos, especialmente parestesia, melhoram tipicamente até certo grau em 3 meses após alcançados os níveis séricos adequados. Dormência e arreflexia costumam persistir, especialmente se o tratamento for atrasado. Se não houver melhora a deficiência de vitamina B_{12} provavelmente não será a responsável pela condição. Por exemplo, a mielopatia associada ao vírus da imunodeficiência humana, que pode ter uma manifestação clínica semelhante, não reverte com a suplementação de vitamina B_{12} porque é causada por distúrbios das vias de transmetilação, não por baixos níveis de cobalamina (Tabela 425-1).

Deficiência de Folato

O folato é uma importante coenzima no metabolismo de aminoácidos e ácidos nucleicos. Os erros inatos do metabolismo de folato causam retardo mental e convulsões. Embora a deficiência de folato seja mais provável de produzir anormalidades hematológicas do que déficits neurológicos, é um importante fator de risco para defeitos do tubo neural em bebês nascidos de mães que têm ingestão de folato insuficiente ou usam medicamentos anticonvulsivantes – como valproato –, medicamentos antituberculose ou antagonistas de folato – como metotrexato. As mulheres em idade fértil que estão tomando estes medicamentos são agora rotineiramente suplementadas com 0,4 mg de folato por dia, além da dose de 1 mg contida em vitaminas pré-natal. Os níveis de vitamina B_{12} devem ser verificados para evitar lesão neurológica contínua como resultado de deficiência de cobalamina não reconhecida quando a anemia for tratada com folato isolado. A deficiência de folato é tratada com 1 mg três vezes ao dia por 1 mês, seguido por 1 mg por dia.

A deficiência de folato resulta em níveis elevados de homocisteína, que está associada a um risco aumentado de doença cardíaca isquêmica e AVE. No entanto, vários estudos de suplementação de folato e vitaminas do complexo B em pacientes com níveis elevados de homocisteína mas não com a hiper-homocisteinemia clássica foram uniformemente malsucedidos na redução de eventos clínicos adversos.

Deficiência de Piridoxina (Vitamina B_6)

A piridoxina é a coenzima em reações múltiplas que envolvem gliconeogênese, biossíntese de neurotransmissores e o metabolismo de aminoácidos, ácidos nucleicos e lipídios. A deficiência de piridoxina pode ser causada por defeitos genéticos, como a antiquitina defeituosa, que levam a utilização de piridoxina. Em adultos, os baixos níveis de piridoxina são bem tolerados, de modo que a deficiência sintomática é rara. Contudo, a deficiência sintomática pode ocorrer no contexto de insuficiência renal ou diálise; cirrose; o uso de medicamentos, como isoniazida para terapia antituberculose ou hidralazina para hipertensão sem suplementação concomitante; ou inanição extrema, especialmente dietas consistindo predominantemente de arroz branco.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A deficiência de piridoxina prolongada provoca uma neuropatia periférica axonal dolorosa que leva à fraqueza e ataxia sensitiva. Alguns pacientes podem apresentar um espessamento da pele, dermatite seborreica ou glossite, que sugerem pelagra. Os níveis séricos da forma ativa de piridoxina, piridoxal 5 ′-fosfato e os níveis urinários do metabólito ácido 4-piridóxico são baixos. Os testes auxiliares incluem os estudos de condução nervosa, que mostram amplitude diminuída, típicos de neuropatia axonal. Em formas hereditárias da deficiência de piridoxina, o eletroencefalograma mostra descargas generalizadas de ondas e espículas de 1 a 4-Hz e alentecimento.

A toxicidade por ingestão excessiva de piridoxina (>100 mg/dia), geralmente de

suplementos vitamínicos, causa uma ganglionopatia que é caracterizada por alteração da sensibilidade, ataxia sensitiva com sinal de Romberg e arreflexia.

Tratamento Rx

Os pacientes nos quais os sintomas de deficiência de piridoxina se desenvolvem ou que tomam antagonistas de piridoxina devem receber suplementação de piridoxina (50 a 100 mg/dia). As crianças com epilepsia dependente de piridoxina necessitam de suplementação a vida toda com 100 mg de piridoxina por dia. Para toxicidade pela piridoxina, apenas interromper a ingestão de vitaminas geralmente poderá reverter o dano.

Deficiência de vitaminas lipossolúveis

Deficiência de Vitamina E (Tocoferol)

Apesar da vitamina E ser composta por várias tocoferois, é a forma α que é biologicamente ativa em seres humanos e na maioria dos alimentos. Como é tão amplamente disponível, a deficiência quase nunca ocorre devido à deficiência nutricional de consumo. Em vez disso, a deficiência de vitamina E quase sempre é resultado da má absorção por causa de condições como doença biliar e pancreática (Caps. 158 e 146), fibrose cística (Capítulo 89), doença celíaca (Capítulo 142), doença de Crohn (Capítulo 143), ressecção extensa do intestino delgado e síndrome das alças cegas (Capítulo 142). Além disso, a deficiência de vitamina E é associada a defeitos genéticos como aqueles que causam hipolipoproteinemia e abetalipoproteinemia, doença de retenção de quilomícrons e ataxia com deficiência de vitamina E.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações neurológicas da deficiência de vitamina E incluem uma síndrome espinocerebelar com ataxia, perda de sinais vibratórios e de posição, hiporreflexia e respostas plantares em extensão. Outros achados podem incluir ptose, oftalmoplegia, retinopatia, e raramente, miopatia.

Os níveis séricos de vitamina E podem variar de acordo com os níveis séricos de lipídios. Na hiperlipidemia extrema, como colestase, a proporção da vitamina E no colesterol pode ser mais confiável do que o nível absoluto de vitamina E, que pode ser normal, apesar de estar baixo.

Tratamento Rx

A quantidade de reposição de vitamina E depende da causa. As síndromes de má absorção exigem de 1.000 a 2.000 mg/dia para lactentes, e de 10 a 20 g para adultos. Causas genéticas podem ser tratadas com 5 a 10 g/dia. Após a cirurgia bariátrica, 300 mg por dia é recomendado. Para vitamina E, 1 mg equivale a 1,49 UI. Embora a

vitamina E tenha sido defendida para prevenir as doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer, esta função ainda não foi estabelecida.[2]

Deficiência de Vitamina D (Calciferol)

A deficiência de vitamina D resulta de uma exposição inadequada à luz solar, deficiência dietética ou má absorção por causa de doença celíaca, doença intestinal inflamatória ou ressecção extensa do intestino delgado. As consequências mais importantes da deficiência de vitamina D são raquitismo em crianças, osteomalacia em adultos e hipocalcemia com hiperparatireoidismo secundário. A hipocalcemia, por sua vez, pode causar tetania, encefalopatia e convulsões. Uma miopatia proximal, pior nas pernas do que nos braços, e hiperalgesia cutânea foram relatadas. Níveis inadequados de vitamina D, presentes em 44% dos norte-americanos com mais de 65 anos, estão associados a disfunção cognitiva ou demência. Níveis mais baixos de vitamina D também são correlacionados com o risco para esclerose múltipla (Capítulo 419). Os indivíduos que podem absorver vitamina D normalmente precisam de 400 a 600 UI de vitamina D_3 (colecalciferol) (10 a 15 μg), mas as pessoas com má absorção podem precisar mais que o dobro dessa dose. A dose final deve ser titulada para produzir um nível sérico de 25-hidroxivitamina D de pelo menos 30 ng/ml.

Deficiência de Vitamina A

A deficiência de vitamina A, mais frequentemente associada a cegueira noturna, pode prejudicar o paladar e raramente tem sido associada a aumento da pressão intracraniana em crianças. A má absorção raramente leva à deficiência de vitamina A. A toxicidade de vitamina A, que é ocasionalmente uma complicação do uso de isotretinoína para acne ou consumo excessivo de fígado na dieta, pode causar pseudotumor cerebral com cefaleia e papiledema.

Deficiência de Vitamina K

A deficiência de vitamina K, que é uma consequência rara de má absorção, é vista mais comumente em pacientes que têm comprometimento da síntese hepática ou que estão recebendo terapia com varfarina. A deficiência de vitamina K provoca sangramento excessivo e aumenta o risco de hemorragia cerebral (Capítulo 415), especialmente em recém-nascidos cujas mães estão tomando antagonistas como a fenitoína. Cinco miligramas diários normalmente são adequados para suplementação, porém a dose pode precisar ser ajustada com base no tempo da protrombina.

Deficiência de elementos e nutrientes diversos

Deficiência de Cobre

Deficiência de cobre adquirida é rara, mas pode ocorrer em lactentes desnutridos e prematuros ou em pacientes com má absorção por doença celíaca, fibrose cística ou doença de Crohn. Ela também pode ocorrer em pacientes com síndrome nefrótica e após cirurgia gástrica, especialmente cirurgia bariátrica. A deficiência de cobre também é uma consequência bem conhecida da ingestão excessiva de zinco, geralmente como resultado do uso excessivo de produtos que contêm zinco, tais como creme dental ou preparações de ervas para tratar rinite e sinusite, ou por causa de sobrecarga parenteral durante hemodiálise.

A complicação neurológica mais comum em pessoas com deficiência de cobre é a mielopatia, que é clinicamente muito similar àquela vista com a deficiência de cobalamina. As características mais proeminentes são paraparesia espástica e ataxia sensitiva. Uma polineuropatia periférica do tipo axonal geralmente também está presente. Os níveis de cobre, incluindo o cobre excretado na urina, devem ser medidos em pacientes que estão com suspeita de deficiência de vitamina B_{12} mas não respondem ao tratamento com cianocobalamina. A neuropatia óptica, mão caída e pé caído também foram relatados. A doença de Menkes, que é a deficiência de cobre recessiva ligada ao X provocada por mutações no gene *ATP7A* necessário para absorção, é caracterizada por retardo mental grave e cabelos crespos. O diagnóstico é feito pelos níveis baixos de cobre sérico ou mudanças na proporção de dopamina para norepinefrina. Grandes doses de histidina de cobre (250 mg 2 vezes/dia até a idade de 1 ano, depois diariamente até a idade de 3 anos) deve ser administrada por via subcutânea, mas a melhora é variável. Os pacientes sobrevivem até a idade adulta apenas se iniciam injeções de cobre no período neonatal.

A doença de Wilson (Capítulo 218) é um distúrbio autossômico recessivo que resulta do acúmulo excessivo de cobre, principalmente no fígado e cérebro, como resultado de falha do transporte e excreção de cobre prejudicada. A ceruloplasmina, proteína de transporte de cobre, é deficiente. As manifestações neurológicas podem incluir depressão, psicose, demência, disartria, tremor, coreia e outros distúrbios do movimento. O acúmulo de cobre no fígado provoca lesão hepática crônica. A doença de Wilson é tratada por quelação do cobre (Capítulo 218) e minimização da ingestão dietética.

Outros Distúrbios Nutricionais

A deficiência de biotina é causada por uma doença autossômica recessiva que afeta biotinidase. Ela resulta em atraso no desenvolvimento, convulsões, ataxia e surdez.

Algumas epidemias que se manifestam como neuropatia periférica ou neuropatia óptica, como neuropatia jamaicana Strachan e ambliopia cubana tabaco-álcool, ocorrem no contexto de má nutrição e respondem à reposição de vitaminas do complexo B ou folato. A toxicidade por alimentos deve ser sempre suspeita em populações que são dependentes de uma única fonte principal da nutrição, mesmo quando a causa exata não é conhecida. Os exemplos incluem paraparesia espástica ou atrofia muscular por excesso de consumo de legumes no gênero *Lathyrus*, como grão de bico, que contêm um agonista neurotóxico do glutamato, o ácido oxálico -iaminopropriônico ; o konzo, provavelmente

do envenenamento por cianeto (Capítulo 110), que está associado à mandioca preparada de maneira imprópria na África; e o complexo esclerose lateral amiotrófica-demência-Parkinson de Guam, provavelmente causada por envenenamento por ingestão de toxinas de cicadáceas em farinha.

Distúrbios relacionados com o álcool

O álcool (Capítulo 32) é responsável por um amplo espectro de distúrbios neurológicos. Em um extremo, ele pode causar demência irreversível, degeneração cerebelar, neuropatia óptica e polineuropatia periférica. O álcool também causa síndromes neurológicas transitórias, tais como convulsões, tremores, alucinose e *delirium tremens*. A intoxicação aguda pode variar de euforia leve, a disfunção cerebelar e vestibular, para coma e morte. Quando o álcool é a principal fonte de calorias, ela contribui para os síndromes de deficiência nutricional como a síndrome de Wernicke-Korsakoff, beribéri e pelagra. A toxicidade hepática induzida pelo álcool resulta em encefalopatia hepática e degeneração hepatolenticular do tipo não Wilson. A coagulopatia causada por doença hepática ou supressão da produção de plaquetas aumenta o risco de hematoma subdural ou intracraniano. A síndrome fetal alcoólica reflete a vulnerabilidade do sistema nervoso em desenvolvimento aos efeitos tóxicos de álcool.

Os sinais de intoxicação se correlacionam com os níveis de álcool no sangue: de 50 mg/dl para alterações de personalidade, 150 mg/dl para ataxia, disfunção vestibular e nistagmo; 300 mg/dl para estupor; 400 mg/dl para coma; e até 500 mg/dl para depressão respiratória ou apneia. Entretanto, os efeitos variam muito, dependendo da cronicidade da ingestão e a velocidade na qual os altos níveis se desenvolvem. A intoxicação isolada nunca deve ser assumida como sendo causa única do estado mental deprimido porque os alcoolistas apresentam risco aumentado para outras causas de coma (Capítulo 411).

Síndromes Clínicas Específicas

As crises convulsivas e o estado epiléptico (Capítulo 410) podem ser uma consequência direta de intoxicação, abstinência, hiponatremia (Capítulo 118) hipomagnesemia (Capítulo 121) ou resultar de focos epileptogênicos do traumatismo craniano anterior ou acidente vascular encefálico.

A *encefalopatia hepática* pode ser o resultado de cirrose alcoólica (Capítulo 156), especialmente em pacientes que apresentam hemorragias de varizes esofágicas e é caracterizada por irritabilidade alternando com depressão do estado mental, convulsões, tremor e asterixe.

A *demência* se desenvolve até mesmo quando a nutrição é bem mantida em função de efeitos neurotóxicos diretos do álcool. Os fatores contribuintes incluem lesão na cabeça, estado epiléptico e doença cerebrovascular. Outra evidência do efeito deletério do álcool é a atrofia cerebral, que envolve ambas as substâncias cinzenta e branca. A demência provavelmente não é reversível.

A encefalopatia de *Wernicke e a* síndrome de Korsakoff são descritas na seção de

tiamina.

A *síndrome de Marchiafava-Bignami* foi descrita pela primeira vez em estudos de necropsia de bebedores italianos de vinho *chianti*, mas pode ocorrer em indivíduos que consomem qualquer tipo de álcool. Os sinais agudos incluem coma, convulsões, hemiparesia, rigidez e, às vezes, morte. A patologia mais grave envolve desmielinização e necrose do corpo caloso. Achados em ressonância magnética incluem aumento dos sinais ponderados em T2 e por difusão no corpo caloso, sobretudo o esplênio.

A *degeneração cerebelar* e a ataxia resultam da perda das células de Purkinje induzida pelo álcool, principalmente nas partes superior anterior do verme cerebelar; hemisférios cerebelares são menos afetados. Como resultado, o quadro clínico é principalmente uma ataxia de tronco e marcha, com uma marcha instável de base alargada e incapacidade de andar tandem. Os braços são muito menos envolvidos, se afetados no todo. O tremor de intenção, o nistagmo e a disartria são raros. Os achados são exacerbados por deficiência de tiamina concomitante e a encefalopatia de Wernicke.

A *neuropatia óptica*, que ocorre com uso abusivo de álcool crônico grave, é manifestada como perda visual progressiva indolor, como resultado de danos às fibras do nervo óptico. A região macular é mais afetada. Os achados semelhantes, primeiramente descritos em homens cubanos que eram fumantes inveterados de charuto, também têm sido atribuídos ao tabaco. No entanto, nem o álcool ou o tabaco é aparentemente diretamente responsável pela lesão do nervo óptico, portanto, é mais provável que resulte de desnutrição e deficiências de múltiplas vitaminas, incluindo vitaminas A e B.

A *neuropatia periférica* (Capítulo 428) ("neuropatia alcoólica") é a complicação neurológica mais comum de alcoolismo crônico. Ela é uma neuropatia sensitivo-motora axonal que causa disfunção de pequenas fibras nervosas, levando a sintomas sensitivos distais, como disestesias em queimação e parestesias nas solas dos pés. A hipoestesia típica se desenvolve em uma distribuição em bota e luva, com perda dos reflexos aquileus. Leve fraqueza distal ocorre em alguns pacientes. O envolvimento do sistema nervoso autônomo frequentemente causa impotência, bem como as queixas intestinais ou urinárias. Embora os suplementos vitamínicos, especialmente a tiamina e a piridoxina, possam levar a alguma melhora, especialmente nas parestesias dolorosas, a resolução completa é rara. Se a abstinência de álcool também não for alcançada, os sintomas persistirão implicando, assim, um possível efeito tóxico direto do álcool.

As *neuropatias compressivas*, especialmente do nervo radial ("paralisia de sábado à noite") e nervo fibular, ocorrem em indivíduos que lesionam os nervos periféricos durante os períodos prolongados de pressão sobre o nervo, enquanto estiver obnubilado do consumo excessivo de álcool. A recuperação pode demorar várias semanas, mas, em geral, é completa.

A *miopatia* ocorre em bebedores eventuais de grandes quantidade de álcool, nos quais a lesão muscular grave ocorre por rabdomiólise (Capítulo 115), especialmente no contexto de jejum e a ausência prolongada de movimento. A mioglobinúria pode resultar em dano renal. O consumo excessivo de álcool também está associado à cardiomiopatia (Capítulo 60), o que pode levar a arritmias mesmo na ausência de hipocalemia. O abuso crônico de álcool causa fraqueza proximal simétrica (Capítulo 429), mas raramente é o

único achado neurológico; apesar da fraqueza poder ser demonstrada em até 50% de alcoolistas crônicos, ela geralmente não é grave o suficiente para evitar o ato de caminhar ou de ficar de pé.

A *síndrome alcoólica fetal* é reconhecida ao nascimento em bebês cujas mães consumiram quantidades significativas de álcool, especialmente nos estágios iniciais da gravidez. Os achados característicos são: retardo do crescimento, microcefalia, hipotonia, anomalias esqueléticas e cardíacas, e características faciais típicas (micrognatia, pequenas fissuras palpebrais). Recentemente, os defeitos de migração foram demonstrados por RM ponderada por difusão e tratografia. A exposição do cérebro em desenvolvimento ao álcool também pode levar a efeitos neurocognitivos sutis ou graves e distúrbio de déficit de atenção, que pode não ser detectado até mais tarde na infância. Os efeitos teratogênicos do álcool não são prevenidos por quantidades adequadas de tiamina, folato e outras vitaminas.

No Brasil

No Brasil, houve o relato de casos de polineuropatia sensitivo-motora (axonal e desmielinizante) entre índios Xavantes que tinham por base o consumo quase exclusivo de arroz. As alterações neurológicas foram causadas pela deficiência de tiamina (beribéri seco).

Bibliografia

Vieira Filho, J. P.B., Oliveira, A. S.B., Da Silva, M. R.D., Amaral, A. L., Schultz, R. R. Polineuropatia nutricional entre índios Xavantes. *Rev Ass Med Brasil*. 1997; 43(1):82–88.

Grau A

1. Andrès, E., Fothergill, H., Mecili, M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:249–256.
2. Isaac, M. G., Quinn, R., Tabet, N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2008. [CD002854].

Leituras sugeridas

Kopelman, M. D., Thomson, A. D., Guerrini, I., et al. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol*. 2009; 44:148–154. *Cerca de 75% dos pacientes abstinentes têm alguma recuperação.*

Kumar, N. Neurologic presentation of nutritional deficiencies. *Neurol Clin*. 2010; 28:107–170. *Análise.*

Mellion, M., Gilchrist, J. M., De La Monte, S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve*. 2011; 43:309–316. *Análise sugerindo que é na maioria tóxico.*

Rudnicki, S. A. Prevention and treatment of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Curr Treat Options Neurol*. 2010; 12:29–36. *Análise das deficiências de vitaminas, com recomendações específicas para testes de suplementação com vitaminas A, C, D, K, E; zinco; ferro; selênio; magnésio; e cobre.*

Distúrbios congênitos, do desenvolvimento e neurocutâneos

Jonathan W. Mink

Distúrbios congênitos

Malformações do Córtex Cerebral

As malformações do desenvolvimento do córtex cerebral se originam de uma ampla variedade de etiologias, incluindo mutações genéticas, infecções intrauterinas, isquemia intrauterina e exposições tóxicas. Essas malformações são heterogêneas e podem resultar de distúrbios da proliferação neuronal, migração ou organização cortical. Em geral, os distúrbios que surgem precocemente no desenvolvimento são mais graves do que aqueles que surgem depois que a arquitetura básica do cérebro se desenvolveu. Quando áreas pequenas do cérebro estão acometidas, o paciente pode ter mínimo comprometimento da função neurológica. Quando áreas maiores do cérebro estão acometidas, os pacientes frequentemente têm deficiências cognitivas e disfunção neurológica mais grave. Epilepsia (Capítulo 410), que é a manifestação mais comum de desenvolvimento cortical anormal, pode ocorrer com ou sem outros sinais e sintomas neurológicos.

Distúrbios de Proliferação Neuronal

A proliferação neuronal pode aumentar ou diminuir de forma anormal, devido a uma variedade de mecanismos. Esses distúrbios podem se manifestar com megalencefalia, microcefalia, ou sem alterar o tamanho da cabeça. Proliferação anormal pode envolver tipos celulares específicos, resultando, dessa forma, em áreas focais ou multifocais de displasia ou na formação de hamartomas (mais adiante, seção Esclerose Tuberosa).

Displasia cortical focal com células "Em balão"

A displasia cortical focal é causada pela proliferação anormal tanto dos neurônios quanto da glia. Neuropatologicamente, é caracterizada pela presença de neurônios dismórficos gigantes e "células em balão" associadas à laminação cortical alterada, mas algumas lesões apresentam formação anormal das camadas corticais com neurônios ectópicos na substância branca. Os pacientes afetados geralmente apresentam crises epilépticas parciais que são frequentemente intratáveis pela terapia clínica. Essas crises epilépticas

podem começar em qualquer idade, mas mais comumente estão presentes durante a infância ou adolescência. O tipo de crise epiléptica depende da localização anatômica da displasia. Outras manifestações neurológicas, tais como comprometimentos sensoriais, motores ou cognitivos, dependem da extensão da displasia e de estarem ou não afetadas múltiplas regiões cerebrais. O diagnóstico de displasia cortical focal é geralmente feito com o exame de ressonância magnética (RM) do cérebro, que demonstra espessamento focal de um giro ou alteração da junção substância cinzenta-branca. O controle da doença inclui o tratamento clínico das crises epilépticas, mas a ressecção cirúrgica do foco epiléptico pode ser necessária para obter remissão completa (Capítulo 410).

Distúrbios de Migração Neuronal

Os distúrbios de migração neuronal geralmente resultam em ruptura da organização laminar normal do córtex cerebral. Os defeitos incluem comprometimento do início, do término, bem como da forma ordenada do processo de migração neuronal. Todos resultam em anormalidade da função e organização cortical.

Lisencefalia e heterotopia em banda

As lisencefalias (cérebro liso) são um grupo de distúrbios cuja causa é a interrupção da migração dos neurônios para o córtex cerebral. Os genes da lisencefalia incluem *LIS1* (cromossomo 17p13.3) e *DCX* (cromossomo Xq22), estando ambos envolvidos na regularização da organização e função microtubular. Indivíduos com mutações de *LIS1* geralmente apresentam malformações graves, que são mais proeminentes na parte posterior do cérebro. Mutações mais extensas na região do gene *LIS1* resultam na síndrome de Miller-Dieker, uma condição caracterizada por lisencefalia e características faciais distintas, que incluem fronte proeminente, hipoplasia de face média, implantação baixa e formato anormal das orelhas e mandíbula pequena. Meninos com mutações no gene *DCX* geralmente apresentam lissencefalia grave que é mais proeminente no cérebro anterior. A lisencefalia é comumente diagnosticada na lactância ou no início da infância, e normalmente se acompanhada de microcefalia, grave retardo global do desenvolvimento, paralisia cerebral e epilepsia intratável. O diagnóstico de lisencefalia é feito por RM cerebral, que mostra um córtex liso, com sulcação mínima. O teste genético para *LIS1* e *DCX* encontra-se disponível. O tratamento consiste no controle das crises epilépticas, no aconselhamento genético e nos cuidados de suporte.

A heterotopia em banda (córtex duplo) é uma forma de lisencefalia menos grave, normalmente observada em mulheres com mutações no gene *DCX*. As manifestações clínicas da heterotopia em banda variam de leves a graves e incluem crises epilépticas, deficiência mental e retardo do desenvolvimento. Mulheres com mutação em *DCX* estão em risco de ter crianças do sexo masculino com lisencefalia. A RM do cérebro demonstra uma banda de substância cinzenta subjacente a um córtex cerebral com aparência quase normal. O tratamento consiste no controle das crises epilépticas e no aconselhamento genético.

Heterotopia nodular

As heterotopias nodulares são caracterizadas por coleções ectópicas nodulares dos neurônios e células gliais na região subependimária ou na substância branca subcortical. A forma mais importante de heterotopia nodular subependimária caracteriza-se pela presença de múltiplos nódulos de substância cinzenta bilateralmente nas paredes dos ventrículos laterais. Essa condição ligada ao X se deve a uma mutação no gene *FLNA* (cromossomo Xq28) que codifica a filamina A, uma fosfoproteína de ligação da actina, que é essencial para iniciar a migração. Como resultado dessa mutação, muitos neurônios não migram para fora da zona subventricular. A maioria dos indivíduos afetados são mulheres heterozigotas. Os meninos são gravemente comprometidos e frequentemente morrem na infância. A maioria das mulheres afetadas apresenta crises epilépticas durante a infância ou adolescência e podem ser intelectualmente normais ou ter deficiência mental leve. Parece existir um risco maior de dissecção aórtica ou carótida e de anormalidades valvares cardíacas nos indivíduos com heterotopia nodular subependimária.

O diagnóstico é baseado na RM cerebral que mostra nódulos de substância cinzenta ao longo das paredes dos ventrículos laterais. O teste genético para FLNA está disponível. O tratamento consiste no controle das crises epilépticas e no aconselhamento genético.

Distúrbios da Organização Cortical

Os distúrbios da organização cortical incluem condições como polimicrogiria e esquizencefalia. Esses distúrbios não se devem ao número anormal de neurônios ou ao comprometimento da migração, e sim a anormalidades dos giros e sulcos cerebrais, da conectividade ou da sinaptogênese. Desses distúrbios, polimicrogiria e esquizencefalia são os mais bem compreendidos.

Polimicrogiria

A polimicrogiria é caracterizada por regiões de convoluções corticais complexas com giros em miniatura que se fundem e se sobrepõem. A polimicrogiria é causada por falha na organização cortical como resultado de lesão fetal intraútero ou mutação genética; tendo sido associada a infecções pré-natais, tais como citomegalovírus, e a possíveis anormalidades vasculares, frequentemente é idiopática. Um único gene, *GPR56* (cromossomo 16q13), tem sido associado à polimicrogiria frontoparietal bilateral. *GPR56* codifica um receptor acoplado à proteína G que parece ser importante para o desenvolvimento do córtex cerebral. As manifestações clínicas incluem epilepsia, atraso no desenvolvimento, paralisia cerebral e deficiência mental, dependendo da localização e extensão da anormalidade. O diagnóstico de polimicrogiria é feito pela RM cerebral. O tratamento clínico consiste em controle das crises epilépticas e terapias de suporte.

Esquizencefalia

A esquizencefalia caracteriza-se por uma fenda hemisférica, em um ou ambos os

hemisférios cerebrais, perto das fissuras cerebrais primárias, na profundidade na qual persiste substância cinzenta cortical anormal. Acredita-se que represente uma lesão mais extensa do que a que leva à polimicrogiria. Na maioria dos casos a causa não pode ser determinada, mas tem sido associada a lesões intraútero. Foi descrita uma rara forma familiar, mas nenhum gene foi identificado. As características clínicas incluem retardo do desenvolvimento, paralisia cerebral, disartria e epilepsia. As anormalidades clínicas são mais graves nos casos de grande esquizencefalia de lábio aberto e lesões bilaterais do que nos casos de esquizencefalia pequena, unilateral, de lábios fechados. O diagnóstico é feito por RM cerebral. A abordagem terapêutica consiste no controle das crises epilépticas e terapias de suporte, quando indicadas.

Malformações do Cerebelo e do Tronco Cerebral

As anormalidades do desenvolvimento do rombencéfalo (ou cérebro posterior) não são tão bem compreendidas quanto são as anormalidades do desenvolvimento cortical cerebral. Duas das mais conhecidas e importantes são a síndrome de Joubert e a malformação de Dandy-Walker.

Síndrome de Joubert

A síndrome de Joubert caracteriza-se por um padrão distintivo de malformações do desenvolvimento do tronco cerebral e cerebelar. Quatro genes causadores (*NPHP1*, *CEP290*, *AHI1* e *TMEM67* [*MKS3*]) são responsáveis por aproximadamente 30% dos casos. As características clínicas incluem hipotonia, ataxia do tronco, atraso no desenvolvimento, movimentos oculares anormais e distúrbios respiratórios. A combinação de sinais e gravidade pode ser variável. Alguns indivíduos com a síndrome de Joubert também desenvolvem distrofia da retina, doença renal, colobomas oculares, encefalocele occipital ou fibrose hepática. Não existem critérios de diagnóstico formal. O diagnóstico geralmente se baseia em uma combinação de hipotonia no período de lactância com desenvolvimento posterior de ataxia, déficit intelectual e padrão de respiração anormal, ou movimentos oculares anormais em combinação com um achado característico na RM, conhecido como sinal do dente molar. O sinal do dente molar resulta da hipoplasia do vermis cerebelar e das anormalidades associadas do tronco encefálico, sendo visível na imagem axial através da junção entre o mesencéfalo e a ponte. Testes genéticos estão disponíveis para os quatro genes identificados. O tratamento é de suporte. A cafeína pode ser útil para a hipoventilação periódica, mas alguns pacientes requerem traqueostomia.

Malformação de Dandy-Walker

A malformação de Dandy-Walker é caracterizada por hipoplasia do vermis cerebelar e dilatação cística do quarto ventrículo. Raros casos familiares foram relatados, mas uma base genética não foi identificada. Esse distúrbio heterogêneo geralmente é acompanhado de hipotonia, atraso no desenvolvimento motor e ataxia. Deficiência

mental está presente em cerca de 50% dos indivíduos afetados. Em alguns casos, a hidrocefalia exige derivações. O diagnóstico é baseado nos achados característicos na RM do cérebro. O tratamento é de suporte, com derivações do líquido cefalorraquidiano (LCR) quando indicado.

Malformações de Chiari

Quatro tipos de malformação de Chiari foram descritos. Os mais comuns são Chiari tipos I e II. As malformações de Chiari I são mais frequentemente diagnosticadas na idade adulta, ao passo que as malformações de Chiari II estão associadas à espinha bífida e são geralmente diagnosticadas na infância.

As malformações de Chiari I caracterizam-se pelo deslocamento para baixo das amídalas (ou tonsilas) cerebelares através do forame magno, frequentemente ocorrendo inicialmente a compressão das tonsilas. Chiari I é uma anormalidade do desenvolvimento que se acredita ser congênita na maior parte dos casos, embora os sintomas possam não se apresentar até a vida adulta, geralmente na terceira ou quarta década de vida. A anormalidade é geralmente assintomática, sendo descoberta apenas como achado incidental. Entretanto, manifestações clínicas podem resultar da compressão de estruturas neurais na junção craniocervical ou da obstrução do fluxo de LCR. Os sinais e sintomas incluem cefaleia que piora com esforço ou tosse, comprometimento dos nervos cranianos bulbares, nistagmo batendo para baixo, ataxia ou sinais de tratos longos. As malformações de Chiari I são acompanhadas de siringomielia (mais adiante) em até 80% dos casos. O diagnóstico é feito com a RM cerebral, que mostra as tonsilas cerebelares que se estendem através do forame magno por 5 mm ou mais (Fig. 426-1). O tratamento cirúrgico com descompressão é indicado para pacientes sintomáticos, mas geralmente não para indivíduos assintomáticos ou pacientes cujo único sintoma é cefaleia.

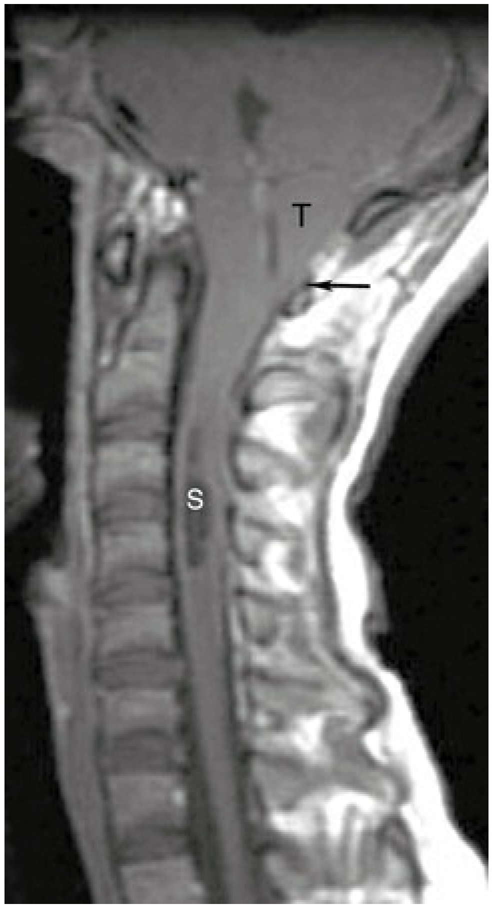

FIGURA 426-1 Malformação de Chiari I.
Exame de ressonância magnética sagital mostra tonsilas (amídalas) cerebelares baixas, pontiagudas (malformação de Chiari I, T) que se estendem para o nível de C1 (*seta preta*) e dilatação do canal central da medula espinal (siringomielia, S). (De Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Congenital, Developmental, and Neurocutaneous Disorders. In Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine,* 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2790.)

As malformações de Chiari II, comumente chamadas de malformações de Arnold-Chiari, caracterizam-se pela descida das amídalas (tonsilas) cerebelares, do vermis inferior e de porções dos hemisférios cerebelares para o canal espinhal, juntamente com alongamento e deslocamento do tronco cerebral e do quarto ventrículo. As malformações de Chiari II são quase sempre associadas à meningomielocele e espinha bífida. Na maioria dos casos ocorre hidrocefalia que requer derivação. A disfunção do tronco cerebral pode resultar de malformação intrínseca ou da compressão das estruturas neurais na junção craniocervical. O tratamento é o reparo cirúrgico da mielomeningocele, alívio da hidrocefalia e, ocasionalmente, descompressão cervical óssea. O prognóstico depende do nível e da extensão da mielomeningocele, além da gravidade das anomalias cerebrais associadas.

Malformações da Medula Espinal

Medula Presa

A síndrome da medula espinal presa é um distúrbio causado pela existência de um filamento terminal anômalo que restringe a ascensão normal do cone medular e limita o movimento da medula dentro da coluna vertebral. O resultado é um alongamento anormal da medula espinal com sintomas neurológicos relacionados à porção inferior

da medula espinal. A restrição também pode se desenvolver após lesão da medula espinal. As anomalias espinhais associadas são comuns e incluem diastematomielia, lipomas espinhais, seios dermais e fibrolipomas do *filum terminale*. Os sintomas podem ocorrer em qualquer idade, mas geralmente se desenvolvem na infância ou durante os períodos de crescimento rápido na adolescência. No entanto, a síndrome da medula presa pode não ser diagnosticada até a idade adulta, quando problemas sensoriais e motores, bem como perda do controle esfincteriano anal e vesical têm início. Nos homens pode ocorrer disfunção erétil. Os sintomas são geralmente progressivos. O diagnóstico é feito através da RM, que mostra um cone medular baixo (i.e., abaixo da margem inferior do corpo vertebral de L2) e/ou um *filum terminale* espesso ou que contém gordura. Pulsações diminuídas da medula espinal também podem ser observadas. O tratamento consiste na liberação cirúrgica da medula presa. Com a cirurgia bem-sucedida, os sintomas em geral não progridem e podem melhorar.

Siringo-hidromielia

A siringo-hidromielia é uma condição na qual o canal central da medula espinal (hidromielia) ou o parênquima medular (siringomielia) se encontram expandidos pelo acúmulo de LCR. Em muitos casos, ambas, hidro e siringomielia, estão presentes (siringo-hidromielia). A causa suposta para as siringes é, provavelmente, alteração do fluxo de líquido cefalorraquidiano com variações de pressão em diferentes porções do espaço subaracnoide. As variações de pressão criam forças que direcionam o LCR para dentro da medula. As causas possíveis incluem: estreitamento do forame magno, malformações de Chiari I e II, tumores da medula espinal, intramedulares e extramedulares e cicatrizes (aderências) subaracnoides. A subsequente extensão do cisto pode ser o resultado de mudanças rápidas na pressão intraespinhal, devido a eventos como tosse ou espirro. Os sintomas da siringo-hidromielia em geral se iniciam tardiamente na adolescência ou precocemente na idade adulta e progridem de modo irregular, com longos períodos de estabilidade. A apresentação clássica é fraqueza assimétrica, atrofia e perda de reflexos tendinosos profundos nos membros superiores, além de perda da sensibilidade à dor e à temperatura (com preservação da sensibilidade vibratória e propriocepção), no pescoço, nos braços e na parte superior do tronco. Com a evolução, desenvolve-se espasticidade e hiperreflexia nas extremidades inferiores. Níveis progressivos ascendentes e descendentes de fraqueza e comprometimento sensorial geralmente ocorrem ao longo do tempo. O diagnóstico é feito por RM da coluna vertebral. (Fig. 426-1). Se for identificada siringomielia, é importante realizar uma RM do cérebro para procurar por anormalidades associadas da junção craniocervical. Ocasionalmente, uma ligeira dilatação do canal central é descoberta acidentalmente em pacientes sem sintomas ou sinais de comprometimento da medula espinal. Se nenhuma causa associada for encontrada, o prognóstico de tais anomalias incidentalmente descobertas é geralmente bom. Se for possível identificar uma causa, o tratamento é direcionado àquela causa. Às vezes, é realizada derivação siringopleural ou siringoperitoneal, com benefício variável.

Distúrbios de desenvolvimento

Os distúrbios que resultam do comprometimento pós-natal do neurodesenvolvimento variam entre distúrbios específicos, tais como a síndrome do X frágil e a síndrome de Rett, síndromes complexas, como autismo, retardos de desenvolvimento não específicos e distúrbios do aprendizado.

Síndrome do X Frágil

A síndrome do X frágil é um distúrbio ligado ao X causado pela repetição de trinucleotídeos, que se caracteriza por deficiência mental não sindrômica na maioria dos homens afetados. A patogênese da síndrome do X frágil não é bem compreendida. O distúrbio clássico é observado em homens com mutações completas (>200 repetições) no gene *FMR1*. A síndrome do X frágil pode se apresentar apenas como deficiência mental de moderada a grave, mas está muitas vezes associada a alterações somatoscópicas como fronte e mandíbulas proeminente, orelhas grandes, além de macro-orquidismo. Meninos pós-púberes têm muitas vezes baixo controle da impulsividade, perseveração e pouco contato visual. Até 25% dos homens afetados têm autismo. As mulheres heterozigotas podem ser assintomáticas ou apresentar uma síndrome semelhante à que é observada no sexo masculino, dependendo do tamanho da repetição de trinucleotídeos e da inativação aleatória do X.

Outros distúrbios associados às mutações do gene *FMR1* incluem a síndrome de ataxia associada ao X frágil que se caracteriza por início tardio, geralmente após os 50 anos de idade, de ataxia cerebelar progressiva e tremor intencional em indivíduos com uma pré-mutação de *FMR1* (de 60 a 200 repetições). A síndrome ocorre igualmente em homens e mulheres. O diagnóstico se dá por teste genético molecular. A análise citogenética de sítios frágeis não é mais recomendada, porque é menos sensível e mais dispendiosa do que o teste molecular. O tratamento é sintomático e de suporte. É recomendável aconselhamento genético para os indivíduos afetados e suas famílias.

Síndrome de Rett

A síndrome de Rett é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que ocorre em crianças do sexo feminino com mutações no gene *MECP2*. As mutações do *MECP2* são geralmente letais em embriões do sexo masculino, mas a síndrome de Rett tem sido relatada em homens com cariótipo XXY ou com mosaicismo somático. Acredita-se que o *MECP2* é um mediador do silenciamento transcricional do DNA metilado. A maioria das mutações é provavelmente “de novo” ou pode refletir mosaicismo de linhagem germinativa; 99% dos casos representam uma ocorrência única dentro de uma família. Meninas afetadas são geralmente normais no nascimento e aparentemente têm desenvolvimento normal durante os primeiros seis a 18 meses de vida. Após este período variável, o crescimento cerebral sofre desaceleração e ocorre parada do desenvolvimento, seguida de rápida regressão da linguagem e das habilidades motoras. Um fator clássico da síndrome de Rett é a perda do uso intencional das mãos e o desenvolvimento de

movimentos manuais estereotipados repetitivos que geralmente têm o aspecto de torcer as mãos ou de bater palmas. Outras características presentes em grau variável são bruxismo, apneia episódica e hiperpneia, crises epilépticas, distúrbios da marcha e tremores. Características não neurológicas incluem déficit do crescimento pondoestatural, dismotilidade intestinal, escoliose, osteopenia e alterações vasomotoras nos membros. O diagnóstico se dá por testes genéticos moleculares. O tratamento é sintomático.

Autismo

Autismo é uma síndrome neurológica do desenvolvimento caracterizada por comprometimento da comunicação e da interação social, restrição de interesses e comportamentos repetitivos. A síndrome do X frágil e a esclerose tuberosa são duas importantes entidades nas quais o fenótipo autista pode ocorrer e até pode ser a característica mais proeminente. Os sintomas geralmente estão presentes antes dos três anos de idade e persistem até a idade adulta. O autismo é um espectro que varia de grave, com prejuízo em todos os âmbitos, a leve, com cognição e linguagem normais, mas com prejuízo das interações sociais e comportamentos repetitivos ou interesses restritos. O autismo tem muitas causas, mas na maioria dos casos é idiopático. A epilepsia é comum no autismo. O diagnóstico baseia-se na anamnese e no exame cuidadoso. Quando houver epilepsia, é indicado tratamento com medicamentos antiepilépticos. A terapia comportamental pode ajudar os indivíduos a aprender normas de interação social e a melhorar a comunicação bem como o comportamento. É importante o suporte educacional. Medicamentos, tais como antipsicóticos atípicos, inibidores seletivos de recaptação da serotonina e ansiolíticos (Capítulo 404) podem ajudar a melhorar a agressividade, os comportamentos repetitivos e a ansiedade.

Distúrbios neurocutâneos

As síndromes neurocutâneas são distúrbios congênitos caracterizados por lesões displásicas e neoplásicas que envolvem, principalmente, o sistema nervoso e a pele. Há mais de 40 síndromes descritas, incluindo a neurofibromatose, a esclerose tuberosa, a síndrome de Sturge-Weber e a doença de von Hippel-Lindau.

Neurofibromatose

A neurofibromatose engloba um espectro de síndromes com aspectos neurológicos e cutâneos distintos. As duas formas principais de neurofibromatose, tipos 1 e 2, são genética e clinicamente distintas.

Neurofibromatose tipo 1

A neurofibromatose tipo 1, que é o distúrbio clássico descrito por von Recklinghausen, é uma condição de herança autossômica dominante, porém com cerca de 50% de mutações

de novo. A incidência é de um em cada 2.500 a 3.000 nascimentos. A maioria das mutações no gene *NF1* ocorre na linhagem germinativa de um dos pais. O gene *NF1*, que está localizado no cromossomo 17q11.2, codifica uma proteína chamada neurofibromina, que se supõe funcionar como tumor supressor, agindo como regulador negativo da via de sinalização Ras. A neurofibromatose tipo 1 é caracterizada por múltiplas manchas café com leite, sardas axilares e inguinais, múltiplos e discretos neurofibromas cutâneos (Fig. 426-2) e nódulos de Lisch (Tabela 426-1). Os neurofibromas subcutâneos podem ser dolorosos ou desfigurantes. Distúrbios de aprendizagem estão presentes em pelo menos 50% dos indivíduos. Outras manifestações incluem neurofibromas plexiformes, glioma do nervo óptico e outros gliomas do sistema nervoso central (SNC), tumores malignos da bainha do nervo periférico, displasia tibial e vasculopatia.

Tabela 426-1

Critérios de diagnóstico para neurofibromatose tipo 1

Duas ou mais das seguintes características clínicas significam a presença de neurofibromatose tipo 1:
Seis ou mais manchas café com leite (>0,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pré-púberes ou >1,5 cm em indivíduos após a puberdade)
Efélides axilares ou sardas em regiões inguinais
Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou ≥1 neurofibroma plexiforme
Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas na íris)
Uma lesão óssea distintiva
Um parente de primeiro grau com neurofibromatose tipo 1 diagnosticada pelos critérios anteriormente relacionados

FIGURA 426-2 Neurofibromas múltiplos cobrindo a região dorsal de um paciente com neurofibromatose tipo 1.

O tratamento dos pacientes depende das manifestações específicas de cada um e muitas vezes requer colaboração multidisciplinar. A maioria dos pacientes com neurofibromatose tipo 1 não precisa de tratamento, mas todos necessitam de

acompanhamento (Tabela 426-2). Tumores subcutâneos, intraespinhais e intracranianos podem ser tratados cirurgicamente. Os gliomas do nervo óptico podem ser tratados com quimioterapia; e tanto a cisplatina quanto a temozolomida mostram algum benefício. Radioterapia não é recomendada. O aconselhamento genético deve ser oferecido a todos os pacientes e suas famílias.

Tabela 426-2

Acompanhamento recomendado em pacientes com neurofibromatose tipo 1

Exame físico anual efetuado por médico familiarizado com o paciente e a doença
Exame oftalmológico anual no início da infância, menos frequente em crianças maiores e adultos
Avaliação regular do desenvolvimento através de questionários de triagem (na infância)
Monitoramento regular da pressão arterial
Outras investigações apenas com base em sinais ou sintomas clinicamente aparentes
Monitoramento de pacientes com anormalidades do sistema nervoso central, sistema esquelético ou sistema cardiovascular por especialista pertinente

Neurofibromatose tipo 2

A neurofibromatose tipo 2, que é frequentemente referida como neurofibromatose central, é uma condição de herança autossômica dominante com uma incidência de cerca de uma em 25.000 pessoas. O gene *NF2* está localizado no cromossomo 22q12.2. O seu produto genético, merlina, é uma proteína do citoesqueleto, que se supõe atuar como estabilizadora de membranas. A função específica da merlina é desconhecida. A neurofibromatose tipo 2 é caracterizada por schwannomas acusticovestibulares bilaterais, que normalmente se apresentam com sintomas de zumbido, perda auditiva e desequilíbrio. Normalmente, a idade de início é em adultos jovens, mas alguns indivíduos podem desenvolver opacidades subcapsulares posteriores do cristalino ou mononeuropatias já na infância. Quase todos os indivíduos afetados desenvolvem schwannomas vestibulares bilaterais por volta dos 30 anos de idade (Tabela 426-3) e também podem desenvolver schwannomas de outros nervos cranianos e periféricos, meningiomas e, raramente, ependimomas e astrocitomas. As opacidades subcapsulares posteriores do cristalino são a anormalidade ocular mais comum.

Tabela 426-3

Critérios de diagnóstico para a neurofibromatose tipo 2

A presença de um ou mais dos critérios a seguir fecha o diagnóstico de neurofibromatose tipo 2:

- Schwannomas vestibulares bilaterais
- Um parente em primeiro grau com neurofibromatose tipo 2 *e*

  schwannoma vestibular unilateral *ou*
  quaisquer dois entre meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma e opacidades lenticulares subcapsulares posteriores*
- Schwannoma vestibular unilateral *e*

  quaisquer dois entre meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, e opacidades lenticulares subcapsulares posteriores*
- Múltiplos meningiomas *e*

  schwannoma vestibular unilateral *ou*
  quaisquer dois entre schwannoma, glioma, neurofibroma, e catarata*

*"Quaisquer dois entre " refere-se a dois tumores ou cataratas individuais.

O controle da doença depende das manifestações e complicações específicas. Em indivíduos que foram testados com resultado positivo para mutações conhecidas de *NF2* ou que têm histórico familiar de neurofibromatose tipo 2 e cujo estado genético não pode ser determinado com o teste molecular, é recomendável que entre os 10 e os 12 anos de idade se inicie um controle anual com RM cerebral, que continue até pelo menos os 40 anos de idade. Avaliações auditivas podem ser úteis para detectar alterações na função do nervo auditivo antes que alterações possam ser visualizadas por RM. Exames oftalmológicos completos de rotina devem ser incluídos no acompanhamento clínico de todos os indivíduos.

Bevacizumab, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (5 mg/kg por via intravenosa a cada duas semanas), pode melhorar a audição em alguns pacientes com neurofibromatose tipo 2 e schwannomas vestibulares.[1] O tratamento cirúrgico de schwannomas e meningiomas pode ser indicado para preservar a função ou aliviar a compressão de estruturas adjacentes, especialmente nos pacientes com tumores espinhais intramedulares. O aconselhamento genético deve ser oferecido aos indivíduos afetados e respectivas famílias.

Esclerose Tuberosa

O complexo da esclerose tuberosa caracteriza-se por anormalidades do cérebro, rins e coração. A esclerose tuberosa pode ocorrer como uma síndrome de herança autossômica dominante ou resulta de mutações espontâneas. Dois genes foram identificados. O *TSC1* (cromossomo 9q34) codifica uma proteína chamada hamartina que interage com o produto do gene *TSC2* para inibir o alvo da rapamicina de mamíferos (mTOR). O *TSC2* (cromossomo 16p13) codifica a tuberina que interage com a hamartina. As mutações de *TSC2* são responsáveis por cerca de 60% dos indivíduos com esclerose tuberosa manifestada clinicamente.

Os achados específicos variam entre os indivíduos e a gravidade varia de mínima à

intensa. As lesões cutâneas são observadas em quase 100% dos indivíduos afetados, mas as lesões no SNC são a principal causa de morbidade e mortalidade. Epilepsia é encontrada em até 80% dos pacientes com lesões do SNC. Deficiência mental e retardo de desenvolvimento são comuns e até 40% dos pacientes têm um distúrbio do espectro do autismo. O astrocitoma gigantocelular é a principal causa de morte. Por volta dos 10,5 anos de idade, até 80% das crianças com esclerose tuberosa têm lesão renal identificável (Capítulo 203) que é a segunda principal causa de morte precoce em indivíduos com esclerose tuberosa. Rabdomiomas cardíacos, que podem ocorrer em até 50% dos pacientes, normalmente estão presentes ao nascimento e geralmente regridem ao longo do tempo. Habitualmente, o diagnóstico de esclerose tuberosa (Tabela 426-4) é clínico, sendo confirmado por meio da identificação de hamartomas calcificados ou não calcificados em exames de imagem (Fig. 426-3).

Tabela 426-4

Critérios de diagnóstico para o complexo de esclerose tuberosa

Definido — Duas características principais ou uma característica principal mais duas características secundárias
Provável — Uma característica principal mais uma secundária
Possível — Uma característica principal ou duas ou mais características secundárias
Características principais Angiofibromas faciais ou placa frontal Fibromas periungueais ou ungueais não traumáticos Mais de três máculas hipomelanóticas ou hipocrômicas (manchas em formato de folhas ou *ash leaf*) Placa de Shagreen (nevo do tecido conjuntivo) Múltiplos hamartomas nodulares da retina Túber cortical Nódulo subependimário Astrocitoma subependimário de células gigantes Rabdomioma cardíaco, isolado ou múltiplos Linfangiomiomatose Angiomiolipoma renal
Características secundárias Múltiplas depressões, erosões ou fossetas no esmalte dentário Pólipos retais hamartomatosos Cistos ósseos Linhas de migração radial na substância branca cerebral Fibromas gengivais Hamartoma não renal Descolamento da placa acrômica Lesões cutâneas em “confete” Múltiplos cistos renais

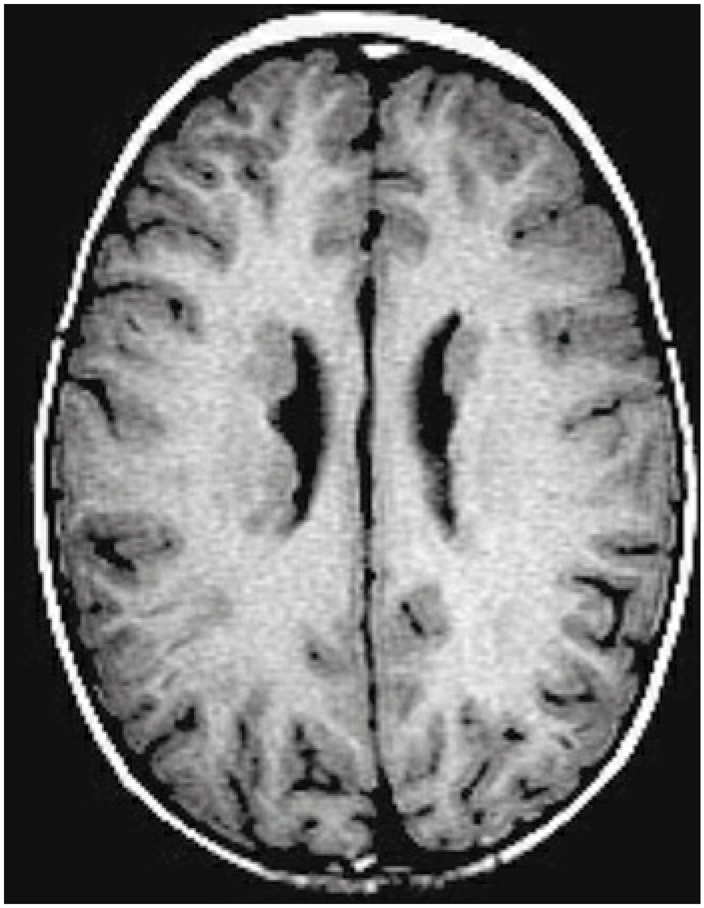

FIGURA 426-3 Nódulos subependimários e túberos corticais múltiplos em um paciente com esclerose tuberosa.

O tratamento é direcionado para as complicações da doença, particularmente a epilepsia (Capítulo 410). Algumas vezes pode ser indicada intervenção neurocirúrgica para a epilepsia e para o tratamento sintomático de complicações, tais como a hidrocefalia que resulta de astrocitomas de células gigantes da linha média. Em um pequeno estudo clínico não aleatório, o tratamento com rapamicina ou sirolimus (dosado para atingir níveis sanguíneos de 1 a 5ng/mL) por um ano reduziu o tamanho dos angiomiolipomas durante o período. A rapamicina encontra-se em início de pesquisa para o tratamento de astrocitomas de células gigantes e tem se mostrado promissora. Para alguns pacientes podem ser indicadas RM do cérebro e ultrassonografias renais seriadas porque tumores benignos desses órgãos podem aumentar rapidamente. O aconselhamento genético é uma parte importante do tratamento.

Síndrome de Sturge-Weber

A síndrome de Sturge-Weber é uma doença esporádica, caracterizada por nevos vasculares faciais, epilepsia, comprometimento cognitivo e, às vezes, hemiparesia, hemianopsia ou glaucoma. A característica típica desse distúrbio no SNC é a angiomatose capilar da pia-máter. Geralmente, são observadas calcificações progressivas no córtex cerebral com distribuição pericapilar. A maioria dos pacientes com a síndrome de Sturge-Weber tem epilepsia. Normalmente, o diagnóstico é baseado na presença de um nevo facial (Fig. 426-4), que se manifesta como uma típica mancha em vinho do Porto, e confirmado com RM cerebral com administração de contraste que mostra realce

leptomeníngeo.

FIGURA 426-4 Síndrome de Sturge-Weber.
Paciente com o clássico hemangioma capilar difuso na distribuição dos ramos oftálmico, nasociliar e maxilar do nervo trigêmeo. A lesão se estende posteriormente ao longo dos dois terços anteriores da coroa da cabeça. (De Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 2nd ed. London: Mosby; 1996.)

O exame oftalmológico regular é recomendado devido ao risco de glaucoma. Em geral, o tratamento é direcionado para a epilepsia, que pode ser clinicamente intratável. Em pacientes com epilepsia intratável e hemiplegia com início na infância, a hemisferectomia pode melhorar as crises epilépticas e os resultados do desenvolvimento neurológico.

Doença de von Hippel–Lindau

A doença de von Hippel-Lindau (ou angiomatose do SNC) é um distúrbio de herança autossômica dominante causado por um gene supressor tumoral no cromossomo 3p25-p26. É caracterizada por angiomas retinianos, hemangioblastomas cerebrais (normalmente cerebelares) e da medula espinal, carcinomas de células renais, tumores do saco endolinfático, feocromocitomas, cistadenomas papilares do epidídimo, angiomas do fígado e rim e cistos do pâncreas, rim, fígado e epidídimo. Ambos os sexos são afetados igualmente.

Os sintomas tipicamente se iniciam durante a terceira ou quarta década de vida. A inflamação da retina com exsudação, hemorragia e descolamento devido aos angiomas

retinianos geralmente precede as queixas cerebelares, mas a ordem não é constante. Os achados oculares não são específicos e o descolamento da retina pode mascarar a lesão subjacente. Cefaleia, vertigem e vômitos resultam dos tumores cerebelares. Sinais cerebelares, como ataxia, disdiadococinesia e dismetria, são comuns. Raros pacientes se apresentam com sintomas de lesões viscerais ou da medula espinal, ou podem apresentar perda auditiva devido a tumores do saco endolinfático.

Para estabelecer o diagnóstico clínico, o paciente deve apresentar: mais de um hemangioblastoma do SNC; um hemangioblastoma com uma manifestação visceral da doença; ou uma manifestação da doença associada a um histórico familiar conhecido. Os testes genéticos moleculares detectam mutações no gene *VHL* em quase 100% dos indivíduos afetados.

Para pacientes com doença de von Hippel-Lindau e para os indivíduos com uma mutação causadora da doença no gene VHL, é recomendado o acompanhamento clínico anual com exame oftalmológico, monitoramento da pressão sanguínea, dosagem de metabólitos de catecolaminas urinárias (começando aos cinco anos de idade em crianças de famílias com feocromocitoma) e ultrassonografia abdominal com início aos 16 anos de idade e subsequente avaliação de lesões suspeitas por tomografia computadorizada ou RM. O tratamento é sintomático. Os descolamentos e tumores retinianos são tratados por terapia a *laser*. Tumores cerebrais extensos (Capítulo 195), carcinomas de células renais (Capítulo 203), feocromocitomas (Capítulo 235), tumores do epidídimo (Capítulo 206) e tumores do saco endolinfático são tratados cirurgicamente; tumores menores do SNC podem ser tratados por radiocirurgia com *gamma knife*.

Grau A

1. Plotkin, S. R., Stemmer-Rachamimov, A. O., Barker, F. G., 2nd., et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med*. 2009; 361:358–367.

Leituras sugeridas

Evans, G. R., Lloyd, S. K., Ramsden, R. T. Neurofibromatosis type 2. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011; 70:91–98. *Análise enfatizando o papel da cirurgia.*

Ferner, R. E. The neurofibromatoses. *Pract Neurol*. 2010; 10:82–93. *Análise.*

Krueger, D. A., Care, M. M., Holland, K., et al. Everolimus for subependymal giant-call astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Eng J Med*. 2010; 363:1801–1811. *Em um estudo não randomizado, everolimus via oral reduziu o volume de astrocitoma de células gigantes subependimais e a frequência das crises em pacientes com esclerose tuberosa.*

Nordstrom-O'Brien, M., van der Luijt, R. B., van Rooijen, E., et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2010; 31:521–537. *Análise das mutações e suas manifestações clínicas.*

Transtornos autonômicos e seu tratamento

William P. Cheshire, Jr.

O sistema nervoso autonômico periférico e a integração central de reflexos autonômicos mantêm a homeostasia e modulam o complexo de respostas fisiológicas na interface entre o ambiente interno e o externo. A atividade autonômica que geralmente ocorre abaixo do nível de controle consciente regula a função térmica, cardiovascular, metabólica, gastrointestinal, urinária e reprodutiva e coordena a resposta adaptativa ao estresse.

Muitas doenças podem envolver o sistema nervoso autonômico que, por sua vez, pode afetar todos os sistemas orgânicos. Exemplos incluem lesões cerebrais que afetam qualquer parte da rede autonômica central, distúrbios que danificam a função do nervo periférico e doenças sistêmicas que prejudicam as respostas autonômicas.

Epidemiologia

A mais frequentemente debilitante manifestação de insuficiência autonômica é a hipotensão ortostática, cuja prevalência aumenta com o envelhecimento e está associada a um risco duas vezes maior de quedas, fraturas, síncope, ataque isquêmico transitório e diminuição da capacidade funcional em indivíduos idosos. A prevalência de hipotensão ortostática é de 5 a 20% entre todas as pessoas idosas, mas sobe a 30% em pessoas com mais de 75 anos de idade e acima de 50% em indivíduos fragilizados que vivem em casas de repouso. As síncopes neuralmente mediadas (vasodepressora, vasovagal), assim como várias síncopes situacionais que ocorrem em resposta ao estresse emocional, micção, defecação, tosse, estimulação do seio carotídeo e outros fatores, é responsável por 1 a 3% de todas as consultas a salas de emergência. A prevalência desse tipo de síncope ao longo da vida é cerca de 20%. Outra síndrome autonômica comum é a hipotensão pós-prandial, que ocorre em 20 a 60% de indivíduos idosos e aumenta o risco de mortalidade em 80%.

Diabetes melito (Capítulo 236) é a causa mais comum de neuropatia autonômica no mundo desenvolvido. Dentro de 10 a 15 anos após o início do diabetes, evidências laboratoriais de neuropatia autonômica podem ser detectadas em cerca de 30% dos pacientes e insuficiência autonômica sintomática com hipotensão ortostática pode ser detectada em cerca de 5% dos pacientes. Outros sintomas autônomos em diabéticos incluem a constipação em 40 a 60% dos pacientes, a gastroparesia em 20 a 40%, disfunção vesical em 30 a 80%, disfunção erétil em mais de 30% dos homens e, ocasionalmente, diarreia intermitente.

A forma mais comum de hiper-hidrose essencial é a que envolve as palmas das mãos e

as plantas dos pés e afeta cerca de 1% da população. Embora a sudorese excessiva geralmente seja sintomática, a anidrose pode passar despercebida, a menos que interfira na resposta termor- reguladora ao estresse por calor. A termorregulação deficiente pode causar o aumento das taxas de mortalidade durante ondas de calor ou em momentos de estresse por calor (Capítulo 109).

Fisiopatologia

O sistema nervoso autonômico periférico compreende três divisões principais: (1) *simpático*, ou ejeção do segmento toracolombar da medula espinal; (2) *parassimpático*, ou eferência a partir dos nervos cranianos III, VII, IX e X e dos segmentos espinhais sacrais; e (3) *entérico*, ou plexo ganglionado intrínseco, para a parede do intestino. Distúrbios do sistema nervoso autonômico podem ocorrer subitamente ou evoluem gradualmente. Eles podem afetar vias autonômicas específicas ou múltiplas dependendo da sua patogênese e localização. A hipotensão ortostática, característica de distúrbios autonômicos, resulta da desnervação vasomotora simpática, que torna um paciente incapaz de contrair o leito vascular esplâncnico e periférico em resposta ao acúmulo do volume de sangue no compartimento inferior do organismo (500 a 1.000 mL) secundário à gravidade.

Os efeitos fisiológicos da ativação simpática incluem dilatação pupilar, aumento da frequência cardíaca e contratilidade miocárdica, aumento da resistência vascular periférica, broncodilatação, aumento de secreções glandulares, diminuição da motilidade gastrointestinal, aumento da sudorese, diminuição da função dos órgãos reprodutivos e mobilização de substratos de energia. Os efeitos de ativação parassimpática incluem constrição pupilar, secreção lacrimal e salivar, redução da frequência cardíaca e contratilidade miocárdica, broncoconstrição, aumento da motilidade gastrointestinal e contração do músculo detrusor da bexiga. As respostas simpáticas e parassimpáticas, embora geralmente antagonistas, nem sempre estão igualmente balanceadas.

Neurônios pré-ganglionares simpáticos, que utilizam acetilcolina como principal neurotransmissor, originam-se na coluna intermediolateral da medula espinal e saem pelas raízes ventrais para passar através dos ramos comunicantes brancos e alcançar o gânglio paravertebral da cadeia simpática, que inerva todos os órgãos e tecidos, exceto os do abdome e da pelve. O gânglio cervical superior, por exemplo, inerva estruturas craniais e o gânglio estrelado inerva o membro superior. Axônios pré-ganglionares simpáticos também formam os nervos esplâncnicos, que inervam o gânglio celíaco, o mesentérico superior e os gânglios hipogástricos, assim como a medula da suprarrenal. Com exceção dos neurônios que inervam as glândulas sudoríparas, que são colinérgicos, todos os outros são neurônios pós-ganglionares simpáticos adrenérgicos e usam a norepinefrina como seu principal transmissor.

A inervação pré-ganglionar de neurônios parassimpáticos também é colinérgica; no entanto, em contraste com seus correspondentes simpáticos, o principal neurotransmissor parassimpático pós-ganglionar é a acetilcolina. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas se originam no núcleo de Edinger-Westphal e núcleo motor vagal dorsal do tronco encefálico. O ciliar, esfenopalatino, ótico, submandibular, sublingual e gânglios pélvicos projetam fibras parassimpáticas pós-ganglionares para

seus órgãos-alvo. Os nervos cranianos IX e X, que constituem os ramos aferentes do reflexo do barorreceptor, restabelecem informações sobre pressão arterial sistêmica batimento a batimento para o núcleo do trato solitário.

O trato gastrointestinal contém plexos neurais, dentre os quais os mais proeminentes são os encontrados entre as duas camadas do plexo mioentérico (Auerbach) muscular externo e o plexo submucoso (Meissner). Distúrbios do sistema nervoso entérico afetam principalmente a motilidade gastrointestinal ou o controle esfincteriano em vez das funções secretórias ou absortivas.

Distúrbios cerebrais

Doenças importantes envolvendo alvos na regulação autônoma central incluem distúrbios de grupos celulares neuronais inter-relacionados do hipotálamo, assim como da medula ventromedial, núcleo do trato solitário e núcleo parabraquial, substância cinzenta periaquedutal, tonsilas, ínsula e córtex pré-frontal. Juntos, esses sistemas de retransmissão e centros integrativos compõem a rede autonômica central, que quando prejudicada, falha para ativar ou modular o tônus simpático e parassimpático e as respostas neuro-humorais.

Uma série de distúrbios neurodegenerativos interromperem as vias centrais da regulação autônoma. A forma mais grave é a atrofia de múltiplos sistemas, uma doença esporádica, de início na idade adulta, que acompanha a insuficiência autônoma grave e, ocasionalmente, acompanha-se de parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager; Capítulo 416) ou ataxia cerebelar (Capítulo 417). Na atrofia de múltiplos sistemas, há degeneração do *striatum*, núcleos pigmentados, núcleos pontinos, olivas inferiores, células de Purkinje cerebelares, e núcleo dorsal do vago e núcleo vestibular. Disfunção autonômica também ocorre na demência de corpos de Lewy (Capítulo 409) e, em menor grau, na doença de Parkinson, e ambas envolvem o acúmulo neuronal anormal de α-synuclein.

Essencial para a integração comportamental, autonômica e das respostas neuroendócrinas é o firmemente compactado e entrelaçado grupo de células que constitui o hipotálamo. Lesões do hipotálamo anterior podem alterar a percepção de sede e regulação de sódio. A disfunção dos neurônios magnocelulares arginina-vasopressina dos núcleos supraópticos e supraventriculares manifesta-se com diminuição da secreção de hormônio antidiurético, resultando, assim, no diabetes insípido (Capítulo 232) com hipovolemia, ou como inapropriado aumento da secreção de hormônio antidiurético, resultando em hiponatremia. A disfunção medial pré-óptica do hipotálamo anterior, associada à disgenesia do corpo caloso (síndrome de Shapiro) é caracterizada por hiperhidrose episódica e hipotermia. As lesões do hipotálamo posterior podem resultar de hipotermia, da síndrome de Wernicke-Korsakoff (Capítulo 425), de lesão cerebral traumática aguda (Capítulo 406), de esclerose múltipla (Capítulo 419), de hematoma mesodiencefálico e de toxicidade do tolueno.

Condições neurológicas catastróficas, como hemorragia subaracnoide, traumatismo craniano, estado de mal epiléptico e hidrocefalia aguda com aumento da pressão

intracraniana, podem estimular profundamente as respostas simpáticas com consequências cardiovasculares. A liberação do hipotálamo como resultado de inibição cortical é o mecanismo presumido. Estas tempestades paroxísticas simpáticas (síndrome diencefálica) são caracterizadas pela presença de hiperatividade simpática episódica com hipertensão, taquicardia, hiperventilação, dilatação pupilar, rubor e sudorese. A hidrocefalia comunicante, advinda de lesões estruturais que afetam o córtex frontal medial e as condições degenerativas que afetam os gânglios frontobasal podem causar incontinência urinária devido à não inibição das contrações vesicais.

Respostas autônomas são intimamente associadas a estados emocionais. Porções do córtex cingulado medeiam as respostas autonômicas e insulares anteriores ao estresse emocional. Como a função cardiorregulatória é representada no córtex insular, AVCs insulares foram associados à desestabilização do equilíbrio simpatorregulatório e ocasionais eventos cardíacos adversos. Correlações de eletroencefalografia e eletrocardiografia têm mostrado que as crises originadas no lobo temporal mesial podem induzir a taquicardia ictal ou, mais raramente, bradicardia ou assistolia.

Lesões do tronco cerebral também podem se manifestar como disfunção autonômica. A lesão da medula oblonga pode dar origem à hipertensão, hipotensão ortostática ou síncope. Isquemia ou compressão medular podem causar hipertensão neurogênica aguda (resposta de Cushing). Infarto medular lateral (síndrome de Wallenberg) geralmente produz síndrome de Horner ipsilateral e, ocasionalmente, disautonomia mais extensa, incluindo bradicardia, hipertensão aguda, hipotensão supina ou hipoventilação central.

Distúrbios da medula espinal

As lesões da medula espinal, sejam compressivas, desmielinizantes, vasculares ou neoplásicas, comumente resultam em uma bexiga hiperativa (Capítulo 25) com sintomas de urgência, aumento da frequência e às vezes incontinência urinária. Lesões que envolvem os segmentos da medula sacral ou cauda equina resultam em uma bexiga hipoativa com esvaziamento incompleto, incontinência por excesso de fluxo, atonia do esfíncter e disfunção sexual.

As lesões da medula espinal acima do nível de T5, no surgimento das fibras aferentes dos cornos dorsais toracolombares e necrose da substância branca descendente, afetam as conexões com os neurônios pré- ganglionares simpáticos e resultam em disreflexia autonômica. Nestes pacientes, estímulos sensoriais periféricos, como a distensão da bexiga, podem induzir a um estado de reversível hiper-responsividade simpática, incluindo hipertensão, sudorese, rubor e dor de cabeça.

Ganglionopatia periférica e neuropatias

A disfunção autonômica pode surgir ao nível dos gânglios autonômicos ou nervos periféricos (Tabela 427-1). Os nervos autonômicos periféricos são em geral de pequeno calibre e não mielinizados ou finamente mielinizados. As neuropatias periféricas envolvem seletivamente pequenas fibras nervosas simpáticas ou parassimpáticas e

causam várias combinações de sinais e sintomas sensoriais.

Tabela 427-1

Algumas causas de neuropatia autonômica periférica

Metabólica	Diabetes melito Álcool Porfiria intermitente aguda Uremia
Autoimune	Gangliopatia autonômica autoimune Síndrome de Guillain-Barré Síndrome de Morvan Síndrome de miastenia de Lambert-Eaton Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica Síndrome de Sjögren Lúpus eritematoso sistêmico Doenças mistas do tecido conjuntivo
Paraproteinemica	Amiloidose
Nutricional	Deficiência de cianocobalamina Deficiência de Tiamina Neuropatia sensível ao glúten
Tóxica	Metais pesados Solventes orgânicos Organofosfatos Vacor Acrilamida
Induzida por medicamento	Cisplatina Vincristina Amiodarona Metronidazol Perexilina Paclitaxel
Infecciosa	Vírus da imunodeficiência humana Hanseníase Doença de Chagas Botulismo Difteria Doença de Lyme
Genética	Neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas Tipos I e II Tipo III (disautonomia familiar) Tipo IV (insensibilidade congênita à dor) Tipo V (Doença de Fabry)
Idiopática	Síndrome de Adie Síndrome de Ross Neuropatia colinérgica aguda Anidrose idiopática crônica anidrose Esclerose lateral amiotrófica

Entre as disautonomias periféricas a mais grave é a Síndrome da Insuficiência

Autonômica Pura, caracterizada por início insidioso e que tem como única característica clínica a insuficiência autonômica generalizada, na ausência de quaisquer sinais extrapiramidais, cerebelares, ou mesmo disfunção sensorial ou motora de nervos periféricos. Estudos anatomopatológicos encontraram acúmulo de corpos de Lewy em gânglios autonômicos, nervos autonômicos periféricos, substância nigra e no *locus ceruleus*.

A neuropatia diabética envolve precocemente os nervos autonômicos na sua evolução, mas os avanços da neuropatia autonômica clinicamente aparente ocorrem apenas em cerca de 14% dos pacientes. A incidência aumenta com a duração do diabetes e o avanço da idade. Em pacientes diabéticos, a isquemia microvascular causa danos progressivos ao nervo periférico, embora um mecanismo autoimune também possa desempenhar um papel em um subgrupo de pacientes. Alguns pacientes com neuropatia autonômica distal inexplicada de pequenas fibras, têm comprometimento da glicemia de jejum. Ainda não se sabe se essa associação reflete uma fase inicial da neuropatia diabética ou uma possível associação ocasional, dada a alta prevalência de intolerância à glicose na população.

Outras síndromes neurológicas autoimunes (Tabela 427-2) incluem a síndrome de Guillain-Barré, em que os anticorpos antigangliosídeos medeiam a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, que pode ser associada a taquicardia, labilidade da pressão arterial, alteração da atividade pupilomotora, do reflexo sudomotor e distúrbios vasomotores (Capítulo 428). A síndrome de pandisautonomia aguda geralmente se manifesta de maneira drástica ao longo de um período de dias a semanas como uma insuficiência simpática e parassimpática combinada com dismotilidade gastrointestinal e, em contraste com a síndrome de Guillain-Barré, poupa os nervos somáticos. Um antecedente, presumivelmente uma infecção viral, é relatado em cerca de 50% dos casos. O achado, em muitos destes pacientes, de anticorpos contra o receptor de acetilcolina nos gânglios autonômicos nicotínicos, levou à designação clínica de ganglionopatia autonômica autoimune. Anticorpos contra receptores de acetilcolina ganglionares podem aparecer em alguns pacientes com câncer de pulmão ou timoma. Baixos níveis destes anticorpos também foram encontrados em um subgrupo de pacientes com dismotilidade gastrointestinal isolada.

Tabela 427-2

Neuropatias autonômicas autoimunes

SÍNDROME CLÍNICA	ANTICORPO ASSOCIADO
Ganglionopatia autonômica autoimune	Anti-GAChR
Síndrome de Guillain-Barré	Anti-GM_1, anti-GM_3
Neuropatia autonômica paraneoplásica	ANNA-1 (anti-Hu), PCA-2, CRMP-5
Síndrome miastênica de Lambert-Eaton	Anti-VGCC
Síndrome de Morvan	Anti-VGKC
Síndrome de Sjögren	SSA (anti-Ro), SSB (anti-La)

ANNA-1 = anticorpo nuclear antineuronal; anti-GAChR = anticorpo contra o receptor de acetilcolina nicotínico; anti-GM_1, anti-GM_3 = anticorpo antigangliosídeo; anti-VGCC = P/Q-tipo anticorpo bloqueador dos canais de cálcio voltagem-dependente; anti-VGKC =anticorpo dependente de canal potássio; CRMP-5 = resposta collapsin mediadora 5; PCA-2 = anticorpo citoplasmático da célula de Purkinje do tipo 2.

Neuromiotonia autoimune é caracterizada por hiperexcitabilidade dos nervos periféricos, insônia, delírio flutuante, disautonomia proeminente com hiper-hidrose e intolerância ortostática. A maioria dos pacientes tem anticorpos anticanais de potássio.

Neuropatias autônomas paraneoplásicas (Capítulo 187), que podem anteceder o diagnóstico de doenças malignas, são um raro epifenômeno de malignidade, mais frequentemente ocorrem no carcinoma de pulmão de pequenas células (Capítulo 197) e também podem ocorrer em associação com carcinoma de ovário (Capítulo 205), carcinoma de mama (Capítulo 204), timoma, linfoma (Capítulo 191) e outros tipos de câncer. O anticorpo paraneoplásico mais comumente encontrado é o anticorpo nuclear antineuronal tipo1 (ANNA-1 ou anti-Hu), que se liga a uma família 35 a 40-kD de proteínas de ligação RNA, incluindo aquelas de gânglios autônomos e entéricos. Anticorpos contra as proteínas mediadoras finais (CRMP-5 ou anti-CV2) também têm sido associados à neuropatia autonômica paraneoplásica. Disautonomia ocorre em aproximadamente 10 a 30% dos pacientes com ANNA-1 e em 30% dos pacientes com CRMP-5 soropositivivos. O câncer de pulmão de pequenas células (Capítulo 197) tem sido encontrado em mais de 80% dos pacientes soropositivos para ANNA-1 ou CRMP-5.

Neuropatia sensorial e autonômica hereditária (HSAN) tipo I, que é causada por uma mutação do gene da subunidade de base serina palmitoiltransferase de cadeia longa 1, é herdada em um padrão autossômico dominante e é caracterizada por anidrose distal com perda da percepção térmica e nociceptiva. Mutações em *HSN2* foram ligadas à HSAN tipo II, um distúrbio autossômico recessivo que causa neuropatia anidrose distal e perda sensorial. Espécimes de biópsia do nervo sural revelam virtual ausência de fibras mielinizadas e diminuição do número de fibras não mielinizadas. O envolvimento autonômico é mais proeminente em HSAN tipo III, comumente conhecida como disautonomia familiar, ou síndrome de Riley-Day. Essa doença autossômica recessiva, que afeta 1 em 3.600 nascidos vivos nos países de descendência judia asquenazi, tem sido associada a mutações no gene da proteínaquinase I-κB associada (*IKBKAP*). Estudos

patológicos revelam grave redução de população neuronal simpática pré-ganglionar e pós-ganglionar com preservação de neurônios parassimpáticos. As crianças afetadas choram sem lágrimas, alimentam-se pouco, não têm papilas fungiformes, têm reflexos patelares deprimidos e estão sujeitas à hipotensão ortostática e a tempestades autonômicas.

HSAN tipo IV, ou insensibilidade congênita à dor com anidrose, é um distúrbio autossômico recessivo associado ao retardo mental e a repetidos episódios de febre. HSAN tipo IV resulta de mutações no gene para o receptor neurotrófico de tirosina-cinase tipo 1 (*NTRK1*), que é importante para a indução do desenvolvimento embrionário dos neurônios simpáticos e sensoriais. A biópsia do nervo periférico revela ausência de fibras não mielinizadas.

HSAN tipo V é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela perda da sensação de dor e anormalidades sudomotores.

O declínio na sensibilidade do barorreflexo relacionado à idade, das respostas adrenérgicas à ativação simpática, no controle parassimpático de frequência cardíaca, na motilidade esofágica e gastrointestinal e termorregulação eficaz, predispõe os idosos à hipotensão ortostática e pós-prandial induzida por drogas. Feocromocitomas (Capítulo 235) e síndrome carcinoide (Capítulo 240) também podem ser acompanhadas por sintomas autonômicos, incluindo labilidade da pressão arterial.

Manifestações clínicas

Vários padrões clínicos de disfunção autonômica podem ser distinguidos.

Insuficiência Autonômica Generalizada

Os sintomas iniciais de insuficiência adrenérgica geralmente incluem tonturas ao despertar ou após um banho morno, exercício físico ou uma grande refeição. Outros sintomas comuns incluem disfunção erétil masculina, diminuição da sudorese, boca seca, constipação e disfunção da bexiga. Hipotensão ortostática grave sem aceleração do pulso, que é a característica da insuficiência autonômica generalizada grave, pode ser acompanhada por hipertensão noturna em decúbito dorsal e, assim, invertendo o padrão de diminuição da pressão arterial normal durante o sono.

Síndromes Autonômicas Agudas

Manifestações de disfunção autonômica aguda ou subaguda podem resultar de doença de desenvolvimento rápido ou de uma descompensação da doença autonômica crônica. Um início abrupto de novos sinais autonômicos focais, especialmente quando acompanhados por cefaleia ou déficits motores ou sensoriais, deve incentivar uma avaliação neurológica detalhada para síndrome cerebral aguda ou espinal, que pode ter causa vascular, traumática, inflamatória, neoplásica ou por doenças infecciosas.

Síndromes Autonômicas Crônicas

O espectro clínico das neuropatias autonômicas crônicas inclui as neuropatias de

pequenas fibras, com uma distribuição tipo “meia e luva” da anidrose, geralmente combinada com perda de sensibilidade para dor e temperatura. Outros pacientes podem ter hipotensão ortostática e prejuízo na tolerância ao exercício, com aumento da frequência cardíaca em repouso por causa de uma neuropatia cardiovagal parassimpática ou uma frequência cardíaca fixa, que não aumenta adequadamente em resposta a demandas fisiológicas, como resultado do comprometimento das fibras simpáticas. Alguns pacientes com neuropatia sudomotora distal ou proximal se queixarão de hiperhidrose episódica espontânea envolvendo face, cabeça e a parte superior do tronco.

A gastroparesia, que é uma característica comum de neuropatias autonômicas, é caracterizada pelo retardo no esvaziamento gástrico, o que pode ser manifestado como saciedade precoce, náuseas, anorexia, inchaço, e às vezes dor e perda de peso. A dismotilidade intestinal pode causar constipação grave (Capítulo 138). Em neuropatias periféricas avançadas, em ganglionopatias e em doenças degenerativas centrais, a perda de sudorese pode ocorrer na região proximal do corpo ou se estender de forma global. Anidrose generalizada pode resultar no comprometimento do suor termorregulador e o potencial para a hipertermia em condições de estresse gerado por calor (Capítulo 109).

Disautonomias Paroxísticas

Sintomas autonômicos paroxísticos e episódicos incluem hipotensão pós- prandial, que é uma redução da pressão arterial sistólica de pelo menos 20 mm Hg dentro de duas horas após o início da refeição, geralmente rica em de carboidrato. Hipotensão pós-prandial pode ocorrer em indivíduos idosos com ou sem hipotensão ortostática.

Disfunção do ramo aferente do sistema barorreflexo leva à instabilidade da pressão arterial em pacientes com polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e síndromes de insuficiência do barorreflexo. Causas adicionais de ativação aberrante de reflexos autonômicos incluem epilepsia, síndrome diencefálica, hemorragia subaracnóidea, traumatismo craniano agudo, feocromocitoma, intoxicação, abstinência de drogas, síncope neuralmente mediada e síndrome do pânico.

Síndromes Autonômicas Seletivas

Distúrbios autonômicos regionais são caracterizados por disfunção autonômica focal ou seletiva. Um exemplo é a síndrome de Arlequim, na qual o estresse por calor, exercício ou emoção súbita em um paciente com desnervação hemifacial cutânea simpática provoca uma rápida divisão facial em que a metade desnervada permanece pálida e seca e a metade intacta com rubor vermelho. A paresia oculossimpática ou síndrome de Horner também podem estar presentes. A síndrome de Arlequim pode ocorrer em pacientes com síndrome de Holmes-Adie, que consiste em pupilas tônicas assimétricas ou com reflexos tendíneos ausentes e tem sido descrita em pacientes com síndrome de Ross, uma disautonomia parcial, que consiste na tríade clínica de pupilas tônicas unilaterais ou bilaterais, hiporreflexia de tendão e anidrose corporal segmentar.

Outras Síndromes Específicas

Insuficiência do barorreflexo é comumente o resultado de dano aos barorreceptores no seio carotídeo ou os nervos glossofaríngeos. Da mesma forma, a interrupção da atividade vagal dos barorreceptores do arco aórtico para o núcleo do trato solitário pode prejudicar a resposta do barorreflexo. Insuficiência do barorreflexo também ocorre em pacientes submetidos a uma cirurgia ou irradiação do pescoço. Esses pacientes exibirão hipertensão grave e lábil com taquicardia, palpitações, dor de cabeça, diaforese e labilidade emocional.

A síndrome da serotonina se desenvolve dentro de horas ou dias após a adição de um novo agente serotonérgico a um regime de medicamentos que já aumenta a neurotransmissão serotonérgica, por overdose de inibidor seletivo da recaptação de serotonina, ou de abuso de psicoestimulantes como anfetamina, metanfetamina e 3,4-metilenodioximetanftamina (MDMA ou *ecstasy*). Manifestações incluem agitação, hipervigilância, confusão, hipertermia, sudorese aumentada, flutuação da pressão arterial, hiper-reflexia e mioclonia.

A síndrome neuroléptica maligna (Caps. 440 e 442) é uma condição hipermetabólica potencialmente fatal que se desenvolve dentro de dias ou semanas em 0,2% dos pacientes que recebem fármacos que bloqueiam os receptores de dopamina 2. Os achados clínicos consistem em hipertermia, sudorese abundante, rigidez muscular, bradicinesia e delírio. Se a medicação causadora não é suspensa, a síndrome pode progredir para taquicardia, taquipneia, instabilidade de pressão arterial, mioclonia, obnubilação e catatonia.

Entre as neuropatias infecciosas, a infecção por tétano (Capítulo 304) causa hiperatividade simpática em um terço dos pacientes devido à exotoxina tetanoespasmina, que é captada pelos terminais nervosos periféricos e transportada pelas junções sinápticas até alcançar o sistema nervoso central. Ela não se liga aos gangliosídeos nas junções pré-sinápticas para desinibir neurônios pré-ganglionares e danifica os núcleos do tronco encefálico autonômico. Hiperatividade simpática resulta em hipertensão instável ou persistente ou hipotensão, taquiarritmias, vasoconstrição periférica, febre e sudorese abundante. Neuropatia diftérica (Capítulo 300) causa fraqueza bulbar e pode ser associada a comprometimento cardiovagal, mas geralmente não com hipotensão ortostática.

A neuropatia colinérgica aguda de botulismo (Capítulo 304) ocorre juntamente com paralisia bulbar e neuromuscular generalizada de 12 a 36 horas após a ingestão de alimentos contaminados com a bactéria *Clostridium botulinum* – Gram-positivos anaeróbios. A toxina botulínica tem alta afinidade com receptores pré-sinápticos dos nervos terminais colinérgicos e inibe a liberação de acetilcolina, bloqueando assim a transmissão neuromuscular e a transmissão colinérgica autonômica. As manifestações autonômicas incluem anidrose, olhos secos, boca seca, íleo paralítico, dilatação gástrica, retenção urinária e, às vezes, hipotensão ortostática com flutuação da pressão arterial e do tônus vasomotor.

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana provoca alterações autonômicas, particularmente em seus estágios avançados. As manifestações podem incluir hipotensão ortostática, taquicardia, disfunção urinária, impotência, diarreia e defeitos do sistema de

condução cardíaco. Infiltração inflamatória mononuclear perivascular e degeneração neuronal nas amostras de biópsia do gânglio simpático sugere uma patogênese autoimune.

A doença de Chagas (Capítulo 355) causa uma neuropatia parassimpática predominantemente caracterizada por megaesôfago, megaduodeno e megacólon, bem como insuficiência cardiovascular simpática com cardiomegalia e defeitos do sistema de condução. A neuropatia autonômica tem uma base autoimune e se desenvolve anos ou décadas após a infecção primária por *Trypanosoma cruzi*.

A hanseníase (Capítulo 334), uma das causas mais comuns de neuropatia periférica em todo o mundo, frequentemente causa neuropatia autonômica como resultado de uma reação imunológica contra *Mycobacterium leprae*. Anidrose focal ocorre em áreas de pele hipopigmentadas e hipestésicas. Desnervação cardíaca e hipotensão ortostática têm sido descritas.

Toxinas conhecidas por causar neuropatia autonômica incluem o rodenticida Vacor, bem como tálio, arsênico, mercúrio, acrilamida e solventes orgânicos como dissulfeto de carbono e hexacarbono. Intoxicação por organofosforados (Capítulo 110) induz a miose e secreções copiosas. O envenenamento por ergot de centeio contaminados com o fungo *Claviceps purpurea* resulta em intensa vasoconstrição, parestesia, convulsões e diarreia. Intoxicação por muscarina, presente em certos cogumelos venenosos (Capítulo 110), resulta em aumento de salivação, sudorese e lacrimejamento seguido de náusea, dor abdominal e diarreia.

As drogas medicinais que podem induzir uma neuropatia periférica autonômica incluem cisplatina, vincristina, amiodarona, metronidazol, maleato de perexilina e paclitaxel. Muitos medicamentos são capazes de aumentar ou diminuir a sudorese (Tabela 427-3).

Tabela 427-3

Alguns medicamentos comumente prescritos que afetam o suor

Medicamentos que aumentam a sudorese
Opioides
Inibidores da recaptação de serotonina
Anticolinesterases
Agonistas colinérgicos
Medicamentos que diminuem a sudorese
Anticolinérgicos M_3
Inibidores da anidrase carbônica
Antidepressivos tricíclicos
Neurolépticos
Anti-histamínicos
Agonistas α-adrenérgicos centrais
Toxina botulínica

Deficiências nutricionais que levam à disfunção autonômica incluem neuropatia alcoólica, uma neuropatia idêntica à do beribéri que é causada por deficiência de tiamina

(Capítulo 425). Partes distais do nervo vago são afetadas no início e pode ocorrer hipotensão ortostática em estágios mais avançados. Degeneração subaguda combinada da deficiência de vitamina B_{12} (Capítulo 225) resulta em degeneração axonal e ocasionalmente é manifestada como hipotensão ortostática. Neuropatia autonômica tem sido descrita em alguns casos de doença celíaca (Capítulo 142).

A amiloidose (Capítulo 194) resulta da deposição focal de proteínas fibrilares β-pregueadas insolúveis, dispostas em configurações de lâminas dentro do espaço extracelular de vários tecidos, que pode incluir a vasculatura periférica, os nervos autonômicos e os gânglios simpáticos. Neuropatia amiloide de pequenas fibras é tipicamente manifestada como uma dor distal sensorial e neuropatia autonômica grave. Disfunção autonômica frequentemente ocorre na AL primária, doença associada à imunoglobulina de cadeias leves, e na amiloidose hereditária, mas apenas raramente em amiloidose AA ou reativa.

Diagnóstico

Avaliação clínica de disfunção autonômica começa com um histórico cuidadoso. É importante distinguir condições crônicas e estáveis de progressivas e fenômenos episódicos e reconhecer as circunstâncias que provocam ou modificam os sintomas. Hipotensão ortostática, por exemplo, é pior durante a manhã e pode ser agravada pela permanência em pé, esforço físico, calor, ingestão de carboidratos ou a menstruação. (Tabela 427-4).

Tabela 427-4

Classificação de intolerância orostática

	FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS	ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA NA POSTURA ERETA	TEMPO DE PERMANÊNCIA (NA MAIORIA DAS VEZES)	PRESSÃO ARTERIAL ORTOSTÁTICA
Grau I	Sintomas ortostáticos infrequentes desenvolvidos somente sob condições de estresse aumentado*	Sem restrições	>15 min	Pode ou não ser anormal
Grau II	Sintomas ortostáticos intermitentes que ocorrem ao menos semanalmente	Alguma limitação	>5 min	Algumas alterações nos índices cardiovasculares, p. ex., oscilações ou diminuição na pressão de pulso por >50%
Grau III	Sintomas ortostáticos frequentes que ocorrem na maioria das vezes	Limitação acentuada	>1 min	Hipotensão ortostática está presente > 50% do tempo, registada em dias diferentes
Grau IV	Sintomas ortostáticos consistentemente presentes	Incapacitado e incapaz de ficar em pé sem pré-síncope ou desenvolvimento de síncope	<1 min	Hipotensão ortostática é grave e constantemente presente

*Condições que aumentam o estresse ortostático incluem desidratação, descondicionamento por repouso prolongado, esforço físico, calor, estresse e medicamentos que baixam a pressão arterial ou comprometem a função adrenérgica.

Adaptado de Low PA, Singer W. Update on management of neurogenic orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2008;7:451-458.

Avaliação Clínica

No exame da pele deve-se avaliar o turgor, a palidez, o rubor e a cianose acral, bem como qualquer assimetria de sudorese, que pode ser mais palpável que visível. Devem ser observados sinais de assimetria pupilar, ptose, secura da mucosa, alterações distais ou sensoriais reflexas, bradicinesia ou rigidez.

A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser medidas com o paciente em posição supina e novamente após postura ortostática por um a três minutos e deve ser correlacionada com sintomas. Hipotensão ortostática é definida como uma redução na pressão arterial sistólica de, pelo menos, 20 mm Hg, ou uma redução na pressão arterial diastólica de pelo menos 10 mm Hg, com ou sem sintomas, dentro de um a três minutos após se assumir uma postura ereta. Hipotensão ortostática neurogênica é geralmente mantida cotinuamente enquanto o indivíduo estiver em pé. Medidas tomadas imediatamente em pé podem ser enganosas porque algumas pessoas jovens saudáveis sem hipotensão ortostática exibirão hipotensão transitória em 30 segundos em pé, mas depois se recuperam. Exceto em pacientes tratados com β-bloqueadores, a hipotensão ortostática sem taquicardia reflexa é evidência de insuficiência adrenérgica generalizada. Se ocorrer taquicardia reflexa, devem ser considerados a desidratação ou o excesso de

represamento venoso.

Alguns pacientes com intolerância ortostática experimentam um aumento anormal da frequência cardíaca em vez de uma queda na pressão arterial em pé. Síndrome da taquicardia postural é definida como um aumento na frequência cardíaca por mais de 30 batimentos por minuto ou consistentemente superior a 120 batimentos por minuto quando de pé.

Avaliação Laboratorial

A realização de teste laboratorial depende do tipo e da distribuição da disfunção autonômica. Pode incluir hemograma completo, glicemia de jejum, eletrólitos, cortisol pela manhã, teste de função da tireoide, nível de vitamina B_{12}, e quando apropriado, marcadores autoimunes. A creatina quinase deve ser checada em pacientes com hipertermia.

Em um paciente com uma neuropatia autonômica, a soropositividade para qualquer um dos autoanticorpos paraneoplásicos caracterizados deve levar a uma busca cuidadosa por uma malignidade subjacente, mesmo se os resultados de estudos de imagem de rotina sejam normais. A tomografia por emissão de pósitron é mais sensível do que a tomografia computadorizada para detectar pequenos focos tumorais. Em pacientes com suspeita de feocromocitoma, o teste de triagem mais sensível é o nível de metanefrina livre (Capítulo 235).

Respostas pupilares à instilação de pilocarpina diluída, epinefrina e cocaína podem auxiliar na localização dos déficits oculossimpático e oculoparassimpático. A secreção lacrimal pode ser quantificada pelos testes de Schirmer e rosa de Bengala (Capítulo 276). Sialografia pode ser útil para quantificar o fluxo salivar. A biópsia da glândula salivar pode ser necessária para o diagnóstico de síndrome de Sjögren, particularmente a forma soronegativa.

Manometria e estudos cintilográficos são úteis no diagnóstico de distúrbios de motilidade gastrointestinal. Estudos urodinâmicos podem elaborar padrões de disfunção da bexiga urinária. A suspeita de amiloide pode exigir uma biópsia (Capítulo 193).

Medidas de pressão arterial ambulatorial – MAPA – (Capítulo 67), geralmente durante um período de 24 horas, são úteis para detectar padrões de hipertensão noturna, hipotensão pós-prandial, e a hipertensão lábil da insuficiência do barorreflexo. A função adrenérgica pode ser avaliada de forma não invasiva utilizando o teste da inclinação ortostática (Capítulo 62). Insuficiência adrenérgica também pode ser definida pela deficiência da recuperação da pressão arterial após 15 segundos de expiração forçada (40 mm Hg). O índice de Valsalva, definido como a frequência cardíaca máxima gerada pela manobra de Valsalva dividida pela menor frequência cardíaca dentro de 30 segundos do pico, é uma medida da função cardiovagal parassimpática. Um índice sensível da função cardiovagal é a resposta da frequência cardíaca com respiração profunda sinusoidal, que quantifica a arritmia sinusal respiratória.

Tratamento Rx

O tratamento começa com a educação dos pacientes sobre a fisiologia subjacente, ajudando-os a evitar exacerbações e gerenciar seus sintomas. Em casos de disautonomia leve, podem não ser necessárias medicações. Os pacientes idosos podem ser capazes de compensar o declínio na função autonômica associado à idade através de exercícios regulares.

Devem ser realizados esforços no tratamento da causa subjacente de uma neuropatia autonômica. O bom controle da glicose nos pacientes com diabetes melito (Caps. 236 e 237) reduz a taxa de complicações, incluindo neuropatia. Cuidados criteriosos com os pés podem prevenir trauma cutâneo e articular, ulceração e infecção da pele dessensibilizada.

Intolerância Ortostática

Os objetivos do tratamento são aumentar o tempo que o paciente é capaz de ficar em pé sem sintomas ortostáticos e, ao mesmo tempo, evitar o desenvolvimento de hipertensão excessiva em decúbito dorsal. Hipotensão ortostática leve pode responder a medidas conservadoras como o aumento da hidratação oral (de 2 a 2,5 L/dia), ingerir bebidas isotônicas e a adicionar sal ou comprimidos de sódio na dieta para aumentar a ingestão diária de sal de 10 a 20 g. Repouso prolongado e medicamentos que podem exacerbar a hipotensão ortostática devem ser evitados, se possível. Elevar a cabeceira da cama em quatro a seis polegadas com blocos sob os pés da cama pode melhorar a tolerância ortostática reduzindo a natriurese noturna e estimulando a liberação de renina.

Tratamento em *bolus* de água (beber 16 oz de água) pode aumentar a pressão arterial sistólica por 20 mm Hg por cerca de duas horas por um reflexo simpático. Treinamento de força de baixa resistência nas extremidades combinado com a educação sobre manobras de contrapressão musculares (cruzamento das pernas, agachamento, inclinação da cabeça para frente ou colocando-se um pé sobre uma cadeira) pode ajudar os pacientes a aumentarem o retorno venoso para o coração e melhorar a tolerância ortostática pela ativação dos músculos dos membros inferiores.[1] As meias compressivas são eficazes se forem bem justas, especialmente se fornecerem compressão abdominal além da compressão da perna.[2] No entanto, elas podem ser mal toleradas em climas quentes sendo difíceis de aplicar.

Medidas farmacológicas incluem fludrocortisona (0,1 a 0,4 mg/dia) para expandir o volume plasmático, midodrina (5 a 10 mg três vezes ao dia) para constringir os vasos de capacitância,[3] e piridostigmina (30 a 60 mg duas ou três vezes ao dia) para aumentar a transmissão ganglionar durante o estresse ortostático.[4] Piridostigmina tem um efeito pressor mais modesto, mas tem a vantagem de induzir menos hipertensão em decúbito dorsal.[4] Yohombine (5,4 mg três vezes ao dia) melhora a hipotensão ortostática envolvendo o tônus simpático residual.[5] Droxidopa (100 a 600 mg três vezes ao dia), um sintético ativo por via oral precursor da norepinefrina, é aprovado no Japão para o tratamento de hipotensão ortostática e está em estudo nos Estados Unidos.

A hipertensão noturna pode ser minimizada evitando agentes pressores algumas horas antes de deitar, elevando a cabeceira da cama ou fazendo um lanche noturno. Em

casos graves pode ser necessário, na hora de dormir, o uso de hidralazina (25 mg), nifedipina (10 mg), anlodipina (2,5 a 5 mg) ou um adesivo de nitroglicerina (0,1 mg/h).

Hipotensão pós-prandial pode ser tratada por refeições fracionadas a cada três horas para evitar grandes cargas de carboidratos. Cafeína ou midodrina com o café da manhã podem ser úteis.

Distúrbios de Sudorese

A terapia inicial para hiper-hidrose palmar começa com água da torneira iontoforese, na qual uma corrente elétrica de baixa intensidade aplicada à superfície da pele bloqueia a ductos sudoríparos no nível do estrato córneo; para casos graves, simpatectomia por toracoscopia é eficaz. Hiper-hidroses focais, como a sudorese gustativa causada pela inervação anormal das glândulas sudoríparas faciais por fibras parassimpáticas pela regeneração do nervo facial, responde bem a injeções de toxina botulínica. A hiper-hidrose generalizada pode ser suprimida por fármacos anticolinérgicos orais (p. ex., glicopirrolato, 1 a 2 mg uma a três vezes ao dia), que tendem a ser bem tolerados porque atravessam muito pouco a barreira hematoencefálica; boca seca é um invariável efeito colateral. Cloreto de alumínio hexaidrato (20% em álcool etílico anidro aplicado topicamente na pele seca na hora de dormir), beladona oral (0, mg 1 a 2 vezes ao dia), propantheline (15 mg três vezes ao dia), topiramato (a partir de 25 mg duas vezes ao dia), e clonidina (0,1 mg três vezes ao dia por via oral ou por adesivo transdérmico) também podem ser úteis para hiper-hidrose. A toxina botulínica dos tipos A e B, injetada por via intradérmica, é eficaz para hiper-hidrose axilar.

Em um paciente incapaz de suar, a hipertermia não pode ser prevenida com a ingestão de mais água. Buscar a sombra, evitar esforço em clima quente, umedecer a pele com uma toalha molhada e ventiladores portáteis podem ser bastante eficazes. Inibidores de ácidos carbônicos, como o topiramato e zonisamida, que podem inibir o suor termorregulatório, devem ser evitados se o paciente apresentar intolerância ao calor.

Prognóstico

O prognóstico depende da natureza do distúrbio autonômico. Em geral, o desenvolvimento de hipotensão ortostática agrava o prognóstico.

Um diagnóstico de atrofia de múltiplos sistemas leva a uma estimativa de expectativa de vida de sete a nove anos. Um paciente com insuficiência autonômica pura pode ter um curso clínico prolongado e estável, mas não é incomum que esta síndrome possa progredir anos mais tarde a um fenótipo de atrofia de múltiplos sistemas ou demência com corpos de Lewy. Neuropatia amiloide pressagia uma sobrevida média de menos de um ano, se a hipotensão ortostática estiver presente. Neuropatia autonômica diabética está associada a um risco aproximado duas vezes maior de isquemia miocárdica silenciosa e mortalidade em geral.

Disfunção Simpática Regional

Disfunção simpática regional pode acompanhar dor que, às vezes, segue lesões do nervo periférico. Por exemplo, a ativação simpática pode ocorrer como uma resposta fisiológica normal para qualquer reação dolorosa.

Síndrome da dor regional complexa é caracterizada por severa dor neuropática, desproporcional em intensidade, duração e distribuição para a sequela esperada devida a um trauma do membro. Nesta síndrome, alodinia (dor em resposta a estímulos normalmente não dolorosos, como toque leve ou frio) ou hiperalgesia (aumento da sensibilidade aos estímulos dolorosos) acompanham anormalidades vasomotoras cutâneas ou sudomotoras. As alterações vasomotoras se manifestam como vasodilatação com um membro quente, vermelho ou inchado, alternativamente, como vasoconstrição com membro frio, pálido. Os achados clínicos variam de hiper-hidrose regional sudomotora a anidrose. Podemos encontrar alterações distróficas regionais, como pele atrófica seca, cabelos ralos ou grossos, também podem se desenvolver unhas quebradiças e osteopenia. Embora a disfunção simpática possa ser pronunciada, não parece causar a dor. Os mecanismos da dor e disfunção simpática nesta condição não são completamente compreendidos e podem resultar de comunicação entre fibras nervosas periféricas aberrantemente regeneradas, da expressão de novos receptores α-adrenérgicos em fibras nervosas sensoriais e glândulas sudoríparas, liberação de substância P e os peptídeos pró-inflamatórios no local da lesão, e a sensibilização de estruturas mediadoras de dor em múltiplos níveis dentro do sistema nervoso central.

A mobilização do membro afetado é de importância fundamental para o tratamento precoce da síndrome de dor regional complexa. Um objetivo primário da medicação analgésica ou anestesia regional em tratamento precoce é facilitar a participação na terapia física. Ensaios clínicos randomizados relatam melhora com o uso de bifosfonatos (p. ex., alendronato, 40 mg por via oral ou 7,5 mg por via intravenosa diariamente), esteroides (p. ex., a prednisona, 40 mg ao dia, ou metilprednisolona, 8 mg quatro vezes ao dia, inicialmente, e, então, reduzidos), dimetilsulfóxido (50% creme de uma a quatro vezes ao dia), clonidina epidural (300 a 700 g ao dia), baclofeno intratecal (25 a 75 μg/dia), e estimulação epidural da medula espinal. Um estudo randomizado que utilizou imunoglobulina intravenosa, 0,5 g/kg, demonstrou eficácia na redução da dor.[6]

Grau A

1. Winker, R., Barth, A., Bidmon, D., et al. Endurance exercise training in orthostatic intolerance: a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2005; 45:291–298.
2. Podoleanu, C., Maggi, R., Brignole, M., et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 58:1425–1432.
3. Kaufmann, H., Saadia, D., Voustianiouk, A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. *Ann Neurol*. 2002; 52:342–345.
4. Singer, W., Sandroni, P., Opfer-Gehrking, T. L., et al. Pyridostigmine treatment

trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol*. 2006; 63:513–518.
5. Shibao, C., Okamoto, L. E., Gamboa, A., et al. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2010; 56:847–851.
6. Goebel, A., Baranowski, A., Maurer, K., et al. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome. *Ann Intern Med*. 2010; 152:152–158.

Leituras sugeridas

Frasson, E., Brigo, F., Acler, M., et al. Botulinum toxin type A vs type B for axillary hyperhidrosis in a case series of patients observed for 6 months. *Arch Dermatol*. 2011; 147:122–123. *Dados sugerem benefício.*

Tran de, Q. H., Duong, S., Bertini, P., et al. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anaesth*. 2010; 57:149–166. *Análise de evidências de testes randomizados controlados.*

Neuropatias periféricas

Michael E. Shy

Abordagem às neuropatias periféricas

Definição e fisiopatologia

Neuropatia periférica é um termo geral para transtornos que afetam os nervos periféricos. O sistema nervoso periférico consiste em neurônios motores, sensitivos e autonômicos que se estendem para fora do sistema nervoso central (SNC) e são revestidos por bainha de células de Schwann ou células satélites ganglionares. O sistema nervoso periférico inclui as raízes espinais dorsais e ventrais, nervos espinais e cranianos, terminações sensitivas e motoras, e parte do sistema nervoso autônomo. Os neurônios motores se estendem desde o seu corpo celular no corno ventral da medula espinal até as junções neuromusculares no músculo que eles inervam. Os corpos celulares dos neurônios sensitivos primários estão situados fora da medula espinal, nos gânglios das raízes dorsais, de onde eles se estendem perifericamente até órgãos terminais sensitivos especializados, incluindo nociceptores, termorreceptores e mecanorreceptores. Projeções centrais dos gânglios das raízes dorsais entram na medula espinal pelas raízes dorsais. Em cada segmento espinal medular, as raízes ventrais, que levam axônios motores, e as raízes dorsais, que levam axônios sensitivos, juntam-se para formar nervos mistos sensitivo-motores. Nas regiões cervical, braquial e lombossacra, os nervos espinais mistos formam plexos dos quais se originam os principais nervos dos membros anatomicamente definidos. Cada nervo misto é composto de grande número de fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas de variados diâmetros. Os axônios mielinizados incluem nervos sensitivos de fibras grossas que carreiam as sensibilidades de posição segmentar e vibratória. Os axônios mielinizados de menor diâmetro (fibras finas) e não mielinizados (fibras amielínicas) proveem principalmente a nocicepção e as funções autonômicas. As fibras autonômicas simpáticas pré-ganglionares começam na coluna intermediolateral da medula espinal e fazem sinapse nos gânglios da cadeia simpática. As fibras parassimpáticas pré-ganglionares viajam longas distâncias desde os seus corpos celulares, no tronco cerebral ou na medula espinal, para atingir gânglios terminais próximos dos órgãos que inervam.

Manifestações clínicas

Os sintomas de neuropatia periférica incluem alterações sensitivas, motoras e disfunção autonômica. A fraqueza é muitas vezes distal e mais intensa nas pernas do que nos

braços. Músculos extensores profundos e superficiais, como os músculos tibial anterior e fibulares curto e longo, inervados pelo nervo fibular, muitas vezes causam mais sintomas do que os músculos da flexão plantar inervados pelo nervo tibial, como o gastrocnêmio. Como resultado, tropeçar em um tapete ou meio-fio e entorses de tornozelo são sintomas frequentes. Nas mãos, os sintomas tipicamente envolvem movimentos delicados, como usar botões ou zíperes e inserir e rodar chaves em fechaduras. Cãibra, a contração sustentada e dolorosa de um músculo, ocorre frequentemente em neuropatias motoras ou sensitivo-motoras.

Os sintomas sensitivos de neuropatia refletem o comprometimento de fibras mielinizadas finas, ou não mielinizadas, que envolvem a dor e temperatura, bem como fibras mielinizadas grossas, que se relacionam com a sensibilidade de posição segmentar. Sintomas comuns de neuropatia sensitiva de fibras finas incluem a sensação de que se estivesse "andando sobre pedrinhas" ou os pés estivessem "frios como gelo", além da dificuldade para determinar se a água do banho está quente ou fria. Disestesias dolorosas, como a sensação de que os pés estão "sobre fogo", "sobre brasas", ou "espetados com alfinetes" são frequentemente associadas ao comprometimento de fibras finas. Portanto, pés queimantes são frequentemente referidos por pacientes com o comprometimento dessas fibras. Esses sintomas ocorrem com menor frequência nas mãos porque a maioria das neuropatias é dependente do comprimento dos nervos; geralmente, os sintomas sensitivos surgem nas mãos quando já progrediram nas pernas. Perda sensitiva de fibras mielinizadas grossas usualmente prejudica o equilíbrio, manifestando-se mais à noite, quando a visão não consegue compensar a perda de propriocepção (noção de posição segmentar). A perda de propriocepção também é com frequência dependente do comprimento, de modo que um paciente pode melhorar o equilíbrio tocando levemente uma parede com a mão, para melhorar a informação proprioceptiva que será integrada no córtice cerebral.

Sintomas autonômicos são frequentes em neuropatias associadas ao diabetes, ou à amiloidose, e incluem retenção ou incontinência urinária, anormalidades da sudorese, constipação, alternando com diarreia, e tonteira quando de pé. Impotência é frequente.

Diagnóstico

Abordagem Sistemática aos Pacientes com Neuropatia Periférica

A avaliação começa com a anamnese e o exame físico que poderá indicar doença do nervo periférico, seguindo-se o exame neurofisiológico, a fim de caracterizar se o processo é desmielinizante ou axonal. Outros testes específicos são relacionados a seguir (Fig. 428-1).

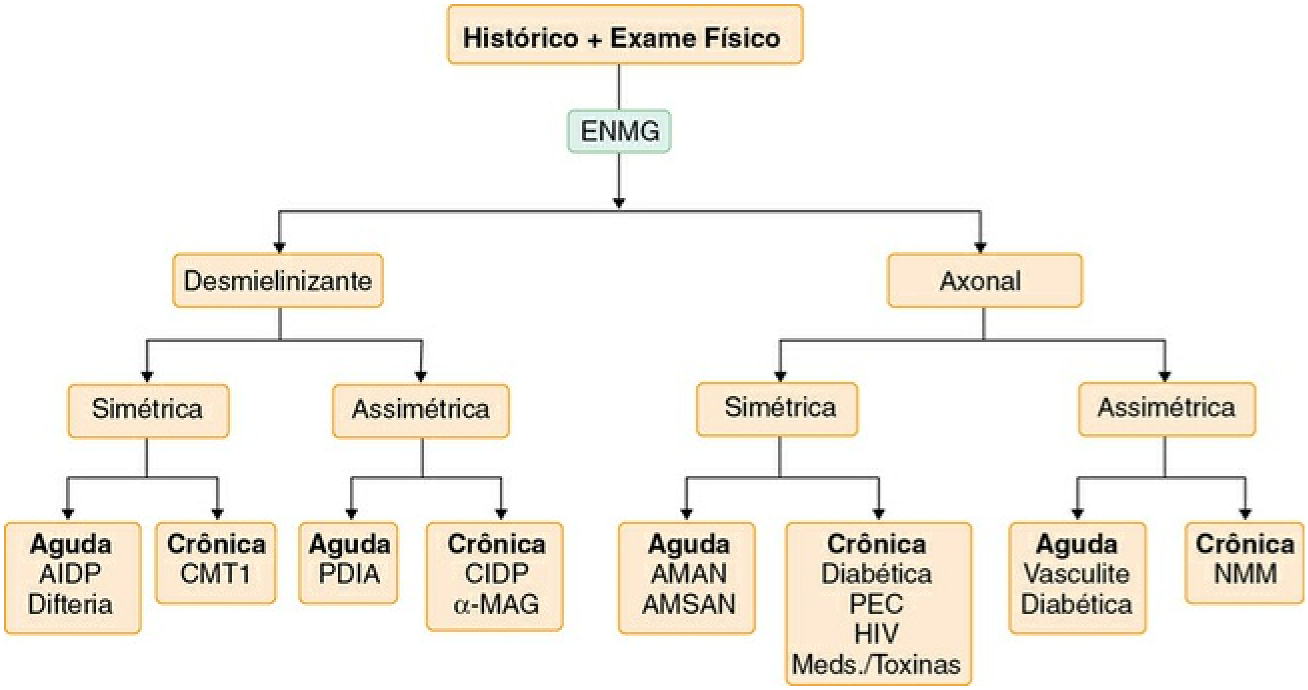

FIGURA 428-1 Abordagem sistemática para avaliar neuropatia.
As doenças listadas são exemplos de neuropatia associada a achados específicos clínicos e neurofisiológicos. Diabética, neuropatias sensitivas predominantemente distais são manifestadas como neuropatias axonais crônicas; as neuropatias assimétricas agudas também podem ocorrer com diabetes. A maioria das neuropatias causadas por toxinas ou por efeitos colaterais dos medicamentos são neuropatias crônicas, simétricas axonais. AIDP, AMAN e AMSAN são subtipos de síndrome de Guillain-Barré. Esses e outros exemplos são discutidos em mais detalhes no texto. AIDP = polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda; AMAN = neuropatia axonal motora aguda; AMSAN = neuropatia axonal motora e sensitiva aguda; CIDP = polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônicas; CIP = doença inflamatória crônica; CMT1 = Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, um distúrbio genético; ENMG = eletroneuromiografia; HIV = vírus da imunodeficiência humana; α-MAG = neuropatia relacionada a glicoproteína associada a mielina; MMN = neuropatia motora multifocal.

As neuropatias periféricas em geral afetam tanto nervos motores quanto sensitivos, desse modo causam tanto fraqueza quanto alterações sensitivas. Entretanto, certas neuropatias são predominantemente sensitivas, como a diabética, ou motoras, como a neuropatia motora multifocal (Tabelas 428-1 e 428-2). A maioria das neuropatias são simétricas e comprimento-dependentes. Assimetrias pronunciadas nos sintomas sugerem transtornos específicos, como mononeuropatias ou mononeuropatias múltiplas, como acontece, por exemplo, na neuropatia hereditária por suscetibilidade a pressão. Também é útil saber se os sintomas são agudos (< 1 mês), subagudos (< 6 meses) ou crônicos (> 6 meses). Por exemplo, a síndrome de Guillain-Barré desenvolve-se ao longo de um período de dias a semanas, enquanto a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC ou, do inglês, CIDP) evolui ao longo de meses (mais de dois meses) e neuropatias hereditárias podem se desenvolver ao longo de anos.

Tabela 428-1

Neuropatias predominantemente sensitivas

CLASSIFICAÇÃO	SUBGRUPO	TIPO	FIBRAS
Genética		HSAN	Grande, pequena
Imune, inflamatório	Gamopatia monoclonal Vasculite Paraneoplasia	Anti-MAG (no início) Síndrome de Sjögren Anti-Hu	Principalmente grande Grande, pequena Grande
Metabólica	Diabético	Polineuropatia simétrica distal	Grande, pequena
Infecciosa	HIV Herpes zóster Lepra	Neuropatia associada ao HIV Radiculoneuropatia focal Tuberculoide	Pequeno Pequeno Pequeno
Tóxica, deficiência	Medicamentos	Vincristina	Pequeno
		Paclitaxel	Grande
		Cisplatina	Grande
		Talidomida	Grande
		NRTIs	Pequeno
	Toxinas	Tálio	Pequeno
		Acrilamida	Grande
		Piridoxina (B_6)	Grande, pequena
	Estados de deficiência	Vitamina B_1	Grande, pequena
		Vitamina B_{12}	Grande
		Vitamina E	Grande
Idiopática	Frequente		Grande, pequena

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSAN = neuropatia sensitiva autônoma hereditária; MAG = glicoproteína associada à mielina; NRTIs = inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeos.

Tabela 428-2

Neuropatia predominantemente motora

CLASSIFICAÇÃO	SUBGRUPO	TIPO
Genética		HSMN
Imune, inflamatório	Guillain-Barré Neuropatia motora multifocal Miopatia do doente crítico	AMAN NMM CIM
Tóxica, deficiência	Medicamentos Toxinas	Dapsona Chumbo (adultos)

AMAN = neuropatia axonal motora aguda; CIM = miopatia do doente crítico; HMSN = neuropatia sensitivo-motora hereditária; MMN = neuropatia motora multifocal.

Exame Neurológico

Atrofia de músculo é uma importante característica em muitas neuropatias sensitivo-motoras ou motoras. Pode estar relacionada a transtornos axonais, ou desmielinizantes primários. Lembramos que neuropatias primariamente desmielinizantes podem estar associadas a degeneração axonal secundária. Atrofia frequentemente ocorre nos músculos da dorsiflexão, como o tibial anterior, e nos músculos intrínsecos da mão, como o primeiro interósseo dorsal. Fasciculações, que aparecem como pequenas contrações do músculo, são raramente vistas. Por vezes a fraqueza é mais pronunciada na dorsiflexão e eversão do pé e nos músculos intrínsecos da mão. Nas extremidades inferiores, a fraqueza em geral progride para os músculos da flexão plantar antes que músculos mais proximais sejam comprometidos.

A perda sensitiva tem, usualmente, distribuição em meias e luvas nas neuropatias de fibras finas e grossas. Pés frios, eritematosos ou de coloração azulada sugerem perda de função de fibras finas, autonômica. Perda sensitiva de fibras grossas, ou *ataxia sensitiva* nas extremidades, pode muitas vezes ser detectada por uma incapacidade do paciente de localizar o posicionamento (para cima ou para baixo) do halux ou do polegar enquanto com olhos fechados. Presença de tremor das mãos (tremor postural) pode indicar comprometimento de fibras grossas, bem como, raramente, movimentos irregulares alternados desses dedos podem ser observados (pseudoatetose).

O exame da sensibilidade deve incluir vibração, posição segmentar, pressão e toque leve, bem como a percepção de dor e temperatura. É importante determinar o grau e a extensão da perda sensitiva, além do padrão de comprometimento (simétricos ou assimétricos; distais ou generalizados; focais, multifocais ou difusos).

A ausência completa de reflexos no início do curso de uma neuropatia sugere neuropatia desmielinizante; por exemplo, a ausência de reflexos na infância constitui geralmente a primeira anormalidade detectável em crianças com neuropatias desmielinizantes hereditárias. Por outro lado, a ausência de reflexos aquileus, associada a presença de reflexos patelares ou das extremidades superiores normais, é comum nas neuropatias axonais (comprimento-dependentes), tanto adquiridas quanto hereditárias. Reflexos geralmente estão presentes em neuropatias de fibras finas.

Na avaliação da marcha, fraqueza sutil nos pés pode ser detectada por uma incapacidade do paciente de andar sobre os calcanhares. Ataxia sensitiva pode ser apreciada por uma marcha de base alargada.

Testes Laboratoriais

Neurofisiologia

Eletromiografia (EMG) e estudos de condução nervosa podem determinar se uma neuropatia é primariamente desmielinizante ou axonal e pode confirmar se o processo é simétrico ou assimétrico (Capítulo 403).

As velocidades de condução nervosa motora medem a condução nos segmentos principais dos nervos, mas não nas suas extremidades, proximal ou distal. As latências

motoras distais e latências de onda F medem velocidades sobre as porções, respectivamente, distal e proximal dos nervos. Quando a lentificação acomete as porções proximal e distal e ao longo do nervo, diz-se que é uniforme. Quando a lentificação é multifocal ou assimétrica, ou seja, ao longo do mesmo nervo, ou em nervos diferentes, diz-se que a lentificação é não uniforme. Velocidades de condução lentas (a menos de 70% do normal) sugerem que a neuropatia é primariamente desmielinizante.

O potencial de ação do nervo sensitivo é a soma de potenciais de ação de axônios sensitivos de grande diâmetro. Nas neuropatias axonais, as amplitudes do potencial de ação muscular composto ou do potencial de ação do nervo sensitivo estão reduzidas. Quando há perda individual de axônios sensitivos, as amplitudes do potencial de ação do nervo sensitivo sensorial tornam-se reduzidas.

A presença de atividade espontânea em EMGs, tais como fibrilações ou ondas agudas positivas, sugere que um processo ativo está danificando os axônios e desnervando o músculo. A presença de grandes unidades motoras polifásicas sugere reinervação parcial do músculo, por axônios em regeneração (*i. e.*, um processo mais crônico). O recrutamento de unidades motoras também está reduzido em pacientes com neuropatias desmielinizantes e axonais.

Teste Sensitivo Quantitativo

O teste sensitivo quantitativo (QST) avalia e quantifica a função sensitiva vibratória, térmica ou dolorosa em pacientes com neuropatias periféricas com transtornos sensitivos. Embora o estímulo seja um evento físico objetivo, a resposta representa um relato subjetivo e exige cooperação do paciente; como resultado, este teste por si mesmo não é capaz de diagnosticar neuropatias ou perda sensitiva.

Biópsia do Nervo e Pele

Biópsia de nervo sensitivo superficial é ocasionalmente indicada em casos pontuais quando se questiona a presença de vasculite, amiloidose, tumor ou doença inflamatória específica, ou inespecífica. Biópsia de nervo sural é efetuada imediatamente acima do tornozelo, na porção retromaleolar. Depois da biópsia, os pacientes podem perder a sensibilidade na região da face lateral do pé, que é inervada pelo nervo sural, e disestesias dolorosas transitórias podem se desenvolver em torno do local da biópsia. Análise de microdissecção de fibras (*teasing*) do nervo sural pode demonstrar desmielinização ou remielinização segmentar, além de degeneração ou regeneração axonal. A microscopia eletrônica pode identificar processos patológicos específicos, tais como desmielinização ativa por macrófagos, presença de inclusões ou depósitos.

Biópsias de pele com quantificação da perda de pequenas fibras nervosas epidérmicas podem ajudar no diagnóstico de neuropatias sensitivas, particularmente em neuropatias que envolvem uma perda de fibras finas, como as do diabetes melito, da infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV) ou de drogas quimioterápicas. Biópsias de pele também estão sendo cada vez mais usadas para avaliar os nervos sensitivos mielinizados.*

Testes Laboratoriais

A avaliação de todos os pacientes com suspeita de neuropatia deve incluir dosagens da glicemia e da creatinina, e hemograma completo (inclusive VGM para detectar possível macrocitose). Se o histórico for compatível com exposição a uma toxina ou um estado de deficiência vitamínica, é indicada análise específica. A maioria dos pacientes deve fazer também dosagem de vitamina B_{12} (Capítulo 167), e eletroforese por imunofixação do soro para possível gamopatia monoclonal (Capítulo 193). Em neuropatias sensitivas inexplicadas, os testes para HIV devem ser considerados (Capítulo 401). Em pacientes selecionados, estudos eletrodiagnósticos sugerirão a necessidade de investigar anticorpos específicos, como anticorpos reagindo a gangliosídeo GM_1 ou a glicoproteína associada à mielina (MAG). Testagem genética é mais custo- efetiva quando a seleção dos genes candidatos é baseada nos estudos de condução nervosa do paciente, achados clínicos e padrão de herança.

Neuropatias hereditárias

Definição

As neuropatias hereditárias são geralmente chamadas doença de Charcot- Marie-Tooth (CMT) com base nos nomes dos três médicos que inicialmente caracterizaram a neuropatia em fins do século XIX. Elas também são denominadas neuropatias motora e sensitiva hereditárias, neuropatias motoras hereditárias ou neuropatias sensitivas e autonômicas hereditárias, dependendo de suas manifestações clínicas. As formas autossômicas dominantes são subdivididas em formas desmielinizantes (CMT1) e axonais (CMT2) herdadas dominantemente com base em critérios eletrofisiológicos e neuropatológicos. Também são vistas formas ligadas ao cromossomo X (CMTX) e autossômica recessiva (CMT4). Cada tipo de doença CMT é subdividido de acordo com a causa genética específica da neuropatia. Por exemplo, a forma mais comum de CMT1, chamada CMT1A, é causada pela duplicação de um fragmento do cromossomo 17 contendo o gene da proteína da mielina periférica de 22 kD (*PMP22*) (veja adiante). Atualmente, mutações em mais de 40 genes foram identificadas como causas de neuropatias hereditárias (disponível em www.uia.ac.be/CMTMutations/) (Tabela 428-3).

Tabela 428-3

Neuropatias hereditárias

DOENÇA	LÓCUS/GENE	HEREDITARIEDADE	PROTEÍNA	MUTAÇÃO (FREQUÊNCIA)	MÉTODO	TIP T
Neuropatias Hereditárias Sensitivo-motoras						
CMT1A	17p11.2/*PMP22*	PA	Proteína da mielinaperiférica 22	Duplicação (98%)	Eletroforese em gel de campo pulsado, FISH, Southern blot	Clí

				Alteração de sequência (2%)	Sequenciamento	
HNPP	17p11.2/*PMP22*	PA	Proteína da mielina periférica 22	Deleção (80%)	Eletroforese em gel de campo pulsado, FISH, Southern blot	Clí
				Alteração de sequência (20%)	Sequenciamento	
CMT1B	1q22/*MPZ*	PA	Proteína da mielina zero	Alteração de sequência	Sequência, escaneamento da mutação, análise de mutação	Clí
CMT1C	16p13.1-p12.3/*LITAF*	PA	SIMPLES	Alteração de sequência		Pes
CMT1D	10q21.1-q22.1/*EGR2*	PA	Resposta de crescimento precoce da proteína 2	Alteração de sequência	Sequência, escaneamento da mutação, análise de mutação	Clí
CMT2A	1p36.2/*MFN2*	PA	Mitofusina 2	Alteração de sequência	DNA direta, análise de ligação	Pes
CMT2B	3q21/*RAB7*	PA	Proteína relacionada ao Ras	Alteração de sequência	DNA direta, análise de ligação	Pes
			Rab-7			
CMT2C	12q23-24/ desconhecido	PA	Desconhecido		DNA direta, análise de ligação	
CMT2D	7p15/*GARS*	PA	Sintetase Glicil-tRNA	Alteração de sequência	DNA direta, análise de ligação	Pes
CMT2E	8p21/*NEFL*	PA	Neurofilamento da proteína L tripla	Alteração de sequência	Sequenciamento	Clí
CMT2F	7q11-21	PA	Proteína de choque térmico 27 (B1)	Alteração de sequência	Sequenciamento	Pes
CMT2L	12q24	PA	Proteína de choque térmico 22 (B8)	Alteração de sequência	Sequenciamento	
CMT4A	8q13-q21.1/ *GDAP1*	AR	Proteína de diferenciação induzida por gangliosídeos 1	Alteração de sequência	Sequenciamento	Clí
CMT4B1	11q22/*MTMR2*	AR	Proteína 2 relacionada à miotubularina	Alteração de sequência		Pes
CMT4B2	11p15/*CMT4B2*	AR	Fator 2 de ligação de ajuste	Alteração de sequência		Pes
CMT4C	5q32/*KIAA1985*	AR	KIAA1985	Alteração de sequência		Pes
CMT4D	8q24.3/*NDRG1*	AR	Proteína NDRG1	Alteração de sequência		Pes
CMT4E	10q21.1-q22.1/ *EGR2*	AR	Resposta de	Alteração de	Análise de mutação,	Clí

			crescimento precoce da proteína 2	sequência	sequência	
CMT4F	19q13.1-q13.2/*PRX*	AR	Periaxina	Alteração de sequência	Sequenciamento	Clí
CMT4G (HMSN-R)	10q23	AR	Desconhecido			
CMT4H	12p11.21-q13.11	AR	FRABIN	Alteração de sequência	Sequenciamento	Pes
CMT4J	6q21	AR	FIG4	Alteração de sequência	Sequenciamento	Clí
CMT1X	Xq13.1/*GJB1*	Ligada ao X	Proteína β1 de junção comunicante (conexina 32)	Alteração de sequência (deleção raro)	Sequenciamento	Clí
DI-CMTA	10q24.1-q25.1	PA	Desconhecido			
DI-CMTB	19p12-p13.2	PA	Dinamina 2	Alteração de sequência	Sequenciamento	Pes
DI-CMTC	1p34-p35	PA	Tirosina tRNA Sintetase	Alteração de sequência	Sequenciamento	Pes
Slow-NCV	8p23	PA	ARHGEF10	Alteração de sequência	Sequenciamento	Pes
NEUROPATIAS MOTORAS DISTAIS HEREDITÁRIAS						
dHMN I	Desconhecido	PA	Desconhecido			Pes
dHMN II	12q24.3/desconhecido	PA	Desconhecido			Pes
dHMN III	1q21-23/ desconhecido	AR	Desconhecido			Pes
dHMN V	7p15/*GARS*	PA	Clicil-RNAt sintetase	Alteração de sequência	Sequenciamento	Clí
dHMN VI	Desconhecido	AR	Desconhecido			Pes
dHMN VII	2q14/desconhecido	PA	Desconhecido			Pes
dHMN	9p21.1-	AR	Desconhecido			Pes
Jerash	p12/desconhecido					
ALS4	9q34/desconhecido	PA	SETX	Alteração de sequência		Pes
HMN Dinactina	2p13/*DCTN1*	PA	Dinactina	Alteração de sequência		Pes
NEUROPATIA HEREDITÁRIA SENSITIVO-MOTORA E AUTONÔMICA						
HSAN I	9q22.1-q22.3/*SPTLC1*	PA	Serina palmitoiltransferase cadeia leve 1	Alteração de sequência	Sequenciamento	Clí
HSAN II	Desconhecido	AR	Desconhecido			Pes
HSAN III (Síndrome de Riley-Day)	9q31/*IKBKAP*	AR	Proteína associada ao complexo quinase IκB	Duas mutações são responsáveis por 99% dos pacientes	Análise de mutação, PCR quantitativo	Clí

				afetados de ascendência judaica ashkenazi		
HSAN IV	1q21-q22/*NTRK1*	AR	Tirosina quinase para o fator de crescimento do nervo	Alteração de sequência		Pes

CMT = doença de Charcot-Marie-Tooth; FISH = hibridação *in situ* fluorescente; HNPP = neuropatia hereditária por suscetibilidade à pressão; dHMN = neuropatia distal motora e sensitiva hereditária; HSAN = neuropatia sensitiva e autonômica hereditária; PCR = reação em cadeia da polimerase; RFLP = polimorfismo de comprimento com restrição de fragmento.

Epidemiologia

A prevalência da CMT é cerca de 1 em 2.500, sem predisposição étnica. A duplicação de 17p11.2 que causa CMT1A se responsabiliza por 60% a 70% dos pacientes com CMT1, CMTX1 por cerca de 10% a 20% dos casos, CMT1B por menos de 5% dos pacientes, e CMT2 por cerca de 20% dos casos. A prevalência da neuropatia hereditária com suscetibilidade a pressão não é conhecida, mas cerca de 85% dos pacientes com evidência clínica desta síndrome têm uma deleção do cromossomo 17p11.2.

Fisiopatologia

Patologia

Desmielinização segmentar, remielinização e perda axonal são aspectos característicos das várias formas desmielinizantes de CMT1. Na neuropatia de Dejerine-Sottas, a desmielinização é mais grave. Na CMT1, lamelas concêntricas de células de Schwann com aspecto de bulbos de cebola estão usualmente presentes em biópsias de nervo, com perda de fibras mielinizadas de pequeno e grande calibres e, às vezes, axônios. Espessamentos focais da bainha de mielina, semelhantes a salsicha (tomacula), são característicos da neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão (HNPP), mas também podem ser encontrados em outras formas de CMT1, particularmente CMT1B. Na CMT1, a incapacidade funcional tipicamente se correlaciona melhor com a degeneração axonal secundária do que com a própria desmielinização, desse modo demonstrando a importância das interações célula de Schwann-axônio nas doenças desmielinizantes (Fig. 428-2).

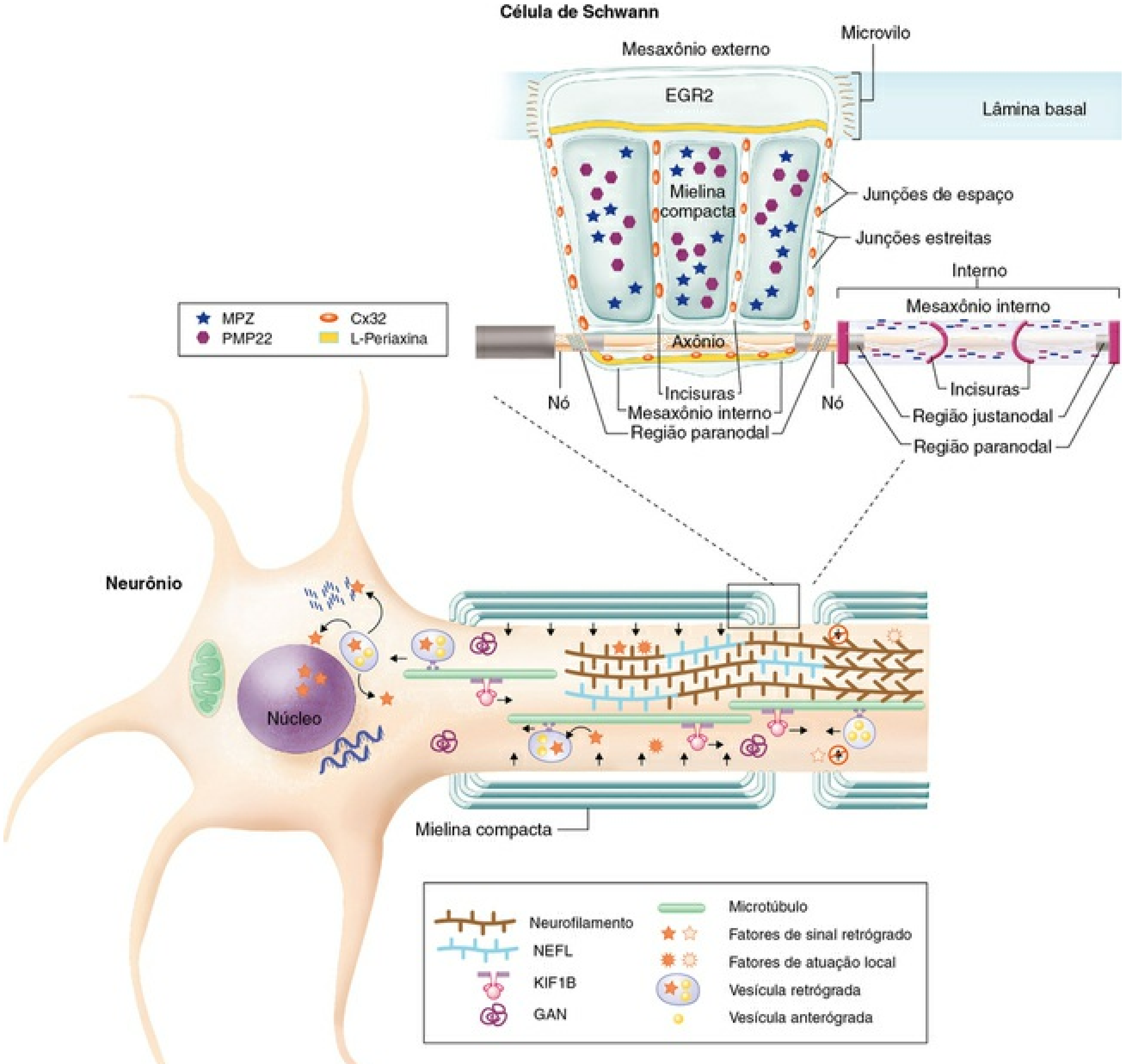

FIGURA 428-2 Visualização esquemática de um axônio mielinizado e sua célula de Schwann. Proteínas que sofrem mutações nas neuropatias periféricas hereditárias são mostradas em cores em sua localização celular. Na *parte superior* do painel, a célula de Schwann foi ressaltada para mostrar o núcleo e regiões compactas e não compactas de mielina. Elementos do citoesqueleto dentro do axônio também estão ilustrados. (De Shy ME, Garbern JY, Kamholz J. Hereditary motor and sensory neuropathies: a biological perspective. *Lancet Neurol*. 2002;1:110-118.)

Fatores Genéticos

Mutações em *PMP22* e *MPZ* causam CMT1, e mutações em *GJB1* causam CMTX1. Todos os três genes codificam proteínas de mielina. Mutações nos genes neurofilamento leve (*NEFL*), gigaxonin (*GAN*) e *dinactina* causam CMT2; todos os três genes têm papel no citoesqueleto axonal e no transporte axonal. LITAF/SIMPLE, as proteínas relacionadas à miotubulina 2 e 13 e RAB7 estão envolvidos no transporte intracelular. MFN2 e proteína associada à diferenciação induzida por gangliosídeo 1 (GDAP1) são proteínas mitocondriais codificadas nuclearmente.

Manifestações clínicas

Apesar da variabilidade fenotípica, a evolução clínica típica dos pacientes de CMT1 e CMT2 inclui desenvolvimento normal antes da fraqueza, e perda sensitiva aparecendo gradualmente dentro das primeiras duas décadas de vida. As crianças afetadas são frequentemente corredores lentos e têm dificuldade com atividades que exigem equilíbrio (p. ex., skate, andar em cima de um tronco). Órteses de tornozelo-pé são frequentemente necessárias por volta da terceira década. Movimentos finos das mãos para atividades como virar uma chave ou usar botões e zíperes podem ser prejudicados, mas as mãos raramente são tão afetadas quanto os pés. A maioria dos pacientes permanece deambulando durante toda a vida e tem duração normal de vida.

Uma minoria dos pacientes com CMT tem um fenótipo mais grave com marcados atrasos motores de início ainda como lactente, chamada *neuropatia de Dejerine-Sottas*. Casos especialmente graves são classificados como hipomielinização congênita, se a mielinização parecer ser interrompida durante o desenvolvimento embrionário. Muitos pacientes têm transtornos autossômicos dominantes tidos como *de novo*. O termo *neuropatia de Dejerine-Sottas* é atualmente usado sobretudo para denotar fenótipos clínicos graves de início precoce, independentemente dos padrões de herança. Pacientes com neuropatias motoras hereditárias às vezes têm anormalidades sensitivas leves, e pacientes com neuropatias sensitivas e autonômicas hereditárias em geral têm alguma fraqueza. As mesmas mutações no mesmo gene (*GARS*) causam ambas CMT2D e neuropatia motora hereditária tipo V.

Diagnóstico

Testagem molecular, efetuada após o histórico familiar, o exame neurológico e a avaliação neurofisiológica sugerindo os prováveis genes candidatos (GeneClinics — disponível em www.geneclinics.org), é o padrão-ouro para o diagnóstico das neuropatias hereditárias. Exames de velocidade de condução nervosa podem distinguir entre neuropatias desmielinizantes e axonais. A maioria dos pacientes CMT1, particularmente aqueles com CMT1A, tem uma velocidade de condução nervosa lenta uniforme de cerca de 20 m/segundo. Lentificação assimétrica, que é característica de neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão, pode ser encontrada em pacientes com mutações missense *PMP22*, *MPZ*, *EGR2* e *GJB1*. Embora CMT2 seja caracterizada por perda axonal e potencial de ação muscular composto ou amplitudes de potencial de ação de nervo sensitivo reduzidas, praticamente todas as formas de CMT1 têm perda axonal, bem como desmielinização.

Diagnóstico Diferencial

Neuropatias hereditárias devem ser distinguidas de neuropatias adquiridas (ver adiante). Adicionalmente, transtornos genéticos do SNC como paraplegia espástica (Capítulo 417) ou leucodistrofias (Capítulo 419) podem simular neuropatias hereditárias ao causarem fraqueza comprimento-dependente, perda sensitiva e deformidades do pé, como pé cavo; estes pacientes frequentemente terão sinais de envolvimento do neurônio motor superior, como reflexos exaltados ou sinal de Babinski, e não têm evidência neurofisiológica de neuropatia.

Tratamento

Não há terapia específica para as neuropatias hereditárias, mas aconselhamento clínico e genético e tratamento sintomático e reabilitação são importantes. Um histórico familiar detalhado e exame de membros da família são necessários para o prognóstico e aconselhamento genético.

Órteses de tornozelo-pé para corrigir queda do pé podem devolver a marcha e o equilíbrio ao paciente durante anos. Cirurgia dos pés é, às vezes, indicada para corrigir inversão dos pés, pés cavos e dedos em martelo. A cirurgia pode melhorar a marcha, aliviar a dor sobre pontos de pressão e evitar úlceras plantares. Entretanto, cirurgia dos pés geralmente é desnecessária e não melhora a fraqueza e perda sensitiva.

Ácido ascórbico, antagonistas da progesterona e injeções subcutâneas de neurotrofina 3 beneficiaram modelos animais de CMT1A, ou pequenos números de pacientes com CMT1A. No entanto, ainda nenhum medicamento demonstrou eficácia em pacientes com CMT1A ou qualquer outra forma de TMC.

Neuropatias inflamatórias e imunológicas

Síndrome de Guillain-Barré

Definição

Síndrome de Guillain-Barré corresponde a neuropatias periféricas inflamatórias adquiridas com (1) um início agudo, (2) níveis elevados de proteína no líquido cefalorraquiano (LCR) com baixas contagens de células (dissociação albumino-citológica), e (3) uma doença monofásica com recuperação pelo menos parcial. A síndrome de Guillain-Barré é subdividida em polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, neuropatia axonal motora e sensitiva aguda, neuropatia axonal motora aguda e a síndrome de Miller-Fisher (Tabela 428-4).

Tabela 428-4

Neuropatias inflamatórias e imunológicas relacionadas

DOENÇA	TIPO	TRAÇOS CLÍNICOS	FISIOPATOLOGIA	TRATAMENTO*
Síndrome de Guillain-Barré	AIDP	Fraqueza flácida aguda, perda sensitiva	Desmielinização, infiltração de linfócitos	Troca de plasma, IGIV
	AMAN/AMSAN	Fraqueza flácida aguda, sem perda sensitiva sensorial em AMAN	Mimetismo molecular, associação com *Campylobacter jejuni*	? Troca de plasma, IGIV
	Síndrome de Fisher	Aguda, ataxia e arreflexia oftalmoparesia	Anticorpos Anti-GQ1b	? Troca de plasma, IGIV
CIDP		Início mais lento da fraqueza, perda sensitiva	Inflamatória/desmielinização, imunomediada	Corticosteroides, troca de plasma, IGIV
Gamopatia monoclonal	IgM	Sensitivo-motora	Particularmente anti-MAG	Imunossupressão (Capítulo 193)
	IgG	Sensitivo-motor	Provavelmente muitas chances de associações, mieloma osteosclerótico, plasmacitoma solitário; pode ser imunomediada; POEMS	Tratamento de mieloma múltiplo
Neuropatia motora multifocal		Motora pura	Desmielinização focal, anticorpos contra GM_1 frequentes	IVIG

AIDP = polineuropatia desmielinizante idiopática aguda; AMAN = neuropatia axonal motora aguda; AMSAN = neuropatia axonal sensitiva e motora aguda; CIDP = polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatórias crônicas; IgG = imunoglobulina G; IVIG = imunoglobulina intravenosa; MAG = glicoproteína associada à mielina; POEMS = polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, sinais cutâneos.

*Regimes: IGIV de 0,4 g/kg/dia × 5 dias ou 2 g/kg; pode ser repetido uma vez por mês, conforme necessário. Corticosteroides: prednisona, 60 a 80 mg/dia por até 3 meses, seguida de descontinuação gradual, dependendo da resposta clínica, com o objetivo de cerca de 20 mg em um regime em dias alternados.

Epidemiologia

A forma desmielinizante da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda se responsabiliza por até 97% dos casos de síndrome de Guillain-Barré na América do Norte e Europa. É um transtorno esporádico com uma incidência de 0,6 a 1,9 caso por 100.000 pessoas na América do Norte e Europa. Homens tendem a ser mais afetados do que mulheres (1.4:1). Em 60% dos casos, a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda é precedida por uma infecção do trato respiratório (p. ex., citomegalovírus [Capítulo 384], vírus de Epstein-Barr [Capítulo 385]] ou gastroenterite (*Campylobacter jejuni*) [Capítulo 311]). Neuropatia axonal motora aguda e neuropatia axonal motora e sensitiva aguda são raras na América do Norte e Europa, porém mais frequentes na China, no Japão, no México, na Coreia e Índia.

Fisiopatologia

Todas as formas de síndrome de Guillain-Barré provavelmente resultam de imitação molecular pós-infecciosa, na qual antígenos dos nervos são atacados pelo sistema imune, porque eles se assemelham a antígenos apresentados por micróbios, em particular *C. jejuni*. Por exemplo, o sorotipo HS/0:19 de *C. jejuni* é comum em pacientes do norte da China com síndrome de Guillain-Barré e também foi isolado de tais pacientes na Irlanda e nos Estados Unidos. Ensaios com anticorpos antigangliosídeos, toxinas bacterianas e lectinas caracterizaram regiões imunogênicas potenciais de diarreia associada a cepas de *C. jejuni*. No entanto, não é claro que mimetismo molecular seja a causa da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda.

Manifestações clínicas

A fraqueza é o sintoma inicial mais comum na polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e na neuropatia axonal motora e sensitiva aguda, pode ser branda, tal como dificuldade de marcha, ou grave, como tetraplegia e insuficiência respiratória. Fraqueza bilateral de músculos faciais (diplegia facial) ocorre em cerca de 50% dos casos. A manifestação mais comum é fraqueza nas pernas, que subsequentemente "sobe" para os braços. Embora a síndrome de Guillain-Barré tenha sido descrita como uma "paralisia ascendente", fraqueza proximal é comum, e 5% dos casos têm comprometimento isolado de nervos cranianos com subsequente envolvimento dos membros. Perda sensitiva ocorre na maioria dos pacientes. O sistema nervoso autônomo é comprometido em cerca de 65% dos casos.

Fraqueza comprimento-dependente sem perda sensitiva desenvolve-se em pacientes com neuropatia axonal motora aguda, incluindo comprometimento de nervos cranianos em cerca de 25%. A síndrome de Miller-Fisher consiste na tríade de oftalmoplegia, ataxia e arreflexia. Fraqueza facial, ptose e anormalidades pupilares podem estar presentes. As velocidades de condução nervosa na síndrome de Miller-Fisher estão em geral normais, diferentemente do que acontece na polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda.

Diagnóstico

O diagnóstico da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e neuropatia axonal motora e sensitiva aguda têm base no histórico, no exame físico e na avaliação do LCR. Os reflexos tendinosos estão diminuídos ou ausentes e o LCR é anormal com dissociação albumino-citológica. A fraqueza é simétrica. A presença de anormalidades do SNC deve lançar dúvida sobre o diagnóstico. Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda é distinguida de neuropatia axonal motora e sensitiva aguda por estudos de condução nervosa. Em ambas, na polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e na neuropatia axonal motora e sensitiva aguda, o LCR deve ter menos de cinco leucócitos por mililitro. Se a contagem celular no LCR for maior que 50 leucócitos/mL, outro diagnóstico, como infecção pelo vírus HIV (Capítulo 401) ou doença de Lyme (Capítulo 329), deve ser considerado. Proteína elevada no LCR pode não estar presente nos primeiros 7 a 10 dias da doença; em até 10% dos casos, os níveis de proteína do LCR permanecem normais. Aproximadamente 5% dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré têm síndrome de Miller-Fisher, e mais de 85% destes pacientes têm anticorpos

policlonais que reagem com o gangliosídeo GQ_{1b}.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial varia em diferentes partes do mundo. Historicamente, a poliomielite (Capítulo 423) foi a principal causa de tetraparesia flácida aguda. Na América do Norte, a pólio foi erradicada, mas outras doenças virais podem induzir a síndrome tipo pólio: ECHO 70 (Capítulo 387), coxsackievírus (Capítulo 387), o vírus do Oeste do Nilo (Capítulo 390), e raramente, raiva (Capítulo 422). Uma vez que estas doenças não são afecções desmielinizantes, elas podem ser distinguidas de polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda pela sua velocidade de condução nervosa normal. Entretanto, os resultados dos estudos eletrodiagnósticos são semelhantes na neuropatia axonal motora aguda e nas síndromes semelhantes à pólio, assim, tornando difícil a distinção entre neuropatia axonal motora aguda e estas síndromes.

A paralisia da picada de carrapato (Capítulo 405), causada por uma toxina dentro do carrapato, pode simular a síndrome de Guillain-Barré, particularmente em crianças. Geralmente, a remoção do carrapato é associada à melhora em algumas horas, embora possa ocorrer progressão. Progressão é particularmente verificada na Austrália, onde a toxina difere daquela encontrada na América do Norte.

O botulismo (Caps. 304 e 430) produz paralisia flácida rapidamente progressiva. Os pacientes manifestam oftalmoplegia, fraqueza bulbar, boca seca, constipação e hipotensão ortostática, mas sintomas sensitivos não se desenvolvem. Outras condições que podem simular a síndrome de Guillain-Barré são compressão aguda da medula espinal (Capítulo 407), mielite transversa aguda (Capítulo 419) e mielopatias vasculares, todas caracterizadas por reflexos diminuídos antes do desenvolvimento de sinais de neurônio motor superior, tais como reflexos exaltados. Meningite carcinomatosa ou linfomatosa também podem causar tetraplegia que se desenvolve rapidamente, mas ambas são associadas a contagens elevadas de leucócitos no LCR.

Tratamento Rx

Os pacientes com síndrome de Guillain-Barré necessitam de hospitalização por causa do potencial de comprometimento respiratório. Testes de função pulmonar devem ser realizados frequentemente; a capacidade vital menor que 1 L ou força inspiratória negativa menor que −70 sugere que pode ser necessário suporte ventilatório em um contexto de unidade de terapia intensiva. Instabilidade autonômica e dificuldade de deglutição também necessitam ser monitoradas.

Terapias dirigidas à modulação do sistema imune são eficazes na síndrome de Guillain-Barré. Imunoglobulina intravenosa (IVIG), que é o tratamento preferido, é tipicamente administrada como 2 g/kg, divididos por 2 a 5 dias dentro das primeiras 2 semanas.* Apesar de troca de plasma (plasmaférese) e IVIG serem igualmente eficazes,[1] pelo menos, nas primeiras 2 semanas, IVIG é frequentemente preferida pela sua conveniência, a menos que haja contraindicações, como baixos níveis de

imunoglobulina sérica (IgA), insuficiência renal ou hipertensão grave.

Troca de plasma, geralmente quatro trocas de 1,5 L ao longo de um período de 10 dias, é também eficaz.[2] Duas trocas de plasma podem ser suficiente em casos leves, e seis trocas não são superiores a quatro em pacientes gravemente afetados. Esta terapia deve ser administrada dentro das primeiras 2 semanas, e não mais tarde do que 4 semanas depois do início do quadro clínico.

Dez por cento dos pacientes com síndrome de Guillain-Barré recidivam depois de responderem de início à plasmaférese ou à IGIV; os pacientes em geral respondem a um segundo ciclo do tratamento previamente eficaz. O uso combinado de plasmaférese seguido por IGIV não melhora o prognóstico.[3]

Corticosteroides em diferentes apresentações (metilprednisolona intravenosa, prednisolona ou prednisona orais, hormônio adrenocorticotrópico intramuscular) não trazem benefício. Metilprednisolona intravenosa (500 mg/dia por 5 dias) em associação com IGIV possui uma ligeira vantagem sobre IGIV isolada, mas nenhum benefício, em termos de incapacidade a longo prazo.

[*]NRT: Outra posologia comumente usada é a de 400 mg/kg/dia, por cinco dias.

Prognóstico

Cinquenta por cento dos pacientes evoluem para o nadir, ou incapacidade máxima, dentro de 2 semanas, 75% dentro de 3 semanas, e mais de 90% dentro de 4 semanas após o início dos sintomas. Com moderno tratamento de suporte, a mortalidade foi reduzida para cerca de 2%. Após um breve período de estabilização, lenta recuperação espontânea ocorre ao longo de semanas ou meses. A maioria dos pacientes experimenta recuperação completa ou fica com pequenas sequelas; cerca de 20% têm alguma instabilidade persistente. O prognóstico em longo prazo depende, pelo menos em parte, da extensão da perda axonal. Pacientes com baixas amplitudes de potencial de ação muscular composto nas extremidades superiores são mais propensos a ter um mau prognóstico.

Os pacientes com neuropatia axonal motora aguda recuperam-se após aproximadamente 2 meses, porém a extensão da recuperação pode ser menor que na síndrome de Guillain-Barré. Em geral, o prognóstico quanto à recuperação da síndrome de Miller-Fisher é excelente.

Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (CIDP)

Definição

CIDP é uma neuropatia sensitivo-motora desmielinizante adquirida crônica que pode ser monofásica, recidivante ou progressiva. Por definição, a CIDP se manifesta ao longo de um período superior a 2 meses de evolução, ao contrário da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, que de outra forma se assemelha.

Epidemiologia

CIDP ocorre em todos os grupos etários, tendo como faixa etária média de 30 a 50 anos. Mulheres são ligeiramente mais propensas a serem afetadas do que homens. Eventos antecedentes são menos comuns do que na síndrome de Guillain-Barré; eles ocorrem em cerca de 30% dos pacientes e incluem infecções respiratórias superiores, infecções gastrointestinais, vacinações, cirurgia e trauma.

Fisiopatologia

CIDP é considerada um transtorno autoimune, com base em achados histopatológicos em biópsia de nervo de pacientes e em modelos animais, tais como a neurite alérgica experimental, na qual o dano neural semelhante se segue à imunização com componentes da mielina do sistema nervoso periférico e adjuvante de Freund. Biópsia de nervo mostra desmielinização segmentar mediada por macrófagos, ocasionais infiltrados linfocíticos endoneurais de células T e edema endoneural. Os antígenos do complexo principal de histocompatibilidade classe I e classe II estão elevados, e há frequentemente depósitos de imunoglobulinas e produtos de decomposição do complemento sobre as membranas externas das células de Schwann, ou bainhas de mielina. CIDP pode ser transferida passivamente para animais pelos soros dos pacientes, mas nenhum autoantígeno foi identificado.

Manifestações clínicas

Fraqueza e perda sensitiva começam insidiosamente e progridem ao longo de um período de meses a anos. A fraqueza é comumente proximal, tanto quanto distal. Os pacientes podem ficar restritos ao leito. Perda de propriocepção por dano a fibras sensitivas grossas pode afetar o equilíbrio e resultar em tremor de ação. Os reflexos tendinosos profundos estão ausentes ou acentuadamente diminuídos. Paresia facial (15%), ptose ou oftalmoparesia (5%) e papiledema podem ocasionalmente ocorrer. Variantes clínicas incluem doença motora pura, sensitiva pura e multifocal.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nos sintomas e sinais clínicos, em estudos eletrodiagnósticos e no exame do LCR. Lentificação não uniforme, assimétrica, nos estudos de condução nervosa, é característica. Um segmento de determinado nervo pode ter condução diferente de outro. Por exemplo, se o dano for principalmente nas raízes nervosas espinais, velocidades de condução proximais e latências da onda F podem ser mais afetadas. Os potenciais de ação muscular compostos estão geralmente reduzidos, em virtude da degeneração axonal concomitante, que ocorre com neuropatias desmielinizantes. Entretanto, dispersão temporal e bloqueio da condução nervosa também podem reduzir a amplitude do potencial de ação muscular em qualquer neuropatia desmielinizante. A condução nervosa sensitiva também se torna lenta na CIDP, mas como os potenciais de ação dos nervos sensitivos frequentemente não são detectáveis, a velocidade de condução sensitiva pode não ser mensurável.

Resultados do LCR são semelhantes àqueles da polineuropatia desmielinizante

inflamatória aguda: contagens de leucócitos são em geral menores do que 10 células/mm^3 e os níveis de proteína são mais elevados do que 60 mg/dL. Número de células no LCR superior a 50/mm^3 sugere outro diagnóstico, como infecção pelo HIV ou malignidade hematológica. Os níveis de proteína no LCR podem ser inicialmente normais no curso da CIDP.

Diagnóstico Diferencial

A CIDP deve ser distinguida da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda pela sua evolução cronológica. Manifestação semelhante também pode ocorrer no diabetes, linfoma, em gamopatias monoclonais (veja adiante), e neuropatias hereditárias assimétricas (veja anteriormente).

Tratamento

Corticosteroides são eficazes em mais de dois terços dos pacientes com CIDP. Uma conduta-padrão é usar prednisona oral (1 mg/kg/dia) durante 6 a 8 semanas, seguida por diminuição gradativa ao longo de 3 a 12 meses até um nível de manutenção de cerca de 0,1 mg/kg/dia. Resposta à prednisona pode levar meses para ocorrer, e pacientes ocasionais podem piorar antes de responderem. Como alternativa, a troca de plasma[2] ou IGIV[4,5] muitas vezes são indicadas como tratamento inicial. Em virtude dos efeitos colaterais dos corticosteroides em longo prazo, ou da falta de resposta, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetil, rituximab e interferon α ou β foram usados com variável sucesso em relatos não controlados.

Neuropatia Associada a Gamopatia Monoclonal

Definição

Gamopatia monoclonal indica a presença, na região β-γ da eletroforese das proteínas séricas, de uma curva anormal (chamada de paraproteína, proteína monoclonal, ou proteína M) que consiste em imunoglobulinas do mesmo isotipo, todas produzidas por um único clone de linfócitos e células plasmáticas proliferando anormalmente. Em alguns casos, a proteína M faz parte de doença linfoproliferativa maligna, tal como mieloma múltiplo, plasmocitoma solitário (IgG e IgA), macroglobulinemia de Waldenström (IgM) (Capítulo 193), linfoma (Capítulo 191), leucemia linfocítica crônica (IgM) (Capítulo 190), amiloidose primária (Capítulo 194) ou crioglobulinemia (Capítulo 193). Na maioria dos casos, no entanto, gamopatia monoclonal não está inicialmente associada a qualquer destas doenças e é classificada como gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), embora em pacientes com GMSI a gamopatia possa evoluir para uma forma maligna (Capítulo 193).

Epidemiologia

Gamopatia monoclonal ocorre em até 8% dos pacientes com neuropatia periférica de

etiologia desconhecida. Entretanto, GMSI é frequente, sendo encontrada em 1% da população com mais de 50 anos e em 3% com mais de 70 anos, e a maioria dos indivíduos com GMSI não tem neuropatia. Em alguns casos, a concomitância de neuropatia e proteína M pode ser mera coincidência, mas em outros, a proteína M é claramente relacionada com a neuropatia.

A prevalência de neuropatia é mais alta em pacientes com proteínas M IgM *versus* IgG ou IgA. A prevalência de neuropatia sintomática associada à gamopatia monoclonal IgM, em pacientes acima dos 50 anos, é aproximadamente de 20 por 100.000. Em metade desses pacientes, a proteína M reage com o componente carboidrato HNK1 da MAG ou com outras glicoproteínas (MPZ, PMP22) e glicolipídios (sulfoglicuronil paraglobosídeo [SGPG] e lactosaminil paraglobosídeo [SGLPG]). Proteínas M IgM associadas à neuropatia também podem se ligar a outros antígenos neurais.

Em pacientes com gamopatia e neuropatia monoclonais IgG, a relação é menos clara que com IgM. Embora cerca de 10% dos pacientes com mieloma múltiplo tenham neuropatia, na maioria dos casos a proteína M não reage com um antígeno neural, e os pacientes não melhoram com imunoterapia (ver adiante). Em contraposição, aproximadamente 50% dos pacientes com a forma osteosclerótica de mieloma têm neuropatia, frequentemente associada a manifestações não neurológicas, como organomegalia, anormalidades *e*ndócrinas, e coloração castanha, bronzeada da pele. Coletivamente, a presença de *p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, proteína *M* e alterações cutâneas (*s*kin) são referidas pelo acrônimo POEMS (Capítulo 193). Similarmente, cerca de 50% dos pacientes com amiloidose de cadeia leve têm neuropatia.

Fisiopatologia

Em pacientes com proteínas M IgM que reagem com MAG, biópsias de nervos demonstram desmielinização segmentar com depósitos de proteína M e complemento. A bainha de mielina torna-se frequentemente alargada nas biópsias do nervo sural; no entanto, esse procedimento não é necessário para o diagnóstico. Altos títulos (> 1:10.000) de anticorpos IgM anti-MAG são associados à neuropatia, e injeção intraneural ou sistêmica de proteínas M IgM anti-MAG causa desmielinização de nervos, mediada por complemento, em animais.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes com neuropatia anti-MAG é vista, inicialmente, na sexta ou sétima década de vida. Apresentam disestesias e parestesias nas pernas e falta de firmeza na marcha, por causa de perda de propriocepção. O exame físico mostra neuropatia sensitiva de fibras grossas, comprimento-dependente. Paresia pode ocorrer mais tardiamente.

Diagnóstico

As velocidades de condução nervosa são lentas (em torno de 25 m/s) com pronunciados retardos nas latências motoras distais, assim levando à designação *neuropatia desmielinizante adquirida distal simétrica* (DADS) para distingui-la da CIDP.

Tratamento

O tratamento das neuropatias associadas a gamopatia monoclonal é semelhante àquele para CIDP (veja anteriormente). Entretanto, pacientes com neuropatias relacionadas com anti-MAG não respondem tão bem ao tratamento quanto os pacientes com CIDP. Dados de casos isolados suportam o benefício do rituximab em alguns pacientes.

Prognóstico

A progressão da neuropatia da gamopatia monoclonal incapacita cerca de 25% dos pacientes após 10 anos e 50% após 15 anos. A evolução dos pacientes com mieloma osteosclerótico e neuropatia depende da resposta ao tratamento do mieloma. Em pacientes cujo mieloma responde ao tratamento, mais de 50% têm melhora da neuropatia. Em outros pacientes com neuropatias sensitivo-motoras associadas a discrasias de células plasmáticas, o curso é variável e a proteína M pode não ser relacionada com neuropatia.

Neuropatia Motora Multifocal e Síndrome de Lewis-Sumner

Definição

Neuropatia motora multifocal é caracterizada por fraqueza assimétrica dos membros, progressiva, mais distal do que proximal, afetando predominantemente os membros superiores, com mínimo ou nenhum comprometimento sensitivo.

Epidemiologia

A prevalência da neuropatia motora multifocal (NMM) é estimada em 2 por 100.000. Homens são mais frequentemente afetados do que mulheres (2,6:1). Os sintomas iniciais se desenvolvem em 80% dos casos entre as idades de 20 a 50 anos, com uma média de idade no início de 40 anos. A síndrome de Lewis-Sumner ocorre menos frequentemente do que a neuropatia motora multifocal.

Fisiopatologia

A NMM é considerada uma neuropatia autoimune, tomando-se como base sua melhora clínica com tratamentos imunomoduladores e frequente associação a anticorpos antiglicolipídicos. Os pacientes com NMM habitualmente têm anticorpos séricos que reagem com gangliosídeo GM_1, cujos títulos diminuem durante tratamento eficaz. GM_1 é altamente representado nas membranas axonais nos nós de Ranvier, na mielina compacta, e na placa motora na junção neuromuscular. Um efeito bloqueador sobre a condução nervosa motora distal de nervos de camundongo foi induzido *in vitro* por soros de pacientes com NMM com altos títulos de anticorpo anti-GM_1. Estes dados suportam a presença de fatores séricos responsáveis por bloqueio da condução nervosa nos soros de pacientes com NMM, embora estes fatores não sejam invariavelmente relacionados com

anticorpos anti-GM_1. A síndrome de Lewis-Sumner, contudo, não está associada a anticorpos antigangliosídeos.

Manifestações clínicas

O padrão é de fraqueza progressiva, distal e assimétrica dos braços, muitas vezes na distribuição de um único nervo. Em uma minoria de pacientes, a fraqueza pode começar nos segmentos proximais dos braços ou nas pernas. A doença com frequência afetará outros nervos, ocasionalmente com uma distribuição cruzada (*i. e.*, um braço e a perna contralateral). Assimetria e predominância da fraqueza no braço pode se tornar menos evidente à medida que a doença progride. Atrofia muscular localizada pode ser leve ou ausente na fase inicial da doença, mas pode se tornar evidente mais tardiamente, como resultado de degeneração axonal.

Fasciculações, cãibras e mioquimias ocorrem nos pacientes com NMM e naqueles com esclerose lateral amiotrófica (Capítulo 418), tornando, desse modo, difícil a distinção entre as duas doenças. Assimetria acentuada no grau de acometimento clínico e anormalidades eletrofisiológicas entre nervos contíguos é mais sugestiva de NMM do que de ELA. Comprometimento de nervos cranianos ou insuficiência respiratória, como resultado de paralisia de nervo frênico unilateral ou bilateral, ocorre raramente na NMM. A presença de alteração sensitiva sugere síndrome de Lewis-Sumner.

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela presença de bloqueios da condução nervosa, parciais, multifocais e persistentes, em estudos de condução nervosa motora, mas não da sensitiva. A síndrome de Lewis-Sumner possui perda sensitiva, bem como fraqueza, com bloqueio da condução tanto em nervos sensitivos quanto motores.

Tratamento Rx

IGIV (2 g/kg) é o tratamento inicial da neuropatia multifocal motora, e quase 80% dos pacientes respondem dentro de uma semana. Entretanto, a melhora é tipicamente breve (três a seis semanas), de modo que tratamentos repetidos são necessários, indefinidamente. A melhora clínica é com frequência acompanhada por redução ou resolução do bloqueio da condução motora em alguns, mas não em todos os nervos, porém não se correlaciona constantemente com redução nos títulos de anticorpos antigangliosídeos. Os pacientes podem finalmente se tornar refratários à IGIV, e outro agente pode ser necessário, como rituximab (p. ex., 375 mg/m^2 semana, por quatro semanas, repetindo-se uma vez por mês), ou azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia). Plasmaférese e corticosteroides são geralmente ineficazes e foram associados à piora da neuropatia em alguns pacientes. A síndrome Lewis-Sumner é considerada uma variante multifocal de CIDP e responde aos mesmos tratamentos desta modalidade de polirradiculoneuropatia.

Neuropatias paraneoplásicas

Definição

As neuropatias paraneoplásicas (Capítulo 187) são resultantes de um "efeito à distância" do câncer, não causado por invasão metastática do tecido neural; radioterapia ou quimioterapia; perturbações metabólicas, vasculares ou hormonais; ou infecções oportunistas. Admite-se a hipótese de que elas sejam o resultado de respostas imunes do hospedeiro a um antígeno ou antígenos tumorais, que também estão presentes nos tecidos neurais.

Epidemiologia

Síndromes paraneoplásicas ocorrem em menos de 1% dos pacientes com câncer, e neuropatia periférica é somente uma das síndromes paraneoplásicas. Embora mais de 25% dos pacientes com câncer tenham neuropatia evidente ao exame neurológico, a relação com malignidade não está esclarecida. Neuropatia paraneoplásica pode se desenvolver antes, durante ou depois que o tumor é diagnosticado. Em certos tumores, as neuropatias são características e requerem investigação completa de câncer. Por exemplo, o carcinoma de pequenas células do pulmão (Capítulo 197) é de longe a neoplasia subjacente mais comum, seguida por carcinoma do estômago, mama, cólon, reto, ovário e próstata.

Fisiopatologia

Neuropatia sensitiva subaguda resulta de uma ganglionite imune que destrói os neurônios sensitivos nos gânglios da raiz dorsal. Infiltração de células inflamatórias composta de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, além de plasmócitos, é vista no estroma que circunda os neurônios dos gânglios da raiz dorsal. Outras manifestações incluem a atrofia das raízes dorsais; perda de neurônios sensitivos que parecem ser substituídos por uma proliferação de células satélite (nódulo de Nageotte); degeneração axonal e degeneração secundária da coluna dorsal da medula. Infiltrados inflamatórios também podem ser encontrados nos nervos periféricos ou músculos. Biópsias do nervo sural revelam apenas a perda de fibras nervosas mielinizadas.

Manifestações clínicas

A neuropatia sensitiva subaguda é caracterizada por comprometimento agudo e progressivo de todas as modalidades sensitivas, incluindo ataxia sensitiva grave e arreflexia. Neuropatia sensitiva subaguda pode preceder o diagnóstico de tumor por meses, ou mesmo anos.

No início, os pacientes podem ter dor intensa, queimação e sensações de ardência. Outros sintomas incluem dormências, formigamento e progressiva perda sensitiva, que pode ser assimétrica. Os sintomas progridem rapidamente, vindo a comprometer todos os quatro membros, o tronco e a face. O quadro clínico pode, então, estabilizar-se, embora nesta fase o paciente muitas vezes esteja totalmente incapacitado. Alguns

pacientes podem ter evolução indolente.

O exame neurológico revela perda de reflexos profundos e comprometimento de todas as modalidades de sensibilidade; modalidades relacionadas com fibras grossas, como sentido de vibração e de posição segmentar, são as mais intensamente afetadas. A perda de noção segmentar pode resultar em ataxia sensitiva grave, com movimentos pseudoatetóticos das mãos, com incapacidade de andar, apesar de a força estar normal. Comprometimento de nervos cranianos pode causar surdez neurossensorial, perda de paladar e dormência na face. O frequente padrão simétrico dos sintomas às vezes sugere radiculopatia ou plexopatia.

Encefalomielite paraneoplásica caracterizada por perda neuronal em diversas áreas, multifocal, em regiões dos hemisférios cerebrais, sistema límbico, cerebelo, tronco cerebral, medula espinal e gânglios autonômicos desenvolve-se muitas vezes nos pacientes com neuropatia sensitiva subaguda. Os sintomas autonômicos incluem impotência, boca seca e constipação.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado no reconhecimento da neuropatia no contexto de malignidade. Os resultados dos estudos laboratoriais de rotina geralmente são normais. O diagnóstico é suportado pelo achado de anticorpos policlonais séricos IgG anti-Hu, também chamados anticorpos antineuronais tipo 1, ou por imunofluorescência indireta ou imuno-histoquímica, e confirmados por análise Western blot.

Neuropatia ou polineuropatia subaguda dolorosa assimétrica em paciente idoso deve sugerir a investigação de carcinoma do pulmão, isto porque o câncer de pulmão de pequenas células (Capítulo 197) é responsável por mais de 80% dos tumores associados. Neuropatia sensitiva subaguda também foi descrita em pacientes com adenocarcinoma do pulmão, mama, ovário, estômago, cólon, reto e próstata, bem como no linfoma de Hodgkin e não Hodgkin. Em pacientes sem nenhuma evidência de câncer, a detecção de anticorpos anti-Hu deve recomendar o estudo de tomografia computadorizada do tórax, com especial atenção aos linfonodos mediastinais. O uso da tomografia de emissão positrônica corporal total com fluorodesoxiglicose é preconizado no diagnóstico precoce em pacientes com anticorpos anti-Hu, ou suspeita de neuropatia sensitiva subaguda. Esse método de imagem pode revelar adenopatia neoplásica meses antes de a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética poderem detectá-la.

Tratamento Rx

A neuropatia sensitiva subaguda responde pouco a plasmaférese, IGIV e várias medicações imunossupressoras, mesmo quando esse tratamento é iniciado de forma precoce no curso da doença, possivelmente antes até da perda de neurônios sensitivos. Até mesmo o tratamento bem-sucedido do tumor raramente induz à remissão da neuropatia sensitiva subaguda, porém os sintomas podem se estabilizar.

Outras Neuropatias Possivelmente Associadas a Câncer

Neuropatia sensitivo-motora

Neuropatia sensitivomotora ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com todo tipo de tumores. A neuropatia pode ter um início agudo ou subagudo, com uma evolução progressiva ou recorrente/remitente. Uma vez que nenhum anticorpo antineuronal foi especificamente associado a estas neuropatias, a sua natureza paraneoplásica não está estabelecida. Neuropatias graves ou recorrentes com frequência precedem o diagnóstico de câncer, mas a procura de malignidade em geral é limitada a uma radiografia de tórax, amostras de fezes para sangue, e exames de sangue de rotina. Não há tratamento específico para estas neuropatias, e a sua progressão não se correlaciona necessariamente com a da malignidade.

Neuropatia associada à vasculite paraneoplástica

Neuropatia por vasculite não sistêmica, que também pode comprometer o músculo, ocorre em associação a vários tipos de tumores, incluindo carcinoma pulmonar de pequenas células, linfoma, e carcinoma do rim, estômago e próstata. Sintomas neurológicos podem se desenvolver antes ou depois de o tumor ser diagnosticado. A neuropatia é subaguda e progressiva e usualmente afeta homens mais velhos. Como muitas doenças paraneoplásicas, estas neuropatias muitas vezes não respondem bem ao tratamento, que é semelhante àquele para as neuropatias por vasculite (ver adiante).

Neuropatias por vasculite

Definição

As neuropatias por vasculite (Tabela 428-5) geralmente se apresentam como mononeurite múltipla axonal aguda ou subaguda, dolorosa. Há comprometimento motor e sensitivo agudo em múltiplos nervos. O número de nervos afetados pode ser suficientemente extenso para tornar difícil a distinção entre neuropatia multifocal e polineuropatia. Ocasionalmente, a neuropatia por vasculite se apresenta como neuropatia sensitiva, neuropatia trigeminal, neuropatia compressiva ou neuropatia autonômica. A neuropatia pode ocorrer em associação à vasculite sistêmica, portanto, envolvendo outros órgãos e sistemas, bem como isoladamente, afetando apenas nervo e músculo.

Tabela 428-5

Vasculite sistêmica e neuropatia

TIPO	CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS	TIPO NEUROPATIA USUAL	NEUROPATIA PREVALÊNCIA
Artrite reumatoide	RF 80%-90%	Artralgias, artrite frequentes; múltiplos órgãos	Mononeurite múltipla e neuropatia sensorimotora	50% dos pacientes com vasculite
Síndrome de Churg-Strauss	c-ANCA < 30% p-ANCA < 50%	Eosinofilia Asma	Mononeurite múltipla	20% dos pacientes
Granulomatose de Wegener	c-ANCA 75%-90% p-ANCA < 20%	Pulmonar e renal	Mononeurite múltipla	15% dos pacientes
Poliarterite nodosa	c e p-ANCA rara	Múltiplos órgãos, 30% da hepatite B	Mononeurite múltipla	60% dos pacientes
Crioglobulinemia mista	Não	Hepatite C, púrpura frequente	Mononeurite múltipla	20%-90% dos pacientes
Síndrome de Sjögren	α-Ro/SS-A 60%, α-La/SS-B 50%	Olhos secos, boca seca, mulheres 90%	Sensitiva	25% dos pacientes
Lúpus eritematoso sistêmico	ANA triagem > 90%	Múltiplos órgãos	Neuropatia sensitivomotora	5%-20% dos pacientes

ANA = antígeno antinuclear; p- e c-ANCA = anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos, citoplasmáticos e perinucleares; RF = fator reumatoide; α-Ro/SS-A e α-La/SS-B = anticorpos para Ro/SS-A e La/SS-B antígenos.

Epidemiologia

A neuropatia por vasculite sistêmica é mais comum do que a neuropatia por vasculite não sistêmica. É predominante entre a quinta e a oitava décadas da vida, podendo ocorrer em qualquer idade. Particularmente a mononeurite múltipla é comum em várias formas de vasculite sistêmica. A artrite reumatoide (Capítulo 272) evolui para vasculite reumatoide sistêmica em 5% a 15% dos pacientes, e neuropatia por vasculite se desenvolverá em cerca de 50% destes pacientes. Mais de 50% dos pacientes com síndrome de Churg-Strauss (Capítulo 278), 40% a 50% com granulomatose de Wegener (Capítulo 278), 35% a 75% com panarterite nodosa (Capítulo 278) e a maioria dos pacientes com crioglobulinemia mista (Capítulo 193) manifestam neuropatia. Pacientes com síndrome de Sjögren (Capítulo 276) muitas vezes apresentam neuropatias sensitivas como primeira manifestação clínica. Neuropatias periféricas são incomuns no lúpus eritematoso sistêmico.

Fisiopatologia

Nos pacientes com mononeurite múltipla, desenvolve-se degeneração axonal como resultado de isquemia causada pela vasculite. Inflamação e necrose imunomediadas das paredes dos vasos sanguíneos ocluem a luz do vaso, resultando em dano isquêmico. Pequenas artérias ou arteríolas (50 a 300 μm de diâmetro) são mais comumente afetadas, especialmente aquelas responsáveis pela distribuição de nutrientes para segmentos

proximais de nervos. Infartos nervosos verdadeiros são raros.

A inflamação imunomediada é associada a complexos antígeno-anticorpo, que são depositados na parede do vaso sanguíneo. Anticorpos também se ligam diretamente a antígenos das células endoteliais. Em ambas as circunstâncias, o sistema do complemento é ativado, conforme evidenciado pela deposição de complexo de ataque à membrana. Fatores quimiotáticos então recrutam neutrófilos, os quais liberam enzimas proteolíticas e radicais livres.

A neuropatia sensitiva da síndrome de Sjögren provavelmente resulta da infiltração dos gânglios das raízes dorsais por células T citotóxicas. Alguns pacientes com vasculite sistêmica têm neuropatias simétricas em vez de mononeuropatias múltiplas. A patogênese desses casos não está definida.

Manifestações clínicas

Os pacientes tipicamente têm um início relativamente súbito de fraqueza ou perda sensitiva dolorosa, focal ou multifocal. Estes sintomas refletem isquemia em algum lugar ao longo do comprimento do nervo ou dos nervos, geralmente nas extremidades inferiores. O início em geral ocorre rapidamente (horas a dias), como resultado da etiologia isquêmica abrupta.

Diagnóstico

Biópsia de nervos sensitivos clinicamente afetados (sural, fibular superficial ou radial superficial) é muitas vezes necessária e está justificada, porque a terapia pode ser agressiva e a longo prazo. A biópsia de nervo fibular superficial pode ser combinada com biópsia de músculo na mesma incisão. Achados histopatológicos diagnósticos de vasculite ocorrem em 60% dos pacientes, e aspectos menos específicos como perda multifocal de fibras em outros. Esses achados de vasculite incluem destruição do vaso e inflamação dentro da parede vascular. Necrose fibrinoide, cicatrização na parede vascular, recanalização, neovascularização e presença de hemossiderina são aspectos histológicos comuns de vasculite, mas não essenciais.

Embora a biópsia de nervo seja o padrão-ouro para o diagnóstico, achados clínicos, sorológicos e eletrofisiológicos podem sugerir o diagnóstico. Por exemplo, EMG e estudos de velocidade de condução nervosa podem distinguir entre mononeurite múltipla e uma neuropatia simétrica. É essencial confirmar anormalidades da velocidade de condução nervosa em um nervo antes da biópsia. Um início agudo ou subagudo de fraqueza ou perda sensitiva assimétrica na distribuição de nervos individuais sugere mononeurite múltipla, particularmente no contexto de um transtorno conhecido do tecido conjuntivo. Sintomas sistêmicos, como perda de peso e púrpura inexplicada, ou sintomas constitucionais, como febre, mialgias, artralgias, doença pulmonar, queixas abdominais, erupções, ou suores noturnos sugerem vasculite sistêmica em um paciente com mononeurite múltipla.

A velocidade de hemossedimentação está usualmente elevada nas vasculites sistêmicas, mas é normal nos casos não sistêmicos. Anticorpo citoplasmático antineutrofílico perinuclear e citoplasmático (p-ANCA e c-ANCA) sugere granulomatose

de Wegener (Capítulo 278) ou síndrome de Churg-Strauss (Capítulo 278). A hepatite C (Capítulo 151) é em geral associada à presença de crioglobulinas. Concentrações séricas de complemento, antígeno nuclear, níveis de enzima conversora de angiotensina, eletroforese das proteínas séricas e sorologia para HIV, geralmente são indicadas. A análise do LCR em geral não é útil em casos de neuropatia por vasculite, mas pode ser necessária para excluir infecções (p. ex., doença de Lyme [Capítulo 329]) ou outras causas inflamatórias.

Diagnóstico Diferencial

Mononeurite múltipla aguda ou subaguda pode também resultar de diabetes, sarcoidose, doença de Lyme e infiltração neoplásica dos nervos. Neuropatia motora multifocal com bloqueio da condução e síndrome de Lewis-Sumner podem se assemelhar à mononeurite múltipla por vasculite. Neuropatias sensitivas semelhantes àquelas da síndrome de Sjögren podem ocorrer em pacientes com diabetes, síndromes paraneoplásicas associadas aos anticorpos anti-Hu e deficiência de piridoxina.

Tratamento Rx

Vasculite Sistêmica

Tratamento com corticosteroide é indicado para a maioria das neuropatias por vasculite (Capítulo 278). Prednisona oral (1 mg/kg) é apropriada para casos relativamente brandos, mas metilprednisolona intravenosa (1.000 mg/dia por 3 a 5 dias) pode ser indicada como tratamento inicial em casos graves. Aplicação diária é comumente usada durante os primeiros dois meses, ou mais, se a doença permanecer ativa. Subsequentemente, a dose é diminuída com transição para aplicação em dias alternados e descontinuação, dependendo do quadro clínico e das características sistêmicas associadas.

Tratamento com corticosteroide pode ser adequado para a síndrome de Churg-Strauss, porém medicação adicional é geralmente necessária em outras formas de neuropatia por vasculite sistêmica. Na maioria dos casos de granulomatose de Wegener e poliangeíte microscópica, é indicada a terapia combinada com glicocorticoides e ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) ou metotrexato oral (7,5 mg/semana). Azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia) também é usada.

Vasculite não Sistêmica

Diante do fato de que os pacientes com neuropatia por vasculite não sistêmica podem se recuperar de forma espontânea, ou ter uma evolução relativamente benigna, prednisona oral, em baixa dose, ou em dias alternados (60 to 80 mg/dia) com frequência constitui terapia adequada. Azatioprina ou metotrexato pode ser usado semanalmente como agente alternativo ao glicocorticoide. Doses como 60 mg de prednisona em dias alternados, 2 a 3 mg/kg/dia de azatioprina, ou 7,5 a 15 mg/semana de metotrexato, são doses iniciais razoáveis que podem por fim ser diminuídas

gradativamente caso esteja comprovada a eficácia dos tratamentos.

Prognóstico

A maioria das vasculites sistêmicas e não sistêmicas responde ao tratamento, e os pacientes têm recuperação pelo menos parcial, com retorno gradual da função depois de um período estacionário. O prognóstico dos pacientes com vasculite não sistêmica é melhor do que o dos pacientes com vasculite sistêmica, com menor número de episódios de dano nervoso; a doença pode ser monofásica ou recorrente/remitente ao longo de um período de anos e a maioria dos pacientes recupera a capacidade de andar.

Neuropatia do doente crítico

Definição

Polineuropatia do doente crítico é uma neuropatia axonal, aguda ou subaguda, comprimento-dependente, que ocorre em pacientes criticamente enfermos, não como uma consequência direta da sua doença subjacente. A neuropatia é monofásica e se recupera, pelo menos em parte, se o paciente sobreviver à doença subjacente.

Epidemiologia

A incidência de polineuropatia do doente crítico é incerta por causa de critérios diagnósticos variáveis. Além disso, ela frequentemente é acompanhada de miopatia (Capítulo 429), que costuma ser indistinguível da polineuropatia. A polineuropatia do doente crítico ocorre frequentemente em pacientes com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (Capítulos 106 e 108), uma resposta inflamatória generalizada do hospedeiro à doença crítica; até 70% dos pacientes com sepse têm uma neuropatia axonal comprimento-dependente.

Fisiopatologia

Biópsias de nervo identificaram infiltração linfocítica perivascular, macrófagos e citocinas como interleucina-1β, interferon-γ e interleucina-12. Isquemia causada por uma distribuição anormal, induzida pela sepse, do fluxo sanguíneo capilar, privação nutricional e hipoglicemia também foram responsabilizadas pela polineuropatia do doente crítico.

Manifestações clínicas

O achado típico é o desenvolvimento rápido de intensa fraqueza de membros, dias a semanas depois de adquirir uma doença grave que exigiu admissão em unidade de terapia intensiva e suporte ventilatório. Músculos respiratórios são em geral comprometidos, e incapacidade de desmame do respirador é um problema comum. Reflexos tendinosos profundos presentes distinguem a polineuropatia do doente crítico da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda. Achados sensitivos estão tipicamente ausentes, embora o exame da sensibilidade seja difícil de realizar em

paciente gravemente incapacitado.

Diagnóstico

Estudos laboratoriais raramente são úteis. A proteína no LCR é normal, diferentemente do que acontece com a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda. Normalidade da contagem de células também exclui transtornos infecciosos ou inflamatórios. Níveis de creatinoquinase são normais, diferindo da miopatia da doença clínica, na qual esses níveis podem estar elevados.

As velocidades de condução nervosa motoras estão normais, com amplitudes reduzidas ou ausentes do potencial de ação muscular composto. A polineuropatia do doente crítico é uma doença predominantemente motora, de modo que as velocidades de condução sensitivas são normais. Atividade espontânea anormal por lesão axonal pode ocorrer dentro de 1 a 3 semanas do início. A presença de anormalidades neuropáticas e miopáticas sugere que a polineuropatia do doente crítico e a miopatia do doente crítico coexistem.

Diagnóstico Diferencial

Distinguir entre miopatia do doente crítico e polineuropatia do doente crítico pode ser difícil. Glicocorticoides e agentes bloqueadores neuromusculares predispõem à miopatia (Capítulo 429), que ocorre em até 5% dos pacientes criticamente enfermos e também é manifestada como fraqueza rapidamente progressiva dos membros e diafragma. Biópsia muscular e técnicas eletroneuromiográficas específicas são frequentemente necessárias para diagnosticar a miopatia do doente crítico. Se os pacientes com miopatia da doença crítica sobreviverem à sua enfermidade crítica, seu prognóstico em longo prazo pode ser melhor do que o dos pacientes com polineuropatia do doente crítico.

A polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda é semelhante à polineuropatia do doente crítico, podendo ser distinguida pela velocidade de condução nervosa lenta e LCR anormal. Neuropatia axonal motora aguda ou neuropatia axonal motora e sensitiva aguda podem ser mais difíceis de distinguir, particularmente se sepse ou outro transtorno subjacente resultar em um LCR anormal; não obstante, a presença de anticorpos antigangliosídeos pode ajudar a distinguir estas doenças da polineuropatia do doente crítico. Miastenia grave (Capítulo 430), intoxicação pela toxina botulínica (Capítulo 304), envenenamento por inibidor da acetilcolinesterase (Capítulo 110) e outras toxinas podem causar quadro clínico semelhante.

Tratamento Rx

O principal tratamento é dirigido para a doença ou doenças subjacentes, como a sepse. Glicocorticoides e agentes bloqueadores neuromusculares devem ser evitados, se possível, porque ambos foram associados à miopatia do doente crítico.

Prognóstico

Foi relatada mortalidade intra-hospitalar tão alta quanto 84% nos pacientes com polineuropatia do doente crítico, em comparação com 50% em pacientes similarmente doentes, porém sem esta neuropatia. Embora a maioria dos pacientes melhore se sobreviver à sua doença subjacente, até 10% têm intensa e persistente fraqueza dos membros e são dependentes do respirador. A maioria dos pacientes tem pelo menos alguma evidência de fraqueza dois anos depois da alta.

Neuropatia diabética e outras neuropatias metabólicas

Definição

As neuropatias periféricas diabéticas podem ser separadas em dois grandes grupos: (1) neuropatias simétricas, predominantemente sensitivas ou autonômicas (ou ambas) e (2) mononeuropatias ou plexopatias assimétricas.

Epidemiologia

Diabetes (Capítulo 236) é a causa mais frequente de neuropatia no mundo ocidental. Neuropatia diabética ocorre em 8% a 70% dos pacientes com diabetes, dependendo dos critérios usados para diagnosticar neuropatia, e os pacientes com retinopatia ou albuminúria franca têm probabilidade duas vezes maior de ter neuropatia. Polineuropatias simétricas distais são a modalidade de neuropatia diabética mais encontrada, porém neuropatia autonômica distal também é comum. Por exemplo, impotência se desenvolve em 20% a 60% dos homens diabéticos, mas disfunção autonômica disseminada se desenvolve em menos de 5%.

Fisiopatologia

Polineuropatia Simétrica Distal e Neuropatia Autonômica

A patogênese da polineuropatia simétrica distal e da neuropatia autonômica envolve anormalidades microvasculares e metabólicas, com uma ligação causal entre níveis aumentados de glicemia e o desenvolvimento e a progressão da neuropatia diabética. Os mecanismos pelos quais a hiperglicemia causa disfunção nervosa podem incluir ativação da via dos poliois, glicosilação extensa, atividade alterada de diacilglicerol/proteínacinase, e estresse oxidativo. Evidência de modelos animais sugere um papel de fatores neurotróficos, em particular, o fator de crescimento do nervo, o qual suporta seletivamente os axônios de fibras finas sensitivos e simpáticos.

Neuropatias Assimétricas Agudas

Admite-se que a natureza focal destas neuropatias diabéticas decorra da oclusão das arteríolas endoneurais, com resultante dano isquêmico ao nervo. Alterações sugestivas de vasculite são observadas nos vasos sanguíneos epineurais e perineurais em cerca de 50% dos casos, e infiltrados linfocíticos perivasculares são comuns.

Polineuropatia Sensitiva Distal e Neuropatia Autonômica

Polineuropatia simétrica distal normalmente se manifesta com perda sensitiva simétrica, insidiosa, de modalidades de fibras finas (dor e temperatura) e grossas (propriocepção). Parestesias ou disestesias dolorosas (p. ex., pés ardendo, queimando, ou formigando) são comuns, embora não invariáveis. Marcha instável pode ser o sintoma inicial. Fraqueza é habitualmente mínima, mesmo nos músculos distais dos pés. Os reflexos aquileus estão geralmente abolidos, embora os reflexos patelares possam estar presentes. Pés e panturrilhas muitas vezes se tornam frios e eritematosos. Progressão lenta dos sintomas e sinais sensitivos das porções distais para as proximais é a regra. Quando os sintomas alcançam os joelhos, muitas vezes anormalidades sensitivas se manifestam nas mãos.

Quando as alterações sensitivas atingem os joelhos, os sintomas da neuropatia autonômica geralmente começam: gastroparesia, que pode se alternar com diarreia, hipotensão ortostática, anidrose, arritmias cardíacas e impotência. Anormalidades autonômicas podem ser o componente mais incapacitante da neuropatia diabética.

Neuropatias Assimétricas Agudas

Neuropatias assimétricas agudas causam sintomas focais ou multifocais, dependendo do nervo ou nervos periféricos afetados. Elas são geralmente acompanhadas por dor aguda e intensa na região afetada. A dor pode ser profunda e surda ou latejante e lancinante. A maioria dos casos de neuropatia diabética aguda focal ou multifocal eventualmente se resolve, pelo menos em parte. A dor pode se resolver dentro de alguns meses, enquanto a fraqueza pode levar um ano ou mais para se recuperar ou pode persistir. As manifestações focais ou multifocais incluem:

1. *Mononeuropatias* compressivas. Neuropatias compressivas, como síndrome do túnel do carpo, ocorrem mais frequentemente em pacientes diabéticos, por razões que não estão bem esclarecidas. Não se sabe se a resposta ao tratamento da síndrome do túnel do carpo é mais eficaz quando estas mononeuropatias ocorrem independentemente de diabetes.
2. *Radiculoplexoneuropatia lombossacra diabética*. Os pacientes são frequentemente idosos com diabetes tipo 2 (Capítulo 237). Dor assimétrica na parte superior da coxa é seguida por fraqueza e atrofia progressivas dos músculos proximais da perna. Progressão para a outra perna ocorre frequentemente. Em cerca de 50% dos afetados, também se desenvolvem sintomas autonômicos, incluindo hipotensão ortostática, disfunção gastrointestinal e sexual. A fraqueza pode progredir por até seis meses. Cerca de 50% dos pacientes necessitam de cadeira de rodas para deambulação, e muitos precisam de opiáceos para controle da dor. Depois do nadir, o paciente usualmente se estabilizará durante vários meses, seguindo-se de melhora progressiva. Até 50% dos pacientes não recuperam completamente a deambulação.
3. *Radiculopatia truncal*. Tem início agudo, focal, com dor e perda sensitiva e se manifesta

em deteminada região do tronco. Em casos extremos, os músculos da parede abdominal se tornam fracos, assemelhando-se a uma hérnia. Como no caso da radiculoplexoneuropatia lombossacra diabética, pelo menos melhora parcial provavelmente ocorrerá depois de um período de meses, mas a dor é difícil de controlar.

4. *Neuropatias cranianas*: a manifestação clássica é a paralisia aguda do nervo oculomotor, na qual dor retro-orbitária é seguida por diplopia e ptose palpebral. As fibras pupilares muitas vezes são poupadas, distinguindo-se desse modo do transtorno resultante de lesões que comprimem o nervo oculomotor e causam pupila dilatada. Achados semelhantes podem ocorrer com os nervos troclear (quarto nervo) e abducente. Paralisia de Bell é mais frequente em pacientes diabéticos e tende a comprometer menos o paladar do que nos pacientes sem diabetes.

Diagnóstico

Polineuropatia Sensitiva Distal

O diagnóstico da polineuropatia sensitiva distal é baseado na identificação de uma neuropatia predominantemente sensitiva comprimento- dependente, na presença de diabetes tipo 1 ou tipo 2. A neuropatia pode se desenvolver independentemente de bom controle da glicemia. Neuropatias clinicamente semelhantes ocorrem em pacientes com anormalidades da glicose que são detectáveis apenas pelo teste oral de tolerância à glicose. Estudos da condução nervosa em geral mostram amplitudes baixas, ou indetectáveis do potencial de ação do nervo sensitivo; quando detectáveis, a condução sensitiva pode estar ligeiramente lenta. As amplitudes do potencial de ação muscular composto são frequentemente reduzidas. Exames da velocidade de condução nervosa motora estão levemente lentificados, mesmo se houver, clinicamente, apenas mínimo comprometimento motor. EMG de agulha nos músculos distais tipicamente demonstra alterações características de desnervação crônica. Ocasionais fibrilações e ondas agudas positivas também podem estar presentes.

Neuropatia Assimétrica Aguda

As neuropatias focais tendem a ocorrer em pacientes mais idosos com diabetes tipo 2. As síndromes características são diagnosticadas com base nas suas manifestações clínicas e associação ao diabetes. EMG pode demonstrar desnervação pronunciada nos músculos afetados. Evidência de polineuropatia simétrica distal concomitante está com frequência presente clinicamente e por estudos eletrofisiológicos.

Tratamento

Polineuropatia Simétrica Distal

Um objetivo importante no tratamento da polineuropatia simétrica distal é a

prevenção da osteomielite e resultante amputação de dedos e pés. Uma vez que os pacientes muitas vezes não sentem traumatismos nos seus pés, atenção no cuidado dos pés é importante. Tratamentos específicos para reverter ou sustar a progressão da polineuropatia simétrica distal em pacientes diabéticos ainda não são disponíveis. A terapia atual é baseada no controle da hiperglicemia, tratamento dos sintomas, e nos cuidados dos pés. Controle da glicemia (Capítulo 236) permanece o único tratamento provado para retardar o início e a progressão lenta da polineuropatia simétrica distal. Entretanto, não se tem pleno conhecimento quanto ao limiar de hemoglobina A_{1c} abaixo do qual os pacientes evitem risco para a neuropatia. Para o tratamento da dor (Capítulo 29), a terapia de combinação de gabapentina (geralmente a partir de cerca de 300 mg, três vezes ao dia titulando-se progressivamente até 3.600 mg por dia) com nortriptilina (três vezes ao dia, titulada até 100 mg por dia, ou conforme tolerado)[6] ou morfina de liberação prolongada (15 mg duas vezes ao dia) em baixas doses é eficaz quando os tratamentos menos agressivos falham.[7] A pregabalina é eficaz em doses de 300 mg de 600 mg por dia.[8] A duloxetina em 60 a 120 mg diariamente é outra opção.[9]

Neuropatia Assimétrica Aguda

Embora a neuropatia assimétrica aguda geralmente se resolva espontaneamente, a melhora pode levar meses e permanecer incompleta. Corticosteroides intravenosos, IGIV ou plasmaférese podem melhorar a velocidade e extensão da recuperação, porém estes tratamentos não têm seus benefícios estabelecidos. O tratamento da dor é semelhante ao que acabamos de descrever. Dado que a dor nos pacientes com radiculoplexoneuropatia lombossacra e radiculopatia truncal diabéticas é focal, terapia tópica pode ser eficaz.

Neuropatias infecciosas

Neuropatias Associadas à Infecção pelo HIV

O sistema nervoso periférico pode ser comprometido em todas as fases da infecção pelo HIV (Capítulo 401). A neuropatia periférica mais comum é a polineuropatia axonal sensitiva distal, dolorosa, que é muito semelhante à neuropatia tóxica causada pelos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTRs), incluindo a zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina e lamivudina. Quando é suspeitada uma neuropatia iatrogênica, a descontinuação dos INTRs pode resultar em melhora dos sintomas. Em contraposição, uma neuropatia causada pelo HIV tende a se estabilizar ou melhorar com tratamento antirretroviral.

Neuropatias inflamatórias como a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda também podem ocorrer nas fases iniciais da infecção pelo HIV; a dissociação albuminocitológica no LCR usualmente vista nestas condições pode não ser evidente nos pacientes HIV-positivos, em razão de uma leve pleocitose mononuclear no LCR. A resposta destas neuropatias à plasmaférese ou à IGIV é geralmente boa. Em fases mais tardias da infecção pelo vírus HIV, o citomegalovírus (Capítulo 384) pode causar

polirradiculopatia lombossacra aguda como resultado da invasão direta das raízes nervosas, ou uma mononeurite múltipla, através de mecanismo "vasculítico".

Neuropatias Associadas ao Herpes Zóster

O vírus varicela-zóster (Capítulo 383) em geral permanece latente nos gânglios cranianos ou espinhais após a resolução de uma infecção sistêmica. A reativação, que tende a ocorrer em pessoas idosas e pacientes imunocomprometidos, causa uma erupção cutânea vesicular, acompanhada por prurido e disestesias. Herpes zóster normalmente sofre resolução espontânea, mas é com frequência seguido por neuralgia pós-herpética grave, a qual é definida como dor persistindo mais de seis semanas depois que a erupção aparece. Tratamento precoce com aciclovir oral (800 mg, cinco vezes ao dia, durante sete dias) pode reduzir a duração da fase aguda e a probabilidade de desenvolvimento de neuralgia pós-herpética, a qual em geral é tratada com medicamentos sintomáticos para dor neuropática (Capítulo 29).

O uso concomitante de corticosteroides em adição ao aciclovir parece reduzir a dor aguda sem exacerbar a disseminação do vírus. No entanto, os corticosteroides não parecem reduzir a incidência ou gravidade de neuralgia pós-hepática.

Neuropatia Associada a Doença de Lyme

Borrelia burgdorferi causa uma doença com três fases (Capítulo 329). Na primeira fase, logo depois e na mesma área de uma picada de carrapato, aparece uma erupção pruriginosa (eritema migratório) que desaparece de forma espontânea após alguns dias. A segunda fase é frequentemente associada a complicações neurológicas, como meningite linfocítica e neuropatias periféricas e cranianas focais e multifocais; manifestações características são paralisia facial unilateral ou bilateral e radiculite. A terceira fase é associada a complicações neurológicas graves, incluindo encefalopatia, encefalomielite e uma polineurite axonal predominantemente sensitiva. A pleocitose linfocítica no LCR e demonstração de infecção pela *B. burgdorferi* no soro ou no LCR são os principais achados laboratoriais. O tratamento é discutido no Capítulo 329.

Neuropatia Associada a Hanseníase

Hanseníase (Capítulo 334) é a causa mais comum de neuropatia periférica nos países em desenvolvimento, embora seja infrequente no mundo ocidental. A lepra pode se manifestar de diferentes formas, dependendo do sistema imune do hospedeiro. Pacientes com imunidade normal, mediada por células, tendem mais a ter uma forma tuberculoide, caracterizada por lesões cutâneas hipopigmentadas associadas à sensibilidade diminuída. Em pacientes com imunidade anormal mediada por células, desenvolve-se a forma lepromatosa, mais grave, com lesões mutiladoras. Um padrão de mononeurite múltipla com importante perda da sensibilidade superficial é a manifestação clínica mais encontrada na hanseníase.

Se tratadas precocemente, as neuropatias da hanseníase podem melhorar significativamente. As recomendações da Organização Mundial de Saúde indicam terapia de combinação, que inclui dapsona (50 a 100 mg, ou 200 a 250 mg/semana), rifampicina (600 mg, mensalmente) e clofazimina (100 mg/dia) (Capítulo 334).

Neuropatia Associada a Difteria

Embora a vacinação tenha tornado a difteria (Capítulo 300) rara nos países desenvolvidos, ela ainda é uma causa importante de neuropatia subaguda nos países em desenvolvimento. Algumas cepas de *Corynebacterium diphtheriae* produzem uma neurotoxina potente que causa fraqueza palatal, déficits de acomodação e paralisias extraoculares. Esta manifestação aguda é seguida por paralisia ascendente, secundária a uma neuropatia desmielinizante que compartilha muitas características clínicas com a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda.

A neuropatia causada pela neurotoxina em geral se resolve com a resolução da infecção. O organismo da difteria pode ser erradicado por terapia com antibióticos como a eritromicina (2 g/dia por via intravenosa, divididos duas vezes ao dia, para adultos) ou penicilina (penicilina G procaína, 1,2 milhão U/dia por via intramuscular, divididos duas vezes ao dia, por 14 dias). Entretanto, a neuropatia, como outras manifestações da doença, geralmente exige tratamento com antitoxina diftérica, um antissoro hiperimune produzido em cavalos. Dependendo da gravidade da doença, a antitoxina é administrada por via intramuscular ou intravenosa (80.000 a 120.000 unidades com uma duração de três dias ou mais) (Capítulo 300).

Síndromes tóxicas e deficiência

Nos países ocidentais, neuropatias tóxicas constituem frequentemente os efeitos colaterais de medicações, em vez de um resultado de exposição ambiental. Na maioria dos casos, a neuropatia iatrogênica é manifestada sob a forma de uma neuropatia axonal comprimento-dependente ou por *dying-back*. O tratamento exige um diagnóstico correto (Tabela 428-6) e a descontinuação da droga, mas a melhora em geral é lenta e pode levar vários meses.

Tabela 428-6

Neuropatias tóxicas e carênciais

Associada a agentes antineoplásicos: vincristina, paclitaxel (Taxol), cisplatina, suramina, talidomida
Associada a antimicrobianos: cloroquina, dapsona, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína
Associada a medicamentos para doenças cardíacas: amiodarona, per-hexiline,

hidralazina
Associada a outros medicamentos: colchicina, tacrolimus, sais de ouro, fenitoína, disulfiram (Antabuse), piridoxina (vitamina B_6)
Associada a metais pesados: chumbo, arsênico, mercúrio, tálio
Associada a compostos químicos: acrilamida, dissulfeto de carbono, etilenoglicol, hexacarbonos, ésteres organofosforados, Vacor
Neuropatias por deficiência: vitaminaB_1,vitamina B_{12}, vitamina E

Neuropatias Compressivas

Os nervos periféricos são vulneráveis à compressão crônica em diversos locais: compressão do nervo mediano no punho, no túnel do carpo (*síndrome do túnel do carpo*), compressão do nervo mediano na parte superior do antebraço, compressão do nervo ulnar no cotovelo (*síndrome do túnel cubital*), compressão do nervo tibial atrás do maléolo medial (*síndrome do túnel do tarso*) e compressão do nervo fibular sobre a cabeça fibular lateral.

Síndrome do túnel do carpo

A compressão do nervo mediano no punho reflete o limitado espaço disponível para o nervo mediano com relação ao osso, à articulação, aos ligamentos, tendões e sinóvia circundantes. Movimento repetitivo do punho é um elemento exacerbador. Outros fatores precipitadores incluem trauma, osteoartrite, cistos sinoviais, mixedema (Capítulo 233) e deposição de amiloide (Capítulo 194). Sintomas leves incluem tipicamente parestesias dos primeiros três dedos, muitas vezes ocorrendo durante a noite, que são aliviadas sacudindo ou elevando as mãos. Na apresentação mais grave, perda sensitiva objetiva na distribuição do nervo mediano, fraqueza dos músculos inervados por esse nervo como o abdutor curto do polegar, e lentificação da condução nervosa através do túnel do carpo (latência distal prolongada) são características. O diagnóstico é sustentado pela identificação do *sinal de Tinel*, no qual a percussão do túnel do carpo provoca dor em choque na distribuição do nervo mediano, e por parestesias e dor produzidas pela flexão sustentada do punho (*sinal de Phalen*). O tratamento começa com imobilização do punho em leve dorsiflexão durante o sono. Injeção de corticosteroides no túnel do carpo provê benefício temporário. A síndrome do túnel do carpo mais grave é tratada cirurgicamente pela liberação do ligamento anterior do carpo.[10]

Paralisia de Bell

Paralisia facial unilateral, de início agudo, ocorre com frequência de modo idiopático (paralisia de Bell). O diagnóstico é de exclusão. Paralisia de nervo facial também ocorre no contexto do *herpes zóster* (Capítulo 383), no qual ela é geralmente associada a otalgia e

lesões variceliformes afetando a orelha externa, o canal auditivo ou a membrana timpânica. Paralisia facial do tipo de neurônio motor inferior pode ser causada por meningite carcinomatosa (Capítulo 195), sarcoidose (Capítulo 95), doença de Lyme (Capítulo 329) e infecção pelo HIV (Capítulo 401).

Tumor primário do nervo facial pode ocorrer aparentemente com rápido desenvolvimento da paralisia facial. Paralisia facial também pode ocorrer em *doença do SNC* primária afetando a região bulbo-pontina, como AVC ou esclerose múltipla (Capítulo 419).

Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria dos casos de paralisia facial é idiopática. Os pacientes tipicamente notam a paralisia facial à inspeção no espelho pela manhã. Paralisia facial pode ser precedida ou acompanhada por dor atrás da orelha. A gravidade da paralisia varia amplamente.

Tratamento

Em um estudo aleatório, 10 dias de corticosteroides (prednisolona, 25 mg duas vezes ao dia, por 10 dias) administrado precocemente resultou no retorno da função facial, de 63% a 83% em três meses, em pacientes com paralisia de Bell idiopática;[11] aciclovir adicionado à prednisona é de benefício incerto.[11] Em casos graves, é essencial a proteção da córnea contra lesão por ressecamento.

Prognóstico

O prognóstico é favorável na maioria dos casos, mas cerca de 10% dos pacientes obtêm pouca recuperação. Regeneração aberrante do nervo facial pode causar sincinesias, espasmos faciais ou lacrimejamento acompanhado de salivação ("síndrome das lágrimas de crocodilo").

Nevralgia do Trigêmeo (*Tic Douloureux*)

Nevralgia do trigêmeo e outras nevralgias cranianas intensamente dolorosas encontram-se discutidas no Capítulo 405.

Grau A

1. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997; 349:225–230.
2. Hahn, A. F., Bolton, C. F., Pillay, N., et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996; 119:1055–1066.
3. Hughes, R. A., Raphaël, J. C., Swan, A. V., et al. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2006. [CD002063].

4. Mendell, J. R., Barohn, R. J., Freimer, M. L., et al. Randomized controlled trial of IVIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2001; 56:445–449.
5. Hughes, R., Bensa, S., Willison, H., et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001; 50:195–201.
6. Gilron, I., Bailey, J. M., Tu, D., et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet*. 2009; 374:1252–1261.
7. Gilron, I., Bailey, J. M., Tu, D., et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005; 352:1324–1334.
8. Moore, R. A., Straube, S., Wiffen, P. J., et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 3, 2009. [CD007076].
9. Lunn, M. P., Hughes, R. A., Wiffen, P. J., et al. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD007115].
10. Jarvik, J. G., Comstock, B. A., Kliot, M., et al. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2009; 374:1074–1081.
11. Sullivan, F. M., Swan, I. R., Donnan, P. T., et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007; 357:1598–1607.

Leituras sugeridas

Brannagan, T. H., 3rd. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2009; 39:563–578. *Revisão.*

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010; 84:3–14. *Revisão baseada em evidência.*

England, J. D., Gronseth, G. S., Franklin, G., et al. Practice parameter. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009; 72:185–192. *Revisão.*

Kanji, J. N., Anglin, R. E., Hunt, D. L., et al. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010; 303:1526–1532. *Estudo baseado em caso enfatizando o valor de vibração alterada e sensação de pressão no exame físico.*

Schenone, A., Nobbio, L., Monti Bragadin, M., et al. Inherited neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13:160–179. *Revisão abrangente.*

No Brasil

Estudo recente sobre a prevalência de neuropatias periféricas comparou os resultados obtidos em nosso meio, realizado na Universidade Federal Fluminense (UFF), no Rio de Janeiro (n = 1034) com os de dois centros universitários norte-americanos, o *Kansas Medical Center* e o *Texas Southwestern Medical Center* (n=1.090), fazendo parte do *North America and South America (NA-SA) neuropathy project*. Os

centros da América Latina (SA) são propensos a ver pacientes com neuropatias infecciosas, diabetes e hereditárias, como a neuropatia amiloidódita familiar. Os centros terciários norte-americanos (NA) são mais propensos a ver pacientes com CMT. Neuropatias imunomediadas e criptogênicas (idiopáticas) são igualmente vistas em NA e SA.

A hanseníase continua sendo um problema importante no grupo das doenças negligenciadas no Brasil. Trabalhos atuais, realizados em nosso país, tem trazido melhoria da qualidade de vida para esses pacientes. A detecção de contactantes tem norteado pesquisas de campo, no sentido de se identificar a neuropatia e logo convenientemente tratá-la. Estudo com 320 donas de casa contactantes de pacientes com lepra foram testadas com anticorpo antiglicolipídio fenólico (anti-PGL-1) sérico. O número de contatos soropositivos baseados na forma clínica dos casos indexes foi 17 (29,3%) para LL, 15 (25,9%) para BL, 14 (24,1%) para BT, e os demais distribuídos para as outras formas da lepra, em menores percentuais. Após um ano de seguimento, dois (3,4%) dos contatos soropositivos desenvolveram lepra BT. Esses resultados indicam que o teste com anti-PGL-1 pode ser útil na avaliação da exposição ao antígeno e um instrumento para o diagnóstico da lepra. Na avaliação clínica de pacientes com neuropatia da lepra, particularmente naquelas com espessamento de nervos, estudos por ultrassonografia têm-se revelado úteis, particularmente auxiliando no conhecimento da extensão das lesões como também no diagnóstico diferencial com outras condições, como compressões de diferentes causas e neuropatias inflamatórias (forma hipertrófica da neuropatia desmielinizante inflamatória crônica). A identificação de novas modalidades de apresentação clínica também permite a indicação de condutas mais adequadas resultando em boa resposta terapêutica. Recentemente, relatamos a ocorrência de pacientes que desenvolvem neuropatia multifocal vários anos, ou décadas, após o tratamento de lepra "cutânea". Esses pacientes manifestam dor neuropática, principalmente nas extremidades dos segmentos envolvidos, somando-se alterações motoras e tróficas. A biópsia de nervo superficial é reveladora de achados inflamatórios, incluindo microvasculite. Essa forma de apresentação da hanseníase denominamos LLON (leprosy late-onset neuropathy). O tratamento com corticosteroides ou imunoglobulina permite boa recuperação clínica.

Na investigação clínica das neuropatias periféricas temos contribuído com novos instrumentos para aferição de importantes sintomas como, por exemplo, a dor neuropática, comum principalmente nas neuropatias de fibras finas (diabetes, tóxicas etc.). Nesse sentido, instrumentos diagnósticos têm sido validados para a nossa língua, como a DN-4, a LANSS. Instrumento para análise do comprometimento dessas fibras foi idealizado e normatizado recentemente por grupo do Rio Grande do Sul.

Aprimoramento de métodos neurofisiológicos de neurocondução e eletromiografia resultam no melhor conhecimento de variações anatômicas e no diagnóstico de neuropatias que comprometem os nervos radial, mediano e ulnar. Estudo realizado com indivíduos idosos estabeleceu novos parâmetros de condução nervosa para o diagnóstico da síndrome do túnel do carpo de leve intensidade nessa faixa, reduzindo

o número de casos falsos positivos.

Utilizando novas tecnologias voltadas para o diagnóstico de dor neuropática/neuropatias de fibras finas, consideramos o potencial evocado por contato ao calor (CHEPS – *contact heat evoked potentials*) e a microscopia confocal de córnea (MCC), utilizados pela primeira vez no Brasil em nossa universidade (UFF), como superiores ao potencial evocado por laser (LEPS) e a biópsia de pele para estudo da densidade de fibras intraepidérmicas (IENF). O CHEPS e a MCC nos permitem, respectivamente, analisar a fisiologia e a morfologia das fibras finas, superando o LEPS e a IENF por não serem métodos invasivos como estes últimos, além de serem de rápida realização.

Bibliografia

Pasnoor M, Nascimento O, Trivedi J, et al. North America and South America (NA-SA) neuropathy Project. Int J Neurosci, no prelo.

Bazan-Furini, R., Motta, A. C., Simão, J. C., et al. Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011; 106:536–540.

Elias, J., Jr., Nogueira-Barbosa, M. H., Feltrin, L. T., et al. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. *J Ultrasound Med*. 2009; 28:1201–1209.

Nascimento, O. J., de Freitas, M. R., Escada, T., et al. Leprosy late-onset neuropathy: an uncommon presentation of leprosy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70:404–406.

Schestatsky, P., Stefani, L. C., Sanches, P. R., et al. Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011; 69:943–948.

Davidovich E, Caetano MR, Nascimento OJM, et al. Total lesion of the radial nerve in the arm with preservation of the superficial radial nerve sensory action potential. Arq Neuropsiquiatr, no prelo.

Naves, T. G., Kouyoumdjian, J. A. Carpal tunnel syndrome in the elderly: nerve conduction parameters. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68:87–92.

Nascimento O, Schmidt B, Davidovich E, et al. New useful tools for small-fiber peripheral neuropathy/neuropathic pain clinical assessment. Em submissão. 2010.

---

[*] **Nota da Tradução:** A biópsia de pele reproduz o que se observa ao exame neurológico da sensibilidade termo-algésica, por exemplo, na hipoestesia distal haverá redução da densidade das terminações nervosas intradérmicas mais acentuada na biópsia na porção distal do membro em relação àquela realizada na porção proximal.

429

Doenças musculares

Patrick F. Chinnery

Definição

Doenças musculares, ou miopatias, são distúrbios da estrutura ou função do músculo esquelético. Miopatias podem ser primárias e ocorrer isoladamente, ou podem ser parte de doenças multissistêmicas que comprometem outros órgãos.

Epidemiologia

Muitas doenças musculares (Tabela 429-1) são geneticamente determinadas, existindo diversos padrões de herança, tais como: autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X, ou herança materna (mitocondrial). Fatores ambientais precipitantes de doença muscular incluem infecções recentes, viagens ao exterior, medicamentos tais como estatinas, que podem aumentar a probabilidade de dor muscular, e abuso de álcool (Capítulo 425). O exercício tende a precipitar os sintomas em pacientes com distúrbios metabólicos, enquanto condições de frio e úmido e uma refeição rica em carboidratos podem precipitar fraqueza nas canalopatias musculares. A prevalência da doença muscular, estimada em 1/1.000 pessoas, refere-se a distúrbios agudos ou de curta duração (p. ex., miosite devido a infecções ou causas tóxicas; veja adiante), inflamação crônica e doenças genéticas que causam morbidade substancial ao longo de décadas. Doença muscular pode causar morte prematura devido à fraqueza muscular, a infecções secundárias de vias aéreas, ou ao envolvimento de outros órgãos em doenças multissistêmicas. O envolvimento cardíaco, especialmente comum em doenças musculares, pode causar arritmias que predispõem ao risco de morte súbita, ou insuficiência cardíaca crônica.

Tabela 429-1

Classificação das miopatias

HEREDITÁRIAS
Distrofias musculares
Miopatias congênitas
Miotonias e canalopatias
Miopatias metabólicas
Miopatias mitocondriais
ADQUIRIDA
Miopatias inflamatórias
Miopatias endócrinas
Miopatias associadas à doença sistêmica
Induzida por medicamento/miopatias tóxicas

Fisiopatologia

A base da função motora é a unidade motora, definida como o corpo da célula do corno anterior ou ventral da medula espinal (motoneurônio medular), seu axônio, a junção neuromuscular e todas as fibras musculares esqueléticas inervadas por aquele axônio. O número de fibras musculares inervadas por cada axônio varia de apenas algumas (p. ex., os músculos que controlam os movimentos muito precisos, como músculo extraocular) a mais de 1.000 (p. ex., músculos grandes e de contração poderosa, mas menos precisos, tais como quadríceps).

O músculo esquelético é composto de fibras musculares que são células gigantes multinucleadas e constituem o seu principal componente. O músculo também contém tecido conjuntivo fibroso e vasos sanguíneos que podem estar envolvidos em doença muscular. Cada fibra muscular contém miobrilas compostas de filamentos espessos (miosina) e delgados (actina, tropomiosina, troponina) que se interdigitam. As miofibrilas são organizadas em unidades funcionais chamadas sarcômeros, com cerca de 2 mm de comprimento, interligados pelo disco Z. As organelas subcelulares entre as miofibrilas incluem as mitocôndrias, que são a principal fonte de energia, o retículo endoplasmático, túbulos transversos que se comunicam com o espaço extracelular, e vacúolos que contêm glicogênio e lipídios. Os núcleos das células musculares se localizam na periferia, logo abaixo da membrana plasmática, chamada sarcolema.

A função muscular (Fig. 429-1) é dependente de uma fonte de energia química — trifosfato de adenosina (ATP) –, que nos primeiros 30 minutos de atividade sustentada é produzida pela quebra do glicogênio muscular (glicólise) e depois de 30 minutos através do ciclo da β-oxidação dos ácidos graxos e da fosforilação oxidativa dentro da mitocôndria. A contração muscular é iniciada pela liberação do cálcio do retículo endoplasmático e túbulos transversos no sarcoplasma. O cálcio se liga à troponina, que interage com a tropomiosina e resulta na ligação actina-miosina. A mudança conformacional que resulta da ligação actina-miosina move os filamentos espessos em relação aos filamentos delgados, e os discos Z são trazidos mais próximos, levando à

contração muscular em um processo dependente de ATP.

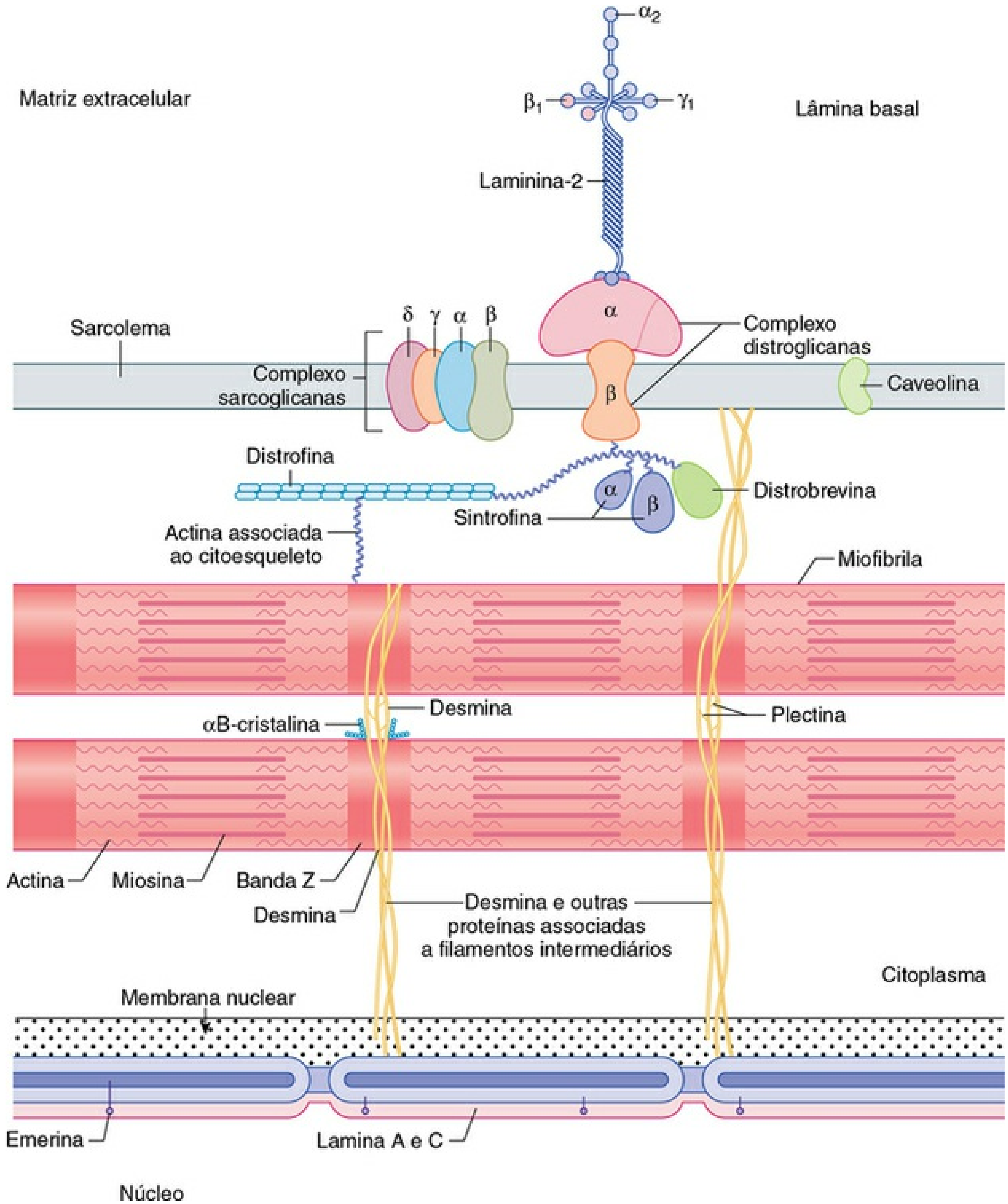

FIGURA 429-1 Estrutura muscular.

A integridade estrutural da fibra muscular é mantida por uma rede de interligação de proteínas dentro do músculo, incluindo a proteína estrutural do citoesqueleto, a titina. Esta rede conecta sarcômero, sarcolema, matriz extracelular e tecido conjuntivo. A proteína distrofina fixa o sarcômero ao sarcolema por meio de sua interação com várias glicoproteínas tais como as sarcoglicanas (α, β, γ, δ), distroglicanas (α, β) e sintrofinas (α, β1, β2), que formam o complexo distrofina-glicoproteínas associadas que se liga à lâmina basal extracelular. A lâmina basal contém várias proteínas essenciais tais como colágeno

tipos I ou VI, fibronectina e laminina (que inclui a merosina e proteínas relacionadas) que, quando anormais, causam doença clínica.

Manifestações clínicas

As doenças musculares se manifestam através de sintomas inespecíficos, tais como fadiga, dor muscular e fraqueza generalizada. Consequentemente, muitas vezes a doença muscular não é identificada em pacientes com doenças multissistêmicas, ou seus sintomas são mascarados por outras características neurológicas ou sistêmicas.

Histórico Clínico

A fraqueza muscular geralmente é simétrica. Nos membros inferiores, a fraqueza proximal causa dificuldade em levantar-se de cadeiras baixas e da banheira ou para subir escadas. Fraqueza distal pode levar ao "flapping feet" (pé plano) ou ao pé caído bilateralmente, o que origina frequentes tropeços em pequenos objetos, tais como pedras irregulares do calçamento ou meio fio da calçada. Nos membros superiores, a fraqueza proximal leva a dificuldades com os cuidados pessoais, incluindo higiene e pentear os cabelos, e com a alimentação. Fraqueza distal da mão leva a problemas para abrir frascos ou mamadeiras, digitar em teclado, ou escrever. Fraqueza dos músculos bulbares, cervicais e músculos respiratórios pode levar respectivamente a dificuldades na deglutição e na fala, postura anormal da cabeça e a sintomas sugestivos de hipoventilação noturna ou insuficiência respiratória.

Fadiga e intolerância ao exercício podem ser características de doenças musculares primárias, mas também são comuns em muitos distúrbios psiquiátricos e sistêmicos. Na ausência de sinais clínicos objetivos, esses sintomas podem não ser dependentes de patologia muscular.

Dor muscular e dor articular podem ser de difícil distinção (Capítulo 264), assim como fibromialgia (Capítulo 282). Dor muscular difusa, generalizada e persistente raramente é decorrente de doença muscular, sendo que às vezes, os pacientes descrevem rigidez muscular como dor. Dor muscular proximal em repouso pode sugerir miopatia inflamatória subjacente, enquanto a dor precipitada pelo exercício pode sugerir miopatia metabólica. A dor que começa nos primeiros 30 minutos de exercício sugere um distúrbio do metabolismo dos carboidratos; os sintomas geralmente são de curta duração e um exercício adicional leva à sua resolução (fenômeno de aquecimento). A dor muscular que se desenvolve tardiamente durante o exercício sugere um distúrbio de β-oxidação de ácidos graxos.

Dor muscular deve ser diferenciada de cãibras musculares que geralmente afetam músculos específicos, persistem durante segundos ou minutos e, raramente, indicam doença muscular. Entretanto, a contração persistente do músculo resulta em contratura muscular, particularmente observada na deficiência de miofosforilase (doença de McArdle).

Rigidez muscular, que pode ser totalmente subjetiva e não associada a contração anormal da fibra muscular, pode ocorrer em doenças inflamatórias, metabólicas e canalopatias não musculares, como esclerose múltipla, polimialgia reumática e doenças

do tecido conjuntivo. Por outro lado, a rigidez associada a fraqueza ou incapacidade para mover o músculo afetado sugere miotonia. Nas canalopatias musculares, a miotonia pode ser dolorosa (paramiotonia), indolor, ou associada a rigidez identificável de um membro, facial, e de músculos bulbares; quando persistente, pode causar fechamento da pálpebra ou disfagia. Pacientes que descrevam "bloqueio" das mãos, mas não mostram miotonia objetiva, raramente têm uma explicação física para o sintoma. Lesão muscular aguda grave, denominada *rabdomiólise* (Capítulo 115), resulta em mioglobinúria, que se apresenta com urina marrom-escura ou avermelhada.

O histórico familiar deve incluir perguntas sobre doenças musculares, bem como doenças sistêmicas, como insuficiência cardíaca ou diabetes que podem ser indício de um distúrbio mitocondrial multissistêmico subjacente.

Exame Físico

O exame físico completo é fundamental na avaliação de doenças sistêmicas com envolvimento muscular. A pele também deve ser avaliada quanto a quaisquer sinais de doença sistêmica, por exemplo, o *rash* em heliotropo, característico de dermatomiosite (Capítulo 277).

O exame neurológico, particularmente quanto aos aspectos da função motora, ajuda a distinguir a doença muscular das doenças dos nervos (Tabela 429-2). Os pacientes podem apresentar atrofia muscular, fraqueza facial, ptose palpebral, ou características dismórficas que levam a um diagnóstico instantâneo, tais como a aparência facial característica dos pacientes com distrofia miotônica (Fig. 429-2). Fraqueza muscular proximal pode ser evidenciada se os pacientes apresentarem durante a consulta o sinal do levantar miopático (Gowers), a atitude de empurrar as coxas para mantê-las estendidas, ou caminharem oscilando a bacia (marcha anserina).

Tabela 429-2

Aspectos clínicos diferenciando doença muscular e dos nervos periféricos

ASPECTOS	MIOPATIA	DOENÇA DO MOTONEURÔNIO DO CORNO ANTERIOR	NEUROPATIA PERIFÉRICA	DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR
Distribuição	Geralmente proximal, simétrica	Distal, assimétrica e bulbar	Distal, simétrica	Extraocular, bulbar, proximal em membros
Atrofia	Leve no início, acentuada tardiamente	Acentuada precocemente	Moderada	Ausente
Fasciculações	Ausente	Frequente	Algumas vezes presente	Ausente
Reflexos	Perda tardia	Variáveis, pode haver hiperreflexia	Perda precoce	Normais
Dor	Difusa em miosites	Ausente	Variável, distal quando presente	Ausente
Cãibras	Raras	Frequentes	Ocasionalmente	Ausentes
Alterações da sensibilidade	Ausente	Ausente	Geralmente presente	Ausente
Creatinoquinase sérica	Geralmente elevada	Ocasionalmente ligeira elevada	Normal	Normal

Adaptado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

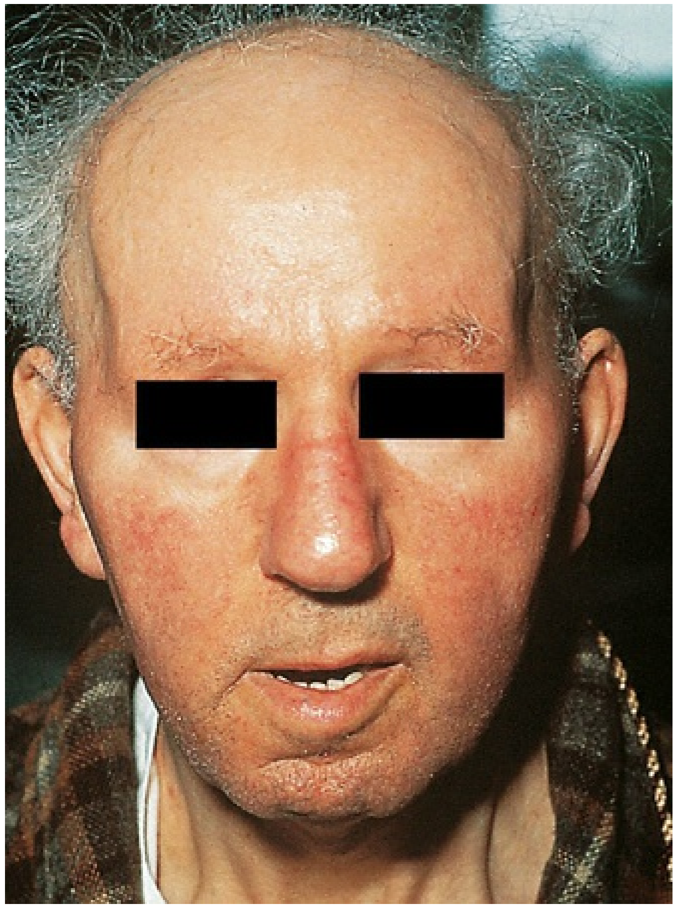

FIGURA 429-2 Distrofia miotônica em um homem de 50 anos. Aparência típica, com fraqueza facial, atrofia dos músculos temporal e esternomastoideo, e calvície frontal, o que dá aparência de monge. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed, Londres: Mosby; 2003.)

Os pacientes devem ser solicitados a levantar-se para avaliar eventual postura antálgica, e a andar na ponta dos pés ou nos calcanhares para avaliar a fraqueza dos músculos da panturrilha ou da dorsiflexão do tornozelo, respectivamente. A postura deve ser examinada, e a coluna deve ser inspecionada à procura de evidências de escoliose. A coluna e as articulações devem ser movimentadas passivamente para determinar se há quaisquer contraturas, que geralmente são assintomáticas.

Todos os grupos musculares devem ser examinados para evidenciar eventuais perdas de massa muscular, hipertrofia e fasciculações que são contrações espontâneas das fibras musculares inervadas por uma única unidade motora. A palpação dos grandes músculos ocasionalmente revela uma textura incomum. O examinador deve testar a miotonia através da percussão (incapacidade de relaxar o feixe muscular após a percussão com um martelo de reflexos) e avaliando movimentos (p. ex., incapacidade de relaxar os dedos após um aperto firme de mãos).

A força muscular deve ser avaliada e graduada na maca com o paciente deitado (Tabela 429-3) enquanto a distinção de localização proximal (cinturas dos membros), distal (membros inferiores e superiores), axial, pescoço, orofacial, extraocular e fraqueza nos músculos bulbares deve ser avaliada também com o paciente sentado ou de pé (quando possível). Na doença muscular a fraqueza é geralmente, porém nem sempre, simétrica, e padrões específicos de fraqueza podem ser altamente sugestivos de um diagnóstico em particular.

Tabela 429-3

Escala mrc (united kingdom medical research council)

5—Força normal
4—Movimento ativo contra gravidade e resistência (geralmente subdividido em 4 − , 4 e 4 +)
3—Movimento ativo contra a gravidade, mas não contra resistência
2—Movimento ativo possível somente quando a gravidade tiver sido eliminada
1— Contração muscular observável, mas incapacidade de iniciar o movimento
0—Sem contração

Diagnóstico

Uma abordagem sistemática pode ajudar a direcionar o diagnóstico de doença muscular (Tabela 429-4).

Tabela 429-4

Princípios orientadores para avaliação de doenças musculares

1. **Histórico** Idade de início (a maioria dos distúrbios hereditários e adquiridos têm idade de início característica) Modo e ritmo de progressão (início agudo sugere um distúrbio adquirido, muitas vezes de causa inflamatória) Fraqueza flutuante (pode indicar distúrbio da junção neuromuscular, miopatia metabólica, ou canalopatia) Relação com exercício (pode indicar miopatia metabólica) Dor muscular (pode indicar miopatia metabólica ou inflamatória) Acometimento multissistêmico relevante (pode indicar doença mitocondrial ou distrofia miotônica) Histórico familiar (pode indicar uma forma geneticamente determinada de distrofia muscular ou miopatia)
2. **Padrão de fraqueza** Fraqueza em cinturas dos membros é relativamente inespecífica. Distúrbios hereditários frequentemente têm padrões específicos de envolvimento muscular e geralmente são simétricos. Fraqueza flutuante pode indicar distúrbio da junção neuromuscular, miopatia metabólica, ou canalopatia.
3. **Diagnóstico** A creatinoquinase pode ser normal. A eletromiografia é frequentemente normal nas miopatias metabólicas. Todos os pacientes devem ter eletrocardiograma e ecocardiograma para investigar cardiomiopatia e/ou defeito de condução. A ressonância magnética do músculo está sendo cada vez mais usada para guiar a biópsia de músculo ou revelar padrões diagnósticos de envolvimento muscular. Algumas doenças musculares hereditárias podem ser diagnosticadas clinicamente e confirmadas por teste genético sem necessidade de outras investigações (p. ex., distrofia miotônica, de Duchenne, fácio-escápulo-umeral, e distrofia muscular de Becker). Biópsia muscular revela a causa na maioria dos casos: identifica miopatias inflamatórias específicas e distrofias musculares e costuma fornecer indícios diagnósticos para outros distúrbios musculares e neurogenéticos.

Enzimas Séricas

A isoforma muscular (MM) da creatina quinase (CK) está frequentemente elevada em pacientes com doença muscular, porém pode ser normal em miopatias metabólicas e crônicas, bem como em miopatias lentamente progressivas. Um aumento leve a moderado da CK também é observado em pacientes com fraqueza de origem neurogênica, aguda e subaguda, incluindo a esclerose lateral amiotrófica (Capítulo 418). O grau de elevação da CK pode ser uma forte evidência de uma doença muscular específica em um contexto clínico apropriado; por exemplo, fraqueza muscular de panturrilhas e CK muito alta (>1.000 I/U) é sugestiva de disferlinopatia, e CK acima de 20.000 I/U indica rabdomiólise (Capítulo 115). A alanina aminotransferase, a aspartato aminotransferase e os níveis de lactato-desidrogenase, que estão aumentados em doença hepática (Capítulo 148), também podem estar elevados na doença muscular, porém nesta o nível de CK geralmente excede o limite superior do normal em cerca de 10 vezes antes de estas outras enzimas serem detectadas no plasma.

Testes Neurofisiológicos

Os estudos de condução nervosa (Tabela 403-5 no Capítulo 403), que identificam

distúrbios focais ou gerais da velocidade de condução ou a amplitude do impulso nervoso, são normais nas miopatias. O eletromiograma (EMG) (Tabela 403-6 no Capítulo 403), juntamente com os estudos de condução nervosa, podem distinguir neuropatias e distúrbios da junção neuromuscular de miopatias, com base em características como atividade insercional prolongada, descargas miotônicas, recrutamento rápido, e presença de potenciais miopáticos, que são de baixa amplitude, de curta duração e polifásicos. Contraturas são eletricamente silenciosas na EMG, mas as cãibras musculares estão associadas a períodos de atividade da unidade motora. Alterações da EMG podem ser altamente focais, particularmente em miopatias inflamatórias, de modo que EMG pode resultar normal em pacientes com doença muscular. Miopatias metabólicas também são frequentemente associadas a EMG normal.

Imagem

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do músculo podem mostrar padrões específicos de atrofia e substituição do músculo por gordura em algumas miopatias hereditárias. Quando a patologia é irregular ou focal, a RM também pode ser utilizada para orientar a EMG e a biópsia muscular, por exemplo, na miopatia inflamatória. Em circunstâncias específicas, a RM funcional é usada quando há suspeita de miopatia metabólica, especialmente distúrbios mitocondriais.

Biópsia Muscular

A biópsia muscular permanece a chave para a investigação de pacientes com suspeita de doença muscular, embora tenha sido substituída pelos testes de genética molecular em pacientes com distrofia muscular típica de Duchenne ou de Becker. A biópsia pode ser o passo final em discernir se a fraqueza muscular é neurogênica ou miopática. Além da aparência geral, a distribuição do calibre das fibras musculares, grau e distribuição de fibras atróficas, presença de necrose, infiltração inflamatória e regeneração da fibra muscular, além da reposição do músculo por gordura e tecido conjuntivo fibroso, fornecem indícios diagnósticos importantes. Eventualmente, a biópsia muscular pode mostrar alterações estruturais específicas de determinados tipos de miopatias, por exemplo, nas miopatias congênitas e nas miopatias mitocondriais, ou acúmulo de glicogênio nas glicogenoses.

Testes Genéticos Moleculares

A maior disponibilidade a testes genéticos moleculares teve um impacto dramático na investigação de doença muscular. Os distúrbios que atualmente podem ser diagnosticados através do exame de sangue incluem distrofia muscular de Duchenne/Becker, distrofia miotônica de Steinert, distrofia fácio-escápulo-umeral e várias das canalopatias. No entanto, dado o grande número de genes possível, é recomendada uma abordagem sistemática para a investigação de distúrbios musculares. Além disso, o diagnóstico molecular, dependendo do tipo de mutação, atualmente não é possível em todos os pacientes com Duchenne/Becker, e muitos dos testes estão

disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa ou em laboratórios comerciais a custo alto.

Outras Investigações

Os exames hematológicos e bioquímicos, de função hepática e renal, de rotina (hemograma completo, velocidade de hemossedimentação e os níveis de alanina e aminotransferases, creatina quinase e creatinina) podem avaliar possível envolvimento sistêmico. A velocidade de sedimentação de eritrócitos e a proteína C reativa estão elevadas nas doenças musculares inflamatórias, e estudos de anticorpos (anticorpos antinucleares, antígenos nucleares extraíveis, fator reumatoide e anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos) são úteis em pacientes com suspeita de distúrbios autoimunes.

Em pacientes com dermatomiosite (Capítulo 277), deve-se incluir uma avaliação adequada para detectar uma possível miopatia paraneoplásica subjacente (Capítulo 187). Para pacientes com suspeita de doença muscular metabólica, testes de triagem úteis incluem o nível de lactato sanguíneo em jejum nos casos com suspeita de miopatia mitocondrial e uma análise da acilcarnitina do sangue em pacientes com suspeita de distúrbios da β-oxidação de ácidos graxos.

Doenças musculares específicas

Doenças Musculares Hereditárias

Doenças musculares herdadas se dividem em quatro categorias principais: distrofias musculares (Tabela 429-5), miopatias congênitas, distúrbios do canal de íon do músculo (canalopatias; Tabela 429-6) e miopatias metabólicas (Tabela 429-7). Algumas doenças se sobrepõem a estas categorias, tais como a distrofia miotônica, que inclui características de distrofia muscular, descargas miotônicas à EMG indicando uma desordem do canal de íon, e anormalidades mitocondriais secundárias no músculo esquelético sugestivas de um componente metabólico. Alguns defeitos genéticos específicos causam fenótipos específicos, de reconhecimento imediato, mas outros fenótipos podem ser causados por diversas doenças diferentes. Um diagnóstico clínico seguro permanece um desafio, mesmo em mãos experientes, de modo que uma abordagem sistemática é a chave para a investigação destes distúrbios.

Tabela 429-5

Distrofias musculares

LIGADA AO X
Duchenne/de Becker (distrofina)
Emery-Dreifuss (emerina)

DE CINTURAS DOS MEMBROS
Treze condições diferentes: de herança autossômica dominante (3) e recessiva (10)
CONGÊNITA
Autossômica Recessiva com Envolvimento do SNC
Fukuyama, Walker-Warburg, “muscle-eye-brain” (MEB)
Autossômica Recessiva sem Envolvimento do SNC
Merosina-deficiente, merosina-positiva, integrina-deficiente, síndrome de espinha rígida
DISTAL
Autossômica dominante
Início tardio em adultos
Autossômica Recessiva
Início em adulto jovem 1A (Nonaka)
Autossômica Dominante
Início em adulto jovem
OUTRAS
Fácio-escápulo-umeral autossômica dominante
Oculofaríngea autossômica dominante
Distrofia miotônica autossômica dominante
Miopatia miofibrilar autossômica dominante
Miopatia de Bethlem autossômica dominante
SNC = sistema nervoso central.

Tabela 429-6

Canalopatias e distúrbios relacionados

DOENÇA	PADRÃO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Doença de Thomsen	Miotonia
Doença de Becker*	Miotonia e fraqueza
Paramiotonia congênita	Paramiotonia
Paralisia periódica hipercalêmica	Paralisia periódica com miotonia e paramiotonia
Paralisia periódica hipocalêmica	Paralisia periódica
Miotonia flutuante	Miotonia
Miotonia permanente	Miotonia
Miotonia responsiva à acetazolamida	Miotonia
Paralisia periódica hipocalêmica	Paralisia periódica
Síndrome de Schwartz-Jampel (miotonia condrodistrófica)	Miotonia, dismorfismo
Doença muscular "rippling"	Ondulações musculares, rigidez
Síndrome de Andersen-Tawil	Paralisia periódica, arritmia cardíaca, anormalidades esqueléticas
Doença de Brody*	Relaxamento tardio, sem miotonia à EMG
Hipertermia maligna	Relaxamento tardio induzido por anestésico

*Doença de Becker, síndrome de Schwartz-Jampel e doença de Brody são doenças autossômicas recessivas; todas as outras doenças listadas têm herança autossômica dominante.

Tabela 429-7

Miopatias metabólicas e mitocondriais

DEFICIÊNCIAS DO METABOLISMO DE GLICOGÊNIO

Tipo II: α-1,4-Glucosidase (maltase ácida)

Tipo III: Enzima desramificadora

Tipo IV: Enzima ramificadora

Tipo V: Fosforilase (doença de McArdle)*

Tipo VII: Fosfofrutoquinase (doença de Tarui)*

Tipo VIII: Fosforilase B quinase *

Tipo IX: Fosfoglicerato quinase*

Tipo X: Fosfoglicerato mutase*

Tipo XI: Lactato desidrogenase*

DEFICIÊNCIAS DO METABOLISMO LIPÍDICO

Deficiência de carnitina palmitoiltransferase*

Deficiência de carnitina muscular/sistêmica primária

Deficiência secundária de carnitina

Defeitos d β-oxidação
Medicamentos (ácido valproico)
DEFICIÊNCIA DO METABOLISMO DE PURINA
Deficiência de mioadenilato deaminase*
MIOPATIAS MITOCONDRIAIS
Síndrome de Alpers-Huttenlocher
Oftalmoplegia externa crônica progressiva
Síndrome de Kearns-Sayre
Síndrome de Pearson
Encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a AVC (MELAS)
Encefalomiopatia mitocondrial neurogastrointestinal (MNGIE)
Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF)
Neuropatia óptica hereditária de Leber
Síndrome de Leigh
Miopatia Infantil e acidose láctica
*A deficiência pode causar intolerância aos exercícios e mioglobinúria.

Distrofias Musculares

O termo *distrofia muscular* se refere a uma descrição patológica de degeneração das fibras musculares e regeneração muscular anormal (distrofia), usualmente associada a um aumento na gordura e no tecido conjuntivo fibroso. Sob uma perspectiva clínica, as distrofias musculares são um grupo geneticamente determinado de síndromes clínicas com um padrão particular de envolvimento muscular (padrão distrófico), devido a defeitos genéticos conhecidos ou presumidos. Embora a base molecular de distrofias musculares mais comuns tenha sido definida nas últimas décadas, novos genes ainda estão sendo identificados.

Distrofia muscular de Duchenne e Becker

As distrofias musculares de Duchenne e de Becker são ambas causadas por mutações no gene da *DISTROFINA*, que está localizado no cromossomo X e determina a quantidade e a estrutura da proteína distrofina. As mulheres portadoras podem desenvolver formas leves da doença, na idade adulta, mas pode ser muito difícil diagnosticá-las, especialmente se não há histórico familiar.

Distrofia Muscular de Duchenne

A distrofia muscular de Duchenne afeta cerca de 1 em 3.500 homens. Cerca de um terço dos casos surge como mutação nova sem um histórico familiar. A maioria dos pacientes tem uma mutação “frame-shift”, ou seja, que causa alteração do quadro de leitura do

RNA mensageiro no gene da *DISTROFINA*, com decorrente perda completa da proteína distrofina. A ausência de distrofina rompe a ligação mecânica entre o sarcômero e o sarcolema, provavelmente com vazamento de cálcio que leva à necrose da célula muscular.

Manifestações clínicas

Distrofia muscular de Duchenne geralmente se apresenta em meninos jovens entre 3 e 5 anos de idade com atraso dos marcos motores e fraqueza muscular proximal. A doença é inexoravelmente progressiva e causa cardiomiopatia (Capítulo 60) que pode resultar em insuficiência cardíaca e arritmias fatais. Comprometimento cognitivo leve é também é uma característica comum, embora não constante. Por volta de 10 a 12 anos de idade, a maioria dos indivíduos afetados é geralmente confinada a uma cadeira de rodas. Por volta dos 20 anos de idade, a maioria dos pacientes apresenta contraturas articulares e cifoescoliose que levam à fraqueza dos músculos respiratórios e eventual insuficiência respiratória.

Diagnóstico

Os indivíduos afetados têm um alto nível de CK que é de 20 a 100 vezes acima do limite superior do normal ao nascimento. A EMG e a biópsia muscular são anormais, esta última mostrando características distróficas e alteração do tamanho e da quantidade da distrofina às reações imuno-histoquímica e *western blot*. No entanto, estas investigações raramente são necessárias para estabelecer o diagnóstico porque o rearranjo do gene da *DISTROFINA* pode ser detectado no sangue em cerca de dois terços dos pacientes.

Tratamento Rx

O tratamento é principalmente de suporte, incluindo terapia física para prevenir contraturas, tratamento da cardiomiopatia usando-se β-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (Capítulo 59), e ventilação não invasiva em estágios mais avançados. Prednisolona (0,75 mg/kg/dia) ou deflazacort (0,7 a 0,9 mg/kg/dia) prolongam o período de ambulação e outras funções na distrofia muscular de Duchenne.[1] Creatina (30 mg/kg/dia e, às vezes, doses mais elevadas) aumenta a força muscular e a massa corporal magra.[2] Albuterol é de benefício incerto, e bloqueadores do canal de cálcio não são benéficos.

Prognóstico

Sem suporte de ventilação, a morte geralmente ocorre no final da adolescência e início da segunda década de vida. Com o suporte adequado, muitos pacientes vivem até a terceira ou quarta décadas antes de sucumbir à pneumonia, insuficiência cardíaca ou complicações gastrointestinais ligadas à nutrição.

Distrofia Muscular de Becker

Distrofia muscular de Becker é uma forma mais leve da distrofia muscular de Duchenne, devida a uma mutação no gene da *DISTROFINA*, do tipo do tipo *non-frames-hift*, ou seja, que não interrompe o quadro de leitura do RNA mensageiro. A doença tem espectro semelhante de achados, mas uma variação muito maior no tempo e tipo de curso clínico.

Manifestações clínicas

A distrofia muscular de Becker geralmente se apresenta em meninos com mais de 5 anos de idade, adolescentes, ou mesmo em adultos, por meio de fraqueza proximal e hipertrofia da panturrilha proeminente. O curso clínico é progressivo e as alterações cardíacas características são frequentes.

Diagnóstico

A CK é elevada, embora não no mesmo grau da distrofia muscular de Duchenne. Em cerca de dois terços dos pacientes, uma mutação no gene da *DISTROFINA* pode ser detectada no sangue. Os achados de biópsia muscular são semelhantes aos da distrofia muscular de Duchenne, mas menos dramáticos. A análise imuno-histoquímica ou imunoblotting em cortes de músculo evidencia diminuição da quantidade da proteína.

As mulheres portadoras de uma mutação do gene da *DISTROFINA* podem desenvolver sintomas leves, tipo fraqueza muscular proximal, e CK elevada na vida adulta. Na ausência de um histórico familiar, o diagnóstico pode ser difícil, e as anormalidades proteicas na biópsia muscular são frequentemente sutis.

Tratamento e prognóstico Rx

A abordagem terapêutica é fundamentalmente de suporte. Os corticosteroides são raramente usados. Monitoramento cardíaco cuidadoso é essencial. Transplante cardíaco (Capítulo 82) tem sido realizado em pacientes com cardiomiopatia restritiva grave (Capítulo 60).

Muitos pacientes têm uma expectativa de vida normal, embora alguns desenvolvam falência respiratória na meia idade e tenham um tempo de vida diminuído devido às complicações respiratórias. Insuficiência cardíaca e arritmias ocorrem tardiamente no curso da doença.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

A distrofia muscular de Emery-Dreifussé causada por mutações no gene do cromossomo X que codifica a proteína emerina da membrana nuclear.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A distrofia muscular de Emery-Dreifuss é caracterizada por contraturas articulares progressivas, fraqueza de distribuição escápulo-peroneal, e cardiomiopatia progressiva com distúrbio de condução cardíaca.

A CK é muitas vezes elevada, mas pode ser normal. O ECG mostra retardo de

condução. A biópsia muscular revela alterações distróficas, e a proteína emerina encontra-se deficiente na membrana nuclear da célula muscular.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte, com terapia física para reduzir as contraturas e marca-passo cardíaco para prevenir a morte súbita devido a defeito de condução. Com a terapia de suporte apropriada, os pacientes geralmente vivem por muitas décadas.

Distrofia muscular fácio-escápulo-umeral

A distrofia muscular fácio-escápulo-umeral é um distúrbio autossômico dominante com penetrância variável, que afeta cerca de 1 em 20.000 pessoas da população. Em cerca de 95% dos pacientes, está associada a uma deleção no cromossomo 4q35, embora o gene responsável ainda não tenha sido identificado.

Manifestações clínicas

A doença tem alta penetrância e é amplamente variável, de fraqueza facial e proximal grave no início da infância até leve fraqueza distal, quase assintomática, no final da vida adulta. Alguns portadores da mutação nunca apresentam manifestações clínicas. Toda a gama de fenótipos pode ser observada na mesma família. A fraqueza muscular afeta a face, donde a dificuldade ao sorrir ou assobiar, incluindo-se a musculatura periescapular, o que leva à escápula alada e à fraqueza da cintura escapular bem como do bíceps e tríceps. Fraqueza distal pode ocorrer e causa o ”pé caído“, ao passo que a fraqueza proximal dos membros inferiores é uma característica tardia. Diferentemente de outras distrofias musculares, o envolvimento muscular é frequentemente assimétrico.

Diagnóstico

A CK é muitas vezes elevada, mas pode ser normal. A EMG mostra características miopáticas. A biópsia muscular evidencia alterações distróficas, ocasionalmente acompanhadas de infiltração inflamatória.

Tratamento e prognóstico

O tratamento clínico é de suporte, e os corticosteroides não são benéficos. Manifestações cardíacas não são proeminentes, e a fraqueza dos músculos respiratórios é uma característica tardia. O prognóstico é altamente variável, dependendo da gravidade e relacionado com a idade de início. Muitos pacientes têm expectativa de vida normal.

Distrofia muscular de cinturas dos membros

A distrofia de cinturas dos membros é um grupo heterogêneo de miopatias geneticamente determinadas causadas por defeitos ou deficiências de proteínas

musculares, frequentemente proteínas associadas à membrana da célula muscular, e particularmente ao complexo distrofina-sarcoglicanas. Embora seja possível identificar algumas formas específicas ao examinar o paciente, biópsia muscular, estudos de imunomarcação e estudos genéticos são muitas vezes necessários para estabelecer um diagnóstico preciso. Cada forma é rara, e o tratamento é principalmente de suporte. O prognóstico é geralmente de anos ou décadas de sobrevida após o diagnóstico.

Distrofia muscular congênita

Distrofia muscular congênita é um grupo de doenças musculares raras, de herança geralmente autossômica recessiva, que se apresentam na infância com hipotonia ("floppy baby") e fraqueza muscular. O principal diagnóstico diferencial é a atrofia muscular espinhal (Capítulo 418), embora a miastenia grave congênita (Capítulo 430) também deva ser considerada. Os pacientes afetados costumam ter contraturas articulares, que podem ser graves no nascimento. Algumas distrofias congênitas têm um fenótipo muscular puro, com deficiência limitada e boa sobrevida na vida adulta. Outras apresentam comprometimento do sistema nervoso central e podem ser fatais na infância.

Distrofias Miotônicas

Distrofia muscular miotônica é a mais comum das doenças musculares herdadas. As duas principais causas genéticas, DM1 (doença de Steinert) e DM2, são herdadas de forma autossômica dominante. Ambas as formas causam doença multissistêmica e pode ser difícil de distinguir uma da outra. DM1 é causada por uma expansão anormal de repetições de nucleotídeos CTG em um gene no cromossomo 19 que codifica uma proteína-quinase. DM2 é devida a uma repetição anormal de um tetranucleotídeo no cromossomo 3.

Manifestações clínicas

A distrofia miotônica clássica pode ser diagnosticada visualmente devido à característica fácies miopática (Fig. 429-2), calvície frontal em homens, fala nasal e marcha escarvante por causa da miopatia distal. As características adicionais incluem ptose palpebral, fraqueza proximal dos músculos flexores do pescoço, especialmente o esternomastoideo, e fraqueza muscular proximal nos estágios mais tardios. Os pacientes apresentam fenômeno miotônico à percussão muscular, no aperto de mãos e nas pálpebras (incapacidade de reabrir as pálpebras fechadas forçosamente). Características sistêmicas incluem catarata prematura, subcapsular posterior do cristalino, atrofia testicular, impotência, comprometimento intelectual e hipersonolência mediada por ambos os mecanismos, central e neuromuscular. Diabetes melito pode se desenvolver mais tardiamente na doença, e são comuns disfagia e constipação intestinal. Defeitos progressivos da condução cardíaca podem levar à morte súbita. As mulheres que transmitem a DM1 apresentam alto risco de ter uma criança com a forma congênita grave.

Diagnóstico

A CK pode ser normal ou ligeiramente elevada. A EMG revela características miopáticas e descargas miotônicas. Biópsia muscular é raramente necessária e mostra características miopáticas. A análise molecular dos *locus* DM1 e DM2 geralmente confirma o diagnóstico.

Tratamento

Todos os pacientes devem ser regularmente submetidos a eletrocardiograma, ecocardiograma, função respiratória e monitoramento do nível de glicose no sangue, além de estudos do sono para detectar hipoventilação noturna. O tratamento é amplamente de suporte. A terapia física pode ajudar a prevenir contraturas. O marca-passo cardíaco é frequentemente necessário. Hipersonolência pode ser tratada com ventilação de pressão positiva durante a noite e com modafinil (200 a 400 mg por dia, pela manhã) para o componente central. Diabetes (Capítulo 236) e cataratas (Capítulo 431) são tratadas da maneira padrão.

Outras Miopatias Hereditárias

Miopatias congênitas

Miopatias congênitas são um grupo de doenças musculares hereditárias raras, que são geralmente menos graves do que as distrofias musculares congênitas, tanto clínica como histologicamente. Frequentemente apresentam aspectos morfológicos característicos na biópsia muscular, se manifestam ao nascimento com hipotonia e atraso motor, e são lentamente progressivas. A fraqueza dos músculos respiratórios é comum, e os pacientes podem apresentar insuficiência ventilatória ao nascimento ou insidiosamente na vida adulta.

Miopatia "central core" é uma miopatia congênita rara, de herança autossômica dominante, devida a mutações no gene do receptor de rianodina, podendo estar associada à hipertermia maligna (Capítulos 427, 440 e 442). *Miopatia nemalínica* é um grupo de doenças com característicos depósitos em "bastonetes" evidenciados na biópsia muscular. Diferentes formas genéticas foram definidas, incluindo mutações nos genes *NEBULINA, TITINA* e *α-TROPOMIOSINA*. *Miopatia miotubular*, que é uma gravíssima miopatia ligada ao X, é definida pela presença de núcleos de localização central dentro das fibras musculares, sendo causada por mutações no gene *MIOTUBULARINA*. Os pacientes geralmente apresentam ptose e oftalmoplegia.

Miopatias miofibrilares são doenças musculares herdadas caracterizadas pela presença de fibrilas de desmina na biópsia muscular. Outras características na biópsia muscular incluem a presença de vacúolos com bordas azuis e a presença de inclusões eosinofílicas. Mutações de herança autossômica dominante ou esporádicas nos genes das proteínas *ZASP*, uma proteína da linha Z, *DESMINA, MIOTILINA* e *AB-CRISTALINA* foram identificadas. Os fenótipos se sobrepõem e os pacientes geralmente apresentam fraqueza

muscular distal muito lentamente progressiva que causa “pé caído”, pés cavos e fraqueza proximal. Miocardiopatia é comum na desminopatia.

Outras miopatias distais incluem: *miopatia de Welander*, um transtorno autossômico que se apresenta com fraqueza do extensor dos dedos e parece ser altamente restrita às famílias de origem escandinava; *Distrofia tibial muscular* é um distúrbio autossômico dominante devido a mutações na *TITINA*, que se apresenta com pé caído bilateral devido à fraqueza tibial anterior. *Miopatia tipo Nonaka* é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene *GNE*, que afeta a glicosilação pós- translacional de proteínas musculares.

Distrofia muscular oculofaríngea é um distúrbio hereditário autossômico dominante, devido à expansão do número de repetições de um tripleto do gene *PABP2*. Caracteristicamente, o distúrbio apresenta-se em idade avançada (>50 anos de idade) com disfagia e ptose acentuada sem oftalmoplegia. Leve fraqueza proximal e distal ocorre posteriormente no curso da doença. Muitas vezes, a correção cirúrgica da ptose produz excelentes resultados, mas a disfagia pode ser difícil de tratar. Frequentemente, os pacientes têm expectativa de vida normal.

Miopatias do Canal de Íon

Miopatias do canal de íon (Tabela 429-6) são distúrbios musculares do canal de íon geneticamente determinados com causas moleculares específicas, mas ampla superposição clínica.

Canalopatia de cloreto

A miotonia congênita autossômica dominante (miotonia de Thomson) e autossômica recessiva (miotonia de Becker), que são devidas à mutação no gene do canal muscular de cloreto *CLC1*, se apresentam com miotonia indolor, hipertrofia muscular, miotonia na percussão e no agarrar de objetos ou aperto de mãos, bem como descargas miotônicas na EMG. Os pacientes geralmente se queixam de que os sintomas pioram em condições frias e úmidas e melhoram com exercícios (fenômeno de aquecimento). Geralmente não há complicações cardíacas e os pacientes têm uma expectativa de vida normal. A miotonia responde à mexiletina (150 a 200 mg três vezes ao dia).[3]

Canalopatias de sódio

Mutações no gene do canal sódio dependente da voltagem *SCN4A* causam uma variedade de fenótipos de herança autossômica dominante, incluindo paralisia periódica hipercalêmica, paramiotonia congênita (doença de Eulenburg), e miotonia agravada pelo potássio. A paralisia periódica é geralmente precipitada por exercício prolongado, o que leva à fraqueza durante o período de repouso, ou por uma refeição rica em carboidratos. Os ataques podem persistir por horas, durante as quais os pacientes podem apresentar-se quadriplégicos, sem reflexos tendíneos, mas com sensibilidade, movimentos oculares e respiração normal. O nível sérico de potássio pode estar alto durante os ataques.

Geralmente, o exame físico é normal entre as crises, embora mais tarde no curso da doença, alguns pacientes desenvolvam fraqueza proximal persistente associada a agregados tubulares na biópsia muscular. Pacientes com paramiotonia congênita têm miotonia que paradoxalmente melhora com exercício, é muitas vezes dolorosa e afeta as pálpebras. Para ambos os fenótipos, deve-se evitar o uso de altas cargas de carboidratos. O tratamento com diclorofenamida[4] (50 a 100 mg duas vezes ao dia) ou acetazolamida (125 a 250 mg três vezes ao dia) costuma ser eficaz.

Canalopatias de cálcio

Mutações no gene do canal de cálcio muscular *CACNA1S* causam paralisia periódica hipocalêmica, que é um distúrbio autossômico dominante que se assemelha à paralisia periódica hipercalêmica, exceto pelo fato que os episódios de fraqueza podem persistir por até 24 horas. Deve-se evitar o uso de altas cargas de carboidratos e o tratamento é eficaz com diclorofenamida[4] (50 a 100 mg duas vezes ao dia) que ainda não é comercializada no Brasil, ou acetazolamida (125 a 250 mg três vezes ao dia).

Outras formas de paralisia periódica e rigidez muscular

Paralisia periódica pode ocorrer secundariamente a uma ampla variedade de distúrbios metabólicos e eletrolíticos (Tabela 429-8).

Tabela 429-8

Causas secundárias de paralisia periódica

HIPOCALEMIA
Tireotóxica
Hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn)
Acidose tubular renal (p. ex., síndrome de Fanconi)
Hiperplasia do aparelho justaglomerular (síndrome de Bartter)
Perda gastrointestinal de potássio
Adenoma viloso
Abuso de laxantes
Tumores pancreáticos não secretores de insulina com diarreia
Espru não tropical
Intoxicação por bário
Diuréticos depletores de potássio
Anfotericina B
Alcaçuz
Corticosteroides
Exposição aguda ao tolueno
Ácido *p*-aminosalicílico
Carbenoxolona

HIPERCALEMIA
Doença de Addison
Hipoaldosteronismo
Suplementação excessiva de potássio
Diuréticos poupadores de potássio
Insuficiência renal crônica

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine,* 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Mutações no gene *KCNJ2* causam a síndrome de *Andersen-Tawil*, de herança autossômica dominante, que é uma forma leve de paralisia periódica associada a características faciais típicas, incluindo hipertelorismo e implantação baixa de orelhas, e propensão a arritmias ventriculares. *Doença de Brody* é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene da cálcio-ATPase do retículo endoplasmático, que é caracterizado por rigidez muscular induzida por exercício e eletricamente silenciosa na EMG. *Doença muscular "rippling"*, causada por mutações no gene *CAVEOLINA3*, é caracterizada por ondulações musculares desencadeadas por exercícios ou percussão.

Neuromiotonia (síndrome de Isaac) é um distúrbio autoimune associado a anticorpos ao canal de potássio dependente da voltagem, sendo parte de um espectro de distúrbios, incluindo encefalite límbica.

Miopatias Metabólicas

Miopatias metabólicas são causadas por defeitos enzimáticos que afetam os três principais estágios do metabolismo do músculo: (1) distúrbios de carboidratos, devido a um defeito do metabolismo glicose-glicogênio; (2) distúrbios da β-oxidação dos ácidos graxos; e (3) distúrbios da fosforilação oxidativa mitocondrial. Os sintomas podem ser leves e se desenvolver na vida adulta, mas às vezes pode ocorrer rabdomiólise (Tabela 429-7).

Distúrbios do metabolismo dos carboidratos

A glicose e o glicogênio são a principal fonte de energia para a contração muscular, de modo que os defeitos desta via metabólica causam dor muscular, cãibras, fraqueza e contratura muscular dentro dos primeiros 30 minutos de exercício, levando à intolerância ao exercício e ao descondicionamento muscular. Episódios graves estão associados a níveis de CK acima de 1.000 I/U, rabdomiólise e mioglobinúria. A maioria das doenças é de herança autossômica recessiva, embora a deficiência de fosfogliceratoquinase seja de herança ligada ao X. A mais comum é a doença de McArdle, sendo as outras extremamente raras.

Doença de McArdle

Doença de McArdle (glicogenose tipo IV, miofosforilase), geralmente se apresenta com dor muscular ou câibras após períodos curtos de exercícios, levando a contraturas e intolerância ao exercício. Alguns pacientes apresentam rabdomiólise recorrente. Exercícios persistentes, além de cerca de 30 minutos, levam ao fenômeno do "segundo fôlego", ou seja, os sintomas desaparecem quando os ácidos graxos passam a ser a fonte primária de energia muscular. O exame clínico e a CK podem ser normais entre os ataques, embora alguns pacientes desenvolvam fraqueza muscular proximal persistente com aspectos miopáticos na EMG. A análise histoquímica do músculo esquelético e a dosagem enzimática confirmam o diagnóstico. As mutações fundadoras comuns (p. ex., R49X) são frequentemente encontradas em amostras de DNA do sangue. Exercício gradativo e 75 g de sacarose por via oral[5] antes dos exercícios podem melhorar os sintomas.

Doença de Pompe

A doença de Pompe (glicogenose tipo II, deficiência de α-1,4-glicosidase ou maltase ácida; Capítulo 215), pode apresentar-se na infância com fraqueza proximal, hipotonia e cardiomiopatia fatal, ou na vida adulta com insuficiência ventilatória progressiva. A EMG pode revelar descargas miotônicas. Acúmulo anormal de glicogênio é visto na biópsia muscular. A terapia de reposição enzimática tem se mostrado eficaz em crianças com a forma grave.[6] O distúrbio pode ser diagnosticado pela determinação da atividade da enzima nos leucócitos do sangue periférico.

Transtornos do metabolismo dos ácidos graxos

Os ácidos graxos são a principal fonte de energia muscular durante o exercício prolongado, especialmente quando as reservas de glicogênio muscular entram em exaustão após cerca de 30 minutos de exercício. O metabolismo dos ácidos graxos envolve o transporte de ácidos graxos do soro para dentro da célula muscular e para dentro das mitocôndrias, onde se encontram os principais componentes da via de β-oxidação. Tanto a carnitina como a carnitina-palmitoiltransferase são necessárias para completar este processo.

Clinicamente, os distúrbios do metabolismo dos ácidos graxos podem apresentar miopatia proximal, intolerância ao exercício, dor muscular e rabdomiólise. Cardiomiopatia é um importante componente de alguns distúrbios da β-oxidação dos ácidos graxos e distúrbios metabólicos multissistêmicos, tal como hipoglicemia hipocetótica, podem ocorrer juntamente com complicações neurológicas, inclusive neuropatia periférica.

A *deficiência de palmitoiltransferase I* se apresenta na infância com encefalopatia e falência hepática associada a hipoglicemia e uma alta de amônia no sangue durante as crises metabólicas. Apesar do nome similar, a *deficiência de carnitina-palmitoiltransferase II* se apresenta com dor muscular, intolerância ao exercício e mioglobinúria, geralmente após um longo período de jejum ou exercício prolongado. Todos os exames clínicos de

rotina, tais como CK, EMG e biópsia muscular, podem ser normais. A dosagem de acilcarnitinas de jejum pela espectrometria de massa em tandem numa amostra de sangue em papel de filtro é a chave para estabelecer o diagnóstico, além de testes moleculares no sangue poderem detectar mutações comuns no gene *CPTII*.

A deficiência de carnitina pode ser primária ou secundária. A deficiência primária de carnitina causa miopatia, cardiomiopatia e encefalopatia em associação com hipoglicemia hipocetótica, apesar de miopatias puras terem sido descritas. Concentrações de carnitina no sangue abaixo da faixa de referência laboratorial são reveladoras do diagnóstico, embora deposição proeminente de gordura no músculo seja outro indício.

Diversas miopatias metabólicas causam deficiência secundária de carnitina, incluindo distúrbios de β-oxidação, distúrbios da fosforilação oxidativa mitocondrial e outras doenças sistêmicas. O acúmulo de lipídios dentro das fibras musculares é o achado característico da miopatia por acúmulo de lipídios. Níveis baixos de carnitina podem ser detectados no sangue.

Tratamento Rx

Ambas as deficiências de carnitina, primária e secundária, respondem bem à reposição de carnitina por via oral (200 a 400 mg/kg/dia em doses divididas). A modificação da dieta no sentido de aumentar a ingestão de gordura em relação à de carboidratos pode melhorar os sintomas da deficiência de carnitina-palmitoiltransferase. Alguns pacientes têm deficiência múltipla das acil-coenzima A desidrogenase (também chamada de deficiência enzimática trifuncional ou acidúria glutárica tipo II), que responde bem à riboflavina por via oral (100 mg ao dia).

Transtornos da fosforilação oxidativa mitocondrial

Distúrbios da fosforilação oxidativa mitocondrial (Tabela 429-7) estão entre as causas mais comuns de doença metabólica hereditária, podendo se apresentar como doença muscular isolada, porém mais frequentemente mostrando envolvimento multissistêmico, cardíaco, diabetes melito, e alterações do sistema nervoso, tanto central como periférico.

As mitocôndrias estão presentes em todas as células nucleadas e são a principal fonte de ATP que é gerado por fosforilação oxidativa, que, por sua vez, envolve cinco complexos da cadeia respiratória, situada na membrana mitocondrial interna. Disfunção mitocondrial resulta em déficit energético e, se for grave, leva à falência de órgãos. A base genética dos distúrbios mitocondriais é complexa pelo fato de as proteínas mitocondriais terem duas origens genéticas: mutações do DNA mitocondrial (mtDNA), que é herdado da mãe, e do DNA nuclear, cujas mutações podem originar distúrbios mitocondriais de herança autossômica dominante, recessiva, ou ligada ao cromossomo X. Distúrbios do DNA mitocondrial afetam a estrutura ou a quantidade de proteínas da cadeia respiratória. Ambas, deleções do mtDNA e mutações de ponto do mtDNA, são causas importantes de doença. Distúrbios genéticos nucleares podem afetar as proteínas, a arquitetura da cadeia respiratória, ou a manutenção do mtDNA.

Manifestações clínicas

As doenças mitocondriais devem ser consideradas em todos os pacientes que apresentam miopatia complexa, multissistêmica, especialmente em pacientes com envolvimento neuromuscular, ocular e endócrino. Frequentemente, a miopatia é apenas um aspecto menor. Embora a lista de distúrbios mitocondriais seja extensa, estes podem ser divididos em síndromes clínicas bem-definidas e distúrbios multissistêmicos não claramente definidos.

Encefalomiopatia mitocondrial com acidose lática e episódios semelhantes a AVC é geralmente causada por uma mutação de ponto específica do mtDNA (m.3243A>G). Os pacientes podem ter miopatia, cardiomiopatia, encefalopatia, enxaqueca complicada, crises epilépticas, encefalopatia e ataques superficialmente semelhantes ao AVC. Alguns pacientes têm uma ou apenas algumas dessas características, outros apresentam fenótipo mais limitado com apenas diabetes e surdez, enquanto outros têm cardiomiopatia isolada.

Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas se apresenta com uma miopatia proximal associada a ataxia degenerativa e lentamente progressiva, epilepsia, mioclonias e neuropatia periférica; geralmente é causada por uma mutação de ponto do mtDNA (m.8344A>G).

Neuropatia óptica hereditária de Leber afeta predominantemente homens adultos jovens que têm histórico de déficit visual bilateral subagudo afetando ambos os olhos ao longo de um período de 2 a 3 meses; mais de 95% dos casos têm mutações de ponto no mtDNA, do tipo m.3460G>A, m.11778G>A, ou m.14484T>C.

Oftalmoplegia externa progressiva crônica com ptose e limitação gradual dos movimentos dos olhos é observada em até 20% dos distúrbios mitocondriais. Aproximadamente 95% dos pacientes têm deleções esporádicas ou mutações de ponto do mtDNA, mas a doença também pode ser herdada de forma autossômica dominante ou recessiva. A doença pode ocorrer sob forma de uma miopatia proximal isolada, ou associada a ataxia, diabetes, surdez e bloqueio de condução cardíaca (síndrome de Kearns-Sayre).

Distúrbios mitocondriais em crianças são invariavelmente graves e resultam em morte prematura no curso de encefalomiopatia necrotizante subaguda (*síndrome* de *Leigh*), falência hepática (*síndromes de depleção do mtDNA*), miocardiopatia e acidose láctica grave. Crianças com *síndrome* de *Pearson*, causada pelo acúmulo de deleções no mtDNA, geralmente apresentam pancitopenia, anemia sideroblástica e insuficiência pancreática exócrina. *Deficiência* de *coenzima primária Q10* (*ubiquinona*) é um distúrbio de herança autossômica recessiva, raro, que pode apresentar mioglobinúria e miopatia na infância, ou ataxia e crises epilépticas na vida adulta.

Diagnóstico, tratamento e prognóstico

A investigação de distúrbios mitocondriais envolve: uma triagem sistemática para complicações multissistêmicas, especialmente diabetes e cardiomiopatia; a biópsia muscular para a identificação histoquímica da deficiência de citocromo *c* oxidase ou evidência bioquímica de disfunção da cadeia respiratória e testes genéticos

moleculares. Alguns defeitos primários do mtDNA não são detectáveis no sangue, de modo que amostras do músculo esquelético são muitas vezes necessárias para os testes genéticos. Por exemplo, o diagnóstico de deficiência de ubiquinona pode ser feito pela determinação da coenzima Q10 no músculo.

A administração de vitaminas e cofatores, incluindo tiamina, riboflavina e coenzima Q10 (ubiquinona), mostra graus variados de benefício em casos individuais. O tratamento é basicamente de suporte, por meio de acompanhamento e tratamento de complicações. O prognóstico varia dependendo do fenótipo, que vai de expectativa de vida relativamente normal nos casos de oftalmoplegia externa crônica até morte relativamente em curto tempo nos casos de síndrome de Leigh.

Outras miopatias metabólicas e tóxicas

A miopatia pode complicar muitos distúrbios metabólicos, incluindo hipotireoidismo (Capítulo 233), doença de Addison (Capítulo 234), síndrome de Conn, hiperparatireoidismo (Capítulo 253), deficiência de vitamina D (Capítulo 252) e insuficiência hepática e renal (Caps. 132 e 157). A miopatia é frequentemente sutil, os níveis de CK e EMG costumam ser normais, e a biópsia de músculo pode mostrar anormalidades inespecíficas.

Muitos medicamentos causam miopatia (Tabela 429-9) com fraqueza muscular proximal, dor muscular e intolerância ao exercício. A CK e EMG podem ser normais, e os achados na biópsia muscular, inespecíficos. Muitas vezes o diagnóstico só é alcançado após a remoção do agente tóxico levando à resolução dos sintomas. Estatinas podem causar dor muscular e, raramente, mioglobinúria.

Tabela 429-9

Miopatias tóxicas

INFLAMATÓRIA
Cimetidina
D-Penicilamina
Procainamida
L-Triptofano
L-Dopa
NECROSANTE NÃO INFLAMATÓRIAS OU VACUOLAR
Agentes redutores de colesterol
Cloroquina
Colchicina
Emetina
Ácido ε-aminocaproico
Labetalol

Ciclosporina e tacrolimo
Ácido isoretinoico (análogo à vitamina A)
Vincristina
Álcool
RABDOMIÓLISE E MIOGLOBINÚRIA
Drogas redutoras de colesterol
Álcool
Heroína
Anfetamina
Tolueno
Cocaína
Ácido ε-aminocaproico
Pentazocina
Fenciclidina
HIPERTERMIA MALIGNA
Halotano
Etileno
Éter dietílico
Metoxiflurano
Cloreto de etila
Tricloroetileno
Galamina
Succinilcolina
MITOCONDRIAL
Zidovudina
MIOTONIA
Ácido 2,4-D-clorofenoxiacético
Ácido antraceno-9-carboxicíclico
Drogas redutoras de colesterol
Cloroquina
Ciclosporina
PERDA DE MIOSINA
Bloqueadores neuromusculares não despolarizantes
Glicocorticoides por via intravenosa

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Doenças inflamatórias musculares

Miopatias inflamatórias são um grupo heterogêneo de doenças musculares adquiridas (Tabela 429-10). A maioria dos pacientes apresenta fraqueza muscular, com ou sem dor, e

intolerância ao exercício. A maioria dos pacientes cursam com elevação da CK, EMG anormal, RM muscular anormal e infiltração inflamatória na biópsia muscular. No entanto, o processo inflamatório pode ser irregular ou focal na biópsia muscular e a EMG não mostrar alterações conclusivas. Da mesma forma, um curto período de tratamento com corticosteroides pode mascarar os achados.

Tabela 429-10

Miopatias inflamatórias idiopáticas: características clínicas e laboratoriais

	SEXO	IDADE TÍPICA DE INÍCIO	ERUPÇÃO	PADRÃO DE FRAQUEZA	NÍVEL DE CK	BIÓPSIA MUSCULAR	RESPOSTA À TERAP IMUNOSSUPRESS
Dermatomiosite	F > M	Infância e adulto	Sim	Proximal > distal	Aumentado (até 50× normal)	Inflamação perimisial e perivascular; células T $CD4^+$, células B; deposição de CAM, Ig e C nos vasos	Sim
Polimiosite	F > M	Adulto	Não	Proximal > distal	Aumentada (até 50× normal)	Inflamação endomisial; células T $CD8^+$, macros	Sim
Miosite por corpos de inclusão	M > F	Idoso (>50 anos)	Não	Proximal = distal; predileção por flexores dos dedos e punhos, extensores de joelhos	Aumentada (<10× normal)	Inflamação endomisial; células T $CD8^+$, macros; vacúolos marginados; depósitos de amiloide; ME: túbulo-filamentos de 15 a 18 nm	Não

C = complemento; CK = creatina quinase; F = feminino; Ig = imunoglobina; M = masculino; CAM = complexo de ataque à membrana; macros = macrófagos; ME = microscopia eletrônica.

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine,* 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

A *miosite por corpos de inclusão* é a miopatia inflamatória mais comum, manifestando-se

em homens com mais de 50 anos. Geralmente começa de forma insidiosa com fraqueza proximal e evolui afetando o quadríceps, os músculos flexores dos dedos e do punho no antebraço, e o tibial anterior, donde resulta pé caído. Os sinais são muitas vezes assimétricos. Fraqueza dos músculos bulbares e respiratórios ocorre mais tardiamente no curso da doença, sendo geralmente refratária à terapia imunomoduladora. Não foi comprovado nenhum tratamento que influencie a progressão lenta da doença, que leva a uma incapacidade significativa ao longo de cinco anos.

Polimiosite, Dermatomiosite e Outras Miopatias Inflamatórias

Polimiosite e dermatomiosite encontram-se descritas no Capítulo 277. Lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), doença mista do tecido conjuntivo (Capítulo 278), síndrome de Sjögren (Capítulo 276) e artrite reumatoide (Capítulo 272) podem causar miopatia inflamatória, assim como a sarcoidose (Capítulo 95). Doenças virais sistêmicas geralmente causam dor muscular e uma elevação da CK, que raramente são clinicamente importantes. Outros micro-organismos também causam miosite (Tabela 429-11) que raras vezes domina o quadro clínico.

Tabela 429-11

Classificação das miopatias inflamatórias

IDIOPÁTICAS
Polimiosite Dermatomiosite Miosite por corpos (ou corpúsculos) de inclusão Síndromes de sobreposição com outras doenças do tecido conjuntivo (esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, poliarterite nodosa) Miosite granulomatosa e sarcoidose Síndrome de Behçet Miopatias inflamatórias e eosinofilia Polimiosite eosinofílica Fasciíte difusa com eosinofilia Miosite focal Miosite ossificante
INFECCIOSAS
Bacteriana: *Staphylococcus aureus*, *streptococci*, *Escherichia coli*, *Yersinia* sp., *Legionella* sp., gangrena gasosa (*Clostridium welchii*), miosite lepromatosa, doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) Viral: miosite aguda após a influenza ou outras infecções virais (adenovírus coxsackievírus, echovírus, vírus parainfluenza, vírus Epstein-Barr, arbovírus, citamegalovírus), miopatia relacionada aos retrovírus (HIV, HTLV-1), hepatite B e C Parasitárias: triquinose (*Trichinella spiralis*), toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), cisticercose, sarcosporidioese, tripanossomíase (*Taenia solium*) Fúngica: *Candida*, *Cryptococcus*, esporotricose, actinomicose, histoplasmose

HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana; HTLV-1 = Vírus Linfotrópico T Humano Tipo 1.

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Grau A

1. Manzur, A. Y., Kuntzer, T., Pike, M., et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2008. [CD003725].
2. Kley, R. A., Vorgerd, M., Tarnopolsky, M. A., et al. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2007. [CD004760].
3. Logigian, E. L., Martens, W. B., Moxley, R. T., 4th., et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2010; 74:1441–1448.
4. Sansone, V., Meola, G., Links, T. P., et al. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2008. [CD005045].
5. Vissing, J., Haller, R. G. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med*. 2003; 349:2503–2509.
6. van der Ploeg, A. T., Clemens, P. R., Corzo, D., et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:1396–1406.

Leituras sugeridas

Dalakas, M. C. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10:346–352. *Revisão enfatizando dermatomiosite, polimiosite, miosite necrosante e inclusão de miosite de corpo.*

Rider, L. G., Miller, F. W. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA*. 2011; 305:183–190. *Revisão baseada em caso.*

Rocha, C. T., Hoffman, E. P. Limb-girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010; 10:267–276. *Revisão incluindo o uso potencial de tecnologias de sequenciamento de DNA e potenciais novas terapias.*

Selcen, D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2011; 21:161–171. *Revisão.*

Turner, C., Hilton-Jones, D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:358–367. *Revisão.*

Distúrbios da transmissão neuromuscular

Angela Vincent and Amelia Evoli

Definição

A transmissão neuromuscular depende da liberação de acetilcolina das vesículas sinápticas presentes nos botões terminais do axônio do nervo motor (Fig. 430-1). A invasão da terminação nervosa motora pelo potencial de ação, abre os canais de cálcio dependentes de voltagem, resultando na liberação do conteúdo vesicular dependente de Ca^{2+} para dentro da fenda sináptica. A acetilcolina se liga e abre os canais iônicos [receptores de acetilcolina (AChRs)] presentes na membrana pós-sináptica, levando à despolarização local, potencial de placa terminal. Se o potencial de placa motora excede o limiar crítico de disparo, os canais de sódio dependentes de voltagem (situados no fundo das fendas sinápticas) se abrem, gerando o potencial de ação que se propaga ao longo da fibra muscular e ativa a contração. A ação da acetilcolina termina com a sua dissociação dos AChRs, os quais se fecham espontaneamente depois de 1 a 4 milissegundos; com a hidrólise pela acetilcolinesterase e pela difusão na fenda sináptica. Enquanto isso, no nervo motor terminal os canais de cálcio ativados por voltagem se fecham espontaneamente e o potencial de repouso da membrana é restabelecido pela abertura transitória de canais de potássio ativados por voltagem.

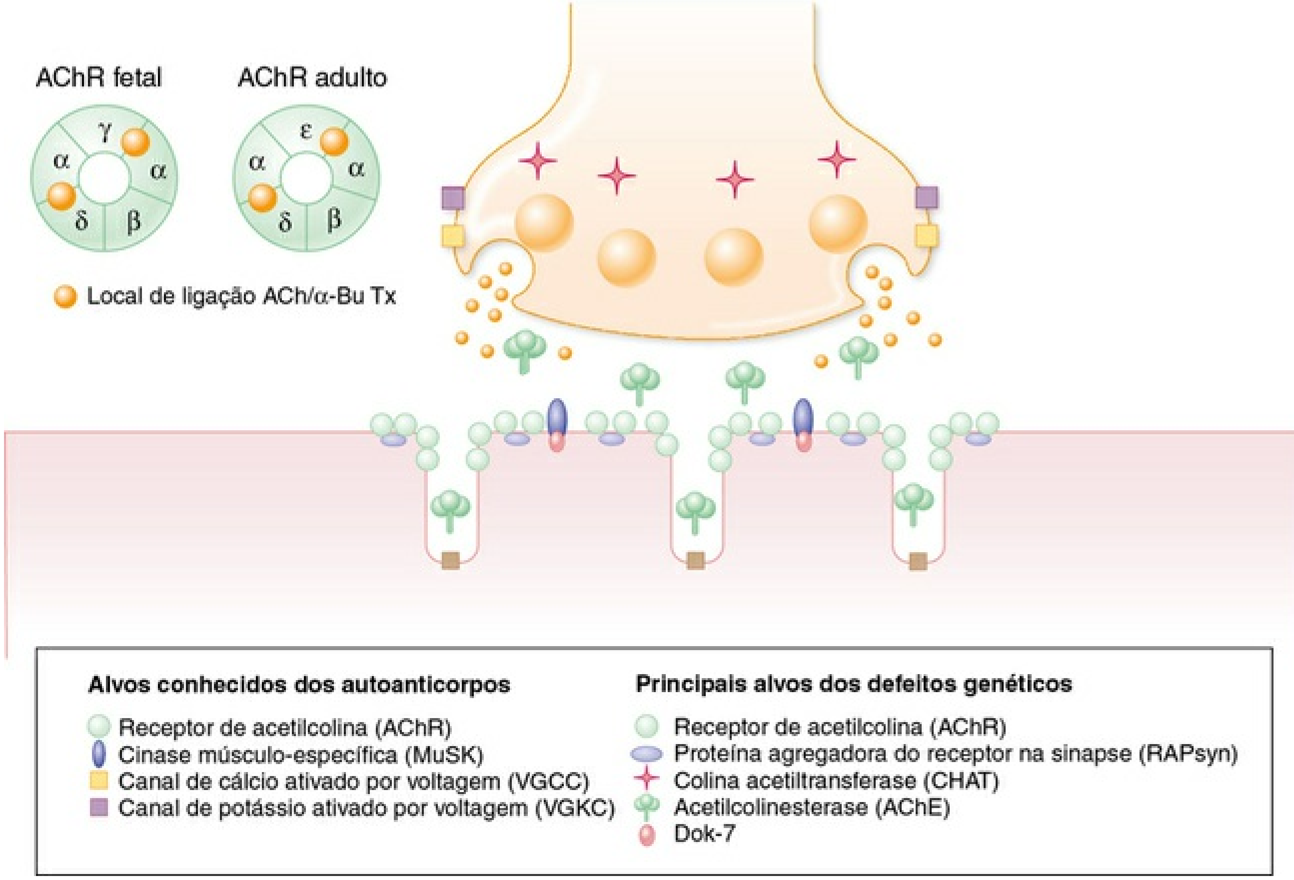

FIGURA 430-1 Representação diagramática da junção neuromuscular, indicando canais iônicos, receptores, enzimas e proteínas associadas que são os mais frequentes alvos para doenças autoimunes *(esquerda)* ou mutações em doenças genéticas *(direita).*
O receptor de acetilcolina existe em fetos e isoformas adultos, como ilustrado pelo *alto à esquerda*.
A substituição da forma fetal por as formas adultas ocorre no final da gestação em seres humanos.
Canais de sódio dependentes de voltagem estão localizados no fundo das pregas pós-sinápticas.

O quanto a amplitude do potencial de placa terminal excede o limiar para ativação dos canais de sódio ativados por voltagem é chamado fator de segurança. Em indivíduos sadios a amplitude diminui durante atividade repetitiva, mas não cai abaixo do limiar para ativação do potencial de ação; assim, a transmissão neuromuscular não é comprometida. No entanto, se houver na placa terminal uma amplitude anormalmente baixa, podem ocorrer falhas da transmissão do potencial de ação. As causas incluem defeitos: na liberação da acetilcolina, na resposta pós-sináptica à acetilcolina, no número ou na sensibilidade dos canais de sódio ativados por voltagem. As alterações morfológicas dos componentes pré ou pós-sinápticos ou da lâmina basal também podem influenciar na eficácia da transmissão. Embora a miastenia grave e alguns envenenamentos por neurotoxinas (Capítulo 113) sejam os distúrbios mais comuns da transmissão neuromuscular, várias condições diferentes são implicadas (Tabela 430-1).

Tabela 430-1

Distúrbios da transmissão neuromuscular

DOENÇA	ALVO	FISIOPATOLOGIA
AUTOIMUNE		

Miastenia grave	AChRs	Anticorpos anti-AChR em 85%, reduzido número de AChR e amplitude EPP Anticorpos para MuSK em 5-10% - mecanismos não esclarecidos
Miastenia neonatal transitória	AChRs, MuSK	Anticorpos maternos causam doença transitória no recém-nascido; não é vista comumente se as mães recebem tratamento
Artrogripose	AChR fetal	Anticorpos maternos que inibem a função AChR fetal paralisam o bebê no útero, levando a contraturas articulares; muito rara, causa da artrogripose
Síndrome miastênica de Lambert-Eaton	VGCCs	Os anticorpos anti-VGCC em 90% reduzem o número de VGCC, liberação de ACh e amplitude de EPP
Neuromiotonia adquirida	VGKCs	Anticorpos para VGKCs em 40% levam a aumento da liberação de ACh espontânea
GENÉTICA		
Deficiência de receptores de acetilcolina	AChR	Mutações recessivas em genes das subunidades do AChR causam baixa expressão de AChR
Deficiência de receptores de acetilcolina		Mutações recessivas em *rapsina* causam ancoragem reduzida de AChR na membrana pós-sináptica, ou em *DOK-7* causando uma sinaptopatia
Anormalidades Genéticas AChR	AChR	Dominante ou recessiva, mutações nas subunidades do AChR causam defeitos cinéticos — síndromes dos canais “lento” e “rápido”
Deficiência de colina acetiltransferase	Colina acetiltransferase	Mutações recessivas no gene para a colina acetiltransferase (*CHAT*) causam liberação de ACh reduzida
Deficiência de acetilcolina transferase	AChE	Mutações recessivas em cauda de colágeno (*COLQ*) que fixa o AChR na junção neuromuscular causa ausência de AChR
Artrogripose, síndrome de pterigio múltiplo, Escobar	Pode ocorrer com a rapsina, mutações de subunidade δ- ou γ do AChR	Acinesia fetal
NEUROTÓXICO		
Botulismo	Liberação de ACh pré-sináptico	A toxina botulínica consegue acesso de entrada nos nervos motores pré-sinápticos e cliva proteínas envolvidas na liberação de ACh mecanismo
Envenenamento após picadas de cobras, aranhas, escorpiões, etc.	Diversos locais de ação	Neurotoxinas específica para VGCCs, VGKCs, AChE, AChRs, canais de sódio dependentes de voltagem e outros alvos são frequentes em muitos animais e venenos geralmente inibem a função
Drogas e inseticidas	Diversos locais de ação	Relaxantes musculares e outras fármacos Diversos antibióticos e fármacos quinina-relacionados em altas doses podem alterar a transmissão neuromuscular Organofosforados bloqueam AChR e levam a complicações aguda e crônica

AChE = acetilcolinesterase; AChR = receptor de acetilcolina; EPP = placa terminal; potencial; MuSK = cinase específica músculo; VGCC = canal de cálcio controlado por voltagem; VGKC = canal de potássio voltagem-dependente.

Doenças autoimunes

Miastenia grave

Epidemiologia

A miastenia é o distúrbio mais comum da transmissão neuromuscular, com uma prevalência de cerca de 15 por 100.000 habitantes nos países ocidentais. Todas as raças podem ser afetadas. Ela pode ocorrer em qualquer idade desde aproximadamente 1 ano em diante, mostrando um pequeno pico de incidência na terceira década. Ela também está sendo cada vez mais reconhecida em idades mais tardias, com uma incidência anual acima de 5:100.000 indivíduos com mais de 70 anos de idade, nos quais é importante diagnóstico diferencial de outras causas de fraqueza apendicular e musculatura bulbar.

A miastenia grave é heterogênea e pode ser dividida em diferentes subtipos; a frequência relativa destas diferentes formas não é conhecida, mas formas infantis relativamente brandas são mais comuns do que nos mais idosos em alguns países asiáticos. Miastenia grave neonatal, causada pela transferência placentária de anticorpos maternos anti-AChR ou anticinase músculo-específica (MuSK), afeta até um em oito bebês nascidos de mães com miastenia grave. A miastenia grave autoimune deve ser distinguida das síndromes miastênicas congênitas, que são causadas por mutações gênicas.

Fisiopatologia

Fisiopatologia

A miastenia grave é resultado de um defeito na transmissão neuromuscular. A resposta pós-sináptica à acetilcolina (potencial de placa terminal) é reduzida de tal modo que o limiar para ativação do potencial de ação muscular não é obtido. Em uma placa motora gravemente afetada, esta deficiência pode ocorrer no início da contração, mas é mais comum durante atividade repetitiva, quando o potencial de placa motora já decai naturalmente. Este fenômeno, ocorrendo em muitas placas terminais é responsável pelo decremento na amplitude do potencial de ação composto, que ocorre pela estimulação nervosa repetitiva e que é importante para o diagnóstico de um transtorno da transmissão neuromuscular.

Na miastenia grave, os potenciais de placa motora reduzidos resultam da perda de receptores de acetilcolina funcionais e danos morfológicos na membrana pós-sináptica. Este dano leva à perda de AChR e à simplificação das dobras pós-sinápticas, onde estão presentes canais de sódio ativados por voltagem. O resultado é uma elevação do limiar para geração do potencial de ação, comprometendo ainda mais a transmissão neuromuscular. Na maioria dos pacientes, estas alterações são causadas por anticorpos contra os AChRs. A fisiopatologia em pacientes sem anticorpos detectáveis, incluindo pacientes com anticorpos anti-MuSK, não é bem estudada.

Como na maioria das sinapses, a junção neuromuscular é altamente regulada. Se o nervo for seccionado, levando à perda de transmissão neuromuscular, o músculo responde com aumento da expressão de AChR que reverte para um fenótipo fetal (Fig. 430-1). Alternativamente, se a atividade do músculo pós-sináptico diminuir, o nervo motor é levado a compensá-la, em consequência, na miastenia grave há um aumento na liberação de acetilcolina do nervo motor e uma elevação na síntese de AChRs na fibra

muscular.

Patogênese

Miastenia grave é uma doença autoimune mediada por anticorpos associada a outras doenças autoimunes mais frequentemente; doença tireoidiana e em pacientes mais jovens, com um aumento da incidência do antígeno leucocitário humano haplótipo (HLA)-B8 e-DR3, que também está associado a várias outras doenças autoimunes. Os anticorpos anti-AChR atuam por três mecanismos principais (Fig. 430-2). Primeiro, alguns anticorpos inibem diretamente a ligação da acetilcolina ao AChR e causam um bloqueio semelhante ao farmacológico. Segundo, em razão da sua bivalência, os anticorpos podem se ligar simultaneamente a dois AChRs adjacentes, pelas subunidades α que estão presentes em duplicata em cada receptor, para formando um complexo AChR-anticorpo que é internalizado e degradado na fibra muscular, levando à perda de AChRs. Terceiro, a maioria dos anticorpos é de imunoglobulinas da subclasse G1 (IgG1), que se liga e ativa o complemento. Como resultado, o complexo de ataque à membrana é ativado, levando à inflamação da membrana pós-sináptica, e provavelmente causando o dano morfológico que é observado com frequência. Todos esses efeitos são estritamente limitados à junção neuromuscular; o restante da fibra muscular é essencialmente normal.

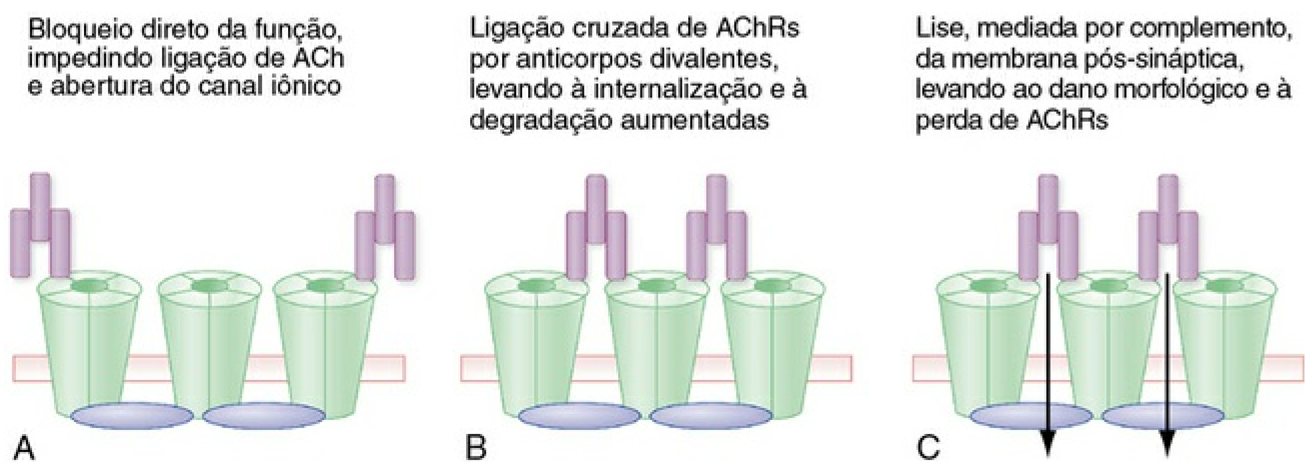

FIGURA 430-2 Mecanismos de perda do receptor de acetilcolina (AChR) na junção neuromuscular. Anticorpos podem atuar (**A**) pelo bloqueio direto do AChR ou do canal ionico; (**B**) pela ligação cruzada a AChRs na membrana, levando ao aumento da internalização e degradação, ou por lise (**C**) dependentes da membrana pós-sináptica. Na miastenia grave, por lise é provavelmente o mecanismo mais importante de maneira geral. Curiosamente, não há evidências de mecanismos dependentes na síndrome de miastenia de Lambert-Eaton neuromiotonia ou adquirida, em que a ligação cruzada dos respectivos canais iônicos com aumento da internalização parece ser o principal mecanismo.

Os anti-AChR são anticorpos IgG, têm alta afinidade e altamente específicos para AChR humano natural. Embora os anticorpos sejam o mecanismo efetor para a perda de AChRs, as suas características indicam que a produção de anticorpo específico exige células T auxiliares capazes de reconhecer epítopos do AChR. A glândula timo, que com frequência é anormal na miastenia, é pelo menos um local onde ocorre a resposta imune. Na miastenia grave de início precoce, o timo muitas vezes é “hiperplásico”, com

inúmeros infiltrados linfocíticos de células T e B na porção medular. Estes infiltrados são muito semelhantes aos centros germinativos encontrados nos linfonodos e alguns deles contêm células B que expressam imunoglobulina específica para AChRs. Células plasmáticas também estão presentes e sintetizam anticorpos anti-AChRs. Na medula tímica, há células "mioides" semelhantes às fibras musculares com AChRs na sua superfície em indivíduos normais e miastênicos; estas células provavelmente fornecem o estímulo antigênico responsável pela formação de centro germinativo e produção de anticorpos anti-AChR na miastenia grave.

Na miastenia grave de início tardio, o timo provavelmente é normal para a idade. Em pacientes sem anticorpos anti-AChR, a glândula timo tende a ser normal para a idade, sobretudo em pacientes com anticorpos anti-MuSK. No entanto, em pacientes sem anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK, uma hiperplasia típica do timo é muitas vezes presente.

Timoma

Timoma ocorre em cerca de 10% dos pacientes miastênicos, que atingem o pico máximo na meia-idade. Os timomas são tumores de células epiteliais e correspondem principalmente aos tipos B1 e B2 da Organização Mundial de Saúde. As células epiteliais atraem grandes números de linfócitos T, os quais podem ser sensibilizados ao AChR no tumor e a seguir transferidos para a periferia. Raramente, a miastenia grave surge após a remoção de um timoma.

Manifestações clínicas

Miastenia grave apresenta-se clinicamente com fraqueza muscular indolor, que aumenta com a atividade muscular e melhora após repouso. Em muitos pacientes, a fraqueza começa nos músculos oculares, resultando em visão dupla ou ptose (pálpebras caídas). Em outros, pode comprometer de início a musculatura bulbar ou apendicular (Fig. 430-3). Virtualmente, qualquer músculo esquelético pode ser comprometido à medida que a doença progride. De forma típica, a fraqueza varia em distribuição e gravidade de dia para dia e de semana para semana, e muitas vezes é pior à noite. Ela pode aparecer pela primeira vez após uma infecção. A fraqueza estabelecida pode aumentar com ansiedade, infecção ou com a menstruação, e tende a melhorar com repouso.

FIGURA 430-3 Acentuada paresia ocular e fraqueza do músculo facial de uma jovem mulher com miastenia grave.

Ptose, que muitas vezes é assimétrica e diplopia que de início pode ser transitória e notada pela primeira vez ao dirigir automóvel, por exemplo. A gravidade pode variar de ptose unilateral branda ou diplopia mínima até ptose bilateral pronunciada, que oclui a visão, combinada com oftalmoplegia quase completa. Os sintomas bulbares incluem fraqueza dos músculos faciais com dificuldades em fechar os olhos e um sorriso "mostrando os dentes", fala anasalada ou empastada, que pode se deteriorar de forma evidente à medida que a fala continua, disfagia às vezes associada a regurgitação nasal de líquidos, movimentos reduzidos da língua e queda da cabeça relacionada com fraqueza do pescoço.

O comprometimento dos músculos apendiculares é comum, e os músculos proximais são em geral mais comprometidos que os distais. Fraqueza proximal das pernas pode levar a quedas, quando a pessoa anda, e pode ser erradamente interpretada como um distúrbio funcional (psicogênico). Fraqueza na extensão do cotovelo e na abdução dos dedos pode ser proeminente. Em contraste, a dorsiflexão do tornozelo raramente é afetada, exceto em doença grave.

O envolvimento dos músculos respiratórios é menos comum, mas pode ameaçar a vida, sobretudo se associado à disfagia. Comprometimento seletivo do diafragma pode causar falta de ar grave na postura supina. Atrofia é incomum, mas pode afetar os músculos faciais e a língua, por exemplo, na doença de longa duração. Os reflexos tendinosos típicos estão ativos. Perturbações vesicais, como incontinência urinária, são

raras. Não ocorrem sintomas sensitivos.

Subtipos de Miastenia Grave

Diversos subgrupos podem ser distinguidos com base em critérios clínicos e patológicos e podem orientar o tratamento.

Miastenia Grave Ocular

A miastenia grave ocular é restrita aos músculos extraoculares; se ela permanece localizada por pelo menos 2 anos, é improvável uma subsequente fraqueza generalizada. Os níveis de anticorpos anti-AChR estão geralmente baixos e são indetectáveis em cerca de 50%. Este subgrupo raramente é associado a um timoma. A junção neuromuscular da musculatura ocular extrínseca mostra diferenças estruturais, fisiológicas e antigênicas em relação aos músculos esqueléticos dos membros. Fraqueza ocular é com frequência o sintoma de apresentação, não apenas na miastenia grave, mas também no envenenamento por neurotoxina, como, por exemplo, no botulismo (Capítulo 304). Assim, fatores fisiológicos ou a acessibilidade das junções neuromusculares dos músculos oculares a fatores circulantes podem torná-los particularmente vulneráveis aos anticorpos na miastenia grave.

Miastenia Grave Generalizada com Anticorpos contra Receptores de Acetilcolina

Nos pacientes com doença generalizada e anticorpos anti-AChR, há três subgrupos clínicos. A miastenia de início precoce é mais comum em mulheres e se associa fortemente a HLA-A1, -B8 e -DR3. O timo geralmente está hiperplásico. Os títulos de anticorpo anti-AChR são usualmente altos e declinam em graus variáveis após tratamentos bem- sucedidos, inclusive timectomia.

Miastenia grave de início tardio está se tornando cada vez mais comum com o envelhecimento da população e quando surge com fraqueza bulbar, pode ser erradamente diagnosticada como esclerose lateral amiotrófica (Capítulo 418) ou doença cerebrovascular do tronco cerebral. Em pacientes mais idosos, os homens são afetados com mais frequência, e o timo é usualmente normal para a idade.

Miastenia grave associada a timoma constitui uma distinção importante porque é necessária timectomia ou outra terapia específica para o tumor. A maioria dos pacientes com timoma e miastenia grave está entre 30 a 60 anos.

Miastenia Grave Generalizada com Anticorpos contra Cinase Músculo-específica (MuSK)

Cerca de 15% de todos os pacientes miastênicos com sintomas generalizados não têm anticorpos detectáveis contra receptores de acetilcolina. Uma proporção variável desses pacientes tem anticorpos contra outra proteína da junção neuromuscular, a cinase musculoespecífica. Os anticorpos anticinase músculoespecífica são principalmente IgG4, e estão ausentes ou são muito infrequentes em pacientes com miastenia grave anticorpos anti-AChR positivos, pacientes com miastenia grave ocular persistente ou pacientes com

timoma. Anticorpos anticinase músculo-específica são encontrados com relativa frequência em mulheres mais jovens, incluindo crianças, com acentuada fraqueza muscular ocular, bulbar, cervical ou respiratória, mas são vistos menos constantemente em pacientes mais idosos. Não está claro, ainda, como esses anticorpos causam o defeito da junção neuromuscular.

Miastenia Grave Generalizada sem Anticorpos aos Receptores de Acetilcolina nem à Cinase Músculo-específica

Alguns pacientes com miastenia grave generalizada não têm nem anticorpos anti-AChR nem anti-MuSK. Estes pacientes podem desenvolver doença grave, mas geralmente respondem bem ao tratamento e podem ter anticorpos anti-AChR de baixa afinidade.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nas características clínicas, em testes sorológicos para anticorpos específicos, eletrofisiologia clínica e se ainda permanecer dúvida ou se estes métodos não forem disponíveis, na resposta clínica à medicação anticolinesterásica, teste farmacológico (Tabela 430-2). Avaliação por imagem do mediastino é necessária para excluir um timoma nos pacientes com anticorpos anti-AChR.

Tabela 430-2

Avaliação diagnóstica (exclui neuromiotonia)

	ACHR MG	MUSK MG	SERONEG MG	MG NEONATAL	LEMS	CMS	BOTX	MM
início do nascimento, a recuperação da força muscular em 2 meses	–	–	–	+	–	AChR mutações γ subunidade, gravidade variável	–	–
Início do nascimento e artrogripose	–	–	–	+	–	Rapsina ou AChR δ-subunidade mutações	–	–
Início em <1 ano e persistente	–	–	–	–	–	Qualquer CMS Dok-7, deficiência de SCS pode manifestar-se mais tarde, e a rapsina	+	+/–
Apneia infantil	–	–	–	+/–	–	Canal rápido de mutação ChaT, rapsina, ou síndrome		
AChR Ab positivo	+	–	–	+/–	–	–	–	–
MuSK Ab positivo	–	+	–	+/–	–	–	–	–
VGCC Ab positivo	–	–	–	–	+	–	–	–
EMG diminuição >10%	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	–
EMG *jitter* aumento	+	+ em especial os músculos da face	+	+	+	+	+	+/–
Pós-tetânico potencialização	–	–	–	–	+	–	+	–
Inibidores de AChE resposta	+	Frequentemente fracos	+	+	Frequentemente fracos	Exceto *SCS*, *COLQ*, ou *DOK7* mutações	+/–	–
Timoma	+/–	–	–	–	–	–	–	–

AChE = acetilcolinesterase; AChR = receptor de acetilcolina; BoTx = botulismo; ChAT = colina acetiltransferase; CMS = síndromes miastênicas congênitas; Dok-7 = posterior à cinase 7; LEMS = síndrome de miastenia de Lambert-Eaton; MG = miastenia grave; MM = miopatia mitocondrial; MuSK = cinase músculo-específicas; SCS = síndrome do canal lento = soronegativos para os anticorpos AChR e MuSK.

Os anticorpos do anti-AChR estão presentes em cerca de 85% dos pacientes com

sintomas generalizados, mas apenas em 50% dos pacientes com comprometimento puramente ocular. Na ausência de anticorpos anti-AChR, especialmente em pacientes com sintomas generalizados, é recomendado o teste para anticorpos anticinase músculo-específica. Tanto o anticorpo anti-AChR quanto os anti-MuSK são muito específicos, e sua detecção em pacientes sintomáticos confirma o diagnóstico.

A anormalidade eletrofisiológica é um decremento anormalmente grande (> 10%) na amplitude do potencial de ação muscular composto, à estimulação de baixa frequência (3-Hz), com *jitter* aumentado ou bloqueio na eletromiografia de fibra única (EMG). Em pacientes com anticorpos contra cinase músculo-específica, anormalidades na EMG podem ser detectáveis somente em músculos faciais. Essas alterações EMG não são específicas de miastenia grave, podendo ocorrer em qualquer distúrbio que interfira na transmissão neuromuscular.

A administração de edrofônio (Tensilon) intravenoso, um inibidor de ação rápida da acetilcolinesterase, melhora transitoriamente a fraqueza miastênica, mas exige um contexto médico apropriado, incluindo facilidades de ressuscitação e a disponibilidade de atropina, em razão do risco de eventos adversos e reações colinérgicas graves, inclusive síncope. Uma dose-teste de 2 mg é administrada intravenosa, seguida 30 segundos mais tarde por 6 a 8 mg se nenhum evento adverso tiver ocorrido. As doses equivalentes em crianças são a 20 μg/kg dose de teste seguida por 60 a 80 μg/kg. Alguns pacientes melhoram suficientemente com a dose de teste a ponto de não ser necessário dar a dose inteira. Um teste farmacológico alternativo em adultos é uma dose única de neostigmina subcutânea ou intramuscular (1 a 2,5 mg) ou de piridostigmina oral (60 mg).

Diagnóstico Diferencial

Síndromes de deficiência congênita de AChR (ver adiante) devem ser consideradas nos pacientes que têm evidência clínica e EMG de miastenia, mas são soronegativos para anticorpos anti-AChR e anticinase músculo-específica. A síndrome miastênica de Lambert-Eaton quase sempre surge com dificuldade de marcha; sintomas oculares são raros, e existem testes laboratoriais específicos (ver adiante). O comprometimento ocular inicial, que caracteriza a síndrome de Miller-Fisher, ocorre mais rápido do que na miastenia grave, e é associado aos anticorpos anti-GQ1b. Miopatia mitocondrial pode mostrar sinais semelhantes aos da miastenia grave (p. ex., ptose assimétrica e limitação dos movimentos oculares), e pode haver *jitter* aumentado na EMG de fibra única, mas esta condição e a distrofia oculofaríngea podem ser distinguidas da miastenia grave pela fraqueza não flutuante e por biópsia muscular. Na síndrome de neurastenia e fadiga crônica (Capítulo 282), os testes laboratoriais para miastenia grave são negativos.

Tratamento Rx

Muitos pacientes com anticorpos anti-AChR respondem à piridostigmina oral, 30 a 60 mg, quatro ou cinco vezes ao dia; em pacientes com doença branda, esta dose pode controlar adequadamente os sintomas. Doses acima de 90 mg tendem a causar efeitos colaterais gastrointestinais, cólicas abdominais e diarreia, os quais podem ser

controlados com brometo de propantelina oral 15 mg ou loperamida 2 mg. Pacientes com anticorpos anticinase músculo-específica geralmente mostram uma resposta insatisfatória para piridostigmina. Em alguns desses pacientes, a piridostigmina, mesmo em baixas doses, pode aumentar a fraqueza e causar efeitos colaterais nicotínicos (cãibras e espasmos musculares difusos).

Miastenia Neonatal Grave

Piridostigmina, 3 a 5 mg, pode ser administrada a cada 4 horas, cerca de uma hora antes da refeição. Monitoramento estreito e suporte respiratório em uma unidade especial podem ser necessários.

Miastenia Ocular

Diplopia pode às vezes ser ajudada pelo uso de prismas. Sintomas oculares que respondem de forma incompleta à piridostigmina são muitas vezes melhorados ou completamente corrigidos por terapia com prednisona em baixa dose (p. ex., 5 mg em dias alternados) aumentando para 5 mg em intervalos semanais até que os sintomas sejam totalmente controlados ou até que uma dose-teto (p. ex., 1 mg/kg) seja atingida. Quando a remissão estiver estabelecida, a dose pode ser lentamente reduzida (p. ex., a 5 mg em intervalos de 2 semanas) até que os sintomas recidivem e então ajustada para cima até definir a dose mínima eficaz. Retirada completa da prednisona em geral é seguida por uma recaída sintomática. A maioria dos centros não recomenda timectomia para miastenia grave ocular não timomatosa. Em pacientes que não respondem adequadamente à prednisona ou que são intolerantes à medicação, a adição de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg de peso corporal) ou a cirurgia muscular ocular são opções. Entretanto, o diagnóstico deve ser revisto nos pacientes que não mostrarem melhora com tratamento com prednisona em alta dose.

Timoma

Timoma geralmente representa uma indicação absoluta para a cirurgia, mas a remoção do tumor geralmente não resulta em melhoria na fraqueza muscular. Caso se constate que o tumor é localmente invasivo, é indicada radioterapia pós-operatória. Se a disseminação do tumor é mais extensa, é realizada a quimioterapia, principalmente contendo cisplatina.

Miastenia Grave Generalizada não Timomatosa

Quando os sintomas generalizados são controlados de forma inadequada pela piridostigmina, a timectomia é frequentemente recomendada empiricamente, mesmo para pacientes sem timoma, especialmente para os pacientes com menos de 45 anos. Apesar da ausência de estudos clínicos e não há um consenso de dados de observação, a timectomia em pacientes de início precoce com anticorpos anti-AChR parece estar associada a um aumento na taxa de remissão. Em comparação, a timectomia não parece influenciar a evolução da doença em pacientes que têm anticorpos anti-MuSK e nos quais o timo é geralmente desprovido de alterações hiperplásicas. A maioria dos pacientes responde à prednisona em dias alternados, começando com baixa dose

(p. ex., 10 mg em dias alternados) e aumentando 5 a 10 mg por dose até 1,0 a 1,5 mg/kg.[1] Uma vez que o início da prednisona pode temporariamente exacerbar a doença, em geral os pacientes são melhor controlados no hospital, sobretudo se tiverem comprometimento muscular bulbar ou respiratório. Quando a remissão estiver estabelecida, a dose pode ser reduzida em 5 a 10 mg a cada 2 semanas (ou mais lentamente) até que os sintomas recidivem, quando então pode ser ajustada para cima, visando a definir a dose mínima eficaz. Tratamento profilático para doença óssea induzida por esteroide deve ser considerado em todos os pacientes (Capítulo 251).

Para tratamento crônico, a medicação imunossupressora é necessária em pacientes que não respondem satisfatoriamente à prednisona ou necessitam de doses elevadas de manutenção. Como estes agentes apresentam um longo período de latência de efeito, são geralmente combinados com prednisona (ver anteriormente) durante as fases iniciais do tratamento e então, usados como monoterapia se os esteroides puderem ser retirados ou quando são contraindicados. Azatioprina (2,5 mg/kg/dia) é o tratamento preferido; em comparação com prednisona isolado o tratamento combinado é melhor tolerado e está associado a menos recaídas.[2] Ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) é eficaz como monoterapia ou em combinação com esteroides [3] e é frequentemente usado como imunossupressor de segunda escolha. Embora a eficácia de micofenolato mofetil em associação a prednisona seja questionada,[4] este agente na dosagem-padrão de 2.000 mg/dia é usado em pacientes não responsivos ou intolerantes a azatioprina. Tacrolimo também é usado quando outros agentes falham ou não são tolerados. O metotrexato (5 a 15 mg semanalmente) é uma opção para pacientes intolerantes à azatioprina, mas ainda não estão disponíveis estudos aleatórios a longo prazo. Quando a remissão for obtida, as doses podem ser reduzidas lenta e cautelosamente; a retirada completa tende a ser seguida por recidiva.

Infusão de imunoglobulina[5] e plasmaférese são igualmente eficazes para proporcionar melhora[6] a curto prazo, geralmente persistindo 4 a 6 semanas, e podem ser usados para preparar os pacientes para timectomia, para cobrir o início da terapia com prednisona, ou para controlar uma exacerbação de fraqueza miastênica. Uma infusão de imunoglobulina de 1 g/kg dada no primeiro dia somente, é tão eficaz quanto uma infusão de 1 g/kg dada no primeiro dia e repetida no segundo dia.[7] Em razão dos benefícios de curta duração dessas terapias, elas têm de ser acompanhadas por terapia imunossupressora adicional, conforme assinalado previamente.

A inibição da produção de acetilcolinesterase usando um curto oligonucleotídeo antisense foi eficaz e seguro em uma fase de estudo Ib em pacientes com miastenia grave anti-AChR positivo. O rituximabe, um anticorpo CD20 monoclonal que reduz acentuadamente células B circulantes, tem sido usado com sucesso em pacientes com doença refratária.

Prognóstico

O uso cada vez maior de terapias imunológicas, conjugado com avanços na terapia intensiva, tem melhorado o prognóstico na miastenia grave não timomatosa. Muitos

pacientes podem esperar melhora substancial ou remissão com uma expectativa normal de vida. O prognóstico é pior, no entanto, naqueles com timoma invasivo.

Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton

Definição e epidemiologia

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton é um distúrbio raro que pode ocorrer em formas paraneoplásica (Capítulo 187) e não paraneoplásica, e afeta todas as raças. A incidência da forma paraneoplásica é muito mais alta, mas sua sobrevida mais curta resulta em uma prevalência semelhante dos dois tipos. A forma paraneoplásica afeta cerca de 2% dos pacientes com câncer pulmonar de pequenas células (Capítulo 197) e também pode ocorrer com linfoma (Capítulo 191). A forma não paraneoplásica se associa a HLA-A1, B8 e DR3, como na miastenia grave.

Fisiopatologia

A síndrome de Lambert-Eaton é um transtorno pré-sináptico mediado por anticorpo, caracterizado por um número reduzido de quanta (vesículas) de acetilcolina liberadas por cada impulso nervoso. Os potenciais de placa motora registrados a partir de biópsia de músculo intercostal são de amplitude muito reduzida. Durante a estimulação nervosa repetitiva de alta frequência, a amplitude do potencial de placa motora aumenta, provavelmente por causa do acúmulo de cálcio na terminação nervosa motora, levando à liberação aumentada de acetilcolina. Estudos de microscopia eletrônica de congelação-fratura dos terminais nervosos motores mostram que as partículas de “zona ativa”, que representam canais de cálcio mediados por voltagem, estão reduzidas em número e desorganizadas. IgG se liga ao terminal nervoso pré-sináptico nos locais de liberação de acetilcolina. Os anticorpos na síndrome miastênica de Lambert-Eaton parecem atuar principalmente estabelecendo ligações cruzadas dos canais de cálcio mediados por voltagem na superfície da membrana pré-sináptica nervosa motora, levando à sua agregação e internalização. Os anticorpos também interferem com a liberação de transmissor dos neurônios parassimpáticos e simpáticos pós-ganglionares em camundongos injetados, fornecendo uma explicação para a disfunção autonômica observada em muitos pacientes.

Manifestações clínicas

Quase todos os pacientes apresentam dificuldade de marcha, a qual exibe uma oscilação característica. Fraqueza nos músculos oculares, bulbares e respiratórios é menos comum do que na miastenia grave. A fraqueza afeta predominantemente os músculos proximais, os quais podem mostrar aumento da força durante os primeiros segundos de uma contração máxima. Reflexos estão ausentes ou diminuídos, mas podem aumentar em seguida a 10 segundos de contração máxima do músculo (potencialização pós-tetânica). Sintomas autonômicos, como boca seca, constipação e disfunção erétil, estão presentes na maioria dos pacientes. Ocasionalmente, pode estar presente a ataxia cerebelar.

Pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton não paraneoplásica podem ter outras doenças autoimunes, notadamente vitiligo.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nas características clínicas, em testes positivos para anticorpos séricos anticanais de cálcio mediados por voltagem e nos achados característicos da EMG (Tabela 430-2). Anticorpos específicos para o subtipo α1A (P/Q) de canais de cálcio ativados por voltagem são encontrados em 90% dos pacientes, com e sem câncer pulmonar de pequenas células. Os pacientes podem não responder convincentemente ao edrofônio intravenoso. Na EMG, a amplitude do potencial de ação muscular composto de repouso está reduzida, mas aumenta mais de 100% após 10 segundos de contração voluntária do músculo ou durante estimulação nervosa de alta frequência (40 Hz). É necessário o estudo por imagem do tórax nos pacientes, em razão do risco de tumor.

Diagnóstico Diferencial

Envenenamento botulínico (Capítulo 304) causa bloqueio da liberação de transmissor pré-sináptico na junção neuromuscular e em alterações na EMG semelhantes àquelas da síndrome miastênica de Lambert-Eaton. Botulismo é detectado pelo achado da toxina no soro ou da bactéria *Clostridium botulinum* na ferida ou nas fezes. Miopatias (Caps. 277 e 429) podem simular clinicamente a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, mas não ocorrem alterações autonômicas, os achados da EMG são diferentes e a biópsia de músculo é anormal.

Tratamento Rx

A plamaférese leva à melhora clínica em alguns dias nos pacientes agudamente enfermos e a maioria dos pacientes responde a fármacos imunossupressores ou terapia com imunoglobulina intravenosa. Terapia com imunoglobulina intravenosa (1 g/kg durante 2 dias) melhora a resistência, com um declínio associado no anticorpo específico.[8] Tratamentos específicos de tumores (radioterapia, ressecção local, quimioterapia), muitas vezes levam à melhora do distúrbio neurológico. A maioria dos pacientes responde a 3,4-diaminopyridina (10 a 20 mg 4 vezes/dia).[9] Esse fármaco está disponível na Europa e em diversos outros países; ele ainda não foi aprovado pela *Food and Drug Administration*, mas pode ser obtida através de alguns centros de referência. Tratamento imunossupressor a longo prazo com prednisona, azatioprina ou ciclosporina pode ser necessário naqueles com fraqueza grave, usando-se doses semelhantes às previamente descritas para miastenia grave.

Prognóstico

O prognóstico depende principalmente da associação à malignidade. Os pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton paraneoplásica tendem a ter uma doença progressiva e uma resposta menos satisfatória ao tratamento. A doença não

paraneoplásica geralmente responde bem à terapia, como descrito anteriormente.

Neuromiotonia adquirida

Definição e epidemiologia

A neuromiotonia, ou síndrome de Isaacs, é um distúrbio raro caracterizado principalmente por mioquimia (contrações musculares onduladas espontâneas) que podem ser intermitentes ou contínuas e estar presentes durante o sono ou a anestesia geral. Ela resulta da hiperexcitabilidade dos nervos motores. Uma variante mais branda, síndrome de cãibra-fasciculação, é mais comum.

Fisiopatologia

A neuromiotonia pode ser associada a outras doenças autoimunes ou outros autoanticorpos, e a análise do líquido cefalorraquidiano pode mostrar bandas oligoclonais. Em cerca de 15% dos pacientes ela é paraneoplásica, em geral associada a timoma e ocasionalmente a câncer pulmonar. Ocasionalmente, a neuromiotonia parece ser provocada por infecção ou reações alérgicas, e pode melhorar espontaneamente em semanas a meses, nestes casos.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica é heterogênea, com uma combinação de rigidez muscular, cãibras, mioquimia (ondulação visível do músculo), pseudomiotonia (p. ex., falha em se relaxar depois de cerrar um punho) e fraqueza. Sudorese aumentada é comum. A mioquimia persiste durante o sono. A síndrome de cãibra-fasciculação compartilha alguns aspectos com a neuromiotonia. Alguns doentes têm sintomas sensoriais, incluindo parestesias, disestesias, dormência e autonômica, tais como prisão de ventre ou irregularidades cardíacas e de sistema nervoso central como uma encefalopatia, incluindo insônia, alucinações, delírios e alteração de humor (síndrome de Morvan).

Diagnóstico

A EMG mostra descargas espontâneas de unidades motoras que ocorrem como surtos duplos, triplos ou múltiplos com alta frequência intrassurto (40 a 300 por segundo), surtos contínuos mais longos e contração pós-ativação. A atividade muscular anormal pode ser gerada em diferentes locais em toda a extensão do nervo, mas na maioria dos casos é principalmente distal. Anticorpos contra canais de potássio ativados por voltagem são encontrados em 40% dos pacientes. O diagnóstico diferencial inclui neuromiotonia causada por neuropatias adquiridas e herdadas e voltagem-dependentes de potássio mutações gênicas (canais Kv1.1) que podem se associar a neuromiotonia e ataxia episódica.

Tratamento e prognóstico

Neuromiotonia pode ser melhorada com fármacos anticonvulsivos, como carbamazepina (até 800 a 1.000 mg/dia), fenitoína (até 300 mg/dia) ou lamotrigina (até 100 mg /dia), que regulam para baixo a função do canal de sódio, desse modo reduzindo a hiperexcitabilidade dos nervos. Plasmaférese e imunoglobulinas intravenosas, com o mesmo esquema usado na miastenia grave, podem ser seguidas por melhora a curto prazo. Medicações imunossupressoras, novamente com os mesmos fármacos utilizados para a miastenia grave, são eficazes em alguns pacientes. Neuromiotonia é frequentemente uma doença monofásica que pode ser tratada com sucesso usando-se sintomáticos e imunomoduladores. Por ser comumente associada à miastenia grave, a administração de piridostigmina pode aumentar os sintomas de hiperexcitabilidade do nervo motor. O prognóstico é menos favorável em casos com envolvimento do sistema nervoso central.

Síndromes miastênicas genéticas

Síndromes miastênicas congênitas (Tabela 430-1) são doenças hereditárias que resultam de mutações em genes que codificam proteínas-chave na junção neuromuscular. No Reino Unido, sua prevalência é de pelo menos 6 por 1 milhão de habitantes.

Fisiopatologia

As mutações genéticas podem ser pré-sinápticas e pós-sinápticas, sinápticas ou podem envolver muitos dos genes específicos para proteínas da junção neuromuscular. A mais comum é a subunidade ε do gene do AChR, na qual substituições missense de um único nucleotídeo ou mutações de variação de sequência geralmente resultam na perda completa da função da subunidade ε AChR. Uma vez que esta subunidade substitui a subunidade γ AChR por volta da época do nascimento, os bebês são normais em desenvolvimento, mas mostram fraqueza durante as fases finais da gravidez e no período neonatal. A sobrevida provavelmente depende da expressão continuada da subunidade γ. A deficiência do AChR também pode resultar de defeitos no gene para rapsina, uma proteína citoplasmática necessária para a ligação dos AChRs na junção neuromuscular. Alterações de nucleotídeo isolado nos genes de quaisquer das subunidades do AChR podem afetar as aberturas do canal induzidas pela acetilcolina, levando a defeitos cinéticos. Na síndrome de canal rápido (recessivo), o resultado é diminuição da função da AChR, enquanto na síndrome do canal lento (dominante), o canal se abre durante períodos prolongados, resultando no acúmulo subsináptico de íons e alterações degenerativas pós-sinapse.

Mutações no gene *COLQ*, que dá origem à cauda colágena que ancora acetilcolinesterase na fenda sináptica, são incomuns. A resultante exposição contínua da membrana pós-sináptica à acetilcolina leva a alterações degenerativas e fraqueza muscular progressiva. Mutações na colina acetiltransferase, a enzima responsável pela síntese de acetilcolina, não levam necessariamente à disfunção em repouso; durante atividade repetitiva, no entanto, a quantidade de acetilcolina em cada pacote diminui, com consequente falha da transmissão neuromuscular. Mutações no *DOK7* causam uma

“sinaptopatia” com junções neuromusculares pequenas, simplificadas. Dok-7 se liga a cinase músculo-específica e as mutações prejudicam a sinalização que mantém a estrutura sináptica. Raramente são identificadas outras mutações do gene.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas podem variar de morte intraútero em casos graves, para sintomas leves apresentados na idade adulta. Embora a maioria dos casos se apresente na infância com ptose, hipotonia e dificuldades com a alimentação e respiração, padrões ligeiramente diferentes de fraqueza muscular fornecem indícios de que gene é envolvido. Artrogripose múltipla congênita, indicativa de acinesia fetal, muitas vezes se associa a mutações da rapsina. Apneias episódicas com risco de vida podem ocorrer com mutações na colina acetiltransferase ou na rapsina, ou em síndromes de canal rápido. Oftalmoplegia grave ocorre na deficiência de placa motora de acetilcolinesterase, deficiência de AChR devido a mutações nas subunidades do receptor, canal rápido, mas raramente é visto em outras síndromes genéticas. Os sintomas motores em mutações *DOK7* geralmente aparecem por volta dos 2 anos de idade, após a criança aprender a andar e são caracterizados por um padrão proximal de fraqueza muscular das cinturas dos membros.

Diagnóstico

As constatações de EMG nas deficiências do AChR e síndromes de canal rápido são semelhantes àquelas típicas da miastenia grave. Na síndrome de canais lentos e na síndrome de deficiência de acetilcolinesterase pode haver uma dupla resposta a um único estímulo nervoso (Tabela 430-2). A maioria dos pacientes mostra uma resposta a inibidores da colinesterase (edrofônio ou neostigmina), com exceção da síndrome de canal lento, a deficiência de acetilcolinesterase e síndrome Dok-7 miastênica congênita. A triagem de DNA é essencial. A análise genética pode confirmar o diagnóstico e ajudar no tratamento, prognóstico e aconselhamento, embora o gene defeituoso não tenha sido identificado em muitas famílias.

Os principais diagnósticos diferenciais são amiotrofia espinal, botulismo no lactente, neuropatias hereditárias e miopatias ou distrofias musculares congênitas. Início no princípio da infância, na adolescência ou idade adulta, como ocasionalmente pode ocorrer, pode significar que a natureza genética do transtorno não é reconhecida ou inicialmente leva ao diagnóstico incorreto de miastenia grave soronegativa.

Tratamento e prognóstico

Muitas das síndromes miastênicas congênitas respondem a inibidores da acetilcolinesterase, tal como o utilizado para a miastenia grave, e 3,4-diaminopiridina (1 mg/kg/dia, em quatro doses divididas). Na síndrome de canais lentos alguns pacientes adultos responderam à fluoxetina (60 a 100 mg/dia em adultos), mas o uso de fluoxetina em crianças ou adolescentes exige supervisão psiquiátrica. Para síndromes em que a junção neuromuscular é desestabilizada ou existem alterações degenerativas,

tais como por Dok-7 ou deficiência de acetilcolinesterase na placa terminal, o tratamento com efedrina (75 a 100 mg/dia em adultos, 3 mg/kg/dia em crianças) ou salbutamol (0,5 a 2 mg 3 vezes/dia quando a efedrina não está disponível) pode ser bastante eficaz. Os efeitos benéficos deste tratamento não são vistos imediatamente, mas construídos durante um período de 6 meses ou mais.

Embora estes distúrbios congênitos possam ser fatais durante a infância, usualmente por causa de episódios apneicos durante infecções, na sua maioria eles tendem a ser não progressivos e estáveis ou podem, mesmo, melhorar durante a adolescência ou a vida adulta. As exceções são a síndrome do canal lento e deficiência de acetilcolinesterase, que, devido às ativações em excesso do AChR podem ser associadas a progressivas alterações degenerativas na junção neuromuscular, embora este risco seja largamente atenuado com o tratamento.

Grau A

1. Schneider-Gold, C., Gajdos, P., Toyka, K. V., et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2, 2005. [CD002828].
2. Palace, J., Newsom-Davis, J., Lecky, B., et al. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology*. 1998; 50:1778–1783.
3. Hart, I. K., Sathasivam, S., Sharshar, T., et al. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2007. [CD005224].
4. Sanders, D. B., McDermott, M., Thornton, C., et alfor the Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008; 71:394–399.
5. Zinman, L., Ng, E., Bril, V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007; 68:837–841.
6. Gajdos, P., Chevret, S., Clair, B., et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997; 41:789–796.
7. Gajdos, P., Tranchant, C., Clair, B., et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2005; 62:1689–1693.
8. Bain, P. G., Motomura, M., Newsom-Davis, J., et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 1996; 47:678–683.
9. Oh, S. J., Claussen, G. G., Hatanaka, Y., et al. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve*. 2009; 40:795–800.

Leituras sugeridas

Argov, Z. Current approach to seronegative myasthenia. *J Neurol*. 2011; 258:14–18. *Pacientes soronegativos podem ter anticorpos de*

baixa afinidade ou aparecimento tardio de miastenia congênita.

Mao, Z. F., Mo, X. A., Qin, C., et al. Course of prognosis of myasthenia gravis: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2010; 17:913–921. *Análise.*

Skeie, G. O., Apostolski, S., Evoli, A., et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010; 17:893–902. *Diretrizes de consenso.*

SEÇÃO XXVI

Doenças dos olhos, ouvidos, nariz e garganta

OUTLINE

Capítulo 431: Doenças do sistema visual

Capítulo 432: Neuro-oftalmologia

Capítulo 433: Doenças da boca e das glândulas salivares

Capítulo 434: Abordagem ao paciente com desordens de nariz, seios paranasais e ouvido

Capítulo 435: Olfato e paladar

Capítulo 436: Audição e equilíbrio

Capítulo 437: Distúrbios da garganta

Doenças do sistema visual

Myron Yanoff and Douglas Cameron

Nota da Revisão Científica: A triquíase é quando há o direcionamento do cílio para o globo ocular. Pode ser removida com pinça ou com cirurgia.

O olho é uma estrutura compacta e complicada (Fig. 431-1), que é notavelmente estável ao longo da vida. Uma vez que o crescimento do olho está completo por volta dos três anos, a estrutura do olho muda pouco durante os próximos 60 a 80 anos.

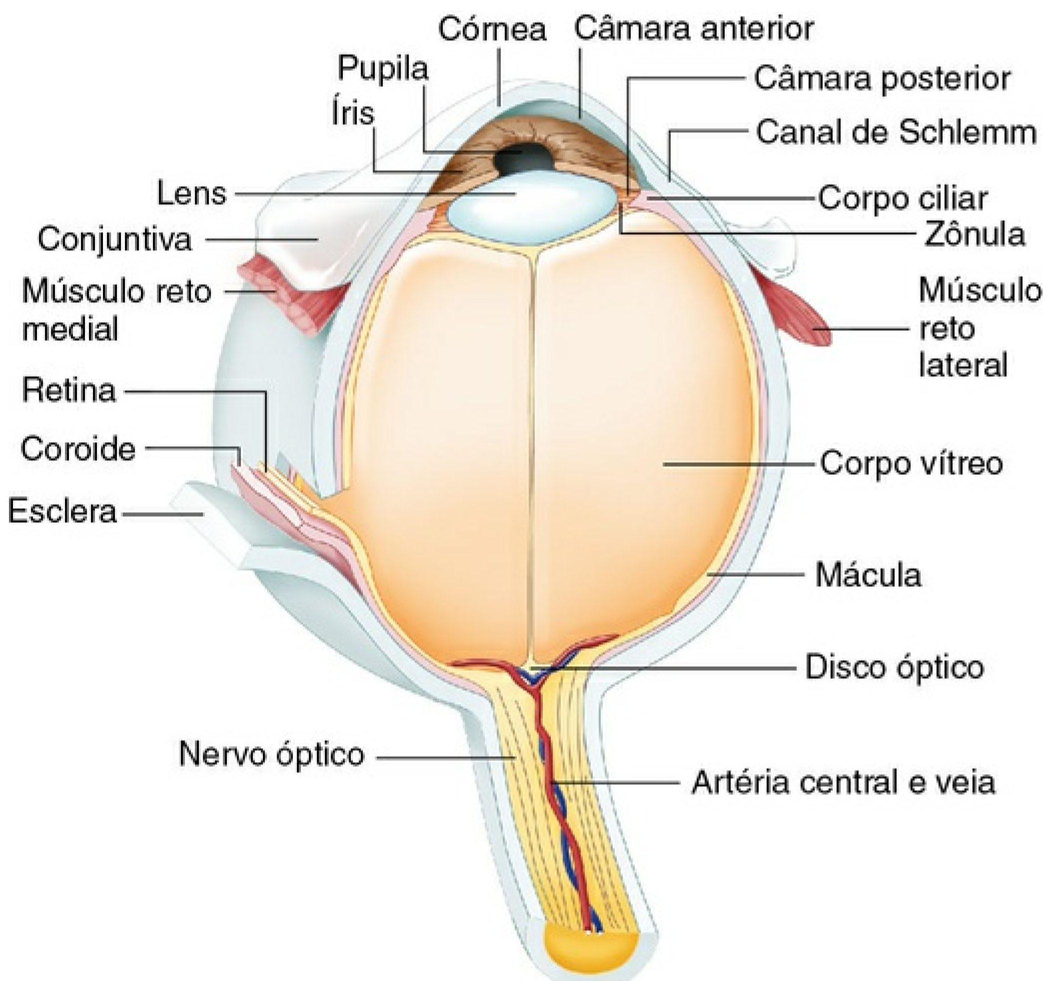

FIGURA 431-1 Anatomia do olho.

As pálpebras protegem fisicamente o olho. O eixo visual contém vasos sanguíneos livres de estruturas, incluindo o filme lacrimal, córnea, humor aquoso, cristalino, vítreo e retina que, com exceção do cristalino, permanecem essencialmente transparentes ao longo da vida. Delicadas estruturas intraoculares são protegidas por um arcabouço

resistente de tecido conectivo composto da córnea e esclera. O nervo óptico é formado a partir de axônios das células ganglionares da retina e a continuidade da dura-máter do cérebro, aracnoide e pia-máter. O nervo óptico é suficientemente longo para permitir excursões livres do olho num arco de 100 graus sob a influência de seis músculos extrínsecos. O bulbo se aloja numa cavidade óssea, a órbita, que o protege de lesões externas.

A pele das pálpebras, extremamente móvel, é uma das mais finas do corpo. As pálpebras contêm a maior densidade de glândulas sebáceas do corpo. As glândulas meibomianas, uma das várias glândulas sebáceas, secretam o que constitui a camada lipídica do filme lacrimal, que retarda a evaporação da lágrima. Má orientação da margem da pálpebra (entrópio) ou má orientação dos cílios (triquíase) pode gerar opacidades corneanas que diminuem a visão e podem levar até a cegueira. A pálpebra superior (a mais importante entre as duas) é aberta sob a influência do músculo elevador. O tendão do músculo elevador pode desinserir, afinar e degenerar (com várias causas, entre as quais o processo de envelhecimento), produzindo ptose involucional. As partes moles palpebrais são separadas do conteúdo da órbita pelo septo orbital, que é um tecido conectivo que constitui obstáculo para a extensão orbitária de infecção palpebral. Extensão da inflamação da celulite pré-septal em direção posterior e as etmoidites infecciosas podem causar neuropatia óptica séptica. A degeneração das fibras de colágeno e elastina palpebrais ao longo do tempo diminuem a tonicidade cutânea causando dermatocalase. O tecido pode ser redundante em quantidade suficiente para restringir o campo visual, principalmente o superior.

A conjuntiva é uma membrana mucosa coberta por um epitélio estratificado, não ceratinizado e escamoso, contendo células caliciformes. O epitélio é sustentado por um tecido fibrovascular delicado que contém canais linfáticos. O carcinoma espinocelular ou melanoma maligno originário da conjuntiva pode se estender por esses canais para os linfonodos regionais ou além. O epitélio conjuntival contém melanócitos. Células imunes estão presentes no epitélio (células de Langerhans) e no estroma nas formas de linfócitos B e T não nodais. Os linfomas primários não nodais, que tendem a ter um curso indolente nesse local, podem surgir a partir deste tecido. A porção aquosa das lágrimas é produzida constantemente pelas glândulas lacrimais acessórias da conjuntiva e palpebrais e por produção reflexa da glândula lacrimal. Os sintomas de prurido e queimação, bem como perturbações periódicas de visão, podem resultar da diminuição de lágrimas.

As lágrimas são drenadas a partir dos pontos lacrimais (situadas na margem palpebral medial) até o ducto nasolacrimal, cuja abertura se encontra inferior ao corneto inferior da cavidade nasal. O epitélio do canal nasolacrimal também contém melanócitos e uma população de linfócitos em repouso. Neoplasias incluindo linfoma, concreções (dacriolitos) e lesão tecidual secundária a trauma podem ocluir as vias lacrimais em adultos.

A córnea é avascular e alinhada tanto anteriormente como posteriormente por células achatadas (epitélio e endotélio). A falta de um filme lacrimal adequado ocasiona a chamada síndrome do olho seco, que pode alterar seriamente a capacidade da córnea de

transmitir a luz, afetando assim a acuidade visual. O revestimento posterior celular da córnea é uma camada única com células endoteliais corneanas altamente modificadas. A falta de eficácia do mecanismo de bomba de sódio e potássio das células endoteliais irá causar hidratação excessiva do estroma da córnea, que clinicamente é o edema corneano. O estroma da córnea é particularmente sensível à proteólise por colagenases encontradas em certas doenças inflamatórias, tais como na ceratite herpética. Afinamento e perfuração corneana podem ocorrer após episódios recorrentes de ceratite herpética.

A pressão intraocular é medida por tonometria de aplanação. A quantidade de pressão necessária para achatar a córnea central é proporcional à pressão intraocular.

A câmara anterior é delimitada pela superfície posterior da córnea, a superfície anterior da íris e a superfície anterior do cristalino dentro do espaço pupilar. O humor aquoso normalmente flui da câmara posterior para a câmara anterior através da pupila e sai para a circulação geral através da malha trabecular. A maioria das causas de aumento patológico de pressão intraocular e lesão do nervo óptico, isto é, glaucoma, ocorrem devido a alterações de filtração através da malha trabecular. A câmara posterior é delimitada pela superfície posterior da íris, o corpo ciliar circunferencialmente e a superfície anterior do vítreo. O cristalino é inteiramente localizado na câmara posterior.

O segmento anterior é composto de córnea e as câmaras anterior e posterior. A maior parte do segmento anterior é derivada da pele. O segmento posterior é a parte restante do olho. A maioria das estruturas do segmento posterior é derivada do sistema nervoso central.

No início, o cristalino é uma estrutura totalmente celular delimitado por uma membrana basal verdadeira. Ao longo da vida, as novas células são continuamente adicionadas a partir das células da camada epitelial externa, comprimindo as células centrais, resultando assim na degeneração das células no núcleo central (núcleo). O cristalino dobra em volume, do nascimento até à idade de 70 anos, perdendo a maleabilidade (presbiopia) e a transparência (catarata). A lente é suspensa na câmara posterior por fibras (zônula) ligadas ao corpo ciliar.

O corpo ciliar é a extensão posterior da íris. Suas células superficiais produzem o humor aquoso.

O vítreo é composto principalmente de água e colágeno tipo II. O vítreo compõe a maioria do volume e do peso do olho. Ele funciona como um dissipador bioquímico, bem como para manter a retina neural. Com o tempo, o vítreo encolhe e separa-se da retina (descolamento do vítreo posterior). Vítreo condensado e deslocado lança uma “sombra” sobre a retina, que é percebida pelo paciente como “moscas volantes”.

A retina é o local de conversão fotoquímica de luz em energia elétrica. Células ganglionares e seus axônios na retina interna se agregam no disco óptico para formar o nervo óptico. Apenas a metade interna da retina é irrigada pelos vasos retinianos. A metade exterior da retina recebe suprimento de um lago capilar na coroide (a coreocapilar). Apenas uma área de 500 μm da retina posterior, a mácula central (cerca de 3 a 5% da retina total), tem a capacidade de determinar as imagens a 6/6. O restante da retina tem uma resolução de imagem muito menos sensível. Funções de suporte bioquímico extenso e de controle da luz difusa são realizadas pelo epitélio pigmentado

da retina (localizada entre a camada coreocapilar e os segmentos fotorreceptoras exteriores). A barreira hematorretiniana, que protege a integridade bioquímica da retina, é composta por anexos anatômicos entre células vizinhas do epitélio pigmentar da retina, bem como anexos entre células endoteliais da circulação da retina. A retina é mantida no lugar por forças fisiológicas que podem ser comprometidas por cortes e orifícios na retina (descolamento da retina regmatogênico) ou por um fluido acumulado no espaço sub-retiniano (descolamento seroso da retina).

O nervo óptico é composto de aproximadamente 1 milhão de axônios de células ganglionares da retina. Axônios são separados em feixes por septos piais, que são, por sua vez, recobertos por uma camada de aracnoide. A dura-máter é contígua com a esclera posterior e o periósteo do canal óptico. O nervo óptico é suprido por vasos delicados que se estendem a partir da dura-máter do outro lado da aracnoide para os septos piais. A artéria central da retina está presente na porção do nervo óptico próximo do olho, mas não fornece sangue para o nervo óptico em si. O nervo óptico trafega através de uma peneira de tecido conectivo no plano da esclera posterior. A coroide é a porção do trato uveal posterior encostada na retina. Esta camada é composta por vasos sanguíneos de vários calibres que fornecem sangue, em última análise, para a camada coreocapilar. Não existem canais linfáticos na coroide.

A esclera é composta de colágeno denso e relativamente desorganizado. É opaca por causa da estrutura não homogênea do colágeno e do grau de hidratação em relação à córnea. Há óstios esclerais múltiplos para as artérias, veias e nervos, tanto posterior quanto anterior.

A órbita é composta de ossos do esqueleto facial. Suturas entre os ossos grandes existem nos quadrantes nasal superior e temporais superiores. Múltiplos vasos e nervos estendem-se através do osso do etmoide e para o seio nasal medialmente. O assoalho orbital, fino em algumas regiões, apoiado sobre o seio maxilar, pode se romper com pressão intraorbitária elevada (trauma). O canal nasolacrimal situa-se numa porção do osso lacrimal. O nervo óptico é protegido por porções do osso esfenoide. Os principais nervos cranianos viajam através da fissura orbital superior adjacente, que é também uma parte do osso esfenoide. Não há tecido normal linfoide na órbita fora da glândula lacrimal. O músculo retos podem aumentar em processos inflamatórios como na orbitopatia distireoidiana, poupando a inserção tendinosa na esclera.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes podem apresentar queixas de visão diminuída, dor ocular, olhos vermelhos ou dor ao redor dos olhos. As causas podem ser primariamente oftálmicas (p. ex., cataratas) ou sistêmicas (retinopatia, por exemplo, diabética). Um exame oftalmológico abrangente também deve avaliar os possíveis sítios que podem cursar de modo assintomático no início (melanoma, p. ex., examinar coroide na fundoscopia), procurar sinais de doenças sistêmicas (retinopatia, por exemplo, em hipertensos) e também as alterações em pacientes com acuidade visual normal e sem queixas subjetivas.

Avaliação Funcional

A medida mais objetiva e comum da função ocular é a acuidade visual para longe, sendo a visão normal (Tabela 431-1), definida como a capacidade de ver a 6 metros o que uma pessoa normal vê a 6 metros (Fig. 431-2). Menos de 6/6 de visão pode ser causada por uma anomalia em qualquer lugar desde o filme lacrimal até o córtex visual do lóbulo occipital (Fig. 431-1). No entanto, a visão normal também inclui outras funções, tais como a percepção de cor, contraste de movimento, o brilho, a profundidade de campo, para o qual existe uma maior variação entre indivíduos, além de existirem escalas padronizadas não universalmente adotadas. Acuidade visual normal é potencialmente viável em praticamente todos os indivíduos, seja naturalmente ou com correção visual.

Tabela 431-1

Acuidades visuais necessárias para tarefas diárias comuns

6/6	Visão fisiológica
6/9-6/30	Carteira de motorista, varia por estado
6/15	Jornal impresso
6/21	Impressão grande de *Seleções*
6/30	Um cheque
6/60	Legalmente cego
6/120	Papel-moeda

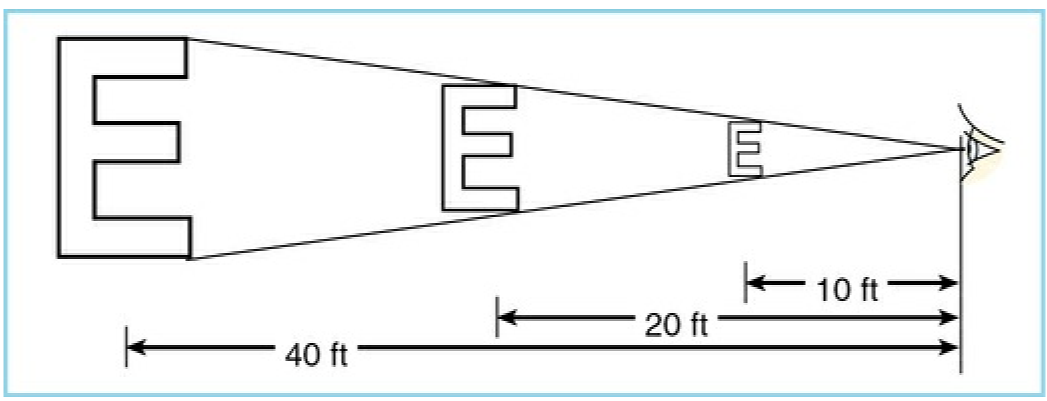

FIGURA 431-2 Acuidade visual Snellen.
O teste mais comum para a acuidade visual descreve a habilidade do olho para resolver imagens lineares, a uma distância de teste de 6 metros, aproximando infinito (raios paralelos de luz). A a E 6/6 subtende cinco minutos de arco, uma distância de 20 metros, com cada segmento da E subentendendo um minuto de arco. As letras maiores (p. ex., 6/9, 6/12) são determinadas pela distância a que subtendem um ângulo de cinco minutos. Assim, um E, que subtende cinco minutos a 12 pés, se vistos claramente em 6 pés, indica 6/12 da acuidade visual.

Correção de visão baseia-se na refração da luz (Fig. 431-3). A dioptria (D) é a unidade de medida da capacidade de um sistema óptico de refração (curva) da luz. O olho humano normal tem a capacidade refrativa de aproximadamente 60 D. Se o olho for curto, a luz será focada atrás do olho (hipermetropia). Se o olho é muito longo, a luz será focalizada no vítreo na frente da retina (miopia). Normalmente, a curvatura do cristalino

pode mudar, permitindo portanto focar longe e perto. Ao redor dos 45 anos de idade, o cristalino vai se tornando mais rígido, perdendo a capacidade refracional, e o olho começa a não enxergar objetos próximos (presbiopia). Refração é o método de determinação da quantidade de correção óptica (força de óculos) necessário para estabelecer 6/6 de visão.

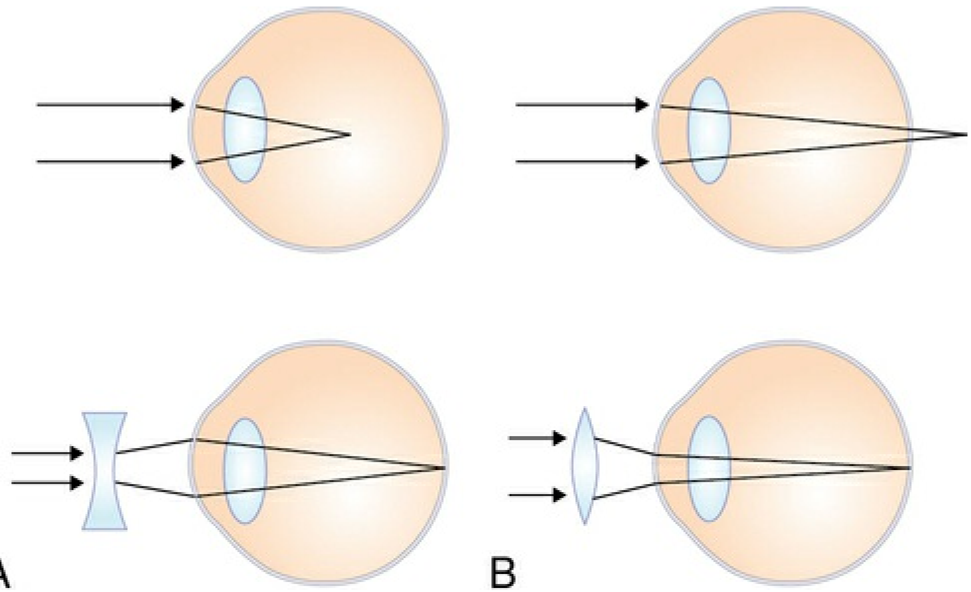

FIGURA431-3 Miopia/hipermetropia.
A, No olho míope, os raios de luz paralelos são focados antes da retina. Uma lente divergente pode ser usada para compensar o defasamento entre a poder de refração e comprimento axial. **B,** O olho hipermetrópico requer a potência adicional de uma lente convergente para trazer as imagens em foco sobre a retina.

Exame de resposta pupilar avalia se a função neural está intacta (Figs. 432-2 e 432-4, Capítulo 432). Testes de campo visual de confrontação (Fig. 432-1, Capítulo 432) devem ser realizados em cada olho para detectar defeitos quadrânticos mais graves. A motilidade ocular deve ser avaliada para excluir anormalidades do nervo ou músculo (Tabela 432-4, no Capítulo 432). Placas coloridas no teste de visão são um indicador sensível da função do nervo óptico.

O exame oftalmológico de rotina também inclui o exame externo das pálpebras e anexos, tonometria de aplanação para determinar a pressão intraocular, biomicroscopia (exame na lâmpada de fenda) do segmento anterior e oftalmoscopia do fundo de olho. Outros testes indicados incluem exoftalmometria (medição de proptose), campo visual e testes eletrofisiológicos e de imagem vascular (angiografia fluoresceínica, principalmente em pacientes diabéticos; tomografia de coerência óptica ocular para investigar a doença macular da retina, além do exame de topografia da córnea).

A conjuntiva, córnea, cristalino e a câmara anterior são avaliadas utilizando-se uma lâmpada de fenda. A lâmpada de fenda é composta por um microscópio binocular com ampliação variável (40 × e 80 ×) em conjunto com fontes de luz ajustáveis. Um aumento da concentração de proteína pode ser detectada na câmara anterior, devido ao efeito de Tyndall (*flare*), indicando incompetência vascular associada a qualquer inflamação ou isquemia. Mesmo células inflamatórias individuais podem ser vistas com a lâmpada de

fenda. Um filtro azul de cobalto pode ser usado para detectar o corante fluoresceína que se acumula nas regiões de epitélio anormal (dendritos de ceratite por herpes simples ou uma abrasão da córnea). O feixe de fenda é usado para examinar o cristalino e determinar o grau de opacificação de uma catarata. Ao utilizar um filtro verde com a lente D 90, os vasos da retina e a anormalidades vasculares, tais como microaneurisma, podem ser vistos com uma ampliação relativamente elevada.

Condições clínicas comuns

Visão Anormal Crônica

Miopia

A "vista curta (miopia, Fig. 431-3) geralmente é descoberta durante a infância quando as crianças não podem executar tarefas distantes na escola (ler quadro-negro) ou durante a triagem escolar. A miopia geralmente progride até que o olho esteja completamente desenvolvido, normalmente pela idade de 20 a 25 anos. Miopia que progride rapidamente durante a infância ou a qualquer momento após a idade de 25 anos requer avaliação para: glaucoma juvenil, diabetes melito (alterações metabólicas reversíveis no cristalino), trauma (desenvolvimento de catarata) ou uso de corticosteroides (desenvolvimento de catarata). Miopia é geralmente completamente corrigível com óculos. *Laser in situ keratomileusis* (LASIK) é um procedimento cirúrgico que pode ser utilizado em adultos para corrigir a miopia e outros erros de refração, sendo que 95% dos pacientes atingem a acuidade visual de 6/12 ou mais. Complicações do LASIK incluem sintomas de ofuscamento, olho seco, hipocorreção ou hipercorreção. Complicações raras, porém graves, incluem crescimento epitelial, ceratite difusa ou deslocamento do *flap*.

Miopia patológica é uma condição hereditária causando enfraquecimento progressivo da esclerótica posterior e aumento no comprimento axial do olho. O raio de curvatura posterior do olho aumenta (estafiloma posterior). O erro de refração é geralmente acima de −8.00 D e pode ser tão elevada como por exemplo −20.00 D em casos graves. Na miopia patológica, as alterações físicas do próprio olho podem levar à formação de buraco na retina, descolamento de retina ou hemorragia intraocular. Condições sistêmicas associadas incluem trissomia 21, síndrome de Cornelia de Lange, Síndrome de Stickler e síndrome de Marfan. Vigilância clínica deve ser mantida para intervir em complicações tratáveis, tais como descolamento de retina. Miopia patológica é geralmente tratada com óculos ou lentes de contato. Procedimentos de refração são menos bem- sucedidos na miopia patológica devido à gravidade dos erros de refração e na presença de alterações do segmento posterior. Os procedimentos cirúrgicos e a laser podem ser necessários para tratar lesões da retina e coroide (p. ex., neovascularização sub-retiniana).

Hipermetropia

Na hipermetropia (presbiopia; Fig. 431-3), em contraste com a miopia, o olho tende a ser mais curto do que o comprimento axial médio. Mecanismos compensatórios do cristalino podem corrigir funcionalmente pequenos graus de hipermetropia até a idade de 40 anos,

quando o cristalino perde a sua flexibilidade. A hipermetropia aos 40 anos muda de hipermetropia latente para se manifestar simultaneamente. O par inicial de óculos pode corrigir tanto a distância e as tarefas próximas (bifocais). O LASIK pode corrigir até 5 D de hipermetropia.

Astigmatismo

Astigmatismo geralmente é o resultado de irregularidades na raio de curvatura da córnea. O astigmatismo não é um estado patológico, mas sim uma variação na anatomia, a maioria das pessoas têm algum grau de astigmatismo. Trauma na córnea pode causar alteração da estrutura, levando ao astigmatismo irregular. Os sintomas são predominantemente visão embaçada e dificuldade de enxergar detalhes finos. Astigmatismo regular pode ser corrigido com óculos ou com lentes de contato rígidas, enquanto astigmatismo irregular requer lentes de contato rígidas. Algumas formas de astigmatismo podem também ser corrigidos com ablação da córnea com laser.

Ceratocone

Ceratocone é uma irregularidade adquirida de curvatura da córnea, possivelmente causada pela ativação inapropriada de metaloproteinase da matriz, enfraquecendo a estrutura da córnea, em particular o quadrante nasal inferior. O início geralmente é durante a adolescência, e muitas vezes o processo se desenvolve ao longo de cinco anos ou mais. A prevalência nos Estados Unidos é de cerca de 55 casos por 100.000 pessoas, mas é provavelmente maior quando são considerados os casos subclínicos diagnosticados somente por videoceratografia computadorizada.

Os pacientes tipicamente têm astigmatismo, que pode ser grave. A condição é geralmente bilateral, mas não simétrica. Graus leves de ceratocone podem ser corrigidos com óculos ou lentes de contato. Para os casos graves, não corrigíveis por óculos ou por lentes de contato, o transplante de córnea é muito bem-sucedido.

Estrabismo

Para assegurar que os eixos visuais de ambos os olhos estejam alinhados, há controle da orientação simultânea ocular. Isso pode demorar alguns anos após o nascimento para que se complete. Desalinhamentos dos dois olhos (estrabismo) pode ser devido ao resultado de anormalidades nos núcleos centrais do cérebro, mau funcionamento de um ou vários nervos periféricos ou anormalidades intrínsecas dos músculos retos ou dos músculos oblíquos (Fig. 432-6, Capítulo 432). Se os olhos não são simultaneamente estimulados com as imagens no mesmo grau de nitidez ou detalhamento, apenas um olho se desenvolverá normalmente. A capacidade de processamento de imagem nesse olho não se desenvolve (ambliopia). Geralmente, ambliopia pode ser corrigida até cerca de sete a oito anos de idade, após esse período o olho amblíope não consegue desenvolver a visão normal (6/6). Na maioria dos casos, apenas a visão central é afetada. A visão periférica em ambos os olhos é suscetível de ser igual e normal.

Ambliopia também pode ser causada por uma diferença acentuada no erro refrativo

entre os dois olhos (ambliopia anisometrópica) ou ptose da pálpebra (ambliopia deprivacional). A ptose pode ser neurogênica ou mecânica (p. ex., hemangioma palpebral congênito). Para evitar ambliopia, logo que o estrabismo é notado, a criança deve ser encaminhada ao oftalmologista.

Esotropia é o desvio de um ou ambos os olhos para dentro. Esotropia pode não ser clinicamente evidente até que a criança atinja três a quatro meses de idade. Atraso na maturação facial (subdesenvolvimento da ponte nasal) pode dar a impressão de esotropia, mas os eixos visuais estão corretamente alinhados. No estrabismo verdadeiro, o reflexo luminoso será no centro de uma córnea e descentrado no outro.

Exotropia é o desvio de um ou ambos os olhos para fora. Exotropia tende a ser intermitente e menos propensa a resultar em ambliopia.

Tanto a esotropia como a exotropia podem ser tratadas com correções apropriadas dos erro de refração e ocasionalmente com óculos bifocais. A cirurgia do músculo extraocular pode ser necessária para corrigir o alinhamento. Para permitir que o segundo olho desenvolva todo o seu potencial, a ambliopia é corrigida pela oclusão do olho melhor com um tampão ou oclusão farmacológica (*defocus*) do melhor olho com a atropina. O sucesso é diretamente relacionado com o cumprimento da medida.

Diplopia (visão dupla)

Início agudo de diplopia é um mau sinal, sugestivo de paralisia do terceiro nervo (Capítulo 432). Diplopia de qualquer tipo é um sintoma intolerável, mas a diplopia vertical é menos tolerada que a diplopia horizontal.

Alteração na cor da visão

A maioria dos casos de daltonismo congênito passa despercebida por muitos anos. Deficiência de cor adquirida em qualquer idade pode ser causada por uma doença do nervo óptico ou catarata.

Alterações na visão

Se apenas um olho tem uma alteração na visão, o problema se relaciona com o olho mesmo tal como um descolamento da retina ou catarata. Se ambos os olhos têm uma alteração na visão, o problema geralmente está fora do olho, tal como no caso de hemianopsia homônima (Capítulo 432). A melhora da visão de perto na meia-idade pode ser um sinal de catarata (“segunda visão”) ou hiperglicemia. Perda completa da visão (transitória, unilateral ou bilateral) pode ser causada por alterações vasculares, dentro ou fora do olho (Tabela 431-2).

Tabela 431-2

Diagnóstico diferencial da perda visual repentina

UNILATERAL	BILATERAL
Amaurose fugaz (estenose carotídea da artéria)	Eclampsia
Oclusão da artéria central da retina	Infarto vertebrobasilar
Infarto do lobo occipital	Trauma
Arterite temporal	
Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica	
Hemorragia	
(Altitude, Valsalva) pré-retinianas	
Vítreo	
Aquoso (hifema)	
Trauma	

Alterações Oculares Agudas

Dor

A dor ocular mais grave (Tabela 431-3), normalmente associada com um olho vermelho, é causada por glaucoma agudo de ângulo fechado. Dor aguda intermitente geralmente é causada por alterações da superfície ocular (p. ex., corpo estranho na córnea). Dor em ardência, que melhora ao piscar, geralmente relaciona-se com anormalidades no filme lacrimal (olhos secos). Dor incômoda de baixa intensidade e profunda (referida como dor no globo ocular) mais frequentemente está associada a uma anormalidade ocular como uveíte.

Tabela 431-3

Causas de dor no olho

Blefarite
Ducto lacrimal bloqueado
Calázio
Conjuntivite
Abrasão corneana
Olhos secos
Ectrópio
Entrópio
Corpo estranho
Glaucoma
Hordeóleo (terçol)
Irite
Ceratocone
Neurite óptica
Uveíte
Trauma
Esclerite

Olhos vermelhos

Um olho vermelho ou inflamado pode ser causado por conjuntivite, irite (uveíte anterior), glaucoma agudo, trauma da córnea ou infecção (Tabela 431-4). Destas causas, todos são tipicamente dolorosas, com a exceção ocasional da conjuntivite.

Tabela 431-4

Diagnóstico diferencial de causas comuns do olho inflamado *

CARACTERÍSTICA	CONJUNTIVITE AGUDA	IRITE AGUDA†	GLAUCOMA AGUDO‡	TRAUMA OCULAR OU INFECÇÃO
Incidência	Extremamente comum	Comum	Incomum	Comum
Descarga	Moderada a abundante	Nenhuma	Nenhuma	Aquosa ou purulenta
Visão	Sem efeito sobre a visão	Ligeiramente desfocada	Marcadamente turva	Normalmente turva
Dor	Nenhuma	Moderada	Grave	Moderada a grave
Hiperemia conjuntival	Difuso: mais para perto de fórnices	Principalmente circuncorneal	Principalmente circuncorneal	Principalmente circuncorneal
Córnea	Limpa	Normalmente, claro	Vaporoso	Variação de clareza relacionada com a causa
Tamanho da pupila	Normal	Pequeno	Moderadamente dilatada e fixa	Normal ou pequena
Resposta pupilar à luz	Normal	Ruim	Nenhuma	Normal
Pressão intraocular	Normal	Normal	Elevado	Normal
Lesão	Organismos causadores	Nenhum organismo	Nenhum organismo	Organismos encontrados apenas em úlceras da córnea relacionadas com a infecção

*Outras causas menos comuns de olhos vermelhos incluem o corpo estranho, endoftalmite, episclerite e esclerite.

†Uveíte anterior aguda.

‡Glaucoma de ângulo fechado.

Visão distorcida

Visão distorcida (metamorfopsia) é a percepção de que as linhas retas estão distorcidas ou inclinadas; resulta de disfunção macular. As causas incluem fluido sob a retina, degeneração macular exsudativa, que tende a elevar a retina, e membrana epirretiniana (tende a contrair a retina).

Cegueira noturna

Retinite pigmentosa, deficiência de vitamina A e medicações sistêmicas (p. exfenotiazina) podem causar cegueira noturna, em que os pacientes têm dificuldade em ver as estrelas no céu em uma noite clara e são incapazes de andar sem assistência em um ambiente escuro. Pacientes com catarata podem ter dificuldade para dirigir à noite por causa do brilho excessivo e distorção visual.

Sensação de luzes piscando

O aparecimento súbito de *flashes* no campo visual periférico sugere um descolamento

posterior do vítreo com tração resultante do vítreo sobre a retina periférica, às vezes devido a uma rasgadura da retina. Visão de ondulações, que podem ser mais pronunciadas com movimentos rápidos do olho e de coloração escura, podem estar associadas ao aparecimento súbito de opacidades, o que pode indicar detritos (moscas volantes) ou sangue na cavidade vítrea. Como um rasgo na retina pode levar a um descolamento da retina, é necessária a consulta urgente com um oftalmologista.

Na enxaqueca pode haver queixa de luzes intermitentes (Capítulo 405), descritas como cintilações ou luzes em zigue-zague que ocupam o campo visual por alguns minutos ou até 30 minutos, por vezes associada a perda transitória do campo visual. A dor de cabeça pode não ocorrer em todos os casos.

Floaters ou moscas volantes

As moscas volantes, que são causadas por pequenos agregados na cavidade vítrea, resultam do envelhecimento normal do vítreo. O início agudo de flocos vítreos pode estar associado à uveíte ou ao sangramento súbito na cavidade vítrea devido ao diabetes ou anemia falciforme. Se ocorrem agudamente, no entanto, especialmente se associados a luzes piscando, podem indicar um descolamento do vítreo posterior ou um descolamento da retina iminente. É essencial uma referência oftalmológica urgente.

Fotofobia

Fotofobia, especialmente se associada à dor ocular, vermelhidão e diminuição da visão, é um sintoma de uveíte ou irite traumática. Fotofobia também é típico de enxaqueca aguda e irritação meníngea. É prudente uma avaliação oftalmológica.

Círculos ao redor das luzes

Pacientes com catarata comumente veem círculos ao redor das luzes, principalmente ao dirigir à noite. Diminuição episódica da visão, vermelhidão e círculos ao redor das luzes podem ser sintomas de glaucoma de ângulo fechado iminente. Círculos também podem ocorrer como uma complicação do LASIK.

Sensação de corpo estranho

A sensação de corpo estranho é comumente causada por olhos secos. Um entrópio (Fig. 431-4), ou cílios posicionados para dentro (triquíase), também pode causar uma sensação de corpo estranho. Grandes abrasões corneanas causam dor severa, mas as menores podem estar associadas a uma sensação de corpo estranho. Queimadura feita por um arco de solda causa uma ceratite ponteada da córnea, com sensação de corpo estranho e dor. Corpo conjuntival ou na córnea também podem estar presentes e devem ser investigados.

FIGURA 431-4 Entrópio involucional. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2ª edição, Filadélfia: Elsevier Mosby; 2005.)

Lacrimejamento excessivo

Dificuldade na drenagem lacrimal pode ocorrer com um ectrópio ou quaisquer obstruções do sistema de drenagem nasolacrimal. O entrópio ou cílios anormais friccionando a córnea (triquíase) estimulam a produção de lágrima.

Espasmo palpebral

Qualquer irritação da conjuntiva ou córnea podem causar espasmo das pálpebras. Ocasionais espasmos geralmente estão associados ao estresse ou à estimulação adrenérgica. Blefaroespasmo essencial é uma condição clínica caracterizado por espasmos constantes das pálpebras que leva à incapacidade funcional. A esclerose múltipla (Capítulo 419) também pode causar espasmo palpebral.

Conjuntivite

Qualquer inflamação ocular, incluindo úlceras da córnea, glaucoma de ângulo fechado, endofalmite e uveíte pode ser associada a uma conjuntivite secundária. A conjuntivite primária geralmente envolve a conjuntiva inteira, está associada a secreção e geralmente não está associada a dor (Tabela 431-4).

Blefaroptose

Ptose (Fig. 431-5) pode ser causada por uma paralisia do terceiro nervo e ter como outros sinais diplopia e uma restrição no olhar para dentro, baixo e na elevação, além de midríase pupilar. Síndrome de Horner (Fig. 432-5, Capítulo 432) está associada a uma pupila pequena (miose). A miastenia *gravis* (Capítulo 430) e outras afecções neuromusculares podem causar ptose. Outra forma de ptose é a involucional por degeneração da aponeurose do músculo elevador da pálpebra, situação que ocorre também após cirurgias oculares e em casos de uso prolongado e crônico de lentes de

contato.

FIGURA 431-5 Ptose da pálpebra superior direita. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2ª edição, Filadéfia: Elsevier Mosby; 2005.)

Proptose (exoftalmia)

Proptose, ou um globo protruso, pode ser uma manifestação de alterações da tireoide, especialmente a doença de Graves (Capítulo 233), em que a proptose é subaguda e bilateral, mas às vezes assimétrica (Fig. 431-6). O pseudotumor de órbita pode causar proptose aguda, geralmente unilateral, com dor severa, particularmente com o movimento ocular, e muitas vezes com diminuição da visão. Tumores de nervo óptico provocam proptose crônica unilateral associada à perda lenta de campo visual. Celulite aguda pode estar associada a proptose unilateral, olho vermelho dor moderada a grave, associação com sinusite e uma contagem elevada de leucócitos no sangue.

FIGURA 431-6 Oftalmopatia de Graves com exoftalmia característicos e retração palpebral.

Miose (pupila pequena)

A miose é mais facilmente detectada em ambientes escuros. As causas incluem síndrome de Horner (associada a ptose do mesmo lado, enoftalmo e anidrose) ou miose bilateral (como no caso da pupilas pouco reagentes à luz da sífilis terciária [pupila de Argyll Robertson]), mas que reagem à acomodação (olhar objetos próximos); uso de colírios mióticos (p. ex., pilocarpina); irite traumática; uveíte e cirurgia ocular recente.

Midríase (pupila grande)

Qualquer agente de α-adrenérgico ou anticolinérgico instilado no olho pode causar midríase. Com o trauma do olho, o músculo do esfíncter da íris pode ser danificado e pode resultar em uma pupila anormalmente grande. Lacerações no esfíncter da íris às vezes podem ser observadas no exame na lâmpada de fenda. Paralisia do terceiro nervo pode causar uma pupila dilatada associada à ptose e paralisia do olhar para cima, para dentro e para baixo. A pupila de Adie (Fig. 432-3, Capítulo 432) caracteriza-se por midríase idiopática e unilateral que é hipersensível a estímulo colinérgico fraco. Cirurgia ocular recente, uveíte, glaucoma de ângulo fechado e irite traumática podem causar midríase também.

Leucocoria

Leucocoria (pupila branca) em uma criança é frequentemente um sinal de retinoblastoma. No entanto, qualquer condição que altere a reflexão da luz no olho pode

causar esse sinal. Outras condições mais comuns para o retinoblastoma se apresentam com leucocoria: (Tabela 431-5) catarata, descolamento de retina, vítreo primário hiperplásico persistente (uma anomalia de desenvolvimento do vítreo, resultando em fibrose intraocular e descolamento de retina), doença de Coats (malformação do desenvolvimento vascular da retina levando a descolamento da retina) e toxocaríase ocular (uma infecção parasitária por um nematoide intraocular, que leva à formação de cicatrizes e descolamento da retina).

Tabela 431-5

Diagnóstico diferencial de leucocoria

Diagnóstico diferencial de leucocoria
Retinoblastoma
Catarata
Persistência hiperplásica do vítreo primário
Retinopatia da prematuridade (fibroplasia retrolental)
Doença de Coats (telangiectasia da retina)
Descolamento de retina
Toxocaríase
Vitreorretinopatia exsudativa familiar (FEVR)

Anormalidades Palpebrais

O ectrópio e entrópio

O ectrópio é uma situação em que ocorre eversão da margem palpebral, geralmente inferior, sendo que a conjuntiva palpebral se torna visível (Fig. 431-7). As causas incluem o envelhecimento, cicatrizes, massa na pálpebra inferior e paralisia do sétimo par (nervo facial). Os sintomas mais comuns incluem ardor, coceira, lacrimejamento e a sensação de corpo estranho. O tratamento é sintomático, a menos que a causa subjacente possa ser corrigida cirurgicamente.

FIGURA 431-7 Entrópio involucional. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2ª edição, Elsevier Mosby, Filadélfia, 2005.)

O entrópio é a inversão da margem palpebral (Fig. 431-4) e é geralmente relacionado com a idade e associado à irritação, ardor e sensação de corpo estranho. Pode causar lesão corneana, e o tratamento é cirúrgico.

Calázio

O calázio (Fig. 431-8) é uma inflamação localizada lipogranulomatosa que ocorre como reação ao conteúdo da secreção das glândulas de Meibomius. O material sebáceo lípido rico retido atua como um material estranho que estimula a reação inflamatória. Indolor ou ligeiramente doloroso, forma nódulos imóveis, geralmente bem-delimitados sob a pele palpebral. A maioria das lesões se resolve ao longo de dias ou semanas com compressas quentes ou sem tratamento específico. Ocasionalmente, o oftalmologista pode injetar esteroides localmente para reduzir a inflamação ou pode ainda curetar o material através de incisão e drenagem através da conjuntiva tarsal. Alguns indivíduos podem ter calázio recorrente.

FIGURA 431-8 **Calázio bilateral** nas pálpebras superiores.

Hordéolo (terçol)

O hordéolo (terçol) (Fig. 431-9) é um abscesso doloroso em folículo piloso dos cílios ou em uma glândula sebácea. São geralmente infecções autolimitadas que respondem a compressas quentes e antibióticos tópicos (p. ex., bacitracina ou eritromicina pomada ou colírio de moxifloxacino ou gatifloxacino). Incisão e drenagem podem ser realizadas por um oftalmologista se os sintomas não melhorarem dentro de 48 horas.

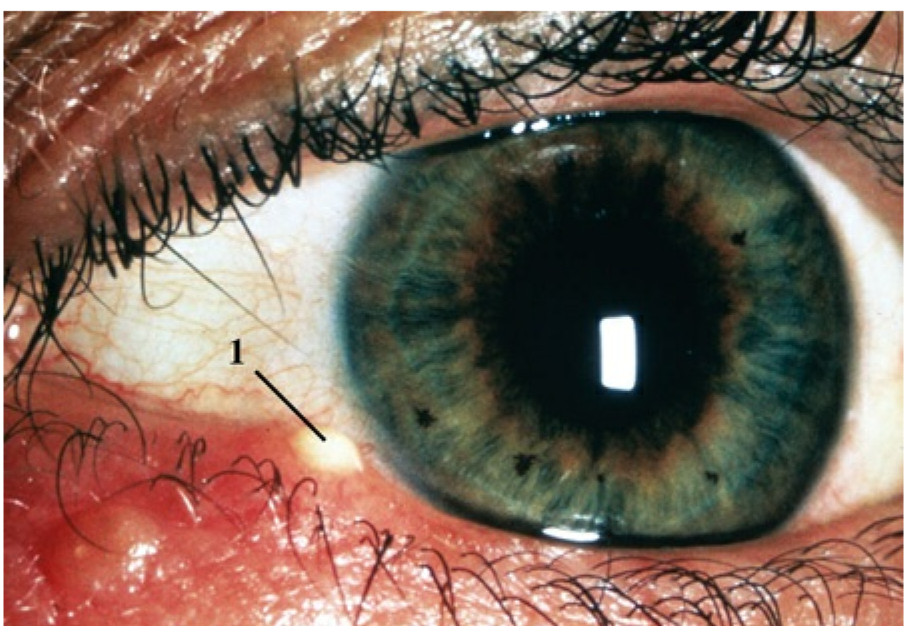

FIGURA 431-9 Terçol na pálpebra inferior *(1)*. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2ª edição, Filadéfia: Elsevier Mosby; 2005.)

Blefarite

Blefarite (Fig. 431-10), que é uma inflamação não específica da pele da pálpebra, é comum particularmente nos homens. A condição é geralmente bilateral e simétrica. A rosácea (Capítulo 447) é a condição cutânea mais comum associada e o *Staphylococcus aureus* é o agente infeccioso mais comum. Se não tratada, a blefarite torna-se crônica e pode levar à inflamação corneana e conjuntival (blefaroconjuntivite). Pomada oftálmica antibiótica (p. ex., bacitracina ou eritromicina) é mais eficaz que colírio, mas os antibióticos sistêmicos (p. ex., minociclina, 50 a 100 mg, ou doxiciclina, 100 mg, uma vez por dia; tetraciclina, 250 mg duas vezes por dia, ou eritromicina, 250 mg três vezes ao dia) são recomendadas se existir qualquer evidência de inflamação da córnea ou conjuntiva.

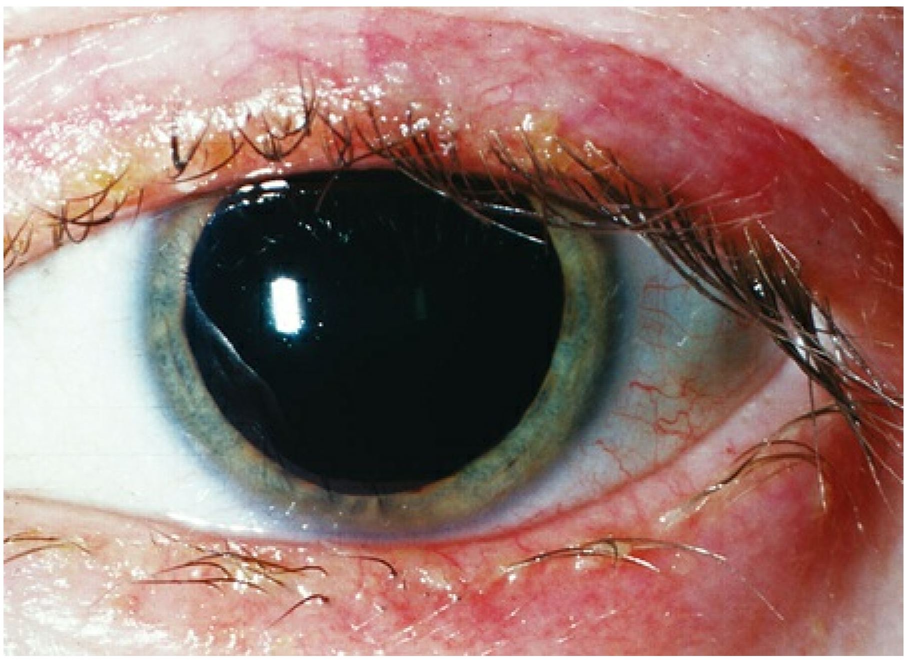

FIGURA 431-10 Blefarite estafilocócica.
As margens palpebrais são muito vermelhas e sob alta ampliação demonstram ulcerações pequenas. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2ª edição, Filadéfia: Elsevier Mosby; 2005.)

Na blefarite seborreica, crostas de ceratina acumulam-se ao longo da margem palpebral, principalmente nos folículos dos cílios, causando irritação conjuntival. O tratamento desta doença crônica é dirigido à remoção mecânica das crostas esfregando a pálpebra e cílios diariamente com detergente neutro (“xampu de bebê”) em água morna aplicada com um pano macio.

Neoplasias benignas da pálpebra

Papilomas são as lesões benignas mais comuns da pele. Outras lesões de pele incluem ceratose seborreica, ceratose actínica, ceratose folicular invertida e as lesões benignas dos sistema écrino e apócrino. A maioria dessas lesões benignas são tratadas por excisão simples.

Carcinoma de glândula sebácea

Carcinoma da glândula sebácea se origina a partir de glândulas sebáceas, quer na placa do tarso (glândula meibomiana) ou associado a cílios (glândulas de Zeis) e é capaz de produzir metástase generalizada resultando em óbito. Na síndrome de Muir-Torre, os tumores sebáceos estão associados à malignidade visceral. No início da doença ocorrem poucos sintomas, exceto pela blefarite crônica e unilateral, devido à forma peculiar de propagação deste tumor no plano do epitélio da pele (propagação pagetoide), sem causar a formação de nódulos. O tumor pode progredir envolvendo a conjuntiva tarsal, a conjuntiva bulbar e o epitélio da córnea. Um sinal característico é a perda regional de cílios. Quando a massa é espessa, pode ter a aparência de um calázio, história de calázios múltiplos na mesma região da pálpebra é sugestiva de carcinoma das glândulas sebáceas.

O tratamento é a remoção cirúrgica. As margens cirúrgicas são difíceis de estimar por causa da extensão intraepitelial do tumor. Em casos avançados, a remoção das pálpebras, olho e os conteúdos orbitais (exenteração) podem ser necessários.

Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular (Fig. 431-11), que se origina a partir da camada de células basais do epitélio, é um tumor cutâneo maligno comum (Capítulo 210). A lesão, que geralmente é assintomática, é muitas vezes bem demarcada como nódulo elevado, que pode ter uma região central de ulceração e vasos finos (telangiectasias). A ceratose seborreica (Capítulo 448) é lesão cutânea benigna comum, muitas vezes confundida clinicamente com carcinoma basocelular: é uma lesão que pode ser hiperpigmentada e aparece principalmente no quadrante nasal da pálpebra inferior. O carcinoma basocelular, especialmente perto do canto medial, pode se estender posteriormente para os tecidos moles da órbita. Imagem antes da excisão cirúrgica das lesões mediais cantal pode ser necessária para determinar a real extensão do tumor. O carcinoma basocelular é tratado por excisão cirúrgica, utilizando a técnica de Mohs, se possível, para determinar as margens da excisão.

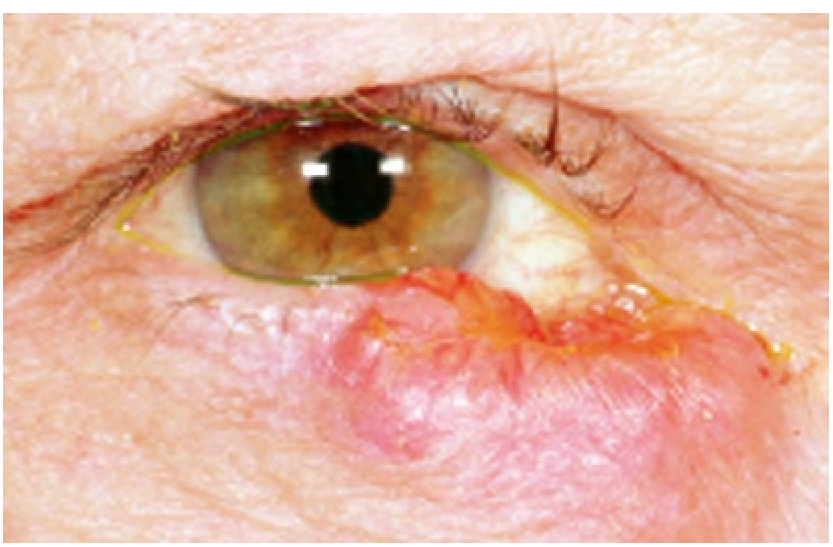

FIGURA 431-11 Um típico carcinoma de células nodular basal. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2ª edição, Filadéfia: Elsevier Mosby; 2005.)

Metástase é extremamente rara. Geralmente o prognóstico é excelente com a detecção precoce e excisão adequada da lesão.

Carcinoma de células escamosas ou espinocelular

O carcinoma de células escamosas, que é muito menos comum que o carcinoma basocelular, surge a partir do epitélio escamoso da superfície. Exposição à luz ultravioleta é o principal fator de risco. Em contraste com carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular pode produzir metástases, na maioria das vezes para os linfonodos regionais. O tratamento é a excisão cirúrgica. Exceto em raras circunstâncias, como em pacientes imunodeprimidos ou portadores de xeroderma pigmentosa, o prognóstico é excelente.

Anormalidades da Superfície Ocular

Olho seco

Mesmo distúrbios leves do filme lacrimal podem causar coceira, ardor e alterações transitórias da visão. Alguns pacientes são particularmente afetados com os olhos secos que causam hiperemia conjuntival sem secreção purulenta. Paradoxalmente, a diminuição da secreção lacrimal pode resultar em irritação e aumento secundário do lacrimejamento (reflexo).

A maior parte da produção lacrimal diária não é pela glândula lacrimal, mas por pequenos grupos de glândulas lacrimais acessórias, glândulas mucinosas da conjuntiva e pelas glândulas sebáceas das pálpebras. Ao longo do tempo, particularmente em mulheres, a produção de filme lacrimal diminui. Como a produção do filme lacrimal é menor durante o sono, os pacientes muitas vezes despertam e melhoram lentamente ao longo de minutos ou horas. Ambientes com baixa umidade, como em aviões comerciais, podem agravar os sintomas. A redução no componente aquoso de lágrimas é frequentemente associada a aumento compensatório na produção de muco, o que tende a obscurecer a visão até o paciente piscar ou usar colírios lubrificantes. Estes sintomas são particularmente evidentes em pessoas que têm artrite reumatoide (Capítulo 272), síndrome de Sjögren (Capítulo 276), síndrome de Stevens-Johnson (Capítulo 448) e penfigoide ocular cicatricial (Fig. 431-12).

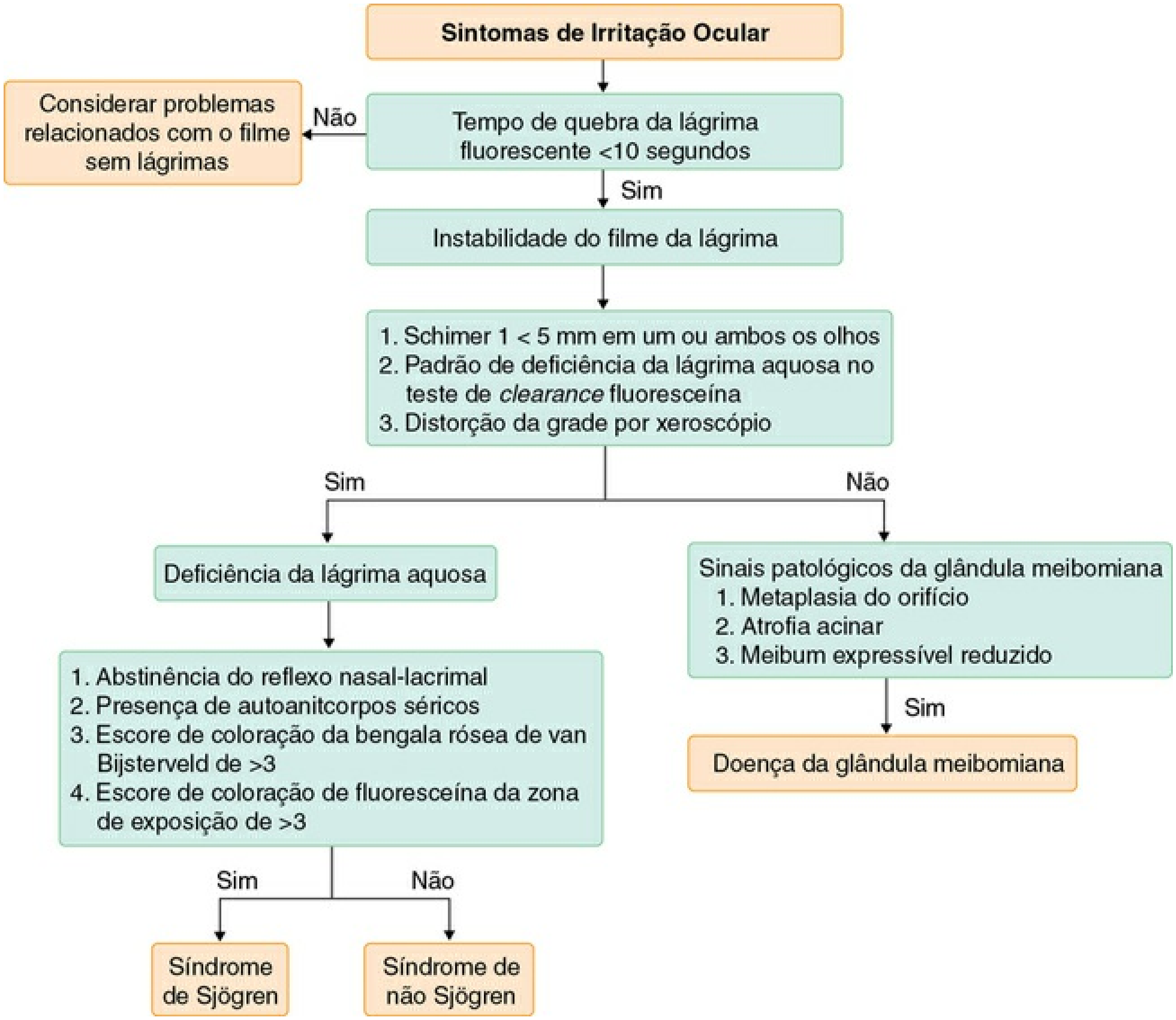

FIGURA 431-12 Algoritmo diagnóstico de irritação ocular. (Modificado de Pflugfelder SC, SC Tseng, ó Sanabria, et al. Avaliação de avaliações subjetivas e objetivas de testes de diagnóstico para o diagnóstico de distúrbios do filme lacrimal conhecidos por causar irritação ocular. *Córnea*. 1998; 17:38-56.)

O tratamento não é definitivo e é raramente satisfatório. Nenhum medicamento aumenta a produção de lágrimas. Lágrimas de baixa viscosidade artificial (p. ex., polietileno glicol 400 0,4%) não tendem a borrar a visão, mas tem uma curta duração de ação e são mais utilizados durante as tarefas visualmente importantes. Colírios de alta viscosidade (p. ex., carboximetilcelulose de sódio) têm uma maior duração de ação, mas tendem a borrar a visão; eles são melhor usados ao deitar para manter a lubrificação da superfície ocular durante o sono. Quando as lágrimas artificiais não controlam os sintomas, a oclusão do pontos lacrimais com *plugs* ou oclusão cirúrgica permanente tende a reter as lágrimas que são produzidas. Anti-inflamatórios (p. ex., colírios de ciclosporina 0,05%, a cada 12 horas por tempo indeterminado) podem preservar o tecido glandular que pode ser afetado por inflamação local. Para os pacientes com doença sistêmica associada aos olhos secos, o tratamento eficaz da doença sistêmica, por vezes, melhora as anormalidades nos olhos.

Pinguécula e pterígio

A pinguécula (Fig. 431-13) é constituída por um processo degenerativo conjuntival limbal

(na junção da córnea e esclera) e bulbar causado por lesão da luz ultravioleta para o tecido subepitelial. É muito comum e raramente causa sintomas. Se a degeneração do tecido se estender para a córnea, torna-se um pterígio (Fig. 431-14), que pode causar alterações visuais e requer a excisão cirúrgica.

FIGURA 431-13 Pinguecula.
Essas lesões são encontradas nas posições 3-horas e 9-horas e são extremamente comuns, especialmente em pacientes mais velhos. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2ª edição, Filadélfia: Elsevier Mosby; 2005.)

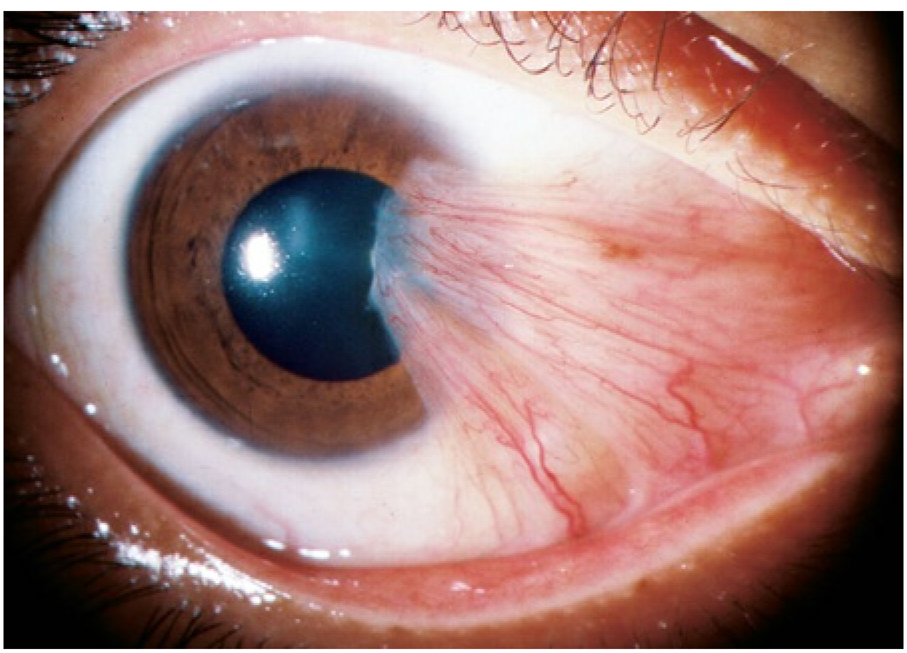

FIGURA 431-14 Pterígio.
Estas lesões são encontradas no meridiano horizontal, mais comum por via nasal. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2ª edição, Filadélfia: Elsevier Mosby; 2005.)

Erosão recorrente

Erosão recorrente da córnea geralmente é uma reação tardia à pequena abrasão traumática da córnea. A cicatrização ocorre de modo anormal, resultando em uma falha na adesão do epitélio à membrana basal. Semanas a meses ou anos mais tarde, o paciente é acordado no meio da noite por episódios de dor ocular extrema. Quando o paciente tenta abrir os olhos pela manhã, a pálpebra arranca o epitélio solto. A condição é tratada com colírios hiperosmóticos e pomadas. Há uma tendência para a recorrência.

Trauma acidental

Muitos tecidos do olho podem ser facilmente rompidos com trauma ocular. Os efeitos do trauma não podem manifestar-se por meses ou mesmo anos após o episódio de trauma. Se o episódio traumático rompe a parede do olho (córnea e esclera), a correção cirúrgica é necessária, geralmente com urgência. Se a parede do olho está intacta, o tratamento cirúrgico muitas vezes não é necessário no início.

Desepitelização corneana

É uma das formas mais comuns de lesão ocular. Pode ser causada por trauma de cisalhamento ou hipóxia associada a uso em excesso de lentes de contato. Os sintomas são muitas vezes intensos e intoleráveis. Cura (*i. e.,* reepitelização) da córnea ocorre dentro de 24 a 48 horas. Ferrugem a partir de fragmentos metálicos é tóxica para o epitélio e deve ser removida. Ceratite fúngica pode complicar as lesões por unhas ou matérias vegetais, como galhos de árvores. O tratamento geralmente consiste de um antibiótico tópico (p. ex., a eritromicina pomada, quatro vezes por dia durante dez dias) para evitar a ceratite bacteriana. Se estruturas mais profundas, como membrana de Bowman, não forem afetadas, geralmente não há formação de cicatriz. Os anestésicos tópicos não devem ser prescritos para controlar a dor, porque eles aumentam o risco de ceratite microbiana e cicatrizes, além de retardar a reepitelização.

Trauma ocular maior

Hifema (Fig. 431-15) é hemorragia dentro da câmara anterior causada por trauma fechado. Se o paciente está na unidade de terapia intensiva e em decúbito dorsal, o sangue vai ser distribuído uniformemente sobre a íris para causar o aparecimento de hiperpigmentação da íris (heterocromia iridis). Se o paciente estiver sentado, o sangue pode, pela força da gravidade, formar uma interface aquosa de sangue com o sangue na porção inferior da câmara anterior, visível como um nível. Hifema, que é um sinal de dano ocular grave, pode conduzir a glaucoma secundário e coloração hemática da córnea. Essa situação requer uma avaliação rápida pelo oftalmologista.

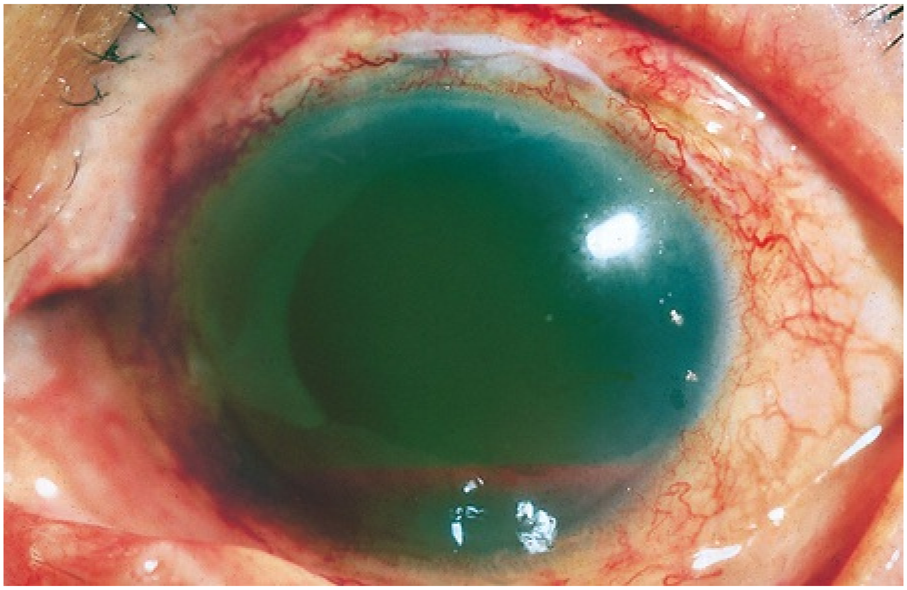

FIGURA 431-15 Hifema após cirurgia de catarata. (Cortesia de Dr. Myron Yanoff.)

O local mais comum de ruptura de um globo está no limbo (junção da córnea e esclera), onde pode ser notada uma massa pigmentada. A massa pode ser tanto um coágulo de sangue ou a úvea deslocada anteriormente (geralmente íris). Qualquer manipulação do globo pode forçar o tecido intraocular restante através da ferida e pode acarretar danos irreparáveis. Geralmente a correção cirúrgica é indicada.

Descolamento da retina e catarata não são comuns, exceto em trauma acidental grave. Glaucoma unilateral ou catarata unilateral podem ocorrer décadas após a lesão, mesmo que a lesão seja muito pequena para ser lembrada. Os tratamentos da catarata traumática e glaucoma traumático são iguais aos tratamentos habituais.

Afecções inflamatórias do olho

Uveíte

Inflamação de qualquer parte ou partes do trato uveal (íris, corpo ciliar e coroide) pode ser chamada de uveíte (anterior ou posterior), irite, iridociclite ou coroidite. Os sintomas incluem olho vermelho (Tabela 431-4), diminuição da visão e fotofobia. A inflamação é crônica e raramente é encontrada uma causa. No entanto, a uveíte acompanha muitas doenças autoimunes, muitas vezes sem correlação com a atividade da inflamação sistêmica. Uveíte anterior ou conjuntivite é quase universal em pacientes com artrite reativa (Capítulo 273). Cerca de 25% dos pacientes com espondilite anquilosante (Capítulo 273) desenvolvem uveíte recorrente anterior aguda. Dois a 12% dos pacientes com doença inflamatória do intestino (Capítulo 143) desenvolvem uveíte anterior, que é também comum com artrite psoriática, mas não com a psoríase isoladamente (Caps. 273 e 446). O tratamento com corticosteroides tópicos (p. ex., acetato de prednisolona 1%, uma gota em cada olho acometido a cada uma a seis horas enquanto estiver acordado) geralmente é suficiente para controlar a doença ocular.

Endoftalmite

Endoftalmite é uma inflamação extensa dentro do olho de qualquer natureza. A maioria dos casos de endoftalmite envolve uma solução de continuidade na parede do olho (córnea e esclera), associada a qualquer traumatismo acidental (incidência de aproximadamente 5%) ou procedimentos cirúrgicos (incidência de cerca de <0,1%). O sintoma inicial geralmente é a diminuição da visão, seguida por dor ocular incômoda. O sinal inicial é frequentemente evidência de células inflamatórias seja no interior do aquoso (uveíte anterior) ou dentro do vítreo (vitreíte). As células podem ser vistas apenas na lâmpada de fenda. Micro-organismos mais comuns incluem bactérias Gram-positivas e espécies Gram-negativas produtoras de toxina que são frequentemente associadas a curso rápido e destrutivo. Outros organismos de virulência relativamente baixa, *Propionibaterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis*, seguem um curso mais indolente com menos potencial de destruição. Infecção endoftalmite metastática de uma fonte primária fora do olho é uma causa incomum.

O diagnóstico é estabelecido por amostragem de fluido da câmara anterior ou líquido, de preferência do vítreo e avaliação do fluido por Gram e cultura. O tratamento geralmente requer a injeção intravítrea de antibióticos ambulatorial. Em casos graves, a carga microbiana e detritos inflamatórios são reduzidos por meio da realização de uma vitrectomia através de uma incisão via *pars plana*. Sob certas circunstâncias, corticosteroides e antibióticos são injetados simultaneamente para minimizar os efeitos destrutivos irreversíveis da inflamação para a retina.

Conjuntivite Alérgica

A conjuntivite alérgica (Tabela 431-6) é comumente associada a atopia, febre do feno e rinite alérgica (Capítulo 259). Prurido, sensação de corpo estranho e uma secreção aquosa são comuns. O tratamento inclui compressas frias e vasoconstritores tópicos ou anti-histamínicos (p. ex., colírio de nafazolina quatro vezes ao dia durante a estação alérgica ou levocabastina gotas, quatro vezes ao dia). Tratamento a longo prazo com estabilizadores de mastócitos (p. ex., cromoglicato dissódico a 2-4%, quatro vezes por dia durante a estação alérgica) ou a combinação de um anti-histamínico e adicionalmente um estabilizador de mastócitos (p. ex., olopatadina gotas, duas vezes por dia durante a estação alérgica) podem ser extremamente eficazes no tratamento de sintomas crônicos.

Tabela 431-6

Distúrbios oftalmológicos associados a conjuntivite

DOENÇA	AGUDA OU CRÔNICA	UNILATERAL OU BILATERAL	PRINCIPAIS SINTOMAS	GRAU DE INJEÇÃO	TIPO DESCARGA	OUTRAS CARACTERÍSTICAS
Conjuntivite viral	Aguda	Bilateral, possivelmente assimétrica	Coceira, queimação, dor	4+	Aguado	Linfadenopatia pré-auricular
Conjuntivite bacteriana	Aguda	Unilateral ou bilateral	Queimação	3+	Pesada, mucopurulenta	Tampas possivelmente aderentes
Conjuntivite por clamídia	Subaguda, crônica	Geralmente unilateral	Irritação queimação	2+	Escassa, mucopurulenta	Ocorrência comum em jovens, adultos sexualmente ativos
Herpes simples conjuntivite	Aguda	Unilateral	Fotofobia, irritação	1-2+	Nenhuma	Úlcera dendrítica na córnea ou vesículas na tampa possível
Conjuntivite alérgica	Crônica	Bilateral	Prurido	2+	Mucoide, viscosa	Ocorrência comum em pessoas atópicas, possíveis sintomas sazonais
Blefarite	Crônica	Bilateral	Coceira, queimação, sensação de corpo estranho	1-2+	Normalmente nenhuma	Inflamação e descamação das margens palpebrais
Olho seco	Crônica	Bilateral	Sensação de corpo estranho	1+	Mucoide em casos graves	A coloração de fluoresceína ponteada da córnea

Adaptado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2ª edição, Filadélfia: Elsevier Mosby; 2005.

Afecções oculares infecciosas

Celulite

Celulite pré-septal (Fig. 431-16) é uma inflamação dos tecidos moles da pálpebra anterior ao septo orbital. O septo orbital divide os tecidos moles da pálpebra dos tecidos moles da órbita. Tecido orbital é mais suscetível a danos pela inflamação do que o pré-septal.

FIGURA 431-16 Abscesso das pálpebras.
Celulite pré-septal, normalmente resultante de trauma penetrante menor, pode evoluir para um abscesso. O tratamento requer incisão e drenagem, seguido de antibióticos sistêmicos.

Os sinais clínicos de celulite pré-septal incluem inchaço dos tecidos moles, hiperemia conjuntival e quemose (edema de conjuntiva). Não há restrição do movimento dos olhos. Extensão da inflamação posterior ao septo orbital é indicada pela proptose do globo e oftalmoplegia (restrição da motilidade). Tratamento de celulite pré-septal inclui antibióticos orais (p. ex., amoxicilina-clavulanato, 500 mg por via oral a cada oito horas por dez dias). Celulite orbitária, que pode levar à neurite óptica, pode apresentar disseminação intracraniana e trombose do seio cavernoso, além de sepse. Pode exigir antibióticos intravenosos, além de drenagem cirúrgica de abscesso paraorbital.

Conjuntivite Adenoviral

Conjuntivite viral (Fig. 431-17) é comum (Tabela 431-6) e conjuntivite adenoviral (especialmente os subtipos 7, 11 e 18) é o tipo mais comum. A condição é altamente contagiosa através do contato direto ou inalação de partículas respiratórias. Após um período de incubação de cinco a 15 dias, o paciente apresenta olhos muito vermelhos (Tabela 431-4) coceira, queimação, sensação de corpo estranho e, muitas vezes, desconforto e secreção ocular (Tabela 431-3), que persistem durante cinco a 15 dias. Linfadenopatia pré-auricular pode estar presente e história de infecção das vias respiratórias altas é comum. A doença é autolimitada e o tratamento visa ao conforto do paciente. Compressas frias podem ser usadas. Os pacientes são aconselhados a lavar frequentemente as mãos. Os antibióticos tópicos não são necessários, e os corticosteroides tópicos são contraindicados.

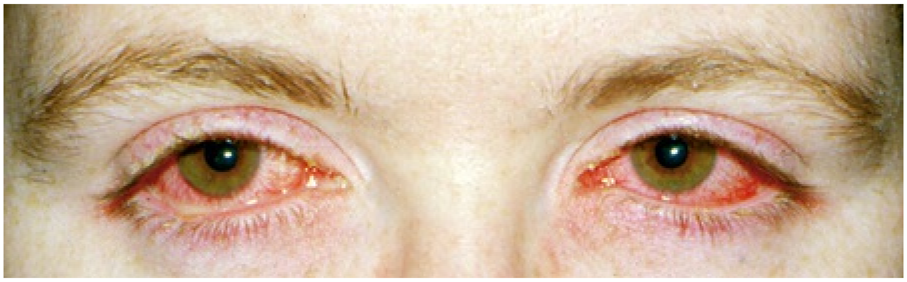

FIGURA 431-17 Injeção difusa da conjuntiva com uma descarga aquosa é evidente, neste caso, de conjuntivite viral. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Op'hthalmology,* 2ª edição, Filadélfia: Elsevier Mosby; 2005.)

Conjuntivite Bacteriana

Menos de 5% dos casos das conjuntivites são causadas por bactérias, na maior parte por *Staphylococcus*, *Haemophilus* ou espécies de *Streptococcus*. Os pacientes têm secreção mucoide ou purulenta ((Fig. 431-18), muitas vezes com formação de crostas e edema da conjuntiva (quemose) e pálpebras. Conjuntivite bacteriana responde a soluções antibióticas ou pomadas de largo espectro (p. ex., a pomada de eritromicina tópica três vezes ao dia durante duas semanas) (Tabela 431-7).

Tabela 431-7

Antibióticos tópicos para infecções nos olhos

MEDICAMENTO	TIPO	CONCENTRAÇÃO	DOSAGEM
Moxifloxacina	Gotas	0,5%	1 gota 4 vezes ao dia
Gatifloxacin	Gotas	0,5%	1 gota 4 vezes ao dia
Ciprofloxacina	Gotas	0,3%	1 gota 4 vezes ao dia
Gentamicina	Gotas	0,3%	1 gota 4 vezes ao dia
Ofloxacina	Gotas	0,3%	1 gota 4 vezes ao dia
Bacitracina	Pomada	500 U/g	Coloque no olho 4 vezes ao dia
Tobramicina	Pomada	0,3%	Coloque no olho 4 vezes ao dia
Eritromicina	Pomada	0,5%	Coloque no olho 4 vezes ao dia

FIGURA 431-18 Conjuntivite bacteriana.
Secreção purulenta e hiperemia conjuntival sugerem conjuntivite bacteriana. A conjuntivite viral produz secreção aquosa, sensação de corpo estranho, linfadenopatia pré-auricular, folículos conjuntivais e vistos na biomicroscopia. (Reproduzido com permissão da American Academy of Ophthalmology.)

A Conjuntivite por Clamídia

A conjuntivite de inclusão do adulto é uma conjuntivite crônica causada por transmissão sexual pela *Chlamydia trachomatis* (Capítulo 326). Os pacientes muitas vezes têm linfadenopatia pré-auricular. Eritromicina oral (500 mg por via oral, quatro vezes por dia durante sete dias) ou azitromicina (1 g por via oral duas vezes por dia durante sete dias) é necessária. Tracoma, que é uma conjuntivite crônica cicatricial após repetidas infecções por clamídia (Capítulo 326), é a principal causa mundial de cegueira por comprometimento da córnea. Ela provoca uma inversão dos cílios (triquíase), vascularização da córnea e opacificação. Eritromicina tópica ou tetraciclina, duas vezes por dia durante três a quatro semanas, pode ser eficaz, mas a epilação dos cílios e cirurgia da pálpebra podem ser necessárias.

Ceratite por Herpes Simples

Ceratite por herpes simples é a causa mais comum de úlcera corneana central (Fig. 431-19). O vírus da herpes simples também pode causar dermatite vesicular da pálpebra. Inicialmente, os principais sinais de ceratite primária por herpes simples são olho vermelho e úlcera de córnea epitelial dendrítica. Com a terapia antiviral apropriada (p. ex., trifluridina gotas a cada duas horas para uma a duas semanas), a ceratite cura sem deixar cicatriz. Ceratite por herpes simples recorrente pode ser precipitada por febre, menstruação, luz solar, radiação ou estresse. A doença pode se estender para o estroma corneano e causar olho vermelho, desconforto ocular, visão baixa e cicatriz da córnea com as recorrências frequentes. O tratamento de envolvimento estromal é multifatorial e

pode não ser bem-sucedido. Pode ser necessário o transplante da córnea.

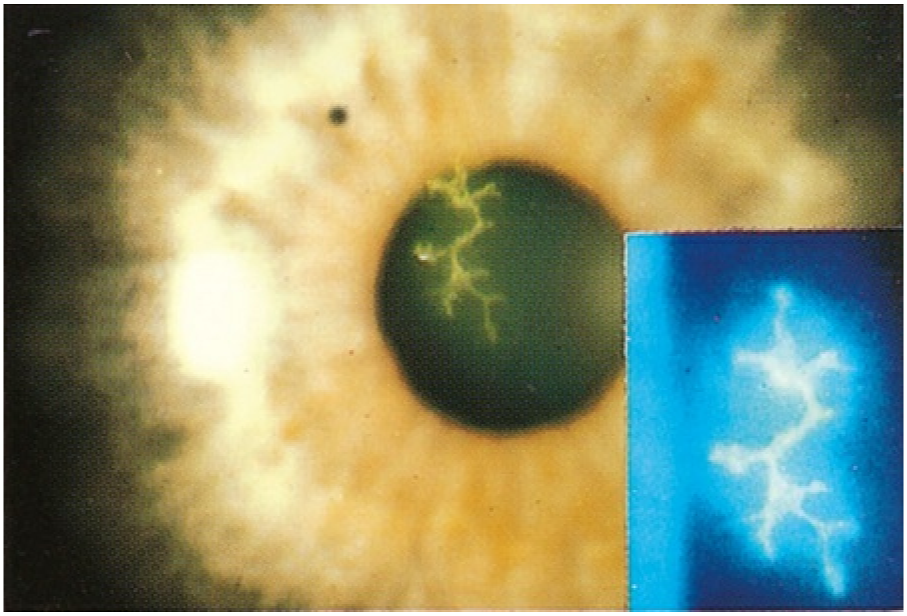

FIGURA 431-19 Ceratite epitelial da córnea por herpes simples na luz difusa e em luz que passou através de um filtro azul de cobalto após a inserção de fluoresceína.
Observe a coloração característica-padrão dendrítico de herpes simples.

Herpes-zoster Oftálmico

Herpes-zoster oftálmico (Capítulo 383) tem uma propensão a envolver um ou mais ramos do nervo trigêmeo. O vírus também pode afetar o trato uveal e, em pacientes imunossuprimidos, a retina (necrose aguda de retina). Quando o nervo trigeminal é envolvido, pode ocorrer uveíte, principalmente quando vesículas estão presentes no ponta do nariz. Se a úvea não está envolvida, as lesões cutâneas se curam com algumas cicatrizes, mas sem efeitos a longo prazo. Em pacientes com comprometimento da pele moderado a grave, o tratamento pode ser iniciado com aciclovir oral (800 mg por via oral, cinco vezes por dia durante sete a dez dias). Se a uveíte se desenvolve, o tratamento (p. ex., acetato de prednisolona gotas a 1% quatro vezes por dia e colírio de escopolamina[1] 0,25%, três vezes ao dia) pode ser utilizado.

Ceratite por Pseudomonas e Gonococos

Úlcera corneana bacteriana pode propagar por toda córnea. A *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 314), que causa uma ceratite particularmente virulenta, é o patógeno mais comum entre os Gram-negativos e é especialmente comum em portadores de lentes de contato. Para evitar qualquer propagação interna, tratamento urgente é necessário (tobramicina, por exemplo, fortificada ou gentamicina 15 mg/mL a cada hora, alternando com cefazolina fortificada, 50 mg/mL a cada hora). A dosagem e a duração do tratamento dependerão da resposta.

Outro Gram-negativo que provoca uma ceratite virulenta é a *Neisseria gonorrhoeae*

(Capítulo 306). Infecção da córnea é acompanhada por lacrimejamento copioso e uma secreção característica hiperpurulenta. O tratamento imediato é essencial para a prevenção de perfuração da córnea.

Retinite por Citomegalovírus

Retinite por citomegalovírus (Capítulo 384) é incomum, exceto em pacientes imunodeprimidos, especialmente os pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Clinicamente, é uma retinocoroidite central. O diagnóstico presuntivo é feito por lesão característica visível ao exame fundoscópico como área com exsudatos e hemorragias, que reproduz os termos "retinite em pizza" e "retinite hemorrágica em queijo cottage" para a entidade. O tratamento é com medicamentos antivirais: ganciclovir (5 mg/kg duas vezes por dia por via intravenosa, duas a três vezes por semana), foscarnet (90 mg/kg duas vezes por dia por via intravenosa, duas vezes por semana) ou cidofovir (5 mg/kg por via intravenosa, semanalmente durante três semanas) com manutenção durante o seguimento.

Ceratite por *Acanthamoeba*

Acanthamoeba (Capítulo 360) pode causar uma ceratite grave e cegueira. Uso prolongado de lentes de contato é importante fator de risco. Anel característico do estroma corneano associado à uveíte pode ocorrer. O parasita pode ser observado clinicamente usando um microscópio confocal, como um cisto em forma de pera (11 a 15 μm). Existem inúmeros protocolos de tratamento (p. ex., colírio de poli-hexametil biguanida 0,02% a cada hora). A duração e a dose dependerão da reação, mas o tratamento ideal ainda não está estabelecido.

Retinite por Toxoplasma

Toxoplasma gondii (Capítulo 357) provoca retinocoroidite na forma congênita, além de malformações; a forma adquirida é mais comum em pacientes imunodeprimidos. As lesões começam como retinite aguda que atrofia na região central e se pigmenta na periferia à medida que vai se cicatrizando. Os protozoários são encontrados tanto em formas livres como enquistadas dentro da retina. A condição pode ser autolimitada e diagnosticada como achado incidental curado que não precisa de tratamento. Quando as lesões ativas são na mácula ou com vitreíte grave (diminuição de duas linhas de visão), propõe-se terapia quádrupla de quatro a seis semanas de duração (pirimetamina, 200 mg de ataque oral, em seguida, 25 mg diariamente; ácido folínico, 10 mg por via oral a cada dois dias; sulfadiazina, 2 g dose de ataque oral, em seguida, 1 g quatro vezes por dia, e corticosteroides orais, por exemplo, prednisona, 20 a 60 mg por via oral, 24 horas após início da terapia antibiótica, com doses decrescentes e com interrupção dez dias antes de parar os antibióticos). Geralmente os resultados são bons. Esquemas alternativos podem incluir clindamicina (150 a 450 mg por via oral, três a quatro vezes por dia) ou atovaquona

(1 g dose no início, em seguida, 500 mg por dia).

Endoftalmite Fúngica

Endoftalmite é uma infecção potencialmente desastrosa do interior do olho, muitas vezes levando à cegueira. As principais causas são fungos *Candida, Coccidioides* e espécies de *Aspergillus*, que podem ganhar acesso ao interior do olho, quer pela introdução traumática ou por disseminação hematogênica. O paciente se apresenta com um olho vermelho, dor ocular e diminuição da visão. Abscessos vítreos múltiplos tendem a ser causados por fungos, enquanto um abscesso solitário é mais provavelmente causado por bactérias. Normalmente, uma punção de vítreo (biópsia) é realizada para a cultura e para orientar a terapia.

Tuberculose

Cerca de 1% dos pacientes com tuberculose pulmonar (Capítulo 332) tem participação uveal, geralmente como iridociclite ou coroidite difusas. Perda progressiva indolor da visão é o sintoma mais comum. Pequenas lesões coroidais amareladas podem ser vistas. Periflebite retiniana pode ocorrer secundariamente. O tratamento é o mesmo usado para doença primária.

Sífilis

Cerca de 5% dos pacientes com sífilis secundária (Capítulo 327) desenvolvem uveíte anterior ou neurorretinite. Na sífilis terciária, há miose, pupila de Argyll Robertson que reage mal à luz, mas normal à acomodação para perto. O tratamento é o mesmo usado para doença sistêmica.

Alterações estruturais e advindas com o envelhecimento

Catarata

A catarata é a opacificação do cristalino. O cristalino dobra de volume entre o nascimento e a idade de 70 anos, com formação de novas fibras de colágeno na porção externa do córtex e abaixo da cápsula do cristalino. As fibras mais velhas no centro são comprimidas. Ao nascer, o cristalino é flexível e totalmente transparente. Com a idade de 45 anos, o cristalino perde sua elasticidade, o que compromete a visão de perto. Conforme o processo progride, vai perdendo a sua transparência, começando no centro (esclerose nuclear). A mudança simultânea na densidade do núcleo do cristalino pode alterar as características ópticas do olho causando miopia adquirida (“segunda visão”). Em última análise, a catarata pode se tornar tão densa que a cirurgia pode ser necessária para restaurar a visão.

Os sintomas são geralmente perda da visão, especialmente à noite, e ofuscamento. A cirurgia de catarata, realizada em ambulatório, é eletiva e depende do grau da diminuição

da visão, interferindo na vida normal do paciente. Um implante de lente intraocular sintética é inserido no olho durante a cirurgia. O prognóstico para a restauração de visão é excelente, dependendo da função da retina. Em geral, as cataratas desenvolvem-se assimetricamente. O pior olho (visão inteligente) deve ter a primeira cirurgia. Quando se agravam a catarata e visão do segundo olho se indica a cirurgia de catarata no segundo olho.[2]

Glaucoma

O glaucoma resulta de um desequilíbrio entre a produção e drenagem de humor aquoso. A fase aquosa é produzida pelo epitélio ciliar não pigmentada da *pars plicata* do corpo ciliar. O aquoso sai do olho através da malha trabecular para a circulação venosa. Se a drenagem não dá conta da produção, ocorre aumento da pressão intraocular. Se a pressão intraocular for suficientemente elevada ou assim estiver por muito tempo, as células ganglionares da retina são danificadas, causando a perda dos seus axônios. A perda de axônios pode ser mais bem-avaliada clinicamente no disco óptico. Perda de massa dos axônios vai levar ao alargamento da escavação, que é registrado como aumento da relação escavação-disco.

No glaucoma de ângulo aberto, o acesso anatômico é livre para a malha trabecular. No glaucoma de ângulo fechado, existe uma barreira anatômica relativa ou absoluta para o fluxo de humor aquoso.

Glaucoma crônico de ângulo aberto

O tipo mais comum de glaucoma em idosos é o glaucoma crônico de ângulo aberto. O primeiro sintoma é a perda de campo visual periférico permanecendo uma ilhota de visão central. O campo visual pode ser reduzido consideravelmente antes de ser percebido pelo paciente. A maioria dos casos de glaucoma de ângulo aberto crônico é identificada durante exames oculares de rotina, quer por descoberta de pressão intraocular anormalmente elevada ou pela presença de uma proporção de escavação/disco alta (Fig. 431-20). A pressão intraocular normal é geralmente igual ou inferior a 21 mm Hg, mas existem exceções dependendo da espessura da córnea (influenciando artefatos de medição) e predisposição genética. O diagnóstico de glaucoma é confirmado por perda de campo visual característico, tal como determinado pela perimetria.

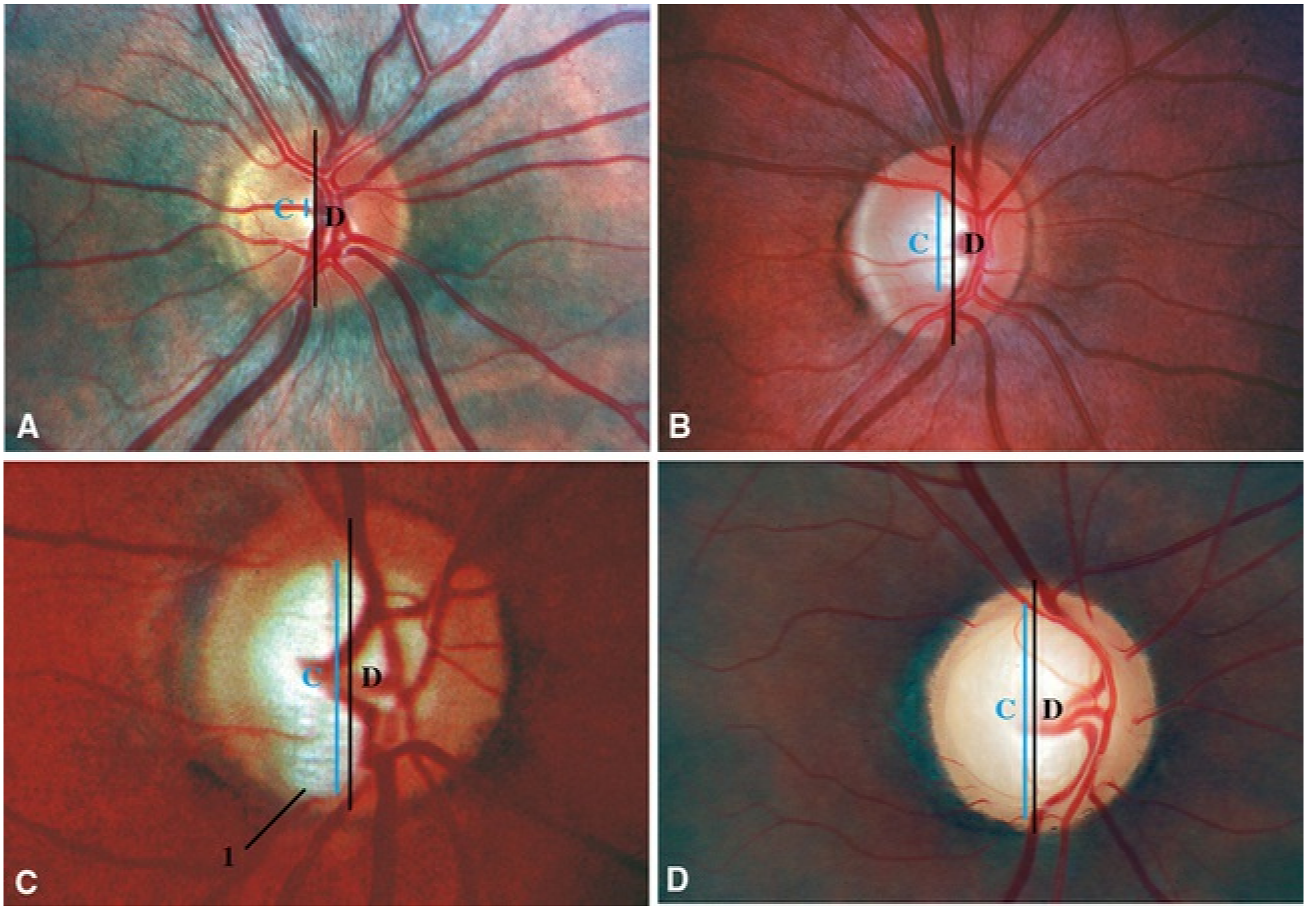

FIGURA 431-20 Proporções escavações/discos.
A, Proporção normal de escavação/disco (C/D) é de 0,1. **B,** Proporção S/D provavelmente normal de 0,5 proporção. **C,** Proporção de 0,8 verticalmente com entalhe inferior (1) do nervo (mudança glaucomatosa). **D,** C/D e proporção de 0,90 verticalmente (mudança glaucomatosa).
C = escavação; D = disco. (De Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

O objetivo do tratamento é reduzir a pressão intraocular, inicialmente com agentes farmacológicos: β-bloqueadores (p. ex., colírio de betaxolol 0,5% duas vezes por dia), inibidores de anidrase carbônica (p. ex., dorzolamida gotas duas vezes ao dia), α-agonistas (p. ex., apraclonidina duas vezes ao dia) e prostaglandinas (p. ex., latanoprosta duas vezes ao dia). Geralmente, os colírios são prescritos ininterruptamente. Aplicação de energia nas estruturas da malha trabecular com laser (trabeculoplastia a laser) muitas vezes resulta em anos de controle da pressão intraocular. Em casos resistentes, a filtração mecânica é conseguida cirurgicamente, quer através da criação de uma fístula (trabeculectomia) entre a câmara anterior e os tecidos episclerais, quer através da implantação de um dispositivo de filtração sintético (válvulas) que drena o aquoso da câmara anterior para a esclera e apresenta um reservatório de coleta localizado no equador do olho.

Glaucoma pseudoesfoliativo

É uma anomalia determinada geneticamente por alteração bioquímica da proteína da membrana basal, a fibrilina. A síndrome ocorre entre pessoas em todo o mundo, mas é especialmente proeminente em escandinavos e árabes da Arábia Saudita. Os indivíduos afetados são identificados por acúmulo anormal de fibrilina (material esfoliativo) sobre a

superfície do cristalino, mais facilmente visto no espaço pupilar. O glaucoma pseudoesfoliativo aumenta o risco de desenvolver glaucoma de ângulo aberto em cinco vezes. O tratamento é como o glaucoma de ângulo aberto.

Glaucoma de ângulo fechado

Glaucoma de ângulo fechado (Fig. 431-21) pode ocorrer ao longo de um curto período de tempo e causar sintomas debilitantes. Alternativamente, os sintomas podem se desenvolver durante um longo período de tempo, com poucos sintomas específicos.

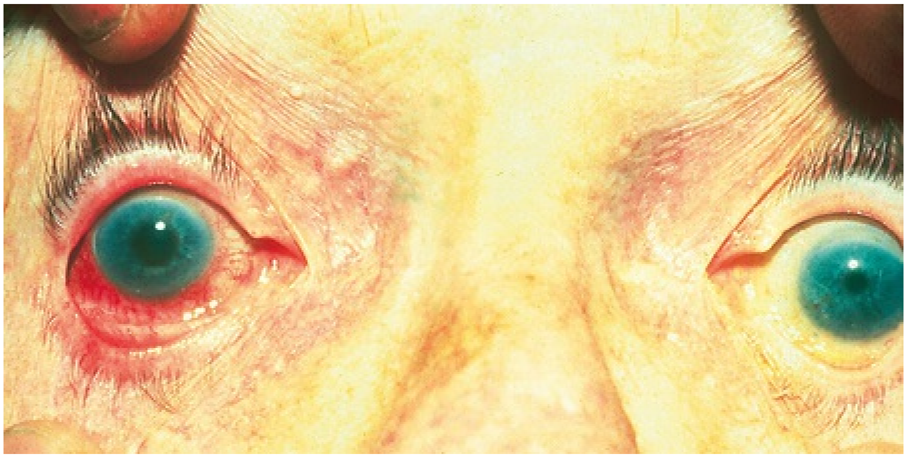

FIGURA 431-21 Glaucoma agudo de ângulo fechado. O olho esquerdo é normal. O olho vermelho direito tem uma pupila não reativa. (Cortesia do Dr. Myron Yanoff.)

Os fatores de risco para o glaucoma de ângulo fechado baseiam-se na configuração anatômica dos componentes da câmara anterior. Altos hipermétropes têm um eixo anteriorposterior do olho reduzido e câmara anterior rasa. À medida que o cristalino aumenta de volume com o tempo, a íris é deslocada anteriormente. Em algum ponto, a superfície posterior da íris pode entrar em contato relativamente apertado com a superfície anterior do cristalino. O fluxo do aquoso se torna restrito, e o fluido acumula na câmara posterior, deslocando a periferia da íris anteriormente. Quando a íris periférica entra em contato com a córnea posterior, o ângulo da câmara anterior é subitamente ocluído. O fechamento do ângulo pode ser precipitado farmacologicamente por dilatação da pupila. Nos pacientes que são hipermétropes e apresentam catarata, a dilatação deve ser realizada com cautela. A pressão intraocular pode aumentar de 21 mm Hg para 50 a 70 mm Hg. Os sintomas de fechamento angular podem incluir dor extrema, que pode ser mal localizada para o olho, náuseas e vômitos. Vômitos persistentes podem causar dor abdominal, simulando um abdome agudo.

O tratamento inicial é tópico (p. ex., colírio de timolol 0,5%) e sistêmico com agentes de redução de pressão (p. ex., acetazolamida, 250 a 500 mg por via intravenosa ou dois comprimidos de 250 mg por via oral), seguido pela criação de uma fístula na íris periférica com laser (iridectomia com YAG laser) entre a câmara posterior e a câmara anterior para vencer a obstrução. A maioria dos pacientes requer iridectomia a laser profilática no segundo olho para prevenir crise aguda também.

O glaucoma secundário pode ocorrer também após hemorragia intraocular, trauma, e inflamação intraocular. Alguns glaucomas secundários relacionados com o desenvolvimento, tais como a síndrome iridocorneal endotelial, podem se tornar-se evidentes somente na idade adulta.

Descolamento de Retina

O descolamento de retina é a separação da retina sensorial do epitélio pigmentar da retina. Os dois tipos principais são **regmatogênico**, causado por um buraco da retina, que pode ocorrer com um descolamento vítreo posterior, e o **não regmatogênico**, causado por tração, como na retinopatia diabética proliferativa ou por acumulação de fluido sob retina neural em condições tais como hipertensão maligna ou eclampsia da gravidez.

Os sintomas clássicos são sensação de *flashes* de luz, moscas volantes na área do olho acometido, devido ao descolamento do vítreo e a queixa de sombra. Geralmente é necessário tratamento urgente. Alguns descolamentos regmatogênicos pequenos e periféricos podem ser tratados por laser, mas os maiores e descolamentos por tração da retina são tratados por cirurgia mais extensa (introflexão escleral ou cirurgia do vítreo). No descolamento seroso da retina, a doença subjacente deve ser tratada.

Degeneração Macular Relacionada com a Idade

Relacionada com a idade, degeneração macular é uma doença neurodegenerativa que afeta a junção entre a retina neural e a do epitélio pigmentado da retina, principalmente no sexta a nona décadas de vida. Cerca de 8,5% da cegueira do mundo é causada pela idade, degeneração macular relacionada, principalmente nos países industrializados. Nos Estados Unidos, a idade da degeneração macular relacionada afeta mais de 1,75 milhão de pessoas, e sua prevalência aumenta com cada década após a idade de 55 anos. A influência genética da degeneração macular relacionada com a idade ainda não foi determinada, mas anormalidades do complemento fator H podem desempenhar um papel. Fatores ambientais, tais como o tabagismo, são conhecidos por acelerar este processo degenerativo.

Há dois tipos predominantes: o "seco" ou tipo geográfico e o "molhado" ou o tipo neovascular. O tipo úmido provoca a perda de visão mais profunda, mas é menos comum que o tipo seco.

O primeiro sinal de idade na degeneração macular é relacionado com uma variação do caráter e densidade do pigmento retinal do epitélio (abandono do pigmento) na região posterior da retina, a mácula. O processo patológico faz com que a proteína anormal (lipofuscina) acumule-se entre as células epiteliais de pigmento da retina e dos seus complexos da membrana basal (membrana de Bruch), designadas como drusas. As drusas de degeneração macular (drusas moles) são áreas pequenas (30 μm) e hipopigmentadas, e maldefinidas na retina de profundidade. Esta fase, chamada degeneração macular relacionada com a idade seca, pode antecipar a alteração na visão subjetiva por várias décadas. A taxa prevista de progressão é difícil de determinar em

casos individuais.

O primeiro sintoma da degeneração macular pela idade está relacionada com a perda da visão. A perda de visão corresponde à perda de segmentos fotorreceptoras exteriores. O efeito é no centro exato da porção mais sensível da retina, a fóvea. A retina periférica não está envolvida. No decorrer do processo, os indivíduos com doença avançada serão capazes de andar em uma rua sem dificuldade aparente (uma função periférica da retina), mas não serão capazes de reconhecer as características faciais de pessoas que encontram (uma função macular da retina). Recursos visuais e outros dispositivos, tais como óculos especiais e auxiliares de televisão, podem permitir que os pacientes continuem com as funções diárias e continuem a viver de forma independente. Esta fase do processo, a "fase seca", avança em um ritmo lento (meses a décadas), durante o qual os pacientes desenvolvem características da retina de bem-definida à perda de pigmentos (atrofia da retina geográfica, Fig. 431-22). Não existe nenhum tratamento atual para a fase seca da doença, exceto para uma possível influência positiva de suplementos dietéticos (antioxidantes). A suplementação com as vitaminas C e E, β-caroteno, zinco e cobre pode retardar a progressão da degeneração macular relacionada com a idade moderada a grave.[1] β caroteno (um precursor da vitamina A) nesta quantidade não é recomendado para fumantes devido ao alto risco de câncer de pulmão. Cessação do tabagismo, controle do açúcar no sangue, controle dos níveis de lípidios no sangue e controle da pressão arterial sistêmica são particularmente importantes modificações comportamentais.

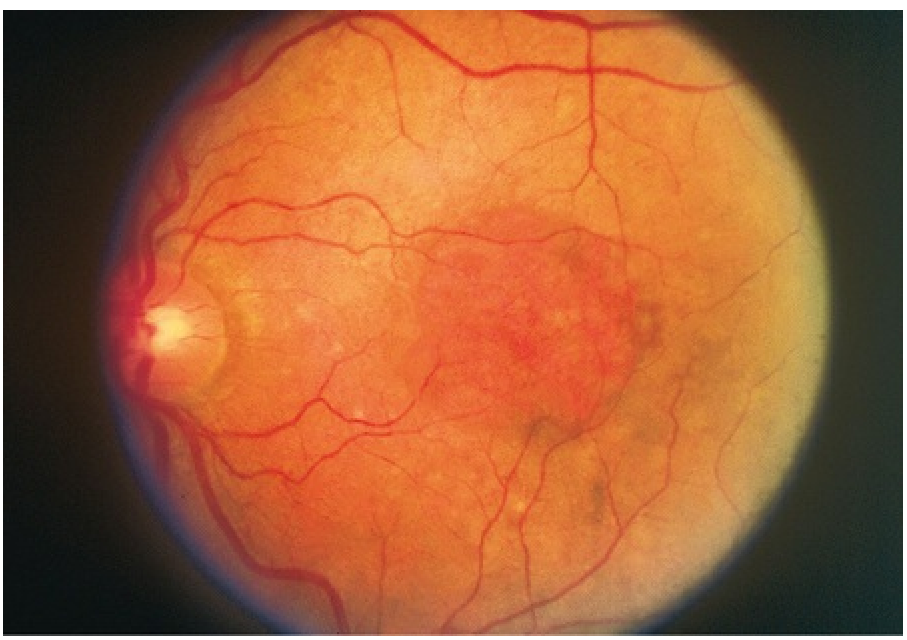

FIGURA 431-22 Degeneração macular seca relacionada com a idade. Drusas estão presentes no polo posterior em torno de uma grande área geográfica de atrofia do epitélio pigmentado da retina.

Na "fase molhada" da degeneração macular relacionada com a idade (Fig. 431-23), frágeis canais neovasculares originários do sistema instituído vascular da coroide podem se estender por uma brecha na membrana de Bruch para o espaço sub-retiniano (neovascularização sub-retiniana). Hemorragia espontânea dos vasos adiciona à perda de fotorreceptores. Hemorragia é acompanhada por aguda, e normalmente permanente,

perda de acuidade visual central (*i. é.*, a fase úmida relacionada com a idade de degeneração macular). Ambos os olhos são normalmente afetados em grau semelhante. Neovascularização pode ser identificada por uma angiografia fluorescente e OCT. Neovascularização pode ser identificada por angiografia com fluoresceína e injeções intraoculares de antivascular; fatores de crescimento endoteliais (p. ex., o ranibizumabe) podem reduzir o risco de perda visual em pacientes com degeneração macular neovascular relacionada com a idade e podem resultar em ganhos de visão.[2] Outros tratamentos incluem fotocoagulação pelo laser argon ou, nos casos avançados, vitrectomia para remover as membranas neovasculares.

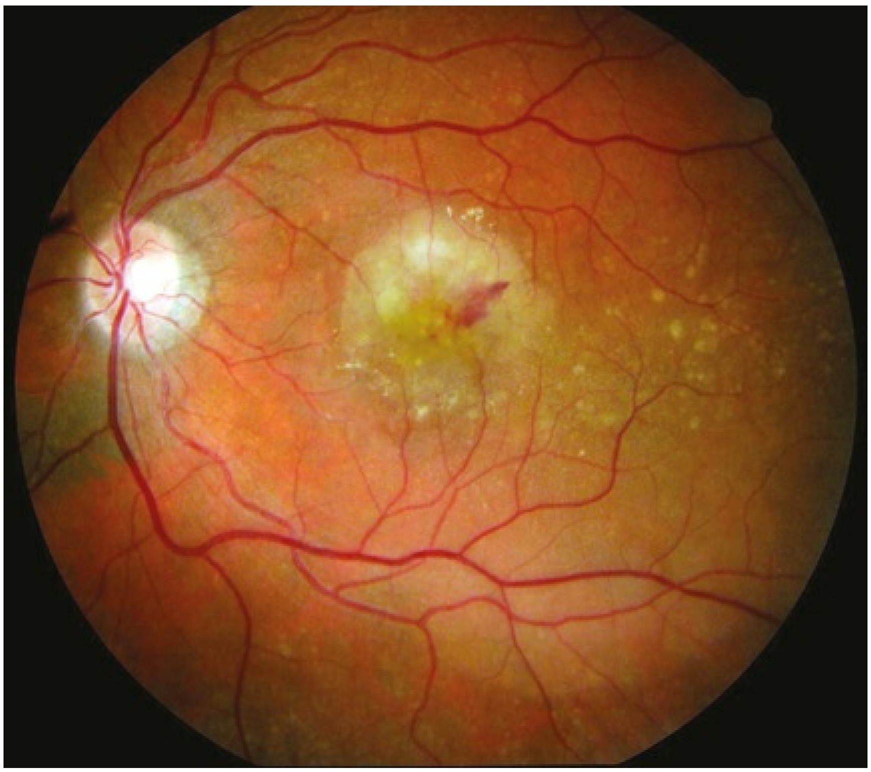

FIGURA 431-23 Degeneração macular molhada relacionada com a idade. A membrana neovascular "cinza-sujo" está presente sob a área macular central.

Doenças sistêmicas com sintomas oculares durante a vida adulta

Diabetes Melito

A retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira nos Estados Unidos. Mais de 75% dos cegos são mulheres. Histórico da retinopatia diabética, com microaneurismas, hemorragias, exsudatos (Fig. 431-24) e edema macular, é responsável pela maioria dos casos de diminuição da visão, mas raramente causa perda de visão profunda. A maioria dos pacientes diabéticos nunca desenvolve a retinopatia diabética proliferativa mais grave (Fig. 431-25), o que geralmente ocorre apenas depois de 15 anos ou mais de diabetes e provoca uma profunda perda de visão.

FIGURA 431-24 Histórico da retinopatia diabética.
Exsudatos, microaneurismas e pequenas hemorragias são vistas no polo posterior (olho direito).

FIGURA 431-25 Retinopatia diabética proliferativa grave com manchas algodonosas, alterações microvasculares intrarretinianas e hemorragia venosa. (De Yanoff M, Duker JS, eds. *Oftalmologia* Filadélfia: Mosby Elsevier; 2009.)

A retinopatia diabética está intimamente relacionada com a duração da diabetes melito (Capítulo 236). A prevalência da retinopatia diabética é de cerca de 27% entre os pacientes que tiveram o diabetes tipo 1 por cinco a dez anos, 70 a 90% entre os pacientes que tiveram diabetes durante mais de dez anos, e 95% entre os pacientes que tiveram diabetes por 20 a 30 anos. Em pacientes com diabetes tipo 2 (Capítulo 237), a prevalência da retinopatia diabética é cerca de 23% após 12 anos e 60% após 16 anos. Um controle severo da glicose no sangue reduziu muito o risco para o desenvolvimento de retinopatia diabética.

O tratamento da retinopatia diabética inclui controle do diabetes e hiperlipidemia,[3] terapia a laser para histórico de retinopatia diabética[4] e laser ou terapia cirúrgica para

tratar a retinopatia diabética proliferativa.[4] Terapia a laser temporal do edema macular pode reduzir perda da visão grave em 95%, e injeção de esteroide intravitreal também é benéfica.[5] O benefício da terapia antiangiogênica é menos claro.[6] Com hiperglicemia aguda, o acúmulo de sorbitol pode levar ao inchaço lenticular; erros refratários secundários podem persistir por seis a oito semanas.

Hipertensão

Na hipertensão crônica (Capítulo 67), as descobertas características da retina vascular pode avaliar a gravidade da hipertensão. Com o aumento da gravidade, os pacientes desenvolvem estreitamento arterial, *nicking* arteriovenosa (Fig. 431-26), infartos da camada de fibras nervosas e hemorragias intrarretinais. Arteríolas moderadamente esclerosadas têm uma aparência de "fiação de cobre", enquanto vasos gravemente esclerosadas demonstram "a fiação de prata." Hipertensão aguda pode causar edema do nervo óptico ("papiledema"; Fig. 431-27) e descolamento seroso de retina, que geralmente desaparecem sem sequelas significativas se a pressão arterial for controlada.

FIGURA 431-26 *Retinopatia hipertensiva com arteríolas estreitas, cujas paredes esclerosadas criam a aparência de "entalhar" quando as arteríolas cruzam vênulas transversais. (De Yanoff M, Duker JS, eds. *Oftalmologia* Filadélfia: Mosby Elsevier; 2009.)

FIGURA 431-27 Papiledema. (Cortesia de Dr. Kathleen Digre.)

Outras Doenças Sistêmicas

Na endocardite bacteriana (Capítulo 76), êmbolos podem causar hemorragias conjuntivais ou a característica no local de Roth (Fig. 431-28). A acumulação de cobre na córnea posterior pode auxiliar no diagnóstico da doença de Wilson (Capítulo 218), embora o seu diagnóstico clínico geralmente preceda o anel de Kayser-Fleischer característico (Fig. 218-1, Capítulo 218), que se desvanece após o tratamento. Doença de Tay-Sachs e de Niemann-Pick (Capítulo 215) estão associadas a um ponto foveolar cereja-vermelho para a acumulação de gangliosidoses dentro das células ganglionares perifoveais. O pseudoxantoma elástico (Capítulo 268) frequentemente está associado a características de estrias angioides da retina.

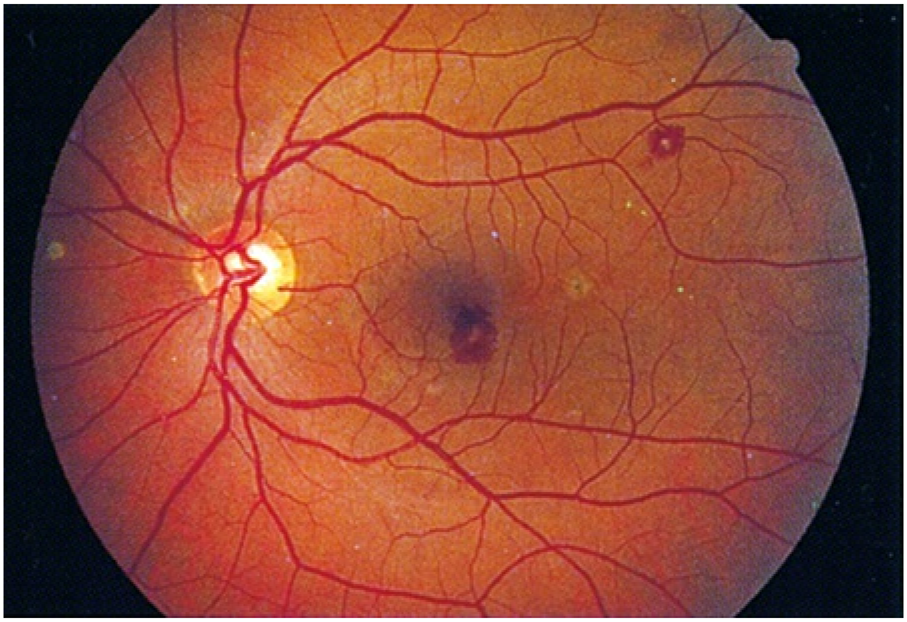

FIGURA 431-28 Manchas de Roth.
Várias hemorragias branco-centradas em um homem com endocardite bacteriana subaguda recorrente. Hemorragias centradas brancas também são vistas com leucemia e diabetes. As pequenas cicatrizes brancas são provavelmente o *residua* de episódios anteriores.

Anormalidades vasculares do olho

Os vasos principais da retina do olho entram em um ponto de constrição relativa nos tecidos da lâmina cribrosa do disco óptico. Em pessoas que têm doença vascular generalizada, hipertensão sistêmica particularmente, a oclusão da artéria ou a veia pode levar a uma súbita perda de visão. Oclusão parcial de qualquer artéria ou veia está associada a menos perda de visual, mas ainda aumenta o risco de desenvolver glaucoma neovascular.

Oclusão da artéria central da retina (Fig. 431-29) se apresenta como a perda indolor aguda de visão. A retina isquêmica posterior geralmente tem uma aparência cinza-pálido, exceto na fóvea, onde a cor normal é preservada (vermelho-cereja local). A aparência clínica de edema se resolve com o tempo, mas a visão geral, não é recuperada.

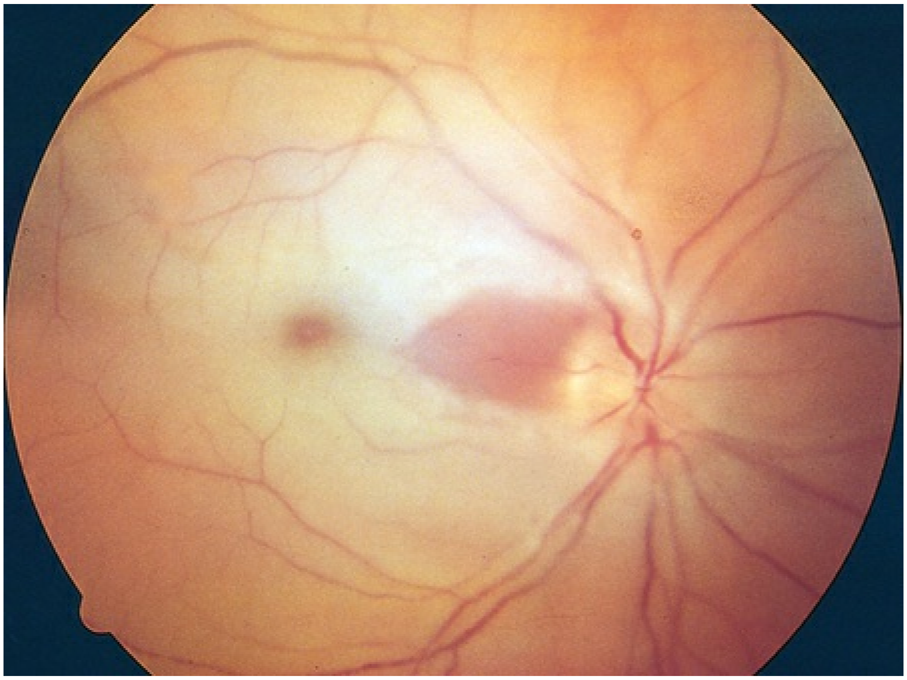

FIGURA 431-29 Oclusão da artéria central da retina. Fotografia de fundo de olho mostra edema retinal difuso. A fóvea fortemente pigmentada com sua retina excepcionalmente fina interior produz uma mancha vermelho-cereja escura contra a mácula. Neste caso, uma pequena área da retina adjacente ao disco óptico é poupada devido à presença de uma artéria ciliorretinal.

Oclusão venosa da veia central da retina (Fig. 431-30) apresenta-se como perda de visão indolor. A retina, no entanto, é caracterizada por extremas hemorragias generalizadas, que se resolvem muito lentamente e são frequentemente associadas a áreas opacas de isquemia focal da retina (manchas algodonosas). Este processo destrói a espessura total da retina. Geralmente, não há retorno de visão. Oclusão da veia central está associada a um risco importante de desenvolver glaucoma neovascular secundário.

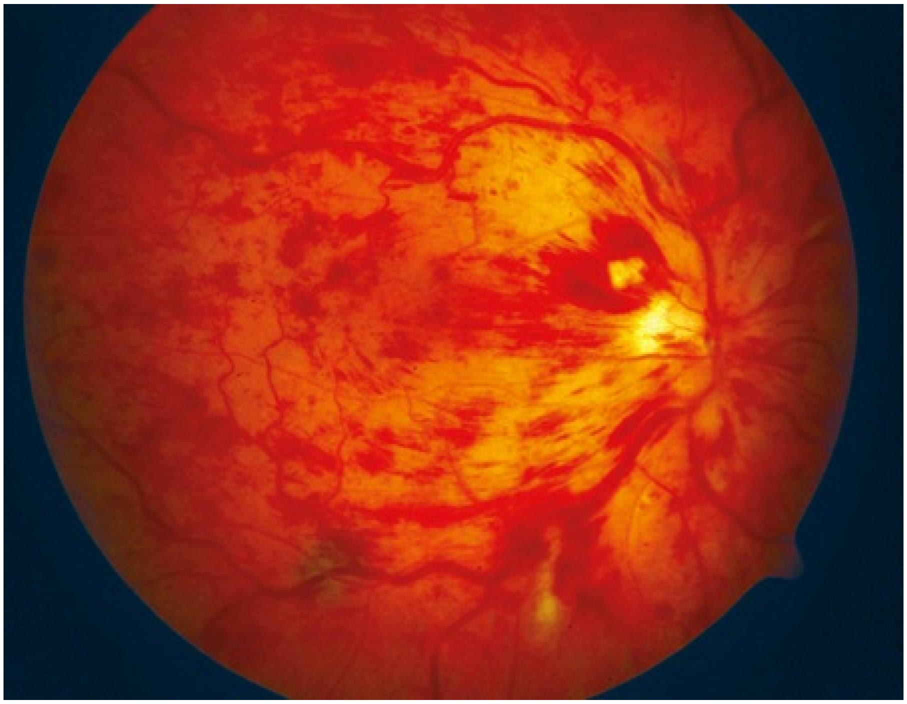

FIGURA 431-30 Oclusão da veia central da retina com hemorragias intradifusas em todos os quatro quadrantes.

Arterite de células gigantes (arterite temporal [Capítulo 279]) é a oclusão do suprimento de sangue do disco óptico por inflamação das artérias ciliares posteriores curtas. Oclusão causa a perda aguda de visão indolor. Os sintomas apresentados antes de perda visual muitas vezes incluem uma vaga sensação de fadiga, sensibilidade no couro cabeludo ou claudicação da mandíbula. O diagnóstico é suspeitado por características clássicas e por uma elevada taxa de sedimentação de eritrócitos ou elevado nível de proteínas C-reativa. Confirmação histológica é fornecida por uma biópsia mostrando inflamação granulomatosa na região da lâmina elástica interna da artéria temporal. Tratamento emergente, muitas vezes demorado, com esteroides sistêmicos (Capítulo 279), pode impedir a oclusão vascular e perda visual, mas a visão perdida geralmente não é restaurada pelo tratamento. Existe um risco significativo de ocorrer o processo de desenvolvimento no segundo olho.

Neuropatia óptica não arterítica é causada pela oclusão das artérias ciliares posteriores e infarto do disco óptico, resultando em aguda, geralmente unilateral, perda de visão indolor. Há muitas vezes sintomas antecedentes, com exceção dos sinais e sintomas sistêmicos associados à doença não artrítica vascular sistêmica, tais como hipertensão arterial sistêmica. Pensa-se que a oclusão possa ser devida à aterosclerose ou a algum mecanismo lúmen que compromete o outro. Nenhum tratamento restaura visão. Existe o risco para o mesmo processo que afeta o segundo olho.

Desordens idiopáticas inflamatórias e autoimunes

Os tecidos oculares ou perioculares podem ser o foco primário de inflamação idiopática ou autoimune. A dor é comum, e alterações na visão podem ocorrer.

Ceratoconjuntivite Seca

A ceratoconjuntivite seca, comumente denominada síndrome do olho seco, resulta da deficiência de qualquer camada de filme lacrimal. Os sintomas incluem sensação de areia e de corpo estranho, queimação, fotofobia e diminuição da acuidade visual. Inflamação idiopática na ceratoconjuntivite seca e xerostomia representa síndrome de Sjögren (Capítulo 276). Erosão corneana recorrente, ceratite e opacificação da córnea podem ocorrer. Muitos medicamentos podem também causar secura nos olhos (Tabela 431-8).

Tabela 431-8

Lista parcial de medicamentos sistêmicos causando ressecamento dos olhos

MEDICAÇÃO	CLASSE
Ibuprofeno	Anti-inflamatório não hormonal
Difenidramina	Anti-histamínico
Triprolidina	Anti-histamínico
Clorfeniramina	Anti-histamínico
Atenolol	β-Bloqueadores
Metoprolol	β-Bloqueadores
Propranolol	β-Bloqueadores
Clonidina	α-Agonista
Escopolamina	Anticolinérgicos
Amiodarona	Antiarrítmica
Tiabendazol	Antinematódeo
Isotretinoína*	Retinoide

*Olho seco grave a longo prazo com início em até vários anos após o tratamento. Todos os outros tendem a diminuir com a cessação.

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

Lágrimas artificiais, até quatro vezes ao dia, e pomadas lubrificantes são úteis. Corticosteroides (p. ex., colírios de loteprednol 0,5% quatro vezes por dia) são também eficazes como um tratamento inicial. Colírio de ciclosporina (0,05%, uma gota em cada olho a cada 12 horas) são úteis quando outras medidas falharem.

Esclerite

Episclerite, que é uma inflamação da conjuntiva, imediatamente subjacente, distingue-se de conjuntivite porque os seus vasos radialmente orientados não se movem com a conjuntiva. Dor leve pode estar presente. A episclerite é autolimitada. Instilação de fenilefrina 2,5% é útil no diagnóstico porque faz o branqueamento em episclerite, mas não em esclerite. Via oral ou tópica não esteroides anti-inflamatórios, tais como flurbiprofeno ou diclofenaco, podem acelerar a resolução.

Esclerite, que se apresenta como dor severa e vermelhidão, está associada à doença do

tecido conectivo infecciosa ou autoimune em cerca de 50% dos casos. A visão pode ser reduzida se a esclera posterior estiver envolvida. Hiperemia difusa ou setorial é não móvel e não branquea com a instilação de fenilefrina. Uveíte secundária e ceratite podem ocorrer. A avaliação diagnóstica inclui ressonância magnética e ultrassonografia ou testes laboratoriais para identificar potenciais condições subjacentes. O tratamento pode requerer medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides tópicos ou orais.

Úlcera de Mooren

Úlcera Mooren é idiopática, progressiva, causa afinamento da córnea periférica, e é provavelmente autoimune. Pode ser unilateral ou bilateral, e a dor é comum. Corticosteroides tópicos, mucolíticos e agentes citotóxicos são usados. As lentes de contato terapêuticas e o retrocesso ou avanço conjuntival também podem ser usados com sucesso variado.

Pseudotumor Orbital

Inespecífica, inflamação idiopática orbital envolvendo a glândula lacrimal (dacrioadenite), músculos extraoculares (miosite), gordura orbital, esclera ou bainha do nervo óptico (perineurite óptica) pode ser causada por pseudotumor orbital. A dor é frequente. Os pacientes podem apresentar proptose, movimentos oculares limitados ou diminuição da acuidade. PTU ou ressonância magnética exclui uma lesão de massa. Pacientes respondem de forma dramática a corticosteroides sistêmicos no prazo de 24 horas, mas os esteroides deve ser reduzidos lentamente, durante meses, para evitar a recorrência.

Irite

Irite se apresenta com dor, fotofobia e visão borrada, com cerca de 50% dos casos relacionados com a doença sistêmica. Exame de lâmpada de fenda mostra células inflamatórias no exsudado da proteína na câmara anterior. O tratamento sintomático é com suspensão de acetato de prednisolona 1% quatro vezes por dia e drogas cicloplégicas (ciclopentolato a 1 ou 2% duas vezes ao dia) e é geralmente eficaz, mas episódios repetidos exigem avaliação de causas autoimunes e infecciosas.

Artrite Reumatoide

Artrite reumatoide juvenil (Capítulo 272) é a entidade mais comum na uveíte específica associada à infância. Em adultos, as manifestações oculares da artrite reumatoide afetam principalmente a parte anterior do olho, a córnea e esclera. Quase 50% dos pacientes que têm ceratite ulcerativa periférica da córnea têm uma doença sistêmica associada, principalmente a doença vascular do colágeno, e especialmente artrite reumatoide. Da

mesma forma, quase metade dos pacientes que têm esclerite têm uma doença sistêmica associada, e cerca de 15% destas são doenças do tecido conjuntivo. Escleromalácia perfurante, que é necrose asséptica da esclerótica, está associada à artrite reumatoide cerca de 46% do tempo.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274) provoca manifestações oculares de doenças, tanto o primário e o seu tratamento com derivados de cloroquina. A retina pode mostrar uma vasculite, assim como o nervo óptico uma neurite óptica isquêmica ou não isquêmica. Terapia com cloroquina pode causar uma degeneração tóxica da retina, mas esta complicação é rara se a dose diária de cloroquina não exceder 250 mg (e 6,5 mg/kg de peso corporal para hidroxicloroquina).

Sarcoidose

Cerca de 25% dos pacientes com sarcoidose (Capítulo 95) desenvolvem uveíte crônica. Sarcoidose também pode envolver as pálpebras, a conjuntiva, nervo óptico, nervos cranianos e as glândulas lacrimais. A uveíte anterior é tratada topicamente com acetato de prednisolona em doses decrescentes, dependendo do grau da inflamação, e com cicloplégicos diariamente (ciclopentolato a 2%, atropina a 1%). A uveíte posterior, a dacroadenite e as manifestações neurológicas exigem corticosteroides sistêmicos, mas as doses não foram padronizadas ainda.

Oftalmia Simpática

Oftalmia simpática é uma doença autoimune caracterizada por trauma bilateral que se segue de uveíte granulomatosa para um olho. A condição é muito rara, ocorrendo em menos de 1 por 10.000 casos de procedimentos cirúrgicos oculares e 1 por 1.000 casos de trauma acidental.

O antigênio identificado no interior do olho é pensado para ser localizado na retina externa. A doença é reconhecida clinicamente por sinais de inflamação no olho não lesionado, cerca de duas semanas após a lesão. Geralmente, a remoção do olho ferido dentro destas duas semanas irá proteger contra o desenvolvimento de oftalmia simpática no olho não lesionado, mas uma vez que o olho não lesionado está envolvido, a remoção do olho originalmente lesionado não irá influenciar o processo. Se não for tratada, a inflamação pode destruir a função de ambos os olhos. Uma vez que oftalmia simpática é estabelecida, o paciente irá requerer a inflamação antitratamento (p. ex., prednisolona, 1,0 a 1,5 mg/kg oral por dia), mais provável para um período prolongado.

Doenças geneticamente determinadas que poderão se tornar sintomáticas durante a vida adulta

Distrofia Corneana

Distrofias corneanas são mais autossômicas dominantes e bilaterais progressivas, lentamente, e afetam principalmente uma camada de uma córnea de outra maneira normal. Os tipos mais comuns de distrofias são membrana basal anterior, macular, granular, estrutura e Fuchs endotelial. Alguns resultam de mutações dentro do mesmo gene. Por exemplo, a *BIGH3* em 5q31 está associada a distrofia granular e reticulada e distrofia da córnea de Bowman. O sintoma principal, causado por depósitos de córnea opaca, é a visão turva. Se a visão diminuída interfere com atividades da vida normal, um transplante da córnea pode ser executado.

Distrofia da Coroide

Distrofias da coroide são doenças hereditárias progressivas caracterizadas por atrofia do epitélio pigmentar da retina e coroide. As entidades principais são a esclerose areolar central de coroide (autossômica dominante ou recessiva), atrofia giratória (deficiência da enzima matriz mitocondrial ornitina-δ-aminotransferase) e coroideremia (deficiência do componente A de geranilgeranilo Rab transferase). Não existe nenhum tratamento para a esclerose areolar central de coroide ou coroideremia. Uma dieta com restrição de arginina pode ser útil no tratamento da atrofia giratória.

Retinite Pigmentosa

Retinite pigmentosa (Fig. 431-31) é bilateral e simétrica, começa no início da vida adulta e é progressiva. Retinite pigmentosa pode ser uma doença autossômica dominante ou recessiva, ligada ao cromossomo X, digênica, mitocondrial ou esporádica. O defeito primário, apoptótico na natureza, parece ser nos receptores neuronais da retina. Os principais achados consistem na tétrade de osso-corpuscular da pigmentação da retina, um pálido nervo óptico de cera; atenuação das arteríolas da retina e catarata subcapsular posterior. A cegueira noturna é o principal sintoma. O eletrorretinograma geralmente não apresenta nenhum sinal elétrico da função retiniana. A suplementação de vitamina A palmitato (15.000 UI por dia) pode diminuir a taxa de progressão. A terapia gênica está sob investigação.

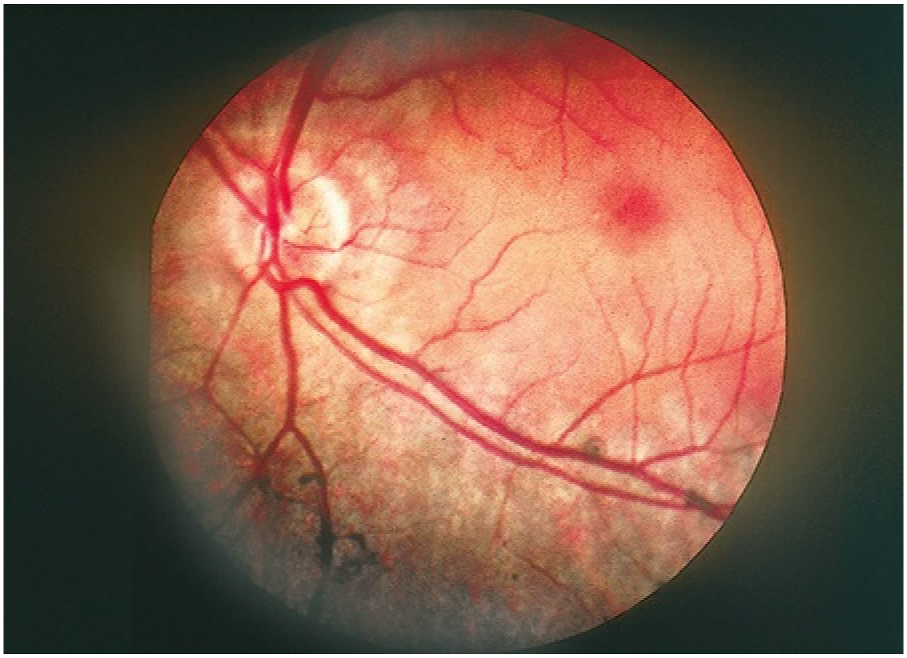

FIGURA 431-31 Retinite pigmentosa.
Fotografia de fundo de olho mostra “osso espícula” da pigmentação do fundo médio periférico, palidez de cera do disco óptico e atenuados vasos da retina, a mais consistente encontrada na retinite pigmentosa. (Cortesia do Dr. João I. Loewenstein.)

As doenças pediátricas ou adolescentes que podem persistir na idade adulta

Retinopatia da Prematuridade

A retina periférica, particularmente a retina temporal, não é vascularizada em prematuros (36 semanas ou mais jovens). No prematuro, os vasos da retina imaturos podem deixar o plano da retina e crescer para dentro do corpo vítreo adjacente, onde as forças tracionais podem causar total descolamento da retina irreversível. O descolamento da retina forma uma massa de tecido fibrovascular posterior ao cristalino, explicando o nome original desta condição, fibroplasia retrolental. O principal fator de risco para a retinopatia da prematuridade é o grau de prematuridade do bebê e do uso de oxigênio suplementar. O reconhecimento precoce e tratamento da neovascularização da retina ajudam no restabelecimento de desenvolvimento normal da retina vascular.

Hemangioma da Pálpebra

Hemangioma da pálpebra é um tecido normalmente encontrado na área de malformação hamartomatosa dos vasos nos tecidos moles da pálpebra. O canal de anormal vascular, que pode não ser clinicamente evidente até várias semanas após o nascimento, pode expandir para ampliar a pálpebra e causar ptose mecânica. Hemangioma da pálpebra pode involuir ao longo do tempo, geralmente em quatro a sete anos, mas no intervalo há risco de desenvolvimento de ambliopia. O tratamento inclui a injeção de corticoide intralesional, fotocoagulação a laser e, raramente, *debulking* cirúrgico.

Catarata Congênita

Opacificação do cristalino ocorre em muitas anomalias do desenvolvimento e bioquímicas. Em rubéola congênita (Capítulo 376), a opacidade é relativamente limitada para o núcleo fetal e tem uma densidade parecida com pérola. Extração de cataratas é essencial para cataratas densas de qualquer tipo, se ambliopia é para ser evitada, mas a libertação do vírus da rubéola vivo para dentro do olho durante a cirurgia da catarata pode levar a endoftalmite necrosante e perda do olho.

A catarata de galactosemia (Capítulo 212) é potencialmente reversível com a restrição dietética de galactose. A maioria das outras cataratas congênitas não progride. O grau de visão, que pode ser surpreendentemente adequado, não pode ser previsto com precisão pelo aparecimento clínico de uma opacidade da córnea.

Tumores do olho

Retinoblastoma

Retinoblastoma, o mais comum tumor maligno intraocular da infância, é resultado de proliferação descontrolada de retinoblastos, que são células pluripotenciais neuroectodérmicas que irão diferenciar os vários componentes de retina madura. Uma deleção genética do gene *RB* (retinoblastoma) ocorre nas regiões cromossômicas 13q14. O tumor inicialmente prolifera no plano da retina, mas é capaz de envolver todas as estruturas no interior do olho. Retinoblastomas podem espalhar-se para o sistema nervoso central através do nervo óptico e através dos vasos sanguíneos para os tecidos em locais distantes.

Aproximadamente 40% dos casos de retinoblastoma são hereditários e, geralmente, diagnosticados antes dos 12 meses de idade, muito mais cedo do que a forma não hereditária. Em 80% dos retinoblastomas hereditários, tumores da retina são múltiplos em cada olho e são bilaterais. Esses pacientes têm um risco significativo de desenvolver um tumor maligno primário, secundário (p. ex., sarcoma osteogênico).

A forma esporádica não hereditária surge espontaneamente e representa cerca de 60% dos casos. A idade média de apresentação é de 24 meses. Geralmente apenas um tumor ocorre em um olho, ao contrário da forma hereditária, em que múltiplos tumores em um olho e tumores bilaterais são comuns. Nenhuma anormalidade cromossômica detectável está presente, então o risco de retinoblastoma nas gerações seguintes é baixo. Estas crianças têm o mesmo risco para tumores primários como a população em geral.

Retinoblastoma é muitas vezes descoberto por pais ou parentes que percebem um reflexo de luz em um olho em relação ao outro (branco ou reflexo “olho de gato” leucocoria). As crianças com retinoblastoma também podem apresentar estrabismo, neovascularização da íris, pupila dilatada fixa, glaucoma secundário ou acúmulo de tumor na câmara anterior (hipópio neoplásico). Casos mais avançados podem apresentar sinais de inflamação intraocular ou globo rompido com a extensão orbital. Em alguns dos casos de retinoblastoma que regrediram, o único sinal clínico pode ser um pequeno tumor calcificado no plano da retina circundante com cicatrização retiniana do epitélio

pigmentado.

A maioria das crianças são tratadas com quimioterapia, por vezes, também com a terapia de laser intraocular ou radiação, ou ambos. Enucleação é utilizada para casos avançados sem potencial visual.

Melanoma Maligno

O melanoma maligno (Capítulo 210) da conjuntiva é raro. Os indivíduos em situação de risco são de meia-idade e têm leves pigmentados. Melanoma da conjuntiva pode surgir a partir de um nevo preexistente ou de novo, mas a maioria surge como unilaterais, adquiridos, lesões regionais variavelmente pigmentadas, planas ou ligeiramente elevadas, nas quais o grau e a distribuição de pigmentação tendem a variar ao longo do tempo. As regiões de maior risco são a conjuntiva no limbo (junção da córnea e esclera), no fundo de saco conjuntival (recessos periféricos da conjuntiva) e na carúncula (nódulo elevado entre as margens da pálpebra nasal). Extensões sobre a superfície da córnea ou formação de um nódulo ou perda de pigmentação são indicações para biópsia. Proliferação e hiperpigmentação de melanócitos sem atipia celular nuclear não estão associadas à progressão para o melanoma, ao passo que atipia nuclear associada ou celular, particularmente acoplada com a atividade mitótica, é altamente relacionada à progressão para o melanoma. Melanoma de Frank com uma espessura de mais de 0,8 mm é um fator de risco para o melanoma metastático. O tratamento é a excisão cirúrgica, muitas vezes complementada com a crioablação. O resultado a longo prazo é menos favorável do que para melanoma cutâneo, porque o tumor pode metastatizar no início quando o tumor primário é muito pequeno (p. ex., 2 mm).

O melanoma maligno do trato uveal é o tumor maligno intraocular primário mais comum dos adultos, mas sua incidência é de apenas 2 a 6 por 1 milhão por ano em populações de alto risco (de olhos azul-brancos). O tumor, que surge a partir de nevos melanócitos dendríticos preexistentes ou em qualquer parte do trato uveal, é quase sempre unilateral, unicêntrico e nodular e geralmente é diagnosticado em uma fase assintomática durante exame de triagem de rotina do fundo dilatada. Tumores sintomáticos podem surgir perto de porções sensíveis da retina (p. ex., a mácula) ou causar descolamento da retina ou edema macular cistoide. Tumores na íris (Fig. 431-32) são geralmente pigmentados e elevados acima do contorno envolvente, no qual eles são reconhecidos no início do seu curso. Tumores posteriores podem ser completamente amelanóticos e, ocasionalmente, podem ter uma aparência bilobada. Precisão no diagnóstico de melanoma do trato uveal por meio clínicos por si só é maior do que 98%. O tratamento é controverso; opções incluem a enucleação do olho, por feixe externo e placa (iodo-125), radiação e ressecção em bloco. A taxa de sobrevida global é de aproximadamente 50% em 15 anos. Os fatores de risco para metástases, mais comumente para o fígado, incluem o tamanho do tumor, tipo de célula, mimetismo angiogênico e na presença de monossomia 3 nas células tumorais.

FIGURA 431-32 Melanoma da íris que tem vasos sanguíneos intrínsecos proeminentes. Nota pico da pupila para o tumor. (De Yanoff M, Duker JS, eds. *Oftalmologia* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

Tumores Orbitais

Os tumores primários da órbita dos adultos incluem hemangioma cavernoso, schwannomas e proliferações diferentes de tecido fibroso (tumor fibroso solitário). Rabdomiossarcomas podem surgir a partir de restos ectópicos de mesênquima em vez do músculo reto maduro. Tumores orbitais geralmente são diagnosticados por técnicas de imagem. O tratamento é a exploração orbital e remoção cirúrgica.

Linfoma

Linfomas orbitais e conjuntivais são geralmente células B pequenas associadas à mucosa de tumores de tecidos linfoides (Capítulo 191). Aproximadamente 50% dos casos, em última análise, incluem a doença sistêmica que pode, no entanto, ser retardada por décadas. A irradiação com feixe externo é usada para tratar doença periocular isolada, enquanto a quimioterapia sistêmica é necessária para o envolvimento sistêmico.

O linfoma de células B grandes (Capítulo 191) pode se apresentar no olho como uma forma de vitreíte (células suspensas no vítreo) ou um infiltrado sub-retiniano ou intra antes de ser descoberto no sistema nervoso central. O diagnóstico pode ser verificado através do exame citológico de espécimes, a vitrectomia. O tratamento é geralmente sistêmico, mas o resultado é geralmente pobre.

O olho pode ser envolvido com pouca frequência no mieloma múltiplo (Capítulo 193). Hemorragias retinianas e opacificação vítrea podem ocorrer. Lesões osteolíticas de osso periorbitários podem estar presentes.

Os Tumores das Glândulas Lacrimais

Neoplasias epiteliais de glândulas lacrimais podem surgir na glândula lacrimal. A glândula lacrimal contém uma população de repouso de linfócitos não nodais e é um segundo sítio comum para os linfomas. Tumores epiteliais malignos (carcinoma adenoide cístico) podem metastatizar em um estágio inicial através de espaços perineurais de grandes nervos periféricos no osso adjacente. Tumores da glândula mais epiteliais são tratados com a remoção cirúrgica total da glândula lacrimal, devido ao risco de recorrência e transformação maligna de tumor residual.

Metástase Ocular

Metástase para a órbita em adultos é muito raro por causa de seu volume vascular relativamente pequeno. Metástases para os músculos retos mostra início maduro de estrabismo. Metástase para a órbita é mais comum na infância do que a leucemia adulta.

Metástase para o trato uveal é comum, especialmente a partir de tumores de mama primário e pulmão. Lesões metastáticas muitas vezes crescem rapidamente e perturbam a função visual; descolamento seroso da retina é comum.

Efeitos Oculares de Medicamentos Sistêmicos

Inúmeros medicamentos podem causar efeitos colaterais oculares (Tabela 431-9). Por conseguinte, os pacientes que fazem uso de medicamentos sistêmicos frequentemente demandam uma vigilância periódica para identificar a toxicidade ocular.

Tabela 431-9

Medicações sistêmicas com efeitos oculares

AGENTE	EFEITO
Cloroquina	Discromatopsia, defeitos no campo visual
Hidroxicloroquina	Discromatopsia, defeitos no campo visual
Tioridazina	Visão turva
Clorpromazina	Visão turva
Digoxina	Visão amarela
Etambutol	Neurite óptica
Amiodarona	Verticilos da córnea, retinopatia pigmentar
Corticosteroides	Glaucoma, catarata
Plaquenil	Maculopatia pigmentar
Tamoxifeno	Retinopatia
Neurolépticos	Nistagmo
Compazine	Crise oculogírica
Vitamina A	Pseudotumor cerebral
5-fluorouracil	Estenose canalicular (lacrimejamento)
A isotretinoína	Olho seco grave (efeito a longo prazo)

De Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

A *cloroquina* e a *hidroxicloroquina* podem causar diminuição da visão de cores e defeitos do campo visual em altas doses. A toxicidade da cloroquina parece ocorrer após uma dose cumulativa de 300 g enquanto a hidroxicloroquina pode causar sintomas após a manutenção por longo prazo de 750 mg/dia. A porção macular do fundo desenvolve um padrão típico olho de boi. Verticilo da córnea pode ser visto. Os sintomas não são reversíveis e podem progredir após a interrupção do medicamento. Exame de fundo de olho anual com testes de coloração, testes de função macular e teste de campo visual pode ser indicado.

A maculopatia pigmentar pode ocorrer sob a forma de visão turva em pacientes que fazem uso de *tioridazin*a ou *clorpromazina*. Aproximadamente 800 mg/dia da primeira ou 1.200 mg/dia da segunda parecem ser suficientes para causar a toxicidade. Os pacientes devem ser examinados a cada seis meses.

Quaisquer dos medicamentos antituberculose comumente usados podem causar neuropatia óptica, embora *o etambutol* comporte um risco maior. A resposta pupilar, a visão para cores, a acuidade e os campos visuais são os parâmetros clínicos usados para avaliar a função do nervo óptico.

A córnea verticilada pode ser encontrada em pacientes que fazem uso de *amiodarona* devido a acúmulos lisossomais na membrana basal epitelial. A *doença de Fabry* produz alterações similares, assim como outros medicamentos. As lesões corneanas geralmente são reversíveis quando causadas por intoxicação medicamentosa e raramente interferem

na visão.

Grau A

1. Evans, J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye (London)*. 2008; 22:751–760.
2. Colquitt, J. L., Jones, J., Tan, S. C., et al. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008; 12:1–222.
3. Chew, E. Y., Ambrosius, W. T., Davis, M. D., for the ACCORD Eye Study Group, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363:233–244.
4. Hoerle, S., Kroll, P. Evidence-based therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2007; 221:132–141.
5. Grover, D., Li, T. J., Chong, C. C. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2008. [CD005656].
6. Parravano, M., Menchini Virgili, G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth fator modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD007419].

Leituras sugeridas

Cheung, N., Mitchell, P., Wong, T. Y. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010; 376:124–136. *Análise.*

Cochener, B., Lafuma, A., Khoshnood, B., et al. Comparison of outcomes with multifocal intraocular lenses: a meta-analysis. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:45–56. *Lentes multifocais proporcionaram melhor acuidade visual sem correção para perto e reduziram a necessidade de óculos em cerca de 50%.*

Dhital, A., Pey, T., Stanford, M. R. Visual loss and falls: a review. *Eye (London)*. 2010; 24:1437–1446. *Enfatiza o papel da visão na deambulação normal.*

Friedman, D. I., Gordon, L. K., Quiros, P. A. Headache attributable to disorders of the eye. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14:62–72. *Análise.*

Salim, S., Shields, M. B. Glaucoma and systemic disease. *Surv Ophthalmol*. 2010; 55:64–77. *Análise.*

No Brasil

No Brasil a deficiência visual é regulamentada pelo Decreto 5.296 da Presidência da República, de dezembro de 2004. Em termos de acuidade visual segue o CID-10 considerando cegueira AV inferior a 6/120 no melhor olho com a melhor correção óptica. Em termos de campo visual considera-se cegueira se o somatório dos campos visuais de ambos os olhos for inferior a 60 graus (aqui não segue o CID).

---

[1]**Nota da Revisão Científica:** No Brasil utiliza-se colírio de atropina a 1%.

[2]**Nota da Revisão Científica:** Atualmente com o avanço da técnica cirúrgica e dos implantes, não se aguarda muito

tempo para operar a catarata nos dois olhos visto que o resultado é excelente.

Neuro-oftalmologia

Robert W. Baloh and Joanna Jen

A compreensão do mecanismo do comprometimento da visão associada à compreensão dos distúrbios do controle pupilar e oculomotor está relacionada com o diagnóstico dos transtornos neurológicos.

Visão

Um dos problemas diagnósticos mais difíceis é a perda da visão que não pode ser explicada pelas anormalidades óbvias do olho. Para avaliar, apropriadamente, um paciente que apresenta um problema desse tipo, o médico examinador deve estar familiarizado com a anatomia e a fisiologia do sistema visual aferente. As vias visuais aferentes cruzam os sistemas sensoriais ascendentes e motor descendente, os principais dos hemisférios cerebrais e, em sua porção anterior, estão intimamente relacionadas com as estruturas vasculares e os ossos na base do crânio. Não causa surpresa que o local das lesões dentro das vias visuais aferentes tenha grande valor na localização para os diagnósticos neurológicos.

Anatomia das Vias Visuais

A luz que penetra no olho é dirigida para os bastonetes e cones da retina, que traduz o estímulo em impulsos nervosos a serem transmitidos ao cérebro. A distribuição da função visual através da retina toma um padrão de zonas concêntricas com sensibilidade crescente na direção do centro para a fóvea. A fóvea consiste em um grupamento central "sem bastonetes" de aproximadamente 100.000 cones delgados. As células ganglionares que servem esses cones enviam seus axônios diretamente à face temporal do disco óptico, formando o feixe papilomacular. Os axônios que se originam das células ganglionares na retina temporal devem fazer uma curva por cima e por baixo do feixe papilomacular, formando as faixas arqueadas densas.

As artérias que suprem o nervo óptico e a retina derivam dos ramos da artéria oftálmica. A artéria central da retina chega ao olho ao longo de cada nervo óptico e atravessa a face inferior da bainha dural, cerca de 1 cm atrás do bulbo do olho, para perpassar o centro do nervo. A artéria surge no fundo do olho, no centro da cabeça do nervo, de onde ela nutre os dois terços internos da retina pelos ramos superior e inferior. Ramos anastomóticos derivados das artérias coroidal e ciliar posterior, o sistema ciliar,

suprem a coroide, a cabeça do nervo óptico e as camadas externas da retina, inclusive os fotorreceptores. Em cerca de 10% da população, a mácula é suprida por uma artéria retinociliar, no ramo do sistema ciliar. A drenagem venosa da retina e da cabeça do nervo flui principalmente por meio da veia central da retina, cuja trajetória de saída do olho é paralela à da entrada da artéria.

O que cada olho vê é denominado de *campo visual* (Fig. 432-1). O lado nasal da retina esquerda e o lado temporal da direita veem o lado esquerdo do mundo, e a metade superior de cada retina vê a metade inferior do mundo. Por trás dos olhos, os nervos ópticos passam através do canal óptico para formar o quiasma óptico. No quiasma, os nervos da metade nasal de cada retina decussam-se e se juntam às fibras da metade temporal da retina contralateral. Do quiasma, as vias ópticas passam ao redor dos pedúnculos cerebrais para alcançar os gânglios geniculados laterais. A orientação do campo visual é rodada a 90° no geniculado lateral, de tal modo que as imagens do campo visual inferior projetam-se na metade medial, enquanto as imagens do campo visual superior projetam-se na metade lateral. A radiação geniculocalcarina inicialmente se espraia nas projeções superolateral e inferolateral, sendo que esta última passa ao redor do ventrículo lateral e, por uma curta distância, dentro do lobo temporal (alça de Meyer), antes de girar posteriormente para atingir o córtex estriado do lobo occipital. No lobo occipital, o córtex estriado (área 17) situa-se ao longo das faixas superior e inferior da fissura calcarina, com as fibras maculares projetando-se mais posteriormente para o polo occipital, e as projeções retinianas mais periféricas situando-se mais anteriormente.

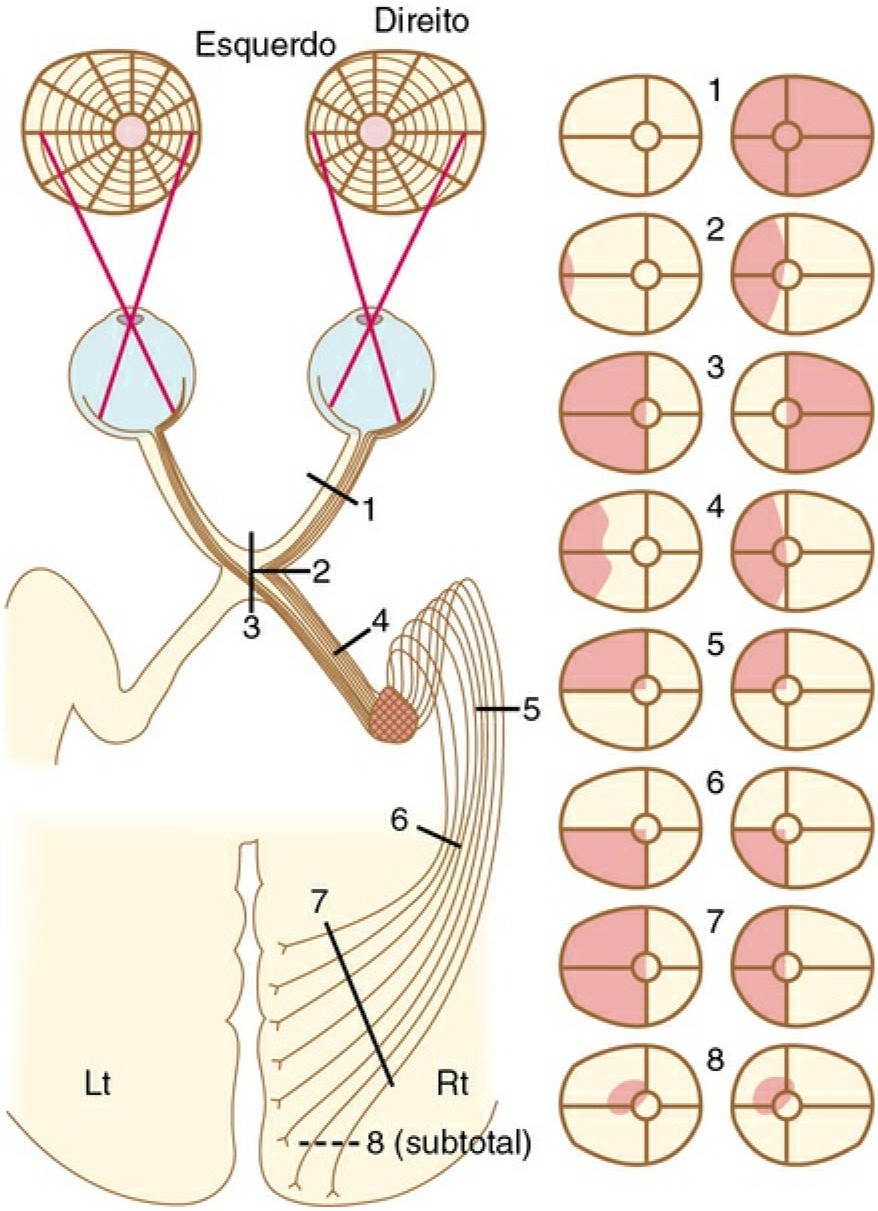

FIGURA 432-1 Campos visuais que acompanham lesões nas vias ópticas. *1,* Nervo óptico: amaurose unilateral. *2,* Quiasma óptico lateral: grosseiramente incongruente, hemianopsia homônima incompleta (contralateral). *3,* Quiasma óptico central: hemianopsia bitemporal. *4,* Trato óptico: hemianopsia homônima incompleta incongruente. *5,* Alça temporal da radiação óptica (Meyer): quadrantanopia superior homônima incongruente parcial ou completa (contralateral). *6,* Projeção parietal (superior) da radiação óptica: quadrantopsia homônima inferior congruente parcial ou completa. *7,* Interrupção parieto-occipital completa da radiação óptica: hemianopsia homônima congruente completa com transferência psicofísica do ponto foveal, muitas vezes poupando a visão central e resultando na preservação macular. *8,* Dano incompleto no córtex visual: escotoma homônimo congruente, geralmente acometendo de forma aguda a visão central.

Localização das Lesões nas Vias Visuais

A perda de visão monocular é devida a uma lesão de um olho ou de um nervo óptico. A perda de visão binocular, por outro lado, pode resultar de doença localizada em qualquer ponto das vias visuais, desde as córneas até os polos occipitais. As lesões envolvendo o quiasma óptico produzem anormalidades visuais não homônimas (p. ex., hemianopsia bitemporal ilustrada na lesão 3 da Fig. 432-1). As anormalidades do trato óptico são comparativamente raras, mas produzem alterações visuais características. As fibras que

servem pontos idênticos nas metades homônimas dos campos não se juntam completamente no trato óptico, de modo que as lesões que causam dano a esta estrutura produzem hemianopsia homônima incongruente. Lesões dos núcleos geniculados, radiações ópticas ou córtex visual produzem defeitos de campo hemianópsicos congruentes que podem passar despercebidos, a menos que a hemianopsia atinja a visão macular. A perda visual pós-geniculada pode ser diferenciada da perda visual pré-geniculada por (1) uma aparência normal na fundoscopia, (2) reações pupilares à luz intactas e (3) lesões condizentes com as alterações no diagnóstico de imagem.

Exame do Sistema Visual Aferente

A função visual é mais comumente avaliada pela "melhor acuidade visual corrigida" (Capítulo 431). Se a acuidade visual não é normal, deve ser determinado se a acuidade pode ser melhorada com lentes ou pelo buraco estenopeico[3]. A referência normal é o reconhecimento de letras em 6 metros idealizados, e acuidade é projetada com letras ainda maiores, que normalmente são reconhecidas em distâncias proporcionalmente maiores. Assim, quando se lê letras a 6 metros não melhor do que normalmente percebida a menos 12 metros, a visão é registrada como 6/12. Pequenos gráficos visuais são facilmente transportados em caso de o médico realizar avaliação da acuidade rápida e precisa no leito.

Os campos visuais podem ser testados à beira do leito por confrontação, e estimativas aproximadas de sua integridade podem ser feitas até mesmo em pacientes com um nível reduzido de alerta. Os campos devem ser testados individualmente para cada olho, pois defeitos do padrão do campo visual podem oferecer informações importantes sobre localização da lesão. Uma rápida pesquisa dos campos visuais pode ser feita com o paciente fixando o olhar no nariz do examinador e identificando o número de dedos mostrados em cada um dos quatro quadrantes do campo visual. Com prática e um paciente cooperativo, podem ser obtidos campos de confrontação acurados que delineiam até mesmo escotomas. Oftalmoscopia permite a visão direta da retina e disco óptico. As opacidades da córnea, do cristalino ou do vítreo suficientemente grandes para produzir sintomas visuais quase sempre podem ser detectadas com o oftalmoscópio.

Causas Comuns de Perda Visual

Olho

A causa da perda de visão monocular devida a lesões oculares e retinianas frequentemente pode ser detectada pelo exame oftalmoscópico ou com a medida da pressão intraocular (Capítulo 431). O *glaucoma* causado por comprometimento da drenagem de humor aquoso resulta em alta pressão intraocular que, em geral, produz perda gradual da visão periférica, "halos" vistos em torno de luzes e, ocasionalmente, dor e vermelhidão no olho afetado. O diagnóstico é feito pela pressão intraocular alta e pode ser suspeito pela palpação de olho anormalmente duro e pela observação de uma escavação óptica pálida e vasos sanguíneos atenuados. *As lacerações* e os *descolamentos de*

retina levam a distorções unilaterais da imagem visual, encontradas como angulações súbitas ou curvas súbitas de objetos contendo linhas retas (metamorfopsia). *Hemorragias* no humor vítreo ou *infecções* ou *lesões inflamatórias* da retina podem produzir escotomas que lembram os decorrentes de doença primária da via visual central.

A perda da visão binocular devida à doença retiniana em indivíduos mais jovens frequentemente *é secundária a condições heredodegenerativas*. Doenças vasculares, diabetes (Capítulo 236) e degeneração macular relacionada com a idade são causas em pacientes idosos. Na maioria das *degenerações retinianas pigmentadas*, a perda visual começa perifericamente e lentamente evolui para o centro. Em contraste, *a degeneração macular* (Figs. 431-22 e 431-23 no Capítulo 431) prejudica a visão central no início de seu curso. Uma variante comum do gene do fator do complemento H (*CFH*) está associada a um risco aumentado do desenvolvimento de degeneração macular relacionada com a idade.

Nervo Óptico

A perda de visão (Tabela 432-1) monocular aguda ou subaguda devida à doença do nervo óptico é mais comumente produzida por transtornos desmielinizantes, obstrução vascular, neoplasia ou neuropatia óptica hereditária. A doença desmielinizante da cabeça do nervo (*neurite óptica* ou *papilite*) produz edema do disco juntamente com perda da visão central apenas no olho afetado; subjetivamente, algumas vezes, escotomas não reconhecidos podem ser encontrados no outro olho. A desmielinização no nervo óptico, atrás de onde surge a veia retiniana (*neurite retrobulbar*), inicialmente deixa o disco óptico com aparência normal, mas com um escotoma central ou paracentral. Com os transtornos desmielinizantes crônicos, o disco óptico se empalidece e atrofia. O curso clínico e resposta terapêutica de neurite óptica dependem do mecanismo inflamatório. Mais de 50% dos pacientes que inicialmente têm neurite óptica desenvolvem sintomas e sinais típicos de esclerose múltipla (Capítulo 419). Neurite óptica com uma mielite associada transversal é a marca clínica de neuromielite óptica, que é uma doença grave desmielinizante confundida frequentemente com a esclerose múltipla, mas agora reconhecida por ser causada por quatro autoanticorpos antiaquaporina. A oclusão arterial intraocular pode produzir a perda da visão central ou um defeito de campo altitudinal (*neuropatia óptica isquêmica*). *Tumores* (Capítulo 195) invadem o nervo óptico ou lesões que ocupam espaço, comprimindo-as em qualquer lugar entre a órbita e o quiasma e causando a diminuição gradual da visão central ou um defeito no setor do campo visual periférico. Com essas lesões crônicas, o nervo óptico afetado torna-se visivelmente atrófico.

Tabela 432-1

Causas mais frequentes de perda da visão monocular transitória

CATEGORIA (DURAÇÃO TÍPICA)	CAUSAS	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS
Tromboembolismo (1-5 min)	Aterosclerose	Outra doença aterosclerótica vascular, associada a hemiparesia cruzada, angiografia (ateroma de carótida)
	Cardiológico	Doença valvar, trombo mural, fibrilação atrial, infarto do miocárdio recente
	Discrasia sanguínea	Os exames de sangue positivos para a anemia falciforme, macroglobulinemia, mieloma múltiplo, policitemia, outros
Vasoespasmo (5-30 min)	Enxaqueca	Cefaleia ipsilateral, aura clássica ou histórico familiar
Compressão vascular (alguns segundos)	Aumento da pressão intracraniana	Precipitada pela mudança de posição, manobra de Valsalva ou alteração de pressão arterial
	Tumor	Associado à perda monocular visual progressiva lenta
Vasculite (1-5 min)	Arterite temporal	Dor de cabeça associada, polimialgia reumática, artéria temporal palpável, elevada taxa de sedimentação

A perda de visão binocular aguda devido à doença do nervo óptico bilateral é mais frequentemente causada por doença desmielinizante ou por fatores tóxicos ou nutricionais (Capítulo 425). Em pessoas mais jovens e naquelas que não exibem história clara de exposições tóxicas, lesões desmielinizantes predominam maciçamente. Os sintomas são de início abrupto ou subagudo, com turvação da visão, e podem progredir rapidamente para cegueira em horas ou dias. Pode haver dor nos olhos, particularmente com o movimento. A *neuropatia óptica de Leber*, causada por uma mutação no DNA mitocondrial, inicia-se de forma geral sem dor e centralmente em um olho, sendo o segundo olho afetado semanas a meses mais tarde.

Papiledema é o edema do disco secundário ao aumento da pressão intracraniana (Tabela 432-2). A visão é normal a menos que sob duas circunstâncias: (1) episódios transitórios agudos de amaurose que perduram por alguns segundos, atribuídos a aumentos agudos na pressão intracraniana (ondas de platô) e (2) perda progressiva da visão periférica com papiledema grave de longa duração devido à compressão da cabeça do nervo óptico. A perda da visão binocular subaguda ou crônica devido à doença do nervo óptico pode resultar de causas *tóxicas* e *nutricionais* ou *atrofias ópticas hereditárias.* Estas últimas, algumas vezes, acompanham a degeneração espinocerebelar, mas podem afetar seletivamente o nervo óptico. Em quaisquer das causas, a perda visual é indolor e afeta principalmente a visão central; a oftalmoscopia mostra atrofia óptica.

Tabela 432-2

Diferenciação da neurite óptica do papiledema

	NEURITE ÓPTICA	PAPILEDEMA
Perda de visão central- cecocentral	Presente	Ausente
Distribuição	Geralmente unilateral	Geralmente bilateral
Dor ocular ao movimento	Presente	Ausente
Reflexo direto à luz	± Reduzido	Intacto
TC e RM do crânio	Placas na substância branca	Tumor, oclusão venosa etc.
Resposta visual evocada	Anormal	Normal
Pressão da punção lombar	Normal	Elevada

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.

Quiasma e Trato Óptico

Os pacientes com lesões do quiasma óptico ou do trato óptico frequentemente não percebem o comprometimento visual até que o déficit atinja a visão central ou ambos os olhos. As neoplasias intrínsecas ou extrínsecas e os aneurismas arteriais paraquiasmáticos são as lesões mais comuns nessa localização. Os gliomas que surgem no quiasma ou no trato óptico são raros na vida adulta. As lesões extrínsecas comprimindo o quiasma ou o trato óptico incluem *adenomas hipofisários* (Capítulo 231), *disgerminomas, craniofaringiomas, meningiomas* (Capítulo 195) e *grandes aneurismas* da artéria carótida ou basilar (Capítulo 415). O diagnóstico repousa no achado de anormalidades características do campo visual (hemianopsia bitemporal para quiasma e hemianopsia homônima incongruente para lesões do trato óptico) e a identificação da lesão é feita por imagens adquiridas com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). A apoplexia hipofisária devida à hemorragia aguda na glândula (Capítulo 231) pode resultar em perda de visão súbita; intervenção neurocirúrgica imediata com cobertura com esteroides é necessária para a maioria dos pacientes.

Radiações Visuais e Córtex Occipital

As lesões envolvendo as vias visuais pós-geniculadas mais frequentemente resultam de *dano vascular*, trauma, neoplasias ou, raramente, *transtornos inflamatórios* ou *degenerativos* envolvendo a substância branca cerebral. A localização dessas lesões pode ser deduzida pelos defeitos resultantes no campo visual. A doença vascular dos lobos occipitais é a causa mais comum de defeitos do campo visual homônimo na população de meia-idade e nos idosos. A *síndrome de Anton* refere-se à perda visual cerebral com negação do defeito visual. Os pacientes acometidos não só negam o fato de que estejam cegos, como também confabulam detalhes de seu ambiente visual a partir da memória. A síndrome de Anton resulta de lesões bilaterais envolvendo os lobos parieto-occipitais ou de

encefalopatia metabólica. *A síndrome de leucoencefalopatia posterior* reversível, que é caracterizada por dor de cabeça, convulsões, confusão, perda visual e cortical, está associada a um aumento abrupto na pressão sanguínea, tal como pode ser visto com eclampsia e com a terapia imunossupressora após o transplante.

Controle pupilar

Os neuromecanismos que controlam o tamanho e a reatividade da pupila são complexos, embora possam ser avaliados por procedimentos clínicos simples. O diâmetro da pupila é determinado por ações antagonistas do esfíncter e do músculo dilatador da íris, com este último desempenhando um papel de menor importância. Se o músculo do esfíncter for lesado ou sofrer uma ruptura, ele não se retrai na direção de qualquer quadrante, mas, em vez disso, continua a funcionar, exceto no segmento alterado. Por conseguinte, a resposta pupilar pode ser avaliada mesmo na presença de dano significativo à íris.

Anatomia e Localização das Lesões nas Vias Pupilares

O tamanho da pupila é controlado por um equilíbrio tônico entre as inervações simpática e parassimpática dos músculos da íris. A estimulação simpática dilata a pupila e a estimulação parassimpática promove sua constrição. Em estado de repouso normal, a luz que entra no olho fornece o principal estímulo que governa o tamanho da pupila (Fig. 432-2). A luz ativa os bastonetes e cones retinianos, com sensibilidade máxima na área macular. As fibras do nervo óptico seguem as vias visuais cruzadas e não cruzadas até a porção pré-geniculada dos tratos ópticos, onde as fibras receptoras de luz divergem até o núcleo pré-tectal localizado na junção diencefálica no mesencéfalo. Os interneurônios projetam-se de seu núcleo para os núcleos de Edinger-Westphal no topo do complexo nuclear do terceiro nervo no mesencéfalo, de cada um dos lados. A partir desse ponto, eferentes parassimpáticos pareados deixam o mesencéfalo seguindo o terceiro par de nervos cranianos, em um trajeto no espaço interpeduncular através do ligamento petroclinoide e da margem do tentório, atravessam o seio cavernoso e, então, entram na órbita pela fissura orbital superior. Na órbita, os eferentes parassimpáticos fazem sinapse no gânglio ciliar, do qual o nervo ciliar entra no olho para chegar aos músculos pupilares.

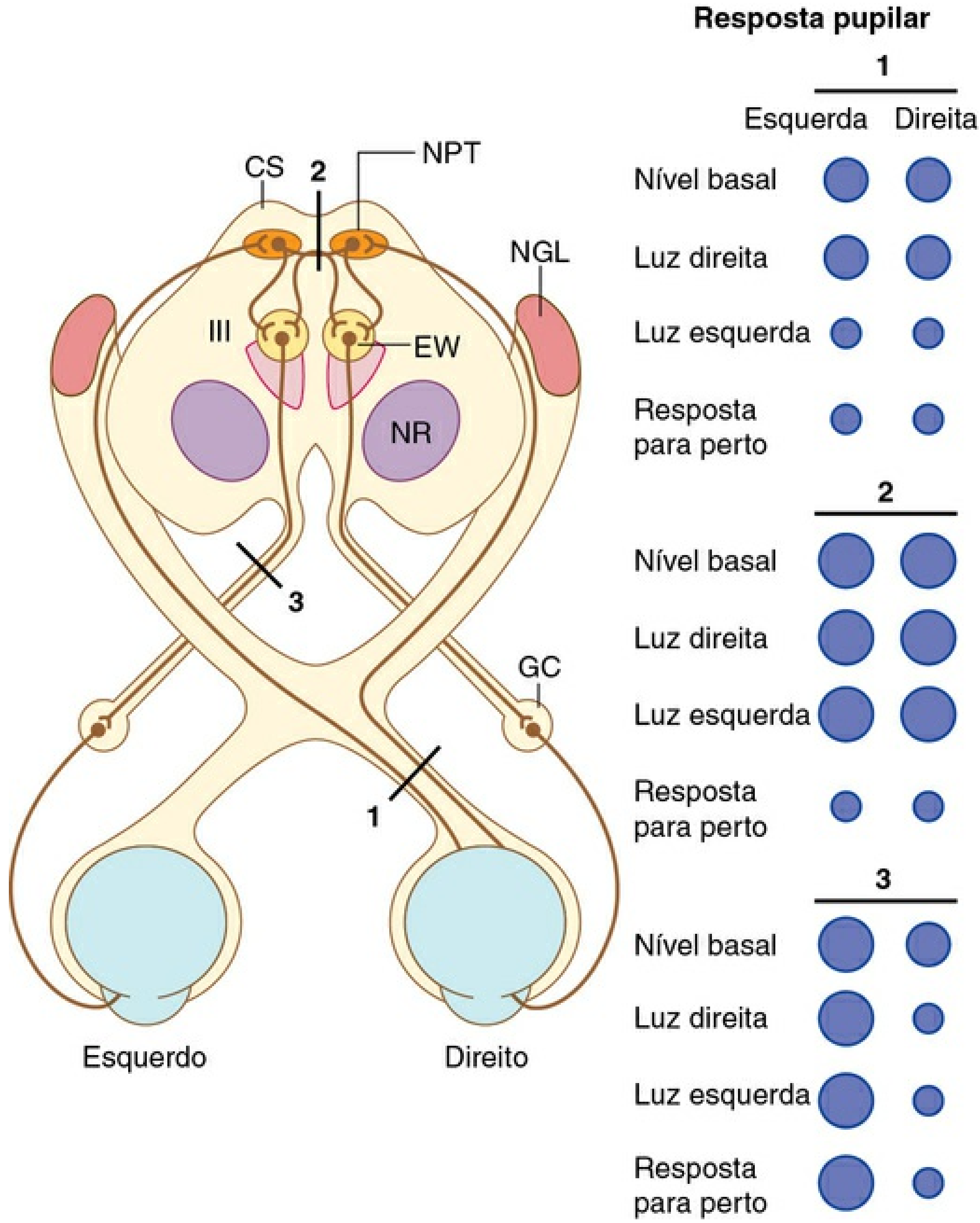

FIGURA 432-2 Respostas pupilares associadas às lesões do nervo *(1)* óptico, *(2)*região pré-tectal e *(3)* nervo oculomotor.
O nível basal é obtido com a fixação em alvo distante e a resposta mais próxima com alvo na frente do nariz. GC = gânglio ciliar; EW = Núcleo Edinger-Westphal ; NGL = núcleo geniculado lateral; NPT = núcleo pré-tectal; NV = núcleo vermelho; CS = colículo superior.

O principal controle simpático da pupila origina-se no hipotálamo lateral ventral (neurônio de primeira ordem), do qual descem fibras ipsolateralmente através do tegumento do tronco cerebral e daí para a medula cervical, na qual fazem sinapse com os neurônios pré- ganglionares na coluna lateral intermedial dos três segmentos torácicos superiores. As fibras pré-ganglionares (neurônios de segunda ordem) emergem com as raízes ventrais de C8, T1 e T2 e ascendem no pescoço para fazer sinapse no gânglio cervical superior adjacente à base do crânio. As fibras pupilares pós-ganglionares (neurônios de terceira ordem) acompanham a artéria carótida interna através do crânio, deixando-o para acompanhar o ramo oftálmico do nervo trigêmeo para alcançar o músculo dilatador da pupila.

Exame da Pupila

A resposta pupilar à luz (ou reflexo luminoso pupilar) deve ser examinada em uma sala a meia-luz, onde as pupilas estejam naturalmente dilatadas. Primeiro, o tamanho e a simetria das pupilas são avaliados afastando-se a luz da face, para baixo, de modo que as pupilas sejam vistas simultaneamente na iluminação indireta. Para testar a reatividade à luz, o olhar é direcionado para um objeto distante (de modo que a constrição devida à convergência seja mínima), iluminando-se primeiro uma e depois a outra pupila com uma fonte de luz brilhante. Se a pupila reagir mal à luz direta, ela deve ser observada enquanto o olho oposto é iluminado (resposta consensual). As pupilas que reagem mal à luz devem ser testadas para a reatividade ao reflexo de perto, primeiro pedindo-se ao paciente que mantenha o olhar em um objeto distante e, em seguida, que rapidamente o fixe em um objeto bem em frente ao seu nariz. A *dissociação luz- perto* refere-se a uma pupila que não *reage à luz*, mas se acomoda por constrição a um alvo próximo.

Causas Comuns de Anormalidades Pupilares

Com a assim chamada dilatação benigna ou *anisocoria fisiológica* existe uma diferença de longa duração no tamanho das duas pupilas com reações reflexas normais; a disparidade permanece constante durante a constrição e a dilatação. Lesões compressivas ou dano à região pré- tectal interrompem o reflexo luminoso aferente bilateralmente para produzir pupilas dilatadas e fixas à exposição da luz (p. ex., lesão 2, Fig. 432-2). A constrição pupilar ao estímulo para perto é preservada até os estágios tardios. Tumores da glândula pineal (p. ex., disgerminomas) e *infartos localizados* são as lesões mais comuns nesse sítio. A *pupila tônica de Adie* (Fig. 432-3) é uma pupila média a grande (3 a 6 mm) que se constringe pouco ou não apresenta constrição à luz e reage muito lentamente à acomodação, mas apresenta constrição com a instilação de pilocarpina diluída (0,125%) (Fig. 432-4). A condição, em geral, afeta um olho (ocasionalmente ambos), é mais comum em mulheres entre 25 e 45 anos de idade e não apresenta implicações graves. Ela mais provavelmente resulta de desnervação pós-viral dos músculos pupilares. A pupila dilatada, unilateral ou bilateral, inexplicada como um achado isolado, pode resultar de instilação *acidental ou intencional de medicamentos midriáticos.* Escopolamina transdérmica é uma causa comum. A falha da pupila em se contrair prontamente com pilocarpina a 1% confere o diagnóstico se a história não for clara. A lesão do terceiro nervo (na parte média ventral do cérebro ou ao longo da parte proximal de seu curso) produz uma pupila dilatada com 6 a 7 mm de diâmetro. Causas importantes de compressão do terceiro nervo nessa região são *aneurismas* (Capítulo 415), *neoplasias* (Capítulo 195) e *herniação cerebral* (Capítulo195) (por hipertensão intracraniana). Em quase todos os casos, o envolvimento pupilar está associado a sinais de envolvimento do terceiro par craniano (ver adiante).

FIGURA 432-3 Pupila tônica de Adie no olho direito de uma mulher jovem. A pupila afetada é "tônica", isto é, ela responde lentamente à luz e acomodação, mas em um teste rápido aparenta ser irresponsiva. O sítio da lesão geralmente é obscuro, mas a condição é benigna. Pode haver arreflexia associada. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

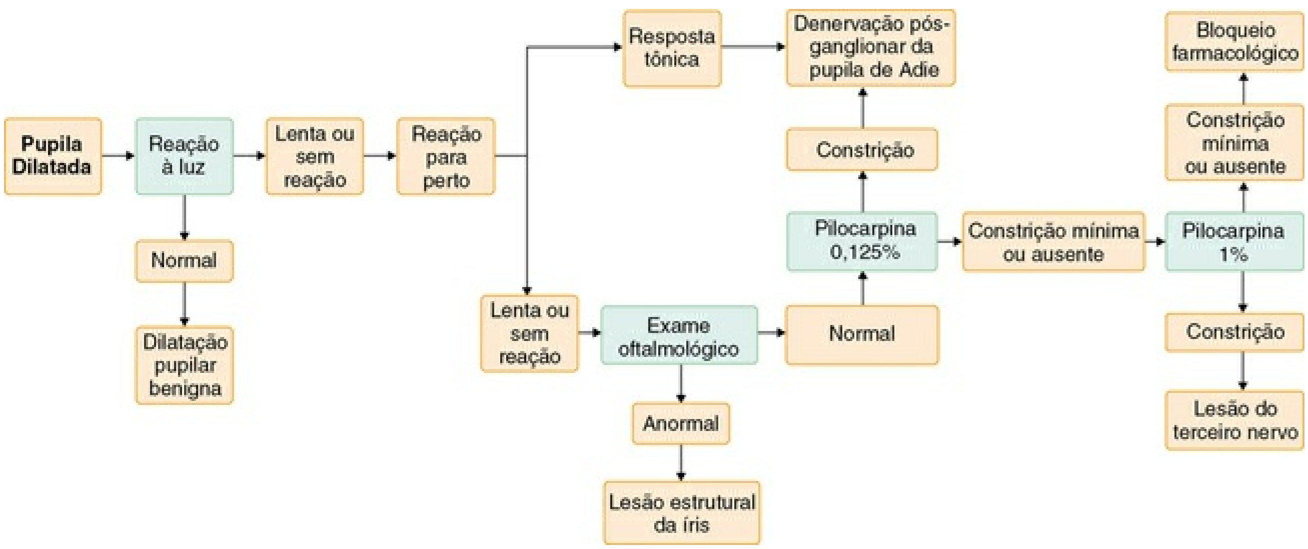

FIGURA 432-4 O uso de pilocarpina para ajudar a diferenciar as causas de pupila dilatada.

A paralisia simpática do olho com ptose, anidrose e miose (síndrome de Horner; Fig. 432-5) pode ser decorrente de lesões em qualquer ponto ao longo da via de inervação simpática do olho (Tabela 432-3). O diagnóstico algumas vezes pode ser feito pela identificação de sinais associados no tronco cerebral ou no pescoço ou ao longo da artéria carótida. As *pupilas de Argyll-Robertson* são pequenas (1 a 2 mm), assimétricas, irregulares e fixas quando expostas à luz, mas apresentam uma constrição mínima à acomodação. Sua principal causa é a sífilis terciária (Capítulo 327).

Tabela 432-3

Localização das lesões que causam a síndrome de horner

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	NEURÔNIO ENVOLVIDO	TIPO DE LESÃO	OS SINTOMAS ASSOCIADOS E SINAIS
Tronco cerebral lateral	1ª ordem	Infarto, glioma	Vertigem, nistagmo, desequilíbrio, fraqueza, dormência
Ápice do pulmão	2ª ordem	Neoplasia do pulmão, trauma	Muitas vezes nenhum
Pescoço	3ª ordem	Dissecção da carótida ou inflamação	Dor, perda visual monocular, hemiparesia

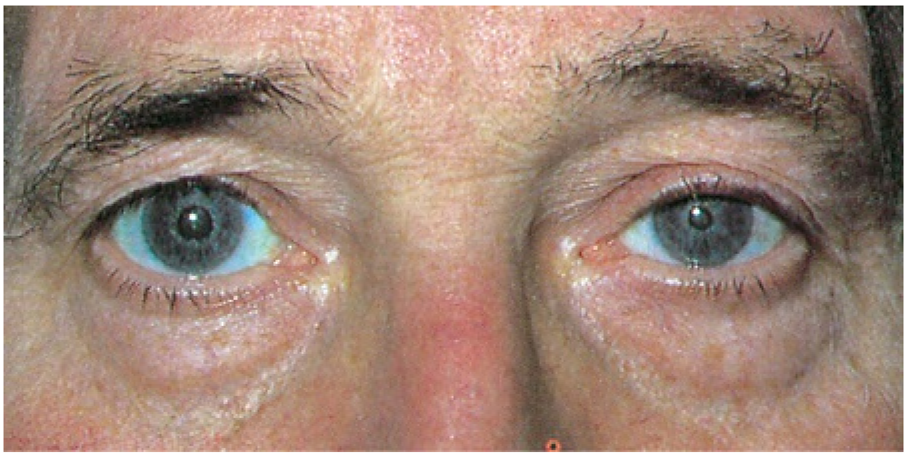

FIGURA 432-5 Síndrome de Horner.
Observe que a ptose característica do olho esquerdo está associada à constrição da pupila (miose). Este paciente teve siringomielia. A síndrome de Horner tem muitas causas possíveis. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Controle oculomotor

Movimentos anormais do olho podem resultar de distúrbios em vários níveis. Os movimentos não conjugados do olho resultam de lesões em cada músculo ocular, nas junções mioneurais, nos nervos oculomotores e em seus três núcleos pareados no tronco cerebral, e no fascículo longitudinal medial (FLM) internuclear, que faz com que os olhos exibam os movimentos horizontais. Lesões supranucleares tipicamente produzem transtornos do olhar conjugado (paralisias do olhar).

Anatomia e Localização das Lesões nas Vias Oculomotoras

Vias Nucleares e Internucleares

O nervo abducente (sexto) supre o músculo reto lateral. O envolvimento seletivo do nervo abducente em qualquer ponto ao longo de sua via leva à fraqueza isolada da abdução do olho afetado. A destruição do núcleo abducente no tronco cerebral leva a uma paralisia de olhar conjugado (ipsilateral) porque, além dos neurônios oculomotores,

o núcleo contém interneurônios destinados ao núcleo reto medial contralateral. O nervo troclear (quarto) supre o músculo oblíquo superior contralateral, que gira e deprime o olho. Pacientes com paresia do oblíquo superior notam um aumento da diplopia com a cabeça inclinada para o lado parético e frequentemente inclinam a cabeça na direção oposta. Em repouso, ocorre um discreto desvio do olho envolvido para cima; o movimento para baixo está prejudicado quando o olho afetado é desviado para dentro. Os pacientes tipicamente se queixam de diplopia quando leem ou quando descem escadas. O terceiro nervo craniano (oculomotor) supre o restante dos músculos oculares. O envolvimento do núcleo do terceiro nervo no mesencéfalo sempre produz, pelo menos, alguma paresia oculomotora bilateral; a divisão do reto superior do núcleo supre o músculo reto superior contralateral (todas as outras divisões suprem os músculos ipsilaterais). A paralisia do terceiro nervo periférico pode resultar de lesões que danificam a estrutura em qualquer ponto de seu curso na parte média ventral do cérebro, até onde ele entra na órbita através da fissura orbital superior. Quando completa, a paralisia do terceiro nervo produz uma pupila bem dilatada, ptose grave e desvio externo do olho mantido na posição pela contração sem oposição do músculo reto lateral. Nessas condições, a ação troclear continuada revela-se por torção do olho quando o indivíduo tenta olhar para baixo.

O FLM interconecta o núcleo abducente na ponte com o complexo nuclear oculomotor contralateral mesencéfalo. Ele termina cefalicamente no núcleo intersticial na parte média rostral do cérebro e pode ser identificado caudalmente até a região toracocervical da medula espinal (coordenação do controle nucal-ocular). As lesões envolvendo o FLM caracteristicamente produzem uma oftalmoplegia internuclear (OIN), na qual os olhos são conjugados na posição primária, mas não conjugados no olhar lateral. Com uma OIN desenvolvida completamente no olhar lateral para fora do lado da lesão, o olho contralateral abduz e mostra nistagmo, enquanto o olho adutor ipsilateral não se move para o lado nasal devido à falha dos impulsos ascendentes em atingir a divisão do reto medial do núcleo do terceiro nervo. A adução para convergência, em geral, está relativamente mantida.

Vias Supranucleares

As vias descendentes dos campos oculares frontais no lobo frontal através dos colículos superiores até o tronco cerebral contralateral regulam os movimentos oculares voluntários rápidos (*sacádicos*) (Tabela 432-4). As vias descendentes das regiões frontais e parieto-occipital ao tronco cerebral ipsilateral respondem pelo rastreio lento da visão (movimento persecutório suave – sinais da fóvea; optocinético – sinais de toda a retina). Para o reflexo vestíbulo-ocular, neurônios primários aferentes da orelha interna realizam sinapse com neurônios do núcleo vestibular, que, por sua vez, possuem sinapse com os neurônios oculomotores responsáveis pelos movimentos oculares compensatórios. O centro de *convergência* está localizado na porção média rostral-dorsal do cérebro, próximo ao centro do olhar vertical.

Tabela 432-4

Controle oculomotor supranuclear dos movimentos oculares

MOVIMENTO	DESCRIÇÃO	FUNÇÃO	PRINCIPAIS ESTRUTURAS ANATÔMICAS
Sacada	Conjugar rapidamente os movimentos voluntários	Move a fóvea a um novo alvo de interesse	Campo ocular frontal, colículo superior, região pré-tectal- vertical, núcleo pontinocerebelar denteado-horizontal
Movimento persecutório leve / optocinético	Monitoramento conjugado lento	Adapta a velocidade do olho à velocidade do alvo	Parietal, occipital, ponte, flóculo cerebelar
Vestíbulo-ocular	Movimentos oculares compensatórios lentos	Mantém os olhos estáveis quando a cabeça se move	Região pontomedular
Vergência	Rastreamento visual lento não conjugado	Foco em alvo próximo e distante	Regiões pré-tectal e tectal

Exame dos Movimentos Oculares

A fixação e a manutenção do olhar são testadas pedindo-se ao paciente que olhe para o centro, para a direita, para a esquerda, para cima e para baixo. Cada posição deve ser mantida fixa e sem vacilos, e o observador deve documentar cuidadosamente movimentos anormais ou desconjugações oculares. Cada sistema de controle supranuclear oculomotor é analisado separadamente. *Os movimentos sacádicos* são testados por fixação alternada em dois alvos, como o dedo e o nariz do examinador; a velocidade e a precisão são anotadas. O *movimento persecutório* leve é testado pelo movimento lento de um alvo para a frente e para trás e para cima e para baixo, e observando a capacidade do paciente de produzir movimentos leves de acompanhamento. Se a velocidade do alvo for baixa, indivíduos normais devem ser capazes de rastrear sem necessitar de movimentos sacádicos (saltos rápidos). O reflexo *vestíbulo-ocular* é avaliado com o teste de cabeça de boneca (Capítulo 436). A *convergência* é testada pedindo-se ao paciente para acompanhar um alvo que se move de longe para perto. O grau de convergência depende de alguma extensão da cooperação do paciente. Um sinal claro de que o paciente está tentando convergir é a constrição pupilar simultânea.

Causas Comuns de Controle Oculomotor Anormal

Estrabismo (Desalinhamento Ocular)

Um estrabismo concomitante (o mesmo em todas as direções do olhar) apresenta-se desde a infância é, em geral, é um distúrbio *congênito benigno.* O estrabismo congênito latente pode se manifestar na vida adulta em associação com enfermidade sistêmica. Um desvio oblíquo adquirido (deslocamento vertical dos eixos oculares) indica uma lesão nas vias otolítico-oculares (geralmente tronco cerebral). O estrabismo não concomitante pode

resultar de doença restritiva da órbita ou de uma anormalidade na função muscular ou do nervo oculomotor. A presença de restrição mecânica é confirmada através da utilização de testes de ducção forçada (Fig. 432-6) (depois de um anestésico tópico ser aplicado ao olho, o oftalmologista segura a inserção do músculo com grandes pinças com dentes. A falha do olho em desviar completamente na direção puxada sugere a restrição). As causas comuns da *doença restritiva da órbita* incluem oftalmopatia distireoídeia (Capítulo 233), pseudotumor orbitário, traumatismo e massa orbitária (Capítulo 431). O estrabismo variável que aumenta com a fadiga sugere *miastenia grave* (Capítulo 430). O teste com Tensilon® pode gerar ou confirmar o diagnóstico (Fig. 432-6). Se tanto a doença restritiva quanto a miastenia grave (Capítulo 430) forem excluídas, a maioria dos pacientes com estrabismo não concomitante tem processos afetando os núcleos oculomotores, seus fascículos ou os próprios nervos cranianos. Causas comuns de uma *paralisia isolada do terceiro nervo* em um adulto incluem aneurisma (Capítulo 413), doença oclusiva de pequenos vasos (incluindo diabetes melito) (Capítulo 236), traumatismo (Capítulo 406) e neoplasia. Tipicamente, lesões do terceiro nervo devido à doença vascular preservam a pupila. A doença vascular e o traumatismo são, de longe, as causas mais comuns de paralisias *isoladas do nervo troclear*. O nervo abducente é particularmente vulnerável ao envolvimento traumático isolado, devido à sua longa via fora do tronco cerebral. As lesões que produzem hipertensão intracraniana (Capítulo 195) podem levar à disfunção do nervo abducente, independentemente da localização, e produzem um “falso sinal de localização”. Outras causas comuns de *paralisia isolada do sexto nervo* são doenças vasculares (Capítulo 414), traumatismo (Capítulo 406) e neoplasia. Cerca de um quarto dos casos com paralisias dos nervos cranianos (terceiro, quarto e sexto nervos) permanece não diagnosticado.

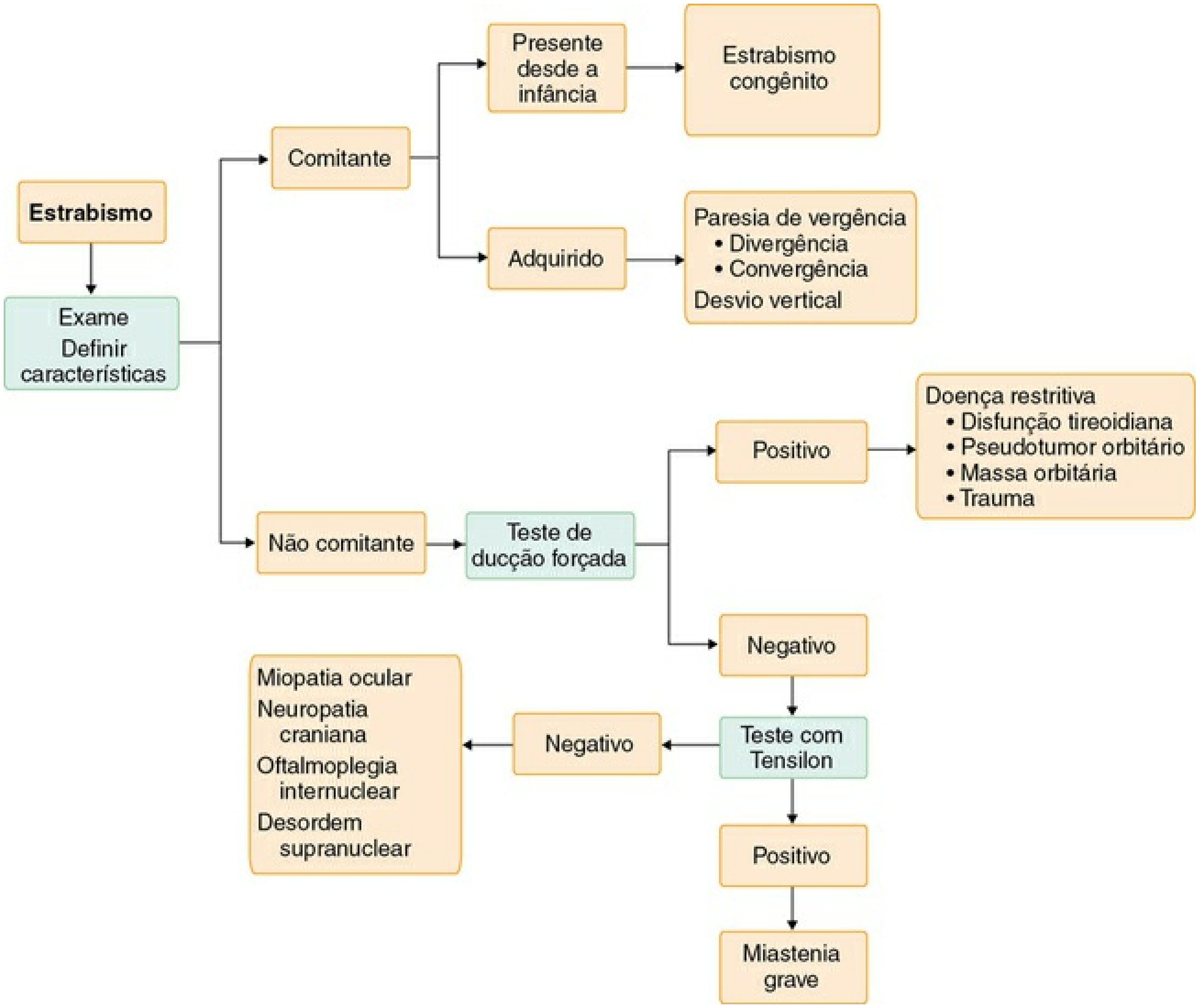

FIGURA 432-6 Os testes diagnósticos que ajudam a diferenciar as causas mais comuns de estrabismo.

Oftalmoplegia Internuclear

A OIN (Fig. 432-7) pode ser unilateral ou bilateral, parcial ou completa, dependendo da localização da lesão e do grau de dano do FLM. As *lesões desmielinizantes* e as pequenas *lesões vasculares* são a causa mais comum de OIN unilateral não acompanhada de outras paralisias oculares ou sinais do tronco cerebral. Lesões maiores do tronco cerebral que causam dano a um ou mais núcleos oculomotores mais dano ao FLM frequentemente produzem combinações de movimentos oculares não conjugados acoplados com paralisias oculomotoras nucleares. A miastenia grave (Capítulo 430) pode produzir uma oftalmoparesia, lembrando a OIN, devido a um maior envolvimento do reto medial, em comparação com o reto lateral. As doenças desmielinizantes (Capítulo 419) são de longe as causas mais comuns de envolvimento OIN bilateral.

FIGURA 432-7 Oftalmoplegia internuclear pode ser uma característica inicial do envolvimento do tronco cerebral na esclerose múltipla.
No olhar lateral para a direita, a adução do olho esquerdo está incompleta. Em convergência, movimentos oculares eram normais. A lesão é no feixe medial esquerdo longitudinal, entre o núcleo na ponte e no núcleo do terceiro nervo no lado oposto. (De Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3ª edição, Londres: Mosby; 2003.)

Transtornos do Olhar Conjugado

As lesões agudas envolvendo o campo ocular frontal (p. ex., hemorragia ou infarto [Caps. 414 e 415]) resultam em uma incapacidade transitória de direcionar os olhos contralateralmente. Os movimentos oculares verticais não são afetados pelas lesões unilaterais. Um dano bilateral no campo ocular frontal ou em sua via descendente pode levar a uma incapacidade de realizar movimentos oculares voluntários (horizontais ou verticais), a despeito da manutenção dos reflexos oculares, condição denominada *apraxia oculomotora*. As lesões envolvendo o centro do olhar conjugado horizontal na ponte levam a uma paralisia ocular ipsilateral e a um desvio dos olhos para o lado contralateral (Capítulo 431). As lesões da região pré-tectal prejudicam o olhar vertical. O centro do olhar para cima é levemente rostral e dorsal em relação ao centro do olhar para baixo. Na síndrome da *porção dorsal do mesencéfalo* (síndrome de Parinaud), os pacientes apresentam uma perda do olhar conjugado para cima. Quando tentam fazer movimentos sacádicos para cima, eles desenvolvem um nistagmo de retração-convergência. Como já notado, o comprometimento da convergência e a dissociação luz-perto dos reflexos pupilares também são parte da síndrome. As causas mais comuns da síndrome de Parinaud incluem tumores da glândula pineal (Capítulo 230) (disgerminomas), hidrocefalia (Capítulo 195) e infarto localizado. A chamada síndrome do encarceramento (*locked-in*) (secundária à trombose da artéria basilar [Capítulo 411]) se caracteriza por ausência de movimentos oculares horizontais voluntários; as únicas funções motoras remanescentes do paciente são os movimentos oculares verticais e palpebrais.

Nistagmo

O *nistagmo espontâneo* pode ser congênito ou adquirido. Tipicamente, o *nistagmo congênito* tem uma alta frequência e uma forma de onda variável (geralmente pendular) e altamente dependente de fixação. Tipicamente, ele permanece horizontal em todas as

posições do olhar. O histórico de manifestação dessa condição por toda a vida e a ausência de sintomas confirmam o diagnóstico. O nistagmo espontâneo devido à *lesão vestibular periférica* (i. e., no labirinto ou nervo vestibular) geralmente tem componentes horizontais e torcional combinados (Tabela 432-5). O nistagmo desaparece em alguns dias da lesão aguda. O nistagmo espontâneo persistente adquirido indica lesão no tronco cerebral e/ou cerebelo. Esta última com frequência é puramente vertical, horizontal ou torcional. O *nistagmo vertical para baixo* (ou *downbeat*) espontâneo é comumente encontrado com lesões do cerebelo ou da junção cervicomedular (p. ex., malformação de Arnold-Chiari [Capítulo 426]).

Tabela 432-5

Principais características distintivas de nistagmo espontâneo e posicional (periférico e central)

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (ÓRGÃOS E NERVOS)	CENTRAL (TRONCO ENCEFÁLICO E CEREBELO)
Espontâneo	Unidirecional, fase rápida no sentido contrário à lesão. Horizontal e torcional, inibido com a fixação	Bidirecional ou unidirecional, muitas vezes só horizontal, vertical ou torção, *não* inibido com a fixação
Posicional estático	Direção fixa ou alternante, inibido com a fixação	Direção fixa ou alternante, *não* inibida com fixação
Posicional paroxístico	Torção vertical, ocasionalmente torção horizontal, vertigem, fatigabilidade e latência	Muitas vezes, puramente vertical, vertigem menos proeminente, sem latência e sem fadiga

O *nistagmo provocado pelo olhar* é sempre na direção do olhar e geralmente está presente com e sem fixação. Ele é mais comumente produzido pela ingestão de *substâncias*, como fenobarbital, fenitoína, álcool e diazepam (Capítulo 110). Ele também pode ocorrer em pacientes com condições variadas como miastenia grave (Capítulo 430), esclerose múltipla (Capítulo 419) e atrofia cerebelar. O nistagmo horizontal assimétrico evocado pelo olhar indica uma lesão estrutural cerebelar ou no tronco cerebral (particularmente no ângulo cerebelopontino), com a lesão geralmente sendo do lado do nistagmo de maior amplitude (nistagmo de Brun). O *nistagmo de rebote* é um tipo de nistagmo provocado pelo olhar que desaparece ou reverte de direção quando a posição do olhar excêntrico é mantida. Quando os olhos retornam à posição primária, o nistagmo ocorre na direção do movimento sacádico de retorno. O nistagmo de rebote ocorre em pacientes com atrofia cerebelar e lesões estruturais focais do cerebelo; esta é a única variedade de nistagmo que parece específica do envolvimento cerebelar. O *nistagmo* provocado pelo olhar desconjugado mais comumente resulta de lesões do FLM (ver discussão anterior), mas também pode ocorrer com outras lesões do tronco cerebral, envolvendo os núcleos oculomotores. O nistagmo posicional é discutido no Capítulo 436.

Outras Oscilações Oculares

As *oscilações oculares* consistem em movimentos oculares para baixo, conjugados rápidos, seguidos por um lento retorno à posição primária. O fenômeno acompanha

deslocamento grave ou destruição da ponte ou, menos frequentemente, depressão metabólica do SNC. A *mioclonia ocular* consiste em oscilações pendulares rítmicas contínuas, mais frequentemente verticais, com uma taxa de um a três batimentos por segundo; frequentemente ela acompanha mioclonia palatal e tem uma patogênese similar. As *contrações de onda quadrada* e *vibração ocular* consistem em oscilações horizontais e intermitentes breves (movimentos sacádicos *back to back*) que surgem do olhar primário. Esses tipos de oscilações oculares são mais comumente encontrados com doença cerebelar, mas também podem acompanhar transtornos mais difusos do sistema nervoso central. A *opsoclonia* consiste em movimentos oculares sacádicos repetitivos, conjugados, caóticos, rápidos (olhos dançantes). A opsoclonia acompanha a disfunção cerebelar, sendo as variedades mais caóticas associadas à encefalite do tronco cerebral ou a efeitos a distância de neoplasia sistêmica, especialmente neuroblastoma em crianças. A *dismetria ocular* refere-se ao fato de os movimentos oculares sacádicos passarem por cima e por baixo do alvo, frequentemente acompanhados de múltiplas tentativas de refixação. Ela reflete disfunção cerebelar.

Leituras sugeridas

Pula, J. H., Reder, A. T. Multiple sclerosis. Part I: neuro-ophthalmic manifestations. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20:467–475. *Achados visuais comuns e oculomotores com esclerose múltipla.*

Rucker, J. C. Neuro-ophthalmology of systemic disease. *Semin Neurol*. 2009; 29:111–123. *Resultados neuro-oftalmológicos associadas com doenças sistêmicas comuns.*

Wilhelm, H. The pupil. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21:36–42. *Análise do controle papilar e achados clínicos comuns.*

---

[3]**Nota da Revisão Científica:** Qualquer artifício que faça com que a pessoa olhe por um pequeno furo, como se fosse o buraco de uma fechadura. A visão mais nítida é devido à eliminação das aberrações periféricas.

Doenças da boca e das glândulas salivares

Troy E. Daniels

Mais de 200 lesões ou doenças primárias ocorrem na mucosa oral, na gengiva, nos dentes, na mandíbula e nas grandes e pequenas glândulas salivares. Além disso, anormalidades secundárias da mucosa oral ou das glândulas salivares podem ser causadas por doença sistêmica ou medicamentos. As mais importantes dessas doenças podem ser observadas durante o exame físico e frequentemente são parte de um processo sistêmico.

Doenças da mucosa oral

Ulcerações Agudas

As ulcerações dolorosas de curta duração geralmente são causadas por traumatismo mecânico, mecanismos imunológicos ou infecções bacterianas ou virais (Tabela 433-1). Logo após a sua formação, as úlceras da mucosa oral são cobertas por uma pseudomembrana branca a cinza, análoga a crostas sobre a epiderme seca. As úlceras cobertas por pseudomembranas são distinguidas das lesões hiperceratóticas brancas por suas características clínicas de dor, sua superfície plana e uma periferia eritematosa. As úlceras traumáticas caracteristicamente estão localizadas na língua ou na parte interna das bochechas ou dos lábios, próximas às superfícies mastigatórias dos dentes, e têm bordas irregulares.

Tabela 433-1

Úlceras da mucosa oral

TIPO/DOENÇA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
INÍCIO INSIDIOSO, CRÔNICO	
Múltiplos ou bilaterais	Úlceras superficiais na mucosa, pele ou ambos
Pênfigo vulgar	Começam como vesículas de curta duração
Penfigoide das membranas mucosas	Começam como vesículas de curta duração
Líquen plano	Lesões bilateralmente simétricas (associadas a hiperceratose e/ou eritema)
Lúpus eritematoso	Lesões assimétricas, com ou sem lúpus sistêmico (associadas a hiperqueratoses e/ou eritema)

Reação ao medicamento	Lesões variáveis; histórico apropriado de uso de drogas (p. ex., penicilamina, ouro)
Epidermólise bolhosa	Começam como vesículas; longo histórico
Solitário	Úlceras de cratera e endurada
Carcinoma de células escamosas	Mais comum no assoalho da boca, lábios, língua, orofaringe
Adenocarcinomas, vários	Mais comumente nas bochechas, palato, assoalho da boca
Tuberculose	Usualmente dolorosa
Actinomicose	Muitas vezes associada à drenagem do seio
Micoses profundas (particularmente histoplasmose, coccidioidomicose)	Associada a infecções sistêmicas
Granuloma da linha média	Associado à necrose, pode perfurar o palato
Osteonecrose subjacente	Associada à radioterapia prévia para câncer ou uso de bisfosfonato
INÍCIO AGUDO, GERALMENTE AUTOLIMITANTE	
Aglomerados	Normalmente pequenos e úlceras superficiais; histórico de bolhas
Herpes simples primário	Qualquer local da mucosa oral, associado a febre, mal-estar
Herpes simples recorrente	Apenas na gengiva, palato duro ou lábio (mucosa queratinizada)
Varicela-zóster	Lesões unilaterais ao longo de distribuição neural
Herpangina	Geralmente na orofaringe
Sarampo (rubéola)	Precedem a erupção cutânea; associada a febre, mal-estar
Solitários ou múltiplos (sem agrupamento)	Variável, geralmente sem histórico de bolhas
Úlceras traumáticas	Geralmente solitárias; histórico de trauma
Estomatite aftosa (úlceras gangrenosas)	Circular, frequentemente múltiplas, apenas na mucosa não queratinizada
Síndrome de Behçet	Lesões semelhantes às aftas orais recorrentes
Eritema multiforme	Lesões múltiplas, frequentemente envolvem mucosa labial inferior; pode ser recorrente ou crônica
Reação ao medicamento	Histórico apropriado do uso de drogas
Sialometaplasia necrosante	Úlceras profundas, geralmente no palato
Sífilis primária	Indolor, endurada, solitária, qualquer local
Gonorreia	Dolorosas, circundadas por eritema, qualquer local

Estomatite aftosa (úlceras gangrenosas)

Estas úlceras recorrentes idiopáticas que afligem acima de 20% da população são encontradas em todas as áreas da mucosa oral, exceto no palato duro, na gengiva e no vermelhão labial, que são áreas queratinizadas (Fig. 433-1). Elas formam lesões circulares bem definidas que podem ser únicas ou múltiplas. Existem três formas clínicas: (1) as menores, que são planas e com menos de 1 cm de diâmetro e perduram por cinco a 10 dias; (2) as maiores, que têm as bordas elevadas, são maiores de 1 cm e frequentemente perduram por semanas ou meses; (3) as herpetiformes, que geralmente são grupamentos de úlceras muito pequenas e lembram as lesões herpéticas recorrentes, mas não são precedidas por vesículas e não ocorrem na mucosa queratinizada. Não foi estabelecida

qualquer patogênese viral para nenhuma dessas formas. As lesões clinicamente idênticas às úlceras aftosas menores ocorrem na doença de Behçet (Capítulo 278). As aftas estão ocasionalmente associadas à anemia ou enteropatia sensível ao glúten e podem se tornar mais frequentes e graves em associação à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Tabela 433-2).

Tabela 433-2

Lesões orais associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Lesões
Sarcoma de Kaposi (herpesvírus humano tipo 8)
Candidíase Lesões pseudomembranosas Lesões hiperplásicas Lesões eritematosas
Outras infecções fúngicas oportunistas (p. ex., histoplasmose e coccidioidomicose)
Úlceras aftosas (aumento de frequência, duração ou tamanho)
Hiperplasias epiteliais associadas a vírus Leucoplasia pilosa (Epstein-Barr) Verruga oral (papilomavírus humano tipo 11 e outros tipos) Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck) (papilomavírus humanos tipos 13 e 32) Condiloma acuminado (papilomavírus humano tipos 6 e 11)
Herpes zóster (vírus varicela-zóster)
Formas excessivas da doença periodontal e da gengivite inflamatória
Função da glândula salivar diminuída
Aumento da glândula parótida (lesão linfoepitelial)
Linfoma não Hodgkin

FIGURA 433-1 Úlceras aftosas.
Esquerda, Aglomerado de aftas menores no palato mole e na mucosa bucal, presentes cerca de uma semana. *Direita,* A principal úlcera aftosa na mucosa labial, presente cerca de três semanas.

As úlceras aftosas menores ou herpetiformes podem não demandar tratamento, a menos que ocorram com frequência.[1] Esteroides tópicos, como fluorcinonida gel ou unguento podem reduzir a gravidade e a duração das lesões, apenas se usados com sintomas prodrômicos ou nos sinais iniciais. As aftas maiores geralmente demandam tratamento com prednisona (p. ex., 40 mg ao dia por três dias); a falha em responder significativamente deve merecer uma biópsia incisional para excluir neoplasias.

Úlceras virais

Vários tipos de vírus (mais comumente o herpes simples do tipo 1; Capítulo 382) causam vesículas múltiplas da mucosa oral que perduram apenas algumas horas ou dias e, em seguida, tornam-se úlceras superficiais, irregulares. Na infecção inicial pelo vírus do herpes simples, geralmente em crianças, numerosas vesículas podem aparecer em um sítio da mucosa oral (gengivoestomatite herpética primária), acompanhadas de mal-estar, cefaleia, febre e linfadenopatia cervical. Os pacientes previamente expostos a esse vírus podem desenvolver lesões recorrentes (secundárias), mais comumente como grupamentos de pequenas vesículas nos lábios (herpes labial) e menos comumente na mucosa queratinizada da gengiva ou do palato duro (Fig. 433-2). Essas lesões tendem a recorrer no mesmo local, porém são menos frequentes com a idade.

FIGURA 433-2 Aglomerados de herpes simples recorrente de vesículas. *Esquerda*, sobre o lábio; *direita*, no palato duro, ambos presentes dois a três dias, em diferentes pacientes.

As vesículas mucosas similares também podem acompanhar a infecção inicial pelo vírus varicela zóster em crianças com varicela (Capítulo 383), e podem ocorrer lesões unilaterais se o herpes zóster (Capítulo 383) afetar ramos do nervo trigêmeo. De forma incomum, as úlceras da mucosa oral podem ser causadas por tipos diferentes de coxsackievírus (Capítulo 387), aparecendo em um local oral na doença de mão- pé-boca, ou no palato mole, ou na faringe, na herpangina. Após a infecção pelo vírus do sarampo, podem se formar pequenas úlceras (manchas de Koplik) na parte interna das bochechas, um a dois dias antes do desenvolvimento da erupção cutânea (Capítulo 375).

Eritema multiforme

Nesta doença potencialmente recorrente, ulcerações dolorosas da mucosa oral desenvolvem-se rapidamente, com ou sem lesões cutâneas semelhantes a alvos. Ela pode estar associada a uma infecção viral prévia ou hipersensibilidade a um alimento ou medicamento. Os pacientes afetados, geralmente adultos jovens com sintomas sistêmicos mínimos ou sem sintomas sistêmicos, têm úlceras de forma irregular que podem ser pequenas e poucas ou envolver grandes áreas da mucosa; o local mais comum é a mucosa labial inferior. Essas lesões podem ser distinguidas das do herpes primário pela ausência de vesículas orais e sintomas sistêmicos ou pela presença de lesões cutâneas características (Capítulo 447). Uma variante importante dessa doença é a síndrome de Stevens-Johnson, na qual lesões oculares, genitais e outras lesões podem acompanhar as lesões orais.

Infecções venéreas

A sífilis primária pode se apresentar como uma úlcera indolor endurada solitária na mucosa oral, que regride espontaneamente em quatro a seis semanas (Capítulo 327). De modo incomum, a *Neisseria gonorrhoeae* pode causar úlceras bucais, geralmente na

faringe, podendo ser confundidas com úlceras bucais por outras causas.

Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral

Cerca de 4% de todos os cânceres ocorrem na boca, comumente como carcinomas de células escamosas do epitélio da mucosa (Capítulo 196). O carcinoma oral ocorre geralmente na quinta década, ou depois, duas vezes mais frequentemente em homens do que em mulheres, e está associado ao uso de tabaco por longo prazo em mais de 80% dos casos.

O carcinoma oral geralmente surge como uma úlcera crônica em forma de crateras, endurecida, mas branca (leucoplasia), e especialmente lesões maculares vermelhas (eritroplasia) (Tabela 433-3; Fig. 433-3) frequentemente exibem displasia pré-maligna ou carcinoma precoce. Carcinomas orais se disseminam para os linfonodos cervicais. A sobrevida global em cinco anos é de aproximadamente 50%, mas o tratamento precoce de pequenas lesões localizadas pode levar a taxas de sobrevida para até 90%.

Tabela 433-3

Lesões da mucosa oral branca e vermelha/azul

LESÕES BRANCAS (PLACAS)
Carcinoma de células escamosas (precoce)
Ceratose friccional (mucosa bucal na linha de oclusão dentária)
Leucoplasia (com ou sem displasia)
Sem fumaça do tabaco associada a lesões
Estomatite de nicotina (palato)
Líquen plano (tipos reticular e placa)
Candidíase pseudomembranosa (sapinho)
Candidíase hiperplásica (leucoplasia por Candida)
Leucoplasia pilosa (associada ao HIV; geralmente na lateral da língua)
Língua geográfica
Placa mucosa ou condiloma *latum* de sífilis secundária
Úlceras cobertas por pseudomembranas (consulte a Tabela 433-1)
LESÕES VERMELHA OU AZUL (MACULAR, MACULOPAPULAR)
Carcinoma de células escamosas (precoce)
Eritroplasia (displasia epitelial)
Eritematosa (atrófica)
Glossite romboide mediana
Doenças mucocutâneas (consulte a Tabela 433-1)
Queilite angular
Telangiectasias e púrpuras (vermelha a azul)
Sarcoma de Kaposi (azul a violáceo)

HIV = Vírus da imunodeficiência humana

FIGURA 433-3 Carcinoma de células escamosas.
A biópsia desta área de eritroplasia com infiltração discreta no assoalho da boca anterior apresentou carcinoma de células escamosas.

Outras Ulcerações Crônicas

Os medicamentos prescritos que podem ser responsáveis por ulcerações da mucosa oral crônica incluem barbitúricos, β-bloqueadores, anti-inflamatórios não esteroidais e muitos outros (consulte http://emedicine. medscape.com/article/1080772-overview). Várias doenças mucocutâneas podem causar lesões multifocais crônicas da mucosa oral, compostas por áreas mal definidas de eritema e ulceração. Elas estão entre as lesões orais mais difíceis de diagnosticar e são discutidas mais tarde com as lesões vermelhas (Tabela 433-3). Diversas infecções microbianas ou osteonecrose subjacente (p. ex., associados ao uso de bisfosfonato) podem levar a ulcerações enduradas e crônicas da mucosa oral com sintomas moderados (Tabela 433-1).

Lesões Brancas

As placas brancas são comumente encontradas na boca, mas, da mesma forma que as ulcerações, têm uma ampla variedade de causas e evoluções (Tabela 433-3). O termo *leucoplasia* aplica-se a uma placa branca que não pode ser removida e cuja aparência não indica outra doença. A leucoplasia pode ocorrer em qualquer área da boca e, em geral, exibe uma hiperceratose benigna na biópsia (consulte a Fig. 196-1 no Capítulo 196). No acompanhamento de longo prazo, 2 a 6% dessas lesões sofrem transformação maligna para carcinoma de células escamosas. Áreas de leucoplasia com uma superfície corrugada ou mista, com áreas de eritema, frequentemente são encontradas nos vestíbulos labial ou bucal inferior de pacientes que mascam fumo.

As ceratoses friccionais com frequência são encontradas posteriormente aos dentes molares inferiores como placas brancas irregulares, e na mucosa bucal como linhas brancas adjacentes à oclusão dental. Ao contrário da leucoplasia, essas lesões raramente se tornam malignas.

Líquen plano

Lesões orais do líquen plano (Capítulo 446) ocorrem em cerca de 1% da população, geralmente como placas brancas reticulares múltiplas bilaterais, simétricas, com ou sem áreas adjacentes de eritema (atrofia ou erosão) ou úlceras irregulares (Fig. 433-4). A presença de atrofia, erosão ou ulceração da mucosa geralmente causa dor e sensibilidade a certos alimentos. A maioria das lesões pode ser adequadamente controlada por aplicação tópica de fluorcinonida ou clobetasol gel, ou unguento por períodos de várias semanas a vários meses, embora a recorrência seja comum.

FIGURA 433-4 Líquen plano.
Uma lesão de aparência similar também está presente na mucosa bucal. Observe a ulceração central coberta por pseudomembranas.

Candidíase oral

Esta doença fúngica comum (Capítulo 346) tem três formas clínicas: pseudomembranosa ("sapinho"), eritematosa (atrófica) e hiperplásica (leucoplasia por Candida). A candidíase pseudomembranosa, geralmente de duração relativamente curta, ocorre em qualquer sítio e consiste em placas fúngicas brancas que podem ser removidas deixando uma base vermelha ou hemorrágica. Lesões da candidíase hiperplásica são brancas, têm hifas fúngicas dentro das camadas da superfície do epitélio hiperceratótico, não podem ser removidas e, mais frequentemente, são encontradas na mucosa bucal anterior ou na língua. A candidíase eritematosa é discutida na seção Lesões Vermelhas. Todas as formas de candidíase oral representam hiperproliferação ou infecção superficial por espécies de *Candida* da flora oral, induzida por várias causas, inclusive supressão da flora bacteriana por antibióticos sistêmicos, disfunção salivar crônica, diabetes melitos não controlado ou anemia não controlada e imunossupressão (especialmente em pacientes infectados pelo HIV).

Leucoplasia pilosa

Trata-se de uma placa branca que ocorre mais frequentemente nas superfícies laterais da língua, bilateralmente, em pessoas imunossuprimidas, geralmente infectadas pelo HIV (Fig. 433-5). A *Candida* pode estar presente nas camadas da superfície, mas a lesão não é eliminada por terapia antifúngica efetiva. O diagnóstico de leucoplasia pilosa por biópsia deve levantar a suspeita de infecção por HIV ou outras formas de imunodeficiência.

FIGURA 433-5 Leucoplasia pilosa.
Essas placas brancas foram o primeiro sinal visível da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Língua geográfica

Também chamada *glossite migratória benigna*, esta condição idiopática benigna afeta a parte dorsal da língua em cerca de 2% da população. Ela é caracterizada por áreas bem definidas de papilas filiformes atrofiadas, margeadas por arcos de papilas filiformes normais ou hiperplásicas e por alterações na localização dessas lesões com o passar do tempo (Fig. 433-6). Em geral, não é necessário tratamento.

FIGURA 433-6 Língua geográfica.
A distribuição dessas alterações na parte dorsal da língua pode mudar com o passar do tempo, mas elas são assintomáticas e diagnosticadas pela aparência característica.

Sífilis secundária

A sífilis secundária pode-se manifestar como uma placa branca bem definida na mucosa labial ou palatal, denominada *condiloma latum* (ou *split papule*, devido à sua periferia lobulada) ou como uma placa mucosa.

Lesões Vermelhas

As máculas ou placas vermelhas solitárias (*eritroplasia*) são menos comuns na boca do que as lesões brancas, mas devem ser vistas com preocupação porque podem exibir displasia pré-maligna, carcinoma *in situ* ou carcinoma (Tabela 433-3 e Fig. 433-3). Uma exceção é uma mácula vermelha que ocorre na linha média da parte dorsal posterior da língua, classificada como *glossite romboide mediana*, uma condição idiopática, mas uniformemente benigna, que com frequência está associada ao supercrescimento localizado de espécies de *Candida*.

Candidíase oral eritematosa (atrófica)

Esta condição crônica é caracterizada por eritema e atrofia das papilas filiformes na parte dorsal da língua ou por eritemas em placas ou mal definidos no palato, na língua ou na mucosa bucal (Fig. 433-7). Geralmente é acompanhada por sintomas de queimação da mucosa oral e sensibilidade a alimentos picantes. Ocorre com maior frequência em pacientes com hipofunção salivar crônica (p. ex., síndrome de Sjögren ou efeito de drogas anticolinérgicas), mas também ocorre em pacientes que usam próteses dentárias removíveis, nos quais o eritema de mucosa se restringe à área de suporte da prótese.

FIGURA 433-7 Candidíase oral eritematosa.
Esquerda, Candidíase eritematosa em uma mulher de 26 anos de idade com síndrome de Sjögren primária, exibindo queilite angular sintomática, mucosite atrófica e atrofia papilar lingual. *Direita,* Portador de mucosa de aparência normal após o tratamento com medicamentos antifúngicos tópicos apropriados (consulte o texto).

O tratamento dessas lesões é feito através do uso de antifúngicos tópicos ou sistêmicos. Em pacientes que apresentam produção salivar clinicamente aparente, fluconazol (200 mg no primeiro dia, posteriormente 100 mg ao dia, por duas a quatro semanas) é a droga de escolha. No entanto, drogas antifúngicas sistêmicas podem não ser efetivas em pacientes que têm hipofunção salivar grave, por não possuírem saliva suficiente para carrear o medicamento da corrente sanguínea à mucosa oral. Todavia, se esses pacientes apresentarem dentes naturais remanescentes, preparações antifúngicas *orais* (comprimidos ou pastilhas) que contenham quantidades cariogênicas de sacarose ou glicose *devem ser evitadas* para prevenir cáries dentárias. Nestes casos, a dissolução oral lenta (15 a 20 minutos por duas semanas a dois meses) de comprimidos vaginais de nistatina (duas vezes ao dia), ou comprimidos miconazol (50 mg por dia), que contêm menor quantidade de carboidratos cariogênicos, é segura e efetiva quando associada a pequenos goles de água para auxiliar no processo de dissolução da droga. O tratamento tópico ou sistêmico efetivo melhora de forma significativa os sintomas orais, independentemente da causa da candidíase. O tratamento da candidíase associada à prótese exige o tratamento concomitante da prótese.

O ponto terminal do tratamento é atingido quando os sintomas de queimação da mucosa cessam, o paciente pode novamente tolerar alimentos ácidos ou condimentados e as papilas da porção dorsal da língua retornam ao normal; essa recuperação leva de duas a 12 semanas, dependendo da produção salivar do paciente e da adesão ao tratamento. A recorrência é comum em pacientes com hipofunção salivar crônica ou imunossupressão, que necessitam de tratamento recorrente ou de longo prazo com um medicamento antifúngico tópico não cariogênico que forneça uma duração suficiente de contato com a mucosa (p. ex., nistatina ou miconazol comprimidos).

Queilite angular

Eritema ou descamação dos ângulos labiais geralmente é causado por espécies de *Candida* (veja Fig. 433-7) e é normalmente associado à candidíase intraoral. Nesses casos, o tratamento tópico de queilite angular com clotrimazol (creme 1%) deve ser acompanhado por tratamento antifúngico intraoral ou sistêmico, como descrito.

Doenças mucocutâneas

As doenças mucocutâneas do pênfigo vulgar, do penfigoide da membrana mucosa, do líquen plano atrófico ou erosivo e do lúpus eritematoso podem causar lesões orais de aparência similar. Seu diagnóstico exige o exame de um espécime de biópsia por histopatologia de rotina e por imunofluorescência direta para identificar os depósitos característicos de diferentes proteínas inflamatórias.

As primeiras lesões do pênfigo vulgar em geral são vesículas da mucosa oral que se rompem rapidamente, deixando erosões ou ulcerações dolorosas. Estas são seguidas pelo desenvolvimento de lesões cutâneas. Raras vezes as lesões permanecem confinadas à boca (Capítulo 447).

As lesões do penfigoide da membrana mucosa (cicatricial) geralmente são confinadas à mucosa oral ou conjuntiva e ocorrem em pacientes com mais de 50 anos de idade. Elas começam como vesículas, que se rompem com rapidez, deixando úlceras crônicas, mas apenas moderadamente sintomáticas. O uso de fluocinonida ou clobetasol tópicos (gel ou pomada, três vezes ao dia por quatro a 12 semanas) por vários meses, como descrito para o líquen plano, algumas vezes é suficiente para tratar as lesões orais, mas alguns pacientes precisam de tratamento sistêmico (Capítulo 447).

As lesões lúpicas da mucosa oral podem ocorrer em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), em pacientes que não têm LES, mas que desenvolvem posteriormente essa doença, ou em pacientes que não desenvolvem LES (Capítulo 274). Neste último grupo, as lesões do lúpus mucoso podem ser análogas às lesões cutâneas do lúpus discoide crônico. Elas tomam a forma de figuras hiperceratóticas reticulares associadas a eritema, com frequência lembrando o líquen plano, mas, ao contrário do líquen plano, são normalmente solitárias ou bilaterais assimétricas. Elas podem ser controladas com fluocinonida tópica (0,05%, três vezes ao dia, por duas a quatro semanas) ou suspensão de triancinolona intralesional (5 mg/mL) ou responder a tratamento sistêmico do LES.

Pigmentações

Máculas de cor marrom ou cinza-escuro na mucosa oral são relativamente comuns e variam de benignas a altamente malignas. Elas podem ser causadas por aumento localizado da produção de melanina, proliferação de células produtoras de melanina ou depósito de substâncias pigmentadas distribuídas local ou sistemicamente (Tabela 433-4). A pigmentação da mucosa pode ocorrer após a administração por longo prazo de hidrocloroquina, minociclina, cetoconazol, metildopa ou ciclofosfamida. Os melanomas malignos podem ocorrer em qualquer local da mucosa oral, mas cerca de 85% desenvolvem-se na mucosa do palato duro ou na gengiva ou em ambas. O diagnóstico de quaisquer dessas condições, em geral, é estabelecido pela biópsia e pelo conhecimento

de condições subjacentes relevantes.

Tabela 433-4

Pigmentações da mucosa oral (cores marrom ou cinza escuro)

AUMENTO DA PRODUÇÃO DE MELANINA (LESÕES PLANAS)
Mácula melanótica oral Efélide (lábio avermelhado) Doenças sistêmicas: doença de Addison, doença de von Recklinghausen da pele, síndrome de Albright, síndrome de Peutz-Jeghers
PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS PRODUTORAS DE MELANINA (LESÕES PLANAS OU ELEVADAS)
Nevos celulares pigmentados (tipos benigno e pré-maligno) Hiperplasia melanocítica atípica, melanoma *in situ*, melanoma em fase de crescimento radial Melanoma maligno
PIGMENTAÇÃO NÃO MELANINA
Amálgamas de tatuagem Deposição focal de metal de distribuição sistêmica (chumbo, bismuto, mercúrio e outros), geralmente em locais de inflamação crônica Medicamentos administrados sistemicamente (cloroquina, minociclina, cetoconazol, ciclofosfamida)

As lesões do sarcoma de Kaposi associadas à infecção pelo HIV com frequência aparecem primeiramente na mucosa oral, sobretudo no palato. Elas começam com máculas de cor azul ou lilás, em cuja ocasião devem ser distinguidas de púrpura. Em seguida, elas se disseminam de forma radial e se expandem verticalmente (Capítulo 400).

Tumores dos tecidos moles orais

Além do carcinoma escamoso, vários tumores benignos do tecido mole oral, em geral, são tratados por biópsia excisional.

Hiperplasia do Tecido Conjuntivo

Os tumores dos tecidos moles orais mais comuns são pequenas massas pedunculadas de tecido conjuntivo fibroso hiperplásico coberto por mucosa de aparência normal (Tabela 433-5). As lesões solitárias em geral são encontradas na parte interna das bochechas ou dos lábios. Lesões similares podem estar presentes na borda de uma prótese mal ajustada ou podem ocorrer em grupamentos no palato duro sob uma prótese mal adaptada (papilomatose palatal).

Tabela 433-5

Tumores dos tecidos moles orais

HIPERPLASIA DE TECIDO CONECTIVO (MUCOSA SUPRAJACENTE DE APARÊNCIA NORMAL)
Fibroma por irritação Hiperplasia associada à dentadura Papilomatose palatal Hiperplasia gengival generalizada Induzido por medicamentos (fenitoína, nifedipina, ciclosporina) Hereditária
HIPERPLASIA REATIVA (MUCOSA SUPRAJACENTE ERITEMATOSA)
Granuloma piogênico/gravidez tumor Granuloma das células gigantes periféricas Hiperplasia gengival inflamatória Tonsila lingual hiperplástica
MASSAS EPITELIAIS (SUPERFÍCIE BRANCA GERALMENTE IRREGULAR)
Papiloma/verruga oral Carcinoma de células escamosas Carcinoma verrucoso Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck's) Condiloma acuminado (verrugas venéreas) Ceratoacantomas (nos lábios)
OBSTRUÇÃO DO DUCTO SALIVAR (PEQUENAS GLÂNDULAS SALIVARES)
Mucocele/rânula(geralmente flutuantes) Cálculos salivares (sialolite)
NEOPLASMAS SUBEPITELIAIS
Tumores das glândulas salivares ou do tecido conjuntivo primário Lesões metastáticas (especialmente na mandíbula) Linfoma (especialmente no palato posterior ou mandíbula) Gengivas com infiltrações leucêmicas focais ou generalizadas (especialmente com a leucemia monocítica aguda)

O aumento generalizado da gengiva (hiperplasia gengival) pode ser causado pela administração crônica de fenitoína, ciclosporina e muitos agentes bloqueadores do canal de cálcio (p. ex., diltiazem, verapamil ou nifedipina; Fig. 433-8). Pode também estar associado a um defeito hereditário ou ser causado por uma infiltração de leucócitos atípicos em alguns tipos de leucemia, particularmente na leucemia monocítica aguda (Capítulo 189) ou por diabetes melito descontrolado (Capítulo 236).

FIGURA 433-8 Hiperplasia gengival induzida por medicamentos. As lesões clínicas semelhantes podem ocorrer com o uso prolongado de diversos medicamentos ou como uma condição hereditária (consulte o texto).

Hiperplasias Reativas

Pequenas massas com superfícies ulceradas ou apenas parcialmente cobertas por mucosa de aparência normal geralmente representam lesões reativas na forma de granulomas piogênicos (cuja frequência aumenta durante a gestação), granulomas de células gigantes periféricas ou hiperplasia linfoide do tecido lingual ou de outro tecido tonsilar. Os granulomas, com mais frequência, são localizados na gengiva. Raramente essas lesões podem representar neoplasia metastática.

Tumores Epiteliais

Pequenas massas epiteliais brancas papilomatosas são comuns e podem ocorrer em qualquer área da mucosa oral (Fig. 433-9). São ocasionalmente classificadas como neoplasias epiteliais, mas a maioria não continua a crescer. Os papilomavírus humanos tipos 2, 6, 11, 13, 32 e 57 foram identificados nessas lesões papilomatosas que, em geral, são classificadas genericamente como papilomas. Uma grande lesão papilomatosa na mucosa oral deve levantar a suspeita de carcinoma verrucoso.

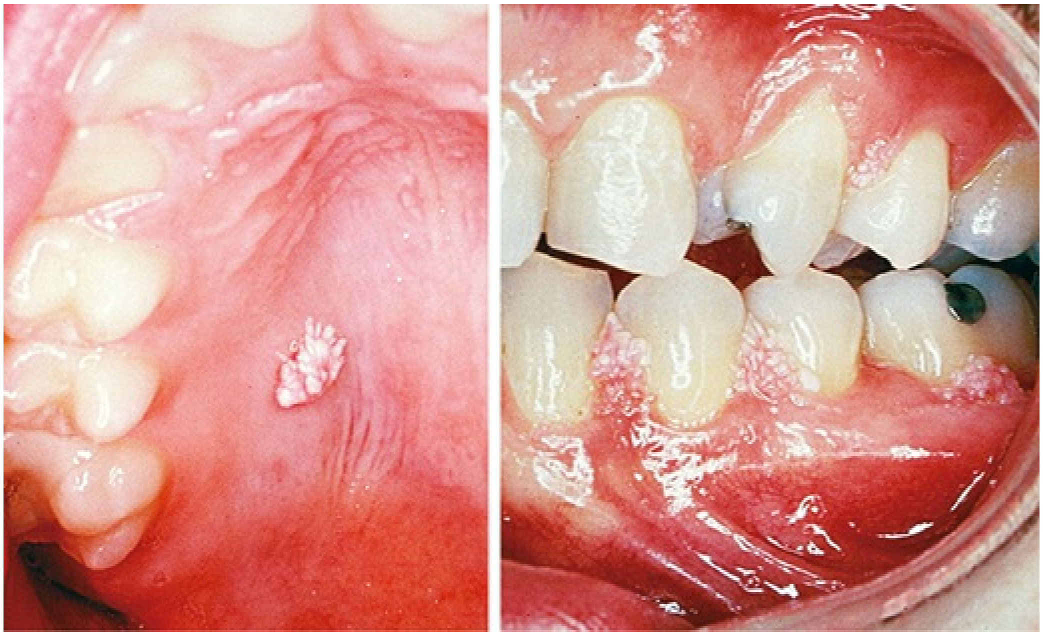

FIGURA 433-9 Tumores epiteliais papilares.
Esquerda, Solitário papiloma escamoso. *Direita,* múltiplos papilomas gengivais ocorrendo em todos os quadrantes, de condiloma acuminado, associado ao papilomavírus subtipo 6 ou 11.

Lesões de Retenção do Muco (Mucoceles)

As mucoceles são pequenas vesículas ou bolhas crônicas ou recorrentes que ocorrem comumente na parte interna das bochechas e dos lábios, no palato posterior e no soalho da boca. Elas são causadas por lesão a uma das muitas glândulas salivares menores da submucosa, resultando em extravasamento de muco, que causa inflamação granulomatosa ou bloqueio do ducto excretor, que leva à formação de cistos. Ambos os tipos de lesão demandam excisão cirúrgica conservadora porque a incisão simples ou drenagem geralmente é seguida por recorrência.

Doenças das glândulas salivares

Doenças Primárias das Glândulas Salivares

Mais de 20 tipos de neoplasias benignas ou malignas podem aparecer como um aumento unilateral ou bilateral de uma glândula maior, que é firme e não dolorosa à palpação, ou como um nódulo submucoso firme no palato ou na mucosa labial ou bucal (Tabela 433-6). Suas causas são desconhecidas, exceto para tumor de Warthin Starry (adenolinfoma), que tem uma forte associação com tabagismo. De forma incomum, o aumento de glândula maior unilateral pode ser reativo – por exemplo, sialadenite crônica de obstrução do canal ou sialadenite bacteriana tratada de modo inadequado. A detecção de quaisquer dessas lesões deve ser seguida por exames diagnósticos por imagem e biópsia apropriados. Tanto os tumores benignos como os malignos são geralmente tratados por cirurgia.

Tabela 433-6

Causas do aumento da glândula salivar

GERALMENTE UNILATERAL
Neoplasias benignas ou malignas das glândulas salivares (mais de 20 diferentes tipos histopatológicos) Infecção bacteriana Sialadenite crônica (única glândula)
GERALMENTE BILATERAL E ASSOCIADO À HIPOFUNÇÃO SALIVAR
Infecção viral (caxumba, citomegalovírus, influenza, Coxsackie A) Síndrome de Sjögren (lesão linfoepitelial benigna) Doenças granulomatosas crônica (sarcoidose, tuberculose, hanseníase) Parotidite recorrente da infância Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida
BILATERALMENTE SIMÉTRICA, MOLE, INDOLOR, APENAS PARÓTIDA
Sialadenose (assintomática, aumento da parótida), idiopática ou associada a: Diabetes melito Hiperlipoproteinemia Cirrose hepática Anorexia/bulimia Pancreatite crônica Acromegalia Hipofunção gonadal Uso de fenilbutazona

O aumento unilateral de glândulas salivares maiores, que é acentuadamente doloroso ou com hipersensibilidade dolorosa à palpação e tem um exsudato purulento, ou nenhum exsudato expressivo do ducto, sugere sialadenite bacteriana. Qualquer exsudato deve ser submetido à cultura, e o tratamento inicial deve ser feito com antibiótico oral resistente à penicilinase como a cloxacilina ou dicloxacilina, 500 mg a cada seis horas.

Doenças Secundárias das Glândulas Salivares

Aumento bilateral das glândulas salivares e secreção salivar diminuída associados a doenças sistêmicas

A causa mais conhecida de aumento bilateral das glândulas salivares é a infecção pelo vírus da caxumba (Capítulo 377) em crianças. No entanto, a prevalência da caxumba diminuiu nos Estados Unidos em mais de 98% após a introdução de uma vacina efetiva em 1967, e agora existem apenas centenas a milhares de casos por ano. De forma incomum, uma enfermidade similar à caxumba, menos aguda, pode ocorrer em adultos em associação à infecção por citomegalovírus (Capítulo 384), vírus da influenza (Capítulo 372) ou coxsackie A (Capítulo 387).

Cerca de 25% dos pacientes com síndrome de Sjögren (Capítulo 276) desenvolvem gradualmente crônico aumento bilateral das glândulas salivares maiores, que são firmes e não dolorosas, ou discretamente dolorosas à palpação. Histologicamente, os tumores começam como uma lesão linfoepitelial benigna (sialadenite mioepiteliais), mas, após

anos de cronicidade, alguns se transformam em indolente linfoma da zona marginal extranodal ou linfoma B agressivo.

Na maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren, a hipofunção salivar que evolui gradualmente pode prejudicar a fala e a deglutição e causa um padrão característico de cáries dentárias progressivas que leva à perda excessiva de dente se não ativamente prevenida. Em casos graves, a mucosa oral torna-se seca e pegajosa, não se observa saída de saliva pelos ductos maiores ao se espremer a glândula, e cerca de um terço dos pacientes mostra sinais e sintomas de candidíase eritematosa (discussão anterior) (Fig. 433-7).

O componente salivar da síndrome de Sjögren é diagnosticado a partir de um espécime de biópsia de glândula salivar labial que contém de três a cinco glândulas menores e apresenta sialadenite linfocítica focal, na ausência de sialoadenite crônica inespecífica ou outra doença, como o granuloma não caseante. Os sintomas de um paciente com secura oral (xerostomia) podem ser causados por uma ampla variedade de condições (Tabela 433-7).

Tabela 433-7

Causas da redução da secreção salivar

TEMPORÁRIAS
Efeitos de curto prazo de uso de drogas (p. ex., anti-histamínicos) Infecções por vírus (p. ex., vírus da caxumba) Desidratação Condições psicogênicas (p. ex., ansiedade)
CRÔNICAS
Efeitos de medicamentos administrados cronicamente (particularmente, antidepressivos, inibidores da monoamina oxidase, neurolépticos, parassimpatolíticos, algumas combinações de drogas para tratar a hipertensão) Doenças crônicas: síndrome de Sjögren Sarcoidose Vírus da imunodeficiência humana ou infecção por hepatite C Depressão Diabetes melito (não controlado) Amiloidose (primária ou secundária) Sistema nervoso central Outros efeitos do tratamento Radiação terapêutica para a cabeça e pescoço Doença do enxerto *versus* hospedeiro Glândulas ausentes ou malformadas (rara)

Várias doenças granulomatosas crônicas, como a sarcoidose (Capítulo 95), a tuberculose (Capítulo 332) e a hanseníase (Capítulo 334), podem causar aumento bilateral e função diminuída das glândulas salivares. As características clínicas e séricas da sarcoidose podem ocasionalmente mimetizar intimamente a síndrome de Sjögren, e a distinção deve ser feita por biópsia das glândulas salivares menores.

Alguns pacientes adultos com infecção pelo HIV e a maioria das crianças infectadas intraútero desenvolvem aumento das glândulas salivares maiores e secreção salivar reduzida, que são causados por infiltração linfocítica. O aumento da glândula parótida geralmente representa uma lesão linfoepitelial sólida ou cística (Tabela 433-2).

A *parotidite recorrente da infância* inclui episódios de aumento unilateral ou bilateral da parótida. Durante as crises desta enfermidade, a secreção salivar pode estar reduzida, mas, em geral, sem sintomas ou sinais secundários proeminentes. Esta condição, de causa desconhecida, em geral, regride após a puberdade.

Aumento assintomático da parótida (sialadenose)

As glândulas parótidas podem desenvolver um aumento simétrico bilateral mole e não doloroso à palpação associado à função salivar normal (Tabela 433-6). O diagnóstico é estabelecido por esta apresentação clínica e sabe-se que a presença de uma das doenças sistêmicas está associada a: diabetes melito (Capítulo 236), hiperlipoproteinemia (Capítulo 213), cirrose hepática (Capítulo 156), anorexia ou bulimia (Capítulo 226), pancreatite crônica (Capítulo 146), acromegalia (Capítulo 231) e hipofunção gonadal. Também pode ser resultante do uso de fenilbutazona ou de uma reação a contrastes que contêm iodo. A biópsia das glândulas afetadas não está indicada para o diagnóstico.

Comprometimento da Secreção Salivar sem Aumento das Glândulas

O sintoma muito comum de boca seca (xerostomia) é com mais frequência um efeito colateral de medicamentos administrados cronicamente. Muitas classes de medicamentos reduzem a secreção salivar não estimulada por mecanismos anticolinérgicos ou outros mecanismos (Tabela 433-7). Os pacientes apresentam esses sintomas logo após o início do uso do medicamento, mas produzem saliva suficiente durante uma refeição para a mastigação e a deglutição normais. Todavia, os sintomas e as cáries dentárias associadas são dependentes da dose e aumentam gradualmente com o uso prolongado do medicamento. As classes de medicamentos que produzem os efeitos mais profundos são os antidepressivos tricíclicos, a maioria dos neurolépticos, inibidores da monoamina oxidase e todos os anticolinérgicos. Uma combinação de medicamentos para o tratamento da hipertensão pode causar os sintomas de boca seca.

Várias doenças sistêmicas afetam a secreção salivar. Como já observado, a maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren, alguns com sarcoidose e alguns com infecção pelo HIV apresentam sintomas de boca seca em vários graus, com ou sem aumento da glândula salivar. Além disso, pacientes portadores de *amiloidose* primária ou secundária, com depósito nas glândulas salivares, podem desenvolver um comprometimento da secreção. O sintoma de xerostomia é mais prevalente em indivíduos que exibem sintomas de depressão, mas que não estejam tomando nenhum medicamento para este tratamento. Estudos realizados antes da disponibilidade de medicamentos antidepressivos mostraram que os sintomas da depressão estavam associados à secreção

salivar diminuída.

A irradiação da região da cabeça e do pescoço para tratar tumores malignos geralmente produz uma sensação intensa de boca seca antes de se completar a terapia. A capacidade secretora se recupera apenas discretamente nos meses seguintes ao tratamento de pacientes com tumores sólidos, mas tem recuperação significativa naqueles com tumores multifocais (p. ex., doença de Hodgkin).

Tratamento

A hipofunção salivar crônica significativa por qualquer causa produz risco de cáries dentárias (e queda dos dentes) em uma proporção aproximada ao comprometimento secretor, mas as cáries podem, em grande parte, ser prevenidas se medidas apropriadas forem tomadas tão logo a hipofunção se inicie. Os dentes remanescentes devem ser protegidos por um programa de prevenção global de cáries dentárias, monitorado por um dentista, que inclui aplicação diária de flúor tópico apropriado e remoção de placa dentária, orientação sobre o controle dos carboidratos cariogênicos da dieta e a colocação de restaurações dentárias apropriadas, se necessário.

O tratamento sintomático da hipofunção salivar leve a moderadamente grave pode incluir sialagogos, como confeitos duros sem açúcar ou goma de mascar sem açúcar, beber goles frequentes de água e o uso de substitutos da saliva à noite. Os sintomas da hipofunção grave podem ser melhorados com a prescrição de cevimelina (30 mg três vezes ao dia),[2,3] ou pilocarpina (5 mg quatro vezes ao dia), se não houver contraindicação, mas esse tratamento por si só não evitará a cárie dentária.

A candidíase oral eritematosa crônica é uma sequela frequente na xerostomia crônica, e seu tratamento e retratamento, como já observado, melhora substancialmente os sintomas orais do paciente.

Grau A

1. Femiano, F., Buonaiuto, C., Bombos, F., et al. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109:402–407.
2. Fife, R. S., Chase, W. F., Dore, R. K., et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1293–1300.
3. Chambers, M. S., Posner, M., Jones, C. U., et al. Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68:1102–1109.

Leituras sugeridas

Adelstein, D. J., Rodriguez, C. P. What is new in the management of salivary gland cancers? *Curr Opin Oncol*. 2011; 23:249–253. *Análise enfatizando o uso de PET ou PET / CT para o diagnóstico e para orientar novos regimes de tratamento.*

Carlson, D. L. Necrotizing sialometaplasia: A practical approach to the diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133:692–698. *Análise das características clínicas e histopatológicas.*

Colella, G., Cannavale, R., Flamminio, F., et al. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68:2146–2153. *A técnica tem uma sensibilidade de 80% com uma especificidade de 96% para o diagnóstico de tumores.*

Feinstein, T. M., Lai, S. Y., Lenzner, D., et al. Prognostic factors in patients with high-risk locally advanced salivary gland cancers treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2011; 33:318–323. *Análise mostrando a sobrevida global de 55% em 5 anos, com estágio avançado como o único prognóstico significativo.*

Kalmar J. Oral manifestations of drug reactions. http://emedicine.medscape.com/article/1080772- overview. *Análise de muitas drogas associadas a várias lesões da mucosa bucal*

Messadi, D. V., Younai, F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther*. 2010; 23:281–290. *Análise.*

Abordagem ao paciente com desordens de nariz, seios paranasais e ouvido

Andrew H. Murr

Pacientes com doenças do nariz, dos seios e ouvido têm uma grande variedade de queixas principais. Os sintomas nasais mais comuns estão relacionados com a rinorreia ou congestão, e ambas podem ser devidas a causas alérgicas, infecciosas, inflamatórias ou estruturais. Doenças do nariz, que normalmente surgem como uma sensação de pressão ou congestão, mas por vezes também se manifestam como dor na face ou mesmo dor de cabeça (Capítulo 405), apresentam um conjunto de causas semelhantes. Queixas comuns do ouvido incluem dor, perda de audição (Capítulo 436) e sintomas vestibulares (Capítulo 436), comumente descritos pelo paciente como tonturas, mas reconhecido pelo médico como vertigem, que é diferente da sensação de desmaio que caracteriza a pré-síncope e a síncope (Caps. 50 e 62). A epistaxe, que é a hemorragia do nariz, em geral, é facilmente distinta da hemoptise da árvore brônquica (Capítulo 83) ou hematêmese a partir do trato gastrointestinal (Capítulo 137).

A perda de audição (Capítulo 436) e os sintomas vestibulares (Capítulo 436) são discutidos em outra parte, assim como o olfato, a sensação relacionada com o gosto (Capítulo 435) e os detalhes dos tumores da cabeça e do pescoço (Capítulo 196). Este capítulo enfoca a abordagem de pacientes com outras queixas comuns de nariz, seios paranasais e ouvido.

Queixas nasais e sinusais

Rinite e Sinusite

Definição

A rinite é geralmente definida como qualquer processo inflamatório no nariz, com o resultado comum sendo uma sensação de excesso de muco ou congestão nasal. O paciente pode ter uma sensação de gotejamento anterior ou posterior de secreção pelo nariz. A descarga nasal anterior pode ser percebida pelo paciente como sendo acompanhada por uma atividade como comer (rinite gustativa) e pode ser visível a um observador. A descarga nasal posterior é mais nebulosa e subjetiva, mas é muito comum e é referida como gotejamento nasal posterior.

Em geral, a rinite aguda e a sinusite descrevem condições inflamatórias do nariz e dos

seios nasais que duram menos de quatro semanas. A rinite crônica e a sinusite persistente perduram por mais de 3 meses, apesar do tratamento. A rinite aguda recorrente e a sinusite são definidas por exacerbações que ocorrem quatro ou mais vezes por ano e duram de sete a 10 dias por episódio. A rinite e a sinusite subaguda definem os sintomas que persistem entre quatro e 12 semanas e se resolvem completamente com o tratamento.

Epidemiologia

A razão mais comum para que o paciente procure o aconselhamento médico nos Estados Unidos diz respeito aos problemas relacionados com a rinite e com a sinusite. Mais do que 20 milhões de visitas de pacientes por ano são dedicadas a esta queixa, e são gastos bilhões de dólares em medicamentos visando à melhora da condição física.

Fisiopatologia

Os humanos normalmente produzem cerca de dois litros de muco por dia a partir do revestimento nasal. O nariz funciona primariamente como um sistema de umidificação, filtragem e aquecimento, uma vez que é recoberto por um muco nasal limpo e renovado, com a função de aprisionar partículas de materiais e organismos. O revestimento nasal e dos seios consiste em um epitélio respiratório pseudoestratificado ciliado; os cílios (em circunstâncias normais) funcionam de uma forma altamente organizada e ordenada para transportar partículas de material aprisionadas no muco nasal de uma forma consistente de modo que o muco possa ser engolido, evitando assim a deposição nos brônquios. O nariz também serve como órgão de olfato (Capítulo 435) para permitir aos pacientes discernir gostos e evitar alimentos estragados que poderiam causar doenças.

O sistema nervoso parassimpático controla tanto o tônus vascular quanto a produção de muco pelo nariz. Condições inflamatórias, como o resfriado comum, podem causar edema na mucosa nasal e nos seios paranasais, destacando o ciclo nasal regido pelo controle parassimpático neural. Numa situação normal, um lado do nariz é relativamente descongestionado e o outro lado é relativamente congestionado devido ao aumento vascular. Essa dilatação vascular permite a umidificação e o aquecimento do ar inspirado e poderá também afetar a capacidade de discernir odores no processo do olfato. Durante a rinite, a inflamação piora a diferença normal relativa entre o lado descongestionado e o congestionado do nariz, e pode ser entendida como um entupimento nasal desconfortável que muda de um lado para o outro ao longo de um período de várias horas.

A rinossinusite difere da rinite porque o termo implica uma causa infecciosa, em vez de disfunção fisiológica. No entanto, vários mecanismos de inflamação, além de infecção, podem dar início ao que atualmente é denominado rinossinusite.

Manifestações clínicas

Quando a função normal da mucosa é perdida, os pacientes frequentemente se queixam de crostas ou obstrução nasal, hipersecreção ou gotejamento posterior nasal, tosse, pressão facial e fadiga. A obstrução nasal, que muda de lado a lado durante o dia, é

comum em muitos tipos de rinite e pode ser considerada uma exacerbação da fisiologia normal.

Os principais sintomas da rinossinusite (Tabela 434-1) incluem pressão facial, congestão ou pressão em face, obstrução nasal, rinorreia e anosmia. Os sintomas menores incluem dor de cabeça, halitose, fadiga, dor de dente, tosse e pressão no ouvido. Os sinais principais incluem rinorreia purulenta observada em exame endoscópico e com casos agudos, febre. Dor é uma queixa frequente na rinossinusite aguda, mas pouco comum com rinossinusite crônica. Pacientes com rinossinusite crônica frequentemente relatam uma vaga pressão facial que parece por vezes piorar. Os pacientes com rinossimusite aguda podem manifestar dor facial discreta, mas também têm secreção purulenta nasal evidente, muitas vezes com uma febre ostensiva. É importante notar que a dor facial não é um sintoma de sinusite crônica na ausência de outros sinais e sintomas nasais. Geralmente, imagina-se que haja sinusite na presença de, pelo menos, dois dos fatores principais, um dos fatores principais e dois dos fatores menores, ou purulência no exame nasal.

Tabela 434-1

Fatores principais e secundários da sinusite

FATORES PRINCIPAIS	FATORES SECUNDÁRIOS
Dor de cabeça ou pressão (em conjunto com outros sintomas nasais) Plenitude facial Obstrução nasal Secreção nasal ou purulência Febre (na rinossinusite aguda)	Dor de cabeça Halitose Fadiga Dor de dente Febre (na rinossinusite aguda) Tosse Pressão no ouvido ou plenitude

Diagnóstico

Histórico

Um histórico completo deve sondar se os pacientes têm utilizado, por conta própria ou por prescrição, medicamentos, incluindo anti-histamínicos, descongestionantes, mucolíticos, analgésicos, estabilizadores de mastócitos, e mesmo corticosteroides tópicos ou sistêmicos, e se eles têm ajudado a melhorar a condição física. Além disso, outras prescrições medicamentosas têm efeitos secundários que afetam a fisiologia nasal, incluindo anticoncepcionais, medicamentos anti-hipertensivos que causam vasodilatação sistêmica, aspirina, corticoides e antibióticos. Questões específicas sobre as alergias são importantes, incluindo sazonalidade ou fatores ambientais, presença ou ausência de animais, sensibilidade a alimentos, mudanças recentes no ambiente e condições de vida, com especial ênfase para tapetes antigos ou novos, colchões, filtros de ar condicionado ou paredes interiores recém-pintadas. O paciente deve ser questionado sobre testes

cutâneos alérgicos anteriores ou outros testes.

O histórico recente de outros membros da família ou colegas doentes sugere um processo infeccioso. Um médico astuto frequentemente suspeita de um processo infeccioso por notar a semelhança no decurso do tempo e outros sintomas em pacientes; esta informação pode ser relatada aos pacientes para que eles saibam o que esperar em termos de tempo e recuperação. Um cuidadoso histórico médico pregresso deve permitir determinar se as condições como cirurgia nasal anterior ou traumatismo, doenças granulomatosas, fibrose cística (Capítulo 89), condições reumatológicas, deficiências imunológicas (Capítulo 258) ou outros problemas podem ser fatores associados. A congestão nasal unilateral suscita uma preocupação tanto para uma anormalidade anatômica, como um desvio de septo, talvez relacionado com trauma anterior, um pólipo ou outras massas neoplásicas, ou até mesmo um corpo estranho.

Exame Físico

O nariz deve ser inspecionado com um espéculo nasal para avaliar a anatomia do septo nasal (Fig. 434-1), o aspecto mais anterior da concha nasal inferior (Fig. 434-2), bem como a possibilidade de grandes pólipos nasais (Fig. 434-3) ou de outras massas. Em pacientes com rinite alérgica, o exame físico pode revelar uma concha nasal inferior pálida e edemaciada, enquanto as secreções nasais copiosas são mais aparentes nas infecções virais. Com a pulverização do nariz com um descongestionante tópico como a fenilefrina (Neo-Sinefrina) ou oximetazolina, o meato médio, que é o espaço aéreo entre a concha nasal média e a parede nasal lateral, muitas vezes pode ser examinado para visualização de pólipos nasais ou secreção purulenta. O exame da boca e orofaringe incluindo a parede posterior da faringe, com um abaixador de língua, se necessário, pode, por vezes, identificar um fluxo de secreção purulenta nasal posterior. A palpação do seio nasal e a transiluminação, embora parte da arte da medicina, não são suficientemente confiáveis para o diagnóstico. A capacidade do doente para abrir a boca sem limitação ajuda a excluir o trismo, o que às vezes pode ser causado por infecção profunda no pescoço.

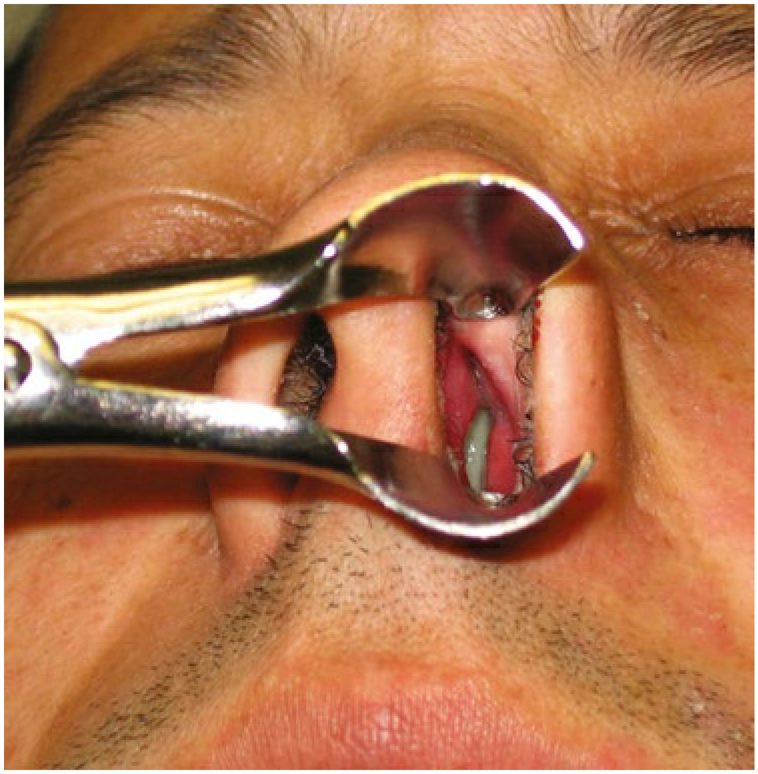

FIGURA 434-1 Drenagem purulenta a partir do meato médio visto na rinoscopia anterior.

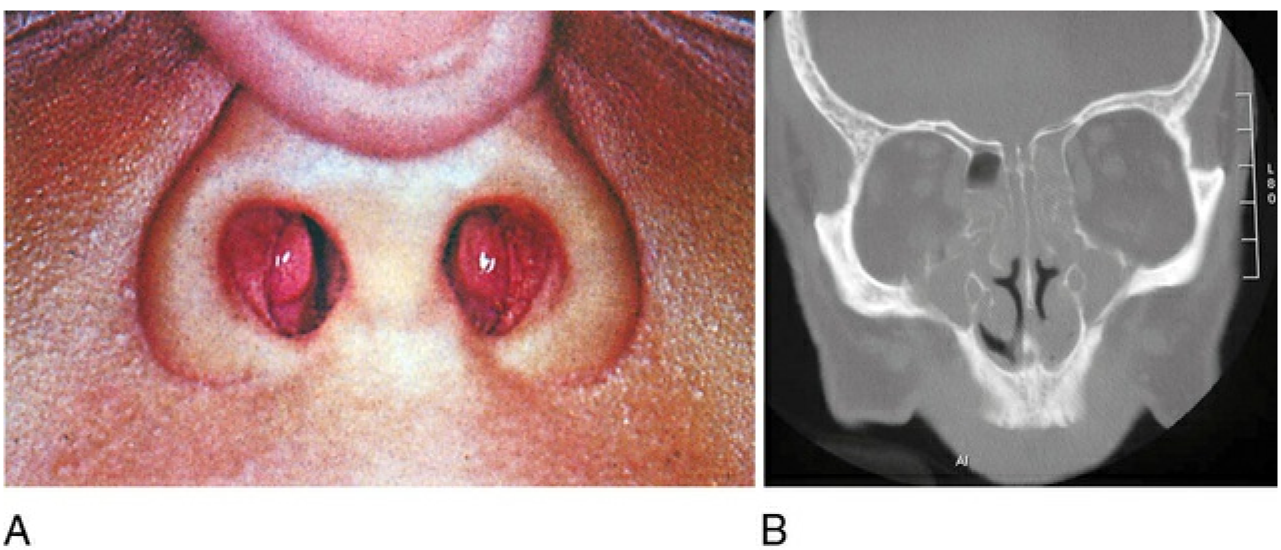

FIGURA 434-2 Concha nasal inferior edematosa estreita as vias aéreas nasais em um paciente com febre do feno.

A, Exame Físico **B,** Tomografia computadorizada. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:34.)

FIGURA 434-3 Pólipos nasais bilaterais nos vestíbulos nasais.
Um pólipo pode ser facilmente confundido com uma concha inferior normal. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:36.)

Deve ser realizado um exame completo da cabeça e do pescoço para buscar por sinais de traumas recentes ou antigos, tais como equimoses sob as pálpebras, inchaço dos tecidos moles da face ou um desvio do dorso nasal. O pescoço deve ser palpado para adenopatia (Capítulo 171) ou outras massas.

Um exame oftalmológico básico deverá ser realizado para avaliar a função pupilar, os movimentos extraoculares e um possível nistagmo (Capítulo 432). Um exame do ouvido, ou otoscopia, deverá ser conduzido para avaliar a membrana timpânica bilateralmente. Em pacientes com uma anormalidade da membrana do tímpano ou queixa concomitante de perda auditiva ou desequilíbrio (Capítulo 436), pode ser utilizada a pneumatoscopia usando um bulbo de ar anexado ao otoscópio para insuflar o canal do ouvido e avaliar a mobilidade da membrana timpânica; uma mobilidade diminuída sugere uma efusão da orelha média. O teste de Weber e Rinne usando um diapasão de 512-Hz avalia a perda auditiva condutiva, principalmente perda unilateral.

O exame endoscópico do nariz, quase sempre realizado por um especialista, é o “padrão-ouro” para avaliação da rinite e da rinossinusite. O alcance de uma fibra óptica flexível ou rígida pode permitir uma excelente inspeção do septo, das conchas nasais, do meato médio e do recesso esfenoetmoidal, bem como inspeção direta da nasofaringe, do orifício da tuba auditiva e da fossa de Rosenmuller, que é exatamente anterior à tuba auditiva na nasofaringe e é muitas vezes o local de origem do carcinoma nasofaríngeo (Capítulo 196). Uma endoscopia mais flexível pode ser usada para inspecionar a orofaringe, a laringe e a maior parte da hipofaringe (Capítulo 437).

Achados Laboratoriais

Culturas

Culturas da narina ou da cavidade nasal inferior geralmente não têm utilidade e não são recomendadas. Uma cultura endoscopicamente guiada do meato médio por um especialista pode ajudar a orientar o tratamento de pacientes imunocomprometidos com doença aguda, casos de refratários de rinossinusite crônica, ou aqueles cuja sinusite é suspeita de causar meningite secundária, epidural ou abscesso subdural, abscesso cerebral, envolvimento orbital ou trombose de seio cavernoso.

Outros Ensaios

Um esfregaço nasal pode revelar eosinófilos consistentes com a rinite alérgica (Capítulo 259). Do mesmo modo, o teste da pele ou RAST (*radioallergosorbent test*) pode ajudar a identificar o que desencadeia a alergia (Capítulo 257). Em pacientes com rinossinusite aguda, um leucograma com diferencial pode ser útil. Em pacientes com sinusite crônica, os níveis séricos de imunoglobulinas podem ser úteis: níveis altamente elevados de imunoglobulina E (IgE) podem levantar suspeitas de rinossinusite fúngica alérgica, enquanto níveis baixos de IgG e outras subclasses sugerem imunodeficiência (Capítulo 258). Se o paciente tem crostas nasais crônicas como principal queixa, podem ser considerados os testes sorológicos para sarcoidose (Capítulo 95), granulomatose de Wegener (Capítulo 278), linfoma de células T (Capítulo 191), sífilis (Capítulo 327), tuberculose (Capítulo 332), síndrome de Sjögren (Capítulo 276) e outras doenças inflamatórias crônicas. Relativamente, raras infecções como rinoscleroma também podem estar presentes, de modo que a biópsia e as culturas podem ser indicadas para ajudar a revelar um diagnóstico. O uso de substâncias ilícitas deve ser considerado porque a cocaína e outras drogas ilícitas podem causar descamação nasal. Em um paciente com um longo histórico de rinossinusite desde a infância, deve ser considerada também a fibrose cística (Capítulo 89).

Exames por Imagem

O exame de tomografia computadorizada (TC) sem contraste é indicado para pacientes com rinite e sinusite conhecidas ou suspeitas. A tomografia computadorizada geralmente é realizada para documentar a presença da doença ou os efeitos do tratamento na melhora da doença. A TC também é usada para avaliar as complicações da rinossinusite ou para investigar a rinossinusite em pacientes imunocomprometidos. Finalmente, a TC é essencial antes de qualquer tratamento cirúrgico dos seios paranasais por causa das informações anatômicas que fornece ao cirurgião. A opacificação ou outros achados em uma TC (Fig. 434-4) podem frequentemente distinguir entre as diversas causas da rinossinusite. Filmes radiográficos têm pouca utilidade e geralmente não são recomendados. A ressonância magnética (RM) é ocasionalmente útil, especialmente quando se avalia os tumores ou processos que erodem o tecido ósseo e são próximos ao cérebro ou olho.

FIGURA 434-4 Tomografia computadorizada coronal mostrando pansinusite aguda bilateral. Há um nível líquido no seio maxilar esquerdo, que, se aspirado, pode ser enviado para microbiologia. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:50.)

Diagnóstico Diferencial

Um rápido início dos sintomas presentes durante um curto período de tempo sugere uma infecção viral das vias respiratórias superiores, especialmente se o paciente tem também típicos sintomas sistêmicos, como artralgia, mialgia, febre, calafrios, sintomas gastrointestinais, além de tosse e congestão nasal, gotejamento nasal posterior e dor de cabeça. Em comparação, a rinossinusite bacteriana aguda causa pressão facial e descarga purulenta nasal posterior. Frequentemente, a doença viral pode progredir para uma infecção bacteriana secundária, que pode se tornar crônica. Um início agudo da alergia inalatória é frequentemente sazonal ou pode ser traçado por um determinado desencadeante (Capítulo 259). A rinite alérgica normalmente responde a uma tentativa empírica de anti-histamínicos, enquanto as rinites virais ou bacterianas não respondem.

A rinossinusite crônica deve ser diferenciada da rinite, que não é acompanhada pelo mesmo grau de inflamação incessante. Os tipos de rinite incluem a rinite gustativa associada à alimentação, rinite da gravidez, rinite relacionada com o abuso de vasoconstritores tópicos, rinite associada ao uso ilícito de drogas (p. ex., cocaína ou metanfetaminas), rinite de envelhecimento, rinite vasomotora presumivelmente relacionada com um estado hipersecretório mediado pelo sistema nervoso parassimpático, e rinite alérgica perene, cuja marca é a falta da sazonalidade.

A rinossinusite crônica pode ser causada por infecção viral crônica, infecção bacteriana crônica, infecção fúngica crônica e alergias crônicas. Muitas vezes, é difícil identificar uma determinada causa, mas o fator comum subjacente é muitas vezes de natureza inflamatória. Embora a punção na parede anterior dos seios maxilares fosse utilizada para o diagnóstico e tratamento antes da era da TC, técnicas de cultura endoscopicamente guiadas combinadas com imagens de TC atualmente são o padrão de

tratamento, com exceção para a rinossinusite bacteriana aguda dos maxilares, para a qual é desejável a descompressão cirúrgica, ou para alguns casos de sinusite refratária em pacientes imunocomprometidos ou pacientes na unidade de cuidados intensivos, para os quais a cultura direta pode orientar a terapia antibiótica.

Os pólipos nasais podem ser causados pela tríade de Samter (asma, sensibilidade à aspirina e polipose nasal relacionados com a super-regulação dos leucotrienos causada pelo bloqueio da prostaglandina). O papilomavírus humano (Capítulo 381) pode causar um papiloma invertido, que responde à excisão cirúrgica, mas raramente pode malignizar-se. Os pólipos também são observados em pacientes com fibrose cística (Capítulo 89) e rinossinusite fúngica alérgica, que se manifesta por um nível elevado de IgE, culturas fúngicas positivas (normalmente para aspergilose), cristais de Charcot-Leyden na histopatologia, densidades características na TC e poliposes nasais que são muitas vezes, mas nem sempre, unilaterais. Os pólipos antrocoanais ou esferocoanais podem estender-se na direção da cavidade nasal ou nasofaringe e causar obstrução.

As imagens de TC podem revelar mucoceles, que são seios individualmente bloqueados que continuam a secretar muco e podem lentamente corroer o osso, expandir para envolver os olhos e o cérebro, ou tornarem-se agudamente infectados. Um micetoma, que é uma “bola de fungo” isolada em um seio, na tomografia computadorizada tem uma hiperdensidade característica dentro de uma opacificação de seio. Micetomas (Capítulo 350) são invasivos, mas podem corroer o osso através de necrose de pressão sobre um longo período. A polipose nasal unilateral é sugestiva de pólipos coanais, malignidade, papiloma invertido ou sinusite fúngica alérgica; a biópsia precoce é recomendada. Cistos de retenção de muco, frequentemente presentes no seio maxilar, são manifestados como uma opacificação esférica; estima-se que 10% da população tenha cisto de retenção e muco, que em geral é assintomático.

Tratamento Rx

Terapia Medicamentosa

A rinite viral é tratada com cuidados de suporte, incluindo a substituição de fluido e o tratamento dos componentes da síndrome febril com acetaminofeno ou medicação anti-inflamatória não esteroidal. O vapor tem um ligeiro efeito descongestionante, e a vitamina C e uma boa nutrição podem ajudar a acelerar a resolução dos sintomas. Descongestionantes orais (como pseudoefedrina 120 mg a cada 12 horas durante vários dias), mucolíticos (como guaifenesin 200 a 400 mg a cada quatro a seis horas por vários dias) e brometo de ipratrópio (0,03 ou 0,06%, dois *sprays* de cada lado do nariz a cada 12 horas durante vários dias) são potencialmente benéficos.

Para a rinossinusite diagnosticada clinicamente, os antibióticos são de pequeno benefício, exceto, talvez, em pacientes com uma secreção purulenta, nos quais um diagnóstico de rinossinusite bacteriana com base no histórico e no exame físico é muito impreciso.[1] Uma vez que quaisquer benefícios de antibióticos são pequenos e os efeitos colaterais potenciais não são triviais, eles devem ser reservados para pacientes

com alta probabilidade de infecção bacteriana.[2] Para sinusite maxilar aguda não recorrente puramente diagnosticada em bases clínicas em uma instalação de cuidados primários, sem endoscopia nasal de fibra óptica, nemantibióticos ou esteroides tópicos nasais são benéficos.[3] Em comparação, os esteroides tópicos nasais são de benefício comprovado quando a rinossinusite aguda é confirmada por radiografia ou endoscopia nasal.[4]

A rinite alérgica (Capítulo 259) responde a vários anti-histamínicos, como cloridrato de difenidramina (25 a 50 mg a cada quatro a seis horas), loratadina (5 mg duas vezes por dia ou 10 mg por dia), cloridrato de cetirizina (10 mg por dia) e cloridrato de fexofenadina (60 mg, duas vezes por dia ou 120 mg/dia) e esteroides nasais tópicos, incluindo triancinolona acetonida (dois *sprays* [55 µg] para cada narina todos os dias), furoato de mometasona (dois *sprays* [50 µg] para cada narina todos os dias), propionato de fluticasona (dois *sprays* [50 µg] para cada narina todos os dias) e budesonida (dois *sprays* [32 µg] para cada narina todos os dias). Esteroides orais, como predinisona e metilpredinisolona em várias doses também são, por vezes, úteis. Às vezes é recomendada a dessensibilização alérgica, quando um alérgeno distinto inicia uma forte reação em um paciente. A dessensibilização alérgica pode especificamente ser benéfica em algumas doenças inflamatórias, tais como rinossinusite fúngica alérgica.[5]

Polipose nasal frequentemente responde a esteroides orais, quer numa longa dose de ataque ou, em casos raros, em pequenas quantidades diárias de esteroides orais, como a prednisona ou metilprednisolona. Esteroides tópicos também podem ser eficazes para o tratamento de pólipos nasais.

A rinossinusite bacteriana deve ser tratada com antibióticos voltados para *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus penumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Antibióticos como a amoxicilina 500 mg três vezes ao dia ou eritromicina 500 mg duas vezes ao dia durante duas a três semanas, seguida de um exame subsequente para documentar a resolução, são razoáveis como cobertura de primeira linha. β-lactamase- antibióticos estáveis são utilizados como um tratamento de segunda linha, como também os antibióticos que têm uma boa cobertura anaeróbia: amoxicilina com ácido clavulânico 875 mg duas vezes ao dia, por β-lactamases de estabilidade ou clindamicina 300 mg três vezes ao dia para cobertura anaeróbia. O uso de antifúngicos, incluindo itraconazol em forma oral ou aerossolizada, ou anfotericina B em uma forma aerossolizada, é controverso no tratamento da sinusite crônica.

Terapia Cirúrgica

A cirurgia é recomendada em doentes com mucoceles, mucopioceles, papiloma invertido, pólipos, complicações de rinossinusites, angiofibroma juvenil nasofaríngeo e neoplasias. A cirurgia pode corrigir desvios de septo e obstruções nasais anatomicamente relacionadas. A cirurgia das conchas nasais inferiores pode ser benéfica para rinite refratária. A cirurgia para polipose nasal pode melhorar o controle sintomático e reduzir a necessidade de esteroides orais. A cirurgia endoscópica funcional, que visa a preservar a função mucociliar e é realizada com endoscópios

através da narina sem grandes incisões, pode ser útil para sinusite aguda recorrente e na rinossinusite crônica.

Epistaxe

Para um paciente com epistaxe, é inicialmente crítico determinar a gravidade da perda de sangue. Hemorragia persistente pode resultar de varfarina, agentes antiplaquetários ou qualquer outra deficiência de plaquetas ou (Capítulo 176) deficiência na coagulação (Capítulo 177). O exame físico deve centrar-se na inspeção do septo anterior, que é o ponto de origem mais frequente para epistaxe (Fig. 434-1). Frequentemente os vasos sanguíneos dilatados no septo anterior podem ser vistos com rinoscopia anterior (Fig. 434-5). A combinação da otite média unilateral, epistaxe, congestão nasal e uma massa cervical poderia ser relacionada com o carcinoma nasofaríngeo. Tumores raros que podem surgir com sangramento nasal incluem angiofibroma nasofaríngeo juvenil em doentes do sexo masculino.

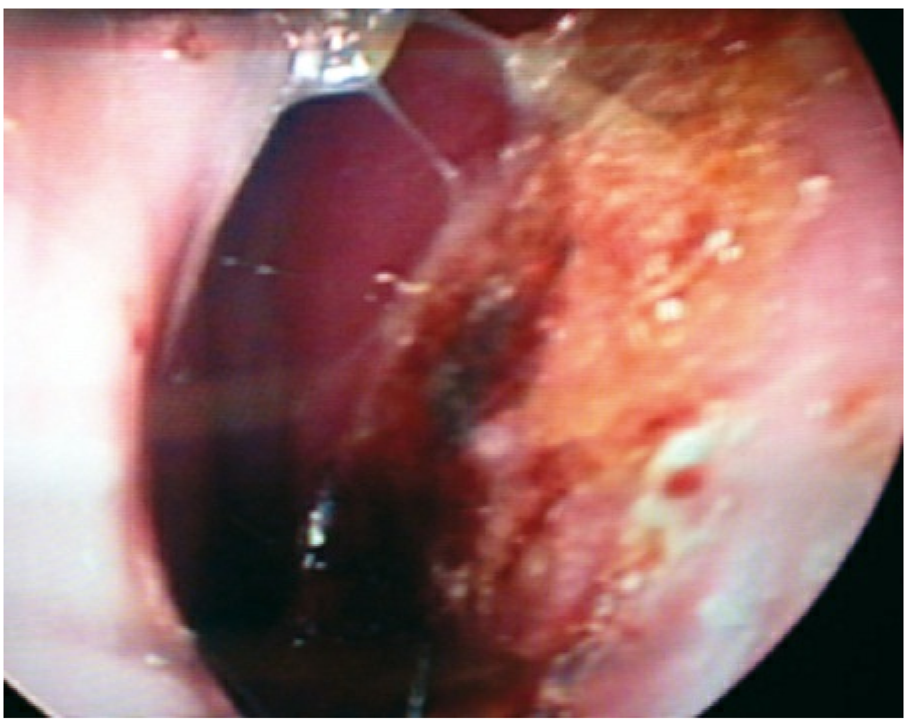

FIGURA 434-5 Dilatação dos vasos nasais e crostas típicas de um paciente com epistaxe.

A epistaxe pode ser tratada por pressão local, tampões (usando esponjas nasais, balões ou por gaze 72 polegadas impregnada com geleia de petróleo [vaselina líquida]), umidificação e hidratação. A hospitalização e a transfusão raramente são necessárias. A dosagem dos medicamentos causadores de epistaxe deve ser reduzida ou interrompida temporariamente, se possível. Medicação vasoconstritora tópica, como oximetazolina *spray*, dois *sprays* em cada narina a cada 12 horas por três dias, pode ajudar a prevenir a epistaxe persistente. Ocasionalmente, são usados *lasers* ou outros tipos de cautério para melhorar o problema. Às vezes, a oclusão arterial ou oclusão arterial intervencionista pode identificar uma área específica de hemorragia.

Dor de ouvido

Definição

A dor de ouvido, ou otalgia (Tabela 434-2), é um desconforto percebido pelo paciente na área do osso temporal. Embora o desconforto com frequência possa ser localizado pelo paciente, por vezes, sua causa pode de fato estar afastada do local em que a dor é sentida. Esta dor referida pode ser devida a problemas na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe.

Tabela 434-2

Causas de otalgia

CAUSAS DE OTALGIA	OUVIDO EXTERNO	OUVIDO MÉDIO	TRATO AERODIGESTIVO SUPERIOR
Provável	Otite externa	Otite média aguda	Tonsilite
	Herpes zóster oftálmico	Perfuração do tímpano aguda	Tonsila abscesso Abscesso profundo do pescoço Tumor (especialmente a base da língua, tonsila, hipofaringe, laringe, nasofaringe)
	Condrite	Barotrauma	
	Corpo estranho	Otite média crônica com complicação iminente	
Improvável	Otite externa maligna	Tumor	
	Tumor		

Fisiopatologia

O ouvido é bem suprido com nervos sensoriais e está posicionado no lado do crânio. O ouvido é dividido em ouvido externo, constituído por pavilhão auricular e conduto auditivo externo; ouvido médio, que engloba a membrana timpânica e os ossículos (Fig. 434-6); e ouvido interno, que consiste na cóclea e nos canais vestibulares, incluindo o utrículo e o sáculo. Em geral, a otalgia é devida a problemas no ouvido externo ou no ouvido médio. O nervo trigêmeo inerva o quadrante superior anterior do ouvido, enquanto os nervos cutâneos cervicais C2 e C3 inervam a maioria restante do ouvido externo. No entanto, existem contribuições do 9° e 10° nervos no canal auditivo e ainda uma pequena amostra de inervação sensorial pelo 7° nervo no canal posterior superior do ouvido. A sobreposição na distribuição do 9° e 10° nervos cranianos estabelece a base anatômica para a dor de ouvido referida nas doenças da cavidade oral, orofaringe e laringe. Portanto, uma dor de ouvido pode ser devida a condições inflamatórias da pele do ouvido externo, do canal auditivo ou do ouvido médio, ou pode ser devida a processos de doenças que não têm relação com o próprio ouvido.

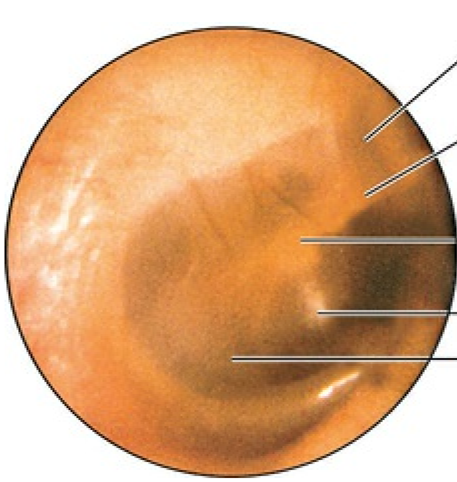

FIGURA 434-6 Uma membrana timpânica normal intacta. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:2.)

Manifestações clínicas

Pacientes com dor de ouvido muitas vezes têm queixas diretamente referidas ao próprio ouvido. Em casos de otite externa, podem estar presentes um eritema claramente óbvio e um inchaço na pele do canal auditivo. Mesmo alguns minutos de manipulação da orelha podem ser martirizantes. Na condrite da orelha, que pode estar relacionada com distúrbios reumatológicos, infecção ou trauma, toda a orelha pode estar inchada e dolorida. A perda auditiva acompanhando a dor de ouvido pode indicar doença no ouvido médio, especialmente otite média. Os pacientes algumas vezes se queixam de dor no ouvido depois de uma viagem aérea ou passeio em uma região montanhosa. Mudanças rápidas na pressão, como são encontradas no mergulho, podem indicar barotrauma (Capítulo 94), no qual a tuba auditiva é incapaz de compensar rápido o suficiente as mudanças na pressão que são encontradas. A dor também pode ser um sintoma pós-traumático por percussão relativamente pequena, traumas cranianos mais graves ou lesão por percussão relacionada com uma grande explosão. A dor relacionada com a exposição ao ruído também pode indicar danos ao ouvido médio ou mesmo ao ouvido interno. A dor enfadonha, firmemente arraigada ao longo da área temporal, acompanhada de dor retro-orbital, pode ser devida à doença do ápice petroso, incluindo apicite petrosa.

Diagnóstico

Histórico

Um paciente com dor de ouvido deve ser solicitado a revelar a localização do desconforto, a duração dos sintomas e todas as atividades relacionadas com o aparecimento da doença. Como um exemplo, natação recente poderia tornar a otite externa ("ouvido de nadador") mais provável, ao passo que uma recente infecção respiratória superior com perda auditiva poderia sugerir otite média. As perguntas devem abordar possível perda auditiva, vertigem, otorreia, rouquidão, alterações de voz, disfagia, odinofagia, dispneia, hemoptise, hematêmese e perda de peso. Um histórico a respeito do uso de tabaco e

álcool deve ser obtido. Um possível histórico familiar de trato aerodigestivo alto e carcinoma nasofaríngeo deve ser procurado. Um histórico cirúrgico passado pode revelar cirurgias distantes no ouvido ou na garganta.

Exame Físico

É necessário um exame completo da cabeça e do pescoço, incluindo uma avaliação geral para traumas e um exame ocular básico. O ouvido externo e a orelha devem ser examinados em primeiro lugar. O canal auditivo deve ser primeiramente palpado e então inspecionado. Um otoscópio com um bulbo pneumático é crucial para determinar a presença ou ausência de uma efusão da orelha média. A inspeção da membrana timpânica deve ser realizada com notações feitas sobre patência e perfuração, translucidez do tímpano, posição e definição do martelo, e a mobilidade do tímpano com o canal auditivo lacrados e um sopro de ar fornecido pelo bulbo pneumático. Anormalidades podem ser causadas por infecção (Fig. 434-7) ou barotraumas (Fig. 434-8). Um exame com um diapasão de 512 Hz deve ser realizado para determinar a lateralização do som (exame de Weber), e se a condução aérea é superior à condução óssea (exame de Rinne). A função do nervo facial deve ser avaliada (Capítulo 403) verificando se o paciente pode fechar os olhos. A presença ou ausência de nistagmo deve ser registada. A inspeção do nariz, cavidade oral, orofaringe e pescoço deve ser acompanhada por um exame dos nervos cranianos (Capítulo 403). A palpação da língua e das tonsilas é especialmente importante se a dor de ouvido é intensa e persistente. Um exame cuidadoso do pescoço deve ser realizado para procurar por massas. As infecções da cavidade oral (Capítulo 433), como um abscesso peritonsilar ou amidalite grave, podem parecer com dor no ouvido, e o exame físico e deve revelar trismo, eritema, efeito de massa e outros sinais comuns de faringite.

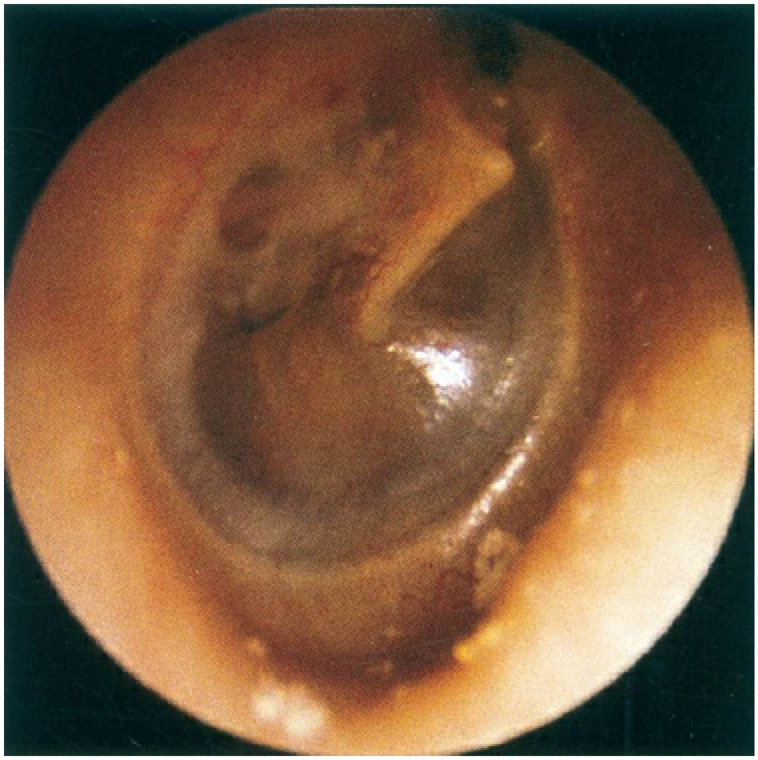

FIGURA 434-7 Otoscopia na otite média aguda com efusão.
O cabo do martelo e o processo curto do martelo são trazidos para alívio pela retração do tímpano. Há uma aparência ligeiramente amarela do tímpano relacionada com a efusão do ouvido médio. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:7.)

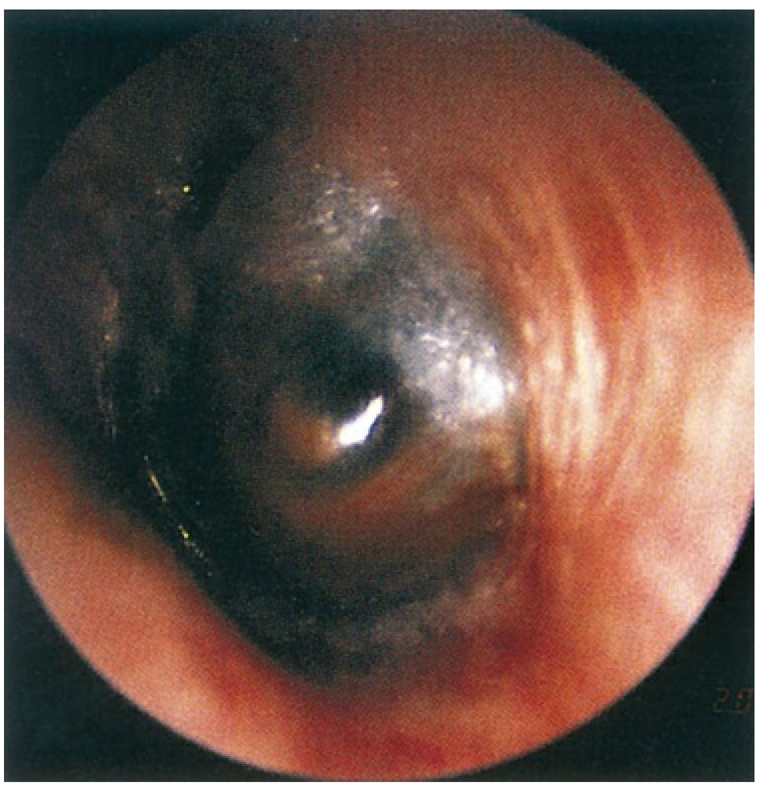

FIGURA 434-8 Sangue no ouvido médio (hemotímpano).
As causas incluem barotrauma otítico, otite média secretora e um bulbo jugular alto. (De Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:26.)

Laboratório

Um audiograma pode avaliar a perda auditiva (Capítulo 436). Uma timpanometria mede a complacência do sistema da orelha média e é um método acurado para diagnóstico de otite média. As culturas raramente são realizadas porque necessitam de timpanocentese, e culturas da orelha externa podem revelar uma grande variedade de organismos que são em geral tratados empiricamente com antibióticos. Se a febre e a efusão da orelha média estão presentes e a rigidez do pescoço é encontrada no exame físico, raramente pode ser recomendada uma punção lombar.

Exames por Imagem

Em geral, exames de imagem são indicados se houver suspeita de complicações de otite média aguda ou crônica para procurar por causas ocultas de otalgia do trato aerodigestivo superior. Se um paciente é suspeito de ter meningite, abscesso epidural ou subdural, abscesso cerebral ou trombose do seio sagital, o estudo de imagem é obrigatório. O estudo de imagem também é útil para o planejamento operatório em casos de otite média crônica ou (raramente) para avaliar tumores da orelha média ou externa.

Diagnóstico Diferencial

A otite externa, que é uma infecção da pele do canal auditivo, é muitas vezes devida à manipulação do ouvido após nadar ou tentar coçar o canal auditivo por causa da irritação na pele. Os pacientes apresentam eritema na pele do canal e dor forte na manipulação da canal auditivo. Na presença de neuropatias cranianas concomitantes, especialmente em diabéticos ou em pacientes imunocomprometidos, deve-se suspeitar de otite externa maligna com osteomielite. A inspeção da membrana timpânica pode revelar fluido (Fig. 434-7) consistente com otite média; o exame de diapasão deve apoiar a presença de uma perda auditiva condutiva. Vesículas na porção da concha da orelha, sobretudo quando acompanhada por uma paralisia do nervo facial, sugerem fortemente herpes zóster ótica com síndrome de Ramsay Hunt (Capítulo 383). A perfuração do tímpano sugere otite média aguda ou crônica, perfuração traumática ou, possivelmente, colesteatoma (Capítulo 436), se a perfuração está no quadrante superoposterior. A otorreia de longa data com uma profunda dor enfadonha e uma perfuração da membrana timpânica sugere uma complicação da otite média.

Se os achados no ouvido e nos nervos cranianos é negativo, mas as queixas de dor de ouvido do paciente são persistentes, esforço especial deve ser feito para visualizar a parte superior do trato aerodigestivo incluindo nasofaringe, cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, para ter a certeza de que infecção ou tumor não estão presentes nestas áreas difíceis de examinar. RNM pode ser muito útil nestes casos.

Tratamento Rx

Otite externa muitas vezes é tratada em consultório com aspiração de "debris" inflamatórios sob um microscópio e com aplicação de gotas de antibióticos

(ciprofloxacina, tobramicina, neomicina, polimixina B), com ou sem hidrocortisona em várias combinações. Frequentemente, uma pequena mecha de algodão ou esponja é colocada no canal auditivo para ajudar a manter a patência do canal e permitir a fácil aplicação da medicação. Para otite média, o tratamento antibiótico oral é direcionado a erradicar o *H. influenzae, o M. catarrhalis*, o *S. pneumoniae* e o *S. aureus* com amoxicilina ou eritromicina como para a rinossinusite (veja anteriormente). O benefício é notável em crianças de dois anos de idade ou menos com otite bilateral e para crianças mais velhas com otite acompanhada de otorreia, enquanto outros pacientes podem ser observados sem antibióticos. Em geral, os antibióticos fornecem resultados um pouco melhores em curto prazo, mas à custa de significativamente mais diarreia e erupção cutânea.[6] Curiosamente, o histórico natural da otite média aguda é a perfuração aguda do tímpano, o que resulta frequentemente na otorreia e alívio da dor. A maior parte das efusões da orelha média é resolvida espontaneamente dentro de três meses, independentemente de ser tratada ou não. A maioria das perfurações do tímpano causadas por trauma cura sem intervenção cirúrgica, mas se uma perfuração do tímpano persiste por mais de cerca de três meses, pode-se considerar o fechamento cirúrgico e o uso da timpanoplastia, com ou sem mastoidectomia. As perfurações com supuração crônica, especialmente se localizadas no quadrante superoposterior da membrana timpânica, podem exigir cirurgia timpanomastóidea.

Em pacientes nos quais o herpes zóster é suspeito, o aciclovir pode ser iniciado na dose de 800 mg por via oral, cinco vezes por dia, por sete dias, com ou sem predinisona (Capítulo 383). Complicações intracranianas de otite média têm muitas vezes de ser tratadas cirurgicamente.

Grau A

1. Young, J., De Sutter, A., Merenstein, D., et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2008; 371:908–914.
2. Falagas, M. E., Giannopoulou, K. P., Vardakas, K. Z., et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:543–552.
3. Williamson, I. G., Rumsby, K., Benge, S., et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298:2487–2496.
4. Zalmanovici, A., Yaphe, J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2009. [CD005149].
5. Calderon, M., Alves, B., Jacobson, M., et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 24, 2007. [CD001936].
6. Tähtinen, P. A., Laine, M. K., Huovinen, P., et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*. 2011; 364:116–126.

Leituras sugeridas

Coker, T. R., Chan, L. S., Newberry, S. J., et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA*. 2010; 304:2161–2169. *Análise notando uma melhoria de 13% nos resultados de curto prazo com antibióticos, compensado por cerca de um aumento do risco de diarréia ou uma erupção de 5%.*

Comstock, R. H., 3rd., Lam, K., Mikula, S. Topical antibiotic therapy of chronic rhinosinusitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12:88–95. *Análise sugerindo que antibióticos tópicos são preferíveis às vias oral e intravenosa.*

Mösges, R., Bachert, C., Rudack, C., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther*. 2011; 28:238–249. *A 200 mg duas vezes ao dia, durante 16 semanas, este spray de esteróide oferece um tratamento eficaz e seguro para rinossinusite crônica.*

Olfato e paladar

Robert W. Baloh and Joanna Jen

Milhões de pessoas sofrem de transtornos do paladar e do olfato, mas esses transtornos são muitas vezes negligenciados porque não são fatais e, ao contrário das anormalidades da visão e da audição, não são considerados incapacidades graves. Todavia, os transtornos quimiossensoriais em geral reduzem o prazer e a qualidade de vida e são importantes para os pacientes que os têm.

Definição

O receptor sensorial para o paladar, o botão gustativo, é composto de 50 a 150 células arranjadas para constituir um órgão em forma de pera. O ciclo de vida dessas células é de 10 a 14 dias, e elas são constantemente renovadas pelas células epiteliais em divisão em torno desse botão. Os botões gustativos estão localizados na língua, no palato mole, na faringe, na laringe, na epiglote, na úvula e no terço superior do esôfago. Os botões gustativos localizados nos dois terços anteriores da língua e no palato são inervados pelo ramo corda do tímpano do sétimo nervo craniano. O nono nervo craniano inerva o terço posterior da língua. O nono e o décimo par craniano inervam os botões gustativos na faringe e na laringe. Os sinais aferentes dos botões gustativos projetam-se para o núcleo do trato solitário na medula e, em seguida, através de uma série de retransmissões para o tálamo e o córtex cerebral somatossensorial pós-central (principalmente ipsolateral). As terminações nervosas livres do quinto nervo craniano são encontradas na língua e na cavidade oral, e as lesões envolvendo essas vias também podem alterar a percepção do paladar.

Os receptores olfatórios situam-se em uma área do tamanho de uma moeda, de epitélio especializado, que forma um arco ao longo da face superior de cada lado da mucosa nasal. Células sensoriais bipolares especializadas nesta região emitem cílios receptores curtos inclinados na mucosa sobrejacente, para detectar moléculas aromáticas quando elas se dissolvem. Assim como ocorre com os botões gustativos, a porção de receptores especializados do neurônio bipolar sofre uma contínua renovação, sendo substituída aproximadamente a cada 30 dias. Axônios finos dos neurônios bipolares cursam por pequenos orifícios da placa cribriforme no osso etmoide para formar conexões com o bulbo olfatório suprajacente na superfície ventral do lobo frontal. Daí, neurônios de segunda e terceira ordens projetam-se direta e indiretamente para o córtex pré-piriforme e para partes do complexo tonsiloide de ambos os lados do cérebro, representando o córtex olfatório primário.

Patologia

Os transtornos do paladar interferem na digestão, porque os estimulantes do paladar alteram os fluxos salivar e pancreático, as contrações gástricas e a motilidade intestinal. O olfato também contribui para a antecipação e a ingestão da comida, porque muito do que é provado deriva do estímulo olfatório durante a ingestão e a mastigação. A incapacidade de detectar gostos e odores nocivos pode resultar em envenenamento alimentar ou por gás, particularmente em indivíduos idosos. No extremo, os transtornos quimiossensoriais podem levar a estresse avassalador, anorexia e depressão. Os genes que codificam para proteínas quimiorreceptoras pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G, que é responsável por até 1% dos genomas dos mamíferos. A diversidade da sequência nesses genes codifica motivos estruturais únicos que se unem a diferentes ligantes, sinalizando vários odores e paladares. Células gustativas receptoras distintas e dedicadas expressam receptores exclusivos para detectar cada um dos cinco sabores: doce (detectada pela heterodímeros T1R1 e T1R3), umami (detectada pela heterodímeros T1R2 e T1R3), amargo (detectado por um número estimado de 30 T2Rs), azedo (detectado por PKD2L1, com a anidrase carbônica tipo IV de carbonatação, uma enzima que fica presa à membrana) e salgado. A identidade dos receptores de sal permanece desconhecida. Células receptoras gustativas transformam e transmitem informações aferentes primárias pelos múltiplos nervos cranianos (VII, IX e X) através do núcleo do trato solitário no troncocerebral, com restabelecimento no tálamo, e, em seguida, para a frente para o córtex primário (Fig. 435-1).

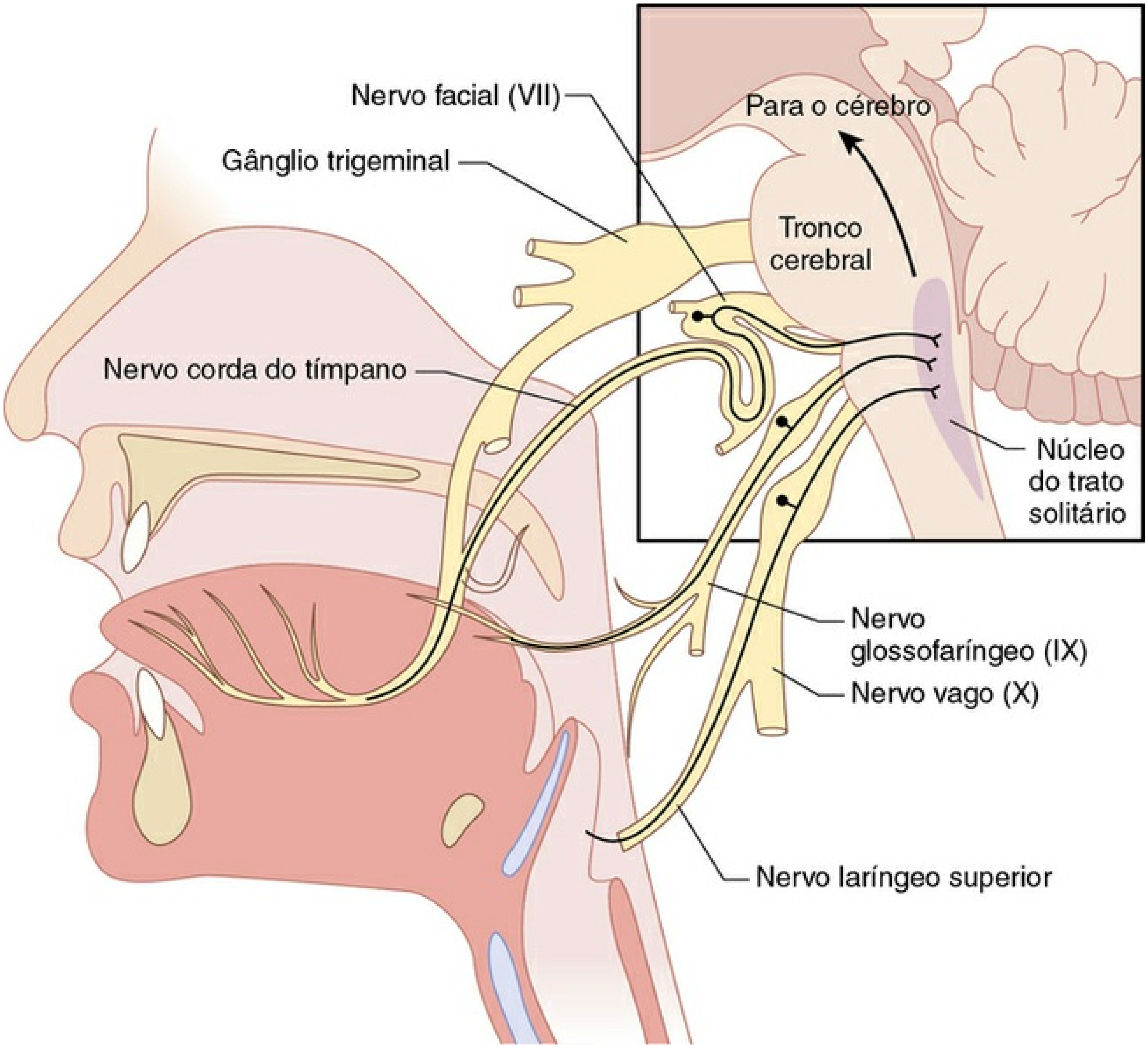

FIGURA 435-1 Anatomia das vias gustativas periféricas. A informação do paladar é transmitida a partir da boca e faringe através de múltiplos nervos cranianos que se projetam para o núcleo do trato solitário no tronco cerebral, com restabelecimento no tálamo antes de alcançar o córtex. (Copyright 1999-2000 David Klemm. Reproduzido de Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician.* 2000;61:427-436, 438.)

Fisiopatologia

Os transtornos do paladar e do olfato podem ser divididos em categorias locais, sistêmicas e neurológicas (Tabela 435-1). Os botões gustativos e a porção receptora especializada das células olfatórias bipolares são constantemente renovados, e o processo de renovação pode ser afetado por estados nutricionais, metabólicos e hormonais, como também por radiação terapêutica, medicamentos e pela idade. Por exemplo, com a interrupção da mitose por agentes antiproliferativos, um retorno à função normal do paladar leva no mínimo 10 dias, enquanto um retorno à função normal olfatória leva mais de 30 dias. Os diuréticos podem bloquear os canais iônicos das papilas gustativas e as drogas antifúngicas inibem as enzimas dependentes do citocromo P-450 no nível dos receptores. Inúmeras condições locais, como resfriados e alergias, sinusite crônica e polipose nasal, podem influenciar a sensação olfatória, por restringir a patência das vias

respiratórias. Contusões acidentais do crânio podem lacerar os finos axônios dos neurônios olfatórios bipolares, resultando em perda do olfato. As lesões do quinto, do sétimo *(corda do tímpano)* e do nono par craniano podem levar à sensação desordenada do paladar. Os distúrbios olfatórios e gustativos podem servir como sinais diagnósticos importantes de lesões neurológicas focais (p. ex., tumores do lobo frontal). Alucinações olfatórias e do paladar ocorrem em pessoas com lesões epileptogênicas, afetando o lobo temporal medial e a região insular, respectivamente. Por fim, distúrbios e alucinações olfatórias ocorrem com várias enfermidades psiquiátricas (particularmente doença depressiva e esquizofrenia).

Tabela 435-1

Causas comuns de perda de olfato e paladar

	SABOR	CHEIRO
Local	Radioterapia, infecções orais, próteses dentárias, procedimentos dentários	Polipose nasal, rinite alérgica, sinusite, infecção respiratória superior
Sistêmica	Câncer, insuficiência renal, insuficiência hepática, deficiência nutricional (vitamina B_{13}, zinco), síndrome de Cushing, hipotireoidismo, diabetes melito, infecção (viral), medicamentos (antirreumáticos e antiproliferativos, p. ex., corticosteroides, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorrubicina e metotrexate)	Insuficiência renal, insuficiência hepática, deficiência nutricional (vitamina B_{12}), síndrome de Cushing, hipotireoidismo, diabetes melito, infecção (hepatite viral, gripe), medicamentos (*sprays* nasais, anti-histamínicos, descongestionantes, antibióticos e antirreumáticos e drogas antiproliferativas que afetam o paladar)
Neurológica	Paralisia de Bell, disautonomia familiar, esclerose múltipla	Traumatismo craniano, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, tumor frontal

Manifestações clínicas

As causas mais frequentemente encontradas de perda do olfato são doença obstrutiva local, infecções virais, lesão craniana (Capítulo 406) e envelhecimento normal (Capítulo 24). Os pacientes podem perder a sensação olfatória não apenas por alergias crônicas e sinusite (Capítulo 434), mas também por *spray*s e gotas nasais que usam para tratar essas condições. As causas mais comuns de perda da sensação do paladar são infecções virais e ingestão de medicamentos, em especial agentes antirreumáticos e antiproliferativos (Tabela 435-1). Muitos dos transtornos sistêmicos relacionados com a Tabela 435-1 provavelmente têm seus efeitos pela diminuição da taxa de reposição dos receptores sensoriais na língua e no epitélio olfatório. Os distúrbios do olfato e do paladar em pacientes desnutridos podem ser devidos a deficiências específicas de vitaminas e sais minerais como o zinco. As enfermidades virais, como a gripe (Capítulo 372) e a hepatite viral (Capítulo 150), produzem transtornos tanto do paladar quanto do olfato. Transtornos neurológicos multifocais, como a esclerose múltipla (Capítulo 419), podem afetar as vias olfatórias e gustativas centrais em vários níveis; por conseguinte, as anormalidades do paladar e do olfato são comuns nesses pacientes. Perda do olfato é cada vez mais reconhecida em estágios iniciais de muitas doenças

neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença do neurônio motor e a doença de Huntington.

Diagnóstico

O olfato pode ser testado, grosso modo, à beira do leito com alguns odores facilmente reconhecidos, como café, chocolate e o aroma, similar à rosa, do álcool feniletílico composto. Irritantes nasais devem ser evitados. Cada narina é testada separadamente para determinar se o problema é uni ou bilateral. A sensação gustativa é tipicamente testada com soluções fracas de açúcar, sal e ácido acético ou vinagre. O paciente deve manter a língua para fora e responder às perguntas balançando a cabeça ou apontando para os nomes dos paladares escritos em cartões. Os dois terços anteriores e o terço posterior da língua devem ser testados de forma separada.

Tratamento

O tratamento da disfunção olfatória em virtude de doença nasal objetiva a abertura das passagens aéreas enquanto preserva o epitélio olfatório (Capítulo 434). Esteroides intranasais para a rinossinusite (Capítulo 434), antibióticos para sinusite e as terapias para alergias sazonais (Capítulo 259) são úteis em casos selecionados. Medicamentos que sabidamente afetam o paladar ou o olfato (Tabela 435-1) podem ser descontinuados para estudo clínico. Os tratamentos com vitaminas e sais minerais não têm benefícios comprovados.

Leituras sugeridas

Doty, R. L. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*. 2009; 29:74–81. *Análise das desordens comuns do olfato.*

Green, E., Jacobson, A., Haase, L., et al. Reduced nucleus accumbens and caudate nucleus activation to a pleasant taste is associated with obesity in older adults. *Brain Res*. 2011; 1386:109–117. *A resposta reduzida aos estímulos sabor agradável pode contribuir para a superalimentação e obesidade.*

Hong, J. H., Omur-Ozbek, P., Stanek, B. T., et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol*. 2009; 7:58–65. *Analisa anornalidades de paladar e de cheiro vistos em pacientes com câncer.*

Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E., et al. Olfactory impairment in older adults: five-year incidence and risk factors. *Laryngoscope*. 2011; 121:873–878. *A incidência de 5 anos de insuficiência olfativa foi de 12,5%, com um risco aumentado de 1,8 vezes por cada período adicional de 5 anos de idade.*

Audição e equilíbrio

Robert W. Baloh and Joanna Jen

Definição

As vias neurológicas que servem à audição e as mais importantes para o equilíbrio e a orientação espacial estão anatomicamente próximas, na maior parte de seu curso, desde os órgãos finais na orelha interna até a sua terminação na porção superior do lobo temporal. Em decorrência de uma íntima ligação anatômica, os transtornos que afetam a audição frequentemente afetam o equilíbrio, e vice-versa. Por esta razão, são considerados em conjunto neste capítulo.

Fisiopatologia

Apesar de sua proximidade anatômica, existem diferenças fisiopatológicas substanciais que tornam muito diferentes os exames clínicos dos dois sistemas. O sistema auditivo, em termos fisiológicos, está relativamente isolado, de modo que sua função e sua disfunção podem ser testadas independentemente de outros sistemas neurológicos. O sistema vestibular, ao contrário, tem muitas ligações fisiológicas estreitas com outros sistemas neurológicos (particularmente visual-oculomotor, somatossensorial e sistemas autonômicos) e pode ser difícil de testar em isolamento desses outros sistemas.

Diagnóstico

As anormalidades do sistema auditivo levam apenas a alguns sintomas isolados e bem definidos (*i. e.*, perda de audição ou zumbidos). As anormalidades do sistema vestibular podem causar sintomas que mimetizam transtornos de outras estruturas nervosas. Esses sintomas incluem tonturas, distorção visual, desequilíbrio, náuseas, vômitos e até mesmo síncope.

Distúrbios do sistema auditivo

Definição

Anatomia e Fisiologia da Audição

Na audição normal, as ondas sonoras são transmitidas da membrana timpânica através de três ossículos da orelha média repleta de ar (condução aérea) até a janela oval e a

membrana basilar da cóclea selada com líquido. Os ossículos aumentam o ganho do tímpano até a janela oval em cerca de 18 vezes, compensando a perda que as ondas sonoras sofrem quando se movem do ar para o líquido. Na ausência desse sistema, o som pode atingir a cóclea por vibração do osso temporal (condução óssea), mas com muito menos eficiência (uma perda de aproximadamente 60-dB). As células ciliadas, tonotopicamente organizadas ao longo da membrana basilar da cóclea, detectam o movimento vibratório da membrana e transduzem a vibração em impulsos nervosos. Os impulsos nervosos são liberados por meio das células nervosas que fazem sinapse na base das células ciliadas e têm seus corpos no gânglio espiral ao núcleo coclear do tegmento pontino ipsolateral. A cóclea analisa mecanicamente o conteúdo da frequência do som. Para tons de alta frequência, apenas as células sensoriais na região basilar são ativadas, enquanto para tons de baixa frequência todas ou quase todas as células sensoriais são ativadas. Por conseguinte, nas lesões da cóclea e seu nervo aferente, os níveis de audição para diferentes frequências em geral são desiguais, tipicamente resultando em uma melhor sensibilidade auditiva para os tons de baixa frequência do que para os de alta frequência. No tronco cerebral, os sinais auditivos ascendem dos núcleos cocleares ventral e dorsal para atingir os núcleos olivares superiores de ambos os lados. Portanto, lesões no sistema nervoso, centrais ao núcleo da cóclea, não causam perda auditiva monoaural e, pelo mesmo motivo, lesões centrais unilaterais não causam surdez. Dessas estruturas, a via se projeta por meio dos lemniscos laterais até os colículos inferiores. Cada colículo inferior transmite ao outro e ao seu corpo geniculado medial ipsolateral, que, por sua vez, envia a projeção final até o giro auditivo transverso que se localiza na porção superior do lobo temporal ipsolateral.

A orelha normal pode detectar frequências sonoras que variam entre 20 e 20.000 Hz; o limite máximo cai muito rapidamente com o avançar da idade. A orelha é mais sensível entre 500 e 4.000 Hz, que praticamente corresponde à variação de frequências mais importantes para a compreensão da fala. O nível de audição nesses limites tem várias implicações práticas em relação ao grau de incapacidade e ao potencial para correção útil com amplificação. Um nível auditivo entre 30-dB e 40-dB nos limites da fala comprometeria a conversação normal, ao passo que um nível auditivo de 80-dB tornaria a comunicação auditiva cotidiana quase impossível (definição social de surdez).

Fisiopatologia

Localização de Lesões nas Vias Auditivas

A *perda auditiva de condução* resulta de lesões que envolvem a orelha externa ou média. Tipicamente, é caracterizada por uma perda auditiva quase igual em todas as frequências e por uma discriminação da fala bem preservada quando o limiar para a audição é excedido. Os pacientes com perda auditiva de condução podem ouvir a fala em um ambiente ruidoso melhor do que em um ambiente silencioso porque eles podem entender o falar alto tão bem quanto qualquer outra pessoa.

A *perda auditiva neurossensorial* resulta de lesões da cóclea e/ou da divisão auditiva do

oitavo nervo craniano. Com a perda auditiva neurossensorial, os níveis de audição para diferentes frequências em geral não são iguais, tipicamente resultando na melhor audição para tons de baixa frequência do que para os de alta frequência. Pacientes com perda auditiva neurossensorial normalmente têm dificuldades de escutar a fala misturada com o ruído do ambiente e podem ser incomodados pelo falar alto. Três manifestações importantes de lesões neurossensoriais são a diplacusia, o recrutamento e o *tone decay* (fadiga do reflexo acústico). A diplacusia e o recrutamento são comuns com lesões cocleares; o *tone decay* em geral acompanha o envolvimento do oitavo nervo.

Os *transtornos auditivos centrais* resultam de lesões das vias auditivas centrais. Como regra, os pacientes com lesões centrais não têm comprometimento auditivo para tons puros e podem compreender a fala proferida de forma clara em um ambiente silencioso. Se a tarefa do ouvinte for tornada mais difícil, com introdução de ruído do ambiente ou mensagens competitivas, o desempenho deteriora-se de modo mais acentuado em pacientes com lesões centrais do que em indivíduos normais.

Diagnóstico

Avaliação

Teste à Beira do Leito

Um teste rápido para perda auditiva no limite da fala é observar a resposta aos comandos falados em diferentes intensidades (sussurro, conversação, gritos). Os testes com diapasão permitem uma avaliação aproximada do nível auditivo para tons puros de frequência conhecida. O médico pode usar o seu próprio nível auditivo como um padrão de referência. No teste de Rinne, a condução aérea é comparada à condução óssea quando se pressiona um diapasão (preferivelmente 512 Hz) contra a porção mastóidea do osso temporal até que o som não possa mais ser ouvido. Em seguida, ele é colocado a uma distância de 2,5 cm da orelha e, em indivíduos normais, pode ser ouvido cerca de duas vezes mais tempo pelo ar do que pelo osso. Se a condução óssea for melhor do que a condução aérea, a perda auditiva é de condução, mas deve-se assegurar que a condução óssea não está sendo ouvida na orelha normal. No teste de Weber, o diapasão é colocado na fronte ou nos dentes superiores do paciente. Normalmente, este som é referido ao centro da cabeça. Se ele for referido para o lado da perda auditiva unilateral, a perda auditiva é de condução; se ele for referido para o outro lado, diferente da perda auditiva unilateral, a perda é neurossensorial.

Audiometria

O *teste de tons puros* é a pedra fundamental da maioria dos exames auditivos. Os tons puros são frequências selecionadas apresentadas por fones de ouvido (condução aérea) ou por um vibrador pressionado contra a porção mastóidea do osso temporal (condução óssea), e o nível mínimo que o indivíduo pode ouvir (limiar) é determinado pela frequência. Dois testes da fala são comumente usados. O *limiar de recepção da fala* (SRT) é

a intensidade na qual o paciente pode repetir corretamente 50% das palavras apresentadas. O SRT é um teste da sensibilidade auditiva para fala e deve refletir o nível de audição para tons puros do limite da fala. O *teste de discriminação da fala* é uma medida da capacidade do paciente em compreender a fala quando ela é apresentada em um nível facilmente ouvido. Em pacientes com lesões do oitavo nervo, os escores da discriminação da fala podem estar gravemente reduzidos, mesmo quando os limiares de tons puros são normais ou quase normais; por comparação, em pacientes com lesões cocleares, a discriminação tende a ser proporcional à magnitude da perda auditiva.

Respostas evocadas auditivas do tronco cerebral (BERA) podem ser registradas em eletrodos colocados no couro cabeludo em 0 a 10 ms (latência curta), 10 a 50 ms (latência média) e 50 a 500 ms (tardia) após um clique (estímulo de alta frequência). Os potenciais de latência curta refletem a atividade elétrica na cóclea, no oitavo nervo craniano e no tronco cerebral; os potenciais mais tardios refletem a atividade cortical. A computação da média das respostas a 1.000 a 2.000 cliques separa o potencial evocado do ruído do ambiente. As respostas evocadas de latência curta podem ser usadas para estimar a magnitude da perda auditiva e para diferenciar entre lesões na cóclea, no oitavo nervo e no tronco cerebral.

Perda Auditiva

Fisiopatologia

Perda Auditiva de Condução

O histórico, o exame físico e a audiometria geralmente fornecem as características diferenciais essenciais para a identificação de causas comuns de perda auditiva (Fig. 436-1). A causa mais comum de perda auditiva de condução é a *impactação de cerume* no meato externo. Esta condição benigna geralmente é notada pela primeira vez após o banho ou natação, quando uma gotícula de água fecha a minúscula passagem remanescente. A causa grave mais comum de perda auditiva de condução é a inflamação do ouvido médio, a *otite média* ou infecciosa (supurativa; Fig. 434-7 no Capítulo 434) ou não infectada (serosa). O líquido se acumula no ouvido médio, comprometendo a condução do som transmitido por via aérea para a cóclea. Como a cavidade aérea da orelha média está em conexão direta com as células aéreas da mastoide, a infecção pode disseminar-se pelo osso mastóideo e ocasionalmente pela cavidade intracraniana. A otite média crônica com perfuração da membrana timpânica pode resultar em uma invasão do ouvido médio e em outras áreas pneumatizadas do osso temporal por epitélio escamoso queratinizado *(colesteatoma)*. Os colesteatomas podem produzir erosão dos ossículos e do labirinto ósseo, resultando em uma perda auditiva mista – neurossensorial e de condução. O barotrauma do ouvido médio se apresenta com otalgia e perda auditiva, associando-se também à efusão serosa e ao hemotímpano (Fig. 434-8; Capítulo 434). *Otosclerose* comumente provoca perda condutiva por fixação do estribo com crescimento de osso

novo anteroinferiormente à janela oval. A perda auditiva é tipicamente de condução, embora, em algumas pessoas, a cóclea possa ser invadida por focos de osso otosclerótico, produzindo uma perda auditiva neurossensorial adicional. Em geral, a otosclerose se estabiliza quando a perda auditiva atinge 50 a 60-dB e raramente progride para surdez. Outras causas comuns de perda auditiva de condução incluem traumatismo, malformação congênita das orelhas externa e média e tumores glômicos.

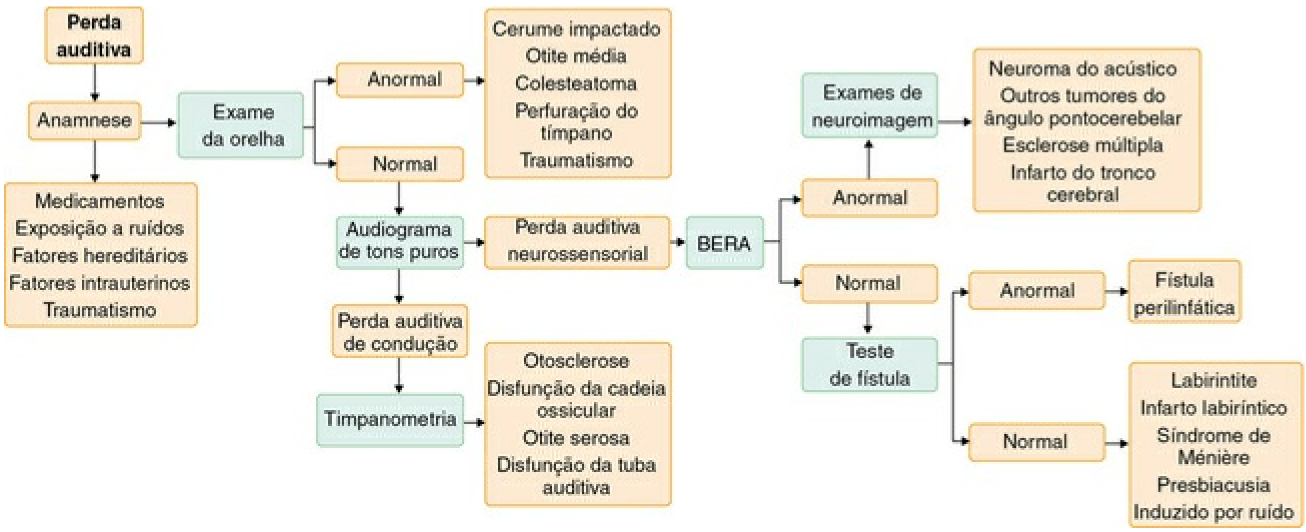

FIGURA 436-1 Avaliação da perda auditiva.
BERA = resposta evocada auditiva de tronco cerebral; C-P = pontocerebelar.

Perda Auditiva Neurossensorial

Surdez Hereditária

A surdez geneticamente determinada, em geral, pela aplasia ou deterioração das células ciliadas, pode estar presente no nascimento ou pode se desenvolver na vida adulta. O diagnóstico de *surdez hereditária* repousa no achado de um histórico familiar positivo. As mutações na conexina 26, um componente-chave das junções *gap* no ouvido interno, são responsáveis pela maioria dos casos de surdez hereditária. *Fatores intrauterinos* que resultam em perda auditiva congênita incluem infecção (especialmente rubéola); transtornos metabólicos, tóxicos e endócrinos; e anoxia associada à incompatibilidade Rh e a partos difíceis.

Dano Coclear

Geralmente, a surdez unilateral aguda tem uma base coclear. As *infecções bacterianas* ou virais do labirinto, *traumatismo craniano* com fratura ou hemorragia dentro da cóclea, ou *oclusão vascular* de um ramo terminal da artéria cerebelar inferior anterior podem causar danos extensos à cóclea e a suas células ciliadas. Uma perda auditiva unilateral idiopática aguda, frequentemente reversível, atinge adultos jovens e pode refletir uma infecção viral isolada da cóclea e das terminações do nervo auditivo.

A perda auditiva unilateral súbita, muitas vezes associada à vertigem e ao zumbido,

pode resultar de uma *fístula perilinfática*. Essas fístulas podem ser congênitas ou podem ocorrer após cirurgia do estribo ou traumatismo craniano.

Medicamentos

Os *medicamentos* causam comprometimento auditivo bilateral agudo e subagudo. Os salicilatos, a furosemida e o ácido etacrínico têm o potencial de produzir surdez transitória quando usados em altas doses. Os agentes que comportam maior toxicidade sobre a cóclea são os antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, amicacina, canamicina, estreptomicina e neomicina). Esses agentes podem destruir as células ciliadas da cóclea em uma relação direta com suas concentrações séricas. Alguns agentes quimioterápicos antineoplásicos, particularmente a cisplatina, causam ototoxicidade grave.

Doença de Ménière

A surdez coclear recorrente subaguda ocorre com a *doença de Ménière*, uma condição associada à perda auditiva flutuante e ao zumbido, a episódios recorrentes de vertigem súbita e frequentemente grave, e a uma sensação de plenitude ou pressão na orelha. A hipertensão endolinfática recorrente (hidropsia) parece causar os episódios. Patologicamente, o saco endolinfático está dilatado e suas células ciliadas, atrofiadas. A surdez resultante é sutil e reversível nos estágios iniciais, porém, em seguida, assume um caráter permanente e é caracterizada por diplacusia e recrutamento. Esse transtorno geralmente é unilateral, mas, em cerca de 20% a 40% dos pacientes ocorre envolvimento bilateral.

Presbiacusia

A perda auditiva bilateral, progressiva, gradual, comumente associada ao avançar da idade, é denominada *presbiacusia*. A presbiacusia não é uma entidade patológica distinta, mas sim representa vários efeitos do envelhecimento sobre o sistema auditivo. Ela pode incluir disfunção de condução e central, embora o efeito mais consistente do envelhecimento seja sobre as células sensitivas e os neurônios da cóclea. O audiograma típico da presbiacusia é uma perda auditiva simétrica de alta frequência, cuja curva gradualmente forma um traçado descendente com o aumento da frequência. A patologia mais consistentemente associada à presbiacusia é a degeneração das células sensitivas e das fibras nervosas na base da cóclea.

Ruído

O trauma recorrente da *perda auditiva induzida por ruídos* afeta aproximadamente a mesma região na base da cóclea e é também muito comum, sobretudo entre aqueles que se expõem a ruídos explosivos ou industriais altos. A música moderna estridente e alta tornou-se um ofensor recente. A perda quase sempre começa em 4.000 Hz e não afeta a discriminação da fala até uma fase tardia no processo da doença. Com uma exposição breve apenas a um ruído elevado (horas a dias) pode ocorrer apenas um desvio temporário do limiar, mas a exposição continuada dá início à injúria permanente. A

duração e a intensidade da exposição determinam o grau da lesão permanente.

Neuroma do Acústico

Perda progressiva da audição unilateral, que surge de forma insidiosa, inicialmente nas frequências altas, e piora a graus quase imperceptíveis é característica de neoplasia benigna do ângulo pontocerebelar, mais comumente *neuromas acústicos*. Em cerca de 10% dos casos, a perda auditiva pode ser aguda, aparentemente devida à hemorragia no tumor ou à compressão da vascularização do labirinto. A ressonância magnética contrastada identifica com confiança pequenos neuromas do acústico.

Perda Auditiva Central

A perda auditiva central é unilateral apenas se resultar de dano aos núcleos cocleares pontinos de um lado do tronco cerebral por condições como *infarto isquêmico* do tronco cerebral lateral (p. ex., oclusão da artéria cerebelar inferior anterior [Capítulo 414]), uma placa de *esclerose múltipla* (Capítulo 419) ou, raramente, invasão ou compressão da ponte lateral por *neoplasia* ou *hematoma* (Caps. 195 e 406). A *degeneração* bilateral dos núcleos cocleares acompanha alguns raros transtornos hereditários recessivos da infância. Como já citado, a perda auditiva unilateral clinicamente importante nunca resulta de doença neurológica, surgindo rostralmente ao núcleo coclear. Embora a perda auditiva bilateral possa, em teoria, resultar da destruição bilateral de vias auditivas centrais, na prática, isso raramente ocorre, porque o envolvimento de estruturas vizinhas no tronco cerebral ou no hemisfério cerebral em geral produz incapacidade neurológica maciça.

Tratamento

Se o transtorno subjacente ainda não tiver destruído o sistema auditivo e puder ser melhorado clínica ou cirurgicamente, a audição pode ser melhorada ou preservada. A maioria dos pacientes com otosclerose responde à estapedectomia. O fechamento de uma fístula perilinfática pode melhorar a audição. O tratamento com antibióticos e descongestionantes para otite média (Capítulo 434) deve prevenir a perda auditiva permanente. Um breve curso de esteroides em altas doses seguidos por redução gradual rápida é comumente utilizado para pacientes com surdez neurossensorial unilateral súbita idiopática, mas evidências para embasar essa abordagem são limitadas.[1] As dietas hipossódica e diurética são eficazes em alguns casos de doença de Ménière. A suplementação de ácido fólico em idosos pode reduzir a taxa de perda de audição.[2] Próteses auditivas amplificam o som, na maioria das vezes com o objetivo de tornar a fala inteligível. Os pacientes com perda auditiva de condução demandam amplificação simples, porém aqueles com perda auditiva neurossensorial normalmente precisam de amplificação seletiva de frequência para que as próteses auditivas sejam úteis. Avanços recentes na tecnologia acústica melhoraram de forma acentuada as perspectivas da última situação. Os audiogramas seriados em pacientes com exposição a ruído ou medicamentos ototóxicos são fundamentais para a prevenção da perda auditiva permanente.

Zumbido

Diagnóstico

A avaliação das causas comuns de zumbido, ou tinido (Fig. 436-2), começa com um histórico cuidadoso para identificar medicamentos ofensores comuns.

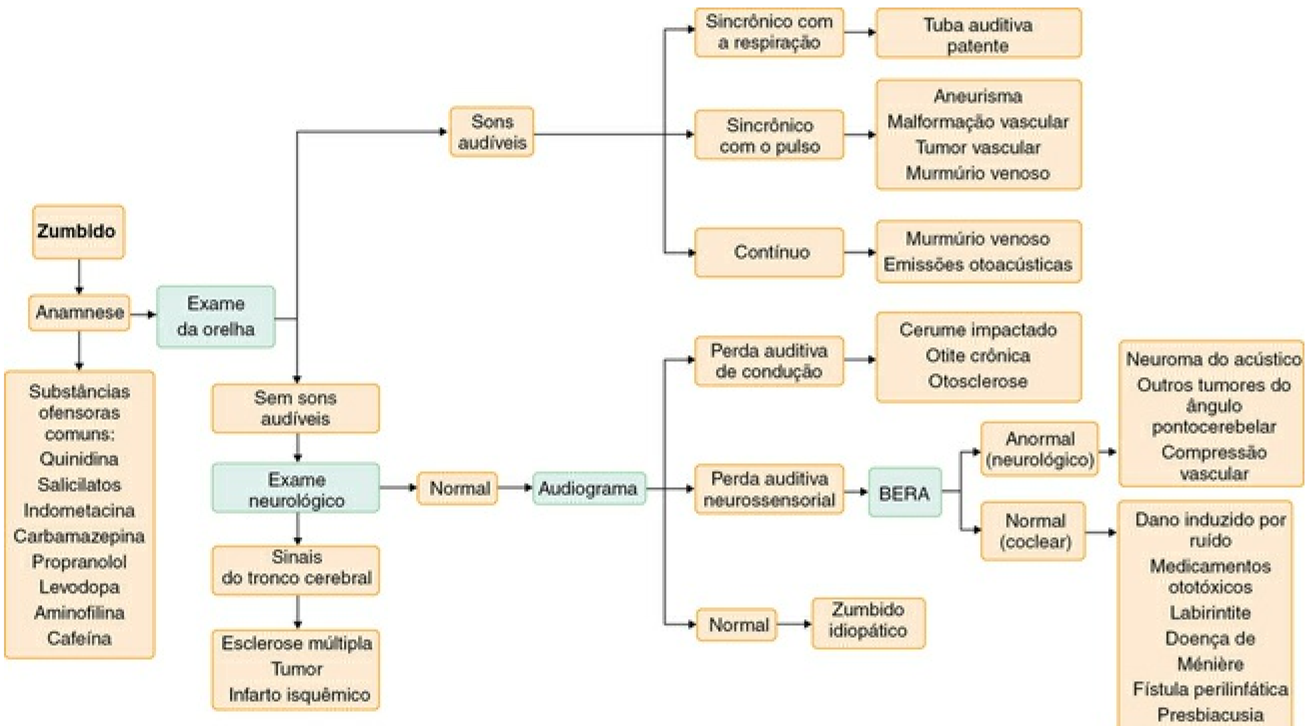

FIGURA 436-2 Avaliação de zumbido.
BERA = resposta evocada auditiva de tronco cerebral; C-P = pontocerebelar.

Zumbido Objetivo

O *zumbido objetivo* é quando o paciente escuta um som que surge externamente ao sistema auditivo, um som que pode em geral ser ouvido pelo examinador com um estetoscópio. O zumbido objetivo normalmente tem causas benignas como ruído de articulações temporomandibulares, abertura das tubas auditivas ou contrações musculares repetitivas. Algumas vezes, em um ambiente silencioso, o paciente pode ouvir um fluxo pulsátil na artéria carótida ou um murmúrio contínuo do fluxo venoso normal através da veia jugular. Este último pode ser obliterado por compressão da veia jugular ou rotação lateral extrema do pescoço. O zumbido objetivo patológico ocorre quando os pacientes ouvem o fluxo turbulento em anomalias ou tumores vasculares (tumor do glomo jugular). O zumbido objetivo também pode ser um sinal precoce de hipertensão intracraniana. Esse zumbido, que provavelmente surge por fluxo turbulento através de estruturas venosas comprimidas na base do cérebro, em geral é encoberto por outras anormalidades neurológicas.

Zumbido Subjetivo

O *zumbido subjetivo* pode surgir de locais em qualquer ponto do sistema auditivo. Os sons mais frequentemente relatados são campainhas metálicas, buzina, apitos, sopros, estrondos ou, menos frequentemente, batimentos estranhos, “pipocantes” ou não rítmicos. O zumbido ouvido como uma campainha de volume moderadamente alto pode ser observado por qualquer pessoa que concentra a atenção nos eventos auditivos em um ambiente silencioso. O zumbido mais alto sustentado, acompanhado de evidências audiométricas de surdez, ocorre em associação a perdas auditivas tanto de condução quanto neurossensoriais. O zumbido observado com otosclerose tende a apresentar uma qualidade tipo estrondo ou silvo, enquanto o zumbido associado à doença de Ménière em geral produz sons que variam amplamente de intensidade quanto a tempo e qualidade, algumas vezes incluindo estrondo ou sinos. O zumbido associado a lesões do nervo auditivo tende a ser ouvido como uma campainha e tem volume mais alto. O BERA pode ajudar a distinguir entre as lesões que envolvem o aparelho condutor, a cóclea e o nervo auditivo. O zumbido sem surdez observada aparece de forma esporádica e por períodos variáveis de tempo em muitas pessoas sem outras evidências de processo patológico em curso.

Tratamento

A maioria dos pacientes com zumbido pode ser ajudada por uma avaliação cuidadosa para excluir condições subjacentes graves e por uma subsequente tranquilização do paciente quando apropriada. Com frequência, fatores exacerbantes como ansiedade e depressão crônicas devem ser tratados. Em pacientes com perda auditiva e zumbido, uma prótese auditiva pode melhorar o zumbido porque a amplificação do som ambiente, efetivamente, pode mascará-lo. Este mecanismo provavelmente explica a frequente observação de que a remoção de cerume do meato auditivo externo para melhorar a audição ambiente também melhora o zumbido. Além disso, quando o cerume está aderido à membrana timpânica, o zumbido pode resultar de efeitos mecânicos locais sobre o sistema de condução. Para o paciente que acha ser o zumbido mais perceptível quando tenta dormir, um rádio relógio FM à cabeceira do leito, sintonizado entre estações, pode oferecer um som mascarador efetivo; alguns rádios podem ser programados para desligar após o paciente adormecer. Um histórico detalhado sobre ingestão de medicamentos deve ser colhido (Fig. 436-2), e um período de teste sem medicamento deve ser considerado quando possível. Os benzodiazepínicos (p. ex., diazepam, 2 a 5 mg a cada oito horas) ou aminas tricíclicas (p. ex., amitriptilina, 25 a 75 mg ao deitar) podem aliviar temporariamente os sintomas do zumbido, mas a terapia comportamental cognitiva é uma abordagem mais efetiva em longo prazo.[3]

Equilíbrio-Sistema Vestibular

Anatomia e Fisiologia do Sistema Vestibular

Os órgãos vestibulares periféricos pareados situam-se nos ossos temporais, próximo à cóclea. Cada órgão consiste em três canais semicirculares, que detectam a aceleração angular, e duas estruturas de otólitos, o utrículo e o sáculo, que detectam a aceleração linear (inclusive gravitacional). Assim como a cóclea, esses órgãos possuem células ciliadas que agem como transdutores de força, convertendo as forças associadas à aceleração da cabeça em impulsos nervosos aferentes. As células ciliadas dos três canais semicirculares, cada um dos quais orientado em ângulos retos entre si, estão localizadas na crista, onde seus cílios estão incrustados em uma massa gelatinosa denominada *cúpula*. O movimento da cabeça faz com que a endolinfa flua no sentido da cúpula ou contrária a ela, curvando os cílios e, dependendo da direção dos movimentos endolinfáticos, excitando ou inibindo os nervos aferentes na base das células ciliadas. Como os nervos aferentes são tonicamente ativos, a atividade basal pode ser aumentada ou diminuída, dependendo do sentido em que as células ciliadas se curvam. Além disso, os dois conjuntos de canais semicirculares são aproximadamente imagens em espelho um do outro, de modo que o movimento rotacional da cabeça que excita um canal inibe o canal análogo no lado oposto. As células ciliadas do utrículo e do sáculo estão localizadas em uma área denominada *mácula*. A mácula do utrículo situa-se aproximadamente no plano do canal horizontal, e a mácula do sáculo está aproximadamente no plano do canal anterior. Os cílios das células ciliadas estão incrustados em uma membrana que contém cristais de carbonato de cálcio ou otólitos; a densidade dos otólitos é consideravelmente maior que a da endolinfa. As acelerações lineares da cabeça combinam-se com a aceleração linear da gravidade para distorcer a membrana dos otólitos, com isso curvando os cílios das células ciliadas e modulando a atividade das terminações nervosas aferentes na base das células ciliadas.

Os nervos vestibulares aferentes têm seus corpos celulares no gânglio de Scarpa. As fibras nervosas seguem um trajeto na porção vestibular do oitavo nervo craniano contíguo à porção acústica. As fibras de diferentes órgãos receptores terminam em diferentes núcleos vestibulares na junção pontomedular. Também existem conexões diretas com muitas porções do cerebelo, tendo a maior representação no lobo floculonodular, assim chamado cerebelo vestibular. As fibras eferentes do tronco cerebral seguem um trajeto através do nervo vestibular para atingir as células ciliadas dos canais semicirculares e das máculas, onde modulam as atividades aferentes. Dos núcleos vestibulares, neurônios de segunda ordem fazem conexões importantes com os núcleos vestibulares de outro lado, com o cerebelo, com os neurônios motores da medula espinal, com os núcleos autônomos no tronco cerebral e, mais importante para o exame clínico, com os núcleos do sistema oculomotor. As fibras dos núcleos vestibulares também ascendem através do tronco cerebral e do tálamo para alcançar bilateralmente o córtex cerebral.

Diagnóstico

Avaliação

Anamnese

A maioria dos problemas vestibulares com os quais o médico se depara é episódica e frequentemente não tem sintomas nem sinais quando o médico examina o paciente. Por conseguinte, a anamnese pode ser fundamental para identificar a disfunção vestibular. A anamnese pode distinguir a vertigem (ilusão do movimento no espaço) da sensação de escurecimento da vista (pré-síncope), da ataxia (desequilíbrio do corpo sem movimento verdadeiro no espaço) e dos sintomas psicogênicos (a sensação de dissociação ou, algumas vezes, desequilíbrio).

A vertigem pode ser causada pelo aparelho vestibular central ou pelo periférico. Em geral, a vertigem periférica é mais intensa e, mais provavelmente, está associada à perda auditiva e ao zumbido, e muitas vezes leva a náuseas e vômitos. O nistagmo associado à vertigem periférica usualmente é inibido pela fixação ocular. A vertigem central, em geral, é menos intensa que a vertigem periférica e com frequência está associada a outros sinais de doença do sistema nervoso central. O nistagmo da vertigem central não é inibido pela fixação ocular e na maior parte das vezes é proeminente quando a vertigem é leve ou ausente.

Causas Comuns de Vertigem

Vertigem Fisiológica

A vertigem fisiológica inclui transtornos comuns que ocorrem em pessoas normais, como a *cinetose, o enjoo espacial* e a *vertigem de altura* (Fig. 436-3). Nessas condições, a vertigem (definida como ilusão do movimento) é mínima enquanto os sinais autônomos predominam. Na vertigem de alturas, os pacientes podem apresentar ansiedade aguda e reação de pânico. Indivíduos com cinetose e “enjoo espacial” em geral desenvolvem transpiração, náusea, vômitos, aumento da salivação, bocejos e, em geral, mal-estar. A motilidade gástrica é reduzida e a digestão, comprometida. Até mesmo a visão e o odor do alimento são perturbadores. A hiperventilação é um sinal comum e a hipocapnia resultante leva a alterações do volume sanguíneo, com acúmulo nas partes inferiores do corpo, predispondo à hipotensão postural e à síncope. Uma variante não usual da cinetose continua quando os indivíduos retornam às condições estacionárias após exposição prolongada a um movimento *(síndrome de mal de débarquement).* De forma típica, os pacientes afetados relatam uma sensação de oscilação persistente de um barco, muito tempo depois de estarem em terra firme. Raramente, a síndrome pode perdurar por meses a anos após a exposição ao movimento e pode até mesmo ser incapacitante. A causa é desconhecida.

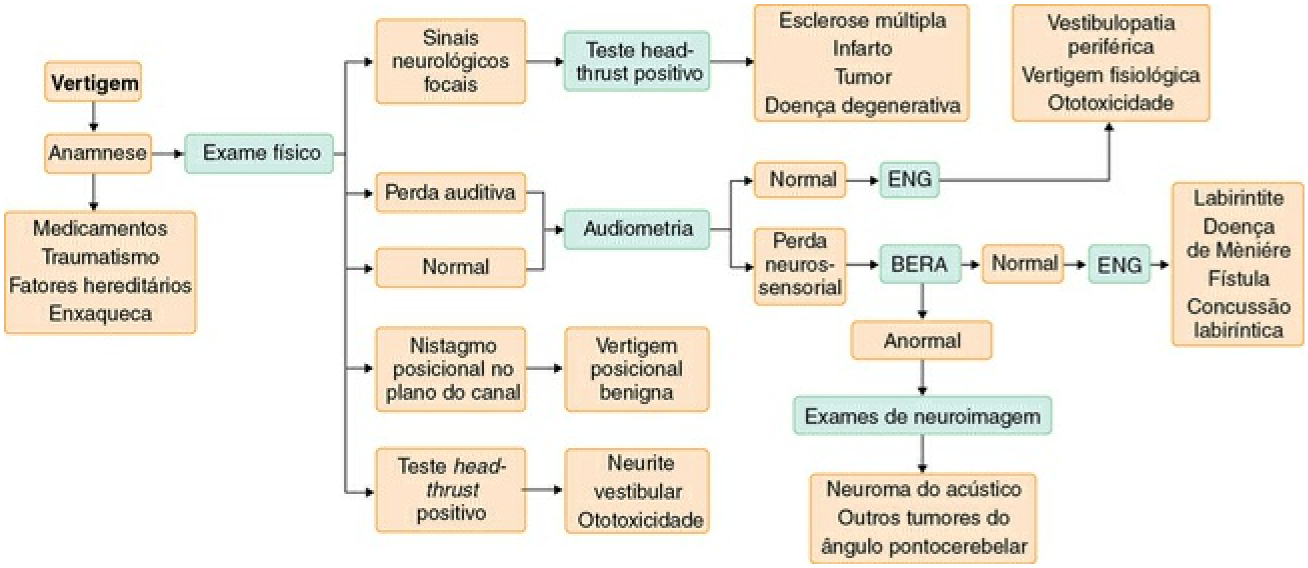

FIGURA 436-3 Avaliação da Vertigem.
BERA = resposta evocada auditiva de tronco cerebral; C-P = pontocerebelar; ENG = eletronistagmografia.

A vertigem fisiológica com frequência pode ser suprimida por indícios sensoriais que ajudam a combinar os sinais originários de diferentes sistemas sensoriais. Portanto, a cinetose, que é causada por um desequilíbrio entre os sinais visuais e vestibulares, é exacerbada quando o paciente é colocado em uma posição sentada em um espaço fechado ou lendo (dando ao sistema visual uma má indicação de que o ambiente está estacionário). Ela pode melhorar quando o paciente mira o horizonte. A vertigem de altura, causada por um desequilíbrio entre a sensação do balanço normal do corpo e a falta de sua detecção visual, pode, em geral, ser aliviada quando o paciente se senta ou quando fixa visualmente um objeto estacionário próximo.

Vertigem Posicional Benigna (Canalolitíase)

A vertigem posicional benigna é, de longe, a causa mais comum de vertigem. O paciente com esta condição desenvolve episódios breves de vertigem (menos de um minuto) com a mudança de posição, geralmente quando se vira na cama, deita ou levanta da cama, curva-se e depois assume a posição ortostática ou estende o pescoço para olhar mais alto (chamada vertigem da prateleira alta). A vertigem posicional benigna ocorre quando detritos otólitos entram em um dos canais semicirculares. Ela pode ocorrer após trauma craniano ou infecção do ouvido interno, mas mais comumente ocorre de forma espontânea em pessoas idosas. O diagnóstico se baseia no achado característico de nistagmo postural no plano do canal afetado (mais adiante). É importante reconhecer esta síndrome porque, na maioria dos pacientes, ela pode ser curada por uma simples manobra à cabeceira do leito (Fig. 436-4). Se a anamnese e os achados físicos forem atípicos, a condição deve ser distinguida de outras causas de vertigem posicional, que pode ocorrer com tumores ou infarto da fossa posterior.

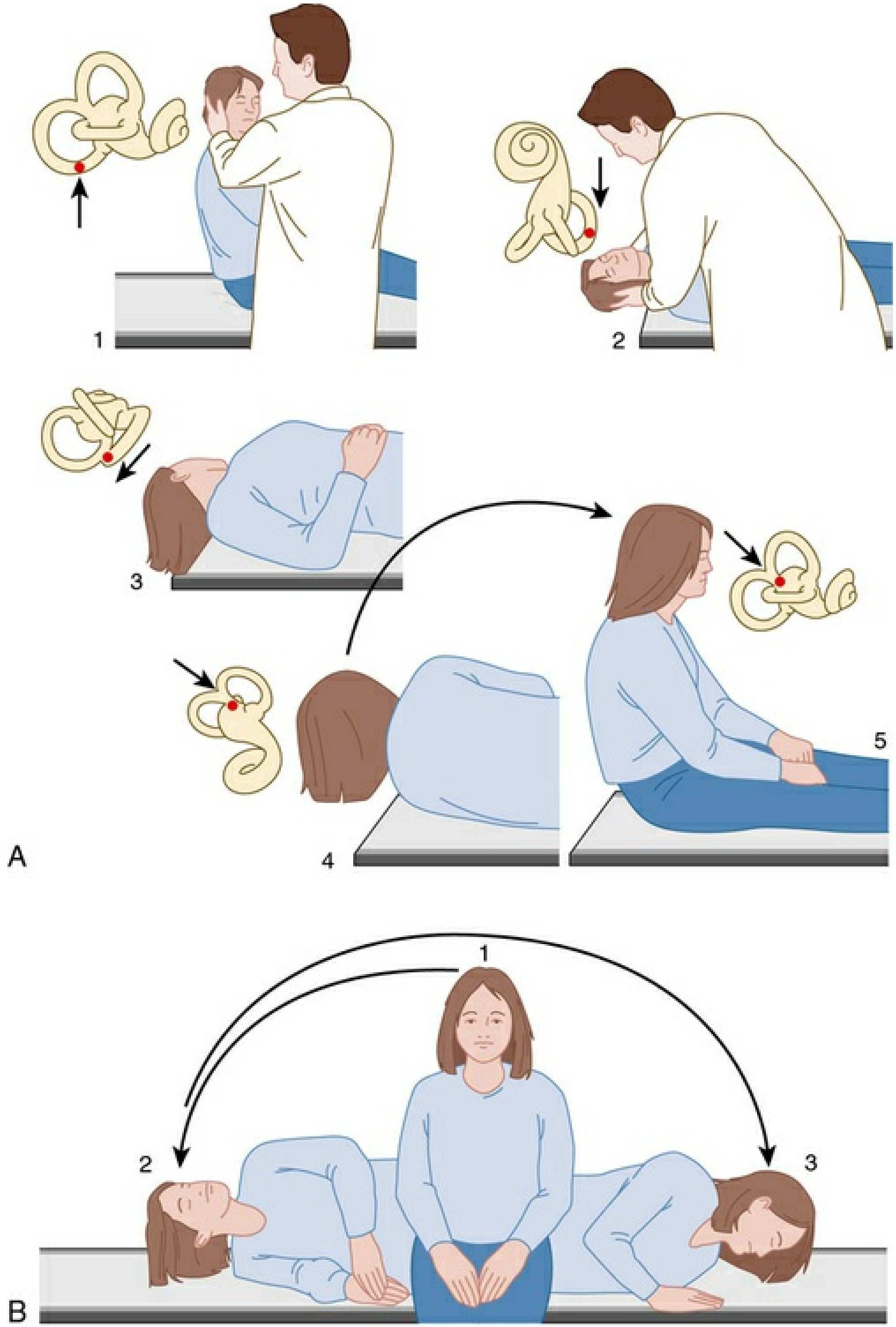

FIGURA 436-4 Modificado de manobras de Epley (A) e de Semont (B) para a vertigem posicional benigna que afeta o canal semicircular posterior direito (CSP).
O procedimento é revertido para tratar o CSP esquerdo. Toda a sequência deve ser repetida até nenhum nistagmo ser desencadeado. (De Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo [an evidence-based review]: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70:2067-2074.)

Vestibulopatia Periférica Aguda (Neurite Vestibular)

Uma das síndromes neurológicas clínicas mais comuns em qualquer idade é o início agudo de vertigem, náuseas e vômitos que perduram por vários dias e não estão associados a sintomas auditivos ou neurológicos. A origem viral é suspeita, porém tentativas de isolar um agente não alcançaram êxito, exceto por achados ocasionais de

uma infecção por herpes zóster. Estudos patológicos que mostram atrofia de um ou mais troncos nervosos vestibular, com ou sem atrofia dos seus órgãos associados, são evidências de uma sensação local do nervo vestibular e, provavelmente, causa viral para muitos pacientes com esta síndrome. Muitos pacientes relatam uma enfermidade das vias aéreas altas, uma a duas semanas antes do início da vertigem. Ocasionalmente, essa síndrome ocorre em epidemias (vertigem epidêmica), pode afetar vários membros da mesma família e com mais frequência surge na primavera e no início do verão. A maioria dos pacientes afetados melhora gradualmente em uma a duas semanas, porém a tontura e o desequilíbrio residuais podem persistir por meses.

Doença de Ménière

A doença de Ménière é responsável por cerca de 10% de todos os pacientes com vertigem. O diagnóstico é baseado na documentação de crises graves episódicas acompanhadas de níveis auditivos flutuantes no teste audiométrico, começando nas baixas frequências.

Enxaqueca

A vertigem é um sintoma comum na enxaqueca (Capítulo 405). Ela pode ocorrer com cefaleias ou de forma isolada e pode anteceder o início da cefaleia. A assim chamada vertigem paroxística benigna da infância muitas vezes é o primeiro sintoma de enxaqueca. O mecanismo da vertigem na enxaqueca não está claro, porém o dano à orelha interna ocorre em cerca de um quarto dos pacientes. Alguns desenvolvem características típicas da doença de Ménière.

Vertigem Pós-traumática

Vertigem, perda auditiva e zumbido frequentemente sucedem um traumatismo craniano (Capítulo 406) que não resulta em fratura do osso temporal, chamada de *concussão labiríntica*. Embora sejam protegidas por uma cápsula óssea, as delicadas membranas do labirinto são suscetíveis ao traumatismo fechado. Contusões nas regiões occipital ou mastoide, em especial, têm probabilidade de produzir dano labiríntico. As *fraturas transversas* do osso temporal geralmente passam através do vestíbulo do ouvido interno, lacerando o labirinto membranoso e os nervos vestibulares e cocleares. A perda completa das funções vestibular e coclear é sequela habitual, e o nervo facial é rompido em cerca de 50% dos casos. O exame do ouvido com frequência revela hemotímpano (Fig. 434-8; Capítulo 434), porém raramente ocorre sangramento, devido à membrana timpânica, em geral, permanecer intacta. Como já comentado, a *vertigem posicional benigna* também é uma sequela comum do traumatismo craniano. As *fístulas* das janelas oval e redonda podem resultar de ruído de impacto, mergulho em águas profundas, esforço físico intenso ou traumatismo craniano fechado sem fratura de crânio. O mecanismo da ruptura é uma súbita alteração de pressão negativa ou positiva na orelha média ou um súbito aumento do líquido cefalorraquidiano transmitido para a orelha interna através do aqueduto coclear e do meato auditivo interno. Clinicamente, a ruptura leva ao início súbito de vertigem ou perda auditiva, ou a ambos. A exploração cirúrgica do ouvido médio é necessária quando houver nítida relação do início da vertigem ou da perda

auditiva, ou de ambos, e o início de um esforço intenso, alteração barométrica, traumatismo craniano ou ruído de impacto.

Síndrome Pós-concussão

A assim chamada síndrome pós-concussão refere-se a tonturas vagas (raramente vertigem) associadas à ansiedade, dificuldade de concentração, cefaleia e fotofobia induzidas por um traumatismo craniano resultando em concussão (Capítulo 406). Ocasionalmente, sintomas similares, porém menos pronunciados, estão associados a traumatismo craniano leve, julgado como trivial na ocasião. A causa é desconhecida, porém estudos animais indicam que lesões cerebrais multifocais pequenas (petéquias) comumente ocorrem após a concussão cerebral.

Outras Causas Periféricas de Vertigem

A vertigem pode estar associada à *otomastoidite bacteriana crônica*, quer por invasão direta do ouvido interno por bactérias, quer por erosão do labirinto decorrente de um colesteatoma. Exames radiográficos do osso temporal identificam rapidamente esses transtornos. A *doença autoimune do ouvido interno* geralmente se apresenta com vertigem episódica e níveis de audição flutuantes, de forma análoga à doença de Ménière, mas tem quadro fulminante com acometimento precoce bilateral. Ela pode ocorrer isoladamente ou associada a outras manifestações de doença autoimune. Cerca de dois terços dos pacientes têm anticorpos contra a proteína de choque térmico 70. Os aminoglicosídeos, a estreptomicina e a gentamicina são notadamente seletivos para ototoxicidade vestibular. O paciente pode sofrer vertigem aguda se o efeito tóxico for assimétrico. Com mais frequência, há perda simétrica progressiva da função vestibular levando ao desequilíbrio, mas não à vertigem. Infelizmente, muitos dos pacientes que são tratados com medicamentos ototóxicos inicialmente estão restritos ao leito, e não são capazes de exibir comprometimento vestibular até que se recuperem da enfermidade aguda e tentem deambular. Eles então descobrem que não se sentem estáveis ao assumirem a posição ortostática e que o ambiente tende a "dançar" em frente a seus olhos *(osciloscopia).* O diagnóstico pode ser feito à cabeceira do leito com um teste de *head thrust* (movimento sacádico corretivo bilateral; mais adiante). O teste calórico e rotacional pode documentar o grau de perda vestibular. O melhor tratamento é a prevenção. Se o agente farmacológico for descontinuado em uma fase inicial no curso dos sintomas, o transtorno pode se estabilizar ou melhorar.

Insuficiência Vascular

A insuficiência vertebrobasilar é uma causa comum de vertigem no idoso. Nem sempre fica claro se a vertigem se origina da isquemia do labirinto, do tronco cerebral ou de ambas as estruturas, porque o suprimento sanguíneo para o labirinto, o oitavo nervo craniano e os núcleos vestibulares originam-se da mesma fonte, a circulação vertebral basilar (Capítulo 413). A vertigem com *insuficiência vertebrobasilar* é de início abrupto, geralmente perdurando vários minutos, e com frequência está associada a náuseas e vômitos. Os sintomas associados, resultando da isquemia no território remanescente

suprido pela circulação posterior, incluem ilusões e alucinações visuais, crises de queda e fraqueza, sensações viscerais, defeitos no campo visual, diplopia e cefaleia. Esses sintomas ocorrem em episódios combinados com vertigem e isoladamente. A vertigem pode ser um sintoma inicial isolado da isquemia vertebrobasilar, porém episódios repetidos de vertigem sem outros sintomas devem sugerir outro diagnóstico. A insuficiência vertebrobasilar em geral é causada por aterosclerose das artérias subclávia, vertebrais e basilares. Ocasionalmente, episódios de insuficiência vertebrobasilar são precipitados por hipotensão postural, crises de Stokes-Adams ou compressão mecânica pela espondilose cervical. A RM cerebral geralmente é normal, em razão de a insuficiência vascular ser transitória e a função permanecer normal entre os episódios. A angiografia por RM pode identificar a doença vascular oclusiva mais comumente envolvendo a junção vertebrobasilar.

A vertigem é um sintoma comum associado ao *infarto do tronco cerebral lateral* ou *de cerebelo* (Capítulo 414), ou ambos. Em geral o diagnóstico é claro, baseado no histórico agudo de um padrão característico de sintomas associados e achados neurológicos. Ocasionalmente, o infarto cerebelar ou a hemorragia cerebelar apresentam-se com vertigem grave, vômitos, ataxia, sem outros sinais e sintomas associados no tronco cerebral, que poderiam sugerir um diagnóstico errôneo de um transtorno vestibular periférico agudo. O ponto diferencial-chave é o achado de sinais cerebelares claros (ataxia da marcha e de membros) e nistagmo evocado pelo olhar. Esses pacientes devem ser observados cuidadosamente por vários dias, por poderem desenvolver disfunção progressiva do tronco cerebral devida à compressão por um cerebelo edemaciado.

Tumores do Ângulo Pontocerebelar

A maioria dos tumores que crescem no ângulo pontocerebelar (p. ex., *neuroma do acústico, meningioma, cisto epidermal*) crescem lentamente, permitindo ao sistema vestibular se acomodar de modo que produzem uma vaga sensação de desequilíbrio e não uma vertigem aguda (Capítulo 195). Entretanto, ocasionalmente, a vertigem episódica ou a vertigem posicional anuncia a presença de tumor no ângulo pontocerebelar. Em praticamente todos os pacientes, a perda auditiva retrococlear está presente, melhor identificada por exames audiométricos. A RM contrastada é o método diagnóstico mais sensível para identificar um tumor no ângulo pontocerebelar.

Outras Causas Centrais de Vertigem

A vertigem aguda pode ser o primeiro sintoma da *esclerose múltipla* (Capítulo 419), embora apenas uma pequena porcentagem de pacientes jovens com vertigem aguda acabe desenvolvendo esclerose múltipla. A vertigem na esclerose múltipla em geral é transitória e com frequência associada a outros sinais neurológicos de doença do tronco cerebral, em particular, oftalmoplegia internuclear ou disfunção cerebelar. A vertigem também pode ser um sintoma de *encefalomielite parainfecciosa* ou, em raras ocasiões, *polineurite craniana parainfecciosa*. Nessa circunstância, os sinais neurológicos que a acompanham estabelecem o diagnóstico. A *síndrome de Ramsay-Hunt* (herpes do gânglio geniculado) é caracterizada por vertigem e perda auditiva associada à paralisia facial e,

algumas vezes, dor de ouvido. As lesões típicas do herpes zóster (Capítulo 383), que podem suceder o aparecimento de sinais neurológicos, são encontradas no meato auditivo externo e sobre o palato em alguns pacientes. Raramente, o herpes zóster é responsável pela vertigem na ausência da síndrome exuberante. A *meningite granulomatosa* (Capítulo 420) ou *metástase leptomeníngea* e *vasculite* cerebral ou sistêmica (Capítulo 278) pode envolver o oitavo nervo, produzindo vertigem como sintoma inicial. Nesses transtornos, a análise do líquido cefalorraquidiano em geral indica o diagnóstico (Capítulo 403). Pacientes que sofrem de *epilepsia do lobo temporal* (Capítulo 410) ocasionalmente apresentam vertigem como aura. A vertigem na ausência de outros sinais e sintomas neurológicos nunca é causada por epilepsia ou outras doenças dos hemisférios cerebrais.

Testes à Cabeceira do Leito

Hiperventilação

Se a anamnese não for clara, testes provocativos à cabeceira do leito, para mimetizar os sintomas, podem ajudar a fazer um diagnóstico fisiopatológico. A hiperventilação, que reduz a pressão arterial parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) e diminui o fluxo sanguíneo cerebral, causa uma sensação de desorientação associada à síncope. Pacientes com lesões compressivas do nervo vestibular, como o neuroma do acústico ou o colesteatoma, ou com desmielinização da zona de entrada da raiz do nervo vestibular podem desenvolver vertigem e nistagmo após hiperventilação. Presumivelmente, alterações metabólicas associadas à hiperventilação desencadeiam um disparo inapropriado do nervo parcialmente danificado.

Função Vestibuloespinal

Testes de função vestibuloespinal à cabeceira do leito com frequência são insensíveis, porque a maioria dos pacientes pode usar a visão e sinais proprioceptivos para compensar alguma perda vestibular. Pacientes com lesões periféricas unilaterais agudas podem afastar-se ou cair para o lado da lesão, mas dentro de poucos dias o equilíbrio retorna ao normal. Os pacientes com perda vestibular periférica bilateral podem ter mais dificuldade de compensar e geralmente mostram algum desequilíbrio nos testes de Romberg e discreta ataxia de marcha (Capítulo 403), sobretudo com os olhos fechados.

Testes de Olhos de Boneca e de *Head-Thrust*

O reflexo vestíbulo-ocular pode ser testado à beira do leito usando os testes de olhos de boneca e de *head-thrust* (jogada da cabeça). Em humanos em estado de alerta, a rotação da cabeça para trás e para a frente, no plano horizontal, induz movimentos oculares horizontais compensatórios que são dependentes tanto do sistema visual quanto do sistema vestibular. O teste de olhos de boneca é um teste da função vestibular em paciente comatoso (Capítulo 411), porque esses pacientes não podem produzir componentes rápidos ou de rastreio corretivos. Nessa circunstância, os movimentos oculares compensatórios indicam vias vestíbulo-oculares que funcionam normalmente.

Como o reflexo vestíbulo-ocular tem uma variação de frequência muito maior do que o sistema de rastreio suave, um teste qualitativo à beira do leito para avaliar a função vestibular pode ser realizado com o *teste de jogada da cabeça (head thrust)*. Ele é realizado com o médico segurando a cabeça do paciente e aplicando um movimento da cabeça de alta aceleração, pequena amplitude e breve, primeiramente para um lado e em seguida para o outro. O paciente fixa no nariz do examinador e o examinador observa movimentos sacádicos corretivos, que são um sinal de base lenta compensatória inapropriada.

Teste Calórico

O teste calórico usa um estímulo não fisiológico para induzir o fluxo endolinfático no canal semicircular horizontal e o nistagmo horizontal pela criação de um gradiente de temperatura de um lado do canal em relação ao outro. Com um estímulo calórico frio, a coluna de endolinfa mais próxima da orelha média cai, por causa de sua maior densidade. Isso faz com que a cúpula se desvie para fora do utrículo (corrente ampulífuga) e produza um nistagmo horizontal com o componente rápido direcionado para a orelha não estimulada. Um estímulo morno produz um efeito oposto, causando uma corrente ampulípeta endolinfática e um nistagmo direcionado para o lado do ouvido estimulado (processo mnemônico: FOMI, significando frio oposto, morno ipsolateral). Por sua pronta disponibilidade, a água gelada (aproximadamente 0° C) pode ser usada para teste calórico à beira do leito. Para trazer o canal horizontal para o plano vertical, o paciente é colocado na posição de decúbito dorsal com a cabeça inclinada 30° para a frente. A infusão de 1 mL a 3 mL de água gelada induz um desencadeamento de nistagmo que perdura geralmente por cerca de um minuto. Uma assimetria superior a 20% na duração do nistagmo sugere lesão no lado da resposta diminuída. O teste calórico com água gelada é uma maneira útil de testar a integridade das vias oculomotoras em um paciente comatoso. Nesse caso, a água gelada induz apenas um desvio tônico lento na direção do lado da estimulação.

Testes Posicionais

O exame por nistagmo vestibular patológico deve incluir uma pesquisa por nistagmo espontâneo e posicional (Tabela 432-5; Capítulo 432). Como o nistagmo vestibular secundário a lesões vestibulares periféricas é inibido com a fixação, o produto é aumentado pelo comprometimento da fixação (como lentes de Frenzel +30) ou gravadores de vídeo infravermelhos. Geralmente são executados dois tipos de teste posicional: mover o paciente da posição sentada para as posições de suspensão direita e esquerda da cabeça (teste Dix-Hallpike), virando a cabeça para a direita e esquerda, enquanto o paciente está deitado. O nistagmo posicional induzido pode ser paroxístico ou persistente, podendo se manifestar na mesma direção em todas as posições ou alternar a direção em diferentes posições. A causa mais comum do nistagmo posicional é a presença de debris de otólitos nos canais semicirculares, que podem estar flutuantes (paroxísticos) ou aderidos à cúpula (persistente). Este tipo de nistagmo sempre ocorre no plano do canal afetado – vertical torsional para os canais verticais, e horizontal torsional

para os horizontais. O nistagmo posicional central, por sua vez, é puramente vertical ou horizontal e não pode ser explicado pelo estímulo de apenas um canal semicircular.

Eletronistagmografia

A eletronistagmografia (ENG) testa o controle oculomotor por induzir e gravar os movimentos oculares. Uma bateria de teste ENG padronizada inclui (1) teste do controle ocular visual (sacádicos, rastreio e nistagmo optocinético); (2) uma pesquisa cuidadosa para nistagmo patológico com fixação e com os olhos abertos na escuridão; e (3) medida do nistagmo fisiológico induzido (calórico e rotacional). A eletronistagmografia pode ser útil para identificar lesão vestibular e localizá-la dentro das vias periféricas e centrais.

Avaliação do Paciente com Vertigem

A anamnese é a chave porque determina o tipo de tontura (vertigem, desmaio, desequilíbrio psicofisiológico), sintomas associados (neurológicos, audiológicos, cardíacos, psiquiátricos), fatores precipitantes (mudança de posição, traumatismo, estresse, ingestão de medicamentos) e enfermidades predisponentes (infecção viral sistêmica, cardiopatia, doença vascular cerebral; Tabela 436-1). A anamnese oferece orientação para o exame e a avaliação diagnóstica. Quando sinais neurológicos focais forem encontrados, exames diagnósticos de neuroimagens geralmente levam a um diagnóstico específico. Quando a vertigem está presente sem sinais ou sintomas neurológicos focais, os testes posicionais e *head-thrust* ajudam a localizar a lesão no labirinto ou no oitavo nervo. A audiometria e a eletronistagmografia são úteis se a causa de vertigem não estiver esclarecida após a anamnese e o exame. Os pacientes com tontura psicofisiológica devem ser identificados o quanto antes, de modo que testes desnecessários não sejam realizados. Uma avaliação cardiológica detalhada (incluindo monitoração de eletrocardiograma) frequentemente identifica a causa dos episódios de quase desmaio (Caps. 50 e 62).

Tabela 436-1

Descrição, mecanismo e foco da avaliação diagnóstica para tipos comuns de tontura

TIPO DE TONTURA	DESCRIÇÃO	MECANISMO	FOCO DA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA
Vertigem	Sensação de giro (ambiente se move), inclinação, embriaguez	Desequilíbrio na atividade vestibular tônica	Sistemas vestibular e auditivo
Quase desmaio	Sensação de desorientação, natação	Diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro inteiro	Sistema cardiovascular
Fisiológica	Dissociado do corpo, sensação de giro interno (ambiente ainda)	Comprometimento da integração central de sinais sensoriais	Avaliação psiquiátrica
Desequilíbrio	Fora de equilíbrio, instável nos pés	Perda da função motora, cerebelar, proprioceptivos ou vestibuloespinal	Avaliação neurológica

Tratamento

O tratamento da vertigem pode ser dividido em três categorias gerais: específico, sintomático e de reabilitação. Quando possível, o tratamento deve ser direcionado para o transtorno básico. As terapias específicas incluem manobras de reposicionamento da partícula (manobra Epley Semont; consulte a Fig. 436-4) para a vertigem posicional benigna.[4] Para neurite vestibular, esteroides (p. ex., metilprednisolona, 1 mg/kg/dia por cinco dias, então, reduzida ao longo dos próximos 15 dias) são eficazes.[5] Para doença de Ménière, uma dieta hipossódica e diurética (p. ex., 25 mg de hidroclorotiazida e 50 mg de triantereno ao dia) são eficazes (Tabela 436-2). A gentamicina intratimpânica pode reduzir significativamente a vertigem em pacientes com doença de Ménière unilateral que não respondem ao tratamento clínico.[6]

Tabela 436-2

Tratamento de síndromes comuns de vertigem

SÍNDROME	TRATAMENTO
Vertigem posicional benigna	
Canal posterior variante	Manobra de Epley (Fig. 436-4)
Canal horizontal variante	*Barbecue roll* (movimento semelhante ao de um espeto de churrasco) em direção ao lado normal (lado com menos nistagmo), dormir com orelha normal para baixo
Neurite vestibular	Metilprednisolona, 100 mg × 3 dias, redução gradual ao longo de 22 dias (deve começar dentro de três dias do início)
Doença de Ménière	
Médico	Baixa (1-2 g de sal de Na^+/dia *e* hidroclorotiazida 25-50 mg/dia *ou* hidroclorotiazida, 25 mg/dia e triantereno 50 mg/dia
Cirúrgico	Gentamicina intratimpânica, secção do nervo vestibular

Na maioria dos casos, entretanto, o tratamento sintomático é combinado com a terapia específica ou é o único tratamento disponível. Diversas classes diferentes de medicamentos mostraram propriedades antivertiginosas e na maior parte das circunstâncias não foi determinado o mecanismo de ação exato. Todos esses agentes produzem efeitos colaterais potencialmente indesejáveis, e a decisão em relação a qual medicamento, ou combinação de medicamentos, deve ser usado, é baseada nas complicações conhecidas e na gravidade e duração da vertigem. Um episódio de vertigem grave e prolongado é um dos sintomas mais perturbadores que podem acontecer. Os pacientes afetados preferem deitar, quietos, com os olhos fechados, em um ambiente escuro e silencioso. Os medicamentos antivertiginosos com sedação, como prometazina HCl (25 mg) ou diazepam (5 mg), podem ser úteis. O supositório de proclorperazina (25 mg) pode interromper o vômito.

Nos transtornos vertiginosos mais crônicos, quando os pacientes estão tentando desempenhar suas atividades normais, antivertiginosos menos sedativos como a

meclizina (25 mg) ou a escopolamina transdérmica (0,5 mg a cada três dias) podem oferecer alívio. O uso crônico desses medicamentos deveria ser evitado.

Exercícios de reabilitação vestibular estão indicados para ajudar o paciente a compensar a perda permanente da função vestibular.[7] Como o estágio agudo de náuseas e vômitos regrediu, o paciente deve tentar mover os olhos e focá-los na direção que lhe causa mais tontura. Um exercício útil consiste em fixar a vista em um alvo enquanto a cabeça é movida lateralmente ou para cima e para baixo, no início, devagar; depois, mais rapidamente. O paciente deve tentar levantar e caminhar, inicialmente apoiando-se em uma parede ou uma pessoa, e virar-se lentamente. À medida que apresente melhora, deve começar também a realizar movimentos com a cabeça enquanto estiver em pé e caminhando.

Grau A

1. Conlin, A. E., Parnes, L. S. Treatment of sudden sensorineural hearing loss II. A meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133:582–586.
2. Durga, J., Verhoef, P., Anteunis, L. J., et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: A randomized, controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:208–216.
3. Martinez Devesa, P., Waddell, A., Perera, R., et al. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 24:1.
4. Hilton, M., Pinder, D. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. [CD003162].
5. Strupp, M., Zingler, V. C., Arbusow, V., et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med*. 2004; 351:354–361.
6. Postema, R. J., Kingma, C. M., Wit, H. P., et al. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol*. 2008; 128:876–880.
7. Yardley, L., Donovan-Hall, M., Smith, H., et al. Effectiveness of primary care-based vestibular rehabilitation for chronic dizziness. *Ann Intern Med*. 2004; 141:598–605.

Leituras sugeridas

Baloh, R. W. Neurotology. *Semin Neurol*. 2009; 29:471–547. *Diagnóstico e tratamento das causas comuns da vertigem.*

Chou, R., Dana, T., Bougatsos, C., et al. Screening adults aged 50 years or older for hearing loss: a review of the evidence for the U S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011; 154:347–355. *Diretrizes consensuais apoiando a triagem.*

Martin González, C., González, F. M., Trinidad, A., et al. Medical management of Ménière's disease: a 10-year case series and review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267:1371–1376. *Em 5 anos, 94% dos pacientes relataram melhora sintomática.*

Schreiber, B. E., Agrup, C., Haskard, D. O., et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010; 375:1203–1211. *Análise.*

437

Distúrbios da garganta

Thomas A. Tami

As funções de deglutição, respiração, voz e alimentação são influenciadas por doenças da garganta. Em razão da anatomia ser caracterizada por limites indistintos, muitas vezes é difícil atribuir os sintomas a uma determinada área anatômica sem um cuidadoso exame físico.

Fisiopatologia

A faringe é normalmente dividida em três regiões (Fig. 437-1). A *nasofaringe*, região da faringe localizada acima do palato mole e da úvula, em geral é muito difícil de visualizar diretamente, a menos que o examinador esteja acostumado a utilizar pequenos espelhos nasofaringeais, ou seja, capaz de utilizar um endoscópio de fibra óptica introduzido pelo nariz. Estruturas anatômicas na nasofaringe incluem as adenoides, os óstios das tubas auditivas e a extremidade posterior das conchas nasais inferiores da cavidade nasal.

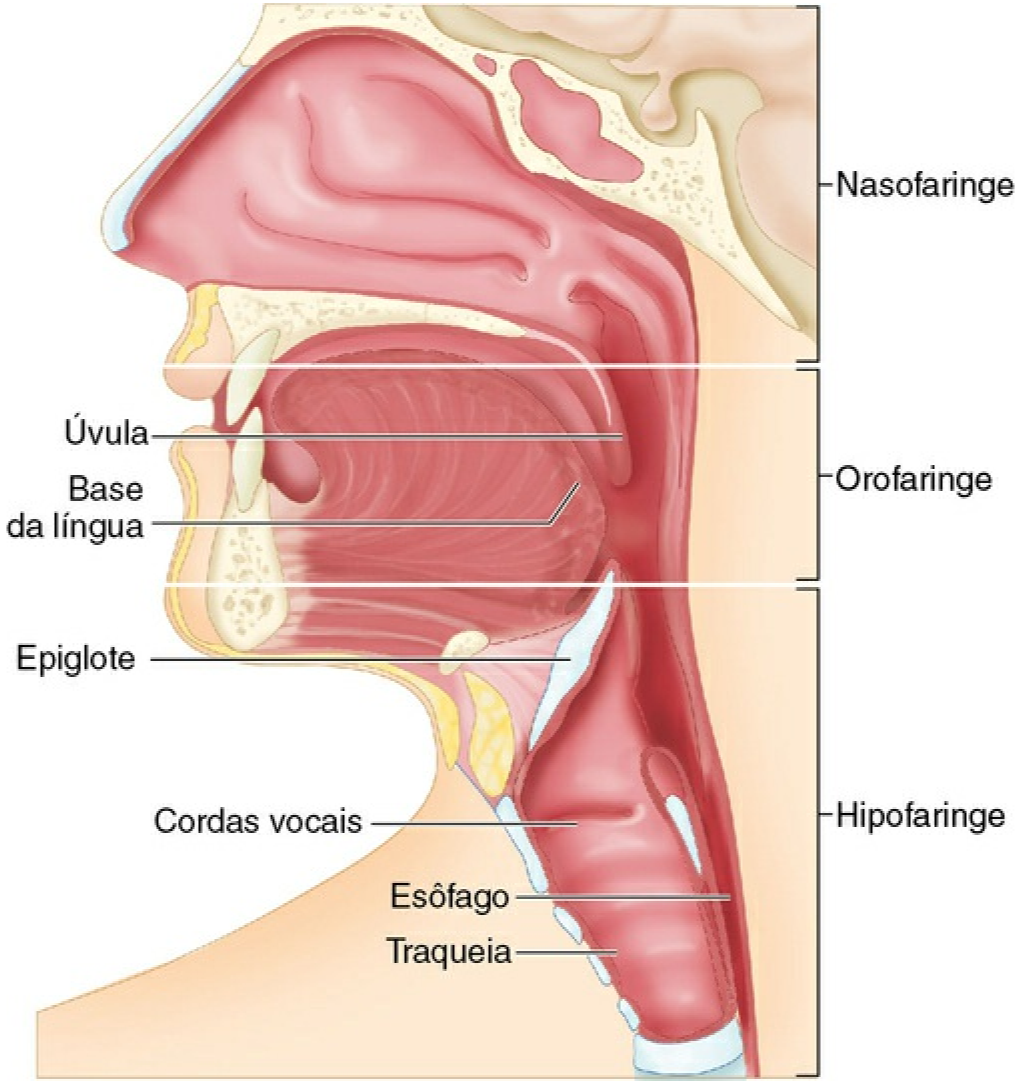

FIGURA 437-1 A faringe (garganta) é normalmente dividida em três diferentes regiões anatômicas (nasofaringe, orofaringe e a hipofaringe).

A *orofaringe* é definida anatomicamente como a região que se inicia ao nível do palato mole e que tem como limite inferior a ponta da epiglote. Esta área anatômica inclui as tonsilas palatinas, a base da língua, as tonsilas linguais, o palato mole, a úvula e parte da parede posterior da faringe.

A *hipofaringe* é a parte mais baixa da faringe que se estende desde o topo da epiglote acima e a abertura do esôfago (o músculo cricofaríngeo) abaixo. Esta região compreende toda a laringe (epiglote, aritenoides, glote ou cordas vocais verdadeiras), os seios piriformes (pregas da faringe laterais à laringe) e a parede posterior da faringe. Embora o topo da epiglote possa ser ocasionalmente visualizado utilizando-se uma lanterna de rotina e uma espátula de língua durante o exame oral de rotina, esta região pode em geral ser claramente visualizada utilizando apenas um espelho laríngeo ou, mais comumente, um nasofaringoscópio de fibra óptica.

Doenças da faringe

Nasofaringe

Manifestações clínicas

Geralmente, as doenças que ocorrem na nasofaringe provocam poucos sintomas, até que o processo esteja bastante avançado e produza obstrução nasal (Capítulo 434), epistaxe (Capítulo 434), dor de ouvido (Capítulo 434), dores de cabeça (Capítulo 405) ou anormalidades nos nervos cranianos ao longo de seu trajeto até a base do crânio. Os sintomas da drenagem nasal posterior, incluindo tosse e dores de garganta, podem ser causados por sinusite crônica ou aguda ou por rinite alérgica ou não alérgica. O tratamento é para a causa subjacente (Capítulo 434). O exame utilizando a tecnologia de fibra óptica pode muitas vezes estabelecer com facilidade o diagnóstico adequado, mas a imagem por ressonância magnética (IRM) ou a tomografia computadorizada (TC) também podem ser úteis (Capítulo 434), sobretudo quando se suspeita de extensão além da nasofaringe.

O carcinoma nasofaríngeo (Capítulo 196), que é raro na região ocidental, porém mais comum em populações asiáticas, em particular no sul da China, está relacionado com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Os sintomas comumente apresentados incluem obstrução nasal, otite média serosa unilateral ou bilateral, epistaxe, aumento dos linfonodos cervicais ou neuropatia dos nervos cranianos, que muitas vezes surge como diplopia.

Orofaringe

Faringite

Na orofaringe, a dor de garganta (faringite) é o sintoma mais comumente apresentando (Fig. 437-2), e a amigdalite é a causa mais importante. Embora as tonsilas palatinas (amídalas) ocasionalmente sejam o único local de infecção, as tonsilas liguais e as tonsilas faríngeas (adenoides) também estão normalmente envolvidas. A avaliação clínica deve diferenciar a faringite viral das bacterianas, causadas geralmente por estreptococos (Capítulo 298), e amidalite, abscesso peritonsilar e (raramente) epiglotite aguda (Tabela 437-1).

Tabela 437-1

Diferenciação clínica das condições que comumente resultam em dor de garganta

CARACTERÍSTICA	FARINGITE VIRAL	TONSILITE BACTERIANA	ABSCESSO PERITONSILAR	EPIGLOTITE
Alargamento tonsilar	Usual	Rara	Nenhuma	Nenhuma
Exsudados tonsilares	Mononucleose (ocasionalmente)	Usual	Frequentemente	Nenhuma
Assimetria tonsilar	Nenhuma	Nenhuma	Usual	Nenhuma
Trismo (incapacidade de abrir mandíbula)	Nenhuma	Nenhuma	Usual	Nenhuma
Adenopatia cervical	Ocasional	Usual (sensível)	Usual (sensível)	Nenhuma
Laringe sensível	Rara	Nenhuma	Nenhuma	Usual

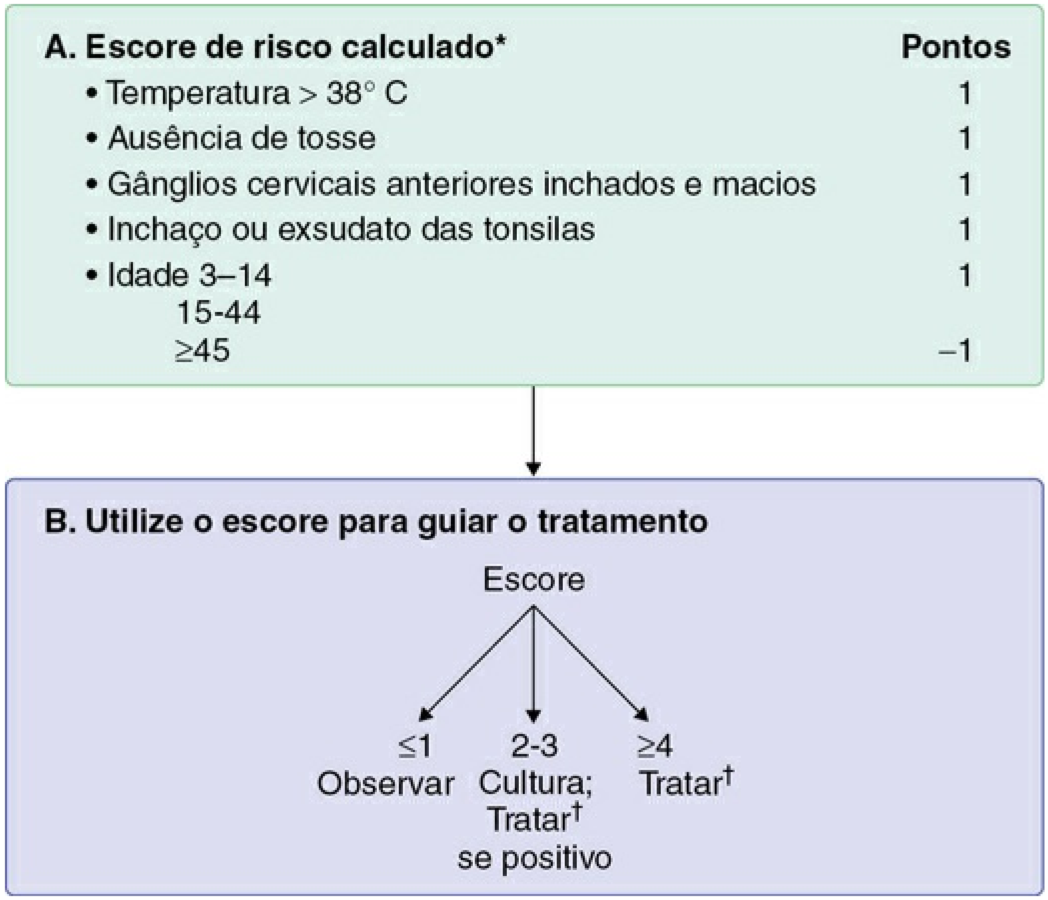

FIGURA 437-2 Abordagem para o diagnóstico e o tratamento de paciente com dor de garganta. (*Dados de McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291:1587-1595.† Tratar para infecção estreptocócica, ver texto).

O tratamento antibiótico é recomendado em pacientes em risco razoável de infecção bacteriana (Capítulo 298). A penicilina (penicilina VK, 250 mg três vezes por dia ou 500 mg duas vezes por dia durante cinco a 10 dias) é habitualmente escolhida para tratar faringite bacteriana aguda,[1], mas a axetil cefuroxima (250 mg duas vezes por dia durante cinco a 10 dias) é ainda mais eficaz para o tratamento primário e pode ser muito eficaz para a infecção persistente.[2] Para os pacientes alérgicos à penicilina, azitromicina (500 mg/dia durante três dias[3] ou uma dose única de 2 g[4]) é uma alternativa. Qualquer desses tratamentos é razoável para os pacientes com uma cultura de faringe positiva ou um rápido exame de antígenos para estreptococos do grupo A (Capítulo 298). No entanto, a azitromicina não é eficaz contra o *Fusobacterium necrophorum*, que pode causar grave síndrome de Lemierre (ver adiante). Para dor de garganta muito sintomática, uma terapia de curto tratamento com corticosteroides (p. ex., uma dose de 8 mg de dexametasona intramuscular ou a prednisona, 60 mg por via oral, por um ou dois dias) pode reduzir a dor sem o risco para complicações infecciosas.[5]

A mononucleose infecciosa (Capítulo 385) produz muitas vezes tonsilites incapacitantes com hipertrofia tonsilar exsudativa impressionante (Fig. 437-3). Os corticosteroides (mais adiante) são muito eficazes durante a fase aguda da mononucleose infecciosa, em especial para os pacientes com potencial obstrução das vias aéreas relacionada com a hipertrofia tonsilar. Por esta doença viral sistêmica também poder produzir outros problemas médicos, tais como hepatite e trombocitopenia, essas possibilidades devem ser consideradas durante a avaliação clínica.

FIGURA 437-3 Mononucleose pode produzir tonsilite exsudativa simétrica impressionante, como mostrado neste paciente.

O abscesso peritonsilar, em geral, pode ser diagnosticado pelo exame físico (Fig. 437-4). Um abscesso peritonsilar normalmente pode ser tratado em ambulatório, usando uma agulha de drenagem cirúrgica ou por um otorrinolaringologista e com antibióticos orais, como a amoxicilina com metronidazol ou clindamicina, ou amoxicilina clavulanato e outros.

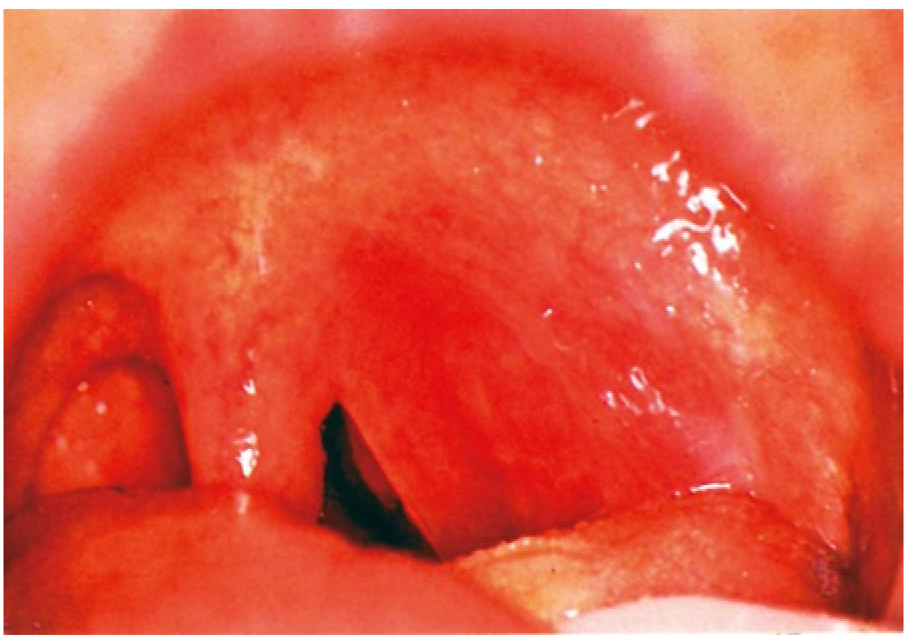

FIGURA 437-4 Se as tonsilas estão inflamadas e parecem assimétricas, com edema palatal unilateral e desvio uvular, deve ser suspeitado um abscesso peritonsilar.

Em comparação, um abscesso profundo do pescoço é a condição mais grave em razão do acesso anatômico aos planos fasciais do pescoço e tórax. Estes pacientes costumam apresentar mais de uma condição tóxica e com frequência têm inchaço externo do pescoço, trismo ou torcicolo e, ocasionalmente, um comprometimento das vias aéreas. Essas infecções devem ser imediatamente reconhecidas, muitas vezes utilizando técnicas

de imagem, e agressivamente tratadas, em geral, por incisão externa e drenagem, bem como receber uma cobertura antibiótica intravenosa de largo espectro contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas (p. ex., clindamicina 600 mg por via endovenosa, a cada oito horas, ampicilina-sulbactam 3 g a cada seis horas ou penicilina G 2 milhões de unidades a cada quatro horas, mais metronidazol 500 mg, a cada seis horas).

Uma complicação incomum, mas bastante grave que pode resultar de infecções graves da faringe é uma tromboflebite séptica da veia jugular interna (síndrome de Lemierre). Os pacientes geralmente apresentam um abscesso peritonsilar subjacente e febre persistente, dificuldade de deglutição, dor no pescoço e uma massa cervical. Os pacientes podem desenvolver bacteremia e embolia pulmonar séptica. O diagnóstico é mais bem feito por TC. Esta condição potencialmente ameaçadora à vida, quase sempre associada à infecção anaeróbica, especialmente *F. necrophorum*, pode, algumas vezes, estender-se para a vasculatura intratorácica. O tratamento geralmente consiste em terapia antimicrobiana incluindo os anaeróbicos (clindamicina 600 mg a cada oito horas ou metronidazol 500 mg a cada seis horas), a anticoagulação e, ocasionalmente, a cirurgia, especialmente quando ela está associada à extensão vascular ou à embolização pulmonar. A taxa de mortalidade pode ser alta, de até 5%.

Tonsilas

Os pacientes que tenham criptas e fissuras profundas nas tonsilas podem acumular detritos, tais como alimentos ou mucosa esfoliada dentro dessas criptas, que proporcionam um ambiente ideal para o crescimento de bactérias, em especial anaeróbias. Esses pacientes geralmente se queixam de pedaços de detritos semissólidos brancos ou amarelos provenientes de suas tonsilas. Estes tonsilolitos com frequência têm um mau odor e gosto, e, algumas vezes, podem ser associados à halitose. Às vezes, os pacientes também se queixam de dores de garganta crônicas devido às infecções crônicas secundárias. O tratamento em geral consiste em manter uma boa higiene tonsilar com gargarejos frequentes e ocasionalmente remoção manual dos detritos das tonsilas. Se os pacientes têm amidalite sintomática, crônica e recorrente, a adenotonsilectomia pode modestamente reduzir a taxa de recorrência.[6]

Estomatite aftosa

Estomatites aftosas, tipicamente encontradas na cavidade oral (Capítulo 433), também podem ocorrer na orofaringe. O espectro de suas causas e seu tratamento é semelhante aos da estomatite oral.

Sapinho

A candidíase oral e faríngea (sapinho) em geral é facilmente reconhecida pela sua aparência exudativa típica de “queijo cottage”. No entanto, na forma atrófica de sapinho, a mucosite inflamatória pode estar presente sem o exsudato típico. O tratamento com qualquer um dos agentes tópicos (clotrimazol ou nistatina) ou sistêmicos (fluconazol) normalmente resulta em melhora sintomática imediata e drástica (Capítulo 346).

Doenças subjacentes comumente associadas ao sapinho incluem diabetes, deficiência imunológica, doenças malignas, uso prolongado de antibióticos e xerostomia (boca seca).

Tumores

O tumor benigno mais comum da orofaringe é o papiloma escamoso, que está associado à infecção pelo papilomavírus humano (Capítulo 381). Esses tumores pequenos, benignos, em geral pedunculados, frequentemente têm uma predileção pelo palato mole e pela úvula (Fig. 437-5). Em algumas circunstâncias, podem tornar-se amplamente disseminados dentro da boca e faringe. Embora raramente sintomáticos, sua remoção é recomendada quando estes produzem preocupação indevida por parte do paciente ou do médico.

FIGURA 437-5 Papiloma escamoso benigno.
Um papiloma escamoso benigno geralmente se apresenta como uma lesão solitária de orofaringe, em geral no palato e na úvula, mas ocasionalmente, especialmente em pacientes imunocomprometidos, a papilomatose pode se tornar disseminada sobre a superfície da mucosa oral e da orofaringe.

Hipofaringe

A hipofaringe é difícil de examinar e acessar. No entanto, quando os sintomas não puderem ser facilmente esclarecidos com base no exame padrão oral e da orofaringe, as condições da hipofaringe e laringe devem ser investigadas.

Epiglotite

A epiglotite (supraglotite) é um problema incomum, mas atualmente é mais comum em adultos do que em crianças por causa da vacinação contra *Haemophilus influenzae* realizada em crianças (Capítulo 308). O adulto típico apresentando epiglotite tem uma dor severa de garganta e odinofagia, muitas vezes com febre e, por vezes, com comprometimento das vias aéreas, apesar de poucos ou nenhum achado no exame oral

ou orofaríngeo. Um exame da laringe, de preferência utilizando um endoscópio nasal de fibra óptica, em geral, revela edema, eritema e ocasionalmente exsudados da epiglote e outras estruturas supraglóticas. Durante o exame, a palpação ou o movimento manual da laringe por palpação externa produzem dor significativa. Os pacientes com um diagnóstico confirmado de epiglotite requerem antibiótico intravenoso (p. ex., cefotaxima 2 g, a cada seis horas, ou ceftriaxona, 1 a 2 g/dia, por via intravenosa) e estreita observação devido ao risco de desenvolvimento de um comprometimento das vias aéreas. Baixas doses de corticosteroides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg, ou dexametasona, na dose de 0,15 mg/kg, administrado uma vez) parecem ser tão benéficas como altas doses (p. ex., dexametasona 0,6 mg/kg, administrado uma vez) para crupe em crianças.[7,8]

Rouquidão

O sintoma de rouquidão invariavelmente aponta para a laringe como o lugar da patologia. Lesões benignas são mais comuns, incluindo nódulos vocais (nódulos dos gritalhões), cistos nas cordas vocais, granulomas nas cordas vocais (geralmente resultantes de trauma de intubação ou refluxo laringofaringeal) e papilomas nas cordas vocais. Deve-se suspeitar das malignidades (Capítulo 196), especialmente em doentes com um forte histórico de tabagismo.

Dos tumores malignos que possam ocorrer na hipofaringe e laringe, o carcinoma de células escamosas é o mais comum e está geralmente associado ao uso de tabaco e etanol. O carcinoma de células escamosas (Capítulo 196) pode ocorrer essencialmente em qualquer superfície da mucosa na cabeça e no pescoço. Os sintomas podem variar de leve dor de garganta a rouquidão, disfagia grave e odinofagia. A dor é frequentemente referida à mandíbula ou orelha. Um aumento de linfonodo cervical também é comum na doença avançada. O tratamento bem-sucedido depende da detecção precoce através de um exame cuidadoso de todo o trato aerodigestivo superior, biópsia com exame histopatológico e tratamento agressivo baseado no estágio clínico e local da lesão. Os sintomas de rouquidão ou de odinofagia (Capítulo 140), hemoptise (Capítulo 83), aspiração (Capítulo 94), alargamento dos linfonodos do pescoço (Caps. 171 e 196) e, de outra forma, a dor de ouvido inexplicável (Capítulo 434), especialmente quando presente por mais de quatro a seis semanas, devem ser cuidadosamente investigados com exame profundo de cabeça e pescoço, que deve incluir laringoscopia indireta ou direta.

Condições neurológicas que afetam a laringe incluem paralisia unilateral da corda vocal, que produz uma voz “soprosa”, porque as cordas vocais não podem unir-se na linha média. A corda móvel frequentemente compensa ao longo de vários meses, movendo-se além da linha mediana para encontrar a corda paralisada, melhorando assim a voz. No entanto, quando compensação é insuficiente ou quando ocorre aspiração, procedimentos para a medialização da corda vocal podem ser considerados.

A paralisia bilateral das cordas vocais, quer iatrogênica decorrente de cirurgia de tireoide, quer cirurgia torácica ou, de vez em quando, devido à malformação Arnold-Chiari (Capítulo 426), não pode produzir piora severa da voz, porque as cordas são frequentemente posicionadas muito perto umas das outras na linha média; no entanto, a obstrução das vias aéreas, especialmente com esforço, pode ser grave. Na disfonia

espasmódica (Capítulo 415), a distonia da musculatura das cordas vocais medida pelo sistema nervoso central provoca um som de voz distorcido e escasso que piora com o uso contínuo. Os pacientes gravemente afetados são com frequência incapazes de manter uma voz por mais de uma ou duas palavras. A toxina botulínica injetada diretamente no músculo da corda vocal pode proporcionar um alívio sintomático substancial por até seis meses.

Disfagia e refluxo esofágico

A disfagia (Capítulo 140) pode ter as suas origens na hipofaringe, e a possibilidade de uma lesão volumosa produzindo disfunção durante a deglutição deve ser sempre considerada na avaliação diagnóstica inicial (seção Rouquidão, anteriormente).

Os sintomas da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) podem incluir rouquidão intermitente, tosse crônica, gotejamento nasal posterior, sensação de "bolo", doença reativa das vias aéreas, halitose e um sabor ácido na parte de trás da boca e garganta. A laringoscopia geralmente revela laringite posterior, com as cartilagens aritenoides inchadas e eritematosas, espessamento das pregas vocais, edema interaritenoide e espessamento da mucosa. Quando o tratamento destinado às doenças nasais (esteroides tópicos, anti-histamínicos, mucolíticos, descongestionantes) não fornecer alívio sintomático, deve-se suspeitar de refluxo. O tratamento é um estudo clínico terapêutico de um inibidor da bomba de prótons (Capítulo 140) durante um período máximo de três meses.

O espasmo ou espessamento do músculo cricofaríngeo, também conhecido como esfíncter esofágico superior (Capítulo 140), pode causar esvaziamento deficiente da faringe e ocasionalmente provocar transbordamento e penetração das secreções na laringe, com aspiração. Este achado é comum em pacientes com DRGE e também parece aumentar com a idade. O espasmo cricofaríngeo crônico pode resultar no desenvolvimento de um divertículo da hipofaringe (divertículo de Zenker; Fig. 140-9 no Capítulo 140). Este divertículo, que pode aumentar lentamente, também pode servir como um reservatório para alimentos, medicamentos ou outros materiais ingeridos por horas. A marca característica do divertículo de Zenker é regurgitação de alimento não digerido até quatro horas após uma refeição; quando grande ou sintomático, esse divertículo em geral pode ser removido cirurgicamente.

Condições neurológicas progressivas, como a esclerose múltipla (Capítulo 419) ou a esclerose amiotrófica lateral (Capítulo 418), podem surgir como uma disfagia lentamente progressiva em razão da perda da coordenação da musculatura da deglutição. Um acidente vascular cerebral agudo (Capítulo 414) também pode levar à deglutição prejudicada. Embora essas condições neurológicas não sejam curáveis, deve-se ter atenção à alimentação adequada e à proteção das vias aéreas contra aspiração são primordiais. Uma avaliação cuidadosa por um terapeuta da deglutição pode oferecer recomendações de tratamento inestimáveis, incluindo técnicas de alteração da deglutição, mudanças na consistência da alimentação e outras intervenções em tempo adequado, tais como tubo de alimentação gástrica ou mesmo traqueostomia para o cuidado das vias aéreas.

Grau A

1. Del Mar, C. B., Glasziou, P. P., Spinks, A. B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 4, 2006. [CD000023].
2. Casey, J. R., Pichichero, M. E. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1526–1534.
3. Altamimi, S., Khalil, A., Khalaiwi, K. A., et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2009. [CD004872].
4. Jorgensen, D. M. Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents: a double-blind, double-dummy study. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15:1103–1110.
5. Hayward, G., Thompson, M., Heneghan, C., et al. Corticosteroids for pain relief in sore throat: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339:b2976.
6. Burton, M. J., Glasziou, P. P. Tonsillectomy or adeno-tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1, 2009. [CD001802].
7. Bjornson, C. L., Klassen, T. P., Williamson, J., et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med*. 2004; 351:1306–1313.
8. Fifoot, A. A., Ting, J. Y. Comparison between single-dose oral prednisolone and oral dexamethasone in the treatment of croup: a randomized, double-blinded clinical trial. *Emerg Med Australas*. 2007; 19:51–58.

Leituras sugeridas

Cook, I. J. Oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009; 38:411–431. *Análise.*

Karkos, P. D., Asrani, S., Karkos, C. D., et al. Lemierre's syndrome: a systematic review. *Laryngoscope*. 2009; 119:1552–1559. *Revisão de 84 estudos.*

Schwartz, S. R., Cohen, S. M., Dailey, S. H., et al. Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141:S1–S31. *Recomendações práticas.*

Wald, E. L. Croup: common syndromes and therapy. *Pediatr Ann*. 2010; 39:15–21. *Análise.*

Wessels, M. R. Clinical practice: streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011; 364:648–655. *Análise.*

SEÇÃO XXVII
Interconsulta

OUTLINE

Capítulo 438: Princípios da interconsulta

Capítulo 439: Avaliação pré-operatória

Capítulo 440: Considerações gerais sobre anestesia

Capítulo 441: Cuidados e complicações pós-operatórias

Capítulo 442: A interconsulta em psiquiatria

Princípios da interconsulta

Gerald W. Smetana

Introdução à interconsulta

Diversos motivos levam à solicitação de um clínico geral, ou um subespecialista, para realizar uma interconsulta. Em algumas situações, um único encontro será solicitado, ou o consultor determinará que se necessita apenas de uma visita, tanto para o paciente internado quanto para o ambulatorial. Mais comumente, a abordagem contemplará uma ou mais visitas de acompanhamento, a fim de alcançar os objetivos da interconsulta ante as perspectivas do médico solicitante, do paciente e do consultor. Geralmente, o consultor desempenha um de quatro papéis: consultor cognitivo, consultor de procedimentos, cogerenciador de cuidado compartilhado ou cogerenciador de cuidado principal. O consultor que atua como cogerenciador continua a cuidar das necessidades do paciente, não deixando de lado sua função de médico solicitante. Por fim, em algumas situações pode ser melhor para médico que inicialmente solicitou a interconsulta não assistir ativamente o paciente, mas, em vez disso, transferir o cuidado contínuo exclusivamente para o consultor.

Sob uma perspectiva prática, os médicos consultores, sejam eles generalistas ou subespecialistas, participam de um número relativamente limitado de modalidades. Cirurgiões podem solicitar uma interconsulta pré-operatória para avaliar o risco cirúrgico e obter recomendações sobre assistência perioperatória (Capítulo 439) ou, no pós-operatório, para obter auxílio no gerenciamento do paciente em complicações pós-operatórias específicas ou a longo prazo. Tanto os clínicos gerais quanto os subespecialistas solicitam a ajuda de um subespecialista que tenha conhecimento específico sobre problemas fora de sua própria área de conhecimento para sanar dúvidas. Às vezes, esses pedidos são para procedimentos médicos específicos, mas eles frequentemente buscam orientação cognitiva. Finalmente, não internistas podem solicitar uma interconsulta por outras razões além do cuidado perioperatório. Por exemplo, um psiquiatra pode solicitar uma interconsulta para ajudar a determinar se os sintomas somáticos de um paciente em particular representam problemas clínicos relevantes (Capítulo 442). No quadro periparto, complicações específicas da gestação talvez requeiram interconsultas sofisticadas (Capítulo 247).

Cada um desses quadros traz diferentes desafios para o consultor médico. Todavia, a todos se aplicam vários princípios gerais que podem melhorar a efetividade das interconsultas.

Tópicos específicos de interconsultas em diversos contextos

Um consultor eficaz deve reconhecer o contexto no qual a interconsulta é solicitada e ter conhecimento suficiente para tal. Vários estudos têm demonstrado que o médico solicitante e o consultor frequentemente têm diferentes pontos de vista sobre as razões pelas quais a interconsulta foi requisitada. Assim, se houver essa desconexão inicial, ela condenará qualquer interconsulta.

Interconsulta Cirúrgica Pré-operatória

No contexto pré-operatório, o consultor médico não deve “liberar” um paciente para a cirurgia. Desse modo, convém evitar isso, mesmo se lhe for solicitado. A liberação pode incorretamente sugerir que o procedimento não tem nenhum risco ou que o consultor médico assumirá a responsabilidade por ter “iludido” o paciente e o cirurgião. Em vez disso, o consultor médico deve auxiliar a determinar o risco inerente associado ao procedimento proposto para tal paciente, se este estiver em boas condições para a cirurgia e se quaisquer intervenções genéricas ou específicas para o paciente reduzirem os riscos (Capítulo 439). Uma interconsulta efetiva também requer uma base de conhecimento especializado, seja focando um órgão, seja um sistema em particular ou o risco perioperatório total (Capítulo 439).

Interconsulta Cirúrgica Pós-operatória

Os cirurgiões costumam solicitar uma interconsulta pós-operatória quando surge alguma complicação que esteja além de sua área de conhecimento. Normalmente, tais problemas são urgentes e, portanto, o objetivo é ocorrer uma interconsulta rápida e uma intervenção imediata. A gestão desses problemas costuma não diferir da utilizada em pacientes clínicos em enfermarias não cirúrgicas. Outra razão para uma consulta pós-operatória é obter assistência em cuidados pós-hospitalização ou para facilitar o planejamento de alta. Os consultores devem auxiliar na transição para a assistência ambulatorial ou para a assistência a longo prazo, adotando, conforme necessário, as funções principais ou de interconsultor.

Interconsultas Clínicas

Consultas cruzadas entre médicos subespecialistas ou entre um subespecialista e um generalista, em qualquer direção, são exemplos fundamentais de colaboração. Para interconsultas de subespecialidades, a chave é fornecer o conhecimento solicitado sem invadir o domínio de conhecimento do médico solicitante. Um exemplo crescente de interconsulta clínica é quando um hospitalista assume a responsabilidade principal pela internação de um paciente e então reencaminha-o para o médico de cuidados primários após a alta. Nesta interação consultiva, uma boa comunicação é fundamental, pois a

responsabilidade principal pelo atendimento do paciente se deslocou do médico ambulatorial para o médico internante. Essa transferência de responsabilidade não é diferente daquela que ocorre quando um paciente é submetido aos cuidados de um subespecialista para procedimentos como cateterismo cardíaco ou endoscopia gastrointestinal. Questões similares também surgem quando um paciente criticamente doente com uma condição como infarto miocárdico complicado (Capítulo 73) ou choque (Caps. 106, 107 e 108) é cuidado principalmente por um especialista que lida com pacientes internados, esperando-se que, após a liberação do hospital, retorne ao cuidado do médico primário. Todavia, uma diferença importante é que um hospitalista (de pacientes internados), diferentemente dos subespecialistas consultores, não costuma ter qualquer papel de cogerenciamento contínuo. Devido ao risco mais elevado de descontinuidade, uma comunicação efetiva na admissão hospitalar, assim como sempre que surgirem questões-chave durante a internação e também no momento da alta, é ainda mais importante no modelo hospitalista que nos outros quadros em que os subespecialistas podem assumir um maior cogerenciamento. Resumos de alta efetivos e de fácil compreensão no momento da alta hospitalar melhoram a continuidade e reduzem o potencial de erros e de responsabilidade médico-legal.

Equipes de Resposta Rápida

Uma iniciativa recente de melhora da qualidade tem sido o desenvolvimento de equipes de resposta rápida. Neste modelo, uma equipe de consulta pré-especificada atende pacientes hospitalizados com urgência quando uma anormalidade detectada indica complicações sérias potencialmente iminentes. Os “disparos” de alerta de equipes de resposta rápida variam um pouco entre as instituições, mas há substancial concordância sobre o que constitui um “disparo” adequado (Tabela 438-1). Embora a implementação dessas equipes não tenha sistematicamente reduzido a mortalidade hospitalar, a maioria dos estudos tem mostrado uma redução nas transferências não planejadas para unidades de terapia intensiva (UTI) e no tempo de internação hospitalar. Por exemplo, em um estudo clínico de 5.391 pacientes em um centro médico acadêmico, pacientes aleatoriamente designados para uma equipe de resposta rápida tiveram menor tempo de internação, menor número de transferências não programadas para UTI e menor mortalidade em pacientes com transferências não programadas para UTI.[1] Outros estudos mostraram um maior impacto sobre as transferências não programadas para UTI e uma redução das taxas de parada cardíaca em hospitais.

Tabela 438-1

Disparos: critérios para mobilizar um serviço de resposta rápida intra-hospitalar

SINAIS VITAIS	
	Frequência cardíaca
	• Frequência cardíaca <40/min, especialmente com sintomas • Frequência cardíaca >140/min
	Pressão arterial
	• Pressão arterial sistólica <90 mm Hg ou >30-40 mm Hg abaixo da pressão arterial estável do paciente • Pressão arterial sistólica >200 mm Hg por >30 min • Pressão arterial diastólica >110 mm Hg com sintomas
	Frequência respiratória
	• Frequência respiratória <8/min ou >35/min • Aparecimento de dispneia acentuada, vias respiratórias comprometidas, cianose
	Oxigenação
	• Saturação de O_2 <85% por >5 min (exceto em pacientes com hipoxemia crônica grave) • Necessidade de O_2 suplementar a 100% ou uma máscara de não reinalação de O_2
	Temperatura
	• Febre >39 ° C ou associada à descompensação aguda
ESTADO NEUROLÓGICO	
	• Alteração aguda no estado mental • Novos achados focais • Convulsões prolongadas ou repetidas • Declínio ≥2 pontos na escala de coma de Glasgow
ESTADO GERAL	
	• Hemorragia incontrolável • Diminuição da diurese em <50 mL por 4 horas

Com base nos critérios da Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations e em outras fontes.

Essa estratégia consultiva vai além das especialidades e contempla clínicos gerais internistas, hospitalistas e médicos intensivistas, bem como fisioterapeutas respiratórios e enfermeiros de UTI. Quando há uma consulta de emergência por um evento de disparo, o relacionamento do consultor é, principalmente, com o paciente em vez de com o médico.

Interconsultas para Populações Especiais

Ao solicitar consultas psiquiátricas ou relativas ao período periparto, o consultor necessita de um conhecimento especializado para compreender as diversas expressões dos sinais e sintomas em populações específicas e igualmente de como e quando adaptar recomendações médicas típicas, devido a circunstâncias especiais (Caps. 259 e 460). Apesar de essas interconsultas ocasionalmente resultarem em cogerenciamento a longo prazo, elas referem-se mais à resolução de um problema isolado. Além disso, o consultor

médico não deve fazer suposições sobre a base de conhecimento do médico solicitante a respeito das questões médicas específicas que levaram à consulta. O relatório escrito e a comunicação verbal devem ser abrangentes e envolver mais conteúdo médico básico e recomendações específicas do que numa típica consulta de um subespecialista médico.

As consultas de subespecialidades solicitadas pelos médicos de cuidados primários podem ser para um conselho, um procedimento técnico ou para cogerenciamento (Tabela 438-2). Geralmente, as interconsultas a médicos generalistas ou a médicos de família seguem as mesmas diretrizes daquelas para internistas. Todavia, já que tanto o treinamento quanto a prática contínua de tais médicos podem ou não envolver os mesmos espectro e complexidade das doenças encontradas por internistas típicos, o subespecialista consultor deve usar o bom senso com relação à interconsulta inicial e à conveniência de cogerenciamento contínuo.

Tabela 438-2

Razões para ponderar uma consulta de subespecialidade

Para oferecer cogerenciamento contínuo: tornar-se um parceiro no tratamento hospitalar do paciente
• para um problema agudo, instável • para uma condição crônica
Para executar um procedimento (ou aconselhar sobre a possibilidade de realizá-lo)
• diagnóstico • terapêutico
Prestar assessoria pontual ou periódica
• orientação diagnóstica • orientação terapêutica • reafirmação • questões médico-legais

Estratégias para uma interconsulta efetiva

É essencial que os médicos solicitantes e consultores concordem sobre a razão de solicitar a interconsulta. Por exemplo, a natureza de uma avaliação pré-operatória diferirá substancialmente se a solicitação for: (1) de rotina, (2) para um parecer sobre o gerenciamento perioperatório de insulina em um paciente com diabetes tipo 1 ou (3) para determinar os riscos e benefícios em uma cirurgia vascular em paciente de alto risco com doença arterial coronariana e derrame prévio. A comunicação efetiva no momento da solicitação refinará o valor da interconsulta e esclarecerá a questão. Se houver dúvida com relação à razão para a interconsulta, o consultor deve conversar diretamente com o médico solicitante antes de concluir a avaliação do paciente.

Os motivos habituais para interconsultas são avaliação do risco perioperatório, interpretação de uma anormalidade laboratorial, auxílio na realização de um procedimento, parecer ou na escolha de uma terapia e auxílio no fornecimento de assistência a longo prazo. Estratégias profiláticas (tromboembolismo venoso,

endocardite e infecção do sítio cirúrgico) raramente levam a solicitações de interconsulta, pois elas costumam ser padronizadas para se adequar às diretrizes de instituições específicas.

A determinação da questão também ajudará a estreitar o escopo do parecer do consultor e a minimizar a quantidade de recomendações. Este foco é especialmente importante, devido às evidências indicando que a adesão do médico solicitante a qualquer das recomendações feitas pelo consultor é maior em consultas com menos recomendações. Outra estratégia para minimizar o número de recomendações é restringir o parecer a questões pertinentes no momento, preferencialmente em ordem de importância. Por exemplo, um consultor solicitado para ajudar no atendimento de uma paciente gestante gravemente acometida com a síndrome HELLP (hemólise, enzimas do fígado elevadas e contagem baixa de plaquetas) (Caps. 163 e 247) não deve fazer também recomendações quanto à importância de parar de fumar (Capítulo 31), mesmo sendo esta questão pertinente após a mãe e a criança tiverem sobrevivido ao evento agudo.

Médicos solicitantes também são mais propensos a aderir às recomendações quando: o paciente está mais doente; a consulta é realizada de imediato; o conselho é dado para instituir uma terapia específica em vez de executar mais testes de diagnóstico; o consultor escreve notas de acompanhamento frequentes; e equipamentos computadorizados são utilizados para transmitir as recomendações. Ao dar um parecer sobre medicações, os consultores devem indicar doses específicas e duração do tratamento. Se uma recomendação parecer controversa (p. ex., adiar a cirurgia), é sempre preferível conversar diretamente com o médico solicitante antes de escrever um boletim, na esperança de que a conversa direta propicie chegar a um consenso que se reflita na nota formal de consulta. Em um estudo envolvendo 323 médicos, os três elementos percebidos como de maior importância para um pedido de consulta de alta qualidade foram: enquadrar a questão, indicar claramente para quem ligar para dar a resposta e estabelecer urgência.

Os consultores devem ter o cuidado de restringir seu parecer à área particular de conhecimento. Por exemplo, a menos que um procedimento antipsicótico específico seja contraindicado por uma questão médica (Capítulo 442), é mais prudente deixar a tomada de decisão quanto ao gerenciamento para o psiquiatra. Uma nota de consulta expressa de modo firme, que aja contra uma estratégia particular, colocará o outro médico em uma difícil posição médico-legal, se ela diferir da prática usual ou da prática recomendada pelo médico.

Salerno *et al*. propuseram modificações nos "Dez Mandamentos" originais de Goldman para consultas eficazes (Tabela 438-3). Essas recomendações servem como um guia útil para consultores melhorarem a adesão aos seus conselhos e, consequentemente, melhorar os resultados dos pacientes.

Tabela 438-3

Diretrizes para ajudar a fazer consultas eficazes

Determine se o objetivo é obter conselhos (e, nesse caso, especificamente para que) ou para ajudar no cogerenciamento (Tabela 438-2).
Entenda a urgência da consulta, de modo que ela seja realizada em tempo hábil a atender às necessidades do médico solicitante e do paciente.
Faça um histórico e um exame físico focados, porém cuidadosos. Não confie em informações obtidas por outros.
Não reveja informações em anotações excessivamente detalhadas — enfatize a questão-chave que sua avaliação reforçou ou descobriu.
Certifique-se de que suas recomendações estão claramente indicadas e adequadamente detalhadas. Por exemplo, indique medicamentos, doses e durações específicos.
Limite o número total de recomendações, a fim de melhorar a adesão.
Indique como monitorar a eficácia de suas recomendações e a maneira de achá-las em situações urgentes, se surgirem problemas.
Ajuste sua participação (conselho *versus* cogerenciamento), conforme apropriado, em conjunto com o médico solicitante.
Atue como um companheiro e ensine conforme o caso, mas também procure aprender.
Lembre-se que o contato pessoal com o médico solicitante, mesmo muito breve, pode ser muito mais útil do que as melhores observações escritas.
Não desapareça. Acompanhe o paciente quantas vezes for necessário, em conjunto com o médico solicitante.

Para uma discussão mais completa deste tópico, veja Goldman L, Lee T, Rudd P. Ten commandments for effective consultations. *Arch Intern Med*. 1983;143:1753-1755 and Salerno SM, Hurst FP, Halvorson S *et al*. Principles of effective consultation: an update for the 21st-century consultant. *Arch Intern Med*. 2007;167:271-275.

Situações consultivas especiais

Interconsulta de Corredor

As interconsultas informais costumam ser denominadas interconsultas "de corredor". Hoje em dia, o acesso imediato a informações médicas *online* pode reduzir essas solicitações de corredor. Os consultores das especialidades "cognitivas", tais como infectologia, reumatologia e endocrinologia, dão uma quantidade desproporcional de consultas informais (se comparadas com as formais). As interconsultas informais podem ocorrer por telefone, *e-mail* ou pessoalmente. A interconsulta de corredor está arraigada na estrutura da assistência médica.

Tanto os generalistas quanto os especialistas participam, em média, de três a quatro interconsultas de corredor por semana. Normalmente, essas interconsultas são sobre testes diagnósticos, planos de tratamento e valor potencial de uma futura interconsulta formal (que sucede, aproximadamente, um terço das interconsultas de corredor). Para serem eficientes, as interconsultas de corredor devem ser breves, envolver uma única questão e não exigir um exame direto do paciente ou de registros médicos.

Uma importante restrição das interconsultas de corredor é que o consultor recebe informações limitadas, do médico solicitante, em vez de dados primários a partir de uma avaliação direta do paciente. Os consultores relatam que tais informações indiretas são geralmente consideradas imprecisas na consulta médica formal subsequente. Além disso, a falta de compensação financeira leva a um maior descontentamento com o processo de corredor por parte dos consultores que dos médicos solicitantes. Consultores

assalariados podem reagir mais favoravelmente a uma interconsulta de corredor que aqueles cujo sustento dependa de um modelo de assistência remunerado por atendimento.

Apesar de alguns médicos solicitantes acharem que o risco médico-legal é pequeno em uma interconsulta de corredor, os consultores podem temer o risco de processos por um tratamento inadequado quando oferecem tal parecer. Todavia, os tribunais têm constantemente decidido que os consultores de corredor não podem ser responsabilizados, pois não existe qualquer relação médico-paciente direta. Ou seja, a relação é apenas entre o médico solicitante e o consultor.

Interconsultas Compulsórias

Em algumas situações, as interconsultas compulsórias podem ajudar a impor um padrão de assistência. Por exemplo, consultas obrigatórias intra-hospitalares de doenças infecciosas, como parte de um programa de gestão antimicrobiana, podem melhorar o uso racional de agentes antimicrobianos no hospital e após a alta. Da mesma maneira, a instituição de uma interconsulta de rotina para pacientes com certas condições-sentinela, como o diabetes, pode melhorar os resultados hospitalares.

Coregenciamento

Uma interconsulta que comece com um encontro inicial ou número limitado de visitas de acompanhamento pode evoluir para um cogerenciamento contínuo. Em tal situação, o médico que inicialmente desempenhava um papel consultivo torna-se parceiro, pelo menos, do médico solicitante na provisão de assistência contínua. Em algumas situações, o consultor pode até se tornar o médico principal. Este ajuste é evidente em situações nas quais a interconsulta foi solicitada especificamente para a provisão de assistência contínua. Outros exemplos são situações em que um oncologista assume a assistência principal de um paciente com uma neoplasia ou um nefrologista assume a assistência principal de um paciente com doença renal terminal mantido em diálise. Nessas situações, o internista que inicialmente solicitou a interconsulta pode, então, se tornar o consultor e dar conselhos na assistência preventiva e auxílio ocasional em problemas médicos intercorrentes.

O cogerenciamento é também cada vez mais comum no ambiente hospitalar. Os consultores clínicos podem se tornar cogerentes de pacientes cirúrgicos em pós-operatório, com potencial de melhora dos resultados. Em um estudo randomizado de pacientes perioperatórios, a coadministração formal, em que um clínico tomou a responsabilidade de gerenciar problemas clínicos, em vez de agir em um papel consultivo, reduziu as complicações pós-operatórias. Além disso, tanto os enfermeiros quanto os cirurgiões preferiram este modelo.[2] Um benefício semelhante foi revelado em um estudo de cogestão para pacientes idosos com fraturas no quadril. Em algumas instituições, a coadministração para pacientes ortopédicos ou outros pacientes cirúrgicos tornou-se rotina e não exige um pedido específico para consulta. Em alguns cenários, o

médico de atenção primária ambulatorial pode manter um papel de cogerenciamento, como quando um cardiologista trata de um paciente com infarto do miocárdio, um pneumologista trata de um paciente na UTI, um hospitalista trata de um paciente na enfermaria de clínica geral, ou um não internista preocupa-se com um problema específico.

Responsabilidades do consultor

O consultor pode ser responsabilizado por duas partes: o paciente e o médico solicitante. Uma abordagem paternalista não é desejável. O consultor não deve limitar a comunicação apenas ao médico solicitante nem negar discussão e recomendações ao paciente. Todavia, não convém ao consultor usurpar o papel do médico solicitante, que permanece responsável por reunir informações e conselhos de várias fontes, bem como por desenvolver um plano integrado com o paciente. Por exemplo, no quadro pré-operatório, o consultor não deve expressar uma opinião final com relação à conveniência de se proceder a uma cirurgia sem antes discutir todas as considerações relevantes com o cirurgião solicitante. No modelo deliberativo trilateral, o paciente, o médico solicitante e o consultor têm cada um responsabilidades e restrições inerentes às suas relações (Fig. 438-1). Acima de tudo, o papel do consultor é melhorar a assistência ao paciente e os resultados.

FIGURA 438-1 Relações consultivas.
O consultor deve executar o seu dever para o paciente, reconhecendo e se adequando ao modelo profissional colegial de aconselhar o médico principal. Se, no entanto, a segurança do paciente ou seu bem-estar está em jogo, o dever do consultor é ter certeza de que as necessidades do paciente sempre terão prioridade. Baseado em Emanuel LL, Richter J. The consultant and the patient-physician relationship. Atrilateral deliberative model. 1994;154:1785-1790, e outras fontes.

Impacto das interconsultas no resultado do paciente

Poucos estudos investigaram o impacto das interconsultas nos resultados. Em um

estudo, os investigadores designaram aleatoriamente 355 pacientes cujos cirurgiões haviam solicitado interconsulta pré- operatória para interconsulta ambulatorial ou para assistência usual (interconsulta de paciente internado a critério do cirurgião). A duração da internação não mudou entre os dois grupos, mas houve menos internações desnecessárias (aquelas que não resultaram em cirurgia) no grupo de consulta ambulatorial. Outros relatórios mostram que entre 5 e 50% das consultas médicas pré-operatórias resultam em mudanças na gestão do paciente.

Grau A

1. Rothschild, J. M., Woolf, W., Finn, K. M., et al. A controlled trial of a rapid response system in an academic medical center. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008; 34:417–425.
2. Huddleston, J. M., Long, K. L., Naessens, J. L., et al. Medical and surgical comanagement after elective hip and knee arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004; 141:28–38.

Leituras sugeridas

Boulware, D. R., Dekarske, A. S., Filice, G. A. Physician preferences for elements of effective consultation. *J Gen Intern Med*. 2010; 111:515–519. *Enfatiza a melhora do processo, ao responder às necessidades de ambas as partes.*

Cherry, K., Martinek, J., Esleck, S., et al. Rapid response systems: the stories. Developing and evaluating a trigger response system. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2009; 35:331–338. *Recomendações para desenvolver um sistema de resposta rápida e como avaliar sua eficácia.*

Foy, R., Hempel, S., Rubenstein, L., et al. Meta-analysis: effect of interactive communication between collaborating primary care physicians and specialists. *Ann Intern Med*. 2010; 152:247–258. *Intervenções que melhoram a qualidade da troca de informações têm efeitos maiores que intervenções que não o fazem.*

O'Malley, A. S., Reschovsky, J. D. Referral and consultation communication between primary care and specialist physicians: finding common ground. *Arch Intern Med*. 2011; 171:56–65. *Uma comunicação melhor pode otimizar o cuidado.*

439

Avaliação pré-operatória

Steven L. Cohn

Avaliação pré-operatória

A cada ano, nos Estados Unidos, são realizados mais de 25 milhões de procedimentos cirúrgicos em pacientes internados e outros 25 milhões de procedimentos ambulatoriais. Embora mais de um terço desses pacientes cirúrgicos tenha mais de 65 anos, a morbidade e a mortalidade gerais são relativamente baixas, em parte devido às modernas técnicas anestésicas e cirúrgicas. A avaliação pré-operatória criteriosa do paciente — não apenas pelo cirurgião e pelo anestesiologista, mas em muitos casos por um médico consultor clínico geral ou subespecialista — é um aspecto vital para segurança.

Avaliação do Risco Operatório

Os componentes do risco perioperatório incluem aqueles relacionados ao paciente, ao procedimento, ao cirurgião e à anestesia. O risco anestésico é baixo, com uma mortalidade menor que 0,03% em pacientes normais sem doença — classe I da American Society of Anesthesiology (ASA) —, mas aumenta até 0,2% na classe 2 da ASA (doença sistêmica leve), 1,2% na classe 3 (doença sistêmica grave), 8% na classe 4 (doença sistêmica grave que representa ameaça constante à vida) e 34% na classe 5 (paciente moribundo sem expectativa de sobreviver por 24 horas sem cirurgia). Meta-análises sugerem que, quando possível, a anestesia regional (raquidiana ou epidural) pode reduzir as complicações pós-operatórias, se comparada à anestesia geral (Capítulo 440), mas as decisões a respeito da técnica anestésica devem ser de responsabilidade do anestesiologista, e não parte da avaliação médica pré-operatória. Em relação ao cirurgião, os dados sustentam a existência de uma “curva de aprendizagem”, com melhores resultados quando os procedimentos são realizados por cirurgiões mais experientes, com maior volume de procedimentos cirúrgicos realizados.

Avaliação do Risco Geral

Histórico e Exame Físico

O histórico clínico e o exame físico são os componentes mais importantes na avaliação do risco perioperatório de um paciente. A avaliação deve focar os problemas clínicos pertinentes, particularmente sintomas cardiopulmonares e doenças que estejam

associadas ao aumento do risco e que podem influenciar o manejo perioperatório (Capítulo 438). A importância do histórico cirúrgico é determinar se o paciente pôde ser submetido a uma grande operação no passado recente ou se apresentou quaisquer complicações perioperatórias clínicas ou relacionadas à anestesia que poderiam ocorrer novamente. O histórico social deve avaliar e definir quantidade, duração e último uso de tabaco, álcool ou substâncias ilícitas. É importante documentar alergias a medicamentos, alimentos e látex, assim como obter uma lista precisa da prescrição atual do paciente e medicamentos sem receita, incluindo doses e aderência medicamentosa. O histórico familiar é relevante principalmente para quaisquer complicações associadas à genética, como a hipertermia maligna. A revisão dos sistemas deve incluir a presença ou a ausência de dor torácica e dispneia, assim como a capacidade do paciente ao exercício. O exame físico deve incluir os sinais vitais, avaliação das vias aéreas e o estado respiratório, exame cardiovascular e a documentação de qualquer déficit neurológico.

Exames Pré-operatórios

Os resultados dos exames pré-operatórios de triagem em indivíduos sadios são habitualmente normais e, mesmo quando anormais, raramente afetam a conduta (geralmente <1%) (Tabela 439-1). A maioria das anormalidades significativas pode ser inferida pela informação clínica obtida, que orienta a solicitação de exames selecionados baseados no histórico, nos achados do exame físico, no procedimento cirúrgico proposto e na anestesia. A maioria dos pacientes submetidos a operação de baixo risco com anestesia local não precisa de exames pré-operatórios. A repetição de exames deve ser evitada se resultados recentes (dos últimos 3 meses) estiverem normais, a menos que a condição do paciente ou seus medicamentos tenham se alterado.

Tabela 439-1

Recomendações para testes laboratoriais pré-operatórios

TESTE	% ANORMAL	% INFLUÊNCIA DA CONDUÇÃO DO CASO	INDICAÇÕES
Hemoglobina	1,8	0,1	Grande perda de sangue esperada, sintomas de anemia, doença renal crônica
Contagem de leucócitos	0,7	0,0	Suspeita de infecção, doença mieloproliferativa, medicamentos mielotóxicos
Contagem de plaquetas	0,9	0,02	Diátese hemorrágica, doença mieloproliferativa, medicamentos mielotóxicos
Tempo de Protrombina	0,3	0,0	Diátese hemorrágica, doença hepática, desnutrição, uso de antibióticos, Anticoagulantes
Tempo de Tromboplastina Parcial	6,5	0,1	Diátese hemorrágica, uso de anticoagulantes
Eletrólitos	12,7	1,8	Doença renal, medicações que afetam eletrólitos (p. ex., diuréticos, digoxina, inibidor da ECA, BRA)
Glicose	9,3	0,5	DM conhecido, esteroides, obesidade mórbida
Função renal	8,2	2,6	Doença renal, DM, HAS, cirurgia de grande porte, idade avançada, medicamentos que afetam a função renal
Provas de função hepática	0,4	0,1	Doença hepática conhecida, nível de albumina se houver risco de necessidade de nutrição parenteral pós-operatória
Exame de Urina	19,1	1,4	Nenhuma indicação, a menos que tenha sintomas GU ou instrumentação GU planejada
Eletrocardiograma (<50 anos)	29,6 (19,7)	2,6	Idade >40 anos em homens ou >50 anos em mulheres ou sintomas/sinais de ou diagnóstico anterior conhecido de doença cardíaca, DM ou HAS
Radiografia do tórax (<50 anos)	21,2 (4,9)	3,0	Idade >50 anos submetidos a cirurgia abdominal superior importante ou torácica ou sintomas/sinais ou diagnóstico prévio conhecido de doença cardíaca ou pulmonar

ECA = enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; DM = diabetes melito; GU = geniturinário; HAS = hipertensão.

Adaptado de Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am*. 2003;87:7-40.

Medicamentos Perioperatórios

A decisão de manter um medicamento no perioperatório deve levar em conta sua farmacocinética (Capítulo 28), assim como seus efeitos na doença primária e risco perioperatório, incluindo as interações potenciais com agentes anestésicos. A manutenção de alguns medicamentos é essencial (p. ex., medicamentos cardiovasculares e corticosteroides), enquanto outros devem ser interrompidos (p. ex., agentes hipoglicemiantes orais) ou ter sua dose alterada (p. ex., insulina e anticoagulantes).

Outros medicamentos devem ser iniciados profilaticamente para minimizar o risco perioperatório (p. ex., anticoagulantes para profilaxia contra tromboembolismo venoso [Capítulo 81] e profilaxia antibiótica para infecção da ferida cirúrgica ou endocardite [Capítulo 76]). Os dados são muitas vezes insuficientes ou contraditórios. A Tabela 439-2 resume brevemente as recomendações perioperatórias "de consenso" para as principais classes de medicamentos.

Tabela 439-2
Manejo perioperatório de medicamentos

CLASSE DE MEDICAMENTOS	RECOMENDAÇÃO
Anticoagulantes (heparina, varfarina)*	Continue para uma pequena cirurgia
	Descontinuar em um intervalo adequado antes de cirurgia de grande porte
	Considerar a "ponte" de anticoagulação perioperatória para pacientes com risco elevado de trombose temporário (Capítulo 37)
Medicamentos antiplaquetários	Manter para cirurgia de pequeno porte
	Interromper clopidogrel pelo menos 5 dias antes da cirurgia e prasugrel pelo menos 7 dias antes da cirurgia
	Se interromper aspirina, fazê-lo pelo menos de 5 a 7 dias antes da cirurgia
Medicamentos cardiovasculares	Manter a maioria dos agentes
	Considerar iniciar β-bloqueadores em pacientes com alto risco de morbidade cardíaca perioperatória (cirurgia vascular ou de alto risco)
	Suspender diuréticos na manhã da cirurgia, especialmente se sinais de depleção de volume estiverem presentes
	Interromper tansulosina antes da cirurgia de catarata (síndrome da íris hipotônica)
Agentes redutores de colesterol	Manter as "estatinas"
	Interromper os outros agentes
Agentes pulmonares	Manter
Agentes gastrointestinais	Manter
Agentes diabéticos (ver texto)	Suspender os agentes hipoglicêmicos orais na manhã da cirurgia; reiniciar quando o paciente retomar a alimentação
	Para diabéticos tipo 1, manter alguma forma de insulina (de longa ação ou intravenosa) em todos os momentos
	Para diabéticos tipo 2, diminuir a dose matutina da insulina de ação intermediária
Agentes tireoidianos (hipotireoidismo e hipertireoidismo) (ver texto)	Manter a reposição tireoidiana
	Manter o medicamento antitireoidiano e adiar a cirurgia até que o hipertireoidismo esteja controlado
Contraceptivos orais, reposição hormonal e MSREs	Podem ser interrompidos 3 semanas antes da cirurgia apenas nas pacientes com alto risco de tromboembolismo venoso perioperatório; caso contrário, manter
Corticosteroides (ver texto)	Manter corticosteroides de uso crônico; aumentar a dosagem considerando o estresse cirúrgico
Agentes psicotrópicos	Manter ISRS, mas considerar sua suspensão algumas semanas antes de cirurgia no SNC

	Manter os antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, lítio e antipsicóticos
	Geralmente interromper IMAOs 10-14 dias antes da cirurgia
Opioides crônicos	Manter; substituir doses analgésicas equivalentes ou maiores para a dor cirúrgica
Agentes reumatológicos	Manter metotrexato
	Suspender outros DARMDs e anticitocinas
	Manter agentes hipouricêmicos
Agentes neurológicos	Manter medicamentos anticonvulsivantes
	Considerar a suspensão de agentes antiparkinsonianos brevemente
	Manter os agentes para miastenia grave
Fitoterápicos	Interromper todos os agentes

SNC = sistema nervoso central; DMARD = droga modificadora da doença antirreumática; IMAO = inibidor da monoaminoxidase; MSRE = modulador seletivo do receptor do estrogênio; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

[*]Veja ainda Tabela 439-8 para mais detalhes.

Adaptado de Cohn SL, Macpherson DS. Perioperative medication management. In: Cohn SL, Smetana GW, Weed HG, eds. *Perioperative Medicine: Just the Facts.* New York: McGraw-Hill, 2006.

Avaliação do Risco Cardíaco

Uma parcela significativa dos pacientes submetidos à cirurgia apresenta doença arterial coronariana conhecida ou fatores de risco para isso, e a incidência de complicações cardíacas pós-operatórias só é inferior às complicações cirúrgicas diretas como causa de mortalidade perioperatória. O objetivo é estratificar clinicamente o risco dos pacientes e determinar se serão benéficos exames adicionais, prescrição de novos medicamentos ou intervenções cardíacas.

Histórico e Exame Físico

Informações importantes incluem qualquer histórico de doença cardíaca pregressa (infarto do miocárdio [IM], angina, insuficiência cardíaca, arritmias, doença valvar), intervenções cardíacas (revascularização miocárdica cirúrgica, intervenção coronariana percutânea), avaliação cardíaca (exames não invasivos, angiografia), fatores de risco (hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo) e doenças associadas (doença arterial periférica, acidente vascular cerebral [AVC], insuficiência renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]). Devem ser avaliadas queixas atuais de dor torácica ou dispneia, capacidade funcional e medicamentos. O exame físico é importante para confirmar os achados do histórico e para avaliar a gravidade e o controle da doença (p. ex., insuficiência cardíaca, hipertensão, doença valvar). O eletrocardiograma pré-operatório raramente altera a conduta, a menos que demonstre evidências de IM recente ou silencioso, mas é bastante útil como base de comparação para os traçados pós-operatórios.

Índices de Risco Cardíaco

Ao longo dos anos, vários índices de risco têm sido propostos para auxiliar a avaliação de risco cardiológico pré-operatório. O mais recente deles, o índice de risco cardíaco revisto (RCRI; Tabela 439-3), foi desenvolvido durante a avaliação de vários milhares de pacientes, validado em mais outros milhares e incorporado às diretrizes de consenso desenvolvidas pelo American College of Cardiology e pela American Heart Association. Essas diretrizes, atualizadas periodicamente, usam uma estratégia em etapas com base em fatores de risco clínicos, risco específicos da cirurgia e a capacidade de exercício, combinadas com uma abordagem sistemática a testes e tratamentos perioperatórios em pacientes com doença cardíaca suspeita ou conhecida (Fig. 439-1). Níveis pré-operatórios de peptídeo natriurético cerebral (BNP) são preditores independentes de complicações cardíacas, embora a definição de um valor anormal tenha variado entre os estudos. A ênfase da nova diretriz é minimizar a realização de testes cardíacos, a menos que os resultados possam alterar a condução do caso.

Tabela 439-3

Fatores clínicos importantes na avaliação do risco cardíaco perioperatório

Variáveis do índice de risco cardíaco revisado[*]
Pacientes estão sob risco e são candidatos aos β-bloqueadores perioperatórios se apresentarem
Doença cardíaca isquêmica ou pelo menos dois dos seguintes:
Insuficiência cardíaca[†] definida como B_3 ou estertores bilaterais no exame físico ou edema pulmonar na radiografia de tórax
Doença isquêmica cerebrovascular definida como histórico de ataque isquêmico transitório ou histórico de acidente cerebrovascular
Diabetes melito insulino-dependente
Insuficiência renal crônica, definida como creatinina de base de 2,0 mg/dL ou maior
Cirurgia de alto risco definida como cirurgia intratorácica, intra-abdominal ou vascular suprainguinal

[*]Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivação e validação prospectiva de um índice simples para a predição de risco cardíaco da cirurgia não cardíaca grave. *Circulation*. 1999;100:1043-1049.

[†]O uso de β-bloqueadores deve ser individualizado e usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca.

De Auerbach AD, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of non-cardiac surgery. *Circulation.* 2006;113:1361-1376.

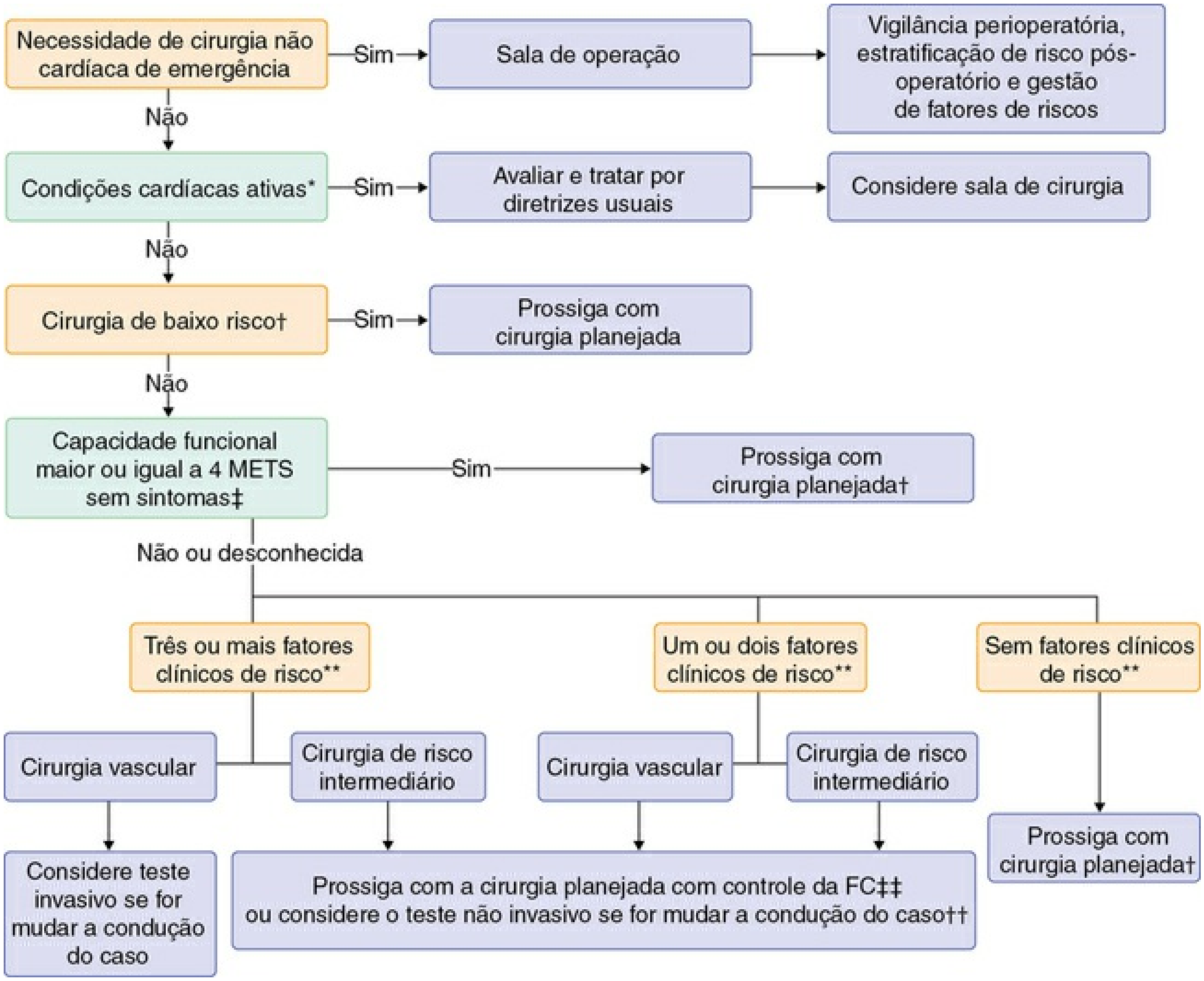

FIGURA 439-1 Avaliação cardíaca e algoritmo de cuidado para cirurgia não cardíaca com base nas condições clínicas ativas, doença cardiovascular conhecida ou risco cardíaco para pacientes com 50 anos ou mais.
*Condições cardíacas ativas incluem síndromes coronarianas instáveis (angina grave ou instável, ou infarto do miocárdio nos últimos 30 dias), insuficiência cardíaca descompensada, arritmias significativas e doença vascular grave. †Veja Tabela 439-4. ‡Capacidade de exercício autorrelatada é considerada adequada se o paciente conseguir realizar quatro ou mais equivalentes metabólicos (veja Tabela 50-5 no Capítulo 50). **Veja Tabela 439-3 (incluem todos os fatores de risco independentemente do tipo de cirurgia, que está considerado em outra parte neste algoritmo). ††Veja Tabela 439-5. ‡‡Veja Tabela 439-6. FC = frequência cardíaca; METS = equivalentes metabólicos. Adaptado de um relatório do American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Desenvolvido em colaboração com American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgery. Fleishmann KE, Beckman JA, Buller CE, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:e13-e118.

Testes não Invasivos

O ecocardiograma em repouso (Capítulo 55) está indicado na avaliação da doença cardíaca valvar em pacientes com sopros clinicamente suspeitos e para avaliação da função ventricular esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca. Exceto na avaliação da estenose aórtica (ver adiante), o ecocardiograma em repouso não é um preditor confiável de eventos cardíacos perioperatórios.

Os testes com estresse físico (associados ou não a imagem) são preferidos aos testes

com estresse farmacológico, porque avaliam a capacidade funcional (Tabela 50-3 no Capítulo 50), mas seu uso é frequentemente limitado pela incapacidade do paciente em atingir a frequência cardíaca alvo. Além disso, pacientes com capacidade adequada de praticar exercício pelo histórico raramente requerem testes de estresse pré-operatório.

Testes de Estresse Farmacológico

Os testes de estresse farmacológico (com dipiridamol ou adenosina associado a imagem nuclear [Caps. 56 e 71] ou à ecocardiografia com dobutamina [Caps. 55 e 71]) estão indicados quando o paciente não puder realizar exercício físico adequado (Tabela 71-6 e Fig. 71-3 no Capítulo 71). Ambos os testes têm sensibilidade semelhante para prognosticar complicações isquêmicas perioperatórias, embora o ecocardiograma de estresse apresente menor número de resultados falso-positivos. O dipiridamol e a adenosina podem causar broncoespasmo e devem ser evitados em pacientes com asma sintomática ou grave ou na doença pulmonar obstrutiva; entretanto, são preferidos em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, nos quais a ecocardiografia de estresse ou de exercício tem maior probabilidade de resultados falso-positivos. Quantitativamente, o número e a extensão de defeitos de reperfusão ou de anormalidades na contratilidade da parede se correlacionam com a gravidade da doença, a probabilidade de complicações e a necessidade de avaliação adicional por angiografia.

Pacientes cuja condição clínica sugere a realização de testes de estresse independente da cirurgia programada devem realizá-los antes de cirurgias eletivas. Caso contrário, o teste de estresse só é recomendado em pacientes submetidos a cirurgias de alto risco (Tabela 439-4) e que tenham três ou mais fatores de risco clínico (Tabela 439-5; veja Tabela 439-3). Evidências para a realização de teste de estresse em outras situações são poucas, mas pode ser considerado individualmente em pacientes com um ou dois fatores de risco, se os resultados forem passíveis de mudar a condução do caso.

Tabela 439-4

Risco de vários procedimentos cirúrgicos

ALTO RISCO (RISCO CARDÍACO >5%)
Cirurgia vascular de grande porte
Operações de grande porte emergenciais
Procedimentos prolongados com grandes deslocamentos de fluidos ou perda significativa de sangue
RISCO INTERMEDIÁRIO (RISCO CARDÍACO 1-5%)
Procedimentos intraperitoneais ou intratorácicos
Endarterectomia carotídea
Reparação endovascular de aneurisma da aorta
Cirurgia de cabeça e pescoço
Procedimentos ortopédicos

Cirurgia de próstata
BAIXO RISCO (RISCO CARDÍACO <1%)
Operações superficiais
Cirurgia de catarata
Cirurgia da mama
Cirurgia ambulatorial

Tabela 439-5

Recomendações para teste de estresse antes de cirurgia não cardíaca

RECOMENDAÇÕES:	CLASSE[*]	NÍVEL[†]
Testes de estresse são recomendados para pacientes de cirurgia de alto risco[‡] com ≥3 fatores clínicos.	I	C
Testes de estresse podem ser considerados para pacientes de cirurgia de alto risco com ≤2 fatores clínicos.[§]	IIb	B
Testes de estresse podem ser considerados em pacientes de cirurgia de risco intermediário.	IIb	C
Testes de estresse não são recomendados em pacientes de cirurgia de baixo risco.	III	C

[*]Classe de recomendação: I = evidências e/ou concordância geral de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz; II = evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento; IIa = peso da evidência/opinião é a favor da utilidade/eficácia; IIb = utilidade / eficácia é menos bem estabelecida por evidência/opinião; III = evidência ou concordância geral de que determinado tratamento ou procedimento não é útil ou efetivo, e em alguns casos pode ser prejudicial.

[†]Nível de evidência: A = dados obtidos de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou meta-análises; B = dados derivados de um único ensaio clínico randomizado ou grandes estudos não randomizados; C = consenso de opinião dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos, registros.

[‡]Veja Tabela 439-4.

[§]Veja Tabela 439-3.

Adaptado de Poldermans D, JJ Bax, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2009;30:2769-2812.

Estratégias de Redução do Risco para Doença Cardíaca Isquêmica

Terapia Medicamentosa

β-bloqueadores profiláticos (p. ex., atenolol ou bisoprolol) diminuem eventos cardíacos principais no pós-operatório em pequenos estudos prévios de pacientes de alto risco, mas uma série de estudos posteriores não conseguiu demonstrar um benefício significativo. No maior ensaio clínico de β-bloqueadores profiláticos perioperatórios, uma alta dose de metoprolol de liberação prolongada, iniciada algumas horas antes da cirurgia, reduziu IAM perioperatório, mas à custa do aumento de AVC e da mortalidade em geral, em parte em decorrência de maior hipotensão e bradicardia.[1] Uma meta-análise confirma o benefício dos β-bloqueadores na redução de IAM perioperatório e os efeitos

colaterais do aumento de AVC, porém não encontrou diferença estatisticamente significativa na mortalidade em geral,[2] e uma revisão de ensaios clínicos em que o bisoprolol foi iniciado bem antes da cirurgia não encontrou relação com AVC pós-operatório.[3] Até que mais evidências estejam disponíveis, parece prudente evitar o uso de β-bloqueadores imediatamente antes da cirurgia e em cirurgias de emergência, doença cerebrovascular prévia ou sepse (Tabela 439-6). Os β-bloqueadores podem beneficiar pacientes com alto risco para MI, mas não para AVC, e estão propensos a ser benéficos quando iniciados com uma dose mais baixa bem antes da cirurgia e titulados para uma frequência cardíaca de 55 a 70 batimentos por minuto.[4] Diversos regimes recomendados estão listados na Tabela 439-7.

Tabela 439-6

Recomendações para terapia perioperatória com β-bloqueadores[*]

RECOMENDAÇÕES DA AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACCF/AHA) 2009	RECOMENDAÇÕES DA EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
CLASSE I	
1. Os β-bloqueadores devem ser mantidos em pacientes submetidos a cirurgia e que estão recebendo β-bloqueadores para tratamento de condições clínicas com indicações de medicamentos de classe I da ACCF/AHA (nível de evidência: C).	1. Os β-bloqueadores são recomendados em pacientes que tenham histórico de doença cardíaca isquêmica ou isquemia miocárdica evidenciada por testes de estresse pré-operatório (nível de evidência: B). 2. β-bloqueadores são recomendados em pacientes com cirurgia de alto risco marcada (nível de evidência: B). 3. É recomendado manter β-bloqueadores para pacientes previamente tratados com β-bloqueadores devido a doença cardíaca isquêmica, arritmias ou hipertensão (nível de evidência: C).
CLASSE IIA	
1. β-bloqueadores titulados para frequência cardíaca e pressão arterial são provavelmente recomendados para pacientes submetidos a cirurgia vascular que estão em alto risco devido a doença arterial coronariana ou achados de isquemia cardíaca em testes pré-operatórios (nível de evidência: B). 2. β-bloqueadores titulados para frequência cardíaca e pressão arterial são razoáveis para pacientes em avaliação pré-operatória para cirurgia vascular identificados com alto risco cardíaco, definido pela presença de mais de um fator de risco clínico[†] (nível de evidência: C). 3. β-bloqueadores titulados para frequência cardíaca e pressão arterial são razoáveis para pacientes em que a avaliação pré-operatória identificou como tendo doença arterial coronariana ou alto risco cardíaco, como definido pela presença de mais de um fator de risco clínico,[†] e que serão submetidos a cirurgia de risco intermediário[‡] (nível de evidência: B).	1. β-bloqueadores devem ser considerados para pacientes programados para cirurgia de risco intermediário (nível de evidência: B). 2. Continuação em pacientes previamente tratados com β-bloqueadores devido a insuficiência cardíaca crônica com disfunção sistólica deve ser considerada (nível de evidência: C).
CLASSE IIB	
1. A utilidade dos β-bloqueadores é incerta para pacientes que serão submetidos a procedimentos de risco intermediário ou de cirurgia vascular nos quais a avaliação pré-operatória identificou um único fator de risco clínico na	1. β-bloqueadores podem ser considerados em pacientes programados para cirurgia de baixo risco sem fatores de risco (nível

ausência de doença arterial coronariana[†] (nível de evidência: C). 2. A utilidade dos β-bloqueadores é incerta em pacientes que serão submetidos a cirurgia vascular sem fatores de risco clínicos[†] e que não estão atualmente tomando β-bloqueadores (nível de evidência: B).	de evidência: B).
CLASSE III	
1. β-bloqueadores não devem ser administrados a pacientes submetidos a cirurgia e que têm contraindicações absolutas para β-bloqueio (nível de evidência: C). 2. A administração rotineira de altas doses de β-bloqueadores na ausência de titulação da dose não é útil e pode ser prejudicial em pacientes que não estão tomando β-bloqueadores e que serão submetidos a cirurgia não cardíaca (nível de evidência: B).	1. Altas doses de β-bloqueadores sem titulação não são recomendadas (nível de evidência: A). 2. β-bloqueadores não são recomendados em pacientes programados para cirurgia de baixo risco sem fatores de risco (nível de evidência: B).

[*]Veja Tabela 439-5 para definições de classes de recomendações e níveis de evidência.

[†]Veja Tabela 439-3.

[‡]Veja Tabela 439-4.

Reproduzida de Poldermans D, JJ Bax, E Boersma, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2009;30:2769-2812.

Tabela 439-7

Protocolos para β-bloqueadores perioperatórios profiláticos*

PRINCÍPIOS GERAIS
Iniciar β-bloqueador pelo menos 1 semana antes da cirurgia (se possível). Titular a dose a um alvo ideal de frequência cardíaca de 55-70 batimentos/min. Use metade da dose se a frequência cardíaca for <65 batimentos/min, se a pressão arterial sistólica for <120 mm Hg, ou em pacientes idosos pequenos ou debilitados. Suspenda a dose se a frequência cardíaca for <55 batimentos/min ou pressão arterial sistólica for <100 mm Hg. Manter β-bloqueador pós-operatório por pelo menos 1-4 semanas (ou indefinidamente, se critérios independentes, como doença coronariana conhecida, doença arterial periférica, ou hipertensão, estiverem presentes). Diminua gradualmente a dose se for interromper. Antes de aumentar a dose para taquicardia no pós-operatório, avaliar o paciente para outras causas potenciais, incluindo dor, sangramento e sepse (onde β-bloqueadores podem ser prejudiciais).
MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS: ATENOLOL, BISOPROLOL OU METOPROLOL
Perioperatório (dose inicial recomendada, então titular para frequência cardíaca alvo): Atenolol: iniciar com 25 mg oralmente, diariamente Bisoprolol: iniciar com 5 mg oralmente, diariamente, pelo menos 7 dias antes da cirurgia Metoprolol: iniciar em 25 a 50 mg oralmente, duas vezes por dia até 30 dias antes da cirurgia Dia da cirurgia — continue a dose usual ou aumente a dose oral para controlar a frequência cardíaca ou dê uma dose intravenosa (IV) adicional (atenolol ou metoprolol, 5 a 10 mg) conforme necessário, se for incapaz de tomar oralmente. O Esmolol pode ser usado (dose de ataque de 500-μg/kg IV durante um período de 1 min; então colocar em infusão a 50-200 μg/kg/min e titular para a frequência cardíaca alvo) Pós-operatório — continue a dose pré-operatória usual: Atenolol: 25 a 100 mg oralmente, diariamente, por pelo menos 7 dias Bisoprolol: 2,5-5 mg oralmente, diariamente, por pelo menos 30 dias Metoprolol: 25 a 100 mg oralmente, duas vezes ao dia, por pelo menos 14 dias Substituir atenolol ou metoprolol IV (dose de 5 mg) conforme necessário, se não for capaz de tomar o medicamento oralmente.

*Consulte a Tabela 439-6 para indicações.

Se o paciente apresentar contraindicações aos β-bloqueadores (broncoespasmo, bradiarritmia, insuficiência cardíaca aguda, bloqueio cardíaco avançado), um agonista α_2-adrenérgico (p. ex., adesivo transdérmico de clonidina de liberação prolongada TTS-2 na noite anterior e 0,2 mg oral na noite anterior e na manhã da cirurgia) pode ser uma alternativa, baseada em dados limitados de que tais medicações também reduzem a isquemia e possivelmente o IAM e a morte perioperatórios, sobretudo nos pacientes submetidos a cirurgia vascular maior.[5] Dados limitados sobre o uso profilático dos antagonistas de cálcio ou nitratos não mostraram benefícios importantes na prevenção de complicações após a cirurgia não cardíaca.

Estatinas (Capítulo 213) reduzem a inflamação endovascular e estabilizam a placa endotelial. Apesar de as informações dos fabricantes recomendarem a interrupção de estatinas antes da cirurgia, os dados atuais sugerem não apenas que elas devam continuar durante o período perioperatório, mas também que devem ser iniciadas profilaticamente antes da cirurgia em pacientes que atendam a critérios para seu uso contínuo (Capítulo 213).[6]

Terapias invasivas

A revascularização miocárdica profilática em pacientes com sintomas cardíacos estáveis e sem estenose aórtica, e que não preenchem os critérios-padrão para o procedimento (Capítulo 71), não parece reduzir o infarto do miocárdio perioperatório, a morte dentro de 30 dias ou a mortalidade de longo prazo, em uma média de 2,7 anos em pacientes que recebem tratamento médico adequado.[7] A revascularização coronária pré-operatória é indicada apenas se o paciente preencher os critérios para a angiografia coronária ou revascularização independente da necessidade de cirurgia. Mas, mesmo assim, a revascularização coronária com base nos resultados de testes pré-operatórios não invasivos demonstrou não melhorar os resultados perioperatórios.[8]

Para *stents* metálicos simples, os dados sugerem que a cirurgia deve ser adiada para 4 a 6 semanas após o implante do *stent* por causa do risco de trombose intra-*stent* quando a terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel é interrompida prematuramente ou devido ao risco alternativo de sangramento, se a cirurgia for realizada em pacientes que recebem tal terapia antiplaquetária (Capítulo 74). Preocupações semelhantes se aplicam a *stents* farmacológicos para os quais as diretrizes atualmente recomendam continuar a terapia antiplaquetária dupla ininterrupta por um período mínimo de 12 meses por causa do risco de trombose tardia de *stent*. Para angioplastia com balão sem implante de *stent*, um atraso de 2 semanas é geralmente recomendado. Se a terapia antiplaquetária tiver de ser interrompida, o clopidogrel é geralmente descontinuado 5 a 7 dias antes (e prasugrel é interrompido 7 dias antes) do procedimento não cardíaco, e a aspirina é continuada, se possível. Se a aspirina também necessitar ser interrompida, isso acontece aproximadamente 1 semana antes da cirurgia.

Outras Doenças Cardiovasculares

Insuficiência Cardíaca

A *insuficiência cardíaca*, fator de risco maior para cirurgia, requer tratamento e otimização antes do processo cirúrgico (Capítulo 59). O uso rotineiro de *cateteres de artéria pulmonar* não reduz a morbidade e a mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca eletiva.[9] No presente, não há nenhuma evidência de que o tratamento para diminuir o nível de BNP ou a utilização de β-bloqueadores reduza complicações pós-operatórias em pacientes com insuficiência cardíaca.

Estenose Aórtica

Os pacientes com *estenose aórtica sintomática* que preencherem os critérios para troca valvar (Capítulo 75), independentemente da necessidade de cirurgia, devem ser submetidos à cirurgia valvar antes da cirurgia não cardíaca. Entretanto, pacientes normalmente sobrevivem à cirurgia com cuidados intensivos se eles se recusarem a trocar a válvula ou se o tempo não a permitir. A valvuloplastia aórtica por balão pode ser uma opção em casos graves. Um gradiente valvar acima de 25 a 30 mm assintomático também traz risco aumentado de complicações perioperatórias, mas é uma indicação para monitoramento mais intensivo, e não para cirurgia valvar. A profilaxia de

endocardite é apropriada para pacientes com valvas cardíacas mecânicas, endocardite prévia ou doença cardíaca congênita complexa, e que foram submetidos a procedimentos odontológicos invasivos ou respiratórios altos (Capítulo 76).

Hipertensão

A hipertensão com pressão diastólica inferior a 110 mm Hg ou sistólica inferior a 180 mm Hg sem lesões significativas em órgãos-alvo não aumenta o risco de complicações cardíacas maiores perioperatórias. Mesmo quando a pressão sanguínea diastólica pré-operatória estiver mais elevada, dados limitados sugerem que a cirurgia é segura após terapia anti-hipertensiva adicional.

Arritmias

Embora os pacientes com arritmias tenham maior risco perioperatório, o risco é maior porque as arritmias são no geral marcadores de doença cardíaca mais graves ou causam problemas hemodinâmicos. Pacientes com taquiarritmias e bradiarritmias devem geralmente ser tratados como seriam fora do contexto cirúrgico (Caps. 64 e 65), exceto pela circunstância especial de anticoagulação no período perioperatório (Capítulo 37).

Avaliação do Risco Pulmonar

As complicações pulmonares pós-operatórias são tão comuns quanto as complicações cardíacas e estão associadas à morbidade e à mortalidade significativas. As complicações maiores incluem insuficiência respiratória (p. ex., reintubação, ventilação mecânica prolongada), pneumonia, atelectasia com necessidade de broncoscopia e, em menor grau, broncoespasmo ou exacerbação de DPOC subjacente com necessidade de tratamento e hospitalização mais prolongada. Muitas complicações pulmorares pós-operatórias são em decorrência de exageros nas adaptações usuais pós-operatórias da função pulmonar: diminuição do volume dos pulmões, disfunção diafragmática, desequilíbrio ventilação-perfusão e *shunts*, hipoventilação, hipoxemia e comprometimento dos mecanismos de defesa. Os fatores de risco pulmonares podem ser divididos em fatores relacionados ao paciente e relacionados ao procedimento, que inclui o tipo de cirurgia, anestesia e fatores relacionados.

Fatores Relacionados ao Paciente

A *DPOC* (Capítulo 88) aumenta o risco de complicações pulmonares pós-operatórias em aproximadamente duas vezes, dependendo de sua gravidade, enquanto a *asma* bem-controlada (Capítulo 87) não aumenta o risco. Fumantes ativos têm um risco aumentado, principalmente relacionado ao número de maços fumados por ano. Parar de fumar pelo menos 4 a 8 semanas antes da cirurgia pode reduzir o risco. A *apneia obstrutiva do sono* (Capítulo 100), tipicamente associada à obesidade, confere um risco aumentado de hipercapnia e hipoxemia, e os pacientes obesos estão sob risco aumentado de atelectasia. Idade avançada, estado funcional ruim, estado mental alterado, imunidade suprimida pelo uso crônico de esteroides, uso de álcool ou diabetes também podem aumentar o

risco de complicações pulmonares pós- operatórias.

Fatores de Risco Relacionados ao Procedimento

O mais importante preditor de complicações pulmonares é o tipo de cirurgia e a proximidade da incisão cirúrgica com o diafragma. A função pulmonar diminui em aproximadamente 50% após cirurgia intratorácica, cirurgia abdominal alta e correção de aneurisma de aorta abdominal, não retornando completamente ao normal por várias semanas. A cirurgia abdominal baixa está associada a uma redução de 25% na função pulmonar. Procedimentos laparoscópicos estão usualmente associados a taxas mais baixas de complicações pulmonares pós-operatórias e hospitalizações mais curtas do que os procedimentos abertos. A anestesia regional (epidural ou raquidiana) pode estar associada a um risco menor quando comparada à anestesia geral, mas a decisão sobre qual é o melhor tipo de anestesia a ser empregado cabe ao anestesiologista. Cirurgia de emergência, duração prolongada da anestesia ou da cirurgia (>2 a 6 horas) e uso rotineiro pós-operatório de tubo nasogástrico aumentam o risco de complicações pulmonares pós-operatórias.

Testes da Função Pulmonar

Em geral, os testes da função pulmonar (Capítulo 85) não são melhores preditores de complicações pulmonares do que a avaliação clínica de risco. Esses testes podem ser mais úteis na avaliação de risco para cirurgia de ressecção pulmonar quando esta pode predizer a função da massa pulmonar remanescente. Entretanto, mesmo um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) menor que 800 mL para ressecção pulmonar, o que se acreditava estar associado a um risco muito elevado de morte ou ventilação mecânica prolongada, não é uma contraindicação absoluta de cirurgia (Capítulo 102). A gasometria arterial é também pouco benéfica para prever complicações pulmonares pós-operatórias.

Estratégias de Redução do Risco

Infelizmente, muitos dos fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias não podem ser modificados. Os broncodilatadores inalatórios (β-agonistas e anticolinérgicos) e os esteroides podem otimizar o estado respiratório de pacientes com DPOC e asma. Antibióticos de amplo espectro devem ser usados para tratar exacerbações causadas por infecção bacteriana. A fisioterapia respiratória pode ser útil. O tabagismo deve ser interrompido pelo menos 8 semanas antes da cirurgia, se possível.

Manobras de expansão pulmonar (tanto a espirometria incentivada quanto os exercícios de respiração profunda) podem melhorar significativamente a função pulmonar, minimizar a atelectasia e reduzir o risco, especialmente em cirurgia torácica e abdominal superior. O controle da dor (Capítulo 29) melhora a função pulmonar por permitir respirações mais profundas. A analgesia peridural e a analgesia intravenosa controlada pelo paciente reduzem complicações pulmonares pós-operatórias e, quando possível, são preferíveis aos narcóticos parenterais.

Condições Endócrinas

Diabetes Melito

Os principais riscos associados à cirurgia nos pacientes diabéticos são as complicações cardíacas e as infecções de ferida operatória. As complicações estão provavelmente mais relacionadas às doenças associadas e ao envolvimento de órgãos-alvo (doença arterial coronariana, doença renal crônica e neuropatia autonômica) do que ao nível da glicemia propriamente dito. Os níveis de glicose elevados podem prejudicar significativamente a cicatrização de feridas e interferir em mecanismos de defesa de leucócitos. No entanto, as recomendações atuais sugerem um nível-alvo de glicose de 140 a 180 mg/dL, em vez de controle perioperatório rígido.

Pacientes cujo diabetes é controlado com dieta precisam apenas de monitoramento perioperatório da glicose (glicemia capilar) com uso de insulina de curta ação conforme a necessidade. Pacientes em uso de agentes hipoglicêmicos orais (Capítulo 237) não devem fazer uso deles na manhã da cirurgia (a clorpropamida deve ser interrompida de dois a três dias antes da operação, e a metformina, preferencialmente um dia antes) e devem ser tratados, quando necessário, com insulina de curta duração segundo a escala progressiva de reposição baseada em monitorização frequente. Pacientes em uso crônico de insulina recebem, em geral, de metade a dois terços da dose usual de sua insulina de ação intermediária na manhã da cirurgia e, depois, insulina de curta ação, de acordo com a escala progressiva de reposição e correção de dose baseada na monitorização da glicemia capilar (Capítulo 236). A insulina endovenosa contínua, que oferece um controle de glicose mais rigoroso porém está associada a mais episódios de hipoglicemia e requer monitoramento mais frequente, é tipicamente usada nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e nos pacientes criticamente doentes. Não há diretrizes validadas relativas à gestão dos pacientes que tomam insulina basal de longa ação (insulina glargina). Em geral, deve ser continuada, mas sua dose pode ser reduzida para a cirurgia ambulatória ou em pacientes com um controle rigoroso. Não obstante o modo de tratamento, o monitoramento frequente do nível de glicemia é crucial.

Corticosteroides Exógenos e Insuficiência Adrenal

O estresse da cirurgia ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o qual por sua vez estimula a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e secreção subsequente de cortisol (Capítulo 234). Porém, pacientes que estejam em uso de corticosteroides exógenos podem apresentar supressão do eixo HHA e incapacidade de responder adequadamente a esse estresse. Como resultado, podem ocorrer hipotensão e choque.

Em geral, uma dose diária equivalente a 5 mg ou menos de prednisona (Capítulo 234), terapia de curta ação em dias alternados ou corticosteroides administrados durante menos de 3 semanas não causam supressão clinicamente significativa do HHA, e assim nenhuma terapia suplementar está indicada. Por outro lado, doses superiores a 20 mg/dia de prednisona por períodos superiores a 3 semanas usualmente suprimem o eixo HHA e demandam suplementação de corticosteroides no período perioperatório. Para pacientes que usam doses intermediárias de corticosteroides ou que, após receber doses maiores

no último ano, não estejam em uso atual ou recebam doses menores no período da operação, as opções são realizar um teste de estimulação com ACTH (cosintropina), se o tempo permitir, e tratar apenas os pacientes com respostas inadequadas (Capítulo 234) ou prescrever corticosteroides suplementares empiricamente.

Quando o uso de doses suplementares de corticoides exógenos estiver apropriado, a terapia suplementar de curto prazo com dose titulada para o nível esperado de estresse pode fornecer proteção sem efeitos adversos na cicatrização e com dificuldades de curto prazo de intolerância à glicose e retenção de líquidos. Para procedimentos menores ou anestesia local, a abordagem recomendada é fornecer a dose usual do paciente antes da cirurgia, sem suplementação. Para estresse cirúrgico moderado (p. ex., colecistectomia aberta, cirurgia vascular de membros inferiores), uma abordagem razoável seria administração de 50 mg de hidrocortisona endovenosa antes da operação, seguida de 25 mg a cada oito horas por um a dois dias e então a dose usual do paciente. Para estresse cirúrgico importante, são dados aos pacientes 75 a 100 mg de hidrocortisona por via intravenosa antes da indução da anestesia, seguido por 50 mg a cada oito horas para um a três dias, até a redução do período de estresse, e em seguida sua dose habitual.

Doença da Tireoide

Pacientes com hipertireoidismo tratado de forma inadequada ou não diagnosticado estão potencialmente sob maior risco de desenvolver tempestade tireotóxica pós-operatória. Cirurgias eletivas devem ser adiadas nos pacientes sintomáticos ou com taquicardia em repouso até que eles estejam eutireoideos. O tratamento do paciente em tireotoxicose submetido a cirurgia de urgência ou de emergência inclui uma associação de β-bloqueadores, agentes antitireoidianos e iodo para controlar a frequência cardíaca em repouso para menos de 90 batimentos por minuto, assim como suplementação profilática de corticosteroides, como usada para a tempestade tireotóxica (Capítulo 233).

De modo inverso, pacientes com hipotireoidismo leve a moderado toleram a cirurgia razoavelmente bem. Pacientes com hipotireoidismo acentuadamente sintomáticos devem ser tratados com levotiroxina oral (T_4) por algumas semanas antes da cirurgia eletiva. Para cirurgia de emergência devem ser administrados liotironina endovenosa (T_3) ou T_4 (200 a 300 μg endovenoso, seguido de 50 a 100 μg/dia) e suplementação de corticosteroides (hidrocortisona, 100 mg endovenosa, seguido de 25 a 50 mg a cada 6 horas; também corrigir anormalidades hidroeletrolíticas). O coma mixedematoso é uma complicação rara da cirurgia.

Doença Hepática

A realização de testes pré-operatórios rotineiros da função hepática não é recomendada, mas cirurgias eletivas devem ser evitadas nos pacientes com hepatite viral aguda ou alcoólica. Pacientes com hepatite crônica leve estável toleram bem o processo cirúrgico.

Pacientes com doença hepática alcoólica ou cirrose estão sob maior risco de complicações pós-operatórias, incluindo sangramento, infecção, cicatrização

insatisfatória e *delirium*. A gravidade da doença, avaliada pelos critérios de pontuação de Child-Turcotte-Pugh e pela escala MELD (Model for End-Stage Liver Disease) (Capítulo 157), pode ser usada para estimar o risco. A escala MELD é considerada mais preditiva de resultados. Um tratamento agressivo da coagulopatia, da ascite e da encefalopatia está indicado antes da cirurgia.

Problemas Hematológicos

A anemia está associada a um maior risco de complicações pós-operatórias, mas os pacientes cirúrgicos geralmente toleram níveis de hemoglobina tão baixos quanto 7 g/dL. A transfusão pré-operatória não deve ser guiada unicamente pelo nível de hemoglobina, mas deve considerar também a perda sanguínea esperada para o procedimento cirúrgico e a presença de comorbidades. Para pacientes com doença cardiopulmonar, entretanto, a meta de 10 g/dL é tipicamente recomendada para cirurgias maiores.

Pacientes sem histórico pessoal ou familiar de sangramento anormal não requerem exames pré-operatórios da coagulação, mas aqueles com histórico positivo devem ser avaliados. Idealmente, o tempo de protrombina deve apresentar diferença menor de três segundos do controle (Relação Normalizada Internacional <1,5), o tempo de tromboplastina parcial apresentar diferença menor que dez segundos do controle e a contagem de plaquetas deve estar acima de um mínimo de 50.000, dependendo do tipo de cirurgia.

A abordagem da anticoagulação perioperatória, tanto em termos da prevenção do tromboembolismo venoso quanto para cuidado e controle do paciente em uso de vararina, aspirina ou outros medicamentos antitrombóticos, é descrita em outra parte deste livro (Capítulo 37). Para os pacientes já em tratamento com anticoagulantes, as recomendações perioperatórias dependem dos riscos de curto prazo para tromboembolismo e hemorragia (Tabela 439-8).

Tabela 439-8

Abordagem à anticoagulação em paciente no perioperatório

Baixo risco tromboembólico/baixo risco de hemorragia • Continue a terapia anticoagulante com INR no intervalo terapêutico.
Baixo risco tromboembólico/alto risco de hemorragia • Suspenda a terapia anticoagulante cinco dias antes do procedimento. • Iniciar profilaxia com HBPM uma vez ao dia ou HNF IV um dia após a interrupção de acenocumarol e dois dias após a interrupção de varfarina. Administrar a última dose de HBPM pelo menos 12 horas antes do procedimento ou dar HNF IV até 4 horas antes da cirurgia. • Reiniciar HBPM ou HNF na dose anterior ao procedimento de 1-2 dias (pelo menos 12 horas) após o procedimento de acordo com o estado hemostático. Retomar a terapia anticoagulante de um a dois dias após a cirurgia, com a dose pré-procedimento + dose de reforço de 50% durante dois dias consecutivos de acordo com o estado hemostático. • HBPM ou HNF deve ser mantido até que o INR volte ao níveis terapêuticos.
Alto risco tromboembólico • Suspenda a terapia anticoagulante por cinco dias antes do procedimento. • Iniciar HBPM terapêutico duas vezes ao dia ou HNF IV um dia depois da interrupção de acenocumarol e dois dias após a interrupção da varfarina. Administrar a última dose de HBPM pelo menos 12 horas antes do procedimento ou dar HNF IV até 4 horas antes da cirurgia. • Reiniciar HBPM ou HNF na dose anterior ao procedimento de 1-2 dias (pelo menos 12 horas) após o procedimento de acordo com o estado hemostático. Retomar a terapia anticoagulante 1-2 dias após a cirurgia, com a dose pré-procedimento + 50% dose de reforço durante dois dias consecutivos de acordo com o estado hemostático. • HBPM ou HNF deve ser mantido até que o INR volte ao níveis terapêuticos.

HBPM = heparina de baixo peso molecular; INR = razão normalizada internacional; IV = intravenoso; HNF = heparina não fracionada.

Reproduzido de Poldermans D, JJ Bax, E Boersma, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2009;30:2769-2812.

Distúrbios Renais

A doença renal crônica é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e morte no pós-operatório. Os pacientes com doença renal crônica tipicamente possuem outras comorbidades e podem também ter distúrbios hidroeletrolíticos, anemia e diátese hemorrágica, os quais devem ser tratados e otimizados antes da cirurgia. Pacientes dialíticos devem idealmente ser submetidos a diálise no dia anterior à cirurgia para otimizar seu estado volêmico, evitar hipercalemia e minimizar mudanças agudas no equilíbrio ácido-base.

Problemas Neurológicos

O risco de AVC pós-operatório em pacientes não selecionados após cirurgia geral é menor que 0,5%, mas pacientes com histórico de AVC, pacientes mais velhos e aqueles submetidos a cirurgia vascular, especialmente à cirurgia de carótida, têm risco maior. Os pacientes com sopros carotídeos sintomáticos requerem investigação adicional e possível intervenção antes da cirurgia eletiva (Capítulo 414). Pacientes que recentemente

receberam β-bloqueadores no perioperatório apresentam risco aumentado de acidente vascular cerebral,[2] e o risco deve ser avaliado frente ao efeito protetor de β-bloqueadores para IAM perioperatório. Entretanto, não há evidência de que a manutenção de β-bloqueadores de uso crônico aumente o risco de AVC pós-operatório. Não existem evidências para sustentar a intervenção pré-operatória em pacientes com sopros assintomáticos antes de cirurgia não cardíaca. A recomendação geral é adiar a cirurgia eletiva por pelo menos duas a quatro semanas após um AVC.

Grau A

1. Devereaux, P. J., Yang, H., Yusuf, S., et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:1839–1847.
2. Bangalore, S., Wetterslev, J., Pranesh, S., et al. Perioperative beta blockers in patients having non- cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 372:1962–1976.
3. van Lier, F., Schouten, O., Hoeks, S. E., et al. Impact of prophylactic beta-blocker therapy to prevent stroke after noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2010; 105:43–47.
4. Dunkelgrun, M., Boersma, E., Schouten, O., et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg*. 2009; 249:921–926.
5. Wijeysundera DN, Bender JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4: CD004126.
6. Schouten, O., Boersma, E., Hoeks, S. E., for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361:980–989.
7. McFalls, E. O., Ward, H. B., Moritz, T. E., et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351:2795–2804.
8. Poldermans, D., Schouten, O., Vidakovic, R., et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1763–1769.
9. Sandham, J. D., Hull, R. D., Brant, R. F., et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary- artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003; 348:5–14.

Leituras sugeridas

Bradley, K. A., Rubinsky, A. D., Sun, H., et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med*. 2011; 26:162–169. *Complicações pós-operatórias são mais comuns em escores de AUDIT-C de cinco ou mais, até 1 ano após cirurgia.*

Brienza, N., Giglio, M. T., Marucci, M. Preventing acute kidney injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*.

2010; 16:353–358. *Análise.*

Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Brown, K. A., et al. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:2102–2128. *Diretrizes de consenso.*

Lobo, S. M., Rezende, E., Knibel, M. F., et al. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients. *Anesth Analg*. 2011; 112:877–883. *Falência de múltiplos órgãos é a maior causa de morte em cirurgias não cardíacas de alto risco. Fatores de risco incluem peritonite, diabetes, cirurgia não planejada, pressão venosa central alta, taquicardia, pH anormal e níveis séricos elevados de lactato.*

Poldermans, D., Bax, J. J., Boersma, E., et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2009; 30:2769–2812. *Diretrizes de consenso.*

No Brasil

A maioria dos estudos que avaliaram o estado nutricional em amostras da população brasileira foi realizada em crianças. Poucos foram os estudos em adultos, sendo a maior parte realizada em amostras de idosos ou em portadores de doenças específicas. Nesses estudos, o estado nutricional foi avaliado por meio do índice de massa corporal e pela medida da circunferência da cintura. Poucos estudos utilizaram a medida das pregas cutâneas principalmente pela dificuldade em sua realização e pela baixa reprodutibilidade dos resultados.

Em amostra de 197 idosos hospitalizados em Belo Horizonte, Minas Gerais, 29,7% dos idosos foram classificados como desnutridos e 43,8% como eutróficos. Nesse estudo, a medida da circunferência da panturrilha foi uma outra medida associada à desnutrição, sendo o ponto de corte <31 cm. Nesse mesmo estudo, o achado de colesterol plasmático acima de 4,14 mmol/L (161,5 mg/dL foi considerado um fator de proteção para desnutrição. Esse estudo apontou a medida da circunferência da panturrilha como uma medida não invasiva bastante útil na determinação do estado nutricional.

Outro estudo avaliou 60 (55% de homens) pacientes em unidades de terapia intensiva divididos em três grupos: 20 internações por trauma, 22 por cirurgia e 18 para tratamento clínico. Desses pacientes, 68,3% receberam nutrição enteral, 28,3% nutrição parenteral e 3,4% receberam os dois tipos. A nutrição enteral foi mais utilizada em pacientes vítimas de trauma e submetidos a tratamento clínico, enquanto a nutrição parenteral foi mais utilizada nos pacientes cirúrgicos. Obteve-se sucesso na terapêutica em 73,3% dos casos. Não houve nenhuma diferença significativa relacionada com idade, sexo, tipo de paciente, nível de albumina, tipo de suporte nutricional prescrito ou mortalidade. Entretanto, a melhora foi mais rápida nos pacientes ventilando espontaneamente com relação aos pacientes em ventilação mecânica.

Outro estudo avaliou 42 voluntários em amostra comunitária com mais de 60 anos

(55% de mulheres) utilizando medidas antropométricas e exames laboratoriais: 64% foram classificados como eutróficos, 28,6% foram considerados como obesos e 7,4% como desnutridos. Esse resultado foi bastante semelhante aos encontrados em amostras de outros países da Europa e Estados Unidos.

Bibliografia

Coelho, A. K., Rocha, F. L., Fausto, M. A. Prevalence of undernutrition in elderly patients hospitalized in a geriatric unit in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Nutrition*. 2006; 22:1005–1011.

Delacorte, R. R., Moriguti, J. C., Matos, F. D., Pfrimer, K., Marchinil, J. S., Ferrioli, E. Mini-nutritional assessment score and the risk for undernutrition in free-living older persons. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8:531–534.

Dock-Nascimento, D.B., Tavares, V.M., de Aguilar-Nascimento, J.E. *Nutr Hosp*. 2005; 20:343–347.

Considerações gerais sobre anestesia

Jeanine P. Wiener-Kronish and Lee Fleisher

Nos Estados Unidos, mais de 40 milhões de procedimentos que requerem anestesia, incluindo os ambulatoriais, são feitos todos os anos. Com técnicas modernas, a anestesia causa ou contribui para a mortalidade de aproximadamente 1 em cada 20.000 pacientes sadios. A mortalidade perioperatória atualmente está relacionada com mais frequência às doenças concomitantes do paciente (Capítulo 439).

Avaliação pré-operatória

Aspectos importantes da avaliação do risco pré-operatório incluem o tipo de cirurgia que será realizado, as condições clínicas concomitantes do paciente e as demandas específicas da anestesia (Capítulo 439). Além disso, algumas outras questões são relevantes para a gestão e a avaliação da anestesia.

Avaliação das Vias Aéreas

A avaliação das vias aéreas é sempre necessária, mesmo que esteja prevista uma anestesia regional ou cuidados monitorados de anestesia (anestesia local com sedação), porque complicações inesperadas ou comprometimento de reflexos das vias aéreas podem levar à necessidade de suporte ventilatório de emergência. A máscara laríngea permite que muitos pacientes sejam ventilados facilmente, mas é importante avaliar a capacidade de intubação do paciente, bem como a capacidade para ventilar. Razões para a dificuldade incluem alterações patológicas das vias aéreas (p. ex., tumores, cirurgia anterior) ou uma relação anatômica anormal entre a laringe e a traqueia. Em muitos desses pacientes, a intubação endotraqueal pode ser realizada colocando o tubo endotraqueal por um broncoscópio de fibra óptica, através tanto do nariz quanto da boca. Se essa abordagem não for bem-sucedida, uma via aérea cirúrgica deve ser considerada. A prevalência de intubação eletiva difícil na sala de cirurgia é de cerca de 6% em pacientes não obesos.

Hipertermia Maligna

Hipertermia maligna (Capítulo 442) caracteriza-se pelo desenvolvimento agudo de hiperpirexia durante ou imediatamente após anestesia geral. Os canais que regulam a

duração e a amplitude do efluxo de cálcio do retículo sarcoplasmático são os receptores de rianodina, que existem em três isoformas. Mutações com ganho de função que afetam o RyR1, o receptor expresso primariamente no músculo esquelético, estão presentes em 1 por 15.000 a 50.000 pessoas e estão associadas a uma sensibilidade maior a halotano, cafeína, hipertermia maligna e miopatia do central core (central core disease). Mais de 80 mutações distintas já foram identificadas, e a mutação do canal de sódio do músculo esquelético adulto, SCN4A, também pode causar essa síndrome. Pacientes com mutações que predispõem a hipertermia maligna funcionam normalmente em condições de repouso, mas a exposição a anestésicos voláteis, incluindo halotano, isoflurano, enflurano, desflurano e sevoflurano, ou a um relaxante muscular despolarizante, como a succinilcolina, pode precipitar contraturas musculares potencialmente fatais, aumentos na frequência cardíaca e na temperatura corporal, rabdomiólise, mioglobinúria e acidose metabólica. A taxa de mortalidade é de 80% em pacientes não tratados, mas é de cerca de 5% com o tratamento atual. Observe-se que a succinilcolina causa uma liberação de mioglobina do músculo em pequenas quantidades até em pacientes normais. Os pacientes com hipertermia maligna não respondem previsivelmente a agentes desencadeantes, e alguns com hipertermia maligna tiveram sintomas mais leves após a administração de agentes não desencadeantes. A hipertermia maligna agora frequentemente apresenta-se de maneira diferente, provavelmente por causa da diminuição do uso de succinilcolina por anestesiologistas, da maior suspeita de diagnóstico de hipertermia maligna por anestesiologistas, uso rotineiro de monitores de dióxido de carbono, de modo que o aumento no dióxido de carbono expiratório final sejam detectados rapidamente, assim como a disponibilidade de dantrolene. Se a hipertermia maligna é suspeita por um histórico familiar de eventos adversos com a administração de anestésicos ou quando um paciente tem uma reação suspeita de hipertermia maligna, uma biópsia muscular é normalmente realizada para testes de contratura *in vitro*, que avalia as respostas da contratura muscular a cafeína ou halotano. Investigações genéticas também são recomendadas, mas não se pode excluir a hipertermia maligna com base somente em exames genéticos por causa da diversidade de mutações e genes que podem estar envolvidos nessa síndrome. A Malignant Hyperthermia Association of the United States (www.mhaus.org) está disponível para informações ao público e a todos os profissionais de saúde, que podem obter informações 24 horas por dia no atendimento de hipertermia maligna em 1-800-MHHYPER (1-800-644-9737).

O dantrolene é a droga de escolha para prevenir e reverter os sintomas de hipertermia maligna. Ele diminui a sensibilidade muscular à cafeína, reduz a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e produz certa fraqueza muscular. O dantrolene vem em frascos de 20 mg e deve ser dissolvido em água esterilizada. As doses recomendadas são 2 mg/kg via intravenosa a cada 5 minutos até que os sintomas cardíacos e respiratórios estabilizam, com uma dose total de 10 mg/kg. No entanto, doses de 29 mg/kg foram relatadas. Os efeitos colaterais do dantrolene incluem fraqueza que pode necessitar de ventilação mecânica. Outros tratamentos de hipertermia maligna incluem a interrupção de anestésicos voláteis, hiperventilar o paciente e administrar oxigênio a 100%, a

administração de bicarbonato para acidose grave, controlar a febre e manter a temperatura abaixo de 39 °C sem causar hipotermia usando fluidos gelados, resfriamento da superfície e resfriamento de cavidades do corpo, se necessário. Recomenda-se monitoração da temperatura e dos sinais vitais, do débito urinário, das enzimas musculares, da glicose, exames da coagulação, do estado ácido-básico e da troca gasosa.

Duas outras doenças associadas a mutações em RyR1 incluem a miopatia do central core e doença multiminicore, miopatias congênitas raras. A miopatia do central core provoca hipotonia infantil; uma biópsia muscular é necessária para o diagnóstico definitivo. A doença do multiminicore é uma miopatia congênita não progressiva em que as crianças apresentam hipotonia, oftalmoplegia e artrogripose. Um quadro de escoliose se desenvolve nessas crianças, que podem eventualmente necessitar de ventilação crônica. Recomenda-se evitar agentes desencadeadores nessas síndromes e para pacientes com outras miopatias. Tanto a hipertermia maligna quanto a miopatia do central core são consideradas doenças hereditárias com padrão autossômico dominante, mas uma análise genética aprofundada revelou fenótipos sobrepostos.

Inibidores da Monoamina Oxidase, Analgésicos Opioides e Toxicidade da Serotonina

Os anestesiologistas costumam perguntar se os pacientes estão tomando inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) por causa de suas muitas interações com drogas, particularmente com analgésicos. Além disso, a toxicidade da serotonina tem características semelhantes à hipertermia maligna e deve ser distinguida dela. A toxicidade da serotonina, caracterizada por uma tríade de hiperatividade muscular (tremor, clonus, mioclonia, hiper-reflexia e rigidez piramidal), hiperatividade autônoma (diaforese, febre, taquicardia e taquipneia) e alteração do estado mental (agitação, excitação e confusão), pode ser precipitada pela coadministração de IMAOs e inibidores da recaptação de serotonina. Rigidez, aumento dos níveis de dióxido de carbono arterial e febre com uma temperatura superior a 38,5 °C estão associados à toxidade com risco de vida. O *ecstasy*, ou 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), combinado com inibidores da MAO incluindo moclobemida, pode levar ao óbito, pois agem como liberadores de serotonina. O tramadol, usado como analgésico, e a venlafaxina, um antidepressivo, agem como liberadores de serotonina e estão envolvidos no desenvolvimento de toxicidade com a administração concomitante de inibidores da MAO.

Anafilaxia no período perioperatório

A incidência de reações de hipersensibilidade potencialmente fatais durante a anestesia varia de 1:4.000 a 1:25.000. A anafilaxia é causada por reações mediadas pela imunoglobulina E (IgE) (Capítulo 261), enquanto reações anafilactoides produzem o mesmo quadro clínico mas não são mediadas por IgE. A anafilaxia durante a anestesia pode ser manifestada como colapso cardiovascular, obstrução das vias aéreas e rubor ou edema da pele, isoladamente ou em combinação. Assim, o conhecimento de quaisquer

reações alérgicas anteriores a medicamentos e a natureza da reação são informações cruciais para comunicar ao anestesista e a outros membros da equipe de perioperatório. Agentes bloqueadores neuromusculares, como a succinilcolina, e analgésicos opioides podem causar a liberação não imunológica de histamina a partir de mastócitos e produzir um quadro clínico semelhante. Antibióticos, protamina e transfusões de sangue, todos administrados rotineiramente durante as operações (Capítulo 180), podem também provocar uma variedade de reações sistêmicas. Cerca de 75% das reações de hipersensibilidade perioperatória surgem devido a relaxantes musculares, especialmente rocurônio e vecurônio, com uma mortalidade de 3 a 6%. Os testes cutâneos ou testes por puntura (*prick test*) para todas as substâncias a que o paciente foi exposto e os níveis de IgE são geralmente realizados para determinar se o paciente tem uma reação alérgica e se é mediada por IgE.

Alergias a Látex

Para pacientes sensibilizados (Capítulo 261), a exposição a quantidades pequenas de partículas que contenham látex é suficiente para induzir reações anafiláticas graves. Um ambiente operatório livre de látex, no qual não se use luvas de látex ou acessórios de látex, é importantíssimo para pacientes com alergia conhecida. Deve-se considerar testes cutâneos por puntura (*prick test*) com extratos de látex em pacientes com alto risco de alergia. Um tratamento agressivo precoce com adrenalina é crítico se anafilaxia grave ocorrer.

Gestão Intraoperatória

Escolha da Anestesia Intraoperatória

Existem três classes gerais de anestesia: geral, local e cuidados monitorados de anestesia. A anestesia geral pode ser feita com um esquema balanceado de agentes que induzem a perda de consciência, o que pode variar desde a sedação profunda, que requer apenas o suporte das vias aéreas, até estados que demandam um suporte ventilatório completo por causa da fraqueza e da perda do impulso respiratório. Tanto as drogas intravenosas quanto as inaladas podem ser usadas para induzir e manter a anestesia geral. Em contraste, os cuidados monitorados de anestesia denotam um estado no qual os pacientes podem ainda controlar suas vias aéreas, que não necessitam de suporte ventilatório, mas estão sonolentas, sentem menos dor e podem ficar amnésicas. Os mesmos medicamentos são frequentemente utilizados para anestesia geral e cuidados monitorados de anestesia; o alcance das duas diferentes condições requer o conhecimento da farmacocinética dos medicamentos (Tabela 440-1).

Tabela 440-1

Abordagens anestésicas comuns para vários tipos de cirurgia

CIRURGIA EM ÓRGÃO INTRA-ABDOMINAIS OU INTRATORÁCICOS
Exemplos: cirurgia cardíaca, ressecções pulmonares, cirurgias bariátricas Anestesia geral geralmente administrada porque ventilação mecânica é muitas vezes necessária Drogas incluem pré-medicação para a ansiedade com midazolam, anestesia geral com anestésicos voláteis (desflurano, sevoflurano, óxido nitroso), bloqueio neuromuscular e analgésicos opioides* Anestesia peridural e analgesia também usado. Exemplos incluem ropivacaína ou lidocaína com fentanil
CIRURGIA DE MEMBROS
Exemplos: substituição de quadril substituição de joelho, cirurgia de braço ou pé Pode ser realizada com anestesia epidural ou raquidiana, dependendo do membro. Exemplos de medicamentos incluem tetracaína, lidocaína, ropivacaína e fentanil ou morfina Pode realizar bloqueio axilar ou escaleno; exemplos incluem lidocaína e ropivacaína Para o controle da dor pós-operatória: pode realizar bloqueios regionais que deixam o cateter posicionado, incluído bloqueio de nervo femoral ou axilar
CIRURGIA DA CATARATA — ANESTESIA LOCAL NO OLHO COM OU SEM SEDAÇÃO
Exemplos de fármacos utilizados para sedação incluem midazolam e fentanil

*Inclui o uso de opioides dados no intraoperatório e cujos efeitos se estendem até a unidade de cuidados pós-anestésica (UCPA) ou no período pós-operatório, os opioides dados na UCPA, ou opioides dados ou com intenção de ser dados após a alta da UPCA.

Propofol

O propofol, um alquilfenol, é talvez o anestésico mais utilizado por via intravenosa para indução da anestesia e é frequentemente usado para a manutenção da anestesia durante procedimentos de curta duração ou para conseguir sedação profunda durante cuidados monitorados de anestesia. É lipossolúvel e rapidamente eliminado do compartimento central, de maneira que é logo depurado mesmo após longos períodos de infusão contínua. No entanto, a depuração do propofol é alterada por gênero (homens têm menores taxas de depuração do que as mulheres), tamanho (as crianças necessitam de doses mais elevadas), idade (idosos têm taxas de depuração diminuídas e sentem mais os efeitos dos medicamentos) e narcóticos, que diminuem sua depuração. Por causa de sua predileção por provocar apneia, propofol deve ser administrado somente por alguém com experiência em gerenciamento de vias aéreas. O profolol também reduz a pressão arterial; sua injeção é dolorosa e pode precipitar mioclonia. Grandes quantidades de profolol podem causar a síndrome de infusão de profolol, que está associada a cardiomiopatia, acidose metabólica, miopatia esquelética, hipercalemia, hepatomegalia e lipemia. A despeito dessas questões, o propofol vem sendo usado com frequência porque a recuperação do profolol se dá em questão de minutos, mesmo depois de ter sido administrado como infusão contínua prolongada, em contraste com a duração maior dos efeitos medicamentosos após a administração de outros sedativos intravenosos.

O propofol é o agente preferido para pacientes ambulatoriais normais submetidos à colonoscopia, pois leva à liberação precoce e maior satisfação do paciente do que os

outros agentes.[1]

Quando utilizado em populações de maior risco ou administrado por não anestesiologistas, no entanto, a sedação com narcóticos/benzodiazepínicos parece ser mais segura do que o propofol para tais procedimentos.[2] No mínimo, o uso de propofol requer a presença de um profissional que possa resgatar uma via aérea e lidar com respiração diminuída, baixa saturação de oxigênio e hipotensão.

Midazolam

Midazolam, um benzodiazepínico que produz relaxamento muscular por meio de um mecanismo central, é um agente hipnótico, sedativo, ansiolítico, amnésico e anticonvulsivante. Seus efeitos amnésicos e anticonvulsivos são mediados por receptores α_1 e ácido γ-aminobutírico A(GABA $_A$), e os efeitos ansiolíticos e de relaxamento muscular são mediados pelos receptores α_2 e $GABA_A$. Apenas 20% de ocupação do receptor são necessários para produzir ansiólise, enquanto a inconsciência requer 60%. A administração a longo prazo de benzodiazepínicos produz tolerância, que parece diminuir a ligação ao receptor e sua função. Os benzodiazepínicos causam depressão do sistema respiratório dose-dependente, com pico do efeito alcançado em 3 minutos e depressão significativa persistindo por 60 a 120 minutos. A velocidade de administração do medicamento afeta o início da depressão: quanto mais depressa o medicamento é dado, mais rápido ocorre a depressão respiratória. Benzodiazepínicos e opioides parecem produzir depressão respiratória cumulativa, incluindo apneia. Diferente do profolol, os benzodiazepínicos usados isoladamente causam uma queda modesta na pressão arterial. Outras drogas, particularmente aquelas que afetam a enzima do citocromo P-450 3A4 (incluindo antifúngicos azólicos, inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana [HIV] e bloqueadores de canais de cálcio), afetam a depuração do midazolam e prolongam sua meia-vida *significativamente*. Há vários relatos de amnésia prolongada em pacientes infectados pelo HIV que receberam midazolam para sedação consciente. O midazolam também tem um metabólito ativo e com frequência está associado a delírio em idosos (Capítulo 27), talvez por comprometer tanto a memória implícita quanto a relacional.

Opioides

Os opioides são classificados como naturais (morfina, codeína), semissintéticos (heroína) e sintéticos (metadona, fentanil, remifentanil). Eles podem ser administrados tanto por via intravenosa quanto no espaço de neuro-eixo (epidural ou espinal). Existem quatro receptores de opiáceos (μ, κ, δ, e os receptores da nociceptina), que são receptores acoplados à proteína-G. A exposição crônica aos agonistas leva a mecanismos de adaptação celular que estão provavelmente envolvidos na tolerância, na dependência e na abstinência. Clinicamente, μ-agonistas são usados quase exclusivamente e incluem morfina, fentanil e meperidina. Os analgésicos opioides são administrados porque aliviam a dor, mas têm outros efeitos adversos importantes, incluindo depressão

respiratória, diminuição do esvaziamento gástrico, náuseas e vômitos, sedação, constipação, prurido, dependência e tolerância, quando administrados repetidamente. Quando opioides são administrados em associação ao propofol ou a benzodiazepínicos (ou a ambos), há um efeito depressivo sinérgico na respiração, o que justifica a monitoração de pacientes que recebem medicação para sedação consciente.

Quetamina

A quetamina é um agente singular entre os agentes endovenosos por ter propriedades analgésicas e diminuir a tolerância aos opioides. A quetamina produz analgesia relacionada à dose, que pode ser profunda até quando os pacientes conseguem manter os olhos abertos, respirar espontaneamente e proteger suas próprias vias aéreas com preservação da deglutição e do reflexo da tosse. Os efeitos colaterais incluem aumento do lacrimejamento, da salivação e do tônus muscular. A quetamina aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, pode intensificar a atividade convulsiva e produzir reações psicológicas indesejáveis. Esses efeitos colaterais estão relacionados à dose e podem ser minimizados pelo uso concomitante de benzodiazepínicos. A quetamina também é um relaxante do músculo liso brônquico e pode prevenir broncoespasmo induzido experimentalmente. A cetamina está normalmente associada a um aumento na pressão arterial, na frequência cardíaca e no débito cardíaco. Essas características tornam a quetamina uma droga útil para sedar pacientes com instabilidade hemodinâmica.

Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um α_2-agonista altamente seletivo que está associado a menos depressão respiratória e mais comportamento cooperativo do que o propofol. A dexmedetomidina também causa hipnose, analgesia, simpatólise e inibição da secreção de insulina. Induz sedação que tem um padrão respiratório e alterações eletroencefalográficas semelhantes aos do sono natural. Mesmo concentrações elevadas de dexmedetomidina estão associadas à preservação da respiração espontânea. No entanto, quando a dexmedetomidina é administrada em combinação com agentes simpatolíticos ou colinérgicos, há um alto risco de bradicardia extrema e parada sinusal. A dexmedetomidina é associada a menos amnésia do que os benzodiazepínicos. Embora propofol e benzodiazepínicos tenham sido utilizados em pacientes gravemente doentes para atingir sedação para procedimentos ou manutenção de ventilação mecânica, a dexmedetomidina parece ter vantagens significativas sobre os benzodiazepínicos, porque parece causar menos *delirium* e diminui o tempo que os pacientes de cuidados críticos ficam em ventilação mecânica.[3]

Anestésicos Voláteis

Anestésicos voláteis (inalatórios) incluem desflurano, sevoflurano, isoflurano, halotano e óxido nitroso. Esses anestésicos inalatórios são absorvidos pelo epitélio respiratório e

pelas membranas mucosas do trato respiratório, e são excretados principalmente pela expiração. O acesso à circulação é quase instantâneo, devido à grande área de superfície pulmonar. Os efeitos farmacológicos dos anestésicos inalatórios dependem primariamente da ventilação alveolar, da taxa de ventilação/perfusão, dos gases coadministrados, do fluxo de gases e das propriedades físico-químicas do gás anestésico, em vez da quantidade de agente administrada, da extensão e taxa de absorção, da ligação proteica, da excreção, da secreção ou do metabolismo. Com base nas evidências disponíveis, nenhum agente inalatório parece superior a outro.

Todos os agentes inalatórios, com a exceção de óxido nitroso, causam depressão cardiovascular dose-dependente. Hepatotoxicidade grave, que resultou na interrupção da utilização dos anestésicos clorofórmio, tetracloreto de carbono e tricloroetileno, leva à necrose hepática fatal 1 em cada 10.000 pacientes anestesiados com halotano. Esse problema parece ocorrer com muito menor frequência após exposição a isoflurano e desflurano. A hepatotoxicidade leve do halotano é autolimitada e pode ocorrer com uma única exposição, enquanto a hepatite fulminante por halotano ocorre apenas depois de múltiplas exposições ao agente, tem uma taxa de mortalidade alta (50%) e está associada a anticorpos para antígenos alterados pelo halotano.

O óxido nitroso, o único agente não halogenado ainda em uso, não é metabolizado nos tecidos humanos. Ele oxida irreversivelmente o átomo de cobalto da vitamina B_{12}, inibindo assim a atividade da enzima metionina sintase dependente de cobalamina. Indivíduos com deficiência de vitamina B_{12} ou com mutações na metionina sintase podem estar sob risco de desenvolver lesão neurológica por óxido nitroso, que deve ser evitado nos pacientes sob risco. A exposição a concentrações superiores a 10 ppm [3] pode ser associada a um aumento da incidência de abortos e diminuição da fertilidade, de modo que a exposição deve ser evitada em pacientes e em funcionários sob risco. A anestesia geral pode ser obtida somente com a associação de agentes ao óxido nitroso para conseguir os efeitos desejados. Com base nas evidências disponíveis, um anestésico não parece ser superior a outro.

Bloqueadores Neuromusculares

Os bloqueadores neuromusculares são usados para paralisar os músculos a fim de facilitar a entubação endotraqueal e a ventilação mecânica, para diminuir os calafrios durante a hipotermia induzida ou para melhorar as condições para uma cirurgia ótima. A succinilcolina causa despolarização prolongada da junção neuromuscular, que resulta na incapacidade de gerar um potencial de ação. Dentro de 9 a 13 minutos após a administração de 1 mg/kg de succinilcolina, 90% da força muscular é restaurada. O rápido início e retorno das funções musculares faz da succinilcolina um agente muito útil para intubações difíceis. Efeitos colaterais da succinilcolina incluem hipercalemia, mialgia, espasmo do masseter, bradicardia sinusal e ritmo nodal, e aumento da pressão intraocular.

A maioria dos outros agentes neuromusculares utilizados pelos anestesiologistas são não despolarizantes na medida em que competem com a acetilcolina pela junção

neuromuscular, podendo ser revertidos aumentando-se a quantidade de acetilcolina. A categorização dessas drogas é feita de acordo com sua composição química. Existem compostos esteroides, compostos benzilisoquinolínicos e outros compostos químicos. Clinicamente, uma droga é muitas vezes escolhida para sua duração de ação, com agentes intermediários sendo usado com mais frequência. Essas drogas agem por 20 a 50 minutos e incluem vecurônio, rocurônio, atracúrio e cisatracúrio. Eles têm diferentes vias de metabolismo, por isso a escolha do agente depende em parte da presença de doença subjacente.

A administração crônica de agentes bloqueadores neuromusculares está associada a paralisia prolongada, particularmente em pacientes que tomam esteroides concomitantemente. Outras interações notáveis com agentes não despolarizantes incluem o seguinte: antibióticos podem aumentar o bloqueio neuromuscular; sulfato de magnésio potencializa o bloqueio neuromuscular; lítio pode potencializar o bloqueio neuromuscular com succinilcolina e com pipecurônio; agentes antiepiléticos causam resistência ao bloqueio neuromuscular não despolarizante, de maneira que é preciso administrar doses maiores para obter paralisia, e os pacientes que recebem anticonvulsivantes recuperam-se mais rapidamente do bloqueio neuromuscular.

Anestesia Regional

A anestesia regional envolve a deposição de anestésicos locais perto de nervos, incluindo a deposição no espaço epidural e no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os anestésicos locais, que são aminoésteres ou aminoamidas, afetam a função cardíaca e a função do sistema nervoso central, quando administrados sistemicamente.

A ligação do anestésico local a canais de sódio no axoplasma impede a abertura dos canais e a condução de impulsos nervosos. As velocidades de início e de recuperação do bloqueio nervoso são controladas pela difusão do anestésico local para dentro e para fora do nervo.

Exemplos de anestesia regional incluem técnicas neuroaxiais, deposição de anestésicos locais perto do plexo braquial para anestesiar os braços (bloqueios axilares ou interescalênicos), deposição perto dos nervos femoral ou ciático para anestesiar as pernas, deposição perto dos nervos ulnar ou radial para bloqueio dos antebraços, deposição perto dos nervos pudendos para procedimentos na virilha e deposição de anestésicos locais no espaço caudal para cirurgias na virilha. Os dentistas usam essa técnica frequentemente quando injetam anestésico local próximo a diversos nervos na cavidade oral. Muitas cirurgias, inclusive de carótida e realização de fístulas para diálise, podem ser realizadas com anestesia regional. Anestésicos regionais também podem exigir suplementação com sedação ou anestesia geral.

Os perigos associados à anestesia regional incluem injeção de anestésico local na circulação sistêmica. Toxicidade sistêmica manifesta-se como convulsões e depressão respiratória, que pode necessitar de ventilação assistida. Zumbido, distúrbios visuais e auditivos e tontura são sinais de toxicidade leve do sistema nervoso central. A toxicidade cardíaca pode manifestar-se por queda na frequência cardíaca, tempos de condução

prolongados e efeitos inotrópicos negativos. A toxicidade da bupivacaína está associada a fibrilação ventricular. Intralípides a 20% em várias doses (1 mL/kg por três doses e, em seguida, infusão a 0,25 mL/kg/min, ou 1,2 mL/kg como uma dose única, seguido de infusão de 0,5 mL/kg/min) tem sido relatada em relatos clínicos e estudos em animais para reverter esses efeitos tóxicos, embora a dosagem ótima ainda tenha de ser determinada. Além disso, a duração prolongada de muitos dos anestésicos locais podem exigir a instituição da circulação extracorpórea até que as drogas sejam metabolizadas.

Anestesia e Analgesia Neuroaxial (Raquidiana e Epidural)

A raquianestesia é alcançada por incutir anestésicos locais no LCR. A anestesia epidural é a instilação de grandes volumes de anestésicos locais no espaço epidural ou no espaço potencial entre a dura-máter e as paredes do canal vertebral. Raquianestesia está associada a um incidência aumentada de cefaleia em pacientes mais jovens; assim, a anestesia epidural é muitas vezes usada em pacientes mais jovens. As complicações da anestesia e analgesia epidural e raquidiana incluem falhas nos bloqueios, cefaleias pós-punção da dura-máter e toxicidade dos agentes anestésicos locais. Outra grande preocupação com a anestesia neuraxial é hematoma epidural que pode desenvolver-se em pacientes que tomam agentes antiplaquetários, embora continue a ser um acontecimento raro que ocorre em menos de 1 em 150.000 operações, mesmo na presença de potentes agentes antiplaquetários. Outras complicações mais raras de anestesia epidural ou raquidiana, além dos efeitos da anestesia local descritos anteriormente, incluem hematoma subdural intracraniano, mielite transversa, hipotensão e parada cardíaca.

Analgesia peridural pós-operatória, em que tanto anestésicos locais ou anestésicos locais e narcóticos são instilados no espaço epidural para controle da dor pós-operatória, está associada a maior controle da dor, a doses menores de opioides, a mobilidade intestinal melhor, a discreta diminuição no tempo de permanência em unidades de terapia intensiva, assim como uma ligeira diminuição na necessidade de ventilação mecânica.[4,5]

Anestesia geral *versus* regional

A decisão sobre o tipo de anestesia a ser administrada muitas vezes depende das necessidades da cirurgia. Por exemplo, uma cirurgia laparoscópica requer anestesia geral porque a insuflação de gases prejudica a capacidade de respirar adequadamente. A anestesia geral também é necessária em cirurgias nas vias aéreas ou no tórax, já que normalmente é preciso usar ventilação mecânica para manter a respiração de forma adequada. Procedimentos que não permitem qualquer movimento (p. ex., procedimentos cerebrais que envolvem precisão) geralmente requerem anestesia geral e paralisia.

Os efeitos colaterais da anestesia geral dependem dos agentes utilizados para alcançar a anestesia: se um bloqueio neuromuscular é administrado e se a ventilação mecânica é necessária. Complicações da intubação traqueal incluem dor local, trauma das vias

aéreas, edema, paralisia das cordas vocais, maior broncoespasmo e morte decorrente de posicionamento inadequado. Anestésicos voláteis estão associados a atelectasia pós-operatória (Capítulo 90), enquanto a anestesia regional ajuda a preservar a dinâmica respiratória. A disfunção cognitiva pós- operatória (Capítulo 27) parece não depender do tipo de anestesia administrada.

Náuseas e vômitos

Náuseas e vômitos no pós-operatório são mais prováveis com anestésicos voláteis, mas também são comuns quando opioides perioperatórios são administrados. Ondansetrona, dexametasona e droperidol profiláticos reduzem náuseas e vômitos pós-operatórios de forma independente por cerca de 26%, com o principal preditor de eficácia sendo o risco do paciente para náuseas e vômitos.[6] Note-se que droperidol recebeu um aviso "caixa preta" do Food and Drug Administration, portanto não é usado com muita frequência nos Estados Unidos. A anestesia total endovenosa com propofol reduz náuseas e vômitos pós-operatórios em cerca de um quinto, geralmente porque narcóticos também são administrados. O uso de anestesia raquidiana ou epidural (ou ambas) pode diminuir a incidência de náusea e vômitos. Além de anestesia geral, fatores de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios incluem o sexo feminino, histórico prévia de náuseas e vômitos, um histórico de cinetose, não fumantes e administração pretendida de opioides para analgesia pós-operatória. Se três ou mais fatores de risco estão presentes, geralmente é recomendado que os pacientes recebam pelo menos dois agentes antieméticos profiláticos de classes farmacológicas diferentes (p. ex., escolha entre ondansetrona ou outro 5-$HT_3$1 antagonista, droperidol, dexametasona, escopolamina, ou phenothiazidas) no pré-operatório para a prevenção da náusea e dos vômitos.

Grau A

1. Singh H, Poluha W, Cheung M, et al. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD006268.
2. Schilling, D., Rosenbaum, A., Schweitzer, S., et al. Sedation with propofol for interventional endoscopy by trained nurses in high-risk octogenarians: a prospective, randomized controlled study. *Endoscopy*. 2009; 41:295–298.
3. Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. *JAMA*. 2009; 301:489–499.
4. Park, W. Y., Thompson, J. S., Lee, K. K. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg*. 2001; 234:560–569.
5. Ballantyne, J. C., Kupelnick, B., McPeek, B., et al. Does the evidence support the use of spinal and epidural anesthesia for surgery? *J Clin Anesth*. 2005; 17:382–391.
6. Apfel, C. C., Korttila, K., Abdalla, M., et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004; 350:2441–2451.

Leituras sugeridas

Benca, J., Hogan, K. Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options. *Anesth Analg*. 2009; 109:1049–1053. *Sugestões para o manejo quando os risco são incertos.*

Brandom, B. W., Larach, M. G., Chen, M. S., et al. Complications associated with the administration of dantrolene 1987-2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg*. 2011; 112:1115–1123. *Documenta complicações vistas com o tratametno com dantrolene para hipertemia maligna.*

Brown, E. N., Lydic, R., Schiff, N. D. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*. 2010; 363:2638–2650. *Análise.*

Merchant, R., Bosenberg, C., Brown, K., et al. Guidelines to the practice of anesthesia: revised edition 2011. *Can J Anaesth*. 2011; 58:74–107. *Boas diretrizes práticas.*

Panzer, O., Moitra, V., Sladen, R. N. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin*. 2009; 25:451–469. *Uma boa revisão.*

Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*. 2011;114:495-511. *Diretrizes de consenso.*

Cuidados e complicações pós-operatórias

Donald A. Redelmeier

Cuidados pós-operatórios

Considerações Gerais

Complicações médicas pós-operatórias são comuns, por vezes graves, e variam substancialmente em diferentes cenários. Grandes estudos nacionais norte-americanos, por exemplo, mostram uma diferença de quase duas vezes no risco de mortalidade entre os hospitais de ranking mais alto e mais baixo. No entanto, as análises divergem sobre o quanto essas diferenças refletem maior incidência de cada complicação (falta de prevenção no período da cirurgia) ou uma letalidade elevada de cada complicação (falta de resgate no período pós-operatório). Independentemente da explicação, a finalidade da interconsulta médica é aliviar o sofrimento humano por meio da prevenção, da detecção e da correção de complicações pós-operatórias. A principal restrição é que o consultor, muitas vezes, tem pouco contato direto com o paciente antes ou depois do período perioperatório.

Psicologia da Equipe

O médico consultor de perioperatório deve ter tanto conhecimento de medicina quanto de psicologia de trabalho em equipe (Capítulo 438). Ao contrário de outros contextos, o internista não é o líder da equipe, geralmente não mantém uma relação contínua com o paciente e não tem a autoridade de médico responsável pela equipe. Além disso, os pacientes podem estar dispersos nos mais variados serviços cirúrgicos, cada qual com sua própria orientação e cultura. Os desafios de coordenação e comunicação são enormes, particularmente pela presença de múltiplos profissionais de saúde envolvidos em casos cirúrgicos complexos. Muitas vezes, é preciso uma boa dose de tato para evitar antagonismos com o cirurgião, quebra da dinâmica da equipe ou a indução de uma série de exames inoportunos e incômodos.

A Ênfase na Recuperação

Facilitar a recuperação do paciente de uma cirurgia é diferente de controlá-lo com descompensações agudas de doenças crônicas. No período pós-operatório, muitos tratamentos precisam ser suspensos em algum momento porque o paciente recuperou-

se, como retirar a sonda vesical porque o paciente já consegue urinar espontaneamente, ou suspender um tranquilizante porque já está lúcido e orientado. A suspensão de muitas outras intervenções requer discernimento, como a decisão de suspender um acesso endovenoso, oxigenioterapia suplementar e laxantes intermitentes. Muito depende da experiência e da reconsideração da situação individual de cada doente de forma regular.

Lendo os Prontuários da Anestesia

Uma análise cuidadosa do registro de anestesia é essencial, pois o interconsultor raramente está presente durante a operação. Talvez a informação mais básica a ser identificada seja a data da cirurgia, uma vez que o tempo decorrido ajuda na interpretação do estado atual da recuperação do paciente. Ademais, às vezes a data não é imediatamente evidente, se mais de uma operação for realizada, se uma operação planejada for cancelada ou se surgirem citações errôneas no prontuário. Os dados a respeito da duração da cirurgia, do tipo de anestesia (p. ex., regional, neuraxial ou geral [Capítulo 440]) e dos principais eventos intraoperatórios ajudam a estabelecer expectativas razoáveis acerca da evolução futura, bem como da possibilidade de complicações específicas (p. ex., hematoma peridural depois de anestesia neuraxial). Muitas vezes é útil compartilhar alguns dados básicos ao paciente, pois muitos se beneficiam com a repetição da informação ou tomam conhecimento dela pela primeira vez.

Padrões de Erros

Erros médicos (Capítulo 11) que surgem no período pós-operatório muitas vezes parecem sem importância em análises retrospectivas, embora possam ser letais se não detectados. Alguns padrões de erros têm a característica de “problema duplo”, como quando um paciente tem o nível de potássio de 2,0 mEq/L e uma relação normatizada internacional de 2,0, mas o cuidado se concentra em apenas uma dessas anormalidades. Outros erros ocorrem porque um problema único surge em um momento inoportuno, como quando um paciente desenvolve dispneia aguda enquanto outro apresenta uma convulsão. Outros erros estão relacionados à falibilidade da memória e da atenção humana, como quando um valor normal de glicemia matutino leva os médicos a assumir que tal nível ainda estará normal à noite. Esses erros podem resultar em prejuízos consideráveis, incapacidade dos médicos de aprender com erros do passado e reações não profissionais relacionadas à vergonha. Nenhum desses padrões é singular ao grupo de cuidados pós-operatórios, embora a natureza rápida e desconhecida dos contextos cirúrgicos possa fazer com que até erros simples sejam difíceis de evitar.

Checando a Prescrição

O primeiro método para reduzir os erros após uma operação é checar as prescrições pós-

operatórias já feitas para o paciente. Essa checagem dupla é uma tarefa entediante, e os médicos muitas vezes não lhe dão a atenção devida, na crença equivocada de que a maior parte do trabalho já foi feito. Ironicamente, checar ordens escritas por outro médico às vezes requer mais que a atenção costumeira, por causa das dificuldades em seguir a legibilidade, a sequência e as preferências de outra pessoa. O conjunto de prescrições pode precisar ser lido duas vezes: uma para erros de ação (p. ex., um bloqueador do canal de cálcio prescrito na dose errada) e outra para erros de omissão (p. ex., um β-bloqueador inadvertidamente não prescrito novamente depois da cirurgia). Um engano clássico nas prescrições pós-operatórias é a falha em continuar intervenções iniciadas imediatamente antes da cirurgia (p. ex., profilaxia para endocardite). Uma questão particularmente enfadonha é a necessidade de rechecagem repetida nos dias subsequentes (p. ex., novas prescrições de agentes sedativos).

Profilaxia Recomendada

Algumas complicações são suficientemente frequentes e graves para merecer profilaxia de rotina no período pós-operatório. Por exemplo, indica-se antibióticos para pacientes sob alto risco de desenvolver endocardite (Capítulo 76). A anticoagulação sistêmica com heparina é indicada para pacientes com alto risco de trombose venosa profunda no pós-operatório (Caps. 37 e 81). A supressão ácida gástrica (Capítulo 141) é justificada em pacientes sob alto risco de desenvolver hemorragia digestiva no pós-operatório. Antibióticos parenterais são indicados para pacientes submetidos à colocação de próteses articulares. O melhor método para estimar se um paciente está sob alto risco de sofrer determinada complicação é controverso e, portanto, apresenta variações nos padrões de prática em diferentes cenários.

Prevenção Futura

O médico consultor que mantém a comunicação, facilita a recuperação do paciente e evita erros pós-operatórios também tem a oportunidade de iniciar intervenções médicas novas tendo em vista os cuidados médicos gerais. Essas oportunidades de prevenção poderiam incluir vacinação contra gripe, triagem de câncer de cólon ou medidas para redução do colesterol. A principal vantagem de um cuidado abrangente desse tipo é que se conforma ao ideal de propiciar o melhor cuidado possível para o indivíduo. A principal desvantagem é o potencial de gerar caos, confusão e dificuldade de entendimento não intencionais (Capítulo 438). Essas consequências não intencionais distraem a equipe cirúrgica do objetivo primário e também levam a certo risco de complicações secundárias a essas medidas no momento em que o paciente tenta se recuperar de uma cirurgia. Muitos interconsultores eficientes no pós-operatório delegarão essas oportunidades de prevenção aos médicos que assumirem a responsabilidade a longo prazo pelos cuidados do paciente.

Complicações

Sintomas

Dor Torácica

Dor torácica é um problema comum depois de uma cirurgia e tem diagnóstico diferencial muito amplo (Capítulo 50). No contexto pós- operatório, a consideração imediata é descartar um evento miocárdico isquêmico agudo. O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) pós-operatório difere de certa forma do IAM desenvolvido fora do contexto cirúrgico (Tabela 441-1). A interpretação dos sintomas, do exame físico e do eletrocardiograma de um paciente muitas vezes é problemática por causa das mudanças relacionadas à cirurgia e à anestesia. Em vez disso, o diagnóstico é fortemente dependente de biomarcadores, como um nível de troponina elevada, especialmente porque muitos infartos pós-operatório são indolores. As prioridades incluem oxigênio suplementar, controle da frequência cardíaca e correção da hemoglobina. A terapia trombolítica é frequentemente contraindicada, mas a intervenção coronariana percutânea pode ser considerada. Na ausência de dados de ensaios clínicos randomizados, outras terapias, como a aspirina, as estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina, devem ser utilizadas baseadas em análise caso a caso (Capítulo 73).

Tabela 441-1

Critérios para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio pós-operatório

O diagnóstico de IAM perioperatório requer qualquer um dos seguintes critérios:
Critério 1: Um aumento típico no nível de troponina ou uma queda típica de um nível elevado de troponina detectada no seu pico após a cirurgia, em um paciente sem uma explicação alternativa documentada, para um nível elevado de troponina (p. ex., embolia pulmonar), ou um rápido aumento e queda de CK-MB, apenas se a medição de troponina não estiver disponível[*] Este critério exige que um dos seguintes critérios seja cumprido: Sinais ou sintomas isquêmicos (p. ex., desconforto no peito, no braço ou no queixo, falta de ar, edema pulmonar) Desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG Alterações no ECG indicativas de isquemia Intervenção coronária Alteração da motilidade da parede cardíaca nova ou presumidamente nova ao ecocardiograma, ou defeito fixo na cintilografia novo ou presumidamente novo
Critério 2: Achados patológicos do infarto agudo do miocárdio ou em cicatrização
Critério 3: Desenvolvimento de ondas Q patológicas novas no ECG se os níveis de troponina não foram obtidos ou foram obtidos em momentos que poderiam ter perdido o evento clínico

CK-MB = isoenzima MB da creatina quinase; ECG = eletrocardiograma. IAM= Infarto agudo do miocárdio

[*]Porque CK-MB é menos sensível e menos específico do que os níveis de troponina no contexto perioperatório do que em outros ambientes, deve ser usado para fins de diagnóstico apenas quando os níveis de troponina não puderem ser obtidos.

Reproduzido com permissão de Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ*. 2005;173:779-788.

Dispneia

A falta de ar (Capítulo 83) após uma cirurgia tem diagnóstico diferencial bem amplo (Tabela 441-2). As três principais considerações são sobrecarga de volume/insuficiência

cardíaca (Capítulo 58), embolia pulmonar (Capítulo 98) e doença do espaço aéreo (um espectro que inclui atelectasia pulmonar [Capítulo 90], bronquite [Capítulo 96], aspiração [Capítulo 94], rolha mucosa e pneumonia). Para distinguir entre essas três possibilidades, deve-se focar na velocidade do surgimento, no tempo de aparecimento em relação a cirurgia, sinais vitais, oximetria e exame físico (Capítulo 83). A sobrecarga de volume é mais comumente vista logo após a interrupção da ventilação de pressão positiva ou da anestesia ou analgesia neuraxial vasodilatadora. É também comum ocorrer após três a cinco dias de pós-operatório, quando o fluido retido no terceiro espaço é mobilizado para o compartimento intravascular. A oxigenioterapia e a suspensão da sedação são intervenções seguras na maioria das situações. O uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas pode reduzir a taxa de reintubação em pacientes com hipoxemia no pós-operatório.[1] Outras intervenções que poderão ser úteis ou prejudiciais, dependendo de cada situação específica, incluem diuréticos, exames de imagem e fisioterapia vigorosa.

Tabela 441-2

Distinção entre causas comuns de dispneia pós-operatória aguda

	ESPAÇO AÉREO PULMONAR	SOBRECARGA DE VOLUME/ INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
CARACTERÍSTICAS DA TEMPORALIDADE			
Dias desde a cirurgia	1-7 dias	0-5 dias	5-28 dias
Velocidade de início	1-3 dias	1-24 horas	1-5 minutos
HISTÓRICO ANTERIOR			
Doença pulmonar prévia	++		
Insuficiência cardíaca prévia		++	
Trombose venosa prévia			++
SINAIS VITAIS ANORMAIS			
Temperatura			
Frequência cardíaca	+	+	+
Pressão arterial.	+	+	++
Frequência respiratória	+	++	+
Oximetria	++	+	+
EXAME FÍSICO			
Estase jugular		+	+
Estertores pulmonares	+	++	
Galope de B3		++	
RESPOSTA AO TRATAMENTO			
Oxigênio	+	+	+
Broncodilatadores anticolinérgicos	+	+	+
Retirada de sedativos	+	+	+
Fisioterapia agressiva	++		
Diuréticos/redução de pós-carga		++	

Anorexia

A perda de apetite após uma operação tem diagnóstico diferencial amplo (Capítulo 134) que pode ser diminuído significativamente se o paciente se alimentar adequadamente antes da cirurgia. A prioridade imediata é pesquisar e corrigir os fatores contribuintes subjacentes. O suporte oral, enteral ou parenteral não é prioridade inicial, embora tal suporte possa se tornar necessário. A toxicidade medicamentosa é um fator contribuinte comumente associado à anorexia pós-operatória, sendo facilmente detectável quando

considerado e rapidamente reversível. Anormalidades anatômicas normalmente ficam evidentes nos estudos de imagem. Outros fatores metabólicos comuns associados à anorexia incluem alterações em eletrólitos, cálcio, fósforo e magnésio. Colecistite alitiásica (Capítulo 158) é uma complicação pós-operatória importante a ser considerada em pacientes com sensibilidade no quadrante superior direito. Há vários medicamentos antináusea disponíveis para alívio sintomático (p. ex., ondansetrona, dexametasona, droperidol) que agem de maneira aditiva quando usados em combinação.[2]

Vômitos

O vômito é uma forma extrema de náusea no contexto pós-operatório, e ambos os sintomas compartilham os mesmos diagnósticos diferenciais. Na maioria dos pacientes, os vômitos são episódios raros e inesperados que merecem atenção imediata. A conduta inicial é garantir a proteção das vias aéreas do paciente, descontinuar medicações orais (e encontrar substitutos parenterais, se necessário) e considerar a colocação de uma sonda nasogástrica. Em pacientes após cirurgia gastrointestinal, as prioridades são considerar a possibilidade de um vazamento de anastomose, abscesso peritoneal ou outra anormalidade anatômica. Em pacientes operados em outras regiões do corpo, as prioridades são medicações emetogênicas (como quimioterapia pós-operatória), gastroparesia associada a uma neuropatia autonômica e fecaloma. Se não for identificada nenhuma causa reversível, o diagnóstico padrão é íleo paralítico idiopático e pode-se considerar uma prova terapêutica com neostigmina endovenosa.

Diarreia

A diarreia (Capítulo 142) é relativamente rara no pós-cirúrgico e envolve número limitado de possibilidades se o peristaltismo intestinal do paciente for normal antes da cirurgia. Nesses casos, a situação representa um aparecimento agudo de diarreia, geralmente de natureza secretora. A prioridade imediata é excluir megacólon tóxico, causado por supercrescimento de *Clostridium difficile* toxigênico, uma emergência em potencial. A avaliação clínica de megacólon tóxico requer avaliação para taquicardia, hipotensão, *delirium* e outros sinais de sepse, em vez de estudos iniciais de fezes para a confirmação da infecção com *C. difficile*. Fatores de risco para diarreia associada a antibióticos incluem idade avançada, uso de antibióticos de largo espectro (p. ex., cefalosporinas de terceira geração) e fatores desconhecidos de suscetibilidade do hospedeiro (p. ex., episódios passados de colite pseudomembranosa). Frequentemente não se consegue estabelecer um diagnóstico definitivo, e o tratamento enfatiza a alimentação do paciente com uma dieta livre de lactose, evitando-se ao mesmo tempo o íleo paralítico. A resolução completa é a norma, desde que se mantenham níveis adequados de hidratação e eletrólitos.

Fraqueza

A fraqueza generalizada no pós-operatório é um evento quase inevitável, mas a fraqueza focal pode refletir lesão neural causada pelo posicionamento intraoperatório (p. ex., lesão

do nervo facial depois de uma endarterectomia da carótida), e raramente indica um evento intracraniano agudo espontâneo (p. ex., hemorragia intracerebral [Capítulo 415] secundária a anticoagulação). Esses déficits muitas vezes não são percebidos no pós-operatório precoce e podem se tornar aparentes somente após o paciente recuperar a força nas outras partes do corpo. Por outro lado, déficits recentes que são evidentes logo após a operação e revertem rapidamente podem refletir um acidente cerebrovascular antigo totalmente compensado ante circunstâncias menos estressantes. Exames de imagem cerebral são úteis se não houver uma explicação aparente na avaliação inicial. A fraqueza não focal responde comumente à fisioterapia motora.

Delirium

Alterações do estado mental depois de uma operação são comuns, especialmente em pacientes idosos (Capítulo 27), e podem ser de diagnóstico e correção bastante difíceis. A prioridade imediata é determinar se o comprometimento é agudo ou crônico e detectar causas facilmente reversíveis (como infecção, hipoglicemia, alcalose). Uma avaliação completa geralmente é desnecessária se o paciente apresentar estado mental normal antes da operação, pois muitas síndromes demenciais são excluídas (como deficiência de vitamina B_{12}, sífilis terciária, doença de Alzheimer). O tratamento imediato geralmente foca na interrupção de medicações, sobetudo anticolinérgicos, narcóticos e tranquilizantes. O paciente pode também se beneficiar da presença contínua de amigos e familiares. É necessária paciência, pois o *delirium* raramente tem resolução instantânea. O benefício de doses baixas de neurolépticos (p. ex., risperidona, 0,5 mg duas vezes ao dia) permanece incerto.

Convulsões

O aparecimento de convulsões incontroláveis (Capítulo 410) depois de uma operação é raro. A prioridade imediata é excluir estado epilético, descobrir qualquer histórico de distúrbio epilético crônico e identificar os fatores desencadeantes. Pacientes neurocirúrgicos recebem rotineiramente um protocolo de tratamento padrão, incluindo esteroides e exames de imagem. Devem ser excluídas outras condições que podem causar movimentos anormais, como tremores na sepse, *delirium tremens*, doença de Parkinson, psicopatologia importante, calafrios por hipotermia e asterixe hipercápnica. Outras considerações incluem detectar e corrigir quaisquer anormalidades metabólicas subjacentes, como hipocalcemia, hipoxemia, hiponatremia, hipofosfatemia e toxicidade medicamentosa. O tratamento visa primariamente reverter a causa desencadeante subjacente e prescrever terapia não específica com benzodiazepínicos, fenitoína e monitoração contínua.

Sinais

Hipertensão

A hipertensão pode refletir uma variedade de alterações e deve ser tratada de forma

que não superestime nem subestime a situação. A hipertensão é particularmente comum depois de operações neurológicas ou endarterectomia da carótida. A avaliação inicial visa determinar se o paciente tem hipertensão crônica baseada no histórico, eletrocardiograma recente ou achados na fundoscopia. Deve-se ter atenção especial também à exclusão da dor subtratada, *delirium* com agitação, sobrecarga de volume, abstinência alcoólica e suspensão inadvertida de medicações anti-hipertensivas crônicas. Em casos duvidosos, frequentemente a analgesia sistêmica associada a nitratos (p. ex., nitroglicerina, 0,4 mg/h via transdérmica) e β-bloqueadores (p. ex., metoprolol, 5 mg intravenoso) é útil. A principal complicação do tratamento é a supercorreção e a hipotensão inadvertida — esses erros são particularmente comuns em pacientes sem evidências de hipertensão anterior.

Hipotensão

A hipotensão (Capítulo 7) depois de uma cirurgia geralmente constitui uma emergência, e, em geral, a preocupação imediata é hemorragia interna, especialmente após cirurgias intra-abdominais ou quando o paciente está em vigência de anticoagulação para prevenir trombose venosa. Os estágios iniciais da hipotensão são frequentemente subdiagnosticados por causa das respostas biológicas de compensação ao estresse dos pacientes, da negação psicológica dos médicos e da atribuição equivocada ao uso de analgesia concomitante. É fácil deixar de diagnosticar os sinais iniciais de hipotensão se o paciente tiver hipertensão crônica e a pressão arterial "normal" for interpretada como não patológica. O tratamento geralmente requer suplementação de volume, avaliação seriada e vasopressores conforme necessário (Caps. 107 e 108), além da pesquisa de causas subjacentes, especialmente uma possível sepse. Por vezes é necessário considerar um diagnóstico diferencial abrangente se não houver causa anatômica evidente relacionada à cirurgia (Capítulo 106). O uso rotineiro de cateteres de artéria pulmonar para diagnóstico ou para orientar a terapia não é útil.[3]

Taquicardia

A taquicardia no pós-operatório pode ser causada por uma série de arritmias diferentes (Caps. 64 e 65) e contribuir para o desenvolvimento de isquemia cardíaca pós-operatória. A distinção entre taquicardia recém-identificada e taquicardia recém-instalada às vezes pode ser alcançada ao notar se o paciente apresenta ou não palpitações. A avaliação inicial sempre requer a revisão do eletrocardiograma para distinguir fibrilação atrial de outras alterações. O objetivo do tratamento é identificar e corrigir os fatores precipitantes, como dor, sangramento, hipóxia, distúrbios eletrolíticos, sobrecarga de volume, hipotensão, embolia pulmonar e suspensão de medicação. A maioria das arritmias responde à correção da anormalidade subjacente. O tratamento antiarrítmico específico, quando necessário, é geralmente semelhante àquele usado no contexto não cirúrgico (Caps. 64 e 65). Para fibrilação atrial, a anticoagulação é algumas vezes contraindicada. Nessas situações, deve-se considerar a cardioversão dentro de 48 horas.

Febre

É comum haver febre (Capítulo 288) após uma operação, o que é frequentemente preocupante e muitas vezes multifatorial. Hipóteses mais preocupantes incluem reações transfusionais (Capítulo 180), pneumonia hospitalar (Capítulo 97), infecção do trato urinário (Capítulo 292), sepse associada a cateter endovenoso (Capítulo 290) e infecção da ferida cirúrgica. Em muitos casos nenhuma causa definitiva é identificada, o paciente recupera-se espontaneamente e o diagnóstico padrão é atelectasia. Uma avaliação detalhada, quando necessária, requer cultura do sangue, da urina e da ferida cirúrgica, a fim de identificar micro-organismos específicos. A escolha empírica de antibióticos geralmente baseia-se em padrões de prática local e na ecologia do hospital, sendo a geração de organismos resistentes a principal desvantagem. Hidratação, nutrição e cuidados gerais de suporte são medidas importantes, embora frequentemente negligenciadas em pacientes com febre prolongada.

Edema

O edema periférico (Capítulo 50), que no período pós-operatório é com frequência observado primeiramente pela equipe de enfermagem, raramente é uma condição alarmante, a menos que seja tratada com diuréticos em excesso. A causa geralmente é multifatorial e inclui aumento da pressão hidrostática (incluindo insuficiência cardíaca e ação da gravidade por posicionamento intraoperatório), pressão oncótica reduzida (relacionada à hipoalbuminemia pela produção hepática diminuída ou por aumento das perdas) e aumento da permeabilidade capilar (potencialmente causado por medicações ou reações teciduais). O tratamento visa à correção de eventuais anomalias subjacentes, à manutenção da nutrição, o uso criterioso de diuréticos, à monitorização da função renal, à provisão de anticoagulação sistêmica contra a trombose venosa profunda e a esforços para a mobilização do paciente. O uso selecionado de ecocardiografia, dieta pobre em sal, redução da pós-carga e espironolactona pode ser benéfico para pacientes em que a insuficiência cardíaca (Capítulo 59) seja o mecanismo dominante.

Laboratório

Leucocitose

A contagem elevada de leucócitos (Capítulo 170) pode ter muitas causas, mas a prioridade imediata é excluir um processo séptico potencialmente fatal (Caps. 106 e 108). O exame microscópico direto de esfregaço do sangue periférico (Capítulo 160) pode ser útil para verificar granulações tóxicas (Fig. 160-18), corpos de Döhle (Fig. 161-19) e desvio para a esquerda. Muitos casos têm causas não infecciosas, incluindo infarto tecidual (cerebral, cardíaco, trato intestinal), condições inflamatórias (insuficiência renal, cetoacidose diabética, lúpus eritematoso) ou marginalização celular consequente ao estresse (desidratação, corticosteroides sistêmicos, medicamentos ionotrópicos). Na ausência de causas diretas, alguns médicos podem iniciar antibióticos empiricamente, enquanto outros podem optar por esperar. Ainda existe controvérsia substancial a

respeito da duração apropriada dos cursos empíricos de antibióticos quando não se descobre uma causa e o paciente está se recuperando bem.

Anemia

A anemia (Capítulo 161) é um evento comum e às vezes subestimado, pois a hipovolemia coexistente faz com que a concentração de hemoglobina no sangue subestime o grau de perda sanguínea. A prioridade inicial é diferenciar sangramento no local da cirurgia de outras causas. Em muitos casos, a causa exata não está clara e levanta-se dúvida substancial quanto à necessidade de iniciar terapia de supressão ácida gástrica ou interromper a anticoagulação sistêmica originalmente direcionada contra a trombose venosa. As diretrizes para terapia de transfusão dependem da reserva cardíaca do paciente, assim como do suprimento do banco de sangue em cada centro médico. Um objetivo sensato é manter nível de hemoglobina de 7 mg/dL ou mais, exceto em pacientes com doença cardiovascular, nos quais a meta razoável para hemoglobina é de 10 mg/dL. O período pós-operatório imediato geralmente não é o momento apropriado para iniciar eritropoietina, reposição oral de ferro ou avaliações detalhadas de outras anormalidades hematológicas.

Anormalidades na Contagem de Plaquetas

Frequentemente os pacientes apresentam uma contagem de plaquetas anormal depois de uma operação, embora raramente o evento demande avaliações aprofundadas ou tratamento. Na maioria dos casos a trombocitopenia é leve, não requer transfusão, resolve-se em poucas semanas e não representa um sinal de doenças graves (p. ex., sepse ou trombocitopenia induzida por heparina). A transfusão de plaquetas está indicada se a queda na contagem for extrema, acompanhada por evidências de sangramento de grande porte ou relacionada a cirurgia no sistema nervoso central (incluindo o olho). A trombocitose é comum cerca de um mês após a operação e às vezes é extrema. Entretanto, mesmo uma trombocitose pós-operatória acima de 1.000.000/mL raramente requer tratamento, não predispõe os pacientes a distúrbios de coagulação indesejáveis e tipicamente resolve-se espontaneamente depois de algumas semanas.

Alterações no Sódio

Tanto a hiponatremia quanto a hipernatremia (Capítulo 118) são complicações frequentes no período pós-operatório. A prioridade imediata é avaliar a volemia do paciente e corrigir uma possível depleção de volume. A causa de hiponatremia é frequentemente multifatorial, incluindo o uso excessivo de diuréticos, hormônio antidiurético intrínseco em excesso (como consequência de fatores como drogas, dor ou ventilação mecânica) e osmóis não medidos (p. ex., agentes endovenosos de contraste). O risco de hiponatremia pós-operatória pode ser reduzido mais eficazmente pela administração de solução salina isotônica, no lugar de restrição hídrica.[4] Quando se desenvolve hiponatremia, os antagonistas da vasopressina (Capítulo 118) são eficazes para a hiponatremia tanto hipervolêmica quanto euvolêmica.[5] A hipernatremia ocorre sempre devido à deficiência

de água livre, o que pode indicar diminuição cognitiva grave ou outros fatores que interferem na capacidade de expressar a sede ou ingerir água. A correção é semelhante à do contexto não operatório. Anormalidades na concentração de sódio demandam um acompanhamento criterioso e podem aparecer ou recidivar em qualquer momento após uma operação, embora raramente sejam a causa principal da dificuldade de um paciente se recuperar de uma operação.

Alterações no Potássio Sérico

Hipercalemia e hipocalemia (Capítulo 119) são também complicações pós-operatórias frequentes. A prioridade imediata é avaliar e estabilizar os achados eletrocardiográficos do paciente. A hipercalemia geralmente se deve a trocas celulares, insuficiência renal e destruição tecidual (incluindo hemólise). A hipercalemia quase sempre será corrigida com tratamentos que transfiram o potássio para dentro das células (p. ex., glicose endovenosa com ou sem insulina ou β-agonistas) e aumentem sua excreção (p. ex., resinas de troca iônica que aumentam a excreção gastrointestinal). A hipocalemia geralmente deve-se a ingestão inadequada, perda excessiva ou trocas celulares. A hipocalemia geralmente será corrigida com terapia de reposição e raramente requer antagonistas de aldosterona. Ambas as anormalidades podem habitualmente ser tratadas como no contexto não operatório (Capítulo 119). O prognóstico é favorável se o eletrocardiograma do paciente não mostrar alterações importantes e se a função renal estiver preservada.

Alcalose

A alcalose sistêmica (Capítulo 120) tipicamente requer suplementação de volume, porque a causa geralmente é depleção de volume intravascular. A determinação dos gases sanguíneos pode ser necessária em alguns casos para excluir a possibilidade de retenção concomitante de dióxido de carbono com alcalose metabólica compensatória. Se não tratada, a alcalose pode resultar em alterações do estado mental, arritmias cardíacas e atraso da mobilização. Muitos pacientes com alcalose pós- operatória não requerem inibidores da anidrase carbônica ou ácido por via endovenosa. O prognóstico geralmente é favorável, com a correção gradual em questão de dias. A correção rápida da alcalose, diferente da correção rápida da hiponatremia, até onde se sabe não causa lesão neurológica.

Uremia

A avaliação inicial da concentração sérica elevada de creatinina (Capítulo 116) concentra-se na revisão dos valores prévios (para distinguir insuficiência renal aguda da crônica) e na identificação de fatores contribuintes (como depleção de volume pré-renal, nefrotoxinas intrarrenais ou obstrução uretral pós-renal). A prescrição de fluidos endovenosos pode ser útil tanto com finalidades diagnósticas quanto terapêuticas. O tratamento é o mesmo do contexto não operatório. A monitoração subsequente é sempre necessária, obtendo-se níveis séricos de creatinina diariamente. Medidas seriadas do

volume urinário e do peso corporal e culturas de urina são ocasionalmente úteis em casos selecionados. O prognóstico depende dos fatores subjacentes e é menos favorável após cirurgias cardíacas.

Hiperbilirrubinemia

Elevações na bilirrubina sérica (Capítulo 149) são raras após cirurgias, embora alterações nas enzimas hepáticas ocorram com frequência após anestesia geral. A explicação mais benigna é a síndrome de Gilbert, mas a prioridade imediata é avaliar a possibilidade de insuficiência hepática (especialmente em pacientes que receberam halotano). Assim como no contexto não operatório, o tratamento envolve a suspensão de substâncias potencialmente hepatotóxicas, suporte ao paciente e tempo para a função hepática se recuperar (Capítulo 157). O tratamento da encefalopatia hepática é particularmente importante devido à constipação e ao estado catabólico generalizado que sucedem a operações de grande porte. A monitoração deve incluir medidas seriadas diárias da função hepática, visto que cada componente (p. ex., bilirrubina, albumina, tempo da protrombina) pode estar alterado no pós-operatório por fatores não relacionados ao fígado. O prognóstico é desfavorável se a função hepática do paciente não se recuperar rapidamente.

Hipoalbuminemia

Reduções na albumina sérica são comuns após cirurgias e são um achado de mau prognóstico. A causa é raramente a diminuição da produção, se a perda de albumina ocorrer rapidamente. Possíveis explicações incluem a síndrome nefrótica, extravazamento capilar nos espaços extravasculares e catabolismo ocultos em locais desconhecidos. O tratamento com infusões de albumina costuma não normalizar a anormalidade bioquímica e parece não melhorar significativamente as taxas de mortalidade de pacientes. As principais prioridades são para continuar suporte nutricional, preservar a integridade da pele, minimizar o uso de diuréticos sistêmicos, corrigir eventuais fatores contribuintes e considerar deficiências de proteínas séricas correlacionadas (como redução dos níveis de imunoglobulinas ou antitrombina III). Hipoalbuminemia também pode causar dano indireto pela perda de proteínas transportadoras, que predispõe o paciente a episódios indesejáveis de toxicidade medicamentosa. O prognóstico a longo prazo é favorável para os sobreviventes, pois o nível sérico de albumina voltará totalmente ao normal.

Anormalidades na Glicose Sanguínea

Em pacientes com diabetes melito (Capítulo 236), as concentrações séricas de glicose tornam-se muitas vezes erráticas após cirurgias devido a alterações na ingestão oral, diminuição da atividade física e liberação de hormônios contrarreguladores. As prioridades são evitar hipoglicemia, hiperglicemia grave, cetoacidose diabética, dano cerebral e eventos repetidos. O controle intensivo do nível sérico de glicose aumenta o risco de hipoglicemia grave e morte, portanto um nível de glicose de cerca de 140 a

200 mg/dL é recomendado.[6] A reversão rápida de sepse ou infecção focal pode levar a uma diminuição abrupta da necessidade de insulina. Em tais casos, a vigilância é necessária porque a hipoglicemia não suspeitada pode causar danos permanentes ou ser fatal em um paciente que pode parecer estar dormindo. Os pacientes devem ser avisados antecipadamente de que doses temporárias de insulina subcutânea podem ser necessárias, mas que isso não significa que ele precisará de insulina cronicamente. A monitoração envolve a medida seriada da glicemia até que o paciente esteja se alimentando de maneira confiável.

Situações Especiais

Multiplicidade

Algumas complicações pós-operatórias são difíceis de ser classificadas porque não há um única alteração dominante manifestada por sintomas, sinais ou exames laboratoriais. Em vez disso, o paciente apresenta duas ou mais alterações que precisam ser tratadas simultaneamente. O objetivo imediato é estabelecer prioridades e evitar a tentação de eliminar todas as possibilidades no primeiro dia. A proposição é continuar a checar a evolução durante o tempo necessário para um diagnóstico completo e uma terapia bem-sucedida. Na medida em que muitas questões merecem atenção no período pós-operatório, existe o risco de que os médicos percam o rumo de um problema secundário e cometam um erro que parece óbvio em análise retrospectiva.

Redundância

As complicações pós-operatórias às vezes geram múltiplas consultas com médicos com habilidades sobrepostas. Um exemplo disso seria um paciente com um quadro de febre no período pós-operatório que gera solicitação de interconsultas de especialistas em pneumologia, nefrologia, dermatologia, clínica geral e moléstias infecciosas. Teoricamente, reunir um grande contingente de especialistas médicos deveria aumentar a probabilidade de um diagnóstico preciso e correto, de tratamento imediato e de um acompanhamento perfeitamente seguro. Entretanto, na realidade a coordenação e a comunicação nunca são perfeitas. Rivalidades pessoais, diluição de responsabilidade e muitos outros fatores psicológicos podem impedir a interação entre profissionais. As chances de problemas de comunicação podem ser ainda mais acentuadas se o paciente tiver um diagnóstico raro que chama a atenção do especialista (p. ex., feocromocitoma). Discussões na frente do paciente, diante de outros profissionais ou no prontuário médico podem ser desmoralizantes. A prioridade é se comunicar efetivamente com a equipe cirúrgica responsável pelo paciente e estimular que ela tome a decisão final.

Ambiguidade

Outra situação desagradável ocorre quando um pedido urgente não está conectado a uma justificativa clara (Capítulo 438). É preciso usar diplomacia para estabelecer se a solicitação reflete questões médico- legais em vez de alterações biológicas no paciente.

Às vezes, o motivo da solicitação da interconsulta pode ser melhor atendido ao dar segurança ou confirmação. Às vezes, o motivo é uma doença obscura preexistente (p. ex., doença de moya-moya), e a equipe cirúrgica não tem experiência nem tempo para investigar como tal condição clínica não relacionada pode influenciar a recuperação após a cirurgia. Às vezes, o motivo é um desejo político não verbalizado de transferir os cuidados de um paciente complicado de um médico para outro. O consultor deve desenvolver uma compreensão de como interagir com outros médicos sob tais circunstâncias ambíguas.

Estabelecimento de Prioridades

Pedidos de consulta muitas vezes chegam fora do horário convencional de trabalho, geralmente são tingidos com um senso de urgência e às vezes se aglomeram para abranger mais de um paciente. Desenvolver um método eficaz para priorizar pacientes é uma habilidade clínica crucial. Uma estratégia de comunicação é proporcionar um tempo estimado de chegada para o pedido inicial da equipe cirúrgica. Uma estratégia de tratamento muitas vezes útil é fazer algumas sugestões seguras no momento do pedido inicial, para que recomendações objetivas possam ser instituídas no intervalo antes que o paciente seja visto e usadas mais tarde para ajudar a avaliar o estado do paciente e do curso.

Finalização

Em muitos casos pós-operatórios, a razão original que motivou a solicitação da interconsulta pode ser resolvida sem que questões importantes permaneçam. A situação agora proporciona uma oportunidade para rever o paciente, particularmente quanto ao uso apropriado de medicações não relacionadas. O consultor pode muitas vezes detectar medicações excessivas que foram apropriadas no início da internação e que deixaram de ser necessárias, justificando sua suspensão (p. ex., diuréticos, antibióticos, broncodilatadores). Suspender medicações que se tornaram supérfluas requer iniciativa e sabedoria, e um erro comum é prolongar medicações desnecessárias em pacientes estáveis com a justificativa de "não mexer em time que está ganhando". Observar o paciente por algumas horas ou por um dia ou dois muitas vezes representa uma oportunidade ideal para a suspensão segura das medicações. Ironicamente, descontinuar um tratamento às vezes requer mais habilidade, tempo e iniciativa do que prescrevê-lo.

Grau A

1. Squadrone, V., Coha, M., Cerutti, E., et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293:589–595.
2. Apfel, C. C., Korttila, K., Abdalla, M., et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004; 350:2441–2451.

3. Sandham, J. D., Jull, R. D., Brant, R. F., et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary- artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003; 348:5–14.
4. Neville, K. A., Sandeman, D. J., Rubinstein, A., et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010; 156:313–319.
5. Rozen-Svi, B., Yahav, D., Gheorghiade, M., et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:325–337.
6. Kansagara, D., Fu, R., Freeman, M., Wolf, F., et al. Terapia intensiva com insulina em pacientes hospitalizados: uma revisão sistemática. *Ann Intern Med*. 2011; 154:268–282.

Leituras sugeridas

Duggan, M., Kavanagh, B. P. Perioperative modifications of respiratory function. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010; 24:145–155. *Estratégias para incluir cessação de tabagismo, treinamento de musculatura inspiratória e otimização do estado nutricional.*

Frenzel, J. C., Kee, S. S., Ensor, J. E., et al. Ongoing provision of individual clinician performance data improves practice behavior. *Anesth Analg*. 2010; 111:515–519. *"Feedback" de desempenho pessoal em tempo real foi a estratégia mais efetiva para melhora de práticas cirúrgicas.*

Neily, J., Mills, P. D., Young-Xu, Y., et al. Association between implementation of a medical team training program and surgical mortality. *JAMA*. 2010; 304:1693–1700. *Um programa de treinamento de equipe foi associado a redução de 18% na mortalidade cirúrgica.*

Redelmeier, D. A., McAlister, F. A., Kandel, C. E., et al. Postoperative pneumonia in elderly patients receiving acid suppressants. *BMJ*. 2010; 340:c2608. *Não houve aumento no risco de pneumonia pós-operatória.*

442

A interconsulta em psiquiatria

Peter Manu

O estado de saúde do paciente psiquiátrico

A saúde física do paciente psiquiátrico geralmente está prejudicada, resultando em maior risco de morte em idades mais novas que naqueles mentalmente sãos. A magnitude do problema é maior em doentes com esquizofrenia, que têm uma expectativa de vida significativamente menor em comparação à população em geral. Pobreza, negligência social, assistência médica precária, hábitos de vida pouco saudáveis e complicações de tratamentos psiquiátricos são os principais contribuintes para o aumento da morbidade e da mortalidade de pacientes com transtornos psiquiátricos crônicos, que têm uma queda média de 22,5 anos na expectativa de vida.

Avaliação médica em ambientes psiquiátricos

As exigências para o treinamento médico de psiquiatras são variáveis. Nos Estados Unidos, residentes de psiquiatria têm até quatro meses de treinamento com pacientes internados. Alguns dados sugerem que os psiquiatras têm habilidade limitada para avaliar condições não psiquiátricas em termos de obtenção do histórico, relutância em realizar exame físico e uma tendência à determinação precoce do diagnóstico. Como resultado, as interconsultas médicas são frequentemente solicitadas para questões básicas de saúde. Por exemplo, em um estudo, 1.001 pacientes psiquiátricos internados consecutivamente geraram 2.120 consultas iniciais e 1.800 visitas de acompanhamento. As maiores taxas de avaliação médica foram para pacientes com demência, esquizofrenia, distúrbios de abuso de substâncias e retardo mental. Como as questões médicas podem precipitar uma descompensação psiquiátrica ou ser obscurecido por ela, cerca de 10% dos pacientes psiquiátricos internados vistos por um interconsultor médico necessitam de transferência para uma unidade clínica ou cirúrgica.

A interconsulta clínica em psiquiatria não é mais complexa do que em outros ambientes clínicos, mas deve ser norteada pelo conhecimento das complicações relevantes de tratamentos psiquiátricos (Tabela 442-1). Este capítulo fornece detalhes de alguns dos quadros clínicos mais importantes e específicos ao ambiente psiquiátrico.

Tabela 442-1

Principais complicações médicas de drogas psicotrópicas

CARDIOVASCULARES	
Cardiomiopatia	Clozapina
Hipertensão	Inibidores da MAO, venlafaxina
Miocardite	Clozapina
Hipotensão ortostática	Tricíclicos, trazodona, antipsicóticos
Prolongamento do intervalo QTc	Antipsicóticos, tricíclicos
Tromboembolia venosa	Clozapina, risperidona, fenotiazinas
RESPIRATÓRIAS	
Engasgos	Antipsicóticos, tricíclicos
Laringoespasmo	Antipsicóticos
Depressão respiratória	Benzodiazepínicos, barbitúricos, metadona, antidepressivos, antipsicóticos atípicos
GASTROINTESTINAIS	
Obstrução intestinal	Tricíclicos, antipsicóticos
Disfagia	Tricíclicos, antipsicóticos
Disfunção hepática	Carbamazepina, ácido valproico, fenotiazinas, mirtazapina, nefazodona, quetiapina, olanzapina, clozapina, inibidores da MAO, naltrexona
Pancreatite	Carbamazepina, ácido valproico, clozapina, olanzapina
RINS E TRATO URINÁRIO	
Insuficiência renal	Lítio, clozapina
Retenção urinária	Antipsicóticos, tricíclicos
ENDÓCRINAS	
Hiperprolactinemia	Antipsicóticos de primeira geração, risperidona
Hipotireoidismo	Lítio, quetiapina
Secreção inapropriada de ADH	Inibidores de recaptação de serotonina, metadona, tricíclicos
Síndrome metabólica	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina
HEMATOLÓGICAS	
Leucocitose	Lítio
Neutropenia	Clozapina, olanzapina, risperidona, carbamazepina, valproato, mirtazapina
Trombocitopenia	Carbamazepina, valproato
MUSCULOESQUELÉTICAS	
Rabdomiólise[*]	Antipsicóticos, inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da MAO
PELE	
Síndrome de Stevens-Johnson	Lamotrigina, carbamazepina, barbitúricos
OUTROS	
Febre[*]	Antipsicóticos, inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da MAO
Convulsão	Bupropiona, inibidores da MAO, tricíclicos, fenotiazinas

ADH = hormônio antidiurético; MAO = monoaminoxidase.

[*]Inclui síndrome neuroléptica maligna e síndrome serotoninérgica.

Avaliação da queixa principal

A avaliação clínica do paciente psiquiátrico cria desafios peculiares na avaliação da queixa principal. Muitos pacientes com distúrbios psiquiátricos tratados em ambulatório têm sintomas somáticos como fadiga, fraqueza, tontura, cefaleia, insônia, dor generalizada e obstipação intestinal. Na maioria dos casos, a doença de base é distúrbio do humor (depressão unipolar e distimia), de ansiedade (transtorno do pânico e transtorno da ansiedade generalizada), transtorno somatoforme, abuso de substâncias (principalmente álcool, opioides, cocaína e benzodiazepínicos) ou transtorno de personalidade do tipo borderline. Como um grupo, esses pacientes apresentam muitas queixas físicas, mas resistem à explicação de que seus sintomas tenham origem psicológica mesmo quando a avaliação clínica não demonstra anormalidades objetivas.

Por outro lado, muitos dos pacientes internados para tratamento psiquiátrico apresentam distúrbios psicóticos, anormalidades do desenvolvimento ou demência associada a distúrbios de comportamento. Com frequência são vagos ou omitem o sofrimento físico, e raramente exprimem alterações somáticas delusionais. Tais pacientes podem negar dor mesmo após uma perfuração intestinal ou infarto do miocárdio.

A avaliação diagnóstica deve ser rigorosa para evitar que uma correlação frágil entre as queixas e a patologia resulte em equívocos ou omissão. Essa avaliação deve incluir a análise de distúrbios físicos, efeitos de medicamentos (reações adversas, toxicidade ou abstinência), déficit cognitivo (*delirium*), déficit sensorial (perda de visão, audição, fala ou equilíbrio) e desajuste situacional (isolamento, sobrecarga ou perda de privacidade). A atribuição de sintomas à condição psiquiátrica do paciente deve permanecer como diagnóstico de exclusão.

Complicações clínicas dos tratamentos psiquiátricos

Síndrome Metabólica Induzida por Antipsicóticos

A síndrome metabólica é mais prevalente (variando de 29 a 63%) entre esquizofrênicos e outros pacientes psiquiátricos — sobretudo naqueles tratados com antipsicóticos atípicos, como a clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina — do que na população em geral. A clozapina, a olanzapina e a quetiapina são mais prejudiciais porque induzem ganho ponderal substancial, levando à resistência insulínica (com ou sem hiperglicemia de jejum) e à dislipidemia aterogênica. Esse ganho de peso pode estar relacionado à afinidade para o receptor de histamina-1 (H_1) e aos mecanismos neurobiológicos que regulam o apetite e metabolismo por meio da produção e da atividade de serotonina, leptina e fator-α de necrose tumoral. Dentro de 18 meses, 30% dos pacientes tratados com olanzapina aumentarão o peso corporal em mais de 7%, com um aumento médio de 43 mg/dL de triglicerídeos, 15 mg/dL de glicose no sangue e 0,41% de hemoglobina

glicosilada. Como era de esperar, essas alterações resultam em um aumento médio de duas vezes do risco para diabetes e eventos coronarianos. No entanto, ensaios clínicos controlados têm identificado a olanzapina e a clozapina como drogas eficazes para pacientes com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos.

Como a intolerância à glicose frequentemente observada em pacientes tratados com agentes antipsicóticos se dá devido à resistência à insulina (Capítulo 237), ela é mais bem tratada por redução agressiva de peso, (Capítulo 220), aumento da atividade física (Capítulo 15) e metformina (Capítulo 237), ou uma combinação deles. Por exemplo, em ensaios clínicos randomizados, a metformina, 850 mg duas vezes por dia, reduziu o ganho de peso associado ao iniciação das drogas antipsicóticas de segunda geração,[1] e uma dose única diária de 750 mg pode prevenir o ganho de peso se iniciada no início do tratamento com olanzapina.[2] No tratamento da hipertensão, bloqueadores β-adrenérgicos devem ser usados com cautela em pacientes recebendo neurolépticos, porque eles aumentam o potencial para hipotensão ortostática, síncope e quedas. Programas para abandono do tabagismo envolvendo substitutos de nicotina transdérmicos ou transmucosos, bupropiona e terapia cognitivo-comportamental devem ser estimulados, a despeito dos altos índices de falha dessas medidas entre pacientes com esquizofrenia crônica (Capítulo 31).

Miocardite e Cardiomiopatia Induzidas por Antipsicóticos

Miocardite e cardiomiopatia (Capítulo 60) induzidas por antipsicóticos são mais comuns em pacientes tratados com clozapina (0,9%) e flufenazina (0,4%). Por outro lado, o risco dessas complicações é de apenas 0,1% em pacientes fazendo uso de haloperidol, tioridazina e risperidona.

A explicação fisiopatológica aceita para o desenvolvimento da miocardite é uma reação de hipersensibilidade aguda mediada por imunoglobulina (IgE), semelhante à miocardite alérgica induzida por penicilinas, sulfonamidas e metildopa. Em um pequeno número de casos, uma hipótese alternativa propõe que a clozapina induz miocardite, colite, hepatite, pancreatite, alveolite e nefrite intersticial hipereosinofílicas. Tampouco pode ser excluído um efeito cardiotóxico direto dos metabólitos das drogas.

Nos pacientes em que a miocardite se desenvolve, a taxa de mortalidade chega a 50%, com quase metade dos óbitos ocorrendo súbita e inesperadamente. O tempo médio de exposição à clozapina antecedendo o diagnóstico ou óbito é de 21 dias, e a dose varia de 50 a 725 mg/dia. Entre os sintomas comuns, estão febre (48%), dispneia (35%), "sintomas gripais" (30%), dor torácica (22%) e fadiga (17%). Os achados laboratoriais incluem hipocinesia ventricular esquerda ou fração de ejeção reduzida (48%), ou, ainda, derrame pericárdico (17%) à ecocardiografia, alterações inespecíficas de repolarização à eletrocardiografia (35%), eosinofilia periférica (35%), níveis elevados de creatinoquinase e troponina (22%), além de evidência radiológica de insuficiência cardíaca (13%). O diagnóstico pode ser confirmado por biópsia endomiocárdica evidenciando degeneração de miócitos, além de infiltrados perivasculares com eosinófilos degranulados. Entre os sobreviventes, os sintomas desaparecem ou melhoram substancialmente ao se

interromper o uso da clozapina e iniciar tratamento com altas doses de corticosteroides (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia por 4 dias, reduzindo para 0,33 mg/kg/dia nos 4 dias seguintes).

A cardiomiopatia dilatada induzida por clozapina pode ser causada por uma miocardite em evolução ou por lesão crônica mediada por radicais livres, semelhante à miocardite induzida pela doxorrubicina (Capítulo 60). As características demográficas são semelhantes às da miocardite, mas a duração média do tratamento antecedendo o diagnóstico é mais longa (9 meses *versus* 3 semanas), e a taxa de mortalidade é mais baixa (22 *versus* 51%). Os pacientes apresentam evidência clínica ou ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda sem eosinofilia ou evidência enzimática de necrose miocárdica.

Intervalo QTc Prolongado e Morte Súbita

Prolongamentos significativos do intervalo QTc (Capítulo 65), levando a arritmias ventriculares e morte súbita (Capítulo 63), podem ocorrer em tratamento antipsicótico com doses usuais de tioridazina, haloperidol e sertindole. Foram observadas anormalidades na repolarização miocárdica durante a terapia com a maioria dos medicamentos antipsicóticos e após superdosagem acidental ou intencional de antidepressivos tricíclicos, lítio e metadona (Capítulo 110). Todos os antipsicóticos afetam o canal de potássio cardíaco por bloquearem o componente rapidamente ativado da corrente retificadora do potássio (Capítulo 61). Esse efeito se traduz em um aumento dose-dependente da duração da fase 3 do potencial de ação. A concentração de medicamento que causa a inibição de 50% do fluxo rápido de potássio varia para cada droga (p. ex., 1nmol/L para o haloperidol e 6 nmol/L para a olanzapina). Em comparação com não usuários de drogas antipsicóticas, o risco de morte súbita é duas vezes maior para os usuários atuais de convencionais (primeira geração) e antipsicóticos e 2,25 vezes maior para os usuários atuais de antipsicóticos atípicos (segunda geração). Todos os pacientes prestes a começar a usar drogas antipsicóticas devem ser indagados sobre histórico pessoal de síncope e histórico familiar de síndrome do QT longo ou morte súbita em idade jovem. Um eletrocardiograma de repouso, além de dosagem de eletrólitos séricos, deve ser solicitado antes do início da terapia com medicamentos antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos ou metadona. Eletrocardiogramas repetidos devem ser pedidos após cada aumento na medicação em pacientes idosos, portadores de doença cardíaca conhecida, e pacientes que façam uso de medicamentos conhecidos por produzir prolongamento do intervalo QTc ou hipocalemia (Capítulo 65). Um intervalo QTc de 500 ms ou superior exige a interrupção de todas as drogas que afetam a repolarização da membrana. Intervalos de QTc maiores que 450 ms em homens e 470 ms em mulheres, dispersão de QTc (diferença entre o maior e menor intervalo do QTc observado em um eletrocardiograma convencional) maior que 100 ms ou um aumento na duração do QTc maior que 60 ms, em comparação à medida basal, indicam a realização de uma reavaliação do risco-benefício associado às drogas em questão.

Engasgo e Distonia Laríngea

Mortes por asfixia devido a engasgo ocorrem a uma taxa de 0,8% por mil pacientes psiquiátricos ao ano, uma frequência mais de 100 vezes maior que na população em geral. Ademais, a videofluoroscopia demonstra presença de aspiração silenciosa em 38% dos pacientes psiquiátricos que sobrevivem a um episódio de engasgo. Engasgo e aspiração silenciosa são manifestações de disfagia (Capítulo 140), comum no paciente com transtorno mental. Metade dos pacientes psiquiátricos com disfagia apresenta uma síndrome de comer rápido vista em associação a agitação, técnicas inadequadas de mastigação, manutenção de alimentos nas bochechas e déficit de atenção que caracterizam distúrbios psicóticos e retardo mental. A disfagia bradicinética, vista em 25% dos pacientes psiquiátricos com episódios de engasgo, é atribuída aos efeitos antidopaminérgicos e anticolinérgicos dos medicamentos psicotrópicos. Essa condição, caracterizada por movimentação reduzida da língua, tempo aumentado do trânsito oral, peristalse faríngea reduzida e retardo do início do reflexo da deglutição, é vista em pacientes com características neurológicas de parkinsonismo induzido por medicamentos (Capítulo 416). A disfagia discinética (7% dos casos de engasgo), que ocorre geralmente em pacientes que usam medicamentos antipsicóticos a longo prazo, faz parte do espectro clínico da discinesia tardia (Capítulo 417). O exame revela contrações involuntárias da língua e da musculatura perioral, descoordenação dos movimentos voluntários da língua e propulsão do *bolus* alimentar não contínua na fase oral. Nos demais pacientes a disfagia se deve a doença cerebrovascular (11%) ou a doença faríngea ou esofageana (7%).

A distonia laríngea, uma complicação ameaçadora à vida da terapia com antipsicóticos, principalmente haloperidol e fenotiazinas, é produzida por uma contração espasmódica aguda dos músculos adutores da laringe. Os sintomas incluem desconforto respiratório, disfonia e estridor. O broncoespasmo induzido por neurolépticos pode preceder o início do estridor. Os pacientes geralmente mostram um desconforto subjetivo extremo, apertando a região cervical anterior. A maioria dos pacientes apresenta ainda outras distonias envolvendo a cabeça e o pescoço, incluindo torcicolo, retrocolo, trismo, protrusão da língua e desvio dos olhos para cima, para baixo e lateralmente. Geralmente sintomas e sinais se desenvolvem na primeira semana após o início ou aumento rápido da dose de medicamentos neurolépticos. Fenômenos distônicos semelhantes foram descritos após tratamento com antieméticos como prometazina, proclorperazina e metoclopramida. Uma redução na dose de medicamentos anticolinérgicos ou antiparkinsonianos usados para prevenir ou tratar sintomas extrapiramidais pode também precipitar a distonia laríngea. Essa condição é mais comum entre jovens do sexo masculino e deve ser distinguida da epiglotite, edema anafilático ou alérgico de laringe, laringoespasmo, obstrução mecânica e estridor psicogênico. A administração intravenosa de difenidramina (dose inicial, 25 mg; pode ser repetida após 5 minutos se houver persistência dos sintomas) é o tratamento de escolha. A intubação endotraqueal raramente é necessária.

Neutropenia e Agranulocitose Induzidas por Medicamentos

Foi observada neutropenia induzida por medicamentos com contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.500/μL durante tratamento com a maioria dos antipsicóticos de segunda geração (clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina) e estabilizadores do humor (carbamazepina, ácido valproico e lamotrigina), assim como alguns antidepressivos (tricíclicos e mirtazapina). A neutropenia induzida por clozapina ocorre em 4 a 5% dos pacientes nos primeiros seis meses do início do tratamento e progride para agranulocitose em 10% ou mais dos pacientes neutropênicos se o tratamento for mantido. *In vitro*, a toxicidade da clozapina necessita de peróxido e peroxidase, e o defeito na oxidação se relaciona a anormalidades no gene *NQO2* (quinona oxidorredutase) envolvido na desintoxicação da droga. O tratamento com a clozapina deve ser iniciado apenas se a contagem basal absoluta de neutrófilos for maior do que 1500/μL. O uso concomitante de carbamazepina, inibidores de inibidores da enzima conversora, sulfonamidas, propiltiouracil e mirtazapina deve ser evitado porque essas drogas podem produzir neutropenia e aumentar o risco de agranulocitose. O uso da clozapina deve ser interrompido, e o paciente, avaliado imediatamente para verificar se há febre, úlceras orais e sinais ou sintomas de infecção. Um hemograma completo deve ser obtido uma vez por semana nas primeiras 26 semanas e, após esse período, a cada 2 semanas. A clozapina deve ser interrompida, e todos os medicamentos, reavaliados, se a contagem absoluta de neutrófilos cair abaixo de 1.500/μL. A granulocitose relacionada à clozapina é tratada com sucesso com fatores estimuladores de colônias de granulócitos (seja fator estimulante de colônias de granulócitos ou de macrófagos-granulócitos).

A neutropenia também se associou a olanzapina, risperidona e quetiapina em pacientes que nunca fizeram uso de clozapina. O tratamento com estabilizadores do humor anticonvulsivantes, particularmente carbamazepina, se associa a neutropenia e trombocitopenia dose- dependentes em aproximadamente 10% dos pacientes nos primeiros seis meses de tratamento, devendo-se solicitar hemograma completo duas vezes ao mês durante esse período para monitorização.

Síndrome Neuroléptica Maligna

A síndrome neuroléptica maligna, que ocorre em aproximadamente 0,2% dos pacientes em uso de neurolépticos, deve fazer parte do diagnóstico diferencial de febre e rabdomiólise (Capítulo 115) em pacientes psiquiátricos (Tabela 442-2). A frequência é maior entre jovens do sexo masculino, pacientes subnutridos ou desidratados, pacientes com doença de Parkinson ou que são tratados parenteralmente com altas doses de neurolépticos em curtos períodos de tempo. Os principais critérios diagnósticos são temperatura elevada (superior a 104° F [40° C] em 40% dos pacientes) e rigidez muscular difusa (variando de hipertonia leve até graus mais graves, como a “rigidez de cano de chumbo”). Além disso, dois ou mais dos seguintes achados são necessários para um diagnóstico definitivo: (1) instabilidade autonômica (taquicardia, pressão arterial elevada ou instável, hipotensão postural, diaforese, sialorreia e incontinência urinária), (2)

alterações do estado mental (variando de confusão a mutismo ou coma), (3) leucocitose (até 20.000/mL) e (4) creatina quinase elevada (até 100.000 UI/L). Outras manifestações clínicas incluem bradicinesia, coreia, distonias, disfagia, disartria ou afonia, convulsões e tremores. A gravidade da rabdomiólise está relacionada aos níveis de creatinoquinase e à presença de mioglobinemia, mioglobinúria, acidose metabólica e uremia. O eletroencefalograma evidencia lentificação inespecífica em pouco mais da metade dos pacientes.

Tabela 442-2

Diagnóstico diferencial de síndrome neuroléptica maligna

Infecção do sistema nervoso central
Infecção em pacientes com parkinsonismo induzido por droga
Superdosagem de drogas (psicoestimulantes, antidepressivos, lítio, anticolinérgicos)
Abstinência de álcool ou drogas (benzodiazepínicos, barbitúricos, medicamentos antiparkinsonianos)
Efeitos colaterais drogas não psicotrópicas depressoras de dopamina (reserpina, metoclopramida, proclorperazina, prometazina)
Rebote colinérgico
Síndrome serotoninérgica
Tireotoxicose
Hipertermia maligna

O intervalo de tempo entre o início do tratamento e o aparecimento da síndrome neuroléptica maligna é geralmente curto, com 30% dos casos se desenvolvendo nas primeiras 48 horas e 96% dentro do primeiro mês de tratamento. A exceção parece ser a síndrome neuroléptica maligna associada à clozapina, com um intervalo médio de 50 dias. Por vezes a síndrome neuroléptica maligna é confundida com a catatonia grave (Capítulo 404), mas os sinais catatônicos na síndrome neuroléptica maligna geralmente se restringem a mudez e acinesia. Além disso, hipertermia, rigidez, tremor e rabdomiólise não estão presentes nos pacientes com catatonia. Entretanto, é importante manter acompanhamento médico rigoroso dos pacientes catatônicos graves por apresentarem alto risco (22%) de desenvolver síndrome neuroléptica maligna.

Se não tratada, a síndrome neuroléptica maligna tem uma taxa de mortalidade de 10% como consequência de insuficiência renal aguda, pneumonia aspirativa, síndrome de angústia respiratória do adulto, coagulação intravascular disseminada e degeneração neuronal cerebelar. A maioria das fatalidades é evitável se o diagnóstico for feito precocemente, o agente neuroléptico for descontinuado rapidamente e o paciente for

transferido imediatamente para uma unidade de terapia intensiva para tratamento específico e de suporte. A bromocriptina (2,5 mg três vezes ao dia via oral ou por tubo nasogástrico, podendo aumentar a dose em 2,5 mg três vezes ao dia até um máximo diário de 40 mg) ou amantadina (100 mg via oral ou por tubo nasogástrico duas vezes ao dia, podendo aumentar até 300 mg/dia em doses divididas) devem ser usadas em casos moderadamente graves e mantidos até que a rigidez muscular e anormalidades metabólicas apresentem melhora significativa. O relaxante de musculatura esquelética dantrolene (iniciar dose de 1 mg/kg endovenosamente, titulada até uma dose máxima de 10 mg/kg/dia dividida em três doses endovenosas ou orais) deve ser associado à bromocriptina ou amantadina, em pacientes que apresentarem características hipermetabólicas fulminantes e naqueles com rigidez muscular persistente, a despeito do uso de agonistas dopaminérgicos. A síndrome neuroléptica maligna refratária apresenta melhora após eletroconvulsoterapia (ECT).

Síndrome Serotoninérgica

A síndrome serotoninérgica (Capítulo 440) é uma reação adversa a droga produzida principalmente por agonismo serotoninérgico excessivo de receptores de serotonina no sistema nervoso central e periférico, por drogas selecionadas (Tabela 442-3). Em estudos de vigilância pós-comercialização dos antidepressivos mais recentes, a síndrome tem uma incidência de quatro casos por 10.000 pacientes/mês em pacientes que começam a tomar nefazodona, uma droga que inibe a captação neuronal de serotonina e noradrenalina, e também atua como um antagonista do receptor 5-HT2. A síndrome também ocorre em 15% dos pacientes com superdosagem intencional de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs). A síndrome serotoninérgica é causada pela superestimulação dos receptores 5-HT1A e também possivelmente 5-HT2, devido ao excesso de agonistas ou precursores de serotonina, ao aumento da liberação de serotonina, à redução de sua recaptação e à diminuição de seu metabolismo. Casos graves da síndrome têm sido mais frequentemente relatados em pacientes tratados com inibidores da monoaminoxidase que tomaram dextrometorfano vendido sem receita médica, ou a metilenodioximetanfetamina ilegal (Ecstasy), ou que iniciaram tratamento com inibidores da recaptação da serotonina, meperidina, ou antipsicóticos atípicos, como aripiprazol.

Tabela 442-3

Classes de medicamentos que produzem síndrome serotoninérgica em pacientes psiquiátricos

Inibidores seletivos de recaptação da serotonina
Inibidores da monoaminoxidase
Antipsicóticos atípicos

Antidepressivos heterocíclicos
Trazodona
Inibidores duplos de absorção de
Psicoestimulantes
Buspirona
Estabilizadores do humor
Analgésicos
Antieméticos
Antitussígenos
Suplementos dietéticos

Essa síndrome potencialmente fatal é caracterizada por mudanças no estado mental (variando de agitação a confusão e coma), instabilidade autonômica (taquicardia, aumento ou labilidade da pressão arterial, diaforese e diarreia), anormalidades neuromusculares (mioclonia, midríase, clônus ocular, rigidez, hiper-reflexia, tremores e calafrios) e hipertermia. Os sintomas ocorrem nas primeiras 24 horas ou, por vezes, poucos minutos após o início do uso do medicamento, mudança na dose, associação a nova droga ou tentativa de superdosagem. A morte pode ocorrer como consequência da rabdomiólise com insuficiência renal aguda, hipercalemia, coagulação intravascular disseminada e síndrome da angústia respiratória aguda. O diagnóstico diferencial inclui síndrome neuroléptica maligna, meningite viral ou bacteriana, ou encefalite, insolação (Capítulo 109), síndrome tóxica por anticolinérgicos (Capítulo 110) e abstinência de drogas (Capítulo 33) ou de álcool (Capítulo 32).

O manejo do quadro inclui a interrupção imediata dos medicamentos serotoninérgicos, terapia de suporte abrangente e benzodiazepínicos para o controle da agitação e das mioclonias. O tratamento específico baseia-se no uso de ciproeptadina (um antagonista de receptor H_1 com propriedades antisserotoninérgicas e anticolinérgicas) e clorpromazina (um antagonista do receptor 5-HT1A e 5-HT2). A dose inicial de ciproheptadina deve ser de 12 mg, administradas via oral ou por tubo nasogástrico, com doses adicionais de 2 mg a cada 2 horas até a melhora dos sintomas ou atingir a dose máxima de 32 mg. A dose de manutenção habitual da ciproheptadina é de 8 mg três vezes ao dia. A clorpromazina (50 mg via intramuscular; pode ser repetida três ou quatro vezes ao dia e aumentada gradualmente até 400 mg/dia em doses divididas) está indicada nos pacientes com sintomas graves que requerem tratamento parenteral. Foi também observada melhora rápida após uso de doses únicas de olanzapina (10 mg por via sublingual). A clorpromazina e a olanzapina só devem ser utilizadas após a exclusão da síndrome neuroléptica maligna como possível diagnóstico.

Hiperprolactinemia Induzida por Antipsicóticos

A hiperprolactinemia induzida por medicamentos é provocada por antipsicóticos de

primeira geração e por risperidona, sendo relativamente rara com outros antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, olanzapina e ziprasidona. Em pacientes tratados com medicações antipsicóticas elevadoras da prolactina, os níveis hormonais estão acima do limite normal em 60% das mulheres e 40% dos homens. A hiperprolactinemia sintomática (Capítulo 231) ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes e está geralmente associada a aumentos de 10 vezes dos níveis hormonais basais. O excesso de prolactina leva à disfunção de seus tecidos-alvo (galactorreia, oligomenorreia e amenorreia, infertilidade, disfunção sexual e ginecomastia), assim como a um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama, osteoporose e doença cardiovascular. O mecanismo da hiperprolactinemia relacionada aos antipsicóticos consiste na supressão da inibição da dopamina nas células lactotróficas hipotalâmicas. Exames de neuroimagem são necessários em pacientes sintomáticos e naqueles com níveis significativamente aumentados de prolactina, para a exclusão de possíveis tumores de hipófise e hipotálamo.

Polidipsia Psicogênica e Hiponatremia Induzida por Drogas

A hiponatremia é comum em pacientes psiquiátricos e pode provocar complicações graves, como convulsão, coma, herniação de tronco cerebral e morte (Capítulo 118). O diagnóstico frequentemente é feito tardiamente, uma vez que as manifestações tradicionais de hiponatremia, como letargia, inquietação, fraqueza e desorientação, se sobrepõem às características dos distúrbios psiquiátricos. O diagnóstico diferencial da hiponatremia em pacientes psiquiátricos deve destacar a polidipsia psicogênica e a síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) induzida por droga (Capítulo 118).

Os pacientes com polidipsia psicogênica de forma geral apresentam hiposmolalidade sérica e uma urina maximamente diluída (osmolalidade urinária <100 mOsm/L). A incidência de polidipsia é de 20%, e a de intoxicação hídrica, de 5% em enfermarias de psiquiatria. A incontinência urinária e enurese noturna podem fazer parte das manifestações clínicas. O mecanismo de aumento da sede é pouco compreendido, mas pode estar relacionado a uma supressão incompleta do hormônio antidiurético (ADH) pelo hipotálamo, bem como uma resposta à sensação de boca seca consequente ao efeito anticolinérgico de muitos medicamentos psicotrópicos. O diagnóstico diferencial deve incluir efeito diurético, insuficiência renal, deficiência de corticosteroides e hipotireoidismo. Medidas estritas para restrição da ingesta hídrica geralmente são efetivas nos pacientes com hiponatremia moderada, enquanto a clozapina reduz a polidipsia e a intoxicação hídrica em casos refratários.

A SIADH induzida por medicamentos relaciona-se predominantemente aos ISRSs. Experimentos com animais sugerem que o excesso de serotonina estimula a liberação de ADH, levando à hiponatremia, se a ingesta hídrica for suficiente. Outras drogas comumente usadas por pacientes psiquiátricos e que podem produzir SIADH incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, carbamazepina, antipsicóticos convencionais e de segunda geração, benzodiazepínicos, metadona e

nicotina. Pacientes idosos, com índice de massa corpórea reduzido e aqueles com níveis de sódio plasmático basais inferiores a 138 mEq/L estão sob maior risco. O tempo médio entre o início da terapia com ISRS e o diagnóstico é de 9 dias. A excreção urinária de sódio geralmente é superior a 20 mEq/L e a osmolalidade urinária é superior a 300 mOsm/L. Nos pacientes com hiponatremia leve assintomática, os ISRS podem ser continuados se o paciente for monitorado cuidadosamente e colocado sob restrição hídrica supervisionada. Para os pacientes que não toleram restrição de fluidos ou que têm hiponatremia sintomática com níveis séricos de sódio menores que 125 mEq / L, o uso de tolvaptano (inicialmente 15 mg, titulável para 30 ou 60 mg), um antagonista de receptor-V2 da vasopressina, é eficaz.[3]

Avaliação de Risco Antecedendo Eletroconvulsivoterapia

A ECT é altamente efetiva no tratamento de depressão maior e outros distúrbios psiquiátricos refratários a terapia medicamentosa. O procedimento exige um curto período de anestesia geral com pentotal de sódio, etomidato ou propofol, e também demanda a paralisação muscular com succinilcolina, enquanto o paciente recebe ventilação por máscara com oxigênio suplementar e é monitorado por eletrocardiografia contínua e oximetria de pulso. Broncoespasmo pode suceder a indução anestésica, particularmente em pacientes com risco de comprometimento respiratório. Durante a estimulação elétrica do cérebro, a ativação parassimpática pode provocar bradicardia ou vários segundos de assistolia, o que pode ser evitado pela administração prévia intravenosa de glicopirrolato. O efeito parassimpático mantém-se até o início da convulsão acinética, quando o tônus simpático se eleva e produz taquicardia, aumento da pressão arterial e elevação da demanda miocárdica por oxigênio. Essas alterações podem ser corrigidas por administração intravenosa de esmolol. Ao mesmo tempo, como consequência da intensificação da taxa metabólica neuronal, há uma elevação do fluxo sanguíneo cerebral, causando um aumento da pressão intracraniana. Esse tônus simpático aumentado pode provocar isquemia miocárdica, taquiarritmias e ruptura potencial de aneurismas aórticos ou intracranianos associados à ECT. A pressão intracraniana elevada pode provocar herniação cerebral em pacientes com lesões expansivas. Os pacientes idosos apresentam maior taxa de confusão prolongada, arritmias e quedas após a ECT. Uma avaliação médica estruturada antecedendo a ECT pode identificar riscos e complicações potenciais (Fig. 442-1). Todos os esforços devem ser feitos para otimizar as condições clínicas do paciente antes da realização da ECT. Os pacientes de alto risco devem ser submetidos à ECT em local que permita acesso imediato à unidade de terapia intensiva, e não em um hospital psiquiátrico independente, sem esse tipo de suporte. Apenas os medicamentos essenciais devem ser administrados, acompanhados de pequena quantidade de líquido até 6 horas antes da realização da ECT. O uso de medicamentos que interferem sobre o limiar convulsivo, como lidocaína, teofilina, fenotiazina, antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos, deve ser interrompido antes da realização do procedimento. A associação de uma boa avaliação de risco pré-ECT, anestesia cuidadosa e monitorização pós-ECT resultam em

taxa de complicações graves de apenas 0,9% e praticamente nenhuma fatalidade.

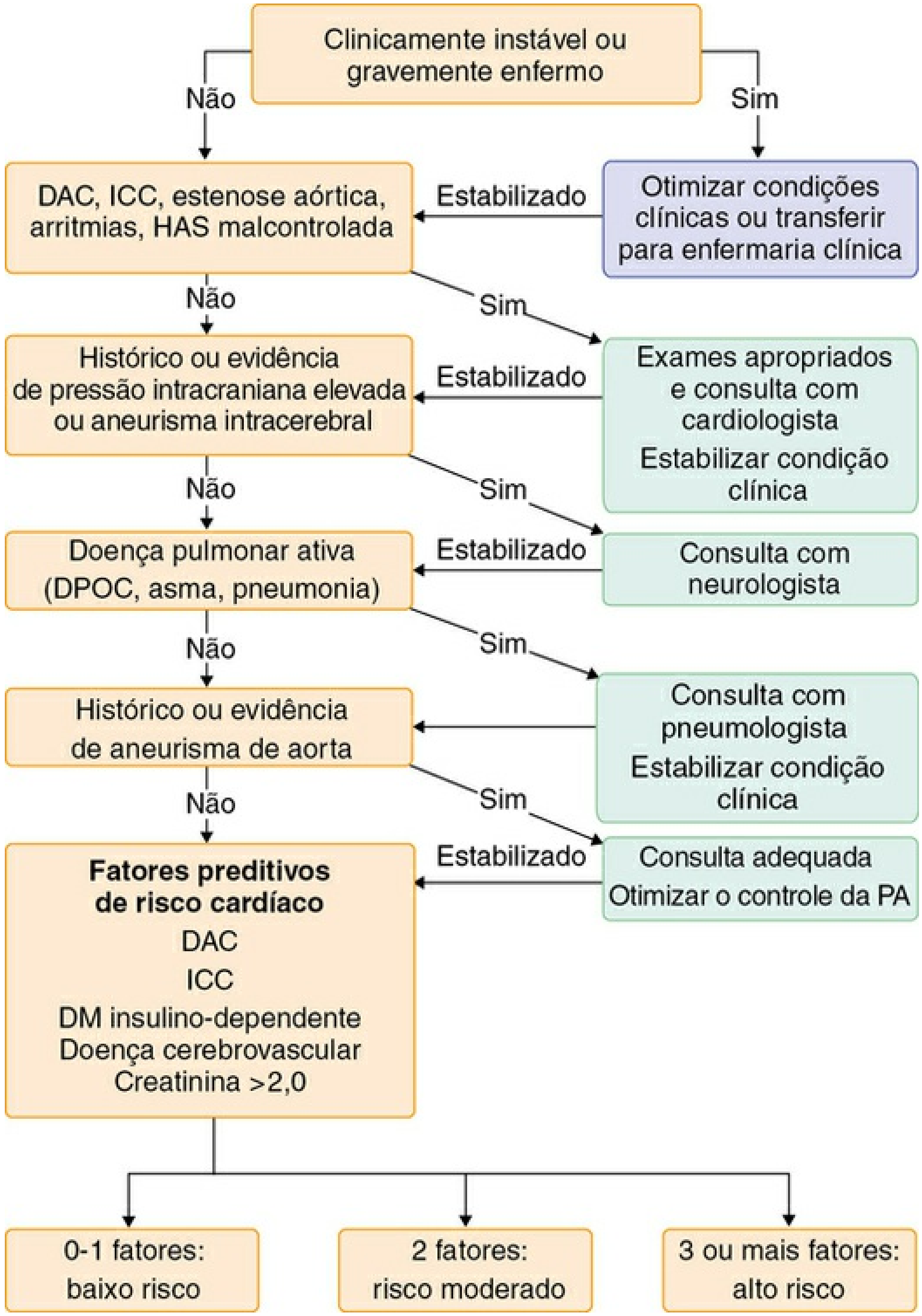

FIGURA 442-1 Avaliação de risco antecedendo a eletroconvulsoterapia. PA = pressão arterial; DAC = doença arterial coronariana; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DM = diabetes melito; HAS = hipertensão. Modificado de Frederickson A, Manu P. Risk assessment prior to electroconvulsive therapy. In Manu P, Suarez RE, Barnett BJ, eds. *Handbook of Medicine in Psychiatry.* Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2006:687-700.

Grau A

1. Klein, D. J., Cottingham, E. M., Sorter, M., et al. A randomized, double-blind,

placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:2034–2036.

2. Wu, R. R., Zhao, J. P., Guo, X. F., et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008; 165:352–358.
3. Josiassen, R. C., Goldman, M., Jessani, M., et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of a vasopressin V2-antagonist in patients with schizophrenia and hyponatremia. *Biol Psychiatry*. 2008; 54:1097–1100.

Leituras sugeridas

Lipscombe, L. L., Levesque, L., Gruneir, A., et al. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1282–1289. *O risco de hospitalização devido à hipoglicemia aumentou substancialmente pelo uso de drogas antipsicóticas.*

Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009; 360:225–235. *Drogas antipsicóticas tanto típicas quanto atípicas aumentaram o risco de morte súbita em torno de duas vezes.*

Taylor, D., Meader, N., Bird, V., et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy. *Br J Psychiatry*. 2011; 198:179–188. *Revisão cuidadosa, incluindo efeitos colaterais de medicações.*

SEÇÃO XXVIII

Doenças cutâneas

OUTLINE

Capítulo 443: Estrutura e função da pele

Capítulo 444: Exame da pele e abordagem diagnóstica das doenças cutâneas

Capítulo 445: Princípios de tratamento das terapias cutâneas

Capítulo 446: Eczemas, fotodermatoses, doenças papulodescamativas (incluindo as doenças fúngicas) e eritemas figurados

Capítulo 447: Doenças maculosas, papulosas, vesicobolhosas e pustulosas

Capítulo 448: Urticária, reações de hipersensibilidade a drogas, nódulos e tumores e doenças atróficas

Capítulo 449: Infecções, hiper e hipopigmentação, dermatologia regional e lesões distintas na pele negra

Capítulo 450: Doenças capilares e ungueais

Estrutura e função da pele

David A. Norris

Funções básicas da pele

A pele, o maior órgão humano, é uma barreira grossa e elástica que recobre o corpo e protege o compartimento muscular e as estruturas internas. A estrutura da pele varia consideravelmente de uma área do corpo para outra, incluindo mudanças na espessura dos seus componentes e nas suas estruturas especializadas de origem epitelial (p. ex., pelos, unhas, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas). A pele é comumente afetada em doenças e é frequentemente danificada por estímulos externos, como radiação, luz solar, toxinas, irritantes, alérgenos e agentes infecciosos.

A pele possui funções importantes:

- *Proteção.* O pigmento melânico e as enzimas antioxidantes encontram-se na epiderme para proteger a pele contra a radiação. A derme reticular espessa é uma barreira contra danos e traumas, assim como um coxim para as estruturas subjacentes. A epiderme resiste à fricção e à tensão tangencial. O estrato córneo, que é uma barreira impenetrável para as substâncias externas, é mais espesso nas palmas das mãos e plantas dos pés, fornecendo acolchoamento e proteção.
- *Termorregulação.* A evaporação através das glândulas sudoríparas écrinas é essencial para a termorregulação. A dilatação e a constrição vascular ajudam a regular a troca de calor pela pele para preservar o calor em climas frios e eliminar o calor após o exercício.
- *Resposta imunológica.* A pele é o braço mais externo da resposta imunológica e tem como função defender o organismo contra infecções, células transformadas e toxinas, por meio de respostas imunes inatas e adaptativas altamente desenvolvidas.
- *Barreira contra a perda de água.* O estrato córneo é o componente essencial da pele normal que previne a perda transepidérmica de água.
- *Secreção de resíduos.* As glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas transportam os resíduos e promovem a excreção de substâncias odoríferas.
- *Sensação.* A pele é o maior órgão sensorial. A pele e as membranas mucosas são os principais sítios de percepção de sensações, tanto agradáveis quanto desagradáveis.

Estrutura da pele

A pele consiste em duas camadas distintas: a *epiderme* e a *derme* (Fig. 443-1). A pele é

derivada de duas linhagens de células germinativas: o ectoderma, que origina a epiderme, e a derme, de origem mesenquimal. Essas duas camadas unem-se numa zona de membrana basal denominada *lâmina basal*.

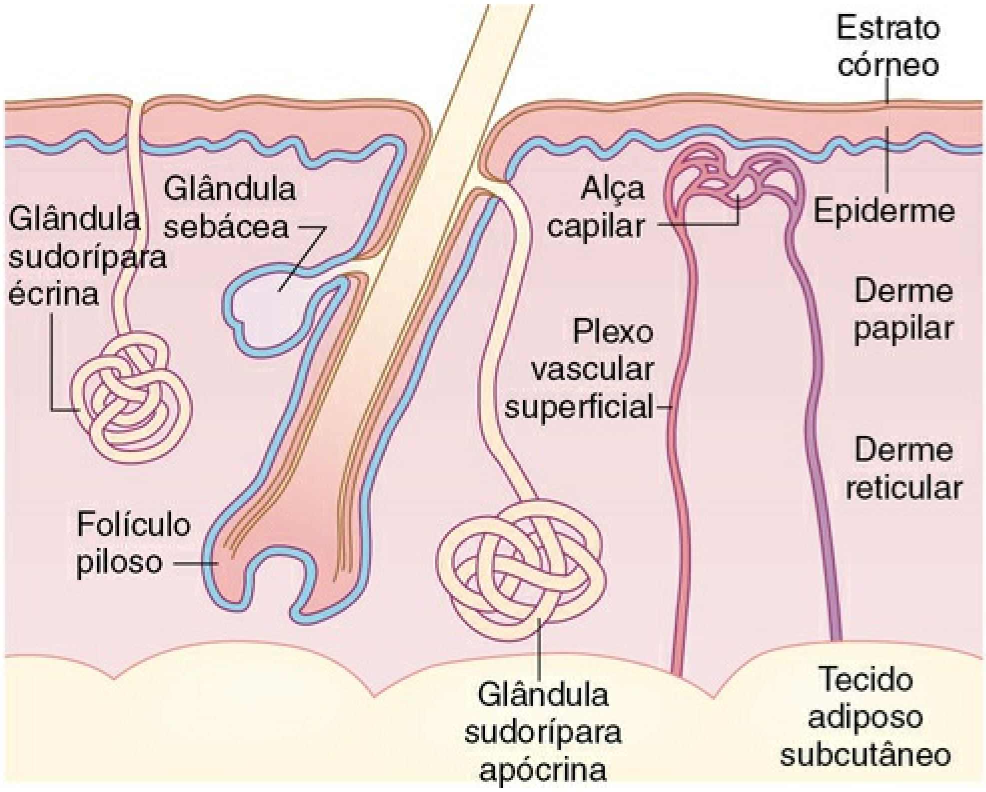

FIGURA 443-1 A pele e as estruturas anexas.
A relação entre a epiderme e suas estruturas anexas (glândulas sebáceas e sudoríparas e folículos pilosos), na derme e no tecido adiposo subcutâneo, é mostrada. Note como essas estruturas estão associadas a rupturas na barreira do estrato córneo.

A epiderme, que é uma camada epitelial escamosa estratificada, contém muitos níveis estruturais e funcionais diferentes. Ela é mantida unida por estruturas de adesão distintas, denominadas *desmossomas* (Fig. 443-2). O *estrato córneo*, que é o produto da epiderme morta, resiste à penetração de organismos e toxinas externos e previne a perda de água. A *lâmina basal* é uma estrutura muito complexa de proteínas de origem epidérmica e dérmica, que une a epiderme à derme, e resiste ao esforço transverso.

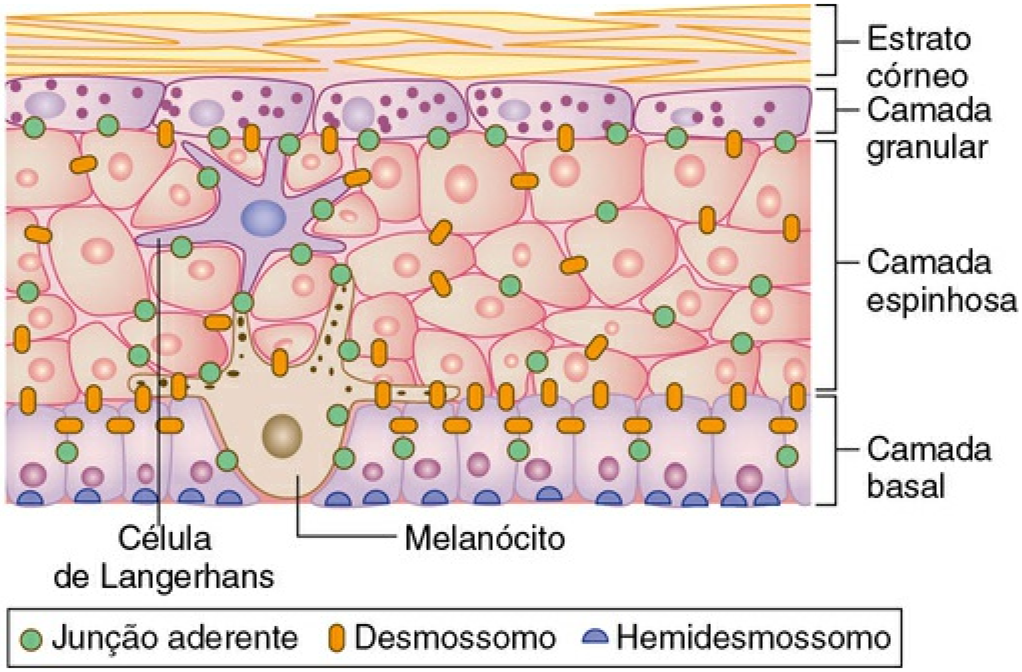

FIGURA 443-2 Adesão celular na epiderme.
Os queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans epidérmicos formam uma rede de conexão, crucial para a função normal da epiderme.

A *derme papilar* é uma matriz de colágeno que contém os vasos sanguíneos que nutrem a epiderme. A *derme reticular* é um coxim mais resistente, que protege o tecido subjacente e contém as estruturas anexas epidérmicas. Os vasos sanguíneos e os nervos são separados em um plexo superficial, na derme papilar, e em um plexo mais profundo, que serve as estruturas anexas. A derme é separada da fáscia e do músculo subjacente por uma camada de tecido adiposo subcutâneo que permite à pele mover-se livremente em relação às estruturas internas mais profundas.

As estruturas anexas derivadas da epiderme (glândulas sudoríparas écrinas, glândulas sudoríparas apócrinas, glândulas sebáceas e folículos pilosos) estão ancoradas na derme, mas penetram a epiderme e a barreira do estrato córneo (Fig. 443-1). O folículo piloso é uma estrutura cíclica que contém populações especializadas de células epiteliais, células pigmentares e células mesenquimais, que controlam o ciclo do pelo. As glândulas sudoríparas écrinas liberam o suor diretamente através do estrato córneo. As glândulas sudoríparas apócrinas liberam seus produtos nos folículos pilosos. Já as glândulas sebáceas são drenadas para os folículos pilosos sebáceos do couro cabeludo, da face, do tórax, do dorso, da axila e da virilha. Uma extensa rede de vasos sanguíneos e nervos serve à pele. O plexo vascular superficial alimenta a epiderme através de um extenso complexo de alças capilares na derme papilar. Os profundos plexos vascular e nervoso servem às estruturas anexas na derme. Os folículos pilosos, com suas glândulas apócrinas e sebáceas, e as glândulas sudoríparas écrinas são vias para a absorção transepidérmica de drogas, pois penetram o estrato córneo.

Células da Epiderme e Diferenciação Epidérmica

A epiderme é um epitélio escamoso estratificado, composta principalmente por queratinócitos, com outras células residentes em locais distintos (melanócitos, células de

Langerhans e células de Merkel). Em resposta a vários estímulos, células migratórias, como os linfócitos, macrófagos dérmicos, neutrófilos e eosinófilos, migram para a epiderme. Os queratinócitos estão firmemente aderidos uns aos outros pelos desmossomas (Fig. 443-2), que se conectam à rede intermediária de filamento de queratina rígida e dão força à epiderme. A camada basal da epiderme rígida conecta-se à zona da membrana basal por meio dos hemidesmossomas, que são estruturas altamente organizadas de adesão, ligadas à rede de queratina basal. Junções aderentes ligam os queratinócitos circunjacentes e os conectam à rede de microfilamentos de actina. Essas junções promovem adesões mais plásticas, que também estão envolvidas com o movimento mediado pela actina, e a estrutura dendrítica dos melanócitos e das células Langerhans depende da ligação dessas células aos queratinócitos através da E-caderina contendo junções aderentes.

Queratinócitos e Diferenciação Epidérmica

Diferenciação Epidérmica

Diferenciação epidérmica é um processo geneticamente programado pelo qual os queratinócitos diferenciam-se a partir de células proliferantes na camada germinativa para formar células "espinhosas" altamente aderidas à camada malpighiana, células que estão morrendo na camada granulosa e corneócitos no estrato. Durante esse processo, os queratinócitos passam por enormes mudanças, refletindo suas diferentes características funcionais. Os queratinócitos recebem seus nomes devido ao filamento proteico intermediário, queratina, que forma filamentos rígidos insolúveis, os quais dão força à epiderme. As queratinas são feitas de tetrâmeros compostos de duas queratinas básicas e duas ácidas (K5/14 na camada basal; K1/10 na camada espinhosa; K6/16 na epiderme hiperproliferativa; K9/19 nas palmas das mãos e plantas dos pés). A queratina apresenta propriedades versáteis e é o componente principal dos pelos e das unhas, nos humanos, e de bicos, patas e penas em outros animais.

As aderências dentro da epiderme são formadas por desmossomas e junções aderentes. As junções aderentes que se formam entre os queratinócitos são caracterizadas por ligações homofílicas das caderinas da superfície celular e pela ligação da estrutura de adesão aos microfilamentos de actina dentro da célula pelas cateninas (Fig. 443-3A). Os desmossomas são compostos por moléculas chamadas desmogleínas e desmocolinas, que são homólogas às caderinas e formam estruturas de adesão com as queratinas através de várias proteínas associadas, tais como placoglobina e placofilina (Fig. 443-3B). Os queratinócitos basais estão aderidos à lâmina basal pelo hemidesmossoma, que é uma estrutura especializada de adesão ligada à rede de filamentos de queratina da célula basal (Fig. 443-3C). A diferenciação progressiva da epiderme está associada a mudanças específicas na expressão e na função proteica.

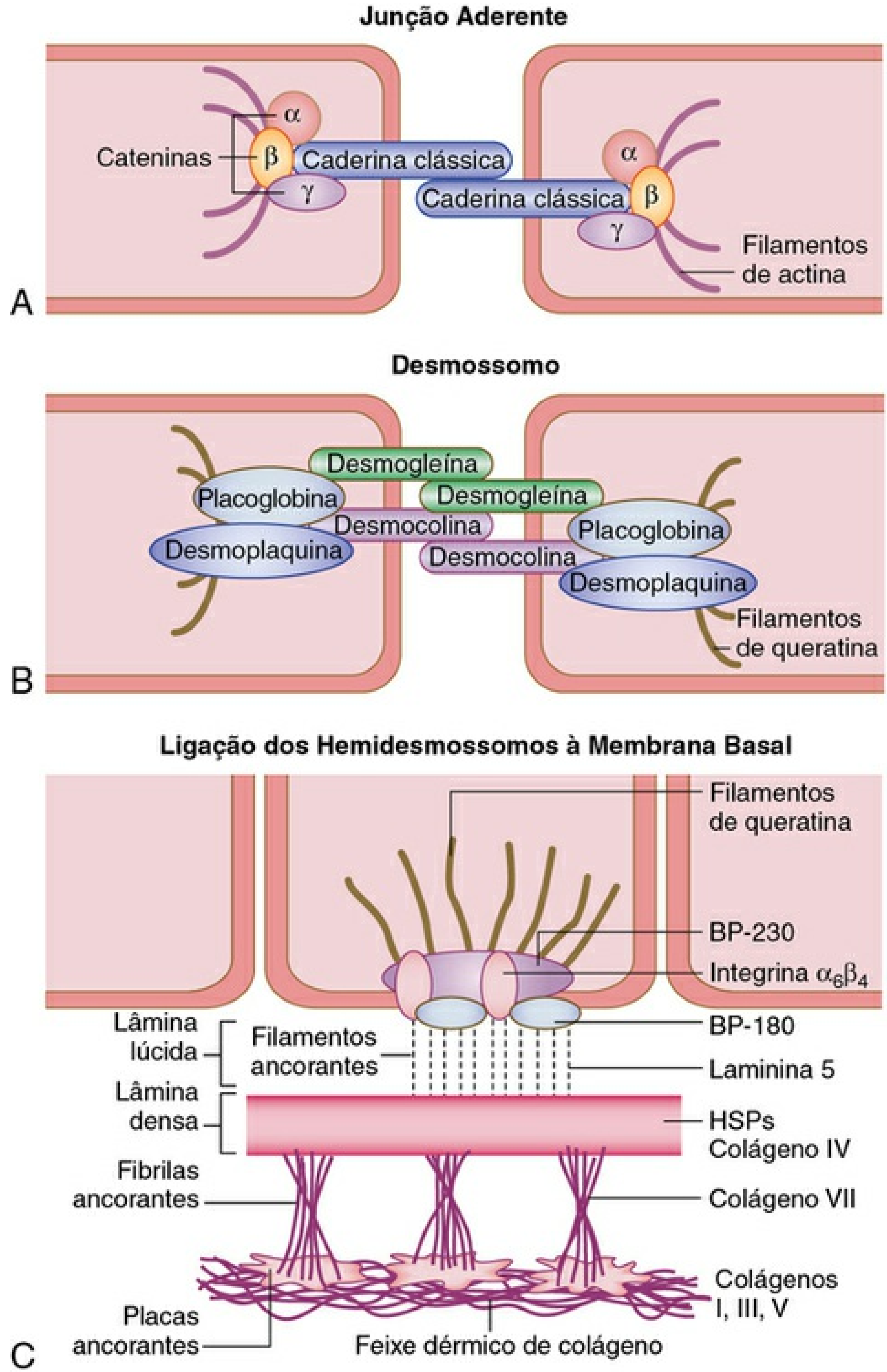

FIGURA 443-3 Aspectos moleculares das principais estruturas de adesão da epiderme e conexão da epiderme à derme.
A-C, Essas estruturas são cruciais para a integridade normal da pele. Mutações ou dano autoimune dessas estruturas têm efeitos devastadores na função da pele. HSP = proteína de choque térmico.

Funções das Camadas Epidérmicas

A *camada germinativa* (*basal*) da epiderme é responsável pela proliferação celular. Esta camada é resistente à apoptose por causa das defesas mantidas por receptores para fatores de crescimento e moléculas da matriz. A camada germinativa pode tornar-se uma projeção epitelial migratória para ajudar na cicatrização de feridas.

A *camada espinhosa* produz uma rede densa de defilamentos de queratina (queratinas 1/10) que interage com os desmossomas e sintetiza a involucrina (envolvida na ligação

cruzada de proteínas à membrana plasmática na camada granulosa), uma rede antioxidante protetora (glutationa redutase, peroxidase, catalase), citocinas, quimiocinas, corpos lamelares e grânulos de querato-hialina.

As células na *camada granulosa* sofrem morte celular programada (apoptose). A profilagrina do grânulo de querato-hialina é ativada à filagrina, induzindo assim a ligação cruzada de queratina. Os conteúdos do corpo lamelar são secretados no espaço extracelular pela fusão do corpo lamelar à membrana celular. A involucrina e a cornifina ligam-se cruzadamente à membrana celular por meio da transglutaminase, produzindo um envelope cornificado e espessado. A síntese proteica cessa logo que as células morrem, para formar corneócitos intactos, os quais contêm filamentos de queratina com ligação cruzada e um envelope cornificado espesso.

Corneócitos achatados circundados por lamelas de fosfolipídios formam o *estrato córneo* impermeável. Embora a camada cornificada seja uma barreira fina e flexível que protege as células sensíveis do ambiente externo, algumas moléculas podem difundir-se através da camada cornificada. Na verdade, essa rota transepidérmica é a principal via de penetração das medicações tópicas (Capítulo 445). Depois de um certo período, ocorre descamação dos corneócitos superficiais pela degradação enzimática do material extracelular.

Melanócitos

Os melanócitos, células dendríticas que sintetizam e secretam o pigmento melanina, derivam embriologicamente das células da crista neural e migram para a junção dermoepidérmica durante o desenvolvimento, embora alguns poucos possam ser encontrados na derme. Os melanócitos estão localizados na camada basal da epiderme, em uma razão de melanócitos para queratinócitos de cerca de 1:4 até cerca de 1:10 em diferentes locais da pele. O número relativo de melanócitos é aproximadamente o mesmo para ambos os sexos e todas as raças, com aproximadamente 1.500 melanócitos por milímetro quadrado de superfície cutânea. Uma população totalmente separada de melanócitos reside nos folículos pilosos que produzem pelos pigmentados. As diferenças na coloração da pele são, portanto, determinadas pela atividade relativa dessas células, e não pelo seu número. Os melanócitos epidérmicos estão aderidos à lâmina basal pelos receptores de integrina e aos queratinócitos circunjacentes por ligações mediadas por E-caderina. O pigmento de melanina é sintetizado em organelas específicas dos melanócitos, denominadas *melanossomas*. A transferência do melanossoma é conseguida quando os queratinócitos engolfam ativamente as pontas de citoplasma dos processos dendríticos dos melanócitos que contêm os melanossomas. A exposição à luz ultravioleta (UV) aumenta a taxa de formação de melanossomas e aumenta a sua liberação para os queratinócitos.

A melanina é um heteropolímero complexo que absorve luz de todo o espectro de luz UV e visível; ela fornece a proteção mais eficaz da pele contra a radiação. A melanização é um processo bioquímico e complexo amplamente controlado por três genes: tirosinase, que oxida a tirosinase 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa); proteína relacionada à tirosinase 1 (PRT-1); e proteína relacionada à tirosinase 2 (PRT-2). O controle da melanização é um

complexo processo genético e ambiental envolvendo mais de 150 genes. Um importante nível de controle é a ligação do hormônio estimulante de melanócito (MSH) ao receptor de melanocortina 1 (RMC-1) nos melanócitos. As enzimas que controlam a melanização são transportadas para dentro dos melanossomas, onde ocorrem os processos bioquímicos em um ambiente protegido dentro da organela. A organela inteira é transportada para os queratinócitos, onde ficam localizadas como um "capacete" acima do núcleo. Os polimorfismos no RMC-1 controlam as quantidades relativas das três enzimas principais. Diminuições no PRT-1 e PRT-2 levam à produção de feomelanina, um pigmento marrom-avermelhado com propriedades fotoprotetoras inferiores. Este tipo de pigmento é visto em indivíduos ruivos e está associado à proteção solar diminuída, ao fotoenvelhecimento aumentado e à maior incidência de câncer de pele, melanoma ou não melanoma. A luz UV pode transformar os melanócitos em melanoma maligno, a forma mais letal de câncer de pele (Capítulo 210).

Os melanócitos são células de diferenciação terminal que não possuem uma população de células-tronco para repovoar os melanócitos interfoliculares. Uma população de precursores de melanócitos na bainha externa do folículo piloso pode ser mobilizada para repovoar os melanócitos interfoliculares perdidos — uma estratégia para a repigmentação usada para tratar o vitiligo humano. Entretanto, acredita-se que existam populações de células-tronco de melanócitos no folículo piloso, onde elas reabastecem os melanócitos do bulbo capilar durante cada ciclo de regeneração capilar na transição entre telógeno e anágeno (veja Pelos).

Células de Langerhans

As células dendríticas de Langerhans são um importante subgrupo de células apresentadoras de antígenos, localizadas na epiderme média. Elas tornam-se mais abundantes em locais onde há doenças de pele inflamatórias, incluindo as reações alérgicas, como a dermatite de contato (Capítulo 446). As células de Langerhans são migratórias e contêm estruturas características em forma de bastão, estriadas, conhecidas como grânulos de Birbeck. Estas células contêm também importantes receptores celulares imunológicos de superfície (DC1, complexo de histocompatibilidade maior [MHC] de classe II, receptor de imunoglobulina G [IgG], receptor de C3). Na sensibilização por contato (dermatite de contato), as células de Langerhans internalizam e processam o antígeno, migram para os linfonodos regionais e apresentam o antígeno aos linfócitos não ativados (*naïve*). Quando o antígeno é reaplicado na pele (desafio), as células de Langerhans novamente processam e apresentam o antígeno aos linfócitos sensibilizados, presentes na pele ou nos linfonodos.

Células de Merkel

As células de Merkel estão espalhadas entre os queratinócitos basais e são frequentemente encontradas próximas ou em contato com nervos não mielinizados muito finos, com os quais elas formam as sinapses. As células de Merkel apresentam-se isoladas ou em grupos, chamados de corpúsculos táteis. Estas células estão aderidas às

células epidérmicas adjacentes por meio de numerosas conexões de desmossomas, mas os seus tonofilamentos, ao contrário dos queratinócitos, não estão agrupados em feixes. No citoplasma das células de Merkel existem numerosos grânulos densos circundados por membrana que contêm catecolaminas. Acredita-se que as células de Merkel sirvam como mecanorreceptores de adaptação. Os tumores de células de Merkel são incomuns, mas estão entre os tumores de pele mais letais.

Junção Dermoepidérmica

A junção dermoepidérmica é uma zona de transição em que a camada basal do epitélio está conectada a âncoras penetrantes de colágeno profundo que se originam na derme papilar. A conexão é composta de bandas de colágeno, domínios globulares e complexos proteicos em forma de cruz, formando uma aderência firme que resiste à fricção e à tensão tangencial. Essa junção, que é o ponto de estrutura mais fraco da pele, é o local da formação de bolhas induzidas por frio, calor ou doenças bolhosas imunológicas e genéticas.

As invaginações da epiderme formam pequenas cristas, denominadas cones interpapilares, que adicionam área de superfície de aderência entre a derme e a epiderme. A lâmina basal, entre a derme e a epiderme, segue os cones, que são mais evidentes em áreas de alta abrasão. A lâmina tem três zonas: lâmina lúcida, densa e fibrorreticular. Os filamentos de queratina nas células basais ancoram nos hemidesmossomas, que se conectam aos filamentos de ancoragem da lâmina lúcida e daí ao colágeno denso e à matriz proteoglicana de heparan-sulfato da lâmina densa. Fibrilas de ancoragem de colágeno tipo VII formam a lâmina fibrorreticular e terminam nas placas de ancoragem que se intercalam com colágeno tipo III e tipo VI na derme papilar.

Derme

A espessura da derme varia consideravelmente em diferentes partes do corpo. Por motivos descritivos, ela é dividida em camada papilar, que é a parte mais fina e próxima à epiderme, e camada reticular, que é composta por tecido conjuntivo denso e constitui a maior parte da derme. A primeira, que forma as papilas dérmicas, é composta por colágeno e fibras elásticas e reticulares que ficam enoveladas em uma rede frouxa. A derme contém muitos tipos celulares diferentes, incluindo fibroblastos, fibrócitos, macrófagos, leucócitos e plasmócitos. O suprimento vascular para a pele está confinado à derme, onde pequenas artérias entram pelo tecido subcutâneo e formam os plexos laminares superficial e profundo. As alças capilares ascendem nas papilas dérmicas e retornam através do plexo venoso. A porção venular pós-capilar da rede vascular, que é por onde os leucócitos entram no tecido, é um alvo importante para dano na vasculite alérgica. O suprimento nervoso para a pele é bastante extenso e consiste tanto em fibras mielinizadas quanto em não mielinizadas. Estruturas sensoriais especializadas, como os corpúsculos de Paccini e de Meissner, estão localizadas principalmente nas mãos e nos pés. Como cerca de 4% a 5% do volume sanguíneo total pode ser armazenado na derme,

esta tem um papel importante no controle térmico; as fibras nervosas simpáticas controlam o fluxo sanguíneo da pele e para a pele.

Apêndices Epidérmicos da Pele

Glândulas Sebáceas

As glândulas sebáceas, ou glândulas do sebo, são encontradas por toda a derme, exceto nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. A maioria dessas glândulas, que são grandemente ativadas no início da puberdade, descarrega seu conteúdo por um ducto único no lúmen dos folículos pilosos. Nos locais onde essas glândulas existem independentemente dos pelos (p. ex., a glande do pênis, os lábios, os pequenos lábios e as pálpebras), elas se abrem diretamente na superfície da pele. As secreções sebáceas contêm triglicerídios, ésteres graxos, esqualeno, colesterol e ácidos graxos.

Glândulas Sudoríparas Écrinas

As glândulas sudoríparas *écrinas* estão posicionadas por toda a pele, mas são mais densamente concentradas nas palmas das mãos, nas plantas dos pés e na cabeça. As glândulas sudoríparas écrinas, em números de cerca de três milhões, são inervadas por nervos pós-ganglionares simpáticos colinérgicos. O calor em excesso faz com que a sudorese se inicie na fronte e se espalhe por todo o corpo. As glândulas sudoríparas écrinas segregam uma solução aquosa rica em cloreto de sódio que também contém ureia, ácido úrico, potássio e imunoglobulinas.

Glândulas Sudoríparas Apócrinas

As glândulas apócrinas são glândulas de odor, cuja secreção é aumentada pelo medo, pela excitação sexual e por outras formas de tensão. As glândulas apócrinas estão presentes nas axilas, na genitália externa, na pele areolar ao redor do mamilo e na área perianal e elas se desenvolvem após o início da puberdade. As glândulas apócrinas especializadas incluem as glândulas de Moll nas pálpebras e as glândulas ceruminosas (que produzem cerúmen) localizadas no canal auditivo.

Unhas

A unha é composta por um epitélio germinativo proximal, chamado de matriz da unha, um produto queratinizado denominado lâmina ou corpo ungueal, um epitélio especializado subjacente, chamado de leito ungueal, aderido à superfície inferior da unha e uma alça protetora de pele conhecida como dobra ungueal proximal. Abaixo da parte proximal do corpo ungueal, está uma coleção de células germinativas que forma uma área opaca na unha, a lúnula. A lúnula é o local da matriz proliferante da unha, que é responsável por seu crescimento.

Pelos

Há três tipos de folículos pilosos: folículos pilosos *vellus*, localizados na maior parte do corpo, folículos pilosos terminais, localizados no couro cabeludo, na área da barba, na axila, na virilha e em outras áreas pilosas, e folículos pilosos sebáceos, localizados no couro cabeludo, na face, na barba, no peito, no dorso, na axila e na virilha. Os folículos pilosos sebáceos têm uma haste capilar mínima, mas contêm glândulas sebáceas hipertrofiadas. Os pelos terminais formam os longos pelos do couro cabeludo e da barba. Os folículos pilosos das pálpebras e das sobrancelhas também têm características especializadas, determinadas por fatores locais mesenquimais.

Os pelos são hastes mortas compostas de placas fusionadas de queratina que se projetam da superfície da epiderme. O pelo não cresce continuamente, mas passa por um ciclo (Fig. 443-4). A anágena é a fase de crescimento. Vem então uma fase curta, catágena, na qual o pelo involui e o crescimento cessa. A seguir vem a fase telógena, ou de descanso. Após uma fase telógena de três a quatro meses, um novo pelo anágeno se desenvolve a partir de células-tronco foliculares e o padrão existente de pelo cai ou é facilmente puxado. O ciclo capilar depende da cooperação sincronizada entre quatro componentes principais do folículo piloso: a papila dérmica, a matriz pilosa, as bainhas externas da raiz e as células-tronco na região da protuberância. Durante a fase anágena de crescimento ativo do ciclo capilar, os sinais da papila dérmica mantêm a matriz pilosa proliferante. Quando esta sinalização cessa, o folículo entra na fase catágena, na qual a matriz e as bainhas da raiz do folículo inferior morrem por apoptose. O folículo entra então na fase de descanso, ou telógena. Quando ele entra novamente na fase anágena, sinais da papila dérmica estimulam as células-tronco na região da protuberância do folículo e estas células migram para formar nova matriz, iniciar uma nova haste pilosa e fazer com que o antigo pelo caia. Em folículos normais em adultos jovens sadios, a fase anágena dura cerca de três anos e a telógena, cerca de três meses. Em qualquer época, 10% a 15% dos pelos estão na fase telógena em um couro cabeludo jovem sadio.

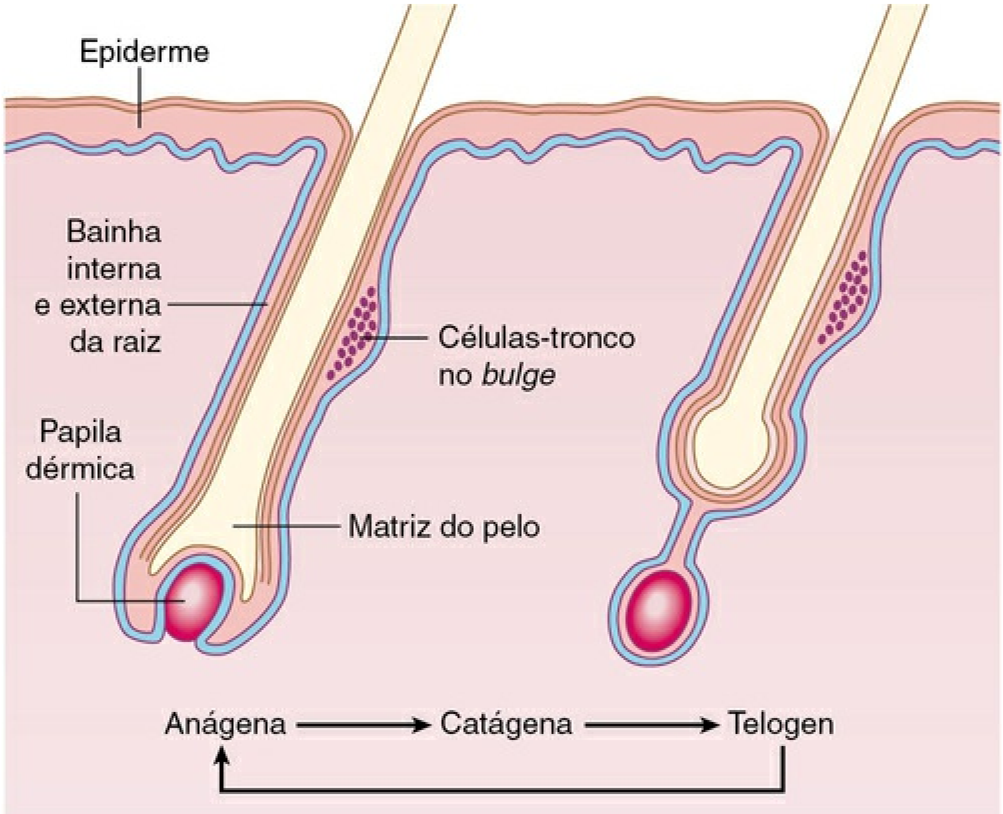

FIGURA 443-4 Ciclo do folículo piloso.
Comunicação entre a papila dérmica, a matriz, a bainha do folículo e as células-tronco controlam o ciclo piloso através de suas fases anágena, catágena e telógena.

No eflúvio telógeno, a mudança para a fase telógena é abrupta, e os pelos caem do couro cabeludo precipitadamente em três meses, quando novos pelos anágenos estão sendo formados nos folículos. Esse padrão é comumente visto em três a quatro meses após uma doença sistêmica grave ou no final da gravidez. Uma mudança gradual para a fase telógena ocorre com a idade e é ainda maior na alopecia androgenética.

Aspectos especializados da estrutura e função da pele

Sistema Imune Associado à Pele

A pele é o componente mais externo da resposta imune, com elementos bem desenvolvidos dos sistemas imunológicos inato e adaptativo (Capítulo 44). A barreira do estrato córneo é quebrada pelas estruturas anexas, tais como o pelo e as glândulas sudoríparas; infecções nesses locais são suprimidas por uma rede de respostas e defesas imunes inatas. A pele é também o principal local de invasões por bactérias, parasitas e vírus, e é um importante sítio para a indução de tumores; todos esses processos são influenciados por uma resposta imune adaptativa bem desenvolvida. A pele contém várias populações de células apresentadoras de antígeno, incluindo as células de Langerhans epidérmicas. O tráfego de linfócitos T para a pele ocorre por meio de receptores de *homing* específicos, tais como o antígeno linfocitário cutâneo.

O sistema imunológico inato da pele inclui macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, assim como uma rede muito extensa de citocinas epidérmicas (p. ex., interleucina [IL]-1 e fator de necrose tumoral α [TNF-α]) e quimiocinas. A pele apresenta

vários receptores para organismos externos (CD14, receptores *toll-like*, receptores de manose), defensinas e outros peptídeos antimicrobianos, além de redes que estimulam e inibem o sistema complemento na derme papilar.

O sistema imunológico adaptativo da pele inclui uma rede epidérmica de células dendríticas especializadas (células de Langerhans) mais células dendríticas dérmicas. O antígeno linfocitário cutâneo estimula o tráfego de linfócitos para a pele. Tanto as respostas T_H1 quanto as T_H2 são bem desenvolvidas na pele, mas, na maioria das doenças inflamatórias cutâneas, a resposta é T_H1. Os folículos pilosos podem ser sítios de privilégio imunológico, pois não possuem MHC de classe I.

Controle da Apoptose na Pele

A apoptose é uma parte normal do ciclo de diferenciação epidérmica. Na camada granulosa, a ligação cruzada da involucrina mediada pela transglutaminase inicia a formação do envoltório cornificado, que é um envoltório apoptótico especializado. Ao contrário de outras células apoptóticas, o corneócito não é fagocitado ou fragmentado. Células-tronco epidérmicas, melanócitos e células amplificadas de trânsito proliferante da epiderme basal e suprabasal são resistentes à apoptose, pois as defesas contra a apoptose são mediadas pela integrina e pela ligação do receptor do fator de crescimento. A integrina e a expressão do fator de crescimento são perdidas no compartimento epidérmico em diferenciação; desta forma, essas células são suscetíveis à apoptose induzida pela quimioterapia, pela ativação de receptores de morte, tais como o Fas, e pela radiação UV (Fig. 443-5). Na camada granulosa, a apoptose inicia mudanças terminais nos queratinócitos, produzindo os corneócitos mortos, que são os “tijolos” do estrato córneo.

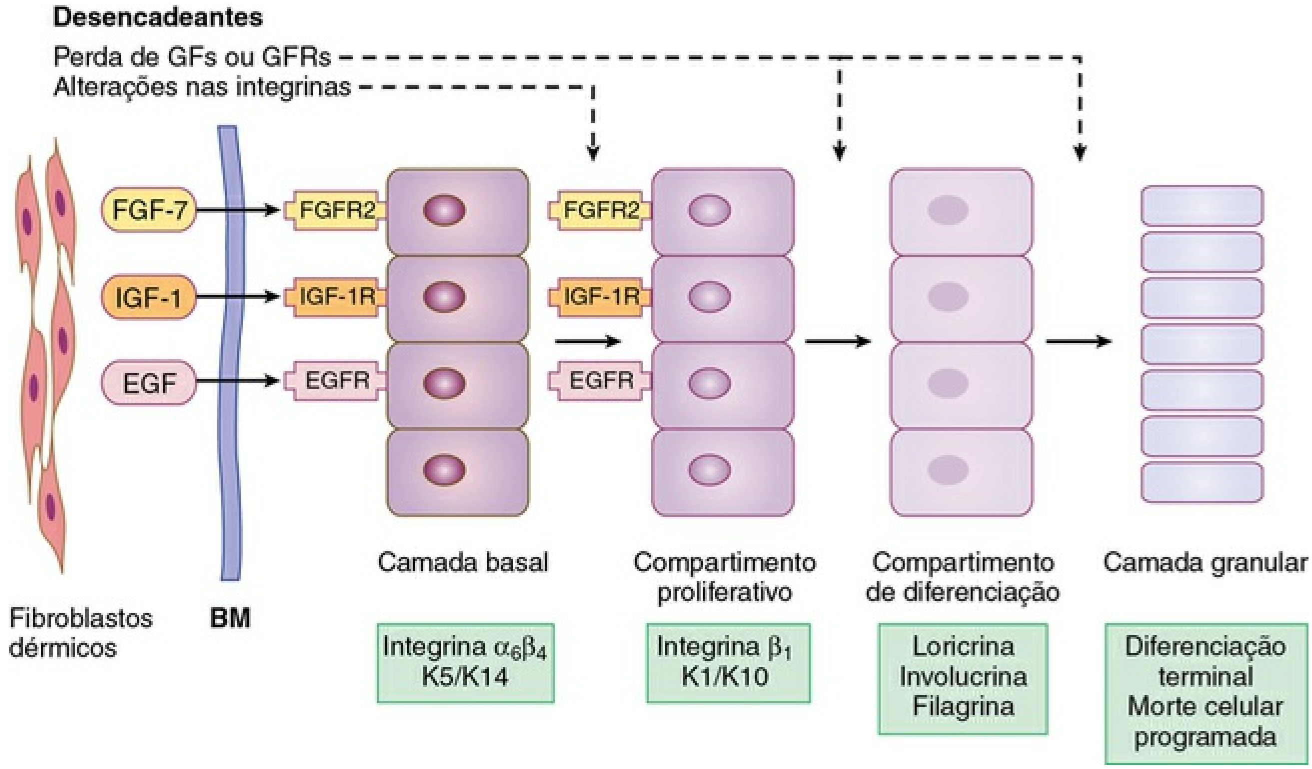

FIGURA 443-5 Diferenciação epidérmica.
A diferenciação da epiderme, controlada pelos receptores de fator de crescimento e receptores de integrina, também modula a suscetibilidade da epiderme à apoptose induzida por gatilhos externos e internos. BM = membrana basal; EGF = fator de crescimento da epiderme; EGFR = receptor de EGF; FGF = fator de crescimento de fibroblastos; FGFR = receptor de FGF; GF = fator de crescimento; GFR = receptor de GF; IGF = fator de crescimento semelhante à insulina.

As células endoteliais também são resistentes à apoptose devido à sua aderência às proteínas da membrana basal por meio dos receptores de integrina e devido às proteínas antiapoptóticas, que são induzidas durante a inflamação para proteger essas células. De modo oposto, durante a remodelação vascular, as defesas antiapoptóticas diminuem, e as células endoteliais morrem.

Os linfócitos ativados, as células de Langerhans e os granulócitos que entram na pele são sensíveis à apoptose. A maioria dos protocolos de fototerapia para tratar doenças cutâneas inflamatórias baseia-se na apoptose induzida pela luz UV, que destrói as células de Langerhans e os linfócitos, enquanto a resistência relativa dos queratinócitos e dos melanócitos à luz UV protege as células cutâneas normais subjacentes.

Radiação Ultravioleta e a Pele

A pele tem uma suscetibilidade singular ao dano induzido pela exposição à radiação solar. A luz visível e a luz UV penetram na pele e produzem importantes efeitos biológicos. Alguns deles, como a fotoativação da vitamina D, são benéficos, mas a maioria é danosa.

A pele apresenta diversas defesas naturais contra a luz UV. Em primeiro lugar, a melanina, um heteropolímero transferido pelos melanócitos aos queratinócitos, protege os queratinócitos basais contra a radiação UV. Em segundo lugar, as enzimas antioxidantes (p. ex., catalase, peroxidase, tioredoxina e superóxido dismutase) protegem as células da pele contra o dano oxidativo. Os macrófagos são induzidos pela radiação UV

a entrar na epiderme para remover as células danificadas. A radiação UV induz também as células de Langerhans a saírem da epiderme e a apresentarem antígenos para os linfócitos T nos linfonodos regionais. Finalmente, os queratinócitos liberam uma grande quantidade de IL-1 e TNF-α em resposta à radiação UV, e um complexo sistema de antagonistas e receptores protege a epiderme do dano induzido por citocinas.

Apesar dessas defesas, a radiação UV danifica os queratinócitos e induz malignidade. O dano da radiação UV também induz imunossupressão local e sistêmica e pode induzir a autoimunidade, quando autoantígenos queratinócitos apoptóticos são apresentados aos linfócitos em doenças como o lúpus eritematoso.

Prurido

As sensações, tanto de prurido quanto de dor, são transmitidas por fibras C desmielinizadas. Acredita-se que os receptores são terminações nervosas livres na derme e na epiderme. Múltiplos componentes induzem o prurido: as aminas (histamina e serotonina), as proteases (papaína, calicreína, tripsina), os neuropeptídeos (substância P, peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), os eicosanoides, os opioides, fatores de crescimento das citocinas e os produtos dos eosinófilos e das plaquetas. Muitos desses componentes agem por meio de seus efeitos como desgranuladores de mastócitos. A histamina é o maior produto indutor de prurido dos mastócitos, mas outros mediadores também estão envolvidos. O prurido é um componente comum de muitas doenças cutâneas e sistêmicas (Tabela 443-1).

Tabela 443-1

Associações clínicas com prurido

DOENÇAS CUTÂNEAS
Dermatite, incluindo dermatite de contato
Distúrbios bolhosos, espcialmente dermatite herpetiforme e penfigoide bolhoso
Efeitos de medicamentos (opioides, aspirina, quinidina)
Urticária e angioedema
Líquen plano
Queimadura solar
Dermatite seborreica
Infestações (p. ex., escabiose, pediculose)
Xerose (pele seca)
Partículas irritantes (p. ex., fibra de vidro, "pó de mico")
DOENÇAS SISTÊMICAS
Uremia
Doença biliar obstrutiva (cirrose biliar primária, hepatite colestática, colestase obstétrica, obstrução biliar extra-hepática)
Distúrbios hematológicos e mieloproliferativos (linfoma, policitemia vera, anemia ferropriva)
Distúrbios endócrinos (tireotoxicose, hipotireoidismo, diabetes, carcinoide)
Carcinomas (mama, estômago ou pulmão)
Distúrbios psiquiátricos (p. ex., delírio, estresse, psicose)
Distúrbios neurológicos (p. ex., esclerose múltipla, notalgia parestética, neuropatia)
Mastocitose (urticária pigmentosa, telangiectasia macular eruptiva perstans)

O prurido é um problema clínico comum, cujo tratamento é frequentemente insatisfatório. O tratamento de qualquer doença cutânea ou sistêmica subjacente é necessário para o sucesso a longo prazo. Drogas que inibem os efeitos dos produtos dos mastócitos (anti-histamínicos bloqueadores de H_{1-} e H_{2-}, antileucotrienos), ou que inibam os desgranuladores de mastócitos (inibidores da fosfodiesterase, β-agonistas) são efetivas como agentes orais. As opções comuns incluem terapias tópicas (Tabela 443-2) e terapias sistêmicas (Tabela 443-3). O prurido mediado por neuropeptídeos pode ser inibido pela dessensibilização com capsaicina. Os antagonistas dos opioides bloqueiam os receptores opiáceos centrais que induzem o prurido associado ao uso destas drogas. O tratamento com radiação UV pode efetivamente curar o prurido intratável que é observado na insuficiência renal.

Tabela 443-2

Tratamentos tópicos para prudido

MEDICAÇÃO	DOSAGEM	COMENTÁRIOS
Corticosteroides tópicos	Variável	Não diretamente antipruriginosos, pode ser útil em prurido devido à dermatoses inflamatórias
Inibidores tópicos da calcineurina	Tacrolimus 0,03 e 0,1% pomada Pimecrolimus 1% creme	Particularmente útil em prurido anogenital; pode causar ardência
Doxepina só é disponível em apresentação oral	5% creme não existe creme	20-25% risco para sedação
Mentol	1-3% creme ou loção	Útil em pacientes que relatam resfriamento como um fator de alívio
Capsaicina	0,025-0,1% creme	Particularmente útil em prurido neuropático, pode causar ardência transitória
Ácido salicílico	2-6%	Útil em líquen simples crônico, evitar em dermatoses inflamatórias agudas
Anestésicos locais	Pramoxina 1,0-2,5% Não disponível no Brasil	Útil na face e para pacientes com doença renal crônica
Canabinoides	Cremes contendo *N*-palmitoiletanolamina	Útil na dermatite atópica e para pacientes com doença renal crônica

Adaptada de Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1673-1682.

Tabela 443-3

Tratamentos sistêmicos para prurido

MEDICAÇÃO	DOSAGEM	COMENTÁRIOS
Anti-histamínicos	Clorfeniramina 4 mg Loratadina 10 mg Fexofenadina 60 a 180 mg	Sedativo, mas nenhum efeito direto no prurido, exceto na urticária
Antidepressivos		
IRSNs	Mirtazapina 7,5-15 mg VO antes de deitar	Prurido noturno; pode aumentar o apetite e o peso
ISRSs	Paroxetina 10-40 mg VO por dia	Pacientes psiquiátricos e prurido paraneoplásico
	Fluvoxamina 25-150 mg VO por dia	Pacientes psiquiátricos e prurido paraneoplásico
	Sertralina 75-100 mg VO por dia	Prurido colestático
Antagonistas dos receptores opioides μ	Naltrexona 25-50 mg VO por dia	Prurido associado a doença renal colestática ou crônica; pode causar náusea, vômitos e sonolência
Neurolépticos	Gabapentina 100-3.600 mg VO por dia	Prurido neuropático; pode causar sonolência e ganho de peso
	Pregabalina 150-300 mg VO por dia	
Antagonista da substância P	Aprepitante 80 mg VO por dia	Síndrome de Sézary
Imunossupressores	Ciclosporina 2,5-5 mg/kg oralmente por dia	Uso de curto prazo para dermatite atópica refratária; monitorar a pressão arterial e a função renal
	Azatioprina 1,0-2,5 mg/kg VO por dia	Dermatite atópica refratária; monitorar mielossupressão

IRSN = inibidor da recaptação de serotonia-norepinefrina; ISRS = inibidor seletivo de recaptação da serotonina.

Adaptada de Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1673-1682.

Cicatrização

A pele é o maior alvo de injúrias na maioria das pessoas e é o principal modelo usado para estudar a cicatrização em animais e humanos. A cicatrização da ferida é um processo complexo com três fases sequenciais: inflamação, proliferação e formação de tecido e remodelagem de tecido. A última fase de remodelamento de tecido se prolonga por semanas a meses após o fechamento da ferida; os fibroblastos são os principais responsáveis pelo remodelamento da derme, dos vasos e da membrana basal.

Anormalidades vasculares (insuficiência arterial, estase venosa e microangiopatia) são comumente associadas à má cicatrização. A má cicatrização é também um sério problema em pacientes com infecções crônicas ou desnutrição. Os pacientes acometidos por doenças cutâneas extensas, especialmente doenças mecanobolhosas ou imunobolhosas,

como a epidermólise bolhosa ou o pênfigo, também apresentam defeitos na cicatrização. Esforços para promover a cicatrização nessas situações se concentram no reparo e na reversão da doença vascular, na resolução do edema tissular, na aplicação de fatores de crescimento para estimular a angiogênese e a migração dos queratinócitos e o uso de antibióticos para diminuir a infecção local.

Leituras sugeridas

Buddenkotte, J., Steinhoff, M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic disease. *Allergy*. 2010; 65:805–821. *Análise.*

Patel, T., Yosipovitch, G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:1673–1682. *Análise.*

Exame da pele e abordagem diagnóstica das doenças cutâneas

Cheryl A. Armstrong

Exame da pele

O exame da pele é um componente crítico da abordagem completa ao paciente. Aprendendo como examinar a pele e abordar o diagnóstico de doenças cutâneas, o médico pode se concentrar nas lesões que necessitam de terapia ou que forneçam importantes informações sobre a saúde sistêmica do paciente. Outras lesões podem ser de preocupação cosmética para o paciente, apesar de terem pouca ou nenhuma significância médica.

Como sistema orgânico que faz a interface com o meio ambiente, a pele tem uma gama extensa de propriedades mecânicas, bioquímicas, imunológicas e neurológicas, que informa e protege cada indivíduo. A pele tem também a vasta habilidade de alterar seus componentes celulares e acelulares em resposta a estímulos internos e externos, um processo mais tarde que provoca mudanças definidas como desordens ou doenças. O exame físico da pele pode fornecer informações sobre doenças cutâneas e sistêmicas e, às vezes, diagnosticar sérias condições médicas em um estado assintomático.

As desordens cutâneas usualmente podem ser vistas diretamente pelo paciente e pelo médico. Por exemplo, o paciente não apenas sente o prurido e o desconforto de uma reação de dermatite alérgica de contato à hera venenosa como também vê as lesões vesiculosas e crostosas da pele. O surgimento de novas lesões, ou uma mudança repentina em uma lesão existente, pode provocar reações emocionais nos pacientes ou nos membros de sua família. O médico deve aprender como ver as mesmas erupções usando uma abordagem sistemática cuidadosa, que proporciona um diagnóstico específico e tratável.

Histórico e Exame Físico

A maioria dos dermatologistas conduz a anamnese e o exame dermatológico simultaneamente. O médico pode se concentrar melhor na anamnese e no exame completo da pele quando observa primeiramente a lesão ou as lesões que constituem a queixa cutânea primária do paciente. Em virtude da existência de centenas de dermatoses descritas, a abordagem sistemática é baseada no reconhecimento de padrões.

Exame Físico

Ambiente

Um exame da pele pode ser conduzido em qualquer situação médica. É mais eficientemente realizado em um consultório equipado com uma mesa de exame, iluminação adequada natural ou artificial fluorescente, vestes de exame para os pacientes e uma pia, para a completa lavagem das mãos antes e após cada exame. Se for usada a luz natural de uma janela, é importante assegurar-se da privacidade do paciente dentro da sala de exame. Um foco de luz artificial móvel e uma lupa iluminada podem ser usados para iluminar obliquamente a pele, a fim de averiguar a elevação das lesões cutâneas. Muitos dermatologistas preferem examinar todas as lesões na escala de 1:1 sem amplificação, mas outros preferem amplificar certos tipos de lesão para certificar-se de suas características morfológicas. Por exemplo, as espículas córneas foliculares das lesões do lúpus eritematoso discoide (Capítulo 274) ou as telangiectasias associadas ao carcinoma basocelular (Caps. 210 e 448) podem ser mais bem observados com a amplificação. As vestes, que podem ser posicionadas para descobrir partes da superfície da pele enquanto deixam outras partes cobertas, ajudam a assegurar o conforto do paciente durante o exame.

Precauções

Precauções universais contra as doenças infecciosas devem ser praticadas durante todos os exames ou procedimentos cutâneos. A lavagem das mãos com sabão e água morna ou o uso de espuma ou gel antisséptico assegura que o médico está tomando as medidas apropriadas para evitar a disseminação de organismos de um paciente anterior. Como os pacientes ficam mais cientes da disseminação das infecções por profissionais de saúde, pode ser útil para o médico limpar as mãos na presença do paciente em vez de fora da sala de exame. Quando se examina a pele intacta, não é necessário usar luvas. Para proteção tanto do paciente quanto do médico, as luvas devem ser usadas quando o médico toca superfícies cutâneas não intactas. Devido ao aumento da incidência de alergia ao látex nos centros de saúde, o uso de luvas sem látex deve ser considerado para todos os pacientes. As luvas devem ser descartadas ao término do exame ou após tocar a boca ou a região genital.

Exame Total do Corpo

Um exame total da pele do corpo é usualmente recomendado a cada novo paciente, para verificar lesões pigmentadas existentes e determinar se alguma é grave; no entanto, não existem dados para documentar o efeito de tal abordagem (Capítulo 14). Com o crescimento gradual da incidência de carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular e melanoma cutâneo, observado nas últimas décadas, o exame total da pele do corpo é uma oportunidade para diagnosticar lesões em um estágio precoce tratável, bem como para educar os pacientes sobre seus próprios fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pele. Subsequentemente, o exame total da pele do corpo pode ser agendado em um intervalo de três a 12 meses nos pacientes com alto risco de desenvolver novas ou

recorrentes lesões malignas (Capítulo 210), enquanto os pacientes menos suscetíveis devem ser examinados a intervalos menos frequentes, como a cada um a três anos.

Muitos dermatologistas realizam esse exame usando a seguinte sequência: face (fronte, pálpebras, lábios, orelhas, nariz, bochechas, queixo), pescoço, couro cabeludo e cabelo, dorso, peito, abdome, braços, mãos (incluindo palmas e unhas), pernas e pés (incluindo plantas e unhas). Fazer o paciente colocar as vestes de exame e retirar as roupas de baixo torna o exame mais fácil. Alguns dermatologistas executam parte do exame com o paciente sentado e parte com ele deitado de costas na mesa do exame. O objetivo é assegurar que a pele seja bem examinada e que o paciente esteja confortável com a quantidade de pele exposta de uma só vez.

Avaliação de Manifestações na Pele

As manifestações básicas da pele, como pigmentação, turgor cutâneo, cor anormal (icterícia, palidez) e grau de fotodano das superfícies cutâneas expostas ao sol, devem ser averiguadas; esses achados guiam o histórico médico e um subsequente exame detalhado. Por exemplo, pacientes com pele levemente pigmentada e evidente fotodano nas mãos e na face exigem uma anamnese cuidadosa para pesquisar a existência prévia de câncer de pele, neles próprios e nos familiares de primeiro grau, assim como um completo exame da pele do corpo, à procura de lesões pré- -cancerosas ou potencialmente malignas que o paciente pode não ter visto. Os pacientes que apresentam a cor da pele anormal, como uma matiz amarelada (icterícia; Capítulo 149), devem ser questionados sobre condições médicas conhecidas, examinados quanto a quaisquer outros sinais cutâneos associados à doença deste órgão e avaliados com os exames laboratoriais apropriados.

Também é comumente útil tocar a lesão e a pele circunjacente a ela. Características como firmeza, mobilidade da pele subjacente, flutuação e depressibilidade são úteis para caracterizar a lesão. O sinal de Darier, que é o aparecimento de um halo urticariforme e de uma reação reflexa depois de se esfregar a lesão cutânea, é observado em lesões que possuem um grande número de mastócitos (p. ex., urticária pigmentosa) e é o resultado da desgranulação mecânica dos mastócitos e da consequente liberação de histamina. O sinal de Nikolsky é o descolamento da epiderme com o aparecimento de uma área desnuda depois de se empurrar, esfregar ou rotar a pele normal perto das lesões bolhosas; este é um sinal típico de doenças nas quais as células epidérmicas não estão bem aderidas umas às outras (p. ex., pênfigo e necrólise epidérmica tóxica).

Pesquisa do Histórico

Após a observação e a palpação da lesão, o médico pode obter um histórico mais detalhado e continuar a realizar um exame mais completo da pele conforme indicado. Questões pertinentes devem avaliar a duração da lesão ou da erupção, a aparência da lesão quando surgiu, como a lesão é sentida (p. ex., coceira, ardor, sensibilidade, dor) e como mudou desde que foi notada. Também é útil perguntar a respeito da existência de lesões prévias similares e sua progressão. O histórico medicamentoso é importante, porque tanto medicamentos sistêmicos como tópicos podem causar ou exacerbar várias

doenças cutâneas. Também é importante perguntar especificamente se o paciente tentou tratar a lesão e como o fez, pois muitos tratamentos podem mudar a aparência natural de uma lesão.

O histórico médico pregresso deve ser concentrado na obtenção de informações acerca da maioria das doenças, especialmente aquelas que podem levar à imunodeficiência, assim como das doenças dermatológicas prévias. A presença de doenças dermatológicas hereditárias conhecidas na família deve ser determinada. Em particular, os pacientes devem ser questionados especificamente sobre o histórico pessoal ou familiar de dermatite atópica, rinite, ou asma (atopia). Todos os pacientes devem ser perguntados sobre o histórico pessoal ou familiar de melanomas malignos ou tumores de pele não melanomas. O histórico social ou laboral também pode fornecer informações importantes para o diagnóstico de uma dada doença de pele, já que muitas enfermidades estão relacionadas a atividades ocupacionais ou recreacionais. O histórico de viagens para determinar se os pacientes sofreram estresses ambientais, como exposição ao sol, ao calor ou ao frio, ou se foram infestados por parasitas também pode auxiliar. Como o estresse psicológico pode exacerbar muitas dermatoses, todos os níveis de ansiedade e estresse, bem como recentes situações estressantes, devem ser pesquisados.

Depois de observar a lesão em questão, é comumente útil olhar, sistematicamente, toda a pele mais uma vez. Também é importante observar o comportamento do paciente na sala de exame. Muitos pacientes sabem que não devem coçar as lesões e dizem ao médico que sentem coceira mas não tocam nas lesões. Entretanto, a observação direta mostra que os pacientes esfregam, batem, arranham e cutucam a lesão durante a conversa com o médico. Esse comportamento pode transformar uma lesão primária em uma lesão secundária.

Melanoma

Os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento de melanoma requerem exames de pele mais detalhados, comumente por um dermatologista. Fotografias (convencionais ou digitais) e “mapeamento” detalhados dos nevos são usados durante um período para avaliar as mudanças nas lesões ou a presença de novas lesões que precisam ser retiradas. Um secador de cabelo na potência mínima pode ser usado para afastar os cabelos, a fim de permitir a observação do couro cabeludo por inteiro. A pele interna e externa dos lábios vaginais é examinada à procura de lesões pigmentadas nas mulheres. O exame completo da pele é também uma oportunidade ideal para educar o paciente sobre o autoexame da pele, que inclui a pele exposta e a não exposta, inclusive a das nádegas, coxas posteriores e panturrilhas.

Diagnóstico das lesões de pele

Categorização das Lesões de Pele

Quatro características das lesões ou erupções cutâneas permitem que a doença de pele seja colocada em categorias diagnósticas que facilitam o diagnóstico específico: (1) a

aparência morfológica da lesão individual; (2) a distribuição das lesões sobre a superfície do corpo; (3) a disposição das lesões; e (4) o número de lesões presentes. A partir dessas informações, o médico determina se as lesões são de natureza primária ou secundária. As lesões primárias são definidas como aquelas que representam a mudança patológica inicial; as lesões secundárias são resultantes de forças externas, como arranhões, cutucões ou infecções de lesões primárias. Um dermatologista experiente pode frequentemente fazer o diagnóstico por meio dessas informações descritivas antes mesmo de ver o paciente.

Morfologia das Lesões

A morfologia das lesões individuais pode ser descrita da seguinte forma (Tabela 444-1): (1) se elas são planas, elevadas acima da superfície cutânea ou deprimidas; (2) a variação do seu tamanho; (3) se elas são sólidas ou contêm fluido; e (4) como a cor delas se compara à cor normal da pele do paciente. Termos morfológicos têm sido desenvolvidos para designar as alterações no estrato córneo e no tecido dérmico ou subcutâneo. Por exemplo, o estrato córneo nas placas psoriáticas pode ter coloração prateada nas densas camadas aderentes, se parecendo com a mica mineral; assim, esse padrão é chamado *escama micácea*. Outra característica morfológica usual é a determinação do monomorfismo ou do polimorfismo das lesões individuais: todas as lesões monomórficas são de mesmos formato, tamanho, cor e consistência. Em certas doenças, como o xantoma eruptivo, as pápulas quase sempre são monomórficas, enquanto em outras doenças, como a acne, as lesões tendem a ser polimórficas, o que pode representar tanto mudanças com o passar do tempo quanto uma variabilidade básica.

Tabela 444-1

TERMINOLOGIA DESCRITIVA DA MORFOLOGIA DE LESÕES CUTÂNEAS INDIVIDUAIS

TERMO	DEFINIÇÃO	EXEMPLO
LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS: ALTERAÇÃO PATOLÓGICA INICIAL		
Mácula	Alteração da cor da pele sem relevo ou depressão. A lesão tem <1 cm de diâmetro.	Lentigo solar Púrpura traumática
Patch	Alteração da cor da pele com descamação na superfície sem relevo ou depressão. A lesão tem ≥1 cm de diâmetro	Mancha café com leite Vitiligo
Pápula	Uma elevação sólida ou cística <1 cm de diâmetro	Acne Xantoma eruptivo
Nódulo	Uma elevação sólida ou cística >1 cm mas <2 cm de diâmetro	Dermatofibroma
Tumor	Uma elevação sólida ou cística >2 cm de diâmetro	Cisto folicular
Placa	Uma lesão elevada que tem >1 cm de diâmetro	Psoríase
Escama	Placas finas e secas de células epidérmicas cornificadas, que formam flocos na superfície da pele	Ictiose
Pápula	Elevação firme, circunscrita e achatada da pele com uma margem palpável bem demarcada	Urticária
Vesícula	Lesão elevada circunscrita contendo líquido seroso claro ou hemorrágico que tem <1 cm de diâmetro	Dermatite de contato Herpes simples
Bolha	Lesão elevada circunscrita contendo líquido seroso claro ou hemorrágico que tem >2 cm de diâmetro	Penfigoide bolhoso
Pústula	Uma vesícula contendo exsudato purulento	Foliculite
Atrofia	Uma depressão da superfície da pele com perda subjacente de substância epidérmica ou dérmica	Líquen escleroso e atrófico
Erosão	Uma depressão da superfície da pele com perda de toda ou parte da epiderme	Queimadura
	Pode ser uma lesão secundária	Bolha rompida
Ulceração	Uma depressão da superfície da pele com uma perda da epiderme inteira e pelo menos parte da derme	Ectima
	Pode ser uma lesão secundária	Escoriação da acne pápula
LESÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS: RESULTAM DE FORÇAS EXTERNAS TAIS COMO ARRANHADURA, CUTUCÕES, INFECÇÃO OU CICATRIZAÇÃO DE LESÕES PRIMÁRIAS		
Liquenificação	Espessamento da pele com acentuação dos sulcos naturais	Eczema crônico
Cicatriz	Uma área elevada ou deprimida de fibrose da derme ou tecido subcutâneo resultante de um processo destrutivo antecedente	Cicatrização de ferida
Fissura	Uma fenda linear profunda na pele estendendo-se através da epiderme	Eczema traumatizado
Crosta	Exsudatos de soro, sangue, sebo ou material purulento na superfície da pele	Eczema agudo e/ou secundariamente infectado

Distribuição das Lesões

Muitas doenças de pele comumente afetam partes específicas da superfície do corpo (Tabela 444-2). Em certos casos, o padrão de distribuição é compatível com o nosso

conhecimento da patogênese da doença. Por exemplo, as lesões da acne são encontradas nas partes da pele que contêm a maior concentração de glândulas sebáceas, conhecidas por seu envolvimento no desenvolvimento desta afecção. Outras doenças de pele são precipitadas ou causadas por exposição solar, e, portanto, suas lesões apresentam-se somente nas áreas do corpo expostas ao sol (p. ex., lúpus eritematoso ou erupções fototóxicas por drogas). As desordens dermatológicas que são o resultado direto da manipulação da pele pelo paciente são encontradas somente onde o indivíduo pode alcançar (p. ex., a parte posterior dos ombros, mas não o meio das costas).

Tabela 444-2

Distribuição preferencial de doenças cutâneas selecionadas

DISTRIBUIÇÃO NA PELE	DOENÇA CUTÂNEA
Pele cronicamente exposta à luz solar (face, pescoço, mãos, braços)	Ceratose actínica, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas
Centro do tórax, ombros e lóbulos da orelha	Queloides
Extensores dos braços e das pernas, fenda interglútea, umbigo	Psoríase
Fossa antecubital, fossa poplítea	Dermatite atópica
Superfície anterior das pernas	Púrpura palpável, mixedema pré-tibial, *necrobiosis lipoidica diabeticorum*, eritema nodoso
Áreas axilar e inguinal	Hidradenite supurativa
Parte posterior do pescoço e dorso	Foliculite
Espaços entre os dedos dos pés e laterais dos pés	Tinha dos pés
Espaços entre os dedos das mãos e punhos	Escabiose
Palmas e solas	Sífilis secundária, eritema multiforme

O padrão de distribuição, embora pouco entendido por uma perspectiva patogenética, é extremamente útil para o diagnóstico (Fig. 444-1). Por exemplo, a psoríase geralmente afeta simetricamente o couro cabeludo, as faces extensoras dos braços e das pernas (cotovelos, joelhos e canelas), o umbigo, a fenda interglútea e as unhas das mãos (Fig. 444-2; Capítulo 446). As lesões psoriáticas podem envolver toda a superfície do corpo, mas o conhecimento de sua distribuição normal guia o exame físico e ajuda no estabelecimento do diagnóstico preciso. Por outro lado, a dermatite atópica (Capítulo 446) com frequência envolve as faces flexoras dos braços e pernas (fossa antecubital e fossa poplítea), os punhos, os mamilos e as pálpebras.

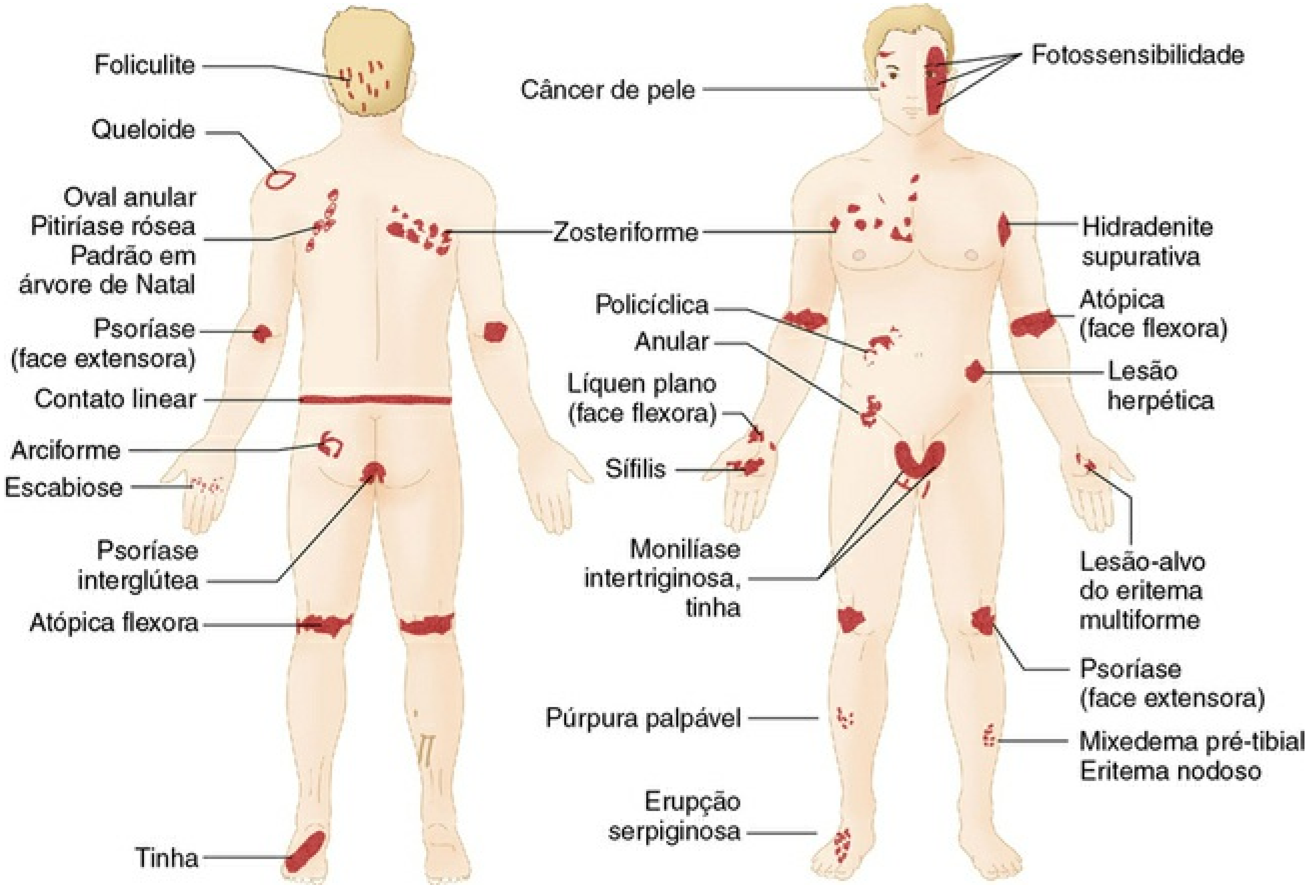

FIGURA 444-1 Auxílios configuracionais e regionais para o diagnóstico das lesões cutâneas primárias e secundárias.

FIGURA 444-2 A distribuição das lesões psoriáticas é frequentemente simétrica nas superfícies extensoras da pele.

É importante examinar as membranas mucosas da boca e da região genital. O líquen plano (Capítulo 446), uma doença cutânea papuloescamosa, geralmente envolve a face volar do punho, os tornozelos, a mucosa oral e o corpo peniano. No líquen plano, as lesões orais e genitais podem ser assintomáticas; portanto, a anamnese não pode ser substituída por um exame físico cuidadoso.

Arranjo das Lesões

O arranjo de várias lesões, em relação umas às outras, pode fornecer informações valiosas para o estabelecimento do diagnóstico. Termos comumente usados para descrever a relação das lesões entre si incluem: *em cacho, agrupadas*, *lineares*, *zosteriformes*, *anulares* e *coalescentes* (Tabela 444-3). As lesões *em cacho* estão arranjadas a poucos milímetros de distância entre si. Quando as lesões vesiculosas estão em cacho sobre uma base eritematosa, a palavra *herpetiforme* é usada para descrever o seu arranjo, porque essa é a aparência clássica do herpes simples (Fig. 444-3; Caps. 382 e 447). As lesões *agrupadas* estão dispostas no mesmo lado do corpo, tal como sobre um ombro ou cotovelo. Um arranjo *linear* de lesões se parece com uma linha geométrica sobre qualquer parte da superfície do corpo. Um tipo de arranjo linear, chamado de *fenômeno de Koebner*, ocorre particularmente em doenças cutâneas onde novas lesões se desenvolvem após um traumatismo, como por exemplo a psoríase. As lesões lineares são frequentemente observadas na dermatite alérgica de contato, quando o antígeno entra em contato com a pele para criar um padrão linear de dermatite. Esse padrão geralmente ocorre quando uma planta, como o arbusto venenoso, é esfregada contra a pele (Fig. 444-4). Um arranjo *zosteriforme* se refere a lesões usualmente unilaterais na distribuição cutânea do dermátomo nervoso; o herpes-zoster (Caps. 383 e 447) é a clássica dermatose zosteriforme, mas outras lesões podem apresentar-se nesse arranjo. As lesões *anulares*, redondas ou ovais com uma área central clara, geralmente consistem em um arranjo de lesões menores nessa configuração. Finalmente, quase todos os tipos de lesões podem coalescer, significando que lesões individuais se unem a outras. As lesões *coalescentes* geralmente assumem padrões anulares ou figurados na pele (Capítulo 446).

Tabela 444-3

Arranjo das lesões cutâneas

TIPO DE ARRANJO	EXEMPLO DE DOENÇA CUTÂNEA
Aglomerado	Herpes simples
Agrupado	Líquen plano
	Granuloma anular
	Dermatite herpertiforme
Lineares	Dermatite de contato alérgico
	Nevo epidérmico
	Morfeia
	Fenômeno de Koebner desencadeando psoríase
Zosteriforme	Herpes-zoster
	Carcinoma de mama metastático
	Hemangiomas da síndrome de Sturge-Weber
Anular sem escama	Sífilis secundária
	Lúpus eritematoso
	Urticária
	Doença de Hansen (lepra)
Anular com escama	Dermatofitose
	Pitiríase rósea
	Eritema anular centrífugo
Coalescente	Psoríase
	Erupção de hipersensibilidade a medicamento
	Exantema viral
	Urticária

FIGURA 444-3 Este arranjo de lesões vesiculares agrupadas em uma base eritematosa, visto aqui em um paciente com herpes simples, é denominada *herpetiforme*.

FIGURA 444-4 A dermatite de contato alérgica, ocorrendo em um arranjo linear quando do antígeno agressor, tais como, carvalho venenoso, é esfregado contra a pele dessa forma.

Número de Lesões

Em casos mais extremos, uma erupção pode cobrir quase 100% da superfície cutânea. No outro lado do espectro, somente uma ou duas lesões podem estar presentes. Certas doenças são caracterizadas por um número típico de lesões na pele. Por exemplo, pacientes com hanseníase tuberculoide geralmente têm menos de cinco lesões em toda a superfície cutânea. Outras doenças, como o granuloma anular, podem ter desde poucas lesões até centenas. Algumas vezes, o número de lesões é uma indicação da gravidade da doença, como na psoríase generalizada. Uma estimativa geral do número de lesões, como “mais de 50 pápulas achatadas distribuídas nos tornozelos e punhos bilateralmente” ou “entre oito e dez pápulas de coloração alaranjada em cada cotovelo”, pode ajudar a guiar

o médico ao diagnóstico correto.

Classificações Principais

Após identificar cuidadosamente as características clínicas das lesões ou erupções cutâneas, o médico pode usar os padrões reconhecidos para classificar a doença em uma categoria geral de desordens cutâneas. A habilidade para identificar as características clínicas de morfologia, distribuição, arranjo e número permite que a doença seja colocada em uma categoria que restringe o diagnóstico diferencial a um número razoável de escolhas (Tabela 444-4).

Tabela 444-4

Classificação das principais doenças cutâneas com base na morfologia

GRUPO	MORFOLOGIA CLÍNICA	EXEMPLOS DE DOENÇAS NO GRUPO
Dermatite eczematosa	Máculas eritematosas, pápulas, vesículas, liquenificação, descamação fina, escoriações, crosta	Dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite de estase, fotodermatite, dermatite esfoliativa
Erupções maculopapulares	Máculas, eritema, pápulas	Exantemas virais, reações de hipersensibilidade a medicamentos, doença de Kawasaki, vasculite, erupções purpúricas
Dermatoses papuloescamosas	Pápulas, placas e eritema com escamas	Artrite reativa, pitiríase rósea, líquen plano, psoríase, dermatite seborreica, ictiose, sífilis secundária, micose fungoide
Doenças vesiculobolhosas	Vesículas, bolhas, eritema	Herpes simples e zoster, doença da mão-pé-boca, picadas de insetos, impetigo bolhoso, síndrome da pele escaldada, pênfigo, penfigoide bolhoso, dermatite herpetiforme, porfiria cutânea tardia, eritema multiforme
Doenças pustulares	Pústulas, cistos, eritema	Acne vulgar rosácea, psoríase pustular
Urticária e celulite	Urticas, lesões eritematosas elevadas e descamação	Urticária, eritema anular e centrífugo e erisipelas
Lesões nodulares	Nódulos e tumores, alguns associados a erosões e ulceração	Tumores benignos e malignos —carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, nódulos reumatoides, xantomas
Telangiectasia, atrofia, cicatriz, doenças ulcerativas	Telangiectasia esclerótica, atrófica, alterações ulcerativas	Doenças do tecido conjuntivo, radiodermite, líquen escleroso e atrófico, insuficiência vascular (arterial e venosa), pioderma gangrenoso
Hipermelanose e hipomelanose	Depósito de melanina aumentado ou diminuído na pele	*Acantose nigricans*, manchas café com leite, vitiligo, esclerose tuberosa, xeroderma pigmentoso, melasma, sardas

A dermatite eczematosa (Capítulo 446) é uma inflamação cutânea superficial comum que, em seus estágios iniciais e brandos, é caracterizada por máculas eritematosas e pápulas. Essas alterações podem progredir à vesiculação, exsudação, descamação fina e formação de crostas. Uma vez que a dermatite eczematosa está associada ao prurido, o paciente frequentemente escoria a pele acometida. Nos quadros crônicos, a

liquenificação causada pelas escoriações constantes é um achado secundário típico da dermatite eczematosa. A distribuição localizada de uma erupção eczematosa, no sítio da exposição a alérgenos, ajuda a distinguir a dermatite alérgica de contato (Fig. 444-5) de outros tipos de dermatoses eczematosas, como a dermatite atópica e a dermatite por estase, que tendem a ser bilaterais e acometem áreas específicas da pele.

FIGURA 444-5 A dermatite de contato alérgica no braço no local de aplicação tópica de uma pomada antibacteriana para tratar uma ferida de queimadura.
Esta resposta alérgica cutânea se manifesta como máculas eritematosas, pápulas e vesículas onde o alérgeno entra em contato com a pele.

As erupções maculopapulares (Capítulo 447) são caracterizadas por eritema, máculas e pápulas. Muitas dessas erupções cutâneas, como os exantemas virais e as induzidas por drogas, são, com frequência, simétricas, bilaterais e disseminadas. A vasculite cutânea apresenta características clínicas de máculas e pápulas eritematosas, que são comumente mais proeminentes nas porções inferiores das pernas e em outras porções dependentes da pele. Quando as máculas e as pápulas avermelhadas, nos processos vasculíticos, não se tornam esbranquiçadas ao serem pressionadas, são chamadas *púrpura palpável* (Fig. 444-6).

FIGURA 444-6 Púrpura palpável (máculas e pápulas vermelhas não evanescentes) nas pernas é típica de muitos tipos de vasculite cutânea.

As lesões papuloescamosas (Capítulo 446) são definidas como pápulas descamativas. A psoríase é uma doença epidérmica proliferativa crônica que exemplifica as doenças cutâneas papuloescamosas. Essa doença inflamatória, que pode possuir um componente genético, frequentemente se inicia com pápulas avermelhadas que progridem a pápulas e placas descamativas (Fig. 444-7). As placas psoriáticas tendem a se desenvolver nos cotovelos, nos joelhos e no couro cabeludo, mas podem acometer qualquer parte da pele. Se um processo psoriático se tornar disseminado, toda a superfície cutânea pode ser acometida, e é chamada de *eritroderma*.

FIGURA 444-7 A psoríase é caracterizada por pápulas e placas eritematosas, descamativas.

Nas doenças vesicobolhosas (Capítulo 447), as clivagens, em níveis determinados da

epiderme ou da derme, resultam em uma aparência clínica de vesículas ou bolhas, geralmente circundadas por eritema. Esse amplo grupo morfológico compreende doenças genéticas e adquiridas de diversas etiologias. As reações a picadas de insetos, por exemplo, são uma causa comum de lesões vesicobolhosas circundadas por eritema, distribuídas em padrões relacionados ao sítio de interação com o inseto-hospedeiro (Fig. 444-8).

FIGURA 444-8 Reações a picadas de artrópodes na pele do dorso aparecem como múltiplas papulovesículas com eritema circundante de agressão por pulga- da-areia enquanto o paciente estava dormindo na praia.

A principal característica das doenças cutâneas pustulares (Capítulo 447) é a presença de pequenas lesões elevadas e circunscritas contendo exsudatos purulentos, frequentemente associadas ao eritema. As lesões císticas são lesões pustulares com tamanho maior que 1 cm. As pústulas podem ser estéreis, como na psoríase pustulosa, ou podem conter micro-organismos, como na acne (Capítulo 447). A foliculite é uma infecção cutânea pustular localizada no interior dos folículos pilosos, que costuma ser circundada por eritema (Fig. 444-9).

FIGURA 444-9 Pústulas monomórficas folicularmente orientadas sobre o tórax são vistas na foliculite.

Doenças cutâneas que surgem como urticária (Capítulo 448) ou celulite (Capítulo 449) compartilham características clínicas como urticas, lesões eritematosas elevadas e, às vezes, descamação. A urticária é uma reação inflamatória mediada por mastócitos que pode ter causas alérgicas ou não alérgicas e é caracterizada por lesões clínicas denominadas urticas, que são lesões elevadas (edematosas), evanescentes, eritematosas e de topo arredondado ou achatado (Fig. 444-10). Embora as bordas de uma urtica sejam claramente demarcadas, estas lesões tendem a ser transientes e podem aparecer e desaparecer em questão de horas. As urticas podem ser de aparência redonda, oval, serpiginosa ou anular, e seu tamanho pode variar de alguns milímetros a 10 cm. O prurido na pele afetada é com frequência intenso, mas se resolve com o desaparecimento da urtica. Em contraste, com a urticária, as lesões elevadas e eritematosas vistas na celulite têm causa infecciosa e tendem a se expandir em um padrão centrífugo até que um tratamento antibiótico apropriado seja instituído.

FIGURA 444-10 Esta erupção consistindo de pápulas anulares evanescentes é chamada de *urticária*.

As lesões nodulares (Capítulo 448) podem se apresentar como nódulos únicos ou múltiplos e estar associadas a erosões ou ulcerações. O carcinoma de células basais (Capítulo 210), um tumor cutâneo maligno comum, está ligado a décadas de exposição solar (Fig. 444-11). Além disso, uma grande variedade de doenças cutâneas inflamatórias e infecciosas está associada às lesões nodulares.

FIGURA 444-11 Este nódulo representa um carcinoma basocelular negligenciado. A lesão é bem definida e nitidamente demarcada da pele normal. A borda lisa, arredondada com telangiectasias envolve várias ulcerações crostosas.

As doenças de pele que compartilham características morfológicas de telangiectasia, atrofia, cicatrizes e ulcerações podem ser classificadas juntas, embora tenham diversas etiologias, incluindo doenças do tecido conjuntivo, como a esclerodermia localizada ou sistêmica. Um tipo localizado de esclerodermia, denominado *morfeia* (Capítulo 275), é caracterizado por discretas manchas ou placas, únicas ou múltiplas, na pele edemaciada, frequentemente acompanhadas por atrofia cutânea e alterações na pigmentação (Fig. 444-

12).

FIGURA 444-12 Essa única placa de morfeia se manifesta como endurecimento localizado da pele com a atrofia central e hipopigmentação com uma borda periférica de eritema.

A hipermelanose e a hipomelanose (Capítulo 449) ocorrem em diversas doenças cutâneas onde há maior ou menor deposição de melanina na pele. As lesões cutâneas podem ser escuras (hiperpigmentadas), como as observadas nas manchas café com leite, ou pálidas (hipopigmentadas), como as vistas no vitiligo. O xeroderma pigmentoso é uma doença genética rara, com a qual os pacientes não conseguem reparar os danos ao DNA induzidos pela radiação ultravioleta e desenvolvem sardas, que evoluem, com o passar do tempo, a máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas disseminadas (Fig. 444-13). É importante notar que, sem uma proteção meticulosa da pele contra a radiação ultravioleta, esses pacientes são acometidos por neoplasias cutâneas, incluindo o melanoma maligno (Capítulo 210), nas primeiras décadas da vida.

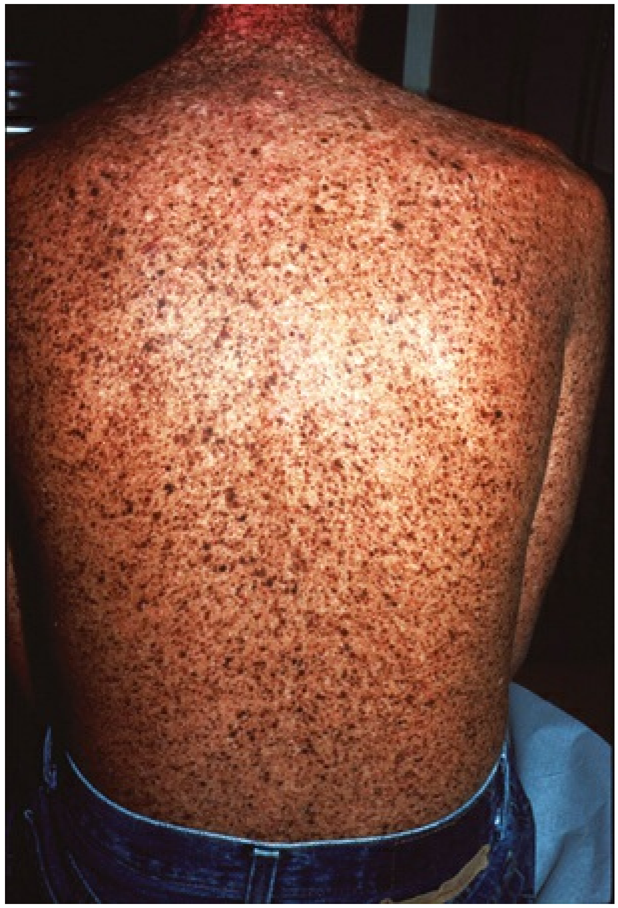

FIGURA 444-13 Máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas disseminadas sobre a pele exposta ao sol são uma manifestação clínica de xeroderma pigmentoso após a exposição a quantidades normais de luz solar ao longo do tempo.

Testes Diagnósticos

Após o estabelecimento das possibilidades diagnósticas, os exames diagnósticos podem restringir os diagnósticos diferenciais ou confirmar o diagnóstico correto. Vários testes diagnósticos podem ser realizados no consultório médico após coleta de material da superfície da pele. A preparação com hidróxido de potássio de descamações e pústulas é usada na pesquisa microscópica de hifas ou pseudo-hifas, que indicam a presença de uma infecção por dermatófito ou levedura (Fig. 444-14; Capítulo 446). A coloração por Gram do material obtido de pústulas ou bolhas é usada para determinar a existência ou não de bactérias na lesão (Capítulo 447). A coloração pelo método de Tzanck do material obtido da base de uma vesícula é usada para a detecção de queratinócitos arredondados, multinucleados, indicando uma infecção por herpes-vírus (Fig. 444-15; Capítulo 447). A preparação com óleo de raspados de pele, obtidos da base de uma ulceração ou de uma pápula pruriginosa, é usada para a detecção de ácaros ou ovos, indicando uma infestação escabiótica (Fig. 444-16; Capítulo 367). Quando há suspeita de uma infecção, é frequentemente necessária a obtenção de amostras, coletadas por meio de swabs de pústulas, bolhas ou abscessos, para a realização de cultura. Todas as crostas que estiverem sobre a lesão devem ser removidas antes da obtenção do material a ser cultivado. As descamações cutâneas superficiais também podem ser cultivadas para a pesquisa de fungos, a fim de melhorar a detecção das infecções causadas por

dermatófitos, especialmente daquelas que acometem as unhas.

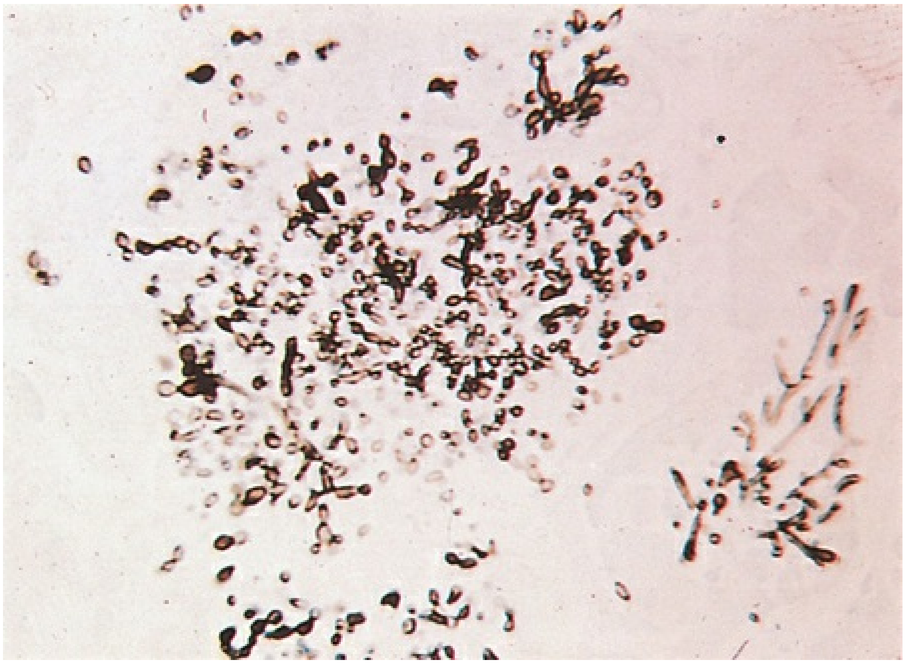

FIGURA 444-14 *Candida albicans*.
Exame com hidróxido de potássio de lesão de pele por cândida mostra elementos de levedura de hifas curtas, grossas e em brotamento.

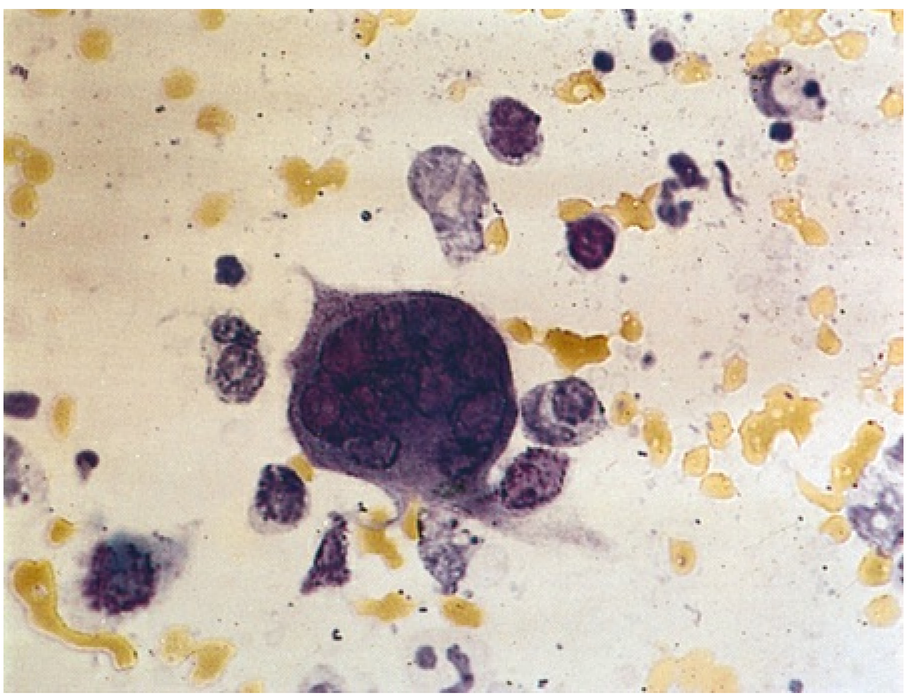

FIGURA 444-15 Esfregaço de Tzanck do herpes simples.
Esfregaço de Tzanck positivo é visto como uma célula gigante multinúcleo.

FIGURA 444-16 Um ácaro da escabiose é observado neste exame microscópico de uma preparação com óleo de raspados tirados da extremidade de um pequeno túnel no punho.

Biópsia de Pele

Biópsias da pele são realizadas para auxiliar no diagnóstico de infecções cutâneas e no diagnóstico histológico de doenças cutâneas inflamatórias e neoplásicas Quando há suspeita de celulite bacteriana, o tecido da derme pode ser obtido pela realização de uma biópsia com punção da pele afetada e submissão do núcleo do tecido para cultura bacteriana. Para o diagnóstico de infecções fúngicas profundas ou micobacterianas, as amostras de tecido são normalmente obtidas por meio deste tipo de biópsia e o material é enviado ao laboratório sob condições adequadas de temperatura.

As biópsias de crescimentos cutâneos ou de erupções inflamatórias são uma ferramenta essencial quando o diagnóstico é incerto (Fig. 444-17). O termo *biópsia* também pode ser usado para designar a remoção cirúrgica de lesões cutâneas benignas, como verrugas e fibromas moles. Muitos dermatologistas seguem as recomendações gerais de enviar todo tecido cutâneo excisado para a avaliação histológica.

FIGURA 444-17 Métodos de biópsia cutânea.

Biópsia de uma Possível Neoplasia Maligna

Qualquer lesão que apresente características de carcinoma basocelular ou espinocelular deve passar por biópsia (Caps. 210 e 448). As indicações clínicas para a realização de biópsias de lesões suspeitas de serem malignas incluem as lesões que não cicatrizam, aumentam de tamanho, sangram com facilidade ou ulceram espontaneamente. As queratoses actínicas, que são consideradas lesões pré-cancerosas, são tratadas normalmente sem a realização prévia de uma biópsia. Normalmente, a biópsia de lesões não melanocíticas que protraem da superfície da pele é feita pela técnica incisional (com tesoura) ou exérese tangencial (*shave*, com lâmina). Quando a lesão inteira é removida, a biópsia pode ser considerada excisional.

Biópsia com Punch

Nas lesões cutâneas inflamatórias é normalmente necessária a obtenção de tecido até a gordura subcutânea, para uma avaliação precisa do processo inflamatório. Uma biópsia com punch, utilizando um instrumento com 3 a 8 mm de diâmetro para a "retirada" da parte central de um fragmento de tecido cutâneo, é a abordagem preferida. Se múltiplas lesões estão presentes, é prudente escolher uma lesão que não esteja em uma área cosmeticamente importante, já que a biópsia com punch deixa cicatrizes; porém, uma lesão representativa, que não tenha sido alterada por escoriações, infecção ou liquenificação, deve ser escolhida. A ferida da biópsia com punch cicatriza melhor se

fechada com um ou dois pontos de sutura, mas pode ser deixada para cicatrizar por granulação. Algumas doenças cutâneas inflamatórias, especialmente as desordens bolhosas, apresentam uma deposição característica de autoanticorpos, que pode ser avaliada por imunofluorescência direta do tecido biopsiado. Esse exame é realizado em laboratórios de dermatopatologia especializados.

É importante fazer biópsia de lesões que apresentem características clínicas de melanoma maligno. Primeiro, só existe uma oportunidade de obtenção correta do tecido aumentando a chance de estabelecimento de um diagnóstico preciso. Segundo, uma amostra para biópsia obtida inapropriadamente pode tornar impossível a avaliação do risco de desenvolvimento de doença metastática. Quando há suspeita de melanoma maligno, a lesão deve ser removida completamente, por meio de uma biópsia excisional elíptica; as margens de pele normal não são incluídas no tecido excisado. A exérese tangencial deve ser evitada, já que não permitirá a determinação histológica da profundidade das lesões. A verificação da espessura das lesões continua a ser a maneira mais precisa de estabelecimento do prognóstico de evolução à doença metastática e é importante para o planejamento da terapia adjuvante (Caps. 210 e 448). Uma biópsia com punch deve ser evitada, pois não fornece ao dermatopatologista a estrutura histológica completa da lesão. Quando características clínicas de uma lesão cutânea pigmentada são altamente sugestivas de melanoma maligno, o paciente deve ser encaminhado por um dermatologista antes de sofrer a biópsia, para que se assegure a obtenção da informação histológica mais precisa possível para guiar o tratamento clínico.

Leituras sugeridas

Garg, A., Haley, H.-L., Hatem, D. Modern moulage—evaluating the use of 3-dimensional prosthetic mimics in a dermatology teaching program for second-year medical students. *Arch Dermatol*. 2010; 146:143–146. *Aulas usando lesões cutâneas protéticas tridimensionais melhoraram o reconhecimento da lesão tanto a curto quanto a longo prazos por estudantes de medicina.*

Kantor, J., Kantor, D. E. Routine dermatologist-performed full-body skin examination and early melanoma detection. *Arch Dermatol*. 2009; 145:873–876. *O exame completo da pele por dermatologistas aumenta o diagnóstico precoce de melanomas iniciais em exames cutâneos focados em lesões de preocupação para o paciente.*

Wolff, T., Tai, E., Miller, T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2009; 150:194–198. *Devido à falta de estudos controlados, não há estimativa precisa dos benefícios da triagem para câncer de pele na população geral de cuidados primários.*

Princípios de tratamento das terapias cutâneas

Victoria P. Werth

O objetivo da terapia é melhorar uma doença cutânea através de uma abordagem menos tóxica e mais específica. Como muitos tratamentos ou medicações podem ser aplicados diretamente sobre a pele, a opção pela terapia tópica é atrativa para o tratamento de muitas doenças dermatológicas. Entretanto, muitas doenças precisam ser tratadas de forma sistêmica, particularmente quando há envolvimento generalizado da pele ou uma doença que não pode ser curada com a terapia tópica. As terapias melhoram a função de barreira da pele, removem descamações, alteram a inflamação da pele e o fluxo sanguíneo, fornecem efeitos antimicrobianos ou afetam células proliferativas. Os recentes avanços no entendimento da biologia cutânea não têm sido rotineiramente acompanhados pela documentação, baseada em evidências, da eficácia de muitas terapias específicas.

Princípios da terapia tópica

Compressas Úmidas e Curativos

A água ou a solução salina, aplicadas por meio de compressas e curativos úmidos, podem ser eficazes em muitas doenças cutâneas, incluindo as úlceras, por promoverem a cicatrização da epiderme e o desbridamento das crostas. A gaze úmida deve ser aplicada nas áreas acometidas por 15 a 30 minutos, várias vezes ao dia, com o cuidado de não permitir que a gaze seque e se torne aderente. Se isso ocorrer, a gaze deve ser umedecida antes da remoção do curativo. O uso de soluções antissépticas fortes não é recomendado, já que esses produtos são tóxicos para as células. O turbilhonamento pode melhorar o desbridamento. Quando grandes áreas da pele são acometidas, os banhos são uma maneira conveniente de tratar a pele com medicações que reduzem o prurido e a inflamação. A melhor hora de aplicar hidratantes, que ajudam a manter a água nas camadas superiores da pele, é imediatamente após o banho.

Os curativos secos-molhados raramente são usados, exceto quando é necessário fazer um desbridamento inicial rigoroso da lesão. Seu uso contínuo após o desbridamento das lesões pode traumatizá-las e retardar a cicatrização. A cicatrização úmida, que na maioria das vezes é a ideal, pode ser conseguida com um antibiótico tópico, como a associação de polimixina B com bacitracina (Polysporin®) ou com mupirocina (Bactroban®), uma gaze

impregnada com petrolato (Vaselina®) ou um curativo hidrocoloide oclusivo. Existem poucas evidências acerca da eficácia das enzimas desbridantes. A compressão com bota de Unna ou de multicamadas, que inclui um curativo elástico, como a Coban®, pode diminuir o edema local e facilitar a cicatrização. A gaze impregnada com vaselina ou Polysporin® e os curativos oclusivos são colocados por baixo, o que auxilia o tratamento das lesões venosas crônicas e diabéticas e das úlceras de pressão, assim como das lesões agudas. Os curativos úmidos, em que a gaze é molhada e recoberta por um material impermeável, podem ajudar quando se necessita de maceração e retenção de calor. Os curativos biológicos, com substitutos cutâneos ou queratinócitos, podem ser eficazes no tratamento das lesões resistentes à cicatrização. Os enxertos de pele também podem facilitar a cicatrização de feridas que não cicatrizam. O fator de crescimento derivado de plaquetas, cujo uso está aprovado para o tratamento das úlceras diabéticas, pode melhorar discretamente a cicatrização.

Medicações Tópicas

Nas medicações tópicas, uma droga ativa é misturada a preservativos, agentes emulsificantes e uma base ou um veículo apropriados. A absorção sistêmica dessas medicações varia entre os pacientes, com os locais de aplicação e os veículos utilizados. As drogas aplicadas topicamente são absorvidas de forma mais rápida pela pele inflamada e fina. A base pode ser qualquer das seguintes: um *pó*, que promove ressecamento e é usado para reduzir a maceração em áreas intertriginosas; uma *loção*, que é uma suspensão de óleo em água; uma *solução*, que inclui, em sua composição, água, álcool e propilenoglicol, mas não óleo; um *gel*, que é sólido em temperatura ambiente, mas derrete em contato com a pele; um *creme*, que é uma emulsão de óleo em água e que deixa uma camada fina oleosa assim que a fase aquosa evapora; uma *pomada*, que combina óleos, como a Vaselina®, a pequenas quantidades de água e que é mais oclusiva, e portanto capaz de aumentar a absorção da medicação, mas também deixa a pele com uma aparência oleosa; uma *pasta*, que é uma mistura de um pó a uma pomada; ou um *spray*. As loções, as soluções e os géis promovem menor penetração da droga ativa do que as pomadas, mas são especialmente úteis para o tratamento de áreas pilosas, como o couro cabeludo, onde a sensação de oleosidade é desagradável. Os cremes são menos gordurosos do que as pomadas e são usados na face, na virilha e nas áreas intertriginosas. As pomadas são, na maioria das vezes, mais eficazes nas doenças secas e descamativas, como o eczema e a psoríase, e são utilizadas em áreas como as palmas das mãos e as plantas dos pés, onde a pele é grossa, mas devem ser evitadas em áreas infectadas ou intertriginosas. A escolha da base é determinada pela doença cutânea e pelo local. As fitas impregnadas são um outro método de liberação do princípio ativo, que promove a oclusão e protege a pele de manipulação.

Agentes anti-inflamatórios

Glicocorticoides

Os glicocorticoides são eficazes graças a seus efeitos sobre a vasoconstrição, a proliferação, a imunossupressão e a inflamação. Estudos relacionados à habilidade de vasoconstrição e ensaios clínicos acerca da eficácia dessas drogas permitiram a divisão dos glicocorticoides em várias classes, de acordo com sua potência (Tabela 445-1). Essas medicações costumam ser usadas duas vezes por dia. Seus efeitos colaterais incluem atrofia da pele, telangiectasias, púrpura, estrias, infecções cutâneas locais (p. ex., foliculite, tinha e candidíase), hipopigmentação, hipertricose, supressão adrenal sistêmica, mesmo quando usadas em menos de 20% da superfície cutânea e glaucoma, quando aplicadas ao redor dos olhos. Esses efeitos colaterais são especialmente prevalentes quando os corticoides fluorados são usados sobre a pele fina (p. ex., da face, da virilha e do escroto); o uso prolongado de glicocorticoides no rosto pode causar dermatite facial, acne e erupção acneiforme semelhante à rosácea, que frequentemente são exacerbadas com a interrupção da terapia. Certas condições são mais responsivas aos corticoides, e a potência da droga deve ser escolhida de acordo com a enfermidade e o local acometido (Tabela 445-2). A administração dos agentes superpotentes de classe I deve ser restrita a pacientes com dermatoses graves, e o uso das drogas normalmente não deve exceder duas semanas. Os pacientes que recebem esses agentes potentes devem ser frequentemente acompanhados e cuidadosamente avaliados sobre a necessidade de continuar a administração de corticoides tópicos fortes. O uso de qualquer corticoide fluorado sobre a face requer um diagnóstico exato, e a extensão da aplicação e a duração da administração devem ser limitadas. Os glicocorticoides intralesionais podem ser injetados em lesões individuais para melhorar a liberação da medicação; este método é comumente usado para o tratamento de cistos de acne, cicatrizes hipertróficas, queloides, alopecia areata, granuloma anular, lúpus eritematoso discoide e paniculítico (Capítulo 274), psoríase e líquen simples crônico. As drogas mais utilizadas são a acetonida de triancinolona e a hexacetonida de triancinolona, de duração mais longa. É importante utilizar as diluições apropriadas, tais como 2,5 mg/mL na face e 5 mg/mL em outros locais, para evitar a ocorrência de atrofia cutânea local.

Tabela 445-1

Classificação dos esteroides tópicos comumente usados por potência

Superpotência	Propionato de clobetasol (Temovate pomada e creme), dipropionato de betametasona (Diprolene creme e pomada), diacetato de diflorasona (Psorcon E pomada), propionato de halobetasol (Ultravate pomada)
Alta potência	Ancinonida, furoato de mometasona pomada, diacetato de diflorasona, halcinonida 0,1% creme, fluocinonida, desoximetasona, triancinolona acetonida, diflorasona diacetato pomada e creme, dipropionato de betametasona (Diprosone®), benzoato e valerato de betametasona
Potência média	Propionato de fluticasona; furoato de mometasona creme; halcinonida 0,25% pomada; triancinolona acetonida 0,1% creme e loção; fluocinolona acetonida creme a 0,2%, 0,25% e 0,1% e pomada a 0,25% e solução 0,5%; valerato de hidrocortisona 0,2% pomada e creme; dipropionato de alclometasona 0,5% pomada; dipropionato de betametasona loção 0,5%; butirato de hidrocortisona a 0,1% creme; benzoato de betametasona 0,25% creme; valerato de betametasona creme a 0,1% e 0,5% loção; pivalato de flumetasona 0,3% creme; desonida creme a 0,5%
Baixa potência	Hidrocortisona 1% creme

Tabela 445-2

Aplicação clínica de glicocorticoides tópicos

Superpotência e alta potência	Psoríase em placa e palmoplantar, líquen plano, eczema disidrótico, líquen simples crônico, granuloma anular, sarcoidose
Potência média	Dermatite: contato alérgica, atópica, neurodermatite
Baixa potência	Intertrigo, prurido anal, dermatite seborreica

Os glicocorticoides sistêmicos são usados, em dermatologia, no tratamento de doenças agudas e crônicas, mas sua utilização deve ser evitada, se possível, ou minimizada, devido a seus efeitos colaterais bem conhecidos (Capítulo 34). As doenças agudas que comumente precisam ser tratadas com corticoides sistêmicos incluem a dermatite de contato grave, como a causada pela hera venenosa, a fotodermatite, a dermatite atópica grave e a urticária aguda. Muitas doenças cutâneas, como a psoríase e o eczema, tornam-se exacerbadas quando o uso de corticoides é reduzido; por esse motivo, a utilização dessas drogas, nessas doenças, deve ser evitada sempre que possível. A dose administrada de corticoide deve ser individualizada segundo a doença e sua gravidade. As drogas poupadoras de corticoides, como os imunossupressores, podem ser usadas, em algumas doenças, para minimizar o uso, a longo prazo, dessa classe de medicamentos.

Agentes Anti-inflamatórios não Esteroides

Tratamentos da Psoríase

Os alcatrões e a antralina são usados no tratamento da psoríase (Capítulo 446). Os alcatrões são mais comumente usados em conjunto com luz ultravioleta B (UVB). Os alcatrões também são usados em xampus e óleos de banho, para o tratamento da seborreia e da psoríase. A antralina é uma hidroxiantrona sintética que inibe a proliferação de queratinócitos; essa droga mancha e pode ser irritante, mas pode ser uma terapia eficaz (Capítulo 446).

Calcipotriol

O calcipotriol é um derivado da vitamina D que apresenta efeitos antiproliferativos e imunomoduladores sobre a pele. A hipercalcemia pode ocorrer se mais de 100 g dessa droga forem administrados por semana; por esse motivo, o calcipotriol não pode ser utilizado em doenças generalizadas. Esse agente é aplicado duas vezes por dia, pode ser irritante para a pele fina, e sua eficácia é vista após seis a oito semanas do início de sua administração.

Retinoides

Os retinoides são um grupo de compostos que incluem a vitamina A e seus derivados. Seus efeitos são mediados por diferentes classes de receptores; o complexo receptor-

droga exerce efeitos sobre outras proteínas reguladoras que afetam fatores de crescimento, oncogenes, queratinas ou transglutaminases. Os retinoides afetam o crescimento, a diferenciação e morfogênese celulares, inibem a promoção tumoral e o crescimento de células malignas, apresentam efeitos imunomoduladores e alteram a coesão celular.

Dentre os retinoides tópicos, destacam-se o ácido retinoico *alltrans* (tretinoína), cujo uso está aprovado para o tratamento da acne (Retin-A®) e do fotodano (Renova® 0,05% creme); ele também é usado para o tratamento da hiperpigmentação, da atrofia induzida por corticoides e das estrias de crescimento recentes. A tretinoína está disponível como creme (0,025%, 0,05%, 0,1%), gel (0,01%, 0,025%) e solução (0,05%). O adapaleno (Differin® 0,1% gel) e o tazaroteno (Tazorac®) são usados no tratamento da acne (Capítulo 447). O tazaroteno é também usado no tratamento da psoríase, frequentemente combinado a corticoides tópicos, para minimizar a irritação. O bexarotene (Targretin®) 1% gel é usado para o tratamento tópico de lesões cutâneas em pacientes que apresentam linfoma cutâneo de células T IB ou IA de estágio persistente ou refratário. Os retinoides tópicos podem ser irritantes e com frequência causam uma exacerbação da doença antes de sua melhora. Entretanto, devem ser usados regularmente sobre a pele suscetível à lesão para produzir sua melhora. O uso de hidratantes pode ser necessário para minimizar efeitos de ressecamento induzidos por essas drogas.

Os retinoides sistêmicos comumente usados para o tratamento de doenças de pele são a isotretinoína, a acitretina e o bexarotene (Targretin®). Eles têm muitas aplicações, porém a isotretinoína (Accutane®) é mais frequentemente utilizada no tratamento da acne cística e conglobata, acitretina na psoríase grave (especialmente as formas eritrodérmica e pustulosa) e o bexaroteno, no linfoma cutâneo de linfócitos T. A isotretinoína e a acitretina também têm sido usadas no tratamento de muitas formas de ictiose e do lúpus eritematoso e na quimioprevenção de cânceres cutâneos, particularmente em receptores de transplante imunodeprimidos. Os muitos efeitos colaterais dos retinoides sistêmicos incluem teratogenicidade, queilite, perda de cabelo, dor de cabeça, hiperlipidemias, alterações das enzimas hepáticas, hiperostose vertebral, calcificação tendinosa e ligamentar e osteoporose; o bexarotene pode causar hipotireoidismo central. A gravidez deve ser evitada durante o uso dessas drogas, e a administração de retinoides a mulheres em idade fértil requer um monitoramento cuidadoso. O uso dessas drogas no tratamento da acne é reservado para a acne cística que não responde a terapias menos tóxicas; nessa situação, a administração de 0,5 a 1 mg/kg/dia por um período de quatro a cinco meses é curativa em 85% a 90% dos pacientes.

Antimaláricos

As aminoquinolinas incluem a cloroquina, a hidroxicloroquina e a quinacrina. Esses agentes inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias, a replicação do DNA e a quimiotaxia. Essas drogas são úteis no tratamento de doenças do tecido conjuntivo, da erupção polimorfa induzida pela luz, da sarcoidose (Capítulo 95), da porfiria cutânea tardia (Capítulo 447), de doenças esclerosantes e da vasculite. Seus efeitos colaterais

incluem diarreia, cefaleia, irritabilidade, psicose, despigmentação cutânea e, raramente, retinopatia. A retinopatia é rara quando doses de até 3,5 mg/kg/dia de cloroquina ou menos e 6,5 mg/kg/dia de hidroxicloroquina são administradas. As combinações de hidroxicloroquina ou cloroquina com a quinacrina são frequentemente eficazes quando a administração de um único agente é inadequada. A combinação da hidroxicloroquina com a cloroquina não deve ser usada, devido ao maior risco de retinopatia.

Dapsona

A dapsona é uma sulfona que inibe a resposta dos neutrófilos, e possivelmente dos eosinófilos, aos estímulos quimiotáticos. Essa droga é eficaz no tratamento da dermatite herpetiforme (Capítulo 447), da vasculite cutânea (Capítulo 448), do pioderma gangrenoso (Capítulo 143), do lúpus eritematoso bolhoso (Capítulo 274), da doença de Behçet (Capítulo 278) e das doenças bolhosas autoimunes (Capítulo 447). Seus efeitos colaterais incluem hemólise, metemoglobinemia, neuropatia periférica, agranulocitose e, raramente, uma síndrome de hipersensibilidade com hepatite, febre e eczema. O nível de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser verificado antes de se iniciar a administração dessa droga, e é comum que pacientes com G6PD normal apresentem uma diminuição de 2 g/dL nos níveis de hemoglobina após atingirem doses terapêuticas de 100 a 200 mg/dia.

Talidomida

A talidomida tem efeitos anti-inflamatórios potentes, provavelmente por inibir o fator-α de necrose tumoral. Essa droga também modifica a expressão de moléculas de adesão nos leucócitos circulantes. A talidomida é um potente teratógeno, e os pacientes devem concordar em realizar um estrito controle contraceptivo e ser cuidadosamente monitorados durante o uso dessa droga. A talidomida é eficaz em doses de 50 a 100 mg/dia; a melhora do quadro clínico se dá em duas semanas, e a resposta clínica total é observada em dois a três meses nos pacientes com lúpus eritematoso cutâneo grave (Capítulo 274), eritema nodoso hansênico (Capítulo 446), aftas, doença de Behçet (Capítulo 278), prurigo actínico, doença do enxerto *versus* hospedeiro grave (Capítulo 181), mieloma múltiplo (Capítulo 193) e diversas outras dermatoses inflamatórias. Além da teratogênese, os principais efeitos colaterais da talidomida incluem neuropatia periférica, constipação, sedação e, raramente, amenorreia.

Ouro

O ouro, administrado pela via intramuscular, tem sido usado, com sucesso, como agente único no tratamento do pênfigo vulgar (Capítulo 447). Uma dose total de 400 a 600 mg de ouro é geralmente necessária para interromper a formação de bolhas; depois das doses iniciais de teste, 50 mg de ouro são administrados uma vez por semana

Colchicina

A colchicina, geralmente em doses de 0,6 mg duas vezes por dia, é usada para o

tratamento da vasculite leucocitoclástica (Capítulo 447) e da doença de Behçet. Quando administrada em baixas doses por via oral, o principal efeito colateral dessa droga é a diarreia.

Antimicrobianos

Antibacterianos

Os antibióticos tópicos são usados no tratamento de doenças cutâneas superficiais, como a acne e a foliculite, que estão relacionadas a organismos infecciosos, além de feridas e úlceras cutâneas. Essas drogas também podem agir diminuindo a quimiotaxia dos neutrófilos e por outros mecanismos anti-inflamatórios. Soluções tópicas, géis, compressas e pomadas estão disponíveis, dependendo da droga, que pode ser a eritromicina, a clindamicina, a tetraciclina e o metronidazol. O peróxido de benzoíla também apresenta propriedades antibacterianas e é bastante eficaz no tratamento da acne branda a moderada (Capítulo 447). As pomadas de bacitracina ou Polysporin® costumam ser usadas no tratamento de feridas, mas podem causar hipersensibilidade de contato; a administração de neomicina deve ser evitada, devido à alta incidência de reações alérgicas. A mupirocina é particularmente eficaz contra espécies de *Staphylococcus* e *Streptococcus* e pode ser usada nas narinas de indivíduos carreadores desses micro-organismos. Os antibióticos sistêmicos, como as penicilinas, as cefalosporinas e as eritromicinas, são usados no tratamento de infecções de tecidos moles, como o impetigo, a foliculite, os furúnculos, o antraz, a celulite, o ectima e as erisipelas, de feridas pós-operatórias infectadas e da fasciite necrosante. A tetraciclina, a doxiciclina e a minociclina são usadas no tratamento da acne, da rosácea e da dermatite perioral. As fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina, são eficazes no tratamento de infecções de tecidos moles por bactérias Gram-negativas.

Antifúngicos

Os agentes antifúngicos tópicos são usados em pacientes que apresentam infecções cutâneas fúngicas superficiais limitadas (Capítulo 446). As diversas drogas antifúngicas tópicas disponíveis incluem os azólicos (clotrimazol, econazol, cetoconazol, oxiconazol, miconazol), disponíveis como cremes e loções, que devem ser aplicados uma ou duas vezes ao dia. Os cremes tendem a ser mais eficazes. Os agentes tópicos usados para o tratamento das dermatofitoses, mas não da infecção por *Candida*, são a haloprogina e o tolnaftato. Os novos antifúngicos da classe das alilaminas são a naftifina e a terbinafina, cujo efeito é fungicida. A solução tópica de ciclopirox a 8% foi recentemente aprovada para uso no tratamento e na prevenção de onicomicoses recidivantes. Os cremes, as suspensões orais e os tabletes vaginais de nistatina são eficazes no tratamento das infecções por *Candida*. A combinação de antifúngicos e corticoides tópicos potentes, como o dipropionato de betametasona, não é aconselhável, devido ao aumento de efeitos colaterais e à diminuição da eficácia do antifúngico pelo uso concomitante do corticoide.

Os agentes antifúngicos sistêmicos incluem a griseofulvina, a terbinafina (alilamina), o

cetoconazol (imidazólico), o itraconazol e o fluconazol. Esses agentes são usados no tratamento de infecções fúngicas superficiais da pele (Capítulo 446) extensas ou graves, causadas por dermatófitos, *Candida* ou *Malassezia furfur*, ou de infecções localizadas não responsivas a drogas tópicas, como aquelas encontradas nas unhas e no couro cabeludo. O itraconazol e a terbinafina são os únicos antifúngicos orais aprovados nos Estados Unidos para o tratamento de onicomicose, e a griseofulvina é o único agente oral aprovado para o tratamento da *tinea capitis*. A griseofulvina é mais bem absorvida quando ingerida com uma refeição gordurosa e é a única droga antifúngica que não requer o monitoramento regular das enzimas hepáticas. A griseofulvina apresenta uma afinidade fraca pela queratina, por isso deve ser usada, no tratamento da onicomicose, por 18 meses quando as unhas dos pés são acometidas e por seis meses quando as unhas das mãos estão infectadas; mesmo assim, as taxas de cura dessa doença são relativamente pequenas. A terbinafina é a única droga fungicida, sendo o restante fungistático. O número de interações medicamentosas da terbinafina é mais baixo do que o dos antifúngicos tiazólicos e do cetoconazol, pois a terbinafina não inibe nem induz a isoenzima hepática CYP3A4 (Capítulo 28). Entretanto, a terbinafina afeta a CYP2D6, uma outra isoenzima hepática, por isso é relativamente contraindicada em pacientes que estejam tomando ciclosporina ou rifampicina. O itraconazol e o fluconazol têm sido usados em esquemas de pulsoterapia para o tratamento das onicomicoses. O fluconazol e a terbinafina não dependem da acidez gástrica para serem otimamente absorvidos pelo trato gastrointestinal. No geral, os efeitos colaterais dos agentes fúngicos sistêmicos são similares e incluem cefaleia e sintomas gastrointestinais (griseofulvina, terbinafina), náusea e vômito (itraconazol, fluconazol, cetoconazol), hepatite e síndrome lúpus-símile (terbinafina).

Antivirais

As verrugas são tratadas por meio de diversas modalidades destrutivas, incluindo soluções de ácido dicloroacético e tricloroacético entre 50% e 80%, resina de podofilina e podofilotoxina. Os cremes antivirais de uso tópico, como o penciclovir e o aciclovir, não encurtam significativamente o curso do herpes simples. As drogas antivirais sistêmicas incluem o aciclovir, o valaciclovir, o famciclovir e o foscarnet, que são usados no tratamento do herpes simples (Capítulo 382) primário e recorrente, do herpes-zoster (Capítulo 383) e da varicela, embora somente o aciclovir seja aprovado para tratamento desta última doença. Esses agentes bloqueiam especificamente a função da DNA polimerase do herpes-vírus. O valaciclovir e o famciclovir só estão disponíveis para uso oral nos Estados Unidos, mas a meia-vida intracelular prolongada dessas drogas permite a prescrição de dosagens menos frequentes do que as do aciclovir. O herpes-zoster requer doses mais altas do que as usadas no tratamento do herpes simples. Os efeitos colaterais dessas drogas incluem náuseas e cefaleia. A vacina de varicela-zoster reduziu significativamente a incidência de herpes-zoster em indivíduos com mais 60 anos.[1]

Antiparasitários

As medicações antiparasitárias tópicas tratam a pediculose do couro cabeludo, a pediculose pubiana e a escabiose. Além disso, o metronidazol tópico apresenta propriedades anti-inflamatórias que tratam a rosácea. Durante o tratamento da pediculose e da escabiose, as roupas de corpo e cama devem ser lavadas e todos os membros da família devem ser tratados. O tratamento eficaz inclui o hexacloreto de γ-benzeno a 1% (lindano), pesticida hidrocarbonado clorado, que não deve ser usado em crianças pequenas ou em mulheres grávidas ou lactantes. Essa droga é ineficaz contra os ovos e, por isso, deve ser reaplicada após uma semana. O creme de permetrina a 5%, para o tratamento da escabiose, ou o creme rinse a 1% são particularmente eficazes no tratamento da pediculose e requerem somente uma aplicação; o crotamiton a 10% e as pomadas de enxofre tópico a 5% são menos eficazes. O malation é um inseticida organofosforado moderadamente tóxico, mas deve ser aplicado durante a noite no tratamento da pediculose. Os piretroides (RID® devem ser usados duas vezes, com uma semana de intervalo, para a eliminação de piolhos e lêndeas.

Antipruriginosos ou anestésicos

Analgésicos Tópicos

A capsaicina, um ingrediente ativo da pimenta-malagueta e de outras plantas do gênero *Capsicum*, é usado no tratamento da neuralgia pós-herpética e de outras doenças relacionadas à dor nervosa. Ela causa excitação das fibras C aferentes neurais e reduz os níveis de substância P. A capsaicina causa uma sensação de ardência e é aplicada quatro a cinco vezes por dia por cinco a seis semanas. A mistura eutética de anestésico local (EMLA) é uma mistura de lidocaína e prilocaína usada sob oclusão para induzir anestesia cutânea antes de um procedimento. A lidocaína pode ser usada como anestésico tópico, mas o uso da benzocaína deve ser evitado, já que essa droga é um sensibilizante.

Agentes Antipruriginosos

O creme de doxepina a 5% é usado no tratamento do prurido localizado. O mentol é um álcool de planta terpeno cíclico usado no tratamento do prurido não relacionado à liberação de histamina. O hidroxicloreto de pramoxina é um anestésico tópico usado no alívio do prurido de intensidade branda a moderada. Os anti-histamínicos orais desempenham um papel importante no controle do prurido em muitas doenças cutâneas (Tabela 445-3), principalmente naquelas mediadas pela histamina, como a urticária, o angioedema e a urticária pigmentosa. As propriedades sedativas e anticolinérgicas de muitos anti-histamínicos H_1 provavelmente são responsáveis por parte de sua eficácia. Os anti-histamínicos H_1 são fundamentais na terapia de rotina, e, se uma droga pertencente a uma determinada classe de anti-histamínicos H_1 é ineficaz, então um agente de uma classe diferente deve ser administrado ou combinado. Os anti-histamínicos H_1 de segunda geração induzem menos sedação e são usados em pacientes que não podem tolerar as drogas de primeira geração ou não melhoram quando as recebem. A

combinação de dois anti-histamínicos H_1 diferentes pode ser usada quando um único agente não funciona; em particular, o uso de um anti-histamínico sedativo à noite e de um anti-histamínico de segunda geração durante o dia pode ser eficaz. A pele contém ambos os receptores H_1 e H_2, e, ocasionalmente, a combinação de antagonistas de ambos os tipos de receptores, H_1 e H_2, pode ser eficaz. Usualmente, a administração dos agentes de primeira geração (p. ex., hidroxizina, 10 a 25 mg a cada seis horas) é iniciada em baixas doses, que são aumentadas conforme tolerado; a dosagem contínua regular é recomendada. O antidepressivo tricíclico doxepina, administrado inicialmente entre 10 a 25 mg antes de dormir, apresenta atividade sobre os receptores anti-H_1 e H_2, mas interage com as drogas metabolizadas na rota do citocromo P-450. Os efeitos colaterais dos anti-histamínicos de primeira geração comumente usados incluem sedação, boca seca, visão borrada, constipação e retenção urinária; a prescrição de doses mais baixas pode ser necessária nos pacientes idosos. A dose recomendada de anti-histamínicos de segunda geração (p. ex., fexofenadina, 60 mg duas vezes ao dia) não deve ser excedida.

Tabela 445-3

Visão geral dos anti-histamínicos

GRUPO ANTI-HISTAMÍNICO	NOME GENÉRICO	DOSES ORAIS MÉDIAS ADULTO
ANTI-HISTAMINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO TIPO H_1		
Alquilamina	Bronfeniramina (Dimetapp®)	4 mg cada 4-6h
	Clorfeniramina (Chlor-Trimeton®)	4 mg cada 4-6h (ação curta); 8-12 mg cada 8-12h (ação longa)
Amino-alquil éter (etanolamina)	Furamato de clemastina	1,34 mg bid ou 2,68 mg qd-tid
	Difenidramina (Benadril®)	25-50 mg cada 4-6h
Etilenodiamina	Pirilamina (Triaminic®)	30 mg bid
Fenotiazina	Prometazina (Fenergan®)	10-12,5 mg qid
	Trimeprazina (Temaril®)	2,5 mg a cada 6h
Piperidina	Azatadina	1-2 mg a cada 8-12h
	Ciproeptadina	4 mg a cada 8h
	Difenilpiralina	2 mg tid-qid
Piperazina	Hidroxizina (Atarax®)	25-100 mg tid-qid
ANTI-HISTAMINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO TIPO H_1		
Alquilamina	Acrivastina (combinada com pseudoefedrina em medicação de alergia)	8 mg qid
Piperidina	Astemizol (Hismanal®)	10 mg qd
	Loratadina (Claritin®)	10 mg qd
	Fexofenadina (Allegra®)	60 mg bid ou 180 mg qd
Piperazina	Cetirizina (Zyrtec®)	5-10 mg/dia
ANTI-HISTAMÍNICOS DO TIPO H_2		
	Cimetidina (Tagamet®)	400 mg bid
	Ranitidina (Zantac®)	150 mg bid
	Famotidina	10 mg duas vezes ao dia
	Nizatidina	300 mg hd
ANTI-HISTAMÍNICOS DO TIPO H_1 E H_2		
	Doxepin (Sinequan)	10-25 mg hd

bid = duas vezes por dia; hd = hora de dormir; qd = uma vez por dia; qid = quatro vezes por dia; tid = três vezes por dia.

Agentes que melhoram funções de superfície (lubrificação, escama)

Hidratantes

Os hidratantes melhoram a pele por diminuir a descamação e aumentar seu conteúdo de água. Os hidratantes costumam conter misturas de água e substâncias gordurosas, tais como petrolato, lanolina e seus derivados e alcoóis gordurosos. Os hidratantes gordurosos tendem a ser mais eficazes, mas são menos aceitáveis cosmeticamente.

Queratolíticos

Os α-hidroxiácidos (ácido lático, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido glicurônico e ácido pirúvico) são queratolíticos extremamente efetivos. Eles são úteis no tratamento das doenças da queratinização e do fotoenvelhecimento, assim como da acne. O propilenoglicol, usado em soluções aquosas a 40% a 60%, pode diminuir a descamação. O ácido salicílico, que atua diminuindo a adesão dos queratinócitos e hidratando as queratinas, é usado em uma gama de concentrações e em muitas bases diferentes para remover descamações ou amolecer o estrato córneo, ou como uma terapia destrutiva para a remoção de verrugas e calos. A ureia é usada em diversas concentrações no tratamento da descamação.

Terapias imunólogicas

Terapia Hormonal

Terapias sistêmicas para modular a produção de androgênio podem ser benéficas em pacientes com acne e hidradenite supurativa. Tais tratamentos para acne moderada incluem a espironolactona e, em mulheres, o Food and Drug Administration (FDA), aprovou a associação de anticoncepcionais orais, Orto Tri-Cyclen (norgestimato e etinilestradiol, Estrostep (acetato de noretindrona e etinilestradiol), e Yaz (drospirenona e etinilestradiol), como seria prescrito para contracepção (Capítulo 246).[2]

Agentes Imunossupressores

As drogas citotóxicas tópicas incluem o 5-fluorouracil (5-FU), a mecloretamina (mostarda nitrogenada), a carmustina (BCNU), a bleomicina e os inibidores da calcineurina tacrolimus e pimecrolimus. O 5-FU tópico interfere no metabolismo e na ação das pirimidinas, bloqueando a síntese do DNA. É usado no tratamento de ceratoses actínicas, do carcinoma basocelular e da doença de Bowen, da papulose bowenoide, da queilite actínica e das verrugas. O uso tópico não causa toxicidade sistêmica, mas seus efeitos colaterais esperados incluem irritação local, eritema e dor. A mostarda nitrogenada e a BCNU, que têm agentes alquilantes inibidores do DNA, do RNA e da síntese proteica, são usados no tratamento dos linfomas cutâneos de linfócitos T (Capítulo 190); essas drogas podem causar reações cutâneas e mielossupressão; a mostarda nitrogenada comumente causa uma reação de hipersensibilidade cutânea.

A bleomicina, que rompe a síntese do DNA, aplicada de forma intralesional, tem sido usada no tratamento de verrugas. O tacrolimus tópico (Prograf®) e o pimecrolimis, um macrolídeo imunossupressor que age sobre os linfócitos T inibindo a transcrição da

interleucina 2 (IL-2), são usados no tratamento da dermatite atópica, da dermatite de contato alérgica, da psoríase e de diversas outras doenças inflamatórias cutâneas. Essas drogas, em geral, causam uma sensação de ardência na pele; embora sua absorção sistêmica seja mínima, está sendo estudada a possibilidade do aumento do risco de câncer pelo seu uso tópico. Os imunossupressores sistêmicos, como metotrexato, azatioprina, tioguanina, hidroxiureia, micofenolato (CellCept®), ciclofosfamida, clorambucil, rapamicina e ciclosporina, são usados em várias doenças cutâneas inflamatórias ou imunologicamente mediadas, particularmente na psoríase generalizada (Capítulo 446), e como agentes poupadores de glicocorticoide nas doenças bolhosas autoimunes.

Terapias Imunomoduladoras

O imiquimod, disponível como creme a 5%, é uma imidazoquinolinamina que apresenta atividade antitumoral e antiviral. Essa droga induz a produção local de interferon-γ e é usada no tratamento de verrugas e cânceres de pele superficiais. A aplicação tópica de 3% diclofenaco em ácido hialurônico, que bloqueia a ciclo-oxigenase-2 induzida encontrada em lesões pré-cancerosas, está aprovada para o tratamento da queratose actínica. Muitas drogas imunomoduladoras sistêmicas são atualmente usadas na dermatologia. Elas incluem interferons e inibidores do fator de necrose tumoral α, tais como etanercepte e infliximabe (Remicade®). Além disso, a terapia com o anti–IL-12/23 ustecinumabe é usada para a psoríase.[3] Anticorpos anti-CD20 têm sido eficazes no tratamento de doenças cutâneas autoimunes bolhosas. O interferon alfa-2b é usado tanto intralesionalmente quanto subcutaneamente no tratamento de verrugas genitais, melanoma de alto risco, sarcoma de Kaposi, hemangioma, linfoma cutâneo de linfócitos T, queloides, doença de Behçet, crioglobulinemia e vasculite associada à hepatite C (Capítulo 151) e talvez dos carcinomas basocelular e espinocelular. As doses totais de interferon são geralmente de três milhões de UI, ou menos, por sessão, e a dosagem sistêmica é usualmente administrada três dias por semana. Seus efeitos colaterais incluem sintomas similares aos da gripe, além de leucopenia, anemia e hepatite. A denileucina diftitox é uma proteína de fusão que consiste em um fragmento da toxina diftérica geneticamente fundida a IL-2. Ela ataca os receptores IL-2 na superfície das células malignas e é aprovada para uso em pacientes com linfoma cutâneo de células T resistentes ou recorrentes. Alefacepte, utilizado para tratar psoríase, afeta as células T pelo bloqueio dos sinais coestimuladores. As imunoglobulinas intravenosas, que são usadas no tratamento de várias doenças cutâneas autoimunes, incluindo o pênfigo vulgar, o penfigoide cicatricial e a dermatomiosite, provavelmente agem modulando o receptor Fc e as interações anti-idiotípicas. A fotoquimioterapia extracorpórea (fotoférese), que combina o 8-metoxipsoraleno e a radiação ultravioleta A (UVA) dos linfócitos, é usada no tratamento da síndrome de Sézary, a forma leucêmica do linfoma cutâneo de linfócitos T (Capítulo 190). A plasmaférese, usada em combinação com outras terapias imunossupressoras, pode remover autoanticorpos e complexos imunes em pacientes cujas doenças autoimunes ou a crioglobulinemia são resistentes a outras terapias.

Outras terapias

Fototerapia e Terapia com Laser

Os tratamentos com UV são dados em diferentes comprimentos de onda, dependendo da doença e da resposta ao tratamento. Atualmente, os clínicos utilizam UVB de banda larga (290 a 320 nm) e de banda estreita 311 nm, PUVA (psoraleno com UVA, 320 a 400 nm) e UVA1 (340 a 400 nm). Ambas as formas de UVB e o PUVA são usadas no tratamento da psoríase e do vitiligo, mas outras doenças, como eczema numular, dermatite atópica, prurido associado à uremia e linfoma cutâneo de linfócitos T, também são tratadas dessa maneira. Doses altas de UVA1 são usadas, principalmente na Europa, no tratamento da dermatite atópica, da esclerodermia localizada e da mastocitose. O PUVA está associado a uma maior suscetibilidade aos cânceres cutâneos, incluindo o melanoma. Os riscos da terapia com UVA de longo prazo permanecem desconhecidos, mas o fotoenvelhecimento é associado a esta radiação; além disso, existem relatos de aumento da incidência de melanomas associados ao uso de camas de bronzeamento, onde a maior parte da radiação é UVA. A terapia com laser é usada no tratamento de lesões vasculares, como manchas vinho do porto, psoríase, tumores cutâneos benignos e fotodano, assim como para a remoção de pelos e tatuagens. A terapia fotodinâmica envolve a ativação de um fotossensibilizador pela iluminação com luz visível, que leva à destruição tecidual fotoquímica ou à imunomodulação. A terapia fotodinâmica pode ser usada no tratamento da queratose actínica, da doença de Bowen e dos carcinomas de células basais superficiais, por causar uma necrose tissular seletiva e a destruição do tumor.

Cirurgia Dermatológica

Embora técnicas como a dessecação e a curetagem possam ser usadas em alguns tumores cutâneos, outros requerem a realização de uma cirurgia excisional ou de cirurgia micrográfica de Mohs para garantir a completa remoção das lesões. Quando os tumores são recorrentes, de tipos histológicos em que a incidência de recidivas é maior, de grandes proporções ou necessitam ser completamente removidos antes da reparação, a técnica de Mohs pode fornecer um mapa da retirada total da neoplasia ao mesmo tempo que poupa a maior quantidade possível de tecido normal. Após a exérese do tumor, flaps e enxertos de tecido podem ser imediatamente utilizados na reparação dos defeitos decorrentes da cirurgia.

Os pacientes que apresentam extensos danos actínicos devidos ao grande número de queratoses actínicas ou ao fotodano podem ser tratados por meio de diversas técnicas ablativas, que utilizam tanto *peelings* químicos quanto lasers de dióxido de carbono. Os *peelings* químicos podem ser realizados em diferentes profundidades e intensidades e ser realizados com ácido glicólico, ácido acético ou mesmo fenol. Os lasers usados na remoção de lentigos são os lasers q-switched, como o de neodímio: ítrio-alumínio-granada, de rubi ou de alexandrita. Muitos pacientes buscam o tratamento de rugas por meio do preenchimento do tecido frouxo com derivados do colágeno humano, ácido

hialurônico ou um relaxante muscular, como a exotoxina botulínica do tipo A.

Os transplantes de cabelo são uma abordagem cirúrgica para o tratamento da alopecia. O processo inclui a coleta de enxertos pilosos da porção posterior do crânio e sua implantação nas áreas alopécicas.

Fotoprotetores

Os fotoprotetores transparentes absorvem fótons de luz. Eles são classificados de acordo com o seu fator de proteção solar (FPS), determinado pela relação entre a dose de exposição ao ultravioleta necessária para causar eritema na pele protegida ou não pela substância. A maioria dos fotoprotetores atua na faixa de comprimento de onda UVB ou UVA curto. Exemplos de compostos absorventes de UVB incluem os aminobenzoatos, os cinamatos, os salicilatos e as benzofenonas. Dentre os compostos absorventes de UVA curto estão as benofenonas e os antralinatos. O melhor agente bloqueador de UVA nos Estados Unidos é o avobenzona (Parsol 1789®), que pode ser combinado a fotoprotetores UVB. Alguns fotoprotetores são resistentes à água ou à prova d'água, o que é determinado pela própria natureza molecular do fotoprotetor; esses agentes promovem proteção contínua após a sudorese e a natação. Os fotoprotetores podem causar irritação e, em raras ocasiões, reações alérgicas de contato. Os fotoprotetores físicos, tais como óxido de zinco e o dióxido de titânio, refletem a luz da pele e incluem modernos pós-refletores micronizados que promovem uma proteção de amplo espectro (UVA e UVB). Os fotoprotetores diminuem a ocorrência de cânceres de pele e do fotodano. O UVB é parcialmente refletido pela vestimenta; roupas fotoprotetoras podem promover proteção significativa (Solumbra®, FPS 30).

Cosmética: Camuflagem, Clareadores e Perda de Cabelo

Os pacientes acometidos por várias doenças cutâneas podem utilizar cosméticos para camuflá-las; estes, porém, podem causar hipersensibilidade de contato. Produtos como bases corretoras (Dermablend®) podem ser misturados para se igualarem à cor da pele, são espessos, podem cobrir lesões desfigurantes e ser fixados com pó. As hidroquinonas, o ácido retinoico de uso tópico e o ácido azelaico (que inibe a tirosinase) são usados no tratamento de doenças hiperpigmentadas, como o melasma e os lentigos; esses agentes podem ser irritantes e causar despigmentação. O minoxidil tópico em solução a 2% (disponível no balcão) e a 5% é usado no tratamento da alopecia androgenética e alopecia areata. A finasterida, um inibidor da 5α- redutase, é efetivo nos homens acometidos pela alopecia androgenética.

Grau A

1. Kimberlin, D. W., Whitley, R. J. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med*. 2007; 356:1338–1343.
2. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for

treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8:CD004425.

3. Papp, K. A., Langley, R. G., Lebwohl, M., et al. PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371:1675–1684.

Leituras sugeridas

Chang, K. H., Finn, D. T., Lee, D., et al. Novel 16-minute technique for evaluating melanoma resection margins during Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:107–112. *Uma abordagem estendida igualmente com bons resultados.*

Grossberg, A. L., Gaspari, A. A. Topical antineoplastic agents in the treatment of mucocutaneous diseases. *Curr Probl Dermatol*. 2011; 40:71–82. *Revisão de agentes, incluindo as indicações e efeitos colaterais.*

Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD002954. *Revisa a terapia atual*.

No Brasil

Devido ao efeito teratogênico da talidomida, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda não prescrevê-la para mulheres em idade fértil.

Em nosso meio, a administração de sais de ouro foi utilizada como tratamento coadjuvante do pênfigo vulgar e abandonada no advento de drogas mais efetivas como corticoterapia sistêmica e imunossupressores.

O hexacloreto de gama benzeno a 1% (lindano), pesticida hidrocarbonado clorado utilizado para tratamento de pediculose e escabiose em outros países, é substância de uso proibido no Brasil.

Eczemas, fotodermatoses, doenças papulodescamativas (incluindo as doenças fúngicas) e eritemas figurados

Henry W. Lim

Eczema

Os eczemas mais comumente encontrados (Tabela 446-1) compartilham uma característica comum em termos de alterações histológicas. Essas doenças apresentam graus variados de edema na epiderme (espongiose) e de infiltração da derme superficial por linfócitos e macrófagos.

Tabela 446-1

Eczemas
Eczema numular
Disidrose
Dermatite atópica
Dermatite seborreica
Dermatite de contato alérgico
Dermatite de contato irritante

Eczema Numular

O eczema numular acomete com maior frequência os pacientes na faixa dos 50 aos 60 anos de idade e é geralmente associado a um ressecamento significativo da pele (xerose). Ambos os sexos são afetados; em regiões de climas temperados, essa doença é mais frequentemente observada no inverno. Além disso, parece ser mais frequente entre os asiáticos. A etiologia do eczema numular não é clara; no entanto, a xerose atua significativamente em sua patogênese.

Os pacientes costumam apresentar manchas pruriginosas, em formato de moeda,

eritematosas, com algumas descamações e, às vezes, vesículas do tamanho de uma cabeça de alfinete (Fig. 446-1). As lesões podem ser escoriadas e liquenificadas (pele grossa com marcas acentuadas). Pernas e braços são comumente afetados e lesões também podem ocorrer no tronco, mas o envolvimento facial é incomum. Todos os pacientes devem aprender a cuidar da pele seca através do uso de sabonetes emolientes e hidratantes e restringindo banhos longos e quentes. O uso tópico de pomadas de corticosteroides (p. ex., pomada de triamcinolona a 0,1% duas vezes ao dia por uma a duas semanas) e a terapia oral com anti-histamínicos (p. ex., fexofenadina, 180 mg todas as manhãs, e hidroxizine, 25 a 50 mg na hora de dormir, se necessário) são eficazes no alívio do prurido. Em casos graves, a fototerapia com ultravioleta UVB de banda estreita, um tratamento de curta duração com corticosteroides administrados por via oral (prednisona, 0,5 a 1 mg/kg/dia, com dose máxima de 60 mg/dia, por uma a duas semanas, com retirada gradual em dez a 14 dias) ou dia de hospitalização para terapia tópica intensiva e ultravioleta (UV) podem ser eficazes.

FIGURA 446-1 Placas eritematosas em forma de moeda em um paciente com dermatite numular.

Disidrose

A disidrose aparece como vesículas profundamente instaladas, do tamanho de uma cabeça de alfinete, mais comumente ao longo das laterais dos dedos das mãos (Fig. 446-2). Ocasionalmente, as palmas das mãos e as plantas dos pés podem também ser acometidas. As lesões são usualmente pruriginosas, associadas à xerose da pele circundante. O fissuramento das pontas e das laterais dos dedos é observado com frequência. A disidrose é observada em indivíduos que lavam suas mãos frequentemente, como os trabalhadores da área de saúde e de restaurantes e as mães com crianças pequenas. O tratamento segue uma ordem sequencial: (1) diminuição da lavagem das

mãos, (2) o uso liberal de emolientes, comprados no balcão sem receita, (3) a terapia tópica com pomadas de corticosteroides (p. ex., pomada de fluocinonida a 0,05%, duas vezes ao dia, por duas semanas) e (4) a administração oral de anti-histamínicos (p. ex., fexofenadina, 180 mg todas as manhãs, e hidroxizine, 25 a 50 mg na hora de dormir, se necessário).

FIGURA 446-2 Disidrose. Vesículas profundas e descamação nos dedos.

Dermatite Atópica

A dermatite atópica é mais comumente vista entre crianças e jovens, mas casos graves persistem até a idade adulta. Em 90% dos pacientes, a doença se instala antes dos cinco anos de idade. A prevalência da dermatite atópica tem sido estimada entre 15% e 23%. Os pacientes usualmente apresentam xerose, manchas eritematosas descamativas, pequenas vesículas, escoriações, crostas e, não raramente, impetiginização (Fig. 446-3). A hiperpigmentação e a liquenificação são decorrentes do prurido e do esfregamento crônico da área acometida. Os locais mais comumente afetados incluem a área periorbital e as áreas flexoras, como o pescoço, a fossa antecúbita e a fossa poplítea. Em casos graves, toda a superfície cutânea pode ser acometida. O diagnóstico é feito pela morfologia e distribuição típicas das lesões e pelo histórico familiar e pessoal de atopia. As etapas terapêuticas são as seguintes: (1) emolientes; (2) pomadas de corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triamcinolona a 0,1% duas vezes ao dia por uma a duas semanas) ou inibidores da calcineurina de uso tópico (pomada de tacrolimus a 0,1% por três a quatro semanas ou creme de pimecrolimus a 1% por três a quatro semanas)[1] (3) anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina, 180 mg todas as manhãs e hidroxizina, 25 a 50 mg na hora de dormir, se necessário); (4) fototerapia com UVB de banda estreita; (5) psoraleno e UVA (PUVA). Deve ser observado que tacrolimus e pimecrolimus têm

advertências “tarja preta” do U.S. Food and Drug Administration por sua associação potencial com o desenvolvimento de doença maligna. Embora achem tais dados inconclusivos, o uso contínuo prolongado (*i.e.*, >2 a 3 meses) deve ser minimizado. Nos pacientes com doença recidivante, hospitalização-dia, prednisona oral (0,5 a 1 mg/kg/dia), a ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) e o micofenolato mofetil (1 a 2 g/dia) têm sido eficazes.

FIGURA 446-3 Dermatite atópica.
Observe o eritema, a escoriação e a liquenificação.

Dermatite Seborreica

A dermatite seborreica é uma doença comum que se apresenta como manchas eritematosas com descamações finas, de aparência engordurada, mais comumente na área malar, no meio da fronte, do peito e no couro cabeludo (Fig. 446-4). Essa doença é comum nos pacientes infectados pelo HIV (Capítulo 399). Embora sua patogênese seja desconhecida, acredita-se que o *Pityrosporum ovale* pode desempenhar algum papel no seu desenvolvimento. O diagnóstico é feito clinicamente.

FIGURA 446-4 Hipopigmentação com finas descamações na fronte e no couro cabeludo de um paciente com dermatite seborreica.

Os corticosteroides tópicos (p. ex., hidrocortisona creme a 2,5%, duas vezes ao dia por uma a duas semanas para lesão facial, fluocinolona acetonida 0,01% solução para o couro cabeludo, duas vezes ao dia por três a quatro semanas) podem rapidamente reduzir a inflamação; a partir disso, o cetoconazol em creme a 2%, duas vezes ao dia enquanto for preciso (ou sob a forma de xampu a 2%, diariamente ou em dias alternados, para o tratamento do couro cabeludo), é seguro para utilização a longo prazo.

Dermatite de Contato Alérgica e Dermatite de Contato por Irritante

A dermatite alérgica por contato e a dermatite de contato por irritante primário são induzidas por agentes exógenos. A dermatite alérgica por contato é uma resposta de hipersensibilidade tardia a alérgenos externos, enquanto a dermatite por irritação primária é uma resposta tóxica inespecífica a irritantes de contato. Em ambas as doenças, as lesões ocorrem na área exposta, mas, em casos graves, áreas não expostas podem também apresentar lesões mais brandas, especialmente na dermatite de contato alérgica. Os pacientes com dermatite de contato alérgica apresentam pápulas pruriginosas eritematosas e vesículas. As lesões descamam finamente. A hiperpigmentação pós-inflamatória pode ser observada, especialmente nos indivíduos de pele escura. Histologicamente, o edema epidérmico e as infiltrações histiocíticas dérmicas são observadas. A dermatite de contato por irritação se apresenta como lesões de morfologia similar às da dermatite alérgica por contato. No entanto, é usualmente associada a uma sensação de ardência, em vez de prurido. A hiperpigmentação pós-inflamatória é frequentemente observada. As alterações histológicas consistem em queratinócitos necróticos, necrose epidérmica e infiltração neutrofílica. Seu tratamento inclui a identificação e a remoção do agente agressor, assim como tratamentos sintomáticos com

corticosteroides tópicos e anti-histamínicos administrados por via oral.

Fotodermatoses

Fotodermatoses são erupções cutâneas secundárias a exposição a UV ou radiação visível (Tabela 446-2). Por convenção, a radiação eletromagnética na região UV é dividida em UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm), UVA-2 (320-340 nm) e UVA-1 (340-400 nm). A luz visível se estende de 400 a 760 nm. Como a UVC emitida pelo sol é absorvida pelo ozônio na estratosfera, a UVC não atinge a superfície da Terra. UVB, UVA e, menos frequentemente, luz visível são o espectro relevante nas fotodermatoses.

Tabela 446-2

Fotodermatoses selecionadas

Fotodermatoses selecionadas
Erupção polimórfica à luz
Dermatite actínica crônica
Urticária solar
Fototoxicidade e fotoalergia
Porfirias

Erupção Polimórfica à Luz

A erupção polimórfica à luz é a fotodermatose imunologicamente mediada mais comum, ocorrendo em cerca de 10% a 20% da população geral dos Estados Unidos. Geralmente acomete indivíduos jovens, com uma ligeira predominância feminina, e é vista no mundo inteiro. Sua patogênese não é clara, mas acredita-se que envolva uma resposta de hipersensibilidade tardia a um antígeno não identificado. As lesões usualmente ocorrem no início da primavera, após poucas horas de exposição à luz solar. Elas podem ser papulosas, papulovesiculosas ou, de forma menos comum, vesiculosas (Fig. 446-5); podem também ser levemente pruriginosas. As lesões costumam persistir por diversos dias e desaparecem espontaneamente. A doença tende a aumentar ao longo do verão, em um fenômeno conhecido como exacerbação.

FIGURA 446-5 Pápulas eritematosas poucas horas após a exposição ao sol em um paciente com erupção polimórfica à luz.

O curso da doença tende a ser crônico; somente 11% dos pacientes apresentam resolução completa da doença em 16 anos e 24% a apresentam em 32 anos. O diagnóstico é baseado no histórico e na morfologia típicos da lesão; o diagnóstico pode ser confirmado pela indução das lesões com fototestes provocativos. Quando as lesões ocorrem primordialmente na face, o diagnóstico de lúpus deve ser excluído. O tratamento consiste na restrição da exposição ao sol, no uso de protetores solares de amplo espectro e na administração por via oral de corticosteroides e anti-histamínicos. Em casos graves, o tratamento de dessensibilização por UVB de banda estreita ou PUVA tem sido feito com sucesso. A dessensibilização costuma ser feita no início da primavera, através da exposição dos pacientes a doses crescentes de UVB de banda estreita ou PUVA três vezes por semana por 15 tratamentos.

Dermatite Actínica Crônica

A dermatite actínica crônica é uma fotodermatose crônica que ocorre mais frequentemente em homens na faixa dos 60 aos 70 anos de idade. Essa doença ocorre em pacientes de todos os grupos étnicos; porém, nos Estados Unidos, é mais comumente vista em indivíduos de pele escura. Ela acomete 5% a 17% dos pacientes encaminhados à avaliação de fotossensibilidade. Essa doença pode se desenvolver devido à dermatite de contato fotoalérgica, à dermatite alérgica por contato ou à exposição a um agente

fotossensibilizante conhecido; no entanto, ela pode também surgir de novo. Acredita-se que essa doença represente uma resposta tardia de hipersensibilidade a um antígeno não identificado.

Clinicamente, os pacientes apresentam pápulas e placas eritematosas com descamações superficiais e, frequentemente, liquenificação (Fig. 446-6). A distribuição das lesões se dá primordialmente nas áreas expostas ao sol, como a fronte, o nariz, as maçãs do rosto, a área "V" do pescoço, o dorso das mãos e os antebraços. Tipicamente, poupa as áreas protegidas do sol, como as regiões atrás do pavilhão auricular, abaixo do queixo, acima dos olhos e no tronco. Essa fotossensibilidade crônica ocorre na ausência de qualquer exposição continuada a fotossensibilizantes conhecidos. Histologicamente, existe uma infiltração linfo-histiocitária dérmica; células mononucleares atípicas podem ser observadas. Em fototestes, os pacientes apresentam sensibilidade aumentada a UVA, UVB ou à luz visível, ou uma combinação. Em um estudo de 178 casos, 10% apresentaram resolução em cinco anos e 50% em 15 anos. Uma associação entre a infecção pelo HIV (Capítulo 399) e a dermatite atópica tem sido relatada.

FIGURA 446-6 Hiperpigmentação e liquenificação em um paciente com dermatite actínica crônica. Observe a preservação das áreas protegidas do sol do pescoço e infra-auricular.

O diagnóstico é baseado no histórico, na morfologia e na distribuição das lesões e confirmado por fototeste.

O tratamento é difícil. Durante o verão, é muito importante que os pacientes se protejam do sol o máximo possível, permanecendo à sombra, usando fotoprotetores de amplo espectro com alto FPS, roupas e chapéus de abas largas. Outras modalidades terapêuticas, em uma ordem sequencial apropriada, são a aplicação tópica de pomada de tacrolimus (0,1%), a administração oral de micofenolato mofetil (1 a 2 g/dia), de ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) e de azatioprina (50 a 200 mg/dia). Tratamento com

corticosteroides orais (p. ex., prednisona, 1 mg/kg/dia) pode ser necessário para exacerbação aguda. Nos casos resistentes, o seguinte pode ser utilizado: o PUVA pode ser associado à administração oral de corticosteroides e/ou de micofenolato mofetil.

Urticária Solar

A urticária solar ocorre no mundo todo. Em centros de referência de fotodermatologia, 4% a 18% dos pacientes apresentam essa doença. A idade média de aparecimento da urticária solar costuma ser a quarta década de vida, e há uma ligeira predominância feminina. Os pacientes desenvolvem urticária, que aparece poucos minutos após a exposição solar e persiste por menos de 24 horas. As lesões são mais comumente induzidas pela luz visível, mas também podem ser induzidas por UVA e UVB. Similarmente à erupção polimórfica à luz, a doença pode progredir durante o verão (exacerbação). O diagnóstico é confirmado pela indução da lesão depois da exposição controlada a uma fonte de luz apropriada. Seu tratamento é composto por fotoproteção e administração oral de anti-histamínicos (p. ex., fexofenadina, 180 mg todas as manhãs, e hidroxizine, 25 a 50 mg na hora de dormir). Para pacientes com reações na faixa de luz visível conforme determinado por fototeste, fotoproteção física é o único meio eficaz, pois filtro solares não protegem contra a luz visível. Nos casos graves, a exposição gradual à UVA ou ao PUVA pode ser eficaz.

Fototoxicidade e Fotoalergia

Os termos *fototoxicidade* e *fotoalergia* referem-se ao desenvolvimento de lesões cutâneas após a exposição combinada a um fotossensibilizante oral ou tópico e à radiação eletromagnética. A fototoxicidade é uma reação tóxica cutânea inespecífica, ao passo que a fotoalergia é uma resposta de hipersensibilidade tardia. Para a maioria dos fotossensibilizantes, o espectro ativo para ambas está na área UVA. Muitos dos agentes fototóxicos são medicamentos sistêmicos, enquanto os fotoalérgenos mais comuns são os ingredientes filtros UV dos protetores solares. Em ambas as doenças, os pacientes apresentam pápulas eritematosas e vesículas confinadas às áreas expostas ao sol. As erupções vesiculosas são distintamente mais comuns na fototoxicidade, enquanto as erupções eczematosas pruriginosas são mais comumente observadas na fotoalergia. Histologicamente, a fototoxicidade é caracterizada por queratinócitos necróticos e infiltrações constituídas predominantemente por neutrófilos, ao passo que a fotoalergia é caracterizada por edema epidérmico (espongiose) e infiltrações dérmicas linfo-histiocitárias. O diagnóstico é baseado em um cuidadoso histórico de exposição a fotossensibilizantes combinado à típica morfologia das lesões. O tratamento consiste na identificação e na remoção do fotossensibilizante e no uso de corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triamcinolona a 0,1%, duas vezes ao dia, por duas semanas) e anti-histamínicos orais (p. ex., fenoxinadina, 180 mg, todas as manhãs, e hidroxizine, 20 a 50 mg antes de dormir, quando necessário) (Capítulo 445).

Porfirias

A mais comum porfiria cutânea é a tardia (PCT), na qual os pacientes apresentam fragilidade cutânea e formações bolhosas nas áreas expostas ao sol, mais comumente no dorso das mãos e na parte frontal dos braços (Fig. 446-7; Capítulo 217). Os pacientes geralmente apresentam hipertricose periorbital e, menos frequentemente, hiperpigmentação e hipopigmentação periorbital mosqueadas. Mudanças cutâneas esclerodermiformes podem ocorrer tanto nas áreas expostas como nas áreas protegidas do sol. A enzima defeituosa é a uroporfirinogênio decarboxilase. A PCT está associada à ingestão excessiva de álcool, à exposição a estrogênios, à infecção pelo vírus da hepatite C (Capítulo 151), à infecção pelo HIV (Capítulo 399) e à hemocromatose (Capítulo 219). Os pacientes invariavelmente apresentam níveis elevados de ferritina e, frequentemente, de enzimas hepáticas.

FIGURA 446-7 Erosão, crostas e vesículas no dorso da mão de um paciente com porfiria cutânea tarda.

O diagnóstico é sugerido pela aparência clínica típica e é confirmado pelo perfil de porfirinas característico (níveis elevados de 8-, 7-, 6-, 5- e 4-carboxil porfirinas na urina e isocorporfirina nas fezes; Capítulo 217). O tratamento consiste na restrição dos fatores precipitantes (álcool, vitaminas contendo ferro, pílulas anticoncepcionais contendo estrogênio) e na realização semanal de flebotomias. Nos pacientes anêmicos (p. ex., os

infectados pelo HIV), a administração de baixas doses de hidroxicloroquina (200 mg/semana) é eficaz.

Doenças papulodescamativas (incluindo as doenças fúngicas)

As doenças papulodescamativas comuns são listadas na Tabela 446-3.

Tabela 446-3

Doenças papuloescamosas

Psoríase
Pitiríase rubra pilar
Pitiríase rósea
Líquen plano
Líquen nítido
Sífilis secundária
Pitiríase liquenoide
Parapsoríase
Micose fungoide
Dermatofitose
Tinha versicolor

Psoríase

Epidemiologia

A psoríase é provavelmente a doença papulodescamativa mais comumente reconhecida. Ela ocorre em 2% a 3% da população geral, com considerável variação entre as diferentes partes do mundo. Essa doença afeta igualmente homens e mulheres. Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta um histórico familiar positivo. O aparecimento da psoríase apresenta picos bimodais, aos 22,5 anos e novamente aos 55 anos de idade. O início da psoríase antes dos 15 anos é associado à maior prevalência de um histórico familiar positivo e à doença mais grave.

Fisiopatologia

A psoríase envolve os sistemas imunológicos inato e adaptativo, com proliferação de queratinócitos anormal. Os fatores que desempenham um papel na patogênese incluem ativação de células apresentando antígenos e desenvolvimento de células T_H1 e T_H17. Os

mediadores incluem a interleucina-12 (IL-12), IL-23, fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e interferon-γ. Tem sido postulado que, em indivíduos geneticamente suscetíveis, a exposição a fatores precipitantes, como infecções (p. ex., infecção por estreptococos ou HIV), estresse ou danos físicos, resulte na ativação dos linfócitos T e na geração de citocinas, seguidas por um influxo de neutrófilos e a subsequente liberação de mediadores inflamatórios, que conduzem ao desenvolvimento das lesões cutâneas.

A psoríase tem uma herança poligenética complexa. Os genes de suscetibilidade incluem *PSORS1* a *PSORS9*, embora o *PSORS1* mapeado no cromossomo 6p21.3 seja agora considerado o principal *locus* da suscetibilidade à psoríase.

Manifestações clínicas

A psoríase pode acometer tanto a pele como as unhas. As lesões cutâneas são caracterizadas por máculas eritematosas, pápulas ou placas, usualmente recobertas por descamações prateadas (Fig. 446-8). Quando as descamações são removidas, pode ser observado o sangramento em gotas de orvalho (o sinal de Auspitz), refletindo a proliferação de vasos sanguíneos na derme superficial. O acometimento das unhas inclui depressões puntiformes, máculas amareladas sobre as placas das unhas (sinal da “gota de óleo”) e o espessamento da unha (onicodistrofia) (Fig. 446-9). Traumas menores à pele podem resultar no desenvolvimento de lesões psoríacas (fenômeno de Koebner). A associação da psoríase com infecção por HIV (Capítulo 399) tem sido bem documentada.

FIGURA 446-8 Placas eritematosas com descamações prateadas em um paciente com psoríase.

FIGURA 446-9 Espessamento e esfarelamento da lâmina ungueal (onicodistrofia) em um paciente com psoríase.
Observe as placas eritematosas com descamações prateadas na área periungueal.

Existem diferentes formas de psoríase. A *psoríase vulgar*, o tipo mais comum, aparece como pápulas e placas eritematosas descamativas persistentes localizadas nos cotovelos, nos joelhos e no couro cabeludo. A *psoríase gutata* geralmente ocorre após uma infecção viral ou bacteriana (mais comumente causada por estreptococos); essa doença aparece como pápulas pequenas, eritematosas e descamativas espalhadas sobre uma grande área do corpo, em uma distribuição como gotas de chuva (*gutata* = em gotas). A *psoríase invertida* é a que ocorre nas dobras da pele, em áreas como a virilha, as axilas e as dobras inframamárias. Essa doença aparece como uma mancha eritematosa, algo brilhosa; devido à constante fricção nas áreas envolvidas, as descamações costumam estar ausentes. A *psoríase eritrodérmica* aparece como uma eritrodermia disseminada com finas descamações prateadas. A *psoríase palmoplantar* apresenta-se como manchas e placas descamativas queratóticas nas palmas das mãos e plantas dos pés, muito frequentemente associadas a fissuras. A *psoríase pustulosa de von Zumbusch* é uma rara variação da psoríase, ocorrendo com pústulas generalizadas, com 2 a 3 mm de diâmetro, associadas a ataques de febre.

Cinco a 30% dos pacientes com psoríase podem também apresentar artrite psoriática, que pode preceder o aparecimento das lesões cutâneas (Capítulo 273); 95% desses pacientes apresentam oligoartrite assimétrica periférica, que acomete as pequenas articulações das mãos e dos pés, enquanto 5% têm exclusivamente doença esquelética ou

axial. A artrite psoríaca tem sido associada ao HLA-B57, no entanto alguns estudos têm também relatado a presença do HLA-Cw6 em mais de 50% de todas as pessoas que apresentam a doença. A psoríase está associada a colite ulcerativa, linfoma, síndrome metabólica, doença cardíaca, depressão, tabagismo e consumo de álcool.

Diagnóstico

Na maioria dos casos, o diagnóstico da psoríase pode ser feito com base apenas no histórico e no exame físico. Entretanto, nos pacientes com psoríase eritrodérmica, outras causas de eritrodermia generalizada (incluindo a pitiríase rubra pilar, a erupção causada por drogas e o linfoma cutâneo de células T) devem ser excluídas.

Tratamento Rx

O tratamento da psoríase inclui o uso tópico de medicamentos, as terapias baseadas na radiação UV e a administração sistêmica de fármacos. Nas formas brandas da doença, a terapia tópica é feita com corticosteroides (p. ex., pomada de triamcinolona a 0,1% duas vezes ao dia por uma a duas semanas), calcipotrieno (creme a 0,005% duas vezes ao dia conforme necessário), ou tazaroteno (gel a 0,05%, uma ou duas vezes ao dia conforme necessário) usados isoladamente ou em combinação. Nos pacientes que apresentam lesões disseminadas, a terapia com UVB de banda estreita é a melhor opção; o PUVA deve ser reservado aos indivíduos que não respondem ao UVB de banda estreita. Nos pacientes que apresentam doenças recalcitrantes, as medicações administradas por via oral, como o metotrexato (7,5 a 15 mg/semana), a acitretina (25 a 50 mg/dia), a ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia), a hidroxiureia (1 g/dia) e o micofenolato mofetil (1 a 2 g/dia), foram usadas com sucesso.

Agentes biológicos, devido ao seu custo, são geralmente reservados para quando a terapia convencional falhou ou é contraindicada (Tabela 446-4). Inibidores do TNF-α incluem o etanercepte, uma proteína humana de fusão do receptor de TNF/imunoglobulina G1 (IgG1); o infliximabe, um anticorpo murino quimérico anti-TNF-α e o adalimumabe, um anticorpo anti-TNF-α IgG1 humana. O alefacept é uma proteína antagonista de CD2 fundido à IgG que contém o sítio de ligação do antígeno 3 associado à função linfocitária, que se liga aos marcadores CD2 presentes na superfície dos linfócitos T de memória. O efalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD11a, foi retirado do mercado devido ao aumento da incidência de leucoencefalopatia multifocal progressiva; o ustecinumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano contra a subunidade p40 de IL-12 e IL-23 (45 ou 90 mg, repetida em um mês) é eficaz e parece ser superior ao etanercepte para psoríase de moderada a grave.[2,3]

Tabela 446-4

Agentes biológicos para psoríase

AGENTES BIOLÓGICOS	DOSE/DURAÇÃO	MONITORAMENTO	EFEITOS COLATERAIS
INIBIDORES DE TNF-α			
Etanercepte (Enbrel®)	50 mg SC duas vezes/semana por 12 semanas, em seguida 50 mg SC semanalmente indefinidamente	PPD CBC, TFH	Reação no local da injeção
Infliximabe (Remicade®)	5-10 mg/kg IV nas semanas 0, 2, 6, em seguida a cada 8 semanas indefinidamente	PPD CBC, TFH	Reação de infusão, sepse, síndrome semelhante ao lúpus (rara)
Adalimumabe (Humira®)	80 mg SC na semana 0, 40 mg na semana 1, em seguida 40 mg a cada 2 semanas indefinidamente	PPD CBC, TFH	Reação no local da injeção
ANTI-CD2			
Alefacepte (Amevive®)	15 mg IM semanalmente por 12-16 semanas; considerar um segundo curso após um intervalo de 12 semanas	CD4	Infecção
ANTI–IL-12/23			
Ustecinumabe (Stelara®)	SC nas semanas 0, 4, em seguida a cada 12 semanas <100 kg: 45 mg; >100 kg: 90 mg indefinidamente	PPD	Infecção

CBC = hemograma completo; IM = intramuscular; IV = intravenosa; TFH = teste de função hepática; PPD = proteína purificada derivada; SC = subcutânea; TNF = fator de necrose tumoral.

Pitiríase Rubra Pilar

Epidemiologia

A pitiríase rubra pilar ocorre igualmente em homens e mulheres; sua incidência varia de um em 5.000 dos novos pacientes dos setores de dermatologia da Grã-Bretanha a um em 50.000 na Índia. Ela ocorre mais frequentemente em sua forma adquirida; no entanto, uma forma familiar da doença (autossômica dominante com expressão variável) também é observada. Sessenta por cento dos pacientes começam a apresentar a doença na fase adulta, com picos de incidência na primeira, segunda e quinta a sexta décadas de vida. O metabolismo anormal de vitamina A tem sido postulado como possível causa dessa doença.

Manifestações clínicas

Clinicamente, os pacientes apresentam pápulas ou placas eritematosas a alaranjadas em todas as partes do corpo (Fig. 446-10). Caracteristicamente, existe uma pele de aparência normal entre essas lesões ("ilhas de pele sã"). Eritema, hiperqueratose e fissuras, nas palmas das mãos e plantas dos pés, são comuns; quando graves, essas lesões causam

prejuízo funcional. Muitos pacientes apresentam pápulas queratósicas foliculares no dorso dos dedos e ocasionalmente nos cotovelos, assim como nos punhos. As unhas são amarelas e espessadas, com hemorragias em estilhaço distais. Em pacientes adultos, a doença tipicamente começa na face e atinge as extremidades inferiores; na forma juvenil, a doença geralmente se inicia na metade inferior do corpo. O ectrópio pode ser observado e a presença de prurido é verificada em aproximadamente 20% dos pacientes. Diferentemente da psoríase, a ocorrência de artrite é incomum na pitiríase rubra pilar. A pitiríase rubra pilar tem sido associada à infecção pelo HIV (Capítulo 399).

FIGURA 446-10 Pitiríase rubra pilar.
Observe as placas eritematosas laranja com ilhas de pele poupada.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo costuma ser feito com base nas apresentações clínicas e nos achados histológicos característicos de paraqueratose alternante vertical e horizontal no estrato córneo.

Tratamento Rx

O tratamento mais eficaz é feito pela administração de retinoides sistêmicos (acitretina, 25 a 50 mg/dia por dois a quatro meses). O metotrexato (7,5 a 15 mg/semana) como monoterapia ou associado à acitretina oral também é eficaz. Outras opções incluem PUVA ou ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia). Em todos os pacientes, os emolientes tópicos podem ser usados conforme necessário; agentes queratolíticos tópicos, como a loção de lactato de amônio a 12%, duas vezes ao dia enquanto for preciso, são úteis como terapia adjuvante.

Pitiríase Rósea

Epidemiologia e fisiopatologia

A incidência da pitiríase rósea tem sido relatada como de três a 30 a cada 1.000 pacientes. Essa doença ocorre em todos os grupos étnicos, mais comumente nas terceira e quarta décadas de vida, com uma ligeira predominância feminina. Sua causa é desconhecida; uma possível associação aos herpes-vírus humanos tipos 6 e 7 foi descrita.

Manifestações clínicas

Em 50% a 90% dos pacientes, a pitiríase rósea surge como uma lesão primária (medalhão inicial), que é uma mancha oval descamativa eritematosa de poucos centímetros de diâmetro. Em poucos dias, essa lesão costuma ser seguida por manchas descamativas eritematosas menores no tronco e, menos comumente, nas extremidades proximais (Fig. 446-11). Como regra, as palmas das mãos e as plantas dos pés são poupadas. A distribuição da erupção, especialmente nas costas, tende a seguir as linhas de clivagem da pele, resultando em uma distribuição em "árvore de Natal". As lesões são mais comumente assintomáticas, mas podem ser levemente pruriginosas. A erupção é autolimitante e se resolve dentro de seis a oito semanas. Em raras circunstâncias, as lesões podem persistir.

FIGURA 446-11 Placa oval eritematosa grande (mancha heráldica) da pitiríase rósea acompanhada por placas eritematosas menores.

Diagnóstico

O diagnóstico pode em geral ser feito clinicamente. O diagnóstico diferencial mais importante é a sífilis secundária, que, em contraste com a pitiríase rósea, envolve as palmas das mãos e as plantas dos pés. Em muitos casos, no entanto, um teste rápido de reagina plasmática (RPR) é aconselhável para excluir a sífilis.

Tratamento Rx

O tratamento é primordialmente sintomático, incluindo corticosteroides tópicos e

anti-histamínicos orais. Terapia com UVB ou PUVA deve ser reservada para os casos graves, recalcitrantes.

Líquen Plano

Epidemiologia

O líquen plano ocorre mais comumente nos pacientes entre os 30 e os 60 anos de idade. As mulheres são afetadas mais frequentemente do que os homens e tendem a ser um pouco mais velhas quando do aparecimento da doença. A prevalência do líquen plano na população geral é de cerca de 1%.

Fisiopatologia

Histologicamente, o líquen plano é caracterizado por uma infiltração linfocitária densa na junção dermoepidérmica. Os infiltrados são predominantemente compostos por linfócitos T, sugerindo o papel patogênico da imunidade mediada por células. Como o líquen plano ou as erupções similares a ele podem ocorrer após a exposição a drogas ou substâncias químicas (p. ex., reveladores de filmes coloridos), o papel desses compostos na indução da resposta mediada pelos linfócitos T contra a epiderme tem sido postulado. O líquen plano pode estar associado à infecção pelo vírus da hepatite C (Capítulo 151).

Manifestações clínicas

Clinicamente, os pacientes costumam apresentar pápulas achatadas eritematosas a violáceas, frequentemente com linhas brancas entrelaçadas (estrias de Wickham) nos punhos, nos antebraços e na genitália (Fig. 446-12). O *líquen plano oral* surge como pápulas ou placas brancas de aparência reticulada, mais comumente ao longo da linha de mordida na mucosa bucal. Pode ocorrer erosão e a mucosa genital também pode estar envolvida. O *líquen plano hipertrófico* usualmente ocorre nas extremidades inferiores como placas liquenificadas, violáceas, provavelmente secundárias aos atos de coçar ou escoriar cronicamente as lesões do líquen plano. O *líquen plano erosivo* ocorre geralmente como uma erosão de cor violácea em sua periferia; essa variação tende a ocorrer em geral nos pés. O *líquen plano bolhoso* ocorre como vesículas ou bolhas que se originam de uma lesão de líquen plano preexistente. O *líquen plano pilar* ocorre como pápulas ou placas violáceas envolvendo o couro cabeludo, mais proeminentemente cercando os folículos pilosos; ele progride para alopecia cicatricial. O *líquen plano actínico*, uma variante do líquen plano com maior predomínio no Centro-Oeste dos Estados Unidos, tende a ocorrer nas áreas expostas ao sol, como a fronte; ele se apresenta como pápulas ou placas com bordas arredondadas e minimante elevadas. O *líquen plano atrófico* é uma lesão de líquen plano típica, com uma área central de atrofia superficial. O *líquen plano ungueal* causa um adelgaçamento da unha com estriações longitudinais; ele pode progredir para perda completa da lâmina ungueal (formação de pterígio).

FIGURA 446-12 Pápulas eritematosas chatas no punho de um paciente com líquen plano.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito pela aparência clínica. É confirmado pelos achados histológicos característicos de infiltração por linfócitos na junção dermoepidérmica.

Tratamento

Diversas opções terapêuticas estão disponíveis. A administração tópica de corticosteroides (p. ex., pomada de triamcinolona a 0,1%, duas vezes ao dia por duas a quatro semanas) é eficaz nos pacientes que apresentam a doença limitada. O líquen plano hipertrófico pode ser tratado com a aplicação tópica de corticosteroides (pomada de fluocinonida 0,05%, duas vezes ao dia por duas a quatro semanas), com oclusão à noite, ou por meio de injeções interlesionais de corticosteroides (suspensão de triamcinolona, 3 a 5 mg/mL). A administração de corticosteroides por via oral, durante um período de seis a oito semanas, é eficaz nos pacientes acometidos pelo líquen plano disseminado. A fototerapia com UVB de banda estreita ou PUVA auxilia o tratamento das doenças disseminadas. Acitretina oral (25 a 50 mg/dia) ou ciclosporina sistêmica (3 a 5 mg/kg/dia) tem sido usada com sucesso em alguns pacientes. As lesões orais podem ser tratadas com corticosteroides tópicos (pasta de triamcinolona a 0,1%, duas vezes ao dia por duas a três semanas), retinoides tópicos (gel de tretinoína a 0,01%, duas vezes ao dia por três a quatro semanas) ou a ciclosporina em solução (100 mg/mL, 1 mL, duas vezes ao dia, bochechar e cuspir). Lesões erosivas dolorosas na boca e na região genital são mais bem tratadas com prednisona oral em combinação com o micofenolato mofetil (1 a 2 g /dia). Sem tratamento, as lesões cutâneas têm resolução espontânea em um ano; as lesões orais e hipertróficas tendem a ser bem mais crônicas, persistindo por uma média de 4,5 e 8,5 anos, respectivamente.

Líquen Nítido

O líquen nítido é uma doença bastante incomum, que costuma acometer crianças ou adultos jovens. A incidência tem sido estimada em 3,4 casos a cada 10.000 indivíduos. É mais comumente observada em indivíduos de pele escura. Sua etiologia não é clara e nenhum agente infeccioso foi identificado.

As lesões são pápulas discretas de 1 a 2 mm, normocrômicas, brilhantes, algumas vezes com finas descamações em sua superfície, ocorrendo quase sempre na genitália ou nos antebraços e, às vezes, no tronco. Uma forma generalizada tem sido raramente descrita. As lesões são, em geral, assintomáticas. Histologicamente, existe uma infiltração linfocítica densa na derme superficial e na junção dermoepidérmica. Em contraste com o líquen plano, no qual a infiltração tende a acometer toda a pele, a infiltração no líquen nítido tende a ser muito mais focal e localizada.

O diagnóstico pode ser confirmado pela aparência clínica típica das lesões e pela presença de alterações histológicas características. A doença tende a remitir espontaneamente em poucos anos; portanto, seu tratamento, com corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triamcinolona a 0,1%, duas vezes ao dia por duas semanas) e anti-histamínicos orais (p. ex., fexofenadina, 180 mg todas as manhãs, e hidroxizine, 25 a 50 mg na hora de dormir, conforme necessário) deve ser reservado para os casos sintomáticos.

Sífilis Secundária

As lesões de sífilis secundária tipicamente ocorrem depois de um a dois meses do desenvolvimento da lesão do cancro primário (Capítulo 327). No entanto, mais de 25% dos pacientes podem não se lembrar de terem tido um cancro. Uma vez que a erupção ocorre, ela dura de um a três meses.

Clinicamente, a sífilis secundária pode aparecer como máculas eritematosas (“roséola sifilítica”), pápulas ou placas ovais ou circulares eritematosas a hiperpigmentadas, ou uma erupção maculopapulosa. A erupção nodular pode, também, ser ocasional. As lesões tendem a ser difusas, e as palmas das mãos e as plantas dos pés são muito frequentemente acometidas (Fig. 446-13). O diagnóstico é feito com base no histórico, no exame físico e no teste RPR positivo. À biópsia cutânea, observa-se a proliferação de células endoteliais na derme e uma densa infiltração dérmica, contendo muitos plasmócitos. O uso de penicilina benzatina ou a penicilina procaína intramuscular é o tratamento recomendado, com doxiciclina oral ou tetraciclina como alternativas.

FIGURA 446-13 Pápulas e placas descamativas na palma de um paciente com sífilis secundária.

Pitiríase Liquenoide

A pitiríase liquenoide ocorre como pápulas eritematosas que podem ser levemente pruriginosas e cobertas por descamações, disseminadas em toda superfície do corpo. Na forma aguda (pitiríase liquenoide e varioliforme aguda [PLEVA]), a parte central das lesões apresenta vesículas, pústulas e hemorragias, o que resulta em uma eventual formação de crostas nas lesões. Os pacientes podem apresentar sintomas constitucionais leves, de febre e mal-estar. A forma crônica (pitiríase liquenoide crônica [PLC]) ocorre como pápulas e placas eritematosas a hiperpigmentadas assintomáticas, cobertas por finas descamações; o tronco e as extremidades são locais mais comumente acometidos. Histologicamente, tanto a PLEVA como a PLC são caracterizadas por infiltrados linfocíticos densos na derme, com predomínio de linfócitos CD8 na PLEVA e de linfócitos CD4 na PLC.

O curso inicial da PLC é de poucos anos. A PLEVA usualmente desaparece em poucos meses, mas pode persistir. Ambos os distúrbios afetam pacientes de todas as idades com uma leve predominância no sexo masculino.

O tratamento geralmente segue uma ordem sequencial: (1) corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triamcinolona a 0,1%, duas vezes ao dia por uma a duas semanas) e anti-histamínicos, (2) tetraciclina (1 a 2 g/dia) ou eritromicina (1 a 2 g/dia), (3) fototerapia

com UVB de banda estreita (três vezes por semana, por oito a dez semanas, com doses crescentes de radiação) ou PUVA e (4) metotrexato (7,5 a 15 mg/semana).

Parapsoríase

Existem duas variantes comuns da parapsoríase: a parapsoríase em grandes placas e a parapsoríase em pequenas placas. O pico de incidência é na quinta década de vida; no entanto, raros casos podem começar na infância. A parapsoríase em grandes placas aparece como máculas e manchas eritematosas e hiperpigmentadas, ovais a circulares, com finas descamações e atrofia superficial podendo acometer toda superfície corpórea (Fig. 446-14). Essas lesões são geralmente maiores do que 5 cm. Embora as lesões possam ser pouco pruriginosas, elas são geralmente assintomáticas. A parapsoríase em grandes placas é considerada por alguns uma variante benigna da micose fungoide (ver adiante). A parapsoríase em pequenas placas aparece como manchas eritematosas e hiperpigmentadas, ovais a circulares, ou como placas ligeiramente elevadas, com lesões de menos de 5 cm de diâmetro e usualmente recobertas por finas descamações. A parapsoríase digitiforme é uma variante distinta da parapsoríase em pequenas placas, na qual as lesões aparecem ao longo das linhas de clivagem, usualmente na face lateral do tronco, com a forma de impressões digitais. Histologicamente, a parapsoríase em grandes placas é caracterizada por um infiltrado linfocítico dérmico, que pode se estender até a epiderme, ao passo que a parapsoríase em pequenas placas é caracterizada por dermatite espongiótica, com um leve infiltrado linfocítico superficial na derme. Em mais de um terço dos pacientes, a parapsoríase em grandes placas pode evoluir para a micose fungoide. Como resultado, o tratamento da parapsoríase em grandes placas é similar ao da micose fungoide inicial: corticosteroides tópicos de alta potência, mostarda nitrogenada tópica e fototerapia com UVB de banda estreita e PUVA. A parapsoríase em pequenas placas apresenta um curso benigno e seu tratamento é apenas sintomático, empregando emolientes, corticosteroides tópicos e fototerapia com UVB de banda estreita.

FIGURA 446-14 Placas eritematosas com descamações finas em um paciente com parapsoríase de placa grande.

Micose Fungoide

A micose fungoide é uma variante do linfoma cutâneo de linfócitos T (Capítulo 191). Existem quatro tipos de manifestações cutâneas: *patch*, placa, tumor e eritrodermia. O estágio de *patch* da micose fungoide apresenta-se como manchas com enrugamento fino tipo "papel de cigarro" da epiderme. As manchas podem ser da cor da pele ou ligeiramente eritematosas; lesões hiperpigmentadas ou hipopigmentadas são frequentemente vistas em indivíduos de pele escura. As manchas podem variar de alguns milímetros a poucos centímetros de diâmetro; elas são mais comuns em áreas protegidas do sol, tais como as nádegas (Fig. 446-15). As manchas são usualmente assintomáticas; no entanto, podem ser levemente pruriginosas. As lesões podem estar presentes por anos. Com a progressão da doença, algumas das manchas podem tornar-se mais induradas e evoluir para placas mais elevadas. Lesões nodulares podem ocorrer em pacientes sem nenhuma mancha ou placa; no entanto, mais comumente, essas lesões estão associadas a manchas e placas. A micose fungoide eritrodérmica ocorre como uma eritrodermia generalizada com significativa descamação e prurido. A hiperqueratose das palmas das mãos e plantas dos pés, assim como as fissuras das mãos e dos pés, são bastante comuns. Em indivíduos de pele escura, a micose fungoide pode aparecer como manchas hipopigmentadas.

FIGURA 446-15 Placas hiperpigmentadas em um paciente com micose fungoide.

O diagnóstico é confirmado pela observação histológica de células mononucleares atípicas, tanto na epiderme quanto na derme, assim como pelo uso de marcadores imunofenotípicos, mostrando a predominância de células CD4 no infiltrado. O tratamento para micose fungoide geralmente segue uma ordem sequencial: (1) aplicação tópica de mostarda nitrogenada (*i. e.*, mecloretamina, 10 mg em 60 mL de água, aplicada diariamente sobre as lesões até sua resolução, seguida pela retirada gradual da droga) ou UVB de banda estreita, cada uma das quais pode ser combinada com corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de triamcinolona a 0,1%, duas vezes ao dia por um a dois meses); (2) PUVA; (3) retinoides tópicos (p. ex., bexaroteno gel a 1%, de uma a quatro vezes por dia, até a resolução das lesões) e (4) um dos seguintes: bexaroteno oral (300 mg/m^2/dia por dois a quatro meses) ou interferon-α (3 a 9 milhões de unidades subcutaneamente três vezes por semana por dois a quatro meses) A doença eritrodérmica é tratada de maneira mais eficaz com a fotoférese extracorpórea.

Dermatofitoses

As infecções fúngicas que ocorrem como erupções papulodescamativas incluem a tinha do corpo, a tinha das mãos, a tinha crural, a tinha dos pés e a tinha do couro cabeludo. A tinha do corpo apresenta uma mancha descamativa eritematosa policíclica, com bordas elevadas, e é constituída por pápulas e, algumas vezes, pústulas. Com a progressão da lesão, a borda avança centrifugamente. O tronco é o local mais comumente afetado. As lesões da tinha crural apresentam morfologia similar, exceto por serem localizadas nas dobras inguinais, de onde se expandem centrifugamente. Nos homens, o escroto costuma ser poupado. A tinha das mãos pode ocorrer como uma mancha descamativa eritematosa com borda ativa crescente, usualmente localizada no dorso das mãos, ou se apresentar como manchas descamativas difusas com leve hiperqueratose, acometendo parte ou toda a superfície da palma e a face palmar dos dedos. A tinha dos pés tem duas manifestações clínicas: ela pode ocorrer como lesões maceradas descamativas com eritema entre os dedos dos pés ou como uma descamação localizada ou difusa da planta,

se estendendo até a face medial e lateral do pé (distribuição em mocassim). A última apresentação pode ser associada à descamação difusa de uma, mas não das duas palmas, doença conhecida como “síndrome de uma mão e dois pés”. O diagnóstico pode ser confirmado pelo exame de raspados de pele usando preparação com hidróxido de potássio a 10% ou através de culturas fúngicas. O tratamento consiste em medicações antifúngicas tópicas ou orais (p. ex., clotrimazol creme a 1%, duas vezes ao dia por duas a quatro semanas, ou terbinafina, 250 mg por duas a 12 semanas, dependendo do local acometido).

Pitiríase Versicolor

A pitiríase versicolor é uma infecção fúngica da pele causada pela *Malassezia furfur*. Ocorre em indivíduos jovens saudáveis, especialmente em ambientes quentes e úmidos durante o verão. Clinicamente, aparece como máculas e manchas com descamações muito finas; quanto à cor, pode ser hipopigmentada, da cor da pele, ligeiramente eritematosa ou marrom-clara (Fig. 464-16). As manchas começam geralmente como máculas perifoliculares, sendo a região central do peito e dorso locais mais comuns. Com a progressão da lesão, a hipopigmentação da pele pode também ocorrer. A lesão geralmente é assintomática. O diagnóstico é confirmado pela aparência característica dos elementos fúngicos na preparação com hidróxido de potássio a 10%: aglomerados de leveduras com aparência de uva e hifas ramificadas curtas e septadas (aparência de “espaguete com almôndegas”). O tratamento é feito com xampu de sulfeto de selênio a 2,5% (aplicado por dez minutos e depois enxaguado, cinco vezes por semana por quatro a seis semanas), preparações antifúngicas tópicas (p. ex., clotrimazol creme a 1%, duas vezes ao dia por quatro semanas) ou pela administração oral, por um a três dias, de cetoconazol (200 mg/dia).

FIGURA 446-16 Placas hipopigmentadas de tinha versicolor.

Eritemas figurados

Os eritemas figurados (Tabela 446-5) aparecem como placas eritematosas circulares ou policíclicas, com clareamento central e, frequentemente, borda de migração centrífuga. Ocasionalmente, uma descamação fina também pode ser observada. As extremidades são os locais mais comumente afetados. O diagnóstico pode ser feito pelo histórico e morfologia típicos da doença.

Tabela 446-5

Eritemas figurados

Eritemas figurados
Eritema anular centrífugo
Eritema *giratum repens*
Eritema crônico migratório

O *eritema anular centrífugo* é mais comumente idiopático; no entanto, ele pode ser também uma manifestação de uma resposta de hipersensibilidade a medicações. O tratamento inclui a identificação de um agente desencadeante (se possível) e o tratamento com corticosteroides tópicos ou sistêmicos. O *eritema gyratum repens* ocorre como placas eritematosas concêntricas com finas descamações lembrando um padrão de veios de madeira. Essa forma incomum de eritema figurado tem sido associada a neoplasias hematológicas e carcinoma de mama, pulmão, gastrointestinal, de próstata e cérvix. O tratamento do tumor subjacente resulta no desaparecimento da lesão cutânea em poucos meses. O *eritema crônico migratório*, uma manifestação cutânea da doença de Lyme, causado pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (Capítulo 329), aparece como um anel concêntrico de eritema que progride centrifugamente ao lado de uma mordida de carrapato. Ocasionalmente, esta lesão pode aparecer como uma mancha eritematosa circular. O diagnóstico é feito pelo histórico de uma mordida de carrapato, pela lesão cutânea característica ou pelos anticorpos séricos elevados contra *B. burgdorferi.* O tratamento é o mesmo usado para a doença de Lyme.

Grau A

1. Paller, A. S., Lebwohl, M., Fleischer, A. B., Jr., for the US/Canada Tacrolimus Ointment Study Group, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52:810–822.
2. Gottlieb, A., Menter, A., Mendelsohn, A., et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised,

double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009; 373:633–640.
3. Griffiths, C. E., Strober, B. E., van de Kerkhof, P., et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010; 362:118–128.

Leituras sugeridas

Burnett, M. E., Wang, S. Q. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27:58–67. *Revisão apoiando seu uso.*

Darsow, U., Wollenberg, A., Simon, D., et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24:317–328. *Diretrizes de consenso incluindo corticosteroides tópicos, inibidores da calcineurina, tacrolimus e pimecrolimus, bem como a fototerapia e as opções sistêmicas para casos mais graves.*

Hwang, S. T., Janik, J. E., Jaffe, E. S., et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet*. 2008; 371:945–957. *Revisão.*

Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Diretrizes de consenso.*

Trautinger, F. Phototherapy of mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27:68–74. *Revisão da fototerapia, bem como terapias de combinação para doença mais avançada.*

No Brasil

Em nosso meio, o exemplo típico de fitotoxicidade é a fitofotodermatose provocada por furocumarínicos existentes no limão.

Quanto às dermatofitoses, no Brasil, frequentemente se observa nas crianças a tinha do couro cabeludo, que é rara nos adultos e se manifesta como placas de tonsura no couro cabeludo (cotos pilosos e descamação), únicas ou múltiplas de evolução crônica. Há uma forma aguda caracterizada por placa única com pústulas e microabscessos, denominada quérion.

Em relação à dermatite seborreica, no Brasil é importante que se faça o diagnóstico diferencial com a dermatite infectiva, dermatite infecciosa associada ao HTLV-I que apresenta-se como eczema infectado, recidivante, que incide verticalmente em crianças acometidas pelo vírus.

Bibliografia

Bittencourt, A. L., Oliveira, M. F. Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I – Revisão. *An Bras Dermatol*. 2001; 76(6):723–732.

447

Doenças maculosas, papulosas, vesicobolhosas e pustulosas

Neil J. Korman

Exantemas maculosos e papulosos

Um exantema é uma erupção generalizada aguda da pele do qual existem dois tipos principais: erupções escarlatiniformes e erupções morbiliformes. As escarlatiniformes, constituídas por eritemas confluentes, são assim nomeadas por sua semelhança com as erupções observadas na febre escarlatina (Tabela 447-1). As morbiliformes são máculas e pápulas eritematosas, assim chamadas pela semelhança às erupções causadas pelo sarampo. As erupções morbiliformes podem ser devidas à exposição a medicamentos (Capítulo 448) ou a infecções virais.

Tabela 447-1

Erupções maculares e papulares

ERUPÇÕES ESCARLATINIFORMES
Escarlatina Síndrome do choque tóxico Doença de Kawasaki
ERUPÇÕES MORBILIFORMES
Sarampo Rubéola Eritema infeccioso Roséola
ERUPÇÕES PAPULARES
Molusco contagioso Verrugas

Erupções Escarlatiniformes

Escarlatina

A escarlatina é causada por estreptococos β-hemolíticos (Capítulo 298) produtores de toxina que infectam os ouvidos, o nariz, a garganta e a pele. Essa doença acomete

principalmente crianças que apresentam feridas ou queimaduras infectadas por *Streptococcus* ou ainda infecções do trato respiratório superior de mesma etiologia. Alguns casos de escarlatina podem também ser causados por *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296), *Haemophilus influenzae* (Capítulo 308) e espécies de *Clostridium* (Capítulo 304). A erupção é causada por uma toxina circulante, que induz a produção local de mediadores inflamatórios e alteração das citocinas cutâneas. Os pacientes podem apresentar febre de início abrupto, cefaleia, vômito, mal-estar, calafrios e dor de garganta. As membranas mucosas são usualmente eritematosas, com petéquias, e a língua costuma estar recoberta por uma membrana esbranquiçada. As tonsilas avermelhadas e exsudativas estão presentes, por causa das infecções da faringe. A erupção cutânea aparece depois da febre e é caracterizada por pápulas eritematosas finas, primeiramente no tronco superior e depois mais generalizadas. Há rubor facial, mas uma palidez perioral é observada. A erupção dura de quatro a cinco dias, seguida por uma descamação fina; a extensão e a duração do quadro são relacionadas à gravidade da erupção. O tratamento é feito pela administração de 1,2 milhão de unidades de penicilina G benzatina, por via intramuscular, ou 1.000 mg de penicilina VK, por via oral, duas vezes ao dia, por dez dias. A maioria dos pacientes recupera-se após quatro a cinco dias, mas, de forma geral, a erupção apenas apresenta resolução completa após várias semanas.

Síndrome do choque tóxico

Definição

A síndrome do choque tóxico é uma doença febril aguda, causada por cepas de *S. aureus* produtores de toxina (Capítulo 296) ou, de forma menos comum, por *Streptococcus* (síndrome do choque tóxico-símile [Capítulo 298]).

Fisiopatologia

A maioria dos casos de síndrome de choque tóxico estafilocócico ou síndrome do choque tóxico estreptocócico-símile ocorre em pessoas jovens, saudáveis, com idade entre 20 e 50 anos. Essas toxinas causam uma liberação massiva do fator-α de necrose tumoral e de interleucina-1, citocinas responsáveis pelo aparecimento de febre, eczema, hipotensão, dano tissular e choque.

Manifestações clínicas

As principais características da doença são a febre, erupção macular, hipotensão e envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, rins, fígado e trato gastrointestinal. A descamação das palmas das mãos e plantas dos pés ocorre entre uma e duas semanas depois do início da doença. São observados um eritema maculoso difuso, com acentuação flexural, eritema na membrana mucosa e envolvimento conjuntival grave. As culturas sanguíneas são positivas em 5% a 15% dos casos de síndrome de choque tóxico estafilocócico e em aproximadamente 50% dos casos de síndrome de choque tóxico estreptocócico-símile.

Tratamento

O tratamento é de suporte, incluindo hidratação, administração de vasopressores e antibióticos apropriados e drenagem dos locais infectados. Os pacientes com choque tóxico estafilocócico devem ser tratados com vancomicina para cobrir estafilococos resistentes a meticilina, 1 g a cada 12 horas por dez a 15 dias com ajuste de dose baseado no *clearance* de creatinina. Já os pacientes com choque tóxico estreptocócico devem ser tratados com penicilina G intravenosa, 3 a 4 milhões de unidades a cada quatro horas, e clindamicina intravenosa, 600 a 900 mg a cada oito horas por dez a 15 dias, seguida pela instituição de terapia por via oral. A dupla cobertura antibiótica é o tratamento-padrão da síndrome do choque tóxico estreptocócico, uma vez que esta infecção é caracterizada por números muito grandes de bactérias latentes e a penicilina isolada não é eficaz nesse quadro, já que as proteínas de ligação à penicilina não são expressas pelos *Streptococcus* durante a fase latente. O creme de sulfadiazina de prata pode levar a um aumento na produção de toxina; por isso, a pomada de mupirocina deve ser usada nos locais infectados.

Prognóstico

A taxa de mortalidade, na síndrome de choque tóxico estafilocócico, é de 5% a 15%, mas a da síndrome de choque tóxico estreptocócico-símile pode ser cinco vezes mais alta.

Doença de kawasaki

Epidemiologia

A doença de Kawasaki, uma vasculite sistêmica de etiologia desconhecida, ocorre em crianças de todas as raças, mas é até 20 vezes mais comum em asiáticos norte-orientais do que nos brancos. Embora seja primariamente uma doença que acomete crianças menores de cinco anos de idade, a doença de Kawasaki também ocorre em adultos. Suas manifestações epidemiológicas e clínicas implicam a existência de uma etiologia infecciosa, mas estudos bacterianos, virais e sorológicos ainda não a confirmaram.

Manifestações clínicas

As principais características clínicas da doença de Kawasaki são a febre, com duração de até duas semanas e picos de 40 °C e sintomas tóxicos. Durante a fase aguda, a erupção polimórfica pode ser escarlatiniforme, urticariforme, morbiliforme, ou em alvo. A descamação ocorre dois dias após o início da febre, na área perianal, e, duas a três semanas depois atinge as extremidades. Os pacientes frequentemente apresentam lábios hemorrágicos, secos e fissurados, injeção conjuntival, "língua de cereja" e linfadenite cervical. A miocardite e o aneurisma das artérias coronárias podem se desenvolver nos pacientes não tratados, e, por isso, o pronto estabelecimento do diagnóstico é importante. Outros achados incluem artralgias e artrite, uretrite, meningite asséptica, pneumonite e diarreia.

Diagnóstico

Embora não exista exame diagnóstico específico para essa síndrome, a erupção cutânea típica, acompanhada por miocardite, é característica.

Tratamento

A terapia recomendada na fase aguda da doença de Kawasaki é uma única infusão de 2 g/kg de gamaglobulina IV. Quando esta terapia for administrada dentro de cinco a dez dias após o início da febre, 85% a 90% dos pacientes se tornam afebris dentro de 36 horas e o risco de desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária é significativamente reduzido.[1] Durante as fases subaguda e convalescente, o ácido acetilsalicílico é geralmente administrado em 3 a 8 mg/kg por seis a oito semanas. O esquema terapêutico ideal do salicilato na doença de Kawasaki ainda não foi estabelecido; não existem estudos controlados que provem que a aspirina reduz a ocorrência dos aneurismas nas artérias coronárias.

Erupções Morbiliformes

Sarampo

O sarampo é causado por um paramixovírus (Capítulo 375) que infecta o epitélio respiratório e é altamente transmissível. O período de incubação da doença é de sete a 14 dias. Os pródromos consistem em tosse, coriza e conjuntivite. O enantema, ou as manchas de Koplik, antecedem o exantema em um a dois dias e duram dois a quatro dias. Essas lesões azul-esbranquiçadas, circundadas por um halo vermelho, aparecem na mucosa oral e são patognomônicas do sarampo. O exantema começa no quarto ou quinto dia de infecção, como pápulas na face e atrás das orelhas, de onde se espalha para o tronco e as extremidades. O sarampo é diagnosticado clinicamente. A imunização ativa, com vírus vivos atenuados, tem reduzido expressivamente sua incidência (Capítulo 17) e é a medida preventiva mais importante. O tratamento é de suporte, com atenção para se manter uma boa hidratação.

Rubéola

A rubéola é um vírus RNA da família Togaviridae (Capítulo 376). A infecção com esse vírus causa doença principalmente em crianças pequenas e acomete a pele, os linfonodos e, ocasionalmente, as articulações. A doença é transmitida por gotículas nasais infecciosas, com um período de incubação de 14 a 21 dias. A doença é mais contagiosa enquanto os pacientes apresentam exantema em erupção. Em crianças, pode não haver pródromos; em adultos, entretanto, a febre, a dor de garganta e a rinite podem estar presentes. O exantema começa como máculas e pápulas rosadas na face, que se espalham para o tronco e as extremidades, e dura de um a três dias. A linfadenopatia dolorosa generalizada, especialmente suboccipital, retroauricular e cervical, é uma das principais características da rubéola. Em crianças e adolescentes normais, o diagnóstico é feito

clinicamente e exames laboratoriais são desnecessários. Se o diagnóstico for questionado, um título crescente de IgM, por duas semanas, indica a infecção recente. Não existe tratamento, e a doença normalmente é autolimitante. O repouso e a administração de líquidos são apropriados. A melhor proteção é conferida pela vacinação, que é administrada junto com a do sarampo e da caxumba (*i. e.*, a vacina MMR), aos 12 a 15 meses de vida e novamente aos quatro a seis anos de idade (Capítulo 17).

Eritema infeccioso

O eritema infeccioso é um exantema causado pelo parvovírus humano B19 (Capítulo 379). Ele tem um período de incubação de quatro a 14 dias e é disseminado por gotículas respiratórias em aerossol. A infecção aguda leva à produção de anticorpos IgM e à formação de complexos imunes, que se depositam na pele e nas articulações. O eritema vermelho-brilhante aparece abruptamente nas bochechas. Entre um e quatro dias, ocorre uma erupção morbiliforme eritematosa nas extremidades; essas lesões desaparecem num prazo de vários dias, em um padrão reticular (Fig. 447-1). O eritema malar pode também ser observado, assim como uma erupção reticulada nas extremidades. A exposição de adultos ao parvovírus B19 leva a uma poliartropatia aguda das mãos, dos punhos, dos joelhos e dos tornozelos. O parvovírus B19 pode interferir na eritropoiese (Capítulo 168) e causar crise aplásica nos pacientes com anemia falciforme (Capítulo 166). O diagnóstico do eritema infeccioso é clínico, e a realização de outros exames não costuma ser necessária. O eritema infeccioso é uma doença usualmente benigna e autolimitada.

FIGURA 447-1 Eritema macular reticulado na coxa de uma paciente com eritema infeccioso.

Roséola

A roséola (exantema súbito) é causada pelo herpes-vírus humano 6 (Capítulo 382). A replicação viral ocorre nos leucócitos e nas glândulas salivares. A invasão precoce do sistema nervoso central (SNC) pode levar a convulsões. O paciente clássico é uma criança saudável, de nove a 12 meses de idade, que apresenta febre alta de início abrupto (40 °C), que dura três dias. As convulsões febris ocorrem em 15% dos casos. A diminuição da febre rápida é marcante, com o início de um exantema morbiliforme róseo generalizado. A erupção dura dois dias e consiste em pápulas rosadas ou um eritema macular pálido. A falta de sintomas durante a fase febril e o aparecimento do exantema assim que a febre desaparece ajudam no diagnóstico, mas a rubéola e o sarampo também devem ser considerados. Na criança ou no adulto imunocomprometido, costuma haver febre de início abrupto, mal-estar e, algumas vezes, o envolvimento do SNC. O isolamento viral, a soroconversão (IgM) ou a detecção da sequência do DNA viral nas células mononucleares do sangue periférico podem confirmar o diagnóstico. Não existe terapia antiviral para roséola e o tratamento é de suporte. Praticamente todos os pacientes imunocompetentes recuperam-se da roséola sem nenhuma sequela, mas os indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver infecção crônica, com complicações multissistêmicas.

Erupções Papulosas

Molusco contagioso

O molusco contagioso é uma infecção cutânea causada por um grande poxvírus DNA (Capítulo 380) que afeta tanto crianças quanto adultos. Pápulas firmes, lisas e umbilicadas, geralmente de 2 a 6 mm de diâmetro, estão presentes em grupos ou amplamente disseminadas sobre a pele e as superfícies mucosas. Os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem ter centenas de lesões, sendo que algumas delas podem ser maiores que 15 mm (Capítulo 399). O diagnóstico é clínico. O molusco contagioso é doença autolimitada, e o objetivo do tratamento é a destruição das lesões. Os tratamentos comumente usados são todos tópicos e incluem crioterapia com nitrogênio líquido, curetagem, cantaridina, podofilina e tretinoína.

Verrugas

As verrugas são proliferações benignas da pele e da mucosa causadas pelo papilomavírus humano (HPV) (Capítulo 381). Mais de 150 tipos de HPV foram identificados. Certos tipos de HPV ocorrem em locais anatômicos particulares; entretanto, verrugas de qualquer tipo de HPV podem ser encontradas em qualquer local. Suas variantes incluem as verrugas comuns, genitais, planas e palmoplantares profundas. As verrugas comuns, conhecidas como vulgares, são pápulas endurecidas, de tamanho variável, de 1 mm a mais de 1 cm, com uma superfície áspera descamativa (Fig. 447-2) que podem ocorrer em qualquer local do corpo. As verrugas são transmitidas por contato direto; o rompimento da barreira epitelial é um fator predisponente. Os subtipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31 e 35 podem estar associados à ocorrência de neoplasias malignas (Capítulo 381). A transformação maligna, embora incomum, pode ocorrer em pacientes com verrugas genitais ou em pacientes imunocomprometidos. A infecção é confinada ao epitélio e não causa disseminação viral sistêmica. O diagnóstico é clínico. A identificação do DNA viral, por meio da hibridização por *Southern blot*, é usada para identificar os subtipos específicos de HPV. Todas as terapias são constituídas por métodos de destruição física da pele onde o vírus está localizado, pois não existem medicações específicas anti-HPV. As terapias tópicas comuns incluem o tratamento com nitrogênio líquido, ácido salicílico, cantaridina, podofilina, tretinoína e imiquimod. O nitrogênio líquido vendido sem receita não é tão frio e nem tão eficaz quanto o usado no tratamento no consultório.

FIGURA 447-2 Mão de um paciente com verrugas vulgares revelando muitas pápulas verrucosas.

Erupções Purpúricas

A púrpura ocorre quando há um extravasamento de eritrócitos do sangue que leva a uma hemorragia visível na pele (Tabela 447-2). As petéquias (<3 mm) e as púrpuras (>3 mm) podem ser palpáveis ou não. Quando a doença é grave, as lesões petequiais ou purpúricas podem tornar-se confluentes, formando equimoses, que são maiores que 1 cm.

Tabela 447-2

Erupções purpúricas

PÚRPURA NÃO PALPÁVEL
Distúrbios Cutâneos
Púrpura solar Púrpura por esteroide Dermatose purpúrica pigmentada
Distúrbios Sistêmicos
Púrpura trombocitopênica idiopática Funções anormais das plaquetas na doença renal e doença hepática Trombocitose em neoplasmas mieloproliferativas Anormalidades do fator mieloproliferativo Síndrome de Ehlers-Danlos Escorbuto Amiloidose Coagulação intravascular disseminada Púrpura trombocitopênica trombótica Crioglobulinemia monoclonal Necrose de varfarina Êmbolos Embolia por colesterol Embolia gordurosa de mixomas atriais Êmbolos tumorais de mixiomas atriais Êmbolos da endocardite
PÚRPURA PALPÁVEL
Vasculite
Vasculite leucocitoclástica Púrpura de Henoch-Schönlein Vasculite Poliartrite nodosa
Êmbolos Infecciosos
Meningococemia Gonococemia Febre maculosa das Montanhas Rochosas Ectima gangrenoso

Púrpura não palpável

Causas Dérmicas

As causas frequentes de púrpura não palpável incluem a púrpura solar, a púrpura por corticosteroide e a doença de Schamberg. A púrpura solar, causada pela exposição crônica ao sol e pela idade, é usualmente encontrada nos antebraços. A púrpura por corticosteroide, devida ao uso prolongado de corticosteroides tópicos ou sistêmicos, pode ocorrer em qualquer local (Capítulo 34). Ambas as doenças são causadas por mudanças no tecido conjuntivo dérmico ao redor dos vasos sanguíneos. A doença de Schamberg, ou

dermatose purpúrica pigmentada, é uma capilarite caracterizada pela presença de máculas amarelo-acastanhadas e petéquias nas pernas. Essa capilarite ocorre devido ao extravasamento de eritrócitos causado por uma inflamação linfocitária perivascular.

Causas Sistêmicas

As causas sistêmicas de púrpura não palpável incluem a púrpura trombocitopênica idiopática (Capítulo 175), a função plaquetária anormal por insuficiência renal ou hepática (Caps. 132 e 157) ou trombocitose, como a observada nas doenças mieloproliferativas (Capítulo 169) e as anomalias nos fatores de coagulação (Capítulo 177). A fragilidade dos vasos sanguíneos, especialmente dos capilares, é encontrada na síndrome de Ehlers-Danlos (Capítulo 268), no escorbuto (Capítulo 220) e na amiloidose sistêmica (Capítulo 194).

Trombos

A formação de trombos dentro dos vasos sanguíneos cutâneos também causará púrpura em pacientes com coagulação intravascular disseminada (Capítulo 178), púrpura trombocitopênica trombótica (Capítulo 175), crioglobulinemia monoclonal (Capítulo 193) e reações a drogas, como a varfarina (Capítulo 37). A coagulação intravascular disseminada pode ser causada por agentes infecciosos (bacterianos, particularmente meningococemia, viral ou por *rickettsia*) e tumores como a leucemia (Capítulo 178). A púrpura fulminante é um tipo de coagulação intravascular disseminada associada à febre e à hipotensão; é usualmente encontrada em crianças depois de uma infecção bacteriana ou viral. A púrpura disseminada e as bolhas hemorrágicas podem ser vistas na coagulação intravascular disseminada e na púrpura fulminante (Fig. 447-3). A púrpura trombocitopênica trombótica (Capítulo 175) manifesta-se como febre, púrpura, falência renal, anemia hemolítica microangiopática e doença neurológica. A crioglobulinemia monoclonal pode ser associada a leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. A crioglobulinemia mista é frequentemente associada à infecção pelo vírus da hepatite C (Capítulo 151). A púrpura disseminada, associada a ulcerações limitadas às extremidades inferiores ou aos dedos das mãos e dos pés, pode ser observada. As amostras de biópsias cutâneas podem revelar depósitos intracapilares de crioglobulinas precipitadas. A doença pode piorar com a exposição ao frio. Os vasos dos pulmões, cérebro e rins podem ser acometidos. A necrose da pele (Capítulo 37) causada pela varfarina é uma reação incomum, que ocorre entre o terceiro e o décimo dia de terapia e é caracterizada por placas dolorosas, eritematosas a purpúricas, que desenvolvem bolhas hemorrágicas. Os locais mais comuns incluem as mamas, as coxas e as nádegas. O aparecimento da doença não está relacionado à dose de varfarina, e terapia continuada da droga não altera sua progressão.

FIGURA 447-3 Púrpura fulminante.
Púrpura e bolhas hemorrágicas são vistas no braço deste paciente.

Êmbolos

Os êmbolos de colesterol são encontrados nas extremidades inferiores de pacientes com aterosclerose grave, devido à oclusão das artérias de pequeno a médio calibre por cristais de colesterol (Caps. 80 e 127). Os êmbolos de colesterol são ativados por procedimentos vasculares ou terapia trombolítica, mas também podem ocorrer espontaneamente. Outras fontes de êmbolos que podem causar petéquias ou púrpuras incluem os êmbolos gordurosos que ocorrem depois de acidentes importantes (Caps. 98 e 112), os êmbolos tumorais de mixomas atriais (Capítulo 60), os êmbolos da endocardite infecciosa (Capítulo 76) ou da endocardite trombótica não bacteriana (Caps. 60 e 187).

Púrpura palpável

Vasculite

A púrpura palpável é resultante de um dano inflamatório aos vasos sanguíneos cutâneos. A vasculite leucocitoclástica apresenta-se como púrpura palpável (Fig. 447-4) e pode ser idiopática ou associada a septicemia, reações a drogas, doenças do tecido conjuntivo, crioglobulinemia, infecção por hepatite B ou C, ou neoplasias malignas subjacentes. A avaliação adequada de pacientes com púrpura palpável deve sempre incluir análise histopatológica para a confirmação do diagnóstico. Amostras de biópsia de pele de pacientes com vasculite leucociclástica revelam inflamação angiocêntrica com edema de células endoteliais, necrose fibrinoide das paredes dos vasos sanguíneos, um infiltrado celular neutrofílico com fragmentação de núcleos (cariorrexe ou leucocitoclasia) em torno e dentro das paredes dos vasos sanguíneos e glóbulos vermelhos extravasados (Fig. 447-5). Amostras de tecidos a fresco da biópsia para imunofluorescência direta revelam depósitos de imunoglobulinas e complemento na parede dos vasos sanguíneos. Uma vez

que o diagnóstico é confirmado, exames de sangue de rotina (incluindo os testes de função hepática e renal) e exame de urina devem ser realizados em todos os pacientes e os testes especializados devem ser direcionados para pacientes específicos com achados sugestivos. Se o agente etiológico puder ser identificado e tratado, a vasculite frequentemente se resolve. Os pacientes com vasculite leucocitoclástica idiopática podem ser tratados com colchicina oral (0,6 mg, duas vezes ao dia), dapsona oral (200 mg uma vez por dia) ou, nos casos mais graves, com agentes imunossupressores, como mofetil micofenolato (até 45 mg/kg enquanto a doença estiver ativa) a azatioprina (até 2,5 mg/kg enquanto a doença estiver ativa, como determinado pelo nível de tiopurina metiltransferase) ou ciclosporina (até 2 mg/kg, enquanto a doença estiver ativa).

FIGURA 447-4 Púrpura palpável.
A vasculite leucocitoclástica comumente causa lesões purpúricas e ulceradas elevadas nas pernas.

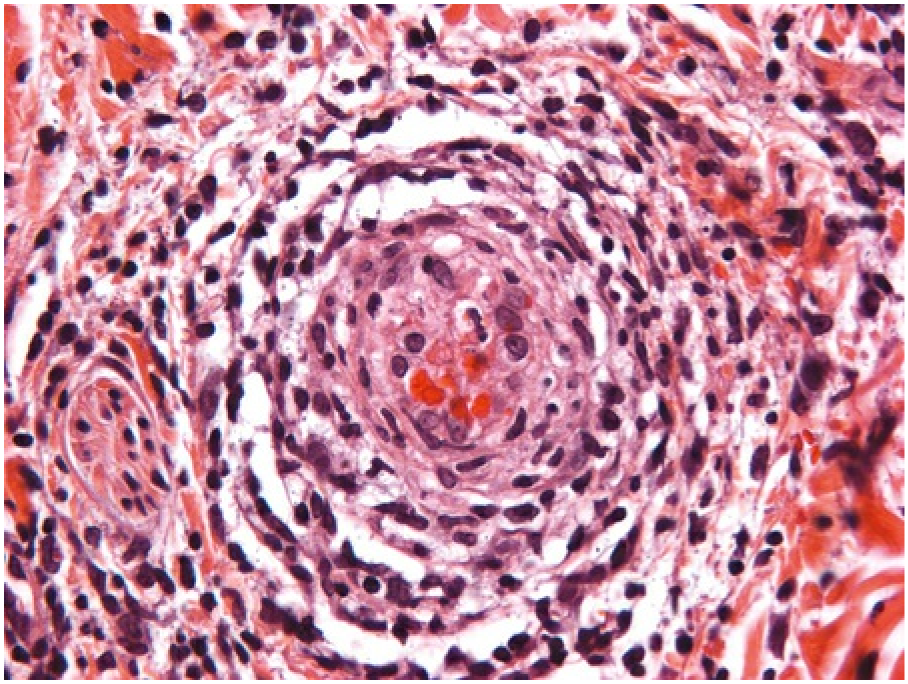

FIGURA 447-5 Vasculite leucocitoclástica.
A avaliação histológica revela um vaso sanguíneo manchado na derme, com neutrófilos, poeira neutrofílica e os glóbulos vermelhos.

A púrpura de Henoch-Schönlein é uma vasculite leucocitoclástica que acomete crianças e adultos jovens, frequentemente precedida por uma infecção do trato respiratório superior associada a febre, artralgia, dor abdominal e vasculite renal (Capítulo 123). A imunofluorescência direta revela depósitos de IgA nos vasos sanguíneos dérmicos.

A urticária ou vasculite hipocomplementêmica (Capítulo 278) é caracterizada por lesões urticariformes que duram mais de 24 horas, artrite, edema facial e laríngeo e níveis séricos baixos de proteínas do sistema complemento. Alguns pacientes podem desenvolver lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274). Na poliarterite nodosa (Capítulo 278), há uma vasculite dos vasos sanguíneos arteriais, que leva a uma isquemia cutânea. As lesões cutâneas usualmente incluem nódulos ulcerados e equimoses.

Êmbolos Cutâneos

Em adição à vasculite, êmbolos cutâneos podem levar também ao desenvolvimento de púrpura palpável. Os êmbolos infecciosos (Capítulo 76) podem ser causados por cocos Gram-negativos, bacilos Gram-negativos, *Rickettsia* e, em pacientes imunocomprometidos, *Candida* e fungos oportunistas. A meningococemia aguda (Capítulo 306) ocorre depois de uma infecção do trato respiratório superior e está associada a cefaleia, febre, meningite, hipotensão e coagulação intravascular disseminada. As lesões embólicas, que são encontradas no tronco e nas extremidades inferiores, podem variar de 1 mm a vários centímetros. A infecção gonocócica disseminada (Capítulo 307) apresenta-se como febre, artralgia, tenossinovite e um pequeno número de vesicopústulas com púrpura ou necrose hemorrágica sobre as extremidades distais. A febre macular das Montanhas Rochosas (Capítulo 335) é uma doença relacionada à picada de carrapatos caracterizada por cefaleia, febre, calafrio, fotofobia e mialgia. A erupção cutânea começa acralmente e espalha-se centripetamente

como máculas pequenas, eritematosas e evanescentes, que evoluem a petéquias, púrpura palpável e equimose. O ectima gangrenoso apresenta-se como placas e pápulas eritematosas que desenvolvem púrpura central e necrose hemorrágica; *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 314) é o organismo mais comum, mas micro-organismos como *Klebsiella* (Capítulo 314), *Escherichia coli* (Capítulo 312) e *Serratia* (Capítulo 315) também têm sido implicados. Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver ectima gangrenoso devido à infecção por *Candida* ou fungos oportunistas.

Doenças vesicobolhosas

As vesículas são lesões claras, preenchidas por líquido, medindo menos que 5 mm; as bolhas são lesões claras, preenchidas por líquido, maiores que 5 mm. As lesões vesicobolhosas na pele podem ser causadas por mecanismos mediados imunologicamente, reações de hipersensibilidade, desordens metabólicas, defeitos genéticos herdados e infecções (Tabela 447-3).

Tabela 447-3

Doenças vesiculobolhosas

DOENÇAS MEDIADAS IMUNOLOGICAMENTE
Pênfigo bolhoso
Herpes gestacional
Penfigoide de membrana mucosa
Epidermólise bolhosa adquirida
Dermatite herpetiforme
Dermatose bolhosa por imunoglobulina A linear
Pênfigo
Vulgar
Foliáceo
Paraneoplástico
DOENÇA DE HIPERSENSIBILIDADE
Eritema multiforme minor
Eritema multiforme major (síndrome de Stevens-Johnson)
Necrólise epidérmica tóxica
DOENÇAS METABÓLICAS
Porfiria cutânea tardia
Pseudoporfíria
Bolhas diabéticas
DISTÚRBIOS GENÉTICOS HERDADOS
Epidermólise bolhosa
Simples
Juncional
Distrófica
DOENÇAS INFECCIOSAS
Impetigo
Síndrome da pele escaldada por estafilococos
Herpes simples
Varicela
Herpes-zoster

Doenças Bolhosas Mediadas Imunologicamente

Penfigoide bolhoso

Definição

O penfigoide bolhoso é uma doença bolhosa autoimune que ocorre nos idosos. Bolhas tensas e placas urticariformes ocorrem nas faces flexoras dos braços e pernas, nas axilas, na virilha e no abdome (Fig. 447-6).

FIGURA 447-6 Penfigoide bolhoso.
Bolhas subepidérmicas tensas são vistas em uma base eritematosa.

Fisiopatologia

Autoanticorpos IgG ligam-se à membrana basal epidérmica e ativam o sistema complemento, o que atrai células inflamatórias. Essas células inflamatórias liberam proteases, que degradam as proteínas da membrana basal e levam à formação de bolhas. A histologia revela uma bolha subepidérmica com um infiltrado eosinofílico. A imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de IgG e C3 na membrana basal. Estudos de imunofluorescência indireta usando *salt-split skin* (pele normal incubada com cloreto de sódio) demonstram anticorpos IgG circulantes que se ligam ao lado epidérmico da clivagem.

Tratamento

O tratamento é ditado pelo grau de envolvimento e pela taxa de progressão da doença. O esteroide tópico de alta potência clobetasol (10 a 30 g por dia) aplicado duas vezes ao dia à pele dos pacientes com penfigoide bolhoso até 15 dias após se ter alcançado o controle da doença, foi efetivo e superior ao tratamento com corticosteroide oral e está associado com menos efeitos colaterais do que dose mais alta de clobetasol tanto em pacientes com doença moderada como grave.[2] Ainda assim, a natureza prática de corticosteroides tópicos tão potentes é controversa e muitos especialistas usam a prednisona oral, 1 mg/kg pela manhã, como base terapêutica nos pacientes com penfigoide bolhoso generalizado. Outros tratamentos incluem a tetraciclina (500 mg, quatro vezes ao dia), a dapsona (até 150 mg/dia), a azatioprina (até 2,5 mg/kg, de acordo com o nível de tiopurina metiltransferase), o metotrexato (até 15 mg por semana), o micofenolato mofetil (35 a 45 mg/kg divididos em duas doses diárias) e a ciclofosfamida (até cerca de 2,5 mg/kg). A duração da terapia com todas essas medicações varia de acordo com a atividade da doença. Se não tratado, o

penfigoide bolhoso usualmente persiste por meses a anos. Remissões espontâneas e exacerbações ocorrem. A taxa de mortalidade é relativamente baixa mesmo sem tratamento.

Herpes Gestacional

O herpes gestacional é uma dermatose autoimune rara da gravidez. Apesar do nome, o herpes gestacional não está relacionado à infecção por herpes-vírus. A maioria das pacientes apresenta prurido intenso. Placas urticariformes periumbilicais progridem para vesículas e bolhas. A erupção espalha-se perifericamente (Fig. 447-7), em geral poupando face, palmas das mãos, plantas dos pés e membranas mucosas. Autoanticorpos IgG são produzidos contra o antígeno II do penfigoide bolhoso, que é crítico na adesão dermoepidérmica. A ligação dos anticorpos ativa uma resposta imune, levando à formação de bolhas. A histologia revela uma bolha subepidérmica e a imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de C3 na membrana basal.

FIGURA 447-7 Herpes gestacional.
Múltiplas bolhas tensas e erosões em uma base eritematosa estão presentes.

Os corticosteroides são a base da terapia. Os pacientes que apresentam a forma branda da doença são tratados com corticosteroides tópicos de potência moderada a alta, como a pomada de fluocinonida a 0,05%, aplicada duas vezes ao dia nas áreas afetadas, enquanto, nos pacientes com formas extensas da doença, a administração sistêmica de corticosteroides, como a prednisona (1 mg/kg, uma vez ao dia, pela manhã), costuma ser necessária. A doença desaparece dentro de uma a duas semanas após o parto. Existe risco aumentado de parto prematuro e de crianças pequenas para a idade gestacional,

sugerindo que essas mulheres devem ser acompanhadas por um obstetra experiente em gravidez de alto risco.

Penfigoide das Membranas Mucosas

Definição

O penfigoide das membranas mucosas, previamente denominado penfigoide cicatricial, é um grupo de doenças bolhosas subepiteliais que acomete as superfícies mucosas. Os pacientes apresentam bolhas nas mucosas oral, ocular, nasofaríngea, laríngea, anogenital e esofágica, que curam com cicatrização, o que causa a maior morbidade associada à doença.

Fisiopatologia

Existem vários subgrupos de penfigoides de membrana mucosa. Alguns pacientes têm autoanticorpos IgG circulantes que se ligam ao lado dérmico da clivagem quando realizado o *salt-split skin* e reconhecem a laminina 5. Um segundo subgrupo inclui pacientes com doença puramente ocular e anticorpos IgG dirigidos contra a integrina β_4. Um terceiro subgrupo tem doença mucosa e lesões cutâneas. A quarta variante inclui pacientes com doença oral sem lesões cutâneas. A histologia revela uma bolha subepidérmica com um infiltrado de células inflamatórias. A imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de IgG, IgA e C3 na membrana basal. À imunofluorescência indireta, são detectados anticorpos circulantes de isótipo IgG e/ou IgA.

Tratamento Rx

O tratamento é ditado pela extensão, gravidade e localização da doença e emprega desde corticosteroides tópicos, como a pomada de fluocinonida a 0,05%, aplicada duas vezes ao dia nas áreas afetadas, sob oclusão, nos pacientes que apresentam a doença somente oral, à predinisona, 1 mg/kg, uma vez ao dia, pela manhã, e ciclofosfamida, em doses de até 2,5 mg/kg, todas as manhãs, por até dois anos, administradas por via oral, nos casos graves de doença ocular. Para o tratamento de pacientes acometidos pela doença grave, a equipe médica deve incluir oftalmologistas, otorrinolaringologistas, dermatologistas e residentes. Os pacientes que apresentam tanto anticorpos IgG quanto IgA circulantes tendem a apresentar formas mais graves da doença.

Prognóstico

O penfigoide da membrana mucosa é uma doença crônica. A doença ocular não tratada pode levar à cegueira.

Epidermólise bolhosa adquirida

A epidermólise bolhosa adquirida é uma doença bolhosa autoimune adquirida que ocorre na fase adulta. Há dois tipos de lesões cutâneas: bolhas acrais não inflamatórias, que curam com cicatrização e formação de milia e a doença vesicobolhosa inflamatória generalizada.

Fisiopatologia

A epidermólise bolhosa adquirida é caracterizada por autoanticorpos IgG cujo alvo é o colágeno VII, a principal proteína das fibrilas de ancoragem. Esses autoanticorpos alteram a adesão dermoepidérmica e levam à formação de bolhas. A histologia revela uma bolha subepidérmica, contendo poucas células inflamatórias, quando as lesões são mecanobolhosas, ou um infiltrado rico em neutrófilos, quando as bolhas são inflamatórias. A imunofluorescência direta revela depósitos lineares de IgG na membrana basal. À imunofluorescência indireta são observados autoanticorpos circulantes, de isótipo IgG, que se ligam ao lado dérmico da clivagem quando realizado o exame de *salt-split skin.*

Tratamento

A epidermólise bolhosa adquirida é uma doença crônica muito difícil de se tratar. A dapsona (em doses de até 150 mg ao dia), a colchicina (0,6 mg, duas vezes ao dia), a azatioprina (até 2,5 mg/kg, de acordo com o nível de tiopurina metiltransferase) ou a ciclofosfamida (2,5 mg/kg, pela manhã), isoladamente ou em associação à prednisona (60 mg, uma vez ao dia, pela manhã) são eficazes em apenas alguns casos. A ciclosporina em doses de até 5 mg/kg ou a fotoférese extracorpórea e a imunoglobulina IV (em doses de 2 mg/kg administrada mensalmente) têm sido usadas com sucesso nos pacientes com doença grave. Devido à nefrotoxicidade, a ciclosporina deve ser reservada para o tratamento de surtos em pacientes que têm doença grave e estão passando por uma recaída importante.

Dermatite herpetiforme

A dermatite herpetiforme é uma doença vesiculosa imunomediada. Normalmente, acomete jovens ou adultos. As lesões cutâneas são vesículas agrupadas, extremamente pruriginosas, e erosões localizadas no couro cabeludo, na nuca e nas superfícies extensoras dos cotovelos, dos joelhos e das nádegas (Fig. 447-8). A maioria dos pacientes apresenta uma enteropatia (Capítulo 142) sensível ao glúten subclínica, que é reversível pela ingestão de uma dieta livre deste composto. A dieta, isoladamente, pode, algumas vezes, controlar a doença cutânea, com o desaparecimento dos depósitos cutâneos granulares de IgA da membrana basal. As biópsias das lesões cutâneas revelam microabscessos neutrofílicos papilares dérmicos. A imunofluorescência direta mostra depósitos granulares de IgA na derme papilar de todos os pacientes. A maioria dos pacientes com dermatite herpetiforme tem anticorpos IgA circulantes dirigidos contra transglutaminase tecidual. A dermatite herpetiforme pode ser tratada com dapsona,

geralmente em doses de até 200 mg por dia, administradas cronicamente. A dermatite herpetiforme é uma doença que se estende por toda a vida.

FIGURA 447-8 Dermatite herpetiforme.
O cotovelo de um paciente tem pápulas eritematosas erodidas e papulovesículas.

Dermatose bolhosa por imunoglobulina linear

A dermatose bolhosa por IgA linear é uma doença bolhosa autoimune adquirida da pele. As lesões primárias são papulovesículas. O envolvimento das membranas mucosas orais é comum. A doença ocorre durante toda a fase adulta. A deposição do anticorpo IgA específico para a porção do antígeno II do penfigoide bolhoso leva a uma ativação do sistema complemento e à quimiotaxia dos neutrófilos. Há liberação de enzimas proteolíticas, que destroem a junção dermoepidérmica e causam a formação de bolhas. A histologia revela uma vesícula ou clivagem subepidérmica com predominância de neutrófilos. A imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de IgA na membrana basal. À imunofluorescência indireta são observados anticorpos IgA circulantes. A maioria dos pacientes responde à dapsona, até 200 mg por dia, dados cronicamente. Os pacientes com doença não controlada pela dapsona podem se beneficiar com a adição da prednisona oral, 1 mg/kg, uma vez ao dia, pela manhã. A doença tende a ser crônica nos adultos, mas a versão infantil (chamada de doença bolhosa crônica da infância) pode progredir durante muitos anos e então remitir.

Pênfigo

Definição

O termo pênfigo refere-se a um grupo de doenças bolhosas intraepidérmicas autoimunes da pele e membranas mucosas, de ocorrência mais comum na idade adulta.

Manifestações clínicas

Pacientes com pênfigo vulgar apresentam bolhas flácidas e erosões na orofaringe (Fig. 447-9), no tronco, na cabeça, no pescoço e nas áreas intertriginosas. O pênfigo foliáceo apresenta-se como eritema, descamação e formação de crostas na face, no couro cabeludo e na porção superior do tronco. Os pacientes com pênfigo paraneoplásico apresentam bolhas oculares e orais e erosões com lesões cutâneas que lembram um eritema multiforme e uma neoplasia maligna subjacente associada, que é usualmente de origem linforreticular (Capítulo 187).

FIGURA 447-9 Pênfigo vulgar.
O lábio inferior de um paciente tem erosões confluentes com crosta espalhada.

Fisiopatologia

Os autoanticorpos no pênfigo vulgar têm como alvo a desmogleína III; já no pênfigo foliáceo, estes autoanticorpos são dirigidos à desmogleína I. Os anticorpos circulantes no pênfigo paraneoplásico reconhecem um complexo de proteínas que inclui as desmoplaquinas I e II, o antígeno I do penfigoide bolhoso, a envoplaquina, a periplaquina e as desmogleínas I e III.

Diagnóstico

Nas biópsias cutâneas de pacientes com pênfigo vulgar observa-se acantólise suprabasal; no pênfigo foliáceo, a acantólise é subcórnea. No pênfigo paraneoplásico, as biópsias de pele revelam a presença de acantólise suprabasal e queratinócitos disqueratóticos, com vacuolização das células basais.

À imunofluorescência direta são observados, nas amostras obtidas de pacientes com pênfigo vulgar e foliáceo, depósitos de IgG e C3 intercelular em toda superfície epidérmica; à imunofluorescência indireta há detecção de anticorpos IgG circulantes que reconhecem moléculas na superfície celular epidérmica. No pênfigo paraneoplásico, existem anticorpos IgG circulantes e ligados aos tecidos que são indistinguíveis daqueles

do pênfigo vulgar; esses anticorpos também reconhecem a superfície celular de epitélios simples, como o do fígado e do coração.

Tratamento

Os esquemas terapêuticos dependem da idade do paciente, do grau de acometimento, da taxa de progressão da doença e do subtipo do pênfigo. Os corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona, 1 mg/kg, uma vez ao dia, pela manhã) são necessários para tratamento de pacientes com pênfigo vulgar; já os corticosteroides tópicos (p. ex., pomada de fluocinonida a 0,05%, aplicada duas vezes ao dia sobre a área afetada) podem, às vezes, controlar o pênfigo foliáceo. Um curso de imunoglobulina intravenosa (400 mg/kg/dia por cinco dias) parece ser um tratamento seguro e eficaz para pacientes cuja doença é resistente a esteroides.[3] Outros agentes incluem a dapsona (até 200 mg/dia), hidroxicloroquina (administrada em doses menores que 6 mg/kg de massa magra, divididos em duas doses diárias), micofenolato mofetil (35 a 45 mg/kg/dia, divididos em duas doses diárias), azatioprina (até 2,5 mg/kg, de acordo com o nível de tiopurina metiltransferase), ciclofosfamida (até 2,5 mg/kg, administrados pela manhã) e rituximabe (quatro doses semanais de 375 mg/m^2). A duração da terapia com cada um desses medicamentos varia de acordo com o nível de atividade da doença. Embora o uso de agentes poupadores de corticosteroides seja baseado em experiências clínicas, poucos estudos controlados demonstraram sua eficácia. No pênfigo paraneoplásico causado por tumores benignos, como a doença de Castleman (Capítulo 191), a remoção da neoplasia é frequentemente curativa. Nos pacientes que apresentam tumores malignos associados, a doença é recalcitrante, embora, em algumas situações, as administrações de pulsos de corticosteroides (metilprednisolona, 1.000 mg/dia por três dias consecutivos) ciclofosfamida (500 a 1.000 mg/mês, por seis meses a um ano, frequentemente associada a doses variáveis de prednisona), imunoaférese, altas doses imunoablativas de ciclofosfamida (50 mg/kg/dia, por quatro dias) e rituximabe (quatro doses semanais de 375 mg/m^2).

Prognóstico

Antes da existência dos corticosteroides, 60% a 90% dos pacientes com pênfigo vulgar e foliáceo morriam; atualmente, esta taxa de mortalidade diminuiu para 5% a 10%. O prognóstico para o pênfigo paraneoplásico está relacionado ao tipo de neoplasia associada. Nos pacientes com tumores benignos, as lesões costumam desaparecer após a ressecção do tumor; já nos pacientes que apresentam tumores malignos, o prognóstico costuma não ser bom.

Reações de Hipersensibilidade que Causam Bolhas

Eritema multiforme

Definição

O eritema multiforme é uma erupção bolhosa aguda que ocorre em todas as faixas etárias. O eritema multiforme minor é localizado, com acometimento mucoso mínimo ou ausente. O eritema multiforme major, também conhecido como síndrome de Stevens-Johnson, é uma doença mucocutânea mais grave, caracterizada por sinais e sintomas similares aos da doença do soro (Capítulo 46).

Manifestações clínicas

A necrólise epidérmica tóxica está no extremo mais grave do espectro do eritema multiforme. As lesões primárias do eritema multiforme minor são máculas eritematosas e pápulas edematosas com centros vesiculosos que se tornam violeta-escuros. As lesões em alvo ou íris são encontradas nas superfícies extensoras das extremidades e se espalham centripetamente (Fig. 447-10). As lesões cutâneas da síndrome de Stevens-Johnson lembram aquelas do eritema multiforme minor, mas têm mais chance de serem generalizadas e mostram eritema confluente com lesões urticariformes e purpúricas. As erosões de duas ou mais superfícies mucosas ocorrem na síndrome de Stevens-Johnson e podem incluir a formação de crostas hemorrágicas nos lábios, ulceração da mucosa ocular e envolvimento genital. Os pacientes com eritema multiforme major têm um pródromo de um a 14 dias, incluindo febre, tosse, dor de garganta, vômito e diarreia. Os pacientes com necrólise epidérmica tóxica podem apresentar um pródromo similar, rapidamente seguido por eritema macular generalizado que progride para eritema confluente, com sensibilidade cutânea. Logo após, surgem bolhas grandes, que se rompem, provocando o descolamento da pele e, assim, deixando áreas de pele desnuda.

FIGURA 447-10 Eritema multiforme.
Lesões anulares meta ou alvo com vesículas e bolhas centrais são características de eritema multiforme.

Fisiopatologia

O eritema multiforme pode estar etiologicamente associado às infecções, como as causadas pelo herpes simples (Capítulo 382) (especialmente o eritema multiforme minor recorrente) e por *Mycoplasma pneumoniae* (Capítulo 325) e às reações a drogas (Capítulo 262). As sulfonamidas, as penicilinas, os barbitúricos, a carbamazepina, a fenitoína, o alopurinol e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são as drogas mais comuns implicadas na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica.

Diagnóstico

O diagnóstico do eritema multiforme é clínico.

Tratamento Rx

O tratamento antiviral crônico com aciclovir (400 mg, duas vezes ao dia, por seis meses) diminui a ocorrência dos surtos de eritema multiforme minor recorrente. O tratamento do eritema multiforme major é inespecífico; a atenção ao balanço de fluidos e eletrólitos e à doença ocular é crítica. Se houver suspeita do envolvimento de uma droga na etiologia da doença, sua administração deve ser interrompida. O tratamento com corticosteroides sistêmicos é contraindicado na síndrome de Stevens-Johnson. O tratamento da necrólise epidérmica tóxica é muito difícil, mas um estudo não controlado sugere que o tratamento com imunoglobulinas intravenosas (2 a 3 g/kg, por um período de dois a cinco dias) pode melhorar o prognóstico.

Prognóstico

O eritema multiforme minor geralmente cede em duas a três semanas. O eritema multiforme major leva de três a seis semanas para desaparecer e apresenta uma taxa de mortalidade de menos de 5%. A necrólise epidérmica tóxica apresenta uma taxa de mortalidade próxima a 30%; os pacientes acometidos são mais bem tratados em uma unidade de tratamento intensivo ou de queimados.

Doenças Metabólicas Que Causam Bolhas

Porfiria cutânea tardia

A porfiria cutânea tardia é causada por uma deficiência na atividade da enzima hemessintética uroporfirinogênio descarboxilase (Capítulo 217). Os pacientes apresentam fragilidade na pele exposta ao sol, o que leva ao aparecimento de erosões e bolhas, que são mais graves no dorso das mãos (Fig. 447-11), nos antebraços e na face. O processo de cura das erosões com crostas e bolhas deixa cicatrizes, milia e placas atróficas hiper e hipopigmentadas. A hipertricose é comum e exuberante nas áreas temporal e malar. Os níveis de porfirina urinária são anormalmente altos. A histologia revela uma bolha subepidérmica com infiltrado dérmico mínimo e, à imunofluorescência direta, há deposição de imunoglobulinas e proteínas do sistema complemento nos

capilares dérmicos e na membrana basal. A flebotomia é o tratamento-padrão e tem como objetivo reduzir a concentração de ferritina sérica ao limite inferior da normalidade. Uma outra opção de tratamento é a administração de hidroxicloroquina por via oral (200 mg duas vezes por semana até que se alcance o controle da doença), em doses muito mais baixas do que as usadas para a fotoproteção. O uso de álcool e estrogênio deve ser descontinuado, pois pode levar a uma piora da doença.

FIGURA 447-11 Porfiria cutânea tardia.
Bolha e erosões estão presentes na superfície dorsal das mãos.

Pseudoporfiria

A pseudoporfiria é uma erupção bolhosa que mimetiza a porfiria cutânea tardia clínica e histologicamente e não está associada a anomalias nas porfirinas. Muitas medicações podem causar pseudoporfiria, incluindo os AINES derivados do ácido propiônico (p. ex., naproxeno, diflunisal, cetoprofeno, nabumetona, oxaprozina e ácido mefenâmico), a furosemida, a tetraciclina, as fluoroquinolonas, a amiodarona, a ciclosporina, a dapsona, o etretinato e a flutamida. O prognóstico é bom após a retirada do agente causador. Entretanto, a resolução da doença pode levar vários meses. Os pacientes com insuficiência renal crônica tratados com hemodiálise podem desenvolver porfiria cutânea tardia verdadeira ou pseudoporfiria, de tratamento muito difícil.

Diabetes melito

Os pacientes com diabetes melito (Capítulo 236) podem ocasionalmente desenvolver bolhas nas extremidades distais. Não existe correlação entre o desenvolvimento de bolhas e a gravidade, a duração ou a presença de complicações do diabetes. O mecanismo de formação da bolha não é conhecido.

Desordens Genéticas Herdadas Que Causam Bolhas

A epidermólise bolhosa é um grupo de desordens bolhosas herdadas caracterizadas pela formação de bolhas em resposta a um trauma mecânico. Seus subtipos incluem a epidermólise bolhosa simples (separação intraepidérmica da pele) (Fig. 447-12), a epidermólise bolhosa juncional (separação da pele na lâmina lúcida) e a epidermólise bolhosa distrófica (separação na sublâmina densa). A infância é um período especialmente difícil para os pacientes acometidos pela epidermólise bolhosa, quando as bolhas podem ser complicadas pela ocorrência de infecção e septicemia. Muitos pacientes com epidermólise bolhosa juncional apresentam uma doença grave que pode levar à morte, usualmente devido à infecção, e alguns pacientes com epidermólise bolhosa distrófica recessiva podem desenvolver carcinoma espinocelular metastático, que pode levar à morte. Por outro lado, a epidermólise bolhosa simples, as formas leves de epidermólise bolhosa juncional e a epidermólise bolhosa distrófica dominante não costumam afetar a expectativa de vida. A epidermólise bolhosa simples é causada por mutações dos genes que codificam as queratinas 5 e 14. A epidermólise bolhosa juncional apresenta uma etiologia molecular variável, e mutações nos genes que codificam as subunidades da laminina 5, o antígeno I do penfigoide bolhoso, a integrina α_6 e a integrina β_4 têm sido demonstradas. A epidermólise bolhosa distrófica é causada por mutações do gene do colágeno do tipo VII. A epidermólise bolhosa é uma doença que perdura pela vida toda. Alguns subtipos, especialmente as formas mais leves, melhoram com a idade. Não existem medicações conhecidas para corrigir os defeitos moleculares subjacentes, mas formas de terapia genética continuam a ser pesquisadas.

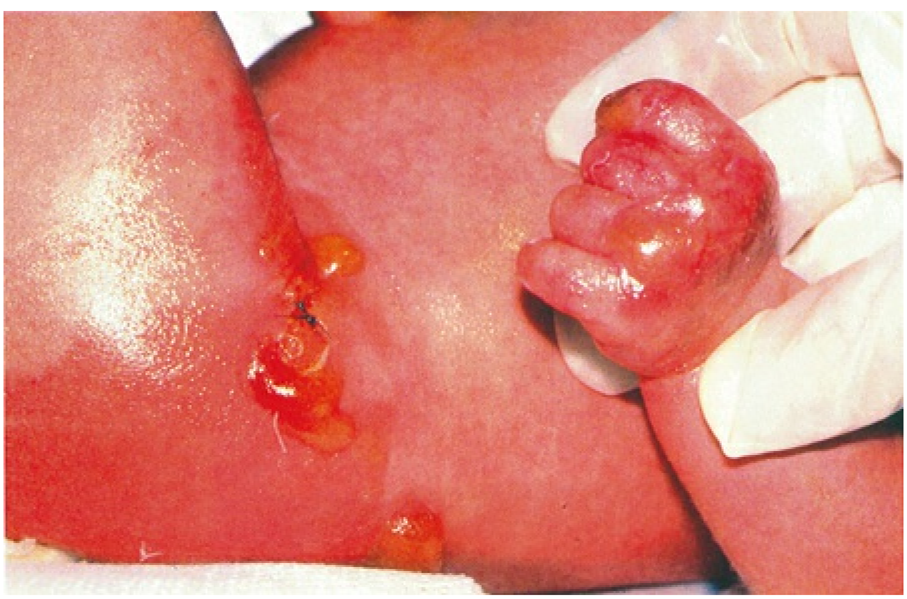

FIGURA 447-12 Epidermólise bolhosa simples.
Bolhas tensas e erosões estão presentes nos troncos e nas extremidades de um recém-nascido.

Doenças Infecciosas Que Causam Bolhas

Impetigo

O impetigo é uma infecção bacteriana das camadas superficiais da epiderme. O impetigo bolhoso é causado por *Staphylococcus aureus* (Capítulo 296) e impetigo não bolhoso é causado por *Streptococcus* β-hemolíticos do grupo A (Capítulo 298). O impetigo bolhoso apresenta-se como vesículas e bolhas (Fig. 447-13). As lesões são comuns na face, mas podem aparecer em qualquer lugar. O impetigo não bolhoso apresenta-se como vesículas frágeis ou pústulas que se rompem, deixando pápulas ou placas com crostas melicéricas, especialmente perto do nariz e da boca e nas extremidades. As lesões se desenvolvem na pele normal ou traumatizada ou são sobrepostas a doenças preexistentes, incluindo a escabiose, a varicela ou a dermatite atópica. O agente causador do impetigo bolhoso é o *S. aureus* coagulase-positivo, que produz as exfoliatinas A e B. As toxinas causam clivagem dentro ou abaixo do extrato granuloso. O impetigo é diagnosticado clinicamente. A realização de culturas e antibiogramas é recomendada se o tratamento tópico ou oral for ineficaz. Os antibióticos orais, incluindo a dicloxacilina (500 mg quatro vezes por dia, por sete dias) ou a cefalexina (500 mg três vezes ao dia, por sete dias) são usados na doença extensa ou nos pacientes refratários à mupirocina tópica. O desbridamento cuidadoso das crostas é recomendado. As lesões se resolvem após sete a dez dias de tratamento. A glomerulonefrite aguda (Capítulo 123) desenvolve-se em 2% a 5% das crianças jovens acometidas pelo impetigo não bolhoso, geralmente dentro de dez dias após o aparecimento das lesões cutâneas.

FIGURA 447-13 Impetigo bolhoso.
Múltiplas bolhas estão presentes no tronco deste paciente.

Síndrome da pele escaldada estafilocócica

A síndrome da pele escaldada estafilocócica é uma doença bolhosa causada por uma exotoxina produzida pelo *S. aureus* (Capítulo 296). É mais comum em crianças jovens, mas pode ocorrer em adultos com insuficiência renal ou imunocomprometidos. O local

da infecção estafilocócica é usualmente extracutâneo. Essa síndrome apresenta-se com início súbito de febre e eritema sensível e evanescente. Começa no centro da face, no pescoço e nas áreas intertriginosas e generaliza rapidamente. As palmas das mãos, plantas dos pés e membranas mucosas são poupadas. As bolhas flácidas surgem dentro de um a dois dias e logo se esfoliam em grandes lâminas, deixando a pele superficialmente desnuda (Fig. 447-14). A doença deve ser distinguida da necrólise epidérmica tóxica por meio de uma biópsia cutânea. Na síndrome da pele escaldada estafilocócica, há uma bolha epidérmica superior, enquanto na necrólise epidérmica tóxica a bolha é dermoepidérmica. Os pacientes com formas mais graves da doença devem ser tratados com nafcilina ou oxacilina intravenosas, 2 g a cada quatro a seis horas, por dez a 14 dias. Se o paciente apresentar micro-organismos resistentes à meticilina, a vancomicina, administrada em doses de 1 g a cada 12 horas (ajustadas de acordo com a depuração da creatinina), deve ser dada por dez a 14 dias. Os pacientes com formas leves da doença podem ser tratados com dicloxacilina oral, 500 mg quatro vezes ao dia, por dez a 14 dias, a não ser que o isolado estafilocócico seja resistente à meticilina; neste caso, o antibiótico de escolha é o indicado pelo antibiograma.

FIGURA 447-14 Síndrome da pele escaldada estafilocócica. Eritema confluente com esfoliação da pele é visto no tronco.

Infecções pelo vírus herpes simples

Fisiopatologia

A infecção pelo vírus do herpes simples (HSV) (Capítulo 382) pode ser causada pelo HSV do tipo 1 ou tipo 2. O principal aspecto da infecção pelo HSV é sua habilidade de estabelecer infecções latentes. A doença comumente ocorre como uma erupção vesiculosa recorrente nas regiões oral, perioral (tipicamente HSV-1) ou genital (tipicamente HSV-2), embora a gengivoestomatite primária (tipicamente em crianças e adultos jovens e causada pelo HSV-1) e o herpes genital primário (tipicamente HSV-2)

sejam menos comuns.

Manifestações clínicas

Os pacientes com gengivoestomatite primária apresentam febre, linfadenopatia regional e mal-estar. Os pacientes com herpes genital primário apresentam febre, sintomas de gripe, adenopatia inguinal dolorosa e meningite asséptica. Todas essas infecções revelam vesículas agrupadas em uma base eritematosa. As erupções recorrentes podem ser ativadas por trauma cutâneo, frio ou calor, infecção concorrente e menstruação. Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver úlceras erosivas crônicas na face e área anogenital.

Diagnóstico

A coloração pelo método de Tzanck do fluido da base de uma vesícula pode ser útil para confirmar o diagnóstico (Fig. 444-15, Capítulo 444), mas cultura viral é o "padrão-ouro" para o diagnóstico. A pesquisa de anticorpos por fluorescência direta é uma técnica baseada em antígenos que não apenas fornece resultados no mesmo dia como também pode distinguir o herpes simples do vírus da varicela zoster (VZV) e está se tornando amplamente utilizado.

Tratamento Rx

Em indivíduos saudáveis, a infecção pelo herpes simples é autolimitada. O objetivo do tratamento é encurtar o ataque atual e prevenir as recorrências. O aciclovir é efetivo no tratamento das infecções por HSV; o valaciclovir e o famciclovir são medicações intimamente relacionadas e efetivas, com melhor biodisponibilidade oral. As doses utilizadas e a duração do tratamento variam de acordo com a extensão (limitada às membranas mucosas oral ou genital ou disseminada) e a recorrência ou não da doença (Capítulo 382).

Varicela

A varicela é causada pelo vírus VZV (Capítulo 383). Normalmente é uma doença da infância, mas adultos afetados apresentam maior morbidade. As lesões cutâneas ocorrem dez a 21 dias após a exposição viral. As máculas eritematosas aparecem no couro cabeludo, na face, no tronco e nas extremidades proximais dos membros, com rápida progressão para pápulas, vesículas, pústulas e crostas (Fig. 447-15). Os adultos podem apresentar uma erupção mais generalizada, com febre prolongada e pneumonia. O diagnóstico é geralmente clínico, mas a detecção de anticorpos por fluorescência direta ou a confirmação do diagnóstico por meio de cultura são, algumas vezes, necessárias. O tratamento de crianças saudáveis é desnecessário, pois a doença é autolimitada. Os adultos devem ser tratados com aciclovir oral, 800 mg, cinco vezes ao dia, por sete dias. A vacina contra varicela, muito eficaz, pode ser dada uma vez em crianças saudáveis com idades entre 12 e 18 meses e mais duas vezes em um intervalo de quatro a oito semanas

nos indivíduos suscetíveis maiores de 13 anos de idade (Capítulo 17).

FIGURA 447-15 Máculas e vesículas eritematosas com erosões em crosta no peito de um paciente com varicela.

Herpes-zoster

Fisiopatologia

O herpes-zoster é causado pela reativação do VZV de uma infecção prévia por varicela. A doença é mais comum em pacientes idosos ou imunocomprometidos.

Manifestações clínicas

A apresentação típica são vesículas herpetiformes agrupadas dolorosas em uma base eritematosa, confinadas à superfície cutânea inervada por um nervo sensório e precedida por dor radicular (Fig. 447-16). A principal morbidade, que é a dor no dermátomo afetado, pode ser grave e persistir depois da resolução das lesões cutâneas (neuralgia pós-herpética). Os pacientes imunocomprometidos apresentam maior risco de disseminação cutânea e envolvimento visceral de bexiga, pulmões e SNC.

FIGURA 447-16 Herpes-zoster.
Bolhas e erosões necróticas em um padrão dermatomal são vistas no tronco deste paciente.

Tratamento

O aciclovir (800 mg por via oral, cinco vezes por dia, por sete dias) e seus derivados valaciclovir (500 mg por via oral, três vezes ao dia, por sete dias) e famciclovir (500 mg por via oral, três vezes ao dia, por sete dias) são seguros e eficazes no tratamento da doença ativa e na prevenção da neuralgia pós-herpética. Nos pacientes imunocomprometidos, o aciclovir deve ser dado intravenosamente (10 mg/kg a cada oito horas, por sete a dez dias). Quanto mais cedo a administração das medicações antivirais for iniciada, mais eficazes serão no encurtamento da duração do herpes-zoster e na prevenção ou diminuição da gravidade da neuralgia pós-herpética. Os esteroides orais não são eficazes na redução da incidência de dor aguda ou neuralgia pós-herpética. Os pacientes com neuralgia pós-herpética com mais de três meses de duração se beneficiam do uso da gabapentina, 1.600 a 2.400 mg diariamente, com redução significativa da dor.[4] A vacina VZV reduz muito a morbidade do herpes-zoster e a neuralgia pós-herpética em adultos saudáveis com mais de 60 anos de idade.[5]

Erupções pustulares

Acne Vulgar

Definição

A acne vulgar é a doença pustulosa cutânea mais comum. Os indivíduos jovens são geralmente afetados, mas a doença pode persistir na fase adulta. O comedão, que é a lesão primária, apresenta-se fechado (branco) ou aberto (preto; cravo).

Fisiopatologia

A produção de androgênio após a puberdade estimula a liberação do sebo pelas glândulas sebáceas. O fluxo de sebo é impedido devido à queratinização anormal no canal pilossebáceo, um processo que leva à formação dos comedões. A proliferação bacteriana (*Propionibacterium acnes*) dentro do comedão predispõe à ruptura da unidade pilossebácea com extravasamento na derme circunjacente, resultando em pápulas, pústulas e cistos.

Tratamento

Os pacientes com formas leves da doença são tratados topicamente com peróxido de benzoíla, tretinoína, adapaleno ou tazaroteno, que normalizam a queratinização folicular. Em pacientes com a doença de branda a moderada, o tratamento com peróxido de benzoíla é a terapia de melhor custo-benefício.[6] A adição de antibióticos tópicos ajuda a controlar as pápulas inflamatórias e pústulas. As formas graves da doença requerem a administração de tetraciclina oral (250 a 1.000mg/dia), doxiciclina (200 mg/dia) ou minociclina (200 mg/dia). A dapsona em gel (5%) é segura e eficaz [7]. Uma outra abordagem são os anticoncepcionais orais contendo etinil estradiol e norgestimato, que apresentam eficácia superior à dos placebos no tratamento da acne nas mulheres.[8] A isotretinoína (Roacutan®) (1 mg/kg por cinco meses), que diminui o tamanho da glândula sebácea e a produção do sebo, é reservada para doença cística grave, por ser teratogênica e provocar outros efeitos colaterais significativos. A acne pode ser exacerbada pelo uso de cosméticos ou preparações capilares à base de óleo. Os hormônios androgênicos, os corticosteroides sistêmicos, o lítio, a fenitoína, o fenobarbital, a isoniazida e as doenças endócrinas, tais como a síndrome dos ovários policísticos e os tumores adrenal e ovariano, podem produzir erupções acneiformes ou agravar a acne preexistente.

Rosácea

A rosácea, uma doença inflamatória crônica da face, afeta as unidades pilossebáceas e os vasos sanguíneos e usualmente ocorre na idade adulta. Eritema, telangiectasia, pápulas eritematosas e pústulas ocorrem no centro da face. A rosácea ocular pode causar queratite, irite, blefarite e calázio recorrentes e deve ser tratada por um oftalmologista. Em sua forma mais grave, pode causar hiperplasia da glândula sebácea, fazendo com que o nariz fique grande, vermelho e intumescido, o que é conhecido como rinofima (Fig. 447-17) Os pacientes com tendência ao desenvolvimento de rubor facial são mais suscetíveis à rosácea. O rubor pode ser devido ao calor, à ingestão de comidas apimentadas, bebidas quentes, álcool ou a estímulos emocionais. Com o tempo, a reação de rubor dura cada vez mais, até se tornar persistente. Os antibióticos tópicos, incluindo o metronidazol a 0,75 a 1%, são úteis em doença leve e a combinação de uma dose subantimicrobial (20 mg duas vezes ao dia) de doxiciclina mais metronidazol 0,75% tópico de doxiciclina é mais eficaz do que ometronidazol tópico sozinho.[9] Pacientes com doença mais grave requerem tetraciclina oral, 500 mg duas vezes por dia por três a quatro meses e então reduzir

lentamente conforme declarada tolerada. Um gel de ácido azeláico (15%) pode melhorar significativamente a rosácea papulopustulosa.

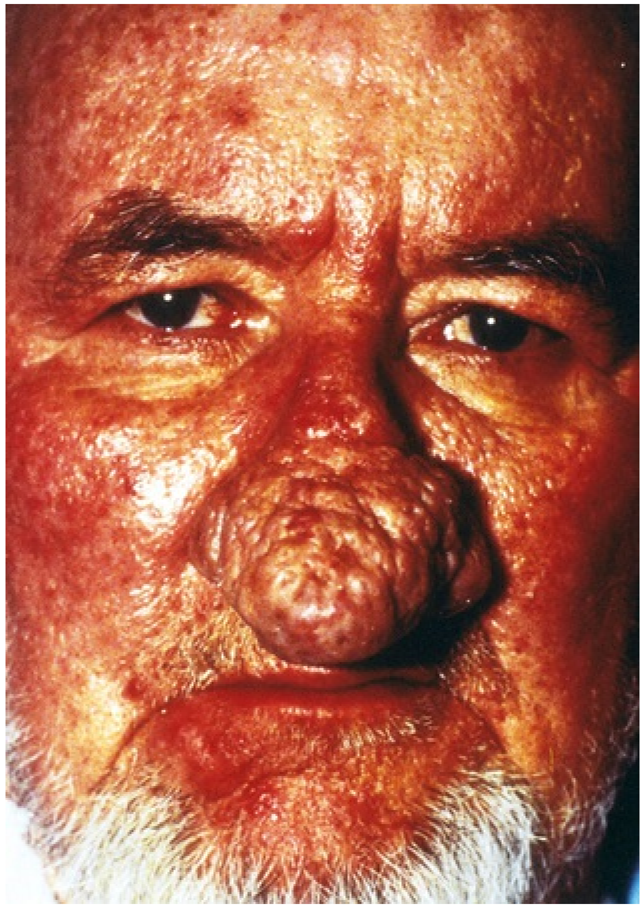

FIGURA 447-17 Hiperplasia das glândulas sebáceas. Um nariz grande, bulboso, conhecido como rinofima é característico de rosácea em estágio avançado.

Dermatite perioral

A dermatite perioral apresenta-se como pápulas eritematosas e pústulas, assim como manchas descamativas, ao redor da boca e dos olhos (Fig. 447-18). A maioria dos pacientes fez uso inapropriado de corticosteroides tópicos potentes por longos períodos de tempo. A erupção usualmente desaparece após interrupção da aplicação do corticosteroide e com o uso de tetraciclina, 250 mg, duas vezes ao dia, por via oral, por seis semanas.

FIGURA 447-18 Dermatite perioral.
Pápulas eritematosas e pústulas mióticas são evidentes em torno da boca.

Pustulose exantematosa generalizada aguda

A pustulose exantemantosa aguda é uma erupção pustulosa generalizada que está associada à febre e que é frequentemente causada por antibióticos. As pústulas se desenvolvem dentro de dois dias após a administração da droga, surgem primeiramente na face ou nas áreas flexoras e rapidamente se disseminam (Fig. 447-19). A resolução espontânea do quadro ocorre em menos de duas semanas.

FIGURA 447-19 Pustulose exantematosa generalizada aguda. Máculas eritematosas e numerosas pústulas superficiais estão presentes no tronco deste paciente.

Psoríase pustulosa

A psoríase pustulosa é uma variante da psoríase (Capítulo 446) que se localiza nas palmas das mãos e plantas dos pés ou se dissemina pelo corpo todo. Os pacientes com doença generalizada apresentam febre e leucocitose e necessitam de terapia sistêmica. As pústulas podem ser vistas também nos êmbolos sépticos de origem bacteriana ou fúngica, incluindo gonococemia e candidíase sistêmicas (veja Erupções Purpúricas).

Foliculite

A foliculite é uma inflamação dos folículos pilosos causada pela infecção por *Staphylococcus*. É causada pela obstrução dos folículos pilosos individuais e das unidades pilossebáceas associadas. A foliculite é mais comum em pacientes com diabetes melito, obesos ou imunocomprometidos. A lesão primária é uma pústula com um pelo central. Os locais tipicamente afetados são o couro cabeludo, as coxas, o tronco, a axila e a área inguinal. Algumas vezes, a infecção pode estender-se mais profundamente na derme e formar nódulos eritematosos maiores de um folículo (furúnculo) ou mais (antraz) folículos. Os tratamentos com antibióticos orais, como a cefalexina, em doses de 500 mg duas vezes por dia, por 14 dias, curam as infecções extensas, e os antibióticos tópicos (p. ex., solução de clindamicina aplicada duas vezes ao dia por duas semanas ou mais) e os sabonetes antibacterianos auxiliam o tratamento da doença moderada.

Foliculite por *Pseudomonas*

A foliculite por *Pseudomonas* é adquirida em banheiras quentes contaminadas pelo *Pseudomonas aeruginosa* (Capítulo 314). Os achados típicos incluem pápulas e pústulas em áreas da pele ocluídas pela roupa de banho (Fig. 447-20). O tratamento com ciprofloxacina, em doses de 500 mg, duas vezes ao dia, por dez a 14 dias, costuma ser curativo.

FIGURA 447-20 Foliculite por *Pseudomonas*.
O tronco deste paciente tem numerosas pústulas em uma base eritematosa.

A foliculite por *Pityrosporum* é uma erupção pruriginosa, semelhante à acne, que ocorre no dorso superior e no peito, no braço e na face e é causada pelo *Pityrosporum ovale.* O tratamento é feito com itraconazol VO, 200 mg/dia por uma semana, e xampu de cetoconazol a 2%, aplicado diariamente sobre a área afetada por um mês.

Foliculite Pustulosa Eosinofílica

A foliculite pustulosa eosinofílica é uma foliculite estéril, intensamente pruriginosa, usualmente encontrada na face, no peito e no dorso de pacientes HIV positivos (Capítulo 399). A biópsia cutânea é necessária para confirmar o diagnóstico. O tratamento é difícil, mas as opções incluem os corticosteroides tópicos potentes, como a pomada de triancinolona a 0,1%, aplicada duas vezes ao dia por vários meses (embora esses corticosteroides de classe 4 não devam ser aplicados na face); pomada de tacrolimus a unguento 0,1% é uma outra opção tópica que é segura para uso facial. As opções sistêmicas incluem anti-histamínicos, tais como, hidroxizina, 25 mg a cada oito horas, conforme a necessidade e terapia de luz ultravioleta.

Grau A

1. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD004000.
2. Joly, P., Roujeau, J. C., Benichou, J., et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: A multi-center randomized study. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:1681–1687.
3. Amagai, M., Ikeda, S., Shimizu, H., for the Pemphigus Study Group, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J*

Acad Dermatol. 2009; 60:595–603.

4. Rice, A. S., Maton, S., for the Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in post herpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2001; 94:215–224.
5. Oxman, M. N., Levin, M. J., Johnson, G. R., et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005; 352:2271–2284.
6. Ozolins, M., Eady, E. A., Avery, A. J., et al. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:2188–2195.
7. Draelos, Z. D., Carter, E., Maloney, J. M., et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:439.
8. Koltun, W., Lucky, A. W., Thiboutot, D., et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception*. 2008; 77:249–256.
9. Sanchez, J., Somolinos, A. L., Almodovar, P. I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0. 75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:791–797.

Leituras sugeridas

Chayavichitsilp, P., Buckwalter, J. V., Krakowski, A. C., et al. Herpes simplex. *Pediatr Rev*. 2009; 30:119–129. *Uma análise abrangente.*

Daniel, B. S., Murrell, D. F. The actual management of pemphigus. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010; 145:689–702. *Revisão incluindo prednisona sistêmica e imunossupressão adjuvante.*

Fuertes, I., Mascaró, J. M., Bombí, J. A., et al. A retrospective study of clinical, histological, and immunological characteristics in patients with dermatitis herpetiformis. The experience of Hospital Clinic de Barcelona, Spain between 1995 and 2010 and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2011. [[Epub ahead of print.]]. *Visão incluindo o achado em que mais de 80% dos pacientes tinham doença celíaca.*

Harnden, A., Takahashi, M., Burgner, D. Doença de Kawasaki. *BMJ*. 2009; 338:1133–1138. *Uma análise abrangente.*

Ingram, J. R., Grindlay, D. J., Williams, H. C. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35:351–354. *Análise.*

Kim, J. H., Kim, Y. H., Kim, S. C. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91:307–312. *Revisão sugerindo o benefício de dose alta (>8 mg) metilprednisolona.*

Wetter, D. A., Camilleri, M. J. Manifestações clínicas, etiológicas e histopatológicas da síndrome de Stevens-Johson durante um período de 8 anos na Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:131–138. *Análise.*

No Brasil

O pênfigo foliáceo endêmico, ou fogo-selvagem, tem ocorrência familiar, incide predominantemente em adultos jovens que vivem próximo a córregos e rios, em áreas

rurais e algumas tribos indígenas. Esses locais muitas vezes estão infectados por insetos, em especial o borrachudo *Simulium nigrimanum*, que é encontrado na América do Sul, principalmente no Brasil (Goiás, Distrito Federal, Mato Grosso, Tocantins, Minas Gerais, Paraná e São Paulo). Aspectos epidemiológicos sugerem que é doença desencadeada por agente ambiental. Nas áreas endêmicas, casos familiares são frequentes. A doença é clinicamente semelhante aos casos de pênfigo foliáceo clássico, que acomete mais crianças e adultos jovens. O tratamento de escolha são os corticosteroides sistêmicos e apresentam pouca eficácia com outras drogas (imunossupressores, imunoglobulina endovenosa, sulfona e cloroquina). A plasmaférese é opção terapêutica pouco utilizada.

Em nosso meio, *Mycobacterium leprae* é a causa infecciosa mais frequente de eritema multiforme, que, com o eritema nodoso, constitui o quadro cutâneo do estado reacional da hanseníase na forma multibacilar.

Nos casos de reação hansênica, utilizam-se, nas formas leves, analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais; nas formas moderadas e intensas, talidomina de 100 a 400 mg diários, lembrando que seu uso é limitado pela teratogenicidade e pela recomendação do Ministério da Saúde do Brasil de não utilizá-la em mulheres na idade fértil.

Bibliografia

Aoki, V., Milikan, R. C., Rivitti, E. A., Hans-Filho, G., Eaton, D. P., Warren, S. J.P., et al. Environmental Risk Factors in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004; 9:34–40.

Urticária, reações de hipersensibilidade a drogas, nódulos e tumores e doenças atróficas

Madeleine Duvic

Urticária

Definição e epidemiologia

A urticária é um dos padrões de reação cutânea mais comuns (Fig. 448-1). É desencadeada por uma ampla variedade de antígenos ou estímulos físicos, incluindo o frio, a pressão e a luz solar (Tabela 448-1). O termo *urticária* se refere a um espectro da doença variando de pápulas simples para angioedema. A distinção clínica entre urticária aguda e crônica é importante para o diagnóstico e tratamento. A urticária crônica, definida como aquela recorrente por um período de seis semanas ou mais, é mais frequentemente de causa desconhecida.

Tabela 448-1

Causas comuns de urticária

URTICÁRIA PODE SER ACOMPANHADA POR ANAFILAXIA E ANGIOEDEMA
Produtos de sangue: eritrócitos, plaquetas, gamaglobulina
Drogas
Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, isoniazida
Aspirina: salicilatos, benzoatos, fenilbutazona
Anticonvulsivantes: hidantoína
Quimioterapia: doxorrubicina, daunorrubicina, L-asparaginase, clorambucil, ciclofosfamida, melfalan, metotrexato, mostarda de nitrogênio, procarbazina
Dextran
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais
Opiáceos
Quinidina
Radiocontraste corantes, iodo
Ambiental: epitélios animais ou pólen, mofo, proteínas, formaldeído, plantas, látex, tubos de plástico, exercício, calor, frio, luz solar
Alimentos: frutas, nozes, tomate, marisco, ovos, leite, soja
Alimentos aditivados: benzoato de sódio, tartrazina (corante amarelo nº 5)
Hormônios
Infecções: estreptocócica ou estafilocócica, sinusite, abscessos, hepatite viral, mononucleose por vírus Epstein-Barr, espécies de *Candida*
Picadas de inseto ou veneno: himenópteros, mosquitos, ácaros, escabiose
Estímulos mecânicos (dermografismo, angioedema, urticária vibratória, pressão tardia)
Vacinas
URTICÁRIA-SÍMILE, ERUPÇÕES E ERITEMAS REATIVOS
Eritema multiforme: herpes simples, vírus de DNA, *Mycoplasma pneumoniae,* drogas
Eritema marginado: febre reumática estreptocócica
Artrite reumatoide juvenil
Eritema crônico migrans: espécies de *Borrelia*
Eritema anular centrífugo: tinha, drogas
Eritemas figurados: eritema *repens* (frequentemente com drogas carcinoma subjacente)
Urticária pigmentosa (mastocitose)

FIGURA 448-1 Urticária. (De www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html.)

Urticária é comum no mundo todo, em pessoas de todas as idades, embora determinados tipos de urticária tenham predileção para certos grupos etários. Por exemplo, a urticária aguda é frequentemente observada em crianças com dermatite atópica, enquanto a urticária crônica tem picos na quarta década de vida.

Fisiopatologia

A urticária pode ter decorrência imunológica (autoimune, imunoglobulina E [IgE], dependente, mediada por complexos imunes *complement-kinin* dependente) ou não imunológica (agentes liberadores de estímulos vasoativos por ação direta nos mastócitos, drogas). É causada pela desgranulação local de mastócitos, com a liberação de histamina e outros fatores, tais como a substância de anafilaxia de reação lenta. Autoanticorpos IgG funcionais, que liberam histamina dos mastócitos e basófilos, são comumente encontrados no sangue de pacientes com urticária crônica. Além disso, os basófilos são recrutados para as pápulas, onde sustentam a resposta pela liberação de histamina. Os eosinófilos também contribuem através de leucotrieno C_4 (LTC_4), leucotrieno D_4 (LTD_4), leucotrieno E_4 (LTE_4), e a proteína básica principal. A urticária é tipicamente transitória e autolimitada, sem o extravasamento de células do sangue na pele ou dano aos vasos sanguíneos. O vazamento de plasma na derme dos capilares e pequenas vênulas se correlaciona clinicamente com o desenvolvimento de uma lesão demarcada, rósea e elevada (colmeia).

Manifestações clínicas

As lesões da urticária são de coloração rósea a vermelho-clara, ficam esbranquiçadas ao serem pressionadas e são elevadas da superfície cutânea. O centro da lesão pode ser mais pálido do que a borda. Por definição, pápulas individuais vêm e vão dentro de 24 horas. A picada de mosquito (Capítulo 261) é o arquétipo de uma lesão urticariforme. Urticária individuais podem coalescer em placas gigantes ou anéis chamados de urticária gigante

como é visto na doença do soro, em que são acompanhadas por artralgias e febre. A urticária confluente pode ser também acompanhada por edema dos tecidos moles subjacentes ou das membranas mucosas (angioedema), assim como por anafilaxia com edema laríngeo, que representa uma emergência potencialmente fatal. Em indivíduos normais, a pressão na pele pode causar a liberação espontânea de histamina, induzindo uma reação conhecida como dermografismo. Um edema profundo se desenvolve no local de pressão contínua e pode permanecer por dias em uma condição conhecida como urticária de pressão tardia. Os indivíduos afetados podem desenvolver lesões de roupas apertadas, sapatos, meias ou intercurso sexual.

Outros estímulos físicos, tais como frio, calor, sol ou exercício, podem induzir urticária. A urticária ao frio pode ser precipitada ao se colocar um cubo de gelo sobre a pele; o intervalo até a lesão se desenvolver e sua duração correlacionam-se à gravidade da doença, que pode ser fatal se o paciente for subitamente imergido em água fria. O exercício ou esforço e a indução ao calor podem ser acompanhados por lesões menores, de 2 a 3 mm, conhecidas como urticária colinérgica. A anafilaxia induzida pelo exercício pode ser hereditária, mas o defeito é desconhecido. Pacientes com angioedema vibratório desenvolvem edema e eritema dentro de alguns minutos de exposição a um estímulo vibratório. As lesões persistem por cerca de 30 minutos. Outras formas de urticárias induzidas fisicamente incluem a urticária solar e urticária aquagênica (lesões urticariformes causadas pela exposição ao sol e água, respectivamente).

Anafilaxia induzida por alimentação e exercícios é uma síndrome a qual, em poucos minutos de exercício após a ingestão de determinados alimentos específicos, resulta no angioedema ou anafilaxia. A causa da síndrome é desconhecida.

Diagnóstico

Um histórico detalhado (duração, ocupação, medicamentos, a frequência dos episódios, doença associada) é fundamental. A urticária costuma ocorrer entre poucos minutos ou horas após a exposição ao antígeno. Em muitos casos, um prurido pode preceder o início da erupção. Os desencadeantes mais comuns das reações urticariformes alérgicas mediadas por IgE são as drogas (especialmente a penicilina, as sulfas, os antibióticos e os contrastes), os alimentos (ostra, salicilatos presentes em cerejas, tomates, leveduras e a penicilina encontrada no *blue cheese*), os aditivos alimentares (benzoato de sódio), as nozes ou as picadas de insetos (mosquitos, abelhas, vespas, escabiose ou ácaros de animais). Os mediadores não imunológicos da urticária incluem a aspirina e os opioides, assim como os agentes físicos que agem através da via da prostaglandina ou desgranulam os mastócitos.

A urticária aguda pode ser ativada pelo contato cutâneo com o antígeno, tal como o látex, e pode progredir à anafilaxia. Pode ser também um sinal ou pródromo de uma infecção latente, especialmente da faringite estreptocócica em crianças ou da hepatite viral nos adultos. A reação urticariforme migratória que acompanha a febre reumática, conhecida como eritema marginado (Fig. 448-2), é caracterizada por lesões evanescentes e policíclicas que mudam de localização em um período de horas.

FIGURA 448-2 Eritema marginado. (De www.medscape.com/content/1998/00/ 41/73/417394/art-m5649.fig2.jpg.)

Quando as lesões urticariformes persistem por mais de 24 horas, deve-se suspeitar de um dano vascular subjacente. É necessário fazer uma biópsia da pele para distinguir a vasculite-urticária da urticária, na qual não existe dano evidente aos vasos sanguíneos. Quando o dano vascular está presente, a lesão é denominada *vasculite leucocitoclástica*, a expressão mais grave de reações de hipersensibilidade que acometem os vasos sanguíneos cutâneos.

As infecções ocultas (sinusite, doença da vesícula biliar, infecção pelo *Helicobacter pylori*, infecções por leveduras, abscessos dentários ou hepatite silenciosa), assim como as doenças vasculares do colágeno e os tumores, especialmente o linfoma de Hodgkin, também podem causar urticária crônica. A deficiência do inibidor da C1 esterase pode se apresentar como urticária crônica com angioedema. Os testes de alergia são recomendados se o histórico não trouxer nenhuma informação a respeito de reações alérgicas. Se as lesões persistirem por mais de 24 horas, deve-se realizar biópsia para determinar se há vasculite ou mastocitose. Se houver suspeita de infecção, doença vascular do colágeno ou neoplasia, deve ser feita uma avaliação sorológica completa. Embora uma avaliação médica rigorosa possa ajudar no diagnóstico, a causa da urticária pode permanecer incerta. Na ausência de um antígeno conhecido, o estresse costuma ser implicado como a causa de base da urticária idiopática recorrente crônica.

A mastocitose sistêmica (Capítulo 263) pode se apresentar como lesões urticariformes e ser acompanhada por sintomas gastrointestinais. Na forma de mastocitose conhecida como *urticária pigmentosa*, ao se friccionar as lesões, produz-se urticária, reação conhecida como *sinal* de *Darier.* Uma biópsia de pele mostra aumento do número de mastócitos na derme. Triptase sérica e os níveis de histamina podem ser elevados durante um ataque.

Tratamento Rx

O tratamento da urticária depende de sua gravidade e da duração do processo (Capítulo 260). Na urticária leve limitada à pele, os anti-histamínicos tradicionais

(difenidramina) ou os novos agentes não sedativos (terfenadina, cetirizina, loratadina)[1] podem ser administrados por via oral, intermitentemente, conforme necessário (Tabela 448-2). A urticária aguda é frequentemente tratada com difenidramina por via oral. Se a urticária for grave, corticosteroides de curta duração, em doses de até 1 mg/kg, podem ser usados. Na urticária associada à estertoração ou à anafilaxia, a epinefrina, por via subcutânea, ou os corticosteroides, por via intravenosa, devem ser administrados imediatamente, assim como o oxigênio. Para urticária crônica, não obstante o uso de anti-histamínicos, a ciclosporina em doses de 3 mg/kg ou mais por oito a 16 semanas pode ser útil.[2] Encontrar a causa e remover o antígeno causador da urticária crônica é preferível à administração recorrente ou crônica de corticosteroides ou anti-histamínicos. O paciente deve evitar compostos com aspirina e outras drogas que podem ser agentes etiológicos do processo.

Tabela 448-2

Tratamento de urticária

1. Evitar o agente desencadeante!
2. Medicamentos com base na gravidade

A Leve a moderada, urticária aguda

Anti-histamínico oral, p. ex., difenidramina (Benadryl®), 10-50 mg PO q12h, ou hidroxizina, 10-25 mg PO q8h; não sedativos alternativos incluem a cetirizina (Zyrtec®), 5-10 mg, ou loratadina (Claritin®), 10 mg/dia

B Urticária severa com ou sem angioedema

Anti-histamínicos, p. ex., difenidramina (Benadryl®), 25-50 mg PO q6-8h ou 10-50 mg IV q2-4h, não excedendo 400 mg/24 h

Corticosteroides, p. ex., prednisona, 10-60 mg PO cada manhã, com a diminuição da dose ao longo de um período de duas semanas, a triancinolona (Kenalog®), 40 mg IM em uma única dose, ou dexametasona, 0,6-0,75 mg/m^2/dia IV em doses divididas em cada 6-12h, dependendo da gravidade

C Anafilaxia

A — das vias aéreas (entubação)

B — Respiração (oxigênio)

C — Circulação: 1:1.000 IV, solução salina ou epinefrina aquoso parenteral de expansores de volume

IV corticosteroides (p. ex., metilprednisolona, 125 mg)

Histamina H_1- e H_2- antagonista (50 mg cada de difenidramina e ranitidina)

D Urticária idiopática crônica — terapia de combinação

Não sedativos anti-histamínicos: cetirizina, 10 mg/dia, ou fexofenadina, 30-180 mg duas vezes ao dia, sozinho ou com o montelucaste, 10 mg/dia, ou H_1- e H_2- antagonista (50 mg cada de difenidramina e ranitidina) e/ou corticosteroides em baixa dose (se inevitável)

Farmacodermias

Definição

As drogas têm sido associadas a todos os tipos de padrões de reações cutâneas, de leve e autolimitada a grave e letal. Urticária e erupções exantemáticas são manifestações

comuns de reações medicamentosas. Menos comumente vistos são medicamentos fixos, bolhosas ou reações fototóxicas, liquenoide, pustular, vasculite, assim como a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Fisiopatologia

Erupções medicamentosas, que resultam de toxicidade de droga, *overdose*, interações medicamentosas ou produtos do metabolismo, podem ser causadas por mecanismos imunológicos e não imunológicos. Fármacos ou seus metabólitos podem atuar como haptenos e induzir a resposta mediada por células ou humoral. Mecanismos incluem dependentes de urticária, anafilaxia e reações citotóxicas, causando trombocitopenia e petéquias resultantes de doença do soro e hipersensibilidade tardia mediada por imunocomplexos, resultando em medicamentos fixos ou erupções exantemáticas ou síndrome de Stevens-Johnson.

Manifestações clínicas e diagnósticos

A maioria das farmacodermias é uma reação de hipersensibilidade imediata (urticária) ou tardia (exantemas). As reações imediatas, como prurido, lesões, angioedema e anafilaxia, ocorrem dentro de minutos a poucas horas após a ingestão da droga. Entretanto, a farmacodermia mais comum (Tabela 448-3) é uma reação de hipersensibilidade da célula T manifestada como exantema macular, de coloração rósea-clara a salmão, que aparece cedo, sete a dez dias, ou tardiamente, 14 dias após a primeira administração da droga. As reações de hipersensibilidade tardia podem ser exantemas maculares e/ou papulares, erupções morbiliformes, eritemas anulares ou eritema confluente (Fig. 448-3). Após ocorrer sensibilização a uma determinada droga, a readministração do mesmo fármaco causa uma erupção que geralmente aparece dentro de 24 a 72 horas. As reações de hipersensibilidade a drogas são geralmente simétricas. Elas caracteristicamente começam na face e tronco superior e, então, progridem para as extremidades inferiores, onde podem se tornar purpúricas. Os exantemas secundários a drogas frequentemente se tornam manchas eritematosas confluentes após vários dias.

Tabela 448-3

Erupções cutâneas de hipersensibilidade tardia a drogas por categoria

EXANTEMA MACULOPAPULAR — QUALQUER MEDICAMENTO PODE PRODUZIR UMA ERUPÇÃO 7 A 10 DIAS APÓS PRIMEIRA DOSE
Alopurinol Antibióticos: penicilina, sulfonamidas Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital Anti-hipertensivos: captopril, diuréticos tiazídicos Contraste: iodo Sais de ouro Medicamentos hipoglicêmicos Meprobamato Fenotiazinas Quinina
SÍNDROME DA ERUPÇÃO CUTÂNEA COM EOSINOFILIA E SINTOMAS SISTÊMICOS (DRESS)
Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina Antibióticos: sulfonamidas, minociclina, dapsona Alopurinol Fenotiazinas
ERUPÇÃO, ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVENS- JOHNSON
Sulfonamidas, fenitoína, barbitúricos, a carbamazepina, alopurinol, amicacina, fenotiazinas Necrólise epidérmica tóxica: o mesmo que para eritema multiforme, mas também a acetazolamida, ouro, nitrofurantoína, pentazocina, tetraciclina, quinidina
PUSTULOSE GENERALIZADA EXANTEMÁTICA AGUDA
Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, imipenem, macrolídeos, clindamicina, fluoroquinolonas, isoniazida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolida Antimaláricos: cloroquina, hidroxicloroquina Antifúngicos: terbinafina, nistatina Anticonvulsivantes: carbamazepina Bloqueadores do canal de cálcio Furosemida Corticosteroides sistêmicos Inibidores da protease
COLAGENOSE VASCULAR OU REAÇÕES SEMELHANTES AO LÚPUS
Procainamida, hidralazina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamazepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, contraceptivos orais, propranolol
ERITEMA NODOSO
Contraceptivos orais, penicilina, sulfonamidas, diuréticos, ouro, clonidina, propranolol, opiáceos Reações medicamentosas fixas: fenolftaleína, barbitúricos, ouro, sulfonamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos

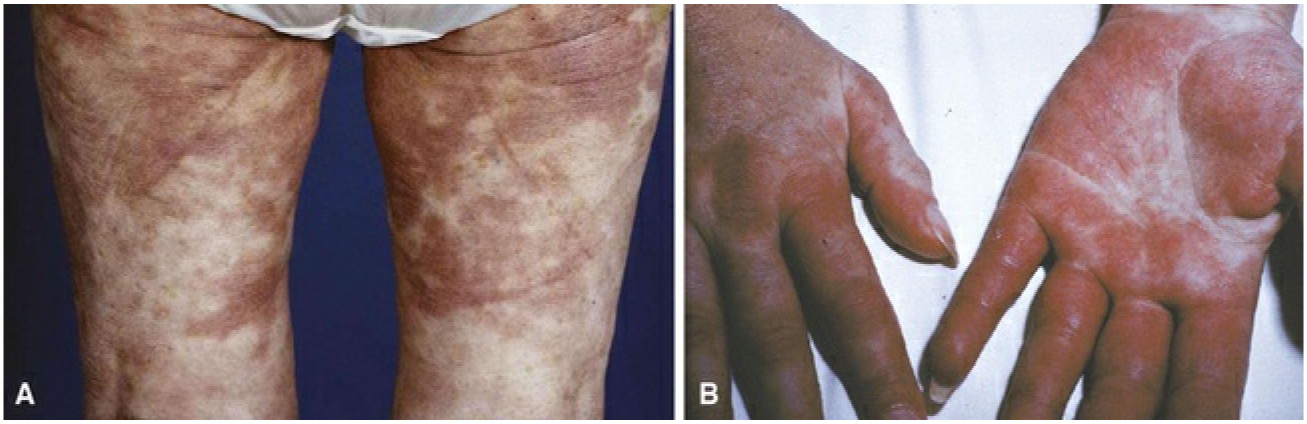

FIGURA 448-3 Reação de hipersensibilidade tardia. **A**, Reações a medicamentos **B**, Eritema acral.

O prurido é o sintoma mais comum. O diagnóstico diferencial das farmacodermias inclui os exantemas virais (Capítulo 447), a doença do enxerto *versus* hospedeiro ou erupção de recuperação leucocitária, que se segue ao transplante de medula óssea alogênico, os exantemas eritematosos que acompanham as infecções estreptocócicas [febre escarlatina; (Capítulo 298)] ou estafilocócicas [síndrome do choque tóxico; (Capítulo 296)] e a apresentação aguda das doenças vasculares do colágeno. Um exantema similar ocorre quando a ampicilina é administrada em pacientes acometidos pela mononucleose infecciosa. A obtenção cuidadosa de um histórico medicamentoso é fundamental no diagnóstico e no tratamento.

Tratamento e prognóstico

Após a administração da droga ser interrompida, as reações tardias de hipersensibilidade se resolvem em cerca de uma semana. A terapia é geralmente suportiva. Os corticosteroides, como creme de triancinolona a 0,01%, aplicado diversas vezes ao dia na área afetada, e os anti-histamínicos dados por via oral, três a quatro vezes ao dia, são eficazes na redução do prurido e no encurtamento do processo.

Síndromes Específicas

Síndrome da erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos

Uma hipersensibilidade à droga especialmente grave, a *síndrome da erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos* (DRESS), é mais frequentemente observada com sulfonamidas e anticonvulsivantes (Fig. 448-4). Essa condição parece ser resultante de uma alteração no metabolismo da droga. Linfócitos T ativados liberam interleucina-5 (IL-5), levando à eosinofilia característica. A DRESS pode ter início tardio, duas a seis semanas após a administração da droga, persistir por mais tempo que as erupções clássicas causadas por drogas e tornar-se generalizada e grave, mesmo quando a administração do agente é interrompida. Ela geralmente começa como uma erupção morbiliforme, que mais tarde evolui para uma erupção pustulosa edematosa com eritrodermia e púrpura. A erupção começa na face, na parte superior do tronco e nas

extremidades e mais tarde se torna generalizada. A administração continuada da droga pode causar eritrodermia esfoliativa, necrólise tóxica e hipersensibilidade sistêmica, incluindo hepatite (50%), nefrite (10%) ou linfocitose atípica e linfadenopatia mimetizando a mononucleose ou o linfoma de células T. Menos comumente vistas são a pneumonite, miocardite e pericardite. Com envolvimento visceral, há uma taxa de mortalidade de 10%, geralmente por insuficiência hepática. Essa condição parece ser resultante de uma alteração no metabolismo da droga. Linfócitos T ativados liberam IL-5, levando à eosinofilia característica.

FIGURA 448-4 Hipersensibilidade à droga, erupção cutânea causada por fenitoína.

Eritema multiforme, síndrome de stevens-johnson e necrólise epidérmica tóxica

Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica representam um espectro da mesma doença, dos quais o eritema multiforme (Fig. 447-10, Capítulo 447) é o menos grave. A síndrome de Stevens-Johnson é definida como menos de 10% de envolvimento da área de superfície corporal, e a necrólise epidérmica tóxica é definida como mais de 30% de envolvimento da área de superfície corporal. O eritema multiforme, um híbrido de urticária e vasculite, consiste em máculas ou pápulas vermelhas simetricamente distribuídas que evoluem para alvos clássicos de lesões ou olho de boi com centros profundos vermelhos e bordas urticariformes róseas. Ela é geralmente vista nas infecções por herpes simples e outros DNA de vírus ou nas reações a drogas. A síndrome de

Stevens-Johnson é caracterizada por envolvimento mucoso grave com lesões purpúricas. A necrose epidérmica generalizada é observada na necrólise epidérmica tóxica. Os medicamentos estão quase sempre implicados quando a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica se desenvolve em adultos (Fig. 448-5). As medicações comumente associadas incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), alopurinol, fenitoína e medicamentos à base de sulfa. Alterações no metabolismo de drogas (*i. e.*, acetiladores lentos de sulfonamidas) estão frequentemente implicadas. Extensa necrose dos queratinócitos leva à separação na junção dermoepidérmica. Os sintomas incluem febre, dor intensa, ou, às vezes, astenia. A afecção pode progredir rapidamente, de modo que é importante determinar e interromper o agente causador imediatamente. A superinfecção e os desequilíbrios de líquidos e eletrólitos podem levar à morte em 5% dos casos de síndrome de Stevens-Johnson e em 30% dos casos de necrólise epidérmica tóxica.

FIGURA 448-5 Necrólise epidérmica tóxica.
A, Aparência clínica. **B**, Close-up aparência das camadas epidérmicas.

Vasculite leucocitoclástica

As reações graves a drogas também podem se apresentar como vasculite, erupções neutrofílicas e ulcerações. A vasculite é categorizada pelo tamanho do vaso envolvido e a natureza da reação celular e dos complexos imunes. A vasculite leucocitoclástica, que é a forma mais comum de reação vasculítica cutânea a drogas, manifesta-se como púrpura palpável, geralmente nas extremidades (Figs. 447-4 e 447-5).

Reações neutrofílicas a drogas

As reações neutrofílicas a drogas incluem os iododermas e os bromodermas, e a síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda). Pustulose generalizada exantemática aguda é caracterizada por numerosas (>100) e pequenas pústulas subcórneas (<5 mm), não foliculares, que surgem na pele eritematosa, frequentemente começando nas dobras cutâneas ou na face. A febre alta e a neutrofilia periférica podem preceder ou acompanhar a erupção. As pústulas são estéreis, persistem por cinco a dez dias e depois descamam. Elas geralmente aparecem menos de dois dias após a administração da droga causadora. Noventa por cento dos casos devem-se a drogas, mais comumente os antibióticos β-lactâmicos, macrolídeos e os bloqueadores do canal de cálcio. A síndrome também tem sido chamada de erupção pustulosa a drogas, psoríase pustulosa após a retirada de corticosteroide e pustuloderma tóxico. Quando grave, pode ser confundida com a necrólise epidérmica tóxica, mas a taxa de mortalidade é de apenas 1% a 2%. Os testes epicutâneos são frequentemente positivos.

Erupções fixas a drogas

Uma reação fixa a drogas aparece no mesmo local de uma a duas semanas após a primeira exposição do medicamento e dentro de 24 horas de exposição repetida. Lábios, mãos, pés, face e a genitália são mais comumente envolvidos. As lesões podem começar como eritema e tornar-se acinzentadas ou violáceas. Trimetoprim-sulfametoxazol, AINEs, tetraciclinas, pseudoefedrina e a fenilpropanolamina são causas comuns. Inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico e os inibidores da proteína quinase causam uma erupção acneiforme no rosto e peito, que está associada à resposta do fármaco (Fig. 448-6).

FIGURA 448-6 Receptor do fator de crescimento epidérmico inibidor de erupção cutânea associada.

Reações de fotossensibilidade e de interrupção do tratamento

A luz pode combinar-se às drogas (Tabela 448-4) para produzir reações de fotossensibilidade, que podem ser bastante graves se se assemelharem a queimaduras solares. Radiação ultravioleta interage com uma droga ou seu metabólito para a geração de espécies reativas de oxigênio, levando ao dano celular. As tetraciclinas, as sulfas, AINEs e fluoroquinolonas são frequentemente implicados na fotossensibilidade. As drogas fotossensibilizantes podem exacerbar o lúpus eritematoso (Capítulo 274) ou a porfiria cutânea tardia (Capítulo 217).

Tabela 448-4

Medicamentos associados com sensibilidade ao sol

FOTOTÓXICA
Clorpromazina
Hidralazina
Levaquin
Procainamida
Psoralenos
Porfirinas
Sulfonamidas
Tetraciclinas
Diuréticos tiazídicos
FOTOALÉRGICO
Clorotiazida
Griseofulvina
Medicamentos hipoglicêmicos
Prometazina

Dermatite de contato

A dermatite de contato alérgica é uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T após a aplicação tópica de drogas ou exposição à hera venenosa, o carvalho e o sumagre. Ela é manifestada por eritema e microvesiculação e podem se alastrar além da área de aplicação (reação de ide). Os sensibilizantes de contato comuns incluem o Neosporin® (polimixina B/neomicina/bacitracina), a bacitracina, a difenidramina, a doxepina, a lidocaína, a lanolina, o mercúrio e o ácido *p*-aminobenzoico.

Pápulas benignas, nódulos e tumores

A pele é um órgão heterogêneo, composto por epiderme, derme, compartimentos subcutâneos e vasos sanguíneos. A pele abriga várias células migratórias (Capítulo 443), e todas elas podem originar tumores benignos e malignos. As lesões que se originam na epiderme são normalmente consideradas pápulas (verrugas, hiperplasia sebácea) ou placas (psoríase, doença de Bowen). Nódulos são lesões mais profundas, que podem ser dolorosos ou assintomáticos, únicos ou múltiplos, e se rompem formando úlceras. Os

nódulos são classificados como inflamatórios (granulomas, vasculites ou paniculites), infecciosos, vasculares ou metabólicos; eles podem ser tumores, benignos ou malignos, que surgem a partir de células da pele ou células migrantes (Tabela 448-5). Os nódulos menores e simétricos têm maior probabilidade de ser benignos do que as lesões que crescem rapidamente, que são maiores ou invadem o tecido circunjacente. Qualquer lesão que mude rapidamente deve ser investigada por meio de uma biópsia excisional no nível do tecido adiposo e enviada para histologia, assim como para culturas bacterianas, fúngicas e acidorresistência.

Tabela 448-5

Nódulos e tumores da pele

Tumores benignos, não pigmentado e nódulos
Epidérmico: verrugas, acrocórdones, tricolemomas, hiperplasia sebácea Anexial: cistos epidérmicos, siringomas, cistos foliculares, pilomatricoma, apócrinas ou adenomas écrinos Dérmico e subcutâneo: lipomas, angiolipomas, neurofibromas, leiomiomas
Tumores benignos, pigmentados e nódulos
Epidérmico: queratoses seborreicas Melanocíticos nevos compostos (nevos juncionais são planos) Nevo de Spitz Nevo azul Dermatofibromas
Tumores malignos, não pigmentado e nódulos
Carcinoma basocelular (nodular, superficial, morfeaforme, pigmentado) Carcinoma de células escamosas (queratose actínica, doença de Bowen, ceratoacantomas) Infecções T e linfomas de células B Melanomas amelanótico Carcinomas de células de Merkel Carcinomas anexiais de glândulas sebáceas e apócrinas
Tumores malignos pigmentados e nódulos
Carcinoma basocelular pigmentado Melanoma maligno: *in situ*, disseminação superficial, nodulares, acral lentiginosos Dermatofibrossarcoma lentiginosos
Nódulos inflamatórios sobre as articulações
Pápulas de Gottron inflamatórias (dermatomiosite) Tofos gotoso Nódulos de Heberden (osteoartrite) Doença multicêntrica a retículo-histiocitose (síndrome paraneoplásica) Nódulos reumatoides Granuloma anular
Nódulos inflamatórios das extremidades inferiores
Paniculite Vasculite: periarterite nodosa
Nódulos metabólicos da pele
Amiloidose Tofos gotosos Xantomas, xantogranuloma necrobiótico Xantelasma
Lesões vasculares
Benigna: nevo *flammeus*, angioceratomas, aranha hemangiomas, hemangiomas capilares, hemangiomas cavernosos, Blue rubber bleb nevi nervos em bolha de borracha azul, granulomas piogênicos Maligna: sarcoma de Kaposi, angiossarcoma

Tumores Epidérmicos Benignos

A camada superior da pele é a epiderme, composta de queratinócitos que sofrem apoptose para formar o estrato córneo. Os melanócitos, células de Langerhans e células inflamatórias podem entrar na epiderme. As células-tronco epidérmicas formam os órgãos anexos, como os folículos pilosos e glândulas sebáceas, écrinas e apócrinas que podem dar origem a tumores.

Queratoses actínicas

As queratoses actínicas são rosa, de máculas escamosas compostas de pelos queratinócitos e são precursoras do carcinoma espinocelular superficial (doença de Bowen) ou carcinomas espinocelulares invasivos (Capítulo 210). As queratoses actínicas são de 0,1 a 1,0 cm, e são encontradas nas áreas expostas ao sol, como as mãos, antebraços, face e couro cabeludo (Fig. 448-7). As lesões com endurecimento, crostas espessas, ulceração ou dor são retiradas por biópsia para exclusão do diagnóstico de carcinoma espinocelular invasivo. As queratoses actínicas são tratadas com crioterapia e retinoides tópicos, fluoruracil ou imiquimode. Para tratar e prevenir as queratoses actínicas, as áreas fotoexpostas podem ser tratadas topicamente com 5-fluorouracil em creme (5%), aplicado diariamente por duas semanas, ou duas vezes por semana, por oito semanas.

FIGURA 448-7 Queratoses actínicas.

Queratoses seborreicas

Nas queratoses seborreicas pápulas verrucosas ou *stuck-on* epidérmicas de várias cores são comuns (Fig. 448-8). Elas são geralmente observadas com o avanço da idade, mas

podem ocorrer subitamente (sinal de Leser-Trélat) em associação com malignidade interna. As queratoses seborreicas são compostas de um clone isolado de queratinócitos e herdadas como um traço autossômico dominante. Sua superfície pode ser friável, e as lesões podem ser removidas. As queratoses seborreicas poupam as palmas, plantas e superfícies mucosas. Apesar de benigna, as queratoses seborreicas devem ser distinguidas dos nevos melanocíticos, do melanoma e do carcinoma basocelular pigmentado, geralmente pela presença de cistos córneos amarelos ou brancos em sua superfície, melhor visualizados com a dermoscopia.

FIGURA 448-8 Queratoses seborreicas.

Lesões verrucosas

Pápulas epidérmicas incluem as verrugas comuns (Fig. 447-2, Capítulo 447) causadas pelo papilomavírus humano (HPV). O HPV pode também ser detectado em carcinomas espinocelulares que se originam nos dedos, e no queratoacantoma, que são de baixo grau, bem demarcados, em forma de pápulas de domo ou nódulos que crescem rapidamente e involuem espontaneamente em seis a oito semanas. Acrodermatite verruciforme é caracterizada por múltiplas verrugas com o aparecimento de queratoses seborreicas nas extremidades dorsais e dá origem a carcinomas de células escamosas. O molusco contagioso (Capítulo 447) (Fig. 448-9), causado por um vírus DNA, é pequeno, brilhante, em forma de domo, de 1 a 5 mm de diâmetro, com uma depressão central. Eles são comuns em crianças e em pacientes imunocomprometidos.

FIGURA 448-9 Molusco contagioso em paciente imunocomprometido.

A síndrome de Cowden (Capítulo 199), causada por mutações no gene *PTEN*, é associada com pápulas verrucosas (tricolemomas; Fig. 448-10) nas gengivas e na língua, pápulas fibrosas e hamartomas múltiplos acometendo as mamas, a tireoide, os intestinos, os ovários e o cerebelo.

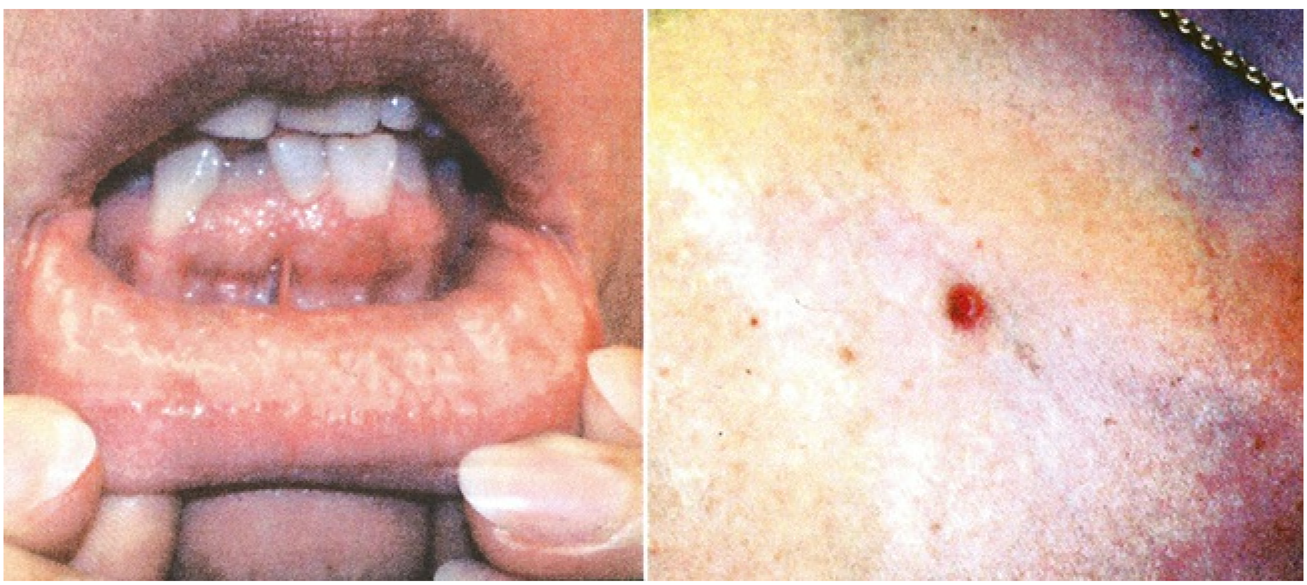

FIGURA 448-10 A síndrome de Cowden: gengivas de superfície pavimentada por pedras arredondadas (*cobblestone*) *(esquerda)* e *tricholemmoma (direita)*.

Tumores dos anexos cutâneos

Tumores anexiais surgem de folículos pilosos ou glândulas e são comumente encontrados na face ou no couro cabeludo. Tricoepiteliomas lembram carcinomas basocelulares. Hiperplasia sebácea é composta de pequenas pápulas, com uma depressão central. Os tumores dos anexos de origem sebáceas, incluindo adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos, também podem ser encontrados na face, e podem ser marcadores da síndrome de Muir-Torre, de câncer de mama e cólon familiar. Os cistos epidérmicos ou sebáceos, encontrados na acne ou como nódulos isolados e firmes com um poro central,

são preenchidos por sebo ou queratina. A presença de tumores epidermoides no couro cabeludo de um paciente com histórico familiar de câncer de cólon auxilia o estabelecimento do diagnóstico da síndrome de Gardner (Capítulo 199).

Dermatofibromas e colagenomas

Os fibroblastos são as células residentes da derme responsáveis pela produção de colágeno, elastina e mucopolissacarídeos. O acúmulo desses produtos leva à esclerose e à formação de pápulas ou nódulos. Fibroblastos em pequenas e densas aglomerações formam pápulas marrons ou beges, conhecidas como dermatofibromas. Os dermatofibromas são comumente encontrados nos membros e se formam após picadas de inseto ou traumas. Eles são pápulas firmes e bem demarcadas, e, quando pressionadas lateralmente, a borda do nódulo se retrai. Os dermatofibromas podem ser tratados; no entanto, as cicatrizes podem se tornar maiores. Seu correspondente maligno é o dermatofibroma sarcoma protuberante, um tumor pobremente delimitado e rapidamente expansivo, maligno. Eritema ou hiperpigmentação sobrejacentes são frequentemente encontrados.

Os colagenomas e os tumores elásticos associados ao surgimento de pápulas pequenas, brancas ou amareladas, são encontrados na pele e nos ossos de pacientes com a síndrome de Buschke-Ollendorff. *O pseudoxantoma elástico* (Capítulo 268), uma doença autossômica recessiva, geralmente se apresenta como placas cutâneas amareladas no pescoço ou nas fossas antecubitais devido ao dano ao tecido elástico. Os cistos mucinosos são nódulos cinzas, brilhantes, bem demarcados e ovais, que geralmente se originam nas mucosas ou nos dedos, onde podem estar conectados ao espaço articular subjacente.

Tumores de células da crista neural

Tumores benignos na derme que surgem das células da crista neural incluem neurofibromas (pápulas moles e cor da pele; Fig. 448-11), os schwanomas (tumores moles ou placas subcutâneas maiores; Fig. 448-12) e lesões melanocíticas. Embora possam ocorrer neurofibromas solitários, as lesões múltiplas associadas à presença de manchas café com leite (máculas de bronzeado) ou efélides nas axilas (sinal de Crowe) são diagnóstico de neurofibromatose de tipo I, uma doença autossômica dominante causada por mutações na neurofibromina (Capítulo 426). Os schwanomas podem se tornar malignos e apresentar-se como nódulos dérmicos. Carcinoma de células de Merkel, que é um carcinoma neuroendócrino da pele, é um tumor particularmente agressivo de células pequenas, originário das terminações nervosas cutâneas ou dos corpúsculos de Meissner. O poliomavírus é associado ao desenvolvimento de carcinoma de células de Merkel. Carcinoma de células de Merkel pode se apresentar como uma pápula solitária, rósea a púrpura, em forma de cúpula na cabeça ou no pescoço (Fig. 448-13). O tratamento requer a excisão completa da lesão, radioterapia e, frequentemente, quimioterapia, pois o câncer tende a recorrer e metastatizar.

FIGURA 448-11 Neurofibromatose nas manchas café com leite e neurofibromas.

FIGURA 448-12 Schwanomas.

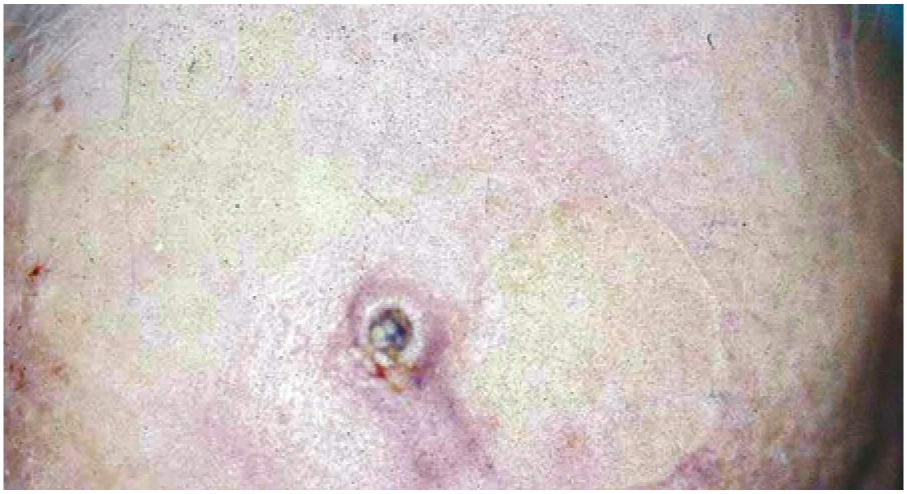

FIGURA 448-13 Tumor da célula de Merkel.

Lesões Melanocíticas

Os sinais ou nevos melanocíticos benignos são pequenos ninhos melanocíticos adquiridos durante a infância e o início da vida adulta estimulados pela exposição ao sol. Nevos são benignos e compostos de melanócitos (Capítulo 210). Tendem a regredir com a idade e podem mudar de cor durante a gravidez. Os nevos melanocíticos benignos são formados por ninhos de melanócitos localizados na junção epidérmica (nevos juncionais), na derme (nevos intradérmicos) ou em ambos os compartimentos (nevos compostos). A aparência depende do tipo e da idade da lesão. Os nervos juncionais (Fig. 448-14) são pequenos, achatados e marrom-claros ou escuros. Os nevos intradérmicos são pápulas moles, de cor semelhante à pele ou rosada, bordas regulares e superfície lisa. Os nevos compostos são pápulas com pigmentação marrom. Os nevos azuis (Fig. 448-15) são planos, azul-acinzentados e regulares. Os nevos congênitos pequenos apresentam coloração marrom-clara, e os nevos displásicos (Fig. 448-16) apresentam cores variadas e podem se transformar em melanoma. Mais de dez nevos grandes, atípicos, com bordas irregulares e cores conferem maior risco de desenvolvimento de melanoma, especialmente com um histórico familiar positivo. Outros fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de melanomas incluem a presença de mais de 50 nevos pequenos, cabelos loiros ou ruivos, ou pele clara que se queima facilmente, além de um histórico de queimaduras solares, com formação de bolhas, durante a infância. Os pacientes com maior risco de melanoma devem ter acompanhamento, e os exames cutâneos devem ser regulares.

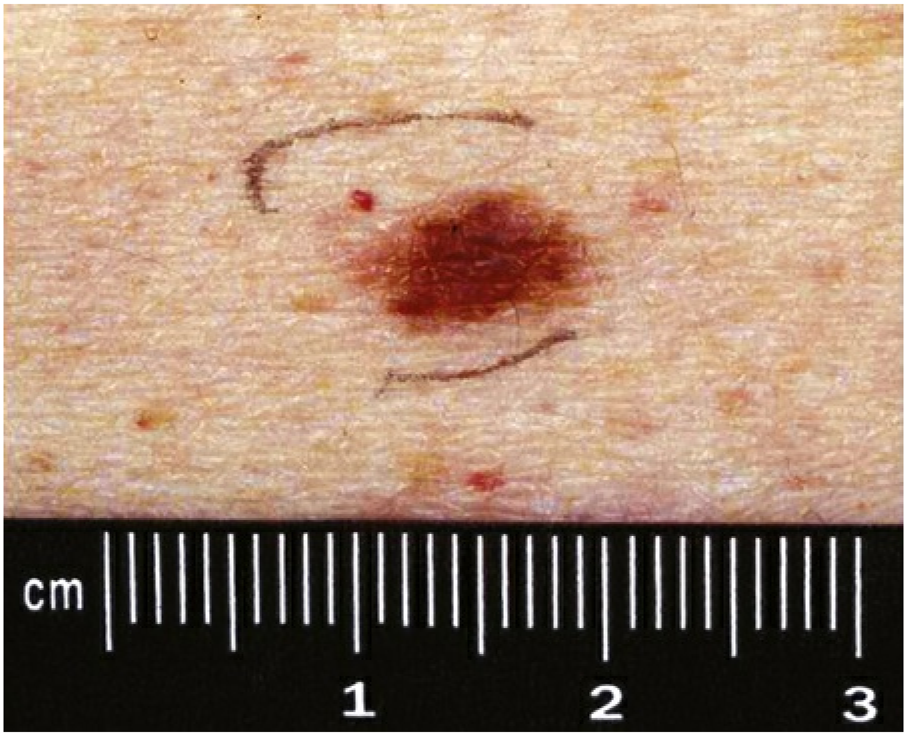

FIGURA 448-14 Nevo juncional.

FIGURA 448-15 Nevo azul benigna.

FIGURA 448-16 Síndrome do nevo displásico.

Histiocitose de Células de Langerhans

Fazem parte do sistema imune da pele as células que têm antígeno: as células de Langerhans, as células dendríticas dérmicas e os linfócitos T nativos da pele. A proliferação de células de Langerhans é chamada de histiocitose. A histiocitose X da infância manifesta-se como uma dermatite seborreica grave do couro cabeludo e da área glútea, acompanhada por púrpura, e pode levar ao desenvolvimento da síndrome hemofagocítica. Nos adultos, as lesões são observadas nas áreas intertriginosas (Fig. 448-17). Os pacientes com histiocitoses de células não Langerhans apresentam envolvimento ósseo lítico (granulomas eosinofílicos) ou diabetes insípido (síndrome de Hand-Schüller-Christian).

FIGURA 448-17 Histiocitose X.

Lesões Vasculares

Hemangiomas

Os hemangiomas capilares benignos são pápulas vermelho-cereja brilhantes ou roxas, geralmente com menos de 5 mm de diâmetro. Eles aparecem no tronco com o avanço da idade e podem ser numerosos (Fig. 448-18). Os granulomas piogênicos podem lembrar os hemangiomas, mas contêm leucócitos polimorfonucleares, são friáveis e sangram facilmente. Múltiplos granulomas piogênicos são vistos em angiomatose bacilar infecciosa em hospedeiros imunocomprometidos (Capítulo 323). Os hemangiomas em morango ou cavernosos podem aparecer no período neonatal como tumores vasculares de rápido crescimento; antes de regredir, estes tumores podem obstruir os olhos ou a faringe. Os corticosteroides, o interferon ou os fatores antiangiogênicos podem ser eficazes no tratamento dessas lesões. Os hemangiomas cavernosos são mais profundos e apresentam menor probabilidade de resolução do que as lesões menores. Quando associados ao consumo de plaquetas, ocorre a síndrome de Kasabach-Merritt (Capítulo 174).

FIGURA 448-18 Hemangiomas capilares benignos.

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (Capítulo 399) é uma angiomatose disseminada que surge a partir de IL-8 viral produzido por herpes-vírus 8. As lesões são simétricas, roxas, vermelhas, cinza ou manchas marrons, pápulas, nódulos ou úlceras (Fig. 448-19). O acometimento das mucosas é mais comum quando a doença é avançada. O sarcoma de Kaposi em adultos jovens africanos, ou associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) costuma apresentar uma progressão mais agressiva do que a doença observada em idosos na região do Mediterrâneo, que tende a ser indolente e restrita aos membros inferiores. O tratamento da doença do HIV com terapia antirretrovirais altamente ativos, tem sido relacionado à diminuição na incidência e na gravidade do sarcoma de Kaposi. Os angiossarcomas são nódulos tumorais vasculares malignos, violáceos ou avermelhados, mais comuns nos indivíduos idosos ou nos membros de pacientes acometidos pelo linfedema crônico.

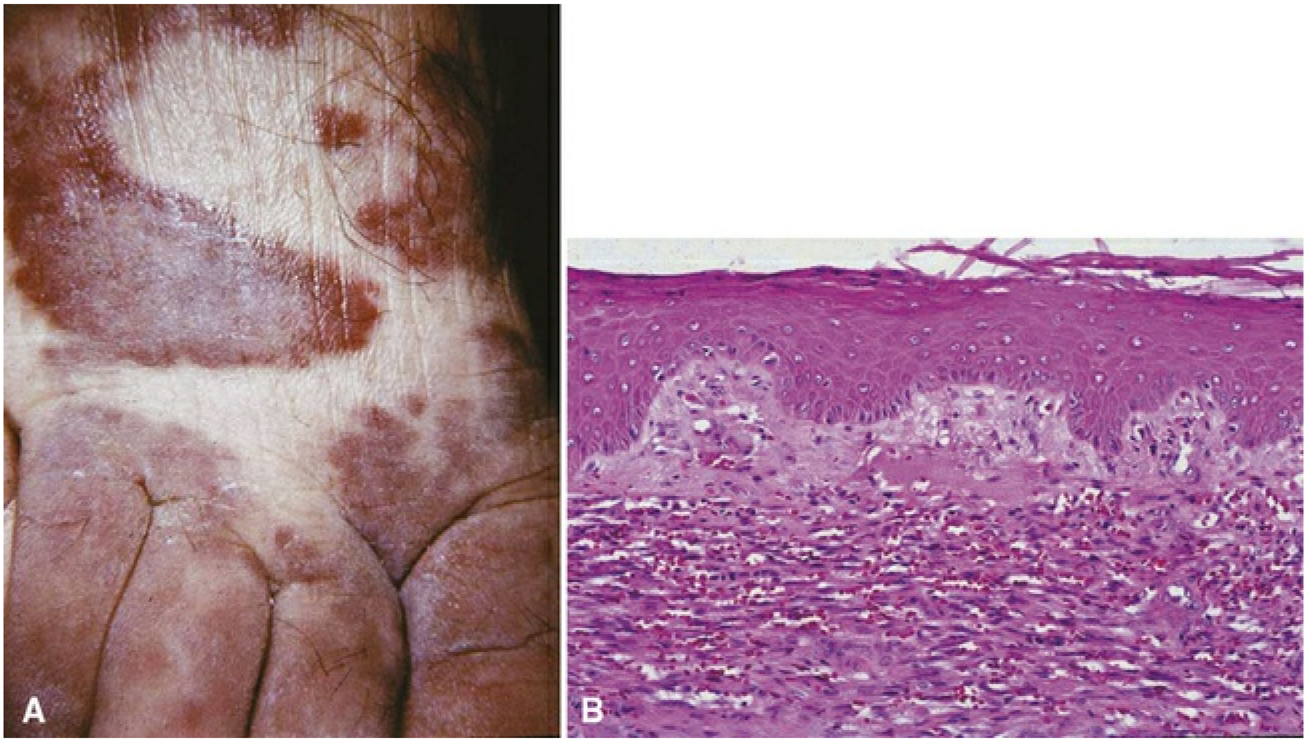

FIGURA 448-19 Sarcoma de Kaposi.
A, Envolvimento do membro inferior (sarcoma de Kaposi mediterrâneo). **B,** Histologia.

Pápulas e Tumores Inflamatórios e Hematopoéticos

As doenças inflamatórias da pele envolvem os vasos superficiais ou por via dérmica ou tecido subcutâneo. As infiltrações inflamatórias podem ser de natureza mista ou restrita. Linfócitos, leucócitos polimorfonucleares, histiócitos, eosinófilos e plasmócitos são os componentes mais comuns das reações inflamatórias. Doenças hematológicas malignas podem apresentar lesões cutâneas secundárias, incluindo manchas, nódulos, pápulas ou lesões vasculíticas. Os linfócitos T podem originar linfomas cutâneos de células T células T $CD4^+$. Na micose fungoide (Capítulo 191), as lesões pleomórficas róseas, manchas brancas ou acastanhadas ou placas, alopecia, ou eritrodermia difusa com acometimento sanguíneo (síndrome de Sézary). *Patch* precoces ou placa de micose fungoide é indistinguível da dermatite eczematosa crônica ou da psoriasiforme. Tumores ocorrem tardiamente na micose fungoide e podem se transformar em um fenótipo linfoma de grandes células, com ou sem expressão de CD30. Os linfomas cutâneos periféricos de células T podem também surgir no tecido subcutâneo, como lesões paniculíticas. A papulose linfomatoide é caracterizada por grupos de pápulas vermelhas ou róseas autorregredindo com histologia semelhante ao linfoma anaplásico de grandes células, incluindo a expressão do antígeno CD30. A papulose linfomatoide, linfoma anaplásico de células T $CD3^+$ e da micose fungoide transformada $CD30^+$ devem ser distinguidas para o tratamento. Os linfomas de células NK T e os linfomas imunoblásticos, e tumores de células dendríticas plasmacitoides aparecem como nódulos dérmicos marrons a púrpura.

Linfomas de células B cutânea presentes como pápulas ou tumores róseos, infiltrados, em forma de domo, brilhantes. O linfoma de células B foliculares é comumente localizados na face, no couro cabeludo ou na parte superior das costas, enquanto os

tumores de células B associados à mucosa são mais comuns no tronco. À exceção do linfoma de grandes células, muitos linfomas de células B da pele são indolentes, e alguns são estimulados pela infecção por *Borrelia* (Capítulo 329) ou pela inflamação crônica. Os plasmocitomas podem se originar na pele, nos ossos, associados ao mieloma múltiplo (Capítulo 193) ou independentes. A hematopoese extramedular ou a endometriose podem estar associadas ao aparecimento de nódulos vermelhos ou marrons na derme.

Doenças Granulomatosas

A sarcoidose é um processo inflamatório granulomatoso que se manifesta como ictiose, pápulas, placas ou tumores com cor de geleia de maçã (Fig. 448-20). Os pacientes com hanseníase lepromatosa apresentam placas ou tumores histiocíticos (Fig. 448-21); o tratamento da hanseníase pode induzir uma reação inflamatória, denominada eritema nodoso hansênico. Uma inflamação granulomatosa dentro da derme pode alterar o colágeno, como é observado no granuloma anular (lesões em forma de anel, róseas ou vermelhas, infiltradas, frequentes nas mãos ou nos cotovelos), nos nódulos reumatoides, que ocorrem nas faces extensoras dos braços, e na necrobiose lipídica na pele dos indivíduos diabéticos. Essas três lesões são frequentemente acompanhadas por depósitos de fibrina, localizados dentro dos vasos sanguíneos dérmicos. A retículo-histiocitose multicêntrica é uma síndrome paraneoplásica rara, na qual os nódulos histiocíticos se formam sobre as articulações e são associados à artrite.

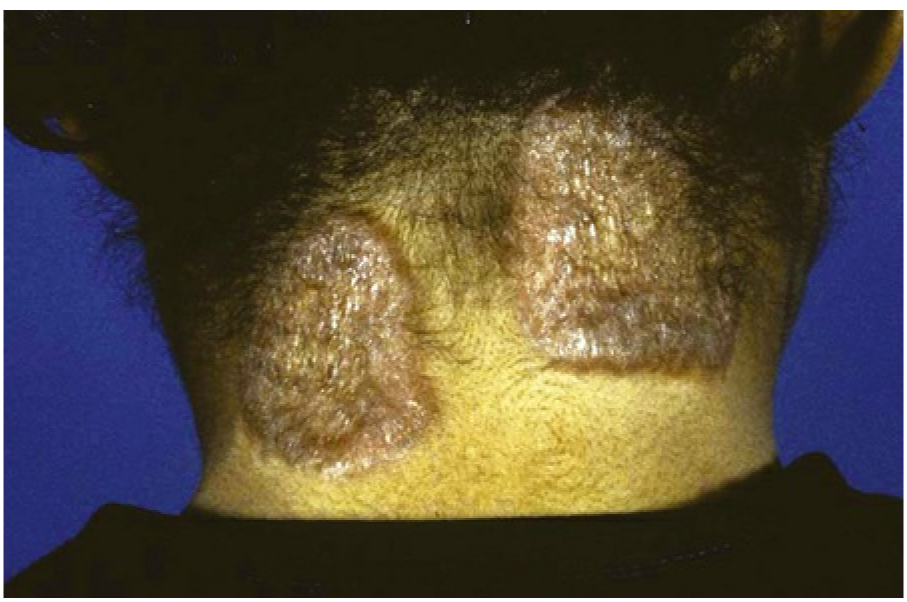

FIGURA 448-20 Sarcoidose cutânea.

FIGURA 448-21 Fácies leonina associada com hanseníase lepromatosa.

Nódulos Cutâneos Inflamatórios

Os nódulos cutâneos inflamatórios originam-se de vasos sanguíneos inflamados (vasculite) ou do tecido adiposo (paniculite). Ambos podem surgir em resposta à infecção subjacente ou à estimulação antigênica, dado o influxo de células inflamatórias. A vasculite é categorizada ainda pelo tamanho dos vasos e pelos complexos imunes circulantes. O acometimento dos vasos sanguíneos leva ao extravasamento de hemácias e ao desenvolvimento de púrpura (lesões não evanescentes vermelhas ou violáceas; Capítulo 278). O eritema *elevatum diutinum* apresenta-se como nódulos ou pápulas, múltiplos, infiltrados, de coloração rósea ou amarelada a vermelha e violácea, que podem ser dolorosos ou assintomáticos. As lesões podem coalescer, formando lesões policíclicas de aparência similar à do granuloma anular encontrado no dorso das mãos ou nas superfícies extensoras. O eritema *elevatum diutinum* está associado a infecções do trato respiratório superior (especialmente as causadas por *Streptococcus*), à infecção pelo HIV e à doença inflamatória intestinal. Quanto à histopatologia, observa-se uma vasculite necrosante, com neutrófilos e hialinização dos vasos. O eritema *elevatum diutinum* deve ser distinguido da síndrome de Sweet, que é caracterizada por lesões clinicamente similares (Fig. 448-22). A síndrome de Sweet está associada à febre, e, na biópsia, são observados infiltrados de leucócitos que preenchem a derme superior na ausência de infecção. Essa doença ocorre nos pacientes acometidos pela leucemia, pela doença inflamatória intestinal ou pela artrite reumatoide. A síndrome de Sweet, não o eritema *elevatum diutinum*, é altamente responsiva aos corticosteroides; o tratamento de ambas as

doenças deve ser feito com dapsona.

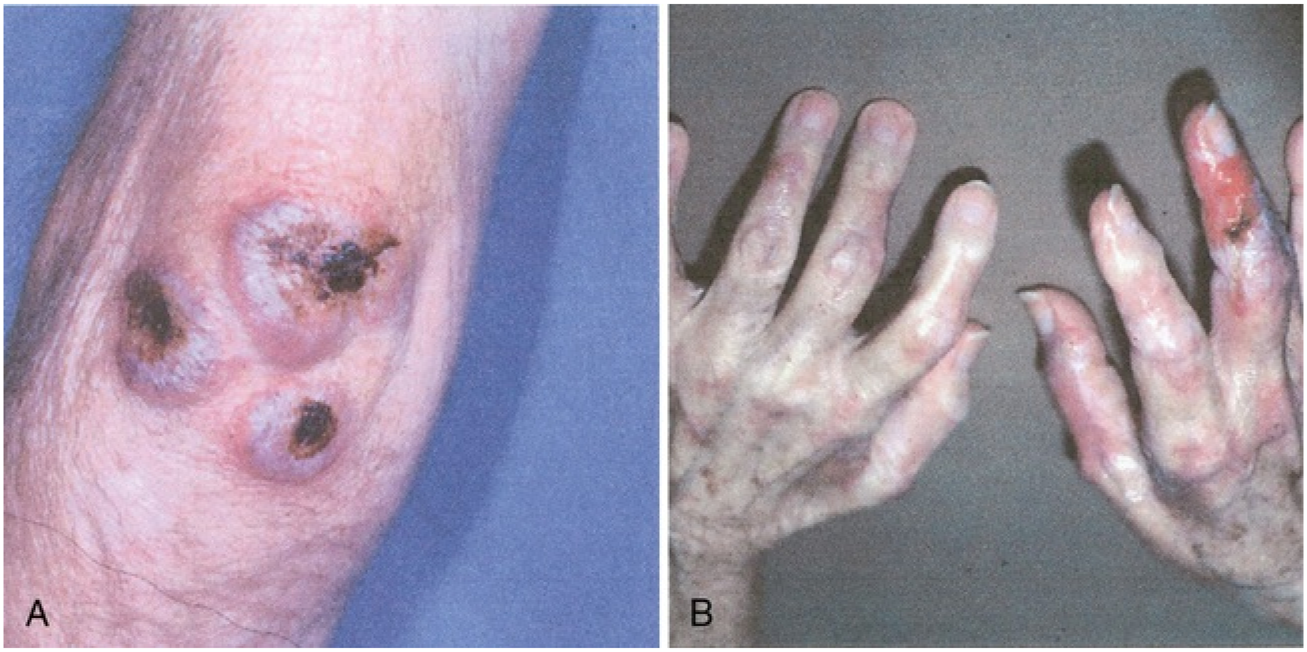

FIGURA 448-22 Síndrome de Sweet.
A e **B,** Síndrome de Sweet em pacientes com leucemia.

Poliarterite Nodosa e Paniculite

A poliarterite nodosa (Capítulo 278) surge em grandes arteríolas e pode estar associada à infecção pelo vírus da hepatite C, aos aneurismas mesentéricos, à crioglobulinemia, à ulceração cutânea e ao livedo reticular. A poliarterite nodosa difere da vasculite leucocitoclástica dos pequenos vasos, que se apresenta como áreas menores (de uns poucos milímetros) de púrpura.

No cenário clínico, a *paniculite* é mais comum do que a vasculite nodular. O diagnóstico diferencial da vasculite *versus* paniculite septal ou lobular requer biópsia excisional, incluindo tecido adiposo, e a realização de culturas e colorações apropriadas.

O eritema nodoso (Fig. 448-23) é uma paniculite septal caracterizada por nódulos dolorosos de 1 a 2 cm de diâmetro com epiderme quente e sobrejacente, rosa. Eles aparecem em surtos nos membros. Uma infiltração inflamatória perivascular é apresentada ao redor dos pequenos vasos intralobulares, sem vasculite. Essas lesões frequentemente se originam em resposta a várias infecções, à doença inflamatória intestinal ou ao uso de drogas, mas, em geral, sua causa permanece desconhecida (Tabela 448-6).

Tabela 448-6
Fatores desencadeantes associados a eritema nodoso

Infecções
Bacterianas: *Streptococcus*, tuberculose, hanseníase, *Mycoplasma, Yersinia, Salmonella*, leptospirose, tularemia Fúngicas: coccidioidomicose, blastomicose, histoplasmose, dermatofitose Vírus e *Chlamydia: paravacinia*, vírus Epstein-Barr, linfogranuloma venéreo, doença da arranhadura do gato, psitacose, hepatite B
Medicamentos: sulfonamidas, bromidas, contraceptivos orais
Malignidade: linfoma, leucemia, carcinoma, após a radiação de tumor
Inflamatório: colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Whipple, síndrome de Behçet, síndrome de Sweet, doenças vasculares do colágeno
Gestação

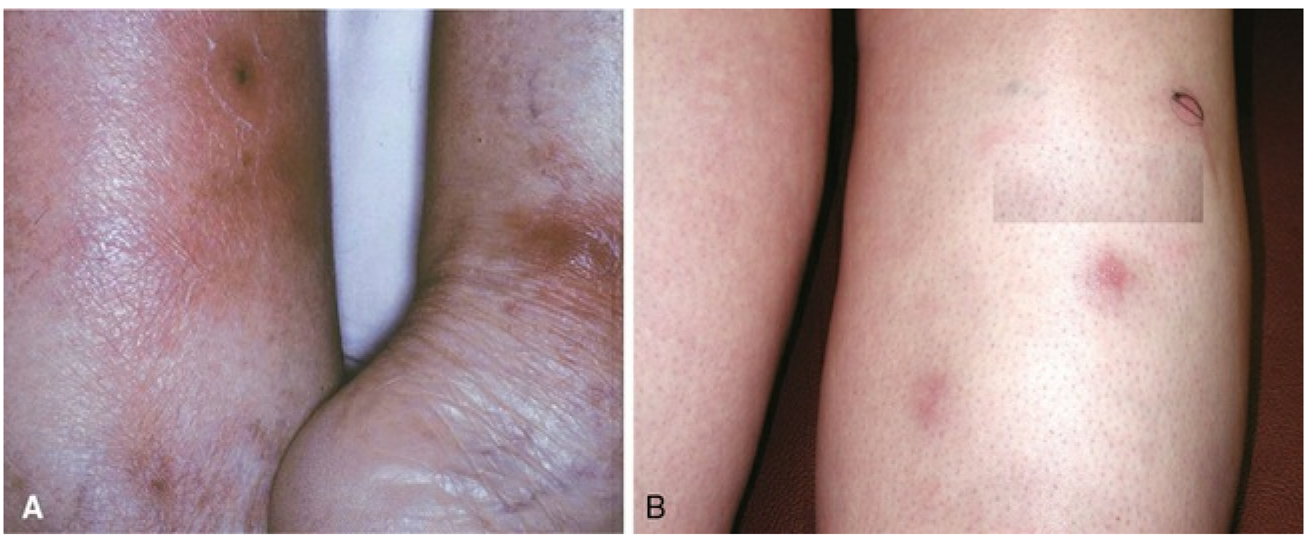

FIGURA 448-23 Eritema nodoso.
A e **B,** Eritema nodoso e paniculite septal das extremidades inferiores.

A paniculite lobular acompanhada por necrose e púrpura é chamada de vasculite nodular ou eritema indurado. A vasculite nodular é caracterizada por nódulos dolorosos, crônicos e recorrentes nos tornozelos ou nas coxas, tornam-se azulados, ulceram e curam com cicatrização. O eritema indurado (Fig. 448-24) é exacerbado pela exposição ao frio e algumas vezes associado à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Capítulo 333). A paniculite lobular verdadeira, associada ou não à necrose gordurosa, é mais frequente em homens acometidos pela pancreatite subjacente (Capítulo 146) e pode preceder o câncer de pâncreas (Capítulo 200). As lesões têm predileção pelos tornozelos e podem ser flutuantes, devido à necrose gordurosa. *Paniculite lúpica*, ou lúpus profundo, que acomete o tecido adiposo, é diagnosticada pela deposição granular de complexos imunes de IgM ao longo da junção dermoepidérmica e deve ser distinguida dos linfomas subcutâneos de células T. A paniculite lúpica nas mamas, que pode ser confundida com o adenocarcinoma, é tratada com antimaláricos ou corticosteroides. A paniculite lobular com calcificação de pequenas arteríolas, associadas aos casos de insuficiência renal com

hiperparatireoidismo, é chamada de calcifilaxia (Capítulo 132).

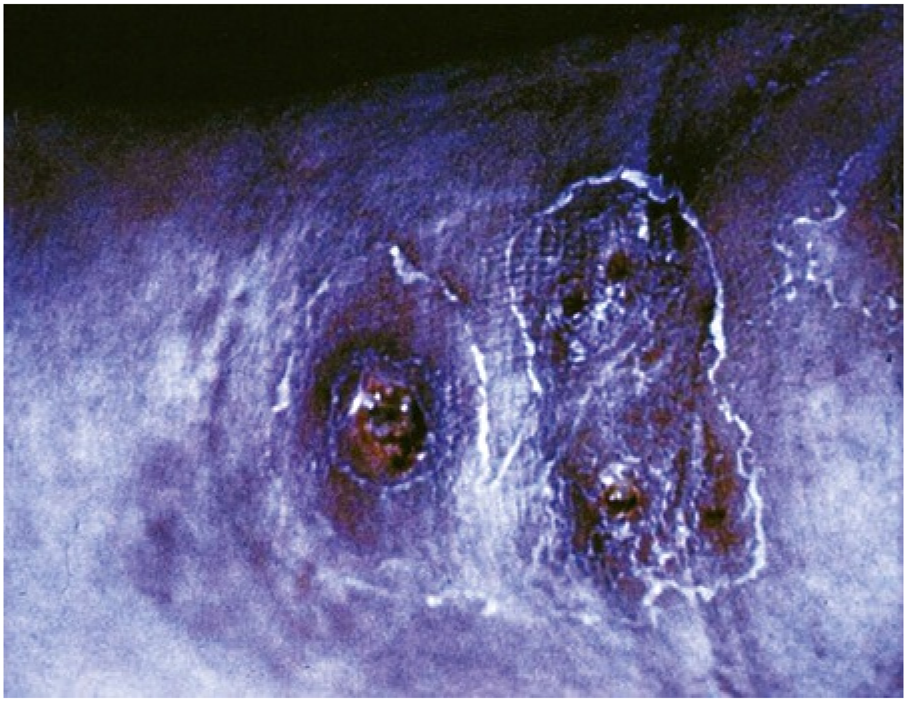

FIGURA 448-24 Eritema indurado.

Infecções Fúngicas

A paniculite lobular necrótica ou granulomatosa, principalmente nos pacientes imunocomprometidos, pode ser causada por infecções fúngicas disseminadas por *Candida*, *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Nocardia*, *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Fusarium* ou pela cromomicose. Os micélios fúngicos invadem as paredes dos vasos, onde produzem lesões purpúricas e dolorosas que podem ulcerar. Os nódulos de Osler, que são lesões vasculíticas nodulares dolorosas nos membros, ocorrem nos casos de endocardite bacteriana (Capítulo 76). A septicemia estafilocócica ou estreptocócica pode se apresentar como pústulas, pápulas ou lesões de paniculite. As espécies *Klebsiella* e *Pseudomonas* estão associadas à necrose hemorrágica de vasos ou ao ectima gangrenoso. A paniculite lobular granulomatosa pode ser observada nos casos de sífilis, micobacteriose atípica, tuberculose ou hanseníase.

Lesões atróficas e escleróticas

Lesões Atróficas

As lesões atróficas resultam de adelgaçamento ou perda das camadas epidérmicas e dérmicas (Tabela 448-7). Exemplos são o fotoenvelhecimento devido à perda de espessura epidérmica e colágeno, lúpus discoide, e distúrbios genéticos que afetam a produção do colágeno (p. ex., síndrome de Ehlers-Danlos; Fig. 448-25). A rugosidade epidérmica pode resultar em uma aparência tipo papel de cigarro, com proeminência dos vasos

sanguíneos subjacentes. Corticosteroides tópicos de alta potência causam a perda de colágeno, resultando em atrofia. Na síndrome de Cushing (Capítulo 234), as estrias aparecem como faixas vermelhas ou violáceas porque a derme subjacente pode ser vista através da epiderme.

Tabela 448-7

Condições dermatológicas com cicatrização atrófica, ulceração e/ou talangiectasia

ATROFIA
Epidérmica: uso crônico de corticosteroide, fotoenvelhecimento, micose fungoide Dérmicos elastina: anetodermia, cútis laxa, o envelhecimento intrínseco Dérmicos colágeno: síndrome de Ehlers-Danlos, envelhecimento Subcutâneo: pele frouxa granulomatosa (uma micose fungoide variante) Lipodistrofia (perda de gordura)
CICATRIZ OU ATROFIA COM TELANGIECTASIAS
Discoide e lúpus eritematoso cutâneo subagudo Dermatomiosite Formação de queloide Grandes placas parapsoríase (poiquiloderma vascular atrofiante variante da micose fungoide) Fotoenvelhecimento Necrobiose lipídica diabeticorum Radiação dermatite Porfirias Queimadura térmica (eritema ab igne)
ESCLEROSE OU PROCESSOS INFILTRATIVOS
Amiloidose Esclerose sistêmica, esclerodermia Esclerose localizada, morfeia Líquen escleroso e atrófico Líquen mixedematoso (mucinose papular/deposição de mucopolissacarídeo com paraproteinemia) Mixedema (depósitos de mucina com anticorpos antirreceptor de hormônio estimulador da tireoide)
ULCERAÇÕES
Bolha ou degradação secundária de qualquer nódulo: infecciosas, inflamatórias, tumor, vasculite Decúbito ou úlceras por pressão Úlceras genitais: sífilis, herpes simples, cancro mole, linfogranuloma venéreo, síndrome de Behçet Pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet

FIGURA 448-25 A pele atrófica na síndrome de Ehlers-Danlos do tipo 2.

O envelhecimento cutâneo é mais proeminente nas áreas fotoexpostas, mas o envelhecimento intrínseco começa cedo, aos 30 anos de idade, e é caracterizado por anomalias na formação das fibras elásticas. O envelhecimento cutâneo é acompanhado pela diminuição da rede de pregas e da circulação. O envelhecimento cutâneo é também decorrente da exposição à luz solar por indução de enzimas proteolíticas que digerem o colágeno subjacente e a elastina (rugas). Essas mudanças podem ser parcialmente prevenidas ou restauradas com o uso regular de vitamina A tópica e de proteção solar, incluindo fotoprotetores. A exposição solar também induz incontinências pigmentares (efélides) e proliferação de nevos juncionais e crescimentos queratinocíticos benignos (queratoses seborreicas).

A atrofia também pode ser resultante de processos inflamatórios que causam a cicatrização, como a doença vascular do colágeno ou a micose fungoide. As formas cutânea e discoide do lúpus eritematoso (Capítulo 274) apresentam-se como placas descamativas, com atrofia ou alopecia, nas áreas fotoexpostas; na forma sistêmica, há eritema malar, urticária ou lesões vasculíticas. A dermatomiosite (Capítulo 277) pode ser associada à doença vascular do colágeno ou às neoplasias malignas; o edema periorbital, a telangiectasia do leito ungueal e as pápulas de Gottron ou lesões escamosas ao longo das juntas são as manifestações cutâneas da doença. As anetodermias são lesões escleróticas localizadas (Fig. 448-26) com características clínicas distintas, a partir de inflamação subjacente.

FIGURA 448-26 Anetodermia.

A *fasciite eosinofílica* é acompanhada de nódulos ou esclerose dos membros inferiores, miopatia, doença pulmonar e eosinofilia. Essa síndrome, que se segue à ingestão de L-triptofano ou seus contaminantes, assemelha-se à paniculite observada na esclerose sistêmica, na qual os lóbulos gordurosos são substituídos por novas formações de colágeno. A celulite eosinofílica, ou síndrome de Well, apresenta-se como nódulos, pápulas ou lesões ulceradas como placas avermelhadas onde há infiltração eosinofílica na área entre as fibras de colágeno.

Lesões Escleróticas

As lesões escleróticas são acompanhadas por uma maior produção de colágeno, o que resulta em pele com uma aparência brilhante. A esclerose pode também ser devida ao acúmulo de mucopolissacarídeos no escleromixedema (líquen mixedematoso) ou aos depósitos amiloides. Uma entidade associada à insuficiência renal e gadolínio de exposição, dermopatia fibrosante nefrogênica (Fig. 448-27), é também caracterizada por fibrose acral e deposição de hialuronato na pele. Na esclerodermia (Capítulo 275), o aumento da deposição de colágeno pode estar associado com a síndrome de Raynaud, a calcinose e telangiectasia. Uma forma localizada de esclerodermia, denominada *morfeia*, pode ocorrer no centro da face (*coup* de sabre), nos membros, sob a forma de placas (Fig. 448-28), após a exposição à radiação ou nas infecções por *Borrelia*. O líquen escleroso e atrófico é uma forma de morfeia inflamatória superficial, caracterizada por manchas brancas atróficas, especialmente nas regiões genitais. A esclerose sistêmica generalizada pode ocorrer após o transplante de medula óssea, nos quadros de doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica.

FIGURA 448-27 Dermopatia nefrogênica fibrosante.

FIGURA 448-28 Morfeia linear.

Telangiectasia

A telangiectasia é destaque dos vasos sanguíneos da pele que frequentemente acompanha processos atróficos, bem como escleróticos, e é comum na pele fotoenvelhecida e seguida de radioterapia. A telangiectasia das membranas mucosas é

encontrada na síndrome de Osler-Weber-Rendu, e as aranhas vasculares são encontradas tanto em deficiência de α_1-antitripsina e doença hepática alcoólica. A presença de telangiectasia, hiperpigmentação e hipopigmentação (poicilodermia) nas áreas do corpo protegidas do sol, deve alertar para o diagnóstico inicial de micose fungoide.

Úlceras

As úlceras são lesões secundárias da pele que podem ser causadas por traumas, perda do suprimento sanguíneo adequado, envelhecimento, vasculite, formação de bolha, infecção ou neoplasia subjacente. Elas podem ser erosões rasas (perda da epiderme) ou profundas e acometer a derme e as estruturas subcutâneas subjacentes. As úlceras aparecem mais comumente nos membros inferiores, devido à dermatite de estase e à insuficiência venosa, à insuficiência arteriolar, à neuropatia diabética ou à vasculite. O *pioderma gangrenoso* é uma úlcera induzida por trauma que faz parte do espectro da síndrome de Sweet, acompanha outras condições e pode requerer terapia imunossupressora. Por outro lado, as úlceras de decúbito requerem desbridamento, eliminação local da pressão e atenção à nutrição. O diagnóstico pode requerer a realização de biópsia cutânea, culturas e testes sorológicos para detecção de outras doenças associadas.

Após a cura de uma ferida inflamatória ou ulcerada, a cicatrização é comum. As células-tronco epidérmicas que residem na região do bulge do folículo piloso são capazes de regenerar uma epiderme normal. Quando uma ferida é mais profunda que a região do bulge, é provável que ocorra cicatrização e perda dos pelos. As alopecias cicatriciais (líquen planopilar, lúpus discoide, foliculite cicatricial) resultam em calvície permanente e devem ser distinguidas de doenças menos graves e não cicatriciais, como o eflúvio telógeno ou a alopecia areata. A cicatrização também acompanha os quadros mais graves de epidermólise bolhosa, causadas por defeitos nas proteínas da membrana sub-basement. A cicatriz acompanha queimaduras de terceiro grau, crioterapia profunda ou outros traumas na derme. A cicatrização também pode ser seguida de graves inflamações (lúpus discoide) ou infecções (sífilis, lepra).

Queloides

Alguns indivíduos apresentam uma cicatrização mais pronunciada e hipertrófica, conhecida como queloide, com um padrão de herança autossômico dominante. Os queloides têm aparência semelhante à de um tumor e são resultantes de uma superprodução de colágeno. Eles são especialmente comuns na porção anterior do tronco, no pescoço e nos lóbulos de orelhas e podem requerer tratamento antineoplásico após sua remoção cirúrgica.

Grau A

1. Weinstein, M. E., Wolff, A. H., Bielory, L. Efficacy and tolerability of second- and third-generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: a

meta-analysis. *Ann Allergy Immunol*. 2010; 104:518–522.

2. Vena, G. A., Cassano, N., Colombo, D., et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:705–709.

Leituras sugeridas

Fine, D. M., Perazella, M. A. Nephrogenic systemic fibrosis: what the hospitalist needs to know. *J Hosp Med*. 2010; 5:46–50. *Análise.*

Fonacier, L., Aquino, M., Kim, B. Clinical evaluation and treatment of chronic urticaria. *Postgrad Med*. 2010; 122:148–156. *Análise.*

Friedman, P. S., Ardern-Jones, M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10:291–296. *Análise enfatizando as limitações.*

449

Infecções, hiper e hipopigmentação, dermatologia regional e lesões distintas na pele negra

Jean Bolognia

Infecções, incluindo celulite

Infecções cutâneas podem ser divididas em quatro categorias principais: bacterianas, fúngicas (Capítulo 446), virais e parasitárias (Tabela 449-1).

Tabela 449-1

Infecções de pele

DOENÇAS BACTERIANAS
Impetigo Ectima Foliculite Furúnculo/carbúnculo Abscesso Erisipela Celulite Fasciite necrosante Ectima gangrenoso Outros Cocos Gram-negativos: meningococemia, gonococemia Bacilos Gram-positivos: eritrasma, celulite anaeróbica Espiroquetas: doença de Lyme, sífilis, treponematoses endêmicas *Mycobacteria*
DOENÇAS VIRAIS
Vírus da herpes simples: oral, genital Papilomavírus humano: verrugas comuns, condiloma acuminado Poxvírus: molusco contagioso Vírus da varicela-zoster Exantemas virais (p. ex., enterovírus, sarampo, rubéola, parvovírus, vírus de Epstein-Barr, adenovírus, vírus da imunodeficiência humana)
DOENÇAS FÚNGICAS
Candidíase Tinea (dermatofitoses): *pedis*, *corporis*, crural, *manuum*, *capitis* Pitiríase (tinea) versicolor Êmbolo (p.ex., espécies de *Aspergillus*, *Mucor*)
ECTOPARASITAS/PARASITAS
Escabiose Pediculose: couro cabeludo, pelos pubianos, corpo Leishmaniose Esquistossomose, humana e animal Oncocercose Estrongiloidíase Amebíase Tripanossomíase *Hookworm* infecções humanas e animais Filariose *Acanthamoebiase*

Infecções Bacterianas

Dentre as infecções bacterianas, o impetigo, a foliculite, o furúnculo e a celulite são mais comumente encontradas.

Impetigo

O impetigo, que é causado por *Staphylococcus aureus* ou por *Streptococcus* β-hemolíticos do grupo A, usualmente se apresenta como crostas melicéricas (da cor de mel) (Fig. 449-1); menos frequentemente, são observadas bolhas subcórneas (superficiais). Essa infecção é mais comumente encontrada na face de crianças, mas pode se desenvolver em qualquer local onde tenha ocorrido uma quebra da barreira cutânea (p. ex., áreas de dermatites, locais de trauma ou de picadas de artrópodes). Uma infecção cutânea bacteriana mais profunda, porém menos comum, é o *ectima*, que mais frequentemente tem origem estreptocócica e apresenta-se como crostas hemorrágicas espessas, sobre erosões ou ulcerações, com cerca de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro. Essas lesões são mais encontradas nos membros, especialmente nos casos de linfedema. O ectima não deve ser confundido com o ectima gangrenoso, um fenômeno embólico que costuma ocorrer quando há bacteremia por bacilos Gram-negativos. Embora os casos leves de impetigo costumem responder à terapia com mupirocina, a administração de antibióticos eficazes contra o *S. aureus* (p. ex., dicloxacilina, 250 mg por via oral, quatro vezes ao dia, ou cefalexina, 250 mg por via oral, quatro vezes ao dia) é necessária para tratar o impetigo ou o ectima graves. Em comparação com os furúnculos e abscessos, o impetigo é menos frequentemente devido a *S. aureus* resistente à meticilina.

FIGURA 449-1 Impetigo em um lactente e comprometimento marcado da face com crostas melicéricas e erosões superficiais. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Foliculite

As lesões iniciais da foliculite são pústulas perifoliculares frequentemente circundadas por um halo de eritema (Capítulo 447). A foliculite causada por *Pseudomonas* é normalmente associada ao uso de banheiras ou de hidromassagens com água quente, porque as altas temperaturas (quando comparadas com as de uma piscina) tornam mais difícil a erradicação do *Pseudomonas* (Fig. 447-20, Capítulo 447).

Furúnculos

Os furúnculos representam uma infecção cutânea pelo *S. aureus* primariamente localizada dentro da derme. Em contraste com a foliculite, as lesões são maiores e se manifestam como nódulos eritematosos dolorosos (Fig. 449-2). Uma estrutura folicular central pode ser notada, assim como uma pústula central ("cabeça"). Como o furúnculo é um abscesso, o tratamento preferido é a incisão e a drenagem[1] seguidas da administração de antibióticos orais antiestafilocócicos (p. ex., dicloxacilina, 250 mg via oral quatro vezes ao dia, ou cefalexina, 250 mg via oral quatro vezes ao dia); se resistente à meticilina *S. aureus* é provável (p. ex., o uso de unidades de saúde, como unidades de diálise, a participação em esportes de contato corpo a corpo, uma elevada prevalência de resistentes à meticilina isolados da comunidade local), o antibiótico deve ser mudado para clindamicina (300 a 450 mg via oral quatro vezes ao dia), doxiciclina (100 mg via oral duas vezes ao dia), minociclina (100 mg via oral duas vezes ao dia), trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg via oral duas vezes ao dia), ou linezolida (600 mg via oral a cada 12 horas). A duração da terapia é geralmente de dez a 14 dias. Os *carbúnculos* são versões maiores, mais complexas e extensas dos furúnculos e podem ser acompanhados por sintomas sistêmicos, como febre, e necessitar de tratamentos mais longos.

FIGURA 449-2 Furúnculo com a celulite circundante. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Celulite

A celulite é uma infecção cutânea razoavelmente comum, que acomete principalmente os membros inferiores. Localmente, apresenta-se como eritema, edema, calor e dor; as manifestações sistêmicas podem incluir febre, mal-estar e leucocitose. A maioria dos casos é de origem bacteriana, mas alguns são causados por infecções fúngicas (p. ex., *Cryptococcus*) ou reações químicas (p. ex., extravasamento de oxacilina ou sais de cálcio). A celulite bacteriana é mais comumente causada por *Streptococcus* β-hemolíticos do grupo A e *S. aureus*, sendo o primeiro associado à variante mais grave e necrosante da doença. Em pacientes diabéticos ou imunocomprometidos, a celulite pode ser causada por bacilos Gram-negativos ou micobactérias atípicas. Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença incluem quebra na barreira cutânea precedente, edema devido à hipertensão venosa, linfedema e ataques prévios de celulite.

Embora o diagnóstico de celulite seja em geral razoavelmente simples (Fig. 449-3), algumas vezes pode ser difícil em pacientes com edema crônico nos membros inferiores, especialmente nos indivíduos afebris. Uma complicação do edema crônico do membro inferior é a lipodermatoesclerose (*i. e.,* inflamação seguida por fibrose do tecido adiposo subcutâneo), que se apresenta agudamente como eritema, calor e dor, facilmente confundida com celulite. A pele sobre o maléolo medial é frequentemente o local inicial de envolvimento com lipodermatoesclerose, mas a inflamação (da derme inferior e do tecido adiposo subcutâneo) pode ser mais extensa. A fase crônica da lipodermatoesclerose é caracterizada por enduração, coloração cutânea permanente marrom-avermelhada ou violeta e aparência de "garrafa de vinho invertida" da porção distal do membro inferior. É importante para o clínico lembrar que, em pacientes com lipodermatoesclerose crônica e celulite sobreposta, a pele nunca irá retornar à sua cor normal, mesmo após a antibioticoterapia adequada.

FIGURA 449-3 Bolhoso e celulite hemorrágica de canela. (Cortesia da University of Southern California Dermatology Residents' Slide Collection.)

A não ser que ocorra bacteremia associada, o diagnóstico de celulite é primariamente

clínico. Em hospedeiros imunocomprometidos, uma injeção de salina, seguida de aspiração e cultura do material obtido, pode ser útil para o estabelecimento do diagnóstico. Histologicamente, a celulite é caracterizada por um infiltrado de neutrófilos dentro da derme. A biópsia de pele pode excluir distúrbios que possam ser confundidos com celulite, tais como dermatite de contato, eritema migratório, carcinoma inflamatório, eritema tóxico da quimioterapia, e síndrome de Wells (de uma desordem idiopática em que os eosinófilos se infiltram na derme). O tratamento da celulite varia de cefalexina oral a vancomicina intravenosa e mais ceftazidima intravenosa, dependendo da suspeita do patógeno, do hospedeiro e da gravidade da toxicidade sistêmica.

A celulite faz parte de um espectro de infecções de tecidos moles que inclui as *erisipelas* (mais superficiais e demarcadas; Fig. 449-4) em um extremo e a *fasciite necrosante* (mais profunda, necrótica e debilitante) no outro. Em adultos saudáveis, a erisipela pode ser tratada com a administração oral de penicilina (200.000 unidades, quatro vezes ao dia) ou, se sensível a meticilina *S. aureus*, que é um motivo de preocupação, dicloxacilina oral (500 mg, quatro vezes ao dia), por um período de dez dias. A fasciite necrosante pode ser causada por diversos micro-organismos, incluindo os estreptococos anaeróbicos; seu diagnóstico requer um alto grau de suspeita clínica e deve ser considerado na presença de endurações violáceas acompanhadas por supurações de odor repugnante. O imediato desbridamento cirúrgico e a administração sistêmica de antibióticos de amplo espectro (p. ex., um β-lactâmico inibidor da β-lactamase, como a piperacilina e o tazobactam intravenosos, 4,5 g a cada seis horas, para um total de 18 g por dia [16 g de piperacilina e 2 g de tazobactam]), associados ou não à ciprofloxacina (500 mg via oral ou 400 g intravenosa a cada 12 horas), por pelo menos duas semanas, são obrigatórios. A não ser que um único micro-organismo seja observado à coloração de Gram e isolado às culturas, a administração de antibióticos de amplo espectro deve ser mantida, dada a natureza polimicrobiana da fasciite necrosante e as dificuldades de cultivo de anaeróbios.

FIGURA 449-4 Erisipela da face com placas eritematosas com bordas bem definidas. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Embora o *Clostridium perfringens* possa causar a celulite anaeróbica e a gangrena gasosa, a infecção cutânea mais comum, provocada por bacilos Gram-positivos, é o *eritrasma*, que se manifesta como macerações e fissuras nos interdígitos dos pés ou placas vermelho-acastanhadas brilhantes nas axilas e na virilha. Esta última é confundida com a *tinea cruris* (Capítulo 446). Um achado diagnóstico é a presença de fluorescência coral (róseo-alaranjada) à iluminação com lâmpada de Wood (ultravioleta A). Essa lesão é causada pelo *Corynebacterium minutissimum*. As opções terapêuticas incluem a administração de eritromicina, tópica e por via oral (p. ex., 333 mg, três vezes ao dia, por sete a 14 dias).

Eritema tóxico

As erupções causadas pela liberação de toxinas (p. ex., toxinas esfoliativas ET-A e ET-B) produzidas por *S. aureus* e estreptococos incluem a *síndrome da pele escaldada estafilocócica* (Caps. 296 e 447), *febre escarlatina* (Capítulo 298), e a *síndrome do choque tóxico* (Capítulo 447). Síndrome da pele escaldada estafilocócica (Fig. 447-14, Capítulo 447) é caracterizada por grandes áreas de eritema doloroso com descamação superficial (*peeling*), frequentemente com escamas e formação de crostas em um arranjo radial ao redor da boca. As áreas de eritema são estéreis; conjuntiva, nasofaringe ou um local distante da pele são os locais comuns de infecção primária. Uma indicação para o diagnóstico da escarlatina é a observação de língua tipo morango, com papilas vermelhas proeminentes. O tratamento envolve a resolução da infecção sistêmica (Caps. 296 e 447).

Infecções por *neisseria*

Tanto a *gonococemia* (Capítulo 307) quanto a *meningococemia* (Capítulo 306) podem se apresentar como lesões cutâneas. A primeira dá origem a um pequeno número de vesicopústulas em uma base eritematosa, usualmente de localização acral (Fig. 449-5); essas lesões representam êmbolos sépticos e são acompanhadas por febre, artrite e tendinite. As lesões mais precoces da *meningococemia aguda* podem ser sutis (áreas maculosas de eritema), mas a hemorragia central (petéquia e púrpura) e a necrose (cor cinza de metal de arma) logo se seguem (Fig. 449-6). As lesões podem se tornar bem extensas; quando acompanhadas por coagulação intravascular disseminada, uma isquemia periférica grave pode se desenvolver. O envolvimento cutâneo na *meningococemia crônica* é mais um reflexo da vasculite linfocítica ou leucocitoclástica do que da presença de êmbolos sépticos. O tratamento é sistêmico (Caps. 306 e 307).

FIGURA 449-5 Infecção gonocócica disseminada com uma pústula acral em uma base vermelho-arroxeada. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

FIGURA 449-6 Lesões embólicas necróticas e purpúricas da meningococemia. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Infecções por *pseudomonas*

As infecções cutâneas por *Pseudomonas* vão da foliculite da "banheira quente" (Capítulo 447) às infecções de tecidos moles da orelha externa. As infecções entre os dedos dos pés, que começam como simples *tineas pedis*, podem ser complicadas pela

infecção superimposta por *Pseudomonas*, com eritema, edema, dor e drenagem. Dependendo de sua gravidade, o tratamento varia da aplicação de antissépticos tópicos à administração intravenosa de fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacina, 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, por sete a 14 dias). Em pacientes imunocomprometidos, as *Pseudomonas* e outros bacilos Gram-negativos podem causar celulite e êmbolos sépticos secundários na pele. Estes últimos se iniciam como púrpura ou bolhas purpúricas, com necrose central. Essas lesões, originárias do infarto isquêmico da pele, são chamadas de *ectima gangrenoso*. Seu tratamento é o mesmo utilizado nas doenças sistêmicas causadas por esta bactéria (Capítulo 314).

Espiroquetas

As infecções por espiroquetas se apresentam com uma ampla gama de achados cutâneos, do eritema migratório secundário à infecção por *Borrelia burgdorferi* (Capítulo 329) às treponematoses endêmicas, como a *bouba* e a *pinta* (Capítulo 328), e as manifestações cutâneas dos três estágios da *sífilis* (Capítulo 327). As lesões sifilíticas apresentam ulceração firme, geralmente indolor (cancro) na sífilis primária; uma erupção papulodescamativa generalizada (Capítulo 446) acompanhada por alopecia, úlceras orais e condiloma lata (plano) na sífilis secundária; e placas espessas e úlceras na doença terciária. O tratamento envolve a resolução da doença sistêmica.

Infecções micobacterianas

Infecções com *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias como *M. tuberculosis* (micobactérias atípicas) estão associadas com lesões de pele, incluindo pápulas verrucosas ou crostosas, placas granulomatosas cicatriciais e úlceras fistulosas. Nos hospedeiros imunocompetentes, em países desenvolvidos, o *Mycobacterium marinum* (Capítulo 333) é mais comumente associado à doença cutânea, que geralmente se manifesta em um padrão linfocutâneo (*i. e.*, esporotricoide). O tratamento da doença cutânea micobacteriana (Caps. 332 e 333), incluindo a leprosa (Capítulo 334), é o mesmo prescrito para as formas sistêmicas.

Infecções Virais

As infecções virais mais comuns da pele são as verrugas (verrugas; Fig. 447-2, Capítulo 447), o herpes simples recorrente oral e genital (Caps. 382 e 447), o molusco contagioso (Fig. 448-9 no Capítulo 448) e os exantemas (Capítulo 447). A varicela e herpes-zoster são vistos menos frequentemente (Capítulo 383).

Infecções Fúngicas

Diversas infecções fúngicas acometem a pele e as unhas e são mais comumente geradas por dermatófitos (*tinea*), espécies de *Candida* e *Malassezia* (pitiríase versicolor) (Capítulo 446; Tabela 449-1). Embora tanto as infecções por dermatófitos quanto a pitiríase versicolor estejam associadas à descamação, a candidíase cutânea é

caracterizada por eritema, uma qualidade mais erosiva e pústulas satélites. O tratamento dessas afecções é descrito no Capítulo 446.

Os êmbolos sépticos causados por *Candida* ou outros fungos oportunistas, tais como o *Aspergillus* (Capítulo 347) ou o *Fusarium*, frequentemente têm aparências clínicas similares ao ectima gangrenoso resultante de bacilos Gram-negativos, como o *Pseudomonas*. Os organismos responsáveis podem ser detectados histologicamente em espécimes de biópsia ou através do exame de raspados cutâneos; a cultura confirma o organismo específico. As placas cutâneas secundárias à infecção por *Pneumocystis jirovecii* acometem principalmente a orelha interna. O tratamento é direcionado à etiologia fúngica de base.

Parasitas e Ectoparasitas

Ectoparasitas: escabiose e piolhos

As infestações cutâneas por ectoparasitas mais comuns são (1) a escabiose, causada pela variante humana do ácaro *Sarcoptes* e (2) a pediculose, da qual existem três subtipos: cabeça, corpo e pubiano. A *escabiose* se apresenta como prurido em associação a pápulas, papulovesículas e túneis lineares, assim como sinais de coçadura, tais como escoriações e áreas de dermatite. Os locais de predileção incluem os punhos, os cotovelos, os dedos das mãos, os dedos dos pés (incluindo os espaços interdigitais), a aréola e a genitália (especialmente o pênis) (Fig. 449-7). O número de ácaros vivendo no estrato córneo é limitado nos hospedeiros imunocompetentes; quando raspados e examinados microscopicamente, os túneis lineares fornecem o maior número de ácaros e ovos. Em pacientes idosos ou imunocomprometidos, uma forma de escabiose conhecida como sarna norueguesa se apresenta como múltiplas áreas de descamação e crostas abundantes em ácaros.

FIGURA 449-7 Escabiose com envolvimento do pênis. (De Bolognia J, Jurizzo J, Rapini R, et al. *Dermatology*, 2nd ed. Edinburgh: Mosby; 2007.)

As infestações do couro cabeludo com *piolho* são vistas mais comumente nas crianças, podendo ser assintomáticas ou bastante pruriginosas. Além dos piolhos, múltiplos ovos ("lêndeas") encontram-se aderidos às porções proximais dos pelos da cabeça. Em países desenvolvidos, o piolho do corpo é visto primariamente nos sem-teto; os pacientes tipicamente apresentam pápulas eritematosas múltiplas nos locais das "mordidas" e sinais de coçadura. Os piolhos e seus ovos são encontrados nas roupas do paciente. Os piolhos púbicos são algumas vezes chamados de "chatos"; seus corpos são mais curtos e largos do que os dos piolhos do couro cabeludo e do corpo e lembram a forma de um caranguejo. Dada a amplitude de suas pernas, esses piolhos residem principalmente nos pelos pubianos e menos frequentemente nos pelos axilares ou nos cílios.

Os tratamentos mais eficazes da pediculose do couro cabeludo, da pediculose púbica e da escabiose não complicada, aprovados pela Food and Drug Administration, são, respectivamente, malation a 0,5%, o creme de permetrina a 5%,[2] e 5% permetrina em creme, respectivamente; todos de aplicação tópica, aplicados durante oito a 12 horas nos dias um e oito. Para sarna crostosa, ivermectina oral (250-400 μg/kg é um uso reconhecido) é muitas vezes necessária para erradicar a infestação[3] Tratamento de piolhos envolve descartar ovos e piolhos infestados no vestuário; para piolhos, devem ser descartadas as potenciais fontes de reinfecção, como escovas de cabelo. Contatantes sexuais ou domésticos dos pacientes acometidos pela pediculose púbica ou pela escabiose, respectivamente, devem ser tratados da mesma forma que os pacientes

sintomáticos.

Outros parasitas

Lesões cutâneas são vistas na leishmaniose (Capítulo 356), na amebíase (Capítulo 360), na esquistossomose (Capítulo 363), na oncocercose (Capítulo 366), na estrongiloidíase (Capítulo 365) e nas infecções por ancilóstomos (Capítulo 365). A esquistossomose, devido à exposição à água infestada por cercárias, resulta no aparecimento de múltiplas pápulas eritematosas, mais comumente no pé, e é também chamada de *"coceira do nadador"*. Os ancilóstomos que infectam cães e gatos causam a *larva migrans cutânea*, com lesões eritematosas lineares serpiginosas que correspondem às vias de migração das larvas do verme. Ambas as infecções são autolimitadas, pois o ciclo de vida dos parasitas não pode ser completado. Em hospedeiros imunocomprometidos, amebas de vida livre, como a *Acanthamoeba*, podem levar, às vezes, ao aparecimento de placas cutâneas.

Distúrbios de hipopigmentação e hiperpigmentação

Os distúrbios de pigmentação podem ser divididos em quatro principais categorias: difusa, linear, circunscrita e reticulada (no caso de hiperpigmentação) ou gutata (no caso de hipopigmentação) (Tabela 449-2).

Tabela 449-2

Distúrbios de pigmentação

HIPOPIGMENTAÇÃO
Difusa (Diluição Pigmentar)
Albinismo oculocutâneo Síndrome de Hermansky-Pudlak Síndrome de Chédiak-Higashi Generalizado (total) vitiligo Inatos do metabolismo (p. ex., fenilcetonúria)
Circunscrito
Diminuição da pigmentação Adquirida: hipopigmentação pós-inflamatória (p. ex., dermatite atópica, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, micose fungoide), pitiríase (tinea) versicolor secundária à infecção por *Malassezia* spp Congênita: nevo despigmentado, manchas acrômicas ou hipocrômicas em formato de esclerose tuberosa Ausência de pigmento Adquirida: vitiligo, leucodermia química, leucodermia da esclerodermia, leucodermia do melanoma Congênitas: piebaldismo
Lineares
Hipopigmentação nevoide linear (previamente referida como hipomelanose de Ito)
Gutata
Hipomelanose gutata idiopática Esclerose tuberosa, máculas em confete
HIPERPIGMENTAÇÃO

Difusa
Reações a drogas (p. ex., ciclofosfamida, busulfan) Doença de Addison Produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (p. ex., o câncer de pulmão de pequenas células) Hemocromatose Esclerodermia Cirrose biliar primária Hipertireoidismo Deficiência de vitamina B_{12} ou de folato Porfíria cutânea tardia Melanose secundária ao melanoma metastático Argiria (cor cinza)
Circunscrito
Hiperpigmentação pós-inflamatória (p. ex., acne vulgar, picadas de inseto, dermatite, líquen plano) Melasma Pitiríase (tinea) versicolor Mastocitose Proteinúria reações medicamentosas Depósitos de drogas e seus metabólitos
Lineares
Exposição à luz ultravioleta A Reações aos medicamentos (p. ex. bleomicin) Hiperpigmentação nevoide linear Genodermatose (p. ex., incontinência pigmentar)
Reticulada
Eritema *ab igne* Genodermatoses

Hipopigmentação

Albinismo

A desordem primária de hipopigmentação difusa é o *albinismo oculocutâneo*, uma doença autossômica recessiva na qual há alteração pigmentar das estruturas que contêm melanina (*i. e.*, olhos, pelos e pele). O fenótipo varia da ausência total do pigmento melanina à diminuição sutil em sua concentração, cujo reconhecimento requer a comparação com os parentes em primeiro grau; a densidade de melanócitos na pele é normal, mas sua habilidade de produzir pigmento está ausente ou diminuída. Noventa por cento dos pacientes com albinismo oculocutâneo apresentam mutações nos genes que codificam a tirosinase (tipo I) ou a proteína P (tipo II). Complicações do albinismo oculocutâneo incluem diminuição da acuidade visual, nistagmo, fotofobia e aumento da incidência de carcinomas de pele, especialmente de carcinomas espinocelulares. Esses sinais e sintomas são mais graves nos indivíduos que produzem menores quantidades de pigmento. O diagnóstico diferencial inclui o vitiligo total (a ausência, comprovada histologicamente, de melanócitos) e alguns poucos erros inatos do metabolismo (p. ex., a fenilcetonúria). O tratamento consiste em cuidado oftalmológico e minimização da exposição solar.

Hipopigmentação linear

Desordens de *hipopigmentação linear* consistem primariamente em condições nevoides (p. ex., hipopigmentação linear nevoide, hipomelanose de Ito, nevo despigmentado sistematizado) nas quais faixas de hipomelanose seguem as linhas de Blaschko (um padrão de desenvolvimento embrionário que envolve todas as camadas da pele e torna-se clinicamente aparente em casos de mosaicismo). A minoria dos pacientes apresentam anormalidades associadas dos sistemas nervoso central e musculoesquelético.

Hipomelanose circunscrita

Vitiligo

O vitiligo (Fig. 449-8) é em geral vagarosamente progressivo e ocorre principalmente nas áreas periorificiais (ao redor dos olhos, nariz, lábios e genitália), nas mãos, nos pés, nas faces flexoras dos punhos, tornozelos, cotovelos, joelhos e nas grandes dobras cutâneas. O vitiligo, que é causado por uma perda de melanócitos na pele, é também associado a endocrinopatias autoimunes (Capítulo 239) e à alopecia areata (ver adiante). As células T que reconhecem antígenos na superfície dos melanócitos (e células de melanoma) são encontradas dentro da pele e no sangue periférico. O tratamento inclui a administração de corticosteroides tópicos, imunomoduladores tópicos (p. ex., tacrolimus) e fototerapia.[4] O diagnóstico diferencial é primariamente leucodermia química, devido a compostos citotóxicos aos melanócitos (p. ex., catecóis, fenóis), leucodermia do melanoma (um sinal de bom prognóstico se visto em associação com a imunoterapia, mas uma indicação para excluir metástases se ocorre espontaneamente) e leucodermia da esclerodermia com retenção da pigmentação perifolicular.

FIGURA 449-8 Leucoderma marcante da mão em um paciente com vitiligo.

Hipopigmentação Gutata

A *hipomelanose gutata idiopática*, na qual máculas hipopigmentadas bem demarcadas medem apenas de 2 a 4 mm de diâmetro, é a causa mais comum de leucodermia gutata ("gotas de chuva") (Fig. 449-9). Os locais preferenciais de aparecimento das lesões desta doença comum, relacionada à idade e também à exposição solar, são os tornozelos e as faces extensoras dos antebraços.

FIGURA 449-9 Hipomelanose gutata idiopática, com pequenas máculas hipopigmentadas bem demarcadas na canela.

Outras Causas Adquiridas

A hipomelanose circunscrita é observada na pitiríase (*tinea*) versicolor (Fig. 446-16) e na *hipopigmentação pós-inflamatória*. Embora a hipopigmentação pós-inflamatória seja mais frequentemente associada à dermatite atópica, ela também pode ser relacionada à sarcoidose (Capítulo 95), ao lúpus eritematoso (Capítulo 274) e à micose fungoide (Capítulo 191).

Causas Congênitas

As áreas circunscritas congênitas de hipomelanose incluem o *nevo acrômico ou hipocrômico*, uma "marca de nascença" comum, vista em uma entre 50 crianças com diminuição parcial do pigmento; o *piebaldismo*, um distúrbio autossômico dominante

raro, causado por mutações no gene *KIT*, com áreas de ausência completa do pigmento; o *nevo anêmico*, uma área localizada de vasoconstrição; e as *manchas em folha* da esclerose tuberosa (Capítulo 426), com diminuição parcial do pigmento.

Hiperpigmentação

Hiperpigmentação difusa

A hiperpigmentação difusa é mais comumente causada por drogas (p. ex., amiodarona, ciclofosfamida, zidovudina) e endocrinopatias associadas a aumento nos níveis circulantes de ACTH (p. ex., doença de Addison [Capítulo 234], produção ectópica de ACTH devido a tumores como o carcinoma pulmonar de pequenas células [Capítulo 197]). O ACTH, assim como o hormônio estimulante dos melanócitos, pode se ligar e ativar os receptores de melanocortina-1 nos melanócitos, levando a um aumento na produção de melanina. Outras causas incluem a hemocromatose (Capítulo 219), a esclerodermia (Capítulo 275), a cirrose biliar primária (Capítulo 158) e o hipertireoidismo (Capítulo 233). A exposição sistêmica à prata (argiria; Capítulo 21) pode levar ao aparecimento de uma coloração azul-acinzentada.

Hiperpigmentação linear reticulada

Marcas lineares de hiperpigmentação podem ser secundárias a alterações nevoides (*i. e.*, hamartomatosas) que refletem o mosaicismo cutâneo, como ocorre na hipopigmentação linear (discutida anteriormente) e nas genodermatoses (doenças hereditárias com manifestações cutâneas como a incontinência pigmentar devida a mutações no gene *NEMO*), assim como na exposição ao psoraleno de plantas (p. ex., de limões) associada à radiação ultravioleta A ou na exposição sistêmica à bleomicina (pigmentação flagelada). A hipermelanose reticulada também é vista em várias dermatoses genéticas (p. ex., a disqueratose congênita) e após a exposição crônica ao calor (eritema *ab igne*). Este último corresponde ao plexo venoso cutâneo e é visto mais frequentemente na região lombossacra onde foram colocadas compressas quentes, ou nas coxas anteriores causadas pelo calor emanado pelos computadores portáteis.

Hiperpigmentação (irregular) circunscrita

As causas mais comuns de hipermelanose circunscrita são a tinea versicolor (que pode apresentar tanto hipopigmentação quanto hiperpigmentação, daí o seu nome), a hiperpigmentação pós-inflamatória e o melasma. A *hiperpigmentação pós-inflamatória* (Fig. 449-10) é vista com mais frequência em indivíduos de pele escura e geralmente ocorre após a acne vulgar, picadas de inseto, dermatite crônica e líquen plano. Outras causas de escurecimento circunscrito da pele são a mastocitose cutânea (urticária pigmentosa; Capítulo 263), deposição de drogas, como as usadas no tratamento da malária e a minociclina (descoloração azul-acinzentada) e o uso de medicamentos que produzem reações cutâneas fixas, mais frequentemente o trimetoprim-sulfametoxazol e os anti-inflamatórios não hormonais. No *melasma* (Fig. 449-11), são observadas placas

simétricas de hiperpigmentação na região lateral da fronte, na região superior das bochechas e na área da mandíbula. Pelo menos 90% dos pacientes com melasma são mulheres. As lesões são exacerbadas pela luz ultravioleta e pelo estrogênio (anticoncepcionais orais, gravidez). O melasma é tratado com o uso diurno de fotoprotetores de amplo espectro, agentes de clareamento como a hidroquinona (4%, em creme) e o ácido retinoico (0,025% a 0,10%, em creme), por três a quatro meses; os cremes são aplicados diariamente, mas devem ser reduzidos para dias alternados em caso de irritação.

FIGURA 449-10 Hiperpigmentação pós-inflamatória secundária a picadas de artrópodes. (Cortesia de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

FIGURA 449-11 Manchas hiperpigmentadas na bochecha em um paciente com melasma.

Lesões distintas na pele negra

Embora algumas doenças sejam mais comuns em pacientes de origem africana (p. ex., *tinea capitis*, pseudofoliculite da barba, celulite dissecante), outras são simplesmente mais perceptíveis (p. ex., vitiligo e hipopigmentação pós-inflamatória) (Tabela 449-3). A explicação para a incidência aumentada é especulativa na maioria dos casos, com exceção dos pelos encaracolados que predispõem à pseudofoliculite da barba. Pelos muito enrolados, quando raspados, em geral são cortados em um ângulo oblíquo, o que resulta em uma ponta afiada na parte distal do pelo que permite a penetração da pele próxima ao folículo e a posterior inflamação. Algumas desordens cutâneas são menos observadas na pele negra (p. ex., acne rosácea e escabiose).

Tabela 449-3

Distúrbios vistos mais comumente em pacientes de ascendência africana

CABEÇA E PESCOÇO
Foliculite decalvante/celulite dissecante *Tinea capitis* Alopecia por tração Alopecia cicatricial central centrífuga* Acne queloidiana da nuca Pseudofoliculite da barba Acne por pomada Dermatose papulosa nigra Lentiginose hereditária Melasma Lúpus eritematoso discoide
PALMAR
Úlceras secundárias à anemia falciforme
EXTREMIDADES INFERIORES
Úlceras secundárias à anemia falciforme
GENERALIZADA
Queloides Sarcoidose cutânea Eczema papular e inflamação com base folicular

*Também chamada de *síndrome da degeneração folicular* ou *alopecia pente quente*.

Outra entidade comumente vista nos indivíduos de ascendência africana são os queloides (Fig. 449-12). Os queloides usualmente se desenvolvem em locais de trauma (p. ex., furos na orelha para colocação de brincos), mas podem, ocasionalmente, surgir espontaneamente, em especial no tronco. Na primeira situação, eles parecem representar uma resposta exagerada à cicatrização de feridas, com formação aumentada de colágeno não somente no local do trauma (como nas cicatrizes hipertróficas), mas também na pele adjacente previamente não acometida. As opções de tratamento incluem o uso de corticosteroides intralesionais, intralesional de interferon, por impulso a laser de corante, ou excisão seguida por radioterapia.

FIGURA 449-12 Acne queloidiana em um homem de afro-americano. (Cortesia de Kalman Watsky, MD.)

Dermatoses regionais

Algumas dermatoses comuns têm predileção por locais anatômicos particulares (Fig. 449-13 e Tabela 449-4). Esses locais podem ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial e orientar mais testes de diagnóstico e tratamento em muitos pacientes.

Tabela 449-4
Dermatologia regional

REGIÃO DA PELE	TIPO DE LESÃO CUTÂNEA	PROCESSO DE DOENÇA
Couro cabeludo	Papuloescamosas e eczematosa	*Tinea capitis*, dermatite seborreica, psoríase, eczema (dermatite de contato)
	Pustular	Foliculite, quérion
	Papulonodulares	Nevos melanocíticos, ceratose seborreica, cistos pilares, verrugas
Face	Pustular	Acne, rosácea, foliculite, tinea (barba)
	Papuloescamosas e eczematosa	Dermatite seborreica, psoríase (linha de implantação dos cabelos), dermatite de contato (p. ex., cosméticos), dermatite atópica, impetigo, lúpus eritematoso sistêmico, fotodermatite
	Vesicular	Herpes simples, herpes-zoster, impetigo bolhoso
	Papulonodulares	Nevos melanocíticos, ceratoses actínicas, ceratose seborreica, carcinomas de células basais, carcinoma de células escamosas, melanomas
	Atróficas e telangiectásicas	Lúpus eritematoso discoide.
Tronco	Papuloescamosas e eczematosa	Psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato, tinea versicolor, pitiríase rósea, escabiose, sífilis secundária, lúpus eritematoso cutâneo subagudo (tronco superior)

	Vesiculobolhosas	Penfigoide bolhoso, pênfigo, eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, herpes-zoster
	Maculopapular	Reações morbiliforme a drogas, os exantemas virais
	Papulonodulares	Nevos melanocíticos, ceratose seborreica, angiomas, lipomas, cistos de inclusão epidermoide, carcinomas basocelulares e de células escamosas, queloides, neurofibromas, melanoma
	Pustular	Acne, foliculite
	Urticária	Urticária, reações medicamentosas, herpes-zoster precoce
Braços e antebraços	Papuloescamosas e eczematosa	Dermatite de contato (p. ex., plantas), dermatite atópica, psoríase, líquen plano, fotodermatite (medicamentos, contatantes, dermatomiosite, lúpus eritematoso cutâneo subagudo)
	Papulonodulares	Nevos melanocíticos, verrugas, ceratose seborreica, ceratoses actínicas, carcinomas de células escamosas, erupção polimórfica à luz
	Purpúrica	Púrpura solar (actínica)
	Anular	Granuloma anular, lúpus eritematoso cutâneo subagudo
Pernas	Papuloescamosas e eczematosa	Dermatite de estase, eczema craquelê (eczema xerotic), dermatite de contato, dermatite atópica, psoríase, líquen plano
	Papulonodulares	Nevos melanocíticos, dermatofibromas, eritema nodoso, sarcoma de Kaposi, melanoma
	Purpúrica	Doença de Schamberg (capilarite), vasculite
	Ulcerativa	Úlceras de estase, insuficiência arterial, pioderma gangrenoso, trauma, picada de aranha, vasculopatia livedoide, carcinoma de células escamosas, angiomatose cutânea difusa
Virilha e genitália	Papuloescamosas e eczematosa	Dermatite seborreica, psoríase, dermatite de contato, escabiose, tinea, artrite reativa (síndrome de Reiter), eritrasma, candidíase, líquen plano, líquen simples crônico
	Vesiculobolhosas	Herpes simples, Síndrome de Stevens-Johnson
	Ulcerativa	Herpes simples, sífilis, cancroide, doença de Behçet, carcinoma de células escamosas, trauma
	Papulonodulares	Condiloma acuminado, molusco contagioso, cisto de inclusão epidermoide, hidradenite supurativa, carcinoma celular escamoso
	Pustular	Candidíase, foliculite, hidradenite supurativa
Mãos	Papuloescamosas e eczematosa	Dermatite alérgica irritante e de contato, dermatite atópica, sífilis secundária, escabiose, tinea
	Vesiculobolhosas, pustular	Eritema multiforme, doença da mão-pé-boca (palmares), porfiria cutânea tardia (dorsal), epidermólise bolhosa aquisitiva, paroníquia herpética, bolhas dactilite, psoríase
	Papulonodulares	Verrugas (dorsal), ceratoses actínicas, carcinomas de células escamosas (dorsal), granuloma piogênico, granuloma anular, cistos mucosos digital (dorsal)
	Despigmentação	Vitiligo, leucodermia química
	Telangiectasias periungueais	Esclerodermia, dermatomiosite, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Osler-Weber-Rendu
Pés	Papuloescamosas e eczematosa	Tinea, psoríase, dermatite de contato, dermatite atópica, sífilis
	Vesiculobolhosas	Tinea, picadas de artrópodes, epidermólise bolhosa (hereditária e adquirida), eritema multiforme, doença da mão-pé-e-boca, epidermólise bolhosa adquirida
	Pápulas	Verrugas, calos
	Ulcerativa	Úlceras neuropática (plantar)

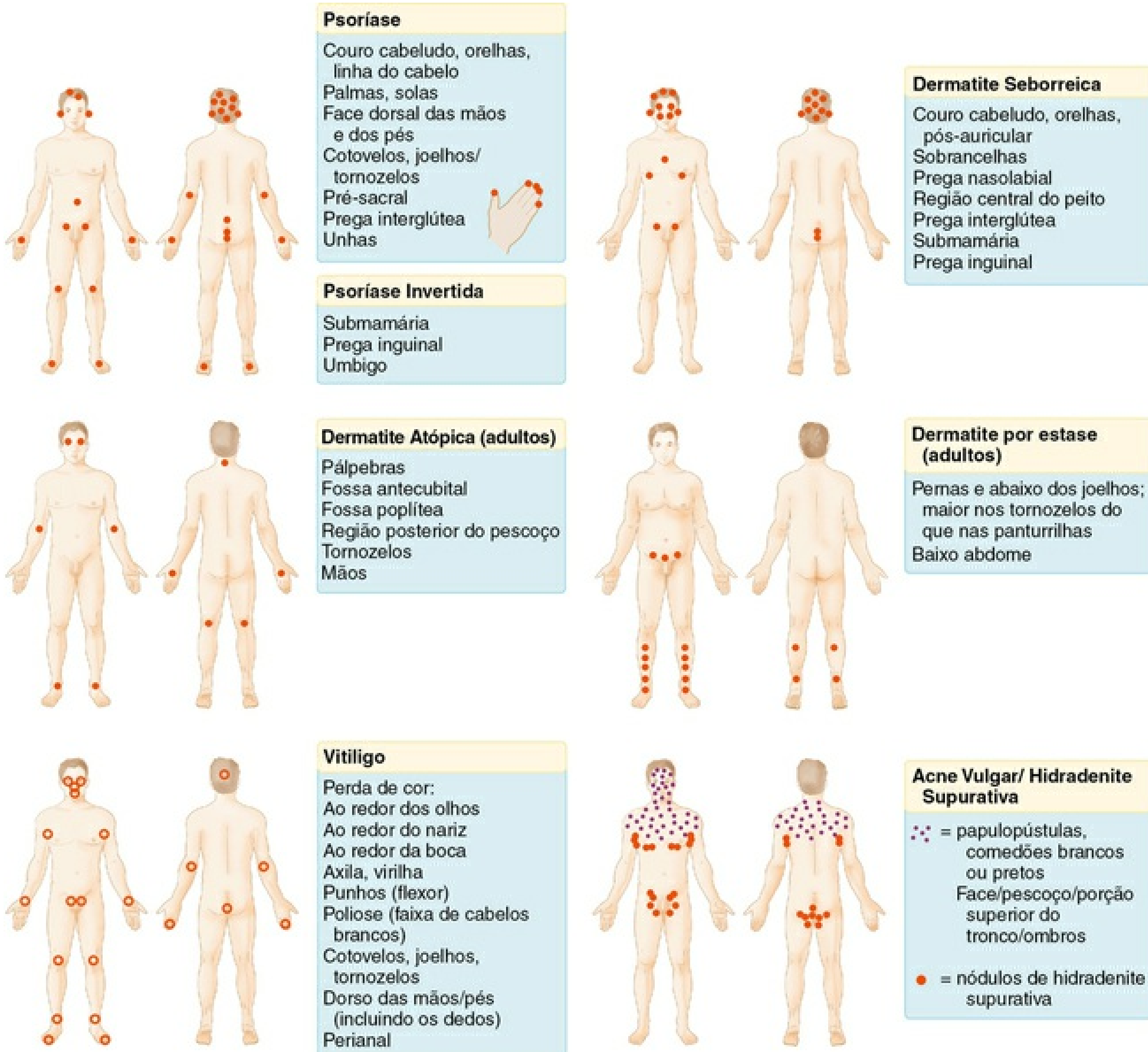

FIGURA 449-13 Envolvimento regional específico de doenças de pele.

Grau A

1. Rajendran, P. M., Young, D., Maurer, T., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:4044–4048.
2. Currie, B. J., McCarthy, J. S. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med*. 2010; 362:717–725.
3. Chosidow, O., Giraudeau, B., Cottrell, J., et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med*. 2010; 362:896–905.
4. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD003263.

Leituras sugeridas

Boissy, R. E., Nordlund, J. J. Vitiligo: current medical and scientific understanding. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;

146:69–75. *Análise da patogênese, tratamento e prognóstico.*

Stevens, D. L., Eron, L. L. Cellulitis and soft-tissue infections. *Ann Intern Med*. 150, 2009. [ITC11]. *Abordagem prática com tabelas úteis.*

Doenças capilares e ungueais

Antonella Tosti

Distúrbios do cabelo

Cabelo Normal

A haste do cabelo é uma estrutura completamente queratinizada produzida pelo folículo piloso. Toda a pele, com exceção das palmas das mãos e plantas dos pés, contém folículos pilosos. Os folículos pilosos são de dois tipos: folículos terminais e velos folículos. Folículos terminais, que alcançam a hipoderme, produzem pelos terminais longos, espessos (60 a 80 μm), e pigmentados. Os pelos terminais estão presentes desde o nascimento no couro cabeludo, sobrancelhas e cílios e mais tarde se desenvolvem após a puberdade nas axilas, região púbica e na barba em homens. Folículos pilosos velos são pequenos e localizados na superfície e na camada média da derme, onde produzem velos, que são finos (<30 μm), baixos (<2 cm), não pigmentados e cobrem toda a pele glabra.

O folículo piloso é formado por uma porção permanente superior e inferior e por uma porção transitória dinâmica que migra durante o ciclo do pelo. A porção transitória inclui o bulbo piloso, que é envolto pela papila dérmica e contém a matriz do cabelo, que produz a haste do cabelo e suas bainhas. A divisão anatômica entre o permanente e a porção transitória é logo abaixo da região abaulada, que corresponde à inserção dos músculos eretores dos pelos. A região do bulge contém as células-tronco epiteliais que regeneram o folículo em cada ciclo de crescimento capilar; o seu dano resulta em destruição de células-tronco e alopecia cicatricial.

Ciclo Piloso

Folículos pilosos apresentam uma atividade cíclica, caracterizada por períodos alternados de produção da haste do cabelo e períodos de repouso (anágeno, catágeno, telógeno). Durante a fase anágena, os folículos produzem a haste do pelo. A duração da fase anágena, que no couro cabeludo varia de dois a sete anos, determina o comprimento da haste do pelo. A duração máxima e a velocidade de crescimento dos pelos terminais variam em diferentes regiões do corpo. O cabelo do couro cabeludo cresce cerca de 0,4 mm/dia e pode chegar a uma extensão de mais de 1 metro. Comprimento piloso máximo diminui com a idade. Catágeno é uma fase transicional, que dura de duas a três semanas e precede a fase telógena em repouso. Durante a fase telógena, a produção de

cabelo está ausente, mesmo se o corpo permanecer no interior do folículo para ser eliminado apenas quando, após três meses, o folículo entra novamente na fase anágena.

O ciclo dos folículos do pelo do couro cabeludo adjacente não é sincronizado. Em condições normais, cerca de 85% a 90% de folículos estão na fase anágena e 10% a 15% na fase telógena.

Perda de Cabelo e Alopecias

A perda de cabelo aflige a maioria dos pacientes, independentemente de sua gravidade e padrão. Em alguns casos, o decréscimo na qualidade de vida, atribuível à perda de cabelo, é comparável àquela causada por doenças crônicas mais importantes.

O primeiro passo é avaliar a ingestão de medicamentos, histórico familiar, diagnóstico de doença sistêmica, e a gravidade e duração da perda de cabelo (Tabela 450-1). O segundo passo é estabelecer se a densidade de cabelo é normal ou diminuída. A gravidade da queda de pelos deve ser avaliada e, se possível, os pelos eliminados devem ser examinados.

Tabela 450-1

Causas da perda de cabelo

ALOPECIA DIFUSA
Eflúvio telógeno (p. ex., após a doença ou estresse)
Eflúvio anágeno (p. ex., após quimioterapia ou radioterapia)
Medicamentos (Tabela 450-2)
Deficiência nutricional
Tratamento capilar
Alopecia androgenética (em mulheres)
Alterações hormonais (p. ex., menopausa, descontinuação de contraceptivos orais, hipotireoidismo)
ALOPECIA EM FLOCOS
Alopecia areata (provavelmente autoimune)
Alopecia cicatricial (cicatrização) (p. ex., líquen planopilar, lúpus eritematoso discoide, foliculite decalvante)
Alopecia tração (p. ex., excessivo alisamento ou entrançamento dos fios)
Tricotilomania (arrancamento de cabelo)
Infecção do couro cabeludo (p. ex., tinha)

A perda de cabelo aguda e grave é típica de doenças que agudamente interrompem a atividade mitótica dos folículos anágenos (drogas, alopecia areata). Uma densidade de cabelo normal sugere um diagnóstico de eflúvio telógeno, que pode ser agudo ou crônico. Uma redução da densidade de cabelo pode envolver todo o couro cabeludo (alopecia difusa), pode ser limitada a regiões específicas do couro cabeludo (alopecia moderada), ou pode se apresentar com remendos calvos (alopecia irregular). Na alopecia irregular o couro cabeludo pode mostrar áreas de alopecia completamente desprovidas de pelos (alopecia areata, alopecia cicatricial) ou ter cabelos curtos quebrados (tricotilomania, distúrbios do eixo do cabelo).

Eflúvio telógeno

Eflúvio Telógeno Agudo

Eflúvio telogênico agudo resulta de eventos nocivos que precipitam a entrada de um grande número de folículos em sua fase de descanso (telógena). As possíveis causas incluem doenças sistêmicas, drogas (Tabela 450-2), febre, estresse, perda de peso, parto, deficiência de ferro e distúrbios inflamatórias do couro cabeludo. Para drogas, a gravidade da perda de cabelo depende da droga, da dosagem e da suscetibilidade do paciente.

Tabela 450-2

Drogas relatando a indução de queda de cabelo

Acetato de glatirâmer
Ácido hidrazida isonicotínico[§]
Ácido nicotínico
Alopurinol
Amiodarona
Anfetaminas[*†]
Analgésicos, anti-inflamatórios (ibuprofeno, indometacina, naproxeno)
Androgênios[*¶]
Anticoagulantes (cumarínicos, dextran, heparina/heparinoides)[*†]
Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina)
Antiepilépticos (carbamazepina, hidantoínas, lamotrigina, troxidone, ácido valproico, vigabatrina)[*†]
Antipsicóticos (flupentixol decanoato, flufenazina decanoato)
Benzimidazol (albendazol, mebendazol)
β-Bloqueadores (levobunolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol)[*]
Bromocriptina
Buspirona
Butirofenonas
Cantaridina
Cholestyramine
Cloranfenicol
Cidofovir
Cimetidina
Clonazepam
Clotrimazol
Colchicina
Contraceptivos (orais)[‖]
Danazol
Diclofenaco
Dixyrazine
Diazóxido
Drogas antitireoidianas (carbimazole, iodo, tiouracil)[*]
Espironolactona
Etambutol
Etionamida
Fenindiona
Fibratos (clofibrato, fenofibrato)
Gentamicina
Gefitinib[‡]
Glibenclamida

G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos)
Haloperidol
Imunoglobulinas
Indanedionas
Indinavir[*]
Inibidores aromatase (fadrozole, 4-OHA, vorozole)[*§]
Inibidores da ECA (captopril, enalapril, moexipril, ramipril)
Inibidores de recaptação de serotonina (fl uoxetina, fl uvoxamina, paroxetina, sertralina)[*]
Interferons[*†]
Leflunomida[*]
Levodopa
Lítio[*]
Maprotilina
Mesalazina
Metildopa
Metisergida
Metirapona
Minoxidil[||]
Nitrofurantoína
Octreotida
Olanzapina
Polissulfato de pentosana
Piroxicam
Potássio tiocianato
Piridostigmina.
Radiação (<700 Gy)[*§]
Ranelato de estrôncio[*†]
Retinol (vitamina A)[*]
Retinoides (acitretina, etretinato, isotretinoína)[*†]
Risperidona
Sais de ouro
Salicilatos
Sorafenibe
Sulfassalazina
Supressores de apetite
Tamoxifeno
Terbinafina
Terfenadina
Tianfenicol
Tiroxina
Tocoferol (vitamina E)
Trazodona
Triazólicos (fluconazol, itraconazol)
Trimetadiona
Triparanol
Vasopressina

[*]Estabelecidos por múltiplos relatos ou comprovada por reexposição.

[†]Perda de cabelo geralmente grave.

[‡]Podem produzir alopecia permanente.

[§]Pode produzir eflúvio anágeno.

[||]pode produzir eflúvio telógeno três meses após a descontinuação.

[¶]Pode produzir a alopecia androgenética.

A perda de cabelo começa aproximadamente três meses após o evento causador, um

período que corresponde à duração da fase telógena. Os pelos telógenos são retidos no interior do folículo durante a fase telógena, para serem perdidos quando o folículo produz um dos cabelos anágenos novo. A perda de cabelo é grave quando a descamação é de 100 a 200 fios. O paciente geralmente se lembra com bastante precisão quando se iniciou a maior queda de pelos. Eflúvio telogênico agudo geralmente não produz alopecia visível porque cerca de 50% dos pelos precisam ser perdidos antes da redução da densidade de cabelo ser evidente.

Tratamento e prognóstico Rx

O eflúvio telogênico agudo regride espontaneamente alguns meses após a remoção da causa. Ela pode, no entanto, aumentar a probabilidade ou a gravidade de subsequente alopecia androgenética.

Eflúvio Telógeno Crônico

O eflúvio telógeno crônico, caracterizado pelo aumento da queda de pelos que dura por mais de seis meses, afeta principalmente mulheres de meia-idade e frequentemente permanece inexplicado. A perda diária é leve (em geral, menos de 100 fios ao dia), mas os pacientes podem ficar angustiados e se queixam de afinamento temporal progressivo e diminuição da massa de cabelo. É frequentemente relatada dor no couro cabeludo (*trichodynia*). Os pacientes que têm alta densidade de cabelo podem mesmo trazer envelopes de fios eliminados para comprovar a quantidade de perda de cabelo. Não há tratamento efetivo. Eflúvio telógeno crônico tem uma evolução crônica com exacerbações periódicas.

Alopecia difusa

Eflúvio Anágeno

A queda aguda de fios que leva à alopecia difusa é um efeito colateral típico da quimioterapia e radiação do couro cabeludo. Queda de fios é causada por lesão aguda para o pelo em crescimento; o resultado é a quebra de cabelo. A queda de cabelo é aguda e grave e pode produzir perda da maior parte do cabelo do couro cabeludo, sobrancelhas e cílios; os pelos do corpo são menos comumente envolvidos. Queda de cabelo geralmente começa quatro a seis semanas após a ingestão de drogas e pode ser muito grave, com até 1.000 fios descamados diariamente. O crescimento do cabelo geralmente é rápido após a descontinuação da terapia, mas a forma e a cor podem ser diferentes. Alopecia permanente pode ocorrer com a alta dose de radiação e certos tratamentos medicamentosos, como busulfan. Hipotermia no couro cabeludo pode prevenir ou reduzir a perda de cabelo durante a quimioterapia.[1] Minoxidil tópico acelera o crescimento do cabelo, mas não impede a perda.

Alopecia-padrão (Alopecia Androgenética)

A alopecia androgenética, que é a forma mais comum de perda de cabelo, afeta até 80% dos homens e 50% das mulheres no curso de suas vidas. A alopecia androgenética é causada por uma diminuição progressiva no diâmetro, comprimento e pigmentação do cabelo. Cabelo ralo não é difuso, mas, em vez disso, é limitado ao vértice frontal, temporal e áreas onde os folículos pilosos são sensíveis aos efeitos do metabólito da testosterona, di-hidrotestosterona (DHT). Esta sensibilidade a DHT, que requer a 5-α-redutase enzimas, é geneticamente determinada. Em perda de cabelo, a alopecia androgenética no padrão masculino envolve áreas frontotemporal e vértice, após um padrão que corresponde à escala Hamilton-Norwood. No padrão feminino, a alopecia androgenética produz adelgaçamento difuso da região da coroa com a manutenção da região frontal (padrão Ludwig), um padrão que pode ser facilmente observado por uma densidade de cabelo e comparando a parte central no topo com a região occipital. Alopecia padrão feminino grave parietal e occipital também envolve, com frequência, regiões com adelgaçamento difuso. Nas mulheres na pré-menopausa, a alopecia androgenética pode ser um sinal de hiperandrogenismo, juntamente com hirsutismo e acne. Na maioria das mulheres, no entanto, a alopecia androgenética ocorre na ausência de evidências bioquímicas e clínicas de excesso de andrógeno e pode ser resultado do excesso de sensibilidade a androgênios foliculares.

A alopecia androgenética é uma doença progressiva que tende a piorar com o tempo. Os tratamentos clínicos de alopecia androgenética costumam incluir minoxidil tópico 2% em mulheres e 5% minoxidil tópico[2] ou a finasterida oral, 1 mg por dia, em homens.[3] A melhora é principalmente resultante do espessamento do cabelo preexistente.

Tratamentos para a alopecia androgenética devem ser continuados por pelo menos seis meses antes de avaliar sua eficácia, e consumo regular da droga é obrigatório para a manutenção de resultados. A interrupção do minoxidil produz um eflúvio telogênico agudo, que se torna evidente três a quatro meses, e, muitas vezes, a interrupção não pode ser prevenida pelo tratamento da finasterida concomitante. A interrupção da finasterida é seguida por perda de cabelo, com retorno para o estado de pré-tratamento após um ano. Os transplantes de cabelos são uma boa opção para homens com alopecia androgenética, e o tratamento com finasterida, 1 mg por dia, melhora os resultados da cirurgia a longo prazo. Os transplantes de cabelos em mulheres são mais complicados porque os cabelos ralos são frequentemente difusos nas regiões occipital e parietal, então não é uma boa área doadora de cabelo. Além disso, a cirurgia pode induzir uma área do doador eflúvio do cabelo preexistente na área do receptor, o que, em mulheres, produz uma piora temporária do adelgaçamento do cabelo.

Alopecia em flocos

Alopecia Areata

Alopecia areata é uma forma comum de perda de cabelo, geralmente não cicatricial irregular, afetando até 2% da população. A etiologia é desconhecida, mas a evidência é

consistente com uma doença autoimune, que contribui uma predisposição genética e fatores ambientais. Em indivíduos geneticamente predispostos, vários fatores desencadeantes causam uma reação autoimune tipo T_H1 CD8-driven, predominantemente células T contra os folículos pilosos, resultando em perda aguda de cabelo.

A doença ocorre em todos os grupos étnicos e em ambos os sexos. Pode começar em qualquer idade, mas formas graves geralmente começam durante a infância e são mais frequentes em homens. O exame clínico revela uma ou múltiplas manchas bem circunscritas não cicatricial com ausência de cabelo que aumentam de forma centrífuga (Fig. 450-1). As margens das placas frequentemente são compostas de cabelos com 3 mm de comprimento com uma ponta quebrada pigmenta (cabelos em ponto de exclamação), que indica que a doença está progredindo.

FIGURA 450-1 Alopecia areata: irregular perda de cabelo. Área de alopecia é desprovida de pelos, e o couro cabeludo não apresenta alterações inflamatórias.

A alopecia areata pode afetar todas as áreas pilosas do corpo. Formas graves envolvem todo o couro cabeludo (alopecia areata ou totalis), todos os pelos e cabelos do corpo (alopecia areata universalis). O envolvimento das margens do couro cabeludo (ofiásica) é associado com um mau prognóstico. A alopecia areata pode ser associada com outras doenças autoimunes, mais comumente com doenças da tireoide (Capítulo 233). Outras possíveis associações incluem doença celíaca (Capítulo 142), vitiligo (Capítulo 449) e atopia (Capítulo 446). As anormalidades das unhas são comuns, especialmente em crianças.

O histórico natural de alopecia areata é imprevisível. Estudos indicam que cerca de 34 a 50% dos pacientes se recupera dentro de um ano e 15% a 25% irão progredir para a perda

total de cabelo do couro cabeludo ou perda de cabelo do couro cabeludo por inteiro e também do corpo, uma condição para a qual a recuperação completa é de apenas cerca de 10%. Até o momento, não há cura para a alopecia areata, e os tratamentos disponíveis podem induzir o crescimento piloso temporariamente, mas não alteram o prognóstico a longo prazo.[4]

As recidivas costumam ser frequentes e ocorrem em alta porcentagem de pacientes, mesmo durante a terapia. Pulsoterapia corticoesteroide com altas doses é eficaz em cerca de 60% dos pacientes com alopecia areata, mas não é útil na alopecia totalis e ofiásica de longa duração ou alopecia universalis. Os esteroides intralesionais podem ser usados nas formas localizadas de alopecia, incluindo alopecia areata das sobrancelhas. Esteroides tópicos de alta potência (propionato de clobetasol creme 0,05%) sob oclusão induzem um recrescimento em cerca de 25% dos pacientes com alopecia totalis de longa duração ou alopecia universalis, mas recidivas são comuns. Propionato de clobetasol 0,05% em espuma pode ser usado em placa de alopecia areata. Tópicos difenilciclopropenona (DPCP) ou imunoterapia com ácido esquárico dibutiléster (SADBE), que é usado na Europa, mas não é aprovado pela U.S. Food and Drug Administration, induz ao crescimento piloso em cerca de 20% dos pacientes com alopecia totalis grave ou alopecia universalis. Esteroides tópicos de potência baixa e média e minoxidil tópico são provavelmente apenas tratamentos com placebo para alopecia areata.

Tricotilomania

Tricotilomania é um distúrbio compulsivo mais comum em crianças. Arrancamento repetitivo e depenamento produzem manchas de alopecia irregular. O couro cabeludo não é completamente calvo, mas mostra pelos quebrados de vários comprimentos (Fig. 450-2). As regiões frontal, parietal e occipital do couro cabeludo são mais comumente afetadas, mas outros pelos terminais podem ser envolvidos, especialmente os cílios superiores.

FIGURA 450-2 Tricotilomania: perda irregular de cabelo.
Área de alopecia tem um formato irregular e fios quebrados presentes em diferentes comprimentos.
Observe também escoriações do couro cabeludo.

Ocasionalmente, pacientes desenvolvem o hábito de mascar ou comer os pelos arrancados. Pacientes com tricotilomania frequentemente não admitem o seu hábito, e os pais de crianças afetadas podem ser resistentes a aceitar o diagnóstico. O encaminhamento a um psiquiatra pode ser indicado, especialmente para adultos.

Alopecias Cicatriciais

A marca característica das alopecias cicatriciais é a perda do ósteo folicular. Alopecias cicatriciais incluem doenças que afetam principalmente os folículos pilosos, bem como as doenças que afetam a derme e, secundariamente, causam destruição folicular. Na alopecia cicatricial, o couro cabeludo tem áreas calvas atróficas que podem aumentar lentamente centrifugamente. O diagnóstico diferencial entre as diferentes doenças (p. ex., líquen planopilar, lúpus eritematoso discoide, foliculite decalvante) que causam alopecia cicatricial requer a avaliação das amostras patológicas porque as características clínicas geralmente não são diagnósticas. A biópsia deve ser tomada a partir de áreas de couro cabeludo que mostrem evidência de inflamação ativa porque a biópsia atrófica do couro cabeludo irá geralmente mostrar apenas fibroses foliculares ou dérmicas.

Líquen planopilar

No líquen planopilar, a forma mais comum de alopecia cicatricial, os folículos pilosos que circundam as áreas alopécicas mostram eritema perifolicular e tampões foliculares.

Geralmente, o paciente queixa-se de prurido intenso. Uma variante do líquen planopilar é a alopecia fibrosante frontal, que geralmente afeta a região frontal de implantação dos cabelos de mulheres na pós-menopausa com alopecia cicatricial em faixa, muitas vezes associada com acentuada redução ou perda completa das sobrancelhas (Fig. 450-3). A patogênese é desconhecida, mas o líquen planopilar específico do cabelo pode ser uma reação autoimune, na qual antígenos foliculares, localizados principalmente na área da protuberância-alvo, os linfócitos T, com preservação relativa da derme interfoliculares. Não há nenhum tratamento disponível consistentemente eficaz para líquen planopilar, mas as tentativas de tratamento incluem o uso intralesional ou sistêmico de esteroides, tetraciclinas orais e antimaláricos sistêmicos.

FIGURA 450-3 Alopecia fibrosante frontal.
Alopecia cicatricial da margem pilosa, com recessão da linha frontal de implantação dos cabelos.

Lúpus eritematoso discoide

No lúpus eritematoso discoide, a área de alopecia mostra inflamação ativa com eritema, edema, descamação e tampões foliculares, assim como atrofia com graus variáveis de telangiectasia e hipocromia.

As mulheres são mais frequentemente acometidas, sendo mais comum nas mulheres afro-americanas. Aproximadamente 5% a 10% dos adultos com lúpus eritematoso discoide desenvolverão lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 274), especialmente aqueles com amplas lesões discoides. Em lesões localizadas, o tratamento com esteroides tópicos de alta potência (Tabela 445-1, Capítulo 445) geralmente é eficaz. As drogas antimaláricas são um tratamento de segunda linha. O crescimento piloso pode ocorrer prontamente quando o tratamento é iniciado. A estratégia terapêutica deve incluir fotoproteção da área envolvida.

Foliculite decalvante

Na foliculite decalvante, o couro cabeludo mostra lesões papulopustulosas que frequentemente coalescem para formar áreas encrostadas exsudativa que resultam em alopecia cicatricial. Um achado frequente é a foliculite em tufos, que são tufos de cinco a 15 cabelos emergindo junto do couro cabeludo. A causa é desconhecida, mas a condição pode refletir uma resposta imunológica anormal para antígenos bacterianos. *Staphylococcus aureus* é frequentemente isolado de lesões ativas. A foliculite decalvante às vezes responde aos antibióticos orais (p. ex., trimetoprim-sulfametoxazol ou clindamicina com ou sem rifampicina por oito a dez semanas), mas, em geral, há recaídas após a interrupção da terapia. A doença tende a ter um curso prolongado com recidivas inflamatórias frequentes e, às vezes, uma intensa cicatrização.

Distúrbios capilares em crianças

As alopecias congênitas e hereditárias estão presentes desde o nascimento ou aparecem nos primeiros anos de vida. A aplasia congênita da cútis é a forma mais comum de alopecia focal em recém-nascidos. Perda de cabelo padronizado em uma criança em fase pré-puberdade não exclui o diagnóstico de alopecia androgenética, pois a doença pode aparecer no tempo da pubarca, na ausência de qualquer anormalidade endócrina.

Anormalidades hereditárias da haste do cabelo associadas com aumento da fragilidade capilar produzem alopecia difusa ou focal que aparece durante a infância. O distúrbio hereditário mais comum de haste do cabelo é moniletrix, na qual a haste do pelo frágil está associada com hiperqueratose folicular. O cabelo é maçante e frágil e quebra-se facilmente, especialmente nas áreas occipitais. O diagnóstico é confirmado pelo achado de cabelo no exame microscópico de contas na haste do pelo.

Alopecia triangular congênita geralmente é notada por volta dos seis anos de idade como uma área de alopecia triangular irregular na região frontotemporal. A presença de pelos velos na área é diagnóstica e sugere uma possível origem nevoide da alopecia.

A síndrome de pelo anágeno frouxo é caracterizada por um defeito na ancoragem do cabelo para o folículo, resultando em cabelos facilmente puxados sem dor para fora do couro cabeludo. A condição é típica das crianças e pode se manifestar com perda de cabelo irregular devido ao arrancamento de cabelo enquanto brincam.

Diferenças raciais

A frequência e aspectos clínicos de distúrbios pilosos variam nas diferentes raças. A alopecia androgenética, por exemplo, é mais comum em brancos do que em negros e asiáticos, enquanto negros e asiáticos são mais suscetíveis às intempéries e fragilidade dos cabelos.

A haste do cabelo de negros tem a forma achatada, é altamente torcida e difícil de tratar sem produtos químicos fortes ou procedimentos para o cabelo, que geralmente causam danos consideráveis aos fios. Alisamento e entrançamento são responsáveis por alopecia por tração, que é comum e geralmente produz alopecia cicatricial das margens

frontal e lateral.

Em asiáticos, a haste do cabelo é redonda e alongada, espessa, robusta e reta. Os cabelos asiáticos são muito difíceis para estilo e corante, e são frequentemente danificados por seu tratamento com concentrações elevadas ou a exposição a substâncias química.

Crescimento excessivo de cabelos

Hirsutismo descreve excesso de pelos terminais tanto no sexo masculino com no sexo feminino. O hirsutismo deve ser distinguido de hipertricose, que é caracterizada pela presença excessiva de cabelo em uma área não dependente de andrógenos.

Hirsutismo

O hirsutismo é uma condição comum que afeta até 10% das mulheres. A prevalência de hirsutismo é influenciada por fatores genéticos e raciais. É mais frequente em mulheres hispânicas e mediterrâneas do que nas mulheres asiáticas ou africanas. Hirsutismo pode ou não ser associado com hiperandrogenismo ou com acne e a alopecia androgenética. Hirsutismo idiopático é responsável por cerca de 15% dos casos.

Hipertricose

Hipertricose resulta da presença de pelos terminais nas áreas anatômicas normalmente caracterizadas por pelo tipo velos. Hipertricose pode ser congênita ou adquirida, localizada ou generalizada. Hipertricoses adquiridas são mais comumente iatrogênicas, metabólicas (p. ex., síndrome de Cushing, porfiria, hipertireoidismo), nutricionais (p. ex., anorexia nervosa), ou paraneoplásicas (Capítulo 187).

Distúrbios ungueais

Unha Normal

A placa ungueal é uma estrutura dura queratinizada produzida pela matriz ungueal, que é um epitélio especializado localizado acima da falange distal do dedo. Em cortes longitudinais, a matriz consiste de um saco dorsal, um apical e uma porção ventral. A matriz proximal (parte dorsal e ápice) produz a placa dorsal ungueal (dois terços), e a placa superior matriz distal (porção ventral) produz a placa ventral (um terço da placa inferior). A placa ungueal é produzida continuamente, durante toda a vida. As unhas crescem lentamente, e a placa ungueal pode refletir doenças ocorridas vários meses antes da anormalidade da unha ser evidente. A reposição completa leva cerca de seis meses para uma unha das mãos e 12 a 18 meses para a dos pés. Diversos medicamentos (p. ex., anticonvulsivantes, neurolépticos, antifúngicos), drogas (p. ex., anfetamina, cocaína, substâncias dopantes) e venenos (p. ex., mercúrio, arsênico) são retidos nas unhas cujos fragmentos (pedaços de unhas) podem ser usados para monitorar a exposição prévia.

Distúrbios ungueais

As anomalias ungueais podem ser congênitas ou adquiridas e podem ser causadas pelo desenvolvimento, traumático, inflamatório, infeccioso, e distúrbios neoplásicos ou por medicamentos. O diagnóstico de distrofia ungueal usualmente depende de uma avaliação clínica cuidadosa e um histórico preciso, mas pode ser necessária a investigação do dedo e patologia radiográfica ou ressonância magnética.

Coiloníquia (Unhas em Colher)

Em coiloníquia (Fig. 450-4), que também é chamada de a presença de unhas, a placa ungueal é fina e possui uma aparência côncava. Coiloníquia é fisiológica em crianças. Em adultos, ela pode ser ocupacional ou, mais raramente, um sinal de deficiência de ferro (Capítulo 162).

FIGURA 450-4 A unha em colher
(Disponível em McGraw-Hill's Access Medicine:
http://www.accessmedicine.com/search/searchAMResultImg.aspx?rootterm=(koilonychia&rootID=(41210&searchType=(1.)

Baqueteamento Digital

O baqueteamento digital (Fig. 450-5) se desenvolve quando o aumento do tecido mole do dedo distal causa um dedo com um aumento de volume e da curva da placa ungueal. O ângulo entre a placa ungueal e a prega ungueal proximal (ângulo de Lovibond) é maior do que 180 graus. O baqueteamento dos dedos pode ser congênito (p. ex., na doença

cardíaca congênita; Capítulo 69) ou adquirido. Outras causas de baqueteamento adquirido incluem intratorácico ou neoplasias gastrointestinais (Capítulo 187), doença intratorácica crônica supurativa (Capítulo 90), doença intestinal inflamatória (Capítulo 143) e distúrbios hepáticos.

FIGURA 450-5 Baqueteamento digital
(Disponível em The Dermatologists' Image Resource: http://www.dermnet.com/image.cfm?passedArrayIndex=(3&moduleID=(13&moduleGroupID=(183. Acessado em 24 de maio, 2006.)

Linhas de Beau e Onicomadese

Linhas de Beau (Fig. 450-6) e onicomadese são decorrentes de uma redução ou interrupção temporária da atividade mitótica da matriz proximal. Linhas de Beau são sulcos transversais de diversas profundidades; onicomadese como um sulco transversal de toda a espessura da placa ungueal proximal. Causas (Tabela 450-3) incluem trauma, doenças de pele envolvendo a prega ungueal proximal e a matriz e doenças sistêmicas. Neste último caso, as linhas de Beau ou onicomadese envolvem todas as unhas e estão localizadas no mesmo nível.

Tabela 450-3

Causas de onicomadese e linhas de beau

SISTÊMICA
Acrodermatite enteropática
Estresse metabólico grave
Febre alta
Infecções virais (doença de Kawasaki, sarampo, síndrome da mão-pé-boca)
Tifo
Síndrome de Stevens-Johnson
Drogas
Distúrbios bolhosos (pênfigo, penfigoide)
Trombose saturação de alta altitude
Hemodiálise
Infarto do miocárdio
LOCAL
Trauma (incluindo serviço de manicure)
Paroníquia
Desalinhamento congênito (grandes unhas dos pés)

FIGURA 450-6 Linhas de Beau após uma infecção grave. As linhas afetam todas as unhas no mesmo nível.

Depressões

Depressões (Fig. 450-7) aparecem como depressões puntiformes do dorso da placa

ungueal, com variável amplitude e profundidade. As depressões são causadas por doenças inflamatórias de pele, tais como a psoríase (Capítulo 446), alopecia areata e eczema (Capítulo 446).

FIGURA 450-7 Sulcos pontilhados e onicólise na psoríase ungueal.

Sulcos Longitudinais e Estrias

Unhas normais muitas vezes mostram sulcos longitudinais superficiais finos que aumentam em número com o envelhecimento. Fissuras longitudinais profundas, que indicam dano à matriz proximal, podem ser causadas por trauma, tumores que envolvem o líquen plano ungueal, insuficiência vascular, ou compressão da matriz.

Leuconíquia

Leuconíquia descreve uma coloração esbranquiçada da unha, que pode ser em razão da persistência de núcleos em células da placa ungueal ventral (leuconíquia verdadeira), ou a uma palidez do leito ungueal (leuconíquia aparente). Leuconíquia verdadeira não melhora com a pressão e se move distalmente com o crescimento da unha; é mais comumente causada por trauma. Leuconíquia aparente, que não segue crescimento da unha e desaparece com a pressão, pode ser sinal de doenças sistêmicas, como a cirrose hepática (unhas de Terry; Capítulo 148), doenças renais crônicas (unhas meio a meio, caracterizadas por aparente leuconíquia da metade proximal da unha; Capítulo 132), hipoalbuminemia (Capítulo 123) e quimioterapia sistêmica (linhas de Muehrcke; Fig. 450-8).

FIGURA 450-8 Linhas de Muehrcke.
(De Wikipedia Commons.)

Síndrome da Unha Amarela

A síndrome da unha amarela é um distúrbio crônico da unha caracterizado por uma parada ou uma redução do crescimento da unha, resultando em espessamento das unhas, endurecimento e coloração amarelada. As unhas das mãos e dos pés são excessivamente recurvadas de um lado para o outro, e as cutículas estão ausentes (Fig. 450-9). Síndrome da unha amarela pode ocasionalmente ser paraneoplásica (Capítulo 187). A patogênese da síndrome da unha amarela é desconhecida, mas uma anormalidade congênita dos vasos linfáticos pode estar envolvida. Casos típicos têm associado a linfedema ou distúrbios respiratórios. As anormalidades das unhas melhoram com o tratamento dos distúrbios respiratórios. A administração oral de vitamina E (1.200 mg/dia por vários meses) é útil em alguns casos.

FIGURA 450-9 Síndrome da unha amarela.
As unhas são amarelas e espessadas, muito curvas, e não crescem.

Hemorragias em Estilhaço

Hemorragias em estilhaço (Fig. 50-11, Capítulo 50) aparecem como linhas longitudinais finas de coloração vermelho-marrom e de comprimento variável. As hemorragias em estilhaço são geralmente localizadas na porção distal da unha e são comumente observadas em doenças inflamatórias, incluindo eczema (Capítulo 446), psoríase (Capítulo 446) e a onicomicose. Múltiplas hemorragias em estilhaços localizadas na placa ungueal proximal pode ser um sinal de doenças sistêmicas, incluindo endocardite infecciosa ou marântica (Capítulo 76), triquinose (Capítulo 365), e a síndrome do anticorpo antifosfolipídio.

Onicólise

Onicólise (Fig. 450-10) descreve descolamento da placa ungueal do leito. O descolamento usualmente ocorre nas margens laterais livres da unha. A área friável branca é decorrente da presença de ar, mas pode adquirir uma cor castanho-esverdeada se o espaço for colonizado por bactérias, como *Pseudomonas aeruginosa*.

FIGURA 450-10 Onicólise.
Observe o descolamento da ungueal distal do leito ungueal. (De Dartmouth University and Dermnet Weekly Clinic, July 30, 2001.)

Onicólise das unhas é um sinal comum da unha da psoríase (Capítulo 446). Também pode ser causada por prolongado e frequente contato com a água, detergentes, ou irritantes (onicólise idiopática). Onicólise da unha do pé é quase exclusivamente causada por trauma ou onicomicose. Quando a onicólise é limitada a um dedo, a possibilidade de um tumor ungueal deve sempre ser considerada.

Paroníquia

Paroníquia, que descreve a inflamação aguda ou crônica e pregas ungueais laterais e proximais, é comum nas unhas das mãos em qualquer idade. Na paroníquia aguda, o dígito afetado é doloroso, com eritema, inchaço e pus localizado em um canto da prega ungueal proximal. Paroníquia aguda geralmente segue um trauma à prega ungueal, como em crianças que destacam as cutículas ou em mulheres após o serviço de manicure. O tratamento com esteroides tópicos de média potência (Tabela 445-1, Capítulo 445) e antibióticos (p. ex., amoxicilina e o ácido clavulânico, 1 mg por dia por cinco dias em adultos) prontamente induz regressão da condição.

Em paroníquia crônica, um trauma mecânico ou ambiental prolongados (como contato com água e a irritantes) danifica a cutícula, permitindo a penetração de terra, bactérias e outras partículas sob a prega ungueal proximal. O resultado é uma reação inflamatória da prega ungueal proximal e da matriz ungueal, com edema e vermelhidão da ausência da prega cutícula, linhas de Beau, e anormalidades da placa ungueal superfície. O tratamento inclui medidas protetoras, como o uso de algodão e luvas de borracha para evitar o contato com substâncias irritantes, bem como esteroides tópicos e antimicrobianos tópicos.

Onicomicose

Infecções ungueais fúngicas mais comumente afetam as unhas dos adultos. Dermatófitos

(particularmente *Trichophyton rubrum*) são responsáveis pela maioria das infecções. A apresentação clínica varia de acordo com a modalidade de invasão da unha. Em onicomicose subungueal distal, que é a forma mais comum, os fungos se espalham a partir da pele plantar e invadem o leito ungueal. A hiperqueratose subungueal afetada mostra ungueal, onicólise e estrias amarelas. Em onicomicose superficial branca, que afeta apenas as unhas dos pés, os fungos colonizam a superfície da placa ungueal, onde causam múltiplas manchas brancas friáveis. Onicomicose subungueal proximal produz uma verdadeira leuconíquia, em razão da presença de hifas nas camadas profundas da placa. Onicomicose subungueal proximais causadas por *T. rubrum* é típica em pacientes imunossuprimidos. O tratamento de onicomicose depende do tipo clínico, o número de unhas afetadas e da gravidade do envolvimento da unha. Um tratamento sistêmico é sempre necessário para a onicomicose subungueal proximal e onicomicose subungueal distal envolvendo ungueal proximal. A terbinafina (250 mg por dia) para dois (unhas) ou três (unhas dos pés) meses é o tratamento mais eficaz para infecções por dermatófitos.[5]

Unhas Encravadas dos Pés

Panarício é uma condição comum, especialmente nos pacientes mais jovens. Unha crescendo internamente mais comumente afeta um ou ambos dos grandes dedos dos pés e está relacionada a fatores genéticos, hiperidrose, sapatos mal-adaptados. O encravamento geralmente é precipitado por corte incorreto, com a formação de uma borda afiada (espícula) da placa ungueal lateral que penetra e fere os tecidos moles da prega ungueal lateral. Dependendo da gravidade, o tratamento varia de simples desencaixe da espícula à destruição da matriz ungueal lateral por fenolização.[6]

Unha Pigmentada

Pigmentação da unha é geralmente causada pela coloração de agentes externos, como nicotina ou tintura de cabelo. Ela raramente pode ser decorrente da deposição de drogas na placa ungueal ou no leito ungueal (*i.e.*, antimaláricos) ou doenças sistêmicas (argiria). Nestes casos, a margem proximal da pigmentação segue a forma da lúnula.

Melanoníquia

Melanoníquia é definida pela presença de melanina no interior da placa ungueal. Parece mais frequentemente como uma banda castanho-negra longitudinal a partir de matriz e estendendo-se à borda livre da placa ungueal. Menos frequentemente, a pigmentação pode envolver toda a placa ungueal ou estar presente como uma banda transversal.

Melanoníquia resulta da produção de melanina pelos melanócitos da matriz ungueal, onde os melanócitos estão normalmente quiescentes, mas pode tornar-se ativo e iniciar a síntese de melanina. Melanoníquia tem três causas principais: simples ativação de melanócitos, proliferação de melanócitos benignos (lentigo, nevo), e a proliferação de melanócitos malignos (melanoma; Capítulo 210).

Causas comuns de melanoníquia longitudinal decorrente da ativação de melanocíticos incluem inflamatórias e distúrbios traumáticos da unha, drogas (quimioterapia, como a azidotimidina, antimaláricos, terapia PUVA) (Fig. 450-11), e doenças sistêmicas (síndrome de imunodeficiência adquirida [Capítulo 399]; doença de Addison [Capítulo 234]).

FIGURA 450-11 Melanoníquia e leuconíquia aparente (linhas de Muehrcke linhas) em um paciente que se submete à quimioterapia sistêmica com cisplatina.

Melanoma da unha é raro e mais frequentemente envolve o polegar de indivíduos de meia-idade. O diagnóstico é frequentemente retardado, e a sobrevida de cinco anos é de apenas 15%. Sinal de Hutchinson, a extensão da pigmentação para a proximal ou pregas ungueais laterais, é um indicador importante do melanoma ungueal (Fig. 450-12).

FIGURA 450-12 Melanoma ungueal.
Melanoníquia e periungueal pigmentação (sinal de Hutchinson).

Grau A

1. Macduff, C., Mackenzie, T., Hutcheon, A., et al. The effectiveness of scalp cooling in preventing alopecia for patients receiving epirubicin and docetaxel. *Eur J Cancer Care*. 2003; 12:154–161.
2. Olsen, E. A., Whiting, D., Bergfeld, W., et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47:377–385.
3. Acra, E., Açikgöz, G., Taştan, H. B., et al. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology*. 2004; 209:117–125.
4. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, et al. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD004413.
5. Sigurgeirsson, B., Olafsson, J. H., Steinsson, J. B., et al. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol*. 2002; 13:353–357.
6. Bos, A. M., van Tilburg, M. W., van Sorge, A. A., et al. Randomized clinical trial of surgical technique and local antibiotics for ingrowing toenail. *Br J Surg*. 2007; 94:292–296.

Leituras sugeridas

Baran, R. The nail in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011; 29:54–60. *Revisão. Análise.*

Camacho-Martinez, F. M. Hair loss in women. *Semin Cutan Med Surg*. 2009; 28:19–32. *Análise enfatizando o papel potencial de finasterida ou dutasterida em mulheres na pós-menopauasa.*

Rathnayake, D., Sinclair, R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11:1295–1304. *Análise.*

APÊNDICE

Intervalos e valores de referência laboratoriais

OUTLINE

Apêndice: Intervalos e valores de referência laboratoriais

Índice

IBC

APÊNDICE

Intervalos e valores de referência laboratoriais*

Ronald J. Elin

Os intervalos de referência são diretrizes valiosas para os médicos avaliarem a saúde e a doença, mas não devem ser usados como indicadores absolutos de saúde e doença. Para essencialmente todos os testes, existe uma sobreposição significativa entre as populações saudáveis e doentes. Muitos fatores podem influenciar a determinação do intervalo de referência. O método e o modo de padronização são variáveis para o intervalo de referência, sobretudo para os testes imunológicos e enzimáticos. A seleção da população "normal" também é importante porque fatores como idade, sexo, raça, dieta, hábitos pessoais (p. ex., consumo de álcool, fumo) e exercícios podem influenciar o intervalo de referência para um determinado analito. Por fim, as estatísticas escolhidas para definir o intervalo de referência também são um fator importante. Estas variáveis múltiplas para determinar o intervalo de referência indicam por que as diferenças existem entre as instituições para o mesmo analito.

Os valores neste capítulo são, principalmente, para adultos no estado de jejum. Os valores para outros grupos, quando inclusos, são claramente identificados. Os prefixos e as abreviações estão listados na Tabela do Apêndice-1. Por conveniência, este capítulo é dividido nas seguintes seções: química clínica, toxicologia e sorologia (Tabela do Apêndice-2); hematologia e coagulação (Tabela do Apêndice-3); e drogas, terapêuticas e tóxicas (Tabela do Apêndice-4). A lista inclui os intervalos de referência para os testes mais comuns utilizados na prática da medicina interna.

Tabela do Apêndice-1

Prefixos e abreviações

Prefixos Denotando Fatores Decimais		
PREFIXO	**SÍMBOLO**	**FATOR**
mega	M	10^{6}
quilo	k	10^{3}
hecto	h	10^{2}
deca	da	10^{1}
deci	d	10^{-1}
centi	c	10^{-2}
mili	m	10^{-3}
micro	μ	10^{-6}
nano	n	10^{-9}
pico	p	10^{-12}
femto	f	10^{-15}
ABREVIAÇÕES		
UA	Unidades arbitrárias	
LCR	Líquido cefalorraquidiano	
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético	
UE	Unidade de Ehrlich	
DG	Diagnóstico geral	
Hb	Hemoglobina	
campo	Campo de grande aumento	
EIF	Ensaio de imunofluorescência	
UI	Unidade internacional (da atividade hormonal)	
Kat	Katal	
Pa	Pascal	
RBC	Eritrócito (do inglês “red blood cell”)	
RIA	Radioimunoensaio	
RID	Imunodifusão radial	
S	Substrato	
U	Unidade internacional (da atividade enzimática)	
WBC	Leucócito (do inglês “white blood cell”)	

Tabela do Apêndice-2

Química clínica, toxicologia e sorologia

TESTE	ESPÉCIME	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Acetoacetato Semiquantitativo	Soro ou plasma (fluoreto/oxalato)	Negativo (<1 mg/dL)	Negativo (<0,1 mmol/L)
Acetona Semiquantitativo	Urina	Negativo	Negativo
	Soro ou plasma (fluoreto/oxalato)	Negativo (<1 mg/dL)	Negativo (0,17 mmol/L)
Alanina aminotransferase (ALT, TGP)	Soro	H: 10-40 U/L	0,17-0,68 μKat/L
Albumina			
Aldolase	Soro	1,0-7,5 U/L	0,2-0,13 μKat/L
Aldosterona	Plasma (heparina EDTA) ou soro	Adulto, dieta média de sódio	
		Supino: 3-16 ng/dL	0,8-0,44 nmol/L
		Ereto: 7-30 ng/dL	0,19-0,83 nmol/L
Alumínio	Soro	<5,41 μg/L	<0,2 μmol/L
Ácido δ-aminolevulínico (δ-ALA)	Soro	15-23 μg/dL	1,1-8 μmol/L
	Urina	1,5-7,5 mg/dia	11,4-57,2 μmol/dia
Ácido acético 5-hidroxi-indol (5-HIAA)			
Ácido ascórbico (consulte Vitamina C)			
Ácidos biliares, total	Soro, jejum	0,3-2,3 μg/mL	0,74-5,64 μmol/L
	Soro, 1 hora pós-prandial	1,8-3,2 μg/mL	4,41-7,84 μmol/L
	Fezes	120-225 mg/dia	294-551 μmol/dia
Ácidos graxos não esterificados (livres)	Soro ou plasma (heparina)	8-25 mg/dL	0,28-0,89 mmol/L
Ácido homovanílico (HVA)	Urina, 24 h	1,4-8,8 mg/dia	8-48 μmol/dia
Ácido pirúvico	Sangue total (heparina)	0,3-0,9 mg/dL	0,03-0,10 mmol/L
Ácido úrico	Soro	H: 3,5-7,2 mg/dL	0,21-0,42 mmol/L
Ácido vanililmandélico (VMA)	Urina, 24 h	2-7 mg/dia	10,1-35,4 μmol/dia
Amilase (S:Beckman, substrato definido)	Soro	27-131 U/L	0,46-2,23 μKat/L
	Urina, espécime determinado		1-17 U/hora
Angiotensina I	Plasma venoso periférico (EDTA)	<25 pg/mL	<25 ng/L
Angiotensina II	Plasma (EDTA)	10-60 pg/mL	10-60 ng/L
	Sangue arterial		
α_1-Antitripsina (nefelometria)	Soro	78-200 mg/dL	0,78-2 g/L

Ânion *gap* [Na^+-(Cl^- + HCO_3^-)]	Soro ou plasma (heparina)	7-16 mEq/L	7-16 mmol/L
Anticorpos antimicrossomais	Soro		Não detectável (hemaglutinação) ou <1 : 10 (EIF)
Anticorpos de tiroglobulina	Soro		<1 : 10
Antígeno de câncer 125 (CA 125)	Soro	<35 U/mL	<35 kU/L
Antígeno de câncer 15-3 (CA 15-3)	Soro	<30 U/mL	<30 kU/L
Antígeno de carboidrato 19-9 (CA 19-9)	Soro	<37 U/mL	<37 kU/L
Antígeno carcinoembriônico (CEA)	Soro	Não fumantes: <2,5 ng/mL	<2,5 μg/L
Antígeno prostático específico (PSA)	Soro congelado	H: <4 ng/mL	<4 μg/L
Arsênico	Sangue total (heparina)	0,2-2,3 μg/dL	0,3-0,31 μmol/L
		Envenenamento crônico: 10-50 μg/dL	1,33-6,65 μmol/L
		Envenenamento agudo: 60-93 μg/dL	7,98-12,37 μmol/L
Aspartato aminotransferase (AST, TGO)	Soro	10-30 U/L	0,17-0,51 μKat/L
Bicarbonato	Soro	22-29 mEq/L	22-29 mmol/L
Bilirrubina conjugada (direta)	Soro	0-0,2 mg/dL	0-3,4 μmol/L
Bilirrubina total	Soro	0,3-1,2 mg/dL	5-21 μmol/L
	Urina		Negativo
β-Caroteno	Soro	10-85 μg/dL	0,19-1,58 μmol/L
Cadeias leves, livres	Soro		
Cálcio ionizado (iCa)	Soro	4,65-5,28 mg/dL	1,16-1,32 mmol/L
Cálcio total	Soro	8,6-10,0 mg/dL	2,15-2,50 mmol/L
	Urina, 24 h	100-300 mg/dia	2,5-7,5 mmol/dia
Capacidade de ligação ao ferro, total (TIBC)	Soro	250-450 μg/dL	44,8-80,6 μmol/L
Catecolaminas, total	Urina, 24 h	<100 μg/dia	<5,91 nmol/dia
Células			RBC: 0-2/campo
			WBC: H: 0-3/campo
			M: 0-5/campo
			Epitelial: poucos
			Bactérias:
			Não centrifugado: sem organismos/área de imersão no óleo
			Centrifugado: <20 organismos/hpf
Ceruloplasmina	Soro	18-45 mg/dL	180-450 mg/L

17-Cetosteroides, total (17-KS)	Urina, 24 h	H: 10-25 mg/dia	37-87 µmol/dia
		M: 6-15 mg/dia	21-52 µmol/dia
Chumbo	Sangue total (heparina)	<25 µg/dL	<1,21 µmol/L
		Tóxico: ≥100 µg/dL	≥4,83 µmol/L
	Urina	<80 µg/dL	<0,39 µmol/L
Cilindros			RBC: não observado
			WBC: não observado
			Tubular epitelial: não observado
			Transicional e epitelial escamoso: não observado
Clearance de creatinina (endógeno)	Soro ou plasma e urina	H: 90-139 mL/min/1,73 m^2	0,87-1,34 mL/s/m^2
		M: 80-125 mL/min/1,73 m^2	0,77-1,20 mL/s/m^2
Cloreto	Soro ou plasma (heparina)	98-106 mEq/L	98-106 mmol/L
	LCR	118-132 mEq/L	118-132 mmol/L
	Urina, 24 h	110-250 mEq/dia	110-250 mmol/dia
Cobre	Soro	H: 70-140 µg/dL	10,99-21,98 µmol/L
Colesterol total	Soro ou plasma (EDTA)	Recomendado: <200 mg/dL	<5,18 mmol/L
		Risco moderado: 200-239 mg/dL	5,18-6,19 mmol/L
		Risco alto: ≥240 mg/dL	6,22 mmol/L
Colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLC)	Soro ou plasma (EDTA)	Recomendado: <130 mg/dL	<3,37 mmol/L
		Risco moderado: 130-159 mg/dL	3,37-4,12 mmol/L
		Risco alto: ≥160 mg/dL	≥4,14 mmol/L
Complemento hemolítico total	Soro	26-58 U/mL	26-58 kU/L
Copropofirina	Urina, 24 h	34-234 µg/dia	51-351 nmol/dia
	Fezes, 24 h	<30 µg/g peso seco	<45 nmol/g peso seco
		400-1.200 µg/dia	600-1.800 nmol/dia
Corpos cetônicos	Soro	Negativo (0,5-3,0 mg/dL)	Negativo (5-30 mg/L)
Corticosterona	Soro	8:00 h: 130-820 ng/dL	4-24 nmol/L
		16:00 h: 60-220 ng/dL	2-6 nmol/L
Cortisol	Soro ou plasma (heparina)	8:00 h : 5-23 µg/dL	138-635 nmol/L
		16:00 h : 3-15 µg/dL	82-413 nmol/L
		20:00 h : ≤50% das 8:00 h	Fração das 8:00 h: ≤0,50
Cortisol livre	Urina, 24 h	20-90 µg/dia	55-248 nmol/dia
Creatinina	Soro ou plasma	H: 0,7-1,3 mg/dL	62-115 µmol/L

Creatina quinase (CK)	Soro		H: 38-174 U/L
Deidroepiandrosterona (DHEA)	Soro	H: 1,8-12,5 ng/mL	6,2-43,3 nmol/L
Desidrogenase lática (LDH)	Soro		208-378 U/L
11-Desoxicortisol (composto S)	Soro	12-158 ng/dL	0,3-4,6 nmol/L
Dióxido de carbono, pressão parcial (PCO_2)	Sangue total arterial (heparina)	H: 35-48 mmHg	4,66-6,38 kPa
		M: 32-45 mm Hg	4,26-5,99 kPa
Dióxido de carbono total (TCO_2)	Soro ou plasma (heparina)	23-29 mEq/L	23-29 mmol/L
Eletroforese (acetato de celulose)	Soro	Albumina: 3,5-5,0 g/dL	35-50 g/L
		α_1-Globulina: 0,1-0,3 g/dL	1-3 g/L
		α_2-Globulina: 0,6-1,0 g/dL	6-10 g/L
		β-Globulina: 0,7-1,1 g/dL	7-11 g/L
		γ-Globulina: 0,8-1,6 g/dL	8-16 g/L
Eritropoietina	Soro		5-36 U/L
Esteroides 17-cetogênicos (17-KGS)	Urina, 24 h	H: 5-23 mg/dia	17-80 μmol/dia
Estrógenos, total	Soro	H: 20-80 pg/mL	20-80 ng/L
		M, ciclo:	
		Pós-menopausa: ≤130 pg/mL	≤130 ng/L
		Fase folicular: 60-200 pg/mL	60-200 ng/L
		Fase lútea: 160-400 pg/mL	160-400 ng/L
	Urina, 24 h		H: 15-40 μg/dia
			M: Pré-ovulação: 4-25 μg/dia
			Ovulação: 28-100 μg/dia
			Pico lúteo: 22-80 μg/dia
			Gravidez, termo: <45,000 μg/dia
			Pós-menopausa: <20 μg/dia
Excesso de bases	Sangue total (heparina)	−2 a 3 mEq/L	−2 a 3 mmol/L
Fator intrínseco (consulte Vitamina B_{12})			
Ferro	Soro	H: 65-175 μg/dL	11,6-31,3 μmol/L
α_1-Fetoproteína	Soro	<10 ng/mL	<10 μg/L
Fibrinogênio (consulte a Tabela do Apêndice-3)			
Ferritina	Soro	H: 20-250 ng/mL	20-250 μg/L
		M: 10-120 ng/mL	10-120 μg/L
Folato	Soro	3-16 ng/mL	7-36 nmol/L
	Eritrócitos (EDTA)	140-628 ng/mL concentrado de células	317-1.422 nmol/L concentrado de células

Folitropina (FSH)	Soro ou plasma (heparina)	H: 4-25 mUI/mL	4-25 UI/L
		M: Fase folicular: 1-9 mUI/L	1-9 UI/L
		Pico ovulatório: 6-26 mUI/mL	6-26 UI/L
		Fase lútea: 1-9 mUI/mL	1-9 UI/L
		Pós-menopausa: 30-118 mUI/mL	30-118 UI/L
	Urina, 24 h		H: 3-11 UI/dia
			M: 2-15 UI/dia
Fosfatase alcalina (S:4-NPP)	Soro	Adulto (>20 anos) 25-100 U/L	0,43-1,70 μKat/L
Fósforo inorgânico	Soro	2,7-4,5 mg/dL	0,87-1,45 nmol/L
		>60 anos, H: 2,3-3,7 mg/dL	0,74-1,2 nmol/L
		M: 2,8-4,1 mg/dL	0,90-1,3 nmol/L
	Urina, 24 h	0,4-1,3 g/dia	13-42 mmol/d
Gastrina	Soro	25-90 pg/mL	25-90 ng/L
Glicose	Soro	74-106 mg/dL	4,1-5,9 mmol/L
		>60 anos: 80-115 mg/dL	4,4-6,4 mmol/L
	Sangue total (heparina)	65-95 mg/dL	3,6-5,3 mmol/L
	LCR	40-70 mg/dL	2,2-3,9 mmol/L
Glicose, 2 h pós-prandial	Soro	<126 mg/dL	<7,0 mmol/L
Glicose, teste de tolerância (GTT), oral	Soro	mg/dL *Normal* *Diabético* Jejum: 70-105 >140 60 min: 120-170 ≥200 90 min: 100-140 ≥200 120 min: 70-120 ≥140	mmol/L *Normal* *Diabético* 3,9-5,8 >7,8 6,7-9,4 ≥11 5,6-7,8 ≥11 3,9-6,7 ≥7,8
Globulina de ligação da tiroxina (TBG)	Soro	15,0-34,0 μg/mL	15,0-34,0 mg/L
Gonadotropina coriônica, β-subunidade (β-HCG)	Soro ou plasma (EDTA)	H e gestantes: <5,0 mUI/mL	<5,0 UI/L
Gordura fecal	Fezes, 72 h		<7 g/dia
Gravidade específica	Urina, aleatória		1,002-1,030
Haptoglobina (consulte a Tabela do Apêndice-3)			
HDL colesterol (HDLC) (5° percentil das Pesquisas Clínicas Lipídicas)	Soro ou plasma (EDTA)	H: >29 mg/dL	>0,75 mmol/L
Hemoglobina A_{1c} (eletroforese)	Sangue total (heparina, EDTA ou oxalato)	4,0-6,0% da Hb total	Fração de Hb: 0,040-0,060
17-Hidroxicorticosteroides (17-OHCS)	Urina, 24 h	H: 3,0-10,0 mg/dia	8,3-27,6 μmol/dia
17-Hidroxiprogesterona (17-OHP)	Soro	H: 0,5-2,5 ng/mL	1,5-7,5 nmol/L
		M: Folicular: 0,2-1,0 ng/mL	0,6-3,0 nmol/L

		Lútea: 1,-5,0 ng/mL	3,0-15,5 nmol/L
		Pós-menopausa: ≤0,7 ng/mL	≤2,1 nmol/L
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Plasma (heparina)	8:00 h: <120 pg/mL	<26 pmol/L
Hormônio de liberação da tirotrofina	Plasma	5-60 pg/mL	5-60 ng/L
Hormônio paratireóideo	Soro	Varia com o laboratório	
		N-terminal 8-24 pg/mL	8-24 ng/L
		C-terminal 50-330 pg/mL	50-330 ng/L
		Intacto 10-65 pg/mL	10-65 ng/L
Hormônio do crescimento (GH, somatotropina)	Soro	Adultos, H: 0-4 ng/mL	0-4 μg/L
		M: 0-18 ng/mL	0-18 μg/L
		>60 anos, H: 1-9 ng/mL	1-9 μg/L
		M: 1-16 ng/mL	1-16 μg/L
Índice de tiroxina livre	Soro		4,2-13,0
Isoenzimas, fração 2 (MB)	Soro	<4%-6% do total (dependente do método)	Fração do total: <0,4-0,6
Imunoglobulina A (IgA)	Soro	40-350 mg/dL	400-3.500 mg/L
Imunoglobulina D (IgD)	Soro	0-8 mg/dL	0-80 mg/L
Imunoglobulina E (IgE)	Soro	0-380 UI/mL	0-380 kUI/L
Imunoglobulina G (IgG)	Soro	650-1.600 mg/dL	6,5-16 g/L
	LCR	0,5-5 mg/dL	5-50 mg/L
Imunoglobulina M (IgM)	Soro	55-300 mg/dL	550-3.000 mg/L
Insulina (12 h em jejum) imunorreativa	Soro	0,7-9,0 μUI/mL	5-63 pmol/L
Jaffe, cinético ou enzimático		M: 0,6-1,1 mg/dL	53-97 μmol/L
	Urina, 24 h	H: 14-26 mg/kg/dia	124-230 μmol/kg/dia
		M: 11-20 mg/kg/dia	97-177 μmol/kg/dia
Kappa		0,33-1,94 mg/dL	3,3-19,4 mg/L
K/L (proporção)			0,26-1,65
Lambda		0,571-2,63 mg/dL	5,71-26,3 mg/L
L-Lactato	Sangue total (heparina)	Venoso: 8,1-15,3 mg/dL	0,9-1,7 mmol/L
		Arterial: <11,3 mg/dL	<1,3 mmol/L
Lipase	Soro	31-186 U/L	0,5-3,2 μKat/L
Lisozima	Soro, plasma	0,4-1,3 mg/dL	4-13 mg/L
Lutropina (LH)	Soro ou plasma (heparina)	H: 1-8 mU/mL	1-8 U/L
		M: Fase folicular: 1-2 mU/mL	1-12 U/L
		Metade do ciclo: 16-104 mU/mL	16-104 U/L

		Lúteo: 1-12 mU/mL	1-12 U/L
		Pós-menopausa: 16-66 mU/mL	16-66 U/L
	Urina		H: 9-23 U/dia
			M: não metade do ciclo, 4-30 U/dia
Magnésio	Soro	1,3-2,1 mEq/L	0,65-1,05 mmol/L
	Urina, 24 h	6,0-10,0 mEq/dia	3,00-5,00 mmol/dia
Mercúrio	Sangue total (EDTA)	<5,0 μg/dL	<0,25 μmol/L
	Urina, 24 h	<20 μg/L	<0,1 μmol/L
		Tóxico: >150 μg/L	<0,75 μmol/L
Metanefrina, total	Urina, 24 h	0,05-1,20 μg/mg creatinina	0,03-0,69 mmol/mol creatinina
Mioglobina	Soro		H: 19-92 μg/L
			M: 12-76 μg/L
	Urina aleatória		Negativo
Nefelométrico, colorimétrico	Soro	3,4-4,8 g/dL	34-48 g/L
Nitrogênio da amônia	Soro ou plasma		
Nitrogênio ureico	Soro ou plasma	6-20 mg/dL	2,1-7,1 mmol/L
Osmolalidade	Soro		275-295 mOsmol/kg
	Urina aleatória		50-1.200 mOsmol/kg, dependendo da ingestão de líquido
			Após uma restrição de líquidos de 12 h:
			>850 mOsmol/kg
	Urina, 24 h		~390-900 mOsmol/kg
Oxalato	Soro	1-2,4 μg/mL	11-27 μmol/L
		Envenenamento por etilenoglicol:	Envenenamento por etilenoglicol:
		> 20 μg/mL	> 228 μmol/L
Oxigênio (PO_2)	Sangue total arterial (heparina)	83-108 mmHg	11-14,4 kPa
pH (37 °C)	Sangue total arterial (heparina)		7,35-7,45
Porfobilinogênio (PBG)			
Peptídeo natriurético do tipo B (BNP)	Sangue total ou plasma (EDTA)	<100 pg/mL	<28,8 pmol/L
	LCR	4,2-5,4 mg/dL	1,5-1,35 mmol/L
Potássio	Soro	3,5-5,1 mEq/L	3,5-5,1 mmol/L
	Plasma (heparina)	3,5-4,5 mEq/L	3,5-4,5 mmol/L
	Urina, 24 h	25-125 mEq/dia	25-125 mmol/dia
Pregnanediol	Urina, 24 h	H: 0-1,9 mg/dia	0-5,9 μmol/dia
		M: Folicular: <2,6 mg/dia	<8 μmol/dia
		Lúteo: 2,6-10,6 mg/dia	8-33 μmol/dia

		Pós-menopausa: 0,2-1,0 mg/dia	0,6-3,1 μmol/dia
Proporção de nitrogênio ureico/creatinina	Soro		12 : 1-20 : 1
Progesterona	Soro	H: 0,13-0,97 ng/mL	0,4-3,1 nmol/L
		M: Folicular: 0,15-0,70 ng/mL	0,5-2,2 nmol/L
		Lúteo: 2,0-25 ng/mL	6,4-79,5 nmol/L
Prolactina (hPRL)	Soro	H: 3,0-14,7 ng/mL	3,0-14,7 μg/L
		M: 3,8-23,2 ng/mL	3,8-23,2 μg/L
Proteína			
Total	Soro	6,4-8,3 g/dL	64,0-83,0 g/L
Total	Urina, 24 h		50-80 mg/dia em repouso
Total	LCR	Lombar: 15-45 mg/dL	150-450 mg/L
Proteína básica de mielina	LCR		<2,5 μg/L
Proteína C-reativa	Soro	68-8.200 ng/mL	68-8.200 μg/L
Resina ou enzimática	(Na-heparina)	Adulto 15-45 μg N/dL	11-32 μmol/L
	Urina, 24 h	140-1.500 mg/dia	10-107 mmol/dia
Quantitativo, enzimático	Urina	<0,5 g/dia	<2,8 mmol/dia
Qualitativo	Urina		Negativo
Saturação de ferro	Soro		Fração da saturação ferrosa
		H: 20-50	0,20-0,5
		M: 15-50	0,15-0,5
Qualitativo	Urina aleatória		Negativo
Saturação de oxigênio	Sangue total arterial (heparina)	95%-98%	Fração saturada: 0,95-0,98
Quantitativo	Urina, 24 h	0-2,0 mg/dia	0-8,8 μmol/dia
Qualitativo	Urina fresca aleatória		Negativo
Sedimento	Urina fresca aleatória		Hialina: ocasional (0-1) cilindros/hpf
Sedimento urinário (consulte Sedimento)			
Sódio	Soro ou plasma (heparina)	136-146 mEq/L	136-146 mmol/L
	Urina, 24 h	40-220 mEq/dia	40-220 mmol/dia
Teste de captação da tri-iodotironina (T_3RU)	Soro	24%-34%	24-34 UA (unidades arbitrárias)
Testosterona livre	Soro	H: 50-210 pg/mL	174-729 pmol/L
		M: 1,0-8,5 pg/mL	3,5-29,5 pmol/L
Testosterona total	Soro	H: 280-1.100 ng/dL	9,7-38,2 nmol/L
		M: 15-70 ng/dL	0,5-2,4 nmol/L
	Urina	20-50 anos,	

		H: 50-135 μg/dia	173-470 nmol/dia
		M: 2-12 μg/dia	7-42 nmol/dia
		>50 anos,	
		H: 40-60 μg/dia	139-210 nmol/dia
		M: 2-8 μg/dia	7-28 nmol/dia
Tiamina (consulte Vitamina B_1)	Soro	0,10-0,54 μg/dL	2,9-16,1 nmol/L
Tiroglobulina (Tg)	Soro	3-42 ng/mL	3-42 μg/L
Tirotrofina (TSH)	Soro ou plasma	0,4-4,2 μU/mL	0,4-4,2 mU/L
Tiroxina livre (FT_4)	Soro	0,8-2,4 ng/dL	10-31 pmol/L
Tiroxina (T_4), total	Soro	H: 4,6-10,5 μg/dL	59-135 nmol/L
		M: 5,5-11,0 μg/dL	71-142 nmol/L
Transcortina	Soro	H: 18,8-25,2 mg/L	323-433 nmol/L
		M: 14,9-22,9 mg/L	256-393 nmol/L
Transferrina	Soro	200-400 mg/dL	2,0-4,0 g/L
		>60 ano: 180-380 mg/dL	1,80-3,80 g/L
Transtiretina (pré-albumina)	Soro	10-40 mg/dL	100-400 mg/L
Triglicérides (TG)	Soro, após ≥ jejum de 12 h	Recomendado: <250 mg/dL	2,83 mmol/L
Tri-iodotironina livre	Soro	260-480 pg/dL	4,0-7,4 pmol/L
Tri-iodotironina total (T_3)	Soro	100-200 ng/dL	1,54-3,08 mmol/L
Troponina-I (cTnI)	Soro	Dependente do método	<0,8 μg/L
Troponina-T (cTnT)	Soro	Dependente do método	<0,01 μg/L
Turbidimétrico	LCR	<45 mg/dL	<450 mg/L
	Urina	<80 mg/dia em repouso	<80 mg/dia
		<150 mg/dia ambulatorial	<150 mg/dia
Urobilinogênio	Urina, 2 h	0,1-0,8 UE	0,1-0,8 U
	Urina, 24 h	0,5-4,0 UE	0,5-4,0 U
	Fezes	75-275 UE/100 g	750-2.750 U/kg
		75-400 UE/dia	75-400 U/dia
		40-280 mg/dia	67-473 μmol/dia
Uroporfirina	Urina, 24 h	<50 μg/dia	<60 nmol/dia
	Fezes, espécime de 24 h	10-40 μg/dia	12-48 nmol/dia
	Eritrócitos (heparina ou EDTA)		Negativo
Viscosidade	Soro		1,10-1,22 centipoise
Vitamina A	Soro	30-80 μg/dL	1,05-2,8 μmol/L
Vitamina B_1 (Tiamina)	Soro	0-2 μg/dL	0-75 nmol/L
Vitamina B_2 (Riboflavina)	Soro	4-24 μg/dL	106-638 nmol/L

Vitamina B_6	Plasma (EDTA)	5-30 ng/mL	20-121 nmol/L
Vitamina B_{12}	Soro	200-835 pg/mL	148-616 pmol/L
Vitamina C	Plasma (oxalato, heparina ou EDTA) Urina, 24 h	0,5-1,5 mg/dL 5-50 μg/dia	28-85 μmol/L 0,67-0,665 μmol/dia
Vitamina D_3, 1,25-di-hidróxido	Soro	16-65 pg/mL	42-169 pmol/L
Vitamina D_3, 25-hidróxido	Soro ou plasma (heparina)	Verão: 15-80 ng/mL Inverno: 14-42 ng/mL	37,4-200 nmol/L 34,9-105 nmol/l
Vitamina E	Soro	5,0-18,0 μg/mL	12-42 μmol/L
γ-Glutamiltransferase (GGT) (método Szasz)	Soro	H: 2-30 U/L	0,03-0,51 μKat/L
Zinco	Soro	70-150 μg/dL	10,7-22,9 μmol/L

Tabela do Apêndice-3

Hematologia e coagulação

TESTE	ESPÉCIME	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Antitrombina III	Plasma (citrato de Na)	85%-115% de plasma humano normal	0,85-1,15
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)	Sangue total (EDTA)	31%-37% Hb/célula ou gHb/dL RBC	4,81-5,74 mmol Hb/L RBC
Contagem de eosinófilos	Sangue total (EDTA); sangue capilar	50-400 células/μL (mm^3)	50-400 × 10^6 células/L
Contagem de eritrócitos (contagem de RBC)	Sangue total (EDTA)	×10^6 células/μL	×10^{12} células/L
		H: 4,3-5,7	4,3-5,7
		M: 3,8-5,1	3,8-5,1
Contagem de leucócitos (contagem de WBC)	Sangue total (EDTA)	4,5-11,0 × 10^3 células/μL (mm^3)	4,5-11,0 × 10^9 células/L
Consumo de protombina	Sangue total (sem anticoagulante)		>30 s
Contagem de plaquetas (contagem de trombócitos)	Sangue total (EDTA)	150-450 × 10^3/μL (mm^3)	150-450 × 10^9/L
Contagem de RBC (contagem de eritrócitos)			
Contagem de reticulócitos	Sangue total (EDTA, heparina ou oxalato)	0,5%-1,5% de eritrócitos	0,005-0,015 (fração numérica)
Eletroforese de hemoglobina	Sangue total (EDTA, citrato ou heparina)	HbA > 95%	HbA > 0,95
		HbA_2 = 1,5%-3,5%	HbA_2 = 0,015-0,035
		HbF < 2%	HbF < 0,02

Ferritina (consulte Tabela do Apêndice 2)			
Fibrinogênio	Plasma (citrato de Na)	200-400 mg/dL	2,00-4,00 g/L
Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) nos eritrócitos	Sangue total (ACD, EDTA ou heparina)	12,1 ± 2,09 U/g Hb (1 DP)	0,78 ± 0,13 MU/mol Hb (1 DP)
Haptoglobina (Hp)	Soro; evitar hemólise	26-85 mg/dL	260-1.850 mg/L
Hematócrito (HCT, Hct)	Sangue total (EDTA)	H: 39%-49%	0,39-0,49 fração do volume
Cálculo do volume corpuscular médio das hemácias (deslocação eletrônica ou *laser*)		M: 35%-45%	0,35-0,45 fração do volume
Hemoglobina (Hb)	Sangue total (EDTA)	H: 13,5-17,5 g/dL	2,09-2,71 mmol/L
		M: 12,0-16,0 g/dL	1,86-2,48 mmol/L
	Plasma (heparina, ACD)	<3 mg/dL	<0,47 μmol/L
	Urina fresca aleatória		Negativo
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	Sangue total (EDTA)	26-34 pg/célula	0,40-0,53 fmol/célula
Lise do coágulo, 37 °C	Sangue coagulado total		47-72 h
Leucócitos	Sangue total (EDTA)	% células/μL (mm^3)	Células da fração numérica × 10^6/L
Contagem diferencial			
Bastonetes		3-5	150-400
Basófilos		0-0,75	15-50
Eosinófilos		1-3	50-250
Linfócitos		23-33	1.500-3.000
Mielócitos		0	0
Monócitos		3-7	285-500
Neutrófilos segmentados		54-62	3.000-5.800
Leucócitos	LCR	%	Fração numérica
Contagem diferencial			
Células ependimais			Raro
Eosinófilos			Raro
Histiócitos			Raro
Linfócitos		62 ± 34	0,62 ± 0,34
Monócitos (inclui células mesoteliais pia-aracnoides)		36 ± 20	0,36 ± 0,20
Neutrófilos		2 ± 5	0,02 ± 0,05
Medula óssea	Aspirado da medula óssea	% (média)	Fração numérica (média)
Contagem diferencial			
Basofílicos		0,0-0,5 (0,3)	0,00-0,005 (0,003)
Basófilos polimorfonucleares		0,0-0,7 (0,2)	0,0-0,007 (0,002)
Células plasmáticas		0,0-2,0 (0,4)	0,00-0,02 (0,004)
Células reticulares		0,1-2,0 (0,2)	0,001-0,02 (0,002)
Eosinofílicos		0,5-3,0 (1,5)	0,005-0,03 (0,015)

Eosinófilos polimorfonucleares		0,5-4,0 (2,0)	0,005-0,04 (0,02)
Megacariócitos		0,3-3,0 (1,0)	0,003-0,03 (0,01)
Metamielócitos		13,0-32,0 (22,0)	0,13-0,32 (0,22)
Mieloblastos		0,3-5,0 (2,0)	0,003-0,05 (0,02)
Mielócitos:			
Monócitos		0,5-5,0 (2,0)	0,005-0,05 (0,02)
Neutrofílicos		5,0-19,0 (12,0)	0,05-0,19 (0,12)
Neutrófilos polimorfonucleares		0,7-3,0 (2,0)	0,007-0,03 (0,02)
Normoblastos		7,0-32,0 (18,0)	0,07-0,32 (0,18)
Promielócitos		1,0-8,0 (5,0)	0,01-0,08 (0,05)
Pronormoblastos		1,0-8,0 (4,0)	0,01-0,08 (0,04)
Linfócitos		3,0-17,0 (10,0)	0,03-0,17 (0,10)
Metemoglobina (MetHb)	Sangue total (EDTA, heparina ou ACD)	0,06-0,24 g/dL	9,3-37,2 μmol/L
Produtos de degradação de fibrina (aglutinação, teste de Thrombo-Wellco)	Sangue total: tubo especial contendo trombina e inibidor proteolítico Urina: 2 mL no tubo especial (consulte anteriormente)	<10 μg/mL	<10 mg/L
		<0,25 μg/mL	<0,25 mg/L
Relação Normalizada Internacional (INR) (consulte Tempo de protrombina)			
Simples (G-D)			2,75-8 min
Sulfemoglobina	Sangue total (EDTA, heparina ou EDTA)	≤1,0% da Hb total	<0,010 da Hb total (fração de massa)
Taxa de sedimentação eritrocitária (VHS), Wintrobe			H: 0-15 mm/h
			M: 0-20 mm/h
Tempo de sangramento (TS)	Sangue da pele		Normal: 2-7 min
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)	Plasma (citrato de Na)		25-35 s
Tempo de coagulação, Lee-White, 37 °C	Sangue total (sem anticoagulante)		5-8 min
Contagem diferencial (consulte Medula óssea, Contagem diferencial ou Leucócitos, Contagem diferencial)			
Tempo de protrombina, um estágio da Razão Normalizada Internacional (INR) para o tempo de protrombina (TP)	Plasma (citrato de Na)	Valores de referência irão variar com o tipo de tromboplastina	Em geral: 11-15 s
		Relevante apenas para os pacientes que usam varfarina	

		$INR = \left[\frac{\text{Paciente PT}}{\text{Média normal PT}}\right]^{ISI}$ † †ISI = Índice de Sensibilidade Internacional de tromboplastina INR terapêutica > 2,0	
Tempo de trombina	Plasma (citrato)		Variável dependente do reagente – instrumento utilizado, 17-23 s
Tempo de tromboplastina, ativado (consulte Tempo de tromboplastina parcial ativado [TTPA])			
Triagem de retração do coágulo	Sangue total (sem anticoagulante)		As retrações começam em 1 h, no máximo em 24 h
Venoso			Limítrofe: 7-11 min
Volume corpuscular médio (VCM)	Sangue total (EDTA)		80-100 fL
Volume de hemácias	Sangue total (heparina)	H: 20-36 mL/kg	H: 0,020-0,036 L/kg
		M: 19-31 mL/kg	M: 0,019-0,031 L/kg
Volume plasmático	Plasma (heparina)	H: 25-43 mL/kg	0,025-0,043 L/kg
		M: 28-45 mL/kg	0,028-0,045 L/kg
Volume sanguíneo	Sangue total (heparina)		H: 52-83 mL/kg
			M: 50-75 mL/kg

Tabela do Apêndice-4

Drogas: terapêuticas e tóxicas

DROGA	ESPÉCIME	INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES CONVENCIONAIS)		INTERVALO DE REFERÊNCIA (UNIDADES INTERNACIONAIS)
Acetaminofeno	Soro ou plasma (heparina ou EDTA)	Terapêutico:	10-30 μg/mL	66-199 μmol/L
		Tóxico:	>200 μg/mL	>1324 μmol/L
Ácido valproico	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	50-100 μg/mL	347-693 μmol/L
		Tóxico:	>100 μg/mL	>693 μmol/L
Amicacina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:		
		Pico	25-35 μg/mL	43-60 μmol/L
		Mínimo (infecção grave)	4-8 μg/mL	6,8-13,7 μmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>35 μg/mL	>60 μmol/L

		Mínimo	>10 μg/mL	>17 μmol/L
ε-Ácido aminocaproico	Soro ou plasma (heparina ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	100-400 μg/mL	0,76-3,05 mmol/L
Amitriptilina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo (>12 h após a dose)	Terapêutico:	120-250 ng/mL	433-903 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.805 nmol/L
Amobarbital	Soro	Terapêutico:	1-5 μg/mL	4-22 μmol/L
		Tóxico:	>10 μg/mL	>44 μmol/L
Anfetamina	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	20-30 ng/mL	148-222 nmol/L
		Tóxico:	>200 ng/mL	>1.480 nmol/L
Brometo	Soro	Tóxico:	>1250 μg/mL	>15,6 mmol/L
Cafeína	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	3-15 μg/mL	15-77 μmol/L
		Tóxico:	>50 μg/mL	>258 μmol/L
Canamicina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:		
		Pico	25-35 μg/mL	52-72 μmol/L
		Mínimo (infecção grave)	4-8 μg/mL	8-16 μmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>35 μg/mL	>72 μmol/L
		Mínimo	>10 μg/mL	>21 μmol/L
Carbamazepina	Soro ou plasma (hep ou EDTA);	Terapêutico:	4-12 μg/mL	17-51 μmol/L
	mínimo	Tóxico:	>15 μg/mL	>63 μmol/L
Carbenicilina	Soro ou plasma	Terapêutico:	Dependente da concentração inibitória mínima do organismo específico	Igual
		Tóxico:	>250 μg/mL	>660 μmol/L
Cloranfenicol	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	10-25 μg/L	31-77 μmol/L
		Tóxico:	>25 μg/mL	>77 μmol/L
Clordiazepóxido	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	400-3.000 ng/mL	1,3-10 μmol/L
		Tóxico:	>3.500 ng/mL	>11,7 μmol/L
Clorpromazina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	50-300 ng/mL	157-942 nmol/L
		Tóxico:	>1.000 ng/mL	>3.140 nmol/L
Cimetidina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	0,78-3,9 μg/mL	3,1-15,5 μmol/L
Clonazepam	Soro ou plasma (hep	Terapêutico:	20-80 ng/mL	63-254 nmol/L

	ou EDTA);			
	mínimo	Tóxico:	>80 ng/mL	>254 nmol/L
Clonidina	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	1,0-2,0 ng/mL	4,4-8,7 nmol/L
Clorazepato	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Como desmetildiazepam:		
		Terapêutico:	0,12-1,0 μg/mL	0,36-3,01 μmol/L
Cocaína	Soro ou plasma (hep ou EDTA) no gelo	Terapêutico:	100-500 ng/mL	330-1.650 nmol/L
		Tóxico:	>1.000 ng/mL	>3300 nmol/L
Codeína	Soro	Terapêutico:	10-100 ng/mL	33-334 nmol/L
		Tóxico:	>200 ng/mL	>668 nmol/L
Ciclosporina	Soro (12 h após a dose)	Terapêutico:	100-400 ng/mL	83-333 nmol/L
		Tóxico:	>400 ng/mL	>333 nmol/L
Desipramina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo (≥12 h após a dose)	Terapêutico:	75-300 ng/mL	281-1.125 nmol/L
		Tóxico:	>400 ng/mL	>1.500 nmol/L
Diazepam	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	200-1.500 ng/mL	0,70-5,27 μmol/L
		Tóxico:	>3.000 ng/mL	>10,53 μmol/L
Digitoxina	Soro ou plasma (hep ou EDTA) ≥6 h após a dose	Terapêutico:	10-30 ng/mL	13-39 nmol/L
		Tóxico:	>45 ng/mL	>59 nmol/L
Digoxina	Soro ou plasma (hep ou EDTA) mínimo (≥12 h após a dose)	Terapêutico:	0,8-1,5 mg/mL	1,0-1,9 nmol/L
		Arritmias CHF:	1,5-2,0, ng/mL	1,9-2,6 nmol/L
		Tóxico:	>2,5 ng/mL	>3,2 nmol/L
Difenilidantoína (consulte Fenitoína)				
Disopiramida	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:		
		Arritmias:		
		Atrial	2,8-3,2 μg/mL	8,3-9,4 μmol/L
		Ventricular	3,3-7,5 μg/mL	9,7-22 μmol/L
		Tóxico:	>7 μg/mL	>20,7 μmol/L
Doxepina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo (≥12 h após a dose)	Terapêutico:	30-150 ng/mL	107-537 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.790 nmol/L
Efedrina	Soro	Terapêutico:	0,05-0,10 μg/mL	0,30-0,61 μmol/L

		Tóxico:	>2 μg/mL	>12,1 μmol/L
Etclorvinol	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	2-8 μg/mL	14-55 μmol/L
		Tóxico:	>20 μg/mL	>138 μmol/L
Etossuximida	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	40-100 μg/mL	283-708 μmol/L
		Tóxico:	>150 μg/mL	>1.062 μmol/L
Fenacetina	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	5-20 μg/mL	28-112 μmol/L
		Tóxico:	>50 μg/mL	>279 μmol/L
Fenilbutazona	Plasma (EDTA)	Terapêutico: não bem definido	50-100 μg/mL	162-324 μmol/L
		Tóxico:	>100 μg/mL	>324 μmol/mL
Fenitoína	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	10-20 μg/mL	40-79 μmol/L
		Tóxico:	>20 μg/mL	>79 μmol/L
Fenobarbital	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	15-40 μg/mL	65-170 μmol/L
		Tóxico:	35-80 μg/mL	151-345 μmol/L
		Lentidão, ataxia, nistagmo Coma com reflexos	65-117 μg/mL	280-504 μmol/L
		Coma sem reflexos	>100 μg/mL	>430 μmol/L
Fenoprofeno	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	20-65 μg/mL	82-268 μmol/L
Fentanil	Soro, plasma	Terapêutico:	1-3 ng/mL	3-9,2 nmol/L
		Tóxico:	>3 ng/mL	>9,2 nmol/mL
Fensuximida (parentes ou *N*-desmetil metabólitos)	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	40-60 μg/mL	228-324 μmol/L
Flecainida	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	0,2-1,0 μg/mL	0,5-2,4 μmol/L
		Tóxico:	>1,0 μg/mL	>2,4 μmol/L
Flurazepam	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:	0,02-0,1 μg/mL	0,05-0,26 μmol/L
		Tóxico:	>0,2 μg/mL	
Furosemida	Soro (30 min após a dose)	Terapêutico:	1-2 μg/mL	3-6 μmol/L
Gentamicina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:		
		Pico (infecção grave)	8-10 μg/mL	16,7-20,9 μmol/L
		Mínimo (infecção grave)	<2-4 μg/mL	<4,2-8,4 μmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>10 μg/mL	>21 μmol/L

		Mínimo	>4 μg/mL	>8,4 μmol/L
Glutetimida	Soro	Terapêutico:	0,2-5 μg/mL	0,92-23 μmol/L
		Tóxico:	>10 μg/mL	>46 μmol/L
Haloperidol	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	5-15 ng/mL	13,3-39,9 nmol/L
		Tóxico:	>50 ng/mL	>133 nmol/L
Ibuprofeno	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	10-50 μg/mL	49-243 μmol/L
		Tóxico:	100-700 μg/mL	485-3.395 μmol/L
Imipramina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo (≥12 h após a dose)	Terapêutico:	125-250 ng/mL	446-893 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.784 nmol/L
Isoniazida	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	1-7 μg/mL	7-51 μmol/L
		Tóxico:	>20 μg/mL	>146 μmol/L
Lidocaína	Soro ou plasma (hep ou EDTA); ≥45 min após a dose inicial	Terapêutico:	1,5-6,0 μg/mL	6,4-26 μmol/L
		Tóxico:		
		Depressão do sistema nervoso central ou cardiovascular	6-8 μg/mL	26-34,2 μmol/L
		Convulsões, confusão mental, débito cardíaco reduzido	>8 μg/mL	>34,2 μmol/L
Lítio	Soro ou plasma (hep ou EDTA); (>12 h após a última dose)	Terapêutico:	0,6-1,2 mEq/L	0,6-1,2 nmol/L
		Tóxico:	>1,5 mEq/L	>1,5 mmol/L
Lorazepam	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	50-240 ng/mL	156-746 nmol/L
Meperidina	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	70-500 ng/mL	283-2.020 nmol/L
		Tóxico:	>1 μg/mL	>4.043 nmol/L
Meprobamato	Soro	Terapêutico:	5-10 μg/mL	23-46 μmol/L
		Tóxico:	>10 μg/mL	>46 μmol/L
Metadona	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	100-400 ng/mL	0,32-1,29 μmol/L
		Tóxico:	>2.000 ng/mL	>6,46 μmol/L
Metanfetamina	Soro	Terapêutico:	0,01-0,05 μg/mL	0,07-0,34 μmol/L
		Tóxico:	>0,5 μg/mL	>3,35 μmol/L
Metaqualona	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	1-3 μg/mL	4-12 μmol/L

		Tóxico:	>3-5 μg/mL	>12-20 μmol/L
Metotrexato	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	variável	variável
		Tóxico:		
		Terapia de baixa dose (1-2 semanas)	>9,1 ng/mL	>20 nmol/L
		Terapia de dose alta (48 h)	>227 ng/mL	>0,5 μmol/L
Metsuximida (*N*-desmetil metsuximida)	Soro	Terapêutico:	10-40 μg/mL	53-212 μmol/L
		Tóxico:	>40 μg/mL	>212 μmol/L
Metildopa	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	1-5 μg/mL	4,7-23,7 μmol/L
		Tóxico:	>7 μg/mL	>33 μmol/L
Metiprilona	Soro	Terapêutico:	8-10 μg/mL	43-55 μmol/L
		Tóxico:	>50 μg/mL	>273 μmol/L
Morfina	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	10-80 ng/mL	35-280 nmol/L
		Tóxico:	>200 ng/mL	>700 nmol/L
N-Acetilprocainamida	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	5-30 μg/mL	18-108 μmol/L
		Tóxico:	>40 μg/mL	>144 μmol/L
Netilmicina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:		
		Pico (infecção grave)	8-10 μg/mL	17-21 μmol/L
		Mínimo (infecção grave)	<4 μg/mL	<8 μmol/L
		Tóxico:		
		Pico	>12 μg/mL	>25 μmol/L
		Mínimo	>4 μg/mL	>8 μmol/L
Nortriptilina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo (≥12 h após a dose)	Terapêutico:	50-150 ng/mL	190-570 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.900 nmol/L
Oxazepam	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	0,2-1,4 μg/mL	0,70-4,9 μmol/L
Oxicodona	Soro	Terapêutico:	10-100 ng/mL	32-317 nmol/L
		Tóxico:	>200 ng/mL	>634 nmol/L
Pentazocina	Soro ou plasma (EDTA)	Terapêutico:	0,05-0,2 μg/mL	0,2-0,7 μmol/L
		Tóxico:	>1 μg/mL	>3,5 μmol/L
	Urina	Tóxico:	>3 μg/mL	>10,5 μmol/L
Pentobarbital	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico, hipnótico:	1-5 μg/mL	4-22 μmol/L

		Coma terapêutico:	20-50 μg/mL	88-221 μmol/L
		Tóxico:	>10 μg/mL	>44 μmol/L
Primidona	Soro ou plasma (hep ou EDTA) mínimo	Terapêutico:	5-12 μg/mL	23-55 μmol/L
		Tóxico:	>15 μg/mL	>69 μmol/L
Procainamida	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	4-10 μg/mL	17-42 μmol/L
		Tóxico:	>10-12 μg/mL	>42-51 μmol/L
		Também considera o efeito do metabólito, *N*-acetilprocainamida		
Propoxifeno	Plasma (EDTA)	Terapêutico:	0,1-0,4 μg/mL	0,3-1,2 μmol/L
		Tóxico:	>0,5 μg/mL	>1,5 μmol/L
Propranolol	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	50-100 ng/mL	193-386 nmol/L
Protriptilina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo (≥12 h após a dose)	Terapêutico:	70-250 ng/mL	266-950 nmol/L
		Tóxico:	>500 ng/mL	>1.900 nmol/L
Quinidina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	2-5 μg/mL	6-15 μmol/L
		Tóxico:	>6 μg/mL	>18 μmol/L
Ranitidina	Soro, plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	34-94 ng/mL	114-299 nmol/L
Salicilatos	Soro ou plasma (hep ou EDTA);	Terapêuticos:	150-300 μg/mL	1.086-2.172 μmol/L
	mínimo	Tóxicos:	>300 μg/mL	>2.172 μmol/L
Secobarbital	Soro	Terapêutico:	1,5-5,0 μg/mL	6,3-21,0 μmol/L
		Tóxico:	>7 μg/mL	>29,4 μmol/L
Teofilina	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	8-20 μg/mL	44-111 μmol/L
		Tóxico:	>20 μg/mL	>110 μmol/L
Tiocianato	Soro ou plasma (EDTA)	Não fumante:	1-4 μg/mL	17-69 μmol/L
		Fumante:	3-12 μg/mL	52-206 μmol/L
		Terapêutico, após a infusão de nitroprussiato	6-29 μg/mL	103-499 μmol/L
	Urina	Não fumante:	1-4 mg/dia	17-69 μmol/L
		Fumante:	7-17 mg/dia	120-292 μmol/L
Tiopental	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Hipnótico:	1-5 μg/mL	4,1-20,7 μmol/L
		Coma:	30-100 μg/mL	124-413 μmol/L

		Anestesia:	7-130 μg/mL	29-536 μmol/L
		Tóxico:	>10 μg/mL	>41 μmol/L
Tioridazina	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	0,1-2 μg/mL	0,27-5,4 μmol/L
		Tóxico:	>2,5 μg/mL	>6,75 μmol/L
Tobramicina	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:		
		Pico (infecção grave)	8-10 μg/mL	17-21 μmol/L
		Mínimo (infecção grave)	<4 μg/mL	<9 μmol/L
		Tóxica:		
		Pico	>10 μg/mL	>21 μmol/L
		Mínimo	>4 μg/mL	>9 μmol/L
Tocainida	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	4-10 μg/mL	21-52 μmol/L
Tolbutamida	Soro	Terapêutico:	50-100 μg/mL	185-370 μmol/L
		Tóxico:	>400 μg/mL	>1.480 μmol/L
Vancomicina	Soro ou plasma (hep ou EDTA); mínimo	Terapêutico:	5-10 μg/mL	3-7 μmol/L
		Tóxico: não está bem estabelecido	>80-100 μg/mL	>55-69 μmol/L
Verapamil	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	100-500 ng/mL	220-1.100 nmol/L
Varfarina	Soro ou plasma (hep ou EDTA)	Terapêutico:	1-10 μg/mL	3-32 μmol/L

Todos os valores laboratoriais são dados em unidades convencionais e internacionais. Se os valores e as unidades para um intervalo de referência são os mesmos que as unidades convencionais e internacionais, o intervalo é listado apenas na coluna para as unidades internacionais. A temperatura para todos os ensaios enzimáticos no capítulo é 37 °C. Os prefixos pertinentes denotando os fatores decimais e as abreviações são listados na Tabela do Apêndice-1.

---

[*]O material neste capítulo foi parcialmente extraído de Tietz NW, ed. *Clinical Guide a Laboratory Tests*. Filadélfia: WB Saunders; 1995. O material para a seção sobre concentrações medicamentosas terapêuticas foi parcialmente extraído de Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Filadélfia: WB Saunders; 1994. Os principais contribuidores para esta seção do livro são P. C. Painter, J. Y. Cope e J. L. Smith.

Índice

A numeração de páginas seguida da letra "f" indica figura, "t" indica tabela e "q" indica quadro. Números em **Negrito** referem-se a discussões principais; termos em **Negrito** indicam material complementar on-line.

A

Abatacept, 202

ABCA1 (Cassete ligante de ATP A1), 1546t, 1547

Abciximabe, 212

 na síndrome coronária aguda, **494t**

Abdome *See also* Dor abdominal

 auscultação do, 953-957

 cabeça de medusa do, 1090, 1091f

 distensão do, 959-960

 dor no *See* Dor abdominal

 exame de, 9

  na avaliação nutricional, 1590t

  na cirrose, 998

  na doença cardiovascular, 292

  na doença gastrointestinal, 948

  na doença hepática, 1091-1092, 1091f, 1092t

  na doença pélvica inflamatória, 2142

  na dor abdominal, 953-957, 954t-957t

  na insuficiência cardíaca, 346

  no trauma, 794-795, 794f

 fluido no *See* Ascite

 infecção por *Actinomyces do*, 2277

 palpação do, 9

  na doença gastrointestinal, 948

  na dor abdominal, 953-957

 percussão do, 953-957

Abetalipoproteinemia, 1034, 1542t-1543t, 1548

Ablação de músculo liso por radiofrequência, na asma, 617

Ablação por cateter com radiofrequência, 429-430

 em arritmias supraventriculares, **429-430**

em arritmias ventriculares, 430
Aborto, infecção com, 2123-2125, 2132
Abscesso
abdominal, 954t-956t
na doença de Crohn, 1050
cervical, 2861
cutâneo, 2091, **2945**, 2946f
encefálico *See* Abscesso encefálico
epidural, **2752**, 2752t, 2753f
glomerulonefrite com, 877
hepático, 1130t
amebiano, 1130t, 1132-1138, 2369, 2370f
piogênico, 1129, 1130t
perianal, 1080
peritonsilar, 2861, 2861t, 2861f
retrofaríngeo, 592t
tubo-ovariano, 2277
Abscesso encefálico, **2750-2755**
actinomicótico, 2277
bactéria anaeróbia não formadora de esporos no, 2131
diagnóstico do, 2751, 2751f
epidemiologia do, 2750, 2750t
estafilocócico, 2094
fisiopatologia do, 2750
manifestações clínicas do, 2750, 2750t
Mucor, 2309
nocardia, 2278, 2279f
no hospedeiro imunocomprometido, 2049
prognóstico para, 2751-2752, 2752t
toxoplásmico, 2354-2355, 2355f, 2548
tratamento do, 2751q, 2752t
Abscesso epidural, **2752**, 2752t, 2753f
Abscesso perianal, **1080**
Abscesso peritonsilar, 2861, 2861t, 2861f
Abscesso retrofaríngeo, 592t
Absorciometria de raio x de energia dupla (DEXA), 1780, 1819
Abstinência, na prevenção de infecção, **2072**, 2532
Abulia, 2636-2637
Abuso
álcool *See* Uso/abuso de álcool

fármacos/drogas *See* Abuso de fármacos/drogas
físico, 1622, 2585-2586
Abuso de ácido dietilamida ácido lisérgico (LSD), 192
Abuso de estimulante, 171t, **173-178**, 190, 191q
Abuso de fármacos/drogas, 170-173, 171t, 2584-2585 *See also* Vício Uso/abuso de álcool Cigarro
acidente vascular encefálico isquêmico com, 2686
alucinógenos, 192
anfetamina, 190
ansiolíticos, 191
cocaína, 190
complicações relacionadas a equipamentos, 187
complicações relacionadas ao estilo de vida de, 188
definição de, 183, 186t
doença pulmonar intersticial com, 642t
dor e, 167
endocardite infecciosa e, 532, 2092
epidemiologia de, 187
esteroide anabolicoandrogênico, 192
fatores agentes no, 184
fatores ambientais, 187
fatores do hospedeiro, 187
fenciclidina, 192
fisiopatologia da, 187
hemorragia intracerebral e, 2695t, 2694-2695
infecção pelo HIV e, 2532-2533
infecção por *Clostridium sordellii* com, 2123
maconha, 191
manifestações clínicas de, 187
opioide, 189
perda de peso com, 961t-962t
por adolescentes, 77, 77t
sedativos hipnóticos, 191
síndrome coronária aguda e, 491
tabagismo
tratamento de, 188q
Abuso de mescalina, 192
Abuso de metanfetamina, 190
Abuso de psilocibina, 192
Abuso de substâncias *See* Abuso de fármacos/drogas
Abuso emocional, obesidade e, 1622

Abuso físico, 2585-2586

obesidade e, 1623

Abuso sexual, obesidade e, 1622

Acalasia, **1006**, 1006f, 1461

Acamprosato, no tratamento da dependência alcoólica, 185, 184t

Acantocitose, na doença hepática, 1100

Acantose nigricans, **1372**, 1373t, 1372f, 1465, 1630

Acarbose, 1718t

Ácaros, 1870

Ácaros, **2407-2408**, 2407t, 2408f

óleo de montagem para, 2905-2907, 2906f

Ácaros, 2408

Ácaros de ratos, 2408

Ácaros de ratos, 2408

Acatisia, **2713-2714**

Acatisia tardia, 2713-2714

Acebutolol

na hipertensão, 439t

na isquemia miocárdica estável, 486t

Acetaminofeno (paracetamol), 165

ingestão oculta de, 774

metabolismo do

sódio no, 442-443

toxicidade do, 161, 775t-778t, 782t-786t, 1121-1122, 1121t

Acetato de cálcio, na hiperfosfatemia, 867q, 866t-867t

Acetato de glatirâmer, na esclerose múltipla, 2729

Acetato de goserelina, 1340t-1349t

no câncer de próstata, 1521

Acetato de leuprolida, 1340t-1349t

no câncer de próstata, 1521

Acetato de medroxiprogesterona, 1340t-1349t

nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t

Acetato de medroxiprogesterona depot (DMPA), 1786

Acetato de megestrol

nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t

no tratamento do câncer, 1339, 1340t-1349t, 1376-1377

Acetato de zinco, na doença de Wilson, 1127q, 1575q-1576q

Acetazolamida

efeitos no potássio da, 849

nas síndromes de alta altitude, 661-662, 662q

Acetilcolina

na asma, 610
na transmissão neuromuscular, 2804, 2804f
Acetil-hidrolase, na anafilaxia, 1881
Aciclovir
efeitos adversos do, 2413
excreção de, 2414t
na encefalite por Herpes simples, 2757q
na infecção por Herpesvírus, 2413, 2414t
na neuralgia pós-herpética, 2790-2791
resistência à, 2413
Acidemia isovalérica, 1541t-1542t
Acidentes *See* Queimadura Trauma Lesão encefálica traumática
Acidente vascular encefálico, **2672-2678**
afasia e, 2634
amnésia e, 2633-2634
definição de, 2671-2672, 2672f
disfagia no, 2862
em idosos, 121t
epidemiologia de, 2671-2672
fisiopatologia da, 2671-2672
hemorrágico, **2691-2698**
aneurisma fusiforme e, 2693
aneurisma micótico e, 2693
aneurisma sacular e, 2692, 2695t
edema no, 2677
má formações vasculares e, **2693-2698**
níveis de colesterol e, 300
primária intracerebral hemorragia e, 2694, 2695t, 2695f, 2697f, 2696t
subaracnoide, **2691**
vs. acidente vascular encefálico isquêmico, 2679, 2684-2685
isquêmico, **2679-2690**
angiografia no, 2683
anticorpos antifosfolipídios e, 2686
artéria basilar, 2681
artéria carótida interna, 2680, 2681t
artéria cerebelar superior, 2681t
artéria cerebral anterior, 2680, 2681t
artéria cerebral média, 2680-2681, 2681t
artéria cerebral posterior, 2681, 2681t
artéria vertebral, 2681, 2681t

aterosclerose e, 2680
câncer e, 2684-2685
cardiomiopatia e, 2680
cardiopatia valvar e, 2680
contraceptivos orais e, 2679
diabetes mellitus e, 2682-2683, 2689t
diagnóstico de, 2681, 2683f, 2686f
diagnóstico diferencial de, 2684-2685
dieta e, 2679
dissecção arterial e, 2687-2688
dissecção da artéria cervical e, 2687-2688
distúrbios da coagulação e, 2687-2690
doença de moyamoya e, 2687-2688
ecocardiografia no, 2682-2683
edema no, 2677
eletrocardiografia no, 2682-2683
embolia aérea e, 2687-2688
embolia cardíaca e, 2680
embolia gordurosa e, 2687-2688
embolia paradoxal e, 2680
endocardite e, 537, 2680, 2754
epidemiologia de, 2679
estenose da carótida e, 2679, 2689t
evolução do, 2679
exame físico no, 2682-2683
exame neurológico no, 2682-2683
fatores de risco para, 2671-2672, 2679
fenômeno sem refluxo, 2677
fibrilação atrial e, 2679-2680, 2689t
fisiopatologia do, 2676, 2679
focal, 2676
gravidez e, 2684-2685
hemoglobinopatias e, 2684-2685
hiperlipidemia e, 2679, 2689t
hipertensão e, 431f, 2679, 2689t
história do paciente no, 2682-2683
homocistinúria e, 2687-2688
imagem em, 2683-2684, 2683f
início do, 2679
leucócitos no, 2677
manifestações clínicas da, 2680, 2681t

mixoma atrial e, 2684-2685
morte neuronal no, 2676-2677
na doença das células falciformes, 1225, 1228, 2684-2685
na doença de Fabry, 2687-2688
na neurofibromatose, 2687-2688
na síndrome de Marfan, 2687-2688
obesidade e, 2679
pequenos vasos, 2679
prevenção de, 211t-212t, 2689q-2690q, 2689t
ácido acetilsalicílico (Aspirina®) no, 206, 205t
anti-hipertensivos no, 445
prognóstico para, 2689
punção lombar, 2683
relacionada à drogas/fármacos, 2686
sífilis e, 2225
síndrome da hiperviscosidade e, 2684-2685
β-talassemia intermediária e, 1216-1217
tabagismo e, 2679, 2689t
terapia de reposição hormonal e, 2679
testes hematológicos no, 2682-2683
tontura com, 2858
tratamento de, 211t-212t, 2685q, 2686f
trombose do seio venoso e, 2687-2688
ultrassonografia no, 2683
vasculite e, 2685-2686
vs. acidente vascular encefálico hemorrágico, 2679, 2684-2685
vs. ataque isquêmico transitório, 2679, 2682-2683
na doença das células falciformes, 1229
na sífilis, 2224
pós-operatório, 2876
Acidente vascular encefálico por calor, 768, 767t
Ácido 5-Hidróxi-indoleacético (5-HIAA), 1734f, 1735
Ácido acetilsalicílico (Aspirina®), 165, 203-206
ação antitrombótica do, 207, 205t, 212
anafilaxia com, 1880
asma e, 617
dessensibilização ao, 1883
efeitos adversos do, 213
farmacocinética de, 154t
interação de anti-hipertensivos com, 442-443
na insuficiência renal, 157t

na prevenção do o acidente vascular encefálico isquêmico, 2689

na síndrome coronária aguda, 494t

pré-operatória, 2871t

profilático, 68

síndrome de Reye com, 1124

Ácido acetilsalicílico *See* Aspirina®

Ácido all-*trans*-retinoico, 1340t-1349t

Ácido desoxirribonucleico (DNA), 224

anticorpos para, 1901

danos ao *See* Mutação(ões) e genes específicos

metilação do, 236-238

no câncer de pulmão, 1454

reparo do, erros inatos do, 1543

terapêutica *See* Terapia gênica

Ácido dimercaptosuccínico, 112t

Ácido domoico, 806

Ácido e-aminocaproico

hipercalemia e, 845

na hemofilia, 1105

Ácido epsilon-aminocaproico, na doença de Von Willebrand, 1298

Ácido etacrínico

na hipertensão, 439t

na hipervolemia, 835

Ácido etilenodiaminotetra-acético de cálcio dissódico (CaNa2 EDTA), na intoxicação por chumbo, 111q, 112t, 782t-786t

Ácido fólico *See also* Folato

câncer e, 1584

na má absorção, 1038t

suplementar, 1233-1234, 1238

Ácido glicirrízico, 848

Ácido hialurônico, 65

Ácido lático, na meningite bacteriana, 2736

Ácido metilmalônico, sérico, 1237-1238

Ácido nicotínico, em dislipidemias, 1553t, 1554

Ácido pantotênico, 1606t-1609t

deficiência de, 1606t-1609t, 2764t

Ácido ribonucleico (RNA), 224, 225f

Ácido(s)

gástrico, 1016

não volátil, 851

urinário, 853

volátil, 850-851
Ácido salicílico, no prurido, 2898t-2899t
Ácido(s) biliar(es), 1010, 1158f
má absorção de, 990, 1033, 1040
secreção de, 1549
Acidose
metabólica, 853f, **853**
álcool isopropílico e, 858
alterações compensatórias na, 853-854, 854t
diabética, 855t
diagnóstico de, 853t
epidemiologia de, 855
etileno glicol e, 855t, 857-858
fisiopatologia da, 855
hiperclorêmica, 853t, 858
de origem não renal, 858
de origem renal, 859-860, 859t, 860f
intervalo aniônico (*anion gap*), 853f, 854-855, 855t
na intoxicação aguda, 774
nível de potássio no, 845
intoxicação alcoólica e, 855t, 858-860
intoxicação por etanol e, 858-860
intoxicação por salicilato e, 855t, 858
lática, **855-863**, 855t, 1541t-1542t
manifestações clínicas de, 854-855
metanol e, 855t, 858
nível de potássio na, 845
propileno glicol e, 858
tratamento de, 860q
urêmica, 855
no choque, 744, 745
respiratória, 850, 853f, 853t, 862
alterações compensatórias na, 853-854, 854t
tubular renal *See* Acidose tubular renal (ATR)
Acidose lática, **855-863**, 855t, 1541t-1542t
Acidose respiratória, 851, 853f, 853t, **863**
alterações compensatórias na, 853-854, 854t
Acidose tubular renal (ATR) (RTA)
distal (tipo 1), 849, 859, 859t, 917t-918t, 918, 1539t
diagnóstico de, 859, 860f

prognóstico para, 860
tratamento da, 860q
hipercalêmica (tipo 4), 859-860, 859t
diagnóstico de, 860, 860f
no diabetes mellitus, 896-897
prognóstico para, 860
tratamento da, 860q
manifestações clínicas da, 859
proximal (tipo 2), 859, 859t, 918t, 1539t
diagnóstico de, 860, 860f
prognóstico para, 860
tratamento da, 860q
Ácidos graxos ômega-3, 362, 1584
Ácidos graxos poli-insaturados, ômega-3, 362, 1584
Ácido tranexâmico, na doença de Von Willebrand, 1298
Ácido úrico, urinário, 816, 904, 1999, 1999t
Ácido ursodesoxicólico
na cirrose biliar primária, 1161q
na colestase, 1158q
Ácido valproico
em transtorno bipolar, 2595q
hepatotoxicidade do, 1125
ingestão tóxica de, 778t-779t, 787t
Acidúria, 1541t-1542t
orótica, 1543-1545
Acidúria glutacônica, 1541t-1542t
Acidúria glutárica, 1541t-1542t
Acidúria isobutírica, 1541t-1542t
Acidúria metilcrotônica, 1541t-1542t
Acidúria metilmalônica, 1541t-1542t
Acidúria mevalônica, 1541t-1542t
Acidúria propiônica, 1541t-1542t
Acinesia, na doença de Parkinson, 2699
Acitretina, 2908
Acne, 1630
artrite piogênica com, **1921**
em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t
Acne queloidal, 2951, 2951f
Acne vulgar, **2930-2932**, 2952f
Acondroplasia, **1852**
Aconselhamento, 65t

genético *See also* Testes genéticos
em erros inatos do metabolismo, 1543
na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, 2072
nos transtornos de desenvolvimento sexual, 1745
no tratamento da dependência de opioides, 189
para alteração de comportamento, 62-64, 63f, 63t
para atividade física, 71
para uso/abuso de álcool, 182, 183t
Acrivastina, 2910t
Acrocianose, 572
Acrodermatite crônica atrófica, 2234
Acrodermatite enteropática, 1610t-1612t
Acrodermatite verruciforme, 2938
Acromegalia, **1649-1650**
diagnóstico de, 1650, 1650t
fisiopatologia da, 1649
GRFoma e, 1489
manifestações clínicas da, 1649-1650, 1649f
osteoartrite na, 2013
tratamento da, 1651q
ACTH *See* Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)
ACTHoma, 1485t
Actigrafia, 2667-2668
Actina, 370t, 1273-1274, 1274f
Actinomicose, **2130-2133**, 2130t, **2275-2277**
abdominal, 2276
cervicofacial, 2275-2276, 2276f
definição de, 2275-2277
diagnóstico de, 2132t, 2277
epidemiologia da, 2275
fisiopatologia da, 2275
manifestações clínicas da, 2132t, 2275
pélvica, 2277
prognóstico para, 2277
SNC, 2277
torácica, 2275-2277, 2276f
tratamento da, 2132q-2133q, 2132t, 2277q
vs. micetoma, 2322-2323
Activina, 1637, 1656
Acuidade visual, 2813-2830, 2813f, 2813t
Acupuntura, 214

Adalimumabe, 200
na doença intestinal inflamatória, 1048t, 1048
na psoríase, 2917t
Adamkiewicz, artéria de, oclusão da, 2630
ADAMTS13, 1292, 1292f
Adefovir
efeitos adversos do, 2419, 2419t
na hepatite B, 1114q-1115q, 1115t, 2416-2417, 2417-2418
Adenoma
ampola de Vater (ampola hepatopancreática), **1044**
colônico, 1041, 1474, 1474f, 1475t
gástrico, 1467
hepático, 968f, 1491f, **1492-1497**
contraceptivos orais e, 1785
paratireoide, 1835 *See also* Hiperparatireoidismo, primário
pituitária *See* Adenoma de hipófise
retal, 1041
suprarrenal, **1684**
tireoide, 1672
tóxico, 1672
Adenoma de hipófise, 1435-1436, **1639**, **1647**
após adrenalectomia bilateral, **1656**
fisiopatologia do, 1645
hipogonadismo com, 1751
hipopituitarismo com, 1644-1645
infarto com, 1645
manifestações clínicas da, 1647, 1647t
na MEN, 1, 1730
não funcionante, 1647t, 1658
produtor de ACTH, 1647t, **1653**, 1654f, 1654t-1655t, 1683
produtor de gonadotropina, 1647t, **1657**
produtor de hormônio do crescimento, 1647t, **1649-1650**, 1649f, 1650t
produtor de prolactina, 1647t, **1651**, 1752
produtor de TSH, 1647t, **1658**, 1672
Adenosina, 410t-411t
Adesivo de escopolamina, 964t-965t
Adesivo transdérmico
contraceptivo, 1785
estrogênio, 1800, 1801t
nicotina, 175t, 176

Adesões, peritoneais, 1059
Adipocitocinas
  na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1140
  na resistência à insulina, 1623
Adiponectina, 1623
Adoçantes, 961
Adrenalectomia
  adenoma de hipófise após, **1656**
  na síndrome de Cushing, 1683
Adrenarca, 1748
  prematura, 1760
Adrenoleucodistrofia, 1542t-1543t, 1685, 1686, 2730
Adrenoleucodistrofia cerebral da infância, 2731
Adrenomieloneuropatia, **2730**
Aeroembolismo, **692**
  acidente vascular encefálico e, 2687-2688
  na hemodiálise, 937
Aerofagia, 959
Afasia, **2633-2634**
  acidente vascular encefálico e, 2634
  anômica, 2634, 2634t
  de Broca, 2634, 2634t
  definição de, 2633-2634
  de Wernicke, 2634, 2634t
  diagnóstico de, 2634
  fisiopatologia da, 2633-2634
  global, 2634, 2634t
  manifestações clínicas da, 2633-2634
  na demência frontotemporal, 2645-2646
Afasia de Broca, 2634, 2634t
Afasia de Wernicke, 2634, 2634t
Afasia global, 2634, 2634t
Aferições, **47-52**
  ajuste de caso misto para, 51
  dados para, 49, 50t
  desenho do estudo para, 50-52
  estudo experimental para, 50-51
  estudo não experimental para, 51
  padrões de, 47-48, 48t
α-Fetoproteína, no carcinoma hepatocelular, 1494

Afibrinogenemia, 1304t, **1308**

Aflatoxinas, 1493

Afogamento, **660**

α-Galactosidase A, 370t

deficiência de, 1560, 1560f

Agamaglobulinemia, ligada ao X, **1861-1865**

infecção por enterovírus na, 2486-2487

Agamaglobulinemia ligada ao X, **1861-1865**

infecção e, 1861

infecção por enterovírus na, 2486-2487

Aganglionose, 990

Agenesia das células de Leydig, 1742

Agente estimulante eritropoiético, na síndrome mielodisplásica, 1379

Agentes alquilantes, 1340t-1349t

no lúpus eritematoso sistêmico, 1959

Agentes alucinógenos

abuso de, 192

efeitos no sistema nervoso central, 773t

Agentes anabolizantes

em queimaduras, 797

na osteoporose, 1823

Agentes ansiolíticos, 2600q, 2600t

abuso de, 189

Agentes antiangiogênese, 201

Agentes antibacterianos, **2029-2035**, **2077-2089**

administração de, 1767

definitiva, 2029-2030

dosagem para, 2077-2089, 2079f

empírica, 2029, 2032-2033

formulários para, 2035

intercambialidade e, 2035

monitoramento de, 2035

simulação de Monte Carlo ara, 2079

teste de susceptibilidade para, 2029-2030, 2078

via de, 2034

alergia a, 2031

aminoglicosídeo, 2081t-2085t, 2086-2087, 2086f, 2089t

após transplante pulmonar, 713

atividade antagonista de, 2034, 2081

atividade bactericida do, 2030, 2081

azalida, 2081t
bacteriostático vs. bactericida, 2081, 2081t
carbapenem, 2081t-2085t, 2086, 2089t
cefalosporina, 2081t-2085t, 2086, 2089t
cetolida, 2081t-2085t, 2087-2088
classes de, 2086-2087, 2083t-2085t
clindamicina, 2087-2088
cobertura do cateter com, 2056
combinação de, 2032-2034
    atividade antagonista de, 2034, 2081
    benefícios sinergistas dos, 2032-2034, 2033f
    para infecção polimicrobiana, 2033
    para prevenção de resistência, 2033, 2080
    para redução de toxicidade, 2033
    para tratamento empírico, 2032-2033
    uso racional para, 2032-2034
concentração inibitória mínima de, 2078, 2079f
dalfopristina, 2081t, 2088
daptomicina, 2081t-2085t, 2088
diarreia com, 1025
doença coexistente e, 2032
doença pulmonar intersticial com, 642t
dosagem de, 2077-2079, 2079f
duração dos, 2088
em crianças, 2030-2032
em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t
falha dos, 2088
farmacocinética de, 2082-2086
farmacodinâmica de, 2034-2035
formulários/receitas para, 2035
função hepática e, 2031-2032
função renal e, 2031-2032
glicilciclina, 2081t-2085t
hepatotoxicidade do, 1122
interações medicamentosas com, 2032
intercambialidade, 2035
lincosamida, 2083t-2085t
linezolida, 2081t-2082t, 2087-2088
macrolídeos, 2081t-2085t, 2087-2088, 2089t
mecanismo de ação de, 2081, 2081t
monitoramento de, 2035

na actinomicose, 2277q
na bronquiectasia, 631
na bronquite, 675, 676q
na coqueluche, 2198q
na diarreia infecciosa aguda, 1027-1028
na difteria, 2113q
na diverticulite, 1053q, 1055t
na doença de Lyme, 2235q, 2236t
na doença dos Legionários, 2202q, 2202t
na doença intestinal inflamatória, 1048
na ehrliquiose, 2268q
na endocardite infecciosa, 539q-542q, 541t-542t
na faringite, 2860
na febre Q, 2270q
na febre relapsa, 2238q
na febre tifoide, 2179
na gangrena gasosa, 2124q
na gravidez, 2031
na hanseníase (lepra), 2259q
na infecção associada à quimioterapia, 2045-2046, 2046f
na infecção bacteriana anaeróbia não formadora de esporos, 2132q-2133q, 2133t
na infecção do ouvido, 2849q
na infecção do tecido urinário, 2066q-2067q, 2067t
na infecção gonocócica, 2144q-2145q, 2145t
na infecção ocular, 2822t
na infecção pelo *Acinetobacter*, 2174q
na infecção por *Bartonella*, 2207q
na infecção por *Campylobacter*, 2158q-2159q
na infecção por *Chlamydia trachomatis*, 2219q
na infecção por *Chlamydophila pneumoniae*, 2220q
na infecção por *Clostridium difficile*, 2122q-2123q
na infecção por *Enterobacteriaceae*, 2165q-2166q, 2166t
na infecção por *Enterococcus*, 2109q-2110q
na infecção por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, 2121q
na infecção por *Escherichia coli*, 2162
na infecção por *Haemophilus influenzae*, 2149q
na infecção por *Helicobacter pylori*, 1016, 1019t
na infecção por *Moraxella catarrhalis*, 2150q
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2214q
na infecção por *Salmonella*, 2178-2179

na infecção por *Staphylococcus aureus*, 2094q-2095q, 2096
na infecção por *Stenotrophomonas maltophilia*, 2174q, 2175t
na infecção por *Streptococcus pneumoniae*, 2099q, 2099t
na infecção pós-transplante hepático, 1155-1156
na leptospirose, 2241q
na listeriose, 2115q-2116q
na meningite, 2137q-2138q, 2738q-2740q, 2739t-2741t
na nocardiose, 2279q
na osteomielite, 1998q, 1997t
na peritonite, 1058q, 1058t
na pneumonia, 681q-682q, 681t
na pneumonia adquirida no hospital, 685q, 685t
na pneumonia associada ao ventilador, 685q, 685t
na pneumonia por aspiração, 683q-684q
na praga, 2193q
na prostatite, 927q
na psitacose, 2221q
nas doenças cutâneas, 2908
nas espondiloartropatias, 1944
na shigelose, 2182q
na sífilis, 2227q-2228q, 2227t
na sinusite, 2846
na tularemia, 2189q
na yersiniose, 2195q
no abscesso hepático piogênico, 1131q
no antraz, 106q, 106t, 2118q-2119q
no cancroide, 2152q
no choque séptico, 763-765, 764t
no cólera, 2154q-2155q
no granuloma inguinal, 2209q
no micetoma, 2322q
no supercrescimento bacteriano, 889q
no supercrescimento bacteriano intestinal, 1035q
no tifo, 2266q
no tifo, 2266q
no tracoma, 2216q
penicilina, 2081t-2085t, 2086, 2089t
pneumonia associada aos cuidados de saúde, 684, 685q
profilático
  na cardiopatia congênita do adulto, 470
  na endocardite infecciosa, 544, 543t-544t

na infecção por *Neisseria meningitidis*, 2138, 2138t, 2743
na prevenção da infecção do tecido urinário, 2068
para cirurgia, 2055
profissão e, 2032
pustulose exantemática generalizada aguda com, **2931**, 2931f, 2935
quinolona, 2081t-2085t, 2087, 2089t
quinupristina/dalfopristina, 2081t-2085t, 2088
resistência à, 2028, 2051-2052, 2051t, 2052t, 2076, 2079-2080, 2082t
canais de porina e, 2080
explosão bacteriana e, 2079
hipermutação bacteriana e, 2079
mecanismos de, 2081-2082, 2082t
na infecção por *Enterobacteriaceae*, 2164, 2165t
na infecção por *Pseudomonas*, 2171
na infecção por *Salmonella*, 2175
na infecção por *Stenotrophomonas maltophilia*, 2174q, 2175t
na pneumonia pneumocócica, 2097
penetração da medicação e, 2080
prevenção de, 2033, 2035, 2052-2054
administração da droga, 2052
ciclos de fármacos na, 2054
estratégias para equipe na, 2053
higiene das mãos na, 2052
isolamento do contato, 2053-2054
tempo de internação hospitalar na, 2054
vigilância microbiológica, 2053
replicação bacteriana e, 2080
β-lactamases e, 2080
suprarregulação da bomba de efluxo e, 2079-2080
supressão da, 2080
testes para, 2029-2030
seleção de, 2030-2032, 2077-2078
coloração de Gram para, 2078
cultura para, 2078
farmacodinâmica e, 2034-2035
fatores do hospedeiro, 2030-2032
fatores do organismo, 2031
teste de susceptibilidade para, 2078
β-lactâmicos, 2081t-2085t, 2086, 2089t
sulfonamida, 2081t-2082t, 2089t

teste de susceptibilidade para, 2029-2030, 2078
tetraciclina, 2081t-2085t, 2087-2088, 2089t
topical, 2908
toxicidade do, 2088, 2089t
vancomicina, 2081t-2085t, 2088
Agentes anticonvulsivos *See* Anticonvulsivantes
Agentes antidiarreicos, 1043q
Agentes antieméticos, 963q, 964t-965t
durante quimioterapia, 1339-1350
na gastroparesia, 889q
Agentes antiepiléticos *See* Anticonvulsivantes
Agentes antifúngicos, **2280-2286**
azol, 2282-2285
baseados em anfotericina B, 2280-2281
combinações de, 2286
em infecções cutâneas, 2908-2910
equinocandina, 2285
flucitosina, 2282
na aspergilose, 2305q-2306q, 2306t
na blastomicose, 2292q
na candidíase, 2301q-2302q
na coccidioidomicose, 2291q
na criptococose, 2295q-2296q
na esporotricose, 2297q
na histoplasmose, 2288q
na infecção por fungos dematiáceos, 2324q
na mucormicose, 2310
na paracoccidioidomicose, 2293q
no micetoma, 2322q
profilática, 2302
Agentes anti-hiperglicêmicos orais, 642t, 1719, 1719f, 1718t
Agentes anti-hipertensivos, 438-443, 439t-440t *See also* Hipertensão
contraceptivos orais e, 445
em pessoas idosas, 445
ganho de peso com, 1623t
interações medicamentosas com, 442-443
intravenosos, 445-447, 447t
na cardiopatia isquêmica, 445
na doença renal crônica, 445-447
na gravidez, 445, 1790q
na hipertensão grave aguda, 445-447, 446f, 447t

na hipertensão primária não complicada, 443-444, 443t
na hipertensão resistente, 445
na insuficiência cardíaca, 354f-355f
na prevenção do acidente vascular encefálico, 445
nas minorias, 445
no diabetes, 445
reposição de estrogênio e, 445
seleção de, 443-447, 443t, 444f
Agentes antimaláricos, 2334q-2336q, 2334t, 2908
Agentes antineoplásicos *See* Quimioterapia
Agentes antiparasitários, **2325-2330**
em infecções cutâneas, 2910
em vermes, 2326, 2390q
na amebíase, 2326, 2370q, 2371t
na ascaridíase, 2325, 2394q, 2393t
na criptosporidiose, 2363q
na doença de Chagas, 2329, 2343q-2344q
na doença do sono africana, 2339q, 2340t
na enterobíase, 2393t, 2395q
na equinococose, 2383
na esquistossomíase, 2326, 2387q
na estrongiloidíase, 2325, 2393t, 2396q
na fasciolíase, 2326, 2388t, 2390q
na filaríase, 2398t, 2401, 2403q-2404q
na giardíase, 2366q
na leishmaniose visceral, 2348-2349, 2348q-2349q
na loíase, 2325, 2398t, 2404q-2405q
na malária, 2327-2329, 2334q-2336q, 2334t
na oncocercíase, 2325, 2398t, 2404q-2405q
na opistorquíase, 2388t, 2390q
nas doenças helmínticas, 2325-2327
nas doenças por Trypanossoma spp, 2329
nas doenças protozoárias, 2327-2329
na toxoplasmose, 2329, 2357q-2358q, 2358t-2359t
na tricomoníase, 2326, 2375q
na tricuríase, 2325, 2393t, 2394q
na triquinelose, 2398t, 2399q
no ancilóstomo, 2393t, 2394q
Agentes antiparasitários; Agentes antivirais
Agentes antiplaquetários
na isquemia miocárdica estável, 483

na prevenção do acidente vascular encefálico isquêmico, 2689
na síndrome coronária aguda, 494t, 495
no IM com elevação do segmento ST, 509, 513-515
Agentes antiprurido, 2910-2911, 2910t
Agentes antipsicóticos, 2601q, 2601t
acatisia com, **2713-2714**
cardiomiopatia com, 2887-2888
choque com, 2887-2888
discinesia tardia com, **2713-2714**
distonia laríngea com, 2887-2888
efeitos no sistema nervoso central, 773t
feitos de lipídeos, 1552, 1552t
ganho de peso com, 1623t
hiperprolactinemia com, 2890
insuficiência cardíaca e, 352
miocardite com, 2887-2888
neutropenia com, 2488-2489
reações distônicas com, 2713-2714
resistência à insulina com, 2887-2888
síndrome da serotonina com, 2488-2490
síndrome metabólica com, 2886-2887
síndrome neuroléptica maligna com, 2713-2714, 2776-2777, **2888-2889**, 2889t
Agentes antituberculosos, 2083t-2085t, 2249q-2250q, 2250t
na infecção por Mycobacterium spp. não tuberculosa, 2254
Agentes antivirais, **2413-2421** *See also agentes antivirais específicos*
efeitos adversos dos, 2415t, 2419t
em infecções cutâneas, 2910
interações medicamentosas com, 2415t, 2417-2418
mecanismo de ação de, 2413
na infecção pelo vírus Herpes simples, 2467q
na infecção pelo vírus Influenza, 2417-2418, 2417t-2418t, 2434q
na infecção pelo vírus Parainfluenza, 2428q
na infecção pelo vírus Sincicial Respiratório, 2425q
na infecção pelo vírus Varicela-zoster, 2470q
na infecção por adenovírus, 2441q
na infecção por citomegalovírus, 2448q-2449q, 2473q
nas febre hemorrágicas virais, 2498
nas infecções por Herpesvírus, 2413-2417, 2414t
nas infecções por Poxvírus, 2459
nas infecções por vírus da hepatite, 2417-2421, 2417-2418
tópicos, 2910

Agentes biológicos, **200-202** *See also* Anticorpos monoclonais
terminologia para, 199
Agentes fibrinolíticos, 213
no IM com elevação do segmento ST, 505-509, 506t-507t
Agentes imunossupressores, **193-200** *See also fármacos/drogas e classes de fármacos/drogas específicos*
efeitos adversos dos, 195t, 195f
em doenças cutâneas, 2910
febre e, 2043-2044, 2043t
mecanismos de ação de, 193t
na anemia hemolítica autoimune, 1025
na síndrome mielodisplásica, 1380
no transplante cardíaco, 585
no transplante de órgão, **193-200**, 193t, 195t-196t, 279, 2043-2044
hipertensão com, 437
no transplante hepático, 1154-1155
no transplante renal, 943-944, 943f, 944t
Agentes sedativo-hipnóticos
abuso de, 191
efeitos no sistema nervoso central, 773t
no cuidado crítico, 718
Agiria, 117, 117f
Aglutinina(s) fria(s), na infecção por *Mycoplasma*, 2210, 2211f, 2213-2214
Agnosia, **2635-2636**
Agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)
no câncer de mama, 1507
no câncer de próstata, 1521
Agonistas do receptor α-adrenérgico
em tumores secretores de catecolaminas, 1693
na hiperplasia prostática benigna, 923, 925t
na hipertensão, 440t, 441
Agonistas do receptor de trombopoietina, na púrpura trombocitopênica idiopática refratária, 1292t
Agonistas do receptor do peptídio glucagon-like
Agonistas do receptor β-adrenérgico
efeitos no sistema nervoso central, 773t
na asma, 613-614
na DPOC, 622, 624t
Agonistas GLP-1, no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t
Agorafobia, 2597t-2598t, 2599
Agranulocitose, 1242
induzida por antipsicóticos, 2488-2489

Agrecana, 65

Água *See also* Equilíbrio da água

- contaminação da, 1024-1025, 1025t
  - *Campylobacter*, 2157
  - *Escherichia coli*, 2161-2162
  - *Salmonella*, 2176
  - *Vibrio cholerae*, 2153
- corporal
  - compartimentos de, 828, 827f
  - efeitos da subnutrição na, 1594
  - efeitos da vasopressina, 1660, 1660f
  - extracelular, 827-828, 827f
  - intracelular, 827-828, 827f
  - perda de, em queimaduras, 797
  - regulação renal da, 823-825, 825f, 827-843, 828t
  - total, no suporte nutricional, 1591
- ingestão diária de, 131
- ingestão excessiva de, 1662
- tratamento de, na prevenção do cólera, 2155

Agulhas

- não estéril, 187
- precauções de segurança para, 2533-2544

AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida) *See* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Alanina aminotransferase (ALT)

- na doença hepática, 1092, 1098-1099, 1102, 1103f
- na doença hepática alcoólica, 1139
- na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1141
- normal, 1098

Albendazol, 2326

- na doença do cisto hidátido, 1137q
- na doença por nematelmintos, 2393t, 2394q
- na doença por nematodas, 2325, 2398q, 2398t
- na equinococose, 2326, 2383
- na triquinelose, 2398t, 2399q

Albinismo, **1540-1541**

- oculocutâneo, 1540-1541, 2949

Albumina

- no transporte do hormônio tireoidiano, 1666
- sérica
  - durante hemodiálise, 937

na doença gastrointestinal, 948
na doença hepática, 1100
na hipovolemia, 830
nas ascites, 1024-1000, 1148t
na síndrome nefrótica, 872
níveis relacionados à idade, 134
pós-operatório, 2885
urinária, 815-816, 933
Albuterol
na asma, 614
na DPOC, 624t
na gravidez, 1795q
Alça de pressão-volume, cardíaca, 307, 306f-307f
Alcalose
metabólica, **859-862**
alterações compensatórias na, 853-854, 854t
causas não renais da, 853t, 860-861
causas renais da, 853t, 860-861
diagnóstico de, 853t, 861-862
epidemiologia da, 861
fisiopatologia da, 861
manifestações clínicas da, 862
não responsiva ao cloreto, 853t, 861, 863q
responsiva a cloreto, 853t, 862, 863q
tratamento da, 863q
pós-operatório, 2884
respiratória, 850, 853f, **862**
alterações compensatórias na, 853-854, 854t
diagnóstico de, 853t
Alcalose respiratória, 853, 853f, 853t, **863**
alterações compensatórias na, 853-854, 854t
Alcaptonúria, 2015
Alcatrões, 2908
Alcoolismo, 178 *See also* Uso/abuso de álcool
Álcool isopropílico, toxicidade do, 858
Aldesleuquina, 1340t-1349t
Aldosterona
deficiência de, 848, 890, **1687**
excesso de, **1684**, 1684t
hipertensão com, 436t, 435

função da, 1680-1681
na homeostasia do sódio, 824-825
na secreção de potássio, 844
síntese de
Alefacepte, na psoríase, 2910, 2917t
Alemtuzumabe, 1340t-1349t
na esclerose múltipla, 2729
no transplante renal, 944
Alendronato, na doença de Paget, 1846t
Alérgenos *See* Alergia Anafilaxia
Alergia, 6, **267-270**, 1854 *See also* Rinite alérgica Anafilaxia Asma Reação de hipersensibilidade
alimentar, 1855
anafilaxia com, 1879-1880, 1883
diarreia com, 1041
testes para, 1856, 1881
angioedema na, 1855
animais de estimação, 1870
Aspergillus, 2304, 2303t
diagnóstico de, 2304-2305
tratamento de, 2306
definição de, 1854
diagnóstico de, 1854, 1855t, 1856t
drogas, **1884-1887** *See also* Alergia à medicamentos/drogas
epidemiologia da, 1854
esofagite eosinofílica com, 1005, 1005
exame físico nas, 1855
fisiopatologia da, 1854
hipótese higienista da, 1854
história do paciente em, 1854-1855
insetos, 1879-1880, 1883, 2407t, **2412**
látex, 1879-1880, 2877
meio de contraste, 337
penicilina, 161, 1885, 1886f, 2030, 2089t
reacionada ao cetuximabe, 201
relacionada ao rituximab, 202
relacionada à transfusão, 1325t, 1326-1327
secreções na, 1855
testes laboratoriais na, 1856-1857
urticária na, 1855
vs. sensibilização, 1854

Alergia a animais de estimalção, 1870
Alergia a cães, 1870
Alergia à gatos, 1870
Alergia à medicamentos/drogas, **1884-1887**
  anafilaxia com, 161, 1880, 1883, 1886, 1886t
  definição de, 1884
  diagnóstico de, 1886
  diagnóstico diferencial de, 1886
  epidemiologia de, 1884
  fisiopatologia da, 1885
  hepatotóxica, 1125
  manifestações clínicas de, 1885, 1885t
  prevenção de, 1886, 1886f
  prognóstico para, 1887
  risco para, 1884, 1885t, 1886t
  seleção de antimicrobianos e, 2030
  tratamento de, 1886q, 1886f
Alergia ao látex, 2878
Alexia, **2635-2636**
Alfuzosina, na hiperplasia prostática benigna, 923, 925t
Alga Nitzschia, ácido domoico da, 806
Alimentação por sonda *See* Nutrição, enteral
Alimento(s) *See also* Dieta Nutrição
  alergia a, **1855**
    anafilaxia com, 1879-1880, 1883
    diarreia com, 1040
    testes para, 1856, 1881
  diretrizes de segurança para, 1586t
  diretrizes para, 1586t-1587t
  efeito térmico da, 1622
  impacção esofageana de, 977f, 1001
  ingestão de
    deficiente *See* Transtorno(s) alimentar(es) Má nutrição Desnutrição proteico-energética
    excesso *See* Obesidade
  interação da ciclosporina com, 198
  má absorção de *See* Má absorção
  mercúrio na, 112-113
  na avaliação da doença gastrointestinal, 948
  obesidade e, 1619, 1619t
Alisquireno, na hipertensão, 439t

Alodinia, 163
Alopecia, **2955**, 2954t
androgênica, 2955
cicatricial, 2956
cicatrizes, 2945
desigual, 2955
difusa, 2955
fibrosante, 2956, 2956f
hereditária, 2957
minoxidil para, 2912
triangular, 2957
Alopecia areata, 2955, 2956f
Alopecia triangular, 2957
Alopurinol
na gota, 2004
na prevenção da nefrolitíase, 909
no tratamento do câncer, 1339-1350
reações adversas ao, 264t
Alossetrona
na diarreia, 1043
na síndrome do intestino irritável, 995t
Alprazolam, 2600t
Alprostadil, na disfunção erétil, 1756
ALPS (síndrome linfoproliferativa autoimune), **1862**, 1863t
ALS *See* Esclerose lateral amiotrófica (ALS ELA)
Alta altitude
adaptação a, 864
distúrbios de, **661-668**, 661t
Alteplase, no IM com elevação do segmento ST, 505-508, 506t-507t
Alteração de comportamento, **62-64**, 62
acompanhamento para, 64
entrevista para, 63-64, 64t
estágios da, 62-64, 63f, 63t
manutenção da, 64
metas para, 63t
modelo para, 62-64, 63f, 63t
plano para, 64
resistência à, 64, 64t
Alternância elétrica, 549, 549f
Altitude, alta

adaptação a, 863
desordens de, 661-668, 661t
Alveolite alérgica, extrínseca *See* Pneumonite por hipersensibilidade
Alveolite alérgica extrínseca *See* Pneumonite por hipersensibilidade
Alveolite, alérgica, extrínseca *See* Pneumonite por hipersensibilidade
Alvéolo (alvéolos)
resposta imune do, 602
troca gasosa no, 603
Amantadina
efeitos adversos da, 2416
interações medicamentosas com, 2417-2418
na bronquite, 676q
na infecção pelo vírus Influenza, 2417-2418, 2417t-2418t, 2434q
na prevenção da infecção pelo vírus Influenza, 2432, 2433t
resistência do vírus Influenza à, 2417
Ambiente, avaliação do, para população geriátrica, 127, 127t
Ambliopia, 2815 *See also* Cegueira
Ambliopia de álcool-tabaco cubana, 2766
Ambrisentana, na hipertensão pulmonar, 455-456
Amebíase, **2367-2371**
assintomática, 2367
cerebral, 2369
colônica, 2368-2369, 2369f, 2370t
definição de, 2364
diagnóstico de, 1129, 2061f-2062f, 2370, 2370t
diarreia na, 2368
disenteria na, 2368-2369, 2369f
epidemiologia da, 1129, 2364
fisiopatologia da, 1129, 2365-2366, 2368f
hepática, 1132-1138, 1132t-1133t, 1136f, 2369, 2370f, 2370t
manifestações clínicas da, 1129, 2365
pericárdica, 2369
prevenção de, 2370-2371
resposta imune à, 2365-2366
torácica, 2369
tratamento da, 2326, 2370q, 2371t
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Amenorreia, **1767**
definição de, 1767
diagnóstico de, 1767-1769, 1769f, 1768t

fisiopatologia da, 1767
hipergonadotrópica, **1769**
testes laboratoriais na, 1768-1769, 1769f
Amicacina, 2083t-2085t, 2087
na insuficiência renal, 157t
Amifostina, 1340t-1349t
Amígdala, efeitos do estresse na, 215
Amilase
líquido pleural, 701t
sérica, 1072-1073
Amil nitrito, na intoxicação aguda, 782t-786t
Amilofagia, 1012
Amiloidose, **1428-1431**
cardiomiopatia na, 378, 381, 381f
cutânea, 1842
definição de, 1428
diagnóstico de, 1429-1431, 1429f
disfunção autônoma com, 2776-2777
esofageana, 1011
familiar, 1430
gástrica, 1014
hepática, 1127
hereditária, 370t
insuficiência cardíaca na, 349
localizada, 1430
manifestações clínicas da, 1428, 1428t
miocárdica, 1430
na doença de Alzheimer, 2640
na febre do Mediterrâneo familiar, 1918
paraneoplásica, 1373t
prognóstico para, 1430
renal, 821f, 882
sangramento com, 1300, 1309-1310
secundária, 1430
tratamento da, 1430q
triagem para, 1429
Amiloidose do líquen, 1842
Amilorida
na hipertensão, 439t
na hipervolemia, 835t
Aminoacidúria, hiperdibásica, 1539t

Aminoglicosídeos, 2081t-2085t, 2086-2087, 2086f, 2089t
efeitos adversos dos, 2089t
nefrotoxicidade do, 2082, 2086f
resistência à, 2082t
taxa de morte bacteriana, 2087
toxicidade do ouvido médio de, 2086
Amino (N)-terminal pro-BNP, na insuficiência cardíaca, 349
5-amino-salicilatos, na doença intestinal inflamatória, 1047-1048, 1048t
Amiodarona, 410t-411t
efeitos oculares da, 2829
em arritmias ventriculares, 425
em taquiarritmias resistentes, 401
hepatotoxicidade da, 1121t
tireoidite com, 1675
Amitriptilina
na depressão, 2596t
na dor, 165-168, 166t
na síndrome do intestino irritável, 995t
Amnésia, **2632-2633**
acidente vascular encefálico e, 2633-2634
causas de, 2633 *See also* Doença de Alzheimer Demência
deficiência de tiamina e, 2633-2634
diagnóstico de, 2633-2637
encefalite por Herpes simples e, 2633-2634
encefalopatia isquêmica anóxica e, 2633-2634
fisiopatologia da, 2632-2633
global, transitória, 2633-2634
lesões no hipocampo, 2632-2633
manifestações clínicas de, 2633-2634
Amnésia global transitória, 2633-2634
Amônia
manejo renal da, 852
sanguínea, 1099
Amoniagênese, 852
Amostra/amostragem, 38
descrição de, 38-39
valores populacionais, 40-41
Amoxicilina, 154t, 2083t-2085t
Amoxicilina-ácido clavulânico, 2083t-2085t
Ampicilina, 2083t-2085t
resistência de *Enterobacteriaceae à*, 2164, 2165t

Amplificação de sonda dependente de ligação multiplex, 229
Amplitude do movimento, na avaliação da dor, 164
Ampola hepatopancreática (de Vater), distúrbios da, **1044**, 1165f
Anafilatoxinas, 281-282, 285
receptores para
Anafilaxia, 592t, 1855, **1878-1883**
alérgenos na, 1879-1880, 1879t
autoimunidade e, 1880
definição de, 1878
dependente de exercício, 1879
diagnóstico de, 1879t, 1881, 1882f
diagnóstico diferencial de, 1881-1883
epidemiologia de, 1878-1883
etiologia de, 1879
exame físico na, 1855
fisiopatologia da, 1879, 1880-1881
induzida por ácido acetilsalicílico (Aspirina®), 1879, 1883
induzida por alimentos, 1879-1880, 1883
induzida por fármacos/drogas, 162, 1880, 1883, 1886, 1886t
induzida por inseto, 1879-1880, 1883
induzida por látex, 1879-1880
mediada por progesterona, 1880, 1883
mortalidade com, 1878
não dependente de IgE, 1880, 1879t
perioperatória, 2877
prevenção de, 1883
relacionada à transfusão, 1325t, 1326-1327
tratamento de, 1883q, 1883f
Analbuminemia, 1542t-1543t
Analfalipoproteinemia, 1542t-1543t
Analgesia *See also* Dor, tratamento da
combinação, 167, 168f
controlada pelo paciente, 165-168
na cólica renal, 905-906
no cuidado crítico, 718
tópica, 2910
Analgésicos, 165-168 *See also* *fármacos específicos*
adjuvante, 165-168
na mulher com potencial reprodutivo, 1780t
nefropatias com, 884, 886f-887f
opioide, 165-168, 167t

Análise custo-benefício, 49
na tomada de decisão clínica, 46-47
Análise custo-eficiência, 51
na tomada de decisão clínica, 46-47, 46t
Análise da sensibilidade, 44
Análise de sêmen, 1753-1754, 1754f-1755f, 1756t
Análise gástrica, 1016
Anaplasmoses, **2266-2269**, 2267t, 2271t
Anaquinra, 199
na criopirinopatia, 1920-1921
Anastrozol, 1340t-1349t
Androgênio(s) *See also* Testosterona
deficiência congênita de, 1740, 1750, 1750t
deficiência de, 1750
excesso de, 1684
insensibilidade a, 1741
síntese de
Anel de Kayser-Fleischer, 1090-1091, 1575, 1575f
Anel de Schatzki, 1011, 1008f-1009f
Anel, esofageano, 1010, 1008f-1009f
Anel intravaginal, 1786
Anemia, **1178-1188**
achados físicos na, 959
aplásica, **1240-1247** *See also* Anemia aplásica
associada ao HIV, 2567, 2568t
avaliação pré-operatória de, 2876
células falciformes, **1220-1230** *See also* Anemia falciforme
com hemodiálise, 937-938
contagem sanguínea completa na, 960
da doença crônica, 1183f-1184f, **971**, 1184t, **1191-1193** *See also* Doença crônica, anemia da
deficiência de ferro, **1187** *See also* Anemia por deficiência de ferro
definição de, 1003
de hipofunção endócrina, **972-1009**
diagnóstico de, 1178-1179, 1181t
avaliação laboratorial na, 1181-1188
contagem de reticulócitos na, 963
contagem sanguínea completa na, 963
esfregaço do sangue periférico na, 1182 *See also* Esfregaço do sangue periférico
exame da medula óssea na, 963
em distúrbios da medula óssea, 969

em idosos, **972**

fisiopatologia da, 1178-1188

hemolítica, **1009**, 1187t *See also* Anemia hemolítica

macrocítica, 1171f-1172f, 949, 1175t, **967**, 1183t

manifestações clínicas da, 1180-1181, 1181f

megaloblástica, **1230-1240**, 1542t-1543t *See also* Anemia megaloblástica

microcítica, 949, **966**, 1183f-1184f, 1183t, **1188-1194** *See also* Doença crônica, anemia da Anemia por deficiência de ferro Anemia sideroblástica Talassemia

na avaliação nutricional, 1590t

na doença gastrointestinal, 948

na doença hepática, 1100, **972**

na doença renal, 928, 934, **972**, 1186f

na esclerose sistêmica, 1968

na infecção, 2036

na insuficiência cardíaca, 362-364

na insuficiência suprarrenal, 972

na malária, 2331

na síndrome mielodisplásica, 1378

no hipotireoidismo, 1009

no lúpus eritematoso sistêmico, 1957

normocítica, 949, 1183t, **968-1007**

paraneoplásica, 1375

perda de sangue, **1182** *See also* Anemia por deficiência de ferro

perniciosa, 850, 1231 *See also* Anemia megaloblástica Vitamina B12 (cobalamina), deficiência de

pós-operatório, 2884

relacionada ao álcool, 181

sideroblástica, **985**, 1566t *See also* Anemia sideroblástica

sintomas de, 959

transporte de oxigênio na, 1178-1181, 1180f

tratamento da, 974-1011

esplenectomia na, 976

terapia com eritropoietina na, 974-1010

transfusão de eritrócitos na, 975

Anemia aplásica, **1240-1247**

achados laboratoriais em, 1244

adquirida, 1241

agranulocítica, 1242

autoimune, 1241

definição de, 1240

diagnóstico de, 1244-1247, 1245f

diagnóstico diferencial de, 1245-1247
epidemiologia de, 1240, 1241t
eritrocitária, 1241-1243
exame físico na, 1244
fisiopatologia da, 1240-1241
fisiopatologia da, 1240-1245
história do paciente na, 1244
induzida por fármacos/drogas, 1241-1243, 1242t, 1245-1246
induzida por radiação, 1242
induzida por substâncias químicas, 1242, 1242t
infecção e, 1241
manifestações clínicas da, 1244
na gravidez, 1243
na hemoglobinúria paroxística noturna, 1243, 1246
nas síndromes de insuficiência medular hereditária, 1242-1243, 1243t
patogênese da, 1241-1244
patologia de, 1240-1241, 1241f
relacionada à hepatite, 1241
relacionada ao vírus Epstein-Barr, 1242
tratamento da, 1247
seleção de, 1244
transfusões na, 1244
transplante de células-tronco na, 1245, 1245t, 1331
vs. leucemia aguda, 1384
Anemia de Cooley, 1215
Anemia de Diamond-Blackfan, 1243t, 1245-1246
diagnóstico de, 1245-1246
tratamento da, 1244-1245, 1246-1247
Anemia de Fanconi, 1243t, **1246**, 1543
câncer de cabeça e pescoço e, 1444
diagnóstico de, **1245-1246**
hipofosfatemia e, 865
neutropenia na, 1260t-1261t, 1262
no mieloma múltiplo, 1421
secreção de potássio na, 844
tratamento da, 1244-1245
Anemia hemolítica, **1186**
adquirida, 1199t
autoimune, 268t, **1195**, 1202t
achados laboratoriais na, 1198-1200
associações de doenças, 1022

causas de, 990
com anticorpos IgG, 1019, 1196f-1197f, 1196t
diagnóstico de, 1198-1200, 1198f-1199f
esfregaço do sangue periférico na, 1023, 1198f-1199f
exame físico na, 991
história do paciente na, 991
induzida por fármacos/drogas, 991
manifestações clínicas da, 991
na leucemia linfocítica crônica, 1397
taxa de hemólise na, 1020
teste de antiglobulina na, 1198-1023
tratamento da, 1199q-1200q
classificação da, 973, 1187t, 1199t
corpo de Heinz, 1210f, 1220
diagnóstico de, 974, 1187t
diagnóstico diferencial de, 1199t
esfregaço do sangue periférico na, 1175-1176, 1175t
fisiopatologia da, 973
imunomediada, 1199t, 1202t *See also* Anemia hemolítica, autoimune
doença da aglutinina ao frio, **1200**, 1202t
na hemoglobinúria paoxísica ao frio, 993, 1202t
na hemoglobinúria paroxística noturna, **1201**
na reação de transfusão, **1201**
induzida por fármacos/drogas, 1202t
microangiopática, 1198f-1199f, 1199t
na doença de Wilson, 1575
não esferocítica, congênita, 1038
relacionada a defeito de enzima de eritrócitos, **1209**, 1210f
glicose-6-fosfato desidrogenase, **1210**, 1210f, 1212t
γ-glutamilcisteína sintetase, 1004
glutationa sintetase, 1042
pirimidina 5′-nucleotidase, **1210**, 1210f
piruvato cinase, 1001, 1210f
relacionada a defeito de membrana de eritrócitos, **1205**, 1204f, 1206t
eliptocítica, 1204f, **1207-1208**
esferocítica, **1205**, 1204f, 1206t
estomatocítica, 1204f
piropoiquilocítica, 1204f, 998
tratamento da, 974-1011
esplenectomia na, 976

terapia com eritropoietina na, 974-1010
transfusão de eritrócitos na, 975

Anemia hemolítica autoimune *See* Anemia hemolítica, autoimune

Anemia hemolítica de corpos de Heinz, 1210f, 1220

Anemia hemolítica não esferocítica congênita, 1038

Anemia megaloblástica, **1230-1240** *See also* Folato, deficiência de Vitamina B12 (cobalamina), deficiência de

deficiência de ferro e, 1237

definição de, 1230-1240

diagnóstico de, 1235, 1237f, 1238t, 1238f

epidemiologia da, 1230-1231

esfregaço do sangue periférico na, 1237, 1237f, 1262f-1263f

fisiopatologia da, 1231, 1232t

manifestações clínicas da, 1235

neutropenia com, 1263, 1262f-1263f

prognóstico para, 1238-1240

tratamento da, 1239q, 1240t

Anemia perniciosa, 850, 1231 *See also* Anemia megaloblástica Vitamina B12 (cobalamina), deficiência de

Anemia por deficiência de ferro, **1187**

avaliação de, 985

crescimento e, 979

diagnóstico de, 979-1013, 1191t

endoscopia na, 977

epidemiologia da, 1188-1189

esfregaço do sangue periférico na, 1189f

fisiopatologia da, 978, 1189f

infecção pelo HIV e, 2568-2569

ingestão de ferro inadequada e, 1190

manifestações clínicas da, 979

na hérnia hiatal, 1010

na infecção por ancilóstomo, 2394

perda de sangue e, 985, 1189-1190

prognóstico para, 979
refratária, 1015
tratamento da, 1191q
Anemia sideroblástica, **1193**
definição de, 1193
diagnóstico de, 1191t, 986, 1194f
epidemiologia de, 985
fisiopatologia da, 1192-1194
genética da, 985, 1193f
hereditária, 1017
idiopática, 985-1017
induzida por fármacos/drogas, 1192-1194
manifestações clínicas da, 986
prognóstico para, 987
pura, 1018
tratamento da, 1194q
Anergia, 260, 280
na sarcoidose, 669
Anestesia, **2877-2881**
alergia ao látex e, 2877
anafilaxia e, 2877
anestésicos voláteis para, 2879-2880
avaliação das vias aéreas para, 2877
avaliação pré-operatória para, 2877-**2878**
bloqueadores neuromusculares para, 2880
cetamina para, 2879
complicações de, 2880
dexmedetomidina para, 2879
hipertermia maligna e, 807, 810, 2797t, **2878**
interações medicamentosas e, 2877

local, toxicidade cardíaca do, 782t-786t
manejo intraoperatório da, 2878-2880, 2878t
midazolam para, 2879
na anemia falciforme, 1229
na cirurgia do joelho, 2019
náusea após, 2880-2881
neuraxial, 2880
opioides para, 2879
propofol para, 2878-2879
regional, 2880
revisão dos registros de, 2881
risco da, 2869
vômitos após, 2880-2881
Anestesia epidural, 2880
Anestesia espinal, 2880
Anestésicos por inalação, 2879-2880
Anetodermia, 2943, 2944f
Aneurisma
aórtico, **554**
arterite temporal e, 1990
definição de, 554
diagnóstico de, 554, 555f
epidemiologia do, 554
fisiopatologia do, 555
manifestações clínicas de, 554
prognóstico para, 556
tratamento de, 555q
artéria visceral, 1068
hipotalâmico, 1641
intracraniana, 2691-2698

fusiforme, 2693
micótica, 2693, 2754-2755
sacular, 2692, 2693f
na doença renal policística dominante autossômica, **910-911**
na endocardite infecciosa, 537-538
seios de Valsalva, 474
ventrículo esquerdo, 311f-312f, 512-513
Aneurisma da artéria visceral, 1068
Anfetaminas
abuso de, 190, 191q
complicações gastrointestinais das, 1015
efeitos no sistema nervoso central, 773t
ingestão tóxica de, 775t-778t
Anfotericina B, 2280-2281
efeitos do potássio, 848
espectro de atividade da, 2280
formulações com, 2280-2281
formulações lipídicas de, 2281
mecanismo de ação da, 2280
na aspergilose, 2305q-2306q, 2306t
na blastomicose, 2292q
na candidíase, 2301q-2302q
na criptococose, 2295q-2296q
na esporotricose, 2297q
na histoplasmose, 2288q
na infecção por fungos dematiáceos, 2324q
na leishmaniose visceral, 2329
na mucormicose, 2310
reações agudas à, 2281
resistência à, 2280

Anfotericina B desoxicolato, 2280
Angeíte, alérgica *See* Síndrome de Churg-Strauss
Angeíte alérgica *See* Síndrome de Churg-Strauss
Angeíte primária do sistema nervoso central, 1984, 1984t
Angeíte/vasculite leucocitoclástica, 1373t, 1981t, 1986, 2925, 2924f, 2934
relacionada à drogas/fármacos, 2935
Angina de Prinzmetal, 488
Angina *See also* Angina pectoris Doença cardiovascular
de Prinzmetal, 488
ecocardiografia na, 327t-329t
intestinal, 1064
microvascular, 488
na insuficiência cardíaca, 362-364
variante, 488
Angina microvascular, 488
Angina pectoris, 288, 289t, **473-488** *See also* Síndrome coronária aguda Doença cardiovascular Cardiopatia coronária Infarto do miocárdio (MI)
angiografia na, 479f, 480-481, 481t
angiografia tomográfica computadorizada na, 485
características clínicas cardinais da, 475
definição de, 475
demanda, 477
diagnóstico de, 478, 477f-479f, 479t
diagnóstico diferencial de, 483
dor na, 954t-956t
duração da, 480
ecocardiografia de estresse na, 484
eletrocardiografia ambulatorial na, 479
eletrocardiografia na, 476-479, 477f-480f, 479t
em mulheres, 1778
epidemiologia de, 475

estratificação de risco na, 481, 482t
exame físico na, 482
fisiopatologia da, 482
gradação da, 473-474
história do paciente em, 474-475, 476t
imagem nuclear em, 484
instável, 288, 289t, 473 *See also* Síndrome coronária aguda Infarto do miocárdio (MI)
manifestações clínicas da, 474-488
na estenose aórtica, 523
na insuficiência aórtica, 530
pós-infarto, 512
prognóstico para, 487-488
radiação corporal, 474-475
radiografia torácica em, 480
ressonância magnética em, 485
suprimento, 477
testes laboratoriais na, 481
testes não invasivos em, 476-479, 479t, 480f
tratamento da, 477, 482q-487q, 483f, 484t
agentes antiplaquetários na, 483
anticoagulantes na, 483
betabloqueadores na, 482-484, 486t
bloqueadores do canal de cálcio na, 482-484, 486t
contrapulsação externa aumentada na, 484-485
inibidores da enzima conversora da angiotensina na, 483
intervenções no estilo de vida na, 485f
medicações diminuidoras de lipídios na, 483
nitratos na, 482-484, 487t
nitroglicerina na, 482, 487t
ranolazina na, 482-484

revascularização na, 484t, 488
Angina variante, 489
Angioceratoma, 1560, 1560f
Angiodisplasia, colônica, **1067-1069**, 1067f
Angioedema, 1542t-1543t *See also* Urticária
adquirido, 1876-1877
definição de, 1873
diagnóstico de, 1874-1878, 1874t, 1632
fisiopatologia do, 1873-1874
hereditário, **1876**
na alergia, 1855
tratamento do, 1875q-1876q
visceral, 1056
vs. anafilaxia, 1882
Angioedema hereditário, **1876**, 1917t
Angioedema visceral, 1057-1058
Angioestrongilíase, 2398t, **2400**
Angiogênese
inibidores da, 201
no câncer, 1362
Angiografia
aórtica, no trauma, 792, 794f
coronária, 339-340, 339f
na doença cardiovascular, 298, 479f, 481-482, 481t
na estenose, 338, 339f
nas anomalias arteriais, 339-340, 339f-340f
na síndrome coronária aguda, 492
procedimentos com, 336t
em distúrbios gastrointestinais, 968
em distúrbios neurológicos, 2592t

na angeíte primária do sistema nervoso central, 1984
na colite isquêmica, 1065
na displasia fibromuscular, 572, 573f
na doença arterial periférica, 563-564, 563f
na hemorragia subaracnoidea, 2692
não cardíaca, 341
na poliarterite nodosa, 1983, 1983f
na síndrome da vasoconstrição cerebral reversível, 1984-1985
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2683
renal, 820, 898-899, 899f
Angiografia de subtração digital, na doença arterial periférica, 563-564, 563f
Angiografia por ressonância magnética (MRA)
dos rins, 820, 821f
na doença arterial periférica, 563-564, 563f
na estenose da artéria renal, 898-899, 898f
na isquemia intestinal, 1064
nos distúrbios neurológicos, 2592t
Angiografia tomográfica computadorizada (CTA)
na coronariopatia, 331-332, 332f, 349, 479f, 484, 481t
na doença arterial periférica, 563-564, 563f
na embolia pulmonar, 688-689
na estenose da artéria renal, 435, 436f
na gravidez, 1793
na isquemia intestinal, 1061
na síndrome coronária aguda, 491
no transplante hepático, 967, 970f
Angioma *See* Hemangioma
Angiomatose bacilar, **2205-2207**, 2206f, 2206t
infecção pelo HIV e, 2565-2566, 2567-2568
Angiopatia amiloide cerebral, 2643-2644

Angiopatia amiloide, hemorragia intracerebral e, 2695t, 2694-2695
Angioplastia
coronária *See* Intervenção coronária percutânea (PCI)
na doença arterial periférica, 565-566, 565f
Angiossarcoma
gastrointestinal, 1069
pericárdico, 384
Angiotensina II, na doença renal crônica, 931, 931t
Ângulo de Cobb, 695, 696f
Angústia espiritual, na morte do paciente, 12t-13t, 14-15, 16t
Anidrase carbônica, 852
Anidrose, 2775-2776
induzida por fármacos/drogas, 2776-2777, 2777t
Anidulafungina, 2286
Anilina, metemoglobinemia com, 958-1003
Animais transgênicos, 286
Anisaquíase, **2396**
Anlodipina
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Anomalia de Ebstein, lado direito, 469, 471t
Anomalia de May-Hegglin, 1000
Anomalia de Pelger-Huët, 1173f-1174f, 1258
Anomia, 2634, 2634t
Anorexia *See also* Anorexia nervosa
avaliação pós-operatória de, 2882
diagnóstico de, 954t-956t
dor abdominal e, 952
hipotalâmica, 1643
na morte do paciente, 12t-13t

Anorexia nervosa, 77, **1615**, 1615t
  diagnóstico de, 1616
  epidemiologia da, 1615-1616
  fisiopatologia da, 1615-1618
  hipogonadismo com, 1751
  história natural da, 1616
  manifestações clínicas da, 1616
  perda de peso com, 961t-962t
  prevenção da, 1617
  prognóstico para, 1617
  síndrome da realimentação na, 1616
  tratamento da, 1616-1617
Anorgasmia, 1756
Anorretal *See* Ânus Reto
Anos de vida ajustados por qualidade, 45
Anovulação, **1771**, 1771t *See also* Amenorreia
  anorexia nervosa e, 1771
  disfunção da fase lútea e, **1773-1775**
  hiperfunção suprarrenal e, 1773
  hiperprolactinemia e, 1771
  hipogonadismo hipogonadotrófico isolado e, 1771
  hipopituitarismo e, 1771-1772
  hipotalâmica, 1771
  insuficiência da unidade hipófise- hipotálamo e, 1771
  síndrome do folículo não rompido luteinizante e, 1773
  síndrome do ovário policístico e, **1772-1775**
Ansiedade, 2593t-2594t
  antecipatória, 2599
  do paciente terminal, 12t-13t
  dor e, 163, 167, 289t

em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t
epidemiologia da, 140
Antagonista do receptor C3a, 285
Antagonista do receptor de C5a, 286
Antagonista do receptor de interleucina-1, deficiência de, 1917t, 1921
Antagonistas canabinoides, 177
Antagonistas da aldosterona
na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 351, 361t
no IM com elevação do segmento ST, 509
Antagonistas da vitamina K, 207-208, 207f, 208t
Antagonistas de receptor β-adrenérgico, 410t-411t
distúrbios lipídicos e, 1552t
efeitos no sistema nervoso central, 773t
em arritmias ventriculares, 423
em tumores secretores de catecolaminas, 1693
ingestão tóxica de, 775t-777t, 782t-786t
metabolismo de, fatores genéticos em, 223t
na cardiomiopatia hipertrófica, 372-374
na hipertensão, 440t, 441
na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 351, 358t, 359-360
na isquemia miocárdica estável, 482-484, 483f, 486t
na síndrome coronária aguda, 494t, 495
na tireotoxicose, 1672
no IM com elevação do segmento ST, 509, 513-515, 513t
no tratamento da dependência alcoólica, 184t
perioperatórios, 2872-2873, 2873t-2874t
Antagonistas do canal de cálcio, 410t-411t
em arritmias ventriculares, 423
ingestão tóxica de, 775t-777t, 782t-786t
na hipertensão, 439t-440t, 441

na hipertensão pulmonar, 451, 455f
na isquemia miocárdica estável, 481-482, 483f, 486t
na síndrome coronária aguda, 494t, 495
no fenômeno de Raynaud, 570q
no IM com elevação do segmento ST, 512, 513-515
Antagonistas do receptor H2, na doença do refluxo gastroesofágico, 1003q, 1002f, 1003t
Antagonistas do receptor integrina α IIbβ3 (GPIIb-IIIa), 212
Antiácidos, diarreia com, 1038-1039
Antiarrítmicos, 410t-411t
em arritmias ventriculares, 423
em taquiarritmias resistentes, 401
insuficiência cardíaca e, 352
no IM com elevação do segmento ST, 509
Antibióticos *See* Agentes antibacterianos
Anticoagulação, 207-208
anteparto, 1793q, 1794t
complicações gastrointestinais de, 1015
efeitos adversos, 577
ingestão tóxica de, 782t-786t
na fibrilação atrial, 410
na hemodiálise, 936-937
na hemofiltração venovenosa contínua, 938-940
na isquemia miocárdica estável, 483
na síndrome coronária aguda, 494t, 495-497
na trombose venosa profunda, 577q-580q, 577t-578t, 578f
no IM com elevação do segmento ST, 503-504, 513-515, 514f
perioperatória, 2876, 2876t
pré-operatória, 2871t
Anticoagulante lúpico, **1310**, 1902 *See also* Síndrome do anticorpo antifosfolipídio
Anticolinérgicos

efeitos no sistema nervoso central, 773t
ingestão tóxica de, 782t-786t
na asma, 613-614
na doença de Parkinson, 2702t-2704t
na DPOC, 623
Anticongelamento *See* Etileno glicol
Anticonvulsivantes, 2656-2657, 2657t-2658t
descontinuação de, 2658-2659
efeitos no sistema nervoso central, 773t
ganho de peso com, 1623t
hepatotoxicidade do, 1122, 1124
na dor, 165-168, 166t
no tratamento da dependência alcoólica, 184t
Anticorpo anticardiolipina, 1310
Anticorpo (anticorpos), 255-256
anticardiolipina, 1310
antineutrófilo citoplasmático, 819, 880, 1902, 1981, 1985
antinuclear, 1900-1902, 1901t
na doença renal, 818
na esclerose sistêmica, 1968
no lúpus eritematoso sistêmico, 1952, 1953f, 1958, 1958t
canal de cálcio, 2808
CCP, 1899
DNA, 1900
endomísio, 1035
endotelial, 1982
eritrócitos, 1195-1197, 1196f, 2568-2569
estreptocócica, 2104
HIV, 2524-2525, 2530-2531
Hu, 1370t, **1371**

insulina, 1728
La, 1901-1902
membrana basal glomerular, 819
monoclonal *See* Anticorpos monoclonais
na dermatomiosite, 1975
na doença de Crohn, 1047
na doença gastrointestinal, 952
na esclerose sistêmica, 1964, 1964t
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2212
na leptospirose, 2240
na polimiosite, 1975
na síndrome de Sjögren, 1970-1972
nas síndromes neurológicas paraneoplásicas, 1370t, 1369
peptídio gliadina, 1035
raiva, 2757-2758
receptor de acetilcolina, 2804-2806, 2805f
receptor de tireotropina, 1666, 1671, 1673
receptor sensível ao cálcio, 1838
RNP, 1901
Ro, 1901-1902
Saccharomyces cerevisiae, 1047
Sm, 1901
SOX1, 1370t, 1371-1376
transglutaminase tecidual, 1035
VGCC, 1370t, 1371-1376
Yo, 1370t, 1371
Anticorpos antineutrofílicos citoplasmáticos, 819, 1902
na doença reumática, 1902
na glomerulonefrite pauci-imune, 880
nas vasculitides, 1981, 1985

Anticorpos antinucleares, 1900-1902, 1901t
líquido pleural, 701t
na doença renal, 818
na esclerose sistêmica, 1968
no lúpus eritematoso sistêmico, 1952, 1953f, 1958, 1958t
Anticorpos monoclonais, 200
antiangiogênese, 201
anti-C5, 285-286
anti-fator B, 286
anti-fator de necrose tumoral-α, 200
anti-interleucina, 200
antilinfócito, 202-203
anti- receptor de fator de crescimento epidérmico, 202
em metástase óssea, 1366q
hipomagnesemia com, 865
na anemia hemolítica autoimune, 1025
na artrite reumatoide, 1941t, 1941
na asma, 612, 616
na doença intestinal inflamatória, 1048t, 1048
na esclerose múltipla, 2729
na espondilite anquilosante, 200
na hipereosinofilia, 1281-1282
na infecção pelo vírus sincicial respiratório, 2425q
na leucemia de células pilosas, 1394q
na leucemia linfocítica crônica, 1397
na psoríase, 2916q, 2917t
na púrpura trombocitopênica idiopática refratária, 1292t
nas doenças cutâneas, 2910
nas espondiloartropatias, 1945
na síndrome coronária aguda, 494t

no câncer, 1338-1339, 1338t
no câncer colorretal, 240t
no câncer de mama, 239-240, 240t, 1507
no lúpus eritematoso sistêmico, 1959
no transplante renal, 944
perioperatórios, 2024
Antidepressivos, 2595q, 2596t
efeitos no sistema nervoso central, 773t
em mulheres com potencial reprodutivo, 1782
ganho de peso com, 1623t
ingestão tóxica de, 775t-778t
metabolismo dos, fatores genéticos nos, 223t
na esclerose múltipla, 2729
na síndrome do intestino irritável, 995t, 993
no prurido, 2898t-2899t
pré-operatória, 2871t
Antidepressivos tricíclicos
na depressão, 2596t
na dor, 165-168, 166t
na síndrome do intestino irritável, 995t, 998
Antidiurese, 1659
Antídotos *See also* Antitoxina Antiveneno
na intoxicação aguda, 781, 782t-786t
Antiespasmódicos, na síndrome do intestino irritável, 994
Antígeno 4 de linfócito T citotóxico, 1733
Antígeno carcinoembrionário (CEA)
no câncer medular de tireoide, 1841
no câncer pancreático, 1483
Antígeno de função associada a linfócito-1, 1273
Antígeno de macrófago-I, 1273

Antígeno específico da próstata (PSA), 65, 66t, 925, 1519-1520
Antígenos leucocitários humanos (HLAs), 234, **261-266**
associações de doença, 263-266, 264t
classe I, 261-262, 262f, 262t
classe II, 261-262, 262t
estrutura de, 261-264, 262f
lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, 668
mapa genético, 263-264, 263f
na arterite temporal, 1988
na artrite reumatoide, 1933, 1934t
na dermatomiosite, 1975
na doença celíaca, 1035
na doença de Behçet, 1981
na narcolepsia, 2668
na polimialgia reumática, 1988
na polimiosite, 1975
na sarcoidose, 669
nas espondiloartropatias, 1945-1950
na síndrome de Sjögren, 1970
nomenclatura para, 262, 263t
no transplante, 276
seleção determinante e, 265
tipagem, 262, 263t
transplante de medula óssea e, 265
Anti-histamínicos
efeitos no sistema nervoso central, 773t
ganho de peso com, 1623t
na mastocitose, 1891
na rinite alérgica, 1870
na urticária, 1875-1876

no prurido, 2910-2911, 2910t
Anti-imunoglobulina D, na púrpura trombocitopênica idiopática, 1291t
Antileucotrienos, na asma, 614
Antimoniato de meglumina, na leishmaniose visceral, 2348-2349
Antioxidantes
câncer e, 1584
cardiopatia coronária e, 1584
na inflamação, 275f, 274
na nutrição enteral, 1599
Antipiréticos, 165
Antitoxina
antraz, 2119, 2118q-2119q
botulismo, 2126q
difteria, 2113q, 2113t
Antitripsina α1
deficiência de, 1126, 1127f
genética da, 221t, 621, 1126
fezes, 1042
sérica, 621
Antitrombina, 1282-1283
Antiveneno, 79t, 782t-786t
no envenenamento por jararaca, 800-802, 801f, 801t
no envenenamento por organismos marinhos, 804t
no envenenamento por picada de cobra, 799
Antraciclinas, cardiomiopatia dilatada com, 376-377
Antralina, 2908
Antraz, 680, **2117-2118**, 2271t-2273t
cutâneo, 2117-2118, 2118f
definição de, 2117-2118
diagnóstico de, 2117-2118

epidemiologia do, 2116
fatores de virulência do, 2117
fisiopatologia do, 2117
gastrointestinal, 2118
imunização contra, 82t-86t, 91-92, 107, 2119
inalação de, 2116, 2117f, 2117t
manifestações clínicas do, 2117, 2117f, 2117t
meníngeo, 2119, 2742
meningoencefálico, 2118
prevenção de, 2119
prognóstico para, 2119
resistente à medicamentos, 2119
tratamento do, 2118q-2119q
uso no bioterrorismo, 105-106, 105t-106t, 2116, 2119
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Antropometria, membros superiores, 1591, 1591t
Anulação, 890, 890f
Ânus, 1080
abscesso do, **1080**
câncer do, 1088, 2573
fissura do, 1083, 1082f
fístula do, 1082
sangramento pelo *See* Sangramento gastrointestinal, inferior Verrugas, genitais
Aorta
alterações relacionadas à idade na, 129
aneurisma da, **556**
definição de, 554
diagnóstico de, 554, 555f
dor no, 954t-956t
epidemiologia de, 556

fisiopatologia do, 556
manifestações clínicas de, 556
na sífilis, 2224
palpação abdominal para, 9
prognóstico para, 556
tratamento de, 555q
triagem para, 65, 66t
coarctação da, 466
diagnóstico de, 465-466, 466f
hipertensão com, 436t, 438
ressonância magnética no, 334, 335f
tratamento de, 465q
degeneração medial cística do, 556
dissecção do, **555-558**
definição de, 556, 556f
diagnóstico de, 557, 557f-558f
dor no, 288, 289t
ecocardiografia na, 327t-329t
fisiopatologia da, 556
manifestações clínicas da, 556, 557f
prognóstico para, 559
ressonância magnética na, 334-335
tratamento da, 558q
vs. infarto do miocárdio, 481
doença de Takayasu da, 1982
ecocardiografia da, 327t-329t
imagem de, 309, 327t-329t, 334-335, 335f
Aortite, na sífilis, 2224
Aortografia, 336t
Aparelho mucociliar, 677

Aparência, na avaliação da doença cardiovascular, 292

APECED (poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica), **1862**, 1863t

Apêndice atrial esquerdo, dilatação do, 309, 310f

Apendicite, **1052**

definição de, 1053

diagnóstico de, 1053, 1053f, 1053t

diagnóstico diferencial de, 1054, 1053t

dor na, 954t-956t

epidemiologia da, 1054

fisiopatologia da, 1054

manifestações clínicas da, 1053

perfuração na, 1054

prognóstico para, 1054

tratamento da, 1053q

vs. febre hemorrágica viral, 2494-2495

Apetite, 1621, 1621t *See also* Anorexia

Apixaban, 210

Aplasia cutânea congênita, 2957

Aplasia e células brancas pura, 2923-2932, 2924f, 2923t

causas sistêmicas de, 2923

esteroide, 2923

na granulomatose de Wegener, 1985, 1985f

palpável, 2923t, 2924, 2924f

psicogênica, 1300

senil, 133, 133f, 1300

solar, 2923

trombo e, 2924

vasculítica, 2904, 2924, 2924f

Apneia, 37 *See also* Apneia do sono

Apneia do sono

central, 609, 608t
obstrutiva, **705-707**, 2668
anormalidades das vias aéreas na, 707
definição de, 705
diagnóstico de, 706, 707f-708f
epidemiologia de, 705
fisiopatologia da, 705
fisiopatologia da, 705
genética da, 705
insônia na, 706
manifestações clínicas da, 705-706
obesidade e, 1624
parassonia, 708
patogênese de, 705
polissonografia na, 706, 707f-708f
prognóstico para, 711
respiração obstruída na, 706
sonolência diurna excessiva na, 706
tratamento de, 707q-709q, 708f
relacionado ao envelhecimento, 133
Apneia obstrutiva do sono *See* Apneia do sono, obstrutiva
Apolipoproteína A-IV, 1621t
Apolipoproteína E, 1546t, 1551-1552
nas nefropatias diabéticas, 895
Apolipoproteína(s), 1545-1546, 1546t
Apomorfina
na disfunção erétil, 1756
na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Apoplexia hipofisária, 1645
Apoptose

na inflamação, 274-275, 275f
na pele, 2897, 2897f
na síndrome mielodisplásica, 1377
no câncer, 1361
no fígado, 1493
Apraxia
do vestir, **2635-2636**
ideomotora, 2634
oculomotora, 2836
Apraxia, **2635-2636**
Apraxia ideomotora, 2634
Apraxia oculomotora, 2837
Aprepitante
na náusea e vômito, 964t-965t
no prurido, 2898t-2899t
Aptidão física, relacionada à saúde, 68
APUDoma *See* Tumores endócrinos pancreáticos
AquaMEPHYTON®, 782t-786t
Aracnoidite, 2622-2623
Aranha armadeira, 2407t, 2409
Aranha Atrax (aranha teia-de-funil), 2409
Aranha Hadronyche, 2409
Aranha marrom, 2407t, **2409**, 2409f
Aranhas *Latrodectus*, 2407t, **2409**
Aranhas *Loxosceles*, 2407t, **2409**, 2409f
Aranhas Tegenaria spp, 2409
Aranha teia-de-funil, 2407t, 2409
Aranha teia-de-funil australiana, 2407t, 2409
Aranha teia de funil do Pacífico, 2407t, 2409
Arco da aorta

anomalias do, 470
direito, 470
imagem do, 309
Área da valva atrioventricular esquerda (mitral), 339
Área de pressão-volume, cardíaca, 306
Arenaviridae do Novo Mundo, 108q, 108t
Arginina, na nutrição enteral, 1598
Arginina vasopressina *See* Vasopressina
Aripiprazol, 2601t-2602t
na síndrome de Tourette, 2711q
Arritmias, **389-397** *See also arritmias específicas*
avaliação pré-operatória das, 2874-2875
diagnóstico de, 392
ecocardiografia em, 397
eletrocardiografia em, 394-395, 395f-396f
eletroencefalografia em, 397
estudos eletrofisiológicos nas, 394
fisiopatologia da
induzida por álcool, 181
manifestações clínicas de, 389-397
monitoramento ambulatorial na, 395-396
monitores, 395-396
monitores Holter nas, 395
monitor implantável na, 395-396
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2212
na insuficiência cardíaca, 349-350, 351
palpitações com, 389-397, 393t
pós-operatório, 2883-2884
pré-síncope com, **389-392**
síncope com, **389-392**, 390f, 391t, 393t

supraventricular, **402-414** *See also* Bradiarritmias Taquicardias supraventriculares
terapia nutricional e, 1596
teste com exercícios nas, 397
testes neurológicos nas, 397
ventricular, **414-425** *See also* Fibrilação ventricular Taquicardia ventricular
epidemiologia das, 414
fisiopatologia da, 414, 415t, 415f-416f
manifestações clínicas das, 415
tipos de, 418, 416f-418f
tratamento de, 419q
Arritmia sinusal, 404
Arsênico
cabelo, 116
câncer pulmonar e, 1452
ingestão tóxica de, 778t-779t, 782t-786t, 1025
sangue, 115
urinário, 112-113
Artemeter, na malária, 2329, 2334t-2335t, 2335
Artéria (artérias) *See also* artérias específicas
conteúdo de oxigênio, 721
coronária *See* Artéria(s) coronária(s)
inflamação da *See* Poliarterite nodosa Arterite de Takayasu Arterite temporal (de células gigantes) Vasculite
na esclerose sistêmica, 1963, 1963f
Artéria basilar, 2672f, 2672-2673
oclusão da, 394, 2681, 2681t *See also* Acidente vascular encefálico
Artéria carótida
colocação de stent na, 2689
exame da, 6, 292, 293f, 2585-2586
externa, 2672f, 2672-2673
interna, 2672f, 2672-2673

displasia fibromuscular da, 2684-2685
oclusão da, 2679-2680, 2681t, 2689t *See also* Acidente vascular encefálico, isquêmico
Artéria cerebral (artérias), 2671-2672, 2672f
anterior, 2672f-2675f, 2672-2673, 2680, 2681t
dissecção da, 2687-2688
média, 2672f-2673f, 2673f, 2680-2681, 2681t
oclusão da, 2680-2681, 2681t *See also* Acidente vascular encefálico, isquêmico
posterior, 2672f-2675f, 2674, 2681, 2681t
Artéria cervical, dissecção da, 2687-2688
Artéria coroidal, 2672-2673, 2673f
Artéria coroidal anterior, 2672-2673, 2673f
Artéria esplênica, dilatação aneurismática da, 1068-1069
Artéria hepática, 1088
dilatação aneurismática da, 1068-1069
trombose da, 1069
Artéria mesentérica, isquemia da, **1061**
diagnóstico de, 1064-1070, 1062f
diarreia com, 1041
embolia, 1063, 1064t
epidemiologia de, 1061, 1061t
fisiopatologia da, 1063
manifestações clínicas da, 1065
não oclusiva, 1063f, 1064
prognóstico para, 1063
tratamento de, 1062f, 1063q
trombótica, 1064
úlceras com, 1015
Artéria pulmonar, 309, 312-313, 314f
infarto do, vs. angina pectoris, 481
Artéria recorrente de Heubner, 2672-2673

Artéria renal
aterosclerose da *See* Estenose da artéria renal
displasia fibromuscular da, 436, 436f *See also* Estenose da artéria renal
epidemiologia de, 898
fisiopatologia da, 898
prognóstico para, 897
tratamento da, 899q
doença ateroembólica da, **901**
diagnóstico de, 902
epidemiologia de, 899-900
fisiopatologia da, 899-900
manifestações clínicas da, 902
prognóstico para, 902
tratamento da, 901q
oclusão tromboembólica da, **899-900**, 899f, 899t
diagnóstico de, 901
epidemiologia de, 896-897
fisiopatologia da, 899
manifestações clínicas da, 901
prognóstico para, 901
tratamento da, 899q
pseudoaneurisma da, 794f
Artéria(s) coronária(s)
angiografia da, 339-340, 340f
calcificação da, 312
cateterização da *See* Cateterização cardíaca
direita, anômala, 331-332, 332f
fístula da, 475
obstrução da *See* Aterosclerose Cardiopatia coronária Infarto do miocárdio (MI)
origem anômala da, 339-340, 340f, 475

Artérias espinais, 2628-2630, 2630f
oclusão da, 2628-2630 *See also* Acidente vascular encefálico, isquêmico
Artéria temporal
avaliação da, 1990
biópsia de, 1990, 1990f
inflamação da *See* Arterite temporal (de células gigantes)
Artéria vertebral, 2672f, 2672-2673
oclusão da, 2681, 2681t
Arteriografia *See* Angiografia
Arteriopatia autossômica dominante cerebral com infarto subcortical e leucoencefalopatia (CADASIL), 2643-2644, 2687-2688
Arterite de células gigantes, 559, 1067 *See also* Arterite temporal (de células gigantes)
Arterite de Takayasu, **560**, 1981, 1980t-1981t
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2684-2685
gastrointestinal, 1067
manifestações clínicas da, 1982-1983
Arterite temporal (de células gigantes), 560, 1981, 1980t, **1988-1991**
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2684-2685
cefaleia na, 2611-2612
definição de, 1988
diagnóstico de, 1989-1990, 1990f
diagnóstico diferencial de, 1990-1991
epidemiologia de, 1988
fisiopatologia da, 1988-1989
manifestações clínicas da, 1989, 2827
tratamento de, 1991q
Artesunato, na malária, 2329, 2334t-2335t, 2335
Articulação cricoaritenoides, artrite reumatoide da, 1937
Articulação de Charcot, 2013
Articulação protética *See* Articulação(s), protética
Articulação(s) *See also* articulações específicas

artrite da *See* Artrite Osteoartrite Artrite reumatoide
imagem de ressonância magnética da, 1907f
protética, 2020-2021
coluna, 2022-2023
cotovelo, 2022
dedos, 2022
infecção com, 1996, 2093
joelho, 2021, 2022f
ombro, 2021
punho, 2022
quadril, 2020-2021, 2021f, 2022f
tornozelo, 2022
tratamento cirúrgico da, **2018-2024**
anestesia para, 2019
artrodese na, 2020
artroplastia de resurfacing na, 2022
artroplastia na, 2020-2021, 2021f
artroscopia na, 2020
avaliação para, 2019
computacional, 2022
embolia gordurosa com, 2023
indicações para, 2018, 2018f-2019f
instabilidade da coluna cervical e, 2023
lesão do nervo periférico com, 2023
minimamente invasiva, 2021
osteotomia na, 2019-2020
prevenção de infecção para, 2023
sinovectomia na, 2020
terapia imunossupressora e, 2024
tromboembolismo venoso com, 2023

Artrite idiopática juvenil, 1917t, 1918

Artrite *See also* Osteoartrite Artrite reumatoide

carcinomatosa, 2014

em idosos, 121t

enteropática, **1950**

definição de, 1950

diagnóstico de, 1950

fisiopatologia da, 1950

vs. artrite reumatoide, 1944t

fúngica, 1995

gotosa, 2001, 2001f *See also* Gota

Lyme, 1995, 2233, 2235

na acromegalia, 2013

na agamaglobulinemia ligada ao X, 1861

na alcaptonúria, 2015

na cirrose biliar primária, 2011

na doença celíaca, 2012

na doença de Fabry, 2015-2016

na doença de Paget, 2013

na doença de Whipple, 2011

na febre do Mediterrâneo familiar, 1918

na fibrose cística, 2016

na hemocromatose, 2014, 2015f

na hemofilia, 1303, 1302f-1303f, 2012

na hemoglobinopatia, 2012

na hepatite autoimune, 2011

na hiperlipoproteinemia, 2013

na hipogamaglobulinemia, 2013

na infecção por *Mycoplasma* hominis, 1996

na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2213

na leucemia, 2014
na neoplasia pancreática, 2012
na osteoartropatia hipertrófica, **2014**, 2014f
na policondrite relapsa, 2016
na reticulo-histiocitose multicêntrica, **2015**
na sarcoidose, 672, 2015, 2015f
nas doenças sistêmicas, 2011-2016, 2012t
na sinovite vilonodular pigmentada, 2016
no câncer, 2014
no carcinoma ovariano, 2014
no diabetes mellitus, 2013
no linfoma, 2014
no lúpus eritematoso sistêmico, 1953
nos distúrbios paratireoidianos, 2013
nos distúrbios tireoidianos, 2013
paraneoplásica, 1373t
piogênica, com pioderma gangrenoso e acne, 1917t, **1921**
psoriaseforme, **1949-1950**, 2916
  diagnóstico de, 1906f, 1949, 1950f
  diagnóstico diferencial de, 1950
  epidemiologia de, 1949
  fisiopatologia da, 1949
  genética na, 1949
  tratamento da, 200, 1950q
  vs. artrite reumatoide, 1939t, 1944t
reativa, 1935, **1948-1949**
  definição de, 1948
  diagnóstico de, 1948, 1950f
  diagnóstico diferencial de, 1949
  epidemiologia de, 1948

fisiopatologia da, 1948
infecção pelo HIV e, 1949
na infecção por *Chlamydia trachomatis*, 2218
na shigelose, 2181
na yersinose, 2194
pós-estreptocócica, 2104
vs. artrite reumatoide, 1939t, 1944t
reumatoide *See* Artrite reumatoide
séptica, 1897, **1992**
bactéria anaeróbia na, 2131
Candida, 2300
gonocócica, 1995
Haemophilus influenzae na, 2148
na meningite bacteriana, 2737
não gonocócica, 1993-1995, 1993t, 1994f
Pseudomonas aeruginosa na, 2169
Staphylococcus aureus na, 2093
vs. artrite reativa, 1949
testes laboratoriais na, 1898-1900, 1899t, 1900f
traumática, 2018
tuberculosa, 1996
viral, **1995**
Artrite piogênica com pioderma gangrenoso e acne, 1917t, **1921**
Artrite reumatoide, 268t, **1933-1942**
anticorpos anti-CCP na, 1899
associações HLA na, 262, 264t, 1934, 1934t
ciclofosfamida na, 1999
citocinas em, 273
critério de classificação para, 1939, 1939t
curso clínico da, 1938-1939

das mãos, 1936, 1936f-1937f
definição de, 1933
diagnóstico de, 1904, 1904f, 1939, 1939t
diagnóstico diferencial de, 1939-1640, 1939t
do cotovelo, 1937f
do joelho, 1935-1937, 1937f
do pé, 1936
do pescoço, 1937
do punho, 1936, 1936f
dor na, 561t
efusão pleural na, 702, 1938
epidemiologia da, 1933
etiologia da, 1934, 1935f
fator reumatoide na, 1899, 1899t
fisiopatologia da, 1934-1935
genética da, 1933-1934, 1934t
imunização na, 1942
início em idosos, 1991
linfoma e, 1942
manifestações articulares da, 1935-1937, 1936f
manifestações cardíacas de, 1938t, 1937-1938, 1942
manifestações clínicas da, 1935, 1936f
manifestações cutâneas da, 1937-1938, 1937f, 1938t
manifestações extra-articulares da, 1937-1938, 1938t, 2788-2789, 2789t
manifestações neurológicas da, 1938t, 1938
manifestações oculares da, 1938t, 1938, 2827
manifestações pulmonares da, 648, 1938t, 1938, 1938f
nódulos subcutâneos na, 1937, 1937f
patogênese da, 1935, 1935f
patologia da, 1935

pericardite na, 554
prognóstico para, 1942
resposta imune na, 1935
rigidez matinal na, 1939
síndrome de Felty na, 1938
sinovite na, 1935, 1935f
testes laboratoriais na, 1939
tratamento da, 1940q-1942q, 1940t
AINEs na, 1940
fármacos antirreumáticos modificadores de doença na, 1940-1941, 1941t
glicocorticoides na, 1940, 1940t
inibidores de interleucina-1 na, 201
inibidores do fator de necrose tumoral-α na, 200
vasculite de pequenos vasos na, 1937-1938, 1938f
vs. espondiloartropatias, 1944t
Artrite séptica *See* Artrite, séptica
Artrocentese, 1899, 1900f
na artrite reumatoide, 1939
na artrite séptica, 1993-1995, 1994f
na gota, 2002-2003, 2002f
Artrodese, 2020
Artrografia, 1906
Artrografia por tomografia computadorizada (CT), na doença reumática, 1905-1906
Artrogripose, 2805t, 2809-2810
Artropatia associada à apatita, **2004**, 2004f, 2005t
Artropatia de Jaccoud, 1954
Artroplastia, 2020-2021
coluna vertebral, 2022-2023
computacional para, 2022
cotovelo, 2022

digital, 2023
infecção após, 1996, 2023
joelho, 2021, 2022f
lesão nervosa periférica com, 2023
minimamente invasiva, 2021
na osteoartrite, 1926
ombro, 2021
punho, 2022
quadril, 2020-2021, 2021f, 2022f
resurfacing, 2022
tecnologia de implante na, 2021-2022
tornozelo, 2022
tromboembolismo venoso após, 2023
Artrópodes, **2406-2412**, 2406t-2407t, 2904, 2904f, 2950f-2951f *See also doenças transmitidas por artrópodes específicas*
reação exagerada à mordida de, 2407, 2407f
vetor, 2406t, 2407 *See also* Picada de pulga Picada de mosquito Mordida de carrapato
Artroscopia, 2020
Asbestose, 653t, 658, 658f
efusão pleural na, 701
epidemiologia da, 652
Ascaridíase, 1132t-1133t, **2391**, 2392f
diagnóstico de, 2394
epidemiologia da, 2392
manifestações clínicas da, 2392
pancreatite com, 1071
prevenção da, 2394
tratamento da, 2325, 2394q, 2393t
Ascites, 1091, 1091f
maligna, **1058**, 1058f
na cirrose, 1143-1145, 1145f, 1148-1149

na doença gastrointestinal, 948
na doença hepática, 1088
na hipervolemia, 834
na insuficiência cardíaca, 346
Asenapina, 2601t-2602t
Asma, **612-613**
acetilcolina na, 611
alterações fisiológicas na, 612, 612f
análise dos gases sanguíneos na, 613
avaliação pré-operatória de, 2873
bronquiectasia na, 631
definição de, 611
diagnóstico de, 613, 613t, 1856
na gravidez, 1794
diagnóstico diferencial de, 613
eletrocardiografia na, 613
em idosos, 121t
em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t
eosinofilia na, 613
epidemiologia da, 610-614
estado, 617
exacerbada pelo trabalho, 654
exacerbada por ácido acetilsalicílico (Aspirina®), 617
exame do esputo (escarro) na, 613
exame físico na, 612-613, 1855
exame torácico na, 612-613
fisiopatologia da, 611
genética da, 611
grave, 608t
histamina na, 611

história do paciente na, 612
imunoglobulina E na, 613
induzida por irritantes, 652
infecção por C. pneumoniae e
insuficiência cardíaca e, 362-364
insuficiência respiratória na, 741-742
leucotrienos na, 610-611
lipoxinas na, 610-611
manifestações clínicas da, 611
mediadores na, 610-611
na emergência, 617
na gravidez, 617, 1793
óxido nítrico exalado na, 613
óxido nítrico na, 611
patologia da, 610
profissão e, 95, 95t, 611, 653, 653t-654t, 652, 655f
prognóstico para, 617
radiografia torácica em, 613
relacionada ao trabalho, 612, 652, 653t, 655f
  diagnóstico de, 655f
  induzida por sensibilizador, 652, 653t-654t
sinais vitais em, 612
testes de função pulmonar na, 606t, 613, 613t
tratamento da, 614q-617q, 614f
  ablação de músculo liso por radiofrequênica, 617
  agonistas β-adrenérgicos de longa ação na, 616
  agonistas β-adrenérgicos na, 613-614
  anticolinérgicos na, 613-614
  anticorpos monoclonais na, 616
  antileucotrienos na, 614

controle, 617
corticosteroides na, 616, 615t
cromolina sódica na, 617
imunização na, 616
mepolizumabe na, 616
na doença exacerbada pelo ácido acetilsalicílico (Aspirina®), 617
na emergência, 617
na gravidez, 617
na insuficiência respiratória, 741-742
no estado de doença, 617
omalizumabe na, 616
teofilina na, 535
vs. DPOC, 621
Asparaginase, 1340t-1349t
Aspartato aminotransferase (AST)
na doença hepática, 1092, 1098-1099, 1102, 1103f
na doença hepática alcoólica, 1140
na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1141
normal, 1098
Aspartilglucosaminúria, 1561
Aspergiloma, 2303, 2304f, 2306
Aspergilose, **2302-2307**
alérgica, 2304, 2303t
diagnóstico de, 2304-2305
tratamento da, 2306
alveolar, 2305
broncopulmonar, alérgica, 2304, 2303t
bronquiectasia na, 631-632, 633f
diagnóstico da, 2304-2305, 2305f
tratamento da, 2306

canal auditivo, 2304
crônica, 2303t, 2306
definição de, 2302
diagnóstico de, 2304f, 2304
disseminada, 2303
endocárdica, 2303
epidemiologia de, 2302-2303
invasiva, 2303, 2303t, 2304f
diagnóstico de, 2304
tratamento da, 2305, 2306t
manifestações clínicas da, 2303
prevenção de, 2307
prognóstico para, 2307
pulmonar, 679, 2303
cavitária, 2303
crônica, 2303-2304
necrosante, 2303
sinusal, 2304
SNC, 2303
tratamento da, 2284, 2305-2306, 2306t
Aspergilose broncopulmonar alérgica, 2304, 2303t
bronquiectasia na, 631-632, 633f
diagnóstico de, 2304-2305, 2305f
tratamento da, 2306
Aspiração, **665-668**
água salgada, **660**
definição de, 666
diagnóstico de, 666
fisiopatologia da, 665-666
infecção nosocomial e, 2054

manifestações clínicas da, 592t, 666
na pneumonia, 675
nutrição enteral e, 1599
prevenção de, 666
prognóstico para, 667
tratamento da, 667q
Aspiração transtorácica por agulha, no paciente infectado pelo HIV, 2561-2562
Assistência médica
acesso a, 18-21, 19t, 1778
cultura, 19-21, 20f
fatores de demanda, 19
guia de, 20
medidas, **47-52** *See also* Aferição
pagamento para, 23-24
qualidade da *See* Qualidade do cuidado
questões econômicas, 23-24, 23f
segurança, 55-56
suprimento, 23-24
tecnologia, 23
valor de, 55
Assístole, 401-402, 401f
pós-choque, 427
Astemizol, 2910t
Asterixe, 1094
Astigmatismo, **2814-2815**
Astrocitoma, **1437**
anaplásico, 1437
baixo grau, 1435-1438
Atacicept, 202
Ataque isquêmico transitório (TIA)

vs. acidente vascular encefálico, 2679, 2682-2683
vs. convulsão, 2684-2685
Ataxia, **2715**
cerebelar, 2586t-2587t, 2715
de Friedreich, 2713-2714
na esclerose múltipla, 2724-2725
relacionada ao álcool, 2767
sensorial, 2586t-2587t, 2779-2781
Ataxia cerebelar, 2715
Ataxia de Friedreich, 2713-2714
Ataxia espinocerebelar, **2715**
Ataxia-telangiectasia, 1372t, 1543
Atelectasia, **634**
definição de, 634
diagnóstico de, 634, 634f
epidemiologia da, 634
fisiopatologia da, 634
prevenção da, 634q
redonda, 634, 634f
tratamento da, 634q
Ateletrauma, 738
Atenolol
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
no tratamento da dependência alcoólica, 184t
Aterosclerose, **472-474** *See also* Cardiopatia coronária Infarto do miocárdio (MI) Doença arterial periférica
acidente vascular encefálico e, 2680-2681 *See also* Acidente vascular encefálico, isquêmico
artéria renal *See* Estenose da artéria renal
doença renal crônica e, 935

fatores de risco para, 472
infecção por C. pneumoniae e
no diabetes mellitus tipo, 2, 1722, 1722f
no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
patogênese da, 472-473, 472f-473f
placa na
formação da, 472, 472f
ruptura da, 475, 473f, 489-490, 499, 2680
progressão da, 472-473
relacionada à idade, 130-131
tratamento da, 473-474
Ativador de plasminogênio tecidual, 213
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2684-2685, 2685t, 2686f
Atividade elétrica sem pulso, 397, 401-402, 401f *See also* Parada cardíaca
Atividade física, **70-73** *See also* Exercício
aconselhamento na, 65, 72
aeróbica, 70
basal, 70
benefícios preventivos em saúde, 70-73, 71q-72q, 71t
câncer colorretal e, 1585
definição de, 70-73
diretrizes para, 69, 71t, 1586t
epidemiologia de, 70-73
gasto de energia na, 1622
intensidade da, 70, 70t
intervenções no nível comunitário para, 70
manejo de risco para, 71-72
melhorando a saúde, 65
na obesidade, 1619-1620, 1626
na osteoporose, 1822

níveis de, 68, 70t
tipos de, 69
volume de, 70-73
vs. tempo sentado, 71
Atividades avançadas da vida diária (AAVDs), na avaliação geriátrica, 120
Atividades de vida diária (AVDs), na avaliação geriátrica, 120, 140
Atividade sexual
abstinência, 2532
na insuficiência cardíaca, 362-363
por adolescentes, 75
seguro, 2532, 2532t
Atividades instrumentais da vida diária (IADLs), na avaliação geriátrica, 124
Atovaquona
na malária, 2327, 2335
na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2315q-2317q, 2316t
Atresia
biliar, 1037
esofageana, 1011
pulmonar, 464
vaginal, 1743
valva tricúspide (atrioventricular esquerda), 469
Atresia pulmonar, 466
Átrio (átrios), 304f-305f, 305 *See also* Coração
direito
aumento do, 309, 311f
pressão do, 307t
esquerdo
aumento do, 309-310, 310f
mixoma do, 334
pressão do, 307t

radiologia do, 308f

Atrofia cortical posterior, 2641-2642

Atrofia múltipla de sistemas, 2701t, 2774

Atrofia muscular espinal, **2720-2721**

Atrofia muscular espinobulbar, **2720-2721**

Atrofia muscular progressiva, 2719t

Atropina, na intoxicação aguda, 782t-786t

α-Tropomiosina, 370t

Audição, **2851**

avaliação da, 2852, 2853f

audiometria na, 2852

em idosos, 125, 127t

no leito, 2852

triagem, 65

fisiologia da, 2851-2852

perda/problemas de, **2851**

audiometria na, 2852

biopatologia da, 2852

central, 2852-2853

condutiva, 2852

dano coclear e, 2853

diagnóstico de, 2852

diagnóstico de, 2852

doença de Meniere e, 2853

em idosos, 121t

hereditária, 2852

induzida por aminoglicosídeos, 2087

induzida por ruído, 2853

localização da, 2852

na intoxicação aguda, 771

na meningite bacteriana, 2735
na neurofibromatose tipo, 2, 2771
na síndrome de Cogan, 1982
neuroma acústico e, 2853
relacionada à drogas/fármacos, 2853
relacionado ao envelhecimento, 133, 2853
sensorioneural, 2852-2853
relacionada à ocupação, 95t, 98
tratamento da, 2854q
Audiometria, 2852
na rinite alérgica, 1857
Aura, 2649
Auscultação
abdominal, 953-957
artéria carótida, 2585-2586
cardíaca, 293-294, 294f
estalo aberto, 294
sopros na, 294, 295t-296t
Autismo, **2770**
Autoanticorpos de Donath-Landsteiner, 1028
Autoeficácia, na cicatrização, 217
Autoimunidade, 260-261
imunodeficiência e, 1859
Autonomia, 3-4
Auto-PEEP, 737-738, 737f
Autotolerância, 252, 260-261, 1022
Avaliação CAM-ICU, no delírio, 147
Avaliação da força, em idosos, 125-126
Avaliação de risco cardíaco, **2869-2874**, 2871t
arritmias e, 2874-2875

ecocardiografia na, 2870-2871
estenose da aorta e, 2872-2873
estratégias de redução de risco e, 2872-2873, 2873t-2874t
exame físico na, 2869
hipertensão e, 2872-2873
história do paciente na, 2869
índices de risco no, 2869-2871, 2871t
insuficiência cardíaca e, 2872-2873
risco do procedimento e, 2870-2871
teste com exercícios na, 2870-2871
teste de estresse farmacológico na, 2870-2871, 2873t
Avaliação de suporte social, para população geriátrica, 127, 127t
Avaliação do risco
cardíaca *See* Avaliação do risco cardíaco
na medicina do adolescente, 74-75, 75t
no exame de saúde periódico, 65-66
Avaliação FRA X, na osteoporose, 1819-1820
Avaliação geriátrica, **124-128** *See also* Idade/envelhecimento Idosos
abordagem estratégica para, 127, 127t
avaliação ambiental, 103
avaliação de apoio social, 127
avaliação financeira, 127
componentes da, 124-127
distúrbios de mobilidade, 125-126
em transtornos neuropsiquiátricos, 140, 140t-141t
exame cognitivo na, 125
exame da audição na, 125
exame da visão na, 125
exame do estado funcional na, 124, 127t
expectativa de vida na, 124, 125t

metas, 124
para terapia medicamentosa, 142, 143t
revisão da medicação na, 127
revisão da nutrição na, 127
serviços de prevenção na, 127
transtornos de humor na, 125
triagem de incontinência na, 127
Avaliação HEEADSSS, 76
Avanços, 124, 127t
Aves domésticas, contaminação com *Campylobacter jejuni*, 2158
5-Azacitidina, 1340t-1349t
na síndrome mielodisplásica, 1379
Azalidas, 2081t

Azatadina, 2910t

Azatioprina, 193t, 197

efeitos adversos da, 196t

infecção e, 195

metabolismo da, fatores genéticos em, 223t

na doença intestinal inflamatória, 1048, 1048t

na nefrite do lúpus, 881-882

na síndrome de Behçet, 1982-1983

no lúpus eritematoso sistêmico, 1959

no prurido, 2898t-2899t

no transplante renal, 943f, 944, 944t

Azia *See also* Doença do refluxo gastroesofágico (GERD)

diagnóstico de, 954t-956t, 965, 965f

endoscopia na, 974

infecção pelo HIV e, 974

na doença do ácido péptico, 1015

na doença esofageana, 1001

Azitromicina, 2083t-2085t

Azois, 2282-2285

Azoospermia *See* Infertilidade, masculina

Azotemia

lesão, aguda

pós-operatória, 2884-2885

pré-renal, 867-872, 868f *See also* Rim

Aztreonam, 2081t, 2083t-2085t

resistência ao, 2082t

Azul de metileno, 782t-786t, 1003

B

Babesiose, 1132t-1133t, **2372**

diagnóstico de, 2373, 2373f

epidemiologia da, 2372
fisiopatologia da, 2372
hemólise com, 1202t
manifestações clínicas da, 2373
prevenção de, 2373
prognóstico para, 120-122
tratamento da, 2329, 2374q
Bacillus anthracis *See* Antraz
Bacilo de Calmett e-Guérin, 2251
associada à síndrome inflamatória de reconstituição imune e, 2578t, 2579-2580, 2580f
Baclofeno, na esclerose múltipla, 2729
Baço, 258-259, 1268
adenocarcinoma metastático do, 1270f
aumento do *See* Esplenomegalia
exame de, 9
na avaliação nutricional, 1590t
na cirrose, 998
na doença cardiovascular, 292
na doença gastrointestinal, 948
na doença hepática, 1091-1092, 1091f, 1092t
na doença pélvica inflamatória, 2142
na dor abdominal, 953-957, 954t-957t
na insuficiência cardíaca, 346
no trauma, 794-795, 794f
exame físico do, 1269
imagem do, 1269, 1270f, 1270t
infarto do, 537, 1270
infecção por *Candida* do, 1129, 2300, 2299f
linfoma de células T do, 1408
palpação do, 949, 1269-1270

polpa branca do, 1268
polpa vermelha, 1268
ruptura do, infecção pelo vírus Epstein-Barr e, 2476
sarcoidose do, 672
Bacteremia
Acinetobacter, 2173
anormalidades hepatobiliares na, 1129
bactéria anaeróbia não formadora de esporos na, 2131
Brucella, 2184
Campylobacter jejuni, 2157
enterocócica, 2109
Erysipelothrix rhusiopathiae, 2020
Haemophilus influenzae, 2148
na meningite, 2736
Pseudomonas aeruginosa, 2169-2170
Salmonella, 2177-2179
Staphylococcus aureus, 2092, 2092t
Stenotrophomonas maltophilia, 2174
Bactéria anaeróbia, não formadora de esporos, **2130-2133** *See also* Actinomicose
definição de, 2130, 2130t, 2130f
diagnóstico de, 2132, 2132t-2133t
epidemiologia da, 2130
fatores de virulência na, 2131, 2131t
fisiopatologia da, 2131, 2131t
infecção cutânea com, 2132
infecção de cabeça e pescoço com, 2131
infecção de tecido mole com, 2132
infecção do SNC com, 2131
infecção gineco-obstétrica com, 2131-2132
infecção intra-abdominal com, 2131

infecção na corrente sanguínea com, 2131
infecção óssea com, 2132
infecção pleuropulmonar com, 2131
manifestações clínicas da, 2131-2132, 2132t
tratamento da, 2132q-2133q, 2132t
Bactéria *See also* Bacteremia Bacteriúria
culturas de vigilância, 1783
da flora normal, 2027, 2130, 2130t, 2130f
exterminadores de neutrófilos, 1274
distúrbios de, 1275, 1276t-1277t
genoma da, 237, 2028
patogênica, 1761 *See also* *infecções bacterianas específicas*
Bacteriúria, 817, 2063, 2064t *See also* Infecção do trato urinário
assintomática, 2064-2065
relacionada a cateter, 2065-2066
relacionada ao envelhecimento, 130
Bagassose, 656t
Bailisascaríase, **2398**
Balanite, circinato, 1948-1949
Balismo, **2709**, 2709t
Balsalazida, na doença intestinal inflamatória, 1048t
Banda, 3, 1033, 1204f
Baqueteamento, 296, 297f-298f, 1373t, 2957-2958, 2957f
Baratas, 1870
Barbitúricos
abuso de, 189
efeitos no sistema nervoso central, 773t
Barorreceptores, 1660
insuficiência de, 2776-2777
Barotrauma, 661-662, 738, 2687-2688, 2852

Barra cricofaríngea, **1006**

Barreira hematoencefálica, 2676

Basofilopenia, 1265

Basófilo(s), 255

  efeitos de corticosteroides nos, 193

  na rinite alérgica, 1866-1867

  produção de, 1169f

Bastonetes de Auer, 1001, 1177f, 1382

Batimentos atriais prematuros, 404, 405f

  manifestações clínicas de, 405

  tratamento de, 406q

Batimentos atrioventriculares juncionais prematuros, 406, 405f

Batimento ventricular prematuro, 419, 416f

Bebida *See* Uso/abuso de álcool

Bejel (sífilis endêmica), **2229-2230**

Belimumabe, 202

Benazepril, na hipertensão, 439t

Bendamustina, 1340t-1349t

Beneficência, 4

Benzimidazol

  na doença de Chagas, 2343

  na equinococose, 2383

Benzodiazepínicos, 2595q, 2600t

  abuso de, 190

  efeitos no sistema nervoso central, 773t

  ingestão tóxica de, 778t-779t, 782t-786t

  na insônia, 2669q-2670q

  no tratamento da dependência alcoólica, 184t

  retirada de, 191q, 773t

Benztropina, na doença de Parkinson, 2702t-2704t

Bepridil, na isquemia miocárdica estável, 486t

Beribéri, 1606t-1609t, **2763**

Berílio

câncer pulmonar e, 1452

intoxicação com, 115-117

Berne, 2412

Besouro-bolha, 2407t, 2411

Beta-bloqueadores *See* Antagonistas do receptor β-adrenérgico

Betaína, na homocistinúria, 1564q

Betametasona, 195t *See also* Corticosteroide(s)

Betaxolol, na hipertensão, 439t

Bevacizumabe, 201, 1340t-1349t

Bexaroteno, 2908

Bexiga *See also* urinário Urina

alterações relacionadas à idade, 130, 134

cálculo na, 909

extrofia da, 921

na esclerose múltipla, 2724-2725, 2729

neurogênica, 891, 922

no diabetes mellitus tipo, 1, 1709

Bicalutamida, 1340t-1349t

Bicarbonato de sódio

na acidose lática, 856q

na intoxicação relacionada à drogas/fármacos, 782t-786t

na parada cardíaca, 402

na prevenção de lesão relacionada ao contraste, 870

Bicarbonato *See also* Bicarbonato de sódio

na nefrolitíase de ácido úrico, 908-909

regulação renal de, 827-828, 825f-826f, 851, 852f

sérico, 855

Biguanidas, 1718t
Bile
armazenamento na vesicular biliar, 1016
bilirrubina na, 1093
composição da, 1153, 1158t
vazamento pós-transplante, 1008
Bilharzíase *See* Esquistossomíase
Bilirrubina, 1088
cinética da, 1094
circulação entero-hepática da, 1093
depuração diminuída de, 1095t, 1096-1098 *See also* Hiperbilirrubinemia
excreção de, 1093
medição da, 1094-1095
metabolismo da, 1093-1094, 1094f-1095f
na anemia hemolítica autoimune, 1198-1199
na bile, 1093
não conjugada, 1094
normal, 1093
produção aumentada de, 1095t, 1096 *See also* Hiperbilirrubinaemia
urinária, 1101
Bioética, **5-11**
Biomicroscopia, 2813
Biopsia *See* locais anatômicos específicos
Biopsia toracoscópica torácica assistida por vídeo, na doença pulmonar intersticial, 645
Bioterrorismo, **105-109**
antraz, 105-106, 105t-106t
botulismo, 105t-106t, 106
brucelose, 105t
cólera, 105t
definição de, 105

encefalite viral, 105t
febre hemorrágica viral, 105t-106t, 106, 108t
febre Q, 105t
melioidose, 105t
mormo, 105t
planejamento para, 106
pneumonia, 678-679
praga, 105t-106t, 106, 680, 2190, 2193t
psitacose, 105t
shigelose, 105t
tifo, 105t
toxina ricina, 105t
tularemia, 105t, 680, 2187
vacinas para, 82t-86t, 91-92
varíola, 105-109, 105t-107t
Biotina, 1606t-1609t
deficiência de, 1606t-1609t, 2766
Biotrauma, ventilação mecânica e, 737, 739f
Bisfosfonatos
complicações gástricas dos, 1015
na doença de Paget, 1845q-1846q, 1846t
na hipercalcemia da malignidade, 1366q, 1837q
na osteoporose, 1821-1823
no câncer de mama metastático, 1511, 1524
no tratamento do câncer, 1339-1350, 1524
Bisoprolol
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 358t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Bivalirudina, 209

na síndrome coronária aguda, 494t, 496
no IM com elevação do segmento ST, 509-510
BL22, na leucemia de células pilosas, 1394q
Blastomicose
América do Norte, **2291-2293**
definição de, 2291
diagnóstico de, 2292
disseminada, 2291-2293
epidemiologia da, 2292
fisiopatologia da, 2292
manifestações clínicas da, 2291-2293
prognóstico para, 2292
pulmonar, 2292
tratamento da, 2292q
América do Sul, **2293-2294**
biopatologia da, 2293
definição de, 2293-2294
diagnóstico da, 2293
epidemiologia da, 2293
manifestações clínicas da, 2293
prognóstico para, 2294
tratamento da, 2293q
Blastomicose Norte-Americana, **2291-2293**
Blastomicose sul-americana, **2293-2294**
Blefarite, 2818, 2817f, 2821t
Blefarite seborreica, 2818
Blefaroespasmo, 2816
Bleomicina, 1340t-1349t
intralesional, 2910
Bloqueadores alfa *See* antagonistas do receptor α adrenérgico

Bloqueadores do canal de potássio, em arritmias ventriculares, 423
Bloqueadores do canal de sódio
em arritmias ventriculares, 423
ingestão tóxica de, 782t-786t
Bloqueadores do receptor de angiotensina
na doença renal crônica, 931
na hipertensão, 441, 439t-440t
na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 351, 357t, 351
no IM com elevação do segmento ST, 509
Bloqueadores do receptor de interleucina-2, no transplante renal, 944
Bloqueadores neuromusculares, 2880
Bloqueio atrioventricular, 403t, **404-410**
alto grau, 404, 405f
causas de, 405t
diagnóstico do, 404
manifestações clínicas de, 404
pós-infarto, 510-512
primeiro grau, 392, 393t, 395, 404, 404f
segundo grau, 393t, 395, 404
Mobitz tipo I, 392, 395, 404, 404f
Mobitz tipo II, 394, 404, 404f
terceiro grau, 393t, 395, 404, 405f
tratamento de, 404q
Bloqueio cardíaco *See* Bloqueio atrioventricular
Bloqueio de saída sinoatrial, 403, 403f
alto grau, 402
primeiro grau, 403
segundo grau, 402
Bloqueio do ramo do feixe
eletrocardiografia no, 317, 320t, 321f-322f

elevação do segmento ST e, 501-502
pós-infarto, 510-512
Bloqueio fascicular, 317, 320t, 321f-322f
Bloqueio nervoso
na manejo da dor, 168-169
na pancreatite crônica, 1077
Boca *See also* Gengiva Dente(s)
alterações relacionadas à idade na, 130
câncer de, 1443-1451, 1446t-1447t
candidíase da, 2299, 2299f, 2839-2840, 2840f
carcinoma de células escamosas da, 2839, 2839f
doenças mucocutâneas da, **2841**
exame da, 7
na anemia megaloblástica, 1236-1237
na avaliação nutricional, 1590t
hiperplasia do tecido conjuntivo da, 2841, 2842f, 2842t
hiperplasia reativa, 2841, 2842t
lesões avermelhadas da, 2839t, **2840**
lesões azuladas, 2838t
lesões brancas da, **2839**, 2838t
leucoplasia pilosa da, **2840**, 2840f
língua geográfica, 2840, 2840f
líquen plano da, 2840, 2840f
mucoceles da, 2841
papiloma da, 2840-2841, 2842f
pigmentação da, **2841**, 2841t
queilite angular da, 2841
seca, 2843, 2843t *See also* Síndrome de Sjögren
diagnóstico diferencial de, 1970, 1971t
sífilis da, 2840

tumores epiteliais de, 2841, 2842f, 2842t
úlceras da
aguda, 2837, 2837t, 2838f
crônica, 2839
Bocavírus, em resfriados, 2421
Bócio, 703-704, 704f, **1676**
multinodular, tóxico, **1672**
Bócio multinodular tóxico, **1672**
Bolha(s), **2925**
imuno-mediada, 2925, 2926f-2927f, 2925t
mediada por desordens genéticas, 2928, 2929f
mediada por distúrbios metabólicos, 2925t, 2928-2932, 2929f
mediada por hipersensibilidade, 2925t, 2928-2932, 2928f
mediada por infecção, 2925t, 2929-2932, 2929f
Bolhas azuis, 621
Bolsa, 1928, 1928f
aspiração de, 1992
Bolsa de Morrison, coleta de fluidos da, 794f
Bomba atômica, 101
BOOP (bronquiolite obliterante com pneumonia em organização) de causa desconhecida *See* Pneumonia criptogênica em organização
Borracha de fricção pericárdica, 545
Borracha, na pericardite aguda, 545
Borrelia burgdorferi, 2230-2234 *See also* Doença de Lyme
Borreliose, Lyme *See* Doença de Lyme
Bortezomibe, 1338-1339, 1340t-1349t
Bosentana, na hipertensão pulmonar, 455-456
Bosutinibe, na leucemia mieloide crônica, 1392
Botriomicose, 2322-2323
Botulismo, 79t, **2125**, 2776-2777, 2805t
definição de, 2125

diagnóstico de, 2125-2126
diagnóstico diferencial de, 2126
epidemiologia de, 2125
ferida, 2125
fisiopatologia do, 2125
iatrogênico, 2125
infantil, 2125, 2720-2721
manifestações clínicas do, 2125
prevenção do, 2126
prognóstico para, 2126
transmitido por alimentos, 2125
tratamento do, 2126q
uso no bioterrorismo, 105t-106t, 106, 2125
vs. atrofia muscular espinal tipo I, 2720-2721
vs. miastenia grave, 2807t
vs. síndrome de Guillain-Barré, 2784-2785
vs. síndrome miastênica de Lambert-Eaton, 2808
Boubas, **2229-2230**
Bradiarritmias, **402**, 403t
diagnóstico de, 394, 393t, 404
manifestações clínicas de, 404
mecanismos das, 390, 394
tratamento das, 401-402, 401f, 404q
Bradicardia, 37 *See also* Bradicardia sinusal
eletrocardiografia na, 395
na intoxicação aguda, 771
pós-choque, 427
pós-infarto, 510-512
subnutrição e, 1595
temperatura corporal e, 2036

Bradicardia sinusal, 391, 392, 393t, **404**
  definição de, 404
  eletrocardiografia na, 394, 403f
  pós-infarto, 510-511
Bradicinesia, na doença de Parkinson, 2699
Brevetoxina, 806
British antilewisite (BAL), 112t
Brivudina, no Herpes zóster, 2416
Brometo de ipratrópio
  em resfriados, 2422-2423, 2423t
  na DPOC, 624t
Bromocriptina
  na doença de Parkinson, 2702t-2704t
  na hiperprolactinemia, 1652q
  na prolactinoma, 1648
  na síndrome pré-menstrual, 1766
  no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t
Bromoderma, 2935
Broncoconstrição, na asma, 610-611 *See also* Asma
Broncodilatadores
  na asma, 613-614
  na DPOC, 622, 624t
Broncoespasmo, induzido por exercício, 770
Broncoscopia, 710-711
  na atelectasia, 634
  na hemoptise, 595
  na obstrução central das vias aéreas, 709, 711f
  na pneumonia, 680
  na pneumonia por aspiração, 683
  na tuberculose, 2248

no paciente infectado pelo HIV, 2561-2562, 2561f
nos distúrbios de enchimento alveolar, 637-638, 636f
Bronfenaco, hepatotoxicidade do, 1121t
Bronfeniramina, 2910t
Bronquiectasia, 631
biopatologia da, 631
causa anatômica de, 631
definição de, 631
diagnóstico de, 631-632
epidemiologia da, 631
genética da, 631
imagem do, 631-632, 632f-633f
infecção na, 631-632
manifestações clínicas da, 592t, 631
na doença autoimune, 631
na doença imune, 631
prognóstico para, 634
radiografia na, 597
tratamento da, 632q-633q, 633t
vs. bronquite, 674
vs. DPOC, 621
Brônquio, 675f
obstrução central do, 710, 711f
Bronquiolite
doença pulmonar intersticial com, 643t, **646**, 646q, 647f
manifestações clínicas da, 592t
na DPOC, 620
vs. bronquite, 674-675
Bronquiolite obliterante, 603-605
pós-transplante, 606t

unilateral (síndrome de Swyer-James-McLeod), 598, 635

vs. DPOC, 622-623

Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) ode causa desconhecida *See* Pneumonia criptogênica em organização

Bronquíolos, 603-604

Bronquite

aguda, **674-675**

biopatologia da, 674-675, 675f

definição de, 676

diagnóstico de, 675

epidemiologia da, 676

manifestações clínicas da, 676

prognóstico para, 675

tratamento da, 676q

bactéria na, 675

crônica, 676

na DPOC, 618 *See also* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

radiografia na, 597

Brotoejas, 768

Brucelose, 105t, 1138-1139, **2184-2187**

aguda, 2185, 2185t

crônica, 2186, 2185t

cultura na, 2186

definição de, 2184

diagnóstico da, 2186

em animais, 2184

endocárdica, 539t

epidemiologia da, 2184

fisiopatologia da, 2184

localizada, 2185, 2185t

manifestações clínicas da, 2185, 2185t

meníngea, 2742
na gravidez, 2184
prevenção de, 2187
prognóstico para, 2187
relapsa, 2185, 2185t
resposta imune à, 2184-2185
subaguda, 2185, 2185t
subclínica, 2185, 2185t
teste de aglutinação em tubos padronizados, 2186
tratamento da, 2186q, 2186t
Bubões
na praga, 2191, 2192f
no linfogranuloma venéreo, 2218
Budesonida
na doença intestinal inflamatória, 1048t
na DPOC, 624t
na gravidez, 1795q
Budismo, 215
Bufalopox, 2456-2457
Bufodienolidas, toxicidade da, 775t-777t, 782t-786t
Bulectomia, 711
Bulimia, 961t-962t
Bulimia nervosa, 77, **1615**, 1615t
diagnóstico de, 1617
epidemiologia da, 1615-1616
fisiopatologia da, 1615-1618
história natural da, 1616
manifestações clínicas da, 1616
prevenção de, 1617
prognóstico para, 1617

tratamento da, 1616-1617
Bullying, 75
Bumetanida
na hipertensão, 439t
na hipervolemia, 835, 835t
Buprenorfina, 165-168, 167t
no tratamento da dependência de opioides, 189
Bupropiona
na cessação do tabagismo, 175t, 176
na depressão, 2596t
Bursite, **1927-1932**, 1927t
anserina, 1931
iliopsoas, 1931
isquial, 1931
isquioglútea, 1931
olécrano, 1930
pré-patelar, 1931
retrocalcânea, 1932
séptica, **1992-1998**
tratamento da, 1928q
trocantérica, 1931, 1931f
Bursite anserina, 1931
Bursite do iliopsoas, 1931
Bursite do olécrano, 1930
Bursite isquial, 1931
Bursite Isquioglútea, 1931
Bursite pré-patelar, 1931
Bursite retrocalcânea, 1932
Bursite trocantérica, 1931, 1931f
Busulfan

hepatotoxicidade do, 1125
na trombocitopenia essencial, 1253-1255
1, 4-Butanediol, ingestão tóxica de, 775t-777t
γ-Butirolactona, ingestão tóxica de, 775t-777t
Butorfanol, 165-168

C

C3, 283, 283f
C3a, 285
C3 convertase, 283f, 284
C4a, 285
C5
anticorpo monoclonal para, 285-286
deficiência de, 285-286
C5a, 285
C5b, 284
C5 convertase, 284
CA-19-9
no câncer pancreático, 1483
no colangiocarcinoma, 1495
Cabeça de medusa (caput medusae), 1091, 1091f
Cabeça *See also* Cérebro Pescoço Lesão encefálica traumática
aumento da, 2585-2586
dor na *See* Cefaleia
exame de, em trauma, 792
infecção por Actinomyces, 1968, 2276f
infecção por bactéria anaeróbia não formadora de esporosl da, 2131
tremor da, 2707
Cabelo, 2896, 2897f
alterações relacionadas à idade, 133-134
arsênico no, 113

ciclo de, 2953
crescimento excessivo de, 2957
diferenças raciais, 2957
distúrbios pediátricos, 2957
efeitos da subnutrição no, 1594
na avaliação nutricional, 1590t
normal, 2953
perda de, **2954**, 2954t-2955t
transplante de, 2910
Cabelo negro, 2957
Cabergolina
na doença de Parkinson, 2702t-2704t
na hiperprolactinemia, 1652q
na prolactinoma, 1648
CADASIL (arteriopatia autossômica dominante cerebral com infarto subcortical e leucoencefalopatia), 2643-2644, 2687-2688
Cádmio
câncer pulmonar e, 1452
intoxicação por, **112-114**
toxicidade renal do, 887
Câimbra, 2586-2587, 2795
calor, 767
na esclerose amiotrófica lateral, 2718
Cajal, células intersticiais de, 985
Calazar, 2347f, 2347f, 2348-2351
Calazar, 2818, 2817f
Calciferol *See* Vitamina D
Calcificação(ões)
artéria coronária, 311, 330, 332f
metastáticas, 2005
miocárdica, 311-312, 312f

na artropatia associada à apatita, **2004**
na doença renal, 930-931
na esclerose sistêmica, 1965
na placa pleural, 600, 600f
pericárdica, 311-312, 312f, 553
Calcinose, tumoral, 2004
Calcinose tumoral idiopática, 2005
Cálcio
alimentar
absorção de, 1035, 1813
diretrizes para, 1587t
nefrolitíase e, 903, 906
osteoporose e, 1586
deficiência de *See* Hipocalcemia
excesso de *See* Hipercalcemia
homeostasia do, 1812-1813, 1831-1832, 1832f
hormônio paratireoidiano no, 1831-1832, 1831f
proteína relacionada ao hormônio paratireoidiano na, 1832
vitamina D no, 1832
manejo renal do, 825f-826f, 827, 1813
metabolismo do, 1830-1841, 1832f
na sarcoidose, 672
sérico, 1812, 1840-1841
suplementar
na hipocalcemia, 1841q
na má absorção, 1038t
na osteomalácia, 1829
na osteoporose, 1820
teste de injeção arterial seletiva com, 1728
total, 1812

urinário, 815, 904, 1813
Calciopatias de canal, 2801
Calcipotriol, 2908
Calcitonina
alterações relacionadas à idade na, 132
na hipercalcemia da malignidade, 1366q
na osteoporose, 1823
no câncer medular da tireoide, 1841
sérica, 1842
Calcitriol
na hipercalcemia da malignidade, 1363
na hipocalcemia, 1841
na osteodistrofia renal, 930, 935
na osteomalácia, 1829, 1830t
Cálculo biliar *See* Colelitíase
Cálculo renal *See* Nefrolitíase
Cálculo(s)
ducto biliar comum *See* Coledocolitíase
renal *See* Nefrolitíase
vesícula biliar, 911
vesícula biliar *See* Colelitíase
Cálculos
bexiga urinária, 909
ducto biliar, 977, 978f, 1018, 1164f
renal *See* Nefrolitíase
vesícula biliar *See* Colelitíase
Calorias
desequilíbrio *See* Obesidade Desnutrição proteico-energética
efeitos da subnutrição em, 1594
equilíbrio de, 1620

gasto de, 1621-1622
ingestão de, 1620
metabolismo de, no câncer, 1361-1363
Calorias, na nutrição parenteral, 1600-1601
Calorimetria, indireta, 722
CAM *See* Medicina alternativa e complementar (CAM - MAC)
Campo eletromagnético de frequência extremamente baixa, 103
Canabinoide(s)
abuso de, 190
na dor, 166t
Canais iônicos, cardíacos, 304, 304f-305f, 386-389, 386
Canais secretores de potássio, 845
Canal de íons cálcio
anticorpos para, 1370t, 1371-1376
cardíaca, 304, 304f-305f
distúrbios do, 2801
Canal de sódio, 304, 304f-305f
distúrbios de, 2799-2800
Canal iônico de potássio, 304, 304f-305f
Canaquimumabe, 201
Câncer, 1336-1351 *See also sítios e tipos de câncer específicos*
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2684-2685
agentes infecciosos e, 1354-1355, 1355t
álcool e, 182
alterações epigenéticas no, 236-238
ampola de Vater, 1044
anemia com, 1375
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1332
após transplante hepático, 1009
artrite no, 2014

ascites com, 1058, 1058f
azatioprina e, 196
bexiga, 1500-1503
cabeça e pescoço, 1443-1451
caquexia e, 1376-1377
células-tronco no, 1362-1363
cervical, 1513
ciclofosfamida e, 199
ciclosporina e, 199
classificação MASCC no, 2045, 2045t
coagulação intravascular disseminada com, 1312
de origem primária desconhecida, 1532-1536
dermatomiosite e, 1977
desenvolvimento do, 23-24, 1359-1360, 1360f-1361f
diagnóstico de, 1336
  em síndromes familiares, 1357-1359, 1358f
  estudo da expressão do RNA do genoma, 238, 239t
  molecular, 237t
diarreia e, 1025
dieta e, 1354, 1584-1585, 1585t, 1587t
doença celíaca e, 1036
durante gravidez, 1339
efusão pleural no, 702
em adolescentes, 75
embolia tumoral, 695
em idosos, 121t
em mulheres, 1779
encefalopatia reversível posterior no, 2049
endometriais, 1514
epidemiologia do, 1351-1352

causas de, 1352, 1354-1356, 1355t
demográficas, 1353-1354
geográficas, 1352
incidência no, 1351-1352, 1353f
temporal, 1351-1353
eritropoietina recombinante no, 1168-1170
esofageano, **1461-1468**
esplenomegalia no, 1268-1269
estadiamento do, 1336
estado hipercoagulável com, 1319
estado socioeconômico e, 1354
estudo de resequenciamento médico, 234
etnia e, 1354
etnicidade e, 1354
exposição ao arsênico e, 113
exposição ao níquel e, 115
exposição ocupacional e, 95t, 95, 653t, 660, 1355t, 1356
expressão genética, 239, 239t
fator de crescimento semelhante à insulina tipo II no, 1367
fatores demográficos no, 1353-1354, 1354f
fator estimulador de colônias de granulócitos no, 998
febre e, 1376-1377, 2039-2040, 2039t, 2042, 2043t
fígado, **1493-1497**
fisiologia da, **1359-1363**
alterações epigenéticas no, 1362
angiogênese na, 1362
apoptose na, 1362
evasão imune no, 1362
genes supressores de tumor no, 1360t, 1361
inflamação no

metabolismo de energia no, 1361-1363
multiestágio, 23-24, 1359-1360
mutação no, 1359, 1360f, 1360t
proteassomas no, 1362
resistência à drogas, 1362
telomerase no, 1361
tradução de sinal no, 1360-1362, 1361f
ubiquitinilação no, 1362
gástrico, **1462-1463**
gênero e, 1354, 1354f
genes supressores de tumor no, 1360t, 1361
genética da, **1357-1359**
genética molecular da, **1359-1363**
hipercalcemia no, 1364-1368, 1366f, **1836**
hipertensão com, 1367
hipoglicemia com, 1367-1368
idade e, 1353, 1354f
inatividade física e, 1354
incidência cumulativa do, 1351-1352
incidência de, 1351, 1353f
induzida por radiação, 101, 101t, 1354-1355, 1355t
infecção com, 1354-1355, 2043, 2043t-2044t, 2045-2046, 2046f
intestino delgado, **1468**
leucocitose com, 1375
linfadenopatia no, 1266-1267
mama, **1504-1512**
manifestações endócrinas de, **1363-1368**, 1364t
metastático *See also* Câncer de origem primária desconhecida
cérebro, 1437-1438, 1438f-1439f
espinal, 1440, 2631

gástrico, 1467
leptomeníngeo, 1439, 1438f-1439f
miocárdico, 384
orbital, 2829
osso, 1363, 1524, 1818
morte por, 1351, 1353f
neuropatia periférica no, 2788-2789
neuropatia sensorial subaguda com, 2787-2788
neuropatia sensoriomotora com, 2787-2788
neuropatia vasculítica com, 2787-2788
neutrofilia com, 1257
obesidade e, 1354
ocular, **2828-2829**
osso, **1522**
osteomalácia com, 1367, 1374
osteopetrose com, 1849
pancreática, **1481-1482**
pelve renal, **1503**
perda de peso com, 961t-962t
polimiosite e, 1977
pós-transplante, 714, 1009, 1332
produção de gonadotropina coriônica humana com, 1366
produção de hormônio do crescimento com, 1367-1368
produção de prolactina com, 1367-1368
próstata, **1519-1522**
pulmão, **1451-1460**
relacionado ao HIV, **2569-2570** *See also* Sarcoma de Kaposi
renal, **1497-1503**
rins, **1497-1503**
secreção de ACTH no, **1365-1368**

síndrome da secreção de hormônio antidiurético inapropriada com, **1367-1368**
síndrome hematológicas com, 1367
síndromes hereditárias no, 1357-1358
síndromes não neoplásica na, **1368-1376**, 1368t-1372t *See also* síndromes paraneoplásicas
sobrevida absoluta no, 1351
sobrevida no, 1351, 1351t
sobrevida relativa no, 1351, 1353
tabaco e, 1354
tabagismo e, 1354
terapia com eritropoietina no, 1016
testicular, **1517-1519**
tireoide, **1841-1843**
transplante de células-tronco hematopoiéticas no, 1331
tratamento da hipertermia, 770
tratamento de, **1336q-1351q**
agentes-alvo no, 1338-1339, 1338t
anticorpos monoclonais no, 1338-1339, 1338t
cirurgia no, 1336
cuidados de suporte, 1350
em idosos, 1339
escala, 1337t
farmacogenômicos no, 240t
geneterapia no, 249
genética no, 1359
imunoterapia no, 1338-1339, 1338t
manejo da dor no, 1339-1350, 1350f
manejo dos sintomas, 1339-1350, 1350f
na gravidez, **1339**
plano para, 1336
proteínas específicas tumorais no, 249

        quimioterapia no, 1337-1339, 1337t, 1340t-1349t, 1362
        radioterapia na, 1336-1337
        RNA de interferência no, 249
        terapia hormonal no, 1338, 1338t
        transplante de células-tronco no, 1339
        transplante de medula óssea no, 1339
        vacinas de DNA no, 249
        viroterapia no, 247
    trato biliar, **1496-1497**
    triagem para, 1351-1353
    trombocitose com, 1375
    trombose venosa profunda e, 1375
    ureteral, **1503**
    vaginal, **1516**
    variação geográfica no, 1352
    variação temporal no, 1351-1353, 1353f
    vesícula biliar, **1044**
    vulvar, **1516**
Câncer anal, 1084
    infecção pelo HPV e, 2573
Câncer cervical, **1513**
    associação HLA com, 264t
    contraceptivos orais e, 1784
    diagnóstico de, 1513-1516
    epidemiologia do, 1513
    fisiopatologia do, 1513
    infecção pelo HPV e, 2459, 2462, 2463f, 2573
    manifestações clínicas de, 1513
    prevenção de, 1514
    tratamento do, 1514q

triagem para, 65, 1513-1516, 1513f, 2463
uso de álcool e, 182
Câncer colorretal, **1470**
após transplante hepático, 1009
classificação de
diagnóstico de, 976, 1358f, 1476, 1477f
doença intestinal inflamatória e, 1051
dor no, 954t-956t
em mulheres, 1779
epidemiologia de, 1352, 1470
estadiamento do, 1478, 1478t
fisiopatologia do, 1470, 1475, 1476f
genética da, 220, 221t
hereditária, 1357-1358, 1358f
locais de, 1476, 1476f
manifestações clínicas da, 1476, 1476f
metastático, 1480
perda de peso com, 961t-962t
polipose adenomatosa familiar e, 1471, 1472f, 1471t
polipose associada à MUTYH e, 1471t, **1473**
polipose juvenil e, 1471t, 1473
predisposição para, 1471, 1472f, 1471t
prognóstico para, 1478
síndrome de Cronkhite-Canada e, 1474
síndrome de Gardner e, 1472
síndrome de Peutz-Jeghers e, 1471t, **1472-1473**
síndrome de Turcot e, 1472
síndrome do hamartoma *PTEN* e, 1474
tratamento do, 240t, 1478q-1480q
triagem para, 65, 220, 1477-1478, 1477t

vigilância para, 1478
Câncer de bexiga, **1500-1503**
ciclofosfamida e, 199
definição de, 1500
diagnóstico de, 1501
epidemiologia do, 1306
estadiamento do, 1501, 1502t
fisiopatologia do, 1501
invasor de músculos, 1501
manifestações clínicas da, 1501
metastático, 1503
prognóstico para, 1503
tratamento do, 1501q-1503q
Câncer de cabeça e pescoço, **1443-1451**
cavidade oral, 1443-1451, 1446t-1447t
com sítio primário desconhecido, 1445-1447, 1448f
definição de, 1443
diagnóstico de, 1445-1447, 1447f
epidemiologia de, 1443
estadiamento do, 1445, 1446t-1447t
fisiopatologia do, 1444
glândula salivar, 1444, 1450
hipofaringe, 1443, 1446t-1447t
laringe, 1443, 1446t-1447t
manifestações clínicas de, 1444-1447, 1445f
nasofaringe, 1443-1444
orofaringe, 1443, 1446t-1447t
prognóstico para, 1450
seio paranasal, 1444-1447
tratamento do, 1448q-1450q, 1449t

Câncer de colo intestinal não polipose, 1357, 1471t, **1472**, 1543
Câncer de colo intestinal não polipose hereditário, 1357, 1471t, 1472
diagnóstico de, 1473
fisiopatologia do, **1472**
genética do, 221t
manifestações clínicas de, 1472
tratamento do, 1473q
Câncer de esôfago, **1461-1468**
adenocarcinoma, 1462
diagnóstico de, 1463
epidemiologia de, 1462-1463
estadiamento do, 1464t
fatores de risco para, 1461t, 1463
fisiopatologia do, 1463
manifestações clínicas de, 1463
tratamento do, 1463q
células escamosas, 1461-1463
diagnóstico do, 1462
epidemiologia do, 1461
estadiamento do, 1464t
fatores de risco para, 1461t, 1461
fisiopatologia do, 1461
manifestações clínicas da, 1462-1463
prognóstico para, 1462
tratamento do, 1462q
classificação do, 1460
Câncer de mama, **1504-1512**
acompanhamento para, 1508, 1508t
álcool e, 182
contraceptivos orais e, 1784

corrimento do mamilo, 1504
cuidado de suporte, 1510
diagnóstico de, 1358, 1358f, 1504
dieta e, 1584-1585
epidemiologia do, 1352, 1504
estadiamento do, 1505-1506, 1505t
estágio inicial, 1505t-1506t
terapia adjuvante no, 1506-1509, 1507t
tratamento local no, 1506
fisiopatologia da, 1504
genética no, 220, 221t
gravidez e, 1511
hipercalcemia com, 1363
inoperável, 1508
invasivo, 1505t-1506t, 1506
manifestações clínicas de, 1504
metástase óssea, 1366q
metastático, 1331, 1505t, 1508-1511, 1509f, 1524
mortalidade do, 1779
obesidade e, 1624
prevenção de, 1511
prognóstico para, 1505-1506, 1506t
gene-expressão e, 238
quimioprevenção do, 66t, 65
risco para, 1504, 1504t, 1512, 1779
tratamento do, 1506q-1511q, 1507t, 1509f
marcadores moleculares do, 240t
trastuzumabe no, 239-240, 240t, 1507
triagem para, 65, 1511-1512, 1512t
triplo negativo, 1505-1506

Câncer de origem primária desconhecida, **1532-1536**
biópsia em, 1532-1533
definição de, 1532
diagnóstico de, 1533, 1533t
epidemiologia do, 1532
tratamento de, 1534q-1536q, 1534t
adenopatia cervical e, 1535
adenopatia inguinal e, 1535
carcinoma neuroendócrino e, 1535-1536
carcinomatose peritoneal e, 1534
elevação do antígeno específico da próstata e, 1534
lesão metastática única e, 1533-1535
linfoma anaplásico e, 1535
metástases de linfonodos axilares e, 1533
perfil do câncer de colo intestinal e, 1535
quimioterapia no, 1535
síndrome do câncer de células germinativas extragonadal e, 1535
Câncer de ovário, 1779
artrite no, 2014
células germinativas, 1516
contraceptivos orais e, 1784
epitelial, **1515**
epidemiologia de, 1515
manifestações clínicas de, 1515
prevenção de, 1516
tratamento do, 1515q
estromal, 1516
genética do, 221t
não epitelial, **1516**
Câncer de pâncreas, **1481-1482** *See also* Tumores endócrinos pancreáticos

artrite e, 2012
biomarcadores na, 1483
definição de, 1481
diagnóstico de, 977-978, 978f, 1481-1484, 1483f
diagnóstico diferencial de, 1482
epidemiologia do, 1481
fisiopatologia do, 1482, 1482f
imagem no, 1481-1482
manifestações clínicas do, 1481-1484
pancreatite crônica e, 1078
perda de peso com, 961t-962t
tratamento de, 1483q-1484q
tromboflebite no, 1375f
Câncer de pele, 33 *See also* Melanoma
após transplante hepático, 1010
biópsia em, 2906
células basais, 11, **1530**, 1531f-1532f, 2905, 2905f
células escamosas, 11, **1531**, 1531f-1532f
prevenção de, 1532
radiação ultravioleta e, 102
triagem para, 1530
Câncer de próstata, **1519-1522**
cuidado paliativo no, 1521
definição de, 1519
diagnóstico de, 1520
epidemiologia do, 1352, 1519
estadiamento do, 1520
fatores de risco para, 1519
fisiopatologia do, 1519
manifestações clínicas do, 1519

prevenção de, 1520
prognóstico para, 1521-1522
recorrente, 1521
resistente à castração, 1521
tratamento do, 1339, 1520q-1522q, 1522t
triagem para, 65
Câncer de pulmão, **1451-1460**
acalasia com, 1006
avaliação do tecido mediastinal no, 1456-1458
definição de, 1451
diagnóstico de, 1454, 1455f-1456f
dieta e, 1452, 1584
disseminação extratorácica do, 1454-1455
disseminação intratorácica, 1454
doença pulmonar pré-existente, 1452
em mulheres, 1779
epigenética na, 1453
estadiamento de, 1456, 1455f, 1457t
expressão gênica no, 239
fatores de crescimento, 1453
fatores de risco para, 1451-1453
fisiopatologia do, 1452, 1453f
fumaça e, 1451, 1352, 1451-1458, 1452t
gênero e, 1452
genes supressores de tumor no, 1453
história familiar no, 1452
imagem em, 1455f, 1456-1458
infecção pelo HIV e, 1452, 2561-2562
manifestações clínicas do, 1454
metastático, 1454-1455

radiografia, 598, 599f
tratamento de, 711
metilação do DNA no, 1453
oncogenes no, 1453
patologia do, 1455-1456
prevenção de, 1459
prognóstico para, 239, 1459, 1459t
raça e, 1452
radônio e, 1451-1452
relacionada à ocupação, 94, 653t, 660, 659t
síndromes paraneoplásicas no, 1455 *See also* Síndromes paraneoplásicas
tabaco e, 1451
tabagismo e, 1451
tratamento de, 711, 1455f, 1458q-1459q, 1458t
marcadores moleculares no, 240t
no câncer de pequenas células, 1458t, 1459
no câncer não pequenas células, 1458-1459, 1458t
triagem para, 1459
Câncer de testículos, **1517-1519**
diagnóstico de, 1518, 1518f
epidemiologia de, 1517
fisiopatologia do, 1517
manifestações clínicas de, 1517
tratamento do, 1517q-1519q, 1519t
Câncer de tireoide, **1678**
anaplásico, 1678f, 1679-1680
célula de Hürthle, 1678
folicular, 1678
medular, 1678f, 1679, **1731**, **1841-1843**
papilar, 1678f, 1678

Câncer do seio piriforme, 1445
Câncer endometrial, **1514**
contraceptivos orais e, 1784
epidemiologia do, 1514
manifestações clínicas de, 1514
obesidade e, 1624
tratamento de, 1514q-1515q
Câncer gástrico, **1463**
acalasia com, 1006
diagnóstico de, 1465, 1465f-1466f
epidemiologia do, 1463
estadiamento do, 1465t
exame físico no, 1465
fatores de risco para, 1464, 1464t
fisiopatologia do, 1464
genética do, 1464
manifestações clínicas do, 1464-1468
prognóstico para, 1466
síndromes paraneoplásicas no, 1465
testes laboratoriais no, 1465
tratamento do, 1465q-1466q
úlceras com, 1013
Câncer ósseo, **1522**
metastático, 1524
vs. hipercalcemia da malignidade, 1363
Cancro, 2070, 2222-2223, 2222f, 2948 *See also* Sífilis
Cancroide, 2071, 2151-2152
definição de, 2151
diagnóstico de, **2151-2152**
diagnóstico diferencial de, 2151-2152

epidemiologia de, 2151
fisiopatologia do, 2151
manifestações clínicas de, 2151, 2152f
prevenção de, 2152
prognóstico para, 2152
tratamento do, 2152q
Candesartana
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 357t
Candidemia, 2299
Candidíase, **2298-2302**
biopatologia da, 2298
corrente sanguínea, 2299
definição de, 2298-2302
diagnóstico de, 2300-2301
disseminada, 2299, 2300f
endocárdica, 2299
epidemiologia da, 2298
esofageana, 1011, 1010f, 2299, 2551-2552
faríngea, 2861
focal, 2300-2302
hepatoesplênica, 1129, 2300, 2300f
infecção pelo HIV e, 2299, 2544t-2546t, 2551-2552, 2565-2566
manifestações clínicas da, 2298
meníngea, 2300
mucocutânea, 2298, 2299f-2300f, 2839-2840, 2905-2907, 2905f
crônica, 2299
na síndrome poliglandular autoimune tipo, 1, 1733, 1733t
tratamento da, 2301
vs. leucoplasia pilosa, 2476-2477

no hospedeiro neutropênico, 2048, 2298
oftálmica, 2300-2302
orofaríngea, 2298-2299, 2300-2302, 2861
osteoarticular, 2300-2302
peritoneal, 2300-2302
prevenção da, 2302, 2544t-2546t
prognóstico para, 2302
retinal, 2300f, 2300-2302
tecido urinário, 2300-2302
tratamento da, 2284, 2301q-2302q
vulvovaginal, 2071-2072, 2299, 2300-2302
Canelopatia de cloreto, 2800
Canelopatia de sódio, 2799-2800
Canelopatias, 2586-2587, 2797t, **2800**
Caolina-pectina, na diarreia, 1043
Capacidade de difusão do monóxido de carbono, 603t, 603
na sarcoidose, 671
Capacidade mental, para consentimento informado, 6
Capacidade residual funcional, 603t
Capacidade vital forçada (FVC), 603t, 604
na DPOC, 621, 620f, 621t
Capacidade vital, nas doenças respiratórias, 593f
Capecitabina, 1340t-1349t
Capilarite idiopática pulmonar, 651
Capilarite, pulmonar, idiopática, 650-651
Capilaroscopia ungueal, 571
Capnometria, 722, 721t
Capsaicina, tópica, 166t, 2898t-2899t, 2910
Capsulite adesiva, 1930
Captação tireoidiana de pertecnetato de tecnécio, 1667

Captopril
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 356t
Caquexia, 1590
cardíaca, 346
na morte do paciente, 12t-13t
relacionada ao câncer, 1376-1377
Caravelas, 804t, 806
Carbamatos
efeitos no sistema nervoso central, 773t
ingestão tóxica de, 775t-777t, 782t-786t
Carbamazepina, 2657t-2658t
farmacocinética da, 154t
ingestão tóxica de, 778t-779t
na dor, 166t
na insuficiência renal, 157t
no transtorno bipolar, 2595q
no tratamento da dependência alcoólica, 184t
Carbapenems, 2081t, 2083t-2085t
efeitos adversos do, 2089t
resistência à, 2082t, 2165, 2165t
Carboidrato(s)
digestão de, 1030, 1030f
diretrizes de consumo para, 1586t-1587t
fermentação bacteriana do colo, 959
metabolismo do, 1723-1724
desordens de, 2801
na nutrição parenteral, 1602-1603, 1601t-1602t
não absorvível, 1038
no diabetes mellitus, 1585

trânsito intestinal rápido, 1040
Carbonato de cálcio, na hiperfosfatemia, 866t-867t
Carbonato de lantânio, na hiperfosfatemia, 867q, 866t-867t
Carbonato de magnésio, na hiperfosfatemia, 866t-867t
Carbonato de sevelamer, na hiperfosfatemia, 867q, 866t-867t
Carboplatina, 1340t-1349t
Carboxi-hemoglobina, 778t-779t
Carbúnculo, 2091
Carcinoma broncogênico *See* Câncer de pulmão
Carcinoma das células de Merkel, 2939, 2939f
Carcinoma de células basais, 11, **1531**
diagnóstico de, 1532
epidemiologia do, 1531
fatores de risco para, 1531
fisiopatologia do, 1531
infecção pelo HIV e, 2566-2567
manifestações clínicas do, 1531, 1531f-1532f
palpebral, 2818, 2818f
prevenção de, 1532
tratamento do, 1532
Carcinoma de células broncoalveolares, **639**
definição de, 639
diagnóstico de, 636f, 639, 639f
fisiopatologia do, 636t, 639
manifestações clínicas do, 639
prognóstico para, 639
tratamento do, 639q
Carcinoma de células de Hürthle, 1678
Carcinoma de células escamosas, 11
cabeça e pescoço, **1443-1451** *See also* Câncer de cabeça e pescoço

conjuntival, 2812
cutâneo, **1530**
diagnóstico de, 1532
epidemiologia de, 1531
fatores de risco para, 1531
fisiopatologia do, 1531
manifestações clínicas de, 1531, 1531f-1532f
prevenção de, 1532
tratamento de, 1533
esofageana, 1461-1463, 1461t
infecção pelo HIV e, 2566-2567
pálpebra, 2819
Carcinoma de células renais, **1497-1503**
definição de, 1497, 1497t
diagnóstico de, 1499
epidemiologia do, 1497-1498
estadiamento do, 1499t
fisiopatologia do, 1498, 1498t
manifestações clínicas de, 1498, 1499t
metastático, 1498-1499
prognóstico para, 1500
tratamento do, 1499q-1500q
Carcinoma de tireoide medular, **1841-1843**
Carcinoma epidermoide, 1470-1471
Carcinoma hepatocelular, **1493-1497**
álcool e, 182
cirrose e, 1003
diagnóstico de, 1491f, 1494, 1495f
epidemiologia do, 1493
fisiopatologia do, 1493-1495

hepatite B e, 1112, 2573
hepatite C e, 1118, 2573
infecção pelo HIV e, 2573
manifestações clínicas de, 1494
prevenção de, 1495
prognóstico para, 1495
transplante hepático para, 1152 *See also* Transplante hepático
tratamento do, 1495q-1496q
vs. abscesso piogênico, 1129
Carcinomatose
linfangítica, 592t
peritoneal, **1058**, 1058t, 1534
Carcinomatose linfangítica, 592t
Carcinomatose peritoneal, **1058**, 1058t, 1534
Carcinossarcoma, uterino, 1514
Cardenolides, ingestão tóxica de, 775t-777t
Cardíaco *See also* Coronário Coração Miocárdico
Cardiomiócitos, 7-8, 304
Cardiomiopatia, **368-385**
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2680
alcoólica, 180-181
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1331
arritmogênica ventricular direita, 369t-370t, **380**
definição de, 380
diagnóstico de, 380, 379t
diagnóstico diferencial de, 379-380, 380t
epidemiologia de, 380
fisiopatologia da, 378
manifestações clínicas da, 380
patologia de, 377

prognóstico para, 382
tratamento de, 380q
cirrótica, 1143-1145
dilatada, 369f, 369t, **375**
adquirida, 376
alcoólica, 377
avaliação familiar, 378
definição de, 376
diagnóstico de, 377, 376t
endócrina, 377
epidemiologia da, 376
fisiopatologia da, 376
genética da, 342, 370t, 376
manifestações clínicas da, 376
metabólica, 377
não isquêmica, 365
taquicardia ventricular na, 419
periparto, 380
prognóstico para, 378
relacionada à quimioterapia, 376-377
tratamento da, 375q
vs. cardiomiopatia restritiva, 381
ecocardiografia na, 327t-329t
genética da, 221t, 342, 370t, 376
hipertrófica, **368-385**, 369f, 369t
avaliação familiar na, 372
choque cardiogênico com, 755
cirurgia na, 373
definição de, 368
diagnóstico de, 371, 372f, 372t

fibrilação atrial na, 373
fisiopatologia da, 368
fisiopatologia da, 368-369
genética da, 370t
insuficiência cardíaca na, 365
manifestações clínicas da, 371
morte súbita na, 373
patologia de, 368
prognóstico para, 374
terapia medicamentosa, 372-374
tratamento da, 372q-374q, 373f
induzida por antipsicóticos, 2887-2888
não compacção ventricular esquerda, 381
ressonância magnética em, 333-334, 333f-334f
restritiva, 369f, 369t, **384**
definição de, 381
diagnóstico de, 381, 381f
epidemiologia de, 381
fisiopatologia da, 381, 380t
manifestações clínicas da, 380
na amiloidose, 381, 381f
na hemocromatose hereditária, 382
na sarcoidose, 381
prognóstico para, 381
tratamento da, 382q
vs. constrição pericárdica, 552t
Takotsubo, 382-383, 755
trastuzumabe e, 202
Cardiomiopatia de Takotsubo, 383, 757
Cardiomiopatia dilatada *See* Cardiomiopatia, dilatada

Cardiomiopatia hipertrófica *See* Cardiomiopatia, hipertrófica

Cardiomiopatia restritiva *See* Cardiomiopatia, restritiva

Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica, 369t-370t, **378**

definição de, 378

diagnóstico de, 378, 379t-380t

epidemiologia de, 380

fisiopatologia da, 380

manifestações clínicas da, 378

patologia de, 380

prognóstico para, 382

taquicardia ventricular na, 419-420, 421f

tratamento de, 380q

Cardiopatia congênita
adulto, **457-471**
aneurisma do seio de Valsalva na, 475
anomalia de Ebstein do lado direito, 468
anomalias do arco da aorta, 470
atresia tricúspide na, 469
coarctação da aorta na, 467, 466f
complexa, 457, 467-470, 467f
complicações de, 459
conexões venosas anômalas na, 470
coração univentricular na, 469
defeito do canal arterioventricular na, 468
defeito septal atrial na, 462, 462f
defeito septal ventricular na, 462
definições de, 458
ducto arterioso patente na, 463-464, 463f
epidemiologia de, 457-470
estenose pulmonar valvar na, 469
estenose valvar da aorta na, 469
exercício na, 470-471, 471t
fístula arteriovenosa pulmonar na, 464
fístula da artéria coronária na, 475
forame oval patente na, 462
genética da, 458
hipertensão pulmonar na, 459
incidência de, 458
janela aortopulmonar na, 464
lesões shunt isoladas na, 462
mal posicionamento cardíaco na, 470
manifestações clínicas de, 458, 459f

nativa, 459
obstrução do trato de efluxo ventricular direito na, 464
obstrução do trato de efluxo ventricular esquerdo, 469
origem anômala das artérias coronárias na, 475
prevalência de, 458
profilaxia da endocardite na, 470
simples, 459, 461-470, 461f-463f, 466f
tetraloia de Fallot na, **467**, 467f
transposição das grandes artérias na, 467
transposição de grandes artérias corrigida congenitamente na, 468
tratamento de, 459, 459f, 458t, 460q, 460f
ecocardiografia na, 327t-329t
epidemiologia de, 458
genética da, 458
ressonância magnética na, 334, 335f
Cardiopatia coronária *See also* Síndrome coronária aguda Doença cardiovascular Infarto do miocárdio (MI)
angiografia na, 331-332, 332f, 339, 339f
artrite reumatoide e, 1938
avaliação do risco para, 1553
avaliação pré-operatória de *See* Avaliação do risco cardíaco
calcificação na, 332, 332f
dieta e, 1585t
em mulheres, 1778
estresse e, 215
hipertensão e, 445
imagem da perfusão miocárdica em, 330, 330f
imagem funcional na, 333
insuficiência cardíaca e, 349
mortalidade por, 431f
nutrição e, 1584

prevenção de, 211t-212t, 1584
ressonância magnética na, 333, 333f-334f
taquicardia ventricular na, 430
tomografia computadorizada de emissão de fóton único na, 331-332
tomografia computadorizada na, 332, 332f
tomografia de emissão de pósitron na, 331-332
tratamento da *See* Enxerto de pontes (bypass) da artéria coronária (CABG) Intervenção coronária percutânea (PCI)
Cardiopatia valvar *See* Cardiopatia, valvar e doenças específicas
Cardiotomia, pericardite após, 552
Cardioversão
corrente direta, 402, 400f
na fibrilação ventricular pós-infarto, 512
transtorácica, 427
Cardioversão de corrente direta, 401, 400f
Carga de carboidratos, na porfiria intermitente aguda, 1568q-1569q
Carnitina, 1612
deficiência de, 1539t, 2801
na toxicidade induzida pelo valproato, 782t-786t
Carteolol, na hipertensão, 439t
Cartilagem, 1907f, 1909, 1923
degeneração da *See* Osteoartrite
Carvão, ativado, na intoxicação aguda, 782-787
Carvão ativado, na intoxicação aguda, 782-787
Carvedilol
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 358t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Caso Cruzan, 7
Caso Schiavo, 7
Caspofungina, 2285

Cassete de ligação de ATP e A1, 1546t, 1547

Cassete de ligação de ATP e transporters, 1010, 1158t

Cataplexia, 2668

Catapora *See* Infecção pelo vírus Varicela-zóster

Catarata, 2812, 2815-2816, **2823**

  congênita, 2828

  ingestão de vitaminas e

  pós-traumática, 2820

  relacionada à radiação, 1332

  senil, 129

Catecolaminas, 1688, 1689f *See also* Dopamina Epinefrina Norepinefrina

  interações medicamentosas com, 1693, 1691f

  secreção tumoral de, **1688**, 1691t

Cateter/cateterização

  bexiga urinária, infecção com, 2065-2066 *See also* Infecção do trato urinário

  cardíaco *See* Cateterização cardíaca

  infecção com, 2056-2057

  tratados com antimicrobianos, 2057

Cateter da artéria pulmonar, 2872-2873

Cateterização cardíaca, **335-341**

  complicações de, 336-337, 337t

  contraindicações para, 336t

  dados hemodinâmicos na, 337-338, 337f

  indicações para, 335-336, 336t

  na cardiomiopatia dilatada, 375

  na cardiomiopatia restritiva, 381, 381f

  na constrição pericárdica, 552

  na doença cardíaca valvar, 337-338, 338f

  na doença cardiovascular, 298

  na estenose da aorta, 522t, 525

na estenose mitral, 522t, 526
na hipertensão pulmonar, 451
na miocardite, 375
na regurgitação da aorta, 522t
na regurgitação da valva atrioventricular esquerda (mitral), 522t
no choque cardiogênico, 754-755
pós-infarto, 512
preparo para
técnica de, 335
transeptal, 341
Cateter venoso central, para nutrição parenteral, 1602-1604
Causação, 1352, 1354-1356, 1355t
Caveolina-3, 370t
Cavidade oral *See* Boca
Caxumba, 1751, 1770, **2445-2447**
definição de, 2445-2447
diagnóstico de, 2446
diagnóstico diferencial de, 2446
encefálica, 2446
epidemiologia de, 2444
fisiopatologia da, 2445
imunização contra, 80f-81f, 82t-86t, 88, 2445-2446
manifestações clínicas da, 2446, 2446f
meníngea, 2446, 2743-2744
na gravidez, 2446
orquite na, 2446
parotite na, 2446, 2446f
prevenção de, 2445-2446
tratamento da, 2447q
CD158, 254

CD159, 254

CD28, 256

CD44, 1909

CD59, 285

CD85, 254

Cefaclor, 2083t-2085t

Cefadroxil, 2083t-2085t

Cefaleia, **2605-2612**

causas secundárias de, 2605t-2606t, 2611-2612

definição de, 2605

diagnóstico de, 2605, 2605t-2606t

diária, 2610-2612

em cacho, 2607t, **2608-2609**, 2609t

em distúrbios endócrinos, 1630

em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t

enxaqueca, **2606-2607**, 2606t-2607t

epidemiologia de, 2605

fisiopatologia da, 2605

manifestações clínicas da, 2605, 2607t

na arterite temporal, 2611-2612

na hemorragia subaracnoidea, 2691

na hipertensão intracraniana, 2611-2612

na hipotensão intracraniana, **2611-2612**

na neuralgia do trigêmeo, 2611-2612

na neuralgia glossofaríngea, 2611-2612

no abscesso encefálico, 2751

no adenoma de hipófise, 1647

prevenção de, **2606-2607**, 2607t

prognóstico para, 2606-2607

sinusal, 1868, 2611-2612

tensional, 2607t, **2606**, **2608-2609**
tratamento da, 2606q
Cefaleia crônica diária, 2610-2612
Cefaleia em cacho, 2607t, **2608-2609**, 2609t
Cefaleia neuralgiforme unilateral com injeção conjuntival e lacrimejamento, 2608-2609, 2609t
Cefaleia sinusal, 2611-2612
Cefaleia tipo tensional, 2607t, 2606, **2608-2609**
Cefalexina, 2083t-2085t
Cefalgias autônomas trigeminais, **2608-2609**
Cefalosporinas, 2081t, 2083t-2085t
efeitos adversos das, 2089t
resistência à, 2082t, 2165, 2165t
Cefazolina, 2083t-2085t
Cefdinir, 2083t-2085t
Cefditoreno pivoxil, 2083t-2085t
Cefepima, 2083t-2085t
Cefixima, 2083t-2085t
Cefotaxima, 2083t-2085t
Cefoxitina, 2083t-2085t
Cefpodoxima proxetil, 2083t-2085t
Cefprozil, 2083t-2085t
Cefradina, 2083t-2085t
Ceftazidima, 2083t-2085t
Ceftibuten, 2083t-2085t
Ceftizoma, 2083t-2085t
Ceftriaxona, 2083t-2085t
Cefuroxima, 2083t-2085t
Cefuroxima axetil, 2083t-2085t
Cegueira à cor, 2814-2815
Cegueira cortical, 2634-2635

Cegueira do rio, 2400t, **2402**
tratamento da, 2325, 2398t, 2404q-2405q
Cegueira *See also* Visão, perda/ problemas de
cor, 2814-2815
cortical, 2634-2635
deficiência de vitamina A e, 1606t-1609t
noturna, 2816
rio, 2325, 2398t, 2400t, **2402**, 2404q-2405q
tracoma e, **2216**
Cegueira noturna, 2816
Célula apresentadora de antígeno, na rinite alérgica, 1867
Célula C, 1665
Célula falciforme, 1171f-1172f, 1223f, 1227
Células-alvo, 1100, 1171f-1172f, 1175t
Células cromafins, 1688
Célula(s) da ilhota(s)
insuficiência de, 1623-1624
transplante de, no diabetes mellitus tipo, 1, 1701-1702
Células de Gaucher, 1560f
Células de Hodgkin-Reed-Sternberg, 1410, 1411f
Células de Ito, 997
Células de Kupffer, efeitos do álcool nas, 1139
Células de Langerhans, 255, 2894f, 2896-2897
Células de Merkel, 2896
Células dendríticas, 252, 254f-255f, 602, 1169f
Células de Schwann, invasão do M. leprae, 2256
Células em banda, 1271, 1272f
Células endoteliais
na cirrose hepática, 1143-1145
na inflamação, 272-273

Células endoteliais vasculares, na inflamação, 272-273

Células espumosas, 1559t

Células estreladas, na cirrose hepática, 997

Células falciformes traço, 1220, 1221f, 1224

Células natural killer, 254f, 255

no transplante, 277-278

produção de, 1169f

Células nurse (epiteliais tímicas), 2398, 2399f

Célula(s) tronco, 242, 242f, 1168, 1169f

adulto, 242, 243f

embrionárias, 242, 243f

fetais, 242

no câncer, 1362

pluripotentes, induzidas, 242, 243f

regulação das

transplante de *See* Transplante de células-tronco hematopoiéticas

Células-tronco hematopoiéticas, **948**, 1169f

Células-tronco pluripotentes induzidas, 242, 243f

Célula T *See* Linfócito(s), T

Celulite, 2091, 2904-2905, **2947**, 2947f

enterocócica, 2109

Haemophilus influenzae, 2148

orbital, 2817, 2821

pré-septal, 2821, 2819f

Centro germinativo, 259f, 260

Cenurose, 2378t, 2383

Cepas HACEK (Haemophilus spp, Actinobacillus actinomycetemocomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, e Kingella spp), na endocardite infecciosa, 535, 539t, 541t

Ceratinócitos, 2894

diferenciação epidérmica e, 2894

Ceratite

Acanthamoeba, 2822

gonocócica, 2822

herpética, 2466, 2821t, **2822**, 2822f

pseudômonas, 2170-2172, 2822

Ceratocone, 2814-2815

Ceratoconjuntivite *See also* Conjuntivite

epidêmica, **2435-2436**, 2435t

Ceratoconjuntivite seca, **2827**

ciclosporina na, 198

na artrite reumatoide, 1938

Ceratoderma blenorrágico, 1948-1949, 1949f

Ceratolíticos, 2910

Ceratose

actínica, **2938**, 2938f

seborreica, **2938**, 2938f

Ceratose actínica, **2938**

Ceratose pilar, 1855

Ceratose seborreica, **2938**

Ceraunoparalisia, 788-789

Cerebelo

degeneração paraneoplásica do, 1370t, 1371

degeneração relacionada ao álcool, 2767

hemorragia do, 2695-2697, 2696t *See also* Acidente vascular encefálico, hemorrágico

infarto do *See* Acidente vascular encefálico, isquêmico

má formações do, 2768

Cérebro *See also* Cerebral

abscesso amebiano no, 2369

abscesso do *See* Abscesso encefálico

alterações relacionadas à idade no, 133

aneurisma do, **2691-2698**, 2693f, 2754-2755
angeíte primária do, 1984, 1984t
autólise do, 2677
biópsia de, na angeíte, 1984
circuito de recompense do, 171, 171f
edema do *See* Edema cerebral
efeitos da hipoglicemia do, 1706, 1724, 1724f
efeitos da subnutrição no, 1594
efeitos do álcool no, 179
efeitos do estresse no, 215
fluxo sanguíneo no, 2672f, 2673f-2676f, 2674f-2675f
função cognitiva no *See* Cognição
função do, na insuficiência cardíaca, 346
função executiva do, distúrbios da, **2635-2636**
função linguística do *See* Linguagem
função visual do *See also* Visão
distúrbios corticais do, **2635-2636**
hemorragia no *See* Hemorragia, intracerebral Acidente vascular encefálico, hemorrágico
imagem de ressonância magnética do, 2633f
infarto do *See* Acidente vascular encefálico
infecção do *See* Abscesso encefálico Encefalite Meningite
lesão do *See* Lesão encefálica traumática
metabolismo no, 2673f-2676f
necessidade de energia do, 1622
síndrome da vasoconstrição reversível do, 1984-1985, 1984t
tumor do *See* Tumor cerebral
Certolizumab, 200
na doença intestinal inflamatória, 1048t, 1048
Ceruloplasmina, 1574
na doença de Wilson, 1574

Cerume, impactação de, 2852

Cervicite, 2070t, 2071-2072, 2218, 2217f

Cetamina, 171t, 2879

Cetirizina, 2910t

Cetoacidemia de cadeia ramificada α, 1541t-1542t

Cetoacidose

alcoólica, 182, 855t, 858-860

diabética *See* Cetoacidose diabética

Cetoacidose diabética, 855-863, 855t, **1702-1706**, 1702t

diagnóstico de, 1703, 1708f

fisiopatologia da, 1702, 1702t

hipofosfatemia e, 865

manifestações clínicas da, 1702

na gravidez, 1797

prevenção de, 1705

tratamento da, 1703q-1705q, 1704f

Cetoconazol, 2282-2283

efeitos adversos do, 2283

formulações à base de, 2282-2283

na paracoccidioidomicose, 2293q

usos do, 2283

Cetolidas, 2081t, 2083t-2085t, 2087-2088

resistência à, 2082t

Cetuximabe, 202, 1340t-1349t

no câncer colorretal, 240t

Chance (Odds), 40, 42t

Chaperonas, para exame físico, 5

CHES (sinusite eosinofílica hiperplásica crônica), 1869-1870, 1869

infecção relacionada à profissão, 653t

instável, 697

Choque, 37, **743-752**
acidose com, 744, 746
calor, 767-768
cardiogênico, 746, **752-757**
cateterização cardíaca direita, 754-755
definição de, 752
diagnóstico de, 752t-753t, 753-754
ecocardiografia no, 754
epidemiologia de, 752, 753f
fisiopatologia de, 754
manifestações clínicas de, 754, 754t
no IM com elevação do segmento ST, 505t, 512
prognóstico para, 757
relacionado a trauma, 791
tratamento de, 748f-749f, 754q-755q, 755f
causas múltiplas, 746
compressivo, relacionado a trauma, 791
débito urinário, 746
definição de, 743
diagnóstico de, 746
disfunção geral de órgãos, 745, 745t
disfunção suprarrenal no, 751
dissociativo, 746, 748f-749f
distributivo, 746, 748f-749f
epidemiologia de, 744
fisiopatologia do, 743-751, 743f
glicólise no, 744
hemorrágico, 745t
relacionado ao trauma, 789-790, 793t
hipovolêmica, 745, 748f-749f

lactato no, 744
manifestações clínicas de, 745, 745t
na meningite bacteriana, 2737
neurogênico, relacionado ao trauma, 791-792
obstrutivo, extracardíaco, 746, 748f-749f
prognóstico para, 751
relacionada a queimaduras, 796
relacionado a trauma, 789-790
respostas compensatórias no, 744
respostas não compensatórias no, 743-744
séptico, **757-766**
  biopatologia do, 757, 758t
  definição de, 757
  diagnóstico de, 761-762, 762
  diagnóstico diferencial de, 762-763
  disfunção cardiovascular no, 761, 761t
  epidemiologia de, 757
  hipóxia tecidual no, 758-759
  imunossupressão no, 761
  manifestações clínicas de, 761
  prevenção de, 763, 763t
  prognóstico para, 767
  resposta da coagulação no, 760, 760f
  resposta imune adaptativa no, 757-758
  resposta imune inata no, 757-765, 760f
  tardia, 760
  tratamento de, 758t, 763q-765q, 764t, 765f
terapia com líquidos no, 747-748, 748f, 751t
terapia com transfusão no, 748-750
terapia vasopressora no, 748f-749f, 751

tratamento de, 746q-752q, 747t, 748f-749f, 751t
vs. anafilaxia, 1882
Choque cardiogênico *See* Choque, cardiogênico
Choque de calor, 767-768
Choque, no paciente psiquiátrico, 2887-2888
Chumbo
efeitos renais do, 888
ingestão tóxica do, 778t-779t, 782t-786t
sangue, 109-110
Cianose, 296, 297f-298f, 459, 720, 725-726
central, 296, 459
periférica, 296
Ciática, 2625
Cicatriz, 2901t
Cicatrização, 2945
Ciclina D1, no câncer esofageano, 1461
Ciclo cardíaco, 305-306, 306f-307f, 309
Ciclo da ureia, erros inatos do, 1541, 1543-1545
Ciclofosfamida, 193t, 196t, 1999, 1340t-1349t
cardiomiopatia dilatada com, 376-377
cistite com, 199
hepatotoxicidade da, 1121t, 1126
infecção e, 199
na esclerose sistêmica, 1968
no lúpus eritematoso sistêmico, 1959
Ciclo menstrual, 1656, **1763-1764**
fase folicular do, 1763, 1763f
fase lútea do, 1763f, 1765
fase ovulatória do, 1763-1764, 1763f
Ciclosporíase, 2061f-2062f, 2326, **2375-2377**, 2376f

Ciclosporina, 193t, 197-198
efeitos adversos da, 196t
em nefropatias membranáceas, 875q-876q
hepatotoxicidade da, 1121t
infecção e, 197
na anafilaxia, 1883
na doença de alteração mínima, 874q
na doença intestinal inflamatória, 1048t
na síndrome de Behçet, 1982-1983
no prurido, 2898t-2899t
no transplante renal, 943f, 944, 944t
tópica, 198
toxicidade renal da, 883
Cicloxigenase-1 (COX-1), 203
inibição da, 204-206, 204f-205f
Cicloxigenase-2 (COX-2), 203
inibição da, 204-206, 204f
na inflamação, 274
CID *See* Coagulação intravascular disseminada (CID)
Cidofovir
efeitos adversos do, 2415-2416, 2415t
excreção de, 2414t
interações medicamentosas com, 2415t
na infecção por Herpesvírus, 2414t, 2415-2416
Cifoescoliose, 696-697
biopatologia da, 697
diagnóstico de, 695, 696f
epidemiologia de, 697
hipercapnia na, 608t
manifestações clínicas de, 695

prognóstico para, 697
secundária, 698
tratamento da, 696q-697q
Cifras, 370t
Ciguatoxinas, 804t, 805, 1025
Cilindros granulares, 817-818, 818f
pigmentados, 817-818, 818f
Cilindros hialinos, 817-818, 818f
Cilindro(s), urinário, 817-818, 818f
Cilostazol, 212
Cimetidina
na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
no prurido, 2910t
Cinacalcete, na hiperfosfatemia, 867q
Cininas, na inflamação, 273
Cintigrafia
na doença reumática, 1906f-1907f
na hiperplasia nodular hepático focal, 1492
no adenoma hepático, 1493
no hemangioma cavernoso hepático, 1492
Cintigrafia de receptor de somatostatina receptor, no gastrinoma, 1486
Ciprofloxacina, 2083t-2085t
Cipro-heptadina, no prurido, 2910t
Circuitos de recompensa, 172, 171f
Círculo de Willis, 2672f, 2672-2673
Circuncisão
na prevenção da infecção pelo HIV, 2532
na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, 2072
na prevenção do cancroide, 2152
Circunferencial da cintura, 1618

Cirrose
biliar, primária, 996, **1191**
artrite na, 2011
icterícia na, 1095
má absorção na, 1033
hepática, **1143-1151** *See also* Doença hepática
aferição da pressão portal na, 1023
ascites na, 1143-1145, 1148-1149, 1148t
carcinoma hepatocelular e, 1493
causas de, 1141-1142, 1144t
Child-Pugh-Turcott e classificação, 1146t
classificação MELD na, 1146t
compensada, 1020
complicações cardiopulmonares de, 1143-1145
complicações de, 1143-1151, 1144f
definição de, 1143, 1144f
descompensada, 1146
diagnóstico de, 1022, 1147f
dieta e, 1585t
encefalopatia na, 1019, 1146-1148, 1027
epidemiologia de, 1143
estado circulatório hiperdinâmico na, 1018, 1144f
exame físico na, 1022
fisiopatologia da, 1017, 1144f
hipertensão portal na, 997
hipertensão portopulmonar na, 1146-1147, 1003
icterícia na, 1019
manifestações clínicas da, 1020, 1145f
na hepatite B, 1112, 1112
perda de peso e, 961t-962t

peritonite na, 1143-1148, 1027
prevenção de, 1028
prognóstico para, 1028
relacionada ao álcool, 181
síndrome hepatopulmonar na, 1146-1148, 1003
síndrome hepatorrenal na, 1143-1145, 1148-1151
taxa de mortalidade para, 1142
testes laboratoriais na, 1023
tomografia computadorizada na, 999, 1147f
transplante hepático na, 1028, 1152 *See also* Transplante hepático
transplante na *See* Transplante hepático
tratamento da, 1148q-1150q, 1149f
varizes na, 1143-1151
Cirrose biliar primária, 1160
artrite na, 2011
icterícia na, 1095f
má absorção na, 1034
Cirrose biliar, primária, 1095, 996, **1038**
artrite na, 2011
má absorção na, 1033
Cirurgia
anestesia para *See* Anestesia
avaliação após *See* Consulta pós- operatória
avaliação para *See* Consulta pré- operatória
complicações de, 2882-2885
alcalose, 2884
anemia, 2884
anorexia, 2882
anormalidades da contagem de plaquetas, 2884
anormalidades do potássio, 2884

anormalidades do sódio, 2884
azotemia, 2884-2885
convulsões, 2883
delírio, 2883
diarreia, 2882
dispneia, 2882, 2883t
dor torácica, 2882, 2882t
edema, 2884
febre, 2884
fraqueza, 2882-2883
glicose sanguínea, 2886
hiperbilirrubinemia, 2886
hipertensão, 2883
hipoalbuminemia, 2886
hipotensão, 2883
leucocitose, 2884
pulmonar, 2873
taquicardia, 2883-2884
vômito, 2882
diabetes insipidus com, 1664, 1665f
em doenças cutâneas, 2910
em erros inatos do metabolismo, 1544
em tumores secretores de catecolaminas, 1694
icterícia após, 1098
na cardiopatia coronária *See* Enxerto de ponte (bypass) da artéria coronária (CABG) Intervenção coronária percutânea (PCI)
na doença articular *See* Artroplastia
na doença das células falciformes, 1229
na doença de Cushing, 1655q
na doença de Parkinson, 2705-2706
na epilepsia, 2657t-2658t

na fibroesclerose multifocal idiopática, 2017q
na manejo da dor, 169
na obesidade, 1626
na síndrome carcinoide, 1736
na síndrome de Cushing, 1683
na tireotoxicose, 1675
no adenoma de hipófise, 1648
no adenoma hepático, 1493q
no câncer, 1336
no câncer cervical, 1514q
no câncer colorretal, 1477-1479
no câncer da bexiga urinária, 1501q-1503q
no câncer de esôfago, 1462q-1463q
no câncer de mama, 1506
no câncer de ovário, 1515q
no câncer de pâncreas, 1483q-1484q
no câncer de próstata, 1520-1522
no câncer de pulmão, 711, 1458q-1459q
no câncer endometrial, 1514q-1515q
no carcinoma de células basais, 1531
no carcinoma de células escamosas, 1532
no carcinoma de células renais, 1499
no carcinoma hepatocelular, 1495q-1496q
no colangiocarcinoma, 1496q
no desenvolvimento de distúrbios sexuais, 1744
no gastrinoma, 1486
no melanoma, 1529q-1530q
no sarcoma, 1526q
terapia antitrombótica na, 211t-212t
trombose após, 1321

Cirurgia bariátrica, 1627
Cirurgia de bypass gastrointestinal, má absorção com, 1030
Cirurgia de redução de volume pulmonar, **712-713**, 712t, 712t
na DPOC, 624-625
Cirurgia torácica assistida por vídeo (VATS), 713
Cisplatina, 1340t-1349t
Cisteamina, 916
Cistectomia, 1502
Cisticercose, 2378t, **2079-2082**
calcificação na, 2379
cerebral, 2273t
definição de, 2379
diagnóstico de, 2380, 2380f
epidemiologia de, 2379
fisiopatologia da, 2379
manifestações clínicas da, 2379, 2380f
prognóstico para, 2380
subaracnoide, 2380
tratamento da, 2381q
ventricular, 2380
Cistinose, 918, 917t, 1562
Cistinúria, 905, 915, 917t, 1539t
prevenção de, 909
Cistite *See also* Infecção do trato urinário
acompanhamento para, 2067
diagnóstico de, 2065, 2067t
diagnóstico diferencial de, 2066
epidemiologia da, 2063-2064
etiologia de, 2065, 2065t
fisiopatologia da, 2064

hemorrágica, 199, 2435, 2435t
manifestações clínicas da, 2065, 2065t
prognóstico para, 2068
tratamento da, 2041, 2066, 2067t
Cisto aracnoide, 1435-1436
Cisto broncogênico, 634
Cisto colédoco, 1037
Cisto coloide, do terceiro ventrículo, 1438
Cisto da fenda de Rathke, 1639
Cisto de Baker, 1931, 1935-1937
Cisto de mucina, 2938-2939
Cisto de retenção de muco, 2842, 2846
Cistografia, retrógrada, na uropatia obstrutiva, 891
Cisto pancreático, 1482
Cisto poplíteo, 1931, 1935-1937
Cisto(s)
aracnoide, 1435-1436
broncogênico, 634
colédoco, 1037
coloide, do terceiro ventrículo, 1438
da fenda de Rathke, 1639
de Baker, 1931, 1935-1937
epidérmico, 2938
esofageana, duplicação, 1013
hepático
benigno, 1491f, 1493-1497
equinocócico, 1132t-1133t, 1133-1138, 1136f
mediastinal, 704
mesentérico, 1059
mucina, 2938-2939

ovariano, 954t-956t, **1772-1775** *See also* Síndrome do ovário policístico
pancreático, 1482
pericárdico, 554
poplíteo, 1931, 1935-1937
renal, **910-916** *See also* Doença renal, cística
sebáceo, 2938
sinovial, 1931, 1935-1937
torácico, 634
Cistoscopia, no câncer da bexiga urinária, 1502
Cisto sinovial, 1931, 1935-1937
Cisto torácico, 634
Citalopram
na depressão, 2596t
na síndrome do intestino irritável, 995t
nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Citarabina, 1340t-1349t
Citocina(s), 253t, 252
associações HLA com, 264t
efeitos de corticosteroides nas, 194
na anafilaxia, 1881
na inflamação, 272, 275f, 274
na insuficiência cardíaca, 343
nas nefropatias diabéticas, 894
Citocromo P-450, interações medicamentosas com, 2032
Citrato de potássio, na prevenção da nefrolitíase, 911
Citrato, urinário, 815, 904
Cladribina, 1340t-1349t
Claritromicina, 2083t-2085t
Classificação Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), 2045, 2045t
Classificação Rockall, 981, 981t

Claudicação intermitente, 560f, 561
vs. pseudoclaudicação, 561t
Claudicação *See also* Doença arterial periférica
intermitente, 560f, 561
vs. pseudoclaudicação, 561t
neurogênica, 2625
vascular, 2625
Clevidipina, na emergência hipertensiva, 447t
Clindamicina, 2081t, 2083t-2085t, 2087-2088
efeitos adversos da, 2089t
resistência à, 2029-2030, 2082t
Clodronato, na doença de Paget, 1846t
Clofarabina, 1340t-1349t
Clofazimina, na hanseníase (lepra), 2259
Clonazepam, 2600t
Clonidina
na cessação do tabagismo, 175t
na diarreia, 1043
na hipertensão, 439t
na síndrome de Tourette, 2711q
no tratamento da dependência alcoólica, 184t
para fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Clonorquíase, **2388**, 2388t
Clopidogrel, 210-212
na isquemia miocárdica estável, 484
na prevenção do acidente vascular encefálico isquêmico, 2689
na síndrome coronária aguda, 494t
no IM com elevação do segmento ST, 509, 514f, 513t
pré-operatório, 2871t
Clorambucil, 199, 1340t-1349t

Cloranfenicol, 2081t, 2083t-2085t

efeitos adversos do, 2089t

resistência à, 2082t

Clorazepato, 2600t

Clordiazepóxido, 2600t

no tratamento da dependência alcoólica, 184t

Cloreto de cálcio, na intoxicação aguda, 782t-786t

Cloreto de vinil, câncer pulmonar e, 1452

Clorfeniramina

em resfriados, 2423t

no prurido, 2898t-2899t, 2910t

Cloridorrea, congênita, 862, 1041, 1539t

2-Clorodesoxidenosina, na leucemia de células pilosas, 1394q

Cloroma, 1383

Cloroquina

efeitos oculares da, 2829

na artrite reumatoide, 1941

na malária, 2327, 2334, 2334t

Clorpromazina, 2601t-2602t

efeitos oculares da, 2829

Clorpropamida

no diabetes insipidus, 1664q

no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t

Clortalidona

na hipertensão, 439t

na hipervolemia, 835, 835t

na prevenção da nefrolitíase, 909

Cloxacilina, 2083t-2085t

Clozapina, 2601t-2602t

cardiomiopatia com, 2887-2888

na doença de Parkinson, 2702t-2704t
neutropenia com, 2488-2489
Clustrina, 285
Coagulação, 1282-1283, 1283f, 1285f
distúrbios da *See* Coagulopatia Coagulação intravascular disseminada (CID) Hemofilia
Coagulação intravascular disseminada (CID), 1293, **1311**
associada à malignidade, 1376
definição de, 1311
diagnóstico de, 1313
etiologia de, 1311, 1312t
fisiopatologia da, 1311, 1312f
infecção e, 1312
manifestações clínicas da, 1313, 1313f
púrpura com, 2923
tratamento da, 1313q-1314q, 1313t-1314t
vs. insuficiência hepática, 1312
Coagulopatia, 1542t-1543t
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2687-2690
fator de von Willebrand, **1295** *See also* Doença de Von Willebrand
fator I, 1304t
fator II, 1304t, 1309
fator IX, 19t, **1301-1311**, 1304t *See also* Hemofilia
fator V, 1304t, 1309
fator VII, 1304t, 1309, 1317
fator VIII, 19t, 1295, **1301-1311**, 1302f-1303f, 1304t, 1316 *See also* Hemofilia
fator X, 1304t, 1309-1310
fator XI, 1304t, 1306-1307, 1317
fator XII, 1304t, **1308**
fator XIII, 1284, 1304t, 1308
fibrinogênio, **1308**

na amiloidose, 1309-1310
na meningite bacteriana, 2737
na síndrome antifosfolipídica, **1310**
Coarctação da aorta *See* Aorta, coarctação da
Cobalamina *See* Vitamina B12 (cobalamina)
Cobre, 1610t-1612t
deficiência de, 1192-1194, 1610t-1612t, 2764t, 2766
hepática, 1575 *See also* Doença de Wilson
toxicidade do, 1610t-1612t
urinário, 1575
Cocaína
abuso de, 190
complicações gastrointestinais da, 1015
efeitos no sistema nervoso central, 773t
hepatotoxicidade da, 1121t
ingestão tóxica da, 778t-779t
Coccidinia, 1931
Coccidioidomicose, **2289-2291**
definição de, 2289-2291
diagnóstico de, 2290
epidemiologia de, 2289
extrapulmonar, 2290
fisiopatologia da, 2290
hepática, 1129
infecção pelo HIV e, 2290, 2543t-2544t
manifestações clínicas da, 2289t, 2290
prognóstico para, 2291
pulmonar, 2290, 2290f
tratamento de, 2291q
Coceira, 2394

Coceira de nadador, 2385, 2949

Coceira *See* Prurido

Coceira *See* Urticária

Coceira pelo ácaro da palha, 2408

Codeína, 167t *See also* Opioide(s)

Cognição

alterações relacionadas à idade na, 133

avaliação da

em idosos, 125, 127t

miniexame do estado mental na, 140, 141t

disfunção/problemas de, **2632- 2637** *See also* Doença de Alzheimer Amnésia Delírio Demência

definição de, 2632-2633

em idosos, 120, 122f

envelhecimento e, 120

leve, **2639-2640**, 2639t

manifestações clínicas da, 2632-2633

na fibromialgia, 2006-2007

no distúrbios de armazenamento lisossômico, 1559t

efeitos do álcool na, 179

executiva, disfunção da, **2635-2636**

Coiloniquia, 2957, 2957f

Colagenases, in inflamação, 274t

Colágeno, 1909, 1908t

Colagenoma, **2938-2939**

Colangiocarcinoma, **1496-1497**

diagnóstico de, 1496, 1496f

epidemiologia de, 1495

fisiopatologia do, 1495

manifestações clínicas do, 1496

prognóstico para, 1497

transplante hepático e, 1033
tratamento do, 1496q
Colangiografia percutânea trans-hepática, 1101
Colangio-hepatite, oriental, **1159**
Colangio-hepatite oriental, 1159
Colangiopancreatografia por ressonância magnética (MRCP), 969, 1101
na coledocolitíase, 1164f
no câncer de pâncreas, 969, 970f-971f
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP), 972, 1101
complicações da, 974
na pancreatite, 977-978, 1076, 1076f
na primária colangite esclerosante, 1013, 1160f
no cálculo do ducto iliar comum, 977, 978f
Colangite
bacteriana, aguda, 1164-1165, 1164f
dor na, 952
esclerosante
primária, 1159, 1160f
secundária, 1159, 1159t
Colangite esclerosante
primária, 1038, 1160f
secundária, 1012, 1159t
Colangite esclerosante primária, 1159, 1160f
Colchicina
na doença de Behçet, 1982-1983, 2908
na gota, 2002
na vasculite leucoclástica, 2908
Colecistectomia, 1042
Colecistite
acalculosa

aguda, 1164-1165, 1165t
crônica, 1044
calculosa, 954t-956t, 1040, 1163f, 1163t *See also* Colelitíase
ultrassonografia na, 967, 967f
Colecistocinina, 1621t
Coledococoledocostomia, 1008
Coledocojejunostomia, 1008
Coledocolitíase, 1042, 1164f
Colelitíase, **1161-1164**
assintomática, 1041
colesterol, 1040, 1162f
definição de, 1040
diagnóstico de, 1161-1166, 1163f, 1163t
dor com, 1017
epidemiologia de, 1040
fisiopatologia da, 1161-1164
genética da, 1040
manifestações clínicas da, 1041
na doença das células falciformes, 1226
na β-talassemia intermediária, 1216-1217
obesidade e, 1624
pancreatite com, 1070, 1020
pigmento marrom, 1017
pigmento negro, 1017
tratamento da, 1164q
Cólera, 105t, **2153-2156**
definição de, 2153
diagnóstico de, 2154t, 2154
epidemiologia da, 2153, 2153f
fisiopatologia da, 2154, 2154t

imunização contra, 1028, 2155
manifestações clínicas da, 2154
pancreática, 1485t, **1488-1489**
prevenção de, 2155
prognóstico para, 2155
tratamento de, 2154q-2155q, 2155t
Colesevelam, 1549-1550, 1718t
Colestase, **1036**
diagnóstico de, 1037
familiar, 1098
fisiopatologia da, 1156-1157, 1158t
induzida por fármacos/drogas, 1122
intra-hepática, 1158t
da gravidez, 1128, 1128t
manifestações clínicas de, 1037
relacionada à infecção, 1129
tratamento da, 1158q, 1158t
Colestase intra-hepática familiar progressiva, 1098
Colestase intra-hepática recorrente benigna, 1098
Colesteatoma, 2852
Colesterol, 1545
avaliação laboratorial do, 1552-1553
cardiopatia coronária e, 1584
diretrizes de consumo para, 1587t
medição do, 62
metabolismo hepático do, 1010, 1158f
na doença cardiovascular, 300
transporte reverse do, 1548-1549, 1548f-1549f
Colestiramina
efeitos de micronutrientes na, 1613t

na colestase, 1158q
na má absorção de ácidos biliares, 1039bs
Cólica, renal, 892, 891, 905-906 *See also* Nefrolitíase
Colina, 1612
Colinesterase, sangue, 778t-779t
Colite
amebiana, 2368-2369, 2369f, 2370t
citomegalovírus, 2049, 2471
Clostridium difficile See Infecção por *Clostridium difficile*
colagenosa, 1041
Escherichia coli, 2162
isquêmica, 1065, 1066f, 1066t
linfocítica, 1041
ulcerativa *See* Colite ulcerativa
vs. infecção por *Campylobacter jejuni*, 2158
Colite colagenosa, 1041
Colite ulcerativa, **1045**
artrite na, **1950**, 1950t
câncer colorretal e, 1471
colangite esclerosante e, 1159t
complicações de, 1052
complicações extraintestinais de, 1047
definição de, 1044
diagnóstico de, 1045, 1047f
epidemiologia da, 1044
fisiopatologia da, 1043-1052, 1046
genética da, 1043-1045
manifestações clínicas da, 1046, 1045t-1046t
manifestações extraintestinais de, 1045-1046, 1046t
proctite na, 1051

prognóstico para, 1052
tratamento de, 1047q-1052q, 1048f, 1048t
cirúrgico, 1051
inibidores do fator de necrose tumoral-α na, 200
médico, 1047-1051, 1048f, 1048t
vigilância colonoscópica na, 1052
Colo do intestino *See also* Reto Intestino delgado
adenoma viloso do, 1040
alterações relacionadas à idade no, 130
angiodisplasia do, **1067-1069**, 1067f
câncer do *See* Câncer colorretal
desperdício de sais biliares no, 1033
diverticulite do, **1054-1057**
doença de Chagas da, 2342-2345
Escherichia coli do, 2159
má formação arteriovenosa do, 975-976, 976f
motilidade do, 986-987
distúrbios do *See* Constipação Diarreia
na esclerose sistêmica, 1966
obstrução de, 954t-956t
pólipos adenomatosos do, 1474, 1474f, 1475t
pólipos do, **1474**
colonoscopias no, 975
polipectomia endoscópica no, 976, 976f
tomografia computadorizada no, 969, 969f
pólipos hamartomatosos do, 1474
pólipos não neoplásicos do, 1473
pseudo-obstrução do, 957
pseudopólipos do, 1474
reabsorção de fluido pelo, 986

sangramento do *See* Sangramento gastrointestinal, inferior
transporte de fluido e eletrólitos no, 1023, 1024f
vólvulo do, **1059**
Colo do útero
alterações cíclicas, 1764
câncer do *See* Câncer de colo do útero
infecção pelo papilomavírus humano *See* Infecção pelo vírus Papilomavírus humano (HPV)
infecção por *Chlamydia trachomatis* do, 2218, 2217f
neoplasia intraepitelial do, 2459, 2462, 2463f
Colografia por tomografia computadorizada (CT), no câncer colorretal, 1477t, 1478
Colonoscopia, 976, 1474, 1477
na angiodisplasia, 1067, 1067f
na colite isquêmica, 1065, 1066f
na doença intestinal inflamatória, 1046-1047, 1051
no sangramento gastrointestinal, 983, 983f
no sangramento gastrointestinal oculto, 984f, 985
triagem, 65, 1477-1478, 1477t
virtual, 976, 1477t, 1478
Colopatia, congestiva, 1068
Coloração de Gram, 2078
esputo (escarro), 681
na infecção gonocócica, 2139
na infecção por *Campylobacter jejuni*, 2158
na meningite bacteriana, 2735
na pneumonia pneumocócica, 2098
Colpite macular, 2071
Coluna, **2619-2632**
abscesso epidural da, **2752**, 2752t, 2753f
anatomia da, 2619, 2619f
avaliação da, 2619, 2621t

deslocamento do disco para, 2023
dor na *See* Dor lombar Dor no pescoço
estenose da, 561t, 2623t, **2624-2626**
infecção por *Staphylococcus aureus* da, 2092, 2093f
osteoartrite da, 1924f, 1925, 2623t
Coluna cervical
artrite reumatoide da, **1937**
dor na *See* Dor no pescoço
estenose da, **2624-2626**
instabilidade da, 2023
lesão de chicote, 2621, 2623t
Coluna em bambu, 1947-1948
Coluna lombar
dor na *See* Dor lombar
estenose da, **2624-2626**
Coma, **2660**
desordens estruturais e, 2660
diagnóstico de, 2661-2664, 2662t-2663t
distúrbios metabólicos e, 2660
epidemiologia do, 2660
escala de Coma de Glasgow para, 2614t
escala FOUR Score para, 2661, 2661t
exame neurológico no, 2585-2586
fisiopatologia do, 2660, 2661t
manifestações clínicas de, 2661, 2661t
prognóstico para, 2663-2664
tratamento do, 2664q, 2664t
Combinação ventilação-perfusão, 725-726
vs. desvio (shunt) pulmonar-sistêmico, 726
Combustão respiratória, na morte de bactérias, 1275

Commotio cordis, 793-794

Comorbidade, 120-122, 122f

Competência cultural, 19-21, 20f

Complacência respiratória, 723, 724f

Complemento, 255, 265, 271, **281-286**

anormalidade do, 271, 1902

ativação do, 282-285

deficiência de, **1859-1865**

infecção e, 1860

efeitos patogênicos do, 282, 282f, 281t, 1902

inibição anti-C5 do, 285-286

inibição por CR1 solúvel, 286

inibidores do, 285-286

inibidores naturais do, 285

líquido pleural, 701t

na doença renal, 819

no lúpus eritematoso sistêmico, 1952, 1958

regulação do, **284**, 284t

via alternativa do, 283, 283f

via clássica do, 282-283, 283f

via da lectina do, 283, 283f

Complexo de ataque da membrana, 284-285

Complexo de Carney, 1683

Complexo de Eisenmenger, 459, 464, 463q

Complexo de histocompatibilidade principal (MHC), **261-266** *See also* Antígenos leucocitários humanos (HLAs)

classe I, 254, 256, 257f

classe II, 256, 257f

genes para, 263-264, 263f

na sarcoidose, 670

no transplante, 276, 277t

Complexo Ranke, 2244

Complexos imunes, 271

na glomerulonefrite, 881

na reação de hipersensibilidade tipo III, 269-270, 269f

nas vasculitides, 1979, 1982

no lúpus eritematoso sistêmico, 1952

Comportamento de negação, 2599

Comportamento *See also* Alteração de comportamento Terapia comportamental

disfunção relacionada a lesão cortical do, **2635-2636**

durante o sono, 705, 2668, 2669-2670

efeitos do álcool no, 180t

insalubre, 62, 64t

Compostos de N-Nitroso, no câncer gástrico, 1464

Comunicação

emoção na, 12

interpretação para, 20-21

língua diferente do inglês e, 18-21

médico-paciente terminal, 13, 16t, 17f

para prevenção de erros, 55-56

prognóstico, 13, 17f

raça/etnia e, 19

Comunidade

atividade física na, 71

no manejo da doença crônica, 56

Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC), 1179t

na esferocitose hereditária, 1034

Concentração inibitória mínima (MIC), 2078, 2079f

Concussão *See* Lesão encefálica traumática

Concussão labirintina, 2856

Condicionamento Pavloviano, 172

Condiloma acuminado *See* Verrugas, genital

Condiloma plano, 2222f, 2223

Condrocalcinose, 2003, 2004f *See also* Doença de deposição de pirofosfato de cálcio desidratado (CPPD)

Condrodisplasia punctata, rizomélica, 1542t-1543t

Condroitina, na osteoartrite, 1925

Condrossarcoma, 1523

Condução, insuficiência cardíaca e, 362-363

Confabulação, 2635-2636

Confidencialidade, na medicina para o adolescente, 75

Conflitos de interesse, 9-10, 9t

Confusão

Congestão nasal *See* Rinite

Congestão pulmonar, cateterização cardíaca e, 337

Conjuntiva, 2812, 2813f *See also* Conjuntivite

carcinoma de células escamosas da, 2812

infecção por *Chlamydia trachomatis* da, **2216**, 2218

linfoma da, 2829

melanoma da, 2828

melanoma maligno da, 2812

sarcoidose da, 671

tularemia da, 2187

Conjuntivite, **2816**, 2814t, 2821t

adenoviral, **2435-2436**, 2435t, 2821, 2819f, 2821t

alérgica, 2821, 2821t

bacteriana, 2821, 2821t, 2821f

clamídia, **2216**, 2218, 2821, 2821t

Haemophilus influenzae na, 2148

hemorrágica, 2484-2485

na doença da arranhadura do gato, 2204

Consciência, 2660

alterada/perda da, **2660-2666** *See also* Parada cardíaca Coma Síncope Estado vegetativo
na intoxicação aguda, 773t
no choque, 745, 745t
no estado mínimo de consciência, **2664**, 2665t
Conselho, 62 *See also* Aconselhamento
Consentimento informado, 5-7, 6t
Constipação, 961, **990**
diagnóstico de, 954t-956t, 991, 990t
dieta e, 1585t
dor abdominal e, 952
em distúrbios endócrinos, 1630
epidemiologia da, 990
fisiopatologia da, 990
na esclerose múltipla, 2724-2725
na morte do paciente, 12t-13t
no diabetes mellitus tipo, 1, 1709
relacionado ao envelhecimento, 130
tratamento da, 990q, 991f
Constrição, esofageana, 1011, 1008f-1009f
Constrição pericárdica, **552**
biopatologia da, 552
diagnóstico de, 551-552, 551f-552f
diagnóstico diferencial de, 553, 552t
epidemiologia da, 552
manifestações clínicas da, 551-552
tratamento da, 552q
vs. cardiomiopatia restritiva, 552t
Consulta *See* Consulta médica
Consulta médica, 2866-2869
cogestão e, 2867-2868

curbside de corredor, **2866-2868**
efetiva, 2867, 2868t
informal, 2866-2868
mandatória, 2867-2868
médico-médico, 2866
modelo deliberativo trilateral de, 2867-2868
para cuidados primários, 2866-2867, 2867t
para obstetrícia, 2866
para psiquiatras, 2866, **2886-2891**, 2887t, 2889t, 2890f
pós-operatório, 2866, **2881-2886**
ambiguidade na, 2885
cuidados preventivos, 2882
equipe de psicólogos e, 2881
foco na recuperação, 2881
medicações na, 2885
padrões misturados e, 2881
para alcalose, 2884
para anemia, 2884
para anorexia, 2882
para anormalidades da contagem de plaquetas, 2884
para anormalidades da glicose sanguínea, 2885
para anormalidades do potássio, 2884
para anormalidades do sódio, 2884
para azotemia, 2884-2885
para convulsões, 2883
para delírio, 2883
para diarreia, 2882
para dispneia, 2882, 2883t
para dor torácica, 2882, 2882t
para edema, 2884

para febre, 2884
para fraqueza, 2882-2883
para hiperbilirrubinemia, 2885
para hipertensão, 2883
para hipoalbuminemia, 2885
para hipotensão, 2883
para leucocitose, 2884
para problemas múltiplos, 2885
para taquicardia, 2883-2884
para vômito, 2882
prioridades para, 2885
recomendações profiláticas, 2881-2882
redundância na, 2885
revisão dos registros de anestesia, 2881
verificação da ordem na, 2881
pré-operatória, 2866, **2869-2876**
avaliação cardíaca na, **2869-2874**, 2871t, 2871t-2874t
avaliação do risco na, 2869
avaliação endócrina na, 2874-2875
avaliação hematológica na, 2876, 2876t
avaliação hepática, 2874-2875
avaliação neurológica, 2876
avaliação pulmonar, 2870-2871
avaliação renal na, 2876
exame físico no, 2869
história do paciente em, 2869
medicações, 2869, 2871t
testes laboratoriais na, 2869, 2871t
responsabilidades na, 2867-2868
resposta rápida para, 2866, 2867t

solicitação para, 2866
subespecialidade, 2866-2867, 2867t
Consulta pós-operatória, 2866, **2881-2886**
ambiguidade na, 2886
com foco na recuperação, 2881
conferência de ordem na, 2881
cuidado preventivo, 2882
equipe de psicologia e, 2881
medicação na, 2886
padrões de erro e, 2881
para alcalose, 2884
para anemia, 2884
para anorexia, 2882
para anormalidades da contagem de plaquetas, 2884
para anormalidades da glicose sanguínea, 2886
para anormalidades do potássio, 2884
para anormalidades do sódio, 2884
para azotemia, 2884-2885
para convulsões, 2883
para delírio, 2883
para diarreia, 2882
para dispneia, 2882, 2883t
para dor torácica, 2882, 2882t
para edema, 2884
para febre, 2884
para fraqueza, 2882-2883
para hiperbilirrubinemia, 2886
para hipertensão, 2883
para hipoalbuminemia, 2886
para hipotensão, 2883

para leucocitose, 2884
para problema smúltiplos, 2886
para taquicardia, 2883-2884
para vômito, 2882
prioridades para, 2886
recomendações profiláticas, 2881-2882
redundância, 2886
revisão de registro de anestesia na, 2881
Consulta pré-operatória, 2866, **2869-2876**
avaliação cardíaca na, **2869-2874**, 2871t, 2871t-2874t
avaliação do risco na, 2869
avaliação endócrina na, 2874-2875
avaliação hematológica na, 2876, 2876t
avaliação hepática na, 2874-2875
avaliação neurológica na, 2876
avaliação pulmonar na, 2870-2871
avaliação renal na, 2876
exame físico na, 2869
história do paciente na, 2869
medicações na, 2869, 2871t
testes laboratoriais na, 2869, 2871t
Contagem de plaquetas
na cirrose, 1000
na doença gastrointestinal, 949
pós-operatório, 2884
Contagem de reticulócitos, 1179t, 960
Continência fecal, 986, 987f
Contracepção, 1783-1787
adesivo transdérmico para, 1786
anel intravaginal para, 1786

barreira, 1783, 2072
contraceptivos injetáveis para, 1786
diafragma para, 1783
dispositivos intrauterinos para, 1787
efetividade, 1783
emergência, 1787
implantes subdérmicos para, 1786
oral, **1784-1786** *See also* Contraceptivos orais
para adolescentes, 77
preservativo feminino para, 1783
preservativo masculino para, 1783
tipos de, **1783-1787**
uso de, 1783
Contracepção de emergência, 1787
Contraceptivos orais, **1784-1786**
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2679
amenorreia após, 1767
artrite reumatoide incidência e, 1934-1935
câncer de colo do útero e, 1785
câncer de mama e, 1785
câncer de ovário e, 1785
câncer endometrial e, 1785
complicações de, 1784-1785
constituintes dos, 1784
contraindicações para, 1785
efeitos lipídicos, 1784
efeitos metabólicos, 1784
efeitos metabólicos relacionados ao estrogênio de, 1784
efeitos metabólicos relacionados a progestina, 1784
efeitos na glicose, 1784

fertilidade atrasada e, 1785
hepatotoxicidade do, 1121t, 1785
hipercoagulabilidade com, 1321
hipertensão e, 445
infarto do miocárdio e, 1785
início de, 1785
riscos para a saúde com, 1784-1785
segurança dos, 1782
trombose e, 1784
vigilância para, 1785
Contrações atriais prematuras, 390
Contrações ventriculares prematuras, 393t, **418**
após infarto do miocárdio, 419
disfunção ventricular com, 419
eletrocardiografia em, 416f-418f
epidemiologia de, 415
na insuficiência cardíaca, 419
palpitações com, 391
Contrapulsação externa aumentada, na angina refratária, 484-485
Contrapulsação por balão intra-aórtico, no choque cardiogênico, 755
Contratura de Dupuytren, 1090-1091, 1140, 1140f
Contratura, muscular, 2586-2587
Convulsão(ões), **2647-2660** *See also* Epilepsia
abuso de fármacos/drogas e, 191
após hemorragia subaracnoidea, 2692
atônica, 2650t-2651t, 2653, 2656-2657
auditiva, 2650t-2651t
ausência, 2650t-2651t, 2653, 2655-2656, 2657t-2658t
clônica, 2650t-2651t
convulsiva, 2650-2653

definição de, 2647
descognitiva, 2649, 2650t-2651t, 2652f
diagnóstico de, 2653
diagnóstico diferencial de, 2653-2654, 2654t
eletroencefalografia em, 2588-2589, 2589f
em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t
epidemiologia de, 2647
fatores de risco para, 2647, 2648t
febril, 2655, 2658-2659
focal, 2647, 2648-2650, 2650t-2651t, 2652f, 2657t-2658t
generalizada, 2647, 2650-2653, 2650t-2651t, 2653f, 2657t-2658t
gustativa, 2650t-2651t
límbica, 2650t-2651t
lobo frontal, 2654
mioclônica, 2650t-2651t, 2653, 2656-2657, 2657t-2658t
motora, 2650t-2651t
na displasia cortical focal com células balonizadas, 2768
na febre hemorrágica viral, 2498
na intoxicação aguda, 773t
na meningite bacteriana, 2735
não provocada, 2654, 2658-2659
na shigelose, 2181
olfativa, 2650t-2651t
pós-operatório, 2883
prognóstico para, 2658-2659
provocada, 2647, 2648t, 2656-2657
psicogênica, 2654
reflexa, 2656-2657
síncope e, 389-391
sintomática, aguda, 2647, 2648t, 2654, 2656-2657

somatossensorial, 2650t-2651t

tânica, 2650t-2651t, 2653, 2656-2657

tônico-clônica, 2650t-2651t, 2656-2657

tratamento de, 2656q-2659q

única, 2654, 2656-2657, 2658-2659

vertiginosa, 2650t-2651t

visual, 2650t-2651t

vs. acidente vascular encefálico isquêmico, 2684-2685

vs. ataque isquêmico transitório, 2684-2685

vs. síncope, 394, 394, 2654t

Convulses febris, 2655, 2658-2659

Convulsões neonatais benignas, 2655

Convulsões psicogênicas, 2654

Convulsões reflexas, 2656-2657

Copépodes, 2409

Coproporfiria, hereditária, 1565f, 1566t, **1573-1574**

drogas e, 1568t

Coqueluche (tosse comprida), **2196-2198**, 2272t

complicações de, 2197

definição de, 2196

diagnóstico de, 2197, 2197f

epidemiologia de, 2196

fase catarral da, 2197

fase convalescente da, 2197

fase paroxística da, 2197

fisiopatologia da, 2196

imunização contra, 80f-81f, 82t-86t, 88, 2198

manifestações clínicas da, 2197

período de incubação da, 2197

prevenção de, 2198

prognóstico para, 2198

tratamento da, 2198q

Coração após férias, 409-410

Coração *See also* Cardíaco Cárdio- Cardiovascular Artéria(s) coronária(s)

acoplamanto de excitação-contração no, 306

alterações relacionadas à idade, 308

anatomia do, 304f-305f, 305, 308-309, 308f

área pressão-volume do, 306

atividade elétrica do, 304, 304f-305f, **386-389**, 386f-387f, 402-403

auscultação do, 293-294, 294f

avaliação pré-operatória do *See* Avaliação do risco cardíaco
carcinoide do, 383
células contráteis do, 304
ciclo contrátil do, 305-306, 306f-307f, 307t
desenvolvimento de, 304
doença congênita *See* Cardiopatia congênita
doença de Chagas do, 2342, 2341f
efeito do exercício no, 308
efeitos da subnutrição no, 1594
efeitos tóxicos no, 773-774
embolia, 2680
energia do, 305, 1622
estrutura do, 304-306
exame de, 9
  na avaliação nutricional, 1590t
  na cirrose, 998
  na doença cardiovascular, 292
  na doença gastrointestinal, 948
  na doença hepática, 1091-1092, 1091f, 1092t
  na doença pélvica inflamatória, 2142
  na dor abdominal, 953-957, 954t-957t
  na insuficiência cardíaca, 346
  no trauma, 794-795, 794f
fluxo sanguíneo no, 305
imagem do, **308-315** *See also* Radiografia de tórax Tomografia computadorizada (CT) Ecocardiografia Ressonância magnética (MRI) Imagem de perfusão miocárdica Tomografia de emissão de pósitron (PET) Tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT)
  portátil, 316
inervação do, 387-388
mau posicionamento do, 470

na esclerose sistêmica, 1996
pós-carga, 308-309
pré-carga do, 307
regulação metabólica do, 305
relação pressão-volume do, 307, 306f-307f
sarcoidose do, 334, 333f-334f, 671-672, 673t
sistema de condução do, 304-305, 304f-305f, 317, 316f, 386-389, 387f, 402-403
automacidade anormal do, 388
automacidade induzida por despolarização, 389
despolarização tardia do, 389
na insuficiência cardíaca, 342
pós-despolarização inicial, 388
tamanho do, 309, 309f
trabalho do, 305-307
tumores de, 327t-329t, 384-385, 384t
ultraestrutura do, 304-306
univentricular, 469
valvas protéticas para, 532q-533q, 533f, 532t
Coração univentricular, 469
Cordas tendíneas, 305
Cordas vocais
câncer das, 1455
disfunção das, 592t
vs. anafilaxia, 1882
paralisia das, 2862
Cordoma, 1436
Coreia, **2708**, 2708t
de Huntington, **2708**
de Sydenham, 2709
Coreia de Sydenham, 2709

Coreoatetose, 2710

Coriomeningite linfocítica, 2273t, 2743-2744, 2759

Coristoma, 1640

Córnea, 2812, 2813f *See also* Ceratite Ceratoconjuntivite

abrasão da, 2816, 2814t, **2820**

anel de Kayser-Fleischer da, 1090-1091, 1575, 1575f

distrofia estromal da, 2827

doença genética da, 2828-2830

erosão recorrente da, 2819

infecção da, 2814t

pterígio da, 2819, 2819f

queimadura do soldador, 2816

turvação da, 1559t

Coroide, 2813f

Corpo ciliar, 2812, 2813f

Corpo estranho

esofageano, 1011

ocular, 2816

Corpos cetônicos, e jejum, 1593

Corpos de amianto, 658, 659f

Corpos de Döhle, 1173f-1174f, 1176-1177

Corpos de Negri, 2757-2758

Corpúsculos de Howell-Jolly, 1171f, 1253f, 1268, 1268f

Corpúsculos de Pappenheimer, 1172f-1173f

Corrida

diarreia com, 1026

hemoglobinúria com, 1202t

Corrimento mamilar, 1504

Córtex cerebral

distúrbios de organização do, 2768

má formações do, **2767**
Córtex suprarrenal, **1680-1688**, 1680f
camadas do, 1680, 1680f
distúrbios do, 1681
doença metastática do, 1685
esteroidogênese no, 1738-1739, 1738f
função do, 1680-1681
hiperfunção do, 1681 *See also* Síndrome de Cushing
hiperplasia congênita da, 1685, **1739** *See also* Hiperplasia suprarrenal congênita
hipofunção do, **1685** *See also* Insuficiência suprarrenal
hormônios do *See* Aldosterona Androgênio(s) Cortisol
nódulos do, 1682
secreção excessiva de androgênio pelo, 1684
Corticosteroide(s), 193-196
complicações gástricas de, 1015
doença de alteração mínima, 874q
efeito nas citocinas, 193
efeitos adversos dos, 194-196, 196t
efeitos cardiovasculares de, 196
efeitos em interleucinas, 194
efeitos em leucócitos, 194
efeitos genômicos do, 193
efeitos metabólicos de, 196
efeitos não genômicos de, 194
efeitos sistêmicos de, 194
em nefropatias por IgA, 878q
formulações de, 195, 195t
ganho de peso com, 1623t
indicações para, 197
infecção e, 197

mecanismo de ação de, 193, 193t
na anemia hemolítica autoimune, 1025
na arterite temporal, 1990, 1991q
na asma, 616, 615t
na doença intestinal inflamatória, 1048, 1048t
na doença pulmonar intersticial, 644t
na dor, 166t
na DPOC, 622-623, 624t
na esclerose múltipla, 2729
na esclerose sistêmica, 1968
na fibrose pulmonar idiopática, 646q
na gastroenterite eosinofílica, 1043
na glomeruloesclerose segmentar focal, 875q
na gravidez, 1795q
na hipercalcemia da malignidade, 1366q
na hipereosinofilia, 1281-1282
na lesão pulmonar por radiação, 666q
na meningite bacteriana, 2742
na náusea e vômito, 964t-965t
na nefrite do lúpus, 881-882
na neuropatia vasculítica, 2789q
na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2317, 2316t
na polimialgia reumática, 1990, 1991q
na polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, 2785q
na púrpura trombocitopênica idiopática refratária, 1292t
na púrpura trombocitopênica idiopático, 1291t
na rinite alérgica, 1871, 1872t
na sarcoidose, 673q, 673t
nas espondiloartropatias, 1944
na síndrome de Behçet, 1982-1983

nas nefropatias membranosas, 875q-876q
na tenossinovite de De Quervain, 1930, 1930f
no abscesso encefálico, 2751q
no câncer, 1338
no choque séptico, 763
no pênfigo, 2927q
no prurido, 2898t-2899t
no transplante hepático, 1154-1155
no transplante renal, 943f, 944, 944t
osteoporose e, 195, 195f, 1823
perioperatórios, 2024, 2874-2875
pré-operatória, 2871t
Cortisol
deficiência de, **1653** *See also* Hiperplasia suprarrenal congênita
efeitos da subnutrição no, 1594
excesso de *See* Doença de Cushing Síndrome de Cushing
função do, 1680-1681
plasma, meia-noite, 1682
reposição de, 1646t
salivar, 1682
meia-noite, 1650t
sérica, 1365, 1686
síntese de, 1653
urinário, 1365, 1366f, 1682
Cortisona, 195t *See also* Corticosteroide(s)
alterações relacionadas à idade, 132
Cor triatriatum, 470
Cosméticos, 2912
Costocondrite, 481
Cotovelo

artrite do, 1937f
bursite do, 1930
golfista, 1930
reposição do, 2022
tênis, 1679
Cotovelo do golfista, 1930
Coxim gorduroso epicárdico, 309
CR1, solúvel, 286
CR1 solúvel, 286
Craniofaringioma, 1639
Creatina cinase
na miopatia, 2796
na rabdomiólise, 808
Creatinina
na hipovolemia, 830
sérica, 814
medição de, 814-815
na lesão renal aguda, 868, 870
na nefrite intersticial aguda, 883
normal, 814-815
urinária, 815
Creche, diarreia e, 1025t, 1025
Crenças, paciente, 213, 215t
Crepitações, 10
Crescimento
adolescente, 74, 74f
necessidade de ferro para, 1011
CRH *See* Hormônio liberador de corticotropina (CRH)
Crianças *See also* Infante Neonato
desnutrição proteico-energética em, 1594-1595, 1595f, 1595t

distúrbios de cabelos, 2957
epilepsia em, 2655-2656, 2655t
fluoroquinolonas em, 2030-2032
infecção gonocócica em, 2143
precauções e agentes antibacterianos em, 2030-2032
síndrome de Reye em, 1124
uso de ácido acetilsalicílico (Aspirina®) em, 1124
Crioablação, de arritmias supraventriculares, 430
Crioglobulina(s), 819, 1902
Crioglobulinemia, 770, **1426**
envolvimento gastrointestinal na, 1067
mista, **882**
sangramento com, 1300
tipo I, 819, 1426, 1427f
tipo II, 820, 1426-1427
tipo III, 820, 1427
vasculite com, 1986, 2789t
Crioglobulinemia essencial mista, 268t, 269-270
Criopirinopatia, **1920-1921**
Criptococose, **2294-2296**
cutânea, 2295
definição de, 2294-2296
diagnóstico de, 2295, 2558
epidemiologia da, 2294
fisiopatologia da, 2294-2295
hepática, 1129
infecção pelo HIV e, 2565-2566, 2578t, 2579-2580
manifestações clínicas da, 2294
meníngea, 2284, 2295-2296
prognóstico para, 2296

pulmonar, 2295-2296, 2558, 2557f-2558f
SNC, 2284, 2295-2296
tratamento da, 2295q-2296q
Criptorquidismo, 1742, 1745
Criptosporidiose, 1024-1025, **2362**
biopatologia da, 2360, 2361f
definição de, 2360
diagnóstico de, 2061f-2062f, 2361-2362
em crianças, 2362
em pacientes imunocomprometidos, 2361-2362, 2552-2553
epidemiologia de, 2360
hepática, 1132t-1133t
manifestações clínicas da, 2362
no hospedeiro imunocompetente, 2361-2362
prevenção de, 2361-2362
tratamento da, 2363q
Crise carcinoide, 1735
Crises de ausência, 2650t-2651t, 2653, 2655-2656, 2657t-2658t
Crise telomérica, 1494
Crise tireotóxica, 1675
Cristais de cistina, 818, 819f
Cristais de fosfato de amônia-magnésio, 819, 819f
Cristal(is), **1998-2005**
fosfato de cálcio básico, na esclerose sistêmica, 1965
hemoglobina C, 1173f-1174f
líquido sinovial, 1899, 1900f
pirofosfato de cálcio desidratado *See* Doença de deposição de pirofosfato de cálcio desidratado (CPPD)
urato, 818, 819f, 2001 *See also* Gota Hiperuricemia
urinário, 818, 819f
Cristalização, do muco cervical, 1764

Critério de baixo risco NEXUS, 2621, 2622-2623
Critério de Duke, para endocardite infecciosa, 538t, 537
Cromo, 1610t-1612t
câncer pulmonar e, 1452
deficiência de, 1610t-1612t
intoxicação com, 115
Cromogranina A, na síndrome carcinoide, 1736
Cromolin sódico
na asma, 617
na rinite alérgica, 1871
Cromomicose, **2323-2324**
definição de, 2323t
diagnóstico de, 2322
epidemiologia da, 2320
manifestações clínicas de, 2321
tratamento da, 2324q
Cromossomo *Philadelphia*, 1383, 1388-1389, 1388f
Cromossomo(s), **226-227**, 226f
aberrações estruturais dos, 226
aberrações numéricas dos, 226-227
anel, 226
anormalidades de
na leucemia aguda, 1383
na leucemia linfocítica crônica, 1394
na leucemia mieloide crônica, 1389
na síndrome mielodisplásica, 1377
no câncer da bexiga urinária, 1501
no linfoma não Hodgkin, 1400-1402, 1402t
no mieloma múltiplo, 1419
nos distúrbios de desenvolvimento sexual, 1742, 1769-1770

marcador, 226
Philadelphia, 1383, 1388-1389, 1388f
rearranjos complexos de, 227
Cronoterapia, 2669
Crosta, cutânea, 2901t
Crupe, 2425, 2426f
Crustáceos, 2409
Cuclizina, na náusea e vômito, 964t-965t
Cuidado crítico, **721** *See also* Paciente terminal
alta do, 718
analgesia no, 719
baseado em evidência, 721
equipe para, 718
exemplo de, 719t
insuficiência respiratória no, **724-734** *See also* Insuficiência respiratória
monitoramento respiratório no *See* Sistema respiratório, monitoramento de
no choque, **743-752** *See also* Choque
racionalização do, 719
respiração espontânea na, 718
ressuscitação com fluido, 718
resultados de longo prazo, 718
sedação no, 718
ventilação mecânica no, **730-734** *See also* Ventilação mecânica
Cuidado da equipe, 4, 56
Cuidado no fim da vida *See* Cuidado paliativo
Cuidado paliativo, 11-18, 12t-13t
angústia espiritual no, 12t-13t
anorexia em, 12t-13t
ansiedade em, 12t-13t
avaliação da dor para, 11, 12t-13t, 14f-15f

caquexia no, 12t-13t
constipação no, 12t-13t
depressão em, 12t-13t
em paciente com delírio, 12t-13t, 147
encurtamento da respiração, 12t-13t
fadiga em, 12t-13t
momento de, 9
na demência, 2639
na insuficiência cardíaca, 368
náusea e, 12t-13t
no câncer de próstata, 1521
objetivo de, 9
objetivos do paciente e, 13-17
sofrimento psicológico em, 11-13, 12t-13t
vs. hospital psiquiátrico, 11
Cuidados preventivos em saúde, **2606-2607**, 2607t *See also* Imunização Triagem
acidente vascular encefálico, 445
acidente vascular encefálico isquêmico, 2689q-2690q, 2689t
afogamento, 661
alergia à medicamentos/drogas, 1886, 1886f
anafilaxia, 1883
anorexia nervosa, 1617
antraz, 2119
aspergilose, 2306
aspiração, 668
atelectasia, 634q
babesiose, 2373
botulismo, 2126
brucelose, 2187
bulimia nervosa, 1617

câncer colorretal, 1478, 1478q-1480q
câncer de colo do útero, 1514
câncer de mama, 66t, 67, 1511
câncer de ovário, 1515
câncer de pele, 1532
câncer de próstata, 1520
câncer de pulmão, 1460
cancroide, 2152
candidíase, 2302
carcinoma medular de tireoide, 1842
choque séptico, 763, 763t
cirrose, 1003
cistinúria, 911
cólera, 2154
criptosporidiose, 2361-2362
demência vascular, 2644q
diabetes mellitus tipo, 1, 1711
diabetes mellitus tipo, 2, 1720-1721
diarreia, 1028
doença cardiovascular, 211t-212t, 299, 1584
doença da descompressão, 665
doença de alta atitude, 661-662
doença de Chagas, 2346
doença de Lyme, 2236
doença do enxerto versus hospedeiro, 279, 280t
doença do sono africana, 2339-2340
doença hepática gordurosa não alcoólica, 1142
doenças sexualmente transmissíveis, 2072
embolia pulmonar, 692
endocardite infecciosa, 545, 543t-544t

estrongiloidíase, 2396
febre hemorrágica viral, 2498
febre relapsa, 2238
fibrose cística, 631
filaríase, 2402
fratura, 133
gonorreia, 2143
gota, 2003q
gravidez *See* Contracepção
Haemophilus influenzae, 2149
hanseníase (lepra), 2259
hemocromatose, 1580
hemofilia, 1305
hepatite A, 1107
hepatite B, 1108, 1114q-1115q
hepatite C, 1110
hepatite E, 1112
hipertensão, 438q-447q
incontinência urinária, 138
infarto do miocárdio, 206, 205t, 212, 211t-212t, 513-515, 514f, 513t
infecção da ferida cirúrgica, 2055
infecção do trato urinário, 2067
infecção hospitalar, 2057
infecção pelo HIV, **2532-2536**, 2532t, 2534t-2535t
infecção pelo HTLV-1, 2481
infecção pelo vírus Herpes simples, 2467
infecção pelo vírus sincicial respiratório, 2424
infecção por citomegalovírus, 2472
infecção por estreptococos do grupo A, 2104
infecção por *Enterobacteriaceae*, 2165

infecção por *Enterococcus* resistente à vancomicina, 2110
infecção por *Salmonella*, 2179
infecção por *Staphylococcus aureus*, 2095-2096
infecção relacionada ao cateter, 2057
insuficiência cardíaca, 341-342
leishmaniose, 2351
leptospirose, 2241
lesão por frio, 770q
lesão por radiação, 102
lesão renal aguda, 871, 871f
lesões, 68
listeriose, 2115
loiase, 2404
malária, 2075-2077, 2335, 2336t
melanoma, 1530
meningite bacteriana, 2743
micetoma, 2320
na infecção por *Bartonella*, 2207
na infecção por *Campylobacter jejuni*, 2158
na infecção por *Chlamydia trachomatis*, 2219
na infecção por *Clostridium difficile*, 2122
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2214
nefrolitíase, 906, 908t
nefropatias diabéticas, 897
Neisseria meningitidis, 2138, 2138t
oncocercíase, 2403
osteomalácia, 1829, 1830t
osteomielite, 1997
osteoporose, 1779-1781
pancreatite, 1075, 1078

pancreatite aguda, 1075
pancreatite crônica, 1078
para adolescentes, 75
para população geriátrica, 127, 127t
picada da mosca tsé-tsé, 2340
picada de carrapato, 2074, 2189, 2263, 2373, 2408-2409
picada de mosquito, 2074
pneumonia, 683
pneumonia adquirida no hospital, 686
pneumonia associada ao ventilador, 687
pneumonia nosocomial, 685
pneumonia por *Pneumocystis jirovec*i, 2317-2319, 2319t, 2543t-2544t
praga, 2192
pré-eclampsia, 1792
psitacose, 2220
queda, 133
rabdomiólise, 809
reação a alérgica à fármaco/drogas, 1886
resfriados, 2423
resistência bacteriana, 2033, 2035, 2052-2054
rinite alérgica, 1870
shigelose, 2183
sífilis, 2229
síndrome inflamatória de reconstituição imune, 2581
toxocaríase, 2397
toxoplasmose, 2358-2359
tracoma, 2216
tricomoníase, 2374
triquinelose, 2398
trombose venosa profunda, 580-581

tuberculose, 2251
úlcera péptica, 1020
urticária, 1876
uso/abuso de álcool, 183q-185q, 185t
violência íntima, 1808
yersinose, 2194
Cultura (humana), práticas de cura e, 215
Cultura (microrganismo), 2078
aspirado intestinal, 1032t, 1033
de bactéria anaeróbia não formadora de, 2131, 2132t
definição de, 18
esputo(escarro), 679
fezes, 2060t, 2062, 2061f-2062f
na infecção por *Salmonella*, 2177
na shigelose, 2180-2184
na yersinose, 2194
no cólera, 2155
líquido corporal, 678-679
na blastomicose, 2292
na brucelose, 2186
na doença pulmonar associada ao HIV, 2558
na histoplasmose, 2287
na infecção gonocócica disseminada, 2143
na infecção por adenovírus, 2436
na infecção por citomegalovírus, 2472
na infecção por fungos dematiáceos, 2323
na infecção por *Bartonella*, 2207
na infecção por *Candida*, 2301
na infecção por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, 2020
na infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, 2141

na leptospirose, 2240
na meningite bacteriana, 2736
na meningite viral, 2745
na mucormicose, 2310
na nocardiose, 2279
na pneumonia, 678-679
na pneumonia pneumocócica, 2098
na praga, 2192
na rinossinusite, 2845
na rubéola, 2443
na tuberculose, 2248
no abscesso hepático piogênico, 1129
no antraz, 2118
no cancroide, 2152
no micetoma, 2320
urina, 2065-2066
vigilância, 2053
Cura africana tradicional, 214
Curativo, 2907
para cateter, 2056
Cura tradicional dos nativos Americanos, 215
Curva de associação-dissociação de oxi-hemoglobina, 725, 726f
Curva de características de operação do receptor (ROC), 44, 44f
Curva fluxo-volume, na asma, 612, 612f
Curva fluxo-volume, nas doenças respiratórias, 593f
Custo(s)
da doença cardiovascular, 299
infecção hospitalar, 2051, 2051t
medição de, 48

D

Dacarbazina, 1340t-1349t

Daclizumabe, na asma, 610

Dacriolitos, 2812

Dacrocito, 1172f-1173f

Dactilite

na artrite psoriaseforme, 1949-1950

na artrite reativa, 1948

Dalbavancina, 2081t

Dalfopristina, 2081t, 2088

Danazol, no angioedema hereditário, 1877

Dano alveolar difuso, 597, 596f, 732, 738, 738f *See also* Síndrome da angústia respiratória aguda Lesão pulmonar, aguda

Dantroleno, 2878

Dapsona

na hanseníase (lepra), 2259

na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2315q-2317q, 2316t

nas doenças cutâneas, 2908

Daptomicina, 2081t-2085t, 2088

Darbepoetina, 1339-1350

Dasatinib, 202, 1340t-1349t

na leucemia mieloide crônica, 1391-1392

Daunorubicina, 376-377, 1340t-1349t

D-Dímero

na embolia pulmonar, 688, 689f

na gravidez, 1794

na trombose venosa profunda, 576-577

Débito cardíaco, 307

na insuficiência respiratória aguda, 727

Débito cardíaco, 307, 403 *See also* Pulso

alterações relacionadas à idade, 132

anormal *See* Arritmias Palpitações

na insuficiência cardíaca, 343
Debridamento, na obstrução de vias aéreas central, 710q
Debrisoquina, metabolismo da, 223t
Decitabina, na síndrome mielodisplásica, 1379
Dedo de Jersey, 1930
Dedo(s)
acrocianose do, 569
baqueteamento do, 296, 297f-298f, 1373t, 2957-2958, 2957f
congelamento, **572**, 571f
fenômeno de Raynaud do *See* Fenômeno de Raynaud
na artrite reumatoide, 1936, 1936f-1937f
na sarcoidose, 2015f
prótese para, 2023
Dedo(s) da mão
acrocianose do, 569
baqueteamento, 296, 297f-298f, 1373t
congelamento, 572, 571f
fenômeno de Raynaud do *See* Fenômeno de Raynaud
jersey, 1930
na artrite reumatoide, 1936, 1936f-1937f
na sarcoidose, 2015f
prótese para, 2023
Dedo(s) do pé
eritrasma do, 2947
infecção por *Pseudomonas* do, 2946
Dedo selado, 2273t
DEET (N, N- dietil-3-metilbenzamida), 2412
Defecação, 986, 987f *See also* Constipação Diarreia
Defeito da ácido maltase lisossômica, 1556t
Defeito da α-glicosidase, 1556t

Defeito da enzima desramificadora, 1556t
Defeito da enzima ramificadora de glicogênio, 1556t
Defeito da fosforilase β-cinase, 1556t
Defeito de glicogênio sintase hepática, 1556t
Defeito do canal atrioventricular, 468
Defeito do coxim endocárdico (defeito do canal atrioventricular), 471
Defeito do septo ventricular
  adulto, 463
    diagnóstico de, 464
    exercício e, 471t
    tratamento de, 463q
  epidemiologia de, 459
  murmúrio no, 295t
  pós-infarto, 512-513
Defeito do transportador de glicose- 6-fosfato, 1556t
Defeitos da glicogênio fosforilase, 1556t
Defeitos do tubo neural, dieta e, 1585t, 1588
Defeito septal atrial, 462
  diagnóstico de, 462, 461f
  epidemiologia do, 458
  exercício e, 471t
  radiologia do, 314f
  tratamento do, 462q
Deferoxamina, 112t *See also* Terapia de quelação
Deficiência de 17, 20 liase, 1738
Deficiência de 17-cetoesteroide redutase, 5, 1741
Deficiência de 5α-redutase, 1741
Deficiência de acetilcolinesterase, 2805t, 2809-2810
Deficiência de acil-CoA desidrogenase, **1541t-1542t**
Deficiência de acil-CoA oxidase, 1542t-1543t

Deficiência de adesão leucocitária, 1258, **1275**, 1276t-1277t
Deficiência de anidrase carbônica II, 917t-918t
Deficiência de anticorpo seletiva, **1865**
Deficiência de antitrombina III, 1316-1321
Deficiência de aril-sulfatase A, 1561
Deficiência de armazenamento de grânulos, 1299
Deficiência de aromatase, 1741
Deficiência de C9, 284
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase I, 2801
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase II, 2801
Deficiência de cininogênio, 1308, 1542t-1543t
Deficiência de cistationina β-sintase, 1319, **1562-1564**, 1563t
Deficiência de citocromo P-450 oxido- redutase, 1741
Deficiência de coenzima Q10 (ubiquinona), 2802
Deficiência de colina acetiltransferase, 2805t, 2810
Deficiência de coproporfirinogênio oxidase, 1565f, 1566t-1568t, **1573-1574**
Deficiência de di-hidroxiacetona fosfato aciltransferase, 1542t-1543t
Deficiência de enteropeptidase, 1034
Deficiência de ferroquelatase, 1565f, 1566t, **1570-1573**
Deficiência de frutose-1, 6-bisfosfato, 1541t-1542t
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), **1207**, 1210f, 1212t, 1276t-1277t, 1278
  diagnóstico de, 1212
  fisiopatologia da, 1003
  manifestações clínicas da, 1004, 1212t
  tratamento da, 1212q
Deficiência de glicose fosfato isomerase, 1003
Deficiência de γ-glutamilcisteína sintetase, 1004
Deficiência de glutationa redutase, 1276t-1277t
Deficiência de glutationa sintetase, 1004, 1276t-1277t, 1278
Deficiência de grânulos específicos, 1277, 1276t-1277t

Deficiência de hexoquinase, 1040
Deficiência de hidroxilase-11β, 1741
Deficiência de hidroxilase-17 α, 1739, 1770
Deficiência de hidroxilase-21, 1740-1741, 1740f
Deficiência de hidroxisteroide-3β desidrogenase, 1740
Deficiência de lactase, 1034, 1040
Deficiência de lipase pancreática, 1031
Deficiência de metilacil CoA racemase, 1542t-1543t
Deficiência de metilenotetra-hidrofolato redutase, 1563, 1563t
Deficiência de mieloperoxidase, 1276t-1277t, **1278**
Deficiência de pirimidina 5-nucleotidase, 1211, 1210f
Deficiência de piruvato cinase, 1001, 1210f
Deficiência de porfobilinogênio desaminase, **1565**, 1565f, 1566t
Deficiência de pré-calicreína, 1308, 1542t-1543t
Deficiência de proteína S, 1316
Deficiência de protoporfirinogênio oxidase, 1565f, 1566t-1568t, **1573-1574**
Deficiência de sacarose-isomaltose, 1040
Deficiência de β-Hexosaminidase A, 221t, 1561
Deficiência de subclasse de imunoglobulina G (IgG), **1865**
Deficiência de tiolase, 1541t-1542t
Deficiência de transcobalamina II, 1563t
Deficiência de uroporfirinogênio III cosintase, 1565f, 1566t, **1573-1574**
Deficiência do fator de estabilização da fibrina, 1308
Deficiência do fator intrínseco, 1231-1232
Deficiência física, 120-122, 121t, 122f
Deficiência fosfofrutocinase, 1040, 1556t
Deformidade em frasco de Erlenmeyer, 1559, 1560f, 1849, 1849f
Degarelix, 1340t-1349t
Degeneração corticobasal, vs. doença de Parkinson, 2701t
Degeneração lobar frontotemporal, **2645-2647**, 268t

vs. doença de Alzheimer, 2641-2642
Degeneração macular relacionada à idade, 234-235, 1917t, **2824**, 2824f-2825f, 2831
Deglutição
dificuldade *See* Disfagia
síncope com, 397
Deglutição de ar, 959
Delírio tremens, 180
Delirium, 133, **144-149**
achados laboratoriais no, 147
avaliação de, 145f, 146, 147t
cuidado no final da vida no, 147
definição de, 144, 144t
diagnóstico diferencial de, 146-147
epidemiologia de, 140, 146
fatores de risco para, 144-146, 147t
fisiopatologia do, 146
manejo não farmacológico no, 148
manifestações clínicas da, 146
na intoxicação aguda, 773t
na morte do paciente, 12t-13t
pós-operatório, 2883
prognóstico para, 148
tratamento do, 148q
tratamento médico de, 148
vs. demência, 146-147, 2638
Demência, **2637-2647** *See also* Doença de Alzheimer
biopatologia da, 2638
corpo de Lewy, **2644-2645**
definição de, 2643, 2643t
diagnóstico de, 2644

diagnóstico diferencial de, 2644
epidemiologia de, 2643
fisiopatologia da, 2643
manifestações clínicas da, 2644-2645
prognóstico para, 2644
tratamento da, 2645q
vs. doença de Alzheimer, 2641-2642
vs. doença de Parkinson, 2701t
cuidado no fim da vida na, 2639
definição de, 2636-2637, 2637t
diagnóstico de, 2638-2647, 2638f
diagnóstico diferencial de, 2638-2639, 2639t
epidemiologia de, 140, 2636-2637
frontotemporal, **2645-2647**
definição de, 2644, 268t
diagnóstico da, 2645-2646, 2646f
epidemiologia de, 2645-2646
fisiopatologia da, 2645-2646
manifestações clínicas da, 2645-2646
na esclerose amiotrófica lateral, 2718
prognóstico para, 2647
tratamento de, 2647q
HIV, **2574-2578**
definição de, 2574
diagnóstico de, 2575-2576, 2576f, 2576t-2577t
epidemiologia da, 2574
fisiopatologia da, 2574
histopatologia da, 2575-2576, 2577f
manifestações clínicas da, 2575-2576, 2576t
prognóstico para, 2576

tratamento da, 2575q, 2577f
incontinência urinária e, 135
manifestações clínicas da, 2638
nas doenças por príons, 2761-2762, 2764t
prognóstico para, 2639
rapidamente progressiva, 2761-2762, 2764t
relacionada ao álcool, 180, 2767
secundária, 2638-2639
semântica, 2645-2646
sintomas neuropsiquiátricos na, 2638
vascular, **2642**
aterosclerose e, 2642
definição de, 2642
diagnóstico de, 2643t, 2643
epidemiologia de, 2642
fatores de risco para, 2642
fisiopatologia da, 2642
infarto e, 2643-2644
manifestações clínicas da, 2643
prevenção de, 2644q
prognóstico para, 2643
vs. doença de Alzheimer, 2642
vs. delírio, 146-147, 2638
vs. doença psiquiátrica, 2638
Demência semântica, 2645-2646
Demência vascular *See* Demência, vascular
Dengue, 2492t-2493t, 2495t, **2502** *See also* Febre hemorrágica viral
choque com, 2502
transmissão de, 2491, 2502
Denileukin diftitox, nas doenças cutâneas, 2910

em metástase óssea, 1366q
Densidade mineral óssea, 65, 1816, 1815f
após transplante hepático, 1009
aumento na *See* Hiperostose Osteosclerose
diminuição na *See* Osteoporose
índice de massa corporal e, 1814
medição do, 1819
na osteoporose, 1814, 1814f
relacionada à idade, 132, 1816, 1815f
scan DEXA para, 1780
Dente(s)
exame do, 7
na avaliação nutricional, 1590t
na insuficiência cardíaca, 348
no trauma, 792
infecção do, 2132
procedimentos no, profilaxia antibiótica para, 472, 545, 543t-544t
Dependência
álcool, 178t, 179, 183, 185t
drogas, 170, 183, 186t *See also* Vício Abuso de fármacos/drogas
Dependência fisiológica de suprimento de oxigênio, 744
Dependência (vício)
fármacos/drogas, **170-173**, 171t *See also* Uso/abuso de álcool Abuso de fármacos/drogas
bioquímica do, 171
circuito de recompensa na, 171, 171f
definição de, 170
fatores de risco para, 171
fatores genéticos na, 171
plasticidade neural e, 173
nicotina, 171t, **142-146**, 175t *See also* Tabagismo

Deposição de fosfato de cálcio básico, **2004**, 2004f, 2005t

Depósito de urato monossódico mono-hidratado *See* Gota

Depressão, **2594-2595**

diagnóstico de, 10, 2594-2595

dor e, 163, 167

dor lombar na, 2622-2623

durante gravidez, 1780t, 1782

em idosos, 125, 127t, 140, 140t

em mulheres, 1781, 1780t

epidemiologia de, 140, 2594-2595

fisiopatologia da, 2594-2595

manifestações clínicas da, 2593t-2594t, 2594-2595

na fibromialgia, 2008

na insuficiência cardíaca, 362-364

na morte do paciente, 12t-13t

perda de peso com, 961t-962t

risco de doença e, 215

tratamento da, 2595q, 2595t

triagem para, 65

Depuração (clearance) da creatinina, 814-815

cálculo de, 815

na avaliação da depuração de drogas, 156

Dermablend, 2912

Dermatite atópica, **2912-2913**, 2913f, 2952f

infecção pelo HIV e, 2566-2567

Dermatite de contato

alérgica, 2903-2904, 2903f, **2913**

irritante, **2913**

níquel, 115

relacionada à drogas/fármacos, 2937

Dermatite de contato alérgica, **2903-2904**, 2903f, 2913
Dermatite do esquistossoma, 2385
Dermatite herpetiforme, 264t, 1040, **2926**, 2926f
Dermatite *See also* Pele, lesões da
actínica, crônica, **2914**, 2913f
atópica, **2912-2913**, 2913f, 2952f
infecção pelo HIV e, 2566-2567
besouro, 2411
contato
alérgica, 2903-2904, 2903f, **2913**
irritante, **2913**
níquel, 115
relacionada à drogas/fármacos, 2937
eczematosa, 2903-2904, 2903t, **2912**, 2912t
esquistossoma, 2385
numular, **2912**, 2912f
perioral, **2931**, 2931f
relacionada a profissão/ocupação, 95t, 96
seborreica, **2913**, 2913f, 2952f
infecção pelo HIV e, 2566-2567
Dermatite numular, **2912**, 2912f
Dermatite por besouro estafilinídeo, 2411
Dermatite seborreica, **2913**, 2913f, 2952f
infecção pelo HIV e, 2566-2567
Dermatocalasia, 2812
Dermatofibroma, **2938-2939**
Dermatofibrose lenticular disseminada, 1850
Dermatofitoses, **2920**
Dermatomiosite, **1974-1979**, 2803, 2803t
anormalidades pulmonares na, 649

anticorpos antinucleares na, 1901t
câncer e, 1977
definição de, 1974, 1975t
diagnóstico de, 1977, 2797
diagnóstico diferencial de, 1978t
epidemiologia da, 1975
esofageana, 1011
fatores genéticos na, 1975
fisiopatologia da, 1975-1977
manifestações clínicas da, 1977, 1976t, 1976f, 1977t
paraneoplásica, 1370t, 1373t, 1374
prognóstico para, 1978
tratamento da, 1978q
Dermatomiosite sine miosite, 1977
Dermátomos, 2619, 2620f
Dermatose bolhosa da imunoglobulina A (IgA), **2927**
Dermatose bolhosa da imunoglobulina A linear, 2927
Dermatose digitada, 2919
Dermatose neutrofílica febril, 1373t, 2039, 2048, 2934, 2935, 2942f-2943f
Dermatose neutrofílica, febril, 1373t, 2039, 2048, 2934, 2935, 2942f-2943f
Derme, 2894, 2896
Dermografismo, 1874
Dermopatia fibrosante nefrogênica, 2943-2944, 2944f
Desafio com acetilcolina, na angina de Prinzmetal, 488
Desafio com ergonovina, na angina de Prinzmetal, 488
Descongestionantes, 1867, 1870
Descontaminação, na intoxicação aguda, 781
Desenho do estudo, 50-52
caso-controle, 51
cohort coorte, 51

cruzado, 52
experimental, 50-51
não experimental, 51
observação, 51
Desenho do relógio, 2634-2635
Desenvolvimento psicossocial, 74
Desenvolvimento sexual, 1737-1738, 1738f
distúrbios de, 1737t, **1739**
agenesia de células de Leydig e, 1742
anormalidades cromossômicas e, 1743
atresia vaginal e, 1743
avaliação bioquímica no, 1744
biópsia em, 1744
defeitos de esteroidogênese e, 1737t, 1739-1742, 1739f-1740f
diagnóstico de, 1744
diagnóstico pré-natal de, 1745
disgenesia gonadal mista e, 1743
ductos müllerianos persistentes e, 1742
e hermafroditismo, 1743
exame físico no, 1744
gênero e, 1743
gestão de, 1744
cirurgia em, 1745
designação do sexo, 1744
médico, 1744
psicossocial, 1745-1746
histórico gestacional em, 1744
identidade de gênero e, 1743
induzida por fármacos/drogas, 1741
insensibilidade ao androgênio e, **1741**

na síndrome XX no sexo masculino, 1743
na síndrome XY no sexo feminino, 1743
orientação sexual e, 1743
Desequilíbrio, 2859, 2859t
Desequilíbrio de linkage, 233, 262-263
Desfibrilação, 427-428
cadioversão de corrente direta para, 401, 400f
complicações da, 427-428
desfibrilador externo automático para, 402, 400t
indicações para, 428
Desfibrilador cardioveror, implantável, 427-428
complicações do, 430, 429f
gerador de pulso para, 428
indicações para, 427
na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 364
na taquicardia ventricular monomórfica, 423, 424f
no IM com elevação do segmento ST, 509, 513f
pás para, 427
programação do, 427-428
Desfibrilador externo automático, 402, 400t
Desflurano, hepatotoxicidade do, 1124
Desidratação
na hipercalcemia, 1833
no cólera, 2155
relacionado ao envelhecimento, 131-132
vasopressina na, 1660
Desidroepiandrosterona (DHEA), 1680
Desipramina
na depressão, 2596t
na dor, 166t

na síndrome do intestino irritável, 995t
Desmina, 370t
Desmocolina, 2, 370t
Desmogleína, 2, 370t
Desmoplaquina, 370t
Desmopressina (DDAVP)
na doença de Von Willebrand, 1299
na hemofilia, 1105
no diabetes insipidus, 1664q
no hipopituitarismo, 1646t
Desmossomas, 2894, 2894f
Desnutrição proteico-energética, **1593-1596**
adulto, 1596, 1595t
água corporal e, 1594
composição corporal e, 1594
definição de, 1593
efeitos capilares da, 1594
efeitos cardíacos da, 1594
efeitos cerebrais da, 1594
efeitos cutâneos da, 1594
efeitos endócrinos da, 1594
efeitos gastrointestinais da, 1594
efeitos hepáticos da, 1594
efeitos imunes da, 1594
efeitos musculares da, 1594
efeitos na medula óssea, 1594
efeitos pulmonares da, 1594
efeitos renais da, 1594
fisiopatologia da, 1593
metabolismo energético, 1595

pediátrica, 1594-1595, 1595f, 1595t
perda de peso na, 1589
peso corporal na, 1590
resposta metabólica, 1593-1594
secundária, 1593, 1593t
tratamento de, 1597q
Desordem de conversão, 2603t
Desordem linfoproliferativa ligada ao X
Infecção pelo vírus Epstein-Barr na, 2476
linfoma e, 1398-1399
Desordens linfoproliferativas cutâneas CD30 positivas, 1407
Desoxicoformicina, na leucemia de células pilosas, 1394q
Desvenlafaxina
na depressão, 2596t
nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Desvio padrão, 38
vs. erro padrão, 40-41
Desvio (shunt) de Rapoport-Luebering, 1038
Desvio (shunt) portacaval, toxicidade de fármacos/drogas e, 158
Dexametasona, 195t, 1340t-1349t
na náusea e vômito, 964t-965t
na síndromes de alta altitude, 661-662
Dexlansoprazol, na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
Dexmedetomidina, 2879
Dexrazoxana, 1340t-1349t
Dextroamfetamina, efeitos de micronutrientes, 1613t
Dextrocardia, 470
Diabetes autoimune latente do adulto, 1712
Diabetes do início da maturidade do jovem, 221t, 1712
Diabetes insipidus, 831, **1661**

central, 1661
definição de, 1661
diagnóstico de, 1662-1665, 1663f
diagnóstico etiológico de, 1663-1664
diagnóstico ficiológico de, 1662-1663, 1663f
dipsogênica, 1662
fisiopatologia da, 1661, 2774
gestacional, 1661-1662
lesões hipotalâmicas e, 1643
manifestações clínicas da, 1661-1662
nefrogênica, 917t, 1661-1662
pós-operatório, 1665, 1665f
Diabetes insipidus gestacional, 1661-1662
Diabetes mellitus, 268t, **1694-1723**
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2682-2683, 2689t
amiotrofia no, 2013
após transplante cardíaco, 585
após transplante hepático, 1009
associações HLA no, 262, 264t
avaliação pré-operatória de, 2874-2875
bolhas nas extremidades, 2928
câncer de pâncreas e, 1481
câncer endometrial e, 1514
cardiomiopatia dilatada com, 381
diarreia na, 1040
dieta e, 1585, 1585t, 1587t
doença arterial periférica no, 561
doença cardiovascular e, 300
doença renal in *See* Nefropatias diabéticas
doença retinal *See* Retinopatia diabética

dor abdominal no, 954t-956t
em idosos, 121t, 129
em mulheres, 1778-1781, 1780t
exame ocular no, 9
gestacional, 1712, 1716, **1795**
hipertensão com, 445
hormônio do crescimento no, 1649
infecção no, 895
insuficiência cardíaca e, 362-364
motilidade do trato gastrointestinal no, 989
na fibrose cística, 627-628
neuropatia no *See* Neuropatia diabética
osteomielite no, **1996**
perda de peso com, 961t-962t
terapia com células-tronco no, 246
tipo, 1, **1694-1711**
artrite no, 2013
biopatologia do, 1695, 1696f
cetoacidose diabética no, **1702-1706**, 1702t, 1704f
classificação de, 1694, 1695t
complicações de, 1702
crônica, 1706
gestão de, 1697
definição de, 1694
diagnóstico de, 1697
dislipidemia no, 1551
doença renal no, 1707, 1708f *See also* Nefropatias diabéticas
edema macular no, 1707
epidemiologia de, 1694-1706
fatores ambientais no, 1696

fatores autoimunes no, 1696-1697
fatores genéticos em, 1696
hiperglicemia no, 1702, 1703t, 1704f
hipoglicemia no, 1705
incidência de, 1695
manifestações clínicas do, 1697
na gravidez, 1789t, **1796**, 1796f-1797f
nefropatias no, 1707, 1708f *See also* Nefropatias diabéticas
neuropatia autônoma, 1710
neuropatia focal no, 1709
neuropatia motora proximal no, 1709
neuropatia no, 1709 *See also* Neuropatia diabética
patogênese do, 1695, 1696
polineuropatia simétrica distal no, 1709
prevalência do, 1695
prevenção do, 1710
retinopatia no, 1706, **2825** *See also* Retinopatia diabética
risco de mucormicose com, 2308
tratamento de, 1552q, 1697q-1702q, 1698f
alterações no estilo de vida, 1700, 1700t
dieta no, 1700, 1700t
ensaio da glico-hemoglobina no, 1701
exercício no, 1701
insulina no, 1698-1700, 1698t, 1699f
monitoramento da glicose sanguínea no, 1701, 1702t
planejamento para, 1701, 1711t
pranlintida no, 1700
transplante de pâncreas/ilhotas no, 1701-1702
úlceras de extremidade no, **1710**, 1710t
tipo, 2, **1711-1723**

artrite no, 2013
aterosclerose no, 1722, 1722f
classificação do, 1712-1723, 1712t
complicações do, 1716-1717, 1721
definição de, 1711-1723
de início da maturidade, 1712
diagnóstico de, 1715
dislipidemia no, 1551
doença renal no *See* Nefropatias diabéticas
em mulheres, 1778-1781
epidemiologia de, 1712-1713
fisiopatologia do, 1713, 1713f
genética do, 1713
glicotoxicidade no, 1714
hipertensão no
hiperuricemia no, 2000
hipoglicemia no, 1722
hormônios derivados de adipócitos no, 1714
Lipotoxicidade no, 1714
na gravidez, 1789t, **1796**, 1796f-1797f
obesidade e, 1623-1624
patogênese do, 1713-1715, 1714f
prevenção de, 1720-1721
resistência à insulina no, 1713-1714
risco de mucormicose com, 2308
síndrome hiperglicêmica hiperosmolar no, 1722
tratamento do, 1552q, 1716q-1720q, 1715t, 1720f
  agentes hipoglicemiantes orais no, 1718-1719, 1719f, 1718t
  dieta no, 1717
  exercício no, 1718

insulina no, 1719-1720
triagem para, 1715t
triagem para, 65, 66t
Diabetes mellitus gestacional, 1712, **1796**
Diafragma (contraceptivo), 1783
Diafragma (músculo), 694
doença metastática do, 696
eventração do, 695
fraqueza do, 695, 695t-696t
função inadequada do, 720
paralisia do, 695, 695t-696t
tumores de, 695
Diagnóstico pré-natal
de distúrbios sexuais de desenvolvimento, 1745
de hemofilia, 1305
de toxoplasmose, 2355f, 2355-2356
Diagrama de pressão-volume, cardíaca, 307, 306f-307f
Diálise *See* Hemodiálise Diálise peritoneal
Diálise peritoneal, **939-941**
complicações de, 939-941
complicações mecânicas da, 940
complicações metabólicas da, 940
dose de diálise para, 940
infecção com, 939-941
na hipervolemia, 836
peritonite com, 1058
prognóstico para, 941
técnica de, 940, 939f
Diálise peritoneal ambulatorial contínua, **939-941**, 939f
infecção e, 1058

DIAPERS mnemônica, 136t
Diário da bexiga, 137, 138f
Diário do sono, 2667
Diarreia, 961, **1023-1043**
abuso de laxantes e, 1040
aguda, 1023
associada ao antibiótico, 1025
definição de, 1023
diagnóstico de, 1027, 1027f
doenças transmitidas pela água, 1024-1025, 1025t
em corredores, 1026
em participantes do cuidado diário, 1025t, 1025
infecciosa, 1024-1025, 1025t
intoxicação alimentar e, 1025
manifestações clínicas da, 1025
na intoxicação por metais pesados, 1026
nosocomial, 1026
por alimentos, 1024-1025, 1025t
prevenção de, 1028
relacionada a quimioterapia, 1025
relacionada a radiação, 1026
relacionada a turistas, 1025t, 1026, 2059, 2059t
tratamento de, 1027q-1028q
alcoólica, 1040
anormalidades de transporte de eletrólitos, 1023-1025, 1024f
biopatologia da, 1023, 1025t
corredor, 1026
crônica, 1030 *See also* Má absorção
aquosa, 1023, 1038, 1039f, 1042
definição de, 1023

diagnóstico de, 1030f, 1041
endoscopia na, 976
infecciosa, 1031
inflamatória, 1023-1024, 1039f, 1040, 1042
na infecção pelo HIV, 976, 1030, 2548, 2552-2553
nos distúrbios de absorção da mucosa, 1033, 1035f
nos distúrbios digestivos intraluminais, 1030, 1031
secretora, 1023, 1025t, 1040, 1039f
idiopática, 1040
tratamento da, 1043q
de Brainerd, 1030
definição de, 1023
diagnóstico de, 954t-956t
dor abdominal e, 952
em distúrbios endócrinos, 1630
epidemiologia de, 1023-1042, 1025t
facticial, 1040
infecciosa, **2059-2063**
características clínicas de, 2059-2061, 2060t
diagnóstico de, 2060t, 2061-2062, 2061f-2062f
epidemiologia de, 2059, 2059t
Escherichia coli na *See* Infecção por *Escherichia coli*, entérica
etiologia de, 2059-2063
no hospedeiro imunocomprometido, 2049
tratamento de, 2061t, 2062q-2063q
viajante, 2059, 2060t
mortalidade e, 1023
na alergia alimentar, 1040
na amebíase, 2368
na colangite colagenosa, 1040

na colite linfocítica, 1040
na criptosporidiose, 2362
na doença do enxerto versus hospedeiro, 1036
na enteropatia de perda de proteínas, 1040
na esclerose sistêmica, 1966
na gastroenterite eosinofílica, 1040
na infecção por *Campylobacter jejuni*, 2157, 2158t
na infecção por *Clostridium difficile*, 2122
na infecção por *Clostridium perfringens* tipo A, 2128
na infecção por *Salmonella*, 2177
na mastocitose, 1889
não infecciosa, 2063t, 2063
nas anormalidades de transporte de fluidos na, 1023-1025, 1024f
na shigelose, 2181, 2181t
na síndrome carcinoide, 1736
no adenoma viloso, 1040
no cólera, 2155
no diabetes mellitus, 1040, 1709
no gastrinoma, 1486
no sarampo, 2441
no VIPoma, 1488
pós-operatório, 2882
relacionada à zoonoses, 2274t
terapia nutricional e, 1596, 1600
viajante, 1025t, 1026, 2059, 2060t
Diarreia de Brainerd, 1029
Diástole, na insuficiência cardíaca, 342, 343t, 344, 364
Diazepam, 2600t
no tratamento da dependência alcoólica, 184t
Dicloxacilina, 2083t-2085t

Dieta DASH (Abordagens Alimentares para Interrupção da Hipertensão)
fontes de medição de qualidade, 49
fontes governamentais, 49
medição de, 49, 50t
Dieta de Abordagens Alimentares para Interrupção da Hipertensão (DASH Dietary Approach to Stop Hyperrtension), 1585
Dieta do Mediterrâneo, 1584
Dieta *See also* Alimento(s) Nutrição
acidentes e, 1585t
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2679
aconselhamento na, 68
alteração na, 1588, 1587t
câncer colorretal e, 1478, 1585
câncer de mama e, 1584-1585
câncer e, 1354, 1584-1585, 1585t, 1587t
câncer pulmonar e, 1452, 1585
cardiopatia coronária e, 1584, 1585t
DASH, 1585
defeitos do tubo neural e, 1585t, 1588
diabetes mellitus e, 1585, 1585t, 1587t, 1700, 1700t, 1719
diretrizes para, 1584, 1588, 1586t-1587t, 1588f
doença cardiovascular e, 1584
doença cerebrovascular e, 1585t
doença diverticular e, 1588, 1585t
doença hepática e, 1585t
do Mediterrâneo, 1584
durante tratamento do câncer, 1339
hipertensão e, 300, 434, 1585, 1585t, 1587t
na avaliação da doença gastrointestinal, 948
na doença de Wilson, 1575q-1576q
na insuficiência cardíaca, 362-363

na nefrolitíase, 903-904, 908-909, 908t
na obesidade, 1585t, 1625
na síndrome do intestino curto, 1037q
na síndrome do intestino irritável, 992
osteoporose e, 1586, 1585t
suicídio e, 1585t
Dieta vegetariana, deficiência de cobalamina na, 1230-1231
Dietilcarbamazina, 2326, 2401
na filaríase linfática, 2398t, 2403q-2404q
na loíase, 2398t, 2404q-2405q
Dietilestilbestrol, 1340t-1349t, 1741
Difenidramina
na náusea e vômito, 964t-965t
no prurido, 2910t
Difenilpiralina, 2910t
Diferença de risco, 39
Difteria, **2111-2114**
cutânea, 2112
definição de, 2111
diagnóstico de, 2112
diagnóstico diferencial de, 2112
epidemiologia de, 2111-2112, 2112f
fisiopatologia da, 2112
imunização contra, 79t, 80f-81f, 82t-86t, 88, 2111-2114
manifestações clínicas da, 2112
neuropatia com, 2792-2793
prevenção de, 2113
respiratória, 2112
surtos de, 2112, 2112f
tratamento da, 2113q, 2113t

Digestão, 985-986, 1030, 1030f
flatos com, 959
Digitális
ingestão tóxica de, 782t-786t
no IM com elevação do segmento ST, 510-511
Digoxina, 410t-411t
farmacocinética da, 154t
ingestão tóxica de, 775t-778t, 782t-786t
interação do potássio com, 850
na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 360-363
na insuficiência renal, 157t
1, 25-Di-hidroxivitamina D, 1827
Di-idroergotamina, na enxaqueca, 2608q
Di-idropiridina, na hipertensão, 440t
Dilatação do arco da aorta, 327t-329t
Diltiazem
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
na síndrome coronária aguda, 494t, 495
Dimen-hidrinato, na náusea e vômito, 964t-965t
Dimercaprol, 112t, 782t-787t *See also* Terapia de quelação
Dimercaptopropanesulfonato, 112t, 112q-113q
Dinitrato de isossorbida
na insuficiência cardíaca, 362
na isquemia miocárdica estável, 487t
Dinoflagelados, 804t, 805
Dióxido de carbono
eliminação pulmonar de, 850-851
pressão parcial do, 721, 721t
ao final da expiração, 721, 721t

na insuficiência respiratória aguda, 726
no cuidado crítico, 720
transcutâneo, 721
produção de, 723
Dipiridamol, 210
Diplopia, 2814-2815
na miastenia grave, 2806
Direção respiratória, 723
Disartria, na esclerose amiotrófica lateral, 2718
Disautonomia *See* Sistema nervoso autônomo, distúrbios do
Disbetalipoproteinemia, **1551**

Disceratose congênita, 1243t, **1246**
diagnóstico de, **1245-1246**
neutropenia na, 1260t-1261t, 1262
tratamento da, 1244-1245
Discinesia ciliar primária, 631-632, 632f
Discinesia orobucolinguomastigatória, 2713-2714
Discinesia, paroxística, 2710
Discinesia tardia, **2713-2714**
Disco intervertebral, 1909
herniação do, 2623t *See also* Dor lombar
Discondroplasia, **1852**
Disco óptico
edema do, 2825, 2826f, 2832
na meningite bacteriana, 2735
vs. neurite, 2832t
exame de, 7
Disenteria
amebiana *See* Amebíase
bacilar *See* Shigelose
Disestesias, 2779-2780
Disfagia, 2862
bradicinética, 2887-2888
diagnóstico de, 954t-956t
discinética, 2887-2888
endoscopia na, 974
na doença esofageana, 1000
na esclerose amiotrófica lateral, 2718
orofaríngea, 1006
Disfagia lusória, 470, 1012
Disfibrinogenemia, 1304t, **1308**

Disfunção cognitiva executiva, **2635-2636**
Disfunção da fase lútea, **1773-1775**
Disfunção do esfíncter de Oddi, 1021
Disfunção do nó sinusal, **404**, 403t
diagnóstico de, 404, 405t
tratamento de, 404q
Disfunção erétil, **1756**
no diabetes mellitus tipo, 1, 1709
testosterona sérica normal e, 1749
tratamento da, 1748, 1755q
Disfunção sexual
na esclerose múltipla, 2724-2725, 2729
no sexo feminino, 1775
no sexo masculino, 1756
Disgenesia gonadal mista, 1743, 1763
Disgerminoma, supraselar, 1639
Disidrose, **2912**, 2913f
Dislipidemia, **1550-1552**, 1551f
avaliação de, 1552-1553, 1552t
avaliação do risco para, 1553
diabética, 1551
doença cardiovascular e, 300
obesidade e, 1624
prevenção de, 1554
tratamento de, 1551f, 1553q-1554q, 1553t
Dismenorreia, **1765**
Dismetria
na esclerose múltipla, 2724-2725
ocular, 2837
Dismetria ocular, 2837

Disopiramida, 410t-411t
Dispepsia
  diagnóstico de, 954t-956t, 954t-956t, 961, 965f
  endoscopia na, 973
  funcional (não ulcerosa), **994**
    diagnóstico de, 997t, 998-999
    diagnóstico diferencial de, 997
    distúrbios de motilidade e, 997
    epidemiologia de, 996
    exame físico na, 998
    fisiopatologia da, 996-997
    síndrome do intestino irritável e, 996
    tratamento da, 998q
  na doença esofageana, 999
Displasia cortical focal com células balonizantes, 2768
Displasia diafisária progressiva, **1847-1852**
Displasia diafisiária, progressiva, 1847-1852
Displasia ectodérmica, imunodeficiência relacionada a, 1862
Displasia espondiloepifisária, 1543-1544
Displasia fibromuscular
  acidente vascular encefálico isquêmico e, 2684-2685
  extremidade, 572, 573f
  renal, 435, 436f
Displasia fibrosa, **1851**
Displasia septo-óptica, 1742
Dispneia, 291
  aguda, 590
  avaliação da, 291, 590, 593f
  avaliação pós-operatória de, 2882, 2883t
  crônica, 590, 593f

na cardiomiopatia hipertrófica, 368
na DPOC, 621
na gravidez, 1794
na hipertensão pulmonar, 451
na insuficiência cardíaca, 346
no câncer de pulmão, 1454
noturna, paroxística, 347
tratamento da, 590q
Dispneia noturna paroxística, 288, 609
na insuficiência cardíaca, 346
Dispositivo de auxílio ventricular esquerdo
na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 364
no choque cardiogênico, 755
Dispositivo intrauterino (IUD), 1787
Dissinergia do esfíncter-detrusor, 135
Dissociação atrioventricular, 404, 406t
Dissociação pulso-temperatura, 36
Dissociação temperatura-pulso, 2036
Dissomia uniparental, 229
Distinção corpo-mente, 215-217
Distonia, **2709-2716**
definição de, 2709
diagnóstico de, 2709
dopa-responsiva, 2709
heredodegenerativa, 2709, 2712t
idade de início, 2709
início no adulto, 2709
laríngea, 2887-2888
manifestações clínicas da, 2709
mioclono, 2709

na doença de Wilson, 2710
primária, 2709, 2712t
relacionada à drogas/fármacos, 2713-2714
secundária, 2709, 2712t
tratamento de, 2713q
Distonia-plus, 2709, 2712t
Distrobrevina, 370t
Distrofia
córnea, 2827
muscular, **2798-2799**, 2797t
Distrofia coroidal, **2827**
Distrofia miotônica, 292, 2795, 2796f, **2800**
Distrofia muscular, **2798**, 2797t
congênita, 2800
terapia com células-tronco na, 245
Distrofia muscular de Becker, **2799**
Distrofia muscular de cintura, **2800**
Distrofia muscular de Duchenne, **2798-2799**
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss, **2799**
Distrofia muscular facioescapuloumeral, **2799**
Distrofia muscular oculofaríngea, 2800
Distrofia muscular tibial, 2800
Distrofia óssea esclerosante mista, 1851
Distrofina, 370t
Distroglicanas, 370t
Distúrbios cocleares, 2853
Distúrbios da termorregulação *See* Hipertermia Hipotermia
Distúrbios de armazenamento de lipídios, 1127, 1558t
Distúrbios de enchimento alveolar, **636-639**, 636f
definição de, 636, 636t

doença pulmonar intersticial com, 649
Distúrbios de estresse agudos, 2597t-2598t, **2599**
Distúrbios de plasmócitos, **1416-1427**, 1416t, 1419t, 1421f
Distúrbios de sangramento, **1282-1286** *See also* Coagulopatia
associados à doenças malignas, 1376
associados à plaquetas *See* Trombocitopenia
avaliação de, 1283-1284, 1284t, 1285f
em estados de hipercoagulação, 1285-1286, 1286t
no paciente assintomático, 1285
no pré-operatório do paciente, 1285
exame físico em, 1283-1284
história do paciente em, 1283-1284
purpúrica *See* Púrpura
testes laboratoriais em, 1283-1284
Distúrbios de transporte lisossômico, 1558t
Distúrbios do lobo frontal, **2635-2636**
Distúrbios genéticos, **220**, 221t *See also* *distúrbios específicos*
adquiridos *See* Câncer
análise de linkage baseada na família em, 234
diagnóstico de, 222
estudo de associação do genoma, 238
estudos de associação de, 234-235
estudos populacionais de, 222
expressão gênica em, 239-240, 239t
farmacogenética e, 238-239
farmacogenômicos em, 239-240, 240t
formas de início precoce, 234
gestão de, 220
herança de, 229
ligados ao X, 229

monogênica, 233-234

perfil metabólico, 240

proteômica em, 240

ressequenciamento médico, 238

tomada de decisão clínica em, 240-241, 241t

tratamento de, 220

Distúrbios lisossômicos, 1541-1545

Distúrbios mieloproliferativos, 1247-1248, 1247t, 1250f *See also* Mielofibrose Policitemia vera Trombocitemia, essencial

transitória, na síndrome de Down, 1258

trombose na, 1320

Distúrbios mitocondriais, 229, 1541, 1541t-1542t

Distúrbios neurocutâneos, **2771**

Distúrbios neurológicos, **2584-2593** *See also* *distúrbios específicos*

abuso de substâncias e, 2585-2586

abuso físico e, 2585-2586

agudos, 2584-2585 *See also* Coma Convulsão(s) Acidente vascular encefálico

autônomos, **2773-2779** *See also* Sistema nervoso autônomo, distúrbios de

avaliação pré-operatória de, 2876

congênita, 2767-2773

desenvolvimento, 2770

diagnóstico de, **2584-2585** *See also* Exame neurológico

dor muscular no, 2586-2587

eletroencefalografia em, 2588-2589, 2590t

eletromiografia em, 2590-2591, 2591t

eletronistagmografia em, 2592

equilíbrio em, 2586-2587

estudo de condução nervosa, 2589, 2590t

estudo de estimulação repetitiva, 2589

exame do CSF, 2588-2589, 2588t

exame geral em, 2585-2586

exame neurológico, 2585-2586
fadiga em, 2586-2587
fraqueza no, 2585-2586, 2586t-2587t
história do paciente em, 2584-2585
imagem em, **2592**, 2592t
marcha no, 2586-2587, 2586t-2587t
movimentos espontâneos no, 2586-2587
no paciente comatoso, 2585-2586
onda F em, 2589
potenciais evocados em, 2591-2592
queixa principal, 2584
reflexo H em, 2589
resposta evocada auditiva do tronco encefálico, 2591
resposta evocada somatossensitiva, 2591-2592
resposta evocada visual de padrão reverso, 2591, 2591f
sintomas sensitivos, 2586-2587
infecção pelo vírus Epstein-Barr e, 2476
infecção por C. *pneumoniae* e
manifestações clínicas da, 2584
na intoxicação aguda, 771-772, 773t
na meningite bacteriana, 2735
no paciente infectado pelo HIV, **2574-2578**, 2574t, 2790-2791
paraneoplásica, **1368-1376**, 1370t
relacionada ao álcool, **2766-2767**
Disulfiram, no tratamento da dependência alcoólica, 184t
DIU (dispositivo intrauterino), 1787
Diurese
água, 842, 842t
alcalina, na rabdomiólise, 810
pós-obstrutiva, 891

soluto, 841, 842t
Diuréticos
distúrbios lipídicos e, 1552t
hipocalemia com, 844
hipovolemia com, 827-829
na hipertensão, 438, 439t-440t
na hipervolemia, 835, 835t, 836f
na insuficiência cardíaca, 357-359
na prevenção da nefrolitíase, 910
Diverticulite, **1054-1057**
definição de, 1054, 1054t
diagnóstico de, 1054, 1055f, 1055t
dieta e, 1585, 1585t
dor na, 954t-956t
epidemiologia da, 1054
fisiopatologia da, 1054
manifestações clínicas da, 1054
prevenção de, 1055
prognóstico para, 1055
tratamento da, 1053q, 1055t
Divertículo de Zenker (divertículo faringoesofágico), 1008
Divertículo (divertículos)
cálice, 921
de Zenker, 1007, 1007f-1108f
epifrênico, 1008-1009, 1008f-1009f
esofageano, 1008, 1007f-1108f
intestinal *See also* Diverticulite
nutrição e, 1585, 1585t
relacionada à idade, 130
médio-esofageano, 1007

Diverticulose, 1055, 1054t, 1055f
Divulgação, para consentimento informado, 5, 6t
DNA *See* Ácido desoxirribonucleico (DNA)
Dobutamina, no choque, 747t
Docetaxel, 1340t-1349t
Docosanol, na infecção por Herpesvírus, 2416
Doença adventícia cística, **572**
Doença arterial periférica, **559-565**
  definição de, 559
  diagnóstico de, 563, 563f, 562t
  epidemiologia de, 560-562, 560f
  fatores de risco para, 561
  fisiopatologia da, 561
  imagem do, 563-564, 563f
  índice tornozelo-braquial, 561, 560f
  isquemia aguda na, 562t
    diagnóstico de, 562, 562t, 565f
    fisiopatologia da, 560-562
    manifestações clínicas da, 561
    tratamento de, 566, 565f
  isquemia crítica na, 562, 567
  isquemia crônica na
    diagnóstico de, 562
    fisiopatologia da, 562
    manifestações clínicas da, 561-562, 561t
    tratamento de, 563-565
  manifestações clínicas da, 561-562, 561t
  prognóstico para, 567, 566f
  revascularização para, 565-566, 565f
  tratamento da, 211t-212t, 563q-565q, 565f

Doença autoimune, 267 *See also* Anticorpo (anticorpos) Reação de hipersensibilidade Sistema imune e *doenças autoimunes específicas*

anticorpos antinucleares na, 1901

associações HLA com, 262, 264t

bronquiectasia na, 631

classificação da, 268t

diabetes mellitus tipo 1 como, 1697

disfunção endócrina na, 1732, 1733t

em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t

hipogonadismo com, 1771

imunodeficiência variável comum e, 1863

infecção e, 2044, 2043t

neutropenia na, 1262-1264

pericardite com, 553

suprarrenal, 1685

tontura com, 2858

Doença autoinflamatória, **1917-1912**, 1917t

Doença autoinflamatória ao frio, 271

Doença autoinflamatória sistêmica, **1917-1912**

definição de, 1917, 1917t

Doença cardíaca *See also* Insuficiência cardíaca

congênita *See also* Cardiopatia congênita

coronária *See* Cardiopatia coronária Infarto do miocárdio (MI) Isquemia miocárdica

valvar, **521-532** *See also* *doenças valvares específicas*

acidente vascular encefálico isquêmico e, 2680

ecocardiografia do, 327, 327t-329t

no lúpus eritematoso sistêmico, 1956

síndrome carcinoide e, 1736

Doença cardiovascular *See also* Cardiopatia coronária Infarto do miocárdio (MI)

avaliação de, **288-298**, 290f

aparência, 292

auscultação na, 293-294, 294f, 295t-296t
avaliação da incapacidade na, 291t
baqueteamento na, 296, 297f-298f
cateterização cardíaca na, 298
cianose na, 296, 297f-298f
claudicação na, 291-292
dispneia na, 291
dor no peito no, 291, 289t *See also* Angina pectoris
ecocardiografia na, 291t, 298 *See also* Ecocardiografia
edema na, 296, 296f
eletrocardiografia ambulatorial na, 291, 291t, 298
eletrocardiografia na *See* Eletrocardiografia (ECG)
estudo eletrofisiológico na, 291t
estudos laboratoriais na, 295-297
exame abdominal na, 296
exame cutâneo na, 296, 297f-298f
exame das extremidades, 294-295
exame da veia jugular na, 292, 292f-293f, 293f
exame físico na, 292-297
exame oftalmológico na, 292
fadiga na, 291-292
fraqueza na, 291-292
história do paciente na, 288-292, 289t
história médica na, 292
história social na, 292
imagem da perfusão miocárdica em, 330-332, 330f
inspeção cardíaca na, 292-293
palpação na, 292-293
palpitações na, 288-292, 291t
PET na, 331-332

pulso carotídeo na, 292, 293f
ressonância magnética na, 333-335, 333f-334f
SPECT na, 331-332
teste de esforço na, 292, 290t, 298
tomografia computadorizada na, 331-332, 332f
tosse na, 291-292
avaliação pré-operatória de *See* Avaliação do risco cardíaco
biomarcadores de, 301
custos da, 299
definição de, 299
em idosos, 121t
em mulheres, 1778
epidemiologia da, **298-303**, 499
exposição ao arsênico e, 113
fatores de risco para, **298-300**, 299t
diabetes mellitus como, 302
dislipidemia como, 300
doença renal como, 300
estado socioeconômico como, 301
etnia como, 300
etnia como, 300
fatores fibrinolíticos como, 301
fatores genéticos como, 301
fatores psicológicos como, 301
fatores trombóticos como, 301
gênero como, 299
hipertensão como, 299
hipertrofia ventricular esquerda como, 300
história familiar como, 301
homocisteína como, 301

idade como, 298
inatividade física como, 300
individual, 298-300, 299t
infecção como, 301
inflamação como, 301
obesidade como, 299
tabagismo como, 299
uso de álcool como, 301
genética na, 237t, 301
hemodiálise e, 938
hospitalização para, 299
impacto mundial da, 299
incidência da, 298
predição de risco para, 301, 302t-303t
pressão sanguínea na, 434, 435f
prevenção da, 298
subclínica, 120
taxa de mortalidade para, 298, 299f
terapia gênica na, 249
Doença celíaca, **1035**
anemia por deficiência de ferro na, 985
artrite na, 2012
aspectos genéticos na, 1035
associações HLA na, 264t
deficiência de folato na, 1234
deficiência de vitamina D na, 1839
definição de, 1035
diagnóstico de, 1035, 1035f
fisiopatologia da, 1034
linfoma de células T e, 1036, 1408

manifestações clínicas da, 1035
manifestações extraintestinais de, 1035
osteoporose na, 1817-1818
prognóstico para, 1035
tratamento da, 1035q, 1035f
Doença cerebrovascular, **2672-2678** *See also* Acidente vascular encefálico
anatomia no, 2671-2673, 2672f-2675f
biopatologia da, 2671-2672
definição de, 2671-2672, 2672f
demência com *See* Demência, vascular
dieta e, 1585t
edema na, 2677
epidemiologia de, 2671-2672
hemorrágica, 2677, **2691-2698** *See also* Acidente vascular encefálico, hemorrágico
isquêmico, 2676, **2679-2690** *See also* Acidente vascular encefálico, isquêmico
Doença crônica
anemia da, **1175**, 1184t, **1191-1193**, 1375
artrite reumatoide e, 1939
definição de, 982
diagnóstico de, 1183f-1184f, 972, 1191t, 1191-1193
doença hepática e, 972
doença renal e, 928, 935
epidemiologia da, 982
fisiopatologia da, 972, 1185f, 983
infecção pelo HIV e, 2567
manifestações clínicas da, 983
prognóstico para, 984
tratamento da, 1185q, 1192q-1193q
definição de, 54, 56t
desnutrição na, 1593, 1593t

em adolescentes, 77
em idosos, 120, 121t
infecção e, 2028
manejo da, **53-56**
automanejo na, 56
cuidado no acompanhamento da, 56
especialistas na, 57
intervenções na, 55
metas de, 53-54
modelo de, 57-58
qualidade, 55, 55
recursos da comunidade, 55
sistemas de fornecimento para, 56
sistemas de informação, 57
Doença da aglutinina a frio, **993**
definição de, 992
destruição de eritrócitos, 993-1026
diagnóstico de, 993
epidemiologia de, 992
fisiopatologia da, 993-1026
manifestações clínicas da, 993
tratamento da, 1201q
Doença da arranhadura do gato, 2203, **2204**, 2206t, 2271t-2273t
diagnóstico de, 2206, 2206t
hepática, 1138-1139
prognóstico para, 2207-2208
tratamento da, 2207
Doença da cadeia pesada α, 1426
Doença da cadeia pesada γ, 1426
Doença da cadeia pesada μ, 1426

Doença da cadeia pesada, **1426**

Doença da célula do corno anterior *See* Esclerose amiotrófica lateral(ALS)

Doença da célula I, 1541-1542, 1911t

Doença da floresta de Kyasanur Forest, 108t, 2492t-2493t, 2495t, 2499-2500 *See also* Febre hemorrágica viral

Doença da hemoglobina H, 1214-1215

Doença da junção neuromuscular, **2804-2810**

  definição de, 2803, 2805t

  vs. miopatia, 2796t

Doença da membrana basal antiglomerular, 819, **880**, 880f, 880t

Doença da montanha, **661-668**, 661t

Doença da montanha, 661-668, 661t

Doença das células falciformes, **1220-1230**

  acidente vascular encefálico na, 1225, 1228, 2684-2685

  anemia aguda na, 1225

  artrite na, 2012

  cálculo biliar na, 1226

  cirurgia em, 1229

  complicações cardiovasculares da, 1227

  composição da hemoglobina na, 1220-1221, 1222f, 1227

  definição de, 1220

  diagnóstico de, 1221t, 1223f, 1227

  doença hepática na, 1226

  doença ocular na, 1226

  doença óssea na, 1226

  epidemiologia da, 1220-1221, 1221f

  episódios dolorosos na, 1223-1225, 1227-1228

  episódios vaso-oclusivos na, 1221-1225, 1227-1228

  esfregaço do sangue periférico na, 1171f-1172f, 1175t, 1223f, 1227

  estudos familiares na, 1227

  fisiopatologia da, 1220-1223, 1222f, 1224f

gravidez e, 1226
hematócrito na, 1221t, 1224
hemólise na, 1222, 1224f
hipertensão pulmonar na, 1226, 1229, 1228t
infecção na, 1225
infecção por *Mycoplasma pneumoniae* com, 2213
manifestações clínicas da, 1221t, 1223-1225, 1224t
nefropatias na, 903, 1226, 1227t, 1229
osteomielite na, 1226
osteonecrose na, 1226, 1229
priapismo na, 1226, 1229
prognóstico para, 1229
proteção para malária e, 2332-2333
síndrome das mãos e pés na, 1223-1225
síndrome torácica aguda na, 1225, 1228-1229, 1228t
tratamento de, 1227q-1229q
em episódios dolorosos, 1227-1228
hidroxiureia na, 1227, 1228t
na doença renal, 1229
na hipertensão pulmonar, 1229, 1228t
na osteonecrose, 1229
na síndrome torácica aguda, 1228-1229, 1228t
no acidente vascular encefálico, 1228
no priapismo, 1229
terapia de quelação do ferro na, 1229
transfusão de eritrócito na, 1227, 1229
transplante de células-tronco na, 1229
triagem para, 221t, 1227
úlceras nas pernas na, 1226
Doença das montanhas aguda, **661-668**, 661t

Doença da urina do xarope de bordo, 1541
Doença de Addison *See* Insuficiência suprarrenal
Doença de alteração mínima, **873**, 874f-875f
Doença de Alzheimer, 121t, **2640**
deficiência visoespacial na, 2641-2642
definição de, 2637t, 2640
devaneio na, 2642q
diagnóstico de, 2639t, 2640t, 2641-2642, 2641f
diagnóstico diferencial de, 2641-2642
emaranhados neurofibrilares na, 2640
epidemiologia da, 140, 2640
familiar, 2641-2642
fatores de risco para, 2640
fisiopatologia da, 2640
genética da, 2641-2642
infecção por *C. pneumoniae*
manifestações clínicas da, 2641-2642
neurotransmissão colinérgica na, 2640-2641
prognóstico para, 2642
β-amiloidose na, 2640
tratamento da, 2642q
vs. doença de Parkinson, 2701t
Doença de Andersen, 1556t
Doença de Becker, 2797t, 2799-2800
Doença de Behçet, 1917t, 1980t, 1982-1983
associações HLA na, 1981
colchicina na, 2909
envolvimento esofageano na, 1011
envolvimento gastrointestinal na, 1057, 1066
Doença de Brill-Zinsser, 2262t

Doença de Brody, 2797t, 2801
Doença de Buerger, **568**, 1983
  definição de, 568
  diagnóstico de, 568
  envolvimento gastrointestinal na, 1067
  epidemiologia da, 569
  fisiopatologia da, 568
  manifestações clínicas da, 569, 568f-569f
  tratamento da, 568q
Doença de Byler, 1158t
Doença de Caisson, 2687-2688
Doença de Camurati-Engelmann, **1847-1852**
Doença de Canavan, 221t, 2731
Doença de Carrion, 2203-2204
Doença de Castleman, 1409, 2572
Doença de Castleman multicêntrica, **2572**
Doença de Chagas, 374, **2340-2345**
  aguda, 2342
  cardíaca, 2342-2345, 2341f
  constipação na, 991
  crônica, 2342, 2344f
  definição de, 2340
  diagnóstico de, 2342, 2412
  epidemiologia de, 2340
  fisiopatologia da, 2341, 2342f
  gastrointestinal, 2343-2344
  manifestações clínicas da, 2341
  na América Latina, 2341
  neuropatia autônoma na, 2776-2777
  nos Estados Unidos, 2341

prevenção da, 2344
prognóstico para, 2345
reativação da, 2342
tratamento da, 2329, 2343q-2344q
Doença de Charcot-Marie-Tooth, **2781**, 2782t
definição de, 2781
diagnóstico de, 2784
diagnóstico diferencial de, 2784
epidemiologia de, 2781
fisiopatologia da, 2781, 2783f
genética da, 2781
manifestações clínicas da, 2781
tipo, 1A, 226, 2781, 2782t
tratamento da, 2784
Doença de Cori, 1556t
Doença de Creutzfeldt-Jakob, **2761-2763**
esporádica, 2761-2762
iatrogênica, 2761-2762
progressiva lenta, 2761-2762
variante, 2761-2762
variante nova, 2273t
Doença de Crohn, **1045-1046**, 1917t
abscesso na, 1050
anticorpos na, 1047
artrite na, **1950**, 1950t
câncer colorretal e, 1471
características extraintestinais da, 1045-1046, 1046t
colangite esclerosante e, 1159t
complicações da, 1048-1049
definição de, 1044

diagnóstico de, 1046, 1047f
distribuição gastrointestinal da, 1044
doença perianal na, 1052
enterografia por ressonância magnética na, 969-970, 970f-971f
envolvimento esofageano na, 1011
epidemiologia da, 1044
fisiopatologia da, 1043-1052, 1045
fístula na, 1044, 1049-1050
genética da, 1043-1045
gravidez e, 1052
manifestações clínicas da, 1045, 1045t-1046t
obstrução na, 1050
prognóstico para, 1051
tratamento da, 1047q-1052q, 1048t, 1049f
cirúrgico, 1050
inibidores do fator de necrose tumoral-α na, 200
médico, 1047-1051, 1048t, 1049f
ustekinumab na, 201
úlceras da mucosa na, 1044
úlceras na, 1013, 1014t
vigilância colonoscópica na, 1051
Doença de Cushing, **1653**, 1682, 1682t
diagnóstico de, 1654, 1655t, 1682
fisiopatologia da, 1653
manifestações clínicas da, 1654, 1654f, 1654f
tratamento da, 1655q
Doença de deposição da cadeia leve, **882**
Doença de deposição de cálcio pirofosfato desidratado (CPPD), **2003-2004**
definição de, 2003
diagnóstico de, 2002f, 2004

epidemiologia da, 2003, 2003f
fisiopatologia da, 2004
manifestações clínicas da, 2004, 2005f
tratamento da, 2004q
vs. artrite reumatoide, 1939t
Doença de deposição de cristais de hidroxiapatita, **2004**, 2004f, 2005t
Doença de descompressão, **662**
Doença de Devic, 2730
Doença de Eulenburg, 2799-2800
Doença de Fabry, 369, **1560**
acidente vascular encefálico isquêmico na, 2687-2688
córnea verticullata na, 2829
diagnóstico de, 1561
doença glomerular na, 881
manifestações clínicas da, 1560, 1560f, 2015
tratamento da, 1360q-1361q
Doença de Forbes, 1556t
Doença de Gaucher, **1559**
diagnóstico de, 1560
doença pulmonar intersticial com, 650
manifestações clínicas da, 1559, 1560f
tratamento da, 1360q
Doença de Graves, 268t, 267, **1672-1673**
dermopatia da, 1672
oftalmopatia da, 1672-1673, 1672f, 2817, 2816f
Doença de Hansen *See* Hanseníase (lepra)
Doença de Hers, 1556t
Doença de Hirschsprung, 993, 1842
Doença de Huntington, 221t, **2708**
Doença de Kawasaki, 1980t, 1983-1984, **2921**

Doença de Kennedy, **2720-2721**
Doença de Keshan, 1610t-1612t
Doença de Kikuchi, 1409
Doença de Konzo, 2766
Doença de Leigh, 1541t-1542t, 2802
Doença de Lyme, **2230-2237**, 2273t
acrodermatite crônica atrófica na, 2234
artrite na, 1995, 2233
cardíaca, 2233
coinfecção com, 2236
crônica, 2236
cultura na, 2234
definição de, 2230
diagnóstico de, 2234, 2234t
diagnóstico diferencial de, 2234-2235
disseminada, 2233
epidemiologia da, 2231
eritema migrans na, 2231-2235, 2232f, 2920
exame de pele na, 2234
fisiopatologia da, 2231-2232, 2231f
linfocitoma na, 2233
linfoma e, 1400
manifestações clínicas da, 2232, 2232f, 2233f
meníngea, 2233, 2736t, 2747
neurológica, 2233-2235, 2790-2791
neuropatia craniana, 2233
prevenção de, 2236
reinfecção na, 2236
sintomas pós-tratamento na, 2236
testes laboratoriais na, 2234, 2234t

tratamento da, 2235q, 2236t
Doença de McArdle, 1556t, 2801
Doença de Meniere, 2853, 2856, 2859t
Doença de Muckle-Wells, 272, 1917t, 1919t
Doença de Neimann-Pick tipo C, 1561
Doença de Niemann-Pick, 652
Doença de Ockelbo, **2506**
Doença de Ollier, **1852**
Doença de Paget do osso, 1373t, **1844-1846**
definição de, 1844
diagnóstico de, 1845
epidemiologia da, 1844
etiologia da, 1844
fisiopatologia da, 1844, 1845f
manifestações clínicas da, 1845, 1845f, 2013
prognóstico para, 1846
tratamento da, 1845q-1846q, 1846t
Doença de Parkinson, **2698-2706**
acinesia na, 2699
complicações da, 2328, 2700t-2701t
diagnóstico de, 2700, 2700t-2701t
diagnóstico diferencial de, 2700, 2700t-2701t
distúrbios posturais no, 2699
epidemiologia de, 2697-2698
fisiopatologia da, 2698-2706
manifestações clínicas da, 2699
patologia de, 2699
prognóstico para, 2705-2706
rigidez no, 2699
sintomas motores de, 2699

terapia com células-tronco, 245
tratamento de, 2700q-2706q, 2702t-2704t
efeitos comportamentais de, 172
Doença de Pelizaeus-Merzbacher, 2731
Doença de Pick, 2645-2646
Doença de Pogosta, **2506**
Doença de Pompe, 1556t, 2801
Doença de Refsum, 1542t-1543t
Doença de Rosai-Dorfman, 1409
Doença de Sachs, 1543-1544
Doença de Schamberg, 2923
Doença desmielinizante, **2722-2731**, 2733t *See also* Esclerose múltipla
Doença de Startle, 2713-2714
Doença de Still, 1917t, 1918
Doença de Strümpell, **2716**, 2716t
Doença de Tarui, 1556t
Doença de Tay-Sachs, 221t, 1561
Doença de Thomsen, 2797t, 2800
Doença de Van Buchem, 1848
Doença de Von Gierke, 968f, 1556t
Doença de Von Hippel-Lindau, 221t, 1498, **2772-2773**
cistos renais na, 911t, 917
feocromocitoma na, 1690
Doença de Von Willebrand, **1295**, 1304t, 1307
avaliação laboratorial da, 1296-1297, 1297t
classificação da, 1296t
definição de, 1295
diagnóstico da, 1296-1301
epidemiologia da, 1295
fisiopatologia da, 1295-1296

manifestações clínicas da, 1296
tipo, 1, 1295, 1296t-1297t, 1304t
tipo, 2, 1296, 1296t-1297t, 1304t
tipo, 3, 1296, 1296t-1297t, 1304t
tratamento da, 1298q, 1298t
vs. hemofilia, 1303
Doença de Weil, 2239-2240, 2240f
Doença de Werdnig-Hoffman, **2720-2721**
Doença de Whipple
artrite na, 2011
má absorção na, 1036
Doença de Wilson, 917t, 1127, 1542t-1543t, **1574-1576**
definição de, 1574
diagnóstico de, 1128, 1575
distonia na, 2710
epidemiologia de, 1574
fisiopatologia da, 1128, 1574
manifestações clínicas da, 1129, 1574, 1575f, 2766
prognóstico para, 1576
terapia gênica para, 1577
tratamento da, 1127q, 1575q-1576q
Doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander, **2720-2721**
Doença do berílio, crônica, 652, 653t, **656-660**, 658f, 657t
Doença do depósito denso, 877
Doença do enxerto versus hospedeiro, 276-280
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1331-1332
infecção e, 2048
má absorção com, 1036
mecanismos da, 278-279
prevenção de, 279, 280t

relacionada à transfusão, 1326-1327
Doença do espaço, 2855
Doença do mergulhador de esponjas, 805
Doença do metal pesado, 653t
Doença do músculo em ondas, 2797t, 2801
Doença do neurônio motor *See also* Esclerose amiotrófica lateral(ALS)
definição de, 2717, 2717t
inferior, 2619, 2717, 2717t
na demência frontotemporal, 2645-2646
paraneoplásica, 1370t
superior, 2619, 2717, 2717t
Doença do osso de mármore, **1849-1852**
Doença do refluxo gastroesofágico (GERD), **1000-1003**
adenocarcinoma esofageano e, 1463
constrições com, 1002f, 1003
definição de, 1001
diagnóstico de, 1002, 1002f
dor na, 954t-956t
em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t
endoscopia na, 974, 974f, 1003, 1002f
epidemiologia de, 1001
fisiopatologia da, 1003
manifestações clínicas da, 1001, 1001f, 2862
manometria na, 1001-1002
na esclerose sistêmica, 1966
obesidade e, 1001, 1624
prognóstico para, 1003
tratamento de, 1003q, 1002f, 1003t
Doença dos legionários *See* Legionelose
Doença do sono, **2337-2340**, 2338f-2339f, 2340t

Doença do sono africana, **2337-2340**
definição de, 2337
diagnóstico de, 2339, 2339f
epidemiologia da, 2337-2338, 2338f
fisiopatologia da, 2338
leste africano, 2339
manifestações clínicas da, 2338
oeste africano, 2338
prevenção da, 2339-2340
tratamento da, 2339q, 2340t
Doença do sono africana, 2339
Doença do soro, 269
vs. anafilaxia, 1882
Doença dos pés e boca, 2272t
Doença dos pés, mãos e boca, **2484-2485**
Doença do tecido conjuntivo, **1910-1916**, 1911t *See also doenças específicas*
hipertensão pulmonar na, 449
mielopatia na, 2630
testes laboratoriais na, 1900-1902
Doença do tecido conjuntivo misto, 1961
anormalidades pulmonares na, 648
anticorpos antinucleares na, 1901t
Doença do trabalhador de cana, 656t
Doença do trabalhador de frango, 656t
Doença do trabalhador turco, 656t
Doença gastrointestinal, **948-965**
biópsia em, 971
constipação na, 963
diarreia na, 963
dispepsia na, 963, 965f

distensão na, 959-960
dor abdominal na, **952**, 954t-957t, 956f, 958f-959f
endoscopia na, 954t-956t, 952
estudos laboratoriais na, 949-952, 954t-956t
exame abdominal na, 949
exame fecal, 952
exame físico no, 949, 954t-956t
exame pélvico na, 949
exame retal digital na, 949
febre na, 949
funcional, 948, 952, 960, 959f, **992-999**
gás na, 959-965
história familiar na, 949
história médica pregressa na, 948
histórico alimentar em, 948
histórico clínico na, 948, 954t-956t
histórico de medicação na, 948
histórico social em, 948-949
imagem de, 954t-956t, 952, **966-971**
  endoscópica, 972 *See also* Endoscopia
  fluoroscopia na, 966, 967f
  radiografia na, 966, 966f
  radionuclídeo, 968-969, 970f-971f
  ressonância magnética na, 968-969, 970f-971f
  tomografia computadorizada na, 968-969, 970f
  tomografia de emissão de pósitron na, 968-969, 970f-971f
  ultrassonografia na, 966, 967f-968f
imunodeficiência e, 1859
inchaço na, 959-965
Mucor, 2309

na doença de Chagas, 2342
na esclerose sistêmica, 1966
na fibrose cística, 629-630
na imunodeficiência variável comum, 1863
na mastocitose, 1889
náusea na, 961
neuroentérica, 988
no hospedeiro imunocomprometido, 2047t, 2049
no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
no paciente infectado pelo HIV, 2549-2553 *See also* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), manifestações gastrointestinais do
perda de peso involuntária na, **961**, 961t-962t, 962f
sangramento na *See* Sangramento gastrointestinal
sinais vitais em, 949
sobrevida na, 949
testes com anticorpo na, 952
testes sanguíneos na, 949-952
vascular, **1060** *See also* Isquemia intestinal
vômito na, 961
Doença granulomatosa crônica, **1277**, 1276t-1277t
manifestações clínicas da, 1277
tratamento de, 1277q
Doença granulomatosa crônica ligada ao X, terapia gênica na, 248
Doença hepática, **1088-1093**
abordagem para, **1088-1093**, 1090-1091
achados mucocutâneos de, 1090
aguda, 1089
alanina aminotransferase no, 1098-1099, 1102
alcoólica, 1089, 1139
definição de, 1139
diagnóstico de, 1140

epidemiologia da, **1139**
fatores de risco para, 1139-1140, 1139t
fisiopatologia da, 1139
manifestações clínicas da, 1140, 1140f
prognóstico para, 1141
tratamento da, 1140q-1141q
alterações neuropsiquiátricas na, 1092
amiloide, 1127
aminotransferases na, 1099-1100, 1104
anemia da, 1186
artralgia na, 1089
ascites na, 1089, 1091f
aspartato aminotransferase na, 1100, 1104
asterixe na, 1092
avaliação de, **1088-1093**, 1092t, 1095t
no paciente assintomático, 1101-1103, 1103f
avaliação pré-operatória de, 2874-2875
biópsia em, 1101 *See also* Fígado, biópsia de
cirrótica *See* Cirrose, hepática
criptogênica, **1121**
crônica, 1090 *See also* Cirrose, hepática
dieta e, 1585t
dor abdominal no, 1088, 1092t
dor na, 1088, 1092t
duração da, 1089
em idosos, 121t
encefalopatia na, 1088-1089, 1092t
estudos laboratoriais na, 1092, 1092t, 1101-1103, 1101f, 1101t
exame abdominal no, 1091, 1091f
exame de fezes, 1100

exame de urina na, 1100
exame físico na, 1090, 1101-1103, 1101t
fadiga na, 1089
farmacocinética, 158
fatores de risco para, 1090
febre em, 1088
fosfatase alcalina na, 1099, 1102-1103, 1103f
γ-glutamil transpeptidase na, 1099
gordurosa, **1139-1142**, 1139t, 1493-1497 *See also* Esteato- hepatite
    alcoólica, 182, **1139**, 1139t
    etiologia de, 96
    não alcoólica, 1127, 1141-1142, 1141f-1142f
hereditária, **1125**, 1126t
hipofunção plaquetária e, 1300
história do paciente em, 1088-1089, 1101-1103, 1101t
história familiar na, 1089
icterícia na, 1090-1091, 1090f
icterícia na, **1092-1094** *See also* Icterícia
imagem em, 1091-1092, 1101, 1101f
induzida por fármacos/drogas, 1089-1090, **1120-1125**, 1121t
    colestática, 1122
    definição de, 1120-1125
    diagnóstico de, 1123
    diagnóstico diferencial de, 1125
    epidemiologia de, 1120
    esteatótica, 1125
    fisiopatologia da, 1120-1122, 1121t, 1123f
    genética e, 1120
    hepatocelular, 1121-1122, 1124t
    imunoalérgica, 1124

manifestações clínicas da, 1123
na infecção pelo HIV, 2542
relacionada a esteroides sexuais, 1125
tratamento da, 1126q
induzida por toxina, **1120-1125**
induzida por TPN, 1128
infecciosa, **1128f**
amebiana, 1130t, 1132-1138, 1132t-1133t, 1136f
bacteriana, 1129, 1130t, 1130t
Candida, 1129
equinicócica, 1132t-1133t, 1133-1138, 1136f
esquistossoma, 1132t-1133t, **1136-1138**
fúngica, 1129
granulomatosa, 1138, 1138t
helmíntica, 1132t-1133t, **1133**
micobacteriana, 1138
parasitária, 1129, 1132t-1133t
viral *See* Hepatite
zoonótica, 1138-1139
lactato desidrogenase na, 1099
leucina aminopeptidase na, 1099
manifestações clínicas da, 1088-1089, 1092t
medida da pressão transjugular na, 1092
metabólica, **1127** *See also doenças específicas*
na doença das células falciformes, 1226
na doença de Wilson, 1574
na fibrose cística, 629, 1128
na gravidez, **1128**, 1128t
na insuficiência cardíaca, 346
na porfiria, 1128

na protoporfiria eritropoiética, 1570
nas doenças de armazenamento lipídico, 1128
na β-talassemia intermediária, 1216-1217
neoplásica, **1490-1497**, 1490t *See also tumores específicos*
avaliação de, 1490-1497, 1491f
benigna, 1491
maligna, 1367, **1493-1497**, 1495f
nível de albumina no, 1100
nível de amônia no, 1099
no paciente assintomático, 1101-1103, 1103f
no paciente infectado pelo HIV, 2551-2552
nutrição parenteral e, 1604
paraneoplásica, 1376
prurido na, 1088
revisão dos sistemas de órgãos na, 1089
sangramento gastrointestinal na, 1089
sarcoide, 1138, 1138t
seleção antibacteriana e, 2032
tempo de protrombina na, 1101-1102
tempo de tromboplastina parcial na, 1100
testes de coagulação na, 1101-1102
testes enzimáticos na, 1100-1101
testes hematológicos na, 1100
transplante para *See* Transplante hepático
Doença hepática alcoólica, 179, 180t, 181, **1139**, 1139t, 1140f *See also* Esteato-hepatite
anemia na, 972
gene *HFE* na, 1580-1581
Doença hidátida, 2378t
alveolar, 2378t, **2383**
cística, 1132t-1133t, 1133-1138, 1136f, 2378t, **2081-2082**, 2082f

Doença hidátida alveolar, 2378t, **2383**

Doença imunoproliferativa do intestino delgado, 1407

Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal, 272, 1917t, 1921

Doença inflamatória pélvica, 2072, **2142**, 2218

Doença intestinal inflamatória, **1045-1046**

biopatologia da, 1043-1052

definição de, 1044

diagnóstico de, 1046, 1046t, 1047f

diagnóstico diferencial de, 1041, 1045, 1046t

dor na, 954t-956t

epidemiologia da, 1043

fisiopatologia da, 1044

genética da, 1043-1045

manifestações clínicas da, 1045, 1045t-1046t

perda de peso com, 961t-962t

prognóstico para, 1051

pseudopólipos na, 1474

tratamento da, 1047q-1052q, 1048-1049, 1048t

Doença linfoproliferativa

autoimune, **1862**, 1863t

cutânea, 1407

ligada ao X, 1398-1399, 2476

pós-transplante, 2476

relacionada ao Herpesvírus, 8, **2572**

Doença linfoproliferativa pós-transplante, 2476

Doença maligna *See* Câncer e doenças malignas específicas

Doença Moyamoya, 2687-2688

Doença multiminicore, 2878

Doença ocupacional, **94-97**, 95t *See also distúrbios específicos*

asmática, 612, 652, 653t-654t, 656, 655f

avaliação de exposição, 94-95, 652-653
esclerose sistêmica e, 1962
exposição danosa, 98-104, 97t *See also* exposição perigosa Lesão por radiação
febril, **659**, 659t
HIV, 2534-2536
infecciosa, 2057-2058
neoplásica, 95t, 101, 653t, 660, 1355t, 1356, 1400, 1500
princípios da, 94-95
pulmonar, 650-651, **652-660**, 653t
relacionada a amianto, 658, 659f
relacionada alo berílio, 652, **656-660**, 658f, 657t
relacionada à silicose, **659**, 659f, 659t
Doença óssea adinâmica, 937
Doença ouch-ouch, 889
Doença péptica ácida *See* Dispepsia, funcional (não ulcerosa) Doença do refluxo gastroesofágico (GERD) Úlcera péptica
Doença por calor, **767-769**
definição de, 767-768
diagnóstico de, 768
epidemiologia de, 767, 767t
fisiopatologia da, 767
manifestações clínicas da, 768
tratamento de, 768q-769q, 768t-769t
Doença por príon, **2761-2763**
definição de, 2760
diagnóstico de, 2761-2762, 2764t
epidemiologia da, 2760
esporádica, 2761-2762
fisiopatologia da, 2761-2762
formas infecciosas, 2761-2762
genética da, 2761-2762

manifestações clínicas da, 2761-2762
patologia de, 2761-2762
prevenção de, 2763
tratamento da, 2762q
Doença psicossocial, 215-217 *See also* Estresse
Doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória, 643t, 647, 646q, 647f
Doença pulmonar intersticial *See* Doença pulmonar, intersticial
Doença pulmonar *See also* Câncer de pulmão Lesão pulmonar
infecciosa *See also* Infecção pelo vírus Influenza Pneumonia Sarcoidose Tuberculose
na asma, 617
na bronquiectasia, 631-632
na DPOC, 619, 624-625, 625t, 730
na fibrose cística, 629
relacionada ao HIV, 2553-2554, 2554t-2555t *See also* Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*
intersticial, **640-652**, 640t, 641f, 642t *See also* *doenças específicas*
associada à bronquiolite respiratória, 643t, **646**, 646q, 647f
biópsia toracoscópica auxiliada por vídeo na, 645
classificação de, 640t
com doença vascular do colágeno, 649
definição de, 640
diagnóstico de, 641-642, 641f
epidemiologia de, 640
exame físico na, 641
fisiopatologia da, 641
história do paciente na, 641
induzida por fármacos/drogas, 642t, 650
lavagem broncoalveolar na, 645
manifestações clínicas da, 640-641
na esclerose sistêmica, 1966
nos distúrbios genéticos, 651-652

ocupacional, 95, 95t, 650 *See also* *distúrbios específicos*
radiografia torácica em, 641, 643t
teste de esforço com exercícios na, 643
testes de função pulmonar na, 643
testes laboratoriais na, 643
tomografia computadorizada na, 642-643
tratamento de, 644q, 644t
vasculitides com, 650-652
neoplásica *See* Câncer de pulmão
obstrutiva *See* Asma Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
ocupacional, **652-660**, 563t *See also* *doenças específicas*
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), **617-644**
avaliação pré-operatória de, 2873
biopatologia da, 619
bolha gigante na, 711
bronquiectasia na, 631
bronquiolite na, 619
bronquite na, 619
câncer pulmonar e, 1452
curva fluxo-volume, 621, 620f
deficiência de α1-antitripsina e, 622
definição de, 618
diagnóstico de, 618-626
níveis de α1-antitripsina na, 621
oximetria na, 621
radiografia na, 621, 622f
testes de função pulmonar na, 618-619, 621t
tomografia computadorizada na, 621, 622f
diagnóstico diferencial de, 622-623
doença cardíaca na, 624-625

enfisema na, 617-618
epidemiologia da, 621
exacerbação da, 608t, 624-625, 625t
exame físico na, 621
fatores genéticos na, 619
fenótipos clínicos na, 621
fisiopatologia da, 618-619
história do paciente em, 621
infecção na, 620, 624-625
infecção pelo HIV e, 2562-2563
insuficiência respiratória na, 731-732
  diagnóstico de, 728
  infecção e, 729
  manifestações clínicas da, 728
  tratamento da, 728q-730q, 730t, 741-742
manifestações clínicas da, 592t, 621
mortalidade com, 621
ocupacional, 621, 653t, 654
perda de peso com, 961t-962t
prognóstico para, 627
resistência vascular pulmonar na, 619
resposta das vias aéreas, 622
sinal triplo, 720
tabagismo e, 618, 619f
testes de função pulmonar na, 606t, 603
tratamento da, 622q-625q, 622f
  broncodilatores na, 622, 624t
  cessação do tabagismo na, 622
  cirúrgica, 624-625
  corticosteroides na, 622-623, 624t

em exacerbações, 624-625, 625t
imunizações na, 623
oxigenoterapia na, 623
reabilitação pulmonar na, 623
troca de gases na, 621
Doença renal, **814-822**
administração de fármacos na, 156-158, 157t
aguda *See* Lesão renal, aguda
amiloide, 821f
após transplante pulmonar, 713
associada à malignidade, 1376
calculosa *See* Nefrolitíase
cística, **910-916**
adquirida, 910-911, 911t, 915
definição de, 910
epidemiologia de, 910
medular, 911t, 915
na esclerose tuberosa, 911t, 915-916
na nefronoftise, **915**
na síndrome de Bardet-Biedl, 911t, 915
na síndrome de von Hippel-Lindau, 911t, 916
na síndrome oral-facial-digital, 911t, 915
simples, 910-911, 911t
crônica, 822, **927-934** *See also* Insuficiência renal, estágio terminal
acidose metabólica na, 857
acúmulo de toxina urêmica no, 931, 930f
anemia na, 927, 934
após transplante cardíaco, 585
aterosclerose na, 935
avaliação pré-operatória de, 2876

calcificação extraóossea e, 931
considerações no jejum, 927-935
definição de, 822, 822t, 927, 928t
diagnóstico de, 931
distúrbios endócrinos e, 929
doença cardiovascular e, 301
doença óssea na, **929-930**, 935
epidemiologia da, 927, 928t
estágios da, 822t, 928t, 933, 933t
fisiopatologia da, 928, 928t
hipertensão com, 434-436, 436t, 445-447, 929
hipocalcemia e, 1839
hipótese tradeoff da, 928, 929f
imagem em, 933
insuficiência cardíaca e, 362-364
manifestações clínicas da, 932, 931t
na esclerose sistêmica, 1997
no diabetes mellitus, 927
no mieloma múltiplo, 886-887, 1421, 1423
perda de peso com, 961t-962t
prognóstico para, 937
progressão de, 931, 931t
testes laboratoriais na, 933, 933t
tratamento da, 933q-935q, 934f
diagnóstico de, 814-822
biópsia em, 821-822, 821f
exame físico no, 814
história do paciente na, **814-822**
imagem em, 820-821, 820f-821f
sinais cardiovasculares na, 814, 815f

sinais neurológicos na, 814, 815f
sorologia na, 819-820
testes laboratoriais na, 814-818, 816t, 817f-819f
distúrbios lipídicos e, 1552t
em idosos, 121t
glomerular, **872-881** *See also* Glomerulonefrite e *doenças específicas*
na doença das células falciformes, 902, 1226, 1227t, 1230
na esclerose sistêmica, 1996
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2213
na leptospirose, 2240
nefrite *See* Síndrome nefrítica Nefrite
nefrótica *See* Síndrome nefrótica
no diabetes mellitus *See* Nefropatias diabéticas
no lúpus eritematoso sistêmico, 881, 881f, 881t, 1953-1956, 1954f, 1955t
obstrutiva, **890-894** *See also* Tecido urinário, obstrução do
policística, 129, 221t, 910-911
autossômica dominante, 911, 910f, 911t, 913f
autossômica recessiva, 910f, 911t, 914
relacionada à ciclosporina, 197-198
seleção antibacteriana e, 2032
tuberculosa, 2247
tubulointersticial, 822, 822t, **883-888** *See also* Nefrite e *doenças específicas*
vascular, 821, **897-903** *See also* Artéria renal e *doenças específicas*
Doença renal cística medular, 911t, 915
Doença renal em estágio terminal *See* Insuficiência renal, estágio terminal
Doença renal policística, 129, 221t, 910-911
autossômica dominante, 911, 910f, 911t, 913f
autossômica recessiva, 910f, 911t, 914
Doença respiratória, **590-594** *See also* *doenças específicas*
biópsia na, 607

chiado na, 592, 592t
dispneia na, 592, 593f
exacerbada por ácido acetilsalicílico (Aspirina®), 617
função ventilatória, 603-605, 603t
hemoptise na, 590-592, 592t, 594t
imagem na, 595-601 *See also* Radiografia de tórax
infecciosa *See* Infecção do trato respiratório
lavagem broncoalveolar na, 606t, 607
tosse na, 590, 591f, 591t
Doença reumática, **1894-1897** *See also* *doenças específicas*
amplitude do movimento, 1896
análise do líquido articular na, 1899, 1900f
anticorpos anti-DNA na, 1901
anticorpos anti-fosfolipídios na, 1902
anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos na, 1902
anticorpos antinucleares na, 1900-1902, 1901t
artrografia na, 1906
aspectos anatômicos da, 1894, 1895t
atividades recreacionais e, 1894
ciclofosfamida na, 1999
cintigrafia na, 1906-1907
classificação de, 1894, 1895t, 1897
complemento na, 1902
crioglobulinas na, 1902
diagnóstico de, 1894, 1895t, 1896f
imagem na, 1903-1907
testes laboratoriais na, 1898-1902, 1899t, 1900f, 1901t
distribuição articular na, 1894
dor no, 1894, 1896f
etiologia da, 1894, 1895f, 1895t

exame físico no, 1895-1897, 1896f
fisiopatologia da, 1894
gênero e, 1894
história do paciente em, 1894-1897
história familiar na, 1894
idade e, 1894
índices de incapacidade funcional na, 1895
inflamação na, 1898
início da, 1894-1895
local, 1897
manifestações extra-articulares da, 1895-1897
manifestações sistêmicas de, 1895
ocupação e, 1894
proteína C reativa na, 1898
radiografia na, 1903-1604, 1904f, 1904t
regional, 1897
ressonância magnética em, 1903-1905, 1906f-1907f
rigidez na, 1895
taxa de sedimentação eritrocitária na, 1898
tomografia computadorizada na, 1905-1906
tratamento de, 1897q-1898q
ultrassonografia na, 1905
Doenças ambientais, **94-97**, 95t *See also* Doença ocupacional e *desordens específicas*
avaliação de exposição a, 94-95
diarreia com, 1026
exposições perigosas em, 97-98, 97t *See also* Hazardous exposures Lesão por radiação
princípios da, 94-95
Doença(s) de armazenamento glicogênico, **1555-1557**
complicações de, 1556
definição de, 1555

epidemiologia de, 1555
fisiopatologia da, 1555
manifestações clínicas de, 1555, 1556t
neutropenia em, 1260t-1261t, 1261
tratamento de, 1555q-1556q, 1556t
Doenças de armazenamento lisossômico, **1558-1562**, 1558t-1559t
Doenças de desregulação imune, **1862**, 1863t
Doenças dentárias, 917t
Doenças dos corpúsculos de Lewy, **2644-2645**, 2643t
vs. doença de Alzheimer, 2641-2642
vs. doença de Parkinson, 2701t
Doença sem pulso, 561 *See also* Arterite de Takayasu
Doenças peroxissomais, 1542, 1542t-1543t
Doenças protozoárias, 2327-2329
Cryptosporidium *See* Criptosporidiose
Entamoeba histolytica *See* Amebíase
Giardia lamblia *See* Giardíase
Plasmodium spp *See* Malária
Trichomonas *See* Tricomoníase
Doenças relacionadas a animais *See* Zoonoses
Doenças sexualmente transmissíveis, **2069-2073** *See also* *doenças específicas*
abordagem sindrômica para, 2069
anorretal, 1084
contracepção e, 2072
definição de, 2069, 2070t
diagnóstico de, 2069-2073
em adolescentes, 77
epidemiologia de, 2069
etiologia de, 2069
gestão de, 2072

infecção pelo HIV e, 2069
intervenções pós-exposição para, 2072
intervenções pré-exposição para, 2072
patógenos nas, 2069
prevenção de, 2072
serviços nas, 77, 2072
terapia para o parceiro nas, 76
triagem para, 65

Doenças transmitida por alimentos *See also* Diarreia, infecciosa

Angiostrongylus spp, **2399-2400**

Clostridium botulinum, **2125** *See also* Botulismo

Clostridium perfringens tipo A, 2128

epidemiologia de, 1023, 1025t

Escherichia coli, 2161 *See also* Infecção por *Escherichia* coli, entérica

Fasciola hepatica, **2387**, 2388t

Giardia lamblia, **2364-2366** *See also* Giardíase

Listeria monocytogenes, 2114-2116

manifestações clínicas de, 1025-1026 *See also* Diarreia

marisco, 804t, **806**, 1026

Paragonimus spp, **2389**

Salmonella, 2175-2176

Staphylococcus, 2092

Toxoplasma gondii, **2351-2360** *See also* Toxoplasmose

Trichinella, **2398**

Yersiniae enteropatogênica, 2193

Doenças transmitidas para água, 1025-1026, 1025t

Doença subclínica, envelhecimento e, 121, 122t

Doença terminal *See* Paciente terminal Cuidado paliativo

Doença vascular do colágeno

bronquiectasia na, 631

doença pulmonar intersticial com, 649

testes laboratoriais na, 1900-1902

Doença venosa periférica *See* Trombose venosa profunda (DVT)

Dofetilida, 410t-411t

Dolasetrona, 964t-965t

Domínio de ligação LIM, 3, 370t

Domperidona, 889q

Donepezil

na doença de Alzheimer, 2642
na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Donovanose, **2208-2209**, 2208f
Dopamina, 1688, 1689f
efeitos da anfotericina na, 173
efeitos da cocaína na, 173
efeitos da nicotina na, 173
no choque, 747t, 751
no choque cardiogênico, 754-755
no choque séptico, 764
no circuito de recompensa, 171-172
Dor, **162-170**
abdominal *See* Dor abdominal
aguda, 162
alertas na, 164
avaliação da, 163
no cuidado paliativo, 9, 12t-13t, 14f-15f
no exame físico, 6
biliar, 1040, 1163t
cabeça *See* Cefaleia
câncer, 1339-1350, 1350f
central, 163t
classificação de, 163, 163t
crônica, 162-164
abuso de opioide e, 189
psicopatologia e, 168, 168t
definição de, 162
disfuncional, 162-163
estímulo mecânico na, 163, 2619-2620
estímulo químico na, 163

estímulo térmico na, 163
exame físico no, 163-164
fisiopatologia da, 162-163
gravidade da, 163
história do paciente, 162
histórico psicossocial em, 164
imagem em, 164
joelho, 11
lombar *See* Dor lombar
mama, 1504, 1512
mecanismos de, 163
miofascial, **2009-2010**, 2010t
mista, 162, 163t
musculoesquelética, 1894, 1896f, 2586-2587, 2794
na dissecção da aorta, 555-556
na doença das células falciformes, 1223-1225, 1227-1228
na doença hepática, 1088
na doença péptica ácida, 1015-1016
na fibromialgia, 2006-2009 *See also* Fibromialgia
na mastocitose, 1889
na obstrução do tecido urinário, 891
na síndrome do intestino irritável, 995t
neuropática, 162-163, 163t-164t
nociceptiva, 162-163, 163t-164t
olho, 2814-2815, 2814t
ouvido, **2847**, 2847t *See also* Otalgia
patológica, 162
percepção da, 2619-2621
periférica, 163t
peritoneal, 952-953

perna, 561, 561t
pescoço *See* Dor no pescoço
prevenção de, 170
radicular, 2619-2621, 2620f, 2625
referida, 2619-2622
sensibilização central na, 163, 2006 *See also* Fibromialgia
sensibilização periférica na, 162
somática, 162, 163t
torácica *See* Angina pectoris Dor torácica
tratamento da, **164q-169q**
bloqueio de nervos na, 168-169
cirurgia em, 169
em idosos, 169
estímulo da medula espinal na, 169
farmacológica, 165-168, 166t-167t
opioides na, 165-168, 167t
para cuidado paliativo, 9
psicologia, 168, 168t
terapias alternativas e complementares na, 170
terapias combinadas na, 168, 168f
terapias de intervenção na, 168-169
terapias físicas, 169
visceral, 162, 163t, 952-953
percepção aumentada da, 992
Dor abdominal, **952**
aguda, 952-953, 954t-956t
diagnóstico de, 948, 954t-956t, 954t-956t, 956f, 958, 958f
diagnóstico diferencial de, 954t-956t, 956f
em condições extra-abdominais, 952
em populações especiais, 957

exame físico na, 953-957, 957t
história do paciente em, 952-953
imagem em, 957
manifestações clínicas da, 952-965, 954t-956t
no paciente hospitalizado, 957
duração da, 952
em mulheres, 952
fisiopatologia da, 952
localização da, 956f
na apendicite, 1053
crônica, 957
diagnóstico de, 954t-956t, 954t-956t, 957, 959f
manifestações clínicas da, 954t-956t
na doença hepática, 1088, 1092t
na pancreatite crônica, 1075, 1077, 1077t
pós-prandial, 1983
Doripenem, 2083t-2085t
Dor lombar, 32, 168, **2619**
alerta na, 2621, 2622t
avaliação de, 32
crônica, 2621
diagnóstico de, 2621, 2622-2625
diagnóstico diferencial de, 2622-2623, 2624t
epidemiologia de, 2620
fisiopatologia da, 2621
imagem em, 2622
manifestações clínicas de, 2621
na escoliose, 2623t
na espondilite anquilosante, 1947, 1946t
na espondilolistese, 2623t

na estenose espinal, 2623t
na osteoartrite, 2623t
no disco herniado, 2623t
no esforço, 2623t
prognóstico para, 2623-2624
referida, 2622
tratamento de, 2623q-2624q
Dor lombar inferior *See* Dor lombar
Dor miofascial, **2009-2010**, 2010t
Dor no peito, 291, 289t, 481, 477f, 500-501 *See also* Angina pectoris
avaliação pós-operatória, 2882, 2882t
cateterização cardíaca e, 337
diagnóstico diferencial da, 289t, 481, 998, 999t
ecocardiografia na, 327t-328t
fonte esofageana de, 998-999, 998t-999t
funcional, 998, 998t-999t
na cardiomiopatia hipertrófica, 368
na doença pulmonar intersticial, 640
na pericardite aguda, 545, 546t
no embolismo pulmonar, 546t
Dor no pescoço, **2619**
alertas na, 2621, 2622t
critério do baixo risco NEXUS na, 2621, 2622-2623
diagnóstico de, 2621, 2622-2623, 2622t-2623t
epidemiologia da, 2620
fisiopatologia da, 2621
imagem na, 2622
manifestações clínicas de, 2621
na herniação do disco, 2623t
na mielopatia, 2623t

na osteoartrite, 2623t
prognóstico para, 2623-2624
referida, 2622
tensional, 2623t
tratamento da, 2623q-2624q
Dor visceral, 162, 163t, 952-953
percepção da, 992
Doxazosina
na hiperplasia prostática benigna, 924, 925t
na hipertensão, 439t
Doxepina
na depressão, 2596t
no prurido, 2898t-2899t, 2910-2911, 2910t
Doxiciclina, 2083t-2085t
na malária, 2327, 2334t
na prevenção da leptospirose, 2241
Doxorubicina, 1340t-1349t
cardiomiopatia dilatada com, 376-377
DPOC *See* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Dracunculiase, 2398t, 2405
Dronabinol, 964t-965t
Dronedarona, 410t-411t
em arritmias ventriculares, 426
Droperidol, 964t-965t
Drotrecogina alfa, 1313q-1314q
Ducto arterioso patente, 463-464, 463f
diagnóstico de, 465
epidemiologia de, 458
exercício e, 471t
murmúrio no, 295t

tratamento de, 464q
Ducto nasolacrimal, 2812
Ducto(s) biliar(es)
cálculo no, 977, 978f, 1042, 1164f
constrição pós-transplante, 1009
desaparecimento, 1015
imagem do, 1101
obstrução do, 1095t, 1101-1103
Ductos Müllerianos, persistentes, 1742
Duloxetina
na depressão, 2596t
na dor, 166t
Duodeno
gastrinoma de, 1486
melanoma metastático do, 967f
transporte de eletrólitos e fluidos no, 1023, 1024f
úlceras do, 1011, 1012f *See also* Úlcera péptica
estresse, 1015
Dupaladarrida, na hiperplasia prostática benigna, 924, 925t

E

EBV *See* Infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV)
Ecocardiografia, **323-335**
aferição, 324
contraste, 325, 325f
Doppler, 324
estresse, 325, 325f-326f
função ventricular diastólica, 327
função ventricular sistólica, 326-327
imagem para, 319, 323f
indicações para, 327, 327t-329t

intracardíaca, 324
limitações da, 324
na angina pectoris, 479t, 480
na cardiomiopatia, 327t-329t
na cardiomiopatia dilatada, 378
na cardiomiopatia hipertrófica, 368, 372f, 372t
na cardiopatia congênita, 327t-329t
na coronariopatia, 327t-329t
na dissecção da aorta, 557, 557f
na doença aórtica, 327t-329t
na doença cardiovascular, 291t, 298
na doença pericárdica, 327t-329t, 552
na dor no peito, 327t-328t
na embolia, 327t-328t
na embolia pulmonar, 687-688
na endocardite infecciosa, 538, 540f
na estenose da aorta, 327, 327t-329t, 522t, 523, 523f
na estenose mitral, 327, 327t-329t, 522t, 526, 526f
na hipertensão pulmonar, 327t-329t, 451-454, 453f-454f
na insuficiência cardíaca, 327t-328t, 348-349
na insuficiência mitral, 327, 327t-329t, 522t, 526-527, 528f
na massa cardíaca, 327t-329t
na miocardite, 374-375
na pericardite aguda, 545
na regurgitação da aorta, 327, 327t-329t, 522t, 531, 531f
na regurgitação da tricúspide, 532
na síncope, 398
na síndrome coronária aguda, 491
na síndrome hipereosinofílica, 383
nas palpitações, 327t-328t

no acidente vascular encefálico isquêmico, 2682-2683
no choque cardiogênico, 754
no defeito do septo atrial, 462, 461f
no defeito do septo ventricular, 463
no IM com elevação do segmento ST, 503
no prolapso da valva atrioventricular esquerda (mitral), 530
normal, 330
no sopro, 327t-328t
no tamponamento cardíaco, 548-549, 550f
portátil, 324
pressão pulmonar na, 327-328
princípios de, 323
transesofageana, 324, 324f
transtorácica, 324
tridimensional, 325, 325f
Ecocardiografia com Doppler, 323
Ecstasy (3, 4-metilenedioximetanfetamina), 192, 2878
Ectasia vascular antral gástrica (GAVE), 1068, 1966, 1967
Ectima, 2945
Ectima gangrenoso, 2047, 2047f, 2170, 2925
Ectopia
glândulsa tireoide, 1670
renal, 919
ureteral, 921, 920f
Ectopia, 393t
Ectrópio, **2817**, 2816f
Eculizumabe, 286
Eczema, **2912**, 2912t *See also* Dermatite
Eczema vaccinatum, 2456-2457
Edema cerebral, 2677

alta altitude, **661-668**, 661t
citotóxico, 2677
na insuficiência hepática fulminante, 1005
vasogênica, 2677
Edema *See also* Hipervolemia
cerebral, 2677
alta altitude, **661-668**, 661t
na insuficiência hepática fulminante, 1005
macular, 1707
mosqueado, 297f
na doença cardiovascular, 298, 297f
na insuficiência cardíaca, 347
parede intestinal, na insuficiência cardíaca, 347-348
pós-operatório, 2884
pulmonar *See* Edema pulmonar
subglótico, 2425, 2426f
vs. celulite, 2946
Edema macular, 1707
Edema pulmonar
alta altitude, **661-668**, 661t
imagem no, 314-315, 314f, 597, 596f
manifestações clínicas da, 592t
na gravidez, 1795
na insuficiência cardíaca, 346, 365-366, 367f
relacionada à transfusão, 1326-1327
vs. ARDS, 733, 732t
Educação
Efedra, 773t
Efeitos pleiotrópicos, 1538-1539
Efeito Warburg, 1361-1363

Eflornitina, na doença do sono africana, 2340t
Eflúvio anágeno, 2955
Eflúvio telógeno, 2896, 2953-2957
agudo, 2954
crônico, 2953-2954
Efusão *See* Efusão pericárdica Efusão pleural
Efusão pericárdica, **546**
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1331
biopatologia da, 548
com tamponamento, 550-551
diagnóstico de, 548, 549f-550f
ecocardiografia na, 327t-329t
epidemiologia da, 545-546, 548t
manifestações clínicas da, 549, 549f
na insuficiência cardíaca, 346
prognóstico para, 552
radiologia da, 311, 313f
sem tamponamento, 551-553
tratamento de, 550q-551q, 550f-551f
Efusão pleural, **699-702**
diagnóstico de, 699, 700f, 701t
em distúrbios inflamatórios sistêmicos, 702
epidemiologia de, 698
exsudativa, 701, 701t
fisiopatologia da, 698, 699t
imagem de
infecciosa, 701-702
maligna, 702
manifestações clínicas de, 699
na artrite reumatoide, 1939

na asbestose, 702
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2212
na insuficiência cardíaca, 347-348
na pancreatite, 702
na pneumonia, 681
na síndrome de Dressler, 702
na síndrome de Meigs, 702
na uremia, 702
no pulmão preso, 702
parapneumônica, 701
quilosa, 701t, 702
relacionada à drogas/fármacos, 702
sanguinolenta, 701t, 702
subpulmônica, 599
transudativo, 701
tratamento de, 702q
tuberculosa, 702
Ehrliquioses, **2266-2269**
definição de, 2267
granulocítica, **2268**, 2267t, 2268f
monocítica, 2267-2269, 2267t, 2268f, 2271t-2273t
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Eicosanoides, 273-274
Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal
no sexo feminino, 1765, 1765f, 1772
no sexo masculino, 1746, 1746f
Eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal
efeitos de corticosteroides no, 195
na doença gastrointestinal funcional
na síndrome do intestino irritável, 992

supressão do, 1685
Eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano, 1633, 1633f, 1644
Ejaculação prematura, 1756
Elastase de neutrófilos, 1260
Elastina, 66
Elementos/metais traço, 112t, 1605
intoxicação com, **110-116**, 110t, 112t *See also metais específicos*
Elementos repetitivos, 224t, 225
Eletrocardiografia (ECG), **316-322**
ambulatorial, 291, 291t, 298
anormalidades de condução, 317, 320f, 320t
anormalidades de repolarização na, 317, 322t
após hemorragia subaracnoidea, 2692
complexo QRS na, 316-317, 316f, 317t, 317, 320t
derivações para, 317-318, 318f
eixos para, 318-319, 318f
em derrame pericárdico, 549, 549f
hipertrofia da câmara, 319-321, 323f
interpretação da, 319-322, 320t
intervalo PP na, 317
intervalo PR na, 316-317, 316f, 317t
intervalo QT na, 317-318, 317t
intervalo RR na, 317
leitura auxiliada por computador, 320-322
na angina pectoris, 476-479, 477f, 479t, 480f
na anomalia de Ebstein do lado direito, 471
na arritmia do seio, 403f
na asma, 613
na bradicardia sinusal, 403f
na cardiomiopatia amiloide, 381-382, 381f

na cardiomiopatia dilatada, 378
na cardiomiopatia hipertrófica, 368, 372t
na cardiomiopatia restritiva, 381, 381f
na embolia pulmonar, 690
na endocardite infecciosa, 536
na estenose da aorta, 522t, 523
na estenose mitral, 522t, 526
na fibrilação atrial, 406t, 407, 408f-409f
na fibrose endomiocárdica tropical, 383
na hemorragia subaracnoidea, 2691
na hipercalcemia, 1833
na hipercalemia, 847, 847f
na hipertensão pulmonar, 451, 451f
na hipocalemia, 845, 846f
na hipomagnesemia, 864
na infecção por coxsackievírus do grupo B, 2484-2485
na insuficiência cardíaca, 347
na insuficiência mitral, 522t, 526-527
na isquemia miocárdica estável, 480, 477f
na lesão elétrica, 789
na miocardite, 374
na pericardite aguda, 545-547, 546f, 546t
na pericardite constritiva, 551f
na pré-excitação ventricular, 408f-409f
na re-entrada do seio, 406t
na regurgitação da aorta, 522t, 530
na sarcoidose, 672
nas arritimias, 394-395, 395f-396f
na síncope, 394-395
na síndrome coronária aguda, 491

na síndrome de Brugada, 421f
na síndrome do QT longo, 421f
na síndrome taqui-bradi, 403f
nas palpitações, 394-395
na taquicardia atrial, 406-407, 406t, 407f
na taquicardia de re-entrada AV, 406t, 408, 408f-409f
na taquicardia de re-entrada nodal AV, 406t, 408, 407f
na taquicardia juncional, 407f
na taquicardia sinusal, 407f, 406t
na tetralogia de Fallot, 468
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2682-2683
no afogamento, 660
no batimento atrial prematuro, 406, 405f
no batimento juncional prematuro, 405f
no bloqueio AV de alto grau, 404, 405f
no bloqueio AV de primeiro grau, 404f
no bloqueio AV de segundo grau de Mobitz I, 404, 404f
no bloqueio AV de segundo grau de Mobitz II, 404, 404f
no bloqueio AV de terceiro grau, 405f
no bloqueio de saída sinoatrial, 403f
no bloqueio do ramo do feixe, 317, 320t, 321f-322f
no choque cardiogênico, 754
no defeito do septo atrial, 462, 461f
no flutter atrial, 406t, 408, 408f-409f
no IM com elevação do segmento ST, 500-502, 501f, 513
no infarto do miocárdio, 491
no marcapasso atrial, 405f
no ritmo atrial ectópico, 405f
no ritmo sinusal, 407f
normal, 316-319, 316f, 317t, 320f

no tamponamento cardíaco, 548-549, 549f
onda J, 770, 770f
onda P na, 316-317, 316f, 317t
ondas da, 317, 316f
onda T na, 316-317, 316f
onda U na, 316-317, 316f
padrão, 317
segmento ST na, 316, 316f
voltagem QRS baixa na, 317, 322t
Eletroencefalografia (EEG), 2588-2589, 2589f, 2590t
na convulsão de ausência, 2649f
na encefalite por Herpes simples, 2757-2758
na epilepsia, 2649f, 2652f-2653f, 2654-2655
na epilepsia do lobo temporal, 2649f
na panencefalite esclerosante subaguda, 2448
na síncope, 398
no delírio, 149
Eletrólitos *See also* eletrólitos específicos
na fibrose cística, 629
transporte intestinal de, 1023-1025, 1024f, 1043
Eletromiografia (EMG), 2590-2591, 2591t
na esclerose amiotrófica lateral, 2718
na miopatia, 2591, 2796
na neuromiotonia, 2810
na neuropatia periférica, 2781
na radiculopatia, 2625
Eletronistagmografia, 2592
Eliptócito, 1171f-1172f, 1204f, 998
Eliptócitos, 1171f-1172f, 999
Eliptocitose, hereditária, 1171f-1172f, 1204f, **1207-1208**

Emaciação
na infecção pelo HIV, 2547-2548, 2551t, 2552-2553
na neuropatia periférica, 2779-2780
Emaranhados neurofibrilares, 2640
Embolia gasosa, **662**, 2687-2688
Embolia gordurosa, **695-696**
acidente vascular encefálico e, 2687-2688
pós-operatória, 2024
Embolia por amido, 694
Embolia por colesterol, **567**, 2923-2924
definição de, 567
diagnóstico de, 568
epidemiologia de, 567
fisiopatologia da, 567
manifestações clínicas de, 567
prognóstico para, 567
púrpura com, 2923-2924
tratamento da, 568q
Embolia por líquido amniótico, 693
Embolia por talco, 696
Embolia pulmonar, **687-690**
definição de, 687
dor no, 289t
dor torácica na, 546t
ecocardiografia na, 327t-328t
manifestações clínicas da, 592t
na gravidez, **1793**
não trombótica, 692
taquipneia com, 37
trombótica, 687

angiografia na, 688
angiografia tomográfica computadorizada na, 688-689, 689f
diagnóstico de, 688, 689f
ecocardiografia na, 687-690
eletrocardiografia na, 690, 691f
epidemiologia de, 688
filtros cavais na, 692
fisiopatologia da, 688, 687f
hipertensão pulmonar crônica tromboembólica com, 693
manifestações clínicas da, 686
na gravidez, 694-695
no câncer, 692
prevenção de, 693
prognóstico para, 693
regra de predição de Wells na, 688t
ressonância magnética em, 691
teste do dímero D na, 688, 689f
testes laboratoriais na, 689-690
tratamento da, **207-208**, 211t-212t, 691q-692q, 691t-692t
triagem ventilação-perfusão na, 691
ultrassonografia na, 691
venografia por tomografia computadorizada na, 690
vs. angina pectoris, 481
Embolia tumoral, 695
Embolia venosa por ar, **693**, 2687-2688
Embolismo gasoso arterial, **662**
Embolismo *See also* Trombose
amido, 694
ar, **692**
acidente vascular encefálico e, 2687-2688

na hemodiálise, 937
artéria mesentérica, 1061, 1064t
artéria renal, **901**
ateromatoso (colesterol), **567** *See also* Embolia por colesterol
cardíaca, 2680
celulose, 694
com endocardite infecciosa, 538
cutâneo, 2925
dispositivo intravascular, 694
gordura, **696-697**, 2023, 2687-2688
líquido amniótico, **694**
paradoxal, 2680
pulmonar *See* Embolia pulmonar
púrpura com, 2923
talco, 694
tumor, 694
Embolismo por celulose, 694
Embolização, no sangramento gastrointestinal inferior, 983q
Emergência, asma na, 617
Emergência, consentimento informado e, 5
Emergência hipertensiva, 36, 445-447
Êmese *See* Vômito
Emoção, em idosos, 125, 127t
Emoções, 292-293
Empiema, 701-702
subdural, 2093, **2753**
Empiema subdural, **2753**
Enalapril
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 356t

no IM com elevação do segmento ST, 509
Enalaprilato, na emergência hipertensiva, 447t
Enantema, na infecção por enterovírus, 2484-2485
Encefalite, **2755-2759**
arboviral, **2507-2515**
diagnóstico de, 2507-2515
diagnóstico diferencial de, 2507-2515
epidemiologia de, 2506, 2508t
fisiopatologia da, 2507-2508
manifestações clínicas de, 2506
prevenção de, 2509
tratamento da, 2509q
vs. doenças não infecciosas, 2509
biopatologia da, 2754-2755
bioterrorismo e, 105t
Califórnia, 2508t, **2513**
citomegalovírus, **2447**, 2757t
definição de, 2754-2755
diagnóstico de, 2755-2756, 2757t
diagnóstico diferencial de, 2755-2756
encefalite viral ovina, **2513**
enteroviral, 2483-2484
epidemiologia de, 2754-2755, 2757t
exame do CSF na, 2588t, 2755-2756
herpes B, 2273t
HIV *See* Demência, HIV
Japonesa, **2511**
manifestações clínicas da, 2755-2756
não viral, 2755-2756
prognóstico para, 2759

reação em cadeia da polimerase na, 2755-2756, 2757t
toxoplásmica, 2357-2359, 2544t-2546t, 2558
transmitida por carrapato, 2512
tratamento da, 2758q
tronco encefálico, enterovírus, 71, 2484-2485
vale de Murray, **2512**
vírus da caxumba, 2445, 2759
vírus da raiva, **2757-2758**
vírus Epstein-Barr, 2757t
vírus equino do Leste, 2508t, **2509**
vírus equino do Oeste, 2508t, **2509**
vírus Herpes simples, 2467, 2467f, 2588, 2755-2756, 2757t
amnésia e, 2633-2634
epidemiologia de, 2754-2755
vírus Powassan, **2513**
vírus quino da Venezuela, 2508t, **2511**
vírus Rocio, **2512**
vírus St. Louis, 2508t, **2512-2515**
vírus West Nile, 2508t, 2511, 2512f, 2757t
Encefalite da Califórnia, 2508t, 2513
Encefalite de St. Louis, 2508t, **2512-2515**
Encefalite do vale de Murray, **2512**
Encefalite do vírus de Powassan, **2513**
Encefalite do vírus equino do Oeste, 2510q, 2509
Encefalite equina do Oeste, 2508t, **2509**
Encefalite equina venezuelana, 2508t, **2510**
Encefalite por arbovírus Rocio, **2512**
Encefalite por doença viral de ovino, **2513**
Encefalite transmitida por carrapato, **2512**
Encefalomielite

disseminada, aguda, 2630, **2730**

Lyme, 2233-2235

paraneoplásica, 1370t, **1371**, 2787-2788

pós-infecciosa, 2441

pós-vacinação, 2456-2457

Encefalomielite disseminada aguda, **2730**

Encefalomiopatia mitocondrial com acidose lática e episódios de acidente vascular encefálico-like, 2802

Encefalopatia

anóxica, 2633-2634, 2677

bismuto, 116

chumbo, 110

hepática, 1088-1089, 1092t

eletroencefalografia na, 2589f, 2589

na cirrose, 998, 1146-1148, 1003

pós-operatória, 2885

relacionada ao álcool, 2767

hipertensiva, **2697-2698**

límbica, 1370t

metabólica, 2660, 2661t

na doença de Lyme, 2234

urêmica, 2697-2698

Encefalopatia de Wernicke, 2763

Encefalopatia espongiforme bovina, 2761-2762

Encefalopatia reversível posterior, 2049

ENCODE, 224

Encondromatose, **1852**

Endarterectomia da carótida, 2689

Endocardite

de Löffler, 383, 1281

ecocardiografia na, 327t-329t

infecciosa, **534-538**
abuso de substâncias e, 534
achados laboratoriais em, 536
acidente vascular encefálico e, 537, 2680, 2754
Aspergillus, 2303
associada ao cuidado, 534-535
Bartonella, 539t, 2205, 2207
Brucella, 539t
Candida, 2300
Chlamydia psittaci, 539t
cirurgia em, 543, 543t
complicações de, 536-537
complicações neurológicas da, 2754
complicações renais de, 537, 878
Coxiella burnetii, 539t, 2269
critério de Duke para, 538t, 537
cuidado contínuo na, 538
cultura negativa, 537, 539t, 2205
definição de, 534
diagnóstico de, 537, 538t-539t, 540f
ecocardiografia na, 537, 540f
embolia com, 537, 2754
Enterobacteriaceae, 535, 541t
Enterococcus, 535, 541t, 2108-2110
epidemiologia da, 534
Erysipelothrix rhusiopathiae, 2020
exame físico na, 536, 536f, 536t
exame fundoscópico, 536
fisiopatologia da, 535
fúngica, 535, 539t, 541t

HACEK, 535, 539t, 541t
Haemophilus influenzae, 2148
hemorragias mosqueadas, 536
história do paciente na, 534-535
Legionella, 539t
lesões de Janeway na, 536
linfonodo de Osler na, 536, 536f
Listeria, 2114
manchas de Roth na, 2825, 2826f
manifestações clínicas da, 534-544
microbiologia da, 534-535, 541t
petéquia na, 536, 536f
pneumocócica, 535, 2737
profilaxia contra, 470, 544, 543t-544t
prognóstico para, 544
prolapso da valva atrioventricular esquerda (mitral) e, 536, 534t
Pseudomonas aeruginosa, 541t, 2170
relacionada à zoonoses, 2274t
risco para, 536, 534t
risco relacionado a doença para, 534, 534t
Staphylococcus, 536, 541t, 2092, 2092f
Streptococcus, 536, 539t, 541t
subaguda, 269-270
tratamento da, 539q-542q, 541t-542t
Tropheryma whippelii, 539t
valva nativa, 542t-543t
valva protética, 534-535, 534t, 536f, 541t
vs. artrite reumatoide, 1939t
vs. meningite bacteriana, 2737
trombótica, não bacteriana, **384-385**, 535

Endocardite de Löffler, 383, 1281
Endocardite marântica, **384-385**
Endocardite trombótica, não bacteriana, **384-385**
Endocardite trombótica não bacteriana, 384-385
Endoftalmite, **2818-2819**
Candida, 2300
fúngica, 2822-2823
Pseudomonas aeruginosa, 2170-2172
Endométrio
alterações cíclicas, 1763f, 1764
câncer do *See* Câncer endometrial
Endometriose, **1765**
Endomiocárdio, biópsia de, 341
Endoscopia, 954t-956t, 952, **972-973** *See also* Colonoscopia
aplicações da, 972, 973t
complicações de, 972-973, 973t
em massa esofageana, 977, 977f
em neoplasias colorretais, 976, 976f, 978f, 979
indicações para, 973-974
na anemia por deficiência de ferro, 976
na azia, 974
na diarreia crônica, 976
na disfagia, 974
na dispepsia, 974
na doença biliar, 977, 978f
na doença inflamatória, 1043
na doença intestinal inflamatória, 1046-1047, 1047f
na doença pancreática não maligna, 977-978
na impacção alimentar esofageana, 977, 977f
na ingestão corrosiva, 977

na lesão de Dieulafoy, 1068q, 1068f
na má absorção, 1041
na neoplasia pancreática, 977-978, 978f
na úlcera péptica, 1016f, 1016-1017
no câncer de esôfago, 1462-1463
no câncer do intestino delgado, 1470
no câncer gástrico, 1465, 1465f
no esôfago de Barrett, 1002f, 1004, 1004
no refluxo gastroesofageano, 974, 974f, 1000, 1002f
no sangramento gastrointestinal, 981, 983
no sangramento gastrointestinal inferior, 975-976, 976f
no sangramento gastrointestinal oculto, 976
no sangramento gastrointestinal superior, 973-974, 975f
pancreatobiliar, 973t, 977-978, 978f
ultrassom, 972
Endotelina, na insuficiência cardíaca, 344
Endotélio, aderência de neutrófilos no, 1272f, 1273
defeitos na, 1258, **1275**, 1276t-1277t
Enfisema, 619, 1542t-1543t
centroacinar, 619
em idosos, 121t
manejo endoscópico do, 713
na doença hepática, 1089
panacinar, 619
patogênese do, 619
radiografia na, 598f, 622f
Engenharia ambiental, em erros inatos do metabolismo, 1543
Enjoo, 960, 964t-965t, 2855
Ensaio da cadeia leve, 1417
Ensaio de fixação do complemento (CF), na histoplasmose, 2288

Ensaio de Oncotipo Dx, 1505-1506

Ensaio Limulus, na aspergilose, 2305

Ensaio Mammaprint, 1505-1506

Entacapona, na doença de Parkinson, 2702t-2704t

Entactina, na inflamação, 274t

Entecavir

efeitos adversos do, 2419, 2419t

na hepatite B, 1114q-1115q, 1115t, 2417-2418, 2419

Enterite necrosante, 2128

Enterobacteriaceae, **2163-2167** *See also* *Escherichia coli*

definição de, 2163, 2164t

diagnóstico de, 2165

epidemiologia de, 2163-2164

fisiopatologia da, 2164

manifestações clínicas de, 2165

na endocardite infecciosa, 535, 541t

prevenção de, 2166

prognóstico para, 2166

resistente ao antibiótico, 2165, 2165t

tratamento de, 2165q-2166q, 2166t

Enterobíase, **2394-2395**

tratamento da, 2393t, 2395q

Enterocolite *See also* Colite

dor na, 954t-956t

neutropênica, **1055**, 1056f

no hospedeiro imunocomprometido, 2049

radiação, 1040-1041, **1056**

Salmonella, 2177-2179

Enterografia por ressonância magnética (MRE), na doença de Crohn, 968-969, 970f-971f

Enteropatia

congestiva, 1068
glúten *See* Doença celíaca
perda de proteína, na insuficiência cardíaca, 347-348
Enteropatia de perda de proteínas
diarreia com, 1040
na insuficiência cardíaca, 347-348
Enteropatia sensível ao glúten *See* Doença celíaca
Enterostomia (jejunostomia), 991
Enterostomia (jejunostomia), 991
Entesopatia, 1897
Entorse, tornozelo, 1932
Entrevista
para alteração de comportamento, 63-64, 64t
para uso de álcool, 182, 182t
Entricitabina, na hepatite B, 2420
Entrópio, 2814-2815, 2816f
Entubação endotraqueal, 737
Envenenamento
organismos marinhos, **803-805**, 804t
picada de cobra, **798-801**
Envenenamento pelo peixe-pedra, 805
Envenenamento por água-viva, 804t, 805
Envenenamento por anelídeos, 805
Envenenamento por anêmona, 804t, 805
Envenenamento por arraia, 803-804, 804t
Envenenamento por baiacu, 804t, 805, 1026
Envenenamento por cianeto, 665, 782t-786t, 795-796, 2766
Envenenamento por cnidários, 804t, 805
Envenenamento por cobra coral, 800-802
Envenenamento por conídeos, 804-805, 804t

Envenenamento por equinodermos, 805
Envenenamento por jararaca, 798-800, 801f, 801t
Envenenamento por marisco neurotóxico, 804t, 806
Envenenamento por molusco, 804-805, 804t
Envenenamento por organismos marinhos, **803-805**, 804t, 1026
água-viva caixa, 804t, 805
anêmonas, 804t
anêmonas, 805
arraia, 803-804, 804t
caracol cone, 804-805, 804t
caravela portuguesa, 804t, 805
coral, 805
medusa, 804t, 805
ouriço do mar, 805
peixe-aranha, 803, 804t
peixe-escorpião, 803, 804t
peixe-leão, 803, 804t
peixe-pedra, 803
polvo dos anéis azuis, 804t, 805
serpente marinha, 803, 804t
urtiga do mar, 804t
verme de cerdas
Envenenamento por ouriço-do-mar, 805
Envenenamento por peixe-aranha, 803, 804t
Envenenamento por peixe de recife, 804t, 805
Envenenamento por peixe-escorpião, 803
Envenenamento por peixe-leão, 803
Envenenamento por polvo, 804t, 806
Envenenamento por polvo de anéis azuis, 804t, 805-806
Envenenamento por serpente marinha, 803, 804f, 804t

Envenenamento por verme do fogo (bristle worm), 805
Enxaqueca, **2606-2607**
atípica, 1869
aura com, 2816
definição de, 2606-2607
diagnóstico de, 2607-2608
epidemiologia de, 2606-2607
fisiopatologia da, 2606-2607
manifestações clínicas da, 2607-2608
prevenção de, 2607-2608, 2607t
prognóstico para, 2607-2608
tontura na, 2856
tratamento de, 2607t, 2608q
vs. acidente vascular encefálico isquêmico, 2684-2685
vs. convulsão, 2654
Enxaqueca da artéria basilar, 394
Enxerto de pontes (bypass) da artéria coronária (CABG), **519-520**, 518f-519f
com doença cardíaca coexistente, 520
indicações para, 520
na angina pectoris, 520
na falha da intervenção coronária percutânea, 520
na insuficiência cardíaca, 364
na isquemia miocárdica estável, 485-487, 520
na síndrome coronária aguda, 496
no choque cardiogênico, 755f, 755
no IM com elevação do segmento ST, 504f, 520
no infarto do miocárdio, 520
reoperação, 520
resultados do, 520
riscos do, 520

terapia antitrombótica no, 211t-212t
vs. intervenção coronária percutânea, 520, 520f
Enzima conversora da angiotensina (ECA), na sarcoidose, 672
Enzima(s)
erros inatos de *See* Erros inatos do metabolismo
metabolização de fármacos/drogas, 161, 161t
na digestão, 1031, 1030f
na miopatia, 2796
recombinante, 1543-1545
Enzimas pancreáticas
na digestão, 1033, 1030f
reposição de, 1031, 1077, 1078t
Eosinofilia, 1259-1260, **1279-1282**
definição de, 1279-1280, 1279t
diagnóstico de, 1281, 1281f
diagnóstico diferencial de, 1280-1281
epidemiologia da, 1280
fisiopatologia da, 1280, 1280f
manifestações clínicas da, 1279-1282
monitoramento da, 1281
na asma, 613
na estrongiloidíase, 2396
na infecção, 2036
na infecção parasitária, 1281
na mastocitose, 1889
primária, 1279t
prognóstico para, 1282
rash medicamentoso com, **2934**, 2936f
reativa, 1279t, 1281-1282
tratamento da, 1281q-1282q

tropical, **2402**
Eosinofilia pulmonar tropical, **2402**
Eosinófilo(s), 255
desenvolvimento de, 1280, 1280f
efeitos de corticosteroides em, 194
excesso de *See* Eosinofilia
grânulos de, 1280
na rinite alérgica, 1867
produção de, 1169f, 1280, 1280f
urinário, 817
Eosinopenia, 1265
Epicondilite
lateral, 1930
medial, 1930
Epiderme, 2894 *See also* Pele
apoptose na, 2897, 2897f
camada espinhosa da, 2894, 2894f
camada germinativa da, 2894, 2894f
camada granular da, 2894-2895, 2894f
células da, 2894-2896, 2894f
diferenciação da, 2894, 2897, 2897f
funções da, 2894-2895
Epidermodisplasia verruciforme, 2461
Epidermólise bolhosa, 1011, 2928, 2929f
Epidermólise bolhosa adquirida, **2927**
Epidermólise bolhosa simples, 2929
Epididimite, 2217-2218
Epididimo-orquite, 2445
Epigenéticas, 236-238
Epigenoma, 236-238

Epiglote, 592t

Epiglotite, 2425, 2427f, 2861t, **2862**

Haemophilus influenzae na, 2148

Epilepsia, **2647-2660**, 2655t *See also* Convulsão(s)

abdominal, 954t-956t

na doença de Crohn, 1050

adolescente, 2655t, 2656-2657

adulto, 2655t, 2656-2657

aspectos genéticos da, 2648-2650

ausência, 2650t-2651t, 2653, 2655-2656, 2657t-2658t

cirurgia para, 2658-2659

definição de, 2647

diagnóstico de, 2653

diagnóstico diferencial da, 2653-2654

eletroencefalografia na, 2588-2589, 2589f, 2654-2655

em mulheres, 2658-2659

epidemiologia de, 2647

estado, 2650-2651, 2658-2659

não convulsiva, 2650-2651, 2652f-2653f

fatores de risco para, 2647-2648

fisiopatologia da, 2648-2650, 2649f

focal, 2648-2650, 2652f, 2657t-2658t

generalizada, 2647, 2650-2653, 2650t-2651t, 2653f, 2657t-2658t

infância, 2655-2656, 2655t

infantil, 2655, 2655t

lobo temporal, 2649f, 2656-2657

magnetoencefalografia na, 2655

manifestações clínicas da, 2649

na gravidez, 2658-2659

na síndrome de Sturge-Weber, 2772-2773

neonatal, 2655, 2655t
prognóstico para, 2658-2659
ressonância magnética na, 2655
tontura na, 2858
tratamento da, 2656q-2659q, 2657t-2658t
Epilepsia benigna com pontas centrotemporais, 2656-2657
Epilepsia de ausência da infância, 2655-2656
Epilepsia do lobo temporal mesial, 2656-2657
Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas, 1541t-1542t, 2802
Epilepsia mioclônica juvenil, 2656-2657
Epinefrina, 1688, 1689f
efeitos do potássio, 846
na anafilaxia, 1883q
no choque, 747t, 751, 761
EpiPen, 1883
Epirubicina, 1340t-1349t
cardiomiopatia dilatada com, 376-377
Episclerite, 2827
Epistaxe, 2845f, **2847**, 2847f
Eplerenona
na hipertensão, 439t
na hipervolemia, 835, 835t
no IM com elevação do segmento ST, 509
Epoprostenol, na hipertensão pulmonar, 455-456, 455f
Epratuzumabe, 203
Eprodisato, na amiloidose, 882
Eprosartana, na hipertensão, 439t
Eptifibatide, 212
na síndrome coronária aguda, 494t
Equação de Fick, 722, 1178f

Equação de Winter, 721
Equilíbrio
avaliação do, 125-126
perda de, 2586-2587 *See also* Vertigem Tontura
Equilíbrio, **2851**
Equilíbrio ácido-básico, 850-851
distúrbios do, **850-863** *See also* Acidose Alcalose
alterações compensatórias no, 853-854, 854t
definição de, 850
diagnóstico de, 853, 853f, 853t
epidemiologia de, 850
fisiopatologia dos, 850-854
hipovolemia e, 830
manifestações clínicas de, 853
pulmões nos, 850-851
rins em, 851, 852f
Equilíbrio da água, 828-829, 829f
distúrbios da, 937 *See also* Diabetes mellitus Hipernatremia Hiponatremia Poliúria
em idosos, 1660
regulação da vasopressina do, 1660, 1660f
Equilíbrio do sódio, 827-843, 827f
distúrbios de, 831, 829t *See also* Hipervolemia Hipovolemia
Equimoses, na doença hepática, 1090-1091
Equinácea, 2423
Equinocandinas, 2285
Equinococose, 1132t-1133t, 1133-1138, 1136f, 2378t, **2081-2082**
definição de, 2380
diagnóstico de, 2382
epidemiologia de, 2081-2082
imagem da, 2383, 2082f

manifestações clínicas da, 2381
tratamento da, 2326, 2082q-2083q
Equivalente metabólico (MET), 1622
Ergocalciferol
na má absorção, 2766
na osteomalácia, 1829, 1830t
Erisipelas, 2091, 2102, 2947, 2947f
Erisipeloide, **2020-2021**, 2120f, 2273t
Eritema
difusa, 2038
erisipeloide, na febre do Mediterrâneo familiar, 1918
figurado, 2920, 2920t
palmar, 1090-1091, 1091f, 999
paraneoplásico, 1373t
tóxico, 2947
Eritema anular centrífugo, 2920
Eritema crônico migrans, 2920
Eritema elevado diutinum (duradouro), 2941-2942
Eritema em borboleta, 1953, 1954f
Eritema endurado, 2942, 2943f
Eritema giratum repens, 1373t, 2920
Eritema infeccioso, 2115, 2452f, 2453t, 2922, 2922f *See also* Infecção por parvovírus B19
Eritema marginado, 2934, 2933f
Eritema migrans, na doença de Lyme, 2231-2235, 2232f
Eritema migratório necrolítico, 1373t, 1487, 1487f
Eritema multiforme, 1887, **2927**, 2928f
lesões orais no, 2837
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2211, 2212f
relacionado a fenitoína, 1125
Eritema nodoso, 2038, 2942, 2942f-2943f, 2943t

na sarcoidose, 670, 673t
Eritema nodoso leproso, 2259
Eritrasma, 2947
Eritroblastose fetal, 79t
Eritrócite *See* Eritrócito(s)
Eritrocitose, 1249-1251, 1251t
Eritrócito(s) *See also* Esfregaço do sangue periférico
anticorpos IgG para, 1195-1197, 1196f
anticorpos para, 1019, 1197f
infecção pelo HIV e, 2568-2569
aplasia de, 1241-1243
aplasia relacionada à parvovírus B19, 2452, 2452f
ciclo de vida do, 1020
cilindros, 817-818, 818f
CSF, 2588t, 2691-2692
deficiência de *See* Anemia
dismórfico, 816-817, 818f
exame de *See* Esfregaço do sangue periférico
hemoglobina do *See* Hemoglobina
isomórfico, 816-817, 818f
lágrima, 1257, 1258f
líquido pleural, 701t
lise de *See* Hemólise Anemia hemolítica
membrana do *See* Membrana do eritrócito
metabolismo do, distúrbios de, 1208, 1210f
metabolismo energético do, 1208-1213, 1209f
na doença hepática, 1100
normal, 1171f, 1179t
processamento esplênico, 1268
produção de, 1168, 1169f

shunt da hexose monofosfato do, 1209-1210
transfusão de, 1322-1323 *See also* Transfusão de sangue
urinário, 816-817, 818f, 872, 953, 1501
via Embden-Meyerhof de, 1209f, 1000
Eritroderma, 1373t, 2904
Eritromelalgia, **571-572**, 1249, 1249f, 1320
paraneoplásica, 1373t
Eritromicina, 2083t-2085t
na difteria, 2113q
nos distúrbios de motilidade, 889q
Eritroplasia, 1444, 1445f, 2838f
Eritropoiese, **998**, 1169f, 959
na β-talassemia intermedia, 1216-1217
testosterona na, 1009
Eritropoietina, 998, 1340t-1349t
durante hemodiálise, 938
na eritropoiese, 959
produção tumoral de, 1368
recombinante, 1168-1170
na anemia, 974-1011
na anemia da doença crônica, 1190
na anemia da insuficiência renal, 1185q, 1186f
na anemia sideroblástica, 1017
no câncer, 1339-1350
sérica, 1250-1251
Erlotiniba, 202, 1338-1339, 1340t-1349t
no câncer de pulmão, 240t
Erro *See* Erro (s)
Erro padrão da média, 40-41
Erro (s)

epidemiologia de, 56
modelo queijo suíço, 55
padrões de, 2881
prevenção de, 55-56
relacionado ao hospital, 44
sistema de abordagem para, 55
transfusão de sangue, 1325
vs. evento adverso, 55
Erros inatos do metabolismo, **1538-1545**
anormalidades de proteínas de matriz e, 1543-1544
biopatologia de, 1538-1539, 1538t
defeitos de peroxissomas e, 1542-1543, 1542t-1543t
defeitos de proteínas mitocondriais e, 1541, 1541t-1542t
defeitos de proteínas nuleares e, 1543
defeitos de proteínas sanguíneas circulantes e, 1543, 1542t-1543t
definição de, 1538
dfeitos de mucopolissacarídeos e, 1542
disfunção de proteínas do receptor da membrana plasmática e, 1539-1543
distúrbios do ciclo da ureia e, 1541
distúrbios lisossômicos e, 1541-1542
efeitos de micronutrientes, 1613
enzimas citosólicas e, 1540-1541, 1541t-1542t
fisiopatologia de, 1538-1539, 1538t
mutações de proteínas de transportador da membrana plasmática e, 1539, 1539t-1540t
perspectiva histórica em, 1538
transplante, 1545
tratamento de, 1543q-1545q, 1544t
Ertapenem, 2083t-2085t
Eructação (arroto), 959
Erupção à luz polimórfica, **2913-1914**, 2913f

Erupção fixa à drogas, 2937, 2936f-2937f

Erupção prurítica papular, 2566-2567

Erutação, 959

Escala de classificação FOUR, 2661, 2661t

Escala de coma de Glasgow, 2612-2613, 2614t

Escala de Depressão Geriátrica, 140, 140t

Escala de desempenho de Karnofsky, 1337t

Escala de desempenho Zubrod, 1337t

Escala de Glasgow-Blatchford, 981

Escala de sono de Epworth, 2667, 2667t

Escalas de desempenho, 1337t

Escalas de sonolência, 2667, 2667t

Escaneamento ósseo, na osteomalácia, 1827-1828, 1827f

Escara do couro cabeludo, linfadenopatia cervical após picada de carrapato (SENLAT), 2205, 2204t-2206t, 2262t, 2264

Escitalopram, na depressão, 2596t

Esclera, 2812, 2813f

icterícia da, 1092, 1090f

Esclerite, **2827**

na artrite reumatoide, 1938

Esclerodermia, **1961-1969**

anticorpos na, 1901t, 1902, 1964, 1964t, 1967

biopatologia da, 1962-1964, 1963f

classificação de, 1961-1964, 1961t

crise renal na, 1967, 1969

cuidado cutâneo, 1969

cutânea difusa, 1961, 1961t, 1965

cutânea limitada, 1961, 1961t, 1965, 2905

definição de, 1961-1969

diagnóstico de, 1968

diagnóstico diferencial de, 1961t

doença pulmonar intersticial na, 649, 1966
envolvimento esofageano na, 1011
epidemiologia de, 1962
espessamento cutâneo, 1965
etiologia de, 1962
exposição à toxina e, 1962
fatores genéticos na, 1962
Fenômeno de Raynaud na, 1964, 1965-1969
fibrose na, 1964
gastroparesia na, 1966
gravidez e, 1967
hipertensão arterial pulmonar na, 1966, 1969
história natural da, 1969
lavagem broncoalveolar na, 606t
localizada, 1961
manifestações cardíacas de, 1962, 1967
manifestações clínicas da, 1964-1968, 1965f
manifestações gastrointestinais da, 1966, 1967
manifestações musculoesqueléticas da, 1967
manifestações pulmonares de, 1962, 1966
manifestações renais de, 902, 1962, 1967
modelos animais de, 1963
motilidade do intestino delgado, 1966
ocupação e, 1962
patologia de, 1962
prognóstico para, 1969
sistema imune na, 1964, 1964t
taxa de mortalidades na, 1969
testes de função pulmonar na, 606t
testes laboratoriais na, 1967-1968

tratamento de, 1968q-1969q
vasculopatia na, 1963-1964
Escleromalácia perfurante, 2827
Esclerose amiotrófica lateral (ALS - ELA), **2717**
definição de, 2717
diagnóstico da, 2718, 2719t
diagnóstico diferencial de, 2719t
disfagia na, 2862
epidemiologia da, 2717
fisiopatologia da, 2717
manifestações clínicas da, 2718
patologia de, 2717-2718
prognóstico para, 2719
testes laboratoriais na, 2718, 2719t
tratamento da, 2720q
variantes da, 2718
Esclerose hipocampal
epilepsia mesial do lobo temporal com, 2656-2657
vs. doença de Alzheimer, 2641-2642
Esclerose lateral primária, 2719t
Esclerose múltipla, 268t, **2722-2732**
anormalidades motoras na, 2724-2725
anormalidades sensoriais na, 2724-2725
anormalidades visuais na, 2724-2725
associações HLA na, 264t
citocinas em, 2723
definição de, 2722
diagnóstico de, 2725, 2726t
diagnóstico diferencial de, 2724t, 2726-2727
disfagia na, 2862

disfunção de órgãos, 2724-2725
disfunção sexual na, 2724-2725
epidemiologia de, 2722
exame do CSF na, 2588, 2726-2727
fadiga na, 2724-2725
fisiopatologia da, 2722
genética da, 2722
gravidez e, 2725
infecção por C. pneumoniae e
manifestações clínicas da, 2723
opticoespinal, 2730
patogênese de, 2723
patologia de, 2723
placas na, 2723, 2726-2727, 2727f
prognóstico para, 2730
progressiva aguda, 2725
progressiva primária, 2725
progressiva relapsa, 2725
progressiva secundária, 2725
relapsa remitente, 2725
resposta evocada somatossensorial na, 2592
resposta evocada visual de padrão reverso na, 2591, 2591f
ressonância magnética em, 2726-2727, 2727f-2728f
sensibilidade ao calor, 2724-2725
teste com potencial evocado na, 2591, 2591f, 2727f-2728f
tomografia de coerência óptica, 2727-2728, 2728f
tratamento da, 2728q-2730q
Esclerose sistêmica *See* Esclerodermia
Esclerose tuberosa, 911t, **2771**, 2772f, 2772t
cisto renal na, 911t, 918

doença pulmonar intersticial com, 652
manchas em forma de folhas (ash-leaf) da, 2950
Esclerostenose, 1848
Escoliose, 2623t
Escore de propensão, 52
Escorpião vemelho indiano, 2409
Esferócito, 1171f-1172f, 1175t, 1204f, 1206t
Esferocitose, hereditária, 1171f-1172f, **1205**, 1204f, 1539t
Esfíncter anal, 1080
Esfíncter esofageano
aparência de bico de pássaro, 1006, 1006f
hipertensivo, 1007
Esfincterotomia, na remoção do cálculo do ducto biliar, 979, 978f
Esfingolipidoses, 1558t
Esfingosina-1-fosfato, na anafilaxia, 1881
Esfregaço do sangue periférico, **1170-1178**, 1179t
aglutinação celular, 1173f-1174f
anisocitose no, 1171f
anomalia de Pelger-Huët no, 1173f-1174f
células-alvo no, 1171-1172
células em forma de lágrima em, 1172f-1173f
células policromáticas no, 1171f
corpúsculo de Howell-Jolly no, 1171f
corpúsculos de Döhle no, 1173f-1174f, 1176-1177
corpúsculos de Pappenheimer no, 1172f-1173f
cristais de hemoglobina C no, 1173f-1174f
dacrócitos no, 1172f-1173f
eliptócitos no, 1171f-1172f
em distúrbios plaquetários, 1000, 1176f
em esferocitose hereditária, 1034, 1204f, 1206t

esferócito no, 1171f-1172f
esquistócitos no, 1171f-1172f, 1198f-1199f
estomatócito no, 1172f-1173f
fragmentos de eritrócitos no, 1171f-1172f
granulação tóxica no, 1173f-1174f
hipocromia no, 1171f
indicações para, 1170-1176, 1174t
macrócito no, 1171f-1172f, 1235, 1237f
micrócito da, 1171f
na anemia, 1175-1176, 1175t, 1005
na anemia aplásica, 1244
na anemia hemolítica autoimune, 991, 1198f-1199f
na anemia hemolítica não esferocítica congênita, 1038
na anemia megaloblástica, 1236-1237, 1237f, 1262f-1263f
na anemia microcítica hipocrômica, 1011, 1189f, 1012
na deficiência de piruvato cinase, 1001, 1210f
na doença das células falciformes, 1171f-1172f, 1223f, 1227
na febre relapsa, 2238, 2238f
na filaríase, 2402
na leucemia de células pilosas, 1393, 1393f
na leucemia linfoblástica aguda, 1001, 1177f
na leucemia linfocítica crônica, 1001, 1177f, 1395, 1393f
na leucemia mieloide crônica, 1001, 1177f, 1389, 1389f
na leucemia mileoide aguda, 1001, 1177f
na malária, 2334
na mielofibrose primária, 1249, 1251f
na reação leucemoide, 1257, 1258f
na síndrome mielodisplásica, 1378, 1378f
na talassemia menor, 1171f
na tripanossomíase Africana, 2339, 2339f

normal, 1171f
nos distúrbios leucocitários, 1173f-1174f, 1176-1177
policromasia no, 1171f
pontilhado basofílico no, 1172f-1173f
rolamento, 1172f-1173f
Esfregaço Pap, 1513-1516, 1513f
Esfregaço vaginal, na tricomoníase, 2072, 2374
Esmagamento, 807t, 810

Esmolol
na emergência hipertensiva, 447t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Esofagite, **1005**
bacteriana, 1011
cáustica, 1006
eosinofílica, 1006, 1005, 1006t
induzida por comprimidos, 1005-1007, 1006t
Esofagite eosinofílica, 1005, 1005, 1006t
Esofagite induzida por comprimidos, 1005-1007, 1006t
Esôfago, 1000-1011
adesivo de mucosa gástrica heterotópico, 1011
alterações relacionadas à idade no, 130
anel de Schatzki do, 1009, 1008f-1009f
anel do, 1009, 1008f-1009f
endoscopia no, 977, 977f
na esofagite eosinofílica, 1006, 1005
anormalidades congênitas do, 1010-1011
atresia do, 1011
câncer do *See* Câncer de esôfago
candidíase do, 1009, 1010f, 2299
cisto de duplicação do, 1012
constrições do, 1002f, 1003
corpos estranhos no, 1010
de Barrett *See* Esôfago de Barret
disfunção peristáltica do, 1001
distúrbios motores do, 1006, 1006f-1007f
divertículo do, 1007-1108, 1007f-1108f
doença de Chagas do, 2342-2345
doenças do, **1000-1011** *See also* *doenças específicas*

sintomas de, 1000
efeitos do álcool no, 180t, 182
em distúrbios cutâneos, 1009
emergências, 1010
endoscopia do, 977, 977f
espasmo difuso, 1007, 1007f-1100f
fístula de, 1011
funções motoras do, 1000
impactação alimentar do, 977f, 1000
infecção do, 1010-1011
infecção pelo Papilomavírus humano do, 1011
infecção pelo vírus Herpes simples do, 1011
infecção por citomegalovírus do, 1009, 2551-2552
inflamação do *See* Esofagite
lesão cáustica do, 1006
mucosa do, 1000
na amiloidose, 1011
na dermatomiosite, 1009
na doença de Behçet, 1009
na doença de Crohn, 1009
na epidermólise bolhosa distrófica, 1009
na esclerodermia, 1009
na síndrome de Ehlers-Danlos, 1009
no líquen plano, 1010
no lúpus eritematoso sistêmico, 1009
no penfigoide da membrana mucosa, 1011
no pênfigo vulgar, 1009
perfuração iatrogênica do, 1011
quebra-nozes, 1007
rede, 1009, 1008f-1009f

ruptura do, **1011**
saca-rolhas, 1007, 1007f-1108f
teste funcional, 1000
Esôfago de Barrett, **1003**
câncer e, 1463
diagnóstico de, 1003
endoscopia no, 973, 974f, 1002f, 1004, 1004
epidemiologia do, 1003
fisiopatologia do, 1003
manifestações clínicas do, 1003
na esclerose sistêmica, 1966
prognóstico para, 1005
tratamento do, 1004q-1005q, 1004
Esôfago em quebra-nozes, 1007
Esofagografia
a acalasia, 1006, 1006f
bário, 966
no espasmo esofageano, 1007, 1007f-1108f
Esomeprazol, na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
Esotropia, 2814-2815
Espaço alveolar, 602
Espaço claro retroesternal, 309
Espaço morto, pulmonar, 723
Esparganose, 2378t, 2383
Espasmo cricofaríngeo, 2862
Espasmo hemifacial, 2715
Espasmos
cricofaríngea, 2862
esofageana, 1008, 1007f-1108f
hemifacial, 2715

na esclerose múltipla, 2729
neurogênica, 2586-2587
Especificidade, teste, 42t
Espectinomicina, 2083t-2085t
Espectrina, 1203-1205
Espectro de Zellweger, 1542t-1543t
Espectroscopia por ressonância magnética de prótons, 2592t
Esperma
análise do, 1753-1754, 1754f-1755f, 1756t
lesão por radiação ionizante, 99
produção de, 1746
Espermicidas, 1783
Espessura da dobra do tríceps, 1591, 1591t
Espessura do músculo do braço, 1591, 1591t
Espiramicina, na toxoplasmose, 2059t
Espirometria, 603-605 *See also* Testes de função pulmonar
Espironolactona
na hipertensão, 439t
na hipervolemia, 835, 835t
na insuficiência cardíaca, 352, 361t
no IM com elevação do segmento ST, 510
Espirros *See* Rinite alérgica
Esplenectomia, 1269-1270
em esferocitose hereditária, 1208q
em mielofibrose primária, 1255-1256
em púrpura trombocitopênica idiopática, 1290-1291
na anemia, 977
na anemia hemolítica autoimune, 1025
na piropoiquilocitose hereditária, 1208q
na púrpura trombocitopênica idiopática refratária, 1292t

neutrofilia após, 1258
Esplenomegalia, **1268-1269**
avaliação de, 1092, 1269, 1270f, 1270t
fisiopatologia da, 1268-1269, 1269t
na infecção, 1269, 2039
na leucemia mieloide crônica, 1389
na mielofibrose primária, 1249
Espondilite anquilosante, 698, **1946**
associações HLA na, 262-263, 264t, 1945-1950
diagnóstico de, 1947, 1946t
diagnóstico diferencial da, 1948
dor lombar na, 1947
epidemiologia da, 1945-1946
exame físico na, 1947
imagem na, 1947-1948, 1947f
inibidores do fator de necrose tumoral α na, 200
manifestações clínicas da, 1946
manifestações oculares da, 1947
manifestações pulmonares da, 648
oligoartrite na, 1947
testes laboratoriais na, 1947
uveíte na, 1947
vs. artrite reumatoide, 1944t
Espondilite, anquilosante *See* Espondilite anquilosante
Espondiloartropatias, **1943-1950** *See also espondiloartropatias específicas*
definição de, 1943, 1943f
diagnóstico de, 1943, 1944t
fisiopatologia da, 1943
genética da, 1945-1950
indiferenciada, 1950

manifestações clínicas da, 1943
tratamento de, 1944-1945
vs. artrite reumatoide, 1944t
Espondilolistese, 2623t
Espondilose, 2621
Esporotricose, **2296-2297**
definição de, 2296
diagnóstico de, 2297
epidemiologia de, 2296
fisiopatologia da, 2296
linfocutânea, 2297, 2297f
manifestações clínicas da, 2296-2297
osteoarticular, 2296-2297
prognóstico para, 2297
tratamento da, 2297q
visceral, 2296-2297
Espru
colagenoso, 1036
não tropical *See* Doença celíaca
tropical, 1036, 1234-1235
Espru não tropical *See* Doença celíaca
Espru tropical, 1036, 1234-1235
Esputo (escarro), cultura/exame de, 681
coloração de Gram no, 680
na asma, 614
na bronquiectasia, 634
na tuberculose, 2247-2249
no câncer de pulmão, 1455, 1455f
no paciente infectado pelo HIV, 2558f-2559f
Esquecimento, 2633 *See also* Amnésia

Esquistócito, 1171f-1172f, 1175t, 1198f-1199f
Esquistossomose, **2384-2387**
aguda, 2385
cerebral, 2385
crônica, 2385
definição de, 2384
diagnóstico de, 2385-2386, 2386t
epidemiologia da, 2384
fisiopatologia da, 2384, 2384f
hepatoesplênica, 1132t-1133t, 1136-1138, 2385
manifestações clínicas da, 2385
tecido urinário, 2385
tratamento da, 2326, 2387q
Esquizencefalia, 2768
Esquizofrenia, **2600-2604**, 2601t-2602t
Estabilizadores do humor
em transtornos bipolar e, 2595q
ganho de peso com, 1623t
neutropenia com, 2888-2889
Estadiamento de Tanner, 73, 74f, 1767, 1768t
Estado asmático, 618
Estado epilético, 2650-2651, 2658-2659
não convulsivo, 2650-2651, 2652f-2653f
Estado funcional, em adultos idosos, 123, 127t
Estado hipercoagulável, 1285-1286, 1286t, **1316-1322**
primário, 1316t, 1317
ativado por resistência de proteína C e, 1317
deficiência de antitrombina III e, 1316-1321
deficiência de proteína C e, 1316
deficiência de proteína S e, 1316

diagnóstico de, 1318, 1317t
manifestações clínicas do, 1316-1317, 1318f, 1317t
mutação da protrombina G20210A e, 1317
tratamento do, 1318q-1319q, 1319t
secundário, 1319-1322, 1320f
acidente vascular encefálico e, 2684-2685
contraceptivos orais e, 1321
distúrbios mieloproliferativos e, 1320
estado pós-operatório e, 1321
gravidez e, 1321
hemoglobinúria paroxística noturna e, 1320
hiper-homocisteinemia e, 1319
imobilização e, 1321
malignidade e, 1319-1320
síndrome do anticorpo antifosfolipídeo e, 1321
terapia de reposição hormonal e, 1321
trauma e, 1321
Estado mental *See also* Cognição
alterações no *See also* Coma Delírio Demência
no idoso, **144-149**
no infarto do miocárdio, 121
pós-operatório, 2883
Estado mínimo de consciência, 2661t, **2664**, 2665t
Estado socioeconômico
doença cardiovascular e, 301
saúde e, **18**
Estado vegetativo, **2663-2664**
diagnóstico de, 2664, 2665t
epidemiologia de, 2663-2664
fisiopatologia do, 2663-2664

manifestações clínicas do, 2661t, 2664
prognóstico para, 2665q
tratamento do, 2665q
Estado vegetativo persistente, 2661t, **2663-2664**, 2665t
Estatinas
em distúrbios lipídicos, 1553-1554, 1553t
interação com inibidor de protease, 1552
na doença cardiovascular, 300
na insuficiência cardíaca, 354f-355f
na isquemia miocárdica estável, 485
na prevenção da trombose venosa profunda, 580-581
na síndrome coronária aguda, 494t, 499
no diabetes mellitus tipo, **2**
no IM com elevação do segmento ST, 512, 513t
perioperatória, 2871t, 2872-2873
resposta variável à, 160
Estatística, **38-40** *See also* Medida(s) Aferição
amostragem para, 38
bivariada, 38-39
confusão em
correção de Bonferroni em
dados agrupados (hierárquica) e
dados perdidos
descritiva, 38-39
fracionamento recursivo
inferência, 40-41
interferência de causalidade em
meta-análise para
modelo de riscos proporcionais (Cox) para
multivariáveis, 39

não variada, 38
população alvo para, 3-4
propensão em
regressão linear múltipla para
regressão logística múltipla
teste múltiplo
valores de população, 40-41
variáveis em, 38-39
Esteato-hepatite, **1139-1142**, 1139t
alcoólica, **1139**
definição de, 1139
diagnóstico de, 1140
epidemiologia de, 1139
fatores de risco para, 1139-1140, 1139t
fisiopatologia da, 1139
manifestações clínicas da, 1140, 1140f
prognóstico para, 1141
tratamento de, 1140q-1141q
induzida por fármacos/drogas, 1125
na gravidez, 1129, 1128t
não alcoólica, **1141-1142**, 1624
definição de, 1141
diagnóstico de, 1141, 1141f-1142f
epidemiologia de, 1141
fisiopatologia da, 1141
gene HFE na, 1581
ingestão de vitamina E e
manifestações clínicas da, 1141
prevenção de, 1143
prognóstico para, 1143

tratamento de, 1143q
Esteatorreia, 1033
diagnóstico de, 949-952, 954t-956t
na má absorção, 1041
na pancreatite crônica, 1075-1076
Esteatose *See also* Esteato-hepatite
nutrição parenteral e, 1604
Este de jejum de setenta e duas horas, 1725-1727, 1725t, 1726f, 1727t
Estenose da aorta, **521**, 522t
angina na, 523
avaliação pré-operatória de, 2872-2873
bicuspídea, 521
biopatologia da, 521
congênita, 469
diagnóstico de, 523, 523f
ecocardiografia na, 327, 325f-326f, 327t-329t
epidemiologia de, 515-517
exercício e, 471t
hemodinâmica da, 337-338, 338f
insuficiência cardíaca e, 364, 523
manifestações clínicas da, 523
prognóstico para, 524
radiografia na, 309f
reumática, 521
síncope na, 523
sopro na, 295t
tratamento da, 524q, 525f
Estenose da artéria femoral, 565-566, 565f
Estenose da artéria renal, **897-902**
angiografia por ressonância magnética, 821f

definição de, 897
diagnóstico de, 897, 898f-899f
epidemiologia da, 897-898
fisiopatologia da, 896-897
hipertensão com, 436t, 437, 436f
manifestações clínicas da, 897, 898t
no diabetes mellitus, 896
prognóstico para, 899-900
tratamento de, 899q
Estenose da tricúspide, 295t
Estenose da valva atrioventricular esquerda (mitral), 522t, **527**
cateterização cardíaca na, 528
diagnóstico de, 525, 526f
ecocardiografia na, 327, 327t-329t, 522t, 525, 526f
epidemiologia de, 525
exame físico na, 525
fisiopatologia da, 525
hemodinâmica da, 338, 338f
manifestações clínicas da, 526
murmúrio na, 295t
radiologia da, 314f
tratamento de, 526q
Estenose da valva pulmonar, 295t, **532**
congênita, 470, 465q
Estenose espinal, 561t, 2623t, **2624-2626**
Estenose infundibular, 465
Esterase leucocitária, urinária, 817
Estereotipia tardia, 2713-2714
Esterilidade, no sexo masculino, na fibrose cística, 629
Esternotomia, 711

Esteroides anabolizantes
abuso de, 191
distúrbios lipídicos e, 1552t
hepatotoxicidade de, 1124
hipogonadismo com, 1751
Esteroidogênese, 1634
defeitos da, 1737t, 1739-1744, 1740f
ovariana, 1738-1739, 1740f, 1765, 1765f
placentária, 1739
suprarrenal, 1738-1739, 1740f
testicular, 1738-1739, 1740f, 1747, 1747f
Estertores (crepitações)
na doença pulmonar intersticial, 640-641
na insuficiência cardíaca, 348
Estibogluconato de sódio, na leishmaniose visceral, 2348-2349
Estimulação cerebral profunda, na doença de Parkinson, 2705-2706
Estímulo da medula espinal, na manejo da dor, 169
Estímulo elétrico, em distúrbios de motilidade gástrica, 991
Estímulo ventricular percutâneo, 315, 315f
Estômago de melancia, 1068
Estômago *See also* Gástrico Gastroadenocarcinoma
adenocarcinoma de *See also* Câncer gástrico
adenoma de, 1467
alterações relacionadas à idade no, 131
efeitos do álcool no, 180t
leiomioma d, 1467
leiomiossarcoma do, 1467
lesão de Dieulafoy do, 985, 984f, 1013, **1068**, 1068f
linfoma de, 1466-1467
linfoma de grandes células B difuso do, 1408

melancia, 1068
motilidade de, 985-987
distúrbios de trânsito lento do, 987, 988t, 988f-989f
distúrbios de trânsito rápido do, 991
mucosa heterotópica do, 1011
pH do, 2055
pólipos de, 1467
tumor do estroma gastrointestinal do, 1467
tumores benignos de, 1468
tumores metastáticos de, 1467
Estomatite
aftosa, 2837, 2838f, 2861
herpes, **2930-2932**
Estomatite aftosa, 2837, 2838f, 2861
Estomatócito, 1172f-1173f, 1175t, 1204f
Estomatocitose, hereditária, 1172f-1173f, 1175t, 1204f
Estrabismo, **2814**-2815, 2835, 2836f
Estramustina, 1340t-1349t
Estrato córneo, 2894, 2894f
Estreptomicina, 2087
Estreptoquinase, 213
no IM com elevação do segmento ST, 505-508, 506t-507t
Estreptozocina, 1340t-1349t
Estresse, 215-217
comprimento do telômero e, 216-217
doença cardiovascular e, 301
efeitos neurológicos do, 216
hipogonadismo com, 1751
na doença gastrointestinal funcional, 992
neutrofilia com, 1258

redução de, 216
resposta autônoma ao, 2774
Estrias de Wickham, 2917, 2918f
Estrogênio(s) *See also* Terapia de reposição hormonal Contraceptivos orais
alterações relacionadas à idade no *See also* Menopausa
distúrbios lipídicos e, 1552t
efeitos metabólicos do, 1784
no tratamento do câncer, 1340t-1349t
síntese de
síntese no tecido adiposo, 1584-1585
terapêutico, 1646t
Estromelisinas, na inflamação, 274t
Estrongiloidíase, 1132t-1133t, **2395-2396**
diagnóstico da, 2395-2396
disseminada, 2395-2396
epidemiologia da, 2395
manifestações clínicas da, 2395
patologia da, 2395
tratamento da, 2325, 2393t, 2396q
Estudo com bário
em distúrbios gastrointestinais, 966, 967f
no câncer colorretal, 1477t, 1478
Estudo de associação, 234-236
Estudo de associação do genoma, 234-236
Estudo de condução nervosa, 2589, 2590t
na miopatia, 2796
na neuropatia periférica, 2781
na neuropatia vasculítica, 2789
na polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, 2784-2785
Estudo de estimulação repetitiva, 2589

Estudo eletrofisiológico, cardíaco, 336t, 341, 394
Estudos clínicos, 2
ajuste de caso misto para, 51
desenho de estudo com cohort para, 51
desenho de estudo de caso controle para, 51
desenho de estudo transversal para, 51
desenho do estudo de observação para, 50
escore de propensão para, 52
experimental, 50-51
não experimental, 51
Esvaziamento gástrico, 985-986
acelerado, 991
lento, 986, 988t, 988f-989f *See also* Gastroparesia
terapêutico, na intoxicação aguda, 788
Eszopiclona, 2600t
Etambutol, 2083t-2085t
efeitos oculares do, 2442
Etanercepte, 200
na psoríase, 2917t
Etanol, 179, 179f *See also* Uso/abuso de álcool
ingestão tóxica de, 778t-779t
Etexilato de dabigatran, 209
Ética, **5-11**
consentimento informado em, 5-7
dilemas em, 5
em testes genéticos, 221
na terapia celular, 245
na terapia gênica, 249
Etidronato, na doença de Paget, 1846t
Etileno glocol

efeitos no sistema nervoso central, 773t
intoxicação com, 775t-778t, 782t-787t, 857-858
Etnia
acesso a cuidado de saúde e, 18-21, 19t
câncer e, 1354
comunicação e, 16
doença cardiovascular e, 300
hipertensão e, 432, 432f
pneumonia pneumocócica e, 2096
qualidade do cuidado de saúde e, 18-19, 20f
saúde e, 16
tabagismo e, 22f
Etoposideo, 1340t-1349t
Etosuximida, 2657t-2658t
Eumicetoma *See* Micetoma
Eutanásia, 8-9, 8t
Evento adverso, 55
Everolimus, 1340t-1349t
Exame clínico *See* Exame físico
Exame das nádegas, no trauma, 795
Exame de campo escuro, 2225
Exame de hidróxido de potássio, na infecção cutânea, 2905-2907, 2905f
Exame de saúde periódico, **65-69**
avaliação do risco na, 65-66
histórico no, 65-66
triagem de doenças, **65-67**, 65t-66t
Exame do estado mental
na demência, 2638
na disfunção cognitiva executiva, 2636-2637
transtornos neuropsiquiátricos relacionados ao envelhecimento, 140-143, 140t

Exame do líquido cerebrospinal
banda oligoclonal na, 2588
em distúrbios neurológicos, 2588-2589, 2588t, 2588t
eritrócitos no, 2588t, 2691-2692
leucócitos no, 2588t, 2736, 2736t
na criptococose, 2579-2580
na doença do sono Africana, 2339
na encefalite, 2755-2756
na encefalite de St. Louis, 2512
na encefalite enteroviral, 2484-2485
na encefalite por Herpes simples, 2757-2758
na encefalite por West Nile, 2511-2512
na esclerose múltipla, 2588, 2726
na hemorragia subaracnoidea, 2691-2692
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2213
na leucoencefalopatia multifocal progressiva, 2449-2450
na meningite bacteriana, 2335-2336, 2736t, 2742
na meningite de Lyme, 2234, 2736t
na meningite enteroviral, 2483-2484
na meningite química, 2691-2692
na meningite viral, 2745
na polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, 2784-2785
na raiva, 2757-2758
na sarcoidose, 672
na síndrome de Guillain-Barré, 2784
nas poliomielites, 2760
na trombose do seio sagital, 2754
na tuberculose, 2248, 2736t
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2683
reação em cadeia da polimerase na, 2588

Exame físico, **28-36**
abdome, 10
avaliação psiquiátrica e, 12
baço, 10
cabeça e pescoço, 7
chaperonas para, 29
coração, 10
do adolescente, 75
fígado, 10
genitália, 11
história e, **28-29**, 29t
informação quantitativa para, 3, 29t
mama, 10
musculoesquelético, 32
na avaliação de dor, 163-164
na avaliação de uso de álcool, 182
pele, 12
pescoço, 7
pulmões, 13
resumo, 17
reto, 13
revisão dos sistemas, 5, 29t
sinais vitais, 28-29
tórax, 9
Exame neurológico, 2585-2586
em distúrbios endócrinos, 1631
em distúrbios espinais, 2619, 2621t
em lesões por corrente elétrica, 788-789
motor, 2585-2586, 2621t
na esclerose múltipla, 2724-2725

no coma, 2662t-2663t, 2663-2664
na avaliação nutricional, 1590t
na deficiência de cobalamina, 1236
na mielopatia, 2629
na miopatia, 2795
na neuropatia periférica, 2779-2781
na radiculopatia, 2625
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2682-2683
no botulismo, 2125
no coma, 2585-2586, 2662-2663, 2662t-2663t
reflexos na, 2585-2586, 2621t
sensitiva, 2585-2587
na esclerose múltipla, 2724-2725
Exame pélvico, 11
em distúrbios endócrinos, 1632
em trauma, 795
na doença gastrointestinal, 949
Exame retal digital
na doença gastrointestinal, 949
no câncer de próstata, 1520
Exames de saúde, periódicos, **52-56**
Exantema, **2921**, 2921t *See also Rash* Pele, lesões da
diagnóstico diferencial de, 2038-2039, 2039t
febre e, 2038-2039
na doença de Kawasaki, **2921**
na febre escarlate, 2921
na infecção pelo HIV, 2563-2564
na infecção por enterovírus, 2484-2485
na roséola, 2922
na rubéola, 2443, 2443f, 2922

na síndrome do choque tóxico, **2921**
no eritema infeccioso, 2922, 2922f
no hospedeiro neutropênico, 2047
no sarampo, 2439, 2440f, 2922
Exantema súbito (roséola), 2441t, 2922
Exaustão cardíaca, 768, 768q-769q, 768t-769t
Excitação, distúrbios de, **2669-2670**
Exemestane, 1340t-1349t
Exenatida, 1718t
Exercício *See also* Atividade física
acidente vascular encefálico por calor com, 768, 767t
anafilaxia com, 1880
broncoespasmo com, 770
epidemiologia de, 1619
função cardíaca com, 307
glicogenólise durante, 1555
na cardiopatia congênita do adulto, 470-471, 471t
na doença arterial periférica, 564
na doença cardiovascular, 300
na dor miofascial, 2007q-2008q
na fibromialgia, 2008
na hipertensão, 438
na insuficiência cardíaca, 347, 349, 362-363
na manejo da dor, 168
níveis de potássio com, 844
no diabetes mellitus tipo, 1, 1701
no diabetes mellitus tipo, 2, 1719
no tratamento da obesidade, 1625
perda de líquido com, 831
rabdomiólise com, 806-808, 807t-808t

Exoftalmos, 1672-1673, 1672f, 2817, 2816f

Exostoses, múltiplas, hereditária, **1851**

Exostoses múltiplas hereditárias, 1851

Exotoxina *See* Toxina(s)

Exotropia, 2814-2815

Expectativa de vida, 120

Exposição à fungos (mofo), 98, 97t

Exposição a material particulado, 97, 97t

Exposição ao amianto

benigna, 658

câncer pulmonar e, 1452

lavagem broncoalveolar na, 606t

placa pleural com, 600, 600f, 658

Exposição a pesticida, 97, 97t

Exposição à radiação infravermelha, 103

Exposição a solvente, 101, 97t, 1126

Exposição a ultrassom, 104

Exposição de radiação de micro-ondas, 103

Exposição nociva *See also* Doença ocupacional

alumínio, 115-117

arsênico, **114**

avaliação da, 94-95

berílio, 115-117

cádmio, **112-114**

chumbo, **110-116**, 110t

cobalto, 117

cromo, 116

distúrbios com, 96, 95t

dose de, 95

herbicida, 97, 97t

manganês, **114**
matéria particulada, 99, 97t
mercúrio, **112-116**
metal, 95t, 97
mofo, 98, 97t
níquel, 115-117
organoclorados, 97, 97t
pesticida, 97, 97t
poeira mineral, 98, 97t
prata, 117
radiação eletromagnética, 97, 97t
radiação infravermelha, 103
selênio, 115-116
solvente, 95t, 97
tempo de, 95
urânio, 117
zinco, 118
Exposição solar, 99t, 102, 129, 133, 1527-1528, 1531, 2897-2898
proteção contra, 2911-2912
sensibilidade relacionada à drogas/fármacos, 2937, 2937t
Expressão gênica, 239-240, 239t, 239-240, 239t
Extremidades *See also* Pé (pés)
exame das
na doença cardiovascular, 294-295, 297f
no trauma, 795
Extremidade superior *See also* Mão(s)
trombose venosa da, 581
Extubação, 743
Ezetimiba, em distúrbios lipídicos, 1554

F

Face *See also* Cabeça e pescoço
exame de, 7
Facilidade no cuidado de longo prazo, diarreia na, 1026
Fadiga
crônica, 2007t, **2009**
em distúrbios neurológicos, 2586-2587
na anemia, 1004
na doença cardiovascular, 291-292
na doença hepática, 1088
na esclerose múltipla, 2724-2725
na fibromialgia, 2006, 2008
na insuficiência cardíaca, 347
na miopatia, 2794
na morte do paciente, 12t-13t
Fagocitose, 1272f, 1274 *See also* Neutrófilos(s)
Fagócito(s) *See also* Macrófago(s) Monócitos(s) Neutrófilos(s)
distúrbios de, **1271-1279**, 1860, 1860t
diagnóstico de, 1277, 1279f
manifestações clínicas da, 1274-1275, 1275t
Fagossomas, 255
Fallot, tetralogia de, **468**, 467f
Família, do paciente no leito de morte, 12
Famotidina
na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
no prurido, 2910t
Fanciclovir
efeitos adversos do, 2413
excreção de, 2414t
na infecção por Herpesvírus, 2413-2414, 2414t
Faringe, 2860, 2860f *See also* Nasofaringe Orofaringe

candidíase da, 2861
infecção gonocócica da, 2143
inflamação do *See* Faringite
Faringite, **2860**, 2861f, 2861t
aguda, 2435
diagnóstico de, 2041
estreptocócica, 2101-2102, 2101f, 2101t
Farmacocinética *See* Fármaco(s), farmacocinética de
Farmacodinâmica *See* Fármaco(s), farmacodinâmica de
Farmacogenéticos, 238-239
Farmacogenômicos, 160, 161t, 239-240, 240t
Fármaco(s), **152-162** *See also* *classes específicas de fármacos*
absorção de, 152
interações medicamentosas e, 158
abuso de *See* Abuso de fármacos/drogas
acatisia com, **2713-2714**
acidente vascular encefálico isquêmico com, 2686
acúmulo de, 154, 154f-155f
na doença renal, 156
administração de, 124
adulteração de, 183
anafilaxia com, 161, 1880, 1883, 1886, 1886t
anemia aplásica com, 1241-1243, 1242t, 1245
anemia hemolítica imune com, 991
anemia sideroblástica com, 1192-1194
angioedema com, 1873-1874
avaliação de doença gastrointestinal e, 948
biodisponibilidade de, 152
câncer com, 1355t
colite isquêmica com, 1065, 1066t

deficiência de cobalamina com, 1233
deficiência de folato com, 1234-1235
dependência, 170, 183, 186t *See also* Vício Abuso de fármacos/drogas
depuração de, 152-153
dermatite de contato com, 2937
descontinuação, 156
diabetes insipidus com, 1662
diarreia com, 1026
disfunção do nó sinusal com, 405t
distribuição de, 152, 153f
  interações medicamentosas e, 158
doença pulmonar intersticial com, 642t, 650
dose, 153-154
dose de
  ajuste relacionado a depuração, 157
  aumento na, 158, 155f
  carga, 153-154, 158
  diminuição de, 156
  manutenção, 154-155, 155f
dose de manutenção, 154-155, 155f
dose diminuída de, 156
efeito de primeira passagem, 152
efeitos do potássio, 847-848
  durante gravidez, 1780t, 1782, 1787
efeitos lipídicos, 1552t
efeitos oculares de, **2829**, 2830t
efeitos psicoativos de, 142q, 143t
efusão pleural com, 702
eliminação de, 152-153, 153f-155f, 158
  interações medicamentosas e, 158-159

em idosos, 140, 143t, 158-159
em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t, 1782
eritema multiforme com, 2927
esclerose sistêmica com, 1962
esofagite com, 1005-1006, 1006t
farmacocinética de, 152-153, 153f, 154t
acúmulo de, 154, 154f-155f
alterações relacionadas à idade, 158-159
dose aumentada de, 158, 155f
dose carga e, 153-154
dose de manutenção e, 154-155, 155f
dose diminuída e, 159
interações medicamentosas e, 158-159
farmacodinâmica de, 153f
alterações relacionadas à idade em, 157
interações medicamentosas e, 160
farmacogenética da, 238-239
febre com, 2039-2040, 2040t
fibroesclerose multifocal idiopática com, 2017t
hemorragia intracerebral e, 2695t, 2694-2695
hepatotoxicidade do, 1088, **1120-1125**, 1121t *See also* Doença hepática, induzida por fármacos/drogas
hipercalcemia com, 1833-1834
hipercoagulabilidade com, 1321
hiperpigmentação com, 2950
hiperplasia gengival com, 2841, 2842f
hiperprolactinemia com, 1642t
hipofosfatemia com, 865
hipofunção plaquetária com, 1300
hipogonadismo com, 1751
hipomagnesemia com, 864

hipovolemia com, 831
índice terapêutico, 158, 156f
interação de micronutrientes com, 1613, 1613t
interações com catecolaminas, 1693, 1691f
janela terapêutica, 158, 156f
leucemia e, 1279-1280
ligação de proteínas, 154t, 159
meia-vida, 152
melanoníquia com, 2959f-2960f, 2959
metabolismo de
fatores genéticos em, 223, 223t
hepático, 1120, 1121t
interações medicamentosas e, 158
metemoglobinemia com, 958-1003
miocardite com, 376
miopatia com, 2802, 2802t
monitoramento de, 155-158, 156f
na doença hemodinâmica, 158
na doença hepática, 158
na doença renal, 156-158, 157t
necrólise epidérmica tóxica com, 2935, 2936f-2937f
nefrite intersticial com, 867, 868t, 882, 884t
nefrotoxicidade do, 885, 886f-887f
neuropatia periférica autônoma com, 2775t
neuropatia periférica com, 2792-2793, 2792t
neutrofilia com, 1257, 1257t, 2936
neutropenia com, 1261, 1262f-1263f, 1263
nistagmo evocado por olhar com, 2837
no paciente com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, 1040, 1212t
obesidade e, 1622, 1623t

osteoporose com, 1817-1818
overdose de, 158
pancreatite com, 1070-1071, 1071t
parkinsonismo com, 2701t
perda de cabelo com, 2954t
perda de peso com, 961t-962t
perda de sódio com, 830-831
perioperatório, 2869, 2871t, 2885
porfiria intermitente aguda com, 1567, 1568t
problemas auditivos com, 2853
pseudoporfiria com, 2928
pustulose exantemática generalizada aguda com, **2931**, 2931f, 2935
rabdomiólise com, 806-808, 807t
rash com, **2934**, 2935t, 2936f-2937f, 2937t
reação de hipersensibilidade com, 2935-2945, 2935t
reações adversas a, **161**, 1884 *See also* Alergia à medicamentos/drogas Interações medicamentosas
  diagnóstico de, 162
  epidemiologia de, 160
  etiologia de, 160, 161t
reações de fotossensibilidade com, 2937, 2937t
reações distônicas com, 2713-2714
remoção de diálise, 157t, 157
resposta imune a, 161
secura ocular com, 2825, 2827t
síndrome da secreção inapropriada de, hormônio antidurético com, 2890
síndrome da serotonina com, 2032, 2776-2777, 2878, 2488-2490, 2889t
síndrome do QT longo com, 422, 422t
síndrome lúpus like com, 1951-1953
síndrome mielodisplásica com, 1377
síndrome neuroléptica maligna com, 2713-2714

teratogenicidade, 1780t, 1787, 1788f
testes para, na intoxicação aguda, 774, 778t-779t
tique com, 2711t
tireoidite com, 1676
tolerância a, 156, 170
tópica, **2907**
toxicidade renal do, 868-869, 868t
toxidromos com, 771, 770t, 778t-779t *See also* *exposição a drogas específicas*
triagem em plataforma derivada de células-tronco para, 245
trombocitopenia com, 1288-1290, 1289t
úlceras gástricas com, 1013, 1014t, 1015
urticária com, 1873-1874
vasculite leucocitoclástica com, 2936
vício e, **170-173**, 171t *See also* Vício Abuso de fármacos/drogas
virilização com, 1741
volume de distribuição de, 152
Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), 165, 204-206, 204f
complicações cardiovasculares de, 206
complicações gastrointestinais de, 206, 1013, 1014t
diagnóstico de, 1016
prevenção de, 1018-1019
tratamento de, 1019
complicações vasculares dos, 206
em espondiloartropatias, 1944
hepatotoxicidade do, 1123
interação anti-hipertensiva com, 442-443
interação do ferro com, 1613t
interações medicamentosas com, 206
na artrite reumatoide, 1940
na cefaleia tipo enxaqueca, 2608q, 2607t

na dor lombar, 2623q-2624q
na gota, 2003
na osteoartrite, 1925, 1926t
tópico, 2908
ulcerações do intestino com, 1056
Fármacos antirreumáticos modificadores de doença, 1940-1941, 1941t
pré-operatória, 2871t
Fármacos ativadores de plaquetas, 210-212, 210f
Fármacos psicotrópicos *See also* Agentes antipsicóticos
complicações de, 2886-2891, 2887t
em pacientes geriátricos, 142q, 143t
síndrome metabólica com, 2886-2887
Fasciíte
eosinofílica, 2943
necrosante, 2947
plantar, 1932
Fasciíte eosinofílica, 1373t, 2943
Fasciíte necrosante, 2091, 2103, 2947
Fasciíte plantar, 1932
Fasciíte-poliartrite, paraneoplásica, 1373t
Fascíola hepática, 2388, 2388t
Fasciolíase, 1132t-1133t, **2387**
tratamento de, 2326, 2388t, 2390q
Fasciolopsíase, 2388t, **2389-2390**
Fator ativador de plaquetas, na anafilaxia, 1881-1882
Fator B, inativação do, 286
Fator de crescimento insulina-like I, 1648
Fator de crescimento insulina-like II, 1367
Fator de crescimento transformador-β, 253t
Fator de necrose tumoral-α, 253t

Fator de necrose tumoral-a, 253t, 1621t

Fator dês cresimento fibroblástico 23, na osteodistrofia renal, 930

Fator de veneno de cobra, 285

Fator de Von Willebrand, 1295

excesso de, 1317

multímeros do, 1296-1297

reposição do, 1298, 1298t

Fatores de crescimento hematopoiéticos, 997, 1271

aplicações clínicas de, 1168-1170

Fatores de crescimento, no câncer de pulmão, 1453

Fatores de transcrição, na hematopoiese

Fatores de virulência

em bactéria anaeróbia não formadora de esporos, 2131, 2131t

na *Escherichia coli*, 2160, 2164

na *Pseudomonas aeruginosa*, 2168, 2168t

no Bacillus anthracis, 2116

no *Staphylococcus aureus*, 2090

Fator estimulante da colônia de monócitos (M-CSF), 998

Fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), 253t, 998, 1271-1272

na neutropenia, 1264q-1265q

no câncer, 998

Fator II, deficiência de, 1304t, 1309

Fator inibidor de prolactina, 1637

Fator IX

aloanticorpos para, 1305-1306

autoanticorpos para, 1306-1307

deficiência de, 19t, **1301-1311**, 1302f-1303f, 1304t *See also* Hemofilia

excesso de, 1317

reposição de, 19t, 1303q-1306q, 1304t

Fator liberador de prolactina, 1637

Fator reumatoide, 818, 1899, 1899t, 1934, 1939
Fator V, deficiência de, 1304t, 1309
Fator VII
deficiência de, 1304t, 1309
excesso de, 1317
Fator VIII
aloanticorpos para, 1305-1306
autoanticorpos para, 1306-1307
deficiência de, 19t, 1295, **1301-1311**, 1302f-1303f, 1304t *See also* Hemofilia
excesso de, 1317
reposição de, 19t, 1303q-1306q, 1304t
Fator V Leiden, 1317
triagem para, 220
Fator X, 1283
deficiência de, 1304t, 1309
Fator XI
deficiência de, 1304t, 1306-1307
excesso de, 1317
Fator XII, deficiência de, 1304t, 1308
Fator XIII, deficiência de, 1284, 1304t, 1308
Faveolamento, na radiografia de tórax, 597
Febre, 36, **2035-2042**
avaliação de, 2037-2038
de origem desconhecida, 2039-2040, 2040t
em distúrbios endócrinos, 1630
em pacientes ambulatoriais, 2037
fisiopatologia da, 2036-2037, 2036f
hepatoesplenomegalia e, 2039, 2040t
linfadenopatia e, 2039, 2039t
na doença gastrointestinal, 949

na doença hepática, 1088
na infecção entérica, 2060t, 2059
na infecção pelo HIV, 2547-2548
na infecção pelo vírus Influenza, 2431-2432
na meningite bacteriana, 2737
no hospedeiro imunocomprometido, **2042-2049**
no paciente hospitalizado, 2037, 2038t *See also* Infecção hospitalar
persistente, 2046
pós-operatória, 2884
queixas musculoesqueléticas e, 2039
rash com, 2038-2039, 2038t
relacionada à drogas/fármacos, 2040, 2040t, 2089t
relacionada à neutropenia, 2044-2045, 2045t
tratamento da, 2045-2046, 2046f
relacionada ao câncer, 1376-1377
relacionada à ocupação, 653t
relacionada à transfusão, 1325-1326, 1325t
relapsa *See* Febre relapsa
taquicardia com, 36
viajante, 2037-2038, 2037t
Febre africana por picada de carrapato, 2262t, 2497t
Febre amarela, 108t, **2491-2500**, 2492t-2493t, 2495t *See also* Febre hemorrágica viral
imunização contra, 82t-86t, 91, 2499-2500
para viajantes, 2074t, 2076
transmissão da, 2491
Febre botonense, 2497t
Febre Chikungunya, **2504**
Febre da fiação de algodão, 659t
Febre da fumaça de polímeros, 659t
Febre da fumaça do metal, 659t

Febre da manhã de segunda-feira, 665

Febre da montanha, **2500-2501**

Febre da mosca do cervo *See* Tularemia

Febre das montanhas americanas, **2500-2501**

Febre das trincheiras, **2204**, 2204f, 2203t-2204t

tratamento da, 2207

Febre de Astrakhan, 2262t, 2264

Febre de Karelian, **2506**

Febre de Lassa, 108q, 108t, **2491-2500**, 2492t-2493t, 2495t, 2496f *See also* Febre hemorrágica viral

Febre de Pontiac, 2199

diagnóstico de, 2201

epidemiologia de, 2200

fisiopatologia da, 2200

manifestações clínicas da, 2200

Febre do carrapato do Colorado, **2500-2501**

Febre do Mediterrâneo familiar, 1275-1277, 1276t-1277t, **1917**, 1917t, 1919t

Febre do Mediterrâneo, familiar, 1275-1277, **1917**, 1917t, 1919t

Febre do Teflon, 659t

Febre do umidificador, **659**, 659t

Febre do vale Rift, 108t, 2492t-2493t, 2495t, 2499-2500, **2503** *See also* Febre hemorrágica viral

Febre escarlate, 2102, 2441t, 2921

Febre faringoconjuntival, **2435**, 2435t

Febre hemorrágica argentina, **2491-2500**, 2492t-2493t

imunização contra, 2499-2500

Febre hemorrágica com síndrome renal, **2491-2500**, 2492t-2493t, 2495t *See also* Febre hemorrágica viral

imunização contra, 2499-2500

Febre hemorrágica da Bolívia, 2491-2500, 2492t-2493t

imunização contra, 2499-2500

Febre hemorrágica da Crimeia-Congo, **2491-2500**, 2492t-2493t, 2495t *See also* Febre hemorrágica viral

Febre hemorrágica de Chapare, 2492t-2493t

Febre hemorrágica de Lujo, 2492t-2493t, 2495t *See also* Febre hemorrágica viral

Febre hemorrágica de Marburg, 108t, **2491-2500**, 2492t-2493t, 2495t, 2726 *See also* Febre hemorrágica viral

Febre hemorrágica de Omsk, 108t, **2491-2500**, 2492t-2493t, 2495t *See also* Febre hemorrágica viral

imunização contra, 2499-2500

Febre hemorrágica do Brasil, **2491-2500**, 2492t-2493t

Febre hemorrágica ebola, 108t, **2491-2500**, 2492t-2493t, 2495t, 2496f *See also* Febre hemorrágica viral

Febre hemorrágica *See* Febre hemorrágica viral

Febre hemorrágica sul-americana, 2495t *See also* Febre hemorrágica viral

Febre hemorrágica venezuelana, 2492t-2493t

Febre hemorrágica viral, **2491-2500**

bioterrorismo com, 105t-106t, 106, 108t

controle de reservatório para, 2499-2500

controle de vetores para, 2499-2500

definição de, 2491-2500, 2492t-2493t

diagnóstico de, 2496, 2498, 2496t-2497t

diagnóstico diferencial de, 2497t

doença bifásica na, 2496

epidemiologia de, 2491

fisiopatologia da, 2491

imunização contra, 2499-2500

manifestações clínicas de, 2494-2496, 2495t, 2496f

precauções de contato para, 2499

prevenção de, 2498

profilaxia pós-exposição para, 2499-2500

prognóstico para, 2499-2500

rastreando contato para, 2499-2500

testes laboratoriais nas, 2496, 2496t, 2498
transmissão de humano para humano de, 2491
transmitida por carrapato, 2491
transmitida por morcego, 2491
transmitida por mosquito, 2491
transmitida por roedores, 2491
tratamento de, 2498q-2499q
Febre maculosa das Ilhas Flinders, 2262t, 2264
Febre maculosa das Montanhas Rochosas, **2260**, 2262t, 2273t
diagnóstico de, 2263
epidemiologia da, 2260-2261, 2263f
manifestações clínicas da, 2261, 2925
prevenção de, 2263, 2263f, 2409
prognóstico para, 2263-2264
tratamento da, 2263q
vs. febre do carrapato do Colorado, 2500-2501
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
vs. meningite bacteriana, 2737
Febre maculosa do Mediterrâneo, 2262t, 2264
Febre maculosa israelense, 2262t, 2264
Febre maculosa japonesa, 2262t, 2264
Febre maculosa transmitida por pulga, 2262t, **2265**
Febre Mayaro, **2505**
Febre Onyong-nyong, **2505**
Febre Oroya, **2204**, 2203t-2204t
tratamento da, 2207
Febre periódica com estomatite aftosa, faringite, e adenopatia cervical, 1917t
Febre por Flebotomus, **2503**
Febre por picada de flebotomíneo, **2503**
Febre purpúrica do Brasil, 2148

Febre Q, 105t, 1138-1139, **2269**, 2272t
  definição de, 2269
  diagnóstico de, 2270, 2269t
  endocárdica, 539t, 2270
  epidemiologia de, 2269
  manifestações clínicas da, 2269-2270
  tratamento da, 2270q
  vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Febre quebra-ossos, 2502
Febre relapsa, **2237-2239**
  definição de, 2237
  diagnóstico de, 2238, 2238f
  epidemiologia de, 2237
  fisiopatologia da, 2237
  manifestações clínicas da, 2238
  prevenção de, 2238
  prognóstico para, 2239
  tratamento da, 2238q
  vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Febre relapsa transmitida por piolho, **2237-2239**, 2238f
  vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Febre reumática, 522, 525, 2103-2104
  eritema marginal da, 2934, 2933f
  vs. artrite reumatoide, 1939t
Febre tifoide, 2177
  diagnóstico de, 2177-2178
  fisiopatologia da, 2176-2177
  imunização contra, 82t-86t, 91, 2179
    para viajante, 2074t, 2076, 2179
  portador de, 2177, 2179

prognóstico para, 2177, 2179
tratamento da, 2179
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Febuxostate, na gota, 2003
Feixe de Bachmann, 304f-305f
Feixe de His, 316, 316f, 388
Feixe de Kent, 388
Felodipina
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Fêmur, deformidade em frasco de Erlenmeyer do, 1559, 1560f, 1849, 1849f
Fenacetina, 165
Fenciclidina
abuso de, 171t, 192
ingestão tóxica de, 778t-779t
Fenda labial/palatina, 1639
Fenelzina, na depressão, 2596t
Fenfluramina, efeito de micronutrientes e, 1613t
Fenilcetonúria, 1541, 1541t-1542t
Fenilefrina
efeitos do potássio da, 846
no choque, 747t, 752
Fenitoína, 223t, 2657t-2658t
eritema multiforme com, 1124
farmacocinética da, 154t
hepatotoxicidade da, 1125
ingestão tóxica da, 778t-779t
na insuficiência renal, 157t
reação de hipersensibilidade a, 2936f *See also* Alimento(s) Nutrição
Fenobarbital, 2657t-2658t

farmacocinética de, 154t
ingestão tóxica de, 778t-779t, 787t
na insuficiência renal, 157t
Fenômeno de Gallavardin, 523
Fenômeno de Raynaud, **568-569**, 770
definição de, 569
diagnóstico de, 571
epidemiologia do, 569
fisiopatologia do, 569
manifestações clínicas do, 568f-569f, 571
na esclerose sistêmica, 1963, 1965-1969, 1965f
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2213
no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
paraneoplásico, 1373t
primário, 570, 570t
prognóstico para, 571
secundário, 570, 570t
tratamento do, 570q
Fenômeno pseudo-Pelger-Huët, 1378, 1378f
Fenômeno sem refluxo, no acidente vascular encefálico isquêmico, 2677
Fenoxibenzamina, em tumores secretores de catecolaminas, 1693
Fentanil, 167t, 775t-777t
Fentolamina, na emergência hipertensiva, 447t
Feocromocitoma, **1690**
achados laboratoriais em, 1692-1693
cardiomiopatia dilatada com, 381
definição de, 1690
diagnóstico de, 1691-1693, 1692f
diagnóstico diferencial de, 1691-1692, 1691f
epidemiologia do, 1690

fisiopatologia do, 1690-1691
genética do, 1690
hipertensão com, 436t, 437
imagem do, 1693
maligno, 1694
manifestações clínicas do, 1690-1691, 1691t, 1691f
na gravidez, 1694, 1791
na NEM, 2A, **1731**, 1842
testes genéticos no, 1690
tratamento do, 1693q-1694q
vs. anafilaxia, 1882
Feo-hifomicose, **2323-2324**
definição de, 2320, 2323t
diagnóstico de, 2323-2324
epidemiologia de, 2323-2324
fisiopatologia da, 2323-2324
manifestações clínicas da, 2323
tratamento da, 2324q
Ferida
cicatrização da, 2898-2899, 2907
alterações relacionadas à idade na, 133
cirúrgica, infecção da, 2055
Ferritina, sérica, 1013, 1191t
na doença gastrointestinal, 949-952
na talassemia, 1217
Ferro, 1610t-1612t
absorção de, 1034
alimentar
absorção de, 1035, 1813
diretrizes para, 1587t

nefrolitíase e, 903, 906
osteoporose e, 1586
deficiência de, 1610t-1612t *See also* Anemia por deficiência de ferro
anemia megaloblástica e, 1236-1237
em mulheres, 1613
hepática, 1189, 1189f
homeostasia do, 1011, 1577f
na mucormicose, 2308
níveis corpóreos de, 1218
plasmático, 1011, 1189f
suplementar, 1191q
na anemia da doença crônica, 1016
na má absorção, 1038t
total, 1012
toxicidade do, 778t-779t, 782t-786t, 1610t-1612t
Ferroada de lagarta, 2407t, 2412
Fertilidade *See also* Infertilidade
após uso de contraceptivo oral, 1784
intoxicação por chumbo e, 110
Ferver, 2041, 2091, **2945**, 2946f
Feto *See also* Gravidez
desenvolvimento do, 1788f
efeitos da radiação no, 101
efeitos do diabetes materno no, 1797
sífilis no, 2225
Fexofenadina, 2898t-2899t, 2910t
Fezes
cultura/exame de, 2060t
coloração de Sudan para, 1032t
na amebíase, 2370

na criptosporidiose, 2361-2362
na diarreia crônica, 1028, 1030f, 1041-1042
na doença gastrointestinal, 953
na doença hepática, 1100
na estrongiloidíase, 2395-2396
na infecção por ancilóstomo, 2394
na infecção por *Salmonella*, 2177
na má absorção, 1031, 1032t, 1041
na pancreatite crônica, 1075-1076
na shigelose, 2180-2184
na yersinose, 2194
no cólera, 2154t, 2155
quantitativa, 1032t
gordurosa, 1031 *See also* Esteatorreia
diagnóstico de, 949-952, 954t-956t
na má absorção, 1041
intervalo osmótico das, 1043
pH das, 1043
sangue nas, 953, 1477, 1477t
testes de DNA nas, 1477, 1477t
Fibra
câncer colorretal e, 1585
hemorroida e, 1080q
Fibra de Brechenmacher, 388
Fibras de James, 388
Fibras de Mahaim, 390
Fibratos, em distúrbios lipídicos, 1553t, 1554
Fibrilação atrial, 392, 393t, 406t, 409-410, 409f
ablação por radiofrequência na, 428-429
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2679-2680, 2689t

anticoagulação na, 410
cirurgia do labirinto na, 430
minicirurgia do labirinto na, 430
na cardiomiopatia hipertrófica, 372
na fibrose endomiocárdica tropical, 384
na insuficiência cardíaca, 362-364
paroxística, 408
pós-infarto, 512
relacionada à idade, 130-131
relacionada ao álcool, 181
solitária, 409-410
tratamento da, 211t-212t, 410, 413f, 409, 413t-414t
Fibrilação ventricular, 417f-418f, **423**
epidemiologia da, 416
gestão de, 401, 400f, 428
morfologia QRS na, 417, 417f-418f
pós-choque, 429
pós-infarto, 512
re-entrada de onda em espiral e, 414, 415f-416f
resistente a tratamento, 400
Fibrilina, 1909
Fibrina, 1283, 1283f
Fibrinogênio
deficiência de, 1304t, **1308**
doença cardiovascular e, 301
excesso de, 1317
Fibrinólise, primária, 1313
Fibroblasto, na inflamação, 272-273
Fibroelastoma, papilar, 384
Fibroelastoma papilar, 384

Fibroesclerose *See* Fibroesclerose multifocal idiopática

Fibroesclerose multifocal idiopática, **2017-2018**

definição de, 2017

diagnóstico de, 2017

epidemiologia da, 2017

fisiopatologia da, 2017

manifestações clínicas da, 2017

prognóstico para, 2018

relacionada à drogas/fármacos, 2017t

tratamento da, 2017q

Fibroesclerose multifocal *See* Fibroesclerose multifocal idiopática

Fibrogênese imperfeita óssea, **1847**

Fibroides uterinos, **1517**

Fibromialgia, **2006**

diagnóstico de, 2007, 2007t

disfunção cognitiva na, 2007

disfunção endócrina na, 2009

dor na, 2006-2009

epidemiologia de, 2006

exercício na, 2009

fadiga na, 2006, 2009

fisiopatologia da, 2006

história do paciente na, 2007-2010

manifestações clínicas da, 2006-2010

prognóstico para, 2009

síndromes de sensibilidade central na, 2007

transtornos do sono na, 2006, 2008

transtornos psicológicos, 2008

tratamento da, 2007q-2008q, 2007t

vs. síndrome da fadiga crônica, 2007t

Fibronectina, 1908

Fibrose cística, **627-630**, 1539t

artrite na, 2015

aspergilose na, 2305

biopatologia da, 627

definição de, 627-629

diagnóstico de, 629-630, 629t

diagnóstico no adulto de, 628, 629t

envolvimento secundário de órgãos, 627-628

epidemiologia de, 627

exacerbação da, 629

fígado na, 627, 1128

genética da, 233, 627, 628t

glândulas sudoríparas na, 627

incidência de, 627

infecção na, 629-630

infecção por *Pseudomonas aeruginosa* na, 2169

infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* na, 2174

intestino na, 627

manifestações clínicas da, 592t, 627

pâncreas na, 627

prevenção de, 630

prognóstico para, 630

pulmões na, 627, 629

seios na, 627

tratamento da, 629q-630q

terapia gênica na, 249

trato gastrointestinal na, 629-630

trato reprodutor na, 627

triagem para, 221t, 629

Fibrose endomiocárdica, tropical, **383**

Fibrose endomiocárdica tropical, 383

Fibrose *See also* Cirrose

medula óssea *See also* Mielofibrose

pulmonar *See* Fibrose pulmonar, idiopática

sistêmica, 1964 *See also* Esclerodermia

nefrogênica, 970f-971f, **1969**

associada ao gadolínio, 969, 1905

Fibrose pulmonar
idiopática, 640, **644-652**
diagnóstico de, 644-645, 645f, 646t
epidemiologia da, 645
lavagem broncoalveolar na, 606t
manifestações clínicas de, 645
prognóstico para, 647
radiografia na, 597, 596f
radiografia torácica na, 643t
tratamento da, 646q
testes de função pulmonar na, 606t
Fibrose pulmonar idiopática *See* Fibrose pulmonar, idiopática
Fibrose sistêmica nefrogênica, **1969**
associada ao gadolínio, 967, 1905
extremidades superiores, 970f-971f
Fígado gorduroso *See* Doença hepática, gordurosa Esteato-hepatite
Fígado *See also* Doença hepática Insuficiência hepática e Hepática Hepatite Hepato
abscesso do, 1130t
amebiano, 1130t, 1132-1138, 2369, 2370f, 2370t
piogênico, 1129, 1130t
acúmulo de cobre no *See* Doença de Wilson
adenoma do, **1492-1497**, 1785
apoptose no, 1494
armazenamento de cobalamina no, 1231
aumento do *See* Hepatomegalia
avaliação do, 9, 949, **1088-1093**, 1091f, 1092t, 1095t, 1103f
pré-operatória, 2874-2875
biópsia de, 1092, 1100
na deficiência da antitripsina α1, 1126, 1127f
na doença hepática alcoólica, 1140

na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1141-1142, 1143f
na hemocromatose hereditária, 1126, 1126f, 1579
na hepatite, 1112, 1112, 1115t
no adenoma hepático, 1493
sangramento com, 1314
biotransformação na, 1120
câncer do *See* Carcinoma hepatocelular
choque, 745
cisto do
benigno, 1493-1497
equinocócico, 2378t, **2081-2082**, 2082f
complexo atrofia-hipertrofia do, 1496, 1496f
deposição de bilirrubina e, 1094, 1094f
depuração de drogas, 1099
disfunção relacionada à infecção do, 2039, 2040t
doença veno-oclusiva do, após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1331
efeitos da subnutrição no, 1594
efeitos do álcool no, 179, 180t, 183
efeitos medicamentosos no *See* Doença hepática, induzida por fármacos/drogas
efeitos tóxicos no, 774
funções do, 1088
gordura focal, 96, 1493-1497 *See also* Doença hepática, gordurosa
hemangioma cavernoso do, 970f, **1491**
hiperplasia nodular focal do, 1491f, **1492**
imagem de ressonância magnética do, 968, 970f
infecção por *Bartonella henselae*, 1138-1139, 2204t-2206t, **2205-2207**
infecção por *Candida* do, 2300, 2299f
lesões em massa, 1095t, **1490-1497**, 1490t, 1491f *See also* *tumores hepáticos específicos*
linfoma de células T do, 1408
metabolismo do colesterol pelo, 1010, 1158f

metabolismo lipídico no, 1547-1548, 1548f-1549f
na fibrose cística, 627
palpação do, 949, 1092, 1091f
percussão do, 1092
peso do, alterações relacionadas à idade no, 130
sarcoidose do, 671-672, 673t
suprimento sanguíneo do, 1088
transplante de *See* Transplante hepático
trauma no, 794f
tumores de, **1490-1497**, 1490t *See also tumores específicos*
avaliação de, 1490-1497, 1491f
benigno, 1491
maligno, **1493-1497**, 1495f
metastático, 1367
ultrassonografia do, 967
Figuras de Lichtenberg, 788-790, 790f
Filaríase, **2400**, 2400t
definição de, 2400-2401
diagnóstico de, 2401
eosinofilia pulmonar tropical na, **2402**
linfática, 2398t, **2401**, 2401f, 2403q-2404q
manifestações clínicas da, 2400-2401
tratamento da, **2401**
zoonótica, 2404
Filaríase linfática, 2401
biopatologia da, 2401
definição de, 2401
diagnóstico de, 2402
elefantíase na, 2401-2402, 2401f
epidemiologia de, 2401

hidrocele na, 2402
linfadenite aguda na, 2401
manifestações clínicas da, 2401
prevenção de, 2402
tratamento da, 2398t, 2403q-2404q
Filgrastima, 1340t-1349t
Filtro da veia cava, 580, 692
Filtro solar, 2911-2912
Finanças *See also* Custo(s)
cuidados em saúde, 23-24, 23f
paciente, 127, 127t
Finasterida, na hiperplasia prostática benigna, 923, 925t
Fingolimode, na esclerose múltipla, 2729
Fisiologia de Eisenmenger, 458, 464
Fisioterapia
na manejo da dor, 169
no cuidado crítico, 719
Fisioterapia torácica, na bronquiectasia, 634
Fisostigmina, na toxicidade de agentes anticolinérgico, 782t-786t
Fissura
anal, 1082, 1082f
cutânea, 2901t
Fissura anal, 1081, 1082f
Fístula
anal, 1082-1084
aortoentérica, 1068
artéria coronária, 467
arteriovenosa, 464
atrioesofageana, 1011
na doença de Crohn, 1044, 1049-1050

ótica, 2856
traqueoesofageana, 1011
Fístula anal, 1082-1085
Fístula arteriovenosa
pulmonar, 464
sopro na, 295t
Flatos, 959
Flebite, linfocítica, 1015
Flebotomia
na hemocromatose hereditária, 1126q, 1579q
na porfiria cutânea tarda, 1565f, 1570q
Flecainida, 410t-411t
Floxuridina, 1340t-1349t
Flucitosina, 2282
na criptococose, 2295q-2296q
na infecção por fungos dematiáceos, 2324q
Fluconazol, 2284
efeitos adversos do, 2284
formulações de, 2283
interações medicamentosas com, 2284
na AIDS, 2284
na candidíase, 2284, 2301q-2302q
na candidíase hepatoesplênica, 1132q
na coccidioidomicose, 2291q
na meningite criptocócica, 2284
na neutropenia, 2284
Fludarabina, 1340t-1349t
autoanticorpos para eritrócitos e, 1021
Flufenazina, 2601t-2602t
na síndrome de Tourette, 2711q

Flumazenil
na toxicidade de benzodiazepínicos, 782t-786t
na toxicidade de venlafaxina, 782t-786t
Flúor, 1610t-1612t
deficiência de, 1610t-1612t
Fluoroscopia
em distúrbios gastrointestinais, 966
na avaliação da doença reumática, 1903
5-Fluorouracil, 1340t-1349t
cardiomiopatia dilatada com, 376-377
no câncer, 240t
tópico, 2910
Fluoxetina
na depressão, 2596t
na síndrome do intestino irritável, 995t
na síndrome pré-menstrual, 1766
nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Fluoximesterona, 1340t-1349t
Flurazepam, 2600t
Flutamida, 1340t-1349t
Fluticasona
na bronquiectasia, 631-632
na DPOC, 624t
Flutter atrial, 392, 393t, 406t, 408, 408f-409f
ablação por radiofrequência no, 429-430
tratamento de, 410, 412-414
Flutter ocular, 2837
Flutter ventricular, 417, 417f-418f
Flutuação, 133, 2812, **2816**
Fluvoxamina, no prurido, 2898t-2899t

Fluxo sanguíneo
cerebral, 2672f, 2673f-2676f, 2674f-2675f, 2733-2734
coronário, 305
na insuficiência cardíaca, 342
na anemia, 1003
pulmonar
caudalização do, 597
cefalização do, 598, 598f
centralização do, 598f
equilibrado, 597
renal, 820
Fluxo sanguíneo encefálico, 2672f, 2673f-2676f, 2674f-2675f
na meningite, 2733-2734
Fobia, 2597t-2598t, **2599-2600**
Fobia social, 2597t-2598t
Fogachos, 1799
definição de, 1798
diagnóstico de, 1800, 1800t
epidemiologia de, 1798, 1799f
fisiopatologia de, 1799
história natural de, 1799
tratamento de, 1800q-1802q, 1801t-1804t
Folato, 1231, 1606t-1609t, 1614t
absorção de, 1034, 1233-1234
deficiência de, 1539t, 1606t-1609t, 2764t, **2765**
cerebral, 1234
classificação de, 1232t
defeitos do tubo neural e, 1585t, 1588
diagnóstico de, 1235, 1236f, 1238t
etiologia de, 1239

exame físico na, 1236
gravidez e, 1234
hereditária, 1234
história do paciente na, 1236
manifestações clínicas da, 1235
na doença celíaca, 1234-1235
no espru tropical, 1234-1235
nutricional, 1234
patogênese da, 1234-1235
prognóstico para, 1238-1240
relacionada ao álcool, 1234-1236
testes laboratoriais na, 1238, 1238t
tratamento da, 1239q, 1240t
dose diária recomendada para, 1230-1231
excreção de, 1234
fisiologia do, 1233-1234
interações com cobalamina, 1234
metabolismo do, 1234
necessidade de, 1614
profilático, 1239
sérica, 1237, 1238t
transporte de, 1233-1234
Foliculite, 2091, **2931-2932**, 2945
eosinofílica, 2566-2567, 2566f-2567f
estafilocócica, 2565-2566, 2565f
Pityrosporum, 2904, 2904f, 2933
Pseudomonas, 2932, 2932f, 2945-2948
pustular, eosinofílica, 2933
Foliculite decalvante, 2956-2957
Foliculite eosinofílica, 2566-2567, 2566f-2567f, 2932

Foliculite por *Pseudomonas*, 2932, 2932f, 2945-2948

Foliculite por Pityrosporum, 2933

Folículo de Graaf, 1764-1765

Foliculogênese, 1764

distúrbios da, **1773-1775**

Folículo piloso, 2894, 2894f, 2896, 2897f, 2954

Folinato

na toxicidade do metanol, 782t-786t

na toxicidade do metotrexato, 782t-786t

Fome, 1621

Fome *See also* Desnutrição proteico-energética

morte por, 1594-1595

resposta metabólica à, 1593-1594

Fomepizol

na toxicidade do etileno glicol, 782t-786t

na toxicidade do metanol, 782t-786t

Fomivirsen, na infecção por CMV, 2416

Fondaparinux, 209

na síndrome coronária aguda, 496

na trombose venosa profunda, 577t, 577

Forame oval patente, 2680

adulto, 462, 462q

Forma cruzada de Maltese, 2373, 2373f

Formoterol, na DPOC, 624t

Fórmula de Cockcroft-Gault, 816

Fosaprepitanto, na náusea e vômito, 964t-965t

Foscarnete

efeitos adversos do, 2415t, 2416

excreção de, 2414t

interações medicamentosas com, 2415t

na infecção por Herpesvírus, 2414t, 2416
resistência do citomegalovírus ao, 2416
Fosfatase alcalina, 1100
na doença hepática, 1099, 1102-1103, 1103f
Fosfatase alcalina leucocitária, 1258, 1389
Fosfatidilcolina, 1010, 1158t
Fosfato
alimentação, 1812-1813
excreção fracionada de, 866
homeostasia do, 1812-1813
manejo renal do, 825f-826f, 828, 1813
na osteomalácia hipofosfatêmica, 1830t
sérico, 1812
total, 1812
urinário, 1813
Fosfato de potássio, 866q
Fosfato de sódio, 866q
diarreia aquosa e, 1039
Fosfatoninas, 866
Fosfolamban, 370t
Fósforo
alimentar, 864-865
deficiência de, **866-867**, 866t-867t
excesso de, **866**, 866t-867t
metabolismo do, 864-865
plasmático, 865-866
terapia nutricional e, 1596
Fósforo amarelo, hepatotoxicidade do, 1126
Fosgene, 665
Fosinopril, na hipertensão, 439t

Fotoalergia, **2915**

Fotodermatoses, **2914**, 2914t

Fotoferese, na síndrome de Sézary, 2910

Fotofobia, 2816

Fotossensibilidade

na porfiria cutanea tarda, 1569

na porfiria eritropoiética congênita, 1572

na protoporfiria eritropoiética, 1570

relacionada à drogas/fármacos, 2935, 2937t

Fototerapia, 2911

na desordens do ritmo circadiano, 2669-2670

Fototoxicidade, **2915**

Fração de ejeção, 307t

Fração de ejeção ventricular esquerda, na insuficiência cardíaca, 342

Fragilidade, 120-123, 121t, 122f

Fragmentos de anticorpo específico da digoxina, 782t-786t

Fraqueza

neurocardiogênico *See* Síncope, neurocardiogênica

próxima, 2859, 2859t

Fraqueza, 2585-2586, 2586t-2587t

diafragmática, 695, 695t-696t

eletromiografia na, 2589

episódica, 2586-2587

intermitente, 2586-2587

na doença cardiovascular, 291-292

na esclerose amiotrófica lateral, 2718

na esclerose múltipla, 2724-2725

na miastenia grave, 2806, 2806f

na miopatia, 2794

na neuropatia motora multifocal, 2786-2787

na neuropatia periférica, 2779-2780
na síndrome de Guillain-Barré, 2784
nos distúrbios neurológicos, 2585-2586, 2586t-2587t
pós-operatório, 2882-2883
Frataxian, 370t
Fratura de marcha, 1932
Fratura(s)
em lesões por corrente elétrica, 789
estresse, 1932
osteoporótica, 1814, 1818
prevenção de, 131
Frieira, 570, 571f, 769-770
Frutose, 959
diarreia aquosa com, 1038
Frutosúria, 1541t-1542t
Fulvestranto, 1340t-1349t
Fumarato de clemastina, 2910t
Função sexual
no sexo feminino, 1775
no sexo masculino, 1747-1748, 1748f
Fundoscopia, na endocardite infecciosa, 536
Furoato de diloxanida, na amebíase, 2371t
Furosemida
na hipertensão, 439t
na hipervolemia, 835, 835t
Furúnculo, 2041, 2091, **2946**, 2946f
Futilidade, 7-8

G

Gabapentina, 2657t-2658t
na dor, 166t

na síndrome das pernas inquietas, 2713q
no prurido, 2898t-2899t
nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Galactomanana, 2305
Galactorreia, 1651
Galactosemia, 1541t-1542t
catarata na, 2828
Galanina, 1621t
Gamopatia
biclonal, 1418
monoclonal, 2785t, **2786-2789**
de significado indeterminado, **1416-1418**, 1418f, 1419t
Gamopatia biclonal, 1418
Gamopatia monoclonal, 2785t, **2786-2789**
Gamopatia monoclonal de significância indeterminada, **1416-1417**
associações de doenças, 1418-1419
biopatologia da, 1417
cadeia leve, 1419
definição de, 1417, 1419t
diagnóstico de, 1418
epidemiologia de, 1417, 1418f
manifestações clínicas da, 1417
prognóstico para, 1418
progressão da, 1420t
Ganciclovir
efeitos adversos do, 2415, 2415t
excreção de, 2414t
interações medicamentosas com, 2415t
na infecção por Herpesvírus, 2414-2415, 2414t
resistência do CMV ao, 2415

Gânglio

joelho, 1907f

punho, 1930

Gangliocitoma, 1640

Ganglioglioma, 1437

Gangliosidoses, 1542

Gangrena gasosa, **2124-2125**

Gangrena, gasosa, **2124-2125**

Ganisetrona, na náusea e vômito, 964t-965t

Garganta, 2860, 2860f *See also* Orofaringe Faringe

distúrbios de, **2860-2863**

dor, **2860**, 2861f, 2861t

Garganta inflamada, **2860**, 2861f, 2861t

Gás(es)

gastrointestinal, 959-965

pleural *See* Pneumotórax

toxicidade irritante do, 665

Gases sanguíneos, 603t

na asma, 613

na insuficiência respiratória aguda, 725-726

no cuidado crítico, 720

nos distúrbios ácido-básicos, 850-854, 853f, 853t

Gases sanguíneos arteriais *See* Gases sanguíneos

Gastrectomia

câncer gástrico e, 1463

deficiência de cobalamina e, 1231

má absorção com, 1031

úlceras após, 1016

Gastrina, sérica, 1016, 1486

Gastrinoma, 862, **1484-1490**, 1485t

definição de, 1484
diagnóstico de, 1016, 1485-1486
diagnóstico diferencial de, 1486
epidemiologia do, 1484
extrapancreático, 1486
fisiopatologia do, 1485-1486
imagem no, 1486
manifestações clínicas do, 1486
no MEN, 1, 1486, 1731
prognóstico para, 1487
tratamento de, 1486q
úlceras pépticas no, 1015, 1014t
Gastrite, 1012 *See also* Úlcera péptica
alcoólica, 182, 1016
atrófica, 1464
epidemiologia da, 1013
erosiva, 1012, 1016f
H. pylori na, 1013
Gastroduodenite, linfocítica, 1015
Gastroenterite, **2059-2063** *See also* Diarreia, infecciosa
adenoviral, 2435, 2435t
astrovírus, 2487-2488, 2488t
Campylobacter jejuni, **2157-2159**, 2158t
diagnóstico de, 2041
eosinofílica, 1040
norovírus, **2487-2490**, 2488t
rotavírus, **2487-2490**, 2488t
sapovírus, 2487-2488
Yersiniae, **2193**
Gastroenterite eosinofílica, 1040

Gastroenterite por Sapovírus, 2487-2488
Gastroparesia, **987**, 988t, 2775-2776
  diagnóstico de, 990, 988f-989f
  na esclerose sistêmica, 1966
  no diabetes mellitus tipo, 1, 1709
  tratamento da, 889q
Gastropatia, congestiva, 1068
Gastrostomia percutânea endoscópica (PEG), 977
GAVE (ectasia vascular antral gástrica), 1068, 1966, 1967
Gaviscon, na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
Gefitinibe, 202
  no câncer de pulmão, 240t
Gelatinases, na inflamação, 274t
Gemfibrozil, na isquemia miocárdica estável, 483
Gemifloxacina, 2083t-2085t
  rash com, 2032
Gendicina, 249
Gene de fusão BCR-ABL, 1388-1389, 1388f
Gene de fusão FIP1L1-PDGFRA, 383
Gene de reparo do DNA, 1357-1358
Gene *AICDA*, 1862
Gene *AIRE*, 1770
Gene *APC*, 1472, 1475
Gene *APOE*, 2641-2642
Gene *APP*, 2641-2642
Gene *ASXK1*, 1248t
Gene *ATP6B1*, 918
Gene *ATP6N1B*, 918
Gene *ATP7A*, 1574
Gene *ATP7B*, 1574-1575

Gene *BANK1*, 1952

Gene *BLK*, 1952

Gene *BRCA1*, 45, 221, 1360, 1360f, 1504

Gene *BRCA2*, 45, 221, 1360, 1360f, 1504

Gene *BSND*, 918

Gene *BTK*, 1861

Gene *CBL*, 1248t

Gene *CFTR*, 627, 628t, 1071, 1075

Gene *CIAS1*, 1258

Gene *CLCNKB*, 917-918

Gene *COL1A1*, 1914, 1915t

Gene *COL1A2*, 1914, 1915t

Gene *COLQ*, 2810

Gene *CYP2C9*, 238-239

Gene *DCC*, 1475

Gene *DMT-1*, 1577

Gene *DOK7*, 2810

Gene *DPC4*, 1482

Gene *E1F2B*, 1770

Gene *EGR1*, 1377

Gene *FBN1*, 1912

Gene *FCGR2A*, 1951

Gene *FCGR3A*, 1951

Gene *FECH*, 1570

Gene *FLT3*, 1378

Gene *FMR1*, 1770, 2769

Gene *FOXL2*, 1770

Gene *FSHR*, 1770

Gene *G6PD*, 1041

Gene *GALT*, 1770

Gene *GATA1*, 1258

Gene *GHR*, 1540

Gene *GRN*, 2645-2646

Gene *HBB*, 1227

Gene *HER2*, 1505-1506

Gene *HESX1*, 1639

Gene *HFE*, 263, 1125, 1576-1577, 1580-1581

Gene *IKZF1*, 1248t

Gene *INHA*, 1770

Gene *IRAK1*, 1952

Gene *IRF5*, 1951

Gene *IT15*, 2708

Gene *ITGAM*, 1952

Gene *JAK2*, 1248-1249, 1248t

Gene *KAL1*, 1639

Gene *KCNJ1*, 918

Gene *KIT*, 986, 1888, 1890-1891

Gene *LNK*, 1248t

Gene *LRRK2*, 2697-2698

Gene *LYN*, 1952

Gene *MCKD1*, 915

Gene *MCKD2*, 915

Gene *MECP2*, 2771-2772

Gene *MEFV*, 1917-1918

Gene *MET*, 1498

Gene *MLL*, 1377

Gene *MPL*, 1248, 1248t

Gene *MTHFR*, 1319

Gene *MVK*, 1920

Gene *MYH9*, 901

Gene *MYH*, **1473**

Gene *NLRP3*, 1921

Gene *NOD2/CARD15*, 1044, 1921

Gene *OCTN1*, 1043-1044

Gene *ORMDL3*, 611

Gene *p16*, 1482, 1482f

Gene *p53*, 1482, 1482f

Gene *PDGF*, 1498

Gene *PDGFR*, 1378

Gene *PHOX2B*, 610

Gene *PIGA*, 1028

Gene *PINK1*, 2697-2698

Gene *PIT1*, 1643

Gene *PITX2*, 1639, 1643

Gene *PKD1*, 910-914

Gene *PKD2*, 910-914

Gene *PKHD1*, 914

Gene *PML*, 1359

Gene *PRNP*, 2761-2762

Gene *PROP1*, 1643

Gene *PRSS1*, 1071, 1075

Gene *PTEN*, 1504

Gene *PTPN22*, 1934, 1951

Gene *RAR*, 1359

Gene *RET*, 986, 1732, 1842

Gene *RPS14*, 1377

Gene *RUNX1*, 1377

Gene *SDHAF2*, 1690

Gene *SDHB*, 1690

Gene *SDHC*, 1690

Gene *SDHD*, 1690

Gene *SLC12A2*, 917

Gene *SLC12A3*, 918

Gene *SLC3A1*, 915

Gene *SLC4A1*, 918

Gene *SLC7A9*, 915

Gene *SM1*, 2384

Gene *SMN*, 2720-2721

Gene *SPINK1*, 1071, 1075

Gene *SPINK*, 629

Gene *STAT4*, 1952

Gene *STK11*, 1473

Gene *TET2*, 1248t

Gene *TGFBR1*, 1912

Gene *TGFBR2*, 1912

Gene *TMPRSS6*, 1013

Gene *TNFAIP3*, 1952

Gene *TNFRSF1A*, 1919

Gene *TREX1*, 1952

Gene *TSC1*, 2771

Gene *TSC2*, 2771

Gene *UBE3A*, 229

Gene *UDG1*, 1248t

Gene *UDG2*, 1248t

Gene *UGT1A1*, 1096

Gene *UNG*, 1862

Gene *UROD*, 1569

Gene *UROS*, 1572

Gene *VHL*, 1498

Gene *VKORC1*, 238-239

Gene *VWF*, 1295-1296
Gênero
câncer pulmonar e, 1452
doença cardiovascular e, 300
doença reumática e, 1894
hipertensão e, 432
vasculite e, 1981
Gene(s), 224, 225f *See also* Genética e *genes específicos*
desequilíbrio de linkage, 263-266
HLA *See* Antígenos leucocitários humanos (HLAs)
mutação no, 227-228, 227f *See also* Mutação(s)
terapêutica *See* Terapia gênica
Genes da globina, 1213-1214, 1220, 1222f
Genes erm, 2029-2030
Genes *NPHP*, 915
Genes supressores de tumor, 1357, 1360t, 1361, 1453
Genética, 2, **220-223** *See also* Antígenos leucocitários humanos (HLAs)
aplicações clínicas da, **236-241**, 237f, 237t
doença e, 220-223, 221f, 221t
em erros inatos do metabolismo, 1539t, 1541t-1542t
em esferocitose hereditária, 997
em nefropatias diabéticas, 894
estigma e, 3-4
estudos de avaliação do risco, 222
estudos populacionais em, 222
na anemia sideroblástica, 985
na apneia obstrutiva do sono, 705
na artrite psoriaseforme, 1949
na artrite reumatoide, 1933, 1934t
na asma, 610

na bronquiectasia, 631
na cardiomiopatia, 221t, 342, 370t
na cardiomiopatia dilatada, 342, 370t
na cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica, 381
na cardiopatia congênita, 458
na colelitíase, 1016
na colite ulcerativa, 1043-1045
na deficiência de a 1-antitripsina, 221t, 619, 1126
na dermatomiosite, 1975
na doença cardiovascular, 237t, 301
na doença celíaca, 1035
na doença das células falciformes, 1221t, 1222f, 1227
na doença de Alzheimer, 2641-2642
na doença de Charcot-Marie-Tooth, 2781
na doença de Crohn, 1043-1045
na doença hepática induzida por fármacos/drogas, 1120
na doença intestinal inflamatória, 1043-1045
na doença por príon, 2761-2762
na DPOC, 619
na eliptocitose hereditária, 998
na epilepsia, 2648-2650
na esclerodermia, 1962
na esclerose múltipla, 2722
na fibrose cística, 232, 627, 628t
na hanseníase (lepra), 2256-2257
na hemocromatose, 221t, 1576-1577
na hemofilia, 1302
na hemoglobinúria paroxística noturna, 993
na hipertensão, 434
na imunodeficiência primária, 1858

na infecção, 2028
na insuficiência da medula óssea hereditária, 1244
na leucemia aguda, 1381
na leucemia linfocítica crônica, 1394
na leucemia mieloide crônica, 1389
na mastocitose, 1888
na nefrolitíase, 904
na obesidade, 1619
na osteoartrite, 1922
na pancreatite, 1071, 1075
na polimiosite, 1975
nas espondiloartropatias, 1945-1950
na síndrome de Marfan, 221t, 1912
na síndrome do intestino irritável, 992
na síndrome do QT longo, 221t, 389
na síndrome mielodisplásica, 1377-1378
na talassemia, 1213-1214, 1213t
no câncer, **1357-1359**, 1358f
no câncer colorretal, 221, 221t
no câncer de mama, 221, 221t
no câncer gástrico, 1464
no carcinoma de células renais, 1498, 1498t
no diabetes mellitus, 1696, 1713
no feocromocitoma, 1690
no linfoma de Hodgkin, 1411
no linfoma não Hodgkin, 1398-1410, 1402t
no melanoma, 1527
no metabolismo de fármacos/drogas, 223, 223t
no mieloma múltiplo, 1419
no vício de drogas, 171

Gengiva
hiperplasia da, 2841, 2842f
papiloma da, 2840-2841, 2842f
Gengiva *See* Gengiva
Gengivoestomatite, 2466, 2466f, **2930-2932**
Genitália
ambígua *See* Desenvolvimento sexual, distúrbios de
desenvolvimento da, 1738f
exame da, 10
Genoma
HIV, 2528-2529, 2528f-2529f, 2529-2530
humano, 223, 224t, 236-239
microbiano, 238, 2028
Genoma humano, 223, 224t, 236-239
Genômica pessoal, 238
Gentamicina, 2083t-2085t, 2087
Geofagia, 1012
GERD *See* Doença do refluxo gastroesofágico (GERD)
Giardíase, **2364-2366**
biopatologia da, 2365
definição de, 2364, 2364f
diagnóstico de, 2366
epidemiologia da, 2362-2363
má absorção e, 1036
manifestações clínicas da, 2362-2363
prevenção de, 2366
tratamento da, 2326, 2366q
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Gigantismo, **1649-1650**
Glândula hipófise

anterior, **1643-1647**
adenoma da *See* Adenoma de hipófise
anatomia da, 1643
deficiência de hormônio da, **1644**, 1644t, 1646t
doença infiltrativa da, 1645
embriologia da, 1643
imagem da, 1643
regulação de feedback da, 1644
distúrbios da, insuficiência suprarrenal com, 1685
efeitos da doença hipotalâmica na, 1641-1643
hormônios da, 1636-1637
deficiências da *See* Hipopituitarismo
secreção de, 1638
organização neuroendócrina da, 1636, 1636f
posterior, **1659-1665**
anatomia da, 1659-1665, 1659f
hormônios da, 1659-1665, 1660f *See also* Ocitocina Vasopressina
regulação neuroendócrina da, 1638
Glândula parótida *See also* Glândula salivar
aumento da, **2843**
Glândula próstata, 922, 922f-923f
exame de, 10
hiperplasia benigna da, **922**
achados laboratoriais na, 924
definição de, 922
diagnóstico de, 924
diagnóstico diferencial de, 923
epidemiologia da, 921
exame físico no, 924
fisiopatologia da, 921

manifestações clínicas da, 922, 922f-923f
prevenção de, 924
prognóstico para, 925
tratamento de, 924q, 925t
inflamação da *See* Prostatite
obstrução de, insuficiência cardíaca e, 362-364
Glândula salivar
aumento da, 2842t
assintomática, **2843**
primária, 2842
secundária, 2842-2843
câncer da, 1444, 1448, 1450, 1461
distúrbios de secreção da, 2842-2843, 2843t
doença autoimune de *See* Síndrome de Sjögren
doença primária de, 2842, 2842t
doença secundária de, 2842
Glândulas de Meibomian, 2812
carcinoma das, 2818
Glândulas de Zeis, carcinoma de, 2818
Glândulas lacrimais, 2812
doença autoimune das *See* Síndrome de Sjögren
tumores das, 2829
Glândulas paratreoides, 1831-1832
adenoma das, 1835 *See also* Hiperparatireoidismo, primário
carcinoma das, 1835
destruição cirúrgica das, 1837
hiperplasia das, 1842
Glândula(s) sebácea(s), 2894, 2894f, 2896
carcinoma de, 2818
cisto de, 2938

hiperplasia de, **2931**, 2931f
tumores de, 2938
Glândulas sudoríparas, 2894, 2894f, 2896
apócrina, 2894f, 2896
écrina, 2894f, 2896
na fibrose cística, 628
Glândulas suprarrenais, 1680, 1680f *See also* Córtex suprarrenal Medula suprarrenal
alterações relacionadas à idade nas, 131-132
no choque, 751
Glândula tireoide, **1665-1680**
anatomia da, 1665-1666
autoanticorpos, 1666, 1670, 1673
avaliação de, 7, 1666, 1667t
biópsia por aspiração por agulha fina de, 1677-1678, 1678f
captação de iodo radioativo pela, 1667
captação de pertecnetato de tecnécio, 1667
carcinoma anaplásico da, 1678f, 1679-1680
carcinoma de células de Hürthle da, 1678
carcinoma folicular da, 1678
carcinoma medular de, 1678f, 1679, **1731**, **1841-1843**
carcinoma papilar, 1678f, 1678
célula C da, 1665
doença da *See also* Hipertireoidismo Hipotireoidismo Tireoidite Tireotoxicose
avaliação pré-operatória de, 2874-2875
na gravidez, 1789t
neoplásica, **1678**
nodular, **1677**, 1678f
triagem para, 65
ectópica, 1671
embriologia da, 34

exame físico de, 1666, 1677
fisiologia da, 1665-1680
função da, 1666
hiperplasia de célula C da, 1842
histologia da, 34
imagem do, 1632, 1667, 1673, 1673t
imagem funcional da, 1667
infecção de, 1675
linfoma de, 1678f, 1680
na doença não tireoidal, 1670
nódulos, **1677**, 1678f
Glaucoma, **2823**, 2831
agudo, 2814t
ângulo aberto, 2823-2825, 2823f
ângulo fechado, 2816, 2824, 2824f
pós-traumático, 2820
pseudoesfoliativo, 2824
secundário, 2824
Gliburida, 1718, 1718t
Glicilciclinas, 2081t, 2083t-2085t
resistência à, 2082t
Glicocorticoides *See also* Corticosteroide(s)
deficiência de, **1653** *See also* Hiperplasia suprarrenal congênita
distúrbios lipídicos e, 1552t
excesso de *See* Doença de Cushing Síndrome de Cushing
função de, 1680-1681
na artrite reumatoide, 1940, 1941t
osteoporose e, 1823
reposição de, 1687q
tópico, 2907, 2907t-2908t

Glicoforinas, 1033, 1204f
Glicogênio, 1555, 1556f
Glico-hemoglobina, 1701, 1728
Glicólise aeróbica acelerada, 744
Glicoproteínas, 1908
Glicosamina, na osteoartrite, 1925
Glicosaminoglicanas, depósitos dermatológicos de, 1672
Glicose-6-fosfatase, 1555, 1556f, 1556t
Glicose-6-fosfato, 1555
Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), 160-161, 1210f
  efeitos da dapsona na, 2908
Glicose *See also* Hiperglicemia Hipoglicemia
  CSF, 2588, 2588t, 2736, 2736t
  jejum, 1715-1716
    problemas, 1712
  líquido pleural, 701t
  metabolismo cerebral do, 2673f-2676f
  metabolismo da
    cerebral, 2673f-2676f
    efeitos de contraceptivos orais na, 1784
    efeitos de corticosteroides na, 195
  na hipercalemia, 850-851
  na toxicidade do antagonista do canal de cálcio, 782t-786t
  na toxicidade do antagonista do receptor β-adrenérgico, 782t-786t
  no IM com elevação do segmento ST, 511
  plasmática, 1715
    na hiponatremia, 837
  regulação da
    no estado alimentado, 1723-1724
    no estado de jejum, 1724

sanguínea
avaliação pré-operatória de, 2874-2875
na doença renal crônica, 928
no diabetes mellitus associado à gravidez, 1795-1796
no diabetes mellitus tipo, 1, 1701, 1702t
nutrição parenteral e, 1604
pós-operatória, 2885
sérica, 1723-1727, 1726f, 1727t
urinária, 816, 1539t
Glicosídeos cardíacos, ingestão tóxica de, 775t-777t, 782t-786t
Glicosilfosfatidilinositol
deficiência de, 994
síntese de, 1028
Glicosúria, 817, 1539t
Glimepirida, 154t, 1718, 1718t
Glioblastoma, **1437**, 1436f
Glioma, **1436**
óptico, 1437
tronco encefálico, 1437
Glipizida, 1718, 1718t
Gliptinas
Globo
proeminente, 2817, 2816f
ruptura do, 2820
Globulina ligante de hormônio sexual, 1747
Globulina ligante de tiroxina, 1666
Glomeruloesclerose
Kimmelstiel-Wilson, 895
segmentar, focal, **876**, 876f
Glomeruloesclerose de Kimmelstiel-Wilson, 895

Glomeruloesclerose segmentar focal, **875**, 876f
Glomerulonefrite
aguda, 868-869, 868f, **877-878**
associada à vasculite, 880
com abscesso visceral, 880
com endocardite, 879
complexo imune, 880
membrana basal antiglomerular, **880**, 880f, 880t
membranoproliferativa, **877**, 876f
na púrpura de Henoch-Schölein, 879
na síndrome de Alport, 881
nas nefropatias de imunoglobulina A, **877**, 878f
paraneoplásica, 1376
pauci-imune, 880
pós-estreptocócica, 820, **879**, 879f, 2104
rapidamente progressiva, 870, **880**, 880t, 881f
Glomerulonefrite membranoproliferativa, **877**, 876f
Glomerulonefrite pós-estreptocócica, 819, **880**, 879f, 2104
Glomerulopatia
fibrilar, 882
imunotactoide, 882
Glomerulopatia imunotactoide, 882
Glomerulopatias fibrilares, 882
Glomérulo(s), 814
distúrbios de, 872-881 *See also distúrbios específicos*
definição de, 872
diagnóstico de, 872
epidemiologia de, 872
fisiopatologia de, 872
manifestações clínicas de, 873

estrutura do, 823, 824f
Glucagon
na anafilaxia, 1883q
na hipoglicemia, 1728q
na toxicidade do antagonista de canal de cálcio, 782t-786t
na toxicidade do receptor antagonista β-adrenérgico, 782t-786t
plasmático, 1487
Glucagonoma, 1485t, **1487**, **1729**, 1729t
definição de, 1487
diagnóstico de, 1486-1487
fisiopatologia do, 1487
manifestações clínicas de, 1487, 1487f
prognóstico para, 1488
tratamento do, 1488q
Glucocerebrosidase
deficiência de, **1559**, 1560f
recombinante, 1543-1545, 1360q
Gluconato de cálcio
em taquiarritmias resistentes, 402
na hipercalemia, 850-851
na intoxicação aguda, 782t-786t
Gluconato de clorexidina, para revestimento de cateter, 2056
Gluconato férrico de sódio, na anemia por deficiência de ferro, 1013
γ-Glutamil transpeptidase, 1099
Glutamina, na nutrição enteral, 1598
Glutationa, metabolismo da, distúrbios do, 1004
GLUTs (transportadores de glicose), defeitos em, 1540, 1539t-1540t
GM-CSF, 253t, 1271
Gnatostomíase, 2398t, **2400**
Goma de nicotina, 176, 175t

Gomas, 2224

Gônada(s) *See also* Ovário(s) Testículo(s)

biópsia de, 1744

desenvolvimento de, 1737, 1738f

disgenesia mista, 1743, 1763

disgenesia pura, 1770

lesão por radiação ionizante, 98

Gonadotropina coriônica humana (HCG), relacionada a tumor, 1366

Gonadotropina(s), 1519 *See also* Hormônio estimulante do folículo (FSH) Hormônio luteinizante (LH)

deficiência de, 1641

produção tumoral de, 1647t, 1657

secreção de, 1638

testes para, 1650t

Goniautoxinas, 804t, **806**

Gonorreia, **2141** *See also* Infecção por *Neisseria gonorrhoeae*

acompanhamento para, 2145

diagnóstico de, 2140

epidemiologia da, 2139-2140

fisiopatologia da, 2140

infecção pelo HIV e, 2551-2552

manifestações clínicas da, 2141-2145, 2141f

prevenção de, 2144

retal, 2142-2145

tratamento da, 2144q-2145q, 2145t

triagem para, 66t, 65

Gordura(s)

alimentar

absorção de, 1035, 1813

diretrizes para, 1587t

nefrolitíase e, 903, 906

osteoporose e, 1586
corporal *See* Tecido adiposo Obesidade
hepática *See* Doença hepática, gordurosa
Gosto *See* Paladar
Gota, **1999**
aguda, 2002-2003, 2001f
atípica, 2002
clássica, 2001, 2001f-2002f
crônica (avançada), 2001, 2002f, 2003
definição de, 1999
deposição de cristal na, 2001
diagnóstico de, 2002-2003, 2002f
epidemiologia de, 1999, 1999f
fisiopatologia da, 1999-2001, 2000f
insuficiência cardíaca e, 362-364
manifestações clínicas da, 2002-2005
nefrolitíase e, 904
paraneoplásica, 1373t
prevenção de, 2003q
radiografia na, 2003
saturnina, 2002
subexcreção de urato na, 2000, 2000f, 1999t
superprodução de urato na, 2000, 1999t
tofos, 2001, 2002f
tratamento de, 2003q
uso de álcool e, 183
vs. artrite reumatoide, 1939t
Gotejamento pós-nasal, 591f, 592t
Gradiente de oxigênio arterial alveolar, 719, 721t
Gradiente de potássio transtubular (TTKG), 816, 847

Grandes artérias
transposição completa das, 468, 471t
transposição corrigida congenitamente das, 470
Granuloma
hepática, 1138, 1138t
na imunodeficiência variável comum, 1863
na sarcoidose, 669
na tuberculose, 2243-2244
renal, 884-885
Granuloma inguinal, **2208-2209**, 2208f
Granulomatose de Wegener, 1980t-1981t, **1985**
doença pulmonar intersticial com, 650
envolvimento gastrointestinal na, 1067
meningite na, 2747-2748
neuropatia vasculítica na, 2788-2789, 2789t
púrpura na, 1985, 1985f
tratamento da, 1985
Granulomatose, de Wegener *See* Granulomatose de Wegener
Granulomatose linfomatoide, 2476
Granulopoiese, 1271-1272, 1272f
Grânulo(s)
eosinófilo, 1280
neutrófilo, 1271-1272, 1272f, 1272t
defeitos em, 1275
Grão de bico, 2766
Grãos, alimentação, 1587t
Gravidade específica, urinária, 817
na hipovolemia, 832
Gravidez, **1787**
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2684-2685

adolescente, 76-77
agentes antibacterianos na, 2030
alterações fisiológicas da, 1787, 1789t
anemia aplásica na, 1243
anti-hipertensivos na, 1790q
asma na, 617, 1789t, **1794**
brucelose na, 2184
câncer de mama e, 1511
câncer durante, **1339**
cardiomiopatia com, 383
caxumba na, 2446
ciclofosfamida e, 199
coagulação intravascular disseminada durante, 1313
colestase intra-hepática da, 1128, 1128t
convulsões na, 1789t, 2658-2659
deficiência de folato na, 1234
depressão durante, 1780t, 1781
diabetes insipidus na, 1661-1662
diabetes mellitus na, 1712, 1789t, **1796**, 1796f-1797f
dispneia na, 1795
doença autoimune e, 1789t
doença cardíaca na, 1789t
doença das células falciformes e, 1226
doença da tireoide na, 1789t
doença hepática gordurosa na, 1128, 1128t
doença hepática na, **1127**, 1128t
doença intestinal inflamatória e, 1051
doença tromboembólica na, 1789t, **1793**, 1794t
ectópica, 954t-956t
edema pulmonar na, 1795

efeitos da ciclosporina na, 199
embolia pulmonar na, 692-693, **1793**
epilepsia na, 1789t, 2658-2659
esclerose múltipla e, 2725
esclerose sistêmica e, 1967
exposição à radiação na, 1788, 1789t
febre relapsa na, 2238
feocromocitoma na, 1694
hemoglobina A, 1C na, 1796, 1796f
herpes gestacional na, **2925**, 2927f
hipercoagulabilidade na, 1321
hiperêmese gravídica na, **1128**, 1128t
hipertensão na, 445, **1788**, 1789t
hipertireoidismo na, 1458
hipofisite linfocítica na, 1645
hiponatremia na, 839
icterícia na, 1098
imunização durante, 79-80
infecção pelo HIV e, **2549-2550**
infecção por *Campylobacter jejuni* na, 2158
infecção por *Chlamydia trachomatis* na, 2218
infecção por *Haemophilus influenzae* na, 2148
linfoma de Hodgkin na, 1414
linfoma na, 1409
linfoma não Hodgkin na, 1409
lúpus eritematoso sistêmico e, 1957
luteoma na, 1741
medicação durante, 1780t, 1782, 1788
micronutrientes na, 1605
pré-eclampsia na, 1128, **1790**, 1791f

prevenção de *See* Contracepção Contraceptivos orais
rubéola na, 2443
sífilis na, 2228
síndrome HELLP na, 1128, 1128t
subnutrição durante, 1619
tireoidite linfocítica após, 1675
toxoplasmose na, 2353, 2357, 2357q-2358q, 2059t
trombocitopenia na, 1293-1294
trombofilia na, **1793**
trombose venosa profunda na, 573, 576, 580, **1793**
violência íntima e, 1807
Grelina, 1621t
GRFoma, 1485t, **1489-1490**
Gripe, comum *See* Resfriados
Gripe *See* Infecção pelo vírus Influenza
Grupo sanguíneo ABO
infecção pelo *Vibrio cholerae* e, 2153
na transfusão sanguínea, 1324
no transplante, 276
Grupos de autoajuda, para uso/abuso de álcool, 185
Guanabenz, na hipertensão, 439t
Guanfacina
na hipertensão, 439t
na síndrome de Tourette, 2711q
Guia alimentar para Americanos, 1584, 1585t-1587t, 1588

H

Hábito intestinal, 948
Halofantrina, na malária, 2335
Haloperidol, 2601t-2602t
na síndrome de Tourette, 2711q

Halos, 2816

Halotano, hepatotoxicidade do, 1124

Hamartoma, hipotalâmico, 1640

Hanseníase (lepra), **2255-2260**

biópsia na, 2258

definição de, 2255

diagnóstico de, 2258

em espécies animais, 2272

epidemiologia da, 2255

esfregaço cutâneo, 2258

estado reacional da, 2257-2260

exame clínico na, 2258

fisiopatologia da, 2256-2260

formas borderline de, 2256f, 2257-2258

genética da, 2256-2257

imunologia da, 2256, 2256f

infecção pelo HIV e, 2258, 2578t, 2579-2580

lepromatosa, 2256f-2257f, 2257, 2942, 2942f

lesão nervosa, 2256

manifestações clínicas da, 2257, 2257f, 2776-2777, 2791-2792

orquite com, 1751

prevenção de, 2259

prognóstico para, 2260

tratamento da, 2259q, 2792-2793

tuberculoide, 2256f-2257f, 2258

Haplotipo, 225, 233

Haptoglobina, sérica, 1186-1187, 1198-1199

Harderoporfiria, 1573-1574

HCTZ, na hipertensão, 439t

Hélice dupla, 224

Hemangioblastoma, 1438
Hemangioendotelioma, 1068
Hemangioma
cavernoso, 970f, **1491**
cutâneo, **2941**, 2940f
gastrointestinal, 1068
pálpebra, 2828
Hemangioma cavernoso, **1491**, 1491f, 2693
Hemartroses, na hemofilia, 1302, 1302f-1303f, 1304-1306
Hematócrito, 1179t
na doença das células falciformes, 1221t, 1223
no choque séptico, 761
Hematoma
aórtico, **555-558**, 558q, 557f-558f
epidural, 2615f
na hemofilia, 1303
subdural, 2615f, 2684-2685
Hematopoiese, **1168-1170**, 1169f
Hematoquezia, 952, **983-985**, 983f, 983t
Hematúria, 816-817, 818f, 872
dor abdominal e, 953
na doença glomerular, 872
no câncer da bexiga urinária, 1501
Heme
biossíntese, 1016, 1193f, 1565-1573, 1565f, 1566t
conversão da bilirrubina a partir do, 1093-1094, 1094f
urinário, 817
Heme oxigenase, 1093-1095
Hemicrânia contínua, 2607t, 2608-2609, 2609t
Hemicrania paroxística, 2607t, 2608-2609, 2609t

Hemina, na porfiria aguda intermitente, 1568q-1569q
Hemípteros, 2412, 2411f-2422f
Hemocromatose, 370t, 1125-1127, 1126f, **1576-1581**, 1577f
associações HLA na, 264t, 262
biopatologia da, 1125, 1576-1578
cardiomiopatia na, 381, 382-383
definição de, 1576-1581
diagnóstico de, 1126, 1126f, 1579, 1578t, 1580f
diagnóstico precoce de, 221
envolvimento articular na, 2014, 2015f
epidemiologia de, 1125, 1576-1581
fisiopatologia da, 1576-1577
genética da, 221t, 1576-1577
hipogonadismo com, 1751
insuficiência cardíaca na, 349
manifestações clínicas da, 1126, 1578, 1578t, 2014, 2015f
prevenção de, 1580
prognóstico para, 1580
tratamento da, 1579q
triagem familiar para, 1580
triagem populacional para, 1580
Hemodiálise, **936-939**
acesso vascular para, 936
infecção com, 937
administração de eritropoietina com, 938
anemia com, 937-938
anticoagulação para, 936-937
complicações cardiovasculares de, 938
complicações de, 937-938
contínua, 938-940

desnutrição com, 938
doença óssea e, 938-940
dose de diálise para, 938
embolia aérea com, 937
em nefropatias diabéticas, 897
hemodialisadores para, 936, 936f
indicações para, 936, 936t
infecção durante, 937
na intoxicação aguda, 790, 787t
no choque séptico, 764
para remoção de drogas, 157
solução dialisada para, 937
Hemodinâmica, cardíaca, 305-307, 306f-307f, 307t
Hemofilia, **1301-1311**
adquirida, 1306-1307
artrite na, 2012
definição de, 1302
diagnóstico de, 1303
diagnóstico diferencial de, 1303
em mulheres, 1302
epidemiologia da, 1302
fisiopatologia da, 1302
genética da, 1302
hemartroses na, 2012
hepatite C e, 1305
hepatite G e, 1305
infecção e, 1305
manifestações clínicas da, 1301-1303, 1302f-1303f
prevenção de, 1306
prognóstico para, 1306

terapia gênica na, 1306-1307
tratamento de, 19t, 1303q-1306q, 1304t
Hemofiltração, na hipervolemia, 836
Hemofiltração venovenosa contínua (CVVH), 938-940
Hemoglobina, 1213-1214, 1219-1220, 1222f
conteúdo de ferro da, 1011
distúrbios da, 1542t-1543t
genética da, 221t
na doença das células falciformes, 1220-1223, 1221t, 1222f
na talassemia, 1213-1214, 1213t
glicada, 1701, 1728
ligação do oxigênio, 1178-1179, 1180f
no choque séptico, 761
no sangramento, 831
no sangramento gastrointestinal, 981
valores normais para, 1179t
Hemoglobina C, 1230
Hemoglobina corpuscular média (MCH), 1179t
Hemoglobina F, persistência hereditária da, 1213t, 1217
Hemoglobina Koln, 1230
Hemoglobina S, 1220-1223 *See also* Doença das células falciformes
Hemoglobinúria, 1186-1187, 1196t
fria, paroxística, 1201, 1202t
marcha, 1202t
noturna, paroxística, 1201, 1202t
Hemoglobinúria da marcha, 1202t
Hemoglobinúria paroxística do frio, 993, 1202t
Hemoglobinúria paroxística noturna, **1201**, 1202t
anemia aplásica na, 1243, 1245
trombose na, 1320

Hemólise *See also* Anemia hemolítica
induzida por substâncias químicas, 1202t
na avaliação nutricional, 1590t
relacionada à transfusão, 1029, 1325-1326
Hemoptise, 291-292, 590-592
avaliação de, 592t, 593-594, 594t
no câncer de pulmão, 1454
Hemorragia alveolar, difusa, 636t, 636f, **638**
Hemorragia alveolar difusa, **638**
biopatologia da, 636t, 638
definição de, 638
diagnóstico de, 636f, 637-638
manifestações clínicas da, 638
Hemorragia intracerebral *See* Hemorragia, intracerebral Acidente vascular encefálico, hemorrágico
Hemorragia *See also* Sangramento
alveolar
difusa, 636t, 636f, **639**
lavagem broncoalveolar na, 606t
anemia com, 1005
anemia por deficiência de ferro com, 1189-1190
cerebelar, 2695-2697, 2696t
choque com, 744, 745t, 748-750, 748f-749f
em lesões por corrente elétrica, 790
espinal, 2630
estilhaço, 296, 297f-298f, 2959
na endocardite infecciosa, 536
gastrointestinal *See* Sangramento gastrointestinal
intracerebral, 2677, **2691-2698** *See also* Acidente vascular encefálico, hemorrágico
angiopatia amiloide e, 2695t, 2694-2695
cerebelar, 2695-2697, 2696t

definição de, 2694, 2695t
diagnóstico de, 2696-2697, 2697f
epidemiologia de, 2694
fisiopatologia da, 2694-2695, 2695f
hipertensão e, 2695t, 2694-2695, 2695f
lobar, 2696-2697
manifestações clínicas de, 2694-2695
na hemofilia, 1301-1303
pontina, 2695-2697, 2696t
prognóstico para, 2697-2698
putaminal, 2695-2697, 2696t
relacionada à drogas/fármacos, 2695t, 2694-2695
talâmica, 2695-2697, 2696t
tratamento de, 2697q
na doença hepática alcoólica, 1009
na leptospirose, 2240
na trombocitopenia essencial, 1249
ocular, 2820, 2819f
retinal, na macroglobulinemia de Waldenström, 1426f
subaracnoide, **2691** *See also* Hemorragia subaracnoidea
varizes
esofageana, 974, 975f, 979, 980f, 981q-982q, 982f
na cirrose, 1143-1151
Hemorragia subaracnoidea, **2691**
aneurisma fusiforme e, 2693
aneurisma micótico
diagnóstico de, 2691
direito, aberrante, 1013
epidemiologia da, 2691
estenose, síncope com, 394

exame do CSF na, 2588t, 2588t
imagem do, 2691-2692
manifestações clínicas da, 2691
vs. meningite bacteriana, 2737
Hemorroida, **1080**, 1080q, 1081f, 1081f
Hemosiderose, pulmonar, idiopática, 650
Hemossiderose pulmonar idiopática, 639, 650
Hemostasia, 1282-1283
Hemotimpano, 2848, 2848f
Hemotórax, 701t, 702
Heparina, 208-209, 208f
baixo peso molecular, 209, 208f, 208f
na síndrome coronária aguda, 494t, 497
na trombose venosa profunda, 577-578, 577t, 578f
no IM com elevação do segmento ST, 509
in coagulação intravascular disseminada, 1313q-1314q
na síndrome coronária aguda, 494t, 495-497
na síndrome do anticorpo antifosfolipídeo, 1310q-1311q
no choque séptico, 764
no IM com elevação do segmento ST, 503-504, 508
para inibição do complemento, 285
trombocitopenia com, 1289-1290, 1290f, 1290t
união fracionada
na trombose venosa profunda, 577, 578f, 578t
no IM com elevação do segmento ST, 508
Hepatite A, 1104t, **1104-1111**, 1106f
colestática, 1106
diagnóstico de, 1106, 1106f
epidemiologia de, 1105
fisiopatologia da, 1105

imunização contra, 66t, 79t, 78, 80f-81f, 82t-86t, 1106
viajante, 2074, 2074t
infecção pelo HIV e, 2543t-2544t
manifestações clínicas da, 1106
prognóstico para, 1106
transmissão da, 1105
tratamento da hemofilia e, 1305

Hepatite autoimune, **1118**

Hepatite B

aguda, 1104t, **1106**, 1107f, 1107t

diagnóstico de, 1107, 1107f, 1107t

epidemiologia de, 1106

fisiopatologia da, 1106

fulminante, 1108

manifestações clínicas da, 1107

prognóstico para, 1108

tratamento da, 1107q

carcinoma hepatocelular e, 1493-1495

complexos imunes no, 269-270

crônica, 1112t, **1112-1115**

diagnóstico de, 1112-1115, 1113t, 1115t

epidemiologia da, 1112

fisiopatologia da, 1112

manifestações clínicas da, 1112

prevenção da, 1114q-1115q

prognóstico para, 1112

tratamento da, 1114q-1115q, 1115t

adefovir no, 2416-2417, 2417-2418

emtricitabina no, 2420

entecavir no, 2417-2418, 2419

interferons no, 2417-2418, 2420-2421

lamivudina no, 2417-2418, 2419-2420

telbivudina no, 2417-2418, 2420

tenofovir no, 2420

imunização contra, 66t, 79t, 80f-81f, 78, 82t-86t, 1107

associações HLA na, 264t

viajante, 2075, 2074t

infecção pelo HIV e, 2543t-2544t, 2552-2553, 2573, 2581
síndrome inflamatória de reconstituição imune e, 2578t, 2581
transmissão ocupacional de, 2058
Hepatite C, 821
aguda, 1104t, **1108-1111**, 1109t, 1109t
diagnóstico de, 1110, 1109t
epidemiologia da, 1108
fisiopatologia da, 1108
manifestações clínicas da, 1108, 1109t
prevenção de, 1108-1110
prognóstico para, 1110
tratamento da, 1109q
associações HLA e, 264t
crônica, 1112t, **1113**
carcinoma hepatocelular e, 1493
diagnóstico de, 1115
epidemiologia de, 1113
fisiopatologia da, 1115
gene HFE na, 1581
manifestações clínicas da, 1113
prognóstico para, 1118
tratamento de, 1116q-1117q, 1117f
interferons no, 2417-2418, 2420-2421
ribavirina no, 2417-2418, 2420
infecção pelo HIV e, 2552-2553, 2573, 2581
linfoma e, 1400
osteosclerose na, 1850
síndrome inflamatória de reconstituição imune e, 2578t, 2581
transmissão ocupacional de, 2058
tratamento da hemofilia e, 1305

Hepatite D

aguda, 1104t, **1111-1112**

autoimune, 1112t

criptogênica, 1112t

crônica, 1112t

Hepatite E

aguda, 1104t, **1112**

crônica, **1117-1118**

Hepatite G, 1305

Hepatite *See also* Hepatite A Hepatite B Hepatite C Hepatite D Hepatite E

aguda, **1104-1111**

anemia aplásica com, 1242

diagnóstico de, 1105, 1104t

dor na, 954t-956t

fisiopatologia da, 1104

fulminante, 1105

manifestações clínicas da, 1105, 1104f, 1104t, 1106f

prognóstico para, 1105

tratamento da, 1105q

alcoólica, 182, 1139-1142 *See also* Esteato-hepatite, alcoólica

associada ao cetoconazol, 2283

autoimune, **1118**, 1159t, 2011

colestática, 1124

criptogênica, **1120**

crônica, **1112-1118**

biópsia em, 1112

definição de, 1112

diagnóstico de, 1112, 1112t

manifestações clínicas da, 1112

herpes, na gravidez, 1128

isquêmico, 1069
lupoide, 1956
na sífilis secundária, 2223
relacionada ao parvovírus B19, 2453
Hepatite por Herpesvírus 2, na gravidez, 1128
Hepatócitos, 1088
disfunção do, 1088
efeitos do álcool no, 1139
Hepatoesplenomegalia
febre e, 2039, 2039t
no distúrbios de armazenamento lisossômico, 1559t
Hepatomegalia, 1091, 1091f *See also* Doença hepática
Hepatopatia protoporfírica, 1571
Hepatotoxicidade *See* Doença hepática, induzida por fármacos/drogas
Hepcidina, 1011, 1015, 1576-1577, 1577f
na β-talassemia intermediária, 1216-1217
Herança, 229 *See also* Cromossomo(s) Gene(s) Genética
materna, 1542
mendeliana, 229
multifatorial, 220, 221f
não mendeliana, 229
risco de doença e, 232
Herança trialélica, 229
Herbicidas, 97, 97t
linfoma e, 1400
Hereditário, 232 *See also* Herança
Hermafroditismo, 1744-1745 *See also* Desenvolvimento sexual, distúrbios de
Hérnia
estrangulada, 954t-956t
hiatal, 1010

refluxo e, 1001
incisional, 1059-1060
inguinal, 1059
Hérnia incisional, 1059
Heroína *See* Opioide(s)
Herpangina, 2484-2485
Herpes gestacional, 2925, 2927f
Herpesvírus 6, na esclerose múltipla, 2723
Herpesvírus 8 *See also* Sarcoma de Kaposi
doença linfoproliferativa e, 1399, **2572**
Herpes-zóster *See* Zoster
Herpes zóster *See* Zóster
Herpes zoster ocular, 2792-2793
Heterocromia da íris, 2820
Heterodissomia, 229
Heterogeneidade alélica (afinidade alélica), 228
Heterogeneidade de lócus, 234
Heterotopia nodular, 2768
Heterotopia nodular subependimal, 2768
Heterotopias de banda, 2768
Heterozigose, 232, 232-233, 233t
Heubner, artéria recorrente de, 2672-2673
Hexaclorobenzeno, porfiria cutânea tardia com, 1569
Hibridização genômica comparativa baseada em arranjos, 229
Hidralazina
metabolismo da, 223t
na emergência hipertensiva, 447t
na hipertensão, 439t, 444
na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 362
Hidrocálice, 921

Hidrocalicose, 921

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, 1452, 1500

Hidrocéfalo, **1441**, 1441t

na hemorragia subaracnoidea, 2692

na meningite bacteriana, 2732-2733

otítico, 2687-2688

punção lombar e, 2589

vs. doença de Parkinson, 2701t

vs. doença do corpúsculo de Lewy, 2644

Hidrocéfalo otítico, 2687-2688

Hidrocele, na filaríase linfática, 2402

Hidrocitose, 1204f, 999

Hidrocloreto de sevelamer, na hiperfosfatemia, 866t-867t

Hidroclorotiazida

na hipervolemia, 835, 835t

na prevenção da nefrolitíase, 910

Hidrocodona, 167t *See also* Opioide(s)

Hidrocortisona, 195t

na deficiência de ACTH, 1653

reposição de, 1687q

Hidromorfona, 167t

Hidronefrose, 886f-887f *See also* Tecido urinário, obstrução de

Hidropsia fetal, 1215, 2453

Hidrotórax, na doença hepática, 1089

β-Hidroxibutirato

efeitos no sistema nervoso central, 773t

ingestão tóxica de, 775t-777t

Hidroxicloroquina

efeitos oculares de, 2829

na artrite reumatoide, 1941t, 1941

na porfiria cutânea tardia, 1570q
Hidróxido de alumínio, na hiperfosfatemia, 867q, 866t-867t
Hidróxido de magnésio, na hiperfosfatemia, 866t-867t
Hidroxietilamido, 718, 751t
Hidroxilase-1α, na osteodistrofia renal, 930
Hidroxiureia, 1340t-1349t
em mielofibrose primária, 1255-1256
na doença das células falciformes, 1227, 1228t
na policitemia vera, 1253-1255
na trombocitopenia essencial, 1253-1255
Hidroxivitamina-25D, 1827
Hidroxizina, 2910t
Hidroxocobalamina, na intoxicação por cianeto, 782t-786t
Hifema, 2820, 2820f
Higiene Oral, na prevenção de infecção, 2055
Hipalgesia, 2586-2587
Hiperaldosteronismo, **1684**, 1684t
na gravidez, 1790
remediável com glicocorticoide, 917t, 1685
Hiperalgesia, 163, 2586-2587
abuso de opioides e, 189
Hiperatividade do detrusor, 135, 139t
Hiperbilirrubinaemia, **1092-1094** *See also* Icterícia
adquirida, 1096
diagnóstico diferencial de, 1095t, 1099
hereditária, 1096, 1097t
mista, 1096, 1097t
não conjugada, 1088, 1096
neonatal, deficiência de G6PD e, 1041
pós-operatória, 2885

Hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitória, 1096
Hipercalcemia, **1833-1841**
diagnóstico de, 1833t, 1833, 1834f
efeitos renais da, 885
em tumores endócrinos pancreáticos, 1485t, 1489-1490
fisiopatologia da, 1833, 1833t
induzida por fármacos/drogas, 1833
maligna, 1364-1368, 1366f, **1836**
manifestações clínicas da, 1833
no carcinoma de células renais, 1498
no hiperparatireoidismo primário, **1834**
no mieloma múltiplo, 1421, 1423
Hipercalciúria, 904
absortiva, 907
reabsortiva, 907
Hipercalemia, **845**
acidose e, 846
acidose tubular renal (ATR) e, 859-860, 859t
causas de, 848, 849t
diagnóstico de, 848
efeitos renais da, 844
manifestações clínicas da, 848, 847f
na intoxicação aguda, 782t-786t
pós-operatória, 2884
prognóstico para, 850
síndromes hipertensivas com, 849
síndromes hipotensivas com, 847-848
síndromes normotensivas com, 847-848
tratamento da, 850-851
Hipercapnia, **608**, 608t, 610f

permissiva, 741-742
Hipercolesterolemia, familiar, 1540, **1550**
Hipercolesterolemia familiar, 1540, 1550
Hipercortisolismo, **1654**, 1655t, **1681** *See also* Doença de Cushing Síndrome de Cushing
seccreção ectópica de ACTH e, **1365-1368**, 1366f
Hiperêmese gravídica, **1128**, 1128t
Hiperestesia, 2586-2587
Hiperexplexia, **2713-2714**
Hiperfosfatemia, **866**, 866t-867t
hipocalcemia e, 1839
na osteodistrofia renal, 929-930, 929f
Hipergastrinemia, 1015-1016, 1014t, 1016
Hiperglicemia *See also* Hipoglicemia
ativação hipotalâmica na, 1643
no choque séptico, 764
no diabetes mellitus, 895, 1702, 1702t *See also* Diabetes mellitus
nutrição parenteral e, 1604
suporte nutricional e, 1596
teratogenicidade da, 1796, 1796f-1797f
vs. acidente vascular encefálico isquêmico, 2684-2685
Hiperglobulinemia, teste FTA-ABS falso-positivo na, 2227
Hipergonadismo *See* Puberdade, precoce
Hiper-homocisteinemia, 1235, 1319, 1562
Hiperinsulinemia, na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1141
Hiperlactatemia, infecção pelo HIV e, 2542, 2549-2550
Hiperlipidemia familiar, 1550-1552, 2013
Hiperlipidemia *See also* Dislipidemia
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2679, 2682-2683, 2689t
após transplante cardíaco, 590-591
após transplante hepático, 1010

artrite na, 2013
familiar, 1550-1552, 2013
Hipermagnesemia, 782t-786t, **864**
Hipermelanose *See* Hiperpigmentação
Hipermetabolismo, em queimadura, 797
Hipermetropia, 133, 2813-2814, 2813f
Hipernatremia, **840**
definição de, 840
diagnóstico de, 841
epidemiologia de, 827, 840, 841t
fisiopatologia da, 841
hipervolêmica, 840
hipovolêmica, 840-841
manifestações clínicas da, 841
normovolêmica, 840
pós-operatória, 2884
tratamento de, 842q
Hiperopia, 2813-2814, 2813f
Hiperoralidade, 2636-2637
Hiperornitinemia, 1541t-1542t
Hiperostose, **1848**
endosteal, 1848
focal, 1850
osteosclerose com, 1849
Hiperostose endosteal, 1848
Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH), 2005, 2005f
Hiperoxalúria, **905**, 1542t-1543t
Hiperparatireoidismo
diagnóstico de, 1833, 1834f
hipertensão com, 438

hipofosfatemia com, 866
na MEN, 1, 1731
nefrolitíase e, 905
osteíte fibrosa cística no, 2013
primária, **1834**
definição de, 1834
diagnóstico de, 1835
epidemiologia de, 1834
fisiopatologia da, 1834
manifestações clínicas de, 1835
nefrolitíase e, 1835
tratamento da, 1835q-1836q, 1836t
secundário
hemodiálise e, 938
na doença renal crônica, 928, 929f
vs. hipercalcemia da malignidade, 1363
Hiperpatia, 163
Hiperpigmentação, 2949t, **2950**
circunscrita, 2950
difusa, 2950
inflamatória, 2950, 2950f-2951f
linear, 2950
relacionada à drogas/fármacos, 2950
reticulada, 2950
Hiperplasia de células C, 1842
Hiperplasia nodular focal, do fígado, **1492**
Hiperplasia prostática benigna (BPH), **922**
achados laboratoriais na, 924
definição de, 922
diagnóstico de, 922

diagnóstico diferencial de, 923
epidemiologia de, 921
exame físico na, 924
fisiopatologia da, 921
manifestações clínicas da, 922, 922f-923f
prevenção de, 924
prognóstico para, 924
tratamento da, 924q, 925t
Hiperplasia suprarrenal congênita, 1685, 1737t, **1739**
deficiência de 11β-hidroxilase e, 1741
deficiência de 17, 20-liase e, 1738
deficiência de 17α-hidroxilase e, 1739
deficiência de 21-hidroxilase e, 1740-1741, 1740f
deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase e, 1740
diagnóstico de, 1744
lipoide, 1739
manejo da, 1743-1744
tratamento da, 1744q-1746q
Hiperplasia suprarrenal lipoide, 1739
Hiperprolactinemia, **1651**
hipotalâmica, 1641, 1642t
idiopática, 1642
induzida por antipsicóticos, 2890
Hiper-responsividade brônquica, na DPOC, 620
Hipersensibilidade do corpo da carótida, 394
Hipersonia, 2667, 2667t
Hiperesplenismo, 1263, 1269
Hipertensão, 34, **430-448**
acidente vascular encefálico e, 431f, 2679, 2689t *See also* Acidente vascular encefálico, isquêmico
após transplante cardíaco, 585

após transplante hepático, 1010
avaliação pré-operatória de, 2872-2873
biopatologia da, 432-433
câncer endometrial e, 1514
ciclosporina e, 197-198
definição de, 430, 431t
diagnóstico de, 433-437, 434t, 434f
dieta e, 300, 436, 1585, 1585t, 1587t
emergência e, 448
em idosos, 121t
em mulheres com potencial reprodutivo, 1780t
encefalopatia com, **2697-2698**
envelhecimento e, 431-434, 432f
epidemiologia de, 430
fatores comportamentais, 434
fatores genéticos em, 436
feocromocitoma e, 437
gênero e, 432
grave, aguda, 445-447
hemorragia intracerebral e, 2695t, 2694-2695, 2695f
hipercalêmica, 851
hipocalêmica, 846-847, 848t
induzida por mineralocorticoide, 437, 437f
intracraniana, **1440-1441**, 1441t-1442t
    cefaleia e, 2611-2612
    idiopática, 1441
    tratamento da, 1442q, 1442t
maligna, **2697-2698**
manifestações clínicas da, 434
na dissecção da aorta, 557

na doença das células falciformes, 1227
na doença renal crônica, 928, 932
na doença renal policística dominante autossômica, 911
na gravidez, **1788**
na hipervolemia, 834
na insuficiência cardíaca, 351-355
na intoxicação aguda, 771
nefroesclerose arteriolar na, **901**
neurogênica, 437
no diabetes mellitus tipo, 2
no hipertireoidismo, 437
noturna, 435
obesidade e, 435-436, 1624
paraganglioma e, 437
pós-operatória, 2883
prevenção de, 438q-447q
prognóstico para, 449
pulmonar *See* Hipertensão pulmonar
raça/etnia e, 432, 432f
relacionada a tumores, 1367
renovascular, 436t, 436, 436f
resistente, 445
retinopatia da, 445-447, 446f, **2825**, 2826f
risco de doença cardiovascular com, 300, 431f, 435, 435f
secundária, 433, 434-437, 436t
sistólica, 431-432
  em idosos, 445
sistólica e diastólica, 431-432
tratamento de, 430, 431f, 438q-447q
  modificação no estilo de vida e, 438

pressão sanguínea alvo na, 435t
tratamento farmacológico, 438-443, 439t-440t
Hipertensão intracraniana, **1440-1441**, 1441t-1442t, 2611-2612
cefaleia e, 2611-2612
Hipertensão portal, 1088, 997, 1144f, 1000
Hipertensão portopulmonar
na cirrose, 1146-1147, 1003
transplante hepático e, 1152-1154
Hipertensão pulmonar, **448-457**
acompanhamento para, 452f, 456
aumento atrial direito na, 309, 311f
aumento ventricular direito na, 309, 311f
biopatologia da, 449-455, 450f
classificação da, 448t
definição de, 449
diagnóstico de, 451-454, 451f-454f
dor no, 289t
ecocardiografia na, 327t-329t
epidemiologia da, 448-449
exame físico na, 451
fisiopatologia da, 450
hereditária, 448-449
história do paciente na, 451
idiopática, 448-449
imagem em, 315, 597, 598f
induzida por fármacos/drogas, 448
infecção pelo HIV e, 2562-2563
manifestações clínicas da, 451-455
mortalidade com, 450
na cardiopatia congênita do adulto, 461

na doença das células falciformes, 1226, 1229, 1228t
na doença do coração esquerdo, 448-449, 452
na doença do tecido conjuntivo, 449
na doença pulmonar, 449-451
na esclerose sistêmica, 1997, 1969
na β-talassemia intermediária, 1216-1217
no desvio (shunt) sistêmico-pulmonar, 450
prognóstico para, 457, 457t
tratamento da, 452f, 455q-456q, 455f
tromboembólica, 449-451, 451
vs. angina pectoris, 482
Hipertermia, 36, **767-769**, 767t
em idosos, 132
hipotalâmica, 1643
maligna, 807, 810, 2797t, **2878**
na esclerose múltipla, 2724-2725
na intoxicação aguda, 771
tratamento de, 768t-769t
Hipertermia maligna, 807, 810, 2797t, 2878
Hipertireoidismo, **1672-1673.** *See also* Doença de Graves Tireotoxicose
avaliação pré-operatória de, 2874-2875
cardiomiopatia dilatada com, 381
definição de, 1671
em idosos, 132
exoftalmos no, 292
hipertensão com, 437
leve, 1674
miopatia no, 2013
na gravidez, 1674, 1789t
perda de peso com, 961t-962t

relacionado a adenoma, 1672
subclínico, 1674
Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, 1666
Hipertricose, 2957
Hipertricose lanuginosa, 1373t
Hipertrigliceridemia
familiar, **1550**
no diabetes mellitus, 1551
nutrição parenteral e, 1604
secundária, 1552t
Hipertrigliceridemia familiar, **1550**
Hipertrofia ventricular esquerda, 301, 319-321, 323f
Hiperuricemia, 888, 1999 *See also* Gota
assintomática, 2001
fisiopatologia da, 1999-2001
Hiperuricosúria, 905
Hiperventilação
neurogênica, central, 2662-2663
para avaliação de tontura, 2858
Hipervolemia, **832-833**
definição de, 833
diagnóstico de, 834
epidemiologia da, 833, 833t
fisiopatologia da, 832-833
manifestações clínicas da, 834
retenção de sódio primária e, 834
retenção de sódio secundária e, 834
tratamento da, 832q-833q, 835t, 836f
Hipestesia, 2586-2587
Hipoaldosteronismo, **1687**

hiporreninêmico, 891
primário, 848
secundário, 848
Hipoativiade do detrusor, 135, 139t
Hipobetalipoproteinemia, 1548
Hipocalcemia, 1837
atividade do hormônio paratireoidiano normal e, 1838-1841
definição de, 1837
diagnóstico de, 1840-1841, 1840f
fisiopatologia da, 1837
manifestações clínicas da, 1840
na cardiomiopatia dilatada, 381
na deficiência de hormônio paratireoidiano, 1837-1838
na deficiência de vitamina D, 1839
na doença renal crônica, 1839
na hiperfosfatemia, 1839
na hipoproteinemia, 1839
na intoxicação aguda, 782t-786t
na osteomalácia, 1827
na pancreatite, 1839
na rabdomiólise, 810
na resistência do hormônio paratireoidiano, 1838, 1838f
na sepse, 1839
tratamento da, 1841q
Hipocalemia, **845**, 2764t
causas de, 847, 848t
diagnóstico de, 847
diuréticos e, 845, 847, 848t
efeitos renais da, 844
hipertensão com, 436, 846-847

hipomagnesemia e, 846, 864
hipotensão com, 848
hipovolemia e, 832
manifestações clínicas da, 846-847, 846f
na anemia perniciosa, 850
na cetoacidose diabética, 1705
na leucemia, 850
pós-operatória, 2884
prognóstico para, 850
tratamento da, 850-851
Hipocampo
efeitos do estresse no, 215
na doença de Alzheimer, 2640-2641
na memória, 2632-2633, 2633f
Hipocitraturia, 906
Hipocloridria, infecção pelo *Vibrio cholerae* e, 2153
Hipocomplementemia, 1542t-1543t, 2925
Hipocondríase, 44, 2603t
Hipocretina-1, 2668
Hipocretina, 1621t
Hipoelectrolitemia, na fibrose cística, 629
Hipofaringe, 2860, 2860f
câncer da, 1443, 1446t-1447t
Hipofisite, linfocítica, 1645
Hipofisite linfocítica, 1645
Hipofosfatemia, **866-867**, 866t-867t
cardiomiopatia dilatada com, 381
na cetoacidose diabética, 1705
osteomalácia com, 1829
Hipogamaglobulinemia, 79t, 1542t-1543t

artrite na, 2013
bronquiectasia na, 631
infecção por *Campylobacter* e, 2157
Hipoglicemia, **1723-1730** *See also* Hiperglicemia
anticorpos para insulina, 1728
classificação da, 1724, 1725t
definição de, 1723
diagnóstico de, 1724-1729, 1725t
facticial, 1728
fisiopatologia da, 1723-1724
glicose sérica na, 1725
induzida por sulfonilureia, 1727, 1727t
manifestações clínicas da, 1724, 1724f
na shigelose, 2181
no diabetes mellitus tipo, 1, 1705
no diabetes mellitus tipo, 2, 1722
no insulinoma, 1728
no paciente aparentemente doente, 1725t, 1728
no paciente aparentemente saudável, 1724-1729, 1725t, 1727f, 1727t
pancreatogenosa, 1728
recuperação de, 1724
relacionado ao câncer, 1367-1368
teste de estimulação de injeção de cálcio arterial seletivo, 1728
teste de refeiçã mista e, 1727
teste de supressão do peptídio C, 1727
teste rápido de 72 horas, 1725-1727, 1725t, 1727f, 1727t
tratamento da, 1728q
vs. acidente vascular encefálico, 2684-2685
Hipogonadismo
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1332

hipogonadotrópico, **1656**, **1750-1751**, 1750t
congênito, 1657, 1742
secundário, 1644t, 1657
tratamento de, 1637
hipotalâmico, 1641
na hiperprolactinemia, 1651
na infecção pelo HIV, 2567
no sexo feminino, 1770
disgenesia gonadal e, **1770**
doença autoimune e, 1770
genéticas anormalidades e, 1769-1770
mutações do cromossomo X e, 1770
mutações gênicas autossômicas e, 1770
quimioterapia e, 1770
radioterapia e, 1771
síndrome de Turner e, 1769
síndrome do ovário resistente e, 1769-1770
trissomia do X e, 1770
osteoporose com, 1817, 1823
relacionada ao álcool, 182
Hipomagnesemia, **864-865**, 864t, 1837
familiar, com hipercalciúria, 917t
hereditária, 865
hipocalcemia e, 1837, 1840
hipocalemia e, 846
isolada, 917t
na cetoacidose diabética, 1705
Hipomelanose idiopática gutata, 2950, 2950f-2951f
Hipomelanose *See* Hipopigmentação
Hiponatremia, **836-838**

após hemorragia subaracnoidea, 2692
crônica, 840
definição de, 836
diagnóstico de, 838
epidemiologia de, 827, 836
hipertônica, 836
hipervolêmica, 836, 837f, 839
hipotônica, 836, 840
hipovolêmica, 836-840, 837f
induzida por fármacos/drogas, 2890
manifestações clínicas da, 836, 837f
normovolêmica, 837f, 839, 839f, 841
pós-operatória, 2884
tratamento da, 839q-740q
Hipoparatireoidismo, 1837-1838
autoimune, 1838
idiopático, 1837
manifestações clínicas da, 1840
miopatia no, 2013
tratamento de, 1841
Hipopigmentação, **2949-2951**, 2949t
circunscrita, 2949-2950, 2950f-2951f
congênita, 2950
difusa, 2949
gutata, 2949, 2950f-2951f
linear, 2949
pós-inflamatória, 2949-2950
Hipopituitarismo, **1644**
biopatologia do, 1644, 1644t
diagnóstico de, 1646t

na lesão encefálica traumática, 1640
tratamento do, 1645q, 1646t
Hipopneia, 706
Hipoproteinemia, hipocalcemia e, 1839
Hipostenúria, na doença das células falciformes, 1226
Hipotálamo
distúrbios do, 1639, 1639t, 2774
anorexia com, 1643
deficiência de ACTH com, 1642
deficiência de hormônio do crescimento com, 1640-1641
desregulação da temperatura com, 1643
diabetes insipidus com, 1642
disfunção hipofisária com, 1641-1643
embrionário, 1639
hiperglicemia com, 1643
hipergonadismo com, 1641
hiperprolactinemia com, 1642
hipogonadismo com, 1641
hipotireoidismo com, 1642
induzido por radiação, 1640
infiltrativo, 1640
inflamatório, 1640
insuficiência suprarrenal com, 1685
neoplásico, 1640
obesidade e, 1642
traumático, 1640
vascular, 1640
hormônios do, 1636-1637 *See also* *hormônios específicos*
organização neuroendócrina do, 1636, 1636f
Hipotensão, 37 *See also* Anafilaxia Síncope

cateterização cardíaca e, 337
em idosos, 2775-2776
hipercalêmica, 847-848
hipocalêmica, 848
intracraniana, 1442, 1442t
cefaleia e, 2611-2612
na dissecção da aorta, 558
na intoxicação aguda, 771
na mastocitose, 1889
na meningite bacteriana, 2742-2743
na mordida de cobra, 799
no choque, 745 *See also* Choque
no diabetes mellitus tipo, 1, 1709
no sangramento gastrointestinal, 981
ortostática, 394, 2778, 2777t
pós-operatória, 2883
pós-prandial, 2776-2777
postural, 130, 394
Hipotensão intracraniana, 1442, 1442t, 2611-2612
Hipotermia, 34, **769-770**, 768t-769t, 770f
em idosos, 132
hipotalâmica, 1643
na intoxicação aguda, 771
paroxística, 770
relacionada ao afogamento, 660-661
relacionada ao trauma, 770
terapêutica, 770
na parada cardíaca, 402
tratamento da, 770q, 770t
Hipotermia paroxística, 770

Hipótese auto-perdida, 253

Hipótese da higiene, da alergia, 1854

Hipotireoidismo, **1667**

anemia do, 972

após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1332

avaliação pré-operatória de, 2874-2875

cardiomiopatia dilatada com, 383

central, **1658**

complicações do, 1670

congênita, 1668

definição de, 1667

diagnóstico de, 1668, 1669f

distúrbios lipídicos e, 1552t

epidemiologia do, 1668

fisiopatologia do, 1668, 1667t

hipertensão com, 437

hipotalâmico, 1641

insuficiência cardíaca e, 362-364

leve, 1670

manifestações clínicas de, 1668

miopatia no, 2013

na gravidez, 1789t

remoção glandular e, 1668

secundário, 1668, 1667t

subclínico, 1670

tratamento do, 1669-1670, 1669f

triagem para, 65

Hipouricemia, 1539t

Hipoventilação

alveolar, 727

controlado, 741-742
Hipovolemia, **830-831**
causas extrarrenais de, 830, 830t
causas renais de, 830, 830t
definição de, 831, 829t
diagnóstico de, 832
diagnóstico diferencial de, 832
epidemiologia da, 830-831, 830t
fisiopatologia da, 830
manifestações clínicas da, 830-831
pós-infarto, 512
relativa, 827-828, 830t, 833
testes laboratoriais na, 832
tratamento da, 832q-833q
Hipoxemia, 720, 721t, 725, 725t *See also* Insuficiência respiratória
manifestações clínicas da, 725-726, 727t
na doença pulmonar intersticial, 641
na relacionada à transfusão aguda lesão pulmonar, 668
nas doença de alta altitude, 661
oxigenoterapia na, 37-38
Hipóxia, 725t *See also* Insuficiência respiratória
cerebral, 2676, 2685 *See also* Coma Acidente vascular encefálico
na síndromes de alta altitude, 661
Hipóxia cerebral, 2676
Hipóxia induzida por fator 1α (HIF), 998
Hirsutismo, **2957**
Hirudina, 209
no IM com elevação do segmento ST, 509-510
Hirudina, 209
no IM com elevação do segmento ST, 509-510

Histamina
hipersecreção de, 1016
na asma, 611
na inflamação, 273
na mastocitose, 1888
no peixe estragado, 806
secreção carcinoide de, 1734
Histiocitose das células de Langerhans, **2939**, 2940f
hipotalâmica, 1640
lavagem broncoalveolar na, 606t
pulmonar, **651**, 651q
Histiocitose sinusal, 1409
Histoplasmose, 2272t, **2286-2289**
definição de, 2286
diagnóstico de, 680, 2288
disseminada, 2288-2289
epidemiologia da, 2287
fisiopatologia da, 2287
gastrointestinal, 1057
hepática, 1129
infecção pelo HIV e, 2543t-2544t, 2558
manifestações clínicas da, 2286-2289
prognóstico para, 2288
pulmonar
caudalização do, 597
cefalização do, 598, 598f
centralização do, 598f
equilibrado, 597
tratamento da, 2288q
História cirúrgica, 6

História do paciente
na medicina do adolescente, 75
no exame de saúde periódico, 65-66
História familiar, 5
História médica, **28-29**, 29t
História médica pregressa, 5
História ocupacional, 5
História social, 5
Homicídio, em adolescentes, 75
Homocisteína
doença cardiovascular e, 301
metabolismo da, 1319, 1562, 1563f
na deficiência de cobalamina, 1237
Homocistinúria, 1541t-1542t, **1562-1564**
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2687-2688
definição de, 1562
diagnóstico de, 1564
epidemiologia da, 1562-1564
fisiopatologia da, 1562, 1563t
manifestações clínicas da, 1562-1563, 1563t
prognóstico para, 1564
tratamento de, 1564q
Homo sapiens, 233
Homozigose, 228
Honorários, médicos, 9-10
Hordéolo, 2818, 2817f
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), 1652-1653
amostragem do seio petroso, 1650t, 1655, 1655t, 1683
deficiência de, **1653**
estimulação de vasopressina de, 1660

excesso de, **1653**, 1654f, 1654t *See also* Doença de Cushing
alcalose hipocalêmica hipertensiva com, 849
plasma, 1655t, 1682
reposição de, 1646t
secreção ectópica de, **1365-1368**, 1366f, 1655, 1683, 1683t
secreção tumoral de, 1489, 1647t, **1653**, 1654f, 1654t-1655t
testes para, 1646t, 1650t, 1653
Hormônio antidiurético (ADH) *See also* Vasopressina
síndrome da secreção inapropriada do, 839, 838t, 839f, 1661
induzida por fármacos/drogas, 2890
relacionado ao câncer, **1367-1368**
Hormônio concentrador de melanina, 1621t
Hormônio de crescimento (GH), 1648
alterações relacionadas à idade, 132
deficiência de, 1640, **1648**
efeitos da subnutrição no, 1594
excesso de, **1649-1650**, 1649f, 1650t
produção tumoral de, 1367-1368, 1647t, **1649-1650**, 1649f
reposição do, 1646t, 1649q
sérico, na obesidade, 1624
testes para, 1646t, 1650t
Hormônio estimulante da tireoide (TSH), 1633, 1633f, 1657
deficiência do, 1642, **1658**
estimulação do, 1666
medição do, 1646t, 1666, 1668, 1669f, 1672, 1672f, 1677
na amenorreia, 1768, 1769f
produção tumoral de, 1647t, **1658**, 1672
Hormônio estimulante de α-melanócitos, 1621t
Hormônio estimulante do folículo (FSH), 1636-1637, 1656
efeitos ovarianos, **1763-1764**, 1763f

na amenorreia, 1768-1769, 1769f
produção tumoral de, **1657**
terapêutico, 1646t
testes para, 1646t, 1650t
Hormônio liberador de corticotropina (CRH), 1621t, 1637
biossintético, 1637
produção ectópica de, **1365-1368**
Hormônio liberador de gonadotropina, 1636-1637
terapêutica, 1637
Hormônio liberador de tirotropina (TRH), 1621t, 1636, 1666
Hormônio liberador do hormônio de crescimento, 1637
secreção tumoral de, **1489-1490**
Hormônio luteinizante (LH), 1636-1637, 1656
efeitos ovarianos do, **1763-1764**, 1763f
produção tumoral de, 1490, **1657**
terapêutico, 1646t
testes para, 1646t, 1650t
Hormônio(s) *See also* hormônios específicos
ação de, 1634-1635
ações autócrinas de, 1633
ações parácrinas de, 1633
medição de, 1630-1633
produção tumoral de, **1363-1368**
receptores para, 1634-1635, 1634f-1935f
síntese de, 1634
terapêutico, 1633 *See also* Terapia endócrina Terapia de reposição hormonal
transporte de, 1634-1636
Hospedeiro comprometido *See also* Câncer Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) Imunodeficiência Transplante de órgão
febre em, **2042-2049**
avaliação de, 2043-2044, 2043t-2044t, 2047t

imunização em, 78
síndromes cutâneas em, 2047-2048, 2047t, 2047f
síndromes gastrointestinais em, 2047t, 2049
síndromes neurológicas em, 2047t, 2049
síndromes sinopulmonares em, 2047t, 2049
Hospitalismo, 2
Hospitalização
complicações de, 47
Delirium e *See* *Delirium*
diarreia durante, 1026
dor abdominal e, 957
infecção durante *See* Infecção hospitalar
infecção por *Clostridium difficile* e, 957, 1025
para doença cardiovascular, 299
para infecção pelo vírus sincicial respiratório, 2423
Hospital psiquiátrico, 11, 16 *See also* Cuidado paliativo
Human Genome Diversity, 223
Human Genome Project, 220, 223
Humor aquoso, 2812
Huntingtina, 2708
Hymenolepis nana, 2325-2327, 2377, 2378t

I

Ibutilida, 410t-411t
Icterícia, 1088, **1093-1094**
diagnóstico diferencial de, 1095t, 1099
dor abdominal e, 953
febre e, 2039, 2040t
leite materno, 1096
na cirrose, 998
na cirrose biliar primária, 1095

na doença do trato biliar, 1096-1097
na doença hepática, 1096
na gravidez, 1098
nas síndromes de colestase familiar, 1098
neonatal, deficiência de G6PD e, 1041
pós-operatória, 1098
relacionada à zoonoses, 2274t
ultrassonografia na, 967
Icterícia do leite materno, 1094
Icterícia, esclerótica, 1090-1091, 1090f
Idade/envelhecimento, **120-122** *See also em* Geriátrico Idosos
alterações cutâneas com, 133-134, 133f, 2943
alterações da bexiga com, 135
alterações da densidade óssea mineral com, 1816, 1815f
alterações da visão com, 121t, 125, 127t, 133
alterações do tecido conjuntivo com, 69
alterações do timo com, 132
alterações palpebrais com, 2812
aspectos neuropsiquiátricos da, **140-143**, 140t-143t
biopatologia da, 128-129, 129t
câncer e, 1353, 1354f
deficiência física e, 120
divertículos e, 131
doença crônica e, 117, 121t
doença reumática e, 1894
doença subclínica e, 120, 122t
efeitos do sistema cardiovascular na, 130-131, 298, 307
efeitos do sistema endócrino, 131 *See also* Menopausa
efeitos medicamentosos e, 140, 143t, 158-159
efeitos no sistema gastrointestinal, 131

efeitos no sistema hepatopoiético, 131
efeitos no sistema imune, 131
efeitos no sistema intertegumentar, 133-134, 133f-134f, 2943
efeitos no sistema musculoesquelético, 132-133
efeitos no sistema nervoso, 133
efeitos no sistema nervoso central, 140, 140t
efeitos no sistema renal, 131-132
efeitos no sistema respiratório, 130
efeitos no sistema urinário, 131-132
farmacologia da, 134, 158-159
fibrilação atrial e, 130-131
fragilidade e, 120-121
fratura e, 1814
hipertensão e, 431-434, 432f
mortalidade e, 117, 122t
multimorbidade e, 120
níveis séricos de albumina e, 134
perda de audição com, 2853
problemas cognitivos e, 120
saúde e, 120-122, 121t, 122f
seleção antibacteriana e, 2030-2032
sequelas clínicas de, **128-135**
sinais e sintomas inespecíficos e, 120
vasculite com, 1981
Idarubicina, 1340t-1349t
Identidade do gênero, 1743
Idosos *See also* Idade/envelhecimento Geriatria
alteração do estado mental em *See also* Doença de Alzheimer Delírio Demência
anemia em, **1186**
avaliação de *See* Avaliação geriátrica

catarata no, 129
deficiência de androgênio suprarrenal em, 1750
deficiência de cobalamina em, 1230-1231
deficiência de testosterona em, 1749, 1748f
delírio em, **144-149** *See also* Delírio
demência em *See* Doença de Alzheimer Demência
diabetes mellitus em, 129
diretrizes de atividades para, 71-72
equilíbrio hídrico, 1660
fármacos e, 143, 143t, 158-159
hipertensão sistólica em, 445
hipertermia em, 129
hipertireoidismo em, 129
hipotensão em, 2775-2776
hipotermia em, 129
infecção pelo vírus parainfluenza em, 2427
infecção pelo vírus sincicial respiratório em, 2424
leucemia mileoide aguda em, 1386
linfoma de Hodgkin em, 1415
linfoma em, 1408
linfoma não Hodgkin em, 1409
manejo da dor em, 168
micronutrientes em, 1405
osteoporose em, 1816
problemas de marcha em, 2230t
púrpura em, 133, 133f
tratamento do câncer em, 1339
úlceras de pressão (escaras) em, 134, 134f
Idoxuridina
interações medicamentosas com, 2415t

na infecção por Herpesvírus, 2416
Ifosfamida, 1340t-1349t
cardiomiopatia dilatada com, 376-377
Ignorância clonal, 260
Íleo, distúrbios do, má absorção com, 1033
Ílio, adinâmico, 959
Iloperidona, 2601t-2602t
Iloproste, na tromboangeíte obliterante, 568q
Imagem com radionuclídeo
da função ventricular esquerda, 332
na avaliação da tireoide, 1668, 1673, 1673t, 1677
na doença gastrointestinal, 968-969, 970f-971f
na doença reumática, 1906f-1907f, 1906
na hiperplasia focal nodular hepático, 1492
no adenoma hepático, 1493
no hemangioma cavernoso hepático, 1492
no IM com elevação do segmento ST, 502
Imagem de perfusão miocárdica, 330-332
na angina pectoris, 479t, 480
na coronariopatia, 330, 330f
radionuclídeos para, 330-331
Iminoglicinúria, 1539t
Imipenem, 2083t-2085t
Imipramina
na depressão, 2596t
na dor, 165-168, 166t
Imiquimod, 2421
tópico, 2910
Imobilização
trombose venosa com, 1321

úlceras de pressão com, 134, 134f
Impetigo, 2091, 2102, **2929**, 2929f, 2945, 2946f
Implantes subdérmicos, contraceptivos, 1786
Impulso apical, 10
Imunidade *See also* Sistema imune
adaptativo, 252
inato, 252, 2028
Imunização, 68, **78-92**
adenovírus, 2436
antraz, 82t-86t, 91-92, 106, 2119
ativa, 78-79
caxumba, 80f-81f, 82t-86t, 88, 2445-2446
citomegalovírus, 79t
cólera, 1028, 2155
coqueluche, 80f-81f, 82t-86t, 89, 2198
coronavírus, 2439
difteria, 79t, 80f-81f, 82t-86t, 90, 2111-2114
em pacientes imunocomprometidos, 81
encefalite equina do leste, 2509
encefalomielite disseminada aguda com, 2630
febre do Vale Rift, 2499-2500
gravidez e, 79-80
Haemophilus tipo b, 2149
hepatite A, 66t, 79t, 86, 80f-81f, 82t-86t, 1107
viajante, 2074, 2074t
hepatite B, 66t, 79t, 80f-81f, 79, 82t-86t, 1108
viajante, 2075, 2074t
influenza, 80f-81f, 82t-86t, 87, 680, 2432-2433, 2431t
na asma, 617
na DPOC, 623

viajante, 2074t, 2075
meningocócica, 66t, 80f-81f, 82t-86t, 86-87, 2138
viajante, 2074t, 2075
na artrite reumatoide, 1941
no paciente infectado pelo HIVs, 2546-2547, 2552-2553
norovírus, 2490
papilomavírus humano, 80f-81f, 87, 82t-86t, 1514, 1779, 2462, 2462t-2463t
parvovírus B19, 2453
passiva, 78, 79t
pneumocócica, 68, 80f-81f, 82t-86t, 89, 2099
na asma, 617
poliomielites, 82t-86t, 89, 2760
poliovírus derivados de vaccinia e, 2483
viajante, 2074t, 2075
raiva, 79t, 82t-86t, 89
viajante, 2074t, 2075
reações adversas a, 78-79
recomendações para, 80, 79t, 80f-81f, 82t-86t
rotavírus, 2490
rubéola, 80f-81f, 82t-86t, 89-90, 2444
sarampo, 79t, 80f-81f, 82t-86t, 88, 2441-2442
contraindicações para, 2442
efeitos adversos do, 2442
varíola, 82t-86t, 91, 105, 2459
via de, 79
vírus da encefalite japonesa, 82t-86t, 91, 2511
viajante, 2074t, 2075
vírus parainfluenza, 2428
Imunodeficiência, **1857** *See also* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
diagnóstico de, 1857

epidemiologia de, 1857
exame físico na, 1857
história do paciente em, 1857, 1857t
linfoma e, 1398-1399, 1400t
primária, **1858-1865**
autoimunidade e, 1859
definição de, 1858
doença gastrointestinal e, 1859
fisiopatologia da, 1858-1865
genética da, 1858
história familiar na, 1859
infecção na, 1857, 1859
manifestações clínicas da, 1858
sistema linfático na, 1859
terapia gênica na, 248
testes laboratoriais na, 1857-1858
transplante de células-tronco hematopoiéticas para, 1331
Imunodeficiência com hiperimunoglobulina M, **1862-1865**
Imunodeficiência com timoma, **1864**
Imunodeficiência variável comum (CVID), 1857, **1863-1864**
artrite na, 2013
associações HLA na, 264t
desordens autoimunes e, 1863
infecção na, 1863
infecção por enterovírus na, 2486-2487
Imunoensaio enzimático
na histoplasmose, 2287
na infecção por *Clostridium difficile*, 2122
na sífilis, 2226t, 2226
Imunofenotipagem

na leucemia aguda, 1280-1281
no linfoma de Hodgkin, 1411-1412
Imunoglobulina, 77
citomegalovírus, 79t
hepatite B, 79t, 1107
intravenosa
na doença de Kawasaki, 1983-1984
na neuropatia motora multifocal, 2787q
na púrpura trombocitopênica idiopática, 1291t
no lúpus eritematoso sistêmico, 1959
raiva, 79t, 2757q-2758q
Rh, 79t
tétano, 79t
vaccinia, 79t
varicela-zóster, 79t
Imunoglobulina A (IgA)
deficiência de, **1864**
artrite e, 2013
associações HLA na, 264t
na doença celíaca, 1035
efeitos da subnutrição na, 1594
na doença renal, 820
na infecção por rotavírus, 2489
secretora, nutrição enteral e, 1598
Imunoglobulina D (IgD), excesso de, 1917t, **1920**, 1919t
Imunoglobulina E (IgE) *See also* Alergia
avaliação da, 1856-1857, 1856t
excesso de, **1277**, 1276t-1277t
na asma, 613
na asma relacionada ao trabalho, 652

na aspergilose, 2305
na reação de hipersensibilidade tipo I, 267-268, 268f, 268t
na rinite alérgica, 1866-1867
receptores para, 266
Imunoglobulina G (IgG), 1195-1197, 1196f
na anemia hemolítica autoimune, 988
na infecção por citomegalovírus, 2472
na por pneumonite hipersensibilidade ocupacional, 658
na reação de hipersensibilidade tipo II, 268t, 269f
na reação de hipersensibilidade tipo III, 268t, 269-270, 269f
na toxoplasmose, 2055-2056, 2356t
receptores para, 266
Imunoglobulina M (IgM)
na doeça da aglutinina ao frio, 992
na infecção por *Mycoplasma*, 2210, 2211f, 2213
na infecção por parvovírus B19, 2453, 2453t
na reação de hipersensibilidade tipo II, 267
na rubéola, 2443
na toxoplasmose, 2055-2056, 2356t
níveis elevados de, **1862-1865**, 2486-2487
no sarampo, 2441
Imunoglobulina(s) *See also* Imunoglobulina
policlonal, 1417, 1417f
sérica, 1416-1420
Imunoterapia
em doenças cutâneas, 2910
na rinite alérgica, 1872
no câncer, 1339, 1338t
no carcioma de células renais, 1498-1499
Inalação de fumaça, **664-668**, 795-796, 795t

Inalador de dose medida, na asma, 614, 614f

Inalador de nicotina, 175t, 176

Inanição, 1589

Inatividade física

câncer e, 1354

doença cardiovascular e, 300

Incapacidade, cardiovascular, 291-292, 291t

Incidência, 38

Incompetência cronotrópica, 402

Incontinência fecal, 963, 1082, 1083f

na esclerose múltipla, 2724-2725

Incontinência *See* Incontinência fecal Incontinência urinária

Incontinência urinária, **135-140**, 1781

avaliação urodinâmica na, 138

definição de, 135

diagnóstico de, 137, 138f, 137t

dissinergia detrusor-esfíncter e, 137

em idosos, 121t

epidemiologia de, 135

estresse, 135-136, 139t

fisiopatologia da, 135-137, 136t

funcional, 137

hiperatividade do detrusor e, 135, 139t

hipoatividade do detrusor e, 137, 139t

manifestações clínicas da, 137

mista, 137

na esclerose múltipla, 2724-2725

obstrução uretral e, 137, 139t

prevenção de, 139

prognóstico para, 139

relacionada ao envelhecimento, 131
super-fluxo, 137, 139t
transitória, 135-137, 136t
tratamento cirúrgico de, 138
tratamento de, 138q, 139t
triagem para, 127, 127t
urge, 137, 139t
Indapamida, na hipertensão, 439t
Índice cardíaco, 307t
subnutrição e, 1595
Índice de ferro hepático, 1579
Índice de massa corporal (IMC), 1590, 1618t
na desnutrição proteico-energética, 1596, 1595t
na obesidade, 1619
Índice do choque, 745t
Índice tornozelo-braquial (ABI), 560, 560f
Indometacina, na diarreia, 1043
Inecção fúngica *See also* inecções fúngicas específicas
articular, 1995
cutânea, 2908-2910, 2943, 2946t, 2948
dematiáceo, **2323-2324**, 2323t
endocárdica, 535, 539t, 541t
endoftálmica, 2822-2823
hepática, 1132-1133
infecção pelo HIV e, 2548, 2565-2566
leucemia aguda e, 1387
na neutropenia, 2047-2049
pericárdica, 553
tecido urinário, 2067
ungueal, **2959**

Infante *See also* Neonato

botulismo no, 2125

convulsões mioclônicas, 2655

convulsões no, 2655, 2655t

deficiência de folato no, 1234

erros inatos do metabolismo no, **1538-1545** *See also* *distúrbios específicos*

imunização no *See* Imunização

infecção pelo vírus Parainfluenza no, 2425

infecção pelo vírus Sincicial respiratório no, **2424**

mãe diabética, 1619

micronutrientes para, 1613

β-talassemia major no, 1215

Infante mole, 2800

Infarto

artéria renal, **899-900**, 899f

cerebral *See* Acidente vascular encefálico

esplênico, 537, 1269

hipofisário, 1645

hipotalâmico, 1640

miocárdico *See* Infarto do miocárdio (MI)

ósseo, **1846**, 1847t, 1847f

Infarto do miocárdio (MI), **500-502** *See also* Doença cardiovascular

avaliação pós-operatória de, 2882, 2882t

calcificação no, 311-312, 312f

choque cardiogênico no, **752-757**, 753f, 752t-753t, 755f

contraceptivos orais e, 1784

diagnóstico de, 292, 290f

dor no, 292, 289t, 500-501, 546t, 954t-956t *See also* Angina pectoris

ecocardiografia no, 327t-329t

edema pulmonar alveolar após, 314f

elevação do segmento não ST, **486**, 490f
angiografia no, 492
apresentação atípica do, 490
avaliação do risco na, 492, 492t
biomarcadores no, 491-492
diagnóstico de, 490-491, 491t
diagnóstico diferencial de, 492-493
eletrocardiografia no, 491
em mulheres, 490
epidemiologia de, 490
exame físico no, 490
fisiopatologia do, 490-496
formação de trombo na, 490
manifestação clínica de, 490
ruptura da placa no, 489-490
sintomas de, 490
testes não invasivos no, 491
tratamento do, 211t-212t, 495q-497q, 494t, 498f
abordagem integrada para, 496
agentes antiplaquetários no, 494t, 495
agentes hipolipemiantes no, 494t, 496
antianginal, 494t, 495
anticoagulantes no, 494t, 496-497
complicações de, 496
revascularização no, 496
triagem no, 492, 493f
elevação do segmento ST, 490, 490f, 500-502
aneurisma ventricular esquerdo após, 512-513
arritmias ventriculares após, 512
atípico, 501

atraso de condução após, 510-512
bloqueio cardíaco após, 510-512
bloqueio do ramo do feixe e, 501-502
bradicardia após, 510-512
cateterização cardíaca após, 513
choque cardiogênico com, 505t, 511
complicações da, 510-513
complicações mecânicas de, 512-513
complicações tromboembólicas de, 514
definição de, 499
depleção de volume após, 512
diagnóstico de, 500
diagnóstico diferencial de, 502, 502t
disfunção ventricular esquerda após, 511
dor, 500-501
dor torácica após, 511
ecocardiografia na, 502
educação do paciente após, 515
eletrocardiografia após, 513
eletrocardiografia na, 500-502
epidemiologia de, 499
estratificação do risco após, 514
exame físico no, 501
fase aguda de evolução, 502
fase aguda inicial, 500, 501f
fase crônica, 502
fibrilação atrial após, 511
fisiopatologia da, 500, 500t
hemodinâmica no, 505t
história do paciente em, 500-501

imagem de radionuclídeo em, 502
indolor, 501
insuficiência cardíaca após, 511
inversão da onda T, 502
manifestações clínicas do, 500-502
padrão circunflexo esquerdo no, 502
posterior verdadeiro, 502, 501f
prevenção de, 513-515, 514f, 513t
radiografia torácica em, 503
recorrente, prevenção de, 513-515, 514f, 513t
regurgitação da valva atrioventricular esquerda após, 512-513
ressonância magnética em, 502
ruptura da parede ventricular esquerda livre após, 512-513
ruptura septal após, 512-513
teste de esforço não invasivo após, 514
testes laboratoriais no, 502
tratamento de, 211t-212t, 503q-515q, 504f, 505t-506t
agentes antiarrítmicos no, 509
bloqueador do recepto β-adrenérgico, 510
bloqueadores do canal de cálcio no, 512
controle de glicose no, 512
desfibrilador cardioversor implantável no, 509, 513f
emergência, 503-504
enxerto de ponte (bypass) da artéria coronária, 504f
inibidores do sistema renina- angiotensina-aldosterona no, 509
inotrópos no, 510-511
intervenção coronária percutânea no, 504f, 503, 508, 507t
magnésio no, 511
nitratos no, 509
pré-hospitalar, 503

terapia antiplaquetária no, 508
terapia antitrombina no, 509-510
terapia de recanalização no, 503
terapia fibrinolítica no, 505-508, 506t-507t
terapia hipolipemiante, 511
unidade de cuidado coronário, 503, 440t
unidade step-down, 505
troponinas no, 502
ventricular direita, 502, 505t, 511
epidemiologia de, 475
fisiopatologia do, 474, 473f, 490-496
mortalidade por, 476
na doença das células falciformes, 1227
pericardite após, 545, 547t, 551-552
prevenção de, 513-515, 514f, 513t
ácido acetilsalicílico (Aspirina®) no, 206, 205t, 211, 211t-212t
ritmo idioventricular no, 420
silencioso, 121, 484, 488
taquicardia ventricular e, 419, 422, 422t
taxas de hospitalização para, 299
transplante de células-tronco hematopoiéticas após, 1331
trombo mural com, 2680

Infecção, **2027-2028** *See also* *infecções específicas*

agentes antimicrobianos na, **2029-2035**, 2041 *See also* Agentes antibacterianos Agentes antifúngicos Agentes antivirais

resistência à *See* Agentes antibacterianos, resistência à

associada à neutropenia, 1261-1262, 2044-2045, 2043t-2044t

gestão de, 2045-2046, 2046f

brônquica *See* Bronquite

ciclofosfamida e, 199

ciclosporina e, 198

corticosteroides e, 194

definição de, 2027

diarreia com *See* Diarreia, aguda Diarreia, infecciosa

diverticular *See* Diverticulose

doença crônica e, 2028

efeitos sociopolíticos da, 2027

emergente, 2028

em idosos, 132

endocárdica *See* Endocardite

entérica, **2059-2063** *See also* Diarreia, infecciosa

esfregaço do sangue periférico na, 1177-1178, 1179t

esofageana *See* Esofagite

fatores genéticos em, 2028

febre com, **2035-2042** *See also* Febre

imunidade inata em, 2028

linfadenopatia em, 1266-1267, 1266t-1267t *See also* Linfadenopatia

linfocitose na, 1259

localização, 2077-2078, 2078t

mecanismos de, 2027

mortalidade por, 2027

neutrofilia com, 1256, 2036

no hospedeiro imunocomprometido, **2042-2049**

nos defeitos das células fagocitárias, **1271-1279**, 1276t-1277t, 1860, 1860t
nosocomial, **2050-2058** *See also* Infecção hospitalar
febre na, 2038, 2038t
tratamento de, 2041-2042
paciente ambulatorial, 2041
pericárdica *See* Pericardite
polimicrobiana, 2033
próstata *See* Prostatite
pulmonar *See* Infecção pelo vírus Influenza Pneumonia Sarcoidose Tuberculose
rabdomiólise com, 809
reação do hospedeiro a, 2028
relacionada ao transplante, 585-586, 712, 1155-1156, 1331, 2043-2044, 2043t
resistência a antimicrobianos *See* Agentes antibacterianos, resistência à
sexualmente transmissível, **2069-2073** *See also* Doenças sexualmente transmissíveis
tecido urinário, **2063-2068** *See also* Infecção do trato urinário
tireoide *See* Tireoidite
transmissão de, 2027
transmitida por transfusão, 1327, 1327f, 1327t
viajante, 2037-2038, 2037t *See also* Viagem/viajante
Infecção bacteriana *See also* Abscesso Sepse e infecções específicas
adquirida no hospital *See also* Infecção hospitalar
anaeróbica *See* Bactéria anaeróbica, não formadora de esporos
articular *See* Artrite, séptica
cultura em *See* Cultura (microrganismos)
entérica *See* Diarreia, infecciosa
muscular *See* Miosite
óssea *See* Osteomielite
pulmonar *See* Pneumonia
sinusal *See* Sinusite
tecido urinário *See* Infecção do trato urinário

tratamento de *See* Agentes antibacterianos

Infecção da ferida cirúrgica, 2055, 2091

Infecção dentária, bactéria anaeróbia não formadora de esporos na, 2131

Infecção do trato respiratório *See also* Infecção pelo vírus Influenza Pneumonia Tuberculose

Acinetobacter spp, 2173

adenoviral, 2435-2436, 2435t

Cryptococcus neoformans, 2295-2296, 2558, 2557f-2558f

enteroviral, 2484-2485

Haemophilus influenzae, 2148

infecção por Mycobacterium spp. não tuberculose, 2253, 2254f

Mycoplasma, 2211-2212, 2212f

no hospedeiro imunocomprometido, 2047t, 2049

Pseudomonas aeruginosa, 2170

Staphylococcus aureus, 2092

Stenotrophomonas maltophilia, 2174

Streptococcus pyogenes, 2101-2102, 2101f, 2101t

Infecção do trato urinário, **2063-2068**

Acinetobacter, 2173

acompanhamento para, 2067, 2067t

câncer de bexiga urinária e, 1500

Candida, 2300-2302

classificação da, 2063, 2064t

definição de, 2063

diagnóstico de, 2065, 2067t

diagnóstico diferencial de, 2066

em mulheres, 2063

Enterobacteriaceae, 2163

enterocócica, 2109

epidemiologia de, 2063-2064

etiologia da, 2065, 2065t

fatores do hospedeiro, 2063, 2064t
fisiopatologia da, 2064
hospitalar, 2050, 2051t, 2055
imagem em, 2066
manifestações clínicas da, 2065, 2065t
no sexo masculino, 2064
paciente ambulatorial vs. paciente hospitalar, 2037
prevenção de, 2068
prognóstico para, 2068
Pseudomonas aeruginosa, 2170-2172
relacionada ao envelhecimento, 131
Staphylococcus aureus, 2094
Stenotrophomonas maltophilia, 2174
tratamento de, 2066q-2067q, 2068t, 2088
Infecção entérica, **2059-2063** *See also* Diarreia, infecciosa
Infecção estreptocócica pelo grupo *Viridans*, **2106**
Infecção hospitalar, **2050-2058**
corrente sanguínea, 2051t, 2056-2057
custos da, 2050, 2051t
endocárdica, 534-535
epidemiologia de, 2051, 2057
febre na, 2037, 2038t
local cirúrgico, 2051t, 2055
nos profissionais de saúde, 2057-2058
perspectiva histórica, 70-73
prevenção de, 2057
pulmonar, 2051t, 2054
relacionada ao cateter, 2056-2057
resistente a antibiótico, 2051-2052, 2051t, 2051t
prevenção de, 2052-2054

administração das drogas na, 2052
ciclos de fármacos, 2054
estratégias de equipe na, 2053
higiene das mãos na, 2052
isolamento na, 2053-2054
tempo de permanência hospitalar na, 2053
vigilância microbiológica, 2053
tecido urinário, 2051, 2051t, 2054
transmissão de, 2051
tratamento de, 2041-2042
Infecção meningocócica *See* Infecção por *Neisseria meningitidis*
Infecção parameníngea, 2747-2748 *See also* Abscesso encefálico
vs. meningite bacteriana, 2737
Infecção parasitária *See also* *infecções específicas*
cutânea, 2910, 2946t, 2948
eosinofilia na, 1280-1281
exame de fezes na, 2060t, 2062, 2061f-2062f
hepática, 1129, 1132t-1133t
infecção pelo HIV e, 2548, 2552-2553
manifestações clínicas da, 592t
Infecção pelo HIV *See* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Infecção pelo HPV *See* Infecção pelo vírus Papilomavírus humano (HPV)
Infecção pelo HTLV-1 *See* Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1)
Infecção pelo Papilomavírus *See* Infecção pelo Papilomavírus humano (HPV)
Infecção pelo poliomavírus JC, **2448-2451**, 2449f, 2580-2581, 2757t
Infecção pelo verme da Guiné, **2405-2406**
Infecção pelo vírus da encefalite japonesa, **2511**
imunização contra, 82t-86t, 91, 2074t, 2076
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), **2518-2523**
anemia e, 2567, 2568t

angiomatose bacilar e, 2205, 2565-2566, 2567-2568
anticorpos na, 2524-2525, 2530-2531
anticorpos para eritrócito e, 2568-2569
artrite reativa e, 1949
associações HLA na, 262, 264t
azia e, 974
bartonelose e, 2544t-2546t, 2565-2566
bronquiectasia e, 631
câncer anal e, 2573
câncer de colo uterino e, 2573
câncer hepatocelular e, 2573
câncer pulmonar e, 1452, 2561-2562
candidíase e, 2299, 2544t-2546t, 2551-2552, 2565-2566
carcinoma de células basais e, 2566-2567
carcinoma de células escamosas e, 2566-2567
células natural killer, 2524
células T CD4+ na, 2524-2525, 2528, 2539-2540, 2539t, 2553-2554, 2555t, 2569-2570
  aumento relacionado ao tratamento, 2525-2526
células T CD8+ na, 2524-2525, 2569-2570
coccidioidomicose e, 2290, 2543t-2544t
criptococose e, 2294, 2544t-2546t, 2557-2558, 2557f-2558f, 2565-2566, 2579-2580
criptosporidiose e, 2361-2362, 2552-2553
deficiência de ferro e, 2568-2569
deficiências nutricionais e, 2568-2569
demência e, **2574-2578**, 2575f-2577f, 2576t
dermatite atópica e, 2566-2567
dermatite seborreica e, 2566-2567
diarreia crônica e, 976, 1030, 2548, 2551t, 2552-2553
disfunção mitocondrial e, 2542
dislipidemia e, 2013

distúrbios anorretais e, 2551-2552
distúrbios autônomos na, 2776-2777
distúrbios leucocitários e, 2568-2569
doença autoimune e, 2581
doença de Castleman multicêntrica e, **2572**
doença de Chagas e, 2342
doença esofageanas na, 2551-2552
doença hepática e, 2551-2552
doença linfoproliferativa relacionada ao Herpesvírus 8 e, **2572**
doença pulmonar obstrutiva crônica e, 2562-2563
doenças sexualmente transmissíveis e, 2069
emaciação, 2547-2548, 2551t, 2552-2553
em mulheres, 1782
epidemiologia de, **2518-2523**
erupção prurítica papular da, 2566-2567
expectativa de vida na, 2518, 2519f
fluconazol profilático na, 2284
foliculite eosinofílica e, 2566-2567, 2566f-2567f
global, 2518, 2519f, 2519t
gonorreia e, 2551-2552
gravidez e, **2549-2550**
hanseníase (lepra) e, 2258
hepatite A e, 2543t-2544t
hepatite B e, 2543t-2544t, 2552-2553, 2573
hepatite C e, 2551-2553, 2573
hiperlactatemia e, 2542
hiperlipidemia e, 1552
hipertensão arterial pulmonar e, 2562-2563
hipogonadismo e, 1751
histoplasmose e, 2543t-2546t, 2558

história natural da, 2523, 2524f, 2529-2530, 2528f-2530f
imunização e, 2546-2547, 2552-2553
imunopatogênese da, **2524-2526**, 2525f, 2529-2531
ativação imune crônica na, 2524-2525, 2525f
resposta imune inata, 2524-2525, 2525f
infecção adenoviral e, 2435t, 2436
infecção fúngica e, 2548, 2565-2566
infecção micobacteriana não tuberculosa e, 2546-2547, 2579-2580, 2580f
infecção oportunista e, 2525-2526
emaciação na, 2547-2548
febre na, 2547-2548
fúngica, 2548
gastrointestinal, 2548
gestão de, 2547-2548
má absorção com, 1036
medula óssea, 2567-2568
parasitária, 2548
prevenção de, 2542-2547, 2543t-2546t
pulmonar, 2553-2554, 2554t-2555t *See also* Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*
recorrência de, 2555
retinal, 2548
síndromes inflamatórias de reconstituição imune e, 2526-2527, 2562-2563, **2578-2581** *See also* Síndromes inflamatórias de reconstituição imune
SNC, 2548
infecção parasitária e, 2548, 2552-2553
infecção pelo herpes zóster e, 2564-2565
infecção pelo Papilomavírus humano e, 2543t-2544t, 2551-2552, 2564-2565
infecção pelo parvovírus B19 e, 2567-2568
infecção pelo vírus Epstein-Barr e, 2563-2564
infecção pelo vírus Herpes simples e, 2466, 2551-2552, 2564-2565, 2564f, 2581
infecção pelo vírus varicela-zóster e, 2469, 2543t-2544t

infecção por citomegalovírus e, 2447, 2472, 2473f, 2544t-2546t, 2551-2552, 2581
infecção por dermatófitos e, 2565-2566
infecção por HTLV-1 e, 2479
infecção por *Campylobacter jejuni* e, 2158
infecção por *Haemophilus influenzae* e, 2147
infecção por Isospora belli e, 2544t-2546t
infecção por *Staphylococcus aureus* e, 2565-2566, 2565f
infecção por *Streptococcus pneumoniae* e, 2543t-2544t
infecciosa, 2563-2564, 2564f-2565f, 2564f
inflamatória, 2566-2567, 2566f-2567f
influenza e, 2543t-2544t
leishmaniose e, 2348-2349
leucoencefalopatia multifocal progressiva e, 2548, 2580-2581
leucoplasia pilosa oral e, 2563-2564
linfoma de efusão primário e, 2476, **2572**
linfoma de Hodgkin e, 1414-1415, 2573
linfoma e, 1398-1399, 1408, 2548, 2561-2562, **2571-2572**
linfoma plasmablástico e, 2573
lipodistrofia e, 2542, 2567, 2567f, 2567t
má absorção e, 1036
malária e, 2331
manifestações cutâneas de, **2563-2567**, 2567t
manifestações gastrointestinais de, **2549-2553**, 2551t
  anorretal, 2551t, 2551-2552
  avaliação de, 2552-2553
  colônica, 2552-2553
  esofageana, 2551t, 2551-2552
  hepática, 2551t, 2551-2552
  maligna, 2551t, 2552-2553
  metabólica, 2550-2551, 2551t

nutricional, 2550-2551, 2551t
oral, 2551t, 2551-2552
relacionadas à medicação, 2549-2550
manifestações hematológicas da, **2567**, 2568t
manifestações hepatobiliares da, 2551t, 2552-2553
manifestações neurológicas de, **2574-2578**, 2574t, 2791 *See also* Demência, HIV
mielopática, **2576-2577**, 2577t
miopatica, **2577-2578**
neuropática, 2577
manifestações oncológicas, 2548-2549, **2569-2570** *See also* Sarcoma de Kaposi
manifestações orais de, 2551-2552, 2837, 2838t
manifestações pancreáticas de, 2551t
manifestações pulmonares de, **2553-2563**
aspiração transtorácica por agulha guiada por TC, 2561-2562
broncoscopia na, 2561-2562, 2561f
complicações de, 2561-2562
contagem de células CD4+, 2553-2554, 2555t
cultura do sangue, 2558
definição de, 2552-2553, 2554t
diagnóstico de, 2553-2563, 2554t
exame do esputo (escarro), 2557-2558
história do paciente em, 2555
imagem em, 2556-2559
infecção e, 2555
maligna, 2554t, 2561-2562
radiografia na, 2556-2558, 2557f-2560f
sinais de, 2555-2557
sintomas de, 2555-2556
teste de função pulmonar, 2558
testes laboratoriais em, 2553-2556

testes sorológicos, 2558
tomografia computadorizada em, 2557-2558, 2558f, 2563f
toracentese na, 2561-2562
viagem e, 2555
melanoma e, 2566-2567
meníngea, 2745
metabólica, 2567, 2567f
mielopatia e, **2576-2577**, 2577t
miopatia e, **2577-2578**
molusco contagioso e, 2564-2565
na África sub-Sahariana, 2519t, 2520-2521
na América Latina e Caribe, 2519t, 2522
na Ásia e Pacífico, 2519f, 2521
necrose avascular e, 2542
nefropatias e, 820, **882**
neoplásica, 2564-2565, 2566f-2567f *See also* Sarcoma de Kaposi
neuropatia periférica e, 2577
neutropenia e, 2568-2569
níveis lipídicos na, 2542
no Leste da Europa e Ásia central, 2519t, 2522-2523, 2522f
no Oeste da Europa, 2522
nos estados Unidos, 2519t, 2522-2523, 2523f
obesidade e, 2550-2551, 2551t
onicomicose e, 2565-2566
perspectiva histórica, 2518
pneumonia bacteriana e, 2555-2557, 2557f, 2557-2558
pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e, **2311-2320** *See also* Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*
pneumonite intersticial inespecífica e, 2561-2562
pneumonite intersticial linfocítica e, 2562-2563
prevenção de, **2532-2536**, 2532t, 2534t-2535t

abuso de fármacos/drogas e, 2532-2533
atividade sexual e, 2532-2533, 2532t, 2535-2536
HAART na, 2532-2533
ocupacional, 2534-2536, 2534t-2535t
profilaxia pós-exposição para, 2534-2535, 2535t
transfusão de sangue e, 2532-2533
problemas da medula óssea e, 2567-2569
profilaxia pós-exposição para, 2534-2535, 2535t
prurigo nodular e, 2566-2567
psoríase e, 2566-2567
púrpura trambocitopênica trombótica e, 2569-2570
rash, 2564-2565
rash relacionado a soroconversão na, 2564-2565
retinite e, 2548
sarcoidose e, 2562-2563, 2581
sarcoma de Kaposi e, 2551-2552, 2561-2562, **2569-2570**, 2581
cutânea, 2564-2565, 2566f-2567f, 2571-2572, 2571f, 2941, 2942f
gastrointestinal, 2552-2553, 2571-2572
oral, 2551-2552
pulmonar, 2558, 2558f, 2561-2562, 2561f, 2571-2572
tratamento de, 2571q
sarna e, 2565-2566
sífilis e, 2225-2226, 2551-2552, 2565-2566, 2565f
síndrome inflamatória de reconstituição imune e, 2526-2527, 2548, 2562-2563, 2566-2567, 2578-2581 *See also* Síndrome inflamatória de reconstituição imune
síndrome linfocitose infiltrativa difusa e, 1972
síndrome metabólica e, 2550-2551, 2551t
tabagismo e, 2555
teste cutâneo tuberculínico, 2247, 2555
tínea e, 2565-2566
toxoplasmose e, 2357, 2543t-2544t, 2547-2548, 2558

transmissão de, **2532-2536**
intravenosa, 2532-2533
prevenção de, 2532-2533
no profissional de saúde, 2535-2536
ocupacional, 2058, 2534-2536
prevenção de, 2534-2536, 2534t-2535t
sexual, 2532-2533
prevenção de, 2532-2533, 2532t, 2535-2536
tecidual, 2532-2533
prevenção de, 2532-2533
transfusão de sangue, 2532-2533
prevenção de, 2532-2533
tratamento de, **2536-2549**
anemia com, 2568-2569
pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e, 2317-2319
resposta global para, 2518-2520, 2519f
resposta para, 2525-2526
síndromes inflamatórias de reconstituição imune e, 2548, 2562-2563, 2566-2567
terapia antiretroviral na, 2528-2529, 2537-2542
acidose lática e, 2549-2550
complicações da, 2542
contagem de CD4 + e, 2539-2540, 2539t
disfunção mitocondrial com, 2542
efeitos adversos da, 2549-2550
hepatotoxicidade da, 2542, 2551-2552
hiperlactatemia e, 2542
início das, 2537-2542, 2538t-2539t, 2540f
lipodistrofia com, 2542
necrose avascular e, 2542
níveis lipídicos e, 2542

regime mal sucedido para, 2541-2542

regime para, 2539t, 2541-2542

resistência à, 2539-2540

síndromes inflamatórias de reconstituição imune e, 2578-2581 *See also* Síndromes inflamatórias de reconstituição imune

triagem para, 66t, 65

trombocitopenia imune e, 2569-2570

trombose e, 2569-2570

tropismo celular na, 2528

tuberculose e, 2248, 2543t-2544t, 2546-2547, 2555-2557, 2557f-2558f, 2562-2563, 2578-2579

Infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), 2448, 2474-2477 *See also* Mononucleose infecciosa

anemia aplásica e, 1242

carcinoma nasofaríngeo e, 2476

complicações da, 2475-2476

crônica, 2477

definição de, 2471

diagnóstico de, 2472

diagnóstico diferencial de, 2472

encefálica, 2757t

epidemiologia de, 2471

fisiopatologia da, 2474-2475

infecção pelo HIV e, 2563-2564

leucoplasia pilosa oral e, 2476-2477

linfoma de Burkitt e, 2476

linfoma de Hodgkin e, 1410-1416, 2476

linfoma de SNC e, 2476

manifestações clínicas da, 2472

pós-transplante, 2476

prevenção de, 2475q

prognóstico para, 2474

resposta imune à, 2472

tratamento da, 2475q
Infecção pelo vírus Hendra, 2273t
Infecção pelo vírus Herpes simples (HSV), 2464-2468
ceratoconjuntival, 2466
córnea, 2466, 2821t, 2822, 2822f
definição de, 2464-2468, 2464f-2465f
diagnóstico de, 2466
em pacientes imunocomprometidos, 2466
encefálica, 2467, 2467f, 2588, 2755-2756, 2757t
amnésia e, 2633-2634
epidemiologia de, 2464
esofageana, 1009
fisiopatologia da, 2465, 2464f-2465f
genital, 2070, 2464-2465
infecção pelo HIV e, 2466, 2551-2552, 2564-2565, 2564f, 2581
latente, 2464-2465, 2466f
manifestações clínicas da, 2466, 2466f
meníngea, 2743-2744
amnésia e, 2633-2634
fisiopatologia da, 2743
manifestações clínicas da, 2743-2744
recorrente, 2748-2749
tratamento de, 2746q
mucocutânea, 2466, 2837, 2838f, 2903f, 2905-2907, 2906f, **2930-2932**
tratamento de, 2910
neonatal, 2467
orofaríngea, 2466, 2466f
prevenção de, 2467
transmissão da, 2465
tratamento da, 2467q

aciclovir no, 2413, 2414t
cidofovir no, 2415-2416
docosanol no, 2414t, 2416
famciclovir no, 2413-2414, 2414t
foscarnete no, 2414t, 2416
ganciclovir no, 2414-2415
idoxuridina no, 2416
penciclovir no, 2413-2414, 2414t
trifluorotimidina no, 2416
trifluridina no, 2414t
valaciclovir no, 2413, 2414t
valganciclovir no, 2414-2415
vidarabina no, 2414t, 2416
Infecção pelo vírus Influenza, 678-679, **2428-2434**
agentes antivirais profiláticos na, 2432, 2433t
complicações não respiratória da, 2431
complicações respiratórias da, 2431
definição de, 2428-2434, 2428t-2429t, 2429f
diagnóstico de, 2432-2433
emergentes, 678
em idosos, 121t, 2431
em resfriados, 2421, 2421t *See also* Resfriados
epidêmica, 2428-2430, 2430t
epidemiologia de, 2428
fisiopatologia da, 2430
imunização contra, 80f-81f, 82t-86t, 88, 680, 2432-2433, 2431t
na asma, 617
na DPOC, 623
viajante, 2074t, 2075
infecção pelo HIV e, 2543t-2544t

interpandêmica, 2428-2430
manifestações clínicas da, 2431-2433
mortalidade com, 2430, 2430t
pandêmica, 2428t, 2430
patologia de, 2430
precauções com, 2433
prevenção de, 2432
prognóstico para, 2434
resposta imune à, 2430
síndrome influenza na, 2431-2432
superinfecção bacteriana com, 2431
transmissão da, 2430
tratamento da, 2417-2418, 2434q
amantadina na, 2417-2418, 2417t-2418t, 2434q
oseltamivir na, 2417t-2418t, 2417, 2434q
peramivir na, 2417t, 2417, 2434q
ribavirina na, 2434q
rimantadina na, 2417-2418, 2417t-2418t, 2434q
zanamivir na, 2417t-2418t, 2417, 2434q
variação antigênica na, 2428-2429, 2428t
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
zoonoses, 2429
Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1), 1381, 1396, 1399, **2477-2481**
associação de doenças, 2481
definição de, 2477
epidemiologia da, 2477
fisiopatologia da, 2479-2481
infecção pelo HIV e, 2479
leucemia/linfoma de células T do adulto e, **2479**, 2480f, 2480t
mielopatia/paraparesia espástica tropical e, **2481**, 2630

transmissão de, 2477-2478, 2478t
transmissão perinatal de, 2478t, 2479
transmissão por transfusão, 2479
transmissão sexual de, 2477-2478, 2478t
Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo 2 (HTLV-2)
definição de, 2477-2478
epidemiologia de, 2477
transmissão de, 2477-2478, 2478t
transmissão por transfusão, 2481
uso de drogas injetáveis e, 2481
Infecção pelo vírus Nipah, 2273t
Infecção pelo vírus Papilomavírus humano (HPV), **2459-2464**
câncer e, 1361, 2573
câncer orofaríngeo e, 1443-1444, 1448
cutânea, **2459-2464**, 2922-2923, 2938
diagnóstico de, 2461, 2461f
diagnóstico diferencial de, 2461
epidemiologia de, 2461
fisiopatologia da, 2460
manifestações clínicas da, 2461, 2924f
tratamento de, 2463q
definição de, 2459-2464
diagnóstico da, 2461, 2461f
em adolescentes, 77
epidemiologia de, 2459-2460
esofageana, 1011
fisiopatologia da, 2460
genital, 1084, 1084f, 2070
câncer de colo do útero e, 1513, 2459, 2462, 2463f
diagnóstico de, 2461, 2461f

epidemiologia de, 2459-2460
fisiopatologia da, 2460
manifestações clínicas da, 2461
prognóstico para, 2463, 2463f
tratamento de, 2421, 2463q, 2462t-2463t
triagem para, 2463
imunização contra, 80f-81f, 78, 82t-86t, 1514, 1779, 2462, 2462t-2463t
infecção pelo HIV e, 2543t-2544t, 2551-2552, 2564-2565, 2573
manifestações clínicas da, 2461
nasal, 2846
prevenção de, 2462, 2462t-2463t
prognóstico para, 2463, 2463f
tratamento de, 2463q, 2462t-2463t
triagem para, 2463
Infecção pelo vírus Parainfluenza, **2425-2428**
definição de, 2424
diagnóstico de, 2427
em idosos, 2427
em pacientes imunocomprometidos, 2427
em resfriados, 2421, 2421t *See also* Resfriados
epidemiologia da, 2425
imunização contra, 2428
manifestações clínicas da, 2426-2428, 2426f-2427f
primária, 2426
re-infecção, 2427
tratamento da, 2428q
Infecção pelo vírus sincicial respiratório, 678-679, **2424**
definição de, 2423
diagnóstico de, 2424
em resfriados, 2421, 2421t *See also* Resfriados

epidemiologia de, 2423
fisiopatologia da, 2423
manifestações clínicas da, 2424
prevenção de, 2424
prognóstico para, 2424
tratamento da, 2425q
Infecção pelo vírus Sindbis, **2506**
Infecção pelo vírus Tanapox, 2455
diagnóstico de, 2459
manifestações clínicas da, 2457-2458
Infecção pelo vírus Varicela-zoster (VZV), **2468-2471**, 2930
complicações da, 2468
definição de, 2468-2471
diagnóstico de, 2469
diagnóstico diferencial de, 2469
epidemiologia da, 2468
fisiopatologia da, 2468
imunização contra, 66t, 68, 79t, 80f-81f, 82t-86t, 90, 2469
infecção pelo HIV e, 2543t-2544t
manifestações clínicas da, 2468, 2469f, 2930, 2930f
meningoencefálica, 2757t
prevenção de, 2469-2470
profilaxia pós-exposição contra, 2470
prognóstico para, 2471
tratamento de, 2470q
aciclovir na, 2413, 2414t
fanciclovir na, 2414t
ganciclovir na, 2414-2415
valaciclovir na, 2413, 2414t
valganciclovir na, 2083-2084

Infecção pelo vírus West Nile, 2271t, 2502
encefálica, 2508t, 2511, 2512f, 2757t
Infecção pelo Yatapoxvírus, 2454t, 2455
diagnóstico de, 2459
manifestações clínicas da, 2457-2458
Infecção por adenovírus, **2434-2436**
conjuntival, 2821, 2819f, 2821t
definição de, 2434
diagnóstico de, 2436
diagnóstico diferencial de, 2441t
em pacientes imunocomprometidos, 2048, 2436
em resfriados, 2421, 2421t *See also* Resfriados
epidemiologia da, 2435
fisiopatologia da, 2435
gastrointestinal, 2435, 2435t
manifestações clínicas da, 2435-2436, 2435t
ocular, 2435-2436
prevenção da, 2436
respiratória, 2435-2436, 2435t
tecido urinário, 2435, 2435t
tratamento da, 2441q
Infecção por ancilostomídeos, **2394**
tratamento da, 2393t, 2394q
Infecção por Arbovírus, 2500-2507 *See also* *infecções específicas*
sistema nervoso central, **2507-2515**, 2508t, 2743 *See also* Encefalite, arboviral
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Infecção por Astrovírus, 2487-2488, 2488t
Infecção por Bacteroides fragilis, **2130-2133**, 2133t
Infecção por Bacteroides thetaiotaomicron, **2130-2133**, 2133t
Infecção por Balamuthia mandrillaris, 2372, 2371t

Infecção por Balantidium coli, 2326, 2376t

Infecção por Bordetella, **2196-2198** *See also* Coqueluche (tosse comprida)

Infecção por Brugia malayi, 2400-2401, 2400t

tratamento da, 2325, 2398t, 2403q-2404q

Infecção por Brugia timori, 2400t, **2401**

tratamento da, 2325, 2398t, 2403q-2404q

Infecção por Burkholderia cenocepacia, 2171

Infecção por Burkholderia pseudomallei, 2171

Infecção por Capillaria hepatica, 1132t-1133t

Infecção por Capillaria philippinensis, 2393t, **2396**

Infecção por Cestodas, **2377-2383** *See also cestodas específicos*

definição de, 2377

tratamento da, 2325-2327

Infecção por Chlamydiae, **2214-2221**

artrite reativa e, 1948

definição de, 2214

em adolescentes, 77

fisiopatologia da, 2215, 2215f

triagem para, 65

Infecção por citomegalovírus (CMV), 2447, **2471-2474**

biopatologia da, 2471-2472, 2472f

congênita, 2472

definição de, 2471-2474

diagnóstico de, 2472-2473, 2473f

em receptores de transplante, 2472

encefálica, **2447**, 2757t

epidemiologia da, 2470

esofageana, 1011, 2551-2552

gastrointestinal, 2049, 2472

imunização contra, 79t

infecção pelo HIV e, 2472, 2544t-2546t, 2551-2552, 2581
manifestações clínicas da, 2472
mielítica, 2447
neonatal, 2472
polirradiculomielítica, 2447
prevenção da, 1323, 2472
prognóstico para, 2472
retinal, 2472, 2473f, 2544t-2546t, 2548, 2581, **2822**
síndrome inflamatória de reconstituição imune e, 2578t, 2581
transmitida por transfusão, 1324
tratamento da, 2448q-2449q, 2473q
cidofovir na, 2414t, 2415-2416, 2448q-2449q, 2473q
fomivirsen na, 2414t, 2416
foscarnete na, 2414t, 2416, 2448q-2449q, 2473q
ganciclovir na, 2414-2415, 2414t, 2448q-2449q, 2473q
valganciclovir na, 2414-2415, 2414t, 2448q-2449q, 2473q
Infecção por Clostridium novyi, 2123-2124
Infecção por Clostridium tetani, 2126, 2127t *See also* Tétano
Infecção por Coronavírus, 2437-2439
definição de, 2437-2439
diagnóstico de, 2439
em resfriados, 2421, 2421t *See also* Resfriados
epidemiologia da, 2438
fisiopatologia da, 2438
manifestações clínicas de, 2438, 2441t
não SARS, 2439
prevenção de, 2439
SARS, 2439
tratamento da, 2441q
Infecção por Coxsackievírus, **2482-2487** *See also* Infecção por Enterovírus

grupo A, 2482t, 2484t
conjuntivite hemorrágica aguda com, 2484-2485
doença dos pés, mãos e boca com, **2484-2485**
grupo B, 2482t, 2484t
meníngea, 2483-2484
miopericárdico, **2484-2485**
pleurodinia na, 2486-2487
Infecção por Cryptococcus gattii, 2294
Infecção por Diphyllobothrium latum, **2377**, 2378t
deficiência de cobalamina e, 1233
tratamento da, 2325-2327, 2377q
Infecção por Ecovírus, **2482-2487**, 2482t, 2484t *See also* Infecção por Enterovírus
meníngea, 2483-2484, 2743
Infecção por Encephalitozoon (Septata) intestinalis, 2326, 2376t
Infecção por Enterovírus, **2482-2487**
conjuntival, 2484-2485
definição de, 2482, 2482t
diagnóstico de, 2483-2484
diagnóstico diferencial de, 2441t
enantema, 2484-2485
encefálica, 2483-2484
epidemiologia de, 2482-2483, 2482t
exantema na, 2484-2485
fisiopatologia da, 2483
histopatologia da, 2483
manifestações clínicas da, 2483, 2484t
meníngea, 2483-2484, 2743-2744
miopericárdica, **2484-2485**
miosite na, 2486-2487
na imunodeficiência de células B, 2486-2487

paralisia flácida aguda na, 2484-2485
pleurodinia na, 2486-2487
resposta imune à, 2483
trato respiratório, 2484-2485
Infecção por espiroquetas *See* Leptospirose Doença de Lyme Pinta Febre relapsa Sífilis Boubas
Infecção por *Francisella tularensis* *See* Tularemia
Infecção por fungos dematiáceos, **2323-2324**
definição de, 2320, 2323t
diagnóstico de, 2323
epidemiologia de, 2323
fisiopatologia da, 2323
manifestações clínicas de, 2323
tratamento de, 2324q
Infecção por *Fusobacterium necrophorum*, 2133t
Infecção por Fusobacterium nucleatum, **2130-2133**, 2133t
Infecção por *Haemophilus aphrophilus*, 2149
Infecção por *Haemophilus ducreyi*, 2071, **2151-2152**, 2152f
Infecção por *Haemophilus parainfluenzae*, 2149
Infecção por *Haemophilus paraphrophilus*, 2149
Infecção por Hantavírus, 2271t, 2492t-2493t, 2491, 2495t
Infecção por *Helicobacter cinaedi*, 2159
Infecção por *Helicobacter fennelliae*, 2159
Infecção por *Helicobacter heilmannii*, 1016
Infecção por helmintos *See also* infecções específicas
cestodas, **2377-2383**
eosinofilia na, 1280-1281
esquistossoma, **2384-2387**
filarial, **2400**
hepática, 1132t-1133t, 1129
nematoda, **2391-2397**

tratamento da, 2325-2327
vermes, 2387-2391
Infecção por HTLV-2 *See* Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo 2 (HTLV-2)
Infecção por *Acanthamoeba* spp, 2370-2371, 2371t
córnea, 2822
Infecção por *Acinetobacter baumannii*, 2052t, 2172, 2173f
Infecção por *Acinetobacter* spp, **2172-2175**
corrente sanguínea, 2173
cutânea, 2173, 2173f
definição de
ferida, 2173
manifestações clínicas de, 2173
óssea, 2173
queimadura, 2173
SNC, 2173, 2742
tecido mole, 2173
tecido urinário, 2173
tratamento de, 2174q
trato respiratório, 2173
Infecção por *Anaplasma phagocytophilum*, **2268**, 2267t, 2268f
Infecção por *Ancylostoma braziliense*, 2393, 2393f
Infecção por *Ancylostoma caninum*, 2393, 2393f
Infecção por *Ancylostoma duodenale*, **2393**
tratamento da, 2325, 2393t
Infecção por *Bartonella bacilliformis*, **2204**, 2203t-2204t, 2207
Infecção por *Bartonella henselae*, 2203, 2203t-2204t, **2205**, 2207, 2271t-2273t
hepática, 1138-1139, 2204t-2206t, **2205-2207**
Infecção por *Bartonella* spp, **2203-2208**
definição de, 2203
diagnóstico de, 2206, 2206t

diagnóstico diferencial de, 2207
endocárdica, 539t, 2203t-2204t, 2205, 2207
epidemiologia da, 2204, 2203t
infecção pelo HIV e, 2565-2566
prevenção da, 2207, 2544t-2546t
prognóstico para, 2207-2208
tratamento da, 2207q
vasculoproliferativa, **2205**, 2206f
Infecção por *Bartonella quintana*, **2204**, 2204f, 2203t-2204t, 2206
Infecção por *Blastocystis hominis*, 2376t
Infecção por *Borrelia* spp *See* Febre relapsa
Infecção por *Campylobacter fetus*, 2158
Infecção por *Campylobacter hyointestinalis*, 2158
Infecção por *Campylobacter*, **2157-2159**
biopatologia da, 2157
definição de, 2157-2159
diagnóstico de, 2061-2063, 2158
diagnóstico diferencial de, 2158
epidemiologia da, 2157
manifestações clínicas da, 2157, 2158t
prevenção de, 2158
tratamento da, 2158q-2159q
Infecção por *Campylobacter jejuni*, **2157-2159**, 2271t
definição de, 2157-2159
diagnóstico de, 2158
diagnóstico diferencial de, 2158
epidemiologia de, 2157
fisiopatologia da, 2157
linfoma e, 1400
manifestações clínicas da, 2157, 2158t

na paciente grávida, 2158
no paciente HIV positivo, 2159
prevenção de, 2158
prognóstico para, 2159
tratamento da, 2158q-2159q
Infecção por *Campylobacter lari*, 2159
Infecção por *Campylobacter upsaliensis*, 2159
Infecção por *Chlamydia trachomatis*, **2215**, 2215t
artrite reativa na, 2218
cervical, 2218, 2217f
conjuntival, **2216**, 2218, 2821, 2821t
diagnóstico de, 2219
epididimal, 2217-2218
história natural da, 2219
linfática, **2218**
na gravidez, 2218
neonatal, 2218
orofaríngea, 221
pélvica, 2218
prevenção de, 2219
retal, 2218
transmitida sexualmente, 2216, 2217f
tratamento de, 2219
uretral, 2217, 2217f
Infecção por *Chlamydophila pneumoniae*, 2215t, **2219**
Infecção por *Chlamydophila psittaci*, 539t, 1400, 2215t, **2220-2221**
Infecção por *Clostridium botulinum*, **2125** *See also* Botulismo
Infecção por *Clostridium difficile*, **2122-2129**
definição de, 2121
diagnóstico de, 2059-2061, 2060t, 2122

epidemiologia da, 2121
fisiopatologia da, 2122
manifestações clínicas da, 2122
no paciente hospitalizado, 957, 1025
prevenção de, 2122
prognóstico para, 2123
toxina da, 2122
tratamento da, 2122q-2123q
Infecção por *Clostridium perfringens*, **2124-2125**
tipo A, 2128
tipo C, 2128
Infecção por *Clostridium sordellii*, **2123**
Infecção por *Clostridium sordellii* com, 2123-2125
Infecção por *Corynebacterium* spp, 2113t, **2114** *See also* Difteria
Infecção por *Corynebacterium minutissimum*, 2947
Infecção por *Coxiella burnetii* *See* Febre Q
Infecção por *Cystoisospora (Isospora) belli*, 2326, **2375-2377**, 2376f
Infecção por *Dientamoeba fragilis*, 2376t
Infecção por *Dipylidium caninum*, **2378**, 2378t
Infecção por *Dirofilaria immitis*, 2325, 2404
Infecção por *Echinococcus multilocularis*, 1132t-1133t, 2378t, **2383**
Infecção por *Echinococcus oligarthus*, 2383
Infecção por *Echinococcus vogeli*, 2383
Infecção por *Ehrlichia canis*, 2267t, 2269
Infecção por *Ehrlichia chaffeensis*, 2267-2269, 2267t
Infecção por *Ehrlichia ewingii*, 2269, 2271t-2273t
Infecção por *Entamoeba histolytica* *See* Amebíase
Infecção por *Enterococcus*, **2108-2110**
corrente sanguínea, 2109
cutânea, 2109

definição de, 2108
diagnóstico de, 2109
endocárdica, 535, 541t, 2108-2110
epidemiologia de, 2108
fisiopatologia da, 2109
intra-abdominal, 2109
manifestações clínicas da, 2109
prevenção de, 2110
prognóstico para, 2110
resistente á vancomicina, 2108
tecido mole, 2109
tecido urinário, 2109
tratamento de, 2109q-2110q
Infecção por *Enterocystozoon bieneusi*, 2376t
Infecção por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, **2020-2021**
definição de, 2020-2021
diagnóstico de, 2121
epidemiologia da, 2020
fisiopatologia da, 2020
manifestações clínicas da, 2020, 2120f
prevenção da, 2121
tratamento da, 2121q
Infecção por *Escherichia coli*
entérica, **2160-2163**
definição de, 2160-2163, 2160t
diagnóstico de, 2061-2063, 2162
diagnóstico diferencial de, 2162
difusamente aderente, 2160t, 2162
dose infecciosa, 2161
do viajante, 1026

enteroaderente, 2160t
enteroagregadora, 2160t
fisiopatologia da, 2161-2162
manifestações clínicas da, 2162
entero-hemorrágica, 2160t
fisiopatologia da, 2161
manifestações clínicas da, 2162
sigmoidoscopia na, 2162
enteroinvasiva, 2160t
fisiopatologia da, 2161
manifestações clínicas da, 2162
enteropatogênica, 2160t
fisiopatologia da, 2161
manifestações clínicas da, 2162
enterotoxigênica, 2160t
fisiopatologia da, 2161
manifestações clínicas da, 2162
epidemiologia de, 2160-2161
fatores de virulência na, 2160, 2164
fisiopatologia da, 2161
manifestações clínicas da, 2162
prevenção de, 2163
prognóstico para, 2163
resistência antibiótica, 2051t, 2163
tratamento de, 2162q
peritoneal, 2164
resistente a antibiótico, 2051t, 2165, 2165t
tecido urinário, 2164
Infecção por *Escherichia coli* O157:H7, 1025
Infecção por *Haemophilus influenzae*, 2147-2150, 2149t

articular, 2148
conjuntival, 2148
corrente sanguínea, 2148
definição de, 2147
endocárdica, 2148
epidemiologia da, 2147
fisiopatologia da, 2147
imunização contra, 2149
manifestações clínicas da, 2147
meníngea, 2147-2148, 2738-2742, 2739t, 2743
na epiglotite, 2148
na otite média, 2148
obstétrica/ginecológica, 2148
pericárdica, 2148
prevenção de, 2149
pulmonar, 2148
resposta imune à, 2147
sinusal, 2148
tecido mole, 2148
traqueobrônquica, 2148
tratamento da, 2149q
Infecção por *Helicobacter pylori*
câncer e, 1354, 1463
erradicação da, 1019, 1019t
linfoma e, 1400
na úlcera péptica, 1014, 1013, 1016
teste para, 1016
Infecção por *Hemophilus ducreyi* *See* Cancroide
Infecção por *Moraxella catarrhalis*, **2149**
biopatologia da, 2150

definição de, 2149
manifestações clínicas da, 2150, 2149t
tratamento de, 2150q
Infecção por *Mycoplasma*, **2209-2214**
artrite na, 1995
complicações cardíacas da, 2212
complicações dermatológicas da, 2212, 2212f
complicações hematopoiéticas de, 2213
complicações musculoesqueléticas da, 1995, 2213
complicações neurológicas da, 2212-2213
complicações renais da, 2213
definição de, 2209
diagnóstico de, 2213
epidemiologia de, 2209-2210, 2210t
extrapulmonar, 2212
fisiopatologia da, 2210, 2211f
manifestações clínicas da, 2210-2211
prevenção de, 2214
prevenção secundária de, 2214
respiratória, 2211-2212, 2212f
susceptibilidade à, 2213
tratamento da, 2214q
Infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, **2209-2214**, 2210t, 2211f-2212f
Infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, **2139-2145**
articular, 1995
córnea, 2822
cultura na, 2140
definição de, 2139
diagnóstico de, 2140, 2141f, 2143-2144
disseminada, 2143, 2143f, 2925, 2947, 2948f

doença inflamatória pélvica e, **2142**
epidemiologia da, 2139-2140
faríngea, 2143
fisiopatologia da, 2140
manifestações clínicas da, 2140
microscopia na, 2139, 2141f
no trato genital feminino, 2141-2145, 2145t
oral, 2839
pediátrica, 2142
prevenção de, 2144
prognóstico para, 2144
retal, 2142-2145
teste de amplificação de ácido nucleico na, 2141
tratamento da, 2144q-2145q, 2145t
triagem para, 66t, 65
urogenital, 2070t, 2141f, **2141**, 2145t
Infecção por *Neisseria meningitidis*, **2134-2139**, 2732, 2735
definição de, 2134
diagnóstico de, 2137
epidemiologia da, 2134, 2134f
estado carreador na, 2135-2139, 2138t
fatores genéticos na, 2136
fisiopatologia da, 2135, 2135f
imunização contra, 66t, 80f-81f, 82t-86t, 86-87, 2138
para viajante, 2074t, 2076
manifestações clínicas da, 2136-2137, 2136f, 2947, 2948f
prevenção de, 2138, 2138t
prognóstico para, 2138
tratamento da, 2137q-2138q, 2738, 2739t
Infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, 2167-2172

articular, 2169
biofilmes na, 2169
corrente sanguínea, 2169-2170
cutânea, 2170
definição de, 2167
ectima gangrenoso na, 2047, 2047f, 2170
endovascular, 2170
epidemiologia da, 2167
exotoxina A na, 2168
fatores de virulência na, 2168, 2168t
fatores do hospedeiro na, 2167-2168
fisiopatologia da, 2167-2169
manifestações clínicas da, 2169-2170
meníngea, 2170-2172, 2742
na endocardite infecciosa, 541t
na neutropenia, 2170
neonatal, 2170
ocular, 2170-2172, 2822
óssea, 2169
ouvido, 2170-2172
relacionada à queimaduras, 2170-2172
resistente a antibiótico, 2171
SNC, 2170-2172
tecido mole, 2170
tecido urinário, 2170-2172
tratamento de, 2170q-2172q
trato respiratório, 2170
Infecção por *Pseudomonas fluorescens*, 2171
Infecção por *Salmonella*, **2175-2179**
contaminação alimentar e, 2176

contaminação da água e, 2176
contaminação de produtos animais e, 2175
contato animal e, 2176
corrente sanguínea, 2177-2179
definição de, 2175-2179
diagnóstico de, 2177-2178
enterocolítica, 2177-2179
epidemiologia de, 2175
estado carreador, 2177, 2179
etiologia de, 2175-2176
fisiopatologia da, 2176-2177
manifestações clínicas da, 2177-2179
prevenção de, 2179
prognóstico para, 2179
resistência antimicrobiana na, 2175
sorotipos na, 2175
transmissão animal-para-humano de, 2176
transmissão pessoa-para-pessoa de, 2176
tratamento da, 2178-2179
Infecção por *Salmonella paratyphi* *See* Febre tifoide
Infecção por *Salmonella typhi* *See* Febre tifoide
Infecção por *Sappinia*, 2372, 2371t
Infecção por *Sarcocystis* spp, 2376t
Infecção por *Staphylococcus aureus*, **2090-2091**
articular, 2093
associada à valva protética, 2093
corrente sanguínea, 2092, 2092t
cutâneo, 2041, 2091, 2094, 2094f, 2929, 2929f, 2945, 2946f
diagnóstico de, 2094
endocárdica, 535, 541t, 2092, 2092f

epidemiologia da, 2090
espinal, 2093, 2093f
fatores de virulência na, 2091
ferida cirúrgica, 2091
fisiopatologia da, 2091
folicular, 2565-2566, 2565f
genitourinária, 2094
infecção pelo HIV e, 2565-2566, 2565f
mecanismos de, 2091
meníngea, 2093, 2732, 2741
na intoxicação alimentar, 2091
na síndrome da pele escaldada, 2091, 2094, 2094f, **2929**, 2929f, 2947
na síndrome do choque tóxico, 2091, 2094, **2921**
óssea, 2092
pálpebra, 2818, 2817f
pericárdico, 2093
portadores de, 2096
prevenção de, 2095-2096
pulmonar, 2093
relacionada ao implante, 2093
resistente à meticilina, 2052t, 2090, 2090t
  infecção pelo HIV e, 2565-2566
  prevenção de, 2095-2096
resistente à vancomicina, 2108
resposta imune à, 2091
SNC, 2093
tecido mole, 2091-2092
toxinas na, 2094
tratamento da, 2094q-2095q
  teste de susceptibilidade na, 2094

Infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), 2090, 2090t

infecção pelo HIV e, 2565-2566

prevenção de, 2095-2096

Infecção por *Staphylococcus* epidermidis, 2095

Infecção por *Stenotrophomonas maltophilia*, 2171, **2174**, 2174t-2175t

Infecção por *Streptococcus*, **2100-2107** *See also* Infecção por *Streptococcus pneumoniae* Infecção por *Streptococcus pyogenes*

glomerulonefrite após, 819, **880**, 879f

grupo A, 2101, 2101t, 2929, 2945

grupo B, 2101t, **2105**

grupo C, 2101t, **2106**

grupo G, 2101t, **2106**

grupo viridans, **2106**

na endocardite infecciosa, 535, 539t, 541t

no impetigo, **2929**, 2945

zoonótica, 2106-2107

Infecção por *Streptococcus agalactiae*, **2105**

invasiva, 2105-2106

meníngea, 2739t

neonatal, 2105

Infecção por *Streptococcus* bovis, **2107**

Infecção por *Streptococcus* canis, **2107**

Infecção por *Streptococcus dysgalactiae* subspécie *equisimilis*, 2106

Infecção por *Streptococcus* iniae, **2107**

Infecção por *Streptococcus* pneumoniae, **2096-2100**

definição de, 2096

diagnóstico de, 2098, 2098t

epidemiologia de, 2096

fisiopatologia da, 2097, 2097f, 2097t

imunização contra, 68, 80f-81f, 82t-86t, 88, 2099

infecção pelo HIV e, 2543t-2544t

manifestações clínicas da, 2097-2098
meníngea, 2732, 2738, 2739t
prevenção de, 2099, 2543t-2544t
prognóstico para, 2100
tratamento da, 2099q, 2099t
resistência à, 2097
Infecção por *Streptococcus* pyogenes, 2101-2102, 2101f, 2101t
cutânea, 2102
diagnóstico de, 2105
ouvido médio, 2102
prevenção de, 2105
pulmonar, 2102
rinosinusal, 2102
sequela não supurativa da, 2103-2104
tecido mole, 2102
tratamento da, 1827q
trato respiratório, 2101-2102, 2101f, 2102t
Infecção por *Streptococcus suis*, **2106-2107**, 2742
Infecção por *Taenia asiatica*, 2378t, **2379**
Infecção por *Taenia crassiceps*, 2383
Infecção por *Taenia multiceps*, 2378t
Infecção por *Taenia saginata*, 2325-2327, **2378**, 2378t
Infecção por *Taenia solium*, 2325-2327, 2378t, **2079-2082**
Infecção por *Tropheryma whippelii*, 539t
Infecção por *Ureaplasma* spp, 2210, 2210t
Infecção por *Vibrio cholerae*, 2153
Infecção por *Yersinia enterocolitica*, **2193**
Infecção por *Yersinia pseudotuberculose*, **2193**
Infecção por *Klebsiella granulomatis*, **2208-2209**, 2208f
Infecção por *Klebsiella pneumoniae*, 2163-2164

prognóstico para, 2166
resistente á antibiótico, 2051t, 2165, 2165t
tratamento da, 2165q-2166q
Infecção por *Mansonella ozzardi*, 2398t, 2400t, **2404**
Infecção por *Mansonella perstans*, 2398t, 2400t, **2404**
Infecção por *Mansonella streptocerca*, 2398t, 2400t, **2404**
Infecção por *Mycobacterium marinum*, 2948
Infecção por *Mycobacterium* spp., não tuberculosa, **2252-2255**
crescimento lento, 2252, 2252t
crescimento rápido, 2252, 2252t
cutânea, 2254, 2948
definição de, 2252, 2252t
diagnóstico de, 2254, 2254f
disseminada, 2253
epidemiologia de, 2252
fisiopatologia da, 2252-2253, 2253
infecção pelo HIV e, 2543t-2546t, 2546-2547, 2578t, 2579-2580, 2579f-2580f
linfática, 2253
manifestações clínicas da, 2253
prevenção de, 2254
prognóstico para, 2255
pulmonar, 2253, 2254f
tecido mole, 2253
tratamento da, 2254
Infecção por *Naegleria fowleri*, 2372, 2371t
Infecção por *Necator americanus*, 2325, 2394, 2393t
Infecção por Norovírus, 2060-2061, **2487-2490**
diagnóstico de, 2489-2490
epidemiologia de, 2488t, 2489
fisiopatologia da, 2489

manifestações clínicas da, 2489
tratamento de, 2491q
Infecção por Oesophagostomum bifurcum, 2396
Infecção por *Orientia tsutsugamushi*, **2266**
Infecção por Ortopoxvírus *See* Varíola do macaco Varíola
Infecção por Paramixovírus, 1844
Infecção por Parapoxvírus, 2454t
diagnóstico de, 2457-2458
epidemiologia de, 2454-2455
manifestações clínicas da, 2457
tratamento da, 2459
Infecção por parvovírus B19, **2451-2453**
artropatia com, 2452, 2453t
crise aplásica transitória com, 2452, 2452f, 2453t
definição de, 2450
diagnóstico de, 2453, 2453t
em adultos, 2451
em crianças, 2452, 2452f
em pacientes imunocomprometidos, 2048
epidemiologia de, 2450
fisiopatologia da, 2450
hepatite com, 2453
hidropsia fetal com, 2453, 2453t
infecção pelo HIV e, 2567-2568
manifestações clínicas da, 2451-2452, 2452f, 2922, 2922f
persistente, 2451-2452
prevenção de, 2453
tratamento de, 2453q
Infecção por Pepto*Streptococcus*, 2130-2133, 2133t
Infecção por Poliovírus, 2482t *See also* Poliomielites

subclínica, 2483-2484
Infecção por *Porphyromonas* spp, **2130-2133**, 2133t
Infecção por Poxvírus, **2454-2459**, 2454t
definição de, 2454
diagnóstico de, 2457-2458
epidemiologia da, 2454
manifestações clínicas da, 2455
prognóstico para, 2459
tratamento da, 2459q
Infecção por *Prevotella* spp, **2130-2133**, 2133t
Infecção por Propionibacterium acnes, **2130-2133**, 2133t
Infecção por Ralstonia, 2171
Infecção por retrovírus, **2477-2481**, 2480t *See also* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
abuso de fármacos/drogas injetáveis e, 2479
definição de, 2477
epidemiologia de, 2477
fisiopatologia da, 2479-2481
leucemia/linfoma de células T do adulto e, **2479**, 2480f
mielopatia/paraparesia espástica tropical e, **2481**
transmissão de, 2477-2478, 2478t
transmissão perinatal de, 2479
transmissão por transfusão de, 2479
transmissão sexual de, 2477-2478
Infecção por *Rickettsia akari*, **2267**
Infecção por *Rickettsia conorii*, 2264, 2264f
Infecção por *Rickettsia felis*, **2265**
Infecção por *Rickettsia helvetica*, 2264, 2264f
Infecção por *Rickettsia japonica*, 2264, 2264f
Infecção por *Rickettsia parkeri*, 2264, 2264f
Infecção por *Rickettsia prowazekii*, **2265**

Infecção por *Rickettsia raoultii*, 2264, 2264f

Infecção por *Rickettsia rickettsii* *See* Febre maculosa das Montanhas Rochosas

Infecção por *Rickettsia slovaca*, 2264, 2264f

Infecção por *Rickettsia typhi*, **2265-2269**

Infecção por Rotavírus, **2487-2490**

definição de, 2486-2487

diagnóstico de, 2490

epidemiologia da, 2488f, 2488t, 2489

fisiopatologia da, 2489

manifestações clínicas da, 2489

prevenção da, 2490

tratamento da, 2491q

Infecção por Spirometra spp, 2378t, 2383

Infecção por tênia do peixe, **2377**, 2378t

deficiência de cobalamina e, 1233

tratamento da, 2325-2327, 2377q

Infecção por Ternidens diminutus, 2396

Infecção por Treponema carateum, **2229-2230**

Infecção por *Trichostrongylus* spp, 2393t, **2396**

Infecção por *Veillonella*, **2130-2133**, 2133t

Infecção por *Vibrio*, **2153-2156** *See also* Cólera

não cólera, 2155, 2155f

Infecção por *Vibrio parahaemolyticus*, 1024-1025, 2155

Infecção por *Vibrio vulnificus*, 1024-1025, 2155

Infecção por *Wuchereria bancrofti*, 2400-2401, 2400t, 2401f

tratamento da, 2325, 2398t, 2403q-2404q

Infecção viral *See also* infecções virais específicas

articular, **1995**

brônquica *See* Bronquite

câncer e, 1354

cutânea, 2910, 2946t, 2948
gastrointestinal *See* Norovírus infection Rotavírus infection
hemorrágica *See* Febre hemorrágica virais
hepática *See* Hepatite
leucemia e, 1381
miocárdica, 375, 374t
nefrite intersticial e, 883
neutropenia com, 1262
no câncer de cabeça e pescoço, 1444
pericárdico, 546, 547t
pulmonar, 678-679, 683
respiratória *See* Resfriados Infecção pelo vírus Influenza Pneumonia, viral Rinite
transmitida por transfusão, 1327, 1327f, 1327t
transmitida sexualmente *See* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) Infecção pelo vírus Papilomavírus humano (HPV) Doenças sexualmente transmissíveis
vs. leucemia aguda, 1384
Infertilidade
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1332
no sexo feminino, **1773**
definição de, 1773
diagnóstico de, 1773, 1774t
doença inflamatória pélvica e, 2142
tratamento da, 1774q-1775q
no sexo masculino, **1753-1755**
definição de, 1753
diagnóstico de, 1753-1754, 1754f-1755f, 1756t
epidemiologia da, 1753
fisiopatologia da, 1753
tratamento de, 1756q
Inflamação, **270-276**

anemia da, **1191-1193** *See also* Doença crônica, anemia da
antioxidantes na, 274
apoptose na, 274-275
brônquica *See* Bronquite
ciclooxigenase-2 na, 276
cininas na, 273
citocinas em, 272, 276
complemento na, 284
dano tecidual na, 274-275, 274t
doença cardiovascular e, 301
efeitos nutricionais da, 1589
eicosanoides na, 273-274
histamina na, 273
inibidores de protease na, 276
início da, 270-271
leucotrienos na, 273-274
mediadores solúveis na, 273-274, 276
miocárdica *See* Miocardite
na asma
na aterosclerose
na doença reumática, 1899 *See also* Doença reumática Artrite reumatoide
neutrofilia na, 1256-1257
nitrogênio reativo na, 273
no câncer
no lúpus eritematoso sistêmico
oxigênio reativo na, 273
pericárdica *See* Pericardite
prostaglandinas na, 273
prostanoides na, 276
proteases na, 274-275, 274t

reapro tecidual na, 274-275, 275f
resposta celular na, 272-273
resposta de fase aguda à, 1898
Inflamassoma, 272, 1921
Infliximabe, 200
na doença intestinal inflamatória, 1048t, 1048
na psoríase, 2917t
Influenza aviário A, 678
Infundibuloneuro-hipofisite, 1645
Infundibuloneuro-hipofisite linfocítica, 1664
Ingestão de ácido hidrofluórico, 782t-786t
Ingestão de cogumelos, 782t-786t
Ingestão de dogbane, 775t-777t
Ingestão de oleandro (loandro), 775t-777t, 782t-786t
Ingestão de referência dietética (DRIs), 1584
Ingestão diária recomendada (RDAs), 1584, 1605, 1606t-1612t
Inibição do uroporfirinogênio descarboxilase, 1565f, 1566t, **1569**
Inibidor da absorção de colesterol, 1553t
Inibidor de C1
deficiência de, **1876**
terapêutico, 1876
Inibidor de interleucina-12, 200
Inibidor de interleucina-23, 200
Inibidor do ativador de plasminogênio, doença cardiovascular e, 301
Inibidores da bomba de prótons
na doença do refluxo gastroesofágico, 1003q, 1002f, 1003t
no esôfago de Barret, 1004q-1005q
no sangramento da úlcera péptica, 981-982
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)
na doença renal crônica, 931

na hipertensão, 441, 439t-440t
na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 351, 356t, 351
na isquemia miocárdica estável, 483
no IM com elevação do segmento ST, 509, 513-515, 513t
Inibidores da fosfodiesterase-5
na disfunção erétil, 1756
na síndromes de alta altitude, 662q
Inibidores da fosfodiesterase, na trombose, 212
Inibidores da glicoproteína IIB/IIIA, no IM com elevação do segmento ST, 509
Inibidores da glicosidase, no diabetes mellitus
tipo, 2, 1718t
Inibidores da interleucina-1, 200

Inibidores da interleucina-6, 200
Inibidores da monoamino oxidase
avaliação pré-operatória de, 2878
efeitos no sistema nervoso central, 773t
na cessação do tabagismo, 175t
na depressão, 2596t
na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina, na depressão, 2596t
Inibidores da recaptação da serotonina seletivos
efeitos no sistema nervoso central, 773t
ingestão tóxica de, 775t-777t
na depressão, 2596t
pré-operatória, 2871t
SIADH com, 2890
Inibidores de 5α-redutase, 924, 925t
Inibidores de aloanticorpos, na hemofilia, 1305-1306
Inibidores de aromatase, no câncer, 1338
Inibidores de dipeptidil peptidase-4
Inibidores de protease
distúrbios lipídicos e, 1552t
interação da estatina com, 1552
interações medicamentosas com, 2032
na inflamação, 276
Inibidores de tirosina cinase, 202
cardiomiopatia dilatada com, 376-377
Inibidores de trombina, diretos, 209
Inibidores diretos da renina, 439t-440t, 444
Inibidores diretos de trombina, 209
Inibidores diretos do fator Xa, 210
Inibidores do citocromo oxidase, efeitos no sistema nervoso central, 773t

Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 201
Inibidores do fator de crescimento epidérmico receptor (EGFR), 202
erupção por drogas com, 2937, 2936f-2937f
Inibidores do fator de crescimento tumoral, 202
Inibidores do fator de necrose tumoral-a, 200
efeitos adversos de, 201
indicações para, 200
Inibidores do fator Xa
diretos, 210
na trombose venosa profunda, 577
no IM com elevação do segmento ST, 509
Inibidor tecidual de metaloproteinases, 276
Inibina, 1637
Injeção intracavernosa, na disfunção erétil, 1756
Inotrópos
no choque cardiogênico, 754-755
no IM com elevação do segmento ST, 510-511
Inseto(s), **2406-2412**, 2406t-2407t, 2904, 2904f, 2950f-2951f *See also doenças transmitidas por insetos específicas*
reação exagerada á picada de, 2407, 2407f
Insônia, **2668**
na apneia obstrutiva do sono, 706
primária, 2668t
secundária, 2668t
tratamento da, 2669q-2670q, 2669t
Insônia familiar fatal, 2761-2762
Insuficiência, 1927-1928
Insuficiência cardíaca, 310, **341-350**
alto débito, 342, 343t
aparência de, 348
arginina vasopressina na, 344

arritmias ventriculares na, 419
ascites na, 347
ativação de citocina na, 344
avaliação clínica de, 347
avaliação da arritmia na, 349-350
avaliação da capacidade de exercício na, 349
avaliação da função ventricular esquerda na, 349
avaliação de coronariopatia na, 349
avaliação pré-operatória de, 2872-2873
biópsia miocárdica em, 350
caquexia na, 348
causas de, 341-342, 343t
com função sistólica preservada, 346, 346t, 365
critmo cardíaco na, 342
crônica, 344-347, 344t
cuidado no fim da vida na, 369
débito cardíaco na, 342
definição de, 341, 349-350
descompensação aguda na, 345-346, 345f, 346t, 365-366, 366t
diagnóstico de, 347
diagnóstico diferencial de, 349-350
dispneia na, 291, 347
dispneia noturna paroxística na, 347
ecocardiografia na, 327t-328t, 348-349
edema pulmonar na, 346
efusão pericárdica na, 347
efusão pleural na, 347-348
eletrocardiografia na, 349
endotelina na, 344
epidemiologia de, 341, 350

estágio(s) da, 341-342, 342f
A, 341-342, 342f, 351-355, 354f-355f
administração para, 351-368, 354f-355f
B, 341-342, 342f, 354f-355f, 351
C, 341-342, 342f, 354f-355f, 351
D, 354f-355f, 351
estenose da aorta e, 364, 523
estertores na, 348
exame abdominal na, 347
exame cardíaco na, 348
exame da extremidade em, 348
exame da veia jugular na, 348
exame do pescoço em, 348
exame físico na, 348
exame pulmonar na, 348
fadiga em, 347
fisiologia renal, 345
fisiopatologia da, 342-348, 343t-344t, 344f
fluxo sanguíneo miocárdico, 343
fração de ejeção ventricular esquerda na, 342
função diastólica na, 342, 343t, 344, 365
função sistólica na, 342, 343t
gestão da, **351-368**
ácidos graxos poli-insaturado ômega, 3, 362
acompanhamento para, 366
antagonistas da aldosterona na, 352, 361t
bloqueadores do receptor de angiotensina na, 351, 357t, 351
bloqueadores do receptor β-adrenérgico, 351, 358t, 359-360
cardiomiopatia dilatada e, 365
cardiomiopatia hipertrófica e, 366

cardiopatia valvar e, 365
cirurgia em, 364
comorbidade e, 362-364
desfibrilador cardioversor implantável, 364
digoxina em, 360-363
dinitrato de isosorbida na, 353
diuréticos em, 357-359
edema pulmonar em, 365-366, 367f
educação em, 362-363, 363t
ensaios clínicos para, 351, 352t-353t
estágio, 351-368, 354f-355f
fração de ejeção ventricular esquerdo preservado e, 365
hidralazina na, 352
inibidores da ECA na, 351, 356t, 351
multidisciplinar, 362-364
na descompensação aguda, 365-366, 366t
terapia com células-tronco na, 245
terapia de ressincronização cardíaca em, 364
hipertensão e, 351-355
incidência de, 341
intolerância ao exercício na, 347
lado direito, 345-346
lado esquerdo, 345-346
manifestações clínicas da, 344
manifestações no sistema nervoso central, 348
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2213
necessidade miocárdica de oxigênio, 343
ortopneia em, 347
palpação na, 292-293
peptídios natriuréticos, 349, 349

perda de peso e, 961t-962t
pós-carga ventricular na, 343
pós-infarto, 512
pré-carga ventricular na, 343
prevalência de, 341
prevenção de, 341
prognóstico para, 370
progressão de, 345
radiografia torácica em, 349, 596f
regurgitação da tricúspide, 348
regurgitação mitral em, 365
remodelamento ventricular esquerdo na, 345, 351
respiração de Cheyne-Stokes na, 609, 608f
respostas neuro-hormonais em, 344-345
risco para, 341-342, 342f, 351-355
sinais vitais em, 348
sintomas gastrointestinais na, 347-348
sistema abdominal na, 347-348
sistema nervoso simpático na, 344-345
sistema renina-angiotensina-aldosterona na, 344
sons cardíacos na, 348
teste de acompanhamento na, 350
testes de função da tireoide, 349
testes laboratoriais na, 349
tosse na, 291-292
transtornos do sono, 348
Insuficiência da aorta, na sífilis, 2224
Insuficiência ejaculatória, 1756
Insuficiência hepática, **1151-1156**
aguda

fulminante, 1005
subfulminante, 1005
transplante para, 1151-1152 *See also* Transplante hepático
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1331
sangramento na, **1314**, 1313t-1314t
diagnóstico de, 1314-1315
fisiopatologia da, 1314, 1313t-1314t
manifestações clínicas da, 1314
vs. coagulação intravascular disseminada, 1313
Insuficiência pancreática
deficiência de cobalamina na, 1233
na fibrose cística, 627
Insuficiência renal
aguda *See* Lesão renal, aguda
crônica *See* Doença renal, crônica
estágio terminal, 927-935
anemia na, 972, 1186f
epidemiologia da, 872, 927
no diabetes mellitus, 896, 897 *See also* Nefropatias diabéticas
tratamento da, 927-934 *See also* Hemodiálise Transplante renal Diálise peritoneal
Insuficiência renal
aguda *See* Lesão renal, aguda
crônica *See* Doença renal, crônica
estágio terminal, **927-935**
anemia na, **1186**, 1186f
epidemiologia da, 872, 927
no diabetes mellitus, 896, 897 *See also* Nefropatias diabéticas
tratamento da, **927-934** *See also* Hemodiálise Transplante renal Diálise peritoneal
Insuficiência renal, estágio terminal
acidose com, 857

anemia com, 1181f, **972**, 1186f
encefalopatia com, 2697-2698
hipofunção plaquetária e, 1300
pericardite com, 547t, 555
Insuficiência respiratória
aguda, **724-734**
abreviação, 724t
classificação da, 725t
definição de, 725
diagnóstico de, 726, 727t
fisiopatologia da, 724, 726f, 726, 727t
gases sanguíneos na, 725-726
manifestações clínicas da, 725
medidas de suporte, 731
na DPOC, 731-732, 730t
na lesão pulmonar aguda, **732**, 730t, 732q, 733f
radiografia na, 728, 728f
sem doença pulmonar, 735
tomografia computadorizada na, 728, 728f
tratamento de, 728q-729q
crônica, 725
Insuficiência respiratória aguda *See* Insuficiência respiratória, aguda
Insuficiência suprarrenal, **1685**
anemia na, 1008
autoimune, 1685
avaliação pré-operatória de, 2874-2875
diabetes *insipidus* e, 1662
diagnóstico de, 1686-1687, 1686t
diagnóstico diferencial de, 1687
fisiopatologia da, 1685

induzida por corticosteroide, 195
manifestações clínicas da, 1686, 1686t
na adrenoleucodistrofia, 1685
na infecção, 1685
perda de peso com, 961t-962t
primária, 1685, 1686t
secundária, 1685-1687, 1686t
tratamento da, 1687q
Insuficiência vertebrobasilar, 2858
Insuflação de gás traqueal, 644
Insulina, 1621t
alterações relacionadas à idade na, 132
anticorpos para, 1728
na cetoacidose diabética, 1705, 1704f
na hipercalemia, 850-851
na toxicidade do antagonista do canal de cálcio, 782t-786t
na toxicidade do antagonista do receptor β-adrenérgico, 782t-786t
no choque séptico, 764
no diabetes mellitus tipo, 1, 1698-1700, 1698t, 1699f
no diabetes mellitus tipo, 2, 1719-1720
no metabolismo do carboidrato, 1723-1724
perioperatória, 2874-2875
plasmática, 1725-1727, 1726f, 1727t
Insulinoma, 1367, 1485t, 1724, **1728**, 1729t
na MEN, 1, 1731
β-hidroxibutirato no, 1726-1727, 1727f, 1727t
Integrina(s), 66t, 252, 1909
Interações medicamentosas, 158-159
após transplante cardíaco, 585
diagnóstico de, 160, 160t

farmacocinética, 158-159
farmacodinâmica, 160
prevenção de, 159-160
relacionada a antimicrobianos, 2032
relacionada a antivirais, 2415t, 2417-2418
relacionada a caspofungina, 2285
relacionada ao fluconazol, 2284
relacionada ao itraconazol, 2283
relacionada ao posaconazol, 2285
relacionada ao voriconazol, 2284
Interferon-β, 253t
deficiência de, 1860
Interferon-α, 253t, 1340t-1349t, 2420-2421
cardiomiopatia dilatada com, 376-377
efeitos adversos do, 2419t, 2420-2421
interações medicamentosas com, 2419t
na hepatite B, 1114q-1115q, 1115t, 2417-2418, 2420
na hepatite C, 1116q-1117q, 1117f, 2417-2418, 2420
na hepatite D, 1117q
na hipereosinofilia, 1281-1282
na leucemia de células pilosas, 1394q
na mastocitose, 1891
nas doenças cutâneas, 2910
no lúpus eritematoso sistêmico, 1952
no melanoma, 1530
sarcoidose com, 672
Interferon-β, 253t
na esclerose múltipla, 2729
sarcoidose com, 674
Interleucina-10, 253t

Interleucina-11, 253t
Interleucina-12, 253t
deficiência de, 1860
Interleucina-13, 253t
Interleucina-15, 998
Interleucina-16, 253t
Interleucina-17, 253t
Interleucina-18, 253t
Interleucina-1α, 253t
Interleucina-1β, 253t, 1621t
Interleucina-2, 253t, 998
Interleucina-23, 253t
Interleucina-3, 253t, 1271
Interleucina-4, 253t, 998
Interleucina-5, 253t, 998
Interleucina-6, 253t
no hiperparatireoidismo, 1835
Interleucina-7, 253t, 998
Interleucina-9, 253t
Interleucina(s), efeitos de corticosteroides na, 194
Intermediários de nitrogênio reativos, 273
Intermediários de oxigênio reativo, 273-274
International HapMap, 224, 233
International Prostate Symptom Score (IPSS), 922-923, 922f-923f
Intersexo *See* Desenvolvimento sexual, distúrbios de
Intervalo aniônico, 855
normal, 855
Intervalo de confiança, 40
Intervalo delta, 855
Intervalo osmótico, fezes, 1043

Intervenção coronária percutânea (PCI), **515-520**, 518f-519f
complicações de, 516-517
considerações técnicas, 515-516, 516f-517f
corrimento após, 518
na insuficiência cardíaca, 364
na isquemia miocárdica estável, 485-487
na síndrome coronária aguda, 499
no choque cardiogênico, 755f, 757
no IM com elevação do segmento ST, 504f, 505, 507-508, 507t
pré-operatória, 2872-2873
re-estenose após, 516-517
seleção de stent para, 520
seleção do paciente para, 516
terapia antitrombótica na, 211t-212t
trombose após, 516-517
ultrassom intravascular na, 340, 339f
vs. enxerto de ponte (bypass) da artéria coronária, 521, 520f
vs. tratamento médico, 519-520
Intervenção médica, término (retirada) da, 7-8, 8t, 17f
Intervenções breves, na cessação do tabagismo, 173, 175t
Intervenções motivacionais
entrevista para, 63-64, 64t
na cessação do tabagismo, 174, 175t
no abuso de fármacos/drogas, 191
Intestino delgado *See also* Colo do intestino
absorção de nutrientes no, 1034
distúrbios de *See also* Má absorção
alterações relacionadas à idade no, 131
atrofia de vilos *See* Doença celíaca
biópsia de, 1032t

na diarreia crônica, 1041
na doença celíaca, 1035, 1035f
na má absorção, 1041
carcinoide do, 1468-1469
crescimento bacteriano no, **1034**, 1042t, 1232
intussuscepção do, 1061
isquemia do *See* Isquemia intestinal
linfoma do, 1036, 1408, 1469, 1468f
melanoma do, 1468
motilidade de, 985-986
distúrbios de trânsito lento do, 986, 988t, 988f-989f
distúrbios de trânsito rápido do, 991
neoplasias do, **1468**
diagnóstico de, 1469
endoscopia em, 1469
epidemiologia de, 1468
estadiamento de, 1470
fisiopatologia da, 1468, 1468f
imagem de, 1469-1470
manifestações clínicas de, 1469
predisposições para, 1469
prognóstico para, 1470
tratamento de, 1470q
vigilância para, 1469
obstrução de
dor na, 954t-956t
na doença de Crohn, 1050
relacionada a adesão, 1061, 1060f
pseudo-obstrução de, **987**, 988t, 988f-989f
diagnóstico de, 990

na esclerose sistêmica, 1966
tratamento de, 889q
transporte de fluido e eletrólitos, 1023, 1024f
tumor do estroma gastrointestinal, 1468-1469, 1468f
tumores benignos de, 1469
Intestino grosso *See* Colo do intestino
Intestino *See* Colo do intestino
Intestino *See also* Colo do intestino Trato gastrointestinal Intestino delgado
flora bacteriana do
na síndrome do intestino irritável, 993
normal, 2027, 2130-2131, 2130t, 2130f
isquemia do *See* Isquemia intestinal
lesão por radiação ionizante, 98
na fibrose cística, 627
obstrução do, na fibrose cística, 629
Intolerância à frutose, 917t, 1541t-1542t
Intolerância à glicose, 1713
terapia nutricional e, 1596
Intolerância à proteína lisinúrica, 1539t
Intoxicação alcoólica, 179
Intoxicação com propileno glicol, 858
Intoxicação/envenenamento por alumínio, 112t, 115-117
Intoxicação *See* Uso/abuso de álcool Envenenamento
Intoxicação paralítica por marisco, 804t, **806**
Intoxicação por agentes nervosos, 782t-786t
Intoxicação por arsênico, **114**
diagnóstico de, 116
epidemiologia da, 116
fisiopatologia da, 116
manifestações clínicas da, 116

tratamento da, 112t, 112q-113q, 114t
Intoxicação por atum, 807
Intoxicação por bismuto, 112t, 115-116
Intoxicação por Bonito, 806
Intoxicação por cavalinha, 806
Intoxicação por chumbo, **110-116**
diagnóstico de, 111
epidemiologia da, 106, 110t
fisiopatologia da, 106
manifestações cardiovasculares da, 110-116
manifestações clínicas da, 106, 110t
manifestações hematológicas da, 114
manifestações no sistema nervoso central, 115
manifestações no sistema reprodutor, 115
manifestações renais de, 116
tratamento da, 111q, 112t
Intoxicação por clorofórmio, 782t-786t
Intoxicação por cobalto, 117
Intoxicação por escombroide, 806
vs. anafilaxia, 1882
Intoxicação por frutos do mar, 1026
Intoxicação por *Amanita*, 1120, 1125
Intoxicação por marisco, 804t, **806**, 1027
Intoxicação por mercúrio, **112-116**, 778t-779t, 782t-786t
definição de, 114
diagnóstico de, 116
epidemiologia de, 114
fisiopatologia da, 114
manifestações clínicas da, 116
tratamento da, 112t, 112q-113q

Intoxicação por óleo volátil, 782t-786t
Intoxicação por peixe, 804t, **806**, 1026
Intoxicação por Pfiesteria piscicida, 1026
Intoxicação por prata, 118, 117f
Intoxicação por sulfeto de hidrogênio, 782t-786t
Intoxicação por tetracloreto de carbono, 782t-786t
Intoxicação por urânio, 117
Intoxicação *See also* Exposição perigosa Doença ocupacional
aguda, **771-787**
antidotes para, 782t-786t
diagnóstico de, 771, 770t
epidemiologia da, 772
exame cardiopulmonar na, 773-774
exame dermatológico na, 774
exame ENT na, 771
exame físico na, 771-774, 770t
exame gastrointestinal na, 774
exame neurológico na, 772, 773t
hemodiálise para, 787t
história do paciente na, 771-787
imagem em, 774
miose na, 771, 772f
prognóstico para, 788
sinais vitais na, 771
testes laboratoriais na, 774, 775t-778t
tratamento da, 775t-777t, 782q-787q, 780f, 782t-787t
alimentar *See* Doença transmitida por alimentos
alumínio, 115-117
arsênico, **114**, 114t
berílio, 115-117

bismuto, 115-116
cádmio, **112-114**
chumbo, 110-116, 110t
cianeto, 665, 782t-786t, 795-796
cobalto, 117
cromo, 116
crônica, **110-116**, 110t
manganês, **115**
mercúrio, **112-116**, 112t
monóxido de carbono, **664-668**
mordida de cobra, **798-801**
neuropatia autônoma com, 2776-2777
níquel, 115-117
organismos marinho, 804t, **805-806**, 1026
prata, 117, 117f
selênio, 116-117
urânio, 117
zinco, 118
Intralipid®, 2880
na toxicidade de anestésicos, 782t-786t
Intussuscepção, intestinal, 1059
Inulina, 816
Iodeto de potássio (SSKI), 102q
na esporotricose, 2297q
na tireotoxicose, 1675
Iodo, 1610t-1612t
deficiência de, 1610t-1612t, 1668, 1676
ingestão diária recomendada, 1665
radioativo
captação da tireoide de, 1667, 1673, 1673t

terapêutico, 1675
toxicidade do, 1610t-1612t
Iododerma, 2935
Irbesartana, na hipertensão, 439t
Irinotecan, 223t, 1340t-1349t
Íris, 2813f
heterocromia da, 2820
melanoma da, 2828, 2829f
Irite, 2814t, **2827**
Irrigação intestinal, na intoxicação aguda, 788
Isocarboxazida, na depressão, 2596t
Isocromossomo, 226
Isoflurano, hepatotoxicidade do, 1124
Isolamento do contato, 2053-2054
Isoniazida, 2083t-2085t
ingestão tóxica de, 782t-786t
interação da piridoxina com, 1613t
metabolismo da, fatores genéticos no, 223t
Isotretinoína, 2908
Isquemia cerebral, 2676, **2679-2690** *See also* Acidente vascular encefálico, isquêmico
focal, 2676
global, 2676
patologia da, 2676-2677
Isquemia intestinal, 1061
biopatologia da, 1064
crônica, 1064
diagnóstico de, 1064-1070, 1062f-1063f
diarreia com, 1041
dor na, 954t-956t
embolia da artéria mesentérica superior e, 1064, 1064t

epidemiologia de, 1061
manifestações clínicas da, 1063
não oclusiva, 1064
nutrição enteral e, 1599
perda de peso com, 961t-962t
predisposição para, 1061t
prognóstico para, 1064
tratamento da, 1063q
trombose da artéria mesentérica superior e, 1064
trombose da veia mesentérica superior e, 1064, 1065t
úlceras com, 1016
Isquemia *See* Isquemia intestinal Infarto do miocárdio (MI) Isquemia miocárdica Osteonecrose Acidente vascular encefálico, isquêmico
Isquemia miocárdica *See also* Síndrome coronária aguda Infarto do miocárdio (MI)
dor com *See also* Angina pectoris
estável, **473-488**
causas não ateroscleróticas da, 474-475
diagnóstico de, 477, 477f
eletrocardiografia na, 478, 477f
estratificação de risco na, 481, 482t
exame físico na, 477
fisiopatologia da, 475
manifestações clínicas da, 474-488, 476t
murmúrios cardíacos, 477
prognóstico para, 487-488
silencioso, 480, 488
testes laboratoriais na, 480, 478t
testes não invasivos na, 476-478, 479f-480f, 479t
tratamento de, 477, 482q-487q, 483f, 484t
agentes antiplaquetários na, 484
agentes hipolipemiantes na, 484

beta-bloqueadores na, 481-482, 486t
bloqueadores do canal de cálcio na, 481-482, 486t
inibidores da enzima conversora da angiotensina na, 485
intervenções no estilo de vida na, 485f
nitratos na, 481-482, 487t
nitroglicerina na, 481-482, 487t
revascularização na, 484-485, 484t
Isquemia miocárdica silenciosa, 480, 489
Isradipina
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Itraconazol, 2283
efeitos adversos do, 2283
formulações de, 2284
interações medicamentosas com, 2283
na blastomicose, 2292q
na coccidioidomicose, 2291q
na esporotricose, 2297q
na histoplasmose, 2288q
na infecção por fungos dematiáceos, 2324q
uso do, 1974
Ivermectina, 2326
em piolhos, 2410q
na doença por nematodas, 2325
na oncocercíase, 2325

J

Janela aortopulmonar, 464
Jejum, setenta e duas horas, 1725-1727, 1725t, 1727f, 1727t
Jejunite, ulcerativa, 1056
Jejunostomia percutânea endoscópica (PEJ), 976

Jet lag, 2669-2670

Joelho

artrite reumatoide do, 1935-1937

distúrbios do, 1907f, 1931-1932

dor no, 11

osteoartrite do, 1924, 1924f

reposição do, 2021, 2021f

infecção após, 1996

Joelho de empregada doméstica (camareira), 1931

Joelho do saltator, 1931

Junção dermoepidérmica, 2894f, 2896

Junção gastroesofageana

metaplasia intestinal, 1005

ruptura de Mallory-Weiss da, 979, 980f, **1011**

Junção ureteropélvica, anormalidades da, 918-919

Junções aderentes, 2894, 2894f

Juramento de Hipócrates, 5

Justiça, 5

Justiça social, 3

K

Kepivance®, 1340t-1349t

Kit de antídoto para cianeto, 782t-786t

Klotho, na osteodistrofia renal, 930

Kuru, 2761-2762

Kwashiorkor, 1590, 1595, 1595f

L

Labetalol

na emergência hipertensiva, 447t

na hipertensão, 439t

na isquemia miocárdica estável, 486t
Laceração de Mallory-Weiss, 979, 980f, **1013**
Lactato desidrogenase (LDH), 1099
na anemia hemolítica autoimune, 1198-1199
na infecção pelo HIV, 2555-2557
na meningite bacteriana, 2736
Lactato, no choque, 744
Lactulose, na síndrome do intestino irritável, 995t
Lacunas, 2679
Lágrima, 2812
artificial, 2819, 2827
excessiva, 2816
Lamina A/C, 370t
Laminina, 67
Lamivudina
efeitos adversos da, 2419t, 2420
interações medicamentosas com, 2419t
na hepatite B, 1114q-1115q, 1115t, 2417-2418, 2419-2420
Lamotrigina, 2657t-2658t
Lansoprazol, na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
Lapatinibe, 202, 1340t-1349t
Laquinimode, na esclerose múltipla, 2729
Largura de distribuição do eritrócito, 1179t
Laringe
câncer de, 1443, 1446t-1447t
lesão iatrogênica, 592t
tremor da, 2707
Larva migrans
cutânea, 2392-2393, 2393f, 2949
ocular, 2397

visceral, 2397
Larva migrans cutânea, 2949
Laserterapia, 2910
LASIK (ceratomileuse a laser in situ), 2813-2814
Lavagem broncoalveolar, 606t, 603
na bronquiectasia, 631
na doença pulmonar intersticial, 644
na fibrose pulmonar idiopática, 645
na hemorragia alveolar difusa, 637-638
na histiocitose das células de Langerhans, 650-651
na pneumonia *Pneumocystis jiroveci*, 2312-2314
na pneumonite por hipersensibilidade, 650
no paciente infectado pelo HIV, 2561-2562
Laxativos, 990q
abuso de, 1040
diarreia aquosa com, 1038
na síndrome do intestino irritável, 995-996, 995t
Lecitina-colesterol aciltransferase, 1546t, 1547
Lectina ligante de manose, 256, 283
Leflunomida, 193t, 200
na artrite reumatoide, 1940-1941, 1941t
Legionelose, **2199-2202**
definição de, 2199, 2199f
diagnóstico de, 680, 2200, 2201f
diagnóstico diferencial da, 2201
epidemiologia da, 2199, 2200t
fisiopatologia da, 2200
manifestações clínicas da, 2200
na endocardite infecciosa, 539t
prognóstico para, 2202

tratamento da, 2202q, 2202t
Lei de Boyle, 662
Lei de Henry, 663
Lei de Starling, 307, 306f-307f
Leiomioma, gástrico, 1467
Leishmaniose, **2345-2351**
cutânea, 2271t, 2347f, 2349, 2350f
difusa, 2347f, 2349
disseminada, 2348
recidivante, 2349
tratamento da, 2329, 2349q-2351q
definição de, 2345
epidemiologia de, 2346, 2347f, 2347f
fisiopatologia da, 2348
hepática, 1132t-1133t
mucosa, 2349, 2350f-2351f
prevenção de, 2351
prognóstico para, 2351
tratamento da, 2329
visceral, 2347f, 2347f, 2348-2351
infecção pelo HIV e, 2348-2349
tratamento da, 2348q-2349q
Leite, má absorção de, 1034
Lenalidomida, 1340t-1349t
na síndrome mielodisplásica, 1380
Lente, 2812, 2813f
lesão por radiação ionizante, 98
opacificação da *See* Catarata
Lepidópteros, 2407t, 2412
Lepirudina, 209

Leprecaunismo, 1541
Leptina, 1621t
efeitos da subnutrição no, 1594
na obesidade, 1620
Leptomeninges, metástases das, 1437-1438, 1438f-1439f
Leptospirose, **2239-2241**, 2273t
definição de, 2239-2241
diagnóstico de, 2240
diagnóstico diferencial de, 2240
epidemiologia da, 2239
fisiopatologia da, 2239, 2239f
manifestações clínicas da, 2240, 2240f
prevenção da, 2241
prognóstico para, 2241
tratamento da, 2241q
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Lesão, **789-790** *See also* Queimadura Trauma Lesão encefálica traumática
em adolescentes, 75, 75t
prevenção de, 68
relacionada ao exercício, 70
relacionada ao viajante, 2073-2074
Lesão causada por raio, **788**
manifestações clínicas da, 788, 790f
tratamento de, 790q
Lesão cáustica, esofageana, 1006
induzida por comprimidos, 1005-1006
Lesão cerebral *See* Acidente vascular encefálico Lesão cerebral traumática
Lesão da medula espinal, 2613-2618
choque espinal, 2612-2613, 2617-2618
comprometimento ventilatório na, 2618

diagnóstico de, 2614-2615
disautonomia na, 2617-2618
distúrbios do sistema nervoso autônomo com, 2774
doença tromboembólica na, 2618
função visceral na, 2618
imagem em, 2615-2616, 2616f
manifestações clínicas da, 2612-2613
motilidade gastrointestinal na, 988
nutrição na, 2618
prognóstico para, 2618, 2618t
síndrome da medula anterior na, 2612-2613
síndrome da medula central na, 2612-2613
síndrome de Brown-Séquard na, 2612-2613
terapia antitrombótica na, 211t-212t
tratamento de, 2617-2618
vs. lesão ligamentar, 2615-2616
Lesão de Dieulafoy, 984, 984f, 1011, 1068, 1068f
Lesão de submersão (afogamento), **661**
Lesão do frio, **769-770**
definição de, 769
diagnóstico de, 769-770, 770f
epidemiologia da, 769, 768t-769t
fisiopatologia da, 769
manifestações clínicas de, 769-770, 768t-769t
prevenção de, 770q
tratamento da, 770q
Lesão em colar de contas, na doença fibromuscular, 437, 436f, 572, 573f
Lesão encefálica traumática, **2613-2618**
diagnóstico de, 2614-2615, 2614t-2615t
disfunção cognitiva executiva e, 2634-2635

epidemiologia de, 2613-2614
fase primária da, 2612-2613
fase secundária da, 2612-2613
fisiopatologia da, 2612-2613
imagem na, 2614-2615, 2615f, 2615t
lesão hipotalâmica com, 1640
manifestações clínicas da, 2612-2613
meningite e, 2733-2734
morte cerebral e, **2664**, 2665t
prognóstico para, 2618
tratamento da, 2615q-2618q
Lesão esportiva, **1928-1929**, 1929t *See also* Trauma Lesão encefálica traumática
Lesão lombar, 795
relacionada a profissão, 95t, 95
Lesão por corrente elétrica, **788**
biopatologia da, 788, 788f
definição de, 788
epidemiologia de, 790
exame neurológico na, 788-789
lesão muscular com, 788
lesões em órgãos remotos com, 789
manifestações clínicas de, 788, 789f
prognóstico para, 789
tratamento de, 789q
Lesão por efeito chicote, 2621, 2623t
Lesão por isquemia-reperfusão, após transplante hepático, 1007
Lesão por radiação, **98-104**
biopatologia da, 99, 99t
corporal, 100-101, 100t, 1242
definição de, 98-104

diagnóstico de, 101-102
duração e, 101
efeitos hereditários e, 100
epidemiologia de, 98-99
localizada, 101
manifestações clínicas da, 100, 100t
neoplásica, 101, 101t
patogênese da, 98-99
pericárdica, 554
pré-natal, 101
prevenção de, 102
prognóstico para, 102
pulmonar, 666-668
regional, 101
tratamento de, 102q
Lesão pulmonar
aguda, **731**
definição de, 731
epidemiologia de, 731
etiologia da, 731, 730t
fisiopatologia da, 732
manifestações clínicas da, 727t, 731
tratamento da, 732q, 733f, 732t
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1331
induzida por cianeto, 665
induzida por monóxido de carbono, **664-668**
induzida por oxigênio, **665-668**
induzida por radiação, 665-668
induzida por ventilador, 738, 738f
relacionada à aspiração, **665-668**

relacionada ao afogamento, **660**
relacionada ao barotrauma, **663**
relacionada ao tabagismo, **664-668**
relacionada à transfusão, 596f, 669, 1326-1327
Lesão pulmonar aguda *See* Lesão pulmonar, aguda
Lesão renal, aguda, 821, **867-872** *See also* Doença renal, crônica
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1331
definição de, 868
diagnóstico de, 869, 870t
epidemiologia de, 867-872
fisiopatologia da, 869
intrínseca, 868, 868f, 868t
diagnóstico de, 870, 870t
fisiopatologia da, 869-870, 869f, 869t
tratamento de, 871q
manifestações clínicas de, 870
na rabdomiólise, 811
no choque séptico, 766, 765f
no mieloma múltiplo, 1423
pós-renal, 868-869, 868f
diagnóstico de, 870t, 871
fisiopatologia da, 870
tratamento de, 871q
pré-renal, 867-872, 868f
diagnóstico de, 870, 870t
fisiopatologia da, 869
tratamento de, 871q
prevenção de, 871, 871q
prognóstico para, 871
relacionada à drogas/fármacos, 867, 868t

relacionada à zoonoses, 2274t
tratamento de, 871q
Lesão térmica *See* Queimadura
Leser-Trélat, sinal de, 1373t
Lesões de Janeway, 296, 297f-298f, 536
Letrozol, 1340t-1349t
Leucemia
aguda, **1279-1285** *See also* Leucemia linfoblástica aguda (LLA) Leucemia mileoide aguda (LMA)
biologia molecular da, 1382-1383
citogenética da, 1382-1383
classificação da, 1381, 1382t
clonalidade da, 1381
complicações da, 1387
definição de, 1279-1284
diagnóstico da, 1383-1384, 1384f
diagnóstico diferencial de, 1384
epidemiologia de, 1381
fármacos e, 1279-1280
fenótipo misto, 1280-1281
fisiopatologia da, 1382
genética da, 1381
imunotipagem da, 1280-1281
incidência da, 1381
indiferenciada, 1280-1281
manifestações clínicas da, 1383
morfologia da, 1381-1382
radiação e, 1381
substâncias químicas e, 1279-1280
tratamento da, 1384q-1386q, 1385t
vírus e, 1381

artrite na, 2014
células pilosas, **1392-1393**, 1393f, 1396t
crônica, **1388-1398** *See also* Leucemia linfocítica crônica (LLC) Leucemia mieloide crônica (LMC) Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)
eosinofílica, 1889
hipocalemia na, 850
plasmócitos, 1424
Leucemia de células pilosas, **1392-1393**, 1393f, 1396t
Leucemia de células T, 1396 *See also* Leucemia/linfoma de células T do adulto
Leucemia linfoblástica aguda (LLA), **1279-1285**
biópsia na, 1383-1384, 1384f
Burkitt-like, 1385
citogenética da, 1382-1383
classificação da, 1382t
cromossomo Ph positivo, 1385, 1388
esfregaço do sangue periférico na, 1001, 1177f
imunofenotipagem na, 1280-1281
manifestações clínicas da, 1383
morfologia da, 1381-1382
relapsa, 1385
transplante de células hematopoiéticas na, 1386
tratamento da, 240t, 1330, 1384-1385, 1385t
Leucemia linfocítica crônica (LLC), **1394**, 1404
anemia hemolítica com, 990
citogenética da, 1394
definição de, 1394
diagnóstico de, 1395, 1393f
diagnóstico diferencial de, 1393-1394, 1396t
epidemiologia de, 1394
esfregaço do sangue periférico na, 1001, 1177f
estadiamento da, 1396-1397, 1396t

fisiopatologia da, 1394
história natural da, 1396
manifestações clínicas da, 1394-1395
prognóstico para, 1397-1398
tratamento de, 1330, 1397q-1398q, 1397t
Leucemia mieloide crônica (LMC), **1388**
biópsia na, 1389
citogenética da, 1389
curso clínico da, 1389-1390, 1391f
definição de, 1388
diagnóstico de, 1389, 1389f
diagnóstico diferencial de, 1389-1390
epidemiologia de, 1388
esfregaço do sangue periférico na, 1001, 1177f
fase blástica da, 1390-1391
fisiopatologia da, 1388
manifestações clínicas da, 1389
monitoramento da, 1391-1392
neutrofilia na, 1258
patogênese molecular da, 1388-1389, 1388f
prognóstico para, 1392
tratamento da, 1330, 1390q-1392q, 1391f, 1391t
marcadores moleculares na, 240t
mesilato de imatinib na, 202
vs. reação leucemoide, 1258
Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), 1393
Leucemia mielomonocítica juvenil, 1377
Leucemia mileoide aguda (LMA), **1279-1285**
biópsia em, 1383-1384, 1384f
citogenética da, 1382-1383

classificação da, 1382t
complicações da, 1387
em idosos, 1386
esfregaço do sangue periférico na, 1001, 1177f
evolução da síndrome mielodisplásica para, 1378
imunofenotipagem da, 1382
infecção com, 1387
manifestações clínicas da, 1383
morfologia da, 1381-1382
recorrente, 1386
tratamento da, 1330, 1385-1386, 1385t
Leucemia plasmocitária, 1425
Leucemia pró-linfocítica, 1395, 1396t
Leucemia promielocítica aguda (APL), 1359, 1385t, 1387
Leucina aminopeptidase, 1099
Leucócito *See* Leucócito(s)
Leucocitose, **1256-1265**
eosinófilos, 1259-1260
esfregaço do sangue periférico na, 1176-1177
linfócito, 1259, 1260t
monócitos, 1259, 1260t
na leucemia mieloide crônica, 1389
neutrófilos, **1256-1265**, 1257t *See also* Neutrofilia
paraneoplásica, 1375
pós-operatória, 2884
Leucócito(s) *See also* células específicas
aplasia pura de, 1263
cilindros, 817-818
contagem normal de, 1256
contagem pós-operatória de, 2884

CSF, 2588t, 2736, 2736t
deficiência de *See* Leucopenia Neutropenia
depleção sanguínea de, 1323
efeitos de corticosteroides em, 194
excesso de *See* Leucocitose Neutrofilia
fluido da bolsa, 1992
fluido sinovial, 1899, 1900f
migração de, 252
migração de, 252
na artrite séptica, 1994
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2677
no distúrbios de armazenamento lisossômico, 1559t
produção de, **998**, 1169f
urinários, 817, 2066
Leucocoria, 2817, 2817t
Leucodistrofia, **2730**
Leucodistrofia de células globoides, 2731
Leucodistrofia metacromática, 1561, 2731
Leucoencefalopatia *See* Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Leucoencefalopatia multifocal *See* Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Leucoencefalopatia multifocal progressiva, **2448-2451**, 2548, 2757t
definição de, 2448
diagnóstico de, 2449-2450, 2450f
epidemiologia da, 2448-2449
fisiopatologia da, 2449-2450, 2449f, 2580-2581
manifestações clínicas da, 2449-2450
prognóstico para, 2450
tratamento de, 2448q-2449q
Leuconíquia, 2958, 2958f
Leucopenia

basófilos, 1265
eosinófilos, 1265
esfregaço do sangue periférico na, 1176-1177
linfócito, 1265
micofenolato mofetil e, 197
monócitos, 1265
neutrófilos, **1260** *See also* Neutropenia
Leucoplasia, 1444, 1445f
pilosa, **2840**, 2840f
infecção pelo HIV e, 2563-2564
Infecção pelo vírus Epstein-Barr e, 2476-2477
Leucoplasia pilosa oral, **2840**, 2840f
infecção pelo HIV e, 2563-2564
Infecção pelo vírus Epstein-Barr e, 2476-2477
Leucoplasia pilosa, oral, 2840, 2840f
infecção pelo HIV e, 2563-2564
Infecção pelo vírus Epstein-Barr e, 2476-2477
Leucotrieno C4, na anafilaxia, 1881
Leucotrieno(s)
na asma, 610-611
na inflamação, 273-274
Leucovorina, 1340t-1349t
Levetiracetam, 2657t-2658t
Levocardia, 470
Levodopa
efeitos de micronutrientes, 1613t
na doença de Parkinson, 2700q-2706q, 2702t-2704t
Levofloxacina, 2083t-2085t
Levonorgestrel, 1787
Libido, diminuição da, 1756

Lidocaína
  adesivos, 166t
  em taquiarritmias resistentes, 400
  farmacocinética da, 154t
  na alteração de drogas, 187
  na insuficiência renal, 157t
Ligamentos, 1907f, 1909
  alterações relacionadas à idade nos, 132
Ligante Flt3, 998
Lincosamidas, 2083t-2085t
Lindane, em piolhos, 2410q
Linezolida, 2081t, 2083t-2085t, 2087-2088
  interações medicamentosas com, 2032
  resistência à, 2082t
Linfadenite
  na filaríase, 2401
  na toxoplasmose, 2353
  na tuberculose, 2246
  necrosante, histiocítica, 1409
Linfadenite necrosante histiocítica, 1409
Linfadenopatia, **1266-1270**
  aspiração/biópsia na, 1267
  avaliação de, 1267-1268, 1267t-1268t
  diagnóstico diferencial de, 1266-1267, 1266t-1267t, 1268t
  em tumores malignos, 1266, 1266t-1267t
  febre e, 2039, 2038t
  imagem de, 1267, 1267t
  na doença da arranhadura do gato, 2204
  na doença do sono africana do oeste, 2337
  na infecção, 1266-1267, 1266t-1267t

na oncocercíase, 2402-2403
na praga, 2191, 2192f
na toxoplasmose, 2354-2355, 2355-2356
na tularemia, 2188
no câncer de origem primária desconhecida, 1535
no linfoma de Hodgkin, 1411
no linfoma não Hodgkin, 1402, 1403f
no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
nos distúrbios do sistema não malignos, 1266, 1266t-1267t
Linfangioleiomiomatose, 651, 651q
Linfedema, após tratamento do câncer de mama, 1511
Linfócito B *See* Linfócito(s), B
Linfocitoma, na doença de Lyme, 2233
Linfocitopenia, 1265
Linfócito(s)
B, 252, 258
alvo terapêutico, 203
deficiência de, **1861**, 1861t
desenvolvimento de, 258, 259f
diferenciação, 258, 259f
estimulação, 258
memória, 260
produção de, 1169f
na rejeição do enxerto, 277t
no lúpus eritematoso sistêmico, 1957
repertório de, 252
T, 252, 256-259
alveolar, 602
alvo terapêutico, 202
anergia de, 280

ativação de eosinófilos do, 1280
ativação do, 257
autorreatividade do, 260
CD4+, 257
no paciente infectado pelo HIV, 2525-2526, 2528, 2539-2540, 2539t, 2553-2554, 2555t, 2569-2570
CD8+, 257
no paciente infectado pelo HIV, 2524-2525, 2569-2570
citotóxico, 258, 266
deficiência de, **1860-1865**, 1860t
deleção de, 280-281, 280t
desenvolvimento de, 256-257, 257f, 260
diferenciação de, 258
hiperestimulação de, 260
homeostasia de, 257-258
memória, 260, 267
na alergia, 1854
na aterosclerose, 475, 472f
na rejeição do enxerto, 278-279, 278f
na rinite alérgica, 1867
no diabetes mellitus tipo, 1, 1697
produção de, 1169f
regulatórios, 258, 261
seleção negativa de, 260
seleção positiva de, 260
supressão de, 280
Linfocitose, 1259, 1260t
granular grande, 1396t
na infecção, 2036
na leucemia linfocítica crônica, 1395, 1396t
Linfogranuloma venéreo, **2218**

Linfoma
  de Hodgkin, **1410-1416**
    classificação de, 1411, 1411t
    complicações do, 1414-1415, 1415t
    definição de, 1410
    diagnóstico de, 1411-1412, 1411f
    diagnóstico diferencial de, 1412
    em idosos, 1415
    epidemiologia do, 1410
    estadiamento do, 1412-1413, 1412t-1413t
    estágio avançado, 1413t, 1414
    estágio limitado, 1413-1414
    exame físico no, 1412, 1412f
    fisiopatologia do, 1410-1416
    genética no, 1410-1411
    imagem em, 1412, 1413f
    imunofenótipo do, 1411-1412
    infecção pelo HIV e, 1414-1415
    manifestações clínicas de, 1411
    na gravidez, 1415
    refratário, 1414-1415
    relapso, 1414, 1415t
    testes laboratoriais na, 1412
    tomografia de emissão de pósitron no, 1412
    tratamento do, 1330, 1413q-1415q, 1414t
    vírus Epstein-Barr e, 1410-1416, 2476
  efusão, primária, 1406, **2572**
  fase leucêmica do, 1396t
  intestino grosso, 1471
  não Hodgkin, **1398-1410**

agentes infecciosos e, 1399-1400, 1400t
anaplásico, 1535
anormalidades do sistema imune e, 1398-1399, 1400t
artrite no, 2014
cabeça e pescoço, 1448
células do manto, 1400t, 1402t, 1406
células T, **1407**
angioimunoblástico, 1408
extranodal, 1408
hepatoesplênico, 1408
inespecífico, 1407
paniculite subcutânea-like, 1408
tipo enteropatia, 1036, 1408
classificação de, 1400-1402, 1402t
conjuntival, 2829
cutâneo, 1406, 2940-2941
da glândula tireoide, 1678f, 1680
de Burkitt, 1400t, 1402t, 1406, 2476
de células B da zona marginal nodal, 1400t, 1402t, 1407
de células B maduro, 1404-1410
de células B precursoras, 1404
de células T periférico, 1400t, 1402t, **1407**
inespecífico, 1407
de células T precursoras, 1404
definição de, 1398
de grandes células B difuso, 1400t, 1402t, 1406, 1406t, 1408
de grandes células B intravascular, 1406
de grandes células B mediastinal, 1400t, 1402t, 1406
diagnóstico de, 1403, 1402t
diagnóstico diferencial de, 1403, 1410

efusão primária, 1406, **2572**
em idosos, 1409
epidemiologia de, 1399, 1399f
estadiamento de, 1403-1404, 1403t
exposição ambiental e, 1400
exposição ocupacional e, 1400
fisiopatologia da, 1399, 1400t
folicular, 1400t, 1402t, 1405
gástrico, 1466-1467
genética da, 1398-1410, 1402t
intestino delgado, 1469, 1468f
linfocítico pequeno, 1400t, 1402t, 1404
linfoplasmacítico, 1400t, 1402t, 1407
MALT, 1400t, 1402t, 1405
manifestações clínicas de, 1402-1403, 1403f, 1402t
na gravidez, 1409
orbital, 2829
patologia de, 1400-1402, 1400t, 1401f
plasmablástico, 1406, 2573
pós-transplante, 1408-4109
prognóstico para, 1403-1404, 1403t
pulmonar, 1460
relacionado ao HIV, 1398-1399, 1408-4109, 2548, 2561-2562, **2571-2572**
  central, 2571-2572
  diagnóstico de, 2572
  manifestações clínicas de, 2570-2571
  periférico, 2571-2572
  tratamento de, 2572q
SNC, 1408, 1438, 2476
testicular, 1408

tratamento de, 1329-1330, 1404q, 1405t
zona marginal esplênica, 1407
Linfoma de Burkitt, 1400t, 1402t, 1406, 2476
Linfoma de células T, **1407**
angioimunoblástico, 1408
extranodal, 1408
hepatoesplênico, 1408
inespecífico, 1407
subcutâneo paniculite-like, 1408
tipo enteropático, 1408
Linfoma de células T subcutâneo paniculite-like, 1408
Linfoma de efusão primária, 1406, **2572**
Linfoma de efusão, primário, 1406, **2572**
Linfoma de grandes células anaplásico
cutâneo, 1407
sistêmico, 1408
Linfoma de grandes células B difuso, 1400t, 1402t, 1406, 1406t, 1408 *See also* Linfoma, não Hodgkin
Linfoma de Tecido linfoide associado à mucosa (MALT), 1400t, 1402t, 1405, 1467
úlceras com, 1013
Linfoma esplênico com linfócitos vilosos, 1396t
Linfoma/leucemia de células T do adulto, 1381, 1396, 1407, **2479**
diagnóstico de, 2481
epidemiologia do, 2479-2480
fisiopatologia do, 2479-2480, 2480f
manifestações clínicas de, 2481, 2480t
patogênese do, 2479
prognóstico para, 2481
tratamento de, 2481q
Linfoma linfocítica pequeno, 1395
Linfoma MALT, 1013, 1400t, 1402t, 1405, 1466-1467

Linfoma não Hodgkin *See* Linfoma, não Hodgkin

Linfoma plasmablástico, 1406, 2573

Linfonodo de Osler, 536, 536f

Linfonodo de Virchow

no câncer colorretal, 1476

no câncer gástrico, 1465

Linfonodos, 258-259, 1266

aspiração/biópsia de, 1267

aumento de *See* Linfadenopatia

avaliação de, 7, 1267, 1267t

fisiologia da, 1266

na radiografia de tórax, 598, 599t

no câncer de pulmão, 1456-1458

Linfonodos de Bouchard, 1924, 1924f

Linfotoxina-β, 253t

Linguagem, distúrbios de, **2633-2634**, 2634t

Língua *See also* Boca

câncer de, 1445 *See also* Cabeça e pescoço câncer

geográfica, 2840, 2840f

leucoplasia pilosa da, 2476-2477

Linha adiposa epicárdica, 312, 313f

Linha dentada, 1081

Linhas de Beau, 2959, 2958f, 2958t

Linhas de Kerley A, 314-315, 596-597, 596f

Linhas de Kerley B, 314-315, 596-597

Linhas de Kerley C, 596-597

Linhas de Muehrcke, 2959, 2958f

Linhas mediastinais, 600f

Lipase, sérica, 1072

Lipídio(s)

avaliação de, 66, 1552-1553, 1552t
digestão de, 1031, 1030f
distúrbios de, **1550-1552**, 1551f, 1552t-1553t
jejum, no IM com elevação do segmento ST, 503, 513-515
membrana de eritrócitos, 996
metabolismo do, 1545-1555
distúrbios de, **1550-1552**, 1551f
avaliação de, 1552-1553, 1552t
avaliação do risco para, 1553
prevenção de, 1554
tratamento de, 1551f, 1553q-1554q, 1553t
efeitos de contraceptivos orais em, 1784
endógeno, 1547-1548, 1548f-1549f
exógeno, 1547-1548
receptores nucleares e, 1549
na infecção pelo HIV, 2542
na nutrição parenteral, 1601t-1602t, 1603
níveis normais de, 1553
transporte de, 1545-1547, 1546t
Lipodistrofia, 2542, 2567, 2567f, 2567t
Lipofuscinoses ceroide neuronal, 1561
Lipo-hialinose, 2679
Lipólise, problemas de, 1031
Lipoma, 1436
Lipoproteína (a), 1546t
Lipoproteína lipase, 1546t, 1547
Lipoproteína(s), 1545
alta densidade, 1545, 1546t, 1548-1549, 1548f-1549f
ação antiaterogênica de, 474
na doença cardiovascular, 300

avaliação laboratorial de, 1552-1553
baixa densidade, 1545, 1546t, 1547-1548, 1548f-1549f
doença cardiovascular e, 300, 1584
na formação da placa, 474, 472f
redução de, 1584
densidade intermediária, 1545, 1546t, 1547-1548, 1548f-1549f
densidade muito baixa, 1545, 1546t, 1547-1548, 1548f-1549f
distúrbios de *See* Dislipidemia Hiperlipidemia
fenótipo aterogênico, 473
Lipoxinas, na asma, 610-611
Líquen, **2918**
Liquenificação, 2901t, 2903-2904
Líquen mixedematoso, 1418
Líquen plano, 2902, **2917-2921**, 2918f
esofageano, 1009
oral, 2840, 2840f, 2902
Líquen planopilar, 2918, 2956, 2956f
Líquido cerebrospinal (CSF) *See also* Exame do líquido cerebrospinal
acúmulo na medula espinal, **2769**
células no, 2588t, 2736, 2736t
cor do, 2588t, 2588t
glicose no, 2588, 2588t, 2736, 2736t
pressão do, 1440-1441
na meningite, 2735, 2736t, 2742
produção de, 1440
proteína no, 2588t, 2736, 2736t
vazamento de, 2738
Líquido(s)
abdominal *See* Ascites
absorção colônica de, 986

acúmulo de *See* Edema
ingestão de, nefrolitíase e, 904, 906
na nutrição parenteral, 1600-1601
transporte intestinal de, 1023-1025, 1024f
Líquido sinovial, 1907f
análise do, 1899, 1900f
na artrite reumatoide, 1939
na artrite séptica, 1993-1995, 1994f
na gota, 2002-2003, 2002f
Liraglutida, 1718t
Lírio do Vale, ingestão tóxica de, 775t-777t
Lisinopril
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 356t
no IM com elevação do segmento ST, 510
Lisinúria, 1539t
Lissencefalia, 2768
Listeriose, **2114-2116**, 2273t
definição de, 2114
diagnóstico de, 2115
epidemiologia de, 2114
fisiopatologia da, 2114
manifestações clínicas da, 2114-2116
meníngea, 2114-2116, 2732, 2739t, 2741-2742
prevenção da, 2115
prognóstico para, 2116
tratamento da, 2115q-2116q
Lisurida, na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Lítio
efeitos no sistema nervoso central, 773t

em transtornos bipolares, 2595q
farmacocinética do, 126t
ingestão tóxica de, 775t-778t, 787t
na insuficiência renal, 157t
Litotripsia de onda de choque extracorporal (ESWL), 906, 1018
Litotripsia, no cálculo do ducto pancreático, 1077

Livedo reticular, 568, 567f, 770
LMB2, na leucemia de células pilosas, 1394q
Loiase, 2400t, 2403-2405, 2404f
  tratamento da, 2325, 2398t, 2404q-2405q
Lombriga do cão, 2404
Longevidade, exposição á radiação e, 100
Lonomia caterpillars, 2412
Loperamida
  na diarreia aguda, 1027
  na dismotilidade do intestino delgado, 991
  na síndrome do intestino irritável, 995t
Loratadina, 2898t-2899t, 2910t
Lorazepam, 2600t
  na dependência alcoólica, 184t
  na náusea e vômito, 964t-965t
Losartana
  na hipertensão, 439t
  na insuficiência cardíaca, 357t
Loucura do manganês, 115
L-selectina, 1273
Lubiprostona, 990q, 995t
Lumefantrina, na malária, 2329, 2335, 2334t-2335t
Lumpectomia, 1506
Lúpus discoide, 1953, **2956**
Lúpus eritematoso sistêmico (SLE), 268t, 270-271, **1951-1960**
  anticorpos antinucleares no, 1900-1902, 1901t
  associações HLA na, 264t
  autoanticorpos no, 1952-1953, 1953f, 1958, 1958t
  complemento na, 1953, 1958
  complexos imunes na, 1953

critérios para, 1957-1958, 1957t
definição de, 1951
diagnóstico de, 1957, 1957t-1958t
distúrbios lipídicos e, 1552t
efusão pleural na, 702
endocardite na, 2680
epidemiologia de, 1951
fenômeno de Raynaud na, 1956
fisiopatologia da, 1951
gatilhos ambientais na, 1951-1953
gatilhos imunológicos na, 1952
genética da, 1951-1953, 1952t
gravidez e, 1957
interferon-α na, 1952
linfadenopatia na, 1956
manifestações cardiovasculares da, 1955
manifestações clínicas da, 1953, 1953t
manifestações cutâneas da, 1953, 1954f
manifestações esofageanas da, 1010-1011
manifestações gastrointestinais da, 1058, 1956
manifestações hematológicas da, 1957
manifestações musculoesqueléticas da, 1954
manifestações neuropsiquiátricas da, 1956, 1701t
manifestações oculares da, 2827
manifestações pulmonares de, 649, 1956
meningite na, 2748-2749
neonatal, 1957
neuropatia sensoriomotora na, 2789t
paniculite a, 1953, 2942
pericardite na, 554

prognóstico para, 1960
proteína C reativa na, 1898
rash malar na, 1953, 1954f
renal manifestações da, 822, 821f, 882, 881f, 881t, 1954-1955, 1954f, 1955t
síndrome do anticorpo antifosfolipídio e, 1957
sintomas constitucionais na, 1953
testes laboratoriais na, 1958
tratamento de, 1958q-1959q
vs. artrite reumatoide, 1939t
Lúpus *See also* Lúpus eritematoso sistêmico (SLE)
discoide, 1953
neonatal, 1957
Lúpus pérnio, 671, 671f, 673t
Luteoma, 1741
Luvas, 2534-2536
Luz visível, 99t, 103

M

Má absorção, **1031** *See also* Má nutrição Desnutrição proteico- energética
cirurgia e, 1030
classificação de, 1593, 1593t
de ácido biliar, 1033
de sais biliares, 1040
diagnóstico de, 1030f, 1031, 1031-1032, 1041-1042
efeitos de micronutrientes, 1613
em deficiências vitamínicas, 949-952
flato com, 960
formação de micelo prejudicada, 1031t, 1034
glicose-galactose, 1040
liberação de nutrientes prejudicada na, 1031t, 1038
lipólise prejudicada na, 1031, 1031t, 1031

manifestações clínicas da, 1031
mucosa, 1031t, 1033
na abetalipoproteinemia, 1034
na deficiência de enteropeptidase, 1034
na deficiência de lactase, 1034
na deficiência de lipase pancreática, 1031
na deficiência de sais biliares, 1033
na disfunção do sistema linfático, 1031t, 1038
na doença celíaca, **1034**, 1035f
na doença de Whipple, 1036
na doença do enxerto versus hospedeiro, 1036
na doença/ressecção ileal, 1033
na infecção pelo HIV, 1036
na infecção por *Giardia lamblia*, 1036
na pancreatite, 1031
na síndrome do intestino curto, 1037
no crescimento bacteriano intestinal exagerado, **1034**
no espru tropical, 1036
perda de peso com, 961t-962t
tratamento de, 1038t
Má absorção de glicose-galactose, 1539, 1539t
Maconha, 171t, 191, 778t-779t
Macrócito, 1171f-1172f, 1235, 1237f
Macrófago(s), 255, 254f
alveolar, 604, 678
distúrbios de, 1276t-1277t, 1278
na destruição de eritrócitos mediada por anticorpos, 990, 1197f
Macroglobulinemia de Waldenström, 1396t, **1425**
avaliação laboratorial da, 1425
definição de, 1419t, 1425

diagnóstico de, 1425-1426
manifestações clínicas da, 1425, 1426f
sangramento com, 1301
tratamento da, 1425q
Macrolídeos, 2081t-2085t, 2087-2088, 2089t
Macroprolactina, 1651
Mácula, 2813f
disfunção da, 2816
relacionada à degeneração da idade, 234-235, 1917t, **2824**, 2824f-2825f, 2831
Má digestão, 1593, 1593t, 1613 *See also* Má absorção
Má formação das vias aéreas pulmonares congênita, 634
Má formação de Dandy-Walker, **2768**
Magnésio, 864-865
alimentar, 864
absorção de, 1813
diretrizes para, 1587t
deficiência de, **864-865**, 864t, 2764t
diarreia com, 1038
excesso de, **865**
homeostasia do, 1812-1813
manejo renal do, 1813
metabolismo do, 864
na má absorção, 1038t
na prevenção da nefrolitíase, 909
no IM com elevação do segmento ST, 512
sérico, 864, 1812
terapia nutricional e, 1596
total, 1812
urinário, 865, 1813
Magnetoencefalografia, na epilepsia, 2655

Malária, **2330-2337**
anemia na, 2331
associações HLA na, 264t
complicações da, 2332-2333
definição de, 2330
diagnóstico de, 2333-2336
endêmica, 2013
epidemiologia da, 2331
esfregaço do sangue periférico na, 2334
fatores genéticos em, 2332-2333
febre na, 2331
fisiopatologia da, 2331, 2332f
grave, 2332-2333, 2335
hemólise com, 1202t
infecção pelo HIV e, 2331
manifestações clínicas da, 2332-2333
não complicada, 2332-2333
patógeno na, 2331
prevenção de, 2331, 2335-2336, 2336t
para o viajante, 2075-2077
prognóstico para, 2337
resposta imune à, 2332-2333
teste de detecção do antígeno na, 2334
teste de reação em cadeia da polimerase na, 2334
transmissão da, 2331
tratamento da, 2327-2329, 2334q-2336q, 2334t
antibacterianos na, 2335
artemeter na, 2329, 2334t-2335t, 2335
artesunato na, 2329, 2334t-2335t, 2335
atovaquona na, 2328, 2335

cloroquina na, 2328, 2334, 2334t
doxiciclina na, 2328, 2334t
halofantrina na, 2335
lumefantrina na, 2329, 2335, 2334t-2335t
mefloquina na, 2328, 2335, 2334t-2335t
primaquina na, 2328, 2334t, 2335
proguanil na, 2328, 2334t, 2335
quinidina na, 2329, 2334t, 2335
quinino na, 2329, 2334t
sulfadoxina-pirimetamina na, 2335, 2335t
viajante, 2331, 2336
vs. babesiose, 2373
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Malation, 2410q, 2949
Malformação arteriovenosa
cerebral, **2693-2698**, 2695t
espinal, 2630
hemólise com, 1202t
Malformação de Chiari, **2769**, 2769f
Mama(s)
biópsia de, 1504
câncer de *See* Câncer de mama
cna, 1512
desenvolvimento da, 74, 74f, 1767, 1768t
doença fibrocística da, 1512
dor na, 1504
exame de, 9
na avaliação nutricional, 1590t
na cirrose, 998
na doença cardiovascular, 292

na doença gastrointestinal, 948
na doença hepática, 1091-1092, 1091f, 1092t
na doença pélvica inflamatória, 2142
na dor abdominal, 953-957, 954t-957t
na insuficiência cardíaca, 346
no trauma, 794-795, 794f
infecção da, 1512, 2445
inflamação da, 1512
lesões benignas da, **1512**
lesões benignas não proliferativas da, 1512
paniculite do lúpus, 2942
Mamografia, 65
Mancha em cereja vermelha, 1559t, 2825
Manchas café com leite, na síndrome de McCune-Albright, 1851, 1851f
Manchas de Horder, 2220
Manchas de Koplik, 2439, 2440f, 2922
Manchas de Roth, 292, 2825, 2826f
Mandíbula, osteonecrose da, **1847**, 1847f
Mandíbula, tumores mesenquimais da, 1835
Manganês, 1610t-1612t
deficiência de, 1610t-1612t
intoxicação com, 112t, **114**
toxicidade do, 1610t-1612t
Mangled Extremity Severity Score (MESS), 811
Mania, 2593t-2594t, **2595-2596**, 2597t-2598t
Manitol
na insuficiência hepática aguda, 1030-1006
na pressão intracraniana aumentada, 1441q, 1442t
na rabdomiólise, 809
Manobra de Epley, 2857f

Manobra de Lachman, 32
Manobra de Semont, 2857f
Manobra de Spurling, 2621-2622
Manometria, esofageana, 1000
na acalasia, 1006
na doença do refluxo, 1003
Má nutrição *See also* Má absorção Desnutrição proteico-energética
deficiências vitamínicas *See* vitaminas específicas
distúrbios autônomos com, 2776-2777
durante hemodiálise, 938
em idosos, 127t
neutropenia com, 1263
no paciente infectado pelo HIV, 2568-2569
perda de peso com, 961t-962t
relacionada à infecção, 2027
relacionada ao sarampo, 2441, 2441q
relacionada à shigelose, 2181
Mãos de mecânico, 1977
Mão(s) *See also* Dedo(s)
artrite reumatoide da, 1936, 1936f-1937f
distúrbios articulares da, 1930
exame da, 10
higiene para, 2534-2536
na prevenção de infecção, 2052
na prevenção de infecção por *Enterobacteriaceae*, 2166
na prevenção de shigelose, 2183
na hemocromatose, 2014-2015, 2015f
na osteoartropatia hipertrófica, 2014f
na sarcoidose, 2015f
osteoartrite da, 1923-1924, 1924f

prótese para, 2023
Mapa de olhos de Snellen, 127
Marasmo, 1589, 1595, 1595f
Marcadores CD (grupos de diferenciação)
Marcapasso, **425-426**
bateria para, 426
complicações de, 427
indicações para, 428, 427t
leads derivações para, 426
local de implante para, 426, 425f
modos de estimulação para, 426, 426f
temporário, 428
Marcapasso atrial, 404, 405f
Marcapasso atrial migratório, 406, 405f
Marcas de nascença, 2950
Marcha
anormal, 2586-2587, 2586t-2587t
antálgica, 2586t-2587t
de pato, 2586t-2587t
distônica, 2586t-2587t
em idosos, 127
espástica, 2586t-2587t
hemiparética, 2586t-2587t
histérica, 2586t-2587t
instabilidade da, 2586-2587
na esclerose múltipla, 2724-2725
na intoxicação por manganês, 113
na neuropatia periférica, 2781
Parkinsoniana, 2586t-2587t
steppage, 2586t-2587t

Massa corporal
em adolescentes, 74
no apoio nutricional, 1592
Massagem dos seio carotídeo, 390, 410
Mastalgia, 1512
Mastectomia, 1506
profilática, 1511
Mastite, 1512, 2445
Mastocitoma, 1890
Mastócito(s)
em urticária/angioedema, 1873-1874
na anafilaxia, 1881
na mastocitose, 1888, 1890
na reação de hipersensibilidade tipo I, 267, 268f, 268t
na rinite alérgica, 1866-1867
no prurido, 2898
Mastocitose, **1887-1892**, 1887t
biópsia na, 1890, 1890f
critério WHO para, 1890-1891, 1890t
cutânea, 1887-1889, 1888f, 1891
definição de, 1887
diagnóstico de, 1889, 1890f
epidemiologia de, 1887-1892
fisiopatologia da, 1887
genética da, 1888
manifestações clínicas de, 1888, 1888f
prognóstico para, 1892
sintomas gastrointestinais em, 1889
sintomas hematológicos de, 1889
sintomas musculoesqueléticos, 1889

sistêmica, 1875, 1887, 1889
categorias da, 1891, 1891f
diagnóstico de, 1889-1891, 1889f
vs. anafilaxia, 1883
tratamento da, 1891q-1892q
Mastocitose cutânea difusa, 1889
Matrilisinas, na inflamação, 274t
Maturação sexual, 73, 74f
MDMA (3, 4-metilenedioximetanfetamina), 192, 2878
Mebendazol, 2326
na doença por nematodas, 2325
Mecamilamina, na cessação do tabagismo, 175t
Meclizina, na náusea e vômito, 964t-965t
Mecloretamina, 1340t-1349t
Média, estatística, 38-40
Mediana, estatística, 38
Mediastinite, **705**
na histoplasmose, 2287
Mediastino, **704**
cistos do, 705
compartimentos do, 600-601, 600t
imagem do, 599-600, 600f
massas do, **703-704**
biopatologia de, 704
diagnóstico de, 703, 704t
manifestações clínicas de, 703, 704f
tratamento de, 704q
teratoma do, 600f
Mediastinoscopia, no paciente infectado pelo HIV, 2561-2562
Medicações *See also* Fármaco/Droga

não aderência, em idosos, 134
relacionado ao metabolismo no envelhecimento, 134
revisão da, 127, 127t
sensibilidade a, em idosos, 134
Medicina, **2-5**
abordagem da equipe para, 4
abordagem do paciente, 2-3
abordagem para, 2
conflitos de interesse, 9-10, 9t
contexto cultural da, **18-21**
erros na *See* Erro(s)
ética na, **5-11**, 6t-8t
perspectiva histórica na, 10
profissionalismo na, 3-4, 3t
questões socioeconômicas na, **22-25**, 47
Medicina alternativa e complementar (CAM), 3, **214-217**
autocura e, 215
cultura e, 214
distinção de mente e corpo e, 215
doença hepática e, 1088
no manejo da dor, 168
para redução de estresse, 215
sistemas médicos indígenas e, 215
utilização de, 214, 214t
Medicina alternativa *See* Medicina alternativa e complementar (CAM)
Medicina baseada em evidência, 3, 53
diretrizes práticas, 54
métodos clínicos, 52
Medicina do adolescente, **74-78**
abordagem do paciente, 74-75

abordagem para, 74-75
abuso de substâncias na, 76, 77t
atividade sexual na, 76
câncer em, 75
confidencialidade na, 75
contracepção na, 76
crescimento físico na, 73, 74f
cuidado na saúde reprodutiva na, 76-77
cuidados preventivos em saúde na, 76
desenvolvimento psicossocial na, 74
distúrbios alimentares na, 77
doenças crônicas na, 78
doenças sexualmente transmissíveis na, 76
epilepsia na, 2655t, 2656-2657
estatísticas na, 74-75, 75t
exame físico na, 75
gravidez na, 76-77
história do paciente na, 75
lesão em, 75, 75t
revisão de achados na, 76
Medicina herbária *See* Medicina alternativa e complementar (MAC)
Medicina interna, 2
Medicina personalizada, 1538
Medicina regenerativa *See* Terapia celular Transplante de órgão
Medicina tradicional chinesa, 214
Médico
comunicado *See* Comunicação
consulta com *See* Consulta médica
raça/etnia do, 18-19
Medida delta-delta, 855

Medida(s), 48t *See also* Estatística
absoluta vs. relativa, 39
adequada mente selecionada, 45, 48t
baseada em questionário, 48
confiável, 47
custo, 39
específica para condições, 48-49
geral, 48-49
interpretável, 47-48
orientada pelo paciente, 48-49
processo, 47-48
resposta de, 47
resultado intermediário, 48
resultados, 47-48, 51, 52t
tipos de, 48-49
uso de recursos, 47
utilidade, 49
validade, 47
Medidas de utilidade, 49
Meditação, 215-217
Medula espinal *See also* Coluna
anatomia da, 2619, 2620f, 2627-2628, 2628f, 2630f
distúrbios da, **2627-2629** *See also* Lesão da medula espinal
definição de, 2625
diagnóstico de, 2629
diagnóstico diferencial de, 2629, 2631
epidemiologia de, 2627-2628, 2628t
imagem em, 2629
inflamatória, 2630
manifestações clínicas da, 2628-2629

metabólica, 2630
neoplásica, 2631
síndrome da medula anterior na, 2628
síndrome da medula central na, 2628
síndrome da medula posterior na, 2628
síndrome de Brown-Séquard na, 2628
síndrome do cone medular, 2629
tratamento de, 2629q
vascular, 2628-2630, 2630f
má formações do, 2770
presa, **2770**
Medula espinal presa, **2770**
Medula óssea
aplasia da *See* Anemia aplásica
aspiração/biópsia da
na anemia, 1005
na anemia aplásica, 1241, 1241f, 1244
na anemia megaloblástica, 1238-1239, 1238f
na anemia sideroblástica, 1017, 1194f
na infecção pelo HIV, 2569-2570
na leucemia aguda, 1383-1384, 1384f
na leucemia mieloide crônica, 1389
na mastocitose, 1888, 1889f
na mielofibrose primária, 1251f
na neutropenia, 1263, 1264f
na síndrome mielodisplásica, 1378
na trombocitopenia essencial, 1251f
no linfoma de Hodgkin, 1411, 1411f
no mieloma múltiplo, 1421, 1421f
distúrbios da

infecção pelo HIV e, 2567-2568
neutropenia com, 1261
efeitos da subnutrição na, 1594
estímulo da, neutrofilia com, 1257
fibrose *See* Mielofibrose
hipocelularidade da *See* Anemia aplásica
insuficiência hereditária, 1242-1243, 1243t
genética da, 1244
tratamento da, 1244-1245
lesão radioativa ionizante, 99
transplante de *See* Transplante de células-tronco hematopoiéticas
Medula suprarrenal, **1688-1694**
catecolaminas da, 1688, 1689f
feocromocitoma da, **1688** *See also* Feocromocitoma
paraganglioma da, **1690**
Meduloblastoma, 1437
Mefloquina, na malária, 2328, 2335, 2334t-2335t
Megacólon, 991
chagásico, 2342
tóxico, 1051
Megaesôfago, 2342
Megaloblastose, 1236-1237, 1237f
Megarreto, 991
Megaureter, 921, 920f
Meia vida, fármacos, 152, 153f
Meio de contraste
na gravidez, 1787
nefropatias e
cateterização cardíaca e, 337
prevenção de, 871

reações alérgicas ao, cateterização cardíaca e, 337
Melanina, 2894, 2903t, 2905, 2905f
Melanócito(s), 2894-2896, **2939**, 2940f
Melanoma, **1527-1533**
conjuntival, 2812, 2828
cutâneo, 11, 1528, 1529f, 1529t, 2900
diagnóstico de, 1529, 2900
duodenal, 967f
epidemiologia de, 1527
estadiamento do, 1529
fatores de risco para, 1527, 1528f
fisiopatologia do, 1527-1532
genética da, 1527
infecção pelo HIV e, 2566-2567
intestino delgado, 1469
íris, 2828, 2829f
manifestações clínicas da, 1528, 1529f, 1529t
prevenção de, 1530
prognóstico para, 1529
retinopatia com, 1370t
tratamento de, 1529q-1530q
unha, 2959f-2960f, 2959
uveal, 1529, 2828
Melanoma maligno *See* Melanoma
Melanoníquia, 2959f-2960f, 2959
Melanose, 2903t, 2905
Melarsoprol, na doença do sono africana, 2339q, 2340t
Melasma, 2950, 2950f-2951f
Melfalano, 1340t-1349t
Melioidose, 105t, 2172

Meloreostose, **1850**

Memantina, na doença de Alzheimer, 2642

Membrana de Descemet, deposição de cobre na, 1090-1091, 1574, 1575f

Membrana do eritrócito, 1203-1208

defeitos da, **1034**

eliptocítica, 1204f, **1207-1208**

esferocítica, **1205**, 1204f, 1206t

estomatocítica, 1204f

piropoiquilocítica, 1204f, 998

lipídios da, 996

proteínas da, 1203-1208, 1204f

proteínas integrais da, 996

proteínas periféricas da, 1203-1205

Memória, 2632-2633, 2633t

consolidação do sono REM, 2667

declarativa, 2632-2633, 2633t

de trabalho, 2633t

hipocampo na, 2632-2633, 2633f

imediata, 2632-2633, 2633t

problemas/distúrbios de *See also* Doença de Alzheimer Amnésia Demência

em idosos, 120, 122f, 133

na síndrome de Korsakoff, 2765

procedimento, 2633t

substratos neurais de, 173

vício em drogas/fármacos e, 173

Memória imunológica, 260

Menarca, 73

Mendel, Gregor, 224

Meningioma, **1435**

espinal, 1440

Meningite, **2732-2749**
asséptica, **2746**, 2746t
crônica, 2746t-2749t, 2747
definição de, 2743
infecciosa, 2743t, **2746** *See also* Meningite, viral
na leptospirose, 2240
não infecciosa, 2746t-2749t, 2747
bacteriana, **2732-2749**, 2746t
Acinetobacter na, 2173, 2742
antraz na, 2119, 2742
artrite com, 2737
bacteremia com, 2736
coagulopatia na, 2737
complicações da, 2737
edema cerebral, 2742
edema cerebral na, 2732-2733
fluxo sanguíneo cerebral na, 2733-2734
manifestações clínicas da, 2733-2734, 2734t
vs. meningite química, 2737
Candida, 2300-2302
criptocócica, 2284, 2295-2296
crônica, 2746-2747, 2747t
infecciosa, 2747
intermitente, 2748-2749
não infecciosa, 2747-2748, 2748t
persistente com predominância de neutrófilos, 2748-2749, 2748t
de Mollaret, 2748-2749
doença de Lyme, 2233, 2736t, 2747
enterovírus, 2483-2484, 2743-2744
biopatologia da, 2744

caxumba, 2445, 2743-2744
coxsackievírus do grupo B, 2483-2484
epidemiologia de, 2743
HIV, 2745
prognóstico para, 2746
reação em cadeia da polimerase na, 2745
tratamento de, 2746q
vírus da coriomeningite linfocítica, 2743-2744
vírus Herpes simples, 2743-2745, 2746q
eosinofílica, 2746-2747, 2747t, 2750
fúngica, 2746t
diagnóstico diferencial de, 2743t
exame do CSF, 2588t, 2736t
na granulomatose de Wegener, 2747-2748
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2213
não infecciosa, 2746t, 2747-2748, 2748t
no hospedeiro imunocomprometido, 2049
profilaxia do contato na, 2743
achados físicos na, 2734-2735, 2734t
achados neurológicos na, 2735
bactéria anaeróbia não formadora de esporos na, 2131 *See also* Actinomicose
choque na, 2737
contagem de células no CSF na, 2736
corticosteroides em, 2742
definição de, 2731
diagnóstico de, 2735
diagnóstico diferencial de, 2737, 2743t
endocardite com, 537, 2737
epidemiologia de, 2732
esfregaço corado com Gram na, 2735

estafilocócica, 2093, 2732, 2741
estreptocócica, 2732
exame do CSF na, 2588t, 2335-2336, 2736t, 2742
febre prolongada com, 2737
fisiopatologia da, 2733-2734
glicose no CSF na, 2736, 2736t
Haemophilus influenzae na, 2148, 2738-2742, 2739t, 2743
hidrocéfalo na, 2733-2734
hipotensão na, 2742-2743 *See also* Anafilaxia Síncope
história do paciente em, 2733-2734
Klebsiella na, 2732
lesão de nervo craniano, 2733-2734
Listeria na, 2114-2116, 2732, 2739t, 2741-2742
meningocócica, **2134-2139**, 2732, 2375 *See also* Infecção por *Neisseria meningitides*
  diagnóstico de, 2137
  manifestações clínicas da, 2136-2137
  tratamento da, 2137q-2138q, 2738, 2739t
neutrófilos na, 2733-2734
papiledema na, 2735
patogênese de, 2733-2734
patologia de, 2733-2734
pneumocócica, 2732, 2738, 2739t
pós-operatória, 2735
pressão do CSF na, 2735, 2736t
prevenção de, 2743
prognóstico para, 2742-2743
proteínas do CSF na, 2736, 2736t
Pseudomonas aeruginosa na, 2170-2172, 2742
rash na, 2735
reação em cadeia da polimerase na, 2736

recorrente, 2738
sifilítica, 2224, 2227
sinais cerebrais focais na, 2735
Stenotrophomonas maltophilia na, 2174
taxa de mortalidade para, 2743
teste de aglutinação do látex, 2736
tratamento da, 2738q-2740q, 2739t-2741t
trauma encefálico na, 2734-2735
tromboflebite cortical em, 2732-2733
ventriculite na, 2733-2734
vs. endocardite, 2737
vs. febre maculosa das montanhas rochosas, 2737
vs. hemorragia subaracnoidea, 2737
vs. infecção parameníngea, 2737
vs. meningite viral, 2745, 2743t
protozoária, 2743t-2746t
relacionado ao câncer, 2747
sarcoide, 2747-2748
sifilítica, 2747
substâncias químicas, 2691-2692, 2747
crônica, 2748-2749
vs. meningite bacteriana, 2737
tuberculosa, 2246, 2588t, 2732-2733, 2736t, 2747
viral, **2743**, 2743t, 2746t
arbovírus, 2744
cultura na, 2745
definição de, 2743
diagnóstico de, 2745
diagnóstico diferencial de, 2745
ecovírus, 2483-2484

exame do CSF na, 2588t, 2736t, 2745
vs. meningite bacteriana, 2745, 2743t
Meningite de Mollaret, 2748-2749
Meningite eosinofílica, 2746-2747, 2747t, 2750
Meningococcemia, 2136 *See also* Infecção por *Neisseria meningitidis*
lesões cutâneas na, 2136, 2136f, 2947, 2948f
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Meningoencefalite, 2754-2755
antraz, 2118
Bartonella, 2206t
criptococócica, 2995
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2213
no hospedeiro imunocomprometido, 2049
sifilítica, 2224
Menopausa, 132, 132, **1798-1805**
biologia da, 1798
definição de, 1799, 1799f
epidemiologia de, 1799
perda óssea e, 1816, 1815f *See also* Osteoporose
ressecamento vaginal na, 1802, 1801t
sintomas vasomotores na, 1799, 1799f, 1800t, 1803t-1804t
transtornos do sono na, 1806
Menstruação
ausência de, **1767**, 1769f, 1768t
dolorosa, **1765**, 1766t
Mentol, tópico, 2898t-2899t, 2910-2911
Meperidina, 167t
Mepolizumabe
na asma, 616
na hipereosinofilia, 1281-1282

6-Mercaptopurina, 196-197, 223t, 1340t-1349t
na doença intestinal inflamatória, 1048, 1048t
Mercúrio, sanguíneo, 116
Meropenem, 2083t-2085t
Mesalamina, na doença intestinal inflamatória, 1048t
Mesentério
cisto do, 1059
inflamação do, 1061
Mesilato de fenoldopam, na emergência hipertensiva, 447t
Mesilato de Imatinibe, 202, 1340t-1349t
hipofosfatemia com, 866
na hiperereosinofilia, 1281
na leucemia, 202, 240t
na leucemia mieloide crônica, 1390, 1391f, 1391t
na mastocitose, 1891
na síndrome mielodisplásica, 1379
no câncer, 1338-1339
Mesna, 1340t-1349t
Mesocárdio, 470
Mesotelioma, 658, **702-703**, 1460
diagnóstico de, 703
epidemiologia de, 702
fisiopatologia do, 702
manifestações clínicas do, 703
relacionado à ocupação, 94
tratamento do, 703q
Metabolismo
cardiovascular, 305
erros inatos do *See* Erros inatos do metabolismo
Metabolismo do ácido graxo, distúrbios do, 2801

Metabolômicos, 240

Metadona, 167t, 189 *See also* Opioide(s)

Metaloproteinases da matriz (MMPs), 66t, 1909, 1923

na inflamação, 274-275, 274t

Metal(s)

exposição ao, 94, 97t, **110-116** *See also* *metais específicos*

trace, 1605, 1610t-1612t *See also* *elementos traço específicos*

Metamielócito, 1271, 1272f

Metamorfopsia, 2816

Metanol

efeitos no sistema nervoso central, 773t

intoxicação com, 775t-778t, 782t-787t

cetoacidose com, 858

Metaplasia intestinal, na junção gastroesofageana, 1005

Metaplasia mieloide agnogênica, 1210

Metapneumovírus, em resfriados, 2421, 2421t *See also* Resfriados

Metástases *See* Câncer, metastático

Metavinculina, 370t

Metemoglobina, 778t-779t, 958-1003

Metemoglobinemia, 296, 782t-786t, **958-1003**

Metformina, 1718t

Metilcelulose, na diarreia, 1043

Metildopa

na hipertensão, 439t

nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t

3, 4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA), 192, 2878

Metilmalonil-coenzima A (CoA) mutase, 1231

Metilnaltrexona, na constipação induzida opiáceo, 990q

Metilprednisolona, 195t *See also* Corticosteroide(s)

na doença intestinal inflamatória, 1048t

Metimazol, na tireotoxicose, 1673-1674
Metionina, má absorção de, 1539t
Metoclopramida
em distúrbios de motilidade, 889q
na náusea e vômito, 964t-965t
Método de avaliação de causalidade de Roussel-Uclaf, 1124t, 1125
Metolazona
na hipertensão, 439t
na hipervolemia, 835, 835t
Metoprolol
na emergência hipertensiva, 447t
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 358t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Metotrexato, 200, 1340t-1349t
hepatotoxicidade do, 1121t
ingestão tóxica de, 782t-786t
na artrite reumatoide, 1940, 1941t
na doença intestinal inflamatória, 1048, 1048t
na esclerose sistêmica, 1967
nas espondiloartropatias, 1944
na síndrome de Behçet, 1982-1983
no lúpus eritematoso sistêmico, 1959
perioperatório, 2024, 2871t
Metronidazol, 2081t, 2083t-2085t, 2327
efeitos adversos do, 2089t
na amebíase, 1133q, 2370t
na giardíase, 2366q
na tricomoníase, 2374q
Miastenia grave, 268t, 267, **2804**

associações HLA e, 264t
diagnóstico de, 2806-2807, 2807t
diagnóstico diferencial de, 2807
epidemiologia de, 2804
estudo de estimulação repetitiva na, 2589
fisiopatologia da, 2804-2810, 2805f, 2805t
generalizada
com anticorpos para cinase específica de músculo, 2806
com anticorpos para o receptor de acetilcolina, 2806
manifestações clínicas da, 2806, 2806f
neonatal, 2804, 2805t, 2807, 2807t
ocular, 2806-2807
oftalmoparesia na, 2837
prognóstico para, 2809
timoma na, 2806-2807
tratamento da, 2808q
tratamento de, 2807-2808
Micafungina, 2286
Micelos, formação prejudicada de, 1034
Micetoma, **2320-2323**, 2846
definição de, 2320-2323
diagnóstico de, 2320
diagnóstico diferencial de, 2322-2323
epidemiologia do, 2318-2319, 2321f
história natural da, 2318-2319
manifestações clínicas do, 2318-2319, 2321f
patogênese de, 2318-2319
prevenção de, 2320
prognóstico para, 2320
tratamento do, 2322q

Micofenolato de mofetil, 193t, 197
efeitos adversos do, 196t
infecção e, 197
na doença de alteração mínima, 874q
na esclerose sistêmica, 1968
na nefrite do lúpus, 881-882
no lúpus eritematoso sistêmico, 1959
no transplante renal, 943f, 944, 944t
Micose fungoides, 1407, **2919**, 2919f, 2940-2941
Microalbuminúria, 817
na doença renal crônica, 933
Microangiopatia, trombótica, 882
Microbioma, 238
Micrócito, 1171f
Micronutrientes, **1605-1615** *See also* *vitaminas e minerais específicos*
efeitos de toxinas, 1613
efeitos mediados por fármacos/drogas, 1613, 1613t
em idosos, 1613
em infantes, 1613
erros inatos do metabolismo e, 1613
ingestão diária recomendada para, 1605, 1606t-1612t
ingestão ideal de, 1605, 1613
in nutrição parenteral, 1603
má absorção de, 1613 *See also* Má absorção
na gravidez, 1612
necessidades para, 1605-1606, 1605
Micropênis, 1737t, 1742
Micro-RNA, 224
Micturação, 889, 890f
obstrução uretral e, 890-891

Midazolam, para anestesia, 2879
Miectomia septal ventricular, na cardiomiopatia hipertrófica, 373
Mielina, distúrbios da, **2722-2731**, 2722-2733 *See also* Esclerose múltipla
Mielite
  citomegalovírus, 2447
  transversa, 2724-2725, 2730
Mielite transversa, 2730
  na esclerose múltipla, 2724-2725
Mieloblasto, 1271, 1272f
Mieloblastoma, 1383
Mielocatexia, 1260t-1261t, 1261
Mielócito, 1271, 1272f
Mielofibrose, 1253, 1252t
  primária, **1247-1256**
    definição de, 1247
    diagnóstico de, 1249, 1250f-1251f, 1250t
    epidemiologia de, 1248
    fisiopatologia da, 1248-1255, 1248t
    manifestações clínicas da, 1249
    prognóstico para, 1255
    tratamento de, 1255-1256, 1255t
Mielografia, 2592t
Mielografia por tomografia computadorizada (CT), nos distúrbios neurológicos, 2592t
Mieloma múltiplo, **1419-1420**
  achados laboratoriais no, 1420-1421, 1421f
  anormalidades citogenéticas no, 1420
  complicações de, 1423
  definição de, 1419, 1419t
  diagnóstico de, 1420
  envolvimento hepático no, 1421

envolvimento neurológico no, 1421, 2786-2787
envolvimento ósseo no, 1420-1421, 1421f, 1423
envolvimento renal, 886-887, 1421, 1423
epidemiologia de, 1419
estadiamento de, 1423t-1424t
exame físico no, 1420
fisiopatologia da, 1419-1420
hipercalcemia no, 1421, 1423
história do paciente em, 1420
imagem no, 1421, 1421f
infecção no, 1421, 1423
latente (assintomática), 1419t, 1424
manifestações clínicas do, 1420, 1420t
não secretor, 1424
ocular, 2829
osteoporose e, 1818
prognóstico para, 1423, 1423t-1424t
relapso, 1423
tratamento do, 1330, 1422q-1423q, 1421f
Mielopatia, 2623t, **2627-2629**, 2628t
aguda, 2629
associada ao HIV, **2576-2577**, 2577t
crônica, 2629
definição de, 2625
diagnóstico de, 2629
diagnóstico diferencial de, 2629, 2631
embolia e, 2630
epidemiologia de, 2627-2628, 2628t
espondiloide, 2630
imagem em, 2629

infecciosa, 2629
inflamatória, 2628-2630
isquêmica, 2630
manifestações clínicas da, 2628-2629
metabólica, 2630
na doença do tecido conjuntivo, 2630
neoplásica, 1370t, 2631
síndrome da medula anterior na, 2628
síndrome da medula central na, 2628
síndrome da medula posterior na, 2266
síndrome de Brown-Séquard na, 2628
síndrome do cone medular e, 2629
subaguda, 2629
tratamento da, 2629q
vascular, 2628-2630, 2630f
Mielopatia/paraparesia espástica tropical, **2481**
diagnóstico de, 2481
epidemiologia de, 2481
fisiopatologia da, 2481
manifestações clínicas de, 2481, 2630
patogênese da, 2479
prognóstico para, 2481
tratamento da, 2481q
Mielopatia transversa, no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
Miglitol, 1718t
Miíase, 2412
Miíase furuncular, 2412
MI *See* Infarto do miocárdio (MI)
Miliária rubra, 769
Milrinona, no choque, 747t

Miltefosina, na leishmaniose visceral, 2329, 2348-2349
Mineral(is)
alimentação, 1606 *See also* *minerais específicos*
poeira de, 98, 97t
Mineralocorticoides
deficiência de, **1687**
excesso de, 917t, **1684**, 1684t
hipertensão com, 436t, 437, 437f
função dos, 1680-1681
Mini-Exame do Estado Mental, 125, 140
Minociclina, 2083t-2085t
na artrite reumatoide, 1941
Minoxidil, 2912
na hipertensão, 439t
Miocárdio *See also* Coração
atordoamento do, 754
biópsia de, na insuficiência cardíaca, 350
contratilidade do, 308 *See also* Ciclo cardíaco
contusão do, 793-794
doença não inflamatória do *See* Cardiomiopatia
fluxo sanguíneo do, na insuficiência cardíaca, 343
hibernação do, 754
inflamação do *See* Miocardite
isquemia do *See* Infarto do miocárdio (MI) Isquemia miocárdica
necessidade de oxigênio do, na insuficiência cardíaca, 343
tumores do, 383, 384t
Miocardite, **374**
ativa, 374
borderline, 375
células gigantes, 375

choque cardiogênico com, 756
de Chagas, 2341f
definição de, 376
diagnóstico de, 374-375
em resolução/resolvida, 375
epidemiologia de, 376
fisiopatologia da, 380, 374t
imuno-mediada, 375
induzida por antipsicóticos, 2887-2888
linfocítica, 381
manifestações clínicas da, 375
na difteria, 2112
na leptospirose, 2240
persistente, 383
prognóstico para, 375
relacionada à drogas/fármacos, 376
ressonância magnética em, 334, 333f-334f
toxoplasmose, 375
tratamento de, 375q
viral, 374-375, 374t
Miocardite de células gigantes, 376
Mioclonia, **2712-2716**
classificação de, 2712t
definição de, 2712-2713
diagnóstico de, 2712-2713
fisiopatologia da, 2712-2713
manifestações clínicas de, 2712-2713
noturno, 2715
ocular, 2837
paraneoplásica, 1370t

Miofibroblastos, na esclerose sistêmica, 1964

Mioglobina, na rabdomiólise, 809

Mioglobinúria, 808, 1196t

Mionecrose, clostridiana, **2124-2125**

Miopatia, **2794-2803** *See also doenças específicas*

adquirida, 2794t, 2802, 2802t-2803t

associada ao HIV, **2577-2578**

canal iônico, 2797t, **2800**

congênita, 2800

definição de, 2794

diagnóstico de, 2796, 2796t

biópsia em, 2798-2799

enzimas séricas na, 2796

imagem na, 2796-2798

testes genéticos na, 2798-2799

testes laboratoriais na, 2798-2799

testes neurofisiológicos na, 2591, 2796

doença crítica, 2790

epidemiologia da, 2794, 2794t

exame físico na, 2795, 2796f, 2796t

fisiopatologia da, 2794, 2795f

hereditária, 2794t, 2798-2799, 2797t

história do paciente em, 2794-2803

inflamatória, 1897, 2802, 2803t *See also* Dermatomiosite Polimiosite

definição de, 1974

diagnóstico diferencial de, 1978t

manifestações clínicas de, 2794-2803

metabólica, 2798t, 2801

mitocondrial, 2798t, 2799-2803

vs. miastenia grave, 2807, 2807t

no lúpus eritematoso sistêmico, 1953
tóxica, 2802, 2802t
vs. doença dos nervos, 2796t
Miopatia, 2813, 2813f
Miopatia central core, 2800, 2878
Miopatia da doença crítica, 2790
Miopatia de Nonaka, 2800
Miopatia de Welander, 2800
Miopatia miofibrilar, 2800
Miopatia miotubular, 2800
Miopatia mitocondrial, 2798t, 2799-2803
Miopatia por nemalina, 2800
Miopericardite, 553
enteroviral, **2484-2485**
na doença de Lyme, 2233
Miopia, 2813, 2813f
patológica, 2814-2815
Mioquimia, na esclerose múltipla, 2724-2725
Miose, na intoxicação aguda, 772, 772f
Miosina, 370t
Miosite, 1974 *See also* Dermatomiosite Polimiosite
associada ao câncer, 1976t
corpo de inclusão, 1976t, 2803, 2803t
enteroviral, **2486-2487**
juvenil, 1976t
na esclerose sistêmica, 1967
patogênese de, 1975
relacionada à infecção, 2039
tecido conjuntivo, 1976t
tropical, 2092

Miosite de corpos de inclusão, 1976t, 2803, 2803t
Miosite tropical, 2092
Miotonia, 2795
agravada pelo potássio, 2799-2800
responsiva à acetazolamida, 2797t
Miotonia congênita, 2800
Miotonia flutuante, 2797t
Miotonia permanente, 2797t
Miozenina, 2, 370t
Mirtazapina
na depressão, 2596t
no prurido, 2898t-2899t
Misturas, 2910
Mitomicina, 1340t-1349t
toxicidade renal da, 882
Mitoxantrona, 1340t-1349t
na esclerose múltipla, 2729
Mixedema coma, 1670
Mixedema *See also* Hipotireoidismo
diabetes insipidus e, 1662
Mixoma, 334, 335f, 384
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2684-2685
Mixoma atrial, 295t, 2684-2685
Moderadores de apetite, acidente vascular encefálico e, 2687-2688
Modificadores da resposta biológica, reativação da tuberculose e, 2048
Modificadores de leucotrieno, na rinite alérgica, 1871
Moexipril, na hipertensão, 439t
Molécula de adesão célula endotelial- plaquetas, 1, 1273
Molécula de adesão de célula vascular-1, 1273
Molibdênio, 1610t-1612t

deficiência de, 1610t-1612t
Molusco contagioso, **2454-2459**, 2454t, 2938, 2938f
diagnóstico de, 2457
epidemiologia do, 2454-2455
infecção pelo HIV e, 2564-2565
manifestações clínicas do, 2457, 2922
tratamento do, 2459
Moniletrix, 2957
Monitoramento ambulatorial, nas arritmias, 395-396
Monitores de eventos, 395-396
Monitor Holter, 394
Monocitopenia, 1265
Monocitose, 1259, 1260t
Monócitos(s), 256
efeitos de corticosteroides em, 194
produção de, 1169f
Monogamia, na prevenção das doenças sexualmente transmissíveis, 2072
Mononeurite multiplex, **2787-2788**, 2789t
Mononitrato de isossorbida-5, na isquemia miocárdica estável, 487t
Mononucleose infecciosa, **2474-2477**, 2860-2861, 2861f
complicações da, 2475-2476
definição de, 2471
diagnóstico de, 2475
diagnóstico diferencial de, 2441t
epidemiologia da, 2471
fisiopatologia da, 2474-2475
manifestações clínicas da, 2475
prevenção de, 2475q
prognóstico para, 2475
tratamento da, 2475q

vs. leucemia aguda, 1384
Monóxido de carbono
capacidade de difusão para, 603t, 603
intoxicação com, **664-668**, 782t-786t, 795-796, 795t
Montelucaste, na rinite alérgica, 1871
Morcegos, na transmissão da febre hemorrágica viral, 2491
Mordida de carrapato, 2406t, **2408-2409**
em febre do carrapato do Colorado, 2500-2501
na babesiose, 2372
na doença da arranhadura do gato, 2204
na ehrliquiose, 2267
nas rickettsioses, 2260-2269, 2261t, 2408
na transmissão da doença de Lyme, 2232, 2231f
na transmissão da febre relapsa, 2238
na transmissão encefalite viral, 2508t
na transmissão febre hemorrágica viral, 2491
na transmissão tularemia, 2188
prevenção de, 2074, 2189, 2263, 2374, 2408-2409
profilaxia após, 2409
remoção do carrapato após, 2263f
Mordida de peixe, 803, 804t
Morfeia, 2905, 2905f, 2943-2944, 2945f
Morfina, 165-168, 167t, 775t-777t *See also* Opioide(s)
Mormo, 105t, 2172, 2272t
Mortalidade
e envelhecimento populacional, 121, 122t
na doença cardiovascular, 299, 299f
nutrição e, 1584-1586, 1585t
Morte cerebral, 2661t, 2664, 2665t, 2677
Morte *See also* Paciente terminal

causas relacionadas ao comportamento de, 22, 22f
cérebro, 2661t, **2664**, 2665t, 2677
súbita *See also* Parada cardíaca
história familiar de, 419
induzida por antipsicóticos, 2887-2888
na cardiomiopatia hipertrófica, 373
realimentação e *See* Síndrome da realimentação
risco cardíaco para, 419, 422, 422t
Morte súbita *See also* Parada cardíaca Infarto do miocárdio (MI)
história familiar de, 419
induzida por antipsicóticos, 2887-2888
na cardiomiopatia hipertrófica, 373
realimentação *See* Síndrome da realimentação
risco cardíaco para, 419, 422, 422t
Mosaicismo, 227, 229
Moscas, **2410-2411**, **2503**
Motilidade gastrointestinal, 985-986, 986f
distúrbios da, **985-992**
colônica, 990-991, 991f, 990t
definição de, 985
fisiopatologia da, 985-991
na dispepsia funcional, 998
na síndrome carcinoide, 1736
na síndrome do intestino irritável, 992
perda de peso com, 961t-962t
trânsito lento, 987, 988t, 988f-989f
trânsito rápido, 866, 1040
Movimento horizontal dos olhos, 2837
Movimento(s)
distúrbios de, **2706-2716**

hipercinético, **2706-2716**, 2707t *See also distúrbios específicos*
hipocinético, 2706 *See also* Doença de Parkinson
espontâneo, 2586-2587
Movimentos periódicos das pernas, 2715
Moxifloxacina, 2083t-2085t
Mucocele
nasal, 2846
oral, 2842
Muco, cervical, 1764
Muco cervical, cristalização do, 1764
Mucolipidoses, 1558t, **1910**, 1911t
Mucopolissacaridoses, 1542, 1558t, 1562, **1910**, 1911t
definição de, 1910
diagnóstico de, 1911
epidemiologia de, 1910
fisiopatologia das, 1910
manifestações clínicas de, 1911
patologia das, 1910
tratamento das, 1911q-1912q
Mucormicose, **2307-2310**
cerebral, 2309
cultura na, 2310
cutânea, 2308-2309
definição de, 2307
diagnóstico de, 2309
disseminada, 2309
epidemiologia da, 2307
fatores de risco para, 2307
fisiopatologia da, 2308
gastrointestinal, 2309

histopatologia da, 2309
manifestações clínicas da, 2308-2310
pulmonar, 2308, 2309f
renal, 2309
rinocerebral, 2308
tecido mole, 2308-2309
tratamento da, 2310q
Mucormicose rinocerebral, 2308
Mucosa gástrica heterotópica, 1011
Mucosite, febre e, 2044-2045
Mudança de sexo, 1745
Mudanças *See* Alteração de comportamento
Multivitamínicos *See also* vitaminas individuais
diarreia com, 1039
Mupirocina, na prevenção da infecção por *Staphylococcus aureus*, 2096
Murmúrios cardíacos
contínuos, 296, 295t
diastólicos, 295, 295t
ecocardiografia nos, 327t-328t
exame para, 9
gradação, 295
na anemia, 1004
na estenose da aorta, 523
na estenose mitral, 526
na insuficiência mitral, 527
na isquemia miocárdica estável, 478
na regurgitação da aorta, 431
no prolapso da valva atrioventricular esquerda (mitral), 530-531
sistólicos, 294, 295t-296t
Músculo elevador, 2812

Músculo(s)
alterações relacionadas à idade nos, 132
atrofia pós-pólio, 2760
biópsia de, 2798-2799
câimbra, 2586-2587, 2795
contração de, 2586-2587
desintegração do *See* Rabdomiólise
doença do *See* Miopatia
dor no, 2586-2587, 2794
efeitos da subnutrição no, 1594
estrutura do, 2794, 2795f
exame de, 2795, 2796t
fraqueza do *See* Fraqueza
função do, 2794
lesão elétrica, 789, 788f
necessidade de energia para, 1622
rigidez do, 2795
tetania do, 2586-2587
Músculo spapilares, 295t, 305
Músculos respiratórios, 723
Mutação(s), 227-228, 227f, 1538 *See also* Distúrbios genéticos e *distúrbios genéticos e genes específicos*
autossômica dominante, 229
autossômica recessiva, 229
dinâmica, 228
ligada ao X, 229
microdeleção e, 228
microduplicação, 228
não sinônima, 227
nucleotídeo simples, 227
relacionada à doença cardiovascular, 237t

relacionada ao câncer, 237, 237t, 1359
taxa de, 236
transição, 228
variação de número de cópias e, 228
Mycobacterium leprae, 2255 *See also* Hanseníase (lepra)
Mycobacterium tuberculose, **2242-2244**, 2242f *See also* Tuberculose
MyPyramid®, 1588, 1588f

N

Nabilona, 964t-965t
Nadolol
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Nafcilina, 2083t-2085t
Nalbufina, 165-168
Naloxona, na toxicidade opioide, 782t-786t
Naltrexona
na cessação do tabagismo, 175t
no prurido, 2898t-2899t
no tratamento da dependência alcoólica, 183, 184t
no tratamento da dependência opioide, 189
Nanismo
Laron, 1540
nutricional, 1596
pituitário, 1542t-1543t
proporcional, 1540
Nanismo de Laron, 1540
Não compactação ventricular esquerda, 383
Não maleficência, 5
Narcolepsia, **2668**
NARES (síndrome rinite não alérgica com eosinofilia), 1869

Nariz
curativo, 2847
exame do, 7, 2845, 2845f
inflamação do *See* Rinite
mucocele do, 2846
pólipos de, 2845-2846, 2845f
sangramento pelo, 2845f, **2847**, 2847f
Nasofaringe, 2860, 2860f
câncer de, 1443-1444, 2476, 2860
doença da, 2860-2862
Naso-orofaringe, 602
Natalizumabe, 202
na doença intestinal inflamatória, 1048t, 1049
na esclerose múltipla, 2729
Nateglinida, 1718t
Náusea, 954t-956t, 960 *See also* Vômito
na morte do paciente, 12t-13t
pós-operatório, 2880-2881
relacionada à quimioterapia, 1339-1350
tratamento de, 963q, 964t-965t
Nebivolol
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 358t
Necrólise epidérmica tóxica, 2048, 2928, 2935, 2936f-2937f
Necrose avascular
após transplante hepático, 1034
na infecção pelo HIV, 2541-2542
Necrose *See also* Mionecrose Osteonecrose
avascular
após transplante hepático, 1009

na infecção pelo HIV, 2542
cutânea induzida por varfarina, 207, 1317, 1318f
neuronal, 2676
renal *See* Necrose tubular aguda (ATN)
Necrose tubular aguda (NTA) *See also* Lesão renal, aguda
recuperação de, 872
relacionada à isquemia, 869, 869t
relacionada à toxinas, 869-872
vs. nefrite intersticial aguda, 883
Nefrectomia, 1499
Nefrite
intersticial
aguda, 869, 868t, 871q, 882, **883**, 885t, 886f
biópsia em, 885-886, 885t, 886f
crônica, 882, **883**, 886f-887f
granuloma na, 885-886
relacionada à drogas/fármacos, 883, 884t
relacionada à obstrução, 886
lúpus, 881, 881f, 881t, 1953-1956, 1954f, 1955t
tubulointersticial, **883**
definição de, 883
epidemiologia da, 885-886, 884t
fisiopatologia da, 885-887
lesão vascular e, 887
vs. síndrome nefrótica, 873t
Nefrite do lúpus, 881, 881f, 881t, 1953-1956, 1954f, 1955t
Nefrocalcinose, 887
no hiperparatireoidismo, 1835
Nefroesclerose, arteriolar, hipertensiva, **901**
Nefroesclerose arteriolar, hipertensiva, 901

Nefrolitíase, **903-909**
ácido úrico, 819f, 904
prevenção de, 908-909
cistina, 905, 918, 917t
prevenção de, 909
cólica na, 891, 892, 905
crônica, 905
definição de, 904, 903f
diagnóstico de, 906, 906f-907f, 907, 908t
diagnóstico diferencial de, 906
doenças sistêmicas e, 904, 904t
epidemiologia de, 904
estruvita, 905-906
fatores alimentares na, 903-904, 908-909, 908t
fatores de risco para, 903-904
fisiopatologia da, 904
genética na, 904-905
hipercalciúria na, 904-905
hiperoxalúria na, **905**
hiperuricosúria na, 904
hipocitratúria na, 904
ingestão de fluidos e, 904-905
manifestações clínicas da, 905
no hiperparatireoidismo, 1835
oxalato de cálcio, 904
prevenção de, 907
patogênese de, 905-906
prevenção de, 906, 908t
alimentar, 908-909, 908t
medical, 909

supersaturação na, 904
tratamento de, 893, 906q-907q, 907f

Nefronoftíse, 911t, **915**

Néfron(s) *See also* Rim(ns)

distúrbios do *See also* Nefropatias

estrutura do, 824-825, 824f

função do, 824

Nefropatia diabética, **894-896**, 1707

biópsia em, 896

citocinas e, 894

epidemiologia das, 894

estágios da, 894-896, 895f-896f

fatores de risco para, 1707

fisiopatologia da, 894

genética na, 894

hemodinâmica na, 894

hiperglicemia e, 894

história natural da, 1707-1708

hormônios e, 894

lesão de Kimmelstiel-Wilson na, 895

manifestações clínicas de, 894, 1707-1708

na gravidez, 1797

prevenção de, 895

prognóstico para, 896

taxa de filtração glomerular na, 894

tratamento da, 896q, 896f, 1708q

Nefropatia por ácido aristolóquico (nefropatia das ervas chinesas), 885

Nefropatias *See also* Rim(ns)

ácido aristoloquico, 888

analgésica, 887, 886f-887f

associada ao HIV, 819, **882**

cadeia leve, no mieloma múltiplo, 1421

cádmio, 888
células falciformes, 902, 1226, 1227t, 1229
chumbo, 888
diabética *See* Nefropatias diabéticas
hereditária, **916**, 917t
ducto coletor, 917t-918t, 918
túbulo distal, 918, 917t
túbulo proximal, 918, 917t
induzida por contraste
cateterização cardíaca e, 337
prevenção de, 871
membranosa, **876**, 876f
obstrutiva, 890 *See also* Tecido urinário, obstrução de
Nefropatias membranáceas, **877**, 876f
Nefropatias por imunoglobulina A (IgA), 877, 878f
Nefrosclerose arteriolar hipertensiva, **901**
Nefrose lipoide *See* Doença de alteração mínima
Negligência hemiespacial, **2635-2636**
Nelfinavir, interações medicamentosas com, 2032
Nematoda canino, 1132t-1133t, **2397-2405**, 2398t
Nematodas, 2393t, **2394-2395**
Nematodas *See also* infecções por nematodas específicos
intestinal, **2391-2392**
tratamento de, 2325, 2393t
teciduais, **2397-2405**
tratamento de, 2325, 2398t
Nematodas *See also* infecções por nematodas específicos
intestinal, 2391-2392
tratamento de, 2325, 2393t
teciduais, 2397-2405

tratamento de, 2325, 2398t
Neonato *See also* Infante
convulsões no, 2655, 2655t
diarreia no, 1040
efeitos do diabetes materno no, 1797, 1797f
hiperbilirrubinemia não conjugada, 1096
icterícia no, deficiência de G6PD e, 1041
imunoglobulina para hepatite B para, 1107
infecção por citomegalovírus no, 2472
infecção por estreptococos do grupo A no, 2105
infecção por *Chlamydia trachomatis* no, 2218
infecção por *Pseudomonas aeruginosa* no, 2170
infecção por vírus Herpes simples no, 2467
lúpus no, 1957
miastenia grave no, 2804, 2805t, 2807, 2807t
neutropenia isoimune no, 1263
sífilis no, 2225-2227
tétano no, 2127
toxoplasmose no, 2355f, 2355-2356
triagem para fibrose cística para, 629
trombocitopenia aloimune no, 1294
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1), 221t, **1730**
definição de, 1730
diagnóstico de, 1731
doença hipofisária na, 1647, 1731
doença pancreática na, 1731
gastrinoma na, 1486, 1731
hiperparatireoidismo na, 1731, 1835
insulinoma na, 1731
patogênese de, 1730

prognóstico para, 1731
triagem para, 1731
Neoplasia endócrina múltipla tipo, 2A (NEM, 2A), **1731**
amiloidose do líquen cutâneo na, 1842
câncer de tireoide medular na, **1731**, 1841
câncer na, 1841t
definição de, 1731
diagnóstico de, 1732-1734
doença da paratireoide na, 1835, 1842
doença de Hirschsprung na, 1842
feocromocitoma na, 1690, **1731**, 1842
patogênese da, 1732
tireoidectomia profilática na, 1843
Neoplasia endócrina múltipla tipo, 2B (MEN, 2B), **1731**
câncer de tireoide medular na, 1842
câncer na, 1372t, 1841t
definição de, 1731
diagnóstico de, 1732-1734
feocromocitoma na, 1690
patogênese da, 1732
prognóstico para, 1732
tireoidectomia profilática na, 1843
triagem para, 1732
Neoplasia intraepitelial, 1482, 1482f
Neoplasia intraepitelial cervical, 2459
diagnóstico de, 2461
história natural da, 2462-2464, 2463f
Neoplasma *See* Câncer e locais e tipos específicos de câncer
Neostigmina, no envenenamento por cobra coral, 803
Nervo óptico, 2812, 2813f

atrofia do, 2225
glioma do, 1436
lesões do, 2832
Nervo periférico, biópsia de, 2781, 2786-2787, 2789
Nervos cranianos, efeitos tóxicos em, 771
Nervo(s) espinal(is), 2619, 2619f-2620f
Nervo vago, na resposta inflamatória, 216
Nesiritida, na hipervolemia, 835
Netilmicina, 2083t-2085t
Neuralgia
glossofaríngea, **2611-2612**
trigeminal, 2611-2612
Neuralgia do trigêmeo, 2611-2612
Neuralgia glossofaríngea, **2611-2612**
Neuralgia pós-herpética, 163t, 166t, 2469-2470
Neuralgia pós-herpética, 2790-2791
Neurite
óptica, 2730, 2831, 2832t
vestibular, 2855-2857, 2859t
Neurite óptica, 2730, 2832
na esclerose múltipla, 2724-2725
vs. papiledema, 2832t
Neurite retrobulbar, 2832
Neurite vestibular, 2855-2857, 2859t
Neurocisticercose, 2325-2327, **2079-2082**, 2380f
Neuroendocrinologia, **1636-1643**
Neurofibromatose
tipo1, 1, 1372t, **2771**, 2771f, 2771t
acidente vascular encefálico isquêmico na, 2687-2688
cutânea, 2939, 2939f

doença pulmonar intersticial com, 652
feocromocitoma na, 1690
genética da, 221t
paraganglioma na, 1690
tipo2, 2, 221t, **2771**, 2771t
Neurólise, na pancreatite crônica, 1077
Neuroma, acústico, 1435, 2853
Neuroma acústico, 1435, 2853
Neuromielite óptica, 2730
Neuromiotonia, 2801, **2809-2810**
paraneoplásica, 1370t
Neuromiotonia autoimune, 2775-2776
Neurônio(s)
distúrbios de migração de, 2768
distúrbios proliferativos de, 2767-2770
Neuropatia autônoma e sensitiva hereditária, 2777t, **2781**
Neuropatia de Dejerine-Sottas, 2784
Neuropatia diabética, 1709, **2790**
assimétrica aguda, 2790-2791
autônoma, 1710, 2775-2776, 2790
definição de, 2790
diagnóstico de, 2790-2791
epidemiologia da, 2790
fisiopatologia da, 1709, 2790
focal, 1709
manifestações clínicas da, 1709, 2790-2791
motora, 1709
na gravidez, 1798
simétrica distal, 1709, 2790-2791
tratamento da, 1710q, 2791q

Neuropatia *See* Neuropatia periférica
Neuropatia jamaicana de Strachan, 2766
Neuropatia motora aguda e sensorial *See* Síndrome de Guillain-Barré
Neuropatia motora distal hereditária, **2781**, 2782t
Neuropatia motora multifocal, 2785t, **2786-2789**
Neuropatia óptica
  de Leber, 1541t-1542t, 2802, 2832
  isquêmico, 2832
  não arterítica, 2827
  séptica, 2812
Neuropatia óptica hereditária de Leber, 1541t-1542t, 2802, 2831
Neuropatia periférica, **2779-2794**
  alcoólica, 2767
  associada à difteria, 2792-2793
  associada à MGUS, 1418
  associada ao HIV, 2577
  autoimune, 2780t, 2786-2787
  autônoma, 2774, 2775t, 2779-2780
  biópsia em, 2781
  compressiva, 2792-2793
    relacionada ao álcool, 2767
  definição de, 2779
  diabética, **2790** *See also* Neuropatia diabética
  diagnóstico de, 2779-2781, 2780f, 2780t
  doença crítica, **2790**
  eletromiografia na, 2781
  estudo de condução nervosa na, 2589, 2590t, 2781
  estudo do potencial de aço do nervo na, 2781
  exame neurológico na, 2779-2781
  fisiopatologia da, 2779

gamopatia monoclonal com, **2786-2789**
hereditária, **2781**, 2782t, 2783f
imunológica, 2784, 2785t
induzida por agentes tóxicos, 773, 2780t
infecciosa, 2780t, 2790-2791
inflamatória, 2780t, 2784, 2785t
manifestações clínicas da, 2779-2780
metabólica, 2780t, **2790**
motora, 2779-2780, 2780t
multifocal, **2786-2789**
na doença de Lyme, 2234
na doença renal, 814
na porfiria aguda intermitente, 1567
paraneoplásica, 1370t, 2787-2788
reflexos, 2781
relacionada ao chumbo, 115
sensitiva, 2588, 2779-2780, 2780t
sensoriomotor, 2787-2788
teste neurológico na, 2781
teste sensitivo quantitativo, 2781
testes laboratoriais na, 2781
vasculítica, **2787-2788**, 2789t
vs. miopatia, 2796t
Neuropatia sensitiva subaguda, 1370t, 2787-2788
Neuropatia vasculítica, **2787-2788**
definição de, 2787-2788, 2789t
diagnóstico de, 2789
diagnóstico diferencial de, 2789
epidemiologia de, 2787-2788
fisiopatologia da, 2789

manifestação clínica de, 2789
prognóstico para, 2789
tratamento de, 2789q
Neuropeptídio Y, 1621t
Neuroretinita, na doença da arranhadura do gato, 2205
Neurossarcoidose, 671-672, 671t-673t
Neurossífilis, 2224t, 2229
diagnóstico de, 2226
manifestações clínicas da, 2224
Neurotensina, 1621t
Neurotoxina derivada de eosinófilos, 1280
Neutrofilia, **1256-1265**, 1259f
estímulo da medula óssea e, 1257
na leucemia mieloide crônica, 1258
Neutrófilos(s), **255**, 1256
aderência na parede endotelial, 1273
defeitos na, **1275**, 1276t-1277t
alterações relacionadas à idade em, 132
anomalia de Pelger-Huët de, 1173f-1174f, 1258
circulação de, 1273
combustão respiratória, 255
defeitos de, 1860, 1860t
deficiência de *See* Neutropenia
desenvolvimento de, 1256, 1256f, 1271-1272, 1272f
diapedese de, 1273
efeitos de corticosteroides em, 194
excesso de *See* Neutrofilia
fagocitose por, 1272f, 1274
grânulos de, 1271-1272, 1272f, 1272t
defeitos nos, 1275

grânulos tóxicos de, 1173f-1174f
hipersegmentados, 1176f
marginação de, 1256, 1263, 1273
meia-vida de, 1273
meningite crônica com, 2748-2749, 2749t
morte bacteriana por, 1271t, 1274-1275
distúrbios de, 1277, 1276t-1277t
na meningite, 2733-2734
produção de, 998, 1169f
quimiotaxia de, 1273-1274
defeitos nos, 1275, 1276t-1277t
rede extracelular de, 1275
Neutropenia, **1259-1260**, 1260t-1261t
candidíase com, 2299
cíclica, 1260t-1261t, 1261
congênita, 1261-1262, 1260t-1261t
constitucional, 1259-1260
diagnóstico de, 1263-1264, 1264f
diminuição da marginação e, 1263
enterocolite e, **1055**, 1056f
febre durante, 2044-2046, 2043t-2044t, 2046f
fluconazol profilático na, 2284
hiperesplenismo e, 1263
idiopática, crônica, 1263-1264
imuno-mediada, 1262-1264
induzida por antipsicóticos, 2488-2489
induzida por fármacos/drogas, 1262, 1262f-1263f, 1264, 2488-2489
infecção e, 1262, 2044-2045, 2043t-2044t
gestão de, 2045-2046, 2046f
síndromes cutâneas com, 2047-2048, 2047t, 2047f

síndromes gastrointestinais com, 2047t, 2049
síndromes neurológicas com, 2047t, 2049
síndromes respiratórias com, 2047t, 2048-2049
infecção pelo HIV e, 2568-2569
infecção por *Pseudomonas aeruginosa* com, 2167-2169, 2170
lesão da medula óssea e, 1262
manifestações clínicas da, 1263-1264
na anemia de Fanconi, 1261
na deficiência nutricional, 1263, 1262f-1263f
na disceratose congênita, 1261-1262
na mielocatexia, 1261
nas doenças de armazenamento de glicogênio Ib, 1261
na síndrome de Chédiak-Higashi, 1261
na síndrome de Griscelli II, 1261
na síndrome de Hermansky-Pudlak II, 1261
na síndrome de Shwachman-Diamond, 1261
na síndrome mielodisplásica, 1378
neonatal, isoimune, 1263
primária, 1259-1261
secundária, 1262-1264
tratamento de, 1264q-1265q
Neutropenia isoimune, 1263
Nevo anêmico, 2950
Nevo despigmentado, 2950
Nevo(s), **2939**, 2940f
aranha, na doença hepática, 1090-1091
benigno, 1527, 1528f, 1529t
displásico, 1527, 1528f, 1529t
Nexavar, 1340t-1349t
N-Acetilcisteína

na intoxicação por acetaminofeno (paracetamol), 782t-786t
na prevenção de lesão relacionada ao contraste, 871
Niacina (vitamina B3), 1606t-1609t, 1614t
deficiência de, 1606t-1609t, 2764t
toxicidade da, 1121t, 1606t-1609t
N-aminoparaquinonamina, 1120
Nicardipina
na emergência hipertensiva, 447t
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Niclosamida, na infecção po tênia, 2378t
Nicotina
dependência, 174
efeitos na dopamina, 173
efeitos no sistema nervoso central, 174
vício, 171t, **142-146** *See also* Tabagismo
Nifedipina
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
na síndromes de alta altitude, 661-662
Nifurtimox, na doença de Chagas, 2343
Nilotinibe, 202, 1340t-1349t
na leucemia mieloide crônica, 1391-1392
Nilutamida, 1340t-1349t
Níquel
câncer pulmonar e, 1452
intoxicação com, 115-117
Nisoldipina
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t

Nistagmo, 2836t, **2837**
de rebote, 2837
evocado por fixação do olhar, 2837
no coma, 2663-2664
testes posicionais para, 2859
Nistagmo de Bruns, 2836
Nistagmo evocado pelo olhar, 2837
Nistagmografia, 2859
Nitazoxanida, 2327
na criptosporidiose, 2363q
na infecção por tênia, 2378t
Nitrato de gálio, na hipercalcemia da malignidade, 1366q
Nitrato de sódio, na intoxicação aguda, 782t-786t
Nitratos
na insuficiência cardíaca, 354f-355f
na isquemia miocárdica estável, 481-482, 487t
no IM com elevação do segmento ST, 509
Nitrendipina, na isquemia miocárdica estável, 486t
Nitrofurantoína, 2083t-2085t
Nitrogênio da ureia, na doença renal crônica, 933, 933t
Nitrogênio da ureia sanguínea (BUN), 814-815
na azotemia pré-renal, 870
na doença renal crônica, 930
no sangramento gastrointestinal, 980
Nitrogênio mostarda, 1340t-1349t
Nitrogênio, reativo, na inflamação, 273
Nitroglicerina
na emergência hipertensiva, 447t
na isquemia miocárdica estável, 481-482, 487t
na síndrome coronária aguda, 494t, 495

no IM com elevação do segmento ST, 513-515, 513t
Nitroprussiato de sódio, na emergência hipertensiva, 447t
Nizatidina
na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
no prurido, 2910t
N, N- Dietill-3-metilbenzamida (DEET), 2412
Nó atrioventricular, 304f-305f, 316, 316f
Nocardiose, **2278-2280**
cultura na, 2279
cutânea, 2278
definição de, 2278
diagnóstico de, 2279
epidemiologia da, 2278
fisiopatologia da, 2278
histopatologia da, 2279
imagem em, 2278, 2279f
manifestações clínicas da, 2278
prognóstico para, 2280
pulmonar, 2278, 2279f
SNC, 2278, 2279f
tratamento de, 2279q
Noctúria, 131
Nódulo de Nageotte, 2787-2788
Nódulo(s)
cardíaco, no lúpus eritematoso sistêmico, 1955-1956
cutâneo, 2038, 2901t, 2902t, 2905, 2905f, **2937**, 2937t, 2941-2942
de Nageotte, 2787-2788
na sarna, 2408
no lúpus eritematoso sistêmico, 1953
oncocercoma, 2403

pulmonar, 599, 599f
na artrite reumatoide, 1938, 1938f
solitário, 711, 1455, 1456f *See also* Câncer de pulmão
reumatoide, 1937-1938, 1937f-1938f
suprarrenal, 1682
tireoide, **1676**, 1678f
Nódulos de Sister Mary Joseph
no câncer colorretal, 1476
no câncer gástrico, 1465
Nódulo(s) pulmonar(es) *See also* Câncer de pulmão
na artrite reumatoide, 1939, 1938f
radiografia de, 599, 599f
solitário, 711, 1455, 1456f
Nó pericárdico, 553
Norepinefrina, 1621t, 1688, 1689f
na insuficiência cardíaca, 344-345
no choque, 747t, 752
no choque cardiogênico, 754-755
no choque séptico, 761
Nortriptilina
na cessação do tabagismo, 175t
na depressão, 2596t
na dor, 165-168, 166t
Nós sinoatrial, 304f-305f, 316, 316f
Nota: verificar no original o certo. Deve ser Teste de jejum
Número necessário para tratar, 39
Nutrição, **1584-1588**
avaliação da, **1589-1593**
antropometria do membro superior na, 1591, 1591t
em idosos, 127

exame físico na, 1589-1590, 1590t
ferramentas de triagem em, 1591
histórico clínico em, 1589
índice de massa corporal em, 1590
metas da, 1589
perda de peso, 1589
peso, 1589, 1590t
peso corporal na, 1590
proteínas séricas na, 1590-1591
câncer colorretal e, 1585
câncer de mama e, 1584-1585
câncer e, 1584-1585, 1587t
câncer pulmonar e, 1585
cardiopatia coronária e, 1584
defeitos do tubo neural congênitos e, 1588
diabetes mellitus e, 1585, 1587t
diretrizes para, 1584, 1588, 1586t-1587t, 1588f
diverticulite e, 1588, 1585t
efeitos do álcool no, 180
em erros inatos do metabolismo, 1543-1545
enteral, **1597-1600**
aspiração com, 1599
avaliação de, 1599
complicações da, 1598
diarreia com, 1600
efeitos fisiológicos da, 1598, 1598t
fórmula para, 1599
indicações para, 1597-1598
infecção e, 2054
início da, 1598-1599

isquemia intestinal com, 1600
morte súbita com, 1600
oclusão da sonda com, 1600
protocolo para, 1599, 1599t
provisão ausente, 1598
volume residual gástrico na, 1599
hipertensão e, 1585, 1587t
micronutrientes, 1605-1606, 1606t-1612t
morbidade e, 1584-1586, 1585t
mortalidade e, 1584-1586, 1585t
na fibrose cística, 631
na infecção pelo HIV, 2552-2553
na insuficiência cardíaca, 362-363
na lesão da medula espinal, 2618
obesidade e, 1586
osteoporose e, 1586
parenteral, **1600-1604**
acesso vascular para, 1602-1604
calorias na, 1600-1601
carboidratos para, 1602-1603, 1601t-1602t
complicações de, 1604
doença hepática colestática com, 1604
doença hepática com, 1128
equação de Harris-Benedict para, 1602
estase da vesícula biliar com, 1604
esteatose com, 1604
fluidos na, 1600-1601
formulações para, 1602-1603, 1601t-1602t
glicose sanguínea e, 1604
hiperglicemia com, 1604

hipertrigliceridemia com, 1604
indicações para, 1601, 1601t-1602t
infusão all-in-one (tudo em um só) para, 1603
lipídios para, 1601t-1602t, 1603
micronutrientes para, 1603
proteínas para, 1601t-1602t, 1602-1603
síndrome de realimentação com, 1604
taxa de infusão para, 1603
total, 1128, 1602
perspectiva histórica na, 1584
terapêutica *See* Nutrição, enteral Nutrição, parenteral Suporte nutricional
Nutrição enteral *See* Nutrição, enteral

O

Obesidade, 1586, **1618-1628**
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2679
adenocarcinoma esofageano e, 1463
adipócitos na, 1620
apneia obstrutiva do sono e, 705, 1624
aspectos genéticos da, 1619
aspectos psicológicos da, 1622
atividade física e, 1619-1622
câncer colorretal e, 1585
câncer de mama e, 1584-1585
câncer e, 1354, 1584, 1624
câncer endometrial e, 1514
cardiomiopatia dilatada com, 381
circunferência da cintura na, 1618
cirurgia para, 1627
má absorção com, 1030
classificação de, 1618, 1618t

complicações mecânicas na, 1624
complicações metabólicas de, 1623-1624
contribuições do ambiente para, 1619-1620
definição de, 1618, 1618t
diabetes mellitus e, 1585
diabetes tipo 2 mellitus e, 1623-1624
diagnóstico de, 1624, 1625f
dieta e, 1585t
dislipidemia e, 1624
distúrbios gastrointestinais e, 1624
doença cardiovascular e, 300
doença hepática gordurosa não alcoólica e, 1127
efeitos epigenéticos, 1619
em idosos, 121t
em mulheres, 1781
epidemiologia de, 1618-1619
etiologia de, 1619
fisiopatologia da, 1619, 1623-1628
função pulmonar com, 698
hipertensão e, 436, 1624
hipotalâmica, 1643
influências constitucionais no, 1619
ingestão calórica, 1621t
ingestão calórica e, 1619, 1619t
ingestão calórica e, 1620
insuficiência das ilhotas na, 1623-1624
leptina na, 1620
manifestações endócrinas de, 1624
modelos animais de, 1621
no paciente infectado pelo HIV, 2550-2551, 2551t

prevalência da, 1618-1619
prevenção de, 1627
redes sociais e, 214
refluxo e, 1003
relacionada a doença, 1622-1623
relacionada à medicação, 1622, 1623t
resistência à insulina na, 1623
taxa metabólica basal na, 1621-1622
tratamento da, 1625q-1627q, 1625f
atividade física na, 1626
cirurgia em, 1627
dieta, 1625
farmacoterapia na, 1626, 1626t
modificação do comportamento, 1626-1627
Obestatina, 1621t
Obstipação, relacionada ao envelhecimento, 131
Obstrução da saída da bexiga urinária, na hiperplasia prostática benigna, 922-923
Obstrução da saída gástrica, 1022-1023, 1021f
Obstrução do ducto pancreático, 1071
Ocitocina, 1621t, 1660
Oclusão da artéria retinal, 292, 2827, 2826f
Oclusão da artéria retinal central, 2825, 2826f
Oclusão da veia retinal, 2827, 2826f
Oclusão da veia retinal central, 2825, 2826f
Ocrelizumabe, 203
Ocronose, 2015
Octreotida, 1340t-1349t
na síndrome carcinoide, 1736
na síndrome dumping, 1031
na toxicidade da sulfonilureia, 782t-786t

no glucagonoma, 1488q
nos distúrbios de motilidade, 889q
no VIPoma, 1488q
Ocupação/profissão *See also* Doença ocupacional
estresse com, 215
trabalho por turno como, 2669-2670
Odinofagia, 954t-956t
Ofatumumabe, 203, 1340t-1349t
na leucemia linfocítica crônica, 1397
Oftalmia simpática, 2827
Oftalmopatia, de Graves, 1672-1673, 1672f
Oftalmoplegia externa progressiva crônica, 2802
Oftalmoplegia, internuclear, **2837**, 2836f
na esclerose múltipla, 2724-2725
Oftalmoplegia internuclear, **2837**, 2836f
na esclerose múltipla, 2724-2725
Oftalmoscopia, 9
OKT3, no transplante renal, 943f, 944
Olanzapina, 2601t-2602t
Óleo de peixe
em distúrbios lipídicos, 1553t, 1554
na nutrição enteral, 1598
Óleo mineral, inflamação pulmonar com, 668
Olfato, 2849-2850
distúrbios de, **2849-2850**
biopatologia de, 2849, 2851t
diagnóstico de, 2851
manifestações clínicas de, 2851
Olfato, 2849-2850
distúrbios de, 2849-2850

biopatologia de, 2849, 2851t
diagnóstico de, 2851
manifestações clínicas de, 2851
Olhar alternante periódico, 2663-2664
Olhar, conjugado, distúrbios de, 2837
Olhar (contemplativo), distúrbios de, 2837
Olhar pingue-pongue, 2663-2664
Olho de Nairobi, 2411
Olho(s), **2812-2830** *See also* Córnea Cristalino Pupila(s) Retina Visão
ambliopia do, 2814-2815
anormalidades vasculares do, 2825-2826, 2826f
autoinoculação de vaccinia do, 2456-2457, 2457f
câmara anterior do, 2812, 2813f
câmara posterior do, 2812, 2813f
desalinhamento do, **2814-2815**, 2835, 2836f
distúrbios infecciosos do, **2434-2442**
doenças inflamatórias do, 2818-2829, 2821t
dor no, 2814-2815, 2814t *See also* Angina pectoris
efeitos medicamentosos no, **2829**, 2830t
esotropia do, 2814-2815
estrutura do, 2812, 2813f
exame de, 7, 2813-2830, 2813f, 2813t
em distúrbios endócrinos, 1632
na avaliação da doença cardiovascular, 292
na avaliação nutricional, 1590t
exotropia do, 2814-2815
hemorragia no, 2820, 2819f
infecção pelo vírus varicela-zóster do, 2469
infecção por *Candida* do, 2300-2302, 2299f
infecção por *Pseudomonas aeruginosa* do, 2170-2172

lesão por radiação ionizante, 98
Loa loa no, 2404, 2404f
movimentos dis, **2834-2837**, 2835t
anormalidades do, 2835, 2836f, 2835t
exame de, 2835
na esclerose múltipla, 2724-2725
na síndrome locked-in, 2664
nistagmografia para, 2859
no coma, 2663-2664
testes posicionais para, 2859
vias internucleares no, 2834
vias nucleares no, 2834
vias supranucleares no, 2834, 2835t
na doença das células falciformes, 1226
na doença de Fabry, 1560
na doença de Graves, 1672-1673, 1672f
na espondilite anquilosante, 1947
no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
no pseudoxantoma elástico, 1916
oncocercíase do, **2402**
sarcoidose do, 671-672, 673t
seco, 2812, 2816, **2819**, 2818f, 2821t *See also* Síndrome de Sjögren
diagnóstico diferencial de, 1970, 1971t
segmento anterior do, 2812
segmento posterior do, 2812
sensação de corpo estranho no, 2816
síndrome de Cogan, 1982
toxoplasmose do, 2354, 2355f, 2355-2356
trauma do, 2820, 2819f
tuberculose do, 2823

tumores de, **2828-2829**

vermelho, 9, **2814-2815**, 2814t

Olhos dançantes, 2837

Olhos vermelhos, 9, **2814-2815**, 2814t

Oligodendroglioma, 1437

Oligomeganefronia, 919

Oligomenorreia, 1651, 1767

Oligosacaridoses, 1558t

Oligozoospermia *See* Infertilidade, no sexo masculino

Olmesartana, na hipertensão, 439t

Olsalazina, na doença intestinal inflamatória, 1048t

Omalizumabe, na asma, 616

Ombro

congelado, 1930

exame do, 10

Milwaukee, 2004

tendinite do, 1929-1930

Ombro congelado, 1930

Ombro de Milwaukee, 2005

Omeprazol

interação da vitamina B 12 com, 1613t

interação da vitamina D com, 1613t

interação do folato com, 1613t

na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t

no gastrinoma, 1487

Oncocercíase, 2325, 2398t, 2400t, **2402**, 2404q-2405q

Oncocercoma, 2403

Oncodermatite, 2403

Oncogenes, 1357, 1453

Onda F, 2589

Onda J, 770, 770f

Ondansetrona, 964t-965t

Ondas a de Cannon, 409

Onda V, em insuficiência mitral, 341, 338f

Onicólise, 2959, 2959f-2960f

Onicomadese, 2959, 2958t

Onicomicose, **2959**

Ooforectomia

na síndrome pré-menstrual, 1766

profilática, 1511, 1515

Ooforite, caxumba, 2446

Opioide(s), 165-168, 167t

abstinência de, 189

efeitos no sistema nervoso central, 773t

abuso de, 171t, **142-146**, 189

dependência física e, 190

dor crônica e, 189

epidemiologia de, 190

fisiopatologia do, 191

manifestações clínicas da, 188-189

prolongamento do intervalo QT com, 189

tratamento de, 189q-190q

avaliação pré-operatória de, 2878

efeitos no sistema nervoso central, 773t

endógeno, 1637-1638

ingestão tóxica de, 775t-778t, 782t-786t

na cefaleia tipo enxaqueca, 2608q, 2607t

na diarreia, 1043

overdose de, 608t

para anestesia, 2879

Opistorquiase, 1132t-1133t, **2388**, 2388t, 2390, 2390q
Opsoclonus, 2837
paraneoplásica, 1370t
Órbita, 2812-2813
celulite da, 2817
linfoma da, 2829
pseudotumor da, 2817, **2827**
tumores de, 2828
tumores metastáticos de, 2829
Orexinas, 1621t
Organofosforados, exposição a, 97, 97t
Organophosphorus compounds, toxicidade do, 773t, 775t-777t, 782t-786t
Orientação sexual, 1743
Orlistate, na obesidade, 1626
Orofaringe, 2860, 2860f
câncer da, 181, 1443, 1446t-1447t
câncer relacionado ao HPV, 1443-1444, 1448
doença da, 1007, 2860-2862
estomatite aftosa de, 2861
infecção por *Candida* da, 2299, 2299f, 2301, 2861
infecção por *Chlamydia trachomatis* da, 2218
papiloma escamoso benigno da, 2861, 2861f
tularemia da, 2188
tumores de, 2861, 2861f
Orquiectomia, 1518, 1521
Orquite, 1751, 2446
Ortopneia, 288
na insuficiência cardíaca, 346
Oscilações oculares, 2663-2664, 2837
Oscilopsia, na esclerose múltipla, 2724-2725

Oseltamivir
na infecção pelo vírus Influenza, 2417t-2418t, 2417, 2434q
na prevenção da infecção pelo vírus Influenza, 2432, 2433t
Osmolalidade, 828, 1659
plasmática, 839, 1659, 1660f
urinária, 832, 1659, 1660f
Osmorreceptor, disfunção do, 1661
Osmostato, 1659f, 1659
Osso(s), 1815 *See also* *doenças específicas do osso*
alterações relacionadas à idade no, 132
biologia do, 1814
biopsia do, na osteomalácia, 1828
cálcio no, 1812
câncer do, 1363, **1522-1523**
displasia diafisária progressiva do, **1847-1852**
displasia fibrosa do, **1851**
distrofia esclerosante mista do, **1851**
doença de Paget do, **1844-1846**, 1845f, 1845t-1846t
doenças metabólicas do, 1812 *See also* Osteomalácia Osteoporose
encondromatose do, **1852**
esclerose do, **1847**, 1848t
com hiperostose, 1849
focal, 1850
estrias metafisárias lineares no, **1850**
exostoses hereditária, **1851**
formação do, 1815
fosfato no, 1812
fratura do *See* Fratura(s)
infarto do, **1846**, 1846t, 1847f
infecção do *See* Osteomielite

isquemia do, **1846**, 1847f, 1897, 2019
após transplante hepático, 1009
na doença das células falciformes, 1226, 1228
magnésio no, 1812
manchado, **1850**
minerais do, 1812
na avaliação nutricional, 1590t
na doença renal crônica, **929-930**, 935
necrose do, **1847**, 1847t
no mieloma múltiplo, 1420-1421, 1421f, 1423
pico de massa do, 1815
remodelagem do, 1814, 1816, 1817f
sarcoidose do, 672, 673t
Osso temporal, fratura transversa do, 2856
Osteíte fibrosa cística, 938, 1835
Osteoartrite, **1922-1926**
da coluna, 1924f, 1925, 2623t
da mão, 1923-1924, 1924f
definição de, 1897, 1922
diagnóstico de, 1925
do joelho, 1924, 1924f
do pés, 1926, 1924f
do quadril, 1924, 1924f
dor na, 1923, 1925
em mulheres, 1781
epidemiologia de, 1922
estágio terminal, 2018, 2018f
fatores de risco para, 1922
fatores genéticos em, 1922
fisiopatologia da, 1922, 1923f, 1924t

generalizada, 1925
manifestações clínicas da, 1923
na acromegalia, 2013
patogênese da, 1923, 1923f
patologia da, 1922-1923
radiografia na, 1925, 2018f
ressonância magnética em, 1925
secundária, 1897
testes laboratoriais na, 1925
tratamento da, 1925q-1926q, 1926t
vs. artrite reumatoide, 1939t
Osteoartropatia hipertrófica, 1373t, 1374, 1374f, **1849-18522014**, 2014f
Osteoartropatia, hipertrófica, 1373t, 1374, 1374f, **1849-18522014**, 2014f
Osteoblastos
na doença de Paget, 1844-1845
na osteomalácia, 1827-1828, 1830t
Osteocalcina, 65
Osteoclastos, na doença de Paget, 1844-1845
Osteodistrofia, hereditária, de Albright, 1540, 1838, 1838f
Osteodistrofia hereditária de Albright, 1540, 1838, 1838f
Osteodistrofia renal, **929-930**
hemodiálise e, 938-940
manifestações clínicas da, 931
tratamento da, 936
Osteogênese imperfeita, 1543-1544, **1914**
biopatologia da, 1914-1915
definição de, 1914
diagnóstico de, 1915
epidemiologia da, 1914
manifestações clínicas da, 1914-1915, 1915t

tratamento da, 1915q
Osteomalácia, 1606t-1609t, **1825-1830**
biópsia em, 1828
definição de, 1825, 1826t
diagnóstico de, 1827-1828, 1527f-1528f
dor na, 1827
epidemiologia de, 1826
fisiopatologia da, 1826
hemodiálise e, 938
hipofosfatêmica, 1829, 1830t
induzida por tumor, 1367, 1374
manifestações clínicas da, 1827
na cirrose biliar primária, 1034
na doença das células falciformes, 1228
no desperdício de sais biliares, 1034
oncogênica, 866, 1829
prevenção de, 1829
prognóstico para, 1829
tratamento da, 1528q-1529q, 1830t
Osteomielite, **1996**
Acinetobacter, 2173
bactéria anaeróbica na, 2131
Candida, 2300-2302
definição de, 1996
diagnóstico de, 1997
epidemiologia de, 1996
fisiopatologia da, 1997
manifestações clínicas da, 1996
na doença das células falciformes, 1226
prevenção de, 1998

prognóstico para, 1998
Pseudomonas aeruginosa, 2170
Staphylococcus aureus, 2093
tratamento da, 1998q, 1997t
vertebral, 2093, 2093f, 2245f, 2247
vs. micetoma, 2322-2323
Osteomielite multifocal recorrente crônica, 1917t
Osteonecrose, **1846**, 1847f, 1897, 2018
após transplante hepático, 1010
na doença das células falciformes, 1226, 1228
Osteopatia estriada, **1850**
Osteopenia
na doença hepática, 1090
na fibrose cística, 627
Osteopetrose, **1849-1852**, 1849f
Osteopoiquilose, **1850**
Osteopontina, **65**
Osteoporose, 1779-1781, **1814-1825**
após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1332
após transplante pulmonar, 718
avaliação FRAX da, 1819-1820
biomarcadores na, 1820
biopatologia da, 1815
classificação de, 1816
corticosteroides e, 195, 195f
definição de, 1814, 1814f
densitometria óssea, 1819
desperdício de sais biliares, 1034
DEXA na, 1819
diagnóstico de, 1819-1820

dieta e, 1585, 1585t
em homens, 1823
em idosos, 1815
epidemiologia de, 1814, 1815t
induzida por fármacos/drogas, 1817-1818
induzida por glicocorticoide, 1823
manifestações clínicas da, 1818, 1818f
na doença das células falciformes, 1228
na esclerose múltipla, 2729
na espondilite anquilosante, 1947-1948
na fibrose cística, 627-628
na mastocitose, 1889
patogênese da, 1816
prevenção da, 1779
relacionada ao câncer, 1818
secundária, 1816-1819, 1817t, 1824
tomografia computadorizada na, 1819
tratamento da, 1820q-1823q
    agentes anabólicos na, 1823
    atividade física na, 1821
    bisfosfonatos na, 1821-1823
    cálcio na, 1820
    calcitonina na, 1822
    moduladores seletivos do receptor de estrogênio na, 1821
    ranelato de estrôncio na, 1822
    terapia de reposição de estrogênio na, 1821
    vitamina D na, 1821
triagem para, 65
uso de álcool e, 1817-1818
vs. osteogênese imperfeita, 1915

vs. osteomalácia, 1827
Osteoporose juvenil idiopática, 1915
Osteosclerose, **1847**
associada a hepatite C, 1850
com hiperostose, 1849
focal, 1850
Osteossarcoma, **1522-1523**
Osteotomia, 2019-2020
Otalgia, **2847**, 2847t
definição de, 2847
diagnóstico de, 2847
diagnóstico diferencial de, 2848
exame físico na, 2848-2849, 2848f
fisiopatologia da, 2847, 2847f
história do paciente na, 2847
imagem em, 2848
manifestações clínicas da, 2847
testes laboratoriais na, 2848
tratamento de, 2849q
Otite externa, 2848, 2849q
Otite média, 2848f, 2852
Haemophilus influenzae na, 2148
Pseudomonas aeruginosa na, 2170-2172
Streptococcus pyogenes na, 2102
tratamento de, 2849q
Otomicose, 2304
Otosclerose, 2852
Ouro
na artrite reumatoide, 1941
no pênfigo vulgar, 2908

Ouvido de nadador, 2170
Ouvido(s) *See also* Audição
anatomia do, 2850, 2847f
barotrauma do, 661-662
dor no, **2847** *See also* Otalgia
exame de, 7
infecção por *Aspergillus* do, 2304
infecção por *Pseudomonas aeruginosa* do, 2169
inflamação do *See* Otite externa otite média
Ovário(s), **1758-1763** *See also* Ciclo menstrual
alterações relacionadas à idade no, 132
anatomia do, 1758-1759, 1758f
câncer do *See* Câncer de ovário
cistos do, 954t-956t, **1772-1775** *See also* Síndrome do ovário policístico
definição de, 1758-1763
desenvolvimento de, 1737, 1738f, 1757, 1757f-1759f
esteroidogênese no, 1738-1739, 1739f, 1765, 1765f
fisiologia da, 1757
folículo graafiano do, 1764-1765
função do, 1759, 1759f
insuficiência do, **1769**
lesão por radiação ionizante, 80
puberdade, 1759
regulação neuroendócrina do, 1765, 1765f
torsão do, 954t-956t
Ovulação, 1763-1764, 1763f
ausência de, **1771**, 1771t *See also* Anovulação
Oxacilina, 2083t-2085t
Oxalato
alimentar, 904

cristais de, 818, 819f
urinário, 817, **904**
Oxaliplatina, 1340t-1349t
Oxamniquina, na esquistossomíase, 2387q
Oxazepam, 2600t
no tratamento da dependência alcoólica, 184t
Oxcarbazepina, 2657t-2658t
Oxicodona, 167t, 775t-777t *See also* Opioide(s)
Óxido nítrico
fração exalada de, na asma, 613
inalação de, com ventilação mecânica, 741
na asma, 612
na hipertensão pulmonar, 455-456
Óxido nítrico sintase, em nefropatias diabéticas, 895
Óxido nítrico sintases, 273
Óxido nitroso, 2880
deficiência de cobalamina com, 1233
Oxigênio
arterial, 722
pressão parcial do
na insuficiência respiratória aguda, 725, 726f-727f
no cuidado crítico, 721
fração inspirada de, 726-728, 727t
liberação sistêmica de, 722, 743-751, 743f
insuficiente *See* Choque
ligação da hemoglobina ao, 1178-1179, 1180f
miocárdico, na insuficiência cardíaca, 343
pressão alveolar do, em alta altitude, 662
reativo, na inflamação, 273
terapêutico *See* Ventilação mecânica Oxigenoterapia

toxicidade do, **665-668**
transporte tecidual de, 1178-1181, 1178f
Oxigenoterapia
hiperbárica, na intoxicação por monóxido de carbono, 782t-786t
na DPOC, 626
na insuficiência respiratória aguda, 728-729, 733f
no choque séptico, 763
no paciente hipopneico, 37-38
Oxigenoterapia hiperbárica, na intoxicação por monóxido de carbono, 782t-786t
Oximetazolina, em resfriados, 2423t
Oximetria de pulso, 34, 720-721, 721t
anormal, 34t-35t, 37-38
normal, 34t
taxa respiratória e, 34
Oximetria, na DPOC, 621

P

Paciente
abordagem para, 2-3
adolescente *See* Medicina do adolescente (herbiatria)
consentimento informado do, 5-7
crenças de saúde/doença, 215, 214t
mais velhos *See* Idosos
morrendo *See* Paciente terminal Cuidado paliativo
pessoalidade do, 3
Paciente terminal, **1047** *See also* Cuidado crítico
angústia espiritual no, 14-15, 16t
comunicação com, 13, 16t, 17f
cuidado paliativo para, 11-17, 12t-13t, 14f-15f *See also* Cuidado paliativo
delírio na, 149
família, 12

hospital psiquiátrico para, 11, 17
Paclitaxel, 1340t-1349t
Padrão de interesse, 6-7
Padrão de julgamento, 6-7
Padrões moleculares associados à patógenos, 252
Pagamento por Performance (Pay for performance /P4P), 54
Pagofagia, 1012
Paladar, 2849-2850, 2850f
distúrbios do, **2849-2850**
diagnóstico de, 2851
fisiopatologia de, 2850, 2851t
manifestações clínicas de, 2851
Palidez, na anemia, 1004
Paliperidona, 2601t-2602t
Palitoxina, 805-806
Palivizumabe, na infecção pelo vírus sincicial respiratório, 2425q
Palmas
eritema das, 1090, 1091f, 999
rash das, 2039, 2039t
Palonosetrona, 964t-965t
Palpação
abdominal, 10, 949, 953-957
cardíaca, 292-293
esplênica, 949
hepática, 949, 1091-1092, 1091f
vesícula biliar, 1092
Pálpebra(s), 2812
anormalidades da, **2817-2818**
caídas, 2816, 2816f
na miastenia grave, 2806

calázio, 2818, 2817f
carcinoma de células basais da, 2818, 2818f
carcinoma de células escamosas da, 2819
carcinoma de glândula sebácea da, 2818
ectrópio da, **2817**, 2816f
entrópio da, 2814-2815, 2816f
espasmo da, 2816
hemangioma de, 2828
inflamação da, 2818, 2817f
largas, 2812
neoplasias benignas da, 2818
pele da, 2812
Palpitações, 288-292, 327t-328t, 389-397
eletrocardiografia nas, 394-395
monitoramento ambulatorial nas, 395-396
na cardiomiopatia hipertrófica, 372
Pamidronato
na doença de Paget, 1846t
na hipercalcemia da malignidade, 1366q
no tratamento do câncer, 1339-1350
Pamoato de pirantel, nematodas, 2325
Panarício herpético, 2466
Pancitopenia, 1244
Pâncreas
câncer do *See* Câncer de pâncreas
efeitos do álcool no, 180t, 183
em fibrose cística, 627
função do, testes para, 1032t
inflamação do *See* Pancreatite
MRCP do, 969, 970f-971f

neoplasia cística mucinosa, 1482
neoplasia mucinosa papilar intraductal do, 1482
transplante de, 1701-1702
tumor de células da ilhota *See* Tumores endócrinos pancreáticos
Pancreatite
aguda, **1070**
autoimune, 1072
cálculo biliar e, 1070
classificação APACHE-II na, 1072t, 1072
classificação BISAP na, 1072t, 1072
complicações de, 1074, 1074t
critério Ranson na, 1072t, 1072
definição de, 1070
diagnóstico de, 1071
dor na, 954t-956t
epidemiologia de, 1070
fisiopatologia da, 1070-1079, 1071t
genética na, 1072
gravidade da, 1072t, 1072
história do paciente em, 1072
idiopática, 1072
imagem de, 1072, 1073f
induzida por fármacos/drogas, 1070-1071, 1071t
infecção e, 1071
manifestações clínicas da, 1071, 1072t
necrosante, 1071, 1074
obstrução do ducto pancreático e, 1071
prevenção de, 1073
prognóstico para, 1074
tratamento de, 1074q

trauma e, 1071
uso de álcool e, 1070
cálculo biliar, 1019
colangiopancreatografia retrógrada endoscópica na, 977-978
crônica, **1075**
autoimune, 1075
câncer e, 1078
definição de, 1075
diagnóstico de, 1075-1076, 1076t, 1076f
dor na, 954t-956t, 1075, 1077, 1077t
epidemiologia de, 1075
fisiopatologia da, 1075
genética na, 1075
má absorção na, 1031
manifestações clínicas da, 1075
prevenção de, 1078
prognóstico para, 1078
pseudocisto com, 1078, 1079f
tabagismo e, 1075
terapia enzimática na, 1077, 1078t
tratamento da, 1031q, 1077q-1078q, 1077t
tropical, 1075
uso de álcool e, 1075
efusão pleural na
hipocalcemia e, 1839
Pancreatografia, 972
Panencefalite da rubéola progressiva, **2448**
Panencefalite esclerosante subaguda, **2448**
Pan-hipofisite, 1645
Paniculite, 2942, 2944f

fúngica, 2943
lúpus, 1953, 2942
mesentérica, 1061
pancreática, 2012, 2942
Paniculite do lúpus, 1953, 2942
Paniculite pancreática, 2012
Panitumumabe, 202
no câncer colorretal, 240t
Pantoprazol, na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
Papel do gênero, 1743
Papila renal, necrose da, 823
Papiledema, 2825, 2826f, 2832
na meningite bacteriana, 2735
vs. neurite, 2832t
Papiloma
nasal, 2846
oral, 2840-2841, 2842f
orofaríngeo, 2861, 2861f
plexo coroide, 1438
Papiloma do plexo coroide, 1438
Pápulas, 2901t, **2921**, 2921t, **2937**, 2941
Pápulas de Gottron, 1977, 1976f
Papulose linfomatoide, 1407
Paquidermoperiostose, **1849-1852**
Paracentese, 1000
Paracoccidioidomicose, **2293-2294**
aguda-subaguda (juvenil), 2293-2294
crônica (adulto), 2293
diagnóstico de, 2293
hepática, 1129

prognóstico para, 2294
tratamento da, 2293q
Parada cardíaca, **397-402**
bradiarrítmica, 401-402, 401f
encefalopatia anóxica na, 2677
manejo de longo prazo de, 402
desfibrilador externo automático na, 402, 400t
suporte básico de vida na, 398-399
suporte de vida cardíaco avançado na, 402, 400f
mecanismos de, 397 *See also* Fibrilação ventricular Taquicardia ventricular
sintomas perigosos de, 397
taquiarrítmica, 397-398, 400t, 402, 400f
terapia adjuntiva, 402
Parada cardiopulmonar *See also* Parada cardíaca Morte súbita
na lesão elétrica, 788-789, 789q
na lesão por raio, 788-789
Parada sinusal, 394, 393t, 395, 402-403
Paraganglioma, **1690**
definição de, 1690
diagnóstico diferencial de, 1691-1692
epidemiologia do, 1690
familiar, 1690
fisiopatologia do, 1690-1691
hipertensão com, 437
maligno, 1694
manifestações clínicas de, 1690-1691, 1691t
testes genéticos no, 1690
Paraganglioma familiar, 1690
Paragonimíase, 2388t, **2389-2390**
Paralisia

carrapato, 2408, 2784-2785
da síndrome locked-in, **2664**
diafragmática, 695, 695t-696t
facial, **2792-2793**
flácida, infecção por enterovírus, 2484-2485, 2760
na raiva, 2757-2758, 2760
no botulismo, 2125
polio *See* Poliomielites
sono, 2668
Paralisia de Bell, **2792-2793**
vs. doença de Lyme, 2236
Paralisia facial, 2792-2793
Paralisia periódica
hipercalêmica, 2797t, 2799-2800, 2801t
familiar, 850
hipocalêmica, 2797t, 2801, 2801t
familiar, 850
na síndrome de Andersen-Tawil, 2801
secundária, 2801t
Paralisia periódica familiar
hipercalêmica, 850
hipocalêmica, 850
Paralisia por carrapato, 2408
vs. síndrome de Guillain-Barré, 2784-2785
Paralisia supranuclear progressiva, 2644, 2701t
Paramiotonia congênita, 2797t, 2799-2800
Paraparesia espástica tropical, **2481**
Paraplegia espástica hereditária, **2716**, 2716t
Parapsoríase, **2919**, 2919f
Parasitose, **2412**

Parasitose ilusória, **2412**

Parassonias, **2669-2670**

na apneia obstrutiva do sono, 705

na doença do corpúsculo de Lewy, 2644

Paratormônio (PTH), 1831-1832

ações do, 1831-1832

anormalidades do, 1837-1838

excesso de *See* Hiperparatireoidismo

na hipercalcemia da malignidade, 1363, 1366f

na homeostasia do cálcio, 1832

na osteodistrofia renal, 929-930, 929f

regulação do, 1831

resistência à, 1539-1540

hipocalcemia e, 1838, 1838f

secreção de, 1831

sérica, 1834, 1834f

síntese de, 1831

sintético, na osteoporose, 1823

Parede torácica, 695-696

imagem da, **595-601**

instável, 697

peito escavado (pectus excavatum) da, 699-700

Parestesias, 2586-2587, 2724-2725

Parkin, 2698-2699

Parkinsonismo, **2705-2706**

diagnóstico diferencial de, 2699t, 2701t

induzido por fármacos/drogas, 2701t

induzido por manganês, 115

vascular, 2701t

Paromomicina

na amebíase, 2371t
na giardíase, 2366q
na leishmaniose, 2348-2349
Paroníquia, **2959**
Parotite
caxumba, 2446, 2446f
recorrente, 2843
Paroxetina
na depressão, 2596t
na síndrome do intestino irritável, 995t
no prurido, 2898t-2899t
nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Parto *See also* Gravidez
Par ventricular, 417, 417f-418f
Parvovírus B19 *See* Infecção por Parvovírus B19
Pastilhas de nicotina, 176, 175t
Patergia, 1982
Patient Self-Determination Act (Lei de Autodeterminação do Paciente), 7
Pausa sinusal, 394
Pazopanibe, 1340t-1349t
PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina-like/kexina tipo 9), 1546t, 1547
Pé diabético, **1710**
definição de, 1710
manifestações clínicas de, 1710
prevenção de, 1710
tratamento do, 1710q, 1711t
Pediculose, **2409**
cabeça, 2411
corpo, 2411, 2410f
pubiana, 2070t, 2411

tratamento de, 2910
Peeling químico, 2910
Peito escavado, 309, 699-700
Pelagra, 1606t-1609t
na síndrome carcinoide, 1735
Pele, **2894-2899**
alterações relacionadas à idade na, 133-134, 133f, 2943
angiomatose bacilar da, **2205-2207**, 2206f, 2206t
antraz e, 2117-2118, 2118f
apoptose na, 2897
atrofia da, 2901t, 2903t, 2905, **2943**, 2944f, 2944t
biópsia da, 2906
na dermatite herpetiforme, 2926
na hanseníase (lepra), 2258
na leishmaniose, 2349
na neuropatia periférica, 2781
na urticária, 1875
na vasculite leucocitoclástica, 2924, 2924f
no câncer, 2906
no pênfigo, 2927
punch, 2906, 2906f
câncer de *See* Câncer de pele
células de Langerhans da, 2894f, 2896-2897
células de Merkel da, 2896
cicatrização da, 2898-2899
coceira da *See* Prurido
deposição de glicosaminoglicanas na, 1672
difteria da, 2112
distúrbios linfoproliferativos CD30+ de, 1407
distúrbios relacionados ao HIV de, **2563-2567**, 2567t

infecciosa, 2563-2564, 2564f-2565f, 2564f, 2567t
inflamatória, 2566-2567, 2566f-2567f
metabólica, 2567, 2567f
neoplásica, 2564-2565, 2566f-2567f
efeitos da radiação ultravioleta na, 2897-2898
efeitos da subnutrição na, 1594
efeitos tóxicos na, 774
estrutura da, 2894-2896, 2894f
exame de, 10, **2899-2907**
arranjo das lesões em, 2901-2902, 2903f, 2903t
biópsia em, 2906, 2906f
classificação das lesões de, 2903-2905, 2903t
corporal total, 2899
distribuição das lesões da, 2901-2902, 2902f, 2901t
específicas, 2899
exame físico no, 2899
história do paciente em, 2899-2901
iluminação para, 2899
morfologia das lesões da, 2901, 2901t
na avaliação nutricional, 1590t
na doença cardiovascular, 298, 297f-298f
na doença de Lyme, 2234
no melanoma, 2900
número de lesões na, 2902
precauções universais para, 2899
testes diagnósticos da, 2905-2907, 2905f-2906f
função de barreira da, 2894
função protetora da, 2894
função secretora da, 2894
função sensitiva da, 2894

função termorreguladora da, 2894
funções da, 2894
hiperpigmentação da, **2950**, 2950f-2951f
hipopigmentação da, **2949-2951**, 2949t, 2950f-2951f
infecção da, **2945-2953** *See also infecções específicas*
bacteriana, 2945, 2946t
organismos anaeróbicos na, 2131
tratamento de, 2908
Candida, 2299, 2299f, 2905-2907, 2905f
diagnóstico de, 2905-2907, 2905f-2906f
fúngica, 2908-2910, 2943, 2946t, 2948
parasita, 2910, 2946t, 2948
viral, 2910, 2946t, 2948
leishmaniose da, 2271t, 2347f, 2349, 2350f
lesão por corrente elétrica da, 789q, 789f
lesão por radiação ionizante, 99
lesões de, 2900-2907 *See also* Dermatite e *distúrbios cutâneos específicos*
agrupadas, 2901-2902, 2903f, 2903t
anular, 2901-2902, 2903t
arranjo das, 2901-2902, 2903f, 2903t
atrófica, 2901t, 2903t, 2905, **2943**, 2944f, 2944t
bolhosa, 2901t
categorização da, 2901-2903
coalescentes, 2901-2902, 2903t
distribuição das, 2901-2902, 2902f, 2901t, 2951, 2951t-2953t, 2952f
eczematosa, 2903-2904, 2903t, **2912**, 2912t
em distúrbios endócrinos, 1630
erosiva, 2901t
escamosa, 2901t
esclerótica, 2943-2944

granulomatosa, 2941, 2941f
grupos de, 2901-2902, 2903t
herpetiforme, 2901-2902, 2903f
inflamatória, 2940-2942
koebnerização, 2901-2902
linear, 2901-2902, 2903f, 2903t
macular, 2901t, **2921**, 2921t
maculopapular, 2903t, 2904, 2904f
melanocítica, **2939**, 2940f
melanótica, 2903t, 2905, 2905f
morfologia da, 2900, 2901t, 2903t
na criptococose, 2995
na hanseníase (lepra), 2257-2258, 2257f
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2212, 2212f
na mucormicose, 2308-2309
na oncocercíase, 2403
na sarcoidose, 672, 671f, 673t
nodular, 2901t, 2903t, 2905, 2905f, **2937**, 2937t, 2941-2942
no hospedeiro imunocomprometido, 2047-2048, 2047t, 2047f
no lúpus eritematoso sistêmico, 1954, 1954f
número de, 2902
pápula, 2901t
papular, 2901t, **2921**, 2921t, **2937**, 2941
papuloescamosa, 2903t, 2904, 2905f, 2915, 2915f-2916f
pigmentar, 2949, 2949t
placa, 2901t
placa, 2901t
psoriaseforme, 2902, 2902f, 2904, 2904f, **2915-2920**, 2915f-2916f
pustular, 2901t, 2903t, 2904, 2904f, 2930
relacionada à drogas/fármacos, 2934, 2935t, 2936f-2937f, 2937t

secundária, 2901t
telangiectática, 2903t, 2905, **2945**
tratamento de, 2907-2912
agentes anti-inflamatórios não esteroidais no, 2511
agentes hidratantes no, 2910
alcatrões no, 2908
analgésicos no, 2910
antibacterianos no, 2909
antifúngicos no, 2908-2910
antimaláricos no, 2908
antimicrobianos no, 2908-2910
antiparasitários no, 2909
antipruríticos no, 2910-2911, 2910t
antivirais no, 2909
antralina no, 2908
calcipotriol no, 2908
ceratolíticos no, 2910
cirúrgica, 2911
colchicina no, 2909
cosméticos no, 2912
curativos no, 2907
dapsona no, 2511
descamação química no, 2910
embebes no, 2907
filtro solar no, 2911-2912
fototerapia no, 2911
glicocorticoides no, 2907, 2907t-2908t
imunossupressores no, 2910
laserterapia no, 2911
medicações tópicas no, **2907**

ouro no, 2909
princípios da, 2907
retinoides no, 2908
talidomida no, 2909
terapia hormonal no, 2910
terapia imunomoduladora no, 2911
tumoral, **2937**, 2937t
ulcerativa, 2901t, 2905, 2945
urticária, 2903t, 2904-2905, 2905f, **2933**, 2933t-2935t
vascular, 2940-2943, 2940f-2941f
vesiculobolhosa, 2901t, 2903t, 2904, 2904f, **2924**, 2925t
zosteriforme, 2901-2902, 2903t
lesões paraneoplásicas da, **1371**, 1373t
lesões relacionadas à drogas/fármacos da, **2934**, 2935t, 2936f-2937f, 2937t
linfoma de grandes células anaplásico da, 1407
mastocitose da, 1887-1889, 1888f, 1891
melanócitos da, 2894-2896
melanoma da, 11, 1528, 1529f, 1529t
biópsia de, 2906
exame para, 2900
na esclerose sistêmica, 1965, 1965f *See also* Esclerodermia
necrose induzida por varfarina da, 207, 1317, 1318f
negra, 2950, 2951f, 2949t
no choque, 745t
nódulos reumatoides da, 1937, 1937f
pigmentação azul-acinzentada da, 117, 117f
pigmentação da *See also* Hiperpigmentação Hipopigmentação
azul-acinzentadas, 117, 117f
cosméticos para, 2912
distúrbios de, 2949, 2949t

porfiria da, 1565f, 1566t, **1569**, 2915, 2915f-2916f, 2928, 2929f
púrpura da, 2904, 2904f *See also* Púrpura
queimaduras da *See* Queimadura
recortes da, na oncocercíase, 2403
sarna da, **2407-2408**, 2408f
sistema imune da, 2894, 2897
suprimento sanguíneo para, 2896
tumores de, **2937**, 2937t
    anexos, 2938
    benigno, 2938, 2938f-2939f
    crista neural, 2939, 2939f
    hematopoiéticos, 2940
    malignos *See* Câncer de pele

Pele negra, 2950, 2951f, 2951t
Peliose hepática, 2204t-2206t, **2205-2207**
Pelos pubianos, 73, 75f
Pelve renal
  câncer do, **1503**, 1502t
  duplicação da, 921
Pé maduro, **2320-2323**, 2321f
Pemetrexede, 1340t-1349t
Penbutolol, na hipertensão, 439t
Penciclovir
  efeitos adversos de, 2413
  na infecção por Herpesvírus, 2413-2414, 2414t
  resistência dos Herpesvírus ao, 2415
Pênfigo, 2927, 2927f
  paraneoplásica, 1372, 1373t
Penfigoide
  bolhoso, **2925-2932**, 2926f
  membrana mucosa, 1011, **2925-2932**
Penfigoide bolhoso, 2925-2932, 2926f
Penfigoide da membrana mucosa, 1011, **2925-2932**
Pênfigo vulgar, 268t, 268, **2926**, 2927f
  envolvimento esofageano, 1011
  ouro para, 2908
Penicilamina
  efeitos do zinco, 1613t
  na doença de Wilson, 1575q-1576q
  na esclerose sistêmica, 1968
Penicilina, 2081t, 2083t-2085t
  alergia a, 161, 1885, 1886t, 2031, 2089t
  efeitos adversos da, 2089t

em treponematoses não sifilíticas, 2230q
na difteria, 2113q
na febre escarlate, 2921
na sífilis, 2227q-2228q, 2227t
resistência à, 2082t
resistência de *Enterobacteriaceae à*, 2164, 2165t
Penicilina G, 2083t-2085t
farmacocinética de, 154t
na insuficiência renal, 157t
Penicilina V, 2083t-2085t
Pênis
ereção do, 1747-1748, 1748f
dolorida, 1226, 1228
exame de, 10
Pentamidina
na doença do sono africana, 2340t
na leishmaniose visceral, 2348-2349
na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2315q-2317q
Pentassacarídeos, 209
Pentastomíase, 2409
Pentazocina, 165-168
Pentostatina, 1340t-1349t
Penumbra isquêmica, 2676
Pé (pés) *See also* Tornozelo
artrite reumatoide do, 1936
ceratoderma blenorrágico do, 1948-1949, 1949f
diabético, **1710**
distúrbios do, 1932
exame de, 10
livedo reticular do, 567, 567f

osteoartrite do, 1925-1926, 1924f
pérnio do, 570, 571f
rash no, 2039, 2038t
tromboangeíte obliterante do, **568**, 568f-569f
Peptídeo C, 1727t
Peptídeo citrulinado cíclico, anticorpos para, 1899
Peptídeo C proinsulina, 1725-1727, 1726f
Peptídeo glucagon-like, 1621t
Peptídeo natriurético atrial (ANP), 824-825, 1660
Peptídeo natriurético encefálico, 525, 1660
Peptídeo natriurético tipo B, na insuficiência cardíaca, 349
Peptídio natriurético, na insuficiência cardíaca, 344, 349
Peramivir
na infecção pelo vírus Influenza, 2417t, 2417, 2434q
na prevenção da infecção pelo vírus Influenza, 2433t
Percevejos, 2412, 2411f-2422f
Perfenazina, 2601t-2602t
Perfil metabólico, 240
Pergolida, na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Pericárdio
amebíase do, 2369
ausência congênita do, 554
cistos benignos do, 554
imagem de ressonância magnética do, 334-335, 335f
inflamação do *See* Pericardite
líquido no *See* Efusão pericárdica
tumores de, 388
Pericardiocentese, 341, 550-551, 550f-551f, 553
Pericardite
aguda, **545-554**

diagnóstico de, 545-547, 546f, 546t-547t, 548f
epidemiologia da, 545
fisiopatologia da, 545, 546t
manifestações clínicas da, 545
prognóstico para, 546
tratamento de, 547t, 547q-548q, 548f
vs. angina pectoris, 481
autoimune, 553
bacteriana, 553
calcificante, 311-312, 312f
dor na, 289t
ecocardiografia na, 327t-329t
efusiva-constritiva, 553
fúngica, 553
Haemophilus influenzae na, 2148
infecciosa, 553
maligna, 547t, 553
na histoplasmose, 2287
no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
pós-infarto do miocárdio, 545, 547t, 551-552
pós-radiação, 553
Staphylococcus aureus na, 2093
tuberculosa, 554, 2246
urêmica, 547t, 554
Perindopril, na hipertensão, 439t
Períneo, exame de, no trauma, 795
Periostite, 1897
Peritônio
adesões do, 1060
carcinomatose do, **1059**, 1058t, 1534

infecção/inflamação do *See* Peritonite
tuberculose do, 1059
Peritonite, **1057**
bacteriana, espontânea, 1143-1148, 1027
Candida, 2300-2302
com diálise ambulatorial contínua, 1059
definição de, 1058
diagnóstico de, 1057, 1057f
dor na, 954t-956t
epidemiologia da, 1057
Escherichia coli, 2163
fisiopatologia da, 1057
fúngica, 2323
manifestações clínicas da, 1058
relacionada à diálise, 939-941
tratamento da, 1058q, 1058t
tuberculosa, 2246
Permetrina, 2410q, 2949
Pernas doloridas e dedos em movimento, **2715**
Perna(s) *See also* Pé(s)
displasia fibromuscular da, 572, 573f
doença vascular da *See* Trombose venosa profunda Doença arterial periférica
embolia ateromatosa da, **567**
exame de
em trauma, 795
na doença cardiovascular, 294-295, 297f
livedo reticular da, 567
síndrome pós-trombótica da, 581
tromboangeíte obliterante da, **568**
tromboflebite superficial da, **580**, 581f

úlceras venosas da, **581**
vasculopatia livedoide da, 567, 567f
Pérnio, 571, 571f
Peroxidase de eosinófilos, 1280
Pescoço *See also* Cabeça
abscesso do, 2861
artrite reumatoide do, 1937
câncer do *See* Câncer de cabeça e pescoço
dor no *See* Dor no pescoço
exame do, 7
na avaliação nutricional, 1590t
na insuficiência cardíaca, 348
no trauma, 792
infecção por Actinomyces do, 2275, 2276f
infecção por bactéria anaeróbia não formadora de esporos, 2131
lesão por efeito chicote do, 2623t
Peso
apneia obstrutiva do sono e, 705
avaliação do
em idosos, 127
na avaliação nutricional, 1589, 1590t
em distúrbios endócrinos, 1630
excesso *See* Obesidade
manejo da, 71
perda de
doença associadas com, **961**, 961t-962t
em idosos, 961
hipogonadismo com, 1751
infecção e, 961t-962t
involuntária, 948, 954t-956t, 961, 961t-962t, 962f

letal, 1595
na apneia obstrutiva do sono, 710
na infecção pelo HIV, 2547-2548, 2551t, 2552-2553
perda não intencional de, 1589
puberal, 73
regulação da, 1621
Pessoas velhas *See* em Idade/envelhecimento Geriátrico Idosos
Petéquia
na doença hepática, 1090
na doença meningocócica, 2369, 2370f
na endocardite infecciosa, 536, 536f
na infecção, 2039
pH, 850
fezes, 1043
gástrico, 2054
líquido pleural, 701t
na insuficiência respiratória aguda, 728
no cuidado crítico, 720
regulação renal do, 827-828, 825f-826f
urinário, 817, 852
vaginal, 2071
Physician Orders for Life-Sustaining Treatment (Ordens Médicas para Tratamento de Suporte de Vida), 126
Pica, 1012
Picada da aranha viúva negra, 782t-786t, 2407t, **2409-2410**
Picada da mosca Tsé-tsé, 2338, 2340 *See also* Doença do sono africana
Picada da pulga de areia, 2904, 2904f
Picada de abelha, **2411-2412** *See also* Anafilaxia
Picada de abelha, 2411-2412 *See also* Anafilaxia
Picada de aranha, 79t, 2407t, **2409**, 2409f, 2805t
Picada de aranha viúva-negra, 782t-786t, 2407t, **2409**

Picada de centopeia, 2407t, 2409
Picada de cobra, 79t, **798-801**, 2805t
antiveneno para, 782t-786t
cobra coral, 800
epidemiologia de, 799
espécies não nativas, 803
fisiopatologia da, 798-801
jararaca, 798-800, 801f, 801t
manifestações clínicas da, 798-801
tratamento de, 800q-802q, 801f, 801t
tratamento ineficaz para, 800t
Picada de coral, 804t, 805
Picada de escorpião, 2407t, **2409**
Picada de flebotomíneo, 2345 *See also* Leishmaniose
Picada de formiga, **2412**
Picada de milipodas, 2407t, 2409
Picada de mosca, **2410-2411**, **2503**
Picada de mosquito, 2406t, **2410-2411**
na dengue, 2502
na malária, 2331, 2332f
na transmissão da febre Chikungunya, 2504
na transmissão da febre do Vale de Rift, 2503
na transmissão da febre hemorrágica viral, 2491
na transmissão da febre onyong-nyong, 2504-2505
na transmissão de encefalite viral, 2508t
na transmissão do vírus da febre Rio Ross River, 2505
proteção contra, 2074
transmissão da febre West Nile, 2502-2503
Picada de pulga, **2411**
na transmissão da praga, 2190

no tifo, **2265-2269**

Picada de vespa, **2412**

Picada *See* Picada de pulga Picada de mosquito Mordida de cobra Picada de aranha Picada Mordida de carrapato

Picada(s)

água-viva, 804t, 805

anêmona, 804t, 805

arraia, 803-804, 804t

caracol cone, 804-805, 804t

caravela, 804t, 805

coral, 804t, 805

escorpião, 2409

himenópteros, 2407t, **2412**

ouriço do mar, 806

peixe, 803, 804t

urtiga do mar, 804t

Picadas de himenopteros, 2407t, 2411-**2412** *See also* Anafilaxia

Picnodisostose, **1850**

Piebaldismo, 2950

Pielografia, na uropatia obstrutiva, 894

Pielonefrite *See also* Infecção do trato urinário

acompanhamento para, 2067

diagnóstico de, 2065, 2067t

diagnóstico diferencial de, 2066

epidemiologia de, 2063-2064

etiologia de, 2065, 2065t

fisiopatologia da, 2064

manifestações clínicas da, 2065, 2065t

prognóstico para, 2068

radiografia na, 2066

tratamento de, 2066, 2067t

Pigmentação *See* Hiperpigmentação Hipopigmentação
Pimecrolimus, 2898t-2899t, 2910
Pimozida, na síndrome de Tourette, 2711q
Pindolol
  na hipertensão, 439t
  na isquemia miocárdica estável, 486t
Pinguécula, 2819, 2819f
Pinta, **2229-2230**
Pioderma gangrenoso, 2945
Pioglitazona
  na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1143q
  no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t
Piolho, **2409**
  cabeça, 2411
  corpo, 2411, 2410f
  manifestações clínicas de, 2948-2949
  na transmissão da febre relapsa, 2237
  no tifo, **2265**
  púbico, 2070t, 2411
  tratamento de, 2910, 2949
Piolhos, 2070t, 2411
Piolhos pubianos, 2070t, 2411
Piomiosite, 2039, 2092
Piperacilina/tazobactam, 2083t-2085t
Pirazinamida, 2083t-2085t
Pirfenidona, na fibrose pulmonar idiopática, 646q
Piridoxina (vitamina B6), 1606t-1609t, 1614t
  deficiência de, 1606t-1609t, 2764t, 2765
  na homocistinúria, 1564q
  na intoxicação com monometil- hidrazina de cogumelo, 782t-786t

na toxicidade da isoniazida, 782t-786t

na toxicidade do etileno glicol, 782t-786t

toxicidade do, 1606t-1609t, 2766

Pirilamina, no prurido, 2910t

Pirimetamina, na toxoplasmose, 2059t

Piropoiquilocitose, hereditária, 1172f-1173f, 1204f, 998

Pitiríase liquenoide, **2919**

Pitiríase rósea, **2917**, 2918f

vs. sífilis secundária, 2226

Pitiríase rubra pilar, **2916-2921**

Piúria, 2066

pK, 851

Placa de Hollenhorst, 568

Placa pleural, 599, 600f

relacionada ao amianto, 599, 600f, 659

Placenta, esteroidogênese na, 1739

Placofilina-2, 370t

Placoglobina, 370t

Plaqueta(s), 1176f

ativação de, 1282

cinza, 1300

deficiência de *See* Trombocitopenia

destruição de, 1287

destruição imuno-mediada de, 1287

distúrbios de armazenamento de, 1299-1300

distúrbios qualitativos de, **1299**

gigante, 1176f

hipofunção de

adquirida, 1300-1301

doença hepática e, 1300

hereditária, 1299
relacionada à drogas/fármacos, 1300
no esfregaço do sangue periférico, 1000, 1176f
produção de, 1169f, 1287
sequestro de, 1287
transfusão de *See* Transfusão de plaquetas
Plasmacitoma
extramedular, 1425
solitário, 1419t, 1424
Plasmaferese
na púrpura trambocitopênica trombótica, 1293q
no lúpus eritematoso sistêmico, 1959
Plasma fresco congelado, no insuficiência hepática, 1315q
Plasmodium spp, 2331, 2332f *See also* Malária
Plasticidade neural, no vício, 173
Pleura, **698**
espessamento difuso da, 600
imagem da, 598-599
tumores de, 599
Pleurisia, 954t-956t
Pleurite, no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
Pleurodinia, 2486-2487
PMS (síndrome pré-menstrual), **1765**, 1766t
Pneumatose cistoide, na esclerose sistêmica, 1966
Pneumoconiose
amianto, 652, 653t, 659, 659f
epidemiologia de, 652
sílica, 652, 653t, **660**, 659f, 659t
Pneumomediastino, **705**
Pneumonia, **674-676**

adquirida na comunidade, **677**
achados laboratoriais em, 678-679
aspiração orofaríngea na, 680
bacteriana, 678-679, 681t
biopatologia da, 678
bioterrorismo e, 678-679
broncoscopia na, 680
coloração de Gram na, 680
cultura de esputo (escarro), 680
cultura na, 678-679
definição de, 678
diagnóstico de, 676-677, 2041
diagnóstico diferencial de, 677
epidemiologia de, 676
estudos imunológicos na, 680
inalação de gotículas aerossolizadas, 677
manifestações clínicas da, 677
mortalidade com, 677
prevenção de, 680
radiografia torácica na, 681, 659f
risco para, 678, 678t
Staphylococcus aureus, 2092
transmitida pelo sangue, 676
tratamento da, 681q-682q, 681t, 2033
viajante, 678, 678t
viral, 678-679, 683
aspiração, **683-684**
anaeróbios na, 2131
diagnóstico de, 683
epidemiologia de, 684

fisiopatologia da, 684
manifestações clínicas da, 683
microbiologia da, 683
tratamento de, 683q-684q
associada ao ventilador, **681-683**, 738, 2055
diagnóstico de, 684
epidemiologia de, 684, 684t
fisiopatologia da, 681-682
manifestações clínicas da, 686
Staphylococcus aureus na, 2092
tratamento da, 685q, 685t, 2088
atípica, 2209
atípica *See also* Pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*
bacteriana, 678-679, 681t *See also* Pneumonia, adquirida na comunidade Pneumonia, nosocomial
Acinetobacter, 2173
Chlamydophila pneumoniae, **2219**
Enterobacteriaceae, 2163-2164
Francisella tularensis, 2189
Haemophilus influenzae, 2148
Klebsiella pneumoniae, 2163-2164
Legionella pneumophila, **1903-1906** *See also* Legionelose
no paciente infectado pelo HIV, 2555-2557, 2557f, 2558f-2559f
Pseudomonas aeruginosa, 2170
Staphylococcus aureus, 2092
Stenotrophomonas maltophilia, 2174
Streptococcus pyogenes, 2102
caminhada, 2212
dor na, 289t, 954t-956t
fúngica
Blastomyces, 2291

Coccidioides, 2290, 2290f
Mucorales, 2308, 2309f
Nocardia, 2278, 2279f
lipoide, **667-668**, 667f
Mycoplasma pneumoniae, **2209-2214**
complicações extrapulmonares da, 2212, 2212f
diagnóstico de, 2213
epidemiologia da, 2209-2210
fisiopatologia da, 2210
manifestações clínicas da, 2210-2211, 2211f-2212f
prevenção de, 2214
tratamento de, 2214q
no hospedeiro imunocomprometido, 2047t, 2049
nosocomial, **681-683**, 2054
diagnóstico de, 684
epidemiologia de, 684, 684t
fisiopatologia da, 681-682
manifestações clínicas da, 684
prevenção de, 686
Staphylococcus aureus, 2092
tratamento da, 685q, 685t
pneumocócica, **2096-2100**
definição de, 2096
diagnóstico de, 2098, 2098t
epidemiologia da, 2096
fisiopatologia da, 2097, 2097f, 2097t
imunização contra, 68, 80f-81f, 82t-86t, 88, 2099
na asma, 619
manifestações clínicas da, 2097-2098
prognóstico para, 2100

tratamento da, 2099q, 2099t

Pneumocystis jiroveci *See* Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

relacionada à ocupação, 653t

viral *See also* Infecção pelo vírus Influenza

adenovírus, 2435, 2435t

citomegalovírus, 2472

enteroviral, 2486-2487

sarampo, 2441

vírus sincicial respiratório na, 2424, 2425q

Pneumonia criptogênica organizante, 643t, **648**, 648q

Pneumonia eosinofílica, 606t, 650

Pneumonia eosinofílica crônica, 649-650

Pneumonia intersticial

aguda *See* Pneumonia intersticial aguda

descamativa, **646**, 648q, 648f

inespecífica, **646**

Pneumonia intersticial aguda, 637, 647, 648f

definição de, 637-638

diagnóstico de, 636f, 637

fisiopatologia da, 636t, 637-638

manifestações clínicas da, 638

radiografia torácica em, 643t

tratamento da, 638q

Pneumonia intersticial comum, 646, 645f

Pneumonia intersticial descamativa, 643t, **646**, 648q, 648f

Pneumonia intersticial inespecífica, 643t, **646**

diagnóstico de, 646

tratamento de, 646q

Pneumonia intersticial linfocítica e linfoide, 643t, **648**, 649q

Pneumonia lipoide, **667-668**, 667f

Pneumonia por aspiração, 667, 683-684
diagnóstico de, 683
epidemiologia da, 683
fisiopatologia da, 683
manifestações clínicas da, 683
microbiologia da, 683
tratamento da, 683q-684q
Pneumonia por *Pneumocystis jirovec*i, **2311-2320**
definição de, 2311
diagnóstico de, 2312-2314, 2312f-2315f, 2555-2563, 2557f-2558f, 2560f
diagnóstico diferencial de, 2312-2313
epidemiologia de, 2311
fisiopatologia da, 2312
imagem em, 2557-2558, 2558f-2560f
manifestações clínicas da, 2312, 2555-2556
opacidade em vidro fosco na, 2557-2558, 2558f
prevenção de, 2317-2319, 2543t-2546t, 2546-2547
prognóstico para, 2318-2319
resistente à medicação, 2316-2317
síndrome inflamatória de reconstituição imune e, 2578t, 2579-2580, 2580f
terapia HAART e, 2317-2319
tratamento da, 2315q-2317q, 2313f, 2316t
vs. pneumonite intersticial inespecífica, 2561-2562
Pneumonias intersticiais idiopáticas, **644**, 645f-647f, 646t
Pneumonite
hipersensibilidade, **649**, 651q
intersticial
aguda, 869, 868t, 871q, 882, 883, 885t, 886f
biópsia em, 885-886, 885t, 886f
crônica, 882, 883, 886f-887f

    - granuloma na, 885-886
    - relacionada à drogas/fármacos, 883, 884t
    - relacionada à obstrução, 886
  - na toxoplasmose, 2353
- Pneumonite intersticial
  - inespecífica, infecção pelo HIV e, 2561-2562
  - linfocítica, infecção pelo HIV e, 2562-2563
- Pneumonite intersticial inespecífica, infecção pelo HIV e, 2561-2562
- Pneumonite intersticial linfocítica, infecção pelo HIV e, 2562-2563
- Pneumonite por hipersensibilidade, **649**, 2304-2305
  - biopatologia da, 648
  - crônica, 656
  - diagnóstico de, 650
  - epidemiologia de, 649
  - lavagem broncoalveolar na, 606t
  - manifestações clínicas da, 649
  - relacionada à ocupação, 653t, 656-657, 656t
  - tratamento da, 651q
- Pneumoperitôneo, 966f
- Pneumotórax, **703**
  - epidemiologia de, 703
  - espontâneo, 289t, 711
  - fisiopatologia do, 704
  - imagem do, 600, 600f
  - manifestações clínicas de, 703, 703f
  - tensão, 600, 600f
    - relacionado ao trauma, 791
  - tratamento do, 703q
- Podagra, 2001, 2001f
- Poiquilotermia, 1643

Polegar do caçador, 1930
Polegar do esquiador, 1930
Polegar, esquiador (do caçador), 1930
Poliangeíte microscópica, 1985
Poliangeíte, microscópica, 1985
Poliarterite nodosa, 1980t-1981t, **1983**, 2942
biópsia em, 1983, 1983f
envolvimento gastrointestinal na, 1057, 1067
neuropatia vasculítica na, 2788-2789, 2789t
paraneoplásica, 1373t
Poliartrite
carcinomatosa, 2014
febril, epidêmica, **2505**
paraneoplásica, 1373t
relacionada à zoonoses, 2274t
Poliartrite carcinomatosa, 2014
Poliartrite febril, epidêmica, **2505**
Poliartrite febril epidêmica, 2505
Poliartropatia, paraneoplásica, 1373t
Policistina-1, 911
Policistina-2, 911
Policitemia, 1249-1251
congênita, 1252
Policitemia vera, **1247-1256**
definição de, 1247
diagnóstico de, 1249, 1250f, 1250t
epidemiologia da, 1248
fisiopatologia da, 1248-1255, 1248t
manifestações clínicas da, 1249, 1249t
prognóstico para, 1255

tratamento da, 1253q-1254q, 1255t
trombose na, 1320
vs. leucemia mieloide crônica, 1389
Policondrite relapsa, 2016
Polidipsia, 1662
primária, 1661-1662
vs. diabetes insipidus, 1663
psicogênica, 2890
Polidipsia psicogênica, 1662
Polidistrofia pseudo-Hurler, 1911t
Poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica (APECED), **1862**, 1863t
Polietileno glicol, na síndrome do intestino irritável, 995t
Polimialgia reumática, **1988-1991**
definição de, 1988
diagnóstico de, 1989-1990, 1990f
diagnóstico diferencial de, 1990-1991
epidemiologia de, 1988
fisiopatologia da, 1988-1989
manifestações clínicas da, 1989
tratamento da, 1991q
vs. artrite reumatoide, 1939t
Polimicrogiria, 2768
Polimiosite, **1974-1979**, 2803, 2803t
anormalidades pulmonares na, 648
anticorpos antinucleares na, 1901t
câncer e, 1977
definição de, 1974, 1975t
diagnóstico de, 1977
diagnóstico diferencial de, 1978t
epidemiologia de, 1975

fatores genéticos na, 1975
fisiopatologia da, 1975-1977
manifestações clínicas da, 1977, 1977t
paraneoplásica, 1370t, 1373t, 1374
prognóstico para, 1978
tratamento da, 1978q
Polimorfismo, 225, 1538
Polimorfismo de nucleotídeo simples, 225, 225f, 232, 1538
Polimorfismo genético, 225
Polineuropatia da doença crítica, **2790**
Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda *See* Síndrome de Guillain-Barré
Poliomielites, **2759-2760**
associada à vacina, 2759
atrofia muscular após, 2760
biopatologia da, 2483, 2759
definição de, 2759
derivada da vacina, 2483, 2759
diagnóstico de, 2760
diagnóstico diferencial de, 2760
epidemiologia de, 2759
imunização contra, 82t-86t, 88, 2760
para viajante, 2076
poliovírus derivado da vacina e, 2483
manifestações clínicas de, 2760
mortalidade com, 2484q-2485q
prevenção de, 2760
tratamento da, 2760q
Poliovírus derivado de vacina, 2483
Polipectomia, 977, 976f, 1473q
Polipeptídio intestinal vasoativo (VIP), secreção tumoral de, 1485t, 1488-1489

Pólipo(s)
  colo intestinal, **1474**
    adenomatoso, 1474, 1474f, 1475t *See also* Câncer colorretal
    hamartomatoso, 1474
    não adenomatoso (não neoplásico), 1474
  gástrico, 1467
  nasal, 2845-2846, 2845f
Polipose adenomatosa familiar, 1471, 1472f, 1471t
  genética da, 221t
  neoplasia do intestino delgado e, 1469
Polipose associada a MUTYH, 1471t, **1473**
Polipose juvenil, 1471t, 1473
Polipose juvenil familiar, 1471t, 1473
Polirradiculomielite, citomegalovírus, 2447-2448
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, 2785t, 2784-2785
Polissonografia, 706, 707f-708f, 2667
Poliúria, **843**, 842t, 1662 *See also* Diabetes insipidus
Poluição do ar, 101, 97t
  DPOC e, 618
Pontilhado basofílico, 1172f-1173f, 1175t
Pontos dolorosos, na fibromialgia, 2007
Pontos gatilho, na dor miofascial, 2009-2010, 2010t
Pó, ocupacional, 621
Porfiria, **1565-1574** *See also* Porfiria aguda intermitente Porfiria cutânea tardia
  classificação da, 1566
  deficiente em ALA desidratase, 1565f, 1566t, **1571**
  definição de, 1565-1573
  diagnóstico de, 1573-1574, 1573t
  doença hepática na, 1128
  dual, 1573

eritropoiética, congênita, 1565f, 1566t, **1573-1574**
hepatoeritropoiética, 1565f, 1566t, **1572**
variegata, 1565f, 1566t-1568t, **1573-1574**
Porfiria cutânea tardia, **1569**
definição de, 1569
diagnóstico da, 1566t, 1571
fisiopatologia da, 1565f, 1569, 1566t
gene HFE na, 1581
manifestações clínicas da, 1127, 1570, 2915, 2915f-2916f, 2928, 2929f
tratamento da, 1565f, 1570q, 2928
Porfiria deficiente em ácido d-aminolevulínico (ALA) desidratase, 1565f, 1566t, 1571
Porfiria eritropoiética, congênita, 1565f, 1566t, **1573-1574**
Porfiria hepatoeritropoiética, 1565f, 1566t, **1572**
Porfiria intermitente aguda, **1565**, 1566t
ataques induzidos por fármacos/drogas na, 1567, 1568t
diagnóstico de, 1566-1568
distúrbios lipídicos e, 1552t
epidemiologia de, 1566
fármacos/drogas seguras em, 1568t
fatores precipitadores na, 1567
fisiopatologia da, 1566, 1565f
manifestações clínicas da, 1565-1566
tratamento da, 1568q-1569q
Porfiria variegata, 1565f, 1566t-1568t, **1573-1574**
Porfirina
plasmática, 1573
urinária, 1573
Porfobilinogênio urinário, 1566-1568, 1566t
Posaconazol, 2285
efeitos adversos do, 2286

formulações à base de, 2285
indicações para, 2286
interações medicamentosas com, 2286
na mucormicose, 2310
Pós-carga, 308-309
na insuficiência cardíaca, 342
Postura
descerebrada, 2662t-2663t, 2663-2664
descorticada, 2662t-2663t, 2663-2664
na doença de Parkinson, 2699
Postura decorticada, 2662t-2663t, 2663-2664
Postura descerebrada, 2662t-2663t, 2663-2664
Potássio, **843-850**
alimentação, 843
deficiência de *See* Hipocalemia
diretrizes de consumo para, 1586t-1587t
efeitos do exercício no, 845
equilíbrio externo, 843, 846
equilíbrio interno, 844-846, 845t
excesso de *See* Hipercalemia
funções do, 843
homeostasia do, 843
interação da digoxina com, 851
manejo renal do, 827, 844, 844f
na cetoacidose diabética, 1705, 1704f
na hipocalemia, 850
pós-operatório, 2884
proporção intracelular-para-extracelular do, 844
secreção de, 844-845
sérico, 843

terapia nutricional e, 1596
urinário, 815-816, 844, 847
Potenciais evocados, 2591-2592, 2591f
na esclerose múltipla, 2727f-2728f
Potencial de ação, cardíaco, 304, 304f-305f, 386-387, 386f-387f
Potencial de ação do nervo sensitivo, 2781
Prader-Willi síndrome, 228, 1742
Praga, **2189-2196**, 2271t
bioterrorismo com, 105t-106t, 106, 680, 2190, 2193t
bubônica, 2191, 2192f
definição de, 2189, 2190f
diagnóstico de, 2192
diagnóstico diferencial de, 2192
em animais, 2190
epidemiologia da, 2190, 2190f
fisiopatologia da, 2191, 2192f
manifestações clínicas da, 2191-2192
pneumônica, 2191-2192, 2193q, 2193t
prevenção de, 2192-2193
prognóstico para, 2193
septicêmica, 2191, 2497t
tratamento de, 2193q, 2193t
Pralatrexato, 1340t-1349t
Pralidoxina, na toxicidade de compostos organofosforados, 782t-786t
Pramipexol
na doença de Parkinson, 2702t-2704t
na síndrome das pernas inquietas, 2713q
Pramlintida, no diabetes mellitus, 1700, 1718t
Pramoxina, 2898t-2899t, 2910-2911
Prasugrel, 210-212

no IM com elevação do segmento ST, 508, 513t
Prática de atenção, 215
Praziquantel, 2326
efeitos adversos de, 2326
na esquistossomíase, 1138t, 2387q
na infecção por tênia, 2325, 2378t
Prazosina, na hipertensão, 439t
Pré-albumina ligante de tiroxina, 1666
Pré-carga, 307
na insuficiência cardíaca, 343
Precauções universais, 2532-2533, 2534t, 2899
Prednisolona, 195t *See also* Corticosteroide(s)
na síndromes de alta altitude, 661-662
Prednisona, 195t, 1340t-1349t *See also* Corticosteroide(s)
na doença intestinal inflamatória, 1048t
na dor, 166t
Pré-eclampsia, 1128, 1293, **1790**
definição de, 1790
diagnóstico de, 1791
epidemiologia da, 1790
fisiopatologia da, 1791, 1791f
prevenção de, 1792
prognóstico para, 1792
tratamento da, 1792q, 1792t
Pregabalina
na dor, 166t
no prurido, 2898t-2899t
Pré-hipertensão, 430-431
Prematuridade, retinopatia da, **2828**
Preparação de Tzanck, 2905-2907, 2906f

Presbicusia, 133, 2853
Presbiopia, 2812-2813
Prescrição de exercício, 70
Prescrição, exercício, 72
Presenilina, 2641-2642
Preservativo
feminino, 1783
masculino, 1783, 2072
na prevenção da infecção pelo HIV, 2072, 2532
Pré-síncope, **389-392**
Pressão arterial média, 743
Pressão atrial direita, 307t
Pressão atrial esquerda, 307t
Pressão cardíaca, 337-338, 337f
na doença valvar, 337-338, 337f-338f
Pressão da aorta, 307t, 337f
na estenose da aorta, 338f
na estenose mitral, 338f
Pressão da artéria pulmonar, 307t, 327-328
Pressão do pulso, no choque, 745t
Pressão expiratória final positiva (PEEP), 736
auto-, 737-738, 737f
na insuficiência respiratória aguda, 728-729, 733f
Pressão expiratória, máxima, 723
Pressão inspiratória, máxima, 723
Pressão intracraniana (ICP)
diminuição da, 1442, 1442t
elevação da, **1440**, 1441t-1442t
Pressão intraocular, 2812
Pressão pleural, na asma, 612

Pressão portal, 1023
Pressão positiva das via aéreas contínua (CPAP), 734
na insuficiência respiratória aguda, 728-729
Pressão positivas das vias aéreas (PAP), na apneia obstrutiva do sono, 707-709, 708f
Pressão sanguínea
aferição da, 34, 65, 433-434
alta, 37 *See also* Hipertensão
alterações relacionadas à idade na, 129
ambulatorial, 433-434, 434t, 434f
anormal, 34t-35t, 34
baixa, 37 *See also* Hipotensão
consultório, 433
diastólica, 430, 431t, 432f
dieta e, 433
domiciliar, 433-434
efeitos da ciclosporina na, 197-198
fatores comportamentais e, 433
jaleco branco, 433-434
na disfunção autônoma, 2778, 2777t
na doença das células falciformes, 1227
na emergência, 447
na estratificação do risco cardiovascular, 438, 435f
na gravidez, 1790
no choque, 745t
normal, 28, 431t
para exame físico, 6
sistólica, 430, 431t, 432f
valores alvo para, 435t
valores familiares para, 433
Pressão sanguínea do jaleco branco, 433-434

Pressão sanguínea pulmonar, 448-449

Pressão transjugular, na doença hepática, 1093

Pressão venosa central (CVP), 307t

na hipovolemia, 830

Pressão ventricular direita, 307t

Pressão ventricular esquerda, 307t, 337f

em insuficiência mitral, 338f

na estenose da aorta, 338f

na estenose mitral, 338f

Prevalência, 38

Priapismo, na doença das células falciformes, 1226, 1229

Primaquina, na malária, 2328, 2334t, 2335

Probabilidade, 32, 42t-43t

impacto do resultado do teste, 42-44, 43t, 42t

Probabilidade relativa, 52

Probenecida, na gota, 2003

Probióticos

na diarreia aguda, 1027

na síndrome do intestino irritável, 995t

problemas cognitivos leves, **2639-2640**, 2639t

Procainamida, 410t-411t

farmacocinética de, 154t

na insuficiência renal, 157t

Procalcitonina, na meningite bacteriana, 2736

Procarbazina, 1340t-1349t

Procedimento de Puestow, 1077

Procedimento Maze, 430

Procedimentos odontológicos, profilaxia antibiótica para, 470, 544, 543t-544t

Processamento de antígeno, 255, 257f

Proclorperazina, na náusea e vômito, 964t-965t

Proctite
Chlamydia trachomatis, 2218
na colite ulcerativa, 1050
Produtos à base de oxicoco (cranberry), 2068
Produtos lácteos, má absorção de, 1034
Produto tempo-pressão, 724
Profissionais de saúde
infecção em, 2057-2058
infecção pelo HIV em, 2534-2536
prevenção de, 2534-2536, 2534t-2535t
transmissão para o paciente, 2535-2536
Profissionalismo, 3-4, 3t, 55
Progeria, 1543
Progesterona
anafilaxia e, 1881, 1883
síntese de
Progestina *See also* Contraceptivos orais
efeitos metabólicos da, 1784
injetável, 1786
Prognóstico, comunicação de, 15, 17f
Proguanil, na malária, 2328, 2334t, 2335
Pró-insulina, 1727t
Prolactina, 1651
deficiência de, **1651**
excesso de, 1642, 1642t, **1651**
na amenorreia, 1768, 1769f
produção tumoral de, 1367-1368, 1647t, **1651**, 1752
testes para, 1650t
Prolapso da valva atrioventricular esquerda (mitral), **529**
avaliação não invasiva de, 530

definição de, 529
diagnóstico de, 430
endocardite infecciosa e, 535, 534t
exame físico no, 529-530
história do paciente em, 530
murmúrio no, 295t
prognóstico para, 531
tratamento de, 530q
Prolongamento do intervalo QT *See* Síndrome do QT longo
Prometazina
na náusea e vômito, 964t-965t
no prurido, 2910t
Promielócito, 1271, 1272f
Pro-opiomelanocortina (POMC), 1638
Propafenona, 410t-411t
Propiltiouracil, na tireotoxicose, 1673-1674
Propofol, 2878-2879
Proporção, estatística, 38

Proporção, estatística, 38

Proporção proteína-creatinina, 816
Propoxifeno, 167t
Propranolol
na ansiedade, 2600t
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
no tratamento da dependência alcoólica, 184t
Pró-proteína convertase subtilisina-like/kexin tipo, 9, 1546t, 1547
Proptose, 2817, 2816f
Prosopagnosia, **2635-2636**
Prostaglandina D 2, na anafilaxia, 1881

Prostaglandina E 1, na disfunção erétil, 1756
Prostaglandina(s), 203-206
biosíntese de, 203, 204f
na inflamação, 272
na insuficiência cardíaca, 344
Prostanoides, 203-206
avaliação dos, 204
biossíntese de, 203, 204f
na inflamação, 272, 276
Prostatectomia
na hiperplasia prostática benigna, 924
no câncer de próstata, 1520-1522, 1522t
Prostatectomia transuretral (TURP), na hiperplasia prostática benigna, 927
Prostatite, **925**
definição de, 925, 925t
diagnóstico de, 927
diagnóstico diferencial de, 927
epidemiologia de, 925
fisiopatologia da, 924
manifestações clínicas da, 924-925, 926f
prognóstico para, 927
tratamento de, 927q
Prostatodinia, 924, 925t
Protease(s), na inflamação, 274-275, 274t
Proteassomas, no câncer, 1362
Proteína, 4, 1, 1203-1205, 1204f
Proteína básica principal, 1280
Proteína C
ativada
na febre hemorrágica viral, 2498

recombinante
na CID, 1313q-1314q
no choque séptico, 763-765
resistência à, 1317
deficiência de, 1316
Proteína catiônica de eosinófilos, 1280
Proteína C ativada
nas febres hemorrágicas virais, 2498
recombinante
na CID, 1313q-1314q
no choque séptico, 763-764
resistência à, 1317
Proteína C ligante de miosina, 370t
Proteína C-reativa, 255
na doença cardiovascular, 301, 481
na doença reumática, 1898
no IM com elevação do segmento ST, 503
Proteína de Bence Jones, 819, 1419
Proteína de membrana associada ao lisossoma, 2, 370t
Proteína de Tamm-Horsfall, 817-818
Proteína de transferência de colesteril- éster, 1546t, 1547
Proteína de transferência microssomal, 1547
Proteína Gla, 67
Proteína LIM, 370t
Proteína p53, 1359-1360, 1360f
Proteína R, 1231
Proteína relacionada ao *agouti*, 1621t
Proteína relacionada ao paratormônio, 1832
na hipercalcemia da malignidade, 1363
secreção tumoral de, 1489-1490

Proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade, 1546t, 1546
Proteína(s)
alimentar
absorção de, 1035, 1813
diretrizes para, 1587t
nefrolitíase e, 903, 906
osteoporose e, 1586
CSF, 2588t, 2736, 2736t
de Bence Jones, 820
diversidade nas, 1538, 1538t
ligação de fármacos nas, 154t, 156
membrana de eritrócitos, 1203-1208, 1204f
na ascites, 1024-1000, 1148t
na nutrição parenteral, 1601t-1602t, 1603
perda intestinal de, 1043
urinário, 816, 872 *See also* Proteinuria
Proteínas M (monoclonal), 1416-1417, 1417f, 2786-2787
Proteínas monoclonais (M), 1416-1417, 1417f, 2786-2787
Proteínas receptor do nod-like (NLR), 273
Proteínas tradutoras de sinal e ativadores de transcrição de (STAT), 998, 1635
Proteína S (vitronectina), 285
Proteína Tau, 2645-2646
Proteína transportadora no processamento de antígeno (TAP), 256, 257f
Proteinose alveolar *See* Proteinose alveolar pulmonar
Proteinose, alveolar *See* Proteinose alveolar pulmonar
Proteinose alveolar pulmonar, **636**
diagnóstico de, 637, 636f, 639f
epidemiologia da, 636-637
fisiopatologia da, 636t, 637
lavagem broncoalveolar na, 606t

manifestações clínicas da, 637
tratamento da, 637q-638q
Proteinúria, 816-817
Bence Jones, 820, 1419
epidemiologia de, 873
na doença glomerular, 873
na nefrite intersticial aguda, 883
nas nefropatias diabéticas, 897, 895f
Proteoglicanas, 1908, 1908t
Proteoma, 240
Proteômicos, 240
Protetor de quadril, 133
Protoporfiria
eritropoietica, 1565f, 1566t, **1570-1573**
ligada ao X, 1566t, 1571
Protoporfiria eritropoiética, 1565f, 1570-1573
definição de, 1570
diagnóstico de, 1570
fisiopatologia da, 1566t, 1570-1571
manifestações clínicas da, 1566t, 1571
tratamento da, 1570q
Protoporfiria ligada ao X, 1566t, 1571
Protoporfirina, eritrócito, 1573
Protrombina, mutação G20210A da, 1317
Prucaloprida, 990q
Prurido, **2898**, 2898t-2899t
na doença hepática, 1088
na oncocercíase, 2403, 2404q-2405q
na urticária, 1874
paraneoplásica, 1373t

tratamento de, 2899, 2898t-2899t
Prurido anal, 1082
Prurigo nodular, 1090, 1091f, 2566-2567
Pseudoaneurisma, artéria renal, 794f
Pseudoatetose, 2628, 2779-2780
Pseudocisto, pancreático, 977-978, 1078, 1079f
Pseudocisto pancreático, 977-978, 1078, 1079f
Pseudoclaudicação, 562, 561t
Pseudoefedrina, em resfriados, 2422, 2423t
Pseudofratura, na osteomalácia, 1827, 1827f
Pseudogota *See* doença de deposição de pirofosfato de desidratado (CPPD)
Pseudo-hemoptise, 591
Pseudo-hiperfosfatemia, 866-867
Pseudo-hipoaldosteronismo, 847-848, 859, 917t
Pseudo-hiponatremia, 837
Pseudo-hipoparatireoidismo, 1539-1540, **1838**, 1838f
Pseudomicetoma, 2322-2323
Pseudoporfiia, **2928**
Pseudo-pseudo gota, **2005**, 2005f, 2005t
Pseudotrombocitopenia, 1283-1285
Pseudo-tromboflebite, 1931, 1935-1937
Pseudotumor, orbital, 2817, **2827**
Pseudoxantoma elástico, 1068, **1916**, 2938-2939
adquirido, 1916
Psicose, 2593t-2594t, **2600**
Psitacose, 105t, **2220-2221**, 2272t
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Psoríase, 2902, 2902f, 2904, 2905f, **2915-2920** *See also* Artrite, psoriaseforme
associações HLA e, 264t
diagnóstico de, 2916

epidemiologia de, 2915
eritrodérmica, 2915-2916
fisiopatologia da, 2915
gutata, 2915-2916
infecção pelo HIV e, 2566-2567
inversa, 2915-2916
manifestações clínicas da, 2915, 2915f-2917f, 2952f
palmoplantar, 2915-2916
pustular, 2915-2916, 2931
tratamento da, 2908, 2916q, 2917t
alefacept na, 2910, 2917t
inibidor do fator de necrose tumoral-α na, 200
ustequinumabe na, 201, 2917t
Pterígio, 2819, 2819f
Ptose, 2806, 2816, 2816f
Pubarca, prematura, 1761
Puberdade, 73, 75f
no sexo feminino, 1759, 1758f, 1768t
assincrônica, 1760, 1760t, 1762
atrasada, 1759, 1760t, 1762
heterossexual, 1759-1762, 1760t
isossexual, 1760
precoce, 1641, 1760, 1760t
diagnóstico de, 1760
exame físico na, 1761
imagem em, 1761
testes laboratoriais na, 1761-1763
tratamento de, 1762q
no sexo masculino, 1748, 1748f, 1748f
atrasada, 1748-1749

precoce, 1641, 1749
pseudo-precoce, 1749
precoce, 1641
no sexo feminino, 1761, 1760t, 1762q
no sexo masculino, 1749
Puberdade precoce *See* Puberdade
Pulmão de pipoca, 653t
Pulmão de Thatcher, 656-657
Pulmão do coletor de cogumelos, 656-657, 656t
Pulmão do cortador da casca de bordo, 656-657, 656t
Pulmão do fazendeiro, 656-657, 656t
Pulmão do lavador de queijo, 656-657
Pulmão do trabalhador de flocos de nylon, 653t
Pulmão do trabalhador de metal, 656-657, 656t
Pulmão do umidificador, 656-657, 656t
Pulmão(ões) *See also* Pulmonar Respiratório Ventilação
alterações relacionadas à idade no, 130-131
avaliação pré-operatória de, 2870-2871
biópsia de, 604
na asbestose, 658, 659f
na histoplasmose, 2287
na infecção por *Mycoplasma*, 2211
na sarcoidose, 672
no câncer, 1454, 1455f
câncer do *See* Câncer de pulmão
efeitos da subnutrição no, 1594
efeitos tóxicos em, 774
elasticidade do, 618-619
exame de, 9
na avaliação nutricional, 1590t

na cirrose, 998

na doença cardiovascular, 292

na doença gastrointestinal, 948

na doença hepática, 1091-1092, 1091f, 1092t

na doença pélvica inflamatória, 2142

na dor abdominal, 953-957, 954t-957t

na insuficiência cardíaca, 346

no trauma, 794-795, 794f

hiperlucente, 634-635

imagem do, **595-601** *See also* Radiografia de tórax

lesão do *See* Lesão pulmonar

linfoma de, 1460

mesotelioma de, 1460

na fibrose cística, 628, 628 *See also* Fibrose cística

pipoca, 653t

preso, 702-703

sarcoma de, 1461

transplante de *See* Transplante pulmonar

tumores carcinoides de, 1460

tumores neuroendócrinos de, 1460

Pulmão preso, 703

Pulmões hiperlucentes, 634-635

Pulso

aferição do, 34

anormal, 34t-35t

carótida, 9, 293, 293f

diminuição do, 36

elevação do, 36

para exame físico, 28-29

veia jugular, 292, 293f, 293f

Pulso alternante, 348
Pulso carotídeo, 9, 292, 293f
Pulso de Corrigan, 530
Pulso de Quincke, 531
Pulso paradoxal
no choque, 745t
no tamponamento cardíaco, 548
Punção lombar, 2588-2589 *See also* Exame do líquido cerebrospinal
Punho
artrite reumatoide do, 1936, 1936f
gânglios do, 1930
reposição do, 2023
tenossinovite de De Quervain do, 1930, 1930f
Pupila de Argyll Robertson, 2823
Pupila(s), 2813f, **2814-2815**
anormalidades da, 2833-2834, 2833f-2834f
Argyll Robertson, 2823
aumentada, 2833, 2834f
branca, 2817, 2817t
de Adie, 2833, 2833f
exame de, 2813, 2813f, 2833
no coma, 2662-2663, 2662t-2663t
fisiologia da, 2833, 2833f
grandes, 2817
miótica, na intoxicação aguda, 771, 772f
pequena, 2817, 2833-2834, 2834f, 2834t
Pupila tônica de Adie, 2833, 2833f
Púrpura de Henoch-Schölein, 880, 1986
manifestações clínicas da, 880, 1058, 1067, 1300, 1986, 2925
patologia de, 1981t

Púrpura fulminante, 2923, 2924f
Púrpura trombocitopênica, 823
autoimune, 268t
idiopática, 79t, **1290-1291**, 1291t
no lúpus eritematoso sistêmico, 1957
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
trombótica, 902, **1292**, 1292f, 1292t
hemólise com, 1202t
infecção pelo HIV e, 2569-2570
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Pustulose exantemática, aguda, **2931**, 2931f, 2935
Pustulose exantemática generalizada aguda, 2931, 2931f, 2935
PYY, 1621t

Q

Quadril, 1928f
artrite inflamatória do, 2018, 2019f
distúrbios do, 1931
osteoartrite do, 1924, 1924f
reposição do, 2020-2021, 2021f, 2022f
infecção após, 1996
Qualidade do cuidado, 18-19, 20f, **54-55**, 53t
ambiente para, 54-55
definição de, 56, 53t
medida de, **47-52** *See also* Medida(s) Aferição
melhora da, 54
na doença crônica management, 55
problemas com, 53
tríade de Donabedian de, 56, 53t
Quase afogamento, 660
Queda(s)

avaliação após, 133
avaliação para, 121t, 125-126
prevenção de, 133
risco para, 132, 132-133
Queilite, angular, 2841
Queilite angular, 2841
Queimadura, 795-796
agentes anabolizantes em, 797
avaliação da, 795, 795t
choque com, 796
corrente elétrica, 788, 788f-789
epidemiologia da, 795
estado hipermetabólico na, 797
fase de resuscitação da, 795-796
fase de sepse hipermetabólica da, 797
fase pós-ressuscitação da, 796
fisiopatologia da, 795
hemólise com, 1202t
infecção na, 797, 797t
infecção por *Acinetobacter* com, 2173
infecção por *Pseudomonas aeruginosa* com, **2170-2172**
lesão infraglótica com, 795t, 796
lesão por inalação de fumaça com, 664, 795-796, 795t
lesão supraglótica com, 795t, 796
manejo das vias aéreas, 795
perda de água na, 796
raio, 789, 790f
suporte nutricional na, 797
tamanho da, 796, 795t
terapia antitrombótica na, 211t-212t

toxicidade do monóxido de carbono com, 795-796, 795t
tratamento de, 795-796, 795t
Queimadura solar, 102
Queloides, **2945**, 2951, 2951f
Questionário AUDIT, 182
Questionário CAGE, 182, 182t
Questionário de saúde do paciente (PHQ-9), para depressão, 126
Questionários, 49
para depressão, 126
para exposição ocupacional/ambiental
para exposição ocupacional/ambiental, 94-95
Questões legais, na terapia com células-tronco, 245
Quetiapina, 2601t-2602t
na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Quiasma óptico, lesões do, 2832
Quilomícron(s), 1545, 1546t, 1547
Quilotórax, 701t, 702
Quimera, 227
Quimiocinas, na inflamação, 272
Quimioprevenção, 65t, 65
Quimiotaxia, 1273-1274, 1274f
defeitos na, 1275, 1276t-1277t
Quimioterapia, 1337-1339, 1337t, 1340t-1349t
adjuvante, 1338
antieméticos com, 964t-965t, 1339-1350
cardiomiopatia dilatada com, 376-377
combinação, 1337-1338
complicações gastrointestinais da, 1015
diarreia e, 1025
doença pulmonar intersticial com, 642t

encefalopatia reversível posterior com, 2049
expressão gênica na, 239
fator estimulador de colônias de granulócitos com, 998
hepatotoxicidade do, 1126
hipogonadismo com, 1751, 1771
insuficiência cardíaca e, 362-364
malignidade secundária com, 1355-1356, 1355t
na leucemia linfoblástica aguda, 1384-1385
na leucemia linfocítica crônica, 1397, 1397t
na leucemia mileoide aguda, 1385-1386, 1385t
na síndrome carcinoide, 1736
na síndrome mielodisplásica, 1380
neoadjuvante, 1337
neutropenia com, 2044-2046, 2045t, 2046f
no câncer cervical, 1514q
no câncer colorretal, 1479
no câncer da bexiga urinária, 1501q-1503q
no câncer de cabeça e pescoço, 1448q-1450q
no câncer de mama, 1507-1509, 1507t
no câncer de origem primária desconhecida, 1535
no câncer de ovário, 1515q
no câncer de pâncreas, 1483q-1484q
no câncer de testículos, 1517q-1519q
no câncer endometrial, 1514q-1515q
no câncer gástrico, 1465-1466
no linfoma não Hodgkin, 1405q, 1405t, 2572q
paliativa, 1338
resistência tumoral à, 1363
toxicidade do, 161
trombopoietina com, 1169-1170

Quinapril, na hipertensão, 439t
Quinidina, 410t-411t
na malária, 2329, 2334t, 2335
Quinino
na alteração de fármacos, 191
na malária, 2329, 2334t
Quinolonas, 2081t, 2083t-2085t, 2087
efeitos adversos das, 2089t
resistência à, 2082t
Quinta doença, 2451, 2452f, 2453t
Quinupristina/dalfopristina, 2081t-2085t, 2088
Quociente respiratório, 723

R

Rabdomiólise, 806, 2795
adquirida, 807t, 809-810
definição de, 806
diagnóstico de, 809
diagnóstico diferencial de, 810
epidemiologia da, 806
etiologia da, 807-809
exercício, 806-808, 807t-808t
fisiopatologia da, 807, 808f
hereditária, 807t, 808
manifestações clínicas da, 808
na infecção pelo vírus Influenza, 2431
níveis de creatina cinase na, 809
prevenção de, 810, 810t
prognóstico para, 814
relacionada à drogas/fármacos, 806-808, 807t
relacionada à infecção, 808

relacionada ao trauma, 808
testes da mioglobulina, 810
tratamento de, 810q-811q, 810t
Rabdomiossarcoma, 1448-1449
Rabeprazol, na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
Raça
câncer e, 1354
doença cardiovascular e, 300
Racecadotril, na diarreia aguda, 1027
Radiação
eletromagnética, 97, 97t, 99t
de frequência extremamente baixa, 103
infravermelha, 99t, 103
ionizante, 97, 99t
exposição anual à, 99t
exposição tóxica à *See* Lesão por radiação
micro-ondas, 99t, 103
radiofrequência, 103
terapêutica *See* Radioterapia
ultravioleta, 99t, 102, 133, 1354-1355, 2897-2898
Radiação de radiofrequência, 103
Radiação eletromagnética, 97, 97t, 99t, 103, 1354-1355
Radiação ultravioleta, 99t, 102, 133, 1354-1355, 2897-2898
Radiculopatia, **2626-2627**
cervical, 483, 2627q
definição de, 2625
diagnóstico de, 2625
diagnóstico diferencial de, 2625
fisiopatologia da, 2625
imagem em, 2625

lombar, 2627q
manifestações clínicas da, 2625
no mieloma múltiplo, 1421
tratamento de, 2627q
Radiografia de tórax, 595
adenopatia hilar em, 643t
adenopatia mediastinal na, 643t
anatomia cardíaca na, 308-309
aumento da câmara cardíaca na, 309-310, 310f-311f
aumento dos volumes pulmonares na, 643t
broncograma aéreo na, 597
calcificação cardíaca na, 311-312, 311f-312f
dano alveolar difuso em, 598, 596f
diminuição dos volumes pulmonares na, 643t
distribuição da doença em, 597-598, 599f, 599t
doença pleural maligna na, 600
doença pulmonar apical na, 597-598, 599f
doença pulmonar basilar, 597-598, 599f
em abscesso hepático piogênico, 1129
em derrame pericárdico, 312, 313f, 549, 549f
em doença pleural, 598-599, 600f, 643t
em doença pulmonar difusa, 596-598, 596f-597f, 595t
em edema pulmonar, 314-315, 314f, 597, 596f
em efusão pleural, 698, 700f
em hemorragia alveolar difusa, 638
em insuficiência mitral, 522t, 526-527
em pneumonia, 679, 659f
em pneumonia intersticial descamativa, 646-647
em pneumonia intersticial idiopática, 643t
em pneumonia intersticial linfocítica e linfoide, 648-649

em pneumonia intersticial não específica, 646
em pneumonia lipídica, 667
em pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2312, 2313f, 2558, 2557f-2558f
em pneumonia por varicela, 596f
em pneumotórax, 599, 600f, 643t, 703, 703f
em proteinose alveolar pulmonar, 637, 636f
em psitacose, 2220-2221
em teratoma mediastinal, 600f
em tosse crônica, 590
espaço claro retroesternal na, 309
espessamento pleural difuso na, 600
espessamento septal em, 643t
faveolamento na, 597, 643t
grandes opacidades na, 596f-597f, 595t
infiltrados migratórios na, 643t
infiltrados recorrentes na, 643t
linfonodos na, 598, 599t
linhas A de Kerley na, 596-597, 596f
linhas B de Kerley na, 596-597
linhas C de Kerley na, 596-597
listras mediastinais na, 600f
micronódulos na, 598, 643t
na alergia, 1856-1857
na amebíase, 2370f
na angina pectoris, 484
na artrite reumatoide, 1938, 1938f
na asma, 613
na atelectasia, 634, 634f
na coarctação da aorta, 475, 466f
na coccidioidomicose, 2290, 2290f

na criptococose, 2557f-2558f
na dissecção da aorta, 557
na doença de Chagas, 2341f
na doença do berílio, 657q, 658f
na doença dos legionários, 2201, 2201f
na doença pulmonar intersticial, 641, 643t
na doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória, 646
na DPOC, 622, 622f
na endocardite infecciosa, 536
na esclerose sistêmica, 1996
na esporotricose, 2296-2297
na estenose da aorta, 522t, 523
na estenose mitral, 522t, 526
na hipertensão arterial pulmonar, 315
na hipertensão pulmonar, 451, 453f
na histiocitose das células de Langerhans, 651
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2211, 2212f
na infecção por Mycobacterium spp. não tuberculosa, 2253
na insuficiência cardíaca, 347
na insuficiência respiratória aguda, 727, 728f
na nocardiose, 2278
na pneumonia criptogênica em organização, 647
na pneumonia intersticial aguda, 637-638
na pneumonia por aspiração, 683-684
na pneumonite por hipersensibilidade, 649
na regurgitação da aorta, 522t, 530
na sarcoidose, 670-671, 670f, 671t
na silicose, 659, 659f
na tetralogia de Fallot, 467, 467f
na tuberculose, 679, 659f, 2244, 2245f-2246f, 2556-2557, 2557f-2558f

no antraz, 2117, 2118f
no câncer de pulmão, 1456
no carcinoma de células bronquialveolares, 640
no derrame subpulmonar, 600
nódulos acinares na, 597
nódulos pulmonares na, 598, 599f
no IM com elevação do segmento ST, 503
no linfoma de Hodgkin, 1413f
no paciente infectado pelo HIV, 2556-2557, 2557f-2560f
normal, 643t
no sarcoma de Kaposi, 2558, 2558f
no trauma, 792, 793f
opacidade em vidro fosco na, 598, 596f
padrão alveolar na, 597
padrões brônquicos na, 597
padrões lineares na, 596-597, 596f
padrões reticulares na, 597, 596f
padrões vasculares na, 598, 598f
pequenas opacidades na, 596-598, 596t
placas pleurais na, 599, 600f
portátil, 316, 597
tamanho do coração na, 309, 309f
vasculatura pulmonar na, 312-313, 314f
veias cardíacas na, 315, 315f
volume pulmonar na, 598, 598f, 598t

Radiografia *See also* Radiografia de tórax
em distúrbios gastrointestinais, 954t-956t, 952, 966, 966f
na acalasia, 1005, 1006f
na artrite psoriaseforme, 1950
na artrite reativa, 1949, 1949f
na artrite reumatoide, 1904, 1904f, 1937f
na artrite séptica, 1993-1995
na condrocalcinose, 2004f
na displasia fibrosa, 1851, 1851f
na doença de Paget, 1845f
na doença hepática, 1092
na doença intestinal inflamatória, 1047
na doença reumática, 1903, 1904f, 1906f
na dor no pescoço, 2622
na epiglotite, 2427f
na espondilite anquilosante, 1947-1948, 1947f-1948f
na fratura osteoporótica, 1818-1819, 1818f
na gota, 2002
na gravidez, 1787, 1789t
na hemocromatose, 2015f
na hiperostose esquelética idiopática difusa, 2005f
na infecção por *Staphylococcus aureus*, 2092, 2092f
na isquemia intestinal, 1063
na má absorção, 1041
na mastocitose, 1890
na osteoartrite, 1925, 1937f, 2018f
na osteoartropatia hipertrófica, 2014f
na osteoesclerose, 1847
na osteomalácia, 1827, 1827f
na osteopetrose, 1850, 1849f

na pancreatite crônica, 1031
na stress fratura, 1932
na úlcera péptica perfurada, 1015f, 1023
no anel de Schatzki, 1008f-1009f
no crupe viral, 2426f
no divertículo de Zenker, 1007f-1108f
no divertículo epifrênico, 1008f-1009f
no espasmo esofageano, 1008, 1007f-1108f
no linfoma gástrico, 1466
no mieloma múltiplo, 1421, 1421f
no pneumoperitônio, 966f
Radioterapia, 1336-1337
câncer após, 1354-1355, 1355t
catarata com, 1332
diarreia com, 1026
disfunção hipotalâmica após, 1640
enterocolite com, 1040-1041, **1057**
hipogonadismo após, 1751, 1771
hipopituitarismo após, 1644
leucemia e, 1381, 1388
na leucemia linfocítica crônica, 1397
na síndrome de Cushing, 1683
neutropenia com, 1262
no adenoma de hipófise, 1648
no câncer colorretal, 1479
no câncer de cabeça e pescoço, 1448q-1450q
no câncer de próstata, 1521
nódulos de tireoide após, 1677
no mieloma múltiplo, 1423
Radônio, câncer e, 1354-1355, 1451-1452

Raiva, 2273t, **2757-2758**
diagnóstico de, 2757-2758
epidemiologia da, 2757-2758
imunização contra, 79t, 82t-86t, 90
para viajante, 2074t, 2076
manifestações clínicas da, 2757-2758
patologia da, 2757-2758
tratamento da, 2757q-2758q
Raízes dos nervos espinais, 2619, 2620f
distúrbios de, **2626-2627**
Raloxifeno
na osteoporose, 1822
na prevenção do câncer de mama, 1511
profilática, 68
Ramipril
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 356t
no IM com elevação do segmento ST, 510
Ranelato de estrôncio, na osteoporose, 1822
Ranibizumabe, 201
Ranitidina
na doença do refluxo gastroesofágico, 1003t
no prurido, 2910t
RANKL (ativador do receptor de ligantedo fator nuclear-κB), 1816, 1817f
Ranolazina, na isquemia miocárdica estável, 481-482
Rapamicina *See* Sirolimus
Raquitismo, 1606t-1609t, **1825-1830** *See also* Osteomalácia
definição de, 1825
hipofosfatêmico, 866, 1539t
Raquitismo hipofosfatêmico, 866, 1539t

Rasagilina, na doença de Parkinson, 2700, 2702t-2704t

Rash de drogascom eosinofilia e sintomas sistêmicos, **2935**, 2936f

Rash See also Exantema Pele, lesões de

diagnóstico diferencial de, 105, 2037

em psitacose, 2220

febre e, 2038-2039, 2039t

induzido por ácaro, 2408

na catapora, 2468, 2469f

na dermatomiosite, 1977, 1976f

na febre do Mediterrâneo familiar, 1918

na febre hemorrágica viral, 2494-2495

na febre maculosa das montanhas rochosas, 2261-2263

na febre tifoide, 2177

na infecção pelo HIV, 2564-2565

na infecção por enterovírus, 2484-2485, 2744

na meningite bacteriana, 2735

na sífilis secundária, 2222f, 2223

na varíola, 2455, 2456f

na varíola do macaco, 2456-2457, 2456f

no glucagonoma, 1487, 1487f

no hospedeiro neutropênico, 2047-2048

no lúpus eritematoso sistêmico, 1954, 1954f

no zóster, 2468, 2469f

relacionada à drogas/fármacos, 2089t, 2441t, **2934**, 2935t

relacionada à ocupação, 95t, 97

relacionado a gemifloxacina, 2031

relacionado ao alopurinol, 2003

Rash malar, 1953, 1954f

Razão de chances (Odds ratio), 39, 42t, 42

vs. taxas de risco, 38

Reabilitação pulmonar, na DPOC, 627

Reação de caça, 572

Reação de hipersensibilidade, **267-270** *See also* Alergia Anafilaxia

relacionada à drogas/fármacos, **2934**, 2935t, 2936f

tipo I, 267-268, 268f, 268t

tipo II, 268-269, 268t, 269f

tipo III, 268t, 269-270, 269f

tipo IV (delayed-type), 268t, 269, 270f

Reação de Jarisch-Herxheimer, 2228

Reação de Mazzotti, 2403

Reação de Weinberg, 1136

Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa

na febre hemorrágica viral, 2498

na infecção pelo vírus parainfluenza, 2427

na infecção pelo vírus sincicial respiratório, 2424

na infecção por enterovírus, 2483-2484

Reação em cadeia da polimerase (PCR)

em pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2314

na artrite séptica, 1993-1995

na aspergilose, 2305

na babesiose, 2373

na bronquite, 676

na doença de Chagas, 114, 2342

na doença de Lyme, 2234

na encefalite por Herpes simples, 2757t, 2757-2758

na encefalite viral, 2757t, 2757-2758

na giardíase, 2365

na infecção pelo vírus Varicela-zoster, 2469

na infecção por *Bartonella*, 2207

na infecção por *Clostridium difficile*, 2122

na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2213-2214
na malária, 2334
na meningite bacteriana, 2736
na meningite meningocócica, 2137
na meningite viral, 2736t, 2745
na pneumonia pneumocócica, 2099
na praga, 2192
na síndrome respiratória grave aguda, 2439
na toxoplasmose, 2356t, 2357
Reação hemolítica de transfusão, 994, 1325-1326
Reação leucemoide, 1257, 1258f
vs. leucemia aguda, 1384
vs. leucemia mieloide crônica, 1258, 1389
Reação leucoeritoblástica, 1257, 1258f
Reação vasovagal *See* Síncope, neurocardiogênico
Reações adversas medicamentosas, **158**, 1884 *See also* Alergia à medicamentos/drogas Interações medicamentosas
diagnóstico de, 161
epidemiologia de, 160
etiologia de, 160, 161t
relacionadas à vacinas, 78-79
Realimentação *See also* Nutrição, enteral Nutrição, parenteral
na desnutrição proteico-energética, 1596
Recém-nascido *See* Neonato
Receptor 1 do interferon-γ, defeitos no, 1276t-1277t, 1278
Receptor c-kit, 998
Receptor de acetilcolina, 2804, 2804f
anticorpos contra, 2804-2806, 2805f
deficiência de, 2805t, **2809-2810**
na transmissão neuromuscular, 2804, 2804f
Receptor de C3a, 285

Receptor de C5a, 285
Receptor de lipoproteína de baixa densidade, 1546, 1546t
Receptor de rianodina, 305
Receptor de secretagogo GH, 1637
Receptor de transferrina, 1013, 1191t
Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), no câncer de esôfago, 1461
Receptor do fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), 1261-1262
Receptor(es)
acetilcolina, 2804, 2804f
antidiurético, 1659
ativado pelo proliferador de peroxissoma, 1549
célula T, 255-256
citocina, 1635, 1634f
cubam, 1231
específico de antígeno, 255-256
farnesoide X, 1549
fator de crescimento epidérmico, 1461
fator estimulante de colônia de granulócitos, 1261-1262
Fc, 253-254, 254f, 267
hepático X, 1549
hormônio estimulante do folículo, 1656
hormônio tireoidiano, 1666
hormoônio, 1634-1635, 1634f-1935f
lipoproteína de baixa densidade, 1546, 1546t
matriz extracelular, 1909
nuclear, 1549, 1635-1636, 1636f
olfatório, 2849
paladar, 2849
peptídio, 1635, 1634f
pré-célula B, 258

reconhecedor de MHC, 253
reconhecimento padrão, 252-253, 254f, 270-271
rianodina, 305
secretagogo GH, 1637
tirosina cinase, 1635, 1634f
toll-like, 270-271
transferrina, 1012, 1191t
Receptores ativados por proliferador de peroxissomo proliferator (PPARs), 1549
Receptores Cubam, 1231
Receptores de células *killer* imunoglobulina-*like* (CD158), 254, 266
Receptores de células T, 255-256
Receptores de hormônio esteroide, 1635-1636, 1636f
Receptores de lectina tipo C (CD159), 252
Receptores de reconhecimento padrão, 252-253, 254f, 270-271
Receptores de tirosina cinase, 1635, 1634f
Receptores de transcrição de imunoglobulina-like (CD85), 254
Receptores Fc, 253-254, 254f, 266
Receptores nucleares, 1635-1636, 1636f
no metabolismo lipídico, 1549
Receptores peptídicos, 1635, 1634f
Receptores toll-like, 270-271
Receptores X hepáticos, 1549
Receptor *scavenger* B1, 1546t, 1546
Receptor secretagogo de hormônio de crescimento (GH), 1637
Receptor sensível ao cálcio, 1838
Receptor X farnesoide, 1549
Recusa, direito de, 7, 8t
Rede extracelular de neutrófilos, 1275
Redução de risco absoluto, 39
Redução de risco relativo, 39

Re-entrada do nó sinusal, 407, 406t
Reflexo de Cushing, 36
Reflexo H, 2589
Reflexo(s), 2585-2586, 2621t
  barorreceptor, 1660
    problemas de, 2776-2777
  Cushing, 36
  em distúrbios endócrinos, 1631
  H, 2589
  na neuropatia periférica, 2781
  vestibulo-ocular, 2662t-2663t, 2663-2664, 2835, 2858
Reflexo vestíbulo-ocular, 2662t-2663t, 2663-2664, 2835-2836
Refluxo esofageano, 289t, 2861 *See also* Doença do refluxo gastroesofágico (GERD)EX
Refluxo *See* Doença do refluxo gastroesofágico (GERD)
Refluxo vesicoureteral, 920-921
Refrigerantes, diarreia com, 1038
Registros, 395-396
  implantável, 395-396
Regra canadense de coluna-C, 2615-2616, 2616f
Regra de predição de Wells, 688t
Régua convicção-confiança, 62, 63f
Regulador de condutância de transmembrana da fibrose cística (CFTR), 627-628
Regulador esteroidogênico agudo, 1634
Regurgitação da aorta, 522t, **530**
  avaliação não invasiva na, 530, 531f
  choque cardiogênico com, 755
  definição de, 530
  diagnóstico de, 531-532
  ecocardiografia na, 327, 327t-329t
  exame físico na, 530

fisiopatologia da, 531
manifestações clínicas da, 530
sopro na, 295t
tratamento da, 531q
Regurgitação da valva atrioventricular esquerda (mitral), 522t, **525**
choque cardiogênico com, 755
diagnóstico de, 528, 528f
ecocardiografia na, 327, 327t-329t
epidemiologia de, 526
fisiopatologia da, 526, 527f
gradação da, 339
hemodinâmica da, 338, 338f
manifestações clínicas de, 528
murmúrio na, 295t
na insuficiência cardíaca, 365
pós-infarto, 512-513
tratamento de, 528q-529q, 529f
Regurgitação da valva pulmonar, 295t
Regurgitação, na doença esofageana, 1000
Regurgitação tricúspide, **532q-533q**
definição de, 532
diagnóstico de, 532
murmúrio na, 295t
na insuficiência cardíaca, 348
tratamento da, 531q
Relação cardiotorácica, 309, 309f
Renina
deficiência de, 1687
excesso de, 1687
secreção tumoral de, 1490

Renografia, 821
Reovírus, no tratamento do câncer, 248
Repaglinida, 1718t
Repelente de insetos, 2074
Repelente de mosquitos, 2074
Repetições tandem, 225
Reserpina, na hipertensão, 439t
Resfriados, **2421-2423**, 2484-2485
  biopatologia dos, 2421-2422, 2422f
  congestão nasal em, 2421-2422
  definição de, 2421-2423
  diagnóstico de, 2422
  diagnóstico diferencial de, 2422
  epidemiologia de, 2421
  manifestações clínicas de, 2422
  patógenos no, 2421-2423, 2421t
  prevenção de, 2423
  prognóstico para, 2423
  rinoreia no, 2421-2423
  sinusite com, 2422
  tosse em, 2422-2423
  tratamento de, 2422q-2423q, 2423t
Resistência à insulina, 1540, 1623
  agentes antipsicóticos e, 2887-2888
  na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1141
  na doença renal crônica, 927
  no diabetes mellitus tipo, 2, 1714, 1722f
Resistência ao hormônio de crescimento (GH), 1540
Resistência à proteína C ativada, 1317
Resistência vascular

pulmonar, 307t
na DPOC, 621
sistêmica, 307t, 744
Resistência vascular sistêmica, 743-744
Reslizumabe, na hipereosinofilia, 1281-1282
Respiração de Cheyne-Stokes, 609, 608t, 608f, 2662-2663
na insuficiência cardíaca, 347-348
tratamento da, 608q
Respiração, encurtamento da *See also* Dispneia
em idosos, 130
na morte do paciente, 12t-13t
Respiração *See also* Dispneia Ventilação
apneustica, 2662-2663
atáxica, 2662-2663
na apneia do sono, 705
trabalho de, 724-725, 724f
Respiração(s) *See also* Ventilação
aferição da, 34
anormal, 34t
aumentada, 37
Cheyne-Stokes, 2662-2663
definição de, 724-725
diminuída, 36
efeitos da subnutrição no, 1594
na DPOC, 621, 620f
na esclerose amiotrófica lateral, 2718, 2720q
na miastenia grave, 2806
no coma, 2662-2663, 2662t-2663t
oximetria de pulso e, 36
para exame físico, 6

Resposta de fase aguda, 1898
Resposta de luta ou fuga, 305
Resposta evocada visual de padrão reverso, 2591, 2591f
Resposta evocada visual, padrão reverso, 2591, 2591f
Resposta gastrocólica, 987
Resposta rápida, consulta, 2866, 2867t
Respostas evocadas auditivas do tronco encefálico, 2591, 2591t, 2852
Respostas evocadas somatossensoriais, 2591-2592
Ressonância magnética (MRI)
  anatomia cardíaca na, 308f
  articulação, 1907f
  cardiovascular, 333-335
    contraindicações para, 334
    em massas, 334, 335f
    indicações para, 333
    na cardiomiopatia, 333-334, 333f-334f
    na cardiopatia congênita, 334, 335f
    na coronariopatia, 333, 333f-334f
    na dissecção da aorta, 334-335
    na doença pericárdica, 334-335, 335f
    na miocardite, 334, 333f-334f
    na sarcoidose, 334, 333f-334f
    sequências de pulso para, 333
  da glândula hipófise, 1643
  da glândula tireoide, 1666
  de linfonodos, 1267
  do cérebro, 2633f
  em abscessos epidurais, 2752, 2753f
  em cistos hepáticos, 1493
  em distúrbios gastrointestinais, 968-969

em distúrbios neurológicos, **2592**, 2592t
em doenças respiratórias, 595-596
em problemas cognitivos leves, 2640
em tumores cerebrais, 1431t, 1433, 1432f-1433f
gadolínio para, 1905
na angeíte primária do sistema nervoso central, 1984
na angina pectoris, 480
na avaliação da dor, 165
na deficiência de cobalamina, 1233
na demência do HIV, 2575-2576, 2576f
na demência frontotemporal, 2645-2646, 2646f
na doença hepática, 1092
na doença hepática alcoólica, 1140
na doença hepática gordurosa, 1494
na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1141-1142, 1141f-1142f
na doença mediastinal, 602
na doença renal policística dominante autossômica, 914
na doença reumática, 1903-1905, 1906f-1907f
na dor lombar, 2622
na dor no pescoço, 2622
na embolia pulmonar, 688
na encefalite, 2755-2756
na encefalite japonesa, 2511
na encefalite por Herpes simples, 2757-2758
na encefalite transmitida por carrapato, 2512
na epilepsia, 2655
na esclerose múltipla, 2726-2727, 2727f-2728f
na estenose espinal, 2625
na hemorragia intracerebral, 2696-2697
na hiperplasia nodular focal hepática, 1492

na leucoencefalopatia multifocal progressiva, 2449-2450, 2450f
na meningite bacteriana, 2336-2337
na mielopatia, 2629
na miopatia, 2796-2798
na mucormicose pulmonar, 2308, 2309f
na mucormicose rinocerebral, 2308
na osteoartrite, 1925
na osteomielite vertebral, 2093, 2093f
na pancreatite aguda, 1072
na pericardite aguda, 545, 548f
na radiculopatia, 2625
na raiva, 2757-2758
na trombose do seio cavernoso, 2753
na trombose do seio lateral, 2754f
na uropatia obstrutiva, 891
no abscesso encefálico, 2751, 2751f
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2683, 2683f
no adenoma de hipófise, 1435-1436
no adenoma hepático, 1492
no câncer da bexiga urinária, 1501
no câncer de mama, 1512
no carcinoma, de células renais, 1303-1304
no carcinoma hepatocelular, 1494, 1495f
no empiema subdural, 2753
no feocromocitoma, 1691-1693
no glioblastoma, 1436f
no glioma de baixo grau, 1432f-1433f
no hemangioma cavernoso hepático, 968, 970f, 1491-1492
no IM com elevação do segmento ST, 503
no meningioma, 1435

Ressuscitação cardiopulmonar, 398-399
desfibrilador externo automático na, 403, 400t
suporte básico de vida na, 398-399
suporte de vida cardíaco avançado na, 402, 400f
Resultados em saúde, 47-48, 50, 52t
combinada, 49
eficiência, 51
estudos de, 50-52, 52t *See also* Ensaios clínicos
intermediários, 48
Resultados *See* Resultados de saúde
Retenção de líquido, na desnutrição proteico-energética, 1590
Retenção urinária, 131
Reteplase, 213
no IM com elevação do segmento ST, 505-508, 506t-507t
Reticulo-histiocitose, multicêntrica, **2015**
Retículo-histiocitose multicêntrica, 2015
Retina, 2812, 2813f *See also* Retinite Retinopatia
degeneração pigmentar, 2832
desinserção da, **2824**, 2832
exame de
em trauma, 795
na doença cardiovascular, 294-295, 297f
hemorragia da
alta altitude, **661-668**, 661t
na macroglobulinemia de Waldenström, 1426f
infecção pelo vírus varicela-zóster da, 2548
infecção por citomegalovírus da, 2472, 2473f, 2544t-2546t, 2548, 2581, **2822**
infecção por *Candida* da, 2299, 2299f
isquemia da, no lúpus eritematoso sistêmico, 1956
lesai induzida pela luz, 103

manchas de Roth da, 292, 2825, 2826f
rompimento da, 2816, 2832
toxoplasmose da, 2354, 2355f, 2355-2356, 2548
Retinite
Bartonella, 2204t-2206t
citomegalovírus, 2472, 2473f, 2544t-2546t, 2548, 2581, **2822**
na doença da arranhadura do gato, 2204
na infecção pelo HIV, 2548
Toxoplasma, 2548, **2822**
Retinite pigmentosa, 236, **2828**, 2828f
Retinoblastoma, 2397, **2828**
Retinoides, 2908
distúrbios lipídicos e, 1552t
Retinol *See* Vitamina A
Retinopatia
anemia falciforme, 1225
associada ao melanoma, 1370t
da pematuridade, **2828**
de Takayasu, 1982
diabética, 1706, **2825**, 2825f
gravidade de
hipertensiva, 445-447, 446f, **2825**, 2825f
paraneoplásica, 1370t
Retinopatia diabética, 1706, **2825**, 2825f
gravidade da
não proliferativa, 1706-1707
proliferativa, 1707
tratamento da, 1707q
Reto, 1080
abscesso do, **1082**

adenoma viloso do, 1040
exame de, 10
hemorróida do, **1082**, 1081f, 1081f
infecção gonocócica do, 2142-2145, 2145t
infecção por *Chlamydia trachomatis* do, 2218
prolapso do, **1082-1084**, 1083f
sangramento pelo *See* Sangramento gastrointestinal, inferior
Retorno venoso pulmonar anômalo, 470
Revisão dos sistemas, 5, 29t
Ribavirina
efeitos adversos da, 2419t, 2420
interações medicamentosas com, 2419t
na febre hemorrágica viras, 108q, 2498
na hepatite C, 1116q-1117q, 1117f, 2417-2418, 2420
na infecção pelo vírus sincicial respiratório, 2425q
na pneumonia viral por Influenza, 2434q
Riboflavina, 1606t-1609t
Rickettsialpox, 2262t, 2267, 2273t
Rickettsiose associada à linfangite (LAR), 2262t, 2264
Rickettsioses, **2260-2270**
definição de, 2260, 2261t
transmitida por ácaro, 2262t, 2265-2269
transmitida por carrapato, 2260-2269, 2261t-2262t, 2263f-2264f, 2408 *See also* Febre maculosa das Montanhas Rochosas
transmitida por mosca, 2262t, 2265
transmitida por piolho, 2262t, 2265-2269
Rifampina, 2081t, 2083t-2085t
interações medicamentosas com, 2032
na hanseníase (lepra), 2259
na prevenção da infecção por *Haemophilus influenzae*, 2149
na prevenção da infecção por *Neisseria meningitidis*, 2138t

na prevenção da infecção por *Staphylococcus aureus*, 2096
resistência à, 2082t
Rifaximina, na síndrome do intestino irritável, 995t
Rigidez matinal, 1895, 1939
Rigidez, na doença de Parkinson, 2699
Rilonacept, 201
Riluzol, na esclerose amiotrófica lateral, 2720q
Rimantadina
na bronquite, 676q
na infecção pelo vírus Influenza, 2417-2418, 2417t-2418t, 2434q
na prevenção da infecção pelo vírus Influenza, 2432, 2433t
Rim esponjoso medular, 911t, 915-916
Rim(ns), **823-827** *See also* Doença renal Insuficiência renal, estágio terminal Lesão renal, aguda *e* Nefro- Renal
agenesia do, 919
alterações relacionadas à idade no, 130-132, 134
anatomia do, 823, 823f-824f
angiografia do, 820
angiografia por ressonância magnética, 821, 821f
anormalidades do, 920f
aplásico, 920
avaliação do *See* Doença renal, diagnóstico de
biópsia de, 821-822, 821f
em nefropatias diabéticas, 895
na nefrite intersticial aguda, 883, 885t, 886f
nas nefrites intersticiais, 885
cálculo *See* Nefrolitíase
câncer do *See* Carcinoma de células renais
deposição amiloide, 821f, 882
desenvolvimento do, 918, 918t
anormalidades do, 916-918, 919f

displasia do, 920
ectópico, 919
efeitos da ciclosporina no, 197-198
efeitos da endocardite infecciosa no, 537
efeitos da subnutrição no, 1594
efeitos de agentes antivirais no, 2415-2416, 2419
efeitos do cádmio no, 114
efeitos do chumbo no, 110
efeitos medicamentosos no, 868-869, 868t
estrutura do, 823, 823f-824f
ferradura, 919, 920f
fluxo sanguíneo no, 820
funções do, **823-827**, 928, 928t
  distúrbios hereditários do, 823-825
hipoplasia do, 920
insensibilidade à vasopressina *See* Diabetes insipidus, nefrogênico
insuficiência aguda do *See* Lesão renal, aguda
insuficiência *See* Doença renal, crônica Insuficiência renal, estágio terminal Lesão renal, aguda
má formações congênitas do, 916-918, 920f
má formações do, 916-918, 920f
manejo da água pelo, 824-825, 825f, 836, 837f
manejo da amônia pelo, 852
manejo do cálcio pelo, 825f-826f, 827, 1813
manejo do fosfato pelo, 825f-826f, 828, 865-866, 1813
manejo do magnésio pelo, 850, 1813
manejo do potássio pelo, 826, 845, 844f
manejo do sódio pelo, 823-825, 825f, 830
má rotação do, 919
microestrutura do, 823, 824f
na doença de Fabry, 1560

na doença de Wilson, 1575
na insuficiência cardíaca, 344
necessidade de energia do, 1622
necrose papilar do, 821-822
no choque, 745t, 746
no equilíbrio ácido-básico, 851-852, 852f
pedras *See* Nefrolitíase
regulação do pH pelo, 827-828, 825f-826f
sarcoidose do, 672, 673t
supranumerário, 921
taxa de filtração glomerular do *See* Taxa de filtração glomerular (GFR)
tomografia computadorizada do, 820, 821f
toxicidade de aminoglicosídeos para o, 2082, 2086f
toxicidade do desoxicolato de anfotericina B para o, 2280
tumores do, 1497-1503, 1497t
ultrassonografia do, 819, 820f
Rimonabanto, na cessação do tabagismo, 175t
Rinite, **2844**
alérgica *See* Rinite alérgica
atrófica, 1869
definição de, 2844
diagnóstico de, 2844-2847
diagnóstico diferencial de, 2846
epidemiologia da, 2844
exame físico na, 2845
fisiopatologia da, 2844
história do paciente em, 2844
imagem da, 2846, 2846f
manifestações clínicas de, 2844, 2844t
testes laboratoriais na, 2845

tratamento da, 2847q
vasomotora, 1868
viral, 1867, 2846
vs. rinite alérgica sazonal, 1867
Rinite alérgica, **1865-1871**, 2846
definição de, 1865
diagnóstico de, 1867
diagnóstico diferencial de, 1867-1869, 1868f, 1868t
epidemiologia da, 1865-1871
fisiopatologia da, 1866, 1866t
manifestações clínicas da, 1867
manifestações sistêmicas de, 1869-1870, 1869
perenial, 1854-1855, 1866-1867, 1866t
prevenção de, 1870
sazonal, 1854-1855, 1866-1867, 1866t
tratamento da, 1870q-1872q, 1872t
Rinite medicamentosa, 1867
Rinite não alérgica com síndrome de eosinofilia (NARES), 1869
Rinite perenial *See* Rinite alérgica
Rinite sazonal *See* Rinite alérgica
Rinorreia, 2421-2423, 2738
Rinossinusite, 2102, 2611-2612 *See also* Rinite Sinusite
Rinovírus
em resfriados, 2421-2423, 2421t *See also* Resfriados
na bronquite, 674-675
Risco relativo, 39
Risedronato, na doença de Paget, 1846t
Risperidona, 2601t-2602t
Ritmo atrial ectópico, 406, 405f
Ritmo circadiano, 1638

distúrbios do, **2669**
Ritmo idioventricular, 419, 420
Ritmo idioventricular acelerado, 510
Ritmo infradiano, 1638
Ritmo sinusal, 407f
Ritmo ultradiano, 1638
Rituximabe, 203, 1340t-1349t
na anemia hemolítica autoimune, 1025
na leucemia de células pilosas, 1394q
na leucemia linfocítica crônica, 1397
na púrpura trombocitopênica idiopática refratária, 1292t
no lúpus eritematoso sistêmico, 1959
Rivaroxabana, 210
Rivastigmina, na doença de Parkinson, 2702t-2704t
RNA de interferência (RNAi), 249
Rocurônio, reação de hipersensibilidades to, 2878
Roedores, na transmissão da febre hemorrágica viral, 2491
Rombencefalite, *Listeria*na, 2115
Rompimento do ligamento cruzado anterior, 32
Ronco, 705-706
Ropinirol
na doença de Parkinson, 2702t-2704t
na síndrome das pernas inquietas, 2713q
Rosácea, **2931**, 2931f
Roséola (exantema súbito), 2441t, 2922
Rosiglitazona
na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1143q
no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t
Rotigotina, na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Rouquidão, 1454, 2862

Rubéola (sarampo alemão), **2442-2445**
congênita, 2443
diagnóstico de, 2443-2444
epidemiologia da, 2442
fisiopatologia da, 2443
definição de, 2442-2445
diagnóstico de, 2444
diagnóstico diferencial de, 2441t, 2444
epidemiologia de, 2442
fisiopatologia da, 2442-2443
imunização contra, 80f-81f, 82t-86t, 89-90
manifestações clínicas da, 2444, 2443f, 2922
na gravidez, 2444
panencefalite com, 2448
prevenção de, 2444
prognóstico para, 2444
tratamento da, 2445q
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Ruído
exposição a, 94
perda de audição com, 2853
Ruídos
abdominal, 10
carotídeos, 9
Ruptura do tendão do quadríceps, 1931-1932

S

Sácades, 2834, 2835t
Saciedade, 1621
precoce, 347-348
Sais biliares, 1010, 1158f, 1158t

deficiência de, 1033
má absorção de, 1033, 1040
Salicilatos *See also* Ácido acetilsalicílico (Aspirina®)
distúrbios ácido-básicos com, 855t, 858
efeitos no sistema nervoso central, 773t
ingestão tóxica de, 775t-778t, 787t
Salina, nebulização, na bronquiectasia, 634
Saliva, cortisol na, 1682
Salmeterol
na asma, 616
na DPOC, 624t
na gravidez, 1795q
nas síndromes de alta altitude, 661-662
Salpingite, 2072
relacionada ao DIU, 1787
Sangramento gastrointestinal, 963-965, **979-985**
epidemiologia do, 979-985
hipovolemia com, 830
inferior, 983-985
diagnóstico de, 954t-956t, 984, 983t
endoscopia no, 975-976, 976f
epidemiologia de, 984
na diverticulite, 1055
prognóstico para, 984
tratamento do, 983q, 983f
na doença hepática, 1089, 1314
na hemofilia, 1303
obscuro/oculto, 966, **984-985**, 984f
definição de, 984
diagnóstico do, 984, 984f, 985t

endoscopia no, 976
epidemiologia de, 984
tratamento do, 984f
superior, **979**
diagnóstico de, 954t-956t, 979-980, 980t-981t
endoscopia no, 973-974, 981, 980t-981t
manifestações clínicas de, 979, 980f
prognóstico para, 984
relacionado a úlceras *See* Úlcera péptica, sangramento na
tratamento do, 981q-982q, 982f, 981t
endoscopia no, 974, 975f
Sangramento *See also* Distúrbios de sangramento Hemorragia
anemia com, 1005
esofageana *See* Varize (varizes), esofageana
gastrointestinal *See* Sangramento gastrointestinal
relacionado à heparina, 208-209
relacionado à varfarina, 207, 208t, 577
uterino, **1766**
Sangramento uterino, anormal, **1766**
Sangramento uterino anormal, 1766
Sangue *See also* Eritrócito(s) Leucócito(s)
completo, 1322
exame de *See* Cultura (microrganismo) Esfregaço do sangue periférico
expectoração de *See* Hemoptise
glicose no *See* Glicose, sangue
leucócitos reduzidos, 1323
nas fezes, 952, 1006, 1477, 1477t
perda de *See* Hemorragia
pleural, 701t, 701
precauções universais para, 2532-2533, 2534t, 2899

tipagem do, 1323-1324
transfusão de *See* Transfusão de sangue
urinário *See* Hematúria
Sanguessugas, 2407t, **2412**
Sapinho (candidíase), 2298, 2299f, 2300, 2861
Sarampo, **2439-2442**
alemão *See* Rubéola (sarampo alemão)
complicações do, 2441
definição de, 2439
diagnóstico de, 2441
diagnóstico diferencial de, 2441, 2441t
epidemiologia do, 2440
fisiopatologia do, 2440
imunização contra, 79t, 80f-81f, 82t-86t, 88, 2441-2442
manifestações clínicas de, 2439-2442, 2440f, 2922
prevenção da transmissão do, 2442
prevenção de, 2441
profilaxia após-exposição contra, 2442
prognóstico para, 2442
tratamento do, 2441q
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Sarampo alemão *See* Rubéola (sarampo alemão)
Sarcoglicanas, 370t
Sarcoidose, **669-673**
articular, 672, 673t, 2015
cardíaca, 334, 333f-334f, 381, 381, 671-672, 673t
com terapia com interfero, 674
cutânea, 672, 671f, 673t, 2942, 2942f
definição de, 669
diagnóstico de, 672

epidemiologia da, 669
esplênica, 672
exposição ambiental na, 669
familiar, 669
fisiopatologia da, 669
gastrointestinal, 1058
hepática, 671-672, 673t, 1138, 1138t
infecção pelo HIV e, 2562-2563, 2581
início precoce, 1917t
insuficiência cardíaca na, 349
lavagem broncoalveolar na, 606t
manifestações clínicas da, 669-673
metabolismo do cálcio na, 672
neurológica, 671-672, 671t-673t
ocular, 671-672, 673t, 2827
óssea, 672, 673t
prognóstico para, 675
pulmonar, 670f-671f, 671-673, 673t
radiografia na, 670-671, 670f, 671t
renal, 672, 673t
SNC, 1639, 2747-2748
tomografia computadorizada na, 671, 671f
tratamento da, 673q, 673t
vs. artrite reumatoide, 1939t
Sarcoma, **1524-1527**
biópsia no, 1525
cabeça e pescoço, 1448-1449
de Ewing, **1523**
definição de, 1524
de Kaposi *See* Sarcoma de Kaposi

diagnóstico de, 1525
endometrial, 1514
epidemiologia do, 1524
fatores de risco para, 1524
fisiopatologia do, 1524-1525
intestino grosso, 1471
manifestações clínicas da, 1525
prognóstico para, 1527
pulmonar, 1460
tratamento de, 1526q
Sarcoma de Ewing, 1523
Sarcoma de Kaposi, **2569-2570**
cutâneo, 2564-2565, 2566f-2567f, 2571-2572, 2571f, 2941, 2942f
epidemiologia do, 2569-2570
fisiopatologia do, 2569-2570
gastrointestinal, 2552-2553, 2571-2572
manifestações clínicas do, 2571-2572
oral, 2551-2552
pulmonar, 2558, 2558f, 2561-2562, 2561f, 2571-2572
síndrome inflamatória de reconstituição imune e, 2581
tratamento do, 2571q
Sarcômero, 6, 305
Sarcopenia, 132
Sargramostim, 1340t-1349t
Sarna, 2070t, **2407-2408**
definição de, 2407, 2408f
diagnóstico de, 2408, 2408f
fisiopatologia da, 2407
infecção pelo HIV e, 2565-2566
manifestações clínicas da, 2407, 2408f, 2948-2949, 2948f

óleo de montagem para, 2905-2907, 2906f
tratamento da, 2408q, 2910, 2949
Saturação de oxigênio, 34
anormal, 34t-35t, 37-38
normal, 34t
respiratório e, 37
Saúde da mulher, **1778-1782** *See also* Câncer de mama Contracepção Violência íntima Menopausa Gravidez
ansiedade e, 1781
câncer e, 1779 *See also* Câncer de mama
depressão e, 1781
diabetes tipo 2 e, 1778-1781
disparidades na, 1778
doença cardiovascular e, 1778-1779
estágio da vida e, 1778, 1778t
incontinência urinária e, 1781
infecção pelo HIV e, 1782
morbidade na, 1781
mortalidade na, 1778-1781
obesidade e, 1781
osteoartrite e, 1781
osteoporose e, 1779-1781
reprodutiva, 1780t, 1782
tabagismo e, 1781
Saxagliptina, 1718t
Saxitoxinas, 804t, **806**, 1026
Scan ventilação-perfusão
na embolia pulmonar, 692, 689f
na gravidez, 1794
Schwannoma, 2939, 2939f
Secura bucal, 1970, 1971t, 2843, 2843t

Secura ocular, 2816, **2819**, 2818f, 2821t
diagnóstico diferencial de, 1970, 1971t
relacionada à drogas/fármacos, 2825, 2827t
Sede, 830
regulação da, 1660, 1660f
Sedentarismo, 1619-1620 *See also* Exercício
Segurança, 55-56 *See also* Erro (s)
alimentação, 1586t
fármacos *See* Interações medicamentosas
melhora da, 55-56
Seio de Valsalva, aneurisma do, 295t, 467
Seio(s)
inflamação do *See* Sinusite
mucormicose do, 2308
na fibrose cística, 628
transiluminação do, 8
Seios paranasais, câncer de, 1444-1447
Seleção de equilíbrio, 233
Seleção natural, 236
Selectinas, 252, 1273
Selegilina
na depressão, 2596t
na doença de Parkinson, 2700, 2702t-2704t
Selegilina, na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Selênio, 1610t-1612t
deficiência de, 1610t-1612t
intoxicação com, 116-117, 1610t-1612t
Seminoma, 1517-1519
Sensação de piscar de luzes, 2816
Sensibilidade à substâncias químicas, 96

Sensibilidade, teste, 42t-43t, 42, 44, 44f
Sepse *See also* Choque, séptico
coagulação intravascular disseminada com, 1313
hipocalcemia e, 1839
hipovolemia com, 832
na pneumonia pneumocócica, 2097
pós-esplenectomia, 976
relacionada à zoonoses, 2274t
trombocitopenia com, 1290-1291
Septo interventricular, 304f-305f
Septo intraventricular, 305
Septostomia atrial, na hipertensão pulmonar, 451
Sequenciamento de próxima geração, 229-230, 230f-231f
Sequestradores de ácido biliares
em distúrbios lipídicos, 1553t, 1554
mecanismo de ação de, 1549
no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t
Sequestro pulmonar, 634, 635f
Serina proteases, 66t, 1910
Serotonina, 1621t
secreção carcinoide de, 1734-1736
síntese de, 1734-1736, 1734f
Sertralina
na depressão, 2596t
no prurido, 2898t-2899t
nos fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Shigelose, 105t, 1025, **2180-2183**
definição de, 2180
diagnóstico de, 2182
epidemiologia da, 2180

fisiopatologia da, 2180
manifestações clínicas da, 2181, 2181t
prevenção de, 2183
prognóstico para, 2183
tratamento da, 2182q
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Shunt hexose monofosfato, 1209f, 1037
distúrbios de, 1003, 1210f
Shunt, pulmonar-sistêmico, 725-726
Sialadenose, **2843**
Sibilos, 10, 592, 592t
na asma, 612-613
na doença pulmonar intersticial, 640-641
no câncer de pulmão, 1454
Sibutramina, na obesidade, 1626
Sífilis, 2070-2071, **2221-2229**
cancro da, 2222-2223, 2222f, 2948
cardiovascular, 2224
condiloma plano na, 2222f, 2223
congênita, 2225-2227
curso natural da, 2222, 2222f
definição de, 2221
diagnóstico de, 2225, 2226t
diagnóstico diferencial de, 2226
endêmico, **2229-2230**
epidemia de, 2222
epidemiologia da, 2221-2222
espinal, 2224
exame de campo escuro, 2225
exames de acompanhamento na, 2229

fisiopatologia da, 2222
gomas na, 2224
hepatite na, 2223
infecção pelo HIV e, 2225-2226, 2551-2552, 2565-2566, 2565f
late, 2224-2225, 2224t
latente, 2223-2224
manifestações musculoesqueléticas da, 1996
meníngea, 2224, 2736t
meningoencefálica, 2225
meningovascular, 2224
na gravidez, 2228
prevenção de, 2228
primária, 2223
prognóstico para, 2229
rash na, 2222f, 2223
reação de Jarisch-Herxheimer na, 2228
reação granulomatosa, 2223
relapsa, 2223
secundária, 2223, 2823, 2918, 2919f, 2948
SNC, 2224, 2224t, 2227, 2229
testes falso-positivos para, 2226-2227
testes sorológicos para, 2225-2226, 2226t
tratamento de, 2227q-2228q, 2227t
triagem para, 66t
Sigmoidoscopia, 1475
na infecção por *Escherichia coli*, 2162
triagem, 65, 1477, 1477t
Silicose, 652, 653t, 660
mortalidade com
Silodosina, na hiperplasia prostática benigna, 925, 925t

Simpatolíticos, na hipertensão, 439t-440t, 444
Simulação de doença, 2602-2603
Simultanagnosia, **2635-2636**
Sinais, 2
Sinais vitais *See also* Pressão sanguínea Pulso Respiração(s) Temperatura
aferição de, 34
anormal, 34-38, 34t-35t
múltiplos, 28
no paciente com doença sistêmica, 35
no paciente que parece doente, 34
no paciente sem queixas sistêmicas, 35
simples, 28
com sintoma, 34
na asma, 613
na doença renal, 816
na insuficiência cardíaca, 348
na intoxicação aguda, 770t, 771
normal, 34t
para exame físico, 28-29
valor preditivo de, 34
Sinal de Babinski, 2682-2683
Sinal de Chvostek, 1840
Sinal de Courvoisier, 1482
Sinal de Cullen, 957t
Sinal de Darier, 1890
Sinal de De Musset, 530
Sinal de Duroziez, 530
Sinal de Gottron, 1977
Sinal de Grey Turner, 957t
Sinal de Hill, 531

Sinal de Hoover, 720
Sinal de Hutchinson, 2959f-2960f, 2959
Sinal de Ishikawa, 572
Sinal de Kehr, 957t
Sinal de Kussmaul, 552
Sinal de Lhermitte, 2588, 2724-2725
Sinal de McBurney, 957t
Sinal de Murphy, 957t, 1092
Sinal de ocultação do hilo, 311, 313f
Sinal de Phalen, 2792-2793
Sinal de ponta dos pés, 789
Sinal de Romaña, 2412
Sinal de Tinel, 2792-2793
Sinal do cometa, 658
Sinal do dente molar, 2768
Sinal do obturador, 957t
Sinal do polegar, 2427f
Sinal do psoas, 957t
Sinal do tripé, 721
Sinal o sulco superior, 704, 703f
Síncope, **389-392**
abalos musculares com, 392
avaliação de, 288-292, **389-392**, 390f, 391t
calor, 769
cerebrovascular, 392
convulsões e, 394
eletrocardiografia na, 394-395
estenose da artéria subclávia e, 394
hipersensibilidade do corpo carotídeo e, 392
hipotensão ortostática e, 394

monitoramento ambulatorial na, 395-396
na estenose da aorta, 524
na hipertensão pulmonar, 451
neurocardiogênico, 391t, 392-394, 393t
teste com inclinação na, 394
tratamento de, 394, 397q
vs. anafilaxia, 1882
neuropsiquiátrica, 391t, 394
prognóstico para, 398
relacionada à tosse, 394
tratamento de, 397q
vs. convulsão, 392, 2654t
Sindesmófitos
na artrite reativa, 1949
na espondilite anquilosante, 1947-1948, 1948f
Síndrome, 2
Síndrome ATR-16, 1215
Síndrome autoinflamatória familiar ao frio, 1917t, 1919t
Síndrome carcinoide, **1734-1736**
diagnóstico de, 1735
diagnóstico diferencial de, 1736
em tumores endócrinos pancreáticos, 1485t, 1490
manifestações cardíacas de, 383, 1735
manifestações clínicas da, 592t, 1735
manifestações pulmonares de, 1735
pelagra da, 1735
prognóstico para, 1736
reação desmoplásica, 1735
sintomas gastrointestinais de, 1735
telangiectasia da, 1735

tratamento da, 1736q
variantes da, 1736
vasodilatadores, 1735
vs. anafilaxia, 1882
Síndrome coronária aguda, 36, **490-497** *See also* Angina pectoris Infarto do miocárdio (MI)
abuso de substâncias e, 491
avaliação do risco na, 492, 492t, 493f
biomarcadores na, 491
definição da, 489
diagnóstico de, 490-491, 491t
diagnóstico diferencial de, 492-493
eletrocardiografia na, 492
epidemiologia de, 489
primária, 489
secundária, 489
testes não invasivos na, 491
tratamento da, 495q-497q
Síndrome CREST, 1961
anticorpos antinucleares na, 1901t, 1902
telangiectases gastrointestinais na, 1069
Síndrome cutâneo-neurológica infantil crônica e articular (CINCA), 1917t, 1919t, 1921
Síndrome da abstinência alcoólica, 179, 180f, 180t, 773t
tratamento da, 184
Síndrome da angústia respiratória aguda, **731**
após afogamento, 660
definição de, 731
diagnóstico de, 731, 732t
epidemiologia da, 731
estratégia de ventilação protetora pulmonar na, 740
etiologia da, 730t

fisiopatologia da, 731
manifestações clínicas da, 727t, 732
PEEP na, 739-740
tratamento de, 732q, 733f
ventilação mecânica na, 739-740, 741f
vs. edema pulmonar cardiogênico, 732, 732t
Síndrome da banda iliotibial, 1931
Síndrome da barriga inchada, 2395
Síndrome da Beer potomania, 839
Síndrome da cauda equina, 2626-2627
Síndrome da churrascaria, 1000
Síndrome da depleção do DNA mitocondrial, 2802
Síndrome da disfunção das vias aéreas reativas, 612, 656
Síndrome da dor pélvica crônica, 925
Síndrome da dor regional complexa, 2779
Síndrome da fadiga crônica, **2009**
diagnóstico de, 2007t, 2009
diagnóstico diferencial de, 2008t
epidemiologia de, 2009
fisiopatologia da, 2009
manifestações clínicas da, 2009
tratamento da, 2009q
vs. fibromialgia, 2007t
Síndrome da fase avançada do sono, 2669-2670
Síndrome da fralda azul, 1539t
Síndrome da hiperimunoglobina E (IgE), 1275, 1276t-1277t
Síndrome da hiperimunoglobulina M (IgM), **1862-1865**, 2486-2487
Síndrome da hiperimunoglobulinemia D (IgD) com febre periódica, 1917t, 1920, 1919t
Síndrome da hiperviscosidade, **1425**, 1426f
acidente vascular encefálico e, 2684-2685

Síndrome da hipoventilação central congênita, 608t, 609
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) *See* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Síndrome da imunodeficiência combinada grave (SCID)
infecção por enterovírus na, 2486-2487
terapia gênica na, 248
Síndrome da imunodesregulação com poliendocrinopatia, enteropatia, e herança ligada ao X (IPEX), **1862**, 1863t
Síndrome da leucoencefalopatia posterior, 2832-2833
Síndrome da liberação de citocinas, 1885
Síndrome da linfocitose infiltrativa difusa, 1972
Síndrome da lise tumoral, 1339-1350
Síndrome da má absorção de glicose-galactose familiar, 1539
Síndrome da mão diabética, 2013
Síndrome da medula anterior, 2612-2613, 2628
Síndrome da medula central, 2612-2613, 2628, 2630
Síndrome da monossomia do, 7, 1377
Síndrome da obesidade-hipoventilação, 608t
Síndrome da pele escaldada estaflocócica, 2091, 2094, 2094f, **2929**, 2929f, 2947
Síndrome da plaquetas acinzentadas, 1300
Síndrome da radiação, 100-101, 100t
Síndrome da realimentação
na anorexia nervosa, 1617
nutrição enteral e, 1601
nutrição parenteral e, 1596, 1604
Síndrome da regressão testicular fetal, 1743
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, 674
Síndrome da ruminação, 988
Síndrome das costas retas, 309
Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), 839, 838t, 839f
câncer e, **1367-1368**

induzida por fármacos/drogas, 2890
Síndrome da sela vazia, 1645
Síndrome da serotonina, 2776-2777, 2878, 2488-2490, 2889t
relacionada à linezolida, 2031
Síndrome da sinovite, acne pustulosa, hiperostose e osteíte, 1917t
Síndrome das pernas inquietas, 2669, **2713-2714**
Síndrome da unha amarela, 2958-2960, 2958f
Síndrome da unha verde, 2170
Síndrome da vasoconstrição cerebral reversível, 1984-1985, 1984t
Síndrome da vibração do segmento mão-braço, 569
Síndrome de Alport, 881
Síndrome de Andersen-Tawil, 2797t, 2801
Síndrome de Angelman, 228
Síndrome de Antley-Bixler, 1741
Síndrome de Anton, 2634-2635, 2832-2833
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba *See* Síndrome do hamartoma *PTEN*
Síndrome de Bardet-Biedl, 911t, 915
Síndrome de Bartter, 848, 860, 917, 917t
Síndrome de Bazex, 1373t, 1374
Síndrome de Bernard-Soulier, 1000, 1299
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé, 1498
Síndrome de Blau, 1917t, **1921**
Síndrome de Bloom, 1372t, 1543
Síndrome de Boerhaave, **1011**
Síndrome de Briquet, 2603t
Síndrome de Brown, 1938
Síndrome de Brown-Séquard, 2612-2613, 2628
Síndrome de Brugada, 388-389, 421f, 422t, 424
Síndrome de Budd-Chiari, 1069, 1069f
Síndrome de Buschke-Ollendorff, 1850, 2938-2939

Síndrome de Caplan, 659

Síndrome de Chédiak-Higashi, 1260t-1261t, 1261, **1277**, 1276t-1277t

Síndrome de Churg-Strauss, 1281, 1981t, 1985-1986

doença pulmonar intersticial com, 650-652

envolvimento gastrointestinal na, 1067

neuropatia vasculítica na, 2788-2789, 2789t

Síndrome de Cockayne, 1543

Síndrome de Cogan, 1982

Síndrome de compressão da artéria celíaca, 1070

Síndrome de Cowden (síndrome do hamartoma *PTEN)*, 1372t, 1474, 2938, 2939f

Síndrome de Crigler-Najjar, 1093, 1096, 1097t

tipo, 1, 1096

tipo, 2, 1096

Síndrome de Cronkhite-Canada, 1474

Síndrome de Cushing, **1681**, 1681f

achados laboratoriais em, 1682

após transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1332

diagnóstico de, 1681

diagnóstico diferencial de, 1682-1683, 1683t

facticial, 1682

gastrinoma e, 1485-1486

hipertensão com, 436t

lesões hipotalâmicas e, 1642

manifestações clínicas da, 1681, 1681f

na gravidez, 1791

níveis de cortisol na, 1682, 1681f

obesidade, 1622-1623

relacionada ao câncer, **1365-1368**, 1366f

teste de supressão com dexametasona na, 1655t, 1682

tratamento de, 1683q

vs. doença de Cushing, 1653
Síndrome de Down, 230f-231f, 1258
Síndrome de Dravet, 2655
Síndrome de Dressler, 702
Síndrome de Dubin-Johnson, 1094, 1096, 1097t, 1158t
Síndrome de Eagle-Barrett, 922
Síndrome de Ehlers-Danlos, 1300, 1543-1544, **1913**
biopatologia da, 1913
definição de, 1913
diagnóstico de, 1912
envolvimento esofageano na, 1011
epidemiologia da, 1913
manifestações clínicas da, 1912, 1913t
pele atrófica na, 2943, 2944f
tipo IV, 1068
tratamento da, 1914q
Síndrome de Eisenmenger, 458, 461
tratamento da, 460q
Síndrome de eosinofilia-mialgia, 1962
Síndrome de Escobar, 2805t
Síndrome de Felty, 1263, 1938
Síndrome de Gardner, 1372t, 1472
Síndrome de Gardner-Diamond, 1301
Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, 2761-2762
Síndrome de Gilbert, 1094, 1096, 1097t, 2885
Síndrome de Gitelman, 848, 860, 918, 917t
Síndrome de Good, **1864**
Síndrome de Goodpasture, 268t, 267, 881, 880t
diagnóstico de, 637-638, 821
hemorragia alveolar difusa na, 638

Síndrome de Gordon, 849, 859, 917t
Síndrome de Gorlin, 1372t, 1531
Síndrome de Griscelli tipo, 2, 1260t-1261t, 1261
Síndrome de Guillain-Barré, 2775-2776, 2775t, **2784-2785**
após infecção por *Campylobacter jejuni*, 2158
definição de, 2784, 2785t
diagnóstico de, 2784
diagnóstico diferencial de, 2784-2785
epidemiologia de, 2784
exame do CSF na, 2588t
fisiopatologia da, 2784
insuficiência respiratória aguda na, 732
manifestações clínicas da, 2784
onda F na, 2589
prognóstico para, 2784-2785
tratamento da, 2785q
vs. rabdomiólise, 809
Síndrome de Hamman-Rich *See* Pneumonia intersticial aguda
Síndrome de Hartnup, 1539t
Síndrome de Heerfordt, 671
Síndrome de Hermansky-Pudlak, 1261, 1299
doença intersticial pulmonar com, 652
neutropenia na, 1260t-1261t
Síndrome de Heyde, 1299-1301
Síndrome de Holmes-Adie, 2776-2777
Síndrome de Holt-Oram, 461-462
Síndrome de Horner, 2681, 2833-2834, 2834f, 2834t
Síndrome de Hunter, 1562, **1910**, 1911t
Síndrome de Hurler, **1910**, 1911t
Síndrome de Isaac, 2801, **2809-2810**

Síndrome de Jacobsen/Paris-Trousseau, 1000

Síndrome de Job, **1275**, 1276t-1277t

Síndrome de Joubert, **2768**

Síndrome de Kallmann, 1639, 1742

Síndrome de Kasabach-Merritt, 1202t, 1491

Síndrome de Klinefelter, 1743

Síndrome de Klippel-Trenaunay, 1068

Síndrome de Korsakoff, 180, 2633-2634, 2765

Síndrome de Kostmann, 1260

Síndrome de Lemierre, 2861

Síndrome de Lennox-Gastaut, 2656-2657

Síndrome de Lesch-Nyhan, 1541t-1542t

Síndrome de Lewis-Sumner, **2786-2789**

Síndrome de Liddle, 849, 917t, 918

Síndrome de Loeys-Dietz, 1912

Síndrome de Löfgren, 670-672, 674

Síndrome de Lowe, 917t

Síndrome de Lucey-Driscoll, 1096

Síndrome de Lynch *See* Câncer de colo intestinal não polipose hereditário

Síndrome de Maffucci, 1852

Síndrome de Marchiafava-Bignami, 2767

Síndrome de Marfan, 1543-1544, **1912**

acidente vascular encefálico isquêmico na, 2687-2688 *See also* Acidente vascular encefálico, isquêmico

definição de, 1912

diagnóstico de, 1914

dissecção da aorta na, 292, 1912

epidemiologia da, 1912

fisiopatologia da, 1912

genética da, 221t, 1912

manifestações clínicas da, 1914

patologia da, 1912
tratamento da, 1913q
Síndrome de Maroteaux-Lamy, 1562, **1910**, 1911t
Síndrome de Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser, 1743
Síndrome de May-Thurner, 573
Síndrome de McCune-Albright, **1732**, 1851, 1851f
adenoma de hipófise na, 1647
patogênese da, 1732
Síndrome de McCune-Albright- Sternberg, 1540
Síndrome de Meigs, 702-703
Síndrome de Mendelsohn, 667
Síndrome de Miller-Fisher, 2784, 2807
Síndrome de Morquio, 1562, **1910**, 1911t
Síndrome de Morvan, 2775t
Síndrome de Mounier-Kuhn, 631
Síndrome de Muir-Torre, 1472
Síndrome de Munchausen, 2602-2603
Síndrome de Nelson, **1656**
Síndrome de Noonan, 371
Síndrome de Ortner, 525
Síndrome de Osler-Weber-Rendu, 1068, 1300, 1301f
Síndrome de Parinaud, 2205, 2837
Síndrome de Paterson-Brown Kelly, 1461
Síndrome de Pearson, 2802
Síndrome de Peutz-Jeghers, 1471t, **1472-1473**
biopatologia da, 1473
manifestações clínicas da, 1473, 1473f
tratamento da, 1473q
Síndrome de Plummer-Vinson, 1012, 1461
Síndrome de Potocki-Lupski, 228

Síndrome de Potocki-Shaffer, 228

Síndrome de Prune-Belly, 921

Síndrome de quilomicronemia, 1548, **1551-1552**

Síndrome de Ramsay Hunt, 2858

Síndrome de Reifenstein, 1742

Síndrome de Reiter, 1948-1949

Síndrome de Rett, 2770

Síndrome de Reye, 1125, 2431

Síndrome de Rieger, 1639

Síndrome de Ross, 2776-2777

Síndrome de Rotor, 1096, 1097t
Síndrome de Sanfilippo, 1562, **1910**, 1911t
Síndrome de Savage, 1769-1770
Síndrome de Scheie, 1562, **1910**, 1911t
Síndrome de Schnitzler, 1917t
Síndrome de Schwartz-Jampel, 2797t
Síndrome de Scimitar, 470
Síndrome de Sézary, 1396, 1407, 2910, 2940-2941
Síndrome de Shapiro, 2774
Síndrome de Sheehan, 1645, 1651
Síndrome de Shwachman-Diamond, 1260t-1261t, 1261
Síndrome de Shy-Drager, 2774
Síndrome de Silver-Russell, 1761
Síndrome de Sjögren, **1970-1974**
  anormalidades pulmonares na, 648
  aumento da glândula salivar na, 2843
  definição de, 1970
  diagnóstico de, 1972f, 1972, 1973f
  diagnóstico diferencial de, 1970, 1971t
  epidemiologia de, 1970
  fator reumatoide na, 1972
  fisiopatologia da, 1970
  manifestações clínicas da, 1970-1974, 1971t-1972t, 2775t
  manifestações extraglandulares da, 1971, 1971f, 2789, 2789t
  testes laboratoriais na, 1971-1972
  tratamento da, 1973q
  vs. artrite reumatoide, 1939t
Síndrome de Sly, **1910**, 1911t
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 1741
Síndrome de Smith-Magenis, 228

Síndrome de Sotos, 228

Síndrome de Stevens-Johnson, 1887, **2928**, 2928f, 2935

na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2211, 2212f

relacionada à fenitoína, 1125

Síndrome de Stiff-Person, 1370t

Síndrome de Sturge-Weber, **2772-2773**, 2772f

Síndrome de Sweet, 1373t, 2039, 2048, 2935, 2941-2942, 2942f-2943f

Síndrome de Swyer, 1743

Síndrome de Swyer-James-McLeod, 598, 636

Síndrome de Torre, 1372t, 2818

Síndrome de Tourette, **2711-2716**

Síndrome de Turcot, 1472

Síndrome de Turner, 1068, 1742, 1769-1770

Síndrome de uma mão e dois pés, 2920

Síndrome de Verner-Morrison, 1485t, **1488-1489**

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, 2748-2749

Síndrome de Von Willebrand, 1299, 1299t

Síndrome de Wallenberg, 2681

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, 2137q-2138q, 2735

Síndrome de Werner, 1543

Síndrome de West, 2655

Síndrome de Williams-Beuren, 228

Síndrome de Wiskott-Aldrich, 1000, 1261

Síndrome de Wolff-Parkinson-White, 388, 393t, 407-408, 408f-409f

cirurgia na, 430

Síndrome de Zieve, 1100

Síndrome de Zollinger-Ellison, 862, **1484-1490**, 1485t, **1729**, 1729t

definição de, 1485

diagnóstico de, 1016, 1485-1486

diagnóstico diferencial de, 1486

epidemiologia de, 1485
fisiopatologia da, 1485-1486
imagem em, 1486
manifestações clínicas da, 1486
na MEN, 1, 1486, 1731
prognóstico para, 1487
tratamento da, 1486q
úlceras pépticas na, 1015-1016, 1014t, 1485-1486
Síndrome diencefálica, 2774
Síndrome do adenoma de hipófise isolado familiar, 1645
Síndrome do anticorpo antifosfolípide, 822, **1310**, 1902, 1957
acidente vascular encefálico e, 2686
hipercoagulabilidade na, 1321
Síndrome do aprisionamento da artéria poplítea, **572**
Síndrome do arlequim, 2776-2777
Síndrome do braço instável, 2718
Síndrome do cabelo anágeno frouxo, 2957
Síndrome do choque tóxico, **2921**
estafilocócica, 2091, 2094, **2921**
estreptocócica, 2103, **2921**
infecção pelo vírus influenza e, 2431
tratamento da, 2921q
Síndrome do choque tóxico estafilocócico, 2091, 2094, **2921**
Síndrome do choque tóxico estreptocócico, 2103, **2921**
Síndrome do compartimento
dor no, 561t
na hemofilia, 1303
na rabdomiólise, 710-711
Síndrome do ducto mülleriano persistente, 1742
Síndrome do esvaziamento ventricular, 1883q

Síndrome do folículo luteinizante não rompido, 1773

Síndrome do hamartoma *PTEN*, 1474

Síndrome do intestino curto, 1037

tratamento de, 1037q

Síndrome do intestino irritável, **992-999**

ativação imune da mucosa na, 993-994

comorbidade psiquiátrica na, 994

condições extraintestinais e, 993

definição de, 993, 992t

diagnóstico de, 992t, 994, 994f

diagnóstico diferencial de, 994

dispepsia funcional e, 997

eixo hipotalâmico-hipofisário- suprarrenal na, 993

epidemiologia da, 993

fatores genéticos em, 993

fisiopatologia da, 994

flora intestinal na, 992

manifestações clínicas da, 993

motilidade gastrointestinal na, 993

prognóstico para, 998

sistema nervoso autônomo na, 994

tratamento da, 995q-996q, 995t

Síndrome do leite alcalino, 1833

Síndrome do ligamento arqueado mediano, 1069

Síndrome do mesencéfalo dorsal, 2837

Síndrome do nevo azul borrachoide, 1069

Síndrome do nevo de células basais, 1372t, 1531

Síndrome do óleo tóxico, 1962

Síndrome do osso faminto, 1835q-1836q

Síndrome do ovário policístico, 1762, 1768-1769, **1772-1775**, 1780t

biopatologia da, 1772
definição de, 1772
diagnóstico de, 1772
manifestações clínicas da, 1772
obesidade e, 1624
tratamento da, 1772q-1773q
Síndrome do ovário resistente, 1769-1770
Síndrome do QT curto, 424
Síndrome do QT longo
abuso de opioide e, 188-189
adquirida, 422, 422t
antipsicóticos e, 2887-2888
congênita, 422, 422t
eletrocardiografia na, 421f
genética da, 221t, 390
Síndrome dos edifícios doentes, 101
Síndrome do seio doente, 393t, 403
Síndrome dos olhos secos, 2812, **2826**
Síndrome do sono atrasado, 2669-2670
Síndrome dos pés e mãos, na doença das células falciformes, 1223-1225
Síndrome do tumor mandibular do hiperparatireoidismo, 1835
Síndrome do túnel cubital, 2792-2793
Síndrome do túnel do carpo, 1967, 2779-2780, **2792-2793**
Síndrome do túnel do tarso, 2792-2793
Síndrome do vazamento capilar, 1881-1883
Síndrome do X frágil, 2770
Síndrome Dumping, 991
diagnóstico de, 1030
má absorção com, 1030
manifestações clínicas da, 1031

tratamento de, 1031
Síndrome febril aguda, ocupacional, **659**, 659t
Síndrome febril, relacionada à ocupação, 659, 659t
Síndrome HELLP, 1128, 1128t, 1202t, 1293
Síndrome hepatopulmonar, 1089
na cirrose, 1146-1148, 1003
transplante hepático e, 1152-1154
Síndrome hepatorrenal, 1143-1145, 1148-1151
Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar, 1702, 1703t, 1722
Síndrome Influenza, 2431-2432
Síndrome IPEX (imunodesregulação com poliendocrinopatia, enteropatia, e herança ligada ao X), **1862**, 1863t
Síndrome LEOPARD, 371
Síndrome linfócito granular grande, 1263
Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), **1862**, 1863t
Síndrome *locked-in*, 2661t, **2664**
Síndrome medular posterior, 2628
Síndrome metabólica, 433, 1588
induzida por antipsicóticos, 2886-2887
no paciente infectado pelo HIV, 2550-2551, 2551t
testes de função pulmonar na, 606t
Síndrome miastênica de Lambert-Eaton, 1370t, 1371-1376, 2775t, 2805t, 2808
estudo de estimulação repetitiva na, 2589
Síndrome mielodisplásica, **1377-1380**
anormalidades citogenéticas na, 1377
classificação de, 1379, 1379t
definição de, 1377
diagnóstico de, 1378, 1378f
diagnóstico diferencial de, 1378-1379, 1379t
epidemiologia de, 1377
epigenética da, 1377-1378

fisiopatologia da, 1377
manifestações clínicas da, 1378
mutações pontuais na, 1378
prognóstico para, 1379t, 1380
relacionada à terapia, 1377
tratamento de, 1330-1331, 1379q
Síndrome nefrítica, 822, **877-878**
Síndrome nefrótica, 822, **873-881**
alteração mínima, **873**, 874f-875f
biópsia na, 820, 821f
definição de, 872
diagnóstico de, 872-873, 873t-874t
epidemiologia de, 873, 873t
fisiopatologia da, 873
idiopática, 873-874, 875f-876f
manifestações clínicas da, 873, 873t
na doença das células falciformes, 1226
na doença de deposição da cadeia leve, 882
na glomeruloesclerose segmentar focal, **876**, 876f
na sífilis, 2223
na síndrome unha-patela, 881
nas nefropatias membranáceas, **877**, 876f
secundária, 873, 873t
tratamento da, 874q
Síndrome NEMO, 1862
Síndrome neuroléptica maligna, 2713-2714, **2776-2777**, 2888-2889, 2889t
Síndrome oro-facial-digital, 911t, 916
Síndrome periódica associada ao fator de necrose tumoral, 1917t, **1919-1920**, 1919t
Síndrome POEMS, 1374, 1419t, 1424, 2786-2787
Síndrome poliglandular autoimune tipo, 1, **1733-1734**, 1733t, 1838

Síndrome poliglandular autoimune tipo, 2, **1733-1734**, 1733t

Síndrome pós-cardiotomia, 553

Síndrome pós-concussão, 2858

Síndrome pós-perfusão, hemólise com, 1202t

Síndrome pós-pólio, 2484q-2485q, 2760

Síndrome pós-trombótica, 581

Síndrome pré-menstrual, **1765**, 1766t

Síndrome respiratória aguda grave (SARS), 678-679, 2437

  diagnóstico de, 2439

  epidemiologia de, 2438

  fisiopatologia da, 2438

  manifestações clínicas da, 2438, 2441t

Síndromes de abstinência

  álcool, 180, 180t, 183

  benzodiazepínicos, 191q

  maconha, 192

  opioide, 188-189

Síndromes de consumo de sais, 437

Síndromes de desaparecimento do ducto biliar, 1040

Síndromes de hipoventilação, **609**, 608t, 610f

  adquirida, 607-608

  congênita, 608t, 609

  manifestações clínicas da, 611, 610f

  tratamento de, 609q-610q

Síndromes de microdeleção, 228

Síndromes de microduplicação, 228

Síndromes epiléticas, 2655, 2655t

Síndromes femininas XY, 1743

Síndromes hipereosinofílicas, 382, 1259-1260, 1279-1282, 1279t, 1281f *See also* Eosinofilia

Síndromes hiper-histamínicas, 1016

Síndromes inflamatórias de reconstituição imune, 2526-2527, 2548, 2562-2563, 2566-2567, **2578-2581**, 2578t

associada a BCG, 2579-2580, 2580f

citomegalovírus e, 2581

criptococose e, 2579-2580

definição de, 2578

desmascarar, 2578

epidemiologia de, 2578

fisiopatologia da, 2578

hepatite B e, 2581

hepatite C e, 2581

Herpesvírus humano 8 e, 2581

manifestações clínicas de, 2578-2581

micobactéria não tuberculosa e, 2579-2580, 2580f

Mycobacterium tuberculose e, 2578-2579

paradoxal, 2578

Pneumocystis jiroveci e, 2579-2580, 2580f

prevenção de, 2581

prognóstico para, 2581

tratamento de, 2581q

vírus Herpes simples e, 2581

vírus JC e, 2580-2581

Síndromes masculinas XX, 1743

Síndromes miastênicas, congênita, 2805t, 2807, 2807t, **2810**

Síndromes paraneoplásicas, **1368-1376**

autônoma, 2775-2776, 2775t

caquexia, 1376-1377

definição de, 1368

dermatológica, 1372t, **1371**, 1373t, 1372f

diagnóstico de, 1368-1369, 1368t

epidemiologia de, 1368

febre, 1376-1377

fisiopatologia da, 1368

hematológica, 1375, 1375f

hepática, 1376

neurológica, **1368-1376**, 1370t, 2787-2788

renal, 1376

reumatológica, 1373t, 1374, 1374f

vasculítica, 2787-2788

Síndromes poliposes, 221t, **1471**, 1471t

Síndrome taqui-bradi, 404, 403f

Síndrome torácica aguda, na doença das células falciformes, 1225, 1228-1229, 1228t

Síndrome tóxica da poeira orgânica, 659t

Síndrome tríade, 922

Síndrome unha-patela, 881

Síndrome urêmica hemolítica, 822, **1293-1294**, 1917t, 2161

câncer e, 1376

hemólise com, 1202t

insuficiência renal e, 901

Síndrome velocardiofacial DiGeorge, 227-228

Síndrome WDHA, 1485t, **1488-1489**, 1728, 1729t

Sinovectomia, 2020

Sinóvia, 1909

Sinovite

induzida por cristal, 1897 *See also* Doença de deposição de pirofosfato de cálcio desidratado (CPPD) Gota

inflamatória, 1897

reumatoide, 1935, 1934f

vilonodular, pigmentada, 2016

Sinovite vilonodular pigmentada, 2016

Síntese de metionina, 1231

Sintomas, 2

Sintrofina, 370t

Sinusite, **2844**

Aspergillus na, 2304-2305

crônica, 1869-1870, 1870t, 1871f, 2846

vs. rinite alérgica, 1869

definição de, 2844

diagnóstico de, 2844-2847

diagnóstico diferencial de, 2846

em idosos, 121t

epidemiologia de, 2844

e resfriados, 2422

exame físico no, 2845

fisiopatologia da, 2844

Haemophilus influenzae na, 2148

história do paciente em, 2844

imagem de, 2846, 2846f

infecção por fungos dematiáceos, 2323-2324

manifestações clínicas da, 2844, 2844t

na alergia, 1855

Streptococcus pyogenes na, 2102

testes laboratoriais na, 2845

tomografia computadorizada na, 1857

tratamento de, 2847q

Sinusite eosinofílica hiperplásica crônica (CHES), 1869-1870, 1869

Siringo-hidromielia, **2770**

Sirolimus, 193t, 199

efeitos adversos do, 196t

no transplante renal, 943f, 943, 944t

Sistema auditivo *See* Audição

Sistema cardiovascular *See also* Coração

alterações relacionadas à idade no, 129
doença do *See* Doença cardiovascular
efeitos de corticosteroides no, 195
efeitos do álcool no, 179-182, 180t
Efeitos dos AINES na, 206
em distúrbios endócrinos, 1631
no diabetes mellitus tipo, 1, 1709
Sistema de seguro de saúde/convênios, 4
Sistema endócrino *See also* glândulas e hormônios específicos
alterações relacionadas à idade no, 132
avaliação de, 1630-1633, 1631t
avaliação pré-operatória de, 2874-2875
distúrbios do, 1638 *See also distúrbios específicos*
avaliação do, 1630-1633
exame físico no, 1630-1632, 1631t
obesidade em, 1622-1623
relacionado ao câncer, **1363-1368**, 1364t
sintomas de, 1630, 1631t
testes genéticos no, 1630, 1632
testes laboratoriais no, 1043, 1630-1633
tratamento de, 1632-1633
efeitos da subnutrição no, 1594
imagem do, 1632
regulação do, 1633, 1633f, **1636-1643**, 1636f
Sistema hematopoiético, **1168-1170**, 1169f
alterações relacionadas à idade no, 132
efeitos do álcool no, 183
Sistema imune, **252-261** *See also* Anticorpo(s)
adaptativo, 252, 255-261, **266-270**
ativação do, 255-256, 257f

autoimunidade e, 260-261
células B do, 258, 259f
células T do, 256-259, 257f
elementos celulares do, 256-260, 257f
linfócitos de memória no, 260
mecanismos efetores do, 266
processamento do antígeno e, 255, 257f
receptores antígeno-específicos do, 255-256
tecido linfoide no, 258-259
tolerância e, 260-261
de sistema respiratório
efeitos da subnutrição no, 1594
em infecção respiratória, 677
em linfoma não Hodgkin, 1400-1402, 1400t, 1401f, 1403
envelhecimento e, 128, 132
inato, **252-256**, 270
ativação do, 252-254, 254f *See also* Inflamação
basófilos do, 255
células dendríticas do, 252, 254f-255f
células natural killer do, 254f, 255
citocinas no, 253t, 252, 254f
elementos celulares do, 254-255, 254f-255f
eosinófilos do, 255
fatores solúveis em, 256
inflamassoma e, 272
macrófagos do, 252, 254f
monócitos de, 252
na infecção, 2028
neutrófilos de, **255**
receptores de reconhecimento MHC classe I no, 254, 254f

receptores de reconhecimento padrão em, 252-253, 254f, 270-271
receptores Fc no, 253-254, 254f
na alergia, 1854
na amebíase, 2367
na anafilaxia, 1878, 1881
na artrite reumatoide, 1935
na aterosclerose, 473, 472f
na brucelose, 2184-2187
na hanseníase (lepra), 2256, 2256f
na infecção pelo HIV, 2524-2525, 2525f
na infecção pelo vírus Influenza, 2430
na infecção por enterovírus, 2483
na infecção por *Haemophilus influenzae*, 2147
na infecção por *Staphylococcus aureus*, 2092
na infecção por vírus Epstein-Barr, 2474
na malária, 2332
na rinite alérgica, 1866-1867
na síndrome de Sjögren, 1972
na síndrome do intestino irritável, 992
no câncer, 1362
no choque séptico, 757-765, 760f
Sistema linfático *See also* Linfonodos
drenagem prejudicada, má absorção e, 1038
lesão por radiação ionizante, 98
nas desordens de imunodeficiência, 1859
Sistema musculoesquelético *See* Tecido conjuntivo Articulação(s) Músculo(s) Coluna
Sistema nervosa autônomo
distúrbios do, **2773-2779**
aguda, 2775-2776
autoimune, 2775-2776, 2775t

avaliação no leito, 2777-2778
crônica, 2775-2776
diagnóstico de, 2776-2777, 2777t
epidemiologia de, 2772
fisiopatologia de, 2773-2774
generalizados, 2775-2777
induzidos por fármacos/drogas, 2776-2777, 2777t
lesões da medula espinal e, 2774
lesões de nervos periféricos e, 2774, 2775t
lesões encefálicas e, 2774
manifestações clínicas de, 2775-2777
na síndrome do intestino irritável, 992
paroxístico, 2776-2777
pressão sanguínea no, 2778, 2777t
prognóstico para, 2779
regional, 2776-2777, 2779
testes laboratoriais em, 2778
tratamento de, 2778q
efeitos cardíacos do, 305
Sistema nervoso central *See* Cérebro Medula espinal
Sistema nervoso entérico, 985, 1024f, 2773-2774 *See also* Sistema nervoso autônomo
distúrbios do, 987
Sistema nervoso parassimpático, 2773-2774 *See also* Sistema nervoso autônomo
efeitos cardíacos do, 305
Sistema nervoso simpático, 2373 *See also* Sistema nervoso autônomo
efeitos cardíacos do, 308
na insuficiência cardíaca, 344-345
Sistema renina-angiotensina-aldosterona, na insuficiência cardíaca, 344
Sistema respiratório, **603-605** *See also* Pulmão(ões) Pulmonar
alterações relacionadas à idade no, 131

avaliação do, 603-605, 603t-605t
defesas do hospedeiro no, 604
estrutura do, 603-605
lesão por radiação ionizante, 99
lesão relacionada à ocupação, 95t, 101
monitoramento de, **720-722**
análises dos gases sanguíneos, 720
capnometria no, 722
condução respiratória, 724
exame físico para, 720
liberação sistêmica de oxigênio, 722
mediação da produção de dióxido de carbono no, 723
medição de da força dos músculos respiratórios, 723
medição de dióxido de carbono transcutâneo, 722-723
medição do trabalho respiratório, 724-725, 724f
oxigênio arterial no, 722
oximetria de pulso no, 720-721, 721t
ventilação por minuto no, 723
Sistema vestibular de equilíbrio, **2854**
avaliação do, 2855
distúrbios do *See* Tontura
fisiologia do, 2854-2855
Sístole, na insuficiência cardíaca, 342, 343t, 346, 346t, 365
Sitagliptina, no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t
Sitofobia, 1068
Sitosterolemia, 1158t
SLE *See* Lúpus eritematoso sistêmico (SLE)
SLGT1 (proteína cotransportadora de sódio-glicose 1), 1540, 1540t
SLGT2 (proteína cotransportadora de sódio-glicose 2), 1540t
Sobrecarga de ferro, 1610t-1612t

classificação de, 1577, 1577f
hereditária *See* Hemocromatose
na doença das células falciformes, 1229
na β-talassemia intermediária, 1216-1217
na talassemia, 1217, 1218q-1219q, 1219f
Sobrecarga de líquido, após terapia nutricional, 1596
Sobrepeso, 1618, 1618t *See also* Obesidade
Soda peitoral, em efusão pleural, 702q
Sódio
alimentação, 833
diretrizes para, 438, 1586t-1587t
pressão sanguínea e, 438
excreção fracionada de, 815, 870-871, 870t
manejo renal de, 823-825, 825f, 827-843
pós-operatório, 2884
retenção renal de, **830**, 833t *See also* Hipervolemia
urinário, 816
Solas *See also* Pé (s)
ceratoderma blenorrágico da, 1948-1949, 1949f
rash na, 2039, 2038t
Solução de hidratação oral
na diarreia aguda, 1027
no cólera, 2154q-2155q
Solução de Lugol, na tireotoxicose, 1674
Solução de re-hidratação
na diarreia aguda, 1027
no cólera, 2154q-2155q
Somatostatina, 1637
Somatostatinoma, 1485t, **1488**, 1729, 1729t
Som(s) cardíaco(s), 293-294, 294f

em insuficiência mitral, 526
exame de, 9
na avaliação nutricional, 1590t
na cirrose, 998
na doença cardiovascular, 292
na doença gastrointestinal, 948
na doença hepática, 1091-1092, 1091f, 1092t
na doença pélvica inflamatória, 2142
na dor abdominal, 953-957, 954t-957t
na insuficiência cardíaca, 346
no trauma, 794-795, 794f
na doença renal, 814
na estenose da aorta, 524
na estenose mitral, 526
na hipertensão pulmonar, 451
na insuficiência cardíaca, 348
na regurgitação da aorta, 531
no IM com elevação do segmento ST, 500-501
primeiro, 294f
quarto, 294, 451
segundo, 294f, 451
terceiro, 294, 294f, 451
Sonda nasogástrica, no sangramento gastrointestinal, 981
Sonda orogástrica, no sangramento gastrointestinal, 981
Sonografia abdominal focada no trauma (FAST), 794-795, 794f
Sono *See also* Transtornos do sono
alterações relacionadas à idade na, 133
deficiência de, **2668**, 2668t-2669t
estágios do, 705, 2666-2667, 2667t
hipertensão durante, 435

movimentos periódicos das pernas no, 2715
NREM, 2665-2666, 2667t
posicionamento para, na apneia obstrutiva do sono, 709
REM, 2666-2667, 2667t
transtornos de comportamento durante, 706, 2668, **2669-2670**
Sonolência, diurna, 709
Sonolência, excessiva, 2667-2668, 2667t
Sono NREM, 2665-2666, 2667t
Sono REM, 2666-2667, 2667t
Sons intestinais, 10
Sons pulmonares, 10
Sopradores rosa, 621
Sorafenib, 201
hipofosfatemia com, 866
no carcinoma de células renais, 1498-1499
Sorbitol, 960
diarreia aquosa com, 1038
Sotalol, 410t-411t
na isquemia miocárdica estável, 486t
Spray nasal de nicotina, 175t, 176
β-Caroteno, 1614t
na protoporfiria eritropoiética, 1570q
β-Hidroxibutirato, 1726-1727, 1726f, 1727t
β-Lactâmicos, 2081t-2085t, 2086, 2089t
Staphylococcus, coagulase-negativo, 2095
Streptococcus pyogenes, 2102
Subnutrição proteico-energética (desnutrição hipoalbuminêmica), 1589
Subpeso, em idosos, 121t
Subsalicilato de bismuto, na diarreia, 1027, 1043
Substância(s) química(s)

anemia aplásica com, 1243
câncer com, 1355t
hemólise com, 1202t
leucemia e, 1279-1280
linfoma e, 1400
Substrato do receptor de insulina-1, 1635
Succimer, 112t, 112q-113q
na toxicidade do arsênico, 782t-786t
na toxicidade do chumbo, 782t-786t
na toxicidade do mercúrio, 782t-786t
Succinilcolina, 1542t-1543t, 2880
Sudorese
alterações relacionadas à idade na, 134
distúrbios de, 2777-2778, 2777t
induzida por fármacos/drogas na, 2776-2777, 2777t
Suicídio, **2604**, 2604t
abuso de fármacos/drogas e, 188
assistido, 8-9, 8t
dieta e, 1585t
em adolescentes, 75
Suicídio assistido, 8-9, 8t
Suicídio assistido pelo médico, 8-9
Sulfadiazina, 2083t-2085t
Sulfadoxina-pirimetamina, na malária, 2335, 2335t
Sulfametoxazol, 2083t-2085t
Sulfasalazina
interação do folato com, 1613t
na artrite reumatoide, 1941t, 1942
na doença intestinal inflamatória, 1048t, 1050
nas espondiloartropatias, 1944

Sulfato de sódio, diarreia aquosa com, 1038
Sulfato ferroso, na anemia por deficiência de ferro, 1190
Sulfonamidas, 2081t-2085t, 2089t
Sulfonato de poliestireno de sódio, na hipercalemia, 850-851
Sulfonilureias
  ingestão tóxica de, 782t-786t
  no diabetes mellitus tipo, 2, 1719, 1718t
Sumatriptano, na síndromes de alta altitude, 661-662
Sunitinibe, 201, 1340t-1349t
  no carcinoma de células renais, 1498-1499
Superantígenos, nas vasculitides, 1982
Supercrescimento bacteriano, **1031**, 1042t
  deficiência de cobalamina no, 1233
Suporte básico de vida, 398-399
Suporte de vida
  avançado, 402, 400f
  básico, 398-399
Suporte de vida cardíaco avançado, 402, 400f
  na intoxicação aguda, 782-783, 780f
Suporte nutricional, 1589 *See also* Nutrição, enteral Nutrição, parenteral
  avaliação para, 1591
    massa corporal magra no, 1591
    medição das necessidades calóricas no, 1387
    medição de gasto de energia no, 1592
    total de água corporal, 1591
  em queimadura, 798-799
  no choque séptico, 766
  restabelecimento da massa magra com, 1591
Supraglotite, 2861t, **2862**
Suramina, na doença do sono africana, 2339q, 2340t

Sussurro venoso, 295t

T

Tabagismo, **142-146**
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2679, 2689t
artrite reumatoide e, 1935
tratamento da, 174q-177q
câncer de bexiga urinária e, 1500
câncer de cabeça e pescoço e, 1444
câncer de esôfago e, 1461
câncer de pâncreas e, 1481
câncer e, 1354
câncer pulmonar e, 1451
cessação do, 65
na DPOC, 623, 622f
na hipertensão, 437
dependência de nicotina e, 173
doença cardiovascular e, 300
doença de Buerger e, 1983
doença intestinal inflamatória e, 1044
DPOC e, 621, 619f
educação e, 22f
em mulheres, 1780t, 1781
epidemiologia do, 173-174
fisiopatologia da, 174
infecção pelo HIV e, 2555
insuficiência cardíaca e, 362-363
interações de micronutrientes com, 1613
neutrofilia com, 1257
pancreatite crônica e, 1075
prevalência do, 22, 22f

prevenção do, 177
prognóstico para, 177
raça/etnia e, 22f
tratamento farmacológico do, 175-177, 175t
tratamento psicossocial de, 174, 175t
Tabagismo e, 1257
doenças malignas não hematológicas e, 1257, 1258f
em distúrbios mieloproliferativos, 1258
estresse e, 1257
hereditário, 1258
idiopática, crônica, 1258
induzida por fármacos/drogas, 1257, 1257t, 2935
infecção e, 1256, 1258f, 2036
inflamação e, 1256-1257
na anomalia de Pelger-Huët, 1258
na deficiência da adesão leucocitária, 1100
na síndrome de Down, 1258
na urticária familiar ao frio, 1258
pós-esplenectomia, 1258
primário, 1258, 1257t
secundária, 1256-1257, 1257t
Tabagismo e, 22, 22f
paciente, na insuficiência cardíaca, 362-363, 363t
saúde e, 120
Tabagismo e, 22f
acesso ao sistema de saúde e, 18-21, 19t
câncer pulmonar e, 1452
comunicação e, 16
estado da saúde e, 16
hipertensão e, 431, 432f

qualidade do cuidado em saúde e, 18-19, 20f
Tabela de vida, 124, 125t
Tabes dorsalis, 2224-2225, 2227
Tacrolimus, 193t, 198
efeitos adversos de, 196t
na doença de alteração mínima, 874q
no prurido, 2898t-2899t
no transplante renal, 943f, 948, 944t
tópico, 2910
Tai chi, 215
Talassemia, **1213-1220**
defeitos moleculares na, 1214
definição de, 1005
diagnóstico da, 1217-1218
epidemiologia da, 1005
fisiopatologia da, 1213-1220
genética da, 1213-1214, 1213t
manifestações clínicas da, 1214, 1216-1217
tratamento da, 1218q-1219q, 1219f
triagem para, 221t
Talco, na alteração de drogas, 189
Talidomida, 1340t-1349t
na mielofibrose primária, 1255-1256
nas doenças cutâneas, 2908
Tálio, ingestão tóxica de, 778t-779t
Tamoxifeno, 1340t-1349t
câncer endometrial com, 1355-1356
esteato-hepatite com, 1125
na osteoporose, 1821
na prevenção do câncer de mama, 1511

no câncer de mama, 240t, 1508
profilático, 68
Tamponamento cardíaco, 549
ecocardiografia do, 548-549, 550f
eletrocardiografia do, 548-549, 549f
relacionado ao trauma, 790-791
tratamento do, 550-551, 550f-551f
Tansulosina, na hiperplasia prostática benigna, 925, 925t
Tapentadol, 165-168
Taquicardia, 37
complexo QRS alargado, 395, 396f, 397-398
complexo QRS estreito, 395, 395f
diagnóstico de, 392, 393t
eletrocardiografia na, 394-395, 395f
fase 2 de re-entrada na, 388-389
febre e, 36
hipotensão e, 37
mecanismos de, 388-389, 389f
movimento de re-entrada na, 388-389
na intoxicação aguda, 771
no sangramento gastrointestinal, 981
palpitações com, 391
pós-operatório, 2883-2884
re-entrada de reflexão na, 388-389
re-entrada na, 388-389, 389f
supraventricular *See* Taquicardia supraventricular
ventricular *See* Taquicardia ventricular
Taquicardia atrial, 392, 393t, 406-407, 407f
multifocal, 406t, 407f
tratamento da, 410, 412-414

unifocal, 406t
Taquicardia atrioventricular de re-entrada, 407f, 406t, 407-408, 408f-409f
tratamento da, 412-414
Taquicardia atrioventricular juncional, 392, 406t, 407, 407f
tratamento da, 410
Taquicardia atrioventricular nodal de re-entrada, 394, 393t, 407f-408f, 406t, 407
tratamento da, 410, 412-414
Taquicardia de via acessória, 407-410, 408f-409f
Taquicardia sinusal, 37, 407, 407f, 406t
ablação por radiofrequência na, 430
tratamento da, 409
Taquicardia supraventricular, 392, **407**, 406t *See also taquicardias supraventriculares específicas*
diagnóstico de, 409
manifestações clínicas da, 409
palpitações com, 391
relacionada ao álcool, 182
tratamento de, 410q-414q, 410t-411t
vs. taquicardia ventricular, 398, 418t
Taquicardia ventricular, 394, 393t
ablação por radiofrequência de, 430
definição de, 419
desfibrilador implantável e, 423, 424f
epidemiologia de, 415
fisiopatologia da, 415
gestão de, 397-398, 398f
idiopática, 419
incessante, 423
manifestações clínicas da, 415
monomórfica
idiopática, 419-420

não sustentada, 419, 416f, 418t
definição de, 419
sustentada, 416f, 418f, 420f-421f, 419-420
desfibrilador cardioversor implantável para, 423, 424f
na cardiomiopatia dilatada não isquêmica, 421
na cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica, 419-420, 421f
na tetralogia de Fallot, 422
re-entrada do ramo do feixe na, 419-420
tratamento de, 421q
morfologia QRS na, 419, 417f-418f
na coronariopatia, 430
polimórfica, 417f-418f, 423, 422t
catecolaminérgica, 422t, 423
morfologia QRS na, 419, 417f-418f
re-entrada de onda em espiral e, 416, 415f-416f
re-entrada relacionada á cicatriz e, 418, 415f-416f
resistente ao tratamento, 401
sem pulso, 401, 400f
tratamento de, 419q, 423
vs. taquicardia supraventricular, 400, 418t
Taquicardia ventricular de re-entrada do ramo do feixe, 419-420
Taquicardia ventricular monomórfica idiopática, 419-420
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, 422t, 423
Taquicininas, secreção carcinoide de, 1734
Taquipneia, 37
embolia pulmonar e, 37
Tarântula, 2407t, 2409
Taxa de filtração glomerular (GFR), 814
em nefropatias diabéticas, 894
inulina para, 815

na doença cardiovascular, 301
na doença renal crônica, 927-928, 933
Taxa de probabilidades, 42t-43t, 42
Taxa de risco vs. razão de chances (odds ratio), 39
Taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), 820
Taxa metabólica basal, 1621-1622
Taxa metabólica, na queimadura, 798
Taxa normalizada internacional (INR), 1092
Taxa respiratória, 34, 34t
aumentada, 37
diminuída, 35
na asma, 612
na doença cardiovascular, 292
Taxas, 38
Taylor Cyanide Antidote Package (pacote de antídoto para cianeto), 664q
Tazaroteno, 2908
Tdap (tétano, difteria, coqueluche acelular), 68, 80f-81f
encefalite equina do Oeste, 2511
encefalite equina venezuelana, 2510
febre amarela, 82t-86t, 91, 2499-2500
viajante, 2074t, 2075
febre hemorrágica viral, 2499-2500
momento da, 79
tétano, 79t, 80f-81f, 82t-86t, 90, 2127, 2127t
tifoide, 82t-86t, 91, 2179
viajante, 2074t, 2075, 2179
vaccinia, 79t
varicela, 66t, 68, 79t, 80f-81f, 82t-86t, 90, 2469
viajante, 1028-1031, 2075, 2074t
zóster, 2470

Tecido adiposo, 73
efeitos da subnutrição no, 1594
excessivo *See* Obesidade
inflamação do *See* Paniculite
metabolismo do, obesidade e, 1623
necessidade de energia do, 1622
sintase de estrogênio pelo, 1584-1585
Tecido conjuntivo, **1907-1910**
alterações relacionadas à idade no, 68
células do, 1907-1908, 1908t
degradação do, 1909
estruturas do, 1909
macromoléculas do, 1908-1909
proteínas do, 1908-1909
receptores celulares do, 1909
Tecido linfoide, 258-259
Tecido linfoide associado à mucosa (MALT), 258-259
Tecido linfoide associado ao brônquios, 258-259
Tecido linfoide associado ao intestino, 258-259
Tecido urinário *See also* Bexiga urinária Rim(s)
anormalidades do, 916-918, 920f
cálculo *See* Nefrolitíase
desenvolvimento do, 919, 919f
esquistossomíase do, 2385
infecção do *See* Infecção do trato urinário
obstrução do, **890-894**
definição de, 889
diagnóstico de, 892, 892f
diagnóstico diferencial de, 893
epidemiologia de, 889

estudos laboratoriais na, 892
exame físico na, 891
fisiopatologia da, 890-891, 890f, 890t, 890-891
hematúria na, 891-892
lesão renal aguda com, 868-869, 868f
manifestações clínicas de, 891-894, 891t
nefrite intersticial com, 888
prognóstico para, 893
sintomas de, 891-894
tratamento de, 893q
ultrassonografia na, 892-893, 892f
Tecnologia de reprodução assistida, 1775
Tegaserode, na síndrome do intestino irritável, 995t
Teicoplanina, 2081t
Telangiectasia, **2945**
cerebral, 2693
colônica, 1068
hemorrágica, hereditária, 1300, 1301f
na síndrome carcinoide, 1735
Telangiectasia hemorrágica hereditária, 1068, 1300, 1301f
Telangiectasia macular eruptiva, 1888
Telarca, prematura, 1760
Telavancina, 2081t
Telbivudina
efeitos adversos da, 2419t, 2420
na hepatite B, 1114q-1115q, 1115t, 2417-2418, 2420
Telefones celulares, 1354-1355
Teletonina, 370t
Telitromicina, 2083t-2085t
Telmisartan, na hipertensão, 439t

Telomerase, no câncer, 1361
Telômeros, estresse e, 216
Telvibudina, na hepatite B, 1115t
Temazepam, 2600t
Temosirolimus, 1340t-1349t
Temozolomida, 1340t-1349t
Temperatura
aferição de, 34
anormal, 34t
diminuição na, 36
elevação na, 35, **2035-2042** *See also* Febre
normal, 2035
para exame físico, 6
regulação da, 767, 767f, 2036
Tempestade elétrica, 423
Tempestade tireoidiana, 1674
Tempo de protrombina (PT), 1101-1102, 1285, 1285f
no insuficiência hepática, 1314-1315
Tempo de sangramento, 1284
Tempo de tromboplastina parcial (TTP), 1100
ativada (TTPa), 1285, 1285f
na insuficiência hepática, 1314-1315
Tendão do calcâneo (de Aquiles)
inflamação do, 1932
ruptura do, 1932
Tendão(s), 1909
alterações relacionadas à idade no, 132
ruptura do, 1927-1928, 1927t, 1931-1932
Tendão tibial
inflamação do, 1932

ruptura do, 1932
Tendinite, **1927-1932**, 1927t
Aquiles, 1932
bicipital, 1930
manguito rotador, 1929-1930, 1929f
patelar, 1931
tibial, 1932
tratamento da, 1928q
Tendinite bicipital, 1929
Tendinite do manguito rotador, 1929-1930, 1929f
Tendinite patelar, 1931
Tendinite tibial, 1932
Tendinopatia, 1927-1928
Tendinose, 1927-1928
Tenecteplase, 213
no IM com elevação do segmento ST, 505-508, 506t-507t
Tênia, **2377-2383** *See also tênias específicas*
definição de, 2377
tratamento de, 2325-2327
Tênia anã, **2377**, 2378t
tratamento de, 2325-2327, 2377q
Tênia asiática, 2378t
Tênia da carne, **2378**, 2378t
Tênia do cão, **2378**, 2378t
Tênia do gato, 2378, 2378t
Tênia do porco, 2378t, **2379**
Tenofovir, na hepatite B, 1114q-1115q, 1115t, 2420
Tenossinovite de De Quervain, 1930
Tenossinovite do flexor volar, 1930
Tenossinovite, flexor, 1930

Tensão abdominal, 953-957
Teofilina
  farmacocinética de, 154t
  ingestão tóxica de, 778t-779t, 787t
  na asma, 617
  na DPOC, 623, 624t
  na insuficiência renal, 157t
  na síndromes de alta altitude, 662q
Teorema de Bayes, 42t, 42-44
Terapia anti-infecciosa, **2029-2035** *See also* Agentes antibacterianos Agentes antifúngicos
Terapia antiretroviral, 2525-2526, 2537-2542
  efeitos adversos da, 2549-2550
  resistência à, 2539-2540
Terapia antitrombótica, **207-208**
  agentes fibrinolíticos na, 213
  antagonistas da vitamina K na, 207-208, 207f, 208t, 238-239
  diretrizes para, 211t-212t
  drogas plaquetárias ativas, 210-212, 210f
  heparina na, 208-209, 208f
  inibidores diretos da trombina na, 209
  inibidores diretos do fator Xa na, 209
  na síndrome do anticorpo antifosfolipídio, 1310q-1311q
Terapia celular, **241-246**
  células-tronco adultas, 241-242, 243f
  células-tronco embrionárias, 242, 243f
  células-tronco pluripotentes na, 242, 243f
  considerações legais na, 246
  em distrofias musculares, 246
  em doenças neurodegenerativas, 245
  em lesão neuronal, 245

na doença cardíaca, 245
no diabetes mellitus, 245
Terapia com líquidos
doença por calor, 768q-769q
em queimaduras, 796
febre hemorrágica viral, 2498
hipovolemia com, 830
na cetoacidose diabética, 1705, 1704f
na diarreia aguda, 1027
na hipercalcemia da malignidade, 1366q, 1837q
na hipernatremia, 842q
na hipotensão, 34
na hipovolemia, 832q-833q
na infecção por *Escherichia coli*, 2162q
na parada cardíaca, 402
na rabdomiólise, 710-711, 810q-811q
no choque, 747-748, 748f, 751t
no choque séptico, 761
no cólera, 2154q-2155q
no cuidado crítico, 718
Terapia comportamental
na cessação do tabagismo, 173, 175t
na dependência alcoólica, 183
na incontinência urinária, 138
na insônia, 2669q-2670q, 2669t
na obesidade, 1626-1627
Terapia comportamental cognitiva *See also* Alteração de comportamento Terapia comportamental
na cessação do tabagismo, 174, 175t
na hipertensão, 437
Terapia de biofeedback, na constipação, 990q

Terapia de quelação
na doença das células falciformes, 1229
na doença de Wilson, 1127q, 1575q-1576q
na hemocromatose hereditária, 1579q
na intoxicação por alumínio, 112t, 115q
na intoxicação por arsênico, 112t, 112q-113q, 114t
na intoxicação por bismuto, 112t
na intoxicação por chumbo, 111q, 112t
na intoxicação por manganês, 112t
na intoxicação por mercúrio, 112t, 112q-113q
na síndrome mielodisplásica, 1379
na toxicidade do ferro, 782t-786t
risco de mucormicose com, 2308
Terapia de reaquecimento, 770q, 770t
Terapia de relaxamento, na hipertensão, 438
Terapia de reposição de nicotina, 175-176, 175t
Terapia de reposição hormonal, 68, 1801-1802, 1801t
acidente vascular encefálico isquêmico e, 2679
câncer endometrial e, 1514
efeitos colaterais, 1801-1802
hipercoagulabilidade com, 1321
hipertensão e, 445
infarto do miocárdio e, 513-515
na osteoporose, 1821
na prevenção da infecção do tecido urinário, 2068
na sobrevida do câncer de mama, 1511
riscos da, 1801-1802, 1804t
Terapia de reposição renal *See* Hemodiálise Diálise peritoneal
Terapia de ressincronização cardíaca, na insuficiência cardíaca, 354f-355f, 364
Terapia eletroconvulsiva, 2890-2891, 2890f

Terapia enzimática, 1031
na pancreatite crônica, 1077, 1078t
Terapia gelada, na doença por calor, 768q-769q, 768t-769t
Terapia gênica, **246-250**
condições cardiovasculares, 249
DNA desnudo para, 247
DNA plasmideal para, 247
em distúrbios hematológicos, 249
em erros inatos do metabolismo, 1544
em imunodeficiência hereditária, 248
ética, 249
métodos de liberação para, 246-248
na doença de Wilson, 1576
na fibrose cística, 249
na hemofilia, 1306
no câncer, 249
vetor de partícula semelhante à vírus para, 248
vetor de vírus Herpes simples tipo 1 para, 248
vetor de vírus vaccinia recombinante para, 248
vetores adenovirais para, 247
vetores gamaretrovirais para, 247
vetores lentivirais para, 248
vetores não virais para, 247
vetores retrovirais para, 246-248
vetor viral associado a adenovírus para, 246
vírus oncolíticos para, 248
Terapia morna, 770q
Terapia trombolítica *See also* Terapia antitrombótica
hemorragia com, 2694-2695 *See also* Acidente vascular encefálico, hemorrágico
na trombose venosa profunda, 579

no acidente vascular encefálico isquêmico, 2684-2685, 2685t, 2686f
Teratogenicidade, 1780t, 1787, 1788f
da azatioprina, 196
da ciclofosfamida, 199
da ciclosporina, 199
da hiperglicemia, 1796, 1796f-1797f
Teratoma, mediastinal, 600f
Terazosina
na hiperplasia prostática benigna, 924, 925t
na hipertensão, 439t
Terbinafina, na infecção por fungos dematiáceos, 2324q
Terçol, 2818, 2817f
Termogênese, 1622
Termogênese de atividade sem exercícios, 1622
Termoterapia de micro-ondas transuretral, na hiperplasia prostática benigna, 925
Terrorismo *See* Bioterrorismo
Teste calórico, 2858-2859
Teste com anticorpo fluorescente direto, na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2313, 2313f
Teste com antígeno de Cryptococccal polysaccharide (CRAG), 2295, 2558
Teste com clomifeno, 1646t
Teste com Edrofônio (Tensilon), 2806-2807
Teste com exercícios *See* Teste de esforço
Teste com glucagon, 1646t
Teste com hormônio liberador de corticotropina (CRH), 1646t, 1650t, 1655t
Teste com metirapona, 1646t, 1653
Teste com nitroazul de tetrazólio (NBT), 1275
Teste cutâneo à tuberculina, 270, 2247
na infecção pelo HIV, 2247, 2555
Teste da antiestreptolisina O, 2105
Teste da antiglobulina (Coombs), 1198

Teste da arginina-GHRH, 1646t
Teste da D-xilose
respiratório, 1032t
urinário, 1032t
Teste da gaveta anterior, 32
Teste da lactoferrina fecal, 2060t
Teste da perna cruzada reta, 2622
Teste das pernas retas, 2622
Teste da tetraciclina, na osteomalácia, 1827-1828
Teste de absorção de anticorpo de treponema fluorescente (FTA-ABS), 2226t, 2226
Teste de aglutinação de partículas para *Treponema pallidum* (TP-PA), 2225-2226, 2226t
Teste de aglutinação em tubos padronizados, in brucelose, 2186
Teste de Allen, na tromboangeíte obliterante, 568
Teste de amplificação de ácido nucleico, na infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, 2141
Teste de arranhadura, na doença hepática, 1092
Teste de caminhada de seis minutos, 451
Teste de campo visual, 2813, 2830, 2831f
no adenoma de hipófise, 1647
Teste de Coombs
direto (antiglobulina), 1023
indireto, 1023
Teste de diluição de susceptibilidade, 2030
Teste de discriminação fonológica, 2852
Teste de distração cervical, 2621-2622
Teste de elastase-1, 1032t
Teste de elastase-1 fecal, 1032t
Teste de esforço
ecocardiográfico, 327, 325f-326f
farmacológico, 330, 2870-2871
na angina pectoris, 477-479

na cardiomiopatia hipertrófica, 372
na doença cardiovascular, 288, 290t-291t, 298
na doença pulmonar intersticial, 643
na estenose da aorta, 523-524
nas arritmias, 397
pós-infarto, 514
pré-operatória, 2870-2871, 2872t
Teste de estimulação com injeção de cálcio arterial seletivo, 1728
Teste de estimulação de secretina, 1032t, 1076
Teste de estimulação do ACTH, 1646t, 1653, 1686
Teste de estimulação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), 1646t, 1653, 1686
Teste de Fagerstrom para Dependência de Nicotina, 174
Teste de Finkelstein, 1930
Teste de fluência verbal, 2636-2637
Teste de impulso da cabeça, 2858
Teste de inclinação, 394
Teste de latência de sono múltipla, 2667
Teste de privação de água, 1663, 1663f
Teste de refeição mista, 1727
Teste de sangue oculto nas fezes, 985
na doença gastrointestinal, 952
na doença hepática, 1100
no câncer colorretal, 1477, 1477t
no sangramento crônico, 1006
Teste de Schilling, 1032t
Teste de Schirmer, 1972
Teste de Schober, 1947
Teste de secretina, 1486
Teste de significância, 39
Teste de supressão com dexametasona, 1365, 1650t, 1654, 1655t, 1682

Teste de supressão da glicose, 1650t
Teste de supressão do peptídio C, 1727
Teste de susceptibilidade de difusão de disco, 2030
Teste de susceptibilidade, para seleção de agente antibacteriano, 2029-2030, 2078
Teste de susceptibilidade por gradiente de difusão, 2030
Teste de tolerância á glicose, 1715
Teste de tolerância á insulina, 1646t, 1653
na deficiência do hormônio de crescimento, 1648
Teste de Trousseau, 1840
Teste de zona D, 2029-2030
Teste Dix-Hallpike, 2859
Teste do antebraço, na rabdomiólise, 809
Teste do hormônio liberador de tirotropina (TRH), 1650t
Teste do leucócito fecal, 2060t
Teste do limiar de recepção da fala, 2852
Teste dos olhos de boneca, 2858
Teste do suor, para fibrose cística, 630
Teste do sussurro, 127
Teste do tom puro, 2852
Teste FTA-ABS (absorção de anticorpo de treponema fluorescente), 2226t, 2226
Teste laboratorial de pesquisa de doença venérea (VDRL), 2226, 2226t
falso-positivo, 2226-2227
Teste Mini-Cog, 141, 141t, 147
Teste PPD (derivado de proteína purificado), 66t
Teste rápido de reagina plasmática (RPR), 2226, 2226t
Teste respiratório, 1032t, 1042
Teste respiratório do hidrogênio, 1032t
Teste RPR (reagina plasmática rápida), 2226, 2226t
Testes alérgicos, 1856-1857, 1856t, 1867
após anafilaxia, 1881

na urticária, 1875
nos desordens de imunodeficiência, 1858
Testes cutâneos
após anafilaxia, 1881
na alergia, 1856-1857, 1856t
na aspergilose, 2305
na rinite alérgica, 1867
nas desordens de imunodeficiência, 1858
na urticária, 1875
Testes de função pulmonar, 603-605, 603t
na asma, 613, 613t
na bronquiectasia, 634
na bronquite, 675
na doença pulmonar intersticial, 643
na DPOC, 620, 619f, 618-619, 621t
na fibrose pulmonar idiopática, 645
na fraqueza e paralisia diafragmática, 696
na hipertensão pulmonar, 451
na sarcoidose, 671-672
no paciente infectado pelo HIV, 2558
pré-operatória, 2870-2871
Teste SeHCAT75, 1032t
Teste sentado com elevação da perna reta, 2622
Testes genéticos, 222 *See also* Genética
avanços nos, 220
em distúrbios endócrinos, 1633
no câncer hereditário, 1357-1359
no feocromocitoma, 1690
no paraganglioma, 1690
para avaliação de fármacos, 223, 223t

para avaliação do risco, 222
para estratificação da doença, 222
questões éticas, 222
valor preditivo de, 222
Testes laboratoriais, **41-47**
abordagem para, 44
características dos, 42t, 38
especificidade dos, 42, 42t
falso-negativo em, 43f
falso-positivo em, 44, 44f
hipocondríase e, 44
múltiplos, 34
ordenação dos, 41-42, 43f, 43t
sensibilidade dos, 42t-43t, 42, 44, 44f
transtornos de somatização e, 44
valor preditivo dos, 42t-43t, 42
Teste TP-PA (aglutinação de partícula de *Treponema pallidum*), 2225-2226, 2226t
Teste VDRL (teste laboratorial de pesquisa de doença venérea), 2226, 2226t
falso-positivo, 2226-2227
Teste Xpert MTB-RIF®, na tuberculose, 2248
Testículo(s)
câncer do *See* Câncer de testículos
desenvolvimento de, 1737, 1738f *See also* Desenvolvimento sexual
espermatogênese no, 1747
esteroidogênese no, 1738-1739, 1739f, 1747, 1747f
fisiologia do, 1746-1756, 1746f
intra-abdominal, 1745
lesão por radiação ionizante, 99
linfoma de, 1408
síntese de testosterona no, 1738-1739, 1739f

Testosterona
alterações relacionadas à idade na, 132
deficiência de, 1749, 1748f
obesidade e, 1624
funções da, 1520, 1747f
na amenorreia, 1770
na eritropoiese, 1008
na função sexual, 1747
reposição de, 1646t, 1750, 1752q-1753q, 1753t
na obesidade, 1624
sérica, 1750-1752
síntese de, 1746, 1747f
Tetania, 1839, 2586-2587
Tétano, **2126**, 2776-2777
céfalico, 2127
definição de, 2126
diagnóstico de, 2127
epidemiologia de, 2126
fisiopatologia do, 2126, 2586-2587
generalizado, 2126
imunização contra, 79t, 80f-81f, 82t-86t, 90, 2127, 2127t
local, 2126-2127
manifestações clínicas do, 2126-2127
neonatal, 2127
prevenção de, 2127, 2127t
prognóstico para, 2128
tratamento de, 2126q
Tetanospasmina, 2126
Tetrabenazina, na síndrome de Tourette, 2711q
Tetraciclina(s), 2081t, 2083t-2085t, 2087-2088

efeitos adversos da, 2089t
hepatotoxicidade da, 1121t
resistência à, 2082t
Tetraclorodibenzo-p-dioxina, porfiria cutânea tardia com, 1569
Tetra-hidrocanabinol *See* Maconha
Tetralogia de Fallot, **468**, 467f
epidemiologia da, 459
exercício e, 471t
taquicardia ventricular na, 421
Tetratiomolibdato, na doença de Wilson, 1575q-1576q
Tetrodotoxina, 804t, 806, 1027
Tiamina (vitamina B1), 1606t-1609t
deficiência de, 1606t-1609t, **2763**, 2764t
amnésia e, 2633-2634
cardiomiopatia dilatada com, 383
toxicidade da, 1606t-1609t
Tiazolidinedionas
insuficiência cardíaca e, 362
no diabetes mellitus tipo, **2**, 1718t
Tibolona, para fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Ticagrelor, 212
Ticarcilina/clavulanato, 2083t-2085t
Ticlopidina, 210-212
Tienopiridinas, 210-212
Tiflite, **1056**, 1056f, 2124
Tifo
epidêmica, 2262t, **2265**, 2273t
esfregaço, 2262t, **2267**
murina, 2262t, **2265-2269**
vs. febre hemorrágica viral, 2497t

Tifo do carrapato de Queensland, 2262t, 2264
Tifo do carrapato siberiano, 2262t, 2264
Tifo murino, 2262t, **2265-2268**
Tifo selvagem americano, 2262t
Tigeciclina, 2083t-2085t
Tilose, 1373t
Tilose palmar e plantar, 1461
Tiludronato, na doença de Paget, 1846t
Timo
  alterações relacionadas à idade no, 132
  desenvolvimento de células T no, 256-257, 257f, 265
  na miastenia grave, 2805
Timolol
  na hipertensão, 439t
  na isquemia miocárdica estável, 486t
Timoma
  imunodeficiência com, **1864**
  miastenia grave e, 2806-2807
Tínea da virilha (cruris), 2565-2566
Tínea do corpo, 2565-2566, 2920
Tínea do pé (pedis), 2920
Tínea versicolor, **2920**, 2920f
Tinidazol, 2328
  na amebíase, 2370t
  na giardíase, 2366q
  na tricomoníase, 2374q
Tioridazina, 2601t-2602t
  efeitos oculares da, 2830
Tiossulfato de sódio, na intoxicação aguda, 782t-786t
Tiotixeno, 2601t-2602t

Tiotrópio, na DPOC, 624t

Tique(s), **2711**, 2711t

Tireoidite, **1675**

  aguda (supurativa), 1675

  autoimune, 1676

  de Hashimoto, 1668

  de Riedel, 1676

  induzida por fármacos/drogas, 1676

  linfocítica (pós-parto, indolor, silenciosa), 1675

  pós-parto, 1798

  subaguda, **1675**

Tireoidite de De Quervain, **1675**

Tireoidite de Hashimoto, 1668

Tireoidite de Riedel, 1676

Tireoidite linfocítica, 1675

Tireotoxicose, **1670**

  biopatologia da, 1669f, 1671

  definição de, 1670

  diagnóstico de, 1672, 1673f, 1673t

  diagnóstico diferencial de, 1672

  epidemiologia da, 1670

  insuficiência cardíaca e, 362-364

  manifestações clínicas da, 1671

  transitória, 1671

  tratamento da, 1673q-1675q

Tirofiban, 212

  na síndrome coronária aguda, 494t

Tiroglobulina, 1665

Tiroidectomia, no carcinoma medular, 1843q

Tirosina cinase, na hematopoiese, 998

Tirosinemia, 917t, 1541t-1542t

Tiroxina, 1633, 1633f, 1666

ação da, 1666

alterações relacionadas à idade na, 132

efeitos da subnutrição na, 1594

medição da, 1666, 1667t, 1668, 1669f, 1672f, 1672

metabolismo do, 1666

reposição de, 1646t, 1669-1670, 1669f

transporte de, 1666

Titina, 370t
Tobramicina, 2083t-2085t
farmacocinética de, 154t
na insuficiência renal, 157t
Tocilizumabe, 201
Tofos, 2001, 2002f
Tolazamida, no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t
Tolbutamida, no diabetes mellitus tipo, 2, 1718t
Tolcapona, na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Tolerância
álcool, 179
auto-, 252, 260-261, 1198
central, 260
drogas, 156, 170
no transplante de órgão, 281
periférica, 260
Tomada de decisão
clínica *See* Tomada de decisão clínica
paciente, 6-8, 8t, 125 *See also* Consentimento informado
procuração, 7
Tomada de decisão clínica, **41-47**
abordagem de limite para, 44
análise custo-eficiência na, 46-47, 46t
estratégia para, 44-47, 44f-45f
informação molecular para, 240-241, 241t
no manejo da doença crônica, 56
testes laboratoriais para, 41-42, 42t-43t, 43t
seleção de, 44-45, 44f
Tomografia computadorizada com multidetector (MDCT), 331-332
Tomografia computadorizada (CT)

cardíaca, 298, 331-332, 332f
da glândula tireoide, 1666
de linfonodos, 1267
do baço, 1269
em cistos hepáticos, 1493
em distúrbios gastrointestinais, 969, 969f-970f
em distúrbios neurológicos, 2592, 2592t
em pneumonia intersticial descamativa, 646-647, 648f
em pneumonia intersticial inespecífica, 646
em pneumonia lipídica, 667, 667f
em pólipos colorretais, 969, 969f
em tumores cerebrais, 1433, 1432f-1433f
na actinomicose, 2276f
na aferição da densidade óssea, 1819
na apendicite, 1054, 1053f
na ascite maligna, 1058, 1058f
na atelectasia, 634f
na avaliação da dor abdominal, 958
na bronquiectasia, 631-632, 632f
na cirrose, 1000, 1147f
na coccidioidomicose, 2290, 2290f
na colite neutropênica, 1055, 1056f
na constrição pericárdica, 552, 552f
na demência do HIV, 2575-2576
na dissecção da aorta, 557, 557f-558f
na diverticulite, 1054, 1055f
na doença hepática, 968f, 1091-1092, 1101
na doença hepática alcoólica, 1140
na doença mediastinal, 602
na doença pulmonar intersticial, 642-643

na doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória, 646, 647f
na doença respiratória, 597
na doença reumática, 1905
na dor no pescoço, 2622
na DPOC, 621, 622f
na efusão pleural, 698, 700f
na encefalite, 2755-2756
na encefalite por Herpes simples, 2757-2758
na equinococose cística, 2381
na fasciolíase, 2388, 2390
na fibrose pulmonar idiopática, 644
na hemorragia intracerebral, 2696-2697, 2697f
na hemorragia subaracnoidea, 2691, 2694
na hiperplasia nodular focal hepática, 1492
na histiocitose das células de Langerhans, 651
na infecção por Mycobacterium spp. não tuberculosa, 2253, 2254f
na insuficiência respiratória aguda, 728, 728f
na intoxicação aguda, 774
na lesão encefálica traumática, 2614-2615, 2615f, 2615t
na linfangioleiomiomatose, 650
na má formação arteriovenosa cerebral, 2694
na meningite bacteriana, 2336-2337
na miopatia, 2796-2798
na mucormicose pulmonar, 2308, 2309f
na mucormicose rinocerebral, 2308
na nefrolitíase, 904, 906f
na neurocisticercose, 2380, 2380f
na nocardiose, 2278, 2279f
na obstrução do intestino delgado relacionada à adesão, 1060f
na pancreatite aguda, 1072t, 1072, 1073f

na pancreatite crônica, 1076, 1076f
na panencefalite esclerosante subaguda, 2448-2449
na pansinusite, 2846, 2846f
na peritonite, 1057, 1057f
na pneumonia criptogênica em organização, 648
na pneumonia intersticial aguda, 638, 648f
na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2312, 2313f
na pneumonite por hipersensibilidade, 650
na proteinose alveolar pulmonar, 637, 639f
na sarcoidose, 671, 671f
na sinusite, 1857
na tuberculose, 2246f
na uropatia obstrutiva, 891
no abscesso amebiano hepático, 1129, 1136f
no abscesso hepático piogênico, 1130t, 1129
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2683-2684, 2683f
no aneurisma da aorta, 552-553, 555f
no antraz, 2117-2118, 2118f
no bócio, 704f
no câncer colorretal, 1477
no câncer da bexiga urinária, 1501
no câncer de cabeça e pescoço, 1445, 1447f
no câncer de pâncreas, 1481-1482
no câncer de pulmão, 1457
no carcinoma de células bronquialveolares, 640, 639f
no carcinoma de células renais, 1497-1499
no cisto equinocócico hepático, 1136, 1136f
no coma, 2663-2664
no feocromocitoma, 1691-1693, 1691f
no fígado gorduroso, 1493

no hemangioma cavernoso hepático, 1491-1492
no hematoma da aorta, 559, 557f-558f
no linfoma de Hodgkin, 1413f
no melanoma, 1529
no paciente infectado pelo HIV, 2557-2558, 2563f
no sequestro pulmonar, 635f
no trauma, 792, 793f-794f
no tromboembolismo da artéria renal, 901, 899f
renal, 820, 821f
torácica, 597
Tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT)
miocárdica, 331-332, 479t, 481
nos distúrbios neurológicos, 2592t
Tomografia de coerência óptica, na esclerose múltipla, 2727-2728, 2728f
Tomografia de emissão de pósitron (PET)
da glândula tireoide, 1666
de baço, 1269
de linfonodos, 1267
do miocárdio, 331-332
em distúrbios gastrointestinais, 968-969, 970f-971f
na doença respiratória, 597
no câncer colorretal, 1477
no câncer de cabeça e pescoço, 1445
no câncer de pulmão, 1457
no linfoma de Hodgkin, 1412, 1413f
no melanoma, 1529
no mieloma múltiplo, 1421, 1421f
nos distúrbios neurológicos, 2592t
no tumor de estroma gastrointestinal metastático, 970f-971f
Tonicidade, 828

Tonsilas, 2861
câncer de, 1445
Tonsilite, 2861, 2861t
Tonsilolitos, 2861
Tontura, **2854**
diagnóstico de, 2855, 2856f-2857f
do leito, 2858-2859
função vestibuloespinal na, 2858
hiperventilação na, 2858
reflexo vestíbulo-ocular na, 2858
teste calórico na, 2858-2859
teste do empurrão da cabeça, 2858
testes posicionais na, 2859
em tumores do ângulo cerebelopontino, 2858
fisiológica, 2855
na doença autoimune, 2858
na doença de Meniere, 2856
na enxaqueca, 2856
na epilepsia, 2858
na esclerose múltipla, 2858
na infecção, 2858
na infecção viral, 2858
na insuficiência vertebrobasilar, 2858
na síndrome pós-concussão, 2858
no infarto cerebelar, 2858
no infarto d tronco encefálico, 2858
posicional, benigna, 2855, 2859t
pós-traumática, 2856
tratamento de, 2859q, 2859t
Tontura por altura, 2855

Tontura posicional benigna, 2855, 2859t
Topiramato, 2657t-2658t
na dor, 166t
no tratamento da dependência alcoólica, 183
Topotecan, 1340t-1349t
Toracentese, no paciente infectado pelo HIV, 2561-2562
Toracoscopia, 711
Toracotomia, 711
Toranja (grapefruit), interação da ciclosporina com, 198
Tórax
doenças císticas congênitas do, **635**
exame de, na asma, 612-613
infecção por Actinomyces do, 2275-2277, 2276f
tórax exame de, 9
infecção relacionada à profissão, 653t
instável, 697
Tórax (peito) instável, 697
Tornozelo *See also* Pé (pés)
desordens do, 1932
entorse do, 1932
reposição do, 2022
Torsades de pointes, 423
resistente, 401
Torsemida
na hipertensão, 439t
na hipervolemia, 836, 835t
Tosse, 590
aguda, 591, 591t
comprida *See* Coqueluche (tosse comprida)
crônica, 590, 591t

em resfriados, 2422-2423
na bronquiectasia, 631
na bronquite, 675
na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 2211-2212
na insuficiência cardíaca, 291-292
no câncer de pulmão, 1454
pós-infecção, 590
síncope com, 394
tratamento da, 590q
ventilação mecânica e, 737
Tosse comprida *See* Coqueluche (tosse comprida)
Tóxicos, 771
Toxidromes, 771, 770t *See also* Intoxicação
Toxina da ricina, 105t
Toxinas de organismos marinhos, 804f, 804t, **806**
ácido domoico, 806
brevetoxina, 806
ciguatoxina, 804t, 805
escombrotoxina, 806
goniautoxina, 804t, **806**
palitoxina, 805-806
saxitoxina, 804t, **806**
tetrodotoxina, 804t, 805
Toxina(s) *See also* Exposição perigosa Intoxicação
anemia sideroblástica com, 1192-1194
antraz, 2116
bactéria anaeróbica, 2131t
Clostridium botulinum, 2125
Clostridium difficile, 2121
Clostridium perfringens, 2124

Clostridium sordellii, 2123

coqueluche, 2196

difteria, 2112

eritema com, 2947

Escherichia coli, 2160

estafilocócica, 2091, 2094

estreptocócica, 2103

hepatotoxicidade do, **1120-1125** *See also* Doença hepática, induzida por fármacos/drogas

interações com micronutrientes com, 1613

metemoglobinemia com, 958-1003

miopatia com, 2802, 2802t

neuropatia autônoma com, 2776-2777

neuropatia com, 2792-2793, 2792t

neuropatia periférica com, 2792-2793, 2792t

Pseudomonas aeruginosa, 2168, 2168t

rabdomiólise com, 808

Shiga, 2182

Vibrio cholerae, 2154

Toxocaríase, 1132t-1133t, **2397-2405**, 2398t

encoberta, 2397

Toxoplasma gondii, 2351-2353, 2052f

Toxoplasmose, 2273t, **2351-2360**

cerebral, 2548

congênita, 2354-2355, 2354t, 2355f, 2355-2356, 2059t

definição de, 2351, 2052f

diagnóstico de, 2354-2357, 2356t

em pacientes imunocomprometidos, 2357-2359, 2543t-2544t

epidemiologia de, 2352

fatores de risco para, 2352

fisiopatologia da, 2353

gravidade, 2353
hepática, 1132t-1133t
linfadenopatia em, 2354-2355, 2355-2356
manifestações clínicas da, 2354-2355, 2355f, 2354t
miocárdica, 375
na gravidez, 2353, 2357, 2059t
no paciente infectado pelo HIV, 2353, 2357, 2543t-2544t, 2548, 2558
ocular, 2355-2356, 2359, **2822**
patologia de, 2353
pós-transplante, 2353, 2355-2356
prevenção de, 2358-2359, 2543t-2546t, 2546-2547
prognóstico para, 2359
reativação do, 2354-2355, 2354t, 2358t
retinal, 2548, **2822**
tratamento da, 2329, 2357q-2358q, 2358t-2359t
Trabalhador da saúde na comunidade, 16
Trabalho *See* Profissão/ocupação
Trabalho por turnos, 2669-2670
Trabalho respiratório, 724-725, 724f
Traças, 2412
Tracoma, **2216**, 2821
Tradução de sinal, no desenvolvimento do câncer, 1360-1362, 1361f
TRALI (relacionada à transfusão aguda lesão pulmonar), 669
Tramadol, 165-168
Trandolapril
na hipertensão, 439t
na insuficiência cardíaca, 356t
Tranilcipromina, na depressão, 2596t
Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina, 1621t
Transferrina, complexo de ferro com, 1011

Transfusão de plaquetas, 1287-1294, 1324-1325
complicações a, 1125-1126
contraindicações para, 1288
dose para, 1325
febre hemorrágica viral, 2498
limite para, 1324-1325, 1324f
na leucemia aguda, 1386
Transfusão de sangue, **1322-1327**
armazenamento de componentes para, 1327
componentes celulares irradiados para, 1323
componentes eritrocitários para, 1322-1323
componentes leucocitários reduzidos para, 1323
contaminação bacteriana com, 1326
diretrizes para, 1324
disponibilidade de sangue para, 1322
doença do enxerto versus hospedeiro com, 1326
efeitos imunomoduladores da, 1323
erros no, 1325
indicações para, 1323
infecção pelo HIV e, 2532-2533
lesão pulmonar aguda com
lesão pulmonar aguda com, 668, 1326 *See also* Lesão pulmonar, aguda
na anemia, 974-1011
na anemia da doença crônica, 1016
na anemia falciforme, 1227, 1229
na anemia hemolítica autoimune, 1026
na anemia sideroblástica, 1017
na insuficiência respiratória aguda, 727
na talassemia, 1218q-1219q, 1219f
no choque, 748-750

no choque séptico, 761
prevenção da transmissão de CMV para, 1323
púrpura com, 1294
reação alérgica a, 1326
reação cruzada para, 1323-1324
reação hemolítica aguda à, 994, 1325
reação não hemolítica febril a, 1325-1326
reação tardia à, 1326
reações adversas a, 1325, 1325t
sangue total para, 1323
segurança para, 1325-1326
serviço médico para, 1322, 1323f
sobrecarga circulatória com, 1326
tipagem para, 1323-1324
transmissão da infecção viral com, 1327, 1327f, 1327t
trombocitopênica dilucional com, 1294
Transfusão plasmática, na febre hemorrágica viral, 2498
Transiluminação, sinusal, 9
Translocação Robertsoniana, 227
Transplante cardíaco, **582-586**
considerações cirúrgicas, 583
diabetes mellitus após, 585
doador para, 583
efeito do, 590, 586f
hemodinâmica, 585
hiperlipidemia após, 590-591
hipertensão após, 585
infecção após, 585-586
insuficiência renal após, 585
interações medicamentosas após, 586

manejo do receptor após, 583-585
imunossupressão, 583
início, 583-584
longo prazo, 585-586
manutenção de saúde após, 585
na doença de Chagas, 2343q-2344q
na insuficiência cardíaca, 364
número de, 583f
receptor antes, 583
receptor para, 582-583, 583t
rejeição após, 583, 584t
resultados funcionais, **585**
vasculopatia após, 585
vigilância após, 590-591
Transplante de células fetais, na doença de Parkinson, 2705-2706
Transplante de células-tronco hematopoiéticas, **1328-1333** *See also* Transplante de órgão
alogênico, 1328-1329, 1329t-1330t
após infarto agudo do miocárdio, 1331
autólogo, 1329, 1329t-1330t
cardiotoxicidade do, 1331
complicações do, 1331-1332
disfunção endócrina após, 1332
doença do enxerto versus hospedeiro com, 1331-1332
doença veno-oclusiva com, 1331
em condições não malignas, 1331
em tumores sólidos, 1331
hipogonadismo após, 1332
indicações para, 1329-1331, 1330f
infecção e, 1331, 2043-2044, 2043t
infecção pelo vírus parainfluenza e, 2427

infecção pelo vírus sincicial respiratório após, 2424
infecção por adenovírus após, 2436
infertilidade após, 1332
malignidade secundária após, 1332
na anemia aplásica, 1244, 1245t, 1331
na doença das células falciformes, 1229
na doença de Hodgkin, 1330
na leucemia linfoblástica aguda, 1330, 1385
na leucemia linfocítica crônica, 1330
na leucemia mieloide aguda, 1330
na leucemia mieloide crônica, 1330, 1390-1391
na leucemia mileoide aguda, 1386
na mielofibrose primária, 1255
na síndrome mielodisplásicas, 1330-1331, 1379
na talassemia, 1219-1220
no câncer, 1339
no linfoma não Hodgkin, 1329-1330
no mieloma múltiplo, 1330, 1422
rejeição do enxerto com, 1332
singeneico, 1328-1329
tipagem HLA para, 262
toxicidade hepática do, 1331
toxicidade pulmonar do, 1331
toxicidade renal do, 1332
Transplante de coração *See* Transplante cardíaco
Transplante de coração-pulmão, 713
Transplante de órgão, **276-281** *See also* Transplante cardíaco Transplante renal Transplante hepático Transplante pulmonar
alorreatividade no, 278, 278f
antígenos de grupo sanguíneo, 277-278
antígenos de histocompatibilidade menores no, 277

antígenos de histocompatibilidade principal no, 277, 277t
antígenos no, 277-278, 277t
bloqueio coestimulatório, 280
células natural killer no, 277-278
definição de, 276-277
depleção de células T do doador no, 279, 280t
doença do enxerto versus hospedeiro no, 278-279
fármacos imunossupressores no, **193-200**, 193t, 195t-196t, 280
infecção após, 585-586, 714, 1155-1156, 1331, 2043-2044, 2043t
infecção e, 2043-2044
infecção por adenovírus após, 2436
infecção por citomegalovírus após, 2472
linfoma após, 1398-1399, 1408-1409
rejeição do, 278-279, 278f
alorreatividade na, 278, 278f
linfócitos T na, 278-279, 278f
prevenção de, 281
tolerância imune no, 280
toxoplasmose após, 2353, 2355-2356
Transplante de órgão sólido *See* Transplante de órgão
Transplante hepático, **1151-1156**
alocação de doador para, 1031
angiografia por TC na, 968, 970f
câncer após, 1026
cisão do fígado, 1007
coagulação e, 1314
complicações biliares de, 1034
complicações de, 1034-1008
contraindicações para, 1152-1154
densidade mineral óssea após, 1035

diabetes mellitus após, 1034
doador vivo, 1007
hiperlipidemia após, 1034
hipertensão após, 1034
indicações para, 1151-1154, 1151t
infecção após, 1155-1156
lesão tardia por isquemia-reperfusão após, 1007
listagem para, 1031
manejo após, 1154-1156
na cirrose, 1003
na colangite esclerosante primária, 1160q
na doença de Wilson, 1575q-1576q
na insuficiência aguda, 1030-1006
no carcinoma hepatocelular, 1495q-1496q
rejeição após, 1034
taxas de sobrevida para, 1151t, 1153t
técnica de, 1007
trombose da veia porta com, 1007
Transplante *See* Transplante de células-tronco hematopoiéticas Transplante de órgão
Transplante pulmonar, **712-713**
avaliação do receptor para, 712
bilateral, 713, 713t
complicações não pulmonares de, 715
contraindicações para, 713t
doador vivo, 714
doença maligna após, 713
imunossupressão para, 714
indicações para, 713t
infecção após, 714
insuficiência renal após, 718

mortalidade após, 713, 715f
na bronquiectasia, 634
na DPOC, 624-625
na fibrose pulmonar idiopática, 646q
na hipertensão pulmonar, 453
osteoporose após, 718
profilaxia antibiótica após, 714
prognóstico para, 718, 715f
rejeição
aguda, 718
crônica, 718
somente pulmão, 714, 713t
vs. cirurgia de redução do volume pulmonar, 712t
Transplante renal, **941-944**
avaliação do receptor para, 940
doador para, 941
doador vivo para, 941-942
doença de Chagas após, 2342
em nefropatias diabéticas, 897
imunossupressão para
alemtuzumabe no, 944
anticorpos policlonais no, 943-944
bloqueadores do receptor de interleucina-2 no, 943
indução, 943-944, 943f, 944t
manutenção, 944, 944t
OKT3 no, 944
prognóstico para, 944
rejeição, 942-943, 942f, 943t
tipagem tecidual para, 941
Transportadores de glicose, defeitos de, 1539-1540, 1539t-1540t

Transportadores regulados pelo ligante, 1635
Transtorno alimentar, 1615-1618
Transtorno alimentar sem outra especificação, 1615-1618
Transtorno ciclotímico, 2598-2599
Transtorno de estresse pós-traumático, 11, 2597t-2598t, **2599**
Transtorno delirante, 2601t-2602t, **2602-2603**
Transtorno de pânico, 2597t-2598t, **2599**
vs. anafilaxia, 1882
vs. convulsão, 2654
Transtorno de personalidade antissocial, 2604t
Transtorno de personalidade borderline, 2604t
Transtorno de personalidade esquizoide, 2604t
Transtorno de personalidade esquizotípica, 2604t
Transtorno de personalidade histriônico, 2604t
Transtorno de personalidade narcisista, 2604t
Transtorno de personalidade paranoide, 2604t
Transtorno dismórfico corporal, 2603t
Transtorno distímico, 2596
Transtorno esquizoafetivo, 2601t-2602t, **2602-2603**
Transtorno obsessivo-compulsivo, 2597t-2598t, **2599**, 2604t
Transtorno(s) alimentar(es), **1615-1618**
adolescente, 77
diagnóstico de, 1616
epidemiologia de, 1615-1616
fisiopatologia de, 1615-1618
história natural de, 1616
manifestações clínicas de, 1616
prevenção de, 1617
prognóstico para, 1617
tratamento de, 1616q-1617q

Transtornos bipolares, 961t-962t, **2595-2596**, 2597t-2598t
Transtorno(s) de ansiedade, **2597-2598**
definição de, 2597-2598, 2597t-2598t
diagnóstico de, 2600
em mulheres, 1781
epidemiologia de, 2597-2598
fisiopatologia de, 2597-2598
generalizado, 2597t-2598t, 2599
manifestações clínicas de, 2597-2598, 2599t
prognóstico para, 2600
tratamento de, 2600q, 2600t
Transtornos de comportamento do sono REM, 2644, **2669-2670**
Transtornos de humor, 2593t-2594t, **2594-2595**
abuso de fármacos/drogas e, 191
abuso de opioide e, 189
avaliação para, 125, 127t
Transtornos de personalidade, 2593t-2594t, **2602-2603**, 2604t
abuso de fármacos/drogas e, 191
do e, 163
uso de álcool e, 181
Transtornos de personalidade, 2604t
Transtornos de personalidade dependente, 2604t
Transtornos de somatização, 44, 2603t
Transtornos dolorosos, 2603t
Transtornos do sono, **2666-2671**
actigrafia em, 2667-2668
biopatologia da, 2665-2666
definição de, 2665-2666
diagnóstico de, 2667-2671, 2667t
diários de sono na, 2667

distúrbios do ritmo circadiano e, 2669
escalas de sonolência, 2667, 2667t
manifestações clínicas de, 2667
na esclerose múltipla, 2724-2725
na fibromialgia, 2006, 2008
na insuficiência cardíaca, 348
na menopausa, 1806
polissonografia na, 2667
teste de latência do sono múltipla, 2667
Transtornos emocionais *See* Transtornos psiquiátricos
Transtornos facticiais, 2602-2603
diarreia, 1040
hipoglicêmica, 1729
síndrome de Cushing, 1682
Transtornos neuropsiquiátricos *See also* Distúrbios neurológicos Transtornos psiquiátricos
relacionado ao envelhecimento, **140-143** *See also* Doença de Alzheimer Demência Depressão
avaliação funcional em, 140
diagnóstico de, 140, 140t
epidemiologia dos, 140
exame do estado mental em, 140-143
tratamento dos, 142q
Transtornos psiquiátricos, **2593-2604**
avaliação de, 16, 2593-2594, 2593t-2594t, 2604, 2604t
cognitivos, 2593-2594, 2593t-2594t *See also* Delírio Demência
comorbidade e, 2593-2594
consulta médica para, **2886-2891**, 2887t, 2889t, 2890f
queixa principal, 2886
definição de, 2593-2594, 2593t-2594t
na fibromialgia, 2008

secundários, 2593-2594
síndrome do intestino irritável e, 994
tratamento de, 2593-2594
agranulocitose com, 2488-2489
cardiomiopatia com, 2887-2888
choque com, 2887-2888
complicações de, 2886-2891, 2887t
distonia laríngea com, 2887-2888
hiperprolactinemia com, 2890
hiponatremia com, 2890
intervalo QTc prolongado com, 2887-2888
miocardite com, 2887-2888
morte súbita com, 2887-2888
neutropenia com, 2488-2489
polidipsia com, 2890
síndrome da serotonina com, 2488-2490, 2889t
síndrome metabólica com, 2886-2887
síndrome neuroléptica maligna com, **2888-2889**, 2889t
terapia eletroconvulsiva em, 2890-2891, 2890f
vs. demência, 2638
Transtornos somatoformes, 2593t-2594t, **2602-2603**, 2603t
Transtornos visoespaciais, **2635-2636**, 2641-2642
Traqueia
lesão iatrogênica da, 592t
obstrução de, broncoscopia na, 711, 711f
Traqueíte, **674-675**, 675f
Traqueobroncomegalia, 631
Traqueobronquite, 2148
Traqueostomia, na apneia obstrutiva do sono, 709
Trastuzumabe, 202, 1340t-1349t

no câncer de mama, 239-240, 240t, 1507

Tratamento antimicrobiano, **2029-2035** *See also* Agentes antibacterianos Agentes antifúngicos Agentes antivirais

Tratamento endócrino

nas doenças cutâneas, 2910

no câncer, 1338, 1338t, 1340t-1349t

no câncer de mama, 1507-1509

no câncer de próstata, 1521

Trato biliar, 1157-1166 *See also* Ducto(s) biliar(es) Vesícula biliar

atresia do, 1037

doença relacionada ao HIV, 2551t, 2552-2553

endoscopia do, 977, 978f

tumores do, 1490t, **1496-1497**, 1496f

ultrassonografia do, 967

Trato de efluxo ventricular

direito, obstrução do, 467

esquerdo, obstrução do, 471

Trato gastrointestinal *See also* Colo do intestino Intestino delgado Estômago

alterações relacionadas à idade no, 130

disfunção relacionada ao choque do, 745, 745t

doença do *See* Doença gastrointestinal

efeitos da realimentação no, 1596

efeitos da subnutrição no, 1594

efeitos do álcool no, 180t, 183

efeitos dos AINES no, 206, 1014, 1014t

efeitos tóxicos em, 774

infecção do *See* Diarreia, infecciosa Gastroenterite

isquemia do *See* Isquemia intestinal

linfoma de grandes células B difuso, 1408

motilidade do *See* Motilidade gastrointestinal

sangramento do *See* Sangramento gastrointestinal

sistema nervoso entérico do, 1024f
sistema neuroentérico do, 985, 988
tuberculose do, 2247
Trato reprodutor *See also* Ovário(s) Testículo(s)
desenvolvimento do, 1737-1738, 1738f *See also* Desenvolvimento sexual
Trauma, **789-790** *See also* *lesões específicas*
abuso de fármacos/drogas e, 188
avaliação primária no, 792-793
avaliação secundária no, 793-794
abdome na, 794-795, 794f
cabeça e pescoço na, 793
extremidades na, 795
lombar na, 795
miocárdio na, 793-794
nádegas na, 795
pelve na, 795
períneo na, 795
tórax na, 792, 793f-794f
cabeça *See* Lesão encefálica traumática
cérebro *See* Lesão encefálica traumática
choque cardiogênico no, 791
choque compressivo no, 791
choque hemorrágico no, 789-790, 793t
choque neurogênico no, 791
diabetes insipidus com, 1664, 1665f
epidemiologia de, 790
fisiopatologia da, 789-790, 789-790
hipogonadismo com, 1751
hipotermia com, 771
mecanismo de lesão no, 790-791

medula espinal *See* Lesão da medula espinal
pancreatite com, 1071
parede torácica, 698
penetrante, 790-791
por queimadura *See* Queimadura
rabdomiólise com, 808
resposta inflamatória ao, 273
tamponamento cardíaco no, 791
tensão pneumotórax na, 791
tratamento da, 792q-795q
trombose venosa com, 1321
uso de álcool e, 182
Trazodona
na depressão, 2596t
na disfunção erétil, 1756
Treinamento de equilíbrio, 68
Trematodas *See* Vermes
Tremor, **2707**
ação, 2707
cabeça, 2707
cinético, 2707
definição de, 2707
de Parkinson, 2699
diagnóstico de, 2707t
distônico, 2709
específico de tarefas, 2707
essencial, 2707
fisiológico, 2707, 2707t
intenção, 2707
manifestações clínicas de, 2707

na abstinência alcoólica, 180
ortostático, 2707
palatino, 2712-2713
postural, 2707
repouso, 2707
Tremor palatal, 2712-2713
Treponema pallidum, 2221-2223
Treprostinil, na hipertensão pulmonar, 455-456, 455f
Tretinoína, 2908
Tríade de Samter, 1869
Triagem, 65-67 *See also* Cuidados preventivos em saúde
aneurisma da aorta abdominal, 67, 66t
audição, 68
câncer colorretal, 67, 1477-1478, 1477t
câncer de colo do útero, 67, 1513-1516, 1513f, 2464
câncer de mama, 67, 1511-1512, 1512t
câncer de pele, 1531
câncer de próstata, 67
câncer de pulmão, 1460
cardiomiopatia dilatada, 378
cardiomiopatia hipertrófica, 372
colesterol, 67
depressão, 66
diabetes gestacional, 1716
diabetes mellitus, 68, 66t
diabetes mellitus tipo, 2, 1714, 1715t
doença da tireoide, 67
doença sexualmente transmissível, 66t, 68
efetividade, 64, 65t
erros inatos do metabolismo, 1544

genética, 220 *See also* Testes genéticos
hemocromatose, 1580
infecção pelo HIV, 66t, 68
infecção pelo HPV, 2464
lipídio, 1551f
neoplasia endócrina múltipla tipo, 1, 1731
neoplasia endócrina múltipla tipo, 2B, 1732
osteoporose, 67
população de alto risco, 66t
pressão sanguínea, 67
violência íntima, 1807-1808
visão, 68
Triagem de tireoide, 1668, 1672, 1673t, 1677
Triagem por Papanicolaou (Pap), 65
Triancinolona, 195t *See also* Corticosteroide(s)
Triantereno
na hipertensão, 439t
na hipervolemia, 835t
Triazolam, 2600t
Tricoepitelioma, 2938
Tricomoníase, 2072, **2374**
diagnóstico de, 2374, 2375f
epidemiologia da, 2374
fisiopatologia da, 2374
manifestações clínicas da, 2374
prevenção de, 2374
prognóstico para, 2374
tratamento da, 2326, 2375q
Tricotilomania, 2956, 2956f
Tricuríase, **2394**

tratamento da, 2325, 2393t, 2394q
Tricurídeos, 2325, 2393t, **2394**, 2394q
Trifluoperazina, 2601t-2602t
Trifluorotimidina, na infecção por Herpesvírus, 2416
Triglicerídeos, 1545
níveis normais de, 1553
Tri-hexifenidil, na doença de Parkinson, 2702t-2704t
Tri-iodotironina, 1633, 1633f, 1666
ação da, 1666
alterações relacionadas à idade na, 132
medida da, 1666
metabolismo da, 1666
transporte de, 1666
Trimeprazina, 2910t
Trimetobenzamida, na náusea e vômito, 964t-965t
Trimetoprim, 2081t
resistência à, 2082t
Trimetoprim-sulfametoxazol, 2083t-2085t
efeitos adversos do, 2089t
na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, 2315q-2317q, 2316t, 2317, 2319t, 2546-2547
Trióxido de arsênico, 1340t-1349t
Tripanossomíase
Africana, **2337-2340**
definição de, 2337
diagnóstico de, 2339, 2339f
epidemiologia da, 2337-2338, 2338f
fisiopatologia da, 2338
manifestações clínicas da, 2338
prevenção de, 2339-2340
tratamento da, 2329, 2339q, 2340t

vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Americana, **2340-2345**
aguda, 2342
cardíaca, 2342
crônica, 2342, 2344f
definição de, 2340
diagnóstico de, 2342
epidemiologia de, 2340
fisiopatologia da, 2341, 2342f
gastrointestinal, 2342
manifestações clínicas da, 2341
na América Latina, 2341
nos Estados Unidos, 2341
prevenção de, 2346
prognóstico para, 2346
reativação do, 2342
tratamento de, 2329, 2343q-2344q
Tripanossomíase africana humana *See* Tripanossomíase, Africana
Tripanossomíase americana *See* Tripanossomíase, americana
Tripe palms Queratodermia palmo-plantar, 1373t
Tripsinogênio
na fibrose cística, 630
na pancreatite crônica, 1076
Triptanos, na cefaleia tipo enxaqueca, 2607t, 2608q
Triptase
na anafilaxia, 1881-1882
na mastocitose, 1890-1891
Triquíase, 2812, 2816
Triquinelose, 2398t, 2398, 2399q
Trissomis do X, hipogonadismo na, 1770

Troca gasosa, 602
na DPOC, 621
na insuficiência respiratória aguda, 725
Trombastenia de Glanzmann, 1299
Trombastenia, Glanzmann, 1299
Tromboangeíte obliterante, **568**
definição de, 568
diagnóstico de, 568
envolvimento gastrointestinal na, 1067
epidemiologia da, 571
fisiopatologia da, 571
manifestações clínicas da, 569, 568f-569f
tratamento de, 568q
Trombocitemia, essencial, **1247-1256**
biopatologia da, 1248-1255, 1248t
definição de, 1247
diagnóstico de, 1249, 1250f-1251f, 1250t
epidemiologia de, 1248
manifestações clínicas da, 1249, 1249f
prognóstico para, 1255
tratamento de, 1253q-1254q, 1255t
Trombocitopenia, **1287-1294**, 1287t
aloimune, 1294
congênita, 1294
definição de, 1287
destruição de plaquetas e, 1287
dilucional, 1294
durante gravidez, 1293-1294
esfregaço do sangue periférico na, 1000
gestacional, 1294

imuno-mediada, 1287-1289, 1287t *See also* Púrpura trombocitopênica, idiopática
infecção pelo HIV e, 2569-2570
neonatal, 1294
tratamento de, 1169-1170
induzida por fármacos/drogas, 1288-1290, 1289t
induzida por heparina, 209, 579, 1289-1290, 1290f, 1290t
na doença hepática, 1100
na sepse, 1290
na síndrome mielodisplásica, 1378
no choque, 745
pós-operatório, 2884
produção de plaquetas diminuída e, 1287
refratária á transfusão, 1288
relacionada ao álcool, 182
sequestro de plaquetas e, 1287
tratamento de, 1287-1294, 1324-1325, 1324f
vasculite e, 1294
Trombocitopenia gestacional, 1293-1294
Trombocitose, 1252-1253, 1252f, 1252t
esfregaço do sangue periférico na, 1000
paraneoplásica, 1375
pós-operatório, 2884
Tromboembolismo *See also* Trombose venosa profunda (DVT) Embolia pulmonar Trombose
fibrilação atrial e, 410, 414, 413t-414t
na gravidez, **1793**, 1794t
pós-infarto, 516
pós-operatório, 2024
tratamento de, **207-208**, 211t-212t *See also* Terapia antitrombótica
Trombofilia
adquirida, 1319-1322

hereditária, 1316, 1318f, 1317t, 1319t
ligada ao X, 1317
na gravidez, **1793**
Trombofilia ligada ao X, 1317
Tromboflebite
profunda *See* Trombose venosa profunda (DVT)
superficial, 580, 581f
Tromboflebite superficial, **580**, 581f
Trombopoietina, 1168-1170
Trombose
arterial, 475, 473f, 1282-1283
artéria cerebral *See* Acidente vascular encefálico
artéria coronária *See* Infarto do miocárdio (MI)
artéria hepática, 1069
artéria mesentérica, 1064
artéria renal, **899-900**, 899f, 899t
associada a malignidade, 1375
contraceptivos orais e, 1784
na síndrome do anticorpo antifosfolipídio, 1310
púrpura com, 2923
seio venoso, 2687-2688, 2753
seio cavernoso, **2753-2755**
seio lateral, **2754**, 2754f
seio sagital, 2754
venosa *See also* Trombose venosa profunda (DVT) Embolia pulmonar
associada à malignidade, 1375, 1375f
contraceptivos orais e, 1321, 1784
em estados de hipercoagulação, 1285-1286, 1286t, 1316-1317, 1317t
na gravidez, 1321, **1793**, 1794t
na síndrome do anticorpo antifosfolipídio, 1310, 1321

no câncer, 1320
nos distúrbios mieloproliferativos, 1320
pós-operatório, 1321
terapia de reposição hormonal e, 1321
veia esplênica, **1069**
veia mesentérica, 1065, 1065t
veia porta, 1069
veia renal, **902-903**, 902t
Trombose da veia esplênica, **1069**
Trombose da veia renal, **902-903**, 902t
Trombose do seio cavernoso, **2753-2755**
Trombose do seio lateral, **2754**, 2754f
Trombose do seio sagital, 2754
Trombose do seio venoso, 2687-2688, 2753
Trombose venosa *See* Tromboembolismo Trombose, venosa
Trombose venosa profunda (DVT), **573-581**
algoritmos para, 575f, 576-577
biopatologia da, 573
definição de, 572
diagnóstico de, 573-581, 575f, 574t
diagnóstico diferencial de, 577-579, 577t
dor na, 561t
durante gravidez, 573, 576, 580, **1793**
epidemiologia de, 573
extremidade superior, 580
infecção pelo HIV e, 2569-2570
manifestações clínicas da, 572, 574f
no câncer, 1375
pós-infarto, 513
prevenção de, 580-581

recorrente, 576, 577
teste do dímero D na, 575
tratamento da, **207-208**, 211t-212t, 577q-580q, 577t-578t, 578f
ultrassonografia na, 575-576, 576f
venografia de contraste na, 575, 575f
venografia por ressonância magnética na, 575
Tronco encefálico
glioma do, 1436
lesões do, manifestações autônomas do, 2774
malformações do, 2768
suprimento sanguíneo para, 2674, 2674f-2675f
oclusão do, 2681, 2681t, 2858
Troponina
na pericardite aguda, 545
na síndrome coronária aguda, 491
Troponina C, 370t
Troponina I, 370t
no IM com elevação do segmento ST, 503
Troponina T, 370t
no IM com elevação do segmento ST, 503
Tuberculose, **2242-2251**
abdominal, 2246
artrite na, 1996
ativa, 2247-2249
colônica, 1056-1057
complexo de Ghon na, 2244, 2245f
complexo Ranke na, 2244
definição de, 2242
diagnóstico de, 2247
em crianças, 2248

epidemiologia de, 2242-2243, 2243t
extrapulmonar, 2244, 2245f, 2246
fatores de risco para, 2243, 2243t
fisiopatologia da, 2243
gastrointestinal, 2247
hepática, 1139, 1138t
infecção pelo HIV e, 2543t-2544t, 2546-2547, 2555-2557, 2557f-2558f, 2562-2563, 2578-2579, 2578t
intestino delgado, 1056-1057
latente, 2243
linfática, 2246
manifestações clínicas da, 2244, 2245f-2246f
manifestações cutâneas da, 2948
meníngea, 2246, 2588t, 2732-2733, 2736t, 2747
miliar, 2246, 2246f, 2248
multirresistente, 2052, 2243, 2249q-2250q, 2250t
pericárdica, 547t, 554, 2246
peritoneal, 1058, 2246
pleural, 703, 2244, 2246
prevenção de, 2250-2251
primária, 2243-2244
primária progressiva, 2244
prognóstico para, 2251
radiografia torácica em, 680, 659f
reativação (pós-primária), 2244-2245
modificadores da resposta biológica e, 2048
re-infecção, 2246
renal, 2247
transmissão ocupacional de, 2058
tratamento de, 2249q-2250q, 2250t
duração da, 2088

triagem para, 66t
uveal, 2823
vertebral, 2247
Tularemia, **2187-2189**, 2271t-2273t
definição de, 2187
diagnóstico de, 2189
diagnóstico diferencial de, 2189
epidemiologia de, 2187-2188
fisiopatologia da, 2188
glandular, 2188
manifestações clínicas da, 2188
meníngea, 2742
oculoglandular, 2188
orofaríngea, 2188
pneumônica, 2188
prevenção de, 2189
prognóstico para, 2189
tifoidal, 2188
tratamento de, 2189q
ulceroglandular, 2188
uso no bioterrorismo, 105t, 683, 2188
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Tumefação (inchaço), 959-965
Tumor carcinoide, **1734-1736** *See also* Síndrome carcinoide
brônquico, 1460
fisiopatologia do, 1734
flushing com, 1735
histamina do, 1734
intestino delgado, 1468-1469
intestino grosso, 1470

manifestações clínicas de, 1735
serotonina do, 1734-1736
tauquicininas, 1734
Tumor cerebral, **1431-1443**
análise do CSF no, 1433
classificação de, 1431t
diagnóstico diferencial de, 1432-1433, 1434t
diagnóstico do, 1432-1442, 1432f-1433f, 1433t
eletroencefalografia no, 1433
epidemiologia do, 1431, 1431t
extra-axial, 1435
fisiopatologia do, 1431
imagem de ressonância magnética do, 1432, 1432f-1433f
intra-axial, 1436, 1436f
manifestações clínicas do, 1431-1432, 1431t, 1432f-1433f
metastático, 1437-1438, 1438f-1439f
tomografia computadorizada do, 1432, 1432f-1433f
tratamento do, 1434q-1435q, 1434t
Tumor da região pineal, 1435-1436
Tumor de células da ilhota *See* Tumores endócrinos pancreáticos
Tumor de células germinativas
ovariano, 1516
testicular, 1517-1519
Tumor de células granulosas, 1516
Tumor de Krukenberg, 1465
Tumor de Sertoli-Leydig, 1516
Tumor do estroma gastrointestinal (GIST)
gástrico, 1467
intestino delgado, 1468-1469, 1468f
Tumores da bainha do nervo, 1440

Tumores endócrinos pancreáticos, **1484-1490**, 1729, 1729t
definição de, 1484, 1485t, 1729
epidemiologia de, 1484
fisiopatologia da, 1485, 1729
funcional, 1485, 1485t
hipoglicemia com, 1724
não funcional, 1485, 1485t, 1489-1490
secretores de ACTH, 1485t, 1489
secretores de fator liberador do hormônio do crescimento, 1485t, **1489-1490**
secretores de gastrina, **1484-1490**, 1485t, 1731
secretores de glucagon, 1485t, **1487**, 1487f, 1729t
secretores de hormônio luteinizante, 1490
secretores de insulina, 1367, 1485t, 1724, **1729**, 1729t
β-hidroxibutirato em, 1726-1727, 1727f, 1727t
secretores de peptídio liberador de hormônio paratireoidiano, 1489-1490
secretores de renina, 1490
secretores de somatostatina, 1485t, 1488, 1729t
secretores de VIP, 1485t, **1488-1489**, 1729t
síndrome carcinoide com, 1489
β-hidroxibutirato em, 1726-1727, 1727f, 1727t
Tumores espinais, **1439**, 1439t
extradurais, 1439
intradurais, 1440-1442
intramedulares, 1440
metastáticos, 1440
Tumores secretores de catecolaminas, 1690, 1691t
Tumor *See* Câncer e tumores e cânceres específicos
Tungíase, 2411
Turf toe Entorse de hálux, 1932

U

Ubiquitinilação, no câncer, 1362
Ulceração do frio, **572**, 769-770
fisiopatologia da, 573
manifestações clínicas de, 573, 571f
tratamento de, 571q
Úlcera de Cameron, 1013, 1015
Úlcera de Mooren, **2827**
Úlcera péptica, **1012-1022**
definição de, 1011, 1016f
diagnóstico de, 1016, 1016t
diagnóstico diferencial de, 1014t
dor na, 289t, 954t-956t, 1015-1016
em distúrbios inflamatórios sistêmicos, 1014t
endoscopia na, 1016f, 1017-1018
epidemiologia da, 1012-1022
estenose com, 1022, 1021f
exame físico na, 1016
fisiopatologia da, 1013, 1013
H. pylori na, 1013, 1013, 1016
idiopática, 1013, 1019
intratável, 1020
manifestações clínicas da, 1016, 1016t
mortalidade com, 1020, 1021t
nas síndromes hipergastrinêmicas, 1016-1017, 1014t, 1016
perfuração nan, 1015f, 1020
prevenção de, 1020
prognóstico para, 1020
sangramento na, **979**, 980t-981t, 982f, 1016, 1020
classificação de Blatchford de, 1020t
classificação de Rockall da, 1021t

tratamento da, 981q-982q, 982f, 1018-1019, 1020t
tratamento de, 1018-1019, 1019t
Úlcera(s)
aftosa, 2837, 2838f, 2861
cancroide, 2151-2152, 2152f
colônica *See* Doença de Crohn Colite ulcerativa
cutânea, 134, 134f, 2945
de Cameron, 1012, 1015
de Curling, 1015
de Cushing, 1016
de Mooren, **2827**
extremidade
cancroide, 2152
na doença das células falciformes, 1226
relacionada ao diabetes *See* Pé diabético
gastroduodenal *See also* Úlcera péptica
diagnóstico diferencial de, 1014t, 1016
em idosos, 121t
estresse, 1015
idiopática, 1013, 1014t
infecciosa, 1015
isquêmico, 1014t, 1015
na síndrome hiper-histamínica, 1016
nos distúrbios inflamatórios sistêmicos, 1012-1014t
pós-gastrectomia, 1015
relacionada à drogas/fármacos, 1013, 1014t, 1016, 1016, 1057
genital, 2070t, 2071, 2226
na tularemia, 2188
oral, 2837, 2837t, 2838f
pressão, 134, 134f

sifilítica, 2070-2071, 2222-2223, 2222f, 2896, 2948
venosa, **582**
viral, 2838
Úlceras de Curling, 1015
Úlceras de Cushing, 1015
Úlceras de estresse, 1015
Ulceras de pressão, 134, 134f
Úlceras gástricas, 1012 *See also* Úlcera péptica
estresse, 1016
malignas, 1013, 1014t
na síndrome hiper-histamínica, 1016
relacionada à drogas/fármacos, 1013, 1014t, 1016
Úlceras venosas, **582**
Ultrassonografia
cardíaca *See* Ecocardiografia
compressão, na trombose venosa profunda, 577, 576f
da glândula tireoide, 1666
de massas gástricas, 1466f
do baço, 1269
Doppler
cardíaca, 324
em distúrbios neurológicos, 2592t
do tórax, 597
em cistos hepáticos, 1493
em distúrbios do trato biliar, 968, 967f
em distúrbios gastrointestinais, 966
em distúrbios neurológicos, 2592t
em nódulos da tireoide, 1677
em trauma, 794-795, 794f
endobrônquica, 713

na sarcoidose, 672
endoscópica, na pancreatite crônica, 1076, 1076f
intravascular, na intervenção coronária percutânea, 341, 339f
na colecistite aguda, 968, 967f
na doença hepática, 968, 1090-1091, 1101
na doença hepática alcoólica, 1140
na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1141-1142
na doença renal crônica, 934
na doença renal policística, 912, 913f, 915
na doença reumática, 1905, 1907f
na dor abdominal, 960
na embolia pulmonar, 692
na equinococose cística, 2383, 2082f
na filaríase, 2402
na hiperplasia nodular focal hepática, 1492
na pancreatite aguda, 1073
na trombose da veia porta, 968, 968f
no abscesso hepático piogênico, 1129
no acidente vascular encefálico isquêmico, 2683
no adenoma hepático, 1493
no bócio, 1676
no cálculo biliar, 1015, 1163f
no fígado gorduroso, 1493
no gastrinoma, 1486
no hemangioma cavernoso hepático, 1492
renal, 819, 820f
na estenose arterial, 897
na uropatia obstrutiva, 892, 892f
normal, 892f
transretal, no câncer de próstata, 1520

Unha encravada, 2959

Unha, encravada, 2959

Unha(s), **2896**

amarela, 2958-2960, 2958f

baqueteamento da, 2957-2958, 2957f

descoloração esbranquiçada da, 2959, 2958f

destacamento da, 2959, 2959f-2960f

distúrbios de pigmentação da, 2959

em colher, 2957, 2957f

estrias/sulcos longitudinais da, 2959

furada, 2959, 2958f

hemorragia em estilhaço da, 2959

infecção fúngica da, **2959**

inflamação da, **2959**

linhas de Beau da, 2959, 2958f, 2958t

linhas de Muehrcke da, 2959, 2958f

líquen plano da, 2917

melanoma da, 2959f-2960f, 2959

melanoníquia da, 2959f-2960f, 2959

na artrite psoriaseforme, 1949-1950, 1949f

na avaliação nutricional, 1590t

normal, 2957

Unhas dos dedos *See* Unha(s)

Urato

cristais de, 818, 819f, 2001 *See also* Gota

sérica, 1999

subexcreção de, 2000, 1999t

superprodução de, 2000, 1999t

Ureia

excreção fracionada de, 816, 870

na doença renal crônica, 930, 930f
plasma, na hipovolemia, 832
Uremia, 928, 930 *See also* Doença renal
Ureter
câncer do, **1503**, 1502t
duplicação do, 921
ectópico, 922-924, 920f
Ureterocele, 922
Ureterocolostomia, câncer colorretal e, 1471
Uretra, obstrução de, 892-893 *See also* Tecido urinário, obstrução de
Uretrites, **2069-2070**, 2070t
gonocócica, 2070t, 2141f, **2141**, 2145t
na artrite reativa, 1948-1949
não gonocócica, 2070t
Chlamydia trachomatis, 2215t, 2217, 2217f
tratamento de, 2070, 2070t
Urgência hipertensiva, 445-447
Urina *See also* Urinálise
ácido úrico na, 816, 904, 2000, 1999t
albumina na, 815-816, 933
alcalinização da
na intoxicação aguda, 788
na nefrolitíase de ácido úrico, 905-906
na rabdomiólise, 807
amarelada, 816t
aparência da, 817, 816t
aparência espumosa da, 816t
aparência leitosa da, 816t
arsênico em, 778t-779t
avermelhada, 816t *See also* Urina, sangue na

azulada, 816t
bactéria na, 817, 2063 *See also* Infecção do trato urinário
bilirrubina na, 1101
cálcio na, 816, 904, 1813
castanha, 816t, 1020, 1196t
células na, 816-817
cilindros granulares na, 817-818, 818f
cilindros granulares pigmentados na, 817-818, 818f
cilindros hialinos na, 817-818, 818f
cilindros na, 817-818, 818f
citrato na, 816, 904
cobre na, 1575
coleta de 24h oras da, 907, 908t
coloração da, 817, 816t
concentração da, 1663
cortisol na, 1682
creatinina na, 816
cristais de cistina na, 818, 819f
cristais de fosfato de amônio e magnésio na, 818, 819f
cristais de urato na, 819, 819f
cristais na, 818, 819f
cultura de, 2065-2066
débito
  grande *See* Diabetes insipidus
  no choque, 746
débito excessivo de, **806**, 842t
D-xilose na, 1032t
esverdeada, 816t
fluxo de, 845
fosfato na, 867, 1813

glicose na, 817, 1539t
gravidade específica da, 817
na hipovolemia, 833
heme na, 817
hemoglobina na, 1186-1187, 1196t
imunoeletroforese da, 819
leucócitos na, 817
leucócitos na, 817, 2066
magnésio na, 865, 1813
mercúrio na, 778t-779t
mioglobina na, 810
na hipovolemia, 832
negra, 816t, 1197, 1196t
osmolalidade da, 1659, 1660f
osmolaridade da, 826, 825f
oxalato na, 816, 819, 819f, **904**
pH da, 817, 853
porfirina na, 1573
potássio na, 815-816, 844, 847
proporção proteína- creatinina da, 816
proteína na, 817, 873
amostra para, 816
coleta de vinte e quatro horas para, 816
em nefropatias diabéticas, 895, 895f
rósea, 816t
sangue na, 816-817, 818f, 873
dor abdominal e, 953
na doença glomerular, 873
no câncer da bexiga urinária, 1501
secreção ácida na, 852

S. haematobium na, 2387
sódio na, 816
tálio na, 778t-779t
teste de dois vidros da, 925
teste de quatro vidros, 925
volume grande de *See* Diabetes insipidus
Urinálise, 817, 816t *See also* Urina
na hiperplasia prostática benigna, 924
na lesão renal aguda, 871, 870t
na nefrite intersticial aguda, 884
na obstrução do tecido urinário, 892
Urobilinogênio, conversão da bilirrubina para, 1094
Urocinase, 213
Urocortina, 1621t
Uropatia, obstrutiva *See* Tecido urinário, obstrução de
Urossepse, 2065
manifestações clínicas de, 2065, 2065t
prognóstico para, 2068
tratamento de, 2066
Urticária, 1855, **1873**, 2903t, 2904-2905, 2905f, **2933**
ao frio, 771, 1258
autoimune, 1874
crônica, 1880
definição de, 1873, 2933, 2932f
diagnóstico de, 1874-1878, 1632, 2934, 2933f
diagnóstico diferencial de, 1874-1875, 1874t
epidemiologia da, 1873, 2933, 2933t
fisiopatologia da, 1873-1874, 2933, 2933t
idiopática, 1874
manifestações clínicas da, 1874, 1873f, 2934

prevenção de, 1876
prognóstico para, 1876
solar, **2914**
tratamento da, 1875q-1876q, 2934q, 2935t
Urticária do frio, 1258
Urticária familiar ao frio, 1258
Urticária pigmentosa, 1875
na mastocitose, 1888, 1888f
Urticária solar, **2914**

Uso/abuso de álcool, **178-186**, 178t
abstinência, 179, 180f, 184, 773t
abstinência para, 1140q-1141q
achados laboratoriais em, 182
alto risco das bebidas com, 178, 178t, 182
câncer de mama e, 1584-1585
cardiomiopatia dilatada com, 375
cessação do, 68
cetoacidose e, 181, 858-860
convulsões e, 2767
deficiência de folato com, 1234-1236
definições em, 178, 178t
degeneração cerebelar e, 2767
demência e, 2767
diabetes mellitus e, 1585
diagnóstico de, 182, 182t
diarreia com, 1041
diretrizes para, 1586t-1587t
distúrbios neurológicos com, **2766-2767**
doença cardiovascular e, 179-182, 180t, 301, 1584
doença hepática com, 179, 180t, 181, **1139**, 1139t, 1140f
efeitos agudos do, 179-186
efeitos comportamentais do, 180t, 180
efeitos crônicos do, 180-182, 180t
efeitos hematopoiéticos da, 181
efeitos neoplásicos da, 181
efeitos no sistema nervoso central, 179, 180t
efeitos no trato gastrointestinal, 180t, 182, 1015
efeitos pancreáticos da, 181, 1069
efeitos psiquiátricos da, 180t, 181

encefalopatia de Wernicke e, 2763
encefalopatia hepática e, 2767
epidemiologia de, 178
exame físico na, 182
fibrilação atrial com, 409-410
fisiopatologia da, 179, 179f
gota e, 181
hipertrigliceridemia e, 1552t
hipogonadismo e, 181
história do paciente em, 182
infecção e, 181
intoxicação com, 179
manifestações clínicas da, 179-186
miopatia e, 2767
na hipertensão, 437
na insuficiência cardíaca, 362-363
neuropatia compressiva e, 2767
neuropatia óptica e, 2767
neuropatia periférica e, 2767
níveis sanguíneos de álcool, 2767
no câncer de cabeça e pescoço, 1444
osteoporose e, 1817-1818
pancreatite crônica e, 1075
perda de peso com, 961t-962t
por adolescentes, 75, 77t
prevenção de, 183q-185q, 184t
síndrome alcoólica fetal e, 2767
síndrome de Korsakoff e, 2765
síndrome de Marchiafava-Bignamie, 2767
tratamento da, 183q-185q, 183t-185t

tratamento farmacológico da, 185, 184t
Uso de tabaco, **142-146** *See also* Tabagismo
Uso ilícito de drogas *See* Abuso de fármacos/drogas
U.S. Preventive Services Task Force, 65
Ustequinumabe, 201
na psoríase, 2917t
Útero
câncer de, 1514
exame de, 10
fibroides do, **1517**
Úvea, melanoma da, 2829
Uveíte, **2820**
Bartonella, 2206t
na artrite reumatoide juvenil, 2827
na espondilite anquilosante, 1947
sarcoide, 672, 673t
Uvulopalatofaringoplastia, na apneia do sono obstrutiva, 710

V

Vaccinia, 2454t
autoinoculação de, 2456-2457, 2457f
generalizada, 2456-2457
manifestações clínicas de, 2456-2457
progressiva, 2456-2457
Vacina com Vaccinia, 79t, 82t-86t, 91, 106, 2454
Vacina de nicotina, 175t, 177
Vacina *See also* Imunização
DNA, 249
nicotina, 175t, 177
Vacina para meningococos, 66t, 80f-81f, 82t-86t, 86-87, 2138
Vacina Tdap (tétano, difteria, coqueluche acelular), 68, 80f-81f

Vagina *See also* Colo do útero
alterações cíclicas na, 1764
atresia da, 1743
câncer de, **1516**
candidíase da, 2071, 2298
corrimento, 2070t, 2071
infecção da, 2070t, **2071**, 2132
infecção por bactéria anaeróbia da, 2131, 2132t
infecção por *Neisseria gonorrhoeae* da, 2141-2145
pH da, 2071
ressecamento da, 1802, 1801t, 1804q
Vaginose, bacteriana, 2070t, **2071**, 2132
Valaciclovir
efeitos adversos do, 2413
excreção de, 2414t
interações medicamentosas com, 2415t
na infecção por Herpesvírus, 2413, 2414t
resistência dos Herpesvírus à, 2413
Valganciclovir
efeitos adversos do, 2415, 2415t
excreção de, 2414t
interações medicamentosas com, 2415t
na infecção por Herpesvírus, 2414-2415, 2414t
Validade, medição de, 47
Valor de P, 39
Valor, no cuidado da saúde, 55
Valor preditivo, 42t
Valproato, 2657t-2658t
hepatotoxicidade do, 782t-786t
hiperamonemia com, 782t-786t

Valsartana

na hipertensão, 439t

na insuficiência cardíaca, 357t

Valva atrioventricular esquerda (mitral), 305

calcificação da, 311

doença da *See* Regurgitação da valva atrioventricular esquerda (mitral) Estenose da valva atrioventricular esquerda (mitral) Prolapso da valva atrioventricular esquerda (mitral)

radiologia da, 311, 311f

reparo da, 527, 529f

reposição da, 529

Valva da aorta, 305

área da, 327, 524

bicúspide, 458, 467, 521

calcificação da, 311

estenose da *See* Estenose da aorta

radiologia da, 311, 311f

regurgitação da *See* Regurgitação da aorta

substituição da, 524, 525f

tricúspide, 521

unicúspide, 467

Valva pulmonar, 308

Valvas cardíacas

doenças das, **521-532** *See also doenças valvares específicas*

acidente vascular encefálico isquêmico e, 2680

ecocardiografia das, 327, 327t-329t

no lúpus eritematoso sistêmico, 1956

síndrome carcinoide e, 1736

protéticas, 532q-533q, 533f, 532t

Valvas cardíacas protéticas, 532q-533q, 533f, 532t

endocardite infecciosa e, 534-535, 534t-535t, 541t

hemólise com, 1202t *See also* Anemia hemolítica
Valvas uretrais, posterior, 920f, 922-923
Valva tricúspide, 310
anomalia de Ebstein do lado direito, 471, 471t
atresia da, 469
Valvotomia aórtica por balão, 524
Vancomicina, 2081t-2085t, 2088
efeitos adversos da, 2089t
farmacocinética de, 154t
na insuficiência renal, 157t
resistência de *Enterococcus à*, 2108, 2110
Vareniclina, na cessação do tabagismo, 175t, 177
Varfarina, 207-208, 207f, 208t
dosagem para, 207
efeitos adversos da, 206
indicações para, 207-208
metabolismo da, fatores genéticos em, 223t
na isquemia miocárdica estável, 488
na prevenção do tromboembolismo, 238-239
na trombose venosa profunda, 577-578
necrose cutânea com, 207, 1317, 1318f
no IM com elevação do segmento ST, 503-504, 514f
resposta variável a, 160
reversão de, 208
sangramento com, 206, 208t, 580
Variação de número de cópias, 225, 225f, 228, 230f-231f, 238
Variação genética, 224-226, 225f
aberrações cromossômicas e, 226-227
agregação familiar de, 232
ensaio de, 229-230

estudos de, 234-235
mutação e, 227-228, 227f
risco de doença e, 232
Variável, 38-39
categórica, 38
contínua, 38
preditor, 38-39
resultado, 38-39
Varíola, **2454-2459**
bioterrorismo com, 105-109, 105t-107t
diagnóstico de, 2457-2458
diagnóstico diferencial de, 2457-2458
epidemiologia de, 2454
fisiopatologia da, 2455
hemorrágica, 2455-2457, 2455t
imunização contra, 82t-86t, 91, 107, 2459
manifestações clínicas da, 2455-2457, 2456f, 2455t
modificada, 2455-2457, 2455t
ordinária, 2455-2457, 2455t
plana, 2455-2457, 2455t
prognóstico para, 2459
tratamento de, 2459
vs. febre hemorrágica viral, 2497t
Varíola bovina (Cowpox), 2454, 2457
Varíola do macaco (monkeypox), 2273t, **2454-2459**
diagnóstico de, 2457
epidemiologia de, 2454
manifestações clínicas da, 2456-2457, 2456f
prognóstico para, 2459
tratamento da, 2459

Varíola *See* Varíola

Varize cerebral, 2693

Varize(s)

cerebral, 2693

esofageana, 975, 975f

sangramento da, 979, 980f

tratamento de, 975, 975f, 981q-982q

na cirrose, 1143-1151

Vasculite, **1979-1987**

acidente vascular encefálico isquêmico e, 2685-2686

anticorpos anticélulas endoteliais na, 1982

anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos na, 1982

classificação de, 1979-1986, 1980t

complexos imune na, 1981

cutânea, 2904

definição de, 1979

diagnóstico de, 1986-1987

diagnóstico diferencial de, 1986-1987, 1987t

doença ulcerosa, 1015

epidemiologia de, 1980, 1980t

fisiopatologia da, 1981, 1981

gênero e, 1981

grandes vasos, 1981, 1980t

idade e, 1981

leucocitoclástica, 1373t, 1981t, 1986, 2925, 2924f, 2934

relacionada à drogas/fármacos, 2935

modelo do superantígeno de, 1982

na gravidez, 1293-1294

neuropática, 2787-2788, 2789t

nodular, 2942, 2944f

paraneoplásica, 1376, 2787-2788
pequenos vasos, 1980t, 1982-1986, 1985f
na artrite reumatoide, 1937-1938, 1938f
prognóstico para, 1987
pulmonar, doença pulmonar intersticial com, 650-652
renal, 1376
SNC, 2685-2686
tratamento de, 1987q
trato gastrointestinal, 1067
trombocitopenia com, 1294
urticária, 1986, 2925
vasos médios, 1980t, 1982-1986, 1983f, 1984t
Vasculite urticariforme, 1986
Vasculopatia livedoide, 568, 567f
Vasculopatia, na esclerose sistêmica, 1963-1964
Vasodilatação
hipovolemia e, 833
na cirrose, 1143-1145
Vasodilatadores
na hipertensão, 439t-440t, 444
na hipertensão pulmonar, 455-456, 455f
Vasoespasmo, cerebral, 2692
Vasopressina, 1660, 1660f
consumo de água e, 1660
na anafilaxia, 1883q
na insuficiência cardíaca, 344
no choque, 747t, 752, 767
no equilíbrio da água, 828-829, 829f
regulação da água, 826
regulação da osmolalidade e, 1659, 1660f

regulação da pressão e, 1660
regulação do volume e, 1660
secreção de ACTH e, 1660
secreção inapropriada de, 839, 838t, 839f, 1661
câncer e, **1367-1368**
induzida por fármacos/drogas, 2890
Vasopressores
no choque, 746-747, 747t, 748f, 752
no choque cardiogênico, 754-755
no choque séptico, 763
Vecurônio, reação de hipersensibilidades ao, 2878
Veia cava inferior, interrupção da, 470
Veia cava superior
esquerda, persistente, 470
obstrução de, 704, 704f, 1454
Veia mesentérica, trombo na, 1063, 1063f, 1065, 1065t
Veia porta, 1088
trombose da, 1069
Veias cardíacas, 315, 315f
Veias cerebrais, 2674, 2674f-2675f
Veias corticais, 2674, 2674f-2675f
Veias jugulares
avaliação das, 292, 292f-293f, 293f
na hipertensão pulmonar, 451
na insuficiência cardíaca, 348
nas taquicardias supraventriculares, 409
distensão das, 292, 292f
tromboflebite séptica das, 2861
Veias pulmonares, 312-313, 314f
anomalias das, 470

Veias varicosas, 580, 581f
Veneno de sapo, 775t-777t, 782t-786t
Venlafaxina
ingestão tóxica de, 782t-786t
na depressão, 2596t
na dor, 166t
para fogachos da menopausa, 1803t-1804t
Venografia, na trombose venosa profunda, 575, 575f
Venografia por ressonância magnética (MRV), na trombose venosa profunda, 576
Venografia por tomografia computadorizada (CT), na embolia pulmonar, 689
Ventilação *See also* Respiração(s)
alveolar, 723
avaliação da, 603-605, 603t, 721, 724 *See also* Sistema respiratório, monitoramento de
mecânica *See* Ventilação mecânica
minuto, 724
regulação da, 609-610
Ventilação mecânica, **730-734**
adjuntos, 741
alta frequência, 736
auto-PEEP com, 737-738, 737f
auxiliada, 736
auxílio/controle, 736
auxílio proporcional, 736
auxílio ventilatório ajustado neuralmente, 736
complicações de, 737-738, 739f
comprometimento hemodinâmico com, 737
controlada, 736
controlada por volume, 736
controle da pressão, 736
definição de, 734

descontinuação da, 719, 743, 742f
teste respiratório espontâneo para, 718
início, 738, 740t
intubação, 736, 741
lesão pulmonar com, 738, 738f
mandatória intermitente, 736
na apneia, 37
na asma, 741-742
na DPOC, 732, 741-742
na fraqueza e paralisia diafragmáticas, 696q, 696t
não invasiva, 741
na síndrome da angústia respiratória aguda, 732, 732t, 739-740, 741f
no choque séptico, 761
PEEP na, 736, 739-740
pneumonia e *See* Pneumonia, associada ao ventilador
posicionamento na, 741
pressão negativa, 735
pressão positiva, 734-736
pressão positiva não invasiva, 736-737
suporte de pressão, 736
ventilação controlada, 734-735
Ventriculite, citomegalovírus, 2447
Ventrículo (cardíaco)
contratilidade do, 307
direito, 304f-305f, 309, 308f
aumento do, 309, 311f *See also* Cardiomiopatia, dilatada
doença restritiva, **381**, 380t, 381f
perda de cardiomiócitos do, **381**, 379t-380t
esquerdo, 304f-305f, 309
alterações relacionadas à idade no, 129

aneurisma do, 311f-312f, 512-513
dilatação do, 309, 310f-311f *See also* Cardiomiopatia, dilatada
disfunção pós-infarto do, 512
doença restritiva, **381**, 380t, 381f
função
diastólica, 327
imagem radionuclídeo do, 333
na insuficiência cardíaca, 350
sistólica, 326-327, 334
hipertrofia do, 301, 319-321, 323f *See also* Cardiomiopatia, hipertrófica
imagem do, 308f, 309, 336, 336t, 340, 340f
insuficiência do, 598-599, 598f
choque cardiogênico com, **752-757**, 753f, 752t-753t, 755f
na DPOC, 624-625
remodelação, 345, 351
ruptura da parede livre do, 512-513
trombose do, 327t-329t
único, 469
Ventrículo direito arritmogênico
na isquemia miocárdica estável, 484
no IM com elevação do segmento ST, 503-504, 509, 513-515, 513t
Ventrículo direito *See* Ventrículo (cardíaco), direito
Ventrículo esquerdo *See* Ventrículo (cardíaco), esquerdo
Ventriculografia, 340, 336t, 340, 340f
Ventriculografia esquerda, 336, 336t, 341, 340f
Ventrículo, terceiro, cisto coloide do, 1438
Verapamil
na hipertensão, 439t
na isquemia miocárdica estável, 486t
na síndrome coronária aguda, 494t, 495

Vermelhão
na mastocitose, 1889
na menopausa, 1798, 1799f, 1800t, 1803t-1804t
na rosácea, 2931
no tumor carcinoide, 1734-1736
vs. anafilaxia, 1882
Verme língua, **2409-2010** *See also vermes específicos*
diagnóstico de, 2390
fígado, **2387-2391**, 2388t
intestinal, 2388t, **2389-2390**
prevenção de, 2390
pulmão, 2388t, **2389-2390**
tratamento de, 2326, 2390q
Vermes hepáticos, **2387-2391**, 2388t
oriental, 2388, 2388t
Vermes intestinais, 2388t, **2389-2390**
Vermes pulmonares, 2388t, **2389-2390**
Verruga peruana, 2203, 2204t-2206t, **2205**
tratamento de, 2207
Verrugas, **2459-2464**
genitais, 1088, 1084f, 2071, **2459-2464**
câncer cervical e, 1513, 2459, 2462, 2463f
diagnóstico de, 2461, 2461f
diagnóstico diferencial de, 2461
epidemiologia de, 2459-2460
fisiopatologia da, 2460
imiquimod para, 2421
infecção pelo HIV e, 2551-2552, 2564-2565
manifestações clínicas de, 2461
prognóstico para, 2464, 2463f

tratamento de, 2463q, 2462t-2463t
triagem para, 2463
não genital, **2459-2464**, 2922-2923, 2938
diagnóstico de, 2461, 2461f
diagnóstico diferencial de, 2461
epidemiologia de, 2460
fisiopatologia da, 2460
manifestações clínicas de, 2460, 2924f
tratamento de, 2463q *See also* Verrugas, não genital Verrugas Tontura
na síndrome pós-concussão, 2858
Vertigem psicofisiológica, 2859, 2859t *See also* Vertigem Síncope Tontura
Vesícula biliar
cálculo na *See* Colelitíase
câncer da, **1044**
dor na, 289t
efeitos da nutrição parenteral na, 1604
inflamação da *See* Colecistite
palpação da, 1092
Vesículas herpéticas, 2466, 2466f, **2930-2932**
Vesículas herpéticas, 2837, 2838f
Vetor adenoviral, 246
Vetor de particular semelhante a vírus, 248
Vetor de vírus Herpes simples, 248
Vetores
adenoviral, 247
não viral, 247
partícula vírus-like, 248
retroviral, 246-248
vírus associado a adenovírus, 248
vírus Herpes simples tipo, 1, 248

vírus vaccinia recombinante, 248
Vetores gamaretrovirais, 247
Vetores lentivirais, 248
Vetores retrovirais, 246-248
Vetor viral associado à adenovírus, 247
Via da fosfato pentose, 1209f, 1000
Via da lectina, 283, 283f
Via da prostaglandina H sintase, 204
inibição da, 204-206
Via de Embden-Meyerhof, 1209f, 1000
distúrbios da, 1000
Viagem/viajante, **2073-2077**
cuidado de saúde antes de, 2073
cuidado de saúde após, 2076
diarreia infecciosa em, 1025t, 1026-1028, 2059, 2059t, 2076
tratamento de, 2062q-2063q
febre e, 2037-2038, 2037t
imunização meningocócica para, 2074t, 2075
imunização para encefalite japonesa para, 2074t, 2075
imunização para febre amarela em, 2074t, 2076
imunização para hepatite A para, 2075, 2074t
imunização para hepatite B para, 2075, 2074t
imunização para influenza para, 2074t, 2075
imunização para raiva, 2074t, 2075-2076
imunização tifoide para, 2074t, 2076
imunizações para, 1029, 2075, 2074t
infecção pelo HIV e, 2555
insuficiência cardíaca em, 362-363
malária em, 2331, 2336
medidas preventivas antes de, 2073-2077

pneumonia em, 678, 678t
poliomielites imunização para, 2074t, 2075
prevenção de lesões para, 2074
prevenção de malária para, 2075-2077
prevenção de picada de mosquito para, 2074
prevenção para mosca tsé-tsé, 2340
Via RAS-MAPK, 370t
Vias aéreas *See also* Pulmão(ões) Sistema respiratório
aparelho mucociliar das, 675
avaliação pré-operatória de, 2877
estrutura das, 603-604
lesão térmica das, 663
manejo das
em queimaduras, 795
na intoxicação aguda, 782-785, 780f
na apneia obstrutiva do sono, 705
obstrução das *See also* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
broncoscopia na, 710, 711f
na asma, 610 *See also* Asma
stenting de, 710q
Vício em drogas, **170-173**, 171t *See also* Uso/abuso de álcool Abuso de fármacos/drogas
bioquímica do, 171
circuito de recompensa no, 171, 171f
definição de, 170
fatores de risco para, 171
fatores genéticos em, 171
nicotina, 171t, **142-146**, 175t *See also* Tabagismo
plasticidade neural e, 173
Vidarabina, na infecção por Herpesvírus, 2416
Vigília, 2660

Vinblastina, 1340t-1349t
Vincristina, 1340t-1349t
  na hipereosinofilia, 1281-1282
Vinorelbina, 1340t-1349t
Violência íntima, **1806-1809**, 1807t
  causas de, 1806-1809, 1807t
  definição de, 1806
  epidemiologia da, 1806
  gravidez e, 1807
  manifestações clínicas da, 1806
  prevenção de, 1808
  prognóstico para, 1809
  tratamento da, 1808q
  triagem para, 1807-1808
Violência, pelo parceiro, **1806-1809**, 1807t
VIPoma, 1485t, **1488-1489**, 1729t
Virilização, 1737t
  diagnóstico de, 1744
  induzida por fármacos/drogas, 1741
  luteoma e, 1741
  na amenorreia, 1767
  na deficiência de aromatase, 1741
  na deficiência de citocromo P-450 oxidorredutase, 1741
  na disgenesia gonadal mista, 1763
  na hiperplasia suprarrenal congênita, 1737t, 1739, 1739f-1740f, 1762
  na síndrome do ovário policístico, 1762
Viroterapia, 248
Vírus da febre do Rio Ross, **2505**
Vírus da floresta de Barmah, 2505
Vírus da imunodeficiência humana (HIV), **2526-2531**

descoberta do, 2526-2527
desenvolvimento de vacinas e, 2535-2536
tipo, 1, 2526-2531, 2531f *See also* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
ciclo de vida de, 2526-2528, 2527f
estrutura do, 2526-2529, 2527f, 2528f-2529f
genoma do, 2527f-2528f, 2528f-2529f, 2531
propriedades biológicas do, 2526-2528, 2527f
tipo, 2, 2531, 2531f
Vírus da Toscana, 2503
Vírus do tumor do macaco de Yaba, 2454t, 2455
Vírus Igbo-ora, 2505
Vírus oncolíticos, na terapia gênica, 248
Vírus Punique, 2503
Vírus Vaccinia, 2454, 2454t
recombinante, 248
Vírus Zika, 2503
Visão, **2830-2833**
alterações relacionadas à idade na, 121t, 129, 127t, 133
avaliação de, 7, 2813-2833, 2813f, 2813t, 2831f, 2832t
em idosos, 129, 127t
triagem, 65
colorida, 133, 2814-2815
distorcida, 2816
duplicada, 2814-2815
perda/problemas de *See also* transtornos visuais específicos
aguda, 2815-2829, 2814t
avaliação da, **2830-2833**, 2831f, 2832t
bilateral, 2814-2815, 2814t, 2832
crônica, 2813-2830, 2813f
doença do córtex occipital e, 2832-2833

doença vascular e, 2832-2833
lesões do nervo óptico e, 2832, 2832t
lesões do quiasma óptico e, 2832
lesões do trato óptico e, 2832
localização da, 2830, 2831f
na arterite temporal, 1988
na esclerose múltipla, 2724-2725
relacionada ao envelhecimento, 121t, 133
súbita, 2814t
tracoma e, **2216**
unilateral, 2814-2815, 2814t, 2832
Visão colorida, 2814-2815
alterações relacionadas à idade na, 133
Visfatina, 1623
Vitamina A, 1606t-1609t, 1614t
deficiência de, 1606t-1609t, 2764t, **2766**
efeitos antioxidantes da
na má absorção, 1038t
no sarampo, 2441q
osteoporose e, 1586
toxicidade da, 1606t-1609t
Vitamina B12 (cobalamina), 1230-1231, 1606t-1609t
absorção de, 1231, 1233f
armazenamento hepático de, 1230-1231
defeitos na, 1564q, 1563t
deficiência de, 949-952, 1035, 1606t-1609t, 2764t, **2765**
adquirida, 1233
classificação de, 1232t
crescimento bacteriano e, 1232
deficiência de secreção ácida e, 1231-1232

diagnóstico de, 1235, 1236f, 1238t
dissociação proteica inadequada e, 1230-1231
distúrbios do receptor do fator intrínseco e, 1233
eficiência de fator intrínseco e, 1231-1232
etiologia de, 1239
exame físico no, 1236
história do paciente em, 1236
insuficiência pancreática e, 1232
manifestações clínicas da, 1235
nutricional, 1231
patogênese da, 1230-1231
prognóstico para, 1238-1240
testes laboratoriais na, 1238, 1238t
tratamento da, 1239q, 1240t
fisiologia da, 1231
ingestão diária recomendada para, 1230-1231
má absorção de, 1539t
processamento celular de, 1231
profilática, 1239
sérica, 1237-1238, 1238t
suplementar, 1038t, 1238
transporte de, 1231
Vitamina B1 (tiamina), 1606t-1609t
deficiência de, 1606t-1609t, **2763**, 2764t
amnésia e, 2633-2634
cardiomiopatia dilatada com, 383
toxicidade da, 1606t-1609t
Vitamina B2 (riboflavina), 1606t-1609t
Vitamina B3 (niacina), 1606t-1609t, 1614t
deficiência de, 1606t-1609t, 2764t

toxicidade da, 1121t, 1606t-1609t
Vitamina B 6 (piridoxina), 1606t-1609t, 1614t
deficiência de, 1606t-1609t, 2764t, **2765**
na homocistinúria, 1564q
na intoxicação por monometil-hidrazina de cogumelo, 782t-786t
na toxicidade da isoniazida, 782t-786t
na toxicidade do etileno glicol, 782t-786t
toxicidade da, 1606t-1609t, 2766
Vitamina C, 1606t-1609t
deficiência de, 1606t-1609t
efeitos antioxidantes
toxicidade da, 1606t-1609t
Vitamina D, 1606t-1609t, 1614t, 1832
deficiência de, 1606t-1609t, 2764t, **2766**
na esclerose múltipla, 2729
na má absorção, 1038t, 2766
na osteodistrofia renal, 931
na osteomalácia, 1829, 1830t
na osteoporose, 1821
sérica, 1827
Vitamina E (tocoferol), 1606t-1609t
cardiopatia coronária e, 1584
deficiência de, 1606t-1609t, 2764t, 2766
efeitos antioxidantes da
na doença de Alzheimer, 2642
na doença hepática gordurosa não alcoólica, 1143q
na má absorção, 1038t
Vitamina K, 1606t-1609t
deficiência de, **1315**, 1606t-1609t, 2764t, **2766**
na má absorção, 1038t

na toxicidade do anticoagulante, 782t-786t
suplementar, 1315
toxicidade da, 1606t-1609t
Vitamina(s), **1605**
absorção de, 1034
diarreia com, 1039
má absorção de, 1023, 1041t
nos erros inatos do metabolismo, 1543-1545
suplementação de, 69
testes sanguíneos para, 1042
Vitiligo, 2949, 2950f-2951f, 2952f
Vítreo, 2812, 2813f
Volume corpuscular médio (MCV), 1179t
Volume de reserve expiratório, 603t
Volume de sangue, arterial, efetivo, 828, 828t
Volume de sangue arterial efetivo, 830, 828t
Volume do acidente vascular encefálico, 307, 306f-307f, 307t
na insuficiência cardíaca, 342-343
Volume exalado, antes da extubação, 742
Volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1), 603t, 604
na asma, 613, 613t
na DPOC, 621, 619f, 618-619, 621t
na sarcoidose, 671-672
Volume pulmonar total, 603t
Volume residual, 603t
Volume residual gástrico, 1599
Volume(s) pulmonar(es), 597, 598f, 598t
na DPOC, 621
Vólvulo, colônico, **1061**
Vômito, 954t-956t, 961

alcalose metabólica com, 862
diagnóstico de, 963, 963f
dor abdominal e, 953
eventos motores, 987
na infecção entérica, 2060t, 2059
pós-operatório, 2880-2882
relacionado a quimioterapia, 1339-1350
tratamento do, 963q, 964t-965t
Voriconazol, 2284
efeitos adversos de, 2284
formulações de, 2285
interações medicamentosas com, 2284
na aspergilose, 2285, 2305q-2306q, 2306t
Vulva
câncer da, **1516**, 1516f
infecção por *Candida* da, 2071, 2298

W

Welch Allyn AudioScope®, 129
Wolbachia spp
infecção por, 2269
simbiose nematoda, 2400-2401, 2403, 2404q-2405q

X

x, 1663
prognóstico para, 1665, 1665f
relacionado ao trauma, 1665, 1665f
relacionado a tumor, 1663-1664
tratamento de, 1664q
Xantelasma, 1089-1090
Xantoma, 296, 297f-298f

Xenotransplante, 286

Xerocitose, 999

Xeroderma pigmentoso, 1358, 1543, 2905, 2905f

Xeroftalmia, 2816, **2819**, 2818f, 2821t

  diagnóstico diferencial de, 1970, 1971t

  relacionada à drogas/fármacos, 2827

Xerostomia, 2843, 2843t

  diagnóstico diferencial de, 1970, 1971t

Ximelagatrana, na trombose venosa profunda, 580

Y

Yersinia pestis See Praga

Yersinose, **2193**

  definição de, 2193

  diagnóstico de, 2194-2195

  epidemiologia da, 2193

  fisiopatologia da, 2194

  manifestações clínicas da, 2194

  prevenção da, 2195

  prognóstico para, 2195

  tratamento da, 2195q

Yoga, 215

Yoimbine, na disfunção erétil, 1756

Z

Zafirlucaste, na rinite alérgica, 1871

Zaleplon, 2600t

Zanamivir

  na infecção pelo vírus Influenza, 2417t-2418t, 2417, 2434q

  na prevenção da infecção pelo vírus Influenza, 2432, 2433t

Zigomicose, 2307 *See also* Mucormicose

Zileuton, na rinite alérgica, 1871
Zinco, 1610t-1612t
deficiência de, 1610t-1612t
em resfriados, 2423
intoxicação com, 117
na diarreia aguda, 1028
na má absorção, 1038t
na nutrição enteral, 1598
toxicidade do, 1610t-1612t
Ziprasidona, 2601t-2602t
Zoledronato
na doença de Paget, 1846t
na hipercalcemia da malignidade, 1366q
no tratamento do câncer, 1339-1350
Zolpidem, 2600t
na insônia, 2669q-2670q
Zona de transição anal, 1080
Zonisamida, 2657t-2658t
Zoonoses, **2271-2275** *See also zoonoses específicas*
altamente fatal, 2274t
cutâneas, 2273t
definição de, 2271
diagnóstico de, 2272
emergente, 2271, 2271t
envolvimento de órgãos em, 2274t
epidemiologia das, 2271
estreptocócicas, 2107
manifestações clínicas das, 2272
sistema nervoso central, 2273t
trato respiratório, 2272t

Zóster, 2468, **2930**
complicações do, 2469-2470, 2790-2791
diagnóstico de, 2469
dor no, 289t, 954t-956t
epidemiologia de, 2468
imunização contra, 82t-86t, 90, 2470
infecção pelo HIV e, 2564-2565
manifestações clínicas do, 2468-2469, 2469f, 2790-2791, 2930, 2930f
oftálmico, 2822
prevenção de, 2470
prognóstico para, 2471
tratamento do, 2416, 2470, 2921q
Zumbido (tinido), **2854**
diagnóstico de, 2854, 2854f
objetivo, 2854
subjetivo, 2854
tratamento de, 2855q

IBC

Guia para a abordagem dos sintomas, sinais e anormalidades laboratoriais comuns

	CAPÍTULO	TABELAS OU FIGURAS ESPECÍFICAS
SINTOMAS		
Constitucionais		
Febre	288	Tablelas 288-1 a 288-8
Fadiga	282	Tabela 282-3
Falta de apetite	134	Tabela 134-1
Perda de peso	134, 226	Figura 134-4; Tabelas 134-4, 226-1, 226-2
Obesidade	227	Figura 227-1
Ronco, distúrbios do sono	100, 412	Tabelas 412-2, 412-4
Cabeça, Olhos, Ouvido, Nariz, Garganta		
Cefaleia	405	Tabelas 405-1, 405-2
Perda visual transitória	431, 432	Tabelas 431-1, 432-2
Dor de ouvido	434	Tabela 434-2
Perda auditiva	436	Figura 436-1
Zumbido (tinido nos ouvidos)	436	Figura 436-2
Vertigem	436	Figura 436-3
Congestão nasal, rinite ou espirros	259, 434	Figura 259-1, Tabela 259-2
Perda do olfato e paladar	435	Tabela 435-1
Boca seca	433	Tabela 433-7
Dor de garganta	437	Figura 437-2; Tabela 437-1
Rouquidão	437	
Cardiopulmonares		
Dor torácica	50	Tabelas 50-2, 139-5, 139-6
Bronquite	90	Tabela 90-1
Falta de ar	50	Figuras 50-1, 83-3
Palpitações	50, 62	Figura 62-1; Tabela 50-4, 62-2, 62-3
Tontura	50, 62	Figura 62-1
Síncope	62	Figura 62-1; Tabelas 62-1, 62-2, 62-3
Parada cardíaca	63	Figuras 63-2, 63-3
Tosse	83	Figura 83-1; Tabelas 83-1, 83-2
Hemoptise	83	Tabelas 83-4, 83-5

Gastrointestinais		
Náusea e vômito	134	Figura 134-5; Tabela 134-5
Disfagia, odinofagia	134, 140	Tabela 134-1
Hematêmese	137, 156	Figura 137-3; Tabela 137-1
Pirose/dispepsia	134, 139, 140, 141	Figuras 134-6, 139-3, 140-2; Tabela 141-1
Dor abdominal:		
Aguda	134, 144	Figura 134-1; Tabelas 134-2, 134-3, 144-1
Crônica	134, 139	Figura 134-2; Tabelas 134-2, 139-1
Diarreia	139, 142	Figuras 139-1, 142-2, 142-3, 142-4, 142-8
Melena, sangue nas fezes	137	Figuras 137-3, 137-4, 137-6; Tabela 137-4
Constipação	138, 139	Figuras 138-3, 138-5, 139-1; Tabela 138-2
Incontinência fecal	147	Figura 147-3
Dor anal	147	
Geniturinários		
Disúria	292, 293	Tabelas 292-4, 292-8, 293-2
Frequência	292	Tabelas 292-4
Incontinência	25	Tabelas 25-1 to 25-3
Obstrução urinária	125	Tabelas 125-1 to 125-3
Cólica renal	128	Figura 128-3
Corrimento vaginal	293	
Irregularidades menstruais	244	Figura 244-3; Tabelas 244-3, 244-4
Infertilidade feminina	244	Tabela 244-5
Fogachos	248	Tabela 248-1
Disfunção erétil	242	
Infertilidade masculina	242	Figuras 242-8, 242-9; Tabela 242-7
Massa escrotal	206	Figura 206-1
Úlceras genitais ou verruga	293	
Musculoesqueléticos		
Dor cervical e lombar	407	Figuras 407-4, 407-5; Tabelas 407-3 a 407-6
Dor nas articulações	264	Tabela 264-2
Extremidades		
Edemas de pés, tornozelos ou pernas		
bilateral	50	Figura 50-8
unilateral	81	Figura 81-2; Tabela 81-2
Claudicação	79	Tabela 79-2
Isquemia aguda do membro	79	Figura 79-5; Tabela 79-3
Neurológicos		
Fraqueza	403, 428, 429,	Tabelas 403-1, 428-2, 429-2, 429-4

	430	
Perda sensorial	403, 428	Figura 428-1; Tabelas 428-1, 428-4 a 428-7
Perda de memória	409	Figuras 409-1, 409-2; Tabelas 409-1 to 409-6
Marcha anormal	403	Tabela 403-2
Convulsões	410	Tabelas 410-1 to 410-6
Tegumentares		
Sangramento anormal	174	Tabela 174-1
Erupção	444, 449	Figura 444-1; Tablas 444-1 a 444-4, 449-4
Urticária	261, 448	Figura 261-1; Tabelas 261-1, 448-1
Pigmentação anormal	449	Tabela 449-2
Hirsutismo e alopecia	450	Tabelas 261-1, 450-1, 450-2
Distúrbios ungueais	450	Tabela 450-3
SINAIS		
Sinais Vitais		
Febre	288, 289	Figura 289-1; Tabelas 288-1 a 288-8, 289-2
Hipotermia	7, 109	Tabela 109-4
Taquicardia/bradicardia	7, 62, 64, 65	Figuras 62-2, 62-3; Tabelas 64-4, 65-2
Hipertensão	67	Tabela 67-4
Hipotensão/choque	7, 106	Figuras 106-3, 108-3; Tabelas 106-1, 107-1, 107-2
Alterações na respiração	7, 86, 104	Tabelas 86-1, 86-2, 104-2
Cabeça, Olhos, Ouvido, Nariz, Garganta		
Dor nos olhos	431	Tabela 431-3
Olhos vermelhos	431	Tabelas 431-4, 431-6
Pupilas dilatadas	432	Figura 432-4
Nistagmo	432	Tabela 432-5
Papiledema	432	Tabela 432-2
Estrabismo	432	Figura 432-6
Icterícia	149	Figura 149-3; Tabelas 149-1 a 149-3
Otite	434	Tabela 434-2
Sinusite	259, 434	Tabelas 259-3, 434-1
Úlceras orais	433	Tabelas 433-1 a 433-4
Aumento das glândulas salivares	433	Tabela 433-6
Pescoço		
Massa cervical	196	Figura 196-3
Linfadenopatia	171	Tabelas 171-1 a 171-6
Nódulos tireoidianos	233	Figura 233-4
Tiromegalia/bócio	233	Figuras 233-1, 233-3
Mama		
Massa mamária	204	

Pulmões		
Sibilos	83	Tabela 83-3
Cardíacos		
Sopro cardíaco ou ausculta anormal	50	Figura 50-6; Tabelas 50-7, 50-8
Distensão venosa jugular	50	Tabela 50-6
Anormalidades do pulso carotídeo	50	Figura 50-5
Abdômen		
Hepatomegalia	148	Figura 148-6
Esplenomegalia	171	Tabelas 171-7, 171-9
Abdômen agudo	144, 145	Figura 145-1; Tabela 144-1
Distensão abdominal/ascite	144, 156	Tabela 156-3
Sangramento retal/teste positivo de sangue oculto nas fezes	137, 199	Figuras 137-3, 137-4, 137-6; Tabela 137-4
Hemorroidas	147	Tabela 147-1
Musculoesquelético/Extremidades		
Artrite	264	Tabela 264-1
Edema	50	Figura 50-8
Cianose	50	
Baqueteamento digital	50	
Neurológicos		
Delirium	27	Figura 27-1; Tabelas 27-1, 27-2
Distúrbios psiquiátricos	404	Tabelas 404-1 a 404-4, 404-6 to 404-9, 404-11, 404-13, 404-14
Coma	411	Tabelas 411-1, 411-2, 411-4
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	414, 415	Figura 414-4; Tabelas 414-1, 415-1
Distúrbios dos movimentos	416, 417	Tabelas 416-4, 417-1 a 417-8
Neuropatia	428	Figura 428-1; Tabelas 428-1 a 428-6
Pele e unhas		
Nevo suspeito	210	Tabela 210-1
Distúrbios da unha	450	Tabela 450-3
ANORMALIDADES LABORATORIAIS COMUNS		
Hematologia/Urinálise		
Anemia	161	Tabelas 161-2 a 161-6
Policitemia	169	Figura 169-2; Tabela 169-4
Leucocitose	170	Figura 170-4; Tabela 170-1
Linfocitose	170	Tabela 170-3
Monocitose	170	Tabela 170-2
Eosinofilia	173	Figura 173-2; Tabela 173-1
Neutropenia	170	Figura 170-7; Tabelas 170-4 e 170-5

Com febre	289	Figura 289-1
Trombocitose	169	Figura 169-6; Tabela 169-6
Trombocitopenia	175	Tabelas 175-1, 175-2
TAP ou PTT prolongado	174	Figura 174-3
Exame de Urina	116	
Bioquímica		
Enzimas hepáticas anormais	149	Figura 149-3 to 149-5
BUN elevado/creatinina		
aguda	122	Figura 122-1; Tabelas 122-1 a 122-4
crônica	132	Tabela 132-1
Hiperglicemia	236, 237	Tabelas 236-1, 237-1
Hipoglicemia	238	Tabela 238-1
Anomalias eletrolíticas	118, 119	Figura 118-4; Tabelas 118-6, 118-7, 119-2, 119-3
Distúrbios do ácido-base	120	Figuras 120-2, 120-3; Tabelas 120-1 a 120-6
Hipercalcemia	253	Figura 253-3; Tabela 253-1
Hipocalcemia	253	Figura 253-5; Tabela 253-4
Hipo e hiperfosfatemia	121	Tabelas 121-2, 121-3
Deficiência de magnésio	121	Tabela 121-1
Pco_2 elevado	86	Figura 86-2
Radiografia de tórax/ECG		
Nódulo pulmonar solitário	197	Figura 197-5
Derrame pleural	99	Tabelas 99-4 a 99-6
Suspeita de câncer pulmonar	197	Figura 197-4
Anormalidades no ECG	54	Tabelas 54-2 a 54-5

BUN = nitrogênio ureico sanguíneo; ECG = eletrocardiograma; TP = tempo de protrombina; PTT = tempo de tromboplastina parcial.

Instruções para acesso on-line

Obrigado pela sua compra. Note que a aquisição deste eBook Elsevier também inclui o acesso ao material complementar. Por favor, clique aqui (ou vá para o endereço: www.ebooks.elsevier.com) para solicitar o código de ativação.